

Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra

LIGANDOS QUIRAIS DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS PARA APLICAÇÃO EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA

Vanessa Raquel Gonçalves Cacho

Dissertação no âmbito do Mestrado em Química, área de especialização em Química Avançada e Industrial orientada pela Professora Doutora Maria Elisa da Silva Serra e apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2018



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA



Agradecimentos

Terminada mais uma etapa no meu percurso académico, quero expressar os meus mais sinceros agradecimentos a todos os que me apoiaram e ajudaram durante esta etapa da minha vida.

À Professora Doutora. Maria Elisa da Silva Serra o mais sincero obrigado pela orientação, ajuda e conhecimentos transmitidos ao longo destes dois anos. Por toda a disponibilidade, apoio e motivação. Obrigado por tornar esta etapa mais fácil.

À Professora Doutora Dina Murtinho agradeço a sua disponibilidade e ajuda. Obrigado por todos os conselhos e incentivos, bem como todo o saber que me transmitiu ao longo deste trabalho.

Ao Mestre Pedro Cruz agradeço a disponibilidade e colaboração nos estudos de RMN.

Ao grupo de investigação de química orgânica do departamento de Química da Universidade de Coimbra tenho a agradecer a oportunidade dada. A todos os colegas agradeço a simpatia e acolhimento. Obrigado por todo o conhecimento que me transmitiram, toda a disponibilidade, ajuda e apoio. Tornaram esta etapa o mais agradável possível. À D. Lurdes agradeço toda a simpatia, disponibilidade e ajuda.

Aos meus amigos, obrigado pelos bons momentos, pelo apoio e principalmente por acreditarem sempre que conseguia chegar até aqui.

Por fim, quero agradecer à minha família, ao meu pai, à minha mãe, ao meu irmão e à minha avó. Sem a sua ajuda e motivação nada disto seria possível.

A todos, o meu sincero obrigado.

Índice

	Pág.
Índice	v
Índice de Figuras	vii
Índice de Esquemas	ix
Índice de Tabelas	xi
Nomenclatura e Abreviaturas	xiii
Resumo	xv
Abstract	xvii
Capítulo I: Introdução	1
1.1. Estereoquímica	1
1.2. Quiralidade	2
1.3. Importância de compostos quirais	4
1.4. Síntese assimétrica	6
1.5. Alquilação enantiosseletiva de aldeídos	8
1.6. Ligandos quirais na alquilação enantiosseletiva de aldeídos	13
1.6.1. Ligandos quirais derivados de aminoácidos	15
Capítulo II: Síntese e aplicação catalítica de ligandos baseados no ácido <i>L</i> -glutâmico	25
2.1. Estudos de síntese de lactamas derivadas do ácido <i>L</i> -glutâmico e do ácido <i>L</i> -aspártico	25
2.2. Alquilação enantiosseletiva de benzaldeído com dietilzinco	30
Capítulo III: Síntese de ligandos baseados na <i>L</i> -cisteína	35
3.1. Síntese de tiazolidinas	35
3.1.1. Síntese de tiazolidinas <i>N</i> -metiladas	36
3.1.2. Tiazolidinas-4-hidroximetílicas	39

3.1.3. Tiazolidinas com grupos imina e aminas em C ₄	42
Capítulo IV: Estudos de alquilação enantiosseletiva de aldeídos	49
4.1. Tiazolidinas <i>N</i> -metiladas	50
4.2. Tiazolidinas-4-hidroximetílicas	52
4.3. Estudos enantiosseletivos com diferentes solventes e aldeídos	54
Capítulo V: Conclusão	59
Capítulo VI: Parte experimental	63
6.1. Purificação e secagem de solventes e reagentes	63
6.2. Instrumentação	64
6.3. Métodos sintéticos referentes ao capítulo II	65
6.4. Métodos sintéticos referentes ao capítulo III	68
6.5. Métodos sintéticos referentes ao capítulo VI	84
6.5.1. Reação de Alquilação Enantiosseletiva do Benzaldeído	84
6.5.2. Reação de Alquilação Enantiosseletiva com diferentes solventes ou aldeídos	85
6.5.3. Análise das misturas reacionais	85
Bibliografia	87

Índice de Figuras

Figura 1.1 – Estereoisómeros do ácido tartárico.	1
Figura 1.2 - Representação de van't Hoff dos dois isómeros óticos resultantes de um átomo de carbono assimétrico.	2
Figura 1.3 - Esquema ilustrativo de dois enantiómeros de um aminoácido genérico.	3
Figura 1.4 – Exemplos de estereoisómeros naturais.	4
Figura 1.5 - Exemplos de enantiómeros com atividade farmacológica.	5
Figura 1.6 – Enantiómeros (+)-Darvon e (-)-Novrad.	5
Figura 1.7 - Enantiómeros da DOPA.	6
Figura 1.8 - Características gerais da molécula de dialquilzinco (a) e desta coordenada (b)	10
Figura 1.9 - Estados de transição tricíclicos e bicíclico	12
Figura 1.10 - Geometrias possíveis para os estados de transição tricíclicos 5/4/4	13
Figura 1.11 – Exemplos de ligandos quirais	14
Figura 1.12 – Ligandos quirais sintetizados por Kossenjans e Martens, derivados da L-cisteína	18
Figura 1.13 – Ligandos quirais de dissulfeto de oxazolina	18
Figura 1.14 - Ligandos quirais sintetizados por Kim <i>et. al.</i>	20
Figura 1.15 - Tiazolidina quirais sintetizadas por Serra <i>et. al.</i>	21
Figura 2.1 – Ácido L-glutâmico	26
Figura 2.2 – Ácido L-aspártico	29
Figura 3.1 – L-cisteína	36

Índice de Esquemas

Esquema 1	xiii
Esquema 1.1	7
Esquema 1.2	8
Esquema 1.3	9
Esquema 1.4	9
Esquema 1.5	10
Esquema 1.6	11
Esquema 1.7	14
Esquema 1.8	14
Esquema 1.9	15
Esquema 1.10	15
Esquema 1.11	16
Esquema 1.12	17
Esquema 1.13	17
Esquema 1.14	19
Esquema 1.15	19
Esquema 2.1	27
Esquema 2.2	28
Esquema 2.3	29
Esquema 2.4	29
Esquema 2.5	30
Esquema 2.6	30
Esquema 2.7	31
Esquema 3.1	36
Esquema 3.2	37
Esquema 3.3	37
Esquema 3.4	38
Esquema 3.5	38

Índice de Esquemas

Esquema 3.6	39
Esquema 3.7	40
Esquema 3.8	40
Esquema 3.9	44
Esquema 3.10	45
Esquema 3.11	46
Esquema 4.1	50

Índice de Tabelas

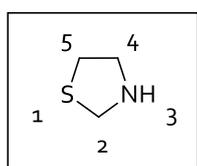
Tabela 2.1 - Estudo da influência do ligando na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído.	31
Tabela 3.1 – Tiazolidinas derivadas da <i>L</i> -cisteína e aldeídos correspondentes.	41
Tabela 3.2 - Tiazolidinas reduzidas derivadas da <i>L</i> -cisteína e rendimentos correspondentes.	42
Tabela 4.1 – Estudos da influência dos ligandos 3.2 , 3.4 e 3.5 na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído.	51
Tabela 4.2 - Estudos da influência dos ligandos 3.14-3.19 na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído.	53
Tabela 4.3 - Estudos da influência do solvente na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído usando o ligando 3.16 .	54
Tabela 4.4 - Estudos da influência do substrato com o ligando 3.16 na alquilação enantiosseletiva de aldeídos aromáticos e alifáticos.	56
Tabela 6.1 - Condições e tempos de retenção, <i>t_r</i> , de GC quiral correspondentes às misturas alquiladas provenientes dos aldeídos utilizados.	86

Nomenclatura e Abreviaturas

Nomenclatura

Neste trabalho, a nomenclatura utilizada segue as regras gerais da IUPAC¹, sendo alguns compostos designados pelos seus nomes triviais, de modo a simplificar a escrita.

A numeração do anel tiazolidínico é feita de acordo com o esquema seguinte:



Esquema 1

Abreviaturas

Neste trabalho são usadas as seguintes abreviaturas:

(-)-DAIB – (-)-3-*exo*-(dimetilamino)isoborneol

(-)-*eritro*-PMPM – (1*R*,2*S*)-fenil(1-neopentilpirrolidin-2-il)metanol

(+)-DPMPM – (2*R*)- α,α -difenil-1-metilpirrolidina-2-metanol

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

A* – auxiliar quiral

ADN – ácido desoxirribonucleico

Boc – grupo protetor de *terc*-butiloxicarbonilo

Cat* – catalisador quiral

DCM – diclorometano

DiPAMP - Etano-1,2-dilbis[(2-metoxifenil)fenilfosfato]

DMF – dimetilformamida

DOPA – ácido 2-amino-3-(3,4-di-hidroxifenil)propanóico

ee – excesso enantiomérico

GC – Cromatografia Gasosa

IV – Infra-Vermelho

Índice de Esquemas

L – ligando quiral

P* – produto quiral

R – reagente

RMN ¹³C – Ressonância Magnética Nuclear de carbono 13

RMN ¹H – Ressonância Magnética Nuclear protónica

S – substrato

S* – substrato quiral

t.a. – temperatura ambiente

THF – tetra-hidrofurano

TLC – Cromatografia em Camada Fina

TMS – tetrametilsilano

t_r – tempo de retenção

Ts – tosilo (*p*-toluenosulfonilo)

TsOH – ácido *p*-toluenossulfónico mono-hidratado

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

aprox.- aproximadamente

d- dubleto

dd- duplo dubleto

m- multiplete

s- singuleto

sl- singuleto largo

t- tripleto

Resumo

A obtenção de compostos enantiomericamente puros tem uma procura cada vez maior, tendo a catálise assimétrica sido a técnica mais usada para a obtenção exclusiva de produtos enantiomericamente puros a partir de reagentes aquirais. Uma das reações mais importantes de catálise assimétrica é a alquilação enantiosseletiva de aldeídos com dietilzinco na presença de um ligando quiral, que permite obter álcoois secundários opticamente ativos. O trabalho descrito nesta dissertação prende-se com a síntese de ligandos quirais e a sua utilização como catalisadores na alquilação enantiosseletiva de aldeídos com dietilzinco para dar origem a álcoois secundários quirais.

Na primeira parte do trabalho descrito nesta dissertação, efetuaram-se vários estudos sintéticos visando a obtenção de novos ligandos quirais. Foram utilizados como materiais de partida o ácido *L*-glutâmico e a *L*-cisteína, aminoácidos de fonte quiral natural. A partir do glutamato de dimetilo e por irradiação de micro-ondas, foi obtida uma γ -lactama quiral, que foi ensaiado na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com dietilzinco, demonstrando ser pouco eficiente.

Utilizando a *L*-cisteína e o seu éster metílico, sintetizou-se uma diversidade de novas tiazolidinas. Foi desenvolvido um método sintético, usando irradiação de micro-ondas, que permitiu a metilação eficiente do azoto da tiazolidina, originando heterociclos *N*-metilados com grupos carboxilo, éster e hidroximetílico em C_4 .

Utilizando uma via sintética simples foi possível obter vários compostos tiazolidínicos substituídos em C_2 , por reação do hidrocloreto do éster metílico da *L*-cisteína com vários aldeídos aromáticos, possuindo grupos atratores e dadores de eletrões. Os grupos éster em C_4 das tiazolidinas resultantes foram subsequentemente reduzidos, utilizando como agente redutor $\text{NaBH}_4/\text{CaCl}_2$, às tiazolidinas 4-hidroximetílicas correspondentes.

Foram ainda sintetizadas tiazolidinas com outros grupos funcionais em C_4 , nomeadamente grupos imina e amina, através de sequências sintéticas de vários passos. Partindo da 4-hidroximetiltiazolidina, foi efetuada a proteção do azoto, tosilação do grupo hidroxilo em C_4 , formação da azida e hidrogenólise desta a amina. Esta amina, por reação

com o salicilaldeído, deu origem à imina, que posteriormente foi reduzida à amina correspondente.

Foi ainda efetuada a reação da 4-tosiloximetiltiazolidina com ciclo-hexilamina com o objetivo de obter uma nova tiazolidina, com um grupo ciclo-hexilamina em C₄. Inesperadamente, desta reação resultou um produto diferente, um composto bicíclico resultante de uma ciclização intramolecular, devido a uma reatividade diferente da habitual do grupo tosiloxi.

Na segunda parte do trabalho descrito nesta dissertação, tiazolidinas *N*-metiladas e tiazolidinas 4-hidroximetílicas foram avaliados como ligandos quirais na reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com dietilzinco. Os ligandos *N*-metilados revelaram-se pouco seletivos, tendo o melhor resultado sido obtido na presença da tiazolidina *N*-metilada, com o grupo éster em C₄, que apresentou uma conversão de 99% e um ee de 24%, para o (*S*)-1-fenilpropanol.

Os ligandos com o grupo hidroximetil em C₄ e substituídos em C₂ com grupos aromáticos, revelaram-se eficientes na reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com dietilzinco, tendo sido obtidas conversões superiores a 90%. Os ligandos mais seletivos são as tiazolidinas com os grupos 2-clorofenil e 3-clorofenil em C₂, dando produtos com excessos enantioméricos de 61% e 67%, respectivamente. Em todos os casos, foi obtido o enantiómero (*S*) do 1-fenilpropanol.

Utilizando o melhor ligando, a tiazolidina com o grupo 3-clorofenilo em C₂, foram realizados estudos de otimização com diferentes solventes, concluindo-se que o ciclo-hexano era o melhor solvente para este tipo de ligando. De modo a avaliar a abrangência do ligando, foram ensaiadas reações de alquilação com diferentes aldeídos aromáticos e alifáticos. Com os substratos usados obteve-se uma variedade de conversões. Relativamente aos excessos enantioméricos, estes foram moderados a baixos e em todos os casos inferiores ao obtido na alquilação do benzaldeído. A seletividade mais elevada foi observada quando foram usados como substratos o *o*-anisalaldeído e o 2-naftaldeído, que originaram produtos com ee de 57% e 60%, respetivamente.

Abstract

There is presently an increasing demand for obtaining enantiomerically pure compounds. Asymmetric catalysis has been the most frequently used technique for the exclusive synthesis of optically pure products from achiral reagents. One of the most important reactions of asymmetric catalysis is the enantioselective alkylation of aldehydes with diethylzinc in the presence of a chiral ligand, which allows the formation of optically active secondary alcohols. The work described in this dissertation deals with the synthesis of chiral ligands and their application as catalysts in the enantioselective alkylation of aldehydes with diethylzinc to give chiral secondary alcohols.

In the first part of the work described in this dissertation, several synthetic studies were carried out in order to obtain new chiral ligands. *L*-glutamic acid and *L*-cysteine, natural chiral source amino acids, were used as starting materials. Starting from dimethyl glutamate and using microwave irradiation, a chiral γ -lactam was obtained, which was tested in the enantioselective alkylation of benzaldehyde with diethylzinc, proving to be inefficient.

Using *L*-cysteine and its methyl ester a variety of novel thiazolidines was synthesized. A synthetic method was developed using microwave irradiation, which allowed efficient methylation of the thiazolidine nitrogen, originating *N*-methylated heterocycles with carboxyl, ester and hydroxymethyl groups at C₄.

Using a simple synthetic route it was possible to obtain various C₂-substituted thiazolidines through the reaction of *L*-cysteine methyl ester hydrochloride with various aromatic aldehydes, having electron attracting and electron donating substituents. The C₄ ester groups of the resulting thiazolidines were subsequently reduced, using the NaBH₄ / CaCl₂ as reducing agent, to the corresponding 4-hydroxymethyl thiazolidines.

Thiazolidines with other functional groups at C₄, in particular imine and amine groups, were also synthesized through multi-step synthetic sequences. Starting from 4-hydroxymethylthiazolidine, protection of the nitrogen, tosylation of the hydroxyl group at C₄, formation of the azide and its hydrogenolysis to the corresponding amine were

Abstract

carried out. This amine, upon reaction with the salicylaldehyde, gave the imine, which was subsequently reduced to the corresponding amine.

The reaction of the 4-tosyloxymethylthiazolidine with cyclohexylamine was also carried out in order to obtain a new thiazolidine with a cyclohexylamine group at C₄. Unexpectedly, this reaction resulted in a different product, a bicyclic compound resulting from an intramolecular cyclization, due to a different reactivity than usual of the tosyloxy group.

In the second part of the work described in this dissertation, the various synthesized ligands, *N*-methylated thiazolidines and 4-hydroxymethyl thiazolidines, were evaluated as chiral ligands in the enantioselective alkylation of benzaldehyde with diethylzinc, using previously optimized conditions. The *N*-methylated ligands were shown to be poorly selective, and the best result was obtained in the presence of the *N*-methylated thiazolidine with the ester group at C₄, which showed a conversion of 99% to (*S*)-1-phenylpropanol, with an *ee* of 24%.

The ligands with the hydroxymethyl group at C₄ and substituted at C₂ with aromatic groups, proved to be efficient in the alkylation reaction of benzaldehyde with diethylzinc, with conversions greater than 90% being obtained. The most selective ligands were the thiazolidines with the 2-chlorophenyl and 3-chlorophenyl groups at C₂, giving products with enantiomeric excesses of 61% and 67%, respectively. In all cases, the (*S*)-enantiomer of 1-phenylpropanol was always obtained.

Using the best ligand, the thiazolidine with the 3-chlorophenyl group at C₂, optimization studies with different solvents were carried out, concluding that cyclohexane was the best solvent for this type of ligand. In order to evaluate the efficiency of the ligand, alkylation reactions were carried out with different aromatic and aliphatic aldehydes. With the substrates used, a variety of conversions were obtained, from complete to less than 10%. The enantiomeric excesses were moderate to low and in every case lower than the *ee* obtained in the alkylation of benzaldehyde. The highest selectivity was observed when *o*-anisaldehyde and 2-naphthaldehyde were used as substrates, yielding products with 57% and 60% *ee*, respectively.

Capítulo I

Introdução

Introdução

1.1 Estereoquímica

Em 1848, Pasteur fez uma observação relacionada com a forma e as propriedades óticas de duas substâncias isoladas do tártaro que se depositava nos barris, no processo de envelhecimento do vinho. Uma dessas substâncias, o ácido tartárico, quando dissolvido na água, tinha a capacidade de rodar o plano da luz polarizada para o lado direito. A outra substância, o ácido paratartárico ou racêmico, era estruturalmente idêntico ao ácido tartárico, mas não desviava o plano da luz polarizada. Esta última substância quando reagia com o amoníaco formava sólidos cristalinos estruturalmente diferentes, mas simétricos. Após análise dos dois tipos de cristais, Pasteur verificou que, apesar de apresentarem propriedades físicas idênticas, uma das formas cristalinas desvia o plano da luz polarizada para a direita (*L*-tartarato) e a outra para a esquerda (*D*-tartarato), **figura 1.1**. A mistura dos dois sólidos, em partes iguais, é denominada de racemato, o qual não desvia o plano de luz polarizada.^{2,3} Assim, este propôs que a atividade ótica das soluções orgânicas é determinada pela assimetria molecular. Tais observações estabeleceram a base da estereoquímica moderna.³⁻⁵

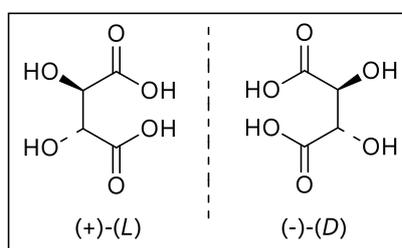


Figura 1.1 – Estereoisômeros do ácido tartárico.

Em 1874, Jacobus Henricus van't Hoff e Joseph Achille Le Bel, em trabalhos independentes, mas simultâneos, propuseram uma estrutura molecular a três dimensões, quando provaram que os quatro substituintes dum átomo de carbono se orientavam no

espaço com uma geometria tetraédrica. Quando o átomo de carbono possui, ligado a ele, quatro grupos desiguais, designa-se por carbono assimétrico ou quiral. O arranjo dos grupos em torno do carbono permite a formação de apenas dois tetraedros diferentes. Estes são imagens não sobreponíveis no espelho um do outro, e portanto, isoméricos no espaço, **figura 1.2**. Estas duas estruturas diferentes, resultantes da presença do carbono assimétrico, estavam relacionadas com a existência de atividade ótica. Estes estudos levaram ao desenvolvimento da estereoquímica.^{2,5,6}

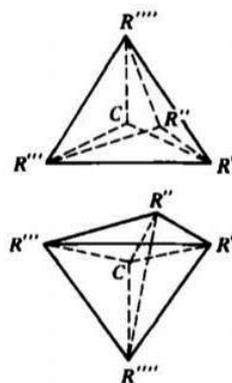


Figura 1.2 - Representação de van't Hoff dos dois isómeros óticos resultantes de um átomo de carbono assimétrico.

1.2 Quiralidade

A quiralidade é uma característica geométrica de um objeto. Um objeto diz-se quiral quando este não pode ser sobreposto à sua imagem no espelho. No caso contrário, em que a sua imagem no espelho pode ser sobreposta, este diz-se aquiral. Esta propriedade é também aplicada a moléculas. O tipo de quiralidade mais comum nos compostos orgânicos, é caracterizada pela existência de um carbono assimétrico, no entanto, a quiralidade de um composto pode também ocorrer devido a outros fatores como:

- eixo de quiralidade – a molécula tem um eixo de simetria, sendo esta anulada pela presença de substituintes. A molécula tem quiralidade axial;

- plano de quiralidade – a molécula tem um plano de simetria, no entanto, esta simetria é anulada devido à presença de substituintes. A molécula tem uma quiralidade planar;

- helicidade – nas moléculas que se desenvolvem em forma de hélice, a sua imagem no espelho corresponde ao seu enantiómero e as duas moléculas enantioméricas apresentam quiralidade helicoidal;

- heteroátomos quirais – átomos como silício, germânio, estanho e também o nitrogénio, fosforo e enxofre trivalentes são centros de quiralidade.⁷

Os enantiómeros de uma molécula têm quase todas as propriedades físicas e químicas idênticas, distinguindo-se pela sua interação com outra molécula quiral e com a luz polarizada. O enantiómero (*S*) faz rodar o plano de polarização da luz para um lado, enquanto o (*R*) faz rodar, num valor angular igual, para o lado contrário, **figura 1.3**. Esta propriedade é conhecida como rotação ótica.⁶

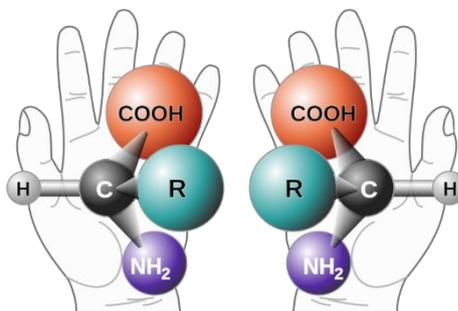


Figura 1.3 - Esquema ilustrativo de dois enantiómeros de um aminoácido genérico.⁸

Quando uma substância tem mais do que um carbono assimétrico, pode-se ter mais do que dois estereoisómeros. Para n centros assimétricos teremos um máximo de 2^n isómeros. Os isómeros que não são imagens no espelho uns dos outros são chamados de diastereoisómeros.⁶

1.3 Importância de compostos quirais

A quiralidade é uma característica enormemente importante. Na complexidade da vida, entra a construção de estruturas a partir de moléculas quirais. Grande parte dos compostos constituintes dos organismos vivos são quirais, incluindo o ADN, enzimas, proteínas, hormonas, anticorpos.

Na natureza existe a direita e a esquerda e é possível distinguir entre elas. Embora a maior parte dos compostos quirais exista como um único enantiómero na natureza, há alguns que existem nas duas formas enantioméricas. Cada uma destas interage de uma maneira específica com outros sistemas quirais, originando efeitos distintos. Um exemplo muito conhecido é o do limoneno. O (*S*)-(-)-limoneno tem um odor de limão, enquanto que o (*R*)-(+)-limoneno tem um odor a laranja. Outro exemplo é o do aspartame. A forma enantiomérica (*S,S*)-aspartame tem um sabor adocicado enquanto o (*R,R*)-aspartame tem um sabor amargo, **figura 1.4**.^{5,9-11}

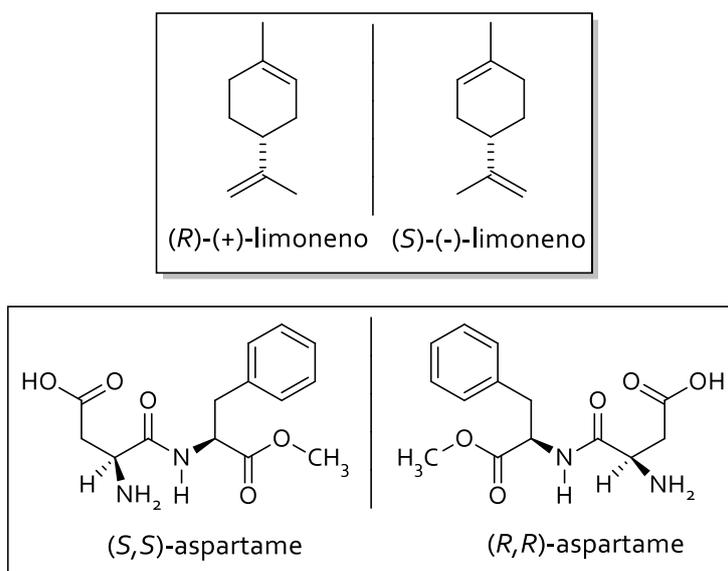


Figura 1.4 – Exemplos de estereoisómeros naturais.

