



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Cristina Marisa Pinho Gadelho

**SÍNTESE DE ORGANOCATALISADORES/LIGANDOS  
QUIRAIS DE BASE TIAZOLIDINA PARA CATÁLISE  
ASSIMÉTRICA**

Dissertação no âmbito do Mestrado em Química Medicinal orientada pelas  
Professoras Doutoras Dina Maria Bairrada Murinho e Maria Elisa da Silva Serra e  
apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da  
Universidade de Coimbra.

Setembro de 2021



Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra

# Síntese de Organocatalisadores/Ligandos Quirais de Base Tiazolidina para Catálise Assimétrica

Cristina Marisa Pinho Gadelho

Dissertação no âmbito do Mestrado em Química Medicinal orientada pelas Professoras  
Doutoras Dina Maria Bairrada Murinho e Maria Elisa da Silva Serra e apresentada ao  
Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de  
Coimbra.

Setembro de 2021



“Viver é enfrentar um problema atrás do outro.  
O modo como você o encara é que faz a diferença.”

**Benjamin Franklin**

“Na vida, não existe nada a temer, mas a entender.”

**Marie Curie**



## Agradecimentos

A minha vida nunca foi fácil, mas nenhuma também o é. O meu percurso académico não foi o mais brilhante ou espetacular, mas consegui... cheguei à última etapa. Ultrapassei muitos obstáculos, mas também tive muitas conquistas e, aqui hoje, tenho mais uma. Mas não pensem que este último ano foi fácil, não foi. Começamos pelo tempo que se vive atualmente: a pandemia. Como se não fosse suficiente, neste último ano perdi pessoas que me eram importantes, mas sei que, onde elas estiverem, estarão orgulhosas de mim. Sim, “Vovô Capitão”, eu consegui... se aqui estivesse tu estarias mais feliz do que eu. Para além desta perda eu, desde há oito anos, sofro dores horríveis, dificuldade na concentração, na mobilidade e ainda de insónias. Foi após tantos anos de luta que, finalmente, me diagnosticaram com o que eu já sabia que tinha, embora não estivesse ainda documentado... Fibromialgia. Como sou uma pessoa com muita “sorte”, tenho todos os pontos dolorosos da escala do diagnóstico da fibromialgia. Foi no início deste ano letivo que recebi o diagnóstico e, caiu-me tudo aos pés, pois eu escolhi a área de química orgânica, que eu adoro, mas exige muito trabalho físico, e só pensava como iria aguentar. Mesmo agora, nestes últimos meses, tive um outro embate na vida: a minha avó materna foi internada em estado muito grave no hospital. Passei muitas noites em branco, tive muitos problemas para resolver relacionados com a saúde dela, mas sei que, apesar de ela não se aperceber de todo o trabalho que tive e tenho devido à sua demência, posso afirmar que fiz tudo por ela e sei que ela está orgulhosa da única neta dela terminar esta etapa. Sim, sou a única neta dela, pois o resto são só netos. Neste pedaço de papel tenho alguns agradecimentos muito especiais a fazer.

Quero agradecer às minhas orientadoras: professora Doutora Dina Murinho e à professora Doutora Maria Elisa Serra, por me apoiarem sempre e, principalmente quando vos contei a minha doença, por nunca me deixarem desistir do que adoro. Obrigada a ambas por toda a instrução, apoio, confiança e amizade. Sei que não poderia ter duas pessoas melhores a percorrer esta última etapa comigo.

Ao Grupo de Química Orgânica da Universidade de Coimbra agradeço todo o espírito de entreatajuda, o acolhimento e a diversão, que nunca precisou ser posta de parte enquanto se trabalhava. Obrigada por me mostrarem que, de facto, a união faz a força. Não posso deixar de agradecer de forma mais particular à Nélia Tavares, cuja inocência, sinceridade e alegria me marcaram profundamente e me proporcionaram

grandes momentos e grandes gargalhadas. À Dona Lurdes Cortesão agradeço todas as confidências, bem como a generosidade, lealdade e simpatia que tanto a caracterizam. Ao Pedro Cruz o meu bem-haja pela colaboração nos estudos de RMN.

Aos meus pais, ao meu irmão Hélder e ao meu namorado Pedro, as pessoas que mais amo no mundo, agradeço por me mostrarem todos os dias o que é amar de forma verdadeira. Obrigada pela educação e compreensão, pelo carinho, pelo orgulho e por todos os sacrifícios. Obrigada por sempre me terem incitado a nunca desistir e a lutar pelo que quero e por aquilo em que acredito. Obrigada ao meu irmão por me ter feito muitas vezes as refeições e me ter apoiado quando me apetecia desistir. Ao meu namorado, por todo o amor e carinho que me deu e as palavras de incentivo durante as noites de desespero.

Quero agradecer a uma colega que conheci em Coimbra e que levo como uma amiga para vida, a Tânia Gaspar, pela sua simpatia e apoio em todas as etapas académicas e, principalmente, por me apoiar quando lhe contei da minha doença. Por todas as conversas que tivemos e todos os momentos que passamos juntas.

Quero agradecer aos meus colegas: Melissa, Diana, Bruno Vigia, Francisca, Carolina, Guilherme e João, pela oportunidade de vos passar os meus conhecimentos e pelos momentos passados no laboratório com todos vocês.

Quero agradecer aos meus colegas de casa: Hélder, Miguel e Pedro pela paciência que tiveram comigo quando estava de mau humor, cansada e, por me terem ajudado a alegrar estes últimos anos do meu percurso académico.

Quero agradecer à minha professora de música, Fátima Pato, por me ouvir todos os sábados a reclamar de cansaço e de sono e por me incentivar a continuar com os estudos.

Quero agradecer à minha fisioterapeuta, Mélanie Simões, por todas as sessões que ela me ouviu e por me incentivar a atingir todos os meus objetivos. E claro, por ter acalmado as minhas dores.

Agradeço ainda à minha restante família, por me acompanharem, apoiarem e incentivarem, e também aos que, não sendo família, o são, e que me mostram todos os dias como coisas maravilhosas acontecem quando abrimos as portas de casa e do coração.



# Índice

Índice.....	vii
Índice de Figuras .....	ix
Índice de Esquemas .....	xi
Índice de Tabelas .....	xiii
Nomenclatura e Abreviaturas.....	xv
Resumo .....	xvii
Abstract .....	xix
Capítulo I – Introdução .....	1
1.1 - Quiralidade .....	3
1.2 – Compostos quirais e a sua importância.....	5
1.3 – Síntese assimétrica .....	6
1.4 – Aminoácidos e suas aplicações.....	10
1.4.1 Valina.....	11
1.4.2 Fenilalanina .....	11
1.4.3 Cisteína .....	12
1.4.4 Histidina.....	12
1.5 – Tiazolidinas .....	13
1.6 – Organocatálise .....	15
1.7 -Reações assimétricas de Henry.....	16
1.8 – Alquilação enantiosseletiva de aldeídos.....	26
1.8.1 Mecanismos da alquilação enantiosseletiva de aldeídos.....	28
1.8.2 Alguns ligandos utilizados em reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos .....	31
Capítulo 2 - Síntese de ligandos .....	35
2.1 – Síntese de tiazolidinas modificadas com aminoácidos.....	37
2.1.1. Síntese de tiazolidinas modificadas com derivados da L-fenilalanina.....	39
2.1.2. Síntese de tiazolidinas modificadas com derivados da L-histidina.....	44

2.1.3. Síntese de tiazolidinas modificadas com derivados da L-valina.....	46
2.2 – Síntese de derivados de L-4-hidroxi prolina.....	49
2.2.1. Síntese de derivados de L-4-hidroxi prolina modificados com derivados da L-fenilalanina.....	50
2.3 - Síntese de organocatalisadores/ligandos <i>N</i> -metilados.....	52
Capítulo 3 – Reações de catálise enantiosseletiva.....	55
3.1 – Reação de Henry .....	57
3.1.1. Otimização das condições da reação.....	58
3.1.2. Resultados obtidos com os organocatalisadores/ligandos sintetizados .....	62
3.2 - Reação de alquilação enantiosseletiva de aldeídos .....	67
3.2.1. Alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com ZnEt <sub>2</sub> .....	67
3.2.2. Resultados obtidos.....	68
Capítulo 4 – Conclusão.....	71
Capítulo 5 – Procedimento experimental.....	75
5.1 – Equipamentos .....	76
5.2 - Reagentes e secagem de solventes.....	77
5.3 – Síntese.....	78
5.3.1. Esterificação de aminoácidos.....	78
5.3.2. Redução de aminoácidos.....	80
5.4 - Síntese de tiazolidinas.....	81
5.5. Reação de catálise assimétrica.....	89
5.5.1. Procedimento geral para a reação assimétrica de Henry.....	89
5.5.2. Reação de alquilação enantiosseletiva de aldeídos .....	90
Referências.....	93

## Índice de figuras

<b>Figura 1.1</b> – Exemplo de dois enantiómeros do mesmo composto.....	3
<b>Figura 1.2</b> – Exemplos de diferentes enantiómeros com propriedades biológicas distintas.....	4
<b>Figura 1.3</b> – Moléculas de lactose (A) e de sacarose (B).....	5
<b>Figura 1.4</b> – Estrutura básica de um aminoácido.....	10
<b>Figura 1.5</b> – Estrutura química da Valina.....	11
<b>Figura 1.6</b> – Estrutura química da fenilalanina .....	12
<b>Figura 1.7</b> – Estrutura química da cisteína .....	12
<b>Figura 1.8</b> – Estrutura química da histidina .....	12
<b>Figura 1.9</b> – Representação e numeração do anel tiazolidínico .....	13
<b>Figura 1.10</b> – Versatilidade sintética do anel tiazolidínico.....	13
<b>Figura 1.11</b> – Compostos tiazolidínicos e respectivas propriedades farmacológicas....	14
<b>Figura 1.12</b> – Estrutura da tetrametilguadinina.....	19
<b>Figura 1.13</b> – Exemplos de ligandos do tipo bis(oxazolina).....	20
<b>Figura 1.14</b> – Exemplo do ligando quiral usado por Evans <i>et al.</i> .....	20
<b>Figura 1.15</b> – Complexos de cobalto cetoamínicos desenvolvidos por Yamada <i>et al.</i> ....	21
<b>Figura 1.16</b> – Ligando desenvolvido por Arai <i>et al.</i> .....	22
<b>Figura 1.17</b> – Ligando desenvolvido por Lai <i>et al.</i> .....	22
<b>Figura 1.18</b> – Organocatalisador sintetizado por Juan <i>et al.</i> .....	23
<b>Figura 1.19</b> – Ligandos sintetizados por Konev <i>et al.</i> .....	24
<b>Figura 1.20</b> – Ligando proposto por Tetour <i>et al.</i> .....	24
<b>Figura 1.21</b> – Ligandos propostos por Rénio <i>et al.</i> .....	25
<b>Figura 1.22</b> – Exemplos de álcoois secundários quirais com aplicação farmacológica..	27
<b>Figura 1.23</b> – Ligandos utilizados em reações de alquilação com dietilzinco.....	27
<b>Figura 1.24</b> – Estados de transição possíveis para a transferência do grupo metilo no mecanismo de alquilação do formaldeído.....	30
<b>Figura 1.25</b> – Estados de transição associados à transferência do grupo metilo na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído.....	31
<b>Figura 1.26</b> – Tiazolidinas sintetizadas por Kim <i>et al.</i> em 1996.....	32
<b>Figura 1.27</b> - Ligando derivado do ácido (+) - canfórico .....	32
<b>Figura 1.28</b> – Estrutura química dos ligandos derivados da L-cisteína e da D-penicilamina .....	33
<b>Figura 1.29</b> – Estrutura química do ligando mais promissor do trabalho de Serra <i>et al.</i> ...	33
<b>Figura 1.30</b> – Estrutura do ligando proposto por Serra <i>et al.</i> em 2017.....	34

<b>Figura 2.1</b> – Estrutura base de tiazolidinas.....	37
<b>Figura 2.2</b> – Estrutura da L-cisteína.....	37
<b>Figura 2.3</b> – Estrutura da L-4-hidroxi prolina.....	49
<b>Figura 3.1</b> – Estrutura química do ligando <b>2.5</b> .....	58
<b>Figura 3.2</b> – Estrutura química do ligando <b>2.8</b> .....	62
<b>Figura 3.3</b> – Estrutura química do ligando <b>2.11</b> .....	63
<b>Figura 3.4</b> – Estrutura química do ligando <b>2.14</b> .....	64
<b>Figura 3.5</b> – Estrutura química do ligando <b>2.17</b> .....	64
<b>Figura 3.6</b> – Estrutura química do ligando <b>2.4</b> .....	65

## Índice de Esquemas

<b>Esquema 1.1</b> – Esquema simplificado da catálise assimétrica.....	8
<b>Esquema 1.2</b> – Síntese da L-DOPA.....	9
<b>Esquema 1.3</b> – Síntese da (S)- Naproxeno.....	9
<b>Esquema 1.4</b> – Esquema sintético dos organocatalisadores propostos por Rambo <i>et al.</i> ....	14
<b>Esquema 1.5</b> – Exemplo da reação de Hajos-Parrish-Eder-Saver-Wiechert.....	15
<b>Esquema 1.6</b> – Exemplo de uma reação aldólica organocatalisada realizada por List e colaboradores.....	15
<b>Esquema 1.7</b> – Reação de Henry e de aza-Henry.....	17
<b>Esquema 1.8</b> – Reações possíveis partindo de nitroálcoois obtidos por reação de Henry.....	18
<b>Esquema 1.9</b> – Reação de Henry proposto por Sasai <i>et al.</i> .....	19
<b>Esquema 1.10</b> – Reação de Henry descrita por Jørgensen <i>et al.</i> .....	19
<b>Esquema 1.11</b> – Reação assimétrica de Henry com o ligando quiral usado por Evans <i>et al.</i> .....	21
<b>Esquema 1.12</b> – Reação assimétrica de Henry com o ligando desenvolvido por Arai <i>et al.</i> .....	22
<b>Esquema 1.13</b> – Reação assimétrica de Henry proposta por Juan <i>et al.</i> .....	23
<b>Esquema 1.14</b> – Reação assimétrica de Henry proposta por Konev <i>et al.</i> .....	24
<b>Esquema 1.15</b> – Reações assimétricas de Henry proposta por Tetour <i>et al.</i> .....	25
<b>Esquema 1.16</b> – Reação assimétrica de Henry proposta por Rénio <i>et al.</i> .....	26
<b>Esquema 1.17</b> – Reação de alquilação enantiosseletiva de aldeídos.....	26
<b>Esquema 1.18</b> – Mecanismos da reação de alquilação enantiosseletiva de aldeídos catalisadas por uma base de Lewis ou por um ácido de Lewis.....	28
<b>Esquema 1.19</b> – Proposta mecanística do ciclo catalítico publicado por Noyori <i>et al.</i> ....	29

<b>Esquema 2.1</b> – Esquema sintético do tronco comum de todos os ligandos sintetizados.....	38
<b>Esquema 2.2</b> – Reação de esterificação do aminoácido L-fenilalanina.....	39
<b>Esquema 2.3</b> – Esquema sintético geral para a preparação do ligando <b>2.5</b> . ....	41
<b>Esquema 2.4</b> – Esquema sintético geral para a síntese do ligando <b>2.8</b> .....	43
<b>Esquema 2.5</b> – Estratégia utilizada para a síntese de amida <b>2.8</b> utilizando o ácido bórico.....	44
<b>Esquema 2.6</b> – Esquema sintético para formação de uma tiazolidina modificada com a L-histidina.....	44
<b>Esquema 2.7</b> – Esquema sintético geral para a síntese do ligando <b>2.14</b> .....	46
<b>Esquema 2.8</b> – Esquema sintético geral para a síntese do ligando <b>2.17</b> .....	48
<b>Esquema 2.9</b> – Esquema sintético da reação de proteção da L-4-hidroxiprolina....	49
<b>Esquema 2.10</b> – Esquema sintético para preparar o ligando <b>2.19</b> .....	50
<b>Esquema 2.11</b> – Esquema sintético entre os compostos <b>2.3</b> . e <b>2.18</b> .....	51
<b>Esquema 2.12</b> – Esquema sintético da reação de metilação do grupo amino da tiazolidina partindo da L-cisteína.....	52
<b>Esquema 2.13</b> – Esquema sintético da reação de metilação do grupo amina do composto <b>2.5</b> .....	53
<b>Esquema 2.14</b> – Esquema sintético da reação de dimetilação do ácido (+)- canfórico...53	
<b>Esquema 2.15</b> – Esquema sintético partindo de um derivado do ácido canfórico dimetilado.....	54
<b>Esquema 3.1</b> – Esquema geral da reação assimétrica de Henry.....	57
<b>Esquema 3.2</b> –Reação geral na otimização dos parâmetros da reação de Henry...58	
<b>Esquema 3.3</b> –Esquema geral da reação de alquilação enantiosseletiva de aldeídos...67	

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 2.1</b> – Resumo das condições utilizadas nas reações utilizando a técnica de Microondas .....	40
<b>Tabela 3.1</b> – Resultados obtidos com o ligando <b>2.5</b> , variando a quantidade de base utilizadas .....	59
<b>Tabela 3.2</b> – Resultados obtidos com o ligando <b>2.5</b> , variando o solvente utilizado.....	60
<b>Tabela 3.3</b> – Resultados obtidos com o ligando <b>2.5</b> , tendo a presença ou não de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ para diferentes solventes.....	61
<b>Tabela 3.4</b> – Resultados obtidos com o ligando <b>2.8</b> .....	62
<b>Tabela 3.5</b> – Resultados obtidos com o ligando <b>2.11</b> .....	63
<b>Tabela 3.6</b> – Resultados obtidos com o ligando <b>2.14</b> .....	64
<b>Tabela 3.7</b> – Resultados obtidos com o ligando <b>2.17</b> .....	65
<b>Tabela 3.8</b> – Resultados obtidos com o ligando <b>2.4</b> , e comparando este com os resultados obtidos com o ligando <b>2.5</b> .....	66
<b>Tabela 3.9</b> – Resultados obtidos com os diferentes ligandos nas reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos.....	68





## Abreviaturas e nomenclatura

Nesta dissertação de mestrado, a nomenclatura usada segue, regra geral as normas da IUPAC. Foram também utilizadas algumas abreviaturas de modo a facilitar e simplificar o texto.

Ao longo do trabalho são utilizadas as seguintes abreviaturas:

A -> auxiliar

BINAP -> 2,2'-bis (difenilfosfino) -1,1'-binaftil

(Boc)<sub>2</sub>O -> Dicarbonato de di-*tert*-butilo

Cat -> catalisador

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

DBU -> 1,8-Diazobicycloundec-7-eno

DIPAMP -> (Etano-1,2-diil)bis [(2-etoxifenil) (fenil)fosfano]

DIPEA -> *N,N*-Diisopropiletilamina

DMAP -> 4-Dimetilaminopiridina

DMF -> Dimetilformamida

DMSO -> dimetilsulfóxido

*ee* -> Excesso enantiomérico

*equiv* -> Equivalente

*er* -> razão enantiomérica (do inglês, "Enantiomeric ratio")

FTIR -> Espectroscopia de infravermelho com transformadas de Fourier, do inglês "Fourier-transform infrared spectroscopy"

GC -> Cromatografia Gasosa, do inglês, "Gas chromatography"

HPLC -> Cromatografia Líquida de Alta Pressão, do inglês "High pressure liquid chromatography"

IUPAC -> "International Union of Pure and Applied Chemistry"

IV -> Infravermelho

L\* -> ligando quiral

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

NMM -> 4-metilmorfolina

P -> produto

P.f. -> Ponto de fusão

R -> reagente

RMN de  $^1\text{H}$  -> Ressonância magnética nuclear de próton

RMN de  $^{13}\text{C}$  -> Ressonância magnética nuclear de carbono 13

S -> substrato

t.a. -> Temperatura ambiente

TFA -> Ácido trifluoroacético

THF -> Tetra-hidrofurano

TLC -> Cromatografia em camada fina, do inglês "Thin-layer chromatography"

TMS -> Tetrametilsilano

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

d - dubleto

dd - duplo dubleto

m - multipleteo

s - singuleto

sl - singuleto largo

t - tripleto

J - constante de acoplamento

# Resumo

Um dos tópicos de investigação mais estudados na síntese assimétrica é a formação de ligações carbono-carbono utilizando organocatalisadores/ligandos quirais, pois a obtenção de compostos enantiomericamente puros é de extrema importância. As reações assimétricas de Henry e a alquilação enantiosseletiva de aldeídos são reações nas quais se formam ligações C-C, obtendo-se álcoois secundários quirais através da reação de aldeídos com compostos organometálicos. Os álcoois secundários quirais obtidos são precursores na síntese de diversos compostos biologicamente ativos como por exemplo fármacos e agroquímicos, entre outros.

Este trabalho centrou-se no design e síntese de novos ligandos quirais, tendo-se escolhido como reagentes de partida compostos naturais quirais e acessíveis como é o caso da L-cisteína e outros aminoácidos. Foram efetuadas mudanças estruturais que levaram a vários organocatalisadores/ligandos com base tiazolidínica. Este tipo de compostos tem sido estudado em reações de catálise, sendo igualmente muito utilizados na área da saúde devido às suas boas características farmacológicas.

Neste projeto, foram desenvolvidos novos organocatalisadores/ligandos quirais com funcionalidades adequadas à utilização em reações de catálise assimétrica, nomeadamente em reações de Henry e de alquilação enantiosseletiva de aldeídos.

A primeira parte deste trabalho consistiu na síntese de organocatalisadores/ligandos quirais do tipo tiazolidina, por condensação da L-cisteína com formaldeído. A tiazolidina preparada foi reagida com derivados dos aminoácidos L-fenilalanina, L-valina e L-histidina. Os compostos sintetizados foram obtidos com rendimentos moderados a elevados.

A última parte deste trabalho envolveu a utilização dos organocatalisados/ligandos sintetizados em reações assimétricas de Henry e em reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos. Em ambas as reações se obtiveram excelentes conversões e seletividades moderadas.

**Palavras-chave:** Catálise assimétrica, Organocatálise, Complexos metálicos, Aminoácidos, Tiazolidinas.



# Abstract

One of the most studied research topics in asymmetric synthesis is the formation of carbon-carbon bonds using chiral organocatalysts/ligands, since enantiomerically pure compounds is extremely important. The asymmetric Henry reactions and the enantioselective alkylation of aldehydes are reactions in which C-C bonds are formed, originating chiral secondary alcohols through the reaction of aldehydes with organometallic compounds. The chiral secondary alcohols obtained are precursors in the synthesis of biologically active compounds, such as pharmaceuticals and agrochemicals, among others.

This work focused on the design and synthesis of new chiral ligands, using chiral and accessible natural compounds such as L-cysteine and other amino acids as starting reagents. Structural changes were made that led to several thiazolidine based organocatalysts/ligands. This type of compounds has been studied in catalysis reactions, and they are also widely used in the health area due to their good pharmacological characteristics.

In this project, new organocatalysts/chiral ligands with functionalities suitable for use in asymmetric catalysis reactions were developed, namely in Henry reactions and enantioselective alkylation of aldehydes.

The first part of this work consisted of the synthesis of organocatalysts/chiral thiazolidine-type ligands, by condensation of L-cysteine with formaldehyde. The prepared thiazolidine was reacted with derivatives of the amino acids L-phenylalanine, L-valine and L-histidine. The synthesized compounds were obtained in moderate to high yields. The last part of this work involved the use of the synthesized organocatalysts/ligands in asymmetric Henry reactions and in enantioselective aldehyde alkylation reactions. In both reactions excellent conversions and moderate selectivity were obtained.

**Keywords:** Asymmetric catalysis, Organocatalysis, Metal complexes, Amino acids, Thiazolidines.



# Capítulo 1

Introdução





## 1.1. Quiralidade

O conceito de estereoquímica e de quiralidade surgiu em meados do século XIX, tendo-se definido quiralidade como uma propriedade geométrica em que um composto e a sua imagem no espelho plano não são sobreponíveis.<sup>1</sup> Os enantiómeros são estereoisómeros que apenas diferem na orientação espacial dos átomos, mantendo a sua ordenação e as respetivas ligações. Por norma, um par de enantiómeros comporta-se de forma diferente quando interage com sistemas biológicos, pelo que a síntese de compostos quirais se tem tornado num importante tema de pesquisa.<sup>2</sup>

Pasteur foi pioneiro no estudo de moléculas quirais, ao conseguir separar os dois enantiómeros de um sal do ácido tartárico. Este cientista verificou que, apesar de ambos os enantiómeros terem as mesmas propriedades físicas (como o ponto de ebulição, ponto de fusão e solubilidade), quando eram sujeitos a uma luz plano-polarizada, estes comportavam-se de maneira diferente pois o plano da luz rodava em direções opostas e de igual valor. Com esta descoberta, Pasteur impulsionou o desenvolvimento da estereoquímica, ramo da química que se dedica ao estudo da disposição espacial das moléculas.<sup>1</sup>

Um carbono assimétrico possui quatro substituintes diferentes a ele ligados, pelo que ele e a sua imagem no espelho plano não são sobreponíveis e constituem um par de enantiómeros, como se pode observar na figura 1.1.

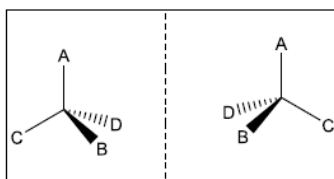


Figura 1.1: Exemplo de dois enantiómeros

A existência ou não de enantiómeros é definida pelos elementos de simetria da estrutura molecular como um plano de simetria, um centro de inversão ou um eixo impróprio de rotação. Se não existir qualquer elemento de simetria numa estrutura, diz-se que esta é assimétrica.<sup>3</sup>

A assimetria deve-se a diversas condições sendo a mais comum a existência de um átomo de carbono assimétrico.<sup>4</sup> Para além do carbono existem outros átomos como azoto, fósforo e enxofre trivalentes que também podem ser centros quirais. Nestes

átomos, sempre que haja três substituintes diferentes, considerando-se o par de elétrons não compartilhados como um quarto, o átomo é quiral.

Atualmente, os compostos quirais, naturais ou sintéticos, são utilizados em diversas áreas incluindo na indústria farmacêutica (em medicamentos e/ou tratamentos), na indústria da cosmética (em perfumes e aromas) e também na indústria alimentar.<sup>5,6</sup>

Na natureza é possível encontrar muitos enantiômeros na sua forma pura, como é o caso dos aminoácidos e das proteínas. A nível biológico, regra geral, apenas um dos enantiômeros é ativo, podendo o outro ser inativo ou até tóxico.<sup>7,8</sup>

Na figura 1.2 são apresentados exemplos de alguns enantiômeros que exibem propriedades distintas.

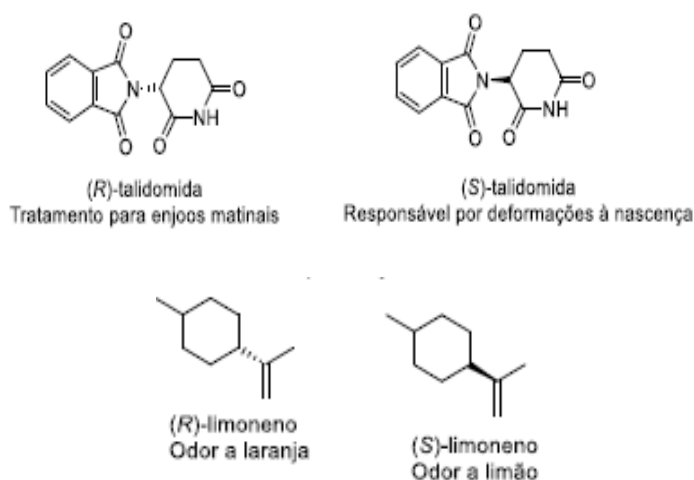


Figura 1.2: Exemplos de diferentes enantiômeros com propriedades biológicas distintas

Nesta figura 1.2. é apresentada a estrutura da talidomida em que o enantiômero *R* é útil no tratamento de enjoos matinais. Já o enantiômero *S* é responsável por diversas deformações de nascença como se verificou nos anos 60. Estes efeitos biológicos são diferentes porque a interação de cada enantiômero com outros compostos ou recetores quirais é diferente. No caso do limoneno, os enantiômeros são percebidos de forma diferente pelo sistema olfativo, pelo que um tem o odor da laranja (enantiômero *R*) e o outro tem o odor de limão (enantiômero *S*).<sup>9</sup>

## 1.2. Compostos quirais e a sua importância

Os seres vivos são constituídos por diversas moléculas sendo quirais e necessárias à sobrevivência do ser vivo. Moléculas como açúcares, aminoácidos, proteínas e nucleótidos são quirais e encontram-se na forma de substâncias enantiomericamente puras na natureza.

