

Nélia Cristina Tadeu Tavares

THIAZOLIDINAS: DA CATÁLISE ENANTIOSELETIVA À DINÂMICA MOLECULAR

Mestrado em Química

Departamento de Química

FCTUC

Setembro de 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Nélia Cristina Tadeu Tavares

TIAZOLIDINAS: DA CATÁLISE ENANTIOSSELETIVA À DINÂMICA MOLECULAR

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

Orientação:

Professor Doutor Alberto António Caria Canelas Pais

Professora Doutora Maria Elisa Silva Serra

Setembro de 2016

Universidade de Coimbra

“O Homem primeiro tropeça, depois anda, depois corre, um dia voará.”

José Saramago, Memorial do Convento

“De Coimbra, fica um tempo que não passa

Neste passar de um tempo que não volta.”

Manuel Alegre

Agradecimentos

Desde pequena, o meu jogo favorito de computador sempre foi o *Super Mário*. Apesar de fictício, fui reparando ao longo dos anos que o *Super Mário* se assemelha muito à minha interpretação do que é a vida. Começa por ser simples, com um ou outro imprevisto, e vai evoluindo, complicando-se, tornando-se cheia de obstáculos que, a seu tempo, temos e precisamos de enfrentar para, em última análise, chegarmos a um dado objetivo. Neste momento, onde já consigo ver de forma distinta o castelo que dita o fim do jogo, é fácil reparar que, apesar de ter percorrido um longo caminho, nunca o conseguiria terminar se não existissem vários apoios durante o percurso, que possibilitaram a passagem sucessiva de nível em nível até à prova de fogo final. Literalmente. Reservo, assim, este pedaço de papel para prestar os devidos agradecimentos a todos aqueles que, ao longo do tempo, me foram acompanhando e sempre me incentivaram a ser mais e melhor. Direta ou indiretamente, o trabalho escrito nesta tese tem também a vossa marca.

Ao Professor Doutor Alberto Canelas Pais e à Professora Doutora Elisa Serra agradeço, em primeiro, a orientação ao longo deste trabalho. Obrigada por toda a instrução, apoio, confiança e amizade. Obrigada por todas as portas que me abriram e por serem, para além de excelentes professores, exemplos a seguir no futuro. Não poderia ter duas pessoas melhores a percorrer este caminho comigo.

À Doutora Sandra Nunes, o meu obrigado por todo o auxílio e ensino. Por toda a dedicação, perseverança, amizade e grande profissionalismo, sempre aliados a momentos de boa disposição e descontração, essenciais a um bom ambiente de trabalho.

À Professora Doutora Dina Murtinho e à Mestre Tânia Firmino tenho a agradecer todo o apoio prestado e o facto de sempre me terem demonstrado a maior simpatia e disponibilidade.

Ao Doutor Rui Brito e ao Pedro Cruz o meu bem haja pela colaboração nos estudos de RMN. À Mestre Sílvia Gramacho agradeço toda a disponibilidade, ajuda e positivismo que sempre demonstrou.

Ao Grupo de Química Orgânica da Universidade de Coimbra agradeço todo o espírito de entreajuda, o acolhimento e a diversão, que nunca precisou ser posta de parte enquanto se trabalhava. Irei guardar sempre com carinho todos os momentos que vivemos, os laços que criámos e a forma maravilhosa como, apesar de todos diferentes, fomos peças que encaixaram perfeitamente. Formámos

uma verdadeira equipa. Obrigada por me mostrarem que, de facto, a união faz a força. Não posso deixar de agradecer de forma mais particular à Márcia, cujas inocência, sinceridade e alegria me marcaram profundamente e me proporcionaram grandes momentos e grandes gargalhadas. À Dona Lurdes agradeço todas as confidências, bem como a generosidade, lealdade e simpatia que tanto a caracterizam.

Aos meus amigos e colegas de curso tenho a agradecer o apoio que me deram em todas as situações e o facto de sempre terem acreditado em mim. De forma especial, agradeço à Luísa, à Mariana e à Sara. Obrigada por todos os vossos conselhos e apoio sempre incondicional, por me terem feito sentir cada vez mais em casa, por me enriquecerem como pessoa e por todos os dias me ajudarem neste desafio em que vale tudo, menos parar. Que os caminhos futuros das nossas vidas, não impeçam o regresso a todas as memórias que construímos juntas.

Não importa os anos que passem desde a nossa saída para outro local, o desejo de voltar nunca nos abandona. Aos meus amigos, sobretudo os de sempre, Melanie, Rafaela, Rita, Rodrigo e, principalmente, ao Toninho, tenho a agradecer todos os anos de vivência em comum, em que nunca vacilaram e sempre estiveram ao meu lado nos melhores e, acima de tudo, nos piores momentos. Obrigada por termos aprendido juntos o significado da amizade e por darem tanta luz à minha vida.

Aos meus pais e à minha irmã, 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 por sempre me terem dado, não o que queria, mas o que precisava, por me protegerem e pela liberdade, o maior direito de cada ser vivo. Obrigada por me lembrarem, a cada dia, que tenho uma grande força dentro de mim.

À minha madrinha, a minha segunda mãe, que me ensinou a ler e a escrever, que nunca desistiu de me mostrar o valor do esforço e do trabalho, obrigada por sempre ter acreditado em mim e por tornar possível tudo aquilo que sou hoje.

Aos meus avós, agradeço o carinho, acolhimento e devoção que sempre os caracterizaram, não podendo deixar de prestar a minha homenagem à avó Mimi e ao avô João. Guardo-vos com o maior amor no meu coração e sei que, apesar de terem partido cedo demais, sempre me protegerão e olharão por mim como no primeiro dia.

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.

Um agradecimento especial ao professor Marco Fernandes, por me ter apresentado à Química e me ter feito apaixonar por ela.

A todos aqueles que tornam a minha vida “mais fácil, mais simples e mais bonita”,

Obrigada.

Índice

Índice de Figuras	XI
Índice de Esquemas.....	XV
Índice de Tabelas.....	XVII
Nomenclatura e Abreviaturas	XIX
Nomenclatura.....	XIX
Abreviaturas.....	XIX
Resumo.....	XXIII
Abstract	XXV
Capítulo I – Introdução.....	3
1.1 - Tiazolidinas.....	3
1.1.1 – Vias de Síntese de Tiazolidinas	4
1.1.2 – Propriedades e Aplicações de Tiazolidinas.....	7
1.2 – Estereoquímica e Síntese Assimétrica.....	11
1.2.1 – Compostos Quirais e a Sua Importância	13
1.2.2 – Síntese Assimétrica.....	14
1.2.2.1 - Métodos em Síntese Assimétrica.....	16
1.3 – Alquilação Enantiosseletiva de Aldeídos	19
1.3.1 – Considerações Mecanísticas.....	21
1.3.2 – Tiazolidinas: Ligandos em Alquilação Enantiosseletiva de Aldeídos	23
1.4 – Química Computacional	26
1.4.1 – Métodos em Química Computacional.....	28

1.4.1.1 – Mecânica Quântica	29
1.4.1.1 – Mecânica Molecular	32
1.4.2 – Dinâmica Molecular	33
Capítulo II – Síntese de Ligandos Tiazolidínicos Quirais	39
2.1 – Tiazolidinas Derivadas da D-Penicilamina	39
2.1.1 – Tiazolidinas tipo (S)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo	41
2.1.2 – Tiazolidinas tipo (S)-4-hidroximetil-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina	47
2.2 – Bistiazolidinas Derivadas da L-Cisteína	50
2.2.1 – Abordagem I	51
2.2.2 – Abordagem II	54
2.2.2 – Abordagem III	56
2.3 – Tiazolidinas Derivadas da L-Cisteína	58
2.3.1 – Outras aproximações à síntese da tiazolidina 2.27	66
2.4 – Conclusões	68
Capítulo III – Alquilação Enantiosseletiva de Aldeídos	73
3.1 – Tiazolidinas Derivadas da D-Penicilamina	74
3.1.1 – Tiazolidinas tipo (S)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo	74
3.1.1.1 – Tiazolidina 2.3 na alquilação enantiosseletiva de novos aldeídos	77
3.1.2 – (S)-4-Hidroximetil-5,5-dimetil-1,3-tiazolidinas	80
3.2 – Bistiazolidinas Derivadas da L-Cisteína	81
3.3 – Tiazolidinas Derivadas da L-Cisteína	82
3.4 – Estudos Teóricos: Coordenação e Seletividade	83
3.4.1 – Detalhes Computacionais	85
3.5 – Conclusões	90
Capítulo IV – Estudos de Dinâmica Molecular	97
4.1 – Simulações em Água	100
4.1.1 – Raíz do Desvio Quadrático Médio (RMSD)	101
4.1.2 – Funções de Distribuição Radial (RDF)	102

4.1.3 – Análise de Clusters	105
4.2 – Simulações em DPPC.....	107
4.2.1 – Funções de Densidade de Probabilidade	107
4.2.2 – Parâmetro de Ordem de Deutério	110
4.2.3 – Deslocamento Quadrático Médio (MSD)	111
4.2.4 – Análise de Clusters	113
4.3 – Coeficiente de Partição Octanol/Água	115
4.4 – Conclusões.....	116
Capítulo VI – Experimental.....	121
5.1 – Instrumentação	121
5.2 – Purificação e Secagem de Solventes e Reagentes.....	122
5.3 – Métodos Sintéticos Referentes ao Capítulo II.....	123
5.3.1 – Tiazolidinas Derivadas da D-Pencilamina	123
5.3.2 – Bistiazolidinas Derivadas da L-Cisteína	130
5.3.3 – Tiazolidinas Derivadas da L-Cisteína	134
5.4 – Métodos Sintéticos Referentes ao Capítulo III.....	137
Comentário Final	141
Referências.....	143
Anexos.....	153
Anexo A – Representação da Geometria Otimizada da Espécie 3.1	153
Anexo B – Representação da Geometria Otimizada da Espécie 3.17	154
Anexo C – Representação da Geometria Otimizada da Espécie 3.18	155
Anexo D – Representação da Geometria Otimizada da Espécie 3.19	156
Anexo E – Representação da Geometria Otimizada da Espécie 3.20	158

Índice de Figuras

Figura 1.1 - Representação e numeração dos anéis tiazolidínicos e oxazolidínicos, respetivamente.	3
Figura 1.2 - Anel tiazolínico.....	3
Figura 1.3 - Tiazolidinas sintetizadas com sucesso por Sriramurthy e colaboradores.	4
Figura 1.4 - Tiazolidinas sintetizadas com sucesso por Donohoe e colaboradores.....	5
Figura 1.5 - L-Cisteína ácida e esterificada, respetivamente, e tiazolidinas correspondentes.	6
Figura 1.6 - Flexibilidade sintética do anel tiazolidínico.	7
Figura 1.7 – Compostos tiazolidínicos e respetivas aplicações farmacológicas.	8
Figura 1.8 - Estrutura da penicilina.	8
Figura 1.9 – Compostos tiazolidínicos com atividade anticancerígena.	9
Figura 1.10 – Ligandos derivados da penicilamina analisados por Hanessian na redução assimétrica de cetonas.	10
Figura 1.11 - Ácido tartárico.	11
Figura 1.12 - Representação de Van't Hoff dos dois isómeros óticos resultantes de um átomo de carbono assimétrico.	12
Figura 1.13 – Quiralidade de objetos e moléculas.....	12
Figura 1.14 - Representação da afinidade de dois enantiómeros para o mesmo recetor.	13
Figura 1.15 - Catalisador de Wilkinson.	15
Figura 1.16 - Estruturas representativas dos ligandos (<i>R,R</i>)-DIOP (a) e BINAP (b).....	16
Figura 1.17 – Esquema genérico da sequência sintética estudada por Turnbull em 1984.	16
Figura 1.18 – Exemplos concretos de álcoois secundários quirais.	20
Figura 1.19	20
Figura 1.20 - Estados de transição possíveis para a transferência do grupo metilo no mecanismo de alquilação do formaldeído.	23
Figura 1.21 – Estados de transição associados à transferência do grupo metilo na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído.....	23
Figura 1.22 – Tiazolidinas sintetizadas por Kim e colaboradores em 1996.	24

Figura 1.23 – Ligandos tiazolidínicos utilizados na alquilação enantiosseletiva de aldeídos por Huang e colaboradores.....	24
Figura 1.24 -4-hidroximetiltiazolidinas estudadas por Kim e colaboradores.....	25
Figura 1.25 -Ligandos tiazolidínicos com elevada eficiência catalítica descobertos por Meng (1) e Jin (2)	26
Figura 1.26 - Exemplo de uma PES a duas dimensões.	27
Figura 1.27 - Exemplo de uma PES a três dimensões.....	27
Figura 2.1 - Estrutura geral das tiazolidinas pretendidas.....	41
Figura 2.2 – Espetro de RMN ¹ H da tiazolidina 2.3 sintetizada em refluxo.....	43
Figura 2.3 – Espetro de RMN ¹ H da tiazolidina 2.3 sintetizada à temperatura ambiente.	44
Figura 2.4 - Esquematização das hipóteses para o comportamento da tiazolidina 2.3 quando sintetizada pelos diferentes métodos.....	44
Figura 2.5 - Ponte de hidrogénio intramolecular no salicilaldeído.	46
Figura 2.6 - Espetro de RMN ¹ H da tiazolidina 2.11	49
Figura 2.7 – Estruturas da L-cisteína e da (R,R)-cistina, respetivamente.	50
Figura 2.8 – Estruturas das bistiazolidinas 2.13 , formada acidentalmente, e 2.13a , que se pretendia sintetizar.	50
Figura 2.9 – Estrutura e cristalografia de raios-X da tiazolidina 2.16	52
Figura 2.10 – Estrutura da espécie pretendida com a adição de benzilamina a 2.16	52
Figura 2.11 - Rearranjo de Curtius.....	56
Figura 2.12 - (R)-2,2-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxialdeído.	59
Figura 2.13 - Composto pretendido da reação de 2.28.HCl com clorofornato de etilo.	63
Figura 2.14 - Semelhança estrutural entre a tiazolidina 2.27 pretendida e a 2.35 sintetizada por Yoo et al..	66
Figura 3.1 – Tiazolidina 2.3 , cuja efetividade como ligando em alquilação enantiosseletiva do benzaldeído foi estudada a nível computacional.....	84
Figura 3.2 -Estrutura genérica dos reagentes, 3.1 , 3.17 e 3.18 , e produtos, 3.19 e 3.20 , analisados.	85
Figura 3.3 – Estrutura otimizada do composto 3.1 , ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).	86
Figura 3.4 - Estrutura otimizada do composto 3.17 , ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).....	86
Figura 3.5 - Estrutura otimizada do composto 3.18 , ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).....	86
Figura 3.6 - Estrutura otimizada do composto 3.19 , ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).....	87
Figura 3.7 - Estrutura otimizada do composto 3.20 , ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).....	88
Figura 3.8 – Estrutura provável das espécies 3.19 e 3.20	89

Figura 4.1 – Compostos tiazolidínicos e respetiva ação farmacológica.....	97
Figura 4.2 - Hidrocloreto da D-penicilamina, 2.1.HCl e hidrocloreto do éster metílico da D-penicilamina, 2.2	98
Figura 4.3 – Compostos estudados por simulação de MD.	98
Figura 4.4 - Estrutura molecular do DPPC.....	99
Figura 4.5 - Imagens do sistema contendo a molécula 4.1 hidratada.....	100
Figura 4.6 - Imagens do sistema contendo a molécula 4.2 hidratada.....	100
Figura 4.7 - Imagens do sistema contendo a molécula 4.3 hidratada.....	101
Figura 4.8 - Imagens do sistema contendo a molécula 4.4 hidratada.....	101
Figura 4.9 - Imagens do sistema contendo a molécula 4.5 hidratada.....	101
Figura 4.10 - RMSD para os sistemas formados com as moléculas-alvo em água.	102
Figura 4.11 - Descrição da numeração dos átomos de oxigénio analisados nas moléculas-alvo.....	102
Figura 4.12 - Função de distribuição radial para o solvente em torno de átomos selecionados na molécula 4.1	103
Figura 4.13 - Função de distribuição radial para o solvente em torno da molécula 4.2	103
Figura 4.14 - Função de distribuição radial para o solvente em torno da molécula 4.3	103
Figura 4.15 - Função de distribuição radial para o solvente em torno da molécula 4.4	104
Figura 4.16 - Função de distribuição radial para o solvente em torno da molécula 4.5	104
Figura 4.17 - Conformação dominante assumida por 4.1 em água.....	105
Figura 4.18 - Conformação dominante assumida por 4.2 em água.....	106
Figura 4.19 - Conformações dominantes assumidas por 4.3 em água.....	106
Figura 4.20 - Conformações dominantes assumidas por 4.4 em água.....	106
Figura 4.21 – Conformação dominante assumida por 4.5 em água.....	107
Figura 4.22 - Funções de densidade de probabilidade perpendiculares à bicamada fosfolipídica para cada um dos sistemas considerados.	108
Figura 4.23 - Imagens do sistema contendo a molécula 4.1 inserida numa bicamada de DPPC.	109
Figura 4.24 - Imagens do sistema contendo a molécula 4.2 inserida numa bicamada de DPPC.	109
Figura 4.25 - Imagens do sistema contendo a molécula 4.3 inserida numa bicamada de DPPC.	109
Figura 4.26 - Imagens do sistema contendo a molécula 4.4 inserida numa bicamada de DPPC.	110
Figura 4.27 - Imagens do sistema contendo a molécula 4.5 inserida numa bicamada de DPPC.	110
Figura 4.28 - Parâmetro de ordem de deutério para os sistemas formados com as moléculas-alvo.	111
Figura 4.29 – Deslocamento quadrático médio para os sistemas considerados.....	112
Figura 4.30 - Conformações dominantes assumidas por 4.1 em DPPC.....	113
Figura 4.31 - Conformação dominante assumida por 4.2 em DPPC.....	114

Figura 4.32 - Conformações dominantes assumidas por 4.3 em DPPC.	114
Figura 4.33 - Conformações dominantes assumidas por 4.4 em DPPC.	114
Figura 4.34 - Conformação dominante assumida por 4.5 em DPPC.	115
Figura A.1 - Estrutura otimizada do composto 3.1 , ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).	153
Figura A.2 - Estrutura otimizada do composto 3.17 , ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).	154
Figura A.3 - Estrutura otimizada do composto 3.18 , ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).	155
Figura A.4 - Estrutura otimizada do composto 3.19 , ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).	157
Figura A.5 - Estrutura otimizada do composto 3.20 , ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).	158

Índice de Esquemas

Esquema 1.....	XIX
Esquema 1.1.....	4
Esquema 1.2.....	4
Esquema 1.3.....	5
Esquema 1.4.....	5
Esquema 1.5.....	6
Esquema 1.6.....	7
Esquema 1.7.....	9
Esquema 1.8.....	10
Esquema 1.9.....	19
Esquema 1.10.....	21
Esquema 1.11.....	22
Esquema 2.1.....	39
Esquema 2.2.....	40
Esquema 2.3.....	41
Esquema 2.4.....	42
Esquema 2.5.....	46
Esquema 2.6.....	47
Esquema 2.7.....	48
Esquema 2.8.....	51
Esquema 2.9.....	54
Esquema 2.10.....	55
Esquema 2.11.....	55
Esquema 2.12.....	56

Esquema 2.13	57
Esquema 2.14	57
Esquema 2.15	58
Esquema 2.16	59
Esquema 2.17	61
Esquema 2.18	61
Esquema 2.19	64
Esquema 2.20	65
Esquema 2.21	66
Esquema 2.22	67
Esquema 2.23	67
Esquema 2.24	68
Esquema 3.1	73
Esquema 3.2	78
Esquema 3.3	84

Índice de Tabelas

Tabela 1.1 - Catálise enantiosseletiva em química fina.....	18
Tabela 2.1 – Condições usadas e rendimentos obtidos no processo de otimização da reação de redução de 2.3	48
Tabela 2.2 – Condições utilizadas nas tentativas de adição de benzilamina a 2.16	53
Tabela 2.3 – Condições testadas nas tentativas de síntese da tiazolidina 2.28 a partir da L-cisteína.	60
Tabela 2.4 – Condições usadas nas diferentes tentativas de síntese da tiazolidina 2.29	62
Tabela 2.5 – Condições usadas nas diferentes tentativas de síntese da tiazolidina 2.30	64
Tabela 3.1 - Alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com os ligandos 2.3-2.5 e 2.9	75
Tabela 3.2 - Alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com os ligandos 2.4, 2.6 e 2.7	77
Tabela 3.3 - Alquilação enantiosseletiva de aldeídos alifáticos e heteroaromáticos recorrendo ao ligando 2.3	79
Tabela 3.4 - Alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com os ligandos 2.3 e 2.10	80
Tabela 3.5 - Alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com os ligandos 2.24, 2.25 e 2.26	82
Tabela 3.6 - Alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com o ligando 2.28.HCl	83
Tabela 3.7 - Valores de energia absoluta das estruturas otimizadas ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d) e respectivos ΔE	89
Tabela 4.1 – Clusters dominantes identificados em meio aquoso e respetiva percentagem de ocorrência.	105
Tabela 4.2 – Clusters dominantes identificados em meio aquoso e em DPPC e respetiva percentagem de ocorrência.	113
Tabela 4.3 – Valores de $\log P$ para as moléculas em estudo, estimados pela plataforma ACD/LABS.....	116

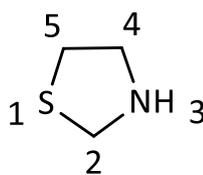
Tabela 5.1 - Condições e tempos de retenção, t_r , de GC quiral correspondentes às misturas alquiladas provenientes dos aldeídos referidos.	139
Tabela A.1 - Distâncias de algumas ligações obtidas da otimização da estrutura de 3.1 ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).....	153
Tabela A.2 - Alguns ângulos obtidos da otimização da estrutura de 3.1 ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d). 153	
Tabela A.3 - Alguns ângulos diedros obtidos da otimização da estrutura de 3.1 ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).....	154
Tabela A.4 - Distâncias de algumas ligações obtidas da otimização da estrutura de 3.17 ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).....	154
Tabela A.5 - Alguns ângulos obtidos da otimização da estrutura de 3.17 ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).	154
Tabela A.6 - Alguns ângulos diedros obtidos da otimização da estrutura de 3.17 ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).....	155
Tabela A.7 - Distâncias de algumas ligações obtidas da otimização da estrutura de 3.18 ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).....	155
Tabela A.8 - Alguns ângulos obtidos da otimização da estrutura de 3.18 ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).	156
Tabela A.9 - Alguns ângulos diedros obtidos da otimização da estrutura de 3.18 ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).....	156
Tabela A.10 - Distâncias de algumas ligações obtidas da otimização da estrutura de 3.19 ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).....	156
Tabela A.11 - Alguns ângulos obtidos da otimização da estrutura de 3.19 ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).	157
Tabela A.12 - Alguns ângulos diedros obtidos da otimização da estrutura de 3.19 ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).....	158
Tabela A.13 - Distâncias de algumas ligações obtidas da otimização da estrutura de 3.20 ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).....	159
Tabela A.14 - Alguns ângulos obtidos da otimização da estrutura de 3.20 ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).	159
Tabela A.15 - Alguns ângulos diedros obtidos da otimização da estrutura de 3.20 ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).....	159

Nomenclatura e Abreviaturas

Nomenclatura

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

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



Esquema 1

Abreviaturas

São indicadas em itálico e entre aspas expressões usualmente empregues em inglês.

ee – excesso enantiomérico

DPPP – 1,3-*bis*(difenilfosfino)propano

Ts – tosilo

L* – ligando quiral

t.a. – temperatura ambiente

IBX – ácido 2-iodoxibenzóico

DMSO – dimetilsulfóxido

DMF – dimetilformamida

THF – tetra-hidrofurano

ADN – ácido desoxirribonucleico

FDA – “*Food and Drug Administration*”

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

IV – Infra-Vermelho

(*R,R*)-DIOP – (*R,R*)-2,3-di-hidroxi-2,3-*O*-isopropilideno-1,4-*bis*(difenilfosfino)butano

BINAP – 2,2'-*bis*(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

S – substrato

R – reagente

P – produto

A – auxiliar

Cat – catalisador

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

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

PES – *“Potential Energy Surface”*

HF – *“Hartree-Fock”*

SCF – *“Self Consistent Field”*

CC – *“Coupled Cluster”*

CI – *“Configuration Interaction”*

MP – *“Moller-Plesset Perturbation Theory”*

DFT – *“Density Functional Theory”*

RHF – *“Restricted Hartree-Fock”*

UHF – *“Unrestricted Hartree-Fock”*

ROHF – *“Restricted Open Shell Hartree-Fock”*

B3LYP – Becke 3, Lee, Yang, Parr

AM1 – *“Austin Model 1”*

PM3 – *“Parametrization Method 3”*

MM – Mecânica Molecular

MD – *“Molecular Dynamics”*

TLC – Cromatografia em Camada Fina

quant. - quantitativo

TFA – ácido trifluoracético

DIPEA - *N,N*-diisopropiletilamina

DCM – diclorometano

DIBAL – hidreto de di-isobutilalumínio

GC – Cromatografia Gasosa

DPPC – dipalmitoilfosfatidilcolina

SPC – *“Single Point Charge”*

PME – *“Particle Mesh Ewald”*

MSD – *“Mean Square Displacement”*

RMSD – *“Root Mean Square Deviation”*

RDF – *“Radial Distribution Fuction”*

ATR – Reflectância Total Atenuada

HRMS – Espectrometria de Massa de Alta Resolução

ESI – Ionização por Eletrospray

TMS – tetrametilsilano

p.f. – ponto de fusão

Resumo

As tiazolidinas, compostos heterocíclicos de 5 membros com as funções amina e tioéter, são espécies multifacetadas, com aplicações importantes nas mais diversas áreas. Ao longo do tempo, o seu estudo como ligandos quirais em reações de catálise enantiosseletiva tem sido abordado, sendo também destacado o seu emprego na área da saúde, devido às propriedades farmacológicas interessantes inerentes à presença do núcleo tiazolidínico. O trabalho que deu origem a esta dissertação tirou partido da versatilidade desta classe de compostos, tendo como objetivo geral a análise da forma como afeta sistemas catalíticos e biológicos específicos. A nível catalítico, existia interesse em sintetizar vários tipos de compostos quirais de base tiazolidina, com diferentes modificações, e avaliar o seu desempenho como ligandos na alquilação enantiosseletiva de aldeídos com dietilzinco. Também fazia parte dos objetivos a análise computacional dos sistemas de alquilação, de modo a comprovar resultados obtidos experimentalmente e, assim, desenvolver um método adequado à previsão dos resultados. Adicionalmente, o estudo da interação entre algumas das tiazolidinas sintetizadas e membranas modelo permitiu avaliar o seu potencial para atravessar membranas lipídicas e exercer o efeito pretendido a nível farmacológico.

Numa primeira parte da dissertação, encontram-se descritos procedimentos de síntese de tiazolidinas quirais através da condensação de compostos carbonílicos, aldeídos ou cetonas, com compostos de origem natural, a D-penicilamina e a L-cisteína, tirando partido da sua quiralidade. Foi sintetizada uma série de tiazolidinas derivadas da D-penicilamina, esterificadas na posição 4 do anel e com diferente substituição no carbono 2. Duas destas foram reduzidas aos respetivos derivados 4-hidroximetilados, no sentido de avaliar o efeito da presença deste grupo em reações de alquilação enantiosseletiva. Com as tiazolidinas derivadas da L-cisteína, várias abordagens foram desenvolvidas com o intuito de sintetizar estruturas bistiazolidínicas, na forma de ureias, o que foi conseguido através do rearranjo de Curtius. Foram ainda sintetizadas pelo mesmo processo duas ureias não simétricas derivadas de uma tiazolidina e dos dois enantiómeros da 1-feniletilamina. A L-cisteína foi também usada como precursor do hidrocloreto do ácido (*R*)-2,2-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico, composto de partida

numa sequência sintética que visava a transformação do grupo éster do anel tiazolidínico na posição 4 no grupo carboxialdeído e a sua posterior reação com aminas de natureza vária para formar iminas.

As tiazolidinas sintetizadas foram utilizadas como ligandos quirais na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, onde foi verificada uma grande eficiência dos derivados esterificados da D-penicilamina, tendo-se obtido o (*R*)-1-fenil-propan-1-ol com excelentes conversões e excessos enantioméricos, *ee*, até 95%. A estrutura rígida e volumosa dos substituintes na posição 2 destas tiazolidinas verificou-se estar associada à obtenção de melhores resultados. As reações de alquilação conduzidas a temperaturas mais baixas, de 0 °C e -10 °C, revelaram que a 0 °C existe um melhor compromisso entre boas conversões e elevados *ee*. Substratos alifáticos e heteroaromáticos foram também testados nesta reação. A sua alquilação enantiosseletiva promovida pela (*S*)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo conduziu a bons resultados, com o octanal a revelar-se o melhor substrato pela obtenção do enantiómero (*S*) do produto alquilado com 80% de *ee*. As ureias derivadas da L-cisteína não demonstraram ser muito eficientes como ligandos na reação de alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, tendo-se obtido conversões moderadas a altas e *ee* até 24%.

Relativamente à alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, os cálculos computacionais corroboraram os resultados obtidos experimentalmente no caso em que a (*S*)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo foi utilizada como ligando nesta reação. Adicionalmente, foram ainda encontradas evidências de uma possível intervenção do átomo de enxofre tiazolidínico no processo de coordenação com o zinco para formar a espécie cataliticamente ativa, o que, até agora, nunca tinha sido referido na literatura.

Por último, foram selecionados alguns dos compostos sintetizados, com diferenças estruturais entre si, e o efeito da sua presença em água (modelo SPC) e na bicamada fosfolipídica (modelo DPPC) foi estudado através de simulações de Dinâmica Molecular. A maioria das estruturas estudadas não pareceu afetar de forma marcada a bicamada. Foram verificadas as localizações preferenciais dos compostos carregados na proximidade das extremidades hidrofílicas da membrana modelo testada e dos compostos mais apolares perto das cadeias hidrofóbicas. Vários níveis de perturbação/organização e rigidez/fluidez da bicamada foram também averiguados. Na globalidade, foi possível identificar o hidrocloreto do ácido (*R*)-2,2-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico e a (*S*)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo como as duas tiazolidinas que mais afetaram a membrana modelo, o que, a par com a sua relativa estabilidade em meio aquoso e valor de coeficiente de partição octanol/água, as torna detentoras de propriedades farmacológicas interessantes e bons pontos de partida para estudos biológicos.

Abstract

Thiazolidines, heterocyclic 5 membered compounds with amine and thioether functions, are multifaceted species, with important applications in several areas. Over time, their study as chiral ligands in enantioselective catalytic reactions has been tested, as well as their use in the health field, due to the interesting pharmacological properties conferred by the presence of the thiazolidine core. The work that led to this dissertation took advantage of the versatility of this class of compounds, having as general purpose the analysis of how it affects specific catalytic and biological systems. In the catalytic field, there was interest in synthesizing several types of chiral thiazolidine based compounds, with different modifications, and evaluating their performance as ligands in the enantioselective alkylation of aldehydes with diethylzinc. Also objective of this study was the computational analysis of the alkylation systems, in order to rationalize the experimentally obtained results and, consequently, develop an appropriate method for the prediction of results. Additionally, the study of the interaction between some of the synthesized thiazolidines and model membranes allowed the evaluation of their ability to cross lipid membranes and potentially exert the desired pharmacological effect.

In the first part of the dissertation, procedures for the synthesis of chiral thiazolidines are described, by condensation of carbonyl compounds, aldehydes and ketones, with compounds of natural origin, D-penicillamine and L-cysteine, taking advantage of its chirality. A series of 4-esterified D-penicillamine derived thiazolidines with different substituents on carbon 2 was synthesized. Two of these were reduced to the corresponding 4-hydroxymethyl derivatives, in order to evaluate the effect of the presence of this group on enantioselective alkylation. With the L-cysteine derived thiazolidines, several approaches were developed in order to synthesize bithiazolidine structures as ureas, which was achieved by using the Curtius rearrangement. Furthermore, by the same procedure, two non-symmetric ureas derived from a thiazolidine and the two enantiomers of 1-phenylethylamine were synthesized. L-Cysteine was also used as a precursor of (*R*)-2,2-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxylic acid hydrochloride, the starting material in a synthetic sequence which was designed to replace the ester group of the thiazolidine ring in position 4 with a carboxaldehyde group, and its subsequent reaction with amines of different nature to give imines.

The synthesized thiazolidines were used as chiral ligands in the enantioselective alkylation of benzaldehyde, where great efficiency of the esterified derivatives of D-penicillamine was found, yielding (*R*)-1-phenyl-propan-1-ol with excellent conversions and enantiomeric excess, *ee*, up to 95%. The rigid and bulky structure of the substituents in position 2 of these thiazolidines was found to be associated with better results. The alkylation reactions conducted at lower temperatures, 0 °C and -10 °C, revealed a better compromise between good conversions and high *ee* to occur at 0 °C. Aliphatic and heteroaromatic substrates were also tested in this reaction. Their enantioselective alkylation promoted by methyl (*S*)-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxylate led to good results, octanal being the best substrate, with the (*S*) enantiomer of the alkylated product being obtained with 80% *ee*. The L-cysteine derived ureas weren't found to be very efficient as ligands in the enantioselective alkylation of benzaldehyde, yielding moderate to high conversions and *ee* up to 24%.

Regarding the enantioselective alkylation of the benzaldehyde, the computational calculations corroborate the results obtained experimentally when methyl (*S*)-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxylate was used as a ligand in this reaction. Additionally, evidence was found of a possible intervention of the thiazolidine sulfur atom in the coordination process with zinc to form the catalytically active species, which, until now, had never been suggested in the literature.

Finally, a selection was made of some of the synthesized compounds, with structural differences, and the effect of their presence in water (SPC model) and in the phospholipid bilayer (DPPC model) was studied by Molecular Dynamics simulations. Most of the studied structures didn't seem to significantly affect the bilayer. The preferred locations of charged compounds were found to be near the hydrophilic ends of the tested model membrane, and the location of the nonpolar compounds near the hydrophobic chains of the DPPC. Different levels of perturbation of the bilayer were also verified. Overall, (*R*)-2,2-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxylic acid hydrochloride and methyl (*S*)-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxylate were the two thiazolidines that most affect the model membrane. This, together with their relative stability in aqueous media and their octanol/water partition coefficient value, make these compounds holders of interesting pharmacological properties and good starting points for biological studies.



Capítulo I

Introdução

1.1 - Tiazolidinas

Abrangidas pela química dos compostos heterocíclicos, as tiazolidinas, anéis saturados de 5 membros funcionalizados com o grupo tio-éter na posição 1 e amina na posição 3, são os análogos sulfurados das oxazolidinas, **Figura 1.1**.

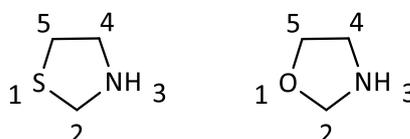


Figura 1.1 - Representação e numeração dos anéis tiazolidínicos e oxazolidínicos, respetivamente.

A sua estrutura apresenta também uma estreita relação com os tiazóis, compostos heterocíclicos com um grande espectro de atividade biológica (anticancerígena, antibacteriana, antidepressiva, entre outras), capacidade precursora em síntese orgânica e componentes de várias moléculas presentes nos organismos vivos, como é o caso da vitamina B1, auxiliadora celular no metabolismo da glicose². A distinção entre as duas classes de moléculas reside apenas na saturação do anel, com duas ligações duplas no caso dos tiazóis, o que os dota de aromaticidade, **Figura 1.2**.

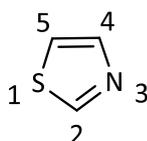
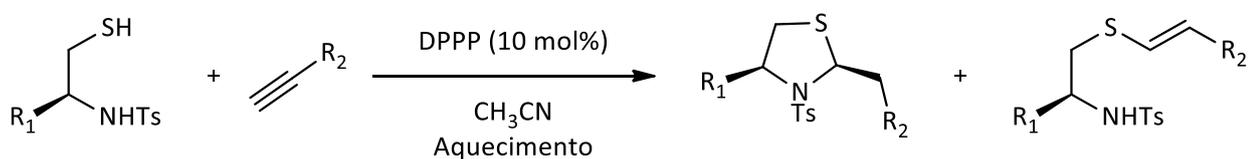


Figura 1.2 - Anel tiazolínico.

1.1.1 – Vias de Síntese de Tiazolidinas

A síntese de compostos com o núcleo tiazolidínico pode ser realizada de variadas formas, sendo também diversos os substratos de partida.

Em 2007, Sriramurthy e colaboradores³ relataram a síntese assimétrica de tiazolidinas, estereosseletiva para a orientação dos grupos no carbono 2 do anel. O processo caracteriza-se por uma dupla adição de Michael catalítica entre aminotióis, que funcionam como doadores de Michael, e acetilenos deficientes em elétrons, aceptadores de Michael, **Esquema 1.1**. Os rendimentos para o produto cíclico pretendido foram melhores com o uso de 1,3-*bis*(difenilfosfino)propano, DPPP, como catalisador, em acetonitrilo. Esta abordagem permitiu a síntese de três tiazolidinas com elevados rendimentos, **Figura 1.3**, verificando-se em todas a predominância inquestionável do diastereoisômero *cis* em relação ao *trans*.



Esquema 1.1

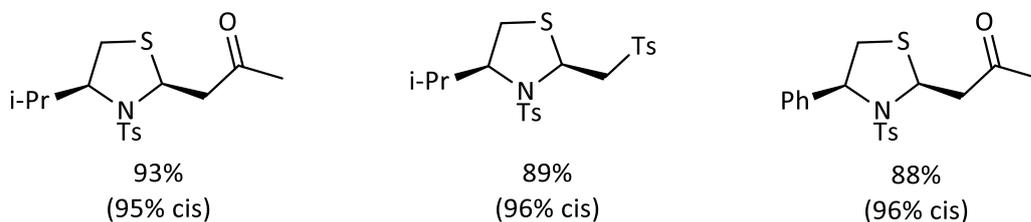
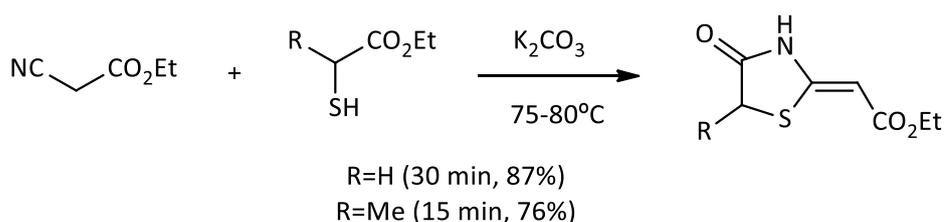


Figura 1.3 - Tiazolidinas sintetizadas com sucesso por Sriramurthy e colaboradores.

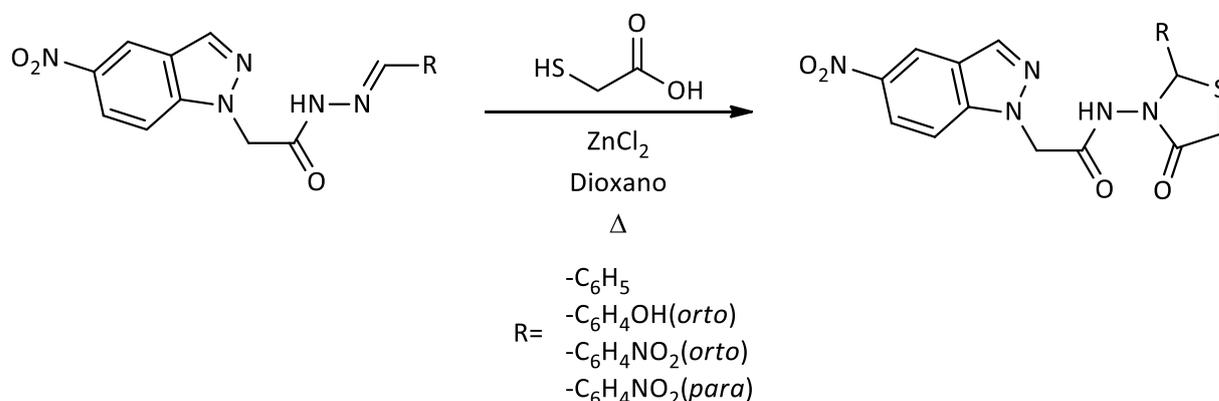
A síntese de 4-oxotiazolidinas, tiazolidinas com um grupo carbonilo na posição 4, pode resultar da reação entre cianoacetato de etilo e α -mercapto-ésteres, catalisada por base, **Esquema 1.2**. Tendo sido ensaiada em refluxo de etanol e sem solvente, com aquecimento, ao ser executada desta última forma permitiu obter melhores rendimentos⁴.



Esquema 1.2

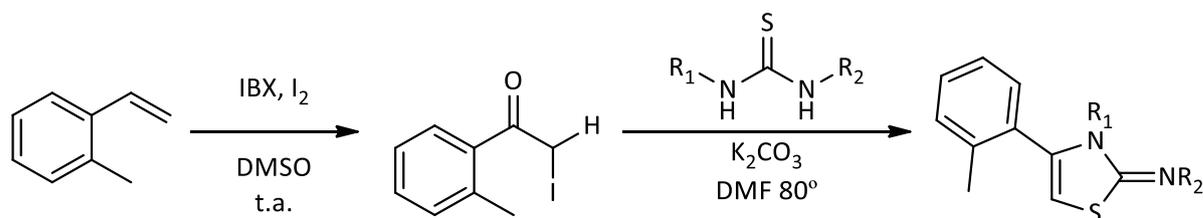
Em 2012, Cheptea e colaboradores⁵ destacaram a síntese de tiazolidinas substituídas na posição 3 com potencial atividade antitumoral. A formação das mesmas foi possível pela condensação de hidrazonas *N*-aciladas com o ácido tioglicólico, com aquecimento em dioxano e na presença de $ZnCl_2$,

Esquema 1.3.



Esquema 1.3

Outra via que pode ser usada recorre à conversão de alcenos nas respectivas cetonas α -halogenadas, que por reação com tio-ureias *N,N*-dissubstituídas, nucleófilos da reação, originam o produto pretendido, **Esquema 1.4**⁶. Empregando esta abordagem, Donohoe e colaboradores sintetizaram, em 2011, as duas tiazolidinas representadas na **Figura 1.4**, com bons rendimentos.



Esquema 1.4

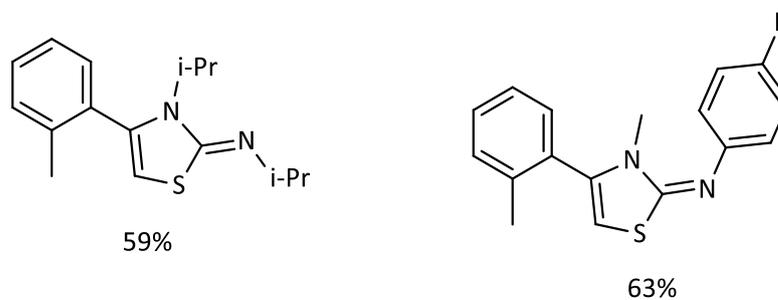
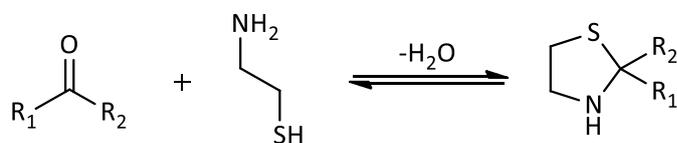


Figura 1.4 - Tiazolidinas sintetizadas com sucesso por Donohoe e colaboradores.

O método mais comum e mais simples de síntese de tiazolidinas envolve a ciclocondensação de um composto carbonílico, aldeído ou cetona, com um tiol *N*-substituído na posição β , **Esquema 1.5**⁷.



Em 1936, Schubert⁸, baseado nos estudos de Birch e Harris⁹, reportou uma descoberta feita por H. T. Clarke, que envolvia a possível preparação de tiazolidinas através deste tipo de mecanismo. A condensação da L-cisteína com o formaldeído e posterior ciclização intramolecular levou à síntese do (*R*)-ácido 1,3-tiazolidina-4-carboxílico, bem como de outros derivados de diferentes aldeídos, nomeadamente do benzaldeído, butanal, tricloroacetaldeído e furfural. Por analogia, partindo da L-cisteína esterificada, é possível também a preparação dos anéis tiazolidínicos esterificados equivalentes, **Figura 1.5**. Este tipo de abordagem é especialmente vantajosa usando um aminoácido como reagente de partida, uma vez que estes são matérias-primas óticamente puras, baratas e de elevado potencial sintético¹⁰.

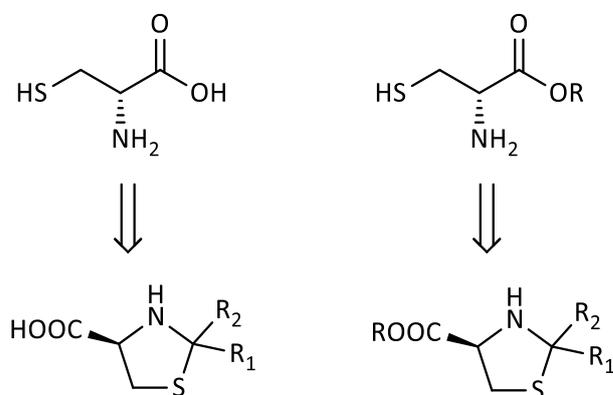
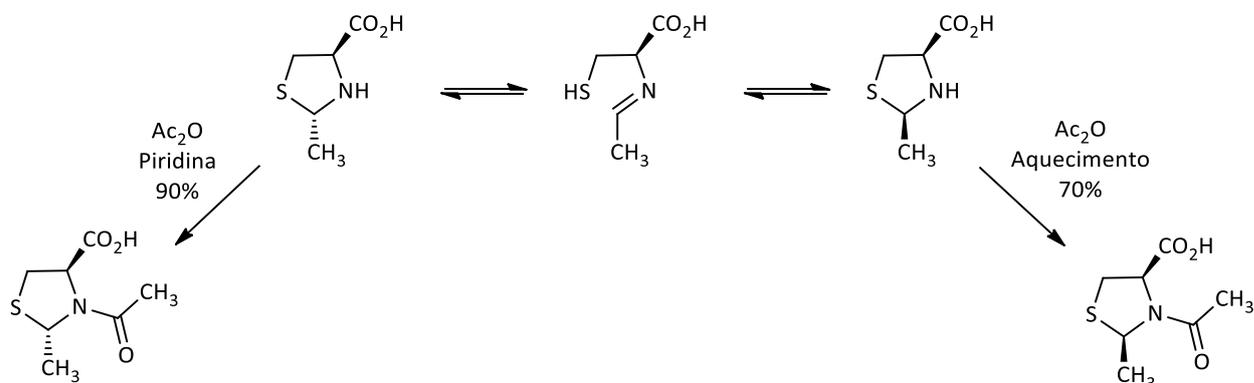


Figura 1.5 - L-Cisteína ácida e esterificada, respetivamente, e tiazolidinas correspondentes.

Dos mecanismos plausíveis para explicar a reação, Kallen¹¹, em 1971, promoveu estudos que permitiram identificar aquele que passa pela formação de uma imina seguida de ciclização intramolecular como sendo o mais provável. No processo, e se a natureza do composto carbonílico o permitir, é formado um centro quiral na posição 2 do anel, que resulta na geração de dois diastereoisómeros, (*2R*, *4R*) e (*2S*, *4R*), passíveis de sofrer epimerização. Esta pode ser prevenida com a proteção do átomo de azoto, ocorrendo a formação do diastereoisómero *cis* ou *trans* consoante as condições reacionais, **Esquema 1.6**¹²⁻¹⁴. A existência do átomo de azoto terciário permite, assim, uma estabilização do anel tiazolidínico,

que pode mesmo chegar a hidrolisar em solução ácida ou básica em ebulição quando o átomo de azoto se encontra na forma NH^{15} .



Esquema 1.6

1.1.2 – Propriedades e Aplicações de Tiazolidinas

As moléculas providas de núcleo tiazolidínico têm sido intensivamente estudadas pelas suas propriedades e versatilidade característica ao nível da síntese e funcionalização. Com a possibilidade de serem sintetizadas de formas variadas e derivatizadas na maioria dos seus membros, as tiazolidinas evidenciam-se, com aplicações sobretudo nos campos da saúde e da catálise.

Uma das mais relevantes características do núcleo tiazolidínico reside no fato deste ser extremamente mutável, **Figura 1.6**¹⁶.

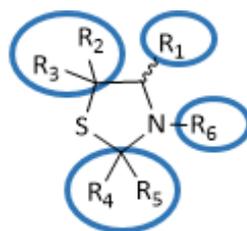


Figura 1.6 - Flexibilidade sintética do anel tiazolidínico.

Como é possível observar, existe uma grande flexibilidade no que toca à introdução e modificação de substituintes neste tipo de compostos. Com base na abordagem sintética mais usual, o grupo R_1 pode variar consoante se parta do aminoácido ou do seu análogo esterificado, os grupos R_2 e R_3 dependem da natureza do reagente original, R_4 e R_5 são subordinados ao composto carbonílico inicial e R_6 pode resultar de reações nas quais intervenha o grupo amina, mais usualmente proteções. Adicionalmente, ainda podem ser realizadas modificações na estrutura dos grupos R_1 e R_6 , pela sua reação com outros

compostos. Assim, as tiazolidinas podem intervir num grande número de reações, constituindo excelentes precursores dos mais variados tipos de compostos¹⁷⁻²⁰. Para além disto, a sua formação *per si* pode ser de grande importância biológica ao constituir uma via reversível de proteção de peptídeos²¹.

A um nível mais biológico, esta classe de compostos destaca-se pela capacidade de aplicação em vários campos da saúde. Na **Figura 1.7** encontram-se apresentadas as estruturas de alguns compostos com propriedades farmacológicas, tendo todos em comum a inclusão do anel tiazolidínico no seu esqueleto^{15,22}.

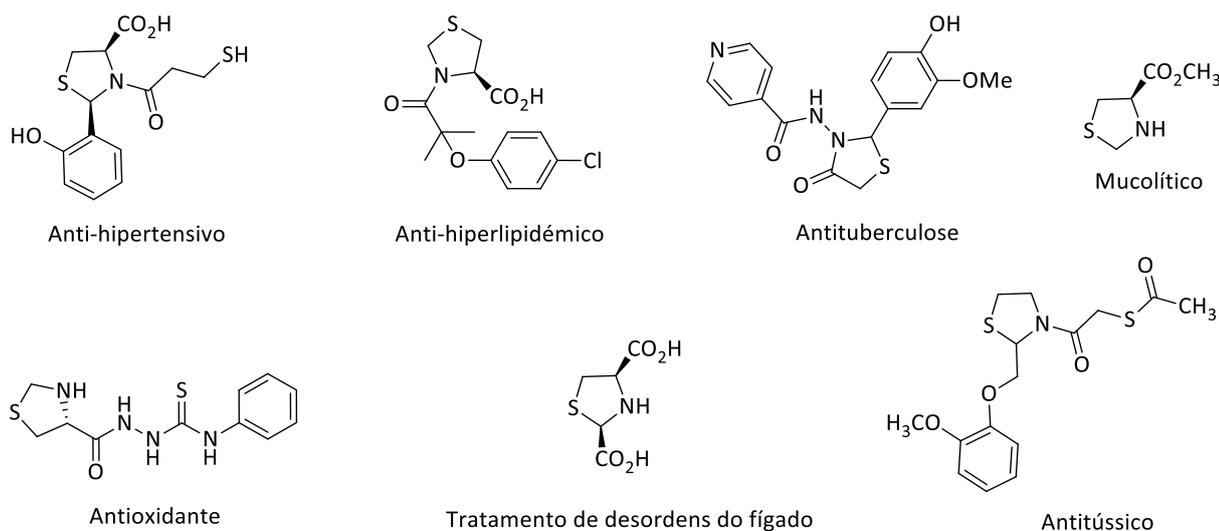


Figura 1.7 – Compostos tiazolidínicos e respetivas aplicações farmacológicas.

O espectro biológico de ação das tiazolidinas inclui ainda a sua atividade anticonvulsante, hipnótica, antifúngica, antibacteriana, anti-inflamatória, antiviral, anti-histamínica e vasodilatante²³⁻²⁵. A própria penicilina, um antibiótico natural derivado do bolor, apresenta na sua estrutura um núcleo tiazolidínico, **Figura 1.8**.

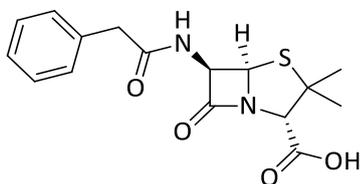


Figura 1.8 - Estrutura da penicilina.

Em 2010, Zhang e colaboradores²⁶ sintetizaram uma série de compostos tiazolidínicos que provaram ser efetivos no combate ao cancro da próstata e ao melanoma, tendo o representado na **Figura 1.9 (a)** revelado a maior eficácia. Bayram et al²⁷ estabeleceram em 2012 que a tiazolidina representada na **Figura 1.9 (b)** era citotóxica para as linhas cancerígenas da mama, fígado, cólon e células endometriais.

Num estudo conduzido em 2015²⁸, chegaram à conclusão de que o substituinte na posição 2 do anel não é determinante para a atividade biológica, mas sim o grupo propionilo.

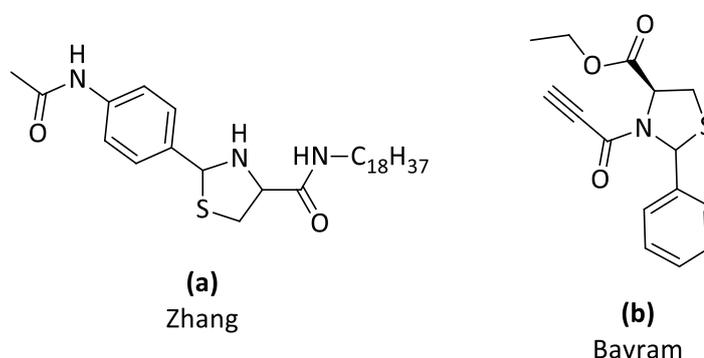
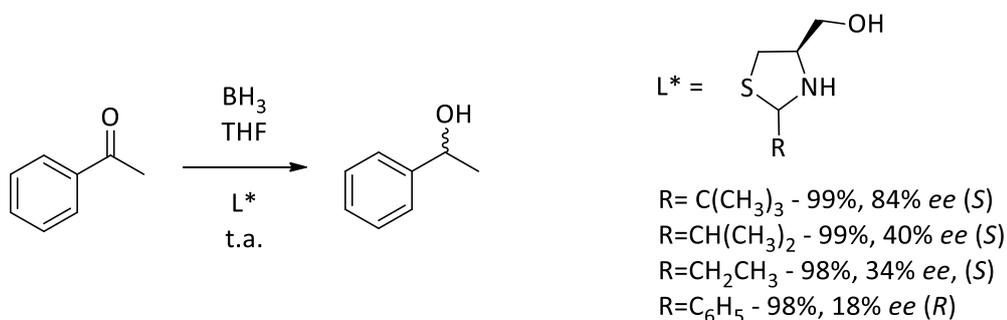


Figura 1.9 – Compostos tiazolidínicos com atividade anticancerígena.

Os complexos metálicos de derivados de aminoácidos têm sido aplicados como catalisadores em síntese assimétrica ao longo do tempo, existindo numerosos estudos centrados na preparação de ligandos quirais a partir da L-prolina. Passou a ser, então, de todo o interesse estudar ligandos derivados de outros aminoácidos, como a L-cisteína²⁹ tendo-se entrado, assim, na catálise assistida por tiazolidinas³⁰. Como já foi referido, as tiazolidinas estão associadas a uma grande flexibilidade na modificação dos grupos que as integram, o que permite o estudo de grandes bibliotecas de compostos. Por outro lado, os heteroátomos que as compõem, enxofre e, acima de tudo, azoto e oxigénio, constituem sítios ativos de coordenação com metais, possibilitando a sua aplicação como ligandos em catálise. Neste aspeto, o uso de tiazolidinas destaca-se principalmente nas reações enantiosseletivas de redução de cetonas e de alquilação e arilação de aldeídos^{31–33}.

Em 1997, Calmes e colaboradores³⁴ estudaram o efeito de 1,3-tiazolidinas-4-hidroxi-metiladas substituídas na posição 2 como ligandos na redução assimétrica da acetofenona com borano, **Esquema 1.7**.



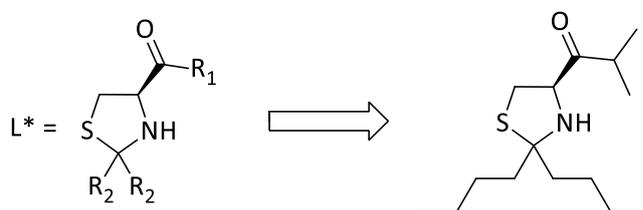
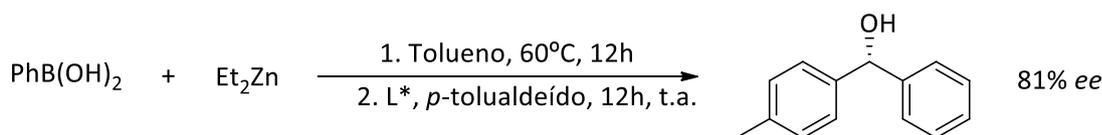
Esquema 1.7

Os ligandos sintetizados mostraram ser efetivos na conversão do substrato, tendo a tiazolidina substituída na posição 2 com o grupo *t*-butilo conduzido ao melhor resultado (99% de conversão e 84% de excesso enantiomérico, *ee*). Este ligando foi ainda testado na redução de outras cetonas, levando à obtenção de valores de *ee* inferiores ao referido. Para o mesmo tipo de reação, Hanessian³⁵ conduziu, em 2002, um estudo usando como ligandos tiazolidinas derivadas da penicilamina, **Figura 1.10**. A tiazolidina ácida conduziu sempre à obtenção de melhores *ee* do que a hidroximetilada, tendo sido a acetofenona o substrato com o qual se obteve valores de *ee* mais satisfatórios (81% e 54% para o enantiómero (*S*), respetivamente).



Figura 1.10 – Ligandos derivados da penicilamina analisados por Hanessian na redução assimétrica de cetonas.

