



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Nélia Cristina Tadeu Tavares

**SÍNTESE DE LIGANDOS E CATALISADORES QUIRAIS
PARA TRANSFORMAÇÕES ASSIMÉTRICAS**

Tese no âmbito do Doutoramento em Química, ramo de Catálise e Sustentabilidade, orientada pela Professora Doutora Maria Elisa da Silva Serra, pela Professora Doutora Dina Maria Bairrada Murtinho e pela Doutora Maria João Ferreira e apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

Abril de 2022

Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra

SÍNTESE DE LIGANDOS E CATALISADORES QUIRAIS PARA TRANSFORMAÇÕES ASSIMÉTRICAS

Nélia Cristina Tadeu Tavares

Tese no âmbito do Doutoramento em Química, ramo de Catálise e Sustentabilidade, orientada pela Professora Doutora Maria Elisa da Silva Serra, pela Professora Doutora Dina Maria Bairrada Murinho e pela Doutora Maria João Gomes Ferreira e apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

Abril de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

A viagem não acaba nunca. Só os viajantes acabam. E mesmo estes podem prolongar-se em memória, em lembrança, em narrativa. Quando o visitante sentou na areia da praia e disse: “Não há mais o que ver”, sabia que não era assim. O fim de uma viagem é apenas o começo de outra. É preciso ver o que não foi visto, ver outra vez o que se viu já (...). É preciso voltar aos passos que foram dados, para repetir e para traçar caminhos novos ao lado deles. É preciso recomeçar a viagem. Sempre.

José Saramago, *Viagem a Portugal*

Nós somos casas muito grandes, muito compridas. É como se morássemos apenas num quarto ou dois. Às vezes, por medo ou cegueira, não abrimos as nossas portas.

António Lobo Antunes

*À minha mãe e à minha madrinha,
que sempre fizeram tudo por mim.*

AGRADECIMENTOS

O trabalho apresentado nesta dissertação foi realizado entre fevereiro de 2017 e maio de 2021, no Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra e no Centro de Química Estrutural do Instituto Superior Técnico da Universidade de Lisboa. Exceto quando referido, o trabalho apresentado é original e não foi anteriormente submetido para a obtenção de qualquer grau noutra Universidade.

Não me lembro de ter vivido anos tão exigentes como estes últimos. É certo que é natural, com o passar do tempo, encarar novos desafios, novas oportunidades, que normalmente implicam esforços adicionais e dificuldades acrescidas. Com isto evoluímos e crescemos. Mas, nos entremeios deste meu desenvolvimento académico, houve vários dias em que senti que tudo estava a ser demais. O chegar à fase final deste percurso foi possível muito graças a todos aqueles que me apoiaram ao longo destes anos, tanto científica como pessoalmente, e que nunca deixaram que me desviasse do meu objetivo. A todos eles expresso o meu maior obrigado.

À Professora Doutora Elisa Serra e à Professora Doutora Dina Murtinho, principais orientadoras deste trabalho, agradeço todos os ensinamentos, profissionalismo e toda a disponibilidade e amizade que sempre tiveram para comigo. Aprendi com ambas em todos os sentidos e foi essencial e um grande privilégio ter dois seres humanos tão bons a acompanhar-me neste caminho.

À Doutora Maria João Ferreira, coorientadora deste trabalho, o meu obrigado por me ter acolhido tão bem durante a minha passagem pelo Instituto Superior Técnico, por todo o auxílio e sugestões valiosas que ajudaram a melhorar o trabalho descrito nesta dissertação.

Ao Professor Doutor Alberto Canelas Pais agradeço por me ter dado a oportunidade de enriquecer a minha dissertação, ao permitir-me realizar os estudos teóricos no seu grupo de investigação, bem como por todo o apoio e instrução ao longo do percurso.

À Doutora Sandra Nunes, o meu maior obrigado por tudo o que me ensinou e por ter sido incansável comigo, tanto no acompanhamento da parte computacional desta tese, como na preocupação constante e motivação que sempre me transmitiu, nunca me deixando desanimar.

À Professora Doutora Teresa Gonçalves e à Professora Doutora Célia Nogueira agradeço muito a oportunidade que me foi dada de realizar os ensaios antibacterianos no Centro de Neurociências e Biologia Celular de Coimbra. De forma particular, à Professora Doutora Célia Nogueira agradeço a amizade e o encorajamento, bem como o seu acompanhamento num cenário, até então, completamente novo e desafiante para mim.

À Doutora Tânia Firmino, o meu obrigada por toda a disponibilidade, apoio e simpatia.

À Mestre Sílvia Gramacho agradeço todos os ensinamentos sobre HPLC, bem como a disponibilidade e a boa disposição que sempre demonstrou.

Ao Professor Doutor Rui M. Brito e ao Mestre Pedro Cruz agradeço a colaboração nos estudos de RMN.

Ao grupo de investigação de Química Orgânica da Universidade de Coimbra, o meu obrigada pelo companheirismo e espírito de entreajuda ao longo destes anos, que se pautaram sempre por um ambiente de trabalho agradável e momentos muito felizes. Um obrigado especial à Carla Gomes, que esteve sempre disponível para me ouvir e encorajar, e ao Pedro Brandão, que iniciou esta viagem comigo. À Dona Lurdes o meu obrigada por todo o auxílio e carinho.

Ao grupo de investigação de Arquiteturas Inorgânicas e Organometálicas, Reatividade e Catálise do Instituto Superior Técnico agradeço por me terem acolhido com toda a amabilidade e total disponibilidade. Ao Tiago Cruz, Joana Hipólito, Patrícia Ferreira e Rute Abalada, um obrigado especial por todos os momentos, almoços e confidências que ajudaram a apaziguar um bocadinho os efeitos da distância.

Ao grupo de Microbiologia do Centro de Neurociências e Biologia Celular de Coimbra, fica o meu agradecimento pela receptividade com que me receberam e pelo apoio em todos os momentos de necessidade. Em particular, gostava de agradecer à Maria João Santos, um exemplo de força de vontade e amabilidade, e à Chantal e à Daniela pela realização dos ensaios antifúngicos.

Ao grupo *Colling* da Universidade de Coimbra e a todos os colegas que o constituem, obrigada por todos os dias terem demonstrado confiança nas minhas capacidades e por me terem encorajado e ajudado nesta transição de área, especialmente exigente por coincidir com a escrita desta dissertação. Todos os momentos de convivência e união foram fundamentais para conseguir enfrentar os últimos meses com alguma leveza.

Ao programa doutoral CATSUS e à Fundação para a Ciência e Tecnologia agradeço o apoio financeiro, através da atribuição da minha bolsa de doutoramento (PD/BD/128496/2017).

A todos os amigos que Coimbra trouxe à minha vida, obrigada por terem feito parte do meu percurso e o terem tornado tão mais bonito e mais fácil. De forma especial, nos últimos anos, não posso deixar de referir o Jaime e o Ricardo, pela amizade e afeto, e a Margarida e a Beatriz, que me apoiaram incondicionalmente em todas as etapas por que passei, que tiveram a maior paciência para ouvir os meus desabafos e que partilharam comigo momentos incríveis. À Andreia, com quem

construí uma amizade inesperada, mas que me enche todos os dias de alegria, agradeço por se preocupar tanto comigo e por estar sempre atenta às minhas necessidades, por me fazer rir praticamente todos os dias e por ter sempre as melhores palavras para acalmar a minha mente inquieta.

Aos amigos de Fornos, mas com carinho ao Francisco e aos que me conhecem melhor que eu mesma, Toninho, Rafaela, Rodrigo e Rita, estando longe ou perto, obrigada por serem um dos maiores pilares da minha vida e terem estado presentes em todos os momentos dela, fossem eles bons ou menos bons. Fui tão feliz ao crescer ao vosso lado e hoje recordo com uma saudade boa, também consciente da plenitude que me traz, tudo aquilo que vivemos e aprendemos juntos. Escolhi a família certa.

Ao Américo, que nunca me desamparou em nenhum momento deste percurso e que se esforçou sempre para que ele não se tornasse demasiado difícil de suportar. Que esteve sempre disponível para os meus desabafos e que sempre tentou dar-me os melhores conselhos. Que sentiu os custos pessoais associados a um trabalho de investigação feito por uma pessoa demasiado ansiosa e, mesmo assim, conseguiu compreender todos os meus momentos de ausência física e psicológica. O meu maior agradecimento por sempre ter tentado ajudar-me a abrandar, num mundo em que toda a gente está a andar depressa demais.

Aos meus pais, que me amam de forma incondicional e que me apoiam em todas as minhas decisões, agradeço por todos os valores que me transmitiram e que fizeram de mim a pessoa que sou hoje. Serei eternamente grata por todos os sacrifícios e por sempre terem tentado fazer o melhor para a minha educação e formação. Por terem estado sempre presentes em todas as ocasiões, por mais banais que parecessem, e por nunca me terem desamparado. É extraordinário como o amor pode ser o motor de tanta coisa na vida, venha ele na forma de lenha para acender a fogueira ou de uma conversa ao telefone no final de cada dia.

À minha irmã, a minha maior companheira e o meu maior orgulho, por quem faço tudo e tento todos os dias ser uma pessoa melhor, agradeço por ser o furacão que agita a minha vida, com uma personalidade que me fascina e uma alegria que me consegue fazer esquecer tudo o que é mau. Por me dar a força que preciso quando ela me falta e por me fazer ver que não há limite para o que conseguimos alcançar. Por conhecer tudo de mim e partilhar comigo todas as coisas simples da vida, barradas numa torrada quentinha com manteiga e fiambre enquanto dá o *Harry Potter* na televisão.

À minha madrinha, a minha primeira professora e segunda mãe, agradeço pela verdadeira devoção que sempre teve para comigo. Cuidou de mim desde que nasci e ensinou-me mais coisas do que consigo recordar. Com ela aprendi matemática e português, a fazer a letra direitinha, a declamar a “Balada da Neve”, a coser botões, a encher garrações de água na fonte e a escrever tudo

para não me esquecer de nada. Deu-me os meus primeiros livros, o meu primeiro computador e ama-me como se fosse uma filha. Transmitiu-me sempre a importância do rigor, do método e da organização, ensinando-me que com trabalho posso chegar onde quiser. Hoje, graças a ela, estou um pouco mais perto disso.

Aos meus avós, todos eles a personificação do carinho e do cuidado, obrigado por terem estado sempre ao meu lado, a zelar por mim e pelo meu bem-estar. À avó São, que continua a relembrar-me que me devo deitar e acordar cedo, e à avó Mimi, ao avô João e à avó Lulu, que iluminam o meu caminho.

À restante família, de sangue e do coração, que não deixa que me esqueça de onde venho e quem sou. À Gracinha e ao Senhor Mário, os vizinhos dos avós, para a casa de quem nos escapávamos para brincar, e ao Avozinho, que queria “construir uma rampa para as meninas não irem pela estrada”.

Ao professor Marco Fernandes, sempre, que entre as leis de Newton e os números quânticos, se revelou o exemplo perfeito a seguir.

ÍNDICE

RESUMO.....	I
ABSTRACT	V
ABREVIATURAS.....	IX
NOMENCLATURA.....	XIII
CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO	3
1.1 – SÍNTESE ASSIMÉTRICA.....	3
1.1.1 – ESTEREOQUÍMICA E QUIRALIDADE.....	3
1.1.1.1 – Relevância da quiralidade.....	5
1.1.2 – PRINCÍPIOS DA SÍNTESE ASSIMÉTRICA	7
1.1.2.1 – Métodos em síntese assimétrica	8
1.1.3 – CATÁLISE ASSIMÉTRICA: ORIGENS, DESENVOLVIMENTO E APLICAÇÕES.....	10
1.2 – ADIÇÃO ENANTIOSSELETIVA CATALÍTICA A COMPOSTOS CARBONÍLICOS	13
1.2.1 – ÁLCOOIS QUIRAIS E SUA IMPORTÂNCIA.....	14
1.2.2 – ALQUILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ALDEÍDOS.....	16
1.2.2.1 – Detalhes mecanísticos da reação	17
1.2.2.2 – Amplificação quiral e autocatálise	21
1.2.2.3 – Parâmetros da alquilação enantiosseletiva e indução de seletividade	24
1.2.3 – ALQUINILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ALDEÍDOS.....	28
1.2.3.1 – Estratégias em alquilação enantiosseletiva	29
1.2.3.2 – Adição de acetiletos formados a partir de dialquilzincos	31

1.2.3.3 – Adição de acetiletos formados a partir de sais de zinco	37
1.2.4 – CIANAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ALDEÍDOS	40
1.2.4.1 – Fontes de cianeto e reversibilidade da reação	42
1.2.4.2 – Estratégias e sistemas catalíticos.....	43
1.2.5 – REAÇÃO ASSIMÉTRICA DE HENRY COM ALDEÍDOS	50
1.2.5.1 – Indução quiral promovida por complexos metálicos.....	52
1.2.5.2 – Indução quiral promovida por organocatalisadores	56
1.3 - TIAZOLIDINAS QUIRAIS	59
1.3.1 – SÍNTESE DE TIAZOLIDINAS QUIRAIS.....	59
1.3.2 – NÚCLEO TIAZOLIDÍNICO: VERSATILIDADE E PROPRIEDADES BIOLÓGICAS	62
1.3.3 – TIAZOLIDINAS COMO LIGANDOS EM REAÇÕES ASSIMÉTRICAS	64
1.4 - REFERÊNCIAS	67

CAPÍTULO 2 – SÍNTESE E FUNCIONALIZAÇÃO DE LIGANDOS QUIRAIS DE BASE TIAZOLIDINA99

2.1 – TIAZOLIDINAS ESTERIFICADAS EM C4	101
2.1.1 – TIAZOLIDINAS ESTERIFICADAS EM C4 COM SUBSTITUINTES AROMÁTICOS EM C2, COM VISTA À SUA UTILIZAÇÃO EM ALQUILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA.....	101
2.1.1.1 – Epimerização e estabilidade relativa dos diastereoisômeros	106
2.1.2 – TIAZOLIDINAS ESTERIFICADAS EM C4 – SÍNTESE DE OUTROS DERIVADOS.....	119
2.1.2.1 – Tiazolidinas com o grupo carboxilato de metilo em C4.....	119
2.1.2.2 – Tiazolidinas com outros carboxilatos de alquilo em C4.....	123
2.2 – TIAZOLIDINAS HIDROXIMETILADAS EM C4	124
2.3 – TIAZOLIDINAS COM GRUPO ÁCIDO EM C4	128
2.4 – AMINOTIAZOLIDINAS E IMINOTIAZOLIDINAS	129
2.4.1 – GRUPOS AMINA EM C4 E IMINAS DECORRENTES.....	129
2.4.1.1 – Abordagem inicial.....	130
2.4.1.2 – Outras abordagens.....	131
2.4.2 – GRUPO FORMILO EM C4 E IMINAS DECORRENTES	134

2.5 – OUTRAS FUNCIONALIZAÇÕES DO ANEL TIAZOLIDÍNICO.....	142
2.5.1 – INCORPORAÇÃO DOS GRUPOS TOSILO E AZIDA	143
2.5.2 – SÍNTESE DE DERIVADOS HALOGENADOS.....	143
2.5.2.1 – Síntese de tiazolidinas halogenadas sem proteção do átomo de azoto	143
2.5.2.2 – Síntese de tiazolidinas halogenadas via <i>terc</i> -butoxicarbonilação do átomo de azoto	144
2.5.2.3 – Síntese de tiazolidinas halogenadas via benzilação do átomo de azoto.....	147
2.6 - CONCLUSÕES.....	150
2.7 - REFERÊNCIAS	152
CAPÍTULO 3 – ALQUILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ALDEÍDOS.....	159
3.1 – INDUÇÃO QUIRAL PROMOVIDA POR TIAZOLIDINAS ESTERIFICADAS EM C4 COM SUBSTITUINTES AROMÁTICOS EM C2.....	161
3.1.1 – AVERIGUAÇÃO DAS ESPÉCIES CATALITICAMENTE ATIVAS.....	167
3.2 – INDUÇÃO QUIRAL PROMOVIDA POR TIAZOLIDINAS HIDROXIMETILADAS EM C4.....	172
3.2.1 – RACIONALIZAÇÃO DOS RESULTADOS EXPERIMENTAIS	177
3.3 – INDUÇÃO QUIRAL PROMOVIDA POR HIDRAZONAS DE BASE TIAZOLIDINA.....	189
3.4 – CONCLUSÕES	190
3.5 – REFERÊNCIAS.....	192
CAPÍTULO 4 – ALQUINILAÇÃO E CIANAÇÃO ENANTIOSSELETIVAS E REAÇÃO ASSIMÉTRICA DE HENRY: ENSAIOS PRELIMINARES	199
4.1 – ALQUINILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ALDEÍDOS	199
4.1.1 – AVALIAÇÃO DO POTENCIAL DE VÁRIAS TIAZOLIDINAS COMO LIGANDOS	200
4.1.2 – ENSAIO DE DIFERENTES MÉTODOS COM O LIGANDO 2.8A	204
4.1.3 – OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE REAÇÃO COM O LIGANDO 2.8A	207
4.1.4 – OUTROS DERIVADOS ESTERIFICADOS EM C4 COMO LIGANDOS	211
4.2 – CIANAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ALDEÍDOS.....	213
4.3 – REAÇÃO ASSIMÉTRICA DE HENRY	218

4.3.1 – TIAZOLIDINAS COMO LIGANDOS NA REAÇÃO DE HENRY COM COMPLEXOS METÁLICOS	
219	
4.3.2 – TIAZOLIDINAS COMO ORGANOCATALISADORES	225
4.4 – CONCLUSÃO.....	227
4.5 – REFERÊNCIAS.....	231
CAPÍTULO 5 – PARTE EXPERIMENTAL	237
5.1 – APARELHAGEM UTILIZADA	237
5.2 – SOLVENTES E REAGENTES	239
5.3 – EXPERIMENTAL REFERENTE AO CAPÍTULO 2.....	240
5.3.1 – SÍNTESE DOS HIDROCLORETOS DE ÉSTERES DA <i>D</i> -PENICILAMINA.....	240
5.3.2 – SÍNTESE DE TIAZOLIDINAS ESTERIFICADAS EM C4.....	242
5.3.3 – SÍNTESE DE TIAZOLIDINAS HIDROXIMETILADAS EM C4	270
5.3.4 – SÍNTESE DE TIAZOLIDINAS COM GRUPO ÁCIDO EM C4	275
5.3.5 – SÍNTESE DE AMINOTIAZOLIDINAS E IMINOTIAZOLIDINAS.....	278
5.3.6 – SÍNTESE DE OUTROS DERIVADOS DE BASE TIAZOLIDINA	289
5.4 – EXPERIMENTAL REFERENTE AO CAPÍTULO 3.....	292
5.5 – EXPERIMENTAL REFERENTE AO CAPÍTULO 4.....	295
5.5.1 – ALQUILAÇÃO ENANTIOSELETIVA DE ALDEÍDOS	295
5.5.2 – CIANAÇÃO ENANTIOSELETIVA DE ALDEÍDOS	299
5.5.3 – REAÇÃO ASSIMÉTRICA DE HENRY.....	300
5.6 – REFERÊNCIAS.....	301
ANEXOS.....	305
ANEXO 1. Geometria otimizada das espécies 2.6b-cis e 2.6b-trans	307
ANEXO 2. Geometria otimizada das espécies 2.6b-cis-Zn-Et e 2.6b-trans-Zn-Et	308
ANEXO 3. Geometria otimizada das espécies 2.11c-PET	309
ANEXO 4. Geometria dos estados de transição 2.11c-ET calculados	313
ANEXO 5. Geometria otimizada das espécies 2.12d-PET	317

ANEXO 6. Geometria dos estados de transição 2.12d -ET calculados	321
ANEXO 7. Coordenadas cartesianas (Å) das espécies resultantes dos cálculos	325

RESUMO

É inegável a importância da quiralidade e o papel relevante que desempenha no nosso cotidiano. Ao longo dos anos, tem sido possível observar um interesse crescente no desenvolvimento e na investigação da síntese de compostos quirais. Por intermédio de complexos metálicos ou compostos puramente orgânicos, a catálise assimétrica foi conquistando o seu lugar como uma alternativa eficiente e menos restrita do que a catálise enzimática. Apesar da grande variedade de ligandos e catalisadores que se têm vindo a revelar capazes de mediar com sucesso muitos processos assimétricos, a procura de catalisadores baratos, simples de sintetizar, ativos, seletivos e capazes de operar sob condições reacionais suaves continua a ser um tópico de pesquisa vigente.

O propósito fundamental que se encontrava na origem desta dissertação prendia-se com o desenvolvimento de tiazolidinas quirais e com a avaliação do seu potencial de indução assimétrica em várias adições enantiosseletivas a aldeídos, Esquema A. A partir destas transformações, designadamente a alquilação, alquinilação, cianação e reação de Henry, é criada uma nova ligação, que é também um novo estereocentro, que culmina com a obtenção de álcoois secundários quirais de estrutura diversa. Estes compostos, para além de possuírem um amplo espectro de aplicação, aliam a função álcool a demais grupos orgânicos, característicos da transformação assimétrica de base, constituindo excelentes materiais de partida na síntese de moléculas biologicamente ativas.

A primeira parte deste trabalho, descrita no Capítulo 2, iniciou-se com a síntese de tiazolidinas opticamente ativas, partindo de dois precursores de origem natural, a *L*-cisteína e a *D*-penicilamina. Pela condensação destes precursores, ou seus derivados esterificados, com compostos carbonílicos, foi possível obter um conjunto alargado de tiazolidinas com grupos éster e ácido em C4, bem como com diferentes substituintes na posição C2. Aquando da sua formação, estas tiazolidinas retêm a quiralidade dos seus precursores, tendo sido possível, assim, a síntese de derivados equivalentes com configuração absoluta oposta em C4. Numa fase posterior, foram efetuadas algumas modificações estruturais nestas tiazolidinas de base, de modo a substituí-las com outros grupos (hidroximetilo, imina, tosilo, azida e cloro) na posição C4. Na sequência destas transformações, foram também obtidas tiazolidinas *N*-substituídas.

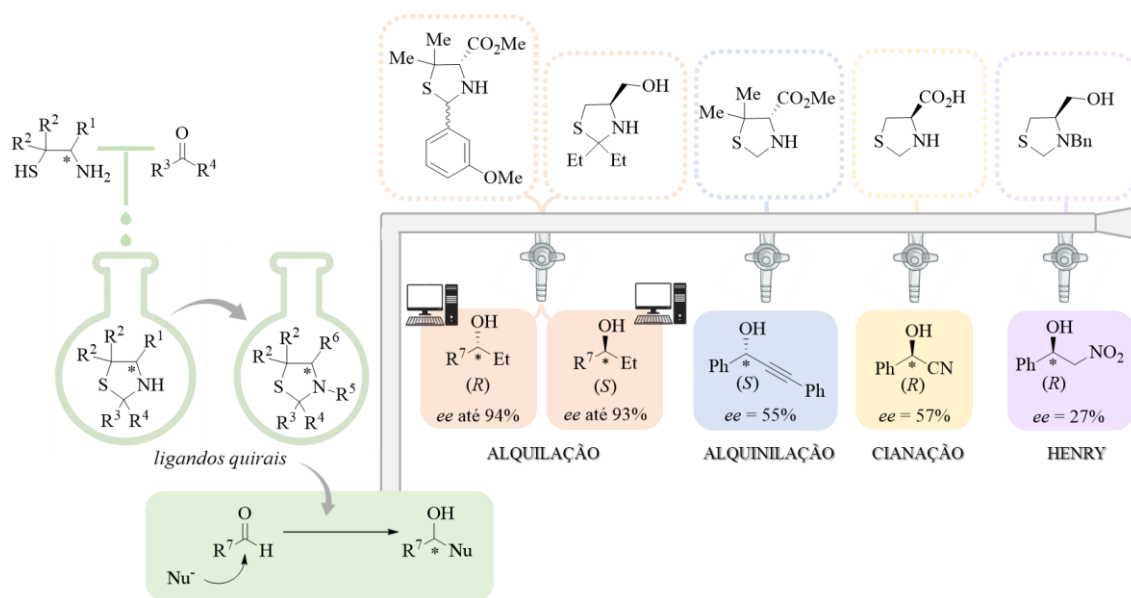
A segunda parte deste trabalho, desenvolvida nos Capítulos 3 e 4, diz respeito ao ensaio da larga maioria das tiazolidinas sintetizadas como ligandos em reações enantiosseletivas de alquilação, alquinilação, cianação e Henry.

Tendo por base alguns estudos anteriores de alquilação enantiosseletiva na presença de tiazolidinas quirais, o conhecimento do modo de atuação destes ligandos nesta reação assimétrica foi aprofundado no Capítulo 3. As alquilações foram promovidas na presença de dietilzinco como agente alquilante e fonte metálica e utilizando o benzaldeído como substrato modelo. Numa primeira fase, a avaliação da indução de quiralidade incidiu sobre tiazolidinas esterificadas em C4 e com substituintes aromáticos na posição C2. Foram observados melhores resultados com os derivados da *D*-penicilamina, tendo sido obtidas conversões excelentes e excessos enantioméricos até 89% para a forma (*R*) do 1-fenilpropan-1-ol. Com os derivados da *L*-cisteína, o produto quiral foi obtido com configuração absoluta (*S*) e excessos enantioméricos inferiores a 77%. Após otimização da reação catalítica, um conjunto de substratos aromáticos, heteroaromáticos e alifáticos foram alquilados com enantiosseletividades até 94%, após 6 horas de reação. Em paralelo, e dado que os ligandos em questão são obtidos na forma de mistura diastereoisomérica, foram realizados alguns cálculos de estrutura eletrônica para tentar investigar qual dos diastereoisômeros do ligando forma a espécie cataliticamente ativa. Estes estudos sugeriram uma coordenação preferencial do diastereoisômero *cis* ao átomo de zinco. Adicionalmente, foi possível esclarecer que o curso estereoquímico da alquilação não é afetado pelo uso de misturas diastereoisoméricas de tiazolidinas como ligandos, dado que os isômeros *cis* e *trans* são interconvertíveis em solução. Numa segunda fase, o potencial catalítico de tiazolidinas hidroximetiladas em C4 foi também avaliado. Neste caso particular, foi um derivado da *L*-cisteína, dietilado na posição C2, que conduziu ao melhor resultado, com o (*S*)-1-fenilpropan-1-ol a ser obtido com um *ee* de 79%. Realizando a alquilação a 10 °C e com apenas 10 mol% de ligando, o *ee* aumentou para 92%. A abrangência do ligando mais eficiente foi avaliada utilizando vários substratos, tendo-se obtido produtos com *ee* até 93%. Mais uma vez, recorreu-se a ferramentas computacionais para tentar racionalizar as diferenças significativas na enantiosseletividade observadas com os ligandos derivados da *L*-cisteína e da *D*-penicilamina. Neste caso particular, e de forma exaustiva e sem precedentes, foram localizados os estados de transição conducentes à obtenção do produto, bem como otimizadas as espécies que os antecedem. Foi possível identificar, para cada tipo de ligando utilizado, os caminhos reacionais mais prováveis. Por último, o potencial de indução quiral de hidrazonas de base tiazolidina na reação de alquilação também foi avaliado, tendo sido observadas, no entanto, enantiosseletividades baixas.

O Capítulo 4 é dedicado à apresentação dos resultados obtidos para as reações enantiosseletivas de alquinilação, cianação e Henry, utilizando o benzaldeído como substrato modelo. Para cada uma destas reações, começou-se por avaliar o potencial de indução quiral de um conjunto de tiazolidinas representativas das classes abordadas no Capítulo 2. A alquinilação

enantiosseletiva foi promovida na presença de dietilzinco e fenilacetileno, tendo-se observado uma melhor eficiência dos ligandos derivados da *D*-penicilamina e, em particular, de uma tiazolidina contendo um grupo éster metílico em C4 e sem substituintes em C2. Com o intuito de melhorar os resultados, vários procedimentos descritos na literatura foram testados, na presença deste ligando, tendo-se avaliado também o uso de sais de zinco e de cobre e a incorporação de aditivos. A otimização do método mais promissor permitiu obter enantiosseletividades até 50%, com uma redução considerável da quantidade de produto secundário de etilação. Utilizando as condições otimizadas, outras tiazolidinas com diferentes grupos éster em C4 também foram avaliadas como ligandos, não conduzindo, no entanto, a melhores diferenciações quirais.

As condições-base para a reação de cianação centraram-se na utilização de tetraisopropóxido de titânio como fonte metálica e de cianeto de trimetilsililo como fonte de cianeto. Neste caso, foi uma tiazolidina contendo um grupo ácido em C4 que exibiu a melhor indução quiral, tendo-se obtido um *ee* de 57% para a forma (*R*) da ciano-hidrina *O*-silylada, o produto da reação catalítica. Relativamente à reação de Henry, esta foi explorada com o uso de complexos metálicos e numa vertente organocatalítica, utilizando nitrometano como fonte do anião nitronato. Em combinação com cobre, uma tiazolidina com grupos *N*-benzilo e hidroximetilo em C4 foi identificada como o melhor ligando, tendo sido possível obter um *ee* de 27% para o (*R*)-1-fenil-2-nitroetanol. Como organocatalisadores, na presença de trietilamina, as tiazolidinas não se revelaram indutores quirais muito promissores.



Esquema A

ABSTRACT

The importance of chirality is undeniable, as is the relevant paper that it assumes in our daily lives. Throughout the years, it has been possible to observe a growing interest in the development and research of the synthesis of chiral compounds. Through metallic complexes or purely organic compounds, asymmetric catalysis has been earning its place as an efficient and less restrictive alternative to enzymatic catalysis. Despite the wide variety of ligands and catalysts that can successfully mediate asymmetric processes, the search for cheap, easy to synthesize, active, selective and mild catalysts continues to be a current topic of research.

The main purpose underlying this dissertation was the development of chiral thiazolidines and the evaluation of their asymmetric induction potential in several enantioselective additions to aldehydes, Scheme A. From these transformations, namely alkylation, alkynylation, cyanation and Henry reaction, a new bond is created, which is also a new stereocenter, that culminates with the obtention of chiral secondary alcohols of diverse structures. These compounds, besides their broad application spectra, combine the alcohol function with additional organic groups, originating from the asymmetric transformation of origin, constituting excellent starting materials for the synthesis of biologically active molecules.

The first part of this work, described in Chapter 2, started with the synthesis of optically active thiazolidines from two natural precursors, *L*-cysteine and *D*-penicillamine. From the condensation of these precursors, or their esterified derivatives, with carbonyl compounds, it was possible to obtain a wide set of thiazolidines, with ester and acid groups in C4, as well as different substituents in position C2. When formed, these thiazolidines retain the chirality of their precursors, which allowed the synthesis of equivalent derivatives with opposite absolute configuration at C4. At a later stage, some structural modifications in these thiazolidines were made, with the intention of introducing other groups (hydroxymethyl, imine, tosyl, azide and chloride) in position C4. As a result of these transformations, *N*-substituted thiazolidines were also obtained.

The second part of this work, described in Chapters 3 and 4, concerns the evaluation of most of the synthesized thiazolidines as ligands in the enantioselective alkylation, alkynylation, cyanation and Henry reactions.

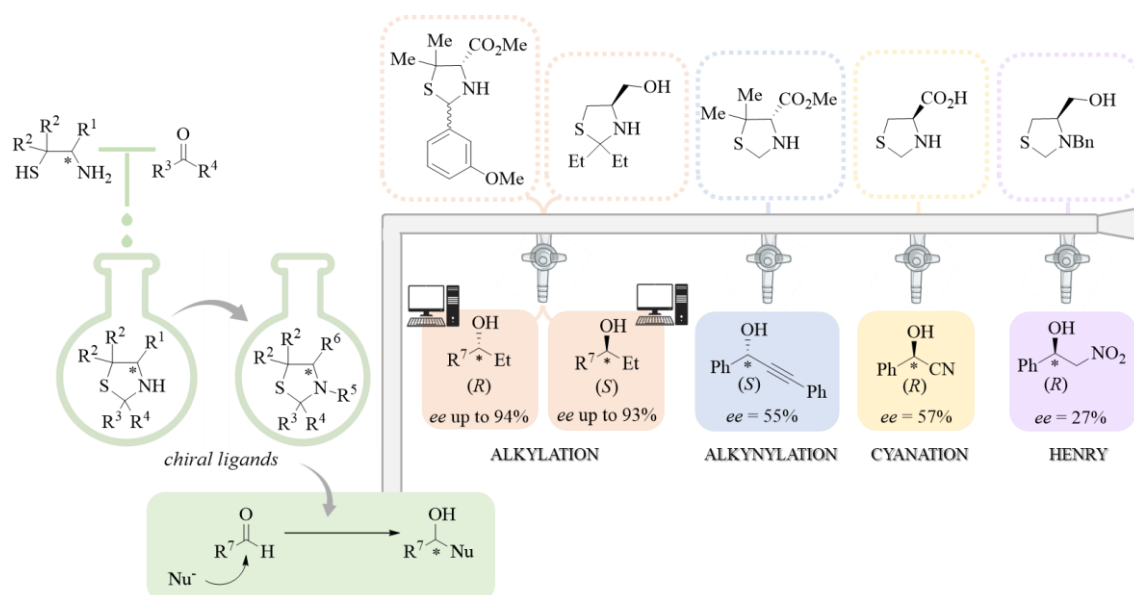
Given some previous alkylation studies in the presence of chiral thiazolidines, the knowledge on the performance of these ligands in this asymmetric reaction was expanded in Chapter 3. The alkylations were promoted in the presence of diethylzinc as alkylating agent and metal source and using benzaldehyde as a model substrate. In a first stage, the evaluation of chiral induction was focussed on C4-esterified thiazolidines with aromatic substituents in position C2. Better results were observed with *D*-penicillamine derivatives, with the obtention of excellent conversions and enantiomeric excess up to 89% for the (*R*) form of 1-phenylpropan-1-ol. With *L*-cysteine derivatives, the chiral product was obtained with (*S*) absolute configuration and *ee* below 77%. After optimization of the catalytic reaction, a set of aromatic, heteroaromatic and aliphatic substrates were alkylated with enantioselectivities up to 94%, after a 6-hour reaction. In parallel, and given that the ligands under discussion are obtained as diastereoisomeric mixtures, some electronic structure calculations were performed, in order to try to identify which diastereoisomer forms the catalytically active specie. These studies suggested the preferential coordination of the *cis* diastereoisomer to the zinc atom. Additionally, it was possible to clarify that the stereochemical course of the alkylation is not affected by using diastereoisomeric mixtures of thiazolidines as ligands, since the *cis* and *trans* isomers are interconvertible in solution. At a later stage, the catalytic potential of C4-hydroxymethylated thiazolidines was also evaluated. In this case, it was a *L*-cysteine derivative, diethylated at position C2, that led to the best result, with (*S*)-1-phenylpropan-1-ol being obtained with 79% *ee*. Conducting the reaction at 10 °C and with only 10 mol% of ligand, the *ee* increased to 92%. The scope of the most efficient ligand was evaluated using several substrates, resulting in products with *ee* up to 93%. Once again, computational tools were used to try to identify the significant differences in enantioselectivity observed with the *L*-cysteine- and *D*-penicillamine-based ligands. In this particular case, and in an exhaustive and unprecedented manner, the transition state structures leading to the product were located, as well as the species that precede them. It was possible to identify, for each type of ligand used, the most probable reaction paths. Finally, the chiral induction potential of thiazolidine-based hydrazones in the alkylation reaction was also evaluated. However, low enantioselectivities were observed.

Chapter 4 is dedicated to presenting the results obtained in the enantioselective alkylation, alkynylation, cyanation and Henry reactions, using benzaldehyde as model substrate. For each one of these reactions, the chiral induction of a set of thiazolidines, representative of each of the synthesized classes, was firstly evaluated.

The enantioselective alkynylation was promoted in the presence of diethylzinc and phenylacetylene, with better performance of *D*-penicillamine ligands being observed, especially of a thiazolidine with a methyl ester group in C4 and with no substituents in position C2. To improve the results, several literature procedures were tested in the presence of this ligand, including the use of zinc and copper salts and the incorporation of additives. The optimization of the most promising method allowed to obtain enantioselectivities up to 50%, with a considerable reduction in the

quantity of the secondary product resulting from ethylation. Using the optimized conditions, other thiazolidines with different ester groups in C4 were also evaluated as ligands, not leading, however, to better chiral discriminations.

The basic conditions for cyanation involved the use of titanium tetrakisopropoxide as the metal source and trimethylsilyl cyanide as the cyanide source. In this case, it was a thiazolidine with a carboxylic acid group in C4 that exhibited the best chiral induction, with an *ee* of 57% for the (*R*) form of the *O*-silylated cyanohydrin, the catalytic reaction product. With respect to the Henry reaction, it was explored with metallic complexes and in an organocatalysed fashion, using nitromethane as the nitronate anion source. Together with copper, a thiazolidine with *N*-benzyl and C4-hydroxymethyl groups was identified as the best ligand, with (*R*)-1-phenyl-2-nitroethanol being obtained with 27% *ee*. As organocatalysts, in the presence of triethylamine, thiazolidines did not proved to be very promising chiral inductors.



Scheme A

ABREVIATURAS

ADN	ácido desoxirribonucleico
AL	ácido de Lewis
Ar	aromático
ARN	ácido ribonucleico
Aux	auxiliar
B	base
B3LYP	do inglês <i>Becke Three-parameter Lee-Yang-Parr</i>
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
BINOL	1,1'-bi-2-naftol
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
cat	catalisador
CBZ	benziloxicarbonilo
CDI	1,1'-carbonildiimidazole
COVID-19	doença respiratória viral causada pelo coronavírus SARS-CoV-2
CPCM	do inglês <i>Conductor-like Polarizable Continuum Model</i>
Cy	ciclo-hexil (do inglês <i>cyclohexyl</i>)
(-)-DAIB	(-)-3-exo-(dimetilamino)isoborneol
DBNE	<i>N,N</i> -dibutilnorefedrina
DET	tartarato de dietilo (do inglês <i>diethyltartarate</i>)
DFT	teoria do funcional da densidade (do inglês <i>Density Functional Theory</i>)
DIBAL	hidreto de di-isobutilalumínio

DiMPEG	éter dimetílico de polietilenoglicol
DIOP	(-)-2,3- <i>O</i> -isopropiliden-2,3-di-hidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano
DIPAMP	etilenobis[(2-metoxifenil)fenilfosfina]
DIPEA	<i>N,N</i> -di-isopropiletilamina
DMAP	dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMM	dimetoximetano
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	dimetilsufóxido deuterado
DPPA	difenilfosforilazida
DPPP	1,3-bis(difenilfosfino)propano
<i>dr</i>	razão diastereoisomérica (do inglês <i>diastereoisomeric ratio</i>)
E ⁺	electrófilo
<i>ed</i>	excesso diastereoisomérico
<i>ee</i>	excesso enantiomérico
eq.	equivalentes
ES	do inglês <i>electrospray</i>
ET	estado de transição
GC	cromatografia gasosa (do inglês <i>Gas Chromatography</i>)
GDH	glicose desidrogenase
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência (do inglês <i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
HRMS	espectrometria de massa de alta resolução, do inglês <i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
IE	impacto eletrônico
IV-ATR	espectroscopia de infra-vermelho por reflexão total atenuada (do inglês <i>Attenuated Total Reflectance</i>)
M	metal

M	ião molecular (na descrição dos espectros de massa)
MHPOBC	(<i>S</i>)-4-octiloxibifenil-4-carboxilato de 4-(1-metilheptiloxicarbonil)fenilo
(-)-MIB	(-)-3-exo-morfoliloisoborneol
MPV	Meerwein-Ponndorf-Verley
NLE	efeito não linear (do inglês <i>Non Linear Effect</i>)
Nu ⁻	nucleófilo
P	produto
(<i>R</i>)-PDB	(<i>R</i>)-1-piperidino-3,3-dimetilbutan-2-ol
p.f.	ponto de fusão
p.m.	peneiros moleculares
PBE0	funcional híbrido de Perdew-Ernzerhof-Burke
PET	pré-estado de transição
PMBA	ácido <i>p</i> -metilbenzóico (do inglês <i>p-methylbenzoic acid</i>)
Py	piridilo (do inglês pyridyl)
quant.	quantitativo
R	reagente
RED	redutase
RHF	do inglês <i>Restricted Hartree-Fock</i>
RMN	espectroscopia de ressonância magnética nuclear
S	substrato
SDMB	sulfureto de dimetilborano
SIDA	síndrome da imunodeficiência humana adquirida
t.a.	temperatura ambiente
TADDOLs	classe genérica de ligandos do tipo α,α',α' -tetraaril-1,3-dioxolano-4,5-dimetanol
TBAT	trifenilsilildifluorsilicato de tetrabutílamónio (do inglês <i>tetrabutylammonium triphenyldifluororsilicate</i>)
TBDMS	<i>terc</i> -butildimetilsililo

TCCA	ácido tricloroisocianúrico (do inglês <i>trichloroisocyanuric acid</i>)
TEMPO	<i>N</i> -oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina
Tf	triflilo
TFA	ácido trifluoroacético (do inglês <i>trifluoroacetic acid</i>)
THF	tetra-hidrofurano
TLC	cromatografia em camada fina (do inglês <i>thin layer chromatography</i>)
TMS	trimetilsililo
Ts	tosilo

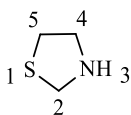
Na descrição de espectros de ressonância magnética nuclear utilizam-se as seguintes abreviaturas:

aprox. t	aproximadamente tripleto
COSY	do inglês <i>CO</i> related <i>S</i> pectroscopY
d	dubleto
dd	duplo dubleto
HMBC	do inglês <i>H</i> eteronuclear <i>M</i> ultiple <i>B</i> ond <i>C</i> onnectivity
HSQC	do inglês <i>H</i> eteronuclear <i>S</i> ingle <i>Q</i> uantum <i>C</i> oherence
m	multiplete
NOESY	do inglês <i>N</i> uclear <i>O</i> verhauser <i>E</i> ffect <i>S</i> pectroscopy
q	quarteto
RMN ¹³ C	espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN ¹ H	espectroscopia de ressonância magnética nuclear protónica
s	singuleto
sl	singuleto largo
t	tripleto

NOMENCLATURA

Neste trabalho, a nomenclatura utilizada segue as regras gerais da IUPAC^a, sendo alguns compostos designados pelos seus nomes triviais, de modo a simplificar a escrita.

A numeração do anel tiazolidínico é feita de acordo com o Esquema B.



Esquema B

^aVários. *Guia IUPAC para a Nomenclatura de Compostos Orgânicos*; Lidel: Lisboa, 2002

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

1.1 – SÍNTESE ASSIMÉTRICA

1.1.1 – ESTEREOQUÍMICA E QUIRALIDADE

O conceito de isomeria, definido como a possibilidade de existirem vários arranjos de átomos para uma mesma fórmula molecular, sabe-se dividido em dois tipos: aquela que se designa isomeria constitucional, e que constitui evidência direta da definição mencionada, e a estereoisomeria. A estereoisomeria diz respeito ao arranjo espacial relativo dos átomos, permitindo que moléculas com o mesmo número, tipo e conectividade de átomos possam apresentar estruturas tridimensionais e propriedades distintas^{1,2}. A diferenciação dos estereoisômeros encontra-se assente num critério simples: a apresentação de imagens num espelho plano não sobreponíveis, caso em que se designam enantiómeros, ou não, constituindo os diastereoisômeros. Os recursos de que dispomos atualmente a nível teórico, de espectroscopia e difração de raios-X, permitem-nos crer que a nossa imagem acerca da organização da matéria não se encontra muito longe da realidade e que, portanto, conseguimos conhecer com relativa certeza a posição espacial dos átomos nas moléculas. No entanto, nem sempre foi assim³.

As fundações da estereoquímica remontam a 1848, quando Pasteur realizou a primeira resolução de um racemato. Capaz de separar manualmente dois tipos de cristais de tartarato de sódio e amónia, visualmente simétricos entre si, verificou que ambos possuíam a mesma atividade ótica, rodando, no entanto, a luz polarizada em direções opostas, Figura 1.1. A acompanhar esta resolução manual, também a ele se devem as primeiras resoluções racémicas químicas e biológicas. A formação de compostos com propriedades físicas e químicas distintas pela reação do tartarato com alcaloides quirais, como a quinotoxina e cinchotoxina, ditou a base para a definição de diastereoisomeria. A metabolização seletiva de um dos enantiómeros em lugar do outro por parte de microrganismos, constituiu a primeira observação de um reconhecimento específico em processos biológicos⁴⁻⁶.

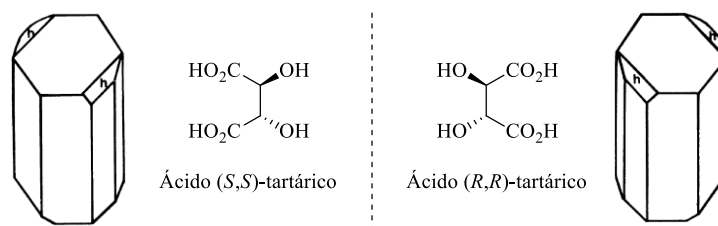


Figura 1.1 – Estruturas enantioméricas do ácido tartárico e representação simplificada dos cristais hemidracais simétricos de tartarato de sódio e amônia, segundo Pasteur⁴.

O grande impulso da estereoquímica aconteceu com van't Hoff e Le Bel, em 1874^{3,4,7}. Com base nos postulados de Kekulé, que atribuía ao carbono um caráter tetravalente, capaz de estabelecer ligações com outros átomos, formando cadeias abertas ou compostos cíclicos, van't Hoff estudou os tipos de geometria passíveis de se formarem na organização dos substituintes em torno deste átomo. O arranjo capaz de equiparar o número de isómeros obtidos em metanos substituídos, com os previstos pelos modelos espaciais, foi apenas um: o tetraédrico. Van't Hoff foi ainda mais longe, propondo que, espacialmente, apenas dois tetraedros poderiam ser formados quando os substituintes em torno do carbono fossem todos distintos, Figura 1.2. Esses tipos de arranjos geométricos seriam imagens no espelho um do outro, não sobreponíveis. O carbono central das moléculas com estas características passou a ser designado de assimétrico, sendo estas moléculas capazes de rodar o plano da luz polarizada^{8,9}. Complementarmente, a hipótese de Le Bel atribuía a moléculas estruturalmente assimétricas, detentoras ou não de carbonos assimétricos, a capacidade de possuírem atividade ótica. Estavam assim criados os pilares da estereoquímica.

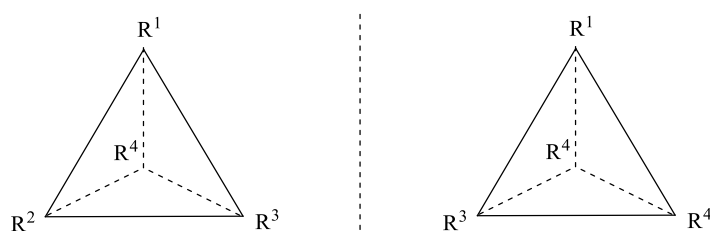


Figura 1.2 – Modelo tetraédrico de van't Hoff para um metano tetrasubstituído.

É devido ao trabalho destes e de outros cientistas que hoje é possível reconhecer que todas as moléculas que se relacionam ao nível da enantiosseletividade dizem-se quirais e possuem como propriedade inerente a capacidade de interagir com a luz plano-polarizada, desviando-a. A quiralidade de um composto, associada sobretudo à existência de carbonos assimétricos, ligados a quatro substituintes distintos, pode dever-se também à presença de outros centros quirais, como o fósforo e o enxofre. Adicionalmente, e tal como previsto por Le Bel, moléculas sem centros estereogénicos mas cuja estrutura, ainda assim, carece de elementos de simetria são também detentoras de atividade ótica, sendo por isso quirais. Estas moléculas podem possuir eixos ou planos

de quiralidade ou helicidade, sendo exemplos alenos com substituição diferenciada, bifenóis, paraciclofanos e alguns compostos espiro^{1,2,10}.

1.1.1.1 – Relevância da quiralidade

A estereoquímica é difícil de ignorar e encontra-se ligada à natureza e a todos os seres vivos de forma tão intrínseca que a maioria das moléculas essenciais à vida são quirais, apresentando-se espontaneamente sob a forma de um único enantiómero (homoquiralidade)¹¹. Das moléculas de ocorrência natural, os aminoácidos proteogénicos quirais, monómeros das proteínas, apresentam configuração *L*, os hidratos de carbono, monómeros dos polissacarídeos, configuração *D*, e os ácidos nucleicos ADN e ARN são constituídos por nucleótidos quirais, dada a incorporação de açúcares nos mesmos. Adicionalmente, a estrutura do ADN, formada por duas cadeias antiparalelas enroladas numa dupla hélice voltada para a direita, é, em si mesma, dotada de quiralidade^{2,12-14}. Todos os compostos oticamente ativos que, de alguma maneira, interatuam com o nosso organismo, vão interagir também com estas moléculas que dele fazem parte, podendo ser observados diferentes efeitos biológicos consoante o enantiómero ingerido ou inalado, decorrentes de interações distintas com os recetores.

A nível olfativo, vários pares de enantiómeros podem ser responsáveis por proporcionar diferentes aromas, Tabela 1.1^{15,16}. Existem, no entanto, enantiómeros cuja diferença é muito subtil ou nem sequer notada, o que revela uma afinidade idêntica para os recetores olfativos. Esta discriminação entre pares de enantiómeros pode estar relacionada com a flexibilidade estrutural de certas moléculas¹⁷. Também algumas diferenças podem ser registadas no que toca ao paladar^{18,19}. A *D*-asparagina tem um sabor doce, enquanto o seu enantiómero é insípido. O aspartame, na forma do enantiómero (*L,L*) é doce, sendo os seus restantes estereoisómeros amargos.

As respostas biológicas distintas exibidas por enantiómeros encontram especial relevância no campo terapêutico. A interação de fármacos quirais com o organismo é complexa e, ainda que ambos os enantiómeros possam providenciar um efeito terapêutico idêntico, o mais comum é este advir apenas de um, podendo o outro ser antagonista, inócuo, ligeiramente ativo ou mesmo tóxico, Figura 1.3²⁰. O caso dramático da talidomida, em 1960, é um dos exemplos mais conhecidos. A venda do fármaco na sua forma racémica, com o objetivo de aliviar enjoos em mulheres grávidas, resultou no nascimento de fetos com malformações. Veio-se a descobrir que enquanto o enantiómero (*R*) era responsável pelos efeitos sedativos, o (*S*) era teratogénico. Adicionalmente, a administração da forma (*R*) pura revelou-se pouco segura, devido a racemização em condições fisiológicas^{2,12}. A atividade do albuterol, um broncodilatador, advém do enantiómero (*R*), havendo uma oposição a este efeito por parte da forma (*S*), capaz de provocar broncoespasmos e desencadear processos inflamatórios²¹. A amlodipina deve a sua atividade anti-hipertensiva quase exclusivamente ao seu enantiómero (*S*), ao passo que o (*R*) é praticamente inativo. Também com a cetamina acontece o mesmo. O enantiómero (*S*) apresenta o dobro do efeito analgésico em relação

à mistura racémica, tendo-se verificado uma redução dos efeitos secundários pela administração deste enantiómero em doses mais baixas²². Ambos os enantiómeros do omeprazol exibem a capacidade de tratar condições provocadas pelo excesso de ácido no estômago. A comercialização da forma (*S*) pura (esomeprazol), resulta da sua maior biodisponibilidade em relação à forma (*R*), metabolizada mais rapidamente pelo fígado²³.

Tabela 1.1 – Percepções olfativas díspares exibidas por pares de enantiómeros.

Composto	Enantiómero	Odor
Carvona	(+)	Cominhos
	(-)	Hortelã
Limoneno	(+)	Laranja
	(-)	Limão
Mentona	(+)	Menta, fraco
	(-)	Menta, forte
Androstenona	(+)	Urina
	(-)	Inodoro
Borneol	(+)	Apimentado
	(-)	Pinho

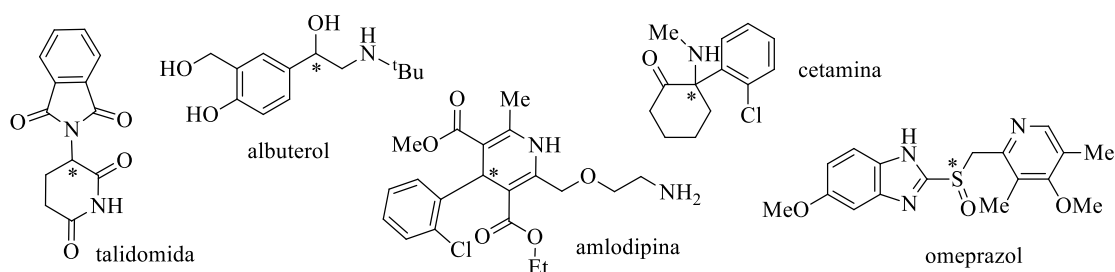


Figura 1.3 – Exemplos de moléculas cuja atividade farmacológica é afetada pela configuração absoluta.

A crescente consciencialização sobre a relação entre a pureza enantiomérica de fármacos e o seu efeito terapêutico, levou a um grande aumento do lançamento de novos medicamentos no mercado sob a forma de enantiómeros puros, com diminuição da comercialização de misturas racémicas. Adicionalmente, muitos processos de fabrico de racematos foram revistos e transpostos para uma versão enantiosseletiva, com a produção do composto quiral na configuração absoluta responsável pela resposta biológica de interesse. Continua a ser da máxima importância o estudo de processos que permitam obter enantiómeros na sua forma pura ou, alternativamente, a verificação rigorosa da segurança da administração de um racemato^{13,24}.

1.1.2 – PRINCÍPIOS DA SÍNTESE ASSIMÉTRICA

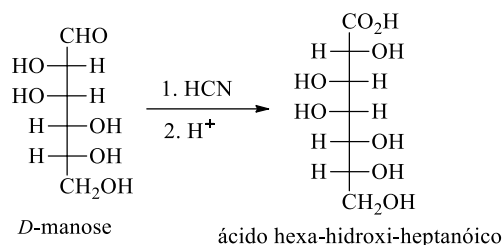
A importância da quiralidade e a sua relevância na nossa vida diária contribuiu para a progressiva investigação, tanto industrial como académica, de métodos e estratégias que permitam a obtenção de compostos enantiomericamente puros ou enriquecidos, especialmente nas áreas farmacêutica, alimentar e agroquímica. A semelhança de propriedades físicas e químicas apresentada por enantiómeros faz com que a sua separação pelos processos comuns seja dificultada. Assim, a necessidade de um ambiente quiral que permita uma distinção entre eles e, conseqüentemente, a sua purificação, é atualmente efetivada recorrendo essencialmente a três estratégias: resolução racémica, funcionalizações do *chiral pool* e síntese assimétrica^{12,25,26}.

A resolução racémica, de forma geral, consiste na separação de dois enantiómeros presentes num racemato, sintetizado em condições aquirais. Pode ocorrer por intermédio de várias estratégias: pela cristalização seletiva de um dos enantiómeros, através de velocidades de reação distintas com reagentes quirais ou na presença de enzimas (resolução cinética) ou, mais comumente, pela reação da mistura com agentes de resolução (quirais), o que conduz à formação de diastereoisómeros que, dotados de propriedades diferenciadas, podem ser separados por processos de purificação comuns. A utilização de colunas cromatográficas cuja fase estacionária é enantiomericamente pura pode ser também uma opção de resolução racémica, que ocorre por absorção preferencial. A resolução quiral é um dos métodos mais utilizados por ser simples e rápido, acima de tudo quando se pretende avaliar a atividade de ambos os enantiómeros. Apresenta, no entanto, algum desperdício quando se pretende isolar apenas um dos enantiómeros, podendo este ser de 50% ou inferior, consoante se consiga uma posterior reciclagem envolvendo racemização e nova resolução da mistura.

Os compostos que ocorrem naturalmente sob a forma de enantiómeros puros, conjunto designado por *chiral pool*, constituem um bom ponto de partida para a preparação de derivados opticamente ativos. Assim, α -aminoácidos, hidratos de carbono, α -hidroxiácidos, terpenos e alcaloides são muitas vezes a base de sequências sintéticas e, em última análise, o início de qualquer abordagem de enantioseleção, seja para a síntese de ligandos, reagentes ou auxiliares quirais. Atualmente, também se incluem na definição de *chiral pool* alguns compostos que, embora não sejam de ocorrência natural, são obtidos numa dada configuração absoluta de forma simples. Apesar de muito eficiente, o aproveitamento da quiralidade intrínseca de compostos naturais é um método limitativo devido à restrita gama de moléculas dotadas desta propriedade.

À luz das limitações impostas pelo uso do *chiral pool* ou da resolução racémica como forma de obter compostos enantiomericamente puros, outras estratégias têm sido empregues com sucesso, dando lugar ao ramo da síntese assimétrica. A síntese assimétrica deve as suas origens a Emil Fisher que, por volta de 1889, descortinou este fenómeno nos seus estudos com hidratos de carbono. Ao realizar a conversão da *D*-manose no seu homólogo superior, via formação de uma ciano-hidrina, verificou que apenas se obtinha um produto, em lugar dos dois diastereoisómeros. Após hidrólise,

foi possível obter o ácido hexa-hidroxi-heptanóico respetivo com 87% de rendimento, Esquema 1.1. O mesmo tipo de conclusão foi retirado em várias experiências posteriores, inclusive para a redução de açúcares, onde se verificou, concomitante com a criação de um novo carbono assimétrico, a formação preferencial ou até exclusiva de um estereoisómero²⁷⁻³⁰.

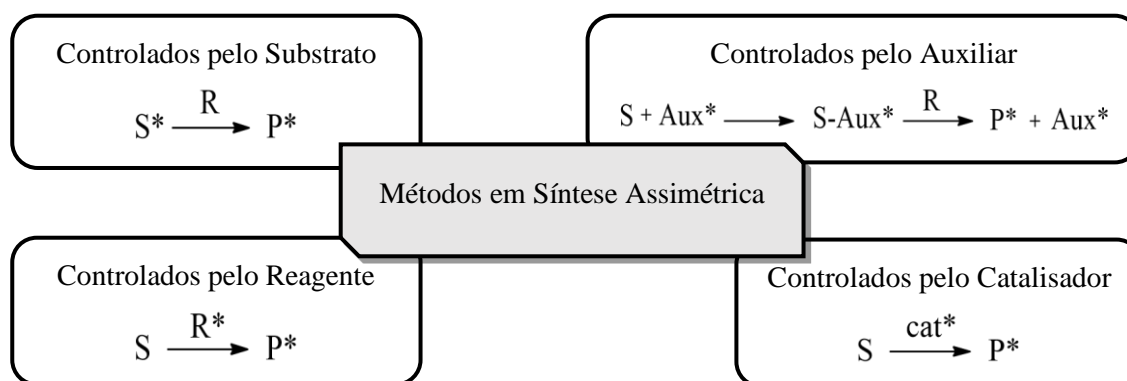


Esquema 1.1

Considerado pioneiro na área da síntese assimétrica, Fisher propôs que a assimetria que caracteriza uma molécula opticamente ativa seria capaz de controlar a assimetria de reações subsequentes, desmistificando o pensamento da época que associava a síntese assimétrica a algo ilusório. Foi Marckwald que, em 1904, definiu a síntese assimétrica como o conjunto de reações capazes de produzir compostos opticamente ativos a partir de moléculas com simetria, através do uso de materiais opticamente ativos, mas excluindo todos os processos analíticos^{31,32}. Atualmente, de forma generalizada, a síntese assimétrica pode ser definida como a transformação de uma unidade aquiral numa quiral, concomitante com a formação preferencial ou exclusiva de um estereoisómero (processo estereoseletivo ou estereoespecífico, respetivamente)³³.

1.1.2.1 – Métodos em síntese assimétrica

Um processo de síntese assimétrica pode ser conduzido recorrendo a quatro abordagens gerais, Esquema 1.2^{12,26,33,34}.



Esquema 1.2

Num método controlado pelo substrato, este apresenta-se com estereoquímica definida na sua forma enantiomericamente pura e, portanto, a geração de um novo centro quiral enriquecido numa dada configuração absoluta não apresenta, à partida, dificuldades. O estereocentro previamente presente funcionará como indutor de quiralidade, controlando a configuração do novo, formado pela reação decorrente. O grande desafio consiste em realizar reações enantiosseletivas, criando, a partir de precursores não quirais, um primeiro estereocentro de tal modo que o produto final seja opticamente ativo. Os restantes métodos podem ser adotados neste âmbito, dependendo o seu sucesso do estabelecimento de estados de transição diastereoisoméricos, conduzindo o de menor energia à formação do produto final, enantiomericamente enriquecido. De notar que, ainda assim, os mesmos processos podem exercer um efeito de controlo estereo duplo quando usados em combinação com substratos quirais, permitindo a formação preferencial de um de dois diastereoisómeros.

Um auxiliar quiral é uma espécie química enantiomericamente pura que, ao reagir com o substrato aquiral visado pela síntese assimétrica forma um aducto, tornando as duas faces do centro pró-quiral diastereotópicas. A reação subsequente deste aducto com um reagente (também aquiral) é, assim, diastereosseletiva e induzida pela quiralidade do auxiliar. Posteriormente, o auxiliar quiral é removido, podendo ser ou não reciclado. Espécies como sulfonamidas, derivados da prolina, do mentol, oxazolidinonas e açúcares funcionalizados têm sido utilizadas com sucesso como auxiliares quirais, em reações enantiosseletivas variadas tais como α -alquilações, condensações aldólicas e reações de Diels-Alder³⁵.

Recorrendo ao terceiro método, a indução quiral no substrato é possibilitada pela reação com um reagente quiral ou previamente funcionalizado com grupos quirais. Contrariamente aos dois casos anteriores, a transferência de quiralidade ocorre intermolecularmente, sendo o reagente capaz de distinguir entre as duas faces enantiotópicas no substrato.

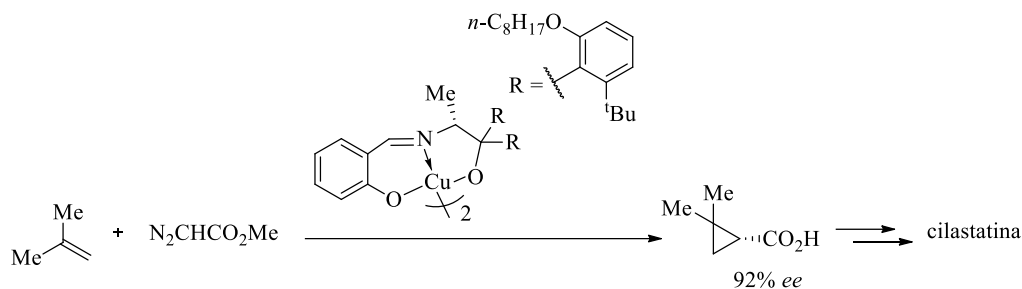
Numa síntese assimétrica controlada por um catalisador, a conversão de um substrato pró-quiral a um produto enantiomericamente enriquecido é conseguida pela reação com um reagente aquiral, mediada por um catalisador opticamente ativo, de natureza química ou biológica. Em relação às três abordagens supramencionadas, a catálise assimétrica detém vantagens claras, nomeadamente aos níveis ambiental e económico. Além de envolverem reações químicas adicionais, os métodos não catalíticos são estequiométricos, necessitando de maior quantidade de fontes quirais, e geram uma maior quantidade de resíduos, o que dificulta e encarece os processos de isolamento. O uso de pequenas quantidades de catalisadores (muitas vezes até inferior a 1 mol%), permite obter grandes quantidades de produto, dado o seu funcionamento segundo ciclos de regeneração e reutilização. Adicionalmente, e especialmente se o catalisador for heterogéneo, ele pode ser recuperado após a reação de síntese assimétrica e reciclado para uso em novas sequências. Este potencial da catálise assimétrica faz com que, apesar de ser um campo

relativamente recente na história da química, tenha sido uma das áreas mais exploradas nos últimos anos^{25,36}.

1.1.3 – CATÁLISE ASSIMÉTRICA: ORIGENS, DESENVOLVIMENTO E APLICAÇÕES

Os primeiros exemplos de catálise assimétrica reportam à utilização de enzimas ou microrganismos como veículo para catalisar diversas transformações. Em 1908, Rosenthaler conseguiu realizar a adição assimétrica de HCN a uma gama de aldeídos, usando como catalisador a emulsina, um aglomerado de enzimas extraído de amêndoas amargas. A formação de cianohidrininas, acompanhada de hidrólise, originou hidroxiácidos opticamente ativos, tendo sido possível obter, a partir do benzaldeído, ácido (-)-mandélico com 9% de excesso enantiomérico³⁷. Também o uso de leveduras, nomeadamente a espécie que sabemos constituir o fermento, *Saccharomyces cerevisiae*, começou a ser popularizado dada a sua capacidade de reduzir compostos carbonílicos, originando álcoois secundários opticamente ativos³⁸. A redução assimétrica de aldeídos ou cetonas catalisada por oxidorreduções é, sem dúvida, das reações mais úteis e estudadas em síntese assimétrica biológica, a par das esterificações e hidrólises promovidas por esterases e conducentes à dessimetriação de compostos meso. A capacidade das enzimas atuarem como catalisadores enantiosseletivos é notável e dotada de extrema especificidade. No entanto, esta mesma especificidade constitui, por vezes, uma limitação ao seu espectro de ação, tanto ao nível de interações com substratos como do tipo de reações que podem catalisar. Por outro lado, enquanto que algumas enzimas se encontram comercialmente disponíveis a preços acessíveis, outras menos utilizadas podem ser difíceis de obter. Também é importante referir que raramente se encontram enzimas complementares, capazes de catalisar uma mesma reação e conduzir à obtenção de enantiómeros distintos. Por fim, a limitação mais previsível pressupõe a sua utilização em condições de pH e temperatura o mais próximo possível das fisiológicas^{12,34,39}.

Desde há mais de 100 anos que se tem verificado um esforço por criar sistemas puramente químicos, mais gerais e flexíveis, capazes de mimetizar o comportamento enzimático e induzir assimetria tão eficientemente. O uso de catalisadores de natureza química remonta a 1913, quando Bredig e Fiske usaram os alcaloides quinina e quinidina como catalisadores da adição de HCN ao benzaldeído, tendo obtido mandelonitrilo com 8% de excesso enantiomérico³¹. Em 1966, Nozaki e Noyori serviram-se de um complexo de cobre, usando salens como ligandos, para catalisar a ciclopropanação de alcenos, com a obtenção de 6% de *ee* para o diastereoisómero maioritário. Aratani e colaboradores, ao modelarem a estrutura do complexo por alterações no ligando, conseguiram melhorias claras neste tipo de reação, obtendo o ácido 2,2-dimetilciclopropanóico com um excesso enantiomérico de 92%, Esquema 1.3. Este foi usado como intermediário na síntese da cilastatina, uma substância ativa potenciadora do efeito do antibiótico Imipenem®⁴⁰.



Também em 1966, a catálise assimétrica conheceu um grande impulso, muito em parte devido a Wilkinson, que desenvolveu um complexo de ródio e trifenilfosfina, $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, ao qual deu o seu nome, como catalisador para reações de hidrogenação de alcenos⁴¹. Com base no seu trabalho, alterações na estrutura de ligandos de fósforo foram efetuadas, com o objetivo de os tornar oticamente ativos e capazes de indução assimétrica em catálises enantiosseletivas^{40,42,43}. O desenvolvimento de ligandos quelantes com simetria C_2 , por Kagan, conduziu à obtenção do DIOP (Figura 1.4a), que se veio a revelar um catalisador eficiente tanto para a hidrogenação enantiosseletiva de alcenos, providenciando *ee* até 88%, como para outras reações enantiosseletivas⁴⁴. Seguiu-se o DIPAMP (Figura 1.4b), desenvolvido por Knowles em 1975, uma difosfina cuja simetria C_2 , aliada a átomos de fósforo assimétricos, permitiu a obtenção de *ee* até 95% na hidrogenação de desidroaminoácidos⁴⁵. O BINAP (Figura 1.4c), desenvolvido por Noyori e colaboradores, acabou por se revelar um ligando extremamente eficiente, tanto complexoado ao ródio como, especialmente, ao ruténio, em hidrogenações assimétricas de uma ampla variedade de substratos insaturados^{46,47}.

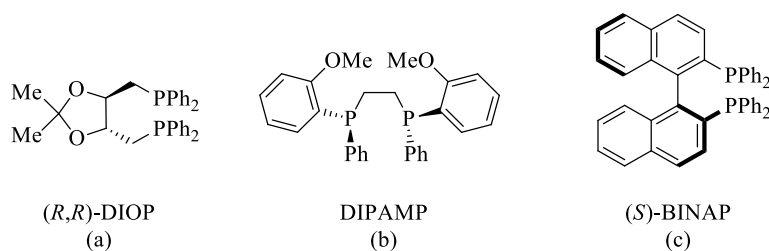
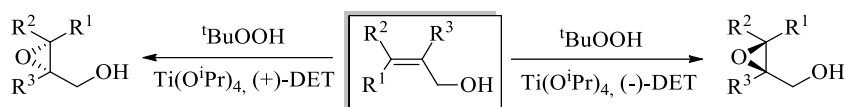


Figura 1.4 – Estruturas de alguns ligandos quirais derivados de fosfinas.

Outra contribuição de grande importância no campo da catálise assimétrica foi a de Sharpless, responsável pela primeira epoxidação assimétrica, catalisada por um complexo de titânio e tartarato de dietilo. A adição de hidroperóxido de *tert*-butilo a vários álcoois alílicos permitiu a obtenção de produtos com excessos enantioméricos muito elevados, bem como um controlo enantiosseletivo digno de nota, dado que os epoxialcoóis foram obtidos com configuração absoluta oposta, consoante o uso do ligando na sua forma *levo*- ou *dextrorrotatória*, Esquema 1.4⁴⁸. Em 2001, o Prémio Nobel da Química foi partilhado por Sharpless, Knowles e Noyori, em virtude das suas

contribuições ao nível do estabelecimento de reações assimétricas decorrentes da utilização de catalisadores quirais.



Esquema 1.4

A evolução da vertente catalítica da síntese assimétrica é verdadeiramente impressionante, existindo atualmente uma grande biblioteca de compostos quirais que podem ser empregues como ligandos ou mesmo catalisadores em diversas transformações, com enantiosseletividades de quase 100%. A organocatálise conheceu um grande avanço nos últimos anos, constituindo uma alternativa mais ecológica à catálise com complexos metálicos e providenciando resultados bastante interessantes ao nível da indução de quiralidade⁴⁹. Ainda assim, o uso de complexos metálicos continua a ser o que abrange um maior leque de reações e apresenta maior aplicabilidade. Alguns dos ligandos e reatividades acima referidos constituem excelentes exemplos da utilização da catálise promovida por complexos metálicos a nível industrial, Tabela 1.2⁵⁰⁻⁵⁴.

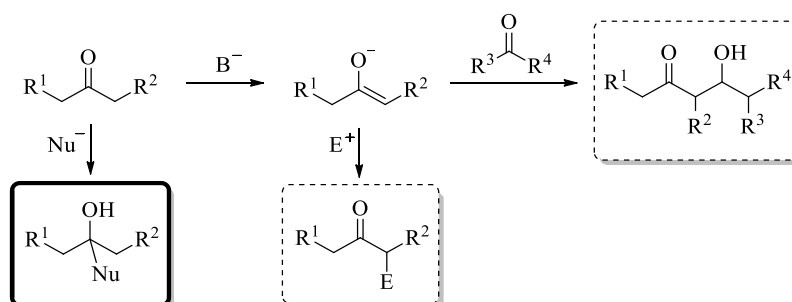
Os complexos metálicos quirais apresentam uma dupla função num processo de catálise estereosseletiva. O metal exerce o efeito catalítico, coordenando com o substrato e/ou reagente e aumentando a velocidade da reação através da diminuição da energia de ativação da mesma. O ligando, ao apresentar assimetria, é o responsável pela indução de quiralidade no produto. Mesmo com conhecimento dos mecanismos de reação, dificilmente se consegue prever *à priori* a eficiência de um ligando, até porque, frequentemente, as características dos próprios substratos influenciam bastante o processo enantiosseletivo. A enantiosseleção de um dado ligando encontra-se fortemente dependente de fatores como a sua pureza ótica, efeitos estéreo e eletrónicos, fenómenos de rigidez ou flexibilidade, número de átomos coordenantes e a proximidade do centro quiral ao metal. A escolha do metal também pode afetar o processo catalítico, dependendo de fatores como a acidez, os estados de oxidação e a geometria de coordenação. Ao nível da formação de complexos, metais nobres, tais como ródio, ruténio, paládio, irídio e ósmio, usualmente coordenam com ligandos de fósforo e azoto, enquanto que metais como titânio, zinco, cobalto, manganésio e cobre preferencialmente coordenam com ligandos com átomos de azoto e oxigénio^{26,50,55}.

Tabela 1.2 – Catálise enantiosseletiva na produção industrial de compostos com atividade biológica.

Produto	Aplicação	Reação	Catalisador
<i>L</i> -DOPA	Farmacêutica	Hidrogenação de enamidas	Rh/(<i>R,R</i>)-DIPAMP
<i>L</i> -Fenilalanina	Aditivo Alimentar		
<i>L</i> -Mentol	Aroma químico	Isomerização de aminas alílicas	Rh/(<i>S</i>)-BINAP
		Hidrogenação	Rh/(<i>R,R</i>)-Chiraphos
(<i>R</i>)-3-hidroxi-butanoato de metilo	Intermediário na síntese da <i>L</i> -carnitina	Hidrogenação	Ru/(<i>S</i>)-BINAP
Carbapenemos	Farmacêutica	Hidrogenação	Ru/(<i>R</i>)-BINAP
(<i>S</i>)-Naproxeno	Farmacêutica	Hidrogenação	Ru/(<i>S</i>)-BINAP
Glicidol de disparlure	Intermediário na síntese de uma feromona	Epoxidação de álcoois alílicos	Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄ //BuOOH Tartarato de diisopropilo
Cilastatina	Farmacêutica	Ciclopropanação	Cu/base de Schiff quiral
Efavirenz	Farmacêutica	Alquinilação de Cetonas	Zn/(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N</i> -pirrolidinilnorefedrina

1.2 – ADIÇÃO ENANTIOSSELETIVA CATALÍTICA A COMPOSTOS CARBONÍLICOS

Um dos grupos privilegiados no que respeita à construção de novas ligações carbono-carbono é, sem dúvida, o carbonilo. A sua reatividade base reside no carácter electrófilo do átomo de carbono, podendo também atuar como nucleófilo via formação de um enolato, sempre que apresentar hidrogénios α , Esquema 1.5³⁴.

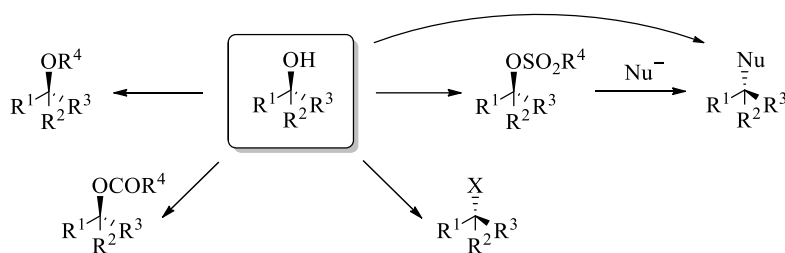
**Esquema 1.5**

A adição direta de nucleófilos a grupos carbonilo é uma das reações que encontra mais relevância em síntese orgânica, tendo especial importância quando conduz à formação de um intermediário tetraédrico quiral, que, ao provir de um estado de transição controlado por um catalisador quiral, pode conduzir à obtenção de álcoois secundários ou terciários opticamente ativos.

Esta dissertação reporta ao desenvolvimento de ligandos tiazolidínicos quirais e à avaliação da capacidade de indução catalítica dos seus complexos metálicos em várias adições enantiosseletivas a aldeídos. Reações de alquilação, alquinilação, cianação e Henry, visadas por este trabalho, serão exploradas nos tópicos que se seguem.

1.2.1 – ÁLCOOIS QUIRAIS E SUA IMPORTÂNCIA

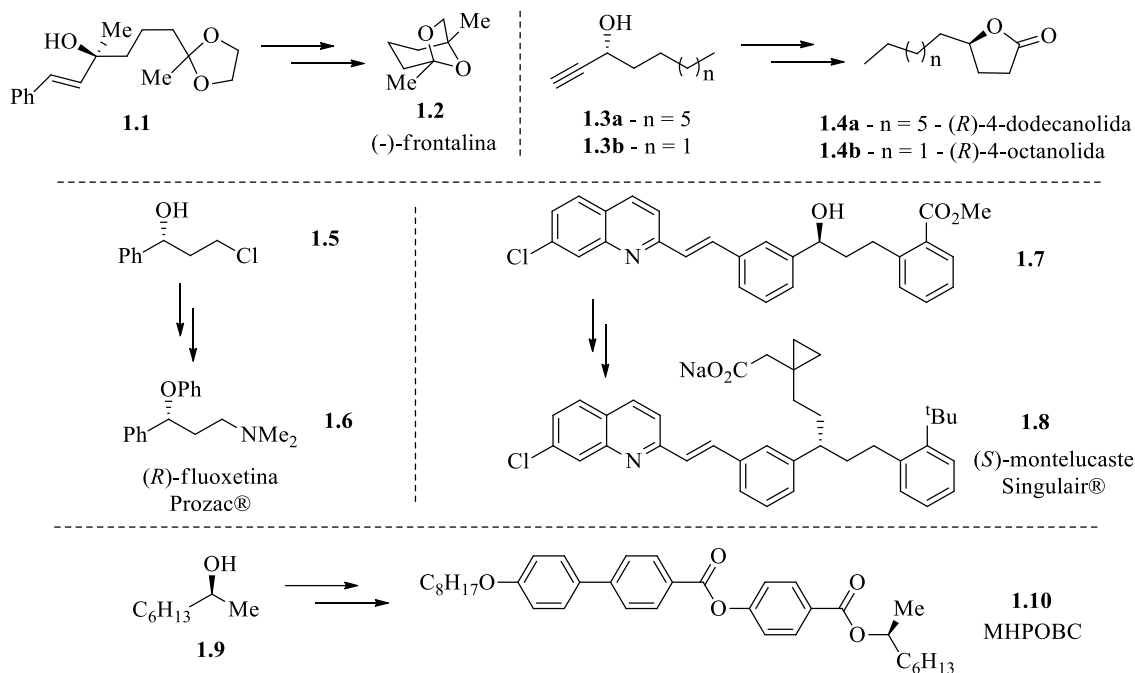
Um dos aspetos mais interessantes que caracteriza os álcoois quirais é a sua relevância a nível sintético, uma vez que constituem intermediários privilegiados que permitem a funcionalização de compostos com grupos específicos, sem que ocorra racemização no carbono assimétrico ao qual a função hidroxilo se encontra ligada, Esquema 1.6. Esta reatividade permite que a sua geração faça parte de sequências sintéticas vitais para a obtenção de um grande espectro de compostos, desde naturais a cristais líquidos, passando por compostos com atividade biológica, nomeadamente farmacológica, agroquímica e cosmética.



Esquema 1.6

Alguns exemplos da capacidade precursora do grupo hidroxilo na síntese de compostos com aplicações importantes encontram-se representados no Esquema 1.7. Através de uma reação de metilação enantiosseletiva, o álcool terciário quiral **1.1** pode ser formado, constituindo este um intermediário numa possível sequência sintética de obtenção da (-)-frontalina, **1.2**, uma feromona de agregação secretada por algumas estirpes de escaravelhos⁵⁶. Tanto a (R)-4-dodecanolida como a (R)-4-octanolida (**1.4 a e b**) são γ -lactonas de ocorrência natural. A primeira é uma feromona defensiva em alguns insetos, podendo ser também isolada a partir de alguns frutos e da gordura do leite. A segunda é encontrada em morangos, pêssegos e alperces. Ambas são usadas na indústria alimentar como aromatizantes e podem ser sintetizadas a partir de um álcool propargílico quiral

(**1.3 a** ou **b**)⁵⁷. A (*R*)-fluoxetina **1.6**, usada na forma de mistura racêmica no Prozac®, um antidepressivo, pode ser obtida a partir do álcool secundário quiral **1.5**⁵⁸. O álcool **1.7** é o precursor do (*S*)-montelucaste **1.8**, princípio ativo que ajuda no controle da asma e de alguns sintomas de alergia, comercializado sob o nome Singulair®⁵⁹. O cristal líquido MHPOBC **1.10** pode ser preparado através do (*S*)-octan-2-ol **1.9**, também um álcool secundário quiral⁶⁰.



Esquema 1.7

Adicionalmente, o grupo hidroxilo, ligado a um carbono assimétrico com dada configuração absoluta, também pode integrar a estrutura de uma diversidade de compostos com propriedades biológicas, Figura 1.5.

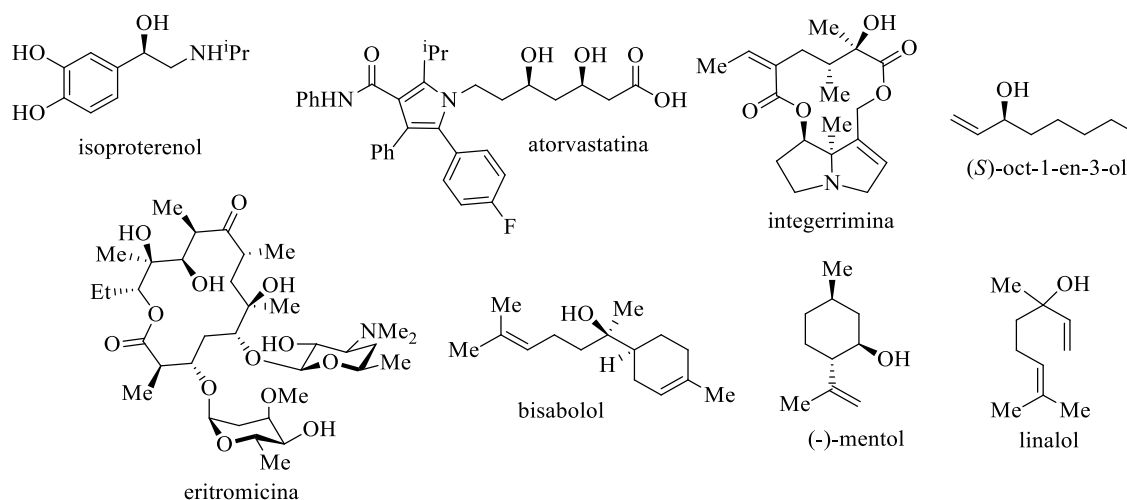
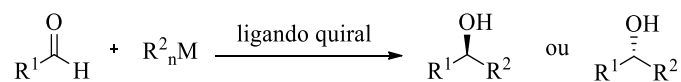


Figura 1.5 – Álcoois quirais de estereoquímica definida com aplicações biológicas relevantes.

A nível farmacológico, podem referir-se como exemplos o isoproterenol, um vaso- e broncodilatador, o antibiótico eritromicina, o anti-leucémico bisabolol e a atorvastatina, usada no tratamento da hipercolesterolemia⁶¹⁻⁶³. A integerrimina e o (*S*)-oct-1-en-3-ol são dois exemplos de feromonas de ocorrência natural que apresentam, respetivamente, propriedades tóxicas e atrativas para insetos^{62,64}. Alguns derivados de terpenos naturais quirais também são caracterizados pela presença de um grupo hidroxilo. O (-)-mentol, conhecido pelo seu aroma refrescante e muito usado na indústria alimentar, também faz parte da constituição de alguns medicamentos para a constipação e, a nível sintético, pode ainda funcionar como auxiliar quiral ou precursor de catalisadores enantiosseletivos. O linalol, ainda que na forma de mistura de dois enantiómeros, é muito utilizado como fragância na indústria cosmética^{51,64}.

1.2.2 – ALQUILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ALDEÍDOS

Numa reação de alquilação enantiosseletiva, um nucleófilo alquílico é adicionado ao grupo carbonilo, ocorrendo alongação da cadeia carbonada, através da intervenção de um composto organometálico cuja estrutura incorpora um ligando quiral, responsável pela enantiosseletividade, Esquema 1.8.



Esquema 1.8

As adições deste tipo começaram por ser realizadas com organometálicos de lítio e magnésio. Em 1979, o primeiro exemplo de obtenção de excessos enantioméricos elevados recorrendo a esta metodologia foi publicado por Mukaiyama⁶⁵. Nesse trabalho, a indução assimétrica proporcionada por um sal de lítio de um diaminoálcool derivado da (*S*)-prolina, formado por dois anéis de pirrolidina unidos por uma ponte metilénica, Figura 1.6, foi averiguada, usando vários complexos metálicos para o efeito. Excessos enantioméricos acima de 90% foram obtidos para a alquilação do benzaldeído com alquil-lítios e dialquilmagnésios, às temperaturas de -123°C e -110°C, respetivamente. Embora conhecendo alguns resultados interessantes, o uso deste tipo de complexos metálicos nesta reação não é nem o mais prático nem o mais popular, dada a sua elevada reatividade. A polaridade da ligação entre o carbono e o metal dota o grupo alquilo de elevada nucleofilicidade, podendo este adicionar ao carbonilo na ausência de catalisador, sendo necessárias condições reacionais drásticas e quantidades estequiométricas ou mesmo excesso de ligando quiral para a prevalência da reação enantiosseletiva sobre a racémica⁶⁶⁻⁶⁹.

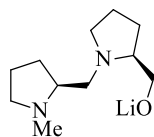


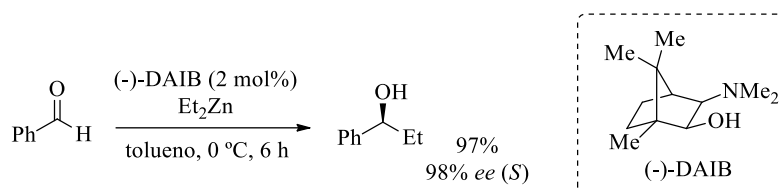
Figura 1.6 – Ligando derivado da (*S*)-prolina usado por Mukaiyama nos seus estudos de catálise assimétrica.

Tipicamente, os compostos de dialquilzínco *per se* reagem muito lentamente com aldeídos e cetonas, mesmo a elevadas temperaturas. Foi também Mukaiyama quem, ao usar como ligando o aminoálcool derivado da (*S*)-prolina já referido, na adição de dietilzínco ao benzaldeído, obteve o produto respetivo com 76% de rendimento⁶⁵. Apesar deste ter sido obtido na forma racémica, a aparente aceleração da reação pela introdução do ligando parecia constituir uma estratégia promissora para o controlo da mesma de forma enantiosseletiva. Na verdade, a coordenação de um ligando aprótico ao dialquilzínco provoca uma alteração na sua estrutura inicialmente linear, formando um complexo aproximadamente tetraédrico, o que se traduz no aumento do comprimento de ligação Zn—C e, conseqüentemente, num aumento da nucleofilicidade do grupo alquílico⁷⁰. Com base nesta abordagem surgiu, em 1984, o primeiro exemplo de uma alquilação assimétrica recorrendo ao uso de organometálicos de zinco. A ativação do dietilzínco com quantidades catalíticas de (*S*)-leucinol permitiu a adição do grupo etilo ao benzaldeído, com a obtenção do 1-fenilpropan-1-ol com 49% de *ee*⁷¹. Oguni e Omi, nestes estudos, testaram como ligandos uma amina, um álcool e vários β -aminoálcoois quirais. O uso dos β -aminoálcoois revelou-se claramente superior, atribuindo-se ao maior impedimento presente no (*S*)-leucinol a razão deste providenciar uma melhor enantiosseleção. Os resultados obtidos por estes autores confirmaram a dupla função do ligando quiral neste tipo de reação: não só ativa o dialquilzínco, permitindo a sua adição ao grupo carbonilo, como também, consoante as suas características estruturais, permite a indução da enantiosseletividade ao privilegiar o ataque a uma determinada face do aldeído⁷².

1.2.2.1 – Detalhes mecânicos da reação

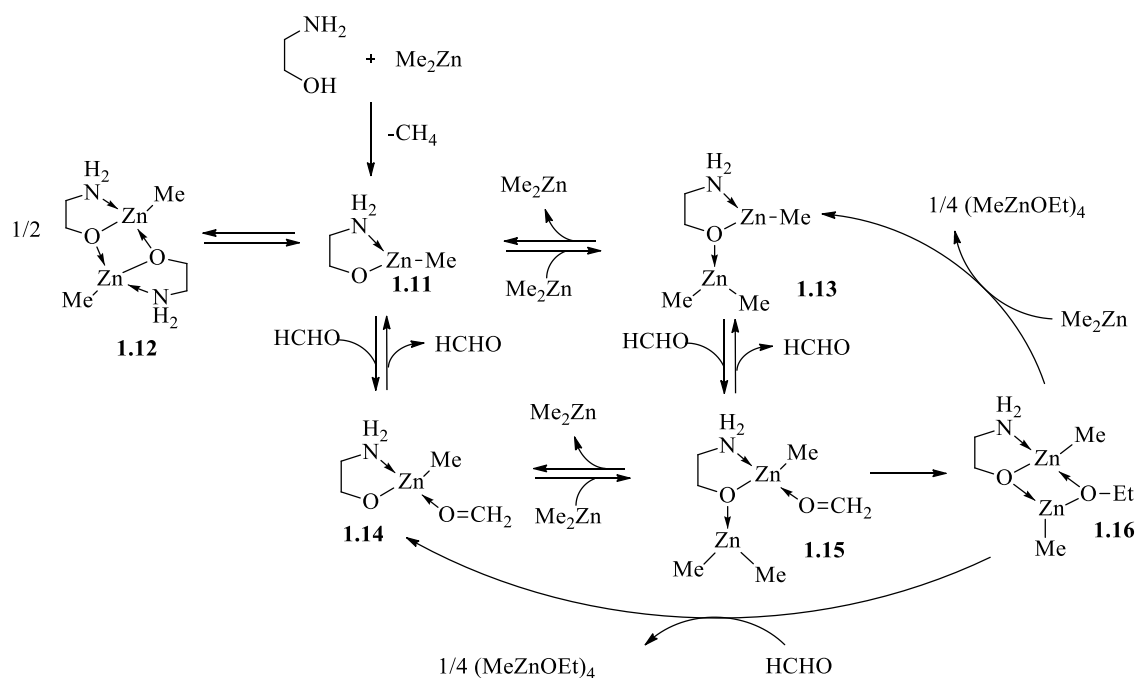
Possivelmente, a maior contribuição para o entendimento e desenvolvimento da reação de alquilação enantiosseletiva de aldeídos foi proporcionada por Noyori e colaboradores. Em 1986, na procura de um catalisador eficiente que permitisse a obtenção de enantiosseletividades elevadas, os seus estudos, utilizando vários β -aminoálcoois quirais, revelaram que a aceleração da reação era compatível com o uso de estruturas cíclicas e impedidas, bem como com a utilização de aminas terciárias. Com estas diretrizes, os autores procederam à análise do potencial do (-)-3-*exo*-(dimetilamino)isoborneol, abreviado (-)-DAIB, como ligando. Mesmo em baixas quantidades (2 mol%), o (-)-DAIB foi capaz de catalisar a adição de dietilzínco ao benzaldeído, tendo-se obtido 97% do (*S*)-1-fenilpropan-1-ol com um excesso enantiomérico de 98%, Esquema 1.9⁷³. A alquilação de alguns substratos aromáticos e alifáticos, bem como o uso de outros dialquilzínco, também se revelou enantiosseletiva e o uso de solventes apolares mais eficiente. A alteração das

quantidades relativas de reagentes e catalisador demonstrou que para a reação ser eficiente e originar o produto desejado, deveria ser utilizado pelo menos o dobro de dietilzinco em relação ao ligando, o que sugeria a necessidade de intervirem duas moléculas de dietilzinco num ciclo catalítico com vista à alquilação de uma molécula de aldeído^{74,75}.



Esquema 1.9

Tendo em mente estas conclusões, o grupo de Noyori realizou várias experiências, utilizando técnicas como RMN, difração de raios-X e determinação de pesos moleculares por crioscopia, de modo a tentar esclarecer o mecanismo através do qual a alquilação de aldeídos com dialquilzincos se processa de forma enantiosseletiva⁷⁵⁻⁷⁷. Recorrendo a cálculos *ab initio*, através do uso do método de Hartree-Fock, um sistema modelo aquiral simplificado foi estudado, usando dimetilzinco como fonte do grupo alquilo, formaldeído como substrato e o 2-aminoetanol como ligando^{78,79}. Os resultados obtidos, suportados também em dados anteriores, permitiram propor o mecanismo presente no Esquema 1.10.



Esquema 1.10

A reação do ligando com dimetilzinco conduz à formação do aminoalcóxido de zinco **1.11**, concomitante com a libertação de uma molécula de metano. A espécie **1.11**, que vai atuar como catalisador da reação, encontra-se em equilíbrio com a espécie dimérica **1.12**, passível de existir numa orientação *syn* ou *anti*, sendo esta última mais estável, dado o menor impedimento estérico associado à posição dos anéis fundidos. A bifuncionalidade do complexo **1.11** permite tanto a incorporação de mais uma molécula de dimetilzinco como de uma de formaldeído, originando, respetivamente, as estruturas **1.13** e **1.14** e, em última análise, o complexo **1.15**, mais estável que a mistura equimolar das três espécies iniciais. Os dados relativos às ligações entre átomos em **1.15** denotam o aumento do comprimento da ligação C=O do aldeído, realçando a sua eletrofilicidade, bem como um aumento acentuado (em relação ao dimetilzinco livre) do comprimento da ligação entre o segundo átomo de zinco e o grupo metilo. Este aumento dota o grupo metilo de maior nucleofilicidade, resultando o seu ataque intramolecular ao grupo carbonilo do aldeído na geração do produto sob a forma do complexo **1.16**. A estabilidade deste último é comprovada com a ausência de outros mínimos locais na superfície de energia potencial. A adição de uma nova molécula de dimetilzinco ou formaldeído conduz à regeneração das espécies **1.13** e **1.14**, respetivamente, e à libertação do produto na forma de um alcóxido de metilzinco. A continuação do ciclo catalítico e a formação crescente de produto é acompanhada pela estabilização dos alcóxidos na forma de dímeros cíclicos e tetrâmeros cúbicos, sendo a formação destes últimos a grande força motriz de conversão entre os vários intermediários⁵⁵.

Após a complexação do ligando com dimetilzinco, todas as espécies assinaladas, com exceção do produto **1.16**, se encontram em equilíbrio dinâmico. A transformação de **1.15** em **1.16** ocorre de forma lenta, constituindo, assim, o passo determinante da velocidade da reação. Associado a este passo limitante, foram encontrados, pelos cálculos de estrutura eletrónica, três estados de transição através dos quais a transferência do grupo metilo se pode efetuar, Figura 1.7. Dois deles, estereoisoméricos, apresentam uma estrutura tricíclica fundida 5/4/4, podendo os anéis localizar-se numa posição *anti*, **1.17**, ou *syn*, **1.18**. O outro complexo ativado encontrado consiste numa estrutura bicíclica 5/6, **1.19**. As energias de ativação obtidas revelam uma maior estabilidade das estruturas tricíclicas, aparentemente devido às interações entre os átomos envolvidos, que se traduzem num mecanismo concertado para este passo reacional. Destas duas, a *anti* **1.17** é a mais favorável, dado que a posição relativa dos anéis extremos se traduz num menor impedimento e menor repulsão eletrostática. No entanto, segundo descrito, ambas poderão ser consideradas nesta etapa de ativação.

A equivalência do mecanismo reacional proposto para um sistema capaz de induzir quiralidade num substrato pró-quiral resulta em que quatro estados de transição diastereoisoméricos relativos à transferência do grupo alquilo possam ser considerados. Neste caso, esta transferência, para além de constituir o passo limitante da velocidade da reação, apresenta-se também como aquele onde é definida a estereoquímica do produto. Os quatro complexos ativados surgem das

configurações *anti* e *syn* determinadas como mais estáveis e das duas possibilidades de coordenação do aldeído ao zinco para cada uma delas: dependendo da estrutura do ligando quiral utilizado, a coordenação do aldeído pode ser favorecida pela face *Si* ou pela face *Re*, podendo-se obter, deste modo, enantiómeros distintos do produto. A estrutura destes estados de transição para a metilação do benzaldeído catalisada por (-)-DAIB foi otimizada por Yamakawa e Noyori, encontrando-se a sua representação na Figura 1.8⁸⁰.

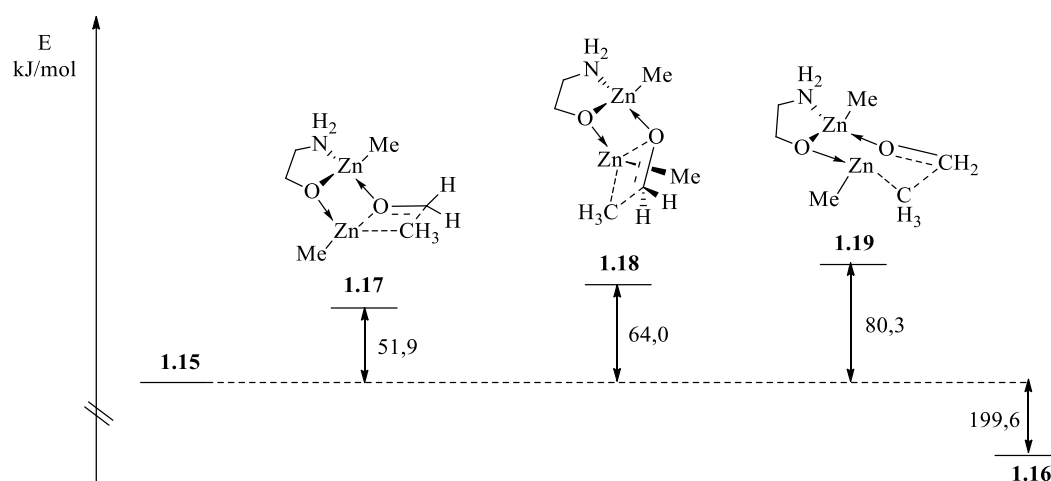


Figura 1.7 – Estados de transição propostos por Yamakawa e Noyori associados à transferência do grupo metilo do dimetilzinco ao formaldeído, catalisada pelo 2-aminoetanol, e energias de ativação correspondentes.

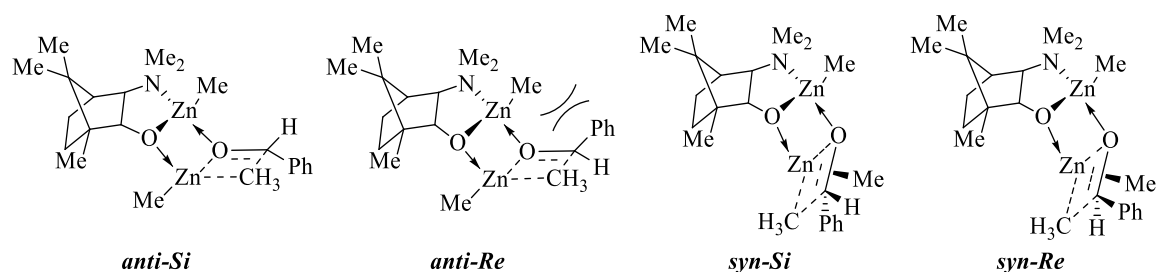
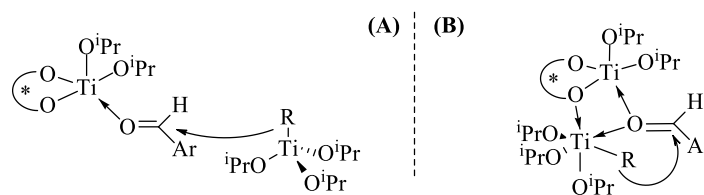


Figura 1.8 – Estados de transição possíveis para a metilação enantiosseletiva do benzaldeído catalisada por (-)-DAIB.

A configuração absoluta do produto obtido depende da estabilidade relativa destas estruturas diastereoisoméricas, sendo esta afetada por fatores eletrônicos e estéreos, fortemente dependentes das características do ligando utilizado. As energias relativas obtidas para cada uma reforçam a estabilidade dos estados de transição *anti*, tendo-se verificado uma menor energia do complexo ativado *anti-Si*, conducente, neste caso específico, à obtenção do enantiómero (*S*) do produto, o que é verificado experimentalmente⁸¹. Pode atribuir-se este facto à redução das repulsões entre o grupo metilo ligado ao primeiro átomo de zinco e o grupo fenilo do aldeído, quando este coordena pela face *Si*. A estrutura tridimensional *anti-Si* também permite denotar uma redução das repulsões entre o grupo fenilo e os grupos metilo do ligando. Esta proposta permite racionalizar a obtenção de maiores *ee* quando é usado dietilzinco ao invés de dimetilzinco, dado o aumento de

impedimento em torno do metal, bem como quando se empregam ligandos com maior impedimento e substituintes volumosos.

O ciclo catalítico proposto por Noyori em 1995 é, ainda hoje, aceite para ligandos do tipo aminoálcool e constitui a base para o entendimento da alquilação enantiosseletiva promovida por outro tipo de ligandos. Ainda que fora do âmbito do trabalho desenvolvido nesta dissertação, torna-se importante mencionar que certos tipos de ligandos não são suficientemente básicos para a coordenação com um dialquilzinco formar uma espécie cataliticamente ativa. Assim, o uso de ligandos do tipo diol, diamina, dissulfonamida e aminossulfonamida é frequentemente acompanhado de um catalisador adicional, normalmente o tetraisopropóxido de titânio. A proposta mecanística mais aceite que contempla a intervenção deste ácido de Lewis tem por base estudos realizados com o BINOL⁸². Numa primeira fase, é sugerida a complexação do ligando ao titânio, seguida da coordenação do aldeído. A intervenção de uma nova molécula de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ permite a incorporação de um grupo alquilo do dialquilzinco na sua estrutura. A adição deste grupo ao grupo carbonilo pode ocorrer intermolecularmente ou intramolecularmente, através da formação de uma espécie dimérica, Esquema 1.11 **A** e **B**, respetivamente. Esta última alternativa é considerada como a mais provável, dada a tendência dos complexos de titânio para formarem espécies binucleares.



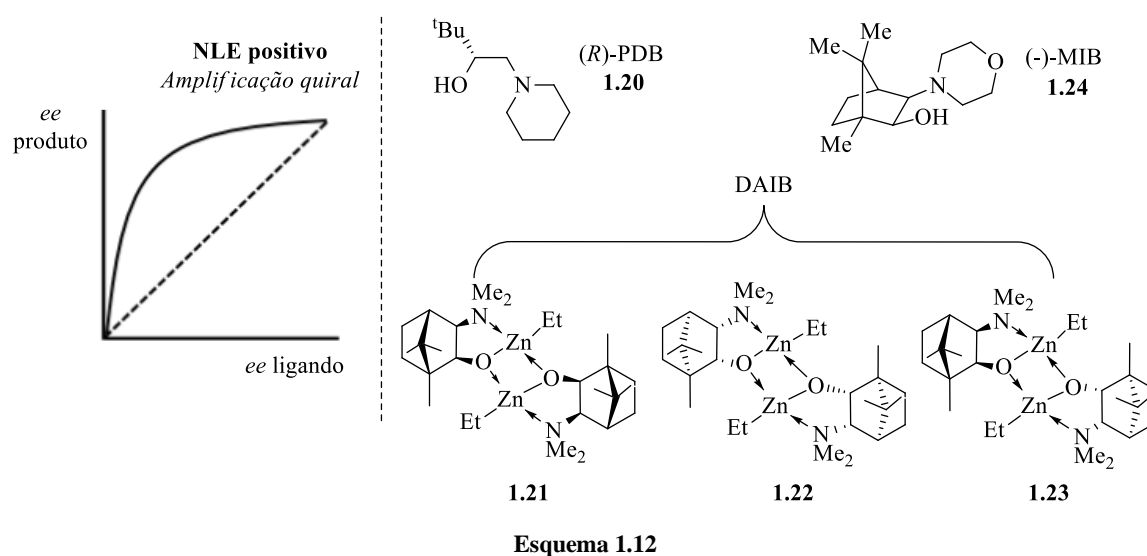
Esquema 1.11

1.2.2.2 – Amplificação quiral e autocatálise

Um aspeto intrigante e curioso que se observa em algumas reações de alquilação enantiosseletiva foi descoberto por Kagan, em 1986, em estudos de epoxidação. O efeito não linear (NLE) traduz um desvio à dependência linear comum entre o excesso enantiomérico de um ligando e o obtido para o produto da reação. Em alguns casos, ainda que o ligando não se encontre na sua forma enantiomericamente pura, pode conduzir à obtenção de produtos óticamente ativos com *ee* elevados, constituindo este um desvio positivo de NLE, também designado de amplificação quiral, Esquema 1.12⁸³.

Oguri identificou o fenómeno de amplificação quiral na etilação enantiosseletiva do benzaldeído ao usar 2 mol% de (*R*)-1-piperidino-3,3-dimetilbutan-2-ol, (*R*)-PDB, **1.20**, cujo *ee* entre 10 e 20% permitiu a obtenção do (*R*)-1-fenilpropan-1-ol com enantiosseletividades de 80 a 90%⁸⁴. Também com o (-)-DAIB foi verificada uma excelente amplificação quiral; o (*S*)-1-fenilpropan-1-ol foi obtido com *ee* de 95% na adição de dietilzinco ao benzaldeído, catalisada por 8 mol% do ligando, com 15% de *ee*^{77,78}. Este desvio à linearidade, no caso do DAIB, reside nas

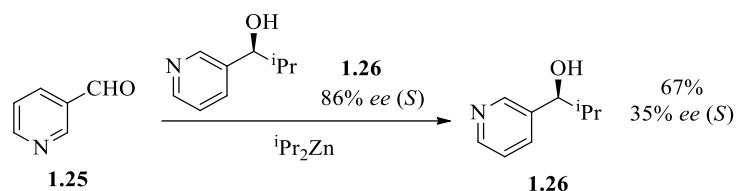
possíveis espécies diméricas passíveis de se formar aquando da coordenação do ligando ao zinco^{2,28}. A presença de ambos os enantiómeros no meio reacional, dependendo das proporções, leva a que três dímeros estereoisoméricos possam ser formados: dois homoquirais, **1.21** e **1.22**, formados por duas moléculas de (-)-DAIB ou (+)-DAIB e um heteroquiral, **1.23**, constituído pelos dois enantiómeros. Através de análises de RMN e crioscopia, foi possível verificar a elevada estabilidade do heterodímero, cuja estrutura não sofre alterações nem mesmo com a adição de dialquilzinco ou aldeído. Assim, o enantiómero minoritário fica aprisionado no dímero mais estável, encontrando-se o maioritário numa complexação menos efetiva, capaz de originar a espécie cataliticamente ativa e participar no mecanismo conducente à obtenção do produto⁸⁵.



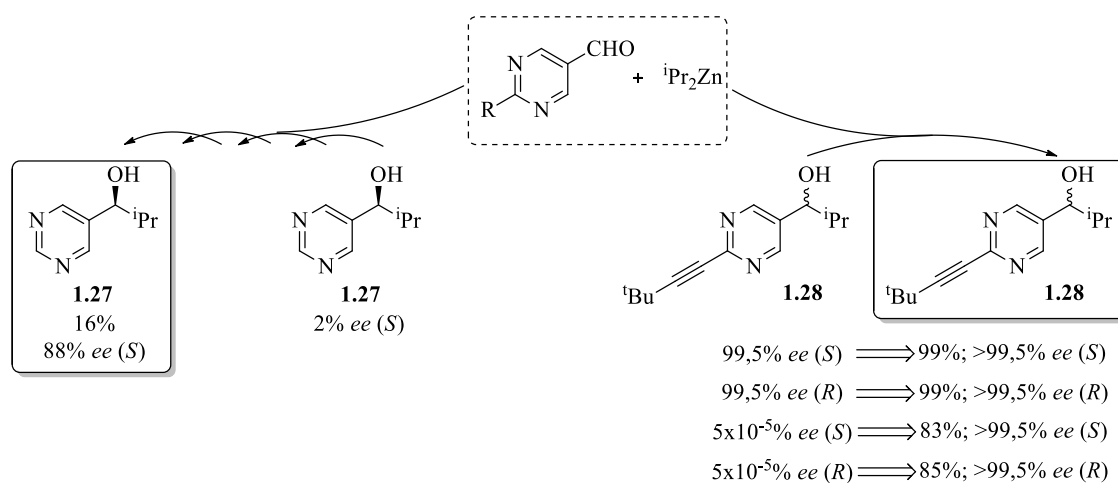
No final do século XX, uma pequena alteração na estrutura do (-)-DAIB, pela substituição dos grupos metilo por um grupo morfolilo no átomo de azoto, conduziu à obtenção de um composto análogo, muito promissor no espectro da alquilação enantioselectiva. A eficiência catalítica do (-)-3-*exo*-morfoliloisborneol, (-)-MIB, na adição de dietilzinco a aldeídos revelou-se muito semelhante à do (-)-DAIB, apresentando, no entanto, claras vantagens em relação a este, tais como a possibilidade de alquilar aldeídos alifáticos α -ramificados (com *ee* entre 97 e 99%), ser sintetizado através de um menor número de passos e apresentar uma maior estabilidade^{86,87}. Também o (-)-MIB, com um *ee* entre 10 e 20%, conduziu à adição do grupo etilo a aldeídos com enantioselectividades entre 40 e 97%, tendo-se verificado uma forte dependência da magnitude do efeito não linear com o tipo de substrato utilizado⁸⁸. Ao longo do tempo, vários tipos de ligandos foram reportados como capazes de induzir quiralidade em processos de amplificação assimétrica^{12,83,89-92}.

Estes fenómenos de desvio à linearidade também podem ser observados em reações de autocatálise assimétrica. Nestas, o produto reacional, opticamente ativo, atua como catalisador, induzindo a sua própria formação, com a mesma configuração absoluta maioritária, sem o auxílio

de outras moléculas quirais^{2,83,93}. Quando o produto apresenta uma pureza ótica baixa e, ainda assim, conduz à sua geração com claras melhorias de enantiosseletividade, também nos encontramos perante um efeito não linear positivo, ou, neste caso, uma situação de autoamplificação quiral. Soai e colaboradores foram pioneiros na identificação da autocatálise assimétrica. Em 1990, descobriram que o álcool **1.26**, enantiomericamente enriquecido na sua forma (*S*), catalisava a adição de diisopropilzinco ao 3-piridilcarboxaldeído **1.25**, automultiplicando-se e sendo obtido na mesma configuração com *ee* final de 35%, Esquema 1.13⁹⁴. O seu análogo pirimidínico **1.27**, anos mais tarde, conduziu a resultados ainda mais interessantes, Esquema 1.14. A forma (*S*), com um *ee* de apenas 2%, induziu a sua própria formação com 88% de enantiosseletividade após quatro ciclos sintéticos sucessivos, naquela que constituiu a primeira evidência de autoamplificação assimétrica^{95,96}.



Esquema 1.13



Esquema 1.14

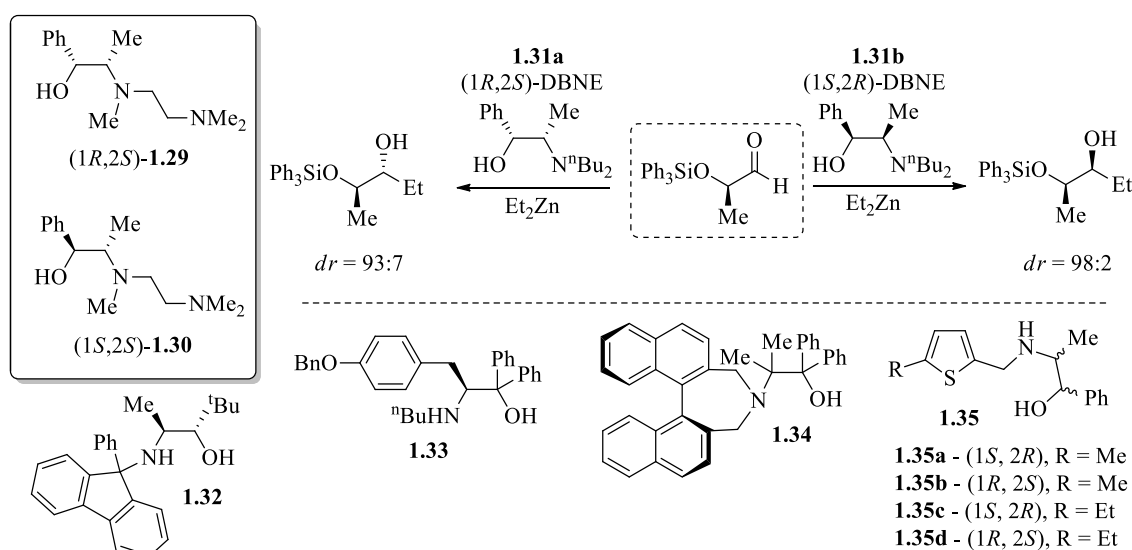
O estudo do pirimidilalcanol **1.28** como catalisador da isopropilação do aldeído respetivo conduziu a duas situações extremas, verificadas para ambos os enantiómeros, Esquema 1.14. Por um lado, o seu uso numa forma próxima à enantiomericamente pura levou a que fosse obtido como produto com rendimento e enantiosseletividade notavelmente elevados, num processo autocatalítico praticamente perfeito⁹⁷. Por outro, partindo de uma mistura praticamente racémica de **1.28**, em que o *ee* para qualquer um dos enantiómeros é facilmente desprezável, foi possível obter, após três ciclos consecutivos, o produto com excessos enantioméricos acima 99,5% para cada

uma das configurações absolutas, num processo de autoamplificação quiral extraordinário⁹⁸. Com vantagens como a permanente atividade do catalisador, que não necessita de ser separado do produto, este fenómeno de amplificação quiral associado a processos assimétricos autocatalíticos pode ajudar a explicar a origem de compostos homquirais na natureza^{83,93}.

1.2.2.3 – Parâmetros da alquilação enantiosseletiva e indução de seletividade

Tomando como exemplo os estudos e conclusões tirados por Oguni, Oni e Noyori, a reação de alquilação enantiosseletiva tem despertado o interesse de muitos investigadores ao longo dos anos^{69,72,79,99-102}. A forte dependência da eficiência catalítica e da enantiosseletividade em relação ao tipo de ligando utilizado ditaram as bases para a procura de novos catalisadores com estruturas diversificadas e para a análise do efeito destas mesmas estruturas na reação. Muitas delas são facilmente obtidas tirando partido da quiralidade natural de alguns compostos, como aminoácidos, terpenos e alcaloides, através da sua modificação sintética, sendo que, em última análise, o *chiral pool* acaba quase sempre por constituir a fonte de assimetria primária.

Talvez devido ao facto dos primeiros estudos em alquilação enantiosseletiva terem sido realizados com β-aminoálcoois como ligandos, esta classe ocupa, claramente, um lugar de destaque, sendo a mais estudada para aplicação nesta reação assimétrica, Esquema 1.15.



Esquema 1.15

Tanto a efedrina como a norefedrina são de origem natural e apresentam a vantagem de ambos os enantiómeros serem de acesso comercial fácil, o que permite que possam ser usados em processos de catálise assimétrica para a obtenção de ambas as configurações absolutas dos produtos⁶⁹. O sal de lítio do ligando **1.29**, derivado da efedrina, catalisa a adição de dietilzinco ao benzaldeído com a formação do (*R*)-1-fenilpropan-1-ol com 90% de *ee*, Esquema 1.15. Por sua vez, o uso do seu diastereoisómero **1.30**, com origem na pseudoefedrina, como ligando na mesma

reação, conduz à formação do enantiómero (*S*) do produto com o mesmo nível de enantiosseletividade, demonstrando que esta se encontra profundamente dependente da configuração absoluta do carbono detentor do grupo hidroxilo no ligando¹⁰³.

O DBNE **1.31** (*N,N*-dibutilnorefedrina) é um ligando derivado da norefedrina, sintetizado por Soai e colaboradores, cuja utilização na adição de dietilzinco a vários aldeídos aromáticos e alifáticos decorre com elevada indução de assimetria (*ee* entre 78 e 95%)¹⁰⁴. A sua distinta capacidade de controlo estereoquímico foi assinalada na etilação assimétrica de α -siloxi-aldeídos, previamente detentores de um centro quiral no carbono α , encontrando-se um dos exemplos descrito no Esquema 1.15. Ambos os diastereoisómeros do produto foram obtidos seletivamente consoante a utilização do enantiómero (*1R,2S*) (**1.31a**) ou (*1S,2R*) (**1.31b**) do ligando, concluindo-se ser este a fonte de indução quiral, ao invés do centro assimétrico pré-existente no substrato^{28,105}.

Com origem na (*S*)-alanina, o ligando **1.32** conduziu à obtenção de *ee* até 98% na etilação de vários aldeídos aromáticos e alifáticos, Esquema 1.15¹⁰⁶. A presença de substituintes volumosos, como o grupo *t*-butilo, no carbono ligado ao grupo hidroxilo, aliada a grupos mais pequenos em posição α em relação ao azoto, encontrando-se estes grupos em posição *trans* um em relação ao outro, verificou-se determinante para o controlo estereoquímico da reação. O derivado da (*S*)-tirosina **1.33** conduziu à obtenção do (*S*)-1-fenilpropan-1-ol com *ee* de 86%. Neste caso, a presença da amina secundária revelou-se importante, atribuindo-se à adição de um grupo *n*-butilo extra no átomo de azoto uma obstrução parcial do centro quiral capaz de reduzir a enantiosseletividade¹⁰⁷. A quiralidade axial fornecida pelo esqueleto (*S*)-binaftilo é eficientemente transmitida através da função aminoálcool na etilação de vários aldeídos aromáticos. Especificamente, utilizando 3 mol% da binaftilazepina **1.34**, vários álcoois secundários quirais foram obtidos com excessos enantioméricos entre 87 e 95% (para a forma (*S*)), contribuindo o impedimento estéreo em torno no azoto e do oxigénio para uma melhor transferência de quiralidade^{108,109}. A adição de dibutil- e dimetilzinco a aldeídos, auxiliada por **1.34** e estruturas similares, também conduziu à obtenção de *ee* moderados a elevados¹¹⁰. Em 2012, esta estratégia foi alargada à alquilação enantiosseletiva de aldeídos cinâmicos, como método para síntese de intermediários de γ - e δ -lactonas enantiomericamente enriquecidas, compostos com aplicabilidade nas indústrias alimentar, agrícola e da perfumaria¹¹¹. Mesmo recentemente, a avaliação da eficiência catalítica de β -aminoálcoois na alquilação enantiosseletiva de aldeídos ainda se encontra muito popularizada¹¹²⁻¹¹⁵. Em 2020, Aydin, partindo de ambos os enantiómeros da norefedrina, sintetizou os ligandos **1.35**, que incorporam um anel de tiofeno na sua estrutura¹¹⁵. As duas configurações absolutas do 1-fenilpropan-1-ol foram obtidas com *ee* até 83%. A posterior otimização e extensão da reação a outros aldeídos aromáticos permitiu a obtenção de enantiosseletividades entre 58 e 99%, usando apenas 5 mol% de **1.35a** ou **1.35c**.

Em alguns casos, um maior distanciamento entre o grupo hidroxilo e o grupo amina no ligando, conducente à formação de quelatos de zinco com seis e sete membros, com maior liberdade

conformacional, também providencia boas induções quirais, especialmente se estes grupos estiverem integrados em anéis ou perto de substituintes volumosos¹¹⁶⁻¹²³. Adicionalmente, a inclusão do grupo amina em anéis de três a seis membros resulta em estruturas mais rígidas e impedidas estereamente, muitas vezes determinantes para a obtenção de enantiosseletividades elevadas¹²⁴⁻¹³². Na Figura 1.9 encontram-se representados alguns exemplos, bem como as respectivas enantiosseletividades atingidas na etilação dos substratos indicados.

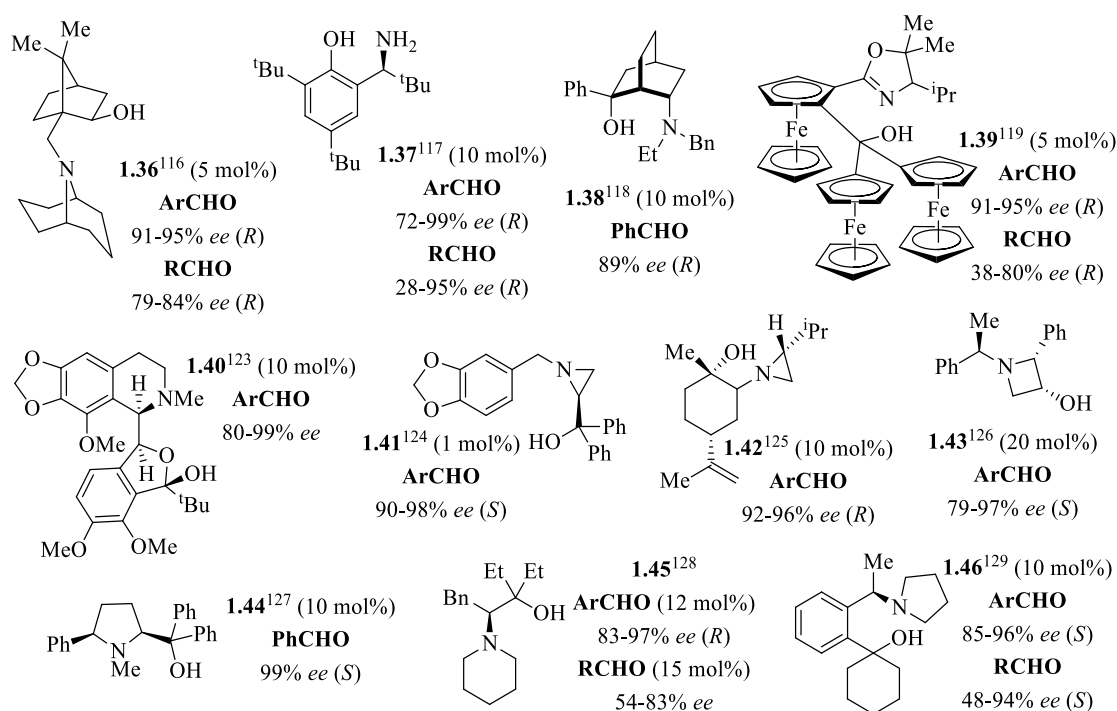


Figura 1.9 –Exemplos de ligandos quirais usados na etilação enantiosseletiva de aldeídos aromáticos e alifáticos.

Também merecedor de destaque é o uso de ligandos com mais do que dois átomos coordenantes¹³³⁻¹³⁸. Os ligandos tri- e tetradentados formam quelatos de zinco mais rígidos, em alguns casos associados a um melhor controlo estereoquímico do que os respetivos ligandos bidentados, dada a diferenciação mais eficiente das faces enantiotópicas do aldeído^{139,140}. O aminofenol **1.47**, Figura 1.10, é capaz de induzir quiralidade na adição de dietilzinco a uma vasta gama de aldeídos, sejam eles aromáticos, heteroaromáticos, alifáticos e insaturados, com a obtenção de excessos enantioméricos até 98%¹⁴¹. Murtinho *et al* publicaram em 2015 a síntese do ligando **1.48**, uma base de Schiff derivada do (+)-ácido canfórico que permitiu a síntese de (*S*)-propanóis derivados de vários aldeídos aromáticos com elevados rendimentos e enantiosseletividades entre 72 e 97%¹⁴². A etilação do benzaldeído catalisada por **1.49**, um ligando tetradentado, conduziu à formação do (*S*)-1-fenilpropan-1-ol com 95% de *ee*¹⁴³. A comparação da eficiência catalítica deste ligando com o respetivo monómero revelou a importância da ponte volumosa e curta que une os anéis de pirrolidina, responsável pelo ataque preferencial do grupo etilo à face *Si* do benzaldeído.

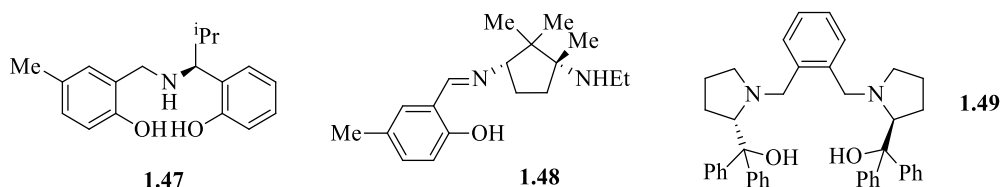


Figura 1.10 – Aminoálcoois tri- e tetradentados como ligandos em alquilação enantiosseletiva de aldeídos.

Apesar do extenso estudo que envolve os aminoálcoois como ligandos neste tipo de reação, o uso de outras classes de compostos também tem vindo a ser explorado. Assim, diaminas^{127,144,145}, dióis^{146,147}, aminotióis^{148–150} e algumas fosforamidas^{151,152} e aminossulfonamidas^{127,153} são exemplos de estruturas capazes de induzir um elevado controlo estereoquímico, Figura 1.11. Preparada por Cheng e colaboradores, a 2-(2'-piperidinil)piridina **1.50** revelou uma extraordinária indução de quiralidade, com a formação de álcoois secundários quirais na forma (*R*) com *ee* até 100%¹⁵⁴. Em 2016, Wu reportou o uso do γ -aminotiól **1.51**, derivado da cânfora, como ligando para a etilação enantiosseletiva de aldeídos aromáticos e alifáticos, tendo obtido *ee* entre 64 e 99%¹⁵⁵. O diol **1.52** possibilitou a síntese de (*R*)-1-fenilpropan-1-ol com 90% de *ee*¹⁵⁶. Neste estudo, de entre uma série de estruturas analisadas, o esqueleto bicíclico e o substituinte *orto*-metoxilo no anel aromático foram apontados como determinantes para uma transferência eficiente de quiralidade.

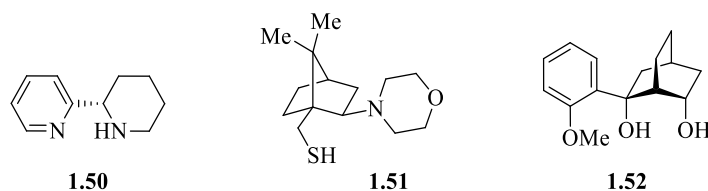


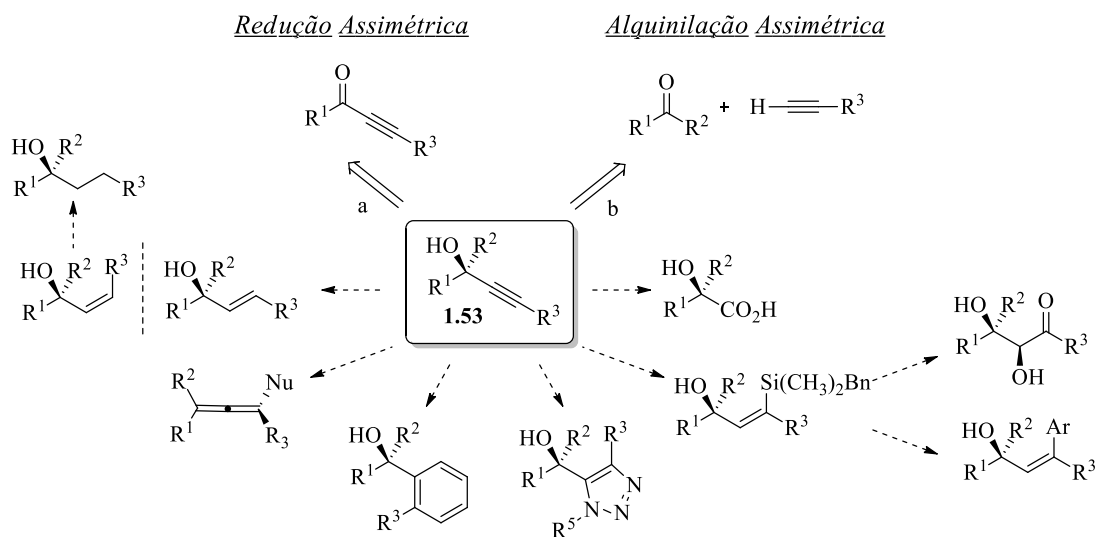
Figura 1.11 – Ligandos quirais que não aminoálcoois usados em alquilação enantiosseletiva de aldeídos.

Ainda que a escolha do ligando seja um ponto fulcral, vários outros fatores podem afetar a enantiosseletividade numa alquilação. Parâmetros como as características dos substratos, temperatura e solventes também podem influenciar o processo enantiosseletivo. De modo geral, aldeídos aromáticos conduzem à obtenção de maiores excessos enantioméricos, principalmente se substituídos com grupos atratores de elétrons^{80,157,158}. Também a substituição na posição *para* conduz, regra geral, a melhores resultados. O uso de solventes apolares e de temperaturas baixas resulta em excessos enantioméricos mais elevados, sendo necessário encontrar um equilíbrio ao nível da temperatura, já que a sua diminuição leva a uma redução da reatividade e a rendimentos mais baixos⁵¹. Também ao nível dos organometálicos de zinco, grande parte das publicações remete para o uso de dietilzinco ou, menos frequentemente, dimetilzinco, dada a disponibilidade comercial destes dois reagentes e o preço bastante mais acessível do primeiro¹⁵⁹. No entanto, outros dialquilzincos são por vezes empregues quando resultados promissores advêm da utilização dos dois reagentes mencionados.

A popularidade da alquilação enantiosseletiva de aldeídos e a facilidade da sua aplicação leva a que esta seja muitas vezes tida como reação modelo, na procura e no estudo de novas espécies moleculares promissoras para indução de enantiosseletividade noutras reações catalíticas.

1.2.3 – ALQUINILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ALDEÍDOS

Os álcoois alquinílicos, muitas vezes também designados por propargílicos, de estrutura genérica **1.53**, Esquema 1.16, são uma classe de compostos que apresenta uma vasta aplicabilidade, devido à sua reatividade única. O grupo hidroxilo, já em si um ótimo precursor de variados grupos funcionais, como supramencionado, vê-se, neste tipo de moléculas, reforçado pela presença de uma tripla ligação em posição β , capaz de servir como intermediária na síntese de uma ampla gama de estruturas complexas, dotadas de atividade ótica quando o substrato é enantiomericamente enriquecido, Esquema 1.16¹⁶⁰⁻¹⁶³. Entre outros, a função alquinílica pode ser reduzida por forma a originar alcenos ou alcanos substituídos, sofrer substituições do tipo 1,3, originando alenos, intervir em reações de ciclo-adição que culminam na geração de anéis aromáticos, ser hidrossililada para a formação de vinilsilanos (capazes de originar alcenos trissubstituídos ou hidroxicetonas) e ser convertida em α -hidroxiácidos.



A par da sua capacidade sintética abrangente, a unidade alquinílica e mesmo o padrão alquinilcarbinol podem ser detetados na estrutura de vários compostos naturais e biologicamente ativos^{162,164}. O gestodeno¹⁶⁵, o sifonodiol¹⁶⁶, a micomicina¹⁶⁷, a dinemicina A¹⁶⁸ e o efavirenz¹⁶⁹ são alguns exemplos elucidativos, representados na Figura 1.12, onde é destacada a sua proveniência ou atividade terapêutica.

A síntese enantiosseletiva de álcoois alquínílicos é comumente conduzida recorrendo a reações de redução ou alquinição de compostos carbonílicos, onde a intervenção de um catalisador oticamente ativo rege o controlo estereoquímico necessário à obtenção preferencial de um enantiómero. Apesar da redução assimétrica de alquínilcetonas (rota a, Esquema 1.16) constituir o método mais comum para a preparação destes álcoois, o uso da alquinição enantiosseletiva (rota b, Esquema 1.16) tem vindo a ganhar popularidade, muito em parte devido à formação concatenada do centro quiral e da ligação com o grupo alquínilo, mas também à menor possibilidade de ocorrência de reações secundárias^{170,171}. Por outro lado, permite o acesso a uma maior gama de álcoois alquínílicos quirais, tanto secundários como terciários, dependendo da natureza do composto carbonílico de partida. A maior reatividade e diferenciação enantiotópica facial que caracterizam os aldeídos faz com que as adições a estes substratos sejam largamente mais exploradas do que as adições a cetonas⁹⁹.

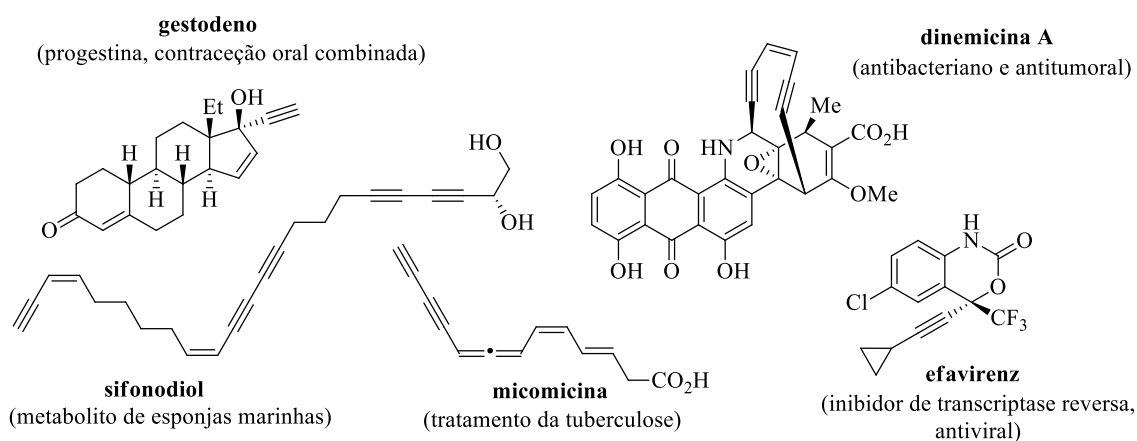
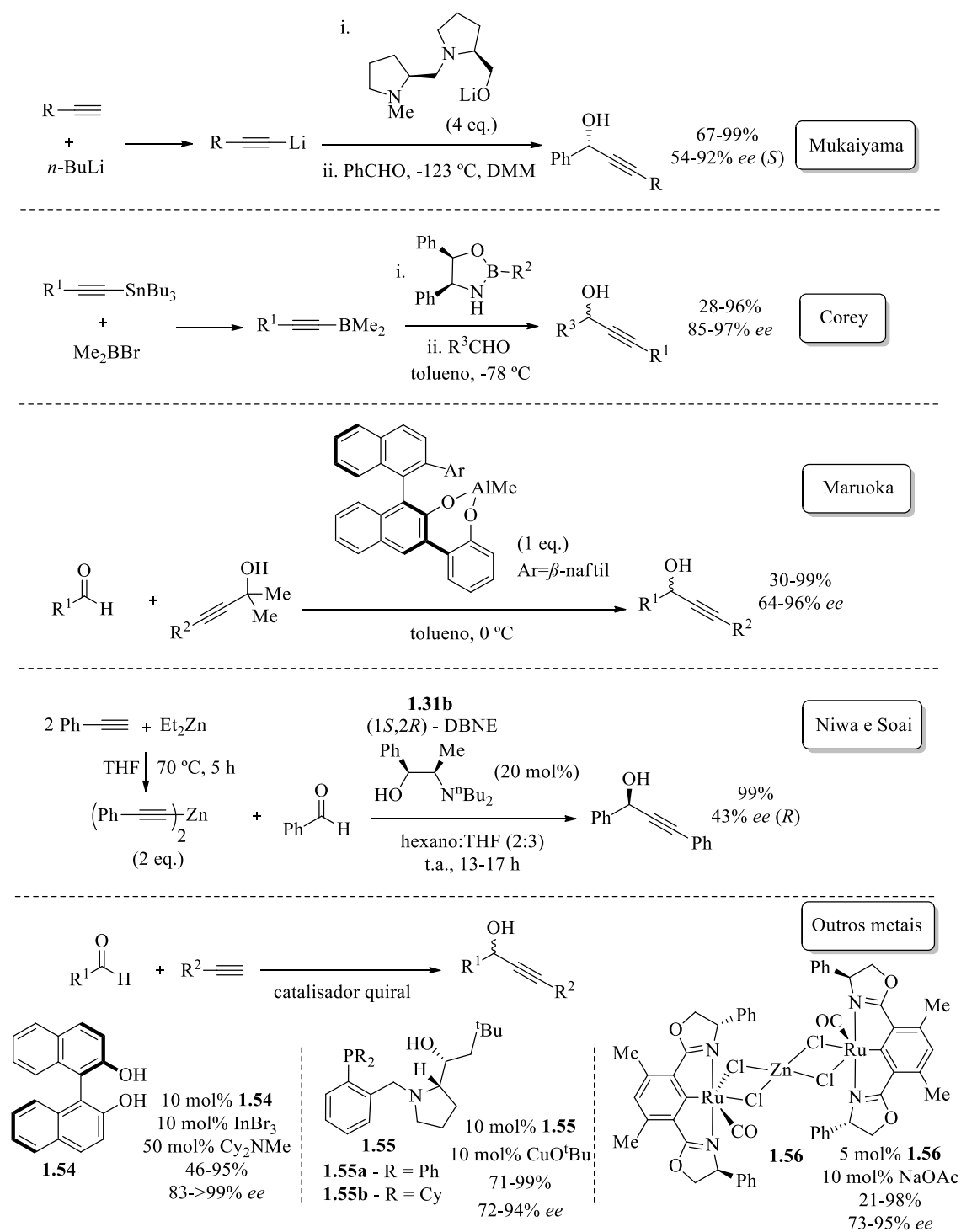


Figura 1.12 – Compostos naturais ou bioativos com unidades alquínílicas.

1.2.3.1 – Estratégias em alquinição enantiosseletiva

O crescente interesse na síntese de álcoois alquínílicos e a facilidade com que os alcinos são metalados, tem levado a que a sua adição a aldeídos de forma assimétrica tenha sido desenvolvida valendo-se de várias estratégias, Esquema 1.17^{160,161,172}. Em 1979, a versão pioneira desta reação foi descrita por Mukaiyama¹⁷³. Usando como ligando o derivado da (*S*)-prolina já referido na Figura 1.6, a adição de alguns acetilenos ao benzaldeído, mediada por *n*-butil-lítio, foi estudada. Temperaturas tão baixas como -123 °C eram requeridas para a reação prosseguir com discriminação quiral considerável (até 92% de *ee*) bem como quantidades supra-estequiométricas de ligando. Apesar de, no geral, a desprotonação dos alcinos poder ser desencadeada por uma grande variedade de bases fortes, a reatividade do acetileto formado encontra-se fortemente dependente da natureza do composto metálico inicial. Assim sendo, a escolha de bases menos reativas conduz a processos mais controlados tanto ao nível da quimio- como da enantiosseletividade^{172,174}. Alternativamente, Corey e Cimprich desenvolveram a síntese de álcoois

alquinílicos recorrendo ao uso de alquinilboranos¹⁷⁵. Formados *in situ* a partir de alquinilestananos e bromodimetilborano, estes intermediários foram adicionados a aldeídos aromáticos e alifáticos na presença de derivados de oxazaborolidinas quirais como ligandos. Bons rendimentos e excessos enantioméricos elevados foram obtidos, no entanto, as reações, também conduzidas a temperaturas muito baixas, eram na maioria das vezes mediadas por quantidades estequiométricas de ligando, sendo possível, nalguns casos particulares, a obtenção de *ee* até 97% com 25 mol% de catalisador.



Esquema 1.17

Em 1998, a modificação do método de redução de Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV) para uma estratégia capaz de alquilar compostos carbonílicos foi descrita por Maruoka e colaboradores¹⁷⁶. Estendendo a reação à utilização de um diol quiral como ligando, alguns aldeídos ativados foram alquilados com *ee* entre 64 e 96%, Esquema 1.17¹⁷⁷. Apesar das quimio- e enantiosseletividades satisfatórias alcançadas com este tipo de reação, quantidades estequiométricas de ligando quiral verificaram-se essenciais para uma boa diferenciação quiral. Aliado a isso, o seu alcance restrito, muito dependente da utilização de aldeídos reativos como substratos, estreita a sua aplicação.

Assente no vasto conhecimento proporcionado pela adição assimétrica de alquilzincos a compostos carbonílicos, o desenvolvimento de reagentes de alquilzincos começou a ser considerado como forma de ultrapassar as limitações impostas pelos restantes métodos, nomeadamente a baixa tolerância à presença de outros grupos funcionais e a exigência de condições reacionais muito rigorosas^{160,170}. Niwa e Soai foram pioneiros na implementação desta estratégia¹⁷⁸. Recorrendo ao aquecimento de uma mistura de alcinos terminais e dietilzincos, formaram *in situ* vários dialquilzincos e estudaram a sua adição a aldeídos na presença do (1*S*,2*R*)-DBNE ((1*S*,2*R*)-**1.31b**), um ligando quiral já famoso pelos bons resultados providenciados em alquilação enantiosseletiva de aldeídos¹⁰⁴. Com 20 mol% de (1*S*,2*R*)-**1.31b** como mediador da adição de bis(2-feniletinil)zincos ao benzaldeído, foi possível obter o (*R*)-1,3-difenilprop-2-ino-1-ol com rendimento elevado e *ee* de 43%, Esquema 1.17.

Outras metodologias capazes de concretizar a alquilação de aldeídos de forma enantiosseletiva primam pelo uso catalítico de metais de transição como o cobre, índio, ruténio, ródio e crómio, capazes de formar complexos π com alcinos, ocorrendo, assim, um incremento da acidez do seu protão terminal^{161,171,172,174,179}. Apesar de menos desenvolvidas, são conhecidos exemplos com a obtenção de *ee* moderados a elevados, alguns dos quais apresentados no Esquema 1.17. A bifuncionalidade do sistema (*R*)-BINOL **1.54**/InBr₃ possibilita a ativação dupla de aldeído e alcino, conduzindo à transferência de grupos alquilar com excelentes enantiosseletividades¹⁸⁰. A eficiência do prolinol **1.55**¹⁸¹ (complexado com CuO^tBu) e do complexo de ruténio **1.56**, com unidades bis(oxazolinil)fenil, também pode ser destacada¹⁸².