De entre os 20 aminoácidos naturais, 19 são quirais e um é aquiral, a glicina, 18 apresentam configuração *S* e apenas a cisteína apresenta configuração *R*.

Uma outra classe de compostos naturais importantes é a dos açúcares, que possuem vários centros quirais. Por exemplo, a lactose (A), encontrada na cana de açúcar, e a sacarose (B), encontrada no leite, são exemplos desta classe e as suas estruturas encontram-se na figura 1.3.

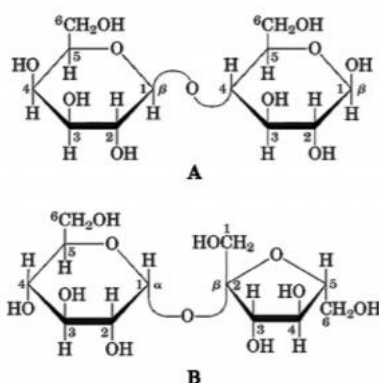


Figura 1.3: Moléculas de lactose (A) e sacarose (B)

O ADN (ácido desoxirribonucleico), molécula de extrema importância para o ser vivo, possui uma estrutura em hélice com enrolamento no sentido horário, apresentando assim quiralidade helicoidal.<sup>10</sup>

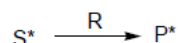
A síntese de compostos enantiomericamente puros quirais tem diversas aplicações, nomeadamente na indústria farmacêutica, uma vez que é de extrema importância que estes compostos sejam isolados na forma de enantiómeros puros, para serem usados como fármacos. A administração de fármacos na forma racémica pode desencadear efeitos graves, pois o enantiómero indesejado pode ser tóxico, ser inativo ou ser ativo em menor grau. Pode também acontecer que um dos enantiómeros contrarie o efeito do outro. No mercado existem fármacos em que ocorrem as diversas

situações: no ibuprofeno, por exemplo, um dos enantiómeros possui efeito analgésico e anti-inflamatório e o outro enantiómero é biologicamente inativo. <sup>11-12</sup>

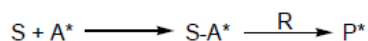
### 1.3. Síntese assimétrica

O conceito de síntese assimétrica surgiu pela primeira vez por volta de 1894, por Emil Fisher, em resultado das suas experiências de transformação de açúcares. Atualmente, define-se síntese assimétrica como um método de conversão de um substrato não quiral num produto quiral, através de uma ou diversas reações que podem originar proporções diferentes dos estereoisómeros formados. A assimetria ocorre devido à existência de diferentes estados de transição, com diferentes energias, que resultam de interações entre as moléculas envolvidas. Esta diferença energética pode induzir a formação preferencial de um estereoisómero em relação ao outro. <sup>13</sup> Existem diversos métodos que permitem gerar um centro quiral e estes podem ser agrupados em quatro classes: <sup>4,9,14</sup>

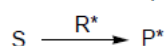
- 1) Métodos controlados pelo substrato



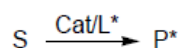
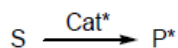
- 2) Métodos controlados por um auxiliar



- 3) Métodos controlados pelo reagente



- 4) Métodos controlados pelo catalisador



O método que é controlado pelo substrato, também chamado de 1ª geração, consiste na formação de um novo centro quiral que é orientado por uma reação diastereosseletiva, ou seja, ocorre entre um substrato quiral e um reagente aquiral.

Devido à influência de uma unidade quiral pré-existente no substrato, é mais favorável um dos dois possíveis estados de transição diastereoisoméricos. No método controlado por um auxiliar, também chamado de 2ª geração, utiliza-se um substrato aquiral, o que exige uma reação prévia com um auxiliar quiral, formando assim uma espécie que é oticamente ativa e que vai induzir quiralidade, obtendo-se assim um produto quiral. No produto quiral final é necessário que o auxiliar seja removido.

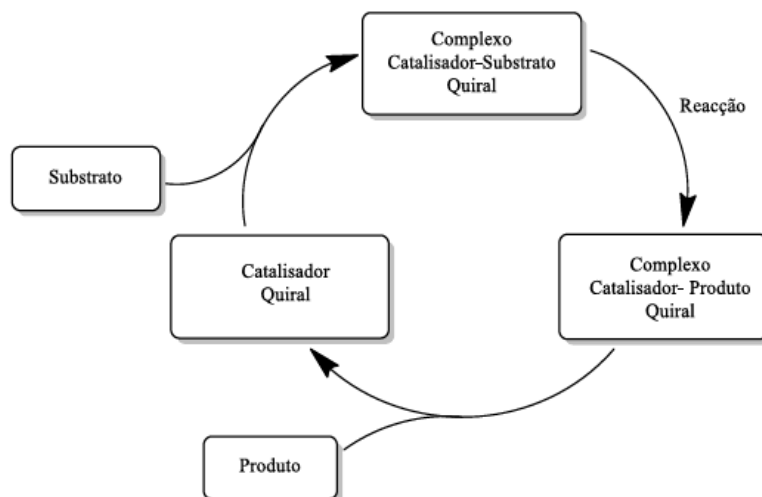
O método controlado pelo reagente, também chamada de 3ª geração, consiste numa conversão direta de um substrato aquiral num produto quiral, por meio de uma reação com um reagente quiral. Neste caso, a indução da quiralidade e o controle estereo é intermolecular, o que não acontece nos métodos de 1ª e 2ª geração que é intramolecular.

Nos três métodos referidos anteriormente, é necessário que haja quantidades estequiométricas de compostos enantiomericamente puros o que, de um modo geral, encarece o produto final.

No método controlado pelo catalisador, também chamado de 4ª geração, é necessária a presença de um catalisador quiral (de um organocatalisador ou um ligando quiral complexado com um metal) que é responsável pela indução de quiralidade no produto. A presença do catalisador quiral transforma substratos pró-quirais em produtos quirais, ocorrendo a formação preferencial de um enantiômero (catálise enantiosseletiva) ou de um diastereoisômero (catálise diastereosseletiva). Quando se utilizam complexos metálicos a reação depende do tipo de ligando quiral e do metal que são empregues e da natureza das interações que o ligando estabelece com o metal, que afeta a velocidade e a seletividade da transformação em causa.

Um composto pró-quiral é um composto não quiral, mas que com uma determinada transformação química pode gerar um composto quiral. <sup>15</sup>

A vantagem da catálise assimétrica é que apenas são necessárias pequenas quantidades de catalisador para gerar grandes quantidades de produto quiral (Esquema 1.1). <sup>16-17</sup>

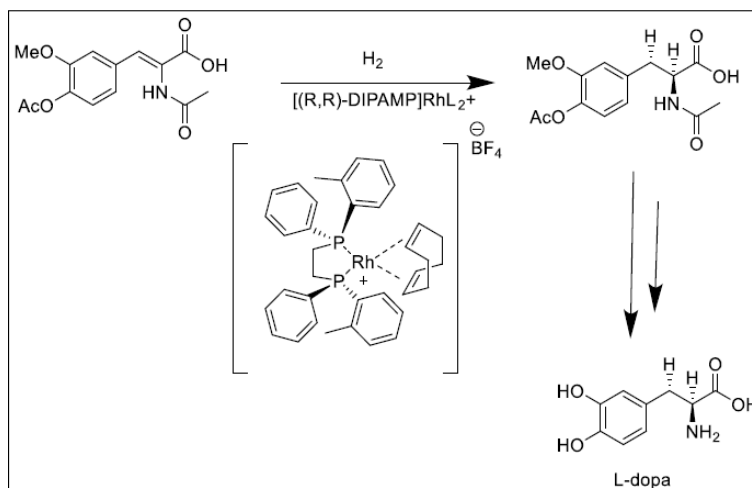


Esquema 1.1: Esquema simplificado da catálise assimétrica

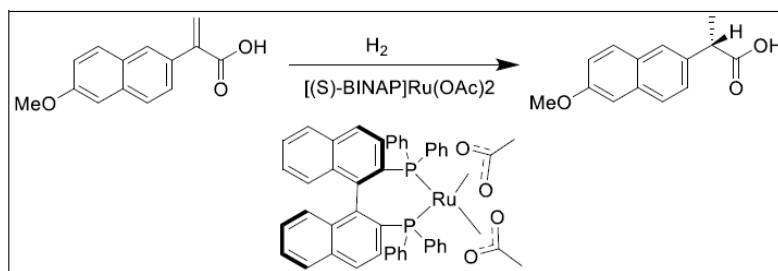
No esquema 1.1 ilustra-se o princípio da catálise assimétrica. Partindo de um substrato não quiral e de um catalisador quiral, forma-se um complexo catalisador-substrato. Após este sofrer uma reação, forma-se um complexo catalisador-produto quiral que permite regenerar novamente o catalisador quiral e libertar o produto de reação, iniciando depois um novo ciclo catalítico.

Na síntese catalítica é importante a escolha do ligando para que se obtenham bons excessos enantioméricos (*ee*). Na grande maioria dos estudos publicados, a síntese de novos ligandos quirais é feita usando como matéria-prima compostos quirais que são depois modificados. Os compostos quirais naturais como os aminoácidos representam um enorme e diversificado conjunto de materiais de partida. Estes são úteis por serem economicamente acessíveis.

As aplicações atuais da síntese assimétrica são muito variadas devido à importância dos compostos obtidos que encontram aplicação industrial em diversas áreas. Na literatura estão descritos muitos exemplos de síntese assimétrica utilizada para a obtenção de fármacos enantiomericamente puros. No esquema 1.2, encontra-se um desses exemplos, respeitante à síntese da *L*-Dopa<sup>15</sup> e no esquema 1.3 descreve-se a síntese do (*S*)-Naproxeno.<sup>19</sup>



Esquema 1.2: Síntese da *L*-Dopa



Esquema 1.3: Síntese da (*S*)-Naproxeno

Os dois exemplos acima descritos são importantes pois dão origem a fármacos muito utilizados em clínica, sendo o (*S*)-Naproxeno um anti-inflamatório não esteroide e a *L*-DOPA um precursor da dopamina que é utilizado no tratamento da doença de Parkinson. A *L*-DOPA, também conhecida como levodopa e *L*-3,4-dihidroxi-fenilalanina, é o precursor dos neurotransmissores dopamina, norepinefrina (noradrenalina) e epinefrina (adrenalina). O outro enantiômero da *L*-DOPA, a *D*-DOPA, pode acumular no corpo humano e é perigoso. A *L*-DOPA consegue atravessar a barreira hematoencefálica enquanto a dopamina, composto de partida para a síntese da *L*-DOPA, não pode. Assim, a *L*-DOPA é utilizada para aumentar as concentrações de dopamina no organismo no tratamento da doença de Parkinson. Quando a *L*-DOPA entra no sistema nervoso central, é convertida em dopamina por uma enzima, a *L*-DOPA descarboxilase.

O (*S*)-Naproxeno é um anti-inflamatório não esteroide que é derivado do ácido propiônico e apresenta atividade analgésica e anti-inflamatória, sendo utilizado no tratamento de doenças reumáticas e no tratamento da inflamação, dor e edema. Este

anti-inflamatório não esteroide tem inibição não seletiva reversível da ciclo-oxigenase (cox).

A síntese enantiosseletiva destes fármacos, e de outros, é importante pois os seus enantiómeros não têm qualquer atividade terapêutica, sendo assim conveniente administrá-los na sua forma pura. Além destes exemplos, existem muitos outros na literatura pelo que a pesquisa nesta área tem crescido significativamente nos últimos anos.<sup>8</sup>

## 1.4. Aminoácidos e suas aplicações

Aminoácidos são moléculas orgânicas que possuem um átomo de carbono ao qual se ligam um grupo carboxilo, um grupo amina, um átomo de hidrogénio e um grupo variável, como se apresenta na figura 1.4.

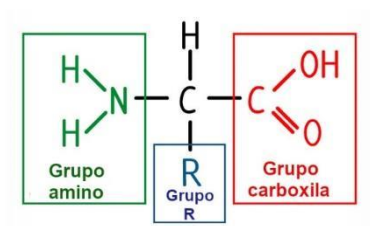


Figura 1.4: Estrutura básica de um aminoácido

Existem 20 aminoácidos principais que são os responsáveis pela formação das proteínas. Os aminoácidos podem ser classificados em aminoácidos essenciais, aqueles que os seres humanos não são incapazes de produzir, e em aminoácidos não essenciais, aqueles que são produzidos no corpo humano.

Os aminoácidos essenciais para o adulto são: isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano e valina. Além destes aminoácidos, nas crianças, a histidina também é considerada um aminoácido essencial. Estes aminoácidos essenciais são importantes para o corpo humano pois participam em diversas funções do organismo, nomeadamente na produção de células vermelhas do sangue, de anticorpos, de hormonas (como a serotonina), bem como na regeneração celular.

Os aminoácidos têm diversas funções fisiológicas nomeadamente na síntese de proteínas, no metabolismo, no desenvolvimento do corpo, na estabilidade da pressão osmótica e na neurotransmissão.<sup>20</sup> Além destas funções, os aminoácidos também são



bastante utilizados na indústria alimentar. Por exemplo, a principal matéria-prima de alguns adoçantes é a *L*-fenilalanina.<sup>21</sup> Os aminoácidos de ocorrência natural podem ser usados para realçar o sabor dos alimentos e melhorar a nutrição.<sup>22</sup> Além disso, os aminoácidos são bastante utilizados em aplicações médica e de saúde.<sup>23-24</sup> Eles também possuem uma ampla gama de atividades farmacológicas, como antitumoral<sup>25</sup> e anti-HIV.<sup>26</sup> Em estudos efetuados neste campo foi relatado que quando um composto é combinado com um aminoácido, a atividade farmacológica desse composto tende a aumentar<sup>27-28</sup> e a citotoxicidade é reduzida.<sup>29</sup>

Algumas das características e importância dos aminoácidos utilizados neste trabalho são descritos em seguida:<sup>30</sup>

### 1.4.1. Valina

A valina, também denominada ácido (*S*)-2-amino-3-metilbutanóico, figura 1.5, é um aminoácido essencial, não sintetizado por humanos, que tem diversas funções, de que são exemplo a biossíntese do ácido pirúvico e a degradação de hidratos de carbono. Este aminoácido também tem um papel importante no crescimento muscular e na reparação dos tecidos. A deficiência deste aminoácido pode provocar danos neurológicos.<sup>31</sup>

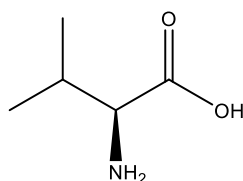


Figura 1.5: Estrutura química da valina

### 1.4.2. Fenilalanina

A fenilalanina, ou ácido (*S*)-2-amino-3-fenil-propanóico, figura 1.6, é outro aminoácido essencial ao ser humano. A fenilalanina é considerada apolar devido ao grupo fenilo, que é responsável pela elevada absorção de radiação UV, apresentando estereoquímica *L*. A falta no organismo de uma enzima que digere este aminoácido é responsável por uma doença hereditária, denominada fenilcetonúria. Nesta doença, como há falta da enzima (fenilalanina hidroxilase que transforma a fenilalanina em tirosina), a fenilalanina vai-se acumulando no sangue e é tóxica para o cérebro, podendo causar deficiência intelectual.<sup>31</sup>

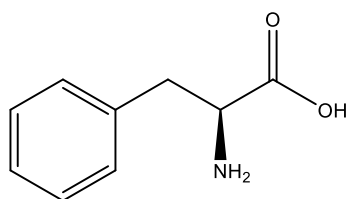


Figura 1.6: Estrutura química da fenilalanina

### 1.4.3. Cisteína

A cisteína também chamada de ácido (*R*)-2-amino-3-sulfanilpropanóico, figura 1.7, possui um grupo tiol na cadeia lateral e encontra-se em proteínas e na glutatona. Existem proteínas com atividade biológica que são dependentes deste aminoácido como as ubiquitinas ligases, as caspases, a inteína e a ribonucleótido redutase. A cisteína tem ainda um papel importante na manutenção da estrutura terciária de proteínas pois ao formarem ligações dissulfureto entre os grupos tiol, aumentam a estabilidade molecular.<sup>31</sup>

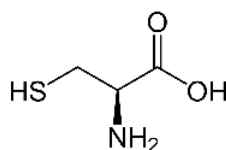


Figura 1.7: Estrutura química da cisteína

### 1.4.4. Histidina

A histidina também denominada ácido (*S*)-2-amino-3-(3H-imidazol-4-il) propanóico, figura 1.8, é um aminoácido essencial que possui na sua cadeia lateral um grupo imidazole. Este aminoácido é um precursor da histamina, um neurotransmissor produzido pela descarboxilação da histidina.<sup>31</sup>

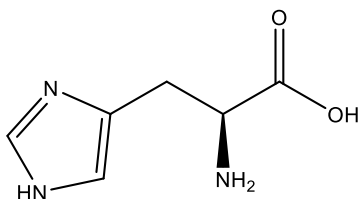


Figura 1.8: Estrutura química da histidina

## 1.5. Tiazolidinas

As tiazolidinas são compostos heterocíclicos que possuem anéis saturados de 5 membros funcionalizados com um grupo tioéter na posição 1 e um grupo amina na posição 3, como apresentado na figura 1.9.

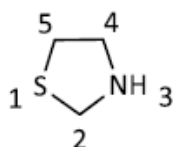


Figura 1.9: Representação e numeração do anel tiazolidínico.

As moléculas que possuem um núcleo tiazolidínico têm sido muito estudadas pelas suas propriedades farmacológicas e aplicações a nível sintético.

As tiazolidinas quirais podem ser facilmente sintetizadas partindo dos aminoácidos *L*-cisteína ou *D*-penicilamina. Uma característica relevante dos núcleos tiazolidínicos é que têm uma grande versatilidade, a nível da introdução e modificação de grupos substituintes, figura 1.10.<sup>32</sup> O grupo  $R_1$  que originalmente pode ser um ácido carboxílico ou um éster, dependendo do reagente de partida (aminoácido ou éster respetivo), pode facilmente ser convertido a outros grupos funcionais, nomeadamente amidas, aminas, álcoois, etc. Os grupos  $R_2$  e  $R_3$  dependem da natureza do reagente inicial, *L*-cisteína ou *D*-penicilamina, podendo ser H ou Me, respetivamente. Os grupos  $R_4$  e  $R_5$  dependem do composto carbonílico usado na síntese e o  $R_6$  pode resultar de reações do grupo amina com outros compostos.<sup>33</sup>

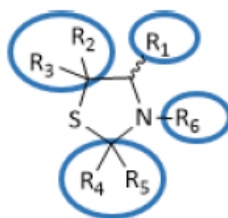


Figura 1.10: Versatilidade sintética do anel tiazolidínico

Na figura 1.11 apresentam-se alguns compostos com relevância a nível farmacológico, contendo na sua estrutura um anel tiazolidínico.<sup>34-35</sup>

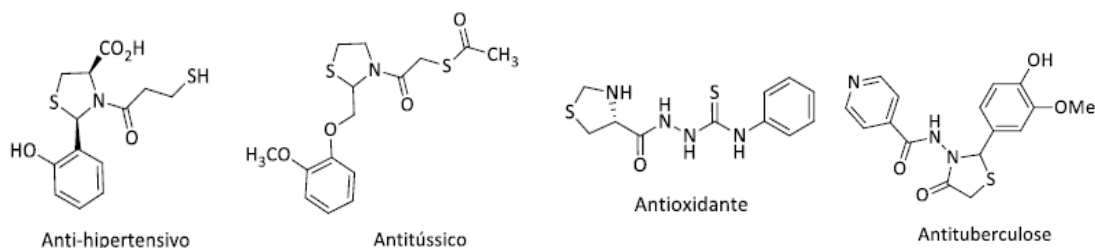
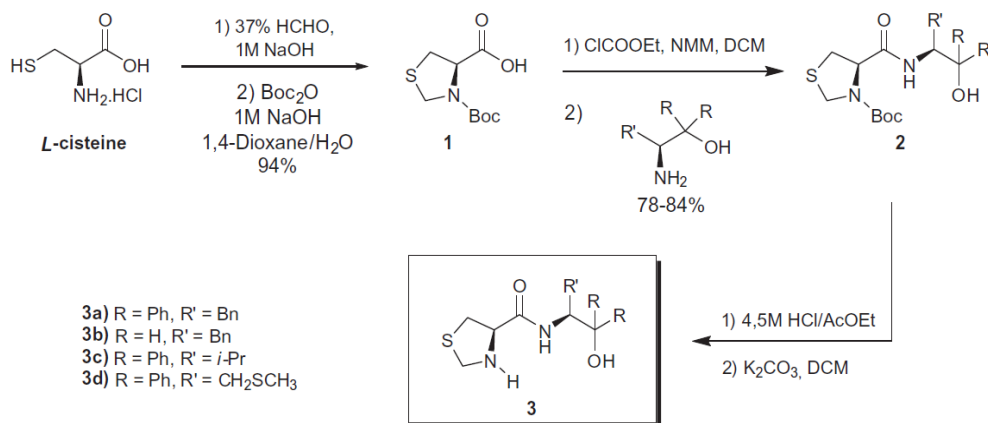


Figura 1.11: Compostos tiazolidínicos e respectivas propriedades farmacológicas

Uma das primeiras reações assimétricas na qual moléculas orgânicas de baixo peso molecular foram utilizadas como catalisadores foi relatada por Barbas *et al.*<sup>36</sup> Estes investigadores mostraram que alguns aminoácidos, incluindo o ácido tiazolidina-4-carboxílico, eram capazes de promover reações aldólicas com ee elevados. Após este trabalho pioneiro, outras tiazolidinas têm sido usadas como catalisadores quirais com bastante sucesso. Por exemplo, Braga *et al.* sintetizaram ligandos quirais eficientes derivados de tiazolidinas para serem usados na adição enantiosseletiva de dietilzinco<sup>37</sup> ou alcinilzinco<sup>38-39</sup> a aldeídos, com excelentes ee. Rambo *et al.*<sup>40</sup> sintetizaram diversos derivados de tiazolidinas que foram utilizados como organocatalisadores quirais em síntese assimétrica, nomeadamente em reações aldólicas, esquema 1.4.

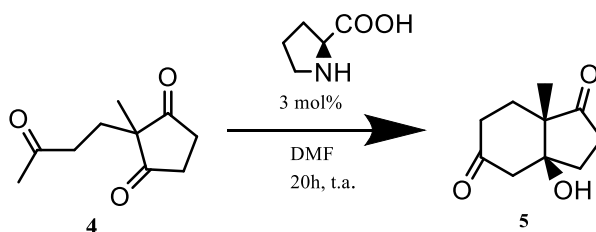


Esquema 1.4: Esquema sintético dos organocatalisadores propostos por Rambo *et al.*

## 1.6. Organocatálise

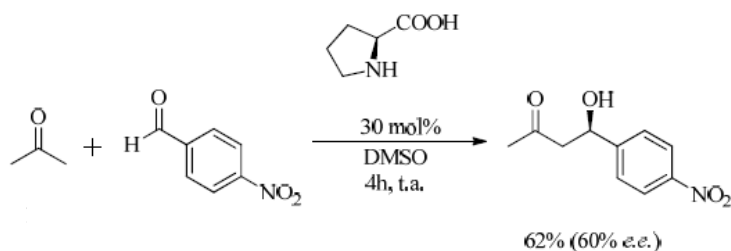
O termo “organocatálise” diz respeito à aceleração das reações químicas através da adição de quantidades sub-estequiométricas de compostos orgânicos que não contêm átomos metálicos. <sup>41</sup>

Na década de 70, os grupos de investigação de Hajos e de Wirchert publicaram a primeira reação aldólica organocatalisada altamente enantiosseletiva. Os autores utilizaram o aminoácido *L*-prolina, como catalisador numa reação aldólica intramolecular da cetona **4** (Esquema 1.5). Esta reação ficou conhecida como reação de Hajos-Eder-Sauer-Wiechter. <sup>42</sup> Os autores, utilizaram 3 mol % de *L*-prolina como catalisador e obtiveram o produto de adição **5** com 99% de rendimento e 93% de excesso enantiómero.



Esquema 1.5: Exemplo da reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechter

Embora este tenha sido o primeiro exemplo conhecido de organocatálise assimétrica, só após o ano 2000 é que o grupo de List desenvolveu uma série de outros exemplos de reações aldólicas catalisadas pela *L*-prolina (Esquema 1.6), o que levou ao desenvolvimento da pesquisa nesta área. <sup>43</sup>



Esquema 1.6: Exemplo de uma reação aldólica organocatalisada realizada por List e colaboradores.