A diferente interação dos enantiómeros com os sistemas biológicos tem uma enorme importância na área farmacêutica. Considerando os dois efeitos extremos, um dos enantiómeros pode apresentar atividade farmacológica e o outro pode ser completamente inativo e excretado sem efeito nocivo à saúde do paciente. Assim, a administração de uma forma racémica exigiria uma duplicação da dosagem, o que não é aconselhável pela possibilidade da existência de riscos a longo prazo para o paciente e

ainda a nível económico e ambiental no que refere a sua produção. Atualmente, ainda são comercializados vários medicamentos sob forma racémica. Um deles é o ibuprofeno, **1.1**, um agente anti-inflamatório não-esteróide, em que apenas o isómero (*S*) é responsável pela atividade analgésica. Contudo, o enantiómero (*R*) pode ser parcialmente convertido no (*S*) através de reações enzimáticas do metabolismo. Outro exemplo é o do naproxeno, um agente anti-inflamatório não-esteróide, em que o enantiómero (*S*), **1.2**, é 28 vezes mais eficaz que o (*R*). Este é comercializado na forma enantiomérica que apresenta atividade farmacológica superior^{6,10,11}, **figura 1.5**.

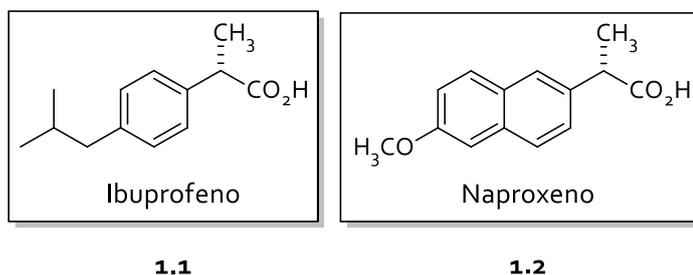


Figura 1.5 - Exemplos de enantiómeros com atividade farmacológica.

Por vezes os dois enantiómeros do mesmo fármaco podem apresentar diferentes propriedades terapêuticas. Um exemplo é o (+)-Darvon que é um analgésico, enquanto o seu enantiómero, o (-)-Novrad, atua como agente supressor de tosse, **figura 1.6**.¹⁰

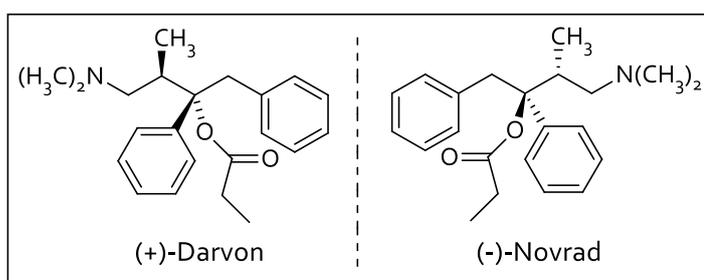


Figura 1.6 – Enantiómeros (+)-Darvon e (-)-Novrad.

Quando uma forma enantiomérica de um fármaco apresenta atividade farmacológica desejada e a outra causa danos à saúde do paciente, é necessário comercializar o fármaco na forma enantiomericamente pura. Um exemplo disso é a *L*-DOPA [3-(3,4-di-hidroxifenil)alanina], **1.3**, fármaco administrado para o tratamento da doença de Parkinson, e responsável pela restauração das funções nervosas. O *D*-DOPA, **1.4**, para além de ser ineficaz, é bastante tóxico. O fármaco ativo é a dopamina (composto aquiral) que não consegue passar a barreira hematoencefálica, para chegar ao local ativo.

No entanto, esta forma ativa é formada no próprio organismo a partir da *L*-DOPA, através de um mecanismo de descarboxilação catalisada pela enzima dopadecarboxilase que discrimina os dois enantiômeros e apenas descarboxila o *L*-DOPA. Assim, existindo *D*-DOPA no organismo, este é acumulado, podendo ser tóxico. Atualmente o fármaco enantiomericamente puro é preparado industrialmente por hidrogenação catalítica assimétrica, usando o ligando difosfínico quiral DiPAMP.^{12,13}

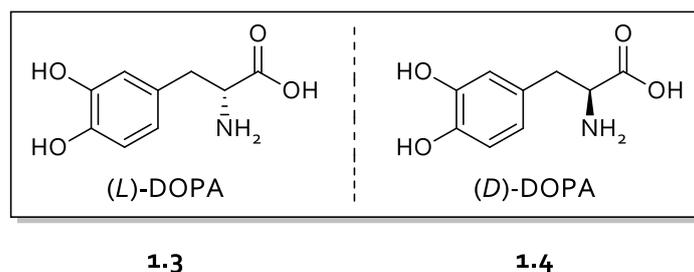


Figura 1.7- Enantiômeros da DOPA.

1.4 Síntese assimétrica

A obtenção de compostos enantiomericamente puros tem uma procura cada vez maior. Da natureza não é possível obter quantidades suficientes precursores que consigam corresponder à necessidade da indústria. Para além disso, muitos dos compostos de interesse industrial e económico não são encontrados na natureza.¹³

Após a década de 1970, os químicos orgânicos deixaram de recorrer à técnica de resolução de racematos para obter compostos enantiomericamente puros, e passaram a usar matérias-primas naturais quirais. Isto, até à segunda parte da década em que se começaram a desenvolver processos que permitiam obter exclusivamente um dos enantiômeros a partir de um reagente aquiral. Este processo é denominado de síntese assimétrica.¹⁴

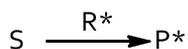
A síntese assimétrica permite criar novos centros quirais durante as etapas de síntese. São utilizados substratos quirais e substratos próquirais, e neste caso, são necessários auxiliares quirais, reagentes quirais ou catálise assimétrica.¹⁴

Existem três aproximações para gerar um centro quiral, **esquema 1.1**.^{15,16}

1ª Aproximação



2ª Aproximação



3ª Aproximação



Esquema 1.1

A primeira aproximação envolve a síntese assimétrica de primeira e segunda geração, em que o produto quiral é obtido através da reação de um substrato quiral com um reagente aquiral, ou entre um substrato aquiral acoplado a um auxiliar quiral com um reagente aquiral, respetivamente. A formação do novo centro quiral ocorre, nos dois casos, por reação do substrato com o reagente aquiral num local diastereotópico, onde a indução de quiralidade é controlada por um centro quiral pré-existente. O auxiliar quiral usado no segundo caso tem que ser removido no final da reação, tornando este método pouco atrativo.

A segunda aproximação, a síntese assimétrica de terceira geração, é controlada pelo reagente. Aqui, o substrato aquiral é diretamente convertido no produto quiral ao reagir com o reagente quiral. Nesta aproximação, o controlo estéreo é conseguido intermolecularmente.

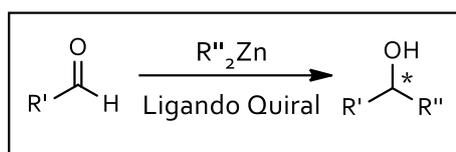
Nas aproximações referidas anteriormente, existe a necessidade de utilizar quantidades estequiométricas de compostos enantiomericamente puros, o que torna os processos muito dispendiosos.

Mais atrativa é a aproximação de quarta geração, que tem como base grandes avanços nas últimas décadas, na aplicação de catalisadores quirais que induzem a conversão de substratos próquirais em produtos quirais. O catalisador, que pode ser um complexo metálico quiral ou um ligando quiral, interage com os reagentes para induzir quiralidade no produto. Nesta aproximação são necessárias apenas pequenas quantidades de catalisador para gerar grandes quantidades de produto enantiomericamente

enriquecido ou puro, pelo que é a forma mais económica e conveniente para obter compostos quirais. Os ligandos utilizados neste processo são, na sua maioria, derivados de produtos naturais quirais como: os aminoácidos, terpenos, hidrocarbonetos, alcaloides e alguns hidroxiácidos.¹⁵

1.5 Alquilação enantiosseletiva de aldeídos

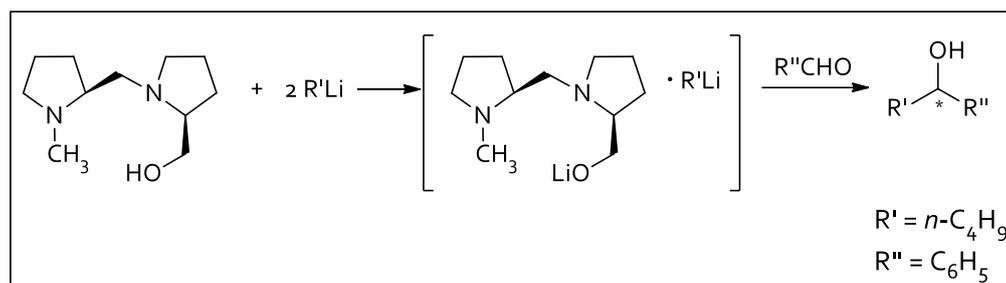
A alquilação enantiosseletiva de aldeídos permite obter álcoois secundários opticamente ativos, através da utilização de reagentes organometálicos de zinco na presença de um ligando quiral, **esquema 1.2**. Esta metodologia é baseada na construção de ligações carbono-carbono, que constitui uma das mais importantes reações de síntese assimétrica.¹⁶



Esquema 1.2

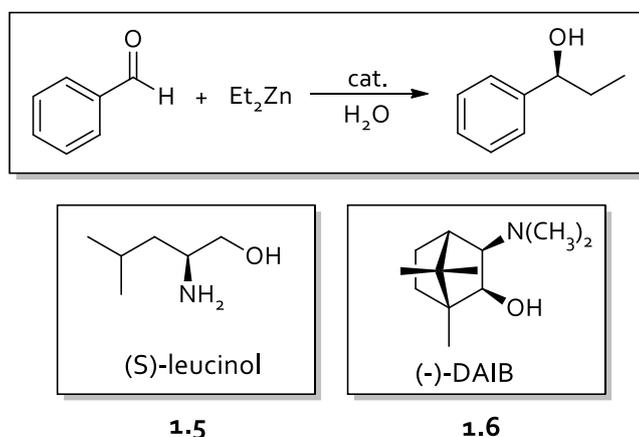
Os álcoois secundários opticamente ativos são componentes de vários compostos naturais, biologicamente ativos, e de materiais como os cristais líquidos. São ainda intermediários sintéticos de diversos grupos funcionais, como ésteres, éteres, aldeídos, aminas, entre outros, devido à possibilidade de transformação do grupo hidroxilo, mantendo o centro quiral.¹⁶

Em 1978, Mukaiyama *et al.*¹⁷ reportaram pela primeira vez um exemplo de alquilação enantiosseletiva de aldeídos com excesso enantiomérico (*ee*) superior a 90%, ao usarem um aminoálcool derivado da (*S*)-prolina como ligando na adição assimétrica de organometálicos de lítio a aldeídos, **esquema 1.3**.



Esquema 1.3

Posteriormente a alquilação assimétrica passou a ser realizada na presença de organometálicos de lítio, titânio e de reagentes de Grignard, na presença de ligandos quirais.^{18,19} No entanto, era sempre necessário quantidades estequiométricas e até mesmo em excesso das fontes quirais para se conseguir enantiosseletividade. Isto devia-se à existência de competição entre o processo catalítico e a reação de adição direta ao carbonilo que leva à produção de produtos racêmicos.^{17,19} O uso de dialquilzincos permitiu contornar esse problema. Em 1984, Oguni e Omi²⁰ a partir da reação do benzaldeído com dietilzinc na presença de quantidades catalíticas de (*S*)-leucinol, **1.5**, conseguiram obter o (*R*)-1-fenilpropanol com um *ee* de 49%. Em 1986, Noyori, Kitamura e Kawai²¹ conseguiram um *ee* de 99% do (*S*)-1-fenilpropanol ao usarem 2 mol % de (-)-3-*exo*-(dimetilamino)isoborneol ((-)-DAIB), **1.6**, como ligando quiral na mesma reação, **esquema 1.4**. Estes verificaram que a estequiometria do aldeído, do alquilzinc e do ligando quiral afetava a reação e para esta se dar, a razão entre dialquilzinc e DAIB tinha que ser superior a 2, uma vez que há envolvimento de dois átomos de zinco por aldeído.



Esquema 1.4

Os dialquilzincos são inertes nas reações com aldeídos, uma vez que apresentam uma nucleofilicidade baixa. A coordenação de um ligando bidentado ao dialquilzincos altera a sua geometria, convertendo a estrutura linear noutra em que o ângulo R-Zn-R passa de 180° para 145° , **figura 1.8**. Assim, aumenta o comprimento de ligação entre o grupo R e o metal, aumentando a nucleofilicidade do reagente. Forma-se um intermediário que pode diferenciar as duas faces dum aldeído, levando à obtenção maioritária de um dos enantiómeros. Assim, um ligando quiral tem a dupla função de ativar o organometálico de zinco, e de definir a seletividade.²²

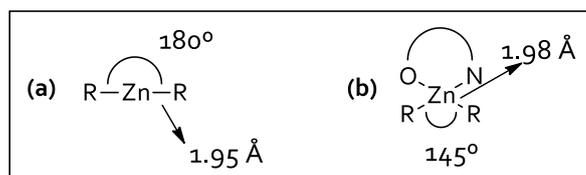
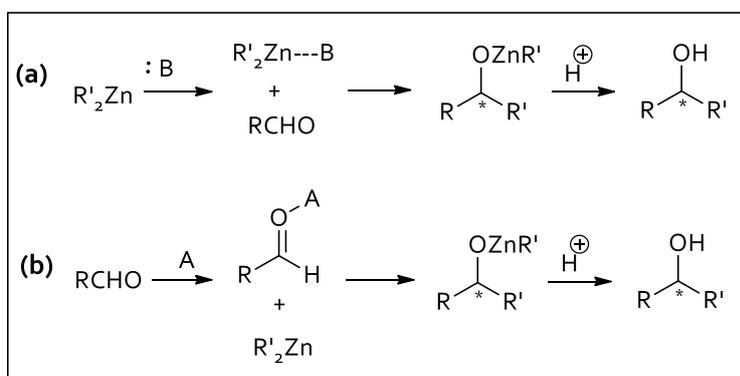


Figura 1.8 - Características gerais da molécula de dialquilzincos (a) e desta coordenada (b).

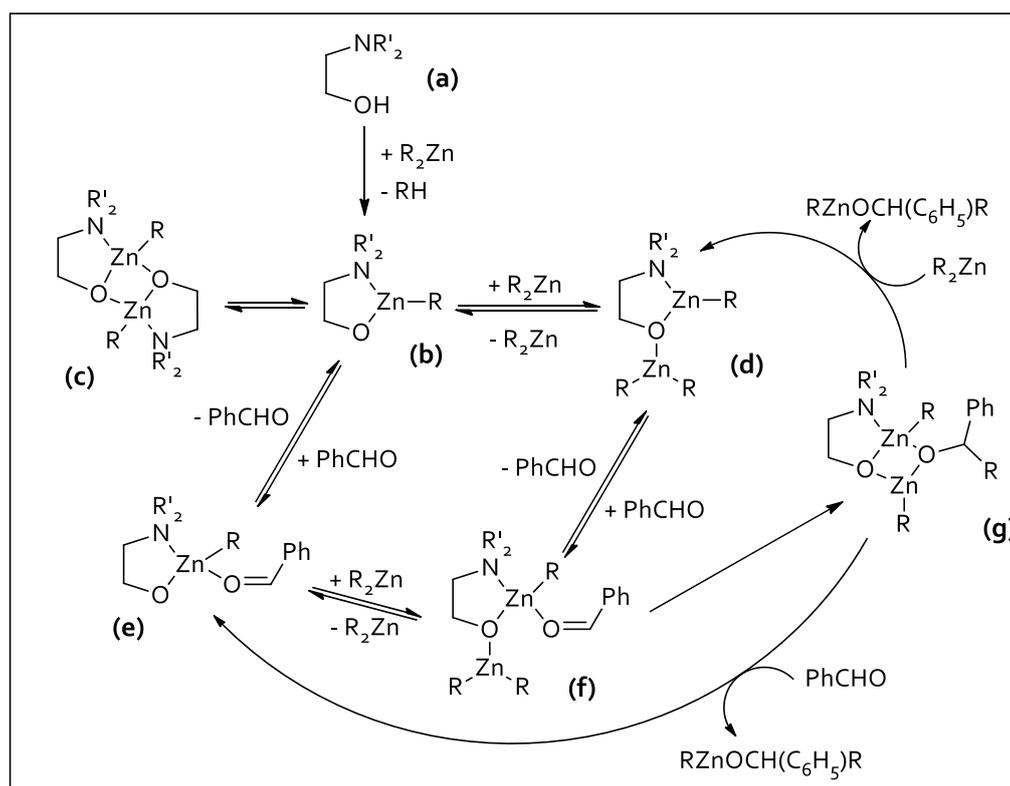
O mecanismo da alquilação enantiosseletiva de aldeídos com um organozinco, quando é usado um ligando que é uma base de Lewis, ou seja, que possui átomos dadores de elétrons como azoto, oxigénio ou enxofre, envolve a ativação do organometálico de zinco pela coordenação deste ao ligando, **esquema 1.5 (a)**, alterando a sua geometria e tornando-o mais reativo, como já foi referido. Por outro lado, pode ser usado um ligando que atue como ácido de Lewis, onde existe interação entre este e o aldeído aumentando a eletrofilicidade do carbono carbonílico, que assim fica mais suscetível ao ataque por parte do organozinco, **esquema 1.5 (b)**. Este mecanismo ocorre quando os ligandos não têm carácter suficientemente básico (podendo mesmo ser ácido) para ativar o dialquilzincos.²³



Esquema 1.5

Nos últimos anos, o estudo de alquilações na presença de ligandos do tipo bases de Lewis tem vindo a ser muito abordado, especialmente com β -aminoálcoois, os primeiros ligandos a serem testados neste tipo de reação. Estes ligandos têm-se mostrado os melhores, pois permitem a formação de estados de transição rígidos do tipo 5/4/4, muito eficientes na indução de quiralidade. Ligandos com átomos doadores incorporados num ciclo ou diretamente ligados a ele são também excelentes para este tipo de reação, porque favorecem a formação de intermediários mais rígidos.

Em 1988, Noyori²⁴ publicou pela primeira vez o mecanismo da reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído na presença do dietilzínco e de um β -aminoálcool, o ligando quiral (-)-DAIB. Anos depois, e com base em cálculos teóricos, este propôs o ciclo catalítico da alquilação enantiosseletiva de aldeídos com este tipo de ligando, que é apresentado no **esquema 1.6**.²⁵



Esquema 1.6

Em primeiro lugar há coordenação do ligando **(a)** ao ZnR_2 , para formar o alcóxido de zinco **(b)** em que o Zn se comporta como ácido de Lewis e o oxigénio como base de Lewis. Este intermediário está em equilíbrio com a espécie dimérica **(c)**, mas apenas a espécie **(b)**

é ativa. Seguidamente, o intermediário **(b)** reage com uma segunda molécula de dialquilzinco, dando origem à espécie **(d)**. Neste, o ângulo de R-Zn-R passa a ser de 145° , havendo assim uma mudança da geometria da molécula de dialquilzinco. Isto torna a ligação Zn-R mais comprida, tornando o grupo R um melhor nucleófilo originando um aumento da reatividade do dialquilzinco. Seguidamente, o aldeído coordena com um átomo Zn da espécie **(d)** dando origem à espécie **(f)**. Alternativamente, a **(b)** pode primeiro coordenar o aldeído para formar **(e)** e depois a segunda molécula de ZnR_2 para originar **(f)**. Em **(f)** a coordenação do aldeído ao Zn, torna o carbono carbonílico mais eletrofílico, aumentando assim a sua reatividade para aceitar o grupo R, levando à formação da espécie **(g)**. Este último passo é o único que é irreversível no ciclo catalítico, sendo o passo determinante da velocidade da reação. O estado de transição que leva à formação de **(g)** é o mais importante do ciclo catalítico, pois é o passo que determina a seletividade da reação. Existem três estados de transição possíveis associados à transferência do grupo R de **(f)** para **(g)**. Dois são estereoisómeros tricíclicos $5/4/4$, com orientações *sin* e *anti*, e o terceiro é um sistema bicíclico, **figura 1.9**. O estado de transição $5/4/4$ *anti* é o mais estável.²⁵

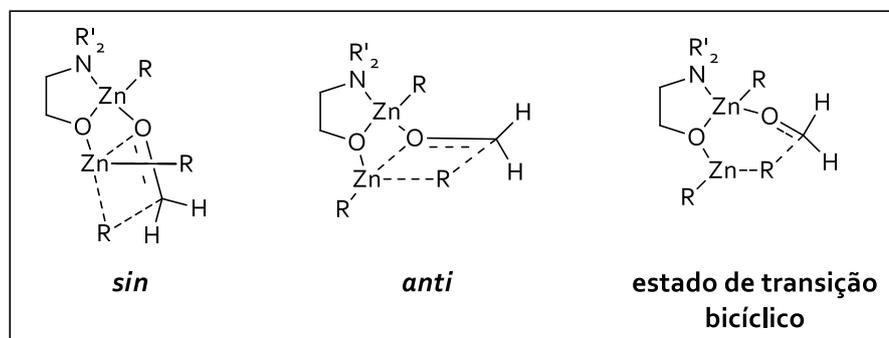


Figura 1.9 - Estados de transição tricíclicos e bicíclico.

Nos dois estados de transição tricíclicos *sin* e *anti* o aldeído pode coordenar com o zinco pela face *Si* ou *Re*, originando produtos de reação *S* ou *R* respetivamente, **figura 1.10**. Para qualquer modo de coordenação do aldeído, os estados de transição *anti* são os que apresentam energias mais baixas, pelo que são os mais estáveis.^{25,26} Os estados de transição *sin* apresentam repulsões estéricas mais significativas entre os grupos, principalmente entre os dois grupos Zn-R no anel central de quatro membros.²⁷

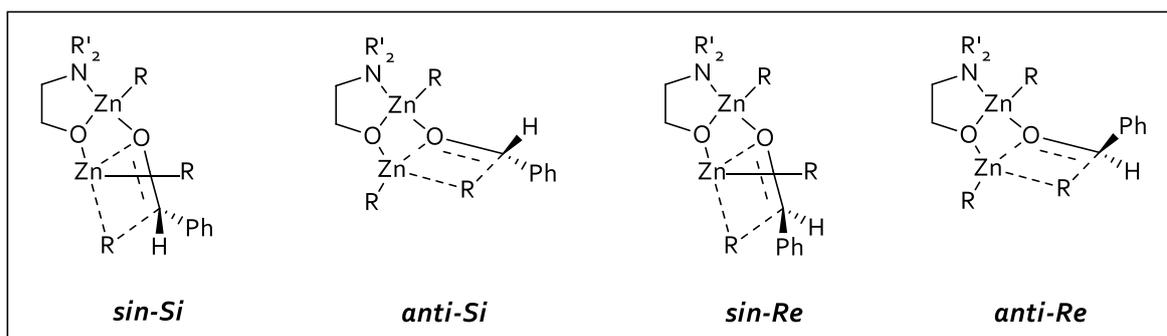


Figura 1.10 - Geometrias possíveis para os estados de transição tricíclicos 5/4/4.

1.6 Ligandos quirais na alquilação enantiosseletiva de aldeídos

Na reação de alquilação as características estruturais dos ligandos condicionam diretamente a enantiosseletividade do processo. A classe de ligandos mais utilizados nas reações de alquilação é a dos β -aminoálcoois. Com este tipo de ligandos, o álcool obtido apresenta uma estereoquímica que é determinada pela configuração absoluta do átomo de carbono que contém o grupo hidroxilo. A contribuição dos centros quirais adjacentes ao nitrogénio, e seus substituintes é menos significativa.²⁸ Os substituintes no C(O) interagem de forma mais eficiente com os grupos ZnR_2 , do que os substituintes no C(N).²⁹ Grupos substituintes mais volumosos no azoto tendem a aumentar o ee do produto.³⁰

Após a publicação do primeiro exemplo de alquilação enantiosseletiva utilizando organozincos em 1984 por Oguni e Omi²⁰, e de poucos anos depois Noyori *et. al.*²¹ ter conseguido ee superiores a 99%, a procura por novos ligandos quirais, a partir de vias sintéticas simples, tem continuado. Estes são, na sua maioria derivados de produtos naturais, como a efedrina^{31,32}, a norefedrina³³, o ácido canfórico³⁴, o limoneno³⁵, a fenchona²⁸ e aminoácidos^{36,37}. Na **figura 1.11** apresentam-se alguns exemplos de ligandos quirais sintetizados a partir destes compostos.

