

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS – DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Izabela Azevedo Santos

α -Sulfenilação de Azalactonas: uma investigação teórica do mecanismo via
organocatálise enantiosseletiva

Juiz de Fora

2022

Izabela Azevedo Santos

α -Sulfenilação de Azalactonas: uma investigação teórica do mecanismo via organocatálise enantiosseletiva

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química. Área de concentração: Química Orgânica

Orientador: Dr. Giovanni Wilson Amarante

Coorientador: Dr. Pedro Pôssa de Castro

Juiz de Fora

2022

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Santos, Izabela Azevedo .

α -Sulfenilação de Azalactonas : uma investigação teórica do mecanismo via organocatálise enantiosseletiva / Izabela Azevedo Santos. -- 2022 .

121 p. : il.

Orientador: Giovanni Wilson Amarante

Coorientador: Pedro Pôssa de Castro

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2022 .

1. Azalactona . 2. α -Sulfenilação . 3. DFT . 4. Münchnona .
I. Amarante, Giovanni Wilson, orient. II. Castro, Pedro Pôssa de, coorient. III. Título.

Izabela Azevedo Santos

" α -Sulfenilação de Azalactonas: uma investigação teórica do mecanismo via organocatálise enantiosseletiva"

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química. Área de concentração: Química Orgânica

Aprovada em 19 de dezembro de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

Dr. Pedro Pôssa de Castro - Coorientador

Universidade Federal de São Carlos

Profa. Dra. Juliana Fedoce Lopes

Universidade Federal de Itajubá

Prof. Dr. Luiz Antônio Sodré Costa

Universidade Federal de Juiz de Fora

Juiz de Fora, 06/12/2022.



Documento assinado eletronicamente por **Giovanni Wilson Amarante, Professor(a)**, em 19/12/2022, às 16:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Fedoce Lopes, Usuário Externo**, em 19/12/2022, às 16:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Pedro Pôssa de Castro, Usuário Externo**, em 19/12/2022, às 16:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Antonio Sodre Costa, Professor(a)**, em 19/12/2022, às 16:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1067753** e o código CRC **07707088**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus que conduziu a minha vida até este momento e colocou em meu caminho tantas pessoas especiais, que contribuíram carinhosamente para que eu pudesse superar todos os obstáculos e concluir esta etapa.

Agradeço à minha mãe Luciana e meu esposo Frederico pelo apoio e incentivo incondicional. E também às minhas doces crianças Samara, Samuel e Sofia, que superaram minha ausência com amor e paciência.

A todos os professores que fizeram parte deste processo, em especial ao Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante por me orientar, compartilhando sua experiência e seu conhecimento.

Ao meu coorientador Dr. Pedro Pôssa de Castro que com todo empenho, gentileza e paciência, partilhou seus conhecimentos e foi peça principal no desenvolvimento deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Hélio Ferreira dos Santos, pela sua parceria, nobreza e confiança. Sem o acesso aos computadores do Núcleo de Estudos em Química Computacional, jamais poderia avançar com a pesquisa em um momento tão delicado.

Aos meus amigos de laboratório, pela amizade e engrandecimento pessoal.

À UFJF por conceder a infraestrutura necessária para o desenvolvimento desta pesquisa.

À FAPEMIG, CAPES, CNPq e Rede Mineira de Química pelo suporte financeiro.

RESUMO

Atualmente, a química computacional se tornou valiosa aliada dos químicos sintéticos, visto que sustenta os fundamentos teóricos que facilitam o desenvolvimento de protocolos organocatalíticos enantiosseletivos. Neste contexto, destacam-se as azalactonas, que são heterociclos versáteis em síntese estereosseletiva, e os compostos contendo enxofre, que devido as suas características químicas e estruturais têm sido igualmente explorados na síntese de moléculas biologicamente funcionais. Este trabalho apresenta a proposta do mecanismo para a reação de α -sulfenilação de azalactona catalisada por esquaramida derivada de alcalóide cinchona, que foi minuciosamente investigado por cálculos da Teoria Funcional de Densidade (DFT). Os resultados indicaram que a reação acontece em duas etapas, se inicia com a desprotonação do carbono α da azalactona pelo catalisador gerando um intermediário iônico (enolato da azalactona e sal de amônio do catalisador) que foi identificada como a etapa limitante para a formação do produto principal. E, na segunda etapa, prossegue com a formação do centro quiral contendo carbono ligado ao enxofre. Para esta, foram investigadas três propostas que contemplam cuidadosamente os diferentes tipos de interação entre azalactona, reagente de enxofre e catalisador, determinante para a enantiosseletividade. Foi possível excluir o enol da azalactona como intermediário chave e apontar como o caminho mais plausível a ativação do tipo Münchnona associada as interações de ligação de hidrogênio secundárias entre o catalisador e reagente de sulfenilação, indispensáveis para o processo de indução assimétrica.

Palavras-chave: Azalactona. α -Sulfenilação. DFT. Münchnona.

ABSTRACT

Currently, computational chemistry has become a valuable ally of synthetic chemists, since it supports the theoretical foundations that facilitate the development of enantioselective organocatalytic protocols. In this context, azalactones stand out, which are versatile heterocycles in stereoselective synthesis, and sulfur-containing compounds, which due to their chemical and structural characteristics have also been explored in the synthesis of biologically functional molecules. This work presents a proposed mechanism for the reaction of α -sulphenylation of azalactone catalyzed by squaramid derived from cinchona alkaloid, which was thoroughly investigated by Density Functional Theory (DFT) calculations. The results indicated that the reaction occur in two stages, it starts with the deprotonation of the α carbon of the azalactone by the catalyst generating an ionic intermediate (azalactone enolate and ammonium salt of the catalyst) which was identified as the limiting step for the formation of the product main. And, in the second step, it proceeds with the formation of the chiral center containing carbon linked to sulfur. For this one, three proposals were investigated that carefully contemplate the different types of interaction between azalactone, sulfur reagent and catalyst, determinant for enantioselectivity. It was possible to exclude enol from azalactone as a key intermediate and point out Münchnone-type activation as the most plausible path associated with secondary hydrogen bonding interactions between the catalyst and sulphenylation reagent, indispensable for the asymmetric induction process.

Keywords: Azlactone. α -Sulphenylation. DFT. Münchnone.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Estrutura básica da azalactona.....	17
Figura 2	– Estruturas dos compostos organossulfurados	21
Figura 3	– Reagentes de enxofre eletrofílicos frequentemente utilizados.....	23
Figura 4	– Exemplos de organocatalisadores derivados de aminoácidos.....	25
Figura 5	– Conformações das esquamidas.....	27
Figura 6	– Intermediários propostos para o acoplamento intramolecular de derivados de catequina	31
Figura 7	– Etapa 1: complexo molecular (<i>R</i>)-azalactona (reagentes).....	38
Figura 8	– Etapa 1: complexo molecular (<i>S</i>)-azalactona (reagentes).....	38
Figura 9	– Etapa 1: estado de transição - (<i>R</i>)-azalactona.....	39
Figura 10	– Etapa 1: estado de transição- (<i>S</i>)-azalactona.....	40
Figura 11	– Etapa 1: complexo molecular - (<i>R</i>)-azalactona (produtos).....	39
Figura 12	– Etapa 1: complexo molecular- (<i>S</i>)-azalactona (produtos).....	43
Figura 13	– Etapa 2A - estado de transição - produto (<i>R</i>).....	45
Figura 14	– Etapa 2A - estado de transição - produto (<i>S</i>).....	46
Figura 15	– Etapa 2B - estado de transição - produto (<i>R</i>).....	48
Figura 16	– Etapa 2B - estado de transição - produto (<i>S</i>).....	49
Figura 17	– Etapa 2C - estado de transição - produto (<i>R</i>).....	51
Figura 18	– Etapa 2C - estado de transição - produto (<i>S</i>).....	51
Figura 19	– Sobreposição dos fragmentos da reagente de sulfenilação.....	54
Figura 20	– Sobreposição dos fragmentos azalactona-catalisador – enantiômero (<i>R</i>).....	55
Figura 21	– Sobreposição dos fragmentos azalactona-catalisador – enantiômero (<i>S</i>).....	55
Figura 22	– Gradiente de densidade reduzida (<i>s</i> (<i>r</i>)) <i>versus</i> produto de densidade (ρ) pelo segundo equivalente sinal de <i>Laplacian</i> de densidade.....	56
Figura 23	– Gradiente de densidade reduzida <i>s</i> (<i>r</i>) isosuperfície (isodensidade = 0,5u.a.) colorida com base no sinal $\lambda_2\rho$	57
Figura 24	– Etapa 2A – estado de transição – produto 2 (<i>R</i>).....	59
Figura 25	– Etapa 2A – estado de transição – produto 2 (<i>S</i>).....	60
Figura 26	– Etapa 2B - estado de transição – produto 2 (<i>R</i>).....	62
Figura 27	– Etapa 2B - estado de transição – produto 2 (<i>S</i>).....	62

Figura 28	– Etapa 2C - estado de transição – produto 2 (<i>R</i>).....	64
Figura 29	– Etapa 2C - estado de transição – produto 2 (<i>S</i>).....	64
Figura 30	– Perfil de energia calculado para Proposta 1 (Etapa 2A) utilizando azalactona (<i>R</i>) como material de partida.....	72
Figura 31	– Perfil de energia calculado para Proposta 1 (Etapa 2A) utilizando azalactona (<i>S</i>) como material de partida.....	73
Figura 32	– Perfil de energia calculado para Proposta 1 (Etapa 2A) para a formação do produto 2.....	74
Figura 33	– Perfil de energia calculado para Proposta 2 (Etapa 2B) utilizando azalactona (<i>R</i>) como material de partida.....	75
Figura 34	– Perfil de energia calculado para Proposta 2 (Etapa 2B) utilizando azalactona (<i>S</i>) como material de partida.....	76
Figura 35	– Perfil de energia calculado para Proposta 3 (Etapa 2C) utilizando azalactona (<i>R</i>) como material de partida.....	77
Figura 36	– Perfil de energia calculado para Proposta 2 (Etapa 2B) para a formação do produto 2.....	78
Figura 37	– Perfil de energia calculado para Proposta 3 (Etapa 2C) utilizando azalactona (<i>S</i>) como material de partida.....	79
Figura 38	– Perfil de energia calculado para Proposta 3 (Etapa 2C) para a formação do produto 2.....	80
Figura 39	– Complexo molecular (<i>R</i>)-azalactona (reagentes).....	81
Figura 40	– Estado de transição - (<i>R</i>)-azalactona.....	82
Figura 41	– Complexo molecular (<i>R</i>)-azalactona (produtos).....	82
Figura 42	– Complexo molecular (<i>S</i>)-azalactona (reagentes).....	83
Figura 43	– Estado de transição - (<i>S</i>)-azalactona.....	83
Figura 44	– Complexo molecular (<i>S</i>)-azalactona (produtos).....	84
Figura 45	– Complexo molecular 2A (reagentes) –produto (<i>R</i>).....	85
Figura 46	– Estado de transição 2A – produto (<i>R</i>).....	86
Figura 47	– Complexo molecular 2A (produtos) –produto (<i>R</i>).....	86
Figura 48	– Complexo molecular 2A (reagentes) –produto (<i>S</i>).....	87
Figura 49	– Estado de transição 2A – produto (<i>S</i>).....	88
Figura 50	– Complexo molecular 2A (produtos) – produto (<i>S</i>).....	88
Figura 51	– Complexo molecular 2A (reagentes) – produto 2 - (<i>R</i>).....	89
Figura 52	– Estado de transição 2A – produto 2 - (<i>R</i>).....	90
Figura 53	– Complexo molecular 2A (produtos) – produto 2 - (<i>R</i>).....	90
Figura 54	– Complexo molecular 2A (reagentes) – produto 2 - (<i>S</i>).....	91
Figura 55	– Estado de transição 2A – produto 2 - (<i>S</i>).....	92

Figura 56	– Complexo molecular 2A (produtos) – produto 2 - (S).....	92
Figura 57	– Complexo molecular 2B (reagentes) –produto (R).....	93
Figura 58	– Estado de transição 2B – produto (R).....	94
Figura 59	– Complexo molecular 2B (produtos) –produto (R).....	94
Figura 60	Complexo molecular 2B (reagentes) –produto (S).....	95
Figura 61	– Estado de transição 2B – produto (S).....	96
Figura 62	– Complexo molecular 2B (produtos) – produto (S).....	96
Figura 63	– Complexo molecular 2B (reagentes) – produto 2 - (R).....	97
Figura 64	– Estado de transição 2B – produto 2 - (R).....	98
Figura 65	– Complexo molecular 2B (produtos) – produto 2 - (R).....	98
Figura 66	– Complexo molecular 2B (reagentes) – produto 2 - (S).....	99
Figura 67	– Estado de transição 2B – produto 2 - (S).....	100
Figura 68	– Complexo molecular 2B (produtos) – produto 2 - (S).....	100
Figura 69	– Complexo molecular 2C (reagentes) –produto (R).....	101
Figura 70	– Estado de transição 2C – produto (R).....	102
Figura 71	– Complexo molecular 2C (produtos) –produto (R).....	102
Figura 72	– Complexo molecular 2C (reagentes) –produto (S).....	103
Figura 73	– Estado de transição 2C – produto (S).....	104
Figura 74	– Complexo molecular 2C (produtos) – produto (S).....	104
Figura 75	– Complexo molecular 2C (reagentes) – produto 2 - (R).....	105
Figura 76	– Estado de transição 2C – produto 2 - (R).....	106
Figura 77	– Complexo molecular 2C (produtos) – produto 2 - (R).....	106
Figura 78	– Complexo molecular 2C (reagentes) – produto 2 - (S).....	107
Figura 79	– Estado de transição 2C – produto 2 - (S).....	108
Figura 80	– Complexo molecular 2C (produtos) – produto 2 - (S).....	108

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	– Estruturas de ressonância da azalactona.....	17
Esquema 2	– Exemplos de sulfenilação assimétrica de azalactonas descritos na literatura.....	19
Esquema 3	– Preparação geral de compostos carbonílicos α -sulfenilados...	22
Esquema 4	– Reação de catálise de ceteno pró-quiral.....	24
Esquema 5	– Reação de Hajos–Parrish–Eder–Sauer–Wiechert.....	28
Esquema 6	– Formação da esquaramida.....	23
Esquema 7	– Reação de ciclização catalisada por NHC.....	29
Esquema 8	– Equilíbrio ceto-enólico mediado por base em azalactonas.....	30
Esquema 9	– Possíveis caminhos da reação de α -sulfenilação enantiosseletiva da azalactona.....	35
Esquema 10	– α -sulfenilação: condições experimentais – produto 1.....	37
Esquema 11	– α -sulfenilação: condições experimentais – produto 2.....	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	–	Variações nas distâncias da ligação de hidrogênio N-H...O entre azalactona e catalisador.....	41
Tabela 2	–	Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para (<i>R</i>)-azalactona – etapa 1..	42
Tabela 3	–	Variação de Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para (<i>S</i>)-azalactona – etapa 1.....	42
Tabela 4	–	Variação de Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para (<i>R</i>)-azalactona – etapa 2A.....	47
Tabela 5	–	Variação de Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para (<i>S</i>)-azalactona – etapa 2A.....	47
Tabela 6	–	Variação de Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para (<i>R</i>)-azalactona – etapa 2B.....	50
Tabela 7	–	Variação de Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para (<i>S</i>)-azalactona – etapa 2B.....	50
Tabela 8	–	Variação de Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para (<i>R</i>)-azalactona – etapa 2C.....	52
Tabela 9	–	Variação de Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para (<i>S</i>)-azalactona – etapa 2C.....	53
Tabela 10	–	Análise da energia de interação e distorção (kcal mol^{-1}).....	54
Tabela 11	–	Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para produto 2 (<i>R</i>)- etapa 2A....	60
Tabela 12	–	Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para produto 2 (<i>S</i>)- etapa 2B....	61
Tabela 13	–	Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para produto 2 (<i>R</i>)- etapa 2B....	63
Tabela 14	–	Variação de Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para produto 2 (<i>S</i>)- etapa 2B.....	63
Tabela 15	–	Variação de Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para produto 2 (<i>R</i>)- etapa 2C.....	65
Tabela 16	–	Variação de Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para produto 2 (<i>S</i>)- etapa 2C.....	65
Tabela 17	–	Comparação das energias relativas aos estados de transição das três propostas.....	66
Tabela 18	–	Frequências imaginárias dos estados de transição-etapa1...	109
Tabela 19	–	Frequências imaginárias dos estados de transição 2A (produto 1).....	109
Tabela 20	–	Frequências imaginárias dos estados de transição 2A (produto 2).....	109
Tabela 21	–	Frequências imaginárias dos estados de transição 2B (produto 1).....	109

Tabela 22	–	Frequências imaginárias dos estados de transição 2B (produto 2).....	110
Tabela 23	–	Frequências imaginárias dos estados de transição 2C (produto 1).....	110
Tabela 24	–	Frequências imaginárias dos estados de transição 2C (produto 2).....	110
Tabela 25	–	Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para (R)-azalactona.....	111
Tabela 26	–	Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para (S)-azalactona.....	111
Tabela 27	–	Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para proposta 2A - produto (R).....	112
Tabela 28	–	Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para proposta 2A - produto (S).....	112
Tabela 29	–	Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para proposta 2A - produto 2 (R).....	112
Tabela 30	–	Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para proposta 2A - produto 2 (S).....	112
Tabela 31	–	Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para proposta 2B - produto (R).....	113
Tabela 32	–	Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para proposta 2B - produto (S).....	113
Tabela 33	–	Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para proposta 2B - produto 2 (R).....	113
Tabela 34	–	Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para proposta 2B - produto 2 (S).....	113
Tabela 35	–	Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para proposta 2C - produto (R).....	114
Tabela 36	–	Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para proposta 2C - produto (S).....	114
Tabela 37	–	Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para proposta 2C - produto 2 (R).....	114
Tabela 38	–	Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para proposta 2C - produto 2 (S).....	114
Tabela 39	–	Varição de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para (R)-azalactona.....	115
Tabela 40	–	Varição de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para (S)-azalactona.....	115
Tabela 41	–	Varição de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para proposta 2A produto (R)...	116
Tabela 42	–	Varição de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para proposta 2A produto (S)....	116

Tabela 43	–	Varição de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para proposta 2A produto 2 (R).....	117
Tabela 44	–	Varição de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para proposta 2A produto 2 (S).	117
Tabela 45	–	Varição de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para proposta 2B produto (R)...	118
Tabela 46	–	Varição de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para proposta 2B produto (S)....	118
Tabela 47	–	Varição de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para proposta 2B produto 2 (R).....	119
Tabela 48	–	Varição de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para proposta 2B produto 2 (S).	119
Tabela 49	–	Varição de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para proposta 2C produto (R)...	120
Tabela 50	–	Varição de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para proposta 2C produto (S)...	120
Tabela 51	–	Varição de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para proposta 2C produto 2 (R).....	121
Tabela 52	–	Varição de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para proposta 2C produto 2 (S).....	121

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DFT	Teoria Funcional de Densidade
e.e.	Excesso enantiomérico
K	Kelvin
NHC	carbenos <i>N</i> -heterocíclicos
NCI	Interações não-covalentes
pka	Constante de acidez
RDC	Resolução cinético-dinâmica
t.a.	Temperatura ambiente

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
1.1	ASPECTOS GERAIS SOBRE AZALACTONAS.....	16
1.2	O ÁTOMO DE ENXOFRE E A SÍNTESE ORGÂNICA.....	20
1.3	APLICAÇÕES DAS REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO.....	21
1.4	ASPECTOS GERAIS SOBRE A ORGANOCATÁLISE.....	23
1.4.1	Esquaramida.....	26
1.5	A QUÍMICA COMPUTACIONAL E AS CONTRIBUIÇÕES PARA A QUÍMICA ORGÂNICA.....	28
2	OBJETIVOS.....	33
2.1	OBJETIVO GERAL.....	33
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	34
3.1	ETAPA 1 – DESPROTONAÇÃO DA AZALACTONA.....	37
3.2	ETAPA 2A – SULFENILAÇÃO (PRIMEIRA PROPOSTA).....	44
3.3	ETAPA 2B – SULFENILAÇÃO (SEGUNDA PROPOSTA).....	47
3.4	ETAPA 2C – SULFENILAÇÃO (TERCEIRA PROPOSTA).....	50
3.4.1	Análise de interação/distorção para a terceira proposta.....	53
3.5	REAÇÃO DE SULFENILAÇÃO ENVOLVENDO A FORMAÇÃO DO PRODUTO 2.....	58
4	CONCLUSÕES.....	67
	REFERÊNCIAS.....	68
	APÊNDICE A.....	72
	APÊNDICE B.....	81
	APÊNDICE C.....	109
	APÊNDICE D.....	111
	APÊNDICE E.....	115

1 INTRODUÇÃO

Aprimorar e expandir os métodos de síntese organocatalítica sempre despertou o interesse dos químicos, uma vez que permite o acesso a compostos estruturalmente complexos a partir de sistemas mais simples. Neste âmbito, a funcionalização de heterociclos compreende um campo constantemente em evolução devido ao potencial biológico e farmacológico proveniente destas sínteses, principalmente no que diz respeito as funcionalizações envolvendo organossulfurados.

Da mesma forma, os trabalhos que tratam destas temáticas a partir de análises teóricas mais finas, como os métodos computacionais de análise, têm contribuído para propor estratégias experimentais tornando as metodologias cada dia mais precisas e permitindo que estas avancem em benefício do desenvolvimento de sistemas com aplicabilidade biológica e medicinal, bem como o desenvolvimento de novos catalisadores. Assim, tornou-se um poderoso campo de exploração atualmente.

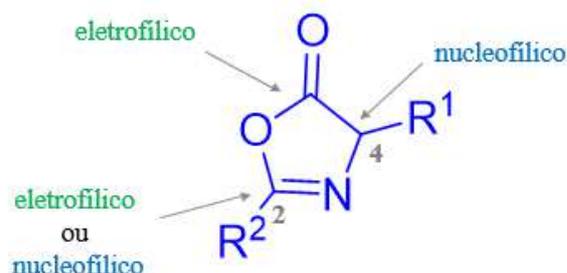
Neste sentido, o presente trabalho tem o objetivo de apresentar os resultados da investigação teórica da primeira proposta organocatalítica de α -sulfenilação de azalactonas exibida na literatura, na qual os autores descreveram uma estratégia interessante para a formação de um centro estereogênico tetra-substituído contendo carbono ligado ao enxofre. Os autores obtiveram os produtos desejados com excelentes rendimentos, com até 94% de excesso enantiomérico, no entanto não caracterizaram o mecanismo ou detalharam a origem da indução assimétrica.

1.1 ASPECTOS GERAIS SOBRE AZALACTONAS

As azalactonas são heterociclos de cinco membros que têm sido bastante utilizadas em síntese estereosseletiva nos últimos anos. Também conhecidas como oxazolonas, são importantes materiais de partida em diversos protocolos porque apresentam em sua estrutura dois sítios eletrofílicos e um sítio pró-nucleofílico (Figura 1). Suas características estruturais lhe conferem o potencial de participar das reações como aminoácidos protegidos em síntese de outros aminoácidos e heterociclos mais

complexos (CASTRO; CARPANEZ; AMARANTE, 2016; MARRA; CASTRO; AMARANTE, 2019).

Figura 1 – Estrutura básica da azalactona.

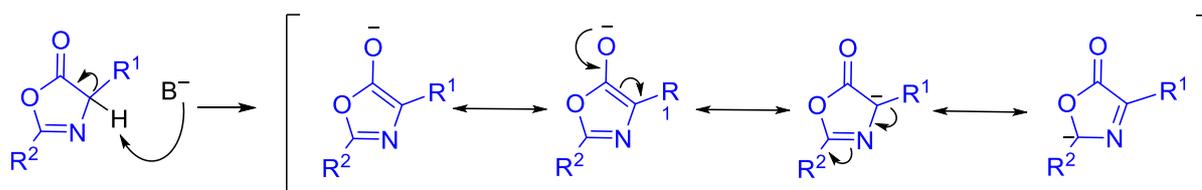


Fonte: Adaptado CASTRO; CARPANEZ; AMARANTE, 2016.

Os sítios eletrofilicos são muito explorados em reações de abertura do anel por um nucleófilo e estudos envolvendo Resolução Cinética Dinâmica (RDC), na preparação de ésteres e amidas. Já a região pró-nucleofílica das azalactonas destaca-se em reações aldólicas, alquilação, de Mannich e sulfenilação (CASTRO; CARPANEZ; AMARANTE, 2016; MARRA; CASTRO; AMARANTE, 2019).

Vale evidenciar que a presença do hidrogênio ácido ($pK_a \approx 9$), que pode ser facilmente abstraído, possibilita a formação do enolato, conforme está demonstrado nas estruturas de ressonância, e a partir da formação dos híbridos de ressonância podem ser gerados centros estereogênicos α -carbonílico ou amina (Esquema 1).

Esquema 1 – Estruturas de ressonância da azalactona



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Em geral a nucleofilicidade das azalactonas é definida, entre outros parâmetros, pela natureza do eletrófilo ou pelo tipo de catalisador empregado. Neste

caso, ainda é um obstáculo determinar as condições adequadas para obtenção de um precursor de aminoácido quaternário que seja reativo em C2 ou C4.

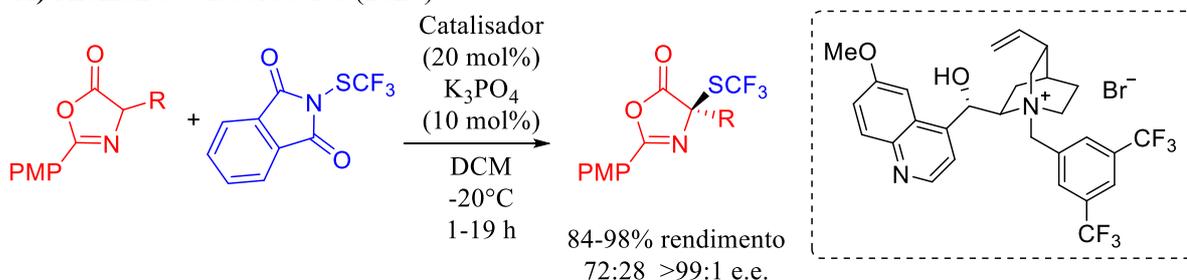
O uso de *münchnonas* foi descrito em reações de Mannich e na cicloadição 1,3-dipolar catalisada por ouro, com aldiminas e alcenos, respectivamente. Ocorrem através da desprotonação da azalactona e a formação de um dipolo *N*-aurado, levando a produtos com excelentes diastereo- e regiosseletividades (MELHADO *et al.*, 2007; MELHADO *et al.*, 2011).