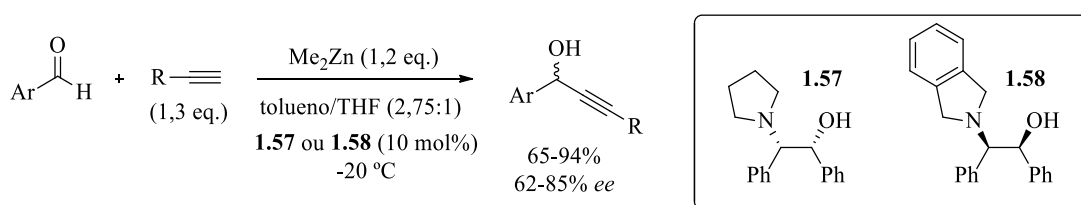
Ao longo do tempo, os estudos em alquilação assimétrica centraram-se fundamentalmente na análise de espécies de zinco como mediadores do processo, o que possibilitou o surgimento de diversas variantes que, conforme o ligando utilizado e as respetivas condições reacionais, têm um impacto particular na enantiosseletividade.

1.2.3.2 – Adição de acetiletos formados a partir de dialquilzincos

Dada a indisponibilidade comercial dos reagentes de alquilzincos, a sua utilização implica a sua obtenção no meio reacional a partir de reagentes de zinco. Os mais comumente utilizados são o dimetil- e o dietilzincos, devido às razões anteriormente referidas¹⁸³. Dependendo da

estequiometria que rege este passo de metalização do alcino, a adição a aldeídos pode ser concretizada através da intervenção de dialquinilzincos ou alquilalquinilzincos. Mais reativas que os alquilzincos comuns, estas espécies são, por si só, ligeiramente nucleófilas na adição a carbonilos. A competição entre o caminho racémico e o assimétrico dificulta o controlo estereoquímico da reação. A utilização de alquilalquinilzincos encontra-se normalmente associada a melhores enantiosseletividades. No entanto, dependendo das condições reacionais, a formação indesejada de produtos secundários de alquilação pode também ocorrer¹⁸⁴. A supressão deste produto e a discriminação quiral conducente a uma boa enantiosseletividade, auxiliadas, em grande parte, pela utilização de ligandos quirais em proporções catalíticas, têm sido os focos principais da investigação que sustenta a alquinilação enantiosseletiva. A nível mecanístico, as descrições existentes assentam numa analogia com o proposto por Noyori para a reação de alquilação enantiosseletiva (representado no Esquema 1.10)^{160,185}. De notar que nos casos em que são formados acetiletos de alquilzinc, a maior labilidade da porção alquinílica traduz-se na sua ação preferencial como nucleófilo na adição ao aldeído.

Residindo as suas bases nos estudos de alquilação assimétrica, é natural que grande parte da investigação que envolve a alquinilação se caracterize pela avaliação da eficiência de aminoálcoois quirais como ligandos. Nos anos que se seguiram à descoberta de Niwa e Soai, os progressos na reação descrita não foram muitos. Em 1999, alguns cientistas da Merck realizaram um estudo que contribuiu com alguns esclarecimentos importantes para o desenvolvimento da alquinilação enantiosseletiva¹⁸⁶. De entre uma série de ligandos com estruturas semelhantes, chegaram à conclusão que a indução quiral era mais promissora na presença de β -aminoálcoois bidentados, com grupo amina terciário. Assim, o desenvolvimento dos aminoálcoois **1.57** e **1.58** permitiu um estudo do processo catalítico, Esquema 1.18. Duas vertentes do mesmo foram consideradas: a presença do ligando, essencial para que a desprotonação do alcino ocorra (conduzindo à formação do intermediário metilalquinilzinc), e os solventes da reação, onde a adição de tetra-hidrofurano (THF) ao tolueno mostrou suprimir a formação do produto secundário de alquilação. Nestas condições otimizadas, a adição de alcinos a aldeídos aromáticos decorreu com rendimentos e *ee* elevados, na presença de 10 mol% de ligando a -20 °C.



Esquema 1.18

Vários aminoálcoois, muitos com origem em substratos naturais, podem ser destacados pela sua capacidade de indução quiral em condições genéricas análogas às mencionadas, nomeadamente ao nível da formação de alquilalquinilzincos como intermediários na adição enantiosseletiva de vários alcinos a aldeídos, Figura 1.13¹⁸⁷⁻¹⁹⁴.

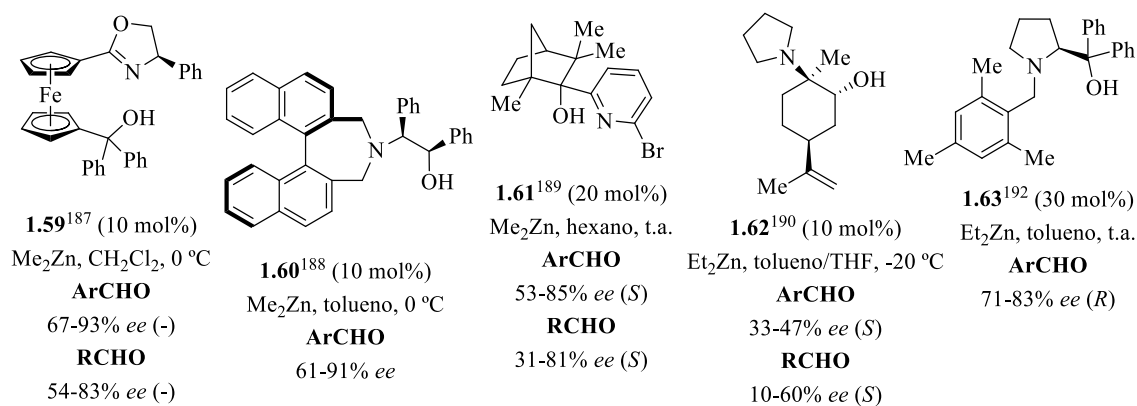
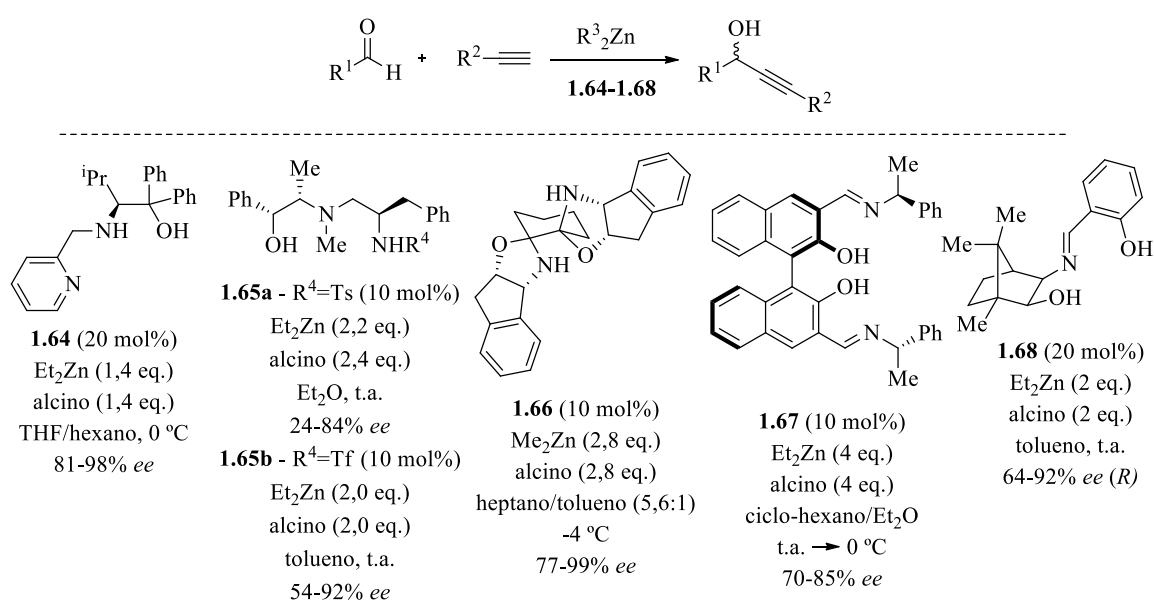


Figura 1.13 - Exemplos de aminoálcoois quirais usados como ligandos na alquilação enantiosseletiva de aldeídos.

A avaliação de outras classes de ligandos e a sua influência no curso estereoquímico da reação tem também despertado o interesse da comunidade científica. Iminas¹⁹⁵⁻¹⁹⁸, tióis^{155,199,200}, sulfonamidas²⁰¹, oxazolidinas^{202,203} e derivados de pirrolidinas^{204,205} e do BINOL²⁰⁶⁻²⁰⁹ são alguns grupos-chave que podem ser mencionados, muitos deles integrados também em estruturas tri- e tetradentadas^{194,210,211}, Esquema 1.19. Sintetizado por Zhou e colaboradores, o ligando **1.64** permitiu a obtenção de *ee* acima de 81% na adição assimétrica de fenilacetileno a aldeídos aromáticos e alifáticos²¹¹. A presença da unidade 2-piridínica, ao invés de um grupo fenilo, conduziu a um aumento significativo da enantiosseletividade, facto atribuído à bifuncionalidade com que o ligando fica dotado, e que permite uma ativação independente do nucleófilo da reação, através do caráter básico do átomo de azoto adicional. Também a presença do grupo isopropilo, diretamente ligado ao centro quiral, se verificou determinante para uma indução estereoquímica eficiente. Outro exemplo de coordenação tridentada pode ser dado pelo ligando **1.65a**, derivado da (-)-efedrina²⁰¹. O grupo sulfonamida permite uma coordenação fraca ao átomo de zinco, com influência positiva no rendimento e seletividade, que os autores justificam como tendo origem na redução do número de estados de transição diastereoisoméricos possíveis. Estudos posteriores demonstraram que a alteração do grupo tosilo pelo trifililo, atrator de eletrões mais forte (**1.65b**), conduz a melhorias na enantiosseletividade, assinalando a importância dos efeitos eletrónicos no controlo estereoquímico de uma reação assimétrica²¹².

O primeiro relato de síntese de uma bisoxazolidina quiral foi feito por Wolf e Liu²⁰². A simetria C_2 e estrutura rígida do ligando **1.66**, Esquema 1.19, mostraram-se determinantes para a alquilação enantiosseletiva de aldeídos aromáticos e alguns alifáticos, utilizando alcinos de natureza vária. O uso de dimetilzinco, associado à condução da reação assimétrica em solventes

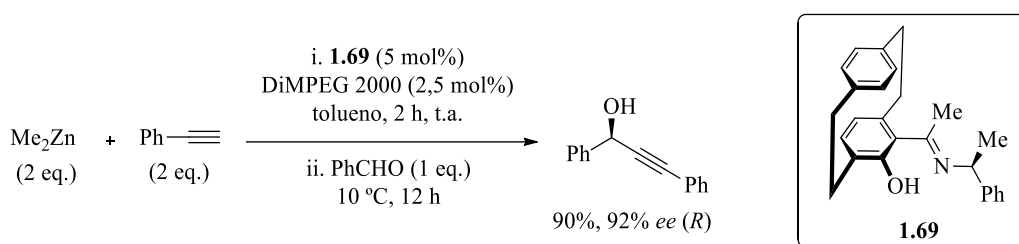
apolares, permitiu a supressão da reação competitiva de alquilação, dada a menor velocidade da sua adição a compostos carbonílicos, quando comparado com o dietilzinco¹⁷⁸. A base de Schiff **1.67**, derivada do (*R*)-BINOL, cuja síntese foi reportada por Pu e colaboradores em 2014, permitiu a obtenção de álcoois alquinílicos derivados de aldeídos aromáticos com *ee* até 85%²⁰⁸. O baixo *ee* obtido na avaliação de um diastereoisómero de **1.67**, com manutenção da quiralidade do esqueleto do BINOL, transparece um efeito de *match-mismatch* para este tipo de ligandos. Obtida a partir do enantiômero da cânfora de ocorrência natural, a imina **1.68** foi testada como ligando na adição de fenilacetileno a aldeídos aromáticos e alifáticos¹⁹⁶. Excessos enantioméricos moderados a elevados foram obtidos, com destaque para os substratos alifáticos e α,β -insaturados, onde se verificou que a substituição no carbono α é suscetível a uma melhor indução quiral.



Esquema 1.19

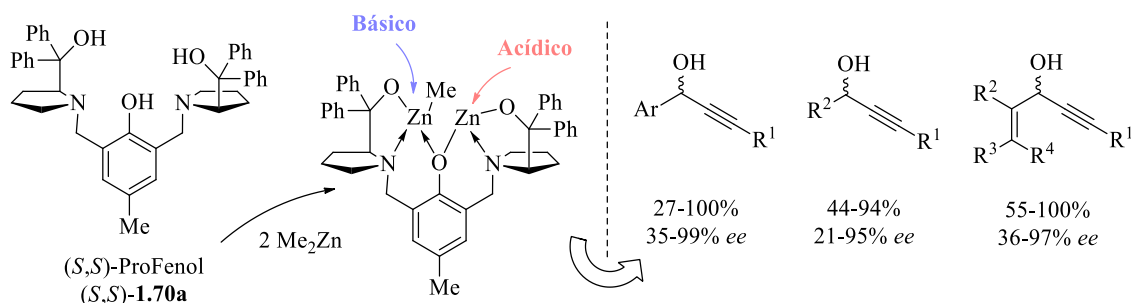
As particularidades associadas a esta reação assimétrica, nomeadamente a formação de produtos secundários de alquilação e a dificuldade em obter catalisadores cuja presença única seja suficiente para preterir o caminho reacional racémico, levou a que a introdução de aditivos começasse a ser considerada^{195,213-217}. Na avaliação de uma série de ligandos comerciais e de cetiminas derivadas do [2,2]-paraciclofano como catalisadores da adição assimétrica de fenilacetileno ao benzaldeído, Dahmen concluiu acerca da atividade promissora do iminoálcool **1.69**, Esquema 1.20. Um estudo aprofundado das condições conducentes à melhor enantiosseletividade permitiu confirmar algumas particularidades desta reação²¹³. A desprotonação dos alcinos é um processo lento, favorecido pela presença de THF, que, apesar de conduzir a melhorias nos rendimentos do produto alquinilado, leva a que reduções drásticas nos *ee* sejam verificadas. A formação de dialquinilzincos a elevadas temperaturas apresenta o mesmo tipo de consequências. O contorno deste problema foi possível com base numa abordagem em duas frentes.

Primeiro, a adição de éteres metílicos de polietilenoglicol, especificamente o éter dimetílico de polietilenoglicol 2000 (DiMPEG 2000), como aditivos, que se acredita facilitarem a formação do intermediário de zinco ou suprimirem a adição não catalisada²¹⁸. Segundo, a utilização de dimetilzinco no lugar de dietilzinco, com vista à formação do intermediário metilalquinilzinco. Nestas novas condições, foi possível obter o álcool alquinílico com um rendimento de 90% e *ee* de 92% para a forma (*R*), usando apenas 5 mol% de **1.69**.

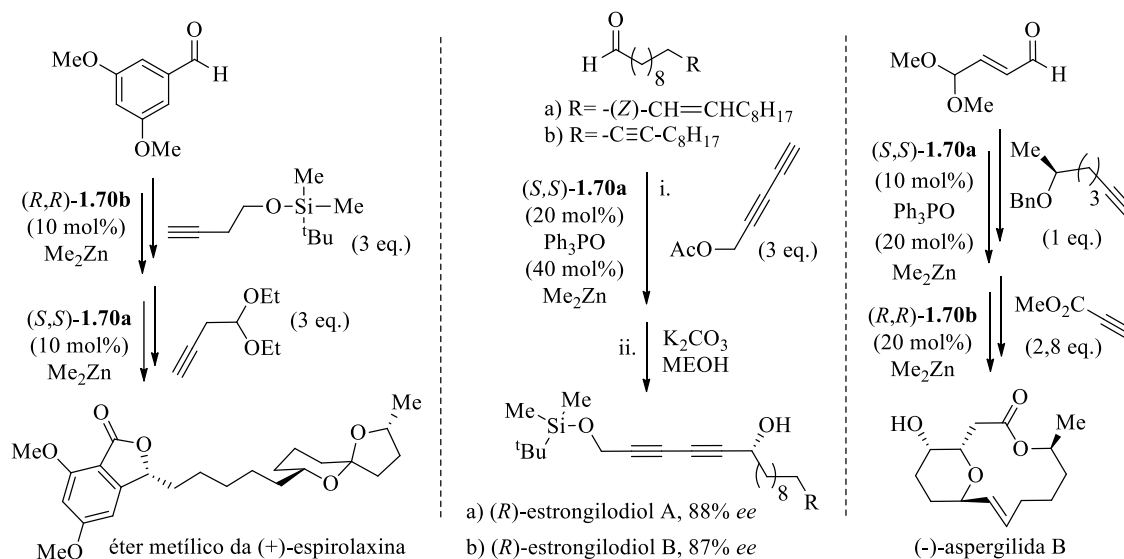


Esquema 1.20

A eficiência catalítica providenciada pelo ligando de Trost, um derivado da prolina conhecido como ProFenol, **1.70**, estende-se a variadas transformações assimétricas^{216,219}. Os estudos iniciais da sua capacidade de indução quiral, em reações de alquinição mediadas por dimetilzinco, comprovaram a versatilidade deste ligando. Diversos álcoois alquinílicos foram obtidos de forma claramente enantiosseletiva, resultantes da combinação de múltiplos aldeídos, entre os quais α,β -insaturados e alifáticos, e alcinos (inclusive o propiolato de metilo, sendo o uso deste reagente mais desafiante), Esquema 1.21^{220,221}. O mecanismo proposto associado ao emprego deste ligando passa pela formação de uma espécie dinuclear de zinco com caracter bifuncional, possuindo locais acídicos (de Lewis) e básicos (de Brønsted). Estudos posteriores relativos à utilização de 1,3-diinos revelaram-se menos promissores; a avaliação de várias bases de Lewis capazes de auxiliar no processo revelou o óxido de trifenilfosfina como um aditivo útil na adição assimétrica de alcinos a aldeídos catalisada pelo ProFenol²²². A elevada eficiência deste ligando, muitas vezes potenciada pelo seu uso combinado com o óxido de trifenilfosfina, pode ser destacada pela sua aplicação na formação de certos compostos enantiomericamente enriquecidos, intermediários na geração de produtos com ampla relevância biológica, Esquema 1.22^{164,222–225}.



Esquema 1.21



Esquema 1.22

À semelhança do que ocorre para a reação de alquilação enantiosseletiva, alguns ligandos cujo carácter básico não é suficiente para permitir uma coordenação efetiva ao zinco, beneficiam com a presença de ácidos de Lewis no meio, sendo frequentemente utilizado o tetraisopropóxido de titânio^{102,172,174,179,218}. Pu e Chan, de forma independente, introduziram esta estratégia em alquilação assimétrica^{226–228}. Embora conduzindo a reação com recurso a protocolos distintos, a utilização combinada de (S) -BINOL **1.71** (ou do seu derivado hidrogenado H8-BINOL **1.72**) e titânio na adição de fenilacetileno a diversos aldeídos revelou-se muito eficiente, com a obtenção de álcoois alquínlicos com excessos enantioméricos entre 64 e 99%. As melhorias nos processos de indução quiral pela co-catálise com tetraisopropóxido de titânio podem ser verificadas para outros tipos de ligandos, que incluem, designadamente, as funções sulfonamida^{229–232}, amida^{233–235}, diol^{236–238}, entre outras^{239–242}, Figura 1.14. Embora sem grandes evidências de carácter experimental ou teórico, acredita-se que o mecanismo que regula a adição enantiosseletiva de alcinos a aldeídos na presença de titânio é equivalente ao descrito para os estudos de alquilação assimétrica (ver Esquema 1.11)^{82,160,172,243}. Existem também propostas que concebem apenas a ativação do aldeído por parte do complexo quiral de titânio, sem ocorrência de transmetalção^{218,244,245}.

O desempenho dos catalisadores de titânio, especialmente os derivados do BINOL, pode ser ainda aperfeiçoado pela adição de alguns aditivos não quirais. É o caso da hexametilfosforamida, que facilita a formação do acetileno de zinco, evitando a condução deste passo reacional sob condições mais exigentes, sem prejudicar a enantiosseletividade obtida^{244,246,247}. Outras bases de Lewis podem ser destacadas, tais como o *N*-metilimidazole²⁴⁸ e a diciclohexilamina^{238,249,250}, sendo o seu carácter básico responsável pela desprotonação do alcino²⁴⁸. Fenóis

e sulfonamidas quirais ainda constituem bons exemplos de aditivos capazes de potenciar a indução quiral proporcionada por certos catalisadores opticamente ativos²⁵¹⁻²⁵³.

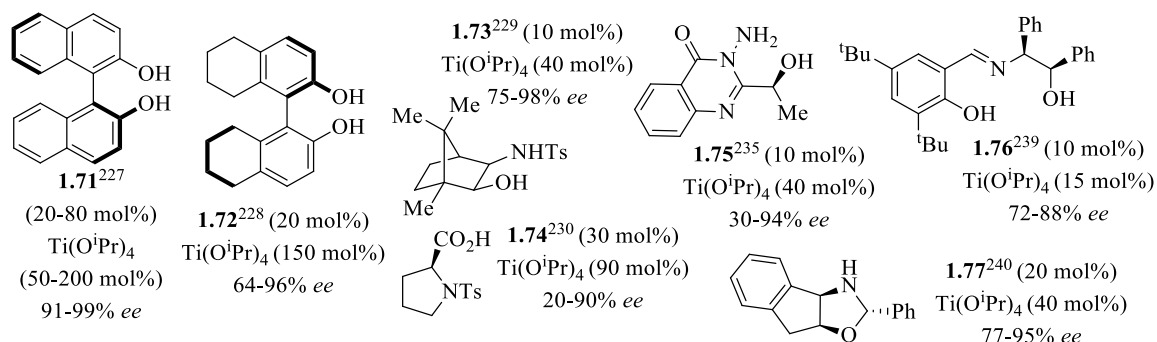
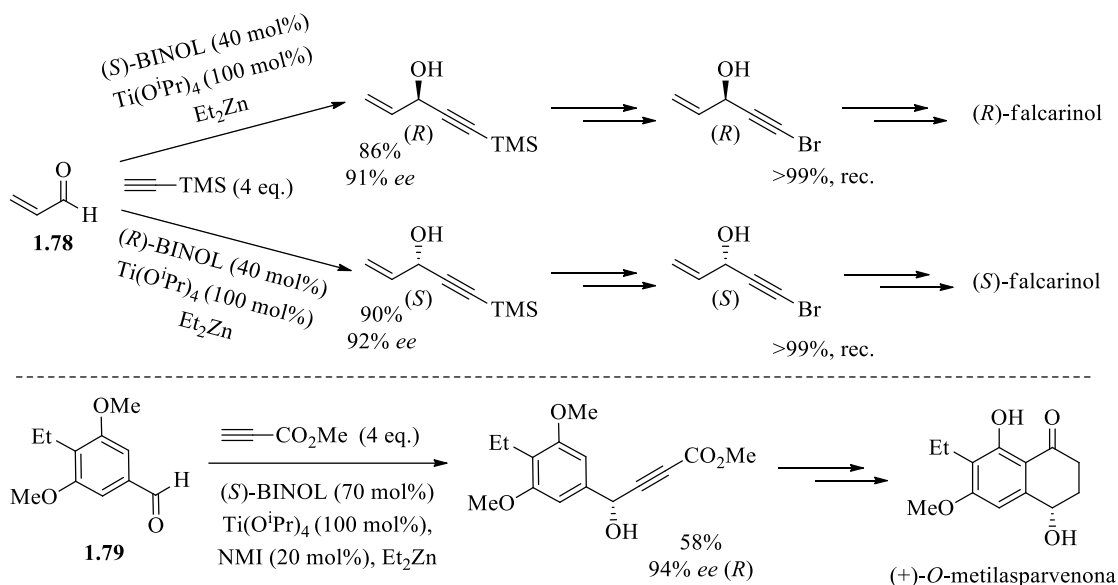


Figura 1.14 – Ligandos com estruturas diversificadas usados em alquilação assimétrica de aldeídos com $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$.

A dupla formada pelo BINOL e o tetraisopropóxido de titânio também se perpetua em reações de catálise enantiosseletiva conducentes à síntese de compostos biologicamente ativos^{164,254-258}. Pode referir-se nesse sentido a alquilação da acroleína, **1.78**, e do aldeído **1.79**, intermediários nas vias de síntese do falcarinol e da (+)-*O*-metilasarvenona, respetivamente, dois compostos com origem natural e aplicações biológicas que se têm revelado muito promissoras, Esquema 1.23^{255,258}.

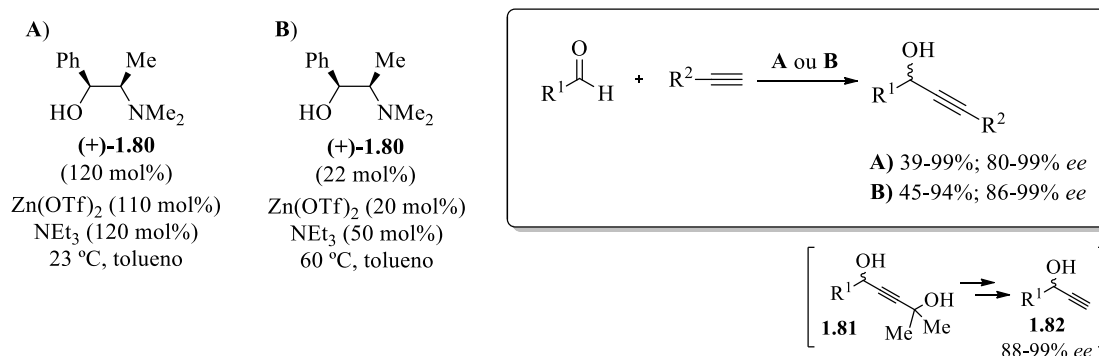


Esquema 1.23

1.2.3.3 – Adição de acetiletos formados a partir de sais de zinco

Conforme já referido (Esquema 1.17), a acidez de alcinos terminais pode ser amplificada pelo uso combinado de certos sais metálicos e bases, por intermédio de uma coordenação do tipo π ²⁵⁹. Carreira e colaboradores foram pioneiros no desenvolvimento e implementação desta

estratégia de forma enantiosseletiva. Após a confirmação de que, na presença de triflato de zinco e de uma base na forma de uma amina terciária, ocorria a formação de acetiletos de zinco^{260,261}, tentaram proceder à adição assimétrica destas espécies a aldeídos. Com sucesso, verificaram a obtenção de álcoois alquinílicos, provenientes da reação entre aldeídos e alcinos de estruturas diversas, com elevados rendimentos e *ee* entre 80 e 99%, usando quantidades supra-estequiométricas de (+)-*N*-metilefedrina (+)-**1.80** como ligando quiral, Esquema 1.24A²⁶². Em condições semelhantes, é de destacar o uso do 2-metilbut-3-in-2-ol como substituto do etino para a síntese dos álcoois alquinílicos **1.81**. Estes, através de um passo posterior de fragmentação térmica, são capazes de originar os respetivos alcinos terminais **1.82**, compostos sinteticamente muito versáteis, com *ee* até 99%^{263,264}. Apesar de muito eficiente, este método exige o uso de grandes quantidades de ligando, bem como o excesso de metal que caracteriza todos os sistemas de alquinição previamente discutidos. Impulsionado pela possibilidade de modelar esta situação, o grupo de Carreira verificou que a alteração da temperatura da reação para 60 °C permitia a libertação do produto protonado, com conseqüente regeneração do catalisador. Deste modo, conseguiram desenvolver uma versão verdadeiramente catalítica da alquinição assimétrica, usando apenas 20 mol% de metal e 22 mol% de (+)-**1.80**, Esquema 1.24B. De forma complementar, a robustez destes sistemas catalíticos foi reforçada pela sua capacidade de conduzir a rendimentos e enantiosseletividades comparáveis às referidas quando em condições que não excluem a presença de oxigénio e humidade^{265,266}. Estas conclusões traduzem-se numa grande simplificação experimental do processo, acentuando a sua versatilidade.



Esquema 1.24

Na sequência das descobertas de Carreira, vários grupos desenvolveram ligandos cuja coordenação com o zinco com base na sua estratégia de metalização suave conduziu à obtenção de álcoois alquinílicos com enantiosseletividades elevadas, Figura 1.15²⁶⁷⁻²⁷². No geral, todos os estudos apontam para o facto desta estratégia ser particularmente eficiente quando aldeídos alifáticos são utilizados como substratos. É reportado que os menores rendimentos obtidos com

aldeídos aromáticos e insaturados se pode dever à reação paralela de Cannizzaro. Por outro lado, aldeídos lineares com hidrogénios enolizáveis podem sofrer autocondensação.

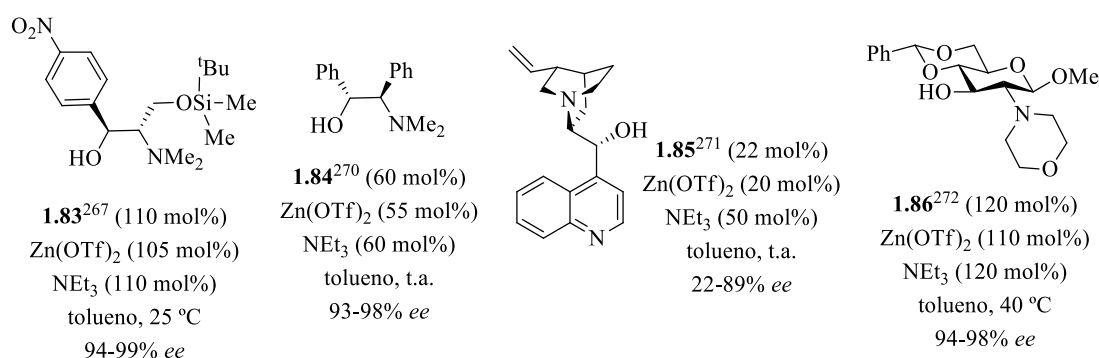
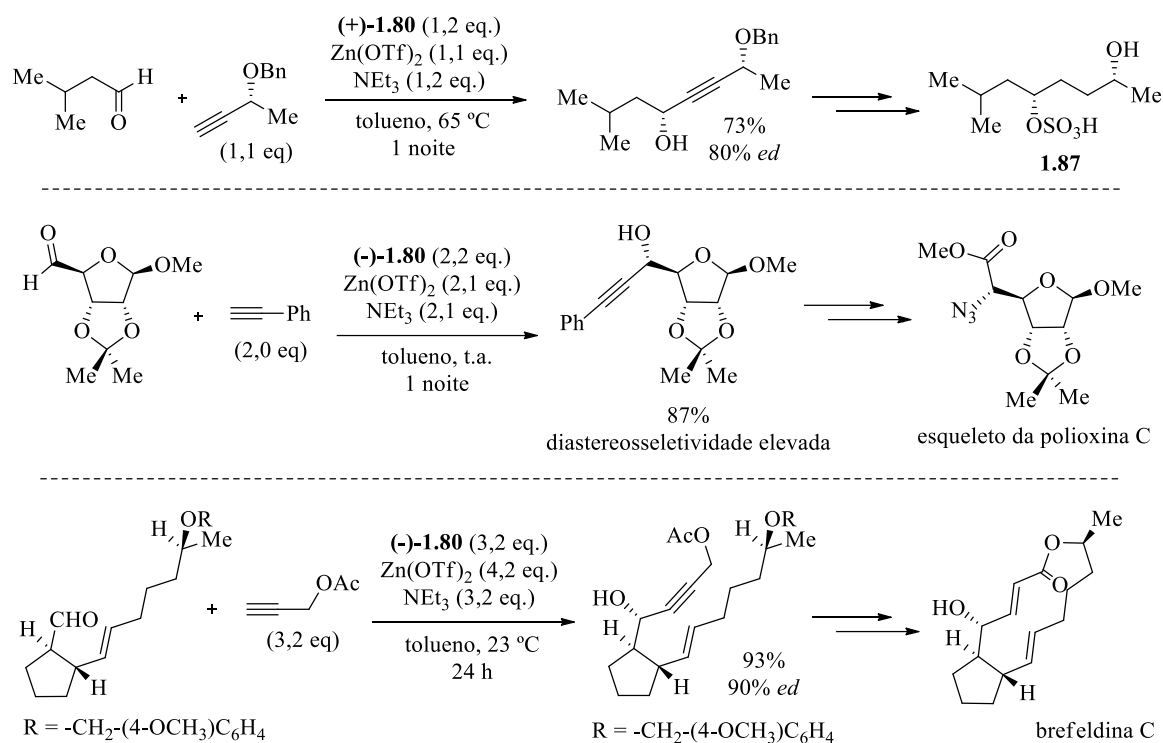


Figura 1.15 – Ligandos utilizados em alquinição enantiosseletiva em associação com Zn(OTf)₂.

Apesar de ainda carecer de um desenvolvimento mais profundo e do custo elevado de alguns sais de zinco, a sua utilização na adição de alcinos a aldeídos reúne importantes vantagens, nomeadamente a eficiência perante substratos alifáticos, menos suscetíveis à indução quiral pelos restantes processos, e a possibilidade de conversão numa estratégia verdadeiramente catalítica. Deste modo, nos últimos anos, é possível destacar um grande desenvolvimento da síntese de compostos naturais e/ou terapêuticos recorrendo a este método^{273–281}. A alquinição estereosseletiva de aldeídos alifáticos permite aceder a um leque variado de estruturas, salientando-se o controlo estereoquímico providenciado pela utilização, ainda que em elevadas quantidades, da *N*-metilefedrina como ligando quiral. A título elucidativo podem ser referidas as alquinições-chave conducentes ao derivado **1.87**, naturalmente presente na constituição do almíscar (e um dos compostos aos quais é atribuída a sua capacidade cardiotónica), a uma unidade estrutural da polioxina C, um metabolito microbiano com propriedades fungicidas, e à brefeldina C, precursor biossintético da brefeldina A, um macrolídeo fúngico com diversas propriedades biológicas, Esquema 1.25^{274,275,279}. De notar que, em alguns casos, foi verificada uma aparente dependência dos resultados da qualidade e proveniência do sal de zinco foi verificada¹⁶⁰.



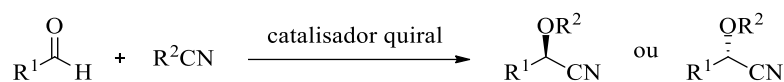
Esquema 1.25

A volatilidade que caracteriza a alquilação enantiosseletiva, fruto da forte repercussão que pequenas alterações nas condições reacionais podem veicular, leva a que, não obstante os grandes avanços alcançados, ainda haja espaço para melhorias no processo. O estudo de ligandos com capacidade de indução quiral eficaz e que permitam a redução substancial das quantidades de alcino e reagentes metálicos utilizados, bem como a implementação de métodos experimentalmente mais simples continuam a ser objetivos importantes a alcançar.

1.2.4 – CIANAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ALDEÍDOS

A história de uma das reações primordiais e fundamentais da síntese orgânica remonta a 1832, quando Winkler, pela primeira vez, descreveu a formação de mandelonitrilo pela adição de cianeto de hidrogénio ao benzaldeído²⁸². Durante anos, nomes como Lapworth e Kallen foram responsáveis por aprofundar o conhecimento sobre a síntese de ciano-hidrina, nomeadamente a identificação do ião cianeto como nucleófilo, a aceleração providenciada pela adição de base e a reversibilidade da reação, muito dependente de fatores estéreos e eletrónicos^{283,284}. Em 1908, Rosenthaler atinge um marco duplamente histórico: utilizando um extrato de amêndoas, foi capaz de catalisar a formação de mandelonitrilo enantiomericamente enriquecido, naquela que constituiu uma das primeiras sínteses assimétricas e o despontar deste ramo da Química^{282,285}.

De forma simplista, ciano-hidrinas enantiomericamente enriquecidas podem ser originadas pela adição de uma fonte de cianeto a um composto carbonílico pró-quiral (mais especificamente aldeídos, como visado por esta dissertação), num ambiente controlado por um catalisador quiral, Esquema 1.26²⁸⁶.



Esquema 1.26

As ciano-hidrinas quirais ocorrem naturalmente no ambiente, podendo-se apresentar sob a forma de compostos cianogénicos, derivados de glicosídeos ou lípidos, cuja metabolização se traduz num mecanismo de defesa de várias plantas contra os seus predadores naturais^{287,288}. Adicionalmente, alguns glicosídeos cianogénicos podem exercer funções metabólicas e fazer parte da biologia de certos insetos, bactérias e fungos^{286,289,290}. Também se pode destacar a presença do grupo nitrilo ligado a um centro estereogénico numa pluralidade de produtos naturais ou com atividade biológica, integrando ou não a estrutura de ciano-hidrinas *O*-modificadas²⁹¹⁻²⁹³. Alguns exemplos podem ser vistos na Figura 1.16, onde, curiosamente, é representado o remdesivir, um antiviral atualmente popularizado no combate à COVID-19²⁹⁴.

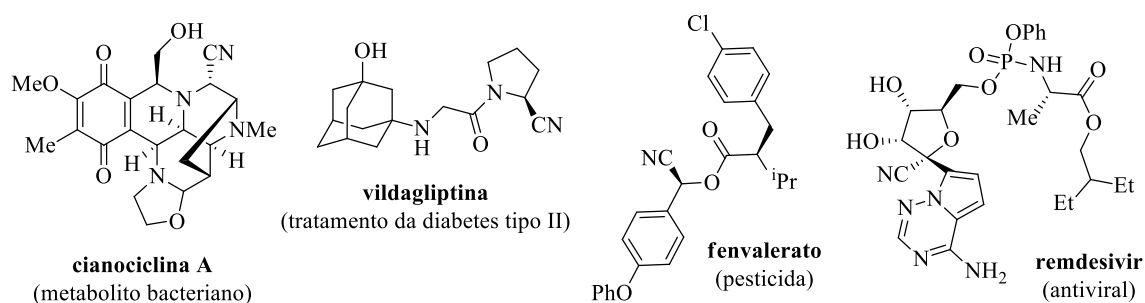
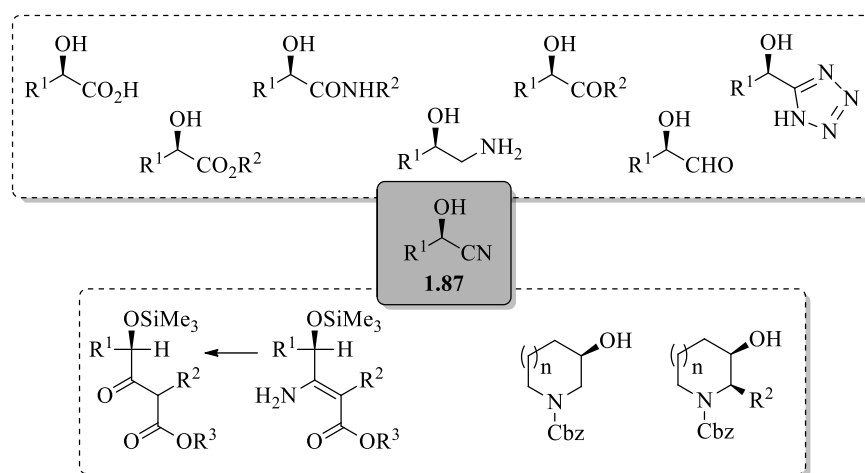


Figura 1.16 – Inclusão do grupo nitrilo em compostos quirais bioativos ou de ocorrência natural.

Do ponto de vista sintético, o grupo nitrilo pode ser convertido numa grande variedade de funcionalidades orgânicas, transpondo a quiralidade de uma ciano-hidrina opticamente ativa, **1.87**, para uma vasta gama de possíveis estruturas valiosas, Esquema 1.27²⁹⁵⁻³⁰². Destas, podem ser destacados os α -hidroxiácidos e seus derivados, α -hidroxicetonas, α -hidroxialdeídos e β -aminoálcoois, todos eles passíveis de ser obtidos num único passo reacional.



Esquema 1.27

1.2.4.1 – Fontes de cianeto e reversibilidade da reação

As origens da cianação enantiosseletiva são especialmente marcadas pelo uso de cianeto de hidrogénio **1.88** como fonte do nucleófilo da reação. As desvantagens associadas ao uso deste reagente, que residem na sua toxicidade e volatilidade, são extensíveis à possibilidade de racemização da ciano-hidrina após a formação do centro quiral, Figura 1.17a²⁹⁹. O problema da volatilidade pode ser ultrapassado com a utilização de sais de cianeto, como os cianetos de potássio ou sódio (**1.89** e **1.90**), a par de quantidades de ácido ligeiramente abaixo das estequiométricas. Outra variação que tem sido desenvolvida baseia-se no uso da ciano-hidrina da acetona, **1.91**. Principalmente na reação com aldeídos, este reagente permite uma transferência eficiente do grupo nitrilo, quer através de um estado de transição MPV, quer pela geração de cianeto de hidrogénio *in situ*, tirando partido do deslocamento do equilíbrio no sentido da formação da acetona. Estas alternativas, ainda assim, carecem de eficácia, uma vez que continuam a ter associados os inconvenientes da toxicidade e racemização^{282,299}.

A procura por novas opções que permitissem contornar a reversibilidade da reação e a consequente racemização do produto levou à consideração de outro tipo de reagentes, onde a proveniência do cianeto possibilita a formação de ciano-hidrinas com o grupo hidroxilo protegido, Figura 1.17b^{286,303}. O mais popular e, sem dúvida, mais referenciado na literatura é o cianeto de trimetilsililo (TMSCN, **1.92**), capaz de formar um aducto muito estável com o alcóxido do produto, impedindo que a reação equilibre e resulte numa diminuição do excesso enantiomérico^{300,304}. Outras fontes de cianeto, tais como alquilcianoformatos **1.93**, acilcianetos **1.94** e alquilcianofosfonatos **1.95** têm tido relativamente bons desempenhos na formação de ciano-hidrinas quirais *O*-funcionalizadas, atenuando a toxicidade e o preço elevado respeitantes aos processos que empregam cianeto de trimetilsililo.^{305–308}

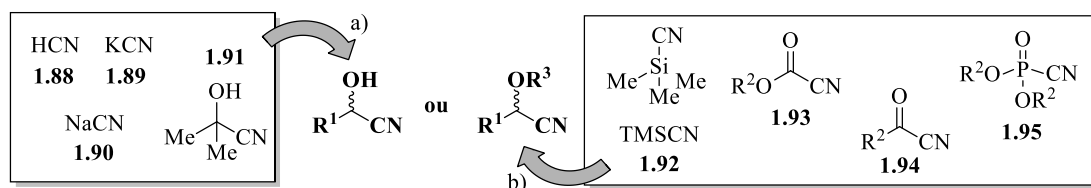


Figura 1.17 – Fontes de cianeto e respetiva formação de ciano-hidrinas a) livres e b) *O*-funcionalizadas.

1.2.4.2 – Estratégias e sistemas catalíticos

A formação de ciano-hidrinas quirais pode ser concretizada por intermédio de três metodologias gerais: a biocatálise, a organocatálise e a catálise com complexos metálicos. As particularidades associadas à utilização de enzimas conduziram a um grande desenvolvimento dos processos de cianação químicos, especialmente acentuado nos últimos 25 anos^{286,303}.

A indução quiral num sistema de cianação organocatalítico advém da capacidade do catalisador atuar como base de Lewis, formando espécies de cianeto nucleófilas, e interagir posteriormente com o substrato, de modo a que o ataque ao grupo carbonilo se realize de forma estereosseletiva. Inicialmente desenvolvidos a partir de alcaloides, a estrutura dos organocatalisadores foi sendo investigada e polida, com morfologias diversas a revelarem-se capazes de providenciar níveis de enantiosseletividade moderados a elevados, tipicamente sob temperaturas muito baixas, Figura 1.18^{304,309-318}.

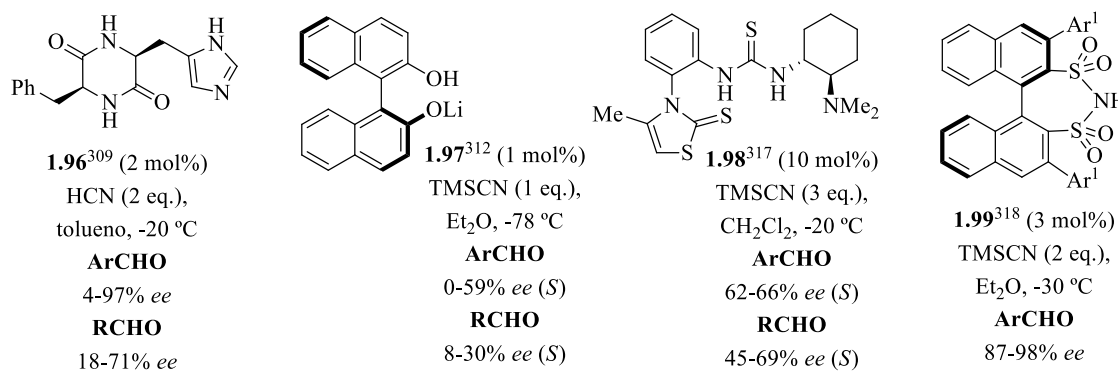
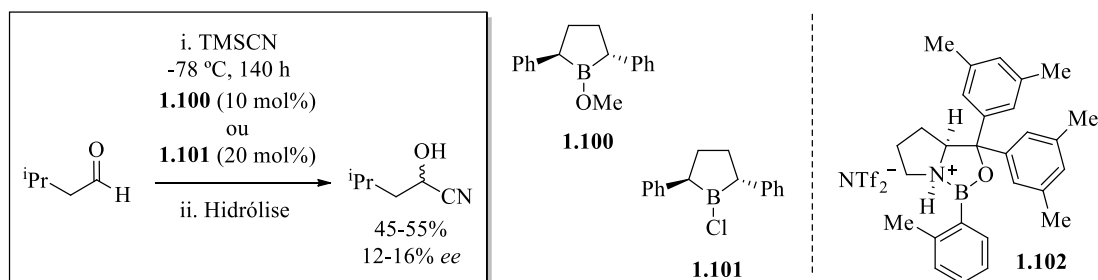


Figura 1.18 – Exemplos de organocatalisadores utilizados em cianação enantiosseletiva de aldeídos e respetivas condições reacionais.

Dentro da catálise química, ainda assim, os estudos em organocatálise são muito limitados quando comparados à catálise com complexos metálicos que, indubitavelmente, conhece os maiores progressos ao nível de aplicabilidade em reações de cianação assimétrica. Em 1986, Reetz e colaboradores realizaram a primeira cianação enantiosseletiva mediada por TMSCN, catalisada por espécies quirais de boro³¹⁹. Usando o isopentanal como substrato, foi possível obter a ciano-hidrina respetiva com rendimentos moderados, mas enantiosseletividades muito baixas, Esquema 1.28. Não obstante os resultados pouco auspiciosos, salienta-se a sua importância ao abrirem as

portas às potencialidades da utilização de ácidos de Lewis oticamente ativos como catalisadores neste tipo de transformação. A título de curiosidade, só muito mais tarde foi desenvolvido um catalisador de boro verdadeiramente eficiente³²⁰. A utilização conjunta do íão de oxazaborolidínio **1.102** e de óxido de trifenilfosfina como aditivo, permitiu a obtenção de *ee* entre 90 e 97% na cianação assimétrica de aldeídos aromáticos e alifáticos.



No que à catálise mediada por complexos metálicos diz respeito, os sistemas mais estudados incluem a reação de TMSCN com aldeídos mediada por espécies de titânio, geralmente formadas *in situ* a partir da reação de um ligando quiral com o tetraisopropóxido de titânio. Ainda assim, outros metais são também abordados na literatura como núcleo de complexos capazes de induzir a cianação de compostos carbonílicos de forma estereosseletiva^{282,286}. Destacam-se sobretudo o alumínio e o vanádio, mas a utilização de estanho, bismuto, magnésio, ítrio, manganésio, zircônio, cobalto e alguns lantanídeos pode igualmente ser referida. Mecanicamente, os metais funcionam como ácidos de Lewis, capazes de ativar o substrato para a reação.

Os complexos de titânio primam pela sua abundância, baixa toxicidade e preço económico, sendo dos ácidos de Lewis com uso mais privilegiado em catálise assimétrica³²¹. Os primeiros exemplos da sua aplicação na adição de TMSCN a aldeídos remetem para o uso do TADDOL **1.103** como ligando quiral, Figura 1.19. Uma dependência entre o tipo de substrato utilizado e as condições reacionais que antecedem a sua adição foi verificada^{322,323}. Melhores enantiosseletividades foram atingidas para o benzaldeído a -65 °C, ao passo que um pré-equilíbrio à temperatura ambiente conduziu a melhorias nos *ee* dos produtos obtidos a partir de aldeídos alifáticos. A eficiência desta estratégia chegou a conduzir à sua adoção para a formação de ciano-hidrinhas precursoras de dopantes quirais de cristais líquidos ferroelétricos³²⁴. Em combinação com o titânio, outros ligandos do tipo polioliol podem ser referenciados³²⁵⁻³²⁹. É o caso do tartarato de diisopropilo **1.104**³²⁶, cujo complexo de titânio em quantidades sub-estequiométricas inaugurou o seu uso verdadeiramente catalítico, e de outro derivado do tipo TADDOL, **1.05**³²⁹, capaz de providenciar ciano-hidrinhas *O*-sililadas com *ee* moderados, através de uma ativação dupla pela adição de óxido de trifenilfosfina, Figura 1.19.

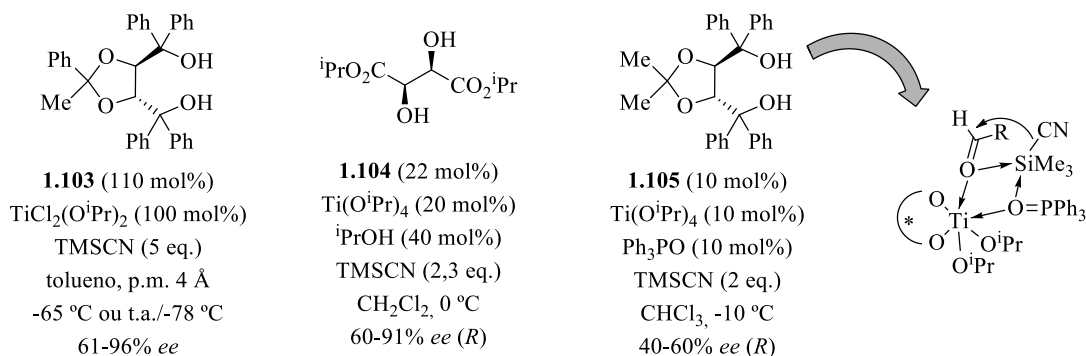
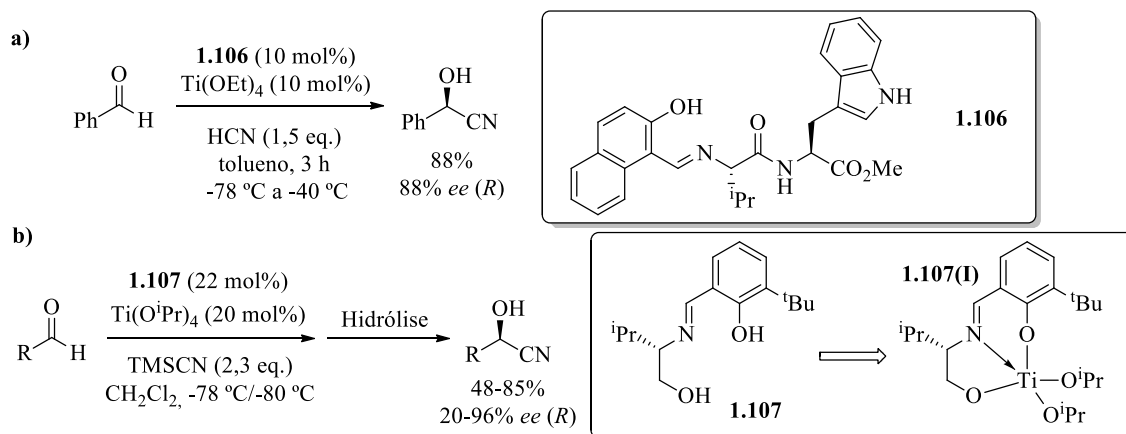


Figura 1.19 – Ligandos do tipo álcool em cianação enantiosseletiva de aldeídos e condições reacionais.

Apesar do interesse que envolvia a cianação enantiosseletiva, a verdadeira progressão desta reação catalítica começou com o estudo de bases de Schiff como ligandos, sobretudo as derivadas de salicilaldeídos. A simplicidade da sua síntese e a multiplicidade de estruturas orgânicas capazes de impulsionar a sua formação contribuiu em muito para o despertar da curiosidade sobre a sua ação como indutores quirais. Adicionalmente, o tipo de precursores e a estequiometria da reação permitem controlar a simetria da imina final, o que pode ter consequências práticas no nível do desempenho destes ligandos na enantiosseletividade das reações que catalisam²⁸⁶. Bases de Schiff assimétricas começaram por ser exploradas no âmbito da cianação enantiosseletiva de aldeídos pelo grupo de Inoue³³⁰. Interessado em estudar o efeito de catalisadores metálicos peptídicos nestas reações, sintetizou uma pequena biblioteca de iminas derivadas de dipeptídeos, Esquema 1.29a³³¹.



Esquema 1.29

O complexo de titânio do ligando **1.106** permitiu a adição de HCN ao benzaldeído com *ee* de 88%, tendo-se verificado melhores enantiosseletividades com ligandos formados por resíduos de aminoácidos com a mesma configuração absoluta. Também a imina **1.107**, sintetizada por Oguni e colaboradores, em combinação com titânio, se revelou um catalisador extremamente eficiente³³². Para além da aceleração clara da trimetilsililcianação pela introdução do ligando, um leque vasto de aldeídos, englobando aromáticos, heteroaromáticos, alifáticos e α,β -insaturados, foi convertido

às respetivas ciano-hidrinas com elevados rendimentos e enantiosseletividades, Esquema 1.29b. Análises de RMN e espectrometria de massa permitiram propor um mecanismo para a reação, intermediado por uma espécie cataliticamente ativa monomérica, **1.107(I)**. Foi proposto que o impedimento estéreo criado pelo grupo *t*-butilo do ligando condiciona a aproximação do cianeto ao aldeído pela face *Re*, formando-se preferencialmente o enantiómero (*S*) do produto. Para a reação catalítica de interesse, a simetria C_1 pode ser reconhecida noutros exemplos de ligandos imínicos, requerendo, grande parte das vezes, percentagens elevadas de catalisador, longos tempos reacionais e temperaturas drasticamente negativas, Figura 1.20³³³⁻³³⁸.

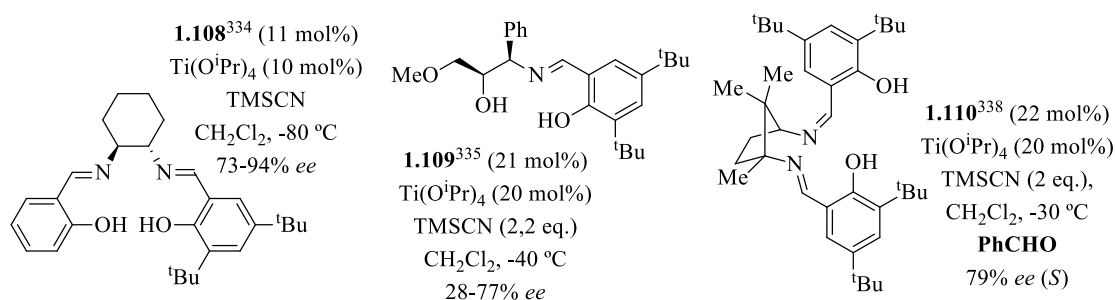
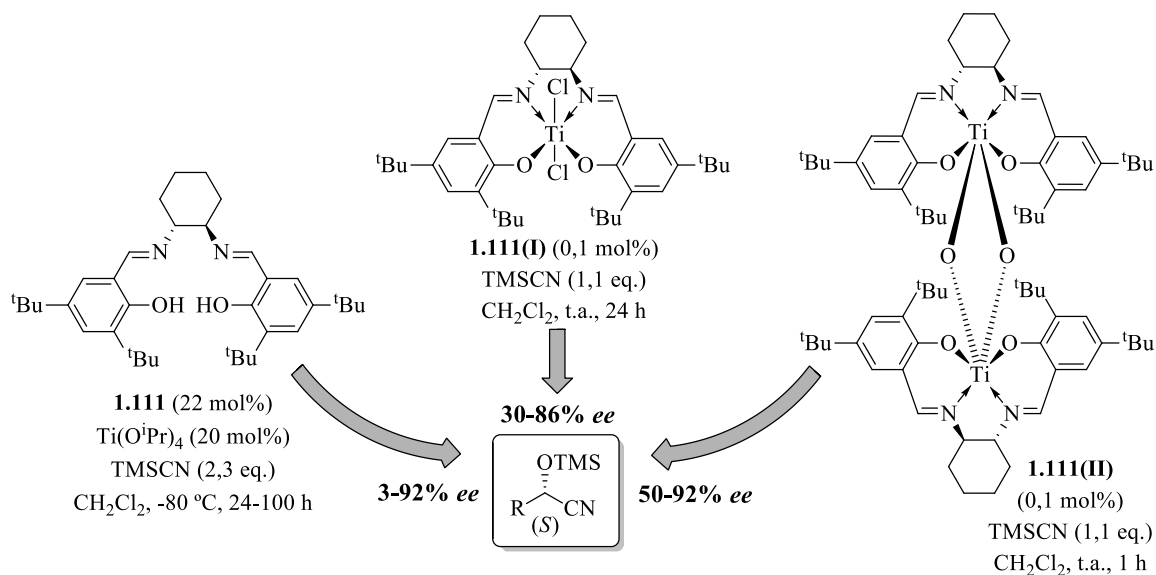


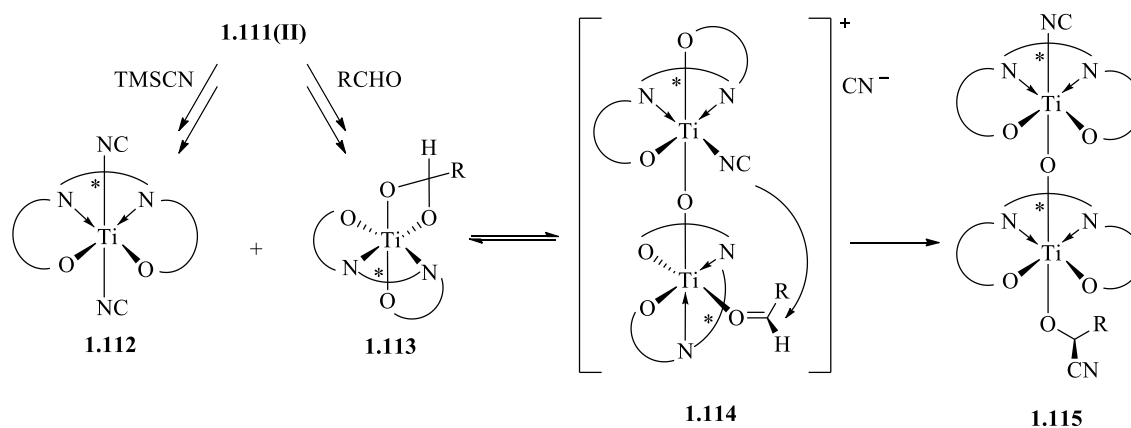
Figura 1.20 – Bases de Schiff com simetria C_1 como ligandos na cianação assimétrica de aldeídos.

Quando o precursor amínico de uma base de Schiff é unicamente dotado de um eixo de simetria C_2 , a sua quiralidade pode ser perpetuada no composto imínico que origina. A indução quiral conseguida com iminas do tipo C_2 na adição de cianeto a aldeídos, mediada por titânio, revelou-se desde cedo particularmente promissora³³⁹⁻³⁴². De forma genérica, ligandos do tipo C_2 são considerados arquiteturas privilegiadas em catálise assimétrica. A simetria rotacional que os caracteriza permite uma redução do número de estados de transição a eles associados para metade, o que se traduz numa transferência de quiralidade mais eficiente³⁴³. Ainda assim, a razão da eficiência de iminas deste tipo, destacada até em relação a outros ligandos também detentores de simetria C_2 , suscitava alguma curiosidade. Dois nomes que contribuíram para o entendimento do papel destes compostos em reações de cianação assimétrica foram os de Belokon e North³⁴⁴⁻³⁴⁶. Em 1999, na sequência de estudos realizados com o salen **1.111** e com o objetivo de tentar identificar o verdadeiro catalisador da reação, verificaram que a sua complexação com tetracloreto de titânio formava um catalisador muito mais ativo e enantiosseletivo, capaz de induzir a formação de ciano-hidrinas com *ee* até 86% em 24 horas, Esquema 1.30. A falta de reprodutibilidade em alguns resultados obtidos com os catalisadores **1.111** e **1.111(I)** levou à consideração de que a água, em pequenas quantidades, poderia desempenhar um papel preponderante na catálise. De facto, ao aprofundarem esta hipótese, conseguiram isolar a espécie **1.111(II)**, um dímero de titânio obtido igualmente pela reação de **1.111** com tetrakispropóxido de titânio e água e de **1.111(I)** com água e trietilamina. Estes resultados, em combinação com a extraordinária atividade e estereosseletividade reveladas pelo complexo dimérico **1.111(II)** isolado, conduziram à conclusão que este constituiria

o verdadeiro pré-catalisador neste sistema de cianação enantiosseletiva. A verdade é que, encontrando-se a esfera de coordenação do titânio completa, a estrutura da espécie **1.111(II)** tem que sofrer alterações no sentido de formar um catalisador ativo. Estudos subsequentes dos mesmos autores permitiram esclarecer esta questão e desenhar uma proposta mecanística para a reação, Esquema 1.31³⁴⁷.



Esquema 1.30



Esquema 1.31

O dímero **1.111(II)**, em solução, pode formar aductos com o TMSCN ou equilibrar com monómeros que reagem com compostos carbonílicos. A combinação das espécies resultantes destas duas vias, **1.112** e **1.113**, forma o catalisador da reação, um novo complexo dinuclear, **1.114**, que consolida não só a ativação do aldeído como também potencia a nucleofilicidade do grupo cianeto. O pré-catalisador **1.111(II)** foi também estudado em combinação com outras fontes de cianeto, nomeadamente cianoformato de etilo e cianeto de potássio/anidrido. As ciano-hidrinas *O*-

funcionalizadas respectivas foram obtidas com enantiosseletividades moderadas a elevadas, até 99%, usando entre 1 a 5 mol% de catalisador, a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ³⁴⁸. A bifuncionalidade que decorre da utilização do dímero **1.111(II)** ou, de forma análoga, de um salen que dê origem a espécies bimetálicas equivalentes em solução, é onde, aparentemente, reside a razão para a eficiência deste tipo de ligandos imínicos de simetria C_2 em reações de cianação assimétricas^{299,303}. Com base no trabalho destes cientistas e seus colaboradores, é notório o número de contribuições relativo ao desenho de novas di-iminas oticamente ativas e da sua aplicação como ligandos na reação abordada, encontrando-se alguns exemplos representados na Figura 1.21³⁴⁹⁻³⁵⁷.

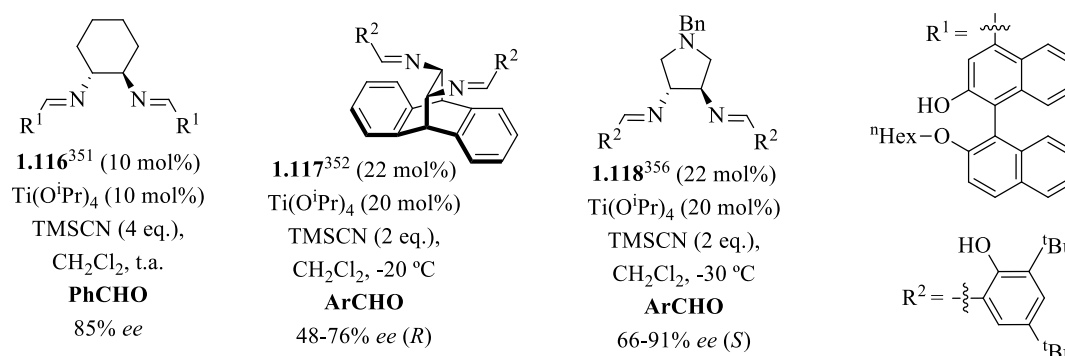


Figura 1.21 – Exemplos de bases de Schiff com simetria C_2 como ligandos em cianação enantiosseletiva de aldeídos.

Ao longo dos anos, classes de compostos distintas das já mencionadas foram igualmente sendo capazes de providenciar uma indução quiral eficiente na adição de cianeto a aldeídos. Assim, amidas³⁵⁸⁻³⁶⁰, aminoálcoois e derivados³⁶¹⁻³⁶³ e sulfoximidas³⁶⁴ constituem outros exemplos de ligandos, muitas vezes também incluídos em estruturas com simetria C_2 , que não podem deixar de ser referidos, Figura 1.22. A par disso, a constatação da importância que os sistemas bifuncionais têm neste tipo de reação catalítica em particular, leva a que o projeto de muitos catalisadores tenha isso em consideração. Uma das formas de se atingir a bifuncionalidade é, como abordado, a utilização de complexos bimetálicos ou ligandos capazes de induzir a sua formação em solução. Por outro lado, complexos monometálicos podem obter este caráter duplo pela incorporação de grupos específicos nos ligandos, permitindo-se a coexistência das funções de ácido e base de Lewis, Esquema 1.32³⁶⁵⁻³⁷⁰. A presença de óxidos de fósforo ou azoto nos ligandos **1.122** e **1.123**, respectivamente, possibilita a ativação do TMSCN, enquanto que o titânio, ao qual complexam, ativa o aldeído para a cianação, sendo possível, com esta estratégia, obter enantiosseletividades elevadas partindo de substratos aromáticos e alifáticos^{366,369}. Também a inclusão de grupos básicos na estrutura do BINOL se tem revelado eficaz ao permitir a formação de catalisadores bifuncionais, nomeadamente derivados de alumínio³⁷¹⁻³⁷³. Na presença de fosfinas aquirais como co-catalisadores, o complexo de alumínio do diol **1.124** promoveu a formação de ciano-hidrinas *O*-sililadas com *ee* até 99%³⁷⁰.

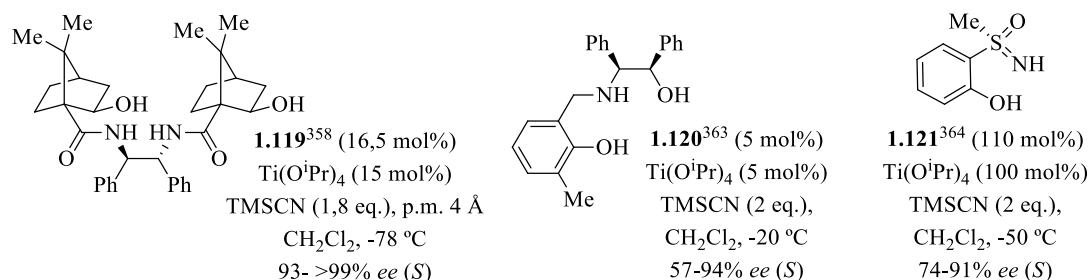
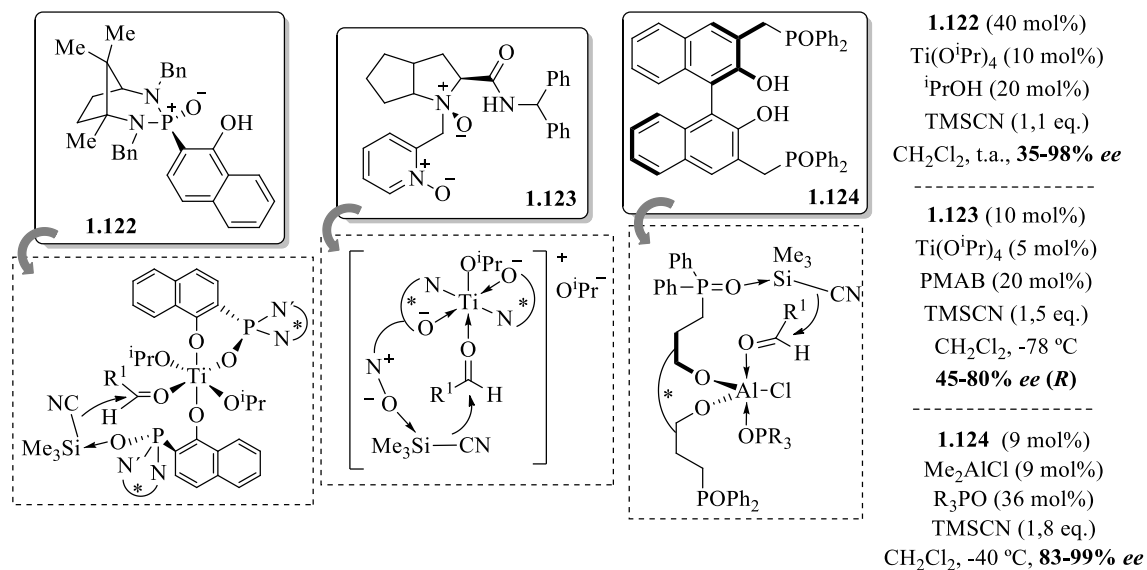
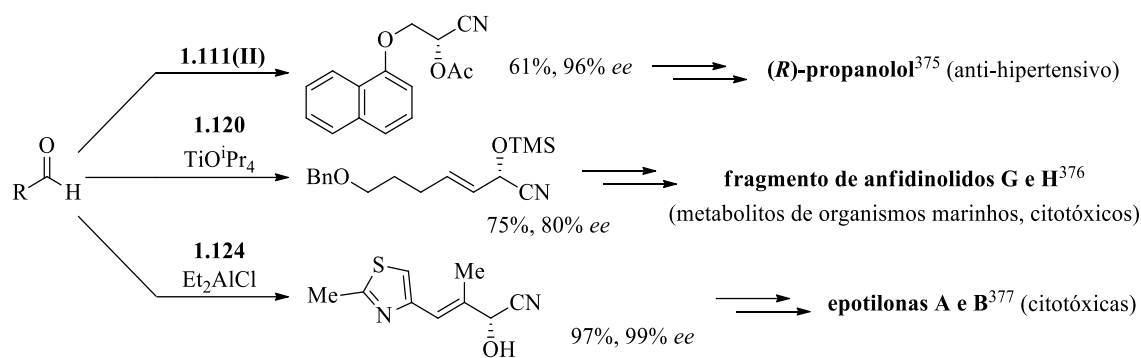


Figura 1.22 – Exemplos de outras classes de ligandos utilizados em cianação enantiosseletiva de aldeídos.



Esquema 1.32

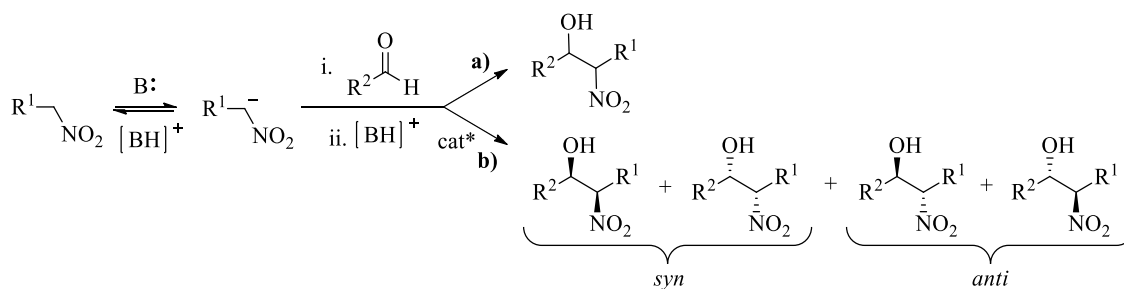
A cianação enantiosseletiva, levada a cabo por um número vasto de catalisadores, (resultantes do número elevado de combinações capazes de realizar entre tantos ligandos e metais passíveis de ser utilizados), ainda consegue ter alguns inconvenientes associados. São raros os exemplos que conduzem a reação com tanta elegância e eficiência como o catalisador de Belokon e North. A procura por catalisadores baratos, ativos e estereosseletivos continua, a par do seu emprego sob condições reacionais mais suaves²⁹³. É inegável, ainda assim, a relevância sintética que esta reação assume, sendo possível referir vários exemplos de ciano-hidrina enantiomericamente enriquecidas, algumas obtidas recorrendo aos sistemas acima explorados, intermediárias na síntese de compostos biologicamente ativos, Esquema 1.33^{321,374-377}.



Esquema 1.33

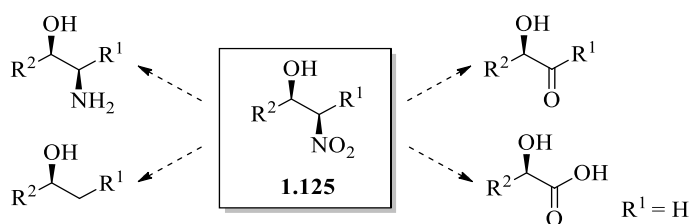
1.2.5 – REAÇÃO ASSIMÉTRICA DE HENRY COM ALDEÍDOS

Descoberta em 1985 pelo químico seu homônimo, a reação de Henry reporta, de forma geral, à formação de um β -nitroálcool, através do acoplamento entre um nucleófilo, gerado a partir de um nitroalcano, e um composto carbonílico, Esquema 1.34a^{378,379}. A natureza atratora de elétrons do grupo nitro faz com que um nitroalcano primário ou secundário, na presença de bases de Lewis, possa ser facilmente desprotonado na sua posição α ³⁸⁰. A par desta geração de um anião nitronato, o composto nitrado torna-se nucleófilo, podendo ser adicionado, entre outros, a grupos carbonilo. Esta semelhança mecanística com a condensação aldólica faz com que a reação de Henry também seja usualmente apelidada de nitroaldólica. Quando conduzida num ambiente marcado pela presença de um catalisador quiral, a adição do nitronato a compostos carbonílicos pode resultar na formação de uma mistura de enantiômeros e diastereoisômeros, fruto dos dois centros estereogênicos passíveis de se formar, Esquema 1.34b³⁸¹. A eficiência do catalisador encontra-se profundamente relacionada com os graus de enantio- e diastereosseletividade que este é capaz de induzir. Por uma questão de simplicidade, é muitas vezes atribuída aos grupos de enantiômeros a nomenclatura *syn* e *anti*, consoante os grupos alquílicos mais volumosos das duas unidades que se acoplam se encontrem, respetivamente, posicionados no mesmo lado ou em lados opostos do plano.



Esquema 1.34

Mais uma vez, a coexistência do grupo hidroxilo com outra funcionalidade sintética suscetível a derivatização permite o acesso a um novo leque de compostos versatilmente muito interessantes, capazes de reter a quiralidade de pelo menos um dos centros quirais de β -nitroalcoóis oticamente ativos, Esquema 1.35^{380,382}. As reações que envolvem o grupo nitro podem incluir a sua redução ao grupo amina, desnitração para a formação de alcanos ou oxidação via reação de Nef para a geração de aldeídos, cetonas ou ácidos carboxílicos.

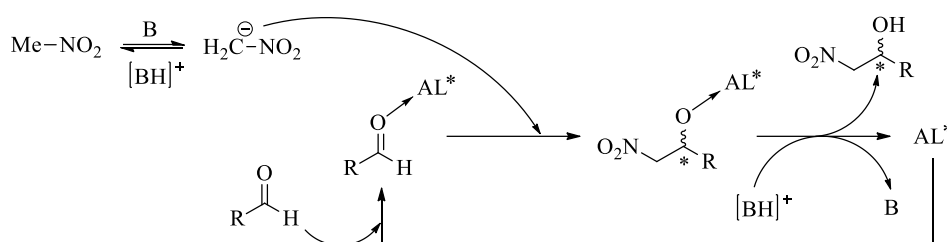


Esquema 1.35

Em virtude da demanda crescente por aminoálcoois enantiomericamente enriquecidos, essenciais na síntese de muitos produtos naturais e farmacêuticos, a versão assimétrica da reação de Henry começou a ser alvo de interesse e francamente explorada^{378,379}. Apesar de promovida com sucesso através de uma série de condições e catalisadores, durante algum tempo foi verificada uma certa dificuldade em formar β -nitroalcoóis oticamente ativos de forma eficiente³⁸³. Em parte, a natureza do grupo nitro dificulta a estabilização dos produtos, podendo existir alguma tendência para estes sofrerem epimerização no carbono β ³⁸². A reversibilidade da reação também pode afetar tanto os rendimentos como a estereosseletividade e, devido a isso, a grande maioria dos estudos relativos a reações nitroaldólicas assimétricas, nomeadamente numa fase preliminar, prima pelo uso de nitrometano. Tirando proveito do seu preço económico, este nitroalcano é tipicamente usado em excesso como forma de deslocar o equilíbrio no sentido de formação dos produtos³⁸⁰. A nível estereoquímico, este reagente permite também uma transferência de informação quiral mais direcionada, pela redução do número de estados de transição competitivos, e elimina a possibilidade de epimerização no carbono β , uma vez que a adição ao carbonilo resulta na formação de um centro estereogénico único. Adicionalmente, a quimiosseletividade do catalisador também pode ser diminuída pelo sincronismo com reações secundárias de desidratação e de Cannizzaro, que, a ocorrerem, podem conduzir à obtenção de nitroalcenos e álcoois primários³⁷⁹. À semelhança das reações assimétricas já expostas, também na de Henry o uso de substratos aldeídicos aparece normalmente associado a melhores enantiosseletividades, sendo privilegiado nas primeiras abordagens à avaliação de catalisadores.

Na prática, a promoção da reação de Henry em condições básicas pode ser acentuada pela presença adicional de ácidos de Lewis (AL^*), responsáveis pela ativação do composto carbonílico. Na sua versão estereosseletiva, é a existência deste tipo de grupos integrados num esqueleto quiral

que permite a indução de assimetria, aquando da adição do nitronato a aldeídos (mais especificamente), de acordo com o mecanismo geral representado no Esquema 1.36³⁸⁴.



Esquema 1.36 – Mecanismo genérico aceite para a reação assimétrica de Henry promovida por base e ácido de Lewis, representando no caso a adição de nitrometano a aldeídos.

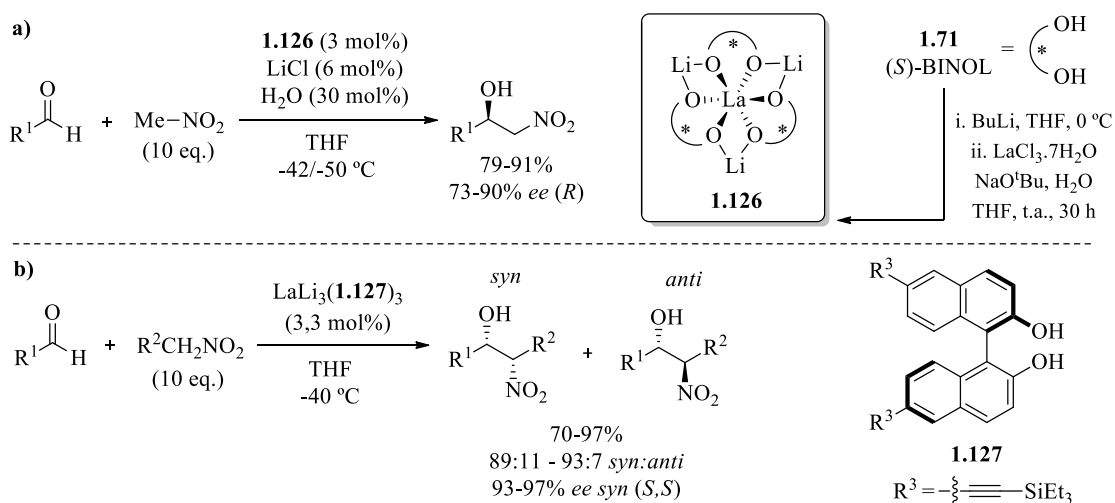
É importante salientar que, dependendo da estrutura do catalisador quiral e das condições reacionais, este mecanismo pode vir afetado de algumas alterações^{382,385,386}. Concretamente, o íon nitronato pode complexar com centros metálicos, permitindo que ambos os reagentes se encontrem sob influência da quiralidade do catalisador. Noutros casos, a incorporação das duas unidades ácida e básica no catalisador, característica de espécies bifuncionais, permite, muitas vezes, um controlo mais eficiente da reação assimétrica, sem necessidade de pré-ativação do nitroalcano por uma base externa.

Não distintamente do que ocorre com outras reações estereosseletivas, a assimetria numa reação de Henry pode ser induzida através de complexos metálicos ou organocatalisadores. De forma particular, a catálise com complexos metálicos tem-se edificado como uma ferramenta muito poderosa, com o alcance de estereosseletividades notáveis. Marcado por um desenvolvimento mais moroso, o estudo de organocatalisadores tem progredido, ainda assim, com a obtenção de resultados muito auspiciosos.

1.2.5.1 – Indução quiral promovida por complexos metálicos

A primeira documentação do emprego de complexos metálicos como indutores quirais na reação assimétrica de Henry data de 1992. Com o objetivo inicial de criar catalisadores derivados de alcóxidos de metais com características básicas, Shibasaki e colaboradores partiram da hipótese que os alcóxidos de metais de terras raras teriam este carácter mais pronunciado em relação aos respetivos derivados de metais de transição³⁸⁷. Ao verificarem a atividade destes catalisadores em condensações aldólicas, confirmando a sua basicidade, e na reação de Henry racémica, criaram o ponto de partida para o desenvolvimento da versão assimétrica desta última. Utilizando como ligando o (*S*)-BINOL foi possível formar um catalisador oticamente ativo, **1.126**, capaz de induzir enantiosseletividades até 90% na adição de nitrometano a aldeídos alifáticos, Esquema 1.37a. Otimizando condições e reagentes de modo a conseguir um método mais prático para a formação de **1.126**, os mesmos autores questionaram-se acerca da estrutura exata desta espécie, e de que

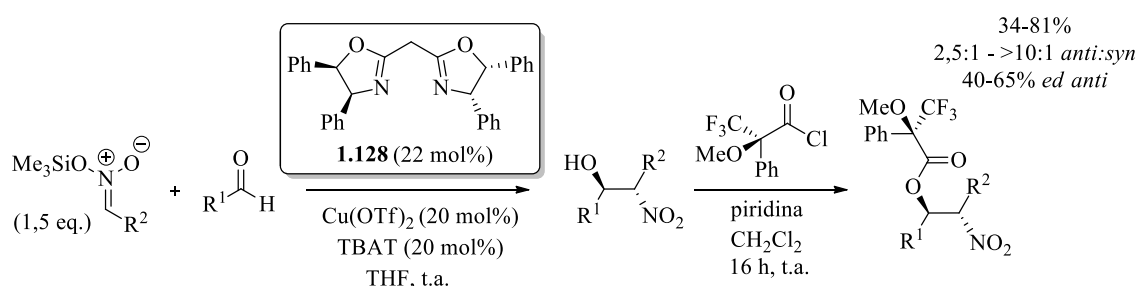
forma ela poderia atuar no ciclo catalítico^{388,389}. Com base em dados de RMN e de espectrometria de massa, foi possível equivaler a estrutura **1.126** à de um complexo heteronuclear de lantânio e lítio, onde estão coordenadas três unidades do alcóxido do (*S*)-BINOL. Com dificuldades em cristalizar o complexo contendo átomos de lítio e na tentativa de obter certezas sobre a estrutura, utilizaram o alcóxido de sódio do (*S*)-BINOL. Com sucesso, partindo de vários metais de terras raras, a cristalização do complexo com sódio em lugar do lítio revelou, por difração de raios-X, estruturas análogas à apresentada para **1.126**, validando assim os estudos anteriores. Só em 2008 foi possível obter o padrão de difração do catalisador **1.126**, estabelecendo de forma inequívoca a sua estrutura³⁹⁰. A indução stereoquímica que se verifica com o uso deste complexo é fruto da existência de locais ácidos e básicos no catalisador, que possibilitam a ativação independente do nitrometano (desprotonado por um alcóxido do ligando) e do aldeído, facilitando a transferência de quiralidade³⁸². É de ressaltar que a utilização de ligandos 6,6'-dissubstituídos derivados do (*R*)-BINOL em catalisadores idênticos ao **1.126** conduziu a resultados muito interessantes tanto ao nível da enantio- como da diastereosseletividade. A adição de nitroalcanos primários a aldeídos catalisada por estes derivados resultou na obtenção predominante dos estereoisômeros *syn*, com *ee* até 97%, Esquema 1.37b³⁹¹.



Esquema 1.37

Ao longo dos anos, algumas contribuições foram enaltecendo o papel dos metais alcalinos e de terras raras ao integrarem catalisadores capazes de induzir seletividade em reações nitroaldólicas assimétricas^{380,382,392-395}. Ainda assim, o estudo de metais de transição é o mais explorado, dado que, para além do seu preço económico, atuam sob condições reacionais suaves, proporcionando elevadas seletividades, podendo estas ser reguladas pela estrutura flexível dos catalisadores, dependente dos ligandos coordenados^{396,397}. Acrescendo a estas vantagens, a compatibilidade da utilização de complexos de cobre com condições que não exijam a exclusão do oxigénio e da humidade, faz com que este metal seja de uso privilegiado nestas reações³⁹⁸. O

desenvolvimento de catalisadores quirais de cobre começou por se estabelecer com a complexação a ligandos do tipo bisoxazolina, compostos cuja diversidade estrutural e síntese simples os destaca ao nível da sua aplicação em diversas reações assimétricas³⁹⁹. Inicialmente utilizados para a nitroaldolização assimétrica de α -cetoésteres^{400,401}, complexos deste género começaram a revelar-se de grande utilidade ao promoverem a reação de nitroalcanos com aldeídos com elevado controlo estereoquímico, particularmente se detentores de simetria C_2 . É o caso do complexo de cobre do ligando **1.128**, que permite a formação de β -nitroálcoois partindo de sililnitronatos, reagentes alternativos aos nitroalcanos, na presença de trifenilsilildifluorsilicato de tetrabutilamónio (TBAT), Esquema 1.38⁴⁰². Com este sistema, a formação de diastereoisómeros *anti* é favorecida, com excessos enantioméricos até 66%, obtidos a partir dos excessos diastereoisoméricos (*ed*) dos ésteres de Mosher das formas *anti*.



Esquema 1.38

A avaliação da performance do ligando **1.129**, Figura 1.23, pelo grupo de Evans, constituiu um marco nestas reações assimétricas, com a adição de nitrometano a aldeídos tanto aromáticos como alifáticos a proporcionar elevados rendimentos e *ee* entre 87 e 94%⁴⁰³. O uso de acetato de cobre(II) evita a utilização de uma base externa, e a enantiosseletividade obtida é prevista de forma correta pela proposta de um estado de transição com conformação de barco, onde tanto o nitronato como o aldeído se encontram coordenados ao metal³⁸². Entre outros, os grupos de Du, Zhong e Aydin também foram responsáveis pela evolução do estudo de várias bisoxazolininas, representadas na Figura 1.23, capazes de induzir quiralidade de forma eficiente na reação assimétrica de Henry com nitrometano⁴⁰⁴⁻⁴⁰⁹.

Apesar dos ligandos de base bisoxazolina serem considerados estruturas singulares nesta reação assimétrica, o progresso da mesma alcançado pela catálise mediada por outro tipo de espécies, tais como diaminas⁴¹⁰⁻⁴¹⁵, aminoálcoois⁴¹⁶⁻⁴²⁰, bases de Schiff⁴²¹⁻⁴²⁴ e, menos frequentemente, sulfonamidas^{425,426} e dióis⁴²⁷, não pode deixar de ser mencionado, Figura 1.24.

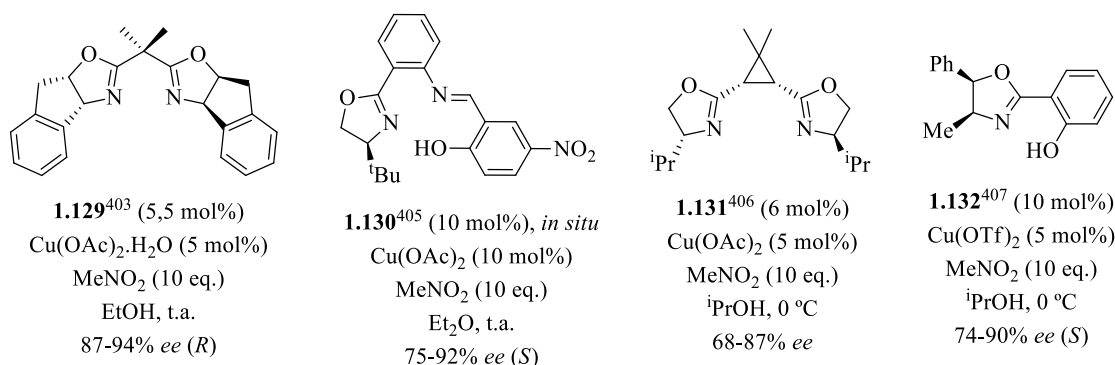


Figura 1.23 – Ligandos do tipo bisoxazolina utilizados em conjunto com cobre(II) em reações assimétricas de Henry.

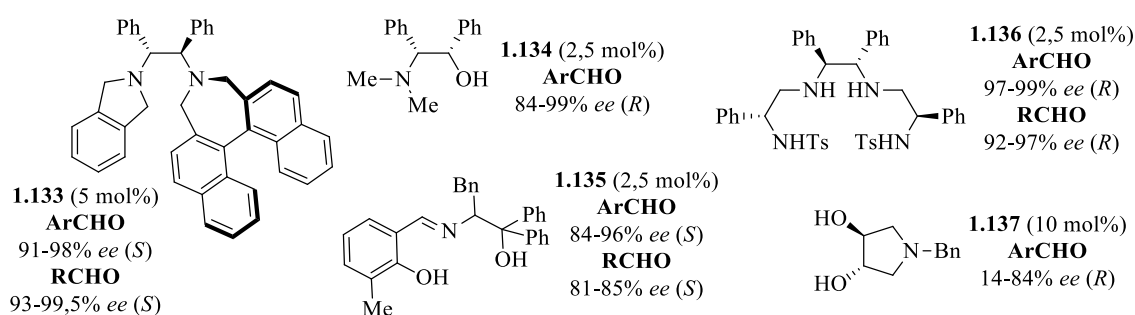


Figura 1.24 – Exemplos de ligandos de classes frequentemente usadas na reação assimétrica de Henry com cobre(II).

A obtenção de β-nitroálcoois com *ee* quase perfeitos foi conseguida pelo grupo de Arai, através da complexação da diamina **1.133** com acetato de cobre(II)⁴¹¹. A substituição de uma unidade binaftilazepínica por uma isoindolina verificou-se determinante para reduzir o impedimento estéreo em torno do metal e conseguir, assim, uma transmissão mais eficiente de quiralidade. No caso do aminoálcool **1.134**, a flexibilidade associada à ligação dos grupos amina e hidroxilo a cadeias acíclicas permitiu a obtenção de enantiosseletividades até 99% na adição de nitrometano a aldeídos aromáticos, à temperatura ambiente e na presença de acetato de cobre(II)⁴¹⁹. No geral, o controlo estereoquímico foi mais evidente para aldeídos substituídos com grupos doadores de elétrons nas posições *orto* do anel aromático, salientando o efeito do impedimento estéreo do substrato na reação. Também com a utilização da imina **1.135**, cuja coordenação com o cobre se revelou tridentada, foi possível verificar o mesmo tipo de efeito, com os aldeídos aromáticos a providenciarem *ee* mais elevados⁴²². Para este ligando em específico, os substituintes do fenol têm um efeito muito difuso na enantiosseletividade, sendo o grupo metilo o melhor compromisso entre a necessidade de grupos volumosos e o impedimento estéreo excessivo. A combinação das unidades diamina e sulfonamida no ligando **1.136** provou-se sinérgica ao permitir o decorrer da reação de Henry com controlos assimétricos excelentes, especialmente para substratos alifáticos⁴²⁶. Partindo do 1-nitropropano e do ciclo-hexilcarboxaldeído também foi possível obter o nitroálcool respetivo com elevado controlo estéreo, favorável à formação do diastereoisómero *syn*

com 95% de *ee*. Em 2021, Murtinho e colaboradores sintetizaram um conjunto de pirrolidinas com diferentes substituintes no átomo de azoto, partindo do ácido *L*-tartárico⁴²⁷. Na presença de acetato de cobre(II) e 5 mol% de *N,N*-diisopropiletilamina, a espécie *N*-benzilada **1.137** conduziu à obtenção de maiores enantiosseletividades quando usada como ligando na reação assimétrica de Henry com nitrometano, à temperatura ambiente. Melhores conversões foram verificadas para substratos com grupos atratores de elétrons, enquanto que os detentores de grupos dadores facultaram melhores *ee*. Através do método de variação contínua, a estequiometria do catalisador ativo foi determinada como sendo 1:1 (**1.137**:cobre), com a proposta de que o ligando coordenará de forma bidentada ao cobre, pelos átomos de azoto e oxigénio.

A larga aplicação do cobre em reações assimétricas de Henry reconhece ainda alguns exemplos decorrentes da utilização de cobre(I)⁴²⁸⁻⁴³¹ e tem vindo a ser acompanhada, embora de forma menos abrangente, pelo desenvolvimento de catalisadores com base noutros metais de transição, tais como zinco^{102,432}, crómio⁴³³⁻⁴³⁵, cobalto⁴³⁶⁻⁴³⁹ e ródio⁴⁴⁰. Ao ser caracterizado por uma baixa toxicidade, elevada abundância e pela capacidade de formar complexos estáveis e relativamente baratos, o uso do zinco nestas reações também se revela vantajoso e eficiente⁴⁴¹⁻⁴⁴⁷. Na Figura 1.25 encontram-se representadas algumas estruturas de ligandos cuja complexação com zinco permite catalisar de forma eficiente a formação de β -nitroálcoois com elevadas enantio- e diastereosseletividades. Uma indução quiral eficiente apresenta-se associada ao uso de dialquilzincos, temperaturas negativas e, por vezes, quantidades elevadas de ligando. Pode-se realçar o ProFenol (*S,S*)-**1.70a**⁴⁴¹, desenvolvido por Trost e com aplicação em alquinilação enantiosseletiva, capaz de formar espécies dinucleares de zinco com carácter bifuncional, e o aminoálcool **1.141**⁴⁴⁷, derivado da brucina, que favorece a obtenção de produtos da reação de Henry com estereoquímica oposta dependendo do metal ao qual se encontra coordenado.

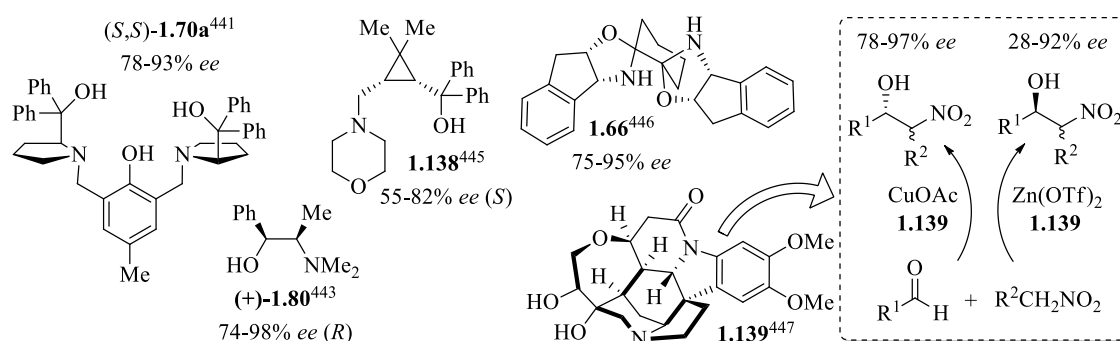


Figura 1.25 – Ligandos usados em reações nitroaldólicas assimétricas em combinação com zinco.

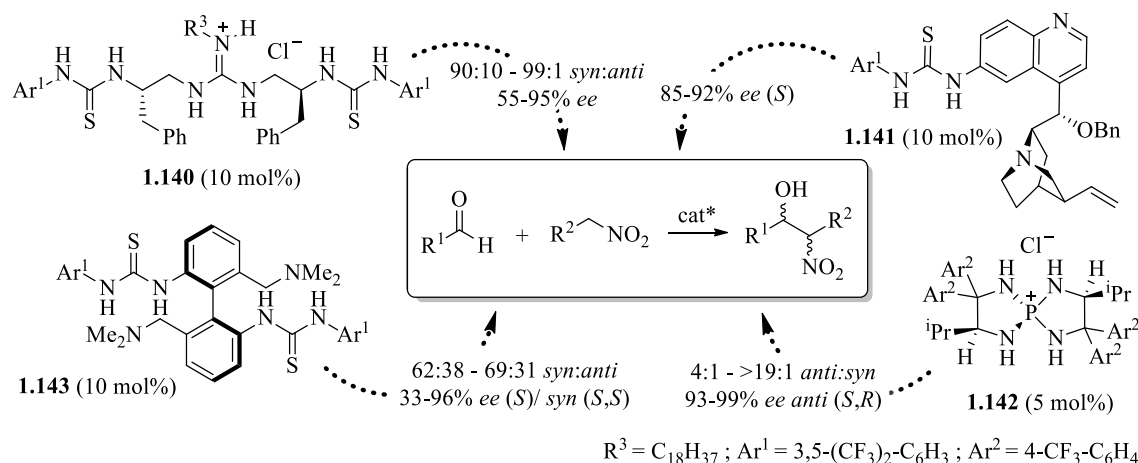
1.2.5.2 – Indução quiral promovida por organocatalisadores

O ramo da organocatálise diz respeito à aceleração de reações químicas por intermédio da adição de moléculas puramente orgânicas ao meio reacional⁴⁴⁸. Quando estas moléculas são

oticamente ativas, a sua interação com os reagentes permite a transferência da informação quiral e a materialização, de forma mais ou menos eficiente, de uma reação assimétrica. Apesar da utilização de pequenas moléculas na promoção de algumas transformações químicas ser de prática tão antiga como a própria química, o seu desenvolvimento para a promoção de reações estereosseletivas remonta apenas à década de 90 e, de forma intensificada, ao início do século XXI⁴⁴⁸⁻⁴⁵⁰. Atualmente, a organocatálise complementa as catálises enzimática e metálica no governo da catálise assimétrica, surgindo como uma alternativa robusta em vários processos, com aplicações muito válidas⁴⁵¹⁻⁴⁵⁴.

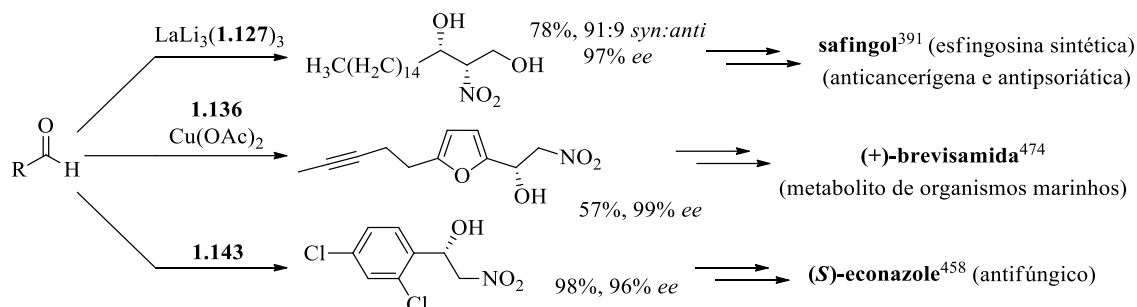
O estudo da reação assimétrica de Henry de aldeídos sob condições organocatalíticas é ainda largamente suplantado pela catálise mediada por complexos metálicos e, até 2005, os exemplos do seu emprego, apesar de promissores, careciam de estereosseletividades elevadas^{451,455,456}. Teoricamente, uma indução quiral eficiente nesta reação pode ser viabilizada por organocatalisadores capazes de cumprir três requisitos: possuir um grupo básico, eficaz na desprotonação do nitrometano (alternativamente pode recorrer-se a uma base externa), uma unidade capaz de ativar o composto carbonílico e eventualmente, uma que se ligue ao nitronato, promovendo a proximidade entre os dois reagentes³⁸². Nos últimos quinze anos, alguns organocatalisadores, especialmente derivados de tioureias e guanidinas, têm sido bem-sucedidos a induzir quiralidade em reações nitroaldólicas tanto enantio- como diastereosseletivas, geralmente a temperaturas baixas^{385,451,457-466}. Particularmente neste tipo de catálise, a bifuncionalidade, conseguida pela união covalente de dois sítios ativos na molécula quiral, é extremamente valorizada e reflete-se nas atividades e seletividades conferidas pelo organocatalisador³⁸⁰. Partindo da *L*-fenilalanina, Nagasawa e colaboradores sintetizaram vários derivados que incluem os grupos tioureia e guanidina, analisando o efeito de alguns substituintes no desempenho dos organocatalisadores^{385,460,461}. O composto **1.140**, Esquema 1.39, foi o que proporcionou os melhores resultados, tendo-se obtido *ee* até 95% na adição de vários nitroalcanos a aldeídos alifáticos, com seletividade para os produtos *syn* no caso da reação diastereosseletiva. A presença de grupos atratores nos anéis aromáticos das unidades de tioureia potencia a formação de pontes de hidrogénio com o substrato aldeídico, interagindo o nitronato (desprotonado por uma base externa) com o grupo guanidina. A ligação entre o grupo tioureia e aldeídos através de duplas pontes de hidrogénio também é descrita por Marcelli *et al.* como eficaz na obtenção de 1-aril-2-nitro-etan-1-óis com elevadas enantiosseletividades⁴⁵¹. Neste caso, a ativação do nitrometano é possibilitada pela basicidade da unidade quinuclidínica. O sal de tetraminofosfónio **1.142**, Esquema 1.39, também constitui um bom exemplo de organocatalisador na adição de nitroetano a aldeídos aromáticos e alifáticos⁴⁶⁴. Na presença de base, rendimentos e seletividades elevadas foram obtidos, sendo a transferência de quiralidade controlada pela interação entre o ião nitronato e dois grupos amina do catalisador. A simetria C_2 da bistioureia **1.143**, Esquema 1.39, é responsável por uma indução de quiralidade muito eficiente, especialmente se partindo de substratos heteroaromáticos e

aromáticos com grupos atratores de elétrons. As duas unidades de tiourea interagem tanto com o substrato como com o nitronato, cuja formação é possibilitada pela inclusão dos grupos amina no catalisador⁴⁵⁸.



Esquema 1.39

A reação assimétrica de Henry, não obstante os excelentes resultados atingidos com diversos sistemas catalíticos, carece ainda de espécies com um alcance mais amplo na indução de estereosseletividade. Os mesmos problemas relacionados com o custo e quantidade de alguns catalisadores, reciclagem dos mesmos, condições de reação drásticas e baixas seletividades com a manipulação de alguns reagentes, que constituem algumas limitações noutros processos catalíticos, também são verificados neste caso concreto^{398,419}. Ainda assim, é importante reforçar a ideia de que a contínua investigação desta reação tem possibilitado o acesso a vários intermediários opticamente ativos, determinantes na síntese de produtos naturais ou com aplicações biológicas diversas, destacando-se alguns exemplos ilustrativos no Esquema 1.40^{391,458,467-474}. Este tipo de intermediários é particularmente privilegiado na indústria farmacêutica, dada a presença de esqueletos aminoalcoólicos vicinais em muitas estruturas com propriedades medicinais⁴⁵⁸.



Esquema 1.40

1.3 - TIAZOLIDINAS QUIRAIS

As tiazolidinas são compostos heterocíclicos saturados de 5 membros, substituídos nas posições 1 e 3 com átomos de enxofre e azoto, respetivamente, Figura 1.26. São estruturalmente semelhantes aos tiazóis, os seus análogos aromáticos (Figura 1.26), espécies muito populares tanto ao nível da síntese orgânica como no campo farmacológico, dadas as transformações nas quais podem intervir e a pluralidade de efeitos biológicos associados à sua presença em determinadas moléculas^{475,476}.

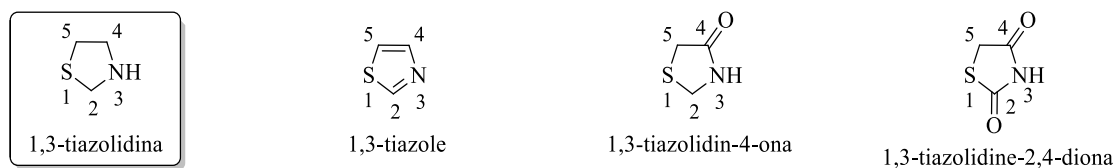


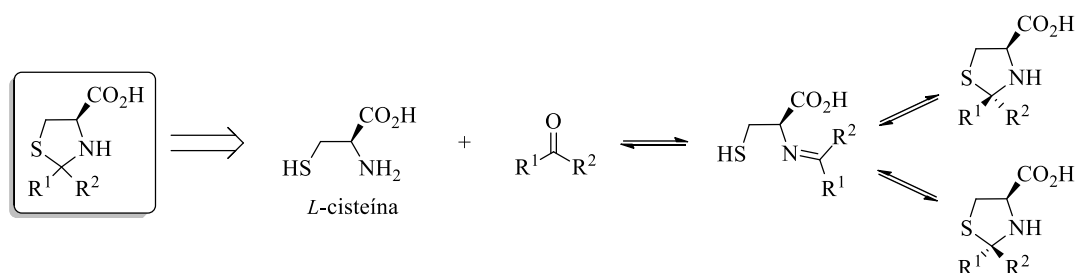
Figura 1.26 – Estrutura genérica de anéis tiazolidínicos e tiazolínicos e respetiva numeração, acompanhada da representação esquemática do esqueleto de tiazolidinonas e tiazolidinedionas.

Apesar de simples, a estrutura das tiazolidinas pode encontrar-se funcionalizada de várias formas, consoante os substratos de partida que as originam, podendo obter-se, deste modo, compostos com características e propriedades muito exclusivas. É o caso das tiazolidinas que incorporam grupos carbonilo diretamente ligados ao anel, Figura 1.26. As tiazolidinonas ou as tiazolidinedionas, anéis tiazolidínicos com grupos carbonilo tipicamente localizados nas posições 4 e 2,4, respetivamente, são extensamente abordadas na literatura devido ao vasto leque de propriedades medicinais que exibem, apresentando alvos terapêuticos muito diversos⁴⁷⁷⁻⁴⁸⁰. O facto destas estruturas em particular apresentarem um núcleo que, na sua essência, não difere muito do tiazolidínico, faz com que muitas vezes sejam referidas de forma ambígua como tiazolidinas. No entanto, para os efeitos desta dissertação, o termo tiazolidina engloba apenas os derivados que têm por base o anel saturado representado na Figura 1.26.

1.3.1 – SÍNTESE DE TIAZOLIDINAS QUIRAIS

A forma mais imediata de uma tiazolidina possuir, por si só, atividade ótica, resulta da possibilidade dos átomos do seu anel, nomeadamente o carbono ou o enxofre, serem dotados de quiralidade. Para que isso ocorra, os métodos de síntese mais diretos tiram partido da preservação da quiralidade dos reagentes, bem como do controlo que estes possam exercer na formação de novos estereocentros. Um dos métodos mais simples e usuais (sendo também o mais antigo) para sintetizar tiazolidinas envolve a ciclocondensação de um composto carbonílico com um β -

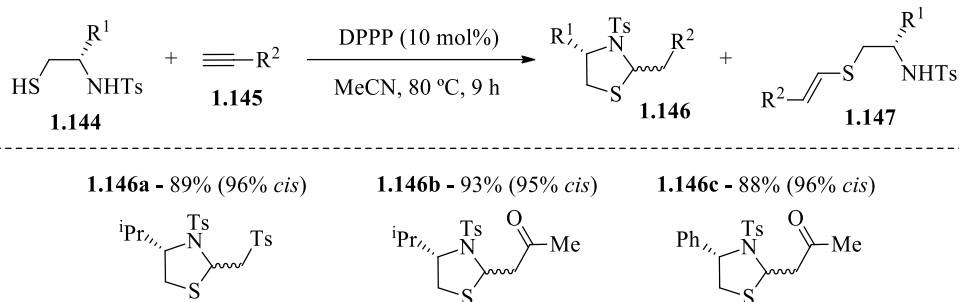
aminotiol. Este tipo de reatividade começou a ser explorado por Schubert, em 1936, com base numa anterior descoberta de H. T. Clarke⁴⁸¹ e em estudos de Harris e Birch⁴⁸². Para além de replicar a reação entre a *L*-cisteína e o formaldeído realizada por Clarke, Schubert promoveu a reação deste aminoácido com outros aldeídos, tendo conseguido propor, ao recorrer a diversas experiências, que o anel tiazolidínico seria o produto destas reações, Esquema 1.41⁴⁸³. A quiralidade intrínseca da *L*-cisteína e a sua transferência ao produto da reação com compostos carbonílicos torna esta abordagem especialmente vantajosa na formação de tiazolidinas quirais, passível de ser alargada a outro tipo de β -mercaptoaminoácidos, ou seus derivados, e β -aminotióis oticamente ativos.



Esquema 1.41

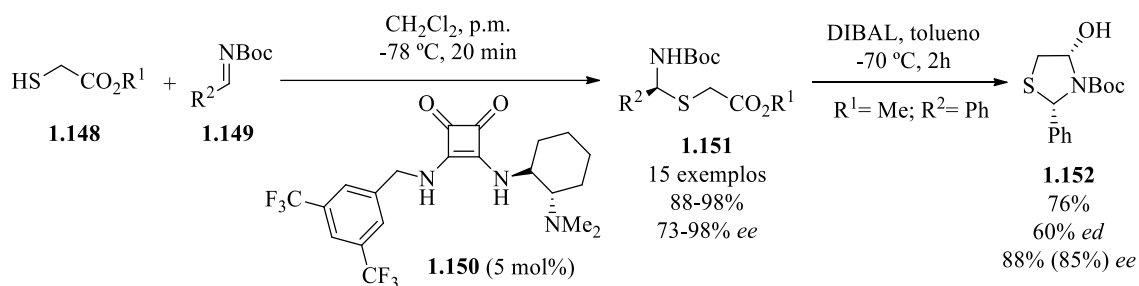
Mais tarde, foi possível estabelecer o mecanismo associado à formação do núcleo tiazolidínico como tendo início numa sequência de adição/eliminação, com a formação de um intermediário imínico^{484,485}. Hoje em dia, a química da formação de tiazolidinas por esta via, particularmente partindo da *L*-cisteína, encontra-se bem estabelecida, Esquema 1.41. Dependendo da natureza do composto carbonílico e a par da geração de um novo centro quiral na posição 2 do anel, uma mistura de diastereoisómeros interconvertíveis pode ser formada, sendo a proteção do átomo de azoto eficaz no bloqueio desta epimerização⁴⁸⁶⁻⁴⁸⁹. Adicionalmente, confere ao heterociclo uma estabilização extra, dada a tendência das tiazolidinas em hidrolisar em meios ácidos ou básicos⁴⁹⁰.

A dupla adição de Michael entre β -aminotióis quirais, **1.144**, e acetilenos deficientes em eletrões, **1.145**, foi reportada por Kwon e colaboradores como capaz de originar tiazolidinas oticamente ativas de forma diastereosseletiva, Esquema 1.42⁴⁹¹. Neste contexto, a adição de difosfinas, unidas por cadeias alquílicas com mais que um átomo de carbono, verificou-se determinante para a obtenção do produto cíclico **1.146** com rendimentos elevados, revelando-se o 1,3-*bis*(difenílfosfina)propano (DPPP) o catalisador mais eficiente.



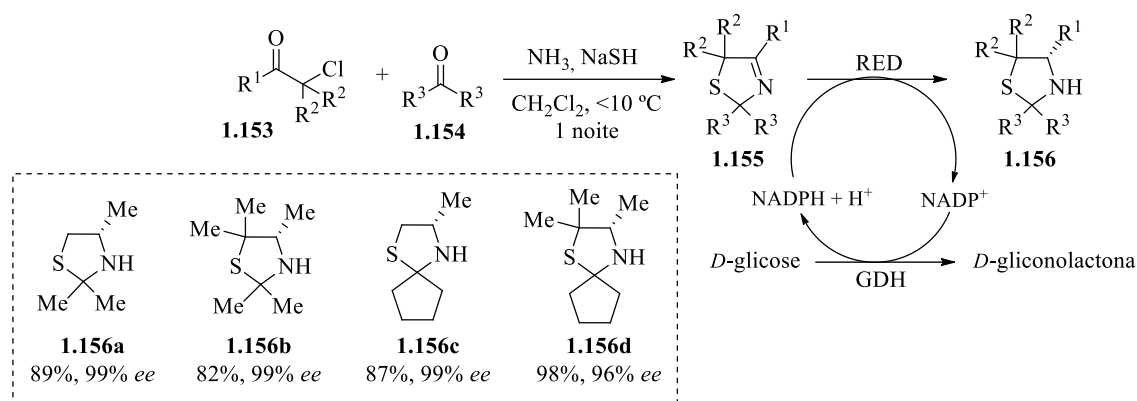
Esquema 1.42

Recentemente, e dada a escassez de métodos gerais capazes de culminar na construção de um núcleo tiazolidínico opticamente ativo partindo de materiais aquirais, algumas abordagens assimétricas têm surgido. A adição de tioglicolatos de alquilo, **1.148**, a *N*-Boc-aldiminas, **1.149**, catalisada por squaramidas quirais, permite a obtenção enantiosseletiva de α -aminotioéteres, **1.151**, Esquema 1.43⁴⁹². A capacidade destes compostos servirem como precursores de tiazolidinas foi testada de forma preliminar, com resultados promissores. A 4-hidroxitiazolidina **1.152** foi obtida com diastereosseletividade moderada e *ee* elevado, através de uma reação de adição intramolecular seguida de redução.



Esquema 1.43

Em 2018, Zumbärgel *et al.* desenvolveram um método de síntese biocatalítico⁴⁹³. A ligação imínica em 2,5-hidroxtiazóis, **1.155**, previamente formados por uma reação multicomponente de Asinger, é eficientemente reduzida com recurso a redutases (RED), sendo possível obter tiazolidinas quirais, **1.156**, com elevadas conversões e enantiosseletividades, Esquema 1.44. Em paralelo, o processo de oxidação da glicose, catalisado por uma glicose desidrogenase (GDH), permite a formação de NADPH, que atua como agente redutor na reação principal.



Esquema 1.44

1.3.2 – NÚCLEO TIAZOLIDÍNICO: VERSATILIDADE E PROPRIEDADES BIOLÓGICAS

Estruturalmente, o anel tiazolidínico constitui-se como uma unidade extremamente versátil, cuja mutabilidade se apresenta vantajosa na síntese de múltiplos derivados, especialmente se com o propósito de manter a quiralidade de espécies opticamente ativas, Figura 1.27⁴⁹⁴⁻⁴⁹⁹.

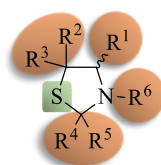


Figura 1.27 – Versatilidade sintética do anel tiazolidínico.

Considerando os precursores acima referidos, diferentes tipos de substituição podem ser concebidos, o que leva a que a sua combinação seja propensa a originar um grande leque de tiazolidinas quirais, que podem diferir entre si nas características de todos os grupos R apresentados. Tendo em conta tiazolidinas derivadas de β -mercaptoaminoácidos, a funcionalidade de ácido carboxílico que substitui R^1 é suscetível a modificações que podem originar outro tipo de grupos orgânicos. Adicionalmente, o átomo de azoto, bem como os respetivos substituintes R^6 , podem intervir em reações inter- ou intramoleculares. Sob outro ponto de vista, apesar de não ser tão comum a modificação do átomo de enxofre com vista à obtenção de novos derivados, a sua oxidação a sulfóxidos e sulfonas pode ser referida como exemplo da capacidade precursora destes heterociclos^{500,501}.

A incorporação de motivos tiazolidínicos na estrutura de várias espécies encontra-se associada ao desempenho de funções diversificadas a nível biológico⁵⁰². Por si só, o fato de se formarem tiazolidinas a partir de resíduos de cisteína permite a proteção reversível deste aminoácido e o contorno de alguns problemas de auto-agregação e solubilização de sequências

peptídicas⁵⁰³. A utilidade dos anéis tiazolidínicos em estratégias de modificação e *design* de proteínas também pode ser mencionada^{504,505}, bem como o seu papel no desencadear de respostas imunitárias inatas⁵⁰⁶. Algumas tiazolidinas são ainda responsáveis por percepções olfativas, principalmente na área alimentar^{507,508}. Não obstante, o potencial biológico destes compostos tem maior destaque no campo terapêutico, ao integrarem produtos naturais e sintéticos, ou seus intermediários, com atividades farmacológicas relevantes. Estas incluem a capacidade das tiazolidinas constituírem pró-fármacos da *L*-cisteína, detentora de efeitos radioprotetores^{509,510}, a sua ação como agentes clareadores da pele⁵¹¹ e as suas propriedades anti-inflamatórias⁵¹², antioxidantes^{513,514}, antimicrobianas⁵¹⁵⁻⁵²⁰ e anticancerígenas⁵²¹⁻⁵²⁵, entre outras^{490,526}, Figura 1.28.

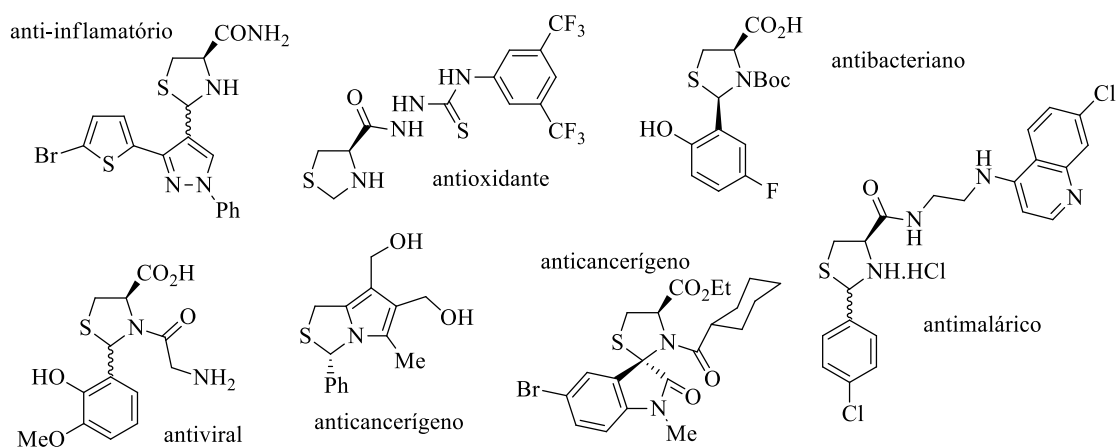


Figura 1.28 – Estruturas de base tiazolidina e respetivo potencial terapêutico.

Merece ainda destaque a presença de unidades tiazolidínicas em penicilinas, um grupo de compostos β -lactâmicos com propriedades antibióticas, sendo provavelmente o exemplo mais conhecido a penicilina G, um metabolito de bolores, descoberta por Alexander Fleming em 1928 e comercialmente disponível desde 1942⁵²⁷. Adicionalmente, as tiazolidinas integram a estrutura de outros princípios ativos de fármacos aprovados em alguns países, Figura 1.29. É o caso da teneligliptina⁵²⁸, um medicamento usado no tratamento da diabetes tipo 2, da telmesteína⁵²⁹, um agente mucolítico que também tem demonstrado atividade anti-inflamatória (especialmente no que toca a doenças de pele como a dermatite e a psoríase) e o pidotimod⁵³⁰, um imunomodelador.

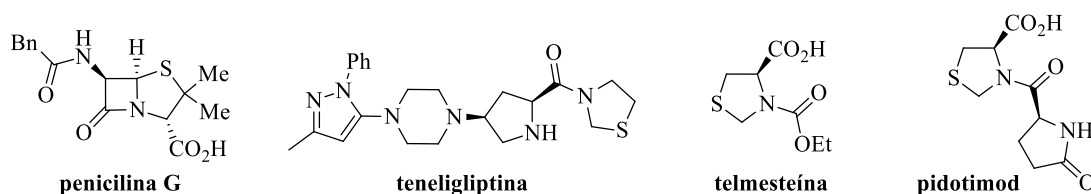


Figura 1.29 – Exemplos de princípios ativos cuja estrutura inclui unidades tiazolidínicas.

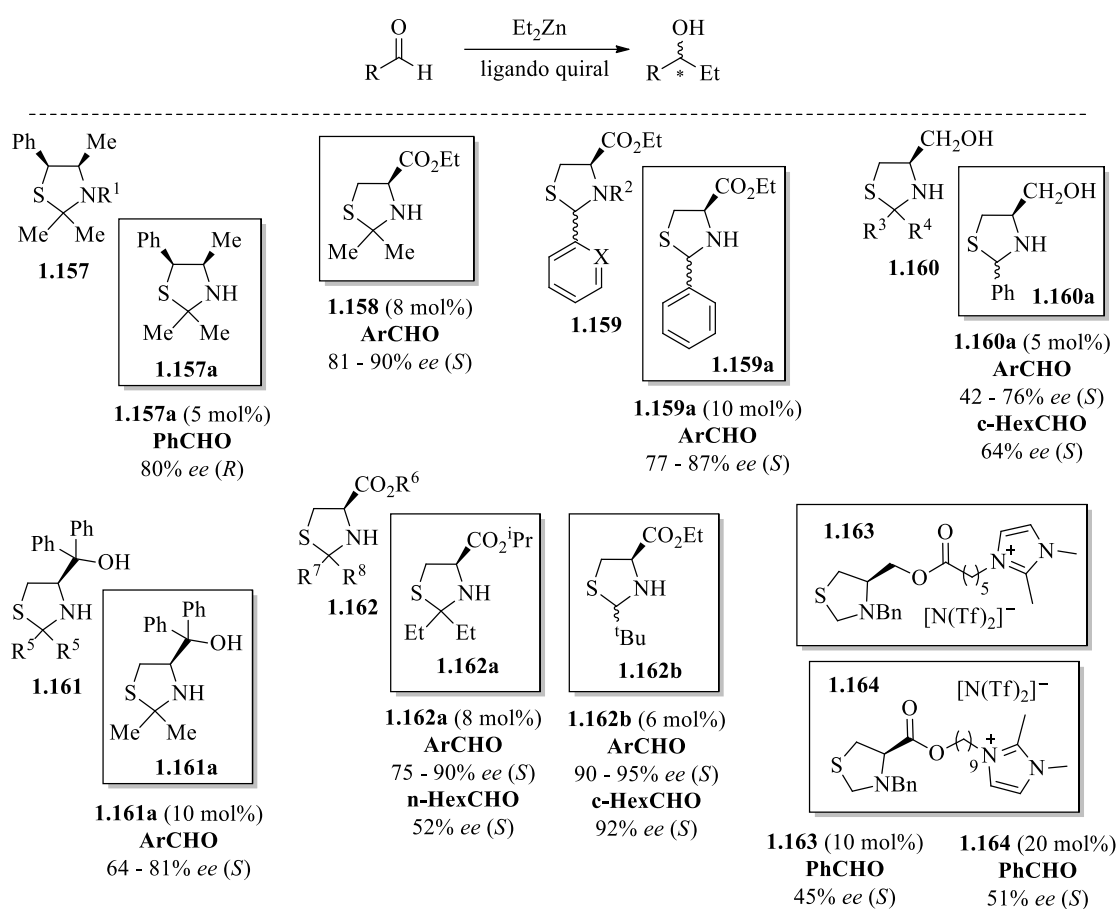
1.3.3 – TIAZOLIDINAS COMO LIGANDOS EM REAÇÕES ASSIMÉTRICAS

A possibilidade dos compostos tiazolidínicos serem dotados de atividade ótica tem suscitado curiosidade sobre o seu comportamento perante a mediação de reações assimétricas. A presença dos heteroátomos de enxofre e azoto, bem como o oxigênio, dependendo da funcionalização do anel, permite a coordenação com metais ou a interação com reagentes, o que faz com que as tiazolidinas constituam exemplos interessantes de indução de quiralidade tanto ao nível da catálise promovida por complexos metálicos como da organocatálise. De forma complementar, a sua estrutura cíclica (característica tipicamente favorável à obtenção de boas estereosseletividades) e a versatilidade e simplicidade sintéticas que as definem, são fatores que têm promovido a investigação do seu papel como catalisadores quirais.

O primeiro exemplo da aplicação de tiazolidinas como ligandos quirais data de 1994. Sintetizadas a partir da (1*R*,2*S*)-efedrina, as tiazolidinas **1.157**, diferentes entre si ao nível da substituição do átomo de azoto, revelaram-se moderadamente eficientes na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com dietilzinco, Esquema 1.45⁵³¹. O melhor *ee*, de 80%, foi obtido com o derivado **1.157a**, sem o átomo de azoto protegido. Jin e colaboradores testaram na mesma reação catalítica o análogo derivado da acetona e do éster etílico da *L*-cisteína, **1.158**, Esquema 1.45. Foram obtidas conversões elevadas e enantiosseletividades até 90%, sendo este valor verificado com a utilização do benzaldeído ou do *p*-clorobenzaldeído como substratos⁵³². O mesmo grupo de investigação aprofundou ainda mais a avaliação do desempenho catalítico das tiazolidinas, com a síntese dos derivados **1.159** e **1.160**. O ligando **1.159a**, obtido como uma mistura inseparável de diastereoisómeros em C2, foi, da sua série, o que claramente proporcionou os melhores resultados, reforçando a importância do átomo de azoto secundário no processo de indução assimétrica⁵³³. Enantiosseletividades mais modestas foram alcançadas com as 4-hidroximetiltiazolidinas **1.160**, através das quais foi possível descortinar a relação entre um maior impedimento estéreo na posição 2 do heterociclo e a aquisição de melhores resultados⁵³⁴. Preparados a partir da reação dos respetivos ésteres metílicos com cloreto de fenilmagnésio, os aminoálcoois **1.161** mostraram-se capaz de induzir a formação predominante de (*S*)-1-irilpropan-1-óis, com *ee* entre 64 e 81%, Esquema 1.45⁵³⁵.

Nos primeiros anos de 2000, tanto o grupo de Guan como o de Jin sintetizaram um conjunto de derivados com a estrutura genérica **1.162**, Esquema 1.45. Guan e colaboradores centraram-se na formação de tiazolidinas derivadas de diferentes cetonas, variando também os grupos éster em C4⁵³⁶. Concluíram que a alquilação do benzaldeído era tão mais enantiosseletiva quanto mais volumoso fosse o grupo éster do ligando, o que aparenta estar de acordo com uma coordenação do grupo carbonilo ao zinco na espécie cataliticamente ativa. Adicionalmente, a maior liberdade conformacional e conseqüente impedimento estéreo gerado pelos grupos na posição 2 do ligando tiazolidínico também potenciaram a indução quiral. O ligando **1.162a**, que cumpre ambos os

requisitos acima referidos, foi o que se revelou mais eficiente de entre o grupo testado por Guan. O efeito do impedimento nas posições 2 e 4 dos catalisadores foi confirmado pelos resultados de Jin⁵³⁷. Neste caso, a síntese de alguns ésteres metílicos e etílicos da *L*-cisteína, posteriormente condensados com aldeídos e cetonas, mostraram a elevada eficiência do ligando **1.162b**, capaz de alquilar vários substratos aromáticos e, inclusive, um alifático, com *ee* acima de 90%. Estes valores, ao serem obtidos com **1.162b** na forma de uma mistura de diastereoisómeros, dão a entender que a quiralidade na posição 2 do ligando tiazolidínico não é determinante para a definição da estereoquímica dos produtos de alquilação enantiosseletiva de aldeídos.

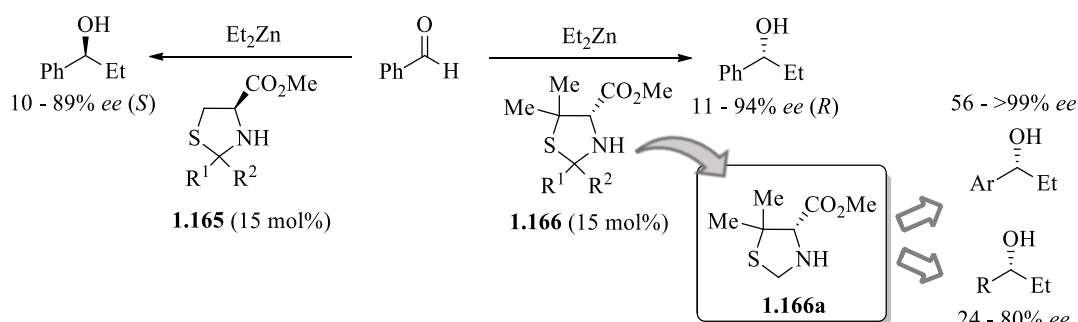


Esquema 1.45

Em 2017, Schneider e colaboradores, na tentativa de desenvolver um sistema catalítico mais sustentável e ecológico, usaram a *L*-cisteína como material de partida, com o intuito de formar alguns líquidos iônicos quirais⁵³⁸. Estes compostos foram testados na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, na presença de líquidos iônicos aquirais como solventes. Duas estruturas com base em tiazolidinas, **1.163** e **1.164**, Esquema 1.45, foram abrangidas pelos estudos, catalisando, no entanto, a formação do (*S*)-1-fenilpropan-1-ol com baixos rendimentos e enantiosseletividades moderadas. Ainda assim, é importante referir o sucesso dos autores na reciclagem do melhor

catalisador e do respetivo meio iónico, com a sua reutilização a revelar-se eficaz em pelo menos quatro ciclos de alquilação.

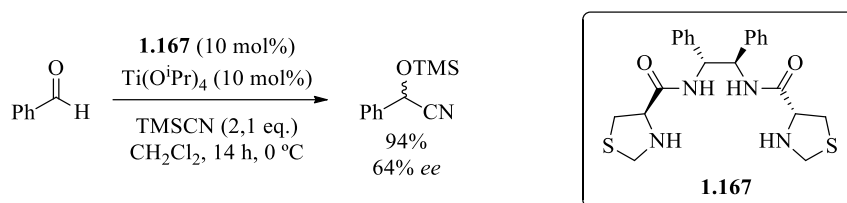
Com o propósito de averiguar de forma mais alargada a influência do uso de tiazolidinas na reação de alquilação enantiosseletiva, alguns estudos preliminares foram realizados no nosso grupo de investigação⁵³⁹. Partindo da *L*-cisteína e da *D*-penicilamina, foi possível sintetizar ésteres metílicos de tiazolidinas, com configuração absoluta oposta em C4 e diferentes substituintes na posição 2 do anel, Esquema 1.46. A enantiosseletividade induzida pelos derivados da *L*-cisteína, **1.165**, verificou-se dependente do impedimento estéreo em C2, como já apurado anteriormente. Por outro lado, a utilização dos ligandos da *D*-penicilamina, **1.166**, não só se revelou mais eficiente, provavelmente devido aos grupos metilo adicionais em C5, como não aparenta ser tão afetada pelos substituintes em C2. De facto, a tiazolidina **1.166a** demonstrou ser um indutor assimétrico extremamente eficaz, tanto partindo de substratos aromáticos como alifáticos. Adicionalmente, o uso de tiazolidinas derivadas do salicilaldeído traduziu-se numa diminuição drástica da enantiosseletividade. O acesso preferencial a ambos os enantiómeros do 1-fenilpropan-1-ol, dependendo do tipo de ligando empregue, torna esta estratégia interessante na modelação da estereosseletividade da reação.



Esquema 1.46

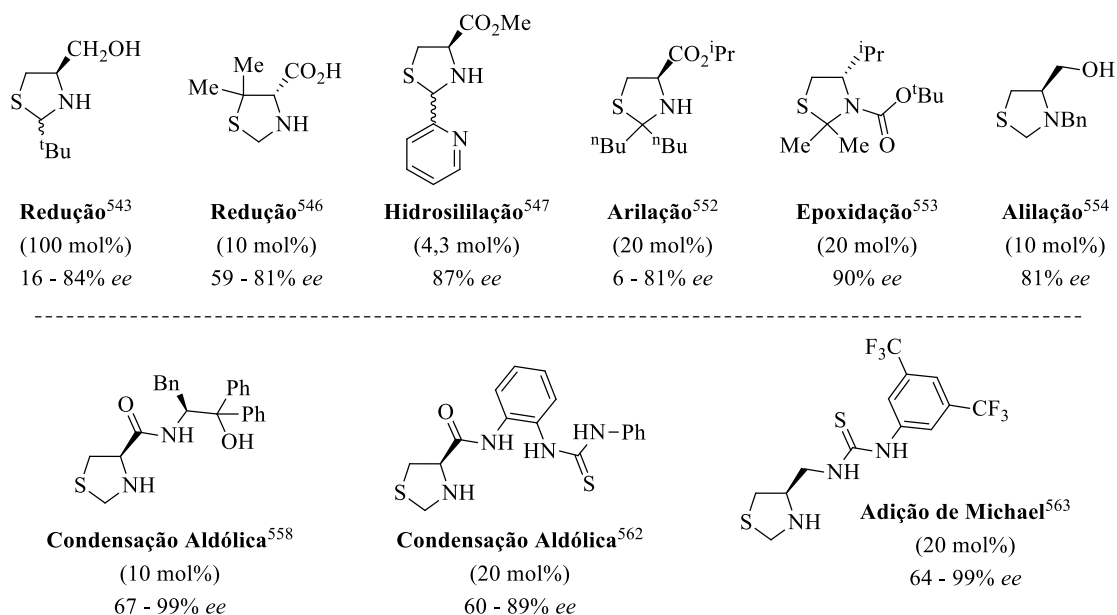
No que respeita às restantes reações assimétricas visadas por esta dissertação, a aplicação de tiazolidinas como ligandos quirais é muito escassa. Pode ser encontrada na literatura referência à inclusão de um anel tiazolidínico na estrutura de ligandos tetraaza com simetria C_2 , cuja eficiência catalítica foi avaliada na cianação enantiosseletiva de aldeídos com TMSCN ³⁶⁰. O ligando **1.167**, em combinação com tetraisopropóxido de titânio, conduziu à formação de mandelonitrilo *O*-silylado com elevado rendimento e enantiosseletividade moderada, Esquema 1.47. Um exemplo referente à avaliação de um aminoálcool quiral de base tiazolidina como catalisador na adição de iodeto de propargilo ao cinamaldeído pode ser mencionado, dada a semelhança desta reação com a alquilação enantiosseletiva⁵⁴⁰. No entanto, o produto propargilado resultante do processo assimétrico não foi obtido com *ee* apreciáveis. Não se tendo encontrado exemplos do uso de tiazolidinas oticamente ativas como catalisadores na reação assimétrica de Henry, pode referir-se,

dados certas similaridades, a obtenção de enantiosseletividades moderadas por intermédio de bistiazolinas quirais⁵⁴¹.



Esquema 1.47

O estudo do desempenho de catalisadores tiazolidínicos pode também ser salientado na exploração de outras reações assimétricas, Esquema 1.48. Em combinação com metais, a indução quiral proporcionada por tiazolidinas tem sido reportada para reações assimétricas de redução^{535,542-546} e hidrossililação⁵⁴⁷⁻⁵⁵¹ de cetonas, arilação⁵⁵² e epoxidação⁵⁵³ de aldeídos e alquilação alílica de alcenos^{554,555}. A sua aplicação como organocatalisadores tem-se destacado nos últimos anos, designadamente pela eficiência demonstrada na mediação de reações aldólicas⁵⁵⁶⁻⁵⁶² e de Michael⁵⁶³.



Esquema 1.48

1.4 - REFERÊNCIAS

- (1) Mislow, K. *Introduction to Stereochemistry*; Dover Publications, Inc: New York, 2002.

- (2) Wolf, C. *Dynamic Stereochemistry of Chiral Compounds. Principles and Applications*; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2008.
- (3) Reggelin, M. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **2005**, *44*, 669–671.
- (4) Drayer, D. E. *Clin. Res. Regul. Aff.* **2001**, *18* (3), 181–203.
- (5) Gal, J. *Helv. Chim. Acta* **2019**, *102*.
- (6) Portocarrero, V. *Rev. da SBHC* **1991**, *5*, 69–81.
- (7) Hirofumi, O. *Int. J. Philos. Chem.* **2015**, *21* (1), 1–18.
- (8) Van't Hoff, J. H. *Arch. Neerl. des Sci. Exactes Nat.* **1874**, *9*, 445–454.
- (9) Vaze, R. *Sci. Report.* **2011**, 24–25.
- (10) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms*; Springer Science+Business Media: New York, 2007.
- (11) Inaki, M.; Liu, J.; Matsuno, K. *Phil. Trans. R. Soc. B* **2016**, *371* (1710), 1–9.
- (12) North, M. *Principles and Applications of Stereochemistry*; Stanley Thornes Ltd: Cheltenham, 1998.
- (13) Kasprzyk-Hordern, B. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4466–4503.
- (14) Gal, J. *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 1617–1657.
- (15) Geithe, C.; Krautwurst, D. *Chirality Matters – Enantioselective Orthologous Odorant Receptors for Related Terpenoid Structures. Em Importance of Chirality to Flavor Compounds*; Engel, K. H., Takeoka, G., Eds.; ACS Symposium Series, Vol. 1212, 2015; pp 161–181.
- (16) Bentley, R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4099–4112.
- (17) Brookes, J. C.; Horsfield, A. P.; Stoneham, A. M. *J. R. Soc. Interface* **2009**, *6*, 75–86.
- (18) Kawai, M.; Sekine-Hayakawa, Y.; Okiyama, A.; Ninomiya, Y. *Amino Acids* **2012**, *43*, 2349–2358.
- (19) Gal, J. *Chirality* **2012**, *24*, 959–976.
- (20) Caner, H.; Groner, E.; Levy, L.; Agranat, I. *Drug Discov. Today* **2004**, *9* (3), 105–110.
- (21) Henderson, W. R.; Banerjee, E. R.; Chi, E. Y. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2005**, *116* (2), 332–340.
- (22) Muller, J.; Pentylala, S.; Dilger, J.; Pentylala, S. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* **2016**, *6* (3), 1–8.

- (23) Mohan, S. J.; Mohan, E. C.; Yamsani, M. R. *Int. J. Pharm. Sci. Nanotechnol.* **2009**, *1* (4), 309–316.
- (24) Calcaterra, A.; D'Acquarica, I. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2018**, *147*, 323–340.
- (25) Caprio, V.; Williams, J. M. J. *Catalysis in Asymmetric Synthesis*, Second.; John Wiley & Sons Ltd: Chichester, 2009.
- (26) Blaser, H.-U.; Pfaltz, A.; Wennemers, H. *Chiral Compounds*. Em *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 2012; pp 26-55
- (27) McKenzie, A. *J. Chem. Soc., Trans.* **1904**, *85*, 1249–1262.
- (28) Carreira, E. M.; Kvaerno, L. *Classics in Stereoselective Synthesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.: Weinheim, 2009.
- (29) Lichtenthaler, F. W. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1992**, *31* (12), 1541–1556.
- (30) Lichtenthaler, F. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2364–2374.
- (31) Kagan, H. B.; Gopalaiah, K. *New J. Chem.* **2011**, *35* (10), 1933.
- (32) Feringa, B. L.; Delden, R. A. van. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1999**, *38*, 3418–3438.
- (33) Gonsalves, A. M. d'A. R.; Serra, M. E. S.; Eusébio, M. E. S. *Estereoquímica*; Imprensa da Universidade de Coimbra: Coimbra, 2011.
- (34) Lin, G. Q.; Li, Y. M.; Chan, A. S. C.; Wiley, A. J. *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 2001.
- (35) Diaz-Muñoz, G.; Miranda, I. L.; Sartori, S. K.; Rezende, D. C.; Diaz, M. A. N. *Chirality* **2019**, *31*, 1–37.
- (36) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Schneider, P. H.; Andrade, L. H.; Paixão, M. W. *Quim. Nova* **2013**, *36* (10), 1591–1599.
- (37) Gröger, H. *Enzyme-Catalyzed Asymmetric Synthesis*. Em *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, 2010; pp 269–341.
- (38) Sato, T.; Fujisawa, T. *Biocatalysis* **1990**, *3*, 1–15.
- (39) *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*; Drauz, K., Waldmann, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008.
- (40) Kagan, H. B. *Historical Perspective*. Em *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, 1999; pp 9–22.

- (41) Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 1711–1732.
- (42) Pfaltz, A.; III, W. J. D. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, 101 (16), 5723–5726.
- (43) Trost, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, 101 (15), 5348–5355.
- (44) Dang, T. P.; Kagan, H. B. *Chem. Commun.* **1971**, 481–481.
- (45) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97 (9), 2567–2568.
- (46) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7932–7934.
- (47) Noyori, R. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 15–32.
- (48) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974–5976.
- (49) Oliveira, V. da G.; Cardoso, M. F. do C.; Forezi, L. da S. M. *Catalysts* **2018**, 8 (605), 1–29.
- (50) Murtinho, D. M. B. Desenvolvimento de Novos Catalisadores Quirais para Alquilação e Redução, Dissertação de Doutorado, Universidade de Coimbra, 2006.
- (51) Serra, M. E. S. *Enantioselective Alkylation of Aldehydes with Organozinc Reagents*. Em *Catalysis from Theory to Application: An Integrated Course*; Figueiredo, J. L., Pereira, M. M., Faria, J., Eds.; Imprensa da Universidade de Coimbra: Coimbra, 2008; pp 399–418.
- (52) Pilli, R. A. *Química Nov. na Esc.* **2001**, 14, 16–24.
- (53) Koskinen, A. M. P. *Asymmetric Synthesis of Natural Products*, Second.; John Wiley & Sons Ltd: Chichester, 2012.
- (54) Song, J. J.; Frutos, R. P.; Tampone, T.; Senanayake, C. H.; Krishnamurthy, D. *Industrial Applications of Asymmetric Synthesis: Asymmetric Synthesis as an Enabler of Green Chemistry*; 2012; Vol. 9.
- (55) Noyori, R. John Wiley & Sons, Inc.: Chichester 1994.
- (56) Yus, M.; Ramón, D. J.; Prieto, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, No. 15, 2745–2748.
- (57) Sreelakshmi, C.; Rao, A. B.; Narasu, M. L.; Anugu Srinivas Reddy, P. J. R.; SubbaReddy, B. V. *Nat. Prod. Commun.* **2015**, 10 (10), 1729–1732.
- (58) Xu, G.; Yu, H.; Xu, J. *Chin. J. Chem.* **2013**, 31 (3), 349–354.
- (59) Patel, R. N. *Biomolecules* **2013**, 3, 741–777.
- (60) Vill, V. *Chemical Structures and Polymorphism*. Em *Chirality in Liquid Crystals*; Kitzerow, H.-S., Bahr, C., Eds.; Springer-Verlag: New York, 2001; pp 101–114.

