

César Temudo Neves

SÍNTESE DE LIGANDOS TIAZOLIDÍNICOS PARA CATÁLISE ENANTIOSSELETIVA

Mestrado em Química
Departamento de Química
FCTUC

Setembro de 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

César Temudo Neves

**SÍNTESE DE LIGANDOS
TIAZOLIDÍNICOS PARA CATÁLISE
ENANTIOSSELETIVA**

**Dissertação apresentada para provas de Mestrado em Química, Área de
especialização em Química Avançada e Industrial**

Orientação: Professora Doutora Maria Elisa da Silva Serra

Setembro de 2016

Universidade de Coimbra

Agradecimentos

Chegado ao fim do meu percurso no ensino superior, sempre no Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra, quero deixar os meus mais sinceros agradecimentos àqueles que de alguma forma me ajudaram ao longo deste período.

À Professora Doutora Maria Elisa Serra quero agradecer por me ter aceite e recebido como seu estagiário desde a Licenciatura, pela integração no ambiente de trabalho, pela orientação, por toda a atenção que teve ao longo do meu trabalho e pelos conselhos dados que foram essenciais para a minha melhoria na área da investigação científica. Agradeço a disponibilidade infinita que teve na escrita desta tese, especialmente sabendo que não era o único orientando, assim como a constante simpatia que sempre teve ao me receber. Agradeço também a paciência e a persistência que teve ao longo do meu trabalho, motivando-me sempre para conseguir atingir os objetivos delineados.

À Professora Doutora Dina Murtinho quero agradecer pela constante disponibilidade em esclarecer dúvidas, pela ajuda que sempre me prestou ao longo do meu trabalho, pelos conselhos e pelo saber que diariamente nos transmitiu.

Quero agradecer a todos os elementos que pertenceram ao grupo do laboratório de investigação em Química Orgânica nos últimos 3 anos pela simpatia em me acolher, pelo convívio e principalmente pela ajuda e pelos conhecimentos que me transmitiram, fundamentais para a minha formação. Um obrigado à Sr.^a Lurdes Cortesão e ao Mestre Pedro Cruz cujo trabalho foi muito importante para a realização desta tese.

Agradeço a todos os colegas e amigos que me ajudaram durante os últimos anos, principalmente ao contribuírem para uma melhor capacidade de trabalhar em grupo, espírito crítico, comunicação e sentido de responsabilidade.

Por fim agradeço à Leonilde, ao José e à Daniela porque tudo o que tenho é graças a eles.

A todos, o meu mais sincero obrigado.

Índice

	página
Nomenclatura e abreviaturas	iii
Resumo	v
Abstract	vii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Estereoquímica: breve nota histórica	1
1.2 Síntese enantiosseletiva: importância e aplicações	3
1.2.1 Compostos quirais – importância	3
1.2.2 Quiralidade e síntese enantiosseletiva	6
1.3 Alquilação enantiosseletiva de aldeídos	9
1.3.1 Mecanismos da alquilação enantiosseletiva de aldeídos	10
1.3.2 Ligandos quirais em alquilação enantiosseletiva de aldeídos	13
1.4 Tiazolidinas	18
2 SÍNTESE DE LIGANDOS QUIRAIS	25
2.1 Síntese de tiazolidinas 4-carboxílicas e 4-carboxilatos	25
2.2 Síntese de 4-iminometiltiazolidinas	28
2.3 Síntese de tiazolidinas 4-carboxilatos de metilo 2-substituídas	34
3 SÍNTESE DE COMPLEXOS DE ZINCO	37
4 ESTUDOS DE CATÁLISE ENANTIOSSELETIVA	45
4.1 Alquilação enantiosseletiva de aldeídos com $ZnEt_2$	45
4.2 Ligandos derivados da <i>L</i> -cisteína	47
4.3 Ligandos derivados do éster metílico da <i>L</i> -cisteína	49
5 CONCLUSÕES	53

6 EXPERIMENTAL	57
6.1 Aparelhagem	57
6.2 Purificação e secagem de solventes	59
6.3 Síntese de Tiazolidinas	60
6.4 Síntese de complexos de zinco	73
6.5 Reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos com $ZnEt_2$	73
7 BIBLIOGRAFIA	75

Nomenclatura e abreviaturas

Nomenclatura

Neste trabalho a nomenclatura utilizada segue, regra geral, as normas da IUPAC.

No entanto, quando os compostos são conhecidos por designações triviais, estas foram adotadas de modo a facilitar a sua compreensão e simplificar o texto.

Abreviaturas

Ao longo do trabalho são utilizadas as seguintes abreviaturas:

RMN ¹H - Ressonância magnética nuclear protónica

RMN ¹³C - Ressonância magnética nuclear de carbono 13

IV - Espectroscopia de Infravermelho

TLC - Cromatografia de camada fina do inglês "thin layer chromatography"

ee - excesso enantiomérico

(Boc)₂O - dicarbonato de di-*terc*-butilo

Boc - *terc*-butoxicarbonilo

Cbz - carbobenziloxi

DIBAL - hidreto de diisobutilalumínio

THF - tetra-hidrofurano

DMSO - dimetilsulfóxido

t.a – temperatura ambiente

Na descrição dos espectros de ressonância magnética nuclear são utilizadas as seguintes abreviaturas:

d - dubleto

dd - duplo dubleto

m - multiplete

s - singuleto

sl - singuleto largo

t - tripleto

J - constante de acoplamento

Resumo

O trabalho apresentado nesta tese tinha como objetivo o desenvolvimento de novos catalisadores quirais adequados para processos catalíticos de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com ZnEt_2 . Este processo permite obter álcoois secundários quirais, compostos que apresentam um largo espectro de aplicações, nomeadamente, nas indústrias farmacêutica, agroquímica e de perfumaria.

Uma primeira fase do trabalho centrou-se no design e síntese de novos ligandos quirais. Escolhemos como reagentes de partida, compostos naturais quirais acessíveis, a *L*-cisteína e o hidrocloreto do seu éster metílico. Sobre estes foram efetuadas modificações estruturais que conduziram a vários ligandos com base tiazolidínica.

Partindo do hidrocloreto do éster metílico da *L*-cisteína, foi iniciada uma sequência sintética com o objetivo de obter a tiazolidina com grupo aldeído em C_4 , que subsequentemente seria transformado em grupos imina e amina, fornecendo novos ligandos tiazolidínicos. Apesar das dificuldades sintéticas encontradas e da extensão da via sintética necessária para a obtenção do composto pretendido, foi possível chegar ao penúltimo passo da sequência sintética, formação da imina e amina protegidas no azoto da tiazolidina, não tendo sido, porém, possível, por limitações de tempo, fazer a desproteção e terminar esta via sintética.

Numa segunda fase do nosso trabalho, os ligandos sintetizados foram ensaiados em reações de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com ZnEt_2 . Os ligandos derivados da *L*-cisteína, com grupo carboxilo em C_4 , originaram produtos que apresentaram valores de excesso enantiosseletivo, *ee*, baixos e conversões moderadas. Um ligando do tipo carboxilato derivado da *L*-cisteína foi também preparado e ensaiado na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído. A conversão observada foi baixa e a indução de quiralidade foi nula, dando origem a uma mistura racémica.

Os ligandos derivados do éster metílico da *L*-cisteína, com grupo éster em C_4 , apresentaram produtos com conversões elevadas e bons valores de *ee*, até 77%, com a tiazolidina 2-(1-naftílica). Os resultados obtidos na alquilação permitiram tirar algumas conclusões sobre a influência, na reatividade e seletividade, de diferentes substituintes

presentes na posição 2 do anel tiazolidínico.

Foi ainda objetivo deste trabalho a síntese e estudo de complexos de zinco dos ligandos tiazolidínicos com grupo éster em C₄ por cristalografia de raios-X. Este estudo permitiria esclarecer o modo de coordenação destes ligandos, o que por sua vez levaria a um melhor entendimento do mecanismo de alquilação enantiosseletiva de aldeídos com ZnEt₂. Seria assim possível modelar a síntese de ligandos tiazolidínicos mais eficientes, derivados do éster metílico da *L*-cisteína. Foi feita a síntese de alguns complexos e diversas tentativas de obter cristais adequados à análise por cristalografia de raios-X, o que não foi possível no caso dos ésters das tiazolidinas. Contudo, o complexo de zinco de uma tiazolidina ácida, que foi possível analisar por raios-X, permitiu tirar conclusões sobre o modo de coordenação destes compostos.

Abstract

The work presented in this thesis deals with the development of new chiral catalysts, which are appropriate for the enantioselective catalytic alkylation of aldehydes with diethylzinc. This process allows to obtain chiral secondary alcohols, compounds which have multiple applications, particularly in the pharmaceutical, agrochemical and perfumery industries.

The first part of the work focused on the design and synthesis of new chiral ligands. We chose natural chiral compounds, *L*-cysteine and its methyl ester, as starting reagents. Structural changes were made on these compounds which led to various ligands with a thiazolidine base.

Starting from *L*-cysteine methyl ester hydrochloride, a synthetic sequence was initiated with the purpose of obtaining an aldehyde group in the thiazolidine structure at C₄, which would be subsequently transformed to imine and amine groups, providing new thiazolidine ligands. In spite of the extent of the synthetic route and its difficulties, the penultimate step was reached, imine and amine formation with the thiazolidines' nitrogen protected. However, it was not possible to finish the synthetic route, with the unprotected nitrogen, due to time limits.

In the second phase of our work, the synthesized ligands were tested in the enantioselective alkylation of benzaldehyde with diethylzinc. The ligands derived from *L*-cysteine methyl ester exhibited low *ee* values and moderate conversions. A potassium carboxylate ligand derived from *L*-cysteine was also prepared and tested in the enantioselective alkylation of benzaldehyde. The conversion was low and the chirality induction was zero, giving a racemic mixture.

Ligands derived from *L*-cysteine methyl ester gave products with high conversions and good *ee* values, up to 77%, with the 2-(1-naphthyl) thiazolidine. The results obtained in the alkylations allowed us to draw some conclusions about the influence of different substituents present in position 2 of the thiazolidine ring, on the reactivity and selectivity of the alkylation.

It was also our objective to synthesize and carry out an X-ray crystallography study of zinc complexes of ligands with thiazolidines having ester groups at C₄. This study would explain the coordination mode of these ligands, which would lead to a better understanding of the mechanism of the enantioselective alkylation of aldehydes with diethylzinc. Consequently, it would be possible to design new more efficient *L*-cysteine methyl ester derived thiazolidine ligands. Some complexes were synthesized and various attempts were made to obtain crystals suitable for X-ray crystallographic analysis. This was not possible in the case of thiazolidines with ester a C₄ group. However, the zinc complex of a 4-carboxyl-thiazolidine was studied by X-ray analysis, allowing us to draw conclusions about how these compounds coordinate.

Capítulo 1

Introdução

“Once a molecule is asymmetric, its extension proceeds also in an asymmetrical sense. This concept completely eliminates the difference between natural and artificial synthesis. The advance of science has removed the last chemical hiding place for the once so highly esteemed vis vitalis.”

— *Hermann Emil Fischer*

1.1 Estereoquímica: breve nota histórica

Na evolução dos seres vivos, sobretudo na formação de estruturas biológicas complexas, foram sendo selecionadas, de forma preponderante, moléculas com estrutura espacial característica, intituladas moléculas quirais ou assimétricas. Um exemplo importante são todos os aminoácidos que constituem as proteínas naturais, que possuem configuração absoluta *L*. Em determinados pares de enantiómeros só um deles apresenta atividade biológica; o outro enantiómero é inativo, apresenta atividade insuficiente, ou então apresenta uma atividade completamente diferente. A assimetria molecular representa um desafio importante para alguém que se dedique a estudar e a investigar a síntese de compostos enantiomericamente puros, dado que muitas das tentativas de síntese de moléculas quirais terminam normalmente com misturas racémicas.

Introdução

Em 1848, Louis Pasteur descobriu que duas moléculas de ácido tartárico com propriedades idênticas diferem no sinal da sua rotação ótica. Esta descoberta fundamental foi a base para o desenvolvimento da estereoquímica em geral, e do fenómeno da "quiralidade" em particular, com um importante impacto em bioquímica e química orgânica.

Apesar de E. Kant, na segunda metade do século XVIII, já ter percebido que a dissimetria dos objetos resultava duma relação particular entre eles e as suas imagens no espelho, a ideia apresentada independentemente por Van't Hoff e Le Bel, em 1874, propondo que a geometria tetraédrica do carbono seria a causa da dissimetria molecular e da rotação ótica, trouxe uma outra dimensão para a química. A partir daí, tornou-se necessário considerar as estruturas tridimensionais dos compostos químicos para a completa descrição das suas propriedades.

Durante grande parte do século XX, a maioria dos químicos orgânicos recorria à técnica de resolução de misturas racémicas quando era necessário obter compostos enantiomericamente puros. Posteriormente, o uso de matérias-primas quirais produzidas pela natureza passou a ser a abordagem mais usada até ao final da década de 70 do séc. XX, quando se iniciou o desenvolvimento de reagentes quirais que permitiam a obtenção exclusiva de um enantiómero a partir de matéria-prima aquiral, processo nomeado por síntese assimétrica.

O conceito de síntese assimétrica foi introduzido por Emil Fisher, em 1894, baseando-se nas suas experiências de conversão de açúcares no seu homólogo superior, via formação de ciano-hidrinas.¹ Fisher estabeleceu a estereoquímica de todos os açúcares conhecidos na altura e previu exatamente os isómeros possíveis, aplicando a teoria do átomo de carbono assimétrico de Van't Hoff e Le Bel.

O conceito de indução assimétrica apareceu em 1952, quando Cram e Abd Elhafez² publicaram um trabalho onde demonstraram que a formação de novos centros quirais nos produtos de reação se relacionavam com os centros quirais já existentes nos reagentes. A reação de adição de reagentes organometálicos a aldeídos ou cetonas que possuíam um centro quiral adjacente ao grupo carbonilo, conduzia à obtenção preferencial de um estereoisómero.

A importância de se descobrir novas rotas de síntese assimétrica decorre, entre outras, do facto de formas enantioméricas de um produto natural ou sintético interagirem, na maioria das vezes, de forma diferente com sistemas biológicos formados a partir de moléculas quirais. Assim dois enantiómeros de um produto podem apresentar propriedades biológicas e farmacológicas distintas.

1.2 Síntese enantiosseletiva: importância e aplicações

1.2.1 Compostos quirais – importância

Muitos dos compostos que compõem os organismos vivos são quirais, incluindo componentes vitais como o DNA, enzimas, proteínas, hormonas e anticorpos. Os dois enantiómeros de um composto interagem de uma forma diferente com estes sistemas quirais como é o caso, por exemplo, do (*R*)-limoneno e seu enantiómero (*S*)-limoneno, Figura 1.1³. Um deles cheira a limão e o outro é o responsável pela fragrância característica das laranjas. É óbvio que a respetiva mistura racémica terá ainda um odor diferente do dos dois enantiómeros constituintes.

Um facto curioso é como somos nós capazes de distinguir através do sentido do olfato, odores diferentes num par de enantiómeros, uma vez que estes apresentam estruturas tão semelhantes. Pensa-se que este fenómeno é devido ao facto de os sensores olfativos existentes no nariz também serem quirais, pelo que um dado enantiómero só se adapta a um recetor, tendo o outro que se adaptar a um recetor diferente. Sendo assim, a informação referente às interações químicas, que é transferida pelo sistema nervoso até ao cérebro por cada um dos sistemas, é obviamente distinta.

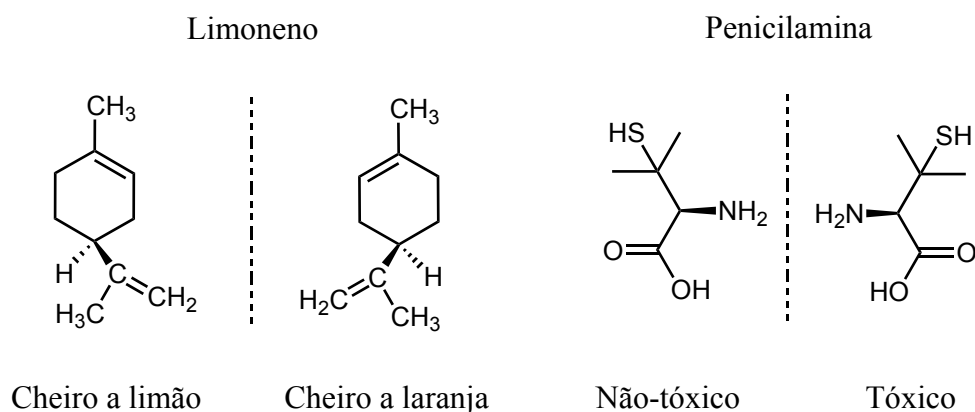


Figura 1.1 – Fórmulas estereoquímicas e características dos pares de enantiómeros do limoneno e da penicilamina.

A penicilamina é outro exemplo em que cada um dos enantiómeros tem uma resposta biológica diferente. Utilizada como medicamento, cada um dos enantiómeros

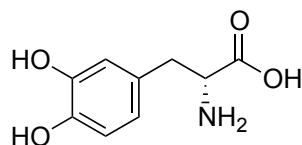
Introdução

apresenta funções diferentes: a (*S*)-penicilamina é usada para o tratamento da doença de Wilson e como antídoto em envenenamento por metais pesados⁴, enquanto a (*R*)-penicilamina tem uma elevada toxicidade⁵.

A resposta a diferentes enantiómeros assume uma importância vital no que respeita à área dos fármacos. Estima-se que cerca de 1/3 dos fármacos comercializados sejam compostos orgânicos de origem natural ou sejam obtidos por modificações químicas a partir de produtos naturais. A maioria deles é quiral e são obtidos de fontes naturais. Verifica-se ainda que na maioria dos casos existem misturas de enantiómeros onde um dos enantiómeros prevalece sobre o outro, apenas o predominante produz a “resposta correta” num organismo vivo. Este fenómeno acontece com muita frequência em fármacos, provocando situações distintas.

Num caso, um dos enantiómeros apresenta o efeito farmacológico desejado e o outro não exibe atividade biológica, sendo expelido sem efeito nocivo à saúde do paciente. Mesmo neste caso, não é aconselhável o uso da forma racémica do medicamento uma vez que isso implicaria o dobro da dosagem com implicações económicas e ambientais no que se refere à sua produção e com a possibilidade de riscos a longo prazo na saúde do paciente. Mesmo assim, vários medicamentos ainda são comercializados sob forma racémica. Um deles é o *ibuprofen*, agente anti-inflamatório não-esteroidal para o qual apenas o isómero (*S*) é responsável pela sua propriedade analgésica. No entanto, o enantiómero (*R*) presente na formulação pode ser parcialmente convertido no enantiómero (*S*) através de reações enzimáticas do nosso metabolismo.³

Alternativamente, um dos enantiómeros apresenta a propriedade farmacológica desejada e o outro pode ter o mesmo efeito mas ser menos ativo, ter um efeito diferente ou ser tóxico.^{6,7} Neste caso, a comercialização do fármaco na sua forma enantiomericamente pura torna-se absolutamente vital. Um exemplo da diferença de atividade de dois enantiómeros é o (*L*)-DOPA (**1.1**) que é usado no tratamento da doença de Parkinson. A forma ativa deste medicamento é formada no próprio organismo a partir de (*L*)-DOPA, através de um processo de descarboxilação. No entanto, na presença de uma mistura racémica, a enzima responsável por este processo diferencia os enantiómeros do DOPA e apenas descarboxila o (*L*)-DOPA, acumulando (*D*)-DOPA no organismo, situação que pode ser perigosa. Atualmente o medicamento é preparado por hidrogenação catalítica assimétrica e administrado na forma (*L*) oticamente pura.⁷



(L)-DOPA

1.1

Na Tabela 1.1 estão evidenciados os efeitos benéficos, bem como os adversos, de alguns enantiómeros de moléculas quirais.⁷

Tabela 1.1 – Efeitos dos enantiómeros de vários fármacos

Nome	Estrutura	Enantiómero Desejado	Outro Enantiómero
Indacrinona		<i>R</i> (-) tem propriedades diuréticas	<i>S</i> (+) induz excreção do ácido úrico
Talidomida		<i>R</i> (+) tem um efeito sedativo	<i>S</i> (-) está relacionado com efeitos teratogénicos
Dopa		<i>S</i> (-) é usado no tratamento da doença de Parkinson's	<i>R</i> (+) contribui para efeitos secundários
Metildopa		<i>S</i> (-) usado no tratamento da hipertensão	<i>R</i> (+) produz efeitos secundários

1.2.2 Quiralidade e síntese enantiosseletiva

A quiralidade é um atributo geométrico, e diz-se que um objeto que não pode ser sobreposto à sua imagem no espelho é quiral. Por outro lado, um objeto aquiral é aquele em que a imagem no espelho lhe pode ser sobreposta. Existem inúmeros objetos quirais, como por exemplo as nossas mãos, pés, as conchas marinhas, entre outros. Esta propriedade é exibida, não só mas também, por moléculas orgânicas, sendo uma molécula quiral quando a sua imagem no espelho não é sobreponível à molécula original.