Braga *et al.*³⁶, em 2006, estudaram o efeito de ligandos tiazolidínicos 2,2-dissubstituídos na reação de arilação enantiosseletiva de aldeídos com ácidos borónicos, **Esquema 1.8**, tendo a tiazolidina derivada da nonan-5-ona, com o grupo éster isopropílico na posição 4 do anel, conduzido aos melhores resultados, partindo do *p*-tolualdeído como substrato (97% de rendimento com 81% de *ee*). O ensaio da reação com diferentes aldeídos iniciais revelou o *p*-tolualdeído como o substrato para o qual foi possível obter *ee* mais elevados.



Esquema 1.8

1.2 – Estereoquímica e Síntese Assimétrica

As bases da estereoquímica remontam ao início do século XIX quando, em 1808, o químico britânico William Wollaston refletiu sobre a necessidade de compreender o arranjo relativo dos átomos nas moléculas a três dimensões, incluindo a hipótese de poder existir um arranjo tetraédrico de 4 átomos em torno de um quinto³⁷.

Em 1848, Louis Pasteur estudava a constituição das moléculas, focando-se principalmente no ácido tartárico, **Figura 1.11**³⁸.

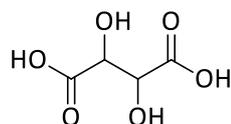


Figura 1.11 - Ácido tartárico.

A partir do tártaro que cristalizava nos barris de envelhecimento do vinho, foi possível isolar duas substâncias que foram estudadas por Pasteur. Uma delas, quando em solução, rodava o plano da luz polarizada para o lado direito, enquanto a outra não provocava qualquer desvio. A reação desta última substância com amônia levou à formação de dois sólidos cristalinos distintos entre si mas simétricos, tal como a mão esquerda e a direita, possíveis de separar manualmente. A análise destes permitiu concluir que, apesar de apresentarem propriedades físicas idênticas, uma das formas cristalinas desviava o plano da luz polarizada para o lado direito (L-tartarato) e a outra para o lado esquerdo (D-tartarato), em igual valor^{39,40}. Pasteur verificou ainda que a mistura de proporções iguais dos dois sólidos não conduzia à rotação da luz polarizada, denominando essa mistura de racemato, e que a mesma se poderia tornar opticamente ativa por processos que destruíam a parte dextro- ou levorrotatória da mistura (como a fermentação). Estas descobertas revolucionaram a forma como a estrutura dos compostos orgânicos era encarada, tornando Pasteur o pai da estereoquímica e levando-o a afirmar que todos os corpos se dividiam em duas classes: os com imagens que se podiam sobrepor e os dissimétricos, com imagens impossíveis de se sobrepor, sendo todos os produtos essenciais à vida dissimétricos^{41,42}.

Kekulé, na Alemanha, e Couper, na Escócia, descobriram em 1858, independente e simultaneamente, que o carbono era um átomo com características muito particulares, ideia principal na qual a química orgânica estrutural é baseada. Esta descoberta originou os postulados de Kekulé-Couper, segundo os quais o carbono é tetravalente (pode formar quatro ligações com outros átomos), as suas quatro valências são iguais entre si (um átomo ao qual esteja ligado pode ocupar qualquer uma das quatro

posições) e pode formar cadeias carbônicas, unindo-se a outros átomos de carbono por meio de ligações simples, duplas e triplas⁴³⁻⁴⁵.

Em 1874, Van't Hoff e Le Bel, também individualmente, propuseram que o arranjo dos átomos em torno de um carbono tetravalente deveria ser tetraédrico, com um ângulo de $109,28^\circ$ entre ligações adjacentes⁴⁶. Devido a isto, seria possível a formação de apenas dois tetraedros com quatro grupos desiguais ligados ao átomo de carbono, sendo estes dois arranjos imagens não sobreponíveis no espelho um do outro e, portanto, isoméricas no espaço, **Figura 1.12**.

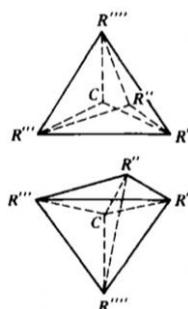


Figura 1.12 - Representação de Van't Hoff dos dois isômeros óticos resultantes de um átomo de carbono assimétrico.

Esta espécie de isomeria seria responsável pela capacidade de certas moléculas possuírem atividade ótica e, portanto, rodarem o plano da luz polarizada^{47,48}. Estes estudos de Van't Hoff e Le Bel culminaram no desenvolvimento da área da química hoje conhecida por estereoquímica.

Em 1890, Victor Meyer empregou pela primeira vez o termo estereoquímica para designar o ramo da química que estuda o arranjo dos átomos de uma molécula no espaço tridimensional. São estereoisômeros as moléculas que apresentam uma igual ordem de associação dos átomos, mas diferente arranjo espacial, não sendo interconvertíveis por rotação em torno de uma ligação simples. Os estereoisômeros subdividem-se em enantiômeros, moléculas que são imagens não sobreponíveis no espelho uma da outra, e em diastereoisômeros, estereoisômeros que não são imagens no espelho^{49,50}.

Os enantiômeros dizem-se quirais (do grego *chier* que significa “mão”) por analogia com as mãos direita e esquerda, imagens no espelho uma da outra, que não se podem sobrepor, **Figura 1.13**⁵¹.

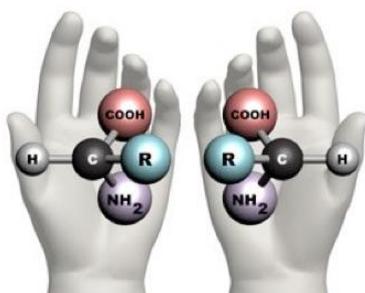


Figura 1.13 – Quiralidade de objetos e moléculas.

Existem vários fatores responsáveis pela quiralidade de um composto: a existência de carbonos ou heteroátomos quirais, de planos ou eixos de quiralidade e a helicidade inerente a certas moléculas, sendo a capacidade de rodar o plano da luz polarizada uma característica exclusiva dos compostos quirais.

1.2.1 – Compostos Quirais e a Sua Importância

A maioria das moléculas que constituem os seres vivos são quirais, bem como as necessárias à sua sobrevivência; açúcares, aminoácidos e nucleótidos são quirais e ocorrem na natureza na forma de substâncias enantiomericamente puras. Dos 20 aminoácidos de origem natural, 19 são quirais e 18 apresentam configuração absoluta (*S*) (a L-cisteína apresenta quiralidade oposta). Os açúcares naturais são quase todos de configuração *D* e mesmo a molécula de ADN (ácido desoxirribonucleico) apresenta uma estrutura helicoidal virada para a direita⁵².

Ainda que estruturalmente semelhantes, dois enantiómeros, pela sua característica de apresentarem grupos diferentemente distribuídos no espaço tridimensional, são moléculas dispares e, portanto, estão associados a propriedades também elas distintas. Por exemplo, a carvona, constituinte natural de vários óleos essenciais e usada na indústria de perfumes, existe sob a forma de dois enantiómeros responsáveis por diferentes percepções olfativas; o (*R*) cheira a hortelã e o (*S*) a cominhos. Também o limoneno apresenta dois enantiómeros, sendo o (*R*) responsável pelo odor a laranja e o (*S*) pelo do limão. Em termos de sabor, os dois enantiómeros da leucina divergem na medida em que um é doce e outro amargo⁵³. A percepção destas diferenças é possível porque os organismos vivos possuem recetores que interatuam de forma diferente com enantiómeros distintos de moléculas quirais, da mesma forma que um pé se ajusta preferencialmente ao sapato esquerdo ou ao direito, **Figura 1.14**.

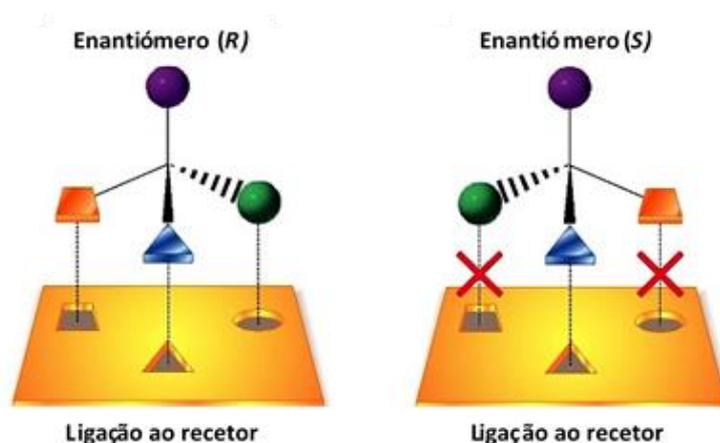


Figura 1.14 - Representação da afinidade de dois enantiómeros para o mesmo recetor.

Quando a síntese de compostos quirais tem em vista o seu uso para aplicações biológicas, é de máxima importância que estes sejam isolados na forma de enantiómeros puros, de modo a serem corretamente reconhecidos pelo ambiente quiral que forma os seres vivos. Tal assume especial relevância para compostos orgânicos usados como fármacos⁵⁴. A sua administração na forma racémica pode culminar em situações distintas; ambos os enantiómeros são ativos ou um dos enantiómeros realiza a ação farmacológica desejada e o outro é tóxico, inócuo ou ativo em menor escala. Também pode acontecer que um dos enantiómeros contrarie o efeito providenciado pelo outro. O ibuprofeno é um exemplo de fármaco com efeitos analgésicos e anti-inflamatórios em que um dos enantiómeros exibe ação farmacológica e o outro é biologicamente inativo. A metadona, um analgésico usado no tratamento da dependência de drogas e no alívio de dores decorrentes de problemas cancerígenos é administrada na forma racémica, sendo o seu enantiómero (*R*) mais ativo que o (*S*). Outro exemplo esclarecedor é o caso da talidomida. Patentada pela Grünenthal na Alemanha e introduzida no mercado no final de 1950 como um fármaco com propriedades sedativas, foi recomendada a mulheres grávidas para o combate aos enjoos resultantes da gestação. Em 1963, foi descoberto que o medicamento era responsável pelo nascimento de bebés com graves deformações físicas, estimando-se que mais de 10000 crianças foram afetadas, tendo cerca de 40% morrido no primeiro ano de vida. De facto, ao ser administrada na forma de racemato, um dos enantiómeros da talidomida era responsável pela ação analgésica e o outro pelas malformações nos fetos⁵⁵⁻⁵⁷.

Hoje em dia, a FDA já exige que os fármacos sejam produzidos na sua forma enantiomericamente pura, sendo necessários testes muito rigorosos para garantir a segurança biológica de dois enantiómeros numa mistura racémica⁵⁸.

1.2.2 – Síntese Assimétrica

As substâncias enantiomericamente puras de origem natural, na maioria dos casos, não estão presentes em quantidade suficiente para suprir a demanda industrial. Por outro lado, muitos compostos quirais de interesse industrial e económico não são encontrados na natureza⁵⁹. A preparação de compostos enantiomericamente puros é, então, da maior importância. Em parte, esta tarefa é dificultada pela característica que os enantiómeros têm de apresentar as mesmas propriedades físicas (ponto de fusão, solubilidade, tempos de retenção, espetro de RMN e IV, entre outras) e químicas (mesmo tipo de reatividade), comportando-se de forma diferente apenas quando interatuam com a luz polarizada no plano ou com outras moléculas quirais⁵². Assim sendo, o desenvolvimento de estratégias que permitam a obtenção de produtos quirais puros é um dos ramos mais importantes da química orgânica sintética.

A obtenção de compostos quirais é possível recorrendo a uma de três vias: resolução enantiomérica, síntese a partir do *chiral pool* e síntese assimétrica⁶⁰.

Num processo que envolve a resolução de enantiómeros, o composto pretendido é sintetizado sob a forma de uma mistura racémica, promovendo-se a reação desta com um agente de resolução (molécula oticamente ativa), o que resulta na formação de uma mistura de diastereoisómeros. Por possuírem propriedades físicas distintas, estes podem ser separados por processos como a cristalização seletiva ou a cromatografia. Este método, além dos custos associados a todo o processo de síntese, apresenta ainda a desvantagem de metade do que é obtido ser desperdiçado, uma vez que apenas um dos enantiómeros é o alvo final.

Designa-se por *chiral pool* o conjunto dos compostos quirais oriundos da natureza, como os aminoácidos, os hidroxiácidos e os hidratos de carbono. A síntese baseada nesta via relaciona-se com a modificação destes compostos naturais quirais de modo a formar outros compostos com quiralidade.

A síntese assimétrica envolve a conversão de um composto aquiral num produto oticamente ativo, num ambiente quiral. O primeiro relato sobre síntese assimétrica na literatura aconteceu em 1894 quando, nos seus estudos sobre açúcares, Fisher identificou a transformação de hexoses em heptoses sem ocorrer formação de diastereoisómeros. Em 1908, Rosenthaler sintetizou uma ciano-hidrina com 9% de *ee*, a partir da adição de HCN ao benzaldeído catalisada por emulsina, uma enzima extraída de amêndoas amargas. No entanto, ao nível puramente químico, o primeiro exemplo de síntese verdadeiramente assimétrica foi descrito por Bredig e Fiske em 1913, para o mesmo tipo de reação. Estes cientistas recorreram à quinina e quinidina como catalisadores quirais, formando mandelonitrilo com 8% de *ee*⁶¹. A partir daí, os avanços nos conhecimentos em síntese assimétrica foram imensos. Nos anos 20 do século XX, Kenner e Turner relacionaram os efeitos estéreo e eletrónicos com o estabelecimento de mecanismos de reação, propondo que a incidência desigual dos mesmos no estado fundamental e no estado de transição permitia compreender de forma qualitativa a síntese assimétrica⁶².

Em 1966, Wilkinson⁶³ popularizou o uso de um complexo de ródio ao qual deu o seu nome. O catalisador de Wilkinson, **Figura 1.15**, constituído por um átomo de cloro e três moléculas de trifenilfosfina ligadas ao ródio num arranjo planar quadrado, mostrou ser eficiente na hidrogenação homogénea de alcenos, nomeadamente dos terminais.

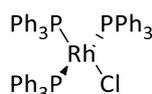


Figura 1.15 - Catalisador de Wilkinson.

Com base no seu trabalho, a química dos compostos de fósforo sofreu uma evolução e a síntese assimétrica progrediu com a síntese de fosfinas quirais que, formando complexos com metais de

transição, originavam catalisadores quirais, ativos em reações estereosseletivas. São exemplos o (*R,R*)-DIOP, **Figura 1.16 (a)**, descrito por Kagan e colaboradores⁶⁴ em 1971 como um ligando quiral efetivo na hidrogenação assimétrica de alcenos (tendo obtido *ee* até 72%) e o BINAP, **Figura 1.16 (b)**, uma difosfina quiral cujos complexos halogenados de rutênio permitiram a Noyori *et al.*, em 1987, a obtenção de *ee* até 100% na hidrogenação de β -ceto ésteres⁶⁵.

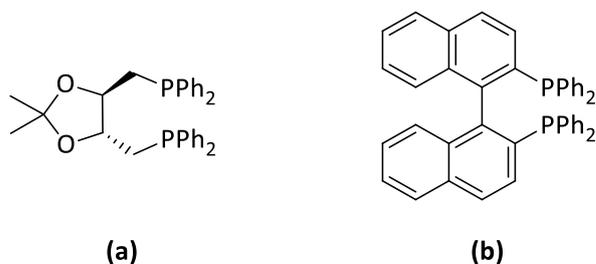


Figura 1.16 - Estruturas representativas dos ligandos (*R,R*)-DIOP **(a)** e BINAP **(b)**.

Em 1984, com interesse em sintetizar análogos de uma milbemicina com atividade inseticida, Turnbull⁶⁶ partiu da reação entre β -ceto ésteres e cetonas α - β -insaturadas de modo a formar um cetol cíclico e promover a sua redução, **Figura 1.17**. Nesta última, o uso de triacetoxiboro-hidreto de sódio, em substituição do boro-hidreto de sódio comum, possibilitou a coordenação deste agente redutor com o grupo OH do anel e o ataque ao grupo cetona revelou-se estereosseletivo, formando-se unicamente o diol **(a)** com 80% de rendimento.

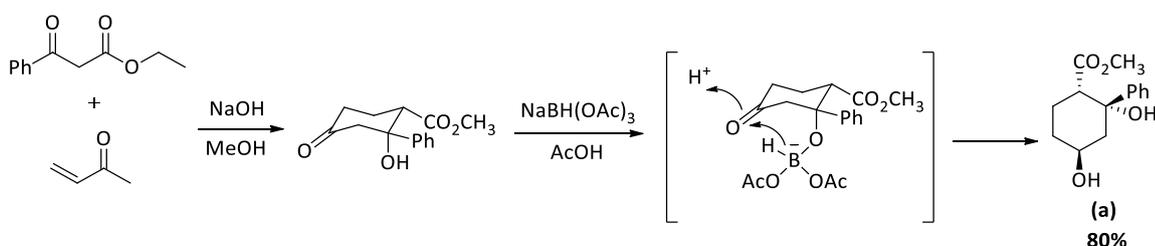


Figura 1.17 – Esquema genérico da sequência sintética estudada por Turnbull em 1984.

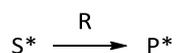
Toda a evolução da síntese assimétrica ao longo dos anos levou a que, atualmente, sejam incontáveis as publicações nesta área, que abrange desde a hidrogenação à epoxidação e alquilação, tendo sido desenvolvidos os mais diversos tipos de compostos com capacidade de indução quiral.

1.2.2.1 - Métodos em Síntese Assimétrica

“A reação entre dois reagentes oticamente inativos conduz sempre a um produto oticamente inativo. Dito de outra forma, a atividade ótica não pode vir do nada; produtos oticamente ativos não podem ser produzidos a partir de reagentes oticamente inativos⁶⁷.”

Numa síntese assimétrica, uma unidade aquiral de um composto é convertida numa quiral, ocorrendo a formação preferencial ou exclusiva de um enantiómero ou diastereoisómero. Esta criação de novos centros quirais no decurso de etapas sintéticas pode ser efetuada recorrendo a diversos métodos, que se dividem em^{60, 68, 69}:

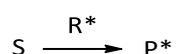
- 1) Métodos controlados pelo substrato



- 2) Métodos controlados por um auxiliar



- 3) Métodos controlados pelo reagente



- 4) Métodos controlados pelo catalisador



Num método controlado pelo substrato, ou de 1ª geração, a formação do novo centro quiral é comandada por uma reação diastereosseletiva, que ocorre entre um substrato dotado de quiralidade e um reagente aquiral. A discriminação estereoisomérica é possível através da maior favorabilidade de um de dois possíveis estados de transição diastereotópicos, consequência da influência da unidade quiral pré-existente no substrato. Num método controlado por um auxiliar, também chamado de 2ª geração, o que ocorre é muito semelhante ao caso descrito para um substrato quiral. A ausência de quiralidade no substrato exige a reação prévia deste com uma molécula quiral, auxiliar quiral, formando-se uma espécie oticamente ativa capaz de induzir quiralidade na reação com o reagente propriamente dito. Para a obtenção do composto final pretendido, o auxiliar necessita de ser removido após exercer a sua função de indução quiral, o que torna esta abordagem menos cativante.

Num método de 3ª geração, controlado pelo reagente, a discriminação quiral é consequência de unidades quirais no reagente que influenciam a transferência dos seus grupos ao substrato, de tal forma que ocorre a formação preferencial de um de dois possíveis enantiómeros. Neste caso, o controlo estereo é conseguido intermolecularmente, enquanto nos dois casos anteriores o era intramolecularmente.

Como consequência da aplicação de qualquer uma das três gerações de métodos anteriores exigir quantidades estequiométricas de compostos enantiomericamente puros, a síntese assimétrica recorrendo a catalisadores quirais é aquela que conheceu um maior desenvolvimento nos últimos anos. Neste método de 4ª geração, a presença de um catalisador quiral, que pode ser um complexo metálico ou um ligando quiral, é responsável pela indução de quiralidade no produto, processando-se a transformação de substratos pró-quirais em produtos quirais, isto é, ocorrendo a formação preferencial

de um diastereoisómero (catálise diastereosseletiva) ou de um enantiómero (catálise enantiosseletiva). A eficiência desta transformação depende do tipo de ligando quiral utilizado, pois a sua natureza e tipo de interação com o metal afeta a velocidade e a seletividade da transformação catalisada por essa espécie. A catálise assimétrica tem a grande vantagem de serem necessárias pequenas quantidades de catalisador para gerar grandes quantidades de produto quiral, uma vez que este funciona segundo um esquema cíclico de regeneração e reutilização. Ao nível económico, a referida vantagem permite o uso de diversos processos baseados neste tipo de catálise, essencialmente na do tipo enantiosseletivo, para a síntese industrial de produtos com importantes aplicações, alguns dos quais representados na **Tabela 1.1**⁷⁰.

Tabela 1.1 - Catálise enantiosseletiva em química fina

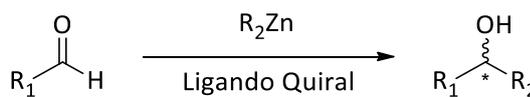
Produto	Aplicação	Reação	Catalisador
(S)-Naproxeno	Farmacêutica	Hidrogenação	Ru/(S)-BINAP
L-DOPA L-Fenilalanina	Farmacêutica Aditivo alimentar	Hidrogenação de enamidas	Rh/(R,R)-DIPAMP
L-Mentol	Aroma químico	Isomerização de aminas alílicas	Rh/(S)-BINAP
Glicidol de disparlure	Intermediário na síntese de uma feromona	Epoxidação de álcoois alílicos	Ti(O ⁱ Pr) ₄ / ^t BuOOH Tartarato de di- isopropilo
Cilastatina	Farmacêutica	Ciclopropanação	Cu/base de Schiff quiral

Com a evolução nesta área, têm sido destacadas as mais variadas classes de moléculas com aplicação como ligandos em catálise assimétrica, sendo os bidentados os de uso mais comum. No entanto, no início da sua investigação, não é possível prever se um ligando conduzirá a bons valores de *ee* e esse estudo é feito recorrendo a um processo de tentativa e erro. O impedimento estérico, a proximidade entre o centro quiral e o metal e a pureza ótica do ligando são fatores que podem afetar a sua atividade neste tipo de reações, apesar de já existirem registos de que a síntese de ligandos com pureza ótica baixa providencia excelentes *ee*, fenómeno esse denominado de amplificação quiral. A eficiência do catalisador pode ser assim melhorada por modificações na estrutura dos ligandos. Também a escolha do metal é importante, e é feita pela apreciação do seu comportamento frente ao tipo de reação pretendida, isto é, é avaliado se o seu uso leva à obtenção de boas conversões e bons *ee*. Existe uma certa relação entre os metais selecionados e os respetivos ligandos, sendo usual o uso de ligandos de fósforo ou azoto para a coordenação com Rh, Pd, Ru e Ir e de ligandos de azoto e oxigénio para reações com Ti, B e Zn^{71,72}.

Após o esclarecimento dos tipos de abordagens existentes em síntese assimétrica, é importante ressaltar que, em última análise, as substâncias quirais utilizadas são de origem natural ou derivados sintéticos destes compostos, uma vez que a natureza é a única fonte de compostos quirais⁵⁹. Assim, terpenos, hidroxiácidos, hidratos de carbono, aminoácidos e alcaloides são as principais fontes primárias usadas em síntese assimétrica⁷³⁻⁷⁶.

1.3 – Alquilação Enantiosseletiva de Aldeídos

A alquilação enantiosseletiva de aldeídos é uma metodologia direta e versátil de obtenção de álcoois secundários quirais a partir de um reagente organometálico de zinco e de um ligando quiral, **Esquema 1.9**. É baseada na construção de ligações carbono-carbono, constituindo uma das mais fundamentais e relevantes reações em síntese assimétrica.



Esquema 1.9

Os álcoois secundários quirais são uma classe de extrema importância em química^{70,77}. Para além de estarem presentes em muitos compostos de ocorrência natural e em cristais líquidos, encontram uma grande aplicação em química fina, ao integrarem a composição de estruturas biologicamente ativas, como fármacos, perfumes, agroquímicos e feromonas. São também interessantes do ponto de vista sintético devido à excelente capacidade precursora do grupo hidroxilo, que permite sintetizar grupos funcionais como halogenetos, éteres, ésteres e aminas com manutenção de centros quirais. Na **Figura 1.18** são apresentados alguns exemplos de álcoois secundários quirais^{78,79}: o mentol, um composto natural muito usado no combate a infeções na garganta, o cloranfenicol, um antibiótico para infeções bacterianas, e o (S)-oct-1-en-3-ol, uma feromona usada para atrair mosquitos.

O primeiro exemplo de alquilação enantiosseletiva de aldeídos data de 1978, quando Mukaiyama *et al.*⁸⁰ reportaram o uso de um diaminoálcool derivado da (S)-prolina como ligando na adição assimétrica de organometálicos de lítio a aldeídos. O (S)-1-fenilpentan-1-ol foi obtido com 72% de pureza ótica pela adição de butillítio ao benzaldeído.

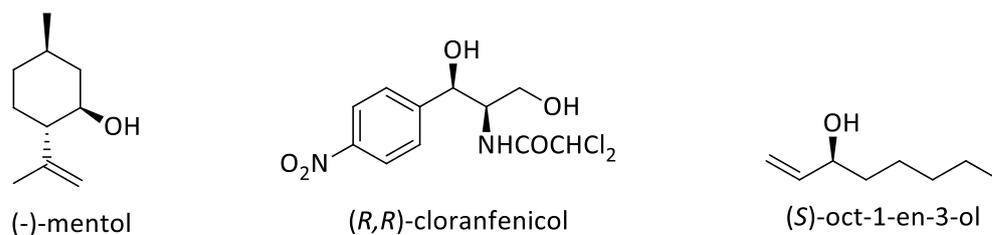


Figura 1.18 – Exemplos concretos de álcoois secundários quirais.

Com o tempo, a alquilação assimétrica foi estudada usando-se para o efeito organometálicos de lítio, titânio e reagentes de Grignard na presença de ligandos quirais^{81,82}. Nestes casos, no entanto, era necessário o uso de quantidades estequiométricas ou até de excessos das fontes quirais para se verificar enantiosseletividade, uma vez que, dada a nucleofilicidade dos reagentes organometálicos, havia a competição entre o processo catalítico e a reação de adição direta ao carbonilo, que originava os produtos racêmicos^{83,77}. No final dos anos 80, estudos conduzidos com dialquilzincos no lugar dos organometálicos usuais permitiram o contorno deste problema. Oguni e Omi⁸⁴, em 1984, conseguiram obter o (*R*)-1-fenilpropan-1-ol com 49% de *ee* a partir da reação do benzaldeído com dietilzinc na presença de quantidades catalíticas de (*S*)-leucinol, **Figura 1.19**. Em 1986, Noyori, Kitamura e Kawai⁸⁵ empregaram o (-)-3-*exo*-(dimetilamino)isoborneol ((-)-DAIB), **Figura 1.19**, um aminoálcool derivado da cânfora, como ligando quiral na mesma reação, tendo obtido um *ee* de 99% para o (*S*)-1-fenilpropan-1-ol.

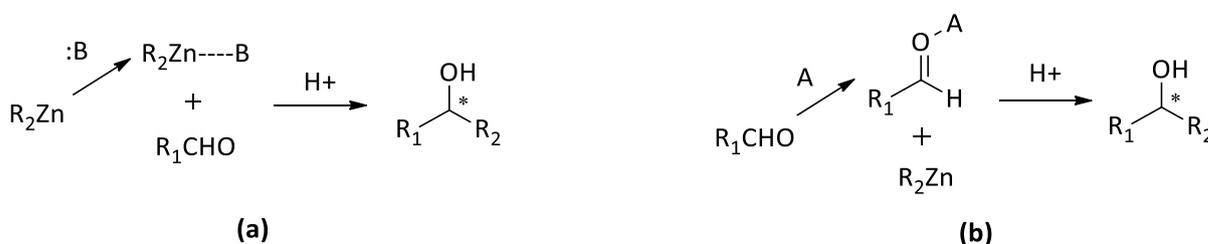


Figura 1.19

As moléculas de dialquilzinc, ao apresentarem uma estrutura linear, são pouco nucleofílicas e reativas, não reagindo prontamente com compostos carbonílicos. Nestes casos, a coordenação do ligando ao metal é essencial, uma vez que altera a geometria em torno deste, diminuindo o ângulo entre os grupos alquílicos de 180° para 145° e aumentando o comprimento da ligação entre estes e o metal, amplificando a nucleofilicidade do reagente. Forma-se, assim, um intermediário que, no caso do ligando ser quiral, pode diferenciar as duas faces do aldeído, levando a que a coordenação deste se dê de tal forma que se obtenha maioritariamente um dos estereoisômeros. Deste modo, um ligando quiral assume duas funções: ativa o organometálico de zinco e define a seletividade.

1.3.1 – Considerações Mecanísticas

O mecanismo da alquilação enantiosseletiva de aldeídos difere consoante o ligando é um ácido ou uma base de Lewis^{68,86}. No primeiro caso, **Esquema 1.10 (a)**, comum quando os ligandos possuem átomos como azoto, oxigénio e enxofre, ocorre a ativação do organometálico de zinco, pela coordenação do ligando com o mesmo, o que altera a sua geometria e o torna mais reativo. No segundo caso, **Esquema 1.10 (b)**, a interação entre o ácido de Lewis e o aldeído aumenta a eletrofilicidade do carbono carbonílico e, portanto, a sua suscetibilidade ao ataque por parte do grupo alquilo. Este último mecanismo ocorre quando os ligandos não têm um carácter suficientemente básico (podendo até ser ácido) para ativar o organometálico, necessitando da intervenção de um catalisador adicional, um ácido de Lewis, que ativa o reagente de zinco e o aldeído. Esta situação é comum para ligandos do tipo diol, diamina e dissulfonamida, sendo o catalisador adicional mais frequente o $Ti(O^iPr)_4$.

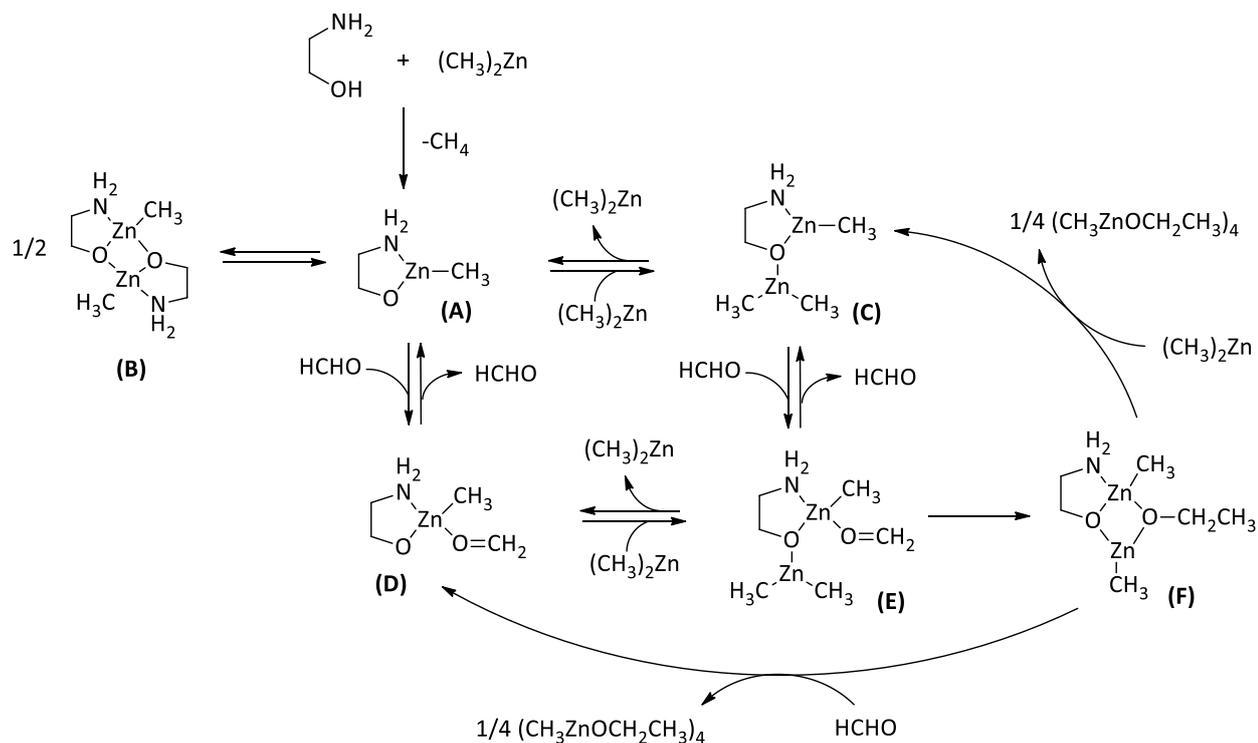


Esquema 1.10

O estudo com bases de Lewis é aquele que tem sido mais abordado ao longo do tempo, especialmente com ligandos do tipo aminoálcool, os primeiros a serem testados neste tipo de reação. De acordo com o trabalho desenvolvido nesta tese, serão descritos com mais pormenor os ligandos do tipo base de Lewis.

Nos seus estudos com o (-)-DAIB, Noyori⁸⁷, em 1988, realizou várias tentativas de alquilar o benzaldeído variando as proporções de substrato, dietilzinco e ligando. Assim, chegou à conclusão que a reação apenas ocorria quando a razão dietilzinco/ligando era superior a 2, o que lhe permitiu propor um mecanismo para a mesma, apoiado em dados de RMN, onde apresenta a necessidade de haver duas moléculas de organozinco para uma de aldeído para promover a sua alquilação. Alguns anos depois, com base neste trabalho e em cálculos teóricos, Noyori⁸⁸ publicou o ciclo catalítico de alquilação de aldeídos usando como sistema modelo formaldeído, dimetilzinco e o ligando 2-aminoetanol, **Esquema 1.11**. Segundo esta proposta, ocorre a formação inicial do alcóxido de metilzinco, **(A)**, em equilíbrio com o dímero **(B)**. Na espécie **(A)**, o zinco funciona como ácido de Lewis e o oxigénio como base, e a reação com uma molécula de dimetilzinco ou de formaldeído leva à formação das espécies **(C)** e **(D)** respetivamente. A espécie **(D)** reage com dimetilzinco para formar a espécie **(E)**, um complexo dinuclear que pode ser

também gerado via coordenação do aldeído a **(C)**. Todas estas espécies são interconvertíveis entre si, dada a reversibilidade dos passos. O complexo **(E)** sofre a transferência intramolecular do grupo metilo, originando o complexo estável **(F)**, no que é o passo determinante da velocidade da reação. Na presença de dimetilzínco ou de formaldeído, **(F)** retorna às espécies **(C)** ou **(D)**, respetivamente, com a formação consequente do alcóxido do produto.



Neste estudo foram também propostas estruturas para os estados de transição possivelmente associados à transferência do grupo metilo de **(E)** para **(F)**: dois estereoisoméricos constituídos por três ciclos fundidos, **Figura 1.20 (1)**, e um bicíclico, **Figura 1.20 (2)**. O estado de transição **(1)** é considerado o mais provável, uma vez que apresenta menor energia que **(2)** (-14,2 e -7,4 kJ/mol respetivamente). É formado por uma estrutura tricíclica fundida 5/4/4 que pode apresentar duas conformações, *anti* e *syn*, sendo a *anti* a mais estável.

A transferência do grupo alquilo concatenada à formação da espécie **(F)** constitui também, no caso de uma reação enantiosseletiva com um aldeído e um ligando quiral, o passo que define a estereoquímica do produto. Nestas circunstâncias, o aldeído pode coordenar com o zinco pela sua face *Si* ou *Re*, o que leva a que o ataque intramolecular se possa processar segundo 4 estados de transição diastereoisoméricos, **Figura 1.21**, sendo os *anti* os mais estáveis para cada coordenação do aldeído⁸⁹.

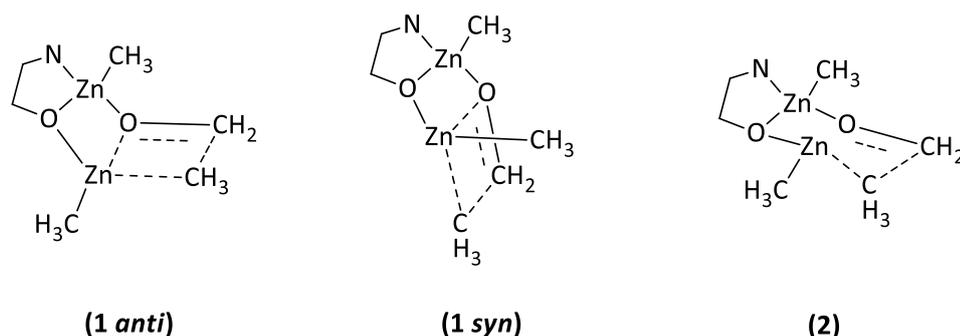


Figura 1.20 - Estados de transição possíveis para a transferência do grupo metilo no mecanismo de alquilação do formaldeído.

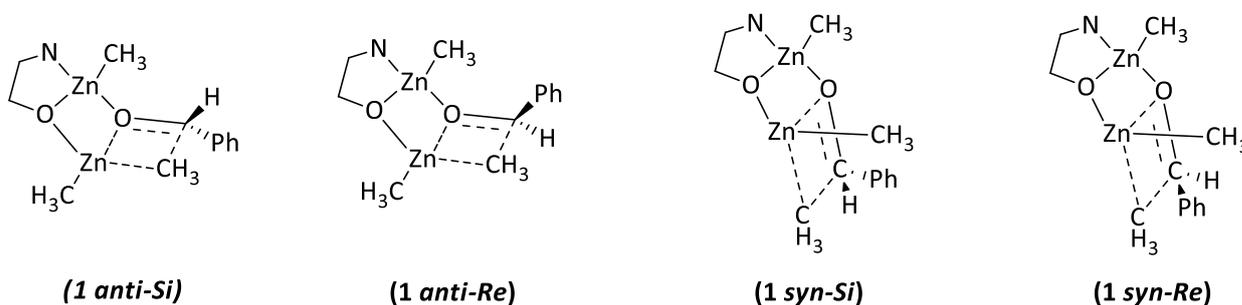


Figura 1.21 – Estados de transição associados à transferência do grupo metilo na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído.

1.3.2 – Tiazolidinas: Ligandos em Alquilação Enantiosseletiva de Aldeídos

São diversos os fatores que podem influenciar os resultados de uma alquilação assimétrica⁷⁰. O solvente, que conduz a melhores resultados quando menos polar, a temperatura, que se deve encontrar na gama entre 0 °C e a temperatura ambiente, o tipo de substrato, que providencia melhores valores de *ee* quando é aromático, e os ligandos. Estando todos os parâmetros mais ou menos bem estabelecidos, este último é aquele que sofre mais evoluções, na medida em que cada vez mais são sintetizadas novas moléculas com potencial catalítico. Normalmente, a eficácia dos ligandos aparece associada a fatores como a rigidez das suas estruturas, a presença de átomos doadores (como o oxigênio e o azoto) e a posição relativa destes. Os aminoálcoois foram os primeiros ligandos a serem testados frente à alquilação enantiosseletiva de aldeídos^{84,85} e, por isso, é natural que a maioria dos estudos incida sobre eles, especialmente sobre os β-aminoálcoois, ligandos muito eficientes⁹⁰⁻⁹². Para além deles, outras classes de ligandos têm sido estudadas ao longo dos tempos. Assim, aminas, diaminas, dióis, dissulfonamidas, aminossulfonamidas e aminotióis surgem com esta aplicação em bibliografia vasta, providenciando altos valores de *ee*⁹³⁻¹⁰¹.

O primeiro relato de aplicação das tiazolidinas como potenciais ligandos na alquilação enantiosseletiva de aldeídos foi feito por Kim e colaboradores¹⁰², em 1996. Motivado pelos bons resultados providenciados pelas mesmas frente à hidrossililação de cetonas catalisada por ródio, sintetizou três tipos de tiazolidinas derivadas do éster etílico da L-cisteína, **Figura 1.22**. Os ligandos **(1)** e **(3)** não se mostraram eficientes na alquilação do benzaldeído, originando a mistura racêmica do produto e o (*S*)-1-fenilpropan-1-ol com 7% de *ee*, respectivamente. O ligando **(2)** conduziu à obtenção de altos valores de *ee* para o enantiômero (*S*) do álcool derivado de vários aldeídos aromáticos. O melhor resultado foi conseguido com o *p*-clorobenzaldeído como substrato, tendo-se obtido 87% de *ee* com uma percentagem de catalisador de 10 mol%. Com este estudo foi possível verificar a maior eficiência de tiazolidinas com átomos de azoto secundários, bem como o fato de misturas diastereoisoméricas dos ligandos não afetarem a enantiosseletividade (dado que o ligando **(2)** foi obtido na forma de mistura diastereoisomérica inseparável e o **(3)** como um diastereoisômero puro).

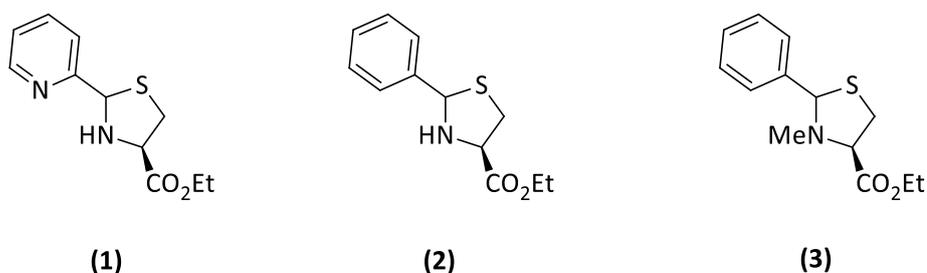


Figura 1.22 – Tiazolidinas sintetizadas por Kim e colaboradores em 1996.

No mesmo ano, Huang e colaboradores³⁰ verificaram a capacidade que aminoálcoois derivados de tiazolidinas tinham de catalisar a adição de dietilzinco a vários aldeídos. Os derivados 4-hidroxdifenilmetílicos das tiazolidinas 2,2-dissubstituídas, **Figura 1.23**, foram preparados a partir dos correspondentes ésteres metílicos por reação com PhMgCl. O aminoálcool **(2)** mostrou ser o mais eficiente, conduzindo a um *ee* de 81% para o (*S*)-1-fenilpropan-1-ol.

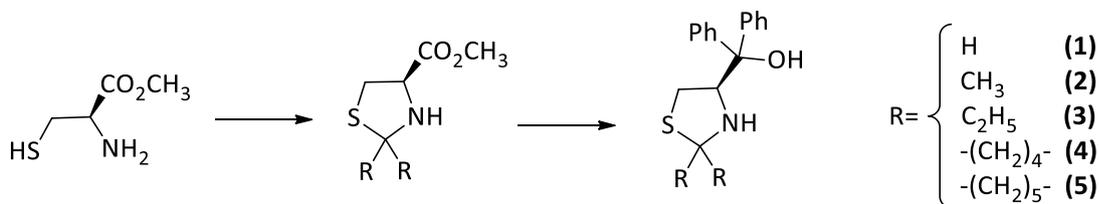


Figura 1.23 – Ligandos tiazolidínicos utilizados na alquilação enantiosseletiva de aldeídos por Huang e colaboradores.

Em 1998, Kim e colaboradores¹⁰³, num novo estudo, compararam os resultados da reação de alquilação do benzaldeído usando como ligandos 4-hidroxi metiltiazolidinas com diversos substituintes na posição 2, **Figura 1.24**. O (*S*)-1-fenilpropan-1-ol foi obtido com conversões superiores a 60% e valores de *ee* superiores a 40% na maioria dos casos. Foi verificado que a enantiosseletividade dependia do impedimento causado pelos grupos na posição 2, tendo a tiazolidina derivada do benzaldeído conduzido a maiores rendimentos e *ee*. Ensaio com vários aldeídos como substratos identificaram o benzaldeído como o que conduziu ao produto com *ee* mais elevado.

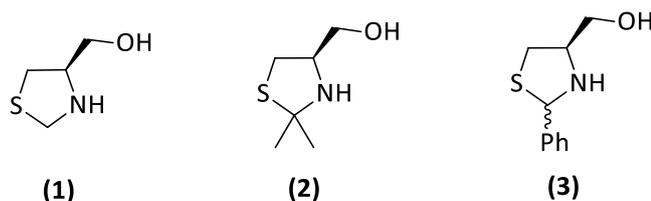


Figura 1.24 -4-hidroxi metiltiazolidinas estudadas por Kim e colaboradores.

Em 2000, um estudo realizado por Meng¹⁰⁴ avaliou o efeito do impedimento nas posições 2 e 4 de várias tiazolidinas nos resultados da alquilação assimétrica do benzaldeído. Foi verificado que a enantiosseletividade é tanto maior quanto mais volumoso o grupo éster em C4 e apresentada a hipótese de coordenação do grupo carbonilo com o metal, o que estaria de acordo com o facto do impedimento deste grupo afetar a seletividade. Relativamente aos substituintes na posição 2 do anel tiazolidínico, foi averiguado que quanto maior o impedimento estérico por eles gerado maiores os valores de *ee* obtidos, tendo-se chegado a uma conversão de 98% e a um *ee* de 90% para a forma (*S*) do produto com o ligando **(1)** da **Figura 1.25**. As mesmas conclusões ao nível do impedimento dos substituintes das posições 2 e 4 do anel tiazolidínico foram tiradas por Jin e colaboradores¹⁰⁵ em 2002. O estudo de vários outros ligandos tiazolidínicos na adição de dietilzinco a diversos aldeídos permitiu a obtenção de excelentes *ee* e a identificação do ligando **(2)** da **Figura 1.25** como o mais eficiente (com rendimento de 100% e *ee* de 95% para o produto de configuração (*S*) da alquilação do *p*-clorobenzaldeído). Também foi verificado, à semelhança do estudo de Kim¹⁰², já referido anteriormente, que a quiralidade do substituinte no C2 da tiazolidina não influencia o *ee*, não sendo necessário ligandos diastereoisomericamente puros para se alcançar uma boa enantiosseletividade. A presença de dois diastereoisómeros permite, à partida, a formação de duas espécies catalíticas diferentes. Contudo, tem sido referido que uma delas pode ser significativamente mais reativa do que a outra, sendo assim responsável pelo produto da transformação. Está também descrita a possibilidade de não existir sequer coordenação de um dos diastereoisómeros ao metal^{31,106,107}. A purificação de misturas diastereoisoméricas de tiazolidinas, na maioria dos casos, não é possível devido à sua semelhança. Por outro lado, mesmo se isoladas com uma configuração única em C2,

as tiazolidinas com átomos de azoto secundários sofrem epimerização quando em solução, acabando sempre por se obter a mistura das duas formas diastereoisoméricas¹⁴.

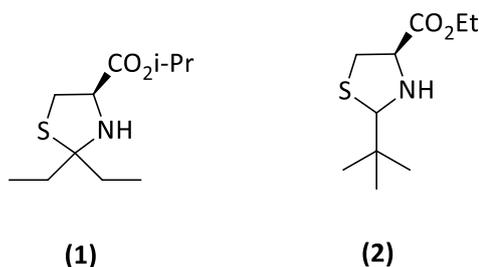


Figura 1.25 -Ligandos tiazolidínicos com elevada eficiência catalítica descobertos por Meng (1) e Jin (2).

1.4 – Química Computacional

A Química Computacional baseia-se nas leis da física para descrever de forma numérica os sistemas químicos. Desde a sua origem, esta área da química tem conhecido um longo e relevante desenvolvimento, em parte devido aos avanços ao nível das metodologias que permitem o estudo de estruturas moleculares. Hoje em dia é uma ferramenta com contribuições em quase todas as áreas da química e muito importante para complementar estudos experimentais¹⁰⁸.

De forma geral, a Química Computacional, numa perspetiva de modelação molecular, consiste num conjunto de técnicas de descrição atómica e molecular, suficientemente bem desenvolvidas para implementação num computador, que permitem a resolução de problemas químicos^{109,110}. Os sistemas por ela abrangidos podem variar desde pequenas moléculas até grandes moléculas ou agregados, como o ADN e as proteínas, e esta área permite a investigação de várias propriedades essenciais. Previsões de geometria, energia de moléculas e estados de transição, reatividade, mecanismos e velocidades de reação, espetros e características físicas e termodinâmicas podem ser estudadas recorrendo à Química Computacional, que também abrange a análise de moléculas no tempo de forma dinâmica, como por exemplo a interação de um dado substrato com o respetivo recetor¹¹¹. De uso só por si já vantajoso, por permitir o estudo de tantas propriedades sem recorrer a análises laboratoriais e por não exigir a existência física das moléculas abrangidas *per si*, o recurso a esta área torna-se ainda mais cativante quando a via experimental para dada determinação é perigosa, dificilmente praticável ou quando os resultados são ambíguos¹¹². No entanto, a necessidade de recorrer a aproximações nos métodos leva a que os seus resultados devam ser cuidadosamente analisados, sendo também necessário impor um balanço entre a aquisição de resultados confiáveis e um custo computacional razoável¹¹³.

Em 1931, Huckel desenvolveu um critério de aromaticidade, segundo o qual o número de elétrons em orbitais π deve igualar $4n+2$, com n inteiro¹¹⁴, marcando assim o cruzamento entre a Mecânica Quântica e a Química Orgânica. Desde então, esta colaboração só tem trazido efeitos benéficos e esclarecedores aos mais variados níveis, com uma grande gama de aplicação, como a investigação de estruturas estáveis, o estudo de estados de transição e espécies catalíticas, a investigação de mecanismos de reação, de interações entre moléculas, a avaliação da seletividade das reações e o estabelecimento de relações entre estruturas químicas e propriedades¹¹⁵⁻¹¹⁹. A sinergia originada pelas duas áreas é tal que já se considera a Química Orgânica Computacional como um campo autónomo da química, que reporta ao uso e desenvolvimento de métodos computacionais que permitam o estudo de moléculas orgânicas e o conhecimento detalhado dos processos que as envolvem¹²⁰.

O objetivo principal numa simulação molecular é caracterizar o sistema ao nível da sua superfície de energia potencial (PES, “*Potential Energy Surface*”). A PES apresenta a energia como função das coordenadas de reação¹²¹. Assim sendo, este tipo de gráfico fornece vínculos essenciais entre a energia de dadas espécies químicas e propriedades como a estrutura, seletividade, estabilidade e reatividade¹²². A função de energia potencial surge no espaço a tantas dimensões quanto o número de graus de liberdade do sistema mais um. As suas representações são apresentadas, naturalmente, a duas e três dimensões, **Figuras 1.26 e 1.27**, respetivamente, implicando um processo de redução dimensional.

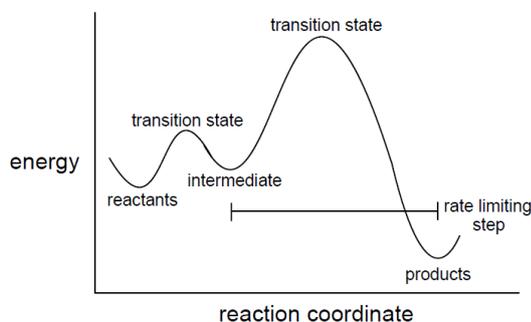


Figura 1.26 - Exemplo de uma PES a duas dimensões.

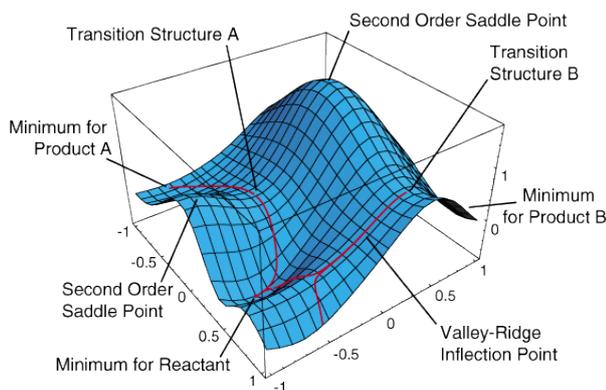


Figura 1.27 - Exemplo de uma PES a três dimensões¹²³.

Numa PES, cada ponto corresponde a valores específicos das variáveis em questão, possuindo uma dada estrutura molecular e, portanto, uma dada energia. São também representados mínimos, que correspondem a geometrias de equilíbrio, máximos de energia e outros pontos de estacionariedade, que englobam os estados de transição e unem os mínimos do sistema¹²⁴. Os mínimos e máximos representados em cada gráfico podem ser divididos em locais, se o são num dado intervalo de valores, ou globais, se o são considerando o espaço configuracional. Se a PES corresponder a um sistema próximo da estrutura de equilíbrio de uma molécula, os mínimos representam as estruturas estáveis de cada um dos seus confórmeros. Se corresponder a um sistema mais geral, indicam os reagentes, produtos e intermediários reacionais, zonas favoráveis de interação, entre outros. A três ou mais dimensões pode ainda dar-se o caso de um máximo numa direção ser mínimo noutra coordenada de reação, designando-se nesse caso por ponto sela, estrutura associada a um estado de transição¹²⁵.

A interpretação de uma PES é bastante importante, uma vez que este tipo de representação é bastante elucidativo no auxílio à compreensão da relação entre energia potencial e geometria molecular e no esclarecimento da forma como os programas computacionais localizam e caracterizam as estruturas alvo¹¹¹.

1.4.1 – Métodos em Química Computacional

O cálculo de estruturas, energias e geometrias de equilíbrio pode ser feito essencialmente recorrendo a dois tipos de abordagem, que diferem entre si pela forma como interpretam as entidades moleculares: a Mecânica Quântica e a Mecânica Molecular^{122,126}. A Mecânica Quântica baseia-se nas leis fundamentais da física, que descrevem o comportamento de núcleos e eletrões recorrendo à equação de Schrödinger. A Mecânica Molecular tem o seu fundamento na Mecânica Clássica e nas leis de Newton, descrevendo os átomos como entidades individualizadas com capacidade para se ligar entre si. Dada a sua complexidade, os métodos baseados na Química Quântica são computacionalmente mais exigentes, sendo geralmente aplicados em moléculas relativamente pequenas (até cerca de cem átomos). Por outro lado, a maior simplicidade intrínseca à Mecânica Molecular associa-a a análises mais rápidas e à possibilidade de estudo de moléculas de maiores dimensões. O grau de exatidão conseguido neste tipo de abordagem depende fortemente do nível de parametrização do método utilizado (de valores fixos de propriedades que são incluídos nas análises e que variam consoante o tipo de átomo e a sua valência) e, dada a sua descrição mais simplista dos sistemas químicos, é menor que o providenciado por uma análise quântica¹²⁷.

1.4.1.1 – Mecânica Quântica

A palavra quântico deriva do latim *quantum* que significa quantidade determinada. Foi usada pela primeira vez com sentido científico por Max Planck, em 1900, com o objetivo de caracterizar os fenômenos atômicos de absorção e emissão de quantidades discretas de energia¹¹¹. A Química Quântica, com origem no século XX, procura descrever o comportamento dos elétrons e núcleos nos átomos e moléculas, recorrendo às leis fundamentais da física. Desde os seus primeiros passos, encontrar soluções para representar a estrutura da matéria, principalmente ao nível microscópico, foi uma preocupação partilhada por muitos físicos e químicos¹²⁸. A formulação mais conhecida, e na qual os métodos quânticos de análise computacional se baseiam, é a equação de Schrödinger, proposta pelo físico de mesmo nome em 1926. Esta é representada na forma de uma equação de valores próprios,

$$\hat{H}\psi = E\psi$$

onde \hat{H} representa o operador hamiltoniano, ψ uma função de onda e E a energia. O Hamiltoniano depende de termos relativos à energia cinética dos elétrons, dos núcleos e às interações coulômbicas entre núcleos e elétrons (repulsão entre elétrons, repulsão entre núcleos e atração entre núcleos e elétrons). A função de onda, ψ , descreve o sistema e tem como variáveis as posições dos elétrons e do núcleo, caracterizando-o totalmente. É a solução da equação e o seu quadrado está relacionado com a probabilidade dos elétrons estarem localizados em certos locais¹¹⁰. Cada função de onda e, portanto, cada configuração do sistema tem uma energia fixa e determinada.

Para espécies monoelétrónicas, como o átomo de hidrogénio e iões hidrogenóides, a equação de Schrödinger pode ser resolvida de forma exata, sendo as soluções as orbitais s , p , d , ... conhecidas. Para sistemas simples, como o oscilador harmónico, a partícula numa caixa e o rotor rígido, a solução é também exata. No entanto, para sistemas multieletrónicos, que constituem a grande parte dos sistemas químicos de interesse, a solução analítica da equação não pode ser obtida. Assim, é necessário recorrer a aproximações que possibilitem resolver a equação^{129,122}.

Uma das aproximações usadas é a aproximação de Born-Oppenheimer, segundo a qual o movimento de elétrons e núcleos pode ser tratado independentemente^{130,112}. A base desta aproximação reside na diferença de massas entre as duas espécies, podendo o núcleo chegar a pesar cerca de 1900 vezes mais que um elétron¹³¹. Dada a sua massa, os movimentos do núcleo são praticamente negligenciáveis e este move-se a velocidade muito inferior à dos elétrons, ajustando-se estes últimos instantaneamente à sua posição. Assim, pode assumir-se que os elétrons se movem sob a ação de um campo produzido pelos núcleos em posições fixas¹³². Em termos práticos, esta aproximação dota os núcleos de energia cinética nula e considera as repulsões núcleo-núcleo uma constante para cada configuração, o que conduz ao estabelecimento da equação de Schrödinger eletrónica, cuja solução depende apenas das coordenadas eletrónicas. A cada função de onda, solução aproximada da equação,

corresponde uma energia, que no caso dos métodos variacionais se chama energia variacional, uma vez que é sempre maior ou igual à energia exata do sistema¹¹⁰.

Ainda que recorrendo à aproximação de Born-Oppenheimer, as interações instantâneas que ocorrem entre eletrões, chamada correlação eletrónica, dificultam os cálculos. A aproximação de Hartree-Fock (HF) ignora a correlação entre eletrões, considerando que estes se movem independentemente uns dos outros. Na prática, assume-se que um dado eletrão se move dentro de um campo médio produzido pelos restantes, o que leva a um conjunto de equações diferenciais, as equações de Hartree-Fock¹³¹. Esta aproximação tem a vantagem de transformar a equação de Schrödinger multieletrónica num conjunto de equações de um eletrão, mais simples. Cada uma delas é resolvida e fornece uma função de onda para cada eletrão, uma orbital, que possui dada energia e que descreve o comportamento de um eletrão no campo produzido pelos restantes¹¹⁰.