A organocatálise também foi explorada no estudo deste intermediário. Através de cálculos teóricos e experimentos controle, foi elucidado o mecanismo de isomerização do anel azalactônico, por meio da associação entre azalactona e o catalisador ácido fosfórico quiral (CASTRO *et al.*, 2021).

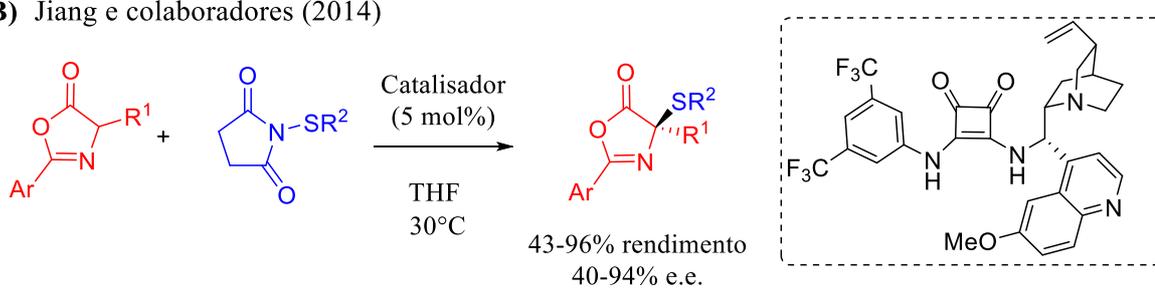
As azalactonas são reconhecidas como um reagente nucleofílico versátil para introdução de um estereocentro carbônico tetra-substituído. No entanto, no que diz respeito à α -sulfenilação de azalactonas, existem poucos exemplos descritos até o momento (Esquema 2).

Esquema 2 - Exemplos de sulfenilação assimétrica de azalactonas descritos na literatura.

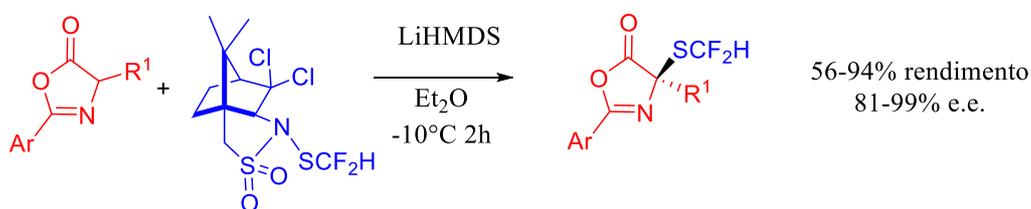
A) Alemán e colaboradores (2020)



B) Jiang e colaboradores (2014)



c) Zhang e colaboradores (2019)



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Alemán e colaboradores apresentaram a primeira metodologia enantiosseletiva para inserção do grupo trifluorometilsufanil (SCF₃) na posição C4 de azalactonas, por meio da catálise por transferência de fase. Embora os autores tenham encontrado limitação de escopo nessa metodologia, os substratos contendo os grupos funcionais suportados renderam produtos em rendimentos e seletividades bastante satisfatórios (SICIGNANO, 2020).

Já o protocolo descrito por Jiang e colaboradores (2014) se caracteriza como o primeiro relato de α -sulfenilação enantiosseletiva de azalactonas, é um protocolo organocatalítico e utiliza *N*-sulfonil-succinamidas como reagente eletrofílico de enxofre. O escopo é bastante representativo e foram alcançados altos níveis de

reatividade e estereosseletividade na inserção de uma série de grupos contendo enxofre no esqueleto da azalactona.

O grupo de Zhang (2019) desenvolveu uma classe de reagentes eletrofílicos enantiomericamente puros possuindo esqueleto canforsultâmico e testou a reatividade dos mesmos frente a alguns carbonos nucleofílicos, dentre os quais o C4 de azalactonas. Embora o escopo específico para a difluormetililação assimétrica do esqueleto azalactônico seja reduzido, foram alcançadas enantiosseletividades de boas a excelentes.

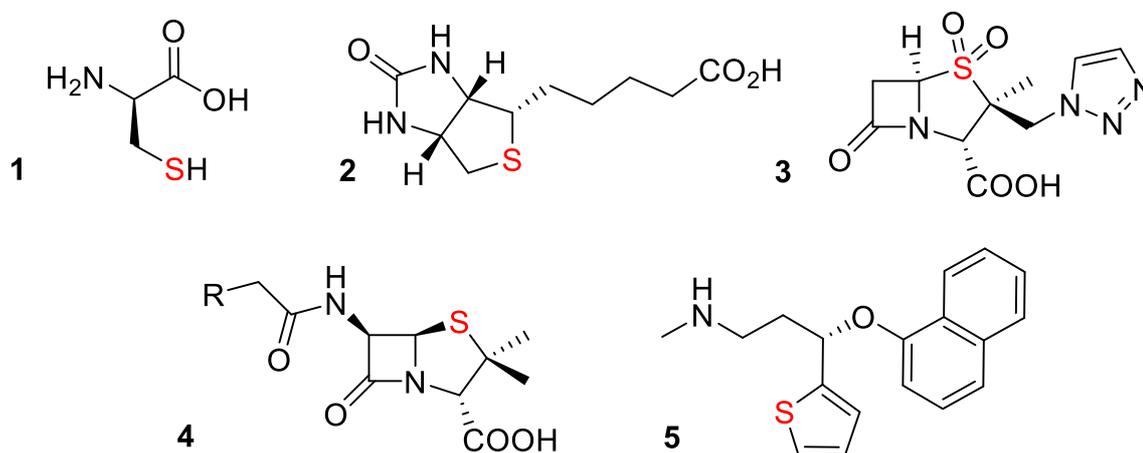
1.2 O ÁTOMO DE ENXOFRE E A SÍNTESE ORGÂNICA

O átomo de enxofre (S), número atômico 16, vem sendo utilizado em atividades humanas ao longo dos anos, no passado com pinturas em cavernas e queimas em rituais religiosos e hoje em dia nas mais modernas aplicações em produtos e materiais. O processo de vulcanização da borracha, a ampla aplicação industrial do ácido sulfúrico e os inúmeros compostos contendo enxofre que são utilizados como antibióticos, são alguns exemplos da grande importância deste elemento para humanidade.

É comum ser encontrado em sulfetos, sulfatos e até em sua forma elementar e estima-se que seja o nono elemento mais abundante da crosta terrestre. Além disso, possui propriedades físicas e químicas que permitem que o enxofre esteja distribuído em compostos que atendem várias áreas.

A presença do enxofre em estruturas orgânicas lhes confere importantes propriedades biológicas e farmacológicas. O enxofre está presente, por exemplo no aminoácido cisteína **1**, em vitaminas como biotina **2**, e ainda em drogas antibacterianas e antidepressivas, como tazobactam **3**, penicilina **4** e duloxetina **5** (MARGALEF, 2021), cujas estruturas estão representadas na Figura 2.

Figura 2 – Estruturas de exemplos de compostos organossulfurados.

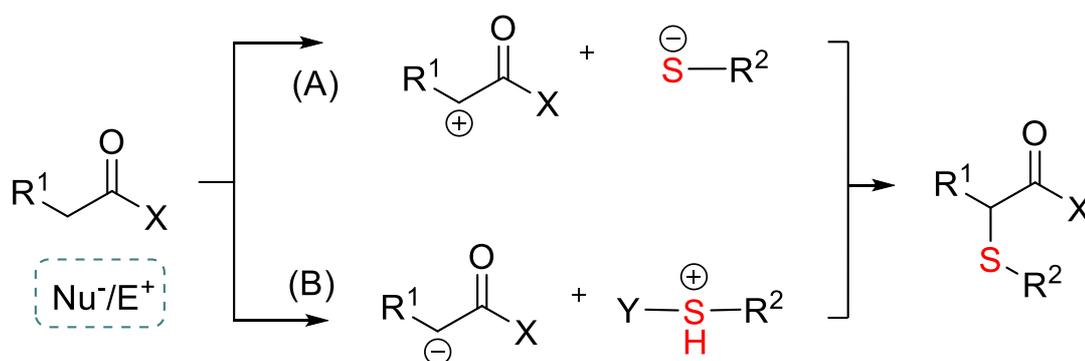


Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Embora existam inúmeros métodos de síntese de compostos contendo enxofre, ainda há uma atenção com o desenvolvimento de métodos que sejam mais eficazes, no sentido de recuperação de catalisadores, pois o par de elétrons livres do enxofre pode coordenar com catalisadores metálicos; menor geração de odores, dado que os produtos contendo enxofre tem cheiros intensos; e maior seletividade, pois a clivagem seletiva da ligação C-S ainda é um desafio.

1.3 APLICAÇÕES DAS REAÇÕES DE SULFENILAÇÃO

A formação de ligação carbono-enxofre (C-S) tem amplas aplicações, as quais não estão relacionadas somente à potencial atividade biológica e produção de fármacos, mas também à sua multifuncionalidade no que diz respeito a formação de intermediários que podem ser facilmente manipulados (MARGALEF, 2021). Os compostos contendo grupo sulfenil na posição α -carbonílica são interessantes porque, além de serem biologicamente ativos, podem ser provenientes de uma série de compostos organossulfurados, que atuam como reagente de enxofre nucleofílico (caminho A) ou eletrofílico (caminho B) (Esquema 3). A funcionalidade da carbonila também pode ser explorada nestas sínteses.

Esquema 3 – Preparação geral de compostos carbonílicos α -sulfenilados.

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

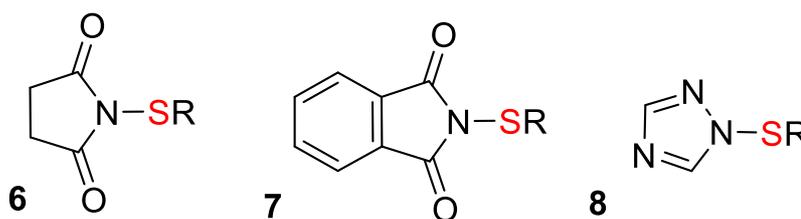
Para que a carbonila atue como um eletrófilo (caminho A) são descritas duas formas principais de ativação; a primeira consiste na formação prévia de uma carbonila α -halogenada, que pode sofrer substituição nucleofílica; e a segunda, através da ativação por halogênios ou oxidantes. A presença do halogênio ligado à carbonila, afeta eletronicamente a reação, deixando-a mais eletrofílica e assim suscetível a reação com tióis ou dissulfetos.

Apesar da diferença de polaridade da ligação S-H, comparada a ligação O-H por exemplo, os tióis são ácidos mais fortes do que álcoois e esta característica permite que os tióis sejam convertidos facilmente em sua base conjugada. Tióis podem ser oxidados e formar uma série de ácidos, em diferentes estados de oxidação. Desta forma, a nucleofilicidade do enxofre é explorada em diversas sínteses, que incorporam este elemento em cadeias carbônicas por meio de substituição nucleofílica alifática ou aromática. Todo esse raciocínio está intimamente relacionado a maior polarizabilidade do átomo de enxofre, comparado ao oxigênio.

Vela destacar que, muitos processos tradicionais relatados para síntese de compostos sulfenilados, atuando como um nucleófilo ou eletrófilo, são realizados a partir de catalisadores metálicos e geram grande quantidade de resíduos. Já as sulfenilações eletrofílicas são largamente utilizadas em reações com compostos carbonílicos nucleofílicos (caminho B), são principalmente realizadas na presença

organocatalisadores. Nestas reações a carbonila segue a formação do enolato e os reagentes de enxofre eletrofílico mais comuns são dissulfetos, succinimida **6**, ftalimidas **7**, 1,2,4-trizóis **8** ou cloretos de sulfenil (Figura 3).

Figura 3 – Reagente de enxofre eletrofílicos frequentemente utilizados



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

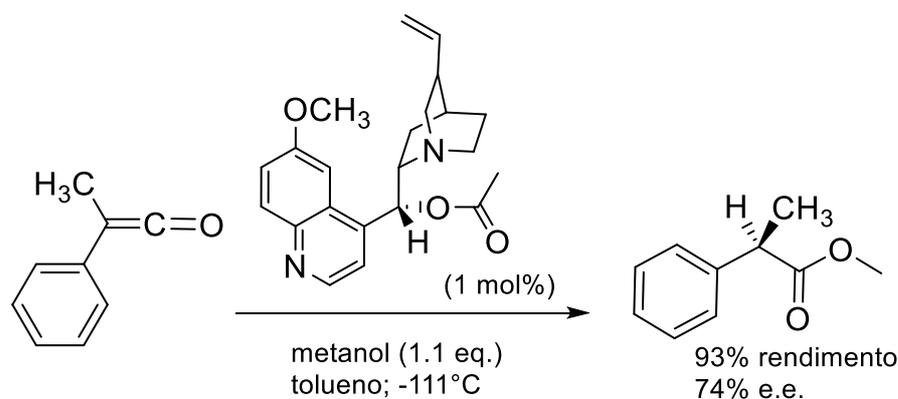
1.4 ASPECTOS GERAIS SOBRE A ORGANOCATÁLISE

A organocatálise é, por definição, uma forma de catálise em que são utilizadas pequenas moléculas orgânicas para acelerar as reações químicas. É considerada uma subárea da catálise assimétrica, e atualmente, uma ferramenta poderosa e fascinante que permite catalisar as reações sem o uso de catalisadores metálicos e acessar substâncias de forma seletiva, visto que substâncias quirais e enantiomericamente puras podem proporcionar um ambiente adequado para o ataque enantiosseletivo durante a síntese (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2001; MACMILLAN, 2008).

A organocatálise surgiu como uma alternativa de aprimorar a catálise assimétrica, que anteriormente se pautava na biocatálise ou, em sua maior parte, na catálise metálica e, que embora não possam ser desconsideradas, podem ser métodos caros, tóxicos e sensíveis (MACMILLAN, 2008). Isto significa que, surgiu como uma terceira abordagem, entre os limites da catálise metálica de transição e as transformações enzimáticas, que produz compostos orgânicos enantiomericamente puros a partir de moléculas contendo principalmente carbono, hidrogênio, oxigênio, nitrogênio, enxofre e fósforo (AMARANTE; COELHO, 2009; BERKSSSEL, GRÖGER; 2005).

Os primeiros relatos de reações assimétricas envolvendo organocatalisadores se deram a 90 anos atrás, porém com baixos rendimentos (10%). Posteriormente, com mais sucesso, foi descrita em 1960, a adição de metanol em fenilmetilceteno, catalisada por derivado de alcaloide, com 93% de rendimento e 74% de e.e. (Esquema 4) (BERKSSSEL, GRÖGER; 2005).

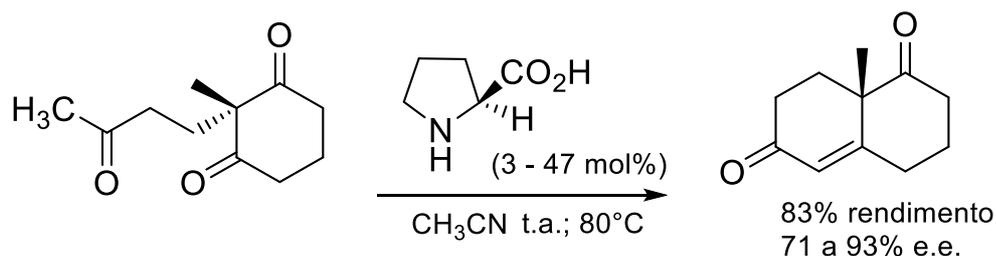
Esquema 4 – Reação de catálise de ceteno pró-quiral



Fonte: Adaptado de BERKSSSEL, GRÖGER; 2005.

Contudo, o método se difundiu a partir dos anos 70, quando foram apresentadas por Eder, Sauer e Wiechert (1971) e Hajos e Parrish (1974), reações que retratam a catálise da tricetona pela L-prolina, com ótimos resultados (Esquema 5). Na reação denominada anelação de Robinson, o aminoácido catalisa a reação de forma assimétrica gerando uma dicetona bicíclica, conhecida como cetona de Wieland–Miescher. Trata-se de um produto versátil empregado como material de partida na síntese de diversos esteroides (EDER; SAUER; WIECHERT, 1971; HAJOS; PARRISH, 1974).

Esquema 5 – Reação de Hajos–Parrish–Eder–Sauer–Wiechert.

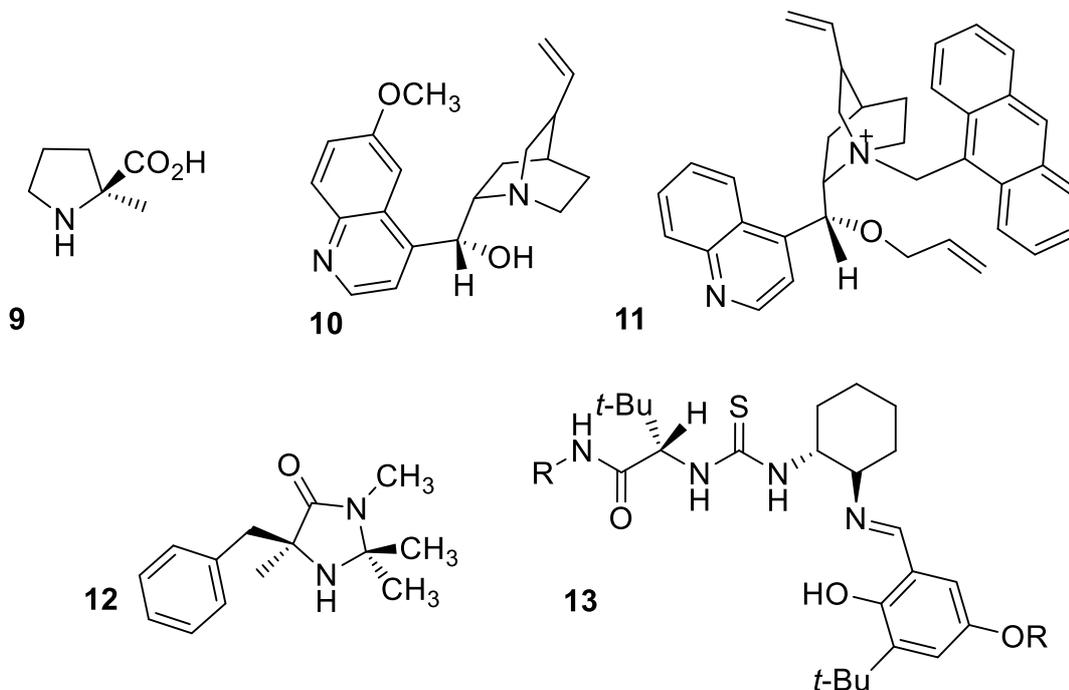


Fonte: Adaptado de BERKSSSEL, GRÖGER; 2005.

A partir destes avanços, a organocatálise ganhou ainda mais prestígio nos anos 90 e início de 2000, devido aos benefícios que apresenta, relacionados à simplicidade e economia durante os procedimentos sintéticos, fortalecendo-se ainda mais a partir dos trabalhos apresentados por List e MacMillan. Vale destacar que os organocatalisadores não necessitam de atmosfera inerte e podem ser preparados a partir de produtos naturais de fácil obtenção ou baixo custo (AMARANTE; COELHO, 2009; FINELLI; SANTOS; DA FROTA, 2019).

Na busca por organocatalisadores baratos, não tóxicos e disponíveis, destacam-se os derivados de aminoácidos (Figura 4), como L-prolina **9**, composto quiral empregado em catálises envolvendo aldóis, íon imínio e enaminas (LIST; LERNER; BARBAS, 2000); quinina **10**, derivadas de alcaloides cinchona, como cinchonidina **11**, que podem ser usadas como base ou catalisadores quirais; e também oxazolidinona **12** (AHRENDT; BORTHS; MACMILAN, 2000) e tiourea **13**, utilizadas em reações Diels-Alder e hidrocianação com excelentes enantiosseletividades (JACOBSEN, 2006).

Figura 4 – Exemplos de organocatalisadores derivados de aminoácidos



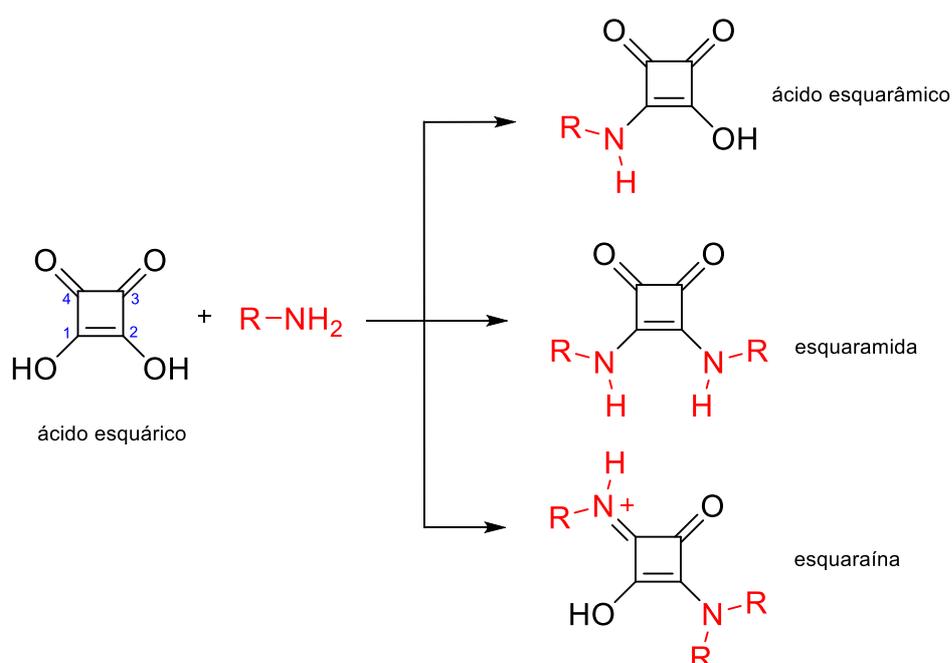
Fonte: Adaptado de BERKSSSEL, GRÖGER; 2005.

Diante dos seus benefícios, a busca por substâncias que pudessem ser utilizadas como catalisadores orgânicos, foi intensificada (MACCMILLAN, 2008; MELCHIORRE, 2008), e diversos organocatalisadores foram inseridos no campo da síntese. Neste contexto, as esquaramidas e outros organocatalisadores como tioureias e ureias destacam-se como classes importantes de compostos que viabilizam reações altamente enantiosseletivas através de diversos mecanismos (BERKESSEL; GRÖGER, 2005; TAYLOR; JACOBSEN, 2006).

1.4.1. Esquaramida

As esquaramidas são compostos derivados da reação entre o ácido esquárico e aminas, na qual ocorre a substituição das hidroxilas do ácido esquárico, nas posições 1 e 2 (Esquema 6). Também é possível formar a partir deste ácido, produtos de monossustituição, conhecidos como ácidos esquarâmicos e da substituição 1,3, onde se formam as esquaraínas (ABREU, 2014).

Esquema 6 – Formação da esquaramida.



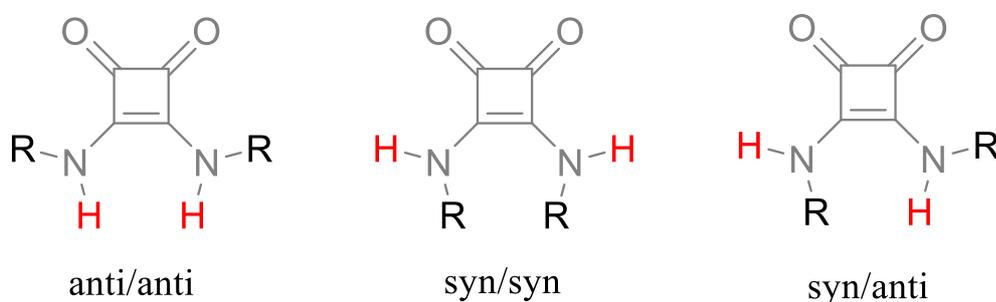
Fonte: Elaborado pela autora (2022).

A propriedade de realizar fortes interações intermoleculares do ácido esquárico é transmitida aos seus derivados (ABREU, 2014) e por isto, o envolvimento destes compostos em diversos processos foi explorado ao longo dos anos, como adição de Michael (ZHU; MALERICH; RAWAL, 2010; YANG *et al.*, 2013), α -aminação (KONISHI *et al.*, 2010), dentre outros. Ainda foram amplamente utilizadas como ácidos de Lewis (BANIK *et al.*, 2017) e essencialmente em catálise assimétrica (WENDLANDT; VANGAL; JACOBSEN, 2018), proporcionando o acesso a centros quaternários em importantes estruturas.

As esquaramidas são capazes de atuar como aceptoras (oxigênios carbonílicos) ou doadoras (-NH) de ligação de hidrogênio, atuando em dois sítios como as ureias *N,N*- dissustituídas. Logo, seus derivados são potentes catalisadores de reações onde esses modos de ativação são importantes (MALERICH, 2008).

Além disso, a rotação da ligação C-N do núcleo da esquaramida possibilita que seus derivados tenham três diferentes conformações (Figura 5), as quais serão definidas pelo impedimento estéreo e/ou interações eletrostáticas dos substituintes. Dentre os arranjos, *syn/syn* é considerado o menos estável, não sendo comum nas esquaramidas; já o arranjo *anti/syn* é característico para ligação de hidrogênio intramolecular, e o *anti/anti* pode aumentar a aromaticidade em alguns casos, contribuindo para aumentar a estabilidade destes compostos (ABREU, 2014).

Figura 5– Conformações das esquaramidas



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Diante destas características, a busca por estruturas que pudessem atuar no controle geométrico e conseqüentemente seletivo em reações orgânicas fez com que as esquaramidas fossem frequentemente utilizadas em catálises assimétricas. Ou seja, participar como catalisadores quirais bifuncionais em uma série de sínteses, em especial α -substituições, onde simultaneamente ativam o reagente e restringem a orientação.

1.5 A QUÍMICA COMPUTACIONAL E AS CONTRIBUIÇÕES PARA A QUÍMICA ORGÂNICA

A química teórica computacional se desenvolveu ao longo dos anos e aprimorou-se em conjunto com a eficiência dos computadores e dos algoritmos, que estão cada vez eficientes na descrição das propriedades de moléculas em nível quântico, ou seja, cada vez mais capazes de realizar cálculos rápidos e precisos. Contudo, a química computacional não se restringe somente a estas caracterizações, porque a partir da compreensão da química em nível molecular é possível prever o êxito e apontar potenciais falhas em diversas reações, em especial os sistemas orgânicos mais complexos (BACHRACH, 2014).

