



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Bruno Maurício Vigia

**REAÇÕES DE MICHAEL ASSIMÉTRICAS
ESTUDOS SINTÉTICOS E COMPUTACIONAIS**

Dissertação no âmbito do Mestrado em Química Avançada e Industrial variante Desenvolvimento e Estratégia orientada pela Professora Doutora Maria Elisa da Silva Serra e pela Doutora Sandra Cristina da Cruz Nunes e apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra

Fevereiro de 2022

Bruno Maurício Vigia

**REAÇÕES DE MICHAEL ASSIMÉTRICAS
ESTUDOS SINTÉTICOS E COMPUTACIONAIS**

Dissertação no âmbito do Mestrado em Química Avançada e Industrial variante Desenvolvimento e Estratégia orientada pela Professora Doutora Maria Elisa da Silva Serra e pela Doutora Sandra Cristina da Cruz Nunes e apresentada ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra

Fevereiro de 2022

Agradecimentos

A realização desta tese não seria possível sem o apoio e ajuda de várias pessoas que estiveram presentes e tornaram esta conquista muito especial. A todas estas pessoas, muito obrigado!

À Professora Doutora Elisa Serra, orientadora da minha tese de mestrado, agradeço toda a disponibilidade, paciência e ajuda manifestada na orientação deste projeto. Obrigado por me ter dado a oportunidade de estar inserido no Grupo de Química Orgânica e, assim, aprofundar os meus conhecimentos científicos.

À Doutora Sandra Nunes, co-orientadora da minha tese de mestrado, um muito obrigado por toda a ajuda na concretização deste projeto, na discussão de resultados e troca de ideias, contribuindo para o meu enriquecimento académico.

À Nélia Tavares, que me ajudou imenso tanto no laboratório como a nível pessoal, um agradecimento gigante! Muito obrigado pelas horas que perdeste no HPLC, pelos teus conselhos e ajuda geral. Não sei mais como te agradecer, devo-te muito por todos os ensinamentos, és uma pessoa espetacular e com uma inteligência avassaladora, tenho a certeza que vais ter um futuro incrível.

A todo o Grupo de Química Orgânica um muito obrigado pelos dias passados no laboratório. Um agradecimento especial à Cristina Gadelho, que passou vários meses comigo num laboratório a aturar-me e, algumas vezes, a levar com o meu mau feitio. E, sem nunca esquecer, a Dona Lurdes que é uma senhora cinco estrelas, sempre muito disponível e simpática, sempre que a via o meu dia melhorava certamente!

Não poderia deixar de agradecer a todos os meus amigos que, de algum modo, contribuíram para o meu percurso académico e com os quais partilhei momentos que nunca irei esquecer. Em especial, ao Alex, Rafaela, Vera e Zé, que desde que me lembro sempre me apoiaram como não houvesse amanhã. Aos Alfarelos, a minha família de praxe, ao SUSHI GANG e aos meus amigos da Nazaré, obrigado!

E em último lugar, mas mais importante, obrigado à minha família. Permitiram que estes anos fossem os melhores anos da minha vida e tiveram muita paciência. Mãe, Pai, Irmã, Avôs e Avós irei amar-vos para sempre! Obrigado a todos! Obrigado Coimbra!

Resumo

As tiazolidinas são heterociclos de cinco membros que possuem as funções amina e tioéter e apresentam aplicações importantes em diversas áreas, nomeadamente, como ligandos quirais em reações de catálise enantiosseletiva. Estas unidades estão presentes em vários compostos naturais e bioativos, e são empregues na área da saúde, devido às propriedades farmacológicas conferidas pela presença do núcleo tiazolidínico. A versatilidade desta classe de compostos deu o mote para este trabalho que teve como objetivos a síntese e análise de tiazolidinas e a sua utilização em reações de Michael enantiosseletivas. Adicionalmente, pretendia-se estudar o mecanismo destas reações recorrendo a cálculos de estrutura eletrónica com o intuito de explicar e prever a enantiosseletividade.

Uma primeira fase do trabalho centrou-se na síntese de uma variedade de tiazolidinas. Escolhemos como reagentes de partida, compostos naturais quirais disponíveis, a L-cisteína e o hidrocloreto do seu éster metílico e, por condensação com diversos aldeídos obtivemos um conjunto de ligandos tiazolidínicos com diferentes substituintes em C2.

Numa segunda fase do nosso trabalho, os ligandos sintetizados foram ensaiados em reações de Michael assimétricas de $ZnEt_2$ a chalconas, utilizando $Ni(acac)_2$ como complexo precursor. Utilizando a (*E*)-1,3-difenil-2-propen-1-ona como substrato modelo, e as tiazolidinas derivadas do hidrocloreto do éster metílico da L-cisteína, ensaiámos a reação em tolueno e ciclo-hexano, solventes habitualmente referidos na literatura, e verificámos que havia conversões completas nos dois, embora os excessos enantioméricos, *ee*, fossem mais elevados em tolueno. De um modo geral obtiveram-se valores de *ee* baixos, tendo o mais elevado sido de 23 %. Os resultados obtidos permitiram tirar algumas conclusões acerca da influência, reatividade e seletividade, em função dos diferentes substituintes presentes na posição 2 do anel tiazolidínico. Um ligando com o grupo carboxilo em C4 derivado da L-cisteína foi também preparado e ensaiado na reação de Michael. A conversão observada foi completa, tendo-se, contudo, formado o produto racémico. Procedeu-se à alteração de algumas condições de reação, nomeadamente, temperatura de reação, e testaram-se outros nucleófilos, para além de $ZnEt_2$, na presença e ausência de aditivos.

Com as condições otimizadas, realizou-se a reação de Michael com outros substratos, para avaliar a abrangência do processo e poder concluir quanto à influência da estrutura dos substratos no resultado da reação. Verificámos que os produtos se formaram sempre com excesso do enantiómero R e que um menor impedimento estérico no substrato, próximo do local de reação, parece favorecer uma maior seletividade.

Do ponto de vista computacional, a otimização ao nível DFT das estruturas dos pré-estados de transição de um sistema catalítico tomado como sistema modelo, mostrou uma maior estabilidade dos complexos precursores da formação do enantiômero *R* em concordância com os dados obtidos experimentalmente.

Abstract

Thiazolidines are five-membered heterocycles that have amine and thioether functions and have important applications in areas, namely, as chiral ligands in enantioselective catalysis reactions. These units are present in several natural and bioactive compounds, and are used in the health area, due to the pharmacological properties conferred by the presence of the thiazolidine nucleus. The versatility of this class of compounds set the tone for this work, which aimed at the synthesis and analysis of thiazolidines and their use in enantioselective Michael reactions. Additionally, we intended to study the mechanism of these reactions using electronic structure calculations in order to explain and predict enantioselectivity.

A first phase of the work focused on the synthesis of a variety of thiazolidines. We chose as starting reagents, natural chiral compounds available, L-cysteine and the hydrochloride of its methyl ester, by condensation with different aldehydes, we obtained a set of thiazolidine ligands with different substituents at C2.

In a second phase of our work, the synthesized ligands were tested in asymmetric Michael reactions of ZnEt_2 to chalcones, using $\text{Ni}(\text{acac})_2$ as precursor complex. Using (*E*)-1,3-diphenyl-2-propen-1-one as a model substrate, and the thiazolidines derived from L-cysteine methyl ester hydrochloride, we tested the reaction in toluene and cyclohexane, commonly referred solvents in the literature, and we found that there were complete conversions in both, although the enantiomeric excesses, *ee*, were higher in toluene. In general, low *ee* values were obtained, the highest being 23 %. The results obtained allowed us to draw some conclusions about the influence, reactivity and selectivity, depending on the different substituents present in the 2-position of the thiazolidine ring. A ligand with the C4 carboxyl group derived from L-cysteine was also prepared and tested in the Michael reaction. The observed conversion was complete, however, the racemic product was formed. Some reaction conditions were changed, namely reaction temperature, and other nucleophiles were tested, in addition to ZnEt_2 , in the presence and absence of additives.

With the optimized conditions, the Michael reaction was carried out with other substrates, to evaluate the scope of the process and to be able to conclude about the influence of the structure of the substrates on the reaction result. We found that the products were always formed with an excess of the *R* enantiomer and that a lower steric hindrance in the substrate, close to the reaction site, seems to favor greater selectivity.

From the computational point of view, the optimization at the DFT level of the structures of the pre-transition states of a catalytic system taken as a model system, showed a greater stability of the precursor complexes of the formation of the *R* enantiomer, in agreement with the data obtained experimentally.

Índice

| | |
|--|-------|
| Agradecimentos | v |
| Resumo..... | vii |
| Abstract..... | ix |
| Índice..... | xi |
| Índice de figuras..... | xiii |
| Índice de esquemas | xv |
| Índice de tabelas | xvii |
| Abreviaturas | xviii |
| 1. Introdução..... | 1 |
| 1.1. Estereoquímica | 1 |
| 1.1.1. Estereoquímica de compostos quirais | 3 |
| 1.1.2. Síntese Assimétrica | 6 |
| 1.2. Tiazolidinas..... | 13 |
| 1.2.1. Vias de Síntese de Tiazolidinas | 14 |
| 1.2.2. Propriedades e Aplicações das Tiazolidinas | 18 |
| 1.3. Reação de Michael..... | 22 |
| 1.3.1. Substratos..... | 23 |
| 1.3.2. Ligandos Quirais | 26 |
| 1.4. Química Computacional..... | 30 |
| 1.4.1. Simulação e Modelação Molecular..... | 31 |
| 1.4.1.1. Métodos de Cálculo | 31 |
| 1.4.1.2. Mecânica Molecular | 32 |
| 1.4.2. Métodos de Mecânica Quântica | 33 |
| 2. Síntese de Ligandos Tiazolidínicos e Substratos de Michael..... | 39 |
| 2.1. Tiazolidinas Derivadas da L-cisteína..... | 39 |
| 2.2. Síntese de Substratos de Michael | 43 |
| 2.3. Síntese do Complexo Ni(acac) ₂ | 44 |
| 3. Reações de Michael Assimétricas | 47 |
| 3.1. Estudos Sintéticos | 47 |
| 3.2. Estudos Computacionais..... | 53 |
| 4. Conclusões | 59 |
| 5. Materiais e Métodos..... | 63 |
| 5.1. Instrumentação | 63 |
| 5.2. Purificação e Secagem de Solventes e Reagentes | 64 |

| | |
|--|----|
| 5.3. Síntese de Tiazolidinas..... | 65 |
| 5.4. Síntese de Substratos do tipo Chalcona..... | 69 |
| 5.5. Síntese do bis(acetilacetato) de níquel (II), Ni(acac) ₂ | 71 |
| 5.6. Protocolo geral para a adição conjugada de Michael..... | 71 |
| Referências..... | 75 |

Índice de figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1.1- (A) Cristais hemiédricos dos tartaratos de sódio-amônio duplos e (B) estruturas químicas dos ácidos tartáricos enantioméricos. A vermelho está a faceta que Pasteur descreve que permite visualizar as imagens no espelho dos cristais. (C) Cristais hemiédricos desenhado por Pasteur e (D) meso-ácido tartárico aquiral do ácido tartárico. Adaptado de [3]. | 2 |
| Figura 1.2- Estruturas para os três isómeros do ácido tartárico que são representativos dos modelos tetraédricos usados por van't Hoff. À esquerda, ácido d-tartárico; ao meio, ácido l-tartárico; e à direita, ácido meso-tartárico. Adaptado de [5]. | 3 |
| Figura 1.3- Exemplos de enantiómeros e diastereoisómeros relativamente ao ácido 2,3-hidroxibutanóico. | 4 |
| Figura 1.4- Exemplos de moléculas quirais. (A) (S)-1-fenilpropanol, composto quiral com átomo de carbono assimétrico. (B) Silanos, compostos quirais com outro centro assimétrico sem ser o átomo de carbono. (C) (S)-2,2'-dimetilbifenilo, molécula com eixo quiral. (D) ácido carboxílico (R)-[2,2]paraciclofano, molécula com plano quiral. (E) hexaheliceno, molécula helicoidal quiral. | 5 |
| Figura 1.5- Interconversão dos enantiómeros da talidomida. | 6 |
| Figura 1.6- Estruturas de fármacos quirais. | 6 |
| Figura 1.7- Crescimento da síntese assimétrica. Adaptado de [21]. | 9 |
| Figura 1.8- Representação e numeração do anel tiazolidínico. | 13 |
| Figura 1.9- Representação e numeração do anel da tiazolina, do tiazol e da oxazolina, respetivamente (da esquerda para a direita). | 13 |
| Figura 1.10- Exemplos de alguns fármacos comercialmente disponíveis, com núcleos tiazolidínicos. | 18 |
| Figura 1.11- Derivado tiazolidínico 8 com atividade antimicrobiana. | 18 |
| Figura 1.12- Derivado tiazolidínico 9 com atividade anticancerígena. | 19 |
| Figura 1.13- Derivados tiazolidínicos 10 com atividade anti-inflamatória. | 19 |
| Figura 1.14- Derivados de tiazolidinas 11 com atividade antiparasitária. | 20 |
| Figura 1.15- Derivado tiazolidínico 12 com atividade antiviral. | 20 |
| Figura 1.16- Derivado de tiazolidina 13 com atividade antidiabética. | 21 |
| Figura 1.17- Derivado tiazolidínico 14 com atividade antioxidante. | 21 |
| Figura 1.18- Derivados de tiazolidinas 15 com atividade anticonvulsivante. | 22 |
| Figura 1.19- Ligando quiral de BINOL 1 . | 26 |
| Figura 1.20- Ligandos quirais de bis(oxazolina) 2 e bis(tiazolina) 3 . | 27 |
| Figura 1.21- Ligandos quiral do tipo piridina bis(oxazolina) 4 . | 27 |
| Figura 1.22- Ligando Pró-Fenol 5 usado na adição de Michael catalisada por zinco. Adaptado de [78]. | 28 |
| Figura 1.23- Ligando quiral 6 usado na adição de Michael assimétrica de cetonas a malonatos de alquilideno e alilideno. Adaptado de [79]. | 29 |
| Figura 1.24- Ligandos quirais para a adição de Michael assimétrica de dietilzinco a chalconas. | 30 |
| Figura 1.25- Representação do problema dos mínimos locais numa superfície bidimensional. | 33 |
| Figura 2.1- Estruturas da L-cisteína e (R, R)-Cistina. | 39 |
| Figura 2.2- Estrutura do complexo precursor Ni(acac) ₂ . | 44 |

Índice de esquemas

| | |
|---|----|
| Esquema 1.1- Síntese de 1,4-diazepanos derivados da (S)-alanina. Adaptado de [20]..... | 8 |
| Esquema 1.2- Síntese de alcaloides de tetrahidroisoquinolina usando <i>tert.</i> -butilsulfonamida como auxiliar quirál (a vermelho). Adaptado de [22]..... | 10 |
| Esquema 1.3- Cianação conjugada assimétrica de nitro olefinas catalisadas por isopropóxido de titânio e o salen A . Adaptado de [23] | 11 |
| Esquema 1.4- Síntese de derivados tiazolidínicos substituídos 2 , catalisados por ácido. Adaptado de [29]. | 14 |
| Esquema 1.5- Síntese de derivados tiazolidínicos 3 usando uma base como catalisador. Adaptado de [30]. | 15 |
| Esquema 1.6- Síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas 4 promovida por nanopartículas magnéticas de líquidos iónicos suportados em FeNi ₃ . Adaptado de [31]. | 15 |
| Esquema 1.7- Síntese de derivados tiazolidínicos usando [Et ₃ N][HSO ₄] e ChCl:Glicerol..... | 16 |
| Esquema 1.8- Síntese de 2-iminotiazolidinas 5 através de uma reação de ciclo-adição [3+2], sem o uso de qualquer solvente e catalisador. Adaptado de [35]. | 16 |
| Esquema 1.9- Síntese de derivados tiazolidínicos 6 usando irradiação micro-ondas (MWI). Adaptado de [36]. | 17 |
| Esquema 1.10- Síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas 7 assistida por irradiação ultrassónica, usando nano-CdZr ₄ (PO ₄) ₆ como catalisador. Adaptado de [37]. | 17 |
| Esquema 1.11- Mecanismo da reação de adição de Michael. Z= Alquilo, arilo, H, halogéneo, OR, NR ¹ R ² ; R, R ¹ , R ² = alquilo, arilo, H..... | 23 |
| Esquema 1.12- Reação do tipo Michael com uma cetona como substrato..... | 24 |
| Esquema 1.13- Reação de adição de Michael com um aldeído como substrato. | 24 |
| Esquema 1.14- Reação de adição conjugada com um nitrilo como substrato..... | 24 |
| Esquema 1.15- Reação de adição de Michael com uma sulfona como substrato. | 25 |
| Esquema 1.16- Reação de adição de Michael com uma amida como substrato..... | 25 |
| Esquema 1.17- Reação de adição de Michael com um malonato como substrato..... | 25 |
| Esquema 1.18- Adição de Michael enantiosseletiva catalisada por um complexo de zinco-BINOL de 2-hidroxi-2'-metoxiacetofenona a cetonas conjugadas. Adaptado de [73]..... | 26 |
| Esquema 1.19- Adição de Michael assimétrica catalítica de nitroalcanos a nitroalcenos usando complexos de zinco bis(oxazolina) ou zinco-bis(tiazolina). Adaptado de [74]..... | 27 |
| Esquema 1.20- Adição de Michael assimétrica usando um catalisador de zinco-pybox. Adaptado de [77]. | 28 |
| Esquema 1.21- Adição de Michael assimétrica usando um catalisador de zinco-Pró-Fenol. Adaptado de [78]. | 28 |
| Esquema 1.22- Adição de Michael estereosseletiva de cetonas a malonatos usando um catalisador de zinco e o ligado quirál 6 . Adaptado de [78]..... | 29 |
| Esquema 1.23- Adição conjugada assimétrica de dietilzinco à chalcona..... | 29 |
| Esquema 2.1- Síntese dos ligandos 2A-2G | 42 |
| Esquema 2.2- Síntese da tiazolidina 2H | 42 |
| Esquema 3.1- Reação de Michael assimétrica de dietilzinco à chalcona 2I | 47 |
| Esquema 3.2- Previsão do sistema catalítico da reação de Michael enantiosseletiva estudada..... | 53 |

Índice de tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 2.1- Tiazolidinas derivadas da L-cisteína e aldeídos correspondentes..... | 40 |
| Tabela 2.2- Substratos utilizados na adição conjugada assimétrica e respetivos rendimentos..... | 43 |
| Tabela 3.1- Reação de Michael enantiosseletiva da chalcona 2I com dietilzinco na presença dos ligandos 2A-2H^a | 48 |
| Tabela 3.2- Reação de Michael enantiosseletiva na presença de diferentes nucleófilos e condições de reação ^a | 51 |
| Tabela 3.3- Reação de Michael enantiosseletiva de dietilzinco a diversas chalconas na presença da tiazolidina quiral 2D | 51 |
| Tabela 3.4- Estruturas iniciais e após otimização ao nível B3LYP/6-31G (d, p). Código de cores: átomos de hidrogénio representados a branco, átomos de carbono representados a cinzento, átomos de oxigénio a vermelho, átomos de azoto representados a azul, átomos de enxofre representados a amarelo, átomos de níquel representados a azul petróleo e átomos de zinco representados a cinzento arroxeadado. | 55 |
| Tabela 3.5- Energias obtidas ao nível B3LYP/6-31G (d, p) e correspondentes diferenças de energia entre os arranjos conducentes à obtenção dos enantiómeros <i>R</i> e <i>S</i> nas estruturas 2 e 3 (notação referente ao Esquema 3.2 e Tabela 3.4). | 56 |
| Tabela 3.6- Valores das distâncias (Å) entre os principais grupos/átomos envolvidos na formação dos complexos coordenados entre a tiazolidina, a chalcona, o dietilzinco e o complexo de níquel nas estruturas 1 , 2 e 3 , obtidas após otimização ao nível B3LYP/6-31G (d, p)..... | 56 |

Abreviaturas

| | |
|-----------------------|--|
| A | auxiliar |
| ABIL | Líquido Iônico de Bronsted Acídico |
| ADN | ácido desoxirribonucleico |
| AM1 | “Austin Model 1” |
| BINOL | 1,1'-Bi-2-naftol |
| B3LYP | Becke 3, Lee, Yang, Parr |
| DES | Solvente Eutético Profundo |
| DFT | “Density Functional Theory” |
| DIPEA | <i>N,N</i> -diisopropiletilamina |
| <i>ee</i> | Excesso enantiomérico |
| GAB | Glutaminase B |
| GAC | Glutaminase C |
| HF | “Hartree-Fock” |
| HIV | Vírus da Imunodeficiência Humana |
| HPLC | Cromatografia Líquida de Alta Eficiência |
| IC50 | concentração inibitória média |
| IL | Líquido Iônico |
| iNOS | óxido nítrico sintase indutível |
| IV | Infra-Vermelho |
| KGA | “kidney-type glutaminase” |
| LCAO | “Linear Combination of Atomic Orbitals” |
| L* | ligando quirais |
| MCR | Reação Multicomponentes |
| MNP | nanopartícula magnética |
| MWI | Irradiação Micro-ondas |
| Ni(acac) ₂ | bis(acetilacetonato) de níquel (II) |
| P | produto |
| PM3 | “Parametrization Method 3” |
| R | reagente |
| RMN | Ressonância Magnética Nuclear |
| S | substrato |
| S-DOPA | S-3,4-di-hidroxifenilalanina |
| t.a. | temperatura ambiente |
| Tdp1 | tirosil-DNA fosfodiesterase I |
| TGA | ácido tioglicólico |

| | |
|-------------------|--------------------------|
| TMSCN | cianeto de trimetilsilil |
| UV | Ultravioleta |
| ZnEt ₂ | dietilzinco |

Capítulo I

INTRODUÇÃO

1. Introdução

1.1. Estereoquímica

Dito de um modo literal, a estereoquímica diz respeito à química no espaço e descreve a mesma como uma função de geometria molecular. Historicamente, a observação de certos fenómenos moleculares exigiu a sua explicação e, para o efeito, os princípios da estereoquímica foram desenvolvidos ¹.

O início do estudo da estereoquímica foi marcado por uma observação realizada pelo físico francês Jean-Baptiste Biot, em 1815, que descobriu que certas moléculas orgânicas rodam o plano de luz polarizada em solução ou fase gasosa – uma propriedade conhecida por atividade ótica ².

Mais tarde, em 1848, Louis Pasteur iniciava a observação detalhada dos cristais do sal de sódio-amónio duplos do ácido tartárico (tartarato), assim como o seu ácido racémico (paratartarato), com o objetivo de verificar a razão pela qual estas duas substâncias, aparentemente idênticas, tinham um efeito diferente na luz polarizada ³. Após a observação, Pasteur chegou à conclusão de que o paratartarato é composto por dois tipos de cristais dissimétricos que não podem ser sobrepostos, cristais hemiédricos (**Figura 1A**), ou seja, eles estão em relação um ao outro como uma imagem está, num espelho, em relação ao objeto. Separando os cristais hemiédricos direitos e esquerdos, verificou que os cristais hemiédricos direitos desviam o plano da luz polarizada para a direita (L-tartarato) e os cristais hemiédricos esquerdos desviam para a esquerda (D-tartarato), em igual valor ^{3,4}. Considerado como o pai da estereoquímica orgânica, Pasteur demonstrou que o paratartarato não é um composto puro, mas sim uma mistura racémica (denominando essa mistura de racemato), deduziu que uma estrutura dissimétrica da molécula pode originar a estrutura quiral do cristal e concluiu que moléculas com propriedades químicas e físicas similares podem ter uma organização tridimensional diferente ³⁻⁵. Desta forma, os princípios de dissimetria molecular foram encontrados, sendo que Pasteur continuou o seu trabalho e alcançou mais contribuições importantes para a estereoquímica recente, tais como o fenómeno de diastereoisomerismo, a resolução de racematos através de cristalização fracionada de sais diastereoisoméricos, a racemização de enantiómeros do ácido tartárico e a descoberta do ácido meso-tartárico (ácido tartárico inativo, **Figura 1D**) e o uso de sistemas vivos e a fermentação do ácido tartárico como um processo de resolução enantiomérica ^{3,5}.

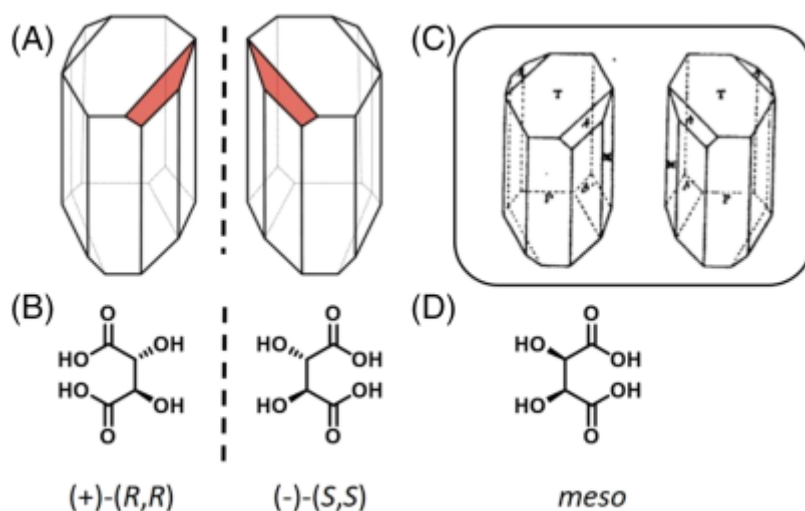


Figura 1.1- (A) Cristais hemiédricos dos tartaratos de sódio-amónio duplos e (B) estruturas químicas dos ácidos tartáricos enantioméricos. A vermelho está a faceta que Pasteur descreve que permite visualizar as imagens no espelho dos cristais. (C) Cristais hemiédricos desenhado por Pasteur e (D) meso-ácido tartárico aquiral do ácido tartárico. Adaptado de [3].

O desenvolvimento estereoquímico entrou numa nova fase, em 1858, quando August Kekulé (Alemanha) e Archibald Scott Couper (Escócia) descobriram independentemente a ideia básica sobre a qual a química orgânica estrutural é baseada, o carbono tetravalente, e que estes átomos se podem juntar uns aos outros para formar cadeias carbonadas através de ligações simples, ligações duplas ou triplas ⁵⁻⁶.

Em 1874, Jacobus Henricus van't Hoff e Jules Achille Le Bel, também trabalhando independentemente, realizaram a postulação da geometria tetraédrica de compostos de carbono e, assim, adicionaram uma terceira dimensão à química bidimensional ¹.