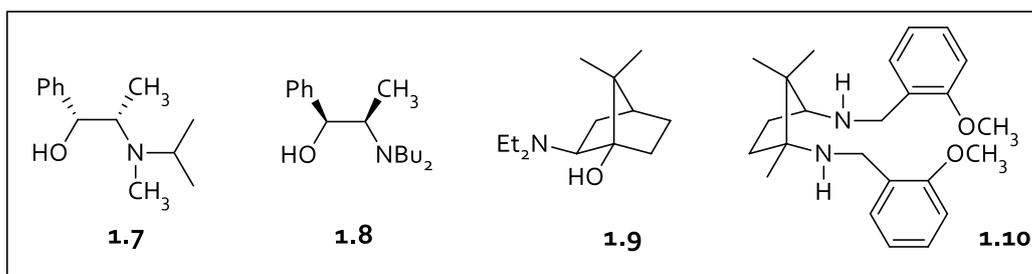
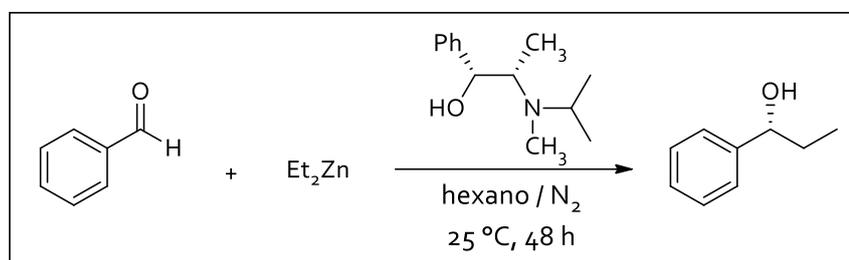
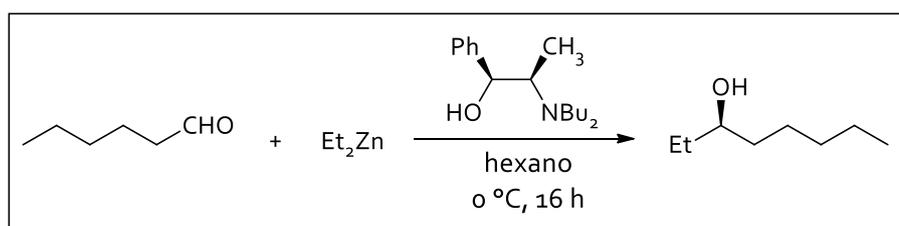


Figura 1.11 – Exemplos de ligandos quirais.

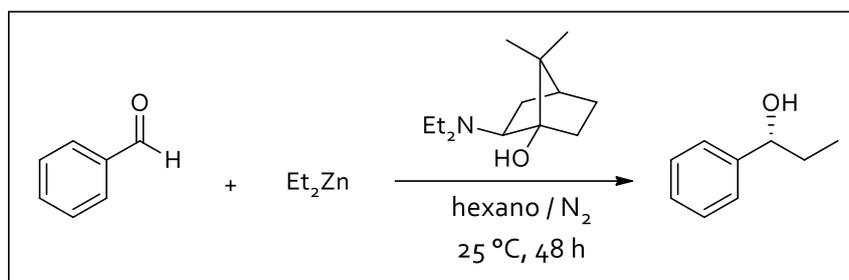
O ligando quiral **1.7** é derivado da efedrina e foi sintetizado por Chaloner e Perera³¹. Este foi utilizado na reação de alquilação do benzaldeído com dietilzinco, tendo sido obtido o (*R*)-1-fenilpropanol com um ee de 80%, **esquema 1.7**.



Wolf e Hawes³⁸ sintetizaram o ligando **1.8**, derivado da noroefedrina, e obtiveram um produto com ee superior a 99% quando este foi utilizado na reação de alquilação do hexanal, **esquema 1.8**.

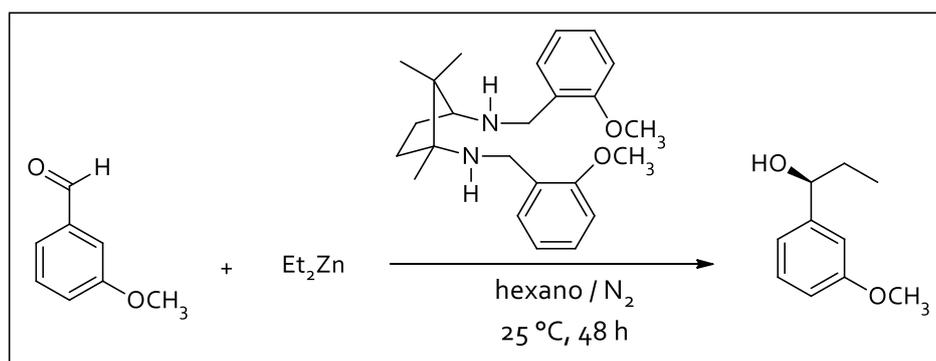


Com o ligando **1.9**, sintetizado a partir da (*R*)-1-fenchona, Martínéz *et. al.*²⁸ obtiveram o (*R*)-1-fenilpropanol com rendimento de 98% e um ee de 93%, **esquema 1.9**.



Esquema 1.9

Serra *et. al.*³⁴ sintetizaram um ligando quiral do tipo 1,3-diamina derivado do (+)- ácido canfórico, **1.10**, que foi testado na reação de alquilação de aldeídos aromáticos. Quando o benzaldeído foi usado como substrato, foi obtido um *ee* de 72%. Usando 5 mol % do ligando na alquilação do *m*- metoxibenzaldeído, foi conseguido o (S)- 1- (3- metoxifenil)propanol com um *ee* de 88%, **esquema 1.10**.



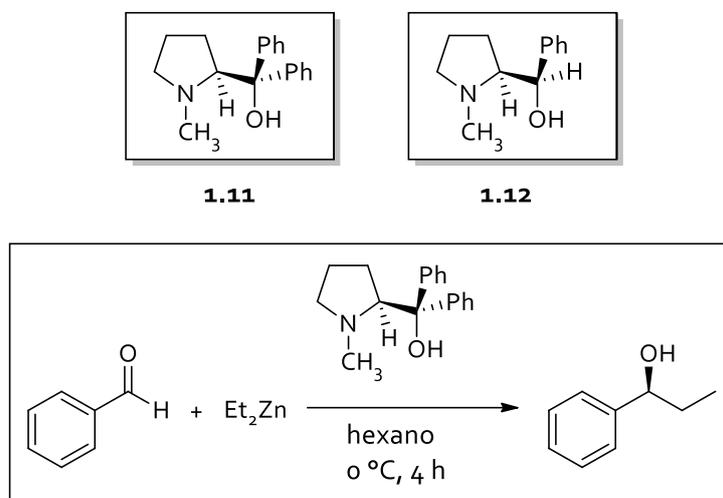
Esquema 1.10

1.6.1 Ligandos quirais derivados de aminoácidos

Muitos dos ligandos utilizados em catálise assimétrica são derivados de aminoácidos. Na literatura, encontram-se exemplos de ligandos quirais sintetizados a partir de aminoácidos, como a *L*-prolina, *L*-fenilalanina, (*S*)-leucina, (*S*)-tirosina, entre outros.

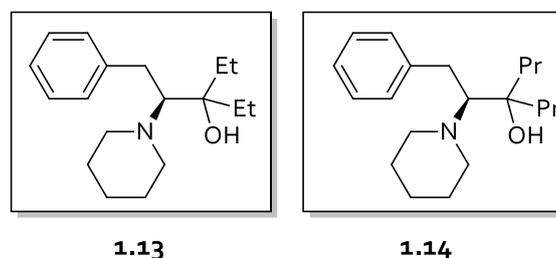
Soai e Ookawa^{39,40} sintetizaram dois ligandos quirais de pirrolidinometanol derivados da prolina, o (+)-DPMPM, **1.11**, e o (-)-*eritro*-PMPM, **1.12**. Estes foram posteriormente usados como catalisadores na reação de aldeídos com dietilzinc.⁴⁰ Com

o ligando **1.10** foi possível obter o 1-fenilpropanol a partir da alquilação do benzaldeído com dietilzinco, com um rendimento de 97% e um *ee* de 92%, **esquema 1.11**.

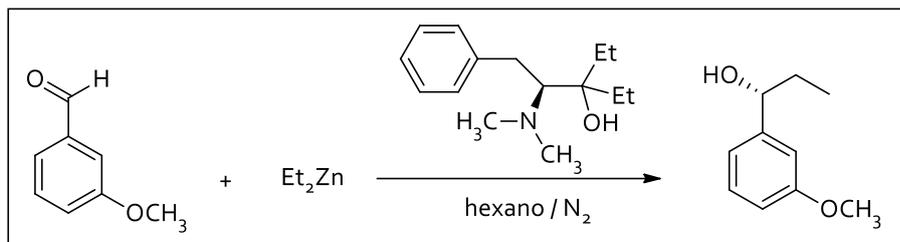


Esquema 1.11

A partir da *L*-fenilalanina é possível obter 1,2-aminoalcoóis com grupos piperidínicos e pirrolidínicos. Da *et. al.*⁴¹ testaram esse tipo de ligandos na adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos. Estes obtiveram *ee* superiores a 90% com os derivados da piperidina, sendo estes os piperidínicos, **1.13** e **1.14**.

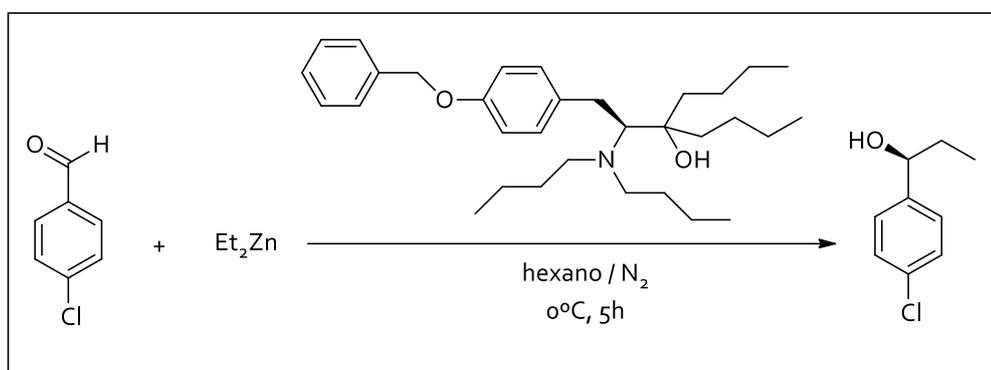


Da *et. al.*⁴² sintetizaram ainda alguns novos ligandos análogos aos anteriores, com *N*-substituintes acíclicos. O melhor resultado foi obtido na reação de adição do dietilzinco ao 3-anisaldeído com o ligando *N,N*-dimetilado, **esquema 1.12**. O álcool secundário de configuração (*R*) foi conseguido com um *ee* de 98%.



Esquema 1.12

Da (*S*)-tirosina é possível sintetizar β -aminoálcoois quirais. Beliczey e colaboradores⁴³ usaram esse tipo de ligandos na alquilação enantiosseletiva de aldeídos. Na adição do dietilzinco ao *p*-clorobenzaldeído obtiveram um *ee* de 95%, **esquema 1.13**.



Esquema 1.13

A *L*-cisteína é um aminoácido que tem sido muito estudado como precursor de ligandos⁴⁴, pois os seus heteroátomos, enxofre, azoto e oxigénio, constituem sítios ativos de coordenação com metais, possibilitando a sua utilização na catálise assimétrica.

Kossenjans e Martens⁴⁵ sintetizaram seis novos aminoálcoois derivados da *L*-cisteína, **figura 1.12**, que foram aplicados na adição do dietilzinco ao benzaldeído. O 1- fenilpropanol foi obtido com *ee* até 94%, tendo o melhor resultado sido obtido com o ligando **1.20**.

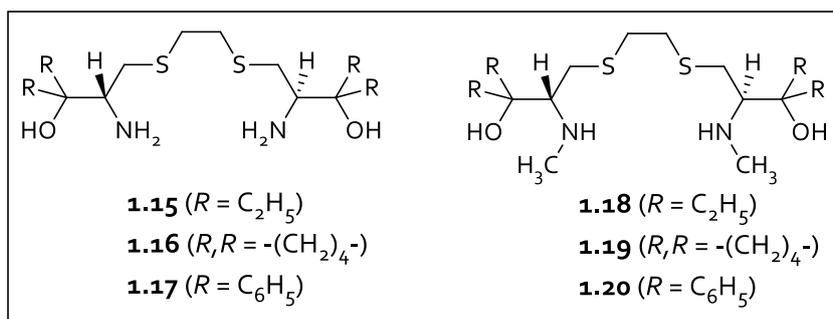


Figura 1.12 – Ligandos quirais sintetizados por Kossenjans e Martens⁴⁵, derivados da *L*-cisteína.

Braga *et al.*⁴⁶ sintetizaram dissulfuretos quirais a partir da *L*-cisteína por uma via sintética curta, os quais foram aplicados como catalisadores altamente eficientes na adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos aromáticos e alifáticos. Foram conseguidos álcoois com excessos enantioméricos muito elevados. O ligando **1.21** foi o que originou melhores resultados, tendo sido obtido o 1-fenilpropanol com um *ee* > 99% a 0 °C. Mais tarde, estes sintetizaram outros ligandos similares⁴⁷, **figura 1.13**, também utilizados como catalisadores na adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos. Foram obtidos álcoois secundários com bons rendimentos na presença destes ligandos, nomeadamente, com **1.24**, que permitiu obter o 1-octanol, por alquilação do hexanal com dietilzinco, com um *ee* superior a 99%, a 0 °C.

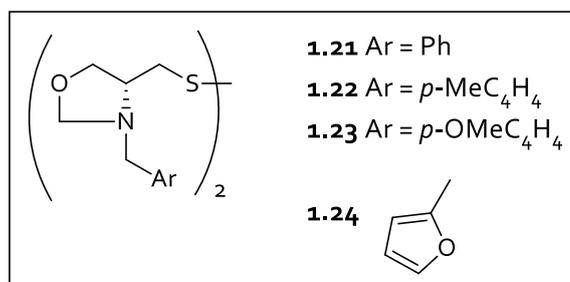
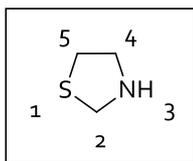


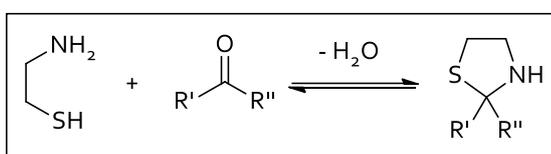
Figura 1.13 – Ligandos quirais de dissulfureto de oxazolina.^{46,47}

Partido da *L*-cisteína e da *D*-penicilamina é possível sintetizar tiazolidinas quirais. Estes compostos, são utilizados como ligandos em reações catalíticas^{48,49}, e também como organocatalizadores⁵⁰. As tiazolidinas são compostos heterocíclicos, constituídos por anéis saturados de cinco membros com um grupo tio-éter na posição 1 e amina na posição 3, **1.25**.



1.25

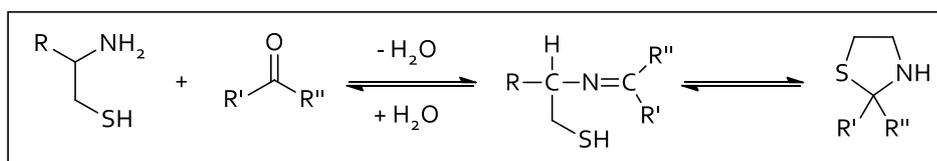
As tiazolidinas podem ser sintetizadas de várias maneiras e modificadas na maioria dos seus membros. O método sintético mais utilizado para a obtenção de tiazolidinas envolve a ciclo-condensação de um composto carbonílico, cetona ou aldeído, com um tiol *N*-substituído na posição β ⁵¹, **esquema 1.14**.



Esquema 1.14

Em 1936, Schubert⁵², baseado na descoberta de Birch e Harris⁵³ reportou a síntese de tiazolidinas a partir da condensação da *L*-cisteína com o formaldeído e posterior ciclização intramolecular, sendo obtido o (*R*)-ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico. Usando outros aldeídos, como benzaldeído, butanal, furfural e tricloroacetaldeído, foi possível obter tiazolidinas substituídas na posição 2.

Kallen, em 1971⁵⁴, reportou o mecanismo mais plausível para explicar a síntese das tiazolidinas. Em primeiro lugar ocorre formação da imina acíclica, seguida da ciclização intramolecular, **esquema 1.15**⁵⁵. Partindo de aldeídos ou de cetonas não simétricas forma-se um novo centro quiral na posição 2 do anel tiazolidínico, levando à existência de uma mistura de diastereoisômeros (*2R,4R*) e (*2S,4R*). Se o átomo de azoto não for terciário, e sob condições ácidas ou básicas, ou ainda com temperatura, a tiazolidina sofre epimerização em C₂, através de um mecanismo de abertura seguida de nova ciclização, podendo-se dar a sua decomposição para o aldeído e aminotiol correspondente.⁵⁶



Esquema 1.15

Os heteroátomos presentes nas tiazolidinas permitem a sua utilização como ligandos em reações catalíticas, nomeadamente, em reações enantiosseletivas de redução de cetonas e na alquilação e arilação de aldeídos⁵⁷⁻⁵⁹.

Em 1996, Kim *et. al.*⁶⁰ reportaram pela primeira vez a utilização de tiazolidinas como ligandos na reação de alquilação enantiosseletiva de aldeídos. Estes sintetizaram três tiazolidinas derivadas do éster metílico da *L*-cisteína, **figura 1.14**, mas apenas com uma, **1.27**, foi possível obter resultados promissores. O álcool secundário de configuração (*S*) foi obtido com um *ee* de 87% na alquilação do *p*-clorobenzaldeído. Com este estudo foi ainda possível determinar que tiazolidinas com átomos de azoto secundários se mostram mais eficientes do as com átomos de azoto terciários. Para além disso verificou-se que as misturas diastereoisoméricas não afetam a enantiosseletividade, uma vez que o ligando **1.27**, obtido como uma mistura diastereoisomérica inseparável e o ligando **1.28** como um diastereoisómero puro. Isto pode dever-se a diferentes características, tais como, os rendimentos da reação significativamente diferentes dos dois catalisadores diastereoisómeros ou a não coordenação de um dos diastereoisómeros.

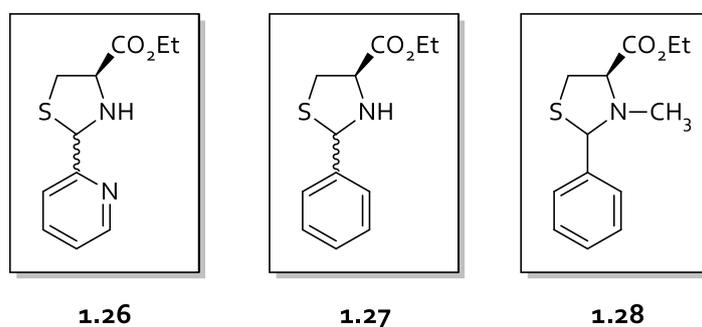


Figura 1.14 - Ligandos quirais sintetizados por Kim *et. al.*⁶⁰

No grupo de investigação de química orgânica do departamento de Química da Universidade de Coimbra têm sido desenvolvidas e testadas, como ligandos na alquilação enantiosseletiva de aldeídos, diferentes tiazolidinas substituídas na posição 2 do anel tiazolidínico. Exemplos em que foram obtidos excessos enantioméricos superiores a 90%, foram reportados por Serra *et. al.*⁶¹. Partindo da *L*-cisteína e da *D*-penicilamina foram sintetizadas várias tiazolidinas, **figura 1.15**. Os ligandos foram aplicados na adição de dietilzinco a benzaldeído, em ciclo-hexano, tendo sido obtido o álcool secundário de configuração (*R*) com *ee* entre 92 e 94%, quando usadas as tiazolidinas derivadas da

D- penicilamina, **1.29**. Quando foram usadas as tiazolidinas derivadas da *L*-cisteína, **1.28**, foi obtido o (*S*)-1-fenilpropanol com *ee* da ordem dos 90%.

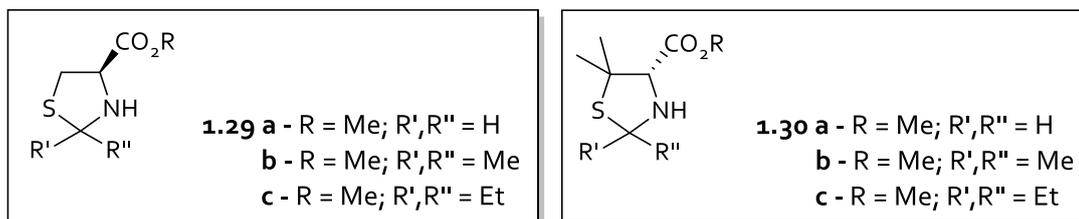
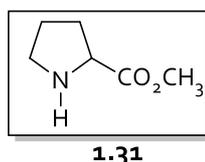


Figura 1.15 - Tiazolidina quirais sintetizadas por Serra et al.⁶¹.

Na presença das tiazolidinas **1.29** foi possível observar que os substituintes em C2 têm um efeito significativo na indução de quiralidade. Adicionalmente, comparando os resultados obtidos quando usados os dois tipos de tiazolidinas, é possível concluir que a presença dos dois grupos metilo na posição 5 também contribui significativamente para a indução quiral. Devido à estereoquímica oposta do centro quiral C4, os álcoois secundários foram obtidos com configuração absoluta oposta. Pode ser assim criado um sistema para a obtenção específica dos dois enantiômeros dum álcool secundário. Adicionalmente, foram efetuados estudos com o ligando **1.30a** na adição do dietilzinc a diferentes aldeídos. A alquilação do *m*-anisaldeído levou a conversões e *ee* superiores a 99%.

No que concerne ao mecanismo de alquilação de aldeídos com dietilzinc na presença de tiazolidinas, pensa-se que envolva uma coordenação bidentada do ligando com o zinco através do oxigénio do grupo carbonilo e do átomo de azoto do anel com o metal. Estudos com complexos metálicos dos ésteres da prolina, **1.31**, indicam este tipo de mecanismo^{62,63} e devido à semelhança estrutural entre prolina e tiazolidinas, é muito provável que os mecanismos das catálises envolvendo os dois tipos de ligandos sejam idênticos.



Os resultados anteriormente obtidos no grupo de investigação, justificaram a continuação de estudos com as tiazolidinas, nomeadamente de derivados com funcionalidades diferentes em C4 como hidroximetilo e amina entre outros, e com

Capítulo I: Introdução

diferentes substituintes em C₂, tendo sido estes objetivos principais do trabalho descrito nesta dissertação.

Capítulo II

Síntese e aplicação catalítica de ligandos baseados
no ácido *L*-glutâmico

Síntese e aplicação catalítica de ligandos baseados no ácido *L*- glutâmico

Um dos objetivos do trabalho descrito nesta dissertação prende-se com a síntese de ligandos quirais que pudessem ser utilizados como catalisadores na reação de alquilação enantiosseletiva de aldeídos com dietilzinco. Partindo de aminoácidos, compostos quirais de ocorrência natural, que podem ser obtidos comercialmente, sintetizaram-se novos compostos com diferentes grupos funcionais, tais como iminas, aminas e álcoois.

Neste capítulo são apresentados os métodos de síntese de ligandos baseados no ácido *L*-glutâmico, e a avaliação do seu desempenho na reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com dietilzinco.

2.1 Estudos de síntese de lactamas derivadas do ácido *L*-glutâmico e do ácido *L*-aspártico

O ácido *L*-glutâmico, **figura 2.1** é um aminoácido não essencial, e um dos aminoácidos proteínogénicos. É produzido naturalmente pelo corpo humano em quantidades suficientes para a maioria das pessoas. Este é o principal aminoácido no sistema central nervoso, pelo que tem vindo a aumentar o estudo de vários tipos de compostos análogos que podem ser utilizados na indústria farmacêutica.