- (61) Sahin, E.; Dertli, E. *Chem. Biodivers.* **2017**, *14*, e1700121–e1700126.
- (62) Yang, Y.; Perry, I. B.; Lu, G.; Liu, P.; Buchwald, S. L. *Science* (80-.). **2016**, *353* (6295), 144–150.
- (63) Yang, Z.; Fu, H.; Ye, W.; Xie, Y.; Liu, Q.; Wang, H.; Wei, D. *Catal. Sci. Technol.* **2020**, *10* (1), 70–78.
- (64) Temba, E. S. C.; Oliveira, I. M. F. de; Donnici, C. L. *Quim. Nova* **2003**, *26* (1), 112–122.
- (65) Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (6), 1455–1460.
- (66) Collados, J. F.; Solà, R.; Harutyunyan, S. R.; Macià, B. *ACS Catal.* **2016**, *6* (3), 1952–1970.
- (67) Wu, G.; Huang, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (7), 2596–2616.
- (68) Zong, H.; Huang, H.; Song, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27* (20), 1069–1074.
- (69) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92* (5), 833–856.
- (70) Hursthouse, M. B.; Motevalli, M.; O'Brien, P.; Walsh, J. R.; Jones, A. C. *J. Mater. Chem.* **1991**, *1* (1), 139–140.
- (71) Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25* (26), 2823–2824.
- (72) Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, *101* (3), 757–824.
- (73) Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6072–6074.
- (74) Itsuno, S.; Fréchet, J. M. J. *J. Org. Chem* **1987**, *52* (18), 4140–4142.
- (75) Noyori, R.; Suga, S.; Kawai, K.; Okada, S.; Kitamura, M. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60* (11), 1597–1606.
- (76) Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (11), 4028–4036.
- (77) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1991**, *30*, 49–69.
- (78) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (23), 6327–6335.
- (79) Binder, C. M.; Singaram, B. *Org. Prep. Proced. Int.* **2011**, *43*, 139–208.
- (80) Yamakawa, M.; Noyori, R. *Organometallics* **1999**, *18* (2), 128–133.
- (81) Noyori, R.; Suga, S.; Kawai, K.; Okada, S.; Kitamura, M.; Oguni, N.; Hayashi, M.; Kaneko, T.; Matsuda, Y. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *382*, 19–37.
- (82) Balsells, J.; Davis, T. J.; Carroll, P.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (35), 10336–10348.

- (83) Soai, K.; Kawasaki, T.; Shibata, T. *Asymmetric Amplification and Autocatalysis*. Em *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, 2010; pp 891–930.
- (84) Oguni, N.; Matsuda, Y.; Kaneko, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (23), 7877–7878.
- (85) Kitamura, M.; Hiromasa, O.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1999**, *55* (12), 3605–3614.
- (86) Nugent, W. A. *Chem. Commun.* **1999**, 1369–1370.
- (87) Chen, Y. K.; Jeon, S.-J.; Walsh, P. J.; Nugent, W. A. *Org. Synth.* **2005**, *82*, 87–92.
- (88) Chen, Y. K.; Costa, A. M.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (22), 5378–5379.
- (89) Noble-Teránn, M. E.; Buhse, T.; Cruz, J.-M.; Coudret, C.; Micheau, J.-C. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1836–1845.
- (90) Asakura, K.; Isoda, Y.; Kondepudi, D. K.; Yamaguchi, T. *Chirality* **2008**, *20* (8), 919–923.
- (91) Wu, Z.-L.; Wu, H.-L.; Wu, P.-Y.; Uang, B.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20* (13), 1556–1560.
- (92) Funes-Maldonado, M.; Sieng, B.; Amedjkouh, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, No. 19, 4081–4086.
- (93) Soai, K.; Matsumoto, A.; Kawasaki, T. *Asymmetric Autocatalysis and the Origins of Homochirality of Organic Compounds - An Overview*. Em *Advances in Asymmetric Autocatalysis and Related Topics*; Pályi, G., Zucchi, C., Kurdi, R., Eds.; Academic Press, 2017; pp 1–30.
- (94) Soai, K.; Niwa, S.; Hori, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 982–983.
- (95) Soai, K.; Shibata, T.; Morioka, H.; Choji, K. *Nature* **1995**, *378*, 767–768.
- (96) Shibata, T.; Morioka, H.; Hayase, T.; Choji, K.; Soai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (2), 471–472.
- (97) Shibata, T.; Yonekubo, S.; Soai, K. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1999**, *38* (5), 659–661.
- (98) Sato, I.; Urabe, H.; Ishiguro, S.; Shibata, T.; Soai, K. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **2003**, *42* (3), 315–317.
- (99) Hatano, M.; Miyamoto, T.; Ishihara, K. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11* (2), 127–157.
- (100) Alami, M. S. I. El; Amrani, M. A. El; Agbossou-Niedercorn, F.; Suisse, I.; Mortreux, A. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21* (4), 1398–1413.
- (101) Cetin, A. *Lett. Org. Chem.* **2020**, *17* (8), 571–585.
- (102) Łowicki, D.; Baś, S.; Mlynarski, J. *Tetrahedron* **2015**, *71* (9), 1339–1394.

- (103) Corey, E. J.; Hannon, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28 (44), 5233–5236.
- (104) Soai, K.; Yokoyama, S.; Hayasaka, T. *J. Org. Chem.* **1991**, 56 (13), 4264–4268.
- (105) Soai, K.; Shimada, C.; Takeuchi, M.; Itabashi, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 567–568.
- (106) Paleo, M. R.; Cabeza, I.; Sardina, F. J. *J. Org. Chem.* **2000**, 65 (7), 2108–2113.
- (107) Wolf, C.; Francis, C. J.; Hawes, P. A.; Shah, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13 (16), 1733–1741.
- (108) Superchi, S.; Giorgio, E.; Scafato, P.; Rosini, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13 (13), 1385–1391.
- (109) Superchi, S.; Mecca, T.; Giorgio, E.; Rosini, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12 (8), 1235–1239.
- (110) Pisani, L.; Superchi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19 (15), 1784–1789.
- (111) Pisani, L.; Superchi, S.; D’Elia, A.; Scafato, P.; Rosini, C. *Tetrahedron* **2012**, 68 (29), 5779–5784.
- (112) Zanardi, M. M.; Botta, M. C.; Suárez, A. G. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55 (42), 5832–5835.
- (113) Mohebbi, M.; Salehi, P.; Bararjanian, M.; Ebrahimi, S. N. *J. Iran. Chem. Soc.* **2018**, 15 (1), 47–53.
- (114) Sappino, C.; Mari, A.; Mantineo, A.; Moliterno, M.; Palagri, M.; Tatangelo, C.; Suber, L.; Bovicelli, P.; Ricelli, A.; Righi, G. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16 (11), 1860–1870.
- (115) Aydin, A. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56 (5), 901–909.
- (116) Hari, Y.; Aoyama, T. *Synthesis (Stuttg.)* **2005**, No. 4, 583–587.
- (117) Yang, X.-F.; Wang, Z.-H.; Koshizawa, T.; Yasutake, M.; Zhang, G.-Y.; Hirose, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18 (10), 1257–1263.
- (118) Olsson, C.; Helgesson, S.; Frejd, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19 (12), 1484–1493.
- (119) Nottingham, C.; Benson, R.; Müller-Bunz, H.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2015**, 80 (20), 10163–10176.
- (120) Demyanovich, V. M.; Shishkina, I. N.; Zefirov, N. S. *Chirality* **2001**, 13, 507–509.
- (121) Ahern, T.; Müller-Bunz, H.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (20), 7596–7602.
- (122) Martínez, A. G.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Cerero, S. de la M.; Ruiz, P. M.; Morillo, C. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18 (6), 742–749.

- (123) Mohebbi, M.; Bararjanian, M.; Ebrahimi, S. N.; Smieško, M.; Salehi, P. *Synthesis (Stuttg)*. **2018**, 50 (9), 1841–1848.
- (124) Wang, X.; Zhao, W.; Li, G.; Liu, G.; Wang, J.; Wang, M.; Liu, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26 (15–16), 815–820.
- (125) Rachwalski, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25 (3), 219–223.
- (126) Zhang, Z.; Li, M.; Zi, G. *Chirality* **2007**, 19, 802–808.
- (127) Prause, F.; Wagner, S.; Breuning, M. *Tetrahedron* **2019**, 75 (1), 94–101.
- (128) Da, C.; Han, Z.; Ni, M.; Yang, F.; Liu, D.; Zhou, Y.; Wang, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14 (6), 659–665.
- (129) Asami, M.; Miyairi, N.; Sasahara, Y.; Ichikawa, K.; Hosoda, N.; Ito, S. *Tetrahedron* **2015**, 71 (38), 6796–6802.
- (130) Couty, F.; Prim, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13 (23), 2619–2624.
- (131) Rachwalski, M.; Jarzynski, S.; Jasinski, M.; Lesniak, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24 (11), 689–693.
- (132) Szakonyi, Z.; Csór, Á.; Csámpai, A.; Fülöp, F. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22 (21), 7163–7173.
- (133) DiMauro, E. F.; Kozłowski, M. C. *Org. Lett.* **2001**, 3 (19), 3053–3056.
- (134) Ooi, T.; Saito, A.; Maruoka, K. *Chem. Lett.* **2001**, 30 (11), 1108–1109.
- (135) Zhang, W.; Tang, R.; Yu, H.; Gao, S. *Appl. Organomet. Chem.* **2014**, 28 (7), 545–551.
- (136) Celik, S.; Cakici, M.; Kilic, H.; Sahin, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26 (2–3), 152–157.
- (137) Jarzyński, S.; Utecht, G.; Leśniak, S.; Rachwalski, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, 28 (12), 1774–1779.
- (138) Yao, C.; Wu, P.; Huang, Y.; Chen, Y.; Li, L.; Li, Y.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18 (47), 9712–9725.
- (139) Aga, M. A.; Kumar, B.; Rouf, A.; Shah, B. A.; Taneja, S. C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55 (16), 2639–2641.
- (140) Naganawa, Y.; Namba, T.; Aoyama, T.; Shoji, K.; Nishiyama, H. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 13224–13227.
- (141) Yang, X.-F.; Hirose, T.; Zhang, G.-Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19 (14), 1670–1675.
- (142) Murtinho, D.; Ogihara, C. H.; Serra, M. E. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26 (21), 1256–1260.
- (143) Xu, Q.; Zhu, G.; Pan, X.; Chan, A. S. C. *Chirality* **2002**, 14, 716–723.

- (144) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Gonsalves, A. M. d'A. R. *Appl. Organomet. Chem.* **2008**, *22*, 488–493.
- (145) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Paz, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28* (2), 381–386.
- (146) Prasad, K. R. K.; Joshi, N. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7* (7), 1957–1960.
- (147) Gök, Y.; Kekeç, L. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (16), 2727–2729.
- (148) Jimeno, C.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Synlett* **2001**, No. 7, 1155–1157.
- (149) Braga, A. L.; Galetto, F. Z.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira, C. C.; Paixão, M. W. *Chirality* **2008**, *20*, 839–845.
- (150) Tseng, S.-L.; Yang, T.-K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15* (21), 3375–3380.
- (151) Shen, B.; Huang, H.; Bian, G.; Zong, H.; Song, L. *Chirality* **2013**, *25* (9), 561–566.
- (152) Li, F.; Huang, H.; Zong, H.; Bian, G.; Song, L. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (16), 2071–2076.
- (153) Murtinho, D.; Serra, M. E. S.; Gonsalves, A. M. d'A. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21* (1), 62–68.
- (154) Cheng, Y.-Q.; Bian, Z.; Kang, C.-Q.; Guo, H.-Q.; Gao, L.-X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19* (13), 1572–1575.
- (155) Wu, H.-L.; Wu, P.-Y.; Cheng, Y.-N.; Uang, B.-J. *Tetrahedron* **2016**, *72* (21), 2656–2665.
- (156) Olsson, C.; Friberg, A.; Frejd, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19* (12), 1476–1483.
- (157) Rasmussen, T.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (17), 5130–5138.
- (158) Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P.-O. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2003**, *42* (26), 3002–3005.
- (159) Lemire, A.; Côté, A.; Janes, M. K.; Charette, A. B. *Aldrichimica Acta* **2009**, *42* (3), 71–83.
- (160) Trost, B. M.; Weiss, A. H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351* (7–8), 963–983.
- (161) Bisai, V.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (43), 4771–4784.
- (162) Roy, R.; Saha, S. *RSC Adv.* **2018**, *8* (54), 31129–31193.
- (163) Qian, H.; Huang, D.; Bi, Y.; Yan, G. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361* (14), 3240–3280.
- (164) Listunov, D.; Maraval, V.; Chauvin, R.; Génisson, Y. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32* (1), 49–75.
- (165) Stanczyk, F. Z.; Archer, D. F. *Contraception* **2014**, *89* (4), 242–252.
- (166) López, S.; Fernández-Trillo, F.; Midón, P.; Castedo, L.; Saá, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (16), 6346–6352.
- (167) Kuklev, D. V.; Domb, A. J.; Dembitsky, V. M. *Phytomedicine* **2013**, *20* (13), 1145–1159.

- (168) Thorson, J. S.; Shen, B.; Whitwam, R. E.; Liu, W.; Li, Y.; Ahlert, J. *Bioorg. Chem.* **1999**, *27* (2), 172–188.
- (169) In *Meyler's Side Effects of Drugs*; Aronson, J. K., Ed.; Elsevier, 2016; pp 25–31.
- (170) Lu, G.; Li, Y.-M.; Li, X.-S.; Chan, A. S. C. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249* (17-18 SPEC. ISS.), 1736–1744.
- (171) Mao, J.; Xie, G. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13* (15), 1553–1564.
- (172) Cozzi, P. G.; Hilgraf, R.; Zimmermann, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, No. 20, 4095–4105.
- (173) Mukaiyama, T.; Suzuki, K.; Soai, K.; Sato, T. *Chem. Lett.* **1979**, *8* (5), 447–448.
- (174) Trost, B. M.; Bartlett, M. J. *Catalytic Enantioselective Addition of Terminal Alkynes to Carbonyls*. Em *Modern Alkyne Chemistry: Catalytic and Atom-Economic Transformations*; Trost, B. M., Li, C.-J., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2015; pp 201–237.
- (175) Corey, E. J.; Cimprich, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (7), 3151–3152.
- (176) Ooi, T.; Miura, T.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (41), 10790–10791.
- (177) Ooi, T.; Miura, T.; Ohmatsu, K.; Saito, A.; Maruoka, K. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2* (22), 3312–3319.
- (178) Niwa, S.; Soai, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, No. 4, 937–943.
- (179) Ohshima, T. *To Catalytic Asymmetric 1,2-Alkynylation*. Em *Comprehensive Chirality*; Erick M. Carreira, Yamamoto, H., Eds.; Elsevier, 2012; pp 355–377.
- (180) Takita, R.; Yakura, K.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (40), 13760–13761.
- (181) Ishii, T.; Watanabe, R.; Moriya, T.; Ohmiya, H.; Mori, S.; Sawamura, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (40), 13547–13553.
- (182) Ito, J.; Asai, R.; Nishiyama, H. *Org. Lett.* **2010**, *12* (17), 3860–3862.
- (183) Pu, L. *Tetrahedron* **2003**, *59* (50), 9873–9886.
- (184) Ishizaki, M.; Hoshino, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5* (10), 1901–1904.
- (185) Pizzuti, M. G.; Superchi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16* (13), 2263–2269.
- (186) Li, Z.; Upadhyay, V.; DeCamp, A. E.; DiMichele, L.; Reider, P. J. *Synthesis (Stuttg.)* **1999**, No. S1, 1453–1458.
- (187) Li, M.; Zhu, X.-Z.; Yuan, K.; Cao, B.-X.; Hou, X.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15* (2), 219–222.

- (188) Lu, G.; Li, X.; Zhou, Z.; Chan, W. L.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12* (15), 2147–2152.
- (189) Liebehenschel, S.; Cvengroš, J.; Von Wangelin, A. J. *Synlett* **2007**, No. 16, 2574–2578.
- (190) Watts, C. C.; Thoniyot, P.; Hirayama, L. C.; Romano, T.; Singaram, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16* (10), 1829–1835.
- (191) Ruan, J.; Lu, G.; Xu, L.; Li, Y. M.; Chan, A. S. C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350* (1), 76–84.
- (192) Xu, Z.; Wu, N.; Ding, Z.; Wang, T.; Mao, J.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (8), 926–929.
- (193) Kojima, N.; Nishijima, S.; Tsuge, K.; Tanaka, T. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (12), 4425–4428.
- (194) Zhou, Y.; Wang, L.; Li, S.; Ma, S.; Walsh, P. J.; Bian, Q.; Li, F.; Wang, M.; Zhong, J. *Synlett* **2020**, *31* (1), 60–64.
- (195) Zhong, J.-C.; Hou, S.-C.; Bian, Q.-H.; Yin, M.-M.; Na, R.-S.; Zheng, B.; Li, Z.-Y.; Liu, S.-Z.; Wang, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15* (13), 3069–3071.
- (196) Boobalan, R.; Chen, C.; Lee, G.-H. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (8), 1625–1638.
- (197) Shen, C.; Chen, L.; Tang, J.; Xu, M. *Chinese J. Chem.* **2009**, *27* (2), 413–418.
- (198) Lu, X.; Xie, G.; Li, T.; Qu, X.; Mao, J. *Synth. Commun.* **2012**, *42* (6), 775–783.
- (199) Wu, P.-Y.; Wu, H.-L.; Shen, Y.-Y.; Uang, B.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20* (16), 1837–1841.
- (200) Subirats, S.; Jimeno, C.; Pericàs, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20* (12), 1413–1418.
- (201) Mao, J.; Wan, B.; Wu, F.; Lu, S. *Chirality* **2005**, *17* (5), 245–249.
- (202) Wolf, C.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (34), 10996–10997.
- (203) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, *58* (52), 10413–10416.
- (204) Chelucci, G.; Conti, S.; Falorni, M.; Giacomelli, G. *Tetrahedron* **1991**, *47* (38), 8251–8258.
- (205) Zheng, B.; Li, Z.; Liu, F.; Wu, Y.; Shen, J.; Bian, Q.; Hou, S.; Wang, M. *Molecules* **2013**, *18* (12), 15422–15433.
- (206) Xu, M.-H.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4* (25), 4555–4557.
- (207) Li, Z.-B.; Pu, L. *Org. Lett.* **2004**, *6* (6), 1065–1068.
- (208) Chen, C.; Huang, Q.; Zou, S.; Wang, L.; Luan, B.; Zhu, J.; Wang, Q.; Pu, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25* (3), 199–201.

- (209) Wang, Q.; Chen, S.-Y.; Yu, X.-Q.; Pu, L. *Tetrahedron* **2007**, *63* (21), 4422–4428.
- (210) Kamble, R. M.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (28), 5347–5349.
- (211) Kang, Y.-F.; Liu, L.; Wang, R.; Yan, W.-J.; Zhou, Y.-F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15* (19), 3155–3159.
- (212) Li, H.; Huang, Y.; Jin, W.; Xue, F.; Wan, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (10), 1686–1689.
- (213) Dahmen, S. *Org. Lett.* **2004**, *6* (13), 2113–2116.
- (214) Wang, M.-C.; Zhang, Q.-J.; Zhao, W.-X.; Wang, X.-D.; Ding, X.; Jing, T.-T.; Song, M.-P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (1), 168–176.
- (215) Niu, J.-L.; Wang, M.-C.; Lu, L.; Ding, G.-L.; Lu, H.-J.; Chen, Q.-T.; Song, M.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20* (22), 2616–2621.
- (216) Trost, B. M.; Bartlett, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (3), 688–701.
- (217) Liu, S.; Li, G.-W.; Yang, X.-C.; Zhang, D.-Y.; Wang, M.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15* (34), 7147–7156.
- (218) Bauer, T. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *299*, 83–150.
- (219) Trost, B. M.; Hung, C.-I. (Joey); Mata, G. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2020**, *59* (11), 4240–4261.
- (220) Trost, B. M.; Weiss, A. H.; Wangelin, A. J. von. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (1), 8–9.
- (221) Trost, B. M.; Bartlett, M. J.; Weiss, A. H.; Wangelin, A. J. von; Chan, V. S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18* (51), 16498–16509.
- (222) Trost, B. M.; Chan, V. S.; Yamamoto, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (14), 5186–5192.
- (223) Trost, B. M.; Weiss, A. H. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2007**, *46* (40), 7664–7666.
- (224) Trost, B. M.; Quintard, A. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51* (27), 6704–6708.
- (225) Trost, B. M.; Bartlett, M. J. *Org. Lett.* **2012**, *14* (5), 1322–1325.
- (226) Moore, D.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4* (11), 1855–1857.
- (227) Gao, G.; Moore, D.; Xie, R.-G.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4* (23), 4143–4146.
- (228) Lu, G.; Li, X.; Chan, W. L.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* **2002**, No. 2, 172–173.
- (229) Xu, Z.; Chen, C.; Xu, J.; Miao, M.; Yan, W.; Wang, R. *Org. Lett.* **2004**, *6* (8), 1193–1195.
- (230) Han, Z.; Wang, R.; Zhou, Y.; Liu, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, No. 5, 934–938.
- (231) Ni, M.; Wang, R.; Han, Z.; Mao, B.; Da, C.; Liu, L.; Chen, C. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347* (11–13), 1659–1665.

- (232) Andrade, F. C. D.; Pugnall, L. V. B. L.; Betim, H. L. I.; Vani, J. F.; Zukerman-Schpector, J.; Schwab, R. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, No. 40, 5467–5476.
- (233) Zhou, Y.; Wang, R.; Xu, Z.; Yan, W.; Liu, L.; Gao, Y.; Da, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15* (4), 589–591.
- (234) Hui, X.-P.; Yin, C.; Chen, Z.-C.; Huang, L.-N.; Xu, P.-F.; Fan, G.-F. *Tetrahedron* **2008**, *64* (11), 2553–2558.
- (235) Karabuga, S.; Karakaya, I.; Ulukanli, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25* (10–11), 851–855.
- (236) Moore, D.; Huang, W.-S.; Xu, M.-H.; Pu, L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (49), 8831–8834.
- (237) Liu, Q.-Z.; Xie, N.-S.; Luo, Z.-B.; Cui, X.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (20), 7921–7924.
- (238) Huang, J.; Wei, S.; Wang, L.; Zhang, C.; Li, S.; Liu, P.; Du, X.; Wang, Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27* (9–10), 428–435.
- (239) Jia, X.; Yin, L.; Zhao, X.; Li, X. S. *Chinese Chem. Lett.* **2007**, *18* (3), 275–278.
- (240) Xu, Z.; Mao, J.; Zhang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6* (7), 1288–1292.
- (241) Karakaya, I.; Karabuga, S.; Altundas, R.; Ulukanli, S. *Tetrahedron* **2014**, *70* (44), 8385–8388.
- (242) Lee, D.-S.; Gau, C.-W.; Chen, Y.-Y.; Lu, T.-J. *Appl. Organomet. Chem.* **2016**, *30* (4), 242–246.
- (243) Wu, K.-H.; Gau, H.-M. *Organometallics* **2004**, *23* (3), 580–588.
- (244) Rajaram, A. R.; Pu, L. *Org. Lett.* **2006**, *8* (10), 2019–2021.
- (245) Lin, L.; Jiang, X.; Liu, W.; Qiu, L.; Xu, Z.; Xu, J.; Chan, A. S. C.; Wang, R. *Org. Lett.* **2007**, *9* (12), 2329–2332.
- (246) Gao, G.; Xie, R.-G.; Pu, L. *PNAS* **2004**, *101* (15), 5417–5420.
- (247) Gao, G.; Wang, Q.; Yu, X.-Q.; Xie, R.-G.; Pu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (1), 122–125.
- (248) Yang, F.; Xi, P.; Yang, L.; Lan, J.; Xie, R.; You, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (14), 5457–5460.
- (249) Du, Y.; Turlington, M.; Zhou, X.; Pu, L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (38), 5024–5027.
- (250) Turlington, M.; Du, Y.; Ostrum, S. G.; Santosh, V.; Wren, K.; Lin, T.; Sabat, M.; Pu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (30), 11780–11794.

- (251) Lu, G.; Li, X.; Chen, G.; Chan, W. L.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14* (4), 449–452.
- (252) Li, X.; Lu, G.; Kwok, W. H.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (43), 12636–12637.
- (253) Li, X.; Lu, G.; Jia, X.; Wu, Y.; Chan, A. S. C. *Chirality* **2007**, *19* (8), 638–641.
- (254) Marshall, J. A.; Bourbeau, M. P. *Org. Lett.* **2003**, *5* (18), 3197–3199.
- (255) Yang, Y.-Q.; Li, S.-N.; Zhong, J.-C.; Zhou, Y.; Zeng, H.-Z.; Duan, H.-J.; Bian, Q.-H.; Wang, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26* (7), 361–366.
- (256) Mao, J.; Li, S.; Zhong, J.; Wang, B.; Jin, J.; Gao, Z.; Yang, H.; Bian, Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27* (1), 69–77.
- (257) Wang, L.; Shou, P.-P.; Wei, S.-P.; Zhang, C.; Li, S.-X.; Liu, P.-X.; Du, X.; Wang, Q. *Molecules* **2016**, *21* (1), E112.
- (258) Lafleur-Lambert, R.; Boukouvalas, J. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (37), 8758–8763.
- (259) Yamaguchi, M.; Hayashi, A.; Minami, T. *J. Org. Chem* **1991**, *56* (13), 4091–4092.
- (260) Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (48), 11245–11246.
- (261) Frantz, D. E.; Fässler, R.; Tomooka, C. S.; Carreira, E. M. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33* (6), 373–381.
- (262) Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (8), 1806–1807.
- (263) Boyall, D.; López, F.; Sasaki, H.; Frantz, D.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2000**, *2* (26), 4233–4236.
- (264) Sasaki, H.; Boyall, D.; Carreira, E. M. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84* (4), 964–971.
- (265) Anand, N. K.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (39), 9687–9688.
- (266) Boyall, D.; Frantz, D. E.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2002**, *4* (15), 2605–2606.
- (267) Jiang, B.; Chen, Z.; Xiong, W. *Chem. Commun.* **2002**, No. 14, 1524–1525.
- (268) Chen, Z.; Xiong, W.; Jiang, B. *Chem. Commun.* **2002**, No. 18, 2098–2099.
- (269) Jiang, B.; Si, Y.-G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (46), 8323–8325.
- (270) Yamashita, M.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347* (11–13), 1649–1652.
- (271) Ekström, J.; Zaitsev, A. B.; Adolfsson, H. *Synlett* **2006**, No. 6, 885–888.
- (272) Emmerson, D. P. G.; Hems, W. P.; Davis, B. G. *Org. Lett.* **2006**, *8* (2), 207–210.
- (273) Bode, J. W.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (15), 3611–3612.
- (274) Amador, M.; Ariza, X.; Garcia, J.; Ortiz, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (15), 2691–2694.

- (275) More, J. D.; Finney, N. S. *Synlett* **2003**, No. 9, 1307–1310.
- (276) Fettes, A.; Carreira, E. M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68 (24), 9274–9283.
- (277) Reber, S.; Knöpfel, T. F.; Carreira, E. M. *Tetrahedron* **2003**, 59 (35), 6813–6817.
- (278) Kleinbeck, F.; Carreira, E. M. *Angew. Chemie* **2009**, 121 (3), 586–589.
- (279) Archambaud, S.; Legrand, F.; Aphecetche-Julienne, K.; Collet, S.; Guingant, A.; Evain, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, No. 7, 1364–1380.
- (280) Kubo, O.; Canterbury, D. P.; Micalizio, G. C. *Org. Lett.* **2012**, 14 (22), 5748–5751.
- (281) Florence, G. J.; Morris, J. C.; Murray, R. G.; Vanga, R. R.; Osler, J. D.; Smith, T. K. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19 (25), 8309–8320.
- (282) North, M.; Usanov, D. L.; Young, C. *Chem. Rev.* **2008**, 108 (12), 5146–5226.
- (283) Lapworth, A. *J. Chem. Soc., Trans.* **1903**, 83, 995–1005.
- (284) Ching, W.-M.; Kallen, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100 (19), 6119–6124.
- (285) Wingstrand, E. New Methods for Chiral Cyanohydrin Synthesis, Dissertação de Doutorado, Royal Institute of Technology, Stockholm, Sweden, 2009.
- (286) Khan, N. H.; Kureshy, R. I.; Abdi, S. H. R.; Agrawal, S.; Jasra, R. V. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252 (5–7), 593–623.
- (287) Conn, E. E. *Annu. Rev. Plant Physiol.* **1980**, 31 (1), 433–451.
- (288) Park, D.-S.; Coats, J. R. *Korean J. Pestic. Sci.* **2002**, 6 (2), 51–57.
- (289) Knowles, C. J. *Bacteriol. Rev.* **1976**, 40 (3), 652–680.
- (290) Ubalua, A. O. *Aust. J. Crop Sci.* **2010**, 4 (4), 223–237.
- (291) Fleming, F. F. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16 (5), 597–606.
- (292) Fleming, F. F.; Yao, L.; Ravikumar, P. C.; Funk, L.; Shook, B. C. *J. Med. Chem.* **2010**, 53 (22), 7902–7917.
- (293) Wu, W.-B.; Yu, J.-S.; Zhou, J. *ACS Catal.* **2020**, 10 (14), 7668–7690.
- (294) Lin, H. X. J.; Cho, S.; Meyyur Aravamudan, V.; Sanda, H. Y.; Palraj, R.; Molton, J. S.; Venkatachalam, I. *Infection* **2021**, 2019, 1–10.
- (295) Effenberger, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33 (15–16), 1555–1564.
- (296) Syed, J.; Förster, S.; Effenberger, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9 (5), 805–815.
- (297) Monterde, M. I.; Nazabadioko, S.; Rebolledo, F.; Brieva, R.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10 (17), 3449–3455.

- (298) Monterde, M. I.; Brieva, R.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12* (3), 525–528.
- (299) Khan, N. H.; Kureshy, R. I.; Abdi, S. H. R.; Bajaj, H. C.; Sadhukhan, A. *Asymmetric Cyanation Reactions*. Em *Comprehensive Inorganic Chemistry II (Second Edition): From Elements to Applications*; Reedijk, J., Poepelmeier, K. R., Eds.; Elsevier Ltd., 2013; Vol. 6, pp 413–456.
- (300) Brunel, J.-M.; Holmes, I. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (21), 2752–2778.
- (301) Wang, W.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, No. 25, 4751–4769.
- (302) Bhagat, S. B.; Telvekar, V. N. *Synlett* **2018**, 29 (7), 874–879.
- (303) North, M. *Enantioselective Cyanation of Carbonyls and Imines*. Em *Comprehensive Chirality*; Carreira, E. M., Yamamoto, H., Shibasaki, M., Eds.; Elsevier Ltd., 2012; Vol. 4, pp 315–327.
- (304) Gawronski, J.; Wascinska, N.; Gajewy, J. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (12), 5227–5252.
- (305) Moberg, C.; Wingstrand, E. *Synlett* **2010**, No. 3, 355–367.
- (306) Ji, N.; Yao, L.; He, W.; Li, Y. *Appl. Organomet. Chem.* **2013**, *27* (4), 209–213.
- (307) Khan, N. H.; Agrawal, S.; Kureshy, R. I.; Abdi, S. H. R.; Jeya Prathap, K.; Jasra, R. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, No. 26, 4511–4515.
- (308) Chen, S.-K.; Peng, D.; Zhou, H.; Wang, L.-W.; Chen, F.-X.; Feng, X.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, No. 4, 639–644.
- (309) Oku, J.; Ito, N.; Inoue, S. *Makromol. Chem.* **1982**, *183* (3), 579–586.
- (310) Peng, D.; Zhou, H.; Liu, X.; Wang, L.; Chen, S.; Feng, X. *Synlett* **2007**, No. 15, 2448–2450.
- (311) Tanaka, K.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (1), 181–185.
- (312) Holmes, I. P.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (39), 7453–7456.
- (313) Holmes, I. P.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (39), 7457–7460.
- (314) Hatano, M.; Ikeno, T.; Miyamoto, T.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (31), 10776–10777.
- (315) Wen, Y.; Huang, X.; Huang, J.; Xiong, Y.; Qin, B.; Feng, X. *Synlett* **2005**, No. 16, 2445–2448.
- (316) Denmark, S. E.; Chung, W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (10), 4002–4005.
- (317) Steele, R. M.; Monti, C.; Gennari, C.; Piarulli, U.; Andreoli, F.; Vanthuyne, N.; Roussel, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17* (6), 999–1006.

- (318) Zhang, Z.; Bae, H. Y.; Guin, J.; Rabalakos, C.; Gemmeren, M. van; Leutzsch, M.; Klussmann, M.; List, B. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 1–8.
- (319) Reetz, M. T.; Kunisch, F.; Heitmann, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (39), 4721–4724.
- (320) Ryu, D. H.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (26), 8106–8107.
- (321) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357* (5), 857–882.
- (322) Narasaka, K.; Yamada, T.; Minamikawa, H. *Chem. Lett.* **1987**, *16* (10), 2073–2076.
- (323) Minamikawa, H.; Hayakawa, S.; Yamada, T.; Iwasawa, N.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61* (12), 4379–4383.
- (324) Kusumoto, T.; Hanamoto, T.; Hiyama, T.; Takehara, S.; Shoji, T.; Osawa, M.; Kuriyama, T.; Nakamura, K.; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1990**, *19* (9), 1615–1618.
- (325) Hayashi, M.; Matsuda, T.; Oguni, N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun* **1990**, No. 19, 1364–1365.
- (326) Hayashi, M.; Matsuda, T.; Oguni, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, No. 22, 3135–3140.
- (327) Callant, D.; Stanssens, D.; Vries, Y. G. de. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4* (2), 185–188.
- (328) Mori, M.; Imma, H.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (35), 6229–6232.
- (329) Kim, S. S.; Kwak, J. M.; Rajagopal, G. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27* (10), 1638–1640.
- (330) Mori, A.; Nitta, H.; Kudo, M.; Inoue, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (34), 4333–4336.
- (331) Nitta, H.; Yu, D.; Kudo, M.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (21), 7969–7975.
- (332) Hayashi, M.; Miyamoto, Y.; Inoue, T.; Oguni, N. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (6), 1515–1522.
- (333) Belokon, Y. N.; Yashkina, L. V.; Moscalenko, M. A.; Chesnokov, A. A.; Kublitsky, V. S.; Ikonnikov, N. S.; Orlova, S. A.; Tararov, V. I.; North, M. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, *46* (11), 1936–1938.
- (334) Kim, G.-J.; Shin, J.-H. *Catal. Letters* **1999**, *63* (1–2), 83–90.
- (335) Rodríguez, B.; Pastó, M.; Jimeno, C.; Pericàs, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17* (1), 151–160.
- (336) Yoshinaga, K.; Nagata, T. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351* (10), 1495–1498.
- (337) Jaworska, M.; Błocka, E.; Kozakiewicz, A.; Wełniak, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22* (6), 648–657.

- (338) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Goth, A.; Gonsalves, A. M. D. R.; Abreu, P. E.; Pais, A. A. C. *C. Chirality* **2010**, 22 (4), 425–431.
- (339) Pan, W.; Feng, X.; Gong, L.; Hu, W.; Li, Z.; Mi, A.; Jiang, Y. *Synlett* **1996**, No. 4, 337–338.
- (340) Belokon, Y.; Ikonnikov, N.; Moscalenko, M.; North, M.; Orlova, S.; Tararov, V.; Yashkina, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7 (3), 851–855.
- (341) Jiang, Y.; Gong, L.; Feng, X.; Hu, W.; Pan, W.; Li, Z.; Mi, A. *Tetrahedron* **1997**, 53 (42), 14327–14338.
- (342) Belokon, Y.; Moscalenko, M.; Ikonnikov, N.; Yashkina, L.; Antonov, D.; Vorontsov, E.; Rozenberg, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8 (19), 3245–3250.
- (343) Moberg, C. *Isr. J. Chem.* **2012**, 52 (7), 653–662.
- (344) Belokon, Y.; Flego, M.; Ikonnikov, N.; Moscalenko, M.; North, M.; Orizu, C.; Tararov, V.; Tasinazzo, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, No. 9, 1293–1295.
- (345) Tararov, V. I.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Ikonnikov, N. S.; Malik, K. M. A.; North, M.; Orizua, C.; Belokon, Y. N. *Chem. Commun.* **1998**, No. 3, 387–388.
- (346) Belokon, Y. N.; Caveda-Cepas, S.; Green, B.; Ikonnikov, N. S.; Khrustalev, V. N.; Larichev, V. S.; Moscalenko, M. A.; North, M.; Orizu, C.; Tararov, V. I.; Tasinazzo, M.; Timofeeva, G. I.; Yashkina, L. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121 (16), 3968–3973.
- (347) Belokon, Y. N.; Green, B.; Ikonnikov, N. S.; Larichev, V. S.; Lokshin, B. V.; Moscalenko, M. A.; North, M.; Orizu, C.; Peregudov, A. S.; Timofeeva, G. I. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, No. 14, 2655–2661.
- (348) Belokon, Y. N.; Blacker, A. J.; Carta, P.; Clutterbuck, L. A.; North, M. *Tetrahedron* **2004**, 60 (46), 10433–10447.
- (349) Zhou, X.-G.; Huang, J.-S.; Ko, P.-H.; Cheung, K.-K.; Che, C.-M. *J. Chem. Soc., Dalt. Trans.* **1999**, No. 18, 3303–3309.
- (350) Liang, S.; Bu, X. R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (8), 2702–2704.
- (351) Li, Z.-B.; Rajaram, A. R.; Decharin, N.; Qin, Y.-C.; Pu, L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46 (13), 2223–2226.
- (352) Zeng, Z.; Zhao, G.; Gao, P.; Tang, H.; Chen, B.; Zhou, Z.; Tang, C. *Catal. Commun.* **2007**, 8 (10), 1443–1446.
- (353) Belokon, Y. N.; Hunt, J.; North, M. *Synlett* **2008**, No. 14, 2150–2154.
- (354) Zhang, Z.; Wang, Z.; Zhang, R.; Ding, K. *Angew. Chemie* **2010**, 122 (38), 6898–6902.

- (355) Lv, C.; Xu, D.; Wang, S.; Miao, C. X.; Xia, C.; Sun, W. *Catal. Commun.* **2011**, *12* (13), 1242–1245.
- (356) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Goth, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24* (5–6), 315–319.
- (357) Sadhukhan, A.; Choudhary, M. K.; Khan, N. H.; Kureshy, R. I.; Abdi, S. H. R.; Bajaj, H. C. *ChemCatChem* **2013**, *5* (6), 1441–1448.
- (358) Chang, C.-W.; Yang, C.-T.; Hwang, C.-D.; Uang, B.-J. *Chem. Commun.* **2002**, No. 1, 54–55.
- (359) Belda, O.; Duquesne, S.; Fischer, A.; Moberg, C. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689* (23), 3750–3755.
- (360) Liu, Y.; Liu, X.; Xin, J.; Feng, X. *Synlett* **2006**, No. 7, 1085–1089.
- (361) Iovel, I.; Popelis, Y.; Fleisher, M.; Lukevics, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8* (8), 1279–1285.
- (362) You, J.-S.; Gau, H.-M.; Choi, M. C. K. *Chem. Commun.* **2000**, No. 19, 1963–1964.
- (363) Li, Y.; He, B.; Qin, B.; Feng, X.; Zhang, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (23), 7910–7913.
- (364) Bolm, C.; Müller, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (10), 1625–1628.
- (365) Brunel, J.-M.; Legrand, O.; Buono, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10* (10), 1979–1984.
- (366) He, K.; Zhou, Z.; Wang, L.; Li, K.; Zhao, G.; Zhou, Q.; Tang, C. *Tetrahedron* **2004**, *60* (46), 10505–10513.
- (367) Kim, Y. B.; Kim, M. K.; Kang, S. H.; Kim, Y. H. *Synlett* **2005**, No. 13, 1995–1998.
- (368) Li, Q.; Chang, L.; Liu, X.; Feng, X. *Synlett* **2006**, *4* (11), 1675–1678.
- (369) Zeng, B.; Zhou, X.; Liu, X.; Feng, X. *Tetrahedron* **2007**, *63* (24), 5129–5136.
- (370) Hamashima, Y.; Sawada, D.; Nogami, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2001**, *57* (5), 805–814.
- (371) Casas, J.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Tetrahedron* **2004**, *60* (46), 10487–10496.
- (372) Qin, Y.-C.; Liu, L.; Pu, L. *Org. Lett.* **2005**, *7* (12), 2381–2383.
- (373) Yang, F.; Wei, S.; Chen, C.-A.; Xi, P.; Yang, L.; Lan, J.; Gau, H.-M.; You, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14* (7), 2223–2231.
- (374) Zeng, X.-P.; Sun, J.-C.; Liu, C.; Ji, C.-B.; Peng, Y.-Y. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361* (14), 3281–3305.
- (375) Moberg, C. *Pure Appl. Chem.* **2016**, *88* (4), 309–316.

- (376) Petri, A. F.; Schneekloth, J. S.; Mandal, A. K.; Crews, C. M. *Org. Lett.* **2007**, 9 (16), 3001–3004.
- (377) Sawada, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (43), 10521–10532.
- (378) Shibasaki, M.; Gröger, H. *Nitroaldol Reaction*. Em *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; 2000; pp 1075–1092.
- (379) Luzzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, 57 (6), 915–945.
- (380) Sasai, H. *The Henry (Nitroaldol) Reaction*. Em *Comprehensive Organic Synthesis*; Knochel, P., Molander, G. A., Eds.; Elsevier Ltd., 2014; pp 543–570.
- (381) Lecea, B.; Arrieta, A.; Morao, I.; Cossío, F. P. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3 (1), 20–28.
- (382) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, No. 16, 2561–2574.
- (383) Boruwa, J.; Gogoi, N.; Saikia, P. P.; Barua, N. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17 (24), 3315–3326.
- (384) Larionov, V. A.; Yashkina, L. V.; Medvedev, M. G.; Smol'yakov, A. F.; Peregudov, A. S.; Pavlov, A. A.; Eremin, D. B.; Savel'yeva, T. F.; Maleev, V. I.; Belokon, Y. N. *Inorg. Chem.* **2019**, 58 (16), 11051–11065.
- (385) Sohtome, Y.; Takemura, N.; Takada, K.; Takagi, R.; Iguchi, T.; Nagasawa, K. *Chem. Asian. J.* **2007**, 2 (9), 1150–1160.
- (386) Chen, Z. N.; Wang, K.; Cui, D.; Wu, A. *Chem. Phys. Lett.* **2017**, 673, 7–10.
- (387) Sasai, H.; Suzuki, T.; Arai, S.; Arai, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114 (1), 4418–4420.
- (388) Sasai, H.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34 (5), 851–854.
- (389) Sasai, H.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Tanaka, K.; Date, T.; Okamura, K.; Shibasaki's, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115 (22), 10372–10373.
- (390) Wooten, A. J.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (23), 7407–7419.
- (391) Sasai, H.; Tokunaga, T.; Watanabe, S.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60 (23), 7388–7389.
- (392) Choudary, B. M.; Ranganath, K. V. S.; Pal, U.; Kantam, M. L.; Sreedhar, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (38), 13167–13171.
- (393) Saá, J. M.; Tur, F.; González, J.; Vega, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17 (1), 99–106.

- (394) Zappia, G. *Non-Chiral Pool Derived Synthetic Auxiliaries: Use of C₂-Symmetric Chiral Diols*. Em *Comprehensive Chirality*; Carreira, E. M., Yamamoto, H., Eds.; Elsevier Ltd., 2012; pp 408–485.
- (395) Pellissier, H. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *336*, 96–151.
- (396) Ananthi, N.; Velmathi, S. *Indian J. Chem. - Sect. B Org. Med. Chem.* **2013**, *52* (1), 87–108.
- (397) Rénio, M. A. dos R. R. *Síntese de Ligandos Quirais para Reações Assimétricas de Henry*, Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra, 2016.
- (398) Zhang, S.; Li, Y.; Xu, Y.; Wang, Z. *Chinese Chem. Lett.* **2018**, *29* (6), 873–883.
- (399) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (9), 3561–3651.
- (400) Christensen, C.; Juhl, K.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2001**, No. 21, 2222–2223.
- (401) Christensen, C.; Juhl, K.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (14), 4875–4881.
- (402) Risgaard, T.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1* (1), 153–156.
- (403) Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (42), 12692–12693.
- (404) Ginotra, S. K.; Singh, V. K. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5* (24), 3932–3937.
- (405) Yang, W.; Liu, H.; Du, D.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8* (13), 2956–2960.
- (406) Mao, J.; Nie, X.; Wang, M.; Wang, Q.; Zheng, B.; Bian, Q.; Zhong, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23* (13), 965–971.
- (407) Aydin, A. E.; Yuksekdanaci, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24* (1), 14–22.
- (408) Wolińska, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25* (15), 1122–1128.
- (409) Tang, L.-W.; Dong, X.; Zhou, Z.-M.; Liu, Y.-Q.; Dai, L.; Zhang, M. *RSC Adv.* **2015**, *5* (7), 4758–4765.
- (410) Maheswaran, H.; Prasanth, K. L.; Krishna, G. G.; Ravikumar, K.; Sridhar, B.; Kantam, M. L. *Chem. Commun.* **2006**, No. 39, 4066–4068.
- (411) Arai, T.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2007**, *9* (18), 3595–3597.
- (412) Kowalczyk, R.; Sidorowicz, Ł.; Skarzewski, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19* (19), 2310–2315.
- (413) Blay, G.; Domingo, L. R.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14* (15), 4725–4730.
- (414) Sanjeevakumar, N.; Periasamy, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20* (16), 1842–1847.

- (415) Tetour, D.; Novotná, M.; Hodačová, J. *Catalysts* **2021**, *11* (1), 41.
- (416) Lai, G.; Guo, F.; Zheng, Y.; Fang, Y.; Song, H.; Xu, K.; Wang, S.; Zha, Z.; Wang, Z. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17* (4), 1114–1117.
- (417) Reddy, B. V. S.; Reddy, S. M.; Manisha, S.; Madan, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22* (5), 530–535.
- (418) Guo, Z. L.; Zhong, S.; Li, Y. B.; Lu, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22* (2), 238–245.
- (419) Qin, D.-D.; Lai, W.-H.; Hu, D.; Chen, Z.; Wu, A.-A.; Ruan, Y.-P.; Zhou, Z.-H.; Chen, H.-B. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18* (34), 10515–10518.
- (420) Aydin, A. E. *Appl. Organomet. Chem.* **2013**, *27* (5), 283–289.
- (421) Blay, G.; Climent, E.; Fernández, I.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18* (13), 1603–1612.
- (422) Lai, G.; Wang, S.; Wang, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19* (15), 1813–1819.
- (423) Ran, D. Q.; Shen, T. H.; Zhou, X. C.; Li, J. Q.; Cui, F. N.; Ma, C. A.; Song, Q. B. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49* (6), 849–852.
- (424) Cai, Z.; Lan, T.; Ma, P.; Zhang, J.; Yang, Q.; He, W. *Tetrahedron* **2019**, *75* (34), 130469.
- (425) Arai, T.; Takashita, R.; Endo, Y.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (13), 4903–4906.
- (426) Jin, W.; Li, X.; Huang, Y.; Wu, F.; Wan, B. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16* (28), 8259–8261.
- (427) Rénio, M. R. R.; Sousa, F. J. P. M.; Tavares, N. C. T.; Valente, A. J. M.; Serra, M. E. da S.; Murtinho, D. *Appl. Organomet. Chem.* **2021**, *35* (5), e6175.
- (428) Spangler, K. Y.; Wolf, C. *Org. Lett.* **2009**, *11* (20), 4724–4727.
- (429) Steurer, M.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (10), 3301–3310.
- (430) White, J. D.; Shaw, S. *Org. Lett.* **2012**, *14* (24), 6270–6273.
- (431) Xu, F.; Lei, C.; Yan, L.; Tu, J.; Li, G. *Chirality* **2015**, *27* (10), 761–765.
- (432) Saranya, S.; Harry, N. A.; Ujwaldev, S. M.; Anilkumar, G. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6* (10), 1349–1360.
- (433) Kowalczyk, R.; Sidorowicz, Ł.; Skarzewski, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18* (21), 2581–2586.
- (434) Kowalczyk, R.; Kwiatkowski, P.; Skarzewski, J.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (2), 753–756.
- (435) Zulauf, A.; Mellah, M.; Schulz, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (5), 2242–2245.

- (436) Kogami, Y.; Nakajima, T.; Ashizawa, T.; Kezuka, S.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Chem. Lett.* **2004**, 33 (5), 614–615.
- (437) Kogami, Y.; Nakajima, T.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Synthesis (Stuttg)*. **2004**, No. 12, 1947–1950.
- (438) Park, J.; Lang, K.; Abboud, K. A.; Hong, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (49), 16484–16485.
- (439) Dimroth, J.; Weck, M. *RSC Adv.* **2015**, 5 (37), 29108–29113.
- (440) Anitha, P.; Manikandan, R.; Vijayan, P.; Anbuselvi, S.; Viswanathamurthi, P. *J. Organomet. Chem.* **2015**, 791, 244–251.
- (441) Trost, B. M.; Yeh, V. S. C. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2002**, 41 (5), 861–863.
- (442) Gao, J.; Martell, A. E. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1 (15), 2801–2806.
- (443) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, 44 (25), 3881–3884.
- (444) Bulut, A.; Aslan, A.; Dogan, Ö. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (18), 7373–7375.
- (445) Zheng, B.; Wang, M.; Li, Z.; Bian, Q.; Mao, J.; Li, S.; Liu, S.; Wang, M.; Zhong, J.; Guo, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22 (11), 1156–1160.
- (446) Liu, S.; Wolf, C. *Org. Lett.* **2008**, 10 (9), 1831–1834.
- (447) Kim, H. Y.; Oh, K. *Org. Lett.* **2009**, 11 (24), 5682–5685.
- (448) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, 43 (39), 5138–5175.
- (449) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis – From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2005.
- (450) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, 455 (7211), 304–308.
- (451) Marcelli, T.; van der Haas, R. N. S.; Van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2006**, 45 (6), 929–931.
- (452) Shaikh, I. R. *J. Catal.* **2014**, No. 19, 1–35.
- (453) Carlone, A.; Bernardi, L. *Phys. Sci. Rev.* **2019**, 4 (8), 1–21.
- (454) Xiang, S. H.; Tan, B. *Nat. Commun.* **2020**, 11 (1), 3786.
- (455) Chinchilla, R.; Nájera, C.; Sánchez-Agulló, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5 (7), 1393–1402.
- (456) Misumi, Y.; Bulman, R. A.; Matsumoto, K. *Heterocycles* **2002**, 56 (1–2), 599–605.
- (457) Kitagaki, S.; Ueda, T.; Mukai, C. *Chem. Commun.* **2013**, 49 (38), 4030–4032.

- (458) Otevrel, J.; Bobal, P. *J. Org. Chem.* **2017**, 82 (16), 8342–8358.
- (459) Alvarez-Casao, Y.; Marques-Lopez, E.; Herrera, R. P. *Symmetry (Basel)*. **2011**, 3 (2), 220–245.
- (460) Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347 (11–13), 1643–1648.
- (461) Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, No. 13, 2894–2897.
- (462) Liu, X.-G.; Jiang, J.-J.; Shi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18 (23), 2773–2781.
- (463) Ube, H.; Terada, M. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2009**, 19 (14), 3895–3898.
- (464) Uraguchi, D.; Sakaki, S.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (41), 12392–12393.
- (465) Thorat, P. B.; Goswami, S. V.; Jadhav, W. N.; Bhusare, S. R. *Aust. J. Chem.* **2013**, 66 (6), 661–666.
- (466) Nakayama, Y.; Hidaka, Y.; Ito, K. *Synlett* **2013**, 24 (7), 883–885.
- (467) Takaoka, E.; Yoshikawa, N.; Yamada, Y. M. A.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Heterocycles* **1997**, 46 (1), 157–163.
- (468) Trost, B. M.; Yeh, V. S. C.; Ito, H.; Bremeyer, N. *Org. Lett.* **2002**, 4 (16), 2621–2623.
- (469) Borah, J. C.; Gogoi, S.; Boruwa, J.; Kalita, B.; Barua, N. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (18), 3689–3691.
- (470) Gogoi, N.; Boruwa, J.; Barua, N. C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46 (44), 7581–7582.
- (471) Blay, G.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21 (5), 578–581.
- (472) Guo, Z.-L.; Deng, Y.-Q.; Zhong, S.; Lu, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22 (13), 1395–1399.
- (473) Qin, D. D.; Yu, W.; Zhou, J. D.; Zhang, Y. C.; Ruan, Y. P.; Zhou, Z. H.; Chen, H. Bin. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19 (49), 16541–16544.
- (474) Herrmann, A. T.; Martinez, S. R.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2011**, 13 (14), 3636–3639.
- (475) Souza, M. V. N.; Ferreira, S. B.; Mendonça, J. S.; Costa, M.; Rebello, F. R. *Quim. Nova* **2005**, 28 (1), 77–84.
- (476) Ali, S. H.; Sayed, A. R. *Synth. Commun.* **2021**, 51 (5), 670–700.
- (477) Verma, A.; Saraf, S. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43 (5), 897–905.
- (478) Jain, A. K.; Vaidya, A.; Ravichandran, V.; Kashaw, S. K.; Agrawal, R. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20 (11), 3378–3395.

- (479) Manjal, S. K.; Kaur, R.; Bhatia, R.; Kumar, K.; Singh, V.; Shankar, R.; Kaur, R.; Rawal, R. K. *Bioorg. Chem.* **2017**, *75*, 406–423.
- (480) Sucheta; Tahlan, S.; Verma, P. K. *Chem. Cent. J.* **2017**, *11* (1), 130.
- (481) Ratner, S.; Clarke, H. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59* (1), 200–206.
- (482) Harris, L. J. *Biochem J.* **1930**, *24* (4), 1080–1097.
- (483) Schubert, M. P. *J. Biol. Chem.* **1936**, *114* (1), 341–350.
- (484) Buell, M. V.; Hansen, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82* (23), 6042–6049.
- (485) Kallen, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (23), 6236–6248.
- (486) Szilágyi, L.; Györgydeák, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (2), 427–432.
- (487) Nagasawa, H. T.; Goon, D. J. W.; Shiota, F. N. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18* (15), 1047–1051.
- (488) Refouvelet, B.; Robert, J.-F.; Couquelet, J.; Tronche, P. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31* (1), 77–80.
- (489) Pinho e Melo, T. M. V. D.; Soares, M. I. L.; Gonsalves, A. M. d’A. R.; Paixão, J. A.; Beja, A. M.; Silva, M. R.; Veiga, L. A. da; Pessoa, J. C. *J. Org. Chem* **2002**, *67* (12), 4045–4054.
- (490) Prabhakar, Y. S.; Solomon, V. R.; Gupta, M. K.; Katti, S. B. *Top. Heterocycl. Chem.* **2006**, *4*, 161–249.
- (491) Sriramurthy, V.; Barcan, G. A.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (43), 12928–12929.
- (492) Feng, B.-X.; Wang, B.; Li, X. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (39), 9206–9209.
- (493) Zumbrägel, N.; Merten, C.; Huber, S. M.; Gröger, H. *Nat. Commun.* **2018**, *9* (1), 1–9.
- (494) Gilchrist, T. L.; Gonsalves, A. M. d’A. R.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **1993**, *34* (25), 4097–4100.
- (495) Gilchrist, T. L.; Gonsalves, A. M. d’A. R.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *50* (48), 13709–13724.
- (496) Pinho e Melo, T. M. V. D.; Santos, C. I. A.; Gonsalves, A. M. D. A. R.; Paixão, J. A.; Beja, A. M. *Tetrahedron* **2004**, *60* (18), 3949–3955.
- (497) Pinho e Melo, T. M. V. D.; Lopes, S. M. M.; António, M. d’A. R.; Kaczor, A.; Fausto, R.; Paixão, J. A.; Beja, A. M.; Silva, M. R. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3* (11), 820–826.
- (498) Pinho e Melo, T. M. V. D. *Arkivoc* **2006**, No. 7, 89–104.
- (499) Morar, C.; Sacalis, C.; Lameiras, P.; Soran, A.; Khartabil, H.; Antheaume, C.; Bratu, I.; Moldovan, O.; Darabantu, M. *Tetrahedron* **2013**, *69* (47), 9966–9985.

- (500) Ando, W.; Huang, L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27 (29), 3391–3394.
- (501) Veinberg, G.; Shestakova, I.; Vorona, M.; Kanepe, I.; Lukevics, E. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2004**, 14 (1), 147–150.
- (502) Sahiba, N.; Sethiya, A.; Soni, J.; Agarwal, D. K.; Agarwal, S. *Top. Curr. Chem.* **2020**, 378 (2), 34.
- (503) Wöhr, T.; Wahl, F.; Nefzi, A.; Rohwedder, B.; Sato, T.; Sun, X.; Mutter, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118 (39), 9218–9227.
- (504) Bi, X.; Pasunooti, K. K.; Lescar, J.; Liu, C.-F. *Bioconjug. Chem.* **2017**, 28 (2), 325–329.
- (505) Katayama, H.; Morisue, S. *Tetrahedron* **2017**, 73 (25), 3541–3547.
- (506) Oh, J.; Patel, J.; Park, H. B.; Crawford, J. M. *J. Org. Chem.* **2018**, 83 (13), 7173–7179.
- (507) Fernandez, X.; Duñach, E.; Fellous, R.; Lizzani-Cuvelier, L.; Loiseau, M. *Flavour Fragr. J.* **2002**, 17 (6), 432–439.
- (508) Rochat, S.; Laumer, J.-Y. de Saint; Chaintreau, A. *J. Chromatogr. A* **2007**, 1147 (1), 85–94.
- (509) Roberts, J. C.; Koch, K. E.; Detrick, S. R.; Warters, R. L.; Lubec, G. *Radiat. Res.* **1995**, 143 (2), 203–213.
- (510) Kaluszyner, A.; Czerniak, P.; Bergmann, E. D. *Radiat. Res.* **1961**, 14, 23–28.
- (511) Amino, Y.; Takino, Y.; Kaneko, M.; Ookura, F.; Yamamoto, M.; Kashiwagi, T.; Iwasaki, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, 64 (12), 1681–1691.
- (512) Bekhit, A. A.; Fahmy, H. T. Y. *Arch Pharm* **2003**, 336 (2), 111–118.
- (513) Silva, T. L. da; Miolo, L. M. F.; Sousa, F. S. S.; Brod, L. M. P.; Savegnago, L.; Schneider, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56 (48), 6674–6680.
- (514) Kuschelewski, J.; Schnellbaecher, A.; Pering, S.; Wehsling, M.; Zimmer, A. *Biotechnol. Prog.* **2017**, 33 (3), 759–770.
- (515) Unger, L.; DeMoss, R. D. *J. Bacteriol.* **1966**, 91 (4), 1556–1563.
- (516) Song, Z.-C.; Ma, G.-Y.; Zhu, H.-L. *RSC Adv.* **2015**, 5 (32), 24824–24833.
- (517) Nawar, F. A.; AL-Asadi, R. H.; Abid, D. S. *Egypt. J. Chem.* **2020**, 63 (1), 349–362.
- (518) Liu, Y.; Jing, F.; Xu, Y.; Xie, Y.; Shi, F.; Fang, H.; Li, M.; Xu, W. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19 (7), 2342–2348.
- (519) Nakatani, S.; Hidaka, K.; Ami, E.; Nakahara, K.; Sato, A.; Nguyen, J. T.; Hamada, Y.; Hori, Y.; Ohnishi, N.; Nagai, A.; Kimura, T.; Hayashi, Y.; Kiso, Y. *J. Med. Chem.* **2008**, 51 (10), 2992–3004.

- (520) Solomon, V. R.; Haq, W.; Srivastava, K.; Puri, S. K.; Katti, S. B. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2013**, 28 (3), 619–626.
- (521) Gududuru, V.; Hurh, E.; Dalton, J. T.; Miller, D. D. *J. Med. Chem.* **2005**, 48 (7), 2584–2588.
- (522) Onen-Bayram, F. E.; Durmaz, I.; Scherman, D.; Herscovici, J.; Cetin-Atalay, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20 (17), 5094–5102.
- (523) Bertamino, A.; Soprano, M.; Musella, S.; Rusciano, M. R.; Sala, M.; Vernieri, E.; Di Sarno, V.; Limatola, A.; Carotenuto, A.; Cosconati, S.; Grieco, P.; Novellino, E.; Illario, M.; Campiglia, P.; Gomez-Monterrey, I. *J. Med. Chem.* **2013**, 56 (13), 5407–5421.
- (524) Soares, M. I. L.; Brito, A. F.; Laranjo, M.; Paixão, J. A.; Botelho, M. F.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 60, 254–262.
- (525) Bilgiçli, A. T.; Bilgicli, H. G.; Hepokur, C.; Tüzün, B.; Günsel, A.; Zengin, M.; Yarasir, M. N. *Appl. Organomet. Chem.* **2021**, 35 (7), e6242.
- (526) Makwana, H. R.; Malani, A. H. *J. Appl. Chem.* **2017**, 10 (11), 76–84.
- (527) Canzani, D.; Aldeek, F. *J. Nutr. Jum. Heal.* **2017**, 1 (1), 28–40.
- (528) Scott, L. J. *Clin. Drug Investig.* **2015**, 35 (11), 765–772.
- (529) Xu, X.; Huang, D.; Liu, W.; Sheng, Z.; Liang, K.; Li, D.; Zhao, D.; Ma, Y.; Zhang, K.; Hayat, T.; Alharbi, N. S.; Li, W. *RSC Adv.* **2017**, 7 (55), 34699–34704.
- (530) Puggioni, F.; Alves-Correia, M.; Mohamed, M. F.; Stomeo, N.; Mager, R.; Marinoni, M.; Racca, F.; Paoletti, G.; Varricchi, G.; Giorgis, V.; Melioli, G.; Canonica, G. W.; Heffler, E. *Multidiscip. Respir. Med.* **2019**, 14 (1), 31.
- (531) Hof, R. P.; Poelert, M. A.; Peper, N. C. M. W.; Kellogg, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5 (1), 31–34.
- (532) Ahn, S.-S.; Kim, B.-S.; Chung, S.-T.; Jin, M.-J. *J. Korean Chem. Soc.* **1996**, 40 (3), 159–160.
- (533) Kim, S.-H.; Ahn, S.-J.; Chung, S.-T.; Jin, M.-J. *J. Ind. Eng. Chem.* **1997**, 3 (1), 37–38.
- (534) Kim, S.-H.; Chung, S.-T.; Jin, M.-J. *J. Ind. Eng. Chem.* **1998**, 4 (4), 345–347.
- (535) Huang, H.-L.; Lin, Y.-C.; Chen, S.-F.; Wang, C.-L. J.; Liu, L. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7 (11), 3067–3070.
- (536) Meng, Q.; Li, Y.; He, Y.; Guan, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11 (21), 4255–4261.
- (537) Jin, M.-J.; Kim, S.-H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, 23 (3), 509–510.

- (538) Bach, M. F.; Griebeler, C. H.; Jacoby, C. G.; Schneider, P. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, No. 46, 6997–7004.
- (539) Serra, M. E. S.; Costa, D.; Murtinho, D.; Tavares, N. C. T.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **2016**, 72 (39), 5923–5927.
- (540) Trost, B. M.; Ngai, M.-Y.; Dong, G. *Org. Lett.* **2011**, 13 (8), 1900–1903.
- (541) Lu, S.-F.; Du, D.-M.; Zhang, S.-W.; Xu, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15 (21), 3433–3441.
- (542) Kingshu, L.; Rugang, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7 (10), 2779–2782.
- (543) Calmes, M.; Escale, F.; Paolini, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8 (21), 3691–3697.
- (544) Trentmann, W.; Mehler, T.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8 (12), 2033–2043.
- (545) Calmes, M.; Escale, F. *Synth. Commun.* **1999**, 29 (8), 1341–1347.
- (546) Hanessian, S.; Jnoff, E.; Griffin, A. M. *Can. J. Chem.* **2002**, 80 (8), 885–888.
- (547) Brunner, H.; Riepl, G.; Weitzer, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22 (4), 331–332.
- (548) Brunner, H.; Becker, R.; Riepl, G. *Organometallics* **1984**, 3 (9), 1354–1359.
- (549) Brunner, H.; Kürzinger, A. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 346 (3), 413–424.
- (550) Li, H.; Yao, J.; He, B. *Sci. China, Ser. B Chem.* **1997**, 40 (5), 485–490.
- (551) Skvortsov, A. N.; Uvarov, V. M.; Vekki, D. A.; Studentsov, E. P.; Skvortsov, N. K. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, 80 (10), 2007–2021.
- (552) Braga, A. L.; Milani, P.; Vargas, F.; Paixão, M. W.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17 (19), 2793–2797.
- (553) Myllymäki, V. T.; Lindvall, M. K.; Koskinen, A. M. P. *Tetrahedron* **2001**, 57 (21), 4629–4635.
- (554) Schneider, P. H.; Schrekker, H. S.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, No. 12, 2715–2722.
- (555) Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Bolster, M. W. G. de; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2005**, 239 (1–2), 235–238.
- (556) Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 (22), 5260–5267.
- (557) Ibrahem, I.; Zou, W.; Xu, Y.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348 (1–2), 211–222.
- (558) Rambo, R. S.; Schneider, P. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21 (18), 2254–2257.

- (559) Rambo, R. S.; Jacoby, C. G.; Silva, T. L. da; Schneider, P. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26* (12–13), 632–637.
- (560) Cicek, M.; Aydogan, F.; Yolacan, C. *Lett. Org. Chem.* **2017**, *14* (10), 778–786.
- (561) Jacoby, C. G.; Vontobel, P. H. V.; Bach, M. F.; Schneider, P. H. *New J. Chem.* **2018**, *42* (9), 7416–7421.
- (562) Félix, A. R. G.; Simões, P. R. D.; Sousa, F. J. P. M.; Serra, M. E. S.; Murtinho, D. *Lett. Org. Chem.* **2019**, *17* (5), 372–380.
- (563) Silva, T. L. da; Rambo, R. S.; Jacoby, C. G.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2020**, *76* (5), 130874.

CAPÍTULO 2

SÍNTESE E FUNCIONALIZAÇÃO DE LIGANDOS QUIRAIS DE BASE TIAZOLIDINA

A motivação para o trabalho descrito nesta dissertação centrou-se no desenvolvimento de ligandos tiazolidínicos oticamente ativos, capazes de atuar como indutores de quiralidade em reações enantiosseletivas. A descoberta de novos catalisadores, especialmente em reações assimétricas, é um processo iterativo. Assim, é de todo o interesse que a formação simples e pouco dispendiosa de um núcleo-base permita a inclusão no mesmo de vários locais com diversidade estrutural, facilmente modeláveis^{1,2}. Deste modo, através de transformações sintéticas relativamente acessíveis, é possível obter um grande leque de potenciais catalisadores. A formação de tiazolidinas partindo de β -mercaptoaminoácidos cumpre estes requisitos e, como referido no Capítulo 1, podem ser obtidos heterociclos suscetíveis a funcionalização em várias posições. No desenvolvimento deste trabalho, todas as tiazolidinas tiveram a sua origem em aminoácidos de ocorrência natural, nomeadamente a *L*-cisteína e a *D*-penicilamina (ou seus derivados comerciais), de modo a tirar partido da quiralidade intrínseca e oposta destas moléculas, que é transmitida de forma inalterada aos respetivos produtos.

A *L*-cisteína, **2.1**, Figura 2.1, é um aminoácido natural não-essencial, de configuração absoluta (*R*), codificado no genoma dos seres vivos e crucial à biossíntese de proteínas^{3,4}. A sua presença nos organismos é associada ao desempenho de importantes funções biológicas, constituindo um material de partida de moléculas mais complexas, como a queratina, a biotina e a coenzima A, e uma mais-valia em alguns mecanismos de defesa celular e de proteção contra o *stress* oxidativo. Incorporada em diversas formulações para uso cosmético, farmacêutico e alimentar, a *L*-cisteína pode ser encontrada em produtos para a pele e para o cabelo e atuar como precursor de compostos mucolíticos e aromatizantes. Industrialmente, a *L*-cisteína pode ser obtida pela hidrólise de proteínas presentes nos pelos e penas de animais ou através de um processo de bioconversão, mediado por microorganismos^{5,6}.

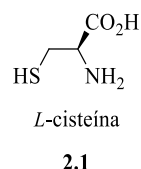
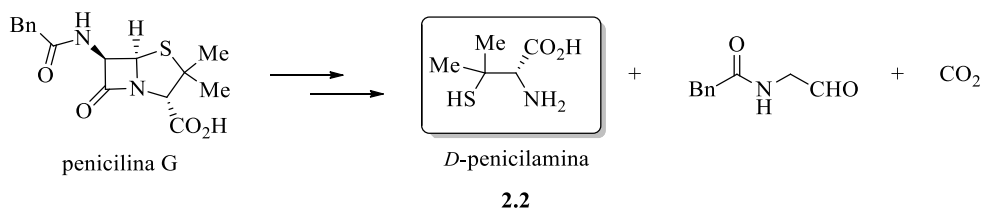


Figura 2.1 – Representação estrutural da *L*-cisteína.

Em 1943, o grupo de Robinson isolou um sólido branco cristalino decorrente da hidrólise ácida da penicilina G, capaz de corar de azul uma solução aquosa de ninidrina⁷. Tendo-lhe sido atribuído o nome de *D*-penicilamina, **2.2**, só mais tarde a estrutura deste produto de degradação foi conhecida, revelando retenção de quiralidade em relação ao seu precursor e sendo acompanhado da formação de um α -amidoaldeído, Esquema 2.1⁸⁻¹⁰.



Esquema 2.1

Muito semelhante à *L*-cisteína, a *D*-penicilamina difere da primeira, essencialmente, pela orientação do grupo ácido no centro quiral, exibindo configuração absoluta (*S*), e pela presença de dois grupos metilo adicionais na vizinhança do átomo de enxofre. A sua formação também pode ser naturalmente desencadeada pelo organismo humano, na sequência da administração de penicilina, sendo obtida como produto de excreção sem atividade antibiótica¹¹. O interesse neste aminoácido atingiu especial relevo com a exploração das suas propriedades quelantes, tendo sido demonstrado que a sua ingestão e subsequente eliminação aumentava de forma satisfatória a excreção de cobre pela urina^{12,13}. A acumulação anómala deste metal nos tecidos, conhecida por doença de Wilson, desencadeia vários problemas neurológicos e em órgãos vitais podendo, em casos extremos, conduzir à morte. A capacidade de complexação da *D*-penicilamina também se tem revelado vantajosa no combate ao envenenamento por metais pesados. Hoje em dia, figura na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde, e o seu uso clínico abrange, em casos específicos, o tratamento de doenças como a artrite reumatoide e a cistinúria. Revela, ainda, efeitos terapêuticos noutras patologias, nomeadamente na esclerodermia, no cancro, na doença de Alzheimer e na hepatite¹⁴. A par da sua formação por via semissintética com origem em penicilinas, a *D*-penicilamina pode ser resolvida a partir da sua mistura racémica (obtida por intermédio de uma reação multicomponente de Asinger), sendo acompanhada pela formação complementar do enantiómero *L*, tóxico para os seres vivos¹⁵.

Dada a semelhança estrutural das tiazolidinas obtidas a partir da *L*-cisteína e da *D*-penicilamina, bem como dos procedimentos que lhes dão origem, a síntese do mesmo tipo de derivados de cada um dos aminoácidos, sempre que aplicável, é descrita em conjunto. De modo a simplificar o entendimento do tipo de compostos sintetizados, a divisão do presente capítulo centra-se na funcionalização pretendida para o carbono 4 do heterociclo.

Das reações catalíticas abordadas nesta dissertação, a alquilação enantiosseletiva é a que aparece associada a mais estudos onde as tiazolidinas são usadas como ligandos (Esquemas 1.45 e 1.46, Capítulo 1). Deste modo, apesar da divisão geral do presente capítulo se processar da forma acima referida, o subcapítulo 2.1 começa por particularizar um dado grupo de tiazolidinas, uma vez que a investigação inicial para esta dissertação se focou na síntese desses compostos para aplicação na reação de alquilação enantiosseletiva.

2.1 – TIAZOLIDINAS ESTERIFICADAS EM C4

2.1.1 – TIAZOLIDINAS ESTERIFICADAS EM C4 COM SUBSTITUINTES AROMÁTICOS EM C2, COM VISTA À SUA UTILIZAÇÃO EM ALQUILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA

O estímulo para a síntese das tiazolidinas visadas por esta secção residiu em resultados anteriores, relativos à utilização de alguns derivados contendo um grupo éster metílico em C4 como ligandos na etilação enantiosseletiva do benzaldeído^{16,17}. Foram obtidos excessos enantioméricos até 94%, observando-se uma indução quiral mais eficiente por parte de tiazolidinas preparadas a partir da *D*-penicilamina. Ainda assim, dado o conjunto dos ligandos avaliados, não foi possível estabelecer uma relação entre a enantiosseletividade e diferentes efeitos eletrónicos e graus de impedimento estereoquímico em C2. Neste sentido, procedeu-se à síntese de tiazolidinas do tipo 2-aryl-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo, derivadas de aldeídos aromáticos substituídos com grupos dadores e atratores de eletrões, alternados entre as posições fenílicas *orto*, *meta* e *para*, Esquema 2.2. Adicionalmente, a formação de derivados contendo grupos naftilo, obtidos por reação com 1- e 2-naftaldeído, foi também promovida, de modo a avaliar de forma mais completa os possíveis efeitos estéreos destes grupos na indução de quiralidade. Todas as tiazolidinas foram preparadas a partir dos dois aminoácidos de partida, a *L*-cisteína e a *D*-penicilamina. É importante notar, ainda, que a utilização de aldeídos como reagentes na síntese de tiazolidinas leva a que as mesmas sejam obtidas na forma de uma mistura de diastereoisómeros em C2. A formação destes isómeros é consequência da posição *cis* ou *trans* dos grupos em C2 relativamente ao grupo éster no centro quiral em C4.

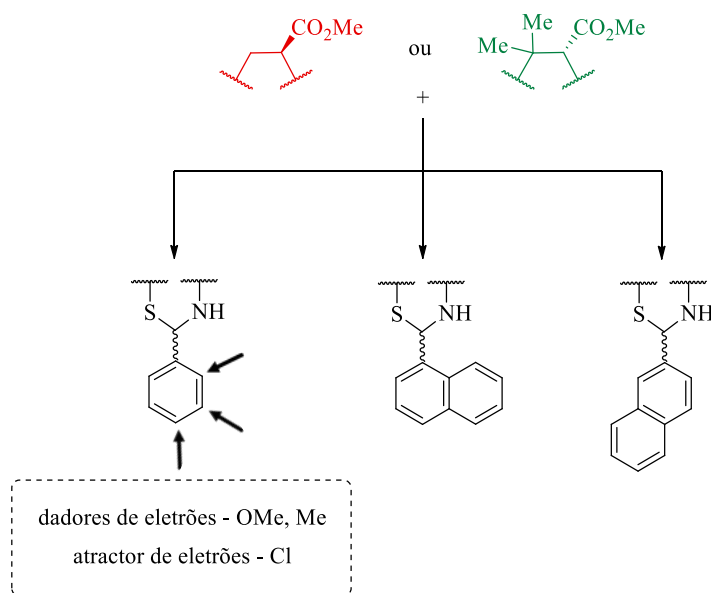
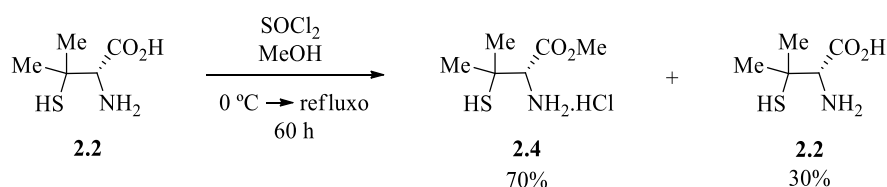


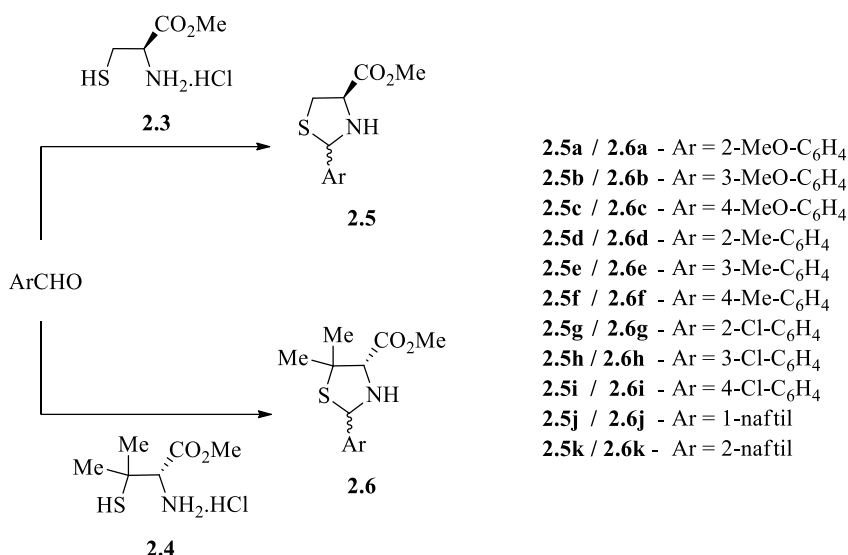
Figura 2.2 – Estrutura geral dos derivados 2-aryl-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo pretendidos.

Os derivados da *L*-cisteína foram obtidos diretamente por ciclocondensação, partindo do hidrocloreto do éster metílico da *L*-cisteína **2.3**, disponível comercialmente. Em contrapartida, dada a escassez comercial do éster equivalente da *D*-penicilamina, procedeu-se à esterificação deste aminoácido, utilizando para o efeito uma mistura de cloreto de tionilo e metanol. Em estudos anteriores^{18,19}, foi verificado que a eficiência desta reação melhorava quando realizada em refluxo, durante 60 horas. Assim, foram utilizadas essas mesmas condições para sintetizar o éster **2.4**, Esquema 2.2. À semelhança do observado nesses estudos iniciais, foi verificada por RMN a obtenção do produto **2.4** em combinação com cerca de 30% de reagente de partida **2.2**. Repetições subsequentes com tempos reacionais mais elevados conduziram a resultados semelhantes, concordantes com o estabelecimento de um equilíbrio que impede a formação completa do éster **2.4**. A dificuldade em conseguir separar estes dois compostos levou a que a mistura, isolada após trituração com éter dietílico e metanol, fosse utilizada nas reações posteriores sem purificações adicionais.



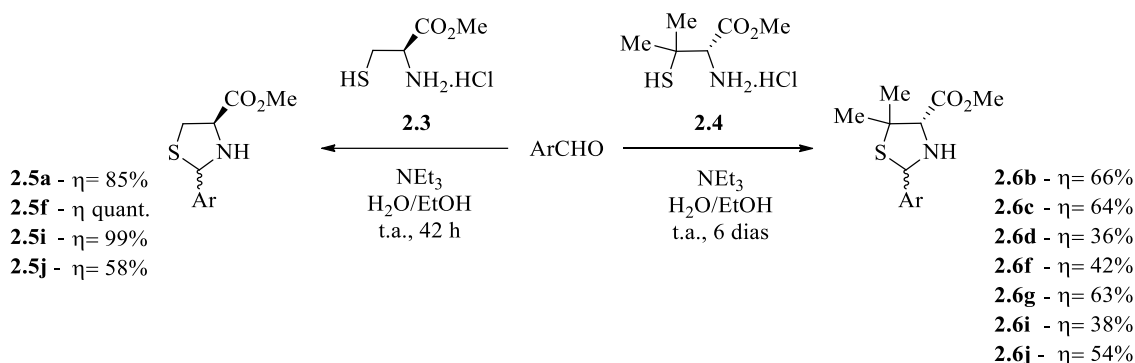
Esquema 2.2

Para sintetizar as tiazolidinas pretendidas, fez-se reagir os hidrocloreto dos ésteres metílicos da *L*-cisteína e da *D*-penicilamina, **2.3** e **2.4**, respetivamente, com os aldeídos de interesse, Esquema 2.3.



Esquema 2.3

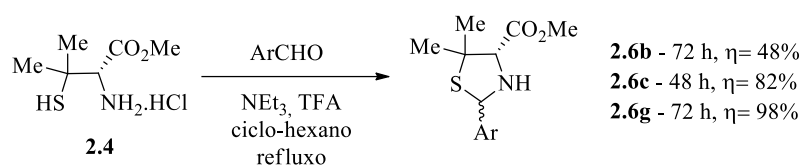
Numa fase inicial, algumas das tiazolidinas enumeradas foram preparadas seguindo um procedimento comum para a formação destes heterociclos, uma mistura de água e etanol à temperatura ambiente, na presença de base, Esquema 2.4²⁰.



Esquema 2.4

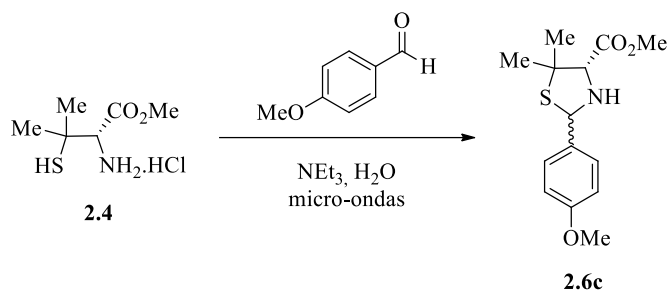
Para os derivados **2.5** apresentados, a reação foi conduzida durante 42 horas. Após este tempo, a reação apresentava-se completa por TLC apenas para **2.5f** e **2.5i**. No entanto, e dado que entre as 24 e as 42 horas não foi possível observar grandes alterações por TLC para as tiazolidinas **2.5a** e **2.5j**, estas foram também isoladas após este tempo reacional. No que respeita aos compostos **2.6**, a reação foi estendida durante 6 dias, tendo por base estudos anteriores realizados no grupo de investigação¹⁸. Nestes estudos, foi observado que ao promover a condensação entre o éster da *D*-penicilamina e alguns aldeídos durante 6 dias, as tiazolidinas respetivas eram obtidas com rendimento quantitativo. Todavia, mantendo esse tempo reacional, os derivados **2.6** foram isolados com rendimentos moderados (36% a 66%).

Numa tentativa de obter melhores rendimentos, em tempos de reação mais curtos, foi testado outro método na formação de algumas tiazolidinas derivadas da *D*-penicilamina. Assim, três derivados foram sintetizados em refluxo de ciclo-hexano, Esquema 2.5, um método muito útil quando se pretende promover a ciclocondensação com cetonas²¹. Esquema 2.5. Também se verificou a necessidade de tempos de reação consideráveis, não obstante **2.6c** e **2.6g** terem sido obtidos com rendimentos mais elevados do que com o método anterior.



Esquema 2.5

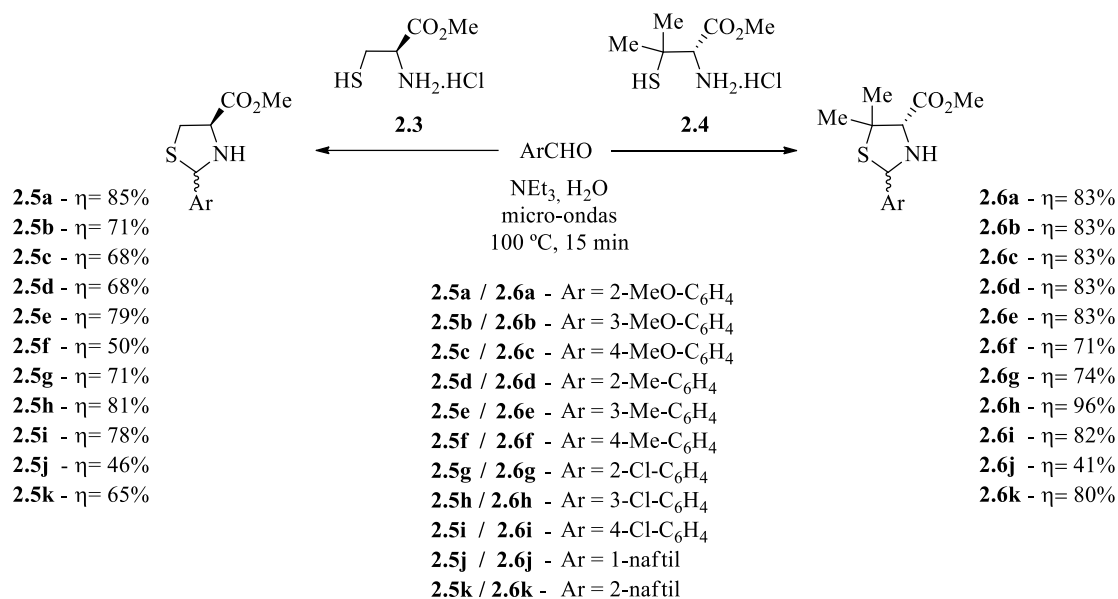
Sendo já conhecida a utilidade da irradiação com micro-ondas na síntese de iminas²²⁻²⁴, e passando o próprio mecanismo de formação de uma tiazolidina por um intermediário imínico, decidiu-se averiguar se esta alternativa poderia aperfeiçoar o processo de síntese de anéis tiazolidínicos. De modo a otimizar as condições reacionais, foi usada como modelo a reação do éster da *D*-penicilamina **2.4** com o 4-metoxibenzaldeído, com vista à formação da tiazolidina **2.6c**. Procurando manter algumas das características dos métodos convencionais referidos, bem como simplificar o processo posterior de isolamento, a reação foi promovida usando apenas água como solvente e trietilamina como base, sob irradiação com micro-ondas. Os efeitos da temperatura e do tempo de reação foram avaliados através da análise da mistura pós-isolamento (constituída unicamente por aldeído e tiazolidina) por RMN ^1H , com o objetivo de concluir quais as melhores condições para a síntese de **2.6c**, Tabela 2.1. Iniciando com uma temperatura de 100 °C, pode denotar-se que, a partir dos 2 minutos de reação, é estabelecido um equilíbrio entre reagentes e produtos, equilíbrio esse que se mantém mais ou menos inalterado ao prolongar a condensação até 15 minutos. A alteração da temperatura reacional de 100 °C para 120 °C mostrou, mesmo aumentando o tempo de reação, uma diminuição na quantidade de produto **2.6c** formado. Assim, as condições estudadas que permitem uma formação mais eficiente da tiazolidina **2.6c** ocorrem a 100 °C, com tempos de reação que podem ir dos 2 aos 15 minutos.

Tabela 2.1 – Breve otimização da síntese de **2.6c** através de irradiação com micro-ondas.

Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	Tempo (min)	2.6c (%) ^a
100	2	83
100	5	82
100	10	84
100	15	82
100	30	76
100	60	77
120	15	75
120	30	70
120	60	76
120	120	74

^aDeterminado por RMN ^1H .

Tendo por base as condições resultantes da otimização, foram sintetizadas as tiazolidinas **2.5** e **2.6** pretendidas, Esquema 2.6. Dado que, em teoria, a utilização de alguns reagentes (tais como aldeídos mais impedidos ou com grupos dadores e até mesmo cetonas) poderia requerer mais tempo, as sínteses foram realizadas com um tempo de reação de 15 minutos. É possível observar que, de forma genérica, utilizando micro-ondas, os derivados da *D*-penicilamina, **2.6**, são obtidos com rendimentos superiores aos derivados da *L*-cisteína, **2.5**. Dados os rendimentos mais altos de algumas tiazolidinas **2.5** utilizando o método à temperatura ambiente, Esquema 2.4, é de crer que a temperatura elevada não seja tão favorável à formação destes heterociclos como o é na síntese dos compostos **2.6**. Em relação a estes últimos, foram obtidos rendimentos moderados a elevados, verificando-se uma clara melhoria da eficiência das condensações conduzidas sob micro-ondas em relação às executadas segundo os procedimentos convencionais (Esquemas 2.4 e 2.5). Relativamente ao tipo de substituintes do anel aromático, não é denotada nenhuma tendência específica ao nível da reatividade. No entanto, atentando às tiazolidinas obtidas a partir do 1- e do 2-naftaldeído pode ser constatada uma diferença considerável entre os seus rendimentos, sejam elas derivadas da *L*-cisteína (**2.5j** e **2.5k**) ou da *D*-penicilamina (**2.6j** e **2.6k**). Esta diferença pode ser atribuída a um ataque nucleofílico mais dificultado ao 1-naftaldeído, devido a efeitos de impedimento estérico.



Esquema 2.6

Tendo em mente que, em alguns casos particulares, as tiazolidinas **2.5** e **2.6** podem ser obtidas com melhores rendimentos recorrendo a metodologias convencionais, o método com microondas surge como um processo vantajoso, ao permitir a síntese de vários derivados de forma bastante eficiente, simples e com uma grande redução do tempo reacional. Adicionalmente, ao recorrer-se ao uso exclusivo de água como solvente, este método pode ajustar-se a uma química mais verde, reduzindo o recurso a solventes orgânicos voláteis, nocivos e poluentes.

2.1.1.1 – Epimerização e estabilidade relativa dos diastereoisómeros

Como já referido, as tiazolidinas **2.5** e **2.6** foram obtidas na forma de uma mistura diastereoisomérica, cromatograficamente inseparável. A formação de anéis tiazolidínicos engloba um passo de ciclização onde a posição C2 é criada e, nestes casos específicos em que os reagentes são aldeídos (excetuando o formaldeído), é também criado um novo estereocentro. A configuração absoluta do centro quiral do aminoácido esterificado de partida não parece exercer uma grande influência no controlo estereoquímico do processo de ciclização. Deste modo, os dois diastereoisómeros possíveis são obtidos, com percentagens relativas dependentes da sua estabilidade. Especialmente para tiazolidinas ácidas tem sido possível constatar a interconversão entre diastereoisómeros *cis* e *trans* em solução, sendo referido que condições como o pH e o solvente usado influenciam a prevalência de um dos isómeros²⁵⁻²⁸. Em virtude deste fenómeno de epimerização ser menos estudado para tiazolidinas esterificadas²⁹, procurou-se compreender o comportamento deste tipo de compostos em solução e qual dos diastereoisómeros se forma maioritariamente. No decorrer da purificação de **2.5** e **2.6**, foi verificado que, ao usar uma mistura de éter dietílico e hexano para recrystalizar a tiazolidina **2.6b**, derivada do 3-metoxibenzaldeído, esta foi isolada sob a forma de um único diastereoisómero. Tendo aqui o ponto de partida para

tentar descrever o que ocorre após a redissolução do mesmo, é importante, antes de se efetuar tal avaliação, analisar os espectros de RMN ^1H e ^{13}C da mistura de estereoisómeros **2.6b**. Nas Figuras 2.3 a 2.7 encontra-se a representação desses espectros e dos resultantes de experiências bidimensionais, úteis à interpretação e atribuição dos sinais. A numeração do anel da tiazolidina **2.6b** e dos restantes carbonos pertencentes à sua estrutura é feita segundo o exibido na imagem que acompanha os espectros de RMN ^1H e ^{13}C . Para facilitar a numeração, os hidrogénios ou grupos ligados a cada um dos carbonos são identificados pelos mesmos números. O facto destes espectros retratarem uma mistura diastereoisomérica leva a que se verifique uma duplicação de sinais. Os sinais correspondentemente aos prótons equivalentes nos dois diastereoisómeros foram integrados em conjunto.

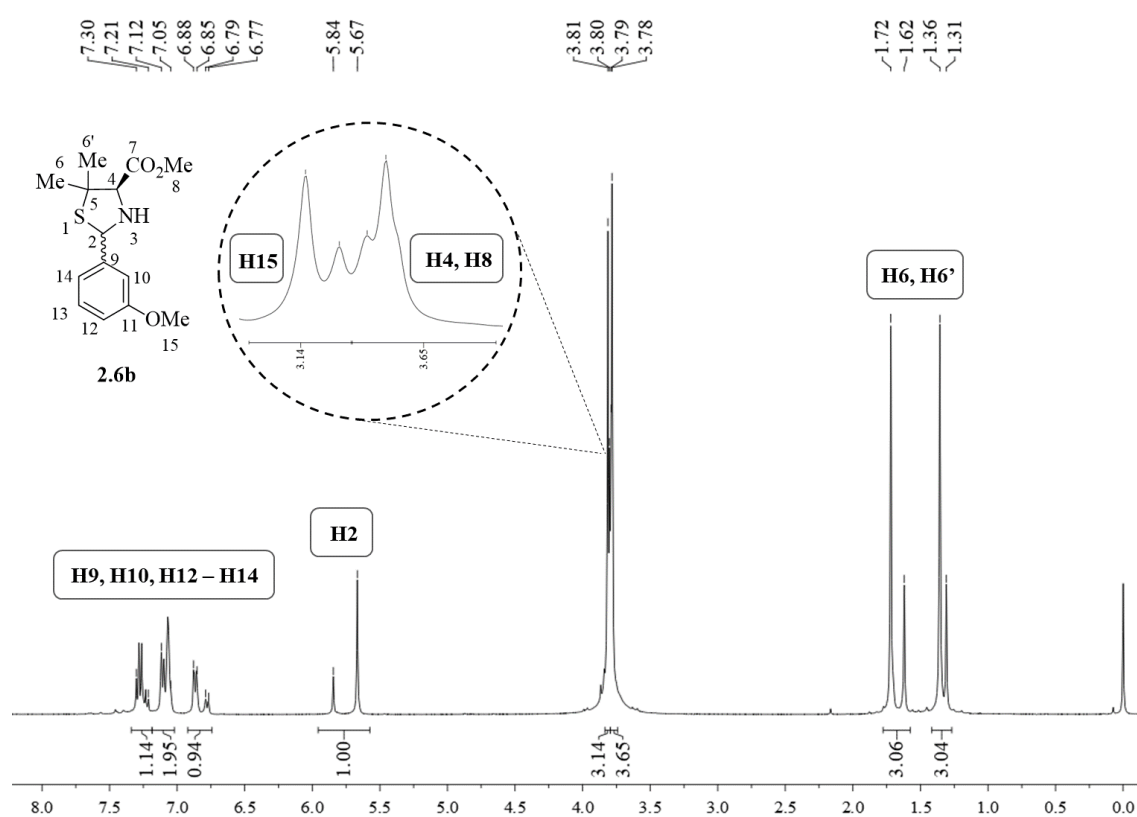


Figura 2.3 – Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 da mistura diastereoisomérica **2.6b** e respetiva atribuição de sinais.

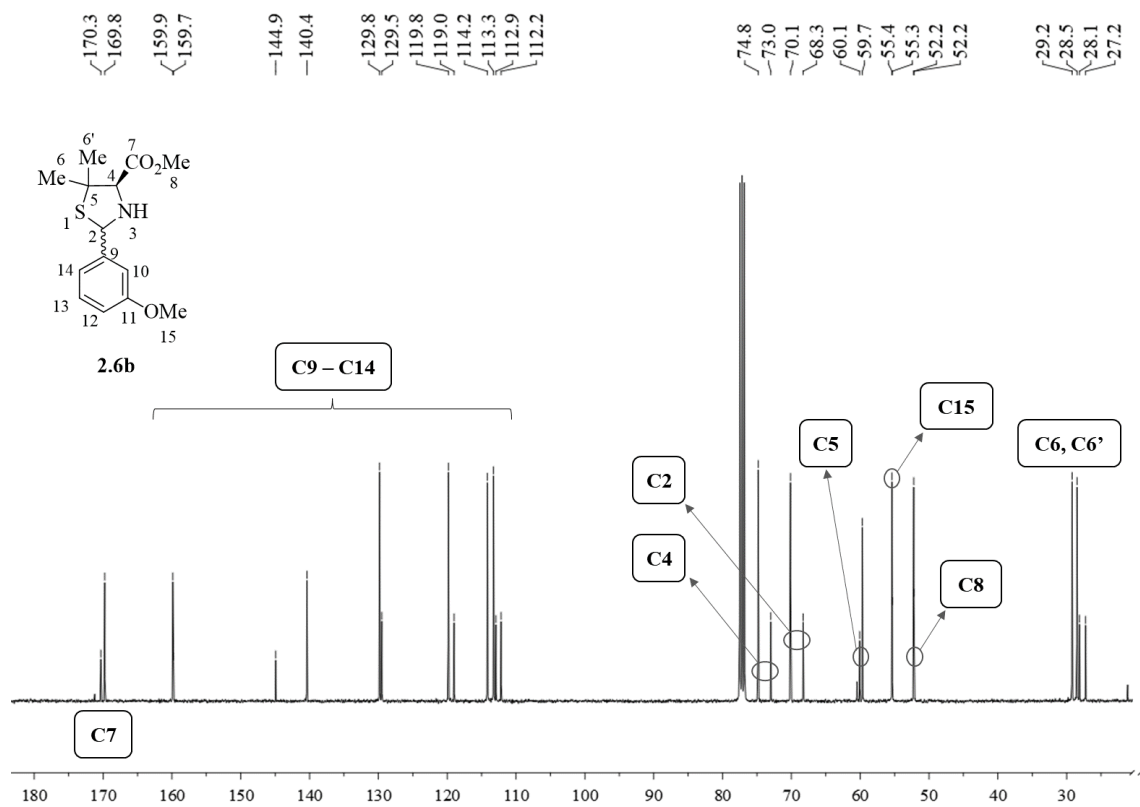


Figura 2.4 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 da mistura diastereoisomérica **2.6b** e respetiva atribuição de sinais.

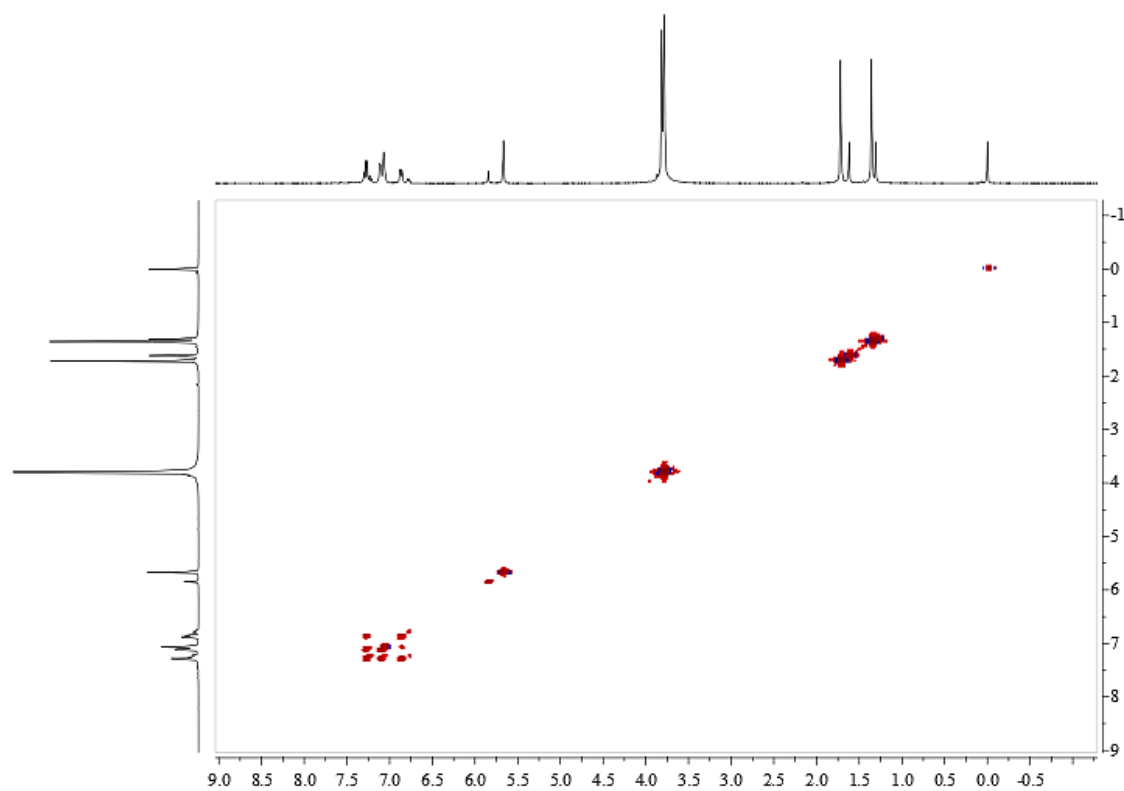


Figura 2.5 – Espectro COSY em CDCl_3 da mistura diastereoisomérica **2.6b**.

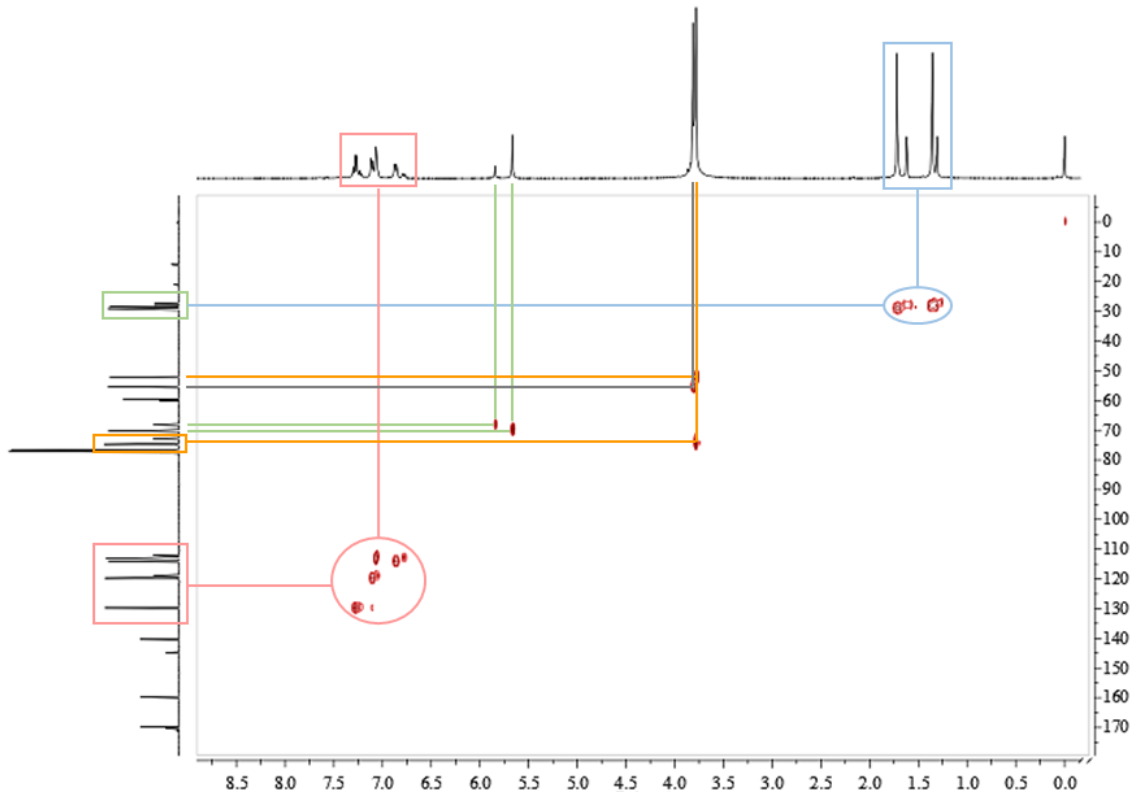


Figura 2.6 – Espectro HSQC em CDCl_3 da mistura diastereoisomérica **2.6b**.

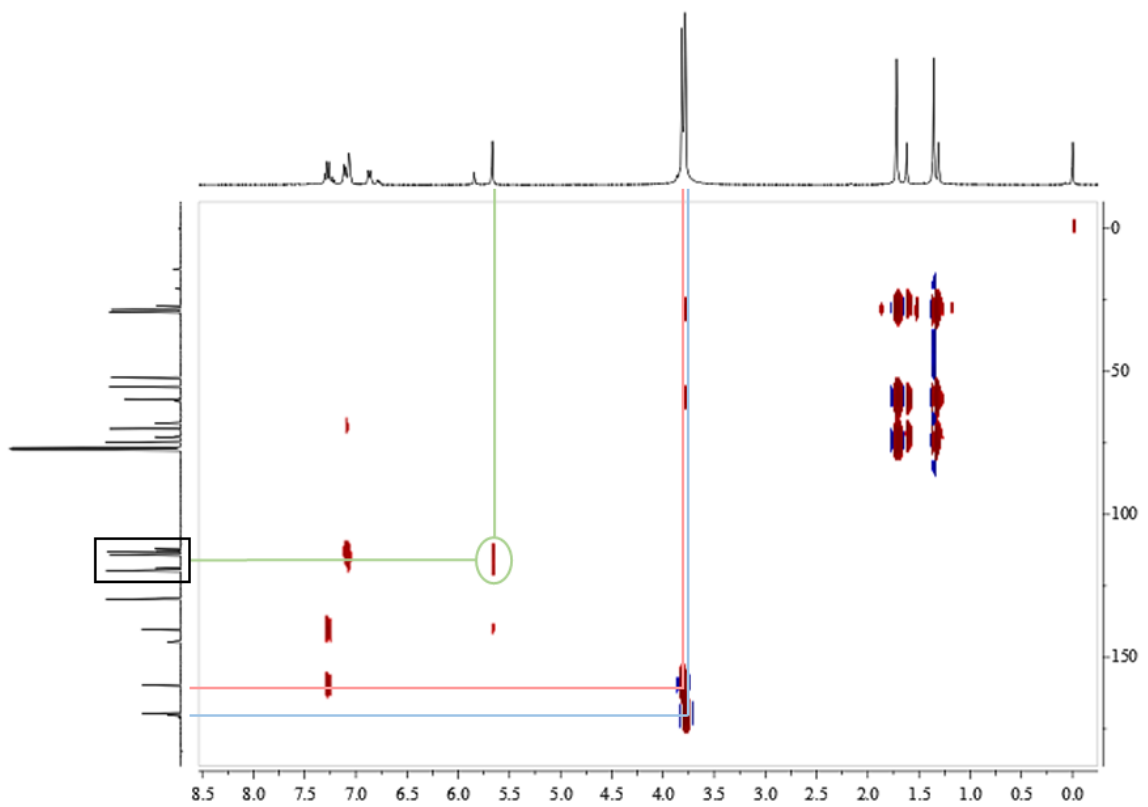


Figura 2.7 – Espectro HMBC em CDCl_3 da mistura diastereoisomérica **2.6b**.

O espectro de COSY, Figura 2.5, ao não apresentar acoplamentos visíveis entre hidrogénios vizinhos, não se constitui de grande utilidade para a análise. Os desvios químicos típicos de RMN ^1H e ^{13}C de grupos alquílicos saturados e grupos aromáticos, associados às integrações e multiplicidades observadas no espectro ^1H de **2.6b**, permitem identificar os prótons e os carbonos dos grupos metilo em C5 ($\delta(\text{RMN } ^1\text{H})= 1,31\text{-}1,72$ ppm e $\delta(\text{RMN } ^{13}\text{C})= 27,2\text{-}29,2$ ppm), respetivamente, e do anel aromático em C2 ($\delta(\text{RMN } ^1\text{H})= 6,77\text{-}7,30$ ppm e $\delta(\text{RMN } ^{13}\text{C})= 112,2\text{-}159,9$ ppm). Através do espectro de HSQC, Figura 2.6, pode ser confirmada a correspondência entre os sinais ^1H e ^{13}C destes grupos, representada pela linha azul para os carbonos dos grupos alquilo em C5 e a rosa para os carbonos terciários do anel aromático em C2. Através do HMBC, Figura 2.7, a correlação existente entre carbonos pertencentes ao anel aromático e o singuleto a 5,67 ppm (linha verde) permite inferir que este se tratará do sinal do H2. O sinal vizinho, a 5,84 ppm, reporta ao mesmo átomo, mas pertence ao diastereoisómero minoritário. O HSQC indica que estes sinais correspondem, no espectro de ^{13}C , aos picos a 70,8 e 68,3 ppm, respetivamente (linhas verdes). Os restantes hidrogénios, H4, H8 e H15, formam um sinal complexo entre 3,78 e 3,81 ppm. Recorrendo novamente ao HMBC, observa-se uma correlação (linha azul) entre o multiplete a 3,78-3,79 ppm e os sinais de RMN ^{13}C em torno de 170 ppm, uma zona característica de sinais referentes a carbonos carboxílicos. Este multiplete inclui, assim, os hidrogénios do éster metílico (H8). Adicionalmente, a integração deste sinal, superior a 3, leva a crer que possa estar a mascarar a presença do H4. Os singuletos a 3,80 e 3,81 ppm correspondem, assim, aos hidrogénios do grupo éter metílico (H15), o que também é confirmado no HMBC pela correlação visível com um carbono quaternário, pertencente ao anel aromático (linha rosa). Pelo HSQC, o carbono deste grupo (C15) pode ser atribuído aos sinais 55,3/55,4 ppm (linha a cinzento). Apesar dos H8 e H4 não se apresentarem como zonas definidas com exatidão no espectro de RMN ^1H , o HSQC indica a correlação direta entre esse conjunto de sinais e os picos a 52 e a 73/75 ppm. É possível inferir que o efeito de desblindagem do grupo carboxilo no carbono 4 pode provocar o desvio do seu sinal de RMN ^{13}C para campo mais baixo, o que permite associar este carbono 4 aos sinais 73,0 e 74,8 ppm (linha amarela). Deste modo, os sinais a 52,2 ppm referem-se ao carbono do grupo metilo do éster (linha amarela). Por último e por exclusão de partes, os sinais a 59,7 e 60,1 ppm do espectro ^{13}C corresponderão ao C5 do anel tiazolidínico.

Atribuídos os sinais dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C , pode-se então atentar no epímero isolado a partir da mistura que forma **2.6b**. A evolução do equilíbrio diastereoisomérico numa solução de clorofórmio deuterado foi seguida por RMN ^1H a tempos definidos, Figura 2.8. O mesmo tipo de estudo foi feito também em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6), de modo a excluir a ocorrência de epimerização por influência de acidez proveniente do solvente. Para evitar a repetição de espectros com o mesmo tipo de informação, apenas os referentes à dissolução em clorofórmio são apresentados.

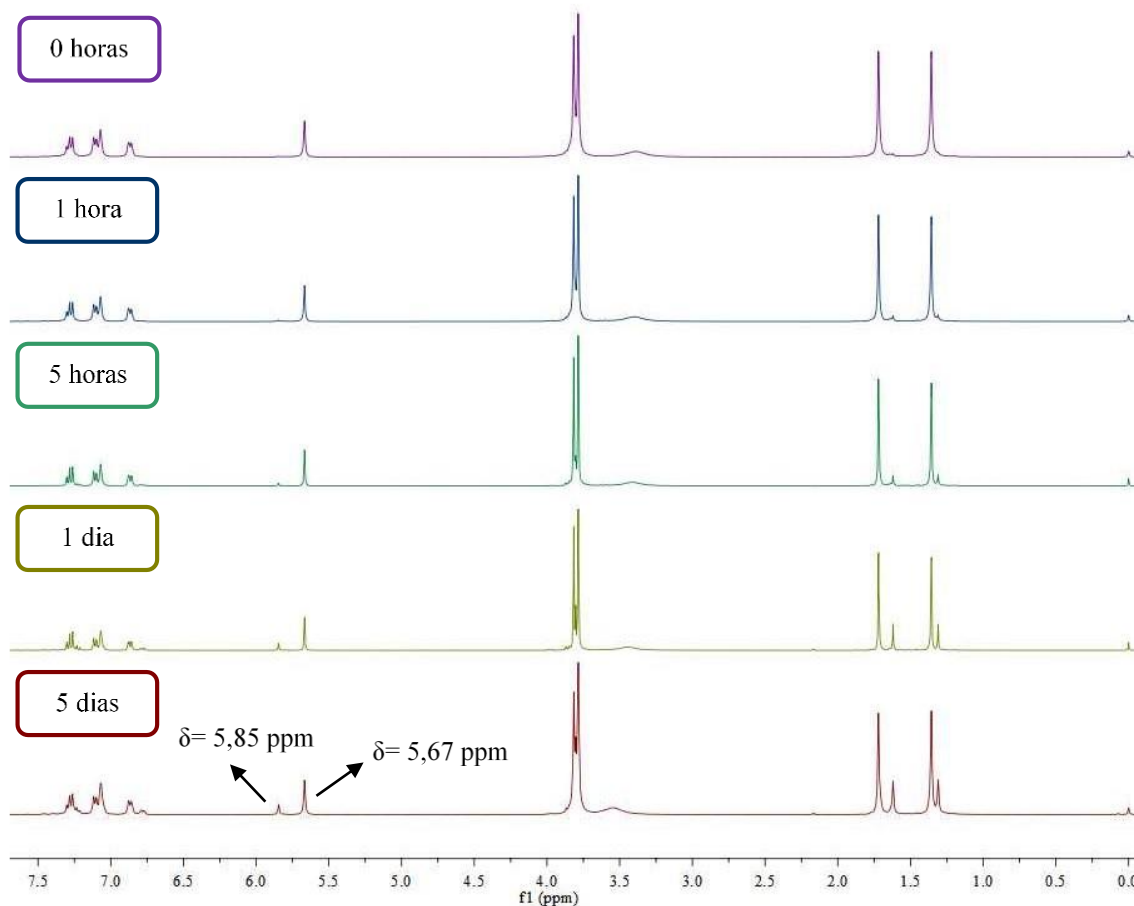
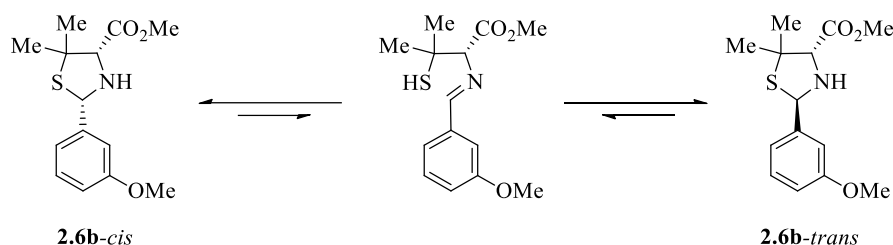


Figura 2.8 – Evolução temporal dos espectros de RMN ¹H de **2.6b** sob a forma de um diastereoisômero puro, a partir do momento da sua dissolução em CDCl₃ (0 horas).

Para cada experiência temporal, a proporção dos diastereoisômeros foi calculada, com base na integração dos dois sinais distintos do H2 ($\delta(\text{CDCl}_3) = 5,67/5,84$ ppm; $\delta(\text{DMSO}-d_6) = 5,60/5,84$ ppm), Tabela 2.2. Os resultados decorrentes destas experiências permitem corroborar a interconversão em solução entre os diastereoisômeros de derivados esterificados de tiazolidinas, mesmo em meio neutro. Dependendo do solvente, os epímeros tendem a equilibrar-se com proporções características. Esta epimerização é fruto de um tautomerismo de abertura e fecho de anel, Esquema 2.7, com passagem por um intermediário imínico desfavorecido, não observável em nenhuma das experiências de RMN realizadas. A sua detecção, contudo, encontra-se referenciada na literatura pelo recurso a espectroscopia de infravermelho²⁷.

Tabela 2.2 – Variação da proporção dos diastereoisómeros de **2.6b**, considerando os sinais de RMN gerados por H2, com o tempo e o tipo de solvente de RMN.

Tempo após dissolução	Proporção Diastereoisomérica (maioritário:menoritário)	
	CDCl ₃	DMSO- <i>d</i> ₆
	0 horas	1:0
1 hora	26:1	21:1
5 horas	12:1	18:1
1 dia	4:1	6:1
5 dias	3:1	2:1



De modo a complementar a análise e a identificar qual o diastereoisómero maioritário e mais estável, recorreu-se a espectros bidimensionais de NOESY, recolhidos no instante da dissolução e após os 5 dias de epimerização em clorofórmio deuterado, Figuras 2.9 e 2.10, respetivamente. Em ambos os espectros, é possível observar, para o diastereoisómero maioritário, uma interação espacial entre os H2 ($\delta = 5,67$ ppm) e o sinal complexo entre 3,78 e 3,79 ppm. Para o diastereoisómero menoritário, no entanto, não foi verificada qualquer evidência desta interação, Figura 2.10. Como referido acima, os picos localizados a estes desvios químicos mais baixos englobam o conjunto dos sinais de H4 e H8, o que dificulta a identificação do diastereoisómero dominante, uma vez que estas interações com H2 poderiam ser estabelecidas por proximidade a qualquer um dos H4 ou H8. No caso de estar a ser detetado o efeito NOE entre H2 e H4, pode-se concluir que estes átomos são circunjacentes, o que é facilitado quando se encontram do mesmo lado do plano e, conseqüentemente, que **2.6b-cis** é o diastereoisómero dominante. Alternativamente, se o efeito NOE for reflexo da proximidade entre H2 e H8, será o diastereoisómero **2.6b-trans** o maioritário.

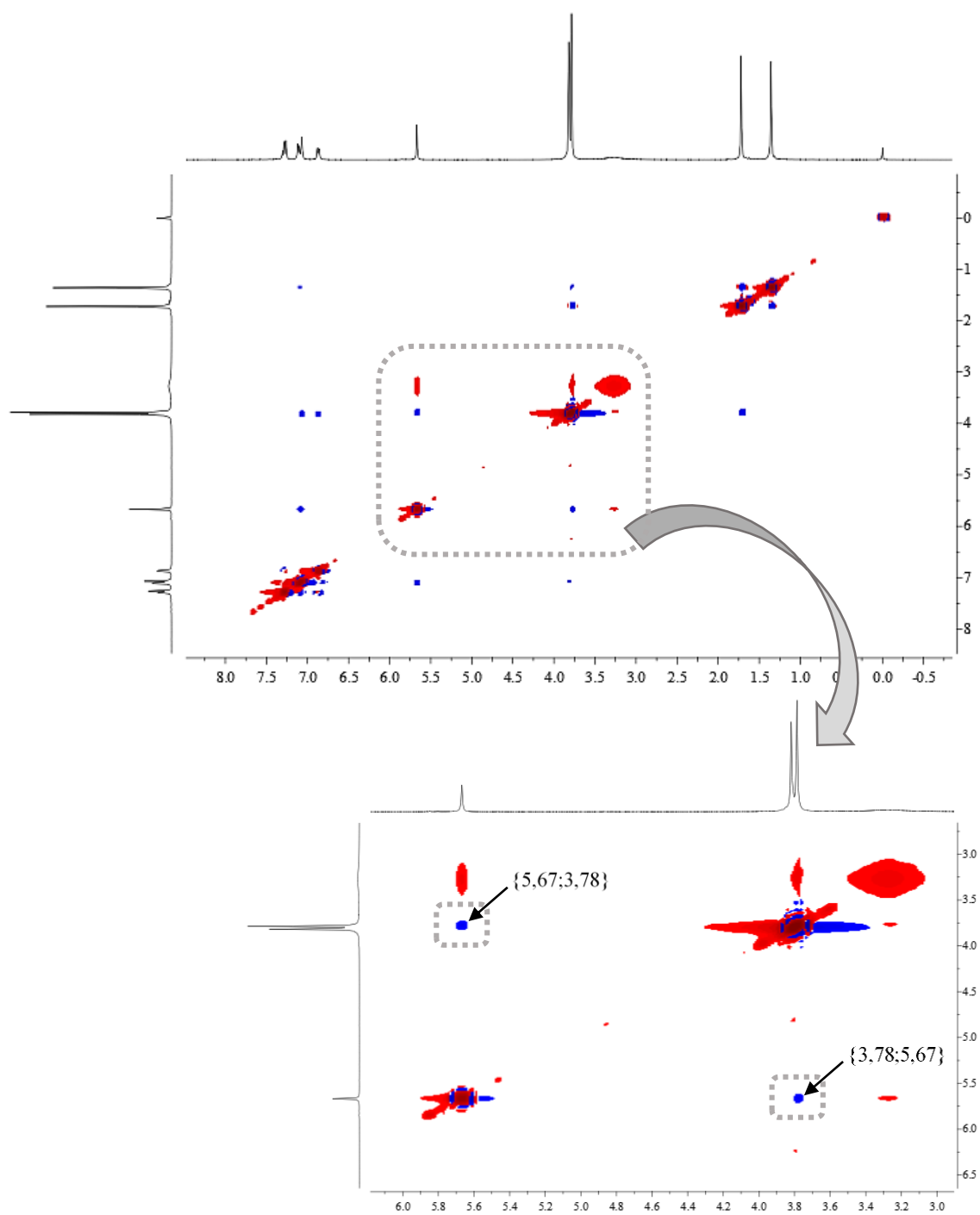


Figura 2.9 – Espectro NOESY de **2.6b**, sob a forma de um diastereoisómero puro, imediatamente após a sua dissolução em CDCl_3 .

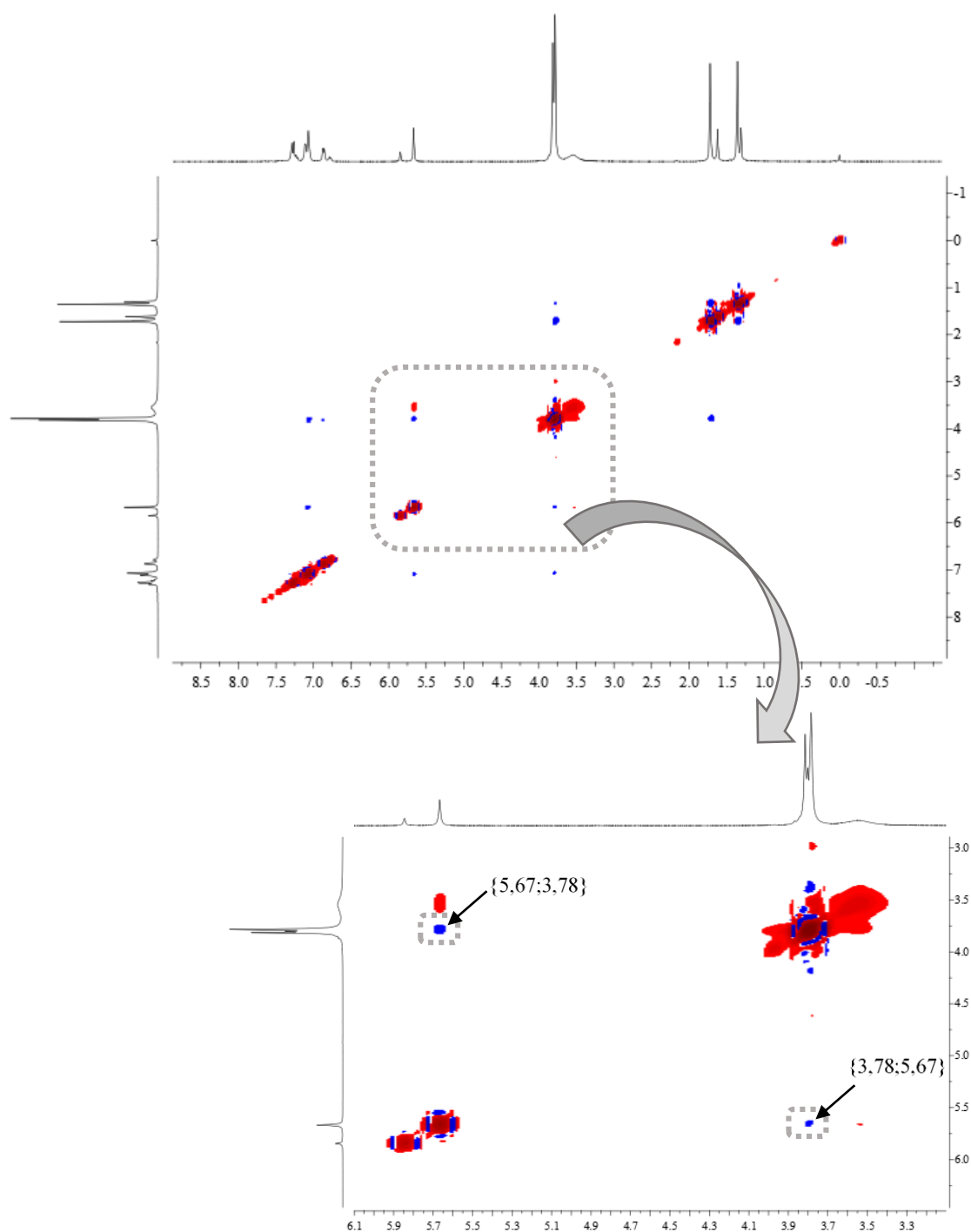


Figura 2.10 - Espectro NOESY de **2.6b**, sob a forma de um diastereoisómero puro, 5 dias após a sua dissolução em CDCl_3 .

Duas razões levam a crer que o sinal no espectro de NOESY seja devido à interação com H4 e não com H8, e, portanto, à predominância de **2.6b-cis** em solução. Em primeiro, o facto do sinal ser relativamente intenso e bem detetável, o que indica uma proximidade permanente. A rigidez e a quiralidade do heterociclo não permitem uma grande variação das distâncias entre H2 e H4, ao passo que uma possível interação entre H2 e H8 seria mais variável, fruto das várias conformações que o grupo éster pode assumir, ao não ter restrições de liberdade conformacional,

Figura 2.11. Como consequência da existência de várias conformações, a distância entre H2 e H8 pode ser muito variável, existindo uma intermitência nas interações no espaço entre os átomos referidos. A segunda razão reside na ausência de interações entre H2 e H4 ou H8 para o diastereoisómero minoritário. O facto destas não se verificarem é incongruente com a classificação de **2.6b-trans** como epímero dominante e **2.6b-cis** como minoritário, uma vez que se estaria a detetar um efeito de NOE considerável entre H2 e H8 (mesmo nas circunstâncias acima referidas relacionadas com a flutuação das distâncias entre estes átomos) sem, no entanto, se detetar qualquer tipo de interação entre H2 e H4. Este raciocínio permite identificar a prevalência e maior estabilidade de **2.6b-cis** em solução, após epimerização.

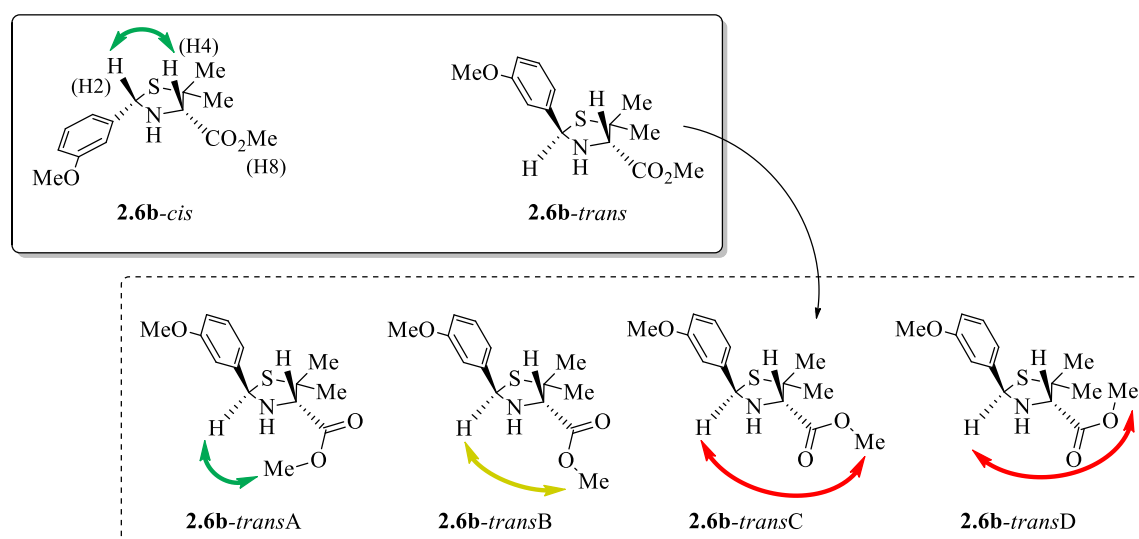


Figura 2.11 – Representação esquemática das possíveis interações espaciais entre H2 e H4 ou H8, com particularização de possíveis conformações assumidas pelo grupo éster. A cor das setas varia entre verde e vermelho conforme a maior ou menor proximidade e intensidade das interações entre os átomos, respetivamente.

Com o intuito de confirmar a conclusão retirada destes estudos de RMN, foram realizados cálculos de estrutura eletrónica. Procedeu-se à otimização da geometria das conformações *cis* e *trans* de **2.6b** ao nível DFT, usando o funcional PBE0^{30,31} e a base de funções 6-31G(d). Os cálculos foram conduzidos com recurso ao software ORCA^{32,33} e as representações gráficas obtidas com os programas Molden 5.0 e GaussView 5.0³⁴. As estruturas das espécies otimizadas e as respetivas energias podem ser observadas na Figura 2.12, encontrando-se representações adicionais das mesmas nos Anexos desta dissertação. É possível observar um valor de energia mais baixo para o diastereoisómero **2.6b-cis**, o que o confirma como mais estável que **2.6b-trans**, corroborando o raciocínio decorrente da análise dos espectros de NOESY (Figuras 2.9 e 2.10). Examinando as geometrias otimizadas, esta estabilidade aparenta decorrer de uma menor interação espacial entre os vários grupos, consequência de uma diferente conformação assumida pelo anel da tiazolidina em cada um dos isómeros. Adicionalmente, a baixa diferença de energia entre os dois epímeros,

em torno de 3 kJ/mol, permite confirmar que, apesar da forma *cis* ser ligeiramente mais estável, possa ocorrer uma interconversão à forma *trans* e que as duas possam coexistir (assumindo o equilíbrio termodinâmico entre diastereoisómeros). Este resultado também se encontra em concordância com as experiências de evolução temporal de RMN ^1H (Figura 2.8).

Um reparo que pode ainda ser feito a respeito destes cálculos teóricos tem a ver especificamente com a estrutura otimizada de **2.6b-trans**. A otimização desta espécie conduziu à obtenção de uma geometria onde o grupo éster assume uma orientação equivalente à apresentada anteriormente em **2.6b-transC** (Figura 2.11). Nesta conformação, a distância mínima entre H2 e H8 é de 4,9 Å, enquanto em **2.6b-cis**, H2 e H4 distam de 3,5 Å. A interação observada no espectro de NOESY será tão mais intensa quanto mais próximos estiverem os grupos interatuantes. Tendo em mente a liberdade conformacional do grupo éster e a possibilidade de ocorrência de outras conformações, pode reforçar-se, desta vez por comprovação teórica, que os sinais de NOESY acima discutidos reportam a interações que ocorrem no diastereoisómero *cis* de **2.6b** e, portanto, entre H2 e H4.

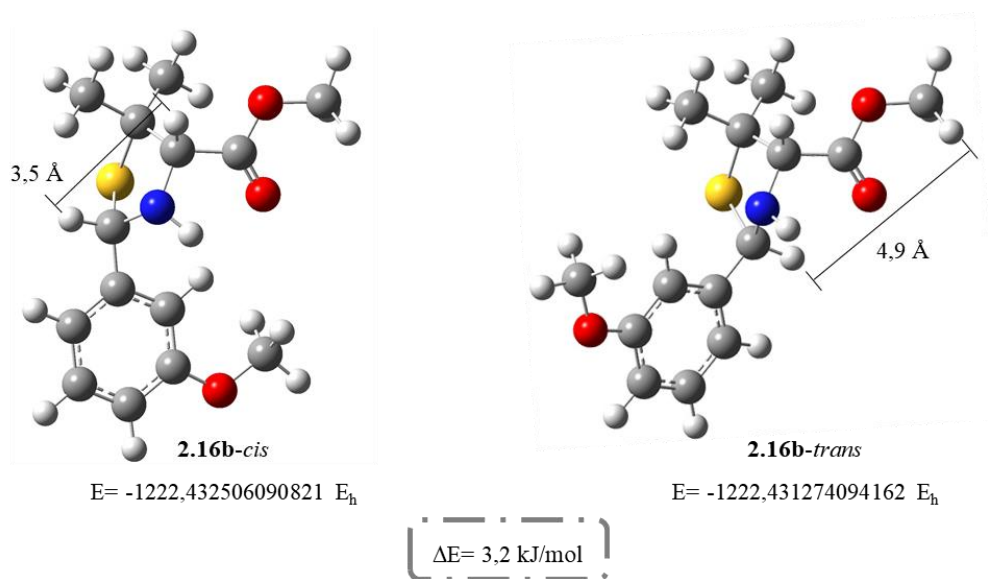


Figura 2.12 – Geometria otimizada das espécies **2.6b-cis** e **2.6b-trans**, ao nível de teoria PBE0/6-31G(d). Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre.

Por analogia, as conclusões retiradas acerca da epimerização e estabilidade dos diastereoisómeros de **2.6b** podem ser alargadas às restantes tiazolidinas **2.5** e, especialmente, **2.6**, dadas as suas semelhanças estruturais. Após identificação do diastereoisómero maioritário de **2.6b** como sendo *cis*, e retendo que o sinal referente ao seu H2 surge para desvios químicos mais baixos que o sinal do H2 da forma *trans*, é razoável extrapolar a relação entre formas diastereoisoméricas e a posição dos picos referentes a H2 nos espectros de RMN ^1H . No sentido de, ainda assim, assegurar que estas ilações se mantêm para os derivados **2.5**, da *L*-cisteína, o efeito NOE entre H2 e H4 foi analisado, recorrendo novamente a uma experiência de NOESY, desta vez realizada para

o composto **2.5c**, Figura 2.13. De forma ainda mais clara, dado que o espectro de RMN ^1H desta tiazolidina permite distinguir melhor os sinais correspondentes a H4 e H8, é possível detetar a interação entre H2 e H4 para o diastereoisómero maioritário, através do sinal {3,97;5,52} ppm. Reforça-se, assim, a convicção de que o epímero dominante de **2.5c** também é *cis*, sendo facilmente identificado pelo desvio químico característico do seu H2, que surge a campo mais alto do que ocorre para a forma *trans*.

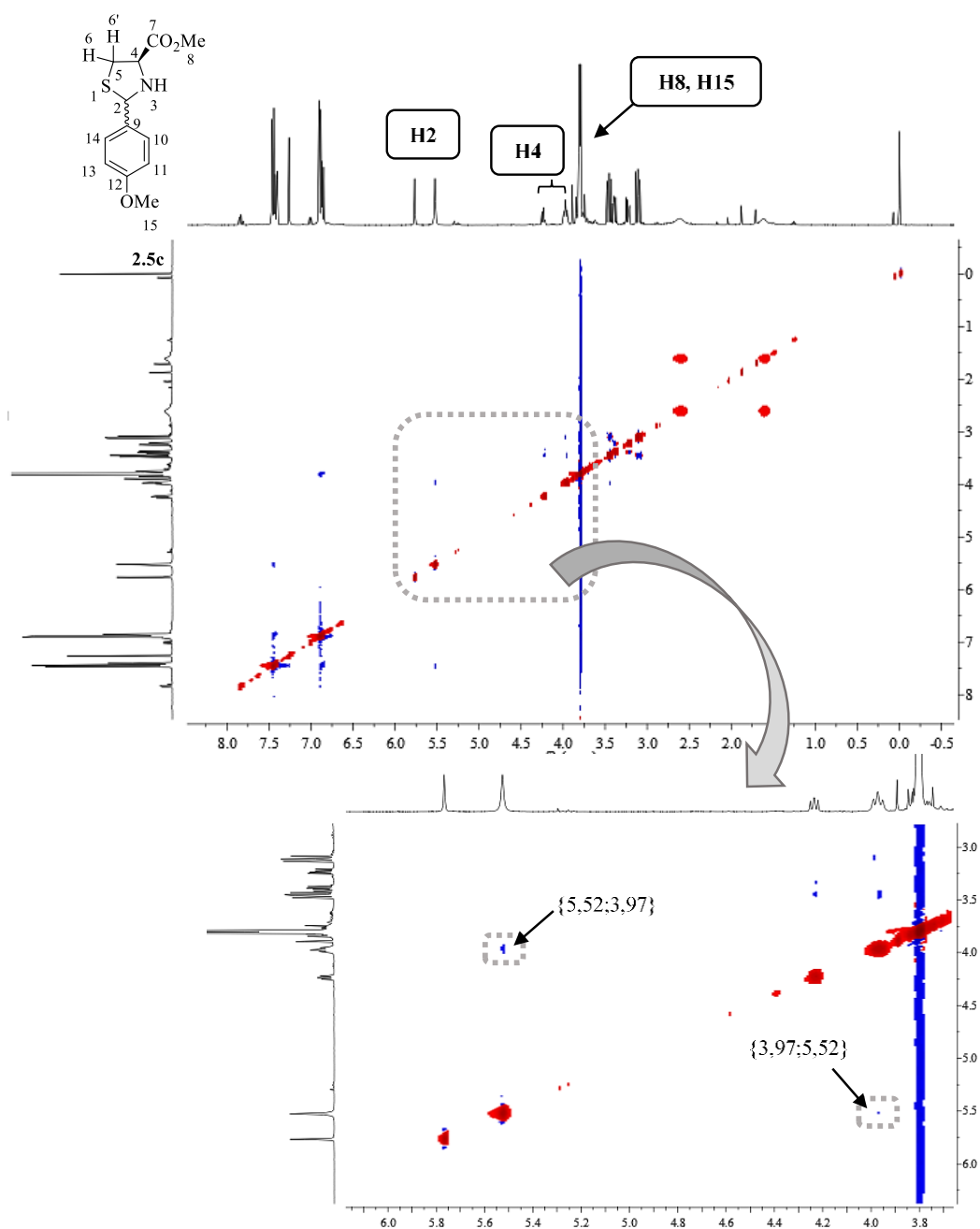


Figura 2.13 - Espectro NOESY de **2.5c**, sob a forma de mistura diastereoisomérica, em CDCl_3 .

Tanto para as tiazolidinas **2.5** como **2.6**, quando observadas desigualdades nas proporções diastereoisoméricas, foi verificado o predomínio da forma cujo sinal referente a H2 aparece a

desvios químicos mais baixos (no RMN ^1H). Assim, tudo aponta para que, sempre que aplicável, a forma maioritária de tiazolidinas do tipo 2-aryl-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo seja, à partida, a *cis*. A única exceção verificou-se para o derivado **2.5g**. Neste caso particular, o espectro de RMN ^1H (Figura 2.14, eixo horizontal) mostra que o diastereoisómero maioritário apresenta o pico referente a H2 com desvios químicos superiores ao do minoritário. O espectro de NOESY desta tiazolidina, Figura 2.14, permite verificar que a interação entre H2 e H4 continua a estabelecer-se entre os sinais com desvio químico mais baixo, sendo identificativa do diastereoisómero *cis*. Assim, neste caso, e ao contrário do que ocorre para os restantes compostos, verifica-se que o epímero *trans* é o maioritário.