Partindo das ideias de Kekulé, van't Hoff propôs que as quatro valências de um átomo de carbono estão direcionadas para os vértices de um tetraedro com o átomo de carbono no centro ⁵ e introduziu o conceito do átomo de carbono assimétrico, isto é, quando as 4 afinidades do átomo de carbono estão satisfeitas por quatro grupos desiguais, dois tetraedros diferentes são obtidos, um dos quais é a imagem do outro no espelho (não sobreponível) sendo, portanto, 2 fórmulas estruturais isoméricas no espaço ⁴⁻⁷. Consequentemente, van't Hoff propôs que todos os compostos de carbono que em solução rodam o plano de polarização da luz, possuem um átomo de carbono assimétrico, ilustrando esta proposta para um grande número de compostos, entre os quais o ácido tartárico. São assim, explicadas as observações de Pasteur relacionadas com os três isómeros deste composto ⁵: os ácidos dextro- e levorrotatórios, que são enantiómeros e um terceiro isómero possível (meso), no qual a molécula é opticamente inativa como um todo, por conter um plano de simetria, **Figura 1.2**.

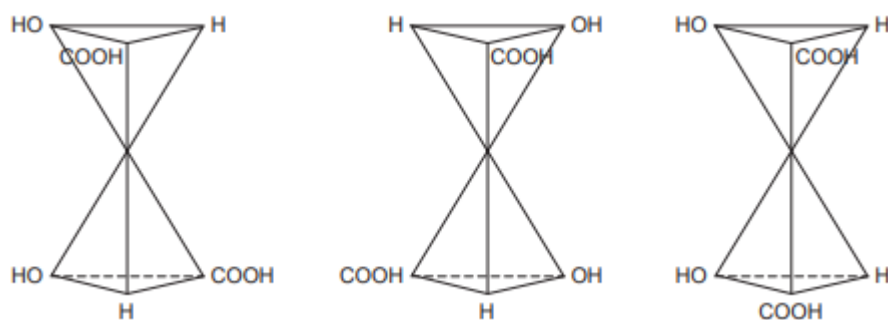


Figura 1.2- Estruturas para os três isômeros do ácido tartárico que são representativos dos modelos tetraédricos usados por van't Hoff. À esquerda, ácido d-tartárico; ao meio, ácido l-tartárico; e à direita, ácido meso-tartárico. Adaptado de [5].

Le Bel, seguindo as teorias de Pasteur, chegou à mesma conclusão a partir de argumentos de simetria da molécula no seu todo. Atualmente, alenos substituídos, espiranos e bifenilos são apenas alguns exemplos de moléculas simétricas que não contêm nenhum carbono assimétrico, confirmando, assim, os seus pontos de vista acerca da assimetria molecular ⁴⁷.

As teorias de van't Hoff e Le Bel, bem como os ramos da estereoquímica que representam, fundiram-se num só, sendo geralmente conhecidos como os fundadores da estereoquímica moderna.

1.1.1. Estereoquímica de compostos quirais

Os termos “quiral” e “quiralidade” são derivados de cheir, a palavra grega para “mão”, que é um dos objetos quirais mais familiares, sendo que no espaço tridimensional, o objeto quiral mais simples é o tetraedro irregular ⁸.

Compostos que partilham a mesma constituição, isto é, fórmula molecular e conectividade de átomos, mas possuem um arranjo espacial diferente são chamados estereoisômeros, sendo estes classificados em enantiômeros e diastereoisômeros. Moléculas quirais que são imagens no espelho uma da outra são designadas por enantiômeros e, por definição, qualquer par de estereoisômeros que não sejam enantiômeros um do outro designam-se por diastereoisômeros ⁹, **Figura 1.3**.

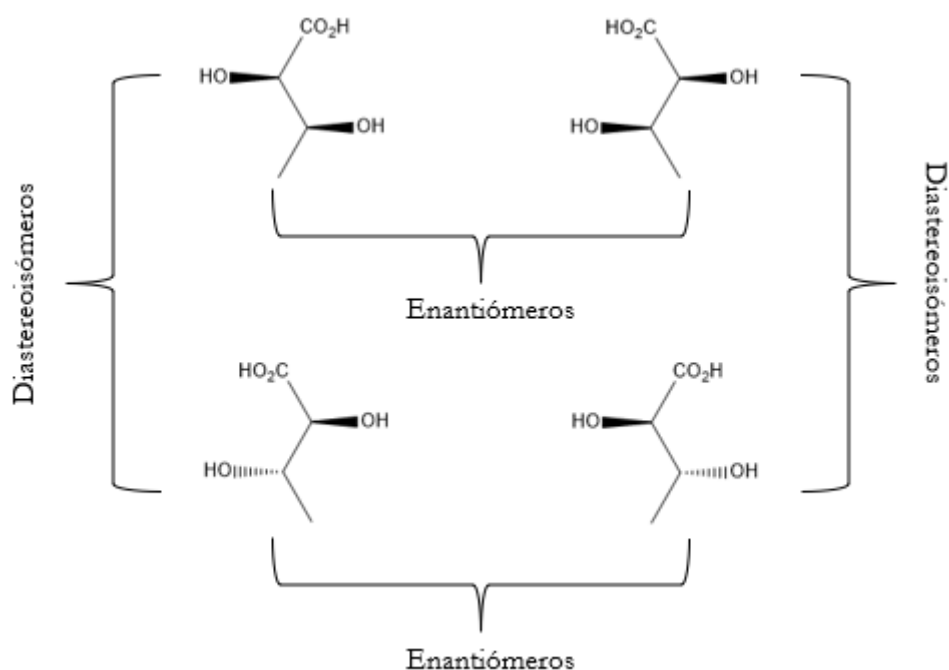


Figura 1.3- Exemplos de enantiômeros e diastereoisômeros relativamente ao ácido 2,3-hidroxibutanóico.

Os enantiômeros têm as mesmas propriedades químicas e físicas quando presentes num ambiente aquiral, mas podem ter propriedades diferentes num ambiente quirais se houver ocorrência de interações diastereoisoméricas, como acontece nos enantiômeros de fármacos quirais, como o esomeprazol e o ibuprofeno, que exibem atividades farmacológicas e farmacocinéticas diferentes porque interagem com enzimas e recetores. Por outro lado, os diastereoisômeros geralmente têm propriedades químicas e físicas diferentes em ambos os ambientes quirais e aquirais ^{9,10}.

Os enantiômeros e os diastereoisômeros podem ser quirais devido à presença de um centro assimétrico, contudo, este nem sempre é o caso. O critério de quiralidade pode ser verificado, para além da presença de um centro(s) assimétrico(s), por outros elementos de quiralidade, ou seja, a presença de um plano de quiralidade, um eixo de quiralidade ou helicidade, possuindo assim quiralidade axial, planar ou helicoidal. Por exemplo, bifenilos têm um eixo quiral e existem na forma de dois enantiômeros, paraciclofanos têm um plano quiral e helicenos existem na forma de hélice ^{10,11}, **Figura 1.4**.

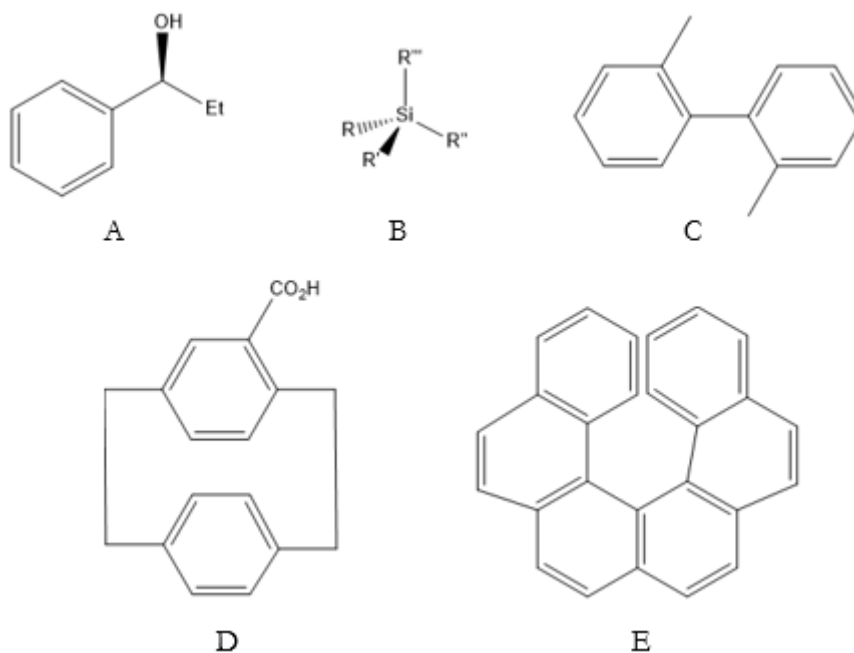


Figura 1.4- Exemplos de moléculas quirais. (A) (S)-1-fenilpropanol, composto quiral com átomo de carbono assimétrico. (B) Silanos, compostos quirais com outro centro assimétrico sem ser o átomo de carbono. (C) (S)-2,2'-dimetilbifenilo, molécula com eixo quiral. (D) ácido carboxílico (R)-[2,2]paraciclofano, molécula com plano quiral. (E) hexaheliceno, molécula helicoidal quiral.

Portanto, como definição inequívoca que fornece uma condição necessária para a quiralidade, um composto é quiral se não é sobreponível à sua imagem no espelho.

A quiralidade pode ser encontrada em todos os níveis da natureza, como por exemplo, proteínas, carboidratos, ADN, bactérias helicoidais, plantas e conchas. Como foi dito anteriormente, a quiralidade pode dar origem a enantiômeros que podem exibir propriedades químicas e físicas diferentes num ambiente quiral. Medicamentos, sabores, fragrâncias e nutrientes são alguns exemplos de compostos biologicamente ativos que são quirais ¹⁰.

Tendo em vista a utilização destes compostos quirais para aplicações biológicas, é extremamente importante apresentarem-se na forma de enantiômeros puros, uma vez que a sua administração na forma racêmica pode provocar consequências distintas e indesejáveis ¹².

Um exemplo destas complicações, que culminou numa tragédia, é a talidomida, fármaco quiral que sofre uma rápida interconversão em condições fisiológicas, **Figura 1.5**, prescrito nos anos 1960 a mulheres grávidas para aliviar enjoos matinais. Uma das formas enantioméricas da talidomida tem efeitos sedativos e antinauseantes, contudo, o outro enantiômero é um potente agente teratogénico, o que provocou efeitos prejudiciais no desenvolvimento embrionário, assim como malformações congénitas em bebés ¹³.

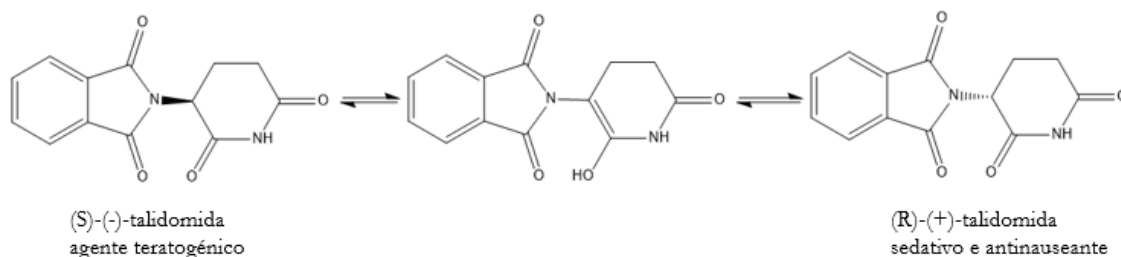


Figura 1.5- Interconversão dos enantiômeros da talidomida.

Na forma de enantiômeros puros, há vários exemplos de estruturas quirais com efeitos farmacêuticos bastante significativos, como é o caso do (S)-ibuprofeno ¹⁴ e (S)-flurbiprofeno ¹⁵, ambos fármacos anti-inflamatórios, e S-DOPA ¹⁶, usado no tratamento de síndromes parkinsonianas,

Figura 1.6.

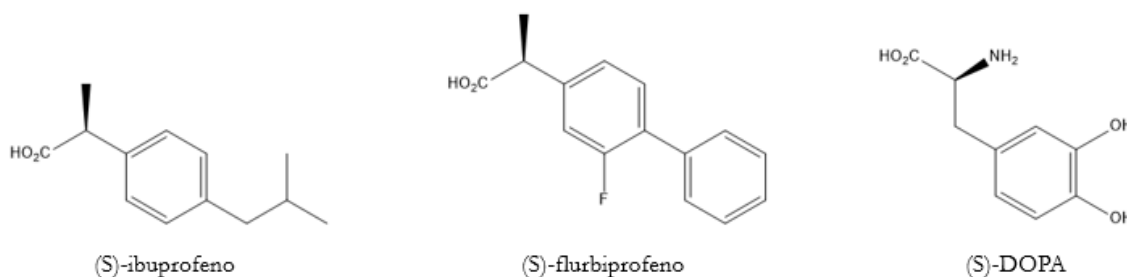


Figura 1.6- Estruturas de fármacos quirais.

Assim, através do acima mencionado, é possível realçar a importância da quiralidade e o papel fundamental que a estereoquímica tem na química moderna, abrangendo um conjunto de matérias, tais como a descoberta de fármacos e a síntese assimétrica.

1.1.2. Síntese Assimétrica

A síntese de compostos quirais puros é um processo fundamental da química orgânica, que continua cada vez mais, a ser associada a áreas como a biologia, medicina e ciências ambientais, conferindo à síntese orgânica um caráter muito dinâmico e interdisciplinar. Para além disso, a quiralidade individual em setores industriais, como o farmacêutico e o alimentar, é de extrema importância ¹⁷.

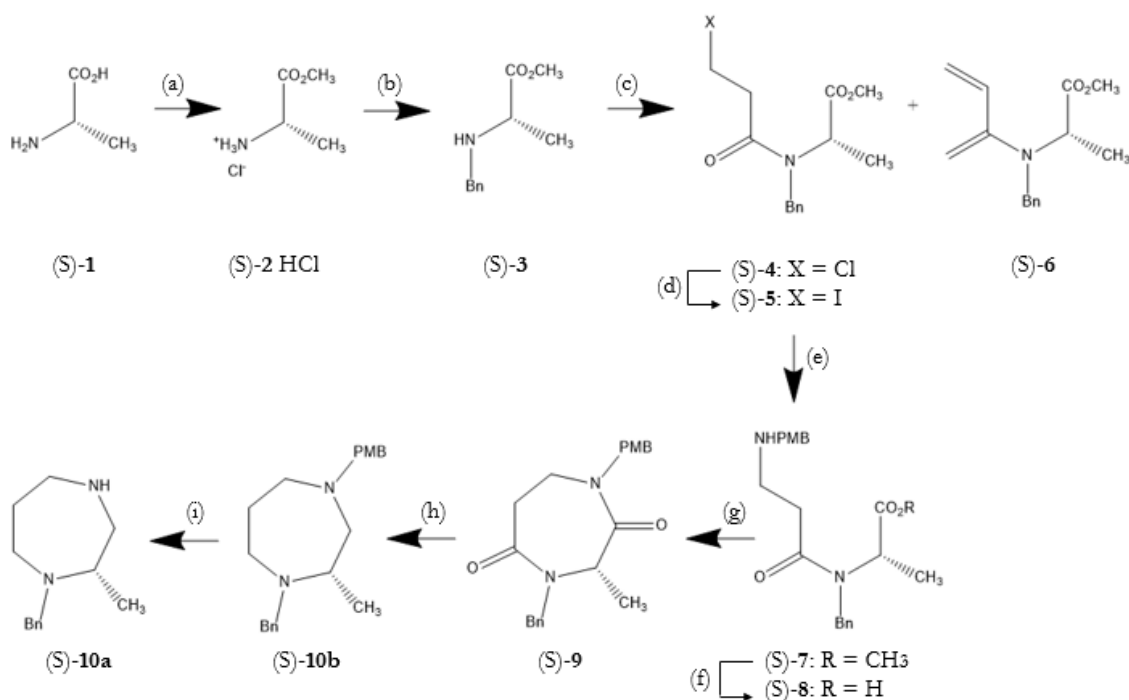
A arte e a ciência da síntese orgânica tendem a evoluir cada vez mais desde a sua criação. Esta fornece o maior poder na projeção e construção de moléculas naturais e de interesse, no processo de descoberta de fármacos, sendo que com as estratégias e metodologias desenvolvidas nas

últimas décadas, os químicos sintéticos apresentam capacidades para a obtenção de quase qualquer produto natural conhecido, se recursos, tempo e esforços forem oferecidos. Assim, sendo, a síntese ideal está a ganhar muita atenção dos químicos sintéticos para enfrentar os pedidos da comunidade científica e da indústria, com o objetivo de produzir uma quantidade suficiente de compostos desejados de um modo sustentável ¹⁸.

Relativamente à obtenção de compostos quirais podemos evidenciar três métodos, resolução de enantiômeros, síntese usando compostos naturais quirais (“chiral pool”) e síntese assimétrica, que pode ser realizada usando auxiliares quirais ou através de catálise assimétrica.

A essência do método de resolução de enantiômeros diz respeito à interação diferencial dos componentes de uma mistura racêmica com um único enantiômero de um composto quiral, isto é, um agente de resolução, para formar um par de diastereoisômeros que, posteriormente, são separados através de um método físico (geralmente cromatografia), seguido de regeneração dos enantiômeros livres. A separação dos elementos de um racemato pode também ser efetuada utilizando HPLC preparativo com uma coluna quiral. Foi desenvolvido recentemente um método de resolução deste tipo para quinolonas racêmicas. As quinolonas são classes de compostos muito importantes que estão intrinsecamente relacionados com problemas de saúde humana e animal, usadas para controlar a inibição bacteriana. A eficácia destas moléculas é diminuída em 50 % porque um dos enantiômeros é ativo farmacologicamente enquanto o outro é inativo e, por vezes, tóxico. O método utilizado para separar este tipo de enantiômeros foi HPLC, com um éter coroa quiral como fase estacionária ¹⁹.

Define-se “chiral pool” como o conjunto de compostos naturais quirais tais como os aminoácidos, hidroxíácidos, hidratos de carbono e terpenos. Na síntese usando estes compostos são realizadas modificações estruturais sobre os mesmos que já possuem um ou mais centros quirais, sendo que nas transformações levadas a cabo não há destruição dos centros quirais. Um exemplo é apresentado em 2017, por Fanter e colaboradores ²⁰ que sintetizaram 1,4-diazepanos com vários substituintes nas posições 1, 2 e 4 a partir de aminoácidos enantiomericamente puros. Estes compostos mostraram uma capacidade de inibição de várias enzimas na biossíntese de colesterol a elevadas concentrações. Numa das fases deste estudo, a partir da (S)-alanina foi possível sintetizar o 1,4-diazepano (S)-**10b** (**Esquema 1.1**) com rendimento de 78 %. A otimização desta sequência sintética possibilitou a síntese de uma grande diversidade destes compostos com diferentes substituintes nas posições 1, 2 e 4 do anel do 1,4-diazepano.



Esquema 1.1- Síntese de 1,4-diazepanos derivados da (S)-alanina. Adaptado de [20].

O método de síntese assimétrica pode ser definido como o processo sintético no qual uma molécula aquiral é convertida noutra quiral. Os estereoisómeros possíveis, enantiómeros ou diastereoisómeros, são formados em quantidades diferentes, havendo de uma forma ideal um grande predomínio de um deles – excesso enantiomérico. Neste processo sintético ocorre indução assimétrica, ou seja, a formação preferencial numa reação química de um enantiómero ou diastereoisómero sobre o outro como resultado da influência de centros quirais já existentes, na estrutura, catalisador ou ambiente.

Para o efeito, os métodos de síntese assimétrica podem ser divididos em quatro classes principais, dependendo de como a influência de um grupo quiral na formação de um novo estereoisómero é exercida: métodos controlados pelo substrato; métodos controlados por um auxiliar; métodos controlados pelo reagente; e métodos controlados pelo catalisador (**Figura 1.7**)²¹.

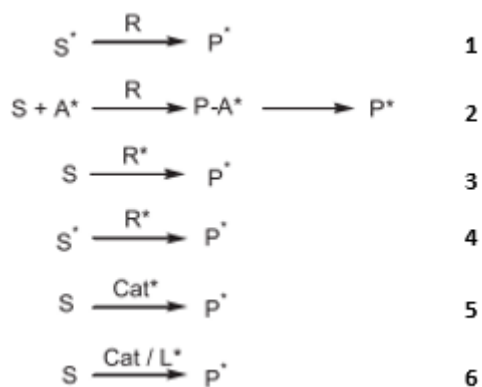
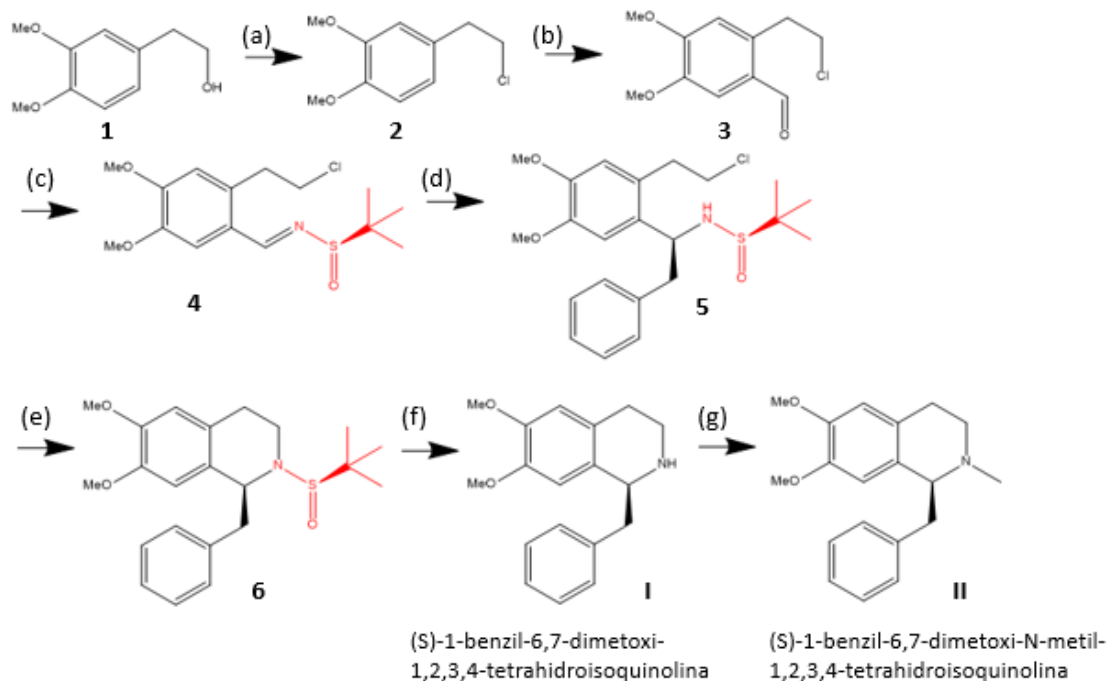


Figura 1.7- Crescimento da síntese assimétrica. Adaptado de [21].

Também chamada de 1ª geração de síntese assimétrica, a reação controlada pelo substrato (**Figura 1.7, 1**) baseia-se numa indução intramolecular na reação de um substrato quiral com um reagente aquiral, num local diastereotópico, ocorrendo preferencialmente a formação de um novo estereoisómero.

Como método de 2ª geração, a reação controlada por um auxiliar (**Figura 1.7, 2**) é uma abordagem bastante similar ao método controlado pelo substrato, uma vez que o controlo assimétrico é alcançado por um grupo quiral que se liga ao substrato. Na síntese assimétrica usando auxiliares quirais ocorre ligação, reversível, de um composto enantiomericamente puro ao reagente de partida em que se pretende criar o novo centro quiral, sendo que após a reação o auxiliar quiral é removido, podendo este de uma forma geral ser reutilizado. Inspirados pela versatilidade da *tert.*-butilsulfinamida, fonte quiral para a síntese de aminas quirais, demonstrou-se uma estratégia eficiente para a síntese de alcaloides de tetrahydroisoquinolina tais como (S)-1-benzil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (**I**) e (S)-1-benzil-6,7-dimetoxi-N-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (**II**) usando *tert.*-butilsulfinamida como auxiliar quiral ²² (**Esquema 1.2**). O uso deste auxiliar quiral amplamente disponível para a introdução da quiralidade torna esta abordagem simples e bastante atrativa.



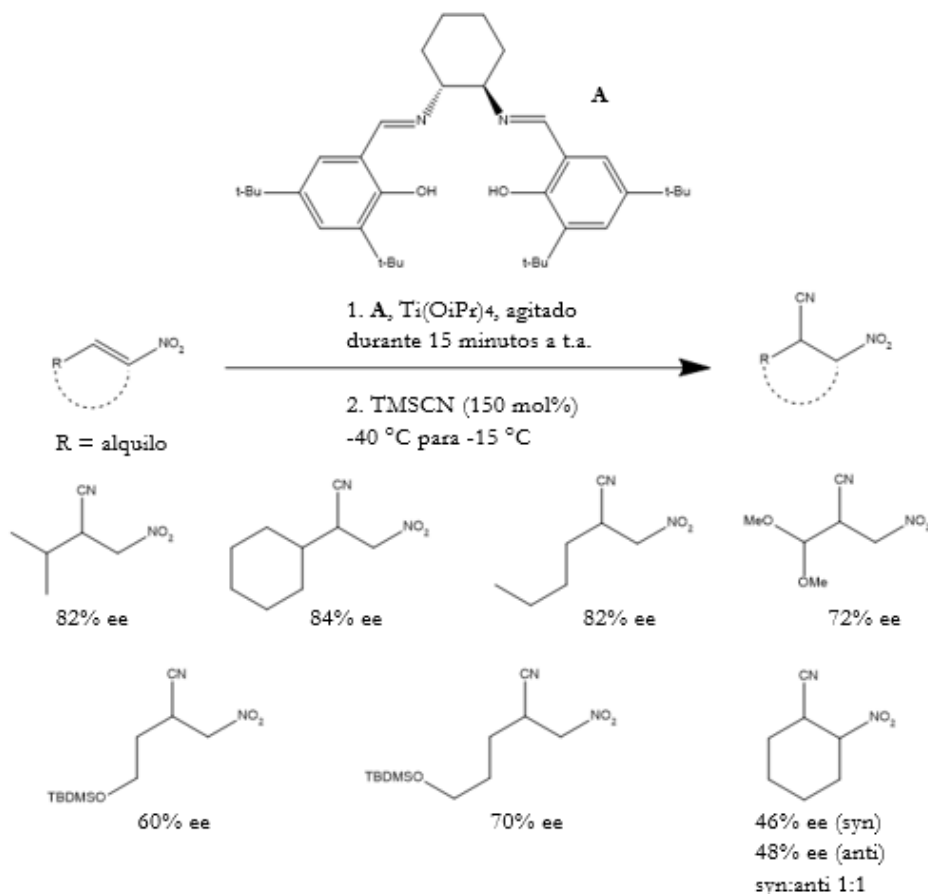
Esquema 1.2- Síntese de alcaloides de tetrahidroisoquinolina usando *tert.*-butilsulfinaida como auxiliar quiral (a vermelho). Adaptado de [22].