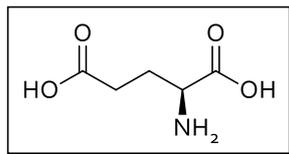
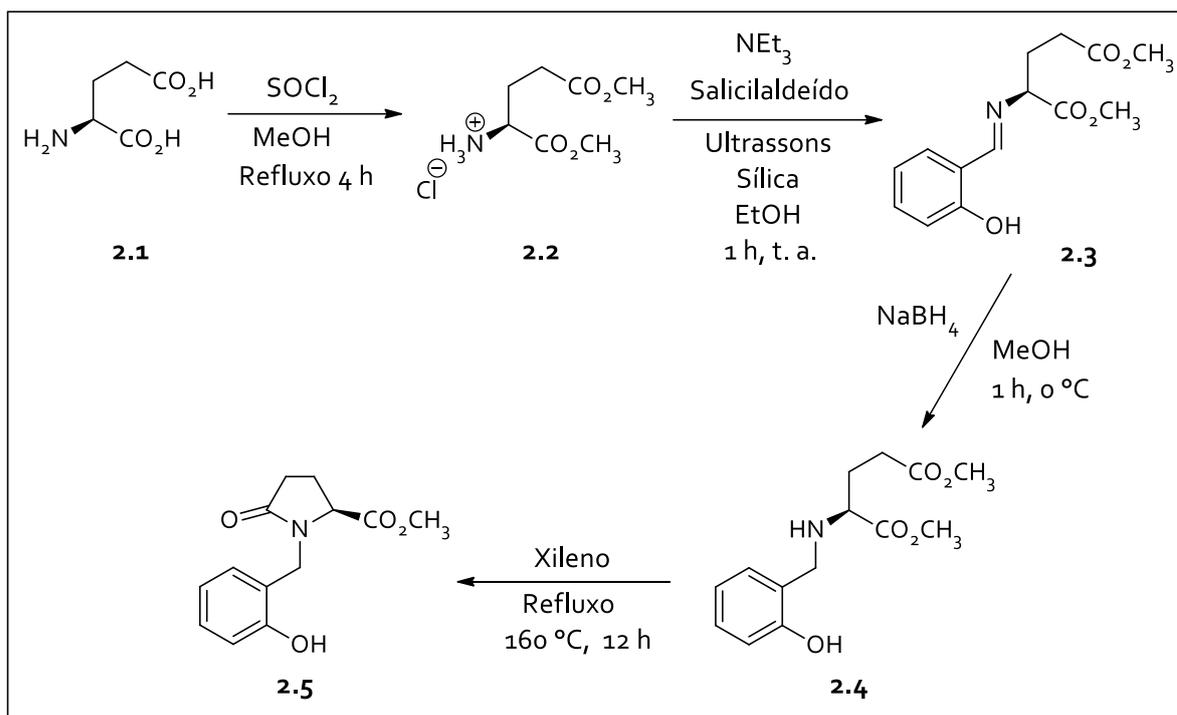


Figura 2.1- Ácido *L*-glutâmico.

Seguindo trabalhos realizados anteriormente no do grupo de investigação de química orgânica do departamento de Química da Universidade de Coimbra, e tendo como base protocolos da literatura^{34,64}, tentou-se otimizar a síntese de um ligando quiral derivado do ácido *L*-glutâmico, trabalho previamente iniciado durante o Estágio Laboratorial do Mestrado. Tentou-se também sintetizar um derivado ácido *L*-aspártico.

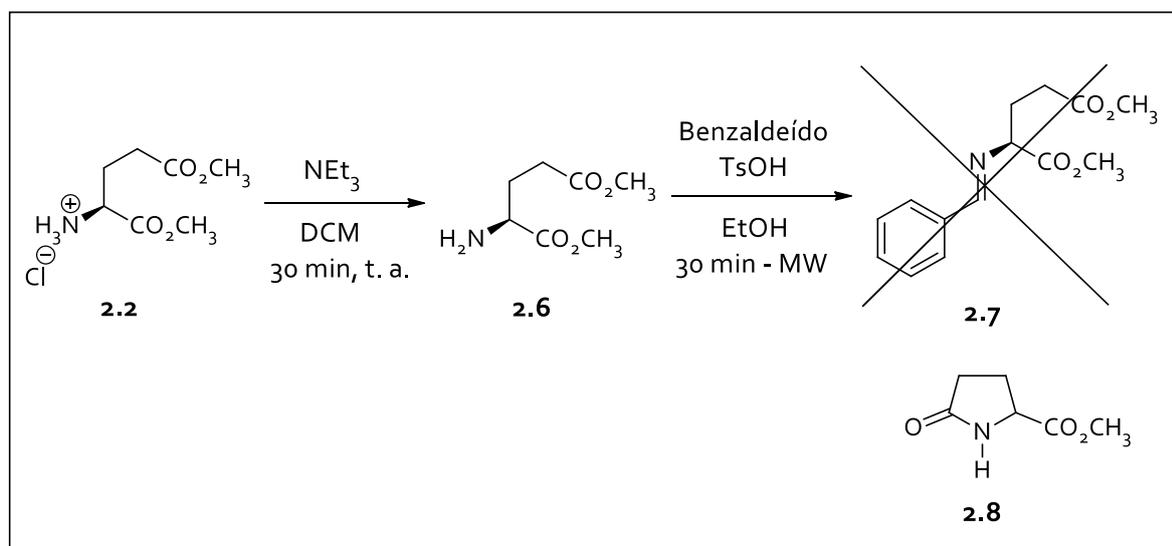
Utilizando uma via sintética de 4 passos, foi possível sintetizar o ligando quiral **2.5**, **esquema 2.1**. Partindo do ácido *L*-glutâmico, **2.1**, em metanol, com a adição do cloreto de tionilo, em refluxo durante 4 horas, formou-se o hidrocloreto de (*S*)-glutamato de dimetilo, **2.2**, que foi obtido com um rendimento quantitativo, pois todo o reagente é convertido em produto. No passo seguinte da reação formou-se a imina correspondente, **2.3**. Sabendo da literatura que a síntese de iminas ocorre de forma eficiente por irradiação com ultrassons, como foi descrito pelo grupo de investigação³⁴, utilizou-se este método para a síntese da imina **2.3**, usando trietilamina, 1.8 equivalentes de salicilaldeído em etanol e na presença de sílica para capturar a água formada. Seguidamente, a imina **2.3** foi reduzida com boro-hidreto de sódio, em metanol, a 0 °C durante 1 hora, para dar **2.4**. O produto obtido foi usado diretamente no passo seguinte da reação, para obter **2.5**, através de refluxo em xileno durante 12 horas. O produto final foi obtido com um rendimento global de 39%.



Esquema 2.1

O composto **2.5** seria utilizado na alquilação enantiosseletiva de aldeídos, esperando-se comportar como um ligando tridentado. De forma a poder comparar este ligando com um análogo bidentado, tentou-se sintetizar o composto **2.7**, sem o grupo hidroxilo ligado ao anel aromático, seguindo o método sintético apresentado no **esquema 2.1**. Fizeram-se várias tentativas, porém, não foi possível sintetizar a imina. Isto foi verificado através da análise do RMN ^1H , que ainda apresentava sinais correspondentes aos reagentes. Após nos depararmos com este problema, e sabendo que anteriormente, tinham sido realizados trabalhos pelo grupo de investigação^{34,64} em que era utilizada a irradiação de micro-ondas na síntese deste tipo de iminas, realizou-se um ensaio utilizando estas condições de reação. O uso da irradiação de micro-ondas em síntese tem grande interesse pois poupa tempo e energia em reações que necessitam de constante consumo energético. Uma reação pode passar de horas ou dias, para minutos ou mesmo segundos. No micro-ondas o aquecimento dá-se através de fricção das moléculas e, assim, todas as moléculas são aquecidas ao mesmo tempo. A radiação de micro-ondas não é suficiente para quebrar ligações nem ionizar moléculas, mas orienta-as^{65,66}. Este método é de fácil utilização, rápido, económico e amigo do ambiente.

Com vista a sintetizar **2.7** neutralizou-se o composto **2.2** com trietilamina por agitação, em diclorometano durante 30 minutos, à temperatura ambiente. Seguidamente, após filtração dos sais, juntou-se 1 equivalente de benzaldeído, em etanol, e ácido *p*-toluenossulfónico mono-hidratado e submeteu-se a mistura a irradiação de micro-ondas. O programa utilizado era controlado por potência, com uma variação de temperatura entre 85 e 150 °C (150 °C é a temperatura máxima, de segurança) e pressão entre 1-8 bar. O valor de potência máxima foi de 250 W, **esquema 2.2**. Por TLC observámos o desaparecimento dos reagentes e a presença de uma nova mancha. Fez-se o isolamento do produto e purificação por cromatografia em sílica gel. Pela análise do RMN ¹H verificou-se que não se estava na presença do produto pretendido **2.7**, mas sim de um outro, o composto bicíclico **2.8**. Uma pesquisa na literatura confirmou a possibilidade deste tipo de transformação^{67,68}. O composto **2.8** foi obtido com um rendimento de 18%.

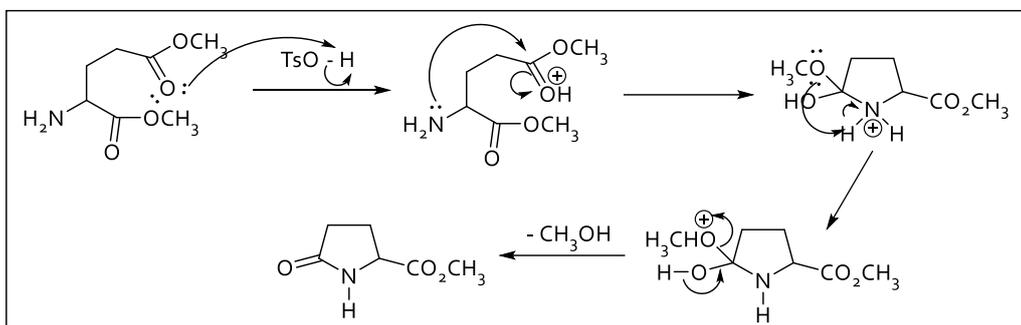


Esquema 2.2

Num ensaio em que por lapso não se utilizou o benzaldeído, mantendo-se as outras condições de reação, verificámos por análise do RMN ¹H do produto que também ocorreu formação de **2.8**. Conclui-se assim que a formação da γ -lactama é preferencial à formação da imina, mesmo na presença do benzaldeído.

O mecanismo proposto para esta reação é apresentado no **esquema 2.3**. O ácido *p*-toluenossulfónico mono-hidratado protona o oxigénio carbonílico mais afastado do grupo amina e em seguida dá-se o ataque do azoto ao grupo carbonilo, dando-se a

ciclização intramolecular. Segue-se a remoção de um hidrogénio do azoto por parte do grupo metoxilo. Por fim dá-se a regeneração do grupo carbonilo e saída de metanol.



Esquema 2.3

Utilizando a mesma sequência sintética tentou-se sintetizar um composto análogo, partindo do ácido *L*-aspártico, **2.9**, **figura 2.2**. Este é um α -aminoácido não essencial, usado na biossíntese de proteínas. Tal como o ácido *L*-glutâmico o ácido *L*-aspártico, é um aminoácido proteínogénico, e classificado como ácido com um pK_a de 3.9.⁶⁹ Apenas com menos um carbono que o ácido *L*-glutâmico na sua cadeia carbonada, pensou-se ser possível obter uma β -lactama, **2.11**, a partir deste aminoácido.

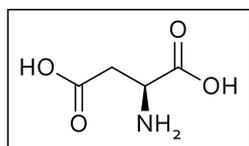
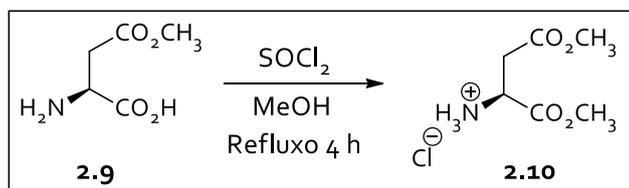


Figura 2.2 – Ácido *L*-arpártico.

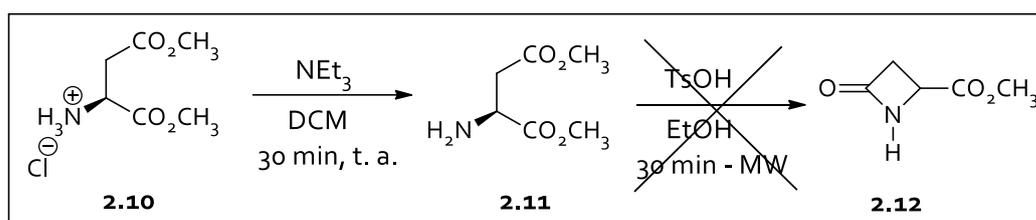
Seguindo o procedimento anteriormente descrito para o ácido *L*-glutâmico, sintetizou-se o hidrocloreto de (*S*)-aspartato de dimetilo, **2.10**, **esquema 2.4**, com rendimento quantitativo.



Esquema 2.4

Neutralizou-se o composto **2.10** com trietilamina por agitação, em diclorometano durante 30 minutos, à temperatura ambiente. Seguidamente, após filtração dos sais,

adicionou-se o ácido *p*-toluenossulfônico mono-hidratado, em etanol, e submeteu-se a mistura a irradiação de micro-ondas, durante 30 minutos. O programa era controlado por potência, a temperatura variava entre 85 e 150 °C (150 °C é a temperatura máxima, de segurança) e a pressão entre 1-8 bar. O valor de potência máxima foi de 250 W, **esquema 2.5**. Por análise do RMN ¹H não se verificou a presença do produto desejado, **2.11**, apenas ocorrendo a neutralização do hidrocloreto de (*S*)-aspartato de dimetilo. Com estes resultados, deram-se por terminadas as tentativas de síntese de lactamas.

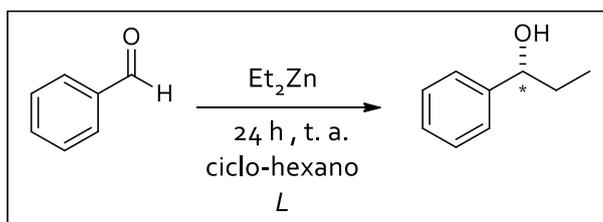


Esquema 2.5

2.2. Alquilação enantiosseletiva de benzaldeído com dietilzínco

Nas alquilações enantiosseletivas de aldeídos, a formação de álcoois opticamente ativos resulta da adição de dialquilzínco a aldeídos próquirais, na presença de um ligando quiral. O ligando ativa o reagente, permitindo assim a reação entre o organometálico de zinco e o aldeído.

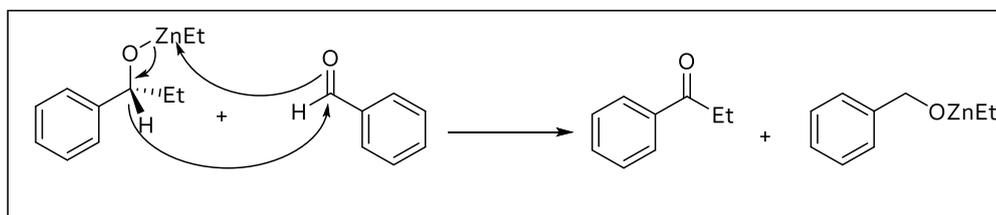
Após a síntese de **2.8** foi ensaiada a sua capacidade de induzir quiralidade na reação de alquilação do benzaldeído com dietilzínco em ciclo-hexano e em atmosfera inerte à temperatura ambiente durante 24 horas, **esquema 2.6**.



Esquema 2.6

Nas reações de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, para além do produto de alquilação, pode-se formar um produto secundário, o álcool benzílico, resultante da

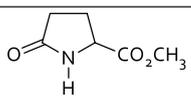
reação lenta dum intermediário da etilação com o benzaldeído envolvendo a transferência de um hidreto. A quantidade deste, aumenta com o aumento da razão aldeído/dietilzinco e com a diminuição da temperatura. O mecanismo de reação está representado no **esquema 2.7**.



Esquema 2.7

O resultado obtido da experiência de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído encontra-se na tabela 2.1. Na presença deste ligando a conversão foi moderada e a quantidade de produto secundário significativa, maior do que do produto quiral, demonstrando assim que este ligando não é eficiente na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com dietilzinco.

Tabela 2.1 - Estudo da influência do ligando na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído.^a

Ligando	Conversão (%) ^b	Produto secundário (%) ^{b,c}	ee (%) ^b
 2.8	67	66	11 (<i>S</i>)

^aAs reações foram efetuadas à t.a., durante 24 horas, com 1 mmol de benzaldeído, 0,15 mmol de ligando, 2 mmol de dietilzinco e 4 ml de ciclo-hexano. ^bDeterminado por GC utilizando uma coluna quiral de γ -ciclodextrinas. ^cRelativamente ao benzaldeído convertido. Entre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiómero dominante.

Capítulo III

Síntese de ligandos baseados na *L*-cisteína

Síntese de ligandos baseados na *L*-cisteína

Este capítulo descreve os procedimentos utilizados para a síntese de ligandos quirais derivados da *L*-cisteína. Partindo deste aminoácido ou do seu hidrocloreto mono- hidratado foi possível obter uma variedade de compostos tiazolidínicos por reação com aldeídos aromáticos. As tiazolidinas resultantes possuem um novo centro quiral em C₂, mantendo sempre a quiralidade do aminoácido fixa em C₄. Obtiveram-se deste modo tiazolidinas com grupos aromáticos possuindo substituintes atratores e dadores de elétrons em C₂, e com diferentes grupos funcionais em C₄, tais como iminas, aminas e álcoois. Os ligandos tiazolidínicos obtidos foram utilizados na alquilação enantiosseletiva de aldeídos com dietilzinco.

3.1 Síntese de tiazolidinas

A cisteína é um aminoácido que contém enxofre, é um importante componente estrutural e funcional de proteínas e enzimas. É um aminoácido proteínogénico semi-essencial, que pode ser sintetizado a partir do código genético inscrito nos seres vivos ou a partir de outro aminoácido natural, a metionina (não produzida pelo corpo, proveniente apenas da dieta). A forma mais comum da cisteína é o enantiómero *L*, **figura 3.1**, que é usado nas indústrias de alimentação, farmacêutica e de cuidados pessoais. Na catálise assimétrica, muitos ligandos utilizados são derivados da *L*-cisteína⁴⁴, pois os seus heteroátomos, enxofre, azoto e oxigénio, constituem sítios ativos de coordenação com metais, possibilitando a formação de complexos para utilização em catálise.

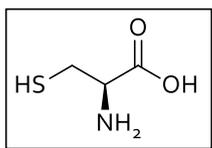
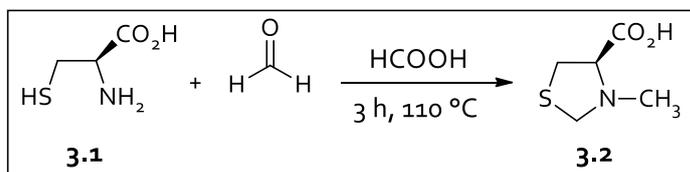


Figura 3.1 – *L*-cisteína.

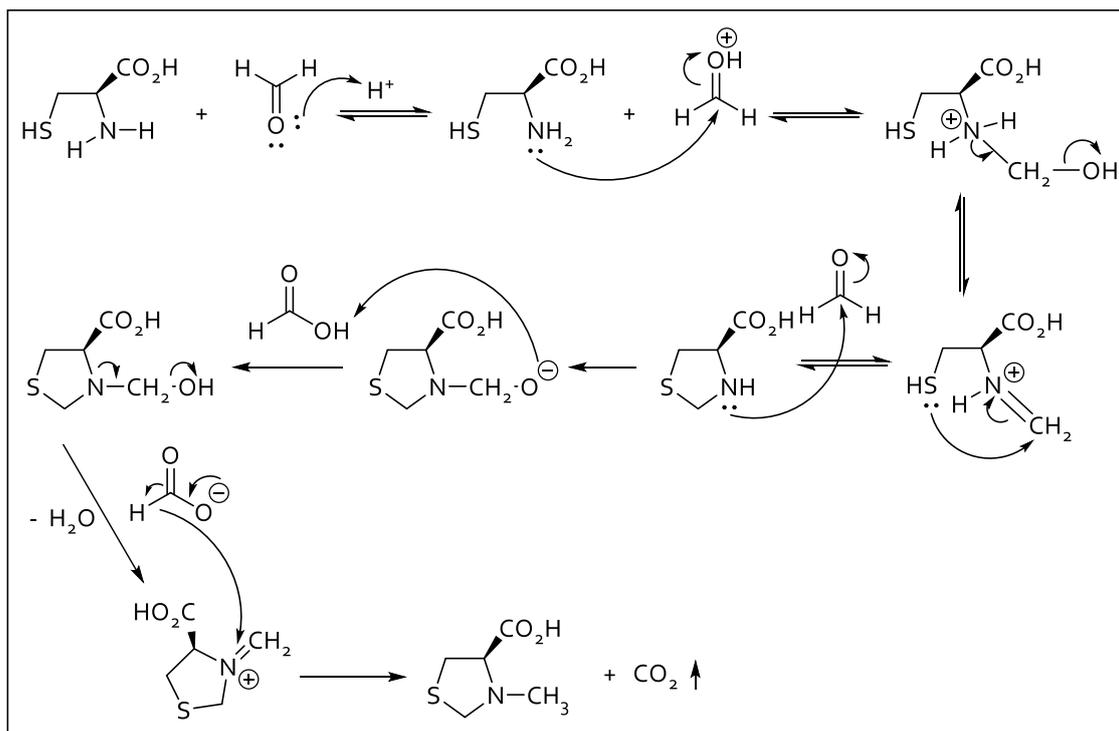
3.1.1 Síntese de tiazolidinas *N*-metiladas

O nosso interesse em ligandos derivados da *L*-cisteína, nomeadamente em tiazolidinas, levou-nos a tentar a síntese de novos compostos tiazolídínicos *N*-metilados. Tendo como base protocolos da literatura^{70,71}, tentou-se sintetizar três tiazolidinas *N*-metiladas, com diferentes grupos funcionais em C₄. Primeiramente, e partindo da *L*-cisteína, **3.1**, obteve-se o ligando, **3.2**, através da reação com ácido fórmico (90%) e formaldeído (37%) a 110 °C durante 3 horas, **esquema 3.1**. Após isolamento e purificação, por análise de RMN ¹H verificou-se que o composto era o ligando quiral **3.2**, obtido com um rendimento de 67%.



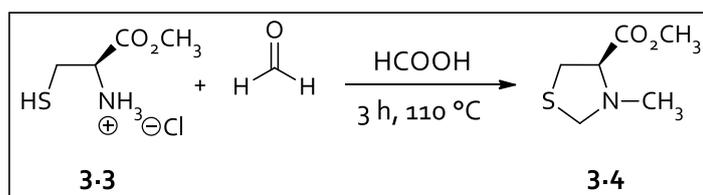
Esquema 3.1

O mecanismo proposto para esta reação é apresentado no **esquema 3.2**. Primeiro há protonação do formaldeído, seguindo-se o ataque do azoto da *L*-cisteína ao grupo carbonilo do formaldeído, com formação da imina acíclica. Finalmente ocorre ciclização intramolecular com formação da tiazolidina ácida. Para a metilação do azoto, dá-se o ataque deste ao formaldeído seguido de formação do ião imínio intermediário e subsequente redução deste para originar a tiazolidina *N*-metilada **3.2**.



Esquema 3.2

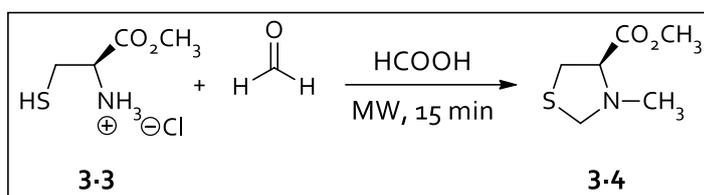
Após o sucesso na síntese da tiazolidina **3.2**, tentou-se sintetizar a tiazolidina análoga com o grupo éster em C₄. Partindo do hidrocloreto do éster metílico da *L*-cisteína e usando o mesmo procedimento experimental, foi possível obter o ligando quiral **3.4**, esquema 3.3. O composto foi obtido com um rendimento de 45%.



Esquema 3.3

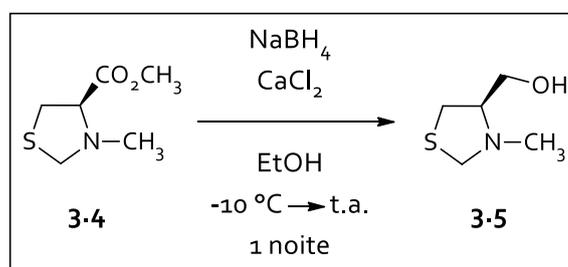
De modo a otimizar a síntese da tiazolidina **3.4**, e tendo como base os bons resultados obtidos na síntese de iminas recorrendo à irradiação por micro-ondas³⁴, tentou-se a síntese deste composto usando os mesmos reagentes mas submetendo a mistura a irradiação de micro-ondas. Sabendo que na via convencional a reação era realizada a uma temperatura de 110 °C, esta foi também a temperatura empregue no programa de micro-ondas. O programa era controlado por potência em que a temperatura variava entre 85-110°C (110°C é a temperatura máxima, de segurança) e a pressão entre 1-8 bar.