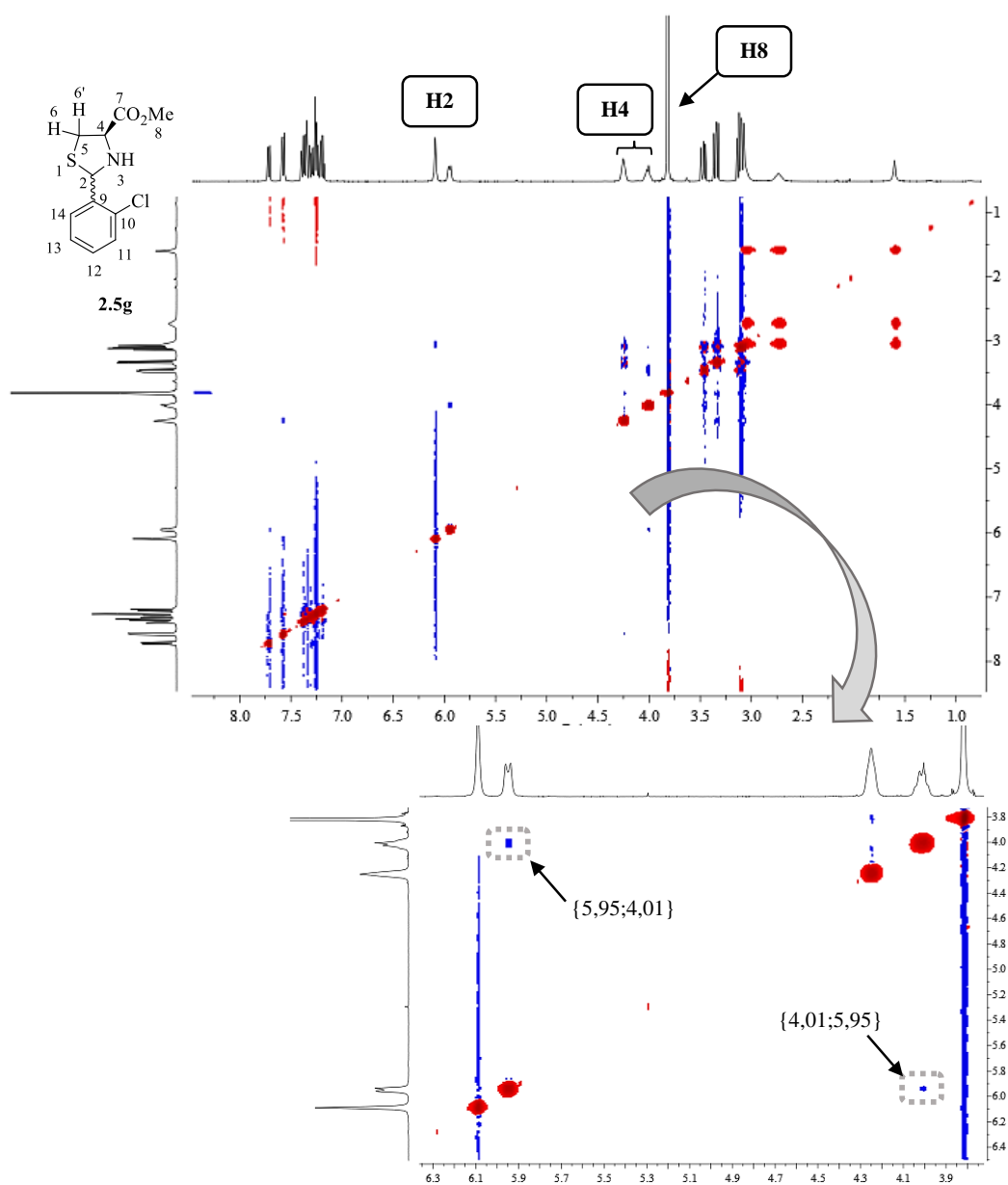


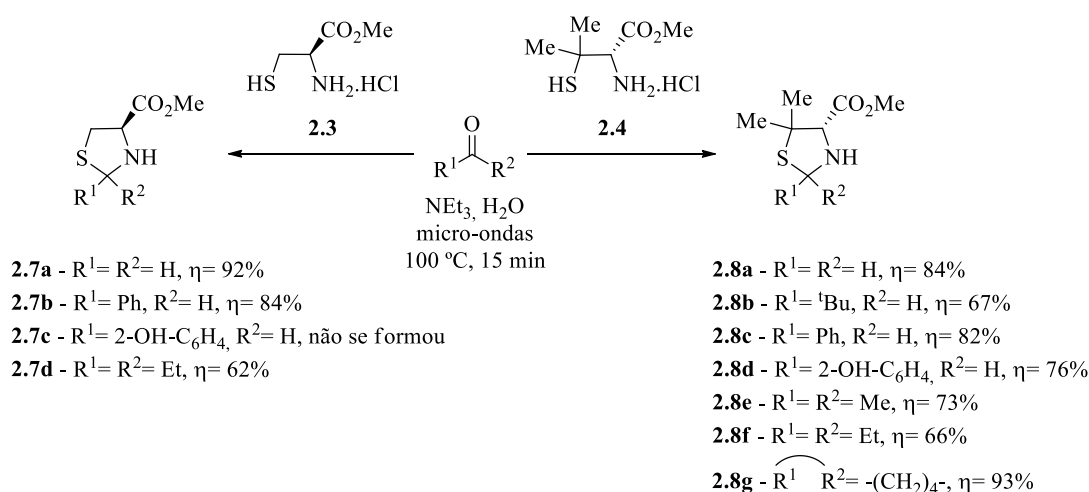
Figura 2.14 - Espectro NOESY de **2.5g**, sob a forma de mistura diastereoisomérica, em CDCl_3 .

2.1.2 – TIAZOLIDINAS ESTERIFICADAS EM C4 – SÍNTESE DE OUTROS DERIVADOS

A utilização de compostos tiazolidínicos quirais como catalisadores nas restantes reações enantiosseletivas visadas por esta dissertação, que não a alquilação, é reportado de forma muito escassa na literatura (ver Secção 1.3.3). Com a finalidade de avaliar a sua eficiência catalítica e capacidade de indução quiral nessas mesmas reações, começou-se por sintetizar um conjunto de estruturas esterificadas em C4, derivadas de aldeídos ou cetonas. Adicionalmente, algumas destas estruturas constituem também pontos de partida para ligandos com outras funcionalizações. O procedimento com micro-ondas desenvolvido para a obtenção das tiazolidinas descritas na Secção 2.1.1 serviu de base para a formação dos derivados que se descrevem em seguida.

2.1.2.1 – Tiazolidinas com o grupo carboxilato de metilo em C4

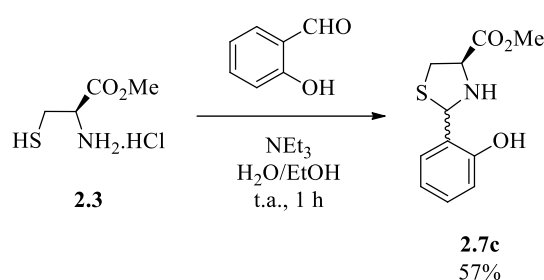
Recorrendo novamente aos aminoácidos esterificados de partida, **2.3** e **2.4**, foi possível sintetizar um grupo de tiazolidinas metil-esterificadas em C4, **2.7** e **2.8**, com diferentes padrões de substituição na posição 2 do heterociclo. Por intermédio do método de irradiação com micro-ondas, os produtos pretendidos foram obtidos, regra geral, com rendimentos médios a elevados, Esquema 2.8. Para algumas das tiazolidinas **2.7** e **2.8** com origem em aldeídos, foi observada por RMN ¹H uma alteração relativamente à conformação do diastereoisómero dominante. Enquanto as estruturas substituídas com um grupo fenilo em C2 (**2.7b** e **2.8c**) seguem a tendência geral das tiazolidinas **2.5** e **2.6** e se apresentam maioritariamente na conformação *cis*, nas restantes (**2.7c**, **2.8b** e **2.8e**) predomina a forma *trans* (assumindo que a correspondência já discutida entre estas conformações e os desvios químicos de RMN dos sinais de H2 se mantém para estes derivados).



Esquema 2.8

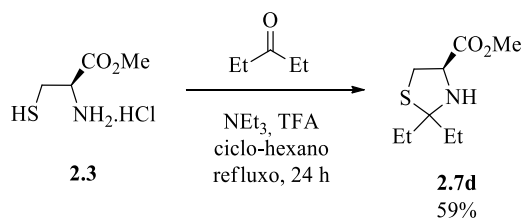
Não obstante os rendimentos elevados, a síntese de alguns dos compostos apresentados não decorreu da forma esperada. Através do uso de micro-ondas, não foi possível confirmar a formação

da tiazolidina **2.7c**, derivada do salicilaldeído. A elevada reatividade deste aldeído não parece compatível com dificuldades de formação do anel tiazolidínico. Por outro lado, não se verificou a mesma situação para o produto equivalente derivado da *D*-penicilamina, **2.8d**, que foi obtido com 76% de rendimento. A relação entre o uso do éster da *L*-cisteína **2.3** e a necessidade de menores tempos reacionais de ciclocondensação sob condições convencionais foi referida na secção anterior. É plausível que a utilização combinada deste composto de partida e do salicilaldeído tenha resultado numa formação rápida do produto, cuja degradação pode ter origem na sua contínua sujeição à irradiação com micro-ondas. Assim, a tiazolidina **2.7c** foi sintetizada através do método convencional, à temperatura ambiente, tendo sido obtida com 57% de rendimento após 1 hora de reação, Esquema 2.9.



Esquema 2.9

Relativamente à tiazolidina **2.7d**, esta foi obtida com rendimento de 62%, a partir da reação entre o hidrocloreto do éster metílico da *L*-cisteína **2.3** e a pentan-3-ona. No entanto, foi observada uma pequena contaminação do produto por RMN ¹H, persistente mesmo após purificação por cromatografia em coluna e que se manteve em várias repetições realizadas para esta reação. Por cristalização, não se conseguiu purificar a tiazolidina **2.7d**. Deste modo, recorreu-se a um dos métodos convencionais com o objetivo de averiguar se ocorria a formação da impureza na ausência de irradiação com micro-ondas. Realizando a reação em refluxo de ciclo-hexano, foi possível continuar a identificar o padrão da impureza após a cromatografia, ainda que com menor intensidade. Numa repetição posterior da síntese de **2.7d** em refluxo, sem realizar nenhuma alteração, foi possível obter o produto puro, com 59% de rendimento, Esquema 2.10.



Esquema 2.10

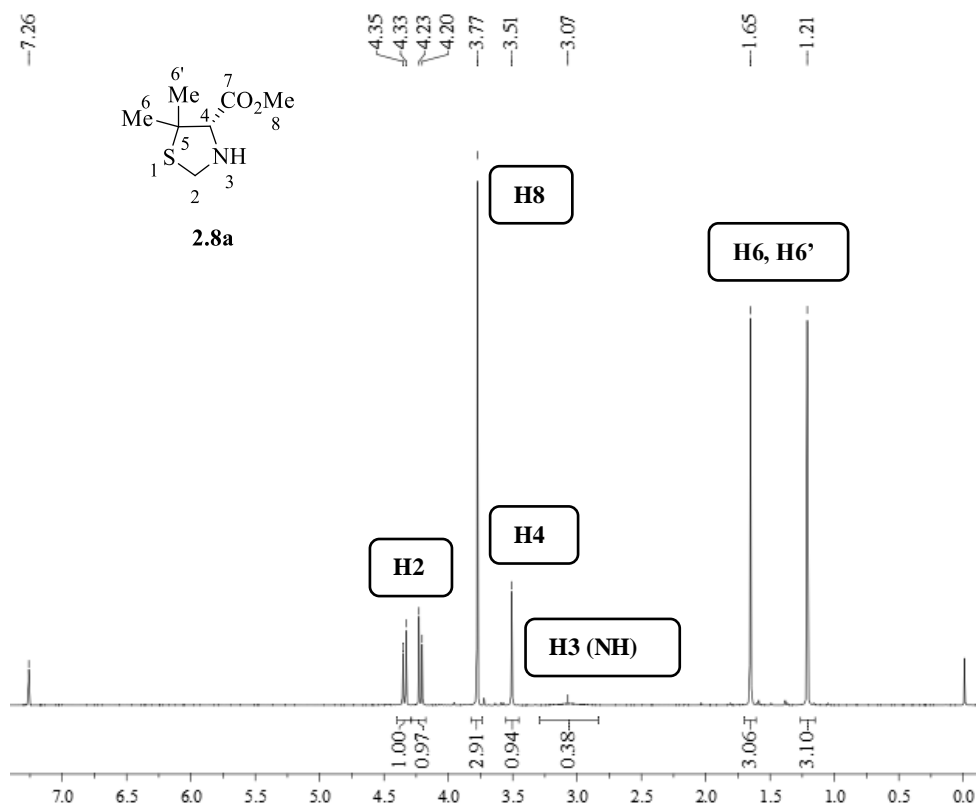


Figura 2.16 - Espectro de RMN ^1H de **2.8a** com evidência de um conjunto de sinais.

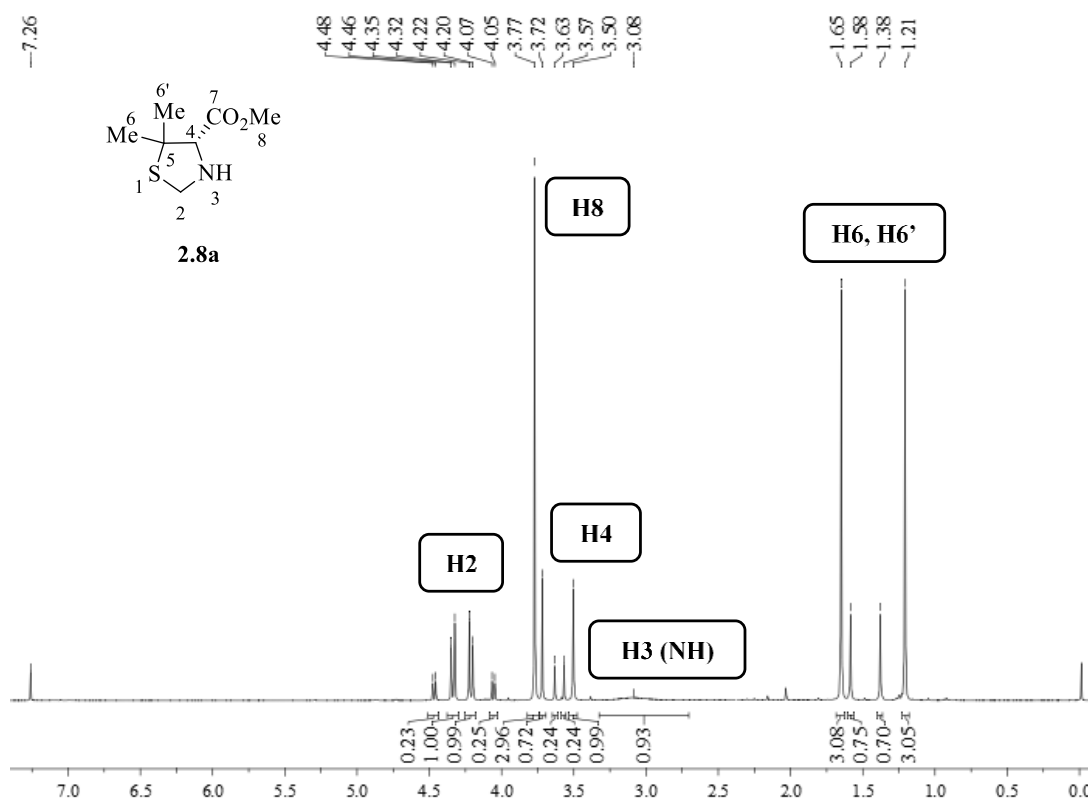


Figura 2.17 - Espectro de RMN ^1H de **2.8a** com evidência de duplicação de sinais.

2.1.2.2 – Tiazolidinas com outros carboxilatos de alquilo em C4

Ainda no que respeita aos derivados esterificados, existia também interesse em sintetizar outro tipo de ésteres, mais volumosos, de modo a avaliar os efeitos do impedimento gerado por este grupo. Partindo da *L*-cisteína, já é referida na literatura a relação entre a existência de ésteres mais volumosos na posição 4 de anéis tiazolidínicos e o aumento da enantiosseletividade em reações assimétricas de alquilação³⁵. No decorrer dos nossos estudos, foi verificado que, de forma particular nas reações de alquilação enantiosseletiva, a tiazolidina **2.8a** era a que, do conjunto de ligandos testados, induzia quiralidade de forma mais eficiente. Assim, foram sintetizados análogos desta tiazolidina, com diferentes grupos éster em C4. Foram selecionados os ésteres etílico, isopropílico e benzidrílico, na tentativa de sintetizar as tiazolidinas formílicas **2.10**, representadas na Figura 2.18.

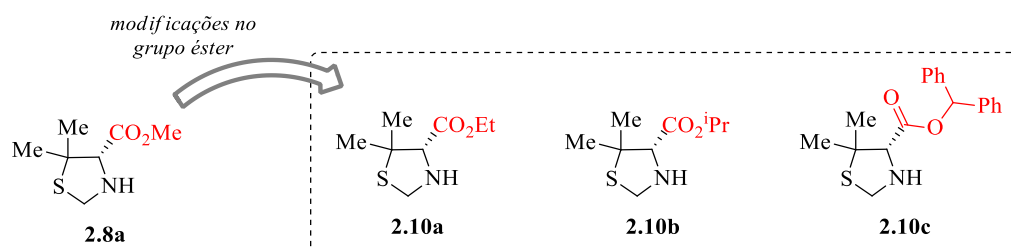
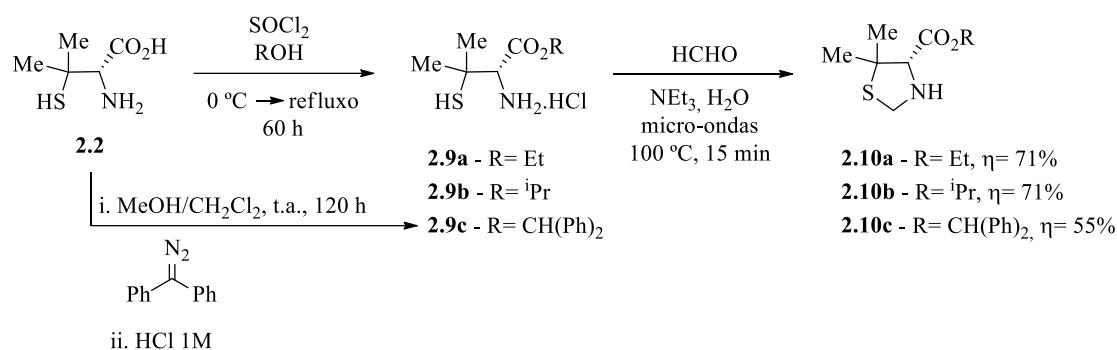


Figura 2.18 – Estruturas das tiazolidinas formílicas com diferentes grupos éster que se pretendiam sintetizar.

A sequência sintética que serviu de base à síntese das tiazolidinas **2.10** foi análoga à empregada para a formação de **2.8a**, passando pela esterificação da *D*-penicilamina, seguida de ciclocondensação com o formaldeído, Esquema 2.11. Em virtude dos grupos éster destas tiazolidinas diferirem entre si, procedeu-se inicialmente à esterificação da *D*-penicilamina. Para os compostos **2.9a** e **2.9b**, a esterificação foi realizada nas mesmas condições referidas anteriormente para o éster metílico **2.4** (ver Secção 2.1.1), com cloreto de tionilo e utilizando os álcoois adequados ao tipo de éster pretendido, Esquema 2.11. Também para estes compostos se verificou a sua obtenção como parte de uma mistura com o ácido **2.2** de partida. O hidrocloreto do éster benzidrílico da *D*-penicilamina, **2.9c**, foi, alternativamente, obtido pela esterificação da *D*-penicilamina com difenildiazometano³⁶. Para os ésteres etílico **2.9a** e benzidrílico **2.9c**, foi observado no RMN protónico uma pequena duplicação dos sinais relativos ao produto.



Esquema 2.11

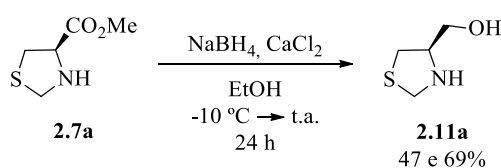
As tiazolidinas **2.10** foram sintetizadas a partir dos ésteres **2.9**, sob irradiação com micro-ondas, nas condições reacionais previamente otimizadas, com bons rendimentos. À semelhança do ocorrido para o composto **2.8a**, também os espectros de RMN ¹H destas tiazolidinas apresentaram sinais com duplicação. Para **2.10a**, com o grupo etílico em C4, esta duplicação foi sempre verificada. Para **2.10b** houve repetições da reação, sob as mesmas condições, onde apenas um conjunto de picos do produto é visível no RMN. No caso de **2.10c**, é possível denotar uma pequena duplicação, de intensidade muito baixa.

2.2 – TIAZOLIDINAS HIDROXIMETILADAS EM C4

Grande parte dos ligandos capazes de providenciar induções quirais eficientes em catálise assimétrica pertence, indubitavelmente, à classe dos aminoálcoois. Tendo conhecimento deste facto, um dos objetivos deste estudo prendia-se com a modulação do anel tiazolidínico de modo a dotá-lo desta funcionalidade. Dado o vasto leque de tiazolidinas esterificadas em C4 previamente sintetizadas, pensou-se que estas poderiam ser um bom ponto de partida para a inclusão do grupo hidroximetilo na posição 4 do heterociclo. Tipicamente, a redução de compostos carbonílicos menos reativos, como os ácidos carboxílicos e seus derivados, é levada a cabo por agentes redutores fortes, como o hidreto de alumínio e lítio. Apresentando as tiazolidinas referidas o átomo de azoto desprotegido (no sentido de também ser possível avaliar a influência da substituição nesta posição), o uso deste reagente levantou algumas reservas sobre a viabilidade da reação. Na realidade, ainda foi levada a cabo uma tentativa de redução utilizando este hidreto, mas não foi possível identificar no *crude* reacional vestígios nem da tiazolidina inicial nem do aminoálcool final, o que é concordante com uma possível abertura do anel tiazolidínico.

O boro-hidreto de sódio é um dador de hidreto utilizado na redução de compostos carbonílicos reativos, como aldeídos e cetonas, mas não suficientemente forte para, por si só,

promover a redução de ésteres. Alguns aditivos, no entanto, podem ser usados em combinação com este reagente de modo a aumentar a sua reatividade e, ainda assim, permitir a sua atuação sob condições suaves³⁷. O recurso a uma mistura de boro-hidreto de sódio e cloreto de cálcio constitui um desses exemplos e resulta na formação *in situ* de um dador de hidreto modificado, mais reativo, cuja eficiência já se encontra comprovada na redução de algumas tiazolidinas esterificadas em C4^{38,39}. De estudos anteriores realizados no grupo de investigação depreendeu-se que a reação é mais eficiente se conduzida à temperatura ambiente, apresentando-se completa após 24 horas¹⁷. Adaptando esta estratégia à síntese dos derivados pretendidos, começou-se por promover a redução do composto **2.7a**, uma das tiazolidinas esterificadas mais simples, Esquema 2.12. Foi possível observar que os solventes utilizados no isolamento da reação influenciavam o rendimento do produto, Tabela 2.3. Inicialmente, por extração com diclorometano, o produto **2.11a** foi obtido com 47% de rendimento. Numa repetição posterior da reação, observou-se por TLC que, durante a extração com diclorometano, parte da tiazolidina **2.11a** permanecia retida na fase aquosa. Utilizando clorofórmio foi possível extrair completamente o aminoálcool **2.11a** e obtê-lo, após cristalização e purificação do filtrado por cromatografia, com 69% de rendimento.

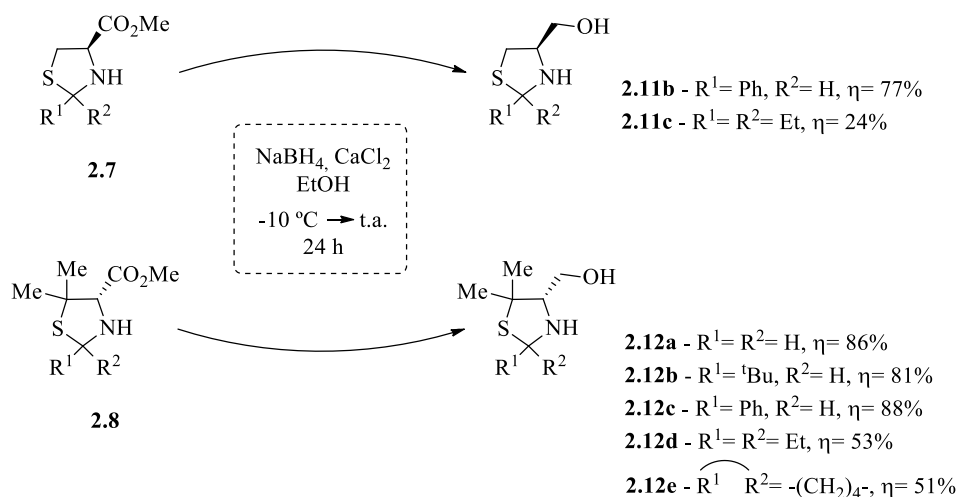


Esquema 2.12

Tabela 2.3 – Influência dos solventes de extração no rendimento de **2.11a**.

Solventes da extração	Rendimento (%)
CH ₂ Cl ₂	47
CHCl ₃	69

A par da tiazolidina **2.7a**, outros ésteres metílicos de tiazolidinas, **2.7** e **2.8**, com diferentes substituintes na posição 2 do anel, foram transformados nos respetivos compostos hidroximetilados em C4, Esquema 2.13. Destes, apenas a extração do aminoálcool **2.12a**, sem substituintes em C2, necessitou da utilização de clorofórmio para ser completa.



Esquema 2.13

Apesar dos rendimentos dos compostos **2.11** e **2.12** serem, na sua maioria, elevados, não foi possível obter a tiazolidina **2.11c** pura com rendimento superior a 24%. Desde logo, este facto não se mostrava compatível com a conversão total da tiazolidina de partida, comprovada por TLC. Após várias tentativas infrutíferas de cristalização, a purificação deste aminoálcool por coluna cromatográfica mostrou-se difícil. Uma parte significativa do produto foi recolhido conjuntamente com uma contaminação, ainda que a separação das suas manchas no TLC fosse considerável, localizando-se esta segunda fração na linha de base. Por RMN ^1H da mistura isolada não foi possível identificar, dada a quantidade de sinais, que tipo de composto ou mistura de compostos poderia constituir esta impureza. Muitas vezes, uma segunda coluna permitia o isolamento do produto, mas em rendimentos tão baixos como 6%. Dada a polaridade dos aminoálcoois e o carácter ácido da sílica, pensou-se que o anel tiazolidínico poderia estar a sofrer abertura durante o processo cromatográfico. Neste sentido, começou-se a adicionar 2-3 gotas de trietilamina à fase móvel, de modo a neutralizar a sílica. Todavia, manteve-se a obtenção combinada das duas frações.

Com o intuito de esclarecer a origem da impureza, foi realizado RMN protónico ao *crude* reacional, Figura 2.19.

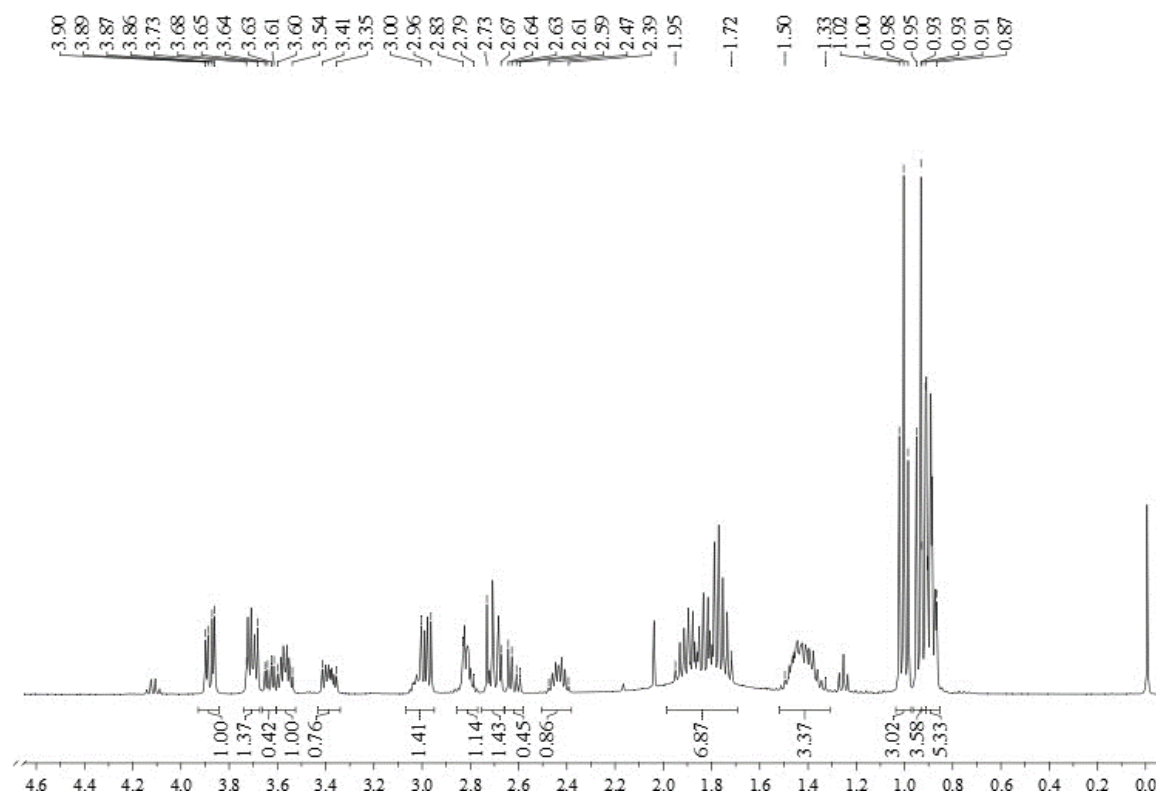


Figura 2.19 - Espectro de RMN ^1H do *crude* impuro de **2.11c** sintetizado à temperatura ambiente.

Foi possível identificar o mesmo padrão já observado para as misturas resultantes das colunas a **2.11c**. Concluiu-se, desta forma, que a contaminação deverá ser formada na reação ou, alternativamente, durante o isolamento da mesma, não resultando de algum fenômeno durante a purificação por cromatografia. Adicionalmente, foi ainda realizada uma experiência a 10 °C, de modo a perceber se a temperatura poderia influenciar a quantidade de impureza obtida, mas um novo RMN ao *crude* revelou aproximadamente as mesmas proporções entre picos que anteriormente. Da análise dos espectros de RMN, foi possível verificar que o padrão dos sinais da impureza é muito semelhante ao do produto, embora ligeiramente desviado, dando ideia que possa ser algum composto (ou mistura de compostos) dele derivado. Ainda assim, no tempo restante disponível, não foi possível obtê-lo sem ser com mistura da tiazolidina **2.11c** e, deste modo, conduzir análises mais aprofundadas que permitissem uma elucidação estrutural.

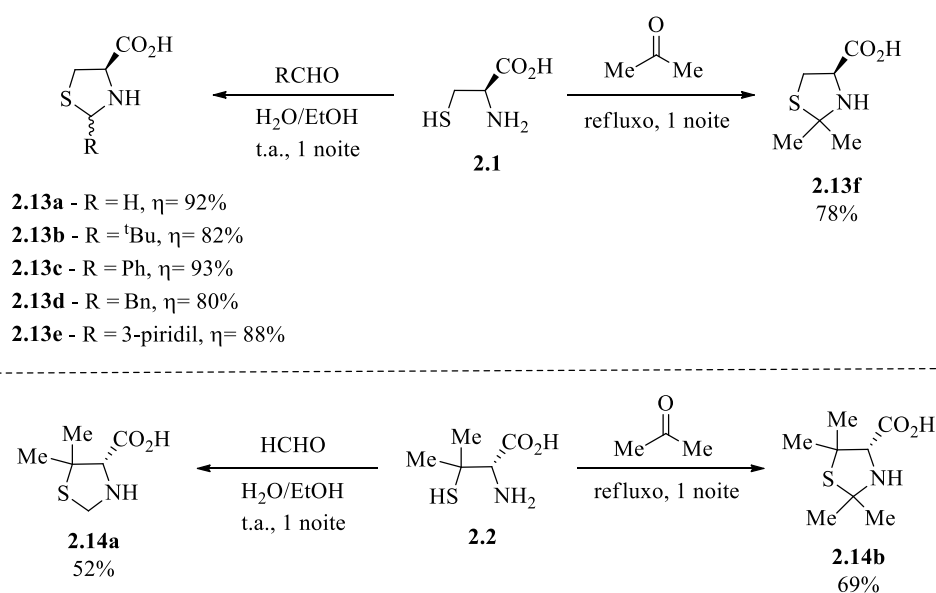
Para os restantes derivados **2.11** e **2.12**, a purificação por coluna, quando necessária, originou o mesmo fenômeno apenas para a tiazolidina **2.12e**. Maioritariamente isolada por cristalização, a contaminação de parte do produto foi verificada na sequência de cromatografia ao filtrado concentrado. À semelhança do observado para **2.11c**, também os sinais de RMN ^1H desta impureza apresentam o mesmo padrão do produto, ligeiramente desviado. Apesar de não terem sido analisados todos os *crudes* das reações de redução realizadas, é possível que este tipo de contaminação se possa formar a par dos restantes produtos **2.11** e **2.12**, existindo uma maior

dificuldade em separá-la nalguns casos. Este facto pode ajudar a justificar alguns rendimentos associados a conversões completas. Ainda assim, e não diretamente ligada à formação/isolamento da impureza, não é de excluir a possibilidade de abertura do anel aquando da purificação cromatográfica. Deste modo, a inclusão de trietilamina na fase móvel foi alargada a todos os derivados hidroximetilados em C4 descritos que requereram purificação por cromatografia.

2.3 – TIAZOLIDINAS COM GRUPO ÁCIDO EM C4

O interesse decorrente da avaliação de tiazolidinas como ligandos para alquilação enantiosseletiva, levou a que, em estudos anteriores, fossem realizados alguns testes com o intuito de analisar a eficiência catalítica de ácidos 1,3-tiazolidina-4-carboxílicos¹⁷. Para esta reação em particular, apenas conversões moderadas foram obtidas, tendo sido verificada a presença de produto secundário, álcool benzílico, em quantidades significativas e uma baixa discriminação quiral para o produto opticamente ativo. Em paralelo, são muito escassas as referências na literatura acerca do seu comportamento como indutores de quiralidade em outras reações assimétricas. Ainda assim, alguns resultados promissores em reações de redução⁴⁰ levaram a que a sua capacidade catalítica fosse alvo de interesse.

De forma simples e num só passo reacional, os ácidos 1,3-tiazolidina-4-carboxílicos foram sintetizados a partir da condensação de β-mercaptoaminoácidos com compostos carbonílicos, em condições semelhantes às usadas para a síntese convencional de derivados esterificados, Esquema 2.14^{41,42}.



Esquema 2.14

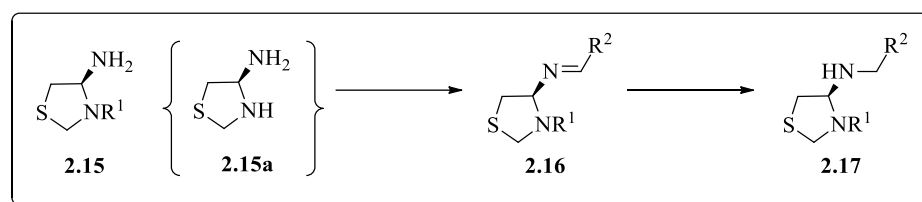
Os produtos resultantes da condensação da *L*-cisteína **2.1** com aldeídos foram obtidos, sempre que aplicável, na forma de misturas diastereoisoméricas, após agitação à temperatura ambiente, utilizando água e etanol como solventes. O derivado **2.13f** foi sintetizado em refluxo de acetona, durante uma noite. De forma análoga, recorrendo a estes procedimentos foram também obtidas as tiazolidinas **2.14a** e **2.14b**, através da utilização da *D*-penicilamina, **2.2**, como reagente de partida. A obtenção dos produtos puros é possível por cristalização a partir do meio reacional ou, alternativamente, usando uma mistura de etanol e éter dietílico, após evaporação dos solventes.

2.4 – AMINOTIAZOLIDINAS E IMINOTIAZOLIDINAS

Dada a variedade de grupos substituintes em C4 das tiazolidinas acima referidas, pensou-se que poderia ser relevante analisar o efeito catalítico decorrente da presença de grupos amínicos ou imínicos nesta posição. Tanto quanto é do nosso conhecimento, não existe relato na literatura da inclusão destes grupos específicos em estruturas tiazolidínicas. Adicionalmente, e como exposto no Capítulo 1, ligandos do tipo diamina e imina constituem bons indutores de quiralidade numa grande variedade de reações enantiosseletivas, o que reforça o interesse neste tipo de ligandos. Ao serem desenvolvidos para avaliações preliminares dos seus efeitos catalíticos, este tipo de ligandos foi sintetizado apenas com origem na *L*-cisteína, dada a sua maior disponibilidade e o facto de ser economicamente mais acessível.

2.4.1 – GRUPOS AMINA EM C4 E IMINAS DECORRENTES

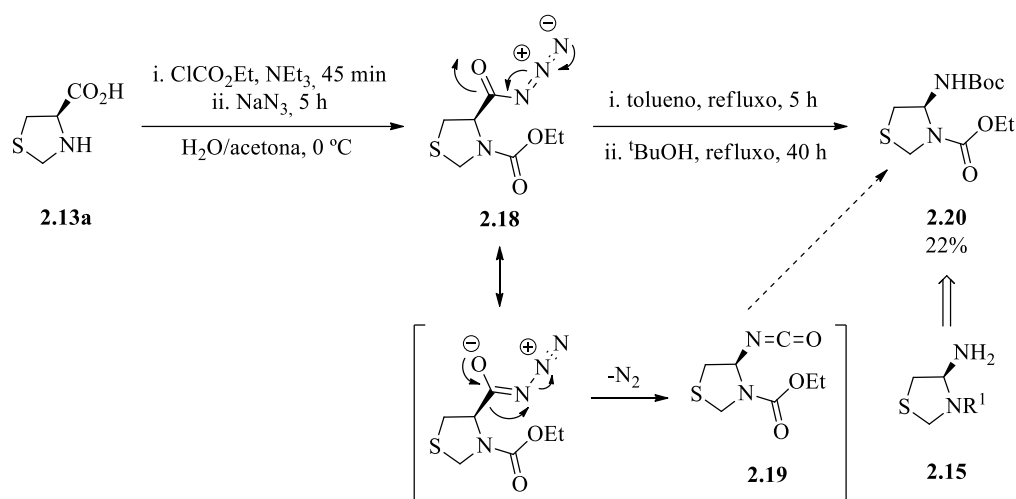
Inicialmente, um dos objetivos principais referentes a esta secção prendia-se com a síntese da diamina **2.15a**, por forma a avaliar de que modo a existência de um grupo amina adicional em C4 poderia afetar a enantiosseletividade, Esquema 2.15. Por reação com aldeídos, pretendia-se a conversão posterior de **2.15a**, ou de um seu equivalente protegido na posição 3, **2.15**, na imina **2.16**. Por sua vez, a redução desta tiazolidina possibilitaria a síntese de aminas *N,N*-substituídas de estrutura genérica **2.17**, Esquema 2.15.



Esquema 2.15

2.4.1.1 – Abordagem inicial

Em 1999, Braibante e colaboradores publicaram uma estratégia para a síntese de 4-aminotiazolidinas, baseada no rearranjo de Curtius⁴³. A primeira abordagem para a formação da tiazolidina genérica **2.15** foi estabelecida de acordo com esta mesma estratégia, Esquema 2.16.



Esquema 2.16

A proteção inicial do ácido (4*R*)-1,3-tiazolidina-4-carboxílico **2.13a**, cuja síntese já foi apresentada na secção anterior (Esquema 2.14), com cloroformato de etilo, em meio básico, seguida de reação com azida de sódio, origina a acilazida **2.18**. Esta espécie intermediária não foi purificada e foi usada diretamente no passo reacional seguinte após extração com éter dietílico e concentração a pressão reduzida. Não obstante, a sua formação foi corroborada por espectroscopia de infravermelho e RMN ¹H coincidente com **2.18**. Quando submetida a elevadas temperaturas, a acilazida pode sofrer decomposição térmica e rearranjar para um isocianato, **2.19**. Este último, dependendo das condições a que seja sujeito, pode originar diferentes tipos de produtos. No caso, a sua reação com *tert*-butanol conduziu à obtenção do dicarbamato **2.20** com 22% de rendimento, apresentando-se os dois grupos amina do anel tiazolidínico na forma protegida, Esquema 2.16. Em teoria, partindo de **2.20**, a desproteção dos grupos amina facilmente conduziria à obtenção do derivado **2.15a** pretendido, ou, alternativamente, a um análogo cujo carbamato na posição 3 resistisse às tentativas de desproteção. Repetições subsequentes deste tipo de estratégia, com vista

à formação de **2.20** em quantidades apreciáveis para a continuação dos estudos, conduziram à obtenção de um novo produto. O espectro de RMN protónico, após purificação, indicava a ausência do grupo *tert*-butoxicarbonilo, o que parecia ser concordante, à partida, com a formação de um de dois produtos, Figura 2.20.

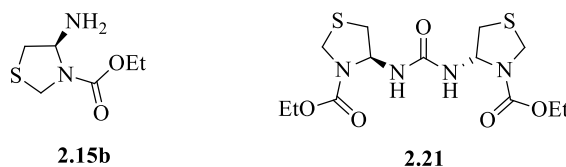
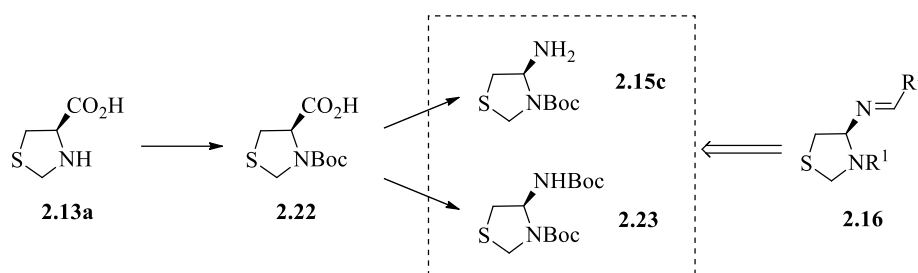


Figura 2.20 – Possíveis produtos resultantes das repetições com vista à formação de **2.20**.

A análise por RMN ^{13}C utilizando clorofórmio deuterado como solvente não se revelou esclarecedora o suficiente dado que, apesar dos dois sinais indicativos da presença de dois carbonilos no composto, a existência de isómeros rotacionais poderia influenciar a interpretação deste espectro. Na realidade, a mesma análise, feita a uma solução em DMSO- d_6 a 70 °C, revelou-se muito mais elucidativa, confirmando a presença de dois carbonilos no produto e a formação da ureia **2.21** no lugar do dicarbamato **2.20**. Previamente caracterizada por Braibante, a obtenção desta ureia foi corroborada pela coincidência dos sinais de RMN com o reportado na literatura⁴³. Ainda que sem certezas, a presença de água no meio reacional, em pequena percentagem, pode ter sido a razão para a formação desta espécie, podendo a água advir da humidade do ar ou de uma secagem pouco eficiente do tolueno ou do *tert*-butanol. Outras repetições da reação com os solventes recém-secos e em atmosfera inerte conduziram novamente à obtenção de **2.21**. A falta de reprodutibilidade que foi sendo verificada levou a que fossem exploradas vias alternativas de síntese dos derivados pretendidos.

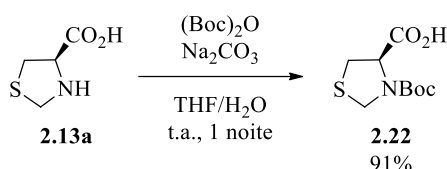
2.4.1.2 – Outras abordagens

Ainda com o objetivo de incluir grupos amina e imina na posição C4 do anel tiazolidínico, outras abordagens e procedimentos foram testados. Estas estratégias basearam-se na proteção inicial do anel tiazolidínico, passando este a ser o ponto de partida para uma tentativa de passagem mais direta e simplificada do grupo carboxílico ao grupo amina, quer na forma desprotegida, **2.15c**, ou protegida, **2.23**, Esquema 2.17.



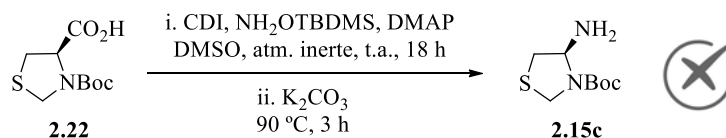
Esquema 2.17

A proteção do ácido (4*R*)-1,3-tiazolidina-4-carboxílico **2.13a** foi efetuada com dicarbonato de di-*tert*-butilo e na presença de base, numa mistura de tetra-hidrofurano e água, Esquema 2.18. Após agitação à temperatura ambiente durante 1 noite, a tiazolidina protegida **2.22** foi obtida com 91% de rendimento.



Esquema 2.18

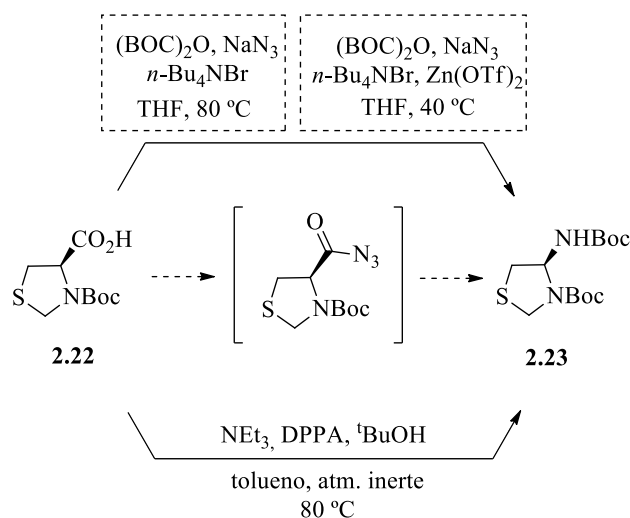
A primeira tentativa de conversão da tiazolidina **2.22** num equivalente amínico ocorreu com o objetivo de formar o derivado protegido **2.15c**. Para tal, foi seguida uma estratégia baseada no rearranjo de Lossen auto-propagativo, referida na literatura como eficiente na modificação de um leque amplo de ácidos^{44,45}. Na falta da *O*-(trimetilsilil)hidroxilamina, utilizada pelos autores, a reação foi experimentada usando *O*-(*tert*-butildimetilsilil)hidroxilamina (NH₂OTBDMS), mas mantendo as restantes condições, Esquema 2.19. Após o tempo indicado, não se verificou por TLC nem por RMN ao *crude* reacional indícios da presença do produto ou da tiazolidina de partida. Uma segunda tentativa, diferindo da primeira apenas na etapa de isolamento, pela adição de base até um pH final de 8, levou à obtenção do mesmo resultado.



Esquema 2.19

Dado que parte da dificuldade em obter o tipo de produto pretendido poderia estar relacionada com o facto de a amina ser primária e, por isso, mais difícil de isolar, por ser pouco solúvel em solventes orgânicos, ainda se procurou obtê-la na forma protegida **2.23**. Para tal, três

tentativas de conversão, partindo do derivado protegido **2.22**, foram ainda analisadas, todas elas direcionadas para a reatividade conseguida por aplicação do rearranjo de Curtius, Esquema 2.20.



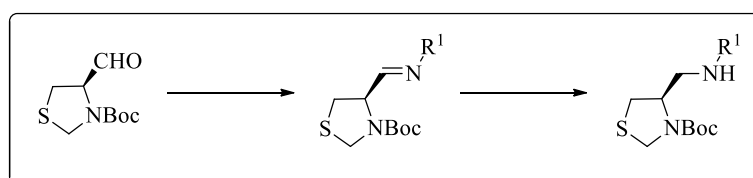
Esquema 2.20

A princípio, a reação entre o dicarbonato de di-*tert*-butilo e a azida de sódio foi promovida, na presença de um catalisador, com vista à obtenção de azidoformato de *tert*-butilo⁴⁶. Este intermediário tem a capacidade de ativar ácidos carboxílicos, com conseqüente formação de uma acilazida. Como anteriormente mencionado, quando sujeita a temperaturas elevadas, a acilazida é suscetível de sofrer rearranjo de Curtius, originando um isocianato. O caráter eletrofílico deste último, à partida, levaria a que a presença de *tert*-butanol no meio conduzisse à formação de um carbamato, no caso, o dicarbamato **2.23**. Apesar de não muito conclusivo, o RMN ¹H ao *crude* desta reação, já de si obtido com uma massa muito baixa, revelou a possível presença de produto, mas muito impuro. Seguindo o mesmo tipo de estratégia, também é descrita na literatura a possibilidade da passagem da acilazida ao carbamato ocorrer a temperaturas mais moderadas, na presença de um catalisador⁴⁶. Ao utilizar-se trifluorometanossulfonato de zinco e baixando a temperatura da reação para 40 °C não foi possível, no entanto, comprovar com certeza a formação do produto. Por último, procedeu-se à preparação da acilazida como reagente para o rearranjo de Curtius por intermédio da reação entre a tiazolidina ácida **2.22** e difenilfosforilazida (DPPA)⁴⁷. Apesar do *crude* reacional indiciar, através de RMN ¹H, a presença de produto, a sua purificação por coluna cromatográfica não permitiu identificar em nenhuma das frações isoladas o dicarbamato **2.23** puro.

As dificuldades encontradas tanto ao nível da obtenção como da purificação de 4-aminotiazolidinas fez com que a formação deste tipo de derivados fosse preterida. Alternativamente, outras estratégias foram ganhando forma no sentido de conseguir a substituição dos átomos ligados ao C4 de anéis tiazolidínicos com grupos imínicos.

2.4.2 – GRUPO FORMILO EM C4 E IMINAS DECORRENTES

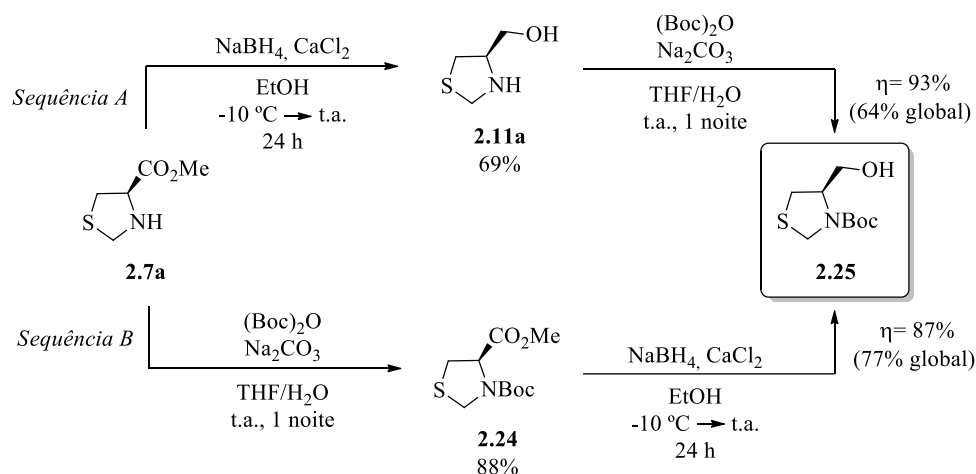
Em alternativa à formação de iminas a partir de 4-aminotiazolidinas, avaliou-se a possibilidade de introduzir em C4 um grupo aldeído. Assim, posteriormente, seria possível formar iminas por reação com aminas primárias, Esquema 2.21. Uma vez obtidas, estas iminas poderiam constituir um novo ponto de partida para a obtenção de diaminas e derivados.



Esquema 2.21

2.4.2.1 – Aproximações à síntese de tiazolidinas com grupo formilo em C4

O aldeído pretendido pode ser obtido por oxidação do análogo tiazolidínico hidroximetilado **2.25**. Com vista à formação deste último, duas sequências podem ser consideradas, Esquema 2.22, ambas partindo da tiazolidina formílica contendo um grupo éster metílico em C4, **2.7a**. A única diferença entre elas reside na reação de redução realizar-se antes ou depois da proteção do anel tiazolidínico.

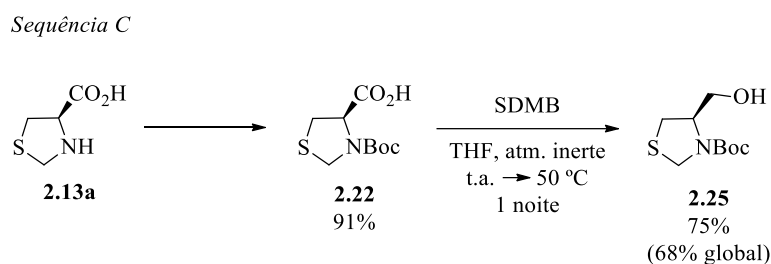


Esquema 2.22

Optando pela primeira opção (Sequência A), a síntese da tiazolidina hidroximetilada **2.11a** decorre da forma já discutida no subcapítulo 2.2, com rendimento de 69%. A proteção desta com dicarbonato de di-*tert*-butilo em meio básico, também de modo semelhante ao já referido para a síntese de **2.22** (Esquema 2.18), origina, de forma eficiente, a tiazolidina hidroximetilada pretendida **2.25**. Por alteração da ordem das reações, o derivado esterificado protegido **2.24** foi obtido pela

proteção da tiazolidina de partida **2.7a**, com rendimento elevado. A redução subsequente deste permitiu obter a tiazolidina **2.25** com 87% de rendimento e com um rendimento global de 77%, o que assinala uma maior eficiência da Sequência B em relação à Sequência A.

De forma complementar, pode ser considerada, inclusive, uma terceira via de síntese para **2.25**. Esta tiazolidina também foi obtida com bons rendimentos a partir da tiazolidina ácida protegida **2.22** (respetiva síntese no Esquema 2.18), utilizando sulfureto de dimetilborano (SDMB) como agente redutor, Esquema 2.23. O rendimento global associado à sua formação é, ainda assim, inferior ao providenciado pela Sequência B (Esquema 2.22).



Esquema 2.23

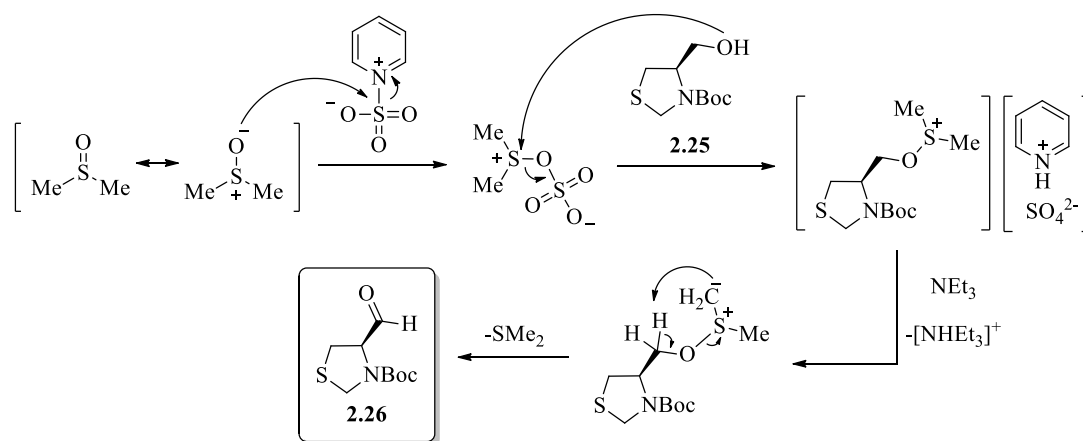
De modo a conseguir transformar a tiazolidina **2.25** no derivado formílico **2.26**, vários procedimentos de oxidação de álcoois a aldeídos foram experimentados, Tabela 2.4. Com base num procedimento da literatura, utilizado para sintetizar o análogo de **2.26** derivado da *L*-prolina⁴⁸, foi tentada a oxidação de **2.25** recorrendo ao TEMPO como catalisador e ao ácido tricloroisocianúrico (TCCA) como co-oxidante. Apesar de após 20 minutos a reação parecer completa, não foi possível identificar no *crude* da reação, por RMN ¹H, vestígios de produto.

A oxidação de Swern é um método muito popular para a conversão eficiente de álcoois primários e secundários a aldeídos⁴⁹. A ativação do dimetilsulfóxido (DMSO) por este método permitiu a formação do aldeído pretendido com 46% de rendimento⁵⁰. Ainda assim, o fato de serem necessárias condições de reação mais severas e muita precaução na execução do procedimento laboratorial, levou a que outra estratégia fosse ainda considerada.

A oxidação de Parikh-Doering funciona também por ativação do DMSO, mas utilizando como agente ativador um complexo de trióxido de enxofre e piridina (SO₃·Py) que atua de forma eficiente sob condições suaves de reação. Mecanicamente, o grupo hidroxilo do substrato, neste caso a tiazolidina **2.25**, hidroximetilada em C4, atua como nucleófilo ao substituir um grupo sulfato no DMSO ativado, formando-se um sulfenato. Por ação de uma base, este é transformado num íleto, cuja decomposição intramolecular resulta na formação de um composto carbonílico, Esquema 2.24⁵¹.

Tabela 2.4 – Otimização da oxidação de **2.25** à tiazolidina formilada **2.26**.

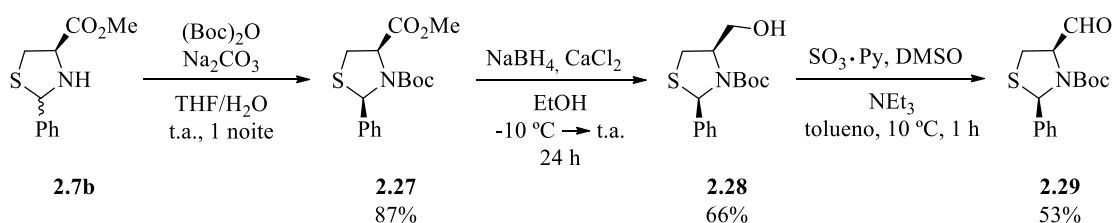
Método de Oxidação	Condições	Rendimento 2.26
TEMPO	TEMPO/TCCA CH ₂ Cl ₂ , t.a., 20 min	-
Swern	1. DMSO, cloreto de oxalilo, -60 °C, 30 min 2. NEt ₃ , -60 °C → t.a. CH ₂ Cl ₂ , atm. inerte	46%
Parikh-Doering	PD-1 DMSO, t.a., 30 min 2.25 : SO ₃ ·Py : NEt ₃ (1:3:3)	46%
	PD-2 DMSO/tolueno, 10 °C, 2 h 2.25 : SO ₃ ·Py : NEt ₃ (1:2,5:2,5)	38%
	PD-3 DMSO/tolueno, 10 °C, 24 h 2.25 : SO ₃ ·Py : NEt ₃ (1:2,5:2,5)	40%
	PD-4 DMSO/tolueno, 10 °C, 1 h 2.25 : SO ₃ ·Py : NEt ₃ (1:2,5:2,5)	57%
	PD-5 DMSO/tolueno, 0 °C, 1 h 2.25 : SO ₃ ·Py : NEt ₃ (1:2,5:2,5)	38%
	PD-6 DMSO/tolueno, t.a., 1 h 2.25 : SO ₃ ·Py : NEt ₃ (1:2,5:2,5)	46%
	PD-7 DMSO/tolueno, t.a., 24 h 2.25 : SO ₃ ·Py : NEt ₃ (1:2,5:2,5)	48%
	PD-8 DMSO/tolueno, t.a., 48 h 2.25 : SO ₃ ·Py : NEt ₃ (1:2,5:2,5)	34%



Esquema 2.24

Experiências anteriores no nosso grupo de investigação, suportadas por estudos da literatura realizados com tiazolidinas^{39,52}, mostram que esta oxidação pode ser mais ou menos eficiente dependendo de vários parâmetros, tais como quantidades relativas de reagentes, tempo e temperatura. Assim, de modo a tentar identificar as condições ideais à formação do produto pretendido, começou-se por realizar a oxidação segundo os dois protocolos referidos na literatura. A princípio, a reação foi realizada apenas em DMSO, com 3 equivalentes de SO₃·Py e trietilamina, durante 30 minutos (PD-1, Tabela 2.4)⁵². Após purificação por cromatografia, o aldeído **2.26** foi obtido com 46% de rendimento. Na segunda tentativa, a 10 °C, utilizando 2,5 equivalentes de SO₃·Py e trietilamina, o aldeído foi obtido, após 2 horas, com 38% de rendimento (PD-2, Tabela 2.4)³⁹. Estas últimas condições foram, posteriormente, aprofundadas. Realizando a reação durante 24 horas, o rendimento aumentou apenas para 40%. Considerando experiências anteriores no grupo de investigação que sugeriam a degradação do produto com o tempo, foi feito um ensaio durante 1 hora. Nestas condições (PD-4, Tabela 2.4), foi possível obter o aldeído com 57% de rendimento, o mais elevado de toda a série de experiências até então. Subsequentemente, ainda foi tentada a reação durante 1 hora a 0 °C e à temperatura ambiente, mas com a obtenção de rendimentos mais baixos (PD-5 e PD-6, respetivamente). Por fim, experimentou-se a oxidação durante 24 e 48 horas, à temperatura ambiente, também sem melhorias nos rendimentos e com o reforço da constatação da degradação do produto para tempos de reação mais longos.

Uma vez definidas as melhores condições conducentes à obtenção da tiazolidina **2.26**, formílica e com grupo aldeído em C4, a mesma sequência sintética total foi aplicada no sentido de formar a sua análoga com um grupo fenilo em C2, **2.29**, partindo do derivado esterificado desprotegido **2.7b**, Esquema 2.25.



Esquema 2.25

Para o composto **2.27** em particular, e estendendo àqueles que o sucedem até à formação de **2.29**, é importante tecer algumas considerações sobre a estereoquímica apresentada. Como já referido e comprovado anteriormente, o anel tiazolidínico, na forma desprotegida, tem a capacidade de epimerizar em solução. Deste modo, o composto **2.7b** existe sob a forma de uma mistura dos seus dois diastereoisómeros *cis* e *trans*, de configurações absolutas (2*R*,4*R*) e (2*S*,4*R*), respetivamente. Da literatura, é conhecido o efeito estereosseletivo associado à proteção do átomo

de azoto, estando descrita a inversão seletiva da estereoquímica em C2 que, dependendo das condições reacionais, prima pela formação exclusiva de um dos dois diastereoisómeros possíveis⁵³⁻⁵⁵. Adicionalmente, esta proteção bloqueia os fenómenos de epimerização, tornando impossível a conversão entre os isómeros em C2. Especificamente para a formação de carbamatos, partindo de tiazolidinas com grupos ácido ou éster em C4, incluindo derivados do dicarbonato de di-*tert*-butilo, a obtenção preferencial do diastereoisómero *cis* é relatada⁵⁶⁻⁵⁸. Por analogia, a proteção de **2.7b** levaria à obtenção da tiazolidina **2.27** também na forma *cis*, tal como representado no Esquema 2.24. No sentido confirmar qual o diastereoisómero formado, o espectro de NOESY de **2.27** foi analisado, Figura 2.21. Das interações capazes de clarificar esta questão, apenas foi possível detetar uma interação entre o grupo fenilo em C2 e o grupo metilo do éster em C4 (linha verde), indicativa da posição *cis* destes grupos.

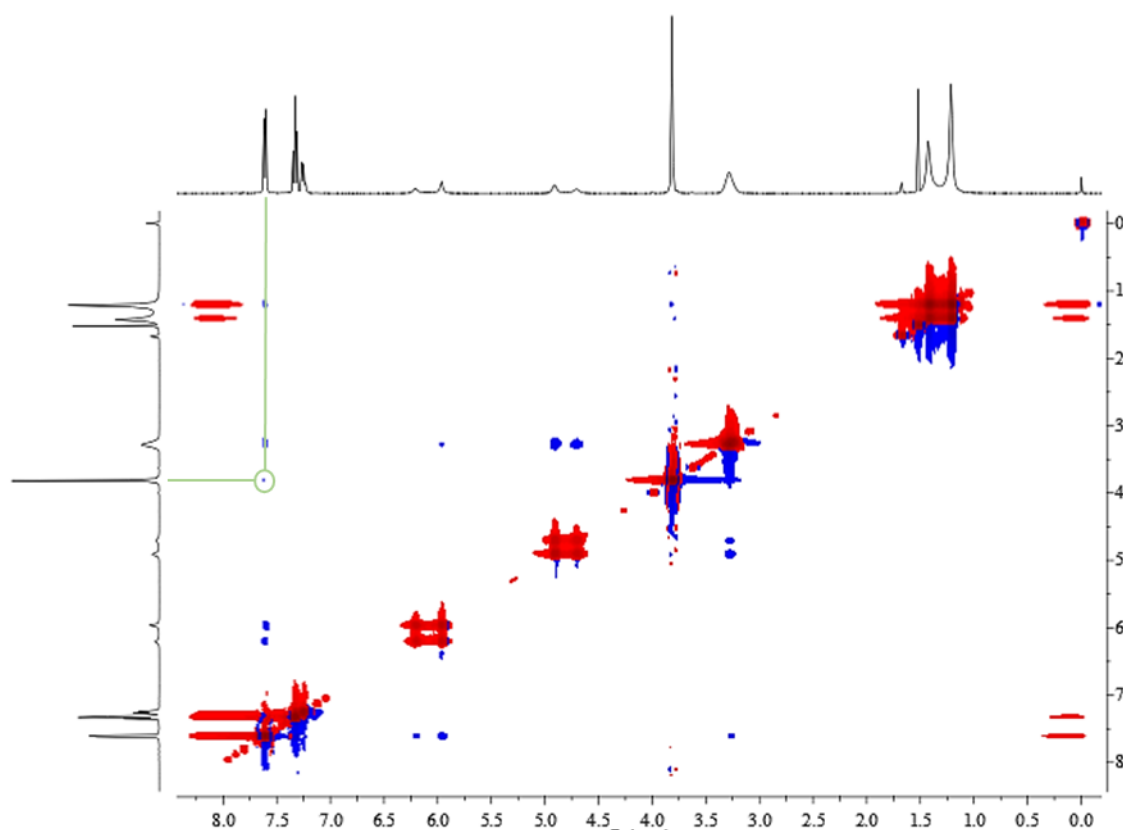
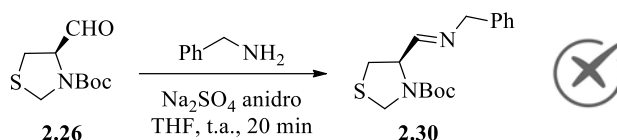


Figura 2.21 - Espectro NOESY, em CDCl_3 , de (2*R*,4*R*)-**2.27**.

2.4.2.2 – Síntese de iminas

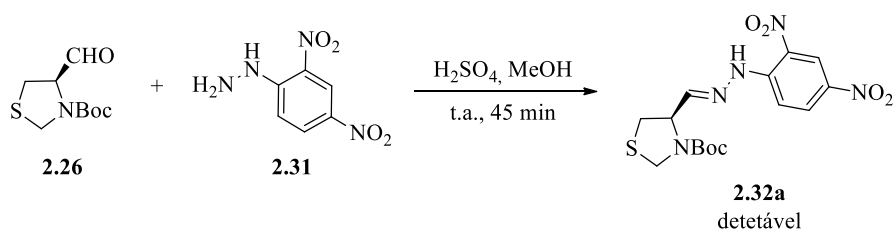
Alguns estudos anteriores realizados no grupo de investigação já tinham incidido na tentativa de formar iminas partindo de tiazolidinas formiladas, mais especificamente da tiazolidina **2.29**¹⁷. Foram encontradas algumas dificuldades no decorrer destes trabalhos, nomeadamente relacionadas com a estabilidade da imina sintetizada, não tendo sido possível purificar e isolá-la

sem se verificar degradação. Com base nestes resultados, foi realizada uma tentativa de síntese da imina **2.30**, utilizando as condições que previamente permitiram a identificação por RMN da formação deste tipo de derivados, Esquema 2.26. Após 20 minutos de reação entre o aldeído **2.26** e a benzilamina não foi possível observar a formação da tiazolidina imínica **2.30**.



Esquema 2.26

Sem certezas sobre se a obtenção dificultada de iminas a partir dos aldeídos sintetizados era devida a problemas de reatividade dos mesmos ou apenas à estabilidade do produto final, pensou-se numa estratégia capaz de clarificar estas questões. É sabido que a formação de iminas extremamente estáveis é conseguida pela reação de compostos carbonílicos com aminas onde o átomo de azoto se encontra ligado a átomos eletronegativos, com elétrons não ligantes⁵⁹. É o caso, por exemplo, dos produtos resultantes da reação entre aldeídos ou cetonas e hidroxilaminas, hidrazinas ou semicarbazidas. Destas classes, sem dúvida que a 2,4-dinitrofenil-hidrazina assume um papel de destaque. A sua utilização laboratorial é muito popular para a identificação qualitativa de aldeídos e cetonas (Teste de Brady), dado que a reação com estes compostos, sejam eles aromáticos ou alifáticos, permite a formação de hidrazonas estáveis, com cores características⁶⁰. Tendo isto em mente, a reação da 2,4-dinitrofenil-hidrazina **2.31** com o aldeído **2.26** foi inicialmente promovida de acordo com as condições representativas do teste de Brady, com o objetivo de verificar a formação da hidrazona **2.32a** respetiva, Esquema 2.27⁶¹.

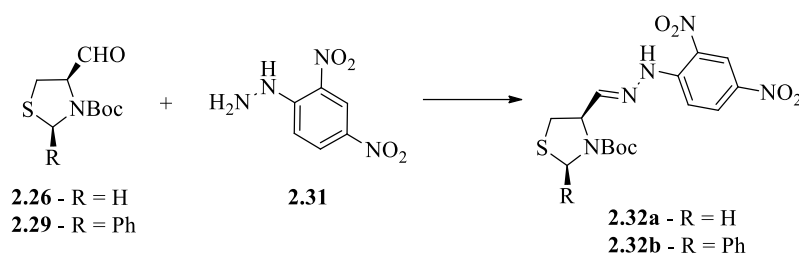


Esquema 2.27

Após 45 minutos, era visível a formação de produto por TLC, tendo sido verificadas algumas dificuldades em isolar o sólido amarelo formado, dado que este solubilizou parcialmente em metanol e a sua cristalização a partir de uma mistura de éter dietílico e hexano foi infrutífera. Tentou-se extrair a mistura com água e diclorometano e recristalizar o sólido formado após evaporação, agora vermelho, em etanol. A análise por RMN ¹H ao sólido recristalizado e ao filtrado não foi conclusiva. A solubilidade reduzida do sólido parecia ser indicativa da recuperação de 2,4-

dinitrofenil-hidrazina **2.31** e o filtrado aparentava ser constituído por uma mistura dos três componentes da reação. Ainda assim, os indícios da formação do produto **2.32a** levaram a que se tentasse a sua síntese de acordo com outros procedimentos, reportados na literatura como sendo eficientes na obtenção de hidrazonas ou iminas, Tabela 2.5^{62,63}. A utilização combinada de ácido clorídrico e metanol, na presença de sulfato de sódio anidro, pensada como alternativa ao uso de ácido sulfúrico, foi a que se revelou mais eficiente, tendo-se obtido a hidrazona **2.32a** com 84% de rendimento. Estas mesmas condições, aplicadas posteriormente à condensação do aldeído **2.29** com 2,4-dinitrofenil-hidrazina, permitiram obter, também, a tiazolidina **2.32b**, com 67% de rendimento.

Tabela 2.5 – Condensação de **2.26** e **2.29** com 2,4-dinitrofenil-hidrazina, sob diferentes condições reacionais.

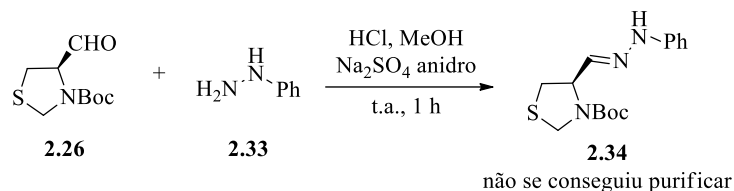


Procedimento	Produto	Condições	Rendimento
A	2.32a	dietilfosfito t.a., 2 h	56%
B	2.32a	ultrassons, sílica CH ₂ Cl ₂ , 1 h	32%
		ultrassons, sílica EtOH, 3 h	29%
C	2.32a	HCl, Na ₂ SO ₄ anidro MeOH, t.a., 1 h	64% (só recristalização)
			84% (recristalização e cromatografia)
	2.32b	HCl, Na ₂ SO ₄ anidro MeOH, t.a., 2 h	67%

A formação das hidrazonas **2.32a** e **2.32b** permitiu concluir que a razão das reações entre tiazolidinas formiladas e aminas se revelarem problemáticas não reside na reatividade do aldeído mas, muito provavelmente, na baixa estabilidade dos produtos, tornando-os de difícil isolamento. Assim, de forma contingente, novas hidrazonas foram sintetizadas em lugar das iminas inicialmente concebidas, partindo da reação dos aldeídos **2.26** e **2.29** com hidrazinas ou hidrazidas.

Ao promover-se a reação entre o aldeído **2.26** e a fenil-hidrazina **2.33**, com vista à formação da hidrazona **2.34**, Esquema 2.28, foi possível identificar sinais coincidentes com os do produto por

RMN protónico ao *crude*. No entanto não foi possível isolá-lo, nem por cristalização nem por cromatografia. Outras aproximações à sua obtenção foram realizadas, recorrendo aos restantes procedimentos apresentados na Tabela 2.5, mas em nenhuma delas se conseguiu purificar o produto. Como consequência deste resultado, a reação da fenil-hidrazina com o aldeído **2.29** não continuou a ser explorada.

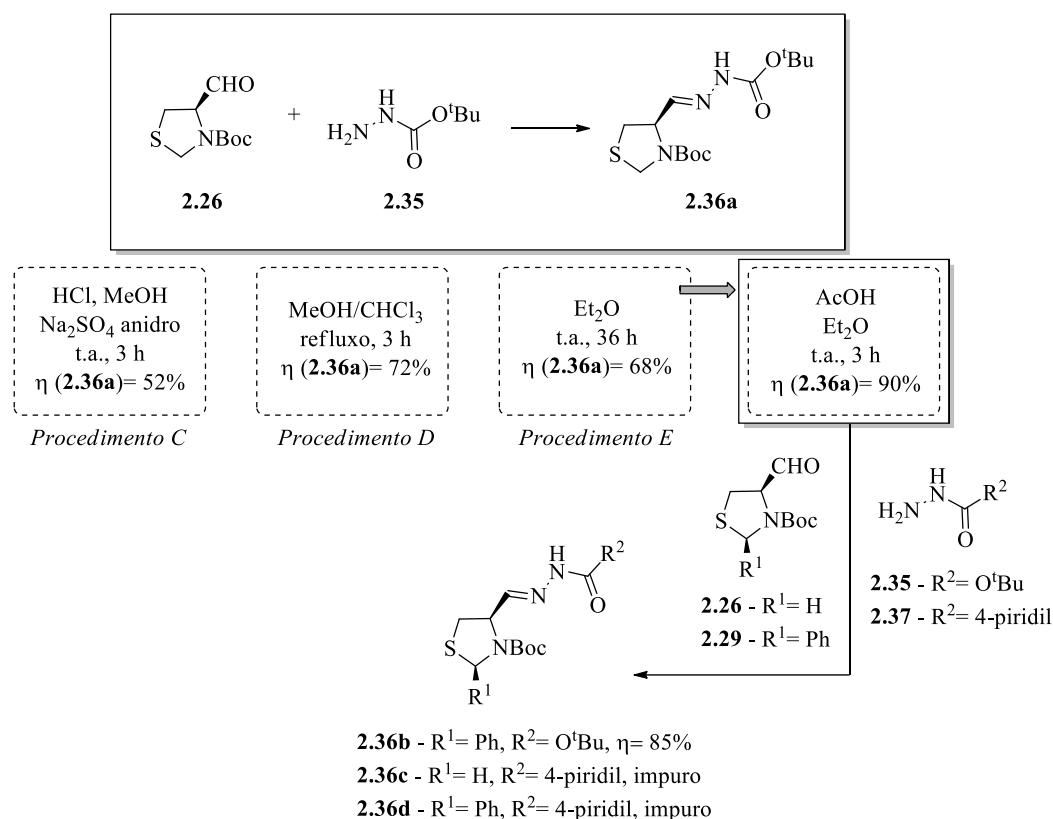


Esquema 2.28

Seguidamente, investigou-se a síntese da tiazolidina **2.36a**, resultante da reação entre o aldeído **2.26** e o carbazato de *tert*-butilo **2.35**, Esquema 2.29. Começou-se por tentar obtê-la nas condições que resultaram na formação da hidrazona **2.32a** com maior eficiência. No entanto, e dado que a utilização de um ácido forte decorre apenas da baixa solubilidade da 2,4-dinitrofenil-hidrazina, outras aproximações foram experimentadas, visto que não se verificaram grandes problemas de solubilidade do carbazato **2.35** em solventes orgânicos. A utilização de ácido acético como catalisador em éter dietílico foi o método que se revelou mais eficaz, com a formação da hidrazona **2.36a** com 90% de rendimento. Aplicando este método ao aldeído **2.29**, a hidrazona **2.36b** foi obtida com 85% de rendimento, Esquema 2.29.

Os derivados da isoniazida **2.37** (**2.36c** e **2.36d**) foram pensados no sentido de incorporar o núcleo desta hidrazida, tendo por base as suas propriedades antibióticas, o que permitiria, assim, a síntese de compostos com potencialidades no campo da microbiologia. Todavia, e provavelmente devido a uma estabilidade reduzida destas moléculas, não foi possível obtê-las na forma pura, mesmo após purificação por cromatografia ou recristalização.

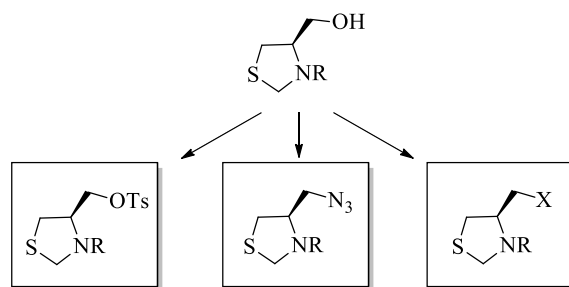
Em virtude de limitações temporais, não foi possível concluir alguns destes estudos nem explorar melhor a formação de outras hidrazonas ou iminas de base tiazolidina, bem como a respetiva redução a grupos amina.



Esquema 2.29

2.5 – OUTRAS FUNCIONALIZAÇÕES DO ANEL TIAZOLIDÍNICO

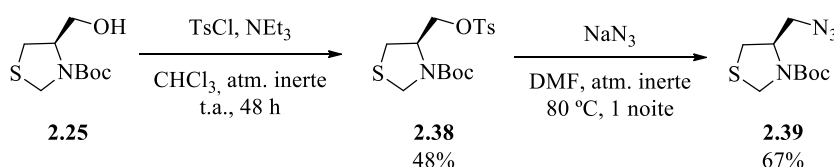
Sendo todo o trabalho visado por esta dissertação alicerçado na síntese de uma ampla gama de tiazolidinas, com a incorporação de diversos tipos de grupos funcionais na sua estrutura, pensou-se que seria pertinente explorar a capacidade de se funcionalizar o núcleo tiazolidínico com grupos-chave, suscetíveis à derivatização com outras moléculas. Deste modo, procurou-se sintetizar as tiazolidinas representadas na Esquema 2.30, onde a incorporação dos grupos tosilo e azida e de halogéneos possibilita a formação de precursores que podem constituir pontos de partida interessantes para novas arquiteturas moleculares com base em tiazolidinas. As limitações de tempo já não permitiram que se aprofundassem algumas destas funcionalizações. Ainda assim, os precursores formados são descritos no sentido de se revelarem úteis a trabalhos futuros. Estes estudos foram conduzidos partindo de uma tiazolidina formílica hidroximetilada em C4, de estrutura genérica também apresentada no Esquema 2.30, dada a sua robustez e simplicidade, especialmente espectroscópica. Mais uma vez, e à semelhança do que já foi referido no subcapítulo 2.4, estes estudos incidiram também na utilização preliminar de tiazolidinas derivadas da *L*-cisteína como precursores.



Esquema 2.30

2.5.1 – INCORPORAÇÃO DOS GRUPOS TOSILO E AZIDA

Através da adição da tiazolidina protegida hidroximetilada em C4 **2.25** (cuja formação já foi previamente discutida, Esquema 2.22) ao cloreto de tosiло, em meio básico, foi possível obter, após 48 horas, um dos derivados funcionalizados pretendidos, o composto **2.38**, com 48% de rendimento, Esquema 2.31. Este, suscetível a uma substituição nucleofílica biomolecular (S_N2) pela presença de azida de sódio, foi convertido à respectiva azida **2.39**. Após uma noite em dimetilformamida (DMF), a 80 °C, a reação apresentava-se completa por TLC. Para ambos os compostos, foi possível identificar a presença de isômeros rotacionais através do espectro de RMN ¹³C. Esta foi confirmada para **2.39** pela coalescência dos sinais a temperaturas elevadas. A mesma análise foi realizada para **2.38**, mas verificou-se a formação de novos sinais, o que sugere uma possível degradação da molécula a temperaturas elevadas.

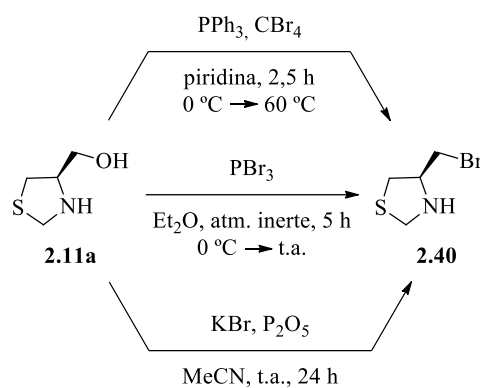


Esquema 2.31

2.5.2 – SÍNTESE DE DERIVADOS HALOGENADOS

2.5.2.1 – Síntese de tiazolidinas halogenadas sem proteção do átomo de azoto

No que respeita às tiazolidinas halogenadas, as primeiras tentativas para proceder à sua síntese centraram-se na passagem direta do grupo hidroxilo em **2.11a** (cuja formação já foi previamente discutida, Esquema 2.12) ao brometo em **2.40**, encontrando-se a tiazolidina na sua forma desprotegida, Esquema 2.32.



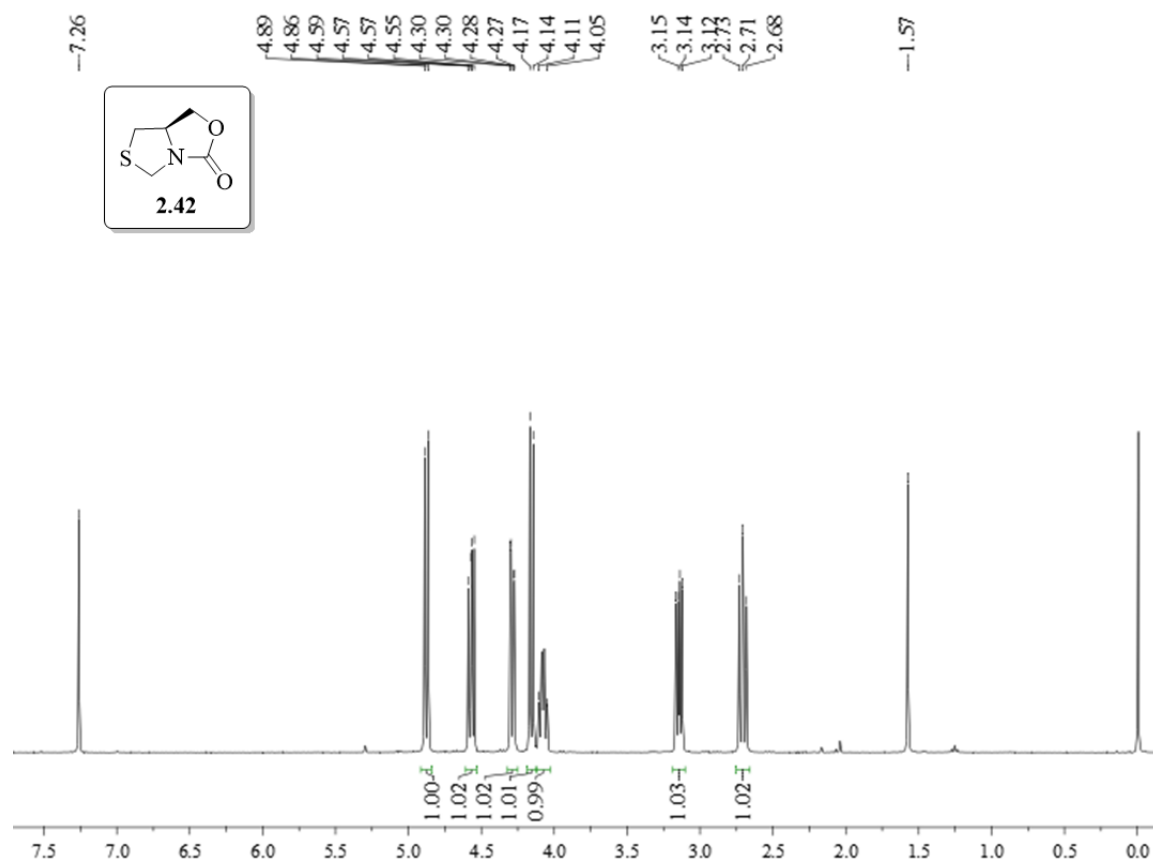
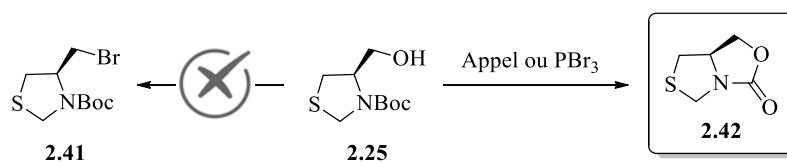
Esquema 2.32

Numa primeira abordagem, esta conversão foi promovida com recurso ao uso de tetrabrometo de carbono e trifetilfosfina, uma estratégia conhecida como reação de Appel^{64,65}. Após 2,5 horas a 60°C e sem vestígios de reagente por TLC, a reação foi isolada. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna, mas em nenhuma das frações foi possível detetar vestígios de produto ou reagente. Experimentou-se depois recorrer ao uso de tribrometo de fósforo para promover a transformação pretendida⁶⁶. A reação foi conduzida durante 5 horas em éter dietílico, não tendo sido possível identificar a presença de produto no RMN ^1H do *crude* reacional. Uma última tentativa foi realizada utilizando um procedimento referido na literatura como capaz de transformar álcoois primários em haletos de alquila, sob condições suaves e usando reagentes menos tóxicos⁶⁷. Também neste caso não foi possível concluir acerca da formação do produto **2.40** pretendido.

Podendo o insucesso destas reações residir no facto do anel tiazolidínico estar desprotegido e, assim, mais propenso a abertura e/ou degradação, os estudos com vista à obtenção de tiazolidinas halogenadas avançaram com o heterociclo na forma protegida.

2.5.2.2 – Síntese de tiazolidinas halogenadas via *terc*-butoxicarbonilação do átomo de azoto

As duas primeiras condições reacionais apresentadas no Esquema 2.32, respeitantes à reação de Appel e ao recurso a tribrometo de fósforo, foram novamente testadas, desta vez na bromação da tiazolidina hidroximetilada em C4, **2.25**, previamente protegida com o grupo *terc*-butoxicarbonilo, Esquema 2.33. Para ambas, após isolamento e/ou purificação da mistura reacional, não foi possível identificar a formação do produto **2.41** pretendido. Ao invés, os espetros de RMN ^1H e ^{13}C do produto isolado são coincidentes com a obtenção de um carbamato cíclico, de estrutura **2.42**, Figuras 2.22 e 2.23. A formação deste produto no lugar de outros derivados-alvo, pela substituição nucleofílica de um grupo tosilato, já tinha sido anteriormente observada no grupo de investigação⁶⁸.



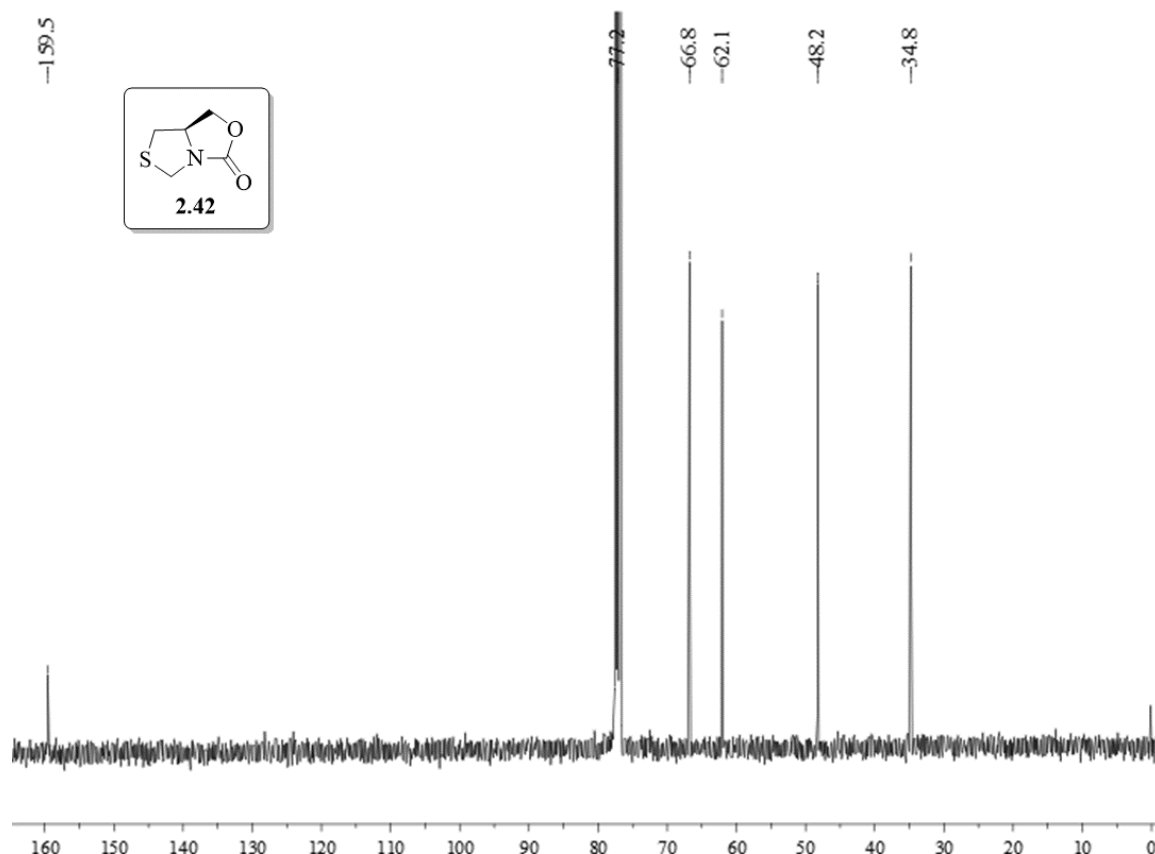
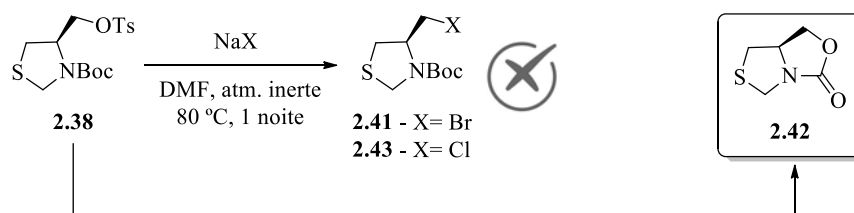


Figura 2.23 - Espectro de RMN ^{13}C de **2.42**, em CDCl_3 .

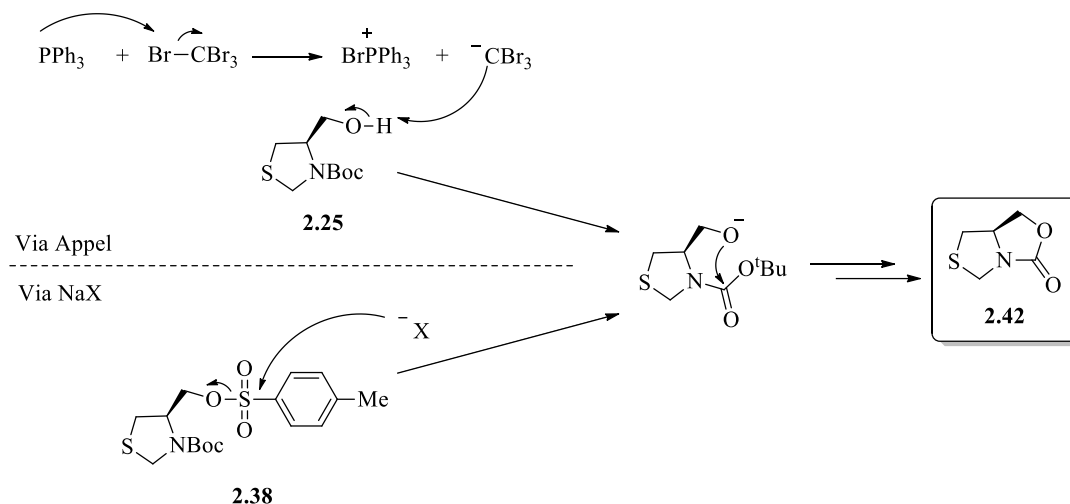
A abordagem subsequente centrou-se em procurar tirar partido das características do grupo tosilato como bom abandonante. Por conseguinte, tentou-se fazer reagir a tiazolidina *N*-protegida e tosilada **2.38** (cuja síntese já foi abordada, Esquema 2.31), com brometo de sódio, em DMF e a 80 °C, Esquema 2.34. A reação foi isolada após se ter verificado a ausência de reagente de partida, e a purificação do *crude* reacional conduziu novamente à obtenção do carbamato cíclico **2.42**. Nas mesmas condições, a substituição do grupo tosilato foi tentada por reação com cloreto de sódio, tendo sido verificado o mesmo desfecho, Esquema 2.34.



Esquema 2.34

A obtenção do carbamato cíclico **2.42** parece ser resultado de um aumento instantâneo da nucleofilicidade do grupo hidroxilo, o que o torna capaz de adicionar intramolecularmente ao carbonilo do grupo *tert*-butoxicarbonilo. Este aumento pode ser concebido como ocorrendo de duas

formas: pela desprotonação do hidroxilo promovida pelo anião CBr_3^- na reação de Appel ou pela adição do nucleófilo Br^- ou Cl^- ao enxofre do grupo tosilo, consentânea com a libertação do alcóxido. Ambas as propostas mecanísticas são apresentas no Esquema 2.35.

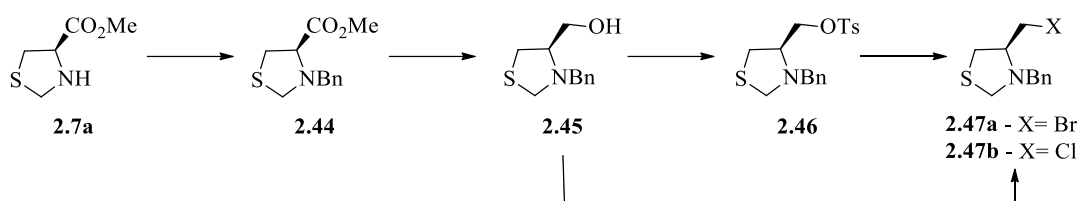


Esquema 2.35

É importante notar, ainda assim, que a reação promovida pelo tribrometo de fósforo também conduziu à formação da espécie **2.42** sem, aparentemente, estarem reunidas as condições necessárias à formação do alcóxido, podendo existir um mecanismo alternativo pelo qual a obtenção de **2.42** é possibilitada. Por outro lado, a reação entre a tiazolidina tosilada **2.38** e a azida de sódio conduziu à obtenção do produto pretendido **2.39** (Esquema 2.31). Neste caso, a geometria da azida, capaz de gerar um impedimento considerável, pode tornar desfavorável a adição ao átomo de enxofre do grupo tosilo, já de si estereamente protegido, sendo facilitada a reação de substituição do tosila, através da qual a tiazolidina substituída com o grupo azida, **2.39**, é obtida.

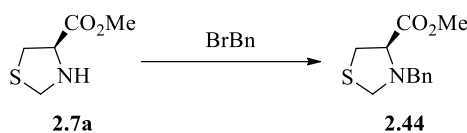
2.5.2.3 – Síntese de tiazolidinas halogenadas via benzilação do átomo de azoto

A formação do carbamato **2.42** via ciclização intramolecular de alcóxidos de tiazolidinas *N-terc*-butoxicarboniladas levou a que fosse elaborada uma estratégia alternativa capaz de conduzir a derivados halogenados de base tiazolidina, Esquema 2.36. Esta teve por base alterar o grupo protetor do átomo de azoto para um que permitisse a formação de uma amina terciária alquílica, em lugar de um carbamato, impedindo deste modo a ocorrência de reações intramoleculares e possibilitando a finalização da sequência sintética.



Assim, procurou-se benzilar a tiazolidina contendo um grupo éster metílico em C4 **2.7a**, dado que já anteriormente se tinha observado uma maior eficiência da proteção de derivados esterificados seguida de redução, em lugar do inverso (Esquema 2.22). Inicialmente, foram realizadas diversas tentativas utilizando brometo de benzilo como agente de benzilação, em meio básico, de acordo com vários procedimentos existentes na literatura adequados à transformação pretendida, Tabela 2.6. A utilização da *N,N*-di-*isopropiletilamina* (DIPEA) foi a que conduziu à obtenção de melhor rendimento, sob condições suaves de reação, à temperatura ambiente e usando acetonitrilo como solvente. É referida na literatura a estabilidade do sal de DIPEA formado na reação, podendo ser esta a força motriz da *N*-alquilação da tiazolidina a uma amina terciária⁶⁹. Em virtude deste resultado, o procedimento foi otimizado, alterando parâmetros como a temperatura, solvente e tempo de reação, Figura 2.24. O melhor rendimento obtido para a formação de **2.44** foi 48%, após 5 horas de reação, em diclorometano e à temperatura ambiente.

Tabela 2.6 – Benzilação da tiazolidina **2.7a** com brometo de benzilo.



Base	Condições	Rendimento
NaOH	1,4-dioxano t.a., 1 noite ⁷⁰	3%
	H ₂ O, micro-ondas 100 °C, 25 min ⁷¹	vestigial, impuro
K ₂ CO ₃	MeCN refluxo, 22 h ⁷²	28%
NEt ₃	MeCN t.a., 72 horas ⁷³	6 %
DIPEA	MeCN atm. inerte t.a., 5 horas ⁶⁹	39%

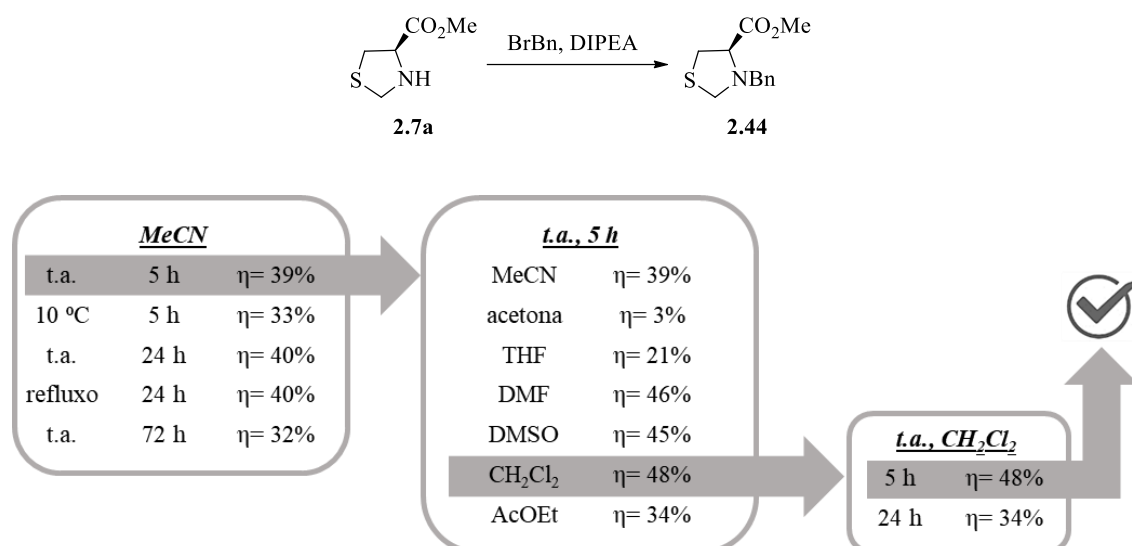
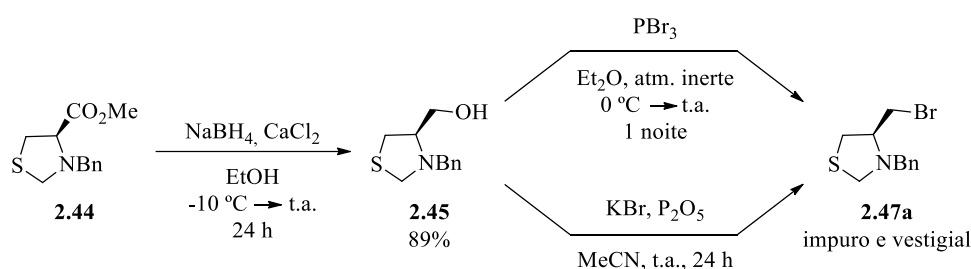


Figura 2.24 – Otimização da reação de benzilação da tiazolidina **2.7a**, com a utilização de DIPEA como base.

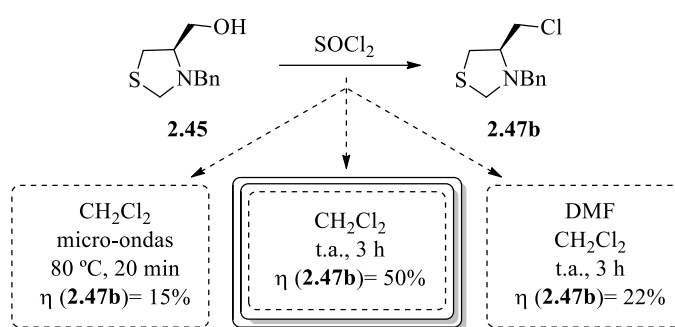
Tendo-se obtido a tiazolidina **2.44** com rendimento moderado, procedeu-se então à sua transformação no derivado **2.45**, hidroximetilado em C4, utilizando as condições já previamente discutidas para a redução de ésteres de tiazolidinas, Esquema 2.37. Após agitação à temperatura ambiente durante 24 horas, numa mistura de cloreto de cálcio e boro-hidreto de sódio em etanol, o álcool **2.45** foi obtido, após purificação, com 89% de rendimento. A conversão direta deste no composto bromado **2.47a** foi experimentada, usando dois dos métodos já referidos, relativos à halogenação pela ação de PBr₃ e KBr/P₂O₅, Esquema 2.37. Em ambos os casos, o espectro de RMN ¹H do *crude* permitiu a identificação de sinais coincidentes com a estrutura do produto, mas, após purificação, este foi obtido impuro e em quantidades vestigiais.



Esquema 2.37

Podendo a quantidade de **2.47a** isolada ser resultado de alguma instabilidade do produto, procurou-se, alternativamente, transformar a tiazolidina hidroximetilada **2.45** no derivado clorado **2.47b**, de modo a conseguir um derivado halogenado mais robusto. Para tal, procedeu-se à reação com cloreto de tionilo, de acordo com três condições distintas referenciadas na literatura, Esquema 2.38^{74,75}. Tanto o procedimento com micro-ondas como a utilização de DMF se revelaram menos eficientes que a agitação à temperatura ambiente, em diclorometano, durante 3 horas. Recorrendo a este método, a tiazolidina clorada **2.47b** foi obtida com sucesso, com rendimento de 50%.

Eventualmente, outras abordagens poderiam ser experimentadas, mas o avanço do trabalho experimental não foi compatível com a realização de mais estudos. Convém ressaltar, no entanto, que ainda se tentou a formação de derivados halogenados via formação do composto tosilado **2.46**, mas, surpreendentemente, em vez do produto isolado por coluna corresponder à tiazolidina **2.46**, possui um espectro de RMN ^1H idêntico ao do composto halogenado **2.47b**. A formação *in situ* de haletos de alquilo pela substituição nucleofílica por parte do ião cloreto libertado numa tosilação é um fenómeno já referenciado^{76,77} e tudo indica que, embora desconhecida a razão da ocorrência, tenha sido esta a origem da tiazolidina **2.47b** na mistura reacional.



Esquema 2.38

2.6 - CONCLUSÕES

Neste capítulo foi descrita a síntese de um conjunto de tiazolidinas opticamente ativas, com origem em dois precursores distintos, a *L*-cisteína e a *D*-penicilamina, que diferem entre si, essencialmente, pelo centro quiral com configuração absoluta oposta, característica que se repercute nas tiazolidinas delas derivadas, Figura 2.25. O principal objetivo inerente à formação destes compostos reside em tirar partido da sua quiralidade como forma de induzir um ambiente assimétrico em várias reações de cariz enantiosseletivo.

Numa primeira fase, partindo dos ésteres metílicos dos precursores, promoveu-se a formação de tiazolidinas contendo um grupo éster metílico em C4, compostos **2.5** a **2.8**, através da condensação com diversos aldeídos e cetonas. Um novo procedimento, que se serve da irradiação com micro-ondas e da utilização de água como solvente, demonstrou ser bem-sucedido na condução deste tipo de reação, com uma grande redução do tempo reacional. Quando sintetizado a partir de aldeídos com mais do que um átomo de carbono, a formação do anel tiazolidínico é consentânea com a geração de um novo centro quiral na posição 2 e, conseqüentemente, a formação dos dois possíveis diastereoisómeros. Foi possível comprovar, através de diversos estudos de RMN realizados para a tiazolidina **2.6b**, a interconversão entre os diastereoisómeros em solução e uma

maior predominância da forma *cis*. Estes resultados foram adicionalmente corroborados através de cálculos de estrutura eletrônica, observando-se uma maior estabilidade de **2.6b-cis** e uma diferença energética entre os diastereoisómeros em concordância com a epimerização verificada experimentalmente. Com base na posição dos sinais de RMN para as restantes tiazolidinas, estas conclusões foram alargadas a todos os derivados, com exceção da tiazolidina **2.5g**, derivada da *L*-cisteína e do 2-clorobenzaldeído, cujo diastereoisómero *trans* se revelou maioritário.

O interesse em funcionalizar a posição C4 com outro tipo de grupos éster, menos referidos na literatura para derivados da *D*-penicilamina, levou a que se procedesse à esterificação deste aminoácido com os grupos etilo, isopropilo e benzidriolo. Posteriormente, foi promovida a condensação com formaldeído, o que resultou na síntese dos derivados **2.10**.

A redução de algumas das tiazolidinas esterificadas, recorrendo ao uso de um hidreto modificado, formado pela mistura prévia de boro-hidreto de sódio e cloreto de cálcio, conduziu à obtenção de uma série de compostos hidroximetilados em C4, **2.11** e **2.12**. A obtenção de derivados diretos da *L*-cisteína e da *D*-penicilamina também foi alvo de estudo, com a formação das tiazolidinas ácidas **2.13** e **2.14**, mais uma vez resultantes da reação dos dois precursores com aldeídos e cetonas.

Existindo curiosidade em avaliar o comportamento catalítico de tiazolidinas com grupos imina em C4, bem como as aminas resultantes da sua redução, como ligandos em reações assimétricas, a síntese de compostos deste tipo foi explorada, partindo apenas da *L*-cisteína. Várias tentativas de aminor a posição C4, a maioria delas com base no rearranjo de Curtius, com o heterociclo na forma desprotegida e protegida, foram conduzidas. Não foi possível isolar os produtos pretendidos na forma pura ou, na maioria dos casos, nem sequer verificar a sua presença no *crude* reacional. Deste modo, averiguou-se a possibilidade da formação de iminas pela estratégia inversa, funcionalizando a tiazolidina com o grupo formilo em C4 e procedendo, posteriormente, à reação com aminas. O emprego da oxidação de Parikh-Doering possibilitou a obtenção das tiazolidinas **2.26** e **2.29** com rendimentos moderados, por intermédio da formação dos derivados hidroximetilados **2.28** e **2.29**. A aparente baixa estabilidade das iminas cuja síntese foi, de seguida, tentada, conduziu a que, alternativamente, um conjunto de hidrazonas fosse obtido (**2.32** e **2.36**), pela reação dos aldeídos **2.26** e **2.29** com hidrazinas e hidrazidas.

A última etapa relativa à síntese de ligandos quirais de base tiazolidina incidiu na incorporação de grupos reativos no núcleo tiazolidínico, com potencial para intervir em reações futuras e gerar arquiteturas moleculares de interesse. A conversão do grupo hidroxilo ao grupo tosilo e, posteriormente, à função azida foi promovida, com a formação das tiazolidinas **2.38** e **2.39**. A substituição deste grupo por um halogéneo também foi alvo de estudo, com diversas experiências em que, partindo da proteção do heterociclo com di-carbonato de di-*terc*-butilo, não se verificou obtenção de produto, mas apenas a formação de um produto secundário, um carbamato cíclico. A

benzilação do átomo de azoto da tiazolidina surgiu como uma alternativa eficiente à primeira abordagem, possibilitando a obtenção do composto clorado **2.47b**.

Os resultados decorrentes do ensaio dos compostos tiazolidínicos sintetizados como ligandos em reações assimétricas encontram-se descritos nos dois capítulos que se sucedem. Paralelamente a estes estudos, é importante referir que algumas das tiazolidinas sintetizadas foram selecionadas, com o intuito de explorar as suas potencialidades antibacterianas e antifúngicas. Os ensaios de microbiologia foram realizados com as bactérias *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* e os fungos *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Candida parapsilos*, *Candida albicans* e *Candida krusei*. Nenhuma das tiazolidinas demonstrou inibir o crescimento destes microrganismos, não se revelando antimicrobianos promissores e, por essa razão, estes estudos não se encontram descritos nesta dissertação.

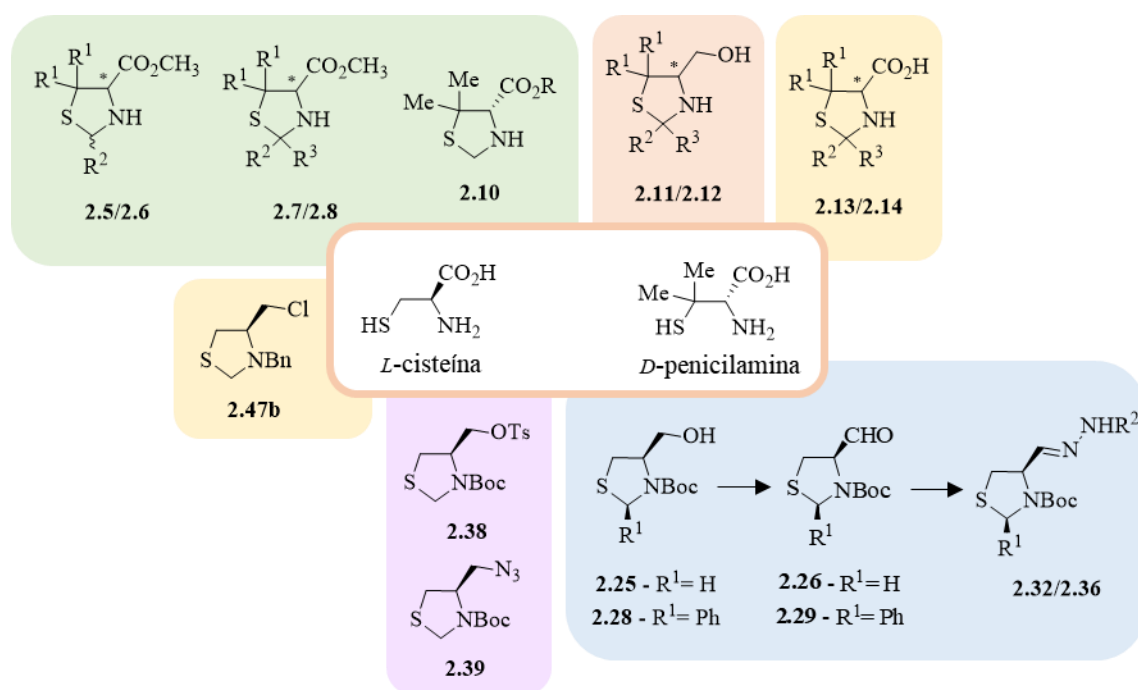


Figura 2.25 – Compêndio das tiazolidinas e respetiva estrutura genérica sintetizadas neste capítulo.

2.7 - REFERÊNCIAS

- (1) Sappino, C.; Mari, A.; Mantineo, A.; Moliterno, M.; Palagri, M.; Tatangelo, C.; Suber, L.; Bovicelli, P.; Ricelli, A.; Righi, G. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (11), 1860–1870.
- (2) Kang, S. Y.; Park, Y. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, No. 9, 1703–1706.
- (3) Wada, M.; Takagi, H. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2006**, *73* (1), 48–54.

- (4) Plaza, N. C.; García-Galbis, M. R.; Martínez-Espinosa, R. M. *Molecules* **2018**, *23* (3), 575.
- (5) Ismail, N. I.; Hashim, Y. Z. H.-Y.; Jamal, P.; Othman, R.; Salleh, H. M. *Int. J. Biotechnol. Wellness Ind.* **2014**, *3* (3), 95–101.
- (6) Takumi, K.; Ziyatdinov, M. K.; Samsonov, V.; Nonaka, G. *Appl. Environ. Microbiol.* **2017**, *83* (5), e02502-16.
- (7) Abraham, E. P.; Chain, E.; Baker, W.; Robinson, R. *Nature* **1943**, No. 3821, 107.
- (8) Clarke, H. T.; Johnson, J. R.; Robinson, R. *Brief History of the Chemical Study of Penicillin*. Em *The Chemistry of Penicillin*; Clarke, H. T., Johnson, J. R., Robinson, R., Eds.; Princeton University Press: Princeton, 1949; pp 3–9.
- (9) Longridge, J. L.; Timms, D. *J. Chem. Soc.* **1971**, 852–857.
- (10) McCarrick, T. A.; McLafferty, F. W. *J. Chem. Educ.* **1984**, *61* (5), 463–464.
- (11) Walshe, J. M. *QJM An Int. J. Med.* **1953**, *22* (4), 483–506.
- (12) Walshe, J. M. *Am. J. Med.* **1956**, *21* (4), 487–495.
- (13) Walshe, J. M. *Mov. Disord.* **2003**, *18* (8), 853–859.
- (14) Pugliese, M.; Biondi, V.; Gugliandolo, E.; Licata, P.; Peritore, A. F.; Crupi, R.; Passantino, A. *Antibiotics* **2021**, *10* (6), 648(1-15).
- (15) Weigert, W. M.; Offermanns, H.; Scherberich, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1943**, *14* (5), 330–336.
- (16) Serra, M. E. S.; Costa, D.; Murtinho, D.; Tavares, N. C. T.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **2016**, *72* (39), 5923–5927.
- (17) Neves, César T. Síntese de Ligandos Tiazolidínicos para Catálise Enantiosseletiva, Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra, 2016.
- (18) Tavares, Nélia C. T. Tiazolidinas: Da Catálise Enantiosseletiva à Dinâmica Molecular, Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra, 2016.
- (19) Wondrak, G. T.; Jacobson, M. K.; Jacobson, E. L. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *316* (2), 805–814.
- (20) Gilchrist, T. L.; Gonsalves, A. M. d’A. R.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *50* (48), 13709–13724.
- (21) Calmes, M.; Escalé, F.; Paolini, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8* (21), 3691–3697.
- (22) Bekdemir, Y.; Efil, K. *Org. Chem. Int.* **2014**, *2014*, 1–5.
- (23) Border, E. C.; Blair, V. L.; Andrews, P. C. *Aust. J. Chem.* **2015**, *68* (5), 844–848.

- (24) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Paz, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, 28 (2), 381–386.
- (25) Nagasawa, H. T.; Goon, D. J. W.; Shiota, F. N. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, 18 (15), 1047–1051.
- (26) Refouvelet, B.; Robert, J.-F.; Couquelet, J.; Tronche, P. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, 31 (1), 77–80.
- (27) Jagtap, R. M.; Rizvi, M. A.; Dangat, Y. B.; Pardeshi, S. K. *J. Sulfur Chem.* **2016**, 37 (4), 401–425.
- (28) Mahdy, A. R. E.; Elboray, E. E.; Fandy, R. F.; Abbas-Temirek, H. H.; Aly, M. F. *Arkivoc* **2016**, No. 6, 105–121.
- (29) Fulop, F.; Mattinen, J.; Pihlaja, K. *Tetrahedron* **1990**, 46 (18), 6545–6552.
- (30) Adamo, C.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* **1999**, 110 (13), 6158–6170.
- (31) Ernzerhof, M.; Scuseria, G. E. *J. Chem. Phys.* **1999**, 110 (11), 5029–5036.
- (32) Neese, F. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2012**, 2 (1), 73–78.
- (33) Neese, F. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2017**, 8 (1), e1327(1-6).
- (34) Dennington, R.; Keith, T.; Milam, J. GaussView (Version 5.0), Semichem Inc.: Shawnee Mission, KS, USA 2009.
- (35) Meng, Q.; Li, Y.; He, Y.; Guan, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11 (21), 4255–4261.
- (36) Alves, A. J. S.; Alves, N. G.; Caratão, C. C.; Esteves, M. I. M.; Fontinha, D.; Bárto, I.; Soares, M. I. L.; Lopes, S. M. M.; Prudêncio, M.; Taveira, N.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Curr. Top. Med. Chem.* **2020**, 20 (2), 140–152.
- (37) Periasamy, M.; Thirumalaikumar, M. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 609 (1–2), 137–151.
- (38) González, A.; Lavilla, R.; Piniella, J. F.; Alvarez-Larena, A. *Tetrahedron* **1995**, 51 (10), 3015–3024.
- (39) Seki, M.; Mori, Y.; Hatsuda, M.; Yamada, S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67 (16), 5527–5536.
- (40) Hanessian, S.; Inoff, E.; Griffin, A. M. *Can. J. Chem.* **2002**, 80 (8), 885–888.
- (41) Soares, Maria Isabel L. A Química de Dipolos Conjugados na Síntese de Pirróis e Pirazóis, Dissertação de Doutoramento, Universidade de Coimbra, 2007.
- (42) Kemp, D. S.; Carey, R. I. *J. Org. Chem.* **1989**, 54 (15), 3640–3646.
- (43) Braibante, M. E. F.; Braibante, H. S.; Costenaro, E. R. *Synthesis (Stuttg.)* **1999**, No. 6, 943–946.
- (44) Hoshino, Y.; Ohtsuka, N.; Okada, T.; Honda, K. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57 (48), 5304–

- 5307.
- (45) Ohtsuka, N.; Okuno, M.; Hoshino, Y.; Honda, K. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (38), 9046–9054.
- (46) Lebel, H.; Leogane, O. *Org. Lett.* **2005**, *7* (19), 4107–4110.
- (47) Capson, T. L.; Poulter, C. D. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25* (33), 3515–3518.
- (48) Cambeiro, X. C.; Pericàs, M. A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353* (1), 113–124.
- (49) Tidwell, T. T. *Synthesis (Stuttg.)* **1990**, No. 10, 857–870.
- (50) Martin-Martinez, M.; De la Figuera, N.; Latorre, M.; Herranz, R.; Garcia-Lopez, M. T.; Cenarruzabeitia, E.; Del Rio, J.; Gonzalez-Muniz, R. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (20), 3770–3777.
- (51) Lee, T. V. *Oxidation Adjacent to Oxygen of Alcohols by Activated DMSO Methods*. Em *Comprehensive Organic Synthesis - Selectivity, Strategy and Efficiency in Modern Organic Chemistry, Volume 7*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Elsevier, 1991; pp 291–303.
- (52) Mori, Y.; Kimura, M.; Seki, M. *Synthesis (Stuttg.)* **2003**, No. 15, 2311–2316.
- (53) Szilágyi, L.; Györgydeák, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (2), 427–432.
- (54) Benedini, F.; Ferrario, F.; Sala, A.; Sala, L.; Soresinetti, P. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31* (6), 1343–1347.
- (55) Soares, M. I. L.; Lopes, S. M. M.; Murtinho, D.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Quim. Nova* **2020**, *43* (1), 123–126.
- (56) Deroose, F. D.; De Clercq, P. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (2), 321–330.
- (57) Pinho e Melo, T. M. V. D.; Soares, M. I. L.; Gonsalves, A. M. d’A. R.; Paixão, J. A.; Beja, A. M.; Silva, M. R.; Veiga, L. A. da; Pessoa, J. C. *J. Org. Chem* **2002**, *67* (12), 4045–4054.
- (58) Song, Z.-C.; Ma, G.-Y.; Zhu, H.-L. *RSC Adv.* **2015**, *5* (32), 24824–24833.
- (59) Ouellette, R. J.; Rawn, J. D. *Aldehydes and Ketones: Nucleophilic Addition Reactions*. Em *Organic Chemistry: Structure, Mechanism, and Synthesis*; Elsevier Science, 2014; pp 629–657.
- (60) Brady, O. L.; Elsmie, G. V. *Analyst* **1926**, *51* (599), 77–78.
- (61) Sachin, S. K.; Tambe, S. T.; Grampurohit, N. D.; Gaikwad, D. D. *Int. J. Res. Pharm. Chem.* **2012**, *2* (4), 1086–1092.
- (62) Maynard, J. A. *Aust. J. Chem.* **1962**, *15* (4), 867–868.
- (63) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Goth, A. *Arkivoc* **2010**, No. 5, 64–69.

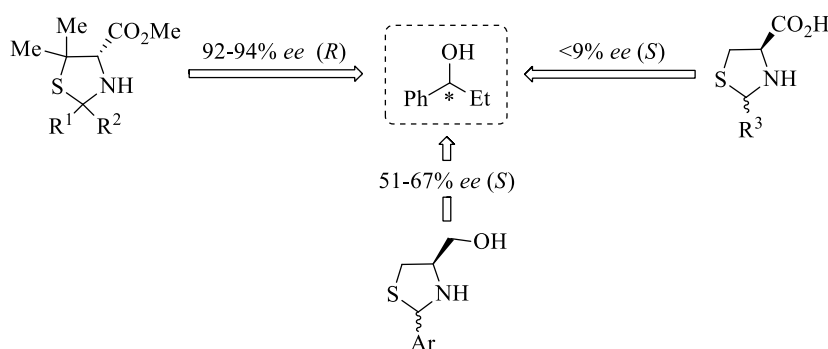
- (64) Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14* (2), 801–811.
- (65) Silva, Paula M. L. C. Funcionalização Regioselectiva da Sacarose e sua Aplicação na Síntese de Novos Materiais, Dissertação de Doutoramento, Universidade Nova de Lisboa, 2012.
- (66) Moutevelis-Minakakis, P.; Papavassilopoulou, E.; Mavromoustakos, T. *Molecules* **2013**, *18* (1), 50–73.
- (67) Khazdooz, L.; Zarei, A.; Aghaei, H.; Azizi, G.; Gheisari, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (2), 168–171.
- (68) Cacho, Vanessa R. G. Ligandos Quirais Derivados de Aminoácidos para Aplicação em Catálise Assimétrica, Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra, 2018.
- (69) Moore, J. L.; Taylor, S. M.; Soloshonok, V. A. *Arkivoc* **2005**, No. 6, 287–292.
- (70) Adimurthy, S.; Joshi, G. *Indian J. Chem. - Sect. B Org. Med. Chem.* **2010**, *49* (6), 771–775.
- (71) Ju, Y.; Varma, R. S. *Green Chem.* **2004**, *6* (4), 219–221.
- (72) Alexander, M. D.; McDonald, J. J.; Ni, Y.; Niu, D.; Petter, R. C.; Qiao, L.; Singh, J.; Wang, T.; Zhu, Z. MK2 Inhibitors and Uses Thereof. WO 2014/149164 A1, 2014.
- (73) Gray, B. D.; Jeffs, P. W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun* **1987**, No. 18, 1329–1330.
- (74) Donello, J. E.; Yang, R.; Leblond, B.; Beausoleil, E.; Casagrande, A.-S.; Desire, L. J. R.; Pando, M. P.; Chauvignac, C.; Taverne, T. Substituted 6,7-Dialkoxy-3-isoquinolinol Derivatives as Inhibitors of Phosphodiesterase. WO 2012/112946 A1, 2012.
- (75) Chedid, M.; Eissa, H. O.; Engler, A. T.; Furness, K. W.; Rank, K. B.; Woods, T. A.; Wroblewski, A. D. Pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-one Compounds As Tankynase Inhibitors. Wo 2015/069512 A1, 2015.
- (76) Hwang, C. K.; Li, W. S.; Nicolaou, K. C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25* (22), 2295–2296.
- (77) Ding, R.; He, Y.; Wang, X.; Xu, J.; Chen, Y.; Feng, M.; Qi, C. *Molecules* **2011**, *16* (7), 5665–5673.

CAPÍTULO 3

ALQUILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ALDEÍDOS

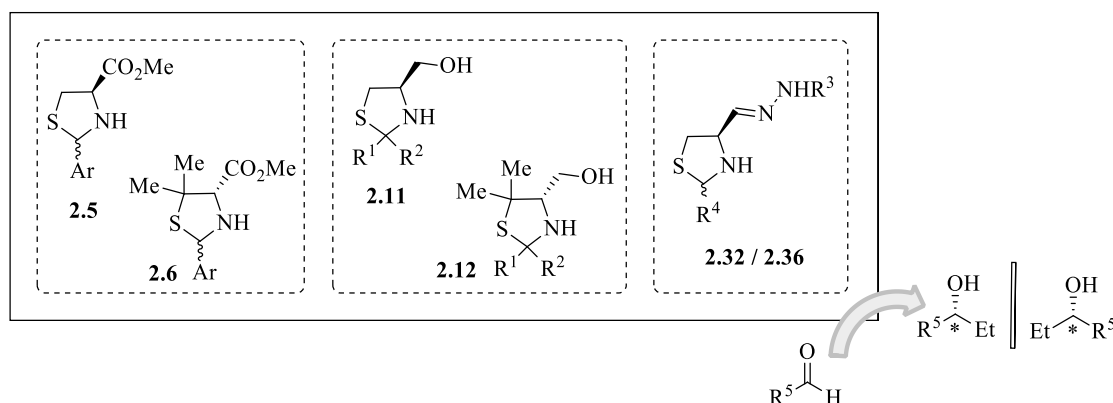
A alquilação enantiosseletiva de aldeídos é uma reação de catálise assimétrica que possibilita a elongação de uma cadeia carbonada pela adição nucleofílica de um grupo alquilo a um composto carbonílico. A utilização de ligandos quirais eficientes, combinada com reagentes de zinco, permite que a reação ocorra com controlo estereoquímico, o que resulta na obtenção de álcoois secundários opticamente ativos. Apesar de amplamente estudada, a procura de moléculas simples e baratas de sintetizar, com elevada capacidade de indução quiral nesta reação, continua a ser um tópico de interesse para a comunidade científica. Por outro lado, as ferramentas computacionais têm ganho grande popularidade ao permitirem racionalizar as observações do sistema macroscópico estudando os processos a nível molecular. É de salientar, também, que a simplicidade associada a esta reação faz com que seja, muitas vezes, um bom ponto de partida para a identificação de catalisadores promissores para outro tipo de transformações assimétricas.

No âmbito desta reação enantiosseletiva, já foi abordada a capacidade de indução quiral de alguns ligandos de base tiazolidina, tal como exposto no Capítulo 1 desta dissertação, Esquemas 1.45 e 1.46. Destacam-se, sobretudo, tiazolidinas com origem na *L*-cisteína, com grupos éster em C4. Estudos anteriores realizados pelo nosso grupo de investigação permitiram alargar o leque de catalisadores deste tipo capazes de atuar nesta reação, Esquema 3.1. Tiazolidinas esterificadas em C4, especialmente com origem na *D*-penicilamina, com diferentes substituintes na posição 2 do anel, revelarem-se ligandos extremamente eficientes, permitindo a obtenção do (*R*)-1-fenilpropan-1-ol com *ee* até 94%¹. Adicionalmente, alguns estudos preliminares apontam no sentido de derivados hidroximetilados em C4 constituírem também catalisadores promissores², ao passo que o grupo ácido nesta posição não revelou grande potencial de indução quiral³.



Esquema 3.1

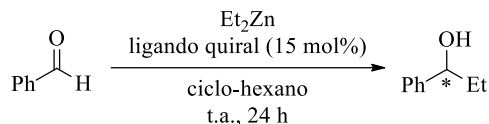
Com suporte nestes dados, o estudo desta reação catalítica para os efeitos desta dissertação encontra-se dividido em três partes, Esquema 3.2. Uma primeira, respeitante à variação de grupos aromáticos na posição 2 de anéis tiazolidínicos, de modo a analisar o efeito estérico e eletrónico de diferentes substituintes no grupo fenilo, uma segunda que incide sobre a eficiência de tiazolidinas hidroximetiladas em C4, e uma última referente à avaliação do potencial catalítico das hidrazonas sintetizadas. De forma complementar, foram realizados cálculos de estrutura eletrónica com o objetivo de compreender melhor alguns dos sistemas catalíticos.



Esquema 3.2

As reações de alquilação que se discutem em seguida foram realizadas utilizando dietilzinco como reagente organometálico, pelas razões já referidas no Capítulo 1 e que reportam, essencialmente, ao seu preço acessível e inércia na ausência de ligando. Como substrato padrão inicial foi utilizado o benzaldeído, dada a diferença de impedimento que caracteriza as suas faces enantiotópicas. Tanto a temperatura como o solvente utilizado são parâmetros que também influenciam em larga medida o curso desta reação assimétrica. Já foi discutida no Capítulo 1 o melhor desempenho dos ligandos em solventes apolares e não coordenantes, em especial o ciclohexano, cuja utilização no nosso grupo de investigação se tem demonstrado favorável^{1,4-7}. Um bom compromisso entre elevadas conversões e percentagens de produto quiral e bons *ee* tem sido observado com a condução da reação durante 24 horas à temperatura ambiente. Consequentemente,

estas condições foram utilizadas de forma preliminar, no sentido de proceder ao *screening* catalítico dos ligandos, Esquema 3.3. Posteriormente, e se justificável, foram otimizadas de modo a maximizar a eficiência do ligando mais promissor.



Esquema 3.3

Nos subcapítulos que se seguem, são descritos os resultados obtidos na alquilação enantiosseletiva de aldeídos com dietilzinco, utilizando as classes de ligandos apresentadas no Esquema 3.2.

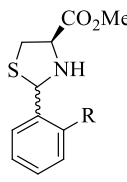
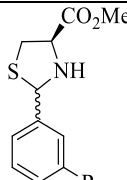
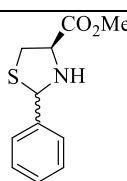
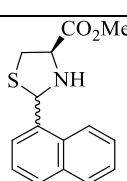
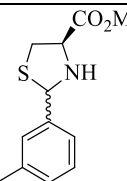
3.1 – INDUÇÃO QUIRAL PROMOVIDA POR TIAZOLIDINAS ESTERIFICADAS EM C4 COM SUBSTITUINTES AROMÁTICOS EM C2

Tendo como base as condições reacionais acima descritas, as tiazolidinas do tipo 2-aril-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo **2.5** e **2.6**, provenientes tanto da *L*-cisteína como da *D*-penicilamina (cuja síntese já foi previamente abordada no Capítulo 2), foram avaliadas quanto à sua capacidade de induzir quiralidade na reação de etilação do benzaldeído. Para facilitar a visualização dos resultados, estes encontram-se divididos por duas tabelas, Tabelas 3.1 e 3.2, referentes ao β-mercaptoaminoácido de origem das tiazolidinas apresentadas. A substituição no anel aromático da posição 2 da tiazolidina, com grupos dadores e atratores de elétrons, pretendia fornecer informações acerca da influência de possíveis efeitos indutivos na reação catalítica. Por outro lado, a alternância destes grupos entre as posições *orto*, *meta* e *para*, acompanhada da utilização dos derivados do 1- e 2-naftaldeído, tinha por objetivo estabelecer conclusões sobre o efeito que o impedimento estéreo poderia exercer na alquilação assimétrica.

A análise dos resultados obtidos permitiu constatar uma elevada atividade catalítica para todos os ligandos estudados. Foram verificadas elevadas conversões de benzaldeído, tendo-se atingido, inclusive, valores excelentes com as tiazolidinas **2.6**, derivadas da *D*-penicilamina. Para estes ligandos, foi possível obter maior percentagem de produto quirál (>98%) bem como excessos enantioméricos mais elevados (77-89%) em comparação com os análogos da *L*-cisteína (77-98% de produto quirál e *ee* entre 57 e 77%). A presença dos dois grupos metilo na posição C5 dos anéis tiazolidínicos derivados da *D*-penicilamina pode ter influência ao nível do impedimento estéreo criado, permitindo uma maior diferenciação das faces do benzaldeído. Este efeito pode traduzir-se

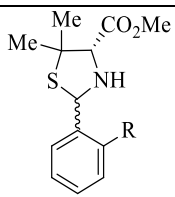
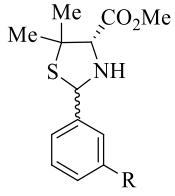
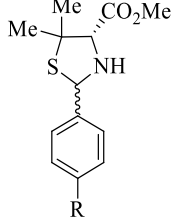
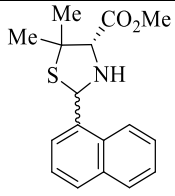
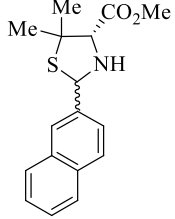
num aumento da população do estado de transição conducente ao enantiómero maioritário e, portanto, na obtenção de maiores *ee*.

Tabela 3.1 – Alquilação enantiosseletiva do benzaldeído na presença dos ligandos tiazolidínicos esterificados **2.5**^a.

Ligando	Conversão ^b	1-fenil-propan-1-ol ^{b,c}	<i>ee</i> ^{b,d}	
	(%)	(%)	(%)	
	2.5a - R= OMe	91	95	57 (<i>S</i>)
	2.5d - R= Me ^e	>99	98	63 (<i>S</i>)
	2.5g - R= Cl ^e	89	77	74 (<i>S</i>)
	2.5b - R= OMe ^e	92	81	70 (<i>S</i>)
	2.5e - R= Me	98	92	69 (<i>S</i>)
	2.5h - R= Cl	>99	98	63 (<i>S</i>)
	2.5c - R= OMe ^e	93	83	61 (<i>S</i>)
	2.5f - R= Me	99	96	66 (<i>S</i>)
	2.5i - R= Cl	98	95	70 (<i>S</i>)
	2.5j ^e	98	86	77 (<i>S</i>)
	2.5k	>99	97	70 (<i>S</i>)

^aCondições de reação: ciclo-hexano (4 mL), **2.5** (15 mol%), benzaldeído (1 mmol) e dietilzinco 1 M em hexanos (2 mmol), t.a., 24 h. ^bDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral de γ -ciclodextrinas. ^c% Relativa ao benzaldeído convertido. ^dEntre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiómero predominante. ^eResultados obtidos na sequência de um trabalho anterior, desenvolvido no grupo de investigação³.

Tabela 3.2 - Alquilação enantiosseletiva do benzaldeído na presença dos ligandos tiazolidínicos esterificados **2.6**^a.

Ligando	Conversão ^b (%)	1-fenil-propan-1-ol ^{b,c} (%)	ee ^{b,d} (%)	
	2.6a - R= OMe	>99	99	84 (<i>R</i>)
	2.6d - R= Me	>99	98	86 (<i>R</i>)
	2.6g - R= Cl	>99	99	83 (<i>R</i>)
	2.6b - R= OMe	>99	>99	89 (<i>R</i>)
	2.6e - R= Me	>99	98	82 (<i>R</i>)
	2.6h - R= Cl	>99	98	77 (<i>R</i>)
	2.6c - R= OMe	>99	98	83 (<i>R</i>)
	2.6f - R= Me	>99	99	85 (<i>R</i>)
	2.6i - R= Cl	>99	99	83 (<i>R</i>)
	2.6j	>99	98	88 (<i>R</i>)
	2.6k	>99	98	81 (<i>R</i>)

^aCondições de reação: ciclo-hexano (4 mL), **2.6** (15 mol%), benzaldeído (1 mmol) e dietilzinco 1 M em hexanos (2 mmol), t.a., 24 h. ^bDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral de γ -ciclodextrinas. ^c% Relativa ao benzaldeído convertido. ^dEntre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiômero predominante.

De forma clara, também é possível verificar que a quiralidade oposta dos dois tipos de tiazolidinas **2.5** e **2.6** conduz à obtenção seletiva dos dois enantiômeros do produto. As tiazolidinas derivadas da *L*-cisteína promovem a formação maioritária do enantiômero (*S*) do 1-fenilpropan-1-ol, ao passo que o enantiômero (*R*) é predominantemente obtido com os derivados da *D*-penicilamina. Este tipo de compostos é, assim, ideal, pois permite a formação preferencial de um ou outro dos enantiômeros do produto de alquilação.

As características dadoras e atradoras dos substituintes, bem como a sua posição no anel aromático em C2, não pareceram exibir um efeito muito significativo na conversão e na enantiosseletividade, sendo o centro quiral em C4 o principal responsável pela formação de um dado enantiómero do produto. Ainda assim, é possível observar que o substituinte metoxilo, dador de elétrões, na posição *meta* (ligandos **2.5b** e **2.6b**) aparece associado a uma enantiosseletividade ligeiramente superior à dos respetivos análogos das posições *orto* e *para*. Este facto pode ser devido a um compromisso entre os efeitos de impedimento gerados por este grupo e a posição em que ele se encontra. Os derivados do 1- e 2-naftaldeído também conduziram à obtenção de bons *ee*. Para ambos os tipos de ligandos, foi possível verificar uma maior discriminação quiral para os derivados do 1-naftaldeído, **2.5k** e **2.6k** (77% e 88% de *ee*, respetivamente), provavelmente também devido a efeitos de impedimento estéreo mais acentuados.

Sendo conhecido que a temperatura pode influenciar a reatividade e seletividade da reação de alquilação, a eficiência catalítica de cada um dos ligandos apresentados foi também avaliada a 0 °C. Para a maioria dos ligandos, as conversões (73-98%) foram inferiores às obtidas à temperatura ambiente, sem se verificarem, no entanto, e ao contrário do esperado, grandes diferenças em termos do excesso enantiomérico (53-90%). Não tendo sido registadas melhorias nos resultados com a diminuição da temperatura, e por uma questão de simplicidade, os resultados a 0 °C não se encontram detalhados.

A tiazolidina que apresentou maior atividade e melhor capacidade de indução quiral foi a **2.6b**. Resultante da condensação do éster metílico da *D*-penicilamina com o 3-metoxibenzaldeído, este ligando foi capaz de conduzir à obtenção praticamente exclusiva do 1-fenilpropan-1-ol, com 89% de *ee* para a configuração (*R*), à temperatura ambiente.

Por forma a maximizar o desempenho do melhor catalisador, foi realizada uma otimização das condições reacionais da etilação do benzaldeído. Numa primeira fase, foi estudado o efeito do solvente e da quantidade de ligando na reação, Tabela 3.3. Obtiveram-se melhores conversões e excessos enantioméricos com a utilização de solventes apolares. Contudo, o ciclo-hexano continuou a revelar-se a melhor escolha. A conversão do benzaldeído não foi afetada pela alteração da quantidade de ligando adicionada, continuando a melhor enantiosseletividade a ser observada com a utilização de 15 mol% de **2.6b**. Posteriormente, a evolução da reação foi estudada ao longo do tempo por cromatografia gasosa com coluna quiral, com o intuito de determinar qual o tempo mínimo necessário à conversão total do substrato, Tabela 3.4. Após 6 horas, foi possível verificar que praticamente todo o benzaldeído tinha sido convertido aos produtos, não ocorrendo alteração significativa nas duas horas subsequentes.

Tabela 3.3 – Efeito do solvente e percentagem de ligando na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com **2.6b**^a.

Solvente	2.6b (mol%)	Conversão ^b (%)	1-fenil-propan-1-ol ^{b,c} (%)	<i>ee</i> ^{b,d} (%)
ciclo-hexano	15	>99	>99	89 (<i>R</i>)
hexano	15	>99	98	85 (<i>R</i>)
tolueno	15	96	93	87 (<i>R</i>)
éter dietílico	15	93	95	88 (<i>R</i>)
diclorometano	15	74	87	77 (<i>R</i>)
ciclo-hexano	10	>99	98	86 (<i>R</i>)
ciclo-hexano	20	>99	>99	86 (<i>R</i>)

^aCondições de reação: solvente (4 mL), **2.6b** (x mol%), benzaldeído (1 mmol) e dietilzinco 1 M em hexanos (2 mmol), t.a., 24 h. ^bDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral de γ -ciclodextrinas. ^c% Relativa ao benzaldeído convertido. ^dEntre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiómero predominante.

Tabela 3.4 – Evolução temporal da alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com o ligando **2.6b**^a.

Tempo	Conversão ^b (%)	1-fenil-propan-1-ol ^{b,c} (%)	<i>ee</i> ^{b,d} (%)
2 horas	90	-	83 (<i>R</i>)
4 horas	96	-	84 (<i>R</i>)
6 horas	97	97	85 (<i>R</i>)
8 horas	97	99	86 (<i>R</i>)

^aCondições de reação: ciclo-hexano (4 mL), **2.6b** (15 mol%), benzaldeído (1 mmol) e dietilzinco 1 M em hexanos (2 mmol), t.a.. ^bDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral de γ -ciclodextrinas. ^c% Relativa ao benzaldeído convertido. ^dEntre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiómero predominante.

Tendo por base as condições resultantes da otimização da etilação enantiosseletiva do benzaldeído (temperatura ambiente, ciclo-hexano e 15 mol% de **2.6b** durante 6 horas), a abrangência do ligando foi avaliada, estendendo a reação a uma variedade de substratos, Tabela 3.5. A eficiência dos ligandos é analisada, sobretudo, utilizando aldeídos aromáticos como substratos, sendo menos comum, e por isso de grande interesse, conhecer as variações de enantiosseletividade com aldeídos com outro tipo de características, tais como alifáticos e heteroaromáticos. Procurou-se, assim, incluir alguns destes no nosso estudo.

Tabela 3.5 – Alquilação enantiosseletiva de vários aldeídos, na presença do ligando **2.6b**^a.

Substrato	Produto Quiral ^{b,c}	<i>ee</i> ^{b,d}
	(%)	(%)
2-metoxibenzaldeído	97	84 (<i>R</i>)
3-metoxibenzaldeído	97	93 (<i>R</i>)
4-metoxibenzaldeído	>99	93 (<i>R</i>)
3-metilbenzaldeído	89	78 (<i>R</i>)
2-clorobenzaldeído	>99	81 (<i>R</i>)
3-clorobenzaldeído	95	80 (<i>R</i>)
4-clorobenzaldeído	90	78 (<i>R</i>)
1-naftaldeído	61	94 (<i>R</i>)
2-naftaldeído	83	87 (<i>R</i>)
2-furfuraldeído	>99	50 (<i>R</i>)
(<i>E</i>)-cinamaldeído	95	77 (<i>R</i>)
ciclo-hexilcarboxaldeído	>99	72 (<i>R</i>)
fenilacetaldeído ^e	27	58

^aCondições de reação: ciclo-hexano (4 mL), **2.6b** (15 mol%), aldeído (1 mmol) e dietilzinco 1 M em hexanos (2 mmol), t.a., 6 h. ^bDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral de γ -ciclodextrinas. ^c% Relativa ao material de partida. ^dEntre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiómero predominante. ^eA mistura resultante da alquilação deste aldeído foi analisada utilizando uma coluna quiral de β -ciclodextrinas.