A necessidade de dois passos extra no método de 2ª geração, isto é, a ligação e remoção do auxiliar quiral, torna o processo pesado apesar de ser considerado útil. Para o efeito, o método de 3ª geração, ou seja, controlado pelo reagente, evita esta situação. Neste caso, um substrato aquiral é diretamente convertido num produto quiral usando um reagente quiral (**Figura 1.7, 3**) e o controlo estérico é agora definido de uma forma intermolecular, contrastando os métodos de 1ª e 2ª geração.

Nos métodos de 1ª, 2ª e 3ª geração requer-se quantidades estequiométricas de compostos enantiomericamente puros, o que poderá constituir um inconveniente. Para além destes três métodos foi desenvolvido outro, envolvendo a reação de um substrato quiral com um reagente quiral (**Figura 1.7, 4**).

Posteriormente, foram desenvolvidos os métodos controlados pelo catalisador (método de 4ª geração), considerados dos avanços mais significativos em síntese assimétrica. Catalisadores quirais, que podem ser complexos de metais de transição ou biotecnológicos (enzimas, fermentos), são aplicados com o propósito de induzir a conversão de substratos aquirais em produtos quirais (**Figura 1.7, 5 e 6**). Na catálise com ligandos quirais (**Figura 1.7, 6**), a seletividade e eficiência da reação é sempre afetada pela natureza do ligando e a sua interação com o complexo metálico. Este método de síntese assimétrica catalítica tem uma vantagem enorme do ponto de vista económico pois apenas pequenas quantidades de catalisadores quirais são necessárias para gerar grandes quantidades de produtos quirais, tornando-se, assim, uma das áreas de pesquisa e interesse amplamente exploradas em anos recentes. Entre os catalisadores assimétricos mais versáteis com ampla utilidade em síntese

orgânica e catálise assimétrica estão os complexos metálicos de salens quirais, capazes de induzir quiralidade em produtos formados a partir de uma larga variedade de processos químicos, que resultam em produtos úteis com excessos enantioméricos elevados ²³. São usados em adições conjugadas assimétricas de nucleófilos de carbono como, por exemplo, um complexo de titânio-salen preparado a partir do ligando **A** e isopropóxido de titânio catalisa a adição assimétrica de TMS-CN a nitro olefinas (**Esquema 1.3**).



Esquema 1.3- Cianação conjugada assimétrica de nitro olefinas catalisadas por isopropóxido de titânio e o salen **A**. Adaptado de [23]

Benjamin List e David MacMillan foram premiados com o Prémio Nobel da Química 2021 pelo desenvolvimento da organocatálise assimétrica que, através das suas descobertas, tornaram a química mais verde e facilitaram a produção de moléculas assimétricas. As enzimas são constituídas por centenas de aminoácidos, mas geralmente apenas algumas estão envolvidas nas reações químicas. Assim, Benjamin List questionou se uma enzima inteira era realmente necessária para obter um catalisador ou se um aminoácido seria suficiente. Para o efeito, testou se a prolina (em toda a sua simplicidade) poderia catalisar uma reação química e demonstrou que, para além de ser um catalisador eficiente, barato e amigo do ambiente, também tem a capacidade de realizar catálise assimétrica. De forma independente, David MacMillan, que trabalhava com catalisadores metálicos que eram facilmente destruídos pela humidade, focou-se no desenvolvimento de um tipo de catalisador mais

duradouro, sendo que chegou ao seu objetivo ao projetar algumas moléculas capazes de formar um íon imínio, uma das quais provou ser excelente em catálise assimétrica ²⁴. Ambos projetaram vários organocatalisadores baratos e estáveis que podem ser usados para realizar uma ampla variedade de reações químicas e, para além disso, a organocatálise teve um impacto significativo na pesquisa farmacêutica, sendo que o método também passou a ser usado para simplificar a produção de produtos farmacêuticos existentes, como é o caso da paroxetina ²⁵, usada para tratar a ansiedade e depressão.

1.2. Tiazolidinas

Incorporadas na classe dos compostos heterocíclicos, as tiazolidinas são anéis saturados de cinco membros presentes em vários compostos naturais e bioativos, que contêm um grupo tioéter na posição 1 e um grupo amina na posição 3 ²⁶, **Figura 1.8**.

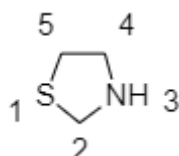


Figura 1.8- Representação e numeração do anel tiazolidínico.

As tiazolidinas têm como seus análogos as tiazolinas, os tiazóis e as oxazolininas. Uma ampla variedade de derivados de tiazolinas estão presentes em reações bioquímicas no organismo, apresentando elevada atividade anticancerígena. Estes foram avaliados em vários estudos e mostraram, por exemplo, uma elevada eficiência antitumoral contra a linha celular do cancro da mama, excelentes níveis apoptóticos contra a linha celular do cancro pulmonar e percentagens de inibição da acetilcolinesterase bastante interessantes ²⁷. Relativamente aos tiazóis, compostos aromáticos, são considerados cruciais no desenvolvimento e descoberta de novos fármacos, estão presentes na estrutura de vários compostos naturais, como a vitamina B1 e o sulfatiazol e apresentam diversas propriedades biológicas (anticancerígenas, antibacterianas, antioxidantes, anti-inflamatórias, entre outras) ²⁸.

As tiazolidinas são os análogos sulfurados das oxazolininas e a diferença entre as outras classes de moléculas encontra-se na saturação do anel, sendo que as tiazolinas apresentam uma ligação dupla e os tiazóis duas ligações duplas, **Figura 1.9**.

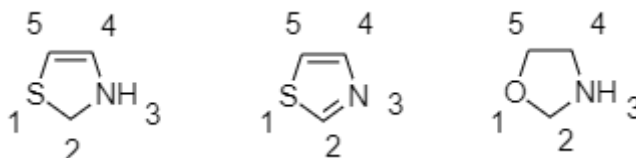
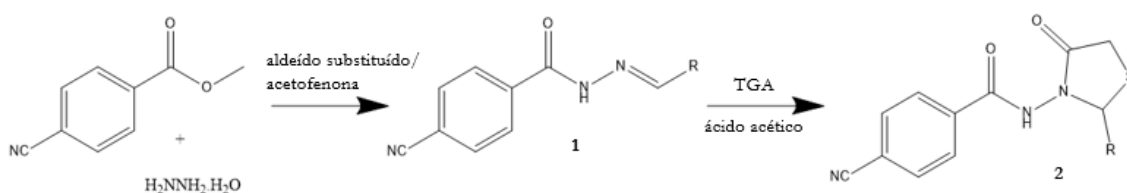


Figura 1.9- Representação e numeração do anel da tiazolina, do tiazol e da oxazolina, respetivamente (da esquerda para a direita).

1.2.1. Vias de Síntese de Tiazolidinas

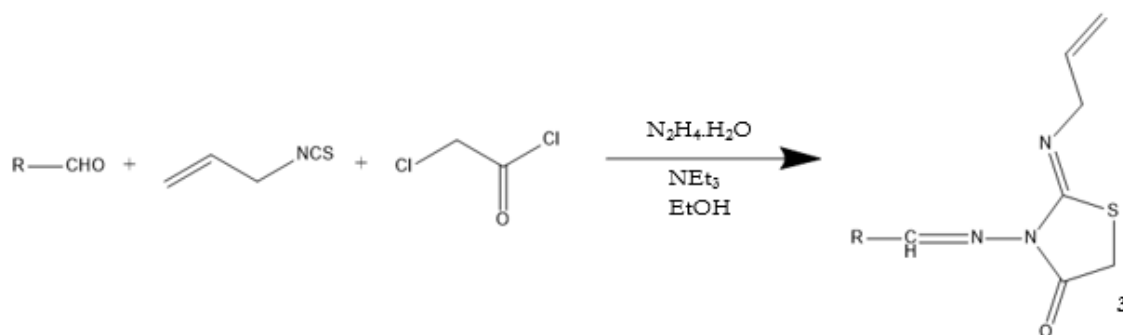
Nos últimos anos, diversas estratégias de síntese de tiazolidinas e seus derivados têm sido introduzidas e investigadas com o objetivo de tornar a química mais verde e eficaz, através da utilização de reagentes baratos, solventes não tóxicos, catalisadores reutilizáveis, síntese catalisada por nanopartículas e síntese sem solventes com elevados rendimentos, utilizando técnicas como irradiação micro-ondas (MWI) e sonoquímica, entre outros. Também, as reações multicomponentes (MCRs) são transformações químicas excelente para a síntese de tiazolidinas, caracterizadas por serem procedimentos simples e ecológicos, capazes de gerar moléculas complexas e que possuem atividades farmacêuticas extraordinárias em menos etapas e com elevada economia atômica ²⁶.

Em 2019, Rahim e colaboradores ²⁹ relataram um método novo e eficaz para a síntese de derivados tiazolidínicos e analisou-os para verificar a capacidade de inibição da α -amilase e urease. Neste estudo, hidrato de hidrazina e 4-cianobenzoato de metilo reagiram com aldeídos substituídos ou acetofenona, em refluxo, resultando na base de Schiff correspondente **1**, que depois reagiu com ácido tioglicólico (TGA) em ácido acético para fornecer o derivado tiazolidínico substituído **2**, **Esquema 1.4**. Vários derivados foram considerados inibidores potentes da α -amilase e urease.



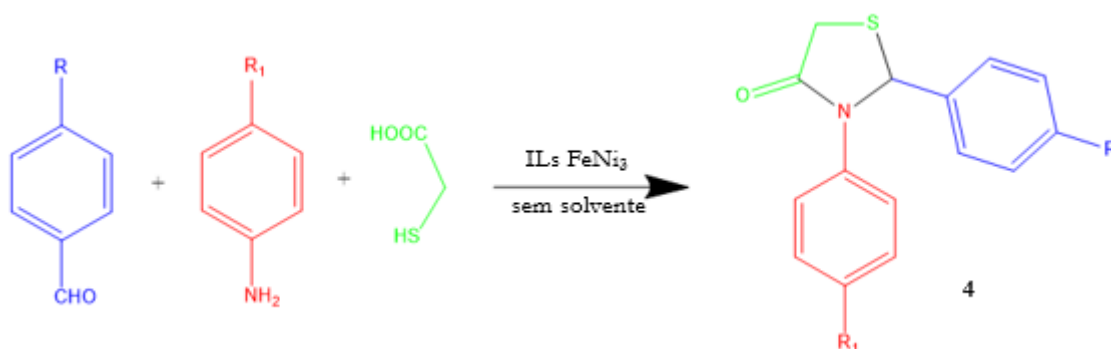
Esquema 1.4- Síntese de derivados tiazolidínicos substituídos **2**, catalisados por ácido. Adaptado de [29].

Kabouding e os seus colaboradores ³⁰ desenvolveram um processo sintético novo e eficaz para a síntese de uma série de derivados de tiazolidinas **3** através de uma reação de condensação-ciclicização numa única etapa da hidrazina com isotiocianato de alilo e uma α -haloacetona na presença de vários aldeídos, **Esquema 1.5**. A reação foi realizada com diferentes catalisadores a diferentes temperaturas e os melhores resultados foram alcançados na presença do catalisador Et_3N com 7 h de refluxo em metanol.



Esquema 1.5- Síntese de derivados tiazolidínicos **3** usando uma base como catalisador. Adaptado de [30].

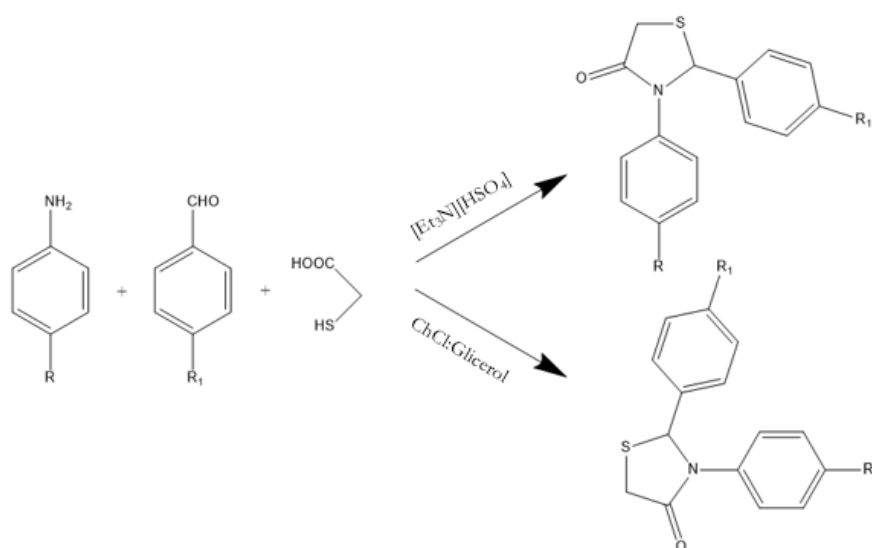
Usando nanopartículas como catalisadores, observou-se elevada atividade, baixo consumo de energia e 100 % de seletividade, logo a sua utilização é adequada para a preparação de compostos heterocíclicos. As nanopartículas apresentam boa estabilidade, são fáceis de separar, possuem elevada área de superfície e o revestimento destas com materiais como o cobre, quitosano e *L*-prolina melhoram a sua atividade ²⁶. Uma nanopartícula magnética (MNP) de um líquido iônico (IL) suportado em FeNi₃ foi utilizada para sintetizar numa única etapa e sem solvente, várias 1,3-tiazolidin-4-onas a partir de aminas, aldeídos e TGA com rendimentos excelentes, foi estabelecida por Sadeghzandeh e os seus colegas ³¹. Este procedimento tem muitas vantagens, tais como a não utilização de solvente e rapidez do processo. O aldeído e a amina sofreram condensação para formar um intermediário imina que reagiu com TGA para fornecer o intermediário que, conseqüentemente, ciclizou para originar o produto **4**, **Esquema 1.6**.



Esquema 1.6- Síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas **4** promovida por nanopartículas magnéticas de líquidos iônicos suportados em FeNi₃. Adaptado de [31].

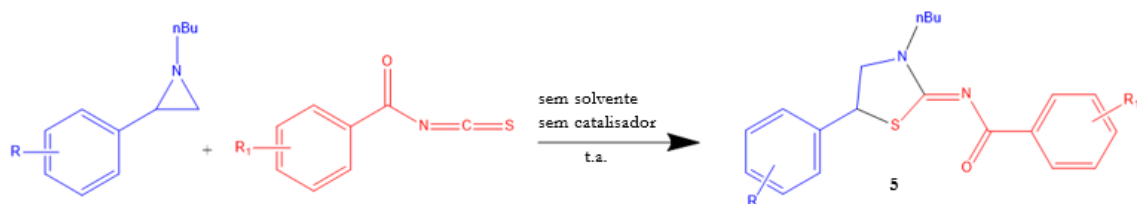
Os líquidos iônicos são solventes e catalisadores poderosos e a síntese assistida por estes apresenta várias vantagens, uma vez que eles não são voláteis, minimizam o desperdício químico, têm uma ampla variedade de combinações aniônicas e catiônicas, possuem elevada estabilidade química e térmica e são facilmente recicláveis ²⁶. Recentemente, a utilidade do Líquido Iônico de Bronsted Acídico (ABIL), particularmente [Et₃NH][HSO₄], recebeu uma atenção considerável por ser um catalisador barato e não é tóxico, também usado para sintetizar derivados de tiazolidinas ³², **Esquema 1.7**.

Solventes eutécticos profundos (DESs) são reconhecidos como uma nova classe de ILs porque partilham muitas características e propriedades com estes. Os DESs são sistemas formados a partir de uma mistura eutéctica de ácidos e bases de Bronsted ou Lewis que podem conter uma variedade de espécies aniônicas e/ou catiônicas³³. Estes são usados como catalisadores ecológicos e são reutilizáveis devido a certas características como ponto de fusão baixo quando comparado a componentes individuais devido à deslocalização da carga em toda a mistura e alta viscosidade e são incombustíveis. A combinação de MCRs com DESs são a sinergia perfeita para a síntese de derivados de tiazolidinas e uma mistura de cloreto de colina:glicerol (ChCl:Gly) é um dos catalisadores mais eficazes nestes processos³⁴, **Esquema 1.7**.



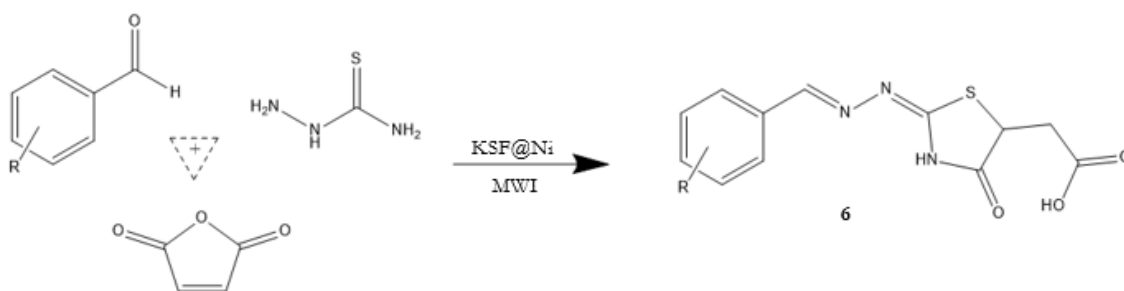
Esquema 1.7- Síntese de derivados tiazolidínicos usando $[\text{Et}_3\text{N}][\text{HSO}_4]$ e ChCl:Glicerol.

Dahiya e os seus colaboradores³⁵ investigaram uma síntese regioselectiva de 2-iminotiazolidinas **5** que foi alcançada pela reação de aziridinas inativas com isotiocianatos de acilo, a temperatura ambiente. Este processo realizou-se sem solvente bem como na ausência de qualquer catalisador, tornando a abordagem mais verde e ecológica, **Esquema 1.8**. Neste caso, os isotiocianatos tiveram um papel quer de nucleófilo ($-\text{SCN}$ ou $-\text{NCS}$) quer de eletrófilo. Este procedimento envolveu uma reação de ciclo-adição [3+2] de aziridinas com heterocomulenos, que fornece uma abordagem promissora para a síntese de derivados tiazolidínicos. Para além disso, quando esta reação foi efetuada na presença de solvente, o rendimento foi comparativamente baixo.



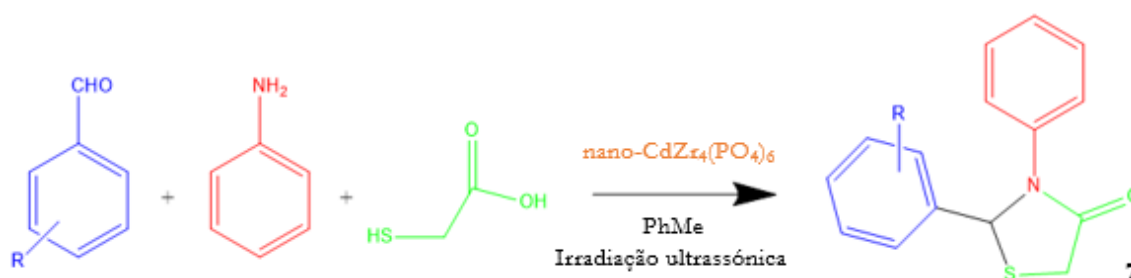
Esquema 1.8- Síntese de 2-iminotiazolidinas **5** através de uma reação de ciclo-adição [3+2], sem o uso de qualquer solvente e catalisador. Adaptado de [35].

O tratamento com micro-ondas promove uma melhor gestão térmica de reações que são sensíveis à temperatura e produz um aquecimento uniforme ²⁶. MCRs assistidas por micro-ondas aumentam as vantagens do processo, ou seja, tempos de reação mais curtos, elevados rendimentos de produtos, minimização de formação de produtos secundários e, a nível económico, verifica-se ser bastante eficaz e benéfico. Uma reação de três componentes, numa única etapa, para a síntese de derivados de tiazolidinas **6** a partir de aldeídos, tiossemicarbazida e anidrido maleico na presença de KSF@Ni como catalisador heterogéneo, sob irradiação micro-ondas, foi desenvolvida ³⁶, **Esquema 1.9**. Os produtos foram obtidos com rendimentos razoáveis, num curto tempo de reação. O catalisador foi reciclado sete vezes e os produtos mostraram atividade antibacteriana contra certas estirpes de bactérias.



Esquema 1.9- Síntese de derivados tiazolidínicos **6** usando irradiação micro-ondas (MWI). Adaptado de [36].

A irradiação com ultrassons é usada como uma fonte de energia alternativa, fornecendo uma via de síntese verde para várias reações e baseia-se no fenómeno de cavitação acústico. Algumas vantagens deste processo são o uso de materiais de partida simples e prontamente disponíveis, a aplicação da metodologia sonoquímica como um método eficaz e meios de ativação inofensivos na química sintética. Uma síntese eficiente de três componentes de 1,3-tiazolidin-4-onas **7** foi descrita por Safaei-Ghomi ³⁷, envolvendo a condensação numa única etapa de aldeídos, anilina e TGA com nano-CdZr₄(PO₄)₆ como catalisador heterogéneo, sob irradiação com ultrassons, **Esquema 1.10**.



Esquema 1.10- Síntese de 1,3-tiazolidin-4-onas **7** assistida por irradiação ultrassónica, usando nano-CdZr₄(PO₄)₆ como catalisador. Adaptado de [37].

Para além das vias de síntese acima mencionadas, as tiazolidinas também podem: ser sintetizadas sem catalisador ³⁸; sem solvente ³⁹; ser sintetizadas através de catálise metálica ⁴⁰; seguir uma síntese “multi-etapas” ⁴¹; e ser sintetizadas por um método em superfície ⁴².

1.2.2. Propriedades e Aplicações das Tiazolidinas

Uma classe importante de compostos orgânicos, que possui várias aplicações em vários ramos da ciência, é a dos compostos heterocíclicos. As tiazolidinas inserem-se nesta classe e exibem propriedades medicinais e farmacêuticas relevantes. No núcleo da tiazolidina, diversas substituições são possíveis nas posições 2, 4 e 5, responsáveis por melhorar a eficácia farmacêutica dos compostos.

As tiazolidinas e os seus derivados são componentes chave de muitos produtos naturais e de fármacos (**Figura 1.10**) e este núcleo está também presente em muitos compostos sintéticos.

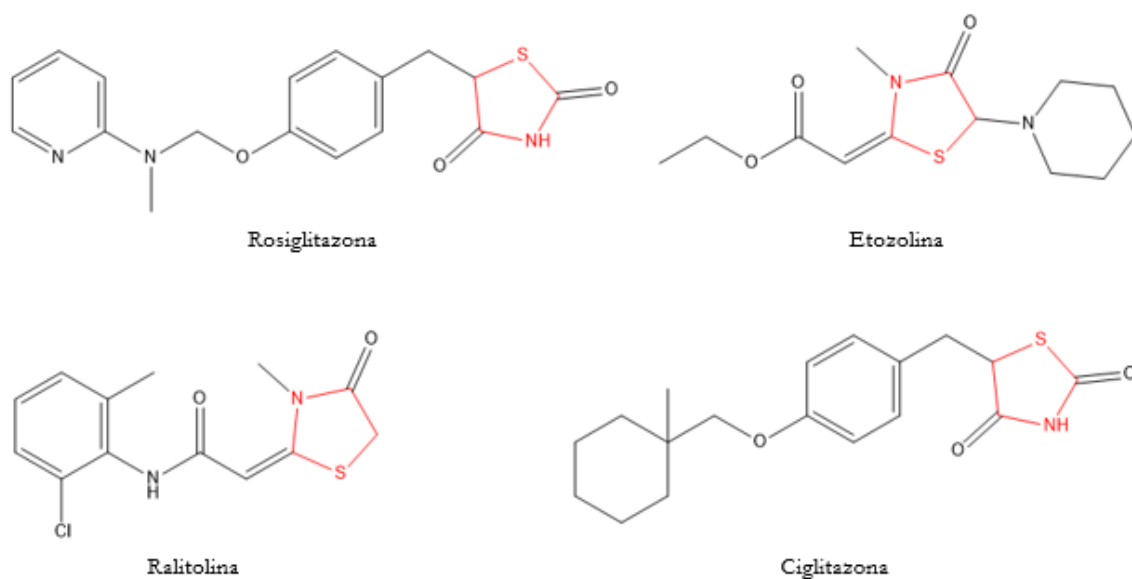


Figura 1.10- Exemplos de alguns fármacos comercialmente disponíveis, com núcleos tiazolidínicos.

Abdelmajeid e os seus colaboradores⁴³ sintetizaram o derivado **8** (**Figura 1.11**) e verificaram que este possui uma atividade antimicrobiana potente contra *E. coli* (estirpes bacterianas Gram-negativas e Gram-positivas), *S. aureus* (estirpe bacteriana Gram-positiva) e *A. Flavus* e *C. albicans* (duas espécies de fungos). Este derivado é seguro para o ambiente e para os humanos, sendo utilizado em produtos de beleza e indústrias de tecidos e tinturarias como emulsificante e surfactante.

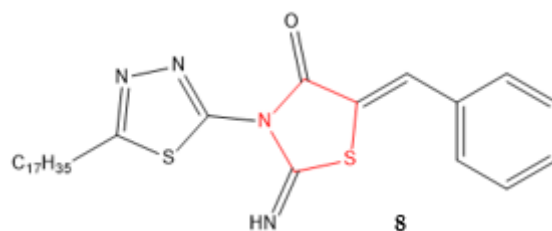


Figura 1.11- Derivado tiazolidínico **8** com atividade antimicrobiana.

Em 2018, Rodrigues e o seu grupo ⁴⁴ sintetizaram alguns derivados tiazolidínicos que mostraram exibir citotoxicidade e genotoxicidade seletivas e foram rastreados nas linhas celulares NCI-H292 (carcinoma pulmonar humano), MCF-7 (adenocarcinoma da mama), HEP-2 (carcinoma do cérvix), K562 (leucemia) e HT29 (adenocarcinoma do cólon) e células não tumorais. A genotoxicidade e citotoxicidade mais elevadas foram encontradas para o composto **9** (Figura 1.12) com o valor de IC50 mais baixo para NCI-H292 demonstrando, assim, a sua atividade anticancerígena.

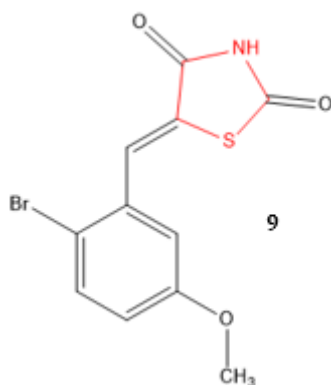


Figura 1.12- Derivado tiazolidínico **9** com atividade anticancerígena.

Uma grande variedade de compostos derivados de tiazolidinas **10** (Figura 1.13) foram sintetizados por Yeh e os seus colegas ⁴⁵, tendo a maioria deles exibido inibição da atividade enzimática das isoformas da enzima glutaminase KGA (“kidney-type glutaminase”), GAB e GAC (glutaminase B e C, respetivamente). Adicionalmente, estes compostos inibiram o crescimento celular e a produção de glutamato.