A quiralidade das moléculas pode ser conferida por vários fatores, nomeadamente pela presença de um carbono quiral (carbono com quatro substituintes diferentes (assimétrico)), heteroátomos quirais, plano de quiralidade, eixo de quiralidade ou helicidade. Normalmente para que um composto orgânico seja quiral, é necessário que tenha pelo menos um átomo de carbono quiral, no entanto, o facto de ter dois ou mais átomos de carbono com quatro substituintes diferentes não implica necessariamente que o composto seja quiral. Veja-se, por exemplo, o caso do ácido tartárico, que possui dois átomos de carbono quirais, Figura 1.2. O isómero (3) (composto meso) possui um plano de simetria, sendo sobreponível à sua imagem no espelho, não é, portanto, quiral.⁸

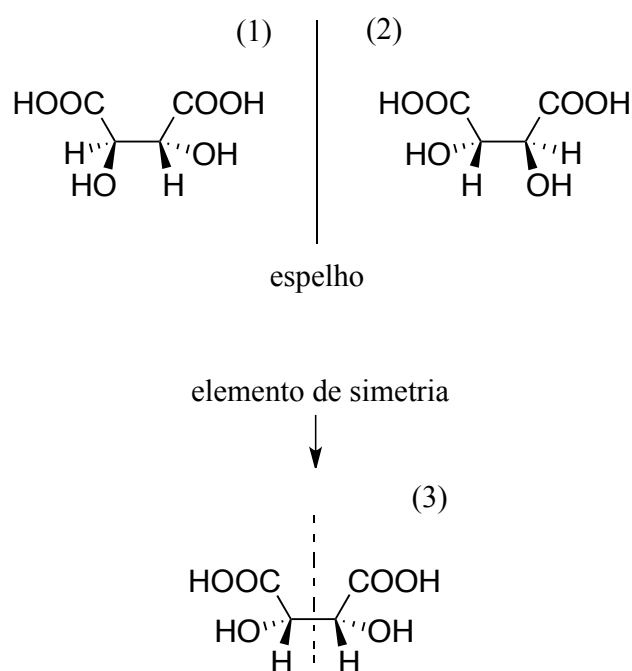


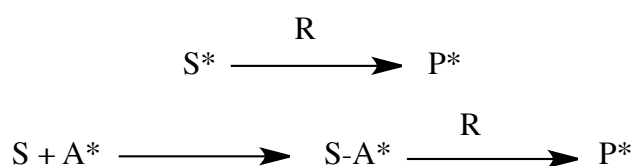
Figura 1.2 – Fórmulas estereoquímicas dos três estereoisómeros do ácido tartárico

Os compostos opticamente ativos podem formar-se por três vias principais. A primeira via é a resolução de uma mistura de enantiómeros, consistindo na transformação reversível dos enantiómeros em diastereoisómeros, separação e posterior regeneração dos enantiómeros livres. A segunda via baseia-se na construção de uma estrutura sobre uma base quiral, utilizando precursores que podem ser obtidos a partir de fontes naturais, o chamado “chiral pool”. Na terceira e última via, uma unidade aquiral numa molécula é convertida numa unidade quiral de tal modo que os enantiómeros ou diastereoisómeros se formam em quantidades diferentes. Este processo chama-se síntese assimétrica.

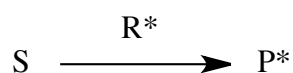
A síntese assimétrica envolve a formação de um novo centro quiral num substrato, sob a influência de uma unidade quiral, resultando estereoisómeros em quantidades diferentes. A assimetria surge sobretudo devido às interações intermoleculares que existem no estado de transição entre as moléculas envolvidas, o que faz com que estes possuam configurações e energias diferentes, induzindo assim a criação preferencial de um estereoisómero em relação ao outro.⁹

Graças às propriedades que diferentes enantiómeros possuem, o seu estudo tem sido cada vez mais aprofundado e, atualmente, existem vários métodos pelos quais se pode gerar um centro quiral. A síntese assimétrica pode dividir-se em três tipos principais (Figura 1.3).¹⁰

1) Métodos controlados pelo substrato ou por um auxiliar



2) Métodos controlados pelo reagente



3) Métodos controlados pelo catalisador

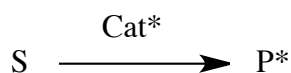


Figura 1.3 – Principais classes de síntese assimétrica

Introdução

No primeiro método a indução de quiralidade no produto é obtida através da reação de um reagente aquiral com um substrato quiral, ou com um substrato aquiral ao qual foi acoplado um auxiliar quiral. A indução de quiralidade é controlada pelo centro quiral pré-existente. Ao utilizar um auxiliar quiral é necessário a sua remoção no final da transformação, o que torna este método de síntese menos atrativo.

A utilização de auxiliares quirais torna-se numa abordagem mais flexível na síntese assimétrica do que propriamente o uso de substratos quirais.

O segundo método é controlado pelo reagente. Neste método um substrato aquiral é diretamente convertido num produto quiral por reação com um reagente quiral. Este método é diferente dos referidos anteriormente pelo facto que no primeiro método a indução de quiralidade é intramolecular, já neste caso, o controlo estéreo é conseguido intermolecularmente. O problema dos métodos referidos anteriormente é a necessidade de utilizar quantidades estequiométricas de compostos enantiomericamente puros, o que de um modo geral torna o produto final dispendioso e os métodos pouco viáveis.

O último método referido envolve a aplicação de catalisadores quirais que podem ser complexos metálicos ou ligandos, para converter substratos proquirais em produtos quirais. A natureza do ligando e a sua interação com outros componentes afetam sempre a seletividade e a velocidade da reação em que intervêm. Estes catalisadores podem ser sintéticos (compostos organometálicos) ou biológicos (microorganismos e enzimas). A vantagem óbvia da síntese catalítica assimétrica é que apenas são necessárias pequenas quantidades de catalisador quiral para que se formem grandes quantidades de produto quiral (Figura 1.4).¹¹

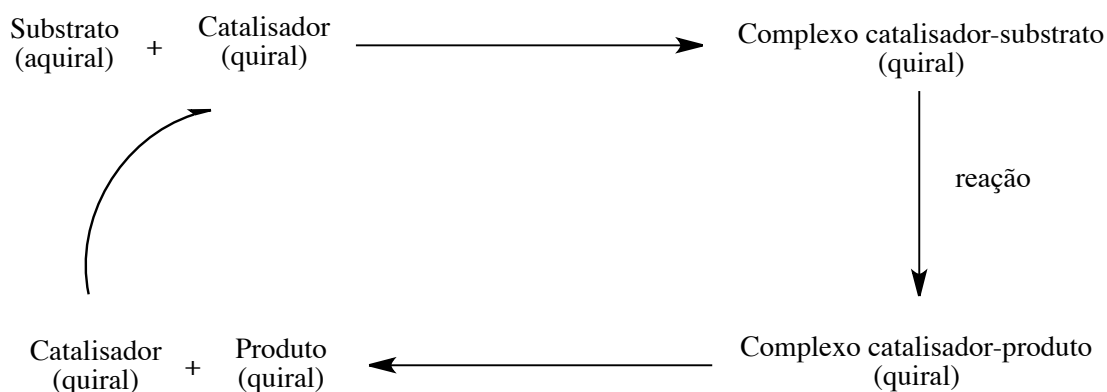


Figura 1.4 – Representação esquemática da catálise assimétrica

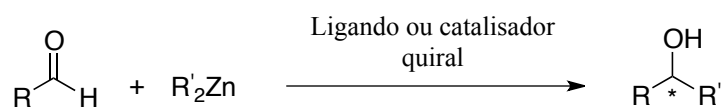
A escolha de um ligando para a síntese catalítica assimétrica é fulcral para que se obtenham bons excessos enantioméricos. Em muitos dos trabalhos publicados nesta área, a síntese de novos ligandos quirais é feita usando como matéria-prima compostos quirais que são posteriormente modificados. Os compostos quirais de ocorrência natural representam uma fonte enorme e diversificada de materiais de partida. O facto de serem economicamente acessíveis torna estes compostos muito úteis.

A síntese catalítica enantiosseletiva com metais de transição é um dos processos mais importantes para a produção de compostos quirais. São várias as reações de síntese assimétrica que são catalisadas por complexos organometálicos e o metal usado deve ser o que origina complexos que apresentam conversões mais elevadas e melhor indução de quiralidade.

À escala industrial o uso de síntese assimétrica abrange áreas da química fina, com aplicação na indústria farmacêutica, na agroquímica, perfumaria e indústria alimentar.^{10,12,13,14}

1.3 Alquilação enantiosseletiva de aldeídos

A construção de ligações carbono-carbono é uma operação fundamental em síntese orgânica. A adição de reagentes organometálicos a compostos carbonílicos é uma das reações mais comuns para esse efeito, conduzindo à obtenção de álcoois secundários. Em concreto, a formação catalítica destas ligações é um dos assuntos mais ativamente investigados no campo da catálise assimétrica, uma vez que se trata de processos fundamentais na obtenção de estruturas com atividade biológica. A adição enantiosseletiva de reagentes organometálicos a aldeídos proporciona um excelente método para a preparação de álcoois secundários opticamente ativos, na presença de quantidades catalíticas de ligando quiral (Esquema 1.1).



Esquema 1.1

Introdução

Este método traz vantagens em relação à redução enantiosseletiva de cetonas, nomeadamente a possibilidade de promover a elongação da cadeia alquílica, ao mesmo tempo que se gera um novo centro quiral.

Os álcoois secundários quirais são componentes de vários compostos que existem na natureza e têm uma vasta aplicação na química fina.¹⁰ São também precursores importantes na síntese de outros compostos quirais como halogenetos, aminas, ésteres, éteres, etc. Esta reação é uma das reações assimétricas fundamentais.

Estudos mecanísticos mostraram que a seletividade na adição de dialquilzincos a aldeídos é muito sensível às propriedades eletrónicas e estéreas dos catalisadores quirais¹⁰. Devido ao baixo poder nucleofílico dos reagentes organometálicos de zinco, eles são inertes nas reações com compostos carbonílicos. A utilização de ligandos com átomos dadores de eletrões como o oxigénio e o azoto, entre outros, permite a coordenação com os reagentes organometálicos de zinco, originando complexos ativos capazes de diferenciar as faces enantiotópicas dos aldeídos, durante a reação de alquilação. A coordenação de ligandos ao dialquilzinco converte a sua estrutura linear numa estrutura aproximadamente tetraédrica, reduzindo a ordem de ligação Zn-C e aumentando a nucleofilicidade dos grupos alquilo ligados ao átomo de zinco.¹⁰

1.3.1 Mecanismos da alquilação enantiosseletiva de aldeídos

Ao longo dos últimos anos, têm surgido inúmeros estudos sobre as reações de adição de agentes organometálicos a aldeídos, utilizando diaminas e aminoálcoois quirais como catalisadores.^{15,16,17} Os resultados obtidos em alguns dos trabalhos publicados foram bastante favoráveis, apresentando produtos com excessos enantioméricos muito elevados. As reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos com dialquilzincos podem processar-se por dois mecanismos distintos, dependendo apenas das espécies que promovem as reações. Um dos mecanismos é promovido por bases de Lewis (B*) e o outro por ácidos de Lewis (A*) (Esquema 1.2).

Introdução

Os primeiros ligandos a serem utilizados com sucesso na alquilação do benzaldeído com dietilzinco foram β -aminoálcoois, o que justifica a existência de numerosas referências aos aspetos mecanísticos desta reação utilizando este tipo de ligandos.

Todos os catalisadores utilizados no âmbito deste trabalho, na alquilação enantiosseletiva de aldeídos, são bases de Lewis, pelo que só este mecanismo será discutido em detalhe.

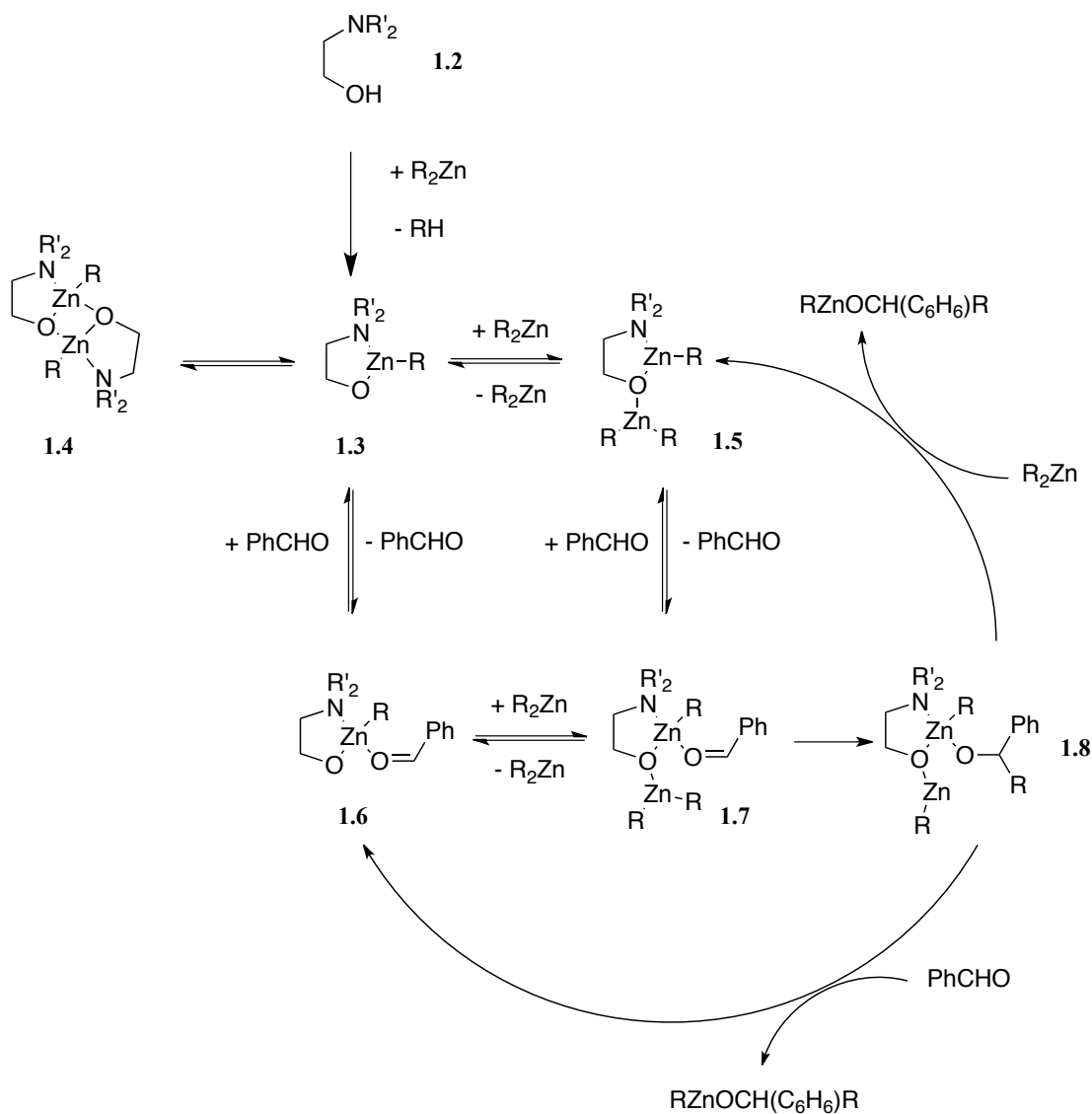


Figura 1.5 – Mecanismo de alquilação do benzaldeído

Na década de 90, Noyori et al.¹⁵, verificaram que a reação de alquilação do benzaldeído com dietilzinco era afetada pela estequiometria do aldeído, do dialquilzinco e do ligando quiral. Também verificou que a reação só ocorria quando a relação dialquilzinco/ligando era superior a 1. Este resultado indica o envolvimento de dois átomos

de zinco por aldeído. Com esta informação, os autores propuseram o mecanismo descrito na Figura 1.5.^{15,19}

Inicialmente a coordenação entre **1.2** e uma molécula de ZnR_2 resulta na formação do alcóxido de zinco **1.3**. Na formação deste intermediário o zinco adquire um comportamento de ácido de Lewis e o oxigénio do aminoálcool o de base de Lewis. O intermediário **1.3** pode ser estabilizado dimerizando, **1.4**, mas somente **1.3** é espécie ativa. A espécie **1.3** pode reagir com uma segunda molécula de ZnR_2 dando origem a uma espécie de zinco dinuclear, **1.5**. A adição de um equivalente de benzaldeído também pode estabilizar a espécie **1.3** obtendo-se assim **1.6**. Em solução, todos estes intermediários se encontram em equilíbrio. A formação do intermediário **1.7**, conseguido quer partindo de **1.6**, quer de **1.5**, de forma lenta, possibilita a obtenção de **1.8**. Esta espécie é estável e é convertida no alcóxido do produto e nos precursores catalíticos **1.6** ou **1.5**.^{15,10}

A estereosseletividade da reação de alquilação é determinada na transformação de **1.7** em **1.8**, sendo o passo limitante do processo catalítico. Nesta transformação ocorre a formação de alguns estados de transição, cujas estruturas irão depender das propriedades eletrónicas e do impedimento estéreo do ligando, condicionando a estereoquímica e a enantiosseletividade da reação.¹⁹

Para a obtenção de bons excessos enantioméricos as características dos ligandos são muito importantes, embora existam outros fatores, nomeadamente o tempo de reação, solventes e temperatura, que influenciam a seletividade nas reações de alquilação.¹⁰

1.3.2 Ligandos quirais em alquilação enantiosseletiva de aldeídos

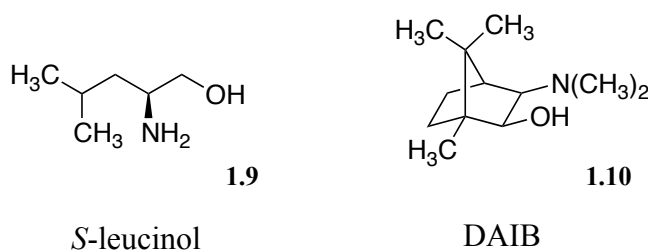
As estruturas particulares dos ligandos condicionam de forma direta a enantiosseletividade do processo catalítico. Ligandos com estruturas rígidas promovem o aumento da indução de quiralidade nos produtos de reação. Por isso, ligandos que apresentam estruturas cíclicas, especialmente com átomos dadores de eletrões incorporados no seu anel ou diretamente ligados a este, podem catalizar eficientemente reações de catálise assimétrica, originando produtos com elevada pureza ótica.

Os ligandos do tipo β -aminoálcool constituem a classe de ligandos que mais tem sido utilizada nas reações de alquilação, sendo muitos deles derivados de produtos naturais como a efedrina, a cânfora²⁰, o limoneno²¹, o ácido tartárico²² e os aminoácidos^{23,24,25}.

Introdução

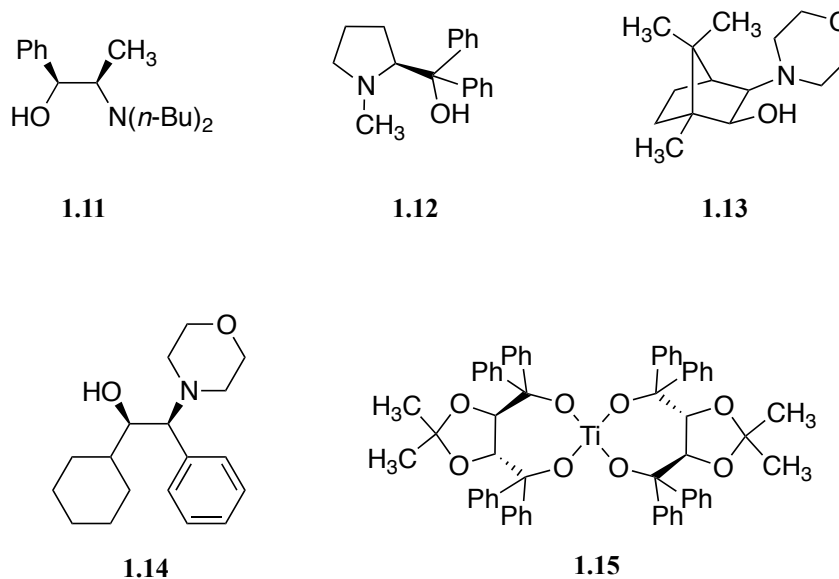
A estereoquímica do álcool obtido em maior quantidade é determinada, regra geral, pela configuração do átomo de carbono que contém o grupo hidroxilo. Já os centros quirais adjacentes ao azoto, bem como os seus substituintes, contribuem de forma menos significativa para a determinação da estereoquímica do produto. Os substituintes no C(O) interagem de forma mais eficiente com o ZnR_2 , coordenados ao oxigénio do que os substituintes C(N).¹⁹ Substituintes mais volumosos no azoto aumentam, por norma, o excesso enantiomérico do produto.

O primeiro exemplo de uma reação de alquilação com *ee* superiores a 90%, usando reagentes organolítico e organomagnésio, data de 1979 e foi publicado por Mukaiyama et al²⁶. Desde então numerosos catalisadores eficientes foram desenvolvidas para esta finalidade, sendo a maior parte deles baseados em aminoálcoois, dióis, diaminas, e seus derivados. Oguni e Omi¹⁶ foram os primeiros a efetuar uma reação de alquilação de aldeídos, utilizando dietilzinco, na presença de uma quantidade catalítica de (*S*)-leucinol (**1.9**) como ligando quiral, tendo obtido um *ee* de 49%. Na década de 90, Noyori et al¹⁵, publicam resultados de uma alquilação com um *ee* de 99%, utilizando como ligando o (-)-3-exo-(dimetilamino)isoborneol (DAIB), **1.10** (Esquema 1.4).