Para todos os aldeídos aromáticos substituídos foi possível observar conversões elevadas a excelentes, parecendo não existir grande influência dos grupos atratores ou dadores de elétrons na reatividade do substrato. Porém, sendo a quantidade e enantiosseletividade do produto formado resultante de um balanço entre efeitos eletrônicos e estéreos, algumas conclusões interessantes podem ser retiradas. O *ee* obtido para o (*R*)-1-(2-metoxifenil)propan-1-ol, ligeiramente mais baixo do que o verificado para os seus isómeros posicionais, pode surgir como consequência de um grupo volumoso na proximidade do carbonilo (onde ocorre a adição nucleofílica) no 2-metoxibenzaldeído. Para os clorobenzaldeídos, esperar-se-iam reações mais rápidas e, conseqüentemente, conversões mais elevadas e *ee* ligeiramente mais baixos. Apesar de se terem obtido valores globalmente mais baixos nos *ee*, foi possível observar uma diminuição nas conversões com o aumento da distância do átomo de cloro, atrator de elétrons, ao carbonilo. A conversão e o *ee* baixos na etilação do 3-metilbenzaldeído, ainda que substituído com um grupo com carácter dador de elétrons, pode resultar da combinação de dois fatores: um menor volume do substituinte, se comparado ao grupo metoxilo, numa posição onde gera um menor efeito de impedimento e, conseqüentemente, uma menor diferenciação das faces do aldeído. Os produtos da

etilação dos 1- e 2-naftaldeídos, aldeídos mais volumosos, foram obtidos com enantiosseletividades elevadas (94% e 87%, respetivamente) mas, no caso do 1-naftaldeído, com conversão moderada. Este facto pode ser atribuído ao elevado impedimento estéreo deste substrato. O substrato heteroaromático e os alifáticos, excetuando o fenilacetaldéido, foram eficientemente convertidos aos seus respetivos álcoois quirais, com *ee* moderados a elevados. No geral, os resultados obtidos na alquilação dos substratos acima descritos traduzem uma elevada eficiência do ligando **2.6b**.

3.1.1 – AVERIGUAÇÃO DAS ESPÉCIES CATALITICAMENTE ATIVAS

Durante a exposição dos resultados referentes à síntese dos ligandos, no Capítulo 2, foi várias vezes referido que as tiazolidinas desprotegidas sintetizadas a partir de aldeídos (excetuando o formaldeído) são obtidas na forma de uma mistura diastereoisomérica. Como aí apropriadamente mencionado, um mecanismo de abertura e fecho de anel é responsável pela interconversão entre os epímeros, encontrando-se este fenómeno descrito na literatura e tendo sido comprovado por nós, concretamente, para a tiazolidina **2.6b**. Ainda que inicialmente isolada na sua conformação *cis* pura, a conversão à forma *trans* foi detetada após solubilização. Estas observações conduziram à conclusão de que a purificação destes diastereoisómeros, já de si bastante morosa, é prescindível, uma vez que a mistura de ambos se voltará a formar quando em solução. À luz dos resultados catalíticos obtidos com a utilização dos ligandos tiazolidínicos acima mencionados, particularmente com o **2.6b**, que se revelou o mais eficiente, algumas questões carecem de resposta. Será que o processo de indução de quiralidade é afetado pelo uso de ligandos tiazolidínicos na forma de mistura diastereoisomérica? Quais as espécies cataliticamente ativas responsáveis pela reação enantiosseletiva? Na literatura, é referido que a enantiosseletividade não é afetada pelo uso destas misturas, devido às diferentes propriedades que os catalisadores diastereoisoméricos podem exibir⁸⁻¹⁰. Estas podem incluir a formação do catalisador ativo apenas a partir da coordenação de um diastereoisómero, seja pelo facto do outro nem sequer coordenar com o metal ou ficar inativo pela formação de espécies diméricas, e a exibição de velocidades de reação com diferenças significativas. O fato de ambos os diastereoisómeros coordenarem com o metal e formarem espécies cataliticamente ativas capazes de criar ambientes de indução quiral semelhantes também é uma hipótese que pode ser considerada¹⁰.

Com o intuito de tentar clarificar a atuação do ligando **2.6b** (e similares) na reação de alquilação enantiosseletiva, foi realizado um estudo experimental inicial. Este consistiu na promoção da reação de etilação do benzaldeído com dietilzinco, utilizando as condições otimizadas, na presença da tiazolidina **2.6b** sob a forma de um diastereoisómero puro, **2.6b-cis**, previamente isolado por recristalização, Esquema 3.4. Tal como realizado com **2.6b** na forma de mistura diastereoisomérica, a reação de alquilação também foi controlada ao longo do tempo com o ligando

2.6b-cis. Estes resultados e a respetiva comparação com os obtidos para o ligando **2.6b** encontram-se apresentados na Tabela 3.6.

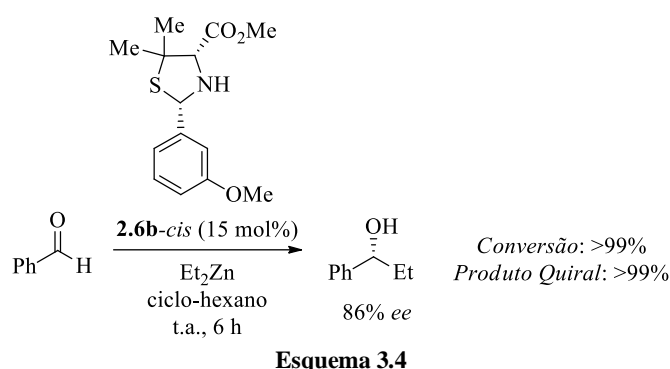


Tabela 3.6 – Conversão e *ee* obtidos ao longo do tempo na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído na presença dos ligandos **2.6b** e **2.6b-cis**.

Ligando	2 horas		4 horas		6 horas	
	Conversão	<i>ee</i> (R)	Conversão	<i>ee</i> (R)	Conversão	<i>ee</i> (R)
2.6b	90	83	96	84	97	85
2.6b-cis	94	80	99	82	99	86

Após 6 horas, a conversão do substrato foi praticamente completa e o *ee* do (*R*)-1-fenilpropan-1-ol coincidiu com os 85% obtidos para a mesma reação, catalisada por **2.6b** na forma de mistura de diastereoisómeros (Tabela 3.4). A primeira conclusão que pode ser retirada desta experiência é que, de facto, a reação catalítica não se encontra muito comprometida pelo uso de misturas diastereoisoméricas de tiazolidinas, uma vez que se verificou uma equivalência entre os resultados obtidos com o ligando diastereoisomericamente puro e impuro. Os estudos temporais mostram apenas uma ligeira aceleração da reação na presença do diastereoisómero puro **2.6b-cis**, com a alquilação a revelar-se completa após 4 horas. Estes resultados, ainda que com diferenças pequenas, apontam no sentido do ligando **2.6b-cis** ser o mais ativo, seja porque proporciona uma reação com cinética mais rápida ou porque apenas ele coordena com o zinco para formar a espécie cataliticamente ativa. Convém não esquecer que, mesmo inicialmente na forma diastereoisomericamente pura, **2.6b-cis** inicia um processo de epimerização em solução. Assim, a partir do momento da sua solubilização, o meio reacional enriquece em **2.6b-trans**. No entanto, a percentagem deste isómero formado por epimerização em solução (5% ou 8% após 5 horas, Tabela 2.2, Capítulo 2) não reflete aquela em que é formado aquando da sua síntese (34%, Capítulo 6 – Experimental). Portanto, pode considerar-se que, ainda que o uso de **2.6b-cis** puro acabe por resultar na presença de alguma tiazolidina **2.6b-trans** na mistura reacional, esta encontra-se em quantidade muito inferior à da mistura diastereoisomérica.

De modo a avaliar a possível coordenação com o metal e a formação preferencial de alguma espécie ativa, foram realizados cálculos de estrutura eletrônica ao nível DFT, usando o funcional PBE0^{11,12} e a base de funções 6-31G(d). Os cálculos foram conduzidos com recurso ao software ORCA^{13,14} e as representações gráficas obtidas com os programas Molden 5.0 e GaussView 5.0¹⁵. Tendo por base o mecanismo de alquilação enantiosseletiva proposto por Noyori e colaboradores^{16,17} e que, ainda nos dias de hoje, continua a ser consensual entre a comunidade científica, as estruturas resultantes da complexação do ligando **2.6b** com o zinco foram otimizadas. Os estudos de Noyori, bem como a grande maioria das publicações referentes à alquilação enantiosseletiva, incidem na utilização de ligandos do tipo aminoálcool. Para estes casos, é proposta uma dupla coordenação do ligando ao primeiro átomo de zinco, materializada na forma de uma ligação covalente com o oxigénio e de uma ligação dativa com origem no azoto, Figura 3.1A. Quando se trata de ligandos do tipo α -aminoácido, como a *L*-prolina, estudos de raios-X comprovam um género de interação semelhante¹⁸, Figura 3.1B.



Figura 3.1 -Coordenação de ligandos do tipo aminoálcool ao zinco (A) e complexo de zinco da *L*-prolina (B).

No presente caso, o tipo de ligando estudado pertence à classe dos α -aminoésteres. Tanto quanto é do nosso conhecimento, não existem relatos na literatura que estabeleçam alguma conclusão acerca do tipo de estrutura concreta formada pela complexação de ligandos deste tipo ao zinco. No decorrer do trabalho experimental foram realizadas algumas tentativas de sintetizar complexos de zinco de tiazolidinas esterificadas, no sentido de descortinar o tipo de espécies passíveis de se formar. A promoção da reação em diferentes solventes e usando diferentes sais de zinco foi experimentada. No entanto, não foi possível nenhum tipo de elucidação estrutural, dado que todos os espetros de RMN, tanto de sólidos isolados como de filtrados evaporados, não permitiram uma identificação clara dos sinais referentes aos complexos. Adicionalmente, não se conseguiu obter nenhum cristal que permitisse uma análise por difração de raios-X. Várias formas de mimetizar o processo catalítico em solventes deuterados, com o objetivo de seguir a reação por RMN, também foram realizadas, mas, mais uma vez, os espetros obtidos não foram esclarecedores.

De forma análoga ao que é verificado para aminoálcoois e aminoácidos, é possível que as tiazolidinas esterificadas em C4 possam coordenar com o zinco utilizando inicialmente o oxigénio do grupo carbonilo para estabelecer uma interação com o metal e o átomo de azoto secundário para efetivar a ligação, permitindo a formação do complexo. Na ausência de outros grupos mais acídicos,

a desprotonação de aminas por ação de dimetilzínco já foi comprovada¹⁹, o que nos levou a considerar que o mesmo poderá ocorrer com os ligandos genéricos **2.5** e **2.6**. Adicionalmente, ainda que sem evidência experimental, a hipótese da desprotonação do azoto em casos similares também já foi considerada por outros autores na literatura^{20,21}. A representação esquemática das espécies estudadas encontra-se na Figura 3.2 e diz respeito à complexação do melhor ligando, **2.6b**, tanto na forma *cis* como na forma *trans*, ao zinco, o que resulta na formação das espécies cataliticamente ativas **2.6b-cis-Zn-Et** e **2.6b-trans-Zn-Et** (de acordo com o mecanismo proposto por Noyori). A geometria otimizada das mesmas é apresentada na Figura 3.3 e as respectivas energias encontram-se descritas na Tabela 3.7. Nos Anexos desta dissertação encontram-se representações adicionais das estruturas otimizadas.

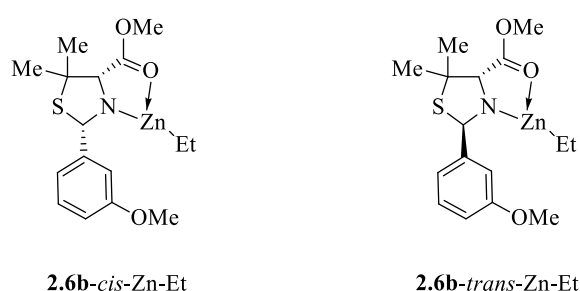


Figura 3.2 – Representação esquemática das espécies cataliticamente ativas formadas pela complexação de **2.6b-cis** e **2.6b-trans** ao dietilzínco.

Claramente, é visível uma maior estabilidade da espécie que resulta da complexação do diastereoisómero *cis* ao dietilzínco, com uma diferença de energia de cerca de 50 kJ/mol em relação à espécie que resulta da complexação do diastereoisómero *trans*. Estes resultados sugerem que o ligando **2.6b** livre, na forma de mistura diastereoisomérica, tem tendência a complexar com o zinco na configuração *cis*. Atendendo às estruturas otimizadas obtidas, Figura 3.3, é possível apurar que a conformação do anel assumida pelas tiazolidinas *cis* e *trans* é distinta, o que leva a que a ligação ao zinco resulte na formação de um bicyclo cuja geometria se encontra bastante mais distorcida em **2.6b-trans-Zn-Et** (como, de resto, é possível avaliar pelos valores dos ângulos diedros, Φ , apresentados). Esta distorção pode ser a razão que desfavorece a coordenação do diastereoisómero *trans* ao zinco. Uma vez que a interconversão entre os epímeros *cis* e *trans* ocorre em solução, estes resultados apontam para que esta transformação se mantenha e ocorra no sentido *trans*→*cis* até todo o diastereoisómero *cis* estar complexado com o zinco, formando a espécie cataliticamente ativa **2.6b-cis-Zn-Et**, que inicia o ciclo catalítico, Esquema 3.5. A formação desta espécie, segundo o proposto por Noyori, é irreversível. Assim, no caso específico de tiazolidinas esterificadas sintetizadas na forma de misturas diastereoisoméricas, apenas o diastereoisómero *cis* aparenta ser ativo e responsável pela indução de enantiosseletividade. O uso das misturas não afeta o curso da

reação assimétrica dado que a epimerização prévia entre os diastereoisômeros pode ocorrer, sendo provavelmente reposta a forma *cis* em solução até ao esgotamento de ligando livre.

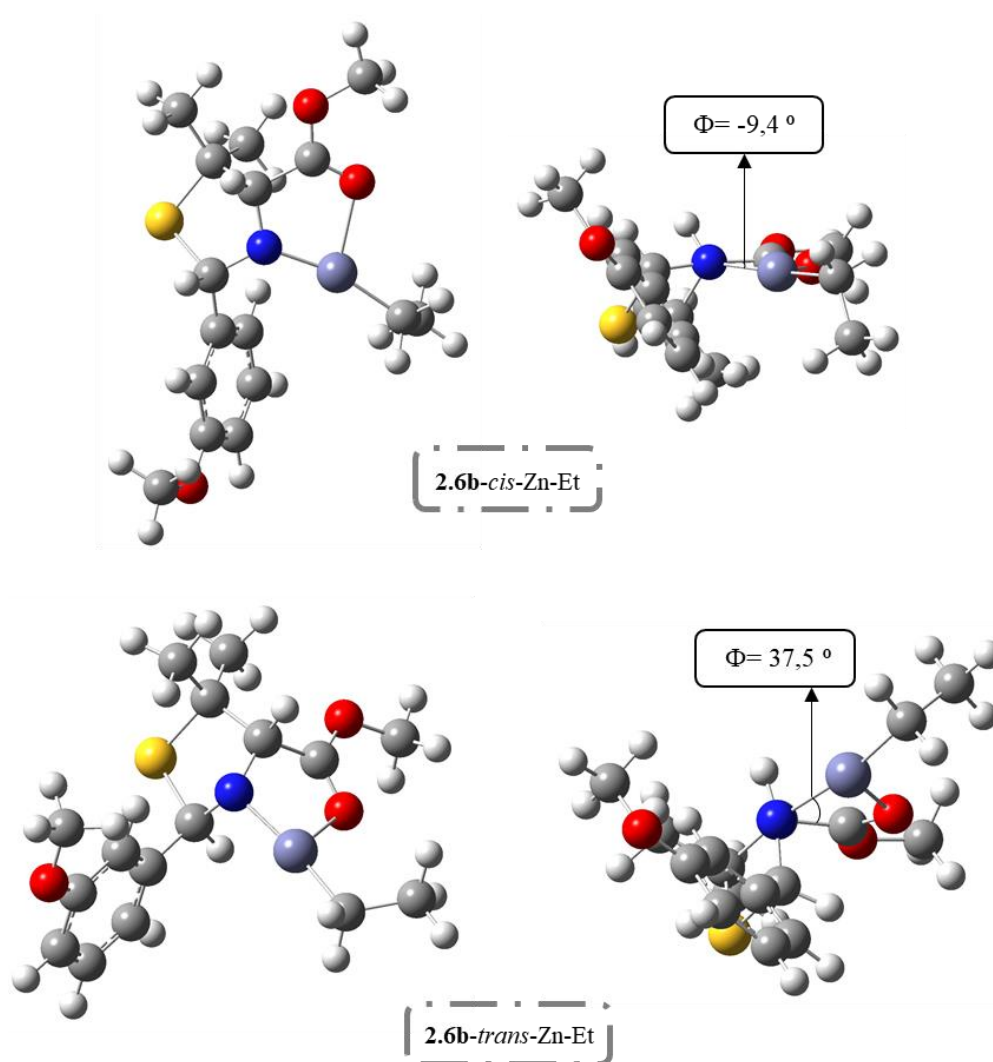
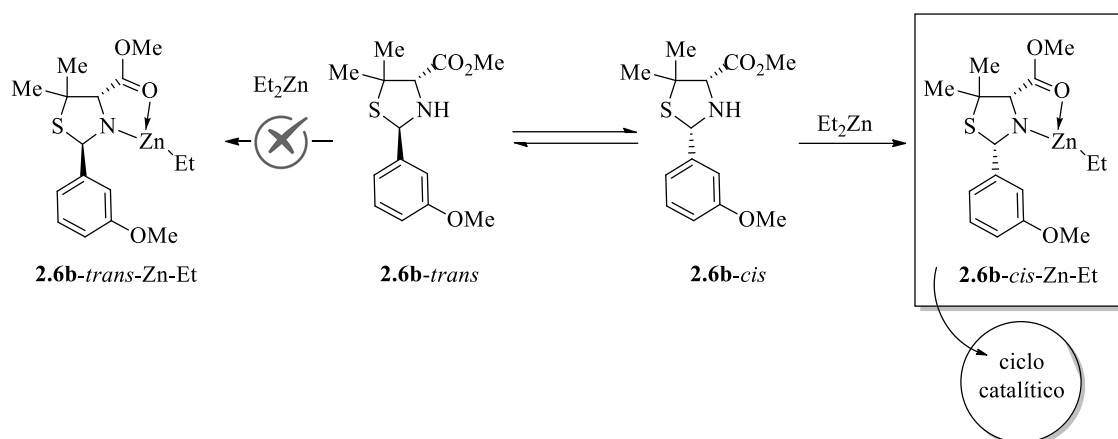


Figura 3.3 - Geometria otimizada das espécies **2.6b-cis** e **2.6b-trans** coordenadas ao zinco, ao nível de teoria PBE0/6-31G(d). Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre; violeta, zinco.

Tabela 3.7 – Valores de energia decorrentes da otimização das espécies **2.6b-cis-Zn-Et** e **2.6b-trans-Zn-Et**, ao nível PBE0/6-31G(d).

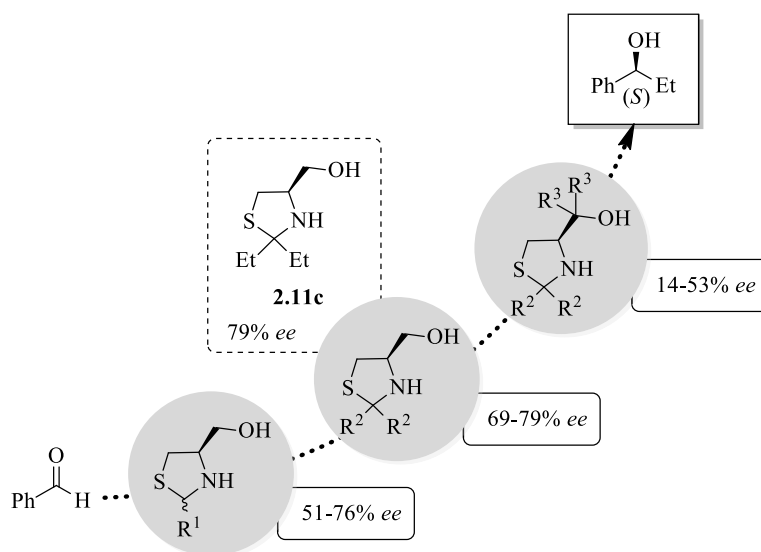
E(2.6b-cis-Zn-Et) (E_h)	E(2.6b-trans-Zn-Et) (E_h)	ΔE (kJ/mol)
-3079,814366094475	-3079,795514056805	49,5



Esquema 3.5

3.2 – INDUÇÃO QUIRAL PROMOVIDA POR TIAZOLIDINAS HIDROXIMETILADAS EM C4

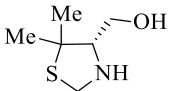
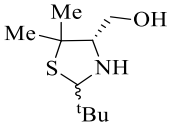
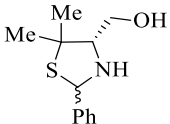
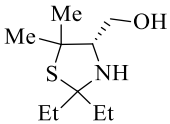
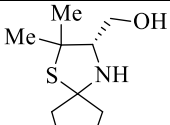
Os relatos na literatura referentes à utilização de tiazolidinas hidroximetiladas como ligandos em alquilação enantiosseletiva (Esquema 1.45, Capítulo 1) são escassos^{22,23}. O facto dos aminoálcoois serem os catalisadores mais populares para esta reação, sendo capazes de induzir assimetria de forma bastante eficiente, levou a que, no nosso grupo de investigação, se iniciasse algum trabalho com incidência nesta temática². Estes resultados preliminares, realizados com tiazolidinas derivadas da *L*-cisteína, demonstraram que este tipo de ligandos era capaz de catalisar a adição de dietilzínco ao benzaldeído com enantiosseletividades moderadas a elevadas, Esquema 3.6, com destaque para o ligando **2.11c** (síntese abordada no Capítulo 2, Esquema 2.13).



Esquema 3.6

Com o propósito de esclarecer o tipo de efeito que derivados semelhantes, mas com origem na *D*-penicilamina, poderiam ter na reação, a etilação do benzaldeído foi promovida na presença dos aminoálcoois **2.12**, Tabela 3.8.

Tabela 3.8 - Alquilação enantiosseletiva do benzaldeído na presença dos ligandos tiazolidínicos hidroximetilados **2.12**^a.

Ligando	Conversão ^b (%)	1-fenil-propan-1-ol ^{b,c} (%)	<i>ee</i> ^{b,d} (%)
 2.12a	89	72	5 (<i>R</i>)
 2.12b	>99	94	53 (<i>S</i>)
 2.12c	87	83	13 (<i>R</i>)
 2.12d	>99	97	21 (<i>S</i>)
 2.12e	86	77	6 (<i>S</i>)

^aCondições de reação: ciclo-hexano (4 mL), benzaldeído (1 mmol), dietilzinco 1 M em hexanos (2 mmol) e **2.12** (15 mol%), t.a., 24 h. ^bDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral de γ -ciclodextrinas. ^c% Relativa ao benzaldeído convertido. ^dEntre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiômero predominante.

Ao contrário do que foi anteriormente verificado com a utilização de tiazolidinas esterificadas, a eficiência dos ligandos hidroximetilados derivados da *D*-penicilamina é muito inferior à exibida por aminoálcoois tiazolidínicos com origem na *L*-cisteína (resultados do Esquema 3.6). A única exceção ocorreu para o ligando **2.12b**, que induziu a formação do (*S*)-1-fenilpropan-1-ol com um *ee* moderado de 53%. Mais ainda, a configuração absoluta do produto de alquilação, nestes casos concretos, não parece ter uma relação direta com a estereoquímica do material de partida que origina os ligandos. Enquanto as tiazolidinas da *L*-cisteína conduziram sempre à obtenção do enantiômero (*S*) do produto (Esquema 3.6), as **2.12**, derivadas da *D*-penicilamina,

levaram a que, dependendo do ligando, ambos os enantiómeros fossem obtidos de forma maioritária, não obstante os *ee* baixos. Não existe razão evidente para estas discrepâncias verificadas nos resultados. Convém salientar, no entanto, que os aminoálcoois coordenam ao zinco de forma distinta dos ésteres, ocorrendo, na prática, uma inversão da posição do anel tiazolidínico de um caso para o outro. O diferente posicionamento dos grupos nas espécies cataliticamente ativas pode contribuir para uma menor discriminação quiral e, conseqüentemente, valores mais baixos de *ee*.

Da utilização dos derivados da *L*-cisteína como ligandos foi possível observar que a presença de dois grupos volumosos em C2 aumenta a diferenciação entre as faces *Si* e *Re* do benzaldeído (*ee* entre 69-79 (*S*)) o que permite concluir, nestes casos, sobre a importância do impedimento estéreo e do número de grupos substituintes na posição 2, Esquema 3.6. O não se verificar o mesmo para as tiazolidinas da *D*-penicilamina (as duas sintetizadas a partir de cetonas, **2.12d** e **2.12e** conduziram a um *ee* máximo de 21%), Tabela 3.8, corrobora a teoria de que a adoção de uma determinada posição do heterociclo, diferenciada consoante o aminoácido de partida, será determinante para a definição da estereoquímica do produto de alquilação.

Também pode ser observado que, para a alquilação catalisada pelos ligandos **2.12**, os melhores *ee*, além de serem obtidos com tiazolidinas com elevado impedimento estéreo em C2, surgem da associação deste impedimento a grupos com alguma liberdade conformacional, como é o caso dos compostos **2.12b** e **2.12d**. Este fenómeno (que também já tinha sido verificado para as tiazolidinas análogas derivadas da *L*-cisteína) pode permitir um ajuste mais facilitado dos ligandos a uma conformação que estabilize adicionalmente a espécie catalítica dominante.

Dado que se pretendia compreender melhor a atuação de ligandos tiazolidínicos do tipo aminoálcool, e uma vez que os com origem na *D*-penicilamina não se revelarem extraordinariamente eficientes, os estudos catalíticos prosseguiram, assentes nos resultados obtidos com os derivados da *L*-cisteína. Deste modo, avançou-se com a utilização do ligando mais promissor, testado em estudos anteriores, a tiazolidina **2.11c**, derivada da pentan-3-ona, capaz de induzir a formação do (*S*)-1-fenilpropan-1-ol com 79% de excesso enantiomérico. Os parâmetros da reação de alquilação foram otimizados na presença deste ligando, à semelhança do anteriormente realizado para os derivados esterificados, de modo a maximizar a sua eficiência. Pela condução da reação em diferentes solventes, Tabela 3.9, foi possível verificar novamente uma maior eficiência em ciclo-hexano, bem como a obtenção de melhores resultados com a utilização de solventes apolares e não coordenantes. Posteriormente foram utilizadas várias percentagens de ligando, Tabela 3.10. Foi possível observar que não existe grande dependência entre a quantidade de **2.11c** utilizada e os resultados da reação assimétrica. Assim sendo, os estudos prosseguiram utilizando 10 mol% de catalisador.

Tabela 3.9 – Efeito do solvente na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com o ligando **2.11c**^a.

Solvente	Conversão ^b (%)	1-fenil-propan-1-ol ^{b,c} (%)	ee ^{b,d} (%)
ciclo-hexano	>99%	96	79 (S)
hexano	>99%	94	73 (S)
tolueno	92	87	64 (S)
éter dietílico	94	88	51 (S)
diclorometano	82	86	49 (S)
THF	46	42	27 (S)

^aCondições de reação: solvente (4 mL), **2.11c** (15 mol%), benzaldeído (1 mmol) e dietilzinco 1 M em hexanos (2 mmol), t.a., 24 h. ^bDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral de γ -ciclodextrinas. ^c% Relativa ao benzaldeído convertido. ^dEntre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiômero predominante.

Tabela 3.10 – Alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, com o ligando **2.11c** em diferentes percentagens^a.

2.11c (mol%)	Conversão ^b (%)	1-fenil-propan-1-ol ^{b,c} (%)	ee ^{b,d} (%)
5	>99	95	77 (S)
10	>99	96	79 (S)
15	>99	96	79 (S)
20	>99	95	75 (S)

^aCondições de reação: ciclo-hexano (4 mL), **2.11c** (x mol%), benzaldeído (1 mmol) e dietilzinco 1 M em hexanos (2 mmol), t.a., 24 h. ^bDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral de γ -ciclodextrinas. ^c% Relativa ao benzaldeído convertido. ^dEntre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiômero predominante.

Para o caso particular deste aminoálcool, foi possível observar uma dependência acentuada da indução quiral com a temperatura, Tabela 3.11. Diminuindo a temperatura para 10 °C foi possível promover um aumento do *ee* de 79 para 89%. Uma ligeira amplificação na enantiosseletividade foi ainda observada ao conduzir a reação a 0 °C, com a obtenção do (*S*)-1-fenilpropan-1-ol com 92% de *ee*. Abaixo desta temperatura, não foram verificadas melhorias apreciáveis.

Por fim, foi analisado o tempo mínimo necessário à conversão completa do benzaldeído, Tabela 3.12. Foi possível confirmar uma elevada eficiência e atividade da tiazolidina **2.11c**, com a etilação a mostrar-se praticamente completa, a 0 °C, após apenas 6 horas.

Com base nas condições resultantes da otimização, a abrangência do ligando foi avaliada, ao se alargar a reação a um conjunto de outros aldeídos, Tabela 3.13. As melhores enantiosseletividades foram obtidas para substratos aromáticos substituídos com grupos dadores, especialmente se localizados nas posições *orto* e *meta*, mais próximas ao carbonilo. Estes resultados

refletem a importância de, mesmo no substrato, existir impedimento estérico na vizinhança do grupo reativo, que pode ajudar a favorecer a coordenação do aldeído por uma das faces. Partindo dos clorobenzaldeídos, cujo substituinte no aromático é um grupo atrator de elétrons, foram observadas reações mais rápidas, com conversões praticamente completas, mas excessos enantioméricos mais baixos foram obtidos. De forma geral, os produtos foram obtidos com rendimentos elevados e com *ee* elevados, até 93%. Adicionalmente, promoveu-se a etilação de um substrato heteroaromático e dois alifáticos, com conversões excelentes e *ee* também elevados, até 89%.

Tabela 3.11 – Efeito da temperatura na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com o ligando **2.11c**^a.

Temperatura (°C)	Conversão ^b (%)	1-fenil-propan-1-ol ^{b,c} (%)	<i>ee</i> ^{b,d} (%)
t.a.	>99	96	79 (<i>S</i>)
10	>99	97	89 (<i>S</i>)
0	>99	98	92 (<i>S</i>)
-10	>99	>99	93 (<i>S</i>)

^aCondições de reação: ciclo-hexano (4 mL), **2.11c** (10 mol%), benzaldeído (1 mmol) e dietilzinc 1 M em hexanos (2 mmol), 24 h. ^bDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral de γ -ciclodextrinas. ^c% Relativa ao benzaldeído convertido. ^dEntre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiômero predominante.

Tabela 3.12 – Otimização do tempo de reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, com o ligando **2.11c**^a.

Tempo (h)	Conversão ^b (%)	1-fenil-propan-1-ol ^{b,c} (%)	<i>ee</i> ^{b,d} (%)
24	>99	98	92 (<i>S</i>)
2	87	98	92 (<i>S</i>)
4	96	98	92 (<i>S</i>)
6	98	99	92 (<i>S</i>)
8	98	99	92 (<i>S</i>)

^aCondições de reação: ciclo-hexano (4 mL), **2.11c** (10 mol%), benzaldeído (1 mmol) e dietilzinc 1 M em hexanos (2 mmol), 0 °C. ^bDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral de γ -ciclodextrinas. ^c% Relativa ao benzaldeído convertido. ^dEntre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiômero predominante.

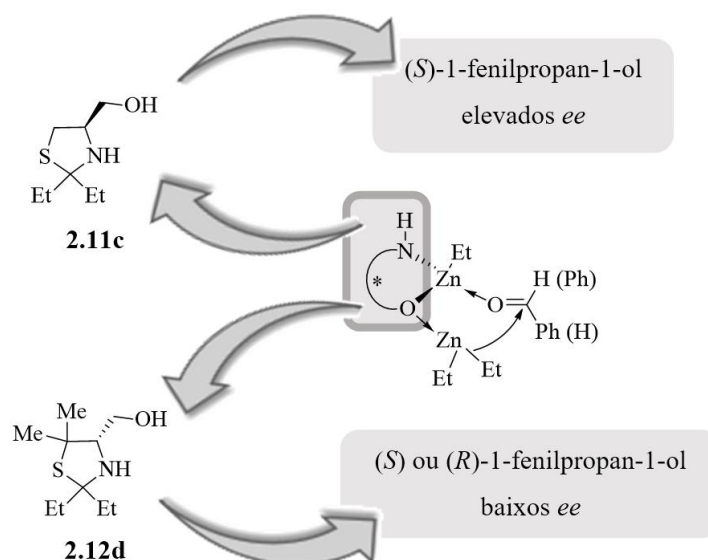
Tabela 3.13 – Alquilação enantiosseletiva de vários aldeídos, na presença do ligando **2.11c**^a.

Substrato	Produto Quiral ^{b,c}	<i>ee</i> ^{b,d}
	(%)	(%)
2-metoxibenzaldeído	87	92 (<i>S</i>)
3-metoxibenzaldeído	98	93 (<i>S</i>)
4-metoxibenzaldeído	33	81 (<i>S</i>)
2-metilbenzaldeído	82	88(<i>S</i>)
3-metilbenzaldeído	99	91 (<i>S</i>)
2-clorobenzaldeído	98	75 (<i>S</i>)
3-clorobenzaldeído	99	86 (<i>S</i>)
4-clorobenzaldeído	99	84 (<i>S</i>)
1-naftaldeído	23	60 (<i>S</i>)
2-naftaldeído	99	90 (<i>S</i>)
2-furfuraldeído	>99	89 (<i>S</i>)
(<i>E</i>)-cinamaldeído	99	65 (<i>S</i>)
ciclo-hexilcarboxaldeído	>99	77 (<i>S</i>)

^aCondições de reação: ciclo-hexano (4 mL), **2.11c** (10 mol%), aldeído (1 mmol) e dietilzinc 1 M em hexanos (2 mmol), 0 °C, 6 h. ^bDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral de γ -ciclodextrinas. ^c% Relativa ao material de partida. ^dEntre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiómero predominante.

3.2.1 – RACIONALIZAÇÃO DOS RESULTADOS EXPERIMENTAIS

Como já referido, os resultados de alquilação enantiosseletiva obtidos com as tiazolidinas hidroximetiladas e com as esterificadas apresentaram uma diferença explícita entre si. Com as tiazolidinas esterificadas foi possível verificar uma relação entre a estereoquímica do produto de etilação e a configuração absoluta do aminoácido de origem dos ligandos: se formados partindo da *L*-cisteína, o enantiómero (*S*) do álcool quiral é obtido. Pelo contrário, se a fonte do ligando for a *D*-penicilamina, forma-se, preferencialmente, o produto quiral de configuração absoluta oposta. Para os ligandos hidroximetilados, esta relação não se verificou. Apesar dos ligandos com origem na *L*-cisteína catalisarem, igualmente, a obtenção do enantiómero (*S*) do 1-fenilpropan-1-ol, com *ee* moderados a elevados, com a utilização dos ligandos da *D*-penicilamina ambas as configurações absolutas do produto resultaram, regra geral, com *ee* baixos. Com o intuito de clarificar estes resultados, utilizou-se a química quântica para efetuar alguns cálculos teóricos. A etilação do benzaldeído foi utilizada como reação modelo, catalisada pelo melhor ligando, a tiazolidina **2.11c**, e pelo seu análogo com origem na *D*-penicilamina, a tiazolidina **2.12d**, Esquema 3.7.



A base para a construção das estruturas estudadas, que à frente se descrevem com mais pormenor, foi o mecanismo de reação proposto por Noyori e colaboradores, inicialmente estudado para a metilação do formaldeído catalisada por 2-aminoetanol¹⁶ e, mais tarde, estendido à adição enantiosseletiva de dimetilzinco ao benzaldeído, na presença do (-)-DAIB¹⁷. Na Figura 3.2 são indicadas as estruturas dos estados de transição mais prováveis apresentados por Noyori para a versão enantiosseletiva por ele estudada. A análise mais detalhada desta proposta mecanística pode ser encontrada na secção 1.2.2.1 do Capítulo 1. Como já referido no subcapítulo 3.1 é, ainda hoje, aceite pela comunidade científica e base de muitas racionalizações sobre reações de alquilação assimétrica mediadas por organometálicos de zinco.

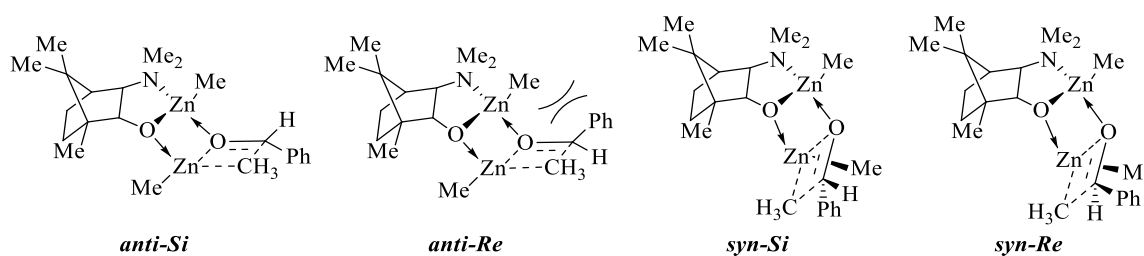


Figura 3.3 – Esquematização dos estados de transição associados à metilação enantiosseletiva do benzaldeído catalisada por (-)-DAIB, propostos por Noyori.

Sendo os ligandos **2.11c** e **2.12d** aminoálcoois, tais como os utilizados por Noyori nos seus estudos, a sua coordenação inicial ao dietilzinco foi representada de acordo com o exposto por este autor. Neste caso, o grupo hidroxilo, mais ácido, é desprotonado, ligando-se ao zinco de forma covalente, enquanto o átomo de azoto interage com o mesmo metal através de uma ligação dativa. A estrutura geral relativa a estas coordenações pode também ser vista no Esquema 3.7. A preservação dos prótons de grupos amina em complexos de zinco encontra-se descrita na literatura

tanto para estudos de alquilação enantiosseletiva com aminoálcoois²⁴⁻²⁷ como na síntese de alguns complexos de coordenação²⁸⁻³³.

Ao longo dos anos, o estudo de novos catalisadores eficientes para esta reação raramente tem contemplado o cálculo dos estados de transição associados à adição do grupo alquilo a um composto carbonílico^{20,24-26,34-45}. Esta adição reveste-se da maior importância no ciclo catalítico de alquilação, uma vez que constitui o passo determinante da velocidade da reação e, adicionalmente, onde a enantiosseletividade do produto é definida. Nos casos em que estes estados de transição são considerados, com base no mecanismo proposto por Noyori^{16,17}, é geralmente verificada, para o enantiómero predominante do produto, uma maior estabilidade dos estados de transição *anti* em relação aos *syn*. No entanto, para o enantiómero minoritário, a conformação *syn* pode ser energeticamente mais favorável que a *anti*. Estas diferenças refletem, sobretudo, efeitos de impedimento gerados pelo grupo fenilo do benzaldeído na restante estrutura. Assim, é importante considerar a contribuição destas duas conformações possíveis de ocorrer no estado de transição quando se tenta racionalizar a seletividade da reação catalítica. Apesar da maioria dos estudos que existem na literatura considerarem estes dois tipos de conformações, nem sempre o nível de teoria descreve os sistemas com exatidão suficiente^{24,25,35,36,40,45,46} e, para o caso específico da etilação, utilizam muitas vezes o dimetilzínco em lugar do dietilzínco, como forma de reduzir a liberdade conformacional e simplificar os cálculos^{26,34,39,41,42}. Neste trabalho procurou-se fazer uma análise exaustiva dos estados de transição mencionados, de modo a representá-los e avaliá-los da forma mais exata possível.

A coordenação do aldeído ao zinco, no passo mecanístico anterior à adição do grupo alquilo (equivalente à espécie **1.15** do mecanismo aquiral representado no Esquema 1.10 do Capítulo 1 e à estrutura coordenada apresentada no Esquema 3.7), ocorre já com o aldeído coordenado numa orientação preferencial, fruto do impedimento estérico envolvente. Estas espécies controlam, assim, a formação do estado de transição correspondente, ainda que não de forma definitiva, dado que uma interconversão entre algumas delas pode ocorrer. Deste modo, estas estruturas que precedem o estado de transição foram também alvo de estudo. Para complementar todo o estudo, a geometria das espécies iniciais foi também otimizada e avaliada. Por uma questão de simplicidade, as estruturas de transição aparecem associadas à abreviatura ET (Estado de Transição) e as espécies que as antecedem à abreviatura PET (Pré-Estado de Transição).

O último aspeto que é necessário considerar relativamente aos estudos computacionais realizados está relacionado com o átomo de zinco ligado apenas a um grupo etilo nas PET, representado na Figura 3.4 como Zn(1). Quando ligado a quatro substituintes diferentes, este metal pode ser considerado quiral. O aldeído pode coordenar ao Zn(1) pela face inferior ou superior, o que conduz a um conjunto de arranjos completamente distintos, Figura 3.4. Esta hipótese, apesar de já anteriormente contemplada na literatura^{21,26,38,46-49}, raramente é considerada. Por forma a

simplificar a nomenclatura das espécies-alvo, os termos “normal” (*n*) e “invertida” (*i*) foram utilizados para designar as configurações assumidas quando o benzaldeído coordena ao Zn(1) pela face inferior ou pela face superior, respetivamente (Figura 3.4, setas verde e azul, respetivamente). Esta nomenclatura foi atribuída considerando a posição do anel tiazolidínico em que o grupo hidroximetilo (O(1)) se encontra para a frente do plano. A possível existência destes dois tipos de configurações, que não são interconvertíveis, foi também considerada na análise computacional realizada.

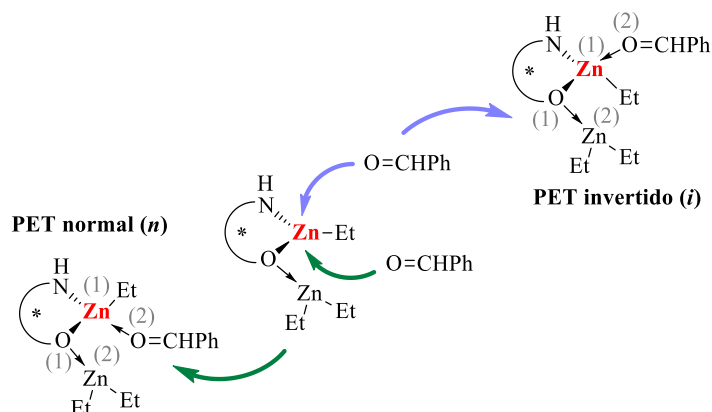


Figura 3.4 – Representação esquemática das configurações PET normal e invertida assumidas pelos aductos de zinco na etilação enantiosseletiva do benzaldeído.

Resumindo, todas as espécies com probabilidade de se formarem no mecanismo de etilação do benzaldeído foram consideradas. Foram explorados os estados de transição correspondentes à adição do grupo etilo do dietilzincos ao benzaldeído, catalisada por **2.11c** e **2.12d**, nas duas configurações possíveis para o átomo de zinco (1), normal e invertida, e nas duas conformações mais prováveis, *anti* e *syn*. Para cada uma destas conformações, o grupo etilo pode adicionar à face *Re* ou *Si* do aldeído (conforme representado na Figura 3.3). Estes ataques nucleofílicos originam, respetivamente, os enantiómeros (*S*) ou (*R*) do produto de etilação. Assim, para cada ligando, um total de 8 estados de transição (ET) foi contemplado: normal, *n*-, ou invertido, *i*-, *anti-Re*, *anti-Si*, *syn-Re* e *syn-Si*, cujas representações se encontram na Figura 3.5. Tal como referido acima, para cada um destes estados de transição, as espécies correspondentes que os antecedem foram incluídas na análise computacional, totalizando também 16 pré-estados de transição (PET), 8 para cada ligando, representados na Figura 3.6.

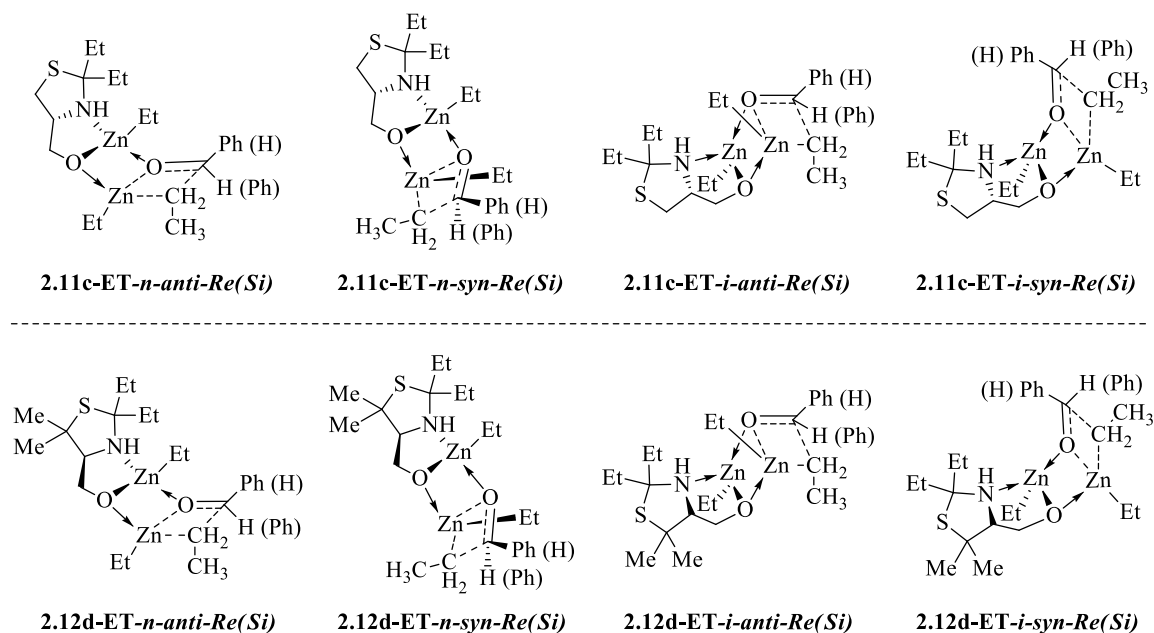


Figura 3.5 – Representação esquemática dos estados de transição visados por este estudo teórico, em todas as suas configurações e conformações possíveis.

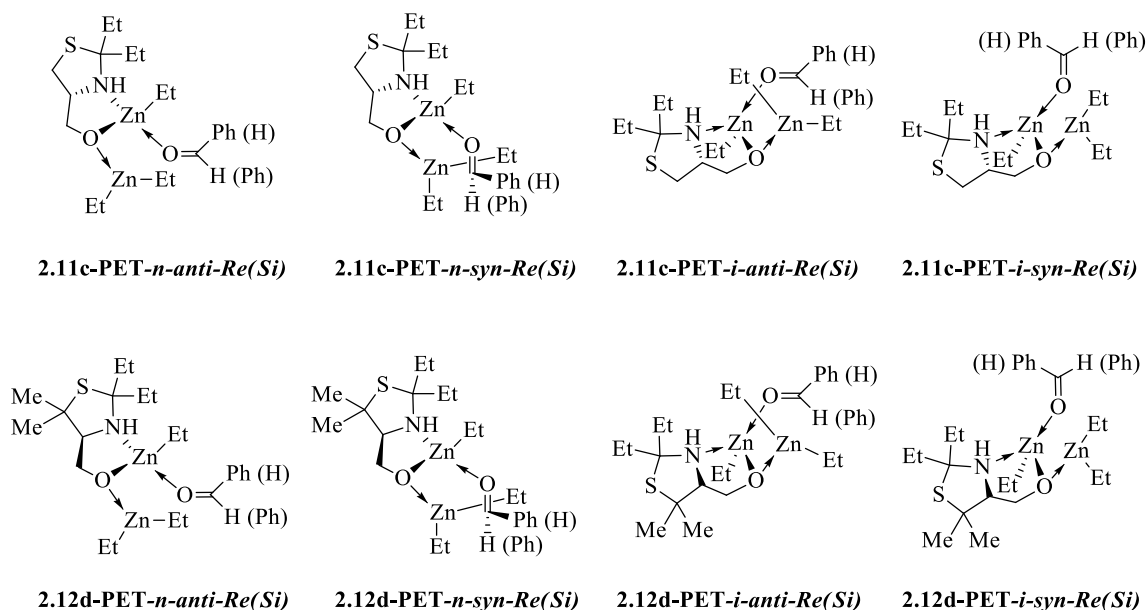


Figura 3.6 - Representação esquemática dos pré-estados de transição visados por este estudo teórico, em todas as suas configurações e conformações possíveis.

Todos os cálculos foram conduzidos em fase gasosa e utilizando o programa Gamess⁵⁰. Tanto o cálculo dos estados de transição como as otimizações da geometria dos pré-estados de transição foram conduzidos com base na Teoria do Funcional da Densidade (nível DFT), utilizando o funcional B3LYP⁵¹⁻⁵³ e a base de funções 6-31G(d,p). Para cada espécie, foi calculada a energia livre de Gibbs. A natureza dos pontos estacionários foi confirmada ao mesmo nível de teoria. Adicionalmente foi calculada a energia de cada uma das espécies com a base 6-31++G(d,p) e em

ciclo-hexano, usando o método CPCM, (*Conductor-like Polarizable Continuum Model*) e base 6-31G(d,p). Em nenhum dos casos foram observadas diferenças significativas nos valores de energia relativa obtidos. As representações gráficas foram obtidas a partir dos programas Molden 5.0 e GaussView 5.0¹⁵.

Para cada uma das 32 espécies analisadas, apenas a estrutura mais estável obtida, decorrente das várias tentativas realizadas, foi considerada. As energias livres de Gibbs relativas, ΔG , obtidas para as estruturas calculadas apresentam-se nas Tabelas 3.14 a 3.17 tendo sido estabelecidas, para cada grupo de estruturas, como a diferença em relação à espécie mais estável. As geometrias finais de cada um dos estados de transição e pré-estados de transição encontram-se representadas nas Figuras 3.7 a 3.14. Para os estados de transição é ainda incluída a distância entre os átomos de carbono que estão a formar a nova ligação (d_{C-C}): o átomo de carbono do grupo etilo que está a ser transferido e o átomo de carbono do grupo carbonilo do benzaldeído. Nos Anexos desta dissertação podem ser consultados outros dados estruturais relevantes, bem como representações adicionais das estruturas obtidas.

Tabela 3.14 – Energia livre de Gibbs relativa, ΔG , de cada PET associado à etilação enantiosseletiva do benzaldeído, catalisada pelo ligando **2.11c** (nível de teoria: B3LYP/6-31G(d,p)).

PET	ΔG (kJ/mol)
2.11c -PET- <i>n-anti-Re</i>	29,2
2.11c -PET - <i>n-anti-Si</i>	12,4
2.11c -PET - <i>n-syn-Re</i>	18,5
2.11c -PET - <i>n-syn-Si</i>	45,4
2.11c -PET - <i>i-anti-Re</i>	13,9
2.11c -PET - <i>i-anti-Si</i>	8,3
2.11c -PET - <i>i-syn-Re</i>	6,7
2.11c -PET - <i>i-syn-Si</i>	0,0

Tabela 3.15 – Energia livre de Gibbs relativa, ΔG , de cada ET associado à etilação enantiosseletiva do benzaldeído, catalisada pelo ligando **2.11c** (nível de teoria: B3LYP/6-31G(d,p)).

ET	ΔG (kJ/mol)
2.11c -ET- <i>n-anti-Re</i>	12,3
2.11c -ET- <i>n-anti-Si</i>	2,2
2.11c -ET- <i>n-syn-Re</i>	19,6
2.11c -ET- <i>n-syn-Si</i>	64,8
2.11c -ET- <i>i-anti-Re</i>	0,0
2.11c -ET- <i>i-anti-Si</i>	14,1
2.11c -ET- <i>i-syn-Re</i>	25,8
2.11c -ET- <i>i-syn-Si</i>	11,7

Tabela 3.16 – Energia livre de Gibbs relativa, ΔG , de cada PET associado à etilação enantiosseletiva do benzaldeído, catalisada pelo ligando **2.12d** (nível de teoria: B3LYP/6-31G(d,p)).

PET	ΔG (kJ/mol)
2.12d -PET- <i>n-anti-Re</i>	30,3
2.12d -PET- <i>n-anti-Si</i>	0,0
2.12d -PET- <i>n-syn-Re</i>	12,7
2.12d -PET- <i>n-syn-Si</i>	24,3
2.12d -PET- <i>i-anti-Re</i>	6,8
2.12d -PET- <i>i-anti-Si</i>	29,3
2.12d -PET- <i>i-syn-Re</i>	14,7
2.12d -PET- <i>i-syn-Si</i>	23,9

Tabela 3.17 – Energia livre de Gibbs relativa, ΔG , de cada ET associado à etilação enantiosseletiva do benzaldeído, catalisada pelo ligando **2.12d** (nível de teoria: B3LYP/6-31G(d,p)).

ET	ΔG (kJ/mol)
2.12d -ET- <i>n-anti-Re</i>	23,0
2.12d -ET- <i>n-anti-Si</i>	0,0
2.12d -ET- <i>n-syn-Re</i>	14,2
2.12d -ET- <i>n-syn-Si</i>	31,6
2.12d -ET- <i>i-anti-Re</i>	12,9
2.12d -ET- <i>i-anti-Si</i>	22,9
2.12d -ET- <i>i-syn-Re</i>	38,6
2.12d -ET- <i>i-syn-Si</i>	23,6

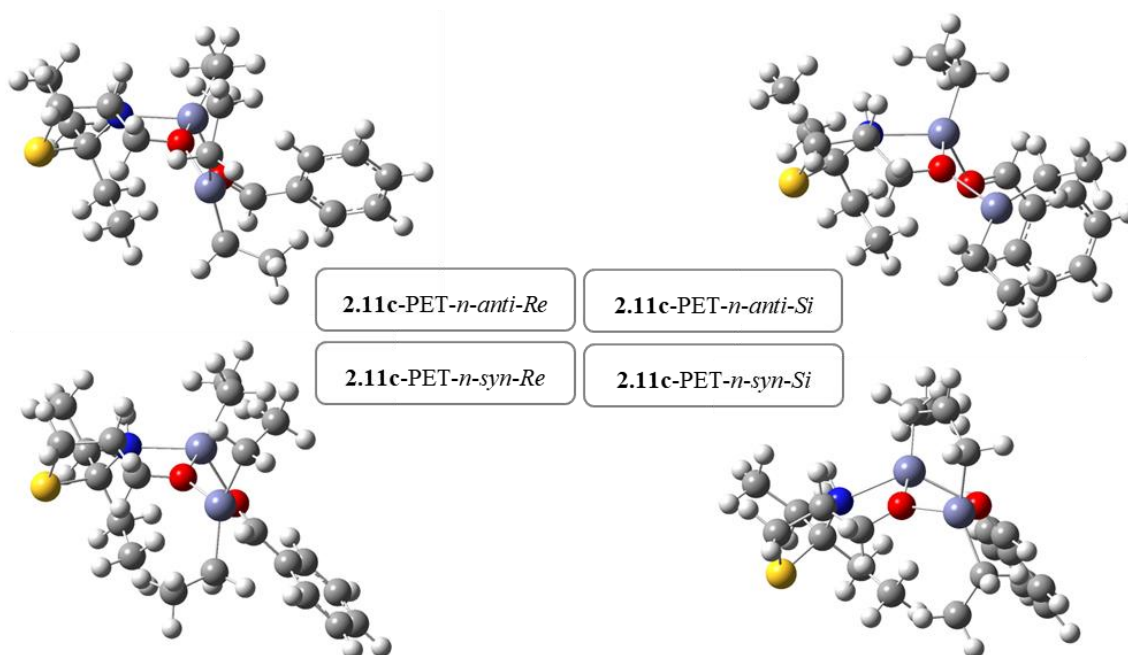


Figura 3.7 – Representação da estrutura otimizada dos pré-estados de transição **2.11c-PET-*n*** ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre; violeta, zinco.

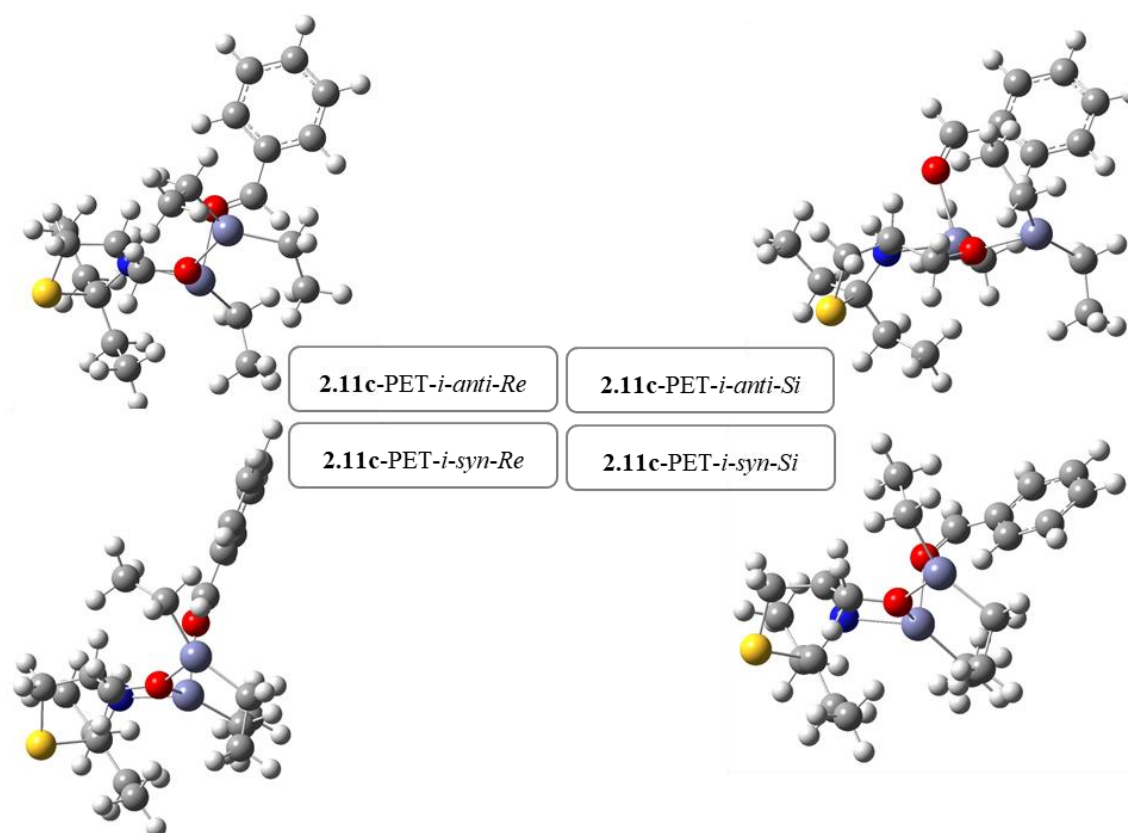


Figura 3.8 – Representação da estrutura otimizada dos pré-estados de transição **2.11c-PET-*i*** ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre; violeta, zinco.

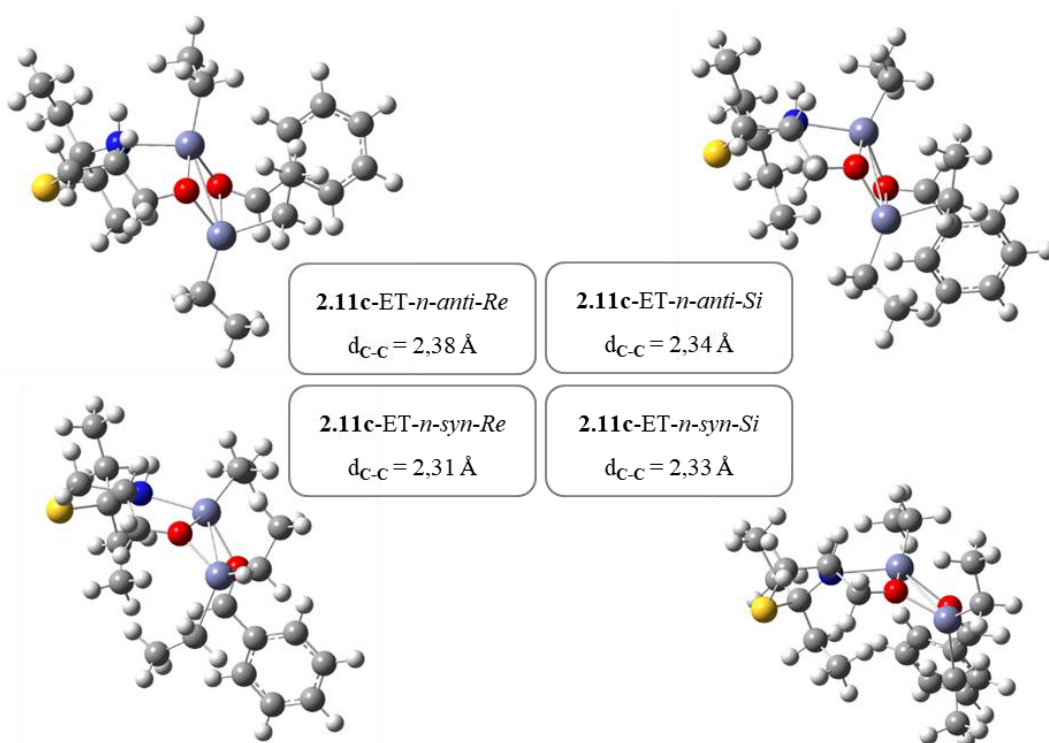


Figura 3.9 – Representação dos estados de transição **2.11c-ET-*n*** calculados e da distância entre os carbonos que vão formar a nova ligação (nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p)). Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigênio; azul, azoto; branco, hidrogênio; amarelo, enxofre; violeta, zinco.

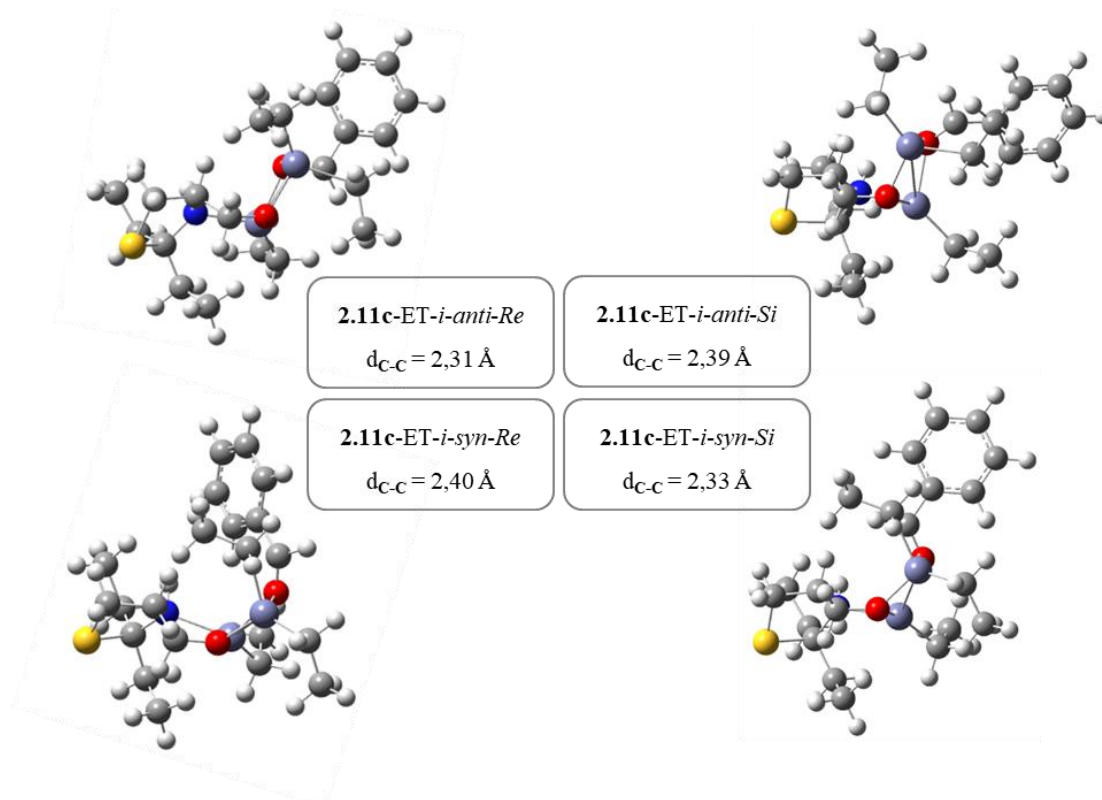


Figura 3.10 – Representação dos estados de transição **2.11c-ET-*i*** calculados e da distância entre os carbonos que vão formar a nova ligação (nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p)). Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigênio; azul, azoto; branco, hidrogênio; amarelo, enxofre; violeta, zinco.

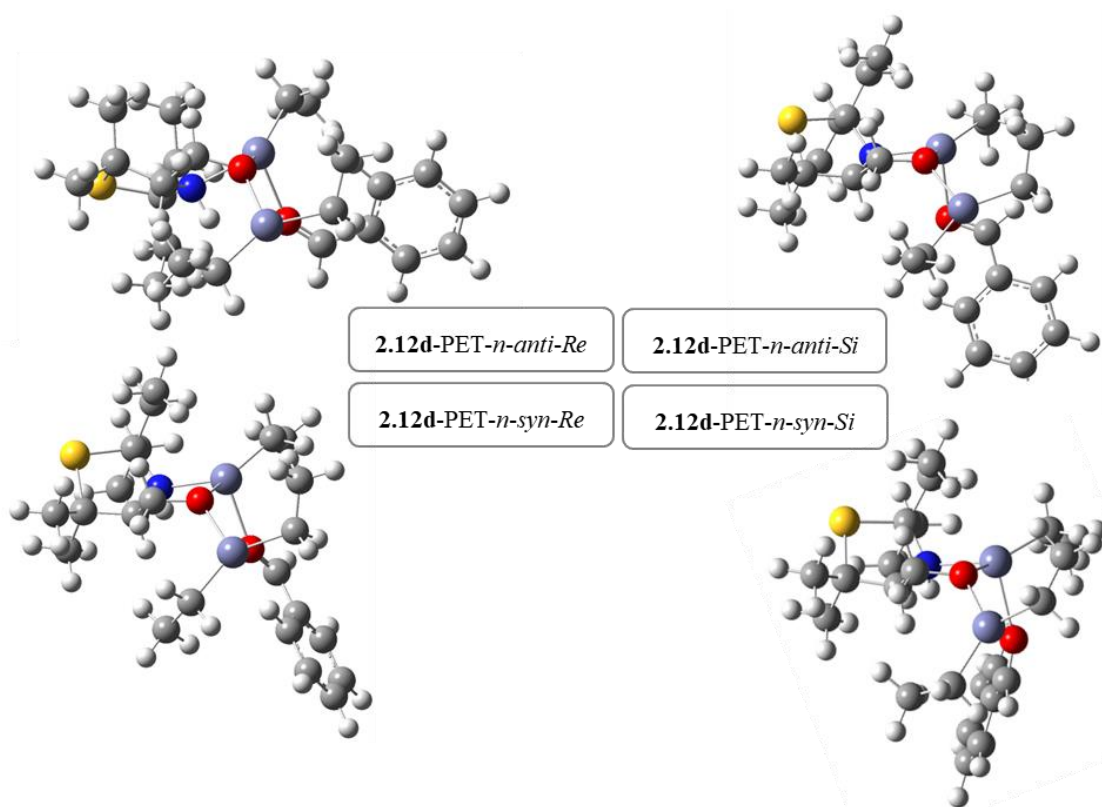


Figura 3.11 – Representação da estrutura otimizada dos pré-estados de transição **2.12d-PET-*n*** ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre; violeta, zinco.

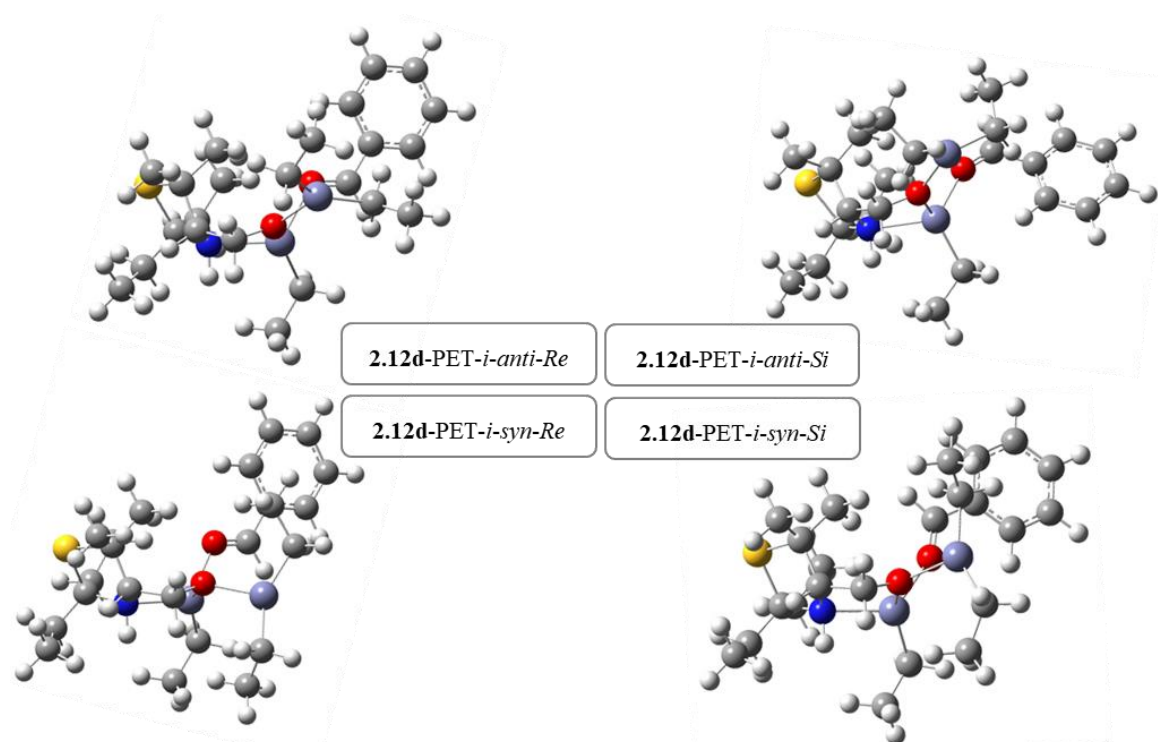


Figura 3.12 – Representação da estrutura otimizada dos pré-estados de transição **2.12d-PET-*i*** ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre; violeta, zinco.

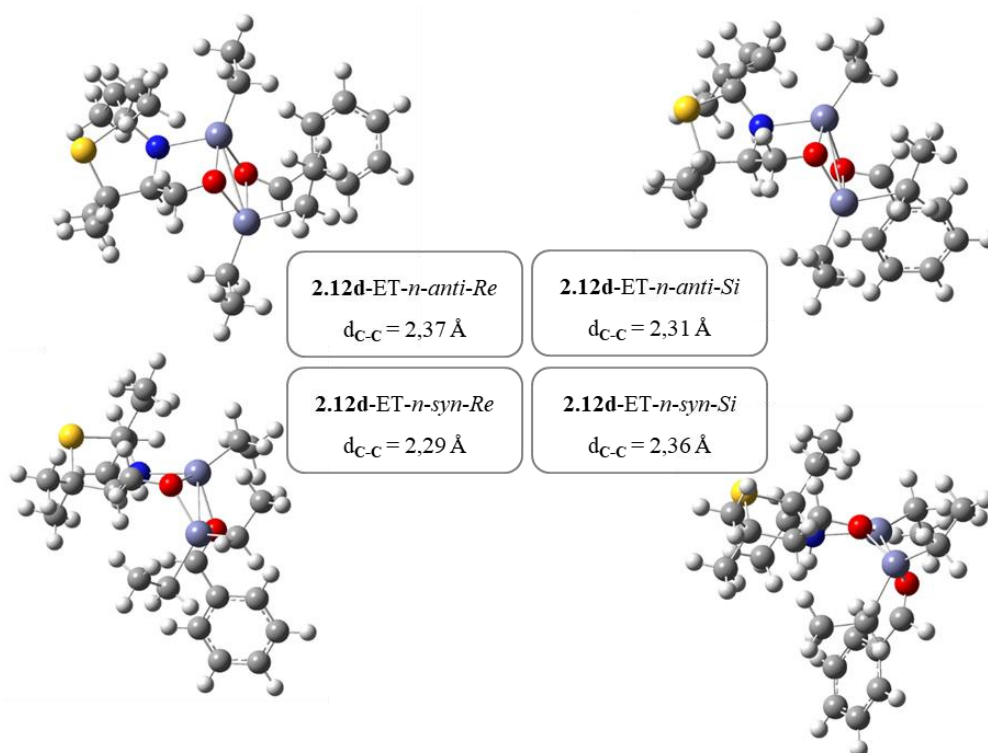


Figura 3.13 – Representação dos estados de transição **2.12d-ET-*n*** calculados e da distância entre os carbonos que vão formar a nova ligação (nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p)). Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre; violeta, zinco.

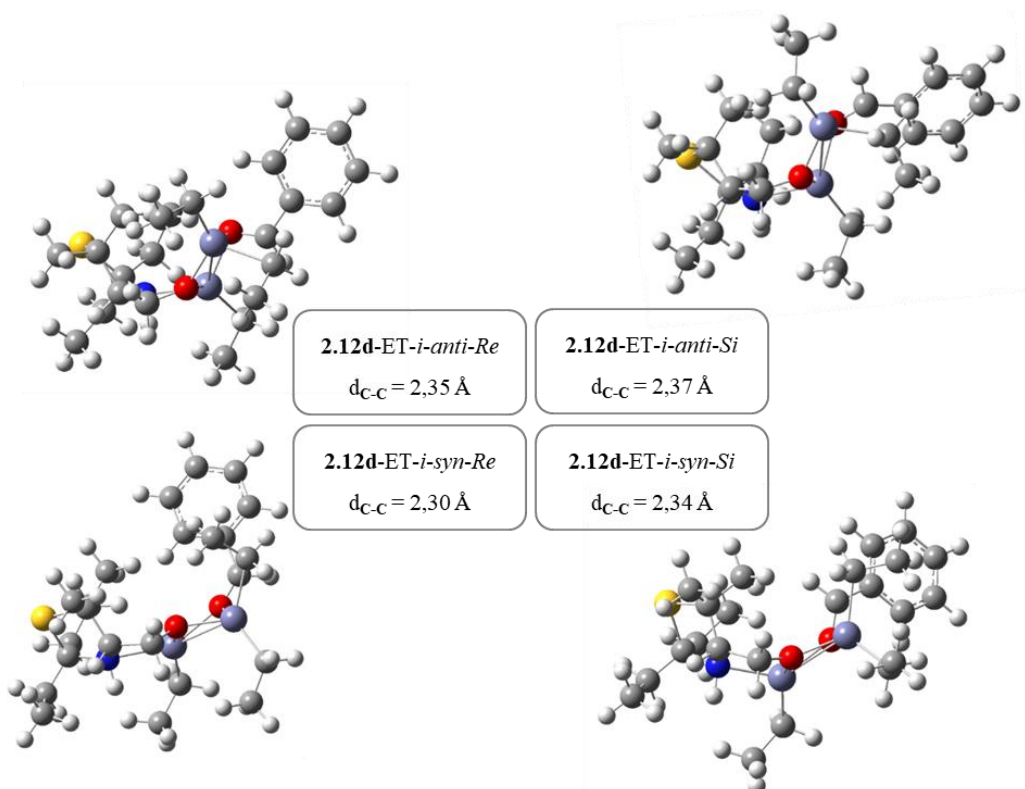


Figura 3.14 – Representação dos estados de transição **2.12d-ET-*i*** calculados e da distância entre os carbonos que vão formar a nova ligação (nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p)). Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre; violeta, zinco.

À semelhança do que se encontra descrito na literatura, as estruturas mais estáveis, PET e ET, assumem, de um modo geral, a configuração *anti*. Isto foi verificado para ambos os ligandos estudados e aparenta decorrer dos menores efeitos de impedimento estéreo que são visíveis para este tipo de conformação.

As diferenças de energia obtidas para as estruturas que promovem a formação dos enantiómeros (*R*) ou (*S*) são, em alguns casos, baixas, podendo ser afetadas pelas incertezas associadas a estes cálculos⁵⁴, dando assim apenas indicação dos mecanismos mais prováveis capazes de conduzir à formação de um dado enantiómero.

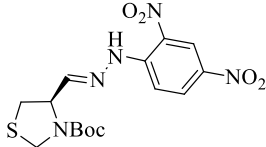
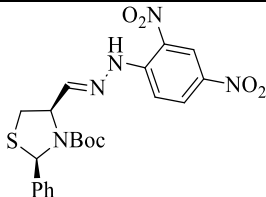
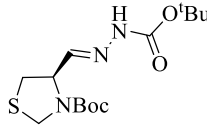
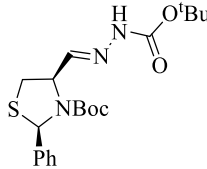
Para o ligando derivado da *L*-cisteína, **2.11c**, considerando a configuração normal, tanto as estruturas PET como os ET demonstraram uma maior estabilidade da conformação *n-anti-Si*, capaz de originar o enantiómero (*S*) do produto, Tabelas 3.14 e 3.15. Esta estabilidade é consequência do menor impedimento estéreo gerado pela coordenação do aldeído pela face *Si*, dado que o grupo fenilo fica posicionado longe do grupo etilo ligado ao átomo de Zn(1) (átomo de zinco ligado apenas a um grupo etilo em vez de dois), Figuras 3.7 e 3.9. Dado que o enantiómero (*S*) do produto é o que é obtido de forma dominante experimentalmente, os resultados dos cálculos de estrutura eletrônica sugerem que a sua formação deverá resultar da combinação dos caminhos *n-anti-Si*, *i-anti-Si* e *i-syn-Si*, dado que são os que se encontram associados às menores energias, tanto para as estruturas PET como ET.

No caso do ligando **2.12d**, com origem na *D*-penicilamina, as espécies PET e ET conduzem à mesma conclusão: as estruturas *n-anti-Si* e *i-anti-Re* são as mais favorecidas, Tabelas 3.16 e 3.17. Se o mecanismo reacional prosseguir através de cada uma delas, tanto o enantiómero (*S*) com o (*R*) são obtidos, com um ligeiro excesso do (*S*), cuja estrutura inicial (**2.12d**-PET-*n-anti-Si*) é energeticamente mais favorecida que a **2.12d**-PET-*i-anti-Re*. Estes dados encontram-se de acordo com o obtido experimentalmente, já que com o ligando **2.12d** o (*S*)-1-fenilpropan-1-ol é obtido com um *ee* baixo. Pode assumir-se que esta diferença de estabilidades nas estruturas PET, bem como a sua ordem, possa ser influenciada pelo tipo de grupos que substitui a posição 2 do anel tiazolidínico de ligandos derivados da *D*-penicilamina. Deste modo, outros ligandos com a mesma estereoquímica em C4 podem conduzir a que a mistura de enantiómeros obtida seja mais rica no enantiómero (*R*), o que também foi verificado experimentalmente (Tabela 3.8). Não deixa de ser relevante o pequeno desvio à conformação *syn* da estrutura **2.12d**-PET-*i-syn-Re*, Figura 3.12, o que reforça a importância do cálculo dos estados de transição para a comparação das energias relativas das espécies.

3.3 – INDUÇÃO QUIRAL PROMOVIDA POR HIDRAZONAS DE BASE TIAZOLIDINA

Da tentativa de síntese de ligandos tiazolidínicos com grupos imina e amina em C4 foi unicamente possível isolar e purificar com sucesso as hidrazonas **2.32a-b** e **2.36a-b**. O potencial catalítico destas tiazolidinas na reação de etilação enantiosseletiva do benzaldeído foi avaliado, Tabela 3.18.

Tabela 3.18 – Alquilação enantiosseletiva do benzaldeído na presença das hidrazonas quirais **2.32** e **2.36** como ligandos^a.

Ligando	Conversão ^b (%)	1-fenil-propan-1-ol ^{b,c} (%)	<i>ee</i> ^{b,d} (%)
 2.32a	95	52	7 (<i>S</i>)
 2.32b	91	52	7 (<i>S</i>)
 2.36a	97	75	racémico
 2.36b	95	77	13 (<i>S</i>)

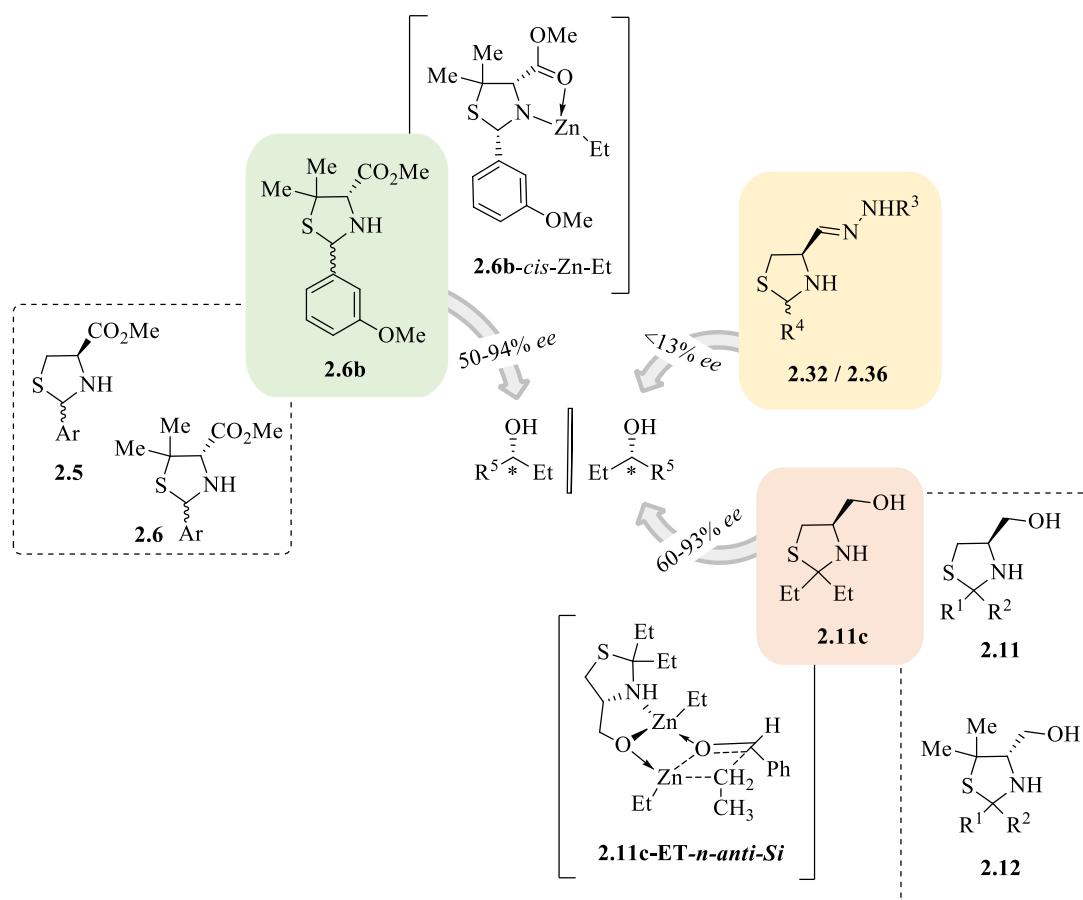
^aCondições de reação: ciclo-hexano (4 mL), **2.32** ou **2.36** (15 mol%), benzaldeído (1 mmol) e dietilzinco 1 M em hexanos (2 mmol), t.a., 24 h. ^bDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral de γ -ciclodextrinas. ^c% Relativa ao benzaldeído convertido. ^dEntre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiômero predominante.

Todas as hidrazonas se revelaram ligandos ativos, uma vez que possibilitaram conversões elevadas do benzaldeído, acima de 91%. Ainda assim, a reação de etilação aparenta ser lenta, especialmente se catalisada pelos ligandos **2.32a** e **2.32b**, com os quais se obtiveram quantidades moderadas de produto quiral (52%). Ao nível da enantiosseleção, estes ligandos não se mostraram muito eficientes, conduzindo à formação do (*S*)-1-fenilpropan-1-ol com *ee* baixos. Dado o maior

número de átomos coordenantes destes ligandos, o tipo de coordenação ao zinco pode apresentar algumas diferenças em relação ao anteriormente discutido para outro tipo de ligandos, mais comuns. Estas diferenças, que podem ir desde mais sítios de coordenação até complexações de átomos mais afastados do centro quiral, podem estar na origem de uma menor diferenciação das faces enantiotópicas do aldeído. Outra hipótese que pode ser considerada é a formação de várias espécies cataliticamente ativas, cada uma delas capaz de originar enantiómeros distintos, o que se materializa em *ee* baixos.

3.4 – CONCLUSÕES

O trabalho descrito neste capítulo resultou do propósito de complementar os estudos já existentes referentes à utilização de tiazolidinas como ligandos na reação de etilação enantiosseletiva de aldeídos. A representação geral dos resultados obtidos neste capítulo encontra-se no Esquema 3.8.



Esquema 3.8

Numa primeira fase, as tiazolidinas **2.5** e **2.6**, substituídas com o grupo éster metílico em C4 e com diferentes substituintes aromáticos em C2, derivadas da *L*-cisteína e da *D*-penicilamina, foram avaliadas quanto à sua capacidade de indução quiral na alquilação do benzaldeído com dietilzinco, utilizando condições-padrão para esta reação (temperatura ambiente, ciclo-hexano como solvente e 15 mol% de ligando). Foi verificada uma maior eficiência dos derivados da *D*-penicilamina **2.6**, capazes de catalisar a formação do (*R*)-1-fenilpropan-1-ol com *ee* entre 77 e 89%, ao passo que as tiazolidinas **2.5**, com origem na *L*-cisteína conduziram à obtenção do enantiómero (*S*) com *ee* entre 57 e 77%. Não obstante, a utilidade destes dois tipos de ligandos tiazolidínicos deve ser destacada, uma vez que, dependendo da sua quiralidade, ambos os enantiómeros do produto de alquilação podem ser obtidos de forma predominante. O centro quiral no C4 do ligando é o principal orientador de quiralidade. Aliado ao impedimento estéreo gerado pelos dois grupos metilo presentes no C5 de anéis tiazolidínicos com origem na *D*-penicilamina, são possibilitadas discriminações quirais muito eficazes das faces enantiotópicas do benzaldeído. Com o melhor ligando resultante da análise dos dois conjuntos de tiazolidinas, o composto **2.6b**, foi realizada uma otimização da reação catalítica. Não foram registadas melhorias por alteração da temperatura, solvente ou quantidade de catalisador. O controlo do tempo necessário à conversão do substrato levou à conclusão de que a reação se encontra completa após apenas 6 horas. Usando estas condições otimizadas, um leque de substratos, que incluiu aldeídos aromáticos e heteroaromáticos, foi alquilado na presença do ligando **2.6b**, com *ee* até 94%. Sendo **2.6b** uma tiazolidina que existe sob a forma de uma mistura de diastereoisómeros em C2, o efeito da sua utilização como ligando na forma **2.6b-cis** foi analisado. Para a alquilação do benzaldeído não foram verificadas diferenças muito significativas na atividade e na enantiosseletividade.

A otimização das estruturas das espécies formadas pela coordenação de cada um dos diastereoisómeros de **2.6b** ao dietilzinco, mostrou uma maior favorabilidade da coordenação do diastereoisómero **2.6b-cis** ao zinco, no sentido de formar a espécie cataliticamente ativa. A capacidade de epimerização de anéis tiazolidínicos *N*-desprotegidos leva a crer que a presença de **2.6b-trans** em solução evolua no sentido da sua conversão a **2.6b-cis**, à medida que este coordena ao zinco e dá início ao ciclo catalítico. Estes estudos permitiram comprovar que o uso de misturas diastereoisoméricas de tiazolidinas como ligandos em alquilação enantiosseletiva não afeta o processo de indução assimétrica.

Tendo por base resultados promissores obtidos com tiazolidinas hidroximetiladas em C4, derivadas da *L*-cisteína, procurou-se avaliar as potencialidades catalíticas de um conjunto de tiazolidinas similares, mas com origem na *D*-penicilamina, **2.12**. Quando testadas como ligandos na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, foi verificada uma menor eficiência das tiazolidinas **2.12** em relação aos análogos derivados da *L*-cisteína, não tendo sido possível aliar a quiralidade das tiazolidinas **2.12** à formação preferencial de um dado enantiómero. Uma vez que os derivados da *D*-penicilamina não se mostraram bons indutores de quiralidades, os estudos prosseguiram com

o melhor ligando hidroximetilado derivado da *L*-cisteína, a tiazolidina **2.11c**, capaz de originar o (*S*)-1-fenilpropan-1-ol com *ee* de 79%. De seguida, foram otimizados alguns parâmetros da reação de alquilação do benzaldeído na presença deste ligando. Conduzindo a reação em ciclo-hexano, a 10 °C e usando 10 mol% de ligando, o *ee* aumentou para 92%. A atividade do ligando **2.11c** foi alargada a vários substratos, incluindo aromáticos, alifáticos e um heteroaromático, com enantiosseletividades até 93%. Os melhores *ee* foram observados na alquilação de aldeídos com grupos dadores no anel aromático, especialmente se localizados nas posições *orto* e *meta*, próximas ao carbonilo, salientando a importância do impedimento na diferenciação quiral. Recorreu-se novamente a ferramentas computacionais com o intuito de racionalizar a eficiência do sistema catalítico formado pelo ligando **2.11c**, bem como as diferenças na enantiosseletividade verificadas pela utilização do análogo derivado da *D*-penicilamina, **2.12d**. De forma exaustiva e sem precedentes, tendo por base o mecanismo de reação proposto por Noyori, foram localizados os estados de transição (ET) associados à transferência do grupo etilo ao benzaldeído, na presença destes dois ligandos. Na análise foram consideradas as configurações que o átomo de zinco pode assumir pela coordenação do aldeído, nomeadas de normal ou invertida, bem como as duas conformações mais prováveis de ocorrer no estado de transição, *anti* e *syn*. Adicionalmente, foram também otimizadas as estruturas das espécies que imediatamente antecedem os estados de transição (PET), com arranjos conformacionais muito semelhantes a estes, onde o aldeído já se encontra coordenado ao metal por uma face preferencial. Fazendo o paralelismo com os resultados experimentais, os cálculos teóricos apontam no sentido de se obter preferencialmente o enantiómero (*S*) do produto com a utilização do ligando **2.11c**, via **2.11c**-ET-*n-anti-Si*, **2.11c**-ET-*i-anti-Si* ou **2.11c**-ET-*i-syn-Si*. Por outro lado, os estados de transição **2.12d**-ET-*n-anti-Si* e **2.12d**-ET-*i-anti-Re* conduzem à formação de ambos os enantiómeros do produto quando o ligando é o **2.12d**. Isto leva a que o enantiómero (*S*) seja obtido com *ee* baixos na presença do ligando **2.12d**.

Numa última fase, as hidrazonas **2.32a-b** e **2.36a-b** foram também testadas como ligandos, com o objetivo de avaliar a atividade catalítica deste tipo de espécies na reação de alquilação. Apesar das conversões elevadas, foram obtidos *ee* muito baixos, traduzindo a baixa capacidade de indução quiral destes ligandos. Esta pode ter origem em fatores como múltiplas coordenações ao zinco, complexações longe do centro quiral do ligando ou a formação de várias espécies cataliticamente ativas, responsáveis pela formação preferencial de enantiómeros distintos.

3.5 – REFERÊNCIAS

- (1) Serra, M. E. S.; Costa, D.; Murtinho, D.; Tavares, N. C. T.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **2016**, 72 (39), 5923–5927.

- (2) Cacho, Vanessa R. G. Ligandos Quirais Derivados de Aminoácidos para Aplicação em Catálise Assimétrica, Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra, 2018.
- (3) Neves, César T. Síntese de Ligandos Tiazolidínicos para Catálise Enantiosseletiva, Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra, 2016.
- (4) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Gonalves, A. M. d'A. R. *Appl. Organomet. Chem.* **2008**, *22* (9), 488–493.
- (5) Murtinho, D.; Serra, M. E. S.; Gonalves, A. M. d'A. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21* (1), 62–68.
- (6) Murtinho, D.; Ogihara, C. H.; Serra, M. E. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26* (21), 1256–1260.
- (7) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Paz, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28* (2), 381–386.
- (8) Brunner, H.; Becker, R.; Riepl, G. *Organometallics* **1984**, *3* (9), 1354–1359.
- (9) Bolm, C.; Muñiz, K.; Hildebrand, J. P. *Org. Lett.* **1999**, *1* (3), 491–493.
- (10) Jin, M.-J.; Kim, S.-H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23* (3), 509–510.
- (11) Adamo, C.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110* (13), 6158–6170.
- (12) Ernzerhof, M.; Scuseria, G. E. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110* (11), 5029–5036.
- (13) Neese, F. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2* (1), 73–78.
- (14) Neese, F. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2017**, *8* (1), e1327(1-6).
- (15) Dennington, R.; Keith, T.; Milam, J. GaussView (Version 5.0), Semichem Inc.: Shawnee Mission, KS, USA 2009.
- (16) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (23), 6327–6335.
- (17) Yamakawa, M.; Noyori, R. *Organometallics* **1999**, *18* (2), 128–133.
- (18) Poddar, R.; Jain, A.; Kidwai, M. *J. Adv. Res.* **2017**, *8* (3), 245–270.
- (19) Westerhausen, M.; Bollwein, T.; Pfitzner, A.; Nilges, T.; Deiseroth, H. J. *Inorganica Chim. Acta* **2001**, *312* (1–2), 239–244.
- (20) Burguete, M. I.; Escorihuela, J.; Luis, S. V.; Lledóss, A.; Ujaque, G. *Tetrahedron* **2008**, *64* (41), 9717–9724.
- (21) Prause, F.; Wagner, S.; Breuning, M. *Tetrahedron* **2019**, *75* (1), 94–101.
- (22) Huang, H. L.; Lin, Y. C.; Chen, S. F.; Wang, C. L. J.; Liu, L. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7* (11), 3067–3070.

- (23) Kim, S.-H.; Chung, S.-T.; Jin, M.-J. *J. Ind. Eng. Chem.* **1998**, *4* (4), 345–347.
- (24) Goldfuss, B.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (24), 8998–9006.
- (25) Wolf, C.; Francis, C. J.; Hawes, P. A.; Shah, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13* (16), 1733–1741.
- (26) Szakonyi, Z.; Balázs, Á.; Martinek, T. A.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17* (2), 199–204.
- (27) Raji, M.; Le, T. M.; Fülöp, F.; Szakonyi, Z. *Catalysts* **2020**, *10* (5), 474–490.
- (28) Nakano, K.; Nozaki, K.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (18), 5501–5510.
- (29) Mardani, Z.; Kazemshoar-Duzdüzani, R.; Moeini, K.; Hajabbas-Farshchi, A.; Carpenter-Warren, C.; Slawin, A. M. Z.; Woollins, J. D. *RSC Adv.* **2018**, *8* (50), 28810–28824.
- (30) Hlavinka, M. L.; Hagadorn, J. R. *Chem. Commun.* **2003**, No. 21, 2686–2687.
- (31) Lutz, M. *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **2010**, *66* (11), 330–335.
- (32) Sridaeng, D.; Limsirinawa, A.; Sirojpornphasut, P.; Chawiwannakorn, S.; Chantarasiri, N. *J. Appl. Polym. Sci.* **2015**, *132* (31), 1–9.
- (33) Pham, D. N. K.; Roy, M.; Golen, J. A.; Manke, D. R. *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* **2017**, *73* (6), 442–446.
- (34) Panda, M.; Phuan, P.-W.; Kozłowski, M. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (2), 564–571.
- (35) Kozłowski, M. C.; Dixon, S. L.; Panda, M.; Lauri, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (22), 6614–6615.
- (36) Jaworska, M.; Łaczkowski, K. Z.; Wełniak, M.; Welke, M.; Wojtczak, A. *Appl. Catal. A Gen.* **2009**, *357* (2), 150–158.
- (37) Leven, M.; Schlörer, N. E.; Neudörfl, J. M.; Goldfuss, B. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16* (45), 13443–13449.
- (38) Alvarez-Ibarra, C.; Luján, J. F. C.; Quiroga-Feijóo, M. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21* (19), 2334–2345.
- (39) Szakonyi, Z.; Csör, Á.; Csámpai, A.; Fülöp, F. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22* (21), 7163–7173.
- (40) Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (50), 8773–8776.
- (41) Goldfuss, B.; Steigelmann, M.; Khan, S. I.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (1), 77–82.
- (42) Goldfuss, B.; Steigelmann, M.; Rominger, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, No. 9, 1785–1792.
- (43) Vázquez, J.; Pericàs, M. A.; Maseras, F.; Lledós, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (22), 7303–

- 7309.
- (44) Rasmussen, T.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (10), 2464–2465.
- (45) Jimeno, C.; Pastó, M.; Riera, A.; Pericàs, M. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (8), 3130–3138.
- (46) Rasmussen, T.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (17), 5130–5138.
- (47) Martínez, A. G.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; De La Moya Cerero, S.; Maroto, B. L. *Tetrahedron* **2005**, *61* (12), 3055–3064.
- (48) Martínez, A. G.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Cerero, S. de la M.; Ruiz, P. M.; Morillo, C. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18* (6), 742–749.
- (49) Martínez, A. G.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Cerero, S. de la M.; Ruiz, P. M.; Morillo, C. D. *Chirality* **2010**, *22* (8), 778–787.
- (50) Schmidt, M. W.; Baldrige, K. K.; Boatz, J. A.; Elbert, S. T.; Gordon, M. S.; Jensen, J. H.; Matsunaga, S. K. N.; Nguyen, K.; Su, S.; Windus, T. L.; Dupuis, M.; Montgomery, J. A. *J. Comput. Chem.* **1993**, *14*, 1347–1363.
- (51) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38* (6), 3098–3100.
- (52) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37* (2), 785–789.
- (53) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98* (7), 5648–5652.
- (54) Bogojeski, M.; Vogt-Maranto, L.; Tuckerman, M. E.; Müller, K. R.; Burke, K. *Nat. Commun.* **2020**, *11* (1), 1–11.

CAPÍTULO 4

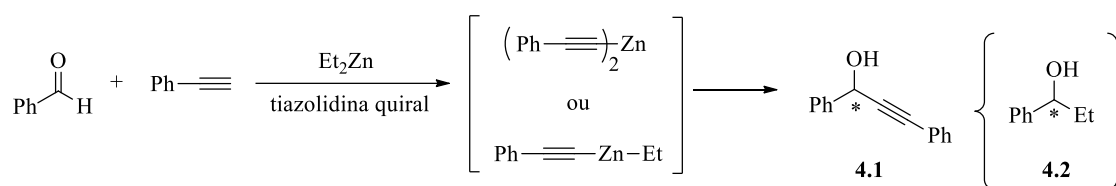
ALQUILAÇÃO E CIANAÇÃO ENANTIOSSELETIVAS E REAÇÃO ASSIMÉTRICA DE HENRY: ENSAIOS PRELIMINARES

No Capítulo 3 foram discutidos os resultados referentes à aplicação de tiazolidinas oticamente ativas como indutores de quiralidade na reação de alquilação enantiosseletiva. A eficiência revelada pelos ligandos tiazolidínicos estudados suscitou curiosidade sobre a sua atuação noutros tipos de transformações assimétricas. Assim, o controlo estereoquímico de algumas das tiazolidinas sintetizadas (descritas no Capítulo 2) foi avaliado de forma preliminar em reações assimétricas de alquilação, cianação e de Henry. Os resultados decorrentes destes estudos encontram-se descritos nos subcapítulos que se sucedem.

4.1 – ALQUILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ALDEÍDOS

Por intermédio de um processo de alquilação enantiosseletiva, é promovida a reação entre um alcino e um aldeído, com a formação de um álcool alquínico oticamente ativo. O uso de alquilzincos é um dos métodos mais populares para conduzir este tipo de transformação, dado que possibilitam que esta ocorra de forma seletiva, sob condições de reação suaves. Deste modo, recorreu-se ao uso destes organometálicos para estudar o efeito do uso de tiazolidinas como ligandos na reação de alquilação. Pelas razões já referidas no Capítulo 3, deu-se preferência à utilização do dietilzinc. Como modelo, escolheu-se a reação entre o benzaldeído e o fenilacetileno, dado que estes dois reagentes são os mais comumente usados nas avaliações preliminares encontradas na literatura, Esquema 4.1. Alguns procedimentos para esta reação foram adaptados da literatura e testados com o objetivo de identificar as melhores condições para a atuação das

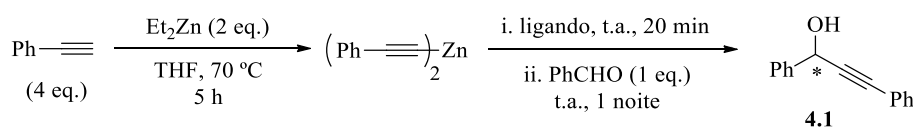
tiazolidinas como ligandos. Dependendo das condições descritas nesses procedimentos, podem existir diferenças na estequiometria entre o organometálico de zinco e o alcino. Este facto influencia o tipo de intermediários da reação, podendo ocorrer a formação de um dialquinilzinc, bis(2-feniletinil)zinc neste caso, ou de um etilalquinilzinc, etil(2-feniletinil)zinc. É importante lembrar que, dependendo das condições, a par do produto alquinílico **4.1.**, pode ser obtido um produto secundário, **4.2.** Esquema 4.1, resultante da etilação do benzaldeído, em consequência de existir dietilzinc por reagir na mistura^{1,2}.



Esquema 4.1

4.1.1 – AVALIAÇÃO DO POTENCIAL DE VÁRIAS TIAZOLIDINAS COMO LIGANDOS

A primeira tentativa realizada para promover a alquinição do benzaldeído teve por base um dos primeiros procedimentos de alquinição mediada por dialquilzincos, descrito por Soai e colaboradores³. De acordo com esta estratégia, promove-se inicialmente a formação de bis(2-feniletinil)zinc pela reação entre o fenilacetileno e o dietilzinc (numa proporção 2:1, respetivamente). A adição deste intermediário ao aldeído, na presença de um ligando quiral, possibilita a obtenção do produto **4.1** pretendido.

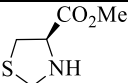


Esquema 4.2

O método descrito por Soai foi inicialmente testado usando 15 mol% de uma das tiazolidinas metil-esterificadas mais simples, o composto **2.7a**, resultante da condensação do éster metílico da *L*-cisteína com o formaldeído. Duas versões foram realizadas, Tabela 4.1. Na primeira, foram utilizadas exatamente as condições referidas no Esquema 4.2, com a estequiometria inicialmente definida pelos autores. Na segunda, usou-se fenilacetileno e dietilzinc em quantidades equimolares, dado que a formação de um alquilalquinilzinc como intermediário se encontra normalmente associada a enantiosseletividades mais elevadas^{1,3,4}. Uma experiência na

ausência de ligando, de modo a confirmar a ocorrência da reação não catalisada, foi também realizada, Tabela 4.1.

Tabela 4.1 - Alquinilação enantiosseletiva do benzaldeído na presença do ligando tiazolidínico **2.7a**^a.

Ligando	Estequiometria Fenilacetileno:Et ₂ Zn	Conversão ^b (%)	4.1:4.2 ^{b,c} (%)	ee (4.1) ^d (%)
	2:1	>99	100:0	20 (<i>R</i>)
2.7a	1:1	98	100:0	12 (<i>R</i>)
-	2:1	>99	100:0	racémico

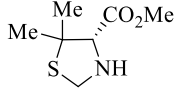
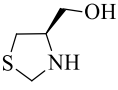
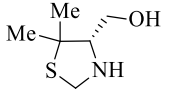
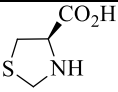
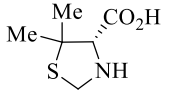
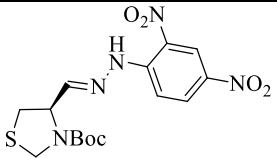
^aCondições de reação: THF (3 mL), benzaldeído (1 mmol), fenilacetileno (2 ou 4 mmol), dietilzinco 1 M em hexanos (2 mmol) e **2.7a** (15 mol%), t.a., 1 noite. ^bDeterminada por RMN ¹H. ^cRelativa ao benzaldeído convertido. ^dDeterminado por HPLC, utilizando uma coluna quiral Chiralpack® IB. Entre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiômero predominante.

Foram observadas enantiosseletividades baixas com o ligando **2.7a**, não aparentando este ser muito eficiente no controlo assimétrico da reação. O facto da alquinilação poder ocorrer mesmo na ausência de ligando leva a que a eficiência e atividade do ligando tenham de ser muito elevadas para que o caminho quiral seja privilegiado em relação ao racémico. Tendo isto em mente, é importante referir que nem sempre valores baixos de *ee* significam que o ligando não é um bom indutor de quiralidade. Se o mesmo não for muito ativo e houver competição com a reação não catalisada, um *ee* moderado ou até mesmo elevado pode ser “diluído” na quantidade de produto racémico obtida. Assim, deve ter-se em mente, especialmente para esta reação, que as enantiosseletividades obtidas não dependem unicamente do controlo estéreo induzido pelo ligando, podendo ser afetadas pela reação não catalisada.

As condições de formação dos intermediários de zinco, Tabela 4.1, parecem garantir que não existe grande quantidade de dietilzinco por reagir, dado que não se observou formação de produto secundário. Este facto pode advir da utilização do THF e de temperaturas elevadas no primeiro passo da reação, condições que favorecem a metalação do fenilacetileno^{2,5,6}. Ao contrário do que era esperado, os resultados obtidos com o ligando **2.7a** foram mais promissores para a alquinilação intermediada por bis(2-feniletinil)zinco. Deste modo, estas condições foram utilizadas com um leque alargado de tiazolidinas com diferentes grupos funcionais em C4, com o objetivo de identificar o tipo de ligando capaz de uma melhor indução de quiralidade, Tabela 4.2. Foi também testada a tiazolidina análoga a **2.7a**, mas derivada da *D*-penicilamina, **2.8a**. A indução quiral das tiazolidinas sem substituintes em C2 hidroximetiladas em C4 ou com o grupo ácido na mesma posição, derivadas tanto da *L*-cisteína como da *D*-penicilamina, também foi avaliada. Adicionalmente, a hidrazona **2.32a** foi também utilizada como ligando, com o objetivo de analisar

se os compostos deste tipo, com diferenças mais pronunciadas em relação aos restantes, poderiam constituir catalisadores promissores.

Tabela 4.2 - Alquinição enantiosseletiva do benzaldeído na presença de ligandos tiazolidínicos com diferentes grupos substituintes em C4^a.

Ligando	Conversão ^b (%)	4.1 ^{b,c} (%)	ee (4.1) ^d (%)
 2.8a	>99	>99	42 (<i>S</i>)
 2.11a	99	>99	racémico
 2.12a	99	>99	10 (<i>R</i>)
 2.13a	>99%	>99	racémico
 2.14a	99%	>99	14 (<i>S</i>)
 2.32a	>99	>99	racémico

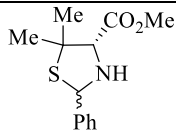
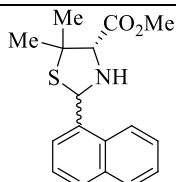
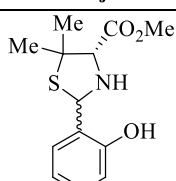
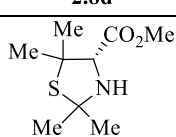
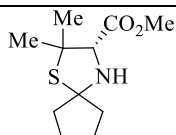
^aCondições de reação: THF (3 mL), benzaldeído (1 mmol), fenilacetileno (4 mmol), dietilzinco 1 M em hexanos (2 mmol) e ligando (15 mol%), t.a., 1 noite. ^bDeterminada por RMN ¹H. ^cRelativa ao benzaldeído convertido. ^dDeterminado por HPLC, utilizando uma coluna quiral Chiralpack® IB. Entre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiómero predominante.

De um modo geral, verificou-se uma maior eficiência dos ligandos derivados da *D*-penicilamina, já que com estes foi possível obter alguma enantiosseletividade, ainda que baixa e moderada. Incluindo a tiazolidina **2.7a** na análise, a performance dos ligandos esterificados em C4 destacou-se em relação aos restantes, tendo-se conseguido obter, com o derivado da *D*-penicilamina **2.8a**, um *ee* de 42% para o enantiómero (*S*) do produto de alquinição. Quando comparado ao ligando **2.7a**, o impedimento gerado pelos grupos metilo adicionais em **2.8a**, bem como o tipo de estrutura formada pelas coordenações ao zinco (distinta para os dois ligandos, dada a sua

quiralidade oposta) podem ajudar a justificar o aumento da enantiosseletividade com a utilização do ligando **2.8a**. Para esta reação catalítica, à semelhança do que ocorreu para a alquilação enantiosseletiva (subcapítulo 3.1), também foi possível observar a obtenção predominante de um dado enantiômero do produto, consoante a quiralidade do ligando esterificado em C4.

Tendo distinguido a classe das tiazolidinas esterificadas derivadas da *D*-penicilamina como a mais promissora para induzir enantiosseletividade na reação de interesse, um conjunto de ligandos deste tipo foram estudados, Tabela 4.3. Na análise incluíram-se as tiazolidinas **2.8c** e **2.6j**, substituídas na posição 2 com grupos com diferente impedimento estéreo, o grupo fenilo e o naftilo, respetivamente. A existência de um grupo possivelmente coordenante adicional na tiazolidina **2.8d** também foi considerada de interesse. Estas três tiazolidinas foram utilizadas na forma de mistura diastereoisomérica, dado que, e como comprovado no Capítulo 3, a sua utilização nesta forma não compromete a reação catalítica⁷⁻⁹. Adicionalmente, foram também testadas as tiazolidinas 2,2-dissubstituídas **2.8e** e **2.8g**, de modo a analisar o efeito da presença de outros substituintes em C2. As tiazolidinas 2-monossubstituídas revelaram uma indução quiral ligeiramente superior às 2,2-dissubstituídas, talvez devido aos efeitos do impedimento e da rigidez providenciados pelo anel aromático nos ligandos **2.8c** e **2.6j**. A presença do grupo hidroxilo no ligando **2.8d** não conduziu a melhorias na enantiosseletividade, tendo, pelo contrário, sido obtido o produto alquilado **4.1** de forma praticamente racémica. Comparando a diferença nos valores dos *ee* obtidos com as tiazolidinas apresentadas na Tabela 4.3 e a tiazolidina **2.8a** é possível observar que, para esta reação em concreto, o impedimento na posição C2 destes ligandos conduz a menores discriminações quirais.

Tabela 4.3 - Alquilação enantiosseletiva do benzaldeído na presença de ligandos tiazolidínicos com um substituinte éster metílico em C4^a.

Ligando	Conversão ^b (%)	4.1 ^{b,c} (%)	ee (4.1) ^d (%)
 2.8c	93	>99	11 (<i>S</i>)
 2.6j	99	>99	12 (<i>S</i>)
 2.8d	91	>99	3 (<i>S</i>)
 2.8e	>99	>99	7 (<i>S</i>)
 2.8g	>99	>99	9 (<i>S</i>)

^aCondições de reação: THF (3 mL), benzaldeído (1 mmol), fenilacetileno (4 mmol), dietilzinco 1 M em hexanos (2 mmol) e ligando (15 mol%), t.a., 1 noite. ^bDeterminada por RMN ¹H. ^cRelativa ao benzaldeído convertido. ^dDeterminado por HPLC, utilizando uma coluna quiral Chiralpack® IB. Entre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiômero predominante.

4.1.2 – ENSAIO DE DIFERENTES MÉTODOS COM O LIGANDO **2.8A**

Uma vez identificado o ligando **2.8a** como o capaz de catalisar a formação do produto alquilado (*S*)-**4.1** com melhores enantiosseletividades, alguns métodos, baseados em procedimentos descritos na literatura, foram avaliados, Figura 4.1. Estes ensaios tinham por objetivo analisar possíveis melhorias no processo catalítico, decorrentes de diferentes condições reacionais. Antes do teste dos vários métodos, foi realizada uma experiência a uma temperatura de reação mais baixa, 10 °C, de modo a concluir sobre possíveis melhorias no *ee*. Foi obtida uma

conversão de 93%, mas o *ee* diminuiu consideravelmente para 13%. A esta temperatura, pode existir uma maior diferença entre as velocidades da reação catalisada e não catalisada, sendo favorecida a não catalisada, que conduz à obtenção de produto racémico em maior quantidade.

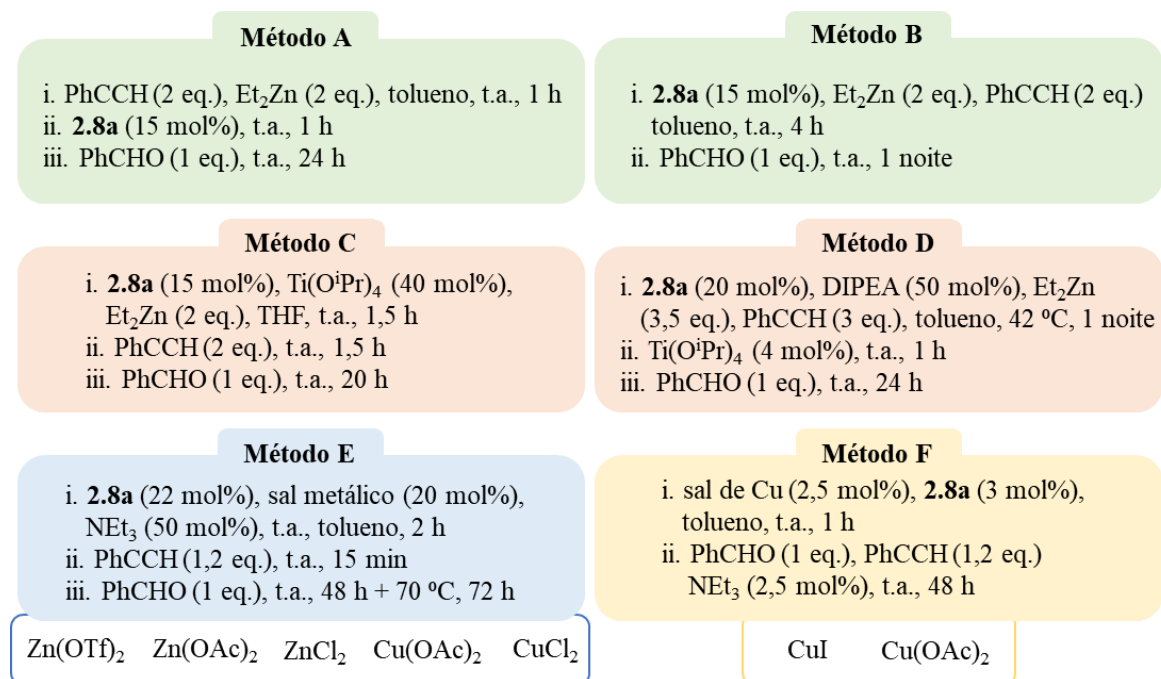


Figura 4.1 – Conjunto de métodos de alquilação ensaiados com o ligando **2.8a**.

Os métodos descritos na Figura 4.1 foram posteriormente aplicados à reação de alquilação do benzaldeído com fenilacetileno, Tabela 4.4. Segundo as estratégias A e B, o fenilacetileno e o dietilzinco reagem estequiometricamente, o que resulta na formação de etil(2-feniletinil)zinco como agente nucleófilo¹⁰. A diferença entre elas resulta da adição do ligando ser efetuada depois (método A) ou a par (método B) da junção dos dois reagentes referidos. Pelos resultados obtidos, é possível verificar um aumento dos *ee* com a utilização destes métodos, em relação ao inicialmente definido. Esta melhoria pode ser atribuída à menor reatividade do novo intermediário, o etil(2-feniletinil)zinco, em relação ao formado pelo método anterior, o bis(2-feniletinil)zinco. Uma vez menos reativo, a reação não catalisada é mais lenta do que no método inicial, não se formando tanto produto racémico por esta via, e conseguindo-se obter, globalmente, *ee* maiores. Também importante de referir é a formação do produto etilado **4.2**, decorrente de, tanto com o método A como com o B, existir dietilzinco por reagir no momento da adição do benzaldeído. Comparando os dois métodos, é possível observar uma diminuição da percentagem do produto etilado com o método B, pela incorporação do ligando na mistura inicial e aumento do tempo de agitação do primeiro passo. Esta observação está de acordo com a aceleração da metalação do alcino pela introdução de ligando, um fenómeno já previamente observado com a utilização de

dimetilzinco¹¹. Como consequência, a quantidade de dietilzinco na mistura reacional diminui, assim como a percentagem de produto etilado formado.

Tabela 4.4 - Alquinição enantiosseletiva do benzaldeído na presença do ligando **2.8a**^a.

Método	Catalisador Metálico	Conversão^b (%)	4.1^{b,c} (%)	ee (4.1)^d (%)
A	Et ₂ Zn	>99	29	51 (S)
B	Et ₂ Zn	>99	50	57 (S)
C	Et ₂ Zn e Ti(O ⁱ Pr) ₄	>99	43	38 (S)
D	Et ₂ Zn e Ti(O ⁱ Pr) ₄	>99	100	7 (S)
	Zn(OTf) ₂	0	-	-
	Zn(OAc) ₂	5	-	-
E	ZnCl ₂	1	-	-
	Cu(OAc) ₂	0	-	-
	CuCl ₂	0	-	-
F	CuI	0	-	-
	Cu(OAc) ₂	0	-	-

^aCondições de reação: descritas para cada método na Figura 4.1. ^bDeterminada por RMN ¹H. ^cRelativa ao benzaldeído convertido. ^dDeterminado por HPLC, utilizando uma coluna quiral Chiralpack® IB. Entre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiómero predominante.

No Capítulo 1 foi abordado o bom desempenho de alguns ligandos na reação de alquinição, auxiliados pela presença de tetraisopropóxido de titânio como co-catalisador. Essa vertente foi explorada com os métodos C¹² e D¹³, sem, no entanto, se verificarem melhorias ao nível da enantiosseletividade do processo.

Outra forma de possibilitar a reação entre o fenilacetileno e o benzaldeído é recorrendo a sais metálicos como ativadores do alcino¹⁴⁻¹⁸. Dois procedimentos referentes a esta estratégia foram também testados, métodos E e F. De acordo com o método E¹⁹, de Carreira e colaboradores, foi utilizado inicialmente triflato de zinco, um dos sais mais populares para conduzir a transformação catalítica de interesse. No entanto, por RMN ¹H, não foi observada conversão do benzaldeído. Alternativamente, a reação foi ainda experimentada com mais 4 sais, 2 de zinco e 2 de cobre, sem

ocorrerem mudanças apreciáveis nos resultados. Foi também proposto pelos mesmos autores que o aumento da temperatura da mistura reacional permite a regeneração do catalisador, quando este se encontra presente em quantidades sub-estequiométricas. Assim, para cada uma destas reações, e sem evidências da formação de produto por TLC após 48 horas à temperatura ambiente, a mistura foi aquecida a 70 °C. No entanto, em nenhuma foi possível identificar formação apreciável de produto. Duas últimas tentativas foram ainda realizadas, também com sais metálicos de cobre, seguindo um procedimento semelhante, método F²⁰, onde a base é adicionada em último. A utilização de cobre (I), na forma de iodeto de cobre, não promoveu a reação. O mesmo ocorreu ao substituir-se o sal por acetato de cobre, utilizando o cobre no estado de oxidação +2. De um modo geral, e sem serem claras as razões que o possam justificar, foi verificado que a utilização de sais de zinco e cobre em combinação com ligandos tiazolidínicos não demonstra ser indicada para promover reações de alquinição.

4.1.3 – OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES DE REAÇÃO COM O LIGANDO **2.8a**

A avaliação de diferentes métodos para a alquinição enantiosseletiva do benzaldeído catalisada na presença do ligando **2.8a** revelou uma maior eficiência do método B, Figura 4.1 e Tabela 4.4. Ainda que formado a par de 50% de produto etilado, o enantiómero (*S*) do produto alquiniado foi obtido com um *ee* de 57%. Dado que a reação parece ser sensível a vários parâmetros, foram realizadas algumas tentativas de otimização, com o objetivo de melhorar o método, Tabela 4.5. As primeiras experiências que foram realizadas relacionaram-se com a alteração da temperatura da reação. Baixando a temperatura para 10 °C (método B-1), e ao contrário do que se verificou com o método de Soai utilizado inicialmente (secção 4.1.2 – o *ee* diminuiu de 42% para 17%), o *ee* não sofreu grande alteração (passou de 57% para 52%). Como já foi referido, pelo método de Soai, a alquinição ocorre com a formação de um intermediário de dialquinilzinco. Segundo o método B-1, o intermediário formado é um etilalquinilzinco. O facto de se formarem intermediários distintos e, para cada um deles, existir a possibilidade da alquinição ocorrer pela via catalítica ou racémica, dificulta um pouco a interpretação dos resultados. Adicionalmente, não são conhecidas as velocidades relativas destas vias de alquinição, e, embora tipicamente a diminuição da temperatura resulte numa diminuição da velocidade da reação, a variação desta última pode não ser igual para cada uma das vias. Deste modo, para cada um dos métodos, é difícil especular sobre as razões subjacentes à diferença dos resultados obtidos a 10 °C em relação à temperatura ambiente. O que pode, sem dúvida, ser afirmado, é que a diminuição da temperatura não melhora a enantiosseletividade para nenhum dos dois métodos referidos, sendo o seu efeito mais desfavorável quando o intermediário da reação é um dialquinilzinco. Continuando a atentar

A 70 °C (método B-2, Tabela 4.5), verifica-se o inverso. Muito pouca quantidade de produto etilado foi isolada, dada uma aceleração do passo i. a temperaturas mais elevadas, com a consequente diminuição da quantidade de dietilzinco por reagir. No entanto, a esta temperatura, foi observada uma redução da enantiosseletividade de 57% para 17%. O favorecimento da reação não catalisada, bem como uma menor indução quiral por parte do ligando **2.8a** a temperaturas mais elevadas, podem estar na origem deste resultado.

Com os melhores resultados a continuarem a ser obtidos à temperatura ambiente, o método B-3 foi conduzido a esta temperatura, mas usando quantidades estequiométricas de ligando. Ainda assim, e apesar de se obter ligeiramente mais quantidade de produto alquilado, o *ee* não sofreu variações. A alteração seguinte (método B-4) incidiu sobre a quantidade de fenilacetileno e, consequentemente, no tipo de intermediário formado. Com o objetivo de formar o bis-(2-feniletinil)zinco, e suprimir a formação do produto etilado **4.2**, 4 equivalentes de alcino foram adicionados. Verificou-se, em relação ao método B de base, um aumento da quantidade de produto alquilado **4.1**, sem comprometimento do *ee*. Ainda assim, a obtenção de produto etilado corrobora que a formação do intermediário bis-(2-feniletinil)zinco, à temperatura ambiente e em tolueno, não é completa. Com base nestes dados, realizou-se o passo i. a 70 °C, de acordo com o proposto por Soai³, no sentido de promover a formação completa deste intermediário e o esgotamento do dietilzinco na mistura reacional (método B-5, Tabela 4.5). Conduzindo a reação em tolueno, foi possível verificar a supressão do produto etilado, mas o produto alquilado foi obtido de forma praticamente racémica. Nesta reação, observou-se a formação de um precipitado (provavelmente bis-(2-feniletinil)zinco) que, com o tempo, foi dissolvendo, ainda que não totalmente. As otimizações seguintes (B-6, B-7 e B-8) centraram-se em utilizar misturas de solventes capazes de solubilizar este precipitado e tornar o meio reacional homogéneo. Destas tentativas, cujos resultados, ainda assim, não apresentaram melhorias em relação à otimização B-4, verificou-se que as misturas onde era utilizado o THF conduziam à obtenção de *ee* maiores. As duas últimas experiências foram realizadas apenas para comprovar que, utilizando as condições mais promissoras (métodos B e B4, sombreados na Tabela 4.5), a ausência de ligando não impede a ocorrência da reação, formando-se o produto **4.1** racémico, com conversão completa do benzaldeído.

A competição entre as reações catalisada e não catalisada é um dos principais obstáculos à indução de assimetria na alquilação do benzaldeído. Na literatura, existem vários exemplos em que o uso de éter dimetílico de polietilenoglicol (DiMPEG) como aditivo nesta reação permite melhorar o rendimento do produto alquilado e as enantiosseletividades^{1,21-24}. A maior eficiência da reação na presença deste aditivo encontra-se descrita como tendo origem no seu caráter de base de Lewis, sendo apresentadas as hipóteses deste ser capaz de suprimir a reação não catalisada⁵ ou

facilitar a formação do intermediário de zinco^{1,24}. Assim, o efeito da presença de DiMPEG na alquinilação do benzaldeído catalisada pelo ligando **2.8a** foi analisado, Tabela 4.6. Este estudo foi realizado para as duas condições mais promissoras de toda a gama de procedimentos testados com o ligando **2.8a**: os métodos B e B4 (Tabela 4.5, sombreado). Dado que, na maioria dos estudos com DiMPEG, este e o ligando quiral são utilizados na mesma quantidade, os testes foram realizados utilizando 15 mol% do polímero. Ao contrário do que era esperado, não se verificaram melhorias nas enantiosseletividades, que, inclusive, diminuíram ligeiramente. No entanto, foi observada uma clara diminuição da quantidade de produto etilado pela adição de DiMPEG. Assim, para as experiências descritas, os resultados aparentam estar de acordo com a hipótese deste aditivo facilitar a formação do intermediário de alquilzinc, o que se traduz numa redução de dietilzinc na mistura reacional e, portanto, na formação de menos produto etilado.

Tabela 4.6 – Avaliação do efeito da adição de DiMPEG na alquinilação enantiosseletiva do benzaldeído, com o ligando **2.8a**^a.

Condições de Reação	Conversão ^b (%)	4.1 ^{b,c} (%)	<i>ee</i> (4.1) ^d (%)
Método B	>99	50	57 (<i>S</i>)
Método B com 15% DiMPEG	>99	83	49 (<i>S</i>)
Método B-4	>99	61	55 (<i>S</i>)
Método B-4 com 15% de DiMPEG	>99	86	48 (<i>S</i>)

^aCondições de reação: i. **2.8a** (15 mol%), DiMPEG (15 mol%), fenilacetileno (2 ou 4 mmol), dietilzinc 1 M em hexanos (2 mmol), tolueno (2 mL), t.a., 4 h; ii. benzaldeído (1 mmol), t.a., 1 noite. ^bDeterminada por RMN ¹H. ^cRelativa ao benzaldeído convertido. ^dDeterminado por HPLC, utilizando uma coluna quiral Chiralpack® IB. Entre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiómero predominante.

Apesar da utilização do DiMPEG ter exercido um efeito positivo ao nível do aumento da quantidade de produto alquilado **4.1** em relação ao etilado **4.2**, houve uma diminuição nos *ee* que levou a que outras tentativas fossem exploradas. É conhecido que o tipo de solvente utilizado pode influenciar de forma drástica a velocidade, rendimentos e seletividades de uma reação. Deste modo, e dado que, dos dois métodos mais promissores, o B-4 é o que reúne os melhores resultados, a reação de alquinilação nas condições deste método foi ensaiada em diferentes solventes, Tabela 4.7. A substituição do tolueno por outros solventes apolares, nomeadamente hexano, ciclo-hexano e éter etílico, não conduziu a alterações apreciáveis na quantidade relativa dos produtos **4.1** e **4.2**. Mesmo em relação às enantiosseletividades não se observaram grandes alterações, tendo o *ee* diminuído ligeiramente com a utilização de éter dietílico como solvente. Ao conduzir a reação em

solventes mais polares, como o diclorometano e o THF, foi possível verificar também um ligeiro decréscimo do *ee*, mas uma clara prevalência do produto alquilado pretendido, **4.1**, sobre o produto etilado **4.2**. Estes resultados traduzem uma maior favorabilidade da metalação do fenilacetileno em solventes polares, com conseqüente redução da quantidade de dietilzinc na mistura reacional. De forma particular com o THF, muito pouca percentagem de produto etilado foi obtida (7%). O carácter de base de Lewis deste solvente, à semelhança do que já foi discutido para o DiMPEG, pode estar na origem da formação claramente preferencial do produto alquilado, nas condições reacionais descritas.

Tabela 4.7 – Avaliação do efeito do solvente na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, com o ligando **2.8a**^a.

Solvente	Conversão ^b (%)	4.1 ^{b,c} (%)	<i>ee</i> (4.1) ^d (%)
tolueno (método B-4)	>99	61	55 (<i>S</i>)
hexano	>99	62	53 (<i>S</i>)
ciclo-hexano	>99	64	53 (<i>S</i>)
éter dietílico	>99	62	49 (<i>S</i>)
diclorometano	>99	78	48 (<i>S</i>)
THF	>99	93	50 (<i>S</i>)

^aCondições de reação: i. **2.8a** (15 mol%), fenilacetileno (4 mmol), dietilzinc 1 M em hexanos (2 mmol), solvente (2 mL), t.a., 4 h; ii. benzaldeído (1 mmol), t.a., 1 noite. ^cRelativa ao benzaldeído convertido.

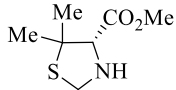
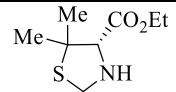
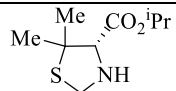
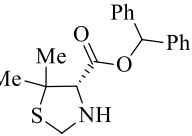
^dDeterminado por HPLC, utilizando uma coluna quiral Chiralpack® IB. Entre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiómero predominante.

4.1.4 – OUTROS DERIVADOS ESTERIFICADOS EM C4 COMO LIGANDOS

A reação de alquilação do benzaldeído com fenilacetileno, catalisada pelo ligando **2.8a**, foi estudada através de um conjunto amplo de métodos e otimizações, que permitiram descortinar a influência de algumas condições e agentes. Como resultado destes estudos, foi possível identificar as condições reacionais do método B-4, utilizando THF como solvente, como das mais promissoras. Apesar da avaliação inicial dos ligandos ter abrangido várias classes de tiazolidinas, não foi analisado o efeito do volume do grupo éster em tiazolidinas esterificadas em C4. Assim, já utilizando as condições otimizadas, a eficiência de análogos da tiazolidina **2.8a**, substituídos com grupos éster distintos, foi avaliada. Os ligandos selecionados foram as tiazolidinas **2.10**, cuja síntese

foi previamente abordada no Capítulo 2, substituídas em C4 com os grupos éster etílico, isopropílico e benzidrílico, Tabela 4.8. Para efeitos de comparação, encontra-se também apresentado na tabela o resultado obtido com o ligando **2.8a**.

Tabela 4.8 - Alquilação enantiosseletiva do benzaldeído após otimização, na presença dos ligandos **2.8a** e **2.10^a**.

Ligando	Conversão ^b (%)	4.1 ^{b,c} (%)	<i>ee</i> (4.1) ^d (%)
 2.8a	>99	93	50 (<i>S</i>)
(método B-4)			
 2.10a	94	99	5 (<i>S</i>)
 2.10b	88	>99	12 (<i>S</i>)
 2.10c	93	>99	9 (<i>S</i>)

^aCondições de reação: i. ligando (15 mol%), fenilacetileno (4 mmol), dietilzinc 1 M em hexanos (2 mmol), THF (2 mL), t.a., 4 h; ii. benzaldeído (1 mmol), t.a., 1 noite. ^bDeterminada por RMN ¹H.

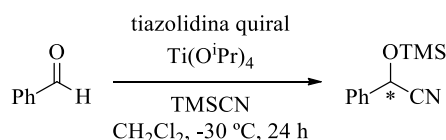
^cRelativa ao benzaldeído convertido. ^dDeterminado por HPLC, utilizando uma coluna quiral Chiralpack® IB. Entre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiômero predominante.

Analisando as conversões obtidas, é possível ver que os ligandos **2.10** são menos ativos que o ligando **2.8a**, dado que ainda existe algum aldeído por reagir. Das experiências realizadas, sabe-se que, mesmo na ausência de ligando e após 1 noite, a alquilação ocorre de forma completa, originando o produto **4.1** racémico (Tabela 4.5). Deste modo, comparando com a utilização de **2.8a**, os resultados obtidos com as tiazolidinas **2.10** parecem indicar uma redução da velocidade da reação catalisada. O aumento do impedimento do grupo éster não conduziu a melhorias nas enantiosseletividades, tendo-se obtido, pelo contrário, *ee* baixos. É importante notar, ainda assim, que apesar destes resultados poderem ser consequência de um baixo controlo estereo por parte dos ligandos estudados, podem também ser afetados pela quantidade de produto racémico obtido a partir da reação não catalisada. Em termos da proporção de produtos, foi possível verificar, com os ligandos **2.10**, a obtenção quase exclusiva do produto alquilado **4.1** pretendido.

Não tendo sido verificadas eficiências e induções quirais muito elevadas na alquilação do benzaldeído catalisada pelas tiazolidinas referidas, e dado o tempo disponível para desenvolver o trabalho desta dissertação, a reação de alquilação enantiosseletiva não foi mais aprofundada.

4.2 – CIANAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ALDEÍDOS

A cianação enantiosseletiva de aldeídos constitui um processo assimétrico capaz de converter aldeídos pró-quirais em ciano-hidrinas opticamente ativas. Dos catalisadores capazes de viabilizar esta transformação assimétrica de forma eficiente é de destacar a utilização de complexos de titânio, dada a sua abundância, baixa toxicidade e preço acessível²⁵. Aliado ao seu uso, uma das fontes de cianeto mais estudadas é o cianeto de trimetilsililo, TMS-CN, capaz de induzir a formação do produto na forma protegida, diminuindo a possibilidade de racemização^{26,27}. Com o intuito de avaliar o desempenho de tiazolidinas quirais como ligandos nesta transformação, foi utilizado o benzaldeído como substrato modelo, na presença de tetraisopropóxido de titânio e TMS-CN, Esquema 3.3.



Esquema 3.3

Dada a anterior exploração desta reação no grupo de investigação e tendo por base esses estudos^{28,29}, as condições reacionais tipicamente utilizadas foram adotadas. De acordo com os mesmos, é promovida uma complexação inicial do ligando ao titânio, durante uma noite, seguida da adição dos restantes reagentes a -30 °C. De modo a compreender de que forma a introdução do ligando afeta a reação, foram realizadas duas tentativas iniciais, uma na ausência de ligando e outra na ausência de ligando e tetraisopropóxido de titânio, Tabela 4.9. Adicionalmente, para os dois cenários, analisou-se o efeito da temperatura reacional na conversão.

Tabela 4.9 - Cianação enantiosseletiva do benzaldeído na ausência de ligando quiral^a.

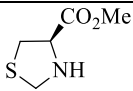
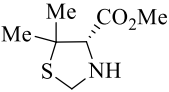
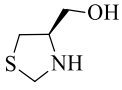
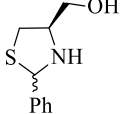
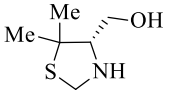
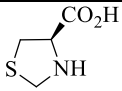
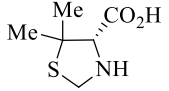
Condições	Temperatura	Conversão ^b (%)	<i>ee</i> ^b (%)
sem ligando sem Ti(O ⁱ Pr) ₄	-30 °C	1	racémico
sem ligando sem Ti(O ⁱ Pr) ₄	-30 °C (adição) → t.a.	1	racémico
sem ligando	-30 °C	45	racémico
sem ligando	-30 °C (adição) → t.a.	94	racémico

^aCondições de reação: CH₂Cl₂ (4 mL), Ti(OⁱPr)₄ (0 ou 20 mol%), benzaldeído (1 mmol) e TMSCN (2 mmol), -30 °C ou t.a., 24 h. ^bDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral de γ -ciclodextrinas.

Foi possível observar que a reação entre o cianeto de trimetilsililo e o benzaldeído, na ausência de catalisador, é extremamente desfavorecida. Praticamente nenhuma conversão do substrato ocorre após 24 horas, mesmo conduzindo a reação à temperatura ambiente em vez de a -30 °C. Unicamente pela adição de tetraisopropóxido de titânio, foi observada a formação de quantidades apreciáveis da ciano-hidrina *O*-sililada, atuando a espécie metálica, por si só, como catalisador da reação de cianação. A conversão do benzaldeído à temperatura ambiente é praticamente completa na presença de tetraisopropóxido de titânio, o que permite inferir que temperaturas mais elevadas favorecem a formação do produto. Em ambas as experiências com o metal, o produto foi, tal como esperado, obtido na forma racémica, dada a ausência de uma fonte quiral capaz de controlar a estereoquímica da adição do grupo cianeto.

Após estas experiências iniciais, a quiralidade induzida por algumas das tiazolidinas sintetizadas, representativas das classes gerais abordadas no Capítulo 2, foi avaliada, Tabela 4.10. Dada a menor conversão verificada a -30 °C, escolheu-se realizar as cianações a esta temperatura ao invés da temperatura ambiente, devido a duas razões particulares. Primeiro, de modo a reduzir a quantidade de produto racémico capaz de se formar pela reação entre o benzaldeído e tetraisopropóxido de titânio presente no meio. Segundo, com o objetivo de beneficiar da menor velocidade de reação a temperaturas baixas, o que pode permitir um controlo estereoquímico mais eficiente.

Tabela 4.10 - Cianação enantiosseletiva do benzaldeído na presença de complexos de titânio de tiazolidinas com diferentes grupos em C4^a.

Ligando	Conversão ^b (%)	ee ^{b,c} (%)
 2.7a	96	3 (<i>R</i>)
 2.8a	91	10 (<i>S</i>)
 2.11a	62	42 (<i>R</i>)
 2.11b	36	46 (<i>S</i>)
 2.12a	49	racémico
 2.13a	94	57 (<i>R</i>)
 2.14a	70	16 (<i>R</i>)

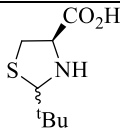
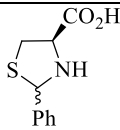
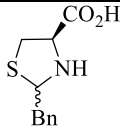
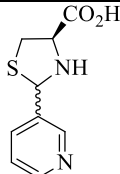
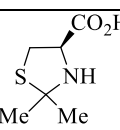
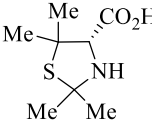
^aCondições de reação: i. CH₂Cl₂ (4 mL), Ti(O^{*i*}Pr)₄ (20 mol%), ligando (44 mol%), 35 °C, 1 noite; ii. benzaldeído (1 mmol) e TMSCN (2 mmol), -30 °C, 24 h. ^bDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral de γ -ciclodextrinas. ^cEntre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiômero predominante.

No geral, foi possível observar uma aceleração da reação pela introdução do ligando, já que, na sua maioria, foram obtidas conversões superiores a 45%. Utilizando as tiazolidinas **2.7a** e **2.8a**, com o grupo carboxilato de metilo em C4, como ligandos, foi observada uma elevada atividade catalítica, com conversões de substrato quase completas. Não obstante, foram obtidas enantiosseletividades baixas. As tiazolidinas hidroximetiladas revelaram-se ligandos menos ativos, providenciando conversões moderadas. No entanto, e nomeadamente com as tiazolidinas derivadas

da *L*-cisteína, **2.11a** e **2.11b**, verificaram-se melhorias nos *ee*, tendo-se obtido enantiosseletividades moderadas (42% e 46%, respetivamente). Curiosamente, apesar destas tiazolidinas apresentarem a mesma quiralidade em C4, conduziram à obtenção preferencial de enantiómeros distintos do produto. Estes resultados levam a considerar que, no caso específico da tiazolidina **2.11b**, o impedimento estéreo gerado pelo grupo fenilo ou, alternativamente, o centro quiral em C2, podem ser fatores determinantes na indução de quiralidade. No entanto, não é conhecido se algum dos diastereoisómeros conduz à formação da espécie cataliticamente ativa de forma preferencial. O melhor resultado foi obtido utilizando a tiazolidina ácida **2.13a** como ligando, com a formação da forma (*R*) da ciano-hidrina *O*-sililada com 57% de *ee*. Tanto para os ligandos hidroximetilados como para os ácidos, as tiazolidinas derivadas da *D*-penicilamina não revelaram uma indução de quiralidade tão eficiente como os seus análogos derivados da *L*-cisteína.

Tendo-se concluído acerca do melhor desempenho das tiazolidinas com grupo ácido em C4, especialmente se derivadas da *L*-cisteína, como ligandos, um conjunto de tiazolidinas do mesmo tipo, diferindo no substituinte em C2, foi também avaliado, Tabela 4.11. Mais uma vez, não foi possível verificar uma consonância entre o centro quiral em C4 do ligando e a configuração absoluta do enantiómero predominante do produto obtida. Este resultado volta a evidenciar a importância de fatores como a quiralidade da posição 2 do anel tiazolidínico e o impedimento gerado pelos grupos ligados a essa posição. A utilização de ligandos tiazolidínicos 2,2-dissubstituídos, derivados tanto da *L*-cisteína, **2.13f**, como da *D*-penicilamina, **2.14b**, também não conduziu a melhorias no processo catalítico, tendo-se observado tanto conversões como enantiosseletividades baixas. No global, comparando com o ligando **2.13a**, foram observadas conversões e enantiosseletividades mais baixas com as novas tiazolidinas, destacando-se, assim, uma maior eficiência de complexos de titânio com ligandos tiazolidínicos mais simples e de estruturas estereamente menos impedidas.