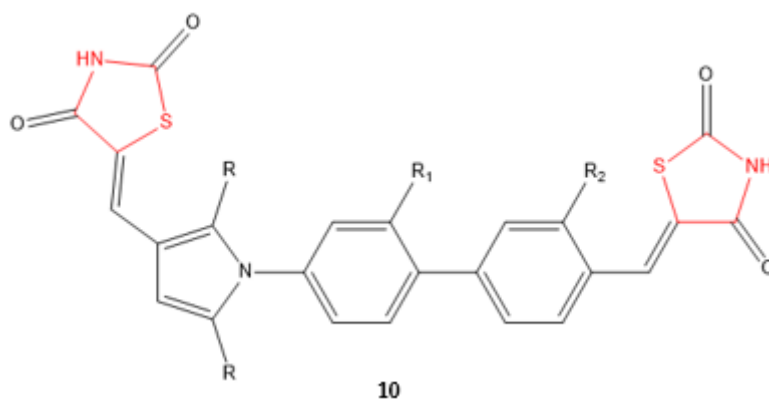


Figura 1.13- Derivados tiazolidínicos **10** com atividade anti-inflamatória.

A malária é uma doença comum e com risco de vida, transmitida pelas mordidas de mosquitos *Anopheles* femininos infetados e causada pelos parasitas protozoários da espécie *Plasmodium*. O parasita mais letal (e espécie predominante) é *Plasmodium falciparum*, que é um

importante fator na persistência desta doença como ameaça à saúde pública mundial. Para o efeito, uma série de híbridos de quinolina-tiazolidinona contendo derivados arilideno foram desenvolvidos como agentes anti-maláricos, por Jain e os seus colegas ⁴⁶. Os derivados **11** (**Figura 1.14**) exibiram atividade antiparasitária contra as estirpes sensíveis à cloroquina 3D7 e RKLK de *Plasmodium falciparum*.

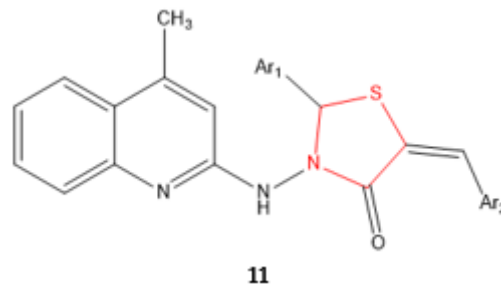


Figura 1.14- Derivados de tiazolidinas **11** com atividade antiparasitária.

HIV-1 RT atua como um alvo principal para a síntese de inibidores para o tratamento de HIV. O núcleo da tiazolidina contém elementos essenciais (por exemplo, substituições em C-2 e N-3) que são necessários para a inibição de HIV. Assim, uma série de derivados tiazolidínicos foram sintetizados por Hidaka e colaboradores ⁴⁷, tendo o composto **12** (**Figura 1.15**) exibido uma atividade significativa contra a protease HIV-1 e contra as estirpes resistentes a lopinavir/ritonavir ou darunavir.

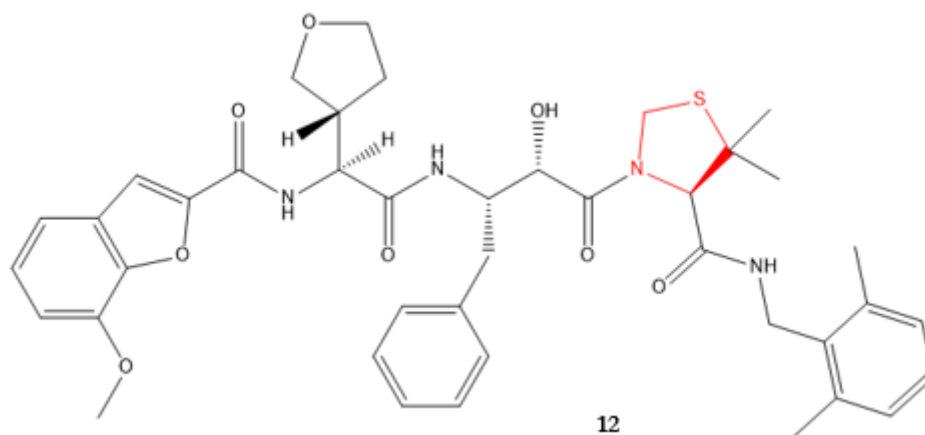


Figura 1.15- Derivado tiazolidínico **12** com atividade antiviral.

A hiperglicemia pós-prandial pode ser controlada pelo atraso da absorção da glicose resultando da digestão de carboidratos. A α -amilase é o iniciador da hidrólise dos polissacarídeos, portanto desenvolver inibidores da α -amilase pode levar ao desenvolvimento de novos tratamentos para distúrbios metabólicos como diabetes mellitus. Kumar e o seu grupo ⁴⁸ desenvolveram uma nova síntese de derivados tiazolidínicos e o composto **13** (**Figura 1.16**) mostrou 90,04 % de inibição

em relação à α -amilase e a interação de **13** e α -amilase pancreática humana era a mesma que a acarbose (fármaco redutor da glicemia).

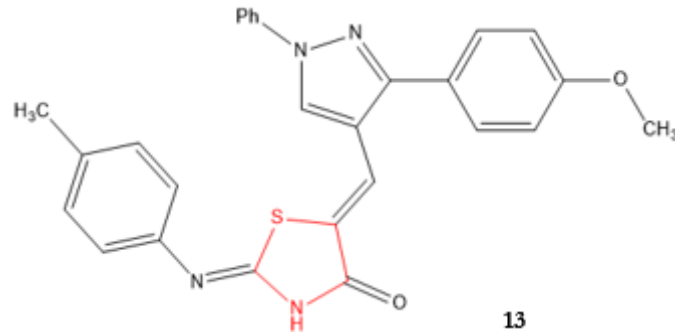


Figura 1.16- Derivado de tiazolidina **13** com atividade antidiabética.

Em 2017, Constantin e os seus colaboradores ⁴⁹ desenvolveram uma nova síntese, seletiva e não tóxica de derivados de tiazolidinas contendo xantina na sua estrutura. Após avaliação, verificou-se que o composto **14** (**Figura 1.17**) possuía a atividade antioxidante mais potente.

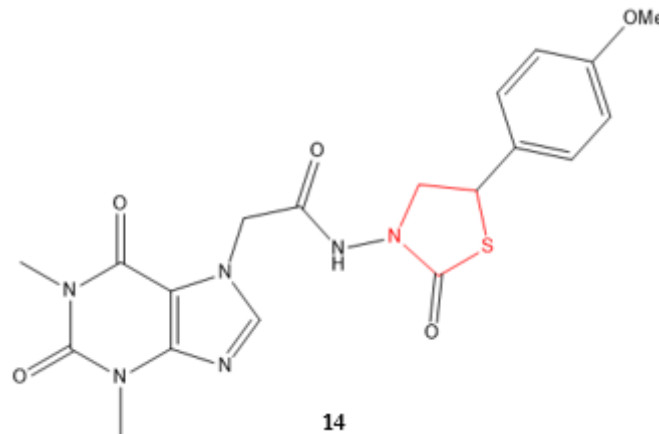


Figura 1.17- Derivado tiazolidínico **14** com atividade antioxidante.

Uma nova série de derivados de tiazolidinas **15** (**Figura 1.18**) foi sintetizada e avaliada biologicamente como agentes anticonvulsivantes, por Faizi e os seus colegas ⁵⁰. Os compostos possuem os grupos funcionais essenciais para a ligação de recetores de benzodiazepinas ao anel da 4-tiazolidinona como um farmacóforo anticonvulsivante. Alguns destes derivados **15** mostraram atividade convulsivante significativa.

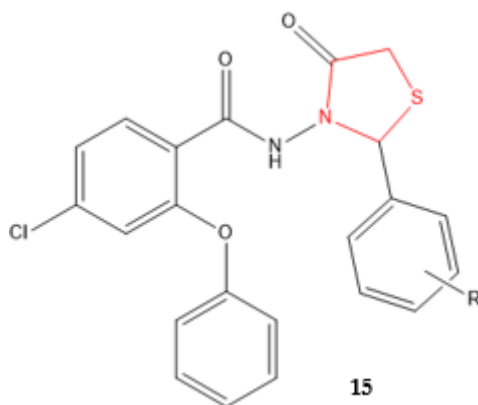


Figura 1.18- Derivados de tiazolidinas **15** com atividade anticonvulsivante.

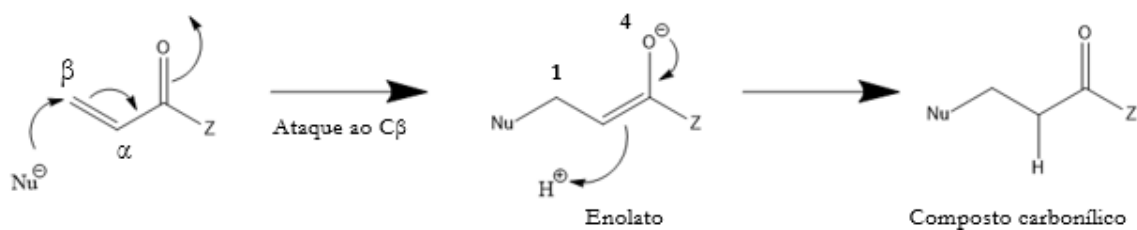
Adicionalmente, as tiazolidinas também são usadas como inibidores da tirosil-DNA fosfodiesterase I (Tdp1) ⁵¹, na modificação peptídica e proteica ⁵², na síntese química de proteínas ⁵³, como ativadores do sistema imunitário ⁵⁴ e atuam também como agentes imunoestimulantes ⁵⁵.

As tiazolidinas e os seus derivados estão também envolvidos em vários processos de síntese como precursores sintéticos, são biomarcadores potenciais para stress oxidativo e exposição ao formaldeído ⁵⁶ e são ainda inibidores induzíveis de óxido nítrico sintases (iNOS) ⁵⁷, e entre muitas outras aplicações.

1.3. Reação de Michael

A formação de ligações carbono-carbono usando reagentes organometálicos e na presença de ligandos quirais tem se tornado uma das áreas de síntese assimétrica com mais sucesso nos últimos ^{17,58}. A reação de Michael, também comumente denominada adição conjugada, consiste na adição nucleofílica de um carbanião ou outro nucleófilo (dador de Michael) ao carbono β de um composto carbonílico α,β -insaturado (aceitador de Michael). É um dos métodos mais úteis e versáteis para a formação de ligações C-C, pois permite a obtenção de produtos quirais que podem ser precursores para diversos tipos de compostos com atividade biológica ^{18,59}.

O processo geral da reação de Michael pode ser definido em três passos diferentes (**Esquema 1.11**): (1) a ativação do pró-nucleófilo, originando um enolato ou uma espécie nucleofílica semelhante (por exemplo, silil enol éter ou uma enamina); (2) a reação de adição conjugada (adição-1,4); e (3) a adição de um eletrófilo, que reage com o intermediário aniônico estabilizado gerado no processo de adição conjugada ⁶⁰.



Esquema 1.11- Mecanismo da reação de adição de Michael. Z= Alquilo, arilo, H, halogéneo, OR, NR¹R²; R, R¹, R² = alquilo, arilo, H.

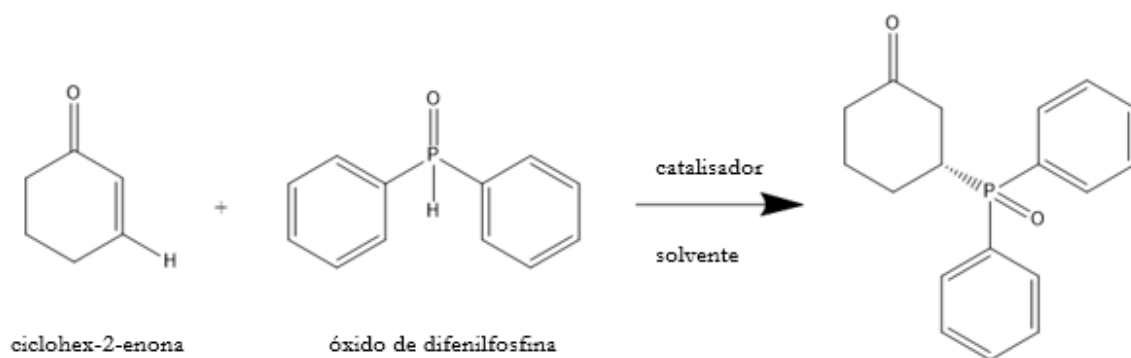
Apesar da adição de Michael ser geralmente considerada como a adição de nucleófilos enolato a olefinas ativadas, uma vasta gama de grupos funcionais possui nucleofilicidade suficiente para atuar como dadores de Michael. As reações envolvendo aminas ⁶¹, álcoois ⁶², tióis ⁶³ e fosfinas ⁶⁴ são tipicamente referidas como adições do tipo Michael.

O aceitador de Michael possui um grupo eletroatrator que favorece a adição-1,4 e, simultaneamente, estabiliza o intermediário aniônico. Os aceitadores de Michael são muito mais numerosos e variados do que os dadores de Michael, devido à quantidade de grupos eletroatradores que permitem a adição conjugada. Exemplos de aceitadores de Michael disponíveis comercialmente são os ésteres de acrilato, acrilamidas, vinil sulfonas, vinil cetonas, nitroetenos, aldeídos α,β -insaturados e azocompostos, entre outros ⁶⁵.

1.3.1. Substratos

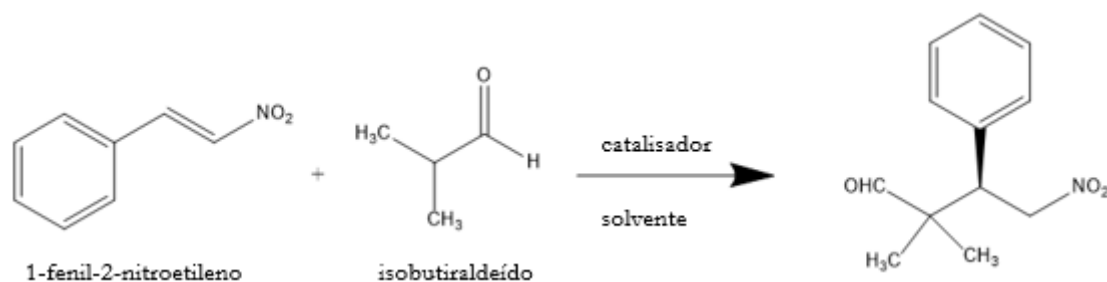
Como mencionado anteriormente, quando os dadores de Michael envolvem carbaniões, o passo inicial da adição é a remoção de um protão de um grupo metileno ativo. Assim, as estruturas dos dadores de Michael devem estabilizar a carga negativa resultante. Exemplos de substratos com estas características são cetonas, aldeídos, nitrilos, sulfonas, nitronas, amidas, malonatos e acetoacetatos ⁶⁵.

Uma reação do tipo Michael organocatalítica enantiosseletiva de cetonas α,β -insaturadas e óxidos de fosfina foi desenvolvida utilizando organocatalisadores multifuncionais ⁶⁶. As reações entre enonas cíclicas e nucleófilos de óxido de fosfina tiveram bastante sucesso e, por exemplo, a ciclohex-2-enona reagiu com óxido de difenilfosfina para formar o produto de Michael com 94 % de rendimento e 90 % de excesso enantiomérico (**Esquema 1.12**). Neste estudo, foram obtidos rendimentos e excessos enantioméricos excelentes na reação de óxido de difenilfosfina e uma variedade de ciclohex-2-enonas 3-substituídas.



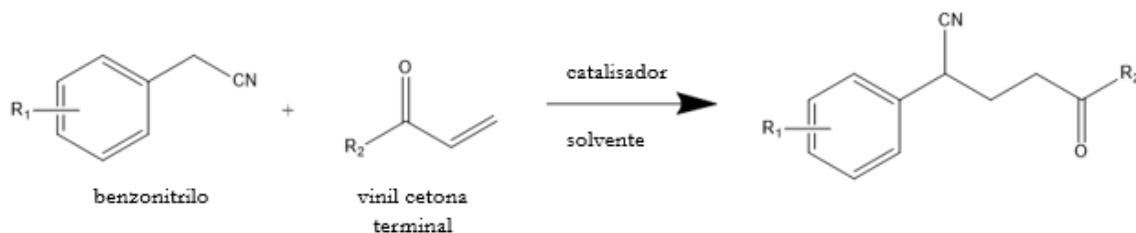
Esquema 1.12- Reação do tipo Michael com uma cetona como substrato.

Luo e os seus colegas ⁶⁷ realizaram um estudo altamente eficiente da reação de Michael assimétrica de aldeídos a nitroalcenos com éteres silílicos como organocatalisadores. Vários aldeídos foram usados na reação de adição conjugada, fornecendo produtos com excelentes rendimentos e enantiosseletividades. Com a utilização de um substrato como o isobutiraldeído, apenas 65 % de rendimento e 76 % de *ee* foram obtidos, possivelmente devido ao grande impedimento estérico em torno do carbono α (**Esquema 1.13**). Esta abordagem sintética foi considerada bastante promissora para o interesse dos autores para a construção de compostos biologicamente ativos.



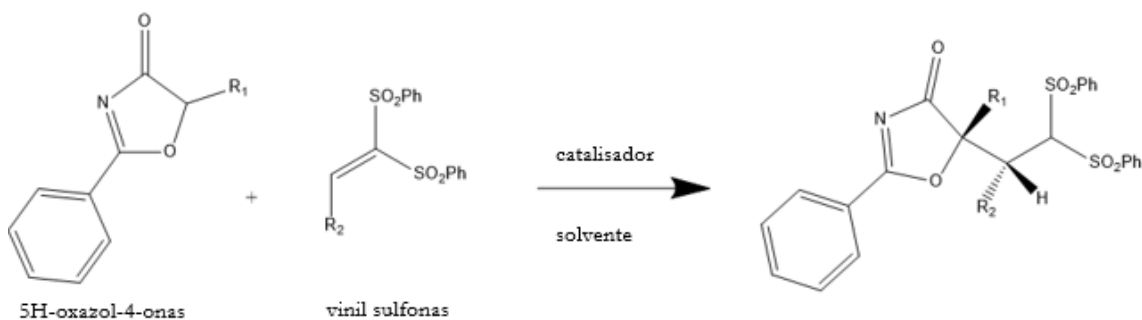
Esquema 1.13- Reação de adição de Michael com um aldeído como substrato.

Uma reação de adição conjugada eficiente catalisada por níquel de benzonitrilos a vinil cetonas terminais foi desenvolvida por Zhang e os seus colaboradores (**Esquema 1.14**) ⁶⁸. A reação fornece um procedimento novo e eficaz para a síntese de benzonitrilos α -funcionalizados com uma vasta diversidade estrutural sob condições de reação suaves, evitando o uso de uma base forte. Este trabalho tem potencial utilidade no desenvolvimento de uma variante enantiosseletiva usando ligandos de nitrogénio quirais.



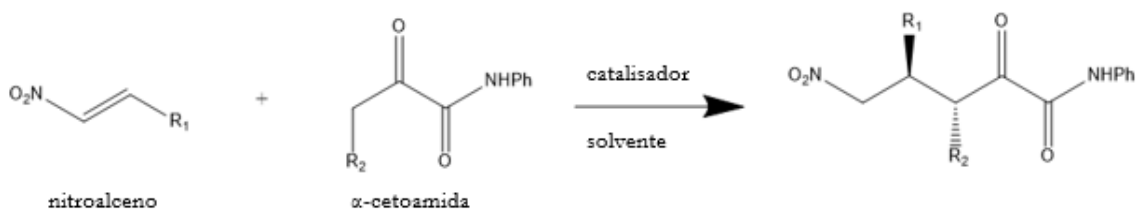
Esquema 1.14- Reação de adição conjugada com um nitrilo como substrato.

A adição de Michael assimétrica de 5H-oxazol-4-onas a vinil sulfonas foi desenvolvida (**Esquema 1.15**)⁶⁹. Neste estudo, elevadas enantiosseletividades (até > 99 % *ee*) e diastereosseletividades foram observadas para diferentes padrões de substituição no anel aromático de vinil sulfonas 2-fenil-substituídas. Os produtos obtidos mostraram-se fragmentos sintéticos importantes para aceder convenientemente aos análogos monofluorados de derivados de ácidos carboxílicos biologicamente importantes.



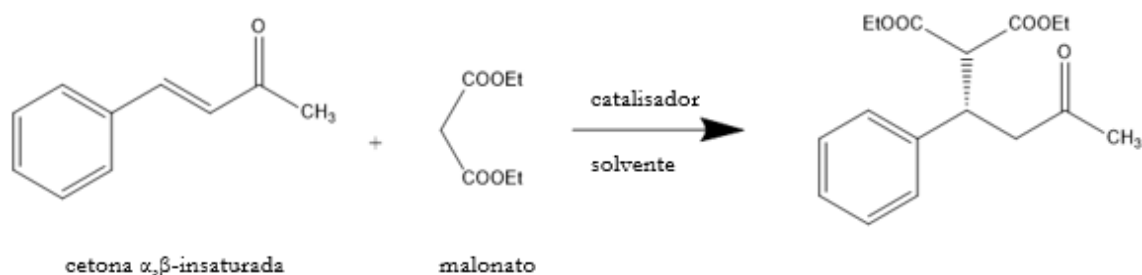
Esquema 1.15- Reação de adição de Michael com uma sulfona como substrato.

A primeira adição conjugada assimétrica organocatalítica eficiente de α -cetoamidas a nitroalcenos usando uma amino-tioureia como catalisador foi desenvolvida por Baslé e os seus colegas⁷⁰ (**Esquema 1.16**). Obtiveram-se os produtos de Michael com elevados rendimentos (até 94 %), muito boa seletividade *anti* e excelente enantiosseletividade (até 99 % *ee*).



Esquema 1.16- Reação de adição de Michael com uma amida como substrato.

Uma adição de Michael assimétrica de malonatos a cetonas α,β -insaturadas foi desenvolvida⁷¹. Catalisadas por uma amina-tioureia, as reações forneceram produtos com excelentes rendimentos e enantiosseletividades. No **Esquema 1.17** é apresentada uma reação em que os produtos foram obtidos com rendimento de 92 % e 96 % de *ee*.



Esquema 1.17- Reação de adição de Michael com um malonato como substrato.

1.3.2. Ligandos Quirais

A adição de Michael catalisada por zinco tornou-se de grande importância devido ao vasto alcance de substratos, condições de reação suaves e excelente reatividade e seletividade, juntamente com a disponibilidade de uma variedade de ligandos quirais. Considerado como um metal barato, abundante e menos tóxico, o zinco ocupa uma posição importante na química verde e, conseqüentemente na síntese orgânica. Assim, a utilização de ligandos quirais adequados, como bis(oxazolina), 1,1'-bi-2-naftol (BINOL) e Pró-Fenol, torna a reação altamente diastereosseletiva e enantiosseletiva e facilita a síntese assimétrica de muitas moléculas biologicamente ativas ⁷².

Os ligandos do tipo BINOL, possuindo quiralidade axial foram usados numa reação de adição de Michael enantiosseletiva de 2-hidroxi-2'-metoxiacetofenona a várias cetonas conjugadas, catalisada por zinco. Shibasaki e os seus colegas ⁷³ usaram o derivado de BINOL **1** (Figura 1.19) como ligando nesta reação (Esquema 1.18).

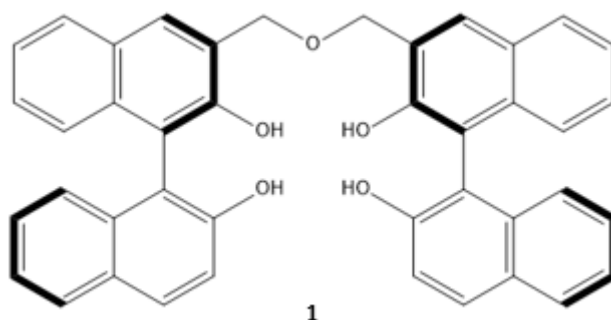
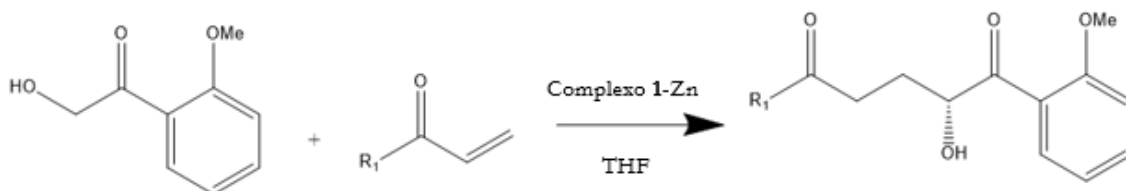


Figura 1.19- Ligando quiral de BINOL **1**.

A reação mostrou rendimentos e estereosseletividades muito boas, mesmo com 1 mol % do catalisador, sendo que uma transformação posterior dos produtos de Michael em ésteres e amidas úteis através de rearranjos foram também levadas a cabo.



Esquema 1.18- Adição de Michael enantiosseletiva catalisada por um complexo de zinco-BINOL de 2-hidroxi-2'-metoxiacetofenona a cetonas conjugadas. Adaptado de [73].

Em 2006, Du e os seus colaboradores ⁷⁴ realizaram adições de Michael assimétricas de nitroalcanos a nitroalcenos catalisadas por complexos de zinco da bis(oxazolina) **2** e bis(tiazolina) **3** (Figura 1.20).

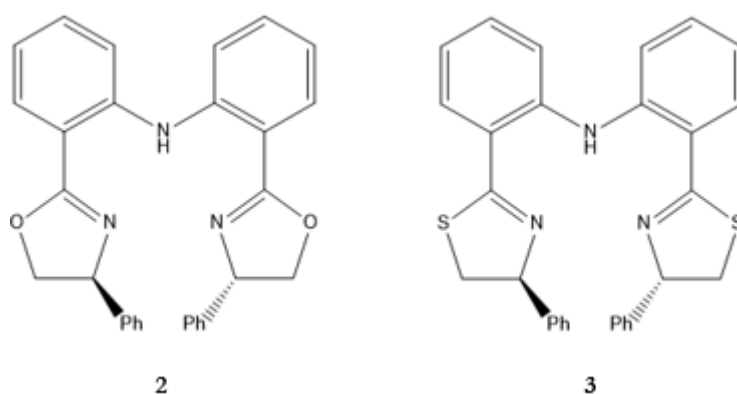
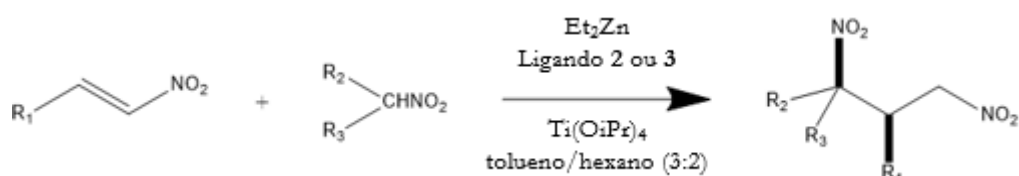


Figura 1.20- Ligandos quirais de bis(oxazolina) **2** e bis(thiazolina) **3**.