Neste sentido, os métodos computacionais de análise são grandes aliados no desenvolvimento e aperfeiçoamento dos protocolos de síntese orgânica e da descoberta de novos catalisadores assimétricos, uma vez que a precisão sobre o mecanismo das reações estereosseletivas ainda é um desafio para os químicos orgânicos sintéticos.

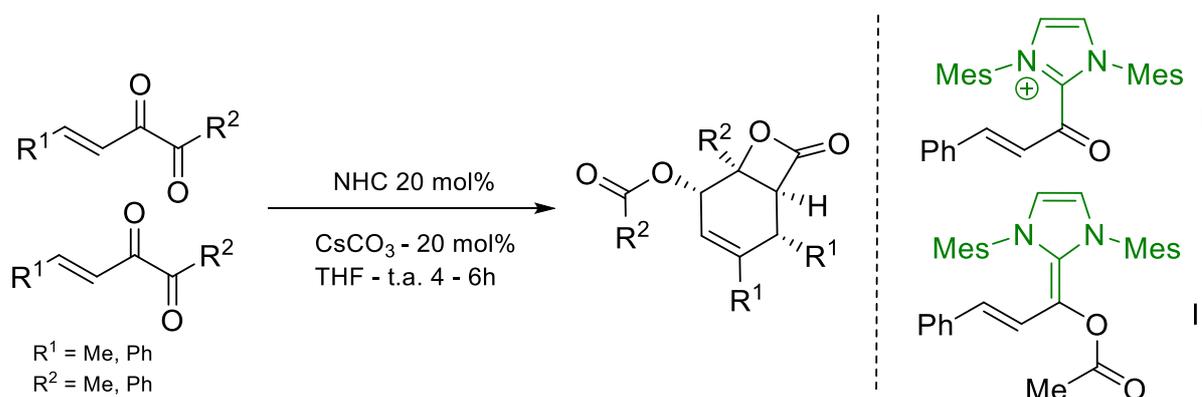
A química computacional surge então, dentre outras versatilidades, como uma área da química que pode ser aplicada em extensão a outros campos oferecendo compreensão e até mesmo inspiração para resolução de problemas. Evidentemente, é preciso aprofundamento dos conceitos e de tratamentos matemáticos importantes e por isso, a tendência atual é o cruzamento de dados obtidos experimentalmente, com as informações levantadas pelos especialistas dos métodos computacionais.

Adotar ferramentas computacionais permite confrontar os conhecimentos teóricos com os experimentais, contribuindo para a interpretação do mecanismo, para modelagem de reações e para a previsão das condições experimentais futuras. Sendo

assim, os cálculos da Teoria Funcional de Densidade (DFT) são, por definição, livres de fatores empíricos e emergem como ferramentas notáveis para a previsão e compreensão mecanística de várias reações. Ou seja, ainda que não sejam diretamente relacionados a experimentação, o método é robusto e pode ser aplicado em diversas classes de compostos com estruturas mais complexas (ZHAO; TRUHLAR, 2008).

A investigação do mecanismo da reação da α -dicetona β,γ -insaturada catalisada por carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) foi realizada recentemente por Zhang e colaboradores (2021), através de cálculos DFT. Neste estudo, os autores propõem um ciclo catalítico sem precedentes, no qual são formados dois novos intermediários que não foram relatados por meio das análises experimentais (Esquema 7). Os autores decidiram investigar o mecanismo através de cálculos teóricos pois perceberam que por duas vias de reações diferentes geravam o mesmo produto. Além disso, revelaram diferentes modos de ativação do catalisador, que inicialmente gera uma espécie nucleofílica e depois atua como um intermediário para seguir ao produto.

Esquema 7 – Reação de ciclização catalisada por NHC.



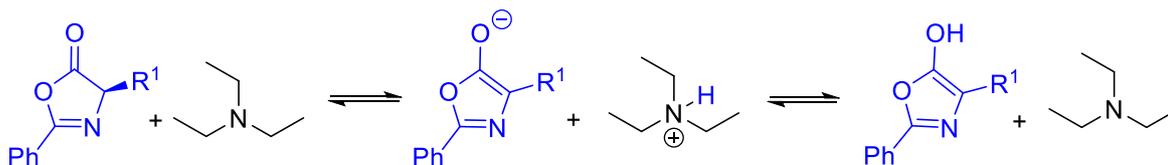
Fonte: Adaptado de ZHANG *et al.*, 2021.

Detalhar o mecanismo das reações por meio de técnicas computacionais possibilita o esclarecimento das características estruturais complexas (de catalisadores e substratos) que interferem nas vias reacionais. Existem sistemas que, por natureza, apresentam condições experimentais que dificultam o estudo dos parâmetros-chave da reação e compreender o mecanismo e as interações envolvidas

no processo de enantioindução é essencial para o desenvolvimento e evolução de métodos (PENG; DUARTE; PATON, 2016).

Castro e colaboradores (2018) combinaram o estudo teórico e experimental a respeito da ciclização de azalactonas 2-alkil ou 2-aril e 2-alcoxi substituídas, a fim de compreender detalhadamente os aspectos termodinâmicos e cinéticos que influenciam o processo de epimerização das oxazolonas. A metodologia DFT permitiu que os autores considerassem que as azalactonas 2-alcoxi substituídas são desfavorecidas em relação as demais, com substituintes alkila e arila. O funcional híbrido B3LYP20 e o conjunto de base 6-31G(d) foram empregados para determinar as conformações de menor energia para as espécies analisadas (Esquema 8).

Esquema 8 – Equilíbrio ceto-enólico mediado por base em azalactonas



R= Me ou *i*Pr

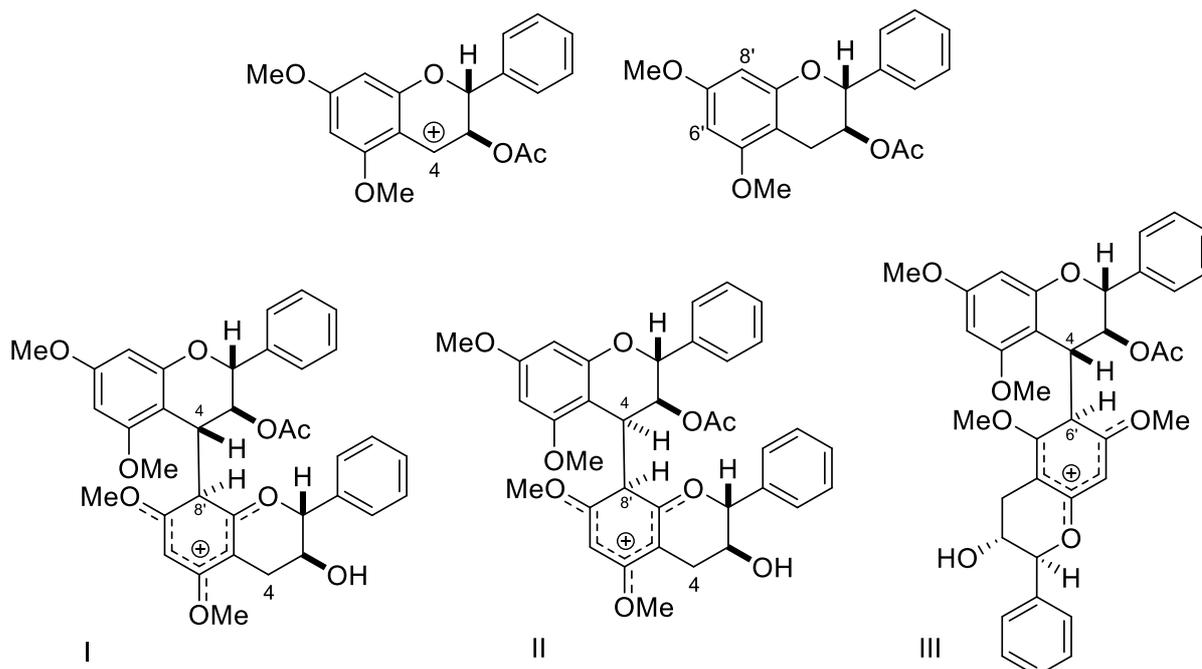
Fonte: Adaptado de CASTRO *et al.*, 2018.

Vale destacar que a escolha do funcional adequado a cada tipo de sistema ou problema é difícil, dado que não existe um único funcional que seja eficaz para todos eles. Normalmente, a seleção do funcional é inspirada pelo aproveitamento constatado em sistemas equivalentes e assim, apesar de apresentar falhas em sistemas orgânicos mais simples, o B3LYP20 tem sido largamente empregado (BACHRACH, 2014).

Recentemente, o acoplamento intermolecular de dímeros de catequina foi estudado através de métodos computacionais. Estes derivados de flavonoides são multifuncionalizados e por isto as análises da natureza estereo e eletrônica, que induz a seletividade, são difíceis. Entretanto, os autores puderam apontar três estados de transição com energias relativas que justificam a regioseletividade observada experimentalmente (Figura 6). Dentre eles, foi definido um estado de transição de mais

baixa energia devido ao mapeamento NCIPLLOT e o modelo de interação/distorção (FUKAYA *et al.*, 2020).

Figura 6 - Intermediários propostos para o acoplamento intramolecular de derivados de catequina



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Sabe-se que as interações não covalentes são muito comuns em agrupamentos moleculares orgânicos e em muitos casos são fundamentais para definir a reatividade. Além disso, vale destacar que os cálculos envolvendo sistemas orgânicos maiores se tornaram possíveis devido ao alto desempenho de computadores e ao avanço na criação de programas que, hoje, são capazes de mapear todo o conjunto. Como por exemplo NCIPLLOT, que identifica as interações não covalentes baseado na densidade eletrônica e seus derivados (BADER; ESSÉN, 1984; CONTRERAS-GARCÍA, 2011; JOHNSON, 2010).

Desta forma, vale destacar que a química computacional contribui em muitos aspectos para todas as áreas da química e certamente, é considerada uma ferramenta essencial no que diz respeito a consolidação de dados obtidos experimentalmente. Sobretudo em reações onde as interações intermoleculares são fatores determinantes.

A dispersão é considerada uma interação fundamental em química, pois está relacionada com superfícies significativas de grandes moléculas, macroestruturas e complexos moleculares, contribuindo para estabilização destes sistemas. O M06-2X é um funcional que inclui uma correção que avalia no sistema a dispersão, por isso possibilita a análise da presença de interações de dispersão e a melhor descrição destas interações em moléculas maiores. Sendo assim, viabiliza a análise e determinação estabilidade e/ou instabilidade de estruturas. Por exemplo, grandes moléculas que apresentam grande congestionamento estérico podem ser mantidas próximas por forças de dispersão atrativas, através de interações mais longas (BACHRACH, 2014; ZHAO; TRUHLAR, 2008).

Em resumo, o M06-2x é um funcional de densidade parametrizado indicado para aplicações envolvendo interações termoquímicas, cinéticas e não covalentes, contribuindo para que a química computacional seja cada vez mais fascinante em relação contribuições em análises de sistemas orgânicos. Isto é, fornece informações de fundamentos importantes, como energia associada a uma ligação química, energias associadas as conformações, energias de tensão, consequências da dispersão, nos quais o DFT e as ferramentas auxiliares preveem com precisão.

2 OBJETIVOS

Nesta seção serão apresentados o objetivo geral e os objetivos específicos referentes à investigação teórica da reação de α -sulfenilação de azalactonas.

2.1 OBJETIVO GERAL

Compreender o mecanismo envolvido na reação de α -sulfenilação de azalactonas e a origem do processo de indução assimétrica neste heterociclo.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Para alcançá-lo, são descritos os seguintes objetivos específicos:

- a) estudar e propor através de cálculos computacionais um mecanismo plausível para a reação de sulfenilação;
- b) evidenciar através de análises utilizando o modelo de interação/distorção, a origem da enantiosseletividade e eventuais interações responsáveis pelo processo de indução assimétrica nas azalactonas.

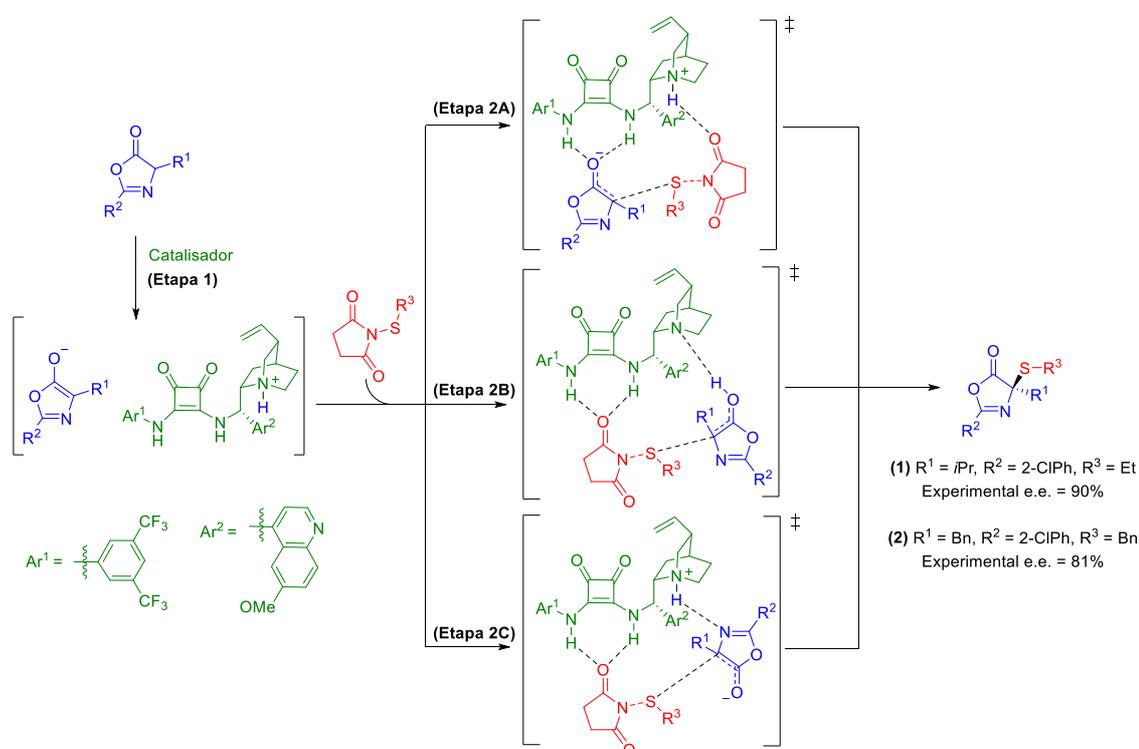
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As investigações referentes ao modelo da α -sulfenilação enantiosseletiva da azalactona foram realizadas com base nos dados experimentais descritos por Jiang e colaboradores (2014). Neste trabalho os autores apresentaram a formação de um centro estereogênico contendo carbono ligado ao enxofre, com ótimos rendimentos e bons a excelentes excessos enantioméricos, mas não evidenciaram ou discutiram a origem da indução assimétrica, e o mecanismo envolvido na transformação.

Apoiados nos parâmetros descritos pelos autores, iniciamos cuidadosamente a análise mecanística propondo que a α -sulfenilação da azalactona acontece em duas etapas. A primeira corresponde a desprotonação do carbono alfa à carbonila pelo catalisador derivado de esquaramida e, envolve a formação de um intermediário iônico entre o enolato da azalactona e o sal de amônio do catalisador. A cinchona ligada a esquaramida apresenta uma amina terciária que pode atuar como base de Lewis, viabilizando a formação do enolato do ciclo (CASTRO *et al*, 2018).

A segunda etapa então, que determina a enantiosseletividade, envolve a formação da ligação carbono-enxofre. Para esta foram avaliados três modos de ativação que contemplam as principais interações secundárias entre o catalisador bifuncional e os reagentes, representados no Esquema 9.

Esquema 9- Possíveis caminhos da reação de α -sulfenilação enantiosseletiva da azalactona.



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

O caminho 2A representa o modo de interação no qual a carbonila da azalactona é ativada pela porção esquaramida do catalisador, enquanto o sal de amônio interage com a carbonila da succinimida (reagente de sulfenilação). Já o caminho 2B apresenta uma reação ácido-base entre o tautômero enol da azalactona e o sal de amônio do catalisador, ativação comum em reações que envolvem intermediário enol da azalactona (ÁVILA *et al*, 2015; JIAN; QING; GONG, 2009; KANOMATA *et al*, 2020). Nesta via a principal interação secundária ocorre entre a carbonila do reagente de enxofre e a porção esquaramida do catalisador.

O caminho 2C inclui as interações secundárias supracitadas (entre reagente de enxofre e catalisador) e contempla a interação chave entre o nitrogênio do enolato da azalactona e o sal de amônio do catalisador, originando a ativação do tipo M \ddot{u} nnchnona. Esta tem sido frequentemente apresentada na literatura em mecanismos plausíveis para as transformações envolvendo azalactonas (ÁVILA *et al*, 2015; KANOMATA, *et al.*, 2020; WANG *et al*, 2020).

Para realizar os cálculos foi utilizado o pacote Gaussian 09 e para a otimização de todas as estruturas (complexos moleculares e estados de transição) a Teoria Funcional de Densidade (DFT) na fase gasosa, empregando funcional híbrido M06-2X (ZHAO, TRULHAR; 2008) e o conjunto de base 6-31G(d) (grid=ultrafine). Condições computacionais empregadas com êxito nos estudos teóricos envolvendo azalactonas (CASTRO *et al.*; 2021).

A análise vibracional para cada espécie foi realizada com intuito de confirmar a identidade de todos os pontos estacionários e calcular as correções térmicas de entalpia e energia livre de Gibbs. As energias térmicas também foram corrigidas para a remoção de modos de rotação interna de baixa frequência (DOS SANTOS; ROCHA; ALMEIDA, 2002). Os estados de transição foram otimizados usando o algoritmo Berny e apresentaram uma única frequência imaginária.

Posteriormente, foram realizados cálculos *single point* utilizando as geometrias previamente otimizadas por meio do funcional M06-2X, o conjunto de base 6-31++G(d,p) e modelo de solvatação baseado na densidade (SMD) para tetraidrofurano (THF). Sendo assim, calculou-se a energia livre de Gibbs de cada estrutura (G°_{sol}), a partir dos valores de energia eletrônica (E_{gas}), energia livre de Gibbs de solvatação (G_{sol}), correção térmica para entalpia e entropia, conforme está apresentado na Equação 1, abaixo.

$$G^{\circ}_{sol} = G_{gas} + G_{sol} + G^{\circ}_T \quad (1)$$

Já as barreiras energéticas para cada etapa foram calculadas considerando a diferença de energia entre o estado de transição e o complexo molecular diastereoisomérico correspondente. O excesso enantiomérico (e.e.) foi calculado através da diferença entre as barreiras de energia livre associadas à formação de cada enantiômero do produto (*R* e *S*) - $\Delta\Delta G^{\ddagger} = \Delta G^{\ddagger}_R - \Delta G^{\ddagger}_S$. Empregados na Equação 2¹.

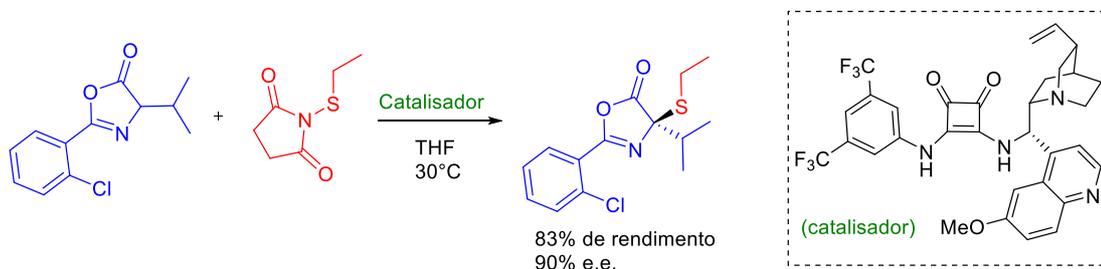
$$e. e. = \frac{1 - e^{\frac{-\Delta\Delta G^{\ddagger}}{RT}}}{1 + e^{\frac{-\Delta\Delta G^{\ddagger}}{RT}}} \quad (2)$$

¹ R = 0,001987 kcal mol⁻¹ K⁻¹
T = 303,15K

3.1 ETAPA 1 – DESPROTONAÇÃO DA AZALACTONA

Iniciamos a investigação utilizando a azalactona, reagente de enxofre e catalisador cujos substituintes estão apresentados no Esquema 10 (Ar = 2-ClPh; R₁ = isopropil; R₂ = etil), e a mesmas condições de temperatura (303,15K) e pressão (1 atm.) empregadas no trabalho descrito na literatura, para que as condições experimentais fossem devidamente reproduzidas.

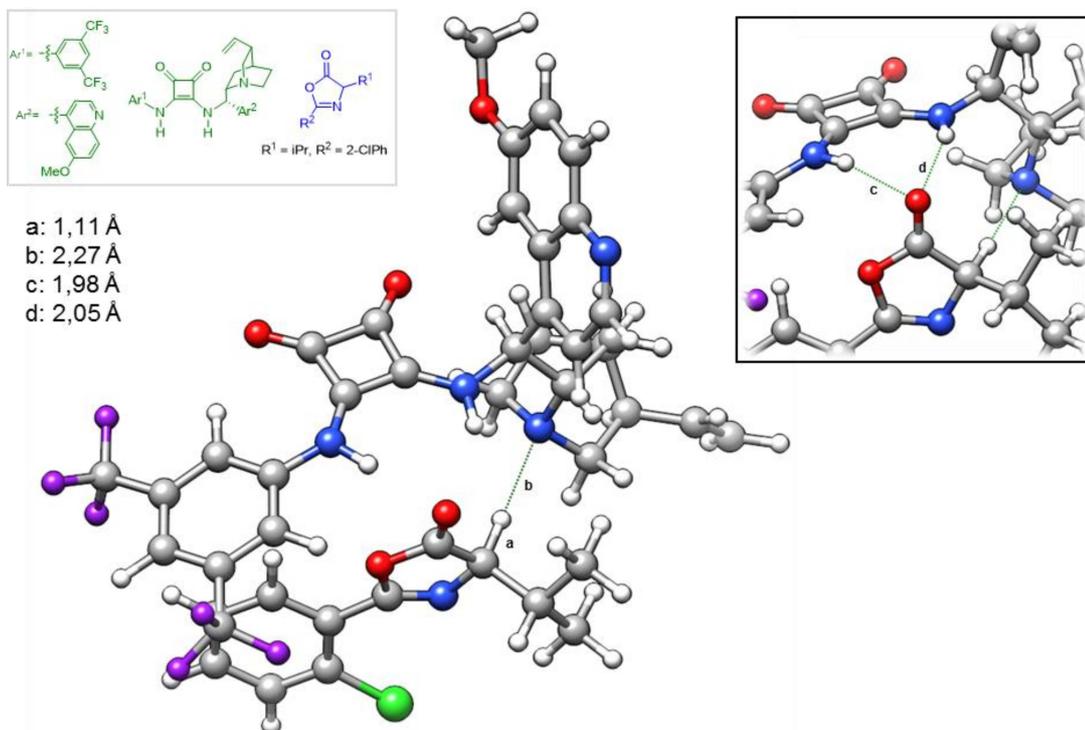
Esquema 10 – α -sulfenilação: condições experimentais.



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

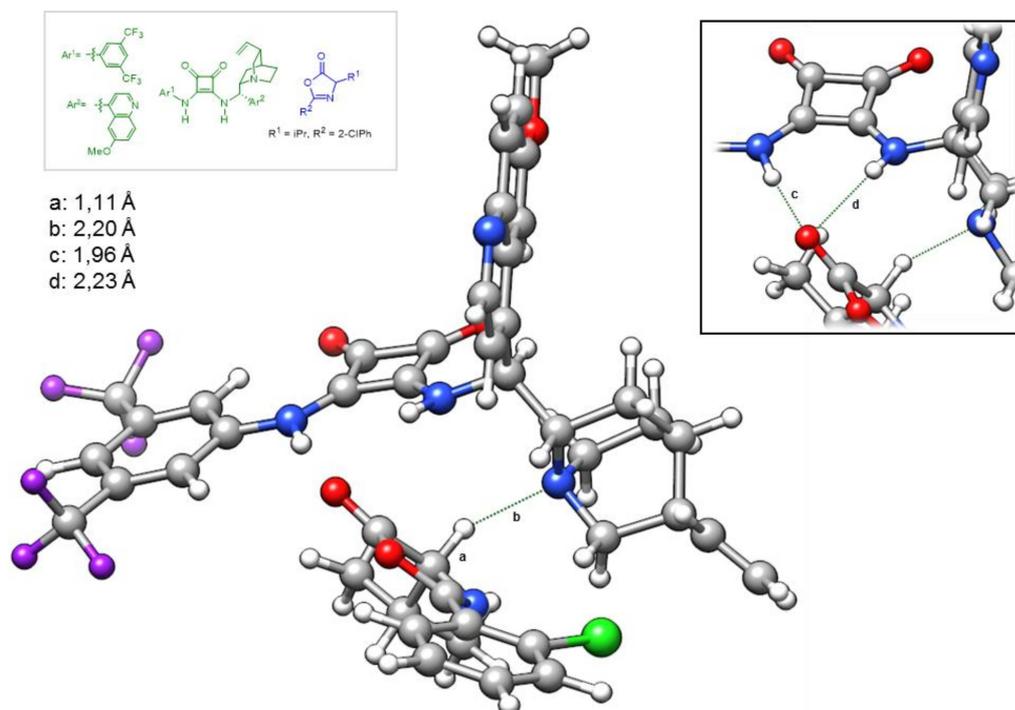
Desta forma, nas Figuras 7 e 8 estão ilustradas as geometrias otimizadas e as distâncias que antecedem a transferência de próton, relativas à ligação C-H (1,11Å) da azalactona e a porção amino bicíclica do catalisador, N \cdots H (2,27Å e 2,20Å para os enantiômeros *R* e *S*, respectivamente).