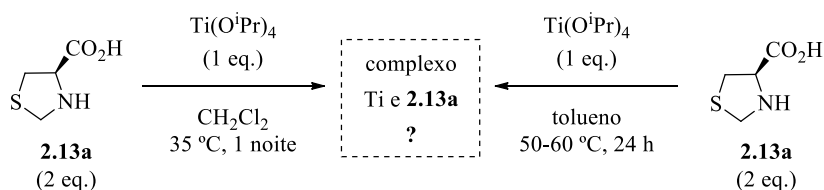
Tabela 4.11 - Cianação enantiosseletiva do benzaldeído na presença de complexos de titânio de tiazolidinas com grupo ácido em C4, **2.13** e **2.14**^a.

Ligando	Conversão ^b (%)	<i>ee</i> ^{b,c} (%)
 2.13b	3	25 (<i>S</i>)
 2.13c	62	33 (<i>R</i>)
 2.13d	70	8 (<i>R</i>)
 2.13e	17	13 (<i>R</i>)
 2.13f	35	7 (<i>S</i>)
 2.14b	18	9 (<i>R</i>)

^aCondições de reação: i. CH₂Cl₂ (4 mL), Ti(O^{*i*}Pr)₄ (20 mol%), ligando (44 mol%), 35 °C, 1 noite; ii. benzaldeído (1 mmol) e TMSCN (2 mmol), -30 °C, 24 h. ^bDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral de γ -ciclodextrinas. ^cEntre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiômero predominante.

Com o melhor ligando, a tiazolidina **2.13a**, foram realizadas algumas experiências de complexação com tetrakisopropóxido de titânio em diferentes condições experimentais, com o intuito de perceber se ocorreria formação do complexo e que gênero de estrutura se formaria. Duas

tentativas foram efetuadas: uma em diclorometano, a 35 °C, e outra em tolueno, a 50-60 °C, Esquema 2.4.



Após uma noite no primeiro caso e 24 horas no segundo, formou-se uma suspensão branca quando se arrefeceu a mistura à temperatura ambiente. Sempre em atmosfera inerte, o solvente foi evaporado e, em ambos os casos, formou-se um sólido branco, que foi lavado com hexano. Por análise de RMN ¹H aos sólidos (em piridina deuterada), foi possível denotar sinais de tiazolidina e do grupo isopropilo, possivelmente indicativos da coordenação do ligando tiazolidínico ao metal. No entanto, a proporção relativa entre o ligando tiazolidínico e os grupos isopropóxido não se mostrou clara. Foram realizadas tentativas de recristalização utilizando piridina, a -20 °C e, através do método de difusão, utilizando piridina e THF como solventes, à mesma temperatura. Com nenhum dos métodos foi possível obter cristais para análise por cristalografia de raios-X. A elucidação do tipo de estrutura formada pela complexação de ligandos de base tiazolidina ao titânio carece, assim, de mais estudos.

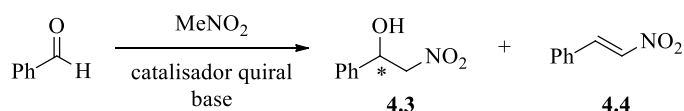
No conjunto das experiências de cianação realizadas, incluindo algumas repetições com vista à comprovação dos resultados, foi possível observar uma certa dificuldade em reproduzir alguns valores, decorrente, possivelmente, da elevada sensibilidade da reação. Apesar dos resultados promissores alcançados com a utilização do ligando ácido **2.13a** e dos ligandos hidroximetilados **2.11a** e **2.11b**, não foi possível, por questões relacionadas com escassez de tempo, aprofundar os estudos de cianação enantiosseletiva.

4.3 – REAÇÃO ASSIMÉTRICA DE HENRY

A reação assimétrica de Henry reporta ao acoplamento entre um nitroalcano e um composto carbonílico, capaz de originar um β-nitroálcool opticamente ativo. Para que a reação ocorra, é necessária a geração do nucleófilo da reação, o ião nitronato, pela presença de uma base capaz de

desprotonar o nitroalcano. Em alguns casos, a utilização de ligandos com carácter básico pode suprimir a necessidade de adição de uma base externa.

À semelhança das reações enantiosseletivas previamente abordadas, o benzaldeído foi selecionado como substrato padrão, com o intuito de avaliar de forma preliminar a estereosseletividade induzida pela presença de tiazolidinas quirais. Do que se encontra descrito na literatura, um dos alcanos mais utilizados é o nitrometano. Este foi também escolhido como reagente para estes estudos por uma questão de simplicidade, dado que a sua reação com aldeídos pró-quirais conduz à formação de apenas um estereocentro. Pela reação entre o benzaldeído e o nitrometano, o produto quiral obtido é o 1-fenil-2-nitroetan-1-ol, **4.3**, cuja formação pode ser acompanhada de um produto secundário, o nitroalcano **4.4**, resultante da eliminação de uma molécula de água a partir de **4.3**, Esquema 4.5.



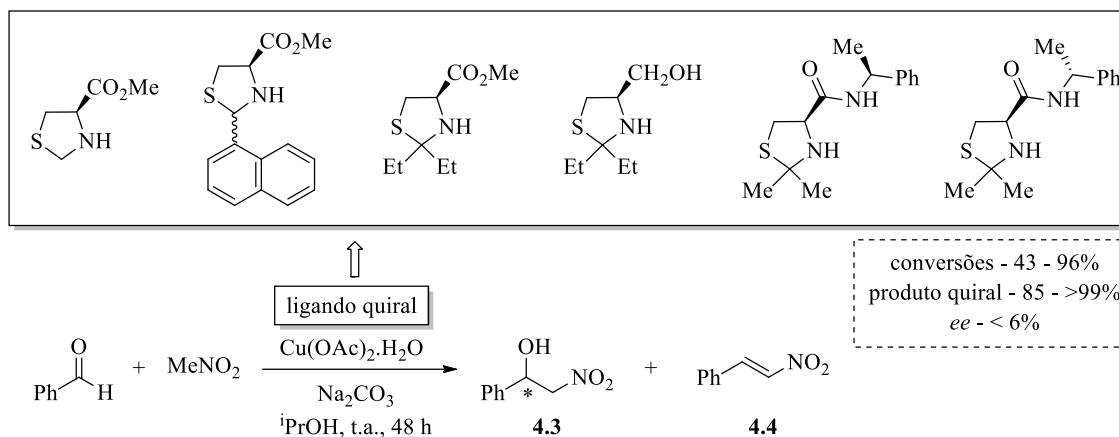
Esquema 4.5

No caso particular desta reação, procurou-se explorar se algumas das tiazolidinas sintetizadas constituiriam bons catalisadores da reação, bem como eficientes indutores de quiralidade. Assim, o seu desempenho foi avaliado enquanto organocatalisadores e também pela geração de complexos metálicos *in situ*.

4.3.1 – TIAZOLIDINAS COMO LIGANDOS NA REAÇÃO DE HENRY COM COMPLEXOS METÁLICOS

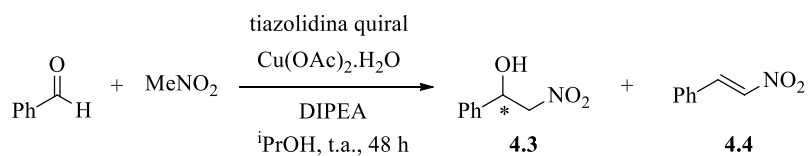
Estudos anteriores realizados no grupo de investigação incidiram na otimização da reação assimétrica de Henry entre o benzaldeído e o nitrometano, catalisada por complexos metálicos. Utilizando como ligandos quirais derivados do ácido tartárico e do ácido canfórico, as melhores eficiências catalíticas e enantiosseletividades foram verificadas após 48 horas, pela combinação com acetato de cobre(II) como fonte metálica, *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) ou carbonato de sódio como bases e tolueno como solvente^{30,31}. Tendo por base estes estudos, e previamente ao desenvolvimento desta tese, alguns ensaios preliminares de avaliação da eficiência de tiazolidinas como ligandos foram realizados³². Nesses ensaios em específico, optou-se por utilizar o isopropanol como solvente, dado que os álcoois (e este em particular) são os solventes que surgem associados aos melhores resultados nesta reação. Adicionalmente, neste solvente, não se encontram problemas em dissolver o acetato de cobre. Assim, é conseguido um meio de reação mais homogéneo, que elimina, à partida, a possibilidade de resultados menos reprodutíveis poderem ser associados a uma

pobre dissolução do sal metálico. Nestes estudos preliminares, estruturas tiazolidínicas derivadas da *L*-cisteína, com grupos éster metílico, hidroximetilo e amida em C4, foram avaliadas como ligandos, Esquema 4.6. Foram observadas conversões moderadas a elevadas e, não obstante a percentagem elevada de produto quiral **4.3**, este foi sempre obtido de forma praticamente racémica.



Esquema 4.6

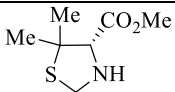
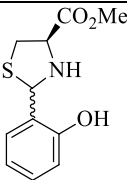
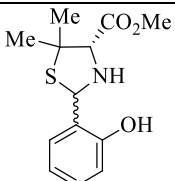
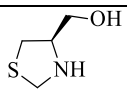
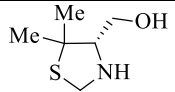
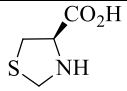
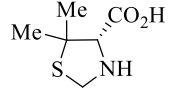
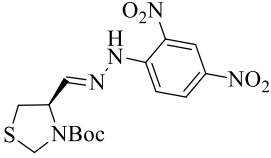
Um dos objetivos desta dissertação prendia-se com o aprofundar do conhecimento sobre a indução quiral proporcionada por ligandos tiazolidínicos na reação de Henry. Assim, e tendo por base os estudos anteriores acima referidos, outras tiazolidinas, derivadas tanto da *L*-cisteína como da *D*-penicilamina, e com diferentes tipos de substituintes no heterociclo, foram testadas como ligandos. Para a avaliação inicial, escolheu-se promover a reação entre o benzaldeído e o nitrometano em isopropanol, utilizando o acetato de cobre como fonte metálica e a *N,N*-diisopropiletilamina como base, Esquema 4.7.



Esquema 4.7

Começou-se por tentar compreender de que forma o tipo de grupo substituinte em C4 afetava a eficiência de ligandos tiazolidínicos quirais, Tabela 4.12.

Tabela 4.12 – Reação assimétrica de Henry na presença de ligandos tiazolidínicos com diferentes grupos em C4^a.

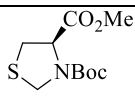
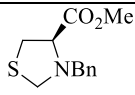
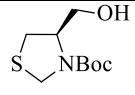
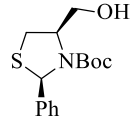
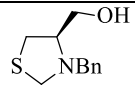
Ligando	Conversão ^b (%)	Produto Quiral ^{b,c} (%)	ee ^d (%)
 2.8a	55	93	racémico
 2.7c	50	95	racémico
 2.8d	33	92	3 (<i>S</i>)
 2.11a	59	85	10 (<i>R</i>)
 2.12a	70	92	4 (<i>R</i>)
 2.13a	20	>99	racémico
 2.14a	19	>99	racémico
 2.32a	70	85	racémico

^aCondições de reação: benzaldeído (0,8 mmol), ligando (10 mol%), Cu(OAc)₂·H₂O (10 mol%), MeNO₂ (44,8 mmol), DIPEA (5 mol%), ⁱPrOH (8 mL), t.a., 48 h. ^bDeterminado por RMN ¹H. ^cRelativa ao benzaldeído convertido. ^dDeterminado por HPLC, utilizando uma coluna quiral Chiralpack® IB. Entre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiômero predominante.

Independentemente da classe do ligando, foram obtidas conversões baixas a moderadas após 48 horas, o que revela uma baixa atividade dos complexos de cobre destas tiazolidinas. As conversões mais baixas foram observadas com os ligandos tiazolidínicos ácidos **2.13a** e **2.14a**, podendo ser equacionada a possibilidade de alguma neutralização da base externa, que se reflete numa menor quantidade de nitronato formada. Enantiosseletividades baixas foram observadas em todos os casos, tendo-se obtido um ligeiro *ee* com a tiazolidina hidroximetilada **2.11a**, derivada da *L*-cisteína. Com os ligandos **2.7c** e **2.8d** pretendia-se concluir sobre se a introdução de um átomo coordenante adicional seria vantajosa. No entanto, não se verificaram grandes alterações em termos de conversão ou *ee*. A hidrazona **2.32a**, com mais pontos de coordenação, apesar de possibilitar uma conversão mais elevada, também não conduziu a melhorias na enantiosseletividade.

Dado que todas as tiazolidinas testadas como ligandos se encontravam na forma desprotegida, procurou-se também analisar o efeito da proteção do átomo de azoto na indução quiral. Para tal, foram selecionadas duas tiazolidinas esterificadas em C4, derivadas da *L*-cisteína e três hidroximetiladas, uma vez que foi uma pertencente a esta classe, a tiazolidina **2.11a**, que possibilitou a formação do produto **4.3** com um pequeno *ee*. Na Tabela 4.13 encontram-se apresentados os resultados decorrentes do ensaio destas tiazolidinas como ligandos na reação assimétrica de Henry. Para os derivados esterificados em C4, a proteção do átomo de azoto não conduziu a uma indução quiral mais eficiente, com o β -nitroálcool **4.3** a ser novamente obtido de forma racémica. Não obstante, foram registadas conversões ligeiramente mais elevadas. No que respeita aos ligandos hidroximetilados, a proteção do ligando **2.11a** com o grupo *tert*-butoxicarbonilo (ligando **2.25**) não alterou de forma significativa a conversão, tendo-se observado, no entanto, uma redução da enantiosseletividade da reação. O seu análogo **2.28**, substituído na posição 2 com o grupo fenilo, também não se revelou promissor. O melhor resultado foi alcançado com a tiazolidina *N*-benzilada **2.45**, que possibilitou a formação do (*R*)-1-fenil-2-nitroetan-1-ol com um *ee* de 27%. Comparando as tiazolidinas **2.25** e **2.45**, que diferem apenas no grupo protetor do átomo de azoto (*tert*-butoxicarbonilo e benzilo, respetivamente), verificou-se apenas alguma indução quiral com a que se encontra protegida com o grupo benzilo. Por um lado, pode atribuir-se este resultado ao maior impedimento do grupo *tert*-butoxicarbonilo em relação ao benzilo, o que pode conduzir a diferenças menos pronunciadas nos estados de transição. Por outro, em consequência do efeito indutivo provocado pelo oxigénio do grupo carbonilo, existe uma deficiência de densidade eletrónica no átomo de azoto, o que pode influenciar a coordenação deste átomo ao cobre e, conseqüentemente, o ambiente quiral em torno do metal.

Tabela 4.13 – Reação assimétrica de Henry na presença de ligandos tiazolidínicos *N*-protegidos^a.

Ligando	Conversão ^b (%)	Produto Quiral ^{b,c} (%)	<i>ee</i> ^d (%)
 2.24	71	91	racémico
 2.44	62	93	racémico
 2.25	68	83	racémico
 2.28	71	83	racémico
 2.45	83	85	27 (<i>R</i>)

^aCondições de reação: benzaldeído (0,8 mmol), ligando (10 mol%), Cu(OAc)₂·H₂O (10 mol%), MeNO₂ (44,8 mmol), DIPEA (5 mol%), ⁱPrOH (8 mL), t.a., 48 h. ^bDeterminado por RMN ¹H. ^cRelativa ao benzaldeído convertido. ^dDeterminado por HPLC, utilizando uma coluna quiral Chiralpack® IB. Entre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiómero predominante.

Tendo em consideração os estudos anteriores referidos no princípio deste subcapítulo, é interessante verificar algumas similaridades estruturais entre o ligando tiazolidínico mais promissor, **2.45**, e a pirrolidina **4.5**, um derivado do ácido tartárico com elevada capacidade de indução quiral nesta reação catalítica³¹. Ambos são β-aminoálcoois *N*-benzilados, como se pode observar pelas estruturas representadas na Figura 4.2. Em particular para a pirrolidina **4.5**, tal como já foi referido no Capítulo 1, através de estudos de espectroscopia ultravioleta-visível, foi possível determinar a estequiometria do complexo de cobre (1:1), tendo sido proposto que a coordenação do ligando ao metal ocorre através de um dos átomos de oxigénio e azoto. De forma análoga, e dada a semelhança estrutural referida, pode pressupor-se que a tiazolidina **2.45** deverá coordenar ao cobre da mesma forma, Figura 4.2.

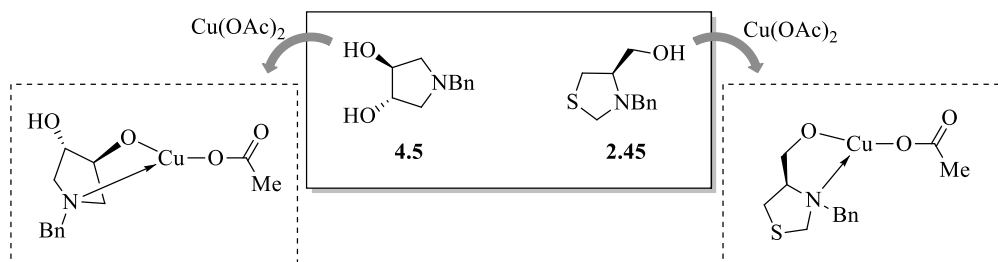


Figura 4.2 – Proposta de coordenação dos ligandos **4.5** e **2.45** ao cobre.

Utilizando o ligando mais promissor, a tiazolidina **2.45**, foram estudados alguns parâmetros da reação, nomeadamente o solvente e a base, de modo a investigar se algumas destas mudanças nas condições reacionais poderiam ter implicações positivas na enantiosseletividade, Tabela 4.14. Para efeitos comparativos, encontra-se também apresentado na tabela o resultado obtido utilizando isopropanol como solvente e a *N,N*-diisopropilamina como base.

Tabela 4.14 – Efeito da base e do solvente na reação assimétrica de Henry, com o ligando **2.45**^a.

Solvente	Base	Conversão ^b (%)	Produto Quiral ^{b,c} (%)	<i>ee</i> ^d (%)
ⁱ PrOH	DIPEA	83	85	27 (<i>R</i>)
ⁱ PrOH	Na ₂ CO ₃	72	84	18 (<i>R</i>)
tolueno	DIPEA	10	84	22 (<i>R</i>)
MeOH	DIPEA	32	91	18 (<i>R</i>)
EtOH	DIPEA	50	88	21 (<i>R</i>)
ⁿ BuOH	DIPEA	91	93	22 (<i>R</i>)
^t BuOH	DIPEA	80	88	26 (<i>R</i>)
MeCN	DIPEA	31	93	24 (<i>R</i>)
CH ₂ Cl ₂	DIPEA	26	89	24 (<i>R</i>)
H ₂ O	DIPEA	97	95	16 (<i>R</i>)

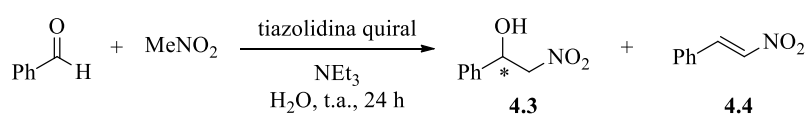
^aCondições de reação: benzaldeído (0,8 mmol), ligando (10 mol%), Cu(OAc)₂.H₂O (10 mol%), MeNO₂ (44,8 mmol), base (5 mol%), solvente (8 mL), t.a., 48 h. ^bDeterminado por RMN ¹H. ^cRelativa ao benzaldeído convertido. ^dDeterminado por HPLC, utilizando uma coluna quiral Chiralpack® IB. Entre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiómero predominante.

A princípio, utilizou-se o carbonato de sódio como base, dado que em estudos anteriores o seu uso se revelou tão ou mais promissor que a de *N,N*-diisopropiletilamina. No entanto, com o ligando **2.45**, o uso de carbonato de sódio conduziu a diminuições tanto na conversão como na enantiosseletividade. Assim, os estudos prosseguiram com a *N,N*-diisopropiletilamina. A otimização centrou-se então em encontrar o solvente mais adequado para a reação na presença do ligando **2.45**. Foi explorado o tolueno, dado que existem exemplos na literatura onde o seu uso aparece associado a melhores resultados^{31,33-35}. Adicionalmente também se testou a reação em solventes próticos, alguns álcoois e água, uma vez que são citados como sendo dos mais eficientes para esta reação³⁶⁻⁴¹, e dois solventes polares apróticos, o acetonitrilo e o diclorometano. Com o tolueno e os solventes polares apróticos foi registada uma diminuição drástica na conversão, ainda que sem grandes alterações no *ee*. Em relação aos solventes próticos, as melhores conversões foram observadas com a água e com os butanóis. No que respeita à enantiosseletividade, não houve variações muito significativas, tendo-se observado uma redução de cerca de 10% no *ee* com a utilização de metanol ou água como solventes.

Mesmo com a alteração de alguns parâmetros reacionais, não se verificou um aumento da eficiência e da indução de enantiosseletividade na presença de complexos de cobre de ligandos tiazolidínicos. Dado que o melhor resultado, obtido com o ligando **2.45** (27% *ee*), não se apresentou muito favorável, a vertente com complexos metálicos de ligandos de base tiazolidina não foi mais explorada.

4.3.2 – TIAZOLIDINAS COMO ORGANOCATALISADORES

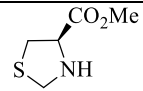
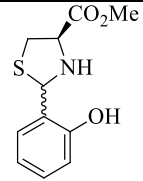
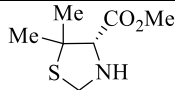
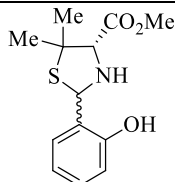
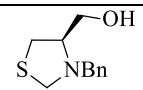
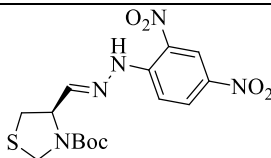
Com o intuito de avaliar as potencialidades das tiazolidinas como organocatalisadores, e dado que estas não se revelaram especialmente promissoras ao nível da catálise com complexos metálicos, algumas das tiazolidinas sintetizadas foram ensaiadas na reação de Henry organocatalítica, Esquema 4.8. Para tal, adaptou-se um procedimento da literatura, otimizado para a reação enantiosseletiva com organocatalisadores derivados da *L*-prolina na reação de interesse⁴². Segundo esta metodologia, a reação entre o benzaldeído e o nitrometano é promovida pela presença de trietilamina, sendo utilizada a água como solvente. É proposto pelos autores que a água pode atuar como ponte entre o organocatalisador e o aldeído, por meio de ligações de hidrogénio.



Esquema 4.8

De forma muito preliminar, foram testadas como organocatalisadores duas tiazolidinas esterificadas em C4 derivadas da *L*-cisteína, **2.7a** e **2.7c**, as suas equivalentes derivadas da *D*-penicilamina, **2.8a** e **2.8d**, a tiazolidina que se revelou mais promissora nos estudos com cobre, **2.45**, e a hidrazona **2.32a**, dado a sua estrutura ser mais rica em átomos capazes de estabelecer ligações por pontes de hidrogénio, Tabela 4.15.

Tabela 4.15 – Reação assimétrica de Henry organocatalisada por várias tiazolidinas^a.

Organocatalisador	Conversão ^b (%)	Produto Quiral ^{b,c} (%)	<i>ee</i> ^d (%)
 2.7a	64	>99	racémico
 2.7c	86	98	racémico
 2.8a	68	98	racémico
 2.8d	86	>99	racémico
 2.45	85	>99	racémico
 2.32a	60	>99	racémico

^aCondições de reação: benzaldeído (1 mmol), organocatalisador (10 mol%), MeNO₂ (2 mmol), NEt₃ (10 mol%), H₂O (10 mL), t.a., 24 h. ^bDeterminado por RMN ¹H. ^cRelativa ao benzaldeído convertido.

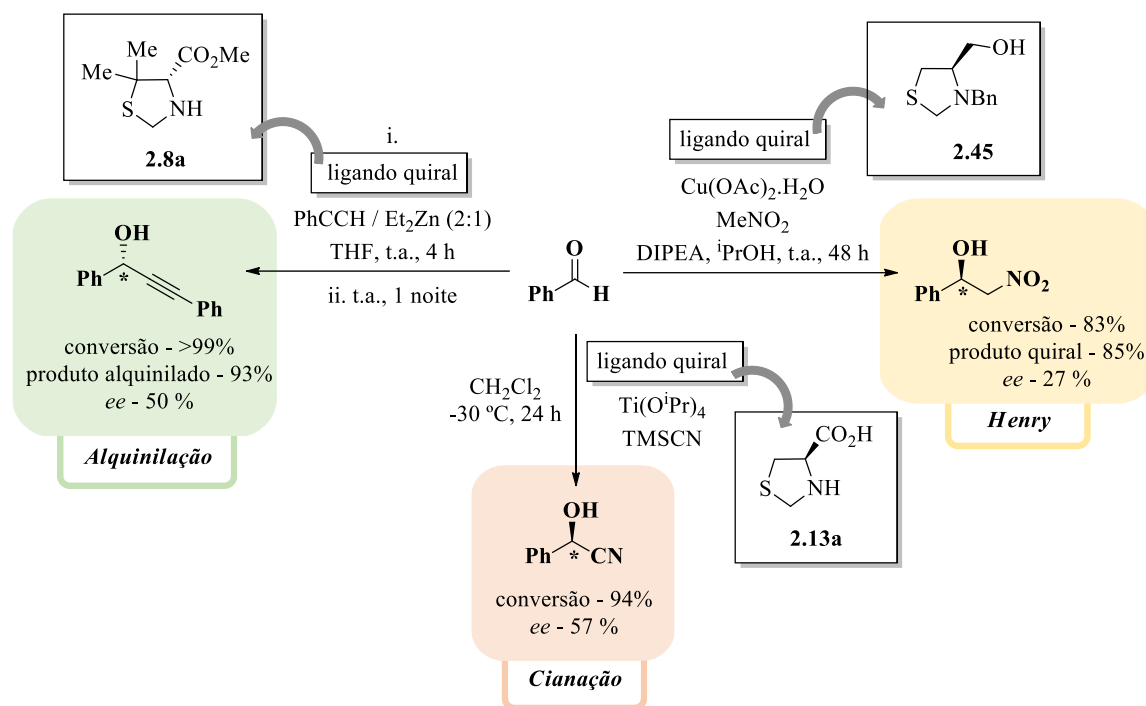
^dDeterminado por HPLC, utilizando uma coluna quiral Chiralpack® IB. Entre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiómero predominante.

Nas condições testadas, nenhuma das tiazolidinas interveio na reação de forma estereosseletiva, tendo sido sempre obtido o produto quiral **4.3** na forma racêmica. Contudo, conversões moderadas a elevadas, acompanhadas da formação praticamente exclusiva do produto pretendido foram observadas. Foi possível denotar melhores conversões na presença das tiazolidinas derivadas do salicilaldeído, **2.7c** e **2.8d**, em relação às mais simples e sem substituintes na posição C2, **2.7a** e **2.8a**, possivelmente por as primeiras conseguirem ativar o substrato de forma mais eficiente, acelerando a reação. Esta ativação pode ter relação com a presença do grupo hidroxilo no ligando, dado que o derivado hidroximetilado **2.45** também foi dos que conduziu à obtenção de melhores conversões.

A falta de resultados promissores na utilização de tiazolidinas na reação assimétrica de Henry organocatalisada teve como consequência a interrupção dos estudos com este tipo de ligandos nesta reação. Em qualquer dos casos, considere-se a vertente mediada por complexos metálicos ou organocatalítica, é importante reter que, em conjugação com o que parece ser uma baixa eficiência de indução quiral por parte de ligandos tiazolidínicos, pode ocorrer adição racêmica do nitronato ao aldeído. Este pode ser outro fator responsável pelas baixas enantiosseletividades observadas.

4.4 – CONCLUSÃO

O trabalho descrito neste capítulo centrou-se na avaliação preliminar da enantiosseletividade induzida por ligandos tiazolidínicos em três reações assimétricas: alquinilação, cianação e Henry, usando como substrato-padrão o benzaldeído. Os principais resultados obtidos encontram-se representados no Esquema 4.9.



Esquema 4.9

No que remete para a alquinilação enantiosseletiva, a reação entre o fenilacetileno e o benzaldeído foi promovida na presença de dietilzinco, testando como ligandos várias tiazolidinas com diferentes substituintes na posição C4, derivadas tanto da *L*-cisteína como da *D*-penicilamina. As reações foram conduzidas em THF, utilizando o fenilacetileno e o dietilzinco numa proporção 2:1. Nesta primeira abordagem, foi verificada uma maior eficiência dos derivados da *D*-penicilamina, em particular da tiazolidina esterificada **2.8a**, na presença da qual o enantiómero (*S*) do produto alquínico foi obtido com um *ee* de 42%. Tendo identificado esta classe como a mais promissora, a indução quiral de outras tiazolidinas esterificadas em C4, também derivadas da *D*-penicilamina, foi avaliada. Neste âmbito, foi selecionado um conjunto de estruturas com diferentes substituintes no C2 do heterociclo, capazes de dotar esta posição de mono- ou dissustituição, bem como gerar diferentes graus de impedimento estérico. Foi possível relacionar um maior impedimento no C2 do ligando com uma melhor discriminação quiral. No entanto, não foram registadas melhorias na enantiosseletividade pela utilização do novo conjunto de ligandos em relação ao obtido com a tiazolidina **2.8a**. Com o intuito de aumentar a eficiência deste ligando, a alquinilação do benzaldeído foi explorada de acordo com uma série de procedimentos descritos na literatura. Estes diferiam em parâmetros como a proporção fenilacetileno/dietilzinco, o momento de adição do ligando, a presença de tetraisopropóxido de titânio como co-catalisador e a utilização de sais metálicos de cobre e de zinco em lugar do dietilzinco. Apesar destas duas últimas estratégias em particular não se terem revelado vantajosas, um aumento do *ee* (para 51 e 57%) foi observado com a utilização do fenilacetileno e do dietilzinco em proporções estequiométricas, utilizando

tolueno como solvente. Contudo, a melhoria na enantiosseletividade foi acompanhada da formação de produto secundário de etilação em grandes quantidades. Ao adicionar-se o ligando na fase inicial da reação, a par do fenilacetileno e do dietilzinco, conseguiu-se reduzir a percentagem de produto etilado para 50%, sendo o *ee* do produto alquiniado de 57% (método B). Esta observação encontra-se de acordo com uma aceleração da metalação do alcino, induzida pela introdução do ligando. Após a identificação do método B como mais enantiosseletivo em relação aos demais, foram realizadas otimizações do mesmo, onde foram variados parâmetros como a temperatura, percentagem de ligando, quantidade de fenilacetileno e solvente. Também foi estudado o efeito do uso de DiMPEG como aditivo. Concluiu-se ainda que, em tolueno, a alteração da proporção fenilacetileno/zinco, de 1:1 para 2:1, permitiu obter mais quantidade de produto alquiniado (61%) sem comprometer muito o *ee* (55%). Mantendo esta proporção dos componentes e utilizando THF como solvente, foi possível suprimir praticamente a formação do produto secundário etilado (7%), sendo o produto alquiniado obtido com 50% de *ee*. Numa fase final, estas últimas condições reacionais (THF, fenilacetileno/dietilzinco 2:1) foram utilizadas para testar como ligandos três derivados esterificados em C4, análogos a **2.8a**, mas com grupos éster distintos. No entanto, não se verificaram resultados promissores com os mesmos.

Em termos da cianação enantiosseletiva, os estudos tiveram por base condições reacionais tipicamente utilizadas no grupo de investigação para conduzir esta reação em específico. Começou-se por analisar o sistema na ausência de ligando, considerando também o efeito da temperatura. Sem ligando e tetraisopropóxido de titânio, não ocorre formação de ciano-hidrina, independentemente da temperatura, tendo-se observado uma conversão moderada (45%) do substrato só com a adição de tetraisopropóxido de titânio, a -30 °C. Conduzindo a reação à temperatura ambiente, a conversão foi praticamente completa (94%) e, no sentido de minimizar esta possível reação secundária, os estudos com os ligandos tiazolidínicos foram realizados a -30 °C. Vários ligandos quirais representativos das classes de tiazolidinas sintetizadas, com diferentes substituintes na posição C4, foram testados na cianação do benzaldeído com cianeto de trimetilsililo. Foi observada uma aceleração da reação pela introdução do ligando, tendo-se registado conversões moderadas a elevadas. Em termos de enantiosseletividades, foi observada uma melhor indução de quiralidade com tiazolidinas hidroximetiladas derivadas da *L*-cisteína e, particularmente, com a tiazolidina ácida **2.13a**, que deu origem à forma (*R*) da ciano-hidrina *O*-silylada, com *ee* de 57%. No seguimento destes resultados, outras tiazolidinas com o grupo ácido carboxílico em C4 foram testadas como ligandos. Com estas, que diferem de **2.13a** nos substituintes em C2, foi observado um decréscimo nos valores de enantiosseletividade, podendo concluir-se que, para este tipo de ligandos, a estrutura mais simples e menos impedida de **2.13a** é a que conduz à melhor indução assimétrica. Com o melhor ligando, foram efetuadas duas tentativas de formar o complexo de titânio, por reação com isopropóxido de titânio. Os dados de RMN ¹H pareceram

indicar a coordenação da tiazolidina ao metal, mas, uma vez que não foi possível isolar cristais para análise por difração de raios-X, a elucidação estrutural deste complexo carece de um estudo mais aprofundado.

No que respeita à reação assimétrica de Henry, esta foi explorada recorrendo à catálise com complexos metálicos e a uma via organocatalítica. Para a reação promovida por complexos metálicos, começou-se, mais uma vez, por tentar perceber se a reação era estereosseletiva na presença de ligandos tiazolidínicos com diferentes substituintes em C4, em combinação com cobre. Para tal, foi utilizada a *N,N*-diisopropiletilamina como base e o isopropanol como solvente. Dado que os resultados obtidos com estes ligandos não se revelaram particularmente promissores, e uma vez que a estrutura dos mesmos apresentava o átomo de azoto desprotegido, foi analisado o efeito da proteção do átomo de azoto do ligando na enantiosseletividade. Foi observada alguma indução assimétrica com o ligando **2.45**, uma tiazolidina *N*-benzilada hidroximetilada em C4, tendo-se obtido o (*R*)-1-fenil-2-nitroetan-1-ol com 27% de *ee*. A proteção do azoto com o grupo *tert*-butoxicarbonilo (ligando **2.25**), ao invés do benzilo, conduziu à formação do nitroálcool racémico, podendo este resultado ter origem tanto em diferenças de impedimento estereo como de carácter indutivo entre os dois grupos protetores. Com o ligando **2.45** foram ainda realizados alguns estudos de otimização da reação, nomeadamente pela utilização de carbonato de sódio como base e de um conjunto de solventes com diferentes características. Foi verificada uma redução da enantiosseletividade pela alteração da base, mantendo-se a *N,N*-diisopropiletilamina nos estudos subsequentes de efeito do solvente. Para estes, foram observadas diminuições na conversão pelo uso de solventes apolares e polares apróticos, sem grandes diferenças no *ee*. Com os solventes polares próticos, as conversões mais elevadas foram registadas para os butanóis e para a água, sem, no entanto, se verificarem melhorias na enantiosseletividade. Foi possível concluir, assim, que na presença de complexos de cobre do ligando **2.45**, a reação de Henry é mais eficiente utilizando as condições de partida (*N,N*-diisopropiletilamina como base e isopropanol como solvente). A escassez de resultados promissores para esta reação na presença de complexos metálicos de tiazolidinas, levou a que estes ligandos fossem também testados como organocatalisadores. Na presença de trietilamina e utilizando água como solvente, alguns derivados esterificados em C4, a tiazolidina **2.45** e a hidrazona **2.32a** foram ensaiados na reação de Henry. Foram registadas elevadas conversões e percentagens de produto quiral, acompanhadas, contudo, da formação deste na forma racémica.

Globalmente, foram conseguidas induções assimétricas moderadas na reação de alquilação e cianação enantiosseletivas, podendo-se, no futuro, realizar alguns estudos de otimização ou modelação estrutural de ligandos, no sentido de aperfeiçoar os sistemas catalíticos. Para a reação assimétrica de Henry, de forma preliminar, e ainda que outros parâmetros reacionais

possam ser otimizados, as tiazolidinas não revelaram grande potencial de controlo estereoquímico, nem em combinação com cobre nem por via organocatalítica.

4.5 – REFERÊNCIAS

- (1) Dahmen, S. *Org. Lett.* **2004**, 6 (13), 2113–2116.
- (2) Ohshima, T. *To Catalytic Asymmetric 1,2-Alkynylation*. Em *Comprehensive Chirality*; Erick M. Carreira, Yamamoto, H., Eds.; Elsevier, 2012; pp 355–377.
- (3) Niwa, S.; Soai, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, No. 4, 937–943.
- (4) Ishizaki, M.; Hoshino, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5 (10), 1901–1904.
- (5) Bauer, T. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, 299, 83–150.
- (6) Bisai, V.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57 (43), 4771–4784.
- (7) Brunner, H.; Becker, R.; Riepl, G. *Organometallics* **1984**, 3 (9), 1354–1359.
- (8) Bolm, C.; Muñiz, K.; Hildebrand, J. P. *Org. Lett.* **1999**, 1 (3), 491–493.
- (9) Jin, M.-J.; Kim, S.-H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, 23 (3), 509–510.
- (10) Boobalan, R.; Chen, C.; Lee, G.-H. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10 (8), 1625–1638.
- (11) Li, Z.; Upadhyay, V.; DeCamp, A. E.; DiMichele, L.; Reider, P. J. *Synthesis (Stuttg)*. **1999**, No. SPEC. ISS., 11245–11246.
- (12) Xu, Z.; Mao, J.; Zhang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6 (7), 1288–1292.
- (13) Andrade, F. C. D.; Pugnall, L. V. B. L.; Betim, H. L. I.; Vani, J. F.; Zukerman-Schpector, J.; Schwab, R. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, No. 40, 5467–5476.
- (14) Yamaguchi, M.; Hayashi, A.; Minami, T. *J. Org. Chem* **1991**, 56 (13), 4091–4092.
- (15) Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121 (48), 11245–11246.
- (16) Jiang, B.; Chen, Z.; Xiong, W. *Chem. Commun.* **2002**, No. 14, 1524–1525.
- (17) Yamashita, M.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347 (11–13), 1649–1652.
- (18) Emmerson, D. P. G.; Hems, W. P.; Davis, B. G. *Org. Lett.* **2006**, 8 (2), 207–210.
- (19) Anand, N. K.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 (39), 9687–9688.

- (20) Lu, J.; Luo, L.-S.; Sha, F.; Li, Q.; Wu, X.-Y. *Chem. Commun.* **2019**, 55 (77), 11603–11606.
- (21) Wang, M.-C.; Zhang, Q.-J.; Zhao, W.-X.; Wang, X.-D.; Ding, X.; Jing, T.-T.; Song, M.-P. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (1), 168–176.
- (22) Niu, J.-L.; Wang, M.-C.; Lu, L.; Ding, G.-L.; Lu, H.-J.; Chen, Q.-T.; Song, M.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20 (22), 2616–2621.
- (23) Zhong, J.-C.; Hou, S.-C.; Bian, Q.-H.; Yin, M.-M.; Na, R.-S.; Zheng, B.; Li, Z.-Y.; Liu, S.-Z.; Wang, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15 (13), 3069–3071.
- (24) Liu, S.; Li, G.-W.; Yang, X.-C.; Zhang, D.-Y.; Wang, M.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15 (34), 7147–7156.
- (25) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357 (5), 857–882.
- (26) Brunel, J.-M.; Holmes, I. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43 (21), 2752–2778.
- (27) Gawronski, J.; Wascinska, N.; Gajewy, J. *Chemical Reviews*. 2008, pp 5227–5252.
- (28) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Goth, A.; Gonsalves, A. M. D. R.; Abreu, P. E.; Pais, A. A. C. C. *Chirality* **2010**, 22 (4), 425–431.
- (29) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Goth, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24, 315–319.
- (30) Rénio, M. A. dos R. R. Síntese de Ligandos Quirais para Reações Assimétricas de Henry, Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra, 2016.
- (31) Rénio, M. R. R.; Sousa, F. J. P. M.; Tavares, N. C. T.; Valente, A. J. M.; Serra, M. E. da S.; Murtinho, D. *Appl. Organomet. Chem.* **2021**, 35 (5), e6175.
- (32) Sousa, F. J. P. M. de. Síntese de Ligandos Quirais para Reações Assimétricas de Henry e de Alquilação de Aldeídos, Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra, 2016.
- (33) Arai, T.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2014**, 16 (6), 1700–1703.
- (34) Xu, F.; Lei, C.; Yan, L.; Tu, J.; Li, G. *Chirality* **2015**, 27 (10), 761–765.
- (35) Liu, M.; Ji, N.; Wang, L.; Liu, P.; He, W. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59 (11), 999–1004.
- (36) Boobalan, R.; Lee, G. H.; Chen, C. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354 (13), 2511–2520.
- (37) Wolińska, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25 (15), 1122–1128.
- (38) Ao, C.; Men, J.; Wang, Y.; Shao, T.; Huang, Y.; Huo, J.; Gao, G. *Tetrahedron Asymmetry* **2016**, 27 (13), 589–595.
- (39) Tetour, D.; Novotná, M.; Hodačová, J. *Catalysts* **2021**, 11 (1), 41.
- (40) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, No. 16, 2561–2574.

- (41) Zhang, S.; Li, Y.; Xu, Y.; Wang, Z. *Chinese Chem. Lett.* **2018**, 29 (6), 873–883.
- (42) Thorat, P. B.; Goswami, S. V.; Jadhav, W. N.; Bhusare, S. R. *Aust. J. Chem.* **2013**, 66 (6), 661–666.

CAPÍTULO 5

PARTE EXPERIMENTAL

Neste capítulo encontram-se apresentados os procedimentos experimentais utilizados para a síntese dos compostos descritos ao longo desta dissertação, assim como os procedimentos das reações de catálise assimétrica e a análise das respectivas misturas reacionais. A caracterização dos compostos foi efetuada através de espectroscopia de ressonância magnética nuclear protónica (RMN ^1H) e de carbono-13 (RMN ^{13}C), ponto de fusão (no caso de compostos sólidos), rotação específica, $[\alpha]$, espectroscopia de infravermelho (IV), espectrometria de massa de alta resolução (HRMS) ou análise elemental. Adicionalmente, é efetuada a descrição dos aparelhos e solventes necessários ao trabalho laboratorial e de caracterização.

5.1 – APARELHAGEM UTILIZADA

MICRO-ONDAS

Para as reações sob irradiação com micro-ondas foi utilizado um aparelho de micro-ondas *CEM Discover S-Class*.

PONTOS DE FUSÃO

Os pontos de fusão foram determinados num dispositivo *Falc* (método de capilar de vidro aberto), com o número de série R132467.

ROTAÇÃO ESPECÍFICA

Os valores da rotação específica, $[\alpha]$, dos compostos opticamente ativos foram determinados num polarímetro digital automático *Optical Activity AA-5*.

ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO

Os espectros de infravermelho foram obtidos num espectrofotômetro *Agilent Technologies Cary 630 FTIR*, utilizando o método de Refletância Total Atenuada (ATR).

ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN ^1H e RMN ^{13}C) foram obtidos à temperatura ambiente (salvo indicação de outra temperatura) num espectrômetro *Brucker Avance III*, operando a 400 MHz (RMN ^1H) e a 100 MHz (RMN ^{13}C). Os solventes deuterados utilizados foram clorofórmio (CDCl_3), dimetilsulfóxido ($\text{DMSO-}d_6$) e metanol (CD_3OD). Os desvios químicos (δ) são apresentados em ppm relativamente ao padrão interno tetrametilsilano (TMS) e os valores das constantes de acoplamento (J) são expressos em Hz. As siglas s, d, t, q, m, sl, dd e aprox. t significam, respetivamente, singuleto, dubleto, tripleto, quarteto, multipletto, singuleto largo, duplo dubleto e aproximadamente tripleto.

ESPECTROMETRIA DE MASSA

Os espectros de massa de alta resolução (HRMS) foram obtidos num espectrômetro *TOF VG Autospect M* com ionização por *eletrospray* (ES) ou num espectrômetro *Orbitrap Q-Exactive Focus* (Thermo Scientific), acoplado a um *Vanquish HPLC* (Thermo Scientific), a trabalhar com ionização por *eletrospray* (ES) em modo positivo ou negativo.

ANÁLISE ELEMENTAL

A análise elemental dos compostos foi efetuada num analisador *Elementar Vario Micro Cube*.

CROMATOGRAFIA

A evolução das reações foi controlada por cromatografia em camada fina, utilizando para o efeito placas de sílica 60 F₂₅₄, com suporte de alumínio, fornecidas pela Merck. Para as cromatografias em coluna foi utilizado gel de sílica 60 (0,040-0,063 mm), fornecido pela Merck ou Fluka.

As determinações de conversões e excessos enantioméricos das reações de alquilação e cianação enantiosseletivas, descritas nos Capítulos 3 e 4, foram efetuadas recorrendo à técnica de cromatografia gasosa (GC). Foi utilizado um cromatógrafo *Agilent 7820A*, com detetor de ionização em chama, hidrogénio como gás arrastador e coluna capilar quiral de γ -ciclodextrina (*FS-Lipodex-E*, 25 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno da *Machery-Nagel*). As temperaturas do injetor e do detetor foram de 220 °C e 250 °C, respetivamente. Para a alquilação do fenilacetaldeído, a mistura reacional foi analisada num aparelho *Agilent-6890* equipado com uma coluna capilar quiral *Supelco β -Dex 120* (20% β -ciclodextrina) com 30 m de comprimento e

0,25 mm de diâmetro interno, com hélio como gás arrastador e com um detetor de ionização em chama. Neste caso, a temperatura do injetor e do detetor foi de 250 °C.

As determinações dos excessos enantioméricos das reações enantiosseletivas de alquilação e Henry, descritas no Capítulo 4, foram efetuadas recorrendo à técnica de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Foi utilizado um cromatógrafo *Agilent 1100 series*, *Detector G1314A*, *Degasser G1322A*, *ALS G1313A*, *QuatPump G1311A*, e uma coluna quiral *Chiralpack® IB*.

5.2 – SOLVENTES E REAGENTES

De todos os solventes usados, os que abaixo se enumeram foram previamente secos e destilados, de acordo com os procedimentos que se seguem, exceto em reações ou extrações com água, onde foram utilizados apenas destilados. Os restantes solventes, que incluem dimetilsulfóxido, dietilfosfito, *n*-butanol e piridina, foram utilizados conforme adquiridos comercialmente, sem qualquer purificação adicional.

ACETATO DE ETILO

Foi refluxado durante 3 horas na presença de carbonato de potássio e em seguida destilado.

ACETONA, CICLO-HEXANO, 1,4-DIOXANO, ÉTER DIETÍLICO, HEXANO, THF, TOLUENO

Foram refluxados na presença de fios de sódio e benzofenona, sendo posteriormente destilados e guardados sobre peneiros moleculares 4 Å.

ACETONITRILLO

Foi refluxado na presença de pentóxido de fósforo durante 2,5 horas, destilado e armazenado sobre peneiros moleculares 4 Å.

terc-BUTANOL

Foi fundido e guardado numa estufa a 40 °C, sobre peneiros moleculares 4 Å, previamente ativados.

CLOROFÓRMIO E DICLOROMETANO

Foram refluxados na presença de cloreto de cálcio, destilados e guardados sobre peneiros moleculares 4 Å.

N,N-DIMETILFORMAMIDA

Foi tratada durante 24 h com óxido de cálcio previamente ativado a 500 °C. Após decantação adicionou-se NaOH e agitou-se durante 1 h. O solvente foi depois decantado, destilado e guardado sobre peneiros moleculares 4 Å.

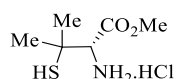
ETANOL E METANOL

Foram aquecidos a refluxo durante 2 horas com magnésio, na presença de palhetas de iodo, seguindo-se a destilação a partir do alcóxido de sódio, e guardados sobre peneiros moleculares 4 Å.

ISOPROPANOL

Este solvente foi refluxado com hidreto de cálcio, destilado e armazenado sobre peneiros moleculares 4 Å.

Os reagentes necessários ao trabalho experimental foram adquiridos comercialmente com elevado grau de pureza, tendo sido, salvo raras exceções, utilizados sem purificação adicional. O dietilzinco, fornecido pela Sigma-Aldrich, foi usado como uma solução de 1M em hexano. Previamente ao seu uso, o benzaldeído foi destilado e o cloreto de tosilo recristalizado em clorofórmio e hexano.

5.3 – EXPERIMENTAL REFERENTE AO CAPÍTULO 2**5.3.1 – SÍNTESE DOS HIDROCLORETOS DE ÉSTERES DA *D*-PENICILAMINA****Hidrocloreto do éster metílico da *D*-penicilamina (2.4)^{1,2}**

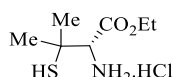
A síntese deste composto foi baseada num procedimento desenvolvido por Wondrak *et al.*¹.

A um balão com metanol seco (50,00 mL) adicionou-se, lentamente e sob agitação a 0 °C, cloreto de tionilo (9,08 mL, 125,0 mmol). A esta solução foi adicionada lentamente a *D*-penicilamina, **2.2**, (7,46 g, 50,00 mmol), deixando-se a mistura reacional atingir a temperatura

ambiente e colocando-a, em seguida, em refluxo, durante 60 horas. Após este tempo, o solvente foi removido a pressão reduzida e a mistura evaporada e triturada com éter etílico e metanol. Após filtração da mesma e lavagem com éter etílico, foi obtida uma mistura de produto e reagente sob a forma de um sólido branco, numa proporção de aproximadamente 70:30, respetivamente. Esta foi usada nos passos reacionais seguintes sem qualquer purificação adicional.

RMN ^1H (CD_3OD): (produto) $\delta = 1,49$ (s, 3H); 1,58 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 4,15 (s, 1H).

RMN ^1H (CD_3OD): (reagente) $\delta = 1,51$ (s, 3H); 1,62 (s, 3H); 4,04 (s, 3H).



Hydrochloride of the ethyl ester of *D*-penicillamine (2.9a)

A síntese deste composto foi efetuada pelo mesmo procedimento utilizado para a formação de 2.4.

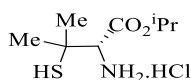
Partindo de 10,00 mmol de *D*-penicilamina, 2.2, o produto foi obtido em mistura com reagente de partida, sob a forma de um sólido branco, numa proporção de aproximadamente 78:22, respetivamente. Esta foi usada nos passos reacionais seguintes sem qualquer purificação adicional.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): (produto, forma maioritária) $\delta = 1,24$ (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); 1,43 (s, 3H); 1,49 (s, 3H); 4,05 (s, 1H); 4,15-4,28 (m, 2H).

RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$): (produto, forma maioritária) $\delta = 14,0$; 28,7; 30,4; 43,9; 61,8; 62,2; 167,1.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): (reagente) $\delta = 1,45$ (s, 3H); 1,50 (s, 3H); 3,92 (s, 1H).

RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$): (reagente) $\delta = 28,6$; 30,8; 43,8; 62,4; 168,5.



Hydrochloride of the isopropyl ester of *D*-penicillamine (2.9b)

A síntese deste composto foi efetuada pelo mesmo procedimento utilizado para a formação de 2.4.

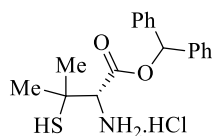
Partindo de 10,00 mmol de *D*-penicilamina, 2.2, o produto foi obtido em mistura com reagente de partida, sob a forma de um sólido branco, numa proporção de aproximadamente 38:62, respetivamente. Esta foi usada nos passos reacionais seguintes sem qualquer purificação adicional.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): (produto) $\delta = 1,25$ (d, $J = 6\text{Hz}$, 6H); 1,43 (s, 3H); 1,48 (s, 3H); 3,99 (s, 1H); 5,02 (m, 1H).

RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$): (produto) $\delta = 21,4$; 21,5; 28,7; 30,6; 43,9; 62,2; 70,0; 166,6.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): (reagente) $\delta = 1,44$ (s, 3H); 1,50 (s, 3H); 3,91 (s, 1H).

RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$): (reagente) $\delta = 28,6$; 30,8; 43,8; 62,5; 168,5.



Hidrocloreto do éster benzidrílico da *D*-penicilamina (**2.9c**)³

Este composto foi cedido por um membro do grupo de investigação. A síntese do mesmo foi efetuada com base num procedimento adaptado da literatura³.

RMN ¹H (CD₃OD): (forma minoritária) δ= 1,28 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 4,22 (s, 1H); 7,03 (s, 1H); 7,30-7,39 (m, 6H); 7,43-7,48 (m, 4H).

RMN ¹³C (CD₃OD): (forma minoritária) δ= 25,3; 26,8; 51,3; 61,5; 81,4; 128,0; 129,3; 129,7; 129,8; 140,2; 140,4; 167,8.

RMN ¹H (CD₃OD): (forma maioritária) δ= 1,38 (s, 3H); 1,53 (s, 3H); 4,33 (s, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,30-7,39 (m, 6H); 7,43-7,48 (m, 4H).

RMN ¹³C (CD₃OD): (forma maioritária) δ= 28,4; 31,6; 45,1; 63,9; 81,2; 127,9; 129,0; 129,3; 129,7; 129,7; 140,3; 140,4; 167,9.

5.3.2 – SÍNTESE DE TIAZOLIDINAS ESTERIFICADAS EM C4

Procedimentos gerais para a síntese de tiazolidinas esterificadas

A) Método convencional à temperatura ambiente

A síntese segundo este protocolo foi baseada num procedimento desenvolvido por Gilchrist *et al.*⁴.

Dissolveu-se o hidrocloreto do éster metílico da *L*-cisteína ou da *D*-penicilamina, **2.3** ou **2.4**, respetivamente, em água destilada. A esta mistura foi adicionada trietilamina e, em seguida, uma solução do aldeído em etanol. A reação foi deixada a agitar à temperatura ambiente até não se verificarem alterações significativas no TLC. O etanol foi evaporado e a mistura extraída com diclorometano, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a pressão reduzida. A mistura resultante foi purificada como descrito abaixo para cada derivado sintetizado por este procedimento.

B) Método convencional em refluxo

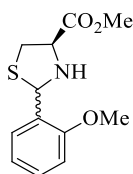
A síntese segundo este protocolo foi baseada num procedimento desenvolvido por Calmes *et al.*⁵.

A uma mistura contendo o hidrocloreto do éster metílico da *D*-penicilamina, **2.4**, ciclo-hexano e trietilamina, adicionou-se o aldeído e 2-3 gotas de TFA. A mistura foi colocada em refluxo e sob

agitação até não se verificarem alterações significativas no TLC. Formou-se um sólido que foi filtrado e lavado com ciclo-hexano. O filtrado obtido foi concentrado a pressão reduzida. A mistura resultante foi purificada como descrito abaixo para cada derivado sintetizado por este procedimento.

C) Método em micro-ondas

Num tubo de micro-ondas, dissolveu-se o hidrocloreto do éster metílico da *L*-cisteína ou da *D*-penicilamina, **2.3** ou **2.4**, respetivamente, em água destilada. A esta solução foi adicionada trietilamina e o aldeído. A mistura reacional foi sujeita a irradiação por micro-ondas, usando um programa de controlo de temperatura (100 °C), durante 15 minutos. Após arrefecimento, adicionou-se água à mistura reacional e esta foi extraída com diclorometano, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a pressão reduzida. A mistura resultante foi purificada como descrito abaixo para cada derivado sintetizado por este procedimento.



(4*R*)-2-(2-metoxifenil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.5a)⁶

Método A

Utilizaram-se 0,52 g de **2.3** (3,00 mmol), 0,42 mL de trietilamina (3,00 mmol) e 0,41 g de 2-metoxibenzaldeído (3,00 mmol) em 3,00 mL de água e 2,25 mL de etanol. A reação foi isolada após 42 horas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um óleo amarelo-claro. O espectro de RMN ¹H mostra a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 40:60.

Rendimento: 85%.

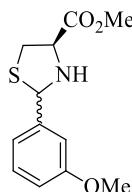
Método C

Utilizaram-se 0,52 g de **2.3** (3,00 mmol), 0,42 mL de trietilamina (3,00 mmol) e 0,41 g de 2-metoxibenzaldeído (3,00 mmol) em 3,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um óleo amarelo-claro. O espectro de RMN ¹H mostra a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 40:60.

Rendimento: 85%.

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) $\delta = 3,02\text{-}3,11$ (m, 2H); 3,31 (dd, $J = 6,4$ e $10,4$ Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 4,27 (aprox. t, $J = 6,6$ Hz, 1H); 6,00 (s, 1H); 6,86-6,99 (m, 2H); 7,22-7,32 (m, 1H); 7,42-7,44 (m, 1H).

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) $\delta = 3,02\text{-}3,11$ (m, 2H); 3,43 (dd, $J = 6,8$ e $10,0$ Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,93-4,00 (m, 1H); 5,84 (s, 1H); 6,86-6,99 (m, 2H); 7,22-7,32 (m, 1H); 7,49-7,51 (m, 1H).



(4R)-2-(3-metoxifenil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.5b)⁷

Método C

Utilizaram-se 0,52 g de **2.3** (3,00 mmol), 0,42 mL de trietilamina (3,00 mmol) e 0,36 mL de 3-metoxibenzaldeído (3,00 mmol) em 3,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um óleo amarelo-claro. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 38:62 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 71%.

IV (ATR, cm^{-1}): 3313, 2951, 2836, 1735, 1598, 1584, 1488, 1433, 1258, 1202, 1153, 1037, 781, 757, 697.

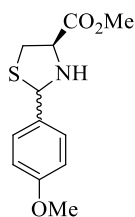
RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) $\delta = 2,84$ (sl, 1H); 3,18 (dd, $J = 5,8$ e $10,7$ Hz, 1H); 3,38 (dd, $J = 7,2$ e $10,7$ Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 4,21 (aprox. t, $J = 6,4$ Hz, 1H); 5,79 (s, 1H); 6,79-6,81 (m, 1H); 7,04-7,11 (m, 2H); 7,22-7,30 (m, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) $\delta = 38,0$; 52,4; 55,1; 64,2; 70,6; 112,3; 113,3; 119,1; 129,3; 142,8; 159,6; 172,1.

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) $\delta = 2,67$ (sl, 1H); 3,10 (dd, $J = 9,0$ e $10,3$ Hz, 1H); 3,45 (dd, $J = 7,2$ e $10,3$ Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,97 (aprox. t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 5,53 (s, 1H); 6,85-6,88 (m, 1H); 7,04-7,11 (m, 2H); 7,22-7,30 (m, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) $\delta = 39,0$; 52,4; 55,2; 65,4; 72,4; 112,9; 114,1; 119,6; 129,6; 139,7; 159,7; 171,5.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$: $[\text{MH}^+]$ 254,0845; obtido $[\text{MH}^+]$ 254,0853.



(4R)-2-(4-metoxifenil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.5c)⁷

Método C

Utilizaram-se 0,52 g de **2.3** (3,00 mmol), 0,42 mL de trietilamina (3,00 mmol) e 0,36 mL de 4-metoxibenzaldeído (3,00 mmol) em 3,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um óleo amarelo-claro. Os espectros de RMN ¹H e ¹³C mostram a presença dos dois diastereoisômeros, numa proporção de 33:67 (determinada com base no espectro de RMN ¹H).

Rendimento: 68%.

IV (ATR, cm⁻¹): 3306, 2951, 2837, 1735, 1610, 1509, 1437, 1243, 1172, 1159, 1029, 808, 767.

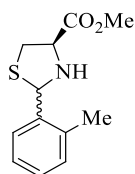
RMN ¹H (CDCl₃): (diastereoisômero minoritário) δ= 2,75 (sl, 1H); 3,22 (dd, *J* = 5,6 e 10,8 Hz, 1H); 3,39 (dd, *J* = 7,2 e 10,8 Hz, 1H); 3,78 (s, 3 H); 3,79 (s, 3H); 4,23 (aprox. t, *J* = 6,4 Hz, 1H); 5,76 (s, 1H); 6,83-6,91 (m, 2H); 7,39-7,46 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃): (diastereoisômero minoritário) δ= 38,1; 52,6; 55,3; 64,3; 70,6; 113,8; 128,3; 132,9; 159,3; 172,3.

RMN ¹H (CDCl₃): (diastereoisômero maioritário) δ= 2,60 (sl, 1H); 3,10 (dd, *J* = 9,0 e 10,2 Hz, 1H); 3,45 (dd, *J* = 7,0 e 10,2 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H) 3,80 (s, 3H); 3,96-3,98 (m, 1H); 5,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 6,83 – 6,91 (m, 2H); 7,39 – 7,46 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃): (diastereoisômero maioritário) δ= 39,3; 52,6; 55,3; 65,5; 72,3; 114,0; 128,7; 130,1; 159,9; 171,7.

HRMS (ES) *m/z*: calculado para C₁₂H₁₅NO₃S: [MH⁺] 254,0845; obtido [MH⁺] 254,0850.



(4R)-2-(2-metilfenil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.5d)⁷

Método C

Utilizaram-se 0,86 g de **2.3** (5,00 mmol), 0,69 mL de trietilamina (5,00 mmol) e 0,58 mL de 2-metilbenzaldeído (5,00 mmol) em 5,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um óleo amarelo-

claro. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 36:64 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 68%.

IV (ATR, cm^{-1}): 3309, 2951, 1735, 1457, 1433, 1319, 1268, 1198, 1157, 827, 754, 725.

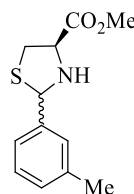
RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 2,41 (s, 3H); 2,70 (sl, 1H); 3,22 (dd, J = 5,8 e 10,8 Hz, 1H); 3,41 (dd, J = 7,0 e 10,8 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 4,33 (dd, J = 5,8 e 7,0 Hz, 1H); 5,95 (s, 1H); 7,16-7,27 (m, 3H); 7,55-7,57 (m, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 19,5; 37,8; 52,6; 64,6; 68,0; 125,2; 126,1; 127,7; 130,6; 135,8; 139,0; 172,4.

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 2,43 (s, 3H); 2,70 (sl, 1H); 3,11 (dd, J = 9,0 e 10,2 Hz, 1H); 3,47 (dd, J = 7,0 e 10,2 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,99 (aprox. t, J = 8,0 Hz, 1H); 5,76 (s, 1H); 7,16-7,27 (m, 3H); 7,66-7,68 (m, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 19,3; 39,1; 52,6; 65,5; 69,3; 126,2; 126,5; 128,4; 130,6; 136,0; 136,5; 171,7.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$: $[\text{MH}^+]$ 238,0896; obtido $[\text{MH}^+]$ 238,0891.



(4R)-2-(3-metilfenil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.5e)

Método C

Utilizaram-se 0,86 g de **2.3** (5,00 mmol), 0,69 mL de trietilamina (5,00 mmol) e 0,59 mL de 3-metilbenzaldeído (5,00 mmol) em 5,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um óleo amarelo-claro. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 36:64 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 79%.

IV (ATR, cm^{-1}): 3305, 2951, 1735, 1434, 1201, 1158, 827, 785, 759, 703.

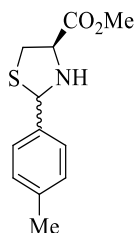
RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 2,34 (s, 3H); 2,71 (sl, 1H); 3,21 (dd, J = 5,9 e 10,6 Hz, 1H); 3,39 (dd, J = 6,9 e 10,6 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,23 (dd, J = 5,9 e 6,9 Hz, 1H); 5,78 (s, 1H); 7,07-7,09 (m, 1H); 7,19-7,33 (m, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 21,4; 38,1; 52,6; 64,3; 70,9; 124,0; 127,6; 128,4; 128,7; 138,2; 141,0; 172,2.

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 2,36 (s, 3H); 2,71 (sl, 1H); 3,10 (dd, J = 9,0 e 10,4 Hz); 3,46 (dd, J = 7,2 e 10,4 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,98 (dd, J = 7,2 e 9,0 Hz, 1H); 5,53 (s, 1H); 7,13-7,15 (m, 1H); 7,19-7,33 (m, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 21,4; 39,2; 52,6; 65,6; 72,6; 124,5; 128,0; 128,6; 129,5; 138,1; 138,5; 171,6.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$: $[\text{MH}^+]$ 238,0896; obtido $[\text{MH}^+]$ 238,0891.



(4R)-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.5f)

Método A

Utilizaram-se 0,34 g de **2.3** (2,00 mmol), 0,28 mL de trietilamina (2,00 mmol) e 0,24 mL de 4-metilbenzaldeído (2,00 mmol) em 2,00 mL de água e 1,50 mL de etanol. A reação foi isolada após 42 horas. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo-claro, sem purificação adicional. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 33:67 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: quantitativo.

Método C

Utilizaram-se 0,52 g de **2.3** (3,00 mmol), 0,42 mL de trietilamina (3,00 mmol) e 0,35 mL de 4-metilbenzaldeído (3,00 mmol) em 3,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um óleo acastanhado. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 34:66 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 50%.

IV (ATR, cm^{-1}): 3308, 2950, 1735, 1434, 1201, 1176, 1158, 809, 766.

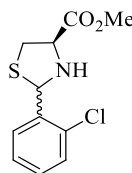
RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 2,33 (s, 3H); 2,76 (sl, 1H); 3,21 (dd, J = 5,8 e 10,7 Hz, 1H); 3,38 (dd, J = 7,2 e 10,7 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,23 (aprox. t, J = 6,4 Hz, 1H); 5,78 (s, 1H); 7,12-7,14 (m, 2H); 7,36-7,38 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 21,1; 38,1; 52,5; 64,3; 70,8; 126,9; 129,1; 137,7; 138,0; 172,3.

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 2,35 (s, 3H); 2,65 (sl, 1H); 3,10 (dd, J = 9,0 e 10,2 Hz, 1H); 3,45 (dd, J = 7,0 e 10,2 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,97 (aprox. t, J = 7,8 Hz, 1H); 5,53 (s, 1H); 7,16-7,18 (m, 2H); 7,40-7,42 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 21,2; 39,3; 52,6; 65,5; 72,5; 127,3; 129,4; 135,2; 138,6; 171,7.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$: $[\text{MH}^+]$ 238,0896; obtido $[\text{MH}^+]$ 238,0890.



(4R)-2-(2-clorofenil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.5g)⁷

Método C

Utilizaram-se 0,52 g de **2.3** (3,00 mmol), 0,42 mL de trietilamina (3,00 mmol) e 0,34 mL de 2-clorobenzaldeído (3,00 mmol) em 3,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um óleo amarelo-claro. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 40:60 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 71%.

IV (ATR, cm^{-1}): 3327, 2951, 1735, 1437, 1320, 1265, 1225, 1201, 1173, 1158, 1034, 823, 743.

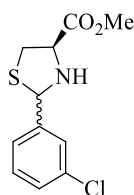
RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 3,04-3,14 (m, 2H); 3,47 (dd, J = 6,8 e 10,4 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,98-4,05 (m, 1H); 5,95 (d, J = 12,0 Hz, 1H); 7,17-7,40 (m, 3H); 7,72 (dd, J = 2,0 e 7,6 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 38,7; 52,4; 65,3; 68,1; 127,2; 128,1; 129,7; 133,5; 135,8; 171,4.

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 3,04-3,14 (m, 2H); 3,34 (dd, J = 6,6 e 10,6 Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 4,24-4,25 (m, 1H); 6,09 (sl, 1H); 7,17-7,40 (m, 3H); 7,57 (dd, J = 1,6 e 8,0 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 37,3; 52,5; 64,8; 67,1; 126,4; 126,7; 128,4; 129,5; 132,8; 140,0; 171,9.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2\text{S}$: $[\text{MH}^+]$ 258,0350; obtido $[\text{MH}^+]$ 258,0359.



(4R)-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.5h)

Método C

Utilizaram-se 0,86 g de **2.3** (5,00 mmol), 0,69 mL de trietilamina (5,00 mmol) e 0,57 mL de 3-clorobenzaldeído (5,00 mmol) em 5,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um óleo amarelo-claro. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 46:54 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 81%.

IV (ATR, cm^{-1}): 3308, 2951, 1735, 1595, 1571, 1434, 1226, 1200, 1176, 1158, 1076, 783, 693.

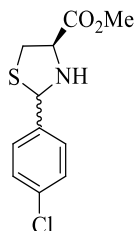
RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 2,91 (sl, 1H); 3,09-3,18 (m, 1H); 3,38 (dd, J = 7,0 e 10,6 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,11-4,15 (m, 1H); 5,79 (s, 1H); 7,24-7,41 (m, 3H); 7,50-7,54 (m, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 38,1; 52,6; 64,2; 69,8; 125,2; 127,0; 127,9; 129,7; 134,3; 143,8; 172,1.

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 2,62 (sl, 1H); 3,09-3,18 (m, 1H); 3,46 (dd, J = 6,8 e 10,4 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,96-4,00 (m, 1H); 5,51 (s, 1H); 7,24-7,41 (m, 3H); 7,50-7,54 (m, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 39,2; 52,7; 65,5; 71,7; 125,8; 127,7; 128,9; 130,0; 134,6; 140,3; 171,4.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2\text{S}$: $[\text{MH}^+]$ 258,0350; obtido $[\text{MH}^+]$ 258,0356.



(4R)-2-(4-clorofenil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.5i)

Método A

Utilizaram-se 0,34 g de **2.3** (2,00 mmol), 0,28 mL de trietilamina (2,00 mmol) e 0,28 g de 4-clorobenzaldeído (2,00 mmol) em 2,00 mL de água e 1,50 mL de etanol. A reação foi isolada após 42 horas. O produto foi obtido na forma de um óleo esverdeado, sem purificação adicional.

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 40:60 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 99%.

Método C

Utilizaram-se 0,52 g de **2.3** (3,00 mmol), 0,42 mL de trietilamina (3,00 mmol) e 0,42 g de 4-clorobenzaldeído (3,00 mmol) em 3,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um sólido branco, após recristalização a partir de uma mistura de éter etílico e hexano. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 40:60 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 78%.

IV (ATR, cm^{-1}): 3306, 2952, 1735, 1488, 1434, 1202, 1157, 1088, 1013, 795, 729.

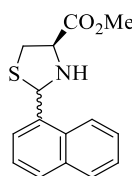
RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 3,09 (sl, 1H); 3,17 (dd, J = 6,0 e 10,7 Hz, 1H); 3,38 (dd, J = 7,0 e 10,7 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,15 (aprox. t, J = 6,6 Hz, 1H); 5,78 (s, 1H); 7,27-7,35 (m, 2H); 7,41-7,48 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 38,1; 52,6; 64,2; 69,9; 128,4; 128,5; 133,6; 140,0; 172,1.

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 3,09 (sl, 1H); 3,11 (dd, J = 9,1 e 10,4 Hz, 1H); 3,46 (dd, J = 7,1 e 10,4 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,98 (dd, J = 7,1 e 9,1 Hz, 1H); 5,52 (s, 1H); 7,27-7,35 (m, 2H); 7,41-7,48 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 39,2; 52,7; 65,5; 71,8; 128,8; 128,9; 134,5; 136,8; 171,5.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2\text{S}$: $[\text{MH}^+]$ 258,0350; obtido $[\text{MH}^+]$ 258,0356.



(4R)-2-(1-naftil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.5j)⁷

Método A

Utilizaram-se 0,51 g de **2.3** (3,00 mmol), 0,42 mL de trietilamina (3,00 mmol) e 0,41 mL de 1-naftaldeído (3,00 mmol) em 3,00 mL de água e 2,25 mL de etanol. A reação foi isolada após 42 horas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e

obtido na forma de um óleo amarelo-claro. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisômeros, numa proporção de 45:55 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).
Rendimento: 58%.

Método C

Utilizaram-se 0,52 g de **2.3** (3,00 mmol), 0,42 mL de trietilamina (3,00 mmol) e 0,41 mL de 1-naftaldeído (3,00 mmol) em 3,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um sólido amarelo-claro, após recristalização a partir de uma mistura de éter etílico e hexano. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisômeros, numa proporção de 46:54 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 46%.

IV (ATR, cm^{-1}): 3285, 3050, 1731, 1434, 1266, 1219, 1170, 1158, 772, 745, 708.

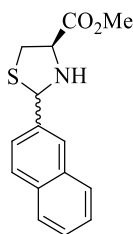
RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 2,86 (sl, 1H); 3,22 (dd, J = 6,2 e 10,5 Hz, 1H); 3,41 (dd, J = 6,8 e 10,5 Hz, 1H); 3,84 (s, 3H); 4,37 (aprox. t, J = 6,6 Hz, 1H); 6,50 (s, 1H); 7,41-7,57 (m, 3H); 7,76-7,92 (m, 3H); 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 38,8; 52,6; 65,6; 69,5; 123,6; 123,8; 125,3; 125,9; 126,5; 128,7; 129,2; 131,4; 133,7; 133,7; 171,7.

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 2,86 (sl, 1H); 3,13 (dd, J = 9,2 e 10,1 Hz, 1H); 3,53 (dd, J = 7,0 e 10,1 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 4,11-4,16 (m, 1H); 6,30 (s, 1H); 7,41-7,57 (m, 3H); 7,76-7,92 (m, 3H); 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 37,9; 52,6; 64,8; 67,9; 122,5; 123,6; 125,2; 125,8; 126,3; 128,5; 128,8; 130,9; 133,9; 136,7; 172,4.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$: $[\text{MH}^+]$ 274,0896; obtido $[\text{MH}^+]$ 274,0891.



(4R)-2-(2-naftil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.5k)

Método C

Utilizaram-se 0,86 g de **2.3** (5,00 mmol), 0,69 mL de trietilamina (5,00 mmol) e 0,78 g de 2-naftaldeído (5,00 mmol) em 5,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um sólido branco, após recristalização

a partir de uma mistura de éter etílico e hexano. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisômeros, numa proporção de 39:61 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 65%.

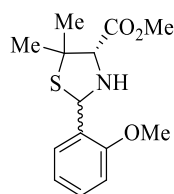
IV (ATR, cm^{-1}): 3335, 2946, 1726, 1448, 1434, 1217, 1191, 1137, 824, 801, 756.

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisômero minoritário) δ = 2,89 (sl, 1H); 3,24 (dd, J = 6,0 e 10,6 Hz, 1H); 3,43 (dd, J = 7,2 e 10,6 Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 4,27 (aprox. t, J = 6,6 Hz, 1H); 6,00 (s, 1H); 7,45-7,51 (m, 2H); 7,57 (dd, J = 1,8 e 8,6 Hz, 1H); 7,80-7,87 (m, 3H); 7,95 (sl, 1H).

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisômero maioritário) δ = 2,89 (sl, 1H); 3,17 (dd, J = 8,9 e 10,2 Hz, 1H); 3,51 (dd, J = 7,1 e 10,2 Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 4,05 (dd, J = 7,1 e 8,9 Hz, 1H); 5,74 (s, 1H); 7,45-7,51 (m, 2H); 7,62 (dd, J = 1,8 e 8,6 Hz, 1H); 7,80-7,87 (m, 3H); 7,98-7,99 (m, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (mistura de diastereoisômeros) δ = 38,2; 39,3; 52,6; 52,7; 64,4; 65,7; 70,9; 72,8; 125,0; 125,2; 125,4; 126,1; 126,3; 126,5; 126,6; 127,6; 127,7; 128,1; 128,4; 128,7; 133,0; 133,1; 133,1; 133,5; 135,4; 138,6; 171,6; 172,3.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$: $[\text{MH}^+]$ 274,0896; obtido $[\text{MH}^+]$ 274,0898.



(4S)-5,5-dimetil-2-(2-metoxifenil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.6a)⁶

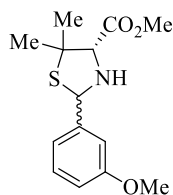
Método C

Utilizaram-se 5,00 mmol da mistura que inclui **2.4**, 0,69 mL de trietilamina (5,00 mmol) e 0,68 g de 2-metoxibenzaldeído (5,00 mmol) em 5,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:6)] e obtido na forma de um óleo amarelo-claro. O espectro de RMN ^1H mostra a presença dos dois diastereoisômeros, numa proporção de 32:68.

Rendimento: 83%.

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisômero minoritário) δ = 1,30 (s, 3H); 1,57 (s, 3H); 3,75 (sl, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 6,01 (s, 1H); 6,83-6,99 (m, 2H); 7,19-7,23 (m, 1H); 7,53-7,55 (m, 1H).

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisômero maioritário) δ = 1,34 (s, 3H); 1,71 (s, 3H); 3,68 (sl, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 5,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 6,83-6,99 (m, 2H); 7,27-7,31 (m, 1H); 7,50-7,52 (m, 1H).



(4S)-5,5-dimetil-2-(3-metoxifenil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.6b)

Método A

Utilizaram-se 2,00 mmol da mistura que inclui **2.4**, 0,28 mL de trietilamina (2,00 mmol) e 0,24 mL de 3-metoxibenzaldeído (2,00 mmol) em 2,00 mL de água e 1,50 mL de etanol. A reação foi isolada após 6 dias. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:5)] e obtido na forma de um sólido branco. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisômeros, numa proporção de 34:66 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 66%.

Método B

Utilizaram-se 5,00 mmol da mistura que inclui **2.4**, 0,69 mL de trietilamina (5,00 mmol) e 0,61 mL de 3-metoxibenzaldeído (5,00 mmol) em 20,00 mL de ciclo-hexano. A reação foi isolada após 72 horas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:5)] e obtido na forma de um sólido branco. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisômeros, numa proporção de 47:53 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 48%.

Método C

Utilizaram-se 5,00 mmol da mistura que inclui **2.4**, 0,69 mL de trietilamina (5,00 mmol) e 0,61 mL de 3-metoxibenzaldeído (5,00 mmol) em 5,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:5)] e obtido na forma de um sólido branco. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisômeros, numa proporção de 31:69 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 83%.

IV (ATR, cm^{-1}): 3330, 2952, 1739, 1609, 1585, 1455, 1440, 1265, 1155, 1121, 1043, 766, 755.

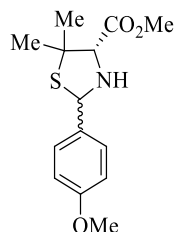
RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisômero minoritário) δ = 1,31 (s, 3H); 1,62 (s, 3H); 3,78-3,79 (m, 4H); 3,80 (m, 3H); 5,84 (s, 1H); 6,77-6,79 (m, 1H); 7,05-7,12 (m, 2H); 7,21-7,30 (m, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisômero minoritário) δ = 27,2; 28,1; 52,2; 55,3; 60,1; 68,3; 73,0; 112,2; 112,9; 119,0; 129,5; 144,9; 159,8; 170,3.

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisômero maioritário) δ = 1,36 (s, 3H); 1,72 (s, 3H); 3,78-3,79 (m, 4H); 3,81 (s, 3H); 5,67 (s, 1H); 6,85-6,88 (m, 1H); 7,05-7,12 (m, 2H); 7,21-7,30 (m, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) $\delta = 28,5; 29,2; 52,2; 55,4; 59,7; 70,1; 74,8; 113,3; 114,2; 119,8; 129,8; 140,4; 159,9; 169,8$.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$: $[\text{MH}^+]$ 282,1158; obtido $[\text{MH}^+]$ 282,1157.



(4S)-5,5-dimetil-2-(4-metoxifenil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.6c)

Método A

Utilizaram-se 2,00 mmol da mistura que inclui **2.4**, 0,28 mL de trietilamina (2,00 mmol) e 0,24 mL de 4-metoxibenzaldeído (2,00 mmol) em 2,00 mL de água e 1,50 mL de etanol. A reação foi isolada após 6 dias. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [clorofórmio \rightarrow clorofórmio/metanol (10:1)] e obtido na forma de um óleo amarelo-claro. O espectro de RMN ^1H mostra a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 19:81.

Rendimento: 64%.

Método B

Utilizaram-se 5,00 mmol da mistura que inclui **2.4**, 0,69 mL de trietilamina (5,00 mmol) e 0,61 mL de 4-metoxibenzaldeído (5,00 mmol) em 20,00 mL de ciclo-hexano. A reação foi isolada após 48 horas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [clorofórmio \rightarrow clorofórmio/metanol (10:1)] e obtido na forma de um óleo amarelo-claro. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 21:79 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 82%.

Método C

Utilizaram-se 3,00 mmol da mistura que inclui **2.4**, 0,42 mL de trietilamina (3,00 mmol) e 0,36 mL de 4-metoxibenzaldeído (3,00 mmol) em 3,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [clorofórmio \rightarrow clorofórmio/metanol (10:1)] e obtido na forma de um óleo amarelo-claro. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 20:80 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 83%.

IV (ATR, cm^{-1}): 3319, 2957, 2926, 1735, 1609, 1509, 1456, 1433, 1244, 1204, 1172, 1156, 1125, 1030, 829, 766.

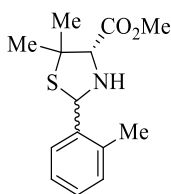
RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 1,31 (s, 3H); 1,63 (s, 3H); 3,40 (sl, 1H); 3,77-3,78 (m, 4H); 3,79 (s, 3H); 5,84 (s, 1H); 6,84-6,90 (m, 2H); 7,41-7,46 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 27,2; 28,4; 52,1; 53,5; 59,9; 68,2; 72,8; 113,7; 127,9; 135,0; 159,0; 170,3.

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 1,36 (s, 3H); 1,71 (s, 3H); 3,40 (sl, 1H); 3,77-3,78 (m, 4H); 3,80 (s, 3H); 5,65 (s, 1H); 6,84-6,90 (m, 2H); 7,41-7,46 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 28,5; 29,2; 52,1; 55,3; 59,5; 69,7; 74,6; 114,0; 128,8; 130,6; 159,8; 169,7.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$: $[\text{MH}^+]$ 282,1158; obtido $[\text{MH}^+]$ 282,1157.



(4S)-2-(2-metilfenil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.6d)

Método A

Utilizaram-se 2,00 mmol da mistura que inclui **2.4**, 0,28 mL de trietilamina (2,00 mmol) e 0,23 mL de 2-metilbenzaldeído (2,00 mmol) em 2,00 mL de água e 1,50 mL de etanol. A reação foi isolada após 6 dias. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:6)] e obtido na forma de um sólido branco, após recristalização a partir de uma mistura de éter etílico e hexano. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 24:74 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 36%.

Método C

Utilizaram-se 5,00 mmol da mistura que inclui **2.4**, 0,69 mL de trietilamina (5,00 mmol) e 0,58 mL de 2-metilbenzaldeído (5,00 mmol) em 5,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:6)] e obtido na forma de um sólido branco, após recristalização a partir de uma mistura de éter etílico e hexano. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 30:70 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 83%.

IV (ATR, cm^{-1}): 3322, 2957, 1730, 1457, 1431, 1317, 1205, 1118, 761.

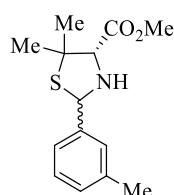
RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 1,26 (s, 3H); 1,55 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 3,47 (sl, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,87 (s, 1H); 5,92 (s, 1H); 7,05-7,20 (m, 3H); 7,56-7,58 (m, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 19,7; 27,3; 27,6; 52,2; 59,3; 65,8; 73,4; 124,9; 126,2; 127,4; 130,7; 135,2; 141,2; 170,4.

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 1,29 (s, 3H); 1,66 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 3,47 (sl, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,72 (s, 1H); 5,84 (s, 1H); 7,05-7,20 (m, 3H); 7,64 (dd, J = 1,2 e 7,6 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 19,4; 28,6; 29,2; 52,2; 59,4; 66,6; 74,8; 126,4; 126,6; 128,4; 130,6; 136,6; 136,7; 169,9.

HRMS (ES) m/z : calculado pra $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$: $[\text{MH}^+]$ 266,1209; obtido $[\text{MH}^+]$ 266,1204.



(4S)-2-(3-metilfenil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.6e)

Método C

Utilizaram-se 5,00 mmol da mistura que inclui **2.4**, 0,69 mL de trietilamina (5,00 mmol) e 0,59 mL de 3-metilbenzaldeído (5,00 mmol) em 5,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:6)] e obtido na forma de um óleo amarelo-claro viscoso. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 24:75 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 83%.

IV (ATR, cm^{-1}): 3327, 2953, 2922, 1736, 1453, 1432, 1313, 1251, 1202, 1156, 1126, 851, 767, 687.

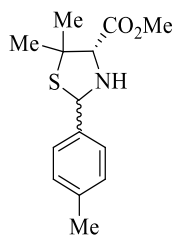
RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 1,32 (s, 3H); 1,63 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 3,17 (sl, 1H); 3,78-3,80 (m, 4H); 5,85 (s, 1H); 7,04-7,06 (m, 1H); 7,18-7,31 (m, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 21,1; 27,2; 28,0; 52,1; 60,4; 68,3; 73,0; 123,6; 127,1; 128,2; 128,3; 138,1; 143,0; 170,3.

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 1,36 (s, 3H); 1,72 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 3,17 (sl, 1H); 3,78-3,80 (m, 4H); 5,66 (sl, 1H); 7,13-7,14 (m, 1H); 7,18-7,31 (m, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 21,4; 28,5; 29,2; 52,1; 59,7; 70,2; 74,8; 124,5; 128,1; 128,6; 129,4; 138,4; 138,6; 169,8.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$: $[\text{MH}^+]$ 266,1209; obtido $[\text{MH}^+]$ 266,1207.



(4S)-2-(4-metilfenil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.6f)

Método A

Utilizaram-se 2,00 mmol da mistura que inclui **2.4**, 0,28 mL de trietilamina (2,00 mmol) e 0,24 mL de 4-metilbenzaldeído (2,00 mmol) em 2,00 mL de água e 1,50 mL de etanol. A reação foi isolada após 6 dias. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:6)] e obtido na forma de um sólido acastanhado, após recristalização a partir de uma mistura de éter etílico e hexano. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 20:80 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 42%.

Método C

Utilizaram-se 5,00 mmol da mistura que inclui **2.4**, 0,69 mL de trietilamina (5,00 mmol) e 0,59 mL de 4-metilbenzaldeído (5,00 mmol) em 5,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:6)] e obtido na forma de um sólido acastanhado, após recristalização a partir de uma mistura de éter etílico e hexano. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 25:75 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 71%.

IV (ATR, cm^{-1}): 2955, 2923, 1741, 1608, 1508, 1433, 1205, 1178, 1155, 1120, 772, 759.

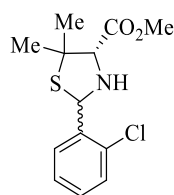
RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 1,31 (s, 3H); 1,62 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 3,15 (t, J = 11,2 Hz, 1H); 3,76-3,78 (m, 4H); 5,85 (s, 1H); 7,12-7,14 (m, 2H); 7,36-7,38 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 21,1; 27,2; 28,2; 52,1; 59,9; 68,3; 72,9; 126,5; 129,0; 137,1; 140,1; 170,3.

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 1,35 (s, 3H); 1,72 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 3,15 (t, J = 11,2 Hz, 1H); 3,76-3,78 (m, 4H); 5,67 (d, J = 10,4 Hz, 1H); 7,16-7,18 (m, 2H); 7,39-7,41 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 21,2; 28,5; 29,2; 52,1; 59,6; 70,0; 74,8; 127,4; 129,3; 135,7; 138,5; 169,8.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$: $[\text{MH}^+]$ 266,1209; obtido $[\text{MH}^+]$ 266,1210.



(4S)-2-(2-clorofenil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.6g)

Método A

Utilizaram-se 2,00 mmol da mistura que inclui **2.4**, 0,28 mL de trietilamina (2,00 mmol) e 0,23 mL de 2-clorobenzaldeído (2,00 mmol) em 2,00 mL de água e 1,50 mL de etanol. A reação foi isolada após 6 dias. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:5)] e obtido na forma de um sólido branco. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 44:56 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 63%.

Método B

Utilizaram-se 5,00 mmol da mistura que inclui **2.4**, 0,69 mL de trietilamina (5,00 mmol) e 0,56 mL de 2-clorobenzaldeído (5,00 mmol) em 20,00 mL de ciclo-hexano. A reação foi isolada após 72 horas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:5)] e obtido na forma de um sólido branco. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 48:52 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 98%.

Método C

Utilizaram-se 0,50 mmol da mistura que inclui **2.4**, 0,07 mL de trietilamina (0,50 mmol) e 0,06 mL de 2-clorobenzaldeído (0,05 mmol) em 0,50 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:5)] e obtido na forma de um sólido branco. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 49:51 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

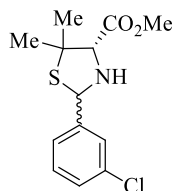
Rendimento: 74%.

IV (ATR, cm^{-1}): 3330, 2953, 1740, 1609, 1585, 1455, 1438, 1264, 1201, 1155, 1121, 1043, 765, 755.

RMN ^1H (CDCl_3): (mistura de diastereoisómeros) δ = 1,23/1,28 (dois s, 3H); 1,51/1,65 (dois s, 3H); 3,11 (sl, 1H); 3,71/3,72 (dois s, 3H); 3,74/3,85 (dois s, 1H); 5,97/6,01 (s/sl, 1H); 7,07-7,30 (m, 3H); 7,58/7,68 (dois dd, $J = 1,6$ e $8,0$ Hz / $J = 1,6$ e $7,6$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (mistura de diastereoisómeros) $\delta = 26,0; 26,2; 27,4; 27,9; 51,1; 51,2; 57,8; 58,3; 64,2; 64,7; 72,3; 73,5; 125,2; 125,9; 126,3; 127,2; 127,3; 128,6; 128,6; 128,7; 131,6; 132,8; 135,2; 140,1; 168,6; 168,9$.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{S}$: $[\text{MH}^+]$ 286,0663; obtido $[\text{MH}^+]$ 286,0651.



(4S)-2-(3-clorofenil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.6h)

Método C

Utilizaram-se 5,00 mmol da mistura que inclui **2.4**, 0,69 mL de trietilamina (5,00 mmol) e 0,57 mL de 3-clorobenzaldeído (5,00 mmol) em 5,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:6)] e obtido na forma de um óleo amarelo-claro. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 28:72 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 96%.

IV (ATR, cm^{-1}): 3309, 2958, 2925, 1735, 1433, 1311, 1203, 1128, 868, 849, 771, 693.

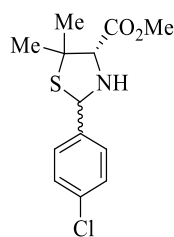
RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) $\delta = 1,30$ (s, 3H); 1,61 (s, 3H); 3,78 (s, 1H); 3,79 (s, 3H); 5,81 (s, 1H); 7,21-7,41 (m, 3H); 7,50-7,53 (m, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) $\delta = 27,1; 27,9; 52,2; 59,2; 67,4; 72,7; 124,9; 126,6; 127,5; 129,6; 134,3; 145,3; 170,0$.

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) $\delta = 1,36$ (s, 3H); 1,72 (s, 3H); 3,74 (s, 1H); 3,79 (s, 3H); 5,64 (s, 1H); 7,21-7,41 (m, 3H); 7,50-7,53 (m, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) $\delta = 28,4; 29,1; 52,3; 60,4; 69,0; 74,5; 125,9; 127,8; 128,9; 130,0; 134,6; 140,6; 169,5$.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{S}$: $[\text{MH}^+]$ 286,0663; obtido $[\text{MH}^+]$ 286,0664.



(4S)-2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.6i)

Método A

Utilizaram-se 2,00 mmol da mistura que inclui **2.4**, 0,28 mL de trietilamina (2,00 mmol) e 0,28 g de 4-clorobenzaldeído (2,00 mmol) em 2,00 mL de água e 1,50 mL de etanol. A reação foi isolada após 6 dias. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:5)] e obtido na forma de um sólido branco. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisômeros, numa proporção de 40:60 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 38%.

Método C

Utilizaram-se 5,00 mmol da mistura que inclui **2.4**, 0,69 mL de trietilamina (5,00 mmol) e 0,70 g de 4-clorobenzaldeído (5,00 mmol) em 5,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:6)] e obtido na forma de um sólido branco, após recristalização a partir de uma mistura de éter etílico e hexano. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisômeros, numa proporção de 40:60 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 82%.

IV (ATR, cm^{-1}): 3321, 2957, 1735, 1488, 1433, 1312, 1204, 1122, 1088, 1013, 827, 779, 761.

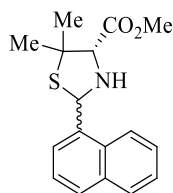
RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 1,30 (s, 3H); 1,61 (s, 3H); 3,78-3,79 (m, 4H); 4,15 (sl, 1H); 5,81 (s, 1H); 7,27-7,35 (m, 2H); 7,41-7,47 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 27,2; 28,1; 52,2; 60,3; 67,5; 72,8; 128,0; 128,4; 133,1; 141,7; 170,1.

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 1,35 (s, 3H); 1,72 (s, 3H); 3,78-3,79 (m, 4H); 4,15 (sl, 1H); 5,65 (s, 1H); 7,27-7,35 (m, 2H); 7,41-7,47 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 28,4; 29,1; 52,2; 59,9; 69,3; 74,7; 128,8; 129,0; 134,4; 137,3; 169,6.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{S}$: $[\text{MH}^+]$ 286,0663; obtido $[\text{MH}^+]$ 286,0664.



(4S)-5,5-dimetil-2-(1-naftil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.6j)

Método A

Utilizaram-se 2,00 mmol da mistura que inclui **2.4**, 0,28 mL de trietilamina (2,00 mmol) e 0,27 mL de 1-naftaldeído (2,00 mmol) em 2,00 mL de água e 1,50 mL de etanol. A reação foi isolada após 6 dias. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um óleo amarelo-claro. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 43:57 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 54%.

Método C

Utilizaram-se 5,00 mmol da mistura que inclui **2.4**, 0,69 mL de trietilamina (5,00 mmol) e 0,68 mL de 1-naftaldeído (5,00 mmol) em 5,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um óleo amarelo-claro. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 40:60 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 41%.

IV (ATR, cm^{-1}): 3325, 3050, 2955, 2922, 1735, 1453, 1431, 1203, 1128, 851, 774.

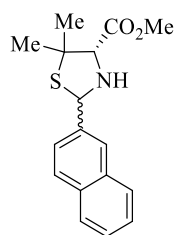
RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 1,37 (s, 3H); 1,58 (s, 3H); 3,35 (sl, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,02 (sl, 1H); 6,49 (s, 1H); 7,42-7,55 (m, 3H); 7,72-8,21 (m, 4H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 27,2; 27,3; 52,2; 59,0; 65,4; 73,4; 121,6; 123,4; 125,4; 125,7; 126,1; 128,0; 128,9; 130,4; 134,1; 138,7; 170,3.

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 1,35 (s, 3H); 1,77 (s, 3H); 3,35 (sl, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,94 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 6,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,42-7,55 (m, 3H); 7,72-8,21 (m, 4H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 28,4; 29,1; 52,2; 59,0; 66,5; 74,9; 123,7; 123,7; 125,4; 125,9; 126,5; 128,7; 129,0; 131,5; 133,7; 134,5; 169,8.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$: $[\text{MH}^+]$ 302,1209; obtido $[\text{MH}^+]$ 302,1208.



(4S)-5,5-dimetil-2-(2-naftil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.6k)

Método C

Utilizaram-se 5,00 mmol da mistura que inclui **2.4**, 0,69 mL de trietilamina (5,00 mmol) e 0,78 g de 2-naftaldeído (5,00 mmol) em 5,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:6)] e obtido na forma de um sólido branco, após recristalização a partir de uma mistura de éter etílico e hexano. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisômeros, numa proporção de 31:69 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 80%.

IV (ATR, cm^{-1}): 3333, 2955, 2928, 1735, 1431, 1345, 1300, 1267, 1223, 1199, 1183, 1153, 1130, 1121, 826, 753.

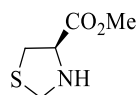
RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 1,34 (s, 3H); 1,63 (s, 3H); 3,31 (sl, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,84 (sl, 1H); 6,03 (s, 1H); 7,44-7,51 (m, 2H); 7,53 (dd, J = 1,8 e 8,6 Hz, 1H); 7,78-7,87 (m, 3H); 7,97 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 27,3; 28,1; 52,2; 60,2; 68,5; 72,9; 124,6; 125,2; 125,9; 126,2; 127,6; 128,1; 128,3; 132,9; 133,1; 140,3; 170,3.

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 1,41 (s, 3H); 1,76 (s, 3H); 3,31 (sl, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,85 (sl, 1H); 5,86 (sl, 1H); 7,44-7,51 (m, 2H); 7,62 (dd, J = 2,0 e 8,4 Hz, 1H); 7,78-7,87 (m, 3H); 7,96 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 28,5; 29,2; 52,2; 59,8; 70,3; 74,8; 125,1; 126,4; 126,6; 127,7; 128,1; 128,6; 133,1; 133,4; 135,9; 169,7.

Análise elemental ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$): calculado (%): C (67,74), H (6,35), N (4,65), S (10,64); obtido (%): C (67,99), H (5,89), N (4,56), S (10,54).



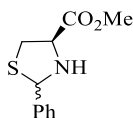
(4R)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.7a)⁸

Método C

Utilizaram-se 3,43 g de **2.3** (20,00 mmol), 2,77 mL de trietilamina (20,00 mmol) e 1,49 mL de uma solução de formaldeído 37% em água (20,00 mmol) em 10,00 mL de água. O produto foi obtido na forma de um óleo transparente, sem purificação adicional.

Rendimento: 92%.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 2,35 (sl, 1H); 2,86 (dd, J = 8,0 e 10,4 Hz, 1H); 3,22 (dd, J = 7,2 e 10,4 Hz, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,84 (aprox. t, J = 7,6 Hz, 1H); 4,10 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 4,35 (d, J = 9,6 Hz, 1H).



(4R)-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.7b)⁵

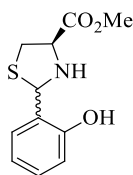
Método C

Utilizaram-se 1,72 g de **2.3** (10,00 mmol), 1,39 mL de trietilamina (10,00 mmol) e 1,04 mL de benzaldeído (10,00 mmol) em 10,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um óleo amarelo-claro. O espectro de RMN ^1H mostra a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 35:65.

Rendimento: 84%.

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 3,22 (dd, J = 5,8 Hz e 10,6 Hz, 1H); 3,40 (dd, J = 7,0 e 10,6 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,23 (aprox. t, J = 6,4 Hz, 1H); 5,82 (s, 1H); 7,25-7,40 (m, 3H); 7,46-7,54 (m, 2H).

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 3,12 (dd, J = 9,1 e 10,2 Hz, 1H); 3,47 (dd, J = 7,1 e 10,2 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 4,00 (dd, J = 7,1 e 9,1 Hz, 1H); 5,57 (s, 1H); 7,25-7,40 (m, 3H); 7,46-7,54 (m, 2H).



(4R)-2-(2-hidroxifenil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.7c)⁹

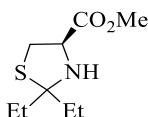
Método A

Utilizaram-se 1,72 g de **2.3** (10,00 mmol), 1,39 mL de trietilamina (10,00 mmol) e 1,04 mL de salicilaldeído (10,00 mmol) em 10,00 mL de água e 7,50 mL de etanol. A reação foi isolada após 1 hora. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido na forma de um óleo amarelo. Após cristalização a partir de uma mistura de éter etílico e hexano é obtido um sólido branco. O espectro de RMN ^1H mostra a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 28:72.

Rendimento: 57%.

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) $\delta = 3,18\text{-}3,25$ (m, 1H); 3,40-3,46 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,06-4,11 (m, 1H); 5,62 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H); 6,79-6,94 (m, 2H); 7,16-7,24 (m, 2H).

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) $\delta = 3,18\text{-}3,25$ (m, 1H); 3,40-3,46 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 4,15 (dd, $J = 6,6$ e 12,6 Hz, 1H); 5,91 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 6,79-6,94 (m, 2H); 7,16-7,24 (m, 2H).



(4R)-2,2-diethyl-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.7d)¹⁰

Método B

Utilizaram-se 3,43 g de **2.3** (20,00 mmol), 2,77 mL de trietilamina (20,00 mmol) e 2,12 mL de pentan-3-ona (20,00 mmol) em 67,00 mL de ciclo-hexano. A reação foi isolada após 24 horas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:6)] e obtido na forma de um óleo incolor.

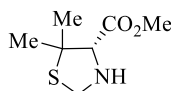
Rendimento: 59%.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 0,92$ (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 1,03 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); 1,68-2,00 (m, 4H); 2,41 (sl, 1H); 2,84 (dd, $J = 9,6$ e 10,3 Hz, 1H); 3,29 (dd, $J = 6,5$ e 10,3 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,02 (dd, $J = 6,5$ e 9,6 Hz, 1H).

Método C

Utilizaram-se 3,43 g de **2.3** (20,00 mmol), 2,77 mL de trietilamina (20,00 mmol) e 2,12 mL de pentan-3-ona (20,00 mmol) em 10,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] e obtido na forma de um óleo incolor.

Rendimento: 62%.



(4S)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.8a)⁶

Método C

Utilizaram-se 15,00 mmol da mistura que inclui **2.4**, 2,08 mL de trietilamina (15,00 mmol) e 1,16 mL de uma solução de formaldeído 34-38% em água (15,00 mmol) em 10,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)] e obtido na forma de um sólido branco de baixo ponto de fusão.

Rendimento: 84%.

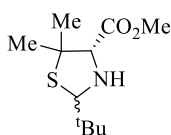
Espectro com Duplicação:

RMN ^1H (CDCl_3): (forma minoritária) $\delta = 1,38$ (s, 3H); 1,58 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 4,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 4,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

RMN ^1H (CDCl_3): (forma maioritária) $\delta = 1,21$ (s, 3H); 1,65 (s, 3H); 3,50 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 4,21 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H); 4,34 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H).

Espectro sem Duplicação:

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 1,21$ (s, 3H); 1,65 (s, 3H); 3,51 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 4,22 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H); 4,34 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H).



(4S)-2-(*tert*-butil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.8b)

Método C

Utilizaram-se 2,00 mmol da mistura que inclui **2.4**, 0,28 mL de trietilamina (2,00 mmol) e 0,22 mL de trimetilacetaldeído (2,00 mmol) em 2,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:6)] e obtido na forma de um sólido branco de baixo ponto de fusão. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisômeros, numa proporção de 21:79 (determinada com base no espectro de RMN ^1H).

Rendimento: 67%.

IV (ATR, cm^{-1}): 3331, 2955, 2868, 1741, 1477, 1457, 1433, 1364, 1309, 1255, 1201, 1180, 1155, 1132, 1027, 999, 953, 932, 850, 783, 766, 689.

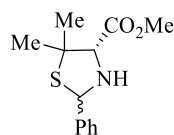
RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) $\delta = 0,99$ (s, 9H); 1,21 (s, 3H); 1,60 (s, 3H); 3,23 (sl, 1H); 3,68 (s, 1H); 3,75 (s, 3H); 4,50 (s, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) $\delta = 26,3$; 26,8; 29,2; 37,3; 52,1; 58,2; 73,9; 79,3; 170,7.

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) $\delta = 1,04$ (s, 9H); 1,16 (s, 3H); 1,63 (s, 3H); 2,81 (t, $J = 13,2$ Hz, 1H); 3,62 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H); 3,76 (s, 3H); 4,59 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) $\delta = 26,9$; 28,3; 29,2; 33,9; 52,1; 57,4; 74,5; 79,3; 170,2.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$: $[\text{MH}^+]$ 232,1366; obtido $[\text{MH}^+]$ 232,1360.

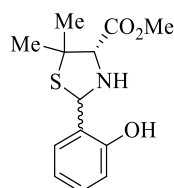
**(4S)-2-fenil-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.8c)¹¹****Método C**

Utilizaram-se 3,00 mmol da mistura que inclui **2.4**, 0,42 mL de trietilamina (3,00 mmol) e 0,31 mL de benzaldeído (3,00 mmol) em 3,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:6)] e obtido na forma de um sólido branco de baixo ponto de fusão. O espectro de RMN ¹H mostra a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 29:71.

Rendimento: 82%.

RMN ¹H (CDCl₃): (diastereoisómero minoritário) δ= 1,32 (s, 3H); 1,62 (s, 3H); 3,62 (sl, 1H); 3,77-3,80 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 5,88 (s, 1H); 7,30-7,39 (m, 3H); 7,48-7,53 (m, 2H).

RMN ¹H (CDCl₃): (diastereoisómero maioritário) δ= 1,36 (s, 3H); 1,73 (s, 3H); 3,17 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H); 3,77-3,80 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 5,69 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H); 7,30-7,39 (m, 3H); 7,48-7,53 (m, 2H).

**(4S)-2-(2-hidroxifenil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.8d)⁶****Método C**

Utilizaram-se 5,00 mmol da mistura que inclui **2.4**, 0,69 mL de trietilamina (5,00 mmol) e 0,52 mL de salicilaldeído (5,00 mmol) em 5,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um óleo amarelo. Após cristalização a partir de uma mistura de éter etílico e hexano é obtido um sólido branco. Os espectros de RMN ¹H e ¹³C mostram a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 36:64 (determinada com base no espectro de RMN ¹H).

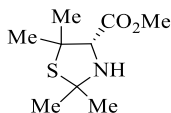
Rendimento: 76%.

RMN ¹H (CDCl₃): (diastereoisómero minoritário) δ= 1,39 (s, 3H); 1,74 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,82 (s, 1H); 5,70 (s, 1H); 6,80-6,93 (m, 2H); 7,14-7,24 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃): (diastereoisómero minoritário) δ= 28,4; 30,0; 52,5; 57,4; 66,9; 73,6; 117,4; 120,0; 122,2; 128,9; 130,3; 156,2; 169,4.

RMN ¹H (CDCl₃): (diastereoisómero maioritário) δ= 1,33 (s, 3H); 1,61 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,80 (s, 1H); 6,01 (s, 1H); 6,80-6,93 (m, 2H); 7,14-7,24 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) $\delta = 27,3; 28,9; 52,6; 58,2; 67,0; 71,7; 117,2; 119,5; 123,3; 129,6; 129,6; 156,1; 169,8$.



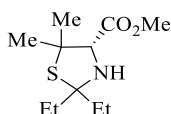
(4S)-2,2,5,5-tetrametil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.8e)⁶

Método C

Utilizaram-se 3,00 mmol da mistura que inclui **2.4**, 0,42 mL de trietilamina (3,00 mmol) e 0,22 mL de acetona (3,00 mmol) em 3,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:6)] e obtido na forma de um sólido branco de baixo ponto de fusão.

Rendimento: 73%.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 1,21$ (s, 3H); 1,55 (s, 3H); 1,62 (s, 3 H); 1,66 (s, 3H); 3,20 (sl, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,91 (s, 1H).



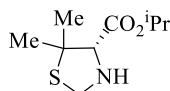
(4S)-2,2-dietil-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.8f)⁶

Método C

Utilizaram-se 8,71 mmol da mistura que inclui **2.4**, 1,20 mL de trietilamina (8,71 mmol) e 0,92 mL de pentan-3-ona (8,71 mmol) em 8,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:6)] e obtido na forma de um óleo incolor.

Rendimento: 66%.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 0,90$ (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 1,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); 1,19 (s, 3H); 1,60 (s, 3H); 1,71-1,95 (m, 4H); 3,03 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,85 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H).

**(4S)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de isopropilo (2.10b)****Método C**

Utilizaram-se 3,00 mmol da mistura que inclui **2.9b**, 0,42 mL de trietilamina (3,00 mmol) e 0,23 mL de uma solução de formaldeído 34-38% em água (3,00 mmol) em 3,00 mL de água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:6)] e obtido na forma de um sólido branco.

Rendimento: 71%.

P.f.: 41-43 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +69,31$ (c1,01, CH₂Cl₂).

IV (ATR, cm⁻¹): 3276, 2973, 2930, 2878, 1728, 1458, 1300, 1236, 1181, 1101, 996, 907, 874, 813, 787, 676.

Espectros com Duplicação

RMN ¹H (CDCl₃): (forma minoritária) δ= 1,24-1,25 (m, 6H); 1,41 (s, 3H); 1,58 (s, 3H); 3,45 (s, 1H); 3,61 (s, 1H); 4,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 4,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 5,04-5,16 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃): (forma minoritária) δ= 22,1; 26,9; 31,3; 54,8; 54,9; 68,5; 76,4; 170,1.

RMN ¹H (CDCl₃): (forma maioritária) δ= 1,22 (s, 3H); 1,27 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H); 1,29 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H); 1,65 (s, 3H); 3,04 (sl, 1H); 3,44 (s, 1H); 4,20 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H); 4,33 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H); 5,04-5,16 (m, 1H).

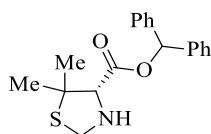
RMN ¹³C (CDCl₃): (forma maioritária) δ= 22,0; 22,0; 28,0; 29,2; 52,2; 57,9; 69,1; 74,6; 169,1.

Espectros sem Duplicação

RMN ¹H (CDCl₃): δ= 1,24 (s, 3H); 1,28 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H); 1,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H); 1,67 (s, 3H); 2,89 (sl, 1H); 3,45 (s, 1H); 4,21 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H); 4,34 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H); 5,07-5,17 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ= 21,9; 21,9; 27,9; 29,1; 52,1; 57,8; 69,0; 74,4; 169,0.

HRMS (ES) *m/z*: calculado para C₉H₁₈NO₂S: [MH⁺] 204,1053; obtido [MH⁺] 204,1055.

**(4S)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de benzidrilo (2.10c)****Método C**

Utilizaram-se 3,00 mmol da mistura que inclui **2.9c**, 0,42 mL de trietilamina (3,00 mmol) e 0,23 mL de uma solução de formaldeído 34-38% em água (3,00 mmol) em 3,00 mL de água. O

produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:6)] e obtido na forma de um sólido branco.

Rendimento: 55%.

P.f.: 109-111 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +90,00$ (c 1,00, CH_2Cl_2).

IV (ATR, cm^{-1}): 3254, 2971, 2957, 1736, 1493, 1454, 1336, 1235, 1174, 1165, 1130, 997, 746, 702, 694.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 1,02$ (s, 3H); 1,67 (s, 3H); 3,12 (sl, 1H); 3,63 (s, 1H); 4,23 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H); 4,33 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H); 7,01 (s, 1H); 7,29-7,40 (m, 10H).

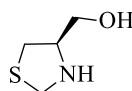
RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 27,8$; 29,1; 52,3; 58,1; 74,5; 78,0; 127,0; 127,8; 128,2; 128,4; 128,6; 128,7; 139,5; 139,5; 168,8.

Análise elemental ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$): calculado (%): C (69,69), H (6,46), N (4,28), S (9,79); obtido (%): C (69,99), H (6,30), N (4,24), S (10,09).

5.3.3 – SÍNTESE DE TIAZOLIDINAS HIDROXIMETILADAS EM C4

Procedimento geral:

A uma solução de cloreto de cálcio em etanol foi adicionada, abaixo de -10 °C, uma suspensão de boro-hidreto de sódio em etanol. Mantendo a mistura a esta temperatura, uma solução da tiazolidina esterificada **2.7** ou **2.8** em etanol foi adicionada à suspensão. A reação foi agitada a esta temperatura durante 10 minutos e deixada aquecer à temperatura ambiente, agitando-se de seguida a esta temperatura durante 24 horas. Após este tempo, adicionou-se uma solução de HCl-MeOH (19,5 % (m/v)). A mistura foi concentrada e o pH posteriormente ajustado a 9 com uma solução aquosa de amoníaco a 25%. A extração foi realizada com diclorometano ou clorofórmio, as fases orgânicas combinadas, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas a pressão reduzida. O crude foi purificado como descrito abaixo para cada derivado.



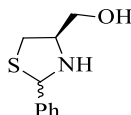
(4R)-4-hidroximetil-1,3-tiazolidina (2.11a)^{12,13}

Utilizaram-se 0,29 g de cloreto de cálcio (2,60 mmol) em 3,50 mL de etanol, 0,14 g de boro-hidreto de sódio (3,60 mmol) em 4,70 mL de etanol e 0,29 g de **2.7a** (2,00 mmol) em 0,96 mL de etanol. Para o isolamento foram adicionados 1,40 mL da solução de HCl-MeOH. A mistura foi

extraída com clorofórmio. O produto foi cristalizado a partir de uma mistura de éter etílico e éter de petróleo e obtido na forma de um sólido branco. O crude restante foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo com umas gotas de trietilamina].

Rendimento total: 69%

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 2,23 (sl, 2H); 2,64 (dd, J = 6,0 e 10,4 Hz, 1H); 2,98 (dd, J = 6,4 e 10,4 Hz, 1H); 3,52-3,60 (m, 2H); 3,69-3,75 (m, 1H); 4,15-4,20 (m, 2H).

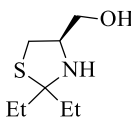


(4R)-2-fenil-4-hidroximetil-1,3-tiazolidina (2.11b)⁵

Utilizaram-se 0,88 g de cloreto de cálcio (7,92 mmol) em 10,40 mL de etanol, 0,41 g de boro-hidreto de sódio (10,92 mmol) em 14,00 mL de etanol e 1,34 g de **2.7b** (6,00 mmol) em 2,88 mL de etanol. Para o isolamento foram adicionados 4,20 mL da solução de HCl-MeOH. A mistura foi extraída com diclorometano. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [clorofórmio/metanol (95:5) com umas gotas de trietilamina] e obtido na forma de um sólido branco. O espectro de RMN ^1H mostra a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 47:53.

Rendimento: 77%

RMN ^1H (CDCl_3): (mistura de diastereoisómeros) δ = 2,26 (sl, 2H); 2,85/2,95 (dd, J = 4,2 e 10,6 Hz / aprox. t, J = 9,8 Hz, 1H); 3,14/3,24 (dd, J = 6,2 e 9,8 Hz / dd, J = 7,0 e 10,6 Hz, 1H); 3,44-3,50/3,59-3,61 (dois m, 1H); 3,59-3,61/3,76 (m / dd, J = 5,2 e 11,2 Hz, 1H); 3,91-3,94/3,98 (m / dd, J = 4,0 e 11,2 Hz 1H); 5,53/5,59 (dois s, 1H); 7,29-7,38 (m, 3H); 7,48-7,52 (m, 2H).



(4R)-2,2-dietil-4-hidroximetil-1,3-tiazolidina (2.11c)

Utilizaram-se 1,17 g de cloreto de cálcio (10,56 mmol) em 14,00 mL de etanol, 0,55 g de boro-hidreto de sódio (14,56 mmol) em 18,70 mL de etanol e 1,63 g de **2.7d** (8,00 mmol) em 3,80 mL de etanol. Para o isolamento foram adicionados 5,50 mL da solução de HCl-MeOH. A mistura foi extraída com diclorometano. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (3:1)] e obtido na forma de um sólido branco.

Rendimento: 24%

P.f.: 48-49 °C.

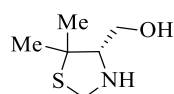
$[\alpha]_D^{20}$ = -80,00 (c 1,00, CH_2Cl_2).

IV (ATR, cm^{-1}): 3251, 3199, 2960, 2938, 2919, 2877, 2852, 1466, 1449, 1443, 1378, 1360, 1335, 1327, 1308, 1273, 1215, 1164, 1147, 1111, 1094, 1049, 1023, 997, 957, 922, 894, 863, 837, 800, 774, 757, 692.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 0,93$ (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); 1,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); 1,71-1,95 (m, 4H); 2,01 (sl, 2H); 2,71 (dd, $J = 9,4$ e 10,3 Hz, 1H); 2,98 (dd, $J = 6,0$ e 10,3 Hz, 1H); 3,53-3,59 (m, 1H); 3,70 (dd, $J = 5,6$ e 11,0 Hz, 1H); 3,88 (dd, $J = 4,0$ e 11,0 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 9,8$; 9,9; 32,6; 34,2; 36,5; 63,3; 65,0; 84,3.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NOS}$: $[\text{MH}^+]$ 176,1104; obtido $[\text{MH}^+]$ 176,1101.



(4S)-4-hidroxitetil-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina (2.12a)²

Utilizaram-se 0,14 g de cloreto de cálcio (1,30 mmol) em 1,74 mL de etanol, 0,07 g de boro-hidreto de sódio (1,80 mmol) em 2,40 mL de etanol e 0,18 g de **2.8a** (1,00 mmol) em 0,48 mL de etanol. Para o isolamento foram adicionados 0,70 mL da solução de HCl-MeOH. A mistura foi extraída com clorofórmio. O produto foi cristalizado a partir de uma mistura de éter etílico e éter de petróleo e obtido na forma de um sólido branco.

Rendimento: 86%.

P.f.: 67-68 °C.

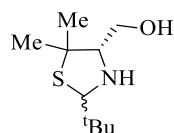
$[\alpha]_D^{20} = -39,80$ (c 1,01, CH_2Cl_2).

IV (ATR, cm^{-1}): 3266, 2954, 2922, 2880, 1449, 1368, 1270, 1131, 1077, 1060, 1037, 965, 885, 861, 813, 693.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 1,29$ (s, 3H); 1,50 (s, 3H); 2,03 (sl, 2H); 2,98 (dd, $J = 4,1$ e 9,2 Hz, 1H); 3,57 (dd, $J = 9,2$ e 11,1 Hz, 1H); 3,71 (dd, $J = 4,1$ e 11,1 Hz, 1H); 4,22 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H); 4,27 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 25,8$; 30,9; 52,5; 56,6; 60,0; 74,0.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NOS}$: $[\text{MH}^+]$ 148,0791; obtido $[\text{MH}^+]$ 148,0790.



(4S)-2-(*tert*-butil)-4-hidroxitetil-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina (2.12b)

Utilizaram-se 0,22 g de cloreto de cálcio (1,95 mmol) em 2,60 mL de etanol, 0,10 g de boro-hidreto de sódio (2,70 mmol) em 3,50 mL de etanol e 0,35 g de **2.8b** (1,50 mmol) em 0,72 mL de etanol. Para o isolamento foram adicionados 1,00 mL da solução de HCl-MeOH. A mistura

foi extraída com diclorometano. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (2:1) com umas gotas de trietilamina] e obtido na forma de um sólido branco. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 38:62 (determinada com base no espetro de RMN ^1H).

Rendimento: 81%.

IV (ATR, cm^{-1}): 3427, 3261, 3142, 2954, 2864, 1685, 1476, 1455, 1392, 1367, 1237, 1181, 1134, 1071, 1040, 1002, 963, 932, 903, 881, 862, 823, 797, 785, 770, 718, 664, 657.

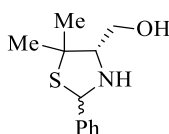
RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 1,01 (s, 9H); 1,34 (s, 3H); 1,41 (s, 3H); 2,06 (sl, 2H); 3,17 (dd, J = 6,6 e 9,0 Hz, 1H); 3,53-3,62 (m, 2H); 4,58 (s, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 24,2; 26,9; 33,3; 34,5; 56,2; 58,9; 73,5; 79,0.

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 1,02 (s, 9H); 1,18 (s, 3H); 1,50 (s, 3H); 2,06 (sl, 2H); 3,00 (dd, J = 3,6 e 8,4 Hz, 1H); 3,53-3,62 (m, 1H); 3,73 (dd, J = 3,6 e 11,2 Hz, 1H); 4,54 (s, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) δ = 26,9; 27,1; 28,6; 34,1; 56,0; 61,4; 74,4; 79,7.

Análise elemental ($\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NOS}$): calculado (%): C (59,07), H (10,41), N (6,89), S (15,77); obtido (%): C (59,30), H (10,66), N (6,95), S (15,47).



(4S)-2-fenil-4-hidroxi-metil-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina (2.12c)²

Utilizaram-se 0,07 g de cloreto de cálcio (0,65 mmol) em 0,87 mL de etanol, 0,03 g de boro-hidreto de sódio (0,90 mmol) em 1,20 mL de etanol e 0,13 g de **2.8c** (0,50 mmol) em 0,24 mL de etanol. Para o isolamento foram adicionados 0,30 mL da solução de HCl-MeOH. A mistura foi extraída com diclorometano. O produto foi cristalizado a partir de uma mistura de éter etílico e éter de petróleo e obtido na forma de um sólido branco. O crude restante foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (3:1) com umas gotas de trietilamina]. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 37:63 (determinada com base no espetro de RMN ^1H).

Rendimento total: 88%.

IV (ATR, cm^{-1}): 3239, 2957, 2922, 2856, 1457, 1450, 1364, 1130, 1076, 1058, 1028, 1002, 966, 884, 844, 759, 696.

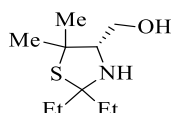
RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 1,41 (s, 3H); 1,58 (s, 3H); 2,19 (sl, 2H); 3,28 (aprox. t, J = 7,2 Hz, 1H); 3,60-3,72 (m, 2H); 5,73 (s, 1H); 7,28-7,38 (m, 3H); 7,49-7,51 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero minoritário) δ = 24,7; 32,7; 58,7; 59,5; 69,8; 73,6; 127,4; 128,3; 128,6; 141,0.

RMN ^1H (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) $\delta = 1,36$ (s, 3H); 1,58 (s, 3H); 2,19 (sl, 2H); 3,15 (dd, $J = 3,7$ e 8,0 Hz, 1H); 3,60-3,72 (m, 1H); 3,79 (dd, $J = 3,7$ e 11,4 Hz, 1H); 5,64 (s, 1H); 7,28-7,38 (m, 3H); 7,49-7,51 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (diastereoisómero maioritário) $\delta = 27,5$; 28,6; 58,6; 61,2; 70,4; 74,9; 127,6; 128,8; 128,8; 139,8.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NOS}$: $[\text{MH}^+]$ 224,1104; obtido $[\text{MH}^+]$ 224,1100.



(4S)-2,2-diethyl-4-hidroximetil-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina (2.12d)

Utilizaram-se 0,22 g de cloreto de cálcio (1,95 mmol) em 2,60 mL de etanol, 0,10 g de boro-hidreto de sódio (2,70 mmol) em 3,50 mL de etanol e 0,35 g de **2.8f** (1,50 mmol) em 0,72 mL de etanol. Para o isolamento foram adicionados 1,00 mL da solução de HCl-MeOH. A mistura foi extraída com diclorometano. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo com umas gotas de trietilamina] e obtido na forma de um sólido branco.

Rendimento: 53%.

P.f.: 40-41 °C.

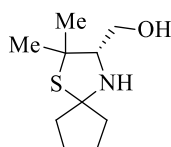
$[\alpha]_D^{20} = +12,47$ (c2,01, CH_2Cl_2).

IV (ATR, cm^{-1}): 3252, 3184, 2969, 2929, 2877, 2857, 1462, 1459, 1449, 1438, 1378, 1364, 1336, 1271, 1253, 1192, 1165, 1158, 1118, 1110, 1079, 1046, 1029, 999, 991, 950, 846, 797, 731, 658.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 0,91$ (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); 1,21 (s, 3H); 1,47 (s, 3H); 1,67-2,06 (m, 6H); 3,24 (dd, $J = 4,0$ e 8,4 Hz, 1H); 3,55 (dd, $J = 8,4$ e 11,2 Hz, 1H); 3,72 (dd, $J = 4,0$ e 11,2 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 9,8$; 10,1; 26,6; 28,6; 33,5; 34,7; 57,6; 61,5; 72,3; 81,6.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{NOS}$: $[\text{MH}^+]$ 204,1417; obtido $[\text{MH}^+]$ 204,1418.



(3S)-(2,2-dimetil-1-tia-4-azaespiro[4,4]nonan-3-il)metanol (2.12e)

Utilizaram-se 0,22 g de cloreto de cálcio (1,95 mmol) em 2,60 mL de etanol, 0,10 g de boro-hidreto de sódio (2,70 mmol) em 3,50 mL de etanol e 0,34 g de **2.8g** (1,50 mmol) em 0,72 mL de etanol. Para o isolamento foram adicionados 1,00 mL da solução de HCl-MeOH. A mistura foi

extraída com diclorometano. O produto foi cristalizado com éter de petróleo e obtido na forma de um sólido branco. O crude restante foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (5:1) com umas gotas de trietilamina].

Rendimento total: 51%.

P.f.: 79-82 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +5,00$ (c2,00, CH₂Cl₂).

IV (ATR, cm⁻¹): 3418, 3336, 3229, 3099, 2956, 2925, 2900, 2852, 1685, 1452, 1437, 1387, 1365, 1342, 1325, 1131, 1105, 1074, 1043, 1005, 967, 932, 890, 863, 827, 660.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,25 (s, 3H); 1,49 (s, 3H); 1,65-1,80 (m, 4H); 1,85-2,12 (m, 6H); 3,14 (dd, *J* = 4,1 e 8,7 Hz, 1H); 3,58 (dd, *J* = 8,7 e 11,0 Hz, 1H); 3,72 (dd, *J* = 4,1 e 11,0 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 24,0; 24,2; 26,1; 29,4; 42,8; 44,2; 58,5; 61,1; 73,3; 82,3.

HRMS (ES) *m/z*: calculado para C₁₀H₂₀NOS: [MH⁺] 202,1260; obtido [MH⁺] 202,1261.

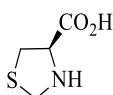
5.3.4 – SÍNTESE DE TIAZOLIDINAS COM GRUPO ÁCIDO EM C4

Procedimento geral:

A síntese destes derivados foi baseada em procedimentos adaptados da literatura^{14,15}.

A uma solução de *L*-cisteína, **2.1**, ou *D*-penicilamina, **2.2**, em água, adicionou-se uma solução do aldeído em etanol. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante uma noite. Após este tempo foi denotada a precipitação de um sólido branco, que foi filtrado e lavado com éter etílico. Alternativamente, ao não se verificar precipitação do sólido, a mistura foi evaporada à secura e cristalizada com etanol e éter etílico.

Para as tiazolidinas formadas a partir da condensação com acetona, **2.13f** e **2.14b**, a reação foi conduzida num refluxo deste reagente, durante uma noite. O procedimento de isolamento utilizado para estes derivados foi equivalente ao acima descrito.

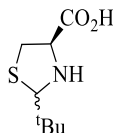


Ácido (4*R*)-1,3-tiazolidina-4-carboxílico (**2.13a**)¹⁶

Utilizaram-se 12,12 g de **2.1** (100,00 mmol) em 100,00 mL de água e 8,19 mL de uma solução de formaldeído 37% em água (110,00 mmol) em 80,00 mL de etanol. O produto foi isolado por evaporação dos solventes e obtido na forma de um sólido branco.

Rendimento: 92%.

RMN ^1H (D_2O): $\delta = 3,26$ (dd, $J = 5,6$ e $12,1$ Hz, 1H); $3,36$ (dd, $J = 7,4$ e $12,1$ Hz, 1H); $4,28$ (d, $J = 10,4$ Hz, 1H); $4,36$ - $4,39$ (m, 1H); $4,40$ (d, $J = 10,4$ Hz, 1H).

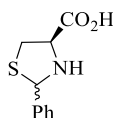


Ácido (4R)-2-*tert*-butil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico (2.13b)¹⁴

Utilizaram-se 0,24 g de **2.1** (2,00 mmol) em 2,00 mL de água e 0,24 mL de trimetilacetaldéido (2,20 mmol) em 1,60 mL de etanol. O produto precipitou sob a forma de um sólido branco. O espectro de RMN ^1H mostra a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 50:50.

Rendimento: 82%.

RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$): (mistura de diastereoisómeros) $\delta = 0,92/1,00$ (dois s, 9H); $2,63/3,18$ (aprox. t, $J = 9,6$ Hz / dd, $J = 6,8$ e $10,0$ Hz, 1H); $2,89$ - $2,99$ (m, 1H); $3,70/4,07$ (dd, $J = 6,8$ e $9,2$ Hz / dd, $J = 5,2$ e $6,4$ Hz, 1H); $4,38/4,47$ (dois s, 1H).



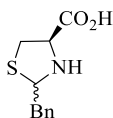
Ácido (4R)-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico (2.13c)¹⁷

Utilizaram-se 0,24 g de **2.1** (2,00 mmol) em 2,00 mL de água e 0,23 mL de benzaldeído (2,20 mmol) em 1,60 mL de etanol. O produto precipitou sob a forma de um sólido branco. O espectro de RMN ^1H mostra a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 44:56.

Rendimento: 93%.

RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$): (diastereoisómero minoritário) $\delta = 3,08$ (dd, $J = 8,8$ e $10,0$ Hz, 1H); $3,37$ (dd, $J = 7,2$ e $10,0$ Hz, 1H); $3,89$ (dd, $J = 7,2$ e $8,8$ Hz, 1H); $5,67$ (s, 1H); $7,25$ - $7,40$ (m, 3H); $7,43$ - $7,53$ (m, 2H).

RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$): (diastereoisómero maioritário) $\delta = 3,14$ (dd, $J = 4,6$ e $10,2$ Hz, 1H); $3,30$ (dd, $J = 7,0$ e $10,2$ Hz, 1H); $4,23$ (dd, $J = 4,6$ e $7,0$ Hz, 1H); $5,50$ (s, 1H); $7,25$ - $7,40$ (m, 3H); $7,43$ - $7,53$ (m, 2H).



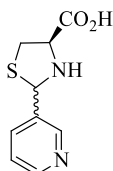
Ácido (4R)-2-benzil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico (2.13d)¹⁸

Utilizaram-se 0,24 g de **2.1** (2,00 mmol) em 2,00 mL de água e 0,25 mL de fenilacetaldeído (2,20 mmol) em 1,60 mL de etanol. O produto precipitou sob a forma de um sólido branco. O espectro de RMN ¹H mostra a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 49:51.

Rendimento: 80%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): (mistura de diastereoisómeros) δ = 2,75-3,41 (m, 4H); 3,70/4,14 (dd, *J* = 6,8 e 9,2 Hz / dd, *J* = 5,6 e 6,4 Hz, 1H); 4,65/4,81 (t, *J* = 6,6 Hz / t, *J* = 7,0 Hz, 1H); 7,18-7,30 (m, 5H).

HRMS (ES) *m/z*: calculado para C₁₁H₁₃NO₂SNa: [MNa⁺] 246,0559; obtido [MNa⁺] 246,0557.



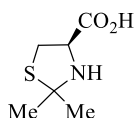
Ácido (4R)-2-(3-piridil)-1,3-tiazolidina-4-carboxílico (2.13e)¹⁴

Utilizaram-se 0,24 g de **2.1** (2,00 mmol) em 2,00 mL de água e 0,21 mL de 3-piridilcarboxaldeído (2,20 mmol) em 1,60 mL de etanol. O produto foi isolado por evaporação dos solventes e obtido na forma de um sólido branco. O espectro de RMN ¹H mostra a presença dos dois diastereoisómeros, numa proporção de 37:63.

Rendimento: 88%.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): (diastereoisómero minoritário) δ = 3,08-3,16 (m, 1H); 3,30-3,40 (m, 1H); 3,93 (dd, *J* = 6,8 e 8,8 Hz, 1H); 5,56 (s, 1H); 7,39-7,42 (m, 1H); 7,96-7,99 (m, 1H); 8,52 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H); 8,69 (sl, 1H).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): (diastereoisómero maioritário) δ = 3,08-3,16 (m, 1H); 3,30-3,40 (m, 1H); 4,20 (dd, *J* = 5,0 e 7,0 Hz, 1H); 5,74 (s, 1H); 7,35-7,38 (m, 1H); 7,83-7,86 (m, 1H); 8,47 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H); 8,62 (sl, 1H).

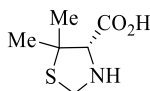


Ácido (4R)-2,2-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico (2.13f)¹⁹

Utilizaram-se 0,36 g de **2.1** (3,00 mmol) em 10,00 mL de acetona. O produto precipitou sob a forma de um sólido branco.

Rendimento: 78%.

RMN ^1H (CD_3OD): $\delta = 1,69$ (s, 3H); 1,75 (s, 3H); 3,31-3,36 (m, 1H); 3,53 (dd, $J = 7,6$ e 11,6 Hz, 1H); 4,33 (aprox. t, $J = 7,8$ Hz, 1H).

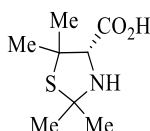


Ácido (4S)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico (2.14a)¹⁴

Utilizaram-se 1,49 g de **2.2** (10,00 mmol) em 10,00 mL de água e 0,82 mL de uma solução de formaldeído 37% em água (11,00 mmol) em 8,00 mL de etanol. O produto precipitou sob a forma de um sólido branco.

Rendimento: 52%.

RMN ^1H (CD_3OD): $\delta = 1,42$ (s, 3H); 1,69 (s, 3H); 3,76 (s, 1H); 4,29 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H); 4,37 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H).



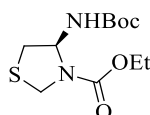
Ácido (4S)-2,2,5,5-tetrametil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico (2.14b)²⁰

Utilizaram-se 0,45 g de **2.2** (3,00 mmol) em 10,00 mL de acetona. O produto precipitou sob a forma de um sólido branco.

Rendimento: 69%.

RMN ^1H (CD_3OD): $\delta = 1,36$ (s, 3H); 1,61 (s, 3H); 1,66 (s, 3H); 1,69 (s, 3H); 4,03 (s, 1H).

5.3.5 – SÍNTESE DE AMINOTIAZOLIDINAS E IMINOTIAZOLIDINAS



(4S)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de etilo (2.20)¹⁶

A síntese deste derivado foi baseada num procedimento adaptado da literatura¹⁶.

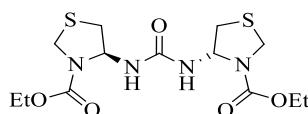
A uma suspensão de 0,40 g de **2.13a** (3,00 mmol) em 0,60 mL de água e 6,00 mL de acetona, arrefecida a 0 °C, adicionou-se uma solução de 0,97 mL de trietilamina (7,00 mmol) em

4,50 mL de acetona. Mantendo a temperatura a 0 °C, adicionou-se lentamente uma solução de 0,69 mL de cloroformato de etilo (7,70 mmol) em 3,00 mL de acetona. A solução foi agitada a 0 °C durante 45 minutos, após os quais se juntou gota a gota uma solução de 0,30 g de azida de sódio (4,50 mmol) em 0,90 mL de água. A mistura foi agitada a 0 °C durante 5 horas, derramada sobre um excesso de água gelada e extraída com éter dietílico. Os extratos orgânicos foram combinados, secos com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados a pressão reduzida, originando a acilazida **2.18**, que foi usada no passo posterior sem qualquer purificação adicional. A acilzida **2.18** foi dissolvida em 6,00 mL de tolueno seco e destilado e a solução colocada em refluxo durante 5 horas. Após este tempo, o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo redissolvido em 10,00 mL de *tert*-butanol seco, refluxado durante 40 horas e concentrado a pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido na forma de um sólido branco.

Rendimento: 22%.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); 1,45 (s, 9 H); 2,89-2,92 (m, 1H); 3,16-3,19 (m, 1H); 4,11-4,24 (m, 2H); 4,36-4,45 (m, 2H); 5,22 (sl, 1H); 5,98 (dd, *J* = 4,4 e 7,6 Hz, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 14,5; 28,3; 38,8; 47,7; 62,0; 65,9; 79,1; 153,8; 153,9.



***N,N'*-di[(*S*)-3-(etoxicarbonil)-4-tiazolidinil]ureia (2.22)¹⁶**

Este produto foi obtido nas condições descritas com vista à obtenção de **2.20**, na forma de um sólido branco, após cristalização com éter dietílico e recristalização com etanol. Os espectros de RMN ¹H e ¹³C mostram a presença de dois isómeros rotacionais.

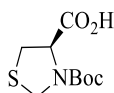
Rendimento: 18%.

RMN ¹H (CDCl₃): (mistura de isómeros rotacionais) δ = 1,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); 2,92 (sl, 1H); 3,18 (dd, *J* = 4,8 e 11,6 Hz, 1H); 4,15 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 4,26-4,48 (m, 1H); 4,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 5,22 (sl, 1H); 5,96-6,10 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃): (mistura de isómeros rotacionais) δ = 14,5; 36,8/38,9; 46,4/47,8; 62,1; 65,9/66,8; 154,5; 155,7.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 70 °C): δ = 1,20 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); 2,84 (dd, *J* = 1,6 e 11,6 Hz, 1H); 3,19 (dd, *J* = 5,2 e 11,6 Hz, 1H); 4,02-4,14 (m, 2H); 4,31 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 4,48 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 5,91-5,95 (m, 1H); 6,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 70 °C): δ = 14,3; 37,5; 46,9; 61,2; 65,9; 153,1; 154,9.



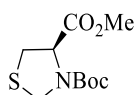
Ácido (4R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-4-carboxílico (2.22)¹⁶

A síntese deste derivado foi baseada em procedimentos adaptados da literatura^{21,22}.

A uma solução de 1,33 g da tiazolidina **2.13a** (10,00 mmol) em 20,00 mL de tetra-hidrofurano e 10,00 mL de água, foram adicionados 2,40 g de dicarbonato de di-*tert*-butilo (11,00 mmol) e 0,64 g de carbonato de sódio (6,00 mmol), a 0 °C. A reação foi deixada sob agitação à temperatura ambiente. Após 1 noite, adicionou-se solução de hidrogenossulfato de sódio 1M até pH=1. A mistura foi extraída com diclorometano, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a pressão reduzida. Foi obtido um sólido branco, que foi lavado com éter etílico e filtrado.

Rendimento: 91%.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,49 (s, 9H); 3,30-3,35 (m, 2H); 4,43-4,88 (m, 3H); 8,34 (sl, 1H).



(4R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.24)

A síntese desta tiazolidina foi realizada com base no procedimento descrito para a formação do composto **2.22**.

Utilizaram-se 6,92 g da tiazolidina **2.7a** (47,00 mmol), 94,00 mL de tetra-hidrofurano, 47,00 mL de água, 11,28 g de dicarbonato de di-*tert*-butilo (51,70 mmol) e 2,99 g de carbonato de sódio (28,20 mmol). Após 1 noite, evaporou-se o tetra-hidrofurano, a mistura reacional foi extraída com diclorometano e a fase orgânica lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] e obtido na forma de um óleo incolor. Os espectros de RMN ¹H e ¹³C mostram a presença de dois isômeros rotacionais, numa proporção de 49:51 (determinada com base no espectro de RMN ¹H).

Rendimento: 88%.

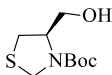
$[\alpha]_D^{20} = -97,50$ (c2,00, CH₂Cl₂).

IV (ATR, cm⁻¹): 2976, 2954, 2935, 1753, 1697, 1378, 1372, 1365, 1155, 1106, 995, 889, 766.

RMN ¹H (CDCl₃): (mistura de isômeros rotacionais) δ = 1,42/1,47 (dois s, 9H); 3,17 (dd, *J* = 3,4 e 11,4 Hz, 1H); 3,24-3,35 (m, 1 H); 3,75 (s, 3H); 4,40-4,48 (m, 1H); 4,55-4,87 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃): (mistura de isômeros rotacionais) δ = 28,4; 33,4/34,8; 48,2/49,1; 52,6/52,7; 61,6/61,7; 81,3; 153,2/153,4; 171,1/171,4.

HRMS (ES) *m/z*: calculado para C₁₀H₁₇NO₄SNa: [MNa⁺] 270,0771; obtido [MNa⁺] 270,0766.



(4R)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-hidroximetil-1,3-tiazolidina (2.25)

Sequência A

A síntese desta tiazolidina foi realizada com base no procedimento descrito para a formação do composto **2.22**.

Utilizaram-se 0,87 g da tiazolidina **2.11a** (7,30 mmol), 14,60 mL de tetra-hidrofurano, 7,30 mL de água, 1,75 g de dicarbonato de di-*tert*-butilo (8,03 mmol) e 0,46 g de carbonato de sódio (4,38 mmol). Após 1 noite, evaporou-se o tetra-hidrofurano, a mistura reacional foi extraída com diclorometano e a fase orgânica lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)] e obtido na forma de um óleo incolor. Rendimento: 93%.

Sequência B

A síntese desta tiazolidina foi realizada com base no procedimento descrito para a formação do composto **2.11a**.

Utilizaram-se 2,93 g de cloreto de cálcio (26,40 mmol) em 34,80 mL de etanol, 1,38 g de boro-hidreto de sódio (36,40 mmol) em 46,60 mL de etanol e 4,96 g de **2.24** (20,00 mmol) em 9,60 mL de etanol. Para o isolamento foram adicionados 14,00 mL da solução de HCl-MeOH. A mistura foi extraída com diclorometano. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido na forma de um óleo incolor.

Rendimento: 87%.

Sequência C

A síntese deste derivado foi baseada num procedimento adaptado da literatura²¹.

A uma solução de 0,47 g **2.22** (2,00 mmol) em 1 mL de THF seco, à temperatura ambiente e sob agitação, foi adicionado gota a gota o sulfureto de dimetilborano (2,00 mL de uma solução 2 M em THF). A reação foi deixada a agitar a 50 °C durante 1 noite. Após este tempo, a mistura foi retirada do banho, arrefecida até à temperatura ambiente e adicionada a 5,00 mL de gelo. A fase aquosa foi acidificada com 2,00 mL de hidrogenossulfato de sódio 10%, agitada durante meia hora e extraída com éter etílico. As frações orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas a pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:1)] e obtido na forma de um óleo incolor.

Rendimento: 75%.

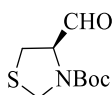
$[\alpha]_D^{20} = -64,84$ (*c*2,01, CH₂Cl₂).

IV (ATR, cm^{-1}): 3418, 2975, 2932, 2878, 1670, 1375, 1364, 1155, 1108, 1048, 1025, 854, 768.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1,46 (s, 9H); 2,91 (sl, 1H); 3,13 (dd, J = 6,6 e 11,8 Hz, 1H); 3,66-3,69 (m, 2H); 4,24 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 4,32 (sl, 1H); 4,59 (d, J = 6,8 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 28,5; 33,0; 49,0; 61,8; 64,4; 81,3; 154,8.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{SNa}$: $[\text{MNa}^+]$ 242,0821; obtido $[\text{MNa}^+]$ 242,0615.



(4R)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-formil-1,3-tiazolidina (2.26)

Oxidação de Swern

A síntese deste derivado foi baseada num procedimento adaptado da literatura^{23,24}.