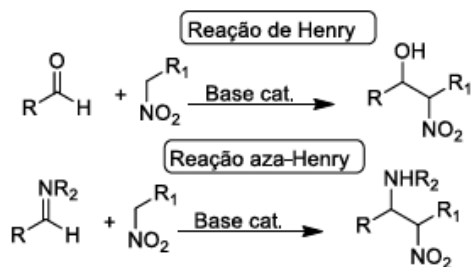
Algumas das vantagens da utilização de organocatalisadores são que as moléculas empregues são, em geral, estáveis ao ar, baratas, de fácil obtenção e não-tóxicas.<sup>44</sup> Para além disso, muitas reações organocatalisadas não requerem a utilização de atmosfera inerte nem solventes anidros. Uma outra vantagem é a ausência de metais de transição como catalisadores uma vez que em alguns casos a presença de metais é indesejada, como por exemplo na síntese de produtos farmacêuticos.<sup>45</sup>

Atualmente, existem muitas reações assimétricas organocatalisadas, incluindo Diels-Alder, reações de Mannich, 1,3-dipolares, adições aldólicas, reduções, oxidações, reações de Michael, epoxidações, alquilações, acilações, halogenações, entre outras.<sup>46-47</sup>

As moléculas orgânicas podem catalisar reações químicas assimétricas através de diferentes modos de ativação: catálise via formação de enamina e de iões imínio, catálise por contra-íão e catálise via ligações de hidrogénio. As catálises via enamina e via formação de iões imínio ocorre em reações que são promovidas por aminas quirais, principalmente aminas secundárias cíclicas como é o caso da *L*-prolina e seus derivados. As principais reações aminocatalisadas incluem reações aldólicas, de Mannich, de Michael, de Diels-Alder e 1,3-dipolares.<sup>46-47</sup>

## 1.7. Reações assimétricas de Henry

Os primeiros exemplos de reações assimétricas de Henry surgiram em 1895 e desde aí têm sido muito utilizadas em síntese orgânica. As reações de Henry, também chamadas de reações nitroaldólicas, consistem numa reação de formação de ligações C-C devido a uma reação de acoplamento do nucleófilo, um nitroalcano, com um eletrófilo, um composto carbonílico, esquema 1.7.<sup>48-49</sup> Nesta reação ocorre ataque nucleófilo do anião nitronato formado a um composto carbonílico, de forma a originar um  $\beta$ -nitroálcool.<sup>50</sup> Quando o eletrófilo é uma imina (base de Schiff), em vez de um composto carbonílico, a reação é designada por reação aza-Henry<sup>51</sup> ou reação nitro-Mannich, esquema 1.7.<sup>50</sup>



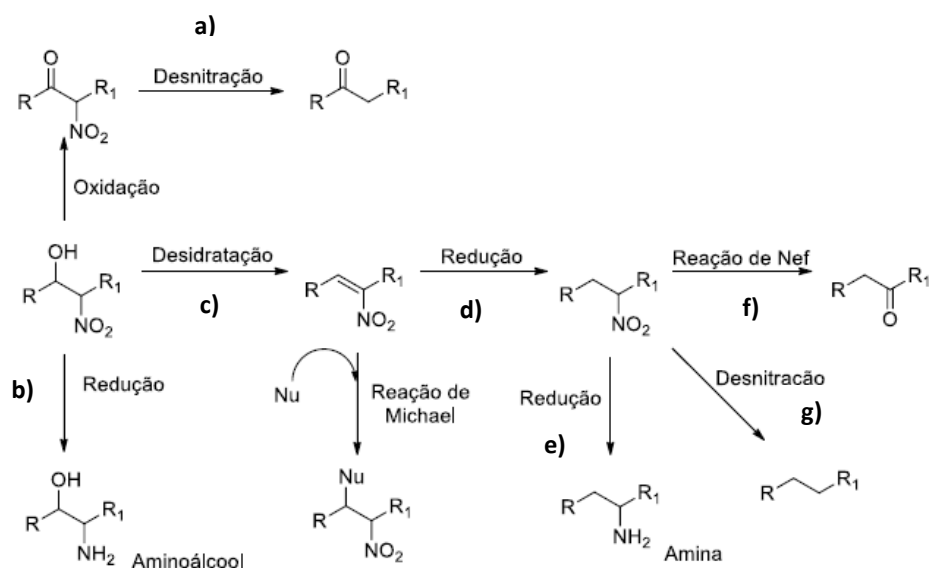
Esquema 1.7: Reações de Henry e de aza-Henry

Tal como outras reações catalíticas assimétricas, a reação de Henry pode ser feita com recurso a três tipos principais de catalisadores quirais que incluem biocatalisadores, organocatalisadores e complexos metálicos. O uso de complexos metálicos é importante para a síntese de nitroálcoois opticamente puros uma vez que os complexos metálicos resultantes da reação de espécies metálicas com ligandos orgânicos quirais, podem controlar com precisão o resultado estereoquímico de transformações assimétricas e proporcionar uma elevada seletividade, sob condições de reação suaves.

As reações de Henry são ecologicamente sustentáveis pois resultam de uma pequena quantidade catalítica de base conseguir promover a reação. Podem ser usadas diversas bases incluindo bases iónicas como hidróxidos de metais alcalinos, carbonatos, alcóxidos, fontes de anião fluoreto ou bases não iónicas como aminas orgânicas.<sup>52</sup> Pode também utilizar-se ácidos de Lewis sob condições suaves.<sup>53</sup>

As reações assimétricas de Henry utilizando complexos de metais de transição como catalisadores podem ser feitas por dois métodos: o primeiro, que envolve o uso do complexo isolado como catalisador; e o segundo que envolve o uso do complexo formado *in situ* (a partir de um ligando orgânico quiral e um sal de metal de transição).<sup>54</sup>

O nitroalcano mais utilizado nas reações de Henry é o nitrometano (CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>), devido ao seu baixo custo. Os nitroálcoois obtidos nas reações de Henry, podem ser convertidos num grande número de compostos com diversos grupos funcionais importantes na química orgânica, tal como descrito no esquema 1.8.<sup>53</sup>



Esquema 1.8: Reações possíveis partindo de nitroálcoois obtidos por reações de Henry

No esquema 1.8 é possível observar que há dois percursos *a* e *g* em que, sob condições radiculares, em que ocorre a substituição de um grupo nitro por um hidrogénio. Os percursos *b* e *e* demonstram que o grupo nitro pode ser facilmente reduzido a grupo amina. O percurso *c* mostra a desidratação do nitroaldol conduzindo à formação de uma nitro-olefina, sendo que esta é um bom aceitador de Michael. Por sua vez, as nitro-olefinas ainda podem ser facilmente reduzidas a nitroalcanos, percurso *d*, e os nitroalcanos ainda podem ser reduzidas a aminas, percurso *e*. No percurso *f*, ocorre a reação de Nef que serve para converter nitroalcanos em compostos carbonílicos.<sup>50</sup>

A primeira publicação sobre reações assimétricas de Henry foi publicada por Sasai *et al.*, em 1992,<sup>53</sup> onde é descrita a reação entre o nitrometano e diversos aldeídos, esquema 1.9., na presença de um ligando quiral, originando assim  $\beta$ -nitroálcoois quirais com excessos enantioméricos até 90%. Nestas reações, dependendo dos substratos usados, podem ser gerados um ou mais centros estereogénicos e, se forem gerados dois, estes podem apresentar configurações *anti* ou *syn*.<sup>54-55</sup>





Esquema 1.9: Reação de Henry proposto por Sasai *et al.*

Estes autores observaram que os alcóxidos de terras raras podem promover reações nitroaldólicas assimétricas na presença de ligandos quirais.<sup>50</sup> Em 1994, Sasai *et al.* fizeram a primeira reação nitroaldólica assimétrica entre o benzaldeído e o nitrometano, catalisada por metais de terras raras, utilizando a tetrametilguanidina como catalisador quiral (Figura 1.12.).<sup>56</sup> São exemplos de metais de terras raras o lantânio (La), hólmio (Ho), o lutécio (Lu), etc.<sup>57</sup>

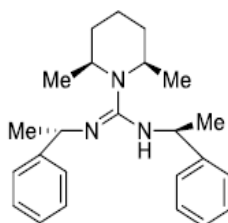
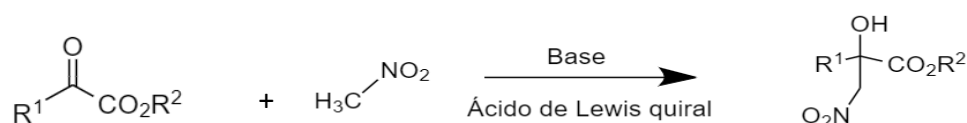


Figura 1.12: Estrutura da tetrametilguanidina

Nas reações de Henry, os complexos metálicos mais utilizados como catalisadores incluem os complexos de metais alcalinos, de terras raras e de metais de transição. Estes últimos são talvez os mais importantes pois proporcionam uma elevada seletividade e são versáteis e económicos.

Nas reações assimétricas de Henry, alguns dos complexos quirais de metais de transição, mais propriamente os complexos de cobre, desempenham um papel importante devido à sua baixa toxicidade, à sua disponibilidade e ao seu baixo custo.

Depois de Sasai *et al.* descreverem a primeira reação de Henry, Jørgensen *et al.*, em 2001, deram mais um contributo ao descreverem uma reação assimétrica de Henry entre um  $\alpha$ -cetoéster e o nitrometano catalisada por alguns complexos quirais facilmente disponíveis, esquema 1.10.



Esquema 1.10: Reação de Henry descrita por Jørgensen *et al.*

Este trabalho foi importante pois foi a primeira vez que foi demonstrado, para as reações de Henry, que as cetonas também reagem numa forma enantiosseletiva.<sup>58</sup> As cetonas são substratos que reagem mais lentamente do que os aldeídos e as reações com nitroalcanos tendem a ser reversíveis. Os produtos formados nesta reação são os  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -nitro ésteres opticamente ativos. Neste estudo foram testados diferentes ligandos quirais e diferentes ácidos e bases de Lewis. Os resultados mais promissores foram obtidos com os ligandos do tipo bis(oxazolona), figura 1.13., usando cobre como ácido de Lewis. Foram também estudadas várias bases, sendo a trietilamina a que conduziu a melhores resultados.<sup>59</sup> Utilizando diversos  $\alpha$ -cetoésteres foi possível obter produtos com conversões e excessos enantioméricos até 95% e 92% respectivamente.

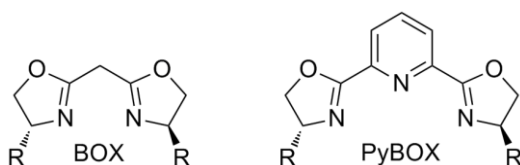


Figura 1.13: Exemplos de ligandos do tipo bis(oxazolona)

Em 2003, Evans *et al.* destacaram que a seletividade da reação de Henry depende maioritariamente do ligando quiral utilizado e da escolha do metal e que fatores como a temperatura, a base e o solvente têm uma menor influência. Neste estudo, Evans *et al.* também reportaram que o ligando do tipo bis(oxazolona) da figura 1.14 forma um complexo metálico quiral com o  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (Esquema 1.11) e que este catalisador conduziu a um excesso enantiomérico de 81%, na reação do benzaldeído com nitrometano, utilizando etanol como solvente.<sup>60</sup>

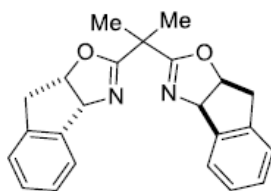
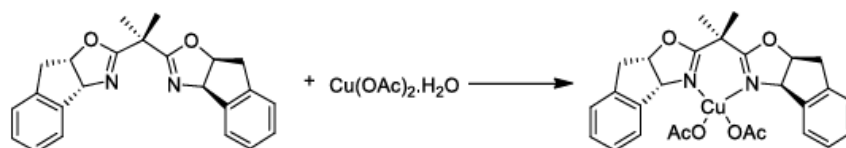


Figura 1.14: Estrutura do ligando quiral usado por Evans *et al.*

Este ligando foi também testado com outros aldeídos aromáticos, com grupos doadores ou atratores de elétrons, tendo-se obtido excessos enantioméricos elevados,

87 a 91%. Evans *et al.*, também utilizaram aldeídos alifáticos ramificados e não ramificados como substratos obtendo excessos enantioméricos elevados (92 -94%).<sup>60</sup>



Esquema 1.11: Complexo metálico utilizado na reação assimétrica de Henry por Evans *et al.*

Em 2004, Yamada *et al.*, utilizaram complexos de cobalto para as reações de Henry, pois os complexos de cobalto cetoaminícos têm um potencial catalítico considerável devido à sua natureza de ácidos de Lewis. O estudo da atividade catalítica destes complexos, apresentados na figura 1.15, demonstrou que, na presença de DIPEA, estes complexos apresentam excessos enantioméricos elevados (> 84%) na reação entre o nitrometano e diversos aldeídos. Aldeídos *ortho*-halossustituídos conduziram a excessos enantioméricos acima de 92%.<sup>61</sup>

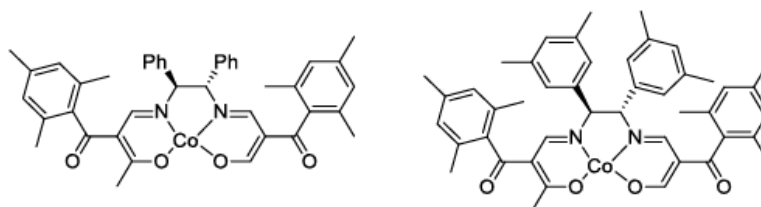


Figura 1.15: Complexos de cobalto cetoaminícos desenvolvidos por Yamada *et al.*

Yamada *et al.*, testaram uma série de complexos salen-cobalto devido às semelhanças estruturais existentes entre os catalisadores anteriores e os salen. Os complexos salen-cobalto foram utilizados como catalisadores em reações assimétricas de Henry utilizando nitrometano e vários aldeídos como substratos, na presença de base (DIPEA), obtendo-se excessos enantioméricos entre 62 e 98%.<sup>62</sup>

Em 2008, Arai *et al.*<sup>61</sup> desenvolveram um ligando, uma diamina, como se mostra na figura 1.16, que apresentava um grupo sulfonilo na sua estrutura, aumentando assim a acidez do complexo metálico e a eficiência de ativação do aldeído. Este grupo testou

também várias bases como DBU, DMAP, DIPEA, piridina e trietilamina, verificando que a base que conduzia a melhores resultados era a piridina (25 mol%), com uma conversão de 93% e um excesso enantiomérico de 84%, esquema 1.12.

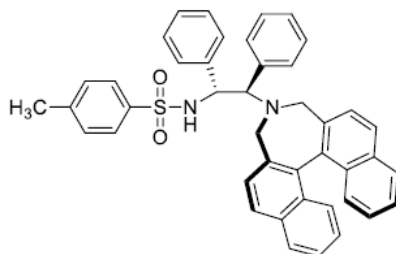
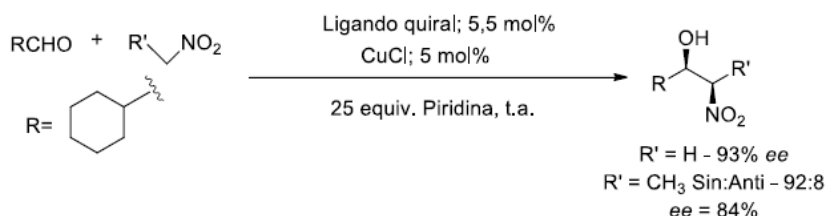


Figura 1.16: Ligando desenvolvido por Arai *et al.*



Esquema 1.12: Reação assimétrica de Henry com o ligando desenvolvido por Arai *et al.*

Em 2011, Lai *et al.* desenvolveram vários ligandos derivados da prolina para serem usados em reações assimétricas de Henry. Neste trabalho, utilizando o ligando derivado da prolina da figura 1.17, acetato de cobre e água como solvente para formar o complexo *in situ*, foi possível obter excessos enantioméricos até 76%, embora as conversões não excedessem 51%. Estes autores utilizaram ainda agentes de transferência de fase de modo a aumentar o ee (observaram que usando  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  como agente de transferência de fase ocorria um incremento do ee).<sup>63</sup>

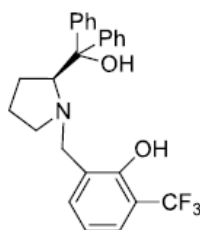
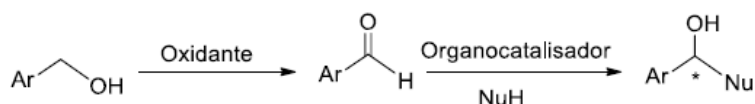


Figura 1.17: Ligando desenvolvido por Lai *et al.*

Recentemente, em 2017, Juan *et al.*, propuseram uma nova abordagem para as reações assimétricas de Henry pois muitos dos aldeídos que eram utilizados nestas reações apresentavam alguma acidez que poderia afetar o catalisador e, conseqüentemente, a enantiosseletividade e reatividade das reações assimétricas. Assim, Juan *et al.* sintetizaram os aldeídos *in situ* através de uma reação de oxidação de álcoois, esquema 1.13, utilizando o organocatalisador da figura 1.18.

Estes autores mostraram que o MnO<sub>2</sub> era o oxidante mais eficiente. No entanto, a duração das reações mostrou ser dependente da estrutura do álcool, isto é, aqueles que possuem anéis aromáticos precisam de mais tempo para que ocorra a oxidação completa do álcool.



Esquema 1.13: Reação assimétrica de Henry proposta por Juan *et al.*

Os autores demonstraram que a utilização de duas vias distintas (a tradicional, partindo de aldeídos, e a que envolve a oxidação do álcool), para a mesma reação permitia obter ee superiores a 90%, em ambas as vias, embora a nível de conversões os melhores resultados eram obtidos quando se fazia a oxidação *in situ* do álcool.<sup>64</sup>

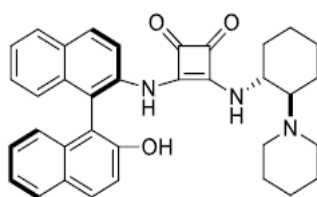


Figura 1.18: Organocatalisador sintetizado por Juan *et al.*

No último ano, foram publicados alguns artigos envolvendo a síntese de novos ligandos quirais e a sua avaliação em reações assimétricas de Henry.

Konev *et al.* sintetizaram complexos de cobre (II) com diaminas secundárias do tipo 1,2 (esquema 1.14.), baseadas no ácido fumaropimárico e com diferentes substituintes nos grupos amina, que foram utilizados nas reações de Henry entre o 4-

nitrobenzaldeído e o nitrometano, figura 1.19. Estes autores verificaram que a configuração do enantiômero maioritário do produto nitroaldólico dependia do volume dos substituintes dos grupos amina.

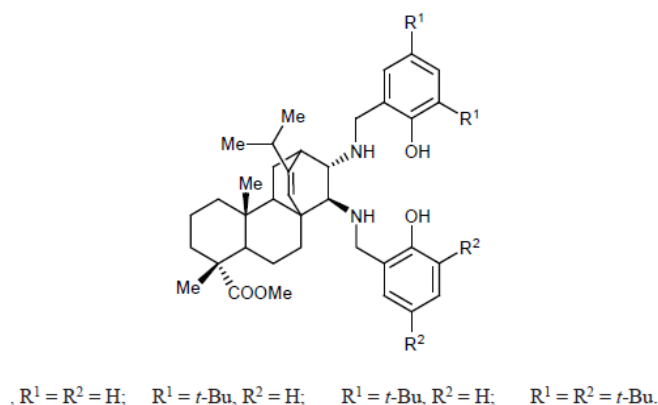
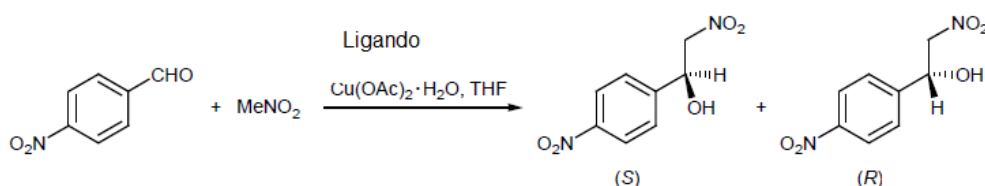


Figura 1.19: Ligandos sintetizados por Konev *et al.*

Foram obtidas conversões desde 35 a 99% e excessos enantioméricos entre 35-56%.<sup>65</sup>



Esquema 1.14: Reação assimétrica de Henry proposta por Konev *et al.*

Tetour *et al.* prepararam um ligando que possuía duas unidades de *trans*-ciclohexano-1,2-diamina ligadas a uma unidade central de benzeno, figura 1.20, e estudaram o efeito de um segundo centro metálico do na atividade catalítica e enantiosseletividade da reação de Henry.

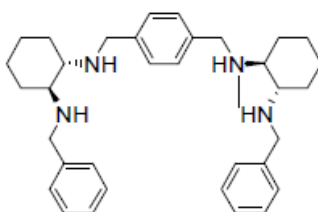
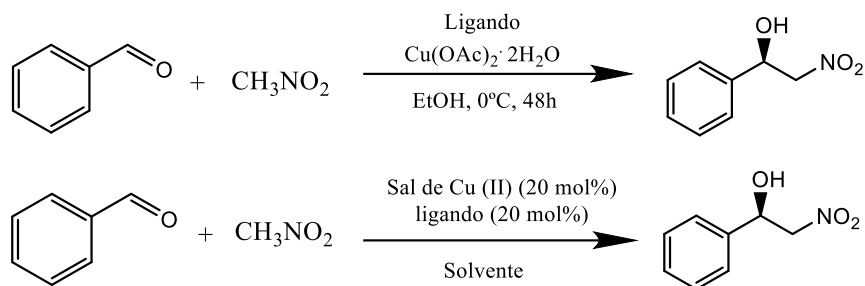


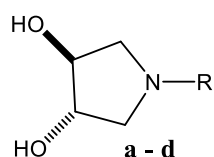
Figura 1.20: Ligando proposto por Tetour *et al.*

Os autores demonstraram que o complexo Cu(OAc)<sub>2</sub>-ligando (1:1), um só centro metálico, era mais eficiente e que catalisava a reação enantiosseletiva de Henry de vários aldeídos com nitrometano. Para alcançar boas enantiosseletividades são necessárias quantidades de catalisador relativamente altas (20 mol%) e baixas temperaturas. Os melhores resultados foram obtidos com aldeídos aromáticos e etanol como solvente na ausência de qualquer base aquiral, esquema 1.15.<sup>66</sup>



Esquema 1.15: Reações assimétricas de Henry proposta por Tetour *et al.*

Em estudos recentes, feitos no grupo de investigação de Química Orgânica da Universidade de Coimbra, foram avaliados complexos de cobre (II) formados *in situ* com di-hidroxipirrolidinas *N*-substituídas, figura 1.21, em reações assimétricas de Henry.

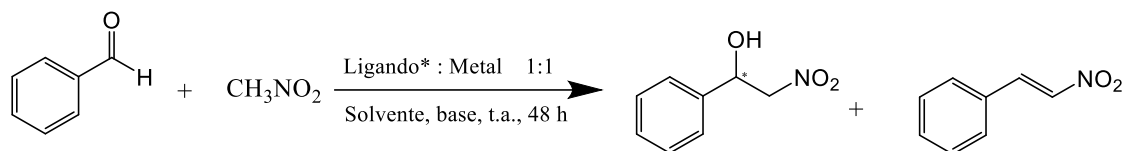


- a** R=benzil
- b** R= ciclohexil
- c** R= 1-naftilmetil
- d** R= 2-tosilaminoetil

Figura 1.21: Ligandos propostos por Rénio *et al.*

Neste trabalho, os melhores resultados foram obtidos usando um complexo de Cu (II) com o ligando (3*S*,4*S*)-*N*-benzil-3,4-di-hidroxipirrolidina, na presença de uma base, DIPEA, à temperatura ambiente (esquema 1.16). Foram obtidas conversões até 96% e *er* até 92:8 (*R*:*S*). Os autores observaram que a natureza do *N*-substituinte

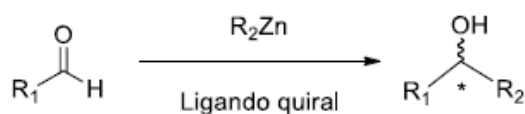
influência significativamente o resultado das conversões e dos excessos enantioméricos.<sup>67</sup>



Esquema 1.16: Reações assimétricas de Henry proposta por Rénio *et al.*

## 1.8. Alquilação enantiosseletiva de aldeídos

A alquilação enantiosseletiva de aldeídos envolve a formação de ligações carbono-carbono e conduz à obtenção de álcoois secundários quirais. Neste tipo de reações utiliza-se, por norma, um reagente organometálico de zinco e um ligando quiral, esquema 1.17.



Esquema 1.17: Reação de alquilação enantiosseletiva de aldeídos.

A reação de alquilação enantiosseletiva promove o aumento da cadeia carbonada, devido à formação de novas ligações carbono-carbono, ao mesmo tempo que produz um novo centro quiral. Os álcoois secundários quirais obtidos são precursores na síntese de outros produtos quirais e, por isso, são de extrema importância na química fina.<sup>67</sup> Os álcoois secundários quirais fazem parte da composição de estruturas que são biologicamente ativas, como é o caso dos agroquímicos, perfumes e fármacos.<sup>8, 68</sup>

Para a síntese destes álcoois utilizam-se vários reagentes organometálicos como os organolítios e os organozincos sendo que os organolítios reagem diretamente com os aldeídos, formando produtos racêmicos, pelo que será necessário uma grande quantidade de ligando para que se obtenha excessos enantioméricos elevados; já os organozincos são quase inertes, pelo que precisam de aditivos para serem ativados de modo a obterem-se produtos com excessos enantioméricos elevados.<sup>69</sup> Estes álcoois,



do ponto de vista sintético são importantes por serem precursores de outros grupos funcionais como ésteres, éteres, halogenetos e aminas.

Alguns exemplos de álcoois secundários quirais com aplicação farmacológica são apresentados na figura 1.22. O cloranfenicol é um antibiótico utilizado no tratamento de infecções bacterianas e o mentol é um composto natural utilizado no combate de infecções na garganta.

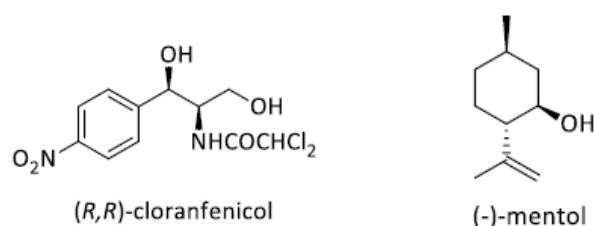


Figura 1.22: Exemplos de álcoois secundários quirais com aplicação farmacológica.

Os primeiros relatos sobre reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos surgiram em 1976, por Mukaiyama *et al.*, quando estes estudavam o sal de lítio de um diaminoálcool quiral derivado da (S)-prolina como ligando na adição assimétrica de organometálicos a aldeídos. Os autores obtiveram um excesso enantiomérico superior a 90% para o (S)-1-fenilpentan-1-ol, através da adição enantiosseletiva de butil-lítio ao benzaldeído. O (R)-1-fenilpropan-1-ol foi obtido através da adição enantiosseletiva do dietilmagnésio ao benzaldeído, com um ee de 92%.<sup>70</sup>

Em 1984, Oguni e Omi, conseguiram obter um ee de 49% para a reação do benzaldeído com dietilzinco, usando quantidades catalíticas de um ligando quiral, o (S)-leucinol, figura 1.23. Dois anos mais tarde, Noyori, Kitamura e Kawai utilizaram um aminoálcool derivado da cânfora, o (-)-3-exo-(dimetilamino)isoborneol, ((-)-DAIB, figura 1.23) como ligando quiral para a reação do benzaldeído com o dietilzinco, tendo obtido um ee de 99% para o (S)-1-fenilpropan-1-ol.<sup>71-72</sup> Após estes estudos iniciais, foram publicados outros trabalhos onde se utilizaram reagentes de Grignard, de alquilitânio e de alquil-lítio em reações de alquilação de aldeídos, com ee elevados.



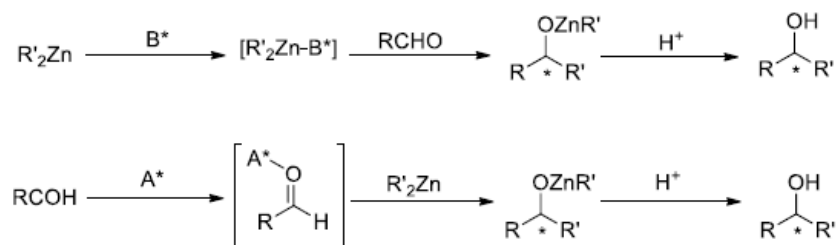
Figura 1.23: Ligandos utilizados em reações de alquilação com o dietilzinco.

Hoje em dia, a adição assimétrica de compostos dialquilzínco a aldeídos é um dos métodos mais importantes para a obtenção de álcoois secundários opticamente ativos. Uma das classes mais usadas de ligando é a classe dos β-aminoálcoois, que têm condições de síntese simples e são de fácil disponibilidade. As moléculas de dialquilzínco são pouco nucleofílicas e reativas na sua estrutura linear, o que faz com que, por si só, não reajam com compostos carbonílicos. De modo a contornar este problema, é necessário que haja a coordenação do ligando ao dialquilzínco para que a geometria se altere e se diminua os ângulos entre os grupos alquílicos de 180° para 145°. Forma-se então um intermediário que, caso o ligando seja quiral, pode diferenciar as duas faces do aldeído, levando a que a coordenação se dê de tal maneira que se obtém maioritariamente um dos estereoisómeros. Assim, um ligando quiral pode assumir dois papéis: definir a seletividade e ativar o organometálico.