Figura 7 – Etapa 1: complexo molecular (*R*)-azalactona (reagentes)



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

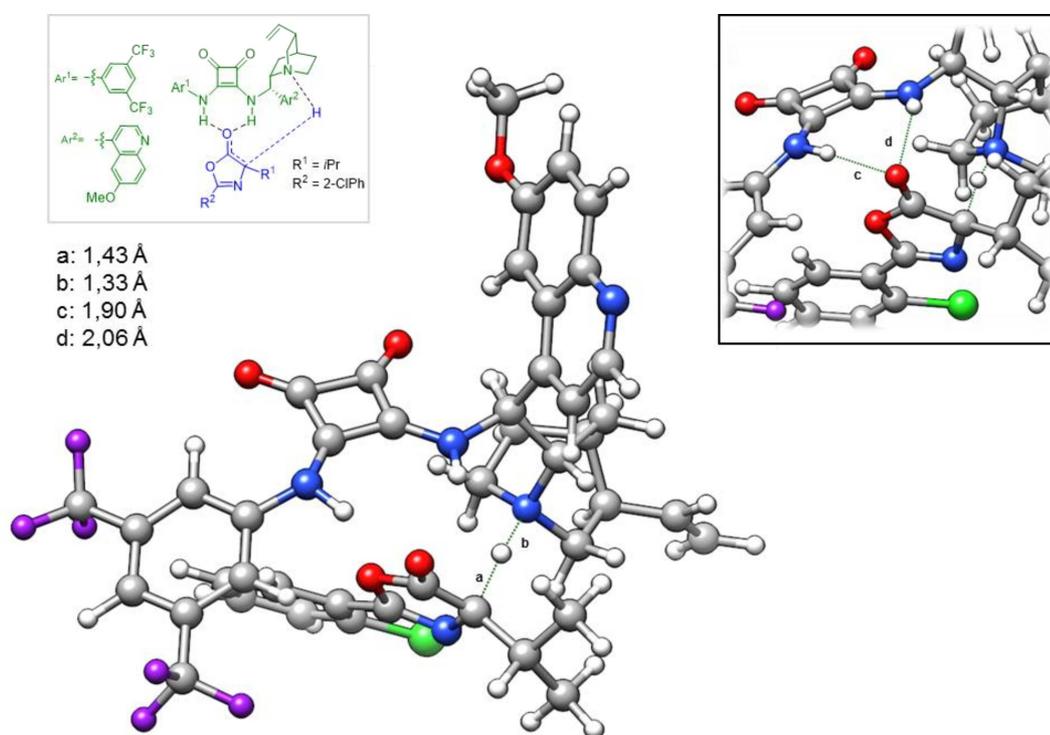
Figura 8 – Etapa 1: complexo molecular (*S*)-azalactona (reagentes)



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Ao longo do primeiro estado de transição (Figura 9 -10) ocorre a formação da ligação $N\cdots H$ (1,33Å e 1,34Å) do catalisador, ao mesmo tempo em que ocorre o rompimento da ligação $C\cdots H$ (1,43Å e 1,44Å). Percebe-se que durante a transferência de próton, as distâncias relativas à ambos enantiômeros apresentam valores muito próximos.

Figura 9 – Etapa 1: estado de transição - (*R*)-azalactona.



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 1 – Variações nas distâncias da ligação de hidrogênio N-H...O entre azalactona e catalisador.

		N ¹ (Å)	N ² (Å)
(S)- azalactona	Complexo molecular (reagentes)	2,22	1,96
	Estado de transição	1,98	1,90
	Complexo molecular (produtos)	1,87	1,80
(R) - azalactona	Complexo molecular (reagentes)	2,05	1,97
	Estado de transição	2,05	1,89
	Complexo molecular (produtos)	1,91	1,84

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

É evidente a aproximação entre esquamida e carbonila à medida que a reação avança para a formação do intermediário. Apesar das distâncias deste tipo de interação intermolecular serem parâmetros complexos de se estabelecer, pois podem variar em função do tipo de sistema. Pode-se afirmar que esta aproximação entre N-H e o oxigênio da carbonila são indicativos geométricos da interação neste sistema. Vale destacar também que, nem sempre as interações se baseiam somente em interações eletrostáticas, por exemplo, a carbonila do enantiômero (*R*) manteve a distância (2,05Å) do complexo molecular (I) para o primeiro estado de transição, fato que pode ser explicado pelo impedimento estérico entre substituinte isopropil no carbono C4 da azalactona e o grupo volumoso do catalisador.

Ainda assim, tanto (*R*)-azalactona quanto (*S*)-azalactona são suscetíveis a desprotonação pelo catalisador e resultam uma mistura racêmica do intermediário. Ambos são favorecidos e resultam em perfis de energia similares ($\Delta G^\ddagger = 8,27 \text{ kcal mol}^{-1}$ e $7,67 \text{ kcal mol}^{-1}$, respectivamente para os enantiômeros *R* e *S* – Tabela 2 e 3). Tais barreiras indicam que o enolato é formado como um intermediário chave da reação.

Tabela 2 – Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para (*R*)-azalactona – etapa 1.

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	10,84	8,22	8,27
Complexo molecular (produtos)	-3,19	-2,33	-2,19

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

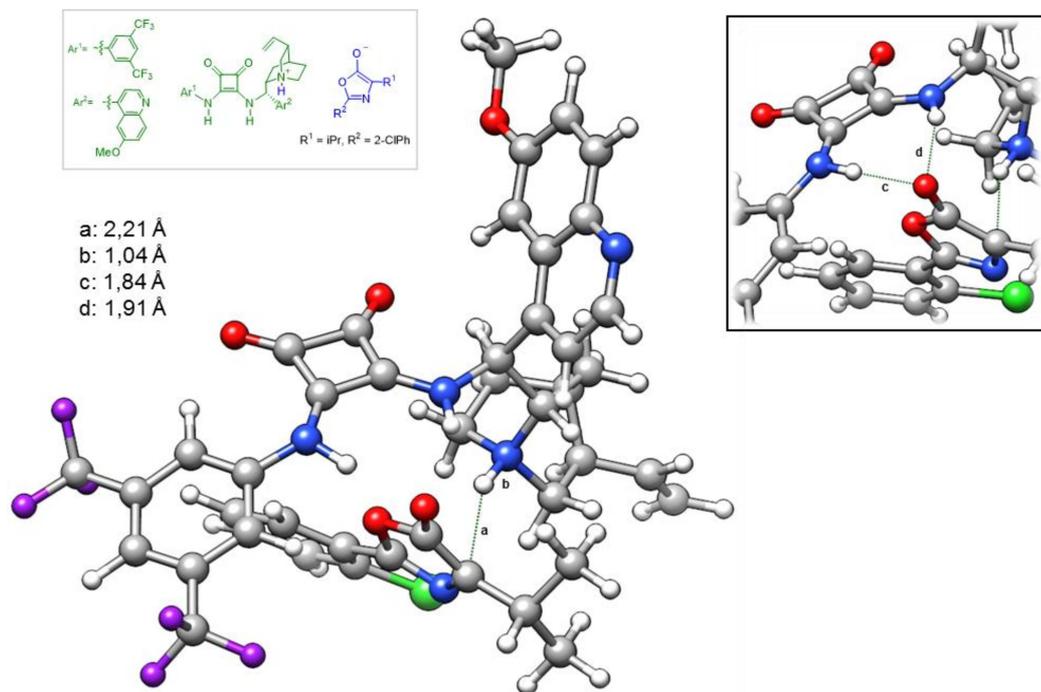
Tabela 3 – Variação de Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para (*S*)-azalactona – etapa 1.

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	10,56	7,70	7,67
Complexo molecular (produtos)	-3,84	-2,87	-2,74

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

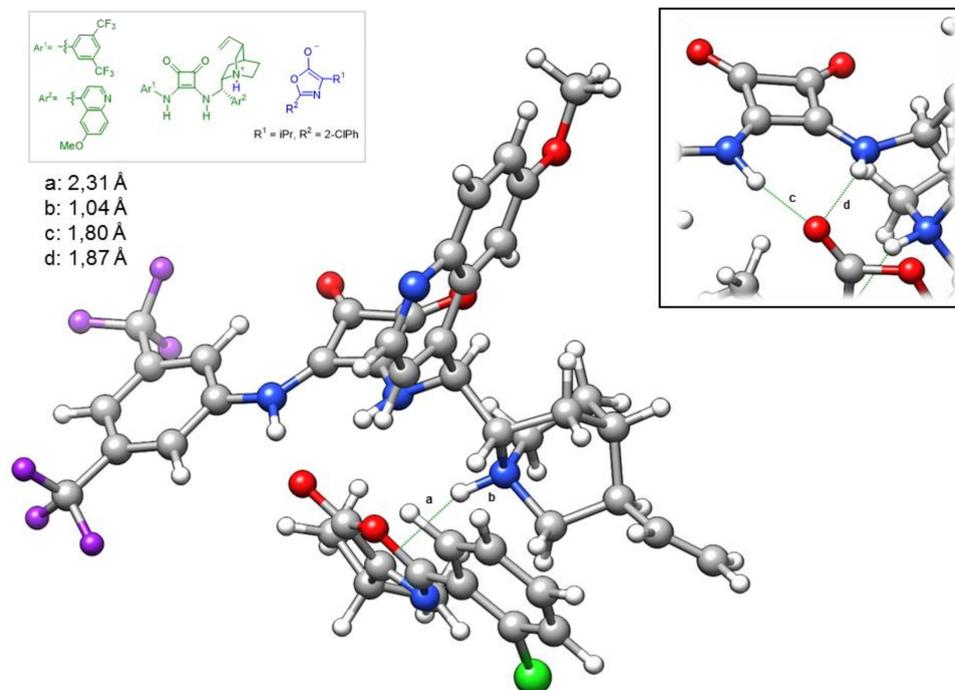
Foi possível observar nos dois isômeros que durante o estado de transição, há a formação da ligação N-H e o rompimento da ligação C-H, simultaneamente a dupla estabilização do catalisador. Esta transformação é seguida então, pela formação do intermediário da reação, cujas geometrias otimizadas estão apresentadas a seguir, para (*R*)-azalactona e (*S*)-azalactona, na Figura 11 e 12.

Figura 11 – Etapa 1: complexo molecular - (*R*)-azalactona (produtos)



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 12 – Etapa 1: complexo molecular- (*S*)-azalactona (produtos)



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Vale ressaltar que, o intermediário enolato gerado é composto apenas pela quiralidade oriunda do catalisador, dado que o centro estereogênico originalmente na azalactona se perde após a desprotonação. Logo, são gerados dois agregados moleculares diastereoisoméricos, que podem levar as diferentes barreiras de reação, fornecendo os produtos *R* ou *S*. Estas barreiras foram consideradas nos caminhos de reação apresentadas no Apêndice A.

Após compreender os detalhes que envolvem a primeira etapa da reação, seguimos a investigação a respeito da etapa determinante para a enantiosseletividade, na qual ocorre a formação do produto desejado e a determinação do excesso enantiomérico. Nesta etapa, o mesmo intermediário diastereoisomérico levará a formação do produto *R* ou *S*.

A α -sulfenilação da azalactona está sob um processo clássico de controle cinético, já que se trata de uma reação irreversível. Vale evidenciar ainda que, as barreiras (ΔG^\ddagger) devem ser acessíveis à temperatura e também as barreiras ($\Delta\Delta G^\ddagger$), que levam a formação de cada enantiômero devem ter diferenças suficientes para que a menor, seja a barreira de formação do isômero principal.

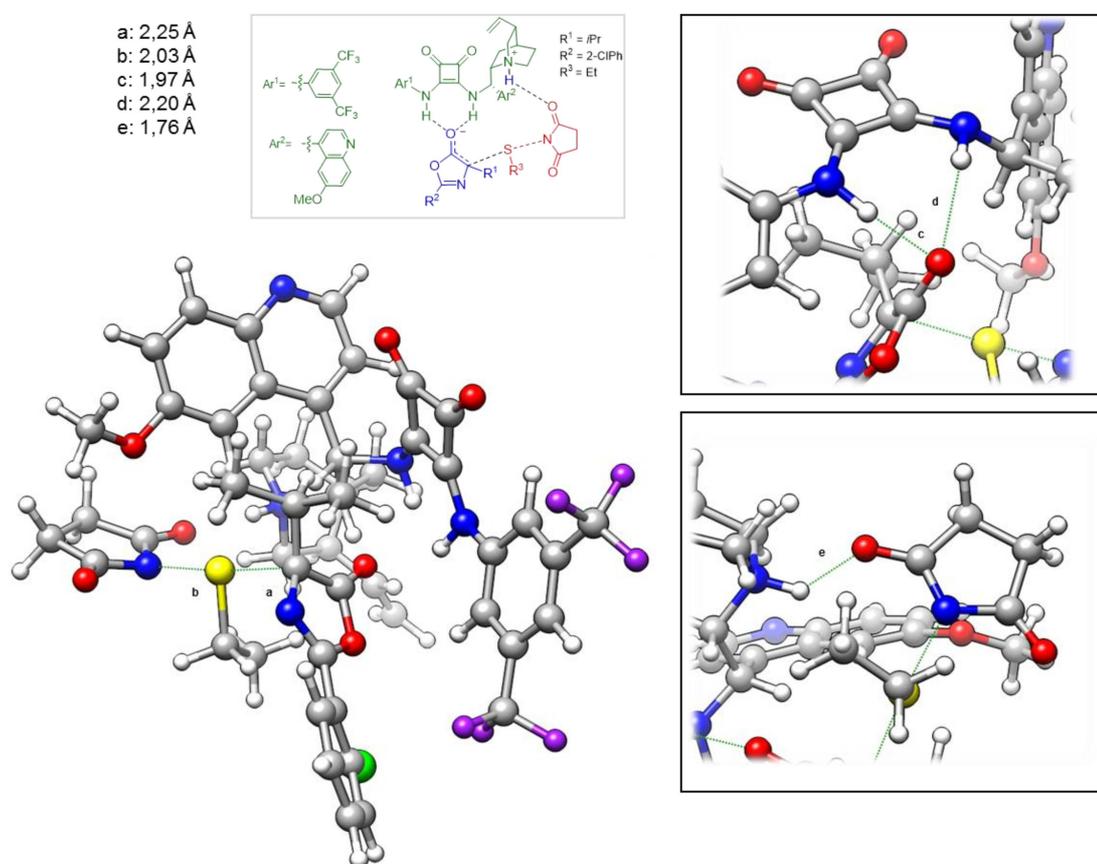
A seguir, serão apresentadas e discutidas as três propostas consideradas para a segunda etapa da reação, evidenciando as estruturas otimizadas para os estados de transição de cada uma e suas energias relativas. As demais estruturas, relativas aos complexos moleculares dos reagentes e produtos de todas as propostas estão contidas no Apêndice B. As frequências imaginárias dos estados de transição são demonstradas no Apêndice C e no Apêndice D e E as energias eletrônicas, entalpias e energia livre de Gibbs e as variações ao longo da reação, respectivamente.

3.2 ETAPA 2A – SULFENILAÇÃO (PRIMEIRA PROPOSTA)

O primeiro modo de ativação analisado corresponde a uma interação mais provável entre a azalactona e o catalisador. A primeira hipótese considera a ativação do oxigênio da azalactona pela porção esquaramida, enquanto o sal de amônio do catalisador atua na interação secundária com a carbonila da succinimida do reagente de enxofre.

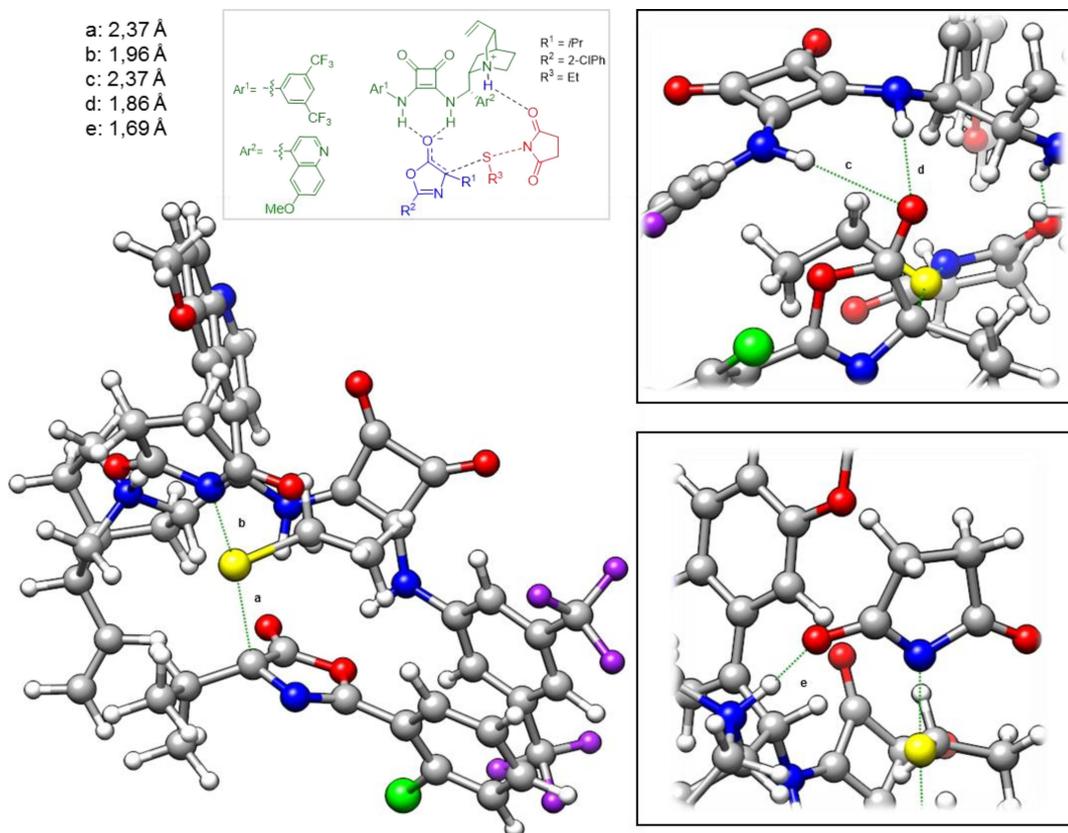
As distâncias relativas a este estado de transição estão ilustradas nas Figuras 13 e 14, e sugerem que neste modelo a formação do produto *R* apresenta um estado de transição precoce em relação ao *S*, se compararmos as distâncias relativas das ligações N...S que são rompidas (2,03Å e 1,96Å) e C...S, formadas (2,25Å e 2,37Å).

Figura 13 – Etapa 2A - estado de transição - produto (*R*)



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 14 – Etapa 2A - estado de transição - produto (S)



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

As interações secundárias envolvidas neste modelo resultaram em barreiras de ativação com diferenças significativas entre os dois caminhos, com um ΔG^\ddagger de 11,07 kcal mol⁻¹ para o *R*-enantiômero e 10,95 kcal mol⁻¹ para o *S*-enantiômero (Tabelas 4 e 5). Neste caso, a diferença de energia entre as barreiras ($\Delta\Delta G^\ddagger$) é de 0,12 kcal mol⁻¹, correspondendo a um e.e. teórico de -10%, além do enantiômero majoritário apresentar configuração oposta em relação aos dados experimentais.

$$\Delta\Delta G^\ddagger = 11,07 - 10,95 = 0,12 \text{ kcal mol}^{-1}$$

$$\% \text{Produto (R)} = 45,04\% \quad \% \text{Produto (S)} = 54,96\%$$

$$\text{Teórico e.e.} = -10\% \quad \text{Experimental} = 90\%$$

Tabela 4 – Variação de Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para (R)-azalactona – etapa 2A.

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	12,19	11,12	11,07
Completo molecular (produtos)	-5,25	-6,95	-7,19

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 5 – Variação de Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para (S)-azalactona – etapa 2A.

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	11,52	10,91	10,95
Completo molecular (produtos)	-13,98	-14,69	-14,68

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Portanto, este primeiro modelo de ativação não conseguiu prever adequadamente a estereoquímica da reação, apresentando um erro de cálculo de 1,87 kcal mol⁻¹ quando o valor experimental foi comparado aos resultados computacionais.

3.3 ETAPA 2B – SULFENILAÇÃO (SEGUNDA PROPOSTA)

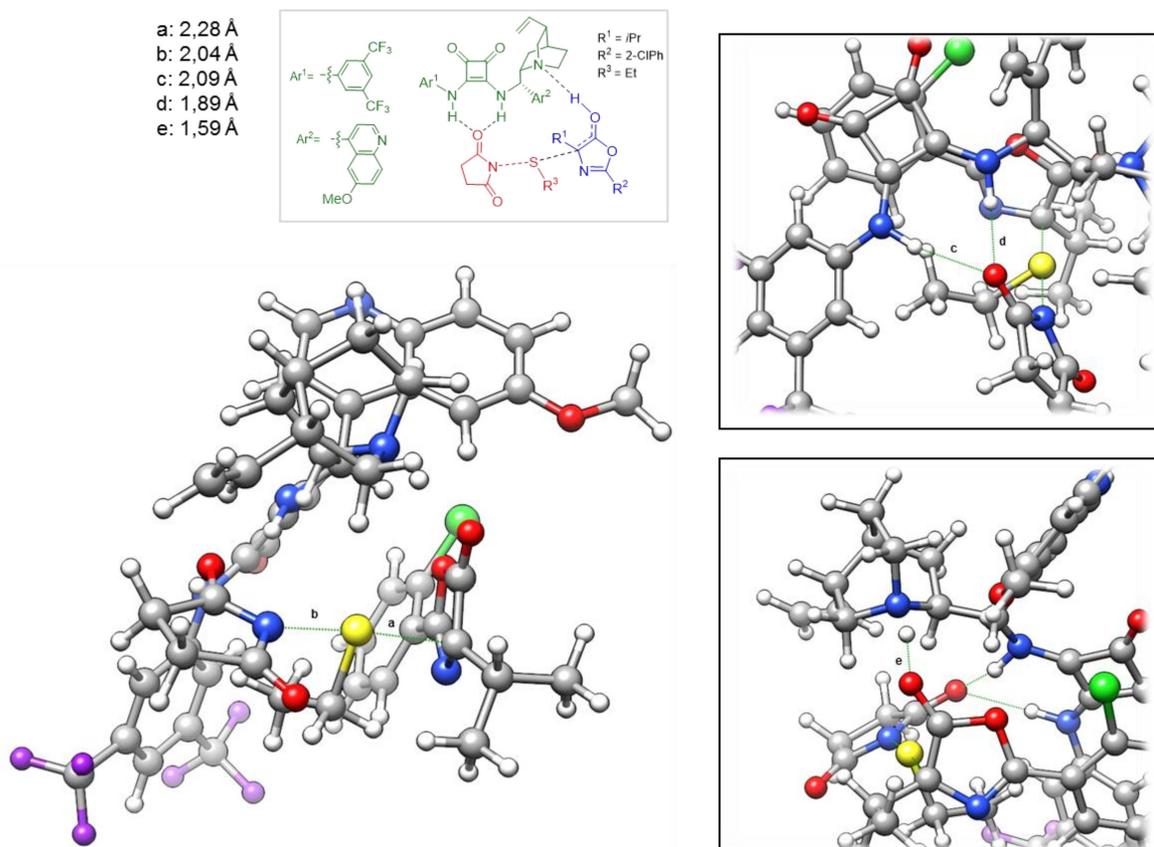
Visto que a primeira proposta não conseguiu explicar os resultados exibidos na literatura, foi considerada uma segunda via de reação, envolvendo um intermediário comum nas transformações em azalactonas. Esta resulta de uma reação ácido-base entre o tautômero enol do ciclo e o sal de amônio da catalisador, e contempla também a interação secundária entre esquaramida e succinimida. Desta forma, acreditamos que este caminho levaria à melhores previsões computacionais.

As estruturas otimizadas dos estados de transição desta proposta são apresentadas nas Figuras 15 e 16, para os produtos R e S, respectivamente. É

possível afirmar que, apesar das distâncias de ligação de hidrogênio entre a esquamida e a succinimida sejam relativamente próximas em ambos enantiômeros, o produto *R* apresenta um estado de transição precoce ao compará-lo com o produto *S*, uma vez que as distâncias C...S (2,28Å contra 2,37Å no enantiômero oposto) são mais próximas e N...S (2,04Å contra 2,02Å), mais longas.

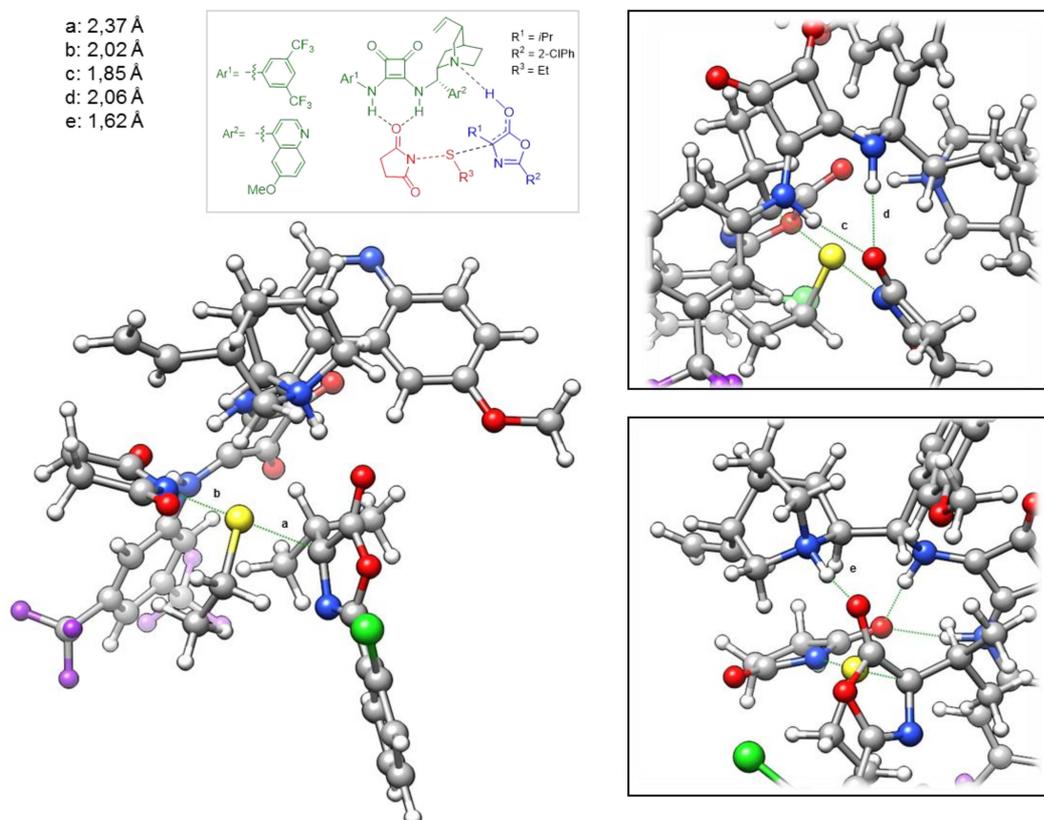
Vale evidenciar também que este arranjo do estado de transição não acontece simultaneamente a estabilização pelo catalisador. Observa-se uma transferência anterior quase completa do próton do enol para a amina terciária cinchona (O...H distâncias de 1,59Å e 1,62Å, respectivamente), antes que as outras ligações comecem a ser formadas ou rompidas.