Num balão de 3 tubuladuras, equipado com septo e funil de adição (selado com septo), foi feito vazio. Posteriormente, através de uma das tubuladuras, todo o sistema foi colocado em atmosfera inerte e sob corrente de azoto. Adicionaram-se 0,44 g da tiazolidina **2.25** (2,00 mmol) em 2,10 mL de diclorometano seco ao funil de adição. Através do septo, colocaram-se 1,10 mL de diclorometano seco no balão de reação e este foi arrefecido a -60 °C. Também através do septo, foram adicionados 0,19 mL de cloreto de oxalilo (2,20 mmol) seguidos de 0,34 mL de dimetilsulfóxido (4,80 mmol) dissolvido em 1,10 mL de diclorometano seco. Passados 10 minutos, adicionou-se a solução da tiazolidina **2.25** presente no funil de adição. Após 30 minutos, a mistura reacional foi tratada com 1,41 mL de trietilamina (10,20 mmol), retirada do banho a -60 °C e aquecida até atingir a temperatura ambiente. Adicionaram-se 2,20 mL de água, a fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas a pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um óleo incolor. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença de dois isómeros rotacionais.

Rendimento: 46%.

Oxidação de Parikh-Doering

A síntese deste derivado foi baseada num procedimento adaptado da literatura²².

A uma solução de 0,22 g da tiazolidina **2.25** (1,00 mmol) em 1,50 mL de dimetilsulfóxido e 0,30 mL de tolueno foram adicionados, a 25 °C, 0,35 mL de trietilamina (2,50 mmol). A mistura foi arrefecida a 10 °C e 0,40 g do complexo de trióxido de enxofre e piridina (2,50 mmol) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada a esta temperatura durante 1 hora. Após este tempo, foi deixada em gelo e, seguidamente, extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com ácido cítrico aquoso a 10% e água, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e

obtido na forma de um óleo incolor. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença de dois isômeros rotacionais.

Rendimento: 57%.

$[\alpha]_D^{20} = -125,00$ (c 1,00, CH_2Cl_2).

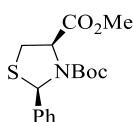
IV (ATR, cm^{-1}): 3394, 2975, 2932, 2880, 1690, 1671, 1381, 1365, 1154, 1101, 1005, 854, 766.

RMN ^1H (CDCl_3): (mistura de isômeros rotacionais) $\delta = 1,47$ (s, 9H); 3,15-3,22 (m, 2H); 4,42-4,64 (m, 3H); 9,56 (s, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (mistura de isômeros rotacionais) $\delta = 28,2$; 30,4/32,2; 48,7/49,6; 67,1; 81,7/81,8; 153,2/153,8; 199,1.

RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 100 $^\circ\text{C}$): $\delta = 27,5$; 29,9; 48,2; 66,4; 80,1; 152,5; 198,3.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{SNa}$: $[\text{MNa}^+]$ 240,0665; obtido $[\text{MNa}^+]$ 240,0663.



(2R,4R)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.27)

A síntese desta tiazolidina foi realizada com base no procedimento descrito para a formação do composto **2.24**.

Utilizaram-se 4,80 g da tiazolidina **2.7b** (21,50 mmol), 43,00 mL de tetra-hidrofurano, 21,50 mL de água, 5,16 g de dicarbonato de di-*tert*-butilo (23,65 mmol) e 1,37 g de carbonato de sódio (12,90 mmol). O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:6)] e obtido na forma de um óleo amarelo-claro. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença de dois isômeros rotacionais, numa proporção de 39:61 (determinada com base no RMN ^1H).

Rendimento: 87%.

$[\alpha]_D^{20} = +62,19$ (c 2,01, CH_2Cl_2).

IV (ATR, cm^{-1}): 2976, 2919, 1748, 1691, 1365, 1155, 1125, 999, 915, 772, 728, 698.

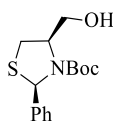
RMN ^1H (CDCl_3): (isômero minoritário) $\delta = 1,42$ (s, 9H); 3,28 (sl, 2H); 3,81 (s, 1H); 4,70 (sl, 1H); 6,21 (sl, 1H); 7,23-7,27 (m, 1H); 7,31-7,35 (m, 2H); 7,60-7,62 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (isômero minoritário) $\delta = 27,5$; 33,5; 52,7; 64,5; 66,5; 81,5; 126,3; 127,7; 128,3; 141,4; 153,2; 171,5.

RMN ^1H (CDCl_3): (isômero maioritário) $\delta = 1,21$ (s, 9H); 3,28 (sl, 2H); 3,81 (s, 3H); 4,91 (sl, 1H); 5,96 (sl, 1H); 7,23-7,27 (m, 1H); 7,31-7,35 (m, 2H); 7,60-7,62 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (isômero maioritário) $\delta = 28,1$; 33,1; 52,7; 64,1; 66,5; 81,5; 126,7; 127,7; 128,3; 141,4; 153,4; 171,2.

HRMS (ES) m/z : calculado para $C_{16}H_{21}NO_4SNa$: $[MNa^+]$ 346,1084; obtido $[MNa^+]$ 346,1077.



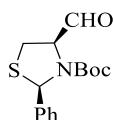
(2R,4R)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-fenil-4-hidroxi-metil-1,3-tiazolidina (2.28)²²

A síntese desta tiazolidina foi realizada com base no procedimento descrito para a formação do composto **2.25** (Sequência B).

Utilizaram-se 2,75 g de cloreto de cálcio (24,78 mmol) em 32,70 mL de etanol, 1,29 g de boro-hidreto de sódio (34,16 mmol) em 43,80 mL de etanol e 6,07 g de **2.27** (18,77 mmol) em 9,00 mL de etanol. Para o isolamento foram adicionados 12,80 mL da solução de HCl-MeOH. A mistura foi extraída com diclorometano. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um sólido branco.

Rendimento: 66%.

RMN 1H ($CDCl_3$): δ = 1,26 (s, 9H); 2,88 (dd, J = 2,4 e 11,2 Hz, 1H); 3,25 (dd, J = 6,8 e 12,0 Hz, 1H); 3,56 (sl, 1H); 3,85-3,90 (m, 1H); 3,93-3,98 (m, 1H); 4,53-4,59 (m, 1H); 6,02 (s, 1H); 7,24-7,37 (m, 5H).



(2R,4R)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-fenil-4-formil-1,3-tiazolidina (2.29)²²

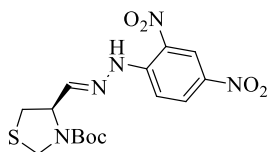
A síntese desta tiazolidina foi realizada com base no procedimento descrito para a formação do composto **2.26** (Oxidação de Parikh-Doering).

Utilizaram-se 1,48 g da tiazolidina **2.28** (5,00 mmol) em 7,50 mL de dimetilsulfóxido e 1,50 mL de tolueno, 1,73 mL de trietilamina (12,50 mmol) e 1,99 g do complexo de trióxido de enxofre e piridina (12,50 mmol). O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um sólido branco após cristalização por adição de hexano. O espectro de RMN 1H mostra a presença de dois isômeros rotacionais, numa proporção de 35:65. Rendimento: 53%.

RMN 1H ($CDCl_3$): (isômero minoritário) δ = 1,44 (s, 9H); 3,27-3,42 (m, 2H); 4,61 (sl, 1H); 6,25 (sl, 1H); 7,27-7,36 (m, 3H); 7,41-7,42 (m, 2H); 9,70 (s, 1H).

RMN 1H ($CDCl_3$): (isômero maioritário) δ = 1,27 (s, 9H); 3,20-3,24 (m, 2H); 4,82 (sl, 1H); 6,00 (sl, 1H); 7,27-7,36 (m, 3H); 7,41-7,42 (m, 2H); 9,79 (s, 1H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 28,2; 30,4; 66,3; 69,7; 82,1; 126,5; 128,2; 128,6; 140,8; 154,1; 199,1.



(4R)-3-(*tert*-butoxycarbonil)-4-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazono)metil)-1,3-tiazolidina (2.32a)

Procedimento A

A síntese deste derivado foi baseada num procedimento adaptado da literatura^{25,26}.

Dissolveram-se 0,11 g de **2.26** (0,50 mmol) em 0,50 mL de dietilfosfito. A esta solução foi adicionada uma de 0,14 g de 2,4-dinitrofenil-hidrazina **2.31** (0,50 mmol, 30% água) em 2,70 mL de dietilfosfito. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:2)] e obtido na forma de um sólido amarelo após cristalização por adição de éter etílico e recristalização em etanol.

Rendimento: 56%.

Procedimento B

A síntese deste derivado foi baseada num procedimento adaptado da literatura²⁷.

Num erlenmeyer de 25 mL, 0,14 g de 2,4-dinitrofenil-hidrazona **2.31** (0,50 mmol, 30% água) foram dissolvidos em 1,00 mL de solvente seco (diclorometano ou etanol). Uma solução de 0,11 g de **2.26** (0,50 mmol) em 0,70 mL do solvente foi adicionada, seguida de 0,30 g de sílica ativada. A mistura foi colocada num banho de ultrassons até a reação se apresentar completa por TLC. Após este tempo, a sílica foi filtrada, lavada com o solvente da reação e o filtrado concentrado a pressão reduzida. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo após recristalização em etanol.

Rendimento: 32% (diclorometano) e 29% (etanol).

Procedimento C

A síntese deste derivado foi baseada num procedimento adaptado da literatura²⁸.

Dissolveram-se 0,14 g de 2,4-dinitrofenil-hidrazina **2.31** (0,50 mmol, 30% água) em 2,50 mL de metanol. Adicionaram-se 0,04 mL de ácido clorídrico (0,50 mmol, 37%), 0,11 g de **2.26** (0,50 mmol) dissolvidos em 1,00 mL de metanol e 0,21 g de sulfato de sódio anidro (1,50 mmol). A reação deixou-se a agitar à temperatura ambiente durante 1 hora. Após este tempo, foi adicionado diclorometano para dissolver o sólido amarelo formado, o sulfato de sódio anidro foi filtrado e lavado com diclorometano e o filtrado foi concentrado a pressão reduzida. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo após recristalização em etanol. O crude restante foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:6)].

Rendimento total: 84%.

P.f.: 129-130 °C.

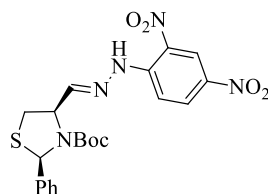
$[\alpha]_D^{20} = -140,00$ (c 1,00, CH_2Cl_2).

IV (ATR, cm^{-1}): 3298, 3110, 3063, 2974, 1686, 1612, 1589, 1511, 1391, 1364, 1262, 1164, 1052, 832, 741, 717.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 1,48$ (s, 9H); 3,19-3,22 (m, 1H); 3,33 (sl, 1H); 4,42-4,44 (m, 1H); 4,63 (sl, 1H); 4,98-5,07 (m, 1H); 7,51 (sl, 1H); 7,91 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H); 8,32 (dd, $J = 1,8$ e 9,4 Hz, 1H); 9,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 11,09 (s, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 28,5$; 33,9; 48,8; 60,6; 81,6; 116,7; 123,4; 129,5; 130,1; 138,5; 145,1; 149,2; 153,5.

Análise elemental ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_6\text{S} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$): calculado (%): C (44,33), H (4,96), N (17,23), S (7,89); obtido (%): C (44,75), H (4,58), N (17,45), S (7,84).



(2R,4R)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-fenil-4-((2-(2,4-dinitrofenil)hidrazono)metil)-1,3-tiazolidina (2.32b)

A síntese desta tiazolidina foi realizada com base no procedimento descrito para a formação do composto **2.32a** (Procedimento C).

Utilizaram-se 0,14 g de 2,4-dinitrofenil-hidrazina **2.31** (0,50 mmol, 30% água) em 2,50 mL de metanol. Adicionaram-se 0,04 mL de ácido clorídrico (0,50 mmol, 37%), 0,15 g de **2.29** (0,50 mmol) dissolvidos em 1,00 mL de metanol e 0,21 g de sulfato de sódio anidro (1,50 mmol). A reação foi isolada após 2 horas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:6)] e obtido na forma de um sólido amarelo após recristalização em etanol.

Rendimento: 67%.

P.f.: 100-103 °C.

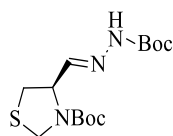
$[\alpha]_D^{20} = -20,00$ (c 1,00, CH_2Cl_2).

IV (ATR, cm^{-1}): 3295, 2973, 2931, 1686, 1614, 1589, 1508, 1327, 1275, 1137, 1076, 832, 742, 696.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 1,32$ (s, 9H); 3,29 (dd, $J = 4,6$ e 11,9 Hz, 1H); 3,40 (dd, $J = 6,4$ e 11,9 Hz, 1H); 5,16 (sl, 1H); 6,12 (sl, 1H); 7,26-7,41 (m, 5H); 7,70 (sl, 1H); 7,92 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H); 8,31 (dd, $J = 2,4$ e 9,6 Hz, 1H); 9,13 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 11,13 (s, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 28,3$; 34,0; 63,1; 66,6; 81,9; 116,8; 123,5; 126,4; 128,2; 128,6; 129,6; 130,1; 138,6; 140,9; 145,1; 149,6; 153,8.

Análise elemental ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$): calculado (%): C (53,27), H (4,90), N (14,79), S (6,77); obtido (%): C (53,31), H (4,72), N (14,85), S (6,50).



**(4R)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-((2-(*tert*-butoxycarbonyl)hidrazono)metil)-1,3-tiazolidina
(2.36a)**

Procedimento C

A síntese desta tiazolidina foi realizada com base no procedimento descrito para a formação do composto **2.32a** (Procedimento C).

Utilizaram-se 0,07 g de carbazato de *tert*-butilo **2.35** (0,50 mmol) em 2,50 mL de metanol. Adicionaram-se 0,04 mL de ácido clorídrico (0,50 mmol, 37%), 0,11 g de **2.26** (0,50 mmol) dissolvidos em 1,00 mL de metanol e 0,21 g de sulfato de sódio anidro (1,50 mmol). A reação foi isolada após 3 horas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um sólido branco após evaporação com éter de petróleo.

Rendimento: 52%.

Procedimento D

A síntese deste derivado foi baseada num procedimento adaptado da literatura²⁹.

Dissolveram-se 0,07 g de carbazato de *tert*-butilo **2.35** (0,50 mmol) e 0,11 g de **2.26** (0,50 mmol) em 2,00 mL de metanol/clorofórmio (1:1). A solução foi refluxada durante 3 horas. Após este tempo, a mistura foi concentrada a pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um sólido branco após evaporação com éter de petróleo.

Rendimento: 72%.

Procedimento E

A síntese deste derivado foi baseada num procedimento adaptado da literatura³⁰.

Dissolveram-se 0,07 g de carbazato de *tert*-butilo **2.35** (0,50 mmol) e 0,11 g de **2.26** (0,50 mmol) em 2,00 mL de éter etílico. Adicionou-se uma gota de ácido acético. A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Após este tempo, a mistura foi concentrada a pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um sólido branco após evaporação com éter de petróleo.

Rendimento: 90%.

P.f.: 55-57 °C.

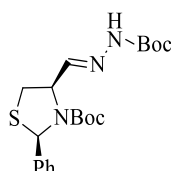
$[\alpha]_D^{20} = -55,00$ (*c*1,00, CH₂Cl₂).

IV (ATR, cm⁻¹): 3239, 2975, 2932, 2874, 1697, 1526, 1378, 1364, 1245, 1150, 864, 167.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1,44 (s, 9H); 1,47 (s, 9H); 3,21 (sl, 2H); 4,34-4,35 (m, 1H); 4,57-4,59 (m, 1H); 4,82 (sl, 1H); 7,24 (sl, 1H); 7,93 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 28,3; 28,4; 49,0; 54,7; 60,5; 81,2; 81,4; 145,0; 152,5; 153,6.

Análise elemental ($\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$): calculado (%): C (50,73), H (7,60), N (12,68), S (9,67); obtido (%): C (50,79), H (7,96), N (12,44), S (9,06).



(4R)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-fenil-4-((2-(*tert*-butoxycarbonyl)hidrazono)metil)-1,3-tiazolidina (2.36b)

A síntese desta tiazolidina foi realizada com base no procedimento descrito para a formação do composto **2.36a** (Procedimento E).

Utilizaram-se 0,13 g de carbazato de *tert*-butilo **2.35** (1,00 mmol) e 0,29 g de **2.29** (1,00 mmol) em 4,00 mL de éter etílico. Adicionaram-se duas gotas de ácido acético. A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um sólido branco após evaporação com éter de petróleo.

Rendimento: 85%.

P.f.: 84 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +49,75$ (c 1,01, CH_2Cl_2).

IV (ATR, cm^{-1}): 3240, 2973, 2932, 1697, 1529, 1364, 1245, 1154, 1018, 860, 696.

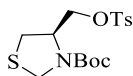
RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1,32 (s, 9H); 1,50 (s, 9H); 3,29-3,35 (m, 2H); 5,03 (sl, 1H); 6,09 (s, 1H); 7,23-7,41 (m, 6H); 7,99 (s, 1H).

RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$): δ = 1,23 (sl, 9H); 1,44 (s, 9H); 3,08 (dd, $J = 4,0$ e $11,6$ Hz, 1H); 3,35-3,42 (m, 1H); 4,82 (sl, 1H); 6,03 (s, 1H); 7,25-7,38 (m, 5H); 7,57 (sl, 1H); 10,66 (s, 1H).

RMN ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$): δ = 27,7; 28,1; 33,4; 62,7; 65,5; 79,3; 80,1; 126,2; 127,5; 128,1; 131,2; 141,8; 152,3; 152,8.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{SNa}$: $[\text{MNa}^+]$ 430,1771; obtido $[\text{MNa}^+]$ 430,1764.

5.3.6 – SÍNTESE DE OUTROS DERIVADOS DE BASE TIAZOLIDINA

**(4R)-3-(*tert*-butoxycarbonil)-4-tosiloximetil-1,3-tiazolidina (2.38)**

Num balão de fundo redondo, equipado com agitação magnética, colocaram-se 0,66 g da tiazolidina **2.25** (3,00 mmol), 0,51 mL de trietilamina (3,66 mmol) e 11,40 mL de clorofórmio seco e destilado. Recorrendo a um funil de adição e sob atmosfera inerte, foi adicionada, gota a gota, uma solução de 0,70 g de cloreto de tosilo recristalizado (3,66 mmol) em 11,40 mL de clorofórmio seco e destilado. A reação foi deixada a agitar à temperatura ambiente e sob atmosfera inerte durante 48 horas. A mistura reacional foi extraída com água, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um sólido branco. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença de dois isómeros rotacionais.

Rendimento: 48%.

P.f.: 53-56 °C.

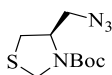
$[\alpha]_D^{20} = -55,00$ (c 1,00, CH_2Cl_2).

IV (ATR, cm^{-1}): 2981, 2960, 2933, 1703, 1375, 1358, 1174, 1159, 1106, 976, 814, 778, 662.

RMN ^1H (CDCl_3): (mistura de isómeros rotacionais) $\delta =$ 1,42 (s, 9H); 2,45 (s, 3H); 2,92-2,95 (m, 1H); 3,07-3,12 (m, 1H); 4,00-4,09 (m, 2H); 4,16 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 4,36-4,47 (m, 2H); 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (mistura de isómeros rotacionais) $\delta =$ 21,8; 28,4; 32,3/33,4; 48,8; 58,1; 67,8; 81,4/81,5; 128,1; 130,1; 132,9; 145,2; 153,2.

Análise elemental ($\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}_2$): calculado (%): C (51,45), H (6,21), N (3,75), S (17,17); obtido (%): C (51,32), H (6,12), N (3,68), S (16,90).

**(4R)-3-(*tert*-butoxycarbonil)-4-azidometil-1,3-tiazolidina (2.39)**

Num balão de fundo redondo, equipado com agitação magnética, colocaram-se 1,87 g da tiazolidina **2.38** (5,00 mmol), 0,65 g de azida de sódio (10,00 mmol) e 13,80 mL de dimetilformamida. A reação foi colocada sob atmosfera inerte e deixada a agitar a 80 °C durante 1 noite. Após evaporação do DMF, o produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3) → acetato de etilo] e obtido na forma de um óleo transparente. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C mostram a presença de dois isómeros rotacionais.

Rendimento: 67%.

$[\alpha]_D^{20} = -75,00$ (c 1,00, CH_2Cl_2).

IV (ATR, cm^{-1}): 2976, 2933, 2877, 2098, 1690, 1364, 1284, 1245, 1152, 1106, 858, 767.

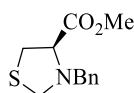
RMN ^1H (CDCl_3): (mistura de isómeros rotacionais) $\delta = 1,48$ (s, 9H); 2,95 (dd, $J = 3,0$ e 11,8 Hz, 1H); 3,11-3,16 (m, 1H); 3,34-3,59 (m, 2H); 4,25 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 4,36 (sl, 1H); 4,57 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): (mistura de isómeros rotacionais) $\delta = 28,5$; 33,1/34,2; 48,8; 51,6/52,3; 59,1; 81,3; 153,3.

RMN ^{13}C (DMSO, 25 $^\circ\text{C}$): (mistura de isómeros rotacionais) $\delta = 27,9$; 32,7/33,7; 48,0; 51,7; 58,6; 80,2; 152,7.

RMN ^{13}C (DMSO, 70 $^\circ\text{C}$): $\delta = 27,6$; 32,9; 47,7; 51,6; 58,3; 79,9; 152,4.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: $[\text{MH}^+]$ 245,1067; obtido $[\text{MH}^+]$ 245,1066.



(4R)-3-benzil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (2.44)

A síntese deste derivado foi baseada num procedimento adaptado da literatura³¹.

Num balão de fundo redondo equipado com agitação magnética colocaram-se 4,42 g da tiazolidina **2.7a** (30,00 mmol), 7,84 mL de di-*isopropiletilamina* (45,00 mmol) e 3,93 mL de brometo de benzilo (33,00 mmol), dissolvendo tudo em 30,00 mL de diclorometano seco e destilado. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente e sob atmosfera inerte durante 5 horas, após as quais foi extraída com água e diclorometano. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:4)] e obtido na forma de um óleo amarelo-claro.

Rendimento: 48%.

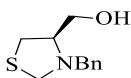
$[\alpha]_D^{20} = -114,71$ (c 2,01, CH_2Cl_2).

IV (ATR, cm^{-1}): 3028, 2948, 2844, 1735, 1449, 1437, 1282, 1196, 1177, 1136, 1052, 1011, 736, 690.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 3,20$ (dd, $J = 7,4$ e 10,9 Hz, 1H); 3,30 (dd, $J = 3,2$ e 10,9 Hz, 1H); 3,64 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,76 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H); 4,02-4,05 (m, 2H); 4,27 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H); 7,27-7,40 (m, 5H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 32,5$; 52,5; 58,0; 59,1; 69,2; 127,7; 128,6; 129,1; 137,8; 171,5.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{SNa}$: $[\text{MNa}^+]$ 260,0716; obtido $[\text{MNa}^+]$ 260,0711.

**(4R)-3-benzil-4-hidroxi-1,3-tiazolidina (2.45)**

A síntese desta tiazolidina foi realizada com base no procedimento descrito para a formação do composto **2.11a**.

Utilizaram-se 2,07 g de cloreto de cálcio (18,61 mmol) em 24,50 mL de etanol, 0,97 g de boro-hidreto de sódio (25,66 mmol) em 32,80 mL de etanol e 3,35 g de **2.44** (14,10 mmol) em 6,80 mL de etanol. Para o isolamento foram adicionados 9,60 mL da solução de HCl-MeOH. A mistura foi extraída com diclorometano. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um óleo amarelo-claro.

Rendimento: 89%.

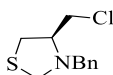
$[\alpha]_D^{20} = -95,00$ (c 2,00, CH_2Cl_2).

IV (ATR, cm^{-1}): 3397, 2938, 2866, 1495, 1449, 1265, 1240, 1044, 1025, 733, 692.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 2,44$ (sl, 1H); 2,63 (dd, $J = 1,8$ e 10,6 Hz, 1H); 3,01 (dd, $J = 7,0$ e 10,6 Hz, 1H); 3,33-3,42 (m, 2H); 3,59 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H); 3,66-3,72 (m, 1H); 3,72 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H); 3,97 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H); 4,07 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H); 7,27-7,36 (m, 5H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 31,6$; 56,9; 58,5; 61,7; 70,1; 127,8; 128,7; 129,1; 138,2.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NOS}$: $[\text{MH}^+]$ 210,0947; obtido $[\text{MH}^+]$ 210,0943.

**(4R)-3-benzil-4-clorometil-1,3-tiazolidina (2.47b)**Procedimento 1

A síntese deste derivado foi baseada num procedimento adaptado da literatura³².

Foram pesados 0,10 g da tiazolidina **2.45** (0,50 mmol) e colocados num tubo de micro-ondas. Adicionaram-se 5,70 mL de diclorometano seco e destilado e 0,58 mL de cloreto de tionilo (8,00 mmol). A mistura foi agitada sob irradiação com micro-ondas a 80 °C, durante 20 minutos. Após este tempo, a mistura reacional foi evaporada e co-evaporada com diclorometano, extraída com diclorometano e solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio. As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas a pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um óleo laranja-escuro.

Rendimento: 15%.

Procedimento 2

A síntese deste derivado foi baseada num procedimento adaptado da literatura³².

A uma solução de 0,10 g da tiazolidina **2.45** (0,50 mmol) em 7,00 mL de diclorometano seco e destilado foram adicionados 0,37 mL de cloreto de tionilo (5,00 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas, após as quais se evaporou e co-evaporou com diclorometano. Seguidamente, o pH foi ajustado a 7 com solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e a mistura reacional foi extraída com diclorometano e água. As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas a pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um óleo transparente.

Rendimento: 52%.

Procedimento 3

A síntese deste derivado foi baseada num procedimento adaptado da literatura³³.

A uma solução de 0,10 g da tiazolidina **2.45** (0,50 mmol) em 2,00 mL de diclorometano seco e destilado e 0,04 mL de dimetilformamida, foram adicionados 0,37 mL de cloreto de tionilo (5,00 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Seguidamente, o pH foi ajustado a 7 com hidrogenocarbonato de sódio 4 M e a mistura reacional foi extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas a pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)] e obtido na forma de um óleo amarelo-claro.

Rendimento: 22%.

$[\alpha]_D^{20} = -64,68$ (c 1,01, CH_2Cl_2).

IV (ATR, cm^{-1}): 3062, 3027, 2937, 2849, 1495, 1453, 1438, 1255, 1231, 1112, 1055, 1025, 764, 734, 690.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 2,90$ (dd, $J = 2,6$ e $10,9$ Hz, 1H); $3,02$ (dd, $J = 6,4$ e $10,9$ Hz, 1H); $3,28$ (dd, $J = 8,4$ e $11,0$ Hz, 1H); $3,38$ (dd, $J = 6,0$ e $11,0$ Hz, 1H); $3,52$ (d, $J = 13,2$ Hz, 1H); $3,55$ - $3,61$ (m, 1H); $3,59$ (d, $J = 13,2$ Hz, 1H); $3,89$ (d, $J = 10,4$ Hz, 1H); $3,97$ (d, $J = 10,4$ Hz, 1H); $7,17$ - $7,31$ (m, 5H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 32,9$; $45,1$; $58,4$; $58,7$; $70,1$; $127,6$; $128,6$; $129,0$; $138,3$.

HRMS (ES) m/z : calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClNS}$: $[\text{MH}^+]$ 228,0608; obtido $[\text{MH}^+]$ 228,0601.

5.4 – EXPERIMENTAL REFERENTE AO CAPÍTULO 3

Procedimento geral para a reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído

A metodologia para esta reação teve por base um procedimento descrito na literatura³⁴.

Num tubo Schlenk, previamente seco numa estufa a 120 °C e equipado com agitação magnética, foi colocado o ligando (0,15 mmol), fez-se vácuo e colocou-se em atmosfera inerte, a 0 °C. Adicionou-se via seringa 4,00 mL de ciclo-hexano seco e destilado, 0,10 mL de benzaldeído (1,00 mmol) e 2,00 mL de uma solução de dietilzinc 1 M em hexanos (2,00 mmol). A mistura foi deixada a agitar a 0 °C durante 10 minutos, após os quais foi colocada sob agitação à temperatura ambiente, durante 24 horas. Após este tempo, adicionou-se 1,00 mL de uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio e 1,00 mL de uma solução aquosa de ácido clorídrico 2 M. A mistura foi extraída com éter etílico (3x), as fases orgânicas combinadas, lavadas com água (1x) e com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1x), secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas a pressão reduzida.

Procedimento para a reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com diferentes solventes e percentagens de ligando

O procedimento foi análogo ao descrito no procedimento geral, mas utilizando 4,00 mL de cada um dos solventes mencionados no Capítulo 3. Quando foram utilizadas diferentes percentagens de ligando, o mesmo foi adicionado nas quantidades referidas no Capítulo 3.

Procedimento para a reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído a diferentes temperaturas

O procedimento foi análogo ao descrito no procedimento geral (com as devidas alterações em termos de solvente e percentagem de ligando, se aplicável), mas colocando a mistura reacional a agitar durante 24 horas num refrigerador a 10 °C, 0 °C ou a -10 °C, consoante o pretendido.

Procedimento para a reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com diferentes tempos reacionais

O procedimento foi análogo ao descrito no procedimento geral (com as devidas alterações dos parâmetros reacionais, se aplicável), com a análise de alíquotas da reação a cada um dos tempos reacionais mencionados no Capítulo 3.

Procedimento para a reação de alquilação enantiosseletiva com diferentes substratos

O procedimento foi análogo ao descrito no procedimento geral (com as devidas alterações dos parâmetros reacionais, se aplicável), mas utilizando 1,00 mmol de cada um dos aldeídos mencionados no Capítulo 3.

Análise das misturas reacionais

A análise das misturas resultantes dos ensaios catalíticos de alquilação foi realizada com recurso à técnica de cromatografia gasosa, usando para o efeito, e de forma predominante, uma

coluna quiral de γ -ciclodextrina. Para o caso específico da alquilação do fenilacetaldéido, a mistura reacional foi analisada recorrendo a uma coluna quiral de β -ciclodextrina.

As amostras concentradas foram recuperadas com 2,00 mL de diclorometano seco e destilado e analisadas por cromatografia gasosa quiral, no sentido de determinar as percentagens de conversão, produto quiral (se aplicável) e excesso enantiomérico. Consoante os aldeídos usados como substratos, foram utilizados programas isotérmicos de temperatura adequados à separação dos enantiómeros do produto quiral. Estas condições foram adaptadas ou otimizadas tendo por base o descrito na literatura^{2,35,36}. A atribuição da configuração do enantiómero correspondente a cada pico cromatográfico foi realizada também com base na literatura^{2,35,36}. Para cada um dos aldeídos utilizados como substrato na catálise, encontram-se apresentadas na Tabela 5.1 as condições subjacentes à sua análise por cromatografia gasosa quiral.

As amostras retiradas com vista ao estudo da reação ao longo do tempo foram tratadas com duas ou três gotas das soluções aquosas de cloreto de amónio saturada e HCl 2 M. Posteriormente, diluiu-se a fase orgânica com um pouco de éter etílico. A análise por cromatografia foi realizada de acordo com o acima descrito.

Tabela 5.1 – Condições e tempos de retenção (t_r) de cromatografia gasosa quiral das misturas resultantes da alquilação dos vários aldeídos referidos no Capítulo 3.

Aldeído	Coluna Quiral	Temperatura (°C)	t_r Aldeído (min)	t_r Produtos (min)
Benzaldeído	γ -ciclodextrina	90	5,4	14,6 (álcool benzílico)
				19,8 (R)
				20,4 (S)
2-metoxibenzaldeído	γ -ciclodextrina	110	22,5	20,2 (R)
				23,8 (S)
3-metoxibenzaldeído	γ -ciclodextrina	110	8,9	33,3 (R)
				34,1 (S)
4-metoxibenzaldeído	γ -ciclodextrina	110	13,8	32,6 (R)
				33,4 (S)
2-metilbenzaldeído	γ -ciclodextrina	100	6,2	21,4 (R)
				24,4 (S)
3-metilbenzaldeído ^a	γ -ciclodextrina	100	6,2	4,7 (R)
				4,5 (S)
2-clorobenzaldeído	γ -ciclodextrina	110	6,0	23,9 (R)
				21,0 (S)

3-clorobenzaldeído	γ -ciclodextrina	110	5,8	32,1 (R) 35,4 (S)
4-clorobenzaldeído	γ -ciclodextrina	110	5,1	31,9 (R) 35,0 (S)
1-naftaldeído	γ -ciclodextrina	140	12,0	34,6 (R) 35,5 (S)
2-naftaldeído	γ -ciclodextrina	125	23,1	89,9 (R) 93,1 (S)
2-furfuraldeído	γ -ciclodextrina	75	8,6	14,7 (R) 14,2 (S)
(<i>E</i>)-cinamaldeído	γ -ciclodextrina	90	5,4	125,3 (R) 128,3 (S)
ciclo-hexilcarboxaldeído ^a	γ -ciclodextrina	75	5,0	7,1 (R) 6,8 (S)
fenilacetaldeído ^b	β -ciclodextrina	75	22,8	94,9 99,1

^aOs álcoois quirais resultantes da alquilação destes aldeídos foram derivatizados com anidrido trifluoroacético, segundo o procedimento que abaixo se apresenta. ^bNão é conhecida a configuração absoluta correspondente a cada um dos picos dos enantiómeros resultantes da alquilação do fenilacetaldeído.

Procedimento para a derivatização dos álcoois quirais

À amostra concentrada resultante do isolamento da catálise adicionou-se 1,00 mL de diclorometano seco e destilado e transferiu-se 0,20 mL desta solução para um frasco de amostra. Adicionaram-se 0,5 mL de anidrido trifluoroacético e deixou-se a mistura a agitar à temperatura ambiente durante 30 minutos. Após este tempo, a amostra foi levada à secura com sopro de azoto. Posteriormente, foi recuperada com 0,50 mL de etanol com vista à análise por cromatografia gasosa quiral.

5.5 – EXPERIMENTAL REFERENTE AO CAPÍTULO 4

5.5.1 – ALQUINILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ALDEÍDOS

Procedimento inicial para a reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído

A metodologia para esta reação teve por base um procedimento descrito na literatura³⁷.

Num tubo Schlenk, previamente seco numa estufa a 120 °C e equipado com agitação magnética, foram colocados 0,44 mL de fenilacetileno (4,00 mmol), fez-se vácuo e colocou-se em atmosfera inerte. Adicionou-se via seringa 2,00 mL de THF seco e destilado e 2,00 mL de uma solução de dietilzinco 1 M em hexanos (2,00 mmol). A mistura foi aquecida a 70 °C e agitada a esta temperatura durante 5 horas. Após este tempo e a mistura ter arrefecido à temperatura ambiente, foi adicionada uma solução de ligando (0,15 mmol) em 1,00 mL de THF seco e destilado, deixando-se a mistura a agitar durante 20 minutos. Adicionou-se 0,10 mL de benzaldeído (1,00 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após este tempo, adicionou-se 5,00 mL de uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 M. A mistura foi extraída com diclorometano (4x), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a pressão reduzida.

Procedimento inicial para a reação de alquinilação enantiosseletiva do benzaldeído com diferentes quantidades de fenilacetileno e na ausência de ligando

O procedimento foi análogo ao descrito no procedimento inicial, mas utilizando 0,22 mL de fenilacetileno (2,0 mmol) em combinação com 0,15 mmol de ligando ou 0,44 mL de fenilacetileno (4,00 mmol) sem a adição de ligando. Neste último caso, 3,00 mL de THF foram adicionados de início.

Procedimento inicial para a reação de alquinilação enantiosseletiva do benzaldeído a diferentes temperaturas

O procedimento foi análogo ao descrito no procedimento inicial, mas colocando a mistura reacional a agitar durante a noite num refrigerador a 10 °C.

Outros procedimentos para a reação de alquinilação enantiosseletiva do benzaldeído

Método A

A metodologia para esta reação teve por base um procedimento descrito na literatura³⁸.

Num tubo Schlenk, previamente seco numa estufa a 120 °C e equipado com agitação magnética, foram colocados 0,22 mL de fenilacetileno (2,00 mmol), fez-se vácuo e colocou-se em atmosfera inerte. Adicionou-se via seringa 2,00 mL de tolueno seco e destilado e 2,00 mL de uma solução de dietilzinco 1 M em hexanos (2,00 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Após este tempo foi adicionada uma solução de ligando (0,15 mmol) em 2,00 mL de tolueno seco e destilado, deixando-se a mistura a agitar durante mais 1 hora. A mistura foi posteriormente arrefecida a 0 °C e 0,10 mL de benzaldeído (1,00 mmol) foram adicionados. Deixou-se a reação a agitar à temperatura ambiente durante 24 horas. Após este tempo, adicionou-se solução saturada de cloreto de amónio e a mistura foi extraída com éter etílico (3x). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1x) e água (1x), secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas a pressão reduzida.

Método B

A metodologia para esta reação teve por base um procedimento descrito na literatura³⁸.

Num tubo Schlenk, previamente seco numa estufa a 120 °C e equipado com agitação magnética, foi colocado o ligando (0,15 mmol), fez-se vácuo e colocou-se em atmosfera inerte. Adicionou-se via seringa 2,00 mL de tolueno seco e destilado, 2,00 mL de uma solução de dietilzinco 1 M em hexanos (2,00 mmol) e 0,22 mL de fenilacetileno (2,00 mmol). A mistura foi deixada a agitar à temperatura ambiente durante 4 horas. Em seguida, adicionou-se 0,10 mL de benzaldeído (1,00 mmol) e a reação foi deixada a agitar à temperatura ambiente durante 1 noite. Após este tempo, adicionou-se solução saturada de cloreto de amônio e a mistura foi extraída com éter etílico (3x). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1x) e água (1x), secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas a pressão reduzida.

Métodos B1 a B10

O procedimento foi análogo ao descrito para o método B, mas utilizando as condições discriminadas na Tabela 4.5 do Capítulo 4.

Métodos B e B4 com adição de éter dimetílico de polietilenoglicol (DiMPEG)

O procedimento foi análogo ao descrito para os métodos B e B4, mas adicionando, a par do ligando, 0,30 g de DiMPEG (0,15 mmol) de peso molecular médio 2000 g/mol.

Método B4 com diferentes solventes

O procedimento foi análogo ao descrito para o método B4, mas utilizando 2,00 mL de cada um dos solventes mencionados na Tabela 4.7 do Capítulo 4.

Método C

A metodologia para esta reação teve por base um procedimento descrito na literatura³⁹.

Num tubo Schlenk, previamente seco numa estufa a 120 °C e equipado com agitação magnética, foi colocado o ligando (0,15 mmol), fez-se vácuo e colocou-se em atmosfera inerte. Adicionou-se via seringa 0,12 mL de tetraisopropóxido de titânio (0,40 mmol) e 2,00 mL de THF seco e destilado. Seguidamente foram adicionados 2,00 mL de uma solução de dietilzinco 1 M em hexanos (2,00 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e 30 minutos. Adicionaram-se 0,22 mL de fenilacetileno (2,00 mmol) e a mistura voltou a ficar em agitação à temperatura ambiente durante 1 hora e 15 minutos. Arrefeceu-se a reação a 0 °C, adicionou-se 0,10 mL de benzaldeído (1,00 mmol) a esta temperatura e deixou-se a mistura atingir a temperatura ambiente, à qual foi agitada durante 20 horas. Após este tempo, a 0 °C, adicionou-se 4,00 mL de

solução aquosa de ácido clorídrico a 5%. A mistura foi extraída com acetato de etilo (3x), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a pressão reduzida.

Método D

A metodologia para esta reação teve por base um procedimento descrito na literatura⁴⁰.

Num tubo Schlenk, previamente seco numa estufa a 120 °C e equipado com agitação magnética, foi colocado o ligando (0,20 mmol), fez-se vácuo e colocou-se em atmosfera inerte. Adicionou-se via seringa 4,00 mL de tolueno seco e destilado e 0,09 mL de *N,N*-diisopropiletilamina (0,50 mmol). Em seguida, adicionou-se, gota a gota, 3,50 mL de uma solução de dietilzinco 1 M em hexanos (3,50 mmol) e 0,33 mL de fenilacetileno (3,00 mmol) e a mistura foi agitada a 42 °C, durante uma noite. Arrefeceu-se a reação à temperatura ambiente e adicionou-se 0,01 mL de tetraisopropóxido de titânio (0,04 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionaram-se 0,1 mL de benzaldeído (1,00 mmol) e deixou-se a mistura a agitar à temperatura ambiente durante 24 horas. Após este tempo adicionaram-se 4,00 mL de solução aquosa saturada de cloreto de amónio. A mistura foi extraída com acetato de etilo (3x), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a pressão reduzida.

Análise das misturas reacionais

A análise das misturas resultantes dos ensaios catalíticos de alquinilação foi realizada com recurso às técnicas de RMN ¹H e cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).

O crude reacional foi analisado por RMN ¹H com vista à determinação das percentagens de conversão e produto alquinilado.

Após purificação do crude reacional por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:6)], os excessos enantioméricos do produto alquinilado **4.1**, foram determinados por HPLC, utilizando uma coluna quiral Chiralpack® IB e as seguintes condições:

Fase móvel: hexano/isopropanol (9:1)

Fluxo: 1 mL/min

Comprimento de onda de deteção: 254 nm

A atribuição da configuração do enantiómero correspondente a cada pico cromatográfico foi realizada com base na literatura³⁷. Os enantiómeros do produto alquinilado apresentaram os seguintes tempos de retenção:

(*R*) – 5,2 minutos

(*S*) – 7,2 minutos

5.5.2 – CIANAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DE ALDEÍDOS

Procedimento geral para a reação de cianação do benzaldeído sem ligando quirral

A metodologia para esta reação teve por base um procedimento descrito na literatura²⁷.

Um tubo Schlenk, previamente seco numa estufa a 120 °C, foi equipado com agitação magnética, sujeito a vácuo e colocado em atmosfera inerte. Adicionou-se via seringa 4,00 mL de diclorometano seco e destilado e 0,06 mL de tetraisopropóxido de titânio (0,20 mmol). A mistura foi colocada a -30 °C e adicionou-se 0,10 mL de benzaldeído (1,00 mmol) e 0,27 mL de cianeto de trimetilsililo (2,00 mmol). A reação foi agitada a essa temperatura durante 24 horas. Após este tempo, o solvente foi evaporado e o resíduo dissolvido em 1,00 mL de hexano. A solução foi passada por uma coluna de sílica e analisada por cromatografia gasosa quirral.

Para a variante em que a reação decorre à temperatura ambiente, o benzaldeído foi adicionado a -30 °C e deixou-se aquecer a mistura até à temperatura ambiente.

Procedimento geral para a reação de cianação enantiosseletiva do benzaldeído

A metodologia para esta reação teve por base um procedimento descrito na literatura²⁷.

Num tubo Schlenk, previamente seco numa estufa a 120 °C e equipado com agitação magnética, foi colocado o ligando (0,44 mmol), fez-se vácuo e colocou-se em atmosfera inerte. Adicionou-se via seringa 4,00 mL de diclorometano seco e destilado e 0,06 mL de tetraisopropóxido de titânio (0,20 mmol). A mistura foi agitada a 35 °C durante 1 noite. Após este tempo, a mistura reacional foi colocada a -30 °C e adicionou-se 0,10 mL de benzaldeído (1,00 mmol) e 0,27 mL de cianeto de trimetilsililo (2,00 mmol). A reação foi agitada a essa temperatura durante 24 horas. Foi adicionado 1,00 mL de hexano via seringa. Após deposição do sólido formado, o sobrenadante foi analisado por cromatografia gasosa quirral.

Análise das misturas reacionais

A análise das misturas resultantes dos ensaios catalíticos de cianação, em termos de conversão e excesso enantiomérico, foi realizada com recurso à técnica de cromatografia gasosa, usando para o efeito uma coluna quirral de γ -ciclodextrina e a temperatura de 90 °C. A atribuição da configuração do enantiómero correspondente a cada pico cromatográfico foi realizada com base na literatura⁴¹. Os tempos de retenção referentes à análise da mistura resultante da cianação do benzaldeído por cromatografia gasosa quirral foram:

t_r benzaldeído: 5,4 minutos

t_r produto (R): 36,2 minutos

t_r produto (S): 37,7 minutos

5.5.3 – REAÇÃO ASSIMÉTRICA DE HENRY

Procedimento geral para a reação assimétrica de Henry mediada por complexos metálicos

A metodologia para esta reação foi adaptada tendo por base estudos anteriores⁴².

Num balão de fundo redondo, equipado com agitação magnética, colocou-se o ligando (0,08 mmol) e 8,00 mL de isopropanol. A mistura foi agitada à temperatura ambiente até à dissolução completa do ligando. De seguida foram adicionados 0,02 g de acetato de cobre monohidratado (0,08 mmol) e deixou-se a agitar à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionou-se 0,08 mL de benzaldeído (0,8 mmol) e 2,4 mL de nitrometano (44,8 mmol), deixando-se agitar durante 10 minutos. Por fim, adicionou-se a base (0,04 mmol) e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 48 horas. Após este tempo, a mistura foi concentrada a pressão reduzida.

Procedimento geral para a reação assimétrica de Henry mediada por complexos metálicos com diferentes bases e solventes

O procedimento foi análogo ao descrito no procedimento geral, mas utilizando 0,04 mmol de *N,N*-diisopropiletilamina ou carbonato de sódio como base e 8,00 mL de cada um dos solventes apresentados na Tabela 4.14 do Capítulo 4.

Procedimento geral para a reação assimétrica de Henry organocatalisada

A metodologia para esta reação teve por base um procedimento descrito na literatura⁴³.

Num balão de fundo redondo, equipado com agitação magnética, colocou-se o ligando (0,10 mmol) e 10,00 mL de água destilada. Adicionaram-se 0,11 mL de nitrometano (2,00 mmol), 0,10 mL de benzaldeído (1,00 mmol) e 0,014 mL de trietilamina (0,1 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. Após este tempo, foram adicionados 12,50 mL de água destilada e a mistura foi extraída com diclorometano (3x), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a pressão reduzida.

Análise das misturas reacionais

A análise das misturas resultantes dos ensaios catalíticos da reação de Henry foi realizada com recurso às técnicas de RMN ¹H e cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).

O crude reacional foi analisado por RMN ¹H com vista à determinação das percentagens de conversão e produto quiral.

Após purificação do crude reacional por cromatografia em coluna [acetato de etilo/hexano (1:3)], os excessos enantioméricos do 1-fenil-2-nitroetan-1-ol, **4.3**, foram determinados por HPLC, utilizando uma coluna quiral Chiralpack® IB e as seguintes condições:

Fase móvel: hexano/isopropanol (9:1)

Fluxo: 1 mL/min

Comprimento de onda de detecção: 215 nm

A atribuição da configuração do enantiómero correspondente a cada pico cromatográfico foi realizada com base na literatura⁴⁴. Os enantiómeros do 1-fenil-2-nitroetan-1-ol apresentaram os seguintes tempos de retenção:

(*R*) – 6,8 minutos

(*S*) – 8,0 minutos

5.6 – REFERÊNCIAS

- (1) Wondrak, G. T.; Jacobson, M. K.; Jacobson, E. L. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *316* (2), 805–814.
- (2) Tavares, Nélia C. T. Tiazolidinas: Da Catálise Enantiosseletiva à Dinâmica Molecular, Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra, 2016.
- (3) Alves, A. J. S.; Alves, N. G.; Caratão, C. C.; Esteves, M. I. M.; Fontinha, D.; Bártole, I.; Soares, M. I. L.; Lopes, S. M. M.; Prudêncio, M.; Taveira, N.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Curr. Top. Med. Chem.* **2020**, *20* (2), 140–152.
- (4) Gilchrist, T. L.; Gonsalves, A. M. d'A. R.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *50* (48), 13709–13724.
- (5) Calmes, M.; Escalé, F.; Paolini, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8* (21), 3691–3697.
- (6) Serra, M. E. S.; Costa, D.; Murtinho, D.; Tavares, N. C. T.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **2016**, *72* (39), 5923–5927.
- (7) Neves, César T. Síntese de Ligandos Tiazolidínicos para Catálise Enantiosseletiva, Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra, 2016.
- (8) Braga, A. L.; Milani, P.; Vargas, F.; Paixão, M. W.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17* (19), 2793–2797.
- (9) Pinho e Melo, T. M. V. D.; Santos, C. I. A.; Gonsalves, A. M. d'A. R.; Paixão, J. A.; Beja, A. M. *Tetrahedron* **2004**, *60* (18), 3949–3955.
- (10) Meng, Q.; Li, Y.; He, Y.; Guan, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11* (21), 4255–4261.
- (11) Bentley, R.; Cook, A. H.; Elvidge, J. A.; Shaw, G. *J. Chem. Soc.* **1949**, 2351–2357.

- (12) Kim, S.-H.; Chung, S.-T.; Jin, M.-J. *J. Ind. Eng. Chem.* **1998**, *4* (4), 345–347.
- (13) Xingshu, L.; Rugang, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7* (10), 2779–2782.
- (14) Soares, Maria Isabel L. A Química de Dipolos Conjugados na Síntese de Pirróis e Pirazóis, Dissertação de Doutoramento, Universidade de Coimbra, 2007.
- (15) Kemp, D. S.; Carey, R. I. *J. Org. Chem.* **1989**, *54* (15), 3640–3646.
- (16) Braibante, M. E. F.; Braibante, H. S.; Costenaro, E. R. *Synthesis (Stuttg.)* **1999**, *6*, 943–946.
- (17) Szilágyi, L.; Györgydeák, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (2), 427–432.
- (18) Soloway, H.; Kipnis, F.; Ornfelt, J.; Spoerri, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70* (4), 1667–1668.
- (19) Woodward, G. E.; Schroeder, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59* (9), 1690–1694.
- (20) Howard-Lock, H. E.; Lock, C. J. L.; Smalley, P. S. *Can. J. Chem.* **1985**, *63* (9), 2411–2419.
- (21) Deroose, F. D.; De Clercq, P. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (2), 321–330.
- (22) Seki, M.; Mori, Y.; Hatsuda, M.; Yamada, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (16), 5527–5536.
- (23) Esteves, Margarida I. M. Síntese de Espiro- γ -Lactamas Quirais Derivadas da L-Cisteína, Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra, 2018.
- (24) Martin-Martinez, M.; De la Figuera, N.; Latorre, M.; Herranz, R.; Garcia-Lopez, M. T.; Cenarruzabeitia, E.; Del Rio, J.; Gonzalez-Muniz, R. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (20), 3770–3777.
- (25) Maynard, J. A. *Aust. J. Chem.* **1962**, *15* (4), 867–868.
- (26) Alves, Américo J. S. Furanos na Síntese de Novos Compostos Heterocíclicos, Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra, 2016.
- (27) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Goth, A. *Arkivoc* **2010**, No. 5, 64–69.
- (28) Kadam, S. S.; Tambe, S. T.; Grampurohit, N. D.; Gaikwad, D. D. *Int. J. Res. Pharm. Chem.* **2012**, *2* (4), 1086–1092.
- (29) Habala, L.; Varényi, S.; Bilková, A.; Herich, P.; Valentová, J.; Kožíšek, J.; Devínsky, F. *Molecules* **2016**, *21* (12), 1742.
- (30) South, M. S.; Jakuboski, T. L.; Westmeyer, M. D.; Daniel, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (25), 8921–8934.
- (31) Moore, J. L.; Taylor, S. M.; Soloshonok, V. A. *Arkivoc* **2005**, No. 6, 287–292.
- (32) Donello, J. E.; Yang, R.; Leblond, B.; Beausoleil, E.; Casagrande, A.-S.; Desire, L. J. R.; Pando, M. P.; Chauvignac, C.; Taverne, T. Substituted 6,7-Dialkoxy-3-isoquinolinol

- Derivatives as Inhibitors of Phosphodiesterase. WO 2012/112946 A1, 2012.
- (33) Chedid, M.; Eissa, H. O.; Engler, A. T.; Furness, K. W.; Rank, K. B.; Woods, T. A.; Wroblewski, A. D. Pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-one Compounds As Tankynase Inhibitors. Wo 2015/069512 A1, 2015.
- (34) Murtinho, D.; Ogihara, C. H.; Serra, M. E. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26* (21–22), 1256–1260.
- (35) Murtinho, D.; Serra, M. E. S.; Gonsalves, A. M. d’A. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21* (1), 62–68.
- (36) Paz, Victória I. P. Síntese de Diiminas e Diaminas Quirais para Reações de Hidrossililação e Alquilação Enantiosseletivas, Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra, 2016.
- (37) Niwa, S.; Soai, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1990**, *1*, 937–943.
- (38) Boobalan, R.; Lee, G. H.; Chen, C. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354* (13), 2511–2520.
- (39) Xu, Z.; Mao, J.; Zhang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6* (7), 1288–1292.
- (40) Andrade, F. C. D.; Pugal, L. V. B. L.; Betim, H. L. I.; Vani, J. F.; Zukerman-Schpector, J.; Schwab, R. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, No. 40, 5467–5476.
- (41) Belokon, Y. N.; Yashkina, L. V.; Moscalenko, M. A.; Chesnokov, A. A.; Kublitsky, V. S.; Ikonnikov, N. S.; Orlova, S. A.; Tararov, V. I.; North, M. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, *46* (11), 1936–1938.
- (42) Rénio, M. R. R.; Sousa, F. J. P. M.; Tavares, N. C. T.; Valente, A. J. M.; Serra, M. E. da S.; Murtinho, D. *Appl. Organomet. Chem.* **2021**, *35* (5), e6175.
- (43) Thorat, P. B.; Goswami, S. V.; Jadhav, W. N.; Bhusare, S. R. *Aust. J. Chem.* **2013**, *66* (6), 661–666.
- (44) Sanjeevakumar, N.; Periasamy, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20* (16), 1842–1847.

ANEXOS

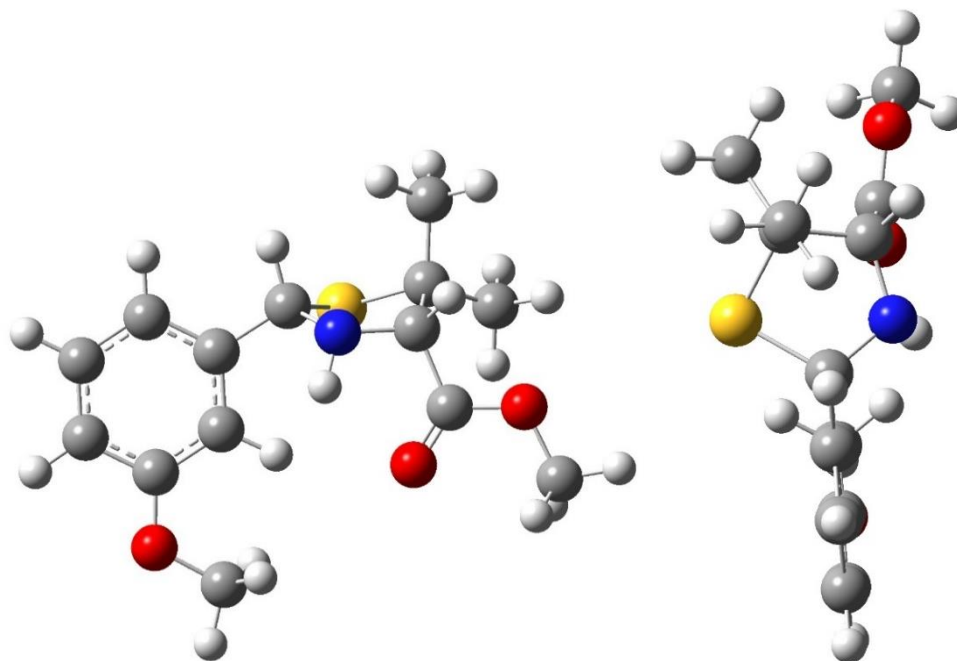
ANEXO 1. Geometria otimizada das espécies 2.6b-cis e 2.6b-trans

Figura A.1 – Geometria otimizada da espécie **2.6b-cis** ao nível de teoria PBE0/6-31G(d). Energia total: $E = -1222,432506090821 E_h$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre.

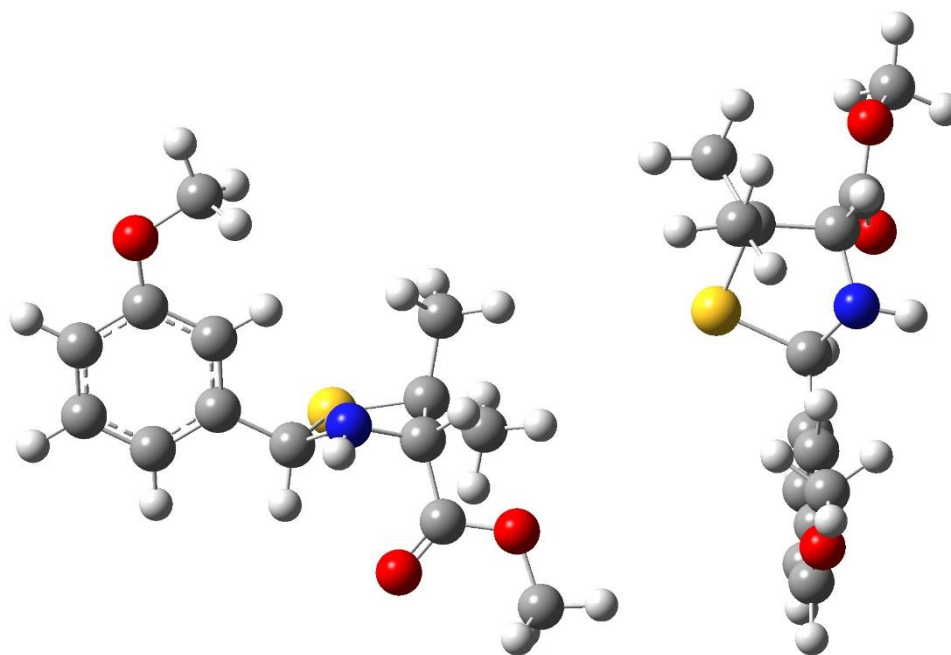


Figura A.2 – Geometria otimizada da espécie **2.6b-trans** ao nível de teoria PBE0/6-31G(d). Energia total: $E = -1222,431274094162 E_h$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre.

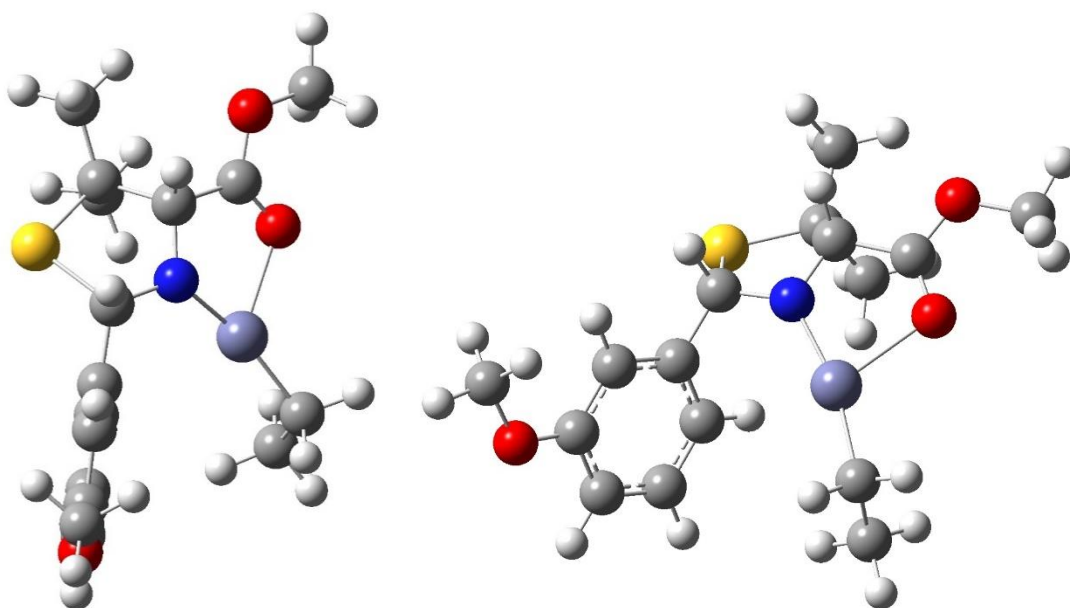
ANEXO 2. Geometria otimizada das espécies **2.6b-cis-Zn-Et** e **2.6b-trans-Zn-Et**

Figura A.3 – Geometria otimizada da espécie **2.6b-cis-Zn-Et** ao nível de teoria PBE0/6-31G(d). Energia total: $E = -3079,814366094475 E_h$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre; violeta, zinco.

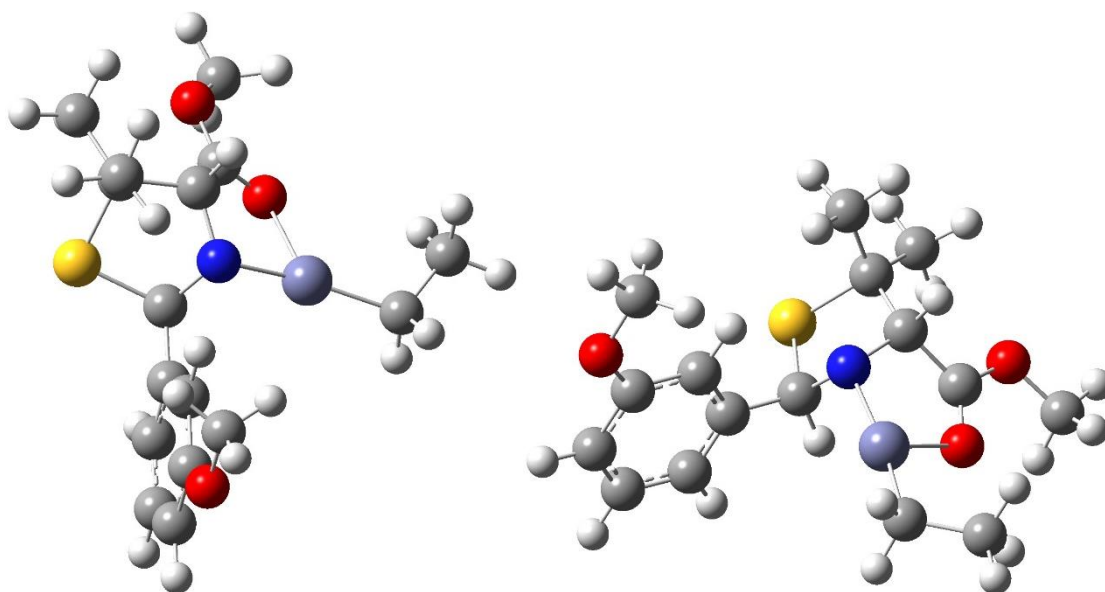


Figura A.4 – Geometria otimizada da espécie **2.6b-trans-Zn-Et** ao nível de teoria PBE0/6-31G(d). Energia total: $E = -3079,795514056805 E_h$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre; violeta, zinco.

ANEXO 3. Geometria otimizada das espécies 2.11c-PET

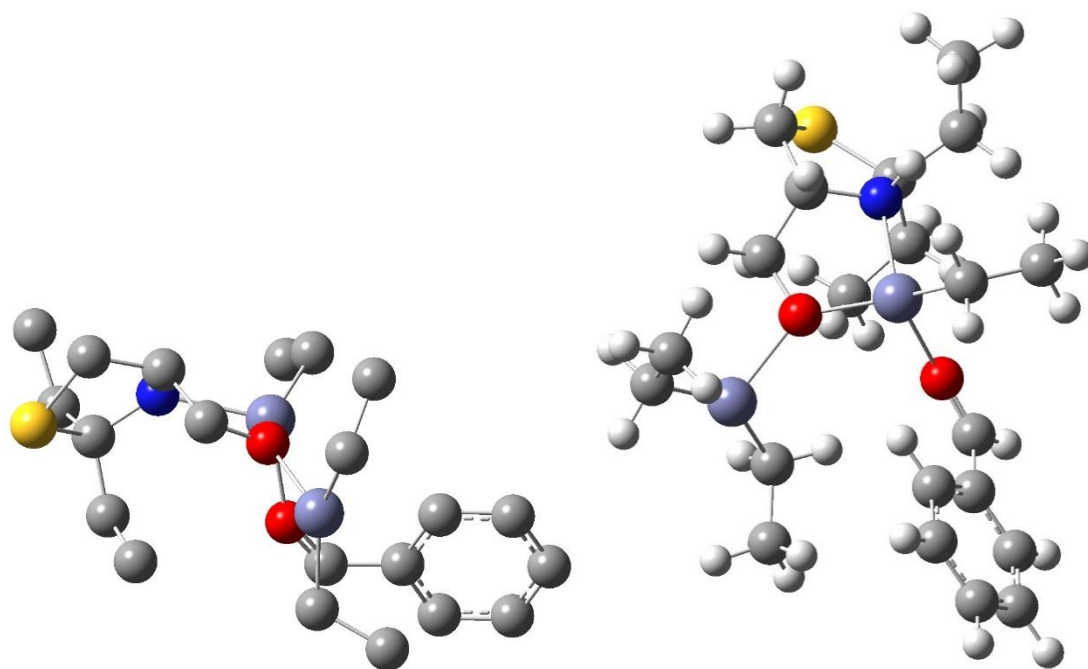


Figura A.5 – Geometria otimizada da espécie **2.11c-PET-*n-anti-Re*** ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia total: $E = -4983,2710060057 E_h$. Energia de ponto zero: $EPZ = 0,547322 E_h$. Correção da energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,478894686726338 E_h$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

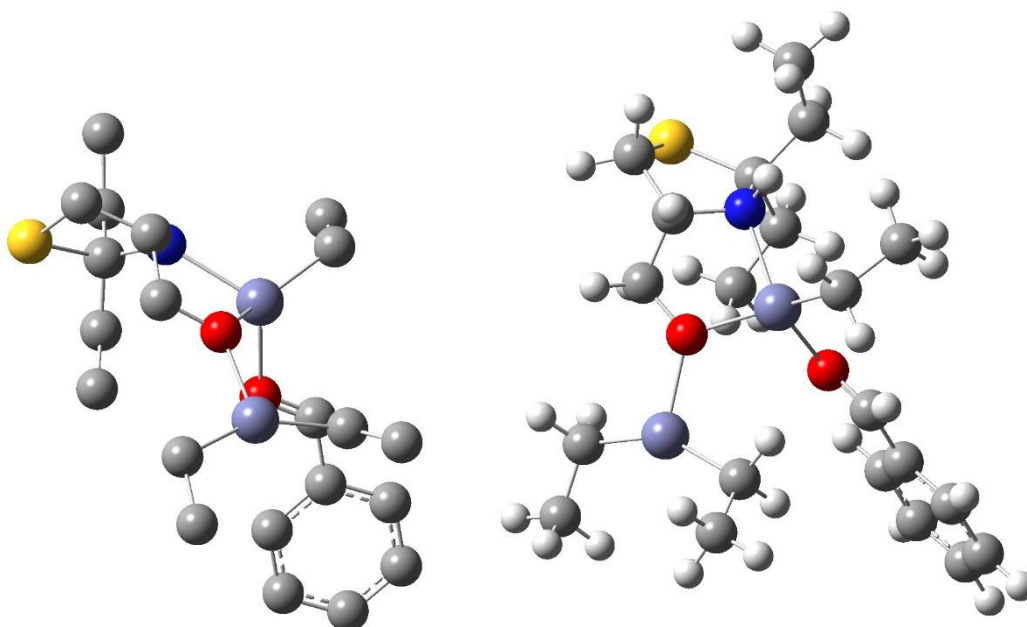


Figura A.6 – Geometria otimizada da espécie **2.11c-PET-*n-anti-Si*** ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia total: $E = -4983,2787895164 E_h$. Energia de ponto zero: $EPZ = 0,547925 E_h$. Correção da energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,480289849552466 E_h$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

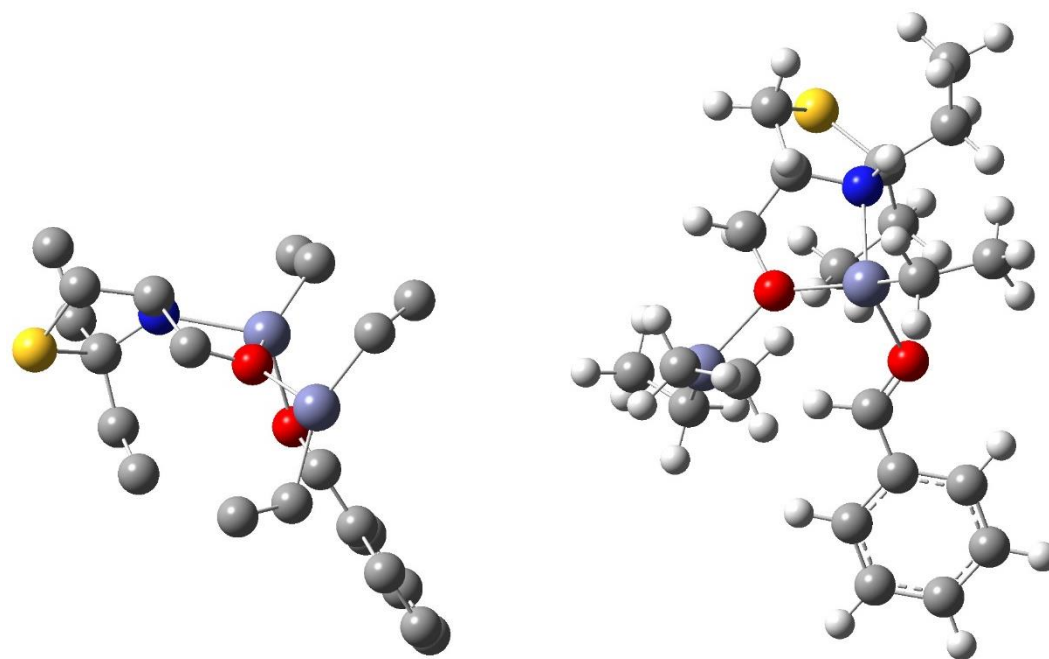


Figura A.7 – Geometria otimizada da espécie **2.11c-PET-*n-syn-Re*** ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia total: $E = -4983,2766375209 E_h$. Energia de ponto zero: $EPZ = 0,548378 E_h$. Correção da energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,480460483717387 E_h$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

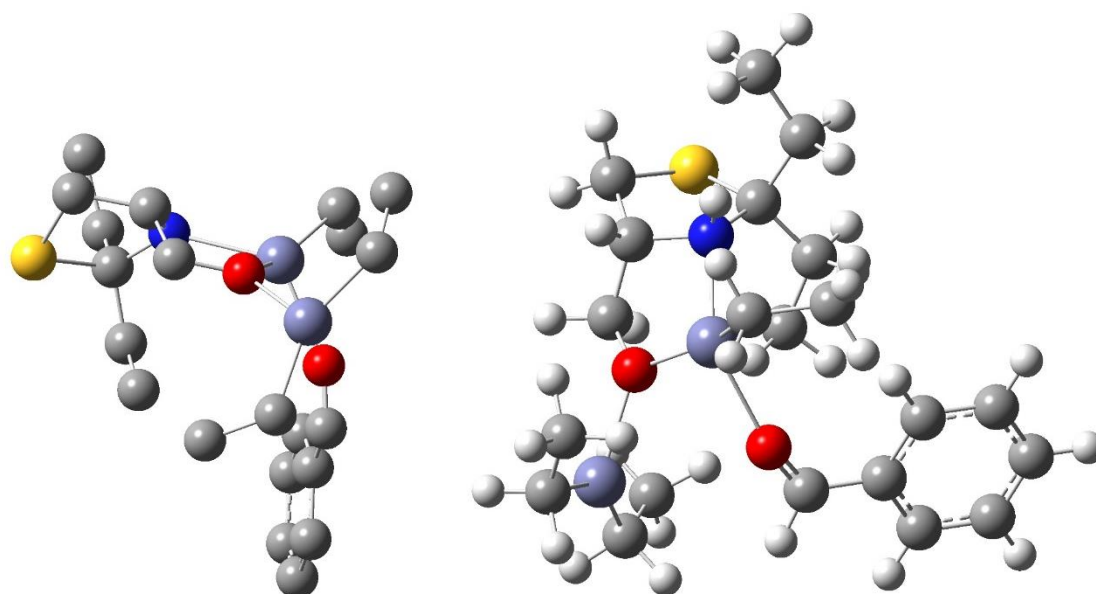


Figura A.8 – Geometria otimizada da espécie **2.11c-PET-*n-syn-Si*** ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia total: $E = -4983,2676653321 E_h$. Energia de ponto zero: $EPZ = 0,547694 E_h$. Correção da energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,481733003237479 E_h$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

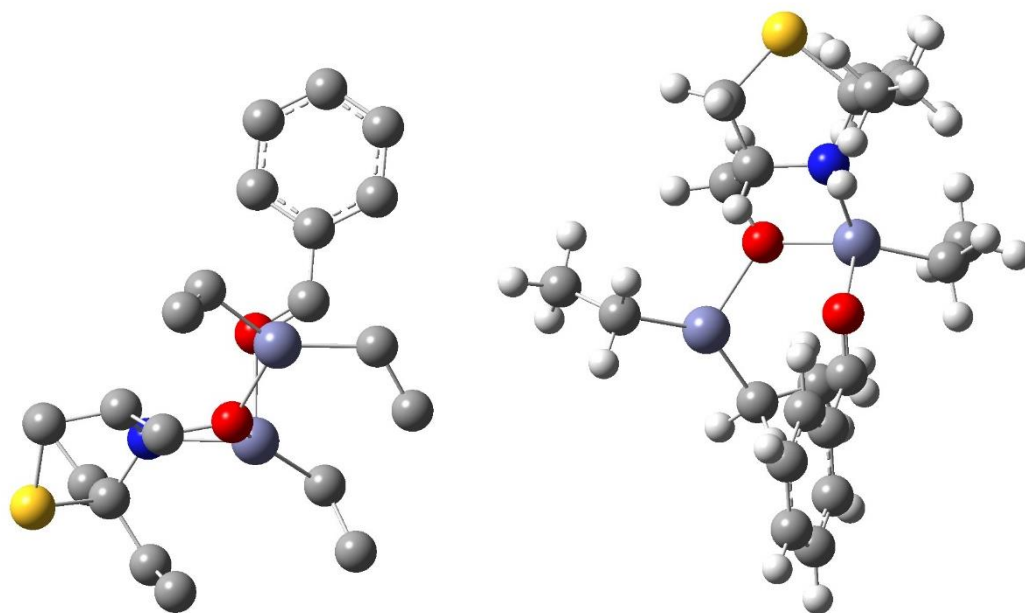


Figura A.9 – Geometria otimizada da espécie **2.11c-PET-*i-anti-Re*** ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia total: $E = -4983,2784109434 E_h$. Energia de ponto zero: $EPZ = 0,547478 E_h$. Correção da energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,480479908588840 E_h$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

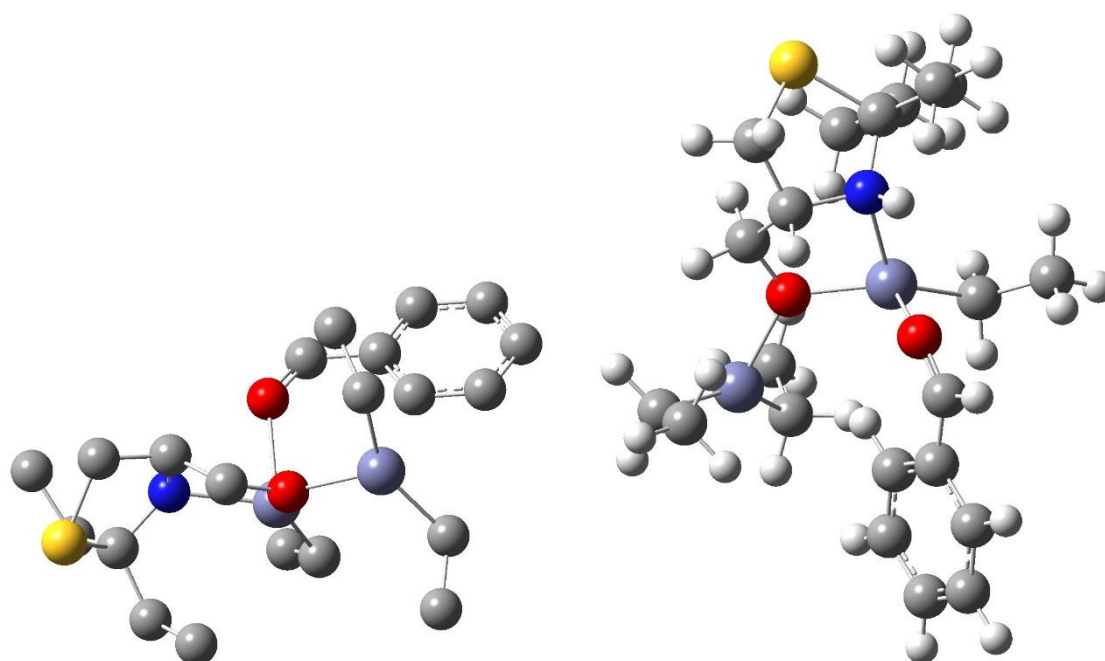


Figura A.10 – Geometria otimizada da espécie **2.11c-PET-*i-anti-Si*** ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia total: $E = -4983,2805783057 E_h$. Energia de ponto zero: $EPZ = 0,547816 E_h$. Correção da energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,480526375928395 E_h$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

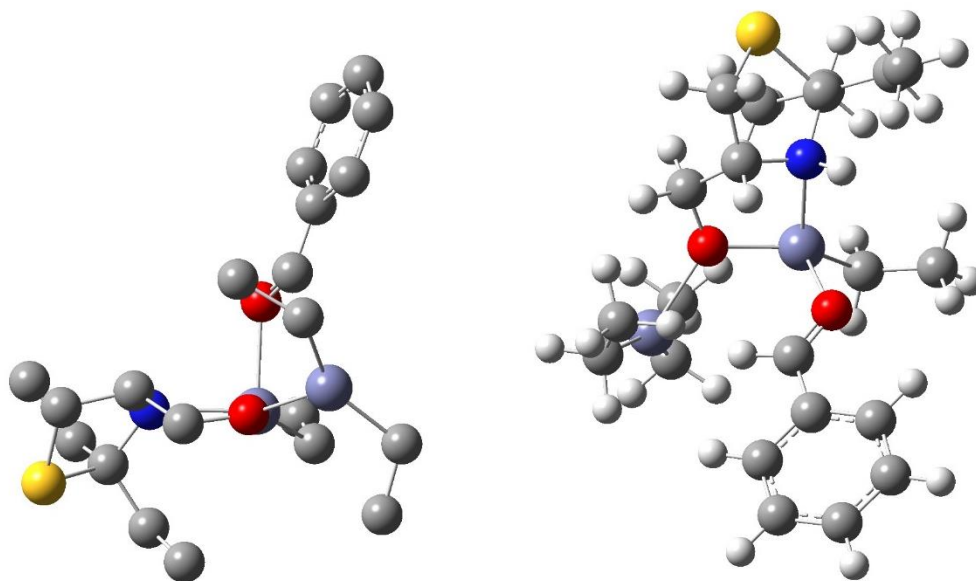


Figura A.11 – Geometria otimizada da espécie **2.11c-PET-*i-syn-Re*** ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia total: $E = -4983,2801470555 E_h$. Energia de ponto zero: $EPZ = 0,547624 E_h$. Correção da energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,479478956389259 E_h$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

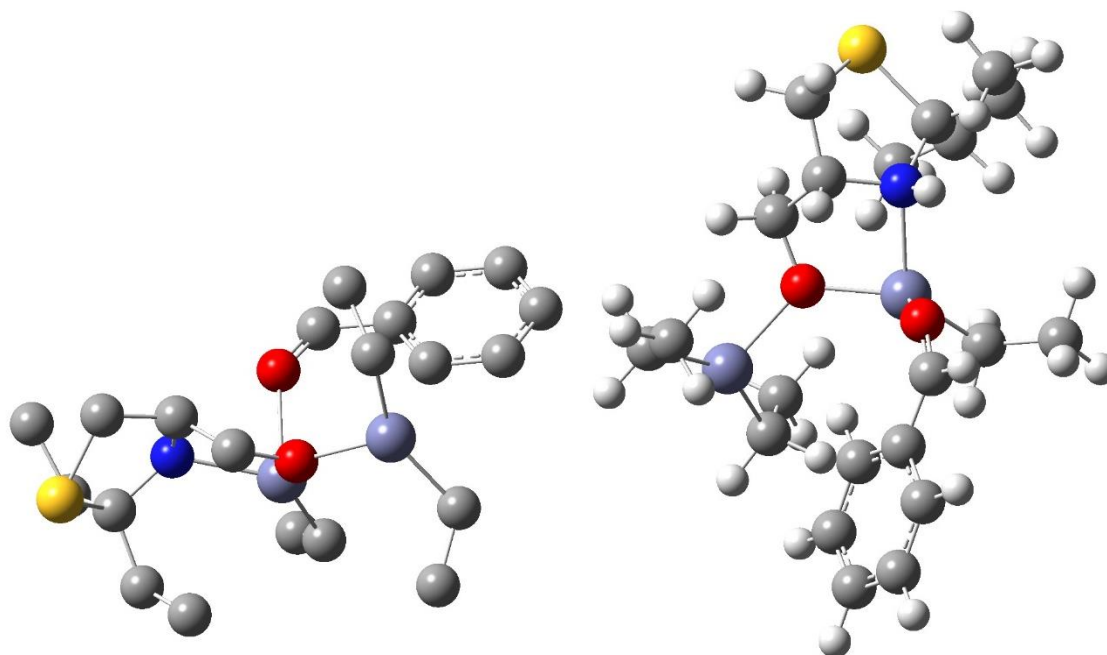


Figura A.12 – Geometria otimizada da espécie **2.11c-PET-*i-syn-Si*** ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia total: $E = -4983,2801627503 E_h$. Energia de ponto zero: $EPZ = 0,546914 E_h$. Correção da energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,476946486383546 E_h$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

ANEXO 4. Geometria dos estados de transição 2.11c-ET calculados

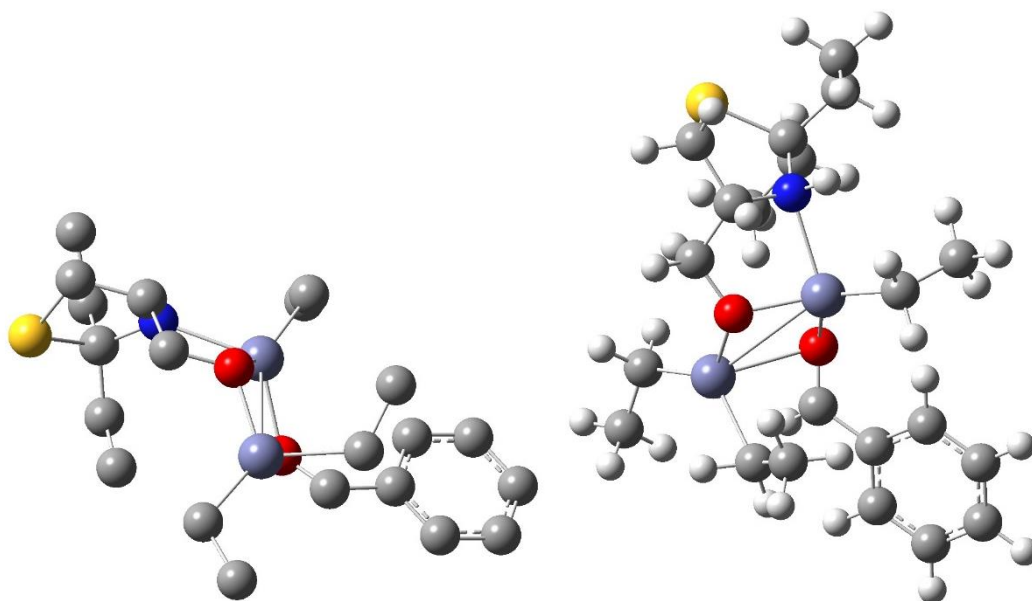


Figura A.13 – Geometria do estado de transição **2.11c-ET-*n-anti-Re*** localizado, ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia Total: $E = -4983,2538242937 E_h$. Energia de Ponto Zero: $EPZ = 0,546504 E_h$. Correção da Energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,481780613216530 E_h$. Frequência Imaginária: $-249,70 \text{ cm}^{-1}$. Distância entre carbonos que formarão a nova ligação: $d_{C-C} = 2,38 \text{ \AA}$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigênio; azul, azoto; branco, hidrogênio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

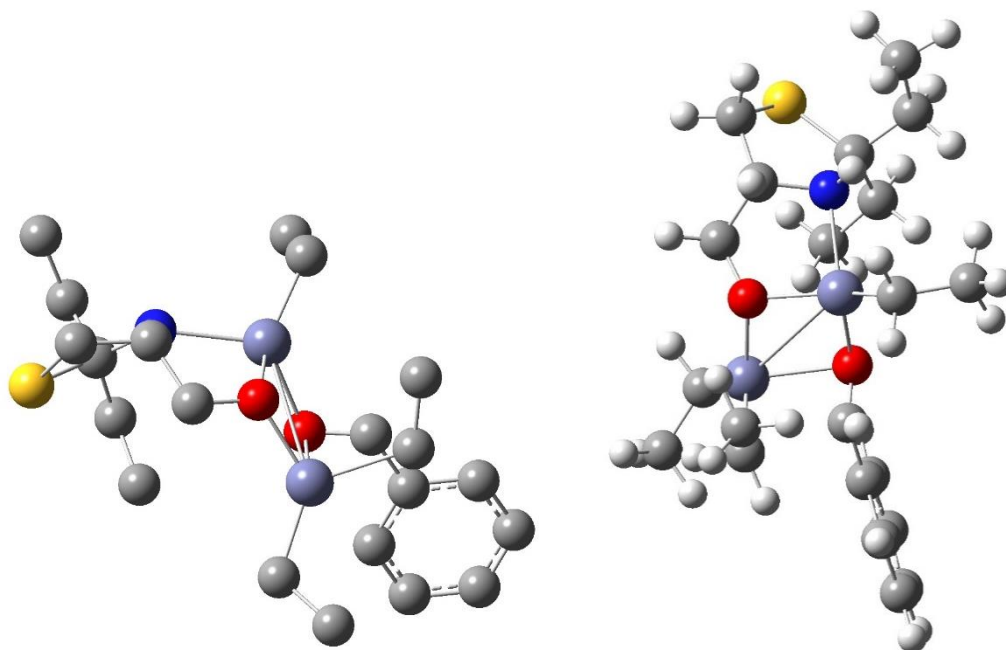


Figura A.14 – Geometria do estado de transição **2.11c-ET-*n-anti-Si*** localizado, ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia Total: $E = -4983,2599644880 E_h$. Energia de Ponto Zero: $EPZ = 0,548381 E_h$. Correção da Energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,484070462768996 E_h$. Frequência Imaginária: $-243,97 \text{ cm}^{-1}$. Distância entre carbonos que formarão a nova ligação: $d_{C-C} = -243,97 \text{ \AA}$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigênio; azul, azoto; branco, hidrogênio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

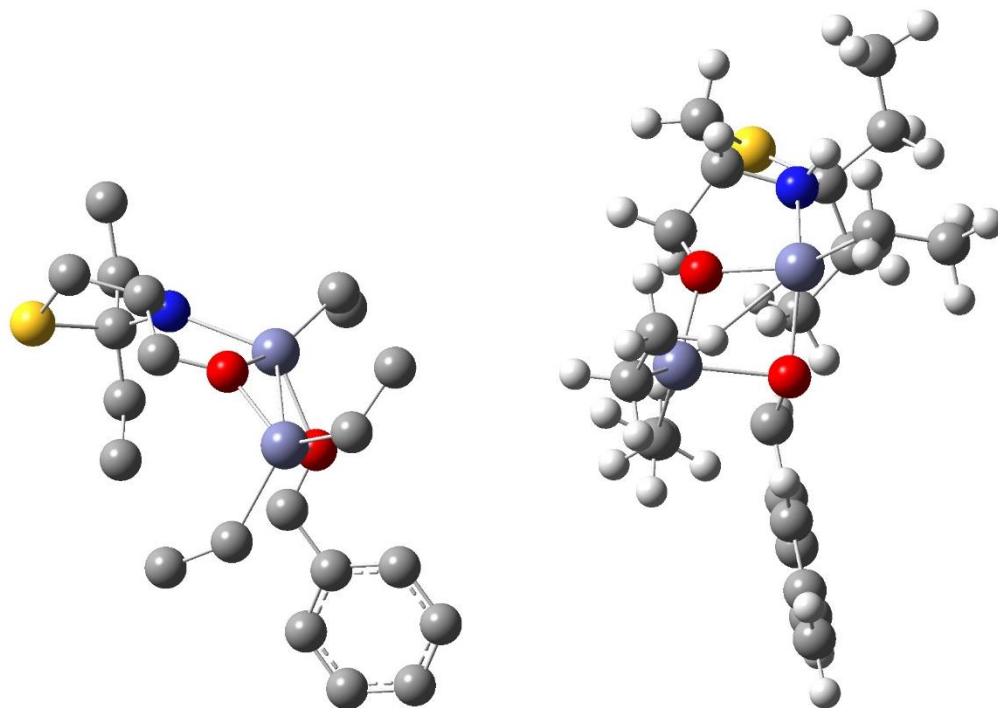


Figura A.15 – Geometria do estado de transição **2.11c-ET-*n-syn-Re*** localizado, ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia Total: $E = -4983,2512919314 E_h$. Energia de Ponto Zero: $EPZ = -4983,2512919314 E_h$. Correção da Energia de Gibbs: $G_{corr} = -4983,2512919314 E_h$. Frequência Imaginária: $-245,51 \text{ cm}^{-1}$. Distância entre carbonos que formarão a nova ligação: $d_{C-C} = 2,31 \text{ \AA}$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigênio; azul, azoto; branco, hidrogênio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

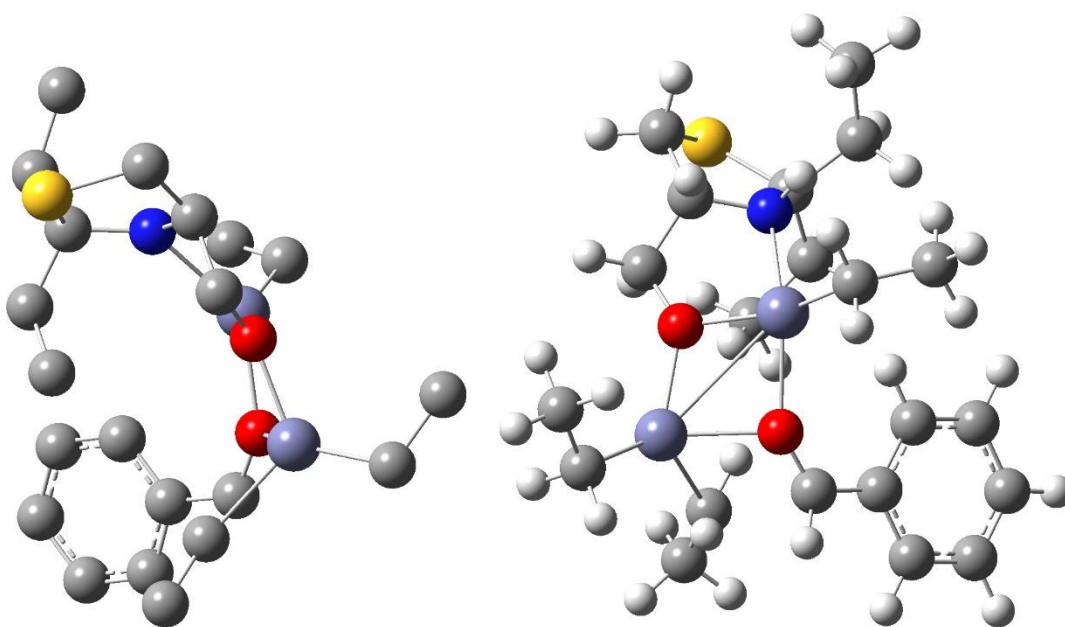


Figura A.16 – Geometria do estado de transição **2.11c-ET-*n-syn-Si*** localizado, ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia Total: $E = -4983,2314226410 E_h$. Energia de Ponto Zero: $EPZ = 0,546611 E_h$. Correção da Energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,479402399542944 E_h$. Frequência Imaginária: $-527,45 \text{ cm}^{-1}$. Distância entre carbonos que formarão a nova ligação: $d_{C-C} = 2,33 \text{ \AA}$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigênio; azul, azoto; branco, hidrogênio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

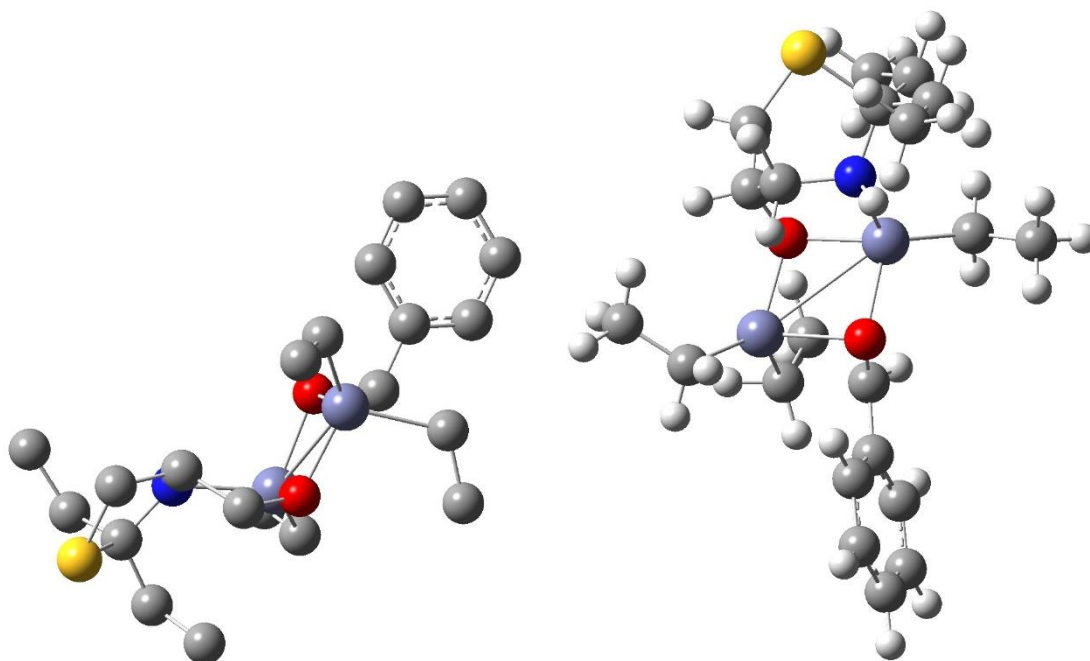


Figura A.17 – Geometria do estado de transição **2.11c-ET-*i-anti-Re*** localizado, ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia Total: $E = -4983,2612540239 E_h$. Energia de Ponto Zero: $EPZ = 0,547715 E_h$. Correção da Energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,484533993525043 E_h$. Frequência Imaginária: $-216,71 \text{ cm}^{-1}$. Distância entre carbonos que formarão a nova ligação: $d_{C-C} = 2,31 \text{ \AA}$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigênio; azul, azoto; branco, hidrogênio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

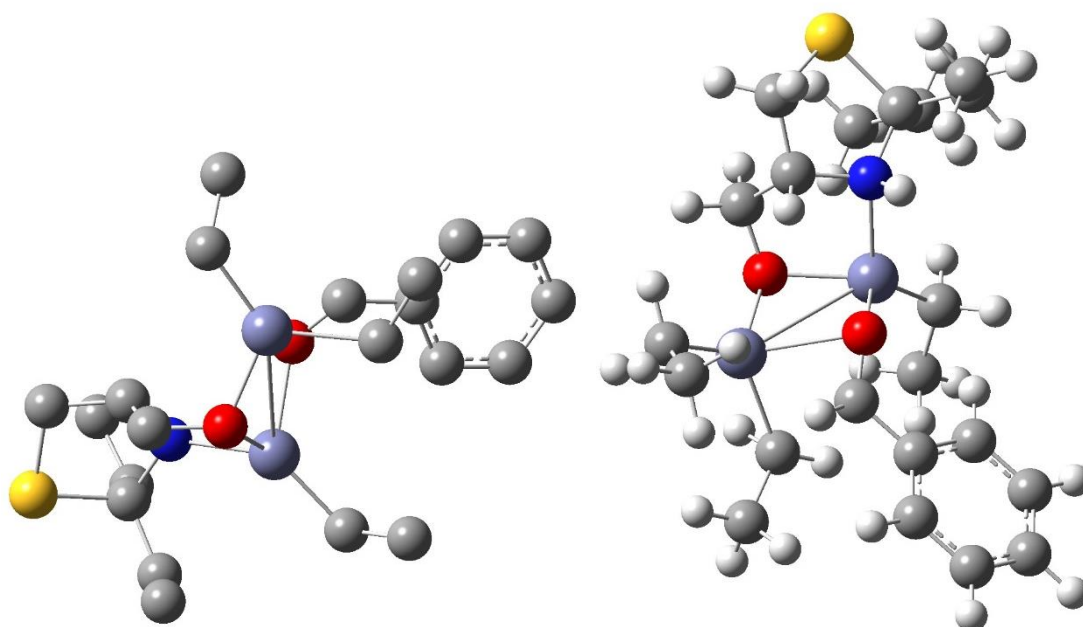


Figura A.18 – Geometria do estado de transição **2.11c-ET-*i-anti-Si*** localizado, ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia Total: $E = -4983,2568614281 E_h$. Energia de Ponto Zero: $EPZ = 0,548064 E_h$. Correção da Energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,485515901733003 E_h$. Frequência Imaginária: $-277,30 \text{ cm}^{-1}$. Distância entre carbonos que formarão a nova ligação: $d_{C-C} = 2,39 \text{ \AA}$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigênio; azul, azoto; branco, hidrogênio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

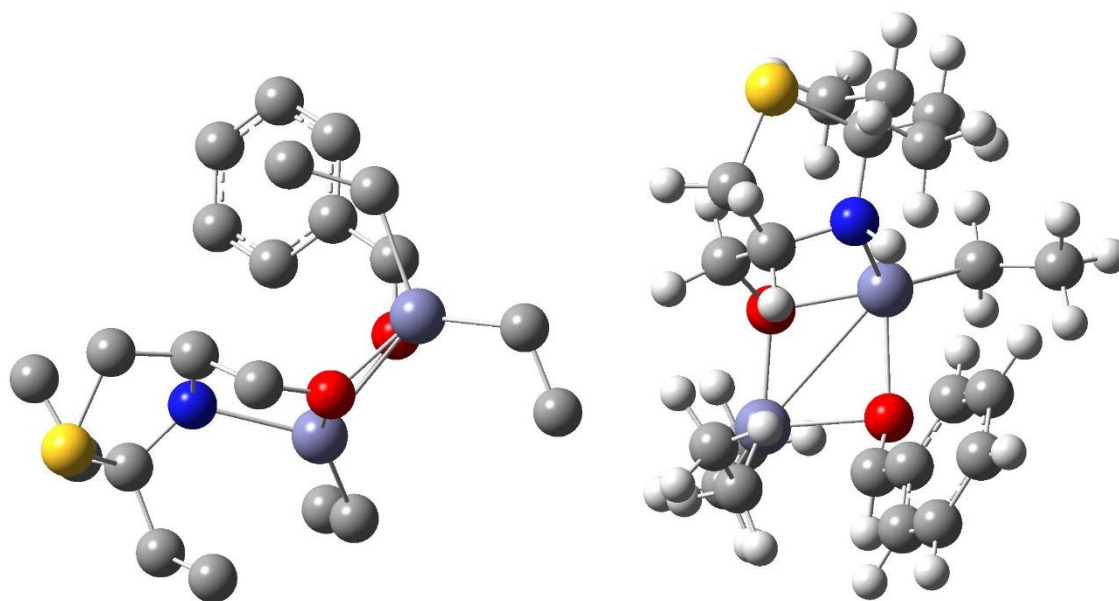


Figura A.19 – Geometria do estado de transição **2.11c-ET-*i-syn-Re*** localizado, ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia Total: $E = -4983,2503281392 E_h$. Energia de Ponto Zero: $EPZ = 0,547550 E_h$. Correção da Energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,483429442011045 E_h$. Frequência Imaginária: $-203,53 \text{ cm}^{-1}$. Distância entre carbonos que formarão a nova ligação: $d_{C-C} = 2,40 \text{ \AA}$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigênio; azul, azoto; branco, hidrogênio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

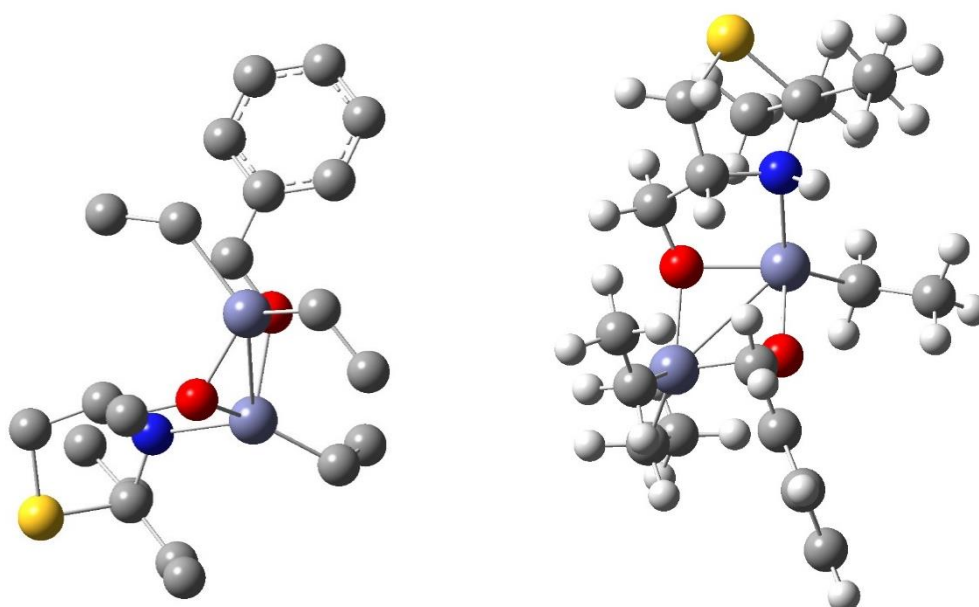


Figura A.20 – Geometria do estado de transição **2.11c-ET-*i-syn-Si*** localizado, ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia Total: $E = -4983,2552489806 E_h$. Energia de Ponto Zero: $EPZ = 0,547354 E_h$. Correção da Energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,482999428680251 E_h$. Frequência Imaginária: $-234,49 \text{ cm}^{-1}$. Distância entre carbonos que formarão a nova ligação: $d_{C-C} = 2,33 \text{ \AA}$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigênio; azul, azoto; branco, hidrogênio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

ANEXO 5. Geometria otimizada das espécies 2.12d-PET

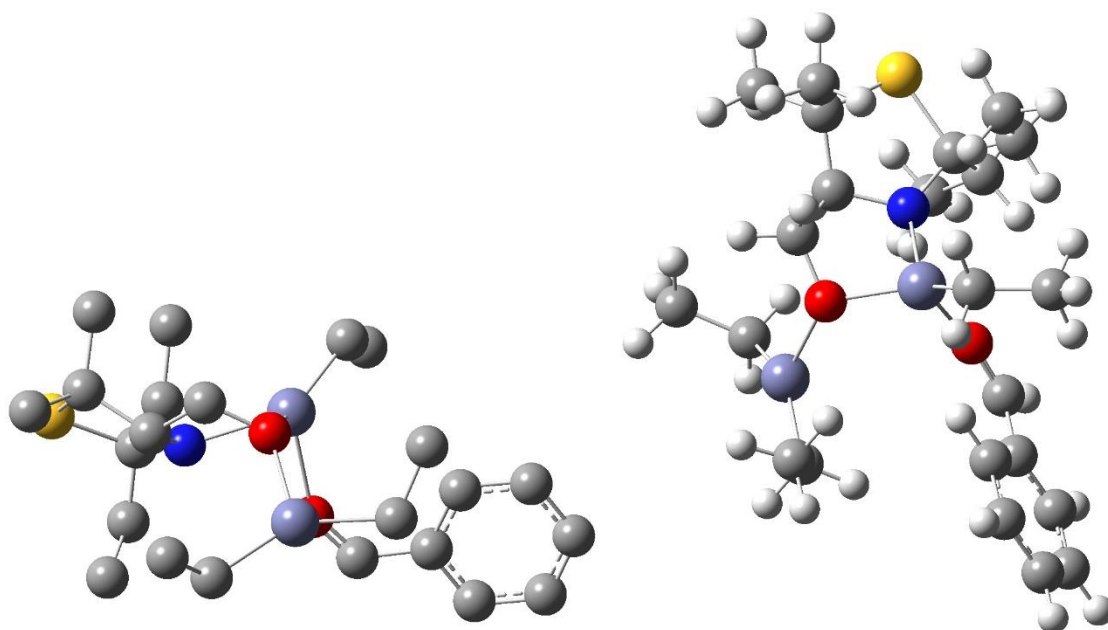


Figura A.21 – Geometria otimizada da espécie **2.12d-PET-*n-anti-Re*** ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia total: $E = -5061,8400954889 \text{ E}_h$. Energia de ponto zero: $EPZ = 0,603702 \text{ E}_h$. Correção da energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,533253094648638 \text{ E}_h$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigênio; azul, azoto; branco, hidrogênio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

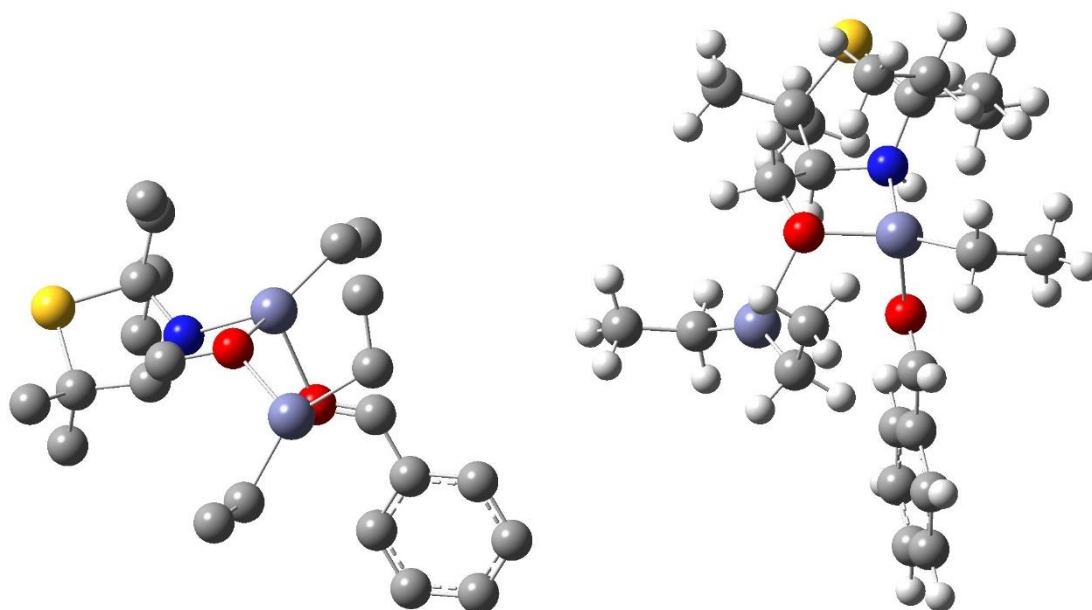


Figura A.22 – Geometria otimizada da espécie **2.12d-PET-*n-anti-Si*** ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia total: $E = -5061,8508433050 \text{ E}_h$. Energia de ponto zero: $EPZ = 0,603842 \text{ E}_h$. Correção da energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,532466577794706 \text{ E}_h$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigênio; azul, azoto; branco, hidrogênio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

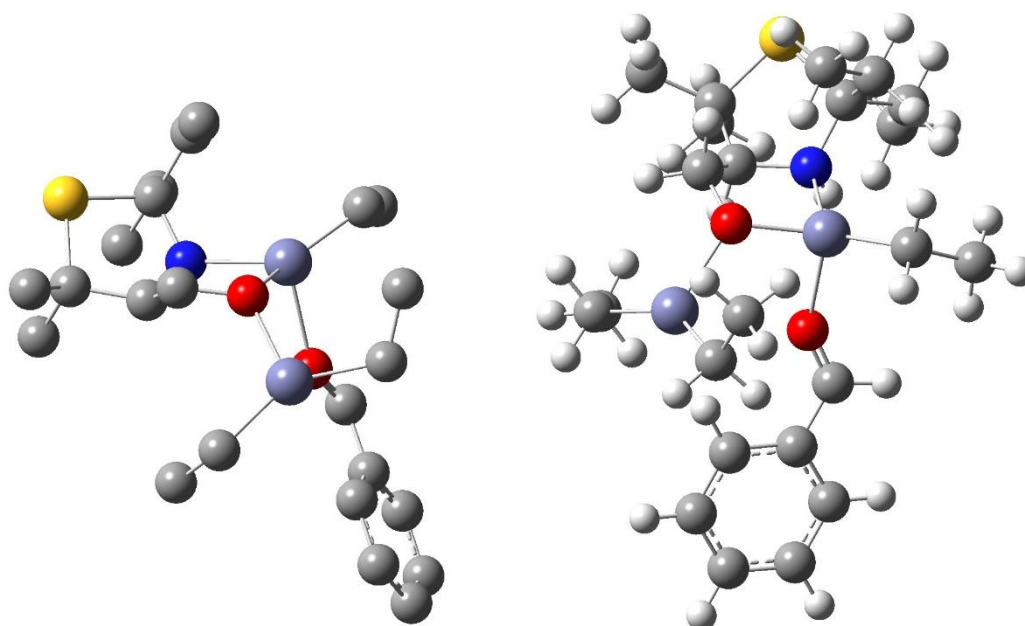


Figura A.23 – Geometria otimizada da espécie **2.12d-PET-*n-syn-Re*** ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia total: $E = -5061,8488122156 E_h$. Energia de ponto zero: $EPZ = 0,60436 E_h$. Correção da energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,535289659112550 E_h$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

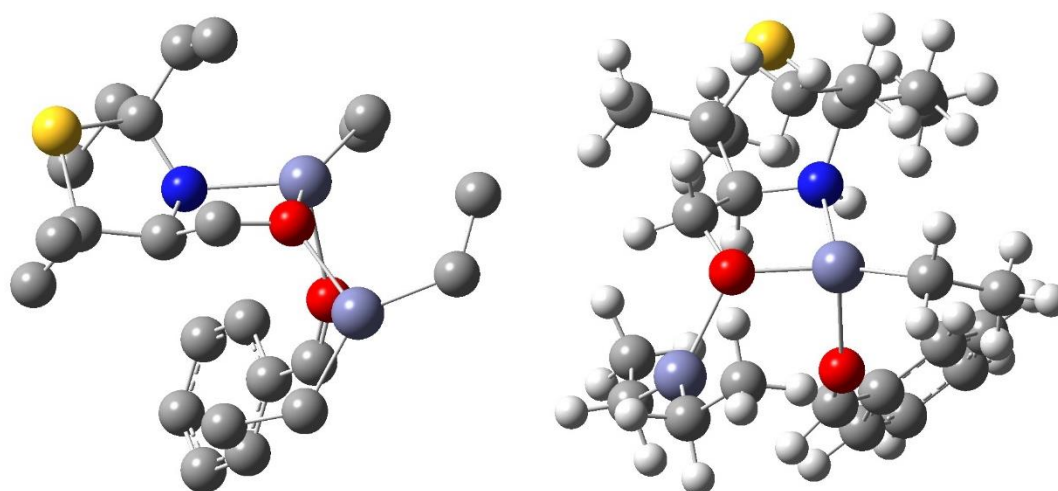


Figura A.24 – Geometria otimizada da espécie **2.12d-PET-*n-syn-Si*** ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia total: $E = -5061,8416182865 E_h$. Energia de ponto zero: $EPZ = 0,60327 E_h$. Correção da energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,532485240906494 E_h$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

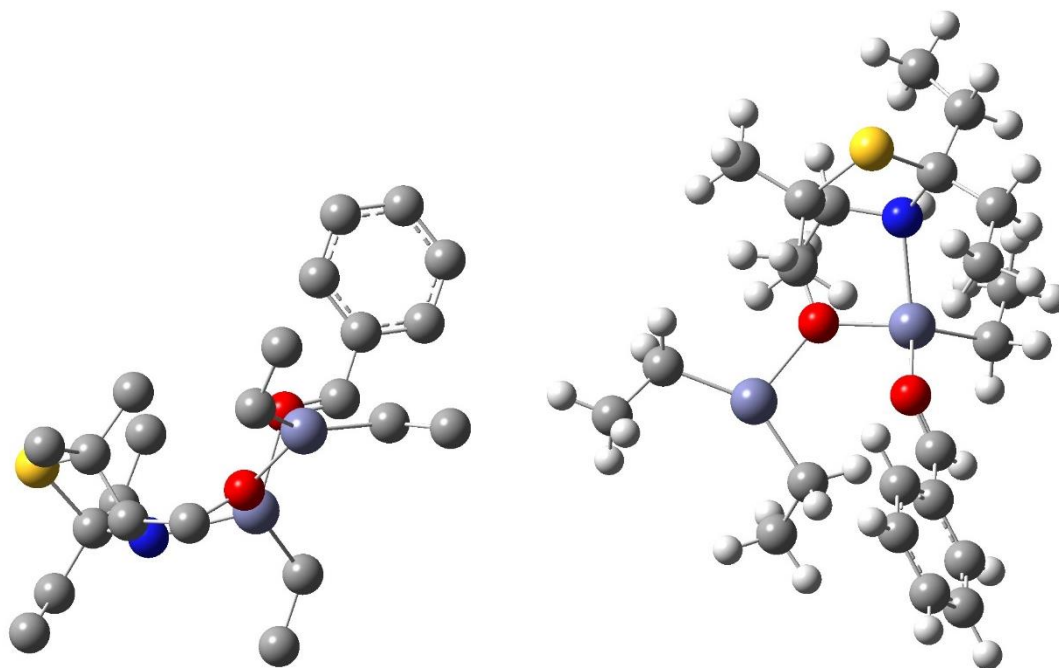


Figura A.25 – Geometria otimizada da espécie **2.12d-PET-*i-anti-Re*** ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia total: $E = -5061,8495831150 E_h$. Energia de ponto zero: $EPZ = 0,603607 E_h$. Correção da energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,533788992572843 E_h$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

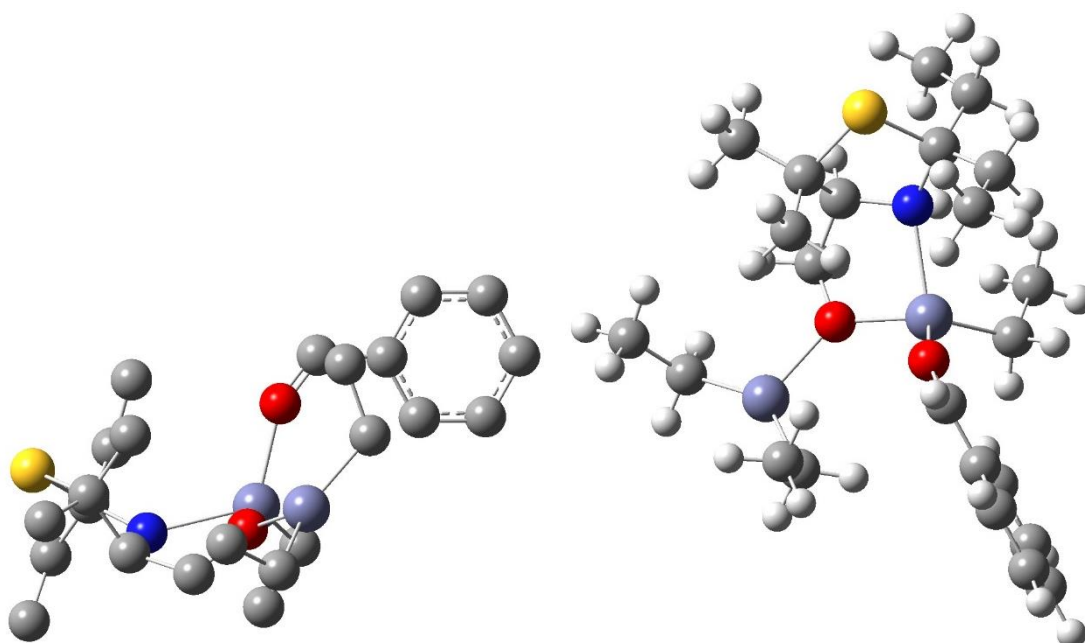


Figura A.26 – Geometria otimizada da espécie **2.12d-PET-*i-anti-Si*** ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia total: $E = -5061,8411270666 E_h$. Energia de ponto zero: $EPZ = 0,603281 E_h$. Correção da energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,533895638925919 E_h$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

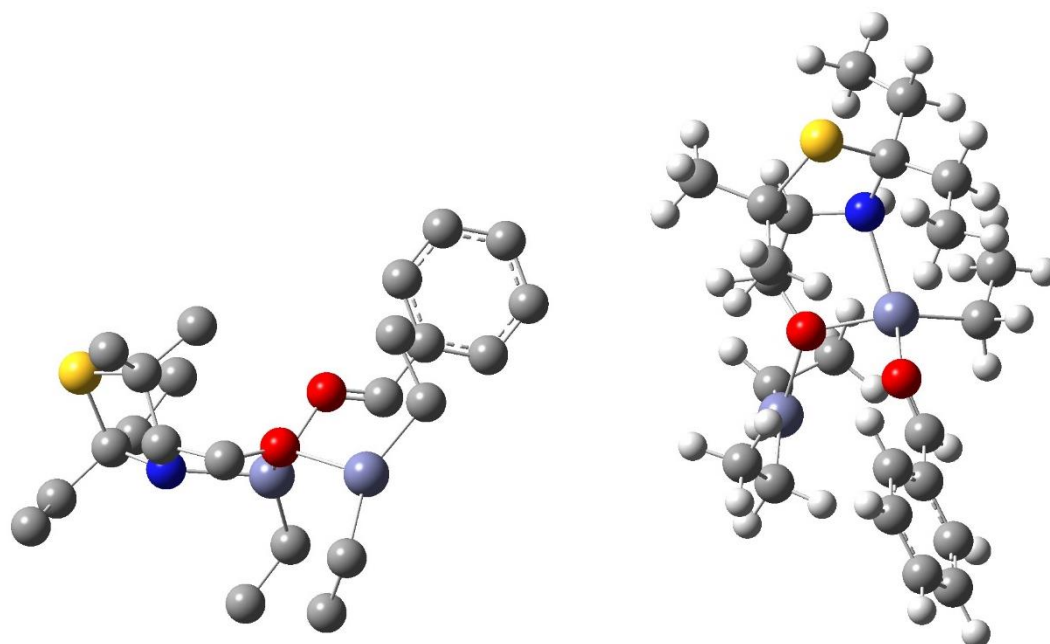


Figura A.27 – Geometria otimizada da espécie **2.12d-PET-*i-syn-Re*** ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia total: $E = -5061,8460169195 E_h$. Energia de ponto zero: $EPZ = 0,603483 E_h$. Correção da energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,533254237288136 E_h$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

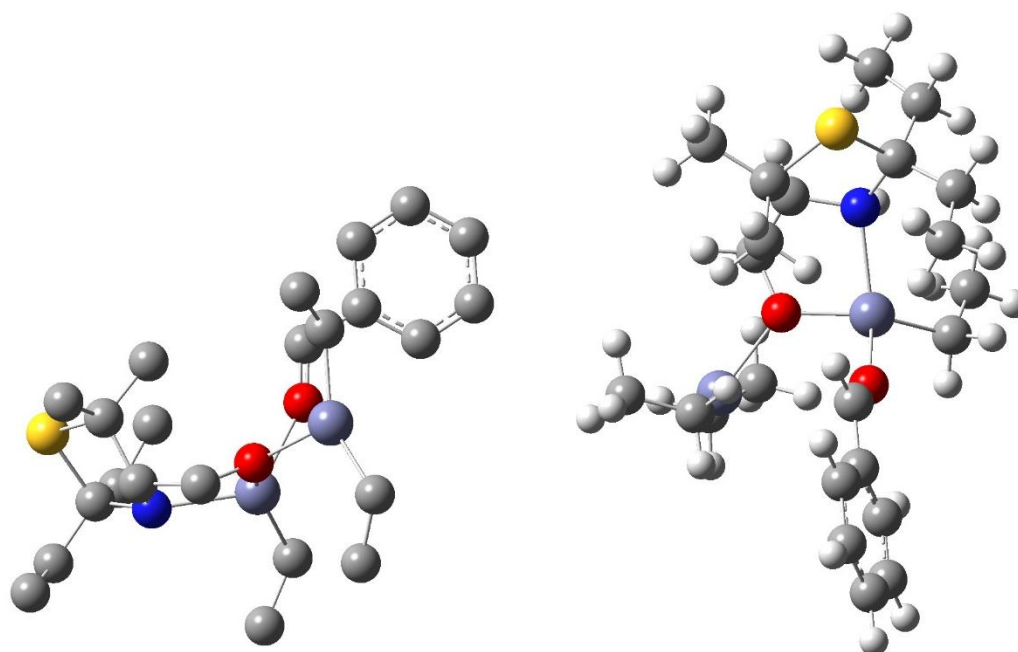


Figura A.28 – Geometria otimizada da espécie **2.12d-PET-*i-syn-Si*** ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia total: $E = -5061,8422182559 E_h$. Energia de ponto zero: $EPZ = 0,602325 E_h$. Correção da energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,532946486383546 E_h$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

ANEXO 6. Geometria dos estados de transição 2.12d-ET calculados

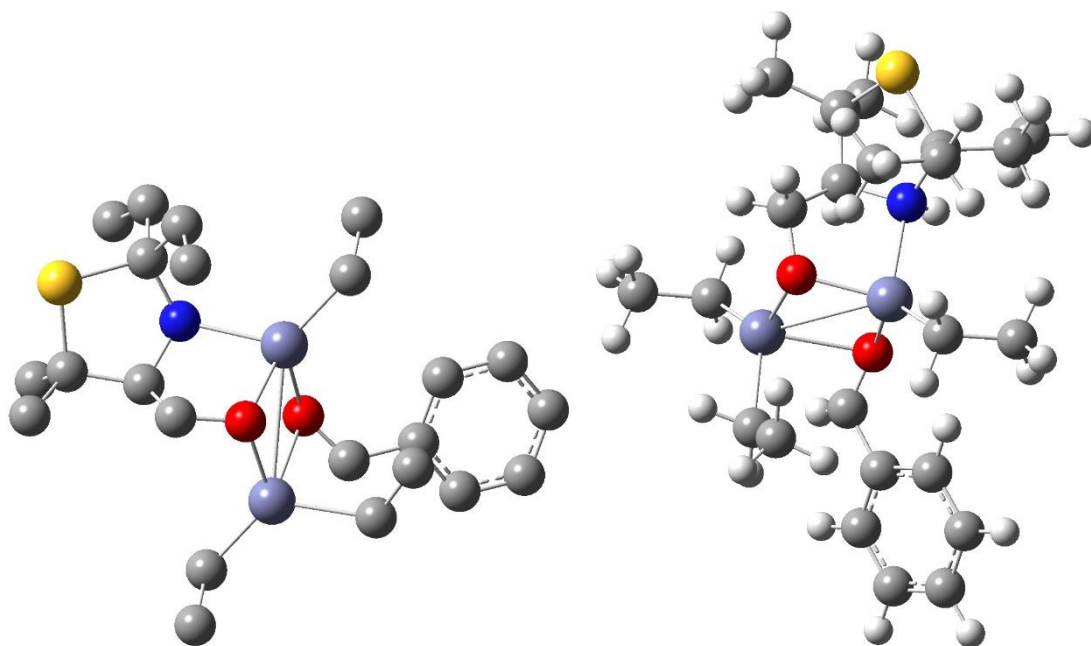


Figura A.29 – Geometria do estado de transição **2.12d-ET-*n-anti-Re*** localizado, ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia Total: $E = -5061,8272382400 E_h$. Energia de Ponto Zero: $EPZ = 0,604811 E_h$. Correção da Energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,540150828413635 E_h$. Frequência Imaginária: $-248,96 \text{ cm}^{-1}$. Distância entre carbonos que formarão a nova ligação: $d_{C-C} = 2,37 \text{ \AA}$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigênio; azul, azoto; branco, hidrogênio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

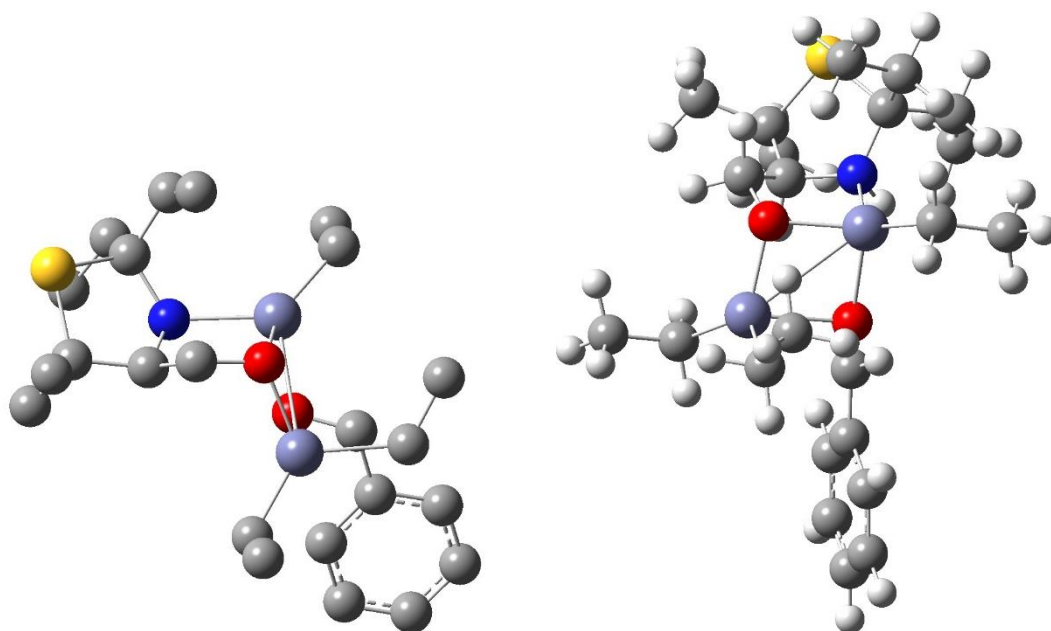


Figura A.30 – Geometria do estado de transição **2.12d-ET-*n-anti-Si*** localizado, ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia Total: $E = -5061,8347020097 E_h$. Energia de Ponto Zero: $EPZ = 0,604547 E_h$. Correção da Energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,538835650352314 E_h$. Frequência Imaginária: $-240,38 \text{ cm}^{-1}$. Distância entre carbonos que formarão a nova ligação: $d_{C-C} = 2,31 \text{ \AA}$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigênio; azul, azoto; branco, hidrogênio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

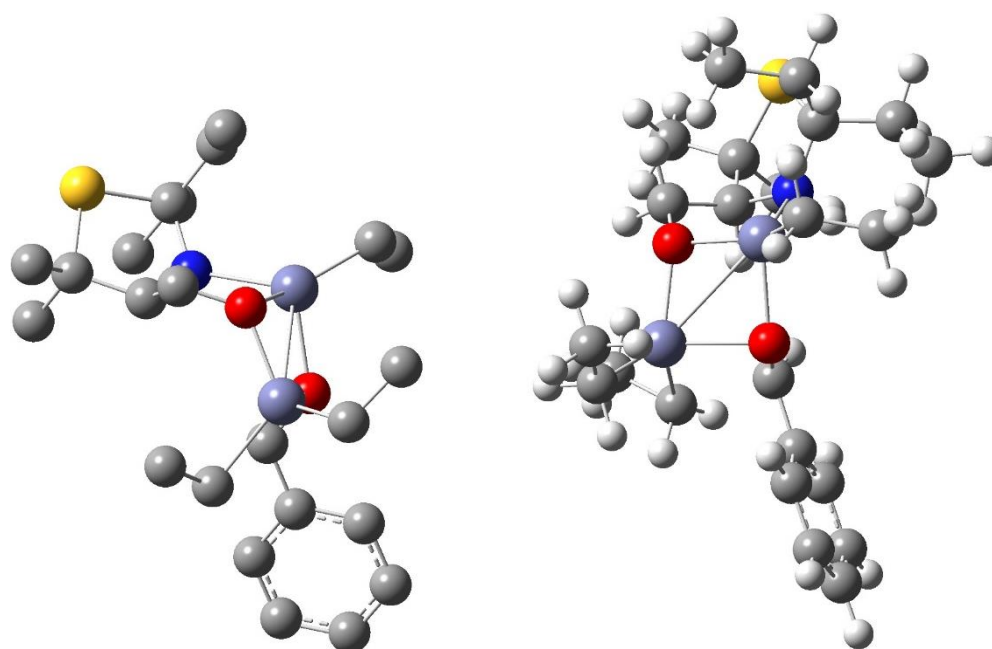


Figura A.31 – Geometria do estado de transição **2.12d-ET-*n-syn-Re*** localizado, ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia Total: $E = -5061,8257999379 E_h$. Energia de Ponto Zero: $EPZ = 0,603666 E_h$. Correção da Energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,535349076366406 E_h$. Frequência Imaginária: $-201,57 \text{ cm}^{-1}$. Distância entre carbonos que formarão a nova ligação: $d_{C-C} = 2,29 \text{ \AA}$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

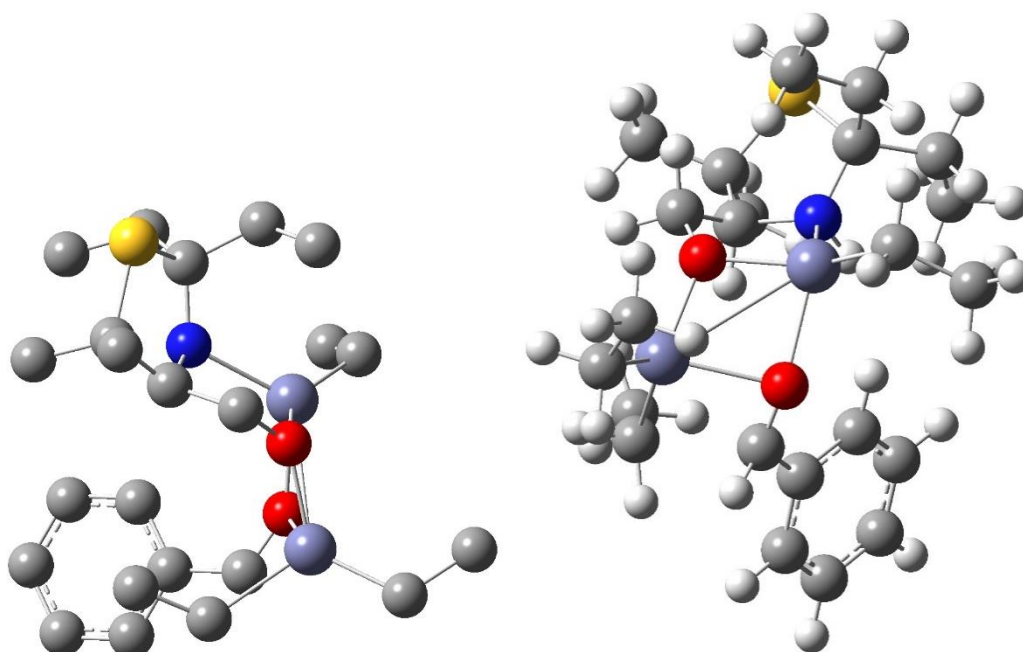


Figura A.32 – Geometria do estado de transição **2.12d-ET-*n-syn-Si*** localizado, ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia Total: $E = -5061,8213557867 E_h$. Energia de Ponto Zero: $EPZ = 0,603107 E_h$. Correção da Energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,537539516282613 E_h$. Frequência Imaginária: $-250,40 \text{ cm}^{-1}$. Distância entre carbonos que formarão a nova ligação: $d_{C-C} = 2,36 \text{ \AA}$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigénio; azul, azoto; branco, hidrogénio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

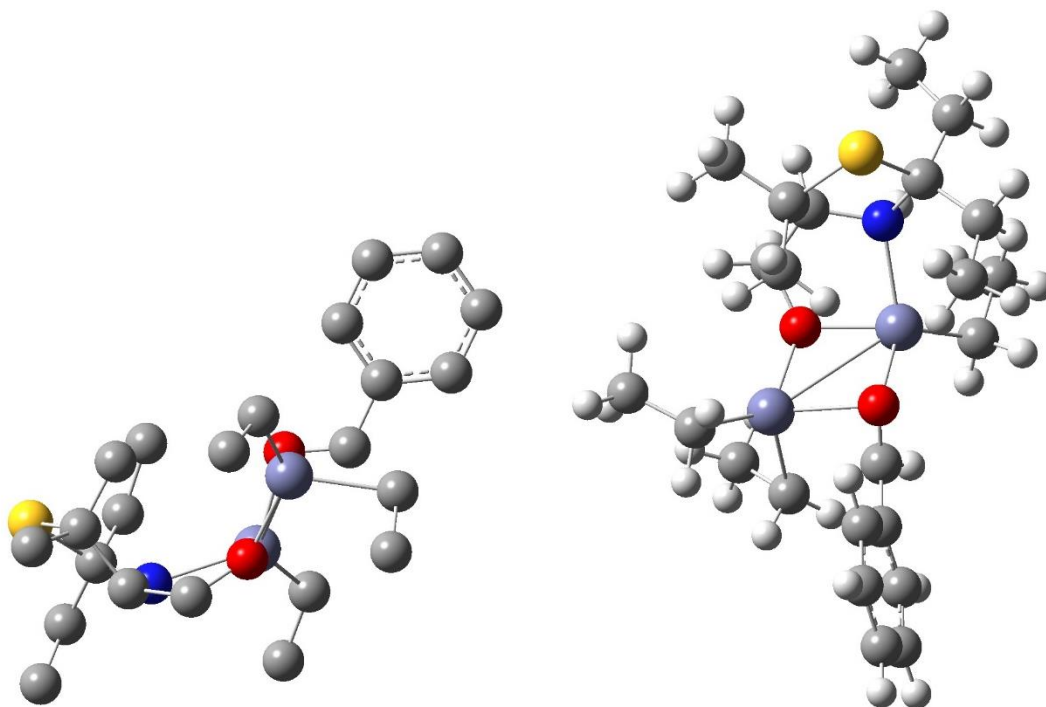


Figura A.33 – Geometria do estado de transição **2.12d-ET-*i-anti-Re*** localizado, ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia Total: $E = -5061,8280497558 E_h$. Energia de Ponto Zero: $EPZ = 0,603793 E_h$. Correção da Energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,537086269282042 E_h$. Frequência Imaginária: $-162,73 \text{ cm}^{-1}$. Distância entre carbonos que formarão a nova ligação: $d_{c-c} = 2,35 \text{ \AA}$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigênio; azul, azoto; branco, hidrogênio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

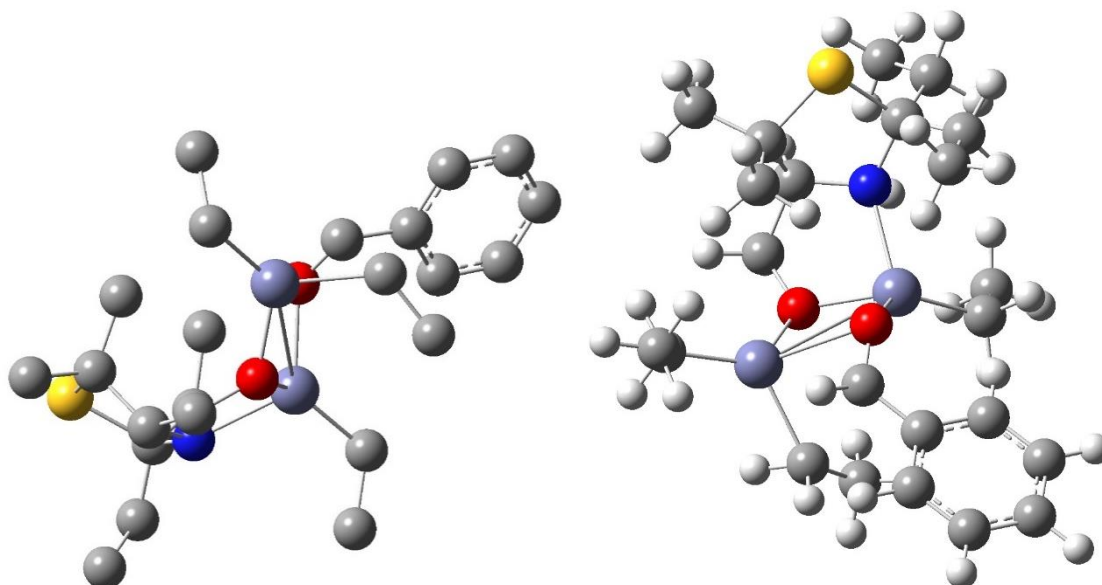


Figura A.34 – Geometria do estado de transição **2.12d-ET-*i-anti-Si*** localizado, ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia Total: $E = -5061,8231558330 E_h$. Energia de Ponto Zero: $EPZ = 0,602725 E_h$. Correção da Energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,536007236716816 E_h$. Frequência Imaginária: $-246,40 \text{ cm}^{-1}$. Distância entre carbonos que formarão a nova ligação: $d_{c-c} = 2,37 \text{ \AA}$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigênio; azul, azoto; branco, hidrogênio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

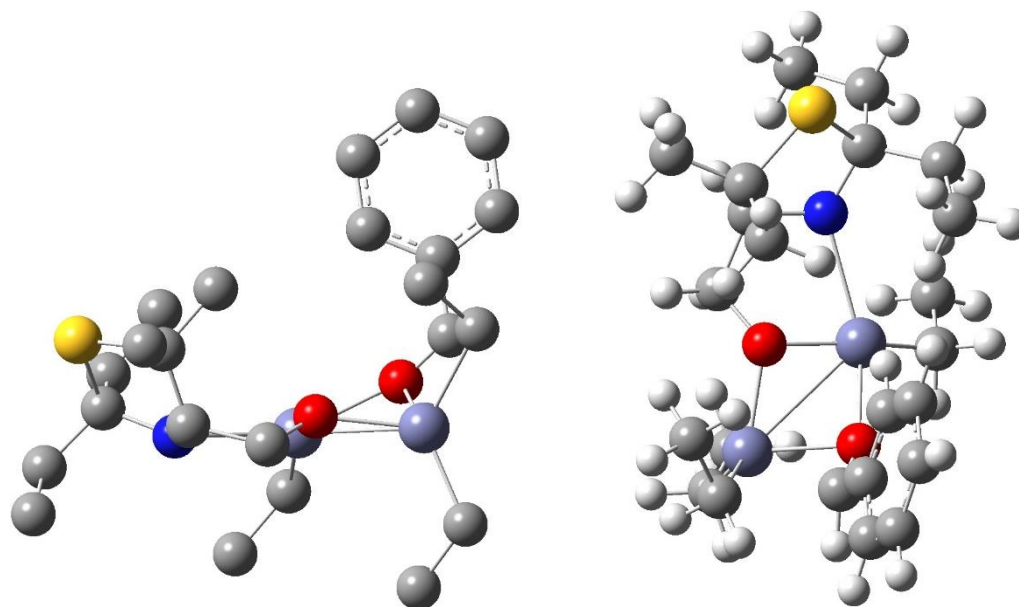


Figura A.35 – Geometria do estado de transição **2.12d-ET-*i-syn-Re*** localizado, ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia Total: $E = -5061,8157510138 E_h$. Energia de Ponto Zero: $EPZ = 0,602069 E_h$. Correção da Energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,534570177109122 E_h$. Frequência Imaginária: $-252,43 \text{ cm}^{-1}$. Distância entre carbonos que formarão a nova ligação: $d_{C-C} = 2,30 \text{ \AA}$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigênio; azul, azoto; branco, hidrogênio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

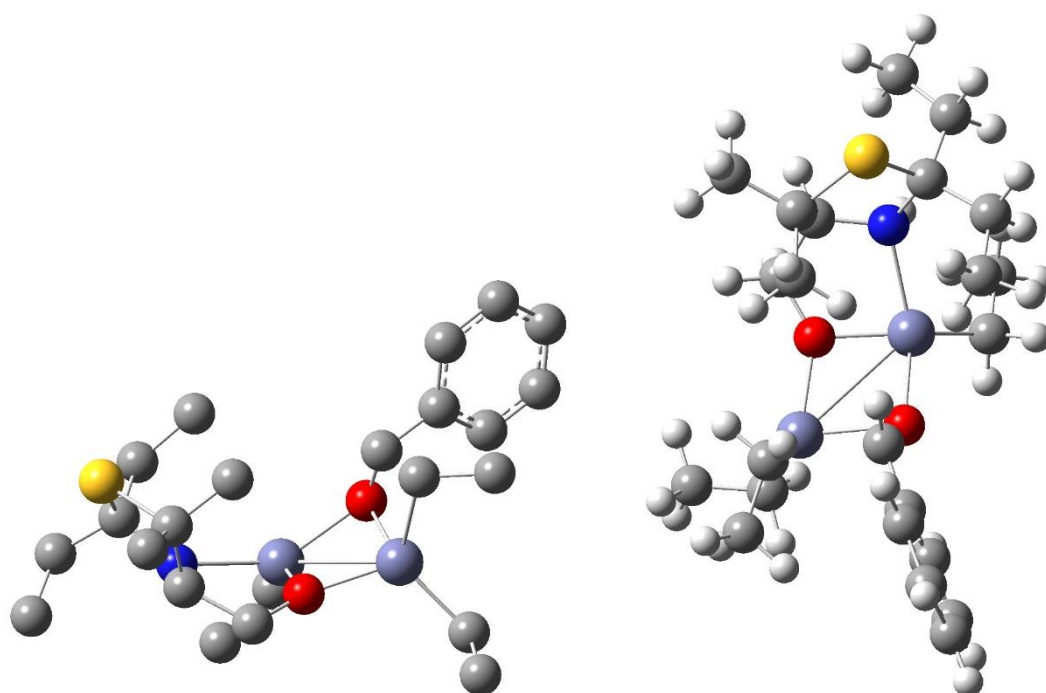


Figura A.36 – Geometria do estado de transição **2.12d-ET-*i-syn-Si*** localizado, ao nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). Energia Total: $E = -5061,8239382965 E_h$. Energia de Ponto Zero: $EPZ = 0,603363 E_h$. Correção da Energia de Gibbs: $G_{corr} = 0,537066844410588 E_h$. Frequência Imaginária: $-250,98 \text{ cm}^{-1}$. Distância entre carbonos que formarão a nova ligação: $d_{C-C} = 2,34 \text{ \AA}$. Código de cores: cinzento, carbono; vermelho, oxigênio; azul, azoto; branco, hidrogênio; amarelo, enxofre; violeta, zinco. Na primeira representação, os hidrogénios foram omitidos.