A aproximação LCAO (“*Linear Combination of Atomic Orbitals*”) permite transformar as equações de Hartree-Fock num conjunto de equações algébricas em vez de diferenciais. Considera que as orbitais moleculares podem ser descritas como uma combinação linear de orbitais atómicas, às quais se chama base de funções, ϕ_i : $\psi = \sum_i c_i \phi_i$. Cada base de funções descreve de forma própria as orbitais atómicas e com esta aproximação, conjugada com o método Hartree-Fock, é possível chegar a um conjunto de equações passíveis de serem resolvidas, recorrendo para tal a um método iterativo que se efetua até se alcançar a auto-consistência. A este tipo de processo chama-se SCF (“*Self-Consistent Field*”) e, na prática, o que ocorre é um estabelecimento inicial dos coeficientes das orbitais, sendo a função depois usada para calcular a energia de cada eletrão sob a ação do campo da configuração eletrónica inicial e novos coeficientes, e assim sucessivamente, até que os valores de energia e coeficientes permaneçam suficientemente constantes¹¹⁰.

De acordo com as aproximações utilizadas, os modelos quânticos podem ser subdivididos em métodos *ab initio* e semiempíricos.

Em latim, *ab initio* significa “desde o princípio”. Os métodos *ab initio* descrevem as moléculas como agregados de núcleos e eletrões que interatuam entre si por meio de forças eletrostáticas. São baseados unicamente em princípios teóricos, não recorrendo a dados experimentais para o estabelecimento das equações. São os métodos mais exatos, rigorosos e fiáveis, mas computacionalmente morosos e dispendiosos e fortemente dependentes do tamanho do sistema em estudo, uma vez que o número de integrais moleculares é proporcional à quarta potência do número de eletrões envolvidos, pelo que a sua aplicação é viável apenas para moléculas pequenas¹²⁶. Subdividem-se em vários procedimentos, como CC (“*Coupled Cluster*”), CI (“*Configuration Interaction*”), MP (“*Moller-Plesset Perturbation Theory*”), entre outros, sendo os mais usados o método de Hartree-Fock (HF) (e variantes) e a Teoria da Funcional de Densidade (DFT), este último não formalmente um método quântico^{110,129}.

Como já foi referido, o método HF trata os movimentos dos eletrões como independentes uns dos outros, sendo apenas incluído no cálculo para um eletrão o efeito médio provocado pelos restantes. De uma forma mais simples, isto significa que a proximidade eletrónica é sobrestimada, o que leva a que o sistema apresente uma energia mais elevada¹²². Assim, apesar deste método ser mais fiável para cálculos na região de valência, a longas distâncias entre sistemas conduz a erros de cálculo que variam com a distância^{121,110}. Dependendo do emparelhamento dos eletrões existem as variantes RHF (HF Restrito, quando a multiplicidade do sistema é 1 e todos os eletrões estão emparelhados), UHF (HF Não-Restrito, quando há eletrões desemparelhados e são usados diferentes conjuntos de orbitais para cada spin, o que significa que 2 eletrões emparelhados não apresentam a mesma distribuição espacial) e ROHF (HF Restrito para Nível Aberto, quando há eletrões desemparelhados mas cada spin apresenta a mesma distribuição orbital que o spin oposto).

O método DFT, ao contrário do HF, não se baseia numa função de onda para descrever os sistemas, mas sim na densidade eletrónica que, ao contrário da primeira, é fisicamente observável e pode ser medida experimentalmente por difração de raio-X¹³¹. A abordagem mais comum em DFT é a de Kohn-Sham, proposta em 1965, segundo a qual a densidade eletrónica é expressa como uma combinação linear de bases de funções (orbitais de Kohn-Sham)¹¹⁰. A partir desta combinação, é formado um determinante cuja densidade eletrónica é usada para obter a energia. Por fim é usado uma funcional de densidade para obter a energia da densidade eletrónica. Uma funcional é uma função de uma função; neste caso é a função da densidade eletrónica. Apesar de poder ser aplicado sem aproximações, o método DFT aparece associado a um problema, que reside no facto de não se conseguir derivar a contribuição dada pela chamada energia de troca-correlação. Muitas vezes é necessária a inclusão de dados experimentais que permitam calcular esta energia mas também podem ser feitas aproximações a este termo, existindo assim diferentes níveis de teoria que podem ser considerados^{109,133}. Uma funcional muito utilizada é a B3LYP, uma funcional híbrida que combina uma funcional de troca HF (B3 – Becke, 3 parâmetros de troca) e uma de correlação DFT (LYP – desenvolvido por Lee, Yang e Parr). De notar que a funcional de troca está relacionada à repulsão entre dois eletrões com o mesmo spin e a de correlação à interação entre eletrões de spins opostos.

Num método semi-empírico, tal como o nome indica, existe uma contribuição de dados experimentais para a resolução da equação de Schrödinger¹²⁶. Estes métodos baseiam-se no método Hartree-Fock, mas com a inclusão de mais aproximações relevantes, como o facto de apenas os eletrões de valência das espécies serem considerados e de ser usada uma base mínima de funções. Como consequência das aproximações, há integrais eliminados da equação de Schrödinger original e estes métodos têm de ser parametrizados, ou seja, os valores omitidos são obtidos a partir de dados experimentais (espectroscópicos) ou a partir de cálculos *ab initio* de modo a reproduzir geometrias de equilíbrio, calores de formação, momentos de dipolo e energias de ionização. Como são baseados na

parametrização de propriedades, pode considerar-se um método semiempírico tão bom quanto a base de dados experimental usada para a sua parametrização¹³⁰. Apresentam a vantagem da rapidez relativamente aos *ab initio* e a capacidade de serem aplicados a moléculas maiores, mas, por outro lado, a sua exatidão diminui quando as estruturas moleculares são muito diferentes das da base de dados^{110,122}. Existem vários métodos semi-empíricos, com aplicação limitada a sistemas para os quais há elementos parametrizados. Dois métodos populares são o AM1 (Modelo Austin 1) e o PM3 (Método de Parametrização 3), com muita aplicabilidade em sistemas orgânicos. Ambos assumem aproximações semelhantes, mas divergem ao nível dos elementos para os quais estão parametrizados¹³⁴.

1.4.1.1 – Mecânica Molecular

A Mecânica Molecular (MM) é um método de base clássica para o cálculo de geometrias, energias e propriedades de moléculas. Aproxima os átomos a esferas rígidas unidas por molas, as ligações químicas, de acordo com as leis clássicas de Newton, ignorando, em muitos casos, os efeitos eletrónicos. Os sistemas em estudo são caracterizados por uma energia potencial, função da resistência da molécula aos processos de distensão de ligações, flexão e torção angular, bem como às interações não ligantes (Van der Walls, coulômbicas e pontes de hidrogénio).

$$E = \sum_{\text{ligações}} E_{\text{elongação}} + \sum_{\text{ângulos}} E_{\text{flexão}} + \sum_{\text{diedros}} E_{\text{torção}} + \sum_{\text{pares}} E_{\text{não ligantes}}$$

As constantes da equação são determinadas recorrendo a dados experimentais ou a cálculos *ab initio*. A forma da expressão matemática em si e os parâmetros que a compõem constituem o que se chama um campo de forças, diferindo os vários métodos de Mecânica Molecular na descrição matemática dos mesmos (podem variar no número de termos, na sua complexidade e na forma como as constantes são obtidas)^{110,111}. Estes campos de forças classificam todos os átomos da molécula em estudo em tipos, designação que não reporta apenas a diferenças no número atómico, mas também no ambiente que envolve cada átomo¹²⁷. Assim, parâmetros distintos descrevem carbonos com hibridização sp^2 e sp^3 , oxigénios como parte de grupos funcionais em ácidos carboxílicos ou em álcoois, carbonos intervenientes em estruturas cíclicas ou acíclicas. Os modelos mecânico-moleculares devem ser, deste modo, caracterizados por uma grande transferabilidade de parâmetros de molécula para molécula¹²².

Como já referido, quando comparada à Mecânica Quântica, a Mecânica Molecular é uma forma de abordagem vantajosa na sua simplicidade, rapidez e no seu menor custo computacional. No entanto, o facto de não considerar a distribuição dos eletrões nas moléculas leva a que os sistemas não sejam caracterizados na sua íntegra, constituindo por isso o conjunto de métodos menos exato¹¹³.

1.4.2 – Dinâmica Molecular

As moléculas não são entidades rígidas. Constantemente afetadas pelos movimentos dos átomos que as compõem, possuem, à temperatura ambiente, energia suficiente para que a posição dos substituintes em torno de ligações simples varie, podendo adotar várias conformações, sendo algumas, de menor energia, preferenciais¹³⁵. De facto, ao se recorrer à Química Computacional para estudar a estrutura e as propriedades das moléculas, nem sempre são realizadas análises que estabeleçam geometrias de equilíbrio. Grande parte do interesse nesta área está focado na forma como as moléculas se movem e interatuam desde uma dada conformação inicial até se atingir um mínimo de energia¹³².

Recorrendo à Dinâmica Molecular (MD), é possível simular o comportamento das moléculas ao longo do tempo, propagando as equações do movimento de Newton a partir de uma configuração inicial¹³⁶. O termo Dinâmica Molecular foi introduzido por Alder e Wainwright em 1959¹³⁷ na sua descrição de um método capaz de calcular de forma exata o comportamento de partículas interagentes, consideradas simultaneamente e não em número suficiente para providenciar uma análise estatística fiável. Em 1977 foi conduzido o primeiro estudo de MD propriamente dito; McCammon e colaboradores estudaram a dinâmica de uma proteína inibidora da tripsina em bovinos, concluindo acerca da sua fluidez interna e da sua estrutura repetidamente oscilante¹³⁸.

Considerado um método determinista, a MD analisa um sistema pela geração das suas configurações sucessivas no tempo. O resultado é uma trajetória, que especifica a forma como as posições e as velocidades das partículas variam temporalmente¹²⁶. Baseando-se na Mecânica Molecular, o movimento das partículas a partir de uma dada configuração inicial, previamente minimizada, é descrito segundo a lei clássica do movimento de Newton

$$F_i = m_i \cdot a_i = m_i \frac{d^2 r_i(t)}{dt^2}$$

que estabelece que uma dada força, F , aplicada numa partícula i de massa m provoca a sua aceleração, a , a segunda derivada da posição, r , em ordem ao tempo, t . O termo partícula corresponde geralmente a átomos, se bem que, de acordo com leis de interação específicas, pode reportar a grupos de átomos como, por exemplo, o grupo metilo¹³⁹. As forças que atuam nos átomos são resultantes da energia potencial derivada das interações entre eles, ligantes e não-ligantes, para cada conformação¹⁴⁰. Como já foi referido, esta definição de energia potencial é denominada de campo de força, diferindo o seu cálculo do algoritmo utilizado para a resolução da expressão matemática que a explica. É importante notar que, existindo diferentes campos de força, devem ser utilizados os específicos para o sistema em estudo, calculados a partir de uma reprodução de dados experimentais como sinais de infravermelho, entalpias de formação e momentos dipolares, entre outros¹⁴¹. Uma vez definido o campo de forças, as forças que

atuam sobre cada átomo podem ser calculadas pela primeira derivada da energia potencial, V , (obtida do campo de força escolhido) em relação às coordenadas atômicas¹⁴².

$$F = -\frac{\partial V(r_i, \dots, r_n)}{\partial r_i}$$

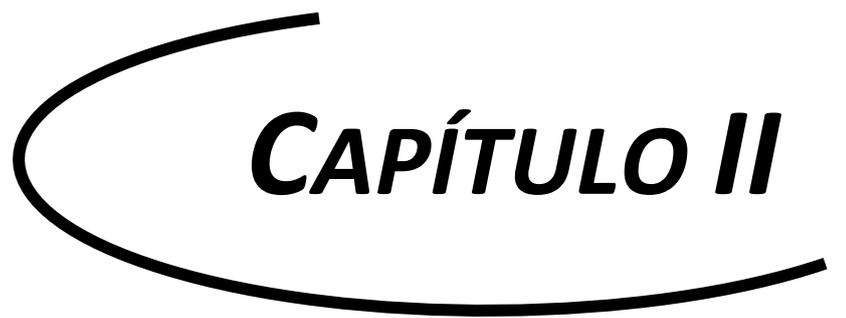
Conhecendo as equações do movimento e da força, é então possível analisar a dinâmica do sistema. No entanto, o “*The many body problem*”, consequência da presença de muitas partículas interagentes, torna a análise dos sistemas problemática¹³⁹. Isto implica que cada um dos átomos, ao ser influenciado por todos os outros, seja descrito por forças que variam com a sua posição¹²⁶, o que leva a que a integração das equações seja difícil. As abordagens que permitem contornar esta situação diferem nos algoritmos que aplicam, mas têm em comum o facto de resolverem as equações numericamente, ao longo de intervalos de tempo discretos, que variam com o potencial (o intervalo de tempo escolhido deve ser de cerca de uma ordem de grandeza a menos que o movimento mais curto, vibracional ou colisional, sendo 2 fentossegundos um intervalo muito utilizado)¹³². As forças que afetam os átomos em dada configuração são assim calculadas e deixa-se o sistema evoluir durante um intervalo de tempo sob a aplicação dessas mesmas forças, após o qual se calculam as suas novas posições, definindo-se assim a trajetória do sistema¹²⁶. Os dois métodos mais comuns para proceder a este cálculo são os algoritmos de *leap-frog* e de Verlet, ambos baseados na expansão polinomial de Taylor. A diferença entre eles reside na grandeza à qual a expansão é aplicada; à velocidade em função do tempo no caso do de *leap-frog* e à posição em função do tempo no caso do de Verlet, o mais comum¹⁴³. Recorrendo a estas abordagens é possível, assim, calcular as velocidades ou as posições num passo temporal seguinte. Estando estes cálculos estritamente dependentes do intervalo de tempo que se escolhe para a evolução do sistema, há estratégias que permitem o uso de intervalos mais longos. Estas derivam da exclusão de movimentos de elevada frequência, como vibrações e distorções de ângulos, o que permite cálculos posicionais para saltos temporais mais longos e uma redução do custo computacional e aumento da eficiência. Estes processos são designados de restrições¹⁴⁴. Em 1977, Berendsen e Van Gunsteren verificaram que um sistema proteico não era alterado pela aplicação de restrições aos comprimentos das suas ligações, com o passo temporal a poder ser aumentado quatro vezes mais, providenciando uma análise computacionalmente mais rápida¹⁴⁵.

Dependendo do objetivo inerente à aplicação de uma simulação por Dinâmica Molecular assim será o ambiente que deve rodear as moléculas de interesse. Os sistemas podem ser simulados em condições de temperatura e pressão específicas, rodeados por solvente, normalmente água (cuja descrição pode ser feita recorrendo a vários modelos) ou por contra-íões¹²⁶. Seja qual for o tipo de sistema em análise, um computador, por muito eficiente que seja, conduz apenas a aproximações do seu comportamento, não considerando no estudo todos os átomos presentes em amostras macroscópicas¹⁴².

Quando o sistema inclui moléculas rodeadas de solvente ou interatuantes com outras entidades, como membranas biológicas, este efeito torna-se ainda mais relevante. Como forma de contornar este limite das simulações são usadas condições periódicas de contorno. Estas confinam o sistema a uma caixa de simulação, de dimensão variável, que constitui uma célula unitária que se repete em todas as direções, estando o sistema rodeado de cópias de si próprio¹⁴⁴. Assim, a saída de alguma molécula da caixa central provoca a sua entrada na caixa que a sucede, sendo o número de moléculas em cada unidade sempre constante¹⁴¹.

As simulações de MD incidem sobre sistemas moleculares com o objetivo de elucidar acerca da sua estrutura e comportamento. De forma mais básica pode recorrer-se a este método computacional para estudar conformações de moléculas isoladas, minimizando localmente a sua estrutura a 0K, subindo a temperatura e regressando à temperatura inicial, deixando a molécula ajustar-se à nova energia do sistema após ter tido capacidade de ultrapassar barreiras conformacionais¹⁴³. As análises mais complexas e realizadas com mais frequência reportam a sistemas multimoleculares, de modo a esclarecer a forma como uma molécula afeta ou é afetada pela presença de outra(s). Apesar de poder incidir sobre todos os tipos de moléculas e sistemas químicos¹⁴⁶⁻¹⁴⁹, os alvos mais comuns são proteínas, ácidos nucleicos, estruturas polimórficas e cristalinas, e moléculas com potencial atividade biológica. Com eles podem ser estudados processos de interação entre enzimas e seus ligandos¹⁵⁰⁻¹⁵² e moléculas com os respetivos recetores^{153,154}, movimentos moleculares^{155,156}, conformações de proteínas (desde uma estrutura primária até atingir a estrutura tridimensional)^{157,158}, mecanismos de reação^{159,160} e comportamentos de moléculas em água^{161,162} e em membranas biológicas¹⁶³⁻¹⁶⁵.

Apesar de extremamente útil ao prever o comportamento dos sistemas químicos, a MD apresenta limitações importantes¹³⁹. Não considera efeitos de natureza quântica, como mudanças na ligação química e o efeito túnel de eletrões e prótons, apesar de já haver esforços no sentido de desenvolver o que se chama MD *ab initio*, onde o operador hamiltoniano é considerado no cálculo da energia potencial¹⁶⁶. Os campos de força nem sempre são fiéis à realidade devido às aproximações que incluem, não existindo ainda uma grande transferabilidade dos parâmetros. Por último, a necessidade de se considerarem intervalos de tempo curtos para determinar as posições das partículas leva a que análises de processos de ordem temporal superior, como o enovelamento de proteínas, sejam computacionalmente muito exigentes e demoradas.



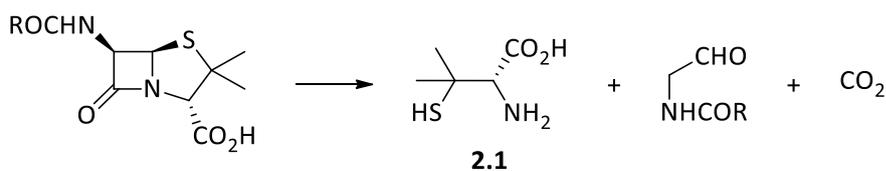
CAPÍTULO II

Síntese de Ligandos Tiazolidínicos Quirais

Um dos principais objetivos desta tese prende-se com a síntese de compostos do tipo tiazolidina, com vista à sua aplicação como ligandos quirais na reação de alquilação enantiosseletiva de aldeídos. Este capítulo encontra-se dividido em três partes, distintas entre si pelo tipo de tiazolidinas pretendidas, bem como pelo género de precursores que lhes deram origem. Apesar da formação do núcleo tiazolidínico ser, na maioria dos casos, consentânea com a formação de um novo centro quiral em C2, este tipo de compostos exhibe quiralidade fixa em C4, proveniente das fontes naturais D-penicilamina e L-cisteína, que constituem os materiais de partida de cada sequência sintética.

2.1 – Tiazolidinas Derivadas da D-Penicilamina

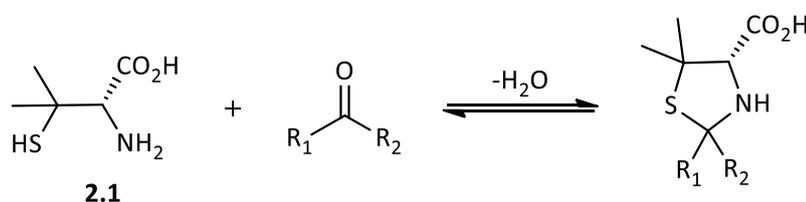
Em 1943, Abraham e colaboradores¹⁶⁷ descobriram que a hidrólise ácida das penicilinas, antibióticos naturais, originava um produto que se assumia azul quando em presença de ninidrina. Por destruição do anel lactâmico, as penicilinas apresentam a sua estrutura dividida em duas partes: uma variável, critério de distinção dos compostos pertencentes a esta classe, e uma comum, com grupos tiol, amina e ácido, **Esquema 2.1**^{168,169}. Esta última, cuja quiralidade é preservada em relação ao seu precursor, foi chamada de D-penicilamina, **2.1**.



Esquema 2.1

A D-penicilamina e o seu enantiómero, a L-penicilamina, foram sujeitas a estudos de toxicidade por Wilson em 1950¹⁷⁰. Nestes, foi descoberto que a L-penicilamina inibia o crescimento em ratos, provocando perda de peso, convulsões e outros sintomas nervosos e, por fim, a morte. Foi verificada a ausência de quaisquer tipos de sintomas com a administração de D-penicilamina, constituindo estas diferenças de toxicidade entre os enantiómeros um excelente exemplo de especificidade estereoquímica. Mais tarde, em 1956, Walshe¹⁷¹ deparou-se com a excreção de D-penicilamina pela urina aquando da ingestão de penicilina. Fruto da degradação desta última, a penicilamina foi estudada como forma de combate à doença de Wilson, responsável por falhas neurológicas e no fígado, provocadas pela acumulação de cobre. Graças às suas propriedades quelantes, a D-penicilamina complexa com o cobre, reduzindo a sua concentração no organismo e, conseqüentemente, diminuindo os efeitos nefastos provocados por este¹⁷². Hoje em dia, para além da doença de Wilson, esta espécie é comumente usada no tratamento da artrite reumatoide, da cistinúria e da esclerodermia.

Dada a estrutura da D-penicilamina, composta por grupos amina e tiol livres separados por dois carbonos, esta molécula constitui um bom substrato para condensar com compostos carbonílicos, formando núcleos tiazolidínicos de interesse, de acordo com a estratégia proposta por Schubert⁸, **Esquema 2.2**. Este tipo de reatividade conduz à formação de tiazolidinas quirais, substituídas na posição 4 do seu anel com o grupo ácido carboxílico. Dada a orientação do substituinte ácido no reagente, o C4 destas tiazolidinas apresenta a configuração absoluta (S).



Esquema 2.2

Ensaio anteriores com tiazolidinas ácidas no nosso grupo revelaram a sua baixa eficácia como ligandos na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, providenciando as equivalentes esterificadas resultados muito mais atraentes. Assim sendo, este subcapítulo visa descrever a síntese de tiazolidinas do tipo (S)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo, derivadas da D-penicilamina, bem como o estudo preliminar da sua redução às correspondentes tiazolidinas 4-hidroximetiladas, **Figura 2.1**, compostos **A** e **B** respetivamente.

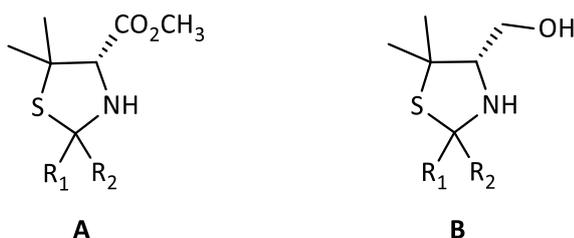
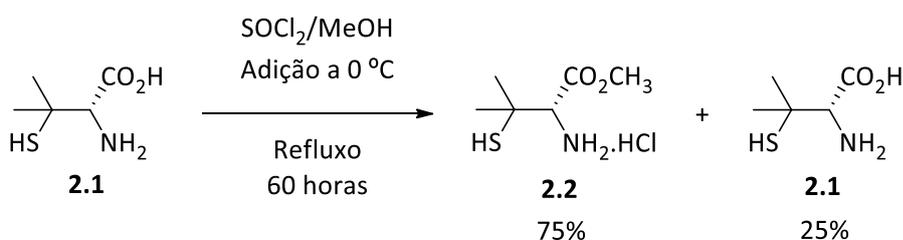


Figura 2.1 - Estrutura geral das tiazolidinas pretendidas.

2.1.1 – Tiazolidinas tipo (S)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo

A sequência sintética necessária à formação de uma tiazolidina deste tipo envolve dois passos simples: um de esterificação, que visa substituir o grupo ácido por um grupo éster, e um de ciclização, que resulta na formação do anel tiazolidínico. Qualquer um deles poderia ser efetuado em primeiro lugar, mas o processo é simplificado ao se proceder à esterificação seguida de ciclização, em lugar do método contrário que, ao implicar a esterificação de cada tiazolidina formada, aparece associado a gastos desnecessários de tempo, material e reagentes.

Um bom método para esterificar grupos ácidos recorre ao uso de cloreto de tionilo e do álcool apropriado ao tipo de éster que se pretende sintetizar. Da esterificação da D-penicilamina com cloreto de tionilo em refluxo de metanol foi possível obter o éster metílico do hidrocloreto de D-penicilamina, **2.2**, Esquema 2.3.¹⁷³

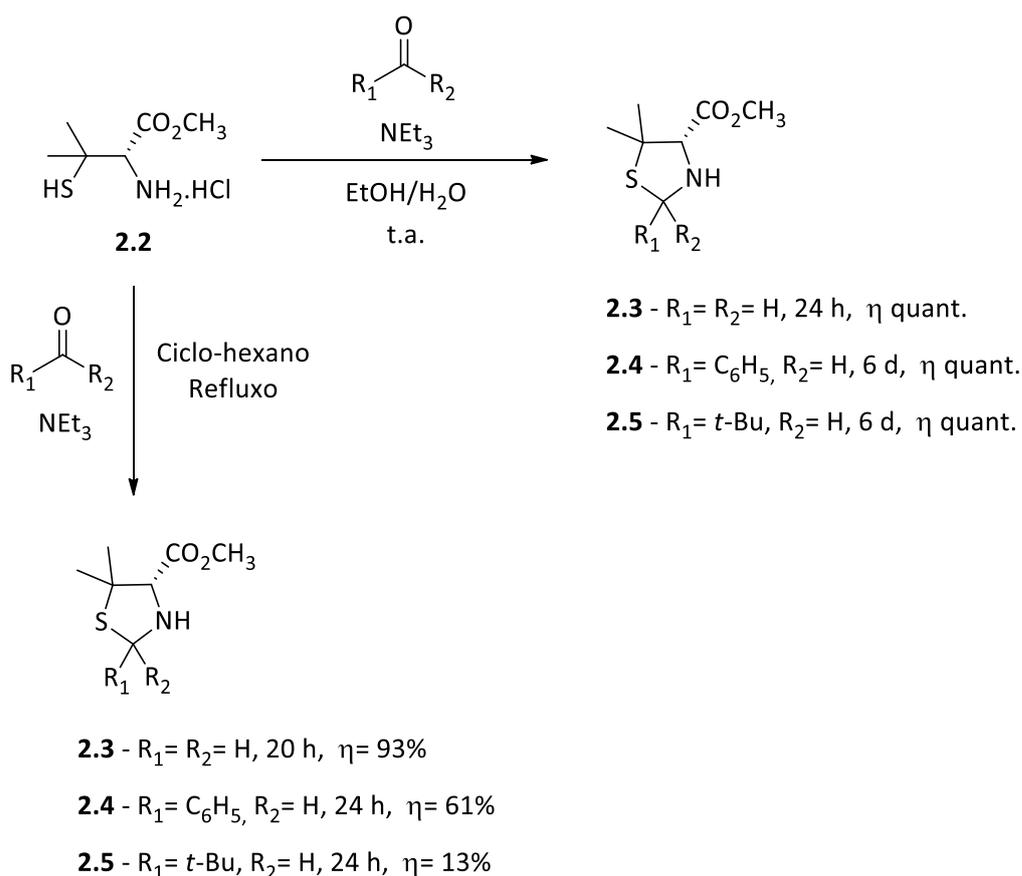


Esquema 2.3

A reação foi inicialmente realizada durante 6 horas, tendo sido verificado por RMN que não se formou o produto pretendido. Aumentando o tempo de reação até 60 horas, os dados de RMN mostraram a presença do produto e de cerca de 25% de D-penicilamina. O aumento do tempo de reação para 3 dias não levou a nenhuma alteração dessa percentagem. Repetições posteriores deste procedimento conduziram à obtenção de **2.2** sempre com pequenas percentagens de reagente. Estes resultados são concordantes com a possível existência de um equilíbrio reacional que, ao se estabelecer, não deixa a reação prosseguir, obtendo-se sempre parte do reagente de partida.

Tendo obtido o derivado esterificado da D-penicilamina, **2.2**, existem duas estratégias comuns para o condensar com compostos carbonílicos, aldeídos ou cetonas, formando tiazolidinas. A primeira é realizada à temperatura ambiente, numa mistura de etanol e água e com adição de trietilamina²⁰. A segunda envolve um refluxo de ciclo-hexano num meio também com trietilamina³⁴. Na síntese de algumas tiazolidinas foram usados ambos os métodos, de modo a avaliar qual o mais eficiente. Em todas as condensações realizadas, o composto **2.2** foi usado sem purificação, isto é, como uma mistura com 25% de D-penicilamina. No decorrer da reação de ciclização formam-se dois tipos de tiazolidinas: a esterificada, em maior percentagem, e a ácida, em menor. Esta última não interfere com o isolamento do produto pretendido, pois é facilmente separada qualquer que seja o método de síntese utilizado, ficando na fase aquosa quando se usa o primeiro e sob a forma de sólido residual ao se recorrer ao segundo.

Os compostos **2.3**, **2.4** e **2.5**, resultantes da condensação de **2.2** com formaldeído, benzaldeído e pivalaldeído, respetivamente, foram sintetizados recorrendo aos dois métodos referidos, **Esquema 2.4**, um deles já aplicado em sínteses anteriores de **2.3** no grupo¹⁰⁶.



Esquema 2.4

A tiazolidina **2.3** foi formada com bons rendimentos em ambos os casos, após o mesmo tempo de reação. Através do primeiro método, é obtida na sua forma pura, enquanto que com o segundo são visíveis no espectro de RMN ^1H ligeiros sinais de degradação, fruto das elevadas temperaturas. Outra diferença visível nos espectros de RMN ^1H dos produtos resultantes de cada procedimento é que, enquanto a tiazolidina sintetizada em refluxo apresenta apenas um conjunto de picos, **Figura 2.2**, são visíveis dois conjuntos no RMN ^1H da formada à temperatura ambiente, **Figura 2.3**. Vários ensaios foram efetuados em ambas as condições e este fenómeno foi sempre verificado, alterando-se apenas a proporção na qual os picos duplicados apareciam. Num dos testes em ciclo-hexano, a mistura reacional foi deixada umas horas à temperatura ambiente antes de ser colocada no refluxo, tendo sido distinguidos no RMN ^1H os dois grupos de picos característicos da reação em etanol e água.

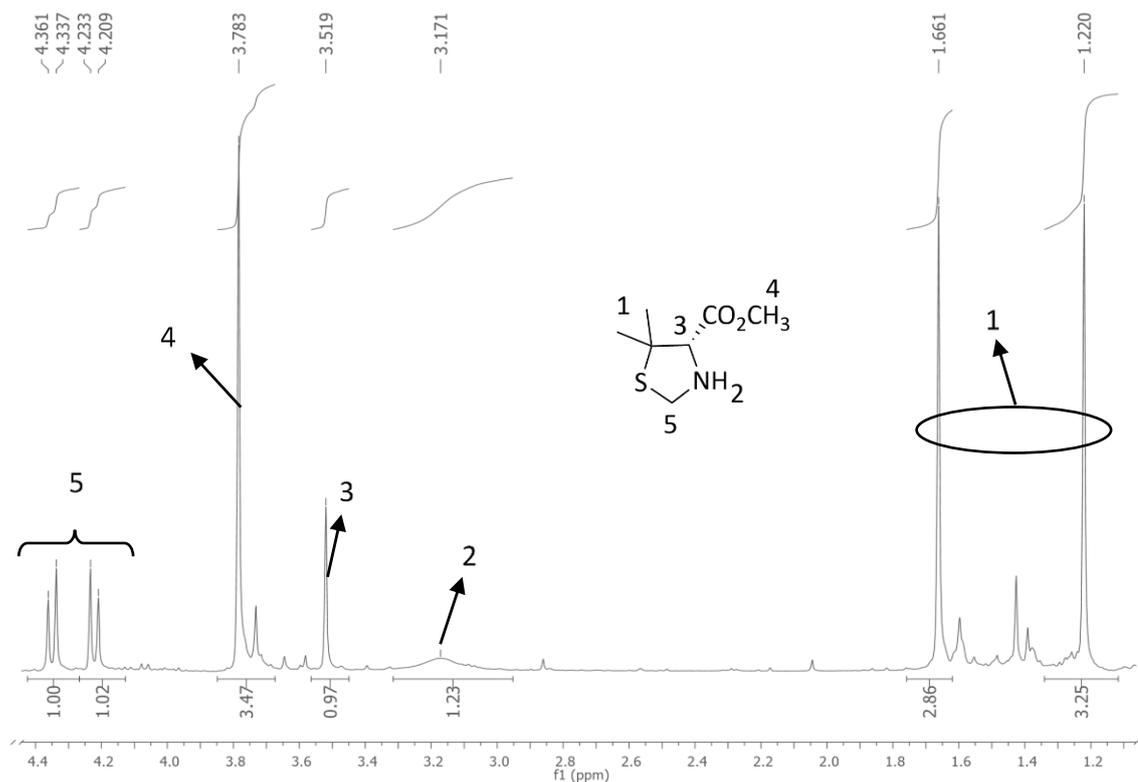


Figura 2.2 – Espectro de RMN ^1H da tiazolidina **2.3** sintetizada em refluxo.

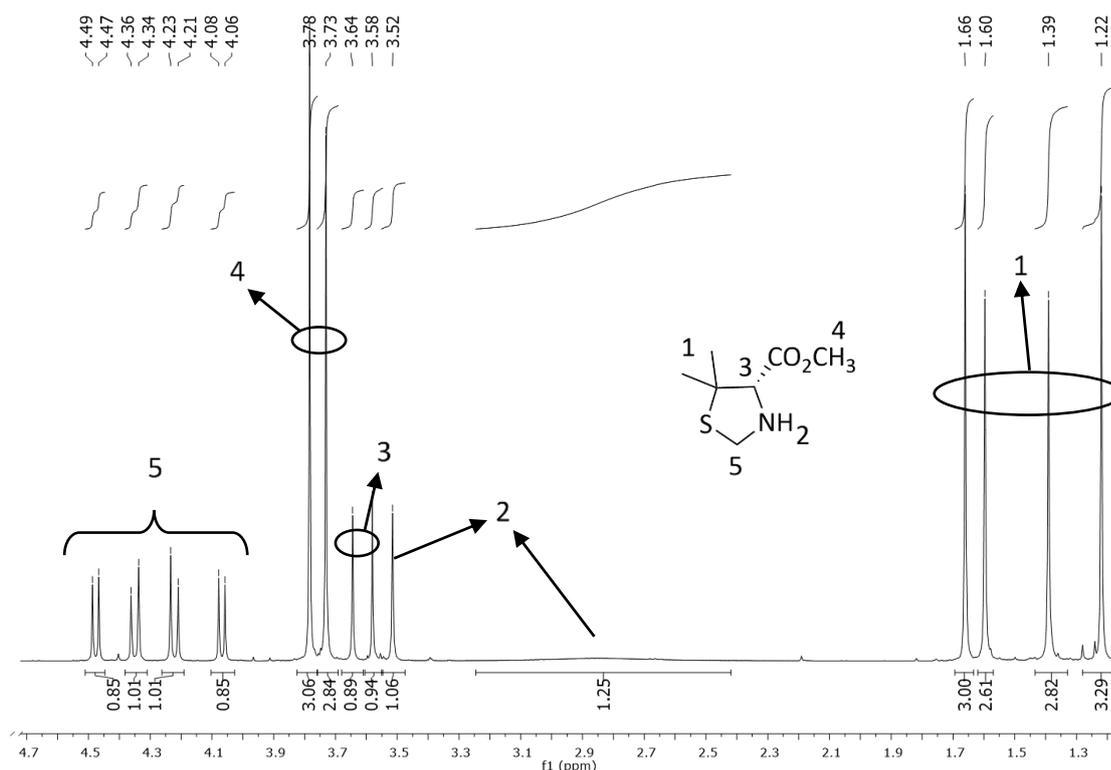


Figura 2.3 – Espectro de RMN ^1H da tiazolidina **2.3** sintetizada à temperatura ambiente.

Duas hipóteses podem ser propostas para este tipo de comportamento. Por um lado, a possível existência de rotâmeros em C4, **Figura 2.4 (a)**, sendo um deles favorecido pela elevada temperatura. Normalmente, a presença deste tipo de conformêros é detetada em tiazolidinas quando se protege o átomo de azoto. Adicionalmente, a possível formação de pontes de hidrogénio entre o grupo NH e o grupo carbonilo numa das conformações constitui outra explicação. Se estas se formarem, alteram a vizinhança dos átomos do anel e, conseqüentemente, provocam um desvio nos sinais dos seus prótons, gerando um novo conjunto de sinais, **Figura 2.4 (b)**.



Figura 2.4 - Esquematização das hipóteses para o comportamento da tiazolidina **2.3** quando sintetizada pelos diferentes métodos.

Na síntese das tiazolidinas **2.4** e **2.5** este fenómeno não foi verificado. Tanto à temperatura ambiente como em refluxo, os espectros de RMN de cada um dos produtos eram coincidentes e constituídos por uma duplicação de sinais, fruto da mistura diastereoisomérica formada aquando do

estabelecimento do novo centro quiral, em C2. Na ciclização, o grupo proveniente do aldeído pode ficar em posição *cis* em relação ao substituinte em C4 ou em posição *trans*. Ao não haver um ambiente quiral coordenante que controle este passo de reação, qualquer um dos isómeros se pode formar, em percentagens relativas dependentes da sua maior ou menor estabilidade.

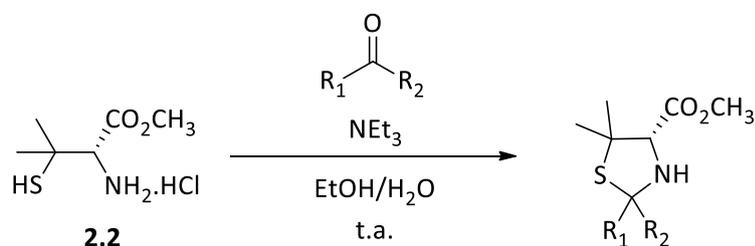
Na síntese da tiazolidina **2.4**, houve diferenças substanciais, de rendimento e grau de pureza, na aplicação de um ou outro método de síntese. À temperatura ambiente, após 6 dias, o rendimento de formação do produto foi quantitativo, não tendo sido necessária nenhuma purificação adicional à extração da reação com diclorometano. Em refluxo, após 24 horas, foi possível distinguir por RMN a presença do produto que, purificado por coluna cromatográfica, foi obtido com 61% de rendimento. Mais duas experiências foram feitas ao sintetizar este composto. Numa delas, a reação à temperatura ambiente durante 3 dias conduziu a um produto impuro que, após purificação por coluna cromatográfica, foi obtido com 63% de rendimento. Na outra, também à temperatura ambiente, a reação foi deixada apenas por 24 horas. No entanto, este último teste, realizado numa altura em que a temperatura ambiente estava muito mais elevada do que nas restantes reações, levou à obtenção do produto puro sem necessidade de purificação adicional, com rendimento quantitativo, o que, a temperaturas mais baixas, necessitaria de maior tempo de reação para ocorrer.

O mesmo tipo de análise pode ser formulado para a tiazolidina **2.5**. A reação à temperatura ambiente, ainda que mais demorada, revelou-se muito mais eficiente, tendo-se obtido direta e quantitativamente o produto puro. Por outro lado, em refluxo, houve necessidade de purificar o produto recorrendo a coluna cromatográfica, tendo este sido isolado com apenas 13% de rendimento.

Os dados recolhidos com a síntese dos compostos **2.4** e **2.5** indicam que o sucesso das condensações destas espécies se encontra extremamente dependente do tempo e da temperatura. De notar que temperaturas elevadas demais, apesar de associadas a bons rendimentos, conduzem a produtos que necessitam de purificação. Assim sendo, o melhor método para a síntese destes compostos parece ser aquele que, apesar demorar 6 dias, se processa à temperatura ambiente e resulta quase sempre na obtenção direta do produto puro, com rendimento quantitativo, sem necessidade de purificação. No caso da aplicação deste método resultar numa ligeira contaminação do produto com restos de reagente **2.2**, apenas uma coluna “tipo filtração” com sílica, usando acetato de etilo como eluente, é necessária para purificar o produto. O uso de quantidades estequiométricas ou de um ligeiro excesso de **2.2** garante que este procedimento simples seja a única purificação que é necessário realizar.

Para além das três tiazolidinas referidas foram ainda sintetizadas mais duas derivadas de aldeídos, os compostos **2.6** e **2.7**, resultantes da condensação de **2.2** com o salicilaldeído e com o 2-metoxibenzaldeído, respetivamente. A inclusão da estrutura destes aldeídos em ligandos do tipo tiazolidina é interessante em catálise na medida em que se formam ligandos potencialmente tridentados, onde o átomo de oxigénio adicional, ao estar numa posição próxima do azoto, pode abrir novas

possibilidades de coordenação. Para além disto, estas duas espécies são ideais no sentido de permitirem analisar as diferenças de comportamento dos ligandos com o grupo hidroxilo livre e protegido. Dadas as experiências referidas para as tiazolidinas anteriores, os compostos **2.6** e **2.7** foram sintetizados à temperatura ambiente, numa mistura de etanol e água, **Esquema 2.5**.



2.6 - $R_1 = o\text{-C}_6\text{H}_4(\text{OH})$, $R_2 = \text{H}$, 48 h, η quant.

2.7 - $R_1 = o\text{-C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3)$, $R_2 = \text{H}$, 6 d, η quant.

Esquema 2.5

Para a tiazolidina **2.6** foi verificada, poucas horas após a adição do salicilaldeído, uma coloração amarela intensa no meio reacional. Após 48 horas, quase não eram visíveis restos de aldeído no controlo por TLC, tendo-se procedido ao isolamento da mesma. O produto puro foi obtido com rendimento quantitativo após purificação por coluna cromatográfica. O composto **2.7** foi isolado após 6 dias. Um ligeiro excesso de aldeído usado na reação levou à necessidade da purificação do produto por coluna, tendo sido também obtido com rendimento quantitativo.

Quando comparada às restantes tiazolidinas resultantes da condensação com aldeídos (excetuando a **2.3**, mais simples e mais fácil de sintetizar), não deixa de ser interessante reparar nas diferenças de reatividade que permitem que **2.6** necessite de um menor tempo de reação para ser obtida com rendimento quantitativo. O grupo hidroxilo em posição *orto* no reagente é favorável à formação de uma ponte de hidrogénio intramolecular com o grupo carbonilo, **Figura 2.5**. Ao se estabelecer esta interação, o carbono carbonílico torna-se mais eletrofílico e, portanto, mais suscetível ao ataque por parte do grupo amina. A maior reatividade deste aldeído permite, assim, que a reação de ciclização seja facilitada e, portanto, concluída mais rapidamente.

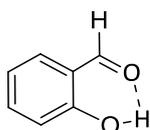
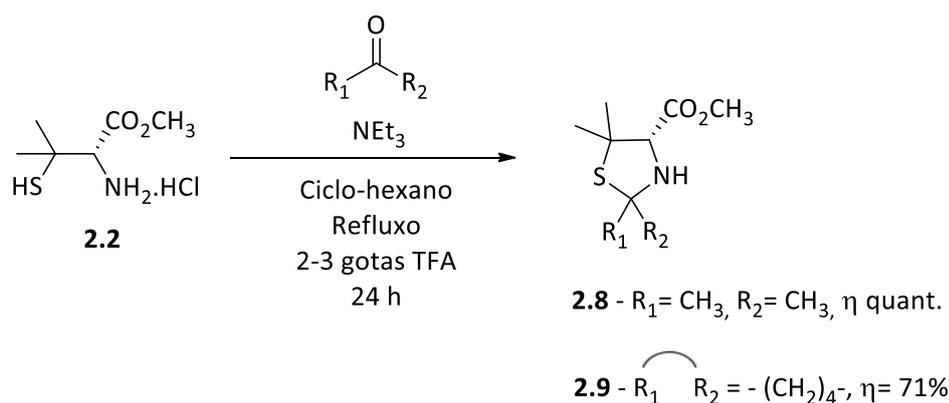


Figura 2.5 - Ponte de hidrogénio intramolecular no salicilaldeído.

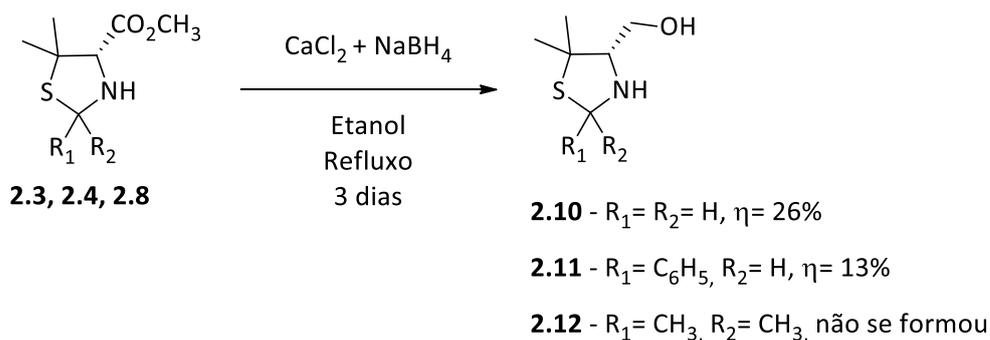
Para além de tiazolidinas derivadas de aldeídos, também se pretendia formá-las a partir de cetonas. Nestes casos, dado o impedimento estérico e os efeitos eletrónicos associados a esta classe de compostos, é necessária a aplicação de condições mais drásticas do que as usadas partindo de aldeídos. Assim, foi usada uma quantidade catalítica de TFA para produzir este tipo de tiazolidinas. Recorrendo a este procedimento, foram sintetizadas as tiazolidinas **2.8** e **2.9**, derivadas da acetona e da ciclopentatona, respetivamente, **Esquema 2.6**. Após 24 horas e purificação por coluna cromatográfica, os produtos foram obtidos com rendimentos quantitativo e de 71%, respetivamente.



Esquema 2.6

2.1.2 – Tiazolidinas tipo (S)-4-hidroximetil-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina

Como foi referido, para além da síntese de tiazolidinas esterificadas derivadas da D-penicilamina, fazia parte do objetivo do trabalho a sua transformação nos derivados 4-hidroximetilados equivalentes. Pretendia-se com isto poder comparar a atividade catalítica dos dois tipos de tiazolidina, com grupos éster e álcool, respetivamente. Para este efeito, foram reduzidas tiazolidinas com diferentes substituintes em C2, de modo a que a influência dos grupos dessa posição pudesse ser também avaliada. Assim sendo, os compostos **2.3**, **2.4** e **2.8** foram escolhidos como substratos desta redução, **Esquema 2.7**. Esta foi efetuada com base num procedimento já descrito, que combina o uso de cloreto de cálcio e boro-hidreto de sódio em etanol¹⁷⁴. O boro-hidreto de sódio é um agente redutor utilizado normalmente na redução de aldeídos e cetonas. Compostos como ácidos carboxílicos e ésteres, menos reativos, necessitam de um dador de hidreto mais forte que possibilite a reação. No entanto, dada a elevada reatividade deste reagente, a possível abertura do anel tiazolidínico levantava questões acerca da viabilidade desta opção. Por si só, a redução de um éster com boro-hidreto de sódio não ocorre; a sua combinação com cloreto de cálcio resulta na formação de um dador de hidreto modificado, mais reativo, que possibilita a redução da tiazolidina sem que ocorra a abertura do seu anel.



Esquema 2.7

Estudos simultâneos no grupo de investigação foram realizados com análogos de **2.3** e **2.4**, derivados da L-cisteína. Os respectivos produtos reduzidos foram obtidos com bons rendimentos, após agitação da mistura reacional durante 24 horas à temperatura ambiente. As mesmas condições foram testadas para o composto **2.3**, tendo-se iniciado o estudo da sua redução à temperatura ambiente durante 48 horas, uma vez que, após as 24 horas, a reação não se mostrava completa por TLC. Da análise do espectro de RMN ^1H foi possível verificar a formação de uma mistura de reagente e produto, na proporção de 2:1. A mistura foi colocada em refluxo e, para o mesmo tempo de reação, foi possível isolar vestígios do produto recorrendo a coluna cromatográfica, com 2% de rendimento. A repetição deste procedimento durante 3 dias possibilitou a obtenção de **2.10** com 10% de rendimento. Uma nova tentativa nestas últimas condições, mas alterando o isolamento por extração com diclorometano, realizando extrações sucessivas com solventes diferentes, nomeadamente acetato de etilo, clorofórmio e éter etílico, conduziram, após purificação por coluna cromatográfica, a 26% de produto puro, constituindo este o método para a síntese da tiazolidina reduzida com melhor rendimento. Os resultados das várias tentativas processadas, **Tabela 2.1**, indicam, desde logo ao nível de modificações na tiazolidina mais simples, **2.3**, derivada da D-penicilamina, a dificuldade em fazer reagir esta família de compostos, que acaba por se caracterizar por reações associadas a elevadas temperaturas e tempos de reação e baixos rendimentos. Este fato já era expectável, atendendo aos elevados tempos necessários à formação das tiazolidinas esterificadas descritas anteriormente, e poderá estar relacionado com o impedimento estérico associado aos dois grupos metilo do C5 do anel, que condicionam a reatividade destas espécies.

Tabela 2.1 – Condições usadas e rendimentos obtidos no processo de otimização da reação de redução de **2.3**.

Temperatura	Tempo (h)	Solvente de Extração	Rendimento
Ambiente	48	Diclorometano	-
Refluxo	48	Diclorometano	2%
Refluxo	72	Diclorometano	10%
Refluxo	72	Acetato de etilo, clorofórmio e éter	26%

Usando as condições otimizadas para a síntese de **2.10** foi possível isolar a tiazolidina reduzida **2.11** com 13% de rendimento. Sendo **2.4** um composto formado por uma mistura diastereoisomérica, também a sua redução, que afeta apenas o anel ao nível da posição 4, conduz à formação dos dois diastereoisómeros possíveis. No espectro de RMN ^1H de **2.11**, **Figura 2.6**, é possível distinguir a duplicação de sinais, consequência da presença dos dois diastereoisómeros na mistura.

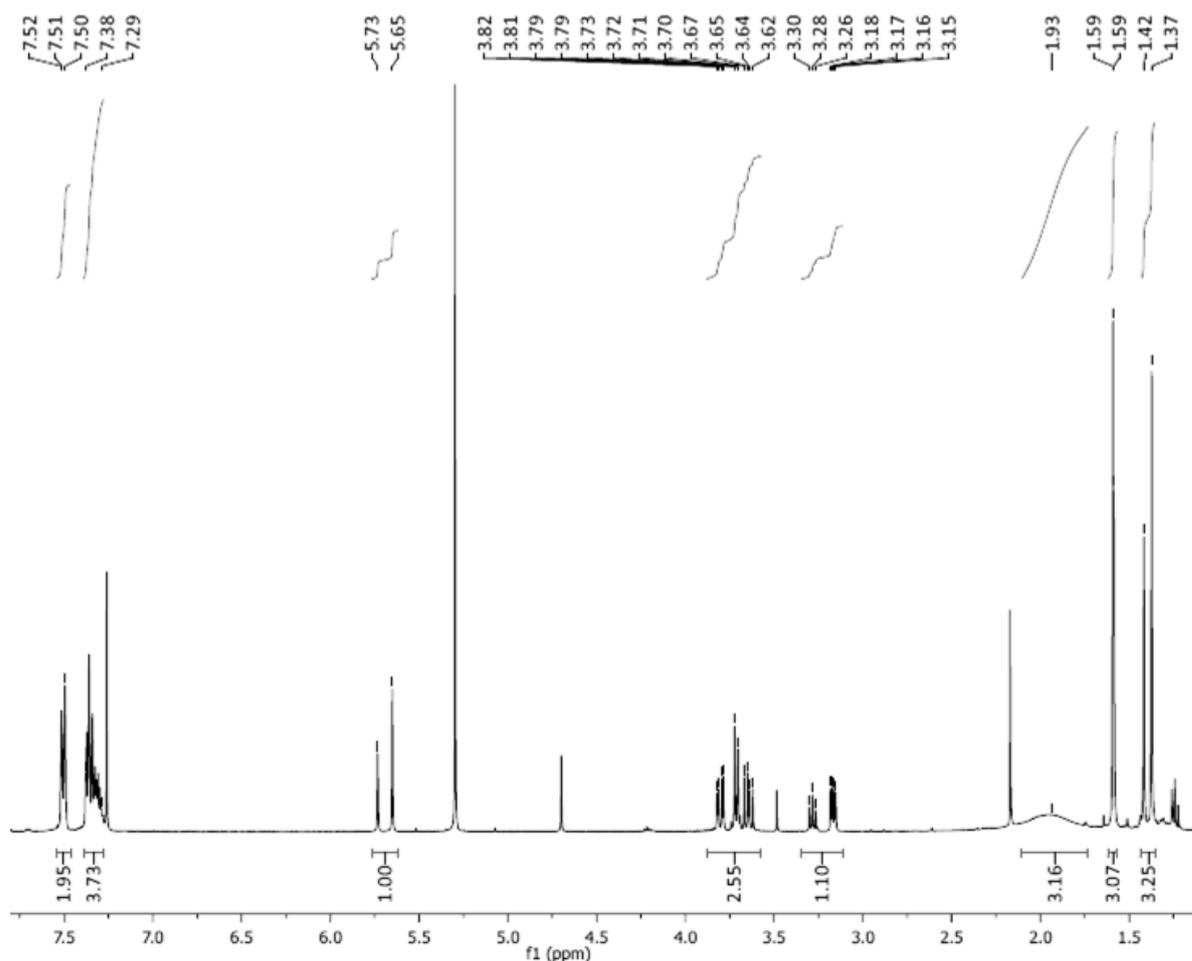


Figura 2.6 - Espectro de RMN ^1H da tiazolidina **2.11**.

A redução de **2.8**, com vista à formação do composto **2.12**, dissubstituído com grupos metilo na posição 2 do anel, revelou-se infrutífera, verificando-se por RMN ^1H a presença apenas de reagente de partida no produto bruto da reação. A dissubstituição da tiazolidina na posição 2 do seu anel, aliada ao impedimento estéreo em C5 já responsável pela lenta reatividade destas espécies, pode estar na origem do fracasso da reação.

2.2 – Bistiazolidinas Derivadas da L-Cisteína

A L-cisteína é um aminoácido natural não essencial, que pode ser sintetizado a partir do código genético inscrito nos seres vivos ou da metionina, outro aminoácido natural. Em condições oxidantes, a cisteína é transformada na sua forma estável, a cistina, onde uma ponte dissulfeto une dois átomos de enxofre pertencentes a moléculas independentes, formando um dímero, **Figura 2.7**¹⁷⁵.

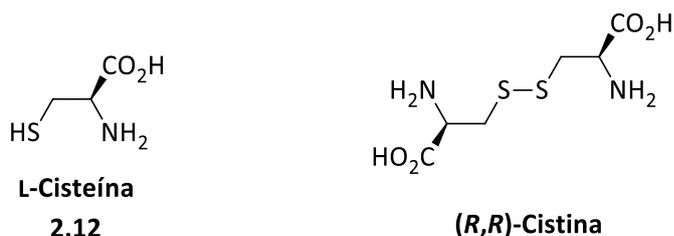


Figura 2.7 – Estruturas da L-cisteína e da (R,R)-cistina, respetivamente.

As duas formas são biologicamente interconvertíveis consoante a necessidade do organismo por uma ou por outra. A aplicabilidade da cisteína é extremamente alargada, sendo uma espécie precursora de imensos compostos essenciais, como a heparina, a biotina e a glutatona, entre outros. À semelhança da D-penicilamina, a presença do grupo amina e do grupo tiol tornam a L-cisteína num reagente apropriado para a síntese de tiazolidinas. Estas terão quiralidade inversa das derivadas da D-penicilamina em C4, dado que o mesmo se verifica relativamente aos dois precursores.

Ensaio anteriores no grupo de investigação conduziram à formação accidental da bistiazolidina **2.13**, representada na **Figura 2.8**, não se tendo conseguido reproduzir posteriormente o mesmo resultado.

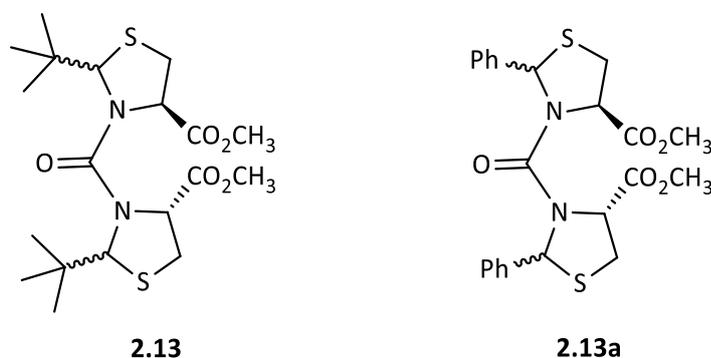
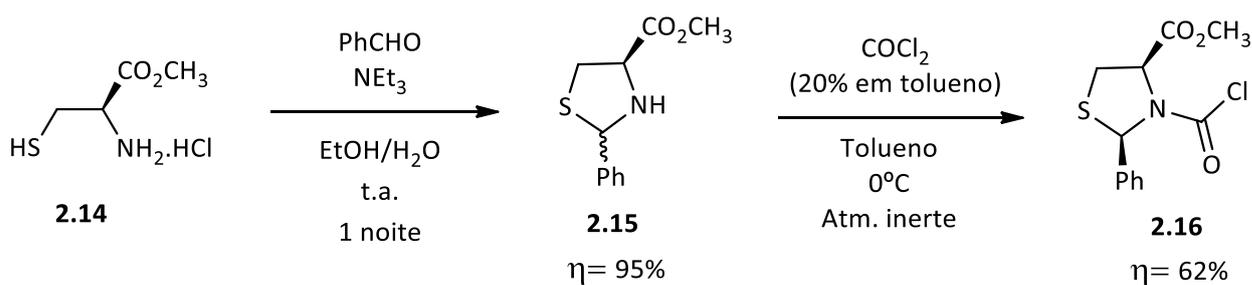


Figura 2.8 – Estruturas das bistiazolidinas **2.13**, formada accidentalmente, e **2.13a**, que se pretendia sintetizar.

Sendo esta uma estrutura interessante, e podendo este tipo de compostos ser útil como ligandos para processos catalíticos, decidiu-se tentar sintetizar alguns deles. Estes permitiriam também esclarecer acerca da influência em catálise de dois núcleos tiazolidínicos numa estrutura, em lugar de apenas um, estudo de que não há registo na literatura. Para isso foram desenvolvidas três abordagens à síntese das bistiazolidinas, tendo primeiramente em mente a formação de uma análoga da bistiazolidina **2.13**, a espécie **2.13a**, também representada na **Figura 2.8**.