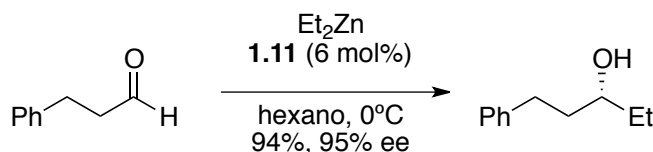
Esquema 1.4

Apesar da variedade de catalisadores quirais, o desenvolvimento de novos catalisadores que podem ser obtidos por vias sintéticas simples permanece ainda como um assunto de investigação ativa. Alguns exemplos de catalisadores e ligandos quirais são apresentados no Esquema 1.5.



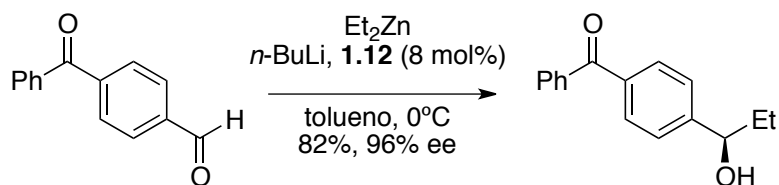
Esquema 1.5

O ligando **1.11**, relatado por Soai, foi utilizado na alquilação enantiosseletiva dos mesmos substratos usados por Noyori mas, para além disso, incluiu também nesses estudos, alquilações de aldeídos alifáticos (Esquema 1.6).²⁷



Esquema 1.6

Foi possível efetuar a adição de uma cadeia alquílica, quimiosseletivamente, a grupos aldeídos, na presença de grupos cetona, com bons *ee* utilizando o ligando **1.12** (Esquema 1.7).²⁸

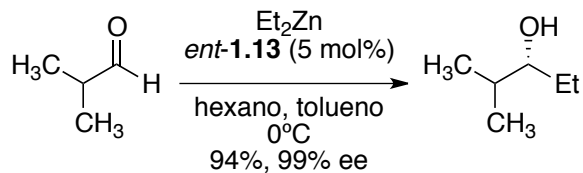


Esquema 1.7

Estruturalmente semelhante ao DAIB, o 3-exo-morfolinoisoborneol (MIB), **1.13**, mostrou-se mais estável e fácil de preparar. Este ligando catalisou adições enantiosseletivas a

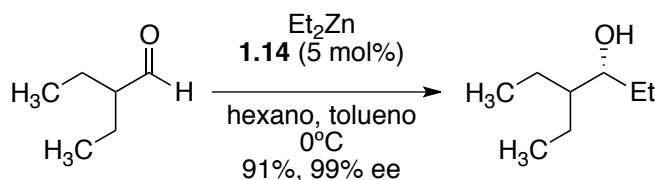
Introdução

aldeídos com uma eficiência e seletividade semelhante ao DAIB. Verificou-se ainda melhorias nos resultados da alquilação em aldeídos alifáticos ramificados em α (Esquema 1.8).²⁹



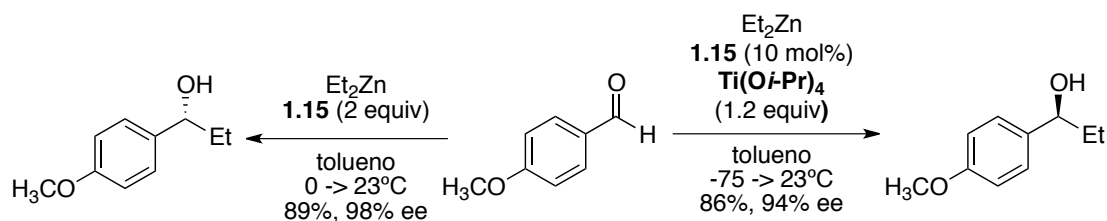
Esquema 1.8

No início deste século, o mesmo autor do ligando **1.13**, publicou um artigo com o ligando **1.14**, diferente do DAIB, que catalisou alquilações de aldeídos alifáticos, originando produtos com ee até 99% (Esquema 1.9).³⁰



Esquema 1.9

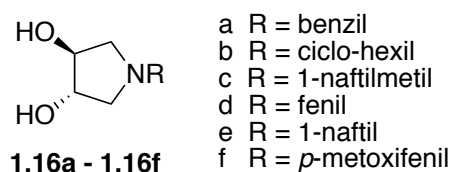
Numa experiência realizada por Schmidt provou-se ser possível obter um enantiómero em detrimento do outro ao alterar as condições de reação, usando o ligando **1.15** (Esquema 1.10).³¹



Esquema 1.10

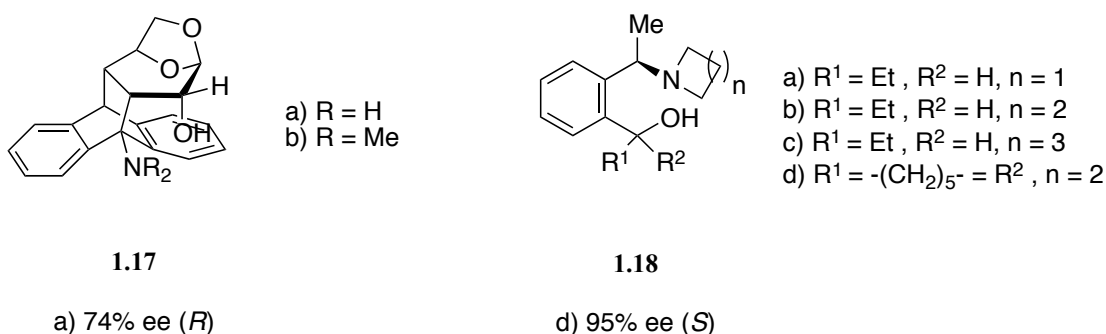
Um dos trabalhos realizados no nosso grupo de investigação de Química Orgânica envolveu o estudo de vários ligandos de base pirrolidina na alquilação do benzaldeído com dietilzinco. Dos vários ligandos testados, verificou-se que o que possuía o grupo naftilmetil

como substituinte no azoto foi o mais eficiente, originando um produto com um rendimento de 93% e *ee* de 80% (*R*) (Esquema 1.11).³²



Esquema 1.11

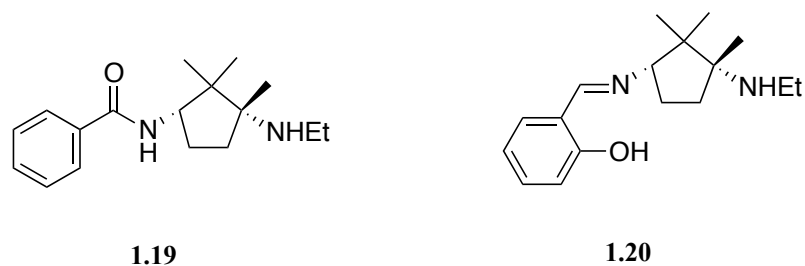
Estudos recentes envolvem ensaios com 1,3-aminoalcoois derivados da levoglucosenona³³ **1.17** e 1,4 aminoalcoois³⁴ **1.18**, em que os melhores ligandos utilizados na alquilação do benzaldeído obtido *ee* de 74% (*R*) com 30 mol% e 95% (*S*) com 10 mol% respetivamente (Esquema 1.12).



Esquema 1.12

As diaminas e seus derivados têm recebido menos atenção quanto à sua utilização como ligandos quirais. Mas as suas potencialidades são enormes como é o caso dos derivados do ácido canfórico sintetizados no nosso grupo de investigação. Por exemplo, a 1,3 diamina (**1.19**) apresenta um *ee* de 96% na alquilação do benzaldeído com dietilzinco.³⁵

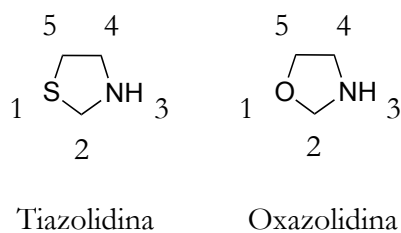
Outro exemplo deste tipo de ligando, também derivado do ácido canfórico e sintetizado no nosso grupo de investigação, é o ligando tridentado **1.20**, que originou sempre conversões acima dos 97% e *ee* entre os 72% e os 97% na alquilação enantiosseletiva de vários aldeídos aromáticos (Esquema 1.13).³⁶



Esquema 1.13

1.4 Tiazolidinas

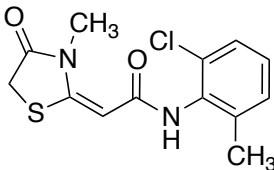
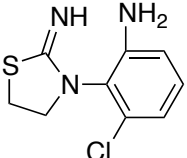
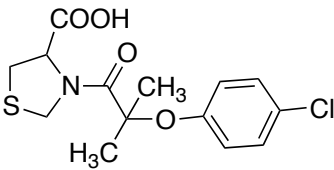
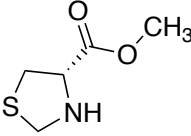
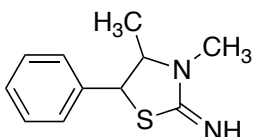
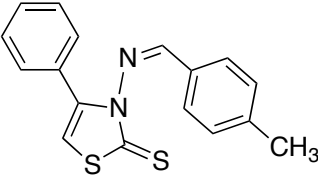
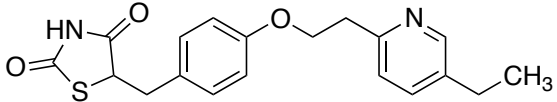
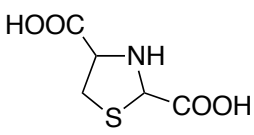
As tiazolidinas são uma classe de compostos orgânicos heterocíclicos com um anel saturado de cinco membros com um grupo tioéter e um grupo amina nas posições 1 e 3, respetivamente (Esquema 1.14). São um análogo de enxofre das oxazolidinas.



Esquema 1.14 - Estrutura e numeração dos núcleos tiazolidínicos e oxazolidínicos

Várias publicações têm realçado a importância da unidade estrutural tiazolidínica como elemento fundamental em muitos fármacos. Estas unidades encontram-se presentes em moléculas biologicamente ativas que são usadas como anticonvulsivos, sedativos, antidepressivos, anti-inflamatórios, anti-hipertensivos ou anti-histamínicos entre outros exemplos, como mostra a Tabela 1.2.³⁷

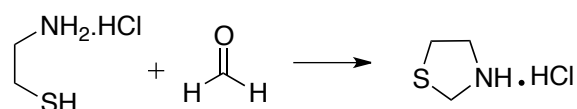
Tabela 1.2 – Atividade biológica de vários derivados da tiazolidina

No.	Nome	Estrutura	Uso
1	Ralitolina		Anticonvulsivo
2	Timiridine esilate		Antidepressivo
3	Timofibrate		Hipolipidêmico
4	Carbolidine		Mucolítico
5	Thiadrine		Antitussígeno, antiasmático
6	Fezatione		Antifúngico
7	Pioglitazone		Agente hipoglicêmico (via oral)
8	Tidiacic		Tratamento de problemas do fígado

Introdução

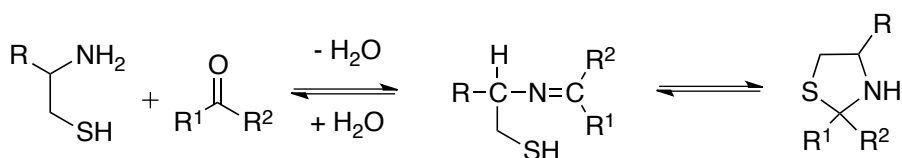
Adicionalmente, os compostos tiazolidínicos foram estudados como bons agentes contra o vírus do HIV tipo 1^{38,39}, tendo uma atividade antimicrobiana forte e seletiva⁴⁰ e atividade anticancerígena⁴¹⁻⁴³.

A molécula de tiazolidina pode ser obtida, com elevado rendimento, como hidrocloreto através da reação do hidrocloreto da cisteamina com formaldeído em fase aquosa à temperatura ambiente (Esquema 1.15).⁴⁴



Esquema 1.15

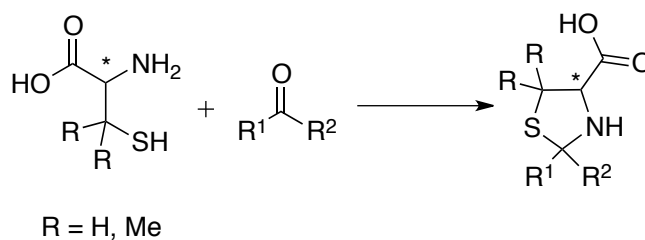
Seguindo esta lógica é possível sintetizar tiazolidinas substituídas nas posições 2 e 4 por reação de um composto carbonílico apropriado com um aminotiol adequado.⁴⁵ Em solução, as tiazolidinas estão em equilíbrio com o intermediário imina acíclico e com os reagentes de partida. O equilíbrio depende da natureza dos substituintes presentes no anel tiazolidínico (Esquema 1.16).⁴⁶



Esquema 1.16

Tiazolidinas possuindo o grupo NH (amina secundária) são facilmente hidrolisadas por ebulição em solução aquosa ácida ou básica. A presença de substituintes no átomo de azoto estabiliza o anel, sob condições fortemente ácidas, básicas ou a temperaturas altas 1,3-tiazolidinas sofrem epimerização em C₂ seguida da sua decomposição para o aldeído e aminotiol correspondente.⁴⁷

A descoberta das tiazolidinas-4-carboxílicas foi feita acidentalmente por Birch e Harris⁴⁸ durante o estudo do efeito do formaldeído sobre as curvas de titulação de aminoácidos. Mais tarde, em 1936, Schubert⁴⁹ foi o primeiro a explicar a formação da tiazolidinas através da condensação da cisteína e do formaldeído seguido de uma ciclização intramolecular. Por consequência, um grande número de tiazolidinas-4-carboxílicas podem ser sintetizadas por condensação de aldeídos ou cetonas com a cisteína e/ou penicilamina, de acordo com o Esquema 1.17.



Esquema 1.17

Embora a ciclização possa acontecer de variadas maneiras, de acordo com Kallen⁵⁰ o caminho preferencial envolve primeiro a formação da imina, seguido da ciclização intramolecular. Quando é utilizado um aldeído ou uma cetona não simétrica, da ciclização resulta um novo centro quiral em C₂ criando assim uma mistura de diastereoisómeros. Uma situação interessante surge quando o aldeído utilizado como reagente também é quiral. A estereoquímica no centro recém-formado é controlada pela estereoquímica do aldeído⁵¹. Tendo em atenção a importância biológica das tiazolidinas, Patek et al. relatou um protocolo de síntese de tiazolidinas em fase sólida⁵², facilitando a construção de uma base de dados destes compostos.

Como referido no subcapítulo 1.3.2 muitos dos ligandos quirais que têm sido desenvolvidos para a adição enantiosseletiva de dialquilzincos a aldeídos são derivados de aminoalcoois ou aminoácidos. Partindo da *L*-cisteína foi sintetizada uma grande diversidade de tiazolidinas com os grupos funcionais referidos, tendo sido estudadas ao longo das últimas décadas tiazolidinas como ligandos para vários tipos de reação de catálise^{53–55} inclusivamente como organocatalisadores⁵⁶.

O estudo das tiazolidinas como ligandos na adição de dietilzinc a aldeídos tem sofrido vários avanços, principalmente a partir do final do séc. XX. Os investigadores foram alterando os substituintes do anel tiazolidínico e reportando resultados interessantes. São exemplos destes algumas tiazolidinas com o grupo éster metílico e etílico na posição 4 do anel e diversos grupos na posição 2. Com estes ligandos obtiveram-se produtos com rendimentos superiores a 90% e excessos enantioméricos na ordem dos 90% na maioria dos casos (Tabela 1.3).^{57,58}

Introdução

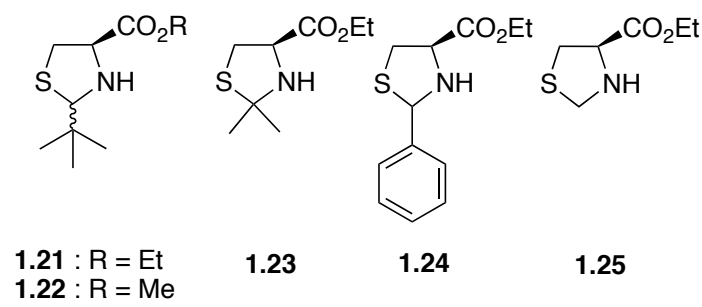
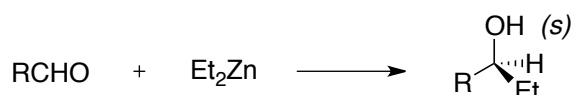


Tabela 1.3: Adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos⁵⁷



No.	R	Ligando (mol%)	Tempo (h)	Rendimento (%)	ee (%)
1	Ph	1.21 (4)	4	95	87
2	Ph	1.21 (6)	4	99	90
3	<i>para</i> -ClC ₆ H ₄	1.21 (6)	4	100	95
4	<i>para</i> -MeOC ₆ H ₄	1.21 (6)	4	99	94
5	<i>orto</i> -MeOC ₆ H ₄	1.21 (6)	4	100	90
6	ciclo-C ₆ H ₁₁	1.21 (6)	4	100	92
7	2-naftil	1.21 (6)	4	100	90
8	Ph	1.22 (6)	4	98	86
9	<i>para</i> -ClC ₆ H ₄	1.22 (6)	4	100	92
10	Ph	1.23 (4)	6	94	87
11	Ph	1.23 (6)	6	99	90
12	<i>para</i> -ClC ₆ H ₄	1.23 (6)	6	99	90
13	Ph	1.24 (6)	12	84	80
14	<i>para</i> -ClC ₆ H ₄	1.24 (6)	6	98	87
15	Ph	1.25 (6)	12	90	67
16	<i>para</i> -ClC ₆ H ₄	1.25 (6)	12	95	72

No nosso grupo de investigação estes tipos de compostos têm sido sintetizados e testados como ligandos quirais na alquilação enantiosseletiva de aldeídos com ZnEt₂, tendo sido obtidos bons resultados com tiazolidinas que contêm grupos éster metílicos na posição 4 e diferentes substituintes em C₂.⁵⁹

Devido à eficiência destes ligandos tiazolidínicos um dos objetivos principais dos nossos estudos consistiu na síntese de novos derivados, sendo de todo o interesse estudar o comportamento destes em reações de alquilação de aldeídos com dietilzinco. Pretendíamos, especificamente, sintetizar tiazolidinas com um grupo imina na sua posição 4, dada a conhecida eficiência das bases de Schiff como indutores de quiralidade em inúmeros processos catalíticos.

Capítulo 2

Síntese de ligandos quirais

O trabalho apresentado nesta tese teve como objetivo sintetizar ligandos quirais para serem utilizados em reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos com $ZnEt_2$. Para este efeito, partimos de compostos de ocorrência natural que foram modificados de modo a obter estruturas diversificadas que pudessem ser úteis na catálise enantiosseletiva. Os compostos naturais são, sem dúvida, a fonte mais acessível de precursores quirais, uma vez que podem ser obtidos comercialmente na sua forma enantiomericamente pura.

Ambicionámos sintetizar ligandos com diferentes grupos funcionais, nomeadamente, éster, amina, imina, entre outros. Pretendemos também introduzir vários substituintes em posições estratégicas, que pudessem modificar a eficiência dos diferentes ligandos.

Neste capítulo descreve-se a síntese dos ligandos preparados.

2.1 Síntese de tiazolidinas 4-carboxílicas e 4-carboxilatos

A cisteína é um aminoácido de ocorrência natural, contém enxofre, que é encontrado na maioria das proteínas. É um dos 20 aminoácidos existentes nos seres humanos e é o único entre eles que contém um grupo tiol. Este grupo é responsável por um número de funções importantes da cisteína, tais como permitir a formação de ligações de dissulfureto que são cruciais para a definição das estruturas de muitas proteínas.⁶⁰ O seu nome tem origem na palavra grega *kustis*, que significa "bexiga", pois foi isolada inicialmente a partir de cálculos

Síntese de ligandos quirais

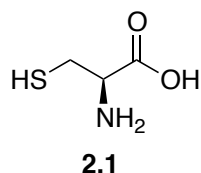
renais, sob a forma de cistina. A cisteína é principalmente encontrada em proteínas e no tripéptido glutatona.⁶⁰

Atualmente a fonte mais barata a partir da qual a *L*-cisteína pode ser isolada com um rendimento elevado é por hidrólise das moléculas no cabelo humano. Outras fontes incluem penas e pelos de suíno. Embora por muitos anos vários aminoácidos fossem acessíveis através de fermentação, a *L*-cisteína só ficou disponível em 2001, quando uma empresa alemã introduziu uma rota de produção através de fermentação (origem não animal, não-humano).⁶⁰

Devido às suas propriedades características, os compostos que possuem centros quirais têm variadas aplicações desde precursores de fármacos e preparação de novos materiais, até à sua aplicação em catálise enantiosseletiva.

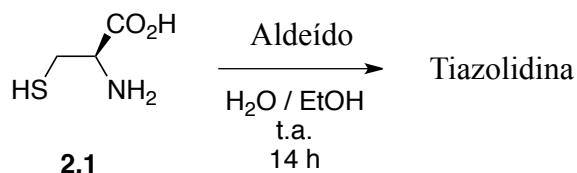
A cisteína (principalmente na sua forma natural de *L*-cisteína) é usada para aplicações nas indústrias de alimentação, farmacêutica e de cuidados pessoais. No nosso caso, é um excelente precursor quiral para a formação de tiazolidinas ao reagir com um composto carbonílico.