A reação (**Esquema 1.19**) mostrou excelente conversão e bons rendimentos e enantiosseletividades. O produto *syn* foi o principal e a adição de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ juntamente com solventes não polares (misturas de tolueno e hexano) aumentaram o rendimento e seletividade consideravelmente.



Esquema 1.19- Adição de Michael assimétrica catalítica de nitroalcanos a nitroalcenos usando complexos de zinco bis(oxazolina) ou zinco-bis(thiazolina). Adaptado de [74].

Ligandos do tipo piridina bis(oxazolina), designados pybox, foram inicialmente introduzidos por Nishiyama ⁷⁵ para reações de hidrossilação catalíticas assimétricas. O ligando *i*-Pr-pybox **4** (**Figura 1.21**) tem um papel crucial na área das reações enantiosseletivas ⁷⁶.

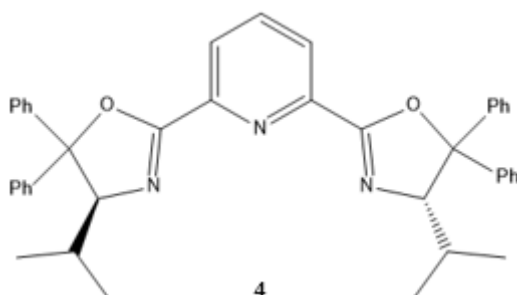
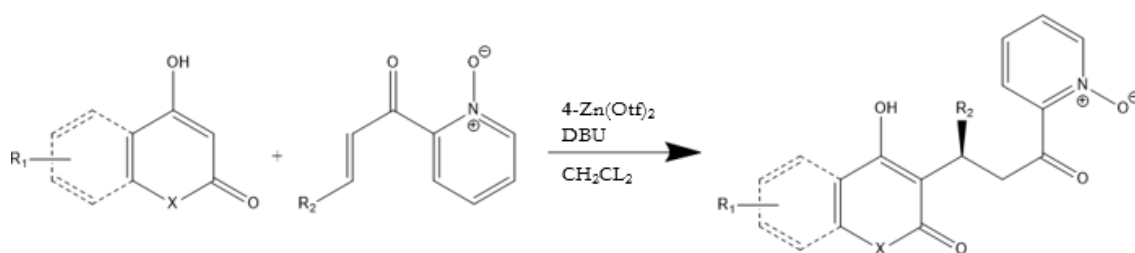


Figura 1.21- Ligandos quiral do tipo piridina bis(oxazolina) **4**.

Para o efeito, um processo sintético eficaz para a formação de (*R*)-Varfarina e outros compostos relacionados usando $\mathbf{4}\text{-Zn}(\text{OTf})_2$ como sistema catalítico foi desenvolvido por Singh e seus colegas ⁷⁷ (**Esquema 1.20**) e a reação forneceu excelentes rendimentos e enantiosseletividades.



Esquema 1.20- Adição de Michael assimétrica usando um catalisador de zinco-pybox. Adaptado de [77].

Em 2012, Trost e os seus colegas ⁷⁸ estabeleceram uma ciclo-adição [3+2], altamente diastereosseletiva e enantiosseletiva de ésteres α,β -insaturados e 3-hidroxioxindóis, catalisada por um complexo dinuclear de zinco-Pró-Fenol **5** (**Figura 1.22**).

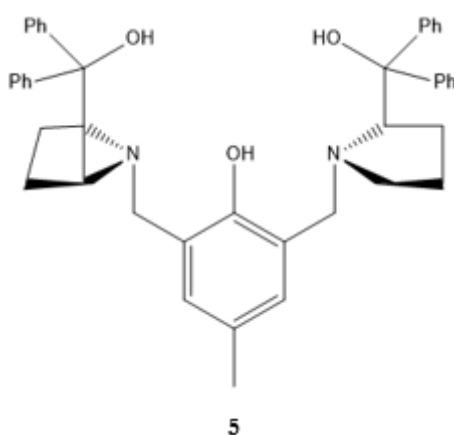
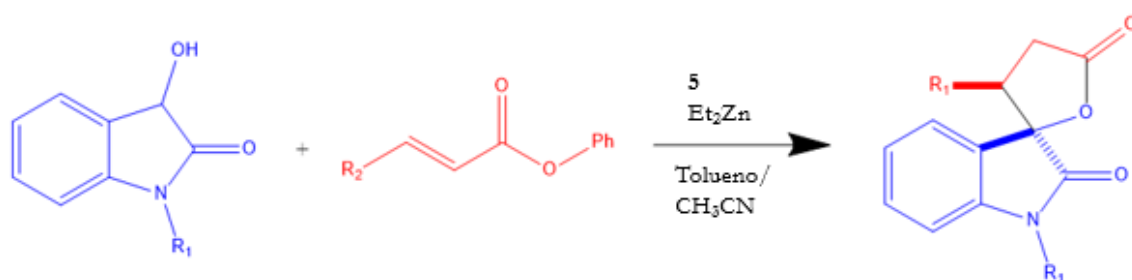


Figura 1.22- Ligando Pró-Fenol **5** usado na adição de Michael catalisada por zinco. Adaptado de [78].

As adições de Michael estereosseletivas de 3-hidroxioxindóis e as transesterificações consequentes forneceram δ -lactonas espirocíclicas (**Esquema 1.21**).



Esquema 1.21- Adição de Michael assimétrica usando um catalisador de zinco-Pró-Fenol. Adaptado de [78].

Wang e os seus colegas ⁷⁹ introduziram um sistema catalítico para a adição de Michael assimétrica de cetonas a malonatos de alquilideno e alilideno com rendimentos bons a excelentes e elevadas estereosseletividades. O ligando **6** (**Figura 1.23**) é bifuncional e determina a estereosseletividade da reação. O grupo amina livre reage com a cetona e fornece a enamina. Entre os sais metálicos rastreados, $Zn(SbF_6)_2$ deu o melhor rendimento e estereosseletividade elevada.

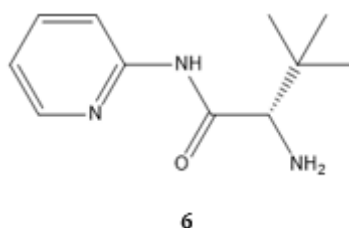
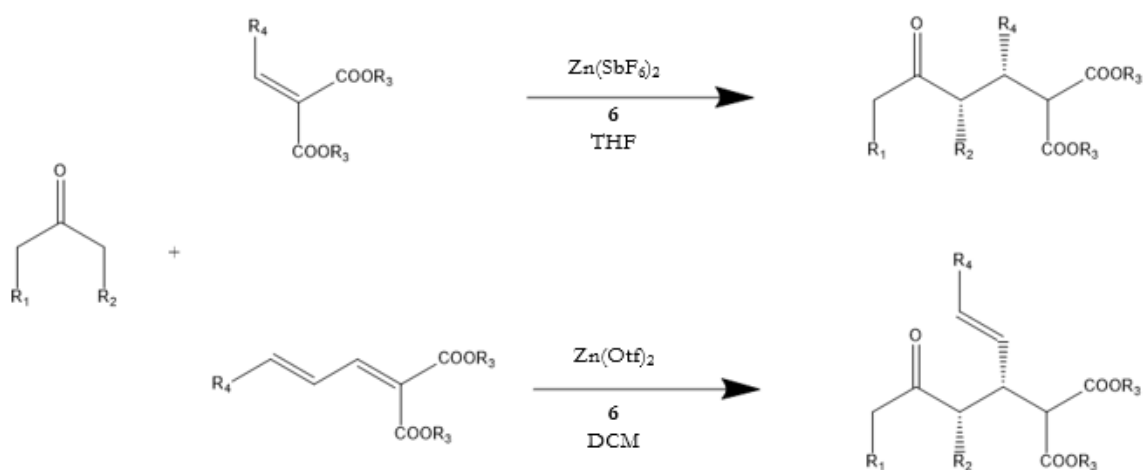


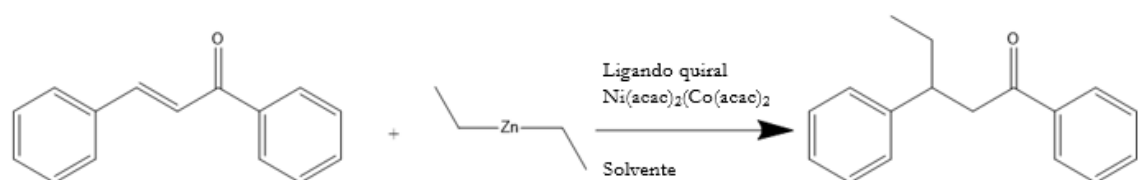
Figura 1.23- Ligando quiral **6** usado na adição de Michael assimétrica de cetonas a malonatos de alquilideno e alilideno. Adaptado de [79].

A reação foi considerada altamente tolerante a uma gama de grupos funcionais e o alcance do substrato foi relativamente largo (**Esquema 1.22**).



Esquema 1.22- Adição de Michael estereosseletiva de cetonas a malonatos usando um catalisador de zinco e o ligado quiral **6**. Adaptado de [78].

Vários estudos de adição conjugada enantiosseletiva catalítica de dietilzinco a chalconas têm sido realizados (**Esquema 1.23**)^{17,58,80-81}.



Esquema 1.23- Adição conjugada assimétrica de dietilzinco à chalcona.

Os ligandos quirais utilizados nesta reação foram diversos, como aziridinas, aminoálcoois, e outros derivados de produtos naturais (**Figura 1.24**).

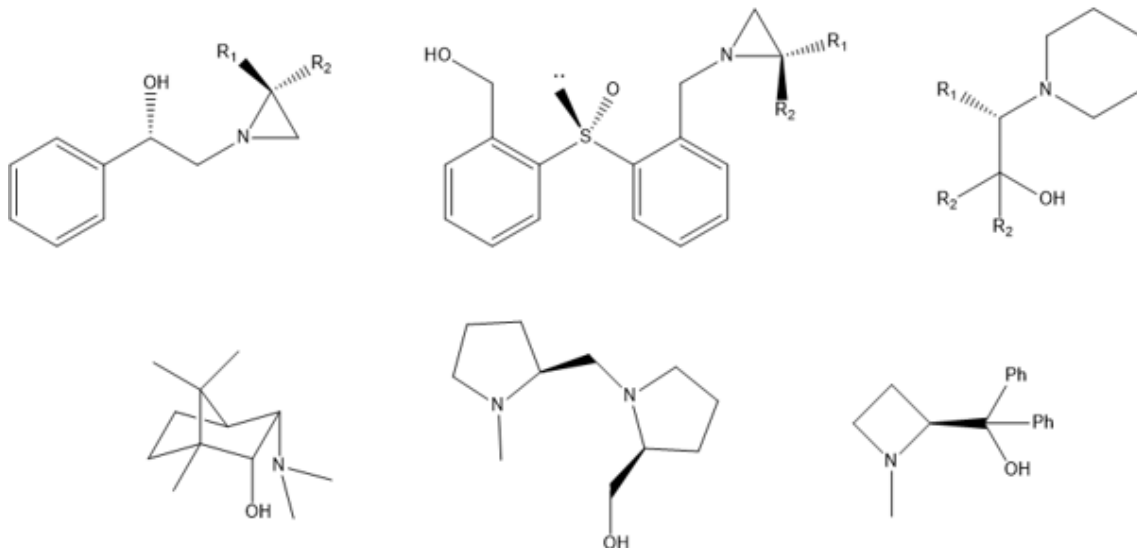


Figura 1.24- Ligandos quirais para a adição de Michael assimétrica de dietilzinco a chalconas.

A combinação do zinco com ligandos quirais torna o ambiente adequado para reações de Michael. O uso de ligandos quirais, também, leva à formação estereosseletiva de produtos com excelentes rendimentos.

1.4. Química Computacional

A Química Computacional visa a simulação do comportamento de entidades físicas reais, embora com a ajuda de modelos, que têm vindo a ser cada vez mais desenvolvidos por forma a refletir, com mais precisão, o comportamento dos átomos e das moléculas no mundo real.

Os químicos computacionais têm uma seleção de métodos à sua disposição que permitem obter as geometrias moleculares, equilíbrios, estados de transição, e espectros IV, UV-visível, RMN entre outros ⁸². Estes métodos podem ser agrupados em cinco classes: (1) Mecânica Molecular, (2) cálculos *Ab Initio*, (3) cálculos semi-empíricos, (4) cálculos de densidade funcional e (5) Dinâmica Molecular.

A Química Computacional é largamente usada na indústria farmacêutica para explorar, por exemplo, as interações de fármacos com biomoléculas, na área da ciência de materiais usada para investigar a propriedade de sólidos, como plásticos, bem como para estudar mecanismos de reação como as reações de catálise com elevada importância na investigação e na indústria.

1.4.1. Simulação e Modelação Molecular

Uma das aplicações das simulações computacionais é estabelecer uma relação entre a parte experimental e teórica, permitindo explicar a nível molecular os fenómenos e interações responsáveis pelos comportamentos macroscópicos observados.

Através dos métodos de simulação computacional é possível descrever e prever estruturas moleculares e estabilidades relativas, propriedades de estados de transição e reações de equilíbrio, propriedades termodinâmicas, entre outras. Para tal, é necessário fazer a seleção de um modelo que permita descrever com precisão as interações inter e intramoleculares de um sistema, a realização dos cálculos e a análise dos resultados.

Além de fornecer dados estruturais, a simulação computacional permite o cálculo de distâncias interatómicas, energias eletrónicas das orbitais HOMO e LUMO, densidades eletrónicas, cargas atómicas, ordens de ligação e momentos dipolares, entre outros.

1.4.1.1. Métodos de Cálculo

Um dos grandes desafios da aplicação dos modelos computacionais nos estudos dos diversos sistemas químicos é a descrição o mais rigorosa possível das interações entre átomos e moléculas. Para tal, podem usar-se modelos baseados na mecânica molecular^{83,84,85} ou na mecânica quântica^{85,86,87}.

A mecânica molecular baseia-se na representação das interações através de potenciais simples, como o potencial harmónico, para descrever as ligações e os ângulos de ligação e em interações de Coulomb e Lennard-Jones para a descrição das contribuições das componentes eletrostáticas e interações não ligantes, respetivamente. Estes modelos permitem obter uma descrição bastante satisfatória dos sistemas químicos e são particularmente úteis para a descrição de sistemas grandes dado o seu baixo custo computacional.

No caso dos métodos de mecânica quântica, o objetivo é a descrição o mais exata possível do movimento correlacionado dos eletrões não incluindo quaisquer parâmetros empíricos. Este facto torna-os aplicáveis a todas as classes de moléculas e sistemas químicos, contudo com a penalização do elevado custo computacional comparativamente às aproximações baseadas na mecânica molecular, limitando por isso muito drasticamente o tamanho dos sistemas aos quais se podem

aplicar. Adicionalmente, existem ainda os métodos semi-empíricos, derivados da mecânica quântica, mas que incluem alguns parâmetros experimentais.

É importante ter em conta que todos os métodos têm limitações e que não existe um método que funcione bem para todos os sistemas, pelo que conhecer as potencialidades de cada um é fundamental para fazer as escolhas acertadas.

1.4.1.2. Mecânica Molecular

Os cálculos da mecânica molecular constituem um avanço relativamente aos cálculos clássicos de energia, pois incluem a energia calculada a partir de funções simples de energia potencial considerando apenas átomos não ligados e também usam técnicas matemáticas para produzir uma estrutura mais realista⁸⁸. Distâncias de ligação, ângulos de ligação e ângulos de torção são todos alterados usando funções de energia potencial durante um processo conhecido como otimização.

As informações obtidas mais relevantes incluem a geometria molecular, calores de formação, energias, momentos dipolares, potenciais de ionização e densidade de carga.

A otimização é o termo usado para descrever o processo matemático pelo qual a estrutura obtida por uma série de processos de cálculo é comparada a uma estrutura anterior, sendo que vários procedimentos matemáticos são usados para determinar como a geometria mudará de uma etapa para a seguinte.

Durante o processo de otimização, os componentes que contribuem para a energia são calculados e aqueles que dão a maior contribuição para a energia são alterados para que a energia decaia. O programa continua a alterar a geometria até que um valor de corte específico seja atingido e a molécula seja considerada otimizada.

Frequentemente, é necessário otimizar diferentes conformações para obter a conformação de menor energia da molécula.

O principal problema dos cálculos da mecânica molecular é que eles convergem para o mínimo local mais próximo, que não é necessariamente o mínimo absoluto. Quando um dado parâmetro da molécula (comprimento de ligação, ângulo ou ângulo de torção) é alterado de forma sistemática, é possível traçar a energia da molécula em função da alteração produzida e, assim, identificar as conformações/estruturas de menor energia. A título ilustrativo apresenta-se na **Figura 1.25** uma superfície de energia potencial bidimensional.

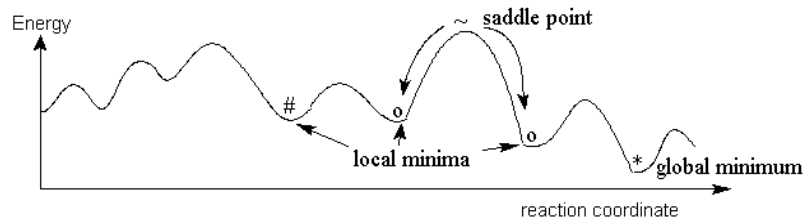


Figura 1.25- Representação do problema dos mínimos locais numa superfície bidimensional.

1.4.2. Métodos de Mecânica Quântica

Os cálculos da estrutura eletrônica fazem uso da mecânica quântica para modelar os sistemas moleculares. A mecânica quântica é baseada no arranjo dos elétrons numa molécula e nas interações entre elétrons e núcleos. Estes métodos usam diferentes tipos de aproximações para resolver a Equação de Schrodinger. Esta equação fornece uma descrição completa da estrutura eletrônica de uma molécula e, se pudesse ser totalmente resolvida, toda a informação relativa à molécula poderia ser determinada ⁸⁹.

Estes métodos podem ser divididos em métodos semi-empíricos, *Ab Initio* e DFT (Teoria do Funcional da Densidade).

Os métodos semi-empíricos, como AM1 e PM3, são baseados no formalismo de Hartree-Fock, mas fazem muitas aproximações e incluem alguns parâmetros de dados empíricos, o que introduz implicitamente alguns efeitos de correlação eletrônica.

Os métodos não empíricos (*Ab Initio* e DFT) não incluem parâmetros empíricos ou semi-empíricos nas suas equações e derivam diretamente dos princípios teóricos, sem inclusão de dados experimentais.

O tipo mais simples do cálculo da estrutura eletrônica *Ab Initio* é o método Hartree-Fock (HF), uma extensão da teoria orbital molecular, na qual a repulsão da correlação elétron-elétron não é especificamente levada em consideração; apenas o seu efeito médio é incluído no cálculo. O ponto de partida para o método HF é um conjunto de funções de onda aproximadas de um elétron. Para um cálculo orbital atômico, estas são tipicamente as orbitais de um átomo do tipo hidrogénio (um átomo com apenas um elétron, mas a carga nuclear apropriada). Para um cálculo orbital molecular, as funções de onda iniciais aproximadas de um elétron são tipicamente uma combinação linear de orbitais atômicas (LCAO).

As orbitais representam apenas a presença de outros elétrons em termos médios. No método HF, o efeito de outros elétrons é contabilizado num contexto da teoria do campo médio. Uma energia líquida de repulsão para cada elétron no sistema é calculada tratando todos os outros elétrons da molécula como uma distribuição suave da carga negativa. Esta é a principal simplificação inerente ao método Hartree-Fock.

Nestes métodos usam-se conjuntos de funções (base de funções) para representar a função de onda eletrônica. As bases de funções são compostas por várias orbitais atômicas, produzindo a combinação linear da abordagem de orbitais atômicas. Assim, os cálculos da mecânica quântica são tipicamente realizados usando um conjunto finito de bases de funções.

O conjunto base de funções mais simples são as orbitais do tipo Slater (STOs), que são soluções para a equação de Schrodinger de átomos do tipo hidrogênio e decaem exponencialmente longe no núcleo. No entanto, calcular integrais com STOs é computacionalmente difícil. Uma solução simples foi aproximar os STOs com funções gaussianas – as chamadas orbitais do tipo gaussiano (GTOs). Ou seja, usa-se várias gaussianas para aproximar a forma dos STOs. A vantagem das gaussianas é que o produto de duas gaussianas centradas em dois locais diferentes é outra gaussiana (e pode ser calculado analiticamente), de modo que as integrais orbitais possam ser computadas muito rapidamente.

Uma notação especial descreve os conjuntos de bases de funções usados habitualmente nos cálculos *Ab Initio*, como por exemplo:

- STO-3G – conjunto base mínimo em que três funções gaussianas são usadas para representar cada orbital do tipo Slater. Útil para calcular rapidamente geometrias moleculares, mas não são muito precisas
- 6-31G (d, p) – são utilizadas seis funções gaussianas para representar as orbitais nucleares, enquanto que para os elétrons de valência, são consideradas duas camadas (*double split*), uma mais interna usando três gaussianas para uma parte contraída da função de onda e uma gaussiana para a parte mais difusa. Esta base inclui ainda funções de polarização para os átomos de hidrogênio e para os átomos pesados.

As funções de polarização adicionam alguma flexibilidade à base de funções, permitindo efetivamente que as orbitais moleculares sejam mais assimétricas em relação ao núcleo. Este aspeto é particularmente relevante para modelar ligações químicas polarizadas. No caso do átomo de hidrogênio, a polarização envolve a adição de orbitais p às orbitais s, enquanto nos átomos pesados, a polarização envolve a adição de orbitais d às orbitais p.

Uma abordagem complementar à teoria de Hartree-Fock para determinar a estrutura eletrônica é a Teoria do Funcional da Densidade (DFT), que considera a densidade eletrônica em vez de calcular a função de onda multi-eletrão e multidimensional.

Em DFT, a energia total é expressa em termos da densidade total de um eletrão. Nesse tipo de cálculo, existe um Hamiltoniano aproximado e uma expressão aproximada para a densidade total de eletrões ⁸⁹. Os métodos DFT podem ser muito precisos com um custo computacional relativamente mais baixo que os métodos HF e Post-HF. Os métodos DFT são frequentemente considerados métodos *Ab Initio*, embora muitos dos mais comuns usem parâmetros derivados de dados empíricos ou de cálculos mais complexos.

Um dos funcionais mais populares do DFT é o funcional B3LYP que usa o método Becke 3-Parameter para calcular a parte da energia molecular devido à sobreposição das orbitais e o método Lee-Yang-Parr para calcular a correlação eletrônica ^{90,91,92}. Tem sido considerado que este funcional apresenta um bom balanço entre custo computacional e exatidão dos resultados, pelo que é muitas vezes considerado o funcional de referência nos cálculos de estrutura eletrônica de sistemas envolvendo moléculas orgânicas ^{93,94,95,96}.

A versatilidade e aplicabilidade dos cálculos de estrutura eletrônica para elucidar os mecanismos e interações relevantes tem sido amplamente reconhecida nas mais variadas áreas incluindo na área de catálise. Por exemplo, Farren-Dai e os seus colaboradores ⁹⁷ a par da componente experimental, seguiram uma reação MIRC (reação de Michael iniciada por fecho do anel) e usaram a simulação computacional ao nível do DFT para avaliar o seu mecanismo de formação, através de uma análise de coordenada de reação para todas as vias de reação possíveis relativamente à MIRC, numa estrutura altamente funcionalizada.

Num outro estudo ⁹⁸, foram estudadas, do ponto de vista computacional, as reações entre compostos carbonílicos α,β -insaturados substituídos (sistemas de Michael) e tióis. Os resultados das simulações explicaram as tendências nas potências de inibição medidas dos compostos carbonílicos α,β -insaturados substituídos e nas taxas de reação nos ensaios químicos. Indicaram ainda, que a reversibilidade de inibição não contrasta com a formação de uma nova ligação covalente entre inibidor e protease. Neste trabalho, a comparação entre os resultados obtidos experimentalmente e os resultados obtidos computacionalmente permitiu inferir o papel dos diferentes padrões de substituição e a sua influência na potência de inibidores que possuem sistemas de Michael substituídos como uma ogiva eletrofílica. Adicionalmente foram também retiradas informações acerca da toxicidade excessiva de carbonilos insaturados, agindo como aceitadores de Michael.

Neste trabalho, recorreu-se aos cálculos de estrutura eletrônica como forma de elucidar os mecanismos de reação e prever e/ou explicar os excessos enantioméricos obtidos experimentalmente em reações de Michael assimétricas

Capítulo II

SÍNTESE DE LIGANDOS TIAZOLIDÍNICOS E SUBSTRATOS DE
MICHAEL

2. Síntese de Ligandos Tiazolidínicos e Substratos de Michael

Um dos objetivos desta dissertação corresponde à síntese de compostos do tipo tiazolidina, derivados da L-cisteína, para serem utilizados como ligandos quirais na reação enantiosseletiva de Michael de adição de dietilzinco a chalconas. Este capítulo descreve a síntese de tiazolidinas de diversos tipos, que diferem quer no grupo presente em C4 quer nos grupos em C2, com substituintes em posições estratégicas, com o objetivo de avaliar a influência destas variações estruturais na eficiência dos diferentes ligandos.

2.1. Tiazolidinas Derivadas da L-cisteína

A L-cisteína é um aminoácido natural codificado pelo código genético e, portanto, é um dos componentes das proteínas dos seres vivos. É um aminoácido não essencial e pode ser sintetizada pela metionina. A cisteína possui um grupo tiol na sua cadeia lateral, com elevado caráter nucleofílico. Quando exposta ao ar e sob determinadas condições fisiológicas, a cisteína oxida-se formando cistina, composta por duas cisteínas unidas por uma ligação dissulfeto, **Figura 2.1**.