Um ligando quiral que possua átomos como oxigénio e azoto (átomos dadores de eletrões) são capazes de coordenar com os reagentes organometálicos de zinco podendo originar complexos nos quais é possível obter maior quantidade de um dos estereoisómeros.<sup>73</sup>

### 1.8.1. Mecanismos da alquilação enantiosseletiva de aldeídos

Os mecanismos de alquilação enantiosseletiva de aldeídos diferem conforme as espécies que catalisam estas reações: podem ser promovidas por uma base de Lewis (B\*) ou por um ácido de Lewis (A\*), esquema 1.18.<sup>74</sup>

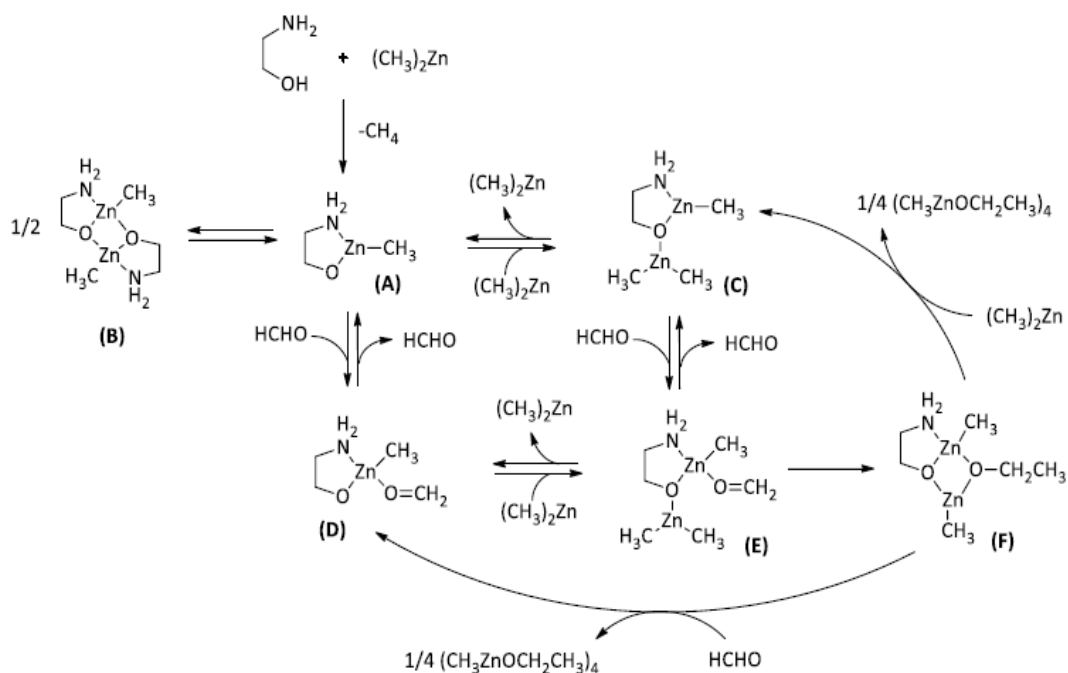


Esquema 1.18: Mecanismos da reação de alquilação enantiosseletiva de aldeídos catalisadas por uma base de Lewis ou por um ácido de Lewis.

Quando as reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos são catalisadas por uma base de Lewis, os ligandos normalmente possuem átomos como azoto, oxigênio e enxofre para que ocorra a ativação do organometálico de zinco pela coordenação do ligando, alterando assim a sua geometria e tornando-o mais reativo.<sup>16</sup>

Quando as reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos são catalisadas por um ácido de Lewis, a interação deste com o aldeído aumenta a eletrofilicidade do carbono carbonílico e facilita o ataque do grupo alquilo (dialquilzinco). Este último mecanismo pode ocorrer quando os ligandos não possuem um caráter suficientemente básico para ativar o organometálico, precisando da presença de um catalisador adicional, um ácido de Lewis que irá ativar o reagente de zinco e o aldeído. Este tipo de situação acontece quando se utilizam ligandos do tipo diamina, diol e dissulfonamida, em que o catalisador adicional mais usado é o  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ .<sup>16, 75-78</sup>

Noyori, em 1988,<sup>79</sup> realizou diversas tentativas de alquilar o benzaldeído usando diferentes quantidades de ligando e de dietilzinco. Concluiu que são necessárias duas moléculas de organozinco para uma molécula de aldeído para promover a sua alquilação. Anos mais tarde, em 1995,<sup>70</sup> o mesmo autor observou que a estereoquímica do álcool quiral é determinada por efeitos estéreos e eletrônicos do ligando no estado de transição. Estas observações permitiram-lhes chegar a uma proposta mecanística que se encontra ilustrada no esquema 1.19.



Esquema 1.19: Proposta mecanística do ciclo catalítico publicado por Noyori *et al.*

O ciclo catalítico proposto para a alquilação de aldeídos utiliza como modelo o formaldeído, o dimetilzinco e o ligando 2-aminoetanol. Em primeiro lugar, ocorre a formação do alcóxido de metilzinco (**A**) que está em equilíbrio com o seu dímero (**B**). Na espécie (**A**), o zinco funciona como ácido de Lewis e o oxigênio como base. A reação desta espécie com uma molécula de dimetilzinco leva à formação da espécie (**C**) e a reação de (**A**) com uma molécula de formaldeído leva à formação da espécie (**D**). A espécie (**D**) depois reage com o dimetilzinco e forma a espécie (**E**), um complexo dinuclear que também pode ser obtido através da coordenação do aldeído a (**C**). No complexo (**E**) dá-se a transferência intramolecular do grupo metilo, originando o complexo (**F**) estável, sendo este o passo determinante da velocidade da reação. A espécie (**F**), depois de libertar o produto, ainda pode originar as espécies (**C**) ou (**D**) na presença de dimetilzinco ou de formaldeído, respetivamente. Assim, todas estas espécies são interconvertíveis entre si dado a reversibilidade dos passos e dando origem a um ciclo catalítico.<sup>79-80</sup>

Neste trabalho, os autores ainda efetuaram estudos teóricos que mostraram a possibilidade de formação de vários estados de transição, figura 1.24, associados à transferência do grupo metilo de (**E**) para (**F**): dois estereoisómeros constituídos por três ciclos fundidos (**1**), e um bicíclico (**2**), figura 1.24. O estado de transição (**1**) é considerado mais provável pois apresenta uma menor energia que (**2**) e o estado de transição (**1**) pode apresentar duas conformações, a *anti* e a *syn*, sendo a *anti* a mais estável.

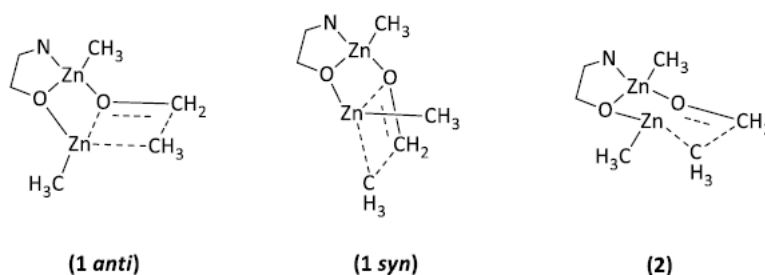


Figura 1.24: Estados de transição possíveis para a transferência do grupo metilo no mecanismo de alquilação do formaldeído.

No caso de uma reação enantiosseletiva com um aldeído e um ligando quiral, a transferência do grupo alquilo ligada à formação da espécie (**F**) constitui o passo que define a estereoquímica do produto. Neste caso, o aldeído pode coordenar com o zinco pela sua face *Si* ou *Re*, o que pode levar a que o ataque intramolecular se possa

processar através de 4 estados de transição diastereoisoméricos, sendo que os *anti* são os mais estáveis do que os *syn*, figura 1.25.<sup>81</sup>

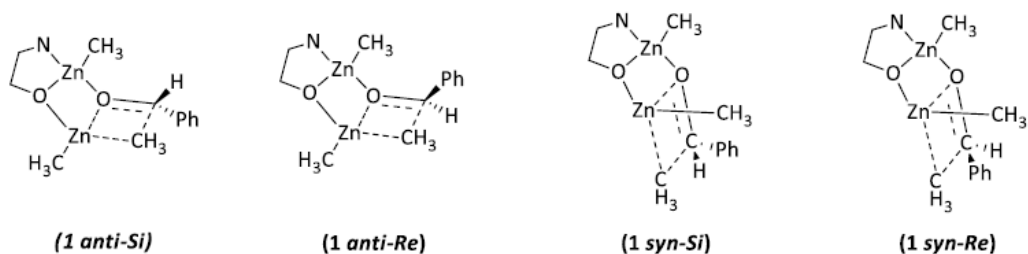


Figura 1.25: Estados de transição associados à transferência do grupo metilo na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído.

### 1.8.2. Alguns ligandos utilizados em reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos

A investigação na área da alquilação enantiosseletiva com organozincos tem permitido o desenvolvimento de novos ligandos quirais eficientes para estas reações de catálise assimétrica. Exemplo disso são alguns ligandos quirais que foram recentemente sintetizados no grupo de investigação de Orgânica da Universidade de Coimbra, originando produtos com bons ee e conversões.

Os resultados das reações de catálise assimétrica são influenciados por diversos fatores como as características estruturais do ligando, o solvente utilizado, a temperatura, entre outros que determinam a conversão e o ee da reação. Estas características têm sido estudadas ao longo do tempo e pode-se concluir que, normalmente, os ligandos que possuem estruturas mais rígidas induzem quiralidade mais eficientemente nos produtos. Também se tem observado que solventes menos polares e temperaturas que variam entre os 0 °C e a temperatura ambiente tendem a ser mais favoráveis.

Os ligandos do tipo  $\beta$ -aminoálcoois são, em geral, bastante eficientes, verificando-se que os substituintes no carbono ligado ao oxigénio possuem um papel mais importante na indução de quiralidade do que os substituintes no carbono ligado ao azoto, devido ao fato dos substituintes em C(O) estarem mais próximos do local de transferência do grupo alquilo. Para além dos ligandos do tipo  $\beta$ -aminoálcool, existem

outras classes de ligandos como diaminas, dióis, dissulfonamidas, aminosulfonamidas e aminotióis que originam elevados valores de *ee*.

Em relação à aplicação das tiazolidinas como ligandos na alquilação enantiosseletiva de aldeídos, a sua utilização foi relatado primeiramente por Kim *et al.* em 1996.<sup>82</sup> Os autores sintetizaram três tiazolidinas derivadas do éster etílico da *L*-cisteína, figura 1.26, em que os ligando (1) e (3) não se mostraram eficientes na reação de alquilação do benzaldeído, originando produtos praticamente racêmicos. Já o ligando (2) permitiu obter *ee* elevados quando se utilizaram diversos aldeídos aromáticos.

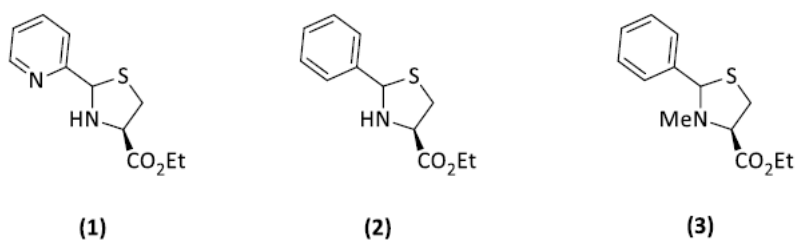


Figura 1.26: Tiazolidinas sintetizadas por Kim *et al.* em 1996.

No grupo de investigação de Química Orgânica da Universidade de Coimbra, foram desenvolvidos recentemente alguns ligandos quirais com bons *ee* e boas conversões. Em 2015, Murtinho *et al.*,<sup>83</sup> efetuou estudos de reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos com dietilzinco utilizando derivados do ácido (+)-canfórico, em que o ligando apresentado na figura 1.27 permitia obter os melhores resultados.

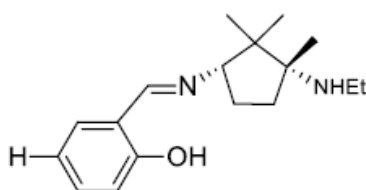


Figura 1.27: Ligando derivado do ácido (+)-canfórico.

Na reação utilizando benzaldeído como substrato observou-se uma conversão do reagente superior a 99%, uma percentagem de produto quiral de 99% e um *ee* de 92%, usando 15 mol% de ligando, em ciclo-hexano à temperatura ambiente, durante 24 horas. Foram ainda testados diferentes substratos nesta reação, obtendo-se conversões elevadas e *ee* entre 72-97%.

Em 2016, Serra *et al.*,<sup>77</sup> desenvolveram diversos ligandos derivados de dois aminoácidos naturais: a *L*-cisteína e a *D*-penicilamina, figura 1.28. Alguns ligandos derivados destes aminoácidos já tinham sido estudados nas reações de alquilação, com excelentes *ee*.<sup>84</sup> Os autores analisaram o efeito da presença de centros quirais opostos nos aminoácidos e os efeitos estereoquímicos na seletividade da reação de alquilação.

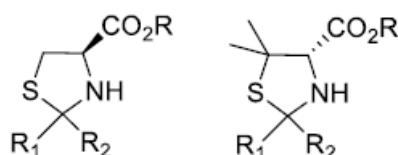


Figura 1.28: Estrutura química dos ligandos derivados da *L*-cisteína e da *D*-penicilamina.

A *D*-penicilamina apresenta uma configuração (*S*) permitindo obter álcoois quirais com configuração (*R*) e a *L*-cisteína apresenta um centro quiral com configuração absoluta (*R*) permitindo obter álcoois quirais com configurações (*S*). Neste trabalho foram desenvolvidos diversos ligandos derivados da *L*-cisteína com diferentes grupos na posição C2, tendo-se obtido conversões entre 91-93% e *ee* até 89% do enantiômero (*S*). Os derivados da *D*-penicilamina, com diferentes grupos na posição C2, permitiram obter conversões entre 92-99% e *ee* de 11-87% do enantiômero (*R*). O ligando mais promissor, figura 1.29, foi testado com diferentes substratos tendo-se obtido *ee* entre 86 e 90%, e excelentes conversões (> 99%) para todos os aldeídos testados, exceto o *p*-anisaldeído.

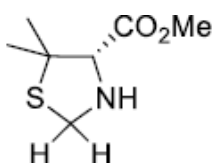


Figura 1.29: Estrutura química do ligando mais promissor do trabalho de Serra *et al.*

Em 2017, Serra *et al.*,<sup>81</sup> também desenvolveram novos ligandos quirais derivados do ácido (+)-canfórico que foram testados em reações de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com dietilzinco. Neste trabalho foram obtidos bons *er* para os ligandos sintetizados e conversões de 88-99%. Para o melhor ligando sintetizado, figura 1.30,

foram estudados diversos parâmetros da reação, tais como o tempo e percentagem de ligando, tendo-se concluído que ao fim de duas horas e utilizando 5 mol% de ligando era possível obter um *er* de 86:14 (*R:S*), em ciclo-hexano, e uma conversão de 99%. Foram ainda estudados diferentes aldeídos como substratos, sendo o melhor resultado obtido para o *m*-metoxibenzaldeído, com um *er* de 93,5:6,5 (*R:S*).

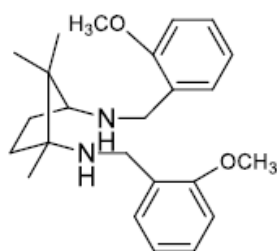


Figura 1.30: Estrutura do ligando proposto por Serra *et al.* em 2017.



# CAPÍTULO 2

**Síntese de ligandos**



O trabalho apresentado nesta tese teve como objetivo sintetizar ligandos quirais para serem utilizados em reações de Henry e reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos. Para a síntese dos organocatalisadores/ligandos quirais foram utilizados compostos de ocorrência natural que foram modificados, de modo a obter os produtos desejados. Os compostos naturais são, sem dúvida, a fonte mais acessível de precursores quirais, uma vez que podem ser obtidos comercialmente na sua forma enantiomericamente pura.

Neste capítulo descreve-se a síntese dos organocatalisadores/ligandos preparados. Os compostos finais **2.5.**, **2.11.**, **2.14.** e **2.17.** são novos e os compostos **2.3.**, **2.6.**, **2.8.** e **2.12.** são conhecidos.

## 2.1 Síntese de tiazolidinas modificadas com aminoácidos

Atualmente, a investigação em compostos de base tiazolidina tem tido um grande avanço, não só pela sua importância em síntese química, mas principalmente devido à sua atividade biológica. As tiazolidinas (figura 2.1) são compostos orgânicos heterocíclicos que apresentam na sua estrutura um anel saturado de 5 membros, tal como referido no capítulo anterior.

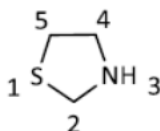


Figura 2.1.: Estrutura base de tiazolidinas

As tiazolidinas quirais podem ser preparadas a partir de um aminoácido natural não essencial, a *L*-cisteína. A cisteína contém enxofre, o que torna aminoácido único pois entre os 20 aminoácidos é o único que possui um grupo tiol. Este grupo é responsável por diversas funções importantes da cisteína como a formação de ligações de dissulfureto que são cruciais para a estrutura de proteínas. A *L*-cisteína também possui um grupo amina na posição 3, como se observa na figura 2.2.

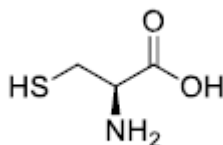
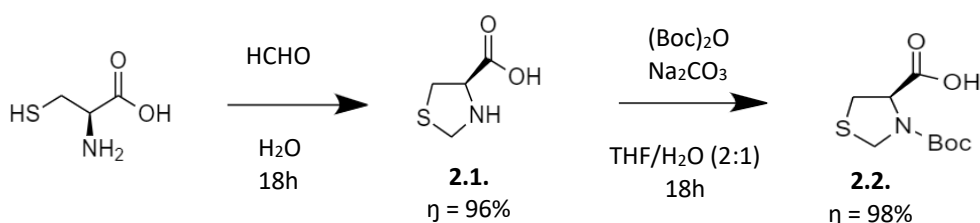


Figura 2.2.: Estrutura da *L*-cisteína

A *L*-cisteína é precursora de muitos compostos essenciais como a biotina, a heparina e a glutatona que apresentam inúmeras aplicações, nomeadamente em fármacos, na preparação de novos materiais e em catálise enantiosseletiva.

Este trabalho tinha por objetivo a síntese de organocatalisadores/ligandos de base tiazolidina modificados com aminoácidos, de modo a obter estruturas com dois centros quirais e com grupos funcionais amida, amina, álcool e éster capazes de coordenar eficientemente com substratos e/ou metais. Assim, este projeto iniciou-se com a síntese da tiazolidina **2.1**, seguida da proteção do grupo amina com dicarbonato de di-*t*-butilo, esquema 2.1. Este esquema apresenta o tronco comum de todos os ligandos que foram sintetizados.



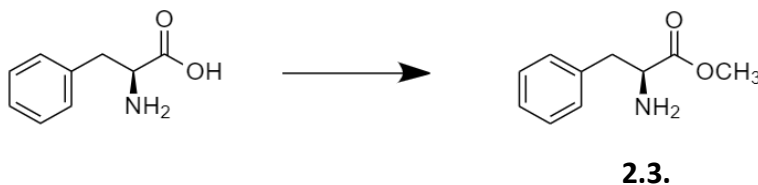
Esquema 2.1.: Esquema sintético do tronco comum de todos os ligandos sintetizados

A preparação das tiazolidinas iniciou-se com a formação do anel de 5 membros por reação da *L*-cisteína com um aldeído, neste caso o formaldeído, e usando água como solvente. O produto precipita do meio reacional, é lavado com éter etílico e obtido sob a forma de um sólido, com um rendimento de 96%.

Após obter a tiazolidina, efetuou-se a proteção do grupo amina de modo que, nas reações seguintes, a reação ocorresse no grupo carboxílico. Na proteção do grupo amina, foi utilizado o (Boc)<sub>2</sub>O e uma base, neste caso, o Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. A reação foi efetuada numa mistura de THF e água como solvente, durante uma noite e à temperatura ambiente. A reação foi isolada, após acidificação com uma solução de NaHSO<sub>4</sub> 1M, por extração da mistura reacional com diclorometano, seguida de secagem com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtração e evaporação do solvente. O produto obtido foi cristalizado com éter etílico, originando um sólido branco com um rendimento de 98%.

O composto **2.2** foi depois reagido com vários ésteres de aminoácidos e aminoalcoois, de modo a preparar os compostos desejados. Numa primeira fase foi utilizada *L*-fenilalanina e otimizadas algumas condições para a síntese do éster respetivo.

### 2.1.1 Síntese de tiazolidinas modificadas com derivados da L-fenilalanina



Esquema 2.2.: Reação de esterificação do aminoácido L-fenilalanina

Os métodos mais usuais para síntese de ésteres a partir de ácidos carboxílicos envolvem a esterificação de Fischer e a utilização de  $\text{SOCl}_2$ /álcoois. Numa tentativa de evitar a utilização de cloreto de tionilo foi efetuada a esterificação de Fischer da L-fenilalanina utilizando irradiação de microondas. Este método já tinha sido utilizado com sucesso no grupo de investigação para a síntese de ésteres a partir de ácidos gordos. Numa primeira fase procedeu-se à otimização das condições de reação em microondas. Assim, na primeira reação foram utilizadas 5 mmol de L-fenilalanina, 2 mL de metanol e ácido sulfúrico como catalisador, 0,12 mL. As condições de microondas foram: pressão de 10 bar, 3 minutos de reação, a 120 °C. Findo este tempo a reação foi isolada, após adição de 20 mL de água destilada e basificação com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . O éster foi extraído com diclorometano, seco com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrado e evaporado. O rendimento obtido nesta reação foi de 20%.

Como o rendimento foi baixo, a reação foi repetida, utilizando as mesmas condições, exceto o tempo de reação que foi aumentado para 5 minutos. O isolamento foi igual ao anterior e o rendimento obtido foi apenas ligeiramente mais elevado, 26%.

Uma vez que o rendimento obtido foi baixo, e como a reação é reversível, tentou-se utilizar uma maior proporção de álcool/ácido de modo a tentar deslocar o equilíbrio no sentido direto e, deste modo, melhorar o rendimento da reação. Usando 2,42 mmol de aminoácido e 2 mL de metanol e mantendo os parâmetros da primeira reação foi possível obter um rendimento de 48%.

De modo a averiguar o efeito da quantidade de catalisador na reação foram efetuadas duas reações, uma com metade do catalisador (0,06 mL) e outra com o dobro (0,24 mL). No primeiro caso o rendimento obtido foi de 16% e no segundo de 38%.

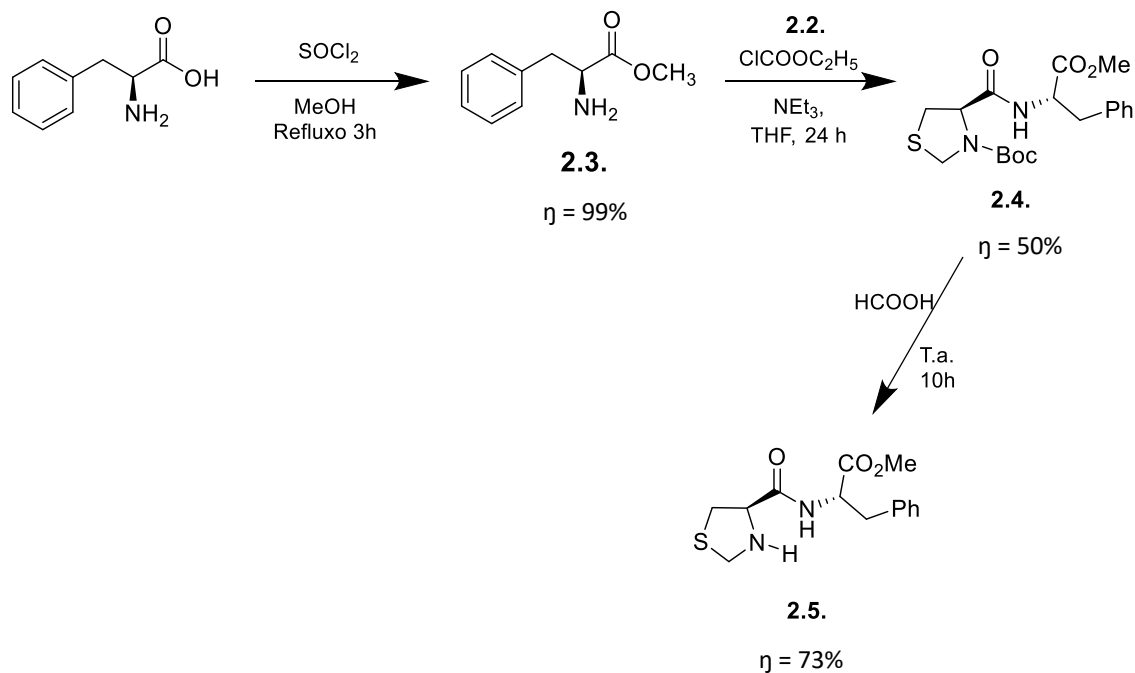
A tabela 2.1 resume as condições utilizadas nas reações em microondas bem como as quantidades dos reagentes e solventes utilizados e respectivos rendimentos.

Condições de Mw			L-fenilalanina (mmol)	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (mL)	Metanol seco e destilado (mL)	Rendimento
Tempo (min)	Temperatura (° C)	Pressão (bar)				
3	120	10	5	0,12	2	20%
5	120	10	5	0,12	2	26%
3	120	10	2,42	0,12	2	48%
3	120	10	2,42	0,06	2	16%
3	120	10	2,42	0,24	2	38%

Tabela 2.1: Resumo das condições utilizadas nas reações utilizando a técnica de Microondas

Como os rendimentos obtidos foram sempre baixos, utilizando a técnica de microondas, como se pode verificar na tabela anterior, procedeu-se à esterificação da L-fenilalanina através da síntese tradicional, SOCl<sub>2</sub>/metanol.

O esquema sintético geral para a preparação do composto **2.5.**, utilizando o éster da L-fenilalanina e a tiazolidina N-protegida **2.2.**, é apresentado a seguir (esquema 2.3.).



Esquema 2.3.: Esquema sintético geral para a preparação do ligando **2.5**.

O éster metílico da *L*-fenilalanina **2.3**, foi sintetizado utilizando excesso de metanol seco e destilado. A reação foi efetuada em gelo e o cloreto de tionilo adicionado gota a gota, de modo a não ocorrer libertação excessiva de vapores e aquecimento da solução. Posto isto, adicionou-se a *L*-fenilalanina à mistura anterior e esta foi colocada em refluxo durante 3 horas a uma temperatura aproximada de 65 °C. Após evaporar o solvente e basificar a mistura reacional com uma solução de amoníaco a 36%, até pH aproximadamente 9, a reação foi extraída com diclorometano, e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Por fim, a solução foi filtrada e evaporada. O produto obtido foi um sólido amarelado com um rendimento de 99%.