Partimos do composto quiral natural *L*-cisteína (**2.1**) de modo a obter novas tiazolidinas. As tiazolidinas possuem um anel rígido de 5 membros com um ou mais centros quirais, o que torna estes compostos interessantes para serem utilizados como ligandos em reações de catálise.



Partindo da *L*-cisteína sintetizámos as tiazolidinas, **2.2** a **2.4**, por condensação com os compostos carbonílicos, pivaldeído, benzaldeído e formaldeído respetivamente (Tabela 2.1).

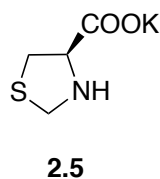
As reações foram efetuadas à temperatura ambiente durante uma noite numa mistura de etanol/água (4:3). As tiazolidinas correspondentes (**2.2**, **2.3** e **2.4**) foram obtidas com rendimentos de 60%, 90% e 83% respetivamente.

Tabela 2.1 – Tiazolidinas derivadas da *L*-cisteína e aldeídos correspondentes

Tiazolidina	Aldeído	Rendimento (%)
<p style="text-align: center;">2.2</p>		60
<p style="text-align: center;">2.3</p>		90
<p style="text-align: center;">2.4</p>		83

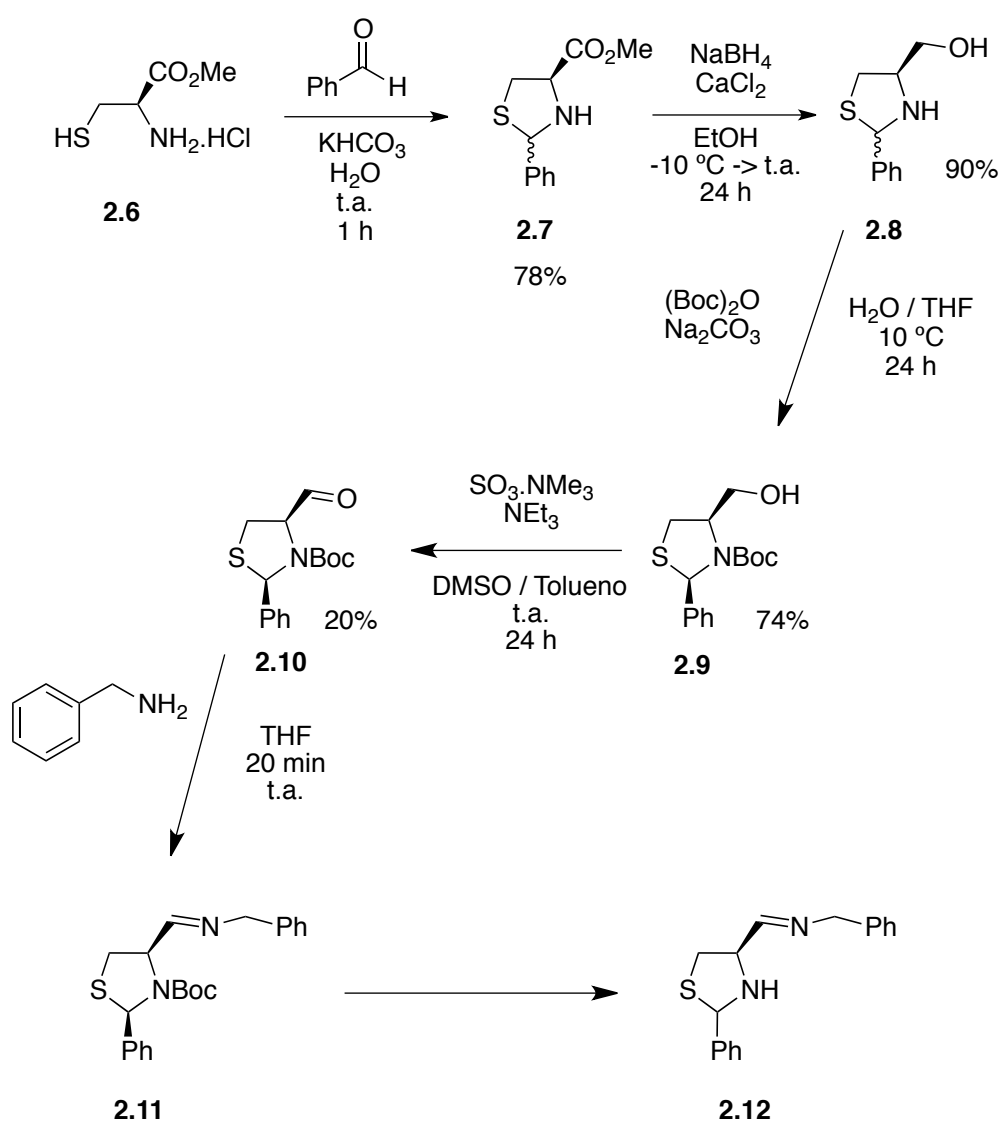
Não encontramos na literatura referência à utilização de tiazolidinas, com o grupo carboxilo em C₄ como ligandos, em catálise enantiosseletiva. Daí o nosso interesse na sua síntese e utilização em estudos de alquilação enantiosseletiva de aldeídos com dietilzinco.

Tendo em conta alguns resultados interessantes sobre o uso de carboxilatos como ligandos, nomeadamente na hidrossilação de cetonas⁶¹, sintetizámos também um ligando deste tipo para testar a sua atividade como indutor de quiralidade. Assim, **2.5** foi obtido a partir de **2.4** por reação com KOH em metanol à temperatura ambiente, durante 22 horas, com um rendimento de 96%.



2.2 Síntese de 4-iminometiltiazolidinas

O uso do hidrocloreto do éster metílico da *L*-cisteína, **2.6**, como bloco de partida tem várias vantagens, nomeadamente, a maior reatividade do grupo éster em relação ao grupo carboxílico e a sua maior solubilidade em solventes orgânicos comuns. Um dos objetivos do nosso trabalho era a síntese de tiazolidinas com grupo imina na posição 4 do anel tiazolidínico. Para isso, partimos de **2.6** e seguimos a via sintética apresentada no Esquema 2.1. A síntese de **2.7-2.9** foram previamente descritas.⁶²



Em primeiro lugar procedemos à síntese da tiazolidina **2.7** por condensação de **2.6** com benzaldeído, usando apenas um passo, tendo-se obtido uma mistura de

diastereoisómeros. Esta reação foi testada usando dois procedimentos diferentes. No primeiro, a reação foi efetuada em etanol e água à temperatura ambiente durante 24 horas, com rendimento de 67%. Noutra, a reação foi realizada durante 1 hora em água com a adição de KHCO_3 à temperatura ambiente, resultando num rendimento de 78% (Esquema 2.1). Considerando o melhor rendimento e o tempo de reação mais curto, passámos a utilizar este procedimento.

Utilizando **2.7**, procedemos à redução do grupo éster da tiazolidina ao álcool correspondente, **2.8**. Para isto utilizámos NaBH_4 e CaCl_2 como um agente redutor modificado, que foi adicionado à tiazolidina em etanol a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. A reação foi realizada à temperatura ambiente.

Foram feitas várias tentativas de otimização desta reação, nomeadamente, a adição lenta do agente redutor, tempo de reação, agitação do meio reacional e qualidade do agente redutor. Otimizado o processo, efetuou-se a reação durante 24 horas. Após purificação, por cromatografia em coluna, obtivemos o produto confirmado por RMN ^1H , com um rendimento de 90%.

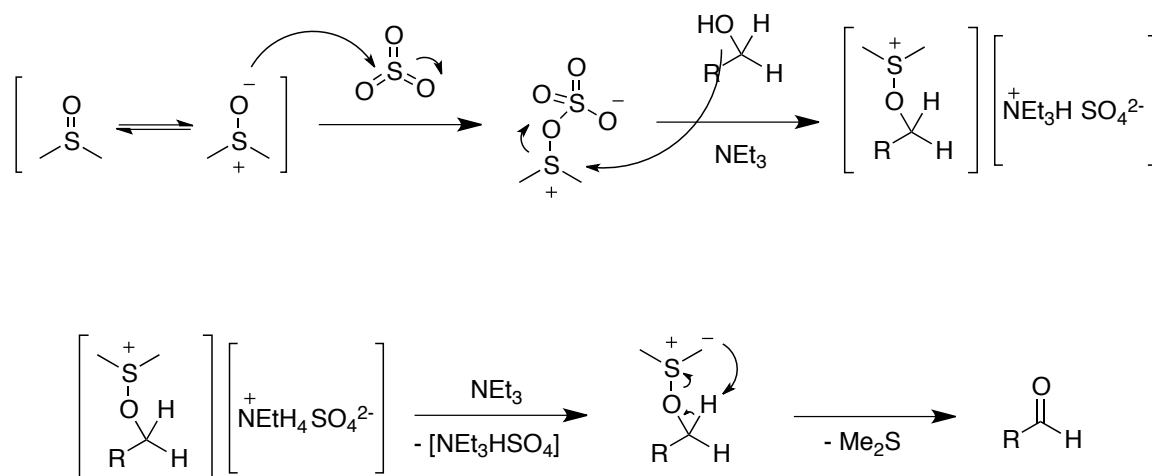
Seguidamente avançámos para o próximo passo, a proteção do átomo de azoto. Para isso fez-se reagir **2.8** com $(\text{Boc})_2\text{O}$ e Na_2CO_3 a uma temperatura de $10\text{ }^\circ\text{C}$ em $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ (1:2) durante 24 horas. Após este tempo, purificámos o produto por cromatografia em coluna e isolámos o composto protegido **2.9**, confirmado por RMN ^1H , com um rendimento de 74%.

O passo seguinte desta sequência sintética envolvia a oxidação do grupo hidroxilo ao aldeído correspondente. A síntese deste composto, **2.10**, foi feita utilizando um procedimento modificado da literatura⁶². Por reação de **2.9** com o agente oxidante $\text{SO}_3\cdot\text{NMe}_3$ na presença de trietilamina, em DMSO e tolueno (3:1), foi gerado o composto **2.10**. Conseguimos cristalizar parte do composto em hexano dando origem a cristais brancos. O resto da mistura foi purificada por cromatografia em coluna. O composto confirmado por RMN ^1H foi obtido com um rendimento total de 20%.

O mecanismo de formação do aldeído está representado no Esquema 2.2 e foi proposto por Parikh e Doering⁶³. O primeiro passo deste mecanismo é a reação do DMSO, que existe em equilíbrio na solução com as duas estruturas de ressonância representadas no início do esquema, com o trióxido de enxofre, dando origem a um intermediário. De seguida existe o ataque nucleofílico do grupo hidroxilo e desprotonação pela trietilamina resultando num ião associado ao complexo aniónico de sulfato. A adição de, pelo menos, dois equivalentes de base desprotona o ião para dar origem ao íleto de enxofre removendo o

Síntese de ligandos quirais

contra-íão. No último passo, o íleto passa por um estado de transição para dar o aldeído desejado, assim como um equivalente de dimetilsulfureto.



Esquema 2.2

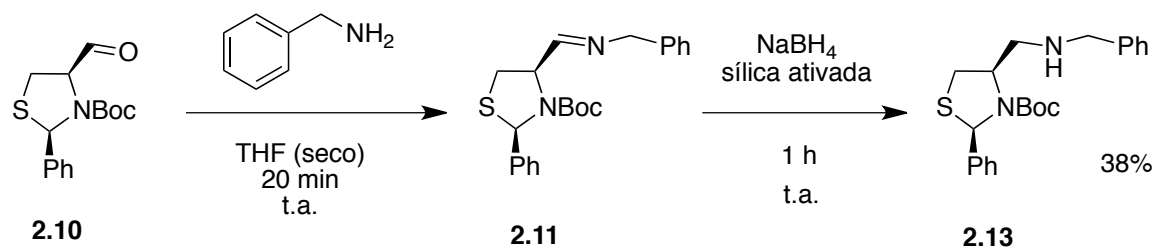
Obtido o aldeído **2.10**, tínhamos como objetivo principal reagir este com aminas para originar iminas para serem utilizadas como ligandos em reações de alquilação enantiosseletiva de benzaldeído. Fizemos várias tentativas neste sentido utilizando a benzilamina.

Numa primeira tentativa, adicionámos o aldeído à amina em etanol, na presença de sílica ativada para captar a água libertada durante a reação. A reação foi colocada num banho de ultrassons e controlada por TLC. Após 3 horas não se observou nem o consumo dos reagentes de partida nem o aparecimento de outros produtos.

Numa segunda tentativa a reação foi feita com irradiação por micro-ondas na presença de uma quantidade catalítica de ácido *p*-toluenossulfónico em etanol seco. Este procedimento foi já utilizado no nosso grupo de investigação, com bons resultados na formação de iminas. A reação foi controlada por TLC a cada 10 minutos e observou-se o aparecimento de uma nova mancha. A formação da imina foi confirmada por RMN ¹H porém, observámos que o produto não estava puro, apesar de por TLC apresentar apenas uma mancha. Tentámos recristalizar o produto com éter etílico, uma técnica que resulta noutras iminas, tendo obtido um sólido. Por RMN ¹H, verificámos que nem o sólido, nem o filtrado após evaporação continha a imina pretendida, tendo provavelmente ocorrido degradação, o que poderá ser indicação de instabilidade desta imina. O ensaio por micro-ondas foi ainda tentado mais uma vez mas sem sucesso quanto à formação da imina.

Recorremos, finalmente ao método clássico, reação em refluxo de etanol seco. Controlando por TLC, passado 24 horas verificámos que não existia a formação da imina.

Não tendo conseguido isolar a imina pensámos num processo alternativo. Decidimos tentar preparar a imina e reduzi-la *in situ*, processo conhecido como aminação reductiva. Pensando que a amina resultante possuisse maior estabilidade. A via sintética usada foi a representada no Esquema 2.3.



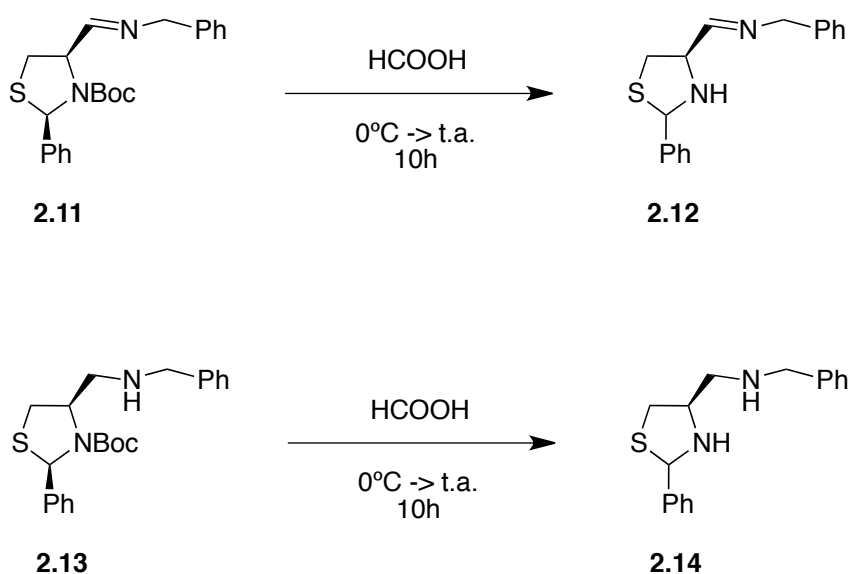
Esquema 2.3

A partir do composto **2.10**, por reação com a benzilamina em THF seco, durante 20 minutos, foi gerado *in situ* **2.11** que, por reação com NaBH_4 durante 1 hora originou o composto **2.13**. Este foi purificado por cromatografia em coluna e confirmado por RMN ^1H , tendo sido obtido com um rendimento de 38%.

A formação da amina era uma indicação clara de que a imina se tinha formado no meio da reação. Perante este resultado decidimos fazer mais uma tentativa de síntese e isolamento da imina **2.11** que pretendíamos. Para isso efetuámos a reação, como anteriormente descrito, de **2.10** com benzilamina, em THF seco, durante 20 minutos e apenas se evaporar de seguida o solvente. Obtivemos desta forma, o composto **2.11**, comprovado por RMN ^1H e RMN ^{13}C .

De seguida pretendíamos desproteger o átomo de azoto do anel tiazolidínico para obtermos os ligandos que seriam usados nas reações de catálise enantiosseletiva (Esquema 2.4).

Síntese de ligandos quirais

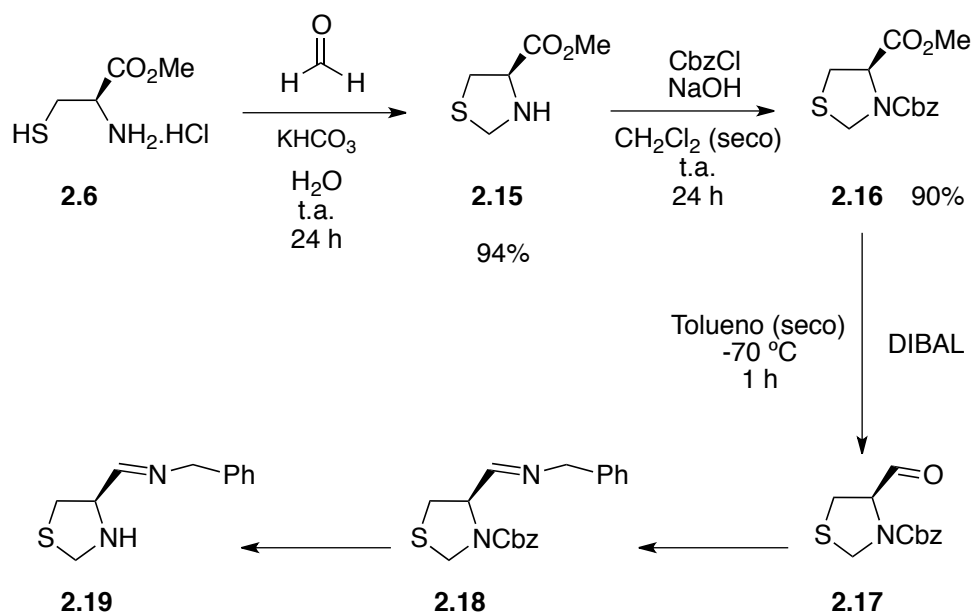


Esquema 2.4

À tiazolidina protegida adicionámos lentamente ácido fórmico 98%, a utilização de ácido fórmico serve como solvente e reagente. A adição realizou-se num banho de gelo e deixou-se aquecer lentamente até à temperatura ambiente durante 10 horas. Tentámos várias vezes este procedimento, variando a velocidade de adição e quantidade do ácido fórmico. Contudo, verificámos por TLC que desaparecia o reagente de partida e por RMN ^1H que o produto pretendido não estava presente, indicando que ocorrera degradação.

Por limitações de tempo não foi possível terminar estes estudos de forma a chegar aos compostos pretendidos, **2.12** e **2.14**. Futuros estudos poderão envolver variar o tempo de reação com o ácido fórmico e variar a quantidade de agente desprotetor. Poderão ainda ser feitos estudos de outros reagentes para a desproteção do átomo de azoto.

Fizemos ainda outra tentativa de síntese de uma 4-iminotiazolidina, usando a sequência sintética apresentada no Esquema 2.5.



Esquema 2.5

Baseámos esta sequência numa relatada na literatura⁶⁴, procedimento que leva ao grupo aldeído na posição C_4 no anel tiazolidínico diretamente a partir do éster. Esta teria uma vantagem adicional, de envolver um passo a menos.

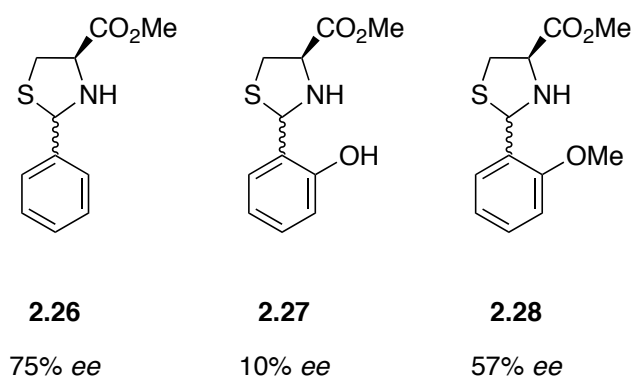
Partindo do hidrocloreto do éster metílico da *L*-cisteína, por reação com formaldeído em água à temperatura ambiente durante 24 horas, foi obtido **2.15**, com um rendimento de 94%. A reação de **2.15** com CbzCl e NaOH em diclorometano seco, à temperatura ambiente, durante 24 horas, permitiu obter o composto protegido **2.16**, após purificação por cromatografia em coluna, com um rendimento de 90%. No passo seguinte, fez-se reagir **2.16** com DIBAL em tolueno a -70°C durante 1 hora, tendo-se obtido uma mistura do produto pretendido e do reagente de partida. Após vários testes de eluentes para tentar separar os dois compostos, isto não foi conseguido e não podemos continuar o estudo desta via sintética devido a limitações de tempo.

2.3 Síntese de tiazolidinas 4-carboxilatos de metilo 2-substituídas

Em estudos anteriores verificámos que o volume estéreo dos substituintes em C₂ das tiazolidinas tem influência significativa nos produtos da alquilação enantiosseletiva de aldeídos com ZnEt₂. Como continuação destes estudos e com o objetivo de melhor esclarecer a influência dos substituintes em C₂ na seletividade do processo, sintetizámos algumas novas tiazolidinas.