2.2.1 – Abordagem I

A primeira abordagem é baseada na formação da tiazolidina base, a (*R*)-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo, e na proteção do seu átomo de azoto como ponto de partida para a inclusão de um novo núcleo tiazolidínico da mesma natureza. Para tal foi seguida a sequência sintética representada no **Esquema 2.8**.



Partindo do éster metílico do hidrocloreto da L-cisteína, **2.14**, foi possível sintetizar a tiazolidina **2.15** com 95% de rendimento, com base no protocolo padrão da síntese de tiazolidinas, numa mistura de etanol e água à temperatura ambiente com adição de trietilamina. O composto **2.15** foi obtido como uma mistura diastereoisomérica, consequência das duas posições alternativas que o grupo fenilo pode adquirir em C2.

Da reação de **2.15** com foscénio em tolueno, sob atmosfera inerte, foi possível obter, com 62% de rendimento, o composto **2.16**, com o grupo clorocarbonilo ligado ao átomo de azoto da tiazolidina. Esta reação carece do uso do dobro da quantidade de tiazolidina em relação à de foscénio para se verificar a formação do produto. Uma hipótese justificativa desta necessidade poderá estar relacionada com o facto da tiazolidina extra reagir com o HCl libertado, impedindo a quebra da ligação entre o azoto e o carbono carbonílico e o retorno do produto **2.16** à tiazolidina de partida. Dependendo das condições de reação, já foi discutida a formação diastereoisomericamente seletiva das formas *cis* ou *trans* de anéis tiazolidínicos. Em estudos anteriores realizados no nosso grupo de investigação, na tentativa de síntese

da bistiazolidina **2.13a** diretamente a partir de **2.15** e foscênio, foi obtido um produto que, por cristalografia de raios-X foi identificado como um único diastereoisómero de **2.16**. Esta estrutura permitiu atribuir as configurações absolutas (*R*) a C2 e C4, **Figura 2.9**.

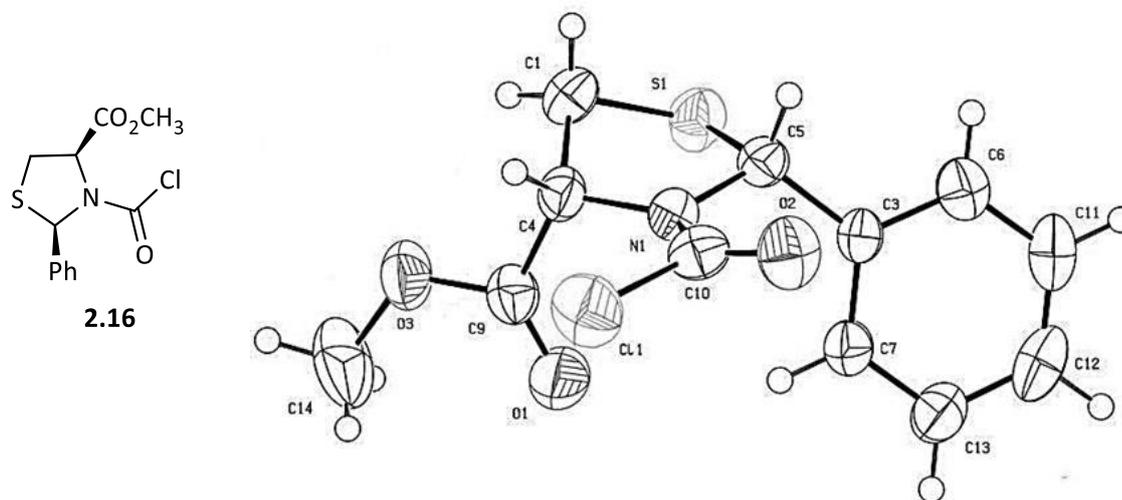


Figura 2.9 – Estrutura e cristalografia de raios-X da tiazolidina **2.16**.

Já anteriormente, em 2004, Pinho e Melo e colaboradores¹⁷⁶ tinham publicado o mesmo tipo de conclusão, mas para outra tiazolidina. A síntese do análogo do composto **2.16** derivado do salicilaldeído também permitiu atribuir a C2 e C4, por cristalografia de raios-X, a configuração absoluta (*R*). A acilação do átomo de azoto de **2.15** leva ao bloqueio da epimerização das tiazolidinas em solução, ficando o anel restringido à sua forma diastereoisomericamente mais estável que, tudo indica, será a *cis*, em que o grupo fenilo se encontra posicionado para o mesmo lado que o grupo éster de C4. Por outro lado, conduz também à existência de rotâmeros, manifestada pela presença de sinais duplicados nos espectros de RMN.

Já com a espécie **2.16** sintetizada, tentou-se realizar a adição de uma amina ao carbonilo, por forma a testar a viabilidade da reação antes de proceder à adição da segunda molécula de tiazolidina. Por ser uma amina primária e, portanto, mais simples e com menor impedimento estérico, foi escolhida a benzilamina para testar o método, tentando-se sintetizar, assim, a espécie **2.17**, representada na **Figura 2.10**.

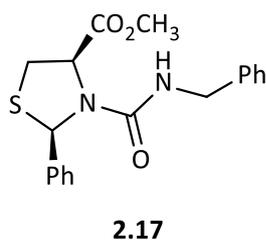
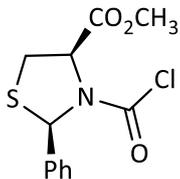
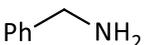


Figura 2.10 – Estrutura da espécie pretendida com a adição de benzilamina a **2.16**.

Foram realizadas três tentativas de reação, **Tabela 2.2**, todas infrutíferas. Numa primeira tentativa, a benzilamina foi adicionada a uma solução de **2.16** em THF, posteriormente colocada em refluxo durante 24 horas. Após este tempo, foi verificado por RMN ^1H a formação do óxido da benzilamina, sem sinais do produto pretendido. Também em THF, e recorrendo à adição prévia de NaH à benzilamina de modo a torná-la mais nucleofílica, não foi possível, após isolamento, identificar os sinais característicos do produto no espectro de RMN ^1H . Por último, em refluxo de tolueno com uma pequena quantidade de etanol (usado para facilitar a dissolução de **2.16**, que não era completa em tolueno), foi possível obter, após 4 dias, por evaporação do etanol e adição de éter etílico, um sólido e um óleo acastanhado. O primeiro demonstrou, por RMN ^1H , ser o sal da amina, enquanto que o segundo não permitiu a identificação de nenhum sinal do produto, aparentando ter marcas de degradação.

Tabela 2.2 – Condições utilizadas nas tentativas de adição de benzilamina a **2.16**.

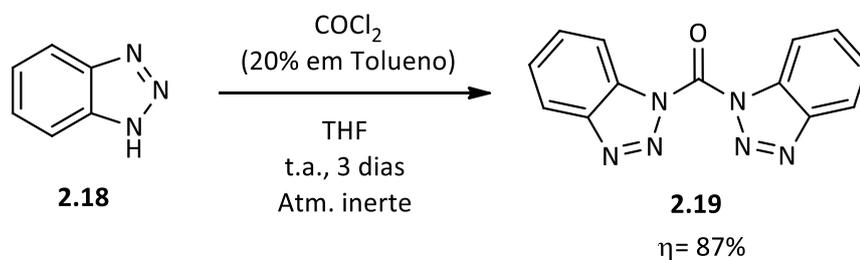
Reagentes	Tentativa	Condições e auxiliares	Produto
 2.16	1	THF Refluxo Atmosfera inerte 24 horas	Óxido da benzilamina
	2	THF NaH Temperatura ambiente Atmosfera inerte 6 dias	Não se formou
	3	 Tolueno/EtOH Refluxo Atmosfera inerte 4 dias	Sal da amina

Não se tendo obtido resultados satisfatórios utilizando esta estratégia para realizar a adição de benzilamina a **2.16**, a adição da tiazolidina **2.15** em si, com um átomo de azoto secundário e de estrutura mais impedida, não apresentava viabilidade, tornando-se necessária a exploração de métodos alternativos para a síntese da bistiazolidina **2.13a**.

2.2.2 – Abordagem II

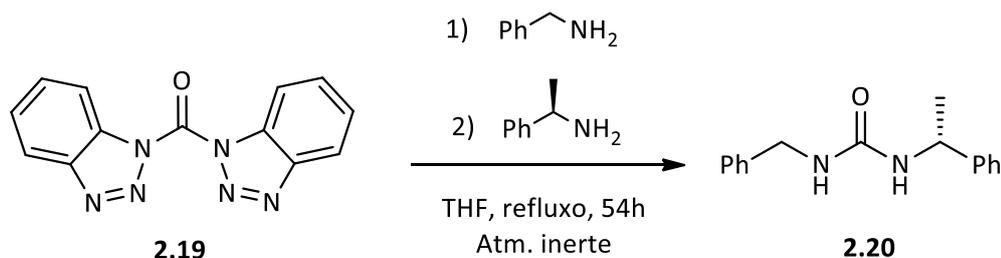
A estrutura da bistiazolidina pretendida não é, em última análise, mais do que uma ureia, uma molécula com grupos amínicos ligados por um carbonilo. Tendo sido encontrado na literatura um estudo¹⁷⁷ realizado com o benzotriazole, **2.18**, no qual este funcionava como substrato para a síntese de ureias, tirando-se partido do seu carácter de bom grupo abandonante, procedeu-se à adaptação desta estratégia com o objetivo de chegar à espécie desejada. Uma primeira tentativa híbrida entre as duas abordagens ainda foi testada, tendo-se realizado a adição de benzotriazole à tiazolidina **2.16**, em THF e à temperatura ambiente. No entanto, após 6 dias e evaporação do THF, o espectro de RMN ¹H não demonstrou a formação da ureia correspondente.

A sequência sintética baseada na literatura permite a síntese de ureias numa sequência de dois ou três passos, caracterizados pela formação de um dímero de benzotriazole, ao qual a adição de duas aminas, sequencial ou em passos reacionais distintos, consoante a substituição dos seus átomos de azoto, conduzia à formação da ureia pretendida. Assim, foi sintetizado o 1,1'-carbonilbisbenzotriazole, **2.19**, através da reação do benzotriazole, **2.18**, com fosgénio em THF, com agitação vigorosa à temperatura ambiente durante 3 dias, **Esquema 2.9**. O sucesso da reação foi verificado por RMN ¹H e ¹³C, tendo-se obtido o produto **2.19** com 87% de rendimento. A síntese deste composto deve ser feita próximo da sua utilização, ou até mesmo *in situ*, uma vez que a sua decomposição foi observada após algum tempo de armazenamento, através do desaparecimento do sinal do carbonilo no espectro de IV.



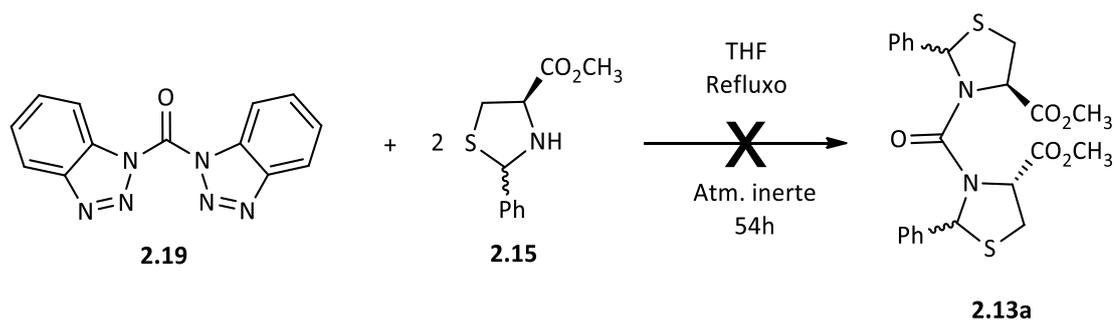
Esquema 2.9

Uma vez obtido **2.19**, a sua credibilidade como bom material de partida para a substituição no carbonilo com aminas foi testada recorrendo a duas aminas primárias, a benzilamina e a 1-feniletilamina. Num primeiro ensaio, foi adicionada benzilamina e, 27 horas depois, (*R*)-1-feniletilamina, em THF à temperatura ambiente. Não se formou o produto pretendido, o que foi verificado pela ausência de sinais característicos no espectro de RMN ¹H. Numa nova tentativa usou-se refluxo após a adição de (*R*)-1-feniletilamina. Os resultados obtidos foram os mesmos. Por último, colocou-se a reação em refluxo desde o princípio, **Esquema 2.10**. Após evaporação do solvente e purificação por coluna cromatográfica, a análise do espectro de RMN ¹H pareceu indicar a presença do produto pretendido, embora ainda impuro.



Esquema 2.10

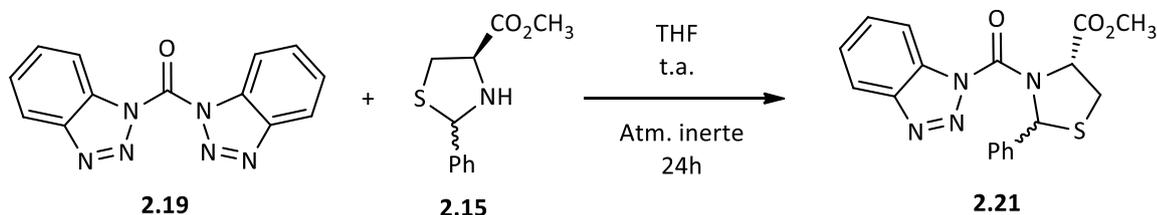
Fizeram-se ainda duas outras tentativas de reação, entre o 1,1'-carbonilbisbenzotriazole **2.19** e a tiazolidina **2.15**, por forma a tentar a substituição do carbonilo com esta espécie. A primeira foi processada com 2 equivalentes de tiazolidina, num refluxo de THF durante 54 horas, **Esquema 2.11**. Após evaporação do THF, a análise do produto bruto por RMN ¹H, mais uma vez, parecia indicar a presença do composto **2.13a** pretendido, contudo impuro. Este foi purificado por coluna, tendo-se obtido a tiazolidina **2.15** numa das frações, o que foi verificado por TLC, remetendo a outra para um espetro de RMN ¹H cujos sinais não correspondiam aos do produto.



Esquema 2.11

A segunda tentativa foi realizada com 1 equivalente de tiazolidina, em THF, à temperatura ambiente e durante 24 horas, **Esquema 2.12**. Tinha por objetivo a síntese do composto **2.21**, substituído no carbonilo apenas com uma tiazolidina, o qual, a ser formado, poderia constituir um bom precursor para a inclusão do novo anel tiazolidínico, necessária à formação da bistiazolidina **2.13a**. Com a evaporação do solvente, o RMN ¹H do produto bruto denotava a possível presença do produto, mas impuro. Após purificação por coluna, foram isoladas três frações. O espetro de RMN ¹H da primeira apontava para a tiazolidina de partida, mas os sinais aromáticos integravam mais de cinco prótons, pondo a dúvida sobre se aquela fração não corresponderia ao produto. Recorrendo ao RMN ¹³C, foi possível identificar a presença de dois carbonilos, estando um dos sinais duplicado, consequência da mistura de rotâmeros, o que estava de acordo com a estrutura do produto. O espetro de RMN ¹H obtido para a segunda fração coincidia quase perfeitamente com o produto **2.21** esperado, mas, surpreendentemente,

os sinais do hidrogénio de C2, normalmente visíveis entre 5,5 e 6 ppm, não apareciam no espetro, levantando questões sobre a integridade do anel tiazolidínico. A terceira fração apresentava sinais de RMN ^1H coincidentes com os do reagente **2.19**.



Esquema 2.12

A abordagem de síntese acima descrita, ao aparecer associada a uma dificuldade em purificar os produtos e a uma incerteza quanto à sua estabilidade, conduziu à tentativa de um método alternativo, que permitisse a obtenção de melhores resultados.

2.2.2 – Abordagem III

Em 1999, Braibante e colaboradores¹⁷⁸ publicaram um estudo relacionado com o uso do rearranjo de Curtius para a síntese de 4-aminotiazolidinas. Este rearranjo caracteriza-se pela decomposição térmica de uma acilazida, que resulta na formação de um isocianato, **Figura 2.11**.

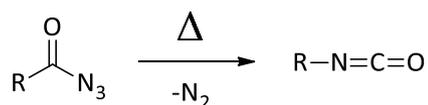
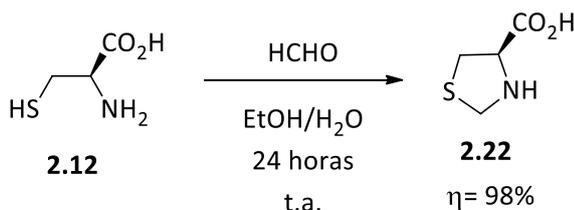
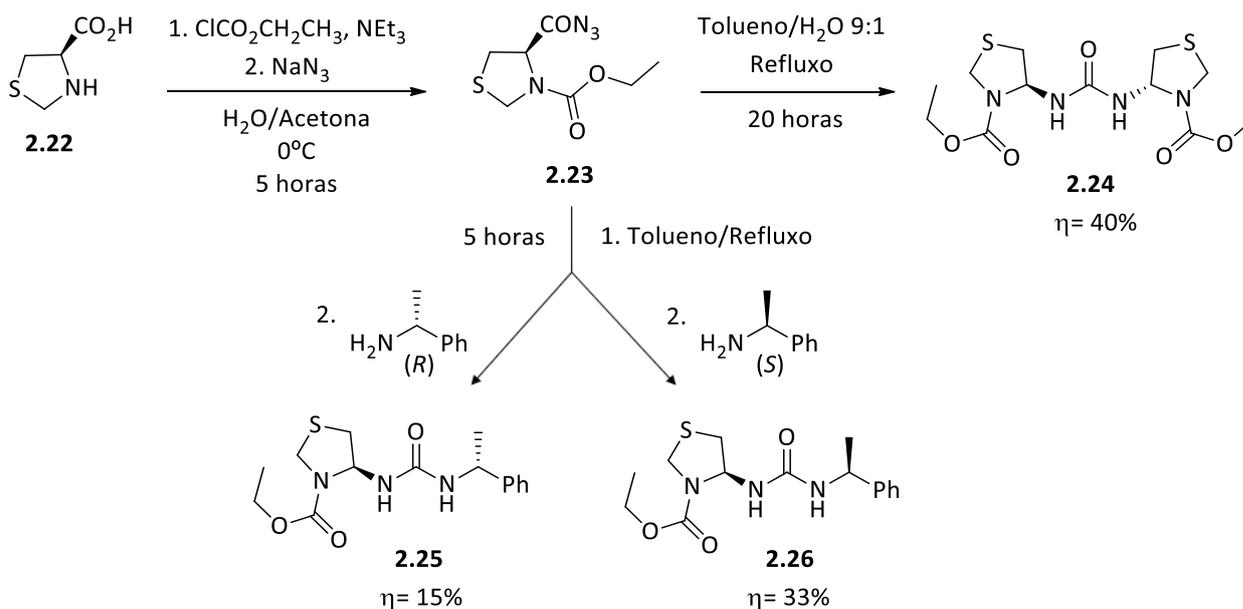


Figura 2.11 - Rearranjo de Curtius.

Recorrendo à sua estratégia, era possível, num passo reacional, passar do anel tiazolidínico para um intermediário que, ao sofrer rearranjo de Curtius sob diferentes condições, originava tipos distintos de produtos, caracterizados pela presença de um átomo de azoto ligado ao C4 da tiazolidina. Na publicação era descrita a síntese de uma bistiazolidina derivada do ácido (*R*)-1,3-tiazolidina-4-carboxílico, bem como a de uma ureia derivada do mesmo e da (*R*)-1-feniletilamina. Esta bistiazolidina não correspondia exatamente à estrutura que pretendíamos, pois as duas unidades tiazolidínicas encontravam-se ligadas através de um grupo carbonilo pelos C4 e não pelos átomos de azoto. Porém, devido às dificuldades encontradas na síntese de **2.13a**, e sendo o objetivo principal o teste da eficiência

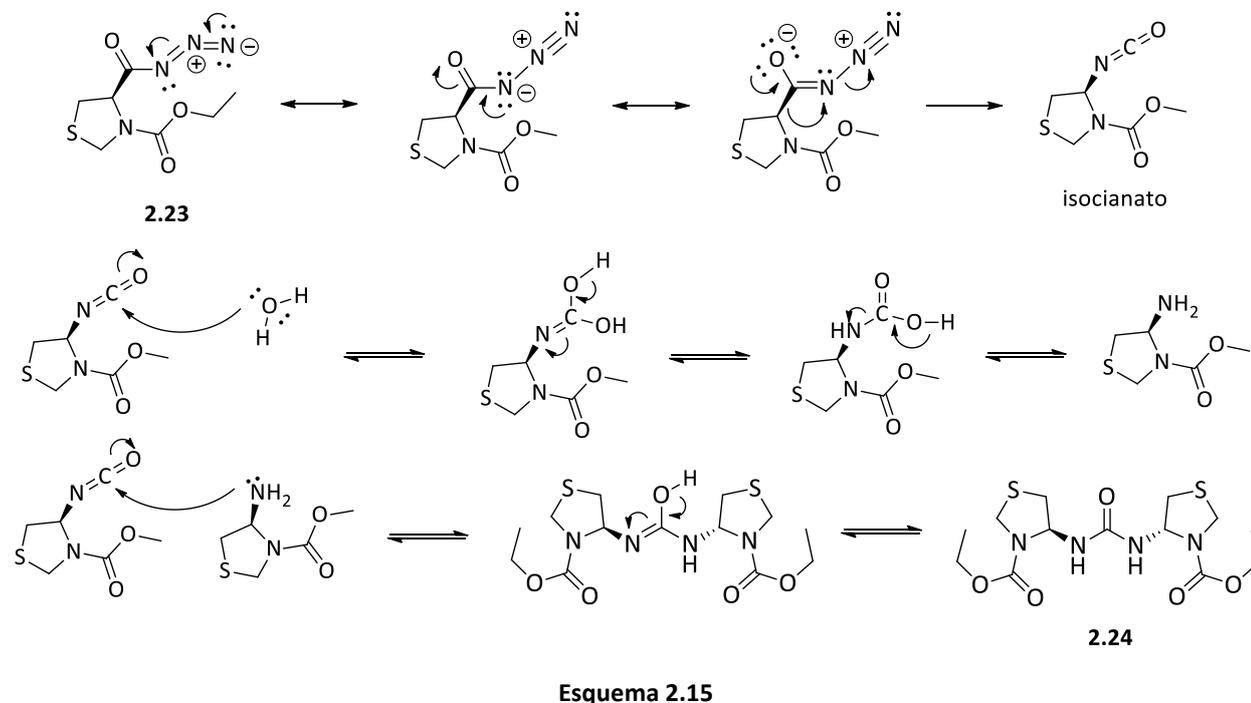
deste tipo de ligandos em catálise enantiosseletiva, decidiu-se tentar sintetizar estruturas deste tipo com base no descrito na literatura, **Esquema 2.14**.

Para a síntese do ácido (*R*)-1,3-tiazolidina-4-carboxílico, **2.22**, precursor do método, foi usado o protocolo padrão de síntese de tiazolidinas em etanol e água, partindo da L-cisteína e do formaldeído, com agitação durante 24 horas à temperatura ambiente, **Esquema 2.13**¹⁷⁹. Obteve-se o produto puro após evaporação do etanol, filtração e lavagem com éter etílico, com 98% de rendimento.


Esquema 2.13

Esquema 2.14

A reação de **2.22**, primeiro com cloroformato de etilo e trietilamina e com a adição posterior de azida de sódio em acetona e água a 0 °C durante 5 horas, conduziu à formação da acil azida **2.23**. Esta espécie intermediária é usada sem purificação adicional à extração da reação com éter etílico, sendo obtida sob a forma de uma espuma transparente. A tiazolidina **2.23**, sujeita a diferentes condições de reação, conduz à formação de espécies distintas. Num refluxo de tolueno e água, numa proporção de 9:1, foi possível obter, após 20 horas e purificação por cristalização, a bistiazolidina **2.24** com 40% de

rendimento. O uso de água nesta reação parece ser crítico. Mecanicamente, é plausível que, enquanto parte da tiazolidina de partida se mantém na forma de isocianato, outra evolui por ação da água à 4-aminotiazolidina, nucleófilo no ataque ao isocianato, congruente com a formação de **2.24**, Esquema 2.15.



Quando num refluxo de 5 horas em apenas tolueno, **2.23**, após adição posterior de (*R*)-1-feniletilamina transforma-se, por cristalização em éter, na ureia **2.25**, com 15% de rendimento. Na mesma linha, a adição de (*S*)-1-feniletilamina conduziu à obtenção do novo composto **2.26** com 33% de rendimento, não descrito na literatura, sendo esta uma forma diastereoisomérica de **2.25**. Em qualquer um dos dois casos, o refluxo de tolueno permite a síntese do isocianato apenas, só se formando as ureias aquando do ataque nucleofílico possibilitado pela adição das aminas ao meio reacional. O facto de se terem adicionado aminas enantioméricas torna-se interessante na medida em que permite estudar a influência do segundo centro quiral em catálise enantiosseletiva.

2.3 – Tiazolidinas Derivadas da L-Cisteína

Tendo sido já discutida a capacidade geradora de anéis tiazolidínicos providenciada pela L-cisteína ou por moléculas dela derivadas, este subcapítulo visa descrever o último objetivo sintético no que toca à formação de ligandos com base em tiazolidinas.

Conhecida a baixa eficácia de derivados ácidos e estando já explorada a eficiência de muitos derivados esterificados na posição 4 de tiazolidinas precedentes da L-cisteína^{102–105}, é de todo o interesse procurar novas opções de derivatização nessas posições. A substituição com a função aldeído apresentou-se como uma alternativa atraente, podendo constituir um ponto de partida para a reação com outras espécies, como aminas, levando à formação de novas bibliotecas de compostos. Assim, este subcapítulo visa a descrição de tentativas sintéticas de obtenção do (*R*)-2,2-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxialdeído, **2.27**, **Figura 2.12**.

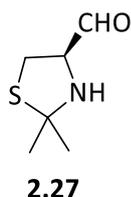
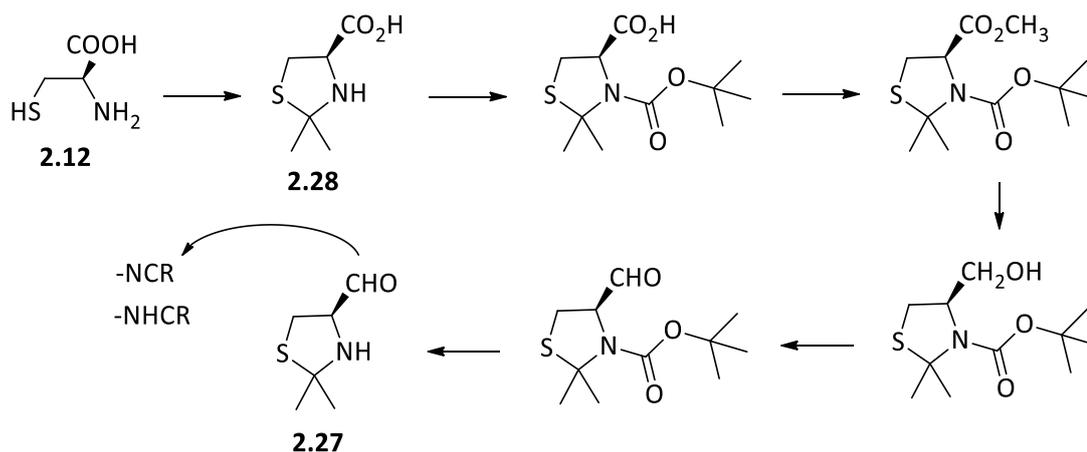


Figura 2.12 - (*R*)-2,2-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxialdeído.

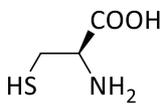
A estratégia pensada para atingir este propósito envolvia a síntese do precursor, o ácido (*R*)-2,2-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico, **2.28**, a partir da L-cisteína, **2.12**, e a sua derivatização, **Esquema 2.16**. Esta passaria pela proteção do átomo de azoto, pela esterificação do grupo ácido em C4 e pela sua redução ao grupo 4-hidroximetílico, cuja oxidação conduziria à espécie **2.27**, mas protegida no átomo de azoto. A posterior desproteção permitiria a obtenção de **2.27**, substrato viável para substituições com aminas, originando iminas e, eventualmente, as aminas correspondentes por redução.



Esquema 2.16

A síntese da espécie **2.28** a partir da L-cisteína foi testada com base em condições comuns de formação de tiazolidinas derivadas de cetonas, **Tabela 2.3**.

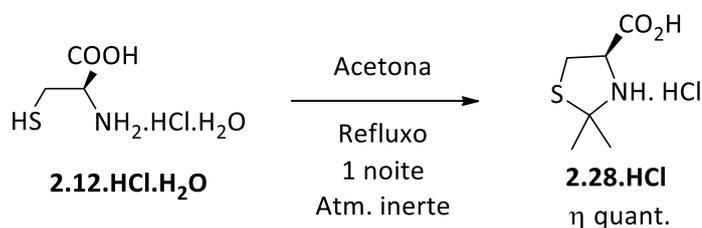
Tabela 2.3 – Condições testadas nas tentativas de síntese da tiazolidina **2.28** a partir da L-cisteína.

Reagentes	Tentativa	Condições e Aditivos	Produto (s)
 2.12	1	ETOH/H ₂ O Temperatura ambiente Atmosfera inerte 24 horas TFA	Não se formou
		2	Refluxo Atmosfera Inerte 24 horas
	3	Refluxo Atmosfera Inerte 24 horas HCl	Reagente/Produto 3:1

Numa primeira tentativa, tentou-se proceder à reação de **2.12** com acetona numa mistura de etanol e água, à temperatura ambiente, durante 24 horas e usando uma quantidade catalítica de TFA. Por RMN ¹H, verificou-se a obtenção de uma mistura de produtos, sem se distinguirem com clareza os sinais característicos da tiazolidina. De seguida, foi testado um refluxo de 24 horas de um excesso de acetona, cuja análise por TLC indicou unicamente a presença de reagente, pelo aparecimento de uma única mancha, com o mesmo fator de retenção da L-cisteína. Uma terceira tentativa, usando as últimas condições, mas com a adição de uma quantidade catalítica de HCl permitiu a deteção de dois conjuntos de sinais no espetro de RMN ¹H: os da L-cisteína e da tiazolidina, numa proporção reagente/produto de cerca de 3:1.

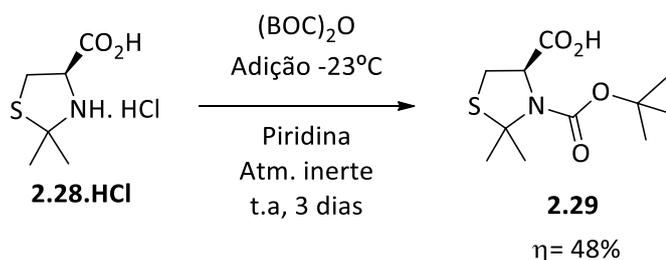
Foi encontrada referência na literatura ao facto da síntese da tiazolidina **2.28** ser mais eficiente ao se recorrer ao hidrocloreto da cisteína hidratado, **2.12.HCl.H₂O**¹⁸⁰. Como se pretendia uma proposta reacional mais eficaz que a dada pela terceira tentativa mencionada, procedeu-se à condensação deste reagente com um excesso de acetona, em refluxo e sob atmosfera inerte, **Esquema 2.17**. Após uma noite e evaporação da acetona, foi possível obter o hidrocloreto da tiazolidina, **2.28.HCl**, com rendimento quantitativo, o que foi confirmado por RMN ¹H e ¹³C. O facto da L-cisteína ser utilizada na forma de hidrocloreto pode permitir a protonação da acetona, tornando-a mais suscetível ao ataque por parte do azoto para formar o heterociclo. Assim, a possibilidade de se estabelecer um ciclo de desprotonação do

hidrocloreto da cisteína e de protonação da acetona pode resultar num efeito sinérgico que permite o sucesso da reação, ao contrário do que acontecia nas anteriores tentativas referidas.



Esquema 2.17

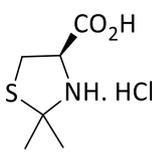
Formada a espécie **2.28.HCl** tornou-se necessário pensar em estratégias de proteção do grupo amina, de modo a que este não fosse afetado pelas reações subsequentes. Foi encontrado na literatura um procedimento de proteção desta espécie com dicarbonato de di-*tert*-butilo, onde o produto era obtido por cristalização com hexanos¹⁸¹. Assim, tentou-se realizar a reação com base nesta abordagem, **Esquema 2.18**.



Esquema 2.18

A adição a -23 °C de dicarbonato de di-*tert*-butilo a uma mistura prévia da tiazolidina **2.28.HCl** e piridina conduziu, após 3 dias com agitação à temperatura ambiente, à obtenção de 48% do produto protegido, **2.29**. O isolamento da reação é processado através de sucessivas extrações, em que há a passagem do produto para uma fase aquosa com a posterior acidificação do meio para garantir o seu retorno a uma fase orgânica. Uma análise por TLC às fases orgânicas iniciais revelou a perda de produto, o que justifica o baixo rendimento obtido. A perda acentuada de produto no isolamento, já por si extremamente complexo, bem como o uso desaconselhável de piridina, um reagente nocivo e causador de esterilidade, foi o mote para a procura de métodos alternativos de proteção, que permitissem uma obtenção mais rentável, facilitada e segura do produto. Numa primeira fase, a substituição de piridina por trietilamina e *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) não resultou numa melhoria dos resultados. Deste modo, variados protocolos de proteção com dicarbonato de di-*tert*-butilo foram testados com vista à obtenção do produto **2.29**, **Tabela 2.4**.

Tabela 2.4 – Condições usadas nas diferentes tentativas de síntese da tiazolidina **2.29**.

Reagentes	Tentativa	Condições e Aditivos	Produto
 2.28.HCl (BOC) ₂ O	1	THF/H ₂ O 2:1, Na ₂ CO ₃ , <10 °C, 1 noite	Não se formou
	2	THF, NEt ₃ , temperatura ambiente, 24 horas	Reagente 2.28.HCl
	3	Sem solvente, temperatura ambiente, Ultrassons, 5 horas	Reagente 2.28.HCl
	4	THF, Ultrassons, temperatura ambiente, 6 horas	Reagente 2.28.HCl
	5	1,4-dioxano, NaOH, temperatura ambiente, 2 dias	Não se formou
	6	H ₂ O/MeOH/NEt ₃ (10:10:7), 55 °C, 24 horas	Não se formou
	7	H ₂ O, 30-35 °C, 7 dias	Não se formou

Em 2002, Seki e colaboradores¹⁷⁴ publicaram a síntese da (+)-Biotina a partir da L-cisteína em 11 passos. A sequência sintética proposta necessitava da formação do anel tiazolidínico, a partir da condensação com o benzaldeído, o qual, após redução do grupo ácido ao grupo hidroximetilo, foi protegido no átomo de azoto com 88% de rendimento. Com base neste procedimento, foi realizada uma tentativa de síntese do composto **2.29**. A adição, a temperatura inferior a 10 °C, de dicarbonato de di-*tert*-butilo e carbonato de sódio a uma solução da tiazolidina **2.28.HCl** numa mistura de THF e água conduziu à obtenção, após uma noite, de um óleo cujo espectro de RMN ¹H não apresentava os sinais correspondentes ao produto pretendido. Um procedimento mais simplificado, adicionando apenas trietilamina a uma solução da tiazolidina **2.28.HCl** em THF e, posteriormente, o dicarbonato de di-*tert*-butilo, também não resultou no produto desejado, tendo-se verificado por TLC apenas a presença de reagente de partida.

Uma proteção verde, viável para aminas primárias e secundárias, descrita por Amira *et al.*¹⁸² em 2014, foi o ponto de partida para duas novas tentativas. Uma sem solvente, unicamente com a mistura da tiazolidina de partida e do dicarbonato de di-*tert*-butilo sob influência de ultrassons e outra nas mesmas condições, mas com o uso de THF como solvente. Em ambas se verificou, por RMN ¹H, apenas a presença do reagente de partida, após 5 e 6 horas, respetivamente.

Para a síntese do derivado protegido da tiazolidina formílica ácida foi descrita uma estratégia em 2009¹⁰. Nesta, a adição do reagente a uma solução de NaOH e de 1,4-dioxano e a junção posterior do dicarbonato de di-*tert*-butilo, permitiu a obtenção do produto com 62% de rendimento, após agitação à

temperatura ambiente durante 24 horas. Realizando a proteção de **2.28.HCl** nas mesmas condições, mas durante 2 dias, não foi possível verificar nos dados de RMN ^1H nenhuma correspondência com o produto pretendido.

Em 2007, Quader e colaboradores¹⁸³ realizaram uma série de modificações estruturais num antibiótico aminoglicosídico, a neomicina, da qual partiam da forma protegida com dicarbonato de *tert*-butilo. As condições necessárias à formação desse composto foram adaptadas, na tentativa de sintetizar o carbamato **2.29**. A adição do reagente de proteção a uma solução da tiazolidina **2.28.HCl** em água, metanol e trietilamina, com agitação durante 24 horas a 55 °C, não conduziu à formação de produto, o que foi verificado por RMN ^1H .

A *N*-*t*-butiloxicarbonilação de aminas primárias e secundárias foi discutida em 2006 por Chankeshwara e Chakraborti¹⁸⁴. Ao realizarem a reação em água e a cerca de 30 °C, sem adição de catalisadores, foram obtidos em poucos minutos e com excelentes rendimentos e quimiosseletividades os produtos protegidos. A aplicação das mesmas condições à tiazolidina **2.28.HCl** não resultou, não tendo sido possível identificar no RMN ^1H os picos correspondentes ao produto **2.29**.

Após as tentativas infrutíferas de *N*-*t*-butiloxicarbonilar a tiazolidina **2.28.HCl**, cuja dificuldade reacional pode estar relacionada com o impedimento estéreo conjunto provocado pelos dois grupos metilo no C2 no anel, pelo grupo ácido em C4 e pelo grupo *t*-butoxicarbonilo, procurou-se testar a proteção do átomo de azoto de **2.28.HCl** com um reagente cujos efeitos de impedimento fossem menores. Assim, foram feitos esforços no sentido de promover a reação entre **2.28.HCl** e o cloroformato de etilo, **Tabela 2.5**, de modo a sintetizar o carbamato **2.30**, **Figura 2.13**.

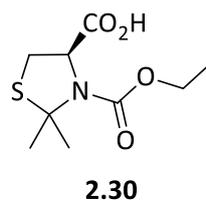
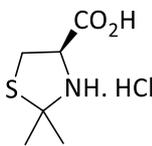


Figura 2.13 - Composto pretendido da reação de **2.28.HCl** com cloroformato de etilo.

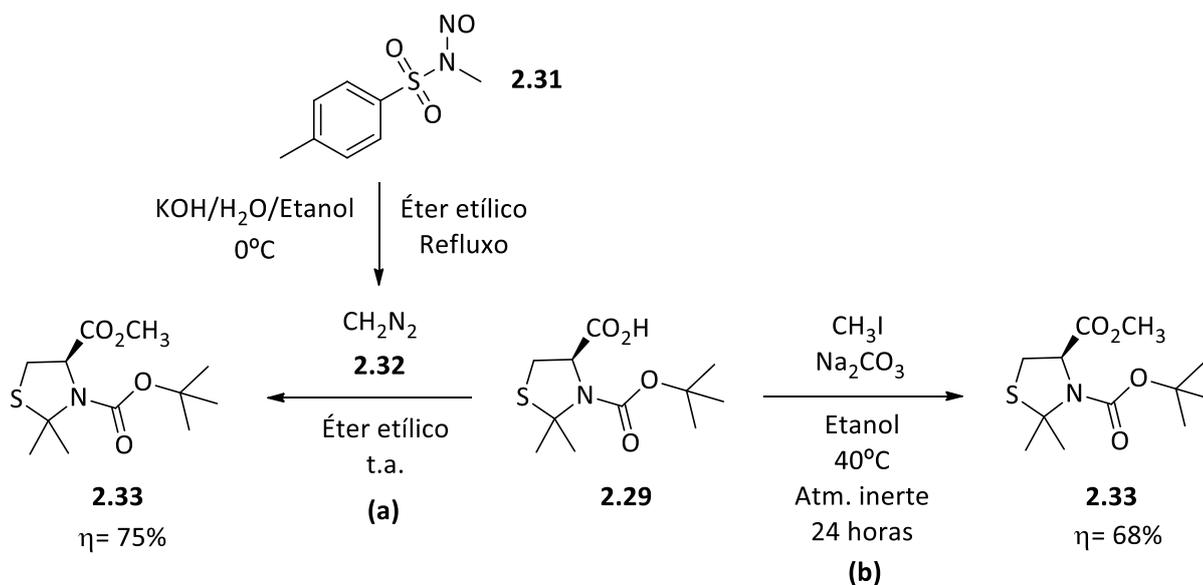
Numa primeira tentativa, a junção de trietilamina a uma solução de **2.28.HCl** em acetona e água foi seguida pela adição lenta de cloroformato de etilo, a 0 °C¹⁷⁸. Não se verificando alterações por TLC, a reação foi deixada a agitar à temperatura ambiente durante 7 dias. A análise do produto bruto, após evaporação dos solventes, por RMN ^1H não permitiu a identificação dos sinais correspondentes à tiazolidina **2.30**. A segunda abordagem consistiu na adição de carbonato de sódio, seguida de cloroformato de etilo, a uma solução da tiazolidina de partida em THF¹⁸⁵. Mais uma vez, a evaporação do

solvente, após 7 dias sem se verificarem alterações no TLC, não conduziu à obtenção do produto esperado, o que foi confirmado por RMN ¹H.

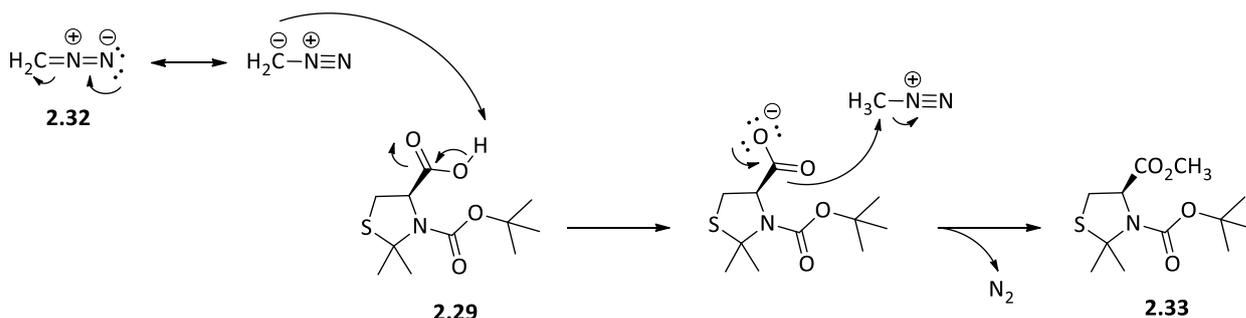
Tabela 2.5 – Condições usadas nas diferentes tentativas de síntese da tiazolidina **2.30**.

Reagentes	Tentativa	Condições e Aditivos	Produto
 2.28.HCl	1	Acetona/ H ₂ O NEt ₃ Temperatura ambiente 7 dias	Não se formou.
		ClCO ₂ Et	THF Na ₂ CO ₃ Temperatura Ambiente 7 dias

Atendendo às dificuldades encontradas para proteger de forma eficiente a tiazolidina **2.28.HCl**, recorreu-se ao método que se vale do uso de piridina, **Esquema 2.18**, para prosseguir com a via sintética inicialmente proposta, **Esquema 2.16**. O passo seguinte, a esterificação do grupo ácido no C4 da tiazolidina **2.29**, foi executado recorrendo a duas vias, **Esquema 2.19**.



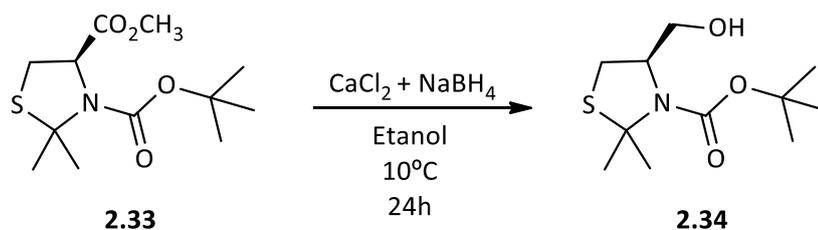
A partir do diazald, **2.31**, o diazometano, **2.32**, pode ser obtido por destilação num refluxo de éter etílico, de acordo com procedimento conhecido¹⁸⁶. O grupo CH₂ do diazometano tem a particularidade de se comportar como um ácido de Lewis, podendo captar o próton ácido da tiazolidina **2.29**, cujo grupo ácido passa a carboxilato. Como consequência, é possível o ataque nucleofílico do oxigênio ao grupo CH₃ recém-formado que, concatenado com a saída de N₂, conduz à formação do produto **2.33** esperado, com 75% de rendimento, **Esquema 2.19 (a)** e **Esquema 2.20**.



Esquema 2.20

Em grande escala, o uso de diazometano constitui um risco a nível de segurança, devido ao perigo de explosão a ele associado. Assim, apesar do seu uso aparecer como uma via prática e rentável de esterificação, que permitiu a obtenção do composto **2.33** na forma pura para uso como padrão, a esterificação com iodeto de metilo, **Esquema 2.19 (b)**, em etanol a 40 °C apresentou-se como uma via mais segura para atingir o mesmo fim, a tiazolidina **2.33**, que foi isolada com 68% de rendimento. A obtenção do produto pretendido por ambas as vias foi verificada por RMN ¹H e ¹³C, onde se pode destacar a presença de rotâmeros, situação já discutida e consequência da substituição do átomo de azoto com o grupo *t*-butoxicarbonilo.

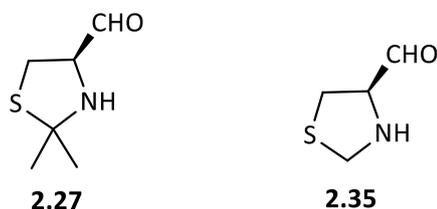
A redução do éster **2.33** à tiazolidina 4-hidroximetilada, **2.34**, foi efetuada utilizando como agente redutor uma mistura de cloreto de cálcio e boro-hidreto de sódio, num processo já discutido anteriormente¹⁷⁴. A reação foi efetuada à temperatura de 10 °C durante 24 horas, em etanol, **Esquema 2.21**. Após isolamento, o espectro de RMN ¹H evidencia a obtenção de uma mistura de reagente e produto, numa proporção relativa de aproximadamente 2:1, respetivamente, obtida por integração dos sinais. Estes aparecem duplicados tanto para o reagente como para o produto dada a existência de rotâmeros nas duas espécies. Por questões de limitação de tempo, a purificação do composto não foi exequível, podendo a sua síntese ser ainda otimizada, nomeadamente, aumentando a temperatura e o tempo da reação. Por não se ter conseguido obter a tiazolidina **2.34**, também não foi possível prosseguir com vista à obtenção do produto final **2.27**.



Esquema 2.21

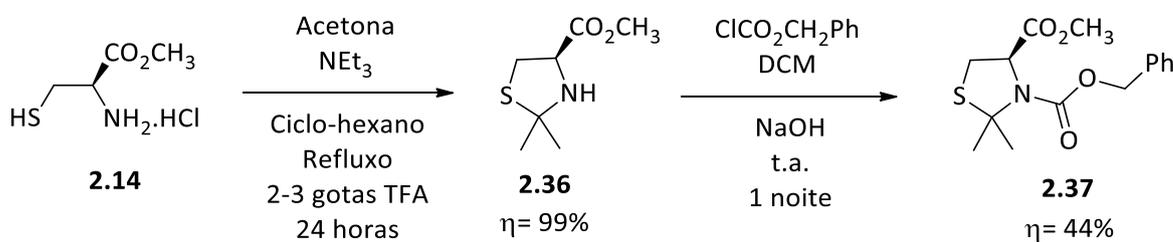
2.3.1 – Outras aproximações à síntese da tiazolidina **2.27**

A tiazolidina formílica equivalente a **2.27**, composto **2.35**, **Figura 2.14**, com o grupo aldeído na posição 4 do anel, foi sintetizada em 1991 por Yoo e colaboradores¹⁸⁷, com o intuito de prepararem um possível precursor de algumas eudistominas, uma classe de compostos com importante atividade antiviral. Nesta publicação, uma proposta de proteção com cloroformato de benzilo e posterior redução com hidreto de di-isobutilalumínio (DIBAL) um agente redutor impedido estereamente, é apresentada como via sintética de passagem da tiazolidina formílica esterificada ao derivado **2.35**. Não sendo de ignorar novos protocolos de proteção do átomo de azoto do anel tiazolidínico e, muito menos, transformações diretas do grupo éster de C4 ao grupo aldeído, procurou-se aplicar os procedimentos descritos com o intuito de obter a tiazolidina inicialmente pretendida, **2.27**.

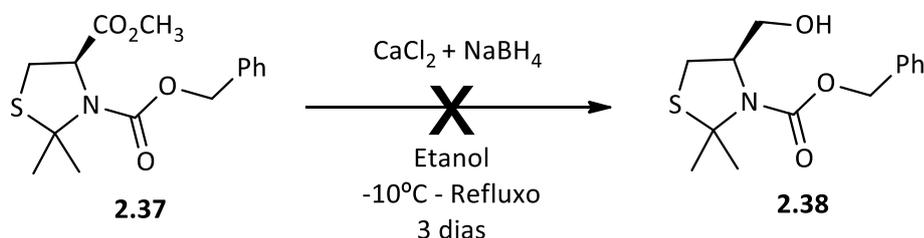

Figura 2.14 - Semelhança estrutural entre a tiazolidina **2.27** pretendida e a **2.35** sintetizada por Yoo *et al.*.

Partiu-se, assim, da reação entre o hidrocloreto do éster metílico da cisteína, **2.14**, e a acetona, em refluxo de ciclo-hexano com uma quantidade catalítica de TFA, **Esquema 2.22**. Após 24 horas foi possível obter a tiazolidina esterificada **2.36** com rendimento de 99%. A transformação desta no derivado *N*-benziloxycarbonilado **2.37** foi possível recorrendo à sua mistura com NaOH em diclorometano, suspensão à qual se adicionou o cloroformato de benzilo. Após agitação à temperatura ambiente durante uma noite, o espectro de RMN ¹H do produto bruto parecia revelar a presença da tiazolidina **2.37**, assim como do reagente **2.36**. A purificação por coluna permitiu o isolamento do produto pretendido, com 44% de rendimento. A sua estrutura foi confirmada por RMN ¹H e ¹³C, sendo identificável no espectro a existência de rotâmeros pelos sinais duplicados. O baixo rendimento advém da maior dificuldade em fazer

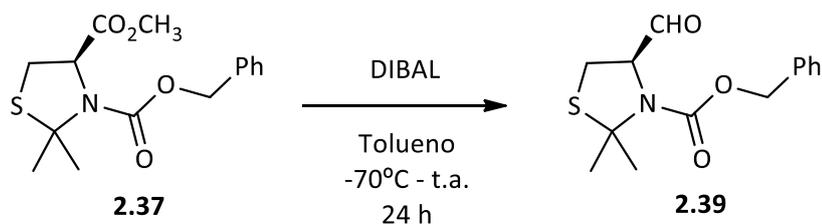
reagir tiazolidinas derivadas de cetonas, quando comparadas às derivadas de aldeídos, devido ao impedimento estérico no C2 do anel, uma vez que as condições usadas foram idênticas às utilizadas por Yoo. O rendimento da reação poderá, assim, ser superior recorrendo a temperaturas mais elevadas e a maiores tempos.



Com a espécie **2.37** sintetizada, foram realizadas duas tentativas de a fazer reagir no sentido da formação da tiazolidina **2.27**. A primeira foi recorrendo à redução do grupo éster ao grupo hidroximetil, segundo a estratégia do boro-hidreto de sódio modificado com cloreto de cálcio, **Esquema 2.23**¹⁷⁴. Após agitação durante 3 dias num refluxo de etanol, a reação foi isolada. Por RMN ¹H não foi possível identificar sinais correspondentes ao produto **2.38**, tendo-se verificado a recuperação do reagente **2.37**.



A segunda tentativa teve por base a reação de redução direta do grupo éster ao grupo aldeído, **Esquema 2.24**, com o objetivo de sintetizar o composto **2.39**. A uma solução de tiazolidina em tolueno a -70 °C foi adicionado lentamente e sob atmosfera inerte o DIBAL. A reação foi agitada à mesma temperatura durante 1 hora. Não tendo sido verificadas alterações apreciáveis na análise por TLC após esse tempo, deixou-se a mistura atingir a temperatura ambiente e reagir durante 24 horas. O espetro de RMN ¹H da mistura obtida revelou ausência de reação e a obtenção quase exclusiva de reagente de partida, **2.37**, tendo sido identificado, porém, um sinal em torno de 9,5 ppm, eventualmente correspondente ao hidrogénio do grupo aldeído. Contudo, a sua integração, quando comparada com a dos restantes sinais, era quase desprezável.



Esquema 2.24

2.4 – Conclusões

A síntese das tiazolidinas esterificadas **2.3** a **2.9** foi realizada com sucesso e, na sua maioria, foram obtidas com elevados rendimentos. Nos ensaios de formação das espécies **2.3** a **2.5**, o teste de dois protocolos de condensação da D-penicilamina com aldeídos levou à conclusão de que o rendimento da reação é superior quando esta é realizada numa mistura de água e etanol à temperatura ambiente. Apesar de estar associada a maiores tempos reacionais, a síntese à temperatura ambiente conduziu à formação dos produtos quase ou totalmente puros, sendo por isso mais vantajosa. Usando as tiazolidinas **2.3**, **2.4** e **2.8** como substratos de redução, foi possível sintetizar os derivados 4-hidroximetilados das duas primeiras com baixos rendimentos, não se tendo verificado reação com a terceira. No geral, tanto a síntese como a derivatização de ligandos tiazolidínicos a partir da D-penicilamina se revelaram difíceis, sendo necessário maiores tempos de reação e condições mais exigentes do que para a formação das espécies equivalentes a partir da L-cisteína. A justificação para este fato pode residir no impedimento estérico provocado pelos dois grupos metilo em posição α em relação ao enxofre. Por um lado, podem dificultar o fecho do anel tiazolidínico aquando da sua formação; por outro, a sua proximidade ao C4 da tiazolidina pode influenciar a reatividade da molécula nesta posição.

A síntese de bistiazolidinas foi abordada como ponto de partida para o estudo da influência de dois núcleos tiazolidínicos em catálise enantiosseletiva. Tendo como substrato o éster metílico da L-cisteína, a sua formação não foi bem-sucedida. Por um lado, as tentativas de inclusão do segundo núcleo tiazolidínico na estrutura precursora com o grupo clorocarbonilo no átomo de azoto foram infrutíferas. Por outro, a aproximação ao produto partindo do benzotriazole não conduziu a resultados concretos, tendo sido difícil a obtenção de produtos suficientemente puros nos casos em que por RMN parecia haver indícios da presença das espécies pretendidas. Partindo da L-cisteína foi possível sintetizar com sucesso uma bistiazolidina, **2.24**, e duas ureias derivadas da 1-feniletilamina com potencial catalítico, numa abordagem baseada no rearranjo de Curtius. O uso da 1-feniletilamina nas formas (*R*) e (*S*) permitiu a

síntese de duas ureias diastereoisoméricas, **2.25** e **2.26** respectivamente, estruturalmente interessantes para estudar a influência do centro quiral adicional.

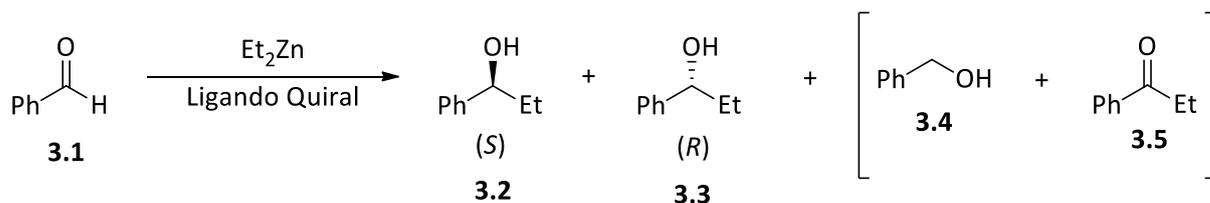
Por último, a síntese do (*R*)-2,2-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxialdeído e a sua transformação em grupos imínicos e amínicos, não foi totalmente concluída, devido a dificuldades na formação e derivatização do precursor inicial, **2.28**. Apesar de ter sido sintetizado com sucesso sob a forma de hidrocloreto, foram enfrentadas complicações nas tentativas de proteção do átomo de azoto do anel. Esta foi conseguida unicamente na reação de **2.28.HCl** com dicarbonato de di-*t*-butilo e piridina, tendo sido verificada a perda de produto no isolamento. Adicionalmente, o uso pouco seguro de piridina torna este método pouco aconselhável. Ainda assim, o avanço para o passo da esterificação foi bem-sucedido, tendo-se obtido o derivado esterificado com bons rendimentos. A redução deste foi processada a 10 °C durante apenas 24 horas, o que conduziu à obtenção de uma mistura de reagente **2.33** e de produto **2.34** numa proporção de 2:1. O aumento do tempo e o uso de temperaturas mais elevadas poderão ser condições a testar futuramente para a otimização deste passo da reação e posterior conclusão da via sintética proposta. As tentativas de sintetizar o produto **2.27** pretendido a partir do éster metílico do hidrocloreto da L-cisteína, uma de forma indireta passando pelo derivado 4-hidroximetilado e outra de forma direta recorrendo ao DIBAL, não produziram resultados satisfatórios. Os estudos realizados com esta unidade tiazolidínica, formada a partir da condensação com acetona, demonstram uma menor reatividade deste tipo de compostos em relação às tiazolidinas análogas derivadas de aldeídos, também alvo de interesse no nosso grupo de investigação. Isto pode resultar do maior impedimento estéreo e dos efeitos eletrónicos associados aos dois grupos metilo em C2 que caracterizam as estruturas analisadas.