O passo seguinte da sequência sintética consistiu na reação da tiazolidina *N*-protegida com o éster da *L*-fenilalanina. Neste passo, a tiazolidina *N*-protegida **2.2** reage inicialmente com cloroformato de etilo, em banho de gelo e atmosfera inerte, utilizando THF como solvente e na presença de NEt<sub>3</sub>. Após 30 minutos de reação e utilizando um funil de adição, adiciona-se gota a gota o éster da *L*-fenilalanina, dissolvido em THF. Deixou-se a reagir durante 24 horas à temperatura ambiente. Após isolamento, o produto obtido foi um óleo acastanhado. A análise do produto por TLC, utilizando como eluente acetato de etilo/hexano 1:1, permitiu observar três manchas distintas. Após cristalização em éter etílico/hexano obteve-se o produto desejado, um sólido, que foi

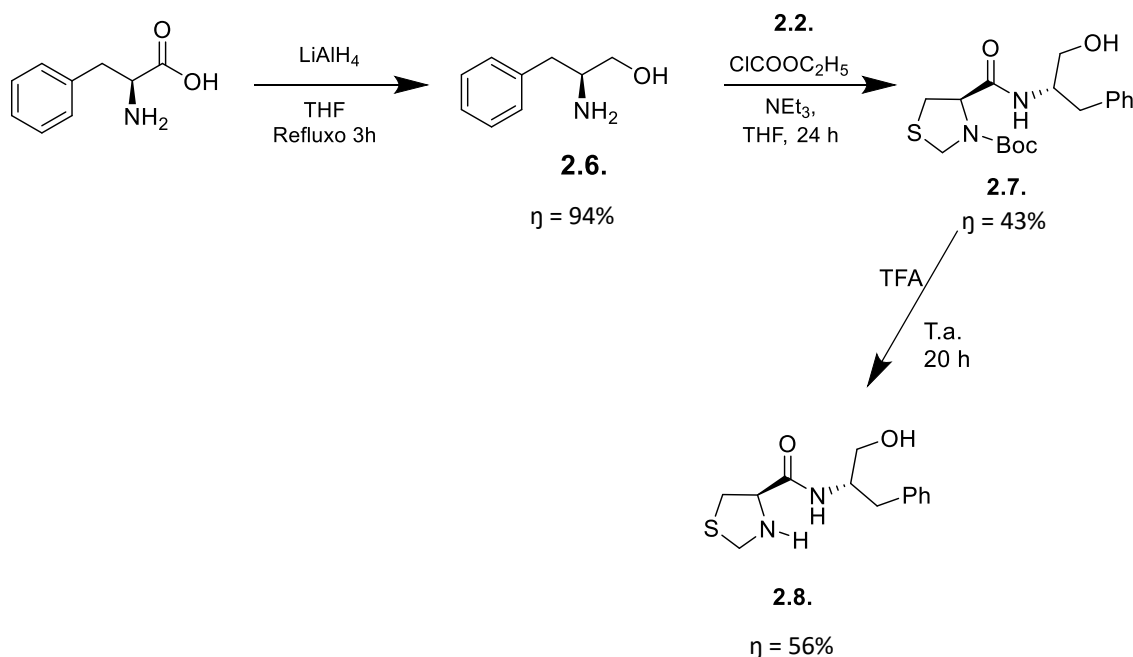
filtrado e cuja estrutura foi confirmada por RMN  $^1\text{H}$ . O produto foi obtido com um rendimento de 50%.

O último passo deste esquema sintético consistiu na desproteção do grupo amina. Para isso, foi colocado o composto anterior (**2.4**) em gelo, adicionado lentamente  $\text{HCOOH}$  e deixou-se a reação ficar com o banho de gelo até atingir a temperatura ambiente e reagir durante aproximadamente 10 horas. O isolamento desta reação foi feito através da neutralização com  $\text{NaHCO}_3$  até pH 7 e extração com diclorometano. As fases orgânicas foram secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtradas e evaporadas, e o produto obtido foi um óleo amarelado.

O produto foi primeiro cristalizado com éter etílico/hexano, tendo-se obtido um sólido que por RMN  $^1\text{H}$  se verificou ser o reagente. A evaporação do filtrado e recristalização com éter etílico permitiu obter o produto **2.5** com um rendimento de 73%.

É de salientar que embora, por regra, o ácido trifluoroacético seja o reagente mais usada para a desproteções de aminas protegidas com Boc, neste caso foi usado ácido acético, um ácido mais fraco, de modo a minimizar a possibilidade de ocorrer hidrólise do grupo éster.

Para além do composto **2.5**, obtido por reação da tiazolidina *N*-protegida **2.2** com o éster metílico da *L*-fenilalanina, foi também sintetizado um outro derivado por reação de **2.2** com *L*-fenilalaninol. O esquema sintético geral para a síntese de **2.8** é apresentado a seguir.



Esquema 2.4.: Esquema sintético geral para a síntese do ligando **2.8**.



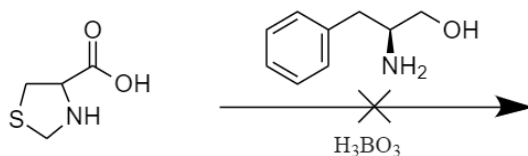
A sequência sintética foi iniciada com a redução do aminoácido *L*-fenilalanina de modo a obter o aminoálcool. A redução do aminoácido foi efetuada por adição lenta do  $\text{LiAlH}_4$  ao reagente, em banho de gelo e usando THF como solvente. Deixou-se reagir durante 30 minutos e depois a mistura foi colocada em refluxo, com uma torre de secagem, durante 3 horas. Após este tempo, procedeu-se ao isolamento da reação começando por colocar a mistura em gelo e adicionando lentamente acetato de etilo até parar de borbulhar. Em seguida, adicionou-se água, NaOH 15% e por fim, novamente água de modo a libertar o produto da reação. Deixou-se a agitar durante 30 minutos, filtrou-se sobre celite e depois o filtrado foi seco com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrado e evaporado. O *L*-fenilalaninol foi obtido com um rendimento de 94%.

Em seguida, procedeu-se à reação da tiazolidina *N*-protegida com o aminoálcool da *L*-fenilalanina. Para tal, utilizou-se um procedimento semelhante ao descrito para a síntese de **2.4**. Obteve-se um óleo acastanhado, que foi cristalizado numa mistura de éter etílico e de hexano. Após filtração, obteve-se o produto **2.7** cuja estrutura foi comprovada por ressonância magnética nuclear de próton. O rendimento obtido foi de 43%.

Por fim, tendo o composto anterior puro, faltava desproteger o grupo amina. Assim, para a desproteção, foi dissolvido o composto **2.7** em diclorometano seco e destilado e colocado em banho de gelo e sob atmosfera inerte. De seguida, adicionou-se lentamente ácido trifluoroacético (TFA) e deixou-se a reagir durante 20 horas à temperatura ambiente. Após este tempo, procedeu-se ao isolamento da reação. O solvente foi evaporado e, ao resíduo obtido, foi adicionada uma solução de NaOH 2M para basificar até aproximadamente pH 12. A mistura foi posteriormente extraída com diclorometano e lavada com água. As fases orgânicas foram secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtradas e evaporadas. O produto, puro, foi obtido com um rendimento de 56%.

Num trabalho anterior de Schneider *et al.*,<sup>35</sup> foi descrita a síntese de tioureias derivadas de tiazolidinas utilizando uma estratégia de síntese que não envolvia a proteção do grupo amina. Os autores utilizaram ácido bórico para efetuar o acoplamento entre o grupo ácido da tiazolidina e as tioureias. Assim, decidiu-se tentar uma estratégia semelhante para a síntese da amida **2.8.**, esquema 2.7. Para isso, num balão de fundo redondo equipado com um Dean-Stark e um condensador, foi adicionado o ácido (*R*)-

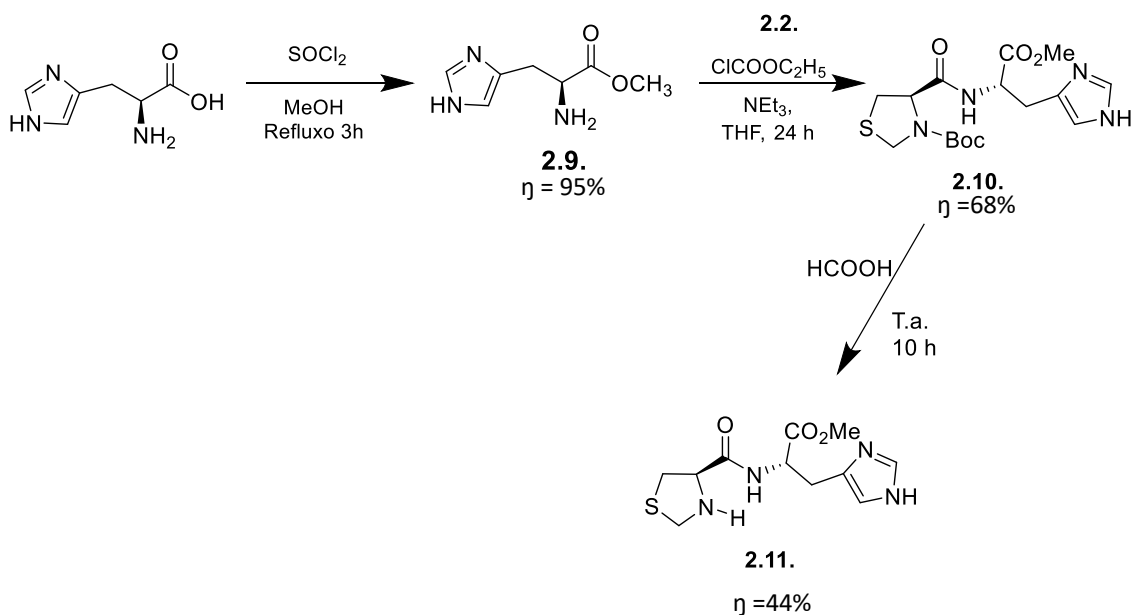
1,3-tiazolidina-4-carboxílico em tolueno. De seguida, adicionou-se 30 mol% de ácido bórico e 1,1 equivalentes do aminoálcool da *L*-fenilalanina. A mistura reacional foi refluxada durante 12 horas. Após isolamento e análise da mistura por RMN de  $^1\text{H}$  não se observou a formação de qualquer produto de reação.



Esquema 2.5.: Estratégia utilizada para a síntese da amida **2.8.** utilizando o ácido bórico.

## 2.1.2. Síntese de tiazolidinas modificadas com derivados da *L*-histidina

Seguindo uma abordagem sintética semelhante à utilizada com a *L*-fenilalanina, foi também sintetizada uma tiazolidina modificada com a *L*-histidina. O esquema 2.6. mostra os passos sintéticos utilizados para esta síntese.



Esquema 2.6. Esquema sintético para formação de uma tiazolidina modificada com a *L*-histidina.

A sequência sintética foi iniciada com a reação de esterificação da *L*-histidina. Seguindo um procedimento descrito na literatura,<sup>85</sup> a *L*-histidina foi dissolvida em metanol seco e destilado e a solução foi arrefecida em gelo. Foi adicionado gota a gota SOCl<sub>2</sub> e depois a reação foi refluxada durante 16 horas. Após esse tempo, a mistura foi co-evaporada várias vezes com metanol de modo a obter um pó branco. O produto, puro, foi obtido com um rendimento de 95%. Numa outra replicação desta reação, as quantidades usadas foram as mesmas, tal como as condições de reação, exceto o tempo de refluxo que, por lapso, foi diminuído para 3 horas. Após isolamento, verificou-se que o produto era obtido com um rendimento era de 94%, pelo que a diminuição do tempo de reação para 3h parece não afetar o valor do rendimento da reação.

Utilizando o hidrocloreto do éster da *L*-histidina preparado, **2.9.**, procedeu-se ao passo seguinte da sequência sintética que consistiu na sua reação com a tiazolidina *N*-protegida, **2.2.** Neste passo, à tiazolidina *N*-protegida em THF foi adicionada NEt<sub>3</sub> e deixou-se a reagir durante 30 minutos. Entretanto tentou-se dissolver o hidrocloreto do éster da *L*-histidina em THF e em diclorometano mas como não era solúvel, tentou-se de seguida dissolver em clorofórmio e obteve-se uma mistura homogênea. Assim, ao hidrocloreto éster da *L*-histidina, dissolvido em clorofórmio, foram adicionados dois equivalentes de NEt<sub>3</sub>, para neutralizar o hidrocloreto. Passados os 30 minutos adicionou-se cloroformato de etilo e deixou-se a reagir durante 30 minutos. Após esse tempo, é adicionado gota a gota a solução do éster da *L*-histidina e a reação prossegue durante 24 horas à temperatura ambiente. Após evaporação do solvente, o resíduo obtido é retomado em diclorometano, lavado com água e as fases orgânicas são secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e evaporadas. Obteve-se um óleo amarelado.

Análise por TLC da mistura reacional, usando como eluente acetato de etilo, permitiu concluir que o produto não se encontrava puro. Assim, procedeu-se à purificação deste composto por coluna cromatográfica de modo a separar os produtos correspondentes às três manchas observadas. A análise dos produtos isolados por RMN <sup>1</sup>H permitiu verificar que um deles correspondia ao produto desejado, que foi obtido com um rendimento foi 68%.

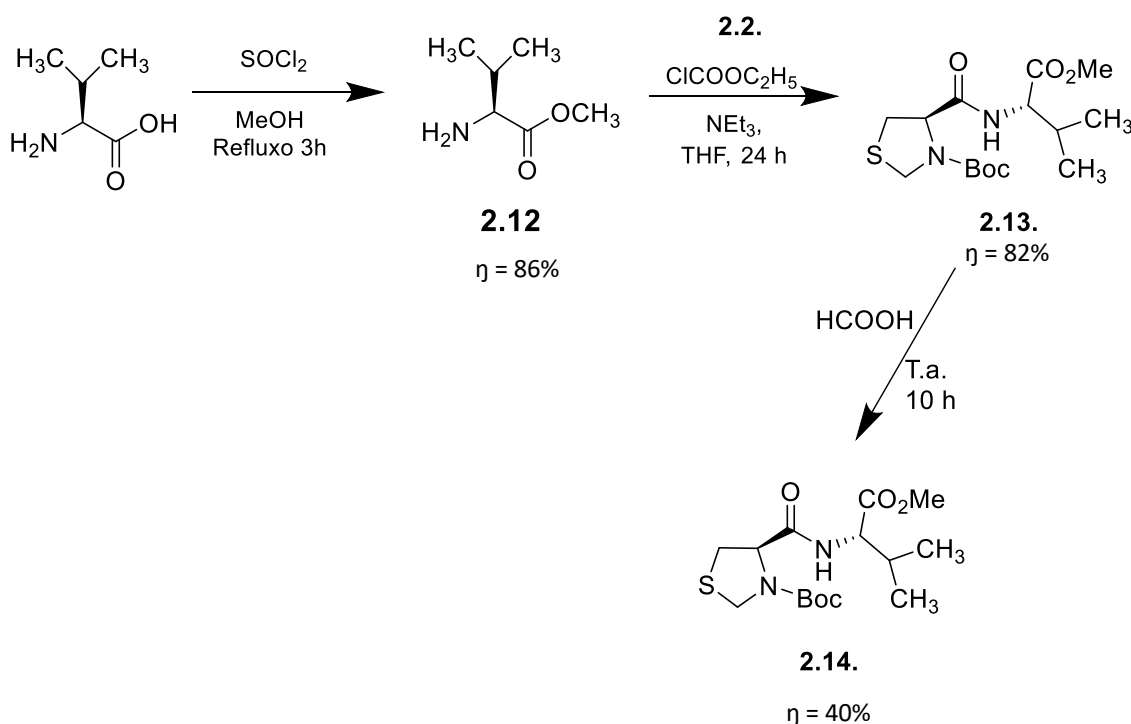
O último passo deste esquema sintético constitui na desproteção do grupo amina. O composto **2.10.** é arrefecido em gelo e via funil de adição foi adicionado lentamente HCOOH. Deixou-se reagir durante 10 horas. Após esse tempo, a solução anterior foi neutralizada com NaHCO<sub>3</sub> até pH 7 e extraída com diclorometano. As fases

orgânicas são posteriormente secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e evaporadas. Como se obteve um óleo amarelado tentou-se cristalizar com éter etílico/diclorometano. Como não cristalizou, a mistura foi sujeita a TLC, observando-se a presença de duas manchas, usando como eluente acetato de etilo/metanol (95:5). Coluna cromatográfica, utilizando esse mesmo eluente, possibilitou a separação dos compostos correspondentes às duas manchas e por RMN <sup>1</sup>H verificou-se que a segunda mancha era o produto pretendido que foi obtido puro com um rendimento de 44 %.

### 2.1.3 Síntese de tiazolidinas modificadas com derivados da *L*-valina

Com o objetivo de sintetizar uma maior diversidade de derivados da tiazolidina **2.2**, decidiu-se utilizar um outro aminoácido, a *L*-Valina, que contém uma cadeia lateral hidrocarbonada alifática formada por um grupo isopropilo.

O esquema sintético geral utilizado para a síntese do composto **2.14.**, usando a *L*-Valina e a tiazolidina *N*-protegida **2.2.** é apresentado a seguir (esquema 2.7).



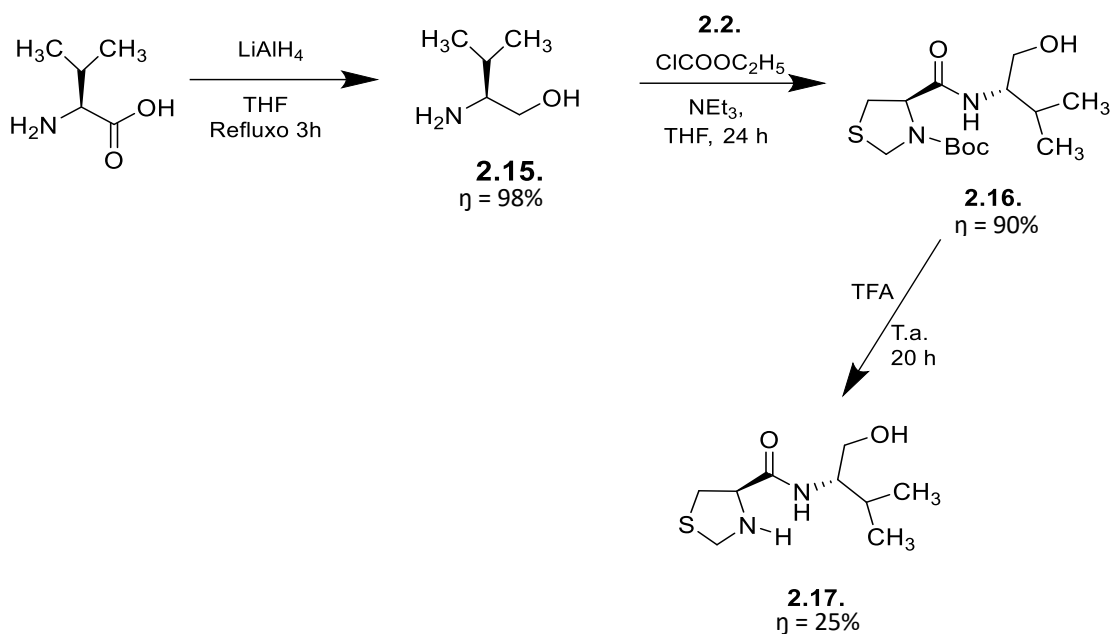
Esquema 2.7.: Esquema sintético geral para a síntese do ligando **2.14.**

A primeira reação efetuada foi novamente a esterificação do aminoácido, seguindo o procedimento descrito para a síntese de **2.3**. Após isolamento o produto, um óleo incolor, foi obtido com um rendimento de 86%.

O passo seguinte do esquema sintético é a reação da tiazolidina *N*-protegida **2.2**, com o éster da *L*-valina, **2.12**, seguindo, uma vez mais, o procedimento descrito para **2.5**. Após isolamento, obteve-se um óleo acastanhado. Foram efetuadas várias tentativas de cristalização do produto, sem sucesso. A análise da mistura reacional por TLC, mostrou a presença de duas manchas usando como eluente acetato de etilo/hexano (1:2). Para purificar o produto fez-se uma cromatografia em coluna usando o eluente acima referido. Por RMN <sup>1</sup>H verificou-se que a segunda mancha era o produto desejado, que foi obtido com um rendimento de 82%.

O último passo sintético é, novamente, a desproteção do grupo amina. O produto que se obteve foi um óleo acastanhado. O produto **2.14** foi purificado por coluna cromatográfica, utilizando como eluente éter etílico/trietilamina (80:2) com revelação em ácido sulfúrico. Foi possível observar no TLC, antes da coluna cromatográfica, três manchas as quais foram separadas. RMN <sup>1</sup>H das frações obtidas permitiu verificar que a fração 1 e a fração 2 continham o produto desejado, sendo que a fração 1 correspondia ao produto puro. O rendimento obtido, após purificação, foi de 40%.

Partindo ainda da *L*-valina foi preparado outro organocatalisador/ligando, **2.17**, esquema 2.8.



Esquema 2.8.: Esquema sintético geral para a síntese do ligando **2.17**.

A redução foi efetuada em THF seco e destilado, usando  $\text{LiAlH}_4$  como agente redutor. A adição do  $\text{LiAlH}_4$  foi efetuada em banho de gelo, e a mistura de reação foi colocada em refluxo durante 3 horas, com torre de secagem. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura em gelo e foi adicionado lentamente acetato de etilo, para destruir o excesso de  $\text{LiAlH}_4$ . Em seguida, foi adicionada lentamente água,  $\text{NaOH}$  15% e novamente de água. A mistura foi agitada durante 30 minutos, à temperatura ambiente. Filtrou-se sob celite, secou-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. O produto foi obtido com um rendimento de 98%.

O passo seguinte da reação consistiu no acoplamento entre a tiazolidina *N*-protegida, **2.2**, e o aminoálcool da *L*-valina, **2.15**, via ativação do ácido com cloroformato de etilo. O procedimento utilizado é análogo ao descrito para **2.7**. Após isolamento, a purificação do composto por cristalização não foi bem-sucedida e a análise da mistura por cromatografia em camada fina mostrava a presença de várias manchas, difíceis de separar. Assim, optou-se por realizar o passo da desproteção e tentar purificar apenas o produto final. O rendimento do produto impuro obtido foi de 90%.

A reação de desproteção de **2.16** foi efetuada com TFA, à temperatura ambiente, durante 20 horas. Após esse tempo, a solução foi concentrada e ao resíduo

obtido foi adicionada uma solução de NaOH 2M até pH 12. A mistura anterior foi extraída com diclorometano e lavada com água várias vezes. As fases orgânicas foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e evaporadas. O produto foi purificado por cristalização em éter etílico. O rendimento obtido neste passo foi de 25%.

## 2.2. Síntese de derivados da L-4-hidroxirolina

Como o objetivo deste trabalho se centrou na síntese de novos organocatalisadores/ligandos derivados de aminoácidos, entendeu-se que poderia ser interessante usar a L-4-hidroxirolina, um anel de 5 membros à semelhança da tiazolidina derivada da cisteína, figura 2.3.

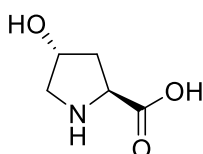
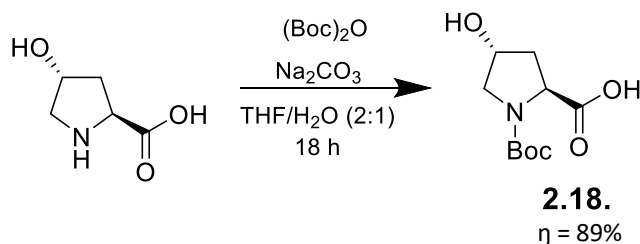


Figura 2.3. Estrutura da L-4-hidroxirolina

A hidroxirolina é um aminoácido não essencial, constituinte de proteínas, que tem uma importante função na síntese de colágeno, sendo este essencial para evitar o desgaste dos ossos e pela manutenção da firmeza dos tecidos da pele. Este aminoácido desempenha ainda um papel fundamental na estabilização da tripla hélice do colágeno. Um outro benefício da hidroxirolina é que esta pode ser utilizada como marcador nos exames de urina de modo a avaliar a perda de mineral óssea.

Atendendo ao facto da L-4-hidroxirolina apresentar na sua estrutura um grupo amina, este tem que ser protegido antes da reação com os aminoácidos de modo a evitar eventuais reações secundárias. Apresenta-se no esquema 2.9 a reação de proteção da L-4-hidroxirolina com dicarbonato de di-*t*-butilo.

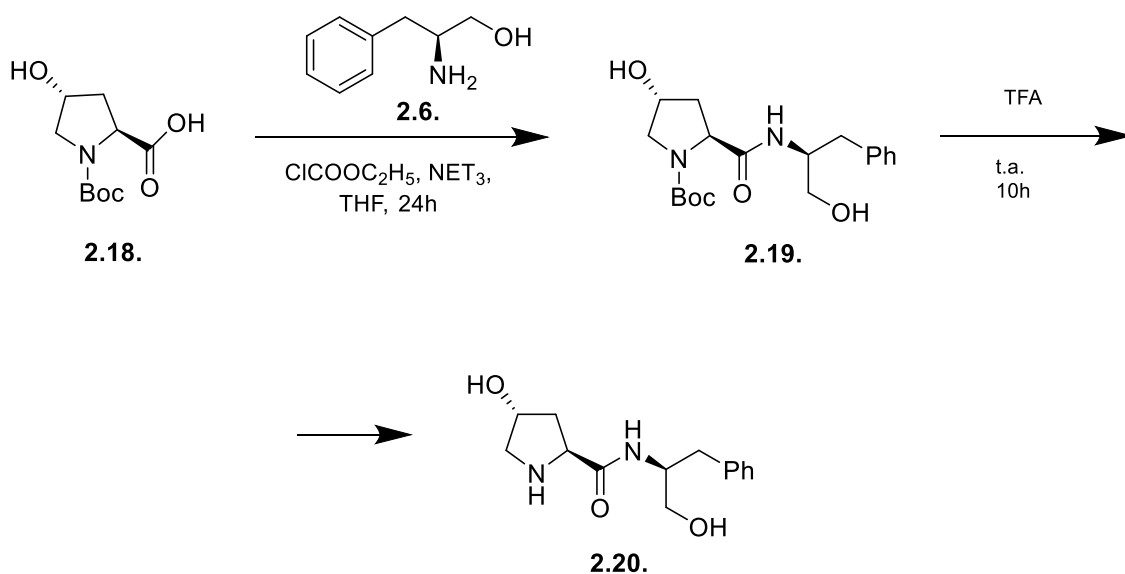


Esquema 2.9: Esquema sintético da reação de proteção da L-4-hidroxirolina

Assim, a *L*-hidroxiprolina foi dissolvida numa mistura de THF e água (2:1) e, após arrefecimento em banho de gelo, adicionou-se o (BOC)<sub>2</sub>O e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. A reação prossegue depois à temperatura ambiente durante 18h. Após isolamento o produto foi analisado por RMN de próton tendo-se verificado que se obteve o produto desejado, embora contendo algumas impurezas. Uma vez que o produto é um óleo e apresenta uma elevada polaridade, o que dificulta a sua purificação por cromatografia em coluna, decidiu-se continuar a sequência sintética com o produto impuro.

### 2.2.1. Síntese de derivados de *L*-4-hidroxiprolina modificados com derivados da *L*-fenilalanina

O esquema sintético geral utilizando para a preparação do composto **2.19** é apresentado no esquema 2.10.



Esquema 2.10.: Esquema sintético para preparar o ligando **2.19**.

Utilizando a *L*-hidroxiprolina protegida, **2.18.**, o passo seguinte foi a reação desta com o aminoálcool da *L*-fenilalanina, **2.6.** Para esse efeito, dissolveu-se **2.18.** em THF e adicionou-se 1 equivalente molar de NET<sub>3</sub>. A mistura foi arrefecida em gelo e, sob atmosfera inerte, foi agitada durante 30 minutos. De seguida, adicionou-se 1 equivalente molar de cloroformato de etilo com uma seringa e deixou-se a reagir durante 30 minutos, à temperatura ambiente. Findo este tempo, adicionou-se gota a gota, usando um funil

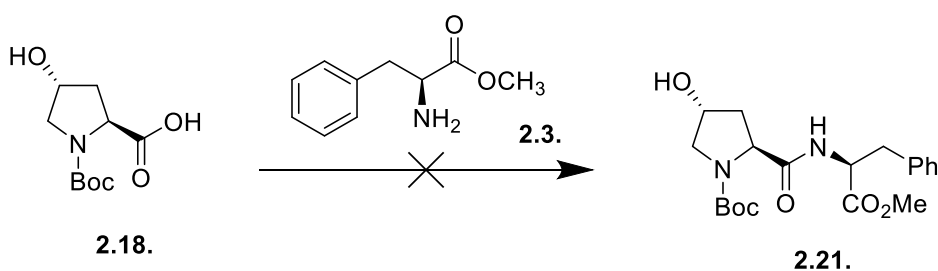


de adição uma solução contendo 1 equivalente molar de **2.6.**, em THF. que ficou a reagir durante 24 horas, à temperatura ambiente. O isolamento da reação, por extração para diclorometano, permitiu obter o produto sob a forma de um óleo acastanhado.