O valor de potência máxima foi de 300W e o tempo de reação 15 minutos. O composto foi obtido puro, confirmado por RMN ^1H , com um rendimento de 56%, **esquema 3.4**.



Esquema 3.4

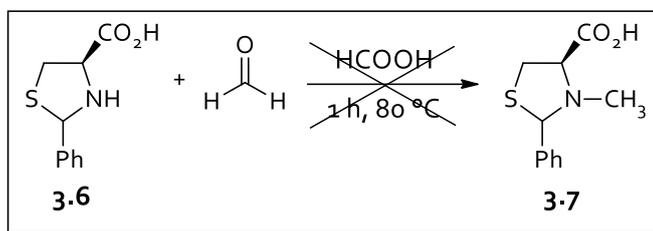
Seguidamente, tentou-se sintetizar uma nova tiazolidina *N*-metilada, mas com um grupo funcional diferente em C₄. Para tal, procedeu-se à redução do grupo éster da tiazolidina 3.4 ao álcool correspondente, 3.5. Seguindo um procedimento da literatura⁷¹, em que se utiliza o cloreto de cálcio e boro-hidreto de sódio, como agente redutor modificado, em etanol, sintetizou-se o ligando quiral 3.5. As soluções de NaBH₄ e de CaCl₂ em etanol foram adicionadas lentamente a uma solução da tiazolidina 3.4 em etanol, a -10 °C. A reação prosseguiu à temperatura ambiente durante uma noite. Após purificação por cromatografia em coluna, obteve-se o produto final, confirmado por RMN ^1H com um rendimento de 43%, **esquema 3.5**.



Esquema 3.5

Obtidas as tiazolidinas 3.2, 3.4 e 3.5, procedemos à tentativa de síntese de outro conjunto de tiazolidinas *N*-metiladas, com um substituinte em C₂. Fez-se reagir a tiazolidina com um grupo fenilo em C₂, 3.6, que tinha sido sintetizada anteriormente no grupo de investigação⁷², com um equivalente de ácido fórmico (90%) e 3 equivalentes de formaldeído (37%), durante 1 hora a 80 °C, **esquema 3.6**. No entanto, por análise do RMN ^1H , verificou-se que o composto pretendido, 3.7, não se formou, havendo degradação da tiazolidina de partida 3.6. Em seguida, tentou-se a síntese de 3.7, usando os mesmos compostos, mas alterando-se as condições da reação. Foi então ensaiada a reação durante

uma noite e a temperatura ambiente. Após isolamento da reação verificou-se novamente por análise de RMN ^1H que houve degradação de **3.6**.



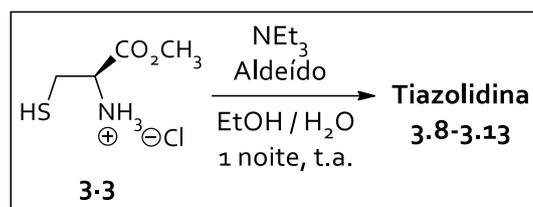
Esquema 3.6

Seguidamente, ainda se tentou a formação de **3.7**, usando duas vias sintéticas diferentes baseadas em protocolos usados para a metilação de aminas secundárias^{73,74}. No entanto, por análise de RMN ^1H , verificou-se que houve novamente apenas degradação de **3.6**.

3.1.2 Tiazolidinas-4-hidroximetílicas

O hidrocloreto do éster metílico da *L*-cisteína **3.3**, traz várias vantagens relativamente ao ácido correspondente como bloco de partida para a síntese de tiazolidinas, uma vez que o grupo éster é mais reativo e torna o composto mais solúvel em solventes orgânicos do que o composto ácido análogo. Assim, partimos de **3.3** para sintetizar algumas tiazolidinas substituídas em C2 com um grupo aromático possuindo substituintes atratores e dadores de elétrões, para depois reduzir o grupo éster em C4 a álcool. Pretendíamos ensaiar estes compostos como ligandos na alquilação enantiosseletiva de aldeídos, de modo a verificar a sua eficiência na indução de quiralidade nos produtos.

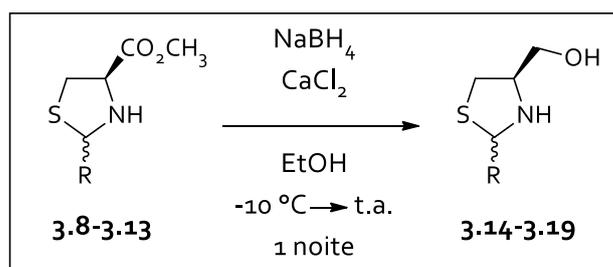
Partindo de **3.3** sintetizamos as tiazolidinas **3.8-3.13** por condensação com os aldeídos *m*-metoxibenzaldeído, *o*, *m* e *p*-clorobenzaldeído, 1-naftilaldeído e 2-naftilaldeído, respetivamente, numa mistura de etanol/água (3:4), na presença de trietilamina, durante uma noite a temperatura ambiente,⁷⁵ esquema 3.7.



Esquema 3.7

Obtiveram-se seis novas tiazolidinas, cujas estruturas foram confirmadas por RMN ^1H e de ^{13}C , como misturas de diastereoisómeros, **tabela 3.1**.

Obtidas as tiazolidinas **3.8-3.13**, procedeu-se à redução do grupo éster ao álcool correspondente. Foram conseguidas seis novas tiazolidinas, **3.14-3.19**, **esquema 3.8**, seguindo um procedimento idêntico ao utilizado para a obtenção da tiazolidina **3.5**⁷¹. As estruturas foram confirmadas por RMN ^1H e de ^{13}C , tendo também sido obtidas como misturas de diastereoisómeros, **tabela 3.2**.



Esquema 3.8

Tabela 3.1 - Tiazolidinas derivadas da L-cisteína e aldeídos correspondentes.

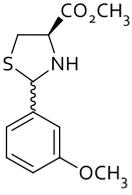
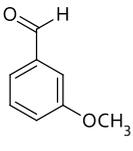
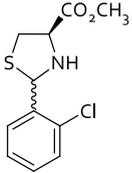
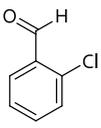
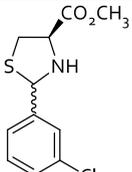
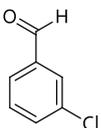
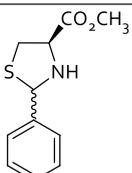
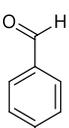
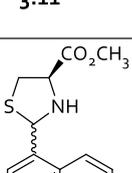
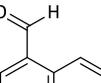
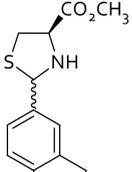
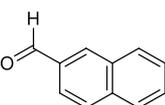
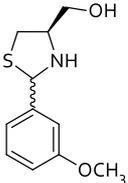
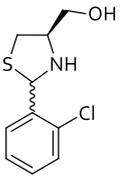
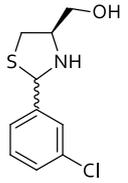
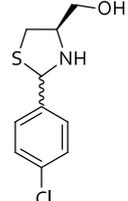
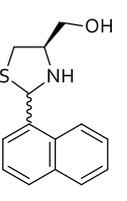
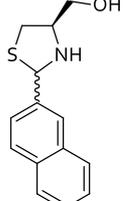
Tiazolidina	Aldeído	Rendimento (%)
 <p>3.8</p>		89
 <p>3.9</p>		39
 <p>3.10</p>		37
 <p>3.11</p>		64
 <p>3.12</p>		54
 <p>3.13</p>		51

Tabela 3.2 – Tiazolidinas 4-hidroxi metílicas derivadas da *L*-cisteína e rendimentos correspondentes.

Tiazolidinas 4-hidroxi metílicas		
 <p>3.14 $\eta = 51 \%$</p>	 <p>3.15 $\eta = 62 \%$</p>	 <p>3.16 $\eta = 59 \%$</p>
 <p>3.17 $\eta = 7 \%$</p>	 <p>3.18 $\eta = 48 \%$</p>	 <p>3.19 $\eta = 30 \%$</p>

3.1.3 Tiazolidinas com grupos imina e amina em C₄

Era de nosso interesse sintetizar algumas tiazolidinas com diferentes grupos funcionais em C₄, para além do carboxilo, éster e hidroximetilo, nomeadamente grupos imina e amina. Para isso seguimos a sequência sintética apresentada no **esquema 3.9**.

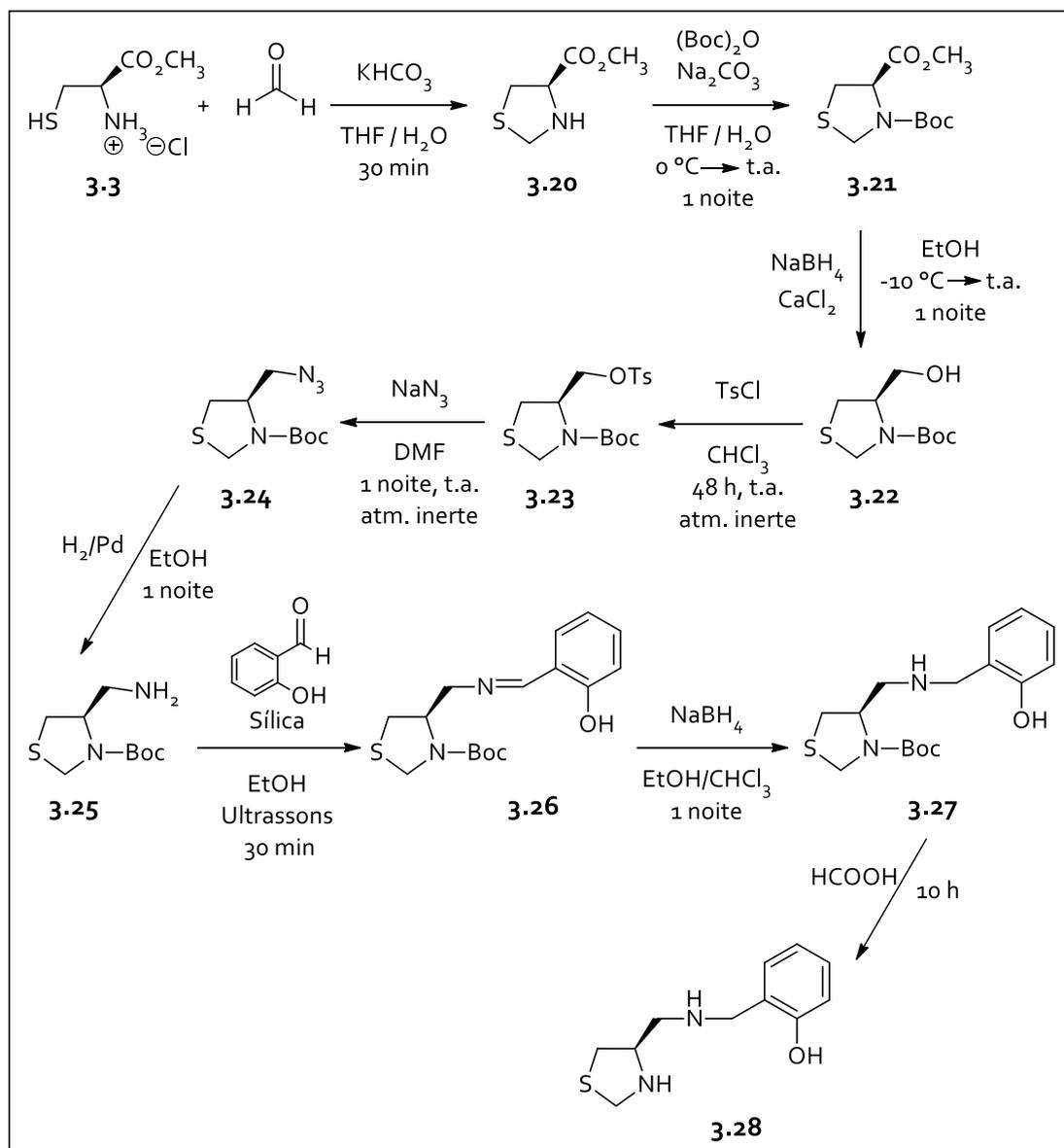
Em primeiro lugar procedeu-se à síntese da tiazolidina **3.20** através de um método convencional descrito por Seki *et al.*⁷¹, envolvendo a reação de **3.3** com formaldeído, água destilada e bicarbonato de potássio durante 30 minutos à temperatura ambiente. Após isolamento da reação o composto pretendido foi obtido puro, o que foi confirmado por RMN ¹H, com um rendimento de 92%. Seguidamente seria necessário reduzir o grupo éster em C₄, ao álcool correspondente e proteger o azoto da tiazolidina com o grupo Boc. Para isto tentámos duas alternativas: redução seguida de proteção e proteção seguida de redução. A redução foi feita como anteriormente descrito neste capítulo para obtenção de **3.5**. A proteção foi realizada durante uma noite a temperatura ambiente, após adição lenta, em gelo, de dicarbonato de di-*tert*-butilo a uma mistura da tiazolidina **3.20** em THF/água (2:1)⁷¹. Na primeira alternativa, verificámos que o rendimento da redução era superior a 80%, mas no passo da proteção, após isolamento e purificação o produto protegido era obtido com um rendimento muito baixo, de apenas 18%.

Uma vez que a via sintética total envolvia muitos passos e de forma a tentar melhorar o rendimento desta sequência de dois passos, tentou-se primeiro a proteção da tiazolidina **3.20**, e só depois a redução, **esquema 3.9**. Após isolamento e purificação, obteve-se a tiazolidina protegida **3.21** confirmada por RMN ^1H , com um rendimento de 78%. De seguida, procedeu-se à sua redução, e obteve-se a tiazolidina **3.22**, confirmado por RMN ^1H , com um rendimento de 91%. O rendimento global dos dois passos da reação foi de 71%, enquanto que usando a sequência anterior o rendimento global é de apenas 14%. Tendo em consideração os resultados obtidos, passou-se a segunda sequência sintética.

Em seguida, tratou-se a tiazolidina **3.22** com cloreto de tosilo em clorofórmio e trietilamina, à temperatura ambiente durante 48h, sob atmosfera inerte. Após isolamento e purificação, o composto puro **3.23** foi obtido com um rendimento de 47%. Este foi subsequentemente tratado com azida de sódio em DMF, a 80 °C, sob atmosfera inerte para dar origem à diazida **3.24**, com um rendimento de 73%. Finalmente, a hidrogenólise da tiazolidina **3.24** com Pd/C 5% em etanol durante uma noite, usando um hidrogenador de Parr originou a tiazolidina **3.25** pura, confirmado por RMN ^1H , com um rendimento de 74%. A obtenção deste composto era um dos nossos importantes objetivos pois é o ponto de partida para obtenção de uma diversidade de iminas, que pretendíamos para utilizar como ligandos quirais em reações de catálise enantiosseletiva.

Assim, numa primeira tentativa de síntese de iminas, efetuámos a reação de **3.25** com salicilaldeído em etanol e na presença de trietilamina e de sílica para capturar a água formada, durante 1 hora, à temperatura ambiente num banho de ultrassons⁶⁴. O composto **3.26** foi obtido puro, confirmado por RMN ^1H , com um rendimento de 90%. Conseguida a tiazolidina **3.26**, tentou-se a desproteção da imina com ácido fórmico (98%) que serve como solvente e reagente. Foi utilizado este método por termos constatado noutros trabalhos que era um dos mais suaves, evitando a degradação do anel tiazolidínico. No entanto, mesmo nestas condições, por análise de RMN ^1H verificou-se que a tiazolidina **3.26** sofreu degradação. Pensámos que isto se poderia dever à presença do grupo imina, que não resistia às condições de reação necessárias para ocorrer a desproteção. Como alternativa, pensámos reduzir a imina à amina correspondente e depois tentar a desproteção. Tratou-se **3.26**, numa mistura de etanol/clorofórmio (1:1), com boro-hidreto de sódio, a 0 °C, e deixou-se reagir durante uma noite a temperatura ambiente. A tiazolidina **3.27** foi, deste modo, obtida pura com um rendimento de 90%. O

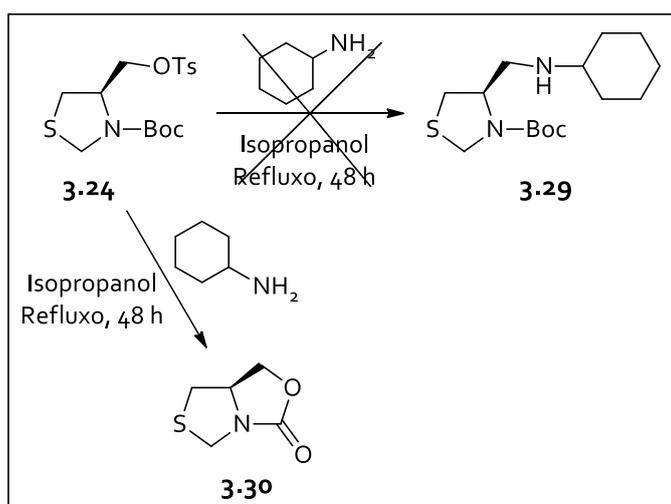
último passo desta via sintética consistia na desproteção da tiazolidina **3.27** com vista à obtenção de **3.28**. Por tratamento com ácido fórmico (98%) durante 10 horas à temperatura ambiente e após isolamento e purificação por cromatografia em coluna de sílica, foi possível obter a tiazolidina **3.28**. porém com algumas impurezas. Foram feitas diversas tentativas de purificação, contudo, devido à pequena quantidade de composto e a limitações de tempo, não se conseguiu obter o ligando com grau de pureza suficiente.



Esquema 3.9

Partindo da tiazolidina **3.23**, e por reação com ciclo-hexilamina tentou-se ainda a síntese de outra tiazolidina, **3.29**, seguindo um protocolo descrito pelo grupo de investigação⁷⁶. Assim, fez-se reagir **3.23** com 4 equivalentes de ciclo-hexilamina, em

refluxo de isopropanol. O tempo de reação foi controlado por TLC. Após 48 horas verificou-se que todo o reagente tinha sido consumido, dando-se a reação por terminada. Após isolamento e purificação por cromatografia em coluna, verificou-se, por RMN ^1H e RMN ^{13}C , que o composto obtido não era o pretendido. A análise detalhada destes espectros, do IV do produto, e a identificação do produto secundário, *N*-ciclohexiltosilsulfonamida, levou-nos a concluir que se tinha formado o composto bicíclico **3.30**, **esquema 3.10**, com um rendimento de 49%.

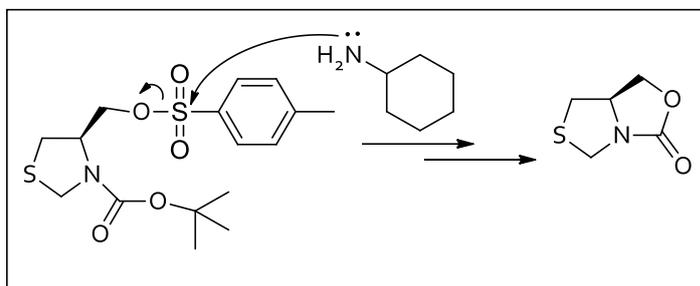


Esquema 3.10

Ainda na tentativa de obter a tiazolidina **3.29**, ensaiaram-se novas condições de reação nomeadamente, usando acetonitrilo como solvente. Após 48 horas de refluxo foi possível observar por TLC o desaparecimento do reagente. Após isolamento e purificação verificou-se, por análise de RMN ^1H que o produto obtido era novamente o bicíclico **3.30**, com um rendimento de 61%.

A formação deste produto, **esquema 3.11**, constitui um resultado interessante pois foge à reatividade habitual dos compostos tosilados, que seria a substituição do grupo tosiloxi pela amina por um ataque do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ ao carbono α . Esta diferença de comportamento poderá ser devida a fatores como impedimento estereoquímico ou à favorabilidade da subsequente ciclização intramolecular. Seria interessante aprofundar este estudo para compreender esta reatividade. Poder-se-iam usar outras aminas e

tiazolidinas com substituintes em C2 para determinar a abrangência da transformação. Devido a limitações de tempo, não foi possível fazer este estudo.



Esquema 3. 11

Capítulo IV

Estudos de alquilação enantiosseletiva de aldeídos

Estudos de alquilação enantiosseletiva de aldeídos

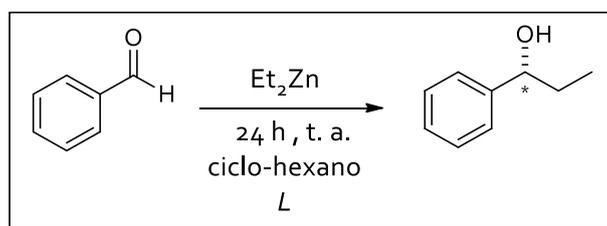
A reação de alquilação enantiosseletiva de aldeídos, utilizando reagentes organometálicos de zinco na presença de um ligando quiral, é um dos métodos mais usados para a obtenção de álcoois secundários opticamente ativos. Ao mesmo tempo que é formado um centro quiral, é promovida a elongação da cadeia carbonada do aldeído próquiral original.

O reagente organometálico de zinco mais estudado no grupo de investigação de Química Orgânica é o dietilzinco, pelo que, neste trabalho também foi o agente alquilante utilizado. O dietilzinco, ao complexar com os ligandos quirais dos tipos base Lewis, é ativado, aumentando o caráter nucleófilo dos grupos alquilos e permitindo a reação com o aldeído. O benzaldeído surge como o substrato padrão em vários trabalhos realizados, uma vez que as diferenças de impedimento estérico entre o grupo fenilo, volumoso e rígido, e o hidrogênio, contribuem para uma maior discriminação quiral obtendo-se melhores *ee*. Por isso, foi também o substrato padrão usado nestes ensaios^{34,61,76,77}.

Fatores como temperatura, solvente e tempo de reação influenciam tanto a conversão como a seletividade nas reações de alquilação de aldeídos com dietilzinco. A temperatura utilizada depende das características dos ligandos e resulta sempre de um compromisso entre conversões e excessos enantioméricos. Regra geral, temperaturas baixas favorecem *ee* mais elevados, mas a reação torna-se mais lenta e as conversões podem diminuir. Por outro lado, temperaturas mais elevadas aumentam as conversões, mas pode ocorrer diminuição do *ee*^{78,79}. Têm sido avaliados vários solventes, nas

alquilações, entre os quais o tolueno, hexano, ciclo-hexano, acetonitrilo, tetra-hidrofurano, diclorometano e éter dietílico, entre outros^{37,80-83}. Solventes apolares (*p.e.* hexano e tolueno) conduzem a melhores valores de conversão e enantiosseletividade.

Os ligandos tiazolidínicos, derivados da *L*-cisteína, cujas sínteses se encontram descritas no capítulo III foram utilizados na reação de alquilação do benzaldeído com dietilzinco. As condições de reação usadas foram previamente otimizadas para ligandos do tipo tiazolidínico no grupo de investigação^{34,61,77,84}: temperatura ambiente, ciclo-hexano como solvente e um tempo de reação de 24 horas, **esquema 4.1**. Os produtos desta reação são o (*S*) e (*R*) 1-fenilpropanol. Os resultados obtidos nestes estudos são apresentados e descritos no presente capítulo.

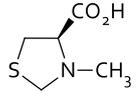
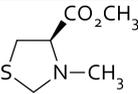
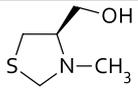


Esquema 4.1

4.1 Tiazolidinas *N*-metiladas

As tiazolidinas *N*-metiladas **3.2**, **3.4** e **3.5**, foram testadas como ligandos na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com dietilzinco. Os resultados obtidos são apresentados na **tabela 4.1**. A comparação destes com os obtidos anteriormente com tiazolidinas análogas não metiladas permitem avaliar o efeito da presença do grupo metilo ligado ao azoto. Pela análise da tabela, verifica-se que a tiazolidina ácida, **3.2** apresenta uma conversão moderada, com formação de produto racémico. A quantidade de produto secundário é moderada. As tiazolidinas, **3.4** e **3.5**, apresentam conversões elevadas, sendo mesmo quase completa quando usada a tiazolidina **3.4**. Os *ee* dos produtos obtidos são semelhantes, mas baixos. Este foi também o ligando com o qual se obteve a menor percentagem de produto secundário. Com a tiazolidina **3.5** foi obtido mais produto secundário do que quiral.

Tabela 4.1- Estudo da influência dos ligandos 3.2, 3.4 e 3.5 na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído.^a

Ligando	Conversão (%) ^b	Produto secundário (%) ^{b,c}	ee (%) ^b
 3.2	62	21	<1
 3.4	99	7	24 (<i>S</i>)
 3.5	95	53	20 (<i>R</i>)

^aAs reações foram efetuadas à t.a., durante 24 horas, com 1 mmol de benzaldeído, 0,15 mmol de ligando, 2 mmol de dietilzinco e 4 mL de ciclo-hexano. ^bDeterminado por GC utilizando uma coluna quiral de γ -ciclodextrinas. ^cRelativamente ao benzaldeído convertido. Entre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiômero dominante.