Figura 15 – Etapa 2B - estado de transição - produto (*R*)



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 16 – Etapa 2B - estado de transição - produto (S)



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Diferentemente da primeira proposta, desta vez o enantiômero correto foi previsto como majoritário e as barreiras associadas a este caminho são possíveis de acontecer sob as condições de reação. Sendo os valores ΔG^\ddagger de 10,77 kcal mol⁻¹ (enantiômero *R* – majoritário) e 13,19 kcal mol⁻¹ (enantiômero *S* – minoritário) (Tabelas 6 e 7). O valor da diferença energética entre esses estados de transição, $\Delta\Delta G^\ddagger = 2,42$ kcal mol⁻¹, leva a um excesso enantiomérico previsto de 96% e.e. e um erro relativo de 0,67 kcal mol⁻¹ quando comparado ao valor experimental (90% e.e., $\Delta\Delta G^\ddagger = 1,75$ kcal mol⁻¹).

$$\Delta\Delta G^\ddagger = 13,19 - 10,77 = 2,42 \text{ kcal mol}^{-1}$$

$$\% \text{Produto (R)} = 98,23\% \quad \% \text{Produto (S)} = 1,77\%$$

$$\text{Teórico e.e.} = 96\% \quad \text{Experimental} = 90\%$$

Tabela 6 – Variação de Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para (R)-azalactona – etapa 2B

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	10,81	10,64	10,77
Completo molecular (produtos)	-5,36	-4,58	-4,60

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 7 – Variação de Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para (S)-azalactona – etapa 2B

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	13,00	13,28	13,19
Completo molecular (produtos)	-8,94	-7,26	-7,44

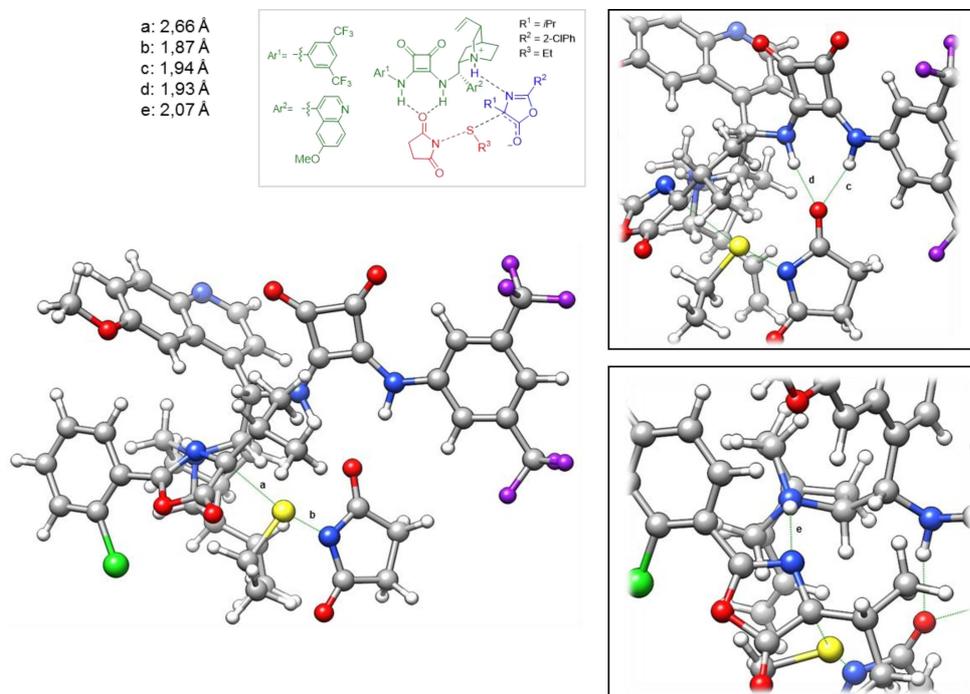
Fonte: Elaborada pela autora (2022).

3.4 ETAPA 2C – SULFENILAÇÃO (TERCEIRA PROPOSTA)

Diante destes resultados, seguimos investigando o último modelo, com o objetivo de aumentar a precisão das previsões computacionais. Explorando agora uma proposta menos comum de ativação da azalactona, na qual o nitrogênio do enolato da azalactona interage com o sal de amônio do catalisador por um modo de ativação do tipo Münchnona. Nesta proposta, as interações presentes entre a esquaramida e a succnimida também são essenciais.

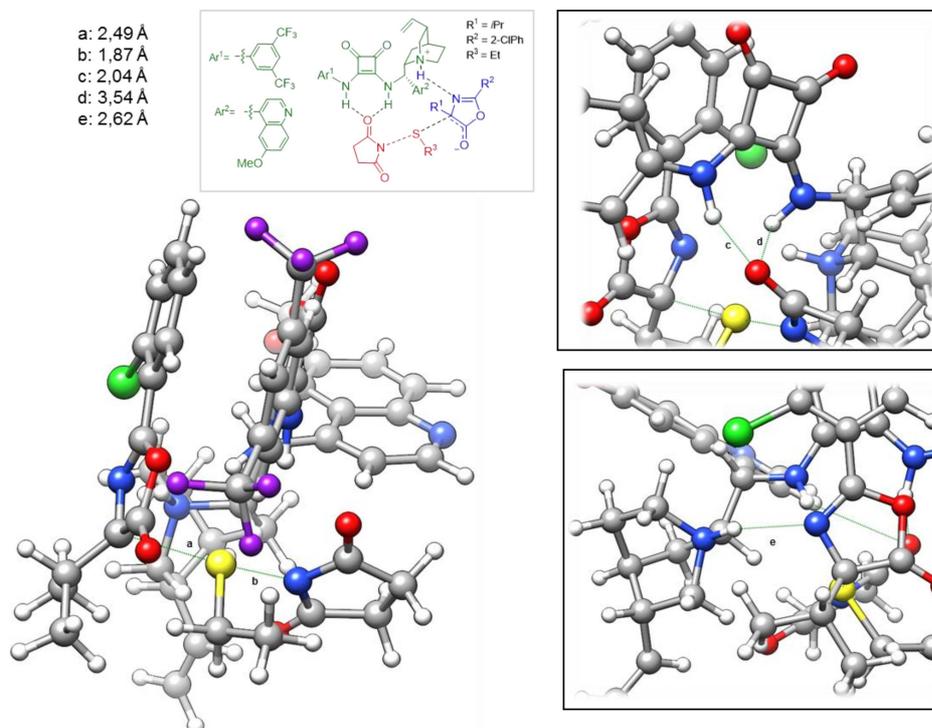
As estruturas dos estados de transição associados a este caminho são mostradas nas Figuras 17 e 18.

Figura 17 – Etapa 2C - estado de transição - produto (*R*)



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 18 – Etapa 2C - estado de transição - produto (*S*)



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Ao observar os comprimentos da ligação desta proposta, observa-se que o enantiômero majoritário (*R*) apresenta maior distância em C···S (2,66Å) do que o minoritário (*S*) (2,49Å). No entanto as distâncias de N···S apresentam o mesmo valor (1,87Å), o que de fato, comprova que as diferenças mais importantes em relação aos estados de transição de ambos enantiômeros são as ligações de hidrogênio esquaramida – imida. A via de menor energia, portanto, apresenta um arranjo molecular mais organizado, no qual a esquaramida apresenta duas ligações de hidrogênio de comprimentos semelhantes com o oxigênio e a imida (1,93Å e 1,94Å). Por outro lado, a formação do outro enantiômero envolve interações menos estáveis, com comprimentos de ligação de 2,04Å e 3,54Å. Também é observada uma tendência semelhante para a interação entre o sal de amônio e o átomo de nitrogênio azalactona, com distâncias de 2,07Å e 2,62Å, respectivamente.

Com isso, as barreiras associadas a esta proposta (Tabelas 8 e 9) foram consideravelmente inferiores aos dois modelos anteriores (apenas 6,74 kcal mol⁻¹ para o produto *R* e 7,91 kcal mol⁻¹ para o produto *S*), tornando-o muito mais provável de ocorrer. Além disso, o enantiômero correto foi previsto como o produto principal, com $\Delta\Delta G^\ddagger = 1,17$ kcal mol⁻¹, o que resulta em um e.e. teórico de 75% e um erro relativo quando comparado com os dados experimentais de apenas 0,58 kcal mol⁻¹. Assim, essa proposta aparece como o caminho mais preciso e energeticamente favorecido.

$$\Delta\Delta G^\ddagger = 7,91 - 6,74 = 1,17 \text{ kcal mol}^{-1}$$

$$\% \text{Produto } (R) = 87,46\% \quad \% \text{Produto } (S) = 12,54\%$$

$$\text{Teórico e.e.} = 75\% \quad \text{Experimental} = 90\%$$

Tabela 8 – Variação de Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para (*R*)-azalactona – etapa 2C

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	7,44	6,73	6,74
Completo molecular (produtos)	-21,93	-21,88	-22,00

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 9 – Variação de Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para (S)-azalactona – etapa 2C

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	8,37	7,91	7,91
Completo molecular (produtos)	-24,28	-23,34	-23,46

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Além do mais, para este modelo a formação do enantiômero majoritário apresentou uma barreira menor do que a primeira etapa de desprotonação da azalactona, indicando fortemente que, a etapa 1 é a limitante e a etapa 2 é determinante para a enantiosseletividade.

3.4.1 Análise de interação/distorção para a terceira proposta

Com o objetivo de compreender melhor a enantiosseletividade na etapa da reação que compreende o intermediário do tipo Münchnona, foi realizada a análise da energia de tensão de distorção/interação ao longo da formação dos estados de transição de ambos enantiômeros. As estruturas foram divididas em dois fragmentos (azalactona – catalisador e reagente de enxofre) e a partir deles foram realizados cálculos extras de *single point* para determinar como as alterações estruturais ao longo da formação do estado de transição, bem como as interações entre as espécies, contribuem para as diferenças energéticas, calculadas pela Equação 3.

$$\Delta E(\zeta) = \Delta E_{Tensão}(\zeta) + \Delta E_{Interação}(\zeta) \quad (3)$$

Esta análise é empregada como uma ferramenta para interpretar a origem de pequenas variações energéticas entre as vias de reações semelhantes, desta forma nos auxiliou a justificar a diferença de energia eletrônica ($\Delta\Delta E^\ddagger = 0,92 \text{ kcal mol}^{-1}$) associada à formação dos dois enantiômeros (Tabela 16).

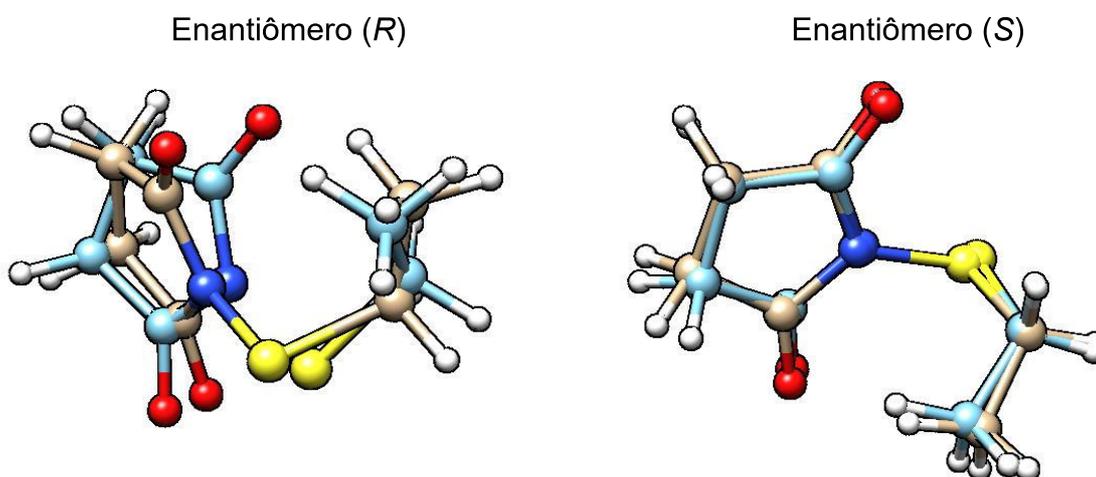
Tabela 10 – Análise da energia de interação e distorção (kcal mol⁻¹)

	Produto <i>R</i> (majoritário)	Produto <i>S</i> (minoritário)	Diferença de energia
Energia eletrônica ΔE^\ddagger	7,44	8,37	0,92
Distorção (azalactona – catalisador)	0,67	7,15	6,48
Distorção (reagente de enxofre)	10,52	6,75	-3,77
Distorção total	11,18	13,90	2,72
Interação	-3,74	-5,53	-1,79

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

A energia eletrônica é dividida entre a distorção dos reagentes na via de reação e a interação destas espécies ao longo do caminho. A figura 19 demonstra a sobreposição dos fragmentos da reação de sulfenilação dos complexos moleculares (reagentes) em amarelo e estados de transição em azul, pra os enantiômeros *R* e *S*, para o reagente de sulfenilação. Fica evidente a maior distorção do fragmento do enantiômero *R* do reagente de sulfenilação comparado ao *S* (10,52 kcal mol⁻¹ e 6,75 kcal mol⁻¹, respectivamente) que contribuem para diminuir a diferença de energia eletrônica.

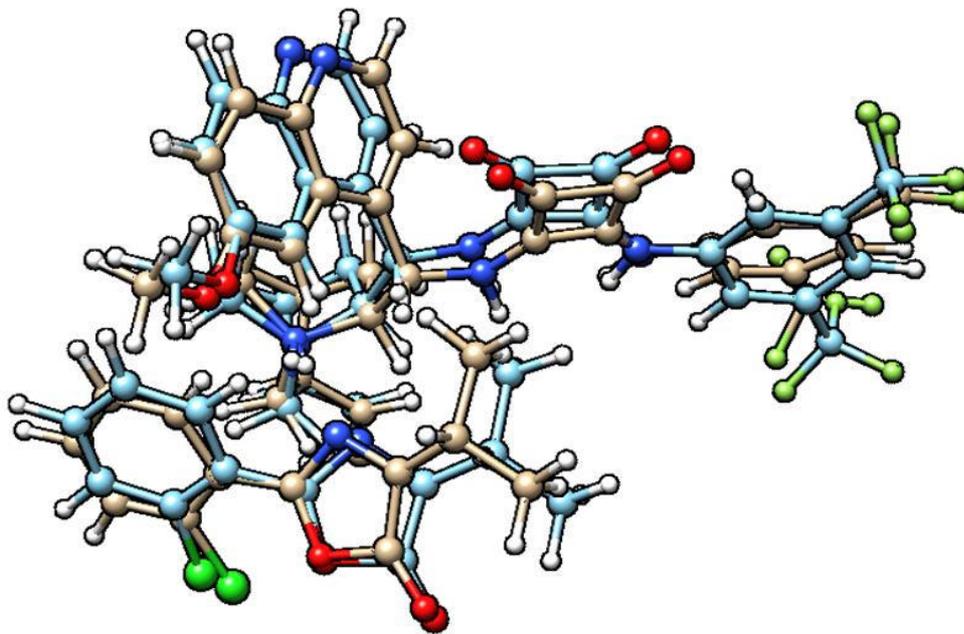
Figura 19 – Sobreposição dos fragmentos do reagente de sulfenilação



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

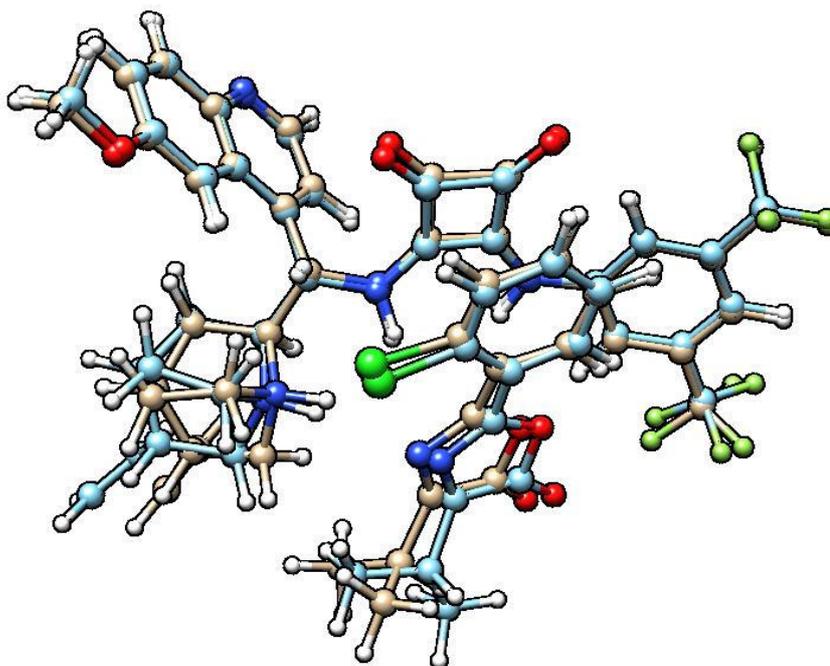
As Figuras 20 e 21 apresentam as sobreposições relativas as interações da azalactona e catalisador.

Figura 20 – Sobreposição dos fragmentos azalactona-catalisador – enantiômero (*R*)



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 21 – Sobreposição dos fragmentos azalactona-catalisador – enantiômero (*S*)



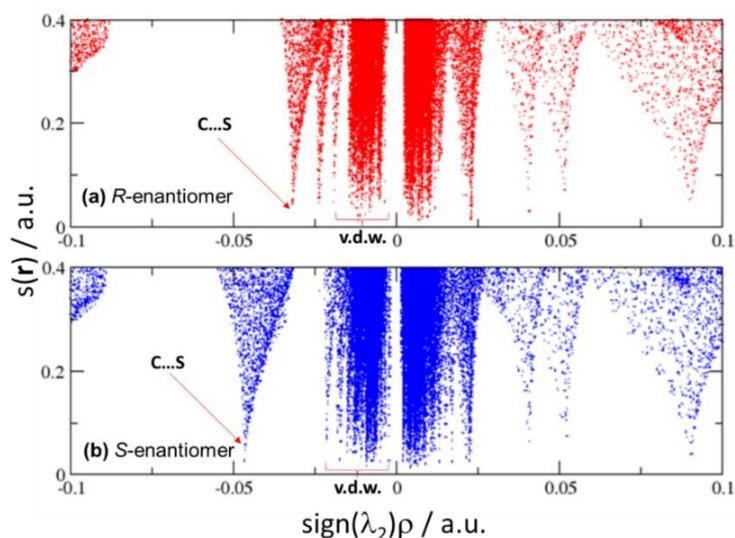
Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Nestes fragmentos também se observa que a diferença de energia entre os enantiômeros é proveniente da distorção do fragmento azalactona-catalisador (apenas $0,67 \text{ kcal mol}^{-1}$ para o enantiômero *R*, produto majoritário, e $7,15 \text{ kcal mol}^{-1}$ para enantiômero *S*). O que resulta em maior a interação ($-3,74 \text{ kcal mol}^{-1}$ e $5,53 \text{ kcal mol}^{-1}$ para *R* e *S*, respectivamente), contribuindo para a estabilidade do isômero.

Em suma, vale destacar que se trata de uma análise qualitativa, na qual observa-se que, à medida que a reação caminha para a formação do estado de transição há maior distorção do fragmento azalactona-catalisador na via que leva ao enantiômero *S* e maior distorção do reagente de enxofre na via que leva ao enantiômero *R*. Contudo, a energia eletrônica é relacionada ao somatório das energias de distorção dos reagentes na via de reação e a interação destas espécies ao longo do caminho, desta forma há uma compensação energética, que fundamenta a diferença supracitada entre os isômeros.

Além disso foi realizada uma análise das interações não covalentes (NCI), com o intuito de complementar as observações feitas sobre a geometria e interações covalentes e eletrostáticas, para os estados de transição envolvidos na etapa 2C para o enantiômero *R* e *S* (Figura 22 - a - b, respectivamente).

Figura 22 - Gradiente de densidade reduzida ($s(r)$) versus produto de densidade (ρ) pelo segundo equivalente sinal de *Laplacian* de densidade.

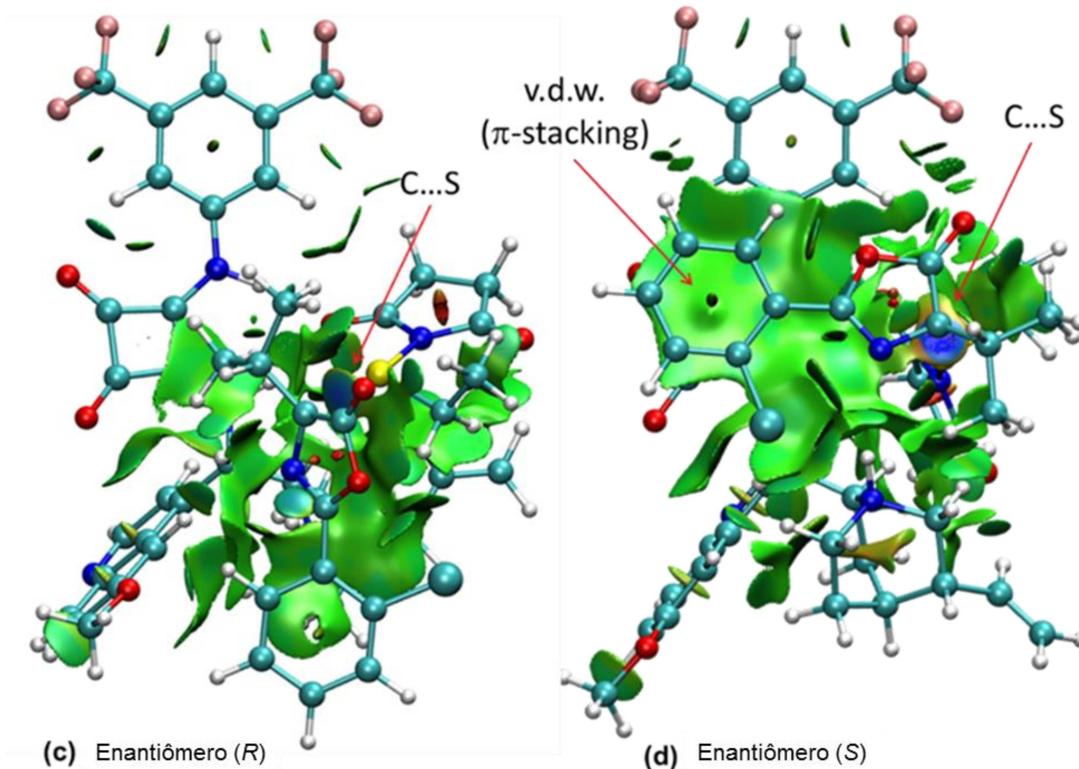


Fonte: Elaborada pela autora (2022).

As regiões onde há concentração de carga negativa representam as regiões nas quais as densidades contribuem mais fortemente para a energia da interação, desta forma são identificadas pelo grande valor de energia na região intermolecular. Além disso, a localização de baixas densidades e baixo gradiente indica interações mais fracas no sistema, ao mesmo tempo que, evidentemente, as grandes densidades se relacionam com as interações não covalentes mais fortes, que podem ser estabilizadores ou desestabilizadoras. O fato é que a identificação da localização da região de maior densidade no estado de transição que leva ao enantiômero que foi considerado de menor energia corrobora com as ponderações realizadas sobre este modelo de ativação, com maior estabilidade.

A Figura 23 ilustra as isosuperfícies de baixo gradiente colorida com base no sinal λ_{2p} , demonstrando a dimensão das regiões de interações não covalentes.

Figura 23 – Gradiente de densidade reduzida $s(r)$ isosuperfície (isodensidade =0,5u.a.) colorida com base no sinal λ_{2p}



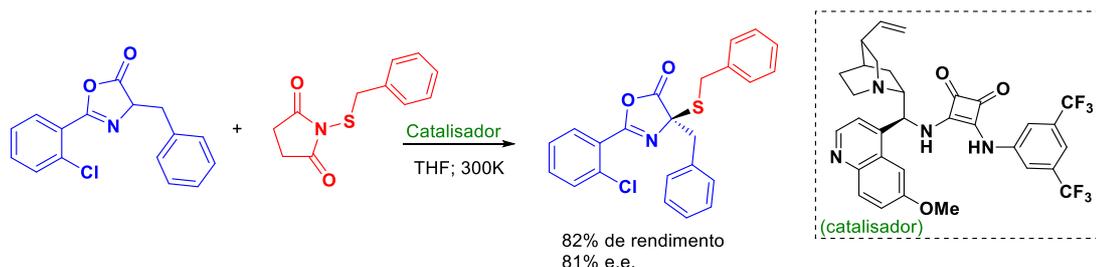
Fonte: Elaborada pela autora (2022).

É possível observar a partir desta análise que as interações não covalentes entre azalactona e o catalisador que envolvem o sistema que gera o produto *S* são superiores em comparação ao estado de transição que leva ao produto *R*, porém são interações relativamente fracas. Vale destacar que, a dimensão dessas regiões justifica o maior valor descrito na Tabela 10 (7,15 kcal mol⁻¹). Contudo, verifica-se uma ligeira repulsão na região que contém C...S para o enantiômero *S*, enquanto no enantiômero *R* as interações são inteiramente atrativas.

3.5 REAÇÃO DE SULFENILAÇÃO ENVOLVENDO A FORMAÇÃO DO PRODUTO 2

Diante destes resultados, com o objetivo de comparar a influência dos substituintes no caminho energético da etapa determinante e principalmente para comprovar a efetividade do método empregado, foram realizados cálculos modificando os substituintes da azalactona e do reagente do sulfenilação - Esquema 11 (Ar = 2-ClPh; R¹ = benzil; R² = benzil). Conseqüentemente, avaliamos a formação do produto 2, na etapa 2.