A análise da mistura reacional por TLC mostrou a presença de três manchas difíceis de separar, devido ao arrastamento visível em qualquer dos eluentes ensaiados. Optou-se por tentar cristalizar o produto utilizando diclorometano e éter etílico. Foi filtrado um sólido, cuja análise por RMN  $^1\text{H}$ , mostrou não ser o produto. O filtrado foi evaporado e cristalizado em éter etílico. O sólido obtido foi sujeito a RMN de  $^1\text{H}$ , concluindo-se que este correspondia ao produto, embora contendo ainda algumas impurezas. Decidiu-se efetuar o passo seguinte da reação, a desproteção, e só depois tentar purificar o composto.

A desproteção do grupo amina do composto **2.19.** foi efetuada com TFA, usando diclorometano seco e destilado como solvente. O TFA foi adicionado lentamente, em gelo e sob atmosfera inerte, e a mistura reacional foi deixada a agitar durante 20 horas, à temperatura ambiente. Após esse tempo, a solução foi concentrada sob pressão reduzida e, ao resíduo, foi adicionado uma solução de NaOH 2M até se atingir pH 12. A mistura reacional foi extraída com diclorometano, lavada com água e as fases orgânicas foram secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtradas e evaporadas. O produto obtido foi um óleo acastanhado. Cristalização com acetato de etilo/hexano originou um sólido amarelado. RMN de  $^1\text{H}$  mostrou que o composto não estava puro, pelo que foi sujeito a coluna cromatográfica usando como eluente diclorometano/metanol/trietilamina (90:10:4). O produto foi obtido com um rendimento muito baixo (rendimento <10%). Embora se tenham feito algumas tentativas para melhorar os isolamentos e rendimentos dos vários passos, tal não foi possível em tempo útil.

Foi também tentada a síntese do composto resultante da reação do éster da L-fenilalanina **2.3.** com a hidroxiprolina *N*-protegida **2.18.**, Esquema 2.11.

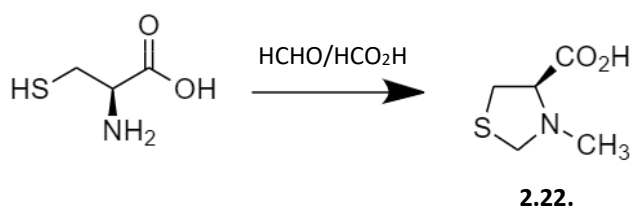


Esquema 2.11.: Esquema sintético entre os compostos **2.3.** e **2.18.**

Utilizando um procedimento análogo ao usado para a síntese de **2.19**, e após isolamento da reação verificou-se que não se obtinha qualquer produto desta reação. Assim, devido às dificuldades encontradas na preparação dos derivados da *L*-4-hidroxiprolina e por falta de tempo, decidiu-se abandonar a sua síntese.

### 2.3. Síntese de organocatalisadores/ligandos *N*-metilados

Bases como a trietilamina, a *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (DMAP), o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ano (DBU), a di-isopropiletilamina (DIPEA), entre outras, são vulgarmente utilizadas para a desprotonação do nitrometano em várias reações orgânicas. Pensou-se, assim, que seria interessante desenvolver organocatalisadores com esta funcionalidade. Deste modo, seria possível prescindir da utilização de bases externas nas reações de Henry, que podem catalisar a reação fora do ciclo catalítico conduzindo à obtenção de produtos racêmicos. Considerando que todas estas bases apresentam aminas terciárias na sua estrutura, procedemos à tentativa de metilação do grupo amina da tiazolidina, utilizando formaldeído/ácido fórmico e partindo da cisteína, esquema 2.12.

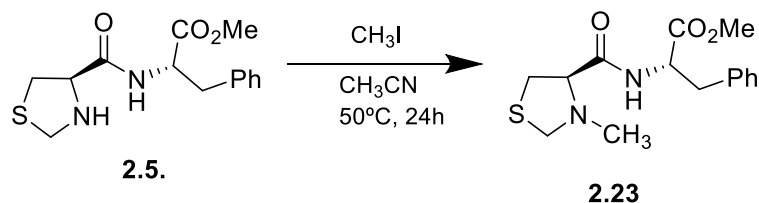


Esquema 2.12. Esquema sintético da reação de metilação do grupo amina da tiazolidina partindo da *L*-cisteína.

Esta reação foi tentada por dois processos distintos. Em ambas as tentativas, foi utilizado ácido fórmico, 3 equivalentes molares de formaldeído a 37% e *L*-cisteína. O processo de isolamento nos dois casos, passou pela evaporação do ácido fórmico em excesso, sendo de seguida, basificada a solução usando uma solução de hidrogenocarbonato de sódio. Na primeira tentativa, a reação foi efetuada a 110 °C, durante 3 horas, de acordo com um procedimento descrito no grupo de investigação. Após isolamento da reação verificou-se que não se obteve qualquer produto. Na

segunda tentativa, foi seguido um artigo da literatura <sup>86</sup> e a reação foi efetuada a uma temperatura mais baixa, 80 °C durante 1h 30min. Também, neste caso, não foi possível obter o produto pretendido.

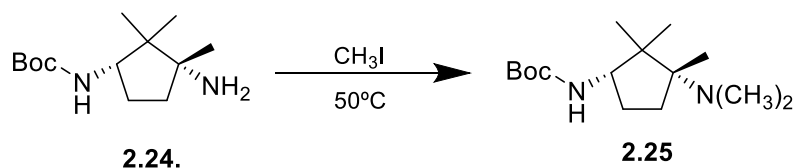
Como a reação anterior não foi bem-sucedida, pensou-se em metilar o grupo amina do composto **2.5.**, esquema 2.13.



Esquema 2.13. Esquema sintético da reação de metilação do grupo amina do composto **2.5.**

Nesta reação o composto **2.5.** foi dissolvido em acetonitrilo e adicionou-se 1,5 equivalentes molares de base,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , e 1,5 equivalentes de  $\text{CH}_3\text{I}$ . Deixou-se reagir a 50 °C durante 24h, com agitação. Após esse tempo, evaporou-se o solvente e de seguida extraiu-se o resíduo com diclorometano e lavou-se com água. As fases orgânicas obtidas foram secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtradas e evaporada. O produto obtido foi uma mistura de óleo/sólido, pelo que se tentou cristalizar o produto com acetato de etilo. O sólido obtido foi filtrado e a análise por RMN  $^1\text{H}$  mostrou que se tratava do produto dimetilado (sal da amina). O óleo foi depois sujeito a purificação por coluna cromatográfica usando como eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (90:10) mas não foi possível separar convenientemente as várias frações. RMN de  $^1\text{H}$  destas frações não apresentavam evidência da formação do produto metilado. Devido a limitações de tempo, não foram efetuadas outras tentativas de síntese.

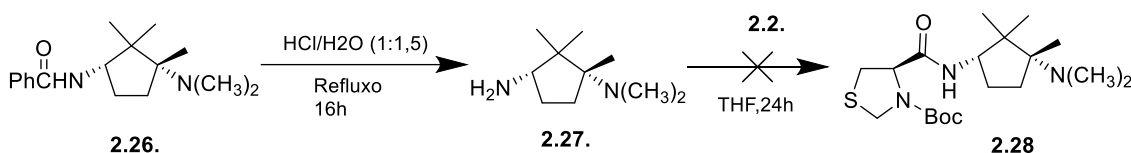
Paralelamente foi também tentada a síntese de um outro composto dimetilado, partindo de um precursor que estava disponível no laboratório de investigação, para depois ser reagido com a tiazolidina **2.2.**, esquema 2.14.



Esquema 2.14.: Esquema sintético da reação de dimetilação do ácido (+) -canfórico

Nesta reação, o composto **2.24.**, um derivado do ácido canfórico, foi reagido com 5 equivalentes molares de CH<sub>3</sub>I, na presença de 2 equivalentes de base, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. A reação foi efetuada a 50°C, em acetonitrilo, durante 3h30 min. Findo esse tempo, efetuou-se TLC na qual foi possível ver que a reação não tinha ainda ocorrido, pelo que se deixou a reagir durante a noite. Após isolamento da reação e análise do produto por RMN verificou-se que não tinha ocorrido reação.

Para concluir, foi ainda feita uma última tentativa de síntese de um novo ligando, partindo, uma vez mais, de um composto disponível no laboratório de investigação, cuja sequência sintética é apresentada no esquema 2.15.



Esquema 2.15.: Esquema sintético partindo de um derivado do ácido canfórico dimetilado.

No primeiro passo foi efetuada a hidrólise do grupo amida em refluxo de HCl/água. O solvente e excesso de HCl foram evaporados e ao resíduo obtido adicionou-se água, acetato de etilo e NaOH 15%, até pH básico. A fase aquosa foi extraída várias vezes com acetato de etilo, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada. Por RMN <sup>1</sup>H foi possível comprovar que se obteve o produto desejado. O segundo passo da sequência sintética consistiu em fazer reagir a tiazolidina *N*-protegida **2.2.** com o composto obtido na reação anterior, através da ativação com cloroformato de etilo. A análise da mistura reacional mostrou que não se obteve o produto pretendido. Uma vez mais por limitações de tempo esta sequência sintética foi abandonada.

Apesar de não ter sido possível preparar derivados da *L*-4-hidroxiprolina em quantidade suficiente para as reações de catálise e as várias tentativas de metilação também não terem sido bem sucedidas, foram sintetizados diversos ligandos de base tiazolidina modificados com derivados de aminoácidos que foram ensaiados como catalisadores quirais em reações assimétricas de Henry e, posteriormente, em reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos.

# **Capítulo 3**

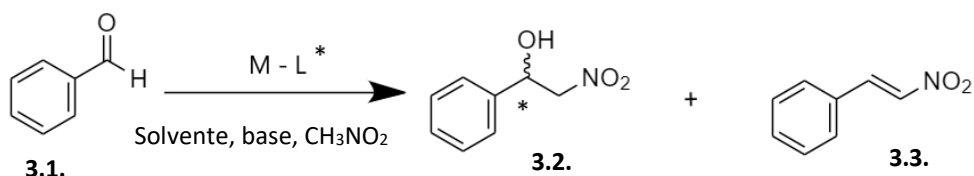
**Reações de catálise enantiosseletiva**



Neste capítulo serão discutidos os resultados obtidos nas catálises assimétricas, quer nas reações de Henry quer nas alquilações enantiosseletivas de aldeídos. Também serão apresentados os resultados referentes à otimização das condições da reação de Henry.

### 3.1. Reações de Henry

As reações assimétricas de Henry consistem na reação de um aldeído (**3.1.**) com um nitroalcano (neste caso,  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ ), de modo a originar um  $\beta$ -nitroalcool quiral (**3.2.**), tal como discutido no capítulo 1. Para além do produto, o  $\beta$ -nitroálcool quiral, pode ainda ocorrer a formação de um produto secundário (**3.3.**), através da eliminação de uma molécula de água. O esquema geral desta reação mostra-se a seguir, esquema 3.1.



Esquema 3.1.: Esquema geral da reação assimétrica de Henry

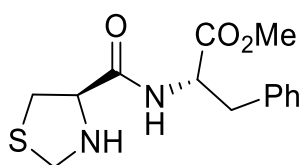
Os ligandos sintetizados no capítulo anterior foram testados neste tipo de reações, reações de Henry. Como se vê no esquema anterior, utilizam-se como reagentes de partida aldeídos, sendo mais comum na literatura a utilização do benzaldeído ou o *p*-nitrobenzaldeído, como substratos padrão. Neste trabalho, utilizou-se como substrato padrão o benzaldeído. Já em relação ao nitroalcano, o que foi utilizado neste trabalho foi o nitrometano.

Como se poderá observar mais à frente na apresentação dos resultados e sua discussão, também se compararam os resultados obtidos utilizando os organocatalisadores/ligandos sintetizados na presença e na ausência de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . A ideia original era preparar organocatalisadores que fossem eficientes nas reações de Henry, no entanto, tendo por base outros trabalhos publicados na literatura e considerando que os compostos preparados possuem átomos de azoto e oxigénio

capazes de coordenar eficientemente com cobre, decidiu-se também ensaiar o potencial destes compostos como ligandos. Os complexos foram sempre preparados *in situ* por reação do  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  com os ligandos quirais a serem estudados.

### 3.1.1. Otimização das condições de reação

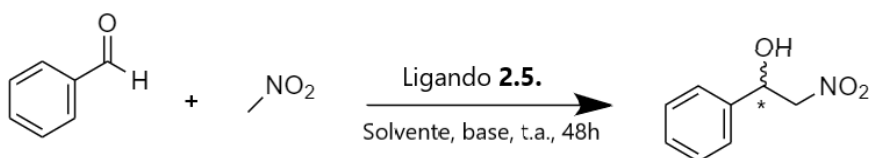
Como os organocatalisadores/ligandos sintetizados não se encontram descritos na literatura em reações de Henry, foi necessário otimizar alguns parâmetros de reação tais como solvente, percentagem de base e presença ou ausência de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Para a otimização escolheu-se um ligando, o ligando **2.5**, cuja estrutura se apresenta na figura 3.1, as reações foram efetuadas à temperatura ambiente e acompanhadas por TLC e foi-se variando os parâmetros acima mencionados.



**2.5.**

Figura 3.1.: Estrutura química do ligando **2.5**.

As percentagens de conversão foram determinadas por RMN  $^1\text{H}$  e os *er* (relação estereoisomérica) por HPLC utilizando uma coluna quiral e usando como eluente hexano/  $^i\text{PrOH}$  (90:10). A reação geral utilizada para a otimização dos parâmetros mostra-se no esquema 3.2.



Esquema 3.2: Reação geral de otimização dos parâmetros da reação de Henry



O primeiro parâmetro a ser otimizado foi a percentagem de base. Se o organocatalisador/organometálico for suficientemente básico para desprotonar o nitroalcano não é necessária a presença de uma base externa. No entanto, é muito comum na literatura que os organocatalisadores/organometálicos quirais usados não preencham esse requisito e, como tal, seja necessária a utilização de bases para facilitar a desprotonação do nitrometano. A base utilizada ao longo desta dissertação nas reações de Henry foi o carbonato de potássio, que já tinha mostrado bons resultados em trabalhos anteriores.<sup>17, 87</sup>

Composto <sup>a)</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mol %)	Conversão <sup>b)</sup>	<i>Er</i> (R:S) <sup>c)</sup>
<b>2.5.</b>	50 mol %	92%	54:46
	20 mol %	93 %	54,2:45,8
	10 mol%	93 %	51,5:48,5
	Sem base	0%	-----

Tabela 3.1: Resultados obtidos com o ligando **2.5.** variando a quantidade de base utilizada. <sup>a)</sup> Benzaldeído (1 mmol), ligando 10 mol%, nitrometano 0,54 mL, 5 mL de THF, 48 horas. <sup>b)</sup> Determinado por RMN de <sup>1</sup>H <sup>c)</sup> Determinado por HPLC, usando uma coluna quiral.

Como se pode observar a partir dos dados da tabela 3.1, as conversões praticamente não se alteram com as diferentes percentagens de base. Em relação aos *er* as alterações observadas são mais. Assim, chegou-se à conclusão de que a utilização de 20 mol% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> seria mais vantajoso, pois utilizando 50 mol% o *er* era idêntico ao obtido com apenas 20 mol%. Com 10 mol %, a conversão mantém-se, mas a nível de *er* as percentagens dos enantiômeros *R* e *S* são praticamente idênticas. Assim, continuou-se o estudo deste ligando utilizando sempre 20 mol% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

Tendo este parâmetro otimizado, passou-se para o estudo do solvente. Para tal, utilizou-se o mesmo ligando e a mesma percentagem de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e os resultados obtidos constam da tabela seguinte, 3.2.

Composto <sup>a)</sup>	Solvente	Conversão <sup>b)</sup>	<i>Er</i> (R:S) <sup>c)</sup>
<b>2.5.</b>	THF	93%	54,2:45,8
	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	95%	52,9:47,1
	Tolueno	67%	50,6:49,4
	<sup>i</sup> PrOH	70%	54,4:45,5

Tabela 3.2: Resultados obtidos com o ligando **2.5.** variando o solvente utilizado. <sup>a)</sup> Benzaldeído (1 mmol), ligando 10 mol%, nitrometano 0,54 mL, 5 mL de solvente, 20 mol% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 48 horas. <sup>b)</sup> Determinado por RMN de <sup>1</sup>H <sup>c)</sup> Determinado por HPLC, usando uma coluna quiral.

Como se pode verificar na tabela 3.2, utilizando o mesmo ligando e a mesma percentagem de base, mas diferentes solventes, as conversões alteram-se significativamente, embora em relação aos *er* as alterações sejam pouco significativas. Utilizando o nitrometano como solvente e reagente obtém-se a melhor conversão, 95%. O uso de tolueno como solvente foi aquele que conduziu a pior conversão e *er*. Assim, para estudos posteriores utilizaram-se os solventes que tinham conversões intermédias e *er* um pouco superiores, neste caso o THF e o <sup>i</sup>PrOH.

O último estudo a ser efetuado foi o da presença ou a ausência de Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O. Para isso, utilizou-se o ligando, **2.5.**, 20 mol% de base, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, mas fez-se o estudo utilizando para o mesmo solvente, um ensaio na presença e outro ensaio na ausência de Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, de modo que a comparação fosse efetuada em condições similares.

Composto <sup>a)</sup>	Solvente	Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	Conversão <sup>c)</sup>	<i>Er</i> (R:S) <sup>d)</sup>
<b>2.5.</b>	THF	0,1 mmol <sup>b)</sup>	47%	49,6:50,4
		---- <sup>a)</sup>	93%	54,2:45,8
	Éter etílico	0,1 mmol <sup>b)</sup>	84%	50,9:49,1
		---- <sup>a)</sup>	90%	49,9:50,1
	iPrOH	0,1 mmol <sup>b)</sup>	89%	50,9:49,1
		---- <sup>a)</sup>	72%	50:50
	Tolueno	0,1 mmol <sup>b)</sup>	24%	50:50
		---- <sup>a)</sup>	50%	50,2:49,8

Tabela 3.3: Resultados obtidos com o ligando **2.5.** tendo a presença ou não de Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O para diferentes solventes. <sup>a)</sup> Benzaldeído (1 mmol), ligando 10 mol%, nitrometano 0,54 mL, 5 mL de solvente, 20 mol % K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 48 horas. <sup>b)</sup> Benzaldeído (0,8 mmol), ligando 10 mol%, nitrometano 0,54 mL, 5 mL de solvente, 0,1 mmol Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O, 48 horas <sup>c)</sup> Determinado por RMN de <sup>1</sup>H <sup>d)</sup> Determinado por HPLC, usando uma coluna quiral.

Como se pode observar na tabela 3.3, para o mesmo solvente, o mesmo ligando e a mesma percentagem de base, o *er* não se altera significativamente com a presença ou ausência de Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O. Já a nível de conversão para o mesmo solvente, as melhores conversões foram obtidas na ausência de Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O. Outra conclusão que se pode tirar desta tabela é que na presença de Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O, o solvente em que houve pior conversão foi o tolueno quer na presença quer na ausência de Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O. Em relação aos *er*, estes são muito baixos, formando-se, quase sempre produtos praticamente racémicos.

Após efetuada a otimização dos parâmetros de reação de Henry, concluiu-se que os melhores solventes eram o THF e/ou o iPrOH, a percentagem de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a utilizar seria de 20 mol %. Assim, em seguida, testaram-se estas condições de reação com os outros ligandos sintetizados e referidos no capítulo anterior.

### 3.1.2 Resultados obtidos com os organocatalisadores/ligandos sintetizados

Utilizando os organocatalisadores/ligandos sintetizados e os parâmetros de reação já otimizados para o ligando **2.5.**, solvente, percentagem de base e presença ou ausência de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , fez-se o estudo destes nas reações de Henry. Os organocatalisadores/ligandos usados foram **2.8.**, **2.11.**, **2.14.**, **2.17.** cujas estruturas e resultados obtidos se encontram a seguir.

O composto **2.8.** apresenta a estrutura química da figura 3.2 e os resultados obtidos utilizando este ligando encontram-se na tabela 3.4.

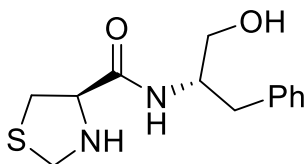


Figura 3.2: Estrutura química do ligando **2.8.**

Composto <sup>a)</sup>	Solvente	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Conversão <sup>c)</sup>	Er ( <i>R:S</i> ) <sup>d)</sup>
<b>2.8.</b>	THF	0,1 mmol <sup>b)</sup>	87%	49:51
		----- <sup>a)</sup>	81%	49,7:50,3
	<sup>i</sup> PrOH	0,1 mmol <sup>b)</sup>	94%	49,1:50,8
		----- <sup>a)</sup>	86%	48,5:51,5

Tabela 3.4: Resultados obtidos com o ligando **2.8.** a) Benzaldeído (1 mmol), ligando 10 mol%, nitrometano 0,54 mL, 5 mL de solvente, 48 horas. b) Benzaldeído (0,8 mmol), ligando 10 mol%, nitrometano 0,54 mL, 5 mL de solvente, 0,1 mmol  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 20 mol%  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 48 horas c) Determinado por RMN de  $^1\text{H}$  d) Determinado por HPLC, usando uma coluna quiral.

Os resultados da tabela 3.4 permitem concluir que na presença de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  as conversões foram mais elevadas com ambos os solventes utilizados.

Os *er* obtidos formam sempre baixos, obtendo-se produtos praticamente racêmicos quer na presença quer na ausência de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

O composto **2.11.** apresenta a seguinte estrutura química (figura 3.3) e os resultados obtidos nas reações de Henry utilizando este ligando encontram-se descritos na tabela 3.5.

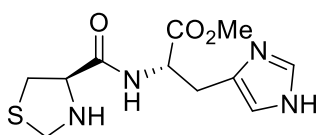


Figura 3.3: Estrutura química do ligando **2.11.**

Composto a)	Solvente	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Conversão <sup>c)</sup>	<i>Er</i> ( <i>R:S</i> ) <sup>d)</sup>
<b>2.11.</b>	THF	0,1 mmol <sup>b)</sup>	91%	50,1:49,9
		---- a)	92%	50,8:49,2
	iPrOH	0,1 mmol <sup>b)</sup>	91%	50,5:49,5
		----- a)	58%	48,2:51,8

Tabela 3.5: Resultados obtidos com o ligando **2.11.** a) Benzaldeído (1 mmol), ligando 10 mol%, nitrometano 0,54 mL, 5 mL de solvente, 48 horas. b) Benzaldeído (0,8 mmol), ligando 10 mol%, nitrometano 0,54 mL, 5 mL de solvente, 0,1 mmol  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 20 mol%  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 48 horas c) Determinado por RMN de  $^1\text{H}$  d) Determinado por HPLC, usando uma coluna quiral.

Os resultados da tabela 3.5 mostram que, na presença de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , as conversões foram iguais com ambos os solventes. Já no caso do isopropanol, a conversão baixa consideravelmente quando se utiliza o composto **2.11.** como organocatalisador. Uma vez mais os *er* obtidos não apresentam diferenças significativas.

O composto **2.14.**, derivado da valina, cuja estrutura se apresenta na figura 3.4, foi também ensaiado em reações de Henry e os resultados obtidos constam da tabela 3.6.

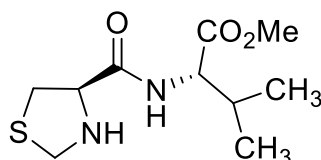


Figura 3.4: Estrutura química do ligando **2.14.**

Composto <sup>a)</sup>	Solvente	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	Conversão <sup>c)</sup>	<i>Er</i> ( <i>R:S</i> ) <sup>d)</sup>
<b>2.14.</b>	THF	0,1 mmol <sup>b)</sup>	90%	50,5:49,5
		----- <sup>a)</sup>	88%	52:48
	iPrOH	0,1 mmol <sup>b)</sup>	93%	49,3:50,7
		----- <sup>a)</sup>	62%	49,5:50,5

Tabela 3.6: Resultados obtidos com o ligando **2.14.** <sup>a)</sup> Benzaldeído (1 mmol), ligando 10 mol%, nitrometano 0,54 mL, 5 mL de solvente, 20 mol % de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 48 horas. <sup>b)</sup> Benzaldeído (0,8 mmol), ligando 10 mol%, nitrometano 0,54 mL, 5 mL de solvente, 0,1 mmol Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, 48 horas <sup>c)</sup> Determinado por RMN de <sup>1</sup>H <sup>d)</sup> Determinado por HPLC, usando uma coluna quiral.

Os resultados da tabela 3.6 mostram, uma vez mais, que a utilização dos compostos como ligandos em complexos de cobre conduziu a percentagens de conversão do benzaldeído mais elevadas, em comparação com as obtidas quando os mesmos compostos são usados como organocatalisadores. Os produtos obtidos são, no entanto, praticamente racêmicos, o que indica que estes compostos parecem não ser eficientes na indução de quiralidade.

Os resultados obtidos com o ligando da figura 3.5 (**2.17.**), um aminoálcool de base valina, encontram-se sumariados na tabela 3.7.

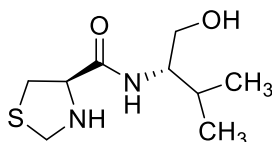


Figura 3.5: Estrutura química do ligando **2.17**.

Composto <sup>a)</sup>	Solvente	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	Conversão <sup>c)</sup>	<i>Er</i> (R:S) <sup>d)</sup>
<b>2.17.</b>	THF	0,1 mmol <sup>b)</sup>	58%	50:50
		----- <sup>a)</sup>	88%	48,6:51,4
	iPrOH	0,1 mmol <sup>b)</sup>	66%	50,2:49,8
		----- <sup>a)</sup>	71%	52,5:47,5

Tabela 3.7: Resultados obtidos com o ligando **2.17**. a) Benzaldeído (1 mmol), ligando 10 mol%, nitrometano 0,54 mL, 5 mL de solvente, 20 mol% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 48 horas. b) Benzaldeído (0,8 mmol), ligando 10 mol%, nitrometano 0,54 mL, 5 mL de solvente, 0,1 mmol Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, 48 horas c) Determinado por RMN de <sup>1</sup>H d) Determinado por HPLC, usando uma coluna quiral.

Para o composto **2.17.**, ao contrário do que se tinha observado com os compostos anteriores, a utilização deste como organocatalisador permitiu obter conversões mais elevadas, em comparação com as obtidas quando o mesmo composto foi usado como ligando. É ainda de salientar que, de um modo geral, as conversões foram inferiores às obtidas com os outros derivados da tiazolidina. Em relação aos *er*, este composto também não permitiu obter enantiosseletividades assinaláveis nos produtos nitroaldólicos.

Perante os resultados menos favoráveis, no que respeita à enantiosseletividade, obtidos com os organocatalisadores/ligandos acima descritos, decidiu-se ensaiar também o composto **2.4.**, protegido com Boc e, por conseguinte, mais impedido do ponto de vista estéreo, nas reações de Henry. Como as conversões foram, de um modo geral, mais elevadas na presença de cobre, o composto **2.4.** foi usado como ligando.