De trabalhos anteriormente realizados pelo grupo de investigação^{61,72}, pode-se fazer a comparação entre os três ligandos ensaiados e os seus homólogos não metilados na posição na posição 3 do anel tiazolidínico. A comparação com os resultados obtidos com as tiazolidinas não metiladas mostra que em todos os casos, o *ee* diminuiu, tendo sido mais evidente no caso de **3.4**, em que apesar de ter uma conversão igualmente elevada e percentagem de produto secundário baixo, o *ee* baixa drasticamente de 67 % para 24 %. Com estes resultados, verifica-se que a presença do grupo metilo leva a uma menor eficiência e atividade do ligando que pode ser por motivos estéreos ou eletrónicos. Fazendo uma comparação entre os três ligandos ensaiados, pode-se inferir que o grupo carboxilo, relativamente ao éster e álcool, influencia negativamente a coordenação do ligando ao metal, baixando a eficiência do ligando. Conclui-se, assim, que estes tipos de ligandos não são os mais adequados para as reações de alquilação de aldeídos com dietilzinco.

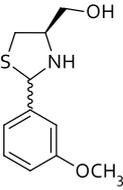
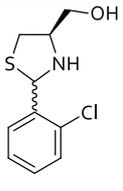
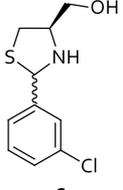
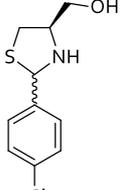
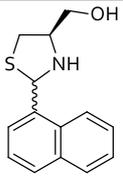
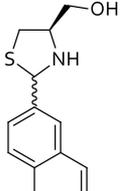
4.2 Tiazolidinas-4-hidroxi-metílicas

No grupo de investigação de Química Orgânica têm sido desenvolvidas e testadas, como ligandos na alquilação enantiosseletiva de aldeídos, diversas tiazolidinas com grupos éster em C₄ e substituídas em C₂ do anel tiazolidínico, a maioria apresentando resultados muito bons^{61,72,85}. As tiazolidinas 4-hidroxi-metílicas **3.14-3.19**, cujas sínteses se descrevem no capítulo III, e correspondentes às esterificadas que conduziram a melhores resultados em estudos anteriores, foram ensaiadas na alquilação do benzaldeído com o objetivo de comparar a eficiência dos dois tipos de tiazolidinas.

As tiazolidinas esterificadas apresentam uma coordenação bidentada com o metal, através do oxigénio do grupo carbonilo e do átomo de azoto do anel⁶¹. As tiazolidinas 4-hidroxi-metílicas devem ter um modo de coordenação diferente, através do grupo hidroxilo e do átomo de azoto do anel, o que poderá originar resultados muito diferentes nas reações de alquilação. Pretendíamos avaliar esta diferença, assim como a influência do substituinte no anel aromático presente na posição 2 da tiazolidina. Os ligandos foram usados como misturas de diastereoisómeros, uma vez que são inseparáveis. Este facto está referido como não tendo influência na enantiosseletividade da reação⁶⁰. Os resultados deste estudo são apresentados na **tabela 4.2**.

Analisando os resultados da tabela, verifica-se que os valores de conversão são todos superiores a 90 % e que os *ee* são moderados, entre 52 e 67%. Em relação ao efeito do substituinte do anel aromático em C₂, a natureza dadora ou atractora de eletrões dos substituintes, bem como a sua posição (*orto*, *meta* ou *para*) não parece influenciar significativamente a enantiosseletividade. É possível, no entanto, verificar que o ligando com o substituinte atrator de eletrões cloro, em posição *meta* dá origem ao produto de alquilação com melhor *ee* (67 %) do que quando são utilizadas as tiazolidinas com o cloro em posição *orto* e *para* (61 e 52 %). Comparando as tiazolidinas com os substituintes 1-naftil e 2-naftil em C₂, **3.18** e **3.20** respetivamente, as conversões obtidas são semelhantes e elevadas e a percentagem de produto secundário igual. No entanto, com **3.18** obteve-se um produto com *ee* mais elevado, 58 %. É relevante ainda o facto que estes produtos apresentam configuração absoluta (*S*), igual àquela obtida com as tiazolidinas esterificadas.

Tabela 4.2 - Estudo da influência dos ligandos **3.14-3.19** na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído.^a

Ligando	Conversão (%) ^b	Produto secundário (%) ^{b,c}	ee (%) ^b	ee obtido com as tiazolidinas esterificadas ⁸⁵
 3.14	92	27	51 (<i>S</i>)	57 (<i>S</i>)
 3.15	95	7	61 (<i>S</i>)	74 (<i>S</i>)
 3.16	97	4	67 (<i>S</i>)	63 (<i>S</i>)
 3.17	96	29	52 (<i>S</i>)	70 (<i>S</i>)
 3.18	90	21	58 (<i>S</i>)	77 (<i>S</i>)
 3.19	93	21	53 (<i>S</i>)	70 (<i>S</i>)

^aAs reações foram efetuadas à t.a., durante 24 horas, com 1 mmol de benzaldeído, 0,15 mmol de ligando, 2 mmol de dietilzinco e 4 mL de ciclo-hexano. ^bDeterminado por GC utilizando uma coluna quiral de γ -ciclodextrinas.

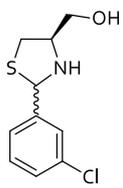
^cRelativamente ao benzaldeído convertido. Entre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiômero dominante.

Comparando os resultados da tabela com resultados obtidos anteriormente, para tiazolidinas esterificadas análogas, observa-se que de um modo geral, para cada par tiazolidina éster/tiazolidina hidroximetílica, as conversões e percentagens de produto secundário são semelhantes. Contudo, os valores de *ee* para as tiazolidinas esterificadas são ligeiramente mais elevados, entre 55-77 %. Assim, pode-se dizer que as tiazolidinas hidroximetílicas são ligandos menos eficientes nas reações de alquilação do que as correspondentes esterificadas.

4.3 Estudos alquilação enantiosseletiva com diferentes solventes e aldeídos

Os melhores resultados na alquilação do benzaldeído com dietilzinco na presença das tiazolidinas-4-hidroximetílicas foi obtido com a tiazolidina **3.16**. Usando este ligando, e de forma a otimizar os resultados, foram testados diversos solventes para além do ciclo-hexano, mantendo todas as outras condições de reação. Os resultados obtidos neste estudo são apresentados na **tabela 4.3**. Os melhores resultados, tanto de conversão como de excesso enantiomérico, foram obtidos com os solventes apolares (hexano e tolueno). Contudo, nenhum apresentou resultados melhores do que o ciclo-hexano.

Tabela 4.3 - Estudo da influência do solvente na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído usando o ligando **3.16**.^a

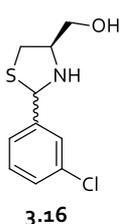
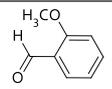
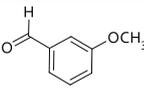
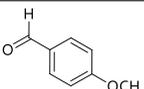
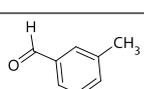
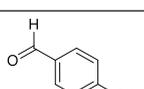
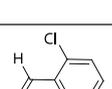
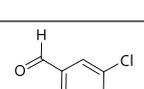
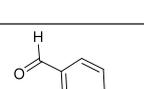
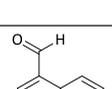
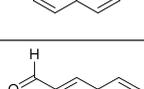
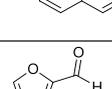
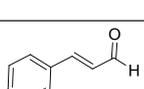
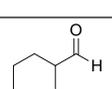
Ligando	Solvente	Conversão (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^b
 <p>3.16</p>	Hexano	90	28 (S)
	Tolueno	83	40 (S)
	Diclorometano	48	22 (S)
	Éter etílico	77	21 (S)

^aAs reações foram efetuadas à t.a., durante 24 horas, com 1 mmol de benzaldeído, 0,15 mmol de ligando, 2 mmol de dietilzinco e 4 mL de solvente. ^bDeterminado por GC utilizando uma coluna quiral de γ -ciclodextrinas. Entre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiómero dominante.

Após determinar o melhor solvente, procedeu-se ao estudo da abrangência da alquilação na presença do ligando **3.16**. Para isso usaram-se como substratos derivados do benzaldeído com substituintes dadores e atratores de elétrons, aldeídos alifáticos e um aldeído heteroaromático. Os resultados obtidos são apresentados na **tabela 4.4**.

A análise da tabela mostra que os melhores resultados globais, no caso dos substratos aromáticos, foram obtidos com o *o*-anisaldeído, *p*-anisaldeído e 2-naftaldeído, tendo os dois primeiros apresentado conversões completas. No entanto, foi o 2-naftaldeído que deu origem ao produto com *ee* mais elevado, 60%. Os clorobenzaldeídos, substratos com um grupo atrator de elétrons, originaram os produtos com *ee* mais baixo e é possível verificar que quando o grupo está mais afastado do carbonilo, há uma diminuição significativa na conversão. Com o furfural obteve-se uma conversão completa, no entanto, um *ee* baixo (25 %). Quanto aos substratos alifáticos, com o cinamaldeído e o ciclo-hexilcarboxialdeído as conversões foram moderadas (71 e 72 %) mas mais uma vez os excessos enantioméricos baixos. Os resultados apresentam a tendência geralmente observada: os substratos alifáticos, que possuem grupos menos volumosos e rígidos diretamente ligados ao carbonilo, dão origem a processos catalíticos menos seletivos e, conseqüentemente, a produtos de alquilação com *ee* baixos.

Tabela 4.4 - Estudos da influência do substrato com o ligando **3.16** na alquilação enantiosseletiva de aldeídos aromáticos e alifáticos.^a

Ligando	Substrato	Conversão (%) ^b	ee (%) ^b
 3.16		>99	57 (<i>S</i>)
		51	35 (<i>S</i>)
		>99	42 (<i>S</i>)
		56	25 (<i>R</i>)
		38	36 (<i>S</i>)
		91	24 (<i>S</i>)
		38	6 (<i>S</i>)
		46	8 (<i>S</i>)
		9	9 (<i>S</i>)
		87	60 (<i>S</i>)
		>99	25 (<i>R</i>)
		72	36 (<i>R</i>)
		71	44 (<i>S</i>)

^aAs reações foram efetuadas à t.a., durante 24 horas, com 1 mmol de aldeído, 0,15 mmol de ligando, 2 mmol de dietilzinco e 4 mL de ciclo-hexano. ^bDeterminado por GC utilizando uma coluna quiral de γ -ciclodextrinas. Entre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiômero dominante.

Capítulo V

Conclusão

Conclusão

O principal objetivo do trabalho descrito nesta dissertação era a síntese de ligandos quirais e a sua utilização, como catalisadores, na alquilação enantiosseletiva de aldeídos com dietilzinco para dar origem a álcoois secundários quirais.

Foram utilizados como materiais de partida para a síntese dos ligandos o ácido *L*- glutâmico e a *L*-cisteína, aminoácidos de fonte quiral natural. A partir do glutamato de dimetilo e por irradiação de micro-ondas, foi obtida uma γ -lactama quiral. Partindo da *L*-cisteína e do seu éster metílico, sintetizou-se uma diversidade novas tiazolidinas: tiazolidinas *N*-metiladas com grupos carboxilo, éster e hidroximetílico em C₄, tiazolidinas 4-hidroximetílicas substituídas em C₂ com grupos aromáticos, possuindo substituintes atractores e dadores de electrões. Foram ainda sintetizadas tiazolidinas com grupos imina e amina em C₄.

No decorrer das sínteses dos ligandos, efetuou-se a reação da 4-tosiloximetiltiazolidina com ciclo-hexilamina com o objetivo de obter uma nova tiazolidina com um grupo ciclo-hexilamina em C₄. Desta reação resultou um produto diferente, um composto bicíclico resultante de uma ciclização intramolecular, devido a uma reatividade diferente da habitual do grupo tosiloxi.

Os diversos ligandos sintetizados foram avaliados como ligandos quirais na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com dietilzinco, utilizando condições previamente otimizadas.

Os ligandos *N*-metilados revelaram-se pouco eficientes e seletivos, tendo o melhor resultado sido obtido na presença da tiazolidina *N*-metilada, com o grupo éster em C₄, que apresentou uma conversão de 99% e um *ee* de 24%, para o (*S*)-1-fenilpropanol.

Os ligandos com o grupo hidroximetilo em C₄ e substituídos em C₂ com grupos aromáticos revelaram-se eficientes na reação de alquilação do benzaldeído com dietilzinco, tendo sido obtidas conversões superiores a 90%. Os ligandos que se revelaram mais seletivos foram as tiazolidinas com os grupos 2-clorofenilo e 3-clorofenilo em C₂, dando origem a produtos com excessos enantioméricos de 61% e 67%, respectivamente. Em todos os casos, foi sempre obtido preferencialmente o enantiómero (*S*) do 1- fenilpropanol.

Utilizando o melhor ligando, a tiazolidina com o grupo 3-clorofenilo em C₂, e de modo a avaliar a sua abrangência, foram ensaiadas reações de alquilação com diferentes aldeídos aromáticos e alifáticos. Com os substratos usados obteve-se uma variedade de conversões, desde completas até inferiores a 10%. Relativamente aos excessos enantioméricos, estes foram moderados a baixos e em todos os casos inferiores ao obtido na alquilação do benzaldeído. A seletividade mais elevada foi observada quando foram usados como substratos o *o*-anisaldeído e o 2-naftaldeído, que originaram produtos com *ee* de 57% e 60%, respectivamente.

Capítulo VI

Parte experimental

Parte experimental

Nesta secção são descritos os métodos experimentais seguidos para a síntese de todos os ligandos bem como o procedimento geral da alquilação enantiosseletiva do benzaldeído. São ainda descritos os métodos de purificação e secagem dos solventes e a instrumentação utilizada.

6.1 Purificação e secagem de solventes e reagentes

Todos os solventes usados foram secos e destilados, de acordo com os procedimentos enunciados a baixo.

Éter Etílico, Hexano, Ciclo-hexano e THF - Secaram-se por refluxo, na presença de fios de sódio e benzofenona, sendo posteriormente destilados e guardados sobre peneiros moleculares 4 Å.

Acetato de etilo - Foi refluxado na presença de K_2CO_3 durante 2,5 horas e de seguida destilado.

Acetonitrilo - Foi refluxado durante 3 horas na presença de pentóxido de fósforo e de seguida destilado.

Etanol e metanol - Foram secos pelo método de Lund e Bjerrum, sendo refluxados e posteriormente destilados a partir do respetivo alcóxido de magnésio.

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

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

Dietilzinco - foi fornecido pela Sigma-Aldrich, e usado como uma solução de 1 M em hexano.

Benzaldeído e ciclohexilamina - foram destilados antes de usar.

Trietilaminina - foi armazenada com pérolas de KOH.

Os restantes reagentes e solventes foram adquiridos e usados diretamente do frasco.

6.2 Instrumentação

Cromatografia

O controlo das reações foi feito com o auxílio da cromatografia em camada fina, usando placas de sílica 60 F₂₅₄, com suporte de alumínio, fornecidas pela Merck.

Nas cromatografias em coluna foi utilizado gel de sílica 60 (0,040-0,063 mm) fornecido pela Merck ou Fluka.

Para as determinações de conversões e excessos enantioméricos das reações catalíticas de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, foi utilizado o cromatógrafo *Agilent 7820A*, com detetor de ionização em chama com uma coluna capilar quiral de γ -ciclodextrina uma *FS-Lipodex* com 25 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, da *Machery-Nagel*. O gás arrastador utilizado foi hidrogénio.

Espetros de Ressonância Magnética Nuclear

Os espetros de ressonância magnética nuclear (RMN ¹H) foram obtidos à temperatura ambiente num espectralómetro *Brucker Avance III*, operando a 400 MHz (RMN ¹H). Os produtos analisados foram dissolvidos em clorofórmio deuterado (CDCl₃). Os desvios químicos são apresentados em ppm relativamente ao padrão interno

tetrametilsilano (TMS) e os valores das constantes de acoplamento (J) são expressos em Hz.

Espetros de Infra-Vermelho

Os espetros de infravermelho foram efetuados num espectrofotómetro *Agilent Technologies Cary 630 FTIR*, utilizando o método de Refletância Total Atenuada (ATR).

Pontos de fusão

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

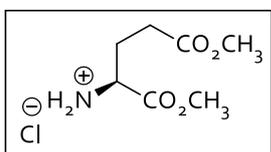
Micro-ondas

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

Ultrassons

As reações assistidas por ultrassons foram feitas num banho de limpeza *Bandelin Sonorex RK100H* com uma frequência de 35 Hz e um poder nominal de 80/160 W.

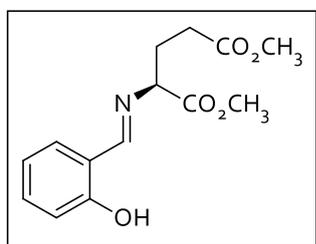
6.3 Métodos sintéticos referentes ao capítulo II



2.2. Hidrocloreto de (S)-2-amino-1,5-pentanodiato de dimetilo

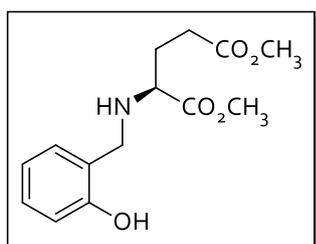
Colocou-se num balão de fundo redondo, a 0 °C e com agitação magnética, 100 mL de metanol ao qual se adicionou gota a gota 5.84 mL de cloreto de tionilo. Seguidamente, adicionou-se 40 mmol de ácido *L*-glutámico, e colocou-se a refluxar durante 4 horas. Por fim, evaporou-se o solvente e triturou-se os resíduos várias vezes com éter etílico. O

produto final é um sólido branco. Rendimento: quantitativo. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2.42 (s, 2H), 2.54-2.88 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.33 (s, 1H).



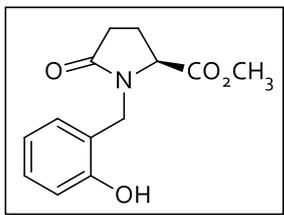
2.3. (*S,E*)-2-((2-hidroxibenzilideno)amino) pentanodiatto de dimetilo

Colocar um erlenmyer em banho de gelo e com agitação o composto **2.2** (17mmol) e 40 mL de etanol seco e destilado. Adicionar, gota a gota, 1 equivalente de trietilamina e deixar agitar durante 10 minutos. De seguida, adicionar lentamente salicilaldeído (15.3mmol) e deixar agitar a solução durante 5 minutos. No fim, adicionar 5,94g de sílica ativada e deixar reagir durante 1 hora num banho de ultrassom. Filtra-se a solução com celite e evapora-se o solvente a pressão reduzida. O produto final é um óleo alaranjado, que é usado no passo seguinte da reação. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2.20-2.68 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.76 (s, 3H) 4.08-4.11 (m, 1H), 6.88-6.99 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 2H)



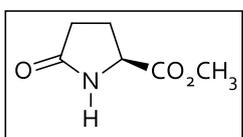
2.4. (*S*)-2-((2-hidroxibenzilideno)amino) pentanodiatto de dimetilo

Ao composto **2.3**, num banho de gelo e com agitação, adiciona-se 40 mL de metanol seco e destilado, e lentamente, num período de 10 minutos, boro-hidreto de sódio (30mmol). A solução é deixada a reagir nestas condições durante 1 hora. No final da reação o solvente é evaporado a pressão reduzida. O produto obtido é sólido cor-de-rosa, que é usado no passo seguinte da reação.



2.5. (S)-1-(2-hidroxibenzil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de metilo

Adicionar 35 mL de xileno ao composto **2.4**, com agitação magnética, e deixar a refluxar durante a noite. Evaporara-se o solvente a pressão reduzida. O produto é um sólido amarelado. Rendimento: 39%. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2.08-2.15 (m, 1H), 2.31-2.46 (m, 3H), 2.57-2.66 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.16 (d, $J=12$, 1H), 4.23 (dd, $J=4$, 1H), 4.64 (d, $J=16$, 1H), 6.80 (t, $J=4$, 1H), 6.94-7.02 (m, 2H), 7.20-7.24 (m, 1H), 8.73 (s, 1H)

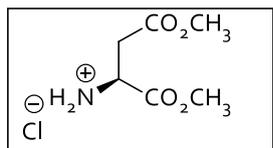


2.8. 5-oxopirrolidina-2-carboxilato de metilo

Num balão de fundo redondo, equipado com agitação magnética, colocou-se 6 mmol de hidrocloreto de (S)-glutamato de dimetilo, 6 mmol de trietilamina e 3 mL de etanol seco e destilado. Deixou-se reagir durante 30 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, filtraram-se os sais de amônio por gravidade. Colocou-se a solução resultante num tubo próprio para o aparelho de micro-ondas, e adicionou-se 6 mmol de benzaldeído destilado e 0.3 mmol de ácido *p*-toluenossulfônico mono-hidratado. Colocou-se o tubo no micro-ondas, equipado com agitação magnética, e deixou-se reagir durante 30 minutos num programa com controlo de potência em que a temperatura variou entre 85-150 °C (150 °C é a temperatura máxima, de segurança) e a pressão entre 1-8 bar. O valor de potência máxima foi de 250 W.

Após o término da reação evaporou-se o solvente a pressão reduzida. Obteve-se um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando como

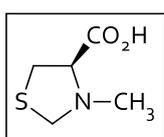
eluente diclorometano/metanol (95:5). O produto final é um óleo incolor. Rendimento: 18%. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2.20-2.55 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.26 (dd, $J= 4.0, 4.0$ Hz, 1H), 6.45 (sl, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 24.8, 29.1, 52.6, 55.2, 172.4, 177.6. IV: (ATR, cm^{-1}): 3362.99, 3232.53, 2956.71, 1735.08, 1682.89, 1437.82, 1380.98, 1204.86, 1112.61, 1042.72, 1021.29, 882.15, 874.99, 792.06, 710.99



2.10. Hidrocloreto de (S)-2-amino-1,4-butanodiato de dimetilo

Colocou-se num balão de fundo redondo, a 0°C e com agitação magnética, 100 mL de metanol ao qual se adicionou gota a gota 5.84 mL de cloreto de tionilo. Seguidamente, adicionou-se 40 mmol de ácido *L*-aspártico, e colocou-se a refluxar durante 4 horas. Por fim, evaporou-se o solvente e triturou-se os resíduos várias vezes com éter etílico. O produto final é um sólido branco. Rendimento: quantitativo. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 3.16-3.44 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.55 (sl, 1H), 8.83 (sl, 3H).

6.4 Métodos sintéticos referentes ao capítulo III



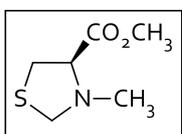
3.2. (R)-metiltiazolidina-4-ácido carboxílico

Para a síntese deste composto utilizou-se um procedimento adaptado de Ando *et al*⁷⁰.

Num balão de fundo redondo, equipado com agitação magnética, colocou-se 12 mL de ácido fórmico (90%), 90 mmol de formaldeído (37%) e 30 mmol de hidrocloreto da *L*-cisteína hidratado. Aqueceu-se a mistura até 110°C , e deixou-se reagir durante 3 horas.

No fim da reação, evaporou-se o ácido fórmico em excesso. De seguida tornou-se a reação alcalina usando uma solução de hidrogenocarbonato de sódio. Voltou-se a

evaporar o solvente e dissolveu-se em etanol. Filtrou-se os sais e evaporou-se o etanol a pressão reduzida. Obteve-se um sólido acastanhado que foi recristalizado com metanol a quente. O produto final é um sólido branco. Rendimento: 67%. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2.38 (s, 3H), 3.14 (dd, $J=7.2, 7.2$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J=5.2, 5.2$ Hz, 1H), 3.56 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J=8.8$ Hz, 1H). IV: (ATR, cm^{-1}): 3300.56, 2990.26, 2810.41, 1591.57, 1452.73, 1405.21, 1335.32, 1271.02, 1243.07, 1203.00, 1173.18, 1136.84, 1062.29, 1032.47, 949.54, 878.72, 846.11, 785.54, 725.90, 692.35, 665.33. Ponto de fusão: 243-244 °C.



3.4. (R)-N-metiltiazolidina-4- carboxilato de metilo

Procedimento A

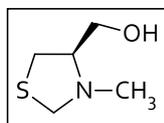
Para sintetizar este composto utilizou-se um procedimento equivalente ao utilizado na síntese da tiazolidina 3.2.⁷⁰ O produto final é um óleo amarelo. Rendimento: 45%

Procedimento B

Num tubo próprio para micro-ondas colocou-se 1.5 mmol de hidrocloreto de metil éster da L-cisteína, 1.5 mmol de ácido fórmico e 4.5 mmol de formaldeído (37%). Colocou-se o tubo no micro-ondas, equipado com agitação magnética, e deixou-se reagir durante 15 minutos num programa com controlo de potência em que a temperatura varia entre 85-110°C (110 °C é a temperatura máxima, de segurança) e a pressão entre 1-8 bar. O valor de potência máxima foi de 300 W.