Os ligandos **2.19-2.24**, representados na Tabela 2.2, foram sintetizados adicionando o aldeído ao hidrocloreto do éster metílico da *L*-cisteína em água, e lentamente KHCO₃ à temperatura ambiente. Após 1 hora os ligandos foram isolados e purificados por cromatografia em coluna.

A escolha estratégica destes ligandos prende-se com resultados já conhecidos⁵⁹ na alquilação do benzaldeído na presença dos ligandos **2.26-2.28** representados no Esquema 2.6.



Esquema 2.6

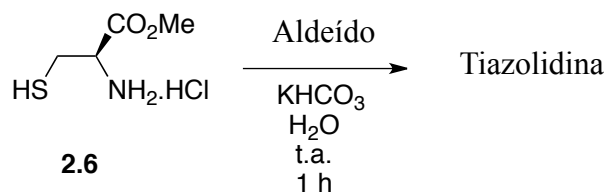


Tabela 2.2 – Tiazolidinas derivadas do éster metílico da *L*-cisteína e aldeídos correspondentes

Tiazolidina	Aldeído	Rendimento (%)
<p style="text-align: center;">2.20</p>		75
<p style="text-align: center;">2.21</p>		84
<p style="text-align: center;">2.22</p>		89
<p style="text-align: center;">2.23</p>		90
<p style="text-align: center;">2.24</p>		95
<p style="text-align: center;">2.25</p>		93

Síntese de ligandos quirais

Os ligandos testados outrora tinham como objetivo saber como é que a seletividade na alquilação do benzaldeído podendo ser afetada com um ligando tiazolidínico tridentado. Daí a síntese de **2.27** e **2.28** com um grupo hidroxilo e metóxi, na posição *orto* do anel. As conclusões deste estudo⁵⁹ revelaram que, na a alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com ZnEt_2 , a presença do grupo hidroxilo diminuiu significativamente o excesso enantiomérico do produto, (**2.26**, 75%; **2.27**, 10%). A diminuição de *ee* na presença de **2.28**, para 57%, é menor mas significativa. Os resultados indicam que estes substituintes na posição *orto* não favorecem a alquilação enantiosseletiva do benzaldeído. Isto poderá ser explicado por uma possível coordenação com o metal e/ou pelo impedimento estéreo que os grupos introduzem.

Para verificar o efeito que o grupo metóxi tem neste tipo de catálise decidimos sintetizar as tiazolidinas **2.20** e **2.21** onde o grupo metóxi está em posição *meta* e *para*, respetivamente.

A tiazolidina com o grupo naftilo em C_2 (**2.22**) foi sintetizado com o objetivo de apurar o efeito de um impedimento estéreo ainda maior naquela posição.

Os resultados obtidos com os novos ligandos poderiam esclarecer estas questões, nomeadamente, o efeito estéreo de substituintes em posição *orto* do anel aromático.

A síntese de **2.23-2.25** tinha como objetivo avaliar a influência, se alguma, de o grupo em *orto* ser dador (**2.23**) ou atrator (**2.24**, **2.25**) de eletrões.

Os resultados e interpretação de todos os estudos de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com ZnEt_2 na presença destes ligandos encontram-se descritos no Capítulo 4.

Capítulo 3

Síntese de complexos de zinco

No Capítulo 2 desta dissertação descrevemos a síntese de um conjunto de tiazolidinas partindo da *L*-cisteína e do hidrocloreto do éster metílico da *L*-cisteína. O nosso objetivo era utilizar estes compostos como ligandos em reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos com ZnEt_2 .

De modo a poder interpretar os resultados obtidos e modelar a síntese de novas estruturas tiazolidínicas, seria útil saber algo sobre o modo de coordenação das tiazolidinas com o centro metálico do zinco. Com isto em mente propusemo-nos sintetizar e isolar os complexos de zinco e determinar a sua estrutura por cristalografia de raios-X.

Utilizando a tiazolidina **2.15**, derivada do formaldeído, tentámos preparar os complexos de zinco usando diferentes condições de reação (Tabela 3.1).

Na primeira tentativa fizemos reagir a tiazolidina com ZnCl_2 em etanol e água à temperatura ambiente durante 24 horas. Nestas condições e com uma temperatura moderadamente elevada presente no laboratório, o complexo precipitou em pouca quantidade. Para facilitar a precipitação do complexo, realizámos a reação de complexação a uma temperatura controlada de 15 °C, tendo ocorrido a precipitação do complexo após uma noite de reação.

Por análise do espectro do complexo de zinco por RMN ^1H observámos a ausência dos sinais correspondentes aos hidrogénios em C_2 , da tiazolidina, mas a presença dos sinais dos restantes protões. Pensámos estar na presença do complexo da cisteína, sendo provável que o meio aquoso e algum HCl presente tenha promovido a hidrólise da tiazolidina. Tendo isto em conta, avançámos para novas tentativas de síntese dos complexos utilizando diferentes reagentes de zinco, nomeadamente, acetato de zinco e dietilzinco.

Tabela 3.1 – Síntese de complexos de zinco

Entrada	Eq. (Tz/M)	Reagente de Zinco	Solvente	Temperatura	Tempo
1	1/1	ZnCl ₂	Etanol/Água	t.a.	24 h
2	1/1	ZnAcO ₂	Etanol/Água	t.a.	24 h
3	2/1	ZnAcO ₂	Etanol/Água	t.a.	24 h
4	1/1	ZnAcO ₂	Etanol/Água	t.a.	21 h
5	1/1	ZnAcO ₂	Etanol/Água	t.a.	4 h
6	1/1	ZnAcO ₂	Etanol	t.a.	4 h
7	1/1	ZnAcO ₂	Metanol	t.a.	3 h
8	1/1	ZnAcO ₂	Acetona	t.a.	4 h
9	1/1	ZnEt ₂	Tolueno (seco)	0 °C/t.a.	19 h
10	1/1	ZnEt ₂	Tolueno (seco)	-78 °C	4 h

Fizemos vários ensaios (Tabela 3.1, 2-8) onde adicionámos ZnAcO₂ à tiazolidina à temperatura ambiente. Nestes ensaios variámos solventes, tempos de reação e o número de equivalentes tiazolidina/ZnAcO₂. Pensámos no acetato de zinco pois mesmo libertando ácido para o meio, a razão principal porque deixámos de usar ZnCl₂, seria muito mais fraco do que o HCl e, sendo assim, poderiam ser condições mais favoráveis para a obtenção do complexo sem hidrólise da tiazolidina.

A primeira experiência a ser feita com o ZnAcO₂ foi verificar se havia diferenças nos complexos alterando o número de equivalentes de tiazolidina (Tabela 3.1, 2 e 3). Após a análise dos espectros de RMN ¹H apurámos que ambos os espectros eram idênticos. Devido a este resultado, em todas as sínteses que realizámos posteriormente foram utilizadas quantidades equivalentes de ligando e reagente de zinco.

Fizemos reagir a tiazolidina com ZnAcO₂ em etanol e água à temperatura ambiente durante 21 horas (Tabela 3.1, 4), a reação resultou num precipitado branco que filtrámos. A análise por RMN ¹H e RMN ¹³C pareceu indicar a formação do complexo com a tiazolidina, identificando-se facilmente os sinais característicos dos prótons do anel tiazolidínico presentes no espectro de RMN ¹H. Apesar disto, tínhamos ainda algumas dúvidas devido ao não aparecimento de um carbono no espectro RMN ¹³C (Figura 3.1).

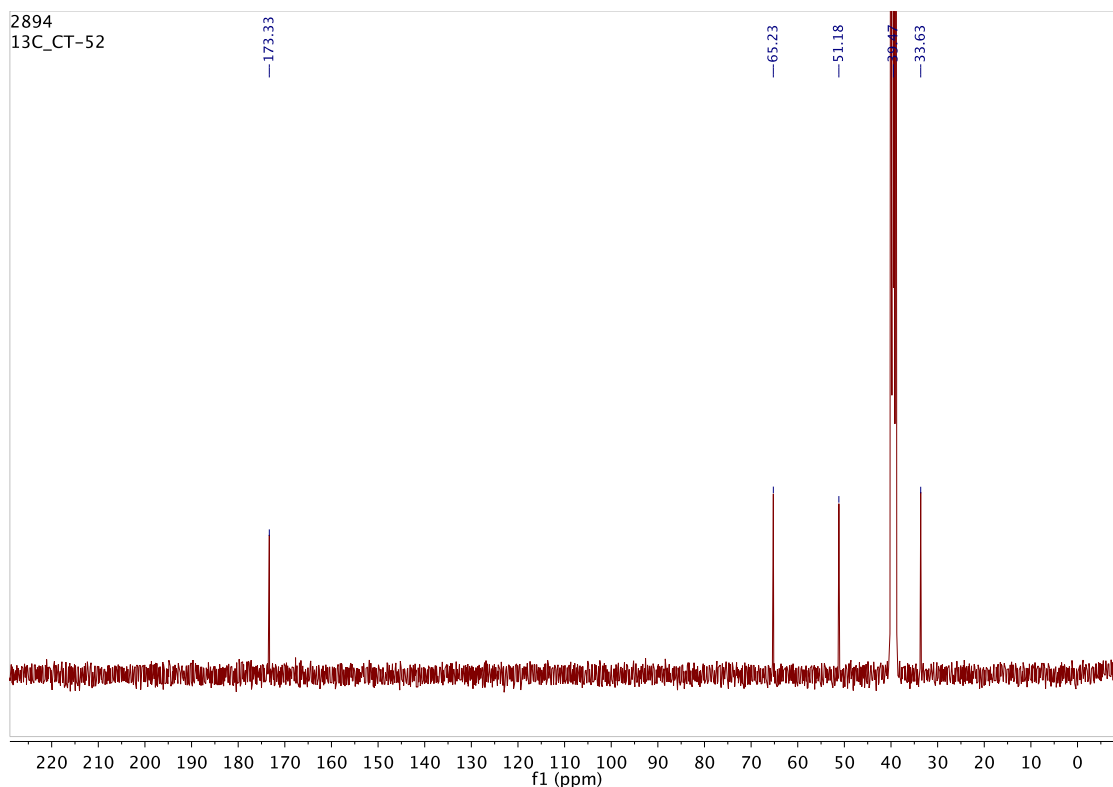


Figura 3.1 – Espectro de RMN ^{13}C do ensaio 4

Apesar disto, e por pensarmos que o sinal poderia coincidir com o do CDCl_3 , decidimos avançar para a tentativa de formação de cristais adequados para análise por cristalografia de raios-X. As várias tentativas de recristalização, por difusão, estão presentes na Tabela 3.2.

Tabela 3.2 – Tentativas de recristalização do ensaio 4

Dissolve	Não Dissolve	Formação de Cristais
DMSO	Tolueno	✗
DMSO	Éter etílico	✗
DMSO	Hexano	✗
DMSO	Acetona	✗
DMSO	Etanol	✗
Água	Acetona	✓
Água	Etanol	✓
Água	Metanol	✗

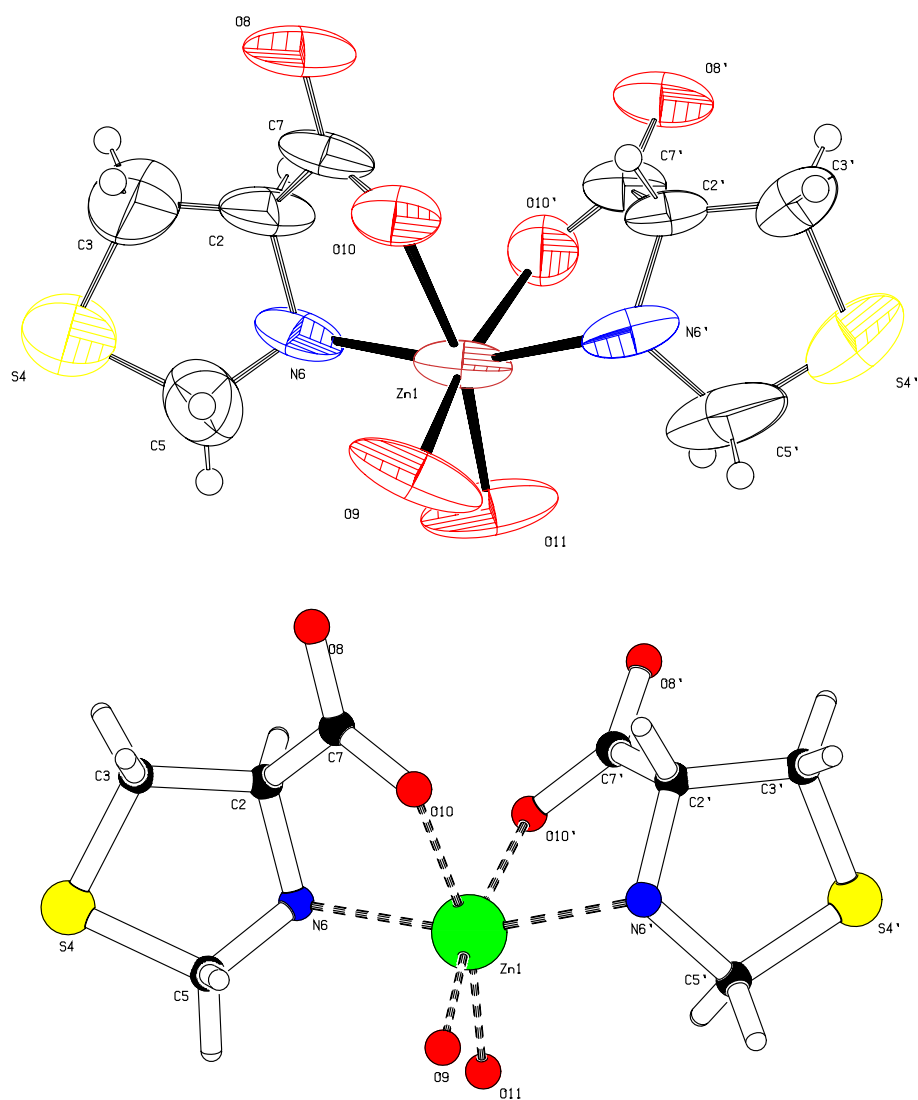
Síntese de complexos de zinco

Após termos testado diversos solventes verificámos que o sólido dissolvia apenas em DMSO e em água, a quente.

O uso de DMSO não é o mais aconselhável, devido ao seu elevado ponto de ebulição torna muito difícil a recuperação da amostra, mas mesmo assim tentámos várias recristalizações com este solvente, nunca tendo obtido produto cristalino que pudesse ser utilizado para cristalografia de raios-X.

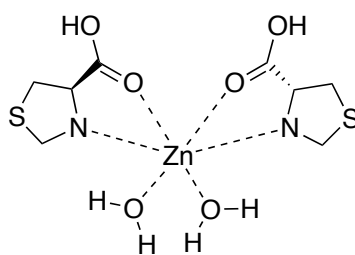
Devido à dificuldade de dissolver o complexo, e apesar de ser necessário aquecimento para dissolver o complexo em água, podendo haver o problema da abertura do anel tiazolidínico, fizemos tentativas de recristalização por difusão usando como segundo solvente acetona, etanol e metanol. Os sistemas água/acetona e água/etanol acabaram por dar origem a cristais incolores, adequados para os estudos que pretendíamos.

A estrutura do complexo obtida por cristalografia de raios-X apresenta-se no Esquema 3.1.



Esquema 3.1

A análise do complexo permitiu-nos concluir que não estávamos perante o complexo de zinco da tiazolidina **2.15**, na realidade era o complexo de zinco da correspondente tiazolidina ácida. Durante a reação, o ligando parece ter sofrido hidrólise, pois observou-se a presença do grupo COOH na posição 4 do anel tiazolidínico em vez do éster metílico. Esta transformação pode ter sido devida a um tempo de reação num meio reacional aquoso fracamente ácido. O Esquema 3.2 retrata uma versão mais simplificada da estrutura do complexo.



Esquema 3.2

Em relação à complexação do metal com o ligando verificamos, pelos Esquemas 3.1 e 3.2, que o zinco coordena com duas moléculas de tiazolidina. Esta coordenação é feita através do átomo de azoto do anel tiazolidínico e do o átomo de oxigénio do grupo carbonilo. Apesar de não se tratar do complexo que pretendíamos, estes estudos permitiram-nos esclarecer aspetos da coordenação de tiazolidinas a centros metálicos de zinco, mais especificamente de tiazolidinas com grupos éster em C₄. Como seria de esperar, os pontos de coordenação são o átomo de azoto e o grupo éster. Relativamente a este último, a dúvida existente era por qual dos átomos de oxigénio ocorria a coordenação. Podemos deduzir que, se com um grupo carboxilo a coordenação ocorre pelo oxigénio do grupo carbonilo, então na presença de um grupo éster a coordenação se processa do mesmo modo.

Verificado este resultado e através do nosso conhecimento adquirido após algumas sínteses destes complexos, constatámos que quanto menor a quantidade de água presente no meio reacional, mais facilmente ocorria precipitação do complexo, uma vez formado. Decidimos então fazer duas experiências em simultâneo (Tabela 3.1, 5 e 6). Um dos ensaios foi realizado apenas com etanol como solvente, o outro tinha uma mistura equitativa de etanol e água. Ambos os ensaios reagiram durante 4 horas à temperatura ambiente. As reações foram controladas por TLC de hora a hora, sempre tendo atenção ao desaparecimento da tiazolidina. Após 4 horas houve precipitação na experiência com o meio

Síntese de complexos de zinco

reacional de etanol, embora por TLC verificássemos que o reagente de partida não tinha sido totalmente consumido.

A reação com etanol e água foi terminada ao mesmo tempo, mesmo sem haver precipitação. A análise por TLC mostrou-nos que praticamente não havia reagente de partida e assim esperamos que pudessem existir condições para a formação de cristais diretamente do meio reacional. Tal não se verificou e apenas foi obtido um sólido após evaporação dos solventes.

O sólido deste último ensaio (Tabela 3.1, 5) foi analisado por RMN ^1H e RMN ^{13}C e comparámos estes espectros com os espectros de ressonância magnética nuclear do complexo cuja estrutura foi estabelecida por cristalografia de raios-X,

O espectro de RMN ^{13}C (Figura 3.2) apresenta sete sinais. Quatro desses sinais são idênticos aos do complexo identificado, e referentes aos átomos de carbono do anel tiazolidínico e ao átomo de carbono do grupo carbonilo. Dos três sinais restantes, um deverá corresponder ao carbono do grupo metilo do éster em C_4 . Os outros dois sinais, um correspondente a um carbono carbonílico e outro a um carbono metílico, poderão ser consequência da coordenação de grupos acetato ao átomo de zinco em vez de moléculas de água. O espectro de RMN ^1H deste sólido (Tabela 3.1, 5) apresenta também sinais que estariam de acordo com a estrutura proposta.

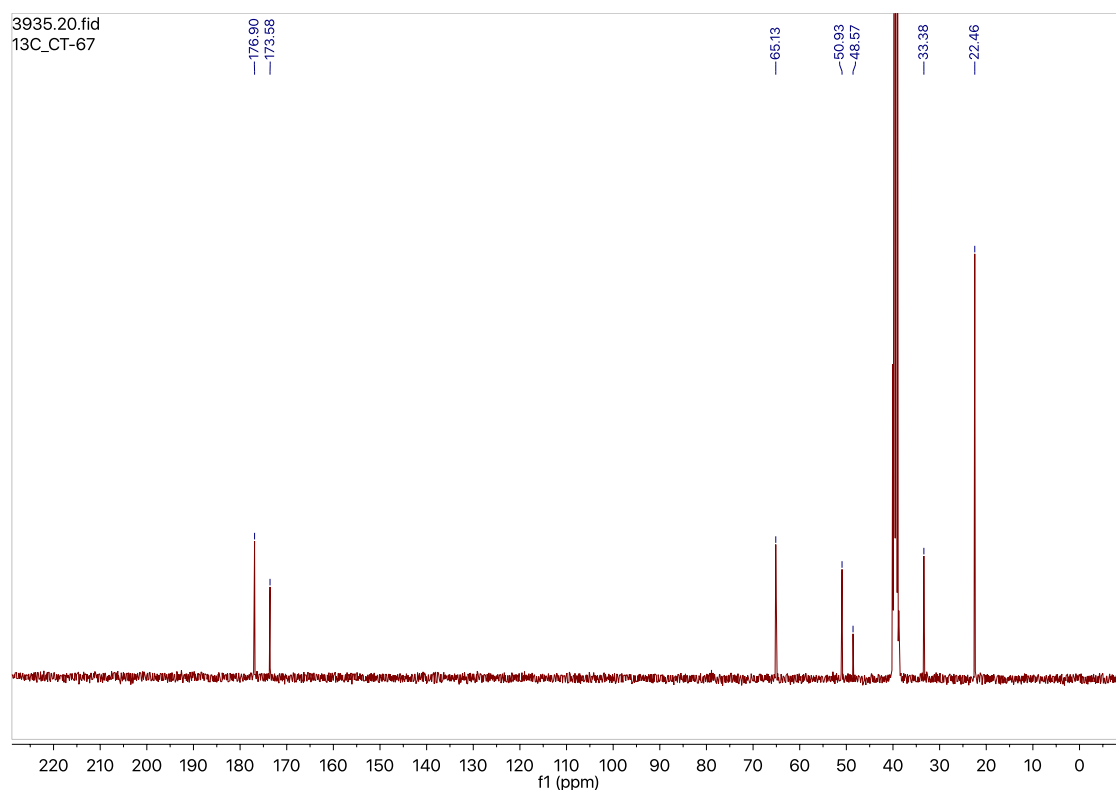


Figura 3.2 – Espectro de RMN ^{13}C do ensaio 5

O sólido dissolvia apenas em DMSO e parcialmente em água, a quente. As condições de várias tentativas de recristalização por difusão apresentam-se na Tabela 3.3.