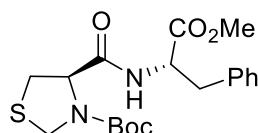


Figura 3.6: Estrutura química do ligando **2.4**.

O objetivo era comparar os resultados deste ligando com os do ligando **2.5**, que possuía o grupo amina desprotegido. Os resultados obtidos utilizando os ligando **2.4** e **2.5** apresentam-se na tabela abaixo, 3.8.

Composto a)	Solvente	Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O <sup>a)</sup>	Conversão <sup>b)</sup>	<i>Er</i> (R:S) <sup>c)</sup>
<b>2.4.</b>	THF	0,1 mmol	22%	51,2:48,8
	<i>i</i> PrOH	0,1 mmol	93%	54,8:45,2
<b>2.5</b>	THF	0,1 mmol	47%	49,6:50,4
	<i>i</i> PrOH	0,1 mmol	89%	50,9:49,1

Tabela 3.8: Resultados obtidos com o ligando **2.4**, e comparando este com os resultados obtidos com o ligando **2.5**. a) Benzaldeído (0,8 mmol), ligando 10 mol%, nitrometano 0,54 mL, 5 mL de solvente, 0,1 mmol Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, 20 mol% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 48 horas b) Determinado por RMN de <sup>1</sup>H c) Determinado por HPLC, usando uma coluna quiral.

Como se pode verificar na tabela, o ligando **2.4**, com o grupo amina protegida, apresenta maior conversão em isopropanol (93%) do que em THF (22%), à semelhança do que tinha sido observado com o ligando **2.5**. Quanto ao *er*, o valor obtido com o ligando **2.4**. (54,8:45,2) (*R:S*) em isopropanol é superior ao obtido com **2.5**. (50,9:49,1) (*R:S*). Este resultado parece indicar que um maior impedimento estereoquímico no azoto da tiazolidina tende a beneficiar o *er*, provavelmente por originar um complexo também mais impedido e, assim, permitir uma maior diferenciação das faces enantiotrópicas do aldeído, quando este coordena ao complexo metálico.

Estes resultados sugerem que seria de estudar também os outros ligandos protegidos com Boc, de modo a avaliar o seu potencial nas reações de Henry. No entanto, devido ao facto de os compostos já não se encontrarem disponíveis e por limitação de tempo, tal não foi possível.



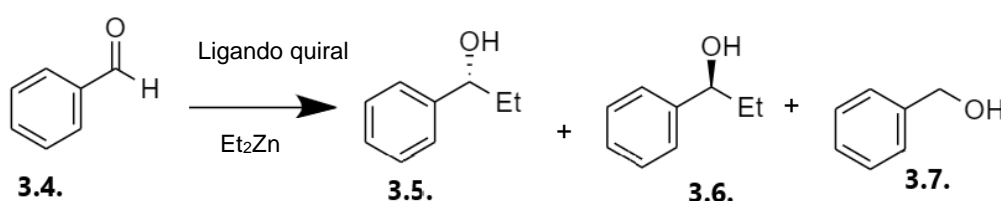
## 3.2. Reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos

Após o estudo dos ligandos sintetizados nas reações assimétricas de Henry, procedeu-se ao estudo desses mesmos ligandos em reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos. As reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos, como referido no capítulo 1, constituem um dos métodos de catálise assimétrica mais utilizados e mais eficazes na obtenção de álcoois secundários quirais. É usual, nestas reações, a utilização como catalisadores de reagentes organometálicos de zinco na presença de ligandos quirais. As reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos promovem a formação de um novo centro quiral e um aumento da cadeia carbonada do aldeído proquiral.

### 3.2.1. Alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com $ZnEt_2$

Na reação de alquilação enantiosseletiva de aldeídos, ocorre a coordenação de um ligando quiral com um reagente organometálico, formando-se assim, um complexo ligando-metal. Neste tipo de reações, é necessário usar um reagente organometálico, neste caso o dietilzinco, que tem diversas funções incluindo coordenar com o ligando e transferir o grupo etilo para o aldeído. Desta reação, obtém-se maioritariamente um dos dois enantiómeros dos álcoois secundários quirais.<sup>76-78</sup>

Neste estudo, o benzaldeído, **3.4.**, foi utilizado como substrato padrão nas reações de alquilação pois apresenta grandes diferenças de impedimento estereoquímico entre o grupo fenilo e o hidrogénio, o que facilita a indução de quiralidade, melhorando, assim, os *er*. Os produtos de reação de catálise que se obtêm são o (*R*) ou o (*S*)-1-fenilpropan-1-ol, **3.5.** e **3.6.**, respetivamente. Da reação de alquilação enantiosseletiva de aldeídos pode ainda formar-se um produto secundário, o álcool benzílico **3.7.**, como se apresenta no esquema 3.3. Este produto resulta da reação lenta do produto de etilação, o etil-1-fenilprop-1-óxizínco, com o benzaldeído.<sup>76-78</sup>



Esquema 3.3: Esquema geral da reação de alquilação enantiosseletiva de aldeídos

### 3.2.2. Resultados obtidos

Nas reações de alquilação efetuadas neste trabalho foram utilizadas condições de reação já otimizadas no grupo de investigação.<sup>75-78, 88</sup> Sucintamente, foi adicionado 15 mol% de ligando quiral em ciclo-hexano num tubo Schlenk, que foi sujeito a vácuo seguido de atmosfera inerte. Após arrefecimento em banho de gelo, adicionou-se benzaldeído e 2 equivalentes molares de uma solução 1M de dietilzinco em hexano. A reação foi depois agitada à temperatura ambiente, durante 24 horas. Os resultados obtidos são apresentados na tabela 3.9.

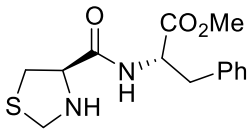
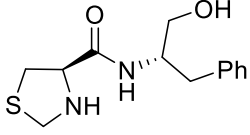
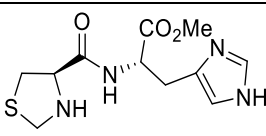
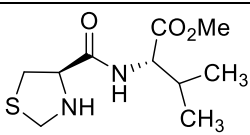
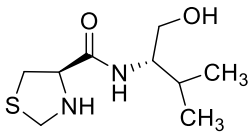
Ligando	Solvente	% conversão <sup>b)</sup>	1-fenilpropan-1-ol (%) <sup>b,c)</sup>	% <i>er</i> (R:S) <sup>d)</sup>
 <b>2.5.</b>	Ciclo-hexano	93%	86%	54,5:45,5
 <b>2.8.</b>	Ciclo-hexano	91%	91%	58,5:41,5
 <b>2.11.</b>	THF	24%	40%	58:42
 <b>2.14.</b>	Ciclo-hexano	86%	68%	59,5:40,5
 <b>2.17.</b>	Ciclo-hexano	94%	75%	59:41

Tabela 3.9: Resultados obtidos com os diferentes ligandos nas reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos. a) ciclo-hexano (4 mL), ligando quiral (0,15 mmol), benzaldeído (1 mmol), solução de dietilzinco em hexano 1M (2 mmol), 24 horas. b) Determinada por GC c). Relativa ao benzaldeído convertido d) Determinado por GC, utilizando uma coluna quiral.

A escolha do ciclo-hexano como solvente foi baseada em resultados anteriores do grupo de investigação que têm mostrado ser este o melhor solvente para reações de alquilação, pois é aquele em que, por norma, se obtêm melhores conversões e melhores *er*. No entanto, como se pode observar na tabela anterior, com o ligando **2.11**. foi utilizado THF como solvente, pois este ligando não é solúvel em ciclo-hexano. A presença de múltiplos átomos de azoto torna este ligando mais polar e, conseqüentemente, insolúvel em solventes mais apolares como o ciclo-hexano.

As percentagens de conversão obtidas foram elevadas (86-94%), exceto para o ligando **2.11**, cuja conversão foi de apenas 24%, o que poderá dever-se à utilização de THF como solvente. Os ligandos derivados da fenilalanina e da valina conduziram à formação de boas percentagens de produto quiral (68-91%). Já para o ligando derivado da histidina observou-se uma elevada percentagem de formação de produto secundário. Em relação aos *er* todos os ligandos conduziram a valores baixo de enantiosseletividade.



# Capítulo 4

Conclusão

Este projeto teve como objetivo a síntese de organocatalisadores/ligandos quirais derivados de tiazolidinas e de aminoácidos para estudo em reações assimétricas de Henry e em reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos.

A primeira parte do trabalho envolveu a síntese de uma tiazolidina, a partir do aminoácido *L*-cisteína e formaldeído, e sua posterior modificação com derivados de outros aminoácidos. Todos os ligandos sintetizados foram obtidos por modificação desta tiazolidina após proteção do grupo amina com dicarbonato de di-*t*-butilo. Paralelamente, foram preparados os derivados dos aminoácidos, por modificação estrutural da *L*-fenilalanina, *L*-histidina e *L*-valina, para posteriormente serem reagidos com a tiazolidina *N*-protegida. No caso da *L*-fenilalanina e da *L*-valina foram preparados dois tipos de derivados, um resultante da esterificação do grupo ácido com metanol e o outro da redução desse mesmo grupo ao álcool respectivo. No caso da *L*-histidina, foi apenas efetuada a esterificação com metanol. Para a *L*-fenilalanina foi estudada a viabilidade da síntese do respectivo éster metílico utilizando irradiação por micro-ondas. No entanto, como os rendimentos obtidos utilizando este método de síntese foram baixos, optou-se por realizar a reação via método convencional (reação com cloreto de tionilo e metanol). Assim, todos os ésteres dos aminoácidos foram preparados por reação dos ácidos com cloreto de tionilo e metanol, com excelentes rendimentos (86-99%). As reações de redução foram efetuadas utilizando hidreto de alumínio e lítio, como agente redutor, tendo-se obtido rendimentos superiores a 94%.

A tiazolidina *N*-protegida foi depois reagida com os aminoésteres ou aminoálcoois sintetizados que, após desproteção do grupo amina da tiazolidina com ácido fórmico ou ácido trifluoroacético, originaram os organocatalisadores/ligandos finais com rendimentos moderados (25-73%).

Para além dos derivados da tiazolidina acima mencionados foi ainda tentada a síntese de derivados da *L*-4-hidroxirolina, modificados com os derivados da *L*-fenilalanina (aminoéster e aminoálcool). Embora tenha sido possível sintetizar o derivado modificado com o aminoálcool, o rendimento global da sequência sintética foi muito baixo pelo que não foi possível ensaiar este composto nas reações de catálise.

Já na parte final deste trabalho ainda se tentou sintetizar alguns organocatalisadores/ligandos contendo grupos amina terciários, embora sem sucesso.

Utilizando os organocatalisadores/ligandos derivados das tiazolidinas sintetizadas, procedeu-se ao estudo destes nas reações assimétricas de Henry entre o benzaldeído e o nitrometano. Inicialmente foi necessário otimizar alguns parâmetros da reação, incluindo solvente e percentagem de base. Os melhores resultados foram obtidos utilizando 20 mol% de base,  $K_2CO_3$ , e THF ou isopropanol como solvente. Como

se verificou que os organocatalisadores sintetizados não eram muito eficientes na indução de quiralidade em reações de Henry, foi também estudada a possibilidade de estes serem usados como ligandos quirais em catálise heterogênea. Assim, foram preparados os complexos de cobre respectivos, e estes foram ensaiados em reações de Henry. Os resultados obtidos nestes estudos mostraram que, como organocatalisadores, os compostos sintetizados não se mostraram muito eficientes na indução de quiralidade nas reações de Henry, mas os complexos de cobre correspondentes apresentaram excelentes conversões (até 95%), embora com *er* baixos.

Os ligandos sintetizados foram também ensaiados na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com dietilzinco. Os resultados obtidos mostraram que era possível obter conversões elevadas do substrato (até 91%) mas *er* baixos.

Futuramente, seria interessante preparar alguns ligandos análogos aos sintetizados contendo grupos amina terciários, de modo a tentar evitar a utilização de bases para desprotonar o nitrometano. Também poderia ser interessante sintetizar derivados da *L*-4-hidroxi prolina e ensaiá-los em reações de Henry.





# **Capítulo 5**

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

# Procedimento experimental

Este capítulo apresenta os vários procedimentos experimentais utilizados para a síntese dos compostos descritos ao longo do trabalho, bem como as respectivas caracterizações por diversas técnicas, incluindo ressonância magnética nuclear e espectroscopia de infravermelho.

Também neste capítulo são descritos os métodos de secagem dos solventes utilizados e a aparelhagem utilizada ao longo deste trabalho.

## 5.1. Equipamentos

### Cromatografia

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada fina (TLC), usando placas de sílica 60 F<sub>254</sub>, com suporte de alumínio. Para as cromatografias em coluna foi empregue gel de sílica 60 (0,040-0,063 mm), fornecido pela Merck ou Fluka.

As determinações de conversões e excessos enantioméricos das reações catalíticas de alquilação enantiosseletiva de aldeídos foram efetuadas recorrendo à técnica de cromatografia gasosa. Foi utilizado um cromatógrafo *Agilent 7820A*, com detetor de ionização em chama. O gás arrastador utilizado foi o hidrogénio e a coluna capilar quiral de  $\gamma$ -ciclodextrina uma *FS-Lipodex* com 25 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno da *Machery-Nagel*.

### Ultrassons

Quando foi necessário recorrer a ultrassons, utilizou-se um equipamento Bandelin Sonorex RK100H, com frequência de 35 Hz e uma potencia de 80/160 W.

### Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espetros de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram obtidos num espetrómetro Bruker Avance III operando a 400 MHz (<sup>1</sup>H) ou a 100 MHz (<sup>13</sup>C), utilizando como referência interna o tetrametilsilano, TMS. Os desvios químicos,  $\delta$ , surgem indicados em ppm e os valores das constantes de acoplamento, J, em Hz.

### **Microondas (MW)**

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

### **Infravermelho**

Os espectros de infravermelho foram obtidos num espectrofotómetro Agilent Technologies Cary 630 FTIR, equipado com reflectância total atenuada (ATR).

### **HPLC**

Os excessos enantioméricos foram determinados por HPLC, num cromatógrafo Agilent, desgaseificador Agilent 1100, bomba quaternária Agilent 1100, forno Agilent 1200, detetor Diode Array (DAD) Agilent 1200, utilizando uma coluna quiral (Chiralpack® IB).

## **5.2. Reagentes e secagem de solventes**

### **Etanol e Metanol**

Refluxa-se um pouco de solvente na presença de magnésio e uma quantidade mínima de iodo. Após a formação do alcóxido de magnésio, adiciona-se a restante quantidade de solvente e deixa-se a refluxar durante cerca de duas horas e meia. Seguidamente estes solventes são destilados e guardados sobre peneiros moleculares 4Å.

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

### **THF, Éter Etílico, Ciclo-hexano, Hexano**

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

## Diclorometano e Clorofórmio

Foram refluxados na presença de  $\text{CaCl}_2$ , destilados e guardados sobre peneiros moleculares 4Å.

## Acetato de Etilo

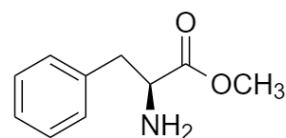
Foi refluxado durante 3 horas, na presença de carbonato de potássio, e de seguida destilado.

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

## 5.3. Síntese

### 5.3.1. Esterificação de aminoácidos

#### (S)-fenilalaninato de metilo via microondas

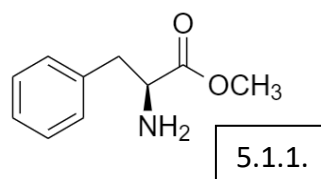


*L*-fenilalanina (5 mmol; 0,825 g) é adicionada a metanol (1,5 mL) num tubo de microondas, sob agitação magnética. É depois adicionado ácido sulfúrico (0,125 mL), cuidadosamente gota a gota. A mistura é sujeita a irradiação por microondas a uma temperatura de 120 °C e a uma pressão de 10 bar, por um período de 3 minutos.

Após arrefecimento, adicionar 20 mL de água destilada e basificar com uma solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  até pH 9. Extrair com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  várias vezes e secar as fases orgânicas combinadas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. Filtrar e evaporar. O produto obtido é um sólido amarelo.

Rendimento: 48%

**(S)-fenilalaninato de metilo**



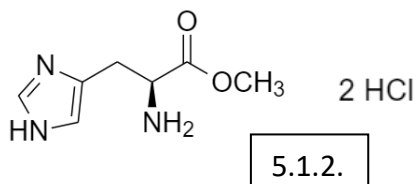
Num balão de fundo redondo colocar 20 mL de metanol seco e arrefecer em gelo. Adicionar 3,7 mL de SOCl<sub>2</sub>, gota a gota, e, de seguida, adicionar a *L*-fenilalanina (20 mmol; 3,30 g) ainda em gelo. Colocar a mistura anterior em refluxo durante 3 horas a uma temperatura aproximada de 65 °C.

Deixar arrefecer e evaporar os solventes. Adicionar uma solução de amoníaco a 36% ao resíduo obtido da evaporação, até que atinja um pH = 9. Extrair a solução com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> três vezes. Secar com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Filtrar e evaporar. O produto obtido é um sólido amarelo.

Rendimento: 99%

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,52 (s, 2H); 2,86 (dd, 1H, J= 8,0; 13,6 Hz); 3,10 (dd, 1H, J= 5,2; 13,6 Hz); 3,72 (s, 3H); 3,72-3,75 (dd, 1H, J= 5,2; 8,0 Hz); 7,18 – 7,33 (m, 5H).

**(S)-histidinato de metilo**



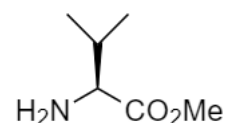
A uma suspensão de *L*-histidina (10 mmol; 2,0963 g) em metanol, foi adicionado cloreto de tionilo (11,987 mmol; 0,87 mL) gota a gota, 0° C. A reação foi então refluxada durante 3 horas.

Após a conclusão da reação, a mistura foi concentrada até à secura e co-evaporada várias vezes com metanol de modo a obter um sólido branco.

Rendimento: 95 %

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 3,30 – 3,33 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 4,48 (aprox. t, 1H, J = 7,0 Hz); 7,53 (s, 1H); 8,85 (sl, 2H); 9,08 (s, 1H).

### (S)-valinato de metilo



5.1.3.

Num balão de fundo redondo colocar 20 mL de metanol seco e arrefecer em gelo. Adicionar 3,7 mL de  $\text{SOCl}_2$  gota a gota e de seguida, adicionar a *L*-valina (20 mmol; 2,343 g), em gelo. Colocar a mistura anterior em refluxo durante 3 horas a uma temperatura aproximada de 65 °C.

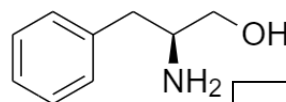
Deixar arrefecer e evaporar os solventes. Adicionar uma solução de amoníaco a 36% ao resíduo obtido da evaporação, até que atinja pH=9. Extrair a solução com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  três vezes. Secar com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. Filtrar e evaporar. O produto obtido é um sólido amarelo.

Rendimento: 86%

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  0,90 (d, 3H, J = 6,8 Hz); 0,97 (d, 3H, J = 6,8 Hz); 1,45 (sl, 2H); 1,98 – 2,06 (m, 1H); 3,30 (d, 1H, J = 5,2 Hz); 3,72 (s, 3H).

### 5.3.2. Redução de aminoácidos

#### (S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol



5.1.4.

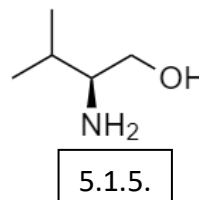
Num balão de fundo redondo colocar *L*-fenilalanina (20 mmol; 3,3036 g) em 75 mL de THF seco. Arrefecer a solução em gelo. Adicionar 2 g de  $\text{LiAlH}_4$  e agitar durante 30 minutos. Colocar em refluxo durante 3 horas.

Arrefecer a mistura em gelo e adicionar lentamente AcOEt até parar de borbulhar. Adicionar lentamente 2 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , 2 mL de NaOH a 15% e mais 6 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ . Filtrar sob celite. Secar o filtrado com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrar e evaporar. O produto obtido é um óleo incolor.

Rendimento: 94%

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,87 (s, 3H); 2,53 (dd, 1H, J = 8,4; 13,4 Hz); 2,79 (dd, 1H, J = 5,2 Hz; 13,4 Hz); 3,09 – 3,15 (m, 1H), 3,39 (dd, 1H, J = 7,2 ; 10,8 Hz), 3,64 (dd, 1H, J = 4,0; 10,8 Hz); 7,16 – 7,33 (m, 5H).

**(S)-2-amino-metilbutan-1-ol**



Num balão de fundo redondo colocar *L*-valina (20 mmol; 2,343 g) em 75 mL de THF seco. Arrefecer a solução em gelo. Adicionar 2 g de LiAlH<sub>4</sub> e agitar durante 30 minutos. Colocar em refluxo durante 3 horas.

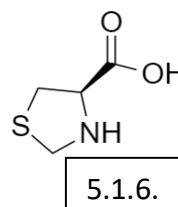
Arrefecer a mistura em gelo e adicionar lentamente AcOEt até parar de borbulhar. Adicionar lentamente 2 mL de H<sub>2</sub>O, 2 mL de NaOH a 15% e mais 6 mL de H<sub>2</sub>O. Filtrar sob celite. Secar o filtrado com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrar e evaporar. O produto obtido é um óleo incolor.

Rendimento: 98%

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 0,91 (d, 3H, J = 4,0 Hz) 0,93 (d, 3H, J = 4,0 Hz); 1,54-1,62 (m, 1H); 2,54 - 2,59 (m, 1H); 3,63 – 3,66 (m, 2H).

## 5.4. Síntese de tiazolidinas

**Ácido (*R*)-tiazolidina-4-carboxílico**



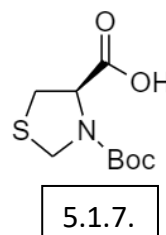
Num balão de fundo redondo colocar a *L*-cisteína (40 mmol; 4,86 g) e 20 mL de H<sub>2</sub>O. Adicionar uma solução de formaldeído a 37% (44 mmol; 3,6 mL) e deixar a reagir sob agitação, à temperatura ambiente durante uma noite.

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

Rendimento: 96%

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 3,25 (dd, 1H, J = 6,0; 11,2 Hz); 3,37 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 7,2; 11,2 Hz); 4,17 – 4,21 (m, 1H); 4,25 (d, 1H, J = 9,8 Hz); 4,40 (d, 1H, J = 9,8 Hz).

**Ácido (R)-3-(tert-butoxicarbonil)-tiazolidina-4-carboxílico**



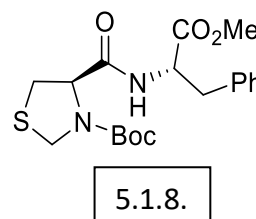
Num balão de fundo redondo, colocar 20 mmol da tiazolidina **5.1.6** (2,66 g), 40 mL de THF e 20 mL de H<sub>2</sub>O. Em banho de gelo, adicionar (BOC)<sub>2</sub>O (22 mmol; 4,76 g) e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12 mmol; 1,28 g). Deixar a reagir sob agitação à temperatura ambiente durante uma noite.

Adicionar uma solução de NaHSO<sub>4</sub> 1M até pH = 1 e extrair com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Secar com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrar e evaporar o solvente. O produto, um sólido branco, é cristalizado com éter etílico.

Rendimento: 98%

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,49 (s, 9H); 2,27 – 2,31 (m, 2H); 4,43 – 4,48 (m, 3H); 7,78 (sl, 1H).

**(R)-4-(((S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropano-2-il) carbamoil) tiazolidina-3-carboxilato de t-butilo**



Num balão de duas tubuladuras, equipado com funil de adição e septum, colocar a tiazolidina **5.1.7**. (10 mmol; 2,33 g); NEt<sub>3</sub> (10 mmol; 1,4 mL) e 35 mL de THF. Colocar no funil de adição uma solução do aminoéster **5.1.1**. (10 mmol; 1,502 g) em 10 mL de THF. Arrefecer em gelo e colocar sob atmosfera inerte. Com uma seringa adicionar



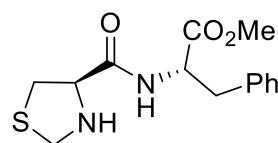
cloroformato de etilo (10 mmol; 1,5 mL). Deixar a reagir sob agitação à temperatura ambiente, durante 1h 30 min. Adicionar, gota a gota, a solução de aminoéster **5.1.1.** e deixar a reagir durante 24h.

Evaporar o solvente. Dissolver o resíduo em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavar com H<sub>2</sub>O. Secar com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrar e evaporar o solvente. Obtém-se um óleo que é cristalizado com éter etílico para dar um sólido branco.

Rendimento: 43%

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,43 (s, 9H); 3,07 (dd, 1H, J = 6,0; 14,0 Hz); 3,16-3,21 (m, 2H); 3,25-3,49 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 4,16 – 4,18 (m, 1H); 4,51 – 4,78 (m, 2H); 4,86 – 4,90 (m, 1H); 7,10- 7,13 (m, 2H); 7,24- 7,30 (m, 3H).

**(R)-tiazolidina-4-carbonil)-(S)-fenilalaninato de metilo**



5.1.9.

Num balão de fundo redondo colocar a tiazolidina **5.1.8.** (4 mmol; 1,423 g). Arrefecer em gelo e com funil de adição adicionar lentamente HCOOH (14,4 mL). Deixar aquecer lentamente até à temperatura ambiente. Deixar a reagir sob agitação à temperatura ambiente, durante 10 h.

Neutralizar com NaHCO<sub>3</sub> até pH= 7 e extrair com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Secar com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrar e evaporar o solvente. Obtém-se um sólido branco que é lavado várias vezes com éter etílico.

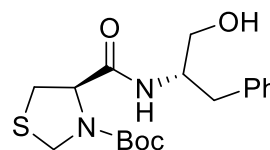
Rendimento: 56%

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 2,33 (sl, 1H); 3,04-3,10 (m, 2H) 3,23 (dd, 1H, J = 5,6; 14,0 Hz); 3,37 (dd, 1H, J = 4,4; 11,2 Hz); 3,58 – 3,61 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 4,10 – 4,15 (m, 2H); 4,80 – 4,85 (m, 1H); 7,09 – 7,11 (m, 2H); 7,22 – 7,31 (m, 3H); 7,47 (d, 1H, J = 7,2 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 35,2; 37,7; 52,4; 52,9; 53,4; 65,8; 127,2; 128,6; 129,2; 135,8; 170,6; 171,9.

IV (cm<sup>-1</sup>): 3294; 1741; 1703; 1688; 1662; 1547; 1388; 1366; 1206; 1155; 1111; 867; 750; 698.

**(R)-4-(((S)-1-hidroxi-3-fenilpropano-2-il) carbamoil) tiazolidina-3-carboxilato de *t*-butilo**



5.1.10.

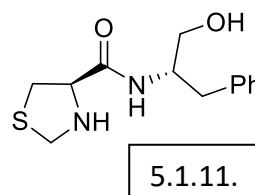
Num balão de duas tubuladuras, equipado com funil de adição e septum, colocar a tiazolidina **5.1.7.** (10 mmol; 2,33 g); NEt<sub>3</sub> (10 mmol; 1,4 mL) e 35 mL de THF. Colocar no funil de adição uma solução do aminoálcool **5.1.4.** (10 mmol; 1,502 g) em 10 mL de THF. Arrefecer em gelo e colocar sob atmosfera inerte. Com uma seringa adicionar cloroformato de etilo (10 mmol; 1,5 mL). Deixar a reagir sob agitação à temperatura ambiente, durante 1h 30 min. Adicionar, gota a gota, a solução de aminoálcool **5.1.4.** e deixar a reagir durante 24h.

Evaporar o solvente. Dissolver o resíduo em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavar com H<sub>2</sub>O. Secar com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrar e evaporar o solvente. Obtém-se um óleo que é cristalizado com éter etílico para dar um sólido branco.