Esquema 11 – α -sulfenilação: condições experimentais – produto 2

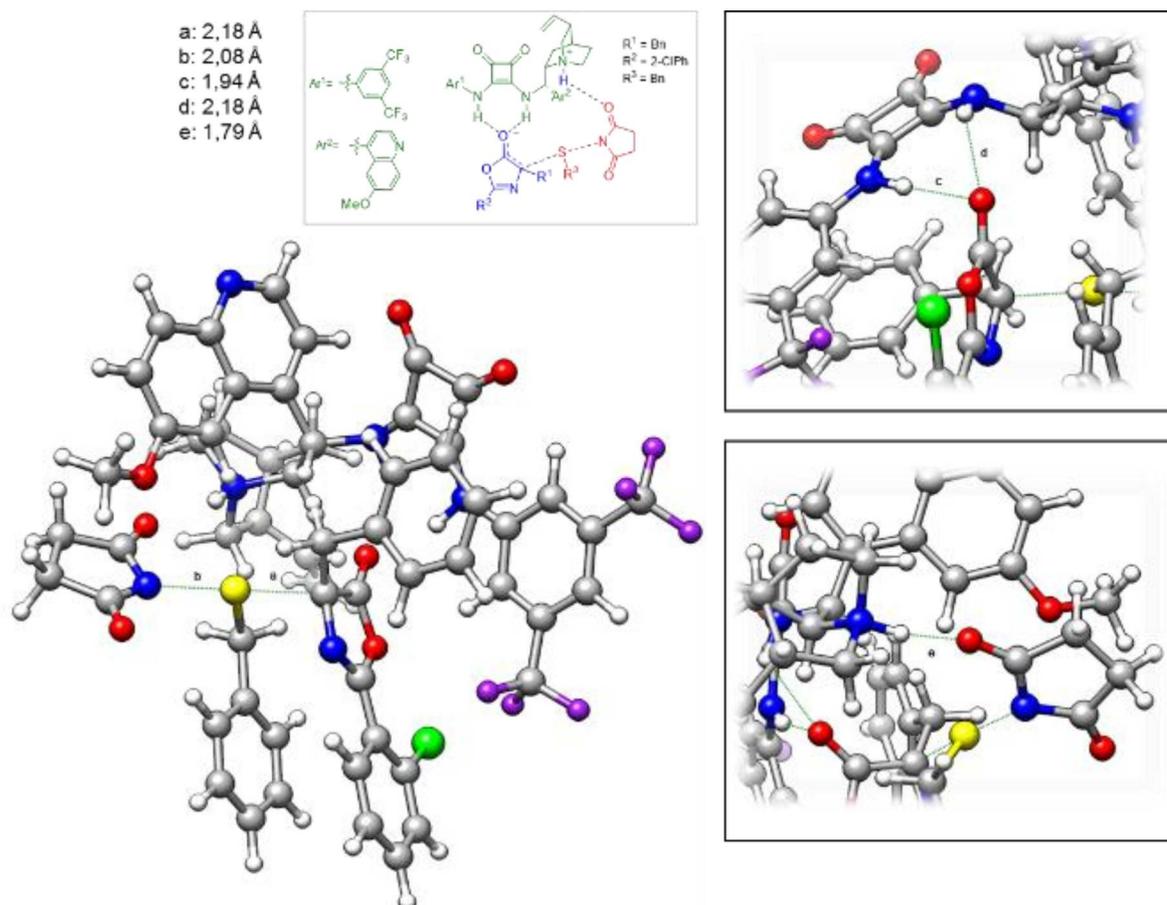


Fonte: Elaborada pela autora (2022).

As distâncias relativas aos estados de transição envolvidos na transformação 2A para o produto 2, estão ilustradas nas Figuras 24 e 25 a seguir, e indicam (diferentemente da formação do produto 1 do mesmo modelo) que a formação do produto *R* passa por um estado de transição semelhante ao *S*, se compararmos as respectivas distâncias das ligações N...S que são rompidas (2,08Å e 2,11Å) e C...S,

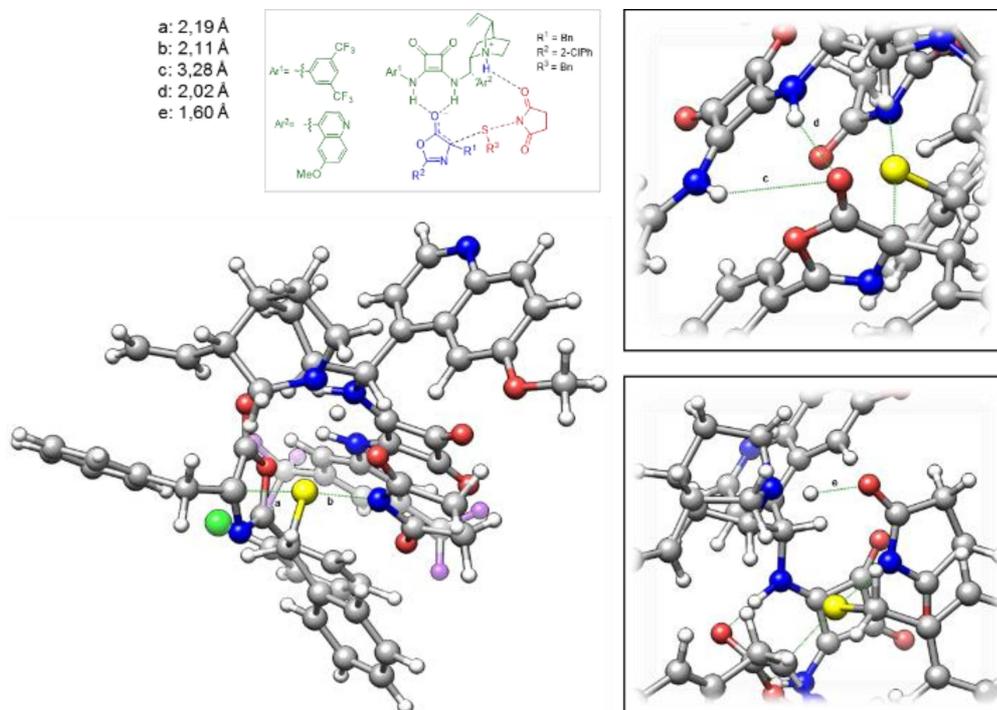
formadas (2,18Å e 2,19Å). Este fato pode ser explicado pela presença dos substituintes benzílicos em R¹ e R³ serem relativamente volumosos.

Figura 24 – Etapa 2A - estado de transição – produto 2 (*R*)



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 25 – Etapa 2A - estado de transição – produto 2 (S)



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Ainda assim, as interações secundárias resultaram em barreiras consideráveis entre as duas vias, equivalentes a ΔG^\ddagger de 21,77 kcal mol⁻¹ para o *R*-enantiômero e 15,67 kcal mol⁻¹ para o *S*-enantiômero (Tabelas 11 e 12). Resultando em uma diferença entre elas de 6,10 kcal mol⁻¹, que corresponde a um e.e. teórico maior que 99%, sugerindo que o enantiômero majoritário (*S*) seria formado quase exclusivamente, segundo os dados computacionais, ou seja, favorecido cineticamente em relação ao *R*.

Tabela 11- Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para produto 2 (*R*)- etapa 2A.

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	22,35	21,80	21,77
Complexo molecular (produtos)	5,26	4,03	4,13

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 12- Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para produto 2 (S) - etapa 2A.

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	17,06	15,74	15,67
Complexo molecular (produtos)	0,64	-0,74	-0,71

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

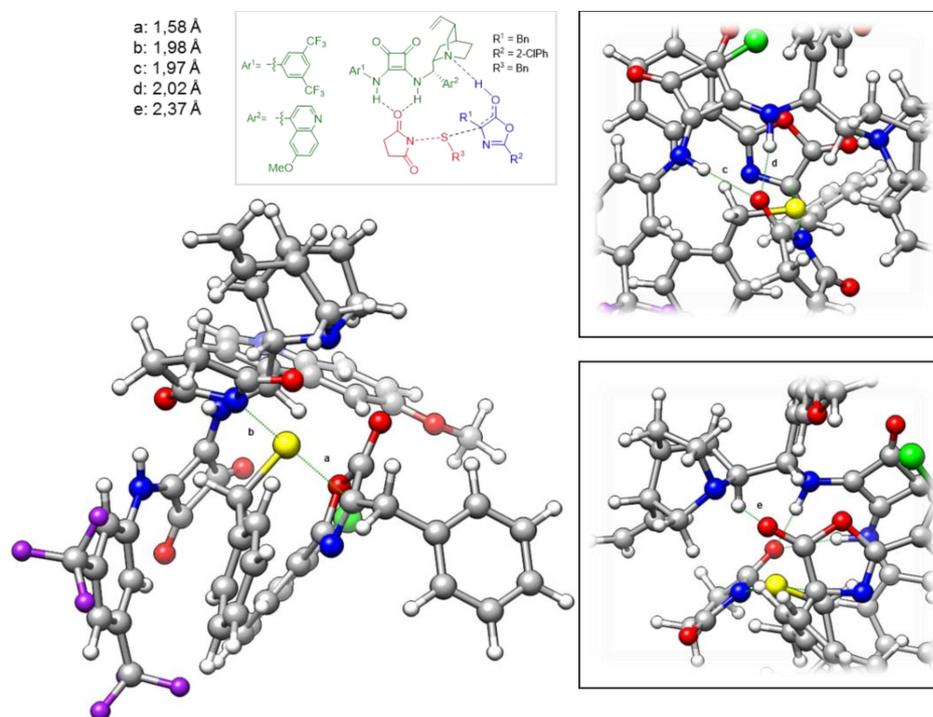
$$\Delta\Delta G^\ddagger = 21,77 - 15,67 = 6,10 \text{ kcal mol}^{-1}$$

$$\% \text{Produto (R)} = 0,01\% \quad \% \text{Produto (S)} = 99,99\%$$

$$\text{e.e. teórico} = 99\% \quad \text{experimental} = 81\%$$

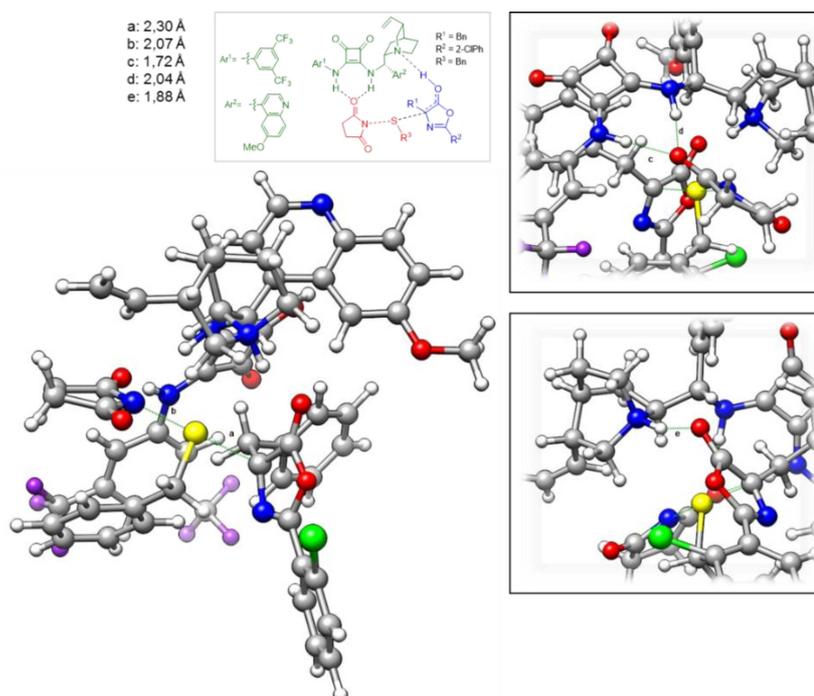
Observando as distâncias correspondentes aos estados de transição da segunda proposta (2B) para a formação do produto 2 (cujas geometrias otimizadas estão apresentadas nas Figuras 26 e 27, para *R* e *S* respectivamente), pode-se afirmar que os substituintes também influenciam consideravelmente neste caminho de reação. As distâncias indicam que o produto *R* apresenta um estado de transição precoce em comparação ao *R*, uma vez que as distâncias C...S são de 1,58Å e 2,30Å e N...S, de 1,98Å contra 2,07Å. Entretanto, a estabilização pelo catalisador não antecede ao arranjo do estado de transição (como no produto 1), já que as distâncias a transferência de próton do enol para a amina terciária correspondem a 2,37Å e 1,88Å, para *R* e *S*.

Figura 26 – Etapa 2B - estado de transição – produto 2 (*R*)



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 27 – Etapa 2B - estado de transição – produto 2 (*S*)



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Ainda que esta previsão evidencie o enantiômero majoritário correto, comparado ao apresentado pelos dados experimentais, sendo os valores ΔG^\ddagger de 7,69 kcal mol⁻¹ (enantiômero *R* – majoritário) e 21,32 kcal mol⁻¹ (enantiômero *S* – minoritário) (Tabelas 13 e 14), a diferença entre estes estados de transição ($\Delta\Delta G^\ddagger = 13,62$ kcal mol⁻¹) leva a um e.e. teórico também maior que 99%, que equivale a um erro relativo de 12,25 kcal mol⁻¹.

Tabela 13- Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para produto 2 (*R*) - etapa 2B.

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	8,16	7,75	7,69
Complexo molecular (produtos)	-9,01	-10,91	-10,82

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 14 - Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para produto 2 (*S*) - etapa 2B

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	22,17	21,38	21,32
Complexo molecular (produtos)	9,97	8,32	8,35

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

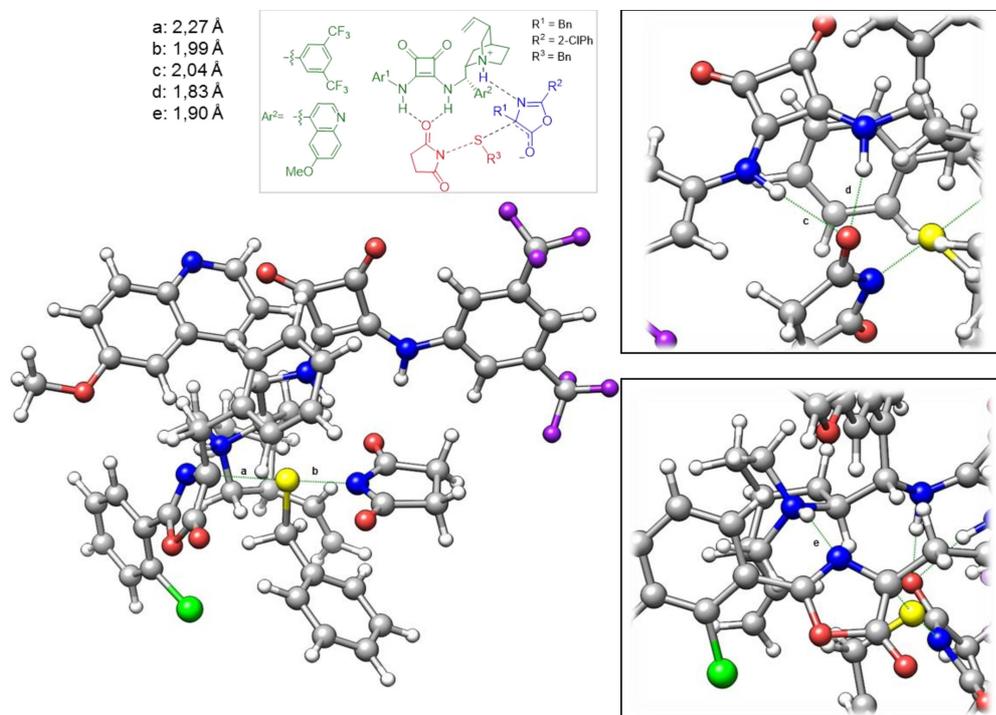
$$\Delta\Delta G^\ddagger = 21,32 - 7,69 = 13,62 \text{ kcal mol}^{-1}$$

$$\% \text{Produto (R)} = 99,99\% \quad \% \text{Produto (S)} = 0,01\%$$

$$\text{e.e. teórico} = 99\% \quad \text{experimental} = 81\%$$

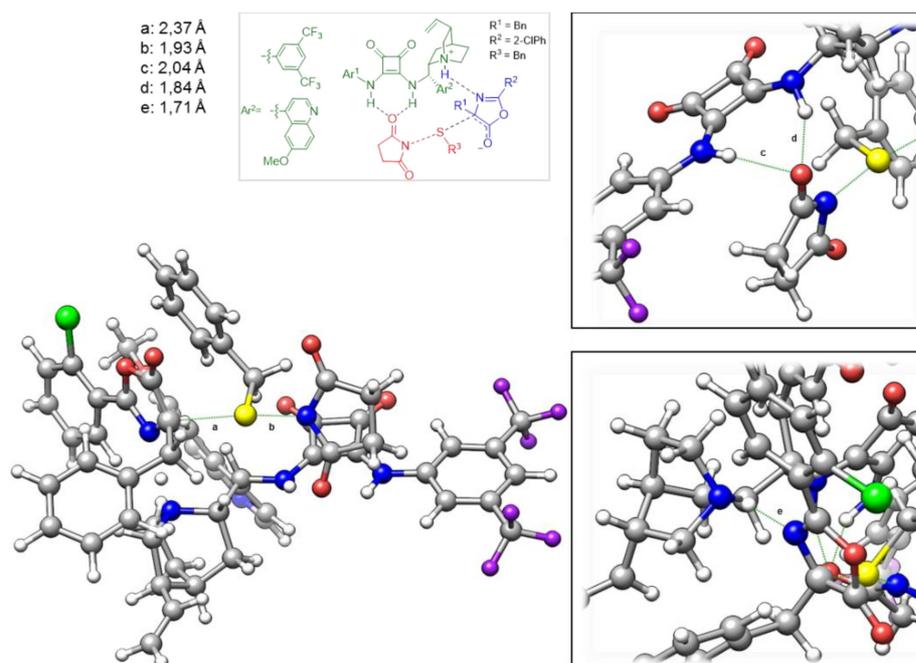
Já a análise das distâncias e das energias associadas aos estados de transição que levam a formação do produto 2, referentes ao modo de ativação do tipo Münchnona (2C), sustentou as ponderações feitas a respeito da formação do produto 1 (equivalentes aos dados experimentais) e estão demonstradas nas Figuras 28 e 29, para produto 2 (*R*) e (*S*), respectivamente.

Figura 28 – Etapa 2C - estado de transição – produto 2 (*R*)



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 29 – Etapa 2C - estado de transição – produto 2 (*S*)



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Validando o método, novamente o enantiômero predominante foi previsto. Os dados experimentais da literatura descrevem que essa reação proporciona o produto desejado em 81% e.e. (experimental $\Delta\Delta G^\ddagger = 1,37 \text{ kcal mol}^{-1}$). Embora tenha sido obtido um erro relativo de $1,95 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($\Delta\Delta G^\ddagger$ de $3,32 \text{ kcal mol}^{-1}$, o que corresponde a um excesso enantiomérico previsto de 99%).

$$\Delta\Delta G^\ddagger = 10.40 - 7.09 = 3.32 \text{ kcal mol}^{-1}$$

$$\% \text{Produto (R)} = 99,60\% \quad \% \text{Produto (S)} = 0,40\%$$

$$\text{Teórico e.e.} = 99\% \quad \text{Experimental} = 81\%$$

As Tabelas 15 e 16 apresentam os valores da energia de ativação para a formação desses produtos, *R* e *S* respectivamente. Percebe-se um pequeno aumento nos valores, comparados à formação do produto um – etapa 2C, (ΔG^\ddagger de $7,09 \text{ kcal mol}^{-1}$ para o enantiômero *R* e $10,40 \text{ kcal mol}^{-1}$ para o produto *S*) que se deve, naturalmente, pelo aumento do impedimento estérico do substituinte ligado ao enxofre.

Tabela 15 – Variação de Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para produto 2 (*R*) - etapa 2C

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	7,80	7,15	7,09
Completo molecular (produtos)	-21,07	-20,43	-20,78

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 16 – Variação de Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para produto 2 (*S*)- etapa 2C

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	10,22	10,37	10,40
Completo molecular (produtos)	-16,94	-15,37	-15,41

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Este resultado sugere que, entre todos os modos de ativação computados, o tipo Münchnona aparece como o mais favorável e que o protocolo desenvolvido é adequado para a previsão do resultado estereoquímico desse tipo de transformação também com outros grupos substituintes, uma vez que estas análises forneceram perfis de energia favoráveis para este tipo de interação.

Por fim, a partir da comparação das energias relativas aos estados de transição dos três modelos compilados na Tabela 17 abaixo, que a proposta do tipo Münchnona apresentou um erro de cálculo ligeiramente menor que a segunda (que também forneceu o enantiômero correto em comparação aos dados experimentais).

Tabela 17 – Comparação das energias relativas aos estados de transição das três propostas.

	Etapa 1	Etapa 2		
		Proposta 1	Proposta 2	Proposta 3
<i>R</i>	$\Delta G^\ddagger = 8,27$	$\Delta G^\ddagger = 11,07$	$\Delta G^\ddagger = 10,77$	$\Delta G^\ddagger = 6,94$
<i>S</i>	$\Delta G^\ddagger = 7,67$	$\Delta G^\ddagger = 10,95$	$\Delta G^\ddagger = 13,19$	$\Delta G^\ddagger = 7,91$
	Erro	1,87	0,67	0,58

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Além disso, apresentou barreiras consideravelmente menores que a segunda, indicando fortemente que a interação do tipo Münchnona é mais provável de acontecer.

4 CONCLUSÕES

Neste trabalho foi investigado o mecanismo da α -sulfenilação assimétrica de azalactonas organocatalisadas pela esquaramida derivada de alcaloides cinchona, empregando cálculos DFT. Pode-se concluir que a etapa de α -desprotonação da azalactona pela amina terciária do organocatalisador é a etapa limitante para formação do produto sulfenilado principal, com barreiras entre 7,6 e 8,3 kcal mol⁻¹, independente do enantiômero da azalactona inicial.

Foi demonstrada também a etapa determinante da enantiosseletividade, que consiste na formação da ligação carbono-enxofre. Para tal, foram investigados três modos de interações secundárias distintas entre azalactona e organocatalisador, fundamentais para o processo de indução assimétrica.

Foi possível excluir a formação do enol como intermediário da reação, uma vez que a proposta que passa pela sua formação não previu o enantiômero correto em relação ao descrito pelos dados da literatura. Identificou-se então, a ativação do tipo Münchnona, que contempla uma ligação fundamental entre o sal de amônio e o nitrogênio da azalactona, além das interações de ligação de hidrogênio secundárias, como o modelo mais plausível para a α -sulfenilação de azalactonas em questão.

Desta forma, a partir de duas condições de reações diferentes, foi determinado o caminho energético mais provável responsável pela indução assimétrica da reação, no qual a previsão dos excessos enantioméricos estão melhores relacionados com os dados experimentais descritos na literatura. Em consequência, houve a divulgação o trabalho científico através da publicação do artigo intitulado Mechanism and Origin of Enantioselectivity in Bifunctional Squaramide-Catalyzed α -Thiolation of Azlactones.

REFERÊNCIAS

- ABREU, M. P. de. **Síntese e estudo de reconhecimento de íons de derivados fluorescentes do ácido esquárico**. Orientadora: Leandra Franciscato Campo, 2014. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, p. 113, **2014**.
- AMARANTE, G. W.; COELHO, F. Reações de organocatálise com aminas quirais: aspectos mecanísticos e aplicações em síntese orgânica. **Química Nova**, v. 32, p. 469-481, 2009.
- ÁVILA, E. P.; DE MELLO, A. C.; DINIZ, R.; AMARANTE, G. W. Brønsted Acid Catalyzed Highly Diastereoselective Michael-Type Addition of Azlactones to Enones. **Europe Journal Organic Chemistry**. p. 1881–1883, 2013.
- AVILA, E. P. *et al.* Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Stereoselective Mannich-Type Reaction of Azlactones with Aldimines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 1, p. 590-594, 2015.
- AZEREDO, J. B. *et al.* A Solvent- and Metal-Free Synthesis of 3-Chalcogenyl-indoles Employing DMSO/I₂ as an Eco-friendly Catalytic Oxidation System. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, p. 4125-4130, 2014.
- AHRENDT, K. A.; BORTHS, C. J.; MACMILAN, D. WC. New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 122, n. 17, p. 4243-4244, 2000.
- BACHRACH, S. M. **Computational Organic Chemistry**. John Wiley & Sons, 2014.
- BADER, R. FW; ESSÉN, H. The characterization of atomic interactions. **The Journal of Chemical Physics**, v. 80, n. 5, p. 1943-1960, 1984.
- CASTRO, P. P.; CARPANEZ, A. G.; AMARANTE, G. W. Azlactone reaction developments. **Chemistry–A European Journal**, v. 22, n. 30, p. 10294-10318, 2016.
- CASTRO, P. P.; SANTOS, I. F. dos; AMARANTE, G. W. Brønsted Acid Catalyzed Peptide Synthesis through Azlactone Rings. **Current Organic Synthesis**, v. 13, n. 3, p. 440-444, 2016.
- CASTRO, P. P. *et al.* Theoretical Study on the Epimerization of Azlactone Rings: Keto– Enol Tautomerism or Base-Mediated Racemization? **ACS Omega**, v. 3, n. 3, p. 3507-3512, 2018.

CASTRO, P. P. *et al.* Origin of Enantioselectivity in Chiral Phosphoric-Acid-Catalyzed Azlactone Dynamic Kinetic Resolution. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 86, n. 18, p. 13169-13174, 2021.

CASTRO, P. P. **Abordagem organocatalítica, utilizando o (+/-)-ácido canforsulfônico, para a síntese de dipeptídeos através de azalactonas.**

Orientador: Giovanni Wilson Amarante, 2016. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF, Juiz de Fora, p. 139, 2016.

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry: part A- Structure and Mechanisms.** Springer Science & Business Media, 2007.

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry: part B- Reactions and Synthesis.** Springer Science & Business Media, 2007.

CARVALHO, B. B. P. de P. *et al.* On the Development of a Nucleophilic Methylthiolation Methodology. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 18, n. 28, p. 5420-5426, 2020.

CARTER, H. E. Azlactones. *Org. React.*, New York, v. 3, p. 198-239, 1946.
CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry.** 2^a ed. New York: Oxford University Press, 2001. 1265.

CHEN, H.; JIANG, W.; ZENG, Q. Recent Advances in Synthesis of Chiral Thioethers. **The Chemical Record**, v. 20, n. 11, p. 1269-1296, 2020.

CONTRERAS-GARCÍA, J. *et al.* NCI PLOT: a program for plotting noncovalent interaction regions. **Journal of chemical theory and computation**, v. 7, n. 3, p. 625-632, 2011.

EDER, U.; SAUER, G.; WIECHERT, R. New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures. **Angewandte Chemie International Edition**. v. 10, n. 1958, p. 496–497, 1971.