Tabela 3.3 – Tentativas de recristalização do ensaio 5

Dissolve	Não Dissolve	Formação de Cristais
DMSO	Tolueno	✗
DMSO	Hexano	✗
DMSO	Acetona	✗
DMSO	Etanol	✗
Água	Acetona	✗
Água	Etanol	✗
Água	Metanol	✗

Não tendo conseguido os cristais adequados para análise por raios-X fizemos mais dois ensaios com o acetato de zinco onde alterámos os solventes na tentativa de obter um complexo que cristalizasse diretamente do meio reacional. Mantivemos o tempo de reação de 4 horas sempre controlando por TLC o desaparecimento do ligando (Tabela 3.1, 7 e 8). Todos estes ensaios só permitiram o isolamento do complexo por evaporação do solvente e eram muito difíceis de dissolver nos diversos solventes testados.

Numa última tentativa decidimos utilizar dietilzinco como fonte de zinco nas reações de formação dos complexos (Tabela 3.1, 9 e 10). A não libertação de ácido para o meio reacional e a diferente solubilidade que o complexo eventualmente terá, devido aos prováveis grupos etílicos ligados ao zinco, foram as principais razões da tentativa de utilização deste reagente organometálico. Adicionámos o $ZnEt_2$ à tiazolidina em tolueno seco a 0 °C e deixámos reagir à temperatura ambiente durante uma noite (Tabela 3.1, 9). Tendo obtido um sólido fizemos várias tentativas de recristalização por difusão (Tabela 3.4).

Tabela 3.4 – Tentativas de recristalização do ensaio 9

Dissolve	Não Dissolve	Formação de Cristais
DMSO	Tolueno	✗
DMSO	Éter etílico	✗
DMSO	Hexano	✗
DMSO	Acetato de Etilo	✗
Água	Acetona	✗
Água	Metanol	✗
Água	Etanol	✗

Nas várias tentativas de recristalização, nunca conseguimos obter um produto cristalino que pudesse ser utilizado para cristalografia de raios-X.

A nossa última síntese (Tabela 3.1, 10) e tentativa de cristalização baseada em condições da literatura⁶⁵. Adicionámos lentamente o $ZnEt_2$ à tiazolidina em tolueno seco a uma temperatura controlada de $-78\text{ }^\circ\text{C}$, deixámos reagir durante 4 horas à temperatura ambiente. Após a reação concentrámos a solução para 2 ml e esperávamos que, ao arrefecer lentamente, desse origem a cristais adequados para cristalografia de raios-X. Infelizmente, tal não se observou.

Neste capítulo descrevemos as várias tentativas de síntese de um complexo de zinco de uma tiazolidina com o objetivo de identificar a sua estrutura exata por cristalografia de raios-X. Deste modo seria conhecido o modo de coordenação destes ligandos, de modo a permitir interpretar resultados obtidos nas reações de catálise enantiosseletiva e também de modelar a síntese de novas estruturas tiazolidínicas. Embora o objetivo inicial não fosse conseguido, a informação obtida permitiu tirar algumas conclusões que serão úteis em futuros estudos.

Por limitações de tempo não tivemos a oportunidade de testar outros procedimentos adicionais que poderiam dar origem a complexos de zinco com características físicas apropriadas para permitir estudos por cristalografia de raios-X.

Capítulo 4

Estudos de catálise enantiosseletiva

Um dos métodos mais utilizados para obtenção de álcoois secundários quirais usando reagentes organometálicos de zinco, na presença de ligandos quirais, é com certeza a alquilação enantiosseletiva de aldeídos. Através desta reação catalítica é possível obter uma alongação da cadeia carbonada original do aldeído proquiral e a formação de um centro quiral. Para estas reações catalíticas foi nosso objetivo desenvolver ligandos quirais derivados da *L*-cisteína e do seu éster metílico, cuja síntese está descrita no Capítulo 2 desta tese. Propusemo-nos obter ligandos com estruturas diversificadas, utilizando sempre compostos quirais de partida acessíveis. Os ligandos por nós sintetizados foram ensaiados na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com dietilzinco, Os resultados destes estudos são descritos no presente capítulo.

4.1 Alquilação enantiosseletiva de aldeídos com $ZnEt_2$

Os aldeídos por reação com compostos organometálicos, dão origem a álcoois secundários. Nas alquilações enantiosseletivas de aldeídos a formação de álcoois secundários quirais resulta da adição de dialquilzincos a aldeídos proquirais, na presença de um ligando quiral.

Os compostos organometálicos de zinco não reagem com aldeídos a não ser na presença de ligandos que ativem o reagente. Embora existam diversos reagentes de dialquilzinco, o mais utilizado e estudado tem sido o dietilzinco. Na continuação de estudos

Estudos de catálise enantiosseletiva

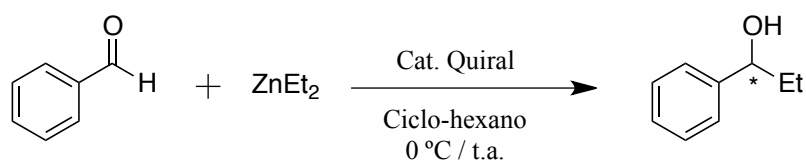
já efetuados e desenvolvidos no grupo de investigação de Química Orgânica, também neste trabalho utilizámos o dietilzinco como agente alquilante.

Os compostos organometálicos de zinco ao complexar com ligandos quirais do tipo base de Lewis, formam complexos, em que o carácter nucleófilo dos grupos alquilo aumenta e, como consequência, torna-os capazes de reagir com aldeídos. O benzaldeído^{11,6,66,32,35} é o substrato que surge na literatura como sendo o padrão para este tipo de reações, pelo que também foi o substrato utilizado por nós.

A temperatura utilizada nas reações depende muito das características dos ligandos e resulta sempre de um balanço entre conversões elevadas e excessos enantioméricos também elevados. Regra geral, temperaturas mais baixas favorecem *ee* mais elevados, no entanto, os tempos de reação tornam-se mais longos e as conversões podem ser mais baixas. Por outro lado, temperaturas mais elevadas aumentam as conversões, mas pode ocorrer degradação do *ee*.^{67,68} As reações de catálise por nós realizadas foram feitas à temperatura ambiente, por se ter constatado ser, de uma forma geral, a temperatura mais favorável quando tiazolidinas são utilizadas como ligandos.

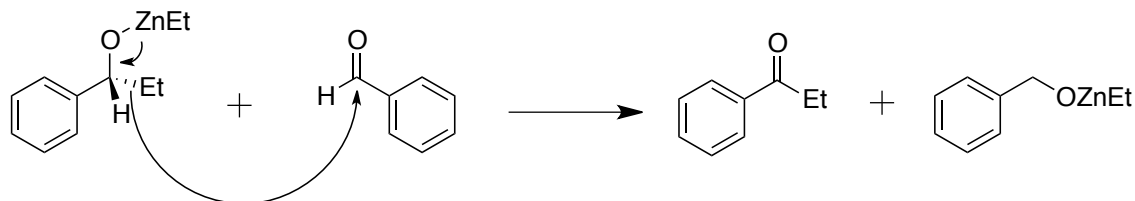
Solventes apolares (por exemplo o hexano e o tolueno), conduzem, quase sempre a melhores valores de conversão e enantiosseletividade, embora, outros solventes tenham também sido utilizados como o acetonitrilo, tetra-hidrofurano, diclorometano e o éter etílico^{24,69,70}.

Tendo em consideração trabalhos anteriores do grupo de investigação de Orgânica começámos por utilizar condições de reação previamente otimizadas: adição do ZnEt_2 a 0 °C, reação à temperatura ambiente, ciclo-hexano como solvente e benzaldeído como substrato (Esquema 4.1).^{32,35,71,72}



Esquema 4.1

Nas reações de alquilação pode formar-se um produto secundário, o álcool benzílico, resultante da reação lenta do produto de etilação, etil-1-fenilprop-1-óxizínco, com o benzaldeído (Esquema 4.2).



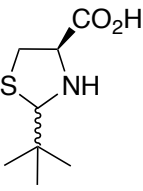
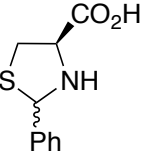
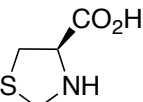
Esquema 4.2

4.2 Ligandos derivados da *L*-cisteína

As tiazolidinas **2.2-2.4**, derivadas da *L*-cisteína, foram testadas em reações de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com ZnEt_2 em ciclo-hexano à temperatura ambiente e em atmosfera inerte durante 24 horas. Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 4.1.

Pela análise da Tabela 4.1 verificamos que as tiazolidina ácidas apresentam conversões moderadas ao fim de 24 horas, sendo a que deu origem à melhor conversão (87%), a tiazolidina ácida **2.4**. No que diz respeito à formação de produto secundário, concluímos que com estes ligandos houve sempre formação de álcool benzílico em quantidades significativas, em dois dos casos superiores às de 1-fenilpropanol. Estes resultados mostram que este tipo de tiazolidinas é inadequado como ligando para as reações em causa.

Tabela 4.1 – Reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com dietilzinco na presença dos ligandos 2.2-2.4^a

Ligando	Tempo de reação (h)	Conversão ^b (%)	1-Fenilpropanol ^{b,c} (%)	<i>ee</i> ^{d,e} (%)
2.2 	24	68	40	9 (<i>S</i>)
2.3 	24	58	44	< 5
2.4 	24	87	75	< 5

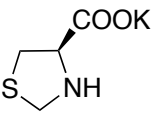
^aCondições de reação: ciclo-hexano (4 mL), ligando quiral (0,15 mmol), benzaldeído (1 mmol), solução de dietilzinco em hexano 1 M (2 mmol), 24 h, temperatura ambiente. ^bDeterminada por GC. ^c% Relativa ao benzaldeído convertido. ^dDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral, ^e(configuração absoluta do produto quiral).

Os três ligandos apresentados são semelhantes entre si, sendo que as diferenças são os substituintes no carbono 2 do anel tiazolidínico. Podemos concluir dos resultados apresentados que um menor impedimento estérico aumenta ligeiramente a conversão do benzaldeído e formação de 1-fenilpropanol mas, mesmo assim, os excessos enantioméricos são todos muito baixos, o que pode indicar que um fator decisivo pode ser o grupo ácido na posição C₄ e a sua influência na coordenação com o metal. Com isto em mente, e com base na literatura que apresenta bons resultados quando carboxilatos de potássio são usados como ligandos em catálise enantiosseletiva, mais propriamente na hidrossililação de cetonas⁶¹, resolvemos testar o ligando **2.5**, cuja síntese se encontra descrita no Capítulo 2. A escolha deste ligando permitiria comparar diretamente com o ligando **2.4**, o que deu origem à maior conversão, e assim tentar tirar conclusões sobre a influência do grupo carboxilo.

Os resultados da Tabela 4.2 mostram que o ligando **2.5**, para além de apenas dar origem a uma conversão de 25% na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, apresenta um *ee* de 1%, isto corresponde a um produto racémico. Este resultado poderá, em parte, ser devido a uma menor solubilidade do ligando. Contudo, o resultado dos estudos apresentados

nas Tabelas 4.1 e 4.2 mostram claramente que o uso de tiazolidinas com grupo carboxilo ou carboxilato de potássio em C₄ não catalisam eficientemente as reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos. Considerando os bons resultados obtidos nestas reações com tiazolidinas com grupos éster em C₄, apresentados na secção seguinte, a causa será com certeza o grupo carboxilo/carboxilato e a sua participação na formação do complexo catalítico.

Tabela 4.2 – Reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com dietilzinco na presença de 2.5^a

Ligando	Tempo de reação (h)	Conversão ^b (%)	1-Fenilpropanol ^{b,c} (%)	ee ^{d,e} (%)
2.5 	24	25	11	< 5

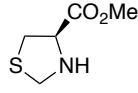
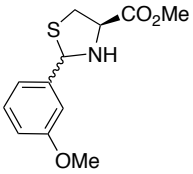
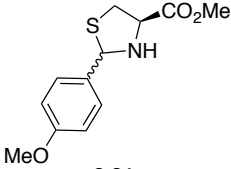
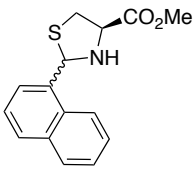
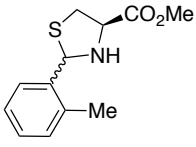
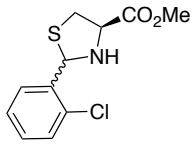
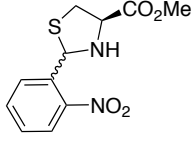
^aCondições de reação: ciclo-hexano (4 mL), ligando quiral (0,15 mmol), benzaldeído (1 mmol), solução de dietilzinco em hexano 1 M (2 mmol), 24 h, temperatura ambiente. ^bDeterminada por GC. ^c% Relativa ao benzaldeído convertido. ^dDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral, ^e(configuração absoluta do produto quiral).

4.3 Ligandos derivados do éster metílico da *L*-cisteína

Os ligandos **2.15** e **2.20-2.25**, derivados do éster metílico da *L*-cisteína, cuja síntese se encontra descrita no Capítulo 2, foram utilizados nas reações de alquilação do benzaldeído com dietilzinco (Tabela 4.3).

A análise dos resultados na Tabela 4.3 permitem verificar que as percentagens de conversão na presença de todos os ligandos, à exceção de **2.25**, foram elevadas, superiores a 89%. Houve a formação de algum produto secundário, álcool benzílico, em todos os ensaios. Em relação aos valores de ee dos produtos, estes encontram-se entre os 36% e 77%, sempre tendo o enantiómero *S* como maioritário.

Tabela 4.3 – Reações de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com dietilzinco na presença de ligandos derivados de tiazolidinas 4-carboxilatos de metilo^a

Ligando	Tempo de reação (h)	Conversão ^b (%)	1-Fenilpropanol ^{b,c} (%)	ee ^{d,e} (%)
 2.15	24	99	96	67 (S)
 2.20	24	92	81	70 (S)
 2.21	24	93	83	61 (S)
 2.22	24	98	86	77 (S)
 2.23	24	89	77	69 (S)
 2.24	24	97	89	76 (S)
 2.25	24	61	33	36 (S)

^aCondições de reação: ciclo-hexano (4 mL), ligando quiral (0,15 mmol), benzaldeído (1 mmol), solução de dietilzinco em hexano 1 M (2 mmol), 24 h, temperatura ambiente. ^bDeterminada por GC. ^c% Relativa ao benzaldeído convertido.

^dDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral, ^e(configuração absoluta do produto quiral).

A tiazolidina mais simples sem impedimento estéreo em C₂, **2.15**, na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com ZnEt₂, deu origem a conversão quase completa e à formação de uma quantidade mínima de produto secundário, 4%. O produto formou-se com um excesso enantiomérico moderado, 67%. A análise dos outros resultados apresentados na Tabela 4.3 permitem-nos tecer algumas considerações sobre o efeito de diferentes substituintes em C₂, nos resultados das alquilações.

O ligando **2.25**, com um grupo fortemente atrator de elétrons em posição *orto* do anel aromático, foi indiscutivelmente o menos eficiente deste conjunto estudado. Na presença deste ligando resultou a pior conversão (61%), maior quantidade de produto secundário (67%) e *ee* mais baixo (36%). Este resultado poderá ser atribuído a fatores estéreos, mas, mais provavelmente será consequência de coordenações menos favoráveis envolvendo este grupo, durante o ciclo catalítico. Estudos anteriores realizados no nosso grupo de investigação com tiazolidinas possuindo grupos OH e OMe em *orto* comprovam esta ideia.⁵⁹

Analisando os outros ligandos com os substituintes na posição *orto* do anel fenílico podemos verificar que **2.23**, com um grupo fracamente dador de elétrons, apresentou conversão elevada e um *ee* de 69%. O ligando **2.24**, com um halogénio, fracamente atrator de elétrons, mostrou-se eficaz, originando conversão quase completa do benzaldeído e um produto com *ee* de 76%. Os valores observados para estes dois ligandos são muito semelhantes aos obtidos com a tiazolidina com grupo fenilo não-substituído em C₂ (92% de conversão e *ee* de 75%) já por nós estudado.⁵⁹ A comparação dos resultados indica que não há vantagem na presença destes substituintes, em particular, em posição *orto*.

Os resultados obtidos com os ligandos **2.20** e **2.21**, com grupos metóxi nas posições *meta* e *para* respetivamente, permitiram analisar o efeito do mesmo substituinte em posições diferentes do anel aromático. Ambos os ligandos apresentaram conversões elevadas e percentagens de produto secundário idênticas. Relativamente à seletividade, o ligando **2.20** com o grupo OMe em *meta*, originou o produto com 70% *ee*, enquanto o do produto obtido com o ligando **2.21**, com o grupo OMe em *para*, foi mais baixo, 61%. Resultados de estudos anteriores realizados no nosso grupo de investigação com a correspondente tiazolidina com o grupo OMe em *orto*, resultam numa conversão de 91% e *ee* de 57%. O ligando com o grupo metóxi na posição *meta* é o que apresenta melhores resultados, o que parece indicar que existirá uma posição ideal do substituinte no espaço, nem muito longe nem muito perto dos pontos de coordenação (N e C=O). Contudo, serão necessárias

Estudos de catálise enantiosseletiva

informações adicionais envolvendo outros ligandos com outros substituintes para podermos tirar mais conclusões.

Por fim, considerando o ligando **2.22**, com um grupo naftilo, há um impedimento estéreo significativo em C₂. Com este ligando ocorre conversão quase completa do substrato, com algum produto secundário. O excesso enantiomérico do produto é de 77%, o mais elevado dos ligandos estudados. Contudo, é praticamente idêntico ao obtido na presença de **2.24**, 76%. Estes resultados parecem indicar que o volume estéreo do substituinte no carbono 2 da tiazolidina tem influência, apenas até um certo ponto, na seletividade da reação. Caso contrário, **2.22** deveria dar origem ao produto com um *ee* significativamente mais elevado. Poderá aqui por-se o problema de um grupo demasiado volumoso contribuir de forma negativa para o resultado da reação. De forma a ter uma ideia mais definida sobre esta questão serão necessários, de futuro, estudos adicionais com outros substituintes, com diferente volume estéreo no carbono 2 da tiazolidina.

Capítulo 5

Conclusões

Partindo da *L*-cisteína e do hidrocloreto do seu éster metílico foram sintetizados vários ligandos de base tiazolidínica para serem utilizados em reações de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com ZnEt_2 .

O nosso principal objetivo era a síntese e utilização de um ligando tiazolidínico contendo um grupo imina na posição 4 do anel. Apesar de inúmeras dificuldades sendo a maior a obtenção de um método eficaz para a desproteção do átomo de azoto do anel tiazolidínico, conseguimos chegar à penúltima etapa da sequência sintética.

Utilizando uma via sintética menos morosa que a anterior, tentámos obter uma tiazolidina estruturalmente semelhante à anterior, com a diferença da primeira não possuir nenhum grupo substituinte ligado à posição 2 do anel. Conseguimos obter o aldeído mas devido à impossibilidade de o isolarmos não podemos prosseguir a sequência sintética.

Utilizando um método sintético simples conseguimos obter diversos ligandos tiazolidínicos. A partir da *L*-cisteína como composto de partida sintetizámos tiazolidinas ácidas com grupos formilo, fenilo e *terc*-butilo em C_2 e a tiazolidina-4-carboxilato de potássio. Utilizando o hidrocloreto do éster metílico da *L*-cisteína como composto de partida sintetizámos novos ligandos tiazolidínicos com os grupos 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 1-naftilo, 2-metilfenilo, 2-clorofenilo e 2-nitrofenilo em C_2 .

Os ligandos derivados da *L*-cisteína revelaram-se pouco eficientes na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, tendo o mais eficiente, derivado do formaldeído,

Conclusões

apresentado uma conversão de 87% e um *ee* de 2% para o produto, 1-fenilpropanol.

Os ligandos derivados do éster metílico da *L*-cisteína revelaram-se eficientes na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído. Foram obtidos produtos com conversões sempre superiores a 89% e excesso enantiosseletivo, *ee*, entre os 61% e 77%. O melhor ligando testado, contendo o grupo naftilo na posição 2 do anel tiazolidínico, deu origem ao 1-fenilpropanol com uma conversão de 98% e um *ee* de 77%.

Em relação aos ligandos com diversos substituintes no grupo fenílico em C₂ do anel tiazolidínico tiramos as seguintes conclusões. O ligando que contém um grupo nitro na posição *orto*, que pode gerar mais um possível ponto de coordenação na posição *orto* do anel fenílico apresentou piores conversões e *ee* mais baixos relativamente ao ligando sem substituintes no anel aromático. Estes resultados coincidem com o que foi observado com outros ligandos já testados que contêm grupos metóxi e hidroxilo na mesma posição.

Neste tipo de catálise, e relativamente aos ligandos com grupo metóxi no anel aromático, mostrou-se mais eficiente o ligando com o grupo metóxi na posição *meta* que originou o 1-fenilpropanol com uma conversão de 92% e um *ee* de 70%. Este resultado pode ser explicado por uma posição espacial do substituinte mais favorável à indução de quiralidade na enantiosseletiva.