CAPÍTULO III

Alquilação Enantiosseletiva de Aldeídos

As tiazolidinas cuja síntese é discutida no Capítulo II, possuem, pela sua estrutura de anel de 5 membros, uma rigidez e volume que, a par com a possibilidade de conterem átomos coordenantes, as torna ligandos interessantes. Com quiralidade fixa em C4, estes compostos podem ser bons indutores de quiralidade na alquilação enantiosseletiva de aldeídos. Esta é uma reação catalítica que se serve de um ligando quiral, complexado a um reagente organometálico, para a obtenção preferencial de um dos dois enantiómeros dos álcoois secundários passíveis de se formar a partir de um aldeído. Dadas as suas características eletrónicas, usar um reagente de dialquilzinco torna-se essencial na medida em que permite que tanto a reatividade desta reação como a indução de quiralidade no produto seja controlada pelo ligando, já que sem este o organometálico de zinco é inerte à reação com aldeídos. Apesar de poder ser aplicada uma grande variedade de reagentes alquílicos de zinco, o mais comumente usado é o dietilzinco, também explorado nesta tese. Como substrato, o benzaldeído, **3.1**, é considerado o reagente padrão. As diferenças de impedimento estérico entre o grupo fenilo, volumoso e rígido, e o hidrogénio contribuem para uma maior discriminação quiral, facilitando a obtenção de melhores *ee*. Usando este aldeído como substrato, **Esquema 3.1**, o produto da reação pode ser o 1-fenilpropan-1-ol nas formas (*S*), **3.2**, e/ou (*R*), **3.3**. Por outro lado, o alcóxido destas espécies, ao estar ainda complexado com o zinco, pode reagir lentamente com o benzaldeído, ocorrendo uma transferência de hidreto que resulta na formação do álcool benzílico, **3.4**, produto secundário da reação¹⁸⁸. A sua quantidade, acompanhada pela formação de propiofenona, **3.5**, aumenta com o aumento da razão aldeído/dietilzinco e com a diminuição da temperatura^{68,189}.



Esquema 3.1

Três fatores importantes que podem ser controlados nestas reações e que afetam as conversões e os valores de *ee* obtidos são a temperatura, o solvente e o tempo de reação. A temperatura afeta esta reação na medida em que estabelece um balanço entre conversões e *ee*. Normalmente, a elevadas temperaturas correspondem maiores conversões, verificando-se uma diminuição do *ee*. Neste trabalho foi utilizada a temperatura ambiente para processar a reação, de modo a verificar a efetividade dos ligandos em condições menos exigentes, tendo sido feitos estudos adicionais a temperaturas mais baixas sempre que os resultados o justificavam. Ao nível do solvente, estudos conduzidos em 2010 por Murtinho e colaboradores⁹⁷ comprovaram que a utilização do ciclo-hexano providenciava melhores conversões e *ee* que o uso de tolueno, éter etílico e diclorometano, destacando-se os meios apolares e não coordenantes, ciclo-hexano e tolueno. Apesar do tipo de ligandos testados serem derivados do ácido canfórico e, portanto, estruturalmente diferentes dos abrangidos por esta tese, as condições otimizadas pelo referido estudo foram adotadas. Relativamente ao tempo de reação, o seu aumento conduz a um aumento de conversão. No entanto, verifica-se também o aumento da percentagem de produto secundário, ou seja, a diminuição da quantidade de produto quiral obtida. As 24 horas demonstraram um bom compromisso entre conversão e percentagem de produto quiral, sendo por isso este tempo o escolhido para as reações efetuadas⁶⁸.

3.1 – Tiazolidinas Derivadas da D-Penicilamina

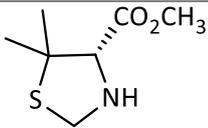
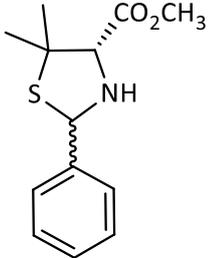
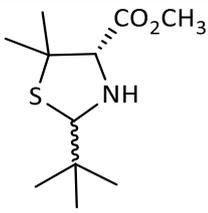
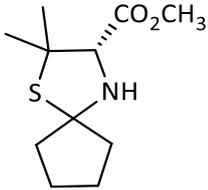
3.1.1 – Tiazolidinas tipo (S)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo

Como referido no capítulo anterior, foram sintetizadas tiazolidinas esterificadas na posição 4 do anel, dada a maior eficiência deste tipo de ligandos, em relação aos equivalentes ácidos, nas reações de alquilação enantiosseletiva de aldeídos. Numa primeira fase, os compostos **2.3-2.5** e **2.9**, foram testados na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com dietilzinco, com o objetivo de avaliar os resultados em função das diferenças de impedimento no C2 do anel tiazolidínico, **Tabela 3.1**.

Num estudo nosso recente¹⁰⁶, o ligando **2.3** foi testado frente a esta reação, tendo-se revelado como um dos mais efetivos de entre o leque estudado, proporcionando uma conversão de 99% e um *ee* de 93% para a forma (*R*) do 1-fenilpropan-1-ol. Como foi referido no Capítulo II, a síntese deste composto por dois processos distintos, à temperatura ambiente e em refluxo, conduziu à obtenção de espetros de RMN ¹H em que era visível uma duplicação de sinais quando a espécie foi formada à temperatura ambiente. Com o objetivo de verificar se a indução de quiralidade dependia ou não da forma como a

espécie era sintetizada, efetuou-se a reação de catálise na presença do ligando **2.3** sintetizado numa mistura de água e etanol à temperatura ambiente. Os resultados obtidos, conversão acima de 99% e *ee* de 95%, foram concordantes com os conseguidos quando **2.3** foi sintetizada em refluxo de ciclo-hexano. Deste modo, pode concluir-se que qualquer que seja o efeito responsável pela duplicação de sinais no RMN não afeta a eficiência da tiazolidina como indutor de quiralidade.

Tabela 3.1 - Alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com os ligandos **2.3-2.5** e **2.9**.

Ligando	Temperatura (°C)	Conversão (%) ^a	Produto Quiral (%) ^{a,b}	<i>ee</i> (%) ^a
 2.3	t.a.	> 99	98	95 (<i>R</i>)
 2.4	t.a.	98	98	82 (<i>R</i>)
	0	95	97	87 (<i>R</i>)
	-10	77	95	88 (<i>R</i>)
 2.5	t.a.	99	98	82 (<i>R</i>)
	0	92	94	84 (<i>R</i>)
	-10	50	91	85 (<i>R</i>)
 2.9	t.a.	> 99	97	90 (<i>R</i>)
	0	97	99	93 (<i>R</i>)
	-10	81	96	93 (<i>R</i>)

^aDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral de γ -ciclodextrinas. ^bRelativo ao aldeído convertido. ^cEntre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiómero dominante.

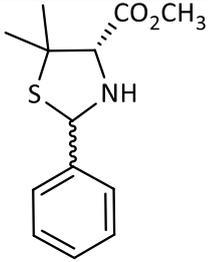
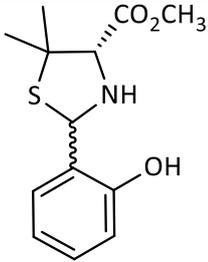
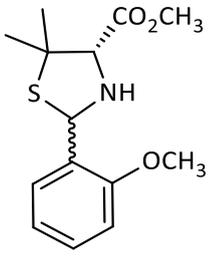
A tiazolidina **2.3**, sendo sintetizada a partir do formaldeído, é a estruturalmente mais simples desta classe de compostos, com dois hidrogénios no C2 do anel. As tiazolidinas **2.4**, **2.5** e **2.9**, sintetizadas a partir de outros aldeídos ou cetonas, possuem diferentes graus de impedimento neste carbono. De

modo a avaliar a influência do impedimento, estas tiazolidinas foram testadas como ligandos na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, tendo revelado uma eficiência elevada, com a obtenção de *ee* para o (*R*)-1-fenil-propan-1-ol superiores a 82%. Dadas as conversões praticamente completas verificadas, a par com a elevada percentagem de produto quiral obtida, a reação foi ensaiada a 0 °C e a -10 °C, de modo a estudar o efeito da temperatura na ação dos ligandos. Para os três, a 0 °C foi verificada uma ligeira diminuição da conversão, acompanhada de um aumento do *ee*. O maior efeito foi registado para o ligando **2.5**, com um aumento do valor do *ee* de 82% para 87%. A -10 °C, as alterações nos *ee* foram praticamente desprezáveis para os três ligandos. Contudo, verificou-se uma diminuição significativa da conversão, o que torna a reação a esta temperatura pouco vantajosa. A percentagem de produto quiral não sofreu grandes alterações com a diminuição da temperatura. Os ligandos **2.4** e **2.5** conduziram a *ee* muito próximos, na ordem dos 80%, enquanto com o ligando **2.9** se observou a obtenção de *ee* mais elevados, até 93%. Estes resultados podem ser justificados pelo impedimento e rigidez relativa dos grupos em C2. Apesar do grupo *t*-butilo em **2.5** ser mais volumoso que o fenilo em **2.4**, este último é mais rígido, podendo existir uma compensação entre os dois efeitos que aproxima estes ligandos ao nível da indução quiral que proporcionam. A tiazolidina **2.9**, derivada de uma cetona, apresenta o seu carbono 2 tetrassubstituído. Além disso, é um composto spiro, uma vez que a cetona que lhe deu origem, a ciclopentanona, é cíclica. Assim, relativamente a **2.4** e **2.5**, esta espécie é mais rígida, apresenta rotação impedida nas ligações em torno de C2 e um substituinte volumoso neste carbono. Estes fatores podem permitir a obtenção de *ee* elevados e superiores aos conseguidos com **2.4** e **2.5**.

Com o intuito de estudar o tipo de efeito que diferentes substituintes no anel aromático ligado ao C2 da tiazolidina podem ter na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, **Tabela 3.2**, os ligandos **2.6** e **2.7** foram sintetizados a partir da condensação da *D*-penicilamina com o salicilaldeído e o 2-metoxibenzaldeído, respetivamente. O facto destes aldeídos possuírem um átomo de oxigénio ligado ao grupo fenilo poderia resultar em novas hipóteses de coordenação, podendo resultar um ligando tridentado. Por outro lado, a influência do grupo hidroxilo livre em **2.6** poderia ser comparada com a do protegido sob a forma de éter em **2.7**. Os resultados obtidos foram perentórios. Enquanto o uso do ligando **2.7** não produziu grandes alterações ao nível dos parâmetros analisados, tendo-se verificado apenas um ligeiro aumento de eficiência em relação à tiazolidina **2.4**, sem substituintes no grupo fenilo, o ligando **2.6** conduziu a uma conversão elevada do benzaldeído, 92%, e à obtenção de uma elevada quantidade de produto quiral. Contudo, observou-se uma baixa enantiosseletividade no produto (*ee*=11%). O aumento de volume resultante da presença do grupo *o*-metoxilo em **2.7** pode ser responsável pela melhoria dos resultados em relação ao uso do ligando **2.4**. Por outro lado, as diferenças registadas ao nível do *ee* com a utilização do ligando **2.6** em relação ao obtido com os dois restantes ligandos indiciam a desfavorabilidade de uma possível coordenação do grupo OH ao metal. Atendendo aos bons resultados de conversão obtidos com **2.7**, o efeito da temperatura foi avaliado, realizando a alquilação a uma

temperatura mais baixa. Apesar do aumento apreciável do *ee* de 84% para 90%, a grande diminuição do valor da conversão torna o uso da temperatura ambiente uma alternativa mais compensadora.

Tabela 3.2 - Alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com os ligandos **2.4**, **2.6** e **2.7**.

Ligando	Temperatura (°C)	Conversão (%) ^a	Produto Quiral (%) ^{a,b}	<i>ee</i> (%) ^a
 <p>2.4</p>	t.a.	98	98	82 (<i>R</i>)
 <p>2.6</p>	t.a.	92	90	11 (<i>R</i>)
 <p>2.7</p>	t.a.	> 99	99	84 (<i>R</i>)
	0	73	90	90 (<i>R</i>)

^aDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral de γ -ciclodextrinas. ^bRelativo ao aldeído convertido.

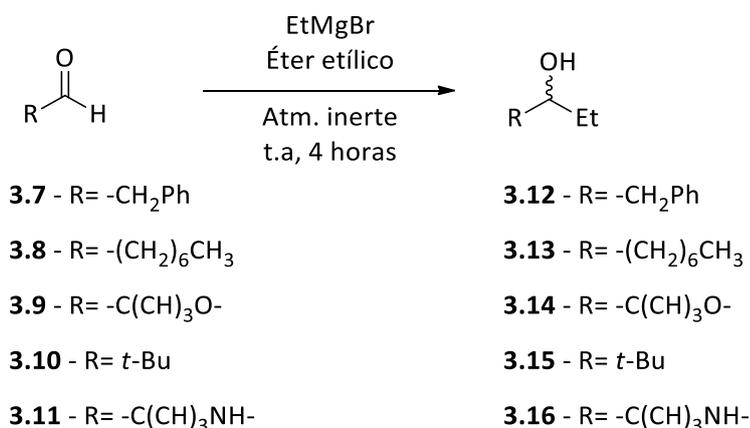
Entre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiômero dominante.

3.1.1.1 – Tiazolidina **2.3** na alquilação enantiosseletiva de novos aldeídos

Dados os bons resultados obtidos com a tiazolidina **2.3** na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, a eficiência deste ligando foi testada por Serra e colaboradores¹⁰⁶ utilizando outros substratos aromáticos. Do seu estudo, foi possível obter os produtos alquilados do *m*-anisalaldeído e *p*-anisalaldeído com excelentes conversões e *ee* acima de 99%. Para todos os outros aldeídos utilizados foram verificadas conversões acima de 99% e *ee* superiores a 86%. Com o objetivo de concluir acerca do alcance catalítico deste ligando, foi estudada a sua ação na alquilação enantiosseletiva de novos aldeídos,

alifáticos e heteroaromáticos. Como substratos alifáticos foram estudados o cinamaldeído, **3.6**, o fenilacetaldeído, **3.7**, e o octanal, **3.8**, tendo sido escolhido o furfural, **3.9**, como substrato heteroaromático. Foram ainda realizados ensaios utilizando o pivalaldeído e o pirrol-2-carboxialdeído, compostos **3.10** e **3.11**, respetivamente.

A análise dos excessos enantioméricos utilizando estes novos substratos exigiu algum trabalho adicional. Em primeiro lugar, todos os estudos por GC quiral exigiram a síntese racémica de padrões dos produtos pela adição de um reagente de Grignard, o brometo de etilmagnésio, a cada aldeído, **Esquema 3.2**, segundo um procedimento estabelecido¹⁹⁰.

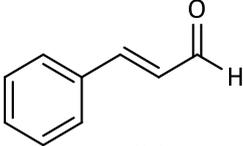
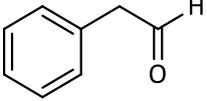
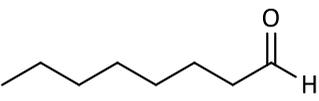
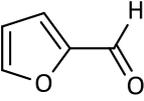


Esquema 3.2

A reação, em éter etílico e sob atmosfera inerte, com agitação à temperatura ambiente durante 4 horas, conduziu à obtenção dos produtos racémicos correspondentes aos aldeídos **3.7** a **3.10**, compostos **3.12** a **3.15**, o que foi confirmado por RMN ¹H. Utilizando o pirrol-4-carboxialdeído, **3.11**, como substrato, não se verificou por RMN ¹H a formação do produto racémico etilado **3.16**, sendo apenas distinguíveis no espetro os sinais correspondentes ao aldeído. O mesmo foi averiguado na alquilação catalítica com o ligando **2.3**. O facto de não se formar o álcool correspondente pode estar relacionado com um tipo específico de coordenação deste aldeído, que o torna inerte aos dois tipos de alquilação. Com o pivalaldeído não foi possível separar os sinais dos produtos enantioméricos **3.15**, após a realização de um leque vasto de tentativas.

Como consequência das dificuldades encontradas, apenas foi possível estudar a alquilação de **3.6**-**3.9** com dietilzinco na presença de **2.3**, **Tabela 3.3**. O facto dos substratos estudados não possuírem grupos tão volumosos e rígidos como o grupo fenilo diretamente ligados ao carbonilo fazia esperar resultados menos positivos ao nível do *ee*, o que se veio a comprovar.

Tabela 3.3 - Alquilação enantiosseletiva de aldeídos alifáticos e heteroaromáticos recorrendo ao ligando 2.3.

Substrato	Temperatura (°C)	Conversão (%)	ee (%)
 3.6	t.a.	99 ^a	47 ^a
	0	> 99 ^a	56 ^a
	-10	96 ^a	56 ^a
 3.7	t.a	30 ^b	24 ^b
 3.8	t.a.	99 ^c	80 (S) ^d
 3.9	t.a.	> 99 ^a	56 ^a
	0	> 99 ^a	60 ^a

^aDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral de γ -ciclodextrinas. ^bDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral de β -ciclodextrinas. ^cDeterminado por RMN. ^dDeterminado por polarimetria. Entre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiómero dominante.

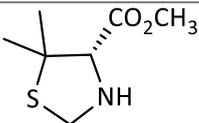
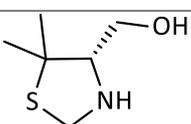
O aldeído que permitiu a obtenção de melhores resultados foi o octanal, com o decan-3-ol a ser formado com a configuração absoluta (S)¹⁹¹ com 80% de ee. A cadeia carbonada longa que caracteriza este aldeído pode ter tido influência ao nível do impedimento estereoquímico, talvez adquirindo uma conformação enrolada, favorecendo a aproximação do grupo etilo pela face *Sí*. De notar que este ee foi obtido com recurso a polarimetria, uma vez que, após várias tentativas, não foi possível separar os picos dos enantiómeros por GC, utilizando uma coluna quiral de β -ciclodextrinas. Para o fenilacetaldeído foi verificada uma baixa conversão e a formação dos produtos quirais também com ee baixo, ao contrário do que era esperado, dada a sua semelhança com o benzaldeído. O grupo metileno no fenilacetaldeído, que lhe confere maior liberdade conformacional, pode estar na origem da fraca discriminação quiral. A razão para a baixa conversão pode estar numa reação mais lenta do catalisador com este substrato. Recorrendo ao cinamaldeído e ao furfural, registaram-se conversões praticamente completas e ee moderados. Com

o primeiro, uma primeira descida de temperatura para 0 °C conduziu a um aumento do *ee* de 47% para 56%. A tentativa de reação a -10 °C não produziu alteração no valor do *ee*, tendo diminuído ligeiramente a conversão. Assim, a temperatura de 0 °C parece ser a que conduz a melhores resultados. Com o furfural, a realização da reação a esta temperatura levou ao aumento do *ee* de 56% para 60%, sem terem sido registadas alterações na conversão, quase completa tanto à temperatura ambiente como a 0 °C.

3.1.2 – (S)-4-Hidroximetil-5,5-dimetil-1,3-tiazolidinas

Conhecendo os bons *ee* obtidos ao se utilizarem como ligandos tiazolidinas do tipo (S)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo derivadas da D-penicilamina, pensou-se no possível interesse em comparar a atividade catalítica destes compostos com alguns seus equivalentes. Para tal, foram sintetizadas duas tiazolidinas substituídas na posição 4 do seu anel com o grupo hidroximetilo, a (S)-4-hidroximetil-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina, **2.10**, e a (S)-2-fenil-4-hidroximetil-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina, **2.11**. Por questões relacionadas com a integridade do reagente organometálico de zinco, que não se apresentava nas melhores condições, apenas a tiazolidina **2.10** foi testada na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído. Os resultados apresentam-se na **Tabela 3.4**. Na mesma, para efeitos comparativos, incluem-se também os valores alcançados com o uso da tiazolidina equivalente, esterificada em C4, **2.3**, e já anteriormente discutidos.

Tabela 3.4 - Alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com os ligandos **2.3** e **2.10**.

Ligando	Conversão (%) ^a	Produto Quiral (%) ^{a,b}	<i>ee</i> (%) ^a
 2.3	> 99	98	95 (<i>R</i>)
 2.10	89	72	5 (<i>R</i>)

^aDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral de γ -ciclodextrinas. ^bRelativo ao aldeído convertido. Entre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiómero dominante.

A presença do grupo hidroximetilo conduziu claramente a uma diminuição da capacidade catalítica do ligando. Os dois enantiómeros do 1-fenil-1-propanol foram obtidos praticamente em igual

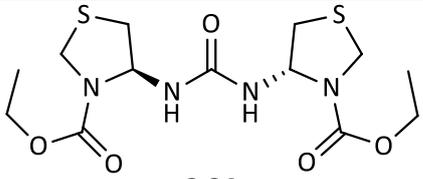
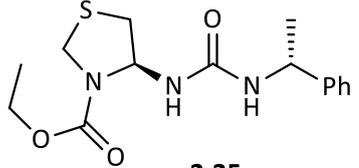
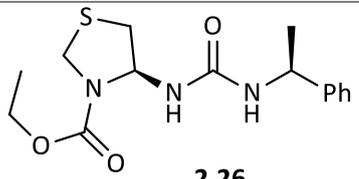
percentagem, tendo-se registado um *ee* de 5% para o de configuração (*R*). Também as percentagens de conversão diminuíram de forma acentuada e o produto quiral foi obtido em menor quantidade. O menor impedimento estérico que ocorre quando o grupo éster metílico é substituído pelo grupo hidroximetilo pode ser determinante na eficiência catalítica dos ligandos, e, portanto, responsável pela obtenção de piores resultados.

3.2 – Bistiazolidinas Derivadas da L-Cisteína

O interesse em se obterem bistiazolidinas derivadas da L-cisteína incidia na análise dos efeitos provocados por uma estrutura com dois núcleos tiazolidínicos, em vez de um apenas, como ligando na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído. Após as várias tentativas de síntese desta classe de compostos, foi possível chegar a uma estrutura ligeiramente diferente da inicialmente pretendida, mas que, ainda assim, obedecia ao conceito base, a tiazolidina **2.24**. Tendo como base a mesma estratégia sintética, foram ainda sintetizadas duas ureias assimétricas, com um anel tiazolidínico de um dos lados do carbonilo e um grupo feniletamínico do outro. Estas constituem dois diastereoisómeros, uma vez que diferem na configuração absoluta do carbono quiral proveniente da amina, (*R*), composto **2.25**, ou (*S*), composto **2.26**, consoante procedente do enantiómero (*R*) ou (*S*) da 1-feniletamina, respetivamente.

A bistiazolidina **2.24** e as ureias **2.25** e **2.26** foram testadas como ligandos na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, **Tabela 3.5**. A bistiazolidina **2.24** conduziu a uma elevada conversão do benzaldeído, tendo-se verificado um *ee* baixo, 12%. Com as duas ureias foram registadas conversões moderadas, com a formação de uma quantidade apreciável de produto secundário e a obtenção de *ee* baixos. Assim, a estrutura destes ligandos não favorece discriminação quiral. Tal pode ser devido às suas estruturas muito volumosas e impedidas, tornando-se ligeiramente indiferente a coordenação do aldeído ao metal por uma face ou por outra, como também ao facto de apresentarem uma grande quantidade de átomos coordenantes, podendo existir diferentes tipos de interação com o metal. Comparando as ureias **2.25** e **2.26**, é possível confirmar que o facto destas tiazolidinas serem diastereoisoméricas influencia os resultados catalíticos obtidos. O enantiómero dominante que se obtém da alquilação depende da configuração absoluta do carbono quiral ligado ao grupo fenilo no ligando. Com a quantidade de átomos coordenantes destas espécies, não é possível, a este nível, saber a forma exata como estes ligandos coordenam ao metal. No entanto, a diferença no *ee* observada para os produtos, apesar de se tratar de valores baixos, é indicativa do conceito de *match-mismatch* dos centros quirais. Concretamente, existirá *match* no caso de **2.25** e uma situação de *mismatch* no caso de **2.26**.

Tabela 3.5 - Alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com os ligandos **2.24**, **2.25** e **2.26**.

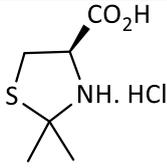
Ligando	Conversão (%) ^a	Produto Quiral (%) ^{a,b}	ee (%) ^a
 2.24	91	90	12 (<i>R</i>)
 2.25	81	79	24 (<i>S</i>)
 2.26	72	78	5 (<i>R</i>)

^aDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral de γ -ciclodextrinas. ^bRelativo ao aldeído convertido. Entre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiômero dominante.

3.3 – Tiazolidinas Derivadas da L-Cisteína

Apesar de não se ter atingido o objetivo final descrito na seção 2.3 do Capítulo II, o precursor tiazolidínico da sequência sintética despertou alguma curiosidade acerca da sua possível ação como ligando na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, **Tabela 3.6**. A conversão de aldeído verificada foi moderada, tendo-se obtido um *ee* muito baixo para a forma (*S*) do 1-fenilpropan-1-ol, 8%, e uma baixa percentagem de produto quiral. A fraca discriminação quiral e o baixo rendimento apresentados por este ligando podem estar associados à falta de volume estereoquímico do grupo ácido em C4, bem como a uma coordenação dificultada do azoto ao metal, fruto da sua protonação.

Tabela 3.6 - Alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com o ligando **2.28.HCl**.

Ligando	Temperatura (°C)	Conversão (%) ^a	Produto Quiral (%) ^{a,b}	ee (%) ^a
 2.28.HCl	t.a.	78	44	8 (S)

^aDeterminado por GC, utilizando uma coluna quiral de γ -ciclodextrinas. ^bRelativo ao aldeído convertido. Entre parêntesis encontra-se a configuração absoluta do enantiómero dominante.

3.4 – Estudos Teóricos: Coordenação e Seletividade

Com o intuito de racionalizar a seletividade observada quando tiazolidinas quirais são usadas como ligandos na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, recorreu-se a cálculos de estrutura eletrónica para otimizar e determinar relações de energia de espécies consideradas relevantes.

A análise do mecanismo de alquilação do formaldeído, **Esquema 1.11** do Capítulo I, já tinha incidido sobre o passo determinante da velocidade da reação (transformação da espécie **(E)** em **(F)**). Para uma maior facilidade em visualizar as descrições que se seguem, o mecanismo encontra-se novamente reproduzido no **Esquema 3.3**. Com o uso do benzaldeído como substrato e do dietilzinco como organometálico, a estereoquímica do produto é definida nesta etapa, com a obtenção preferencial de um dos dois enantiómeros do 1-fenilpropan-1-ol, promovida pela presença de um ligando quiral, a poder decorrer de dois fatores. Em primeiro lugar, a menor energia de ativação de um dos dois complexos ativados desse passo reacional, que se traduziria numa maior velocidade de reação para esse estado de transição, conducente a dado enantiómero cinético. Por outro, a menor energia do produto formado nessa etapa da reação, que acabaria por culminar na formação do enantiómero termodinâmico. Ao não se saber se a obtenção preferencial do produto final tem origem termodinâmica ou cinética (ou até ambas), e atendendo ao facto do cálculo de estados de transição, que poderia esclarecer acerca das energias de ativação, ser um processo moroso e computacionalmente exigente para as moléculas em causa, optou-se por basear a abordagem ao problema no esclarecimento dos efeitos termodinâmicos da reação. Como ligando padrão foi escolhida a tiazolidina **2.3**, **Figura 3.1**, aquela que, de entre as tiazolidinas

estudadas, possui a estrutura mais simples e que conduziu à obtenção de um ótimo valor de *ee*, 95%, para o (*R*)-1-fenilpropan-1-ol.

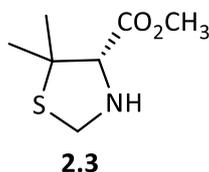
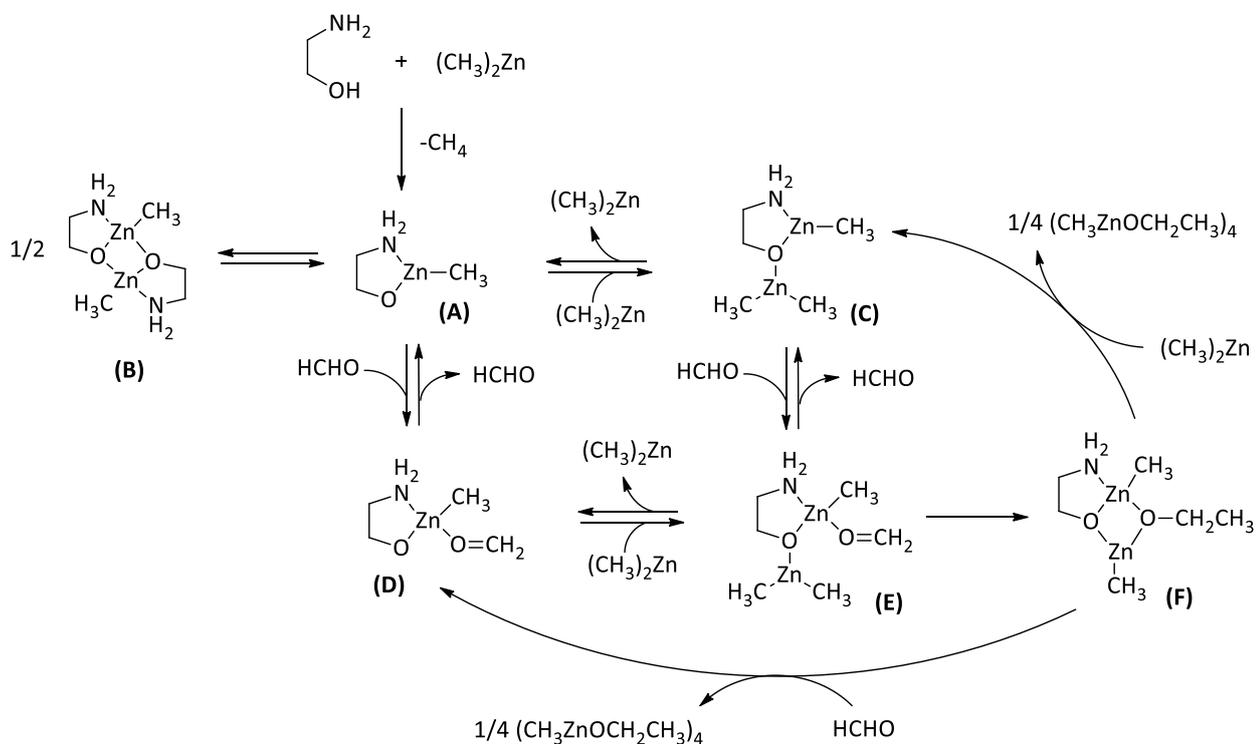


Figura 3.1 – Tiazolidina **2.3**, cuja efetividade como ligando em alquilação enantiosseletiva do benzaldeído foi estudada a nível computacional.

De uma forma sumária, o estudo consistiu em selecionar espécies específicas do mecanismo de etilação enantiosseletiva do benzaldeído com o ligando **2.3** como reagentes e como produtos de reação, otimizar as suas estruturas e determinar as energias de reação associadas à formação de cada enantiômero do 1-fenilpropan-1-ol, como forma de aferir acerca da geração preferencial do enantiômero (*R*) ou (*S*).

A escolha dos reagentes e produtos a considerar, **Figura 3.2**, foi feita tendo em atenção vários aspetos. Para os produtos, **3.19** e **3.20**, foram escolhidas as espécies equivalentes à estrutura (**F**) do **Esquema 3.3**, uma vez que estas são as únicas que incluem todas os elementos da reação numa estrutura cuja estereoquímica já se encontra definida após a migração do grupo etilo em direção ao carbono

carbonílico do benzaldeído. Cada um dos produtos corresponde à obtenção final de um dado enantiômero do 1-fenilpropan-1-ol, **3.19** ao (*S*) e **3.20** ao (*R*), consequência da coordenação do benzaldeído ao zinco pela face *Si* ou *Re*, respectivamente. Como reagentes foram selecionados o benzaldeído, **3.1**, o dietilzinco, **3.17**, e o equivalente à espécie (**A**), onde o ligando já se encontra complexado com o zinco, **3.18**. De salientar que os ligandos usados por Noyori no estabelecimento do mecanismo da reação de alquilação do formaldeído eram aminoálcoois com, pelo menos, um hidrogênio ligado ao átomo de azoto. No caso das tiazolidinas, não é conhecida a forma como aquelas que possuem um grupo éster no C4 do anel tiazolidínico coordenam com o zinco. No entanto, evidências por cristalografia de raios-X apontam para uma coordenação bidentada ao metal a partir do átomo de azoto e do oxigênio carbonílico na (*R*)-1,3-tiazolidina-4-ácido carboxílico¹⁹² e em derivados esterificados da L-prolina¹⁹³, o que leva a crer que a tiazolidina **2.3** em questão e suas análogas apresentem o mesmo tipo de coordenação.

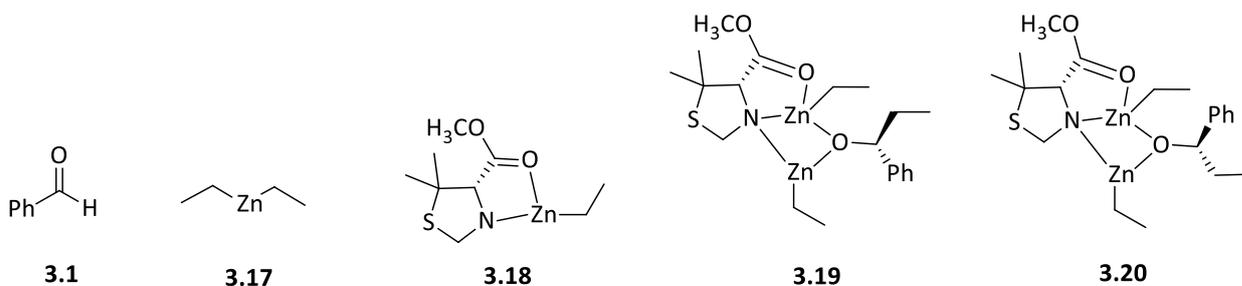


Figura 3.2 -Estrutura genérica dos reagentes, **3.1**, **3.17** e **3.18**, e produtos, **3.19** e **3.20**, analisados.

3.4.1 – Detalhes Computacionais

Todos os cálculos foram realizados utilizando o programa Gamess¹⁹⁴ e as representações gráficas obtidas a partir dos programas Molden 5.0 e GaussView 3.0. As estruturas **3.1** e **3.17** a **3.20** pretendidas foram otimizadas ao nível DFT, recorrendo ao funcional híbrido B3LYP^{195–197} e à base de funções 6-31G(d). Nas **Figuras 3.3** a **3.7** encontram-se representadas as estruturas otimizadas das espécies já mencionadas. Os valores de distâncias de ligação, ângulos e ângulos diedros para cada uma das estruturas otimizadas encontram-se nas **Figuras A.1** a **A.5** e nas **Tabelas A.1** a **A.15** apresentadas nos Anexos A a E.

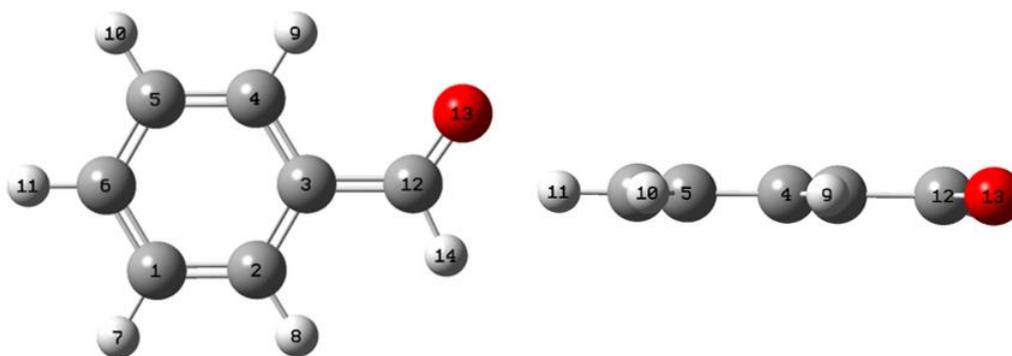


Figura 3.3 – Estrutura otimizada do composto **3.1**, ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).
Código de cores: cinzento refere-se aos átomos de carbono, vermelho corresponde aos átomos de oxigénio e branco aos de hidrogénio.

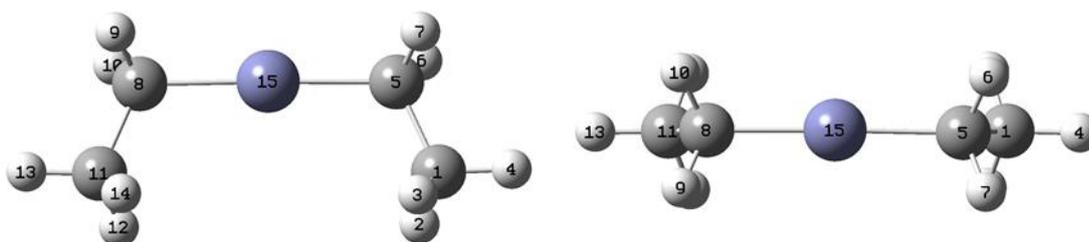


Figura 3.4 - Estrutura otimizada do composto **3.17**, ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).
Código de cores: cinzento refere-se aos átomos de carbono, azul cinza aos átomos de zinco e branco aos de hidrogénio.

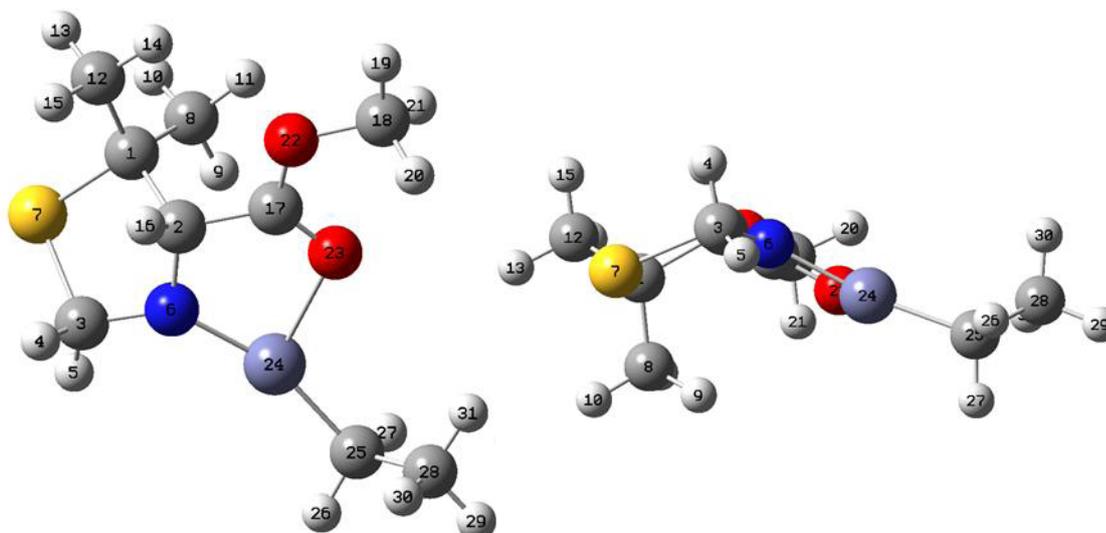


Figura 3.5 - Estrutura otimizada do composto **3.18**, ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).
Código de cores: cinzento refere-se aos átomos de carbono, vermelho corresponde aos átomos de oxigénio, azul ao azoto, branco ao hidrogénio, amarelo corresponde ao átomo de enxofre e azul cinza ao zinco.

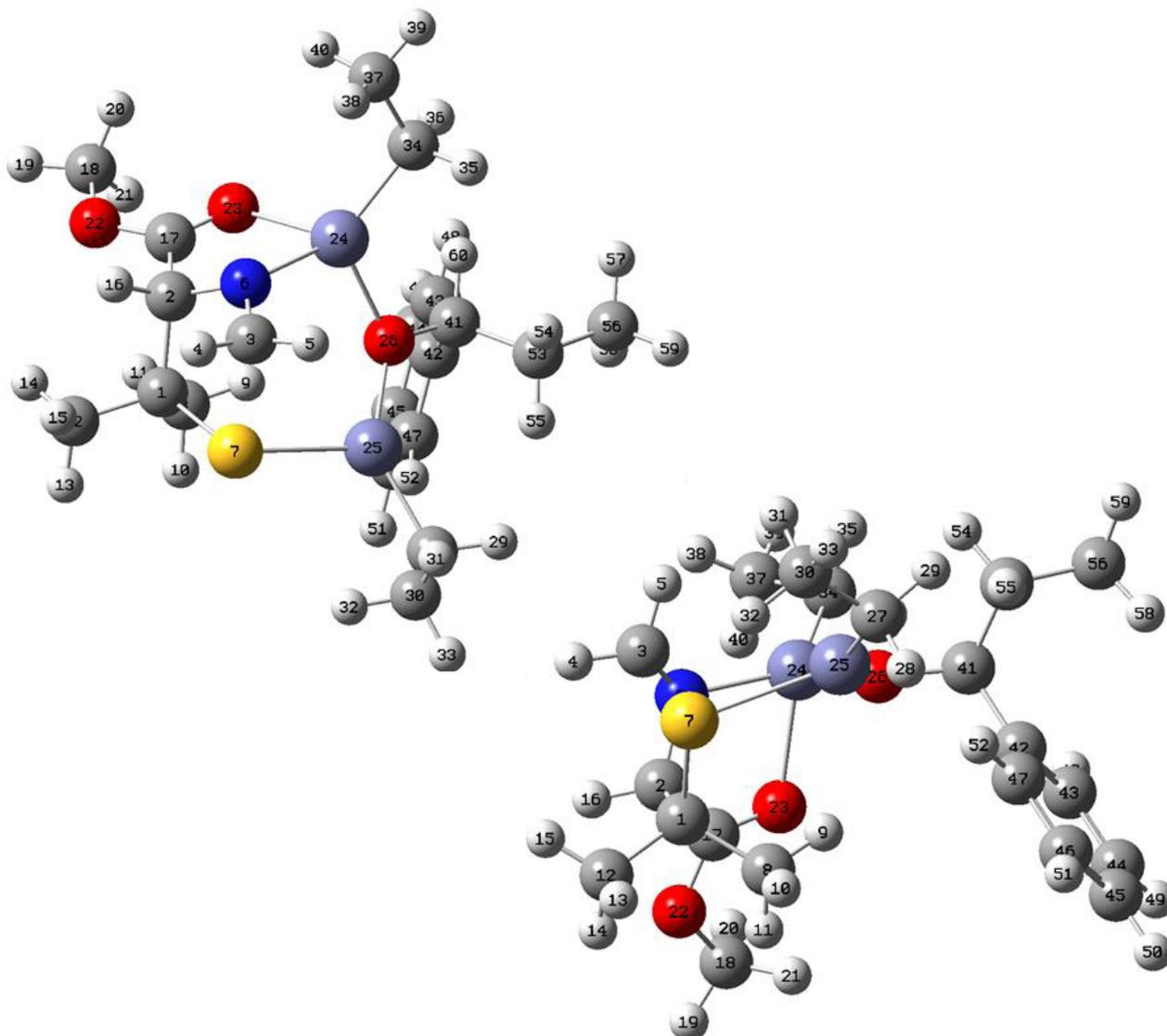


Figura 3.6 - Estrutura otimizada do composto **3.19**, ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).
 Código de cores: cinzento refere-se aos átomos de carbono, vermelho corresponde aos átomos de oxigénio, azul ao azoto, branco ao hidrogénio, amarelo corresponde ao átomo de enxofre e azul cinza ao zinco.

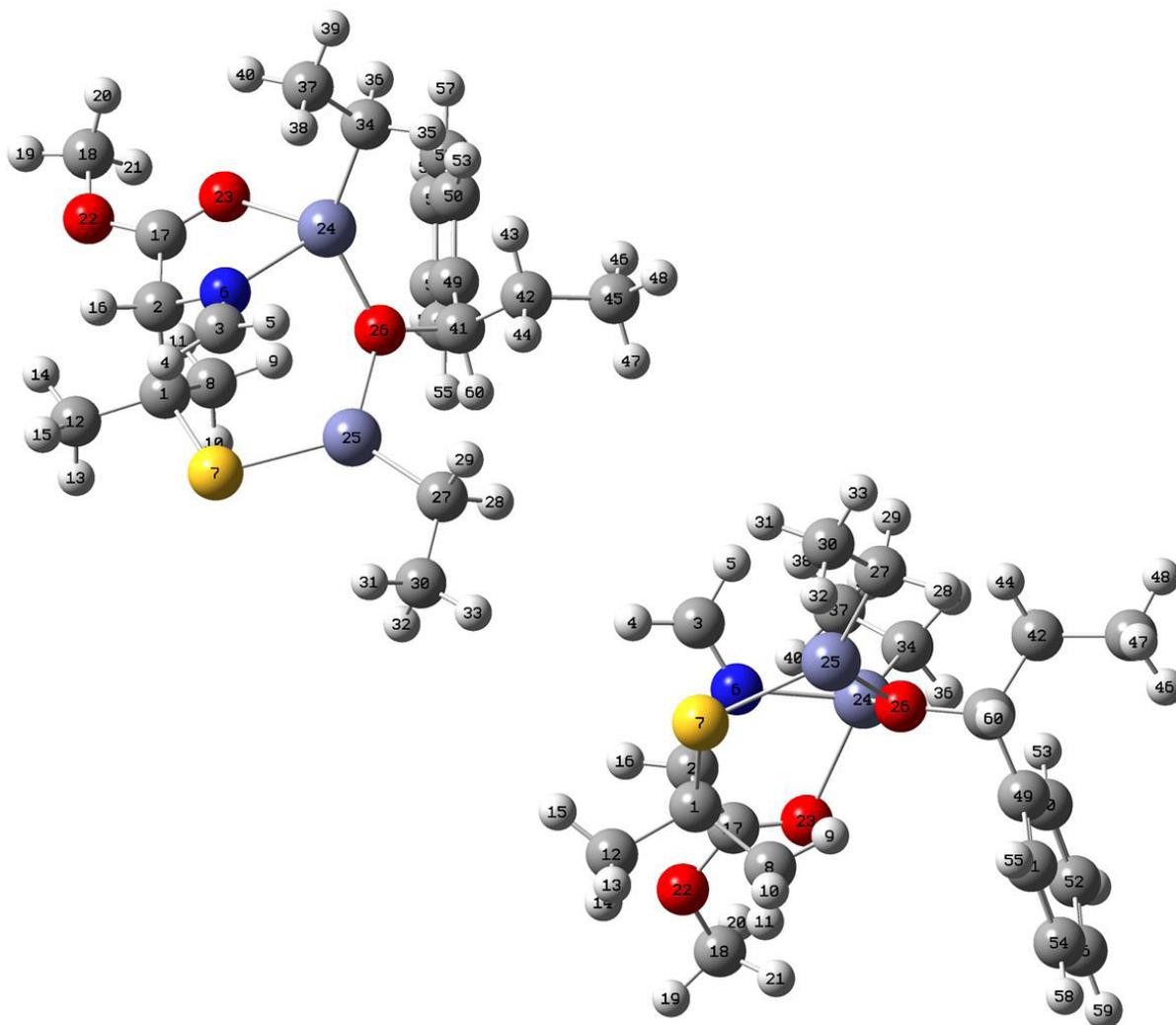


Figura 3.7 - Estrutura otimizada do composto **3.20**, ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).

Código de cores: cinzento refere-se aos átomos de carbono, vermelho corresponde aos átomos de oxigénio, azul ao azoto, branco ao hidrogénio, amarelo corresponde ao átomo de enxofre e azul cinza ao zinco.

Relativamente à espécie **3.18**, é possível verificar que quando a tiazolidina **2.3** coordena com o zinco, a conformação que o seu anel adota é em envelope, como forma de reduzir a tensão torsional. No que respeita à estrutura dos produtos **3.19** e **3.20**, e como foi discutido para a **Figura 3.2**, a coordenação de ligandos tiazolidínicos esterificados em C4 foi associada à forma bidentada como ésteres derivados da L-prolina complexam com metais, o que fez com que as estruturas propostas para os produtos **3.19** e **3.20** fossem caracterizadas por uma coordenação do oxigénio carbonílico ao átomo de zinco mais próximo e por uma dupla interação entre o átomo de azoto tiazolidínico e os dois átomos de zinco. No entanto, não eram conhecidos os efeitos que o átomo de enxofre poderia ter ao nível do estabelecimento de ligações com o metal. As estruturas resultantes da otimização mostraram que o átomo de enxofre não é espectador no processo de ativação da segunda molécula de dietilzinco envolvida no mecanismo da reação. É, pelo contrário, o principal interveniente nesta complexação e responsável pelo que parece ser

uma coordenação tridentada ao invés de bidentada que distingue o papel de ligandos tiazolidínicos na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído. De referir ainda a quebra da ligação entre o átomo de enxofre e o C2 da tiazolidina, numerado como 3 nas estruturas **3.19** e **3.20** otimizadas, resultante do distanciamento entre o átomo de enxofre e o carbono referido devido à alteração de geometria que permite a coordenação do primeiro ao metal. Na **Figura 3.8** encontram-se esquematizadas as estruturas das espécies **3.19** e **3.20**, agora com o conhecimento da intervenção do átomo de enxofre no processo de complexação, de modo a fornecer uma representação mais clara do que será a provável coordenação de ligandos tiazolidínicos ao dietilzinco na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído.



Figura 3.8 – Estrutura provável das espécies **3.19** e **3.20**.

Na **Tabela 3.7** apresentam-se as energias de cada uma das espécies otimizadas, bem como a variação de energia entre reagentes e produtos, ΔE , obtida segundo $\Delta E = E_{\text{produto}} - \sum E_{\text{reagentes}}$.

Tabela 3.7 - Valores de energia absoluta das estruturas otimizadas ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d) e respetivos ΔE .

Composto	E_h (hartree)	ΔE (KJ/mol)
3.1	-345,3665631070	-
3.17	-1937,3169703560	-
3.18	-2735,2134908428	-
3.19	-5017,9784597238	-213,81
3.20	-5017,9818258852	-222,65

O maior valor absoluto de energia de formação associado à espécie **3.20** permite concluir que a transferência do grupo etilo, promovida pelo ligando **2.3**, para o carbono carbonílico do aldeído, é mais favorável quando este se encontra coordenado ao zinco pela sua face *Re*, o que resulta na formação preferencial do (*R*)-1-fenilpropan-1-ol. Esta observação encontra-se de acordo com os resultados obtidos experimentalmente, já que foi este o enantiómero que se obteve em maior percentagem.

Com base nos valores de ΔE obtidos estimou-se ainda a população de cada enantiómero, através da distribuição de Boltzmann, $P_{3.19}$ e $P_{3.20}$. Segundo esta, a razão entre as populações de dois estados depende da variação de energia entre eles que, no caso em estudo concreto, corresponde à diferença entre os valores de ΔE associados a cada produto reacional **3.19** e **3.20**. Tem-se, assim:

$$\frac{P_{3.19}}{P_{3.20}} = e^{-\frac{(\Delta E_{3.19} - \Delta E_{3.20})}{RT}} = e^{-3,57} = 0,0281559.$$

Por outro lado, ao se considerar a soma das populações dos produtos como 100%:

$$P_{3.19} + P_{3.20} = 100\%$$

chega-se à percentagem de população de cada uma das espécies **3.19** e **3.20**:

$$P_{3.19} = 3\%$$

$$P_{3.20} = 97\%.$$

Com estes valores, é possível calcular um *ee* teórico:

$$ee(R)_{teórico} = \frac{P_{3.20} - P_{3.19}}{P_{3.20} + P_{3.19}} = \frac{97 - 3}{100} \times 100 = 94\%.$$

Tendo sido obtido um *ee* de 95% para a forma (*R*) do 1-fenilpropan-1-ol na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído promovida pelo ligando **2.3**, e um de 94% com base nas energias decorridas da análise computacional dos sistemas catalíticos, foi verificada a concordância dos resultados teóricos com os experimentais. Assim sendo, é possível afirmar que o uso deste tipo de estudo é viável e interessante, na medida em que possibilita não só a previsão de qual dos enantiómeros pode ser obtido de forma dominante, como também uma noção aproximada acerca da efetividade do ligando empregue, através da antevisão do *ee* teórico.

3.5 – Conclusões

A utilização de tiazolidinas derivadas da D-penicilamina como ligandos na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído revelou-se, de uma forma geral, muito positiva, tendo todas as espécies testadas conduzido à obtenção do enantiómero (*R*) do 1-fenilpropan-1-ol. Foi verificada a manutenção da eficiência como ligando do (*R*)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo, quando sintetizado num refluxo de ciclo-hexano ou numa mistura de etanol e água à temperatura ambiente, conduzindo a

excelentes conversões e elevados *ee*, de 93% e 95%, respetivamente. O teste de outros ligandos com diferente substituição em C2, nomeadamente com os grupos fenilo, *t*-butilo e ciclopentilo, conduziu, à temperatura ambiente, a excelentes resultados, tanto ao nível de conversão, superior a 98%, como de *ee*, acima de 82%. Das três, a tiazolidina que levou à obtenção de melhores resultados foi a substituída com o grupo ciclopentilo, podendo este grupo atribuir-lhe uma rigidez e volume determinantes. Os ensaios que se seguiram com o processamento da reação catalítica a 0 °C com cada um dos três ligandos referidos levaram a melhorias dos *ee*, com um ligeiro decréscimo de conversão, constituindo esta a opção que representa o melhor compromisso entre conversão e *ee*. Tentativas à temperatura de -10 °C não conduziram à obtenção de melhores resultados e as conversões do benzaldeído diminuíram drasticamente. A síntese de ligandos estruturalmente semelhantes à tiazolidina substituída com o grupo fenilo em C2, mas com diferente substituição na posição orto do anel aromático, permitiu concluir que o grupo hidroxilo, composto **2.6**, pode intervir na coordenação da tiazolidina ao metal, o que pode ser responsável pelo baixo *ee* de 11%. A alquilação com o ligando **2.7**, substituído com o grupo metoxilo no anel aromático, revelou-se apenas ligeiramente mais eficiente que a realizada com a tiazolidina fenólica, o que pode ter origem no ligeiro aumento de volume providenciado pelo substituinte no grupo fenilo. A 0 °C a reação com **2.7** terminou com uma descida acentuada da conversão não oferecendo, por isso, vantagens. No ensaio conduzido com o derivado 4-hidroximetilado da tiazolidina formílica derivada da D-penicilamina, o benzaldeído sofreu uma conversão moderada e os produtos alquilados foram obtidos com um *ee* muito baixo, de 5%. Estes resultados podem ser consequência do menor impedimento deste grupo hidroximetilo quando comparado ao grupo éster metílico pertencente às primeiras seis tiazolidinas referidas. A este nível, parece seguro afirmar que a eficiência catalítica destas tiazolidinas é muito mais influenciada pelo tipo de substituintes no C4 do seu anel do que pelos substituintes em C2. A substituição em C2 não altera em grande medida o *ee*, obtendo-se sempre valores elevados. Por outro lado, grupos distintos em C4 apresentam um efeito muito mais acentuado nos valores de *ee*, que passa de elevado com o grupo éster metílico a muito baixo com o grupo hidroximetilo.

Para além da alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, o (*R*)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo foi ainda testado na alquilação de aldeídos alifáticos e heteroaromáticos à temperatura ambiente. A eficiência deste ligando foi comprovada ao verificarem-se conversões quase sempre elevadas e valores de *ee* moderados, consequência da maior liberdade conformacional dos substratos e da menor diferenciação ao nível de volume e rigidez dos grupos existentes de cada lado do carbonilo. Dos aldeídos testados, o octanal foi o que conduziu à obtenção de melhores resultados, com excelente conversão e *ee* de 80% para a forma (*S*) do produto alquilado. Com o fenilacetaldéido os resultados foram pouco promissores. Os *ee* moderados obtidos com o cinamaldeído e com o furfural conduziram a que se testassem temperaturas mais baixas de reação, tendo-se obtido os melhores resultados a 0 °C. Os resultados das alquilações enantiosseletivas dos substratos referidos demonstram a

eficácia do ligando referido, cujo alcance catalítico cobre não só o benzaldeído e substratos aromáticos, como outros cuja estrutura não é tão favorável ao fenómeno de discriminação quiral e que, ainda assim, são transformados nos álcoois secundários quirais com *ee* apreciáveis.

O teste da bistiazolidina e das ureias como ligandos na alquilação do benzaldeído não se revelou prometedor, com a obtenção de conversões moderadas a altas, mas com valores de *ee* baixos, até 24%. A estrutura extremamente volumosa destes ligandos, assim como a grande quantidade de átomos passíveis de coordenar ao metal, não parecem favorecer o fenómeno de discriminação quiral. Ainda assim, é importante referir que, utilizando as ureias como ligandos, os produtos dominantes obtidos possuem configuração absoluta contrária. Sendo estas espécies diastereoisómeros, é razoável afirmar que o centro quiral que as distingue deverá ser o principal responsável pelo controlo da coordenação do aldeído ao metal.

Por último, foi ainda realizada a alquilação enantiosseletiva do benzaldeído utilizando o hidrocloreto do ácido (*R*)-2,2-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxílico como ligando. A conversão moderada, a baixa quantidade de produto quiral formado e o baixo *ee* obtido (8%) para o (*S*)-1-fenilpropan-1-ol podem estar associados tanto a um menor volume do grupo ligado ao C4 do anel tiazolidínico como a uma difícil coordenação do azoto protonado ao metal. Outra hipótese que pode ser levada em consideração é a menor basicidade do grupo ácido em relação ao grupo éster, constituindo a utilização de compostos com este último alternativas de coordenação mais eficientes.

Com os resultados obtidos, e com base noutros estudos já realizados¹⁰⁶, pode ser feita uma comparação entre a ação de tiazolidinas derivadas da D-penicilamina e da L-cisteína como ligandos na alquilação enantiosseletiva de aldeídos. Por um lado, a diferença de quiralidade dos dois precursores, que se estende ao anel tiazolidínico, com a configuração (*S*) ou (*R*) no C4 respetivamente, é determinante na definição da configuração absoluta do produto quiral. As tiazolidinas derivadas da D-penicilamina, de configuração (*S*), conduzem à obtenção preferencial do enantiómero (*R*) do 1-fenilpropan-1-ol, enquanto que as derivadas da L-cisteína, de configuração (*R*), resultam na formação dominante do enantiómero (*S*) do álcool. Assim, a aplicação dos dois tipos de ligandos surge como uma boa aproximação à síntese dos dois enantiómeros do 1-fenilpropan-1-ol. Por outro lado, os dois grupos metilo na posição 5 que caracterizam as tiazolidinas derivadas da D-penicilamina podem exercer um efeito de impedimento estéreo apreciável e responsável pelo facto dos *ee* obtidos com estas tiazolidinas serem superiores aos detetados quando se usam como ligandos as suas equivalentes derivadas da L-cisteína.