ANEXO 7. Coordenadas cartesianas (Å) das espécies resultantes dos cálculos
Tabela A.1 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível PBE0/6-31G(d) de **2.6b-cis**.

C	-1.008372	2.265255	-5.357639
H	-1.680604	3.132111	-5.430717
C	-1.917457	0.989480	-5.373981
C	-2.243710	0.451955	-6.764207
H	-2.905205	-0.416465	-6.676928
H	-2.757014	1.212924	-7.361518
H	-1.343086	0.135868	-7.300161
C	-3.215889	1.302685	-4.624594
H	-3.807745	2.038793	-5.184200
H	-3.814380	0.394564	-4.505849
H	-3.022695	1.716625	-3.629813
N	-0.237575	2.302149	-4.126312
S	-0.919197	-0.249777	-4.470965
C	-0.066658	2.354343	-6.550479
O	1.113794	2.082810	-6.525375
O	-0.692236	2.817313	-7.637865
C	0.116996	2.913135	-8.809151
H	-0.534676	3.313620	-9.585654
H	0.964500	3.580682	-8.634280
H	0.494982	1.928507	-9.096564
C	-0.330995	1.085816	-3.334030
H	-1.098243	1.203469	-2.560655
C	0.973305	0.726004	-2.670983
C	1.048527	0.599217	-1.288098
C	2.116864	0.538748	-3.458069
C	2.270375	0.286892	-0.688706
H	0.160029	0.749052	-0.680445
C	3.334070	0.234958	-2.851702
H	2.030380	0.626232	-4.536947
C	3.408067	0.107707	-1.458010
H	4.366983	-0.132863	-1.009294
H	2.333441	0.186284	0.391718
O	4.494056	0.043841	-3.524727

C	4.458701	0.146190	-4.930037
H	5.481111	-0.028635	-5.269550
H	3.795178	-0.608103	-5.372497
H	4.131126	1.141513	-5.257381
H	0.737350	2.460500	-4.363833

Tabela A.2 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível PBE0/6-31G(d) de **2.6b-trans**.

C	0.409756	-0.584301	-4.513663
C	1.894918	0.577160	-5.995198
H	-0.433625	-0.763561	-5.190582
H	2.941396	0.620811	-6.324288
C	1.649181	1.765839	-5.024750
C	1.242109	3.067753	-5.708022
H	1.092553	3.850084	-4.956198
H	2.027235	3.402814	-6.395674
H	0.307770	2.959743	-6.266676
C	2.904482	1.982823	-4.178693
H	3.710583	2.407981	-4.792266
H	2.697898	2.675777	-3.357436
H	3.245977	1.036226	-3.751641
N	1.692650	-0.615989	-5.204277
S	0.266303	1.170096	-3.953724
C	0.347901	-1.564300	-3.371328
C	-0.851460	-2.211652	-3.088943
C	1.481840	-1.817721	-2.592922
C	-0.920447	-3.105294	-2.019010
H	-1.728886	-2.017909	-3.701069
C	1.407392	-2.715840	-1.531366
H	2.402258	-1.305439	-2.848573
C	0.197653	-3.361089	-1.242569
H	-1.855804	-3.610387	-1.793755
H	0.165977	-4.054738	-0.407654
O	2.449624	-3.033569	-0.721417
C	3.679577	-2.392923	-0.958693
H	4.371070	-2.778348	-0.207129

H	4.069645	-2.622510	-1.959608
H	3.595809	-1.303169	-0.849728
C	1.042769	0.621778	-7.260475
O	0.018214	0.005371	-7.441365
O	1.605818	1.406581	-8.192536
C	0.871989	1.518420	-9.410984
H	1.461924	2.173303	-10.052594
H	0.746347	0.536324	-9.874180
H	-0.115667	1.949745	-9.226581
H	1.755270	-1.459089	-5.770133

Tabela A.3 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível PBE0/6-31G(d) de **2.6b-cis-Zn-Et**.

C	-1,089194	1,984131	-5,734950
H	-1,728546	2,822400	-5,396118
C	-1,815709	0,659914	-5,275153
C	-1,405605	-0,535594	-6,133703
H	-1,755860	-1,467767	-5,680552
H	-1,840004	-0,469736	-7,140924
H	-0,315835	-0,597124	-6,220698
C	-3,331484	0,822906	-5,256435
H	-3,708553	1,001748	-6,270243
H	-3,816146	-0,080020	-4,870488
H	-3,627614	1,662875	-4,619885
N	0,223411	2,011296	-5,190596
S	-1,170772	0,443196	-3,565272
C	-0,966753	2,084260	-7,235793
O	0,103967	1,991860	-7,824251
O	-2,112521	2,276491	-7,866507
C	-2,035824	2,353717	-9,293934
H	-3,058967	2,514644	-9,630965
H	-1,394361	3,185662	-9,594130
H	-1,634843	1,423900	-9,704186
Zn	1,711349	1,889588	-6,295440
C	3,489543	1,869715	-7,038092
H	3,483298	2,431004	-7,982898

H	4,158854	2,425960	-6,367710
C	4,065367	0,472622	-7,278532
H	5,082104	0,507638	-7,695162
H	4,122484	-0,105477	-6,347964
H	3,454364	-0,108411	-7,981072
C	0,168386	1,769860	-3,797467
H	-0,210608	2,632159	-3,226033
C	1,505723	1,356929	-3,241348
C	2,180865	0,256331	-3,770304
C	2,094381	2,111424	-2,224705
C	3,441430	-0,080679	-3,281597
H	1,692213	-0,363082	-4,517904
C	3,359044	1,768829	-1,738768
H	1,556513	2,966652	-1,828305
C	4,035105	0,668968	-2,275915
H	5,015777	0,419938	-1,883430
H	3,964570	-0,944598	-3,682568
O	4,009139	2,440522	-0,756279
C	3,357637	3,540876	-0,167877
H	4,036790	3,919095	0,598403
H	3,161958	4,335863	-0,900278
H	2,410628	3,245817	0,303532

Tabela A.4 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível PBE0/6-31G(d) de **2.6b-trans-Zn-Et**.

C	0,920496	-0,624022	-4,375478
C	2,419806	0,972905	-5,189987
H	0,477961	-0,991572	-5,320254
H	3,445758	1,371079	-5,086670
C	1,468493	1,999737	-4,507971
C	1,021705	3,202511	-5,335165
H	0,412853	3,864602	-4,709452
H	1,889419	3,777149	-5,680948
H	0,426248	2,914444	-6,202389
C	2,166113	2,491752	-3,235121
H	3,001898	3,159411	-3,487344

H	1,462976	3,047849	-2,606926
H	2,549164	1,643838	-2,660905
N	2,317857	-0,268835	-4,472290
S	0,007583	0,975360	-4,054892
C	0,660239	-1,662775	-3,314444
C	-0,328699	-2,624335	-3,505888
C	1,409364	-1,654282	-2,132928
C	-0,576023	-3,571697	-2,510463
H	-0,907619	-2,630853	-4,426594
C	1,160655	-2,605810	-1,146532
H	2,177646	-0,896925	-2,025004
C	0,159925	-3,568162	-1,336916
H	-1,348613	-4,322301	-2,656110
H	-0,014559	-4,298649	-0,552517
O	1,832614	-2,682984	0,030111
C	2,845634	-1,735362	0,266092
H	3,247665	-1,963343	1,254830
H	3,650549	-1,809769	-0,477845
H	2,450908	-0,710813	0,262621
C	2,309746	0,707950	-6,702015
O	2,513465	-0,417964	-7,148093
O	2,127663	1,747838	-7,490931
C	2,157174	1,483134	-8,899186
H	1,995929	2,447835	-9,378559
H	3,124526	1,063755	-9,185056
H	1,365759	0,779977	-9,168157
Zn	3,195037	-1,656880	-5,405656
C	4,233141	-3,184188	-5,942493
H	4,885989	-3,495473	-5,116543
H	3,555182	-4,031847	-6,112794
C	5,069096	-2,940454	-7,200731
H	5,624126	-3,837021	-7,510947
H	4,445512	-2,638218	-8,050579
H	5,811641	-2,145890	-7,053083

Tabela A.5 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.11c-PET-*n*-anti-Re**.

Zn	-1.0931807365	-2.5314112615	-4.0110525225
C	-2.5101746678	-3.5894527608	-3.1440693238
H	-2.5706353535	-3.3528729703	-2.0733864720
H	-2.2197785116	-4.6505291478	-3.1715196037
O	0.7839307444	-2.2068967611	-3.9897077573
N	-0.7465790609	-3.3145629048	-6.0463511177
C	1.4893236843	-2.8111212550	-5.0447610281
H	1.8419874315	-2.0649295925	-5.7742759568
H	2.3780026319	-3.3380490282	-4.6648198560
C	0.6220118797	-3.8472260338	-5.7772671266
H	0.4896411669	-4.7005427352	-5.0983942352
C	1.2219696326	-4.3250998349	-7.1063465716
H	0.8962793506	-5.3398844550	-7.3534139150
H	2.3154361322	-4.3066688003	-7.0849187773
C	-0.9051655497	-2.6733819215	-7.3885184069
S	0.6367924500	-3.1385290122	-8.3739891013
C	-1.0539837899	-1.1316248257	-7.3343139936
H	-1.9357145020	-0.9223442228	-6.7146960593
H	-1.3171431342	-0.8164707841	-8.3522352728
C	-2.1829668046	-3.2382174904	-8.0647869197
H	-2.2962080232	-2.7249403950	-9.0249009744
H	-3.0397427402	-2.9265150346	-7.4496797734
C	-2.2464171090	-4.7496827860	-8.3066544649
H	-2.2171299871	-5.3395281038	-7.3815117320
H	-3.1867617967	-5.0047546807	-8.8045799614
H	-1.4230991896	-5.0808391599	-8.9456718785
C	0.1121841737	-0.2676853927	-6.8503458571
H	1.0022565243	-0.4157891486	-7.4674246973
H	-0.1733791736	0.7869044465	-6.9260388889
H	0.3722783010	-0.4539844635	-5.8073689971
H	-1.3722062170	-4.1158053967	-6.0347565939
C	-3.9116087412	-3.4423181059	-3.7618918551
H	-4.6660405028	-4.0706876675	-3.2669994144
H	-4.2743990642	-2.4081936295	-3.7058996974
H	-3.9248977146	-3.7174053390	-4.8255886926

Zn	2.1537996112	-0.8414072351	-3.1103625280
C	3.5559675163	-1.9905239869	-2.3249268767
C	1.5376219568	1.0058871440	-3.4456485943
H	2.1652785605	1.4411398994	-4.2396580715
H	4.1126410915	-1.3977501760	-1.5836775073
H	0.5202484977	1.0336200786	-3.8583305772
H	4.3138156158	-2.2440843238	-3.0837806483
C	1.6079091523	1.9354276520	-2.2193405060
H	2.6172417911	1.9723571304	-1.7899990706
H	1.3259542285	2.9757039396	-2.4476787562
H	0.9410302486	1.6028836682	-1.4126374800
C	3.0813551167	-3.2893074476	-1.6506957412
H	2.3750413527	-3.0879269289	-0.8345747995
H	2.5535333849	-3.9475287522	-2.3528050421
H	3.9033812713	-3.8789656402	-1.2162723937
O	-1.7831385005	-0.5009248190	-4.0224928466
C	-2.3415351219	0.4256758666	-3.4366530143
H	-2.8727319580	1.1869495856	-4.0378020292
C	-2.3817234019	0.6272345359	-1.9899002567
C	-3.1044889381	1.7207231610	-1.4844549260
C	-1.7265216106	-0.2503497718	-1.1070894893
C	-3.1782818640	1.9342621729	-0.1109497821
H	-3.6041183123	2.3972612284	-2.1736988269
C	-1.8018119698	-0.0332576134	0.2633441782
H	-1.1687418260	-1.0888813866	-1.5085268303
C	-2.5273182811	1.0566213512	0.7603430185
H	-3.7366985515	2.7783482999	0.2814480594
H	-1.2967065130	-0.7075969234	0.9477030025
H	-2.5823842806	1.2226499455	1.8324558313

Tabela A.6 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.11c-PET-*n*-anti-Si**.

Zn	-0.7555506628	-1.7442384445	-3.8234376864
C	-2.3756551166	-2.0154083318	-2.7312749736
H	-2.4028927374	-1.3117981293	-1.8874234500

H	-2.2917692496	-2.9996825380	-2.2462234762
O	1.1204791406	-2.1094245886	-3.8315522635
N	-0.8296985804	-3.1509481296	-5.5315169420
C	1.5314188736	-3.1374886439	-4.6977711912
H	2.0386870749	-2.7412971369	-5.5893023620
H	2.2493767870	-3.8034662351	-4.1950299762
C	0.3302953385	-4.0009763650	-5.1220231349
H	0.0012170777	-4.5584981117	-4.2350584560
C	0.6418321845	-4.9777733038	-6.2635458449
H	0.0043457366	-5.8657838736	-6.2179017407
H	1.6872412963	-5.2991666678	-6.2437939867
C	-0.9266357796	-2.9078267614	-7.0066953202
S	0.3406151414	-4.0498781399	-7.8115821535
C	-0.6401873017	-1.4411776490	-7.4098834480
H	-1.4081498886	-0.8243304700	-6.9234527232
H	-0.8362115774	-1.3694813670	-8.4875065740
C	-2.3623309115	-3.2496023111	-7.4852864634
H	-2.4103870971	-3.0208240416	-8.5547162784
H	-3.0460005319	-2.5436718738	-6.9916935104
C	-2.8599500227	-4.6823301701	-7.2678449876
H	-2.9234763552	-4.9620263448	-6.2087813856
H	-3.8693904046	-4.7872322173	-7.6768270337
H	-2.2127265974	-5.4047734858	-7.7727470400
C	0.7405314684	-0.8500793879	-7.1230844895
H	1.5254954401	-1.3999887553	-7.6481408211
H	0.7672580395	0.1877541220	-7.4724336681
H	0.9699265551	-0.8438939803	-6.0566947451
H	-1.6678668129	-3.6653296201	-5.2728643170
C	-3.7232694510	-1.9537980038	-3.4730742851
H	-4.5844158730	-2.1414775333	-2.8154797504
H	-3.8945173941	-0.9774024979	-3.9457644306
H	-3.7859873632	-2.6973893020	-4.2802174417
Zn	2.4155021468	-0.7607547783	-2.9590708975
C	4.1781083962	-0.9678673426	-3.8136372778
C	1.2546335527	0.1839826588	-1.6588934664
H	1.0459277190	1.2064737645	-2.0131350863

H	4.0601511272	-0.8494282564	-4.9034014381
O	-0.6915200224	0.3372877374	-4.4184844626
C	-1.1850792085	1.1590274656	-3.6395907716
H	-1.7571680656	0.8047955018	-2.7670328695
C	-1.0736876185	2.6064502073	-3.8031232357
C	-1.7022670508	3.4478419168	-2.8706611411
C	-0.3455810342	3.1587012188	-4.8719915909
C	-1.6079130749	4.8301316429	-3.0056862608
H	-2.2552639971	3.0109237280	-2.0432050280
C	-0.2526110265	4.5387611748	-5.0018553407
H	0.1371740098	2.4891297464	-5.5760595478
C	-0.8835540500	5.3729638173	-4.0702886662
H	-2.0905310111	5.4831756916	-2.2852569910
H	0.3111647219	4.9716497816	-5.8223784102
H	-0.8061567065	6.4515487141	-4.1742358041
H	4.5430389078	-2.0007703657	-3.6975584214
H	0.2693132606	-0.3047503759	-1.5795170133
C	5.2819100790	-0.0062731156	-3.3383209448
H	6.2326191025	-0.1407858849	-3.8777610569
H	4.9934219526	1.0448171584	-3.4693419745
H	5.5057260673	-0.1354692124	-2.2716913329
C	1.8504317417	0.2820612967	-0.2428426533
H	2.8071734707	0.8187267498	-0.2458227427
H	1.1944837601	0.8048116578	0.4707659242
H	2.0488024049	-0.7089520086	0.1852048531

Tabela A.7 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.11c-PET-*n*-syn-Re**.

Zn	-0.1737625575	0.7133509969	-0.1735093343
C	0.2774631709	0.2835220930	1.6947928501
H	1.3464171195	0.4652318908	1.8687833341
H	0.1571357203	-0.7991647842	1.8526208001
O	0.1686978927	0.0519143878	-1.9532150360
N	-2.2581121686	0.1496569112	-0.6111687991
C	-0.8781929537	-0.6858524513	-2.5280640921

H	-1.3435469196	-0.1481856928	-3.3685470577
H	-0.5117937544	-1.6472437389	-2.9269175290
C	-1.9516052257	-1.0266129893	-1.4788059894
H	-1.5211217300	-1.7837302888	-0.8117558317
C	-3.2653453918	-1.5427451573	-2.0810713340
H	-3.7839335649	-2.2187466928	-1.3950298225
H	-3.0958414428	-2.0685081842	-3.0252742416
C	-3.4307693062	0.9614765609	-1.0654357534
S	-4.2849541196	-0.0571496512	-2.4070461393
C	-3.0404997496	2.3516563419	-1.6241829259
H	-2.5162980873	2.8759682355	-0.8143383088
H	-3.9781154592	2.8998626979	-1.7815261964
C	-4.3806806774	1.1911604354	0.1393788584
H	-5.2176335425	1.7999339570	-0.2177265807
H	-3.8405684594	1.8119161331	0.8687236627
C	-4.9436946802	-0.0503478866	0.8392896959
H	-4.1746196526	-0.6580057548	1.3323790990
H	-5.6424308858	0.2547248644	1.6242275638
H	-5.4840294154	-0.6880960927	0.1340310534
C	-2.2066477282	2.4368330144	-2.9040848566
H	-2.7386109475	2.0056168443	-3.7557016271
H	-2.0058629373	3.4890906755	-3.1327456265
H	-1.2462571543	1.9270034750	-2.8073271996
H	-2.5132677058	-0.2322387389	0.2962691520
C	-0.5360177989	1.0320727868	2.7650701200
H	-0.2662587445	0.7382072498	3.7898607344
H	-0.3948163477	2.1177409670	2.6964357342
H	-1.6162873211	0.8533490885	2.6649712760
Zn	1.9204377832	-0.0162289296	-3.1434131729
C	1.7103406948	1.3271052935	-4.5902165839
C	3.0254716632	-1.3958432780	-2.2763297930
O	0.2406533902	2.7733852148	-0.4803172019
C	1.0719802827	3.0767703545	-1.3463792176
C	1.0358764059	0.7800799104	-5.8644810991
H	0.0093515795	0.4439539198	-5.6692986401
H	0.9742224126	1.5248739398	-6.6719981800

H	1.5762956598	-0.0832737987	-6.2730195258
C	3.3622411875	-1.1254879792	-0.7978711979
H	3.9636461414	-1.9263091260	-0.3413466602
H	3.9387526599	-0.1985204335	-0.6721314167
H	2.4597785806	-1.0212542466	-0.1825750982
H	2.5236774774	-2.3738296293	-2.3455860683
H	3.9646023143	-1.5289348208	-2.8325228700
H	2.7059131091	1.7066617456	-4.8707244705
H	1.1460838081	2.2168035768	-4.2699342656
H	1.3556151755	2.3328991817	-2.1071003574
C	1.7235851430	4.3789535952	-1.4240382076
C	1.4833477405	5.3710957531	-0.4555647685
C	2.6227714112	4.6214847448	-2.4768589502
C	2.1440549759	6.5896169685	-0.5402301935
H	0.7861625579	5.1600384484	0.3486020043
C	3.2798248856	5.8469857411	-2.5576816383
H	2.7890213865	3.8503427512	-3.2244864632
C	3.0427755583	6.8256986116	-1.5892441048
H	1.9681517694	7.3585544325	0.2057543181
H	3.9754690746	6.0396598306	-3.3682903825
H	3.5598576977	7.7793567245	-1.6491754472

Tabela A.8 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.11c-PET-*n*-syn-Si**.

Zn	-0.3629319256	0.6509371123	-0.3242222253
C	-0.2368161154	0.8337149095	1.6200255660
H	0.8203011468	0.9482285846	1.8915858946
H	-0.5339097714	-0.1237291050	2.0760224500
O	0.1781447055	-0.1780746241	-1.9196713715
N	-2.3739122564	-0.3827485395	-0.7563753825
C	-0.7525117065	-1.0228852416	-2.5446745322
H	-1.2671251048	-0.5181672264	-3.3749077050
H	-0.2503837925	-1.9090017016	-2.9647045478
C	-1.7799795007	-1.5247526703	-1.5164245901
H	-1.2200391160	-2.1239838673	-0.7864047049

C	-2.9146377659	-2.3654805914	-2.1155843963
H	-3.2946380605	-3.0965907375	-1.3960641609
H	-2.5904377116	-2.9007197726	-3.0127448837
C	-3.7257853026	0.0455470108	-1.2358906988
S	-4.2252311514	-1.1785558144	-2.5792887972
C	-3.7374100925	1.4753386334	-1.8210215583
H	-3.5143485326	2.1591819387	-0.9902753778
H	-4.7706108376	1.6936972794	-2.1200931048
C	-4.7275003178	0.0123873353	-0.0522460407
H	-5.6851495044	0.3917440817	-0.4239087692
H	-4.3770271828	0.7456520401	0.6894688288
C	-4.9641720434	-1.3356007226	0.6353093623
H	-4.0604027215	-1.7415610502	1.1062034432
H	-5.7057923012	-1.2197958628	1.4315245919
H	-5.3421835226	-2.0777680932	-0.0733535002
C	-2.8036204809	1.7742503018	-2.9911368948
H	-3.0447248384	1.1588141659	-3.8609117539
H	-2.9001823441	2.8250373533	-3.2818546995
H	-1.7584602717	1.5947187153	-2.7306073480
H	-2.5019252593	-0.7033068971	0.2000050454
C	-1.0420617190	1.9601773135	2.2888022485
H	-0.9558616915	1.9494148528	3.3847973112
H	-0.7008216253	2.9495638807	1.9601050195
H	-2.1154180764	1.8991428616	2.0589592656
Z	2.0418991982	0.4315910059	-2.7476233400
C	1.7990710337	1.4484351525	-4.4300062678
C	3.4163645821	-0.3373356801	-1.5586972210
O	0.3230953771	2.5962678090	-1.1978899614
C	0.2752234985	3.6296917608	-1.8622661274
C	0.4411714326	1.5047736817	-5.1459034129
H	-0.3266734493	2.0056205896	-4.5423004430
H	0.4814051660	2.0413823337	-6.1068571901
H	0.0515784829	0.5025101900	-5.3653967461
C	3.0358905562	-0.7212716489	-0.1201355315
H	3.8689017569	-1.1699519452	0.4431385150
H	2.7041895460	0.1481199808	0.4632574928

H	2.2115256292	-1.4458343339	-0.0945065282
H	3.8267144432	-1.2314767278	-2.0568660802
H	4.2726144864	0.3538135131	-1.5171290475
H	2.5377365893	1.0374859460	-5.1368165843
H	2.1560603446	2.4814449841	-4.2744926604
H	1.0204306403	3.7905875778	-2.6608799925
C	-0.7197604243	4.6929138601	-1.6785788681
C	-0.7480436373	5.7717679037	-2.5767099871
C	-1.6407803261	4.6388991308	-0.6173801486
C	-1.6977862801	6.7802518414	-2.4245357046
H	-0.0315512655	5.8092272211	-3.3936148649
C	-2.5803212937	5.6508605681	-0.4637553335
H	-1.5940407290	3.8080207650	0.0779522036
C	-2.6114115150	6.7186787377	-1.3692524590
H	-1.7273373260	7.6113479320	-3.1222367048
H	-3.2876537165	5.6152673887	0.3592447133
H	-3.3495460080	7.5063846090	-1.2479037033

Tabela A.9 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.11c-PET-*i-anti-Re***.

Zn	0.2067975836	-0.5513351885	-1.2203729811
O	-0.2618714499	-2.1300289588	-2.2358763487
N	-1.8901037161	-0.3889152883	-0.7662529259
C	-1.6507385928	-2.1764767214	-2.4779192064
H	-1.9282826028	-1.5476398077	-3.3356332977
H	-1.9675674749	-3.2016753380	-2.7055939520
C	-2.4107363853	-1.7181181251	-1.2246367960
H	-2.1615367502	-2.4349623645	-0.4337947263
C	-3.9325579660	-1.6220667452	-1.3865097968
H	-4.4502285095	-1.8110450025	-0.4417233234
H	-4.3020816904	-2.3326362316	-2.1311917086
C	-2.7356300376	0.7860509673	-1.1713697478
S	-4.2803452921	0.0760337174	-1.9725836839
C	-2.0214077264	1.7280126437	-2.1699305079
H	-1.1395887482	2.1257364961	-1.6525511805

H	-2.6900639748	2.5824838729	-2.3327870666
C	-3.0857086746	1.6156955204	0.0904132661
H	-3.6471282210	2.4955969370	-0.2409663256
H	-2.1391600390	1.9976109402	0.5007797003
C	-3.8806259833	0.9130992868	1.1946520069
H	-3.3576613080	0.0453198289	1.6155677706
H	-4.0557471163	1.6049586841	2.0241650942
H	-4.8524224216	0.5745649133	0.8247606461
C	-1.6023151007	1.1765290418	-3.5337429057
H	-2.4589609572	0.7888659948	-4.0901116029
H	-1.1477473081	1.9781777892	-4.1238817606
H	-0.8584564363	0.3795158345	-3.4517769783
H	-1.8890242594	-0.4132797496	0.2508528165
Zn	0.7201304618	-3.9278194041	-1.9797225050
O	0.3888576086	-1.5693538497	0.7572210586
C	1.5380993580	0.8942145180	-1.1595085413
H	2.4105671888	0.5444249404	-0.5867930973
H	1.1390190317	1.7219029101	-0.5520097905
C	2.0372836722	1.4652452700	-2.4974815762
H	1.2208294593	1.8903493826	-3.0928839467
H	2.7786263238	2.2651098842	-2.3582468017
H	2.5107388014	0.6951279058	-3.1170918497
C	1.4805952073	-2.0729165369	1.0402253098
C	2.6871257139	-3.6640782347	-1.9681032739
C	-0.6436484080	-5.3516174532	-1.7365331491
H	-0.1980944324	-6.1170446458	-1.0826227586
H	-1.5182318359	-4.9920079039	-1.1699530435
C	-1.1447024120	-6.0544856702	-3.0128302678
H	-1.8533370688	-6.8720147606	-2.8085322330
H	-1.6568217504	-5.3592783226	-3.6920163596
H	-0.3175254671	-6.4918273092	-3.5863408729
H	3.0920195699	-3.8348054523	-0.9564738602
H	3.0903905371	-4.5124673513	-2.5435727271
C	3.2994006885	-2.3759180750	-2.5413003282
H	3.0096153013	-1.4825731263	-1.9725559086
H	4.4004220849	-2.3902541328	-2.5621990995

H	2.9653518150	-2.1969560923	-3.5703355026
H	2.3582050972	-1.8630829020	0.4071968837
C	1.7020266365	-2.9571082359	2.1826161400
C	2.9832745119	-3.4926617206	2.3933323177
C	0.6497441185	-3.2858683084	3.0560717506
C	3.2116458596	-4.3484299209	3.4681440890
H	3.7881831001	-3.2432089079	1.7070257172
C	0.8819714435	-4.1386217191	4.1274647208
H	-0.3337711755	-2.8664470312	2.8723143587
C	2.1621893293	-4.6690891638	4.3327739244
H	4.1994668281	-4.7680580169	3.6301599943
H	0.0722107356	-4.3971462872	4.8030396953
H	2.3395432257	-5.3393072235	5.1690370548

Tabela A.10 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.11c-PET-*i*-anti-Si**.

Zn	-0.0791223018	-0.5548365724	-2.1043210565
O	-0.5459266457	-2.0904350745	-1.0578009501
N	-1.5595939101	0.5052354709	-0.9461250458
C	-1.5846499099	-1.8594848146	-0.1371802977
H	-2.5561002645	-2.1722065080	-0.5498682250
H	-1.4209991157	-2.4380144965	0.7823672775
C	-1.6518309740	-0.3740523754	0.2597181900
H	-0.7603375487	-0.1598418139	0.8609288686
C	-2.9186675767	0.0013481289	1.0402437431
H	-2.7438910803	0.8443297379	1.7152264395
H	-3.2944412472	-0.8407595818	1.6284423253
C	-2.8790452451	0.9781808263	-1.4770707954
S	-4.1725583097	0.4401443985	-0.2197203867
C	-3.2197524529	0.3820825001	-2.8638697221
H	-2.4561824010	0.7524062837	-3.5600799402
H	-4.1654150613	0.8392233037	-3.1818018933
C	-2.8381670914	2.5214584784	-1.6199719452
H	-3.7832887503	2.8347435798	-2.0760906373
H	-2.0539311076	2.7568111886	-2.3540459387

C	-2.6118378456	3.3391752609	-0.3445990556
H	-1.6516469200	3.1226036367	0.1403084913
H	-2.6077173219	4.4069915398	-0.5838481041
H	-3.4073997718	3.1570666453	0.3829549572
C	-3.3378729092	-1.1370582431	-3.0044466748
H	-4.1313056982	-1.5362124097	-2.3677330754
H	-3.5790698478	-1.3853954045	-4.0430059923
H	-2.4069952602	-1.6541424335	-2.7565980010
H	-1.0359067075	1.3302436309	-0.6657822390
Zn	0.5937705051	-3.8294565939	-0.9620352689
O	1.3597748929	0.6116168928	-0.8603819673
C	0.4742227891	-0.1535965357	-3.9491817345
H	-0.2775823258	-0.5776091466	-4.6288191155
H	1.3963707746	-0.7040741612	-4.1782194893
C	0.6850663256	1.3290778074	-4.2982194374
H	1.4566093115	1.7955662308	-3.6719968250
H	0.9978731425	1.4759903963	-5.3420938343
H	-0.2289379638	1.9229228944	-4.1601634779
C	2.5843899590	0.7523796929	-0.8080525918
H	2.9895454001	1.7188729692	-0.4536581976
C	3.5789178692	-0.2454837389	-1.1862619802
C	4.9388209761	0.1104842144	-1.1530766649
C	3.2013569962	-1.5357433381	-1.6001252079
C	5.9090900356	-0.8097614568	-1.5373575663
H	5.2261037519	1.1089987689	-0.8323543454
C	4.1729338203	-2.4516482643	-1.9848257332
H	2.1557362957	-1.8188596840	-1.6070489445
C	5.5243374568	-2.0876917812	-1.9552136940
H	6.9593839907	-0.5361099534	-1.5157498558
H	3.8730605410	-3.4424148749	-2.3099597405
H	6.2814581632	-2.8055819642	-2.2577395437
C	0.7771143407	-4.2399833203	0.9668978413
H	1.3896656022	-5.1475961605	1.0702391604
H	-0.1915140622	-4.5182837651	1.4108856806
C	1.4095441130	-3.1317472312	1.8286832899
H	1.5219344963	-3.4144441412	2.8866121046

H	2.4117012414	-2.8594958017	1.4710611525
H	0.8170251500	-2.2065128416	1.8120627911
C	1.0631333924	-4.3164993293	-2.8193294785
H	1.8809885259	-5.0540247619	-2.7960321313
H	1.4656383467	-3.4712783174	-3.3989852855
C	-0.1075238536	-4.9303719784	-3.6116210180
H	-0.9401102993	-4.2233177406	-3.7182775408
H	0.1769222592	-5.2435156480	-4.6275104464
H	-0.5149686843	-5.8190122191	-3.1117812201

Tabela A.11 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.11c-PET-*i-syn-Re***.

Zn	-0.0176142548	-0.5730175970	-1.1951097186
O	-0.5658563356	-2.3232719950	-1.8002082094
N	-2.0805725753	-0.0002117418	-1.5520351452
C	-1.8687718278	-2.3565651747	-2.3291503050
H	-1.8673832899	-2.1608598616	-3.4123650573
H	-2.3235641954	-3.3460826654	-2.1832864338
C	-2.7670228076	-1.3272779541	-1.6236471100
H	-2.8871662209	-1.6655212932	-0.5878655801
C	-4.1406356071	-1.1324158787	-2.2786258365
H	-4.8933919925	-0.8242194160	-1.5473443575
H	-4.4880020628	-2.0458714773	-2.7699851133
C	-2.4942271329	0.9764522338	-2.6158145841
S	-3.9117352466	0.1668292580	-3.5479376455
C	-1.3476740810	1.3136971066	-3.5979677139
H	-0.5573850588	1.7941737441	-3.0070406142
H	-1.7281060087	2.0857309685	-4.2780008432
C	-2.9469111751	2.2977071253	-1.9412972777
H	-3.1843760733	3.0068757685	-2.7403632592
H	-2.0716964265	2.7109614612	-1.4186345252
C	-4.1349572041	2.2239086555	-0.9761589102
H	-3.9461122852	1.5785938216	-0.1092188133
H	-4.3534838026	3.2203586046	-0.5804215312
H	-5.0314669423	1.8572416746	-1.4837513351

C	-0.7425957794	0.1809761459	-4.4294561884
H	-1.4847291435	-0.2633111684	-5.0971798318
H	0.0744752651	0.5756573313	-5.0413271780
H	-0.3251289611	-0.6141321594	-3.8068878969
H	-2.3455777642	0.4171689394	-0.6637538379
Zn	0.5888731990	-4.0178772327	-1.3157118475
O	-0.4240410558	-0.8806342233	0.9621411642
C	1.5409817988	0.6184436337	-1.2307780717
H	1.7821739787	0.8758457751	-2.2711020537
H	2.4172472913	0.0578681883	-0.8770151775
C	1.4161566015	1.9108155766	-0.4055609444
H	1.2386506972	1.6995673878	0.6560249206
H	2.3168901357	2.5393838936	-0.4601685298
H	0.5781376841	2.5361200068	-0.7434837748
C	-0.1521900155	-2.0023740210	1.4037497880
C	2.3942112167	-3.5262020353	-1.9450501394
C	2.4436013813	-2.7410155931	-3.2670595411
H	1.9610023963	-3.2878250977	-4.0877016239
H	1.9219207795	-1.7808757120	-3.1852231773
H	3.4704745804	-2.5206656553	-3.5957672347
C	-0.5172134905	-5.3935745232	-0.4044319615
C	-1.9298583588	-5.0979374434	0.1243549878
H	-2.3654833636	-5.9420719543	0.6804015039
H	-1.9591331931	-4.2358920934	0.8068165154
H	-2.6306087006	-4.8696656084	-0.6876746022
H	0.0875990449	-5.7917493293	0.4279578559
H	-0.5860675586	-6.2512984289	-1.0924400997
H	2.9322122619	-2.9498554300	-1.1760253937
H	2.9883751912	-4.4456240341	-2.0540986325
H	-0.0051514565	-2.8361453050	0.6965570130
C	-0.0035666533	-2.3163714724	2.8209152310
C	-0.1172017350	-1.3170694074	3.8045336727
C	0.2704558275	-3.6439029737	3.1913390257
C	0.0429910287	-1.6484866419	5.1436501586
H	-0.3228659795	-0.2974571482	3.4951387255
C	0.4274742446	-3.9707865250	4.5359914679

H	0.3528308543	-4.4071491758	2.4221253427
C	0.3144650528	-2.9740918241	5.5083163699
H	-0.0393102689	-0.8822217112	5.9085742416
H	0.6379874098	-4.9952683608	4.8267534340
H	0.4388481631	-3.2285299567	6.5571862394

Tabela A.12 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.11c-PET-*i-syn-Si***.

Zn	0.4275406623	-0.6209826315	-1.0361228950
O	-0.1838989193	-2.3553779787	-1.6180592544
N	-1.6598537753	-0.1246604518	-0.8722506212
C	-1.5810855904	-2.4389728841	-1.7772776840
H	-1.8798472290	-2.2125184075	-2.8122904537
H	-1.9321402248	-3.4558749844	-1.5535602989
C	-2.2972277485	-1.4767714503	-0.8181819596
H	-2.1269471045	-1.8504861799	0.1980169101
C	-3.8003833184	-1.3202253195	-1.0820496236
H	-4.3475581240	-1.0838120554	-0.1648801695
H	-4.2286685793	-2.2285663559	-1.5156273880
C	-2.3646513135	0.8688572334	-1.7449516181
S	-3.9628683588	0.0418595798	-2.2947309440
C	-1.5386110185	1.2787007576	-2.9865150073
H	-0.6532877258	1.8099195337	-2.6125534133
H	-2.1313754519	2.0248582061	-3.5301492522
C	-2.6498207724	2.1540991306	-0.9247393873
H	-3.1030584062	2.8816289933	-1.6059058034
H	-1.6767594485	2.5763779470	-0.6342611734
C	-3.5382253808	2.0151008569	0.3153516943
H	-3.1079785895	1.3552886349	1.0788890221
H	-3.6703172643	2.9937734908	0.7868519478
H	-4.5263968091	1.6296077653	0.0501900956
C	-1.0947688705	0.1874549886	-3.9612181243
H	-1.9494653245	-0.3125576505	-4.4233973195
H	-0.4904205580	0.6351429887	-4.7564195073
H	-0.4785264674	-0.5711335224	-3.4720529237

H	-1.6825712323	0.2428171744	0.0751545883
Zn	0.8864590157	-4.1376352194	-1.6553582718
O	0.2985086345	-0.6881341983	1.1888599735
C	1.9575373876	0.5422454069	-1.4455457893
H	1.9292207758	0.7677335362	-2.5205043824
H	2.8829777731	-0.0346490911	-1.3115851740
C	2.0758749550	1.8566109845	-0.6579331440
H	2.1513443948	1.6827388351	0.4230807252
H	2.9617154243	2.4406325354	-0.9461900417
H	1.2066287442	2.5110029127	-0.8091038009
C	1.0266627024	-0.9133369701	2.1587520354
C	2.6072672971	-3.6656807839	-2.5071375377
C	2.4650455564	-3.1192619359	-3.9400728192
H	1.9421392695	-3.8272098101	-4.5970854456
H	1.8860409537	-2.1876128671	-3.9630848479
H	3.4332352270	-2.9053255552	-4.4178287706
C	-0.2394662953	-5.5213980457	-0.7950953887
C	-0.7015122499	-5.2224865128	0.6431771059
H	-1.2999521980	-6.0347544205	1.0839210742
H	0.1464820916	-5.0574966789	1.3216480182
H	-1.3193778383	-4.3154348185	0.6985601616
H	0.8051055530	-0.4002683984	3.1137301685
C	2.1842548512	-1.8012220706	2.1814048228
C	2.9534732189	-1.8661867015	3.3568265289
C	2.5485011080	-2.5712869407	1.0610669580
C	4.0777099122	-2.6841185071	3.4107186695
H	2.6670655141	-1.2697222537	4.2197444418
C	3.6717841857	-3.3875446741	1.1196261231
H	1.9477890070	-2.5439406975	0.1592989710
C	4.4357920216	-3.4418173145	2.2914376945
H	4.6739324756	-2.7324557448	4.3165824955
H	3.9488035423	-3.9771943721	0.2518997409
H	5.3122859107	-4.0820584645	2.3318646653
H	0.3300356246	-6.4622650772	-0.7833847237
H	-1.1261162940	-5.7538485469	-1.4060942858
H	3.1773850552	-2.9299720689	-1.9186494763

H	3.2534396361	-4.5561928800	-2.5373059109
---	--------------	---------------	---------------

Tabela A.13 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.11c-ET-*n*-anti-Re**.

Zn	-0.2652837578	-0.3294680782	-0.0242185671
C	-0.6956600440	-0.8311448676	1.8414367405
H	0.2039123321	-1.1876145034	2.3605390039
H	-1.3489206416	-1.7187728536	1.8078327608
O	0.2578709312	-1.2516771254	-1.6650634057
N	-2.3536252596	-0.4032849689	-0.9213037496
C	-0.8081690308	-1.4703677215	-2.5661214687
H	-0.8851834187	-0.6647839162	-3.3104520693
H	-0.6526052217	-2.4105544755	-3.1168189421
C	-2.1358581423	-1.5920813493	-1.8031050673
H	-2.0444343183	-2.4631902917	-1.1413471086
C	-3.3565831963	-1.7640403102	-2.7178641613
H	-4.1485452430	-2.3333959244	-2.2234830104
H	-3.0950692507	-2.2721625188	-3.6504425703
C	-3.3230101439	0.6085492237	-1.4650707492
S	-3.9279075327	-0.0727120189	-3.1082173010
C	-2.6838476631	1.9979012955	-1.6913036664
H	-2.4016671502	2.3794361503	-0.7006387949
H	-3.4803392377	2.6602770239	-2.0538569097
C	-4.4963024202	0.7891331432	-0.4661727903
H	-5.1365076657	1.5863298498	-0.8574201565
H	-4.0665791619	1.1769483249	0.4693218639
C	-5.3623924304	-0.4366033749	-0.1623588982
H	-4.7929392268	-1.2646420103	0.2771607986
H	-6.1400916249	-0.1722537937	0.5606511042
H	-5.8546518468	-0.8039993996	-1.0671013247
C	-1.4816046128	2.0951932489	-2.6282038260
H	-1.7201432126	1.7267916712	-3.6291050306
H	-1.1716271305	3.1414929946	-2.7177232808
H	-0.6245772566	1.5431398052	-2.2415491102
H	-2.7635737753	-0.7506872764	-0.0581938690

C	-1.3831997669	0.2385895574	2.7101899814
H	-1.6679654772	-0.1356956635	3.7039693715
H	-0.7393339760	1.1119718715	2.8732126189
H	-2.3017705664	0.6222851104	2.2449129556
Zn	1.8192289521	-0.2357390907	-2.3185285127
C	1.9795515030	0.5164990476	-4.1376473596
C	3.4294143217	-0.7894971302	-1.0271440066
H	1.3168319053	1.3875769171	-4.2376409792
O	1.0702236754	1.1504305886	-0.5121883197
C	2.3551880213	1.2444088125	-0.4247117062
H	1.5875986037	-0.2148375032	-4.8596653341
C	3.4003907965	0.9187283266	-4.5701187915
H	4.1039574966	0.0783996686	-4.5066109826
H	3.4411515174	1.2856321566	-5.6063201614
H	3.8115797595	1.7177114804	-3.9390596740
C	3.1412041127	-1.8169856687	0.0603178910
H	3.9863249069	-2.5021049921	0.2195870770
H	2.9320281780	-1.3458936153	1.0272743511
H	2.2717439844	-2.4311110004	-0.1983114150
H	3.6364137312	-1.3244454813	-1.9764029845
H	4.3436334861	-0.2274415960	-0.8392743738
H	2.8682646887	1.7738220938	-1.2384821442
C	3.0486124850	1.3719993578	0.8751699985
C	4.3777580177	1.8246294555	0.9105255919
C	2.3878884740	1.1024265435	2.0823381196
C	5.0355125390	1.9947977087	2.1254480481
H	4.8920023927	2.0466413790	-0.0214094204
C	3.0466271855	1.2737938803	3.2987232344
H	1.3602822621	0.7641063853	2.0514373829
C	4.3705699494	1.7168494602	3.3237662924
H	6.0631167077	2.3460932069	2.1417369324
H	2.5251029447	1.0625457527	4.2278921537
H	4.8830835415	1.8495570279	4.2726077212

Tabela A.14 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.11c-ET-*n*-anti-Si**.

Zn	-0.1647021603	0.3018842675	0.0997929083
C	-0.1856405353	0.2952854567	2.0705289666
H	0.8414694213	0.3020414305	2.4603682790
H	-0.6012339215	-0.6613387817	2.4230097700
O	0.4690068360	-0.7687510395	-1.4281352774
N	-2.1670701358	-0.2977092714	-0.6496888554
C	-0.5351957193	-1.4020901825	-2.1805414280
H	-0.7932457321	-0.8366064859	-3.0880103515
H	-0.2103390201	-2.4032689620	-2.5054162135
C	-1.7922134976	-1.5830242117	-1.3156402024
H	-1.5256203406	-2.2761958077	-0.5077135808
C	-3.0121216867	-2.1135995725	-2.0798562180
H	-3.6716392299	-2.6931146362	-1.4274335367
H	-2.7176598508	-2.7442997402	-2.9236069614
C	-3.2465067859	0.4752944195	-1.3503458880
S	-3.8842194216	-0.6393766841	-2.7265003872
C	-2.7492640376	1.8159764194	-1.9420199509
H	-2.3594110657	2.4038151843	-1.1000423124
H	-3.6417053861	2.3518943767	-2.2902833618
C	-4.3694516947	0.8020684597	-0.3299441521
H	-5.1166037104	1.4106958806	-0.8489454951
H	-3.9280924689	1.4537420174	0.4384902898
C	-5.0788036226	-0.3786291336	0.3402337945
H	-4.4047454845	-1.0112045032	0.9314602215
H	-5.8405241026	-0.0067308101	1.0317466771
H	-5.5732753452	-1.0113199978	-0.4020356797
C	-1.7229248867	1.8029946722	-3.0751120882
H	-2.0977686720	1.2637944385	-3.9486423098
H	-1.5135706320	2.8339085627	-3.3787542750
H	-0.7720929859	1.3617751003	-2.7763314802
H	-2.5557534782	-0.5520590254	0.2549914766
C	-0.9704404613	1.4458385311	2.7278462428
H	-0.9904981617	1.3762665083	3.8248856145
H	-0.5437700435	2.4247187038	2.4774871261
H	-2.0180667492	1.4715264890	2.3970240988

Zn	1.7953178253	0.4434404483	-2.2721771072
C	1.9331156185	0.8301651141	-4.2055609142
C	3.5092595170	0.1313080060	-0.9741880771
H	1.4865058228	1.8107178101	-4.4201997564
O	0.8662857300	1.8514545790	-0.8523664760
C	2.0985556831	1.9173542513	-0.4157484916
H	2.3079322031	1.5144329503	0.5792318340
C	2.9227623346	3.0873988157	-0.8001813857
C	4.0588232398	3.4256794071	-0.0483926507
C	2.5529314280	3.8979809094	-1.8841755191
C	4.8198948209	4.5439280828	-0.3820779172
H	4.3370016638	2.8126594112	0.8051514249
C	3.3186871031	5.0119284425	-2.2204545405
H	1.6591086727	3.6489373045	-2.4449201742
C	4.4542591405	5.3363510203	-1.4731957574
H	5.6944853697	4.8000418359	0.2088506743
H	3.0274460157	5.6314486483	-3.0637374745
H	5.0476911831	6.2075046808	-1.7357355567
H	1.3144104011	0.1133285191	-4.7649272515
C	3.3643720726	0.7930309901	-4.7673749591
H	3.8349156839	-0.1879943453	-4.6210108775
H	3.4018186864	0.9998351848	-5.8471208120
H	4.0151349568	1.5298344907	-4.2805547030
C	3.3258304467	-0.9185306839	0.1138289239
H	4.2626816381	-1.4576053342	0.3172761975
H	3.0118903870	-0.4752885046	1.0680283845
H	2.5701582939	-1.6638275455	-0.1559561159
H	3.8555313039	-0.3460767561	-1.9066310379
H	4.2898875267	0.8499601947	-0.7299453439

Tabela A.15 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.11c-ET-*n***-*syn-Re*.

Zn	-0.1647021603	0.3018842675	0.0997929083
C	-0.1856405353	0.2952854567	2.0705289666
H	0.8414694213	0.3020414305	2.4603682790

H	-0.6012339215	-0.6613387817	2.4230097700
O	0.4690068360	-0.7687510395	-1.4281352774
N	-2.1670701358	-0.2977092714	-0.6496888554
C	-0.5351957193	-1.4020901825	-2.1805414280
H	-0.7932457321	-0.8366064859	-3.0880103515
H	-0.2103390201	-2.4032689620	-2.5054162135
C	-1.7922134976	-1.5830242117	-1.3156402024
H	-1.5256203406	-2.2761958077	-0.5077135808
C	-3.0121216867	-2.1135995725	-2.0798562180
H	-3.6716392299	-2.6931146362	-1.4274335367
H	-2.7176598508	-2.7442997402	-2.9236069614
C	-3.2465067859	0.4752944195	-1.3503458880
S	-3.8842194216	-0.6393766841	-2.7265003872
C	-2.7492640376	1.8159764194	-1.9420199509
H	-2.3594110657	2.4038151843	-1.1000423124
H	-3.6417053861	2.3518943767	-2.2902833618
C	-4.3694516947	0.8020684597	-0.3299441521
H	-5.1166037104	1.4106958806	-0.8489454951
H	-3.9280924689	1.4537420174	0.4384902898
C	-5.0788036226	-0.3786291336	0.3402337945
H	-4.4047454845	-1.0112045032	0.9314602215
H	-5.8405241026	-0.0067308101	1.0317466771
H	-5.5732753452	-1.0113199978	-0.4020356797
C	-1.7229248867	1.8029946722	-3.0751120882
H	-2.0977686720	1.2637944385	-3.9486423098
H	-1.5135706320	2.8339085627	-3.3787542750
Zn	-0.1959023334	0.4465607922	0.0379435411
C	-0.3950427225	0.6299192244	1.9796358618
H	0.6084422694	0.6156617077	2.4249125219
H	-0.8999235591	-0.2528395954	2.4009316141
O	0.3250853809	-0.6587610063	-1.4556656348
N	-2.3231637351	-0.1925744312	-0.6697858626
C	-0.6845699701	-1.2776500775	-2.2108613546
H	-0.9584778604	-0.6845236916	-3.0972138550
H	-0.3601097693	-2.2684583191	-2.5642802683
C	-1.9218787008	-1.4763824312	-1.3215476142

H	-1.6127061342	-2.1512056929	-0.5132148754
C	-3.1344469627	-2.0723022127	-2.0520852073
H	-3.7348673068	-2.6966576211	-1.3847529167
H	-2.8334156808	-2.6765456086	-2.9127308272
C	-3.5413722202	0.4599195158	-1.2490724078
S	-4.1160747786	-0.6500944729	-2.6510936418
C	-3.2513767544	1.8760619939	-1.7958071973
H	-2.9082928081	2.4744915577	-0.9408932923
H	-4.2079172229	2.3141499085	-2.1068170946
C	-4.6281145232	0.5924117528	-0.1497783223
H	-5.4761907642	1.1307384427	-0.5853091128
H	-4.2171353837	1.2522334934	0.6291125451
C	-5.1421235420	-0.6979010872	0.4957091567
H	-4.3517795326	-1.2737871535	0.9921127137
H	-5.8829922860	-0.4573103881	1.2645801531
H	-5.6227574354	-1.3450977895	-0.2433693222
C	-2.2508399004	1.9932002954	-2.9419143121
H	-2.6172757034	1.5062029348	-3.8486047844
H	-2.0669804641	3.0477659702	-3.1722272588
H	-1.2936146654	1.5356755548	-2.6835769447
H	-2.5631062667	-0.4182154798	0.2917513448
C	-1.1299386683	1.8968187680	2.4523883731
H	-1.1982693912	1.9628562545	3.5476632541
H	-0.6259054272	2.8083049163	2.1096707435
H	-2.1603391078	1.9473179077	2.0725002563
Zn	2.1289257216	0.0810676838	-1.8684897356
C	2.0919384115	1.1765093996	-3.7519207751
C	3.8283922862	-0.7531464529	-1.3226736249
H	2.3307352877	0.1208647466	-3.9768873298
O	1.2911825567	1.7334682272	-0.7425447033
C	1.3863397245	2.3576286781	-1.8928251503
H	3.0265451196	1.7247908657	-3.8748071547
C	1.0271066577	1.6057984727	-4.7504760857
H	0.7516017492	2.6609052768	-4.6474116274
H	1.3726558205	1.4771799337	-5.7857950716
H	0.1076858551	1.0188364638	-4.6472449525

C	3.8675704227	-1.3411465565	0.0982598913
H	4.8463542045	-1.7759766020	0.3494298645
H	3.6529373446	-0.5791718134	0.8575548074
H	3.1220362650	-2.1350736613	0.2302641225
H	4.0840717121	-1.5411433090	-2.0462340416
H	4.6311559807	-0.0088204654	-1.4228780512
H	0.4697057581	2.5201769368	-2.4617879773
C	2.3847395882	3.4493528975	-2.0120126266
C	2.1898821422	4.4889387822	-2.9335305574
C	3.5194888254	3.4732100148	-1.1866759552
C	3.1217011452	5.5196612874	-3.0474187113
H	1.2979263884	4.4990000220	-3.5533011471
C	4.4506476739	4.5023324243	-1.3025992597
H	3.6489762800	2.6819430681	-0.4564524327
C	4.2577300090	5.5253591081	-2.2362214063
H	2.9572982746	6.3197397960	-3.7636141036
H	5.3280125334	4.5105717812	-0.6620926923
H	4.9853301922	6.3271590623	-2.3247234849

Tabela A.16 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.11c-ET-*n*-syn-Si**.

Zn	-0.6599289371	0.6811932841	0.1176725534
C	-0.8992818466	1.1169847358	2.0179688502
H	0.0471355070	1.5520076587	2.3649004654
H	-1.0074396707	0.1848455097	2.5924277379
O	0.0990793497	-0.4823610969	-1.2099760870
N	-2.5809426215	-0.4504258701	-0.5221373198
C	-0.6670447342	-1.5549432009	-1.6901666105
H	-0.9919411989	-1.3848724279	-2.7266331359
H	-0.0906749298	-2.4928669937	-1.6755507691
C	-1.8944250709	-1.7482820470	-0.7852670015
H	-1.5149604258	-2.0919849403	0.1855290409
C	-2.9226150003	-2.7506575022	-1.3259527216
H	-3.4709164560	-3.2368978218	-0.5140133770
H	-2.4523927542	-3.5239393902	-1.9401017958

C	-3.7716460975	-0.1916765129	-1.3908400778
S	-4.0646682726	-1.7759635730	-2.3718603641
C	-3.5654296460	0.9860980521	-2.3704353268
H	-3.4435751398	1.8869711539	-1.7557016854
H	-4.5089389690	1.1218024622	-2.9145121665
C	-4.9918230603	0.1499230390	-0.4953945411
H	-5.8321195290	0.3791603312	-1.1588078147
H	-4.7532919641	1.0864874348	0.0293467311
C	-5.4409341980	-0.9045850917	0.5215381452
H	-4.6779091295	-1.1258196180	1.2781967847
H	-6.3188777996	-0.5431380759	1.0657797529
H	-5.7113473796	-1.8408911449	0.0254180108
C	-2.4197040972	0.9071135573	-3.3782342352
H	-2.5537603093	0.0706046402	-4.0687133081
H	-2.3874330157	1.8309979534	-3.9646503309
H	-1.4510440820	0.7932763291	-2.8859739259
H	-2.9350701262	-0.5035768082	0.4294746207
C	-2.0491032890	2.0669401657	2.3947974705
H	-2.0949002203	2.2605850388	3.4758459665
H	-1.9539011741	3.0423633130	1.9032684340
H	-3.0318258300	1.6648153808	2.1103975355
Zn	1.7354759137	0.4603318969	-1.8635714815
C	3.4941457621	-0.4138596374	-1.6591400917
O	0.7361733465	2.0386719917	-0.7909257862
C	3.5332624023	-1.5374710399	-0.6091756576
H	4.5184960266	-2.0232087831	-0.5426896425
H	3.2948830902	-1.1651305197	0.3948065238
H	2.8050569736	-2.3280623776	-0.8303104316
H	3.8051003444	-0.8199200082	-2.6329077973
H	4.2582902511	0.3376928039	-1.4135860734
C	0.9411900388	3.2312076606	-1.2616235961
C	-0.1098140611	4.2372813349	-1.4338789809
C	0.2323452611	5.5080840429	-1.9351158260
C	-1.4475543795	3.9922865636	-1.0825046586
C	-0.7372447645	6.4906063188	-2.1021809704
H	1.2664841489	5.7100310831	-2.2036833182

C	-2.4165788268	4.9805377782	-1.2424753619
H	-1.7119014407	3.0304636844	-0.6570846553
C	-2.0685755465	6.2310531107	-1.7589639204
H	-0.4570785893	7.4629518307	-2.4975514735
H	-3.4448060933	4.7790073509	-0.9547695620
H	-2.8248537766	7.0002504465	-1.8848222321
C	1.3584645876	2.2206011008	-3.3196335266
H	2.2094374123	2.3140288192	-2.6666667089
H	0.3532182888	2.0431056965	-2.9877478813
H	1.9503541233	3.6454268019	-1.1707742723
C	1.5633709857	2.6119929959	-4.7547736661
H	1.3628083411	3.6821135605	-4.9322298328
H	2.5883286570	2.4220233927	-5.0928988577
H	0.8899736407	2.0601141765	-5.4215597663

Tabela A.17 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.11c-ET-i-anti-Re**.

Zn	0.1653019528	-0.8160318166	-1.3056929659
O	-0.6101482046	-2.4402266520	-2.1765063767
N	-1.9157646352	-0.4397016016	-0.7330260457
C	-2.0165405430	-2.4109355059	-2.2493489850
H	-2.3482029659	-1.8671146035	-3.1436348201
H	-2.4300528557	-3.4261924161	-2.3170768676
C	-2.5967422809	-1.7480105734	-0.9891640249
H	-2.3376370352	-2.3979043064	-0.1445129460
C	-4.1128578904	-1.5176931766	-1.0258793797
H	-4.5450164349	-1.5395970470	-0.0214887834
H	-4.6193548399	-2.2702593389	-1.6369660520
C	-2.6762549242	0.7606365710	-1.2289885853
S	-4.3550589844	0.1253811091	-1.7932098255
C	-1.9943027688	1.4927649706	-2.4094746918
H	-1.0495857759	1.9018377172	-2.0327369149
H	-2.6291372251	2.3568980110	-2.6416100315
C	-2.8273278933	1.7745773630	-0.0654072735
H	-3.3469267280	2.6523041715	-0.4630179219

H	-1.8173491013	2.1162492087	0.2037811815
C	-3.5593910495	1.2961933045	1.1931177277
H	-3.0506047398	0.4660794727	1.6988528849
H	-3.6174503049	2.1119546141	1.9201390248
H	-4.5795872963	0.9783160229	0.9605025331
C	-1.7321923238	0.7217207517	-3.7044148656
H	-2.6592247740	0.3411003990	-4.1402062959
H	-1.2641674315	1.3906172777	-4.4337478722
H	-1.0488723485	-0.1181327380	-3.5558268765
H	-1.8647122172	-0.3374720919	0.2774095753
Zn	0.1578998459	-3.8889371343	-1.0231380788
O	0.9055028559	-2.1687528548	0.0850438171
C	1.4570236809	0.6138244852	-1.7247890152
H	1.1649080422	1.1349713282	-2.6462438754
H	2.4216779621	0.1463678545	-1.9723354866
C	1.6993824488	1.6542318556	-0.6159935185
H	2.0331293033	1.1855255291	0.3180878238
H	2.4609786509	2.3996359759	-0.8880645409
H	0.7881733240	2.2180405767	-0.3718523213
C	2.0619968757	-2.6769382375	-0.2623062275
C	2.0771105764	-4.2324826213	-1.9699660419
C	2.8610102677	-3.3742934407	0.7746576474
C	4.2453864348	-3.5311008337	0.6053763047
C	2.2621958111	-3.8305343495	1.9581786168
C	5.0152098817	-4.1407822724	1.5935826349
H	4.7191679819	-3.1622948558	-0.3010360856
C	3.0320185697	-4.4439136152	2.9440256365
H	1.1961124421	-3.6861257237	2.0948712009
C	4.4089698329	-4.6018778870	2.7647381219
H	6.0869629258	-4.2501892352	1.4547001763
H	2.5596242130	-4.7946213845	3.8572508473
H	5.0081977581	-5.0757709934	3.5370639313
H	2.6510282741	-2.1270082078	-1.0007502097
C	2.3789210123	-3.4429204501	-3.2383311574
H	1.4640830191	-3.1118299921	-3.7400907579
H	2.9757992043	-2.5450408403	-3.0325596591

H	2.9549390649	-4.0415899458	-3.9584673814
H	2.9794275574	-4.6035677936	-1.4865751643
H	1.5133183931	-5.1464704172	-2.2307028794
C	-0.8381724507	-5.3013789681	-0.0532881914
H	-0.1235559858	-6.1093370003	0.1605882489
H	-1.1415092569	-4.9352584266	0.9388272994
C	-2.0660492210	-5.9173015588	-0.7484943611
H	-2.4973276523	-6.7549544846	-0.1803792584
H	-2.8741990404	-5.1871199371	-0.8841447839
H	-1.8248809836	-6.3064632405	-1.7457478373

Tabela A.18 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.11c-ET-i-anti-Si**.

Zn	-0.4421954576	-0.8075236932	-2.4079569428
O	-1.4196102530	-2.5385333668	-2.4883918333
N	-1.9679001488	-0.2159586441	-1.0011774741
C	-2.7036806291	-2.4232445638	-1.9071407226
H	-3.4212963163	-2.0267730212	-2.6368254565
H	-3.0725108100	-3.4066113293	-1.5835188076
C	-2.6437890914	-1.5130459918	-0.6672234459
H	-1.9933419676	-2.0156164816	0.0557177079
C	-3.9988319017	-1.2097915074	-0.0156554660
H	-3.8950862365	-1.0534909049	1.0618840418
H	-4.7151237833	-2.0200872130	-0.1788745144
C	-2.9094825358	0.9352050305	-1.2359531860
S	-4.6315987842	0.3050224421	-0.8204659871
C	-2.9012475514	1.4492899750	-2.6939325025
H	-1.9003013127	1.8565091943	-2.8822969338
H	-3.5887233668	2.3033217750	-2.7292237172
C	-2.5001817497	2.1166728772	-0.3188419297
H	-3.1491057725	2.9627494850	-0.5678157316
H	-1.4845044603	2.4182825220	-0.6151035454
C	-2.5472996893	1.8859398857	1.1941577982
H	-1.8616452162	1.0992704387	1.5321149520
H	-2.2527680358	2.8016387610	1.7158797346

H	-3.5567599341	1.6200235465	1.5190135585
C	-3.2713728358	0.4747297576	-3.8116485951
H	-4.2872070786	0.0910389772	-3.6905606519
H	-3.2118413610	0.9862438187	-4.7775609358
H	-2.5835756277	-0.3724522258	-3.8532330222
H	-1.4122926634	0.0297737400	-0.1845307756
Zn	-0.1825625233	-3.7878956825	-1.5858772473
O	0.5986700095	-1.7029006138	-0.7892767551
C	0.3995557185	0.2964275167	-3.8140511442
H	1.0116124650	1.0960543974	-3.3702159477
H	-0.4053758688	0.8307701086	-4.3366309309
C	1.2358372578	-0.4490234052	-4.8708487393
H	0.6488248948	-1.2287355565	-5.3698890567
H	1.6109084335	0.2235556421	-5.6554690256
H	2.1105025975	-0.9451950159	-4.4343821190
C	1.6664932952	-2.4285616243	-0.7591207133
C	1.6414191258	-3.8620283061	-2.6665230719
C	2.5717720036	-5.0358601920	-2.3840606910
H	2.0547426837	-5.8502441422	-1.8626940819
H	2.9997950062	-5.4600653617	-3.3037239266
H	3.4204740021	-4.7367911629	-1.7593334904
C	-0.8077854462	-5.1586253793	-0.2975484347
H	-1.8467435162	-4.9383451194	-0.0097242805
H	-0.8636163934	-6.1344665936	-0.8008445467
C	0.0251016692	-5.3111680904	0.9891503941
H	-0.3687540731	-6.0879009949	1.6614143357
H	1.0679627850	-5.5811356942	0.7771197787
H	0.0512701704	-4.3798173766	1.5705762153
H	1.6819529419	-3.2759062479	-0.0604804571
C	3.0123400443	-1.8671765871	-0.9987434440
C	4.1315229289	-2.5141973133	-0.4510909298
C	3.1934813041	-0.6692737808	-1.7064626442
C	5.4101574137	-1.9861483857	-0.6251669736
H	3.9929889232	-3.4237065128	0.1273032946
C	4.4706175100	-0.1450293391	-1.8832263597
H	2.3251039336	-0.1651968720	-2.1126988496

C	5.5821257630	-0.8038909437	-1.3472992379
H	6.2688656534	-2.4930500078	-0.1947191293
H	4.6028287194	0.7788769627	-2.4389595417
H	6.5776320149	-0.3919736306	-1.4872492694
H	0.8628038599	-4.1843209768	-3.3925239974
H	2.1517492633	-3.0449370021	-3.1776645976

Tabela A.19 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.11c-ET-i-syn-Re**.

Zn	-0.2727241220	-0.7363143528	-1.3682674919
O	-1.2349602295	-2.4096705771	-1.6580908586
N	-2.2496273996	-0.0371773269	-0.6015131191
C	-2.6355556656	-2.2977629294	-1.5802554309
H	-3.0503010679	-1.9701857063	-2.5428932034
H	-3.0996562763	-3.2671707301	-1.3448620999
C	-3.0232412451	-1.3086459002	-0.4690420904
H	-2.7086802446	-1.7602115181	0.4761983520
C	-4.5194590904	-0.9774181408	-0.4091231522
H	-4.8337277929	-0.7278169026	0.6083648683
H	-5.1332754002	-1.8103673241	-0.7645204086
C	-3.0079029733	1.0808471563	-1.2705309605
S	-4.7627022077	0.4482255427	-1.5256942241
C	-2.4217147136	1.4995771121	-2.6388396070
H	-1.4262903558	1.9199636374	-2.4502178474
H	-3.0378131177	2.3323682440	-3.0011735473
C	-2.9887779361	2.3269488056	-0.3491377937
H	-3.4938950140	3.1367037371	-0.8856909617
H	-1.9390127590	2.6393458583	-0.2478854998
C	-3.6223568804	2.1881010307	1.0388308193
H	-3.1169760322	1.4497627576	1.6737918195
H	-3.5668346666	3.1449696872	1.5672930991
H	-4.6764109779	1.9067568164	0.9637172445
C	-2.3276725102	0.4461422472	-3.7423572035
H	-3.3082854692	0.0315972869	-3.9878588924
H	-1.9132660123	0.9017143980	-4.6472752078

H	-1.6637288724	-0.3768610077	-3.4672976417
H	-2.0676220828	0.2777793762	0.3480414781
Zn	-0.1101567019	-3.7795137457	-0.7682595530
O	0.8439628007	-1.9882496857	0.0260078901
C	1.0682734164	0.4901273668	-2.1039458098
H	0.7373750918	0.8984581338	-3.0679493015
H	1.9534899941	-0.1165178110	-2.3385921754
C	1.5000217152	1.6481774787	-1.1877868372
H	1.8771497726	1.2870281032	-0.2225615498
H	2.3000077433	2.2615804941	-1.6274212702
H	0.6690751933	2.3335985409	-0.9690729640
C	0.7349380484	-2.5565879369	1.1800468088
C	0.9383906236	-5.1812010145	-1.6807867206
C	1.5101589077	-4.8149579767	-3.0598420562
H	0.7185535148	-4.5633553721	-3.7756038277
H	2.1735137791	-3.9430567380	-3.0038672530
H	2.0971652119	-5.6326896447	-3.5045760946
H	1.7627550380	-5.4866856872	-1.0194520362
H	0.3105422727	-6.0795050783	-1.7782257616
C	-0.8512635903	-4.3499712641	1.2748925072
C	-2.2104441457	-3.9539425750	1.8422526732
H	-2.5787282603	-4.6882564415	2.5745415925
H	-2.1851954367	-2.9897435158	2.3651590563
H	-2.9777770844	-3.8890991632	1.0622426900
H	1.4426323211	-3.3608489107	1.4025779364
C	0.2795283001	-1.7862320031	2.3602165841
C	-0.0978292101	-0.4418651178	2.2164259009
C	0.3019935862	-2.3453174439	3.6480241553
C	-0.4679461517	0.3185068805	3.3244081135
H	-0.0402744001	0.0036619895	1.2296797860
C	-0.0757708279	-1.5893613875	4.7556246182
H	0.6200272057	-3.3755303097	3.7790690360
C	-0.4672056353	-0.2568630469	4.5975707592
H	-0.7363123626	1.3641689677	3.2006246066
H	-0.0580281987	-2.0355436572	5.7456148140
H	-0.7533601991	0.3337819796	5.4630632935

H	-0.9769576299	-5.2660152353	0.6748682251
H	-0.1744335865	-4.6574804506	2.0738217252

Tabela A.20 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.11c-ET-i-syn-Si**.

Zn	0.0914083485	-1.0126759975	-1.5169384162
O	-0.9103028570	-2.7054778341	-1.6821307860
N	-1.7670624531	-0.2873207050	-0.5764769520
C	-2.2798002351	-2.5878668575	-1.4003245595
H	-2.8363405258	-2.3012715558	-2.3045143239
H	-2.7029584297	-3.5437406838	-1.0562886529
C	-2.5306071257	-1.5435266904	-0.2938613598
H	-2.1113030930	-1.9506630597	0.6329385696
C	-4.0094939774	-1.1926955495	-0.0776580416
H	-4.2074582871	-0.9203293238	0.9629913912
H	-4.6645093615	-2.0257536883	-0.3483916317
C	-2.5880232507	0.8195861543	-1.1842541422
S	-4.3671282658	0.2183147632	-1.1862390450
C	-2.1731770554	1.1696111562	-2.6316971795
H	-1.1499576610	1.5606393640	-2.5843818336
H	-2.8078447368	2.0073181127	-2.9466053273
C	-2.4244080040	2.0993604731	-0.3239488119
H	-2.9763376792	2.9011203190	-0.8251222874
H	-1.3640395015	2.3868612048	-0.3707167997
C	-2.8771995437	2.0302738788	1.1379028109
H	-2.3120870923	1.3007336013	1.7317051189
H	-2.7275643434	3.0025527073	1.6164226830
H	-3.9384914653	1.7763758144	1.2079793258
C	-2.2424695190	0.0723171778	-3.6932147230
H	-3.2582700435	-0.3131360699	-3.8096332290
H	-1.9180641326	0.4766881820	-4.6570393824
H	-1.5803952553	-0.7639119245	-3.4566144300
H	-1.4522333727	0.0694581636	0.3223379953
Zn	0.5476115920	-3.8636883646	-0.9421026443
O	1.1459935266	-2.0505619933	0.0154967893

C	1.7962274072	-4.8944647199	-2.0655675804
C	2.2675456057	-4.2181929230	-3.3632294353
H	1.4265118565	-3.9770202874	-4.0241053505
H	2.7919403528	-3.2759542411	-3.1624006395
H	2.9587166722	-4.8504566634	-3.9406080077
H	2.6720975703	-5.1745966973	-1.4635336111
H	1.3070544974	-5.8479602379	-2.3139613066
C	-0.0613572547	-4.8237401078	0.9378694941
H	0.7741389405	-5.2374423769	1.5021619331
C	-1.3194266524	-4.6941132731	1.7849642436
H	-1.1858921416	-4.0278450864	2.6457494312
H	-2.1693396430	-4.3120263809	1.2069869879
H	-1.6317783800	-5.6638597299	2.1973827836
C	1.3924045841	0.1086502042	-2.4604507409
H	2.1512552125	-0.5651165579	-2.8813342009
H	0.9408429369	0.6029896247	-3.3305896775
C	2.1033826948	1.1593071347	-1.5890765480
H	2.8634380439	1.7230141070	-2.1491659797
H	1.4036842639	1.9009958934	-1.1793742587
H	2.6139994024	0.6998418036	-0.7340284925
C	0.7864455696	-2.6625027772	1.1127465688
H	-0.1897607541	-2.4187567855	1.5480339773
C	1.8368679043	-2.9770632708	2.1108287450
C	1.5095556095	-3.1012670229	3.4694804746
C	3.1770206530	-3.1146794097	1.7158300734
C	2.4975490863	-3.3729744779	4.4147999751
H	0.4796486358	-2.9679385387	3.7889892004
C	4.1621329456	-3.3893224363	2.6606909922
H	3.4274733419	-2.9927798279	0.6675554014
C	3.8257520673	-3.5221214364	4.0117808959
H	2.2328553923	-3.4613782424	5.4646533223
H	5.1964572731	-3.4962404393	2.3466696995
H	4.5972423512	-3.7332997108	4.7470371888
H	-0.2709722449	-5.5613758834	0.1442943160

Tabela A.21 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.12d-PET-n-anti-Re**.

Zn	-0.1623581101	0.2645032179	-2.3318826022
O	0.1540301290	-1.5956924060	-2.7786912707
N	-1.9057149057	-0.6330272513	-1.3647497672
C	-0.0854971880	-2.2771602448	-1.5664128255
H	0.0894207055	-3.3553945651	-1.6822338436
H	0.6188659533	-1.9228646378	-0.7992442900
C	-1.5345524441	-2.0593603305	-1.0663723303
Zn	-0.2782634349	-2.5367266744	-4.5877182774
H	-2.1946981476	-2.7032535509	-1.6555140354
C	-1.7857657536	-2.3909799875	0.4301678224
C	-3.0024038781	-0.0850340724	-0.4926667613
S	-3.2515643557	-1.3272852189	0.8739339996
C	-2.1937898064	-3.8666820802	0.5851096052
H	-1.3687976448	-4.5197538161	0.2781234128
H	-2.4285571845	-4.0993725971	1.6286210315
H	-3.0685143637	-4.1051244061	-0.0247935988
C	-0.6090097265	-2.0892772450	1.3752713995
H	0.2130270800	-2.7952366144	1.2107865878
H	-0.2210033932	-1.0772280660	1.2496025969
H	-0.9348401737	-2.1965025912	2.4137742464
C	-4.3214506649	0.0635124153	-1.3009650681
H	-5.0915943724	0.4186173065	-0.6067108709
H	-4.1624870982	0.8780073922	-2.0214259456
C	-4.8426454836	-1.1725627681	-2.0397290434
H	-5.0169778160	-2.0038369084	-1.3523673187
H	-5.7900409270	-0.9343962065	-2.5337539372
H	-4.1578091487	-1.5179312832	-2.8229885530
C	-2.6417069841	1.3129529394	0.0608583825
H	-2.5076221366	1.9699435491	-0.8102154478
H	-3.5238364224	1.6899863149	0.5926649480
C	-1.4205888818	1.4296113649	0.9689487080
H	-1.2822549579	2.4722818920	1.2729083252
H	-1.5389612534	0.8268636510	1.8728979471
H	-0.5091571707	1.1180594343	0.4526048788
H	-2.3212667411	-0.6693881607	-2.2941600321

C	-1.7903311673	-3.7991181002	-4.3610809246
H	-2.6086649327	-3.3616449604	-3.7657374379
H	-2.2370724403	-3.9336000496	-5.3584290130
C	-1.4726858055	-5.1979588662	-3.7982073742
H	-1.0805062669	-5.1560039069	-2.7728790406
H	-2.3516283412	-5.8598958896	-3.7702040658
H	-0.7119346912	-5.7138875426	-4.3979245125
C	0.9882001160	-1.7254313717	-5.8709863302
H	1.0843498602	-2.3989264222	-6.7359041618
H	0.5697320777	-0.8025519652	-6.3025973446
C	2.3974174228	-1.4245121651	-5.3324172868
H	2.3742905410	-0.7526413332	-4.4646343450
H	2.9030540968	-2.3366276173	-4.9901814152
H	3.0594885573	-0.9627744953	-6.0823016803
C	1.0533358982	1.7384152149	-1.8563183990
H	1.4706301710	1.5221292291	-0.8618137875
O	-1.6617355228	0.8058587865	-3.8800213078
C	-1.8696167070	1.4088061022	-4.9366853229
H	-2.9146358090	1.5019334759	-5.2864348428
C	-0.8703990098	2.0321271797	-5.7955522934
C	0.5021801888	1.9712786971	-5.4930792484
C	-1.3077579168	2.7024083015	-6.9518854872
C	1.4209574570	2.5804352603	-6.3383635441
H	0.8237295264	1.4478390152	-4.6010635755
C	-0.3836229031	3.3109821069	-7.7950273353
H	-2.3698033273	2.7410496040	-7.1819551381
C	0.9787482343	3.2485178462	-7.4862951576
H	2.4809057656	2.5298198282	-6.1110337350
H	-0.7169278964	3.8281619979	-8.6892022960
H	1.7014313823	3.7199844598	-8.1462944801
H	1.9279007027	1.7006153190	-2.5223246720
C	0.4947813582	3.1712471315	-1.8549655252
H	1.2533007325	3.9177455444	-1.5798802088
H	0.1098017719	3.4613236626	-2.8405859105
H	-0.3341264217	3.2867281279	-1.1465108730

Tabela A.22 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.12d-PET-n-anti-Si**.

Zn	-1.5967894987	0.8140680400	-3.0308793513
O	-0.7862934405	-0.9252079034	-3.1916780407
N	-2.4784702880	0.0687430542	-1.2313631913
C	-0.9238517687	-1.7089757603	-2.0307297101
H	-0.9142236609	-2.7743666743	-2.2920970669
H	-0.0876744354	-1.5383631700	-1.3398523128
C	-2.2648448167	-1.4120565071	-1.3332717624
Zn	-0.9872429486	-1.8323643595	-5.0593857676
H	-3.0378227335	-1.7683295934	-2.0249546532
C	-2.4964511388	-2.0721708218	0.0571992055
C	-2.1108103679	0.6689676833	0.0907986788
S	-1.9490281954	-0.7717700940	1.2782629599
C	-3.9842499740	-2.4174118834	0.2502975283
H	-4.2691400878	-3.2271644561	-0.4332579726
H	-4.1761905930	-2.7538256382	1.2732384247
H	-4.6364903412	-1.5640422574	0.0517827787
C	-1.6624189958	-3.3438396298	0.2895259075
H	-1.9360073164	-4.1141820784	-0.4402225605
H	-0.5902436827	-3.1562966066	0.2130582607
H	-1.8634158179	-3.7498135507	1.2859861425
C	-3.2188110717	1.6662023299	0.5284214100
H	-2.8994097410	2.1020906460	1.4807910499
H	-3.2094992355	2.4906563137	-0.1980040482
C	-4.6509672844	1.1514142665	0.6874734165
H	-4.7051819115	0.3454674348	1.4232659590
H	-5.2944034430	1.9682085304	1.0295654405
H	-5.0872795118	0.7898672748	-0.2520548768
C	-0.7916803820	1.4858773296	0.0551838504
H	-0.9672533184	2.3328708722	-0.6205198726
H	-0.6730748867	1.9170555617	1.0568541793
C	0.5225272485	0.8097241684	-0.3346805067
H	1.3373800758	1.5341118766	-0.2352315973
H	0.7465364557	-0.0400390059	0.3156099419
H	0.5219950224	0.4658437384	-1.3719731907
H	-3.4752512471	0.2257668727	-1.3565659897

C	-1.9693623421	-3.5322518528	-4.8034192724
H	-2.4855306770	-3.5697413513	-3.8301912195
H	-2.7865956087	-3.5720071105	-5.5411770657
C	-1.1268559008	-4.8136638933	-4.9554557947
H	-0.3194261250	-4.8656105819	-4.2127336243
H	-1.7169040103	-5.7363798407	-4.8422133873
H	-0.6452155357	-4.8689367068	-5.9401688218
C	-0.1549787894	-0.5921693558	-6.3547771695
H	0.0940313534	-1.1662666211	-7.2601620571
H	-0.8700716407	0.1647372724	-6.7190986279
C	1.1147553587	0.1315887933	-5.8721737194
H	0.9177168371	0.7711438018	-5.0034906107
H	1.8909377290	-0.5789774935	-5.5602667549
H	1.5657053231	0.7718315197	-6.6459938571
C	-1.2311226562	2.6651804192	-3.5774937353
H	-0.2982021134	3.0057048033	-3.1076999027
O	-3.5225702515	0.3244520364	-4.0501709421
C	-3.6139740266	0.6663463960	-5.2328340327
H	-1.0035008410	2.6719662113	-4.6537760762
C	-2.3320895702	3.7050977853	-3.3037217924
H	-2.0726182874	4.7064577976	-3.6763413702
H	-3.2884858693	3.4344096307	-3.7713559858
H	-2.5353890172	3.8143579253	-2.2301388019
H	-2.8239279467	1.2938822962	-5.6779377616
C	-4.7149889015	0.2928021433	-6.1170213857
C	-4.6962316963	0.7392697653	-7.4485041894
C	-5.7751343822	-0.5088169684	-5.6575439698
C	-5.7304772994	0.3915925516	-8.3139904968
H	-3.8674867439	1.3501625660	-7.7970844267
C	-6.8051890057	-0.8525509581	-6.5236393853
H	-5.7638396288	-0.8508626079	-4.6279859722
C	-6.7823871759	-0.4020163648	-7.8500169622
H	-5.7169327094	0.7322858876	-9.3445022105
H	-7.6254760044	-1.4730355051	-6.1760151215
H	-7.5886485125	-0.6763983932	-8.5244961589

Tabela A.23 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.12d-PET-*n-syn-Re***.

Zn	-0.7646902464	0.4619773036	-2.3647862707
O	-0.4202929114	-1.4130634773	-2.6194093459
N	-2.1526891015	-0.1853547600	-0.8290451414
C	-0.9004614328	-2.2117520650	-1.5657244754
H	-1.0686326930	-3.2370977550	-1.9178716439
H	-0.1666458488	-2.2679941224	-0.7502927099
C	-2.2448230898	-1.6665666513	-1.0516176410
Zn	-0.5196438130	-2.1538643555	-4.5510475824
H	-2.9472381291	-1.7866431292	-1.8844391185
C	-2.8502026122	-2.3552815982	0.2075093949
C	-1.9356036214	0.2296701421	0.5963174383
S	-2.2867603101	-1.2906722118	1.6303423189
C	-4.3870759034	-2.3881584155	0.1210223805
H	-4.7002787709	-3.0606891527	-0.6872808821
H	-4.8207743344	-2.7553985758	1.0555438160
H	-4.8117127298	-1.4015213810	-0.0771634257
C	-2.3412628197	-3.7884551731	0.4431571928
H	-2.6415259143	-4.4375502051	-0.3867034987
H	-1.2560624452	-3.8313883219	0.5482878291
H	-2.7853663471	-4.1964715281	1.3563986652
C	-2.8890150545	1.4065025020	0.9429507835
H	-2.6606415713	1.7095022141	1.9700278064
H	-2.5919452792	2.2524304793	0.3072515587
C	-4.3994601306	1.1929489814	0.8259464803
H	-4.7396931708	0.3858352739	1.4789675937
H	-4.9196124903	2.1105455046	1.1188149927
H	-4.7264771178	0.9665296094	-0.1967754281
C	-0.5025745818	0.7464365524	0.8841714679
H	-0.3817099863	1.6747469523	0.3125762218
H	-0.4918942349	1.0390049451	1.9413723699
C	0.7006716619	-0.1602628621	0.6284923531
H	1.6103196985	0.3490072588	0.9623990935
H	0.6179294424	-1.1001429041	1.1801105855
H	0.8335573818	-0.3860859583	-0.4323615284
H	-3.0523395241	0.2003961038	-1.1027613295

C	0.1057132360	2.2166663124	-2.4818241345
H	0.9181084629	2.2729907575	-1.7439416097
O	-2.2631181140	0.4133736780	-4.0471931265
H	0.6143431633	2.2635041536	-3.4542520524
C	-0.7868272326	3.4604097067	-2.3387539435
H	-0.2276268281	4.3994871358	-2.4594978403
H	-1.5900641960	3.4782712742	-3.0878028223
H	-1.2763440166	3.5135009470	-1.3567772116
C	-1.6657769950	-3.7778666593	-4.6544179369
C	0.7547503447	-1.0854850544	-5.6310240939
C	2.0469811329	-0.6604369282	-4.9115706241
H	2.5919313362	-1.5243066904	-4.5089594391
H	2.7486851938	-0.1252130316	-5.5701958868
H	1.8443142180	0.0010221974	-4.0602969673
C	-3.1634468878	-3.7382873733	-4.3045949137
H	-3.7074278130	-2.9851187964	-4.8902044024
H	-3.6728490228	-4.6982727550	-4.4803128003
H	-3.3350976246	-3.4877644016	-3.2488316878
H	0.2801353838	-0.1897893996	-6.0611950853
H	1.0325416395	-1.6860984289	-6.5113656520
C	-2.9023116963	1.0840207003	-4.8588935365
H	-3.2255340008	2.1082359761	-4.5906202237
C	-3.2930351800	0.6185419060	-6.1871876819
C	-4.1210251441	1.4308128543	-6.9806034407
C	-2.8587801903	-0.6313826821	-6.6656380240
C	-4.5246881139	0.9929051076	-8.2386606029
H	-4.4466995077	2.3978826811	-6.6047479555
C	-3.2607997907	-1.0594198275	-7.9249879762
H	-2.1970567716	-1.2348131649	-6.0539783859
C	-4.0944649243	-0.2519716416	-8.7078322119
H	-5.1672372076	1.6152932437	-8.8536416970
H	-2.9228699712	-2.0202277258	-8.2995351969
H	-4.4078617225	-0.5935356138	-9.6903376753
H	-1.1960909467	-4.5791674544	-4.0609804680
H	-1.5775421814	-4.1391802220	-5.6914230144

Tabela A.24 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.12d-PET-*n-syn-Si***.

Zn	-0.5567959824	0.4321795140	-2.2041163563
O	-0.2871219082	-1.4345136813	-2.5295330373
N	-1.9136762913	-0.2486053053	-0.6411152945
C	-0.7958465513	-2.2839374746	-1.5278966145
H	-1.0315385291	-3.2676472617	-1.9531090631
H	-0.0523288516	-2.4445346122	-0.7374990109
C	-2.0935154282	-1.7046470696	-0.9375214761
Zn	-0.3885178564	-2.1507123614	-4.4844846671
H	-2.8314112049	-1.7458252899	-1.7455647720
C	-2.6876520387	-2.4270684292	0.3080670975
C	-1.5841648069	0.0661316421	0.7888463749
S	-2.0036668948	-1.4775915829	1.7606621054
C	-4.2258599033	-2.3681539895	0.2844387510
H	-4.6069290325	-2.9807009201	-0.5419078899
H	-4.6438501860	-2.7580578111	1.2170249934
H	-4.6011384095	-1.3505778631	0.1512932506
C	-2.2533996259	-3.8974216241	0.4440727882
H	-2.6130415905	-4.4809381872	-0.4107376780
H	-1.1695707502	-4.0054782098	0.5105094682
H	-2.6911249264	-4.3347066375	1.3468112648
C	-2.4243563431	1.2890298786	1.2491019553
H	-2.1185122398	1.5187105782	2.2747392835
H	-2.1012100450	2.1447150804	0.6396941450
C	-3.9510845852	1.1870588764	1.2082812176
H	-4.3093177988	0.3487025314	1.8105290236
H	-4.3868455445	2.1064213116	1.6125910792
H	-4.3517803674	1.0771191075	0.1925047522
C	-0.1011143942	0.4579878185	1.0149375835
H	0.0576212522	1.3899175511	0.4601425024
H	-0.0136698073	0.7165484903	2.0770928947
C	1.0172463867	-0.5239216212	0.6668486957
H	1.9780265917	-0.0840387322	0.9533678157
H	0.9056736756	-1.4690819286	1.2044681666
H	1.0680368630	-0.7354393964	-0.4042592133
H	-2.8093588077	0.1954981968	-0.8253879253

C	0.2496103840	2.2114396455	-2.2875975616
H	0.9486181906	2.3533770792	-1.4522227070
O	-2.1420801403	0.5095466630	-3.9008009314
H	0.8799212418	2.2444048746	-3.1857345456
C	-0.7230675368	3.4019504790	-2.3366441939
H	-0.2059178576	4.3683773822	-2.4214270942
H	-1.3994440223	3.3301856391	-3.1973006735
H	-1.3532866898	3.4652935264	-1.4374643762
C	-2.0322526585	-3.2028431849	-4.9073523634
C	1.3156799108	-1.7047898272	-5.3827890478
C	2.2349679498	-0.6552160615	-4.7385257675
H	2.4987142718	-0.9249731230	-3.7082907203
H	3.1813800607	-0.5136757625	-5.2838098647
H	1.7548262453	0.3309552957	-4.6882765760
C	-3.2370996569	-3.4248471368	-3.9808172848
H	-3.7091751469	-2.4821501025	-3.6659022014
H	-4.0368565252	-4.0240069458	-4.4439703952
H	-2.9545625566	-3.9521755724	-3.0602094203
H	1.1175698379	-1.4077921920	-6.4240828209
H	1.8780271286	-2.6481566313	-5.4783042152
C	-3.2355679579	0.3221142722	-4.4264783140
H	-1.6740970424	-4.1955784657	-5.2247962588
H	-2.4082361949	-2.7678196962	-5.8495019575
H	-3.3136159014	-0.3742804856	-5.2806836025
C	-4.4892137200	0.9557193503	-3.9926725456
C	-5.6994656478	0.5306041744	-4.5621672689
C	-4.4888971272	1.9689685853	-3.0168102730
C	-6.9030672463	1.0979007950	-4.1477677585
H	-5.6905610504	-0.2495930214	-5.3192212237
C	-5.6915822703	2.5382418884	-2.6125102948
H	-3.5422177187	2.3122165498	-2.6106615463
C	-6.8976354898	2.0992583622	-3.1739778167
H	-7.8405777703	0.7644088335	-4.5817841305
H	-5.6962455131	3.3278168100	-1.8671423443
H	-7.8346958478	2.5457974148	-2.8540941146

Tabela A.25 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.12d-PET-*i-anti-Re***.

Zn	-1.3582390542	0.6159229725	-1.8129488814
O	-0.2537747181	-0.8257403249	-1.2340098114
N	-3.0421990050	-0.8231666053	-1.4527229809
C	-0.9030291024	-2.0619179337	-1.3809778760
H	-0.9121678946	-2.3782329388	-2.4406208970
H	-0.3687978694	-2.8487736514	-0.8316024550
C	-2.3686898007	-2.0351905420	-0.8995073023
H	-2.8501132246	-2.9417926489	-1.2871569548
C	-2.6045919446	-2.0409978575	0.6296202009
C	-4.4271374317	-0.6397893718	-0.8957068561
S	-4.4048052212	-1.5346151989	0.7409780506
C	-5.5135925213	-1.2591128217	-1.8188463585
H	-6.4684775164	-1.1746381678	-1.2871695808
H	-5.6036191595	-0.6044688968	-2.6987185156
C	-5.3394608189	-2.7057046566	-2.2870492692
H	-5.2608204595	-3.3911437924	-1.4388249620
H	-6.2077087202	-3.0051569464	-2.8825931539
H	-4.4580567616	-2.8404227975	-2.9239797894
C	-4.7828325361	0.8617684425	-0.7450482563
H	-4.6027619224	1.3261327128	-1.7245782183
H	-5.8659694619	0.9185955998	-0.5810369086
C	-4.0869638813	1.6762140250	0.3441856093
H	-4.4485646424	2.7098624987	0.3139015738
H	-4.2967728301	1.2696587335	1.3365413401
H	-3.0039772457	1.7066745715	0.2154955365
H	-3.1655013139	-0.9713487220	-2.4561496847
Zn	1.6764584163	-0.6997733004	-0.5380046276
C	2.1305499603	-2.4069684539	0.3541512673
H	2.3518450217	-3.1748104977	-0.4047035244
C	2.3724745452	1.0651021495	-1.1158105715
H	1.2696888323	-2.8181799664	0.9060555724
C	3.3256730631	-2.3290717307	1.3226979046
H	3.1353904398	-1.6349390130	2.1516819337
H	3.5778743841	-3.2998046208	1.7774099138
H	4.2335852382	-1.9709886577	0.8211657400

H	1.7229420912	1.4846620307	-1.9007209059
H	2.3285900947	1.7837911576	-0.2823976113
C	3.8130584968	1.0304778169	-1.6552983695
H	4.1880314219	2.0226146281	-1.9531678238
H	4.5183901518	0.6385476643	-0.9120484706
H	3.9022646568	0.3879614215	-2.5412094166
C	-2.4673982977	-3.4622821000	1.1966292039
H	-1.4259225854	-3.7971601544	1.1302359790
H	-2.7491220908	-3.4849423036	2.2538976725
H	-3.0998268694	-4.1756231459	0.6605027049
C	-1.7167602239	-1.0780214021	1.4314236370
H	-0.6675302547	-1.3772907592	1.3508637647
H	-1.7966565809	-0.0483447169	1.0855842957
H	-2.0081324954	-1.1053479722	2.4861234344
O	-0.7629140529	1.9663060313	-0.2343660763
C	-0.1759237138	3.0302451572	-0.4547508084
H	0.0146304973	3.3441565891	-1.4941073891
C	0.2822116616	3.9356538500	0.5963821639
C	0.9125683598	5.1385429868	0.2378753360
C	0.0938681929	3.6162144891	1.9532226640
C	1.3493705009	6.0167263010	1.2259003077
H	1.0595658604	5.3749388024	-0.8129540035
C	0.5341808671	4.4941549349	2.9355461440
H	-0.3933594457	2.6811173019	2.2087426390
C	1.1602664021	5.6932853299	2.5721416497
H	1.8381865102	6.9464562593	0.9519312384
H	0.3952854648	4.2509466339	3.9844947128
H	1.5034057041	6.3765036570	3.3438199235
C	-1.7452309843	1.6770832719	-3.4291802807
H	-2.3850246697	2.5384529462	-3.1858883721
H	-0.8142541427	2.1165462225	-3.8147189576
C	-2.4123856158	0.8892509949	-4.5720260928
H	-3.3882752129	0.4785546100	-4.2738333031
H	-2.6043992730	1.5062397393	-5.4616522745
H	-1.7983152681	0.0421001355	-4.9039145228

Tabela A.26 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.12d-PET-*i-anti-Si***.

Zn	-0.9830118386	0.6488783246	-2.1675190847
O	0.2350099146	-0.8008535641	-1.8458836422
N	-2.4766508813	-0.6869449206	-1.1190773919
C	-0.4823000080	-2.0062647283	-1.7204421596
H	-0.8685265790	-2.3367547445	-2.7022388761
H	0.1749830237	-2.8097195927	-1.3670823571
C	-1.6946633588	-1.9072718614	-0.7720358713
H	-2.3059111798	-2.8024380303	-0.9444668295
C	-1.4055484119	-1.8712595288	0.7466737736
C	-3.5823047180	-0.4161193313	-0.1355624682
S	-3.0387301462	-1.2640801745	1.4354745656
C	-1.1545596420	-3.2888882306	1.2835836554
H	-0.2296960833	-3.6915720642	0.8554816825
H	-1.0338444797	-3.2769807325	2.3712262935
H	-1.9774424539	-3.9665804271	1.0395555080
C	-0.2506288684	-0.9515086943	1.1689159619
H	0.6994012727	-1.3517687753	0.8002024842
H	-0.3551776401	0.0618129998	0.7833930238
H	-0.1998095073	-0.9013920144	2.2609272172
C	-4.9399852378	-1.0053867244	-0.6107976671
H	-5.6568737253	-0.8528526288	0.2042837320
H	-5.2943145222	-0.3737529403	-1.4396451690
C	-4.9900008840	-2.4721292811	-1.0441897317
H	-4.6558646932	-3.1363415552	-0.2424826886
H	-6.0193021071	-2.7441686995	-1.2991303831
H	-4.3823848444	-2.6705558236	-1.9346102826
C	-3.8014102895	1.1094843107	0.0433469588
H	-3.8327624213	1.5295202445	-0.9714894026
H	-4.8059002929	1.2515990552	0.4597113608
C	-2.8073494726	1.8948327598	0.8975702732
H	-3.0693523189	2.9588545231	0.8771025068
H	-2.8267179539	1.5579631192	1.9365369262
H	-1.7846925836	1.7976270198	0.5311281309
H	-2.9403036319	-0.8737857799	-2.0096256564
Zn	2.3101837118	-0.8997844856	-1.8725176600

C	2.8175411311	-2.8177116315	-1.9597984898
H	3.7294577902	-2.8758775911	-2.5738774605
C	3.1158178331	0.9059744513	-1.7990744758
O	-0.0576807415	2.1548545285	-0.9959880348
C	0.4830099314	3.2526171301	-0.8563035738
C	-1.9009545000	1.4173127059	-3.7447846014
H	-1.1759208653	1.5388635143	-4.5629083441
H	-2.2566195710	2.4356004840	-3.5314668269
C	-3.0831299229	0.5917366521	-4.2845510402
H	-3.8986003201	0.5113315697	-3.5520443020
H	-3.5303132635	1.0319174423	-5.1869596500
H	-2.7853778032	-0.4308689044	-4.5527798563
H	2.0800575486	-3.4142188669	-2.5183789434
C	3.1080237646	-3.5230865170	-0.6214117522
H	2.2337526061	-3.5269239623	0.0452890776
H	3.4119973691	-4.5743280005	-0.7420129893
H	3.9129385727	-3.0263660610	-0.0640576959
H	4.0683872806	0.8513942725	-2.3479409423
H	2.5292095560	1.6480276642	-2.3588393028
C	3.4152092824	1.4564550696	-0.3927829256
H	3.8999409187	2.4460382212	-0.4065546642
H	2.5064979336	1.5532149048	0.2166802778
H	4.0845941381	0.7911011065	0.1671251576
H	0.6382801842	3.6307025645	0.1701949909
C	0.9474309746	4.1347389647	-1.9234570361
C	1.5402250949	5.3585989319	-1.5675616807
C	0.8107154115	3.7884386033	-3.2800664272
C	1.9927630962	6.2281202901	-2.5557838189
H	1.6448149895	5.6191629447	-0.5172066347
C	1.2618585158	4.6605146752	-4.2625134067
H	0.3486361663	2.8442148476	-3.5419098307
C	1.8531239634	5.8774044138	-3.9012393801
H	2.4540036617	7.1721912967	-2.2831445413
H	1.1588279960	4.3960518285	-5.3101691296
H	2.2070241298	6.5539854335	-4.6739384791

Tabela A.27 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.12d-PET-*i-syn-Re***.

Zn	-0.8733523972	0.7874619337	-0.8264459997
O	0.2699178797	-0.7313784480	-0.8011904444
N	-2.4435366602	-0.6886619466	-1.4185001880
C	-0.2337110950	-1.7776730872	-1.5896899075
H	-0.0523792608	-1.5936731042	-2.6625063287
H	0.2818418526	-2.7236215630	-1.3592581632
C	-1.7495531191	-2.0076984536	-1.4067544159
H	-2.0849766965	-2.6135832753	-2.2581953351
C	-2.1900179492	-2.7682959901	-0.1330242688
C	-3.8928730700	-0.7948553156	-1.0370211493
S	-4.0189059506	-2.3766307052	-0.0546852985
C	-2.0269887852	-4.2834510192	-0.3289240718
H	-0.9643669184	-4.5359986855	-0.4212108009
H	-2.4191690142	-4.8318947147	0.5330812872
H	-2.5474410397	-4.6357800116	-1.2239014079
C	-1.4793747445	-2.3354597891	1.1569346735
H	-0.4129284595	-2.5758084968	1.1024435678
H	-1.5626199957	-1.2649233936	1.3386185241
H	-1.9124299993	-2.8644427764	2.0116912787
C	-4.8163702197	-0.8810520922	-2.2841432417
H	-5.8323867291	-1.0675545618	-1.9177645009
H	-4.8426788053	0.1203627589	-2.7393891256
C	-4.4796302839	-1.9130097115	-3.3628576485
H	-4.4525269899	-2.9251815004	-2.9507418692
H	-5.2416254271	-1.8887904889	-4.1483718090
H	-3.5188531404	-1.7120774882	-3.8503595497
C	-4.3507322837	0.4428853970	-0.2244124284
H	-4.0810418081	1.3254072982	-0.8201162822
H	-5.4471896587	0.4217633404	-0.1971154377
C	-3.8352960466	0.6162898101	1.2041937055
H	-4.2524007183	1.5346418099	1.6312599724
H	-4.1353708207	-0.2218381505	1.8378017162
H	-2.7479792582	0.7021042532	1.2529656990
H	-2.4291638000	-0.3444211874	-2.3799850169
Zn	2.3357234543	-0.3551398055	-1.1458335705

O	-0.4297789460	1.1947087800	1.2815995789
C	0.3438289695	2.0969621042	1.6065589679
C	-1.2328655053	2.5465112142	-1.6275409842
H	-0.2957375249	3.1143284302	-1.7165606902
H	-1.8557827204	3.1430308209	-0.9437535837
C	-1.9069716244	2.5235580820	-3.0107415368
H	-2.8831876111	2.0172679482	-2.9913891594
H	-2.0967718499	3.5315283947	-3.4061732266
H	-1.2918482200	2.0049544457	-3.7564194631
C	2.5581448125	-0.4881267766	-3.1030140641
C	1.7235360024	0.4852961103	-3.9552571833
H	1.9012538936	0.3763017376	-5.0361938590
H	0.6430383624	0.3487520316	-3.8034416172
H	1.9354301275	1.5330870790	-3.7068366835
H	2.3568896842	-1.5147852120	-3.4472595551
H	3.6189321179	-0.3267586381	-3.3434615239
C	3.0932229208	-0.0813651672	0.6516838793
H	4.1868051427	-0.1907579768	0.5979211074
H	2.9524995727	0.9583471917	0.9920980476
C	2.5550443091	-1.0332342376	1.7336107590
H	2.7611534216	-2.0839740994	1.4882184526
H	2.9964222687	-0.8548931554	2.7266653719
H	1.4672583780	-0.9479536648	1.8387472703
H	0.7277358896	2.7909234028	0.8376053530
C	0.8013112764	2.3346173703	2.9742510801
C	1.6459777643	3.4271354407	3.2291966895
C	0.4117926862	1.4841072002	4.0242444083
C	2.0953187760	3.6726589746	4.5238420498
H	1.9464008962	4.0745735023	2.4093316666
C	0.8656745197	1.7308492930	5.3138753599
H	-0.2344888183	0.6415465520	3.8025411380
C	1.7052212719	2.8241231496	5.5631023839
H	2.7486917139	4.5160547363	4.7245194499
H	0.5742385002	1.0749262628	6.1284961420
H	2.0582975004	3.0115778336	6.5733418097

Tabela A.28 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.12d-PET-*i-syn-Si***.

Zn	-0.6294538136	1.0898268793	-1.3815771006
O	0.4105385550	-0.4974858300	-1.3508054150
N	-2.3347356435	-0.3566266965	-1.0857347393
C	-0.3088703988	-1.6674609785	-1.6165979010
H	-0.4737120123	-1.8002413372	-2.7013470479
H	0.2473951445	-2.5596254555	-1.2849837333
C	-1.6962239713	-1.6947049242	-0.9332749700
H	-2.2935202952	-2.4566464199	-1.4496132483
C	-1.7318894102	-2.0638759403	0.5685901678
C	-3.6092726043	-0.2386899212	-0.3020701556
S	-3.4391386135	-1.4873665488	1.0747155941
C	-1.6565464845	-3.5864972423	0.7588647141
H	-0.6774185534	-3.9576416036	0.4348987981
H	-1.7742352573	-3.8509025688	1.8141358488
H	-2.4328221702	-4.1039315342	0.1883444193
C	-0.6554267979	-1.3833276882	1.4238569946
H	0.3413055321	-1.7349515907	1.1420756178
H	-0.6693766664	-0.3011450040	1.3005870289
H	-0.8211134934	-1.6149730617	2.4804603878
C	-4.8624561828	-0.5647128224	-1.1615385078
H	-5.7268503412	-0.5476833894	-0.4873658963
H	-5.0065416784	0.2776162999	-1.8539767235
C	-4.8825412499	-1.8728829532	-1.9553681340
H	-4.7397027913	-2.7382230038	-1.3028327749
H	-5.8503668321	-1.9834720032	-2.4546975861
H	-4.1190441702	-1.9018393537	-2.7414313357
C	-3.8008682511	1.2001635927	0.2395779771
H	-3.7971149540	1.8690084380	-0.6314601399
H	-4.8126556129	1.2542710356	0.6599600013
C	-2.8095601181	1.7225214786	1.2776542068
H	-3.0953564044	2.7346783442	1.5827981447
H	-2.7928943902	1.0860947168	2.1657816557
H	-1.7950451847	1.7832303283	0.8768084068
H	-2.5980823023	-0.2552382696	-2.0682124453
Zn	2.5195828941	-0.6162317443	-1.4464957272

O	0.5921633437	2.0183546247	0.1938856336
C	1.0483564155	2.0737483932	1.3350960368
C	-1.2100480476	2.5994157192	-2.4908087647
H	-0.3179399995	3.0651133171	-2.9313468548
H	-1.6530195493	3.3856683424	-1.8625875248
C	-2.1925567056	2.2554726612	-3.6235654883
H	-3.1425502210	1.8541661583	-3.2410377369
H	-2.4574173002	3.1293951478	-4.2357918143
H	-1.7833260340	1.5042003543	-4.3111846459
C	3.0144050513	-0.7366915913	-3.3525293755
C	1.9434155688	-0.3634381134	-4.3909627893
H	2.3073717115	-0.4239155001	-5.4284724367
H	1.0682052657	-1.0227715616	-4.3282720201
H	1.5730116637	0.6600625447	-4.2483827182
H	0.6422671897	1.4157514563	2.1243236298
C	2.1107662579	2.9891139628	1.7522195167
C	2.5366687783	2.9747025541	3.0899029459
C	2.6937582164	3.8818823245	0.8355751111
C	3.5378642950	3.8458815439	3.5112797685
H	2.0838322857	2.2776005740	3.7906405406
C	3.6929511449	4.7491548197	1.2605268212
H	2.3503930170	3.8769032417	-0.1937130807
C	4.1135599189	4.7311952615	2.5962995688
H	3.8706302770	3.8361253894	4.5444897795
H	4.1480127397	5.4399455859	0.5573964451
H	4.8953758924	5.4103825294	2.9242295493
H	3.3768210608	-1.7538714443	-3.5707212537
H	3.8986531003	-0.1015236617	-3.5178766501
C	3.1304991187	-0.6164357798	0.4352398569
H	3.9433359069	0.1149168181	0.5630779500
H	2.3328590135	-0.2738346711	1.1115288460
C	3.6364163386	-1.9832367421	0.9336940806
H	4.4652837336	-2.3605722652	0.3208697091
H	4.0027212919	-1.9579310956	1.9721000448
H	2.8520737831	-2.7523641259	0.9010509373

Tabela A.29 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.12d-ET-*n-anti-Re***.

Zn	-0.9143542559	0.5927454489	-2.4309749976
O	-0.2912143238	-1.2887616255	-2.5511447271
N	-2.2753551873	-0.1948548854	-0.9140004401
C	-0.7875083130	-2.1054156496	-1.5111381451
H	-0.8236694755	-3.1530974650	-1.8345606997
H	-0.1229852401	-2.0616179485	-0.6416756339
C	-2.2165397867	-1.6779751235	-1.1324849397
Zn	-0.9102466589	-1.8947042344	-4.3363163670
H	-2.8272790449	-1.8626804096	-2.0243502295
C	-2.8727186703	-2.4239042417	0.0677560863
C	-2.1934203613	0.2238765425	0.5259959397
S	-2.5441017101	-1.3201864737	1.5305450391
C	-4.3837479105	-2.5986539202	-0.1705067828
H	-4.5491528407	-3.3100400711	-0.9892676237
H	-4.8771529039	-2.9894937310	0.7238629186
H	-4.8729779838	-1.6585081303	-0.4368827256
C	-2.2567236250	-3.8046961916	0.3593228992
H	-2.4035278384	-4.4777057680	-0.4930647591
H	-1.1892336650	-3.7434744772	0.5784761066
H	-2.7509687487	-4.2580226876	1.2241161694
C	-3.2509856580	1.3304575842	0.7917861849
H	-3.1361031694	1.6389862740	1.8359069647
H	-2.9609933202	2.2000032660	0.1863082741
C	-4.7265885613	1.0078188611	0.5410474033
H	-5.0548961865	0.1564903190	1.1423089798
H	-5.3388792304	1.8732531056	0.8126416674
H	-4.9510397893	0.7922751659	-0.5113723378
C	-0.8280182583	0.8209691594	0.9561407047
H	-0.7043246910	1.7649021569	0.4143223792
H	-0.9472016945	1.0918378586	2.0126088997
C	0.4524244663	-0.0023210928	0.8187549376
H	1.2804853743	0.5497232566	1.2755295865
H	0.3667136422	-0.9627977875	1.3335571986
H	0.7243333809	-0.1807082952	-0.2247190553
H	-3.1966584204	0.0991217511	-1.2309039985

C	0.0292762595	2.3165276274	-2.2086127789
H	0.7350980165	2.2087486916	-1.3731134947
O	-1.9911744998	0.1395370724	-4.1685600882
C	-1.7137137360	0.0697877095	-5.4315699610
H	0.6748504089	2.4813590769	-3.0826607295
C	-0.8095204022	3.5867959504	-1.9739018319
H	-0.1918773289	4.4893931270	-1.8606977374
H	-1.5076607380	3.7834632901	-2.7978609204
H	-1.4240253931	3.5145182778	-1.0665932440
C	-1.9079954479	-3.5873223410	-4.5809072464
H	-2.5706504493	-3.5032380546	-5.4548066515
C	0.3811666895	-0.9836922378	-5.7845476043
C	1.4445496510	-0.0118659916	-5.2931817150
H	1.6558305309	-0.1541291383	-4.2275123010
H	2.3964521924	-0.1345451242	-5.8302992861
H	1.1384825801	1.0300894651	-5.4327307924
H	-2.5923061861	-3.7652751144	-3.7371170202
C	-1.0134216340	-4.8284703331	-4.7619185895
H	-0.3634569064	-4.9951816154	-3.8929156081
H	-1.5898200181	-5.7535620620	-4.9091324794
H	-0.3494481139	-4.7292272678	-5.6302360540
H	0.1590143491	-0.8659163490	-6.8456968990
H	0.7675707135	-2.0189161238	-5.6987177928
H	-2.2347358823	-0.7071977568	-6.0084101028
C	-1.4189122232	1.2669662596	-6.2460712218
C	-1.5156443792	1.1862831859	-7.6448461421
C	-1.1191452273	2.5000291860	-5.6511579556
C	-1.3149899411	2.3152790493	-8.4339636653
H	-1.7600341140	0.2342828068	-8.1103642028
C	-0.9219520087	3.6311504218	-6.4416098670
H	-1.0490539678	2.5557535244	-4.5726227938
C	-1.0181595840	3.5418305622	-7.8323872141
H	-1.3968928187	2.2433638733	-9.5146842385
H	-0.6951734205	4.5837150566	-5.9713801632
H	-0.8671163114	4.4252247552	-8.4464364842

Tabela A.30 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.12d-ET-*n-anti-Si***.

Zn	-1.0041594147	0.4009838457	-2.3963082428
O	-0.4201457884	-1.4905661926	-2.4760374529
N	-2.2922100367	-0.2761814076	-0.8073377686
C	-0.8559510094	-2.2419401829	-1.3623353009
H	-0.9289818593	-3.3054501617	-1.6233426793
H	-0.1321546508	-2.1563532257	-0.5438560017
C	-2.2516878551	-1.7729028243	-0.9058481131
Zn	-1.2641645331	-1.9724283848	-4.2124191043
H	-2.9303354482	-2.0251665580	-1.7293009599
C	-2.8101390989	-2.4085769157	0.4019403217
C	-2.1187889705	0.2670132429	0.5821952626
S	-2.3686551615	-1.1856617902	1.7365108972
C	-4.3353173491	-2.5902960251	0.3020378336
H	-4.5696900760	-3.3623700939	-0.4414392944
H	-4.7529014994	-2.9054390708	1.2624057057
H	-4.8421349010	-1.6696930060	0.0034978559
C	-2.1744454741	-3.7636154612	0.7637320273
H	-2.3857921147	-4.5055760814	-0.0145368307
H	-1.0933345058	-3.6922159804	0.8954985163
H	-2.6027979265	-4.1375809724	1.6986365455
C	-3.1633053816	1.3897406292	0.8315123004
H	-2.9801659164	1.7757038745	1.8395573389
H	-2.9172223507	2.2127763832	0.1464605918
C	-4.6500847901	1.0509813306	0.7034132087
H	-4.9380199296	0.2541579478	1.3935128514
H	-5.2459441701	1.9378798884	0.9401763744
H	-4.9399515121	0.7494351111	-0.3111001646
C	-0.7302881566	0.9097342782	0.8393396770
H	-0.6651165982	1.7928328573	0.1928241051
H	-0.7606671348	1.2893303557	1.8681244981
C	0.5417403074	0.0785833278	0.6739308134
H	1.4035278617	0.6826180298	0.9752947574
H	0.5213785711	-0.8158263138	1.3018857177
H	0.7082136886	-0.2210216572	-0.3635322616
H	-3.2230250327	0.0071224940	-1.1045540238

C	-0.1193683949	2.1520197295	-2.5747437553
H	0.7000823601	2.2287443280	-1.8464075091
O	-2.3437733299	-0.0732981477	-3.9582163853
C	-1.8383525566	0.1565804055	-5.1440475270
H	0.3841786819	2.1863856336	-3.5512979641
C	-1.0163336432	3.3971651911	-2.4536041391
H	-0.4614518497	4.3355849102	-2.5995175607
H	-1.8278828807	3.3901360616	-3.1921956710
H	-1.4947431432	3.4702084444	-1.4672772496
C	-2.2526847698	-3.6718462345	-4.4529166797
H	-2.9168456737	-3.5863888039	-5.3240293017
C	-0.0207027710	-1.1239844740	-5.7620063045
C	1.1899379893	-0.2587270439	-5.4369013419
H	1.5222783703	-0.3927775837	-4.4018441297
H	2.0434368506	-0.5010101290	-6.0858646096
H	0.9869825198	0.8103557476	-5.5758959910
H	-2.9315386220	-3.8497451474	-3.6043901432
C	-1.3548130539	-4.9090744054	-4.6367224100
H	-0.7017681767	-5.0752853553	-3.7699694205
H	-1.9289506605	-5.8356895254	-4.7842464110
H	-0.6944992246	-4.8072549479	-5.5077407540
H	-0.3593640918	-1.0032416408	-6.7898323519
H	0.2751644165	-2.1868004948	-5.6930919911
H	-1.0906995312	0.9488989790	-5.2357929522
C	-2.7225402941	0.0078473366	-6.3264668655
C	-2.3721683607	0.6110851973	-7.5443687283
C	-3.9375476094	-0.6885228547	-6.2360204643
C	-3.2098506065	0.5111462855	-8.6526129923
H	-1.4407333293	1.1672690400	-7.6173646826
C	-4.7738177258	-0.7902102287	-7.3457626854
H	-4.2206068575	-1.1328146010	-5.2880693721
C	-4.4124724858	-0.1939825820	-8.5566970359
H	-2.9292147213	0.9858478884	-9.5884545241
H	-5.7119168869	-1.3324149381	-7.2662200617
H	-5.0673017206	-0.2728373313	-9.4198490361

Tabela A.31 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.12d-ET-*n-syn-Re***.

Zn	-0.9266262175	0.4590541509	-2.3061872138
O	-0.4937049430	-1.4570524119	-2.4026412899
N	-2.3304595023	-0.2127894759	-0.7262813951
C	-0.9583895207	-2.2071789134	-1.3068601179
H	-1.0457787503	-3.2674975545	-1.5743315701
H	-0.2483995115	-2.1499445467	-0.4733248792
C	-2.3477554948	-1.7037794920	-0.8710719396
Zn	-0.9421422523	-1.6864730530	-4.3446891448
H	-3.0089137931	-1.9076050595	-1.7232982217
C	-2.9779905422	-2.3589128018	0.3938629080
C	-2.1718982782	0.2743726809	0.6848429787
S	-2.5228364335	-1.2065631711	1.7821668362
C	-4.5070166059	-2.4605365833	0.2400065337
H	-4.7572923488	-3.1924032559	-0.5386655633
H	-4.9712692700	-2.7886422375	1.1742548953
H	-4.9584639717	-1.5049258693	-0.0366699190
C	-2.4215097652	-3.7562629493	0.7193047793
H	-2.6526535083	-4.4588050548	-0.0898445930
H	-1.3415236809	-3.7456278424	0.8763195069
H	-2.8897943441	-4.1425456740	1.6298240682
C	-3.1728471406	1.4340848102	0.9430337760
H	-3.0022928580	1.7803795334	1.9674746656
H	-2.8712656102	2.2654031427	0.2910163057
C	-4.6697165115	1.1688356257	0.7654454290
H	-5.0134019561	0.3663402405	1.4226040868
H	-5.2304141490	2.0754471378	1.0132726474
H	-4.9457849357	0.9119566809	-0.2653689798
C	-0.7678293226	0.8436339530	1.0156097731
H	-0.6455639065	1.7540499277	0.4175191666
H	-0.8211422613	1.1708105912	2.0614647038
C	0.4753393337	-0.0301612457	0.8540152522
H	1.3439373267	0.5119620049	1.2416301174
H	0.3865038377	-0.9638409887	1.4158530375
H	0.6892917103	-0.2629360824	-0.1922940346
H	-3.2434315329	0.1183985973	-1.0273868200

C	-0.0535312244	2.2163202303	-2.3281857270
H	0.6448962195	2.3255621479	-1.4880642217
O	-1.9688060320	0.1888391319	-4.1134027173
C	-3.0416047064	-0.5023875237	-4.4008998483
H	0.5800925201	2.2412403493	-3.2257055104
C	-0.9921007152	3.4357181910	-2.3671913394
H	-0.4455466196	4.3858921277	-2.4559612362
H	-1.6850942151	3.3877335297	-3.2159433068
H	-1.6089424790	3.5173505094	-1.4609805972
C	-2.8166578222	-2.7360497586	-4.8495932500
H	-2.6819004314	-2.7382388907	-5.9353319371
C	0.4749596763	-1.9367455724	-5.6941875367
C	1.7684297993	-1.1415526677	-5.4521655058
H	2.2292905156	-1.3983556434	-4.4907309257
H	2.5252294930	-1.3237063407	-6.2299321194
H	1.5845927972	-0.0602470982	-5.4354553255
H	-3.8901447059	-2.6810743575	-4.6685386965
C	-2.3086988463	-4.0585553486	-4.2359080509
H	-2.3929562390	-4.0740942387	-3.1432251553
H	-2.9076672749	-4.9045068092	-4.6044433980
H	-1.2647158900	-4.2756947757	-4.4887376417
H	0.0705644242	-1.6811564006	-6.6838284827
H	0.7163400055	-3.0078799997	-5.7538881869
H	-3.7142441877	-0.7714940590	-3.5768723737
C	-3.7298899636	-0.2110852036	-5.6809012656
C	-5.0804176556	-0.5433036575	-5.8615602921
C	-3.0414486675	0.4440116991	-6.7141718976
C	-5.7312327785	-0.2348387509	-7.0549758199
H	-5.6256068066	-1.0350396156	-5.0591740218
C	-3.6921040752	0.7482489758	-7.9072481075
H	-2.0042949003	0.7198577494	-6.5572200397
C	-5.0368181011	0.4086855157	-8.0819915973
H	-6.7793165287	-0.4904756951	-7.1819113437
H	-3.1523760755	1.2566318596	-8.7012111453
H	-5.5428417987	0.6500455762	-9.0125671644

Tabela A.32 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.12d-ET-*n-syn-Si***.

Zn	-0.9704571524	0.4968145699	-2.1082715494
O	-0.5530689450	-1.3975058550	-2.3132405666
N	-2.0977122454	-0.2560584095	-0.3330110781
C	-0.8111456362	-2.2086140379	-1.1939197604
H	-0.9401298186	-3.2570200041	-1.4944635365
H	0.0370683798	-2.1802973649	-0.4999179695
C	-2.1087207848	-1.7423744225	-0.5043738879
Zn	-0.8415118574	-1.7293434265	-4.2472147558
H	-2.9069345672	-1.9392816736	-1.2282826455
C	-2.4891962905	-2.4364043355	0.8387838775
C	-1.7145558228	0.2178172004	1.0384083290
S	-1.8431880872	-1.2860803172	2.1523048755
C	-4.0176914404	-2.5872108536	0.9506930940
H	-4.3798844841	-3.3109873826	0.2098008642
H	-4.3008038059	-2.9469326402	1.9443435038
H	-4.5370081998	-1.6415879529	0.7792836697
C	-1.8381200903	-3.8168157027	1.0285654173
H	-2.1952424871	-4.5129284316	0.2609743426
H	-0.7485215106	-3.7720926529	0.9821863204
H	-2.1138651023	-4.2362467756	2.0014318560
C	-2.6809524821	1.3542054016	1.4708454812
H	-2.3272217407	1.7254347819	2.4381863792
H	-2.5343675846	2.1798971382	0.7605301674
C	-4.1753297246	1.0459542754	1.5896216732
H	-4.3615545247	0.2553574358	2.3205684722
H	-4.7059309287	1.9454297364	1.9176038348
H	-4.6339784655	0.7456600810	0.6388191497
C	-0.2854741021	0.8086676283	1.1489685125
H	-0.2851683944	1.7582099749	0.6015352641
H	-0.1545783598	1.0701935399	2.2063637711
C	0.9197841995	-0.0194372468	0.7079639791
H	1.8356570212	0.5374441131	0.9313807444
H	0.9721188454	-0.9731818777	1.2402987518
H	0.9225108087	-0.2142473781	-0.3675874032
H	-3.0590252489	0.0450756098	-0.4695913447

C	-0.1898911906	2.2962615455	-2.1816909293
H	0.5216716206	2.4609073817	-1.3622333714
O	-1.8508283315	0.1947248274	-4.0457225545
C	-2.8016020928	-0.3828756911	-4.7055969706
H	0.4188809274	2.3227360247	-3.0960204641
C	-1.1848260745	3.4691006839	-2.2348360434
H	-0.6849862339	4.4411598212	-2.3549292805
H	-1.8821630159	3.3640582685	-3.0743406989
H	-1.7939684140	3.5421273930	-1.3229586113
C	-2.7838476194	-2.7421994179	-4.6541487169
H	-2.0341214892	-3.4864267197	-4.9724573440
C	0.6545875444	-2.0449070866	-5.4962009355
C	1.8669323910	-1.1133432813	-5.3282050560
H	2.2841115284	-1.1693829965	-4.3155185600
H	2.6838483449	-1.3515878968	-6.0259598920
H	1.5981052725	-0.0639042398	-5.5008895782
H	-3.3934969417	-2.5965852596	-5.5475987824
C	-3.6187352453	-3.3296409377	-3.5213281510
H	-4.3141808509	-2.5965985179	-3.0960050699
H	-4.2306853577	-4.1787222485	-3.8603225931
H	-2.9940054846	-3.7069359118	-2.7033526905
H	0.2888014721	-1.9757981756	-6.5309906311
H	0.9853514561	-3.0885324375	-5.3851283322
H	-2.6494552916	-0.5091275648	-5.7829329135
C	-4.2174774490	-0.1964500556	-4.3124516646
C	-4.5451195906	0.4425698126	-3.1073700745
C	-5.2559657306	-0.5873826102	-5.1726276228
C	-5.8754707111	0.6668128438	-2.7583743827
H	-3.7375379100	0.7987077205	-2.4774051776
C	-6.5865298589	-0.3695706378	-4.8231663598
H	-5.0150525245	-1.0582394807	-6.1217705833
C	-6.9009804981	0.2538761218	-3.6123810973
H	-6.1152433304	1.1784258594	-1.8300942061
H	-7.3801357809	-0.6763794899	-5.4982536145
H	-7.9383829105	0.4299096084	-3.3432248798

Tabela A.33 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.12d-ET-*i-anti-Re***.

Zn	-0.8727268774	0.9281573697	-1.9743146818
O	0.3141325034	-0.6412169464	-2.0209866901
N	-2.3608406433	-0.5630947141	-1.3381612753
C	-0.3480262877	-1.8760283072	-1.9932589128
H	-0.6217383819	-2.1750128717	-3.0198824682
H	0.3011949578	-2.6737331836	-1.6041919657
C	-1.6621694483	-1.8691511273	-1.1553240963
H	-2.2918432765	-2.6756211677	-1.5529558243
C	-1.5327642080	-2.1438755777	0.3642952761
C	-3.5009026114	-0.3632882185	-0.3750118140
S	-3.1769423361	-1.5486389408	1.0241983511
C	-1.4246077220	-3.6538476731	0.6308579898
H	-0.4848398891	-4.0423428319	0.2215196827
H	-1.4199834517	-3.8577928152	1.7059111063
H	-2.2561561988	-4.2044309999	0.1821632070
C	-0.3769629092	-1.4156565911	1.0590033282
H	0.5841238751	-1.8076908844	0.7138261665
H	-0.3914844081	-0.3407144112	0.8821592686
H	-0.4325925497	-1.5797302737	2.1394703213
C	-4.8694599809	-0.6962829947	-1.0300384703
H	-5.6300869802	-0.6056870214	-0.2459546749
H	-5.0886845036	0.1041422856	-1.7516232849
C	-5.0281644561	-2.0548313000	-1.7178859240
H	-4.8339026305	-2.8762803294	-1.0232581859
H	-6.0520011398	-2.1609911850	-2.0901631286
H	-4.3646962918	-2.1714817331	-2.5828072507
C	-3.5745437535	1.1083342990	0.1042957468
H	-3.6633152939	1.7280542018	-0.7986885975
H	-4.5253503050	1.2206462570	0.6399444928
C	-2.4540279566	1.6553399397	0.9891687625
H	-2.6843895181	2.6897985955	1.2652138823
H	-2.3540102023	1.0735386287	1.9088294444
H	-1.4816899548	1.6716523888	0.4902208117
H	-2.7900456935	-0.5797577827	-2.2650009104
Zn	1.9975101516	-0.0285275022	-1.1360580805

C	3.1568582590	-0.9374289503	0.1856683771
H	2.7532713861	-0.7974094632	1.1977072279
C	3.0817668921	1.1339382466	-2.6228847460
H	4.0082661866	1.3234980182	-2.0732342343
C	3.1988552317	-0.1087531940	-3.5281346535
H	3.8947670784	0.0835080013	-4.3578295834
H	3.5806916851	-0.9900542573	-2.9971064014
H	2.2373920708	-0.3873037983	-3.9724609576
O	0.6040455451	1.6360463918	-0.7096071186
C	1.4949189643	2.3268142622	-1.3746333437
H	1.1850353342	2.7382203423	-2.3379308693
H	2.9054005770	1.9969056274	-3.2645078862
C	2.4887943403	3.1376051820	-0.6421533715
C	2.7000336234	2.9396834532	0.7313665766
C	3.2184927747	4.1321423618	-1.3122650605
C	3.6374513719	3.7106980018	1.4141535055
H	2.1150937003	2.1860563474	1.2476789984
C	4.1553428387	4.9023267249	-0.6269995089
H	3.0470862538	4.3009910689	-2.3721862871
C	4.3705305619	4.6897492311	0.7369045320
H	3.7965862264	3.5513287020	2.4768140031
H	4.7145587056	5.6692510473	-1.1552314951
H	5.1019048941	5.2885645251	1.2721827338
C	-1.6360009173	2.2107871290	-3.2701337870
H	-0.8448837468	2.5286559683	-3.9648447756
H	-1.9386405297	3.1346616769	-2.7563241758
C	-2.8274411119	1.6979302493	-4.0984701945
H	-3.6942096087	1.4559063867	-3.4670311392
H	-3.1837499007	2.4311158330	-4.8364821656
H	-2.5798463253	0.7873240918	-4.6606821862
H	4.1266168302	-0.4195846897	0.1933333365
C	3.4130338544	-2.4373227037	-0.0490811431
H	3.8726201287	-2.6267292767	-1.0273425489
H	4.0853368078	-2.8740292606	0.7041537143
H	2.4881083896	-3.0295498583	-0.0221169739

Tabela A.34 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.12d-ET-*i-anti-Si***.

Zn	-0.8801355522	0.2627607906	-2.3528192788
O	0.1358594739	-1.4127089873	-2.2167505620
N	-2.4297153347	-0.9280481382	-1.3437932453
C	-0.5897799138	-2.5411417828	-1.7943316674
H	-0.9638335065	-3.0837323015	-2.6783418797
H	0.0571724459	-3.2448285064	-1.2509433965
C	-1.8235598636	-2.2159740545	-0.9006911131
H	-2.5395040754	-3.0318518602	-1.0602619626
C	-1.6096078459	-2.1443830415	0.6320040206
C	-3.5146999548	-0.4493601692	-0.4149004388
S	-3.1796079148	-1.3089851050	1.2049757314
C	-1.5754545326	-3.5587254940	1.2337551211
H	-0.6862216166	-4.0972855932	0.8852602534
H	-1.5194886701	-3.5141643169	2.3258569382
H	-2.4633163958	-4.1354192858	0.9603866327
C	-0.3755516665	-1.3600950727	1.0957310792
H	0.5348885117	-1.9218015439	0.8670249860
H	-0.2934513278	-0.3766378564	0.6320437063
H	-0.4148425358	-1.2230842095	2.1804481595
C	-4.9275642615	-0.8373120339	-0.9310573451
H	-5.6443043661	-0.5377692418	-0.1576667032
H	-5.1413563489	-0.1974904511	-1.7997752250
C	-5.1842840720	-2.2989228637	-1.3058746250
H	-5.0088145275	-2.9641664951	-0.4564059163
H	-6.2251921831	-2.4200563713	-1.6218450309
H	-4.5596264224	-2.6342604422	-2.1418977983
C	-3.4937756730	1.0946778429	-0.2755389839
H	-3.5669959123	1.5044709026	-1.2921320928
H	-4.4255876185	1.3795013518	0.2286303079
C	-2.3282540805	1.7574689878	0.4606801939
H	-2.4904692715	2.8405045265	0.4887173647
H	-2.2574618502	1.3999886857	1.4909793691
H	-1.3617058953	1.5930611757	-0.0212675246
H	-2.8910144620	-1.1055824473	-2.2374895993
Zn	1.9397661927	-0.9986143365	-1.5715010891

C	2.9673586337	-2.1024627153	-0.2898421244
H	3.7524680877	-2.6262980268	-0.8556594960
C	2.8877189297	0.1438553495	-3.1155891907
H	3.3068854325	-0.8820754819	-3.1615686579
C	2.1930067700	0.4341682259	-4.4385286413
H	1.8204825277	1.4620802963	-4.4944917867
H	2.8680034536	0.2959900988	-5.2954985089
H	1.3389003966	-0.2345928260	-4.5945415058
O	0.6309769254	1.0502789263	-1.1869532115
C	1.8191845725	1.4671536729	-1.4709633618
H	3.7611131162	0.7762921520	-2.9504538842
C	-1.7539241986	1.2386162824	-3.8372821142
H	-0.9871106285	1.5759636736	-4.5469033002
H	-2.2252596208	2.1644485265	-3.4742560720
C	-2.8115788832	0.4325565770	-4.6137100653
H	-3.6633407155	0.1452994146	-3.9794622629
H	-3.2426949464	0.9911753175	-5.4572570955
H	-2.3991679742	-0.4949356951	-5.0320608275
H	2.3345920379	-2.9103781059	0.1057976365
C	3.6242549807	-1.3675581975	0.8924472783
H	2.8848579242	-0.8513946325	1.5176549042
H	4.1825010657	-2.0450988437	1.5547908542
H	4.3354727989	-0.6047118616	0.5509078284
H	2.6081965535	1.2393558119	-0.7412083599
C	2.0509240339	2.7510211772	-2.1720108069
C	1.0005570500	3.4321414303	-2.8037216254
C	3.3268765149	3.3361152148	-2.1429135362
C	1.2275341355	4.6700770632	-3.4036844126
H	0.0145547597	2.9835388353	-2.8137704722
C	3.5531280219	4.5712097107	-2.7440334665
H	4.1410104204	2.8202805259	-1.6394093649
C	2.5022422047	5.2402405205	-3.3783930512
H	0.4078095760	5.1912577510	-3.8898939436
H	4.5439633160	5.0150519590	-2.7139938189
H	2.6767937549	6.2048056114	-3.8468519226

Tabela A.35 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.12d-ET-*i-syn-Re***.

Zn	-1.1310227312	1.0158044284	-1.3227407871
O	-0.1348452288	-0.5944798494	-1.4283283736
N	-2.8922254969	-0.7720403079	-1.2604188077
C	-0.7393180382	-1.7303249206	-1.9941282092
H	-0.8673468050	-1.6055320666	-3.0832565925
H	-0.0969318219	-2.6130664847	-1.8595624002
C	-2.1271994441	-2.0342225826	-1.3867428178
H	-2.6262278649	-2.7219576861	-2.0848750993
C	-2.1373542741	-2.7494447788	-0.0123712575
C	-4.1564644187	-0.9325991129	-0.4812755271
S	-3.8883905023	-2.4549671635	0.5698295006
C	-1.9276493411	-4.2614993218	-0.1878420361
H	-0.9165617287	-4.4607240290	-0.5629054202
H	-2.0276157235	-4.7827052142	0.7691623195
H	-2.6500502466	-4.6918648859	-0.8867217085
C	-1.1314318727	-2.2063728993	1.0093088071
H	-0.1062138266	-2.3654024917	0.6635043469
H	-1.2631229533	-1.1394902313	1.1778436442
H	-1.2579950433	-2.7220478200	1.9662211171
C	-5.4019407440	-1.1384898649	-1.3851190303
H	-6.2575353823	-1.3207490227	-0.7237572598
H	-5.6070878559	-0.1777977958	-1.8799378792
C	-5.3424776794	-2.2421176586	-2.4439808764
H	-5.1518978794	-3.2188275745	-1.9912422952
H	-6.2969113765	-2.2956232711	-2.9771003010
H	-4.5677375336	-2.0536799590	-3.1955839061
C	-4.4180658110	0.3212226425	0.3890851953
H	-4.5411468977	1.1654139473	-0.3022945364
H	-5.3871218611	0.1869428403	0.8852966752
C	-3.3651360309	0.6851357006	1.4316336712
H	-3.6466258923	1.6084468543	1.9475997552
H	-3.2469583729	-0.1063111453	2.1756887819
H	-2.3929855809	0.8592268532	0.9596704603
H	-3.1540866167	-0.4680868200	-2.1986915311
Zn	1.6612894120	0.2185824126	-1.9112239062

O	0.7878708138	1.7021679521	-0.6473340082
C	1.9157700275	1.5980528252	-0.0060895923
C	-2.0505093656	2.5779936411	-2.0432638595
H	-1.2729801971	3.1828146345	-2.5282801535
H	-2.4236058924	3.2064626417	-1.2227432795
C	-3.1898753119	2.3313698888	-3.0448877655
H	-4.0347379749	1.7978006419	-2.5894484114
H	-3.6004547442	3.2676511039	-3.4483501799
H	-2.8627694646	1.7375331006	-3.9083326701
H	2.7578929261	2.1672011241	-0.4192334704
C	2.0998611016	0.4778271815	-3.8217160088
H	2.8080699820	1.3141437523	-3.9093551073
H	2.6531220731	-0.3974898294	-4.1918792034
C	0.9015522807	0.7473648778	-4.7486501988
H	0.1925561326	-0.0913526204	-4.7593501753
H	0.3376128291	1.6338691651	-4.4332877291
H	1.2011984900	0.9169022046	-5.7934657313
C	3.1706371400	-0.2947484001	-0.4004339475
H	3.7137188934	-0.5863576036	-1.3142856640
H	3.8931696814	0.2998373536	0.1575461479
C	2.7560190356	-1.5273285597	0.3945942665
H	3.6290335879	-2.1020000426	0.7365513361
H	2.1818847116	-1.2563956573	1.2872349129
H	2.1343015610	-2.2104126113	-0.1952785501
C	1.9350962342	1.5113880178	1.4734562009
C	3.0778580075	1.9215856106	2.1773075268
C	0.8097125914	1.0882427796	2.1939384755
C	3.0976942050	1.9060406718	3.5697819022
H	3.9487719212	2.2684891544	1.6262032670
C	0.8286407924	1.0703967529	3.5872341934
H	-0.0798374192	0.7902648709	1.6517083946
C	1.9722967903	1.4776600975	4.2787387750
H	3.9854198027	2.2349830974	4.1024830032
H	-0.0506254663	0.7434536966	4.1348605464
H	1.9848276883	1.4678377652	5.3648830416

Tabela A.36 – Coordenadas cartesianas (Å) obtidas a partir da otimização ao nível B3LYP/6-31G(d,p) de **2.12d-ET-*i-syn-Si***.

Zn	-0.7343239408	1.0302213756	-1.5161274373
O	0.2890287738	-0.6047598340	-1.5105173180
N	-2.3961323001	-0.4513584576	-1.0609551487
C	-0.4176398952	-1.7926784720	-1.7189842761
H	-0.6121480873	-1.9400271601	-2.7957344083
H	0.1601727143	-2.6695020603	-1.3902055568
C	-1.7910318632	-1.8093525302	-0.9900029432
H	-2.4284113630	-2.5308883741	-1.5177763906
C	-1.7762982597	-2.2546126293	0.4928443250
C	-3.5902199294	-0.2881815525	-0.1696317722
S	-3.4148672133	-1.6185991270	1.1256995200
C	-1.7687189519	-3.7872109090	0.5994500693
H	-0.8332352524	-4.1874841956	0.1910088071
H	-1.8308066865	-4.1058991396	1.6445810671
H	-2.6053796911	-4.2354852580	0.0565674195
C	-0.6223685262	-1.6732871281	1.3177743114
H	0.3385289765	-2.0683585271	0.9731145031
H	-0.5882835988	-0.5885430892	1.2409141603
H	-0.7425939126	-1.9411851419	2.3716174003
C	-4.9274473301	-0.4799013551	-0.9355391084
H	-5.7336987822	-0.4397242082	-0.1935678547
H	-5.0655523691	0.4037709660	-1.5754524327
C	-5.0906143408	-1.7428200279	-1.7848893896
H	-4.9751951221	-2.6468829503	-1.1811087917
H	-6.0885825508	-1.7596208105	-2.2339059511
H	-4.3710339229	-1.7839129314	-2.6105455905
C	-3.6183998993	1.1294053456	0.4542841029
H	-3.6756736132	1.8444036296	-0.3776648476
H	-4.5654895989	1.2248649579	0.9997563982
C	-2.4761508479	1.5314334938	1.3863860540
H	-2.6442270294	2.5469477231	1.7587010830
H	-2.4065355203	0.8584247375	2.2446996607
H	-1.5077468734	1.5399618290	0.8764914157
H	-2.7345213905	-0.3172041188	-2.0147830809
Zn	2.1158753300	0.0838140242	-1.0100073937

O	0.9144336732	1.7611383854	-0.4127083423
C	1.4129397383	1.5286700815	0.7733884371
C	-1.4610464798	2.4441113871	-2.6749370640
H	-0.6113458630	2.8995644397	-3.2023124950
H	-1.8697472600	3.2584610915	-2.0596617058
C	-2.5181535195	2.0292764493	-3.7130516592
H	-3.4293551291	1.6317300171	-3.2421789973
H	-2.8448266063	2.8672067121	-4.3455640360
H	-2.1466503003	1.2508255713	-4.3920955033
C	2.8281852027	-0.3184251016	1.0037384297
C	4.3271863738	-0.0367348492	1.0428278657
H	4.8077315802	-0.2506338667	0.0838170267
H	4.5384738578	1.0104487531	1.2838293354
H	4.8285809309	-0.6459983295	1.8087569404
C	3.4350882272	0.1472357108	-2.4822206141
H	4.2201580290	0.8809502844	-2.2560097578
H	2.9226270156	0.5368423875	-3.3725310158
C	4.0893309102	-1.2003124386	-2.8319912952
H	4.7928466990	-1.1203286958	-3.6741183213
H	4.6584906130	-1.6143803348	-1.9892763355
H	3.3474355038	-1.9585463041	-3.1146227299
H	2.3980900243	-0.2602863686	2.0042580533
H	2.6476282033	-1.3655647759	0.6987409238
H	0.7783781055	1.0211387906	1.5047294048
C	2.3399874685	2.5267221482	1.3481891307
C	2.5722553329	2.5704112001	2.7314126725
C	2.9590030439	3.4745699233	0.5187147273
C	3.4094984778	3.5419678804	3.2764145576
H	2.0877303938	1.8456735069	3.3813266534
C	3.7974266901	4.4436255138	1.0649931337
H	2.7561072874	3.4461283122	-0.5463934231
C	4.0248705702	4.4802700255	2.4436639997
H	3.5779853690	3.5719284900	4.3491505166
H	4.2697564214	5.1756827491	0.4162852913
H	4.6756222827	5.2395631595	2.8681455906