No fim da reação, evaporou-se o ácido fórmico em excesso. De seguida tornou-se a reação alcalina usando uma solução de hidrogenocarbonato de sódio. Voltou-se a evaporar o solvente e dissolveu-se em etanol. Filtraram-se os sais e evaporou-se o etanol a pressão reduzida. O produto final é um óleo amarelo. Rendimento: 56%. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): .2.44 (s, 3H), 3.18/3.27 (dois dd, $J=7.2, 7.2$ Hz / $J=3.6, 3.6$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.91 (q, $J=3.6$ Hz, 2H), 3.98 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J=8.0$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm):

31.9, 41.9, 52.5, 61.2, 71.4. IV: 2952.05, 2857.94, 2802.96, 1735.08, 1363.27, 1286.86, 1199.27, 1134.04, 1069.75, 1041.79, 1016.63, 948.61, 876.86, 838.65, 775.29, 755.72, 675.58

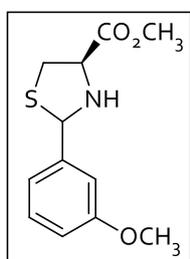


3.5. (R)-N-metil-4-hidroxi metiltiazolidina

Para a síntese deste composto utilizou-se um procedimento adaptado de Seki *et al.*⁷¹

A uma solução de 10 mmol de cloreto de cálcio em 13 mL de etanol seco e destilado adicionou-se lentamente uma solução de 13 mmol de boro-hidreto de sódio em 15 mL de etanol seco e destilado a -10 °C. Após alguns minutos adicionou-se gota a gota uma solução da 7.5 mmol da tiazolidina **3.4** em 4 mL de etanol seco e destilado. Deixou-se a solução a agitar à temperatura ambiente durante uma noite.

Adicionou-se 4 mL de uma solução de ácido clorídrico e metanol (80:20) e evaporou-se o etanol. Adicionou-se uma solução de amónia (25%) até ao pH ser 9 e extraiu-se 3 vezes com diclorometano. Juntou-se todas as fases orgânicas e secou-se com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente a pressão reduzida. Obteve-se um óleo incolor que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente diclorometano/metanol (95:5). O produto final é um óleo incolor. Rendimento: 43%. RMN ¹H (CDCl₃) δ(ppm): 2.41 (s, 3H), 2.46 (sl, 1H), 2.59 (dd, J= 2.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 3.03 (dd, J= 6.8, 6.4 Hz, 1H), 3.32 (dd, J= 10.0, 9.6 Hz, 1H), 3.41-3.51 (m, 2H), 3.92 (d, J= 10.0 Hz, 1H), 4.15 (d, J= 10.0 Hz, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃) δ(ppm): 30.9, 42.5, 59.6, 61.5, 71.8.

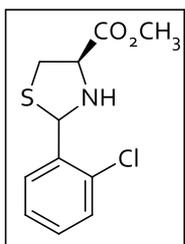


3.8. (R)-2-(3-metoxifenil)tiazolidina-4-carboxilato de metilo

Para a síntese deste composto utilizou-se um procedimento adaptado de Gilchrist *et al.*⁷⁵

Colocou-se num balão de fundo redondo, equipado com agitação magnética 15 mmol de hidrocloreto de metil éster da *L*-cisteína numa solução de etanol/água (3:4) (70 mL), 15mmol de trietilamina, seguido de 15 mmol do aldeído. Deixou-se reagir durante uma noite a temperatura ambiente.

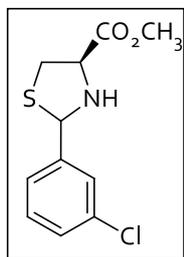
Evaporou-se o etanol, adicionou-se água à mistura reacional e extraiu-se várias 3 vezes com diclorometano. Juntou-se as todas as fases orgânicas e secou-se com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente acetato de etilo/hexano (1:2). O produto final é um óleo amarelo. Rendimento: 89%. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): (mistura de dois diastereoisómeros), 2.67/2.84 (dois sl, 1H), 3.10/3.18 (dois dd, $J = 9.0, 10.3 \text{ Hz} / J = 5.8, 10.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.38/3.45 (dois dd, $J = 7.2, 10.7 \text{ Hz} / J = 7.2, 10.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.78/3.80/3.81 (três s, 6H), 3.97/4.21 (dois t aprox., $J = 7.8 \text{ Hz} / J = 6.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.53/5.79 (dois s, 1H), 6.79-6.81 (m, H), 6.85-6.88 (m, H), 7.04 -7.11 (m, 2H), 7.22- 7.30 (m, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 38.0, 39.0, 52.4, 52.4, 55.1, 55.2, 64.2, 65.4, 70.6, 72.4, 112.3, 112.9, 113.3, 114.1, 119.1, 119.6, 129.3, 129.6, 139.7, 142.8, 159.6, 159.7, 171.5, 172.1. IV: (ATR, cm^{-1}): 3313, 2951, 2836, 1735, 1598, 1584, 1488, 1433, 1258, 1202, 1153, 1037, 781, 757, 697.



3.9. (*R*)-2-(2-clorofenil)tiazolidina-4-carboxilato de metilo

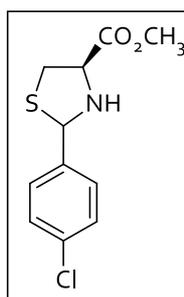
Para sintetizar este composto utilizou-se um procedimento equivalente ao utilizado na síntese da tiazolidina **3.8**.⁷⁵ Obteve-se um óleo incolor que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente acetato de etilo/hexano (1:2). O produto final é um óleo incolor. Rendimento: 39%. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): (mistura de dois diastereoisómeros), 3.07-3.14 (m, 1H), 3.34/3.47 (dois dd, $J = 6.6, 10.6 \text{ Hz} / J = 6.8, 10.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.81/3.82 (dois s, 3H), 3.98-4.05/4.24-4.25 (dois m, 1H), 5.95/6.09 (d, $J = 12.0 \text{ Hz} / \text{sl}$, 1H), 7.17-7.40 (m, 4H), 7.57/7.72 (dois dd, $J = 1.6, 8.0 \text{ Hz} / J = 2.0, 7.6 \text{ Hz}$, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 37.3, 38.7, 52.4, 52.5, 64.8, 65.3, 67.1, 68.1, 126.4, 126.7, 127.2, 128.1, 128.4, 129.5,

129.7, 132.8, 133.5, 135.8, 140.0, 171.4, 171.9. IV: (ATR, cm^{-1}): 3327, 2951, 1735, 1437, 1320, 1265, 1225, 1201, 1173, 1158, 1034, 823, 743.



3.10. (R)-2-(3-clorofenil)tiiazolidina-4-carboxilato de metilo

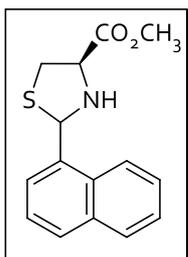
Para sintetizar este composto utilizou-se um procedimento equivalente ao utilizado na síntese da tiiazolidina **3.8**.⁷⁵ Obteve-se um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente acetato de etilo/hexano (1:2). O produto final é um óleo amarelo pálido. Rendimento: 37%. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): (mistura dos dois diastereoisómeros) 2.62/2.91 (dois sl, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 3.38/3.46 (dois dd, $J = 7.0, 10.6$ Hz / $J = 6.8, 10.4$ Hz, 1H), 3.80/3.81 (dois s, 3H), 3.96-4.00/4.11-4.15 (dois m, 1H), 5.51/5.79 (dois s, 1H), 7.24-7.41 (m, 3H), 7.50-7.54 (m, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 38.1, 39.2, 52.6, 52.7, 64.2, 65.5, 69.8, 71.7, 125.2, 125.8, 127.0, 127.7, 127.9, 128.9, 129.7, 130.0, 134.3, 134.6, 140.3, 143.8, 171.4, 172.1. IV: (ATR, cm^{-1}): 3308, 2951, 1735, 1595, 1571, 1434, 1226, 1200, 1176, 1158, 1076, 783, 693.



3.11. (R)-2-(4-clorofenil)tiiazolidina-4-carboxilato de metilo

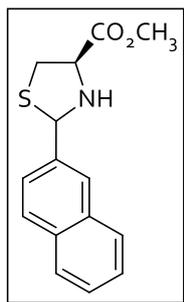
Para sintetizar este composto utilizou-se um procedimento equivalente ao utilizado na síntese da tiiazolidina **3.8**.⁷⁵ Obteve-se um óleo laranja que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente acetato de etilo/hexano (2:1). O produto final é um óleo amarelo. Rendimento: 64%. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): (mistura dos dois diastereoisómeros) 3.11/3.17 (dois dd, $J = 9.1, 10.4$ Hz / $J = 6.0, 10.7$ Hz, 1H),

3.38/3.46 (dois dd, $J=7.0, 10.7$ Hz / $J=7.1, 10.4$ Hz, 1H), 3.79/3.81 (dois s, 3H), 3.98/4.15 (dd, $J=7.1, 9.1$ Hz / t aprox., $J=6.6$ Hz, 1H), 5.52/5.78 (dois s, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 38.1, 39.2, 52.7, 64.2, 65.5, 69.9, 71.8, 128.4, 128.5, 128.8, 128.9, 133.6, 134.5, 136.8, 140.0, 171.5, 172.1. IV (ATR, cm^{-1}): 3306, 2952, 1735, 1488, 1434, 1202, 1157, 1088, 1013, 795, 729.



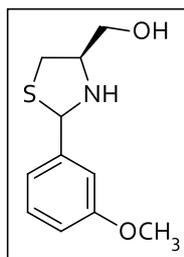
3.12. (R)-2-(naftalen-1-il)tiazolidina-4-carboxilato de metilo

Para sintetizar este composto utilizou-se um procedimento equivalente ao utilizado na síntese da tiazolidina **3.8**.⁷⁵ Obteve-se um óleo incolor que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente acetato de etilo/hexano (1:2). O produto final é um sólido branco que foi recristalizado com uma mistura diclorometano-éter, no frio. Rendimento: 54%. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): (mistura dos dois diastereoisómeros) 3.13/3.22 (dois dd, $J=9.2, 10.1$ Hz / $J=6.2, 10.5$ Hz, 1H), 3.41/3.53 (dois dd, $J=6.8, 10.5$ Hz / $J=7.0, 10.1$ Hz, 1H), 3.81/3.84 (dois s, 3H), 4.11-4.16/4.37 (m / t aprox., $J=6.6$ Hz, 1H), 6.30/6.50 (dois s, 1H), 7.41-7.57 (m, 3H), 7.76-7.79 (m, 1H), 7.83-7.92 (m, 2H), 8.13/8.21 (dois d, $J=8.4$ Hz / $J=8.4$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 37.9, 38.8, 52.6, 64.8, 65.6, 67.9, 69.5, 122.5, 123.6, 123.6, 123.8, 125.2, 125.3, 125.8, 125.9, 126.3, 126.5, 128.5, 128.7, 128.8, 129.2, 130.9, 131.4, 133.7, 133.7, 133.9, 136.7, 171.7, 172.4. IV (ATR, cm^{-1}): 3285, 3050, 1731, 1434, 1266, 1219, 1170, 1158, 772, 745, 708. Ponto de fusão: 86-87 °C



3.13. (R)-2-(naftalen-2-il)tiazolidina-4-carboxilato de metilo

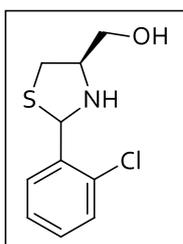
Para sintetizar este composto utilizou-se um procedimento equivalente ao utilizado na síntese da tiazolidina **3.8**.⁷⁵ Obteve-se um óleo incolor que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente acetato de etilo/hexano (1:2). O produto final é um sólido branco. Rendimento: 51%. RMN ¹H (CDCl₃) δ(ppm): (mistura dos dois diastereoisómeros) 3.17/3.24 (dois dd, *J*= 8.9, 10.2 Hz / *J*= 6.0, 10.6 Hz, 1H), 3.43/3.51 (dois dd, *J*= 7.2, 10.6 Hz / *J*= 7.1, 10.2 Hz, 1H), 3.82/3.82 (dois s, 3H), 4.05/4.27 (dd, *J*= 7.1, 8.9 Hz / t aprox., *J*= 6.6 Hz, 1H), 5.74/6.00 (dois s, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.57/7.62 (dois dd, *J*= 1.8, 8.6 Hz / *J*= 1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.80-7.87 (m, 3H), 7.95-7.98 (m, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃) δ(ppm): 38.2, 39.3, 52.6, 52.7, 64.4, 65.7, 70.9, 72.8, 125.0, 125.2, 125.4, 126.1, 126.3, 126.5, 126.6, 127.6, 127.7, 128.1, 128.4, 128.7, 133.0, 133.1, 133.1, 133.5, 135.4, 138.6, 171.6, 172.3. IV (ATR, cm⁻¹): 3335, 2946, 1726, 1448, 1434, 1217, 1191, 1137, 824, 801, 756. Ponto de fusão: 89-90 °C.



3.14. (R)-N-metil-4-hidroxi-2-(3-metoxifenil)-tiazolidina

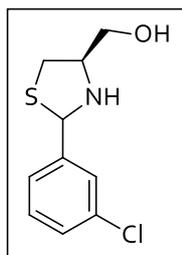
Para sintetizar este composto utilizou-se um procedimento equivalente ao utilizado na síntese da tiazolidina **3.5**.⁷¹ Obteve-se um óleo incolor que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente acetato de etilo/hexano (4:1). O produto final é um sólido branco. Rendimento: 51%. RMN ¹H (CDCl₃) δ(ppm): (mistura dos dois diastereoisómeros) 2.28 (sl, 2H), 2.83/2.94 (dd, *J*= 4.4, 4.4 Hz / t aprox., *J*= 9.6 Hz, 1H), 3.12 /3.22 (dois dd, *J*= 6.4, 6.4 Hz / *J*= 7.2, 6.8 Hz, 1H), 3.41-3.58/ 3.88-3.93 (dois m, 1H), 3.59/3.61 (dois d, *J*= 3.6 Hz / *J*= 0.8 Hz, 1H), 3.75/3.97 (dois dd, *J*= 5.2, 5.2 Hz / *J*= 4, 4 Hz, 1H),

5.51/5.56 (dois s, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 7.03-7.10 (m, 2H), 7.27 (t aprox., $J = 4.0$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 36.8, 37.0, 62.1, 62.3, 65.1, 66.8, 70.3, 72.2, 112.9, 113.0, 113.6, 113.9, 119.5, 119.6, 129.7, 129.7, 140.7, 140.5, 159.7. IV: (ATR, cm^{-1}): 3233.47, 3139.35, 2929.69, 2865.39, 2829.98, 1584.12, 1487.21, 1457.39, 1388.43, 1316.68, 1285.93, 1268.23, 1158.27, 1068.21, 1037.13, 956.06, 924.38, 872.2, 787.4, 765.04, 704.47. Ponto de fusão: 49-50 °C.



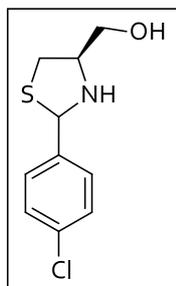
3.15. (R)-N-metil-2-(2-clorofenil)-4-hidroximetiltiazolidina

Para sintetizar este composto utilizou-se um procedimento equivalente ao utilizado na síntese da tiazolidina **3.5**.⁷¹ Obteve-se um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente acetato de etilo/hexano (2:1). O produto final é um sólido branco. Rendimento: 62%. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): (mistura dos dois diastereoisômeros) 2.45 (sl, 2H), .2.83/2.98 (dd, $J = 6.0, 6.0$ Hz / t aprox., $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.13/3.21 (dois dd, $J = 6.0, 2.8$ Hz / $J = 13.6, 6.4$ Hz, 1H), 3.46-3.52/3.81-3.87 (dois m, 1H), 3.66-3.81/4.00 (m / dd, $J = 3.6, 3.6$ Hz, 2H), 5.92/5.95 (dois s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 1.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.62-7.68 (m, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 36.5, 36.7, 62.2, 62.5, 65.4, 66.5, 67.2, 68.1, 127.1, 127.3, 128.1, 129.1, 129.5, 129.9, 133.5, 133.6, 136.8. IV (ATR, cm^{-1}): 3270.74, 3172.90, 3058.28, 2897.07, 2852.35, 1440.62, 1420.12, 1364.21, 1330.66, 1198.34, 1162.93, 1133.11, 1095.84, 1072.54, 1026.88, 981.22, 926.24, 899.22, 823.74, 759.45, 729.53, 700.74. Ponto de fusão: 76-77 °C.



3.16. (R)-N-metil-2-(3-clorofenil)-4-hidroxitiazolidina

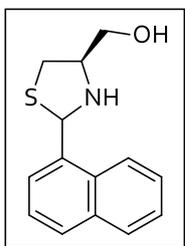
Para sintetizar este composto utilizou-se um procedimento equivalente ao utilizado na síntese da tiazolidina **3.5**.⁷¹ Obteve-se um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente diclorometano/metanol (95:5). O produto final é um sólido branco. Rendimento: 59%. RMN ¹H (CDCl₃) δ(ppm): (mistura dos dois diastereoisómeros) 2.41 (sl, 2H), 2.86/2.97 (dd, *J*= 4.8, 5.2 Hz/ t aprox., *J*= 8.0 Hz, 1H), 3.13/3.22 (dois dd, *J*= 8.0, 4.0 Hz / *J*= 6.4, 6.4, 1H), 3.43-3.53/3.80-3.86 (dois m, 1H), 3.60-3.71 (m, 1H) 3.73-3.80/3.97 (m / dd, *J*= 4.0, 4.0 Hz, 1H), 5.53/5.53 (dois s, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃) δ(ppm): 36.9, 37.0, 62.1, 62.5, 65.1, 66.6, 69.7, 71.5, 125.5, 125.7, 127.3, 127.5, 128.3, 128.6, 129.8, 129.9, 134.4, 134.5, 141.4, 142.4. IV (ATR, cm⁻¹): 3216.69, 3047.10, 2862.60, 1507.71, 1206.73, 1160.13, 1038.06, 946.74, 850.76, 797.65, 771.56. Ponto de fusão: 49-50 °C.



3.17. (R)-N-metil-2-(4-clorofenil)-4-hidroxitiazolidina

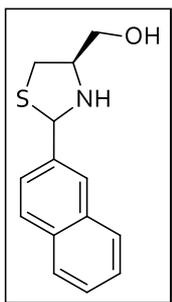
Para sintetizar este composto utilizou-se um procedimento equivalente ao utilizado na síntese da tiazolidina **3.5**.⁷¹ Obteve-se um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente acetato de etilo/hexano (3:1). O produto final é um sólido branco. Rendimento: 7%. RMN ¹H (CDCl₃) δ(ppm): (mistura dos dois diastereoisómeros) 2.19 (sl, 2H), 2.86/2.98 (dd, *J*= 4.0, 4.0 Hz / t aprox., *J*= 12.0 Hz, 1H), 3.16/3.23 (dois dd, *J*= 8.0, 4.0 Hz / *J*= 8.0, 8.0 Hz, 1H), 3.43-3.54/3.83-3.92 (dois m, 1H), 3.57-3.70 (m, 1H), 3.78/4.00 (dois dd, *J*= 4.0, 8.0 Hz / *J*= 4.0, 4.0 Hz, 1H), 5.53/5.56 (dois s, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃) δ(ppm): 36.9, 37.0, 62.2, 62.8,

65.1, 66.6, 69.7, 71.6, 128.7, 128.8, 134.0, 134.2, 138.0, 138.4. IV (ATR, cm^{-1}): 2971.21, 2933.41, 2882.16, 1681.03, 1630.71, 1576.66, 1491.87, 1379.11, 1280.34, 1149.88, 1108.88, 1061.36, 980.29, 915.99, 854.49, 753.85, 738.94, 655.08. Ponto de fusão: 51-52 °C.



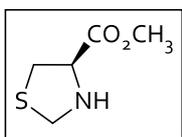
3.18. (R)-N-metil-4-hidroximetil-2-(naftalen-1-il)tiiazolidina

Para sintetizar este composto utilizou-se um procedimento equivalente ao utilizado na síntese da tiiazolidina **3.5**.⁷¹ Obteve-se um óleo vermelho escuro que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente acetato de etilo/hexano (2:1). O produto final é um sólido branco. Rendimento: 48%. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): (mistura dos dois diastereoisômeros) .2.49 (sl, 2H), 2.85/2.93 (dd, $J= 4.0, 8.0$ Hz / t aprox., $J= 8.0$ Hz, 1H), 3.15/3.19 (dois dd, $J= 4.0, 4.0$ Hz / $J= 4.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.53-3.59/3.91 (m / dd, $J= 4.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.70-3.72 (m, 1H), 3.74/3.98 (dois dd, $J= 4.0, 4.0$ Hz / $J= 4.0, 4.0$ Hz, 1H), 6.25/6.28 (dois s, 1H), 7.41-7.56 (m, 3H), 7.78-7.86 (m, 3H), 8.11/8.21 (dois d, $J= 8.0$ Hz / $J= 8.0$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 36.9, 37.0, 62.0, 62.2, 65.0, 66.6, 69.7, 71.4, 125.5, 125.7, 127.3, 127.5, 128.3, 128.7, 129.8, 129.9, 134.4, 134.4, 141.3, 142.5. IV (ATR, cm^{-1}): 3242.78, 3066.67, 2966.96, 2821.3, 2859.07, 1598.10, 1571.07, 1458.32, 1431.30, 1382.84, 1325.07, 1271.95, 1219.77, 1183.43, 1061.36, 1034.34, 1013.84, 929.97, 893.63, 792.99, 712.85. Ponto de fusão: 60-61 °C



3.19. (R)-N-metil-4-hidroximetil-2-(naftalen-2-il)tiazolidina

Para sintetizar este composto utilizou-se um procedimento equivalente ao utilizado na síntese da tiazolidina **3.5**.⁷¹ Obteve-se um óleo incolor que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente acetato de etilo/hexano (2:1). O produto final é um sólido branco. Rendimento: 30%. RMN ¹H (CDCl₃) δ(ppm): (mistura dos dois diastereoisómeros) 2.35 (sl, 1H), 2.89/3.01 (dd, *J*= 4.4, 4.4 Hz / t aprox. *J*= 9.6 Hz, 1H), 3.18/3.27 (dois dd, *J*= 6.4, 6 Hz / *J*= 7.2, 6.8 Hz, 1H), 3.50-3.57/3.94-3.98 (dois m, 1H), 3.66 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 3.79/4.00 (dois dd, *J*= 4.8, 4.8 Hz / *J*= 3.6, 3.6 Hz, 1H), 5.72/5.77 (dois s, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.57/7.60 (dois dd, *J*= 2.0, 1.6 Hz / *J*= 3.6, 2.0 Hz, 1H), 7.78-7.84 (m, 3H), 7.92-7.99 (m, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃) δ(ppm): 36.9, 37.1, 62.2, 62.5, 65.3, 66.8, 70.6, 72.5, 125.0, 125.1, 126.1, 126.3, 126.4, 125.4, 127.7, 127.7, 128.1, 128.6, 128.6, 133.1, 133.1, 133.4, 136.5, 137.0. IV (ATR, cm⁻¹): 3239.06, 3120.71, 3058.28, 2927.82, 2827.19, 1458.32, 1430.37, 1371.66, 1340.91, 1268.23, 1244.93, 1213.25, 1156.41, 1128.45, 1072.57, 1038.06, 1024.09, 961.65, 888.04, 861.95, 829.33, 774.35, 747.33, 694.22. Ponto de fusão: 76-77 °C.

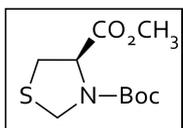


3.20. (R)-tiazolidina-4-carboxilato de metilo

Num balão de fundo redondo colocou-se 60 mmol do hidrocloreto de *L*-cisteína hidratada e 60 mL de água destilada. Já sob agitação, adicionou-se 63 mmol de bicarbonato de potássio e 66 mmol de formaldeído (37%). Deixou-se reagir à temperatura ambiente durante 30 minutos.

Adicionou-se água e extraiu-se a mistura reacional 3 vezes com diclorometano. Juntou-se todas as fases orgânicas e secou-se com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se e

evaporou-se o solvente. O produto final é um óleo incolor. Rendimento: 92%. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 2.89 (dd, $J=8.0, 10.0$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J=7.0, 10.0$ 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).

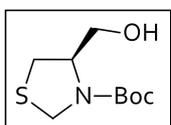


3.21. (R)-N-(t-butoxycarbonyl)-thiazolidina-4-carboxilato de metilo

Para a síntese deste composto utilizou-se um procedimento adaptado de Seki *et al.*⁷¹

Num balão de fundo redondo, adicionou-se 35 mmol da tiazolidina **3.20**, 70 mL de THF seco e destilado e 35 mL de água destilada. Em gelo, e já sob agitação, adicionou-se lentamente à mistura 37.45 mmol de $(\text{Boc})_2\text{O}$ e 21 mmol de bicarbonato de sódio. Deixou-se reagir durante uma noite à temperatura ambiente.