Estudos conduzidos ao nível DFT permitiram a confirmação qualitativa e quantitativa dos dados experimentais previamente conhecidos da alquilação enantiosseletiva do benzaldeído promovida pelo (*R*)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo. Por um lado, a variação de energia associada à formação da espécie **3.20**, conducente ao (*R*)-1-fenilpropan-1-ol, indica uma maior estabilidade desta espécie e, portanto, a sua formação preferencial em relação à sua forma enantiomérica. Por outro lado,

a relação entre as populações de cada enantiómero, ditada pela aplicação da distribuição de Boltzmann aos produtos **3.19** e **3.20** e respetivas diferenças de energia, permitiu o cálculo de um *ee* teórico, cuja concordância com o valor real torna o uso de estudos deste tipo adequado na previsão da capacidade de discriminação quiral de ligandos tiazolidínicos na reação referida. Por último, foi possível verificar a ligação do átomo de enxofre a um dos átomos de zinco das espécies **3.19** e **3.20**. Tal facto permitiu colocar a hipótese de que a coordenação de ligandos tiazolidínicos com o zinco, nesta reação catalítica em específico, se deve processar de forma tridentada, ao contrário do que inicialmente se supunha (complexação bidentada por parte do átomo de azoto e do oxigénio carbonílico).



CAPÍTULO IV

Estudos de Dinâmica Molecular

Os sistemas biológicos são sistemas complexos, formados por uma intrincada rede de componentes simultaneamente atuantes. O estudo da forma como o organismo é afetado por agentes externos é de importância vital. Nos dias que correm, é cada vez maior a urgência em desenvolver novos fármacos que façam face à fragilidade do ser humano e, portanto, o estudo das interações das moléculas com os organismos assume relevo crescente. A Dinâmica Molecular revela-se uma ferramenta muito útil na análise destes sistemas, uma vez que permite simular o comportamento de moléculas ao longo do tempo, obtendo-se uma trajetória que especifica a forma como as posições e as velocidades das partículas variam no tempo. Para uma molécula exibir uma dada atividade biológica, é sempre necessária a sua interação com membranas. Assim, recorrendo a estudos de MD é possível simular a forma como as moléculas perturbam a bicamada fosfolipídica o que, a um nível preliminar, constitui uma indicação acerca da possibilidade delas exibirem ou não algum tipo de capacidade farmacológica.

Na literatura são abundantes os exemplos de inclusão de anéis tiazolidínicos em estruturas com propriedades farmacológicas^{15,22-28}. No Capítulo I algumas delas foram apresentadas e descritas, podendo destacar-se a atividade biológica assumida pelos compostos representados na **Figura 4.1**.

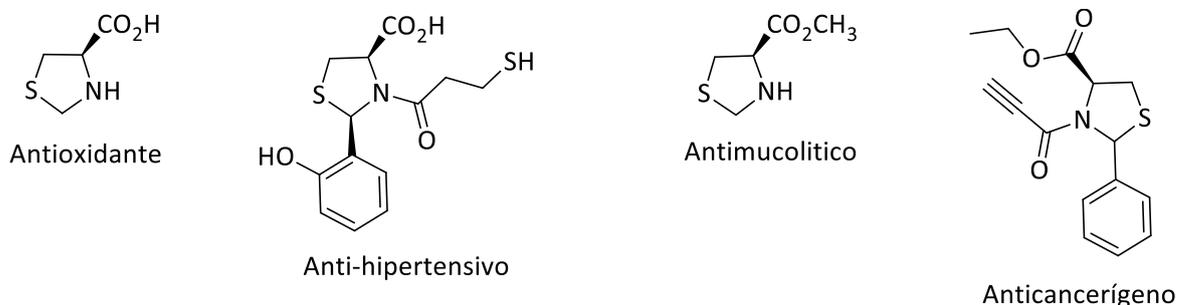


Figura 4.1 – Compostos tiazolidínicos e respetiva ação farmacológica.

Em 2006, Wondrak e colaboradores¹⁷³ publicaram um estudo onde comparavam a atividade anticancerígena do hidrocloreto da D-penicilamina, **2.1.HCl**, e do seu equivalente éster metílico, **2.2**, **Figura 4.2**. Enquanto o primeiro demonstrou ser citotóxico em ratos e humanos com melanoma, induzindo apoptose em mais de 60% das células cancerígenas num período de 24 horas, o composto **2.2** mostrou ser 5 a 10 vezes mais efetivo contra células de melanoma e outros tipos de cancro da pele.

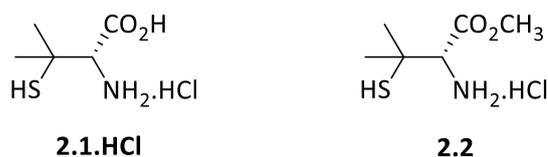


Figura 4.2 - Hidrocloreto da D-penicilamina, **2.1.HCl** e hidrocloreto do éster metílico da D-penicilamina, **2.2**.

Dada a aplicabilidade farmacológica de moléculas que apresentam o núcleo tiazolidínico, um dos objetivos deste trabalho consistiu em realizar estudos de Dinâmica Molecular em algumas das tiazolidinas sintetizadas, de modo a inferir acerca da possibilidade destas perturbarem ou não as membranas biológicas e serem, potencialmente, biologicamente ativas. Assim, partiu-se do composto **2.2**, cuja citotoxicidade se encontrava já comprovada, para usar como molécula de referência nos estudos desenvolvidos. Para além dele, foram selecionadas quatro tiazolidinas de estruturas ligeiramente distintas, nomeadamente ao nível dos membros 2, 3, 4 e 5 do anel tiazolidínico, **Figura 4.3**. Por uma questão de simplicidade, a numeração das moléculas a analisar foi alterada, encontrando-se as novas equivalências também na **Figura 4.3**.

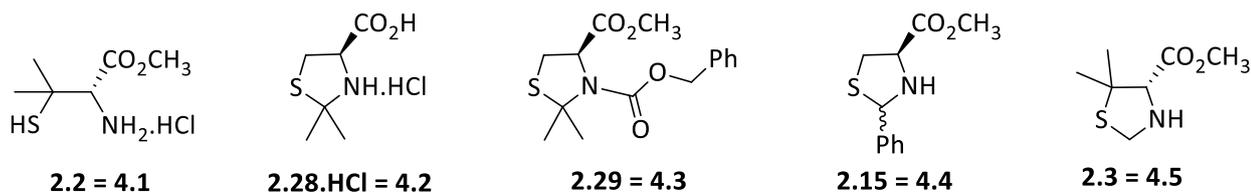


Figura 4.3 – Compostos estudados por simulação de MD.

O comportamento das cinco moléculas foi analisado em água, meio de transporte privilegiado e componente maioritário dos organismos, e na presença de uma bicamada fosfolipídica, constituinte essencial de todas as membranas biológicas.

A interação das moléculas com a bicamada fosfolipídica foi estudada por simulação de MD, usando uma bicamada de dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), **Figura 4.4**, completamente hidratada. O DPPC é frequentemente usado como uma membrana lipídica modelo com o objetivo de explorar os

mecanismos de permeação de fármacos, examinando a influência de agentes externos na estrutura e dinâmica da membrana.

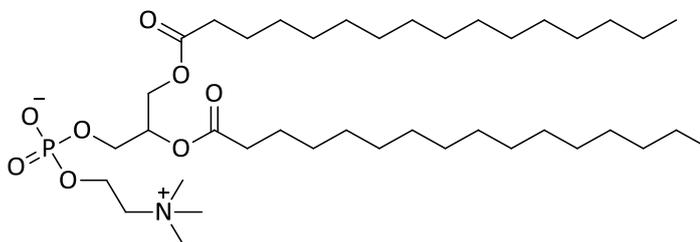


Figura 4.4 - Estrutura molecular do DPPC.

Todas as simulações foram realizadas recorrendo ao pacote Gromacs, versão 4.5.5^{198,199}, utilizando o campo de forças GROMOS 53a6²⁰⁰. Com base neste campo de forças, a topologia para cada molécula foi gerada pelo servidor ATB²⁰¹. Nos estudos em água, cada composto foi inserido num meio com um número adequado de moléculas de água, descritas segundo o modelo SPC216 (“*Single Point Charge*”). A bicamada de DPPC utilizada é constituída por 128 moléculas de fosfolípidos, igualmente distribuídas por duas camadas simétricas, rodeadas por 3655 moléculas de água, também descritas segundo o modelo SPC216. Em cada sistema foi considerada uma molécula de cada composto, de modo a estudar da interação de cada soluto com o solvente ou os lípidos circundantes, bem como avaliar a sua localização preferencial e o seu comportamento em água ou a respetiva ação sobre a bicamada.

Todas as simulações de MD foram realizadas em condições NpT, considerando condições periódicas de fronteira, uma temperatura de 298K, no caso dos sistemas em água, e 325K, na presença de DPPC, e uma pressão de 1,0 bar. Um intervalo de tempo de 2 fs foi definido para as corridas de equilíbrio e produção. As interações não ligantes foram estabelecidas com base numa lista de vizinhos, atualizada a cada 10 passos. As interações eletrostáticas de longo alcance foram definidas usando uma soma de Ewald (“*Particle Mesh Ewald*”, PME)²⁰². Para as interações de Lennard-Jones, foi aplicado um *cut-off* de 1,4 nm. Para obter uma configuração inicial, cada sistema foi inicialmente sujeito a um passo de minimização de energia, a seguir ao qual os sistemas foram deixados evoluir durante 40 ns nas análises com a água e 60 ns no caso dos estudos com a bicamada, usando o algoritmo LINCS²⁰³. Para os sistemas em água os primeiros 10 ns foram considerados suficientes para atingir o equilíbrio, sendo os 30 ns seguintes os considerados para a realização das análises, nomeadamente a determinação da raiz do desvio quadrático médio, as funções de distribuição radial e análise de clusters. Para os sistemas com DPPC, foram desprezados os primeiros 20 ns de simulação, tendo-se utilizado os restantes 40 ns para a realização das análises padrão, incluindo a determinação das distribuições probabilísticas de densidade, os parâmetros de ordem, os deslocamentos quadráticos médios e a análise de clusters. As trajetórias MD foram inspecionadas e as imagens de configuração extraídas utilizando o software VMD 1.9²⁰⁴.

4.1 – Simulações em Água

Com a inclusão de cada uma das moléculas-alvo na caixa de simulação, procedeu-se aos passos de minimização e restrição do sistema e, posteriormente, ao passo de produção. A minimização das energias permite a otimização do sistema, de modo a que se possa avaliar de forma mais objetiva o seu comportamento, uma vez que se parte de um mínimo de energia. A dinâmica de restrição adiciona uma estabilização extra ao conjunto, permitindo a acomodação das moléculas de água ao composto em si, considerando os seus átomos restringidos e os seus movimentos limitados. Com a etapa de produção é então possível obter as variações das posições com o tempo e, através de análises adequadas, concluir acerca da forma como cada molécula se comporta em meio aquoso.

Nas **Figuras 4.5 a 4.9** encontram-se imagens representativas de cada um dos sistemas considerados. Para qualquer uma destas imagens, o código de cores adotado consiste em azul claro para os átomos de carbono, vermelho para os átomos de oxigénio, azul escuro para o azoto, branco para os hidrogénios e amarelo no caso do átomo de enxofre. As moléculas de água estão representadas a branco sob a forma de traços e, como contra-íão para as moléculas iónicas, o íão Cl^- aparece a azul claro.

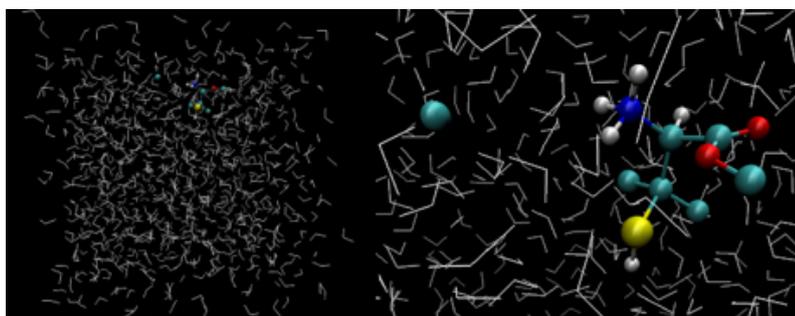


Figura 4.5 - Imagens do sistema contendo a molécula **4.1** hidratada.

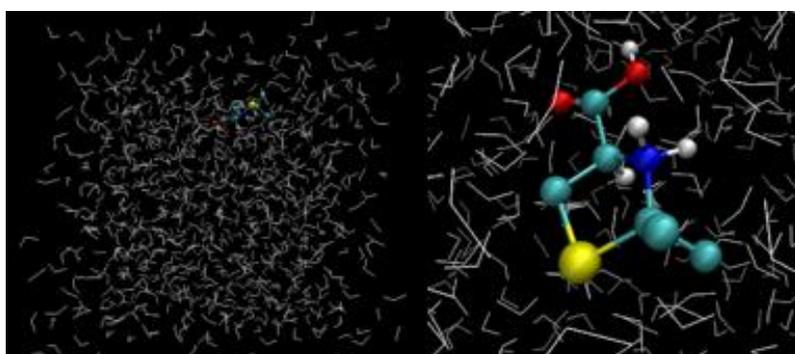


Figura 4.6 - Imagens do sistema contendo a molécula **4.2** hidratada.

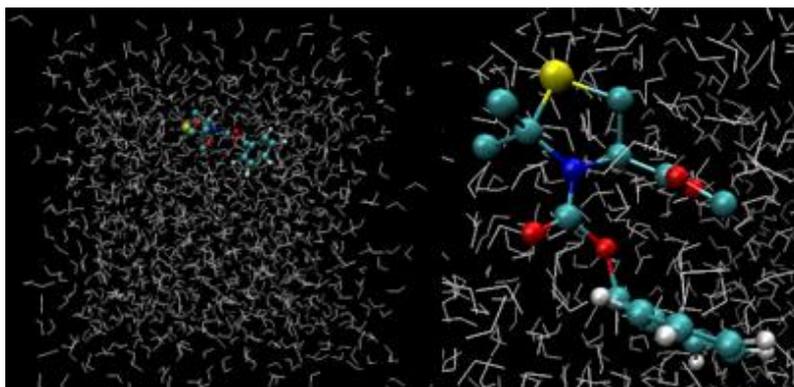


Figura 4.7 - Imagens do sistema contendo a molécula 4.3 hidratada.

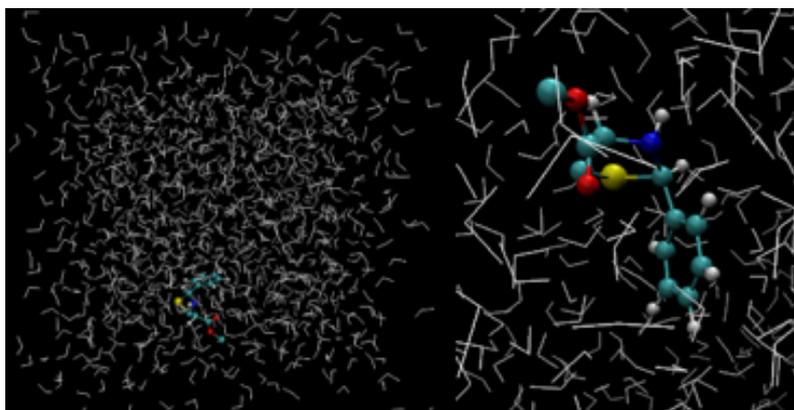


Figura 4.8- Imagens do sistema contendo a molécula 4.4 hidratada.

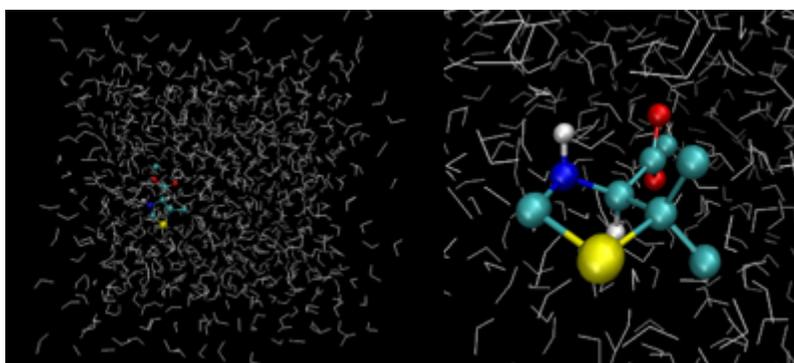


Figura 4.9 - Imagens do sistema contendo a molécula 4.5 hidratada.

4.1.1 – Raíz do Desvio Quadrático Médio (RMSD)

Os gráficos RMSD fornecem indicações acerca dos desvios quadráticos médios das posições dos átomos, isto é, do quanto a estrutura das moléculas se altera relativamente à sua configuração inicial²⁰⁵. Os resultados desta análise estão representados na **Figura 4.10**.

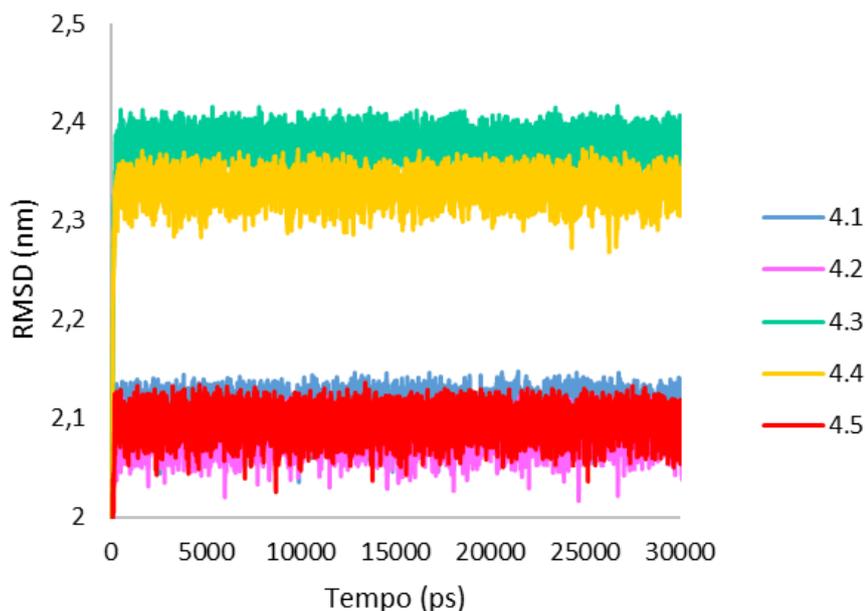


Figura 4.10 - RMSD para os sistemas formados com as moléculas-alvo em água.

A análise desta figura permite observar, para todos os sistemas, que existe flutuação dos parâmetros estruturais em torno de um valor médio, o que significa que estes se encontram estabilizados. Caso contrário, seria possível registar alterações conformacionais relevantes.

4.1.2 – Funções de Distribuição Radial (RDF)

A função de distribuição radial encontra-se relacionada com a probabilidade de se encontrar uma dada partícula a uma distância, r , de outra. Num sistema em que não ocorrem interações entre partículas, como um gás ideal, a RDF é sempre constante ao longo da distância entre partículas e igual a 1. Nas Figuras 4.12 a 4.16 apresentam-se as RDFs das moléculas de água em torno de átomos-chave de cada um dos compostos estudados. Foram considerados os átomos de azoto, enxofre e oxigénio em cada uma das moléculas, apresentando-se a numeração destes últimos de acordo com a Figura 4.11.

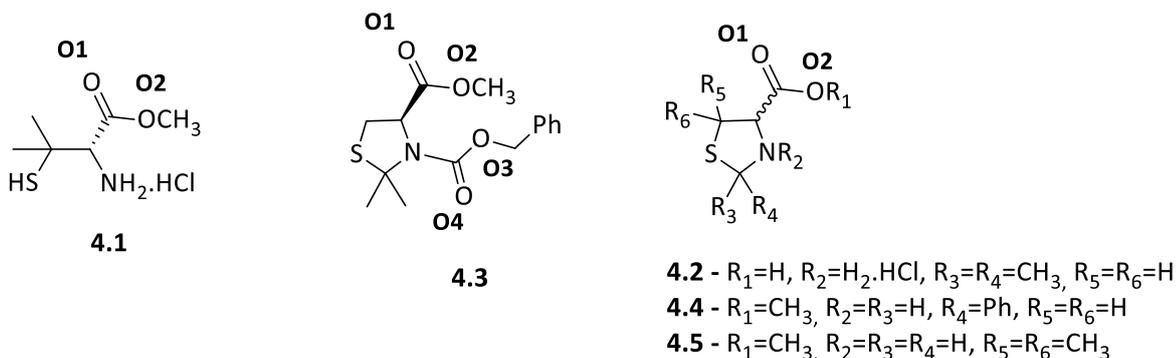


Figura 4.11 - Descrição da numeração dos átomos de oxigénio analisados nas moléculas-alvo.

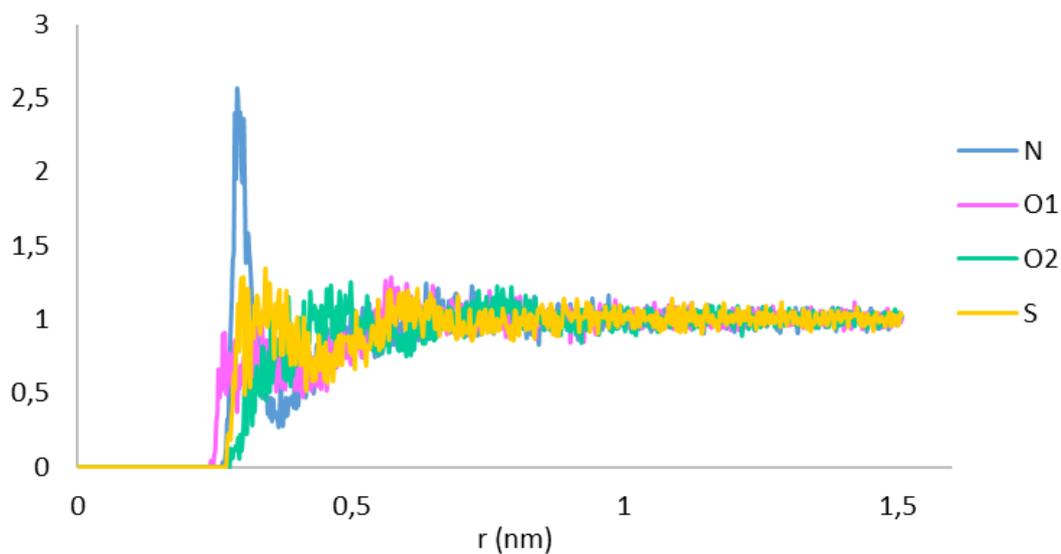


Figura 4.12 - Função de distribuição radial para o solvente em torno de átomos selecionados na molécula 4.1.

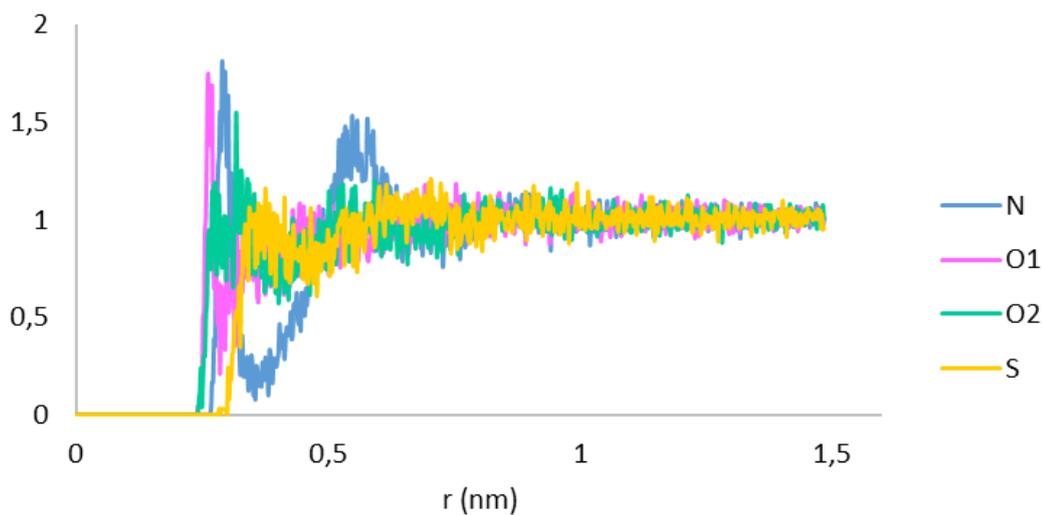


Figura 4.13 - Função de distribuição radial para o solvente em torno da molécula 4.2.

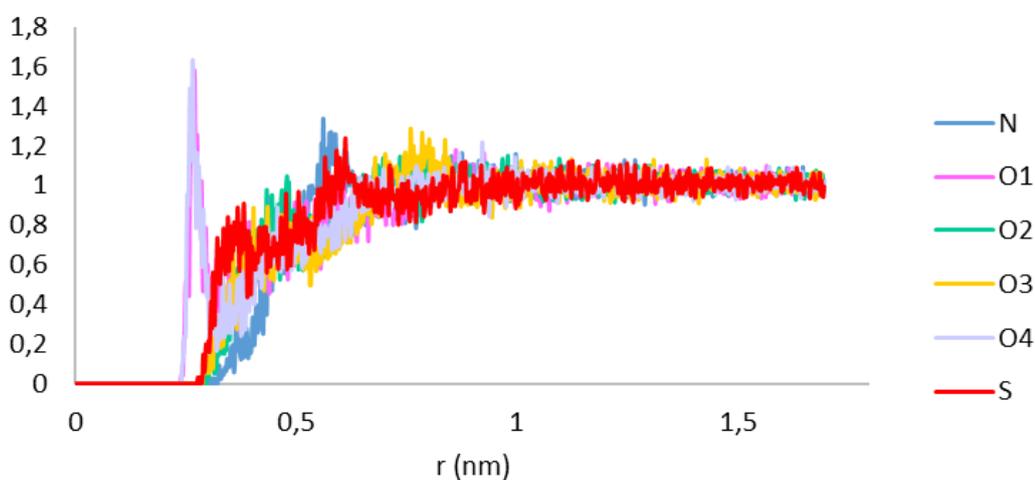


Figura 4.14 - Função de distribuição radial para o solvente em torno da molécula 4.3.

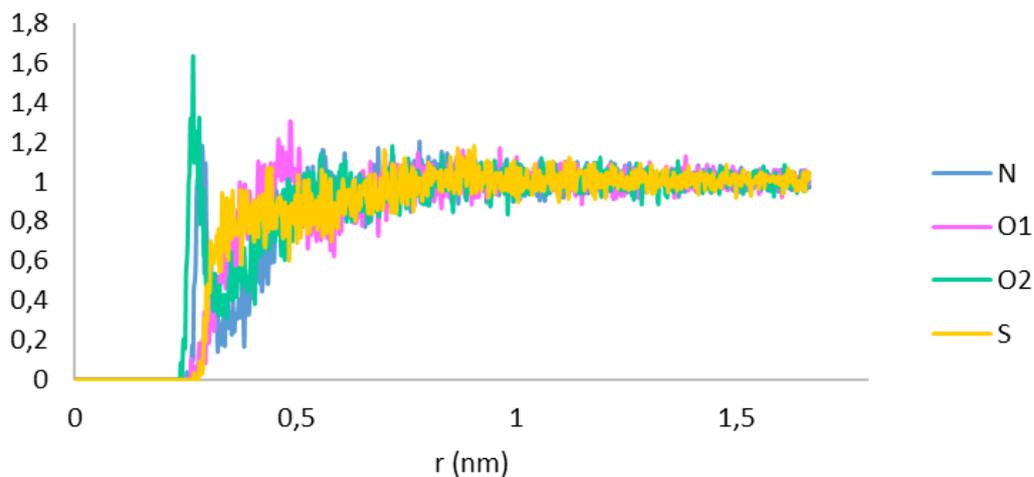


Figura 4.15 - Função de distribuição radial para o solvente em torno da molécula **4.4**.

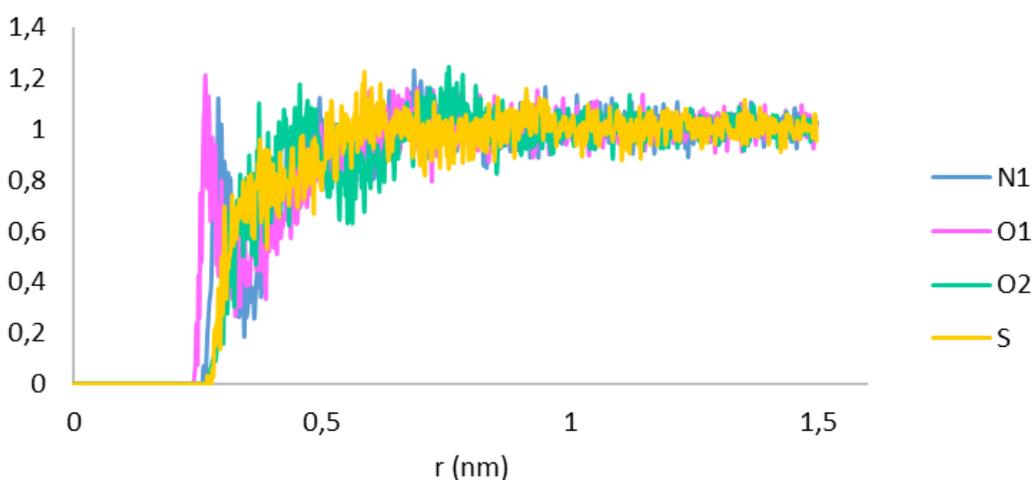


Figura 4.16 - Função de distribuição radial para o solvente em torno da molécula **4.5**.

Os gráficos apresentados evidenciam alterações significativas na solvatação das diferentes moléculas. Enquanto o átomo de azoto é o que apresenta maior densidade de moléculas de água ao seu redor no composto **4.1**, em **4.2** a maior quantidade de moléculas de água aparece em torno dos átomos N e O1. Para os átomos de azoto e enxofre, a distâncias pequenas, a densidade de moléculas de água em **4.1** é superior à verificada em **4.2**, devido à estrutura aberta que permite uma solvatação mais eficiente. Em **4.2**, o grupo substituinte no C4 da tiazolidina é ácido e, portanto, mais suscetível de solvatação, sendo mais visíveis os efeitos de solvatação para os átomos de oxigénio integrantes desse grupo. A análise da tiazolidina **4.3** resulta na observação da diminuição dos valores de RDF para o átomo de azoto em relação às moléculas anteriores, o que decorre do facto deste, para além de não apresentar carga positiva, se encontrar protegido na forma de carbamato, sendo por isso menos suscetível a hidratação. Para esta tiazolidina, os átomos de oxigénio carbonílicos, O1 e O4, apresentam uma maior densidade de moléculas

de água em seu torno, quando comparados aos dois restantes que formam os grupos éster, O2 e O3. Este facto pode advir da maior favorabilidade do grupo carbonilo à solvatação, dada a sua geometria. Relativamente às tiazolidinas **4.4** e **4.5** verifica-se que na primeira o átomo de oxigénio O2 é dos mais solvatados, enquanto que em **4.5** a maior solvatação ocorre no átomo O1. Relativamente ao átomo de azoto, as diferenças entre as duas moléculas são muito ténues.

4.1.3 – Análise de Clusters

A análise de clusters, também designada de clustering, consiste no agrupamento de um conjunto de objetos de tal forma que haja semelhança entre objetos do mesmo grupo e dissemelhança entre objetos de grupos diferentes²⁰⁶. No caso particular deste estudo, os grupos reportam a conjuntos de conformações assumidas por cada uma das moléculas ao longo da simulação. Esta análise permite a identificação de conformações dominantes.

Ao ser efetuado o cálculo de clusters para cada um dos sistemas em estudo, foi identificada uma conformação dominante para as moléculas **4.1**, **4.2** e **4.5** e duas para as tiazolidinas **4.3** e **4.4**, encontrando-se as respetivas percentagens de ocorrência na **Tabela 4.1**. As imagens representativas das conformações dominantes assumidas por cada uma das moléculas encontram-se nas **Figuras 4.17 a 4.21**.

Tabela 4.1 – Clusters dominantes identificados em meio aquoso e respetiva percentagem de ocorrência.

Molécula	Clusters Dominantes	Ocorrência (%)
4.1	1	100
4.2	1	96
4.3	2	65 16
4.4	2	81 19
4.5	1	98

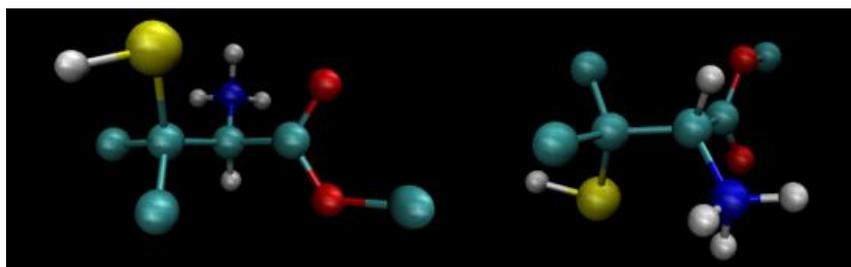


Figura 4.17 - Conformação dominante assumida por **4.1** em água.

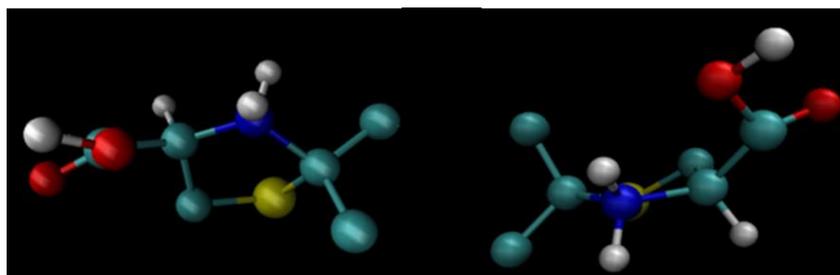


Figura 4.18 - Conformação dominante assumida por 4.2 em água.

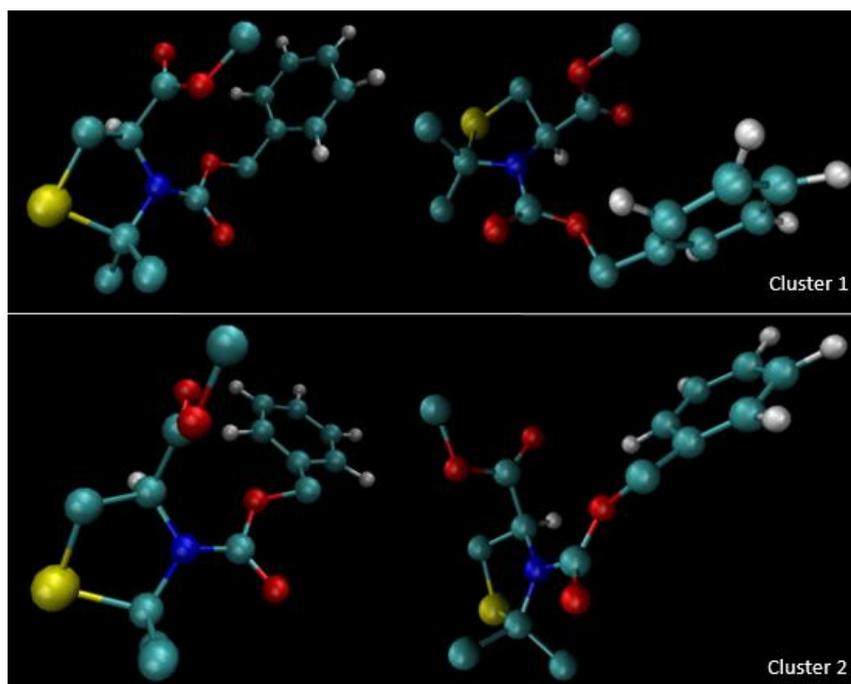


Figura 4.19 - Conformações dominantes assumidas por 4.3 em água.

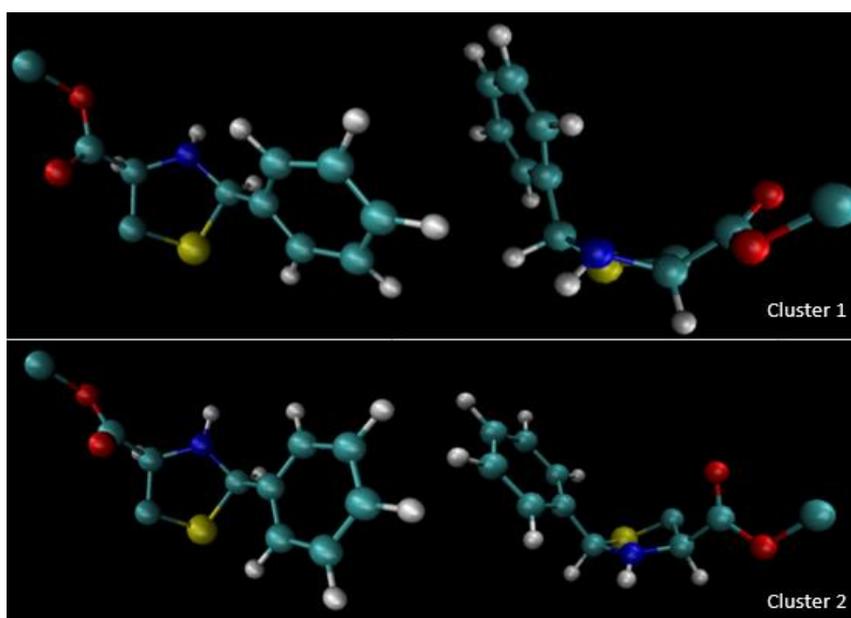


Figura 4.20 - Conformações dominantes assumidas por 4.4 em água.

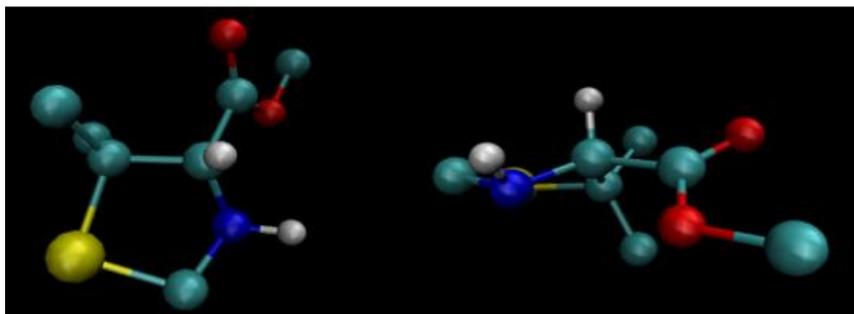


Figura 4.21 – Conformação dominante assumida por **4.5** em água.

De um modo geral, pode ser referido que as mudanças de conformação das moléculas estudadas em meio aquoso não são muito significativas, variando ligeiramente em torno de uma configuração média. Nos casos em que mais do que uma conformação existe em percentagem considerável, estas diferem, essencialmente, em torções de anel ou rotações de grupos volumosos. É possível observar também que há uma correspondência entre estruturas mais volumosas ou com substituintes de cadeia mais longa e um maior número de conformações, consequência destas estruturas e grupos apresentarem uma maior suscetibilidade a alterações posicionais determinadas pelo ambiente circundante.

4.2 – Simulações em DPPC

O estudo das moléculas selecionadas em DPPC passou pela sua inclusão no centro da bicamada fosfolipídica hidratada e também pela sujeição dos sistemas resultantes aos passos de minimização e restrição, previamente ao passo de produção. As trajetórias obtidas permitiram, através de análises adequadas, concluir acerca da forma como cada molécula perturba a membrana de DPPC.

4.2.1 – Funções de Densidade de Probabilidade

O cálculo da função de densidade permite determinar a região preferencialmente ocupada por cada um dos constituintes do sistema. Para tal, monitoriza-se o posicionamento de grupos-chave, como os átomos de azoto e fósforo, os grupos CH das extremidades hidrofílicas e os grupos CH₃ terminais das cadeias de DPPC, do solvente e de cada molécula considerada. Os resultados desta análise encontram-se representados no gráfico da **Figura 4.22**, no qual se incluem os dados de todas as moléculas estudadas.

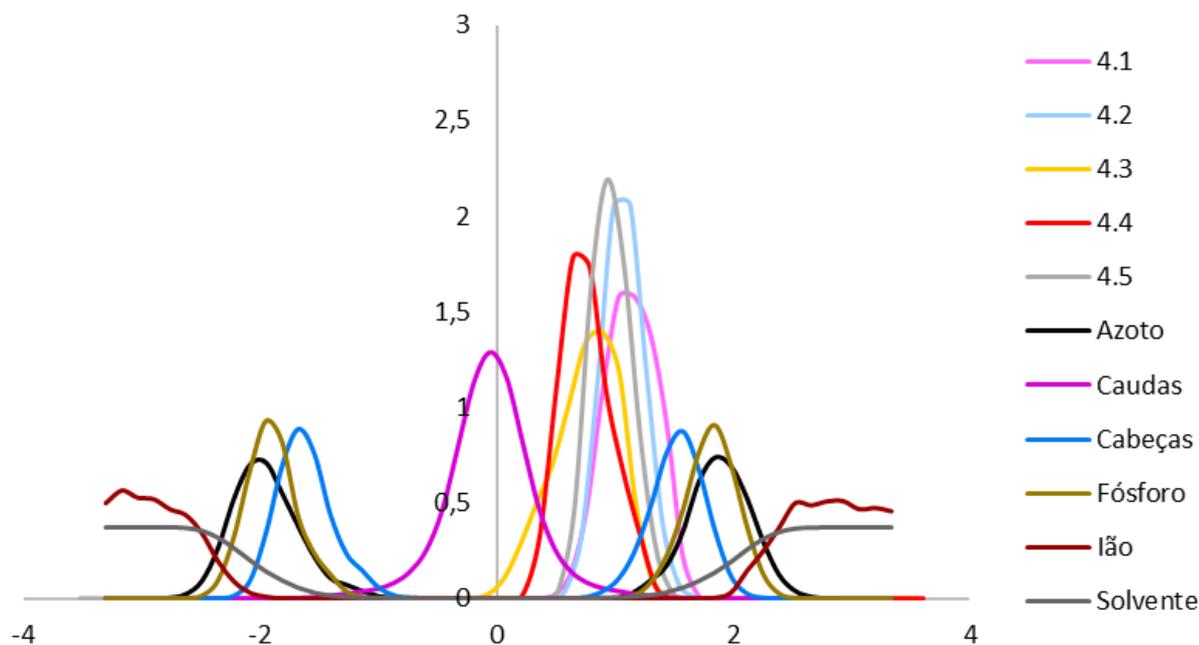


Figura 4.22 - Funções de densidade de probabilidade perpendiculares à bicamada fosfolipídica para cada um dos sistemas considerados.

De notar que a curva correspondente à posição do ião diz respeito unicamente aos sistemas com moléculas iónicas, como é o caso dos compostos **4.1** e **4.2**. Dada a sua natureza carregada (o átomo de azoto apresenta carga positiva), estas moléculas têm tendência para se localizarem próximo das cabeças do DPPC enquanto que as restantes, com estruturas mais apolares e planares se localizam na parte mais interior da membrana, ao longo das caudas hidrofóbicas do DPPC. Destas últimas, é possível verificar que as tiazolidinas mais volumosas e apolares, que incluem grupos fenilo nas suas estruturas, **4.3** e **4.4**, são aquelas que migram mais para o interior da bicamada.

Nas **Figuras 4.23 a 4.27** apresentam-se, a título de exemplo, três ilustrações de cada um dos sistemas; uma do plano total, indicativa da localização preferencial do composto no interior da bicamada, uma com uma visão mais próxima da molécula e uma terceira que visa elucidar o tipo de conformação adotada. Para qualquer uma destas imagens, o código de cores utilizado é equivalente ao indicado anteriormente, nas simulações em água. As duas bandas mais externas a branco representam as moléculas de água. As duas faixas em dois tons de cor-de-rosa representam as duas bandas formadas pelos fosfolípidos da bicamada lipídica, cujas partes hidrofílicas se encontram voltadas para as moléculas de água.

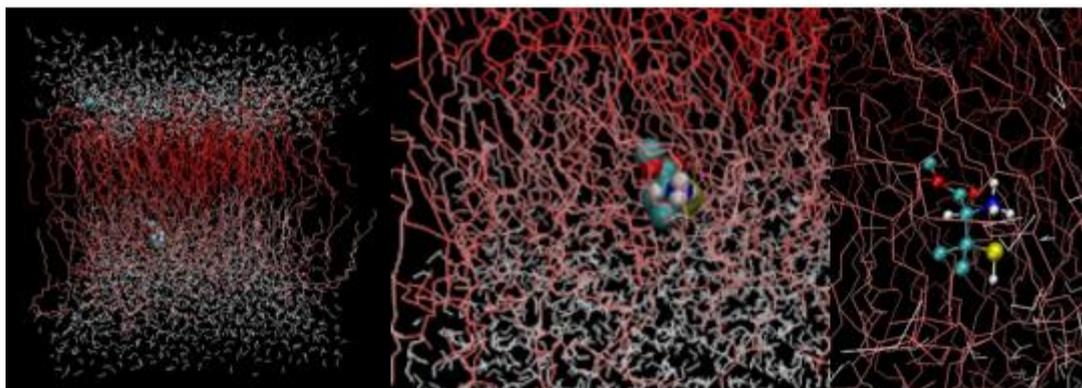


Figura 4.23 - Imagens do sistema contendo a molécula **4.1** inserida numa bicamada de DPPC.

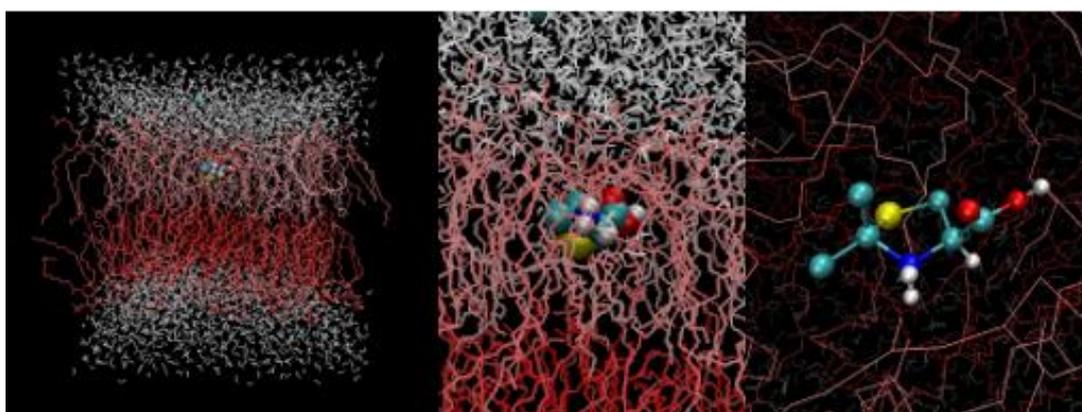


Figura 4.24 - Imagens do sistema contendo a molécula **4.2** inserida numa bicamada de DPPC.

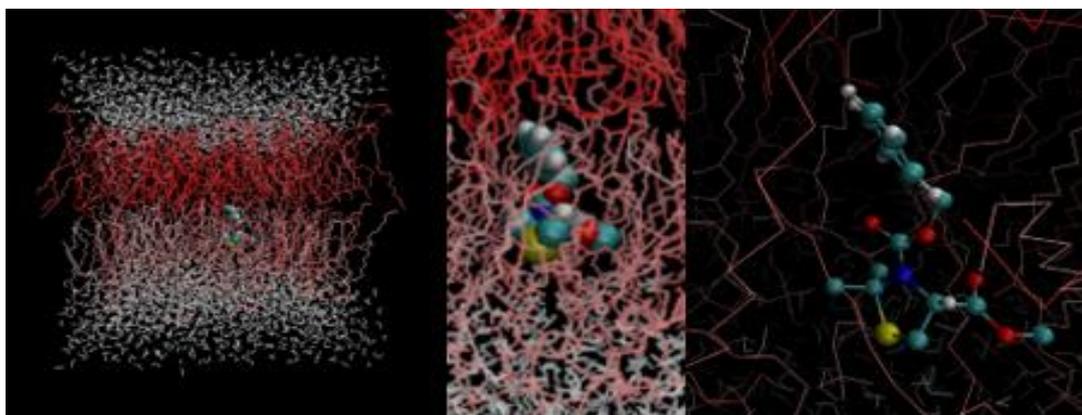


Figura 4.25 - Imagens do sistema contendo a molécula **4.3** inserida numa bicamada de DPPC.

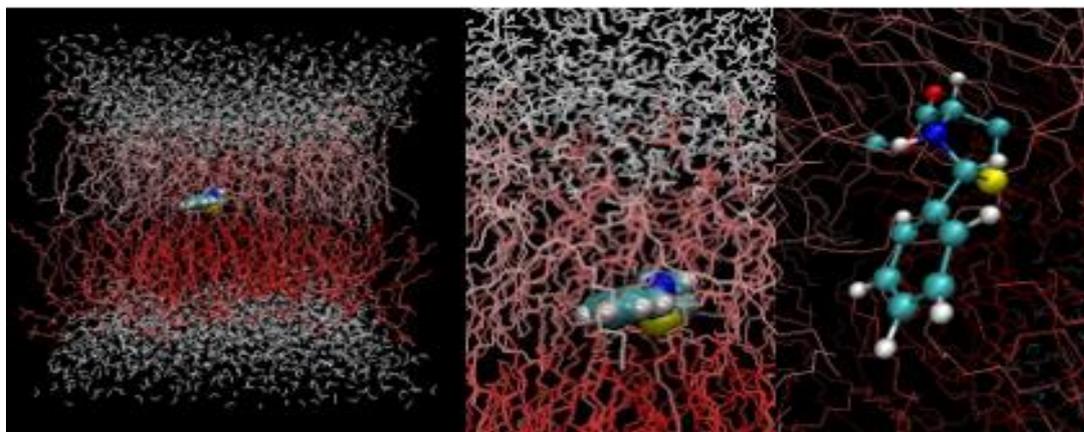


Figura 4.26 - Imagens do sistema contendo a molécula 4.4 inserida numa bicamada de DPPC.

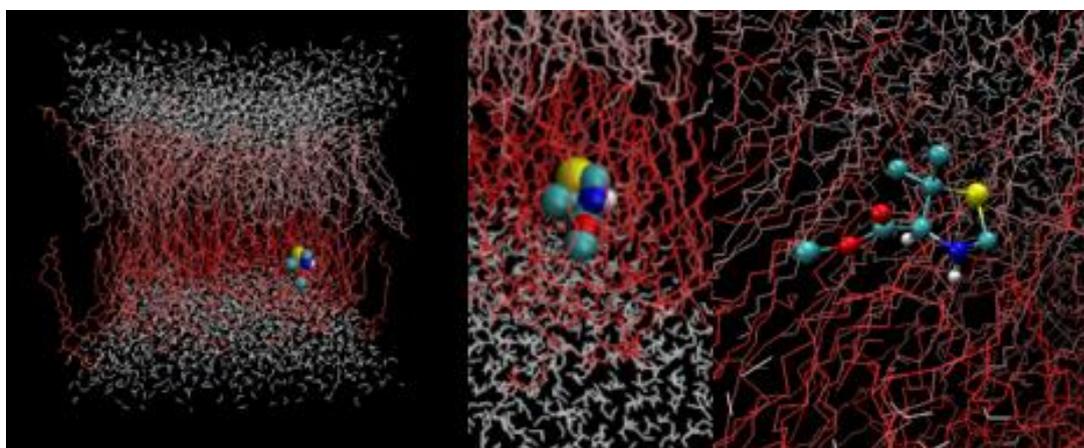


Figura 4.27 - Imagens do sistema contendo a molécula 4.5 inserida numa bicamada de DPPC.

4.2.2 – Parâmetro de Ordem de Deutério

O parâmetro de ordem, S_n , encontra-se relacionado com o grau de organização do sistema. Este parâmetro é expresso como

$$S_n = \frac{3 \langle \cos^2 \theta_i \rangle - 1}{2}$$

onde θ_i representa o ângulo entre o eixo normal à bicamada e a reta que interseca os dois átomos imediatamente vizinhos do átomo i^{207} . À medida que o ângulo varia entre 0° e 90° , o valor do seu cosseno diminui e, conseqüentemente, a ordenação do sistema também. Assim, quanto menor o valor de S_n , menos alinhadas se encontram as cadeias alifáticas em relação ao vetor normal ao plano da membrana e, portanto, o sistema aparece associado a uma maior mobilidade. Com o cálculo do S_n para cada carbono nas cadeias alifáticas, o parâmetro de ordem de deutério é obtido através da média dos valores de S_n dos carbonos equivalentes em cada molécula de DPPC. É importante referir que são usados os carbonos das

cadeias apolares para realizar a análise, uma vez que são estas que sofrem efeitos de perturbação mais visíveis induzidos pela introdução de moléculas estranhas, enquanto que as cabeças hidrofílicas se encontram mais rigidamente confinadas nas suas interações com as moléculas de água. Na prática, os cálculos são realizados para cada uma das duas cadeias que constituem o fosfolípido, calculando-se posteriormente o seu valor médio. A análise consiste, então, em comparar os valores obtidos para a membrana de DPCC hidratada na ausência e na presença das moléculas estudadas.

A análise do parâmetro de ordem de deutério da membrana foi efetuada para os 5 sistemas em estudo, e comparada com a ordenação do DPPC sem influência de agentes externos.

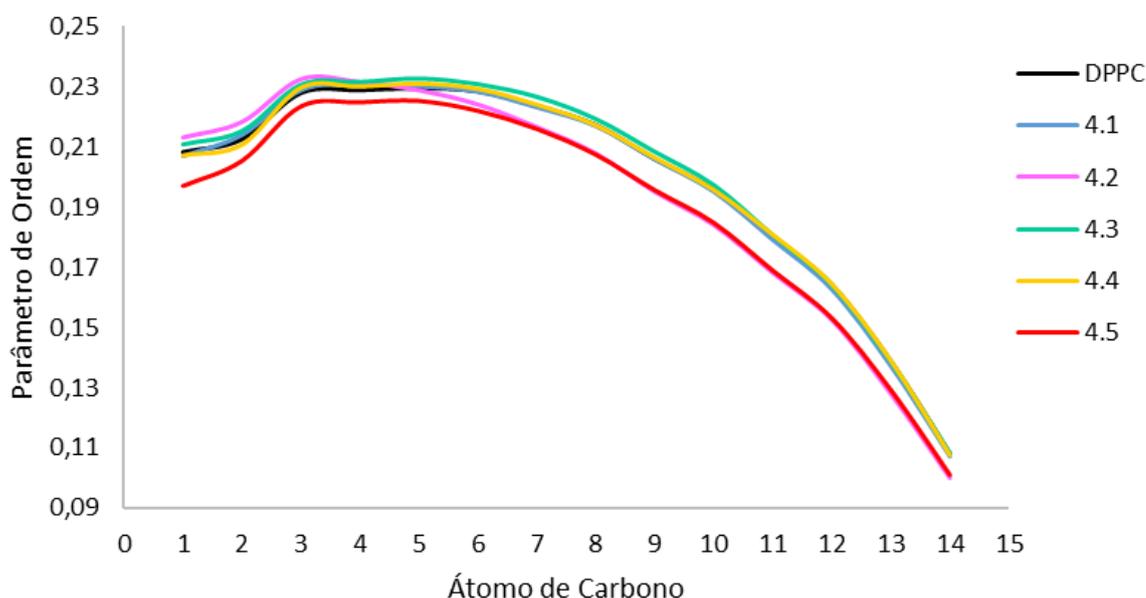


Figura 4.28 - Parâmetro de ordem de deutério para os sistemas formados com as moléculas-alvo.

A interpretação destas curvas pode ser efetuada em termos de organização ou perturbação da membrana, conforme se localizem acima ou abaixo da curva padrão do DPPC, a preto, respetivamente. É possível concluir que as moléculas **4.1** e **4.4** não parecem provocar grande perturbação da bicamada lipídica. Por outro lado, as moléculas **4.2** e **4.5** tendem a desorganizar o interior da bicamada, enquanto a molécula **4.3** têm um efeito subtil de estruturação.

4.2.3 – Deslocamento Quadrático Médio (MSD)

O MSD representa a média das posições das partículas ao longo do tempo. Resulta da difusão, que permite que a matéria seja transportada de um lado para o outro do sistema, através de elementos sólidos ou porosos, como resultado de movimentos aleatórios, chamados brownianos²⁰⁸. A difusão de um dado material noutra é representada pelo coeficiente de difusão, que nos dá a indicação da forma como

um soluto se movimenta no solvente em seu redor. Este depende do tamanho e da forma do soluto, da viscosidade do solvente e da temperatura.

Atendendo a um ponto fixo no sistema, é possível calcular os deslocamentos a ele relativos ao longo do tempo. Considerando a média dos deslocamentos assumidos em cada uma das 128 moléculas de DPPC que caracterizam o modelo, obtém-se o deslocamento quadrático médio, que permite, assim, calcular efeitos de perturbação da membrana. Cada um dos sistemas formados pelas moléculas de interesse foi analisado recorrendo a este parâmetro, e o seu comportamento comparado com o do sistema de DPPC hidratado, **Figura 4.29**. Aumentos de deslocamento correspondem a fenómenos mais marcantes de difusão e, portanto, estão associados a um aumento de fluidez do sistema, importante no que toca à penetração de agentes externos. Pelo contrário valores mais baixos de deslocamento estão relacionados com um aumento da rigidez da membrana. O átomo habitualmente usado como referência é o átomo de fósforo da molécula de DPPC, uma vez que se encontra mais restringido no seu movimento em termos de difusão lateral.

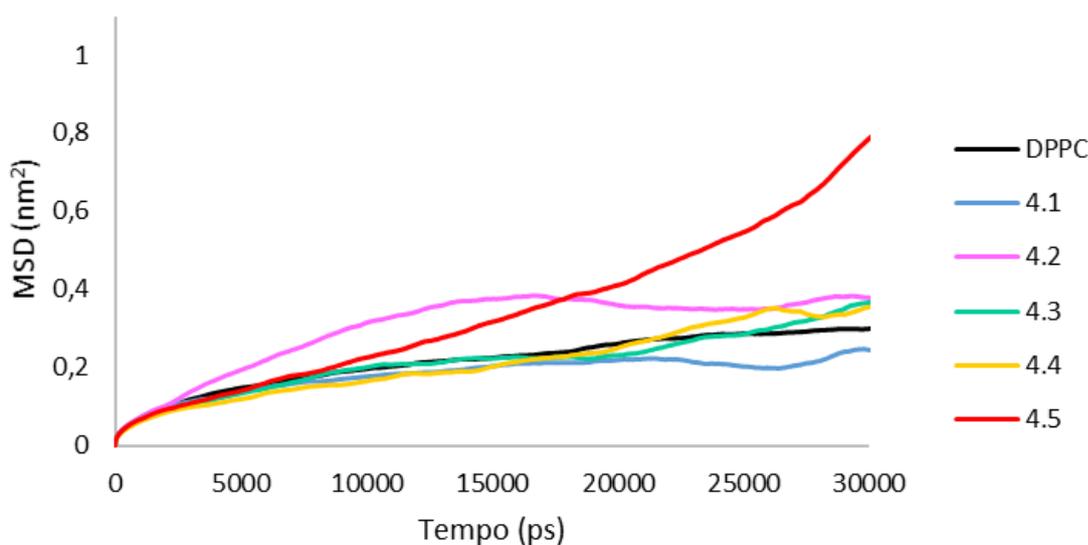


Figura 4.29 – Deslocamento quadrático médio para os sistemas considerados.