FINELLI, F. G.; SANTOS, B. M. da S.; DA FROTA, L. C. R. M. Organocatálise enantiosseletiva: evolução e aspectos recentes. **Química Nova**, v. 42, n. 4, p. 425-446, 2019.

FUKAYA, K. *et al.* Computational Analysis of the Selective Formation of the C4 α —C8' Bond in the Intermolecular Coupling of Catechin Derivatives. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 85, n. 7, p. 5010-5018, 2020.

HAJOS, Z. G.; PARRISH, D. R. Asymmetric Synthesis of Bicyclic Intermediates of Natural Product Chemistry. **Journal of Organic Chemistry**. v. 39, n. 12, p. 1615–1621, 1974.

JIAN, J.; QING, J.; GONG, L. Asymmetric Synthesis of 3-Amino- δ -lactams and Benzo[α]quinolizidines by Catalytic Cyclization Reactions Involving Azlactones. **Chemistry–A European Journal** , v. 15, n. 29, p. 7031-7034, 2009.

JOHNSON, Erin R. *et al.* Revealing noncovalent interactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 18, p. 6498-6506, 2010.

KANOMATA, K. *et al.* Mechanism and Origin of Stereoselectivity in Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Aldol-Type Reactions of Azlactones with Vinyl Ethers. **Chemistry–A European Journal** , v. 26, n. 15, p. 3364-3372, 2020.

LIST, B; LERNER, R. A.; BARBAS, C. F. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. **Journal of the American Chemical Society** , v. 122, n. 10, p. 2395-2396, 2000.

MACMILLAN, D. W. C. The advent and development of organocatalysis. **Nature**, 2008, v. 455, p. 304-308.

MARGALEF, J.; SAMEC, J. S. M. Assessing Methodologies to Synthesize α -Sulfonylated Carbonyl Compounds by Green Chemistry Metrics. **ChemSusChem**, v. 14, n. 3, p. 808-823, 2021.

MELCHIORRE, P. ; MARIGO, M. ; CARLONE, A. ; BARTOLI, G. Asymmetric Aminocatalysis-Gold Rush in Organic Chemistry . **Angewandte Chemie, Int. Ed.** , v. 47 , p. 6138-6171, 2008.

MARRA, I. F. S.; CASTRO, P. P. DE; AMARANTE, G. W. Recent Advances in Azalactone Transformations. **European Journal of Organic Chemistry** , v. 2019, p. 5830-5855, 2019.

MELHADO, Asa D. *et al.* Gold (I)-catalyzed diastereo- and enantioselective 1, 3-dipolar cycloaddition and Mannich reactions of azlactones. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 10, p. 3517-3527, 2011.

PENG, Q.; DUARTE, F.; PATON, R. S. Computing organic stereoselectivity – from concepts to quantitative calculations and predictions. **Chemical Society Reviews**, v. 45, n. 22, p. 6093-6107, 2016.

SANTOS, H. F.; ROCHA, W. R.; DE ALMEIDA, W. B. On the evaluation of thermal corrections to gas phase ab initio relative energies: implications to the conformational analysis study of cyclooctane **Chemical Physics**, v. 280, n. 1-2, p. 31-42, 2002.

SICIGNANO, M. *et al.* Asymmetric Trifluoromethylthiolation of Azlactones under Chiral Phase Transfer Catalysis. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 18, n. 15, p. 2914-2920, 2020.

SVATUNEK, D. *et al.* Concerted [4 + 2] and Stepwise (2 + 2) Cycloadditions of Tetrafluoroethylene with Butadiene: DFT and DLPNO-UCCSD(T) Explorations. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 85, n. 5, p. 3858-3864, 2020.

TAYLOR, M. S.; JACOBSEN, Eric N. Asymmetric catalysis by chiral hydrogen-bond donors. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, n. 10, p. 1520-1543, 2006.

WANG, J.; ZHENG, S.; RAJKUMAR, S.; XIE, J.; Yu, N.; PENG, Q.; YANG, X. Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Stereodivergent Synthesis of Trisubstituted Allenes and Computational Mechanistic Studies. **Nature Communications**, 11 (1), 5527, 2020.

ZHANG, Qi *et al.* Mechanistic Studies on N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Umpolung of β,γ -Unsaturated α -Diketones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 86, n. 6, p. 4432-4439, 2021.

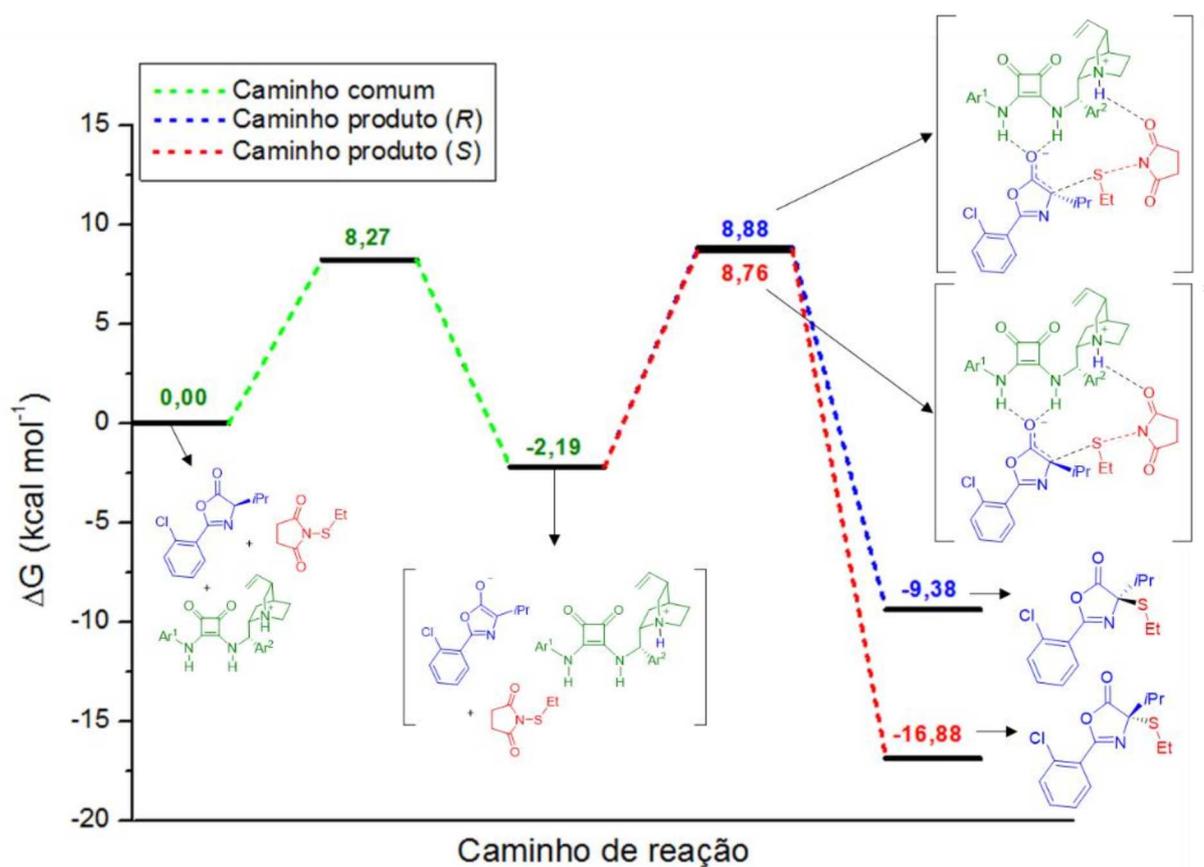
ZHANG, H.; WAN, X.; SHEN, Q. Asymmetric Difluoromethylthiolation of Carbon Nucleophiles with Optically Pure Difluoromethylthiolating Reagents Derived from Camphorsultam. **Chinese Journal of Chemistry**, v.37, n.10, p. 1041-1050, 2019.

ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. Density functionals with broad applicability in chemistry. **Accounts of chemical research**, v. 41, n. 2, p. 157-167, 2008

ZHAO, Y; TRUHLAR, D G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. **Theoretical chemistry accounts**, v. 120, n. 1, p. 215-241, 2008.

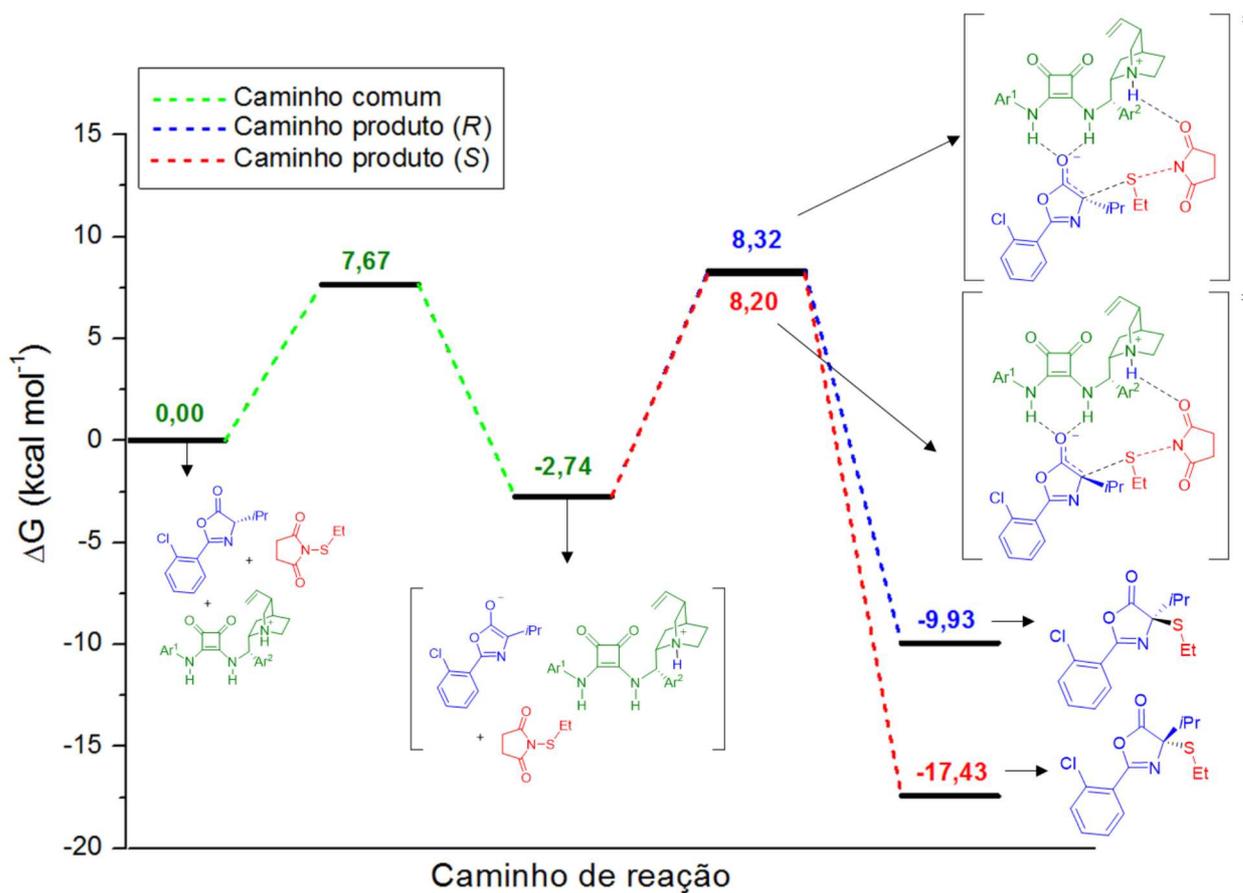
APÊNDICE A – Figuras dos cálculos dos perfis de energia

Figura 30 - Perfil de energia calculado para Proposta 1 (Etapa 2A) utilizando azalactona (*R*) como material de partida.



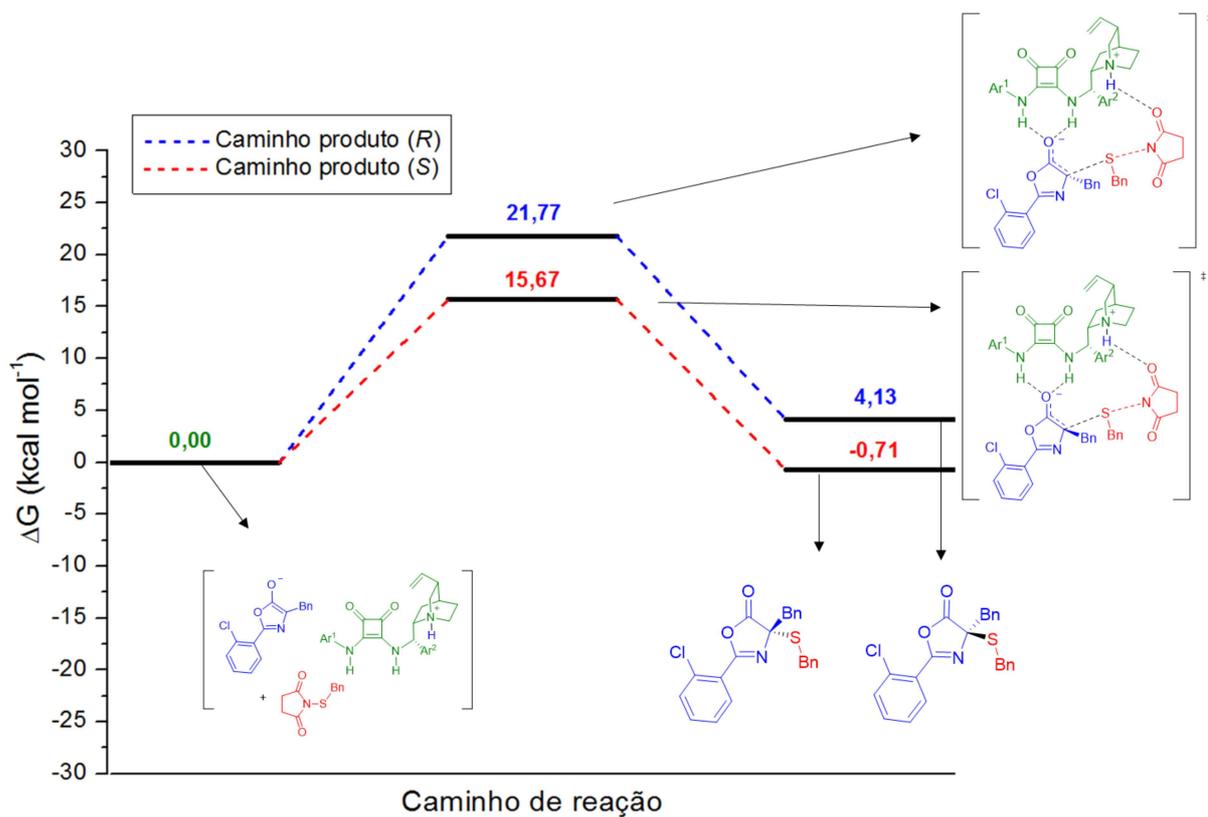
Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 31 - Perfil de energia calculado para Proposta 1 (Etapa 2A) utilizando azalactona (S) como material de partida.



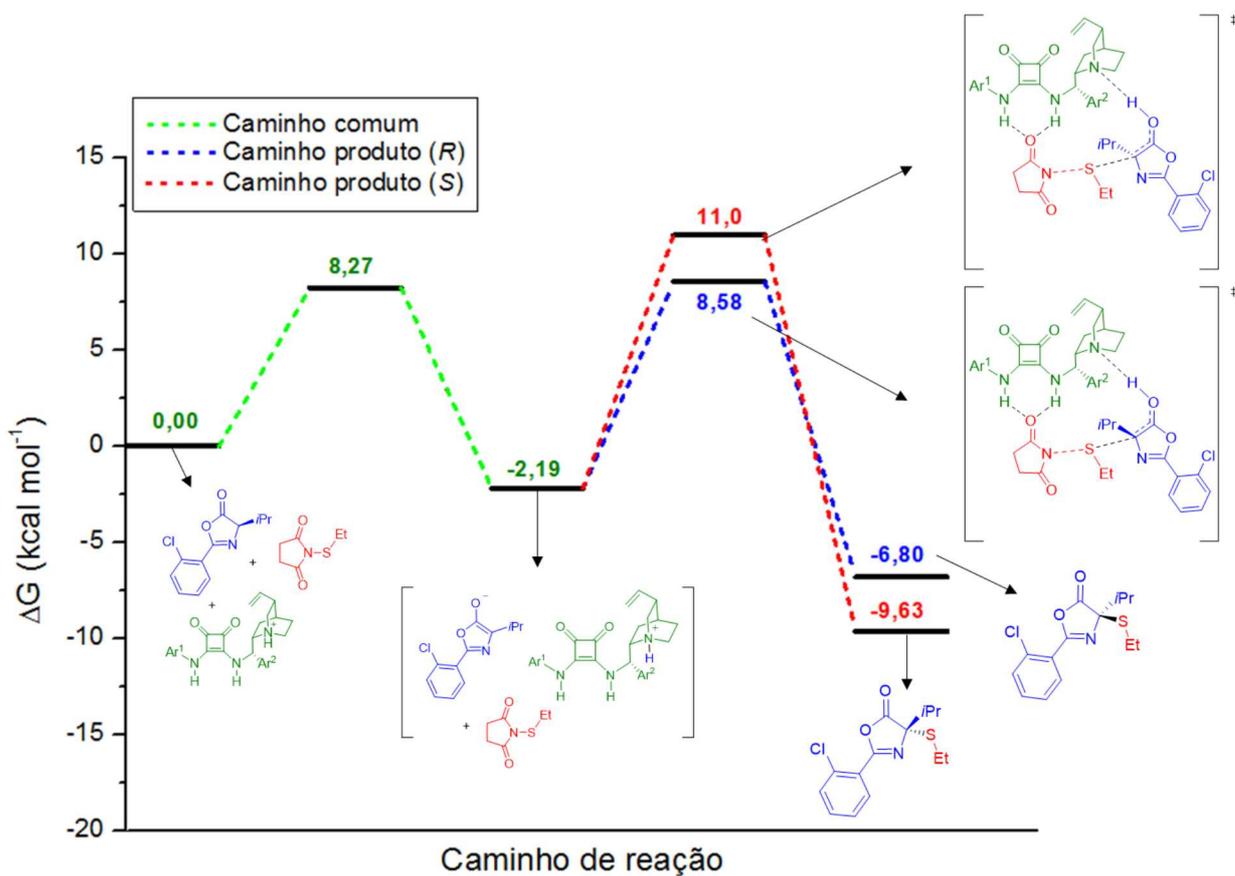
Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 32 - Perfil de energia calculado para Proposta 1 (Etapa 2A) para a formação do produto 2.



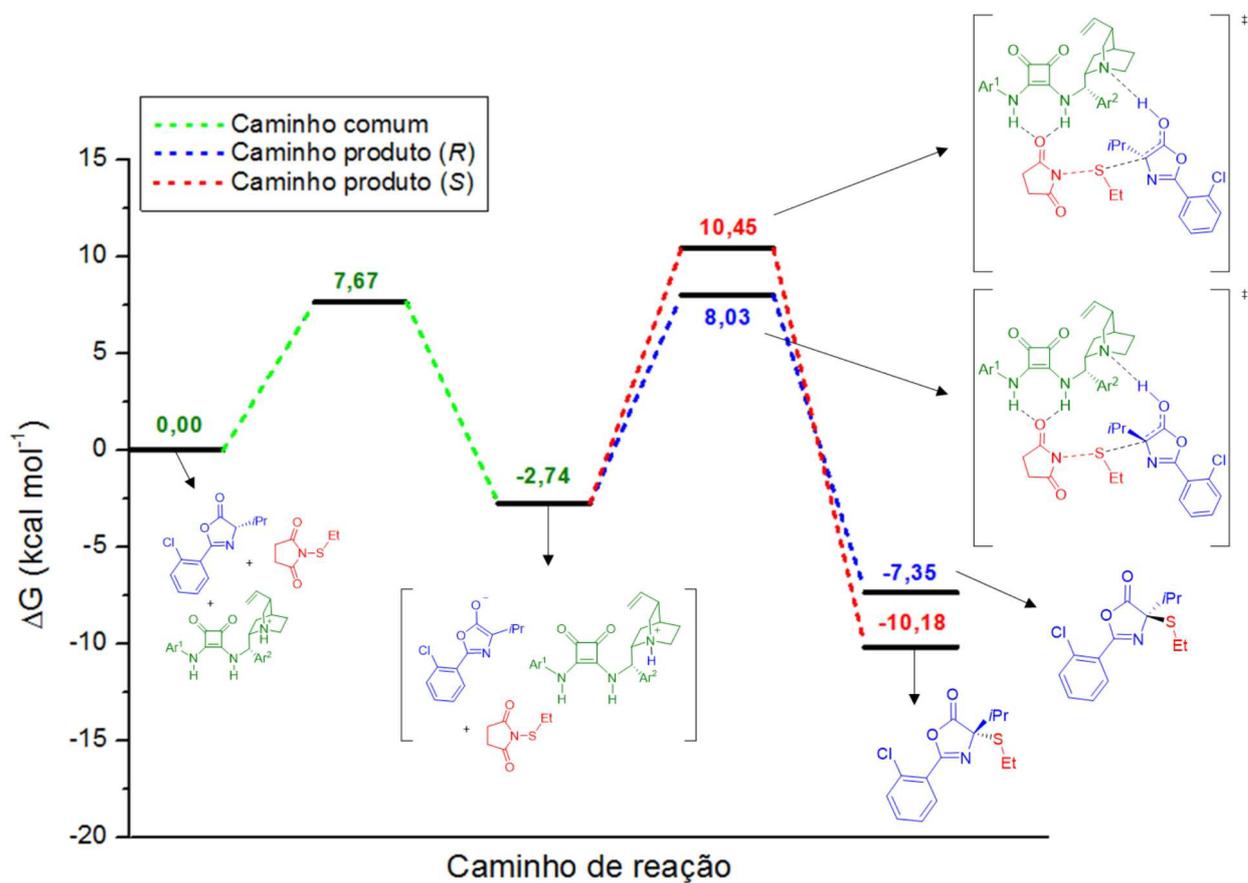
Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 33 - Perfil de energia calculado para Proposta 2 (Etapa 2B) utilizando azalactona (*R*) como material de partida.



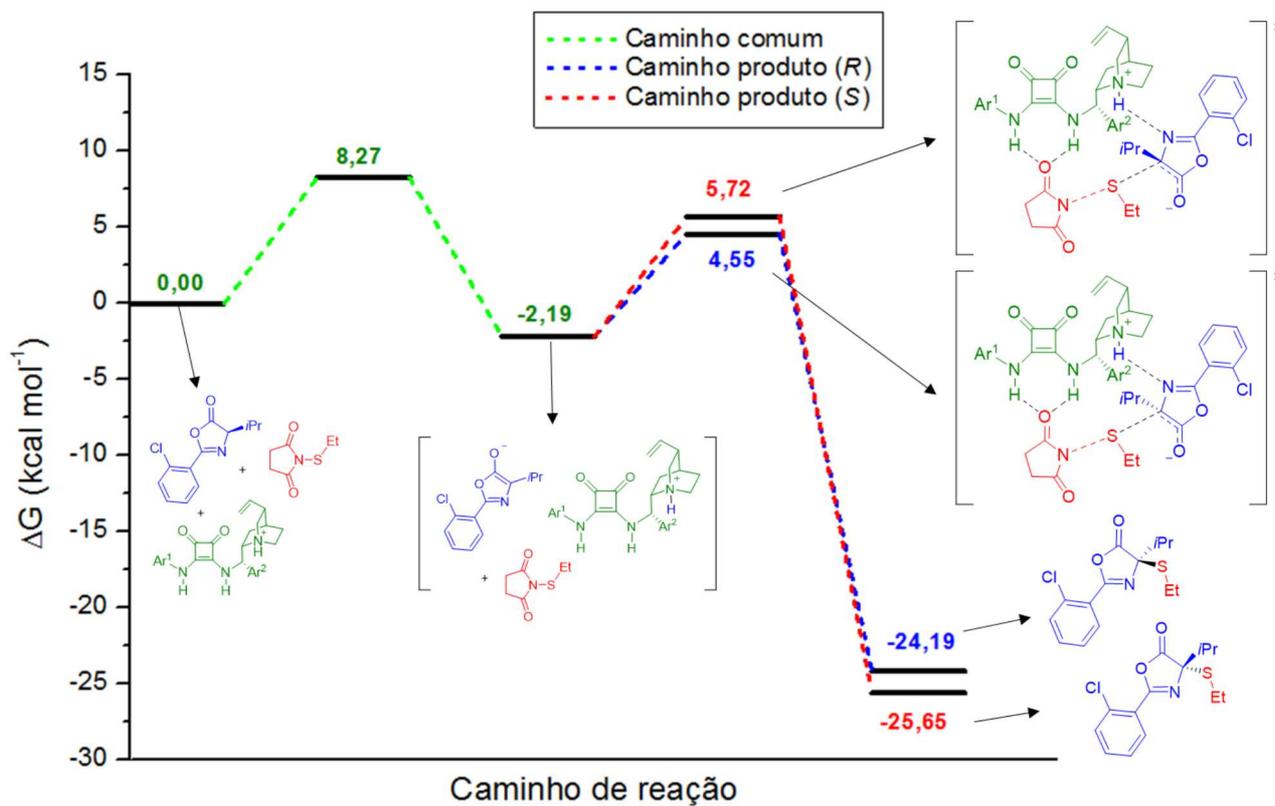
Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 34 - Perfil de energia calculado para Proposta 2 (Etapa 2B) utilizando azalactona (S) como material de partida.