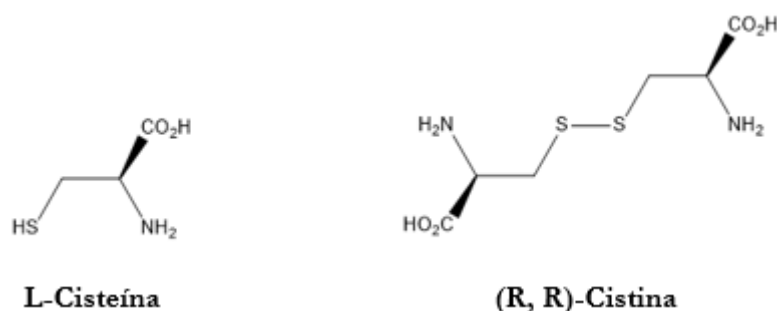
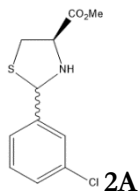
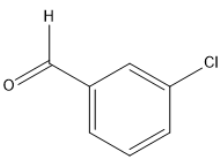
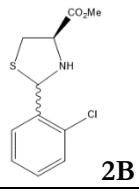
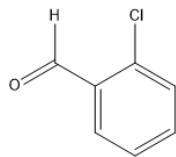
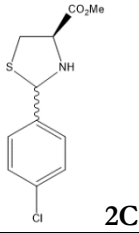
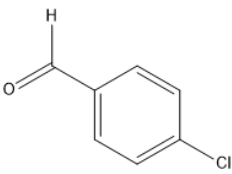
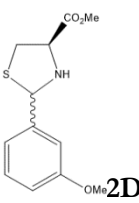
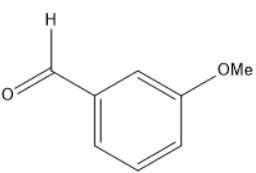
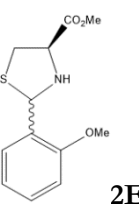
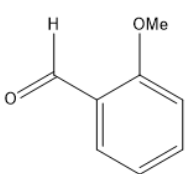
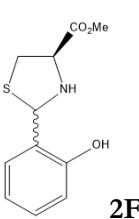
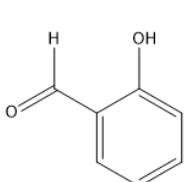


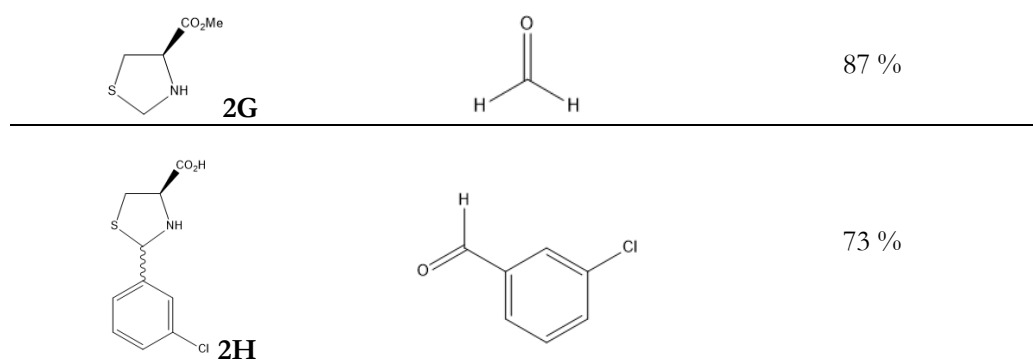
Figura 2.1- Estruturas da L-cisteína e (R, R)-Cistina.

A maioria da L-cisteína é obtida industrialmente através da hidrólise de materiais animais ⁹⁹. Devido à sua elevada reatividade, o grupo tiol tem numerosas funções biológicas e, assim, a cisteína apresenta várias aplicações, sendo uma espécie precursora de imensos compostos essenciais. A presença de dois grupos reativos, amina e tiol, tornam a L-cisteína num reagente apropriado para a síntese de tiazolidinas, que terão quiralidade fixa em C4.

Um dos tipos de tiazolidinas por nós sintetizado apresenta o grupo éster metílico na posição 4 e diversos substituintes na posição 2. Pretendíamos assim verificar o efeito que estes vários substituintes tinham na formação dos produtos da adição de reação de Michael com $ZnEt_2$, tanto em relação à conversão como à seletividade. Assim, com este objetivo, sintetizámos as tiazolidinas apresentadas na **Tabela 2.1**.

Tabela 2.1- Tiazolidinas derivadas da L-cisteína e aldeídos correspondentes.

| Tiazolidina | Aldeído | Rendimento (%) |
|--|---|----------------|
|  2A |  | 37 % |
|  2B |  | 95 % |
|  2C |  | 64 % |
|  2D |  | 75 % |
|  2E |  | 77 % |
|  2F |  | 60 % |



Todas as tiazolidinas sintetizadas foram ensaiadas como ligandos na reação de Michael, pretendendo-se avaliar o efeito de variações estruturais sobre a atividade e na seletividade dos produtos. As tiazolidinas **2A-2C** foram sintetizadas com o objetivo de analisar o efeito da posição do átomo de cloro nas diferentes posições *meta*, *orto* e *para*, respetivamente.

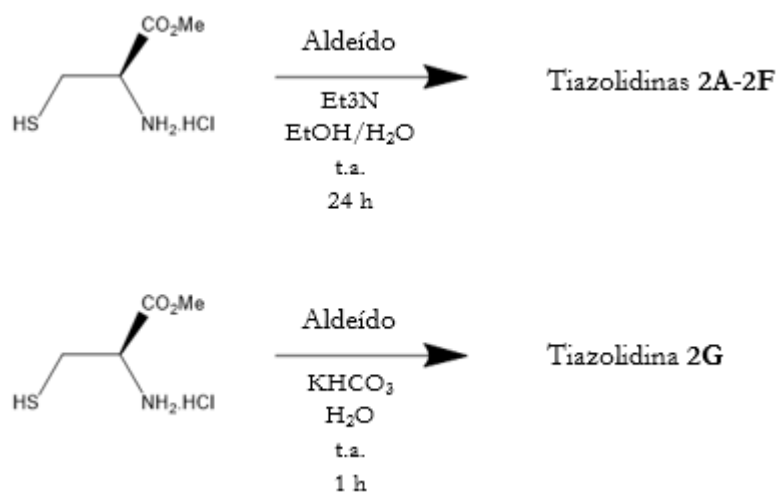
As tiazolidinas **2D** e **2E** possuem grupos metoxi como substituintes do anel aromático em C2. Sendo este substituinte um ativador, ao contrário do átomo de cloro, pretendia-se avaliar o efeito desta alteração, para além de, mais uma vez, avaliar o efeito da posição do substituinte.

Para analisar o efeito que um grupo adicional no ligando poderia ter, decidimos sintetizar a tiazolidina **2F**, co o grupo hidroxilo em posição *orto*.

Sintetizou-se **2G** com o objetivo de comparar esta tiazolidina estruturalmente mais simples e com pouco impedimento estéreo com as outras substituídas.

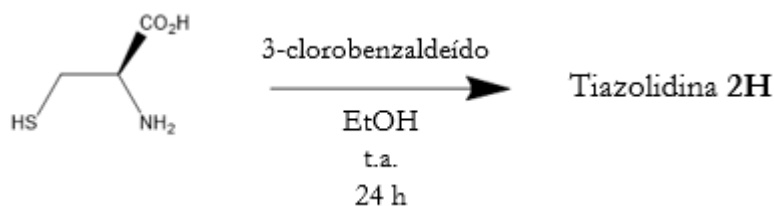
Em estudos anteriores no grupo de investigação, verificou-se que tiazolidinas com grupo ácido na posição 4 mostraram uma baixa eficácia como ligandos. Apesar disto, e tratando-se de uma reação diferente, resolvemos sintetizar apenas uma tiazolidina deste tipo, **2H** (análoga à **2A**, que apresentou dos melhores resultados), para avaliar o seu comportamento na reação de Michael.

As tiazolidinas **2A-2F** foram sintetizadas adicionando um aldeído ao hidrocloreto do éster metílico da L-cisteína, na presença de Et₃N, numa mistura EtOH/H₂O (3:4) à temperatura ambiente (**Esquema 2.1**). Após uma noite, os produtos foram isolados e purificados por cromatografia em coluna de sílica. A tiazolidina não substituída **2G**, foi sintetizada de forma ligeiramente diferente, adicionando formaldeído ao hidrocloreto do éster metílico da L-cisteína em água, e com KHCO₃ à temperatura ambiente. Após 1 hora o ligando foi isolado e purificado.



Esquema 2.1- Síntese dos ligandos **2A-2G**.

Partindo da L-cisteína, sintetizámos a tiazolidina **2H** por condensação da L-cisteína com 3-clorobenzaldeído (**Esquema 2.2**). A reação foi efetuada à temperatura ambiente durante uma noite, em etanol. A tiazolidina **2H** foi obtida com um rendimento de 73 %.



Esquema 2.2- Síntese da tiazolidina **2H**.

Os resultados e interpretação dos estudos da reação de Michael enantiosseletiva na presença dos ligandos quirais cuja síntese se apresenta neste capítulo, encontram-se descritos no Capítulo III.

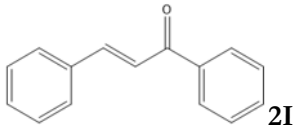
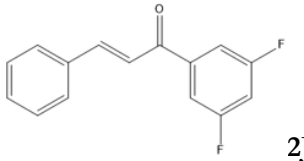
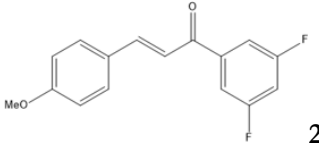
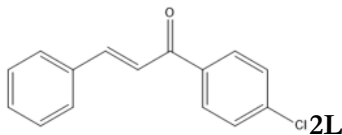
2.2. Síntese de Substratos de Michael

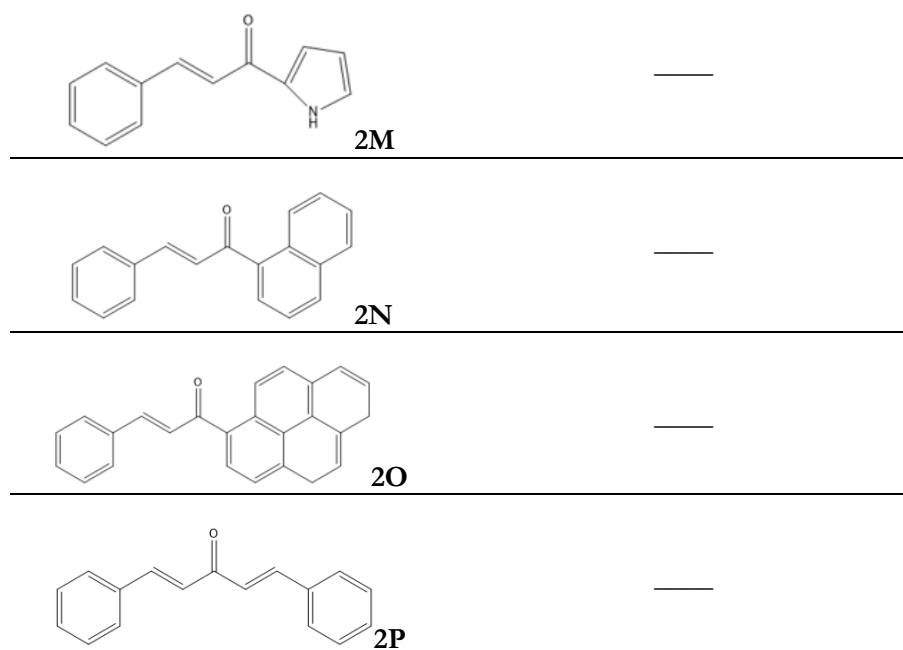
As cetonas α,β -insaturadas, comumente designadas por chalconas, são dos substratos mais utilizados nos estudos da reação de Michael assimétrica. A chalcona 1,3-difenilpentan-1-ona **2I**, geralmente utilizada como substrato padrão para otimização das condições de reação, foi sintetizada inicialmente. Fez-se reagir benzaldeído e acetofenona em metanol e NaOH aquoso 2 %, sendo a mistura aquecida a 40-50 °C durante 15 minutos e 1 hora à temperatura ambiente. Após isolamento e recristalização, obteve-se o produto puro na forma de sólido.

De forma a determinar a influência das estruturas dos substratos nos resultados da reação de Michael, com os nossos ligandos tiazolidínicos, utilizámos diversas chalconas. Sintetizámos duas chalconas, que possuem como fragmento comum o grupo 3'-5'-difluoroacetilo. A reação de 3'-5'-difluoroacetofenona com benzaldeído (ou 4-metoxibenzaldeído), nas condições de reação acima referidas, deu origem aos compostos **2J** e **2K**, respetivamente.

Para além destes substratos, foram utilizadas outras chalconas, **2L-2P**, que se encontravam disponíveis no grupo de investigação de Química Orgânica do Departamento de Química da Universidade de Coimbra. As estruturas de todos os substratos utilizados, assim como os rendimentos dos sintetizados, estão apresentados na **Tabela 2.2**.

Tabela 2.2- Substratos utilizados na adição conjugada assimétrica e respetivos rendimentos.

| Tiazolidina | Rendimento (%) |
|---|----------------|
|  2I | 93 |
|  2J | 50 |
|  2K | 33 |
|  2L | — |



2.3. Síntese do Complexo Ni(acac)₂

Para os estudos da reação de Michael foi necessário preparar um complexo de níquel, Ni(acac)₂, o precursor do catalisador ativo. A síntese deste complexo foi efetuada adicionando-se NiCl₂.6H₂O e acetilacetona, numa mistura de água etanol, e na presença de acetato de sódio. A mistura de reação foi aquecida a 60-80 °C durante 15 minutos e após arrefecimento precipitou o complexo de Ni(acac)₂, um sólido esverdeado, com um rendimento de 41 %, **Figura 2.2**.

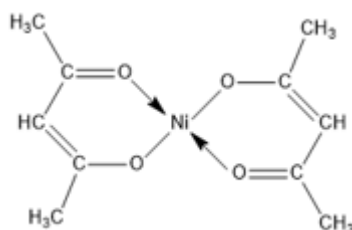


Figura 2.2- Estrutura do complexo precursor Ni(acac)₂.

Capítulo III

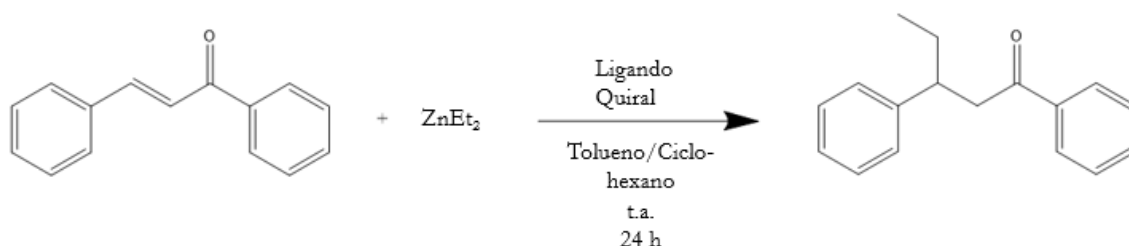
REAÇÕES DE MICHAEL ASSIMÉTRICAS

3. Reações de Michael Assimétricas

Um dos métodos muito utilizados para a formação de ligações carbono-carbono é a reação de Michael. Foi objetivo do nosso trabalho estudar a versão assimétrica desta reação, usando cetonas α,β -insaturadas como substratos e um reagente organometálico de zinco como nucleófilo, na presença de ligandos quirais. Para isto, desenvolvemos e sintetizámos os ligandos quirais derivados da L-cisteína e do seu éster metílico, cuja síntese está descrita no Capítulo II desta dissertação. Sintetizámos também o complexo precursor a utilizar, $\text{Ni}(\text{acac})_2$, assim como alguns substratos para poder estudar a abrangência da reação.

3.1. Estudos Sintéticos

Para os nossos estudos da reação de Michael, começámos por utilizar a chalcona **2I** como substrato e ZnEt_2 como nucleófilo. A reação foi feita em tolueno e ciclo-hexano como solventes, à temperatura ambiente, durante 24 h (**Esquema 3.1**).

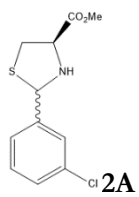
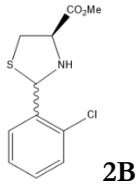
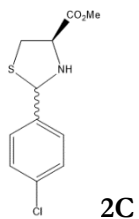
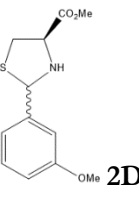
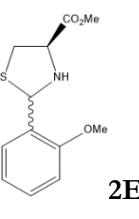
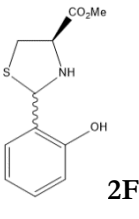


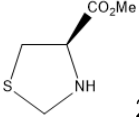
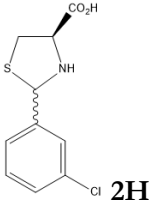
Esquema 3.1- Reação de Michael assimétrica de dietilzinco à chalcona **2I**.

Utilizando estas condições de reação, as tiazolidinas **2A-2H**, derivadas da L-cisteína, foram testadas. Os resultados obtidos encontram-se na **Tabela 3.1**. As conversões das reações apresentadas foram determinadas por ressonância magnética nuclear protónica e/ou HPLC. Os excessos enantioméricos apresentados foram determinados por HPLC.

Inicialmente, e para obter um padrão do produto, realizámos a reação, nas mesmas condições, com $\text{Ni}(\text{acac})_2$ e sem ligando quiral. Obteve-se, assim, o produto pretendido, com conversão $>99\%$ e na forma de uma mistura racémica.

Tabela 3.1- Reação de Michael enantiosseletiva da chalcona **2I** com dietilzinco na presença dos ligandos **2A-2H**^a.

| Ligandos | Solvente | Conversão (%) ^b | ee (%) ^{c,d} |
|--|--------------|----------------------------|-----------------------|
|  2A | Tolueno | >99 | 18 R |
| | Ciclo-hexano | >99 | 11 R |
|  2B | Tolueno | >99 | 17 R |
| | Ciclo-hexano | >99 | <5 |
|  2C | Tolueno | >99 | 12 R |
| | Ciclo-hexano | >99 | 8 R |
|  2D | Tolueno | >99 | 23 R |
| | Ciclo-hexano | >99 | 23 R |
|  2E | Tolueno | >99 | 17 R |
| | Ciclo-hexano | >99 | <5 |
|  2F | Tolueno | >99 | 10 R |
| | Ciclo-hexano | >99 | <5 |

| | | | |
|--|--------------|-----|-----|
|  2G | Tolueno | >99 | 9 R |
| | Ciclo-hexano | >99 | <5 |
|  2H | Tolueno | >99 | <5 |
| | Ciclo-hexano | >99 | <5 |

^aCondições de reação: solvente (5 mL), ligando quiral (0,11 mmol), chalcona (1 mmol), solução de dietilzinco em hexano 1 M (1,65 mmol), 24 h, temperatura ambiente. ^bDeterminada por RMN. ^cDeterminada por HPLC, utilizando uma coluna quiral, ^dconfiguração absoluta do produto quiral.

Tendo em conta os resultados da **Tabela 3.1** é possível concluir que em termos de conversão, todos os ligandos são eficientes tanto em tolueno como em ciclo-hexano. Em relação à seletividade da reação, verifica-se que quando a reação foi efetuada em tolueno a seletividade do produto foi mais elevada. Assim, focaremos a nossa análise nestes resultados.

Os ligandos **2A-2C** apresentados são semelhantes entre si, sendo a única diferença a posição do átomo de cloro, fracamente atrator de elétrons, no anel aromático que se encontra no carbono 2 do anel tiazolidínico. Apesar dos excessos enantioméricos serem baixos, o ligando **2A**, com o átomo de cloro na posição *meta*, apresenta o melhor valor de *ee*, com 18 %. O ligando **2C**, com o substituinte em posição *para* do anel aromático apresentou o resultado mais baixo, 12 % *ee*.

Analisando os resultados das reações na presença dos ligandos **2D** e **2E**, com grupos metoxi nas posições *meta* e *orto* respetivamente, observa-se novamente que foi o ligando **2D** com o substituinte em *meta*, que originou o produto com *ee* mais elevado, 23 %, enquanto o *ee* do produto obtido com o ligando **2E** foi mais baixo, 17 %.

Com o ligando **2F**, com um grupo hidroxilo em posição *orto* do anel aromático, pretendíamos ver se a presença de um grupo coordenante adicional poderia favorecer a indução de quiralidade no produto. Verificámos, porém, que na presença deste ligando, o *ee* foi muito baixo, 10 %, resultado que pode ser consequência de coordenações menos favoráveis envolvendo o grupo, durante o ciclo catalítico ou de um acrescido número de complexos catalíticos estruturalmente diferentes, que diminuem a seletividade do produto.

A tiazolidina mais simples **2G**, sem impedimento estérico em C2, quando utilizada na reação de Michael enantiosseletiva, deu origem ao produto com o excesso enantiomérico mais baixo de todas as tiazolidinas, 9 % *ee*.

Por fim, utilizámos o ligando **2H**, com um grupo ácido em C4, para ver qual a influência de trocar o grupo éster por um grupo carboxilo, tendo obtido o produto racémico. Comparando este resultado com o obtido com **2A**, estruturalmente idêntico, podemos atribuir o resultado a coordenações menos favoráveis ou a um acréscido número de complexos catalíticos estruturalmente diferentes no ciclo catalítico, que diminuem a seletividade do produto. Esta situação é semelhante à que se observou na presença do ligando **2F**.

De todos os resultados obtidos podemos concluir que a presença de um anel aromático como substituinte em C2 favorece um processo seletivo. A maior seletividade observada quando o substituinte do anel aromático está em posição *meta* poderá estar relacionada com questões de impedimento estereoquímico. Relativamente a efeitos eletrónicos dos substituintes na seletividade, será necessário em futuros estudos, explorar uma maior gama de substituintes. Grupos coordenantes não exercem efeito positivo sobre a seletividade.

Utilizando o ligando que apresentou resultados mais favoráveis, **2D**, procedemos a algumas alterações na reação de forma a tentar melhorar a seletividade. A temperatura utilizada nas reações tem influência tanto nas conversões como nos excessos enantioméricos dos produtos. De uma forma geral, temperaturas mais baixas favorecem *ee* mais elevados, mas podem originar conversões mais baixas. Como as conversões das reações realizadas eram completas a temperatura ambiente, decidimos tentar fazer as reações a 10 °C para ver se a seletividade aumentava. Contudo, a esta temperatura não ocorreu qualquer conversão.

De seguida, tentámos a adição de outros nucleófilos, em vez de dietilzinco. Assim, ensaiámos a adição de malonato de dietilo, piperidina, pirrolidina e benzilamina à chalcona, nas condições de reação já descritas, **Tabela 3.2**. Não tendo ocorrido reação com qualquer dos nucleófilos referidos, tentámos ainda utilizar, para a benzilamina e para o malonato de dietilo, ácido benzóico, *tert.*-butóxido de potássio, DIPEA e hidreto de sódio como aditivos, **Tabela 3.2**. Em nenhum dos casos se formou produto de Michael. Por limitações de tempo, não se exploraram mais estas reações.

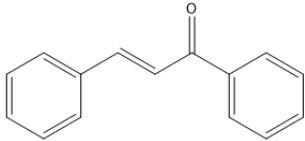
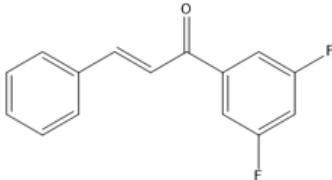
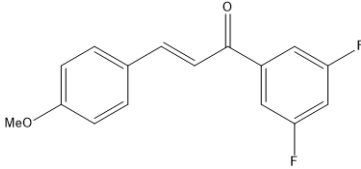
Tabela 3.2- Reação de Michael enantiosseletiva na presença de diferentes nucleófilos e condições de reação^a.

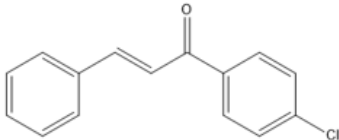
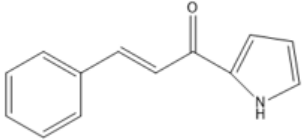
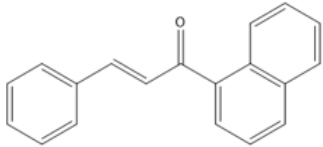
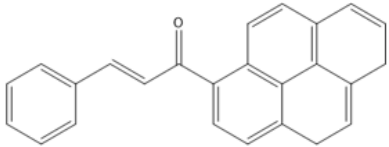
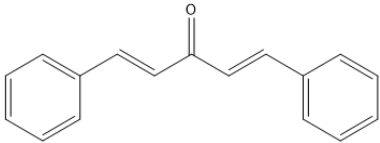
| Nucleófilo | Aditivo | Conversão (%) |
|----------------|------------------------------------|---------------|
| Dietilmalonato | — | 0 |
| | DIPEA Hidreto de Sódio | |
| Piperidina | — | 0 |
| Pirrolidina | — | 0 |
| Benzilamina | — | 0 |
| | Ácido benzóico | |
| | <i>tert.</i> -butóxido de potássio | |
| | DIPEA Hidreto de Sódio | |

^aCondições de reação: tolueno (5 mL), chalcona (1 mmol), solução de reagente em solvente (0,20 mmol em 0,20 mmol), 24 h, temperatura ambiente.

De modo a ter uma ideia da abrangência da reação, ensaiámos vários substratos nas condições de reação otimizadas já referidas. Pretendíamos ver até que ponto a estrutura do substrato influenciava a atividade do catalisador e/ou estereosseletividade da reação. Os resultados obtidos apresentam-se na **Tabela 3.3**.

Tabela 3.3- Reação de Michael enantiosseletiva de dietilzinc a diversas chalconas na presença da tiazolidina quiral **2D**.

| Substrato | Conversão (%) ^a | <i>ee</i> (%) ^{b,c} |
|--|----------------------------|------------------------------|
|  2I | >99 | 23 <i>R</i> |
|  2J | 83 | — |
|  2K | 77 | 13 <i>R</i> |

| | | |
|--|-----|-------------|
|  2L | >99 | 19 <i>R</i> |
|  2M | 0 | — |
|  2N | 30 | — |
|  2O | 38 | — |
|  2P | 0 | — |

^aDeterminada por RMN. ^bDeterminado por HPLC, utilizando uma coluna quiral, ^cconfiguração absoluta do produto quiral.

Relativamente à conversão dos substratos nos produtos de Michael, observa-se que à exceção de **2L**, todas as conversões foram mais baixas, não ocorrendo conversão nos casos de **2M** e **2P**. Os substratos **2J** e **2K** foram utilizados com o intuito de verificar qual a influência dos átomos de fluor presentes no substrato quando comparado com o padrão **2I**. O substrato **2L** poderia fornecer alguma informação relativamente ao efeito do tipo de halogénio.