De acordo com este parâmetro, a molécula **4.1** parece induzir um aumento da organização da bicamada, enquanto as tiazolidinas **4.2** e **4.5** promovem um aumento da sua fluidez, tal como já tinha sido evidenciado para estas últimas na análise do parâmetro de ordem de deutério. Por outro lado, o efeito das moléculas **4.3** e **4.4** na fluidez da bicamada parece ser variável com o tempo.

4.2.4 – Análise de Clusters

Ao ser efetuado o cálculo de clusters para cada um dos sistemas em DPPC, foi identificada uma conformação dominante para as tiazolidinas **4.2** e **4.5**, duas para as moléculas **4.1** e **4.4** e três para o composto **4.3**. Os dados da análise, incluindo as percentagens de ocorrência associadas a cada cluster, encontram-se representados na **Tabela 4.2**. Para efeitos comparativos, apresentam-se também, e novamente, os dados relativos à análise de clusters dos sistemas em água. De notar que para ambos os casos foram usadas as mesmas linhas de corte, de modo a possibilitar uma comparação fidedigna dos resultados. As imagens representativas das conformações dominantes assumidas por cada uma das moléculas encontram-se nas **Figuras 4.30 a 4.34**.

Tabela 4.2 – Clusters dominantes identificados em meio aquoso e em DPPC e respetiva percentagem de ocorrência.

Molécula	Clusters Dominantes	Ocorrência (%)	Clusters Dominantes	Ocorrência (%)
	(H ₂ O)		(DPPC)	
4.1	1	100	2	84
				16
4.2	1	96	1	97
				66
4.3	2	65	3	19
		16		12
				12
4.4	2	81	2	88
		19		12
4.5	1	98	1	99

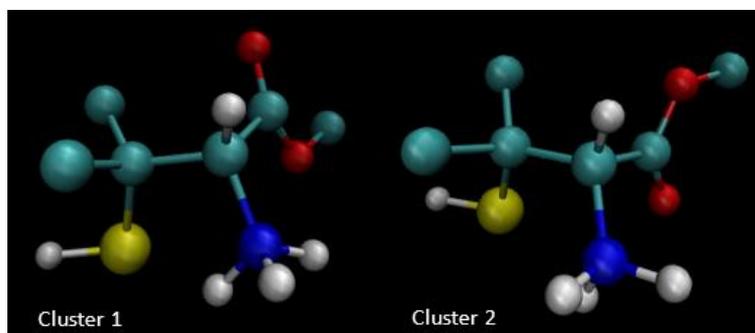


Figura 4.30 - Conformações dominantes assumidas por **4.1** em DPPC.

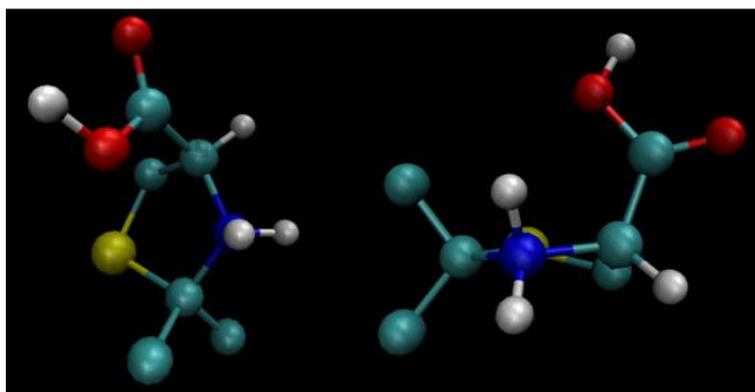


Figura 4.31 - Conformação dominante assumida por **4.2** em DPPC.

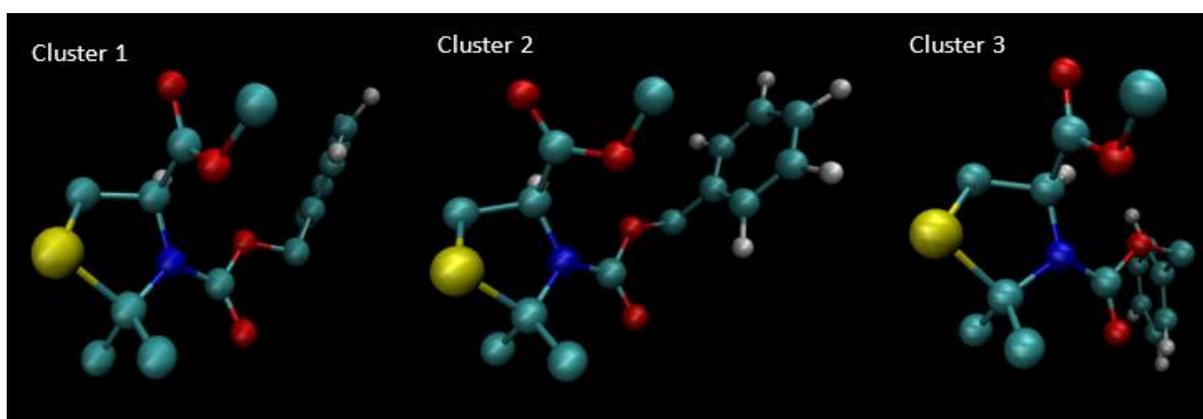


Figura 4.32 - Conformações dominantes assumidas por **4.3** em DPPC.

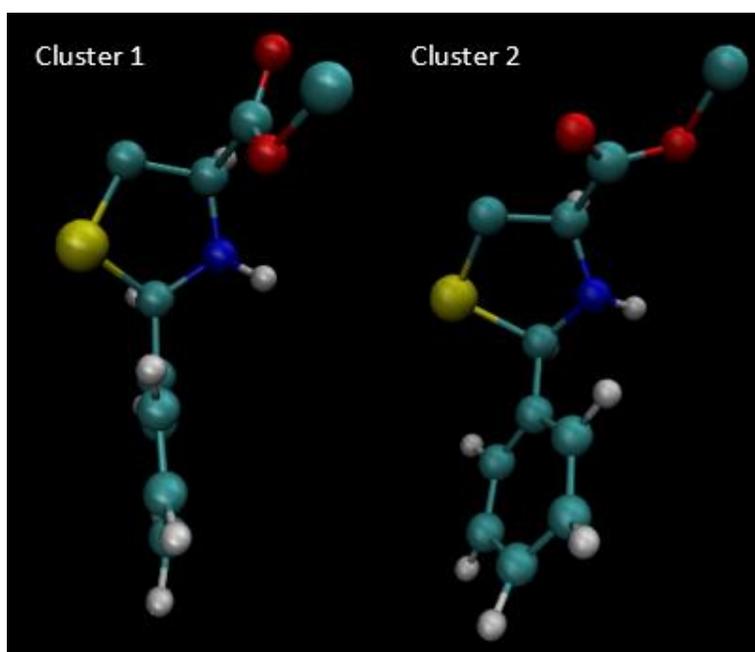


Figura 4.33 - Conformações dominantes assumidas por **4.4** em DPPC.

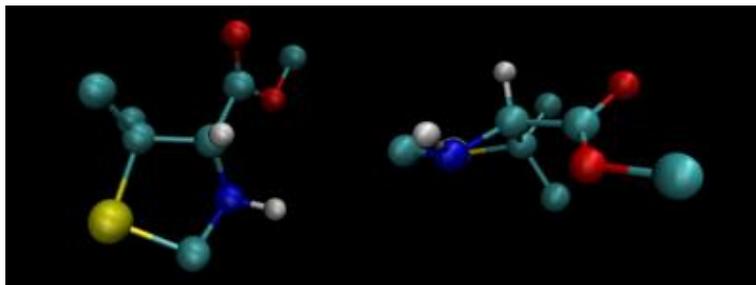


Figura 4.34 - Conformação dominante assumida por 4.5 em DPPC.

Na generalidade, pode ser referido que o número de clusters em água e em DPPC é praticamente equivalente. Nos sistemas em DPPC, no que respeita às mudanças de conformação entre clusters distintos, foi também verificada a ausência de diferenças apreciáveis a nível estrutural. O mesmo tipo de correspondência entre estruturas mais volumosas, tiazolidinas **4.3** e **4.4**, com um maior número de clusters foi igualmente observada. Para as moléculas **4.1** e **4.3** foi verificado um aumento do número de clusters quando se passa do meio aquoso para o em DPPC. Dada a estrutura aberta em **4.1** e a proteção do átomo de azoto com uma cadeia carbobenziloxílica em **4.3**, uma hipótese plausível para o aumento do número de clusters quando em DPPC é a restrição imposta pela sua estrutura, que obriga estas moléculas menos rígidas a adquirir novas conformações, o que não ocorre num meio unicamente hidratado.

4.3 – Coeficiente de Partição Octanol/Água

Em virtude da vertente biológica inerente às simulações de MD discutidas, era de todo o interesse analisar outros parâmetros que permitissem uma maior elucidação acerca da possível interação entre as moléculas estudadas e as membranas biológicas. O coeficiente de partição octanol/água, P , diz respeito à razão entre a concentração de um dado composto numa mistura em equilíbrio de duas fases imiscíveis entre si, mais especificamente, o octan-1-ol e a água²⁰⁹:

$$P = \frac{[X]_{\text{octan-1-ol}}}{[X]_{\text{água}}}$$

O conhecimento deste parâmetro é de interesse a nível biológico, uma vez que esclarece acerca da tendência de uma dada molécula se distribuir entre estruturas apolares (octan-1-ol) ou polares (água), equivalentes, no organismo vivo, às membranas e aos fluídos celulares, respetivamente. Assim, pode fornecer indicações relevantes ao nível da absorção de fármacos, biodisponibilidade, interações fármaco-receptor, solubilidade, metabolismo e toxicidade²¹⁰. Uma molécula, para funcionar como um bom fármaco,

deve ter um carácter suficientemente hidrofílico para ser transportada em solução aquosa e hidrofóbico para atravessar as membranas e exercer a sua finalidade. Normalmente, as caracterizações deste parâmetro são tabeladas na forma de logaritmo, $\log P$, o que equivale a que valores negativos correspondam a compostos hidrofílicos e valores positivos a hidrofóbicos, havendo uma igual afinidade para ambos os meios quando $\log P$ é nulo ($P = 1$).

Como forma de estimar os valores de $\log P$ para cada uma das moléculas estudadas, recorreu-se ao software ACD/LABS. Este parâmetro é calculado com base num algoritmo publicado, que faz uso de valores experimentais para calcular contribuições de fragmentos estruturais²¹¹. Os valores de $\log P$ obtidos para cada uma das moléculas encontram-se apresentados na **Tabela 4.3**.

Tabela 4.3 – Valores de $\log P$ para as moléculas em estudo, estimados pela plataforma ACD/LABS

Molécula	$\log P$
4.1	$1,1 \pm 0,4$
4.2	$0,64 \pm 0,57$
4.3	$2,9 \pm 0,7$
4.4	$2,1 \pm 0,7$
4.5	$1,1 \pm 0,6$

Os valores de $\log P$ obtidos foram todos positivos, indicando, assim, uma maior tendência para estes compostos se acumularem em meios hidrofóbicos, como as membranas lipídicas. Como seria de esperar, as moléculas **4.1** e **4.2**, de estruturas iónicas, aparecem associadas a valores mais baixos de $\log P$, enquanto que as tiazolidinas **4.3** e **4.4**, com estruturas mais apolares parecem possuir mais afinidade para os meios hidrofóbicos. De todas as estruturas estudadas, as que caracterizam os compostos **4.1**, **4.2** e **4.5** parecem ser as que revelam o melhor compromisso entre trilhar meios hidrofílicos e atravessar meios hidrofóbicos, podendo, no caso de apresentarem propriedades farmacológicas, estar associadas a fenómenos interessantes de biodisponibilidade, o que já se sabe no caso do composto biologicamente ativo **4.1**.

4.4 – Conclusões

A simulação do comportamento das moléculas em água permitiu, através da análise da trajetória e do cálculo do RMSD, verificar para todas elas a flutuação em torno de uma estrutura estabilizada, sem

se registarem alterações conformacionais pertinentes. A análise por RDF permitiu concluir que a estrutura em anel tiazolidínico, ao invés de em cadeia aberta, afeta o comportamento das moléculas de água em redor dos compostos-alvo, verificando-se uma maior densidade destas junto de átomos carregados ou polares, o azoto e o oxigénio. Com o aumento da distância, observou-se também a diminuição do efeito de perturbação decorrente da presença destas em meio hidratado.

Dos estudos realizados em DPPC com as moléculas selecionadas, foi possível verificar que nenhuma delas assume grande mobilidade na bicamada lipídica. As moléculas mais polares, **4.1** e **4.2**, localizam-se preferencialmente próximo das extremidades hidrofílicas do DPPC, enquanto que as restantes, mais apolares, têm tendência a permanecer ao longo das caudas hidrofóbicas. Relativamente aos efeitos de perturbação, ao contrário do que se fazia esperar dada a sua atividade biológica, a molécula **4.1** não demonstrou perturbar a membrana. As restantes moléculas apresentaram alguns efeitos interessantes a este nível, com as tiazolidinas **4.2** e **4.5** a serem responsáveis, no geral, por uma perturbação da membrana e a **4.3** pela sua organização. A análise do MSD providenciou também resultados relevantes. De alguma forma, todas as moléculas estudadas afetam a bicamada lipídica, tendo-se verificado um aumento da sua rigidez com a introdução do composto **4.1** e aumentos de fluidez com as tiazolidinas **4.2** e **4.5**, sendo o desta última bastante pronunciado.

A investigação de clusters, tanto em água como em DPPC, permitiu concluir que, aquando da existência de mais do que um cluster para dada molécula, as variações de conformação que os distinguem não se apresentam relevantes, tratando-se sobretudo de torções de anel ou rotações de grupos volumosos. Também foi verificado que estruturas mais volumosas e substituídas, como é o caso das tiazolidinas **4.3** e **4.4**, respetivamente, se encontram associadas a um maior número de clusters. Nos dois meios, as moléculas demonstraram adquirir conformações mais ou menos equivalentes, destacando-se a diminuição do número de clusters para os compostos **4.1** e **4.3** quando em água, possível fruto das suas estruturas menos rígidas serem forçadas a adquirir outros tipos de conformação num meio mais impedido como é o DPPC.

O cálculo do valor de $\log P$ de cada molécula analisada indica uma maior afinidade dos compostos a meios hidrofóbicos, como as membranas lipídicas, a serem merecedores de destaque os compostos **4.1**, **4.2** e **4.5**, cujos valores intermédios os tornam ideais do ponto de vista de conseguirem atravessar tanto os meios aquosos internos como também a bicamada fosfolipídica. Este facto, já previsível para a molécula **4.1**, dadas as suas propriedades citotóxicas, torna-se muito importante para as duas restantes moléculas, uma vez que é indicativo de, a possuírem propriedades medicinais, exercerem uma eficiente ação farmacológica.

A todos os níveis, e considerando o leque de análises realizadas, as tiazolidinas **4.2** e **4.5** foram as que demonstraram afetar mais a bicamada lipídica, constituindo também estruturas estáveis em meios

aquosos. Esta versatilidade, em conjugação com os valores de $\log P$ obtidos para ambas, destaca-as como pontos de partida interessantes para estudos farmacológicos.



CAPÍTULO V

Experimental

Neste capítulo encontram-se apresentados e descritos os instrumentos referentes às técnicas de identificação e caracterização utilizadas no desenvolver do trabalho, bem como os métodos necessários à utilização adequada de reagentes e solventes. Dele fazem também parte os procedimentos seguidos com vista à síntese dos compostos abrangidos pelos Capítulos II e III, bem como as respetivas caracterizações.

5.1 – Instrumentação

Cromatografia

A evolução das reações foi controlada por cromatografia em camada fina, utilizando para o efeito placas de sílica 60 F₂₅₄, com suporte de alumínio, fornecidas pela Merck.

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

As determinações de conversões e excessos enantioméricos das reações catalíticas de alquilação enantiosseletiva de aldeídos, descritas no Capítulo III, foram efetuadas recorrendo à técnica de cromatografia gasosa. Foi habitualmente utilizado um cromatógrafo *Agilent 7820A*, com detetor de ionização em chama. O gás arrastador utilizado foi o hidrogénio e a coluna capilar quiral de γ -ciclodextrina uma *FS-Lipodex* com 25 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno da *Machery-Nagel*. Em casos pontuais, foi usado um aparelho *Agilent-6890* equipado com uma coluna capilar quiral *Supelco β -Dex 120* (20% β -ciclodextrina) com 30 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno, com hélio como gás arrastador e com um detetor de ionização em chama.

Espetros de Infra-Vermelho

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

Espetros de Massa

Os espetros de massa de alta resolução (HRMS) foram obtidos num espectrómetro *TOF VG Autospect M* com ionização por eletrospray (ESI).

Espetros de Ressonância Magnética Nuclear

Os espetros de ressonância magnética nuclear (RMN ^1H e RMN ^{13}C) foram obtidos à temperatura ambiente num espectrómetro *Brucker Avance III*, operando a 400 MHz (RMN ^1H) e a 100 MHz (RMN ^{13}C). Os produtos analisados foram dissolvidos nos solventes deuterados clorofórmio (CDCl_3), dimetilsulfóxido (DMSO-d_6) e metanol (MeOD). Os desvios químicos (δ) são apresentados em ppm relativamente ao padrão interno tetrametilsilano (TMS) e os valores das constantes de acoplamento (J) são expressos em Hz. As siglas s, d, t, m, sl e dd significam, respetivamente, singuleto, dubleto, tripleto, multipletto, singuleto largo e duplo dubleto.

Pontos de Fusão

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

Rotação Específica

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

5.2 – Purificação e Secagem de Solventes e Reagentes

Foram utilizados reagentes comercialmente disponíveis com elevado grau de pureza, sem purificação adicional. O dietilzinco, fornecido pela *Sigma-Aldrich*, foi usado como uma solução de 1M em hexano. O benzaldeído foi destilado previamente ao seu uso.

Todos os solventes foram usados secos e destilados, de acordo com os procedimentos que se seguem, exceto em reações ou extrações com água, onde foram utilizados apenas destilados.

Acetona

Este solvente foi seco em refluxo na presença de K_2CO_3 durante 2 horas e 30 minutos.

Metanol e Etanol

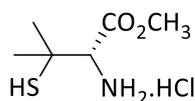
Estes solventes foram secos pelo método de Lund e Bjerrum, sendo refluxados e posteriormente destilados a partir do respetivo alcóxido de magnésio e guardados sobre peneiros moleculares 4 Å.

Éter Etílico, THF, Tolueno, Ciclo-hexano

Estes solventes foram secos em refluxo, na presença de fios de sódio e benzofenona. Posteriormente foram destilados e guardados sobre peneiros moleculares 4 Å.

Diclorometano

Este solvente foi refluxado na presença de $CaCl_2$, destilado e guardado sobre peneiros moleculares 4 Å.

5.3 – Métodos Sintéticos Referentes ao Capítulo II**5.3.1 – Tiazolidinas Derivadas da D-Pencilamina****2.2 Éster Metílico do Hidroclorato da D-Pencilamina¹⁷³**

A síntese deste composto foi baseada num procedimento desenvolvido por Wondrak *et al.*¹⁷³.

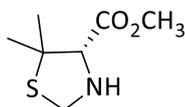
A um balão com metanol seco (10 mL), mantido a $-10\text{ }^\circ\text{C}$, adicionou-se, lentamente e sob agitação, cloreto de tionilo (2,0 mL, 27,5 mmol). A esta solução foi adicionada lentamente a D-pencilamina, **2.1**, (1,50 g, 10,0 mmol) e deixou-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente, colocando-se depois em refluxo, durante 60 horas. Após este tempo, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e a mistura triturada e evaporada com éter. Foi obtida uma mistura de reagente e produto (1,99 g) sob a forma de um sólido branco, numa proporção de 3:1. Esta foi usada nos passos reacionais seguintes sem qualquer purificação adicional.

RMN ^1H (CD_3OD), δ (ppm), produto: 1,51 (s, 3H, CH_3); 1,60 (s, 3H, CH_3); 3,89 (s, 3H, CH_3); 4,17 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (CD_3OD), δ (ppm), produto: 28,53; 31,15; 44,87; 53,7; 64,04; 168,83.

RMN ^1H (CD_3OD), δ (ppm), reagente: 1,53 (s, 3H, CH_3); 1,64 (s, 3H, CH_3); 4,06 (s, 1H, CH).

RMN ^{13}C (CD_3OD), δ (ppm), reagente: 28,32; 31,54; 44,73; 64,04; 169,49.



2.3 (S)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo¹⁰⁶

Procedimento A

A síntese deste composto foi baseada num procedimento desenvolvido por Gilchrist *et al.*²⁰.

Dissolveu-se o composto **2.2** obtido da reação anterior (2,04 g, 10,2 mmol) em água (10 mL) e juntou-se trietilamina (1,39 mL, 10,0 mmol). A esta mistura adicionou-se uma solução de formaldeído (0,82 mL, 10,0 mmol) em etanol (7,6 mL). A reação foi deixada a agitar à temperatura ambiente durante 24 horas. Após este tempo, o etanol foi evaporado e a mistura extraída com diclorometano, seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada. Obteve-se um sólido branco de baixo ponto de fusão (1,04 g), com rendimento quantitativo.

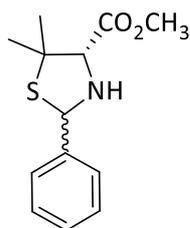
RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,22/1,39 (s, 3H, CH_3); 1,60/1,66 (s, 3H, CH_3); 2,97/3,52 (s, 1H, NH); 3,58/3,64 (s, 1H, CH); 3,73/3,78 (s, 3H, CH_3); 4,06/4,21 (dd, $J = 8,2$ Hz, 163,8 Hz / $J = 10,0$ Hz, 50,4 Hz, 2H, CH_2).

Procedimento B

A síntese deste composto foi baseada num procedimento desenvolvido por Calmes *et al.*³⁴.

Dissolveu-se o composto **2.2** obtido da reação anterior (0,60 g, 3,0 mmol) em ciclo-hexano (10 mL) e juntou-se trietilamina (0,42 mL, 3,0 mmol). Adicionou-se o formaldeído (0,25 mL, 3,1 mmol) à mistura e esta foi colocada em refluxo e sob agitação durante 20 horas. Formou-se um sólido acastanhado que foi filtrado e lavado com ciclo-hexano. O filtrado obtido foi evaporado a pressão reduzida originando um óleo amarelado (0,36 g) com 93% de rendimento.

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,22 (s, 3H, CH_3); 1,66 (s, 3H, CH_3); 3,17 (s, 1H, NH); 3,52 (s, 3H, CH); 3,78 (s, 3H, CH_3); 4,21 (dd, $J = 9,6$ Hz, 51,2 Hz, 2H, CH_2).



2.4 (S)-2-fenil-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo¹⁰⁶

Os procedimentos para a síntese deste composto são equivalentes aos utilizados para sintetizar a tiazolidina **2.3**.

$[\alpha]_D^{20} = +92,7$ (*c*1,24; CH₂Cl₂).

IV (cm⁻¹): 3318, 2962, 2924, 1735, 1719, 1618, 1601, 1453, 1449, 1438, 1367, 1324, 1264, 1235, 1204, 1183, 1126, 1027, 836, 758, 696.

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1,19/1,25 (s, 3H, CH₃); 1,49/1,61 (s, 3H, CH₃); 3,17 (s, 1H, NH); 3,62/3,63 (s, 3H, CH₃); 3,66/3,67 (s, 1H, CH); 5,57/5,74 (s, 1H, CH); 7,17-7,25 (m, 3H, Ar); 7,36-7,41 (m, 2H, Ar).

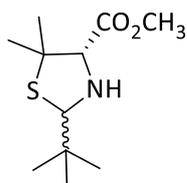
RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm): 26,14; 27,10; 27,40; 28,13; 51,07; 58,62; 58,97; 67,32; 69,10; 71,83; 73,72; 125,54; 126,48; 127,58; 127,63; 137,68; 168,64; 169,18.

Procedimento A²⁰

Utilizaram-se 1,17 g de **2.2** (5,9 mmol), 0,83 mL de trietilamina (6,0 mmol) e 0,6 mL de benzaldeído (5,9 mmol) em 6 mL de água e 4,5 mL de etanol. Após seis dias o produto (1,64 g) foi obtido na forma de um óleo amarelo com rendimento quantitativo.

Procedimento B³⁴

Utilizaram-se 0,61 g de **2.2** (3,1 mmol), 0,42 mL de trietilamina (3,0 mmol) e 0,31 mL de benzaldeído (3,0 mmol) em 10 mL de ciclo-hexano. Após 24 horas, e purificação por cromatografia em coluna de sílica usando acetato de etilo/hexano (1:5) como eluente, obteve-se um óleo amarelo (0,37 g), com 61% de rendimento.



2.5 (S)-2-(*t*-butil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo

Os procedimentos para a síntese deste composto são equivalentes aos utilizados para sintetizar a tiazolidina **2.3**.

$[\alpha]_D^{20} = +33,66$ (*c*1, CH₂Cl₂).

IV (cm⁻¹): 2956, 1741, 1735, 1719, 1747, 1473, 1457, 1449, 1434, 1364, 1310, 1292, 1255, 1201, 1179, 1132, 1026, 850, 783, 766, 690.

RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm): 0,93/1,05 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,17/1,21 (s, 3H, CH₃); 1,56/1,64 (s, 3H, CH₃); 3,65/3,69 (s, 1H, CH); 3,76/3,77 (s, 3H, CH₃); 4,51/4,59 (s, 1H, CH).

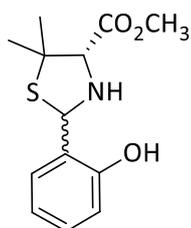
RMN ¹³C (CDCl₃), δ(ppm): 26,13; 26,61; 26,73; 27,08; 28,10; 29,00; 33,76; 37,10; 51,98; 57,11; 57,99; 73,73; 74,27; 78,92; 169,94; 170,51.

Procedimento A²⁰

Utilizaram-se 1,16 g de **2.2** (5,9 mmol), 0,83 mL de trietilamina (6,0 mmol) e 0,67 mL de pivalaldeído (6,0 mmol) em 6 mL de água e 4,5 mL de etanol. Após seis dias, e uma filtração por coluna de sílica usando acetato de etilo como eluente, o produto (0,83 g) foi obtido na forma de um sólido de baixo ponto de fusão esbranquiçado, com rendimento quantitativo.

Procedimento B³⁴

Utilizaram-se 0,60 g de **2.2** (3,0 mmol), 0,42 mL de trietilamina (3,0 mmol) e 0,33 mL de pivalaldeído (3,0 mmol) em 10 mL de ciclo-hexano. Após 24 horas, e purificação por cromatografia em coluna de sílica usando acetato de etilo/hexano (1:5) como eluente, o produto (0,071 g) foi obtido na forma de um sólido de baixo ponto de fusão esbranquiçado, com 13% de rendimento.



2.6 (S)-2-(2-hidroxifenil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo¹⁰⁶

O procedimento para a síntese deste composto é equivalente ao procedimento A utilizado para sintetizar a tiazolidina **2.3**²⁰.

Utilizaram-se 0,61 g de **2.2** (3,0 mmol), 0,42 mL de trietilamina (3,0 mmol) e 0,31 mL de salicilaldeído (3,0 mmol) em 3 mL de água e 2,25 mL de etanol. Após 48 horas, e uma filtração por coluna de sílica usando acetato de etilo como eluente, o produto (0,57 g) foi obtido na forma de um sólido de baixo ponto de fusão amarelo, com rendimento quantitativo.

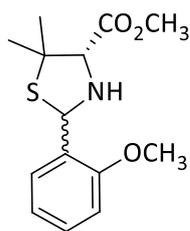
$[\alpha]_D^{20} = +173,97$ (c1,15, CH₂Cl₂).

IV (cm⁻¹): 3288, 3048, 2964, 2928, 2867, 1735, 1719, 1707, 1624, 1618, 1587, 1578, 1487, 1457, 1437, 1388, 1368, 1320, 1275, 1254, 1210, 1184, 1126, 1098, 1033, 1015, 999, 927, 875, 850, 751.

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,32/1,38 (s, 3H, CH_3); 1,61/1,73 (s, 3H, CH_3); 2,17 (s, 1H); 3,75/3,77 (s, 1H, CH); 3,79/3,81 (s, 3H, CH_3); 5,70/6,00 (s, 1H, CH); 6,80-6,92 (m, 2H, Ar); 7,14-7,26 (m, 2H, Ar).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 27,14; 28,21; 28,76; 29,87; 52,31; 52,50; 57,24; 58,04; 66,87; 71,54; 73,43; 117,08; 117,27; 119,39; 119,86; 122,03; 123,17; 123,26; 128,74; 129,45; 130,15; 155,97; 155,99; 169,25; 169,69.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$:268,0997 ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:268.1002).



2.7 (S)-5,5-dimetil-2-(2-metoxifenil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo¹⁰⁶

O procedimento para a síntese deste composto é equivalente ao procedimento A utilizado para sintetizar a tiazolidina **2.3**²⁰.

Utilizaram-se 0,60 g de **2.2** (3,0 mmol), 0,42 mL de trietilamina (3,0 mmol) e 0,41 g de 2-metoxibenzaldeído (3,0 mmol) em 3 mL de água e 2,25 mL de etanol. Após 6 dias, e purificação por coluna de sílica usando acetato de etilo/hexano (1:5) como eluente, o produto (0,74 g) foi obtido na forma de um óleo amarelo claro, com rendimento quantitativo.

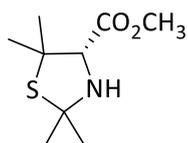
$[\alpha]_D^{20} = +100$ (c_1 , CH_2Cl_2).

IV (cm^{-1}): 3338, 2955, 2925, 2837, 1735, 1719, 1600, 1588, 1488, 1458, 1437, 1434, 1367, 1323, 1289, 1260, 1241, 1202, 1183, 1157, 1122, 1099, 1048, 1023, 1000, 929, 841, 778, 751, 669.

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,30/1,34 (s, 3H, CH_3); 1,57/1,71 (s, 3H, CH_3); 3,67/3,75 (s, 1H, CH); 3,79/3,80 (s, 3H, CH_3); 3,84/3,87 (s, 3H, CH_3); 5,97/6,01 (d, $J = 10$ Hz / s, 1H, CH); 6,83-6,99 (m, 2H, Ar); 7,19-7,31 (m, 1H, Ar); 7,50-7,55 (m, 1H, Ar).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 27,27; 27,35; 28,39; 29,08; 52,05; 52,10; 55,33; 55,59; 57,88; 59,09; 63,09; 65,22; 73,16; 74,80; 110,40; 111,07; 120,44; 120,81; 124,89; 126,40; 127,96; 128,22; 129,61; 131,94; 156,35; 157,31; 169,90; 170,27.

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$:282,1154 ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$:282,1158).

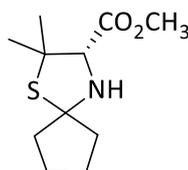


2.8 (S)-2,2,5,5-tetrametil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo¹⁰⁶

O procedimento para a síntese deste composto é baseado no procedimento B utilizado para sintetizar a tiazolidina **2.3**³⁴.

Utilizaram-se 0,41 g de **2.2** (2,1 mmol), 0,28 mL de trietilamina (2,0 mmol), 0,2 mL de acetona (2,7 mmol) e 2-3 gotas de TFA em 5 mL de ciclo-hexano. Após 24 horas, obteve-se um óleo acastanhado (0,32 g), com rendimento quantitativo.

RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm): 1,22 (s, 3H, CH₃); 1,56 (s, 3H, CH₃); 1,64 (s, 3H, CH₃); 1,67 (s, 3H, CH₃); 3,78 (s, 3H, CH₃); 3,93 (s, 1H, CH).



2.9 (S)-2,2-dimetil-1-tia-4-azaspiro[4,4]-nonano-3-carboxilato de metilo

O procedimento para a síntese deste composto é baseado no procedimento B utilizado para sintetizar a tiazolidina **2.3**³⁴.

Utilizaram-se 0,61 g de **2.2** (3,0 mmol), 0,42 mL de trietilamina (3,0 mmol), 0,27 mL de ciclohexanona (3,1 mmol) e 2-3 gotas de TFA em 10 mL de ciclo-hexano. Após 24 horas, e purificação por coluna de sílica usando acetato de etilo/hexano (1:5) como eluente, o produto (0,40 g) foi obtido na forma de um sólido esbranquiçado, com 71% de rendimento.

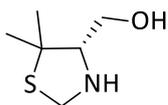
$[\alpha]_D^{20} = +89,11$ (c1, CH₂Cl₂).

p.f.: 36 – 38 °C

IV (cm⁻¹): 2957, 2870, 1741, 1736, 1719, 1453, 1434, 1367, 1333, 1304, 1264, 1212, 1182, 1158, 1128, 1104, 1022, 997, 951, 934, 844, 787, 762, 690.

RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm): 1,22 (s, 3H, CH₃); 1,63 (s, 3H, CH₃); 1,67-2,14 (m, 8H, (CH₂)₄); 3,09 (sl, 1H, NH); 3,77 (s, 4H, CH₃+CH).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ(ppm): 23,66; 24,21; 27,79; 29,05; 41,33; 44,01; 52,02; 59,72; 73,32; 81,87; 170,13.



2.10 (S)-4-hidroximetil-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina

A síntese deste composto foi baseada num procedimento desenvolvido por Seki *et al.*¹⁷⁴.

A uma solução CaCl₂ (0,31 g, 2,8 mmol) em etanol seco (3,5 mL) foi adicionada lentamente uma solução de NaBH₄ (0,14 g, 3,7 mmol) em etanol seco (4,7 mL), abaixo de -10 °C. À suspensão adicionou-se lentamente, e abaixo de -10 °C, uma solução de **2.3** (0,34 g, 2,0 mmol) em etanol seco (0,96 mL) e a mistura foi posteriormente colocada em refluxo durante 3 dias. Após este tempo adicionaram-se 1,4 mL de uma solução de HCl-metanol (19,5%*m*). A mistura foi evaporada e adicionou-se uma solução aquosa de NH₃ 25% até pH=9. A mistura foi extraída com acetato de etilo, clorofórmio e éter etílico, os extratos orgânicos foram secos com Na₂SO₄ anidro e concentrados a pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica, usando como eluente acetato de etilo/metanol (9:1), e obtido sob a forma de um sólido branco (0,062 g) com 26% de rendimento.

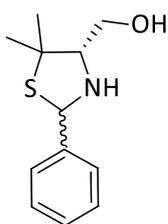
$[\alpha]_D^{20} = -13,79$ (*c*0,73, CH₂Cl₂).

p.f.: 67 - 68 °C.

IV (cm⁻¹): 3266, 2954, 2922, 2880, 1449, 1368, 1270, 1131, 1077, 1060, 1037, 965, 885, 861, 813, 693.

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1,22 (s, 3H, CH₃); 1,44 (s, 3H, CH₃); 2,16 (sl, 2H); 2,89 (dd, *J*= 4,2 Hz, 9,0 Hz, 1H, CH); 3,48 (dd, *J*= 9,2 Hz, 11,2 Hz, 1H, CH); 3,63 (dd, *J*= 4,0 Hz, 11,2 Hz, 1H, CH); 4,14 (dd, *J*= 9,6 Hz, 22,8 Hz, 1H, CH).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm): 25,71; 30,63; 52,29; 56,49; 59,88; 73,91.



2.11 (S)-2-fenil-4-hidroximetil-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina

O procedimento para a síntese deste composto é equivalente ao utilizado para sintetizar a tiazolidina **2.10**¹⁷⁴.

Utilizaram-se 0,15 g de CaCl₂ (1,3 mmol) em 1,75 mL de etanol seco, 0,071 g de NaBH₄ (1,9 mmol) em 2,4 mL de etanol seco, 0,15 g de **2.3** (0,58 mmol) em 1,5 mL de etanol seco e 0,7 mL de HCl-metanol (19,5%*m*). O produto (0,017 g) foi obtido sob a forma de um sólido branco, com 13% de rendimento.

$[\alpha]_D^{20} = -33,70$ (*c*0,45, CH₂Cl₂).

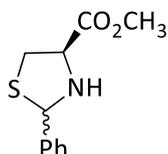
p.f.: 73 - 75 °C.

IV (cm⁻¹): 3239, 2957, 2922, 2856, 1457, 1450, 1364, 1130, 1076, 1058, 1028, 1002, 966, 884, 844, 759, 696.

RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm): 1,35 (s, 3H, CH₃); 1,58 (s, 3H, CH₃); 2,37 (sl, 2H); 3,13/3,25 (dd, J= 3,6 Hz, 8,0 Hz / J= 6,4 Hz, 8,0 Hz, 1H, CH); 3,59/3,69 (dd, J= 8,2 Hz, 11,4 Hz / d, J= 2,4 Hz, 1H, CH); 3,71/3,77 (s / dd, J= 3,8 Hz, 11,4 Hz, 1H, CH); 5,63/5,72 (s, 1H, CH); 7,26-7,37 (m, 3H, Ar); 7,49-7,51 (m, 2H, Ar).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ(ppm): 24,58; 27,39; 28,46; 32,54; 58,45; 58,54; 59,34; 61,05; 69,66; 70,25; 73,43; 74,74; 127,29; 127,49; 128,20; 128,50; 128,67; 139,67; 140,89.

5.3.2 – Bistiazolidinas Derivadas da L-Cisteína

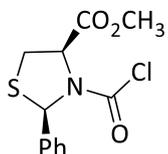


2.15 (R)-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo³⁴

O procedimento para a síntese deste composto é equivalente ao procedimento A utilizado para sintetizar a tiazolidina **2.3**²⁰.

Utilizaram-se 6,96 g do éster metílico do hidrocloreto da L-cisteína, **2.14**, (40,0 mmol), 5,6 mL de trietilamina (40,4 mmol) e 4,0 mL de benzaldeído (39,2 mmol) em 40 mL de água e 30 mL de etanol. Após 20 horas, o produto (8,29 g) foi obtido na forma de um óleo amarelo, com 95% de rendimento.

RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm): 3,10/3,19 (t, J= 9,6 Hz / dd, J= 5,6 Hz, 10,4 Hz, 1H, CH₂); 3,37/3,45 (dd, J= 7,2 Hz, 10,8 Hz / dd, J= 7,2 Hz, 10,4 Hz, 1H, CH₂); 3,79/3,81 (s, 3H, CH₃); 3,98/4,21 (t, J= 8,0 Hz / J= 6,4 Hz, 1H, CH); 5,57/5,81 (2s, 1H, CH); 7,26 (m, 3H, Ar); 7,47 (m, 2H, Ar).



2.16 (2R,4R)-N-clorocarbonil-2-fenil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo

Colocou-se num tubo de Schlenk o composto **2.15** (2,24 g, 10,0 mmol) em tolueno seco (5 mL), sob vácuo e em atmosfera inerte. Adicionaram-se 3 mL de uma solução de fosgênio 20% em tolueno via seringa e a 0 °C. A mistura foi deixada a reagir durante cerca de uma hora. O sólido formado foi filtrado e lavado com tolueno seco e acetona. O produto (1,01 g) foi obtido sob a forma de um sólido branco, com 62% de rendimento.

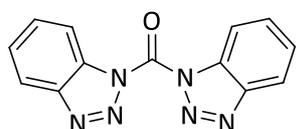
$[\alpha]_D^{20} = -59,11$ (c1, MeOH).

p.f.: 105 - 108 °C.

IV (cm⁻¹): 2823, 2753, 2703, 2649, 2571, 2529, 2509, 2464, 2448, 1748, 1550, 1442, 1401, 1373, 1304, 1279, 1250, 1208, 1179, 1145, 1043, 904, 843, 774, 722, 695.

RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm): 3,28 (m, 2H, CH₂); 3,85 (s, 3H, CH₃); 4,94/5,15 (t, J= 7,2 Hz / t, J= 5,2 Hz, 1H, CH); 6,62/6,32 (s, 1H, CH); 7,26 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ(ppm): 32,63; 33,37; 53,06; 53,18; 66,10; 66,78; 68,89; 69,26; 126,29; 127,24; 128,33; 128,49; 128,66; 137,15; 139,31; 146,83; 148,09; 168,90; 169,43.



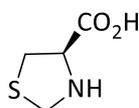
2.19 1,1'-carbonylbisbenzotriazole¹⁷⁷

A síntese deste composto foi baseada num procedimento desenvolvido por Katritzky *et al.*¹⁷⁷.

Colocou-se num balão de duas tubuladuras benzotriazole, **2.18**, (1,19 g, 10,0 mmol), sob atmosfera inerte. Foram adicionados 40 mL de THF seco via seringa e deixou-se dissolver. Adicionaram-se também via seringa 3 mL de fosgênio 20% em tolueno, gota a gota. A reação deixou-se sob agitação vigorosa durante 3 dias. O solvente foi removido a pressão reduzida e o sólido lavado copiosamente com éter etílico. O produto (1,15 g) foi obtido como um sólido branco com 87% de rendimento e guardado sob vácuo.

RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm): 7,61 (t, J= 7,2 Hz, 2H, Ar); 7,77 (t, J= 7,2 Hz, 2H, Ar); 8,22 (t, J= 9,2 Hz, 4H, Ar).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ(ppm): 113,50; 120,97; 126,84; 130,90; 132,63; 144,97; 145,86.

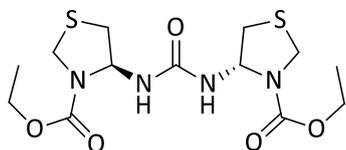


2.22 Ácido (R)-1,3-tiazolidina-4-carboxílico²¹²

A síntese deste composto foi baseada num procedimento já descrito¹⁷⁹.

A uma solução de L-cisteína, **2.12**, (4,13 g, 50,6 mmol) em água (50 mL) adicionou-se uma solução de formaldeído (4,5 mL, 55,0 mmol) em etanol (40 mL). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas e posteriormente concentrada a pressão reduzida. O produto (6,67 g) foi obtido sob a forma de um sólido branco, após filtração e lavagem com éter etílico e um pouco de etanol, com 98% de rendimento.

RMN ¹H (DMSO-d⁶), δ(ppm): 2,79 (dd, *J*= 6,4 Hz, 10,0 Hz, 1H, CH); 3,05 (dd, *J*= 7,2 Hz, 10,0 Hz, 1H, CH); 3,81 (t, *J*= 6,8 Hz, 1H, CH); 4,02 (dd, *J*= 8,8 Hz, 74,4 Hz, 2H, CH₂).

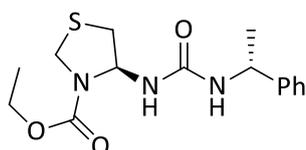


2.24 *N,N'*-di[(*S*)-3-(etoxicarbonil)-4-tiazolidinil]ureia¹⁷⁸

A síntese deste composto foi baseada num procedimento desenvolvido por Braibante *et al.*¹⁷⁸.

A uma suspensão de **2.22** (1,05 g, 7,9 mmol) em água (1,5 mL) e acetona (15 mL), arrefecida a 0 °C, adicionou-se uma solução de trietilamina (2,5 mL, 18,0 mmol) em acetona (11,25 mL). Mantendo a mesma temperatura, foi adicionada lentamente uma solução de clorofornato de etilo (1,7 mL, 19,1 mmol) em acetona (7,5 mL). A solução foi agitada a 0 °C durante 45 minutos, após os quais se juntou gota a gota uma solução de azida de sódio (0,74, 11,4 mmol) em água (2,25 mL). A mistura foi agitada a 0 °C durante 5 horas, derramada sobre um excesso de água gelada e extraída com éter etílico (3x22,5 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secos com Na₂SO₄ anidro, filtrados e concentrados a pressão reduzida, originando a acil azida **2.23**, (*R*)-4-(azidocarbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de etilo, que foi usada no passo posterior sem qualquer purificação adicional. O composto **2.23** foi dissolvido numa mistura de tolueno e água 9:1 (10 mL) e a solução resultante foi refluxada durante 20 horas. Após remoção do solvente e evaporação com éter etílico formou-se um resíduo que foi recristalizado em diclorometano e éter etílico. O produto (0,58 g) foi obtido sob a forma de um sólido castanho, com 40% de rendimento. RMN ¹H (DMSO-d⁶), δ(ppm): 1,16 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H, CH₃); 2,79 (dd, *J*= 1,0 Hz, 11,4 Hz, 1H, CH); 3,15 (dd, *J*= 4,6 Hz, 11,0 Hz, 1H, CH); 4,01-4,09 (m, 2H, CH₂); 4,29 (dd, *J*= 9,0 Hz, 45,4 Hz, 2H, CH₂); 5,88 (t, *J*= 6,4 Hz, 1H, CH); 6,59 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-d⁶), δ(ppm): 14,40; 37,31; 46,92; 61,17; 65,46; 154,75; 159,49.



2.25 (*S*)-4-(*N*-((*R*)-1-feniletil)ureido)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de etilo¹⁷⁸

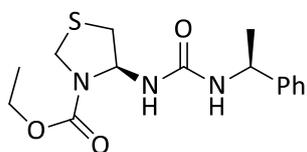
O procedimento para a síntese deste composto é equivalente ao utilizado para sintetizar a tiazolidina **2.24**¹⁷⁸.

A uma suspensão de **2.22** (0,53 g, 4,0 mmol) em água (0,8 mL) e acetona (8 mL), arrefecida a 0 °C, adicionou-se uma solução de trietilamina (1,3 mL, 9,4 mmol) em acetona (6 mL). Mantendo a mesma

temperatura, foi adicionada lentamente uma solução de cloroformato de etilo (0,91 mL, 10,2 mmol) em acetona (4 mL). A solução foi agitada a 0 °C durante 45 minutos, após os quais se juntou gota a gota uma solução de azida de sódio (0,39, 6,0 mmol) em água (1,2 mL). A mistura foi agitada a 0 °C durante 5 horas, derramada sobre um excesso de água gelada e extraída com éter etílico (3x12 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secos com Na₂SO₄ anidro, filtrados e concentrados a pressão reduzida, originando a acil azida **2.23**, (*R*)-4-(azidocarbonil)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de etilo, que foi usada no passo posterior sem qualquer purificação adicional. O composto **2.23** foi dissolvido em tolueno seco (8 mL) e a solução resultante foi refluxada durante 5 horas, após as quais se adicionou (*R*)-1-feniletilamina. Após adição de éter etílico, o produto (0,19 g) foi obtido sob a forma de um sólido branco, com 15% de rendimento.

RMN ¹H (DMSO-d₆), δ(ppm): 1,18 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H, CH₃); 1,31 (d, *J*= 6,8 Hz, 3H, CH₃); 2,77 (d, *J*= 11,6 Hz, 1H, CH); 3,11 (dd, *J*= 4,6 Hz, 11,4 Hz, 1H, CH); 4,01-4,12 (m, 2H, CH₂); 4,29 (dd, *J*= 8,8 Hz, 49,6 Hz, 2H, CH₂); 4,71-4,78 (m, 1H, CH); 5,90 (t, *J*= 6,0 Hz, 1H, CH); 6,42 (t, *J*= 8,4 Hz, 2H, 2 NH); 7,20-7,34 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C(DMSO-d₆), δ(ppm): 14,40; 23,33; 37,41; 46,84; 48,42; 61,16; 65,65; 125,70; 126,50; 128,23; 145,34; 153,10; 155,56.



2.26 (S)-4-(N-((S)-1-feniletil)ureido)-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de etilo

O procedimento para a síntese deste composto é equivalente ao utilizado para sintetizar a tiazolidina **2.25**¹⁷⁸.

Foram utilizados 0,53 g de **2.22** (4,0 mmol) em 0,8 mL de água e 8 mL de acetona, 1,3 mL de trietilamina (9,4 mmol) em 6 mL de acetona, 0,91 mL de cloroformato de etilo (10,2 mmol) em 4 mL de acetona, 0,40 g de azida de sódio (6,2 mmol) em 1,2 mL de água e 3x12 mL de éter etílico. O composto **2.23** foi dissolvido em tolueno seco (8 mL) e a solução resultante foi refluxada durante 5 horas, após as quais se adicionou (*S*)-1-feniletilamina. Após adição de éter etílico, o produto (0,43 g) foi obtido sob a forma de um sólido branco, com 33% de rendimento.

$[\alpha]_D^{20} = +20,20$ (*c*1, CH₂Cl₂).

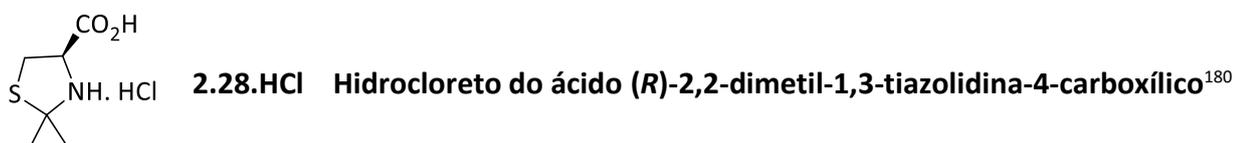
p.f.: 136 - 138 °C.

IV (cm⁻¹): 3313, 2981, 1702, 1630, 1560, 1409, 1379, 1345, 1276, 1243, 1173 1111 1018, 770, 700.

RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm): 1,21-1,37 (m, 3H, CH₃); 1,45 (d, *J*= 6,8 Hz, 3H, CH₃); 2,78 (d, *J*= 12,0 Hz, 1H, CH); 3,13 (dd, *J*= 5,0 Hz, 11,8 Hz, 1H, CH); 4,13-4,25 (m, 2H, CH₂); 4,30 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H, CH); 4,53 (sl, 1H, CH); 4,94 (sl, 1H, CH); 5,08 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H, CH); 5,93 (sl, 1H, NH); 7,23-7,35 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 14,53; 22,93; 36,69; 46,25; 49,80; 62,46; 67,18; 126,03; 126,98; 128,53; 144,55; 154,86; 156,55.

5.3.3 – Tiazolidinas Derivadas da L-Cisteína

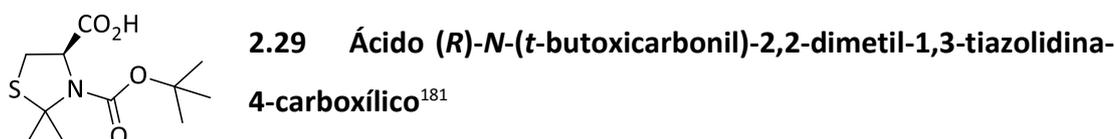


A síntese deste composto foi baseada num procedimento desenvolvido por Kemp *et al.*¹⁸⁰.

Adicionou-se hidrocloro da cisteína hidratado, **2.12.HCl.H₂O**, (8,82 g, 50,2 mmol) a um excesso (200 mL) de acetona seca. Colocou-se a mistura em refluxo e atmosfera inerte durante uma noite. Após arrefecimento, o solvente foi removido a pressão reduzida e o produto (9,85 g) foi obtido sob a forma de um sólido branco, com rendimento quantitativo

RMN ^1H (DMSO-d^6), δ (ppm): 1,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 6H, 2CH_3); 3,35 (dd, $J = 9,0$ Hz, 11,4 Hz, 1H, CH_2); 3,51 (dd, $J = 8,0$ Hz, 11,2 Hz, 1H, CH_2); 4,86 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H, CH).

RMN ^{13}C (DMSO-d^6), δ (ppm): 27,11; 28,64; 31,37; 60,93; 71,84; 168,17.



A síntese deste composto foi baseada num procedimento desenvolvido por Duthaler *et al.*¹⁸¹.

Uma mistura composta por **2.28.HCl** (11,83 g, 60,1 mmol) e piridina (19 mL, 236,1 mmol) foi colocada cerca de cinco minutos no refrigerador, a -23°C e sob atmosfera inerte. Acrescentou-se o dicarbonato de di-*t*-butilo (14,44 g, 66,2 mmol) durante cinco minutos, à mesma temperatura e a mistura foi deixada a agitar cinco minutos a -23°C e posteriormente durante 3 dias à temperatura ambiente. Após este tempo, adicionou-se tolueno (140 mL) e a solução foi extraída com NaOH 2M (3x68 mL). Os extratos alcalinos foram lavados com tolueno (3x79 mL) e hexano (56 mL). A fase aquosa foi acidificada com ácido cítrico até $\text{pH} = 3$, num banho de gelo e água. Extraui-se com diclorometano (56 mL + 2x45 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com brine (2x34 mL), secas com Na_2SO_4 anidro e concentradas a pressão reduzida. Após secagem na bomba de vácuo, o produto (7,54 g) foi obtido na forma de um sólido translúcido, com 48% de rendimento.

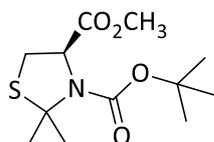
RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm): 1,43-1,51 (m, 9H, C(CH₃)₃); 1,79/1,87 (d, *J*= 30,8 Hz, 6H, 2CH₃); 3,15 (m, 2H, CH₂); 4,82/4,96 (sl, 1H, CH); 6,65 (sl, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ(ppm): 27,94; 28,27; 28,37; 28,69; 29,58; 29,82; 30,32; 30,76; 65,29; 65,87; 65,97; 70,33; 71,87; 80,93; 81,78; 151,68; 153,60; 175,48; 176,96.

CH₂N₂**2.32 Diazometano**

A síntese deste composto foi baseada num procedimento conhecido¹⁸⁶.

Juntaram-se num balão de um equipamento de destilação apropriado à preparação deste composto 5,00 g de diazald, **2.31**, e 50 mL de éter etílico seco. Preparou-se uma solução com 1,00 g de KOH, 2 mL de água e 40 mL de etanol seco. Esta foi adicionada à solução anterior gota a gota. Deixou-se a mistura repousar por cinco minutos. O equipamento foi colocado num banho a 60 °C - 65 °C e o diazometano foi destilado até deixar de se formar líquido amarelo.

**2.33 (R)-(N-t-butoxycarbonyl)-2,2-dimetil-1,3-tiazolidina-4-dicarboxilato de metilo¹⁸¹**

RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm): 1,41/1,51 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,77 (m, 6H, 2CH₃); 3,09 (d, *J*= 12,4 Hz, 1H, CH₂), 3,25 (dd, *J*= 6,4 Hz, 12,0 Hz, 1H, CH₂); 3,76 (s, 3H, CH₃); 4,79/4,96 (d, *J*= 4,4 Hz / d, *J*= 4,8 Hz, 1H, CH).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ(ppm): 27,86; 28,23; 28,30; 28,37; 28,78; 29,62; 30,12; 30,48; 30,98; 52,31; 52,41; 65,43; 66,07; 70,03; 71,71; 80,43; 81,04; 151,65; 152,96; 171,10; 171,67.

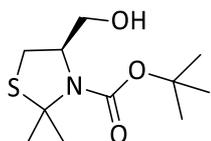
Procedimento A

A síntese deste composto foi baseada num procedimento conhecido¹⁸⁶.

Dissolveu-se o composto **2.29** (1,04 g, 3,9 mmol) num pouco de éter etílico seco e colocou-se num frasco de amostra. Foi-se adicionando diretamente o diazometano, **2.32**, até a solução resultante ficar com coloração amarela. Acrescentou-se gota a gota ácido acético para a destruição do diazometano em excesso. Por evaporação do acetato de etilo recém-formado foi possível obter o produto (0,71 g) sob a forma de um óleo amarelado, com 75% de rendimento.

Procedimento B

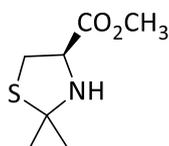
Dissolveu-se o composto **2.29** (1,06 g, 4,0 mmol) em 10 mL de etanol seco, adicionou-se carbonato de sódio (0,42 g, 4,0 mmol), posteriormente iodometano (2 mL, 32,1 mmol) e colocou-se a mistura num banho a 40 °C, sob agitação magnética e atmosfera inerte durante 24 horas. Após evaporação do etanol, foi adicionado diclorometano para extração com água. As fases orgânicas foram combinadas, secas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas a pressão reduzida. O produto (0,76 g) foi obtido como um óleo amarelo, com 68% de rendimento.



2.34 (*R*)-4-hidroximetil-2,2-dimetil-1,3-tiazolidina-3-carboxilato de *t*-butilo

O procedimento para a síntese deste composto é equivalente ao utilizado para sintetizar a tiazolidina **2.10**¹⁷⁴.

Utilizaram-se 0,75 g de CaCl₂ (6,7 mmol) em 8,7 mL de etanol seco, 0,35 g de NaBH₄ (9,2 mmol) em 11,6 mL de etanol seco, 1,29 g de **2.33** (4,7 mmol) em 2,4 mL de etanol seco. A mistura foi deixada a agitar durante 24 horas a 10 °C. Após este tempo foram adicionados 3,4 mL de HCl-metanol (19,5%*m*). O etanol foi evaporado e adicionou-se uma solução aquosa de NH₃ 25% até pH=9. A mistura foi extraída com diclorometano, os extratos orgânicos foram secos com Na₂SO₄ anidro e concentrados a pressão reduzida. Obtiveram-se 0,78 g de uma mistura 2:1 de reagente e produto sob a forma de um óleo amarelo. RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm), reagente: 1,34 (m, 9H, C(CH₃)₃); 1,60 (m, 6H, 2CH₃); 3,02 (d, *J*= 12,4 Hz, 1H, CH₂); 3,18 (dd, *J*= 6,4 Hz, 12,0 Hz, 1H, CH₂); 3,69 (s, 3H, CH₃); 4,72/4,89 (d, *J*= 4,0 Hz / d, *J*= 4,8 Hz, 1H, CH). RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm), produto: 1,34 (m, 9H, C(CH₃)₃); 1,60 (m, 6H, 2CH₃); 2,95 (dd, *J*= 9,2 Hz, 10,4 Hz, 1H, CH₂); 3,35 (dd, *J*= 6,8 Hz, 10,4 Hz, 1H, CH₂); 3,69 (m, 2H, CH₂); 4,00-4,05 (m, 1H, CH).