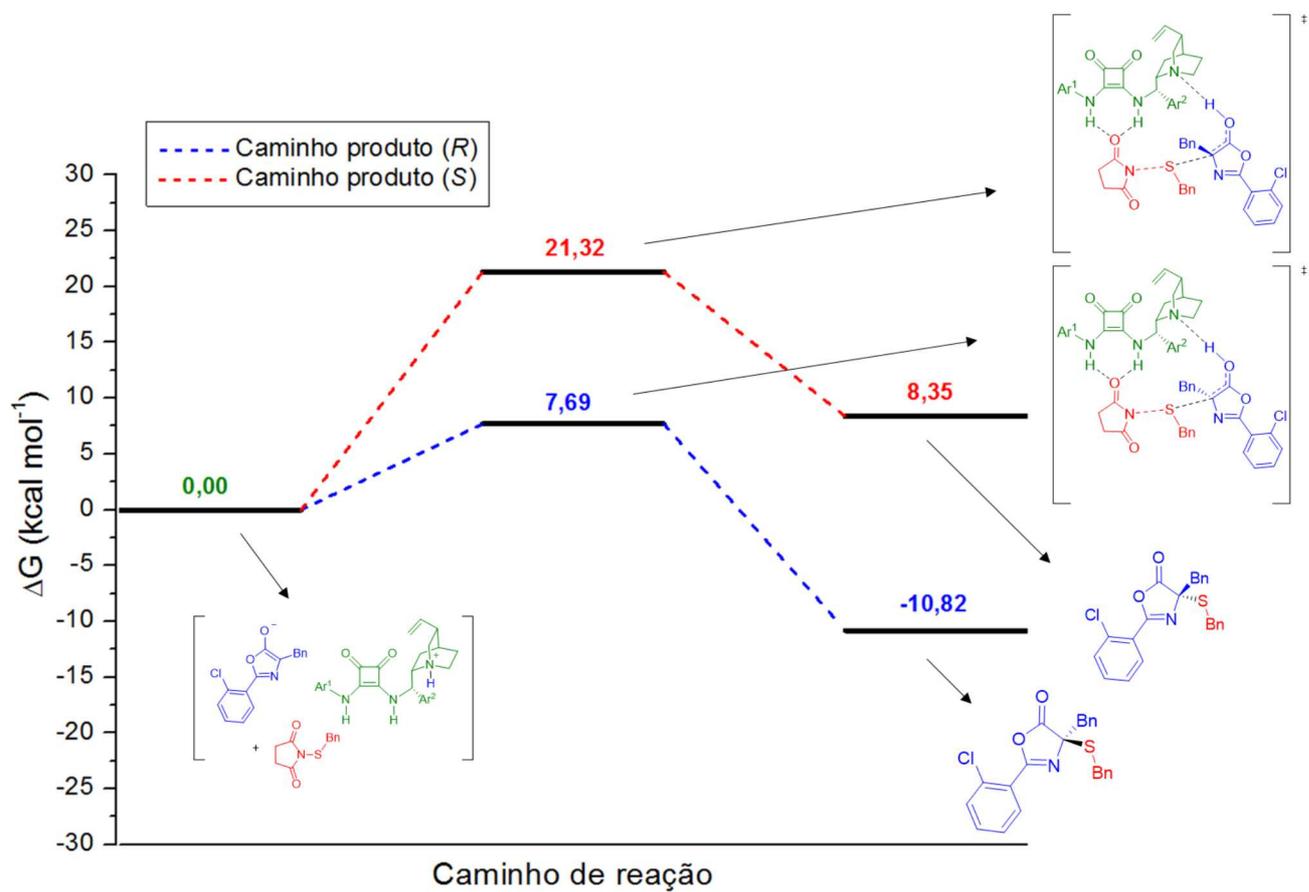
Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 35 - Perfil de energia calculado para Proposta 3 (Etapa 2C) utilizando azalactona (*R*) como material de partida.



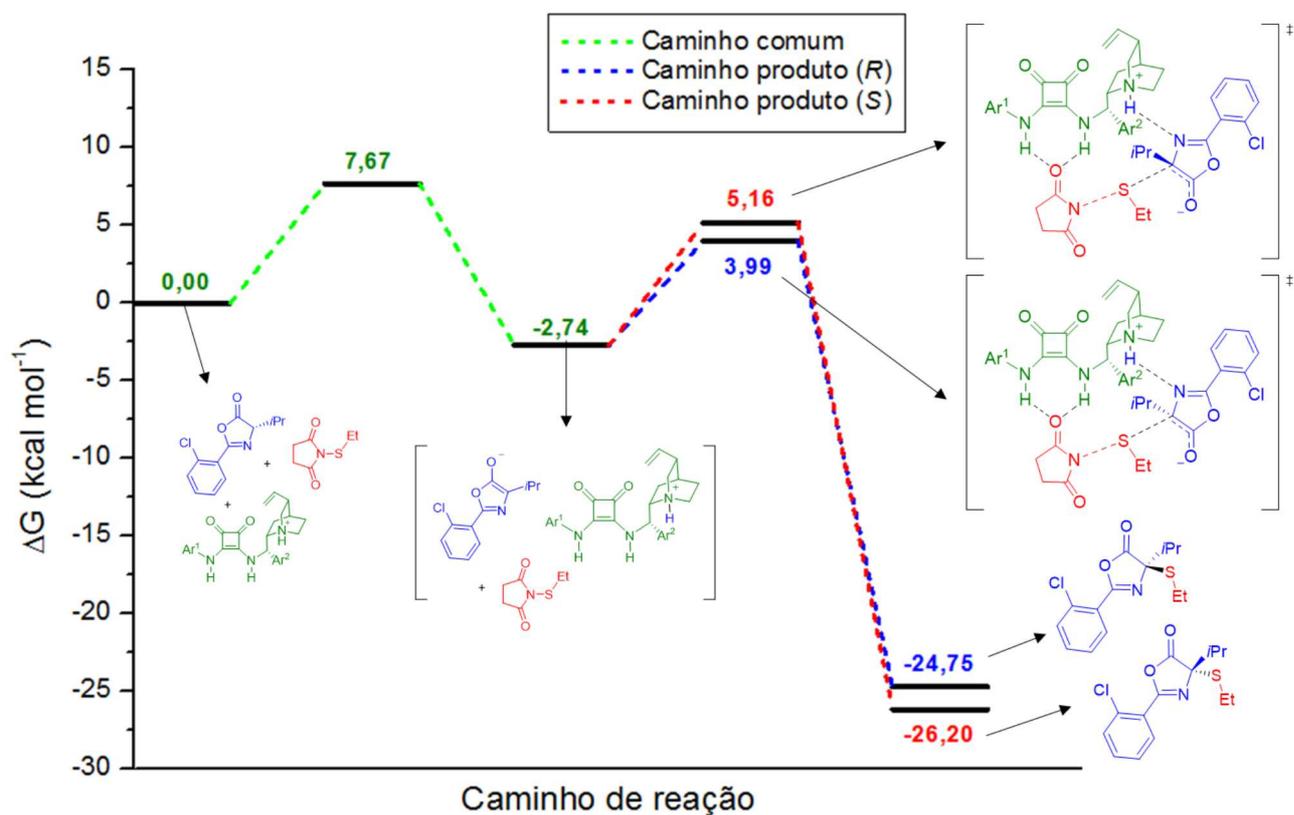
Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 36 - Perfil de energia calculado para Proposta 2 (Etapa 2B) para a formação do produto 2



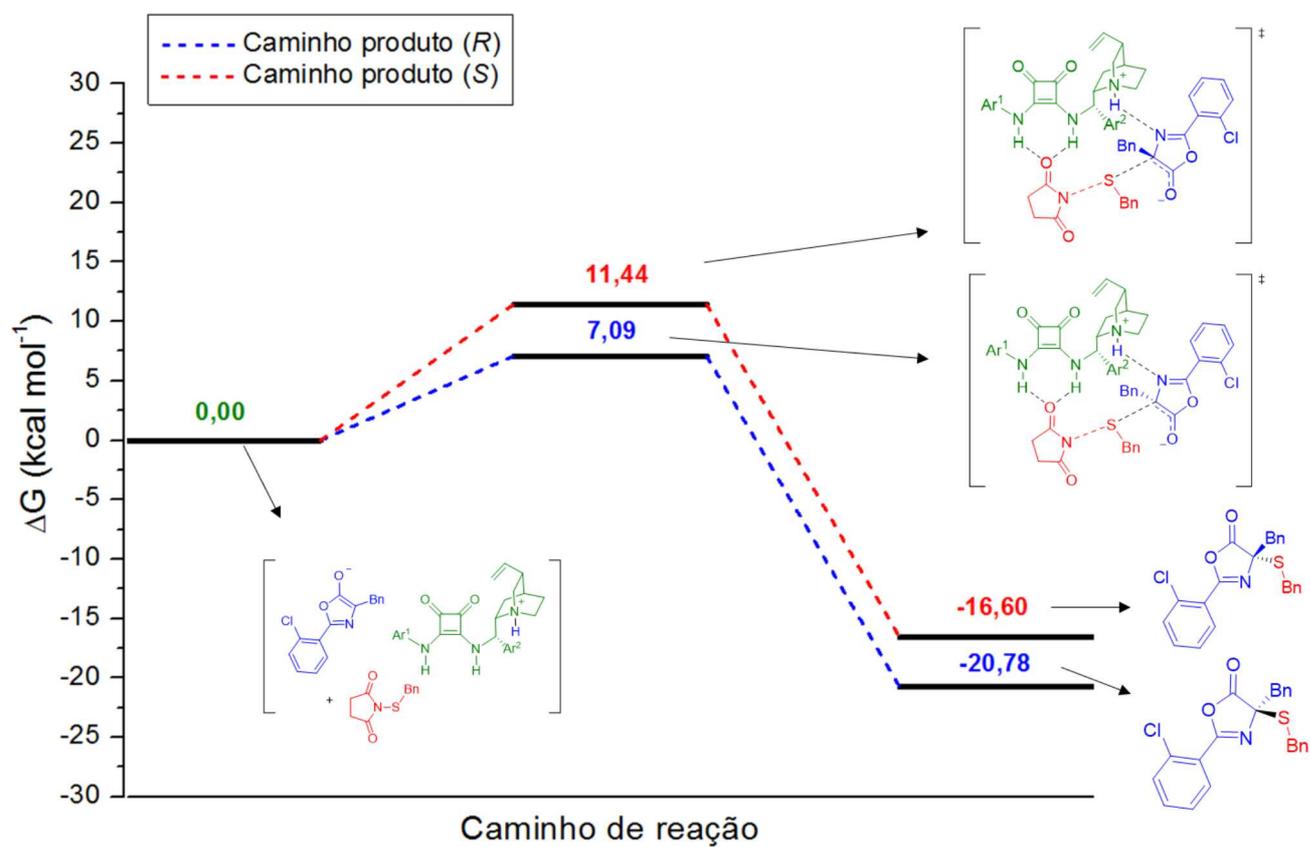
Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 37 - Perfil de energia calculado para Proposta 3 (Etapa 2C) utilizando azalactona (S) como material de partida.



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 38 - Perfil de energia calculado para Proposta 3 (Etapa 2C) para a formação do produto 2



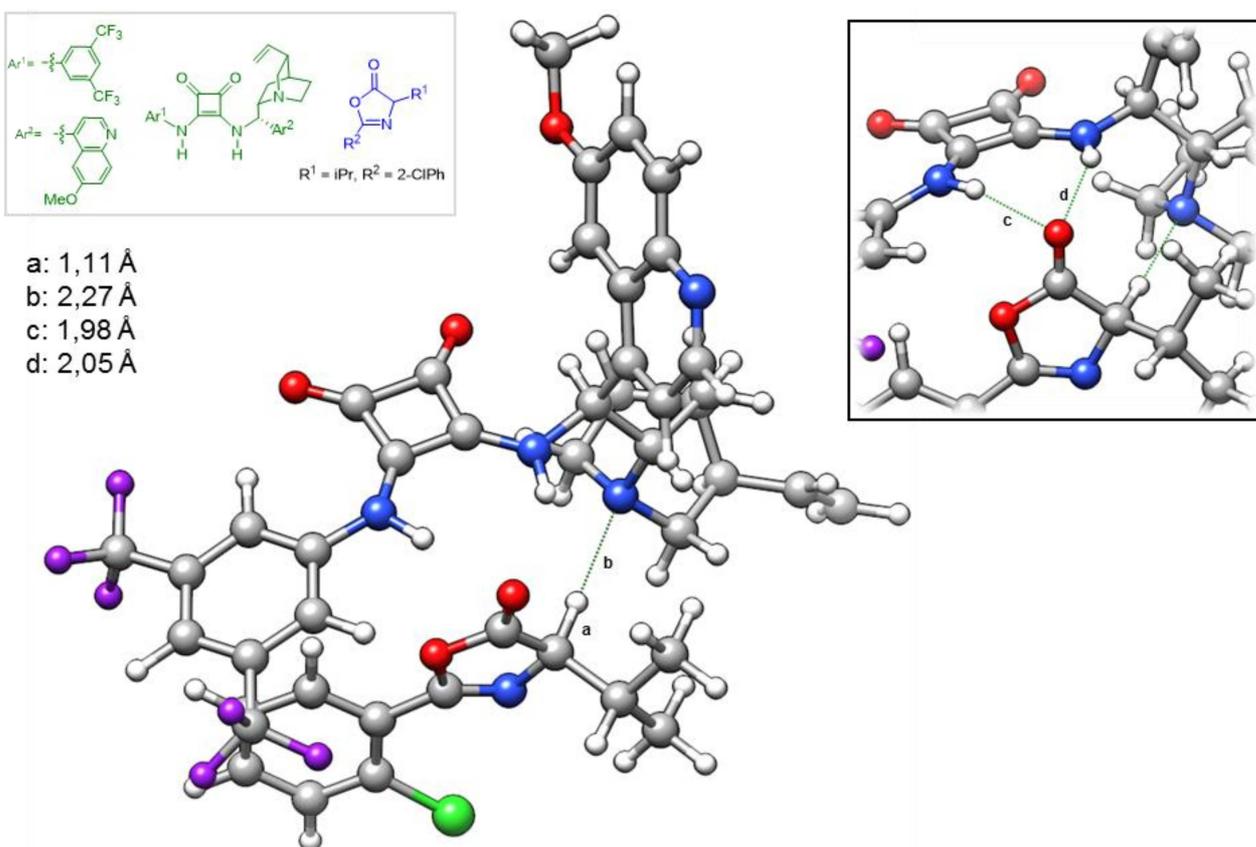
Fonte: Elaborada pela autora (2022).

APÊNDICE B - Imagens de todas as estruturas otimizadas e os comprimentos de ligação

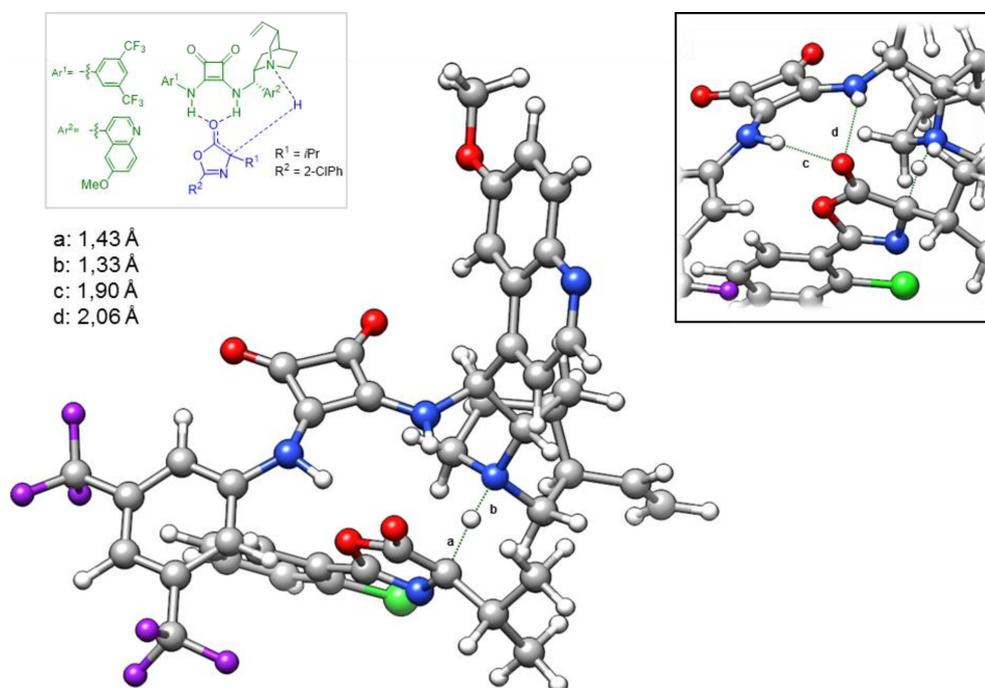
Etapa 1 – Transferência de próton

Estruturas otimizadas para (*R*)-azalactona

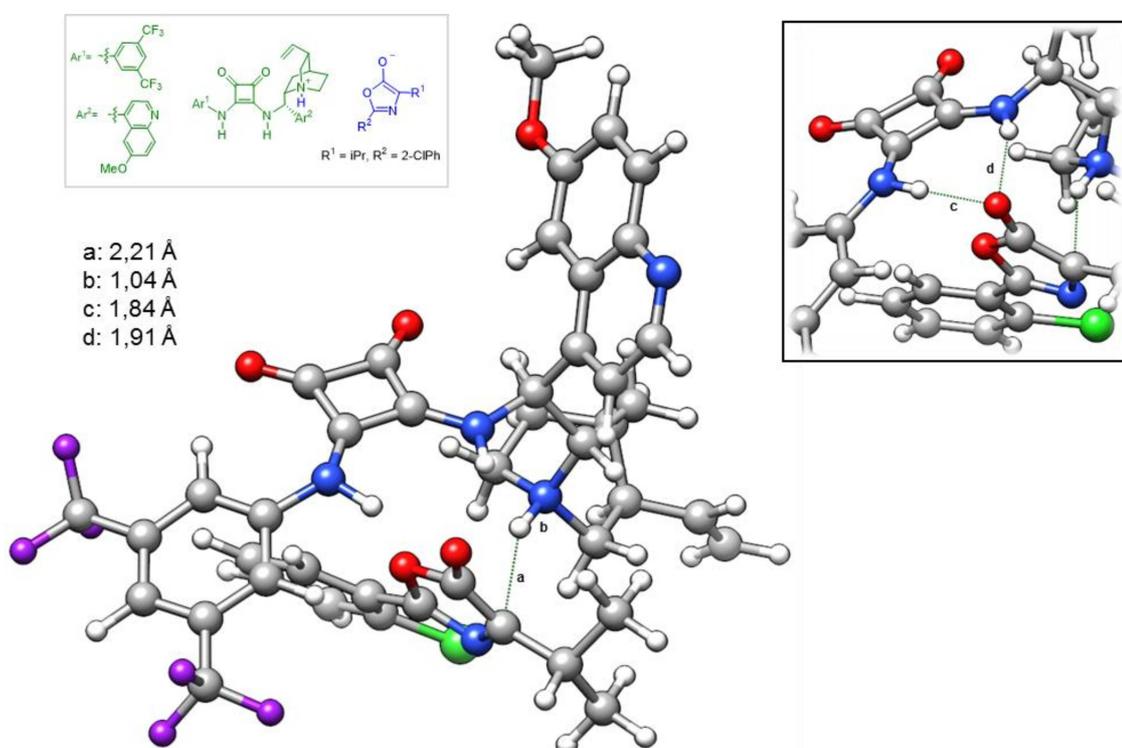
Figura 39 - Complexo molecular (*R*)-azalactona (reagentes)



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 40 - Estado de transição - (*R*)-azalactona

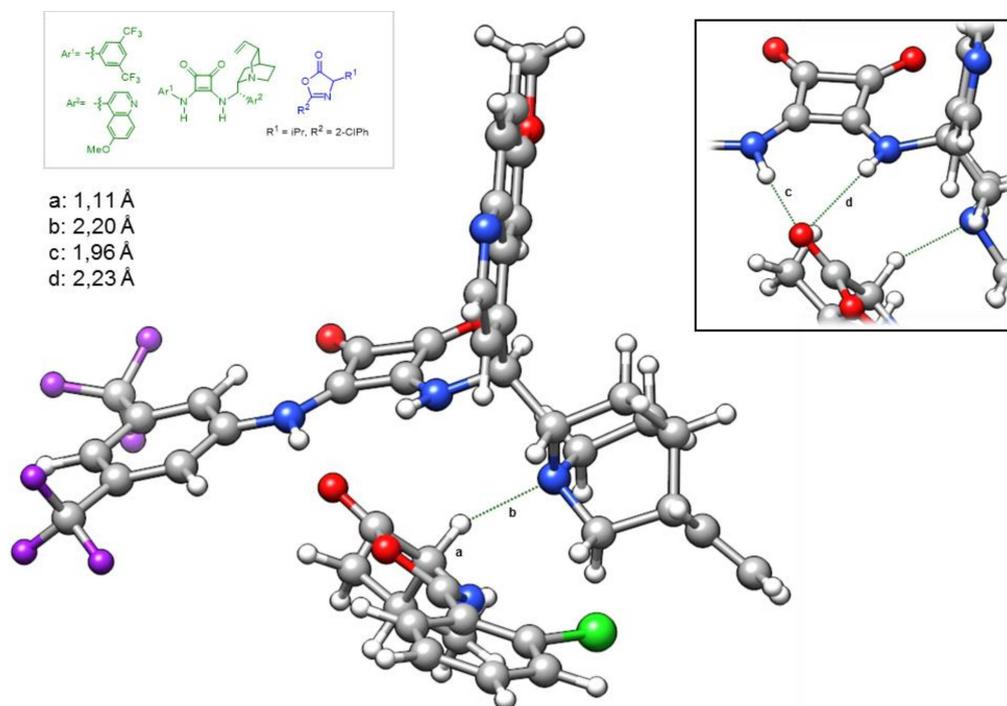
Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 41 - Complexo molecular (*R*)-azalactona (produtos)

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

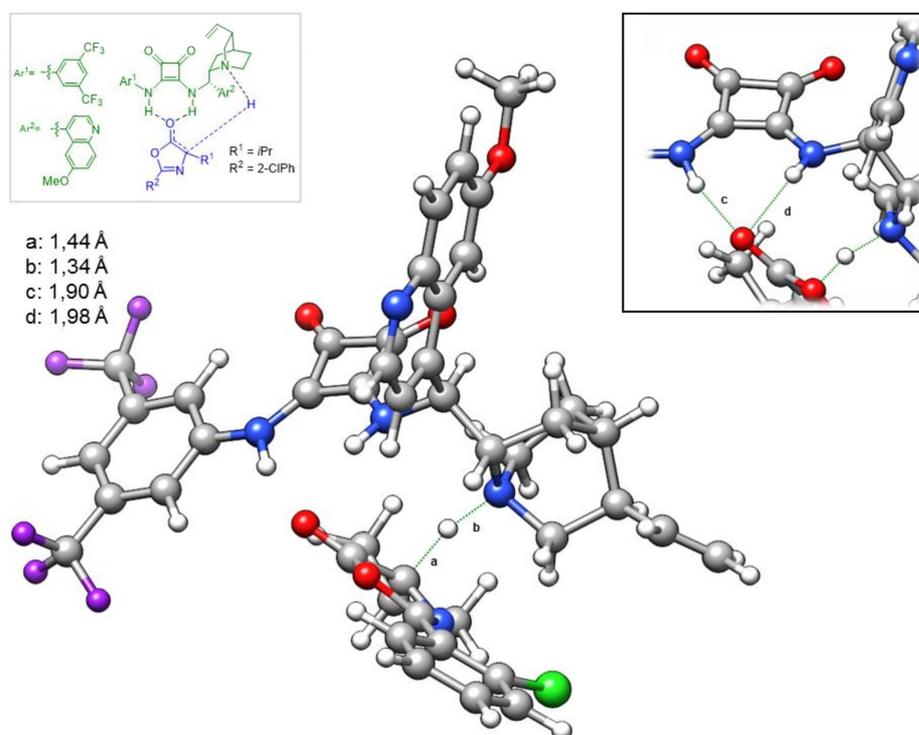
Estruturas otimizadas para (S)-azalactona

Figura 42 - Complexo molecular (reagentes) – (S)-azalactona



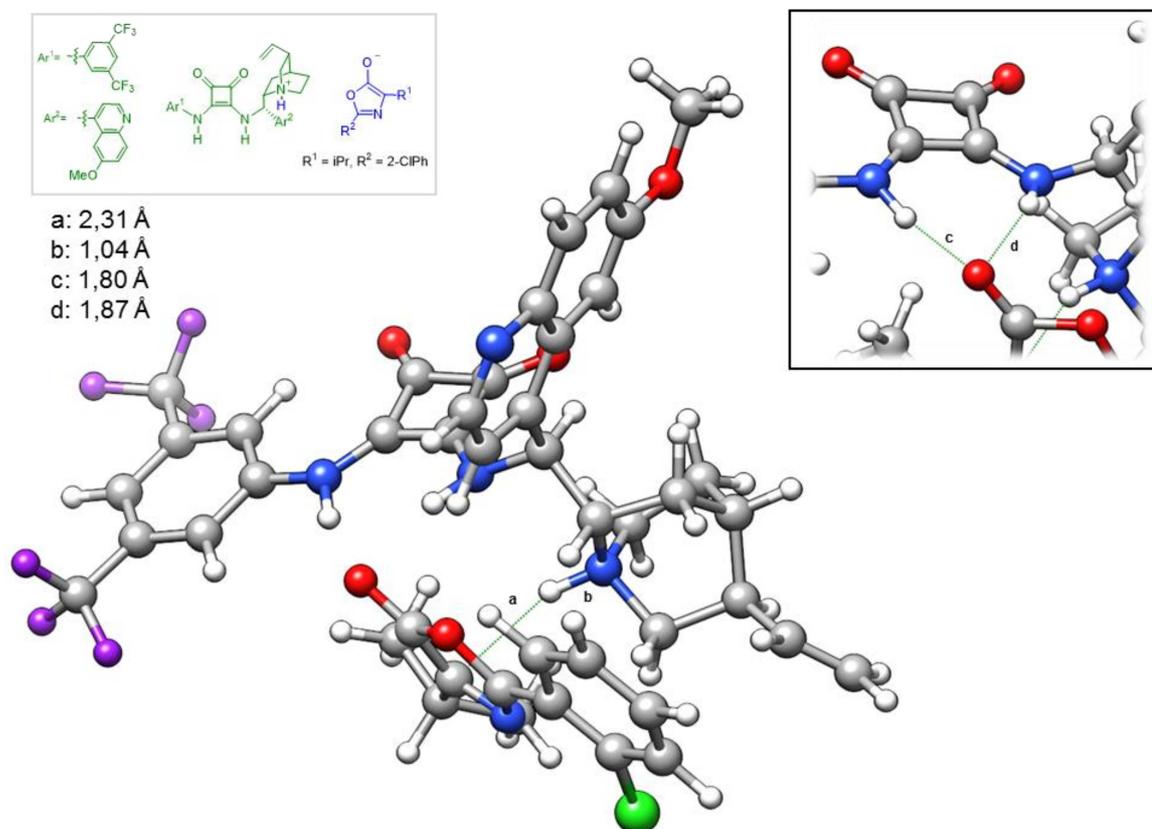
Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 43 - Estado de transição – (S)-azalactona



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 44 - Complexo molecular (produtos) – (S)-azalactona