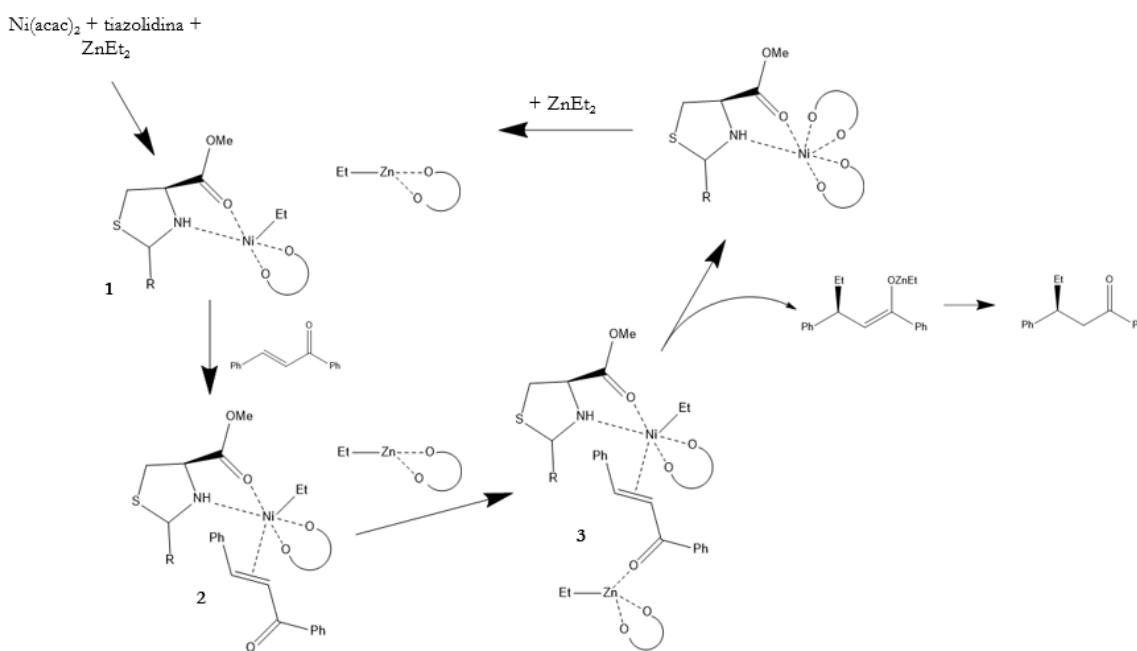
Comparando os resultados obtidos com os substratos **2I**, **2N** e **2O** pretendíamos observar o efeito do impedimento estérico no resultado final, considerando a sequência fenilo, naftilo, pirenilo. Confirmámos que com o aumento do volume estérico diminui a conversão do substrato em produto. Isto poderá ser devido a uma maior dificuldade de coordenação dos reagentes no complexo catalítico.

Com a chalcona **2M** pretendíamos ver o efeito da presença de um heterociclo. Com a chalcona **2P**, que apresenta dois locais em que o ataque nucleofílico pode ocorrer, era de nosso interesse observar como se comportaria este substrato. Com os dois substratos não ocorreu qualquer reação.

Era nosso objetivo fazer também uma análise detalhada dos *ee* dos produtos de Michael obtidos com estes substratos. Contudo, um problema técnico com o HPLC impediu que todos os *ee* fossem determinados, limitando assim a nossa análise. A partir dos resultados de *ee* obtidos apenas podemos dizer que um menor impedimento estereo próximo do local de reação parece ser favorável e que o *ee* se refere ao enantiômero *R*.

3.2. Estudos Computacionais

Relativamente aos estudos computacionais, centrâmo-nos no sistema catalítico presente na reação entre o ligando quiral **2D**, na presença da chalcona **2I**, dietilzinco e o complexo de Ni(acac)₂ apresentado no **Esquema 3.2**.



Esquema 3.2- Previsão do sistema catalítico da reação de Michael enantiosseletiva estudada.

Atendendo à dificuldade, em termos de custo computacional, de efetuar uma pesquisa de estruturas de estados de transição e respectivas barreiras energéticas para estes sistemas, dada a sua complexidade e correspondente diversidade conformacional, optámos por seguir o mecanismo da reação apresentada no **Esquema 3.2** através da otimização das estruturas consideradas mais relevantes para a definição da enantiosseletividade (estruturas pré-estado de transição) e da comparação da estabilidade relativa entre os arranjos estruturais conducentes à obtenção de cada um dos enantiómeros *R* e *S*. Todas as estruturas foram otimizadas em fase gasosa ao nível DFT usando o funcional B3LYP^{90,91,92} e a base de funções 6-31G (d, p) usando o programa Gamess¹⁰⁰. As representações gráficas foram obtidas com o programa Gaussview 5.0¹⁰¹.

Na **Tabela 3.4** apresentam-se as estruturas iniciais e após otimização ao nível B3LYP/6-31G (d, p) dos complexos **1**, **2R**, **2S**, **3R** e **3S** assinaladas no **Esquema 3.2**. Na **Tabela 3.5** estão indicados os valores de energia correspondentes às configurações mais estáveis (de menor energia) para cada um dos arranjos **1**, **2R**, **2S**, **3R** e **3S**.

O primeiro aspeto a salientar é que em todas as estruturas, a otimização conduz a arranjos em que há quebra de algumas das ligações dos complexos por efeito da repulsão estérica entre os diferentes componentes. No caso da estrutura **1**, a repulsão estérica tende a afastar o grupo carbonilo da tiazolidina do átomo de níquel ($d_{\text{Ni-O}} = 3.45 \text{ \AA}$), mantendo-se apenas a ligação Ni—N ($d_{\text{Ni-N}} = 1.94 \text{ \AA}$). O afastamento do grupo carbonilo da tiazolidina do átomo de níquel verificou-se também nas estruturas do tipo **2**, sendo mais acentuado nos complexos precursores do enantiómero *S*, o que se traduz na sua menor estabilidade, tal como é evidente nos valores apresentados na **Tabela 3.5**.

Verificou-se ainda que o aumento da complexidade da estrutura do tipo **3** conduz, como seria expectável, a um aumento da repulsão estérica, o que se traduziu num afastamento ainda mais pronunciado das moléculas que formam o complexo, em especial da molécula da tiazolidina e do complexo de níquel, mantendo-se a coordenação entre o complexo de níquel, a chalcona e o dietilzínco no arranjo **3R**, enquanto que no arranjo **3S** o afastamento ocorre entre o complexo de níquel e a chalcona (**ver Tabela 3.6**).

Os valores de energia apresentados na **Tabela 3.5** mostram que os arranjos que, de forma expectável, conduziriam à formação dos enantiómeros *R* são tendencialmente mais estáveis do que os conducentes à obtenção do enantiómero *S*, corroborando os excessos enantioméricos obtidos experimentalmente.

Tabela 3.4- Estruturas iniciais e após otimização ao nível B3LYP/6-31G (d, p). Código de cores: átomos de hidrogénio representados a branco, átomos de carbono representados a cinzento, átomos de oxigénio a vermelho, átomos de azoto representados a azul, átomos de enxofre representados a amarelo, átomos de níquel representados a azul petróleo e átomos de zinco representados a cinzento arroxeadado.

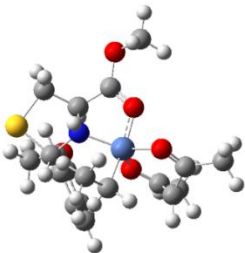
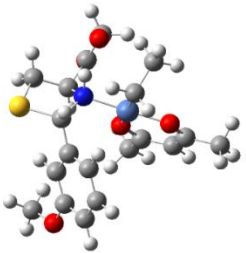
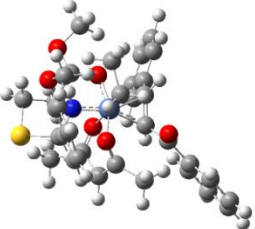
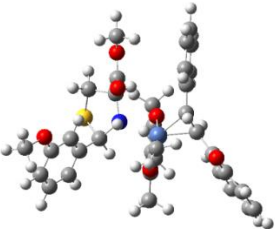
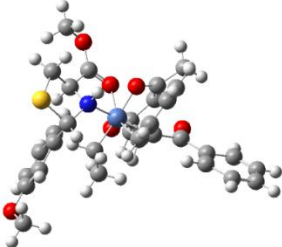
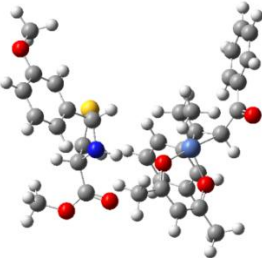
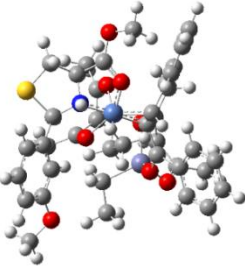
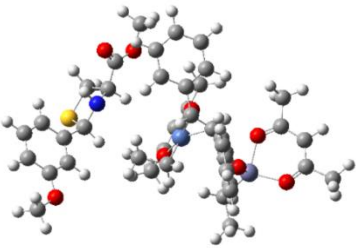
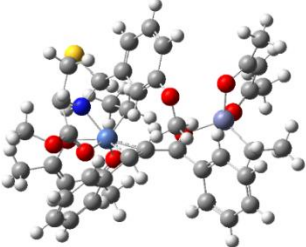
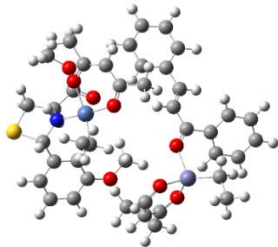
| Estrutura | Input | Output |
|-----------|---|--|
| 1 |  |  |
| 2 R |  |  |
| 2 S |  |  |
| 3 R |  |  |
| 3 S |  |  |

Tabela 3.5- Energias obtidas ao nível B3LYP/6-31G (d, p) e correspondentes diferenças de energia entre os arranjos conducentes à obtenção dos enantiómeros R e S nas estruturas **2** e **3** (notação referente ao **Esquema 3.2** e **Tabela 3.4**).

| Estrutura | Energia (E_h) | ΔE (kJ/mol) |
|-----------|-------------------|---------------------|
| 1 | -3076.723600 | — |
| 2 R | -3730.373043 | 0.0 |
| 2 S | -3730.359665 | 35.1 |
| 3 R | -5933.638668 | 0.0 |
| 3 S | -5933.601813 | 96.8 |

Tabela 3.6- Valores das distâncias (Å) entre os principais grupos/átomos envolvidos na formação dos complexos coordenados entre a tiazolidina, a chalcona, o dietilzínco e o complexo de níquel nas estruturas **1**, **2** e **3**, obtidas após otimização ao nível B3LYP/6-31G (d, p).

| Estruturas Grupos | 1 | 2R | 2S | 3R | 3S |
|----------------------------|------|------|------|------|------|
| NH...Ni | 1.94 | 2.14 | 4.58 | 4.72 | 1.97 |
| CO...Ni | 3.45 | 4.09 | 4.67 | 5.94 | 2.96 |
| C _(chale) ...Ni | | 1.98 | 2.00 | 1.98 | 5.54 |
| O _(chale) ...Zn | | | | 2.13 | 2.14 |

Capítulo IV

CONCLUSÕES

4. Conclusões

Partindo da L-cisteína e do hidrocloreto do seu éster metílico foram sintetizados vários ligandos tiazolidínicos para serem utilizados em reações de Michael assimétricas de ZnEt_2 a chalconas, utilizando $\text{Ni}(\text{acac})_2$ como complexo precursor.

As tiazolidinas sintetizadas, cuja síntese se descreve no Capítulo II desta dissertação, possuem diferentes substituintes no carbono C2 do anel. Utilizando um método sintético simples obtiveram-se diversos ligandos tiazolidínicos através da reação do hidrocloreto da L-cisteína com aldeídos de estrutura diferente. Sintetizou-se, assim, um conjunto de tiazolidinas com os grupos 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-hidroxifenilo em C2, assim como a tiazolidina formílica, a mais simples desta classe. A partir da L-cisteína como composto de partida, sintetizou-se uma tiazolidina com o grupo carboxilo em C4 e com o grupo 3-clorofenilo em C2.

Pretendia-se, com o grupo de ligandos quirais sintetizados, avaliar a influência de variações estruturais na eficiência da reação de Michael, nomeadamente no que se refere à conversão em produto e à estereosseletividade do processo. Otimizaram-se as condições de reação, variando solventes e temperatura e, usando as condições otimizadas, ensaiaram-se as tiazolidinas sintetizadas na reação de Michael utilizando como substrato modelo a chalcona (*E*)-1,3-difenil-2-propen-1-ona. Foi possível concluir que em termos de conversão, todas as tiazolidinas testadas são muito eficientes, tanto em tolueno como em ciclo-hexano. Em relação à seletividade da reação, verificou-se que as reações efetuadas em tolueno dão origem a produtos com excessos enantioméricos mais elevados.

Os ligandos derivados do éster metílico da L-cisteína originaram produtos com excessos enantioméricos relativamente baixos, entre racémico e 23 %. O melhor ligando testado foi a tiazolidina com o substituinte 3-metoxifenilo em C2, que deu origem ao produto de Michael com um *ee* de 23 %. Já o ligando derivado da L-cisteína, com o grupo 3-clorofenilo na posição 2 e grupo carboxilo na posição 4 do anel tiazolidínico, mostrou-se pouco eficiente na reação de Michael enantiosseletiva, apresentando um *ee* <5 %. Verificou-se também que grupos coordenantes adicionais nas tiazolidinas não favorecem a seletividade do processo.

Dos resultados obtidos, podemos concluir que a presença de um anel aromático como substituinte em C2 favorece um processo seletivo. A maior seletividade, observada quando o substituinte do anel aromático está em posição *meta*, poderá estar relacionado com questões de impedimento estereoquímico. Relativamente a efeitos eletrónicos dos substituintes na seletividade, serão necessários estudos futuros que permitam explorar uma maior gama de substituintes.

Utilizando o mesmo substrato e o ligando que apresentou melhores resultados, tentou-se a adição de outros nucleófilos, em vez de ZnEt_2 . Ensaiou-se, assim, a adição de malonato de dietilo, piperidina, pirrolidina e benzilamina à chalcona. Não tendo ocorrido reação com qualquer um destes nucleófilos, tentou-se ainda efetuar a reação na presença de um aditivo, nomeadamente, ácido benzóico, *tert.*-butóxido de potássio, DIPEA e hidreto de sódio. Mesmo assim, não se formou produto de Michael e, por limitações de tempo, não se exploraram mais estas reações.

De modo a ter uma ideia da abrangência da reação, ensaiou-se a reação de Michael com outros substratos nas condições de reação otimizadas, de modo a analisar a influência da estrutura do substrato na atividade do catalisador e/ou estereosseletividade da reação. Para este estudo, sintetizaram-se dois substratos fluorados, e utilizaram-se outras chalconas disponíveis que haviam sido preparadas no Grupo de Química Orgânica do Departamento de Química da Universidade de Coimbra. Relativamente à conversão dos substratos nos produtos de Michael, observou-se que à exceção da chalcona com o grupo 4-clorofenilo, todas as conversões foram baixas (comparando com a chalcona padrão), não ocorrendo conversão no caso do substrato contendo um heterociclo na sua estrutura e num outro que apresenta dois locais em que o ataque nucleofílico pode ocorrer.

Considerando os substratos com a sequência fenilo naftilo e pirenilo, confirmámos que com o aumento do volume estéreo havia diminuição da conversão do substrato em produto, que poderá ser devido a uma maior dificuldade de coordenação dos reagentes no complexo catalítico devido ao impedimento estereoquímico. Apesar de ser nosso objetivo fazer uma análise detalhada dos *ee* dos produtos de Michael obtidos com estes substratos, um problema técnico com o HPLC impediu a determinação dos *ee*, limitando a nossa análise. Assim, a partir dos resultados de *ee* que se conseguiram medir, apenas podemos dizer que se formou o enantiómero *R* em excesso e que um menor impedimento estéreo próximo do local de reação parece favorecer uma maior seletividade. A prevalência do enantiómero *R* foi também confirmada através de cálculos de estrutura eletrónica efetuados no sistema catalítico envolvendo a reação entre o ligando quiral **2D**, na presença da chalcona **2I**, dietilzinco e o complexo de $\text{Ni}(\text{acac})_2$.

Capítulo V

MATERIAIS E MÉTODOS

5. Materiais e Métodos

Neste capítulo encontram-se apresentados e descritos os instrumentos referentes às técnicas de identificação e caracterização utilizadas no desenvolver deste trabalho, bem como os métodos necessários à utilização adequada de reagentes e solventes. Aqui, estão também descritos os procedimentos seguidos com vista à síntese dos compostos abrangidos pelo Capítulo II, bem como as respetivas caracterizações, e os protocolos de adição conjugada utilizados.

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

Os cromatogramas e a determinação dos excessos enantioméricos dos produtos das reações de catálise assimétricas do Capítulo III foram efetuados por HPLC, num cromatógrafo *Agilent*, desgaseificador *Agilent 1100*, forno *Agilent 1200*, detetor *Diode Array (DAD) Agilent 1200*, utilizando uma coluna quiral, *Chiralpack® IB*, uma solução 0,2 % de isopropanol em hexano como fase móvel e um fluxo de 1 mL/minuto.

Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN ¹H e RMN ¹³C) foram obtidos à temperatura ambiente num espectrómetro *Brucker Avance III*, operando a 400 MHz (RMN ¹H) e a 100 MHz (RMN ¹³C). Os produtos analisados foram dissolvidos nos solventes deuterados clorofórmio (CDCl₃) e dimetilsulfóxido (DMSO-d₆). 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, dd e tt significam respetivamente, singuleto, dubleto, tripleto, multipletto, singuleto largo, duplo dubleto e triplo tripleto.

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 1 M em hexano.

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.

Etanol e Metanol

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

Éter etílico, 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

Foi refluxado na presença de CaCl_2 , destilado e guardado sobre peneiros moleculares 4 Å.

Acetato de Etilo

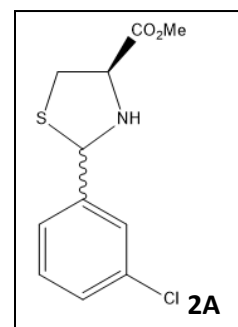
Foi refluxado durante 3 horas na presença de carbonato de potássio e de seguida destilado.

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

5.3. Síntese de Tiazolidinas

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

Seguiu-se um procedimento anteriormente otimizado ¹⁰². A um balão de fundo redondo contendo hidrocloreto de L-cisteína (20 mmol) e trietilamina (20 mmol), adicionar 93 mL de uma solução de EtOH/H₂O (3:4). Deixar a mistura de reação em agitação durante 15 minutos, à temperatura ambiente, e de seguida adicionar 3-clorobenzaldeído (20 mmol). Deixar a mistura em agitação à temperatura ambiente durante 1 noite.



Posteriormente, evaporar o solvente e realizar uma extração líquido-líquido com diclorometano. Secar a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar o solvente orgânico. Obteve-se um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente AcOEt/Hexano (1:2). O produto final é um sólido amarelo.

Os dados espectroscópicos estão de acordo com a literatura.

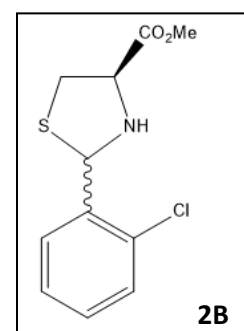
Rendimento: 37 %.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): (mistura dos dois diastereoisómeros) 2.62/2.91 (dois sl, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 3.38/3.46 (dois dd, $J=7.0, 10.6$ Hz / $J=6.8, 10.4$ Hz, 1H), 3.80/3.81 (dois s, 3H), 3.96-4.00/4.11-4.15 (dois m, 1H), 5.51/5.79 (dois s, 1H), 7.24-7.41 (m, 3H), 7.50-7.54 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 38.1, 39.2, 52.6, 52.7, 64.2, 65.5, 69.8, 71.7, 125.2, 125.8, 127.0, 127.7, 127.9, 128.9, 129.7, 130.0, 134.3, 134.6, 140.3, 143.8, 171.4, 172.1.

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

O procedimento para a síntese deste composto é equivalente ao utilizado para sintetizar a tiazolidina **2A**, mas em vez de adicionar 3-clorobenzaldeído, adicionar 2-clorobenzaldeído.



O produto foi isolado, como uma mistura de diastereoisómeros (2*R*,4*R*) e (2*S*,4*S*) 60:40, por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente AcOEt/Hexano (1:3). O produto obtido é um sólido cristalino branco em forma de agulhas.

Os dados espectroscópicos estão de acordo com a literatura.

Rendimento: 95 %.

RMN ¹H (CDCl₃):

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

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

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

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

O procedimento para a síntese deste composto é equivalente ao utilizado para sintetizar a tiazolidina **2A**, mas em vez de adicionar 3-clorobenzaldeído, adicionar 4-clorobenzaldeído.

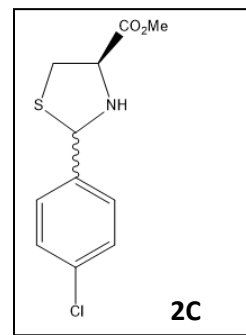
Obteve-se um óleo laranja que foi purificado pro cromatografia em coluna de sílica usando como eluente AcOEt/Hexano (1:4). O produto final é um óleo amarelo.

Os dados espectroscópicos estão de acordo com a literatura.

Rendimento: 64 %.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): (mistura dos dois diastereoisómeros) 3.11/3.17 (dois dd, $J= 9.1, 10.4$ Hz / $J= 6.0, 10.7$ Hz, 1H), 3.38/3.46 (dois dd, $J= 7.0, 10.7$ Hz / $J= 7.1, 10.4$ Hz, 1H), 3.79/3.81 (dois s, 3H), 3.98/4.15 (dd, $J= 7.1, 9.1$ Hz / t aprox., $J= 6.6$ Hz, 1H), 5.52/5.78 (dois s, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 2H).

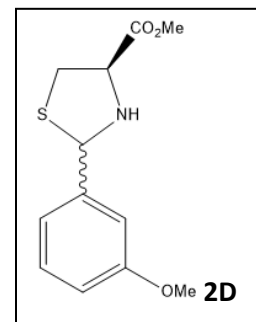
RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 38.1, 39.2, 52.7, 64.2, 65.5, 69.9, 71.8, 128.4, 128.5, 128.8, 128.9, 133.6, 134.5, 136.8, 140.0, 171.5, 172.1.



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

O procedimento para a síntese deste composto é equivalente ao utilizado para sintetizar a tiazolidina **2A**, mas em vez de adicionar 3-clorobenzaldeído, adicionar 3-metoxibenzaldeído.

O produto foi isolado, como uma mistura de dois diastereoisômeros (2*R*,4*R*) e (2*S*,4*S*) 60:40, por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente AcOEt/Hexano (1:3). O produto obtido é um óleo cor de laranja.



Os dados espectroscópicos estão de acordo com a literatura.

Rendimento: 75 %.

RMN ¹H (CDCl₃):

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

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

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

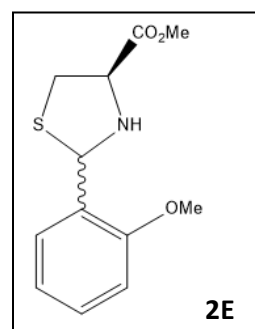
(4*R*)-2-(2-metoxifenil)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo

O procedimento para a síntese deste composto é equivalente ao utilizado para sintetizar a tiazolidina **2A**, mas em vez de adicionar 3-clorobenzaldeído, adicionar 2-metoxibenzaldeído.

O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente AcOEt/Hexano (1:2). O produto final é um óleo amarelo pálido.

Os dados espectroscópicos estão de acordo com a literatura.

Rendimento: 77 %.



RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): (mistura dos dois diastereoisómeros) 3.03-3.24 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.87/3.88 (dois s, 3H), 3.95 (s, 1H), 5.58-6.01 (s, 1H), 6.86-7.00 (m, 2H), 7.24-7.42 (m, 2H), 7.43-7.51 (m, 2H).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm): 37.7, 39.0, 52.5, 52.6, 55.5, 55.7, 64.9, 65.7, 65.9, 67.7, 110.7, 111.1, 120.5, 120.8, 125.8, 126.0, 127.8, 128.7, 129.7, 130.0.

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

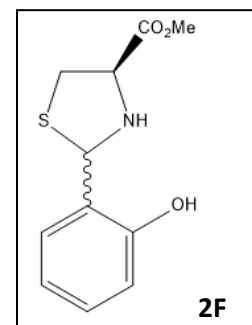
O procedimento para a síntese deste composto é equivalente ao utilizado para sintetizar a tiazolidina **2A**, mas em vez de adicionar 3-clorobenzaldeído, adicionar salicilaldeído.

O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando como eluente AcOEt/Hexano (1:4). O produto final é um óleo incolor.

Os dados espectroscópicos estão de acordo com a literatura.

Rendimento: 60 %.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): (mistura dos dois diastereoisómeros) 3.20-3.25 (m, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.78/3.83 (dois s, 3H), 4.07-4.19 (m, 1H), 5.62/5.92 (dois d, $J= 5.7, 4.3$ Hz, 1H), 6.79-6.94 (m, 2H), 7.16-7.26 (m, 2H).



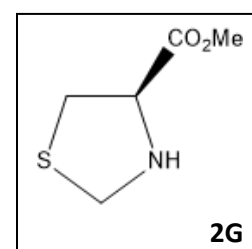
(4*R*)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo

A uma solução de hidrocloreto do éster metílico da L-cisteína (20 mmol) em água (19 mL) adicionar hidrogenocarbonato de potássio (21 mmol) e formaldeído (22 mmol).

Deixar a mistura de reação em agitação durante 1 hora à temperatura ambiente. Adicionar água e extrair com diclorometano. Secar a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrar e evaporar o solvente orgânico. O produto obtido é um óleo amarelo claro.

Os dados espectroscópicos estão de acordo com a literatura.

Rendimento: 87 %.



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

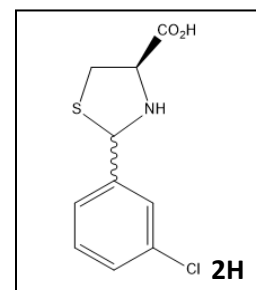
(4*R*)-ácido-2-(3-clorofenil)-1,3-tiazolidina-4-carboxílico

A uma solução de L-cisteína (20 mmol) em água (20 mL) adicionar uma solução de 3-clorobenzaldeído (20 mmol) em etanol (15 mL).

Deixar a mistura de reação em agitação durante a noite à temperatura ambiente. Filtrar o produto sólido obtido e lavar com éter etílico. O produto é um sólido branco.

Rendimento: 73 %.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): (mistura dos dois diastereoisômeros) 5.55/5.75 (dois s, 1H), 7.30-7.65 (m, 4H), 3.21-3.54 (m, 3H).



5.4. Síntese de Substratos do tipo Chalcona

(*E*)-1,3-difenil-2-propen-1-ona

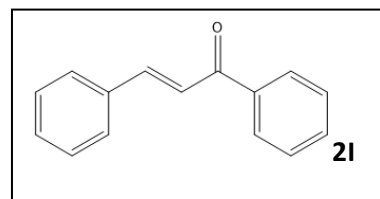
A um balão de fundo redondo contendo benzaldeído (29.5 mmol) e acetofenona (29.5 mmol), adicionar 40 mL de metanol e 60 mL de NaOH aquoso 2%. Aquecer a mistura a 40-

50 °C durante 15 minutos e depois permanecer em agitação durante 1 hora, à temperatura ambiente.

Deitar a mistura reacional sobre gelo e filtrar o sólido precipitado. O produto foi recristalizado, na menor quantidade possível de etanol. Filtrar o produto e deixar a secar. O produto obtido é um sólido amarelo pálido.