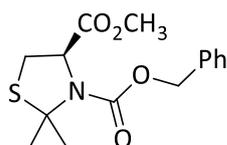
2.36 (*R*)-2,2-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo³⁶

O procedimento para a síntese deste composto é baseado no procedimento B utilizado para sintetizar a tiazolidina **2.3**³⁴.

Utilizaram-se 5,18 g do éster metílico do hidrocloreto da L-cisteína, **2.14**, (30,2 mmol), 4,2 mL de trietilamina (30,3 mmol), 3 mL de acetona (40,6 mmol) e 2-3 gotas de TFA em 60 mL de ciclo-hexano. Após 24 horas, obteve-se um óleo transparente (5,22 g), com 99% de rendimento.

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,52 (s, 3H, CH_3); 1,71 (s, 3H, CH_3); 2,64 (sl, 1H, NH); 3,01 (dd, $J=9,2$ Hz, 10,4 Hz, 1H, CH); 3,41 (dd, $J=7,2$ Hz, 10,4 Hz, 1H, CH); 3,79 (s, 3H, CH_3); 4,07 (dd, $J=7,0$ Hz, 9,0 Hz, 1H, CH).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 30,24; 32,45; 40,02; 52,23; 64,20; 75,53; 171,76.



2.37 (R)-N-benzoxycarbonyl-2,2-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo

A síntese deste composto foi baseada num procedimento desenvolvido por Yoon *et al.*¹⁸⁷.

A uma suspensão de **2.36** (1,72 g, 9,8 mmol) e NaOH (0,41 g, 10,2 mmol) em diclorometano seco (4 mL), adicionou-se gota a gota, à temperatura ambiente, clorofornato de benzilo (1,5 mL, 10,5 mmol). A mistura foi deixada a agitar durante uma noite. Evaporou-se o diclorometano e adicionou-se éter etílico. Formou-se um sólido branco que foi filtrado e, da evaporação do filtrado, obteve-se um óleo amarelo que, após purificação por coluna cromatográfica, usando como eluente éter/hexano (1:1), originou o produto (1,34 g), com 44% de rendimento.

$[\alpha]_D^{20} = -64$ (c1,25, CH_2Cl_2).

IV (cm^{-1}): 2978, 2952; 2935; 1753; 1702; 1453; 1438; 1392; 1324; 1282; 1201; 1174; 106; 1028; 995; 765; 732; 696.

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,74/1,81/1,82/1,90 (s, 6H, 2 CH_3); 3,13 (dd, $J=1,8$ Hz, 12,2 Hz, 1H, CH); 3,27 (dd, $J=6,4$ Hz, 12,0 Hz, 1H, CH); 3,64/3,77 (s, 3H, CH_3); 4,91-5,20 (m, 3H, CH+ CH_2); 7,26-7,38 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 27,67; 29,71; 30,90; 31,03; 52,49; 52,64; 65,14; 66,59; 66,93; 72,16; 127,81; 128,03; 128,19; 128,46; 128,58; 136,02; 136,38; 170,87; 171,18.

5.4 – Métodos Sintéticos Referentes ao Capítulo III

Reação de Alquilação Enantiosseletiva do Benzaldeído

O procedimento para esta reação foi descrito por Murtinho *et al.*⁹⁷

Pesou-se o ligando (0,15 mmol) para um tubo Schlenk (equipado com agitação magnética e previamente seco, no mínimo 2 horas, numa estufa a 120 °C), selando-o de seguida com um septo e colocando-o sob vácuo e, posteriormente, em atmosfera inerte. Colocou-se o tubo de Schlenk num banho de gelo e adicionou-se via seringa o ciclo-hexano seco e destilado (4 mL), o benzaldeído (0,1 mL, 1 mmol) e, por fim, uma solução 1M de dietilzinco em hexanos (2 mL, 2 mmol). Deixou-se a agitar em banho de gelo durante 10 minutos, após os quais se colocou em agitação à temperatura ambiente, durante 24 horas. Após este tempo, adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl (1 mL) e uma solução 2M de HCl (1 mL). A mistura foi extraída com éter etílico (3x) e as fases orgânicas foram combinadas e lavadas com água (1x) e brine (1x), secas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas a pressão reduzida.

Reação de Alquilação Enantiosseletiva com Outros Aldeídos

Foi empregado um procedimento análogo ao da alquilação enantiosseletiva do benzaldeído, mas utilizando 1,0 mmol de cada um dos aldeídos descritos no Capítulo III.

Reação de Alquilação Enantiosseletiva com Diferentes Temperaturas

Foi empregado um procedimento análogo ao da alquilação enantiosseletiva do benzaldeído e de outros aldeídos, mas colocando a mistura a agitar durante 24 horas num refrigerador a 0 °C ou a -10 °C, consoante o pretendido.

Reação de Alquilação com Reagentes de Grignard

Para sintetizar os álcoois etilados racémicos correspondentes aos aldeídos **3.7** a **3.11** descritos no Capítulo III foi seguido um procedimento desenvolvido por Da *et al.*¹⁹⁰.

Todo o material foi usado bem seco. Colocou-se um balão de duas tubuladuras sob vácuo e, posteriormente, sob atmosfera inerte. Adicionou-se via seringa uma solução 3M de EtMgBr em éter etílico (5 mL) e, seguidamente, gota a gota a 0 °C, uma solução do aldeído pretendido (2 mmol) em éter etílico seco (3 mL). A mistura foi deixada a agitar durante 4 horas à temperatura ambiente. Após este tempo adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl (4 mL) e a mistura foi extraída com éter etílico (3x). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com brine (1x), secas com Na₂SO₄ anidro e concentradas a pressão reduzida.

Análise das Misturas Reacionais

O estudo das misturas catalíticas e racémicas foi predominantemente feito recorrendo à técnica de GC quiral, utilizando colunas quirais de β e γ-ciclodextrina. As amostras foram diluídas em cerca de 2 mL de diclorometano e analisadas segundo programas isotérmicos de temperatura adequados à

separação dos enantiômeros. Na **Tabela 5.1** encontram-se descritas as condições necessárias à análise por GC quiral das misturas obtidas a partir dos aldeídos **3.1**, **3.6**, **3.7** e **3.9**, bem como os tempos de retenção aproximados, t_r , significativos. Para o benzaldeído, **3.1**, a correspondência entre os sinais de GC do 1-fenilpropan-1-ol e as suas configurações absolutas (*R*) ou (*S*) foi atribuída por comparação com uma amostra de configuração absoluta conhecida⁶⁸. Para os restantes aldeídos não foi possível encontrar, nas pesquisas realizadas, dados da literatura que permitissem estabelecer o mesmo tipo de correspondência, sendo possível o cálculo do *ee*, mas não o conhecimento do enantiômero dominante.

Tabela 5.1 - Condições e tempos de retenção, t_r , de GC quiral correspondentes às misturas alquiladas provenientes dos aldeídos referidos.

Aldeído	Coluna Quiral	Temperatura (°C)	t_r Aldeído (min)	t_r Produtos (min)
Benzaldeído 3.1	γ -ciclodextrina	90	5,4	14,6 (álcool benzílico)
				19,4 (<i>R</i>)
				20,7 (<i>S</i>)
Cinamaldeído 3.6	γ -ciclodextrina	90	5,4	125,3
				128,3
Fenilacetaldéido 3.7	β -ciclodextrina	90	22,8	94,9
				99,1
Furfural 3.9	γ -ciclodextrina	75	7,7	14,2
				14,7

Utilizando o octanal como substrato, a mistura racémica de decan-3-ol obtida através da reação de alquilação com o reagente de Grignard não se conseguiu separar por GC quiral com coluna de β -ciclodextrina. Assim, e tendo sido encontrada referência na literatura ao valor da rotação específica de cada enantiômero do decan-3-ol¹⁹¹, a mistura obtida a partir da reação de alquilação enantiosseletiva foi analisada por polarimetria. O valor e o sinal da rotação específica verificados permitiram a determinação do *ee* e da configuração absoluta do enantiômero dominante, respetivamente.

Comentário Final

O trabalho que culminou com a escrita desta dissertação resulta de uma sinergia entre duas áreas distintas da química. A combinação de estudos a nível sintético e computacional permitiu uma caracterização aprofundada dos sistemas, conduzindo assim a um entendimento mais pleno e completo dos mesmos. O objetivo central, que consistia na síntese de vários tipos de tiazolidinas e no estudo da sua aplicação dupla como ligandos em reações de catálise enantiosseletiva e como estruturas possivelmente interatuantes com membranas biológicas, foi alcançado com sucesso.

A L-cisteína e a D-penicilamina foram os compostos naturais usados como blocos de construção nas várias sequências sintéticas. Foi possível testar vários tipos de tiazolidinas e comparar o seu alcance catalítico na alquilação enantiosseletiva do benzaldeído com dietilzinco, bem como estudar a sua eficácia ao se utilizarem novos substratos, nomeadamente aldeídos alifáticos e heteroaromáticos. A este nível, os ligandos detentores de estruturas mais volumosas e rígidas apareceram associados à obtenção de melhores *ee*, com a ressalva de que estruturas demasiado volumosas ou com vários átomos coordenantes conduziram a valores de *ee* mais baixos. Com base neste e em trabalhos anteriores foi também possível concluir, na generalidade, a maior eficiência de tiazolidinas esterificadas na posição 4 do anel e substituídas com 2 grupos metilo no carbono 5 (derivadas da D-penicilamina). Ainda no centro deste tipo de catálise, estudos computacionais conduzidos ao nível DFT permitiram analisar parte do mecanismo de alquilação conhecido e estabelecer uma relação entre as energias daí decorrentes e os *ee* determinados experimentalmente. Nestes estudos, para além de ter sido verificada uma concordância entre os resultados experimentais e teóricos, identificou-se uma forma particular de coordenação do núcleo tiazolidínico aos átomos de zinco, com a intervenção do átomo de enxofre na complexação.

Das tiazolidinas sintetizadas, foram selecionadas algumas estruturalmente distintas com o intuito de avaliar a sua interação com a bicamada lipídica. Os estudos de Dinâmica Molecular conduzidos revelaram duas delas como potenciais precursores de estudos biológicos, dada a sua capacidade de perturbação das membranas biológicas e valor de $\log P$.

Estudos posteriores a este podem focar-se tanto na vertente sintética como computacional. A nível sintético, através do desenvolvimento de novos tipos de núcleos tiazolidínicos, não só derivados de

outros aldeídos e cetonas, como também com diferentes modificações nos restantes membros do anel. Uma vez sintetizados, o seu estudo como ligandos em catálise enantiosseletiva pode continuar a revelar-se promissor. Os ligandos tiazolidínicos já obtidos e os novos a sintetizar poderão ser ensaiados noutros tipos de reações catalíticas, de modo a avaliar a sua abrangência. O uso da química computacional possibilitará o cálculo de *ee* teóricos, de modo a avaliar previamente a eficiência catalítica dos diferentes tipos de ligandos. Por outro lado, ao existirem novos compostos, estudos de Dinâmica Molecular são sempre interessantes, podendo conduzir a conclusões importantes acerca da atividade biológica. Numa visão mais bioquímica, seria aliciante a condução de estudos com os compostos que se revelaram promissores nos cálculos de Dinâmica Molecular, de modo a avaliar que tipo de propriedades farmacológicas podem apresentar e se são candidatos a passos subsequentes de avaliação como fármacos.

Referências

- (1) Vários. *Guia IUPAC para a Nomenclatura de Compostos Orgânicos*; Lidel: Lisboa, 2002.
- (2) Souza, M. V. N.; Ferreira, S. B.; Mendonça, J. S.; Costa, M.; Rebello, F. R. *Quim. Nova* **2005**, *28* (1), 77.
- (3) Sriramurthy, V.; Barcan, G. A.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (43), 12928.
- (4) Stojanović, M.; Marković, R.; Kleinpeter, E.; Baranac-Stojanović, M. *Tetrahedron* **2011**, *67* (49), 9541.
- (5) Cheptea, C.; Dulcescu, M. M.; Dorohoi, D. O.; Valeriu, S.; Desbrieres, J. *Dig. J. Nanomater. Biostructures* **2012**, *7* (1), 287.
- (6) Donohoe, T. J.; Kabeshov, M. A.; Rathi, A. H.; Smith, I. E. D. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (5), 1093.
- (7) Katrizky, A. R.; Singh, S. K.; He, H. Y. *Synthesis (Stuttg.)* **2002**, *12*, 1646.
- (8) Schubert, M. *J. Biol. Chem.* **1936**, *114* (1), 341.
- (9) Harris, L.; Birch, T. *Biochem. J.* **1930**, *24* (4), 1080.
- (10) Soares, L. A. Preparação de Oxazolidinas e Tiazolidinas Quirais Contendo Fósforo e Selênio e Sua Aplicação em Catálise Assimétrica, Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009.
- (11) Kallen, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (1967), 6236.
- (12) Nagasawa, H. T.; Goon, D. J. W.; Shirota, F. N. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 1047.
- (13) Refouvelet, B.; Robert, J. F.; Couquelet, J.; Tronche, P. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 77.
- (14) Pinho e Melo, T. M. V. D.; Soares, M. I. L.; Gonsalves, A. M. d'A. R.; Paixão, J. A.; Al., E. *J. Org. Chem* **2002**, *67* (6), 4045.
- (15) Prabhakar, Yenamandra, S.; Solomon, V. R.; Gupta, M. K.; Katti, S. B. *Top. Heterocycl. Chem.* **2006**, *4*, 161.
- (16) Paula, P. M. Síntese de Tiazolidinas Quirais e Aplicação em Catálise Assimétrica, Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Santa Maria, 2006.
- (17) Morar, C.; Sacalis, C.; Lameiras, P.; Soran, A.; Khartabil, H.; Antheaume, C.; Bratu, I.; Moldovan, O.; Darabantu, M. *Tetrahedron* **2013**, *69* (47), 9966.

- (18) Pinho e Melo, T. M. V. D.; Santos, C. I. A.; Gonsalves, A. M. d'A. R.; Paixão, J. A.; Beja, A. M. *Tetrahedron* **2004**, *60* (18), 3949.
- (19) Gilchrist, T. L.; Gonsalves, A. M. d'A. R.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (25), 4097.
- (20) Gilchrist, T. L.; Gonsalves, A. M. d'A. R.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *50* (48), 13709.
- (21) Wöhr, T.; Wahl, F.; Nefzi, A.; Rohwedder, B.; Sato, T.; Sun, X.; Mutter, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (39), 9218.
- (22) Jain, A. K.; Vaidya, A.; Ravichandran, V.; Kashaw, S. K.; Agrawal, R. K. *Bioorganic Med. Chem.* **2012**, *20* (11), 3378.
- (23) Weber, H. U.; Fleming, J. F.; Miquel, J. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **1982**, *1* (4), 299.
- (24) Verma, A.; Saraf, S. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43* (5), 897.
- (25) Benedini, F.; Ferrario, F.; Sala, A.; Sala, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 1343.
- (26) Zhang, Q.; Zhou, H.; Zhai, S.; Yan, B. *Curr. Pharm. Des.* **2010**, *16* (16), 1826.
- (27) Onen-Bayram, F. E.; Durmaz, I.; Scherman, D.; Herscovici, J.; Cetin-Atalay, R. *Bioorganic Med. Chem.* **2012**, *20* (17), 5094.
- (28) Önen-Bayram, F. E.; Buran, K.; Durmaz, I.; Berk, B.; Cetin-Atalay, R. *Med. Chem. Commun.* **2015**, *6* (1), 90.
- (29) Mehler, T.; Martens, J. *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4* (11), 2299.
- (30) Huang, H. L.; Lin, Y. C.; Chen, S. F.; Wang, C. L. J.; Liu, L. T. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7* (11), 3067.
- (31) Brunner, H.; Becker, R.; Riepl, G. *Organometallics* **1984**, *3*, 1354.
- (32) Xingshu, L.; Rugang, X. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7* (10), 2779.
- (33) Skvortsov, A. N.; Uvarov, V. M.; de Vekki, D. A.; Studentsov, E. P.; Skvortsov, N. K. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, *80* (10), 2007.
- (34) Calmes, M.; Escalé, F.; Paolini, F. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8* (21), 3691.
- (35) Hanessian, S.; Jnoff, E.; Griffin, A. M. *Can. J. Chem.* **2002**, *80* (8), 885.
- (36) Braga, A. L.; Milani, P.; Vargas, F.; Paixão, M. W.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17* (19), 2793.
- (37) Wollaston, W. H. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* **1808**, *98*, 96.
- (38) Howard, D. W.; Lightfoot, E. N.; Hirschfelder, J. O. *AIChE J.* **1976**, *22* (4), 794.
- (39) Flack, H. D. *Acta Crystallogr.* **2009**, *65* (5), 371.
- (40) Pimentel, F. A. G. R. Síntese de Ligandos Quirais para Alquilação Enantiosselectiva de Aldeídos e Reacção de Strecker Assimétrica, Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra, 2011.
- (41) Portocarrero, V. *Rev. da SBHC* **1991**, *5*, 69.

-
- (42) Mislow, K.; Siegel, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1984**, *106* (11), 3319.
- (43) Couper, A. S. *Philos. Mag. Ser.* **1858**, *4*, 104.
- (44) Riddell, F. G.; Robinson, M. J. T. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2001.
- (45) Benfey, O. T. *Chem Ed Symp.* **1959**, *36* (7), 319.
- (46) Vaze, R. *Sci. Report.* **2001**, 24.
- (47) Van 't Hoff, J. H. *Arch. Neerl. des Sci. Exactes Nat.* **1874**, *9*, 445.
- (48) Mason, S. F. *Top. Stereochem.* **1976**, *9*, 1.
- (49) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*; Springer Science+Business Media, LLC: New York, 2007.
- (50) Moss, G. P. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68* (12), 2193.
- (51) Mislow, K.; Bickart, P. *Isr. J. Chem.* **1976**, *15* (1), 1.
- (52) Solomons, G.; Fryhle, C. *Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2000.
- (53) Roberts, J. D.; Caserio, M. C. *Basic Principles of Organic Chemistry*; W. A. Benjamin, Inc.: Menlo Park, 1977.
- (54) Caner, H.; Groner, E.; Levy, L.; Agranat, I. *Drug Discov. Today* **2004**, *9* (3), 105.
- (55) Thall, E. *Chem. Educ.* **1996**, *73* (6), 481.
- (56) Loudon, G. M. *Organic Chemistry*; Roberts & Company Publishers: Greenwood Village, 2009.
- (57) Nguyen, L. A.; He, H.; Huy, C. P. *Int. J. Biomed. Sci.* **2006**, *2* (2), 85.
- (58) Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*; University Science Books: Sausalito, 2006.
- (59) Pinheiro, S.; Ferreira, V. F. *Quim. Nova* **1998**, *21* (3), 312.
- (60) Lin, G. Q.; Li, Y. M.; Chan, A. S. C.; Wiley, A. J. *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 2001.
- (61) Kagan, H. B.; Gopalaiah, K. *New J. Chem.* **2011**, *35* (10), 1933.
- (62) Boyd, D. R.; McKervey, M. A. **1968**.
- (63) Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 1711.
- (64) Dang, T. P.; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc.* **1971**, *7* (10), 481.
- (65) Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (19), 5856.
- (66) Turnbull, M. D.; Hatter, G.; Ledgerwood, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25* (47), 5449.
- (67) Anders Lennartson. Absolute Asymmetric Synthesis, PhD Thesis, University of Gothenburg, 2009.
- (68) Murtinho, D. M. B. Desenvolvimento de Novos Catalisadores Quirais para Alquilação e Redução, Dissertação de Doutorado, Universidade de Coimbra, 2006.
- (69) Gonsalves, A. M. A. R.; Serra, M. E. S.; Eusébio, M. E. S. *Estereoquímica*; Imprensa da Universidade de Coimbra: Coimbra, 2011.
-

- (70) 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.
- (71) Hagen, J. *Industrial Catalysis: A Practical Approach*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2006.
- (72) Brown, J. M.; Davies, S. G. *Nature* **1989**, *342* (7), 189.
- (73) Kunz, H.; Rück, K. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1993**, *32* (3), 336.
- (74) Hoffman, R. W. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1990**, *26* (6), 489.
- (75) Oppolzer, W. *Tetrahedron* **1987**, *43* (9), 1969.
- (76) Wang, M. C.; Liu, L. T.; Zhang, J. S.; Shi, Y. Y.; Wang, D. K. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15* (24), 3853.
- (77) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833.
- (78) Temba, E. S. C.; Oliveira, I. M. F.; Donnici, C. L. *Quim. Nova* **2003**, *26* (1), 112.
- (79) Silva, C. R. da. Estudo da Resolução Cinética de Álcoois Secundários Utilizando Reacção de Oxidação Enantiosseletiva Mediada por Bactérias, Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, 2009.
- (80) Mukaiyama, T.; Soai, K.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1978**, 219.
- (81) Mazaleyrat, J. P.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4585.
- (82) Weidmann, B.; Seebach, D. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1983**, *22*, 31.
- (83) Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (6), 1455.
- (84) Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25* (26), 2823.
- (85) Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6072.
- (86) Bach, M. F. Nova Metodologia Para Obtenção de Fragmentos Quirais Presentes em Moléculas de Feromônios, Dissertação de Licenciatura, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010.
- (87) Noyori, R.; Suga, S.; Kawai, K.; Okada, S.; Kitamura, M. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60* (11), 1597.
- (88) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (23), 6327.
- (89) Yamakawa, M.; Noyori, R. *Organometallics* **1999**, *18* (2), 128.
- (90) Soai, K.; Hayase, T.; Takai, K.; Sugiyama, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (25), 7908.
- (91) Arroyo, N.; Haslinger, U.; Mereiter, K.; Widhalm, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11* (20), 4207.
- (92) Gonsalves, A. M. d'A. R.; Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Silva, V. F.; Beja, A. M.; Paixão, J. A.; Silva, M. R.; Veiga, L. A. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2003**, *195* (1-2), 1.
- (93) Rosini, C.; Franzini, L.; Pini, D.; Salvadori, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1* (9), 583.
- (94) Lake, F.; Moberg, C. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39* (3), 436.
- (95) Burguete, M. I.; Escorihuela, J.; Luis, S. V.; Lledóss, A.; Ujaque, G. *Tetrahedron* **2008**, *64* (41), 9717.
- (96) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Gonsalves, A. M. d'A. R. *Appl. Organomet. Chem.* **2008**, *22* (9), 488.

- (97) Murtinho, D.; Serra, M. E. S.; Gonsalves, A. M. d'A. R. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21* (1), 62.
- (98) Joshi, N. N.; Srebnik, M.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (41), 5551.
- (99) Lee, D. S.; Chang, S. M.; Ho, C. Y.; Lu, T. J. *Chirality* **2016**, *28*, 65.
- (100) Kang, J.; Kim, J. W.; Lee, J. W.; Kim, D. S.; Kim, J. I. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1996**, *17* (12), 1135.
- (101) Pu, L.; Yu, H. Bin. *Chem. Rev.* **2001**, *101* (3), 757.
- (102) Kim, S. H.; Ahn, S. J.; Chung, S. T.; Jin, M. J. *J. Ind. Eng. Chem.* **1997**, *3* (1), 37.
- (103) Kim, S. H.; Chung, S. T.; Jin, M. J. *J. Ind. Eng. Chem.* **1998**, *4* (4), 345.
- (104) Meng, Q.; Li, Y.; He, Y.; Guan, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11* (21), 4255.
- (105) Jin, M. J.; Kim, S. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23* (3), 509.
- (106) Serra, M. E. S.; Costa, D.; Murtinho, D.; Tavares, N. C. T.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron*, **2016**, *72* (39), 5923.
- (107) Bolm, C.; Muñiz, K.; Hildebrand, J. P. *Org. Lett.* **1999**, *1* (3), 491.
- (108) Cheng, G. J.; Zhang, X.; Chung, L. W.; Xu, L.; Wu, Y. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1706.
- (109) Silva, E. F. da. Computational Chemistry Study of Solvents for Carbon Dioxide Absorption, PhD Thesis, Norwegian University of Science and Technology, 2005.
- (110) Young, D. C. *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 2001.
- (111) Lewars, E. *Computational Chemistry. Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 2003.
- (112) Li, B. Density-Functional Theory and Quantum Chemistry Studies on “dry” and “wet” NaCl (001), PhD Thesis, Universität Berlin, 2008.
- (113) Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*; John Wiley & Sons Ltd.: West Sussex, 2007.
- (114) Bachrach, S. M. *Annu. Reports Prog. Chem., Sect. B Org. Chem.* **2012**, *108*, 334.
- (115) Tílvez, E.; Cárdenas-Jirón, G. I.; Menéndez, M. I.; López, R. *Inorg. Chem.* **2015**, *54* (4), 1223.
- (116) Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Goth, A.; Gonsalves, A. M. D. R.; Abreu, P. E.; Pais, A. A. C. C. *Chirality* **2010**, *22*, 425.
- (117) Pinho e Melo, T. M. V. D.; Cardoso, A. L.; Palacios, F.; Santos, J. M.; Pais, A. A. C. C.; Abreu, P. E.; Paixão, J. A.; Beja, A. M.; Silva, M. R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8141.
- (118) Lopes Jesus, A. J.; Almeida, J. A. S.; Pais, A. A. C. C.; Redinha, J. S. *Mol. Phys.* **2014**, *112* (2), 173.
- (119) Santos, B. S.; Nunes, S. C. C.; Pais, A. A. C. C.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3729.
- (120) Streitwieser, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (12), 4433.
- (121) Morais, V. M. F. Estudos Teóricos Sobre Superfícies de Energia Potencial e Dinâmica Molecular em Trímeros de Metais Alcalinos, Dissertação de Doutorado, Universidade do Porto, 1990.
- (122) Hehre, W. J. *A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*; Wavefunction, Inc.: Irvine, 2003.

- (123) Schlegel, B. H. *J. Comput. Chem.* **2003**, *24* (12).
- (124) Shao, Y.; Molnar, L. F.; Jung, Y.; Kussmann, J.; Ochsenfeld, C.; Brown, S. T.; Gilbert, A. T. B.; Slipchenko, L. V.; Levchenko, S. V.; O'Neill, D. P.; DiStasio, R. A.; Lochan, R. C.; Wang, T.; Beran, G. J. O.; Besley, N. A.; Herbert, J. M.; Lin, C. Y.; Van Voorhis, T.; Chien, S. H.; Sodt, A.; Steele, R. P.; Rassolov, V. A.; Maslen, P. E.; Korambath, P. P.; Adamson, R. D.; Austin, B.; Baker, J.; Byrd, E. F. C.; Dachsel, H.; Doerksen, R. J.; Dreuw, A.; Dunietz, B. D.; Dutoi, A. D.; Furlani, T. R.; Gwaltney, S. R.; Heyden, A.; Hirata, S.; Hsu, C.-P.; Kedziora, G.; Khalliulin, R. Z.; Klunzinger, P.; Lee, A. M.; Lee, M. S.; Liang, W.; Lotan, I.; Nair, N.; Peters, B.; Proynov, E. I.; Pieniazek, P. A.; Rhee, Y. M.; Ritchie, J.; Rosta, E.; Sherrill, C. D.; Simmonett, A. C.; Subotnik, J. E.; Woodcock, H. L.; Zhang, W.; Bell, A. T.; Chakraborty, A. K.; Chipman, D. M.; Keil, F. J.; Warshel, A.; Hehre, W. J.; Schaefer, H. F.; Kong, J.; Krylov, A. I.; Gill, P. M. W.; Head-Gordon, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 3172.
- (125) Foresman, J. B.; Frisch, A. E. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*; Gaussian Inc.: Pittsburgh, 1995.
- (126) Adam, I. et al. J. Structure-functional Analysis and Molecular Modeling of Interactions of Bacterial Lectins and Saccharides, PhD Thesis, University of Masaryk, 2010.
- (127) Stenta, M. Computational Models in Organic and Bio-Organic Chemistry, PhD Thesis, Università Degli Studi di Bologna, 2012.
- (128) Bezerra, I. S. O. Otimização da Distribuição em Orbitais e Parametrização de Primitivas Gaussianas para o Modelo de Hartree-Fock por Algoritmos Evolucionários, Dissertação de Mestrado, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, 2009.
- (129) Bell, S.; Dines, T. J.; Chowdhry, B. Z.; Withnall, R. *J. Chem. Educ.* **2007**, *84* (8), 1364.
- (130) Smith, J. N. A. Computational Chemistry Applied to the Analysis of Air Pollution Reaction Mechanisms. B. Fundamental Studies of Droplet Evaporation and Discharge Dynamics in Electrospray Ionization., PhD Thesis, California Institute of Technology, 2000.
- (131) Davin, T. J. Computational Chemistry of Organometallic and Inorganic Species, PhD Thesis, University of Glasgow, 2009.
- (132) Sax, A. F. *Monatshefte fur Chemie* **2008**, *139*, 299.
- (133) Lipkowitz, K. B.; Boyd, D. B. *Reviews in Computational Chemistry*; Wiley-VCH, John Wiley and Sons, Inc.: New York, 2000; Vol. 15.
- (134) Cramer, C. J. *Essentials of Computational Chemistry*; John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, 2004.
- (135) Yunta, M. J. R. "Using Molecular Modelling to Study Interactions Between Molecules with Biological Activity" in *Bioinformatics*; Pérez-Sánchez, H., Ed.; InTech, 2012.
- (136) Hughes, Z. E.; Walsh, T. R. *Nanoscale* **2015**, *7*, 6883.
- (137) Alder, B. J.; Wainwright, T. E. *J. Chem. Phys.* **1959**, *31* (2), 459.
- (138) McCammon, J. A.; Gelin, B. R.; Karplus, M. *Nature* **1977**, *267*, 585.

- (139) Meller, J. *Encycl. Life Sci.* **2001**, 1.
- (140) Allen, M. P. *Introduction to Molecular Dynamics Simulation*; John von Neumann Institute for Computing: Jülich, 2004.
- (141) Soares, C. M. *Química* **1997**, 64, 33.
- (142) Namba, A. M.; Silva, V. B. da; Silva, C. H. T. P. da. *Eclet. Quim.* **2008**, 33 (4), 13.
- (143) Hinchliffe, A. *Molecular Modelling for Beginners*; John Wiley & Sons Ltd.: West Sussex, 2003.
- (144) Baltazar, C. S. A. Estudo da Difusão do Hidrogénio Molecular numa Hidrogenase [Nifese] por Métodos de Dinâmica Molecular, Dissertação de Mestrado, Universidade de Lisboa, 2009.
- (145) Gunsteren, W. F. van; Berendsen, H. J. C. *Mol. Phys.* **1977**, 34 (5), 1311.
- (146) Zhang, Y. Y.; Pei, Q. X.; Wang, C. M. *Appl. Phys. Lett.* **2012**, 101 (081909), 1.
- (147) Jiang, J. W.; Park, H. S.; Rabczuk, T. *J. Appl. Phys.* **2013**, 114 (064307), 1.
- (148) Joshi, R. K.; Carbone, P.; Wang, F. C.; Kravets, V. G.; Su, Y.; Grigorieva, I. V.; Wu, H. A.; Geim, A. K.; Nair, R. R. *Science (80-.)*. **2014**, 343, 752.
- (149) Rino, J. P. *Comput. Mater. Sci.* **2014**, 92, 334.
- (150) Huo, S.; Wang, J.; Cieplak, P.; Kollman, P. A.; Kuntz, I. D. *J. Med. Chem* **2002**, 45, 1412.
- (151) Buch, I.; Giorgino, T.; Fabritiis, G. De. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2011**, 108 (25), 10184.
- (152) Patel, J. S.; Berteotti, A.; Ronsisvalle, S.; Rocchia, W.; Cavalli, A. *J. Chem. Inf. Model.* **2014**, 54, 470.
- (153) Kruse, A. C.; Hu, J.; Pan, A. C.; Arlow, D. H.; Rosenbaum, D. M.; Rosemond, E.; Green, H. F.; Liu, T.; Chae, P. S.; Dror, R. O.; Shaw, D. E.; Weis, W. I.; Wess, J.; Kobilka, B. K. *Nature* **2012**, 482, 552.
- (154) Sengupta, D.; Chattopadhyay, A. *Biochim. Biophys. Acta* **2015**, 1848, 1775.
- (155) Sanejouand, Y. H.; Tapia, O. *J. Phys. Chem.* **1995**, 99 (15), 5698.
- (156) Zhao, G.; Perilla, J. R.; Yufenyuy, E. L.; Meng, X.; Chen, B.; Ning, J.; Ahn, J.; Gronenborn, A. M.; Schulten, K.; Aiken, C.; Zhang, P. *Nature* **2013**, 497, 643.
- (157) Karplus, M.; McCammon, J. A. *Nat. Struct. Biol.* **2002**, 9 (9), 646.
- (158) Lindorff-Larsen, K.; Trbovic, N.; Maragakis, P.; Piana, S.; Shaw, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 3787.
- (159) Mushrif, S. H.; Varghese, J. J.; Vlachos, D. G. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, 16, 19564.
- (160) Singh, V.; Cassidy, C.; Grammatikopoulos, P.; Djurabekova, F.; Nordlund, K.; Sowwan, M. *J. Phys. Chem.* **2014**, 118 (25), 13869.
- (161) Vazdar, M.; Uhlig, F.; Jungwirth, P. *J. Phys. Chem. Lett.* **2012**, 3, 2021.
- (162) Shen, M.; Keten, S.; Lueptow, R. M. *J. Memb. Sci.* **2016**, 506, 95.
- (163) Yamamoto, E.; Akimoto, T.; Shimizu, H.; Hirano, Y.; Yasui, M.; Yasuoka, K. *J. Phys. Chem. B* **2012**, 116, 8989.
- (164) Nascimento, G. N. L. Simulação, por Dinâmica Molecular, das Interações Água-Etanol-NaCl com Fosfolpídeos de Membrana, Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Uberlândia, 2013.

- (165) Kopeč, W.; Telenius, J.; Khandelia, H. *FEBS J.* **2013**, *280*, 2785.
- (166) Marx, D.; Hutter, J. *Mod. Methods Algorithms Quantum Chem.* **2000**, *1*, 301.
- (167) Abraham, E. P.; Chain, E.; Baker, W.; Robinson, R. *Nature* **1943**, No. 3821, 107.
- (168) Longridge, J. L.; Timms, D. *J. Chem. Soc.* **1971**, 852.
- (169) McCarrick, T. A.; McLafferty, F. W. *J. Chem. Educ.* **1984**, *61* (5), 463.
- (170) Wilson, J. E.; Vigneaud, V. *J. Biol. Chem* **1950**, *184*, 63.
- (171) Walshe, J. M. *Am. J. Med.* **1956**, *21* (4), 487.
- (172) Walshe, J. M. *Mov. Disord.* **2003**, *18* (8), 853.
- (173) Wondrak, G. T.; Jacobson, M. K.; Jacobson, E. L. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *316* (2), 805.
- (174) Seki, M.; Mori, Y.; Hatsuda, M.; Yamada, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (16), 5527.
- (175) Chaitow, L. *Amino Acids In Therapy: A Guide To The Therapeutic Application On Protein Constituents*; Healing Arts Press: Vermont, 1988.
- (176) Pinho e Melo, T. M. V. D.; Santos, C. I. A.; Gonsalves, A. M. d'A. R.; Paixão, J. A.; Beja, A. M. *Tetrahedron* **2004**, *60* (18), 3949.
- (177) Katritzky, A. R.; Pleynt, D. P. M.; Yang, B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (12), 4155.
- (178) Braibante, M. E. F.; Braibante, H. S.; Costenaro, E. R. *Synthesis (Stuttg).* **1999**, *6*, 943.
- (179) Soares, M. I. L. A Química de Dipolos Conjugados na Síntese de Pirróis e Pirazóis, Dissertação de Doutorado, Universidade de Coimbra, 2007.
- (180) Kemp, D. S.; Carey, R. I. *Am. Chem. Soc.* **1989**, *54* (15), 3640.
- (181) Duthaler, R. O.; Wyss, B. *European J. Org. Chem.* **2011**, 4667.
- (182) Amira, A.; K'Tir, H.; Berredjem, M.; Aouf, N. E. *Monatshefte für Chemie* **2014**, *145*, 509.
- (183) Quader, S.; Boyd, S. E.; Jenkins, I. D.; Houston, T. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (6), 1962.
- (184) Chankeshwara, S. V.; Chakraborti, A. K. *Org. Lett.* **2006**, *8* (15), 3259.
- (185) Xie, C.; Runnegar, M. T. C.; Snider, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (21), 5017.
- (186) Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*; Longman Scientific & Technical: Harlow, 1989.
- (187) Yoon, B. H.; Lyu, H. S.; Hahn, J. H.; Ahn, C. M. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1991**, *12* (4), 380.
- (188) Itsuno, S.; Fréchet, J. M. J. *Ameri* **1987**, *52*, 4140.
- (189) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1991**, *30*, 49.
- (190) Da, C.; Han, Z.; Ni, M.; Yang, F.; Liu, D.; Zhou, Y.; Wang, R. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 659.
- (191) Dickschat, J. S.; Wenzel, S. C.; Bode, H. B.; Müller, R.; Schulz, S. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 778.
- (192) Tatarowski, T.; Kubiak, M.; Geowiak, T.; Morawiec, J. P.; Kozzowski, H. *Inorganica Chim. Acta* **1984**, *93*, L3.
- (193) Lee, W. Z.; Chiang, C. W.; Kulkarni, G. M.; Kuo, T. S. *J. Chinese Chem. Soc.* **2013**, *60*, 245.
- (194) Schmidt, M. W.; Baldridge, K. K.; Boatz, J. A.; Elbert, S. T.; Gordon, M. S.; Jensen, J. H.; Matsunaga,

- S. K. N.; Nguyen, K.; Su, S.; Windus, T. L.; Dupuis, M.; Montgomery Jr., J. A. *J. Comput. Chem.* **1993**, *14*, 1347.
- (195) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38* (6), 3098.
- (196) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37* (2), 785.
- (197) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98* (7), 5648.
- (198) Hess, B.; Kutzner, C.; Van Der Spoel, D.; Lindahl, E. *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4* (3), 435.
- (199) van der Spoel, D.; van Maaren, P. J.; Caleman, C. *Bioinformatics* **2012**, *28* (5), 752.
- (200) Schuler, L. D.; Daura, X.; Van Gunsteren, W. F. *J. Comput. Chem.* **2001**, *22* (11), 1205.
- (201) Malde, A. K.; Zuo, L.; Breeze, M.; Stroet, M.; Poger, D.; Nair, P. C.; Oostenbrink, C.; Mark, A. E. *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7* (12), 4026.
- (202) Essmann, U.; Perera, L.; Berkowitz, M. L.; Darden, T.; Lee, H.; Pedersen, L. G. *J. Chem. Phys.* **1995**, *103* (19), 8577.
- (203) Hess, B.; Bekker, H.; Berendsen, H. J. C.; Fraaije, J. G. E. M. *J. Comput. Chem.* **1997**, *18* (12), 1463.
- (204) Humphrey, W.; Dalke, A.; Schulten, K. *J. Mol. Graph.* **1996**, *14*, 33.
- (205) Perez, J. M.; Ramos, R. M.; Coelho, M. B.; Rossetti, M. L.; Amorim, H. L. N. *Rev. da Iniciação Científica da ULBRA* **2010**, 105.
- (206) Everitt, B. S.; Landau, S.; Leese, M.; Stahl, D. *Cluster Analysis*; John Wiley & Sons, Ltd: London, 2011.
- (207) Cunha, R. A. Caracterização Molecular do Mecanismo de Iteração de Quitosanas com Bicamadas Lipídicas Compostas de Dipalmitoilfosfatidilcolina, Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Uberlândia, 2013.
- (208) Salinas, S. R. A. *Rev. Bras. Ensino Física* **2005**, *27* (2), 263.
- (209) Peruzzo, T.; Canto, E. *Química na Abordagem do Quotidiano*; Editora Moderna: São Paulo, 2006.
- (210) Silva, L. R.; Ferreira, M. M. C. *Quim. Nova* **2003**, *26* (3), 312.
- (211) Petrauskas, A. A.; Kolovanov, E. A. *Perspect. Drug Discov. Des.* **2000**, *19*, 99.
- (212) Sutcliffe, O. B.; Storr, R. C.; Gilchrist, T. L.; Rafferty, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1795.

Anexos

Anexo A – Representação da Geometria Otimizada da Espécie 3.1

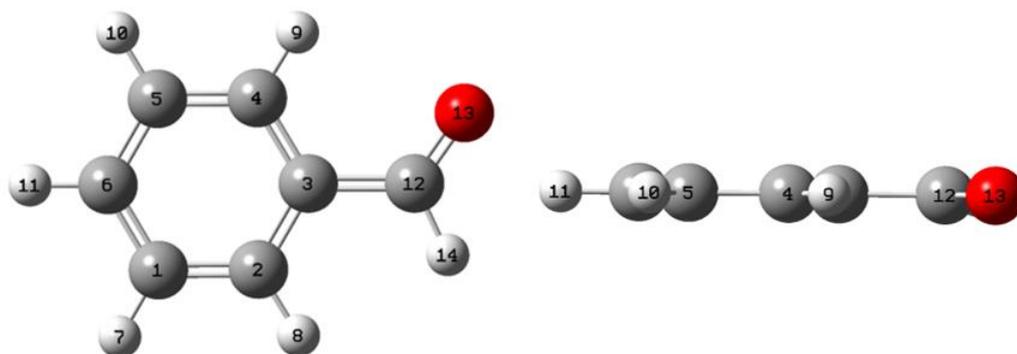


Figura A.1 - Estrutura otimizada do composto **3.1**, ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).
Código de cores: cinzento refere-se aos átomos de carbono, vermelho corresponde aos átomos de oxigénio e branco aos de hidrogénio.

Tabela A.1 - Distâncias de algumas ligações obtidas da otimização da estrutura de **3.1** ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).

Ligação	d_{x-y} (Å)
C12 – O13	1,22
C12 – H14	1,11
C12 – C3	1,48
C3 – C4	1,40

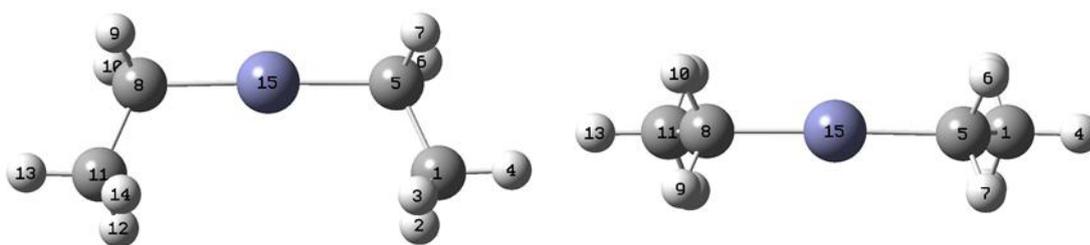
Tabela A.2 - Alguns ângulos obtidos da otimização da estrutura de **3.1** ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).

Ângulo	\sphericalangle (°)
H14 – C12 – O13	120,67
O13 – C12 – C3	124,83
C12 – C3 – C4	120,32
C3 – C4 – C5	119,89

Tabela A.3 - Alguns ângulos diedros obtidos da otimização da estrutura de **3.1** ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).

Diedro	$\varphi(^{\circ})$
H14 – C12 – C3 – C4	179,82
O13 – C12 – C3 – C4	-0,16
C12 – C3 – C4 – C5	-179,91
C3 – C4 – C5 – C6	-0.03

Anexo B – Representação da Geometria Otimizada da Espécie 3.17

**Figura A.2** - Estrutura otimizada do composto **3.17**, ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).

Código de cores: cinzento refere-se aos átomos de carbono, azul cinza aos átomos de zinco e branco aos de hidrogénio.

Tabela A.4 - Distâncias de algumas ligações obtidas da otimização da estrutura de **3.17** ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).

Ligação	$d_{x-y}(\text{Å})$
Zn15 – C5	1,93
Zn15 – C8	1,93
C1 – C5	1,54
C1 – H4	1,10

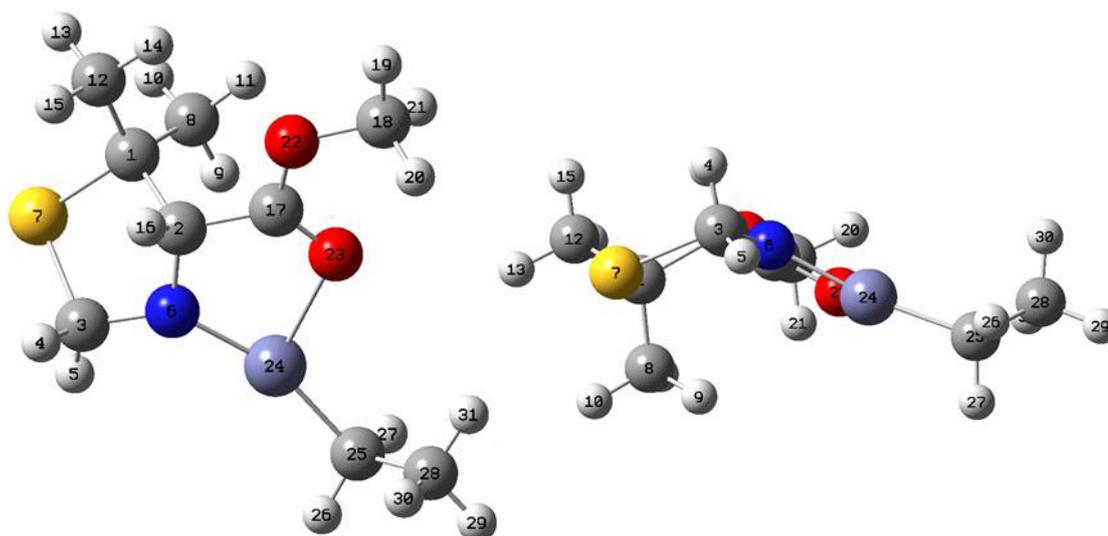
Tabela A.5 - Alguns ângulos obtidos da otimização da estrutura de **3.17** ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).

Ângulo	$\sphericalangle(^{\circ})$
C5 – Zn15 – C8	177,80
C1 – C5 – Zn15	114,62
C11 – C8 – Zn15	114,32

Tabela A.6 - Alguns ângulos diedros obtidos da otimização da estrutura de **3.17** ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).

Diedro	$\varphi(^{\circ})$
C1 – C5 – Zn15 – C8	34,78
C5 – Zn15 – C8 – C11	-32,46

Anexo C – Representação da Geometria Otimizada da Espécie 3.18

**Figura A.3** - Estrutura otimizada do composto **3.18**, ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).

Código de cores: cinzento refere-se aos átomos de carbono, vermelho corresponde aos átomos de oxigénio, azul ao azoto, branco ao hidrogénio, amarelo corresponde ao átomo de enxofre e azul cinza ao zinco.

Tabela A.7 - Distâncias de algumas ligações obtidas da otimização da estrutura de **3.18** ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).

Ligação	$d_{x-y}(\text{Å})$
O23 – Zn24	2,17
N6 – Zn24	1,86
Zn24 – C25	1,93
N6 – C2	1,43
N6 – C3	1,42
C3 – S7	1,90

Tabela A.8 - Alguns ângulos obtidos da otimização da estrutura de **3.18** ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).

Ângulo	$\alpha(^{\circ})$
O23 – Zn24 – N6	82,36
O23 – Zn24 – C25	114,37
N6 – Zn24 – C25	161,98
O23 – C17 – C2	122,81
C17 – C2 – N6	108,34

Tabela A.9 - Alguns ângulos diedros obtidos da otimização da estrutura de **3.18** ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).

Diedro	$\varphi(^{\circ})$
C18 – O22 – C17 – O23	0,54
O22 – C17 – O23 – Zn24	172,73
N6 – C2 – C17 – O23	9,66
N6 – Zn24 – C25 – C28	-114,65
C1 – C2 – N6 – C3	-51,07
C1 – S7 – C3 – N6	-17,06

Anexo D – Representação da Geometria Otimizada da Espécie 3.19

Tabela A.10 - Distâncias de algumas ligações obtidas da otimização da estrutura de **3.19** ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).

Ligação	$d_{x-y}(\text{Å})$
O23 – Zn24	2,23
N6 – Zn24	1,99
Zn24 – O26	2,02
Zn25 – O26	1,90
Zn25 – S7	2,47
Zn24 – C34	1,97
Zn25 – C27	1,96
O26 – C41	1,44
N6 – C3	1,34
C3 – S7	2,17

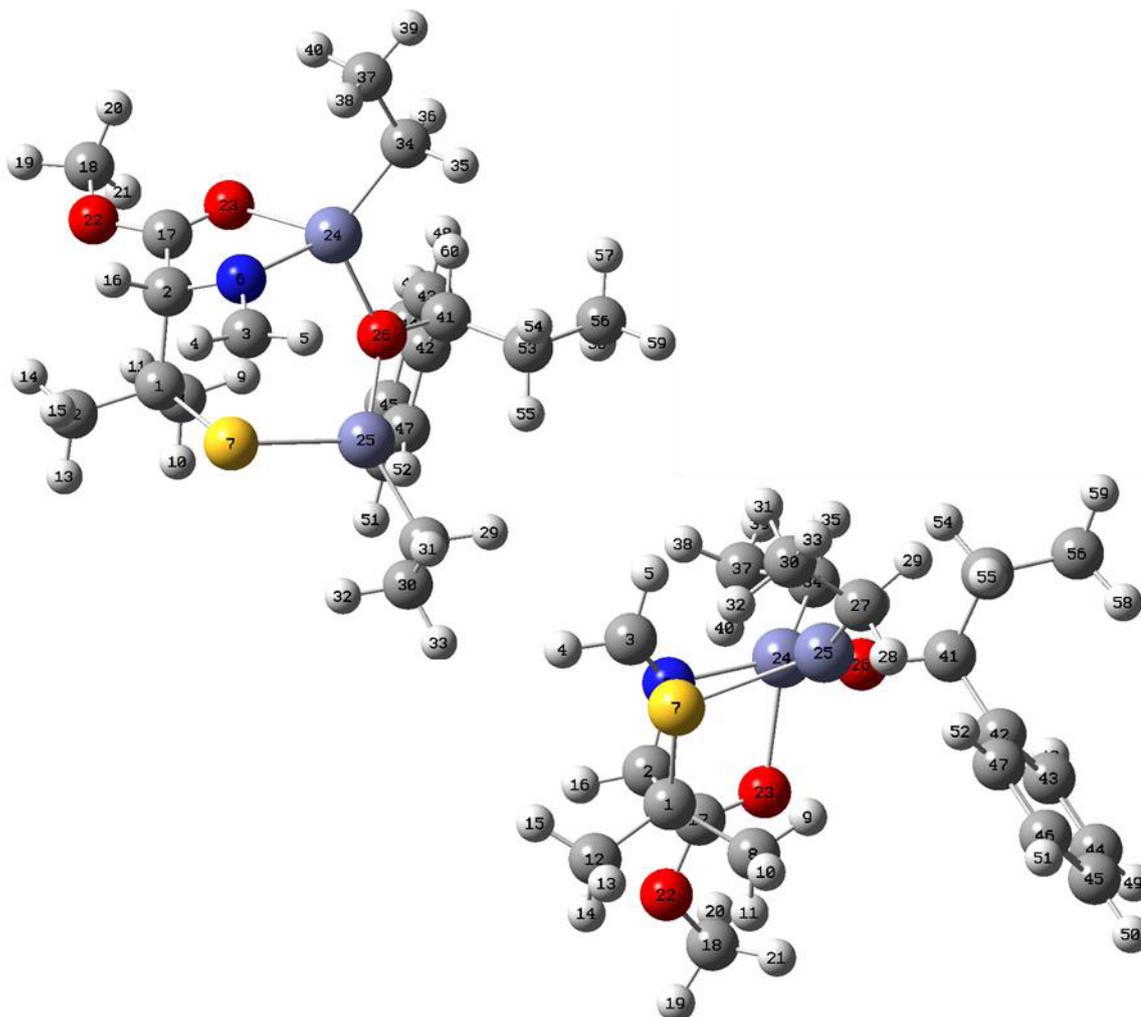


Figura A.4 - Estrutura otimizada do composto **3.19**, ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).
 Código de cores: cinzento refere-se aos átomos de carbono, vermelho corresponde aos átomos de oxigénio, azul ao azoto, branco ao hidrogénio, amarelo corresponde ao átomo de enxofre e azul cinza ao zinco.

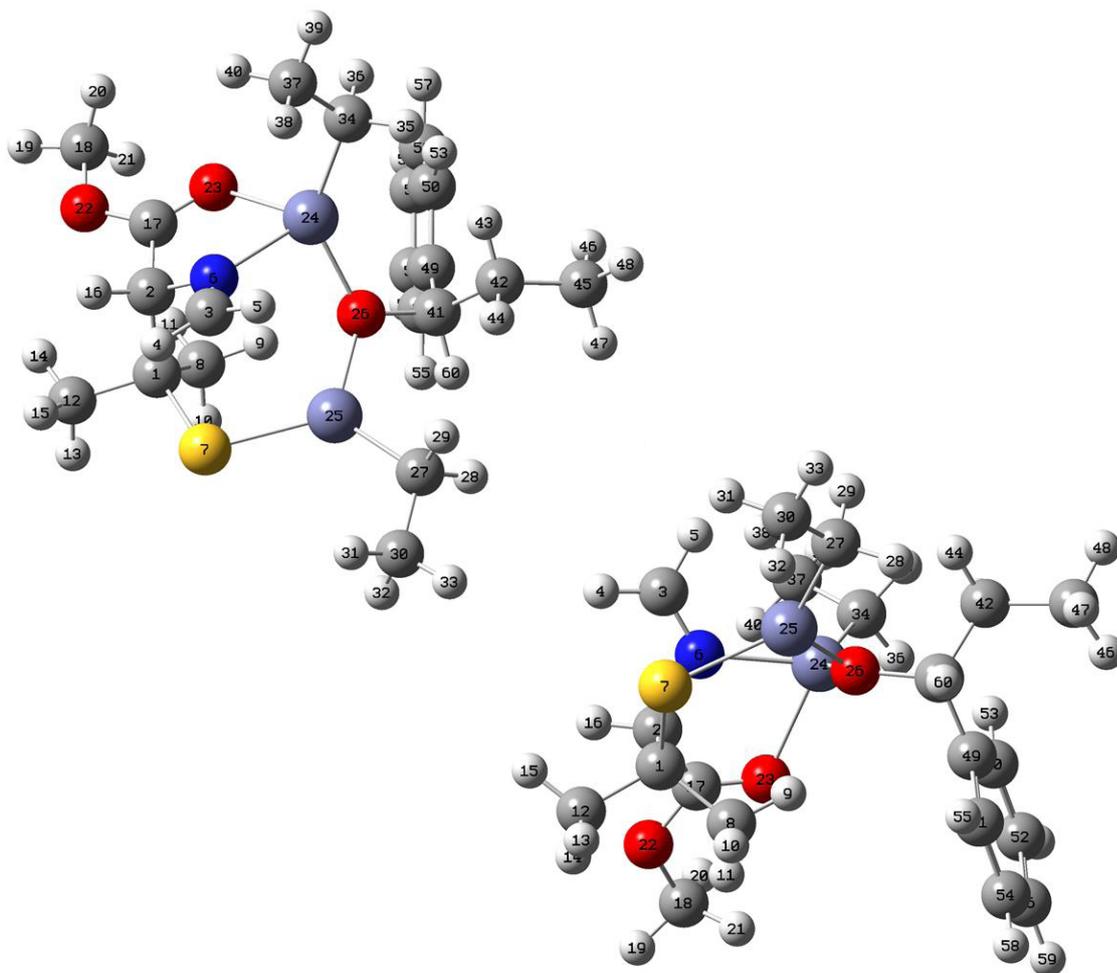
Tabela A.11 - Alguns ângulos obtidos da otimização da estrutura de **3.19** ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).

Ângulo	$\sphericalangle(^{\circ})$
O23 – Zn24 – N6	78,95
O23 – Zn24 – C34	114,01
N6 – Zn24 – C34	129,95
N6 – Zn24 – O26	102,79
O23 – C17 – C2	123,16
C17 – C2 – N6	108,00
Zn24 – O26 – Zn25	123,54
S7 – Zn25 – O26	107,64

Tabela A.12 - Alguns ângulos diedros obtidos da otimização da estrutura de **3.19** ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).

Diedro	$\varphi(^{\circ})$
C18 – O22 – C17 – O23	0,16
O22 – C17 – O23 – Zn24	172,54
N6 – Zn24 – O23 – C17	-5,32
N6 – Zn24 – O26 – Zn25	-21,16
Zn24 – O26 – Zn25 – S7	30,86
N6 – Zn24 – C34 – C37	-28,10

Anexo E – Representação da Geometria Otimizada da Espécie 3.20

**Figura A.5** - Estrutura otimizada do composto **3.20**, ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).

Código de cores: cinzento refere-se aos átomos de carbono, vermelho corresponde aos átomos de oxigénio, azul ao azoto, branco ao hidrogénio, amarelo corresponde ao átomo de enxofre e azul cinza ao zinco.

Tabela A.13 - Distâncias de algumas ligações obtidas da otimização da estrutura de **3.20** ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).

Ligação	d_{x-y} (Å)
O23 – Zn24	2,23
N6 – Zn24	2,09
Zn24 – O26	1,96
Zn25 – O26	1,99
Zn25 – S7	2,29
Zn24 – C34	1,97
Zn25 – C27	1,97
O26 – C41	1,44
N6 – C3	1,28
C3 – S7	3,00

Tabela A.14 - Alguns ângulos obtidos da otimização da estrutura de **3.20** ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).

Ângulo	\sphericalangle (°)
O23 – Zn24 – N6	76,01
O23 – Zn24 – C34	106,59
N6 – Zn24 – C34	122,65
N6 – Zn24 – O26	91,80
O23 – C17 – C2	122,83
C17 – C2 – N6	105,75
Zn24 – O26 – Zn25	121,36
S7 – Zn25 – O26	113,85

Tabela A.15 - Alguns ângulos diedros obtidos da otimização da estrutura de **3.20** ao nível DFT/B3LYP/6-31G(d).

Diedro	φ (°)
C18 – O22 – C17 – O23	1,86
O22 – C17 – O23 – Zn24	170,71
N6 – Zn24 – O23 – C17	-5,42
N6 – Zn24 – O26 – Zn25	-22,97
Zn24 – O26 – Zn25 – S7	59,85
N6 – Zn24 – C34 – C37	-9,53