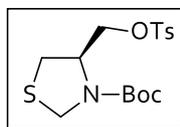
Evaporou-se o THF, adicionou-se água e extraiu-se a mistura reacional 3 vezes com diclorometano. Lavou-se a fase orgânica uma solução saturada de NaCl, secou-se com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo incolor que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente acetato de etilo/hexano (1:2). O produto final é um óleo incolor. Rendimento: 78%. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1.44/1.48 (dois s, 9H), 3.19 (dd, $J=3.6, 3.2$ Hz, 1H), 3.26-3.40 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.46 (dd, $J=8.0, 8.8$ Hz, 1H), 4.57-4.96 (m, 2H). IV (ATR, cm^{-1}): 2976.28, 2936.21, 2891.48, 1749.05, 1696.87, 1476.96, 1456.46, 1436.89, 1380.05, 1366.07, 1298.98, 1251.45, 1200.20, 1154.54, 1109.81, 1065.09, 1022.22, 996.13, 889.90, 863.81, 847.97, 766.90.



3.22. (R)-N-(t-butoxycarbonyl)-4-hidroximetiltiazolidina

Para sintetizar este composto utilizou-se um procedimento equivalente ao utilizado na síntese da tiazolidina **3.21**.⁷¹ Obteve-se um óleo incolor que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente acetato de etilo/hexano (1:2). O produto final é um óleo incolor. Rendimento: 91%. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1.48 (s, 9H), 2.90 (sl, 1H), 3.15 (dd, $J=6.8, 6.8$ Hz, 1H), 3.71 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.26 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.29-

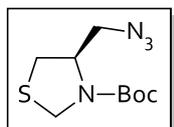
4.43 (m, 1H) 4.54-4.72 (m, 1H). IV (ATR, cm^{-1}): 3398.40, 2975.35, 2933.41, 2877.50, 1670.78, 1365.41, 1247.73, 1155.47, 1108.88, 1046.45, 1026.88, 916.93, 854.49, 767.83, 689.56.



3.23. (R)-N-(t-butoxycarbonyl)-4-tosiloximetiltiazolidina

Num balão de fundo redondo, equipado com agitação magnética, colocou-se 12.55 mmol da tiazolidina **3.22**, 15.4 mmol de trietilamina e 47.5 mL de clorofórmio seco e destilado. Com um funil de adição adicionou-se, gota a gota, 15.4 mmol de uma solução de cloreto de tosilo recristalizado em 47.5 mL de clorofórmio seco e destilado. Deixou-se reagir à temperatura ambiente e sob atmosfera inerte durante 48 horas.

Extraiu-se a mistura reacional 3 vezes com água. Juntou-se todas as fases orgânicas e secou-se com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente a pressão reduzida. Obteve-se um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente acetato de etilo/hexano (1:2). O produto final é um sólido branco que foi recristalizado com etanol a quente. Rendimento: 47%. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1.43 (s, 9H), 2.45 (s, 3H), 2.87-3.00 (m, 1H), 3.02-3.17 (m, 1H), 3.89-4.13 (m, 2H), 4.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.30-4.56 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.78-7.90 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H).

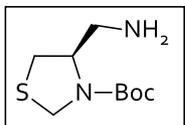


3.24. (R)-4-azidometil-N-(t-butoxycarbonyl)tiazolidina

Colocou-se num balão de fundo redondo, equipado com agitação magnética, 6.5 mmol da tiazolidina **3.23**, 13 mmol de azida de sódio e 18 mL de DMF destilado. Deixou-se reagir a 80 °C sob atmosfera inerte durante uma noite.

Evaporou-se o DMF. Obteve-se um sólido laranja que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente acetato de etilo/hexano (1:2). O produto final é um óleo amarelo. Rendimento: 73%. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1.49 (s, 9H),

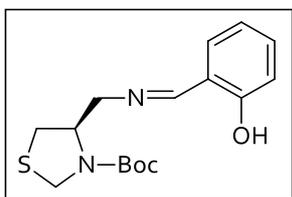
2.95 (dd, $J = 4.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.06-3.20 (m, 1H), 3.31-3.60 (m, 2H), 4.19-4.47 (m, 2H), 4.48-4.67 (m, 1H).



3.25. (R)-4-aminometil-N-(t-butoxicarbonil)tiazolidina

Num frasco de hidrogenação colocou-se 8.5 mmol da tiazolidina **3.24**, 20 mL de etanol seco e destilado e adicionou-se 0.18 Pd/C 5%. Colocou-se num hidrogenador de Parr à pressão de 1 atm durante uma noite.

Filtrou-se a mistura reacional em celite e evaporou-se o solvente. O produto final é um óleo castanho. Rendimento: 74%. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1.48 (s, 9H), 2.78-2.93 (m, 3H), 3.12 (dd, $J = 4.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.20-4.26 (m, 2H), 4.65 (sl, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 28.4, 44.1, 48.2, 62.1, 80.7, 153.9.



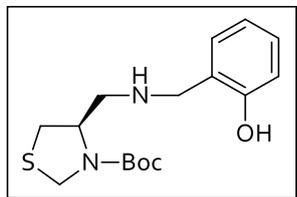
3.26. (R)-N-(t-butoxicarbonil)-4-((salicilideno)amino)metil

tiazolidina

Para a síntese deste composto utilizou-se um procedimento adaptado de Serra *et al.*⁶⁴

Num erlenmeyer dissolveu-se 2 mmol da tiazolidina **3.25** em 7 mL de etanol seco e destilado e em seguida adicionou-se 2 mmol de salicilaldeído e 1.2 g de sílica. Colocou-se a mistura a reagir num banho de ultrassons durante 30 minutos. Filtrou-se a sílica em celite e evaporou-se o solvente. O produto final é um sólido amarelo que foi recristalizado com etanol a quente. Rendimento: 90%. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 1.47 (s, 9H), 2.99 (sl, 1H), 3.18 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 3.68 (sl, 2H), 4.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.44-4.80 (m, 2H), 6.89 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.38 (s, 3H). IV (ATR, cm^{-1}): 2964.17, 2905.46, 1735.08, 1457.39, 1387.50, 1338.11, 1286.86, 1244.00,

1215.11, 1201.13, 1143.32, 1062.29, 989.61, 940.22, 764.1, 699.81. Ponto de fusão: 97-98 °C.

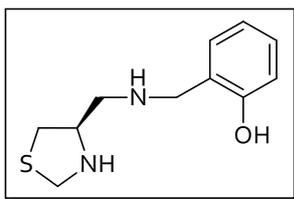


3.27. (*R*)-*N*-(*t*-butoxycarbonyl)-4-((2-hidroxi benzil)aminometil)

tiazolidina

Num balão de fundo redondo, equipado com agitação magnética, colocou-se 0.9 mmol da tiazolidina **3.26** e uma mistura de 9 mL de metanol/clorofórmio (1:1) e deixou-se a agitar durante 10 minutos. Em seguida, adicionou-se 20 mmol de boro-hidreto de sódio, lentamente a 0 °C. Deixou-se a reagir durante uma noite a temperatura ambiente.

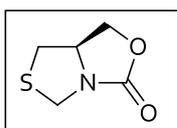
Colocou-se a solução num banho de gelo e sob agitação e adicionou-se uma solução saturada de cloreto de amónia aos poucos até esta parar de borbulhar. Extraiu-se com água e mais 3 vezes com diclorometano. Juntou-se todas as fases orgânicas e secou-se com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente a pressão reduzida. Adicionou-se éter etílico e voltou-se a evaporar (este passo foi repetido várias vezes). O produto final é um sólido branco. Rendimento: 90%. RMN ¹H (CDCl₃) δ(ppm): 1.47 (s, 9H), 2.75-2.93 (m, 3H), 3.15 (dd, *J*= 8.0, 8.0 Hz, 1H), 4.02 (q, *J*= 16.0 Hz, 2H), 4.19 (d, *J*= 12.0 Hz, 1H), 4.49 (sl, 1H), 4.66 (sl, 1H), 6.76-6.84 (m, 2H), 6.69 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃) δ(ppm): 28.4, 34.0, 48.1, 50.9, 52.6, 58.9, 81.1, 116.4, 119.1, 122.2, 128.4, 128.9, 153.8, 158.0. IV (ATR, cm⁻¹): 3303.35, 2973.48, 2925.96, 1654.01, 1588.78, 1473.63, 1388.43, 1258.91, 1153.61, 1100.5, 1035.27, 973.77, 913.20, 860.08, 751.06, 723.10. Ponto de fusão: 80-81 °C.



3.28. (R)-4-((2-hidroxi-benzil)aminometil)tiazolidina

Num balão de fundo redondo, equipado com agitação magnética colocou-se 0.81 mmol da tiazolidina **3.27**. Arrefeceu-se com gelo e com um funil de adição, adicionou-se gota a gota 3.24 mL de ácido fórmico. Deixou-se aquecer lentamente até à temperatura ambiente durante 10 horas.

Neutralizou-se a mistura reacional com NaHCO_3 até pH 7 e extraiu-se 3 vezes com diclorometano. Secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente a pressão reduzida. Obteve-se um óleo amarelo que após tentativa de purificação por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente acetato de etilo/metanol (90:10).



3.29. Di-hidro -1H-tiazolo[3,4-c]-oxazol-3(5H)-ona

Procedimento A

Para a síntese deste composto utilizou-se um procedimento adaptado de Serra *et al.*⁷⁶ Num balão de fundo redondo, equipado com agitação magnética, adicionou-se 1 mmol da tiazolidina **3.23**, 4 mmol de ciclo-hexilamina destilada e 4 mL de isopropanol seco e destilado. Colocou-se a refluxar durante 48 horas sob atmosfera inerte.

Evaporou-se a ciclo-hexilamina em excesso, adicionou-se acetato de etilo ao óleo resultante e tratou-se com uma solução saturada de NaHCO_3 . Extraiu-se a fase aquosa 3 vezes com acetato de etilo. Juntou-se as fases orgânicas e secou-se com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente a pressão reduzida. Obteve-se um óleo castanho que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente diclorometano/metanol (95:5). O produto final é sólido amarelo. Rendimento: 49%

Procedimento B

Num balão de fundo redondo, equipado com agitação magnética, adicionou-se 3 mmol da tiazolidina **3.23**, 6 mmol de ciclo-hexilamina destilada e 30 mL de acetonitrilo seco e destilado. Colocou-se a refluxar durante 24 horas sob atmosfera inerte.

Evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo castanho que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente diclorometano/metanol (95:5). O produto final é um sólido amarelo. Rendimento: 61%. RMN ¹H (CDCl₃) δ(ppm): 2.71 (t aprox., J= 9.6 Hz, 1H), 3.17 (dd, J= 6.4, 6.4 Hz, 1H), 4.08-4.17 (m, 2H), 4.31 (dd, J= 1.6, 1.6 Hz, 1H), 4.58 (dd, J= 6.8, 7.2 Hz, 1H), 4.84 (d, J= 9.2 Hz, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃) δ(ppm): 34.7, 48.1, 61.8, 66.9, 159.5. IV (ATR, cm⁻¹): 2992.12, 2964.17, 2905.46, 1735.08, 1457.39, 1387.50, 1357.68, 1338.11, 1286.86, 1244.00, 1215.11, 1201.13, 1143.36, 1062.29, 989.61, 940.22, 915.06, 764.10, 699.81. Ponto de fusão: 55-56 °C.

6.5 Métodos de síntese referente ao capítulo IV

6.5.1 Reação de Alquilação Enantiosseletiva do Benzaldeído

Para esta reação utilizou-se um procedimento descrito por Murtinho *et al.*⁷⁷

Pesou-se o ligando para um tubo de Schlenk (equipado com agitação magnética e previamente seco, no mínimo 2 horas numa estufa a 120 °C), selando-o de seguida com um septo e colocando-o sob vácuo e, posteriormente, em atmosfera inerte. Colocou-se o tubo de Schlenk num banho de gelo e adicionou-se via seringa o 4 mL de ciclo-hexano seco e destilado, o.1mL de benzaldeído e, por fim, uma solução 1M de dietilzinco em hexano. Deixou-se a agitar num banho de gelo durante 10 minutos, após os quais se colocou em agitação à temperatura ambiente, durante 24 horas. Após este tempo, adicionou-se 1 mL de uma solução saturada de cloreto de amónio e 1 mL de uma solução 2 M de ácido clorídrico. Extraiu-se a mistura 3 vezes com éter etílico e combinou-se todas as fases orgânicas. De seguida, lavou-se 1 vez com água e 1 vez com brine, secou-se com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente a pressão reduzida.

6.5.2 Reação de Alquilação Enantiosseletiva com diferentes solventes ou aldeídos

Para as reações realizadas com os diferentes solventes utilizou-se as mesmas condições descritas no procedimento da alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, tendo-se usado 4 mL de cada um dos solventes referidos no capítulo VI. Quando nas reações se utilizou os aldeídos descritos no Capítulo IV, empregou-se também o procedimento equivalente ao da alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, mas com 1 mmol de cada um dos aldeídos descritos no capítulo IV.

6.5.3 Análise das misturas reacionais

Para o estudo das misturas catalíticas recorreu-se à técnica de GC quiral constituído por colunas quirais de γ -ciclodextrina. Dilui-se as amostras em 2 mL de diclorometano e desses, injetou-se 0.3 μ l no GC. Analisou-se as amostras segundo programas isotérmicos de temperatura apropriados à separação dos enantiómeros. Na **tabela 4.1** estão descritas as condições de análise de GC quiral das misturas obtidas a partir dos diferentes aldeídos, bem como os tempos de retenção aproximados, t_r , significativos.

Quando se usou o ciclo-hexilcarboxaldeído como substrato na reação de alquilação enantiosseletiva, no final do isolamento da mistura catalítica procedeu-se à sua derivatização com anidrido trifluoroacético. À mistura adicionou-se 2 mL de diclorometano. Desta solução retirou-se 0.2 mL para um frasco de amostra e adicionou-se 0.2 mL de anidrido trifluoroacético. Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 30 minutos. Removeu-se os solventes com um sopro de azoto e adicionou-se 1 mL de etanol.

Tabela 6.1- Condições e tempos de retenção, t_r , de GC quiral correspondentes às misturas alquiladas provenientes dos aldeídos utilizados.

Aldeído	Temperatura (°C)	t_r Aldeído	t_r Produto
Benzaldeído	90	5.4	14.6 (álcool benzílico) 19.4 (R) 20.7 (S)
<i>o</i>-Anisaldeído	130	4.3	8.0 8.2
<i>m</i>-Anisaldeído	110	9.1	33.3 34.1
<i>p</i>-Anisaldeído	110	10.5	33.0 33.5
<i>o</i>-Clorobenzaldeído	110	6.1	23.9 21.0
<i>m</i>-Clorobenzaldeído	110	6.1	32.7 37.0
<i>p</i>-Clorobenzaldeído	110	24	32.7 35.6
1-Naftaldeído	140	12.0	34.6 35.5
2-Naftaldeído	140	11.6	38.5 39.4
<i>o</i>-Tolualdeído	100	6.5	21.4 24.4
<i>p</i>-Tolualdeído	100	6.5	18.4 18.9
Cinamaldeído	90	5.4	125.3 128.3
Ciclo-hexilcarboxaldeído	75	5.1	7.4 7.0
Furfural	75	7.7	14.2 14.7

Bibliografia

- (1) Vários. *Guia IUPAC para a Nomenclatura de Compostos Orgânicos*; Lidel, **2002**.
- (2) Krzysztof Jozwiak, W. J. Lough, I. W. W. *Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology*, 3^a ed.; **2012**.
- (3) Gal, J. *Nat. Chem.* **2017**, 9 (7), 604–605.
- (4) Gal, J. *Chirality* **2011**, 23 (1), 1–16.
- (5) Bagatin, O.; Simplício, F. I.; Santin, S. M. de O.; Santin Filho, O. *Química Nov. na Esc.* **2005**, 21, 34–38.
- (6) Coelho, F. *Cad. Temáticos Química Nov. na Esc.* **2001**, 3 (3), 23–32.
- (7) Gonsalves, A. M. D. d'A.R.; Serra, M. E. S.; Eusébio, M. E.S. *Estereoquímica*; **2011**.
- (8) https://en.wikipedia.org/wiki/File:Chirality_with_hands.jpg.
- (9) Ouellette, R. J.; Rawn, J. D. *Princ. Org. Chem.* **2015**, 163–188.
- (10) Clayden, J. J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*; **2001**; Vol. 40.
- (11) Pilli, R. *Química Nov. na Esc.* **2001**, 14, 16–24.
- (12) Thall, E. *Chemical Education*. 1996, pp 481–484.
- (13) Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16 (3), 106–112.
- (14) Pinheiro, S.; Ferreira, V. F. *Quim. Nova* **1998**, 21 (3), 312–318.
- (15) Lin, G.; Li, Y.; Chan, A. S. C.; Wiley, A. J. *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*; **2001**.
- (16) Serra, M. E.; Figueiredo, J. L.; Pereira, M.; Faria, J. *Enantioselective Alkylation of Aldehydes with Organozinc Reagents, in Catalysis from Theory to Application: An Integrated Course*; Imprensa da Universidade de Coimbra, **2008**.
- (17) Mukaiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1979**, 18 (10), 707–721.
- (18) Mazaleyrat, J. P.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103 (15), 4585–4586.
- (19) Weidmann, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1983**, 22 (1), 31–45.
- (20) Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25 (26), 2823–2824.
- (21) Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108 (19), 6071–6072.
- (22) Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111 (11), 4028–

Bibliografia

- 4036.
- (23) Murtinho, D. *Desenvolvimento de Novos Catalisadores Quirais para Alquilação e Redução*, Dissertação de Doutoramento, Universidade de Coimbra, **2006**.
- (24) Noyori, R.; Suga, S.; Okada, S.; Kitamura, M. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60* (11), 1597–1606.
- (25) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (3), 6327–6335.
- (26) Rasmussen, T.; Norrby, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (17), 5130–5138.
- (27) Yamakawa, M.; Noyori, R. *Organometallics* **1999**, *18* (5), 128–133.
- (28) Martínez, A. G.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; de la Moya Cerero, S.; Martínez-Ruiz, P.; Villas, P. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1–4.
- (29) Goldfuss, B.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8998–9006.
- (30) Superchi, S.; Mecca, T.; Giorgio, E.; Rosini, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1235–1239.
- (31) Chaloner, P. A.; Perera, S. A. R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28* (26), 3013–3014.
- (32) Abramson, S.; Laspe, M.; Brunel, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 357–367.
- (33) Soai, K.; Yokoyama, S.; Hayasaka, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4264–4268.
- (34) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Paz, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28* (8), 381–386.
- (35) Steiner, D.; Sethofer, S. G.; Goralski, T.; Singaram, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1477–1483.
- (36) Richmond, M. L.; Seto, C. T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (19), 7505–7508.
- (37) Burguete, M. I.; Escorihuela, J.; Luis, S. V.; Lledós, A.; Ujaque, G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9717–9724.
- (38) Wolf, C.; Hawes, P. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (7), 2727–2729.
- (39) Soai, K.; Ookawa, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, No. 5, 412–413.
- (40) Soai, K.; Ookawa, A.; Kaba, T.; Ogawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (23), 7111–7115.
- (41) Da, C.; Han, Z.; Ni, M.; Yang, F.; Liu, D.; Zhou, Y.; Wang, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 659–665.
- (42) Da, C.; Ni, M.; Han, Z.; Yang, F.; Wang, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *245*, 1–7.
- (43) Beliczey, J.; Giffels, G.; Kragl, U.; Wandrey, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8* (10), 1529–1530.
- (44) Mehler, T.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4* (11), 2299–2302.

- (45) Kossenjans, M.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9* (8), 1409–1417.
- (46) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10* (9), 1733–1738.
- (47) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron* **2001**, *57* (16), 3291–3295.
- (48) Huang, H.; Lin, Y.; Chen, S.; Wang, C. J.; Liu, L. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7* (11), 3067–3070.
- (49) Brunner, H.; Kürzinger, A. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *346*, 413–424.
- (50) Rambo, R. S.; Jacoby, C. G.; Lima, T.; Schneider, P. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26* (12–13), 632–637.
- (51) Katritzky, A. R.; Singh, S. K.; He, H. *Synth.* **2002**, *12*, 1646–1648.
- (52) Schubert, M. P. *J. Biol. Chem.* **1936**, *114* (1), 341–350.
- (53) Birch, T. W.; Harris, L. J. *Biochem. J.* **1930**, *24* (4), 1080–1097.
- (54) Kallen, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (23), 6236–6248.
- (55) Metzger, J. V. *Compr. Heterocycl. Chem.* **1984**, *6*, 235–331.
- (56) Prabhakar, Y. S.; Solomon, V. R.; Gupta, M. K.; Katti, S. B. *Top. Heterocycl. Chem.* **2006**, *4* (161).
- (57) Brunner, H.; Becker, R.; Riepl, G. *Organometallics* **1984**, *3* (9), 1354–1359.
- (58) Meng, Q.; Li, Y.; He, Y.; Guan, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4255–4261.
- (59) Calmes, M.; Escale, F.; Paolini, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8* (21), 3691–3697.
- (60) Kim, S. H.; Ahn, S. J.; Chung, S. T.; Jin, M. J. *J. Ind. Eng. Chem.* **1997**, *3* (1), 37.
- (61) 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.
- (62) Talley, J. M.; Cerda, B. A.; Ohanessian, G.; Wesdemiotis, C. *Chem. - A Eur. J.* **2002**, *8* (6), 1377–1388.
- (63) Lee, W. Z.; Chiang, C. W.; Kulkarni, G. M.; Kuo, T. S. *J. Chinese Chem. Soc.* **2013**, *60* (3), 245–250.
- (64) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Gonsalves, A. M. D. d'A.R.; Abreu, P.; Pais, A. A. C. C. *Chirality* **2010**, *22* (4), 425–431.
- (65) Adam, D. *Nature* **2003**, *421* (6923), 571–572.
- (66) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57* (45), 9225–9283.

Bibliografia

- (67) Zradni, F. Z.; Hamelin, J.; Derdour, A. *Molecules* **2007**, *12* (3), 439–454.
- (68) Rajput, A. P.; Goreb, R. P. *Der Pharma Chem.* **2012**, *4* (6), 2222–2227.
- (69) Voet, D.; Voet, J. G.; Pratt, C. W. *Fundamentals Of Biochemistry: Life At The Molecular Level*, 5^a ed.; 2016.
- (70) Ando, W.; Takata, T.; Huang, L.; Tamura, Y. *Synth.* **1986**, 139–140.
- (71) Seki, M.; Mori, Y.; Hatsuda, M.; Yamada, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (16), 5527–5536.
- (72) Neves, C. T. *Síntese de Ligandos Tiazolidínicos para Catálise Enantiosseletiva*, Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra, **2016**.
- (73) Bhattacharyya, S. *Synth. Commun.* **1995**, *14* (25), 2061–2069.
- (74) da Silva, R. A.; Estevam, I. H. S.; Bieber, L. W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (43), 7680–7682.
- (75) Gilchrist, T. L.; Gonsalves, A. M. D. d'A.R.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *50* (48), 13709–13724.
- (76) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Gonsalves, A. M. D. d'A. R. *Appl. Organomet. Chem.* **2008**, *22* (9), 488–493.
- (77) Murtinho, D.; Serra, M. E. S.; Gonsalves, A. M. D. d'A.R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21* (1), 62–68.
- (78) Yus, M.; Ramón, D. J.; Prieto, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14* (9), 1103–1114.
- (79) Zhong, Y. W.; Jiang, C. S.; Xu, M. H.; Lin, G. Q. *Tetrahedron* **2004**, *60* (40), 8861–8868.
- (80) Yang, X.; Shen, J.; Da, C.; Wang, R.; Choi, M. C. K.; Yang, L.; Wong, K. Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10* (1), 133–138.
- (81) Bai, X. L.; Kang, C. Q.; Liu, X. D.; Gao, L. X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16* (3), 727–731.
- (82) Hari, Y.; Aoyama, T. *Synthesis* **2005**, *4*, 583–587.
- (83) Asami, M.; Inoue, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70* (7), 1687–1690.
- (84) António, M.; Gonsalves, A. R.; Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Silva, V. F.; Beja, A. M.; Paixão, J. A.; Silva, M. R.; Alte, L. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2003**, *195*, 1–9.
- (85) Tavares, N. C. T.; Neves, C. T.; Milne, Bruce F.; Murtinho, D.; Pais, A. A. C. C.; Serra, M. E. S. "Chiral Thiazolidines in the Enantioselective Ethylation of Aldehydes: An Experimental and Computational Study", Artigo submetido para publicação.