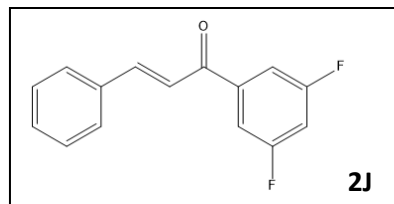
Rendimento: 93 %.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 7.36-7.44 (m, 3H), 7.46-7.61 (m, 4H), 7.62-7.68 (m, 2H), 7.81 (d, $J= 16$ Hz, 1H), 7.98-8.06 (m, 2H).



(E)-1-(3,5-difluorofenil)-3-fenil-2-propen-1-ona

A um balão de fundo redondo contendo 3'-5'-difluoroacetofenona (3 mmol) e benzaldeído (3 mmol), adicionar 40 mL de metanol e 60 mL de NaOH aquoso 2%. Aquecer a mistura a 40-50 °C durante 15 minutos e depois permanecer em agitação durante 1 hora, à temperatura ambiente.



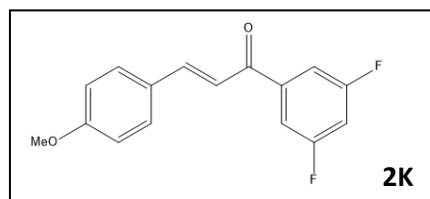
Deitar a mistura reacional sobre gelo e filtrar o sólido precipitado. O produto foi recristalizado, na menor quantidade possível de etanol. Filtrar o produto e deixar a secar. O produto obtido é um sólido branco.

Rendimento: 50 %.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.04 (tt, *J*= 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.35-7.47 (m, 4H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.65-7.67 (m, 2H), 7.83-7.87 (m, 1H).

(E)-1-(3,5-difluorofenil)-3-(4-metoxifenil)-2-propen-1-ona

A um balão de fundo redondo contendo 3'-5'-difluoroacetofenona (3 mmol) e 4-metoxibenzaldeído (3 mmol), adicionar 40 mL de metanol e 60 mL de NaOH aquoso 2%. Aquecer a mistura a 40-50 °C durante 15 minutos e depois permanecer em agitação durante 1 hora, à temperatura ambiente.



Deitar a mistura reacional sobre gelo e filtrar o sólido precipitado. O produto foi recristalizado, na menor quantidade possível de etanol. Filtrar o produto e deixar a secar. O produto obtido é um sólido amarelo claro.

Rendimento: 33 %.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 6.93-6.98 (m, 2H), 6.98-7.06 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.80-7.84 (m, 1H).

5.5. Síntese do bis(acetilacetonato) de níquel (II), Ni(acac)₂

A um balão de fundo redondo contendo NiCl₂·6H₂O (10 mmol) e acetilacetona (20 mmol), adicionar água (10 mL) e metanol (4 mL), com agitação.

De seguida, adicionar à mistura reacional acetato de sódio (20 mmol) em água (6 mL). Aquecer a mistura a 60-80 °C durante 15 minutos e deixar arrefecer à temperatura ambiente, precipitando um sólido verde. Filtrar o sólido, lavar com água e deixar a secar. O produto obtido é um sólido verde.

Rendimento: 41 %.

5.6. Protocolo geral para a adição conjugada de Michael

Num tubo de Schlenk seco em estufa durante uma noite, juntar o ligando quiral **2A-2H** (0.11 mmol) e Ni(acac)₂ (0.07 mmol). Depois, fazer vazio e colocar o tubo em atmosfera inerte. Adicionar 5 mL de tolueno (ou ciclo-hexano) seco e destilado e deixar em agitação durante 1 hora à temperatura ambiente.

Após este tempo, adicionar o substrato **2I-2P** (1 mmol) em 1 mL de tolueno (ou ciclo-hexano) seco e destilado, com ajuda de uma seringa. Posteriormente, colocar o tubo em banho de gelo e injetar dietilzinco em hexano 1 M (1.65 mmol) no Schlenk e deixar a agitar durante 24 horas.

Passado este tempo, despejar a mistura em 20 mL de HCl 1 M e proceder a uma extração líquido-líquido com éter etílico. Lavar a fase orgânica com uma solução saturada de NaCl (brine) e secar com sulfato de sódio anidro. Filtrar e evaporar a mistura reacional.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): (mistura dos dois diastereoisómeros) 3.09-3.18 (m, 1H), 3.39-3.47 (dois dd, *J*= 6.8, 10.4 Hz, 1H), 3.80-3.82 (dois s, 3H), 3.96-4.17 (dois m, 1H), 5.52-5.79 (dois s, 1H), 7.22-7.43 (m, 3H), 7.49-7.56 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 38.1, 39.2, 52.6, 52.7, 64.2, 65.5, 69.8, 71.7, 125.2, 125.8, 127.0, 127.7, 127.9, 128.9, 129.7, 130.0, 134.3, 134.6, 140.3, 143.8, 171.4, 172.

Referências

Referências

- [1] Nasipuri D. Stereochemistry of Organic Compounds: Principles and Applications. *New Academic Science Ltd.* (2012).
- [2] Rofifah, D. *Pap. Knowl. . Towar. a Media Hist. Doc.* 12–26 (2020).
- [3] Vantomme, G. & Crassous, J. Pasteur and chirality: A story of how serendipity favors the prepared minds. *Chirality* 33, 597-601 (2021).
- [4] Grossman, R. B. Van't Hoff, Le Bel, and the development of stereochemistry: A reassessment. *J. Chem. Educ.* 66, 30-33 (1989).
- [5] Krstulović, A. M. Drug stereochemistry: Analytical methods and pharmacology. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* vol. 487 (1989).
- [6] Benfey, O. T. Kekule-Couper centennial symposium: Introduction. *Journal of Chemical Education* (1959).
- [7] Robinson M. J. T. & Riddell F. G. J. H. Van't Hoff and J. A. Le Bel- their historical context. *Tetrahedron* (1974).
- [8] Prelog V. Chirality in chemistry. *Croat. Chem. Acta* 79, (2006).
- [9] North, M. Principles and applications of stereochemistry. *Routledge*, 1-21 (2017).
- [10] Wolf, C. Dynamic stereochemistry of chiral compounds: principles and applications. *Royal Society of Chemistry* (2007).
- [11] Cahn, R. S., Ingold, C. & Prelog, V. Specification of Molecular Chirality. *Angew. Chemie Int. Ed. English* 5, 385-415 (1966).
- [12] Carvalho, P. O., Cass, Q. B., Calafatti, S. A., Contesini, F. J. & Bizaco, R. Review- Alternatives for the separation of drug enantiomers: Ibuprofen as a model compound. *Brazilian J. Chem. Eng.* 23, 291-300 (2006).
- [13] Vargesson, N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. *Birth Defects Res. Part C – Embryo Today Rev.* 105, 140-156 (2015).
- [14] Evans, A. M. Comparative Pharmacology of S(+)-Ibuprofen and (RS)-Ibuprofen. (2001).
- [15] Leipold, D. D., Kantoci, D., Murray, E. D., Quiggle, D. D. & Wechter, W. J. Bioinversion of R-flurbiprofen to S-flurbiprofen at various dose levels en rat, mouse, and monkey. *Chirality* 16, 379-387 (2004).

- [16] Fernandez, H. H. & Friedman, J. H. Punding on L-Dopa. 14, 836-838 (1999).
- [17] Rachwalski, M., Jarzyński, S. & Leśniak, S. Highly efficient conjugate addition of diethylzinc to enones catalyzed by chiral ligands derived from (S)-mandelic acid. *Tetrahedron Asymmetry* 24, 1117-1119 (2013).
- [18] Woo, S. B. & Kim, D. Y. Enantioselective Michael addition of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinones to nitroalkenes catalyzed by binaphthyl-derived organocatalysts. *Beilstein J. Org. Chem.* 8, 699-704 (2012).
- [19] Allothman, Z. A., Yacine, A., Alsheetan, K. M., Suhail, M. & Ali, I. Enantiomeric resolution of quinolones on crown ether CSP: Thermodynamics, chiral discrimination mechanism and application in biological samples. *J. Chromatogr. B* 1166, 122550 (2021).
- [20] Fanter, L., Müller, C., Schepmann, D., Bracher, F. & Wünsch, B. Bioorganic & Medicinal Chemistry receptor ligands. *Bioorg. Med. Chem.* 25, 4778-4799 (2017).
- [21] Smith, G. V. Principles and Applications of Asymmetric Synthesis. Applied Catalysis A: General vol. 228 (2002).
- [22] Reddy, Y. V. *et al.* Asymmetric synthesis of tetrahydroisoquinoline alkaloids using ellman's chiral auxiliary. *Nat. Prod. Commun.* 12, 1599-1603 (2017).
- [23] Shaw, S. & White, J. D. Asymmetric Catalysis Using Chiral Salen-Metal Complexes: Recent Advances. *Chem. Rev.* 119, 9381-9426 (2019).
- [24] Royal, T. & Academy, S. Press Release on the Nobel Prize in Chemistry 2021. The Development of Asymmetric Organocatalysis. (2021).
- [25] Chen, L., Zhang, Z. & Zu, L. Organocatalytic Hantzsch Type Reaction Using Aryl Hydrazines, Propiolic Acid Esters and Enals: Enantioselective Synthesis of Paroxetine. *Adv. Synth. Catal.* 362, 5385-5390 (2020).
- [26] Sahiba, N., Sethiya, A., Soni, J., Agarwal, D. K. & Agarwal, S. Saturated Five-Membered Thiazolidines and Their Derivatives: From Synthesis to Biological Applications. Topics in Current Chemistry vol. 378 (*Springer International Publishing*, 2020).
- [27] Turan-Zitouni, G. L. *et al.* New thiazoline-tetralin derivatives and biological activity evaluation. *Molecules* 23, 1-15 (2018).
- [28] Sunkari, Y., M., J. & Eppakayala, L. Design, synthesis and anticancer evaluation of chalcone based thieno[2,3-d]thiazoles as anticancer agents. *Chem. Data Collect.* 34, 100742 (2021).
- [29] Rahim, F. *et al.* Synthesis of new arylhydrazide bearing Schiff bases/thiazolidinone: α -Amylase,

- urease activities and their molecular docking studies. *Bioorg. Chem.* 91, 103112 (2019).
- [30] Kaboudin, B. & Abbasi Shiran, J. Novel one-pot four-component condensation cyclization reactions for the synthesis of thiazolidine-4-one and 3H-thiazoles. *J. Sulfur Chem.* 39, 633-645 (2018).
- [31] Sadeghzadeh, S. M. & Daneshfar, F. Ionic liquid immobilized on FeNi₃ as catalysts for efficient, green, and one-pot synthesis of 1,3-thiazolidin-4-one. *J. Mol. Liq.* 199, 440-444 (2014).
- [32] Subhedar, D. D. *et al.* Facile synthesis of 1,3-thiazolidin-4-ones as antitubercular agents. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 26, 1704-1708 (2016).
- [33] Smith, E. L., Abbott, A. P. & Ryder, K. S. Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications. *Chem. Rev.* 114, 11060-11082 (2014).
- [34] Yedage, D. B. & Patil, D. V. Environmentally Benign Deep Eutectic Solvent for Synthesis of 1,3-Thiazolidin-4-ones. *ChemistrySelect* 3, 3611-3614 (2018).
- [35] Dahiya, A., Ali, W. & Patel, B. K. Catalyst and Solvent Free Domino Ring Opening Cyclization: A Greener and Atom Economic Route to 2-Iminothiazolidines. *ACS Sustain. Chem. Eng.* 6, 4272-4281 (2018).
- [36] Mahmoodi, N. O., Mohammadgholipour, S. & Ghanbari Pirbasti, F. Microwave-assisted one-pot three-component synthesis of thiazolidinones using KSF@Ni as an efficient heterogeneous catalyst. *J. Sulfur Chem.* 38, 668-678 (2017).
- [37] Safaei-Ghomi, J., Navvab, M. & Shahbazi-Alavi, H. One-pot sonochemical synthesis of 1,3-thiazolidin-4-ones using nano-CdZr₄(PO₄)₆ as a robust heterogeneous catalyst. *Ultrason. Sonochem.* 31, 102-106 (2016).
- [38] Ziyaei Halimehjani, A. & Lotfi Nosood, Y. Synthesis of N,S-Heterocycles and Dithiocarbamates by the Reaction of Dithiocarbamic Acids and S-Alkyl Dithiocarbamates with Nitroepoxides. *Org. Lett.* 19, 6748-6751 (2017).
- [39] Ebrahimi, S. One-pot synthesis of 1,3-thiazolidin-4-one using ammonium persulfate as catalyst. *J. Sulfur Chem.* 37, 587-592 (2016).
- [40] Shehzadi, S. A. *et al.* One-pot four-component synthesis of thiazolidin-2-imines using Cu I /Zn II dual catalysis: A new class of acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorg. Chem.* 84, 518-528 (2019).
- [41] Cihan-Üstündağ, G., Gürsoy, E., Naesens, L., Ulusoy-Güzeldemirci, N. & Çapan, G. Synthesis and antiviral properties of novel indole-based thiosemicarbazides and 4-thiazolidinones. *Bioorganic Med. Chem.* 24, 240-246 (2016).
- [42] Abdel Hafez, N. A., Elsayed, M. A., El-Shahawi, M. M., Awad, G. E. A. & Ali, K. A. Synthesis

and Antimicrobial Activity of New Thiazolidine-Based Heterocycles as Rhodanine Analogues. *J. Heterocycl. Chem.* 55, 685-691 (2018).

[43] Abdelmajeid, A., Amine, M. S. & Hassan, R. A. Fatty Acids in Heterocyclic Synthesis. Part XVII: Synthesis of Non Ionic Surfactants Containing Piperidine, Piperazine, Imidazole Based on Thiadiazole and Microbiological Activities Evaluation. *Int. J. Org. Chem.* 07, 346-368 (2017).

[44] Rodrigues, M. do D. *et al.* Selective cytotoxic and genotoxic activities of 5-(2-bromo-5-methoxybenzylidene)-thiazolidine-2,4-dione against NCI-H292 human lung carcinoma cells. *Pharmacol. Reports* 70, 446-454 (2018).

[45] Yeh, T. K. *et al.* Design, Synthesis, and Evaluation of Thiazolidine-2,4-dione Derivatives as a Novel Class of Glutaminase Inhibitors. *J. Med. Chem.* 60, 5599-5612 (2017).

[46] Jain, S., Kumar, A. & Saini, D. Novel arylidene derivatives of quinoline based thiazolidinones: Synthesis, in vitro, in vivo and in silico study as antimalarials. *Exp. Parasitol.* 185, 107-114 (2018).

[47] Hidaka, K. *et al.* Identification of Highly Potent Human Immunodeficiency Virus Type-1 Protease Inhibitors against Lopinavir and Darunavir Resistant Viruses from Allophenylnorstatine-Based Peptidomimetics with P2 Tetrahydrofuranylglycine. *J. Med. Chem.* 61, 5138-5153 (2018).

[48] Kumar, P. *et al.* Synthesis of novel inhibitors of α -amylase based on the thiazolidine-4-one skeleton containing a pyrazole moiety and their configurational studies. *Medchemcomm* 8, 1468-1476 (2017).

[49] Constantin, S. *et al.* Synthesis and biological evaluation of the new 1,3-dimethylxanthine derivatives with thiazolidine-4-one scaffold. *Chem. Cent. J.* 11, 1-13 (2017).

[50] Faizi, M. *et al.* Novel 4-thiazolidinone derivatives as agonists of benzodiazepine receptors: Design, synthesis and pharmacological evaluation. *EXCLI J.* 16, 52-62 (2017).

[51] Sirivolu, V. R. *et al.* 5-Arylideneethiothiazolidinones as Inhibitors of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase i. *J. Med. Chem.* 55, 8671-8684 (2012).

[52] Bi, X., Pasunooti, K. K., Lescar, J. & Liu, C. F. Thiazolidine-Masked α -Oxo Aldehyde Functionality for Peptide and Protein Modification. *Bioconjug. Chem.* 28, 325-329 (2017).

[53] Katayama, H. & Morisue, S. A novel ring opening reaction of peptide N-terminal thiazolidine with 2,2'-dipyridyl disulfide (DPDS) efficient for protein chemical synthesis. *Tetrahedron* 73, 3541-3547 (2017).

[54] Oh, J., Patel, J., Park, H. B. & Crawford, J. M. β -Lactam Biotransformations Activate Innate Immunity. *J. Org. Chem.* 83, 7173-7179 (2018).

- [55] Chen, H. *et al.* Synthesis of C -Pseudonucleosides Bearing Thiazolidin-4-one as a Novel Potential Immunostimulating Agent. *ACS Med. Chem. Lett.* 2, 845–848 (2011).
- [56] Liu, J., Chan, K. K. J. & Chan, W. Identification of Protein Thiazolidination as a Novel Molecular Signature for Oxidative Stress and Formaldehyde Exposure. *Chem. Res. Toxicol.* 29, 1865–1871 (2016).
- [57] Ueda, S. *et al.* 4,5-Dialkylsubstituted 2-imino-1,3-thiazolidine derivatives as potent inducible nitric oxide synthase inhibitors. *Bioorganic Med. Chem.* 12, 4101–4116 (2004).
- [58] Wang, H. S. *et al.* Enantioselective conjugate addition of diethylzinc to chalcone catalyzed by Ni(acac)₂ and chiral β -amino alcohols. *Chinese J. Chem.* 21, 1105–1107 (2003).
- [59] Kostenko, A. A., Kucherenko, A. S., Komogortsev, A. N., Lichitsky, B. V. & Zlotin, S. G. Asymmetric Michael addition between kojic acid derivatives and unsaturated ketoesters promoted by: C₂-symmetric organocatalysts. *Org. Biomol. Chem.* 16, 9314–9318 (2018).
- [60] Reyes, E., Uria, U., Vicario, J. L. & Carrillo, L. The catalytic, enantioselective michael reaction. *Org. React.* 90, 1–898 (2016).
- [61] Vinogradov, M. G., Turova, O. V. & Zlotin, S. G. Recent advances in the asymmetric synthesis of pharmacology-relevant nitrogen heterocycles via stereoselective aza-Michael reactions. *Org. Biomol. Chem.* 17, 3670–3708 (2019).
- [62] Nising, C. F. & Brase, S. Recent developments in the field of oxa-Michael reactions. *Chem. Soc. Rev.* 41, 988–999 (2012).
- [63] Ricci, P. *et al.* Organocatalytic asymmetric sulfa-michael addition to α,β -unsaturated ketones. *Adv. Synth. Catal.* 350, 49–53 (2008).
- [64] Enders, D., Saint-Dizier, A., Lannou, M. I. & Lenzen, A. The phospho-Michael addition in organic synthesis. *European J. Org. Chem.* 29–49 (2006).
- [65] Mather, B. D., Viswanathan, K., Miller, K. M. & Long, T. E. Michael addition reactions in macromolecular design for emerging technologies. *Prog. Polym. Sci.* 31, 487–531 (2006).
- [66] Wen, S. *et al.* Enantioselective organocatalytic phospho-Michael reaction of α,β -unsaturated ketones. *Chem. Commun.* 46, 4806–4808 (2010).
- [67] Luo, R. S., Weng, J., Ai, H. B., Lu, G. & Chan, A. S. C. Highly efficient asymmetric michael reaction of aldehydes to nitroalkenes with diphenylperhydroindolinol silyl ethers as organocatalysts. *Adv. Synth. Catal.* 351, 2449–2459 (2009).
- [68] Zhang, N., Zhang, C., Hu, X., Xie, X. & Liu, Y. Nickel-Catalyzed C(sp³)-H Functionalization of Benzyl Nitriles: Direct Michael Addition to Terminal Vinyl Ketones. *Org. Lett.* 23, 6004–6009 (2021).

- [69] Liu, Q., Qiao, B., Chin, K. F., Tan, C. H. & Jiang, Z. Asymmetric Michael addition of 5h-oxazol-4-ones to vinyl sulfones: Stereoselective synthesis of monofluorinated analogs of 2-tertiary hydroxyl-3-methyl-substituted carboxylic acid derivatives. *Adv. Synth. Catal.* 356, 3777–3783 (2014).
- [70] Baslé, O. *et al.* Highly diastereo- and enantioselective organocatalytic Michael addition of α -ketoamides to nitroalkenes. *Org. Lett.* 12, 5246–5249 (2010).
- [71] Li, P. *et al.* Enantioselective organocatalytic Michael addition of malonates to α , β -unsaturated ketones. *Org. Lett.* 11, 753–756 (2009).
- [72] Rohit, K. R., Ujwaldev, S. M., Krishnan, K. K. & Anilkumar, G. Recent Developments and Perspectives in the Zinc-Catalysed Michael Addition. *Asian J. Org. Chem.* 7, 85–102 (2018).
- [73] Kumagai, N., Matsunaga, S. & Shibasaki, M. Enantioselective 1,4-addition of unmodified ketone catalyzed by a bimetallic Zn-Zn-linked-binol complex. *Org. Lett.* 3, 4251–4254 (2001).
- [74] Lu, S. F., Du, D. M., Xu, J. & Zhang, S. W. Asymmetric Michael addition of nitroalkanes to nitroalkenes catalyzed by C₂-symmetric tridentate bis(oxazoline) and bis(thiazoline) zinc complexes. *J. Am. Chem. Soc.* 128, 7418–7419 (2006).
- [75] Nishiyama, H., Yamaguchi, S., Hondo, M. & Itoh, K. Electronic Substituent Effect of Nitrogen Ligands in Catalytic Asymmetric Hydrosilylation of Ketones: Chiral 4-Substituted Bis(oxazoliny)pyridines. *J. Org. Chem.* 57, 4306–4309 (1992).
- [76] Bisai, A. & Singh, V. K. Enantioselective one-pot three-component synthesis of propargylamines catalyzed by copper(I)-pyridine bis-(oxazoline) complexes. *Tetrahedron* 68, 3480–3486 (2012).
- [77] Ray, S. K., Singh, P. K., Molleti, N. & Singh, V. K. Enantioselective synthesis of coumarin derivatives by PYBOX-DIPH-Zn(II) complex catalyzed Michael reaction. *J. Org. Chem.* 77, 8802–8808 (2012).
- [78] Trost, B. M. & Hirano, K. Dinuclear zinc catalyzed asymmetric spirannulation reaction: An umpolung strategy for formation of α -alkylated- α -hydroxyoxindoles. *Org. Lett.* 14, 2446–2449 (2012).
- [79] Liu, L., Sarkisian, R., Xu, Z. & Wang, H. Asymmetric Michael addition of ketones to alkylidene malonates and allylidene malonates via enamine - Metal Lewis acid bifunctional catalysis. *J. Org. Chem.* 77, 7693–7699 (2012).
- [80] Rachwalski, M., Leśniak, S. & Kielbasiński, P. Highly enantioselective conjugate addition of diethylzinc to enones using aziridine-functionalized tridentate sulfinyl ligands. *Tetrahedron Asymmetry* 21, 1890–1892 (2010).
- [81] Wakimoto, I., Tomioka, Y. & Kawanami, Y. Catalytic enantioselective conjugate addition of

- diethylzinc to chalcones using chiral amino alcohol-nickel complexes. *Tetrahedron* 58, 8095–8097 (2002).
- [82] Truhlar, D. G. & McKoy, V. Computational chemistry. *Computing in Science and Engineering* vol. 2 (2000).
- [83] Lemkul, J. A., Huang, J., Roux, B. & Mackerell, A. D. An Empirical Polarizable Force Field Based on the Classical Drude Oscillator Model: Development History and Recent Applications. *Chem. Rev.* 116, 4983–5013 (2016).
- [84] Keal, T. W., Sherwood, P., Dutta, G., Sokol, A. A. & Catlow, C. R. A. Characterization of hydrogen dissociation over aluminium-doped zinc oxide using an efficient massively parallel framework for QM/MM calculations. *Proc. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* 467, 1900–1924 (2011).
- [85] Knill, C. & Kennedy, J. Book Review. *Carbohydr. Polym.* 65, 218–218 (2006).
- [86] Sholl, D., & Steckel, J. A. Density functional theory: a practical introduction. *John Wiley & Sons* (2011).
- [87] Parr, R. G. Density Functional Theory of Atoms and Molecules BT - Horizons of Quantum Chemistry. *Horizons Quantum Chem.* 5–15 (1980).
- [88] Leszczynski, J. (Ed.). Handbook of computational chemistry. *Springer Science & Business Media* (2012).
- [89] Ashlock, D. Evolutionary computation for modeling and optimization. *Springer Science & Business Media* (2006).
- [90] Becke, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behaviour. *Physical review A*, 3098 (1988)
- [91] Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical review B*, 785 (1988).
- [92] Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* 98, 5648–5652 (1993).
- [93] Tavares, N. C. T. *et al.* Deciphering the mechanism behind efficient enantioselective ethylation with thiazolidine-based amino alcohols. *Appl. Organomet. Chem.* 1–20 (2021).
- [94] Soares, M. I. L., Gomes, C. S. B., Nunes, S. C. C., Pais, A. A. C. C. & Pinho e Melo, T. M. V. D. Phosphane-Catalyzed [3+2] Annulation of Allenolates with 3-Nitro-2H-chromenes: Synthesis of Tetrahydrocyclopenta[c]chromenes. *European J. Org. Chem.* 2019, 5441–5451 (2019).

- [95] Tavares, N. C. T. *et al.* Chiral thiazolidines in the enantioselective ethylation of aldehydes: An experimental and computational study. *J. Organomet. Chem.* 878, 1–10 (2018).
- [96] Lopes, S. M. M., Nunes, S. C. C., Caratão, C. C., Pais, A. A. C. C. & Pinho e Melo, T. M. V. D. Reactivity of 1-arylnitrosoethylenes towards indole derivatives. *Monatshefte für Chemie* 147, 1565–1573 (2016).
- [97] Farren-Dai, M., Thompson, J. R., Bernardi, A., Colombo, C. & Bennet, A. J. Observation of a Tricyclic[4.1.0.02,4]heptane during a Michael Addition-Ring Closure Reaction and a Computational Study on Its Mechanism of Formation. *J. Org. Chem.* 82, 12511–12519 (2017).
- [98] Paasche, A., Schiller, M., Schirmeister, T. & Engels, B. Mechanistic study of the reaction of thiol-containing enzymes with α,β -unsaturated carbonyl substrates by computation and chemoassays. *ChemMedChem* 5, 869–880 (2010).
- [99] Wada, M. & Takagi, H. Metabolic pathways and biotechnological production of L-cysteine. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 73, 48–54 (2006).
- [100] Schmidt, M. W. *et al.* General atomic and molecular electronic structure system. *J. Comput. Chem.* 14, 1347–1363 (1993).
- [101] Dennington, R., Keith, T., Milam, J. GaussView (Version 5.0). *Semichem Inc.: Shawnee Mission, KS, USA* (2009).
- [102] Gonçalves, V. Ligandos quirais derivados de aminoácidos para aplicação em catálise assimétrica, Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra (2007).