Testámos também um ligando contendo um halogénio na posição *orto* do grupo fenilo, apresentando uma conversão de 97% e um *ee* de 76%.

As tiazolidinas derivadas do formaldeído e do naftaldeído mostram que a introdução de grupos volumosos ligados ao carbono 2 do anel tiazolidínico, levam a excelentes conversões e maiores *ee*.

Por fim, tínhamos como objetivo tentar perceber o mecanismo de alquilação enantiosseletiva de aldeídos com ZnEt₂, nomeadamente, de compreender o modo de coordenação das tiazolidinas com grupo éster em C₄. Isto permitiria melhor modelar a síntese de novos ligandos. Este estudo seria feito através da síntese e posterior análise dos complexos de zinco por cristalografia de raios-X. Após a síntese de complexos e várias tentativas de formação de cristais apropriados, conseguimos analisar um complexo, mas com um grupo carboxilo em C₄, que nos permitiu verificar que a coordenação entre o ligando e o metal é feita pelo átomo de oxigénio do grupo carbonilo e pelo átomo de azoto do anel tiazolidínico. Este resultado, embora não sendo com o ligando desejado, permite-nos saber o

modo de coordenação dos ligandos tiazolidínicos ao zinco. Por limitações de tempo não foi possível obtermos cristais adequados para cristalografia de raios-X do complexo pretendido.

Capítulo 6

Experimental

Neste capítulo apresentam-se os vários procedimentos experimentais para a síntese dos compostos descritos ao longo do trabalho. Alguns dos compostos foram identificados e caracterizados por algumas das seguintes técnicas: espectroscopia de ressonância magnética nuclear, ponto de fusão, rotação específica e espectroscopia de infravermelho.

6.1 Aparelhagem

Cromatografia

Quando as reações foram acompanhadas por TLC utilizaram-se placas de sílica 60 F254, com suporte de alumínio.

Para as cromatografias em coluna utilizou-se gel de sílica 60 (0,040-0,063 mm) fornecido pela Merck ou Fluka.

Os cromatogramas e a determinação dos excessos enantioméricos dos produtos das reações de catálises assimétricas do capítulo 4 foram efetuados num cromatógrafo Agilent 7820, com detetor de ionização em chama. O gás arrastador utilizado foi o hidrogénio e a coluna capilar quirál uma FS-Lipodex-E, com um enchimento de γ -ciclodextrina (25 m x 0,25 mm x 0,25 μ m) da Machery-Nagel.

Experimental

Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos no espectrómetro Bruker Avance III operando a 400 MHz (^1H) ou a 100 MHz (^{13}C), onde TMS foi utilizado como padrão interno, os desvios químicos vêm referidos em δ (ppm), e as constantes de acoplamento, J , em Hz.

Ultrassons

Quando houve necessidade de recorrer a ultrassons, utilizou-se um Bandelin Sonorex RK100H com frequência de 35 Hz e uma potência de 80/160 W.

Rotação Específica

Os valores de $[\alpha]$ dos compostos opticamente ativos foram determinados num polarímetro digital automático Optical Activity AA-5.

Pontos de Fusão

Os pontos de fusão foram medidos recorrendo a um medidor de pontos de fusão FALC (método de capilar aberto).

Espetroscopia de Infravermelho

Os espectros de infravermelho foram obtidos num espectrómetro Agilent Technologies Cary 630 FTIR, utilizando o método refletância total atenuada (ATR).

Micro-ondas

As reações assistidas por micro-ondas foram realizadas utilizando um equipamento Discover S-Class de CEM com monitorização contínua de temperatura, pressão e potência.

6.2 Purificação e secagem de solventes

Etanol e Metanol

Refluxa-se um pouco de solvente na presença de magnésio e uma quantidade mínima de iodo. Ao desaparecer a cor do iodo significa que estamos na presença do alcóxido de magnésio. Adiciona-se a restante quantidade de solvente e deixa-se a refluxar durante cerca de duas horas e meia. Seguidamente estes solventes são destilados e guardados sobre peneiros moleculares 4Å.

O método de purificação destes solventes designa-se por Método de Lund e Bjerrum.

THF, Éter Etílico, Ciclo-hexano, Hexano

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

Diclorometano e Clorofórmio

Foram refluxados na presença de CaCl_2 , destilados e guardados sobre peneiros moleculares 4Å.

Acetato de Etilo

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

Trietilamina e Benzilamina

O reagente comercial é armazenado sobre palhetas de KOH.

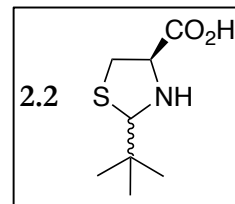
Benzaldeído

Este reagente foi destilado e guardado sobre peneiros moleculares 4Å.

Todos os outros reagentes utilizados foram adquiridos e usados diretamente, sem qualquer purificação adicional.

6.3 Síntese de Tiazolidinas

(4R)-ácido-2-(*terc*-butil)-1,3-tiazolidina-4-carboxílico



A uma solução de *L*-cisteína (20 mmol) em água (20 mL) adicionar uma solução de pivaldeído (20 mmol) em etanol (15 mL). Deixar a mistura de reação em agitação durante a noite à temperatura ambiente.

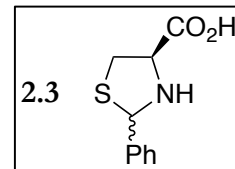
Filtrar o sólido obtido e lavar com éter etílico. O produto obtido é um sólido branco.

Os dados espectroscópicos estão de acordo com a literatura⁷³.

Rendimento: 60%;

RMN ¹H (CD₃OD): Mistura de diastereoisómeros: δ 1.11 (d, *J*=14 Hz, 9H), 3.00-3.40 (m, 3H), 4.00 e 4.29 (t, *J*=5.1 Hz e *J*=4.5 Hz, 1H), 4.53 e 4.68 (s, 1H).

(4R)-ácido-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico



A uma solução de *L*-cisteína (20 mmol) em água (20 mL) adicionar uma solução de benzaldeído (20 mmol) em etanol (15 mL). Deixar a mistura de reação em agitação durante a noite à temperatura ambiente.

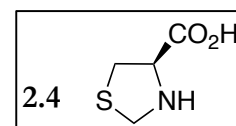
Filtrar o sólido obtido e lavar com éter etílico. O produto obtido é um sólido branco.

Os dados espectroscópicos estão de acordo com a literatura⁷⁴.

Rendimento: 90%;

RMN ¹H (CD₃OD): Mistura de diastereoisómeros: δ 3.32-3.56 (m, 2H), 4.12 e 4.43 (t, *J*=5.7 Hz e *J*=4.5 Hz, 1H), 5.60 e 5.78 (s, 1H), 7.36-7.60 (m, 5H);

Ponto de fusão: 166°C - 167°C.

(4R)-ácido-1,3-tiazolidina-4-carboxílico

A uma solução de *L*-cisteína (20 mmol) em água (10 mL) adicionar uma solução de formaldeído (22 mmol) em (15 mL). Deixar a mistura de reação em agitação durante a noite à temperatura ambiente.

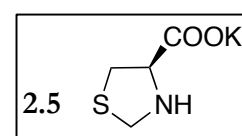
Filtrar o sólido obtido e lavar com éter etílico. O produto obtido é um sólido branco.

Os dados espectroscópicos estão de acordo com a literatura⁷⁴.

Rendimento: 83%;

RMN ¹H (CD₃OD): δ 3.23-3.40 (m, 2H), 4.16-4.26 (m, 2H), 4.40 (d, *J*=7.2 Hz, 1H);

Ponto de fusão: 197°C - 198°C.

(4R)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de potássio

A uma solução de KOH (5.5 mmol) em metanol (15 mL) em atmosfera inerte adicionar a tiazolidina (5.5 mmol) dissolvida em metanol. Deixar a mistura de reação em agitação num banho de gelo durante a noite.

Filtrar o sólido obtido e lavar com éter etílico. O produto obtido é um sólido amarelo.

Rendimento: 96%;

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2.79 (t, *J*=18.4 Hz e *J*=9.6 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J*=17.2 Hz e *J*=7.2 Hz, 1H), 3.53 (t, *J*=15.6 Hz e *J*=7.2 Hz, 1H), 3.96 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.37 (d, *J*=9.6 Hz, 1H);

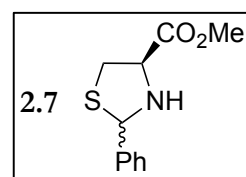
RMN ¹³C (CDCl₃): δ 35.72, 51.49, 66.87, 175.31;

Ponto de fusão: 142°C - 143°C;

IV (cm⁻¹): 1373.5, 1744.3, 2936.2, 3368.6.

Experimental

(4*R*)-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo



O (4*R*)-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo foi preparado com base em procedimentos descritos na literatura^{62,75} e isolado como uma mistura de diastereoisómeros (2*R*,4*R*) e (2*S*,4*R*).

Método A⁶²: A uma solução do hidrocloreto do éster metílico da *L*-cisteína (25 mmol) em água (20 mL) e etanol (30 mL) adicionar benzaldeído (22,5 mmol) em etanol (12,5 mL). Deixar a mistura de reação em agitação durante 24 horas à temperatura ambiente. Evaporar solventes e extrair com diclorometano. Secar com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar o solvente orgânico. O produto obtido é um óleo amarelo.

Rendimento: 67%;

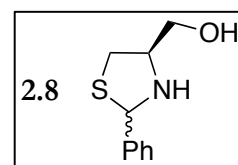
Método B⁷⁵: A uma solução do hidrocloreto do éster metílico da *L*-cisteína (20 mmol) em água (18 mL), adicionar lentamente KHCO₃ (21 mmol) seguido da adição do benzaldeído (22 mmol). Deixar a mistura de reação em agitação durante 1 hora à temperatura ambiente. Extrair com diclorometano, secar com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar o solvente orgânico. O produto obtido é um óleo amarelo.

Os dados espectroscópicos estão de acordo com a literatura⁶².

Rendimento: 78%;

RMN ¹H (CDCl₃): Mistura de diastereoisómeros: δ 2.94-3.23 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.99 e 4.22 (t, *J*=6.3 Hz e *J*=4.8 Hz, 1H), 5.56 e 5.81 (s, 1H), 7.60-7.53 (m, 5H).

(4*R*)-2-fenil-4-hidroximetil-1,3-tiazolidina



A uma solução de cloreto de cálcio (29 mmol) em etanol (40,5 mL) adicionar pouco a pouco uma solução de boroidreto de sódio (40 mmol) em etanol (45 mL) a -10 °C e esperar uns minutos, por fim adicionar a tiazolidina **2.7** (22,5 mmol) em etanol (12,5 mL). Agitar a mistura de reação durante 24 horas a 10°C.

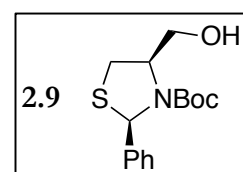
Lavar com uma solução de ácido clorídrico e metanol (20:80) (9 mL) e evaporar. Adicionar amónia até o pH ser 9 e extrair com diclorometano. Secar a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar o solvente orgânico. O produto foi isolado por cromatografia por coluna utilizando um eluente composto por AcOEt/Hexano (2:1). O produto obtido é um óleo incolor, sendo isolado como uma mistura de diastereoisómeros (2*R*, 4*R*) e (2*S*, 4*R*).

Os dados espectroscópicos estão de acordo com a literatura⁶².

Rendimento: 90%;

RMN ¹H (CDCl₃): Mistura de diastereoisómeros: δ 2.84-3.28 (m, 2H), 3.35 e 3.80 (t, *J*=4.8 Hz e *J*=3.0 Hz, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.94-4.02 (m, 2H), 5.61 e 5.45 (s, 1H), 7.26-7.52 (m, 5H).

(2*R*,4*R*)-2-fenil-3-*t*-butoxicarbonil-4-hidroximetil-1,3-tiazolidina



A uma solução de tiazolidina **2.8** (15 mmol) em THF/H₂O (2:1) a 10 °C adicionar sucessivamente (Boc)₂O (16,5 mmol) e Na₂CO₃ (9 mmol). Agitar a mistura de reação durante 24 horas a 10 °C.

Extrair com CH₂Cl₂, lavar a fase orgânica com água seguido de solução saturada de NaCl. Secar a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar os solventes orgânicos. O produto foi isolado por cromatografia por coluna utilizando um eluente composto por AcOEt/Hexano (1:2). O produto obtido é um óleo branco.

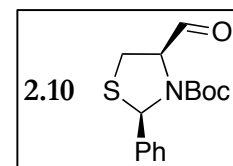
Os dados espectroscópicos estão de acordo com a literatura⁶².

Rendimento: 74%;

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1.26 (s, 9H), 2.56 (sl, 1H), 2.87 (dd, *J*=12.0 Hz e *J*=4.0 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J*=12.0 Hz e *J*=6.7 Hz, 1H), 3.83-4.01 (m, 2H), 4.49-4.63 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.23-7.39 (m, 5H).

Experimental

(2R,4R)-2-phenyl-3-*t*-butoxycarbonyl-4-formyl-1,3-tiazolidina



A uma solução de tiazolidina **2.9** (9,6 mmol) em DMSO/Tolueno (3:1) adicionar NEt_3 (3,35 mL) e $\text{SO}_3\cdot\text{NMe}_3$ (24 mmol). Agitar a mistura de reação durante 24 horas à temperatura ambiente.

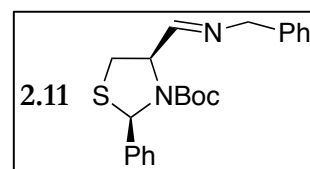
Adicionar gelo e água, extrair com AcOEt, lavar a fase orgânica com solução aquosa 10% ácido cítrico seguido de água. Secar a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar os solventes orgânicos. O produto foi isolado por cromatografia por coluna utilizando um eluente composto por AcOEt/Hexano (1:2). Após cristalização com hexano, o produto obtido é um sólido cristalino branco.

Os dados espectroscópicos estão de acordo com a literatura⁶².

Rendimento: 20%;

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1.20 (s, 9H), 3.14-3.45 (m, 2H), 4.94 (sl, 1H), 6.04 (sl, 1H), 7.20-7.42 (m, 5H), 9.70 (s, 1H).

(2R,4R)-2-phenyl-3-*t*-butoxycarbonyl-4-benziliminometil-1,3-tiazolidina

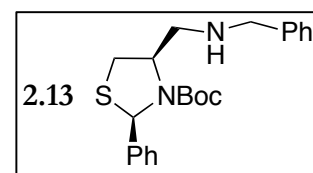


A uma solução de tiazolidinas **2.10** (1,5 mmol) em THF (3,5 mL) adicionar benzilamina (1,5 mmol). Agitar a mistura de reação durante 20 minutos à temperatura ambiente. Evaporar o solvente orgânico. O produto obtido é um óleo amarelo.

RMN ^1H (CDCl_3) (crude): δ 1.31 (s, 9H), 3.24-3.41 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 4.97 (sl, 1H), 6.10 (sl, 1H), 7.23-7.37 (m, 10H), 7.89 (s, 1H);

RMN ^{13}C (CDCl_3) (crude): δ 25.52, 28.15, 46.44, 64.24, 67.93, 81.23, 124.79, 126.42, 126.78, 127.03, 127.08, 127.42, 127.70, 127.86, 127.92, 128.27, 128.48, 128.52, 141.39, 143.18, 153.77, 164.60.

(2R,4R)-2-fenil-3-*t*-butoxicarbonil-4-benzilaminometil-1,3-tiazolidina



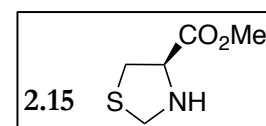
A tiazolidina foi preparado com base num procedimento descrito na literatura. A uma solução de tiazolidinas **2.10** (4 mmol) em THF (10 mL) adicionar benzilamina (4 mmol). Agitar a mistura de reação durante 20 minutos à temperatura ambiente. Adicionar à mistura reacional NaBH_4 e sílica ativada. Agitar a mistura de reação durante 1 hora à temperatura ambiente.

Adicionar água e extrair com CH_2Cl_2 . Secar a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar os solventes orgânicos. O produto foi isolado por cromatografia por coluna utilizando éter etílico como eluente. O produto obtido é um óleo amarelo.

Rendimento: 38%;

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1.21 (s, 9H), 2.87-3.33 (m, 4H), 3.75-3.97 (m, 2H), 4.55 (sl, 1H), 6.02 (sl, 1H), 7.12-7.35 (m, 10H).

(4R)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo



A uma solução do hidrocloreto do éster metílico da *L*-cisteína (20 mmol) em água (19 mL) adicionar hidrogenocarbonato de potássio (21 mmol) e formaldeído (22 mmol). Deixar a mistura de reação em agitação durante 1 hora à temperatura ambiente.

Adicionar água e extrair com diclorometano. Secar a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar o solvente orgânico. O produto obtido é um óleo amarelo claro.

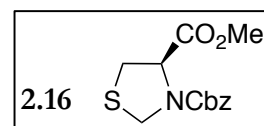
Os dados espectroscópicos estão de acordo com a literatura.

Rendimento: 87%;

RMN ^1H (CDCl_3): δ 2.89 (dd, $J=8.0$ Hz, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J=7.0$ Hz, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.87 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J=9.6$ Hz, 1H).

Experimental

(4R)-3-carbobenziloxi-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo



A uma solução de tiazolidina **2.15** (20 mmol) e NaOH (20 mmol) em diclorometano seco (8 mL) adicionar gota a gota cloroformato de benzilo (2,86 mmol). Deixar a mistura de reação em agitação durante 24 horas à temperatura ambiente.

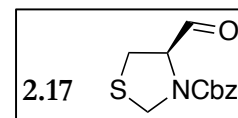
Filtrar os sais presentes na solução e evaporar o solvente orgânico. O produto foi isolado por cromatografia por coluna utilizando um eluente composto por CHCl₃/MeOH (99:1). O produto obtido é um óleo incolor.

Os dados espectroscópicos estão de acordo com a literatura⁶⁴.

Rendimento: 90%;

RMN ¹H (CDCl₃): δ 3.20-2.33 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.76 (m, 2H), 4.84 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 7.32-7.39 (m, 5H).

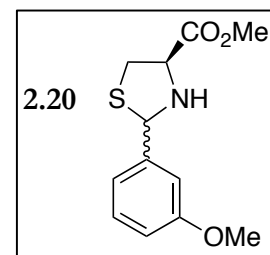
(4R)-3-carbobenziloxi-1,3-tiazolidina-4-formil



A uma solução de tiazolidina **2.16** (4 mmol) em tolueno seco (16 mL), em atmosfera inerte e a uma temperatura controlada de -70 °C, adicionar lentamente hidreto de diisobutilaluminio (3 mL). Deixar a mistura de reação em agitação durante 1 hora a -70 °C. Adicionar lentamente uma solução de etanol/HCl (10:1 V/V) (2 mL).

Adicionar água e extrair a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio. Secar a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar o solvente orgânico. O produto obtido com uma pequena quantidade de éster foi avaliado por RMN ¹H.

RMN ¹H (CDCl₃) (crude): δ 3.32 (m, 2H), 4.78 (m, 2H), 5.01 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.40 (s, 5H), 9.80 (s, 1H).

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

A uma solução do hidrocloreto do éster metílico da *L*-cisteína (20 mmol) em água (19 mL) adicionar hidrogenocarbonato de potássio (21 mmol) e 3-metoxibenzaldeído (22 mmol). Deixar a mistura de reação em agitação durante 1 hora à temperatura ambiente.

Adicionar água e extrair com diclorometano. Secar a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar o solvente orgânico. O produto foi isolado, como uma mistura de diastereoisómeros (*2R,4R*) e (*2S,4R*) 60:40, por cromatografia por coluna utilizando um eluente composto por AcOEt/Hexano (1:3). O produto obtido é um óleo cor de laranja.

Rendimento: 75%;

$[\alpha]_D^{20} = -105$ (*c*1,18; CH₂Cl₂);

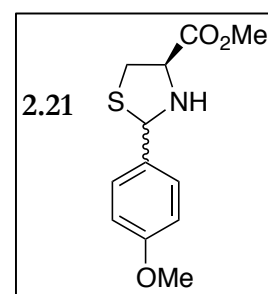
RMN ¹H (CDCl₃):

Diastereoisómero maioritário: δ 3.08 (dd, $J=19.2$ Hz e $J=8.9$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J=17.4$ Hz e $J=7.1$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.95 (t, $J=15.9$ Hz e $J=8.5$ Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 6.77-7.26 (m, 4H);

Diastereoisómero minoritário: δ 3.16 (dd, $J=16.4$ Hz e $J=5.8$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J=17.6$ Hz e $J=7.1$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.19 (t, $J=12.8$ Hz e $J=6.6$ Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 6.77-7.26 (m, 4H);

RMN ¹³C (CDCl₃): 14.22, 19.35, 19.54, 21.04, 37.79, 39.09, 64.61, 65.51, 68.03, 69.26, 125.25, 126.10, 126.23, 126.50, 127.71, 128.41, 130.56, 130.59, 135.84, 136.05, 136.45, 138.98, 171.69, 172.36;

IV (cm⁻¹): 1434.1, 1735.1, 2951.1, 3309.9.

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

A uma solução do hidrocloreto do éster metílico da *L*-cisteína (20 mmol) em água (19 mL) adicionar hidrogenocarbonato de potássio (21 mmol) e 4-anisalaldeído (22 mmol). Deixar a mistura de reação em agitação durante 1 hora à temperatura ambiente.