Rendimento: 50%

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,46 (s, 9H); 2,80 (dd, 1H, J = 8,0; 13,8 Hz); 2,93 (dd, 1H, J = 8,5; 13,8 Hz); 3,15 – 3,30 (m, 2H); 3,59 (dd, 1H, J = 5,2; 11,2 Hz); 3,69 (dd, 1H, J = 4,0; 11,2 Hz); 4,08 – 4,17 (m, 1H); 4,4,18 – 4,24 (m, 1H); 4,55 (dl, 1H, J = 9,2 Hz); 4,62 (sl, 1H); 6,41 (sl, 1H); 7,19 – 7,31 (m, 5H).

**(R)-N-((S)-1-hidroxi-3-fenilpropano-2-il) tiazolidina-4-carboxamida**



Num balão de fundo redondo, colocar 5,3 mmol do composto **5.1.10.** e adicionar 8,8 mL de diclorometano seco e destilado. Colocar a solução a 0°C em atmosfera inerte e em agitação. Adicionar lentamente 7 mL de TFA e deixar a agitar durante 20 horas à temperatura ambiente.

Concentrar a solução sob pressão reduzida. Ao resíduo obtido é adicionado uma solução de NaOH 2M até pH = 12. Extrair com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O, duas vezes. Secar com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrar e evaporar. O produto obtido é um sólido amarelado.

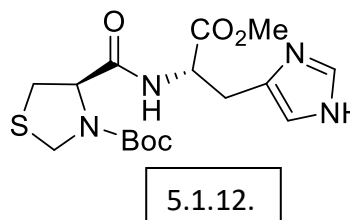
Rendimento: 73%

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 2,78 (dd, 1H, J = 8,8; 14,0 Hz); 2,97 (dd, 1H, J = 6,4; 14,0 Hz); 3,06 (dd, 1H, J = 7,6; 10,8 Hz); 3,33 (dd, 1H, J = 4,0; 10,8 Hz); 3,40 (d, 1H, J = 10,0 Hz); 3,64 (dd, 1H, J = 6,0; 11,2 Hz); 3,75 (dd, 2H, J = 3,6; 11,2 Hz); 4,04 (d, 1H, J = 10,0 Hz); 4,11 - 4,19 (m, 2H); 7,19 – 7,33 (m, 5H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 35,0; 36,9; 52,9; 53,1; 65,0; 65,8; 126,8; 128,7; 129,1; 137,3; 171,8.

IV (cm<sup>-1</sup>): 3371; 3312; 2933; 1647; 1637; 1518; 1510; 1439; 1056; 744; 700.

**(R)-4-(((S)-3-(1H-imidazol-4-il)-1-metoxi-1-oxopropano-2-il) carbamoil) tiazolidina-3-carboxilato de *t*-butilo**



Num balão de duas tubuladuras, equipado com funil de adição e septum, colocar a tiazolidina **5.1.7.** (5 mmol; 1,165 g); NEt<sub>3</sub> (5 mmol; 0,7 mL) e 18 mL de THF. Colocar no funil de adição uma solução do aminoéster da histidina, **5.1.2.**, (5 mmol; 1,21 g) em 15 mL de THF e NEt<sub>3</sub> (10 mmol; 1,4 mL). Arrefecer em gelo e colocar sob atmosfera

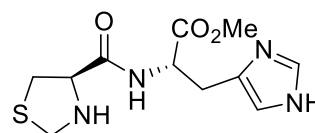
inerte durante 30 minutos. Com seringa adicionar cloroformato de etilo (5 mmol; 0,75 mL). Deixar a reagir sob agitação à temperatura ambiente durante 30 min. Adicionar gota a gota, a solução de aminoéster de histidina, **5.1.2.**, e deixar a reagir durante 24h.

Evaporar o solvente. Dissolver em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavar com H<sub>2</sub>O. Secar com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrar e evaporar o solvente. Obtém-se um óleo que é cristalizado com éter etílico para dar um sólido branco.

Rendimento: 68%

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1,45 (s, 9H); 3,03 – 3,43 (m, 4H); 3,72 (s, 3H); 4,59 – 4,78 (m, 3H); 4,82 – 4,86 (m, 1H); 7,25 (s, 1H); 8,05 (s, 1H).

**((R)-tiazolidina-4-carbonil)-(S)-histidinato de metilo**



5.1.13.

Num balão de fundo redondo colocar a tiazolidina **5.1.12.** (2,6 mmol; 1,00 g). Arrefecer em gelo e com funil de adição adicionar lentamente 10,4 mL de HCOOH. Deixar aquecer lentamente até à temperatura ambiente. Deixar a reagir sob agitação à temperatura ambiente durante 10 horas.

Neutralizar com NaHCO<sub>3</sub> até pH=7 e extrair com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Secar com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrar e evaporar. O produto obtido é um sólido branco.

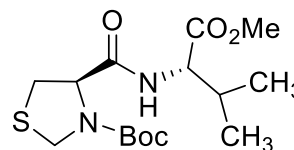
Rendimento: 44%

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 3,11 (m, 3H); 3,39 (dd, 1H, J = 6,8; 10,8 Hz); 3,74 (s, 3H); 3,98 (d, 1H, J = 9,8 Hz); 4,15 – 4,17 (m, 1H); 4,22 (d, 1H, J = 9,8 Hz); 4,80 – 4,85 (m, 1H); 7,2 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 8,04 (s, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 29,8; 35,4; 51,9; 52,6; 53,5; 66,0; 114,6; 136,9; 138,8; 170,8; 171,5.

IV (cm<sup>-1</sup>): 3300; 2946; /1743; 1663; 1656; 1406; 1387; 1287; 1245; 1216; 1174; 1016; 768.

**(R)-4-(((S)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutano-2-il) carbamoil) tiazolidina-3-carboxilato de *t*-butilo**



5.1.14.

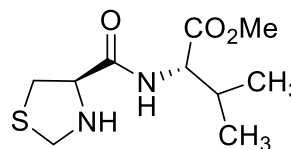
Num balão de duas tubuladuras, equipado com funil de adição e septum, colocar a tiazolidina **5.1.7.** (10 mmol; 2,33 g);  $\text{Net}_3$  (10 mmol; 1,4 mL) e 35 mL de THF. Colocar no funil de adição uma solução do aminoéster da valina **5.1.3.** (10 mmol; 1,31 g) em 10 mL de THF. Arrefecer em gelo e colocar sob atmosfera inerte durante 30 minutos. Com seringa adicionar o clorofornato de etilo (10 mmol; 1,5 mL) e deixar a reagir sob agitação à temperatura ambiente durante 30 min. Adicionar gota a gota, a solução de aminoéster **5.1.3.** e deixar a reagir durante 24h.

Evaporar o solvente. Dissolver em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavar com  $\text{H}_2\text{O}$ . Secar com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrar e evaporar o solvente. Obtém-se um óleo que é cristalizado com éter etílico para dar um sólido branco.

Rendimento: 82%

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  0,90 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz); 0,94 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz); 1,50 (s, 9H); 2,14 – 2,22 (m, 1H); 3,11 – 3,21 (m, 1H); 3,31 – 3,50 (m, 1H); 3,74 (s, 43); 4,31 – 4,45 (m, 1H); 4,53 – 4,56 (m, 1H); 4,60 – 4,67 (m, 1H); 4,70 – 4,84 (m, 1H).

**((R)-tiazolidina-4-carbonil) –(S)-valinato de metilo**



5.1.15.

Num balão de fundo redondo colocar a tiazolidina **5.1.14.** (4 mmol; 1,4 g). Arrefecer em gelo e com funil de adição adicionar lentamente 16 mL de  $\text{HCOOH}$ . Deixar aquecer lentamente até à temperatura ambiente. Deixar a reagir sob agitação à temperatura ambiente durante 10 horas.

Neutralizar com  $\text{NaHCO}_3$  até  $\text{pH} = 7$  e extrair com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Secar com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrar e evaporar.

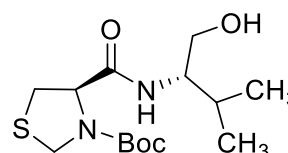
Rendimento: 40%

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  0,90 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 0,94 (d, 3H, J = 7,0 Hz); 2,45 – 2,52 (m, 1H); 3,12 (dd, 1H, J = 7,6; 11,0 Hz); 3,46 (dd, 1H, J = 4,0; 11,0 Hz); 3,75 (s, 3H); 4,0 (t, 1H, J = 10,4 Hz); 4,19 - 4,24 (m, 1H); 4,30 (dd, 1H, J = 8,0; 10,0 Hz); 4,52 (dd, 1H, J = 4,8; 9,2 Hz); 7,57 (d, 1H, J = 8,4 Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  17,7; 19,1; 31,3; 35,4; 52,2; 53,6; 56,9; 66,0; 170,8; 172,2.

IV ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3315; 2963; 1737; 1656; 1510; 1436; 1265; 1205; 1183; 1146.

**(R)-4-(((S)-1-hidroxi-3-metilbutano-2-il) carbamoil) tiazolidina-3-carboxilato de *t*-butilo**



5.1.16.

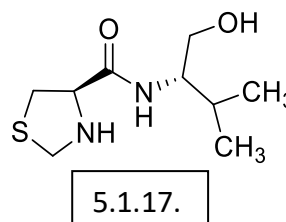
Num balão de duas tubuladuras, equipado com funil de adição e septum, colocar 10 mmol da tiazolidina **5.1.7.** (2,33 g); 10 mmol de  $\text{Net}_3$  (1,4 mL) e 35 mL de THF. Colocar no funil de adição uma solução de 10 mmol do aminoálcool L-valina **5.1.5.** (1,032 g) em 10 mL de THF. Arrefecer em gelo e colocar sob atmosfera inerte durante 30 minutos. Com seringa adicionar 10 mmol de clorofornato de etilo (1,5 mL) e deixar a reagir sob agitação à temperatura ambiente durante 30 min. Adicionar gota a gota, a solução de aminoálcool **5.1.5.** e deixar a reagir durante 24h.

Evaporar o solvente. Dissolver em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavar com  $\text{H}_2\text{O}$ . Secar com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrar e evaporar o solvente. Obtém-se um óleo que é cristalizado com éter etílico para dar um sólido branco.

Rendimento: 90%

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  0,92 (d, 3H, J= 6,6 Hz); 0,96 (d, 3H, J= 6,6 Hz); 1,49 (s, 9H); 1,85 – 1,88 (m, 1H); 3,17 -3,34 (m, 2H); 3,66 – 3,78 (m, 2H); 4,18 - 4,29 (m, 1H); 4,41 - 4,49 (m, 1H); 4,58 -4,70 (m, 2H).

**(R)-N-((S)-1-hidroxi-3-metilbutano-2-il)  
tiazolidina-4-carboxamida**



Num balão de fundo redondo colocar 5,3 mmol do composto **5.1.16.** e adicionar 8,8 mL de diclorometano seco e destilado. Colocar a solução a 0 °C em atmosfera inerte e em agitação. Adicionar lentamente 7 mL de TFA e deixar a agitar durante 20 horas à temperatura ambiente.

Concentrar a solução sob pressão reduzida. Ao resíduo obtido, é adicionado uma solução de NaOH 2M até pH = 12. Extrair com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O, duas vezes. Secar com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrar e evaporar. O produto obtido é um óleo amarelado.

Rendimento: 25%

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 0,93 (d, 3H, J = 6,8 Hz) ; 0,97 (d, 3H, J = 6,8 Hz); 1,87 – 1,95 (m, 1H); 2,48 (sl, 2H); 3,15 (dd, 1H, J = 8,0; 11,0 Hz); 3,48 (dd, 1H, J = 4,0; 11,0 Hz); 3,64 – 3,75 (m, 3H); 3,91 -4,00 (m, 1H); 4,21 – 4,30 (m, 2H); 7,32 (s, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 18,5; 19,7; 29,0; 35,3; 53,5; 57,1; 64,1; 66,0; 171,9.

IV (cm<sup>-1</sup>): 3294; 3268; 2930; 1645; 1560; 1069; 993; 924; 869; 662.

## 5.5. Reações de catálise assimétrica

### 5.5.1. Procedimento geral para a reação assimétrica de Henry

Colocar num balão de fundo redondo, equipado com agitação magnética, o ligando (10 mol%) e o solvente (5,0 mL). Deixar agitar à temperatura ambiente até à

dissolução do ligando estar completa. De seguida, adiciona-se o sal do metal de transição (10 mol%), e deixa-se a agitar à temperatura ambiente durante cerca de 2 horas até formar o complexo.

À solução resultante, adicionar benzaldeído (80  $\mu$ L; 0,8 mmol) e nitrometano (4,2 mL; 44,8 mmol). Deixa-se agitar durante 10 min e de seguida, adiciona-se a base (20 mol%; 0,04 mmol). A mistura reacional, fica a agitar durante 48 horas, à temperatura ambiente.

Ao fim deste tempo, o solvente é removido a pressão reduzida e o resíduo é purificado por coluna de cromatografia em gel de sílica utilizando acetato de etilo/hexano (1:3), como eluente.

### **Análise das misturas reacionais**

As percentagens de conversão e produto secundário foram determinadas por RMN de  $^1\text{H}$ . Os excessos enantioméricos para o 1-fenil-2-nitroetanol foram determinados por HPLC utilizando uma coluna quiral, *chiralpack IB* e uma mistura de hexano e isopropanol (90:10) como eluente e um fluxo de 1 mL/min.

### **5.5.2. Reação de Alquilação Enantiosseletiva de Aldeídos**

Seguiu-se o procedimento descrito por Murtinho *et al*<sup>78</sup> para esta reação. Pesar o ligando (0,15 mmol) para um tubo de Schlenk, seco numa estufa durante pelo menos 2 horas a 120 °C, equipado com agitação magnética, selando-o com um septo. Fez-se vácuo e, posteriormente, colocou-se em atmosfera inerte.

O tubo de Schlenk é arrefecido num banho de gelo e adicionou-se com uma seringa o ciclo-hexano seco e destilado (4,0 mL), o benzaldeído (0,1 mL; 1,0 mmol) e, por fim, uma solução de 1M de dietilzinco em hexano (2,0 mL; 2,0 mmol). Deixou-se agitar durante 10 minutos no banho de gelo, e à temperatura ambiente durante 24 horas.

Ao fim das 24 horas, adicionou-se uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1,0 mL) e uma solução de  $\text{HCl}$  2M (1,0 mL). A mistura reacional, foi extraída com éter etílico três



vezes e lavada a fase orgânica uma vez com água e outra com solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrou-se e evaporou-se.

### **Análise das misturas reacionais**

Para análise das misturas reacionais, os produtos das catálises foram dissolvidos em 2,0 mL de diclorometano, sendo injetados 0,3 µL no GC e analisadas segundo programas isotérmicos de temperaturas adequados à separação dos enantiômeros. O enantiômero do 1-fenilpropan-1-ol pode ser separado a 90 °C. Os tempos de retenção do benzaldeído, do enantiômero (*R*) e do (*S*), são 5,4 min, 19,4 min e 20,4 min, respectivamente. O produto secundário proveniente da catálise (álcool benzílico), tem um tempo de retenção de aproximadamente 14,6 min.



# Referências

1. Paiva, A. *Soc. Port. Química*. **2006**, 103 (2), 56–61.
2. J. Wahnou, *Asymmetric Synthesis using Chiral Pool Hydroxyacids*, Tese de doutoramento, Universidade Nova de Lisboa, **2007**.
3. Brooks, W.H.; Guida, W. C.; Daniel, K. G.; *Curr. Top Med. Chem.*, **2011**, 11 (7), 760-770.
4. Rocha Gonsalves, A. M. d'A; Serra, M. E. S.; Eusébio, M. E. *Estereoquímica*; Imprensa Universidade de Coimbra, **2011**.
5. Lin, G.; Li, Y.; Chan, A. S. C. *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*; Wiley, J., Ed.; **2001**.
6. Burke MJ, Devidas M, Maloney K, Angiolillo A, Schore R, Dunsmore K, Larsen E, Mattano LA Jr, Salzer W, Winter SS, Carroll W, Winick NJ, Loh ML, Raetz E, Hunger SP, Bleyer A.; *Leuk Lymphoma*. **2018**; 59 (7),1624-1633.
7. Bertelsen, S.; Jørgensen, A.; *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 2178-2189.
8. Casado, N.; Valimaña-Traverso, J.; García, MÁ.; Marina, ML.; *Crit. Ver. Aal. Chem.*, **2020**; 50 (6), 554-584.
9. D. Murtinho, *Desenvolvimento de novos catalisadores quirais para alquilação e redução*. Tese de doutoramento, Universidade de Coimbra, **2006**.
10. Berg, J. M.; Tymoczko, J. L.; Stryer, L.; *Biochemistry*, 7ª edição, **1958**.
11. Thall, E.; *Chem. Educ.*, **1996**, 73 (6), 481.
12. Nguyen, L. A.; He, H.; Huy, C. P.; *Int. J. Biomed. Sci.*, **2006**, 2 (2), 85.

13. Batista, A. N. L.; Santos, F. M. dos; Batista, J. M.; Cass, Q. B.; *Molecules*, **2018**, 2, 492.
14. Wang, y.; Lu, H.; Xu P.; *Acc. Chem Res.*; **2015**; 48 (7), 1832-44.
15. Álvaro Takeo Omori, Viviane Barbosa Portas e Camila de Souza de Oliveira. *Quim. Nova*, Vol. 35, No. 2, **2012**, 435-437.
16. Neves, C.T. Síntese de Ligandos Tiazolidínicos para Catálise Enantiosseletiva, Tese de Mestrado, Universidade de Coimbra, Setembro de **2016**.
17. Félix, A. R.G., Síntese de Novos Organocatalisadores Quirais para Reações Assimétricas, Tese de Mestrado, Universidade de Coimbra, Setembro de **2015**.
18. W. S. Knowles, Asymmetric Hydrogenations (Nobel Lecture), *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 41, **2002**, 1998-2007.
19. A. Noyori e T. Takaya, *J. Org. Chem.*, **1987**, vol. 52, 3174-3176.
20. Wu, G.; *Amino Acids*, **2009**; 37 (1), 1-17.
21. Liu X.; Niu, H.; Li, Q.; Gu, P.; *Biotech.*, **2019**; 9 (3), 85.
22. Ikeda, M.; *Ad Biochem Eng. Biotechnol.*; **2003**; 79, 1-35.
23. Carubelli, V.; Lastrini, A. I.; Lazzarini, V.; Gheorghide, M.; Metra, M.; Lombardi, C.; *Heart Fail Rev.*; **2015**, 20 (1), 39-51.
24. Nitz, K.; Lacy, M.; Atzler, D.; *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, **2019**; 39, 319-30.
25. Barnham, K. J.; Djuran, M. I.; Murdich, P. del S.; Ranford, J. D.; Sadler, P.J.; *Inorg. Chem.*, **1996**, 35 (4), 1065-1072.
26. Chen, A.; Weber, I. T.; Harrison, R. W.; Leis, J.; *J. Biol. Chem.*, **2006**; 291 (7), 4173-2.

27. Ma, Chao-Mei; Kully, M.; Khan, J. K.; Hattori, M.; Daneshtlab, M.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15 (21), 6830-3.
28. Zhang, Yi-Nan; Zhang, W.; Hong, D.; Shi, L.; Shen, Q.; Li, Jing-Ya; Li, J.; Hu, Li-Hong; *Bioorg Med Chem*, **2008**, 16 (18), 8697-730-43.
29. Anbharasi, V.; Cao, N.; Feng, Si-Shen; *J. Biomed Mater Res. A.*, **2010**, 94 (3), 730-43.
30. Nelson, David L; Cox, Michael M.; *Lehninger: Principles of Biochemistry*, 4 ed., **2004**, [S.l.]: W.H.Freeman.
31. Voet, Donald and Voet, G. Judith. *Bioquímica 4a edição*. Artmed, **2015**.
32. Paula, P. M. Síntese de Tiazolidinas Quirais e Aplicação em Catálise Assimétrica, Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Santa Maria, **2006**.
33. Morar, C.; Sacalis, C.; Lameiras, P.; Soran, A.; Khartabil, H.; Antheaume, C.; Bratu, I.; Moldovan, O.; Darabantu, M.; *Tetrahedron*, **2013**, 69 (47), 9966.
34. Jain, A. K.; Vaidya, A.; Ravichandran, V.; Kashaw, S. K.; Agrawal, R. K.; *Bioorganic Med. Chem.*, **2012**, 20 (11), 3378.
35. Silva, T. L. da; Miolo L. M. F.; Sousa, F. S. S.; Brod, L. M. P.; Savegnago, L.; Schneider, P. H.; *Tetrahedron Letters*; **2015**, 56, 6674-6800.
36. Cordova, A.; Notz, W.; Barbas, C. F.; *Ill Chem. Commun.*, **2002**, 3024.
37. Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 1733–1738.
38. Braga, A. L.; Ludtke, D. S.; Wessjohann, L. A.; Paixão, M. W.; Schneider, P. H.; *J. Mol. Catal. A*, **2005**, 229, 47.

39. Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H.; *Tetrahedron*, **2002**, 58, 10413–10416.
40. Rambo, R. S.; Schneider, P. H.; *Tetrahedron Asymmetry*, **2010**, 21 (18), 2254–2257.
41. Dalko, P. I., Moisan, L.; *Angew. Chem. Int.Ed.*, **2004**, 43, 5138.
42. Hajos Z. G., Parrish, D. R.; *J. Org. Chem.*, **1974**, 39 (12), 1615.
43. List, B., Lerner, R. A., Barbas II, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122 (10), 2395.
44. Alvarez-Casao, Y.; Marques-Lopez, E.; Herrera, R.P.; *Symmetry*, **2011**, 3, 220-245.
45. Dalko P., Moisan L.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 3726.
46. McMillan, D. W. C.; *Nature*, **2008**, 455, 304.
47. Sahoo, B. M.; Banik, B. K.; *Current Organocatalysis*, **2019**, 6, 92-105.
48. Boruwa, J.; Gogoi, N.; Saikia, P. P.; Barua, N. C.; *Tetrahedron Asymmetry*, **2006**, 17 (24), 3315–3326.
49. Mangawa, S. K.; Singh, A. K.; Awasthi, S. K.; *RSC Adv.*, **2015**, 5, 61144 – 61147.
50. Boruwa, J.; Gogoi, N.; Saikia, P. P.; Barua, N. C.; *Tetrahedron Asymmetry*, **2006**, 17, 3315–3326.
51. Sonsona, I.G.; Alegre-Requena, J. V.; Marqués-Lopez, E.; Gimeno, M. C.; Herrera, R. P.; *Chem. Eur. J.*, **2020**, 26, 5469 – 5478.
52. Wilmot, C. S.; Rappenglück, B.; Li, X.; *Geosci. Model Dev. Discuss.*, **2014**, 7, 1-39.

53. Takizawa, S.; Artega, F. A.; Yoshida, Y.; Suzuki, M.; Sasai, H., *Org. Lett.*, **2013**; 15 (16), 4142-5.
54. Ananthi, N.; Velmathi, S.; *Indian J. Chem. - Sect. B Org. Med. Chem.*, **2013**, 52, 87–108.
55. Shaikh, I. R.; Hindawi Publishing Corporation, *Journal of Catalysts*, Volume **2014**, Article ID 402860, 35 pg.
56. Chinchilla, R.; Nájera, C.; Agulló, P. S.; *Tetrahedron: Asymmetry.*, **1994**, 5 (7), 1393–1402.
57. IUPAC. *Nomenclature of Inorganic Chemistry: IUPAC Recommendations*; 2005.
58. Christensen, C.; Juhl, K.; Jørgensen, K. A.; *Chem. Commun.*, **2001**, 2222–2223.
59. Dong, L.; Chen, F.; *Asymmetric catalysis in direct nitromethane-free Henry reactions*; RSC Adv., **2020**, 10, 2313.
60. Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125 (42), 12692–12693.
61. Arai, T.; Takashita, R.; Endo, Y.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A.; *J. Org. Chem.*, **2008**, 73 (13), 4903–4906.
62. Kogami, Y.; Nakajima, T.; Ikeno, T.; Yamada, T.; *Synthesis.*, **2004**, 1947–1950.
63. Lai, G.; Guo, F.; Zheng, Y.; Fang, Y.; Song, H.; Xu, K.; Wang, S.; Zha, Z.; Wang, Z.; *Chem. A Eur. J.*, **2011**, 17 (4), 1114–1117.
64. Requena, J. V. A.; López, E. M.; Herrera, R.; *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, 360 (1), 124–129.
65. Konev, V. N.; Pai, Z. P.; Khlebnikova, T. B.; *Russian Journal of Organic Chemistry*, **2020**, Vol. 56, No. 4, 604–612.

66. Tetour, D.; Novotná, M.; *Catalysts*, **2021**, 11, 41.
67. Rénio, M. R. R.; Sousa, F. J. P. M.; Tavares, N. C. T.; Valente, A. J. M.; Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; *Appl Organomet Chem.*, **2021**; 35, 6175.
68. Serra, M. E. S. "Enantioselective Alkylation of Aldehydes with Organozinc Reagents" in *Catalysis from Theory to Application*; Figueiredo, J. L., Pereira, M. M., Faria, J., Eds.; Imprensa da Universidade de Coimbra: Coimbra, **2008**.
69. Soai, K.; Niwa, S.; *Chem. Rev.*, **1992**, 92 (5), 833–856.
70. Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizo, H.; Suzuki, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 1455-1460.
71. Oguni, N.; Omi, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25 (26), 2823.
72. Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 6072.
73. Kim, S. H.; Chung, S. T.; Jin, M. J.; *J. Ind. Eng. Chem.*, **1998**, 4 (4), 345–347.
74. Amako, Y.; Woo, C. M.; *Nature Chemistry*; **2019**, 11, 1080-1082.
75. Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Gonsalves, A. M. d'A. R.; *Appl. Organomet. Chem.*, **2008**, 22 (9), 488–493.
76. 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.
77. Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Paz, V.; *Tetrahedron Asymmetry.*, **2017**, 28 (2), 381–386.
78. Murtinho, D.; Serra, M. E. S.; Gonsalves, A. M. d'A. R.; *Tetrahedron Asymmetry.*, **2010**, 21 (1), 62–68.



79. Noyori, R.; Suga, S.; Kawai, K.; Okada, S.; Kitamura, M.; *Pure Appl. Chem.*, **1988**, 60 (11), 1597.
80. Yamakawa, M.; Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117 (23), 6327–6335.
81. Yamakawa, M.; Noyori, R.; *Organometallics*, **1999**, 18 (2), 128.
82. Kim, S. H.; Ahn, S. J.; Chung, S. T.; Jin, M. J.; *J. Ind. Eng. Chem.*, **1997**, 3 (1), 37.
83. Murtinho, D.; Ogihara, C. H.; Serra, M. E. S.; *Tetrahedron Asymmetry*, **2015**, 26 (21–22), 1256–1260.
84. Braga, A. L.; Milani, P.; Vargas, F.; Paixão, M. W.; Sehnem, J. A.; *Tetrahedron Asymmetry*, **2006**, 17 (19), 2793–2797.
85. Turtuaut, F.; Ouahrani-Bettache, S.; Montero, J.; Köhler, S.; Winum, J.; *Med. Chem. Commun.*; **2011**, 2, 995.
86. Turtuaut, F.; Ouahrani-Bettache, S.; Montero, J.; Köhler, S.; Winum, J.; *Med. Chem. Commun.*, **2011**, 2, 995.
87. Rénio, M. A. R. R. *Síntese de Ligandos Quirais para Reações Assimétricas de Henry*, Tese de Mestrado, Universidade de Coimbra, **2016**.
88. Rocha Gonsalves, A.M. d'A; Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; *J. Mol. Catal. A Chem.*; **2006**, 250, 104-113.