Adicionar água e extrair com diclorometano. Secar a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar o solvente orgânico. O produto foi isolado, como uma mistura de diastereoisómeros (*2R,4R*) e (*2S,4R*) 70:30, por cromatografia por coluna utilizando um eluente composto por AcOEt/Hexano (1:3). O produto obtido é um óleo cor cinza.

Rendimento: 84%;

$[\alpha]_D^{20} = -107$ ($c=0,98$; CH_2Cl_2);

RMN ¹H (CDCl₃):

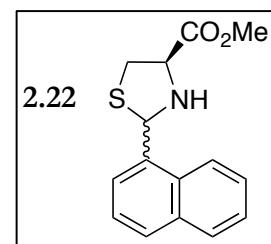
Diastereoisómero maioritário: δ 3.11 (dd, $J=19.2$ Hz e $J=8.9$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J=17.4$ Hz e $J=7.1$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.94-4.01 (m, 1H), 5.53 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 6.85-6.91 (m, 2H) 7.41-7.46 (m, 2H);

Diastereoisómero minoritário: δ 3.23 (dd, $J=16.2$ Hz e $J=5.5$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J=17.8$ Hz e $J=7.2$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.23 (dd, $J=20.4$ Hz e $J=7.2$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.85-6.91 (m, 2H) 7.41-7.46 (m, 2H);

RMN ¹³C (CDCl₃): 14.21, 21.05, 38.07, 39.29, 55.32, 55.34, 64.25, 65.50, 70.60, 72.34, 113.79, 114.04, 128.25, 128.71, 130.12, 132.90, 159.34, 159.87, 171.66, 172.29;

Ponto de fusão: 39 °C – 40 °C;

IV (cm⁻¹): 1434.1, 1608.4, 1729.4, 2832.78, 2932.4, 3296.8.

(4R)-2-(1-naftil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo

A uma solução do hidrocloreto do éster metílico da *L*-cisteína (20 mmol) em água (19 mL) adicionar hidrogenocarbonato de potássio (21 mmol) e naftaldeído (22 mmol). Deixar a mistura de reação em agitação durante 1 hora à temperatura ambiente.

Adicionar água e extrair com diclorometano. Secar a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar o solvente orgânico. O produto foi isolado, como uma mistura de diastereoisómeros (*2R,4R*) e (*2S,4R*) 55:45, por cromatografia por coluna utilizando um eluente composto por AcOEt/Hexano (1:3). O produto obtido é um sólido amarelo.

Rendimento: 89%;

$[\alpha]_D^{20} = -250$ (c 1,01; CH₂Cl₂);

RMN ¹H (CDCl₃):

Diastereoisómero maioritário: δ 3.13 (dd, $J=19.4$ Hz e $J=9.2$ Hz, 1H, 5-HCH), 3.53 (dd, $J=17.3$ Hz e $J=7.1$ Hz, 1H, 5-HCH), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.14 (t, $J=16.1$ Hz e $J=7.9$ Hz, 1H, 4-CH), 6.31 (s, 1H, 2-CH), 7.42-8.23 (m, 7H, Ar);

Diastereoisómero minoritário: δ 3.23 (dd, $J=16.8$ Hz e $J=6.2$ Hz, 1H, 5-HCH), 3.42 (dd, $J=17.4$ Hz e $J=6.8$ Hz, 1H, 5-HCH), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.38 (t, $J=13.0$ Hz e $J=6.5$ Hz, 1H, 4-CH), 6.51 (s, 1H, 2-CH), 7.42-8.23 (m, 7H, Ar);

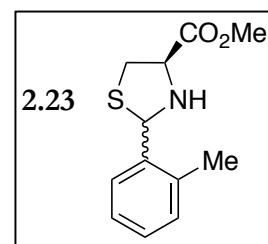
RMN ¹³C (CDCl₃): δ 27.34, 29.43, 37.89, 38.76, 64.77, 65.65, 67.91, 69.38, 122.49, 123.54, 123.57, 123.80, 125.21, 125.33, 125.79, 125.93, 126.29, 126.51, 128.49, 128.72, 128.80, 129.21, 130.84, 131.43, 133.64, 133.74, 133.91, 136.64, 171.64, 172.35;

Ponto de fusão: 87 °C – 88 °C;

IV (cm⁻¹): 1436.9, 1734.1, 2922.2, 3284.7

Experimental

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



A uma solução do hidrocloreto do éster metílico da *L*-cisteína (20 mmol) em água (19 mL) adicionar hidrogenocarbonato de potássio (21 mmol) e *orto*-metilbenzaldeído (22 mmol). Deixar a mistura de reação em agitação durante 1 hora à temperatura ambiente.

Adicionar água e extrair com diclorometano. Secar a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar o solvente orgânico. O produto foi isolado, como uma mistura de diastereoisómeros (*2R,4R*) e (*2S,4R*) 60:40, por cromatografia por coluna utilizando um eluente composto por AcOEt/Hexano (1:3). O produto obtido é um óleo amarelo.

Rendimento: 90%;

$[\alpha]_D^{20} = -133$ (c 1,01; CH₂Cl₂);

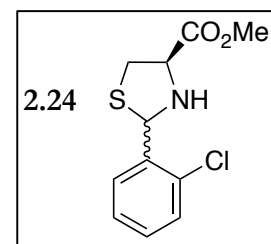
RMN ¹H (CDCl₃):

Diastereoisómero maioritário: δ 2.42 (s, 3H), 3.07-3.12 (m, 1H), 3.43-3.47 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.97 (sl, 1H), 5.74 (s, 1H), 7.15-7.68 (m, 4H);

Diastereoisómero minoritário: δ 2.39 (s, 3H), 3.18-3.22 (m, 1H), 3.35-3.39 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.31 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 7.15-7.68 (m, 4H);

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 14.22, 19.35, 19.54, 21.04, 37.79, 39.09, 64.61, 65.51, 68.03, 69.26, 126.25, 126.10, 126.23, 126.50, 127.71, 128.41, 130.56, 130.59, 135.84, 136.05, 136.45, 138.98, 171.69, 172.36;

IV (cm⁻¹): 1434.1, 1735.1, 2951.1, 3310.8.

(4R)-2-(2-clorofenil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo

A uma solução do hidrocloreto do éster metílico da *L*-cisteína (20 mmol) em água (19 mL) adicionar hidrogenocarbonato de potássio (21 mmol) e *orto*-clorobenzaldeído (22 mmol). Deixar a mistura de reação em agitação durante 1 hora à temperatura ambiente.

Adicionar água e extrair com diclorometano. Secar a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar o solvente orgânico. O produto foi isolado, como uma mistura de diastereoisómeros (*2R,4R*) e (*2S,4R*) 60:40, por cromatografia por coluna utilizando um eluente composto por AcOEt/Hexano (1:3). Após cristalização em éter etílico, o produto obtido é um sólido cristalino branco em forma de agulhas.

Rendimento: 95%;

$[\alpha]_D^{20} = -403$ (c 1,03; CH₂Cl₂);

RMN ¹H (CDCl₃):

Diastereoisómero maioritário: δ 3.07-3.12 (m, 1H), 3.34 (dd, $J=17.0$ Hz e $J=6.5$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.25 (t, $J=13.8$ Hz e $J=6.7$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 7.19-7.73 (m, 4H);

Diastereoisómero minoritário: δ 3.07-3.12 (m, 1H), 3.47 (dd, $J=17.1$ Hz e $J=6.9$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.01 (t, $J=15.9$ Hz e $J=6.9$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.19-7.73 (m, 4H);

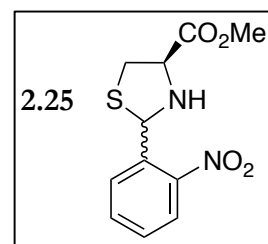
RMN ¹³C (CDCl₃): δ 14.22, 21.02, 38.86, 37.50, 64.94, 65.42, 67.23, 68.29, 126.54, 126.87, 127.33, 128.21, 128.57, 129.66, 129.68, 129.81, 132.90, 133.67, 135.93, 140.11, 171.51, 172.00;

Ponto de fusão: 68 °C – 69 °C;

IV (cm⁻¹): 1437.8, 1731.3, 2950.1, 3295.9.

Experimental

(4R)-2-(2-nitrofenil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo



A uma solução do hidrocloreto do éster metílico da *L*-cisteína (20 mmol) em água (19 mL) adicionar hidrogenocarbonato de potássio (21 mmol) e *orto*-nitrobenzaldeído (22 mmol). Deixar a mistura de reação em agitação durante 1 hora à temperatura ambiente.

Adicionar água e extrair com diclorometano. Secar a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar o solvente orgânico. O produto foi isolado, como uma mistura de diastereoisómeros (*2R,4R*) e (*2S,4R*) 70:30, por cromatografia por coluna utilizando um eluente composto por AcOEt/Hexano (1:3). O produto obtido é um óleo amarelo.

Rendimento: 93%;

$[\alpha]_D^{20} = -391$ (c 1,01; CH₂Cl₂);

RMN ¹H (CDCl₃):

Diastereoisómero maioritário: δ 3.04 (dd, $J=17.5$ Hz e $J=6.8$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J=17.5$ Hz e $J=6.8$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.10-4.14 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.38-7.98 (m, 4H);

Diastereoisómero minoritário: δ 3.12 (dd, $J=19.5$ Hz e $J=9.1$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J=17.1$ Hz e $J=6.7$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.10-4.14 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.38-7.98 (m, 4H);

RMN ¹³C (CDCl₃): δ 14.17, 20.98, 36.85, 38.00, 64.65, 65.40, 66.03, 66.63, 124.50, 125.17, 127.55, 128.19, 129.19, 129.36, 133.24, 133.36, 134.15, 139.11, 147.55, 149.08, 171.42, 171.94;

IV (cm⁻¹): 1434.1, 1518.9, 1735.1, 2952.1, 3327.6

6.4 Síntese de complexos de zinco

Procedimentos gerais para a síntese de complexos de zinco

Método A: A uma solução da tiazolidina (2 mmol) em água/etanol (1 mL:1 mL) adicionar uma solução de cloreto de zinco (2 mmol) em água/etanol (1 mL:1 mL). Deixar a mistura reacional em agitação durante a noite à temperatura ambiente. Evaporar o etanol e filtrar o produto lavando com éter etílico. O produto obtido é um sólido branco.

Método B: A uma solução da tiazolidina (3 mmol) em água/etanol (1,5 mL:1,5 mL) adicionar uma solução de acetato de zinco (3 mmol) em água/etanol (1,5 mL:1,5 mL). Deixar a mistura reacional em agitação durante a noite à temperatura ambiente. Evaporar o etanol e filtrar o produto lavando com éter etílico. O produto obtido é um sólido branco.

Método C: A uma solução da tiazolidina (2 mmol) em tolueno seco (12 mL) arrefecido a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ adicionar dietilzinco (2 mmol) gota a gota. Deixar a mistura reacional em agitação durante 4 horas à temperatura ambiente. Evaporar o tolueno e filtrar o produto lavando com éter etílico. O produto obtido é um sólido branco.

6.5 Reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos com ZnEt_2

Procedimento geral para as reações de alquilação enantiosseletiva

As catálises foram preparadas com base num procedimento descrito na literatura³⁵. Num tubo Schlenk, seco numa estufa a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante pelo menos 2 horas, e equipado com agitação magnética, colocar 0,15 mmol do ligando, fazer vácuo e colocar sob atmosfera inerte. Adicionar 4 mL de ciclohexano e arrefecer a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Adicionar 1 mmol (0,1 mL) de benzaldeído e 2 mL (2 mmol) de uma solução de dietilzinco 1 M em hexano. A reação é agitada durante 24 horas a esta temperatura.

Experimental

Após este tempo, adicionou-se 1 mL de uma solução saturada de cloreto de amónio e 1 mL de uma solução de HCl 2 M. A reação é extraída com éter etílico três vezes e as fases orgânicas combinadas são elevadas com água, solução saturada de NaCl e secas com MgSO₄ anidro. O solvente é evaporado a pressão reduzida.

Bibliografia

- (1) Morrison, J.D.; Mosher, H. S. *Asymmetric Organic Reactions*; American Chemical Society: Washington D.C., **1976**.
- (2) Cram, D. J.; Elhafez, F. A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74* (23), 5828–5835.
- (3) Pilli, R. A. *Química Nova na Escola* **2001**, *14*, 16–24.
- (4) He, M.; Zhao, S.; Chen, J. *Chinese J. Anal. Chem.* **2006**, *34* (5), 655–658.
- (5) Kean, W. F.; Howard-Lock, H. E.; Lock, C. J. L. *Lancet* **1991**, *338* (8782-8783), 1565–1568.
- (6) Serra, M. E. S. *Estudos de Catálise Enantiosseletiva: Novos Catalisadores Homogêneos para Hidrogenação, Hidroformilação e Hidroboração*, Tese de Doutorado, Coimbra, **1998**.
- (7) Thall, E. *Chemical Education*. **1996**, 481–484.
- (8) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Commun.* **1968**, 1445–1446.
- (9) Robert E. Gawley, J. A. *Tetrahedron Org. Chem. Ser.* **1996**, *14*, 8 – 15.
- (10) Serra, M. E. S. *Enantioselective Alkylation with Organozinc Reagents in Catalysis from theory to application: na integrated course*, Pereira, M. M.; Figueiredo, J. L. Imprensa da Universidade de Coimbra, **2008**.
- (11) Lin, G. Q.; Li, Y. M.; Chan, A. S. C. *Principles and applications of asymmetric synthesis*; John Wiley & Sons, **2001**.
- (12) Hawkins, J. M.; Watson, T. J. N. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, *43* (25), 3224–3228.
- (13) Blaser, H. U. *Rend. Lincei* **2007**, *18* (4), 281–304.
- (14) Blaser, H. U.; Federsel, H. J. *Asymmetric catalysis on industrial scale: challenges, approaches and solutions*; Wiley-VCH, **2010**.
- (15) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (23), 6327–6335.
- (16) Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25* (26), 2823–2824.
- (17) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A. *Appl. Organomet. Chem.* **2008**, *22* (9), 488–493.
- (18) Hursthouse, M. B.; Motevalli, M.; O'Brien, P.; Walsh, J. R.; Jones, A. C. *J. Mater. Chem.* **1991**, *1* (1), 139.
- (19) Goldfuss, B.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (24), 8998–9006.
- (20) Dimitrov, V.; Dobrikov, G.; Genov, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12* (9), 1323–1329.

Bibliografia

- (21) Steiner, D.; Sethofer, S. G.; Goralski, C. T.; Singaram, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1477–1483.
- (22) Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Silva, V. F.; Matos Beja, A.; Paixão, J.; Ramos Silva, M.; Alte da Veiga, L. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2003**, *195* (1), 1–9.
- (23) Richmond, M. L.; Seto, C. T. *J. Am. Chem.* **2003**, *63*, 7505–7508.
- (24) Burguete, M. I.; Escorihuela, J.; Luis, S. V.; Lledós, A.; Ujaque, G. *Tetrahedron* **2008**, *64* (41), 9717–9724.
- (25) Najera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (11), 4584–4671.
- (26) Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (6), 1455–1460.
- (27) Soai, K.; Yokoyama, S.; Hayasaka, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4264–4268.
- (28) Watanabe, M.; Soai, K. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1994**, 3125–3128.
- (29) Nugent, W. A. *Chem. Commun.* **1999**, *0* (15), 1369–1370.
- (30) Nugent, W. A. *Org. Lett.* **2002**, *4* (13), 2133–2136.
- (31) Schmidt, B.; Seebach, D. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1991**, *30* (1), 99–101.
- (32) Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Silva, V. F.; Beja, A. M.; Paixão, J. A.; Silva, M. R.; Da Veiga, L. A. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2003**, *195* (1-2), 1–9.
- (33) Zanardi, M. M.; Suárez, A. G. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (24), 3762–3765.
- (34) Asami, M.; Miyairi, N.; Sasahara, Y.; Ichikawa, K. I.; Hosoda, N.; Ito, S. *Tetrahedron* **2015**, *71* (38), 6796–6802.
- (35) Murtinho, D.; Serra, M. E. S.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21* (1), 62–68.
- (36) Murtinho, D.; Ogihara, C. H.; Serra, M. E. S. *Tetrahedron Asymmetry* **2015**, *26* (21-22), 1256–1260.
- (37) Prabhakar, Yenamandra, S.; Solomon, V. R.; Gupta, M. K.; Katti, S. B. *Top. Heterocycl. Chem.* **2006**, *4* (May), 161–249.
- (38) Rao, A.; Balzarini, J.; Carbone, A.; Chimirri, A.; De Clercq, E.; Monforte, A. M.; Monforte, P.; Pannecouque, C.; Zappalà, M. *Antiviral Res.* **2004**, *63* (2), 79–84.
- (39) Barreca, M. L.; Chimirri, A.; Luca, L. De; Monforte, A.; Balzarini, J.; Clercq, E. De; Monforte, P.; Rao, A.; Zappala, M.; Pannecouque, C.; Witvrouw, M.; Annunziata, V.; Farmaco-chimico, D.; Gracia, M.; Farmacobiologica, S.; Barbieri, C. N.; Cz, B.; Rod, H.-. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1793–1796.
- (40) Vicini, P.; Geronikaki, A.; Incerti, M.; Zani, F.; Dearden, J.; Hewitt, M. *Bioorganic*

- Med. Chem.* **2008**, *16* (7), 3714–3724.
- (41) Ottanà, R.; Carotti, S.; Maccari, R.; Landini, I.; Chiricosta, G.; Caciagli, B.; Vigorita, M. G.; Mini, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15* (17), 3930–3933.
- (42) Gududuru, V.; Hurh, E.; Dalton, J. T.; Miller, D. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* (21), 5289–5293.
- (43) Gududuru, V.; Hurh, E.; Sullivan, J.; Dalton, J. T.; Miller, D. D. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2005**, *15* (18), 4010–4013.
- (44) Koch, P.; Perrotti, E. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15* (34), 2899–2900.
- (45) *The chemistry of penicillin*; Princeton Univ. Press: Princeton N.J., **1949**.
- (46) Metzger, J. V. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; **1984**, 235–331.
- (47) Pesek, J. J.; Frost, J. H. *Tetrahedron* **1975**, *31* (8), 907–913.
- (48) Harris, L.; Birch, T. *Biochem. J.* **1930**, *24* (4), 1080–1097.
- (49) Schubert, M. P. *J. Biol. Chem.* **1935**, *111* (3), 671–678.
- (50) Kallen, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 6236–6248.
- (51) Wyslouch, A.; Lisowski, M.; Pędyczak, A.; Siemion, I. Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3* (11), 1401–1410.
- (52) Pátek, M.; Drake, B.; Lebl, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (13), 2227–2230.
- (53) SH, K.; ST, C.; MJ, J. *J. Ind. Eng. Chem.* **1998**, *4* (4), 345–347.
- (54) Trentmann, W.; Mehler, T.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8* (12), 2033–2043.
- (55) Braga, A. L.; Milani, P.; Vargas, F.; Paixão, M. W.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17* (19), 2793–2797.
- (56) Rambo, R. S.; Gross Jacoby, C.; da Silva, T. L.; Schneider, P. H. *Tetrahedron Asymmetry* **2015**, 2–7.
- (57) Jin, M.; Kim, S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23* (3), 509–510.
- (58) Meng, Q.; Li, Y.; He, Y.; Guan, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11* (23), 4255–4261.
- (59) 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.
- (60) Wada, M.; Takagi, H. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2006**, *73* (1), 48–54.
- (61) Liu, S.; Peng, J.; Yang, H.; Bai, Y.; Li, J.; Lai, G. *Tetrahedron* **2012**, *68* (5), 1371–1375.
- (62) Seki, M. **2002**, 5527–5536.
- (63) Parikh, J. R.; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (21), 5505–5507.
- (64) Yoon, B. H.; Lyu, H. S.; Hahn, J. H.; Ahn, C. M. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1991**, *12* (4), 380–382.

Bibliografia

- (65) Wróbel, Z.; Justyniak, I.; Dranka, I.; Lewiński, J.; Qiao, S. *Dalt. Trans.* **2016**, *45* (17), 7240–7243.
- (66) Procter, G. *Stereoselectivity in organic synthesis*; Oxford University Press, 1998.
- (67) Zhong, Y. W.; Jiang, C. S.; Xu, M. H.; Lin, G. Q. *Tetrahedron* **2004**, *60* (40), 8861–8868.
- (68) Yus, M.; Ramón, D. J.; Prieto, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14* (9), 1103–1114.
- (69) Bai, X. L.; Kang, C. Q.; Liu, X. D.; Gao, L. X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16* (3), 727–731.
- (70) Yang, X.; Shen, J.; Da, C.; Wang, R.; Choi, M. C. K.; Yang, L.; Wong, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10* (1), 133–138.
- (71) Rocha Gonsalves, A. M. d'A.; Serra, M. E. S.; Murtinho, D. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2006**, *250* (1), 104–113.
- (72) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Goth, A.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4* (2), 80–85.
- (73) Önen-Bayram, F. E.; Buran, K.; Durmaz, I.; Berk, B.; Cetin-Atalay, R. *J. Med. Chem. Commun.* **2015**, *6* (1), 90–93.
- (74) Sutcliffe, O. B.; Storr, R. C.; Gilchrist, T. L.; Rafferty, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1795–1806.
- (75) Pinho e Melo, T. M. V. D.; Soares, M. I. L.; Paixão, J. A.; Beja, A. M.; Silva, M. R.; Alte da Veiga, L.; Pessoa, J. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (12), 4045–4054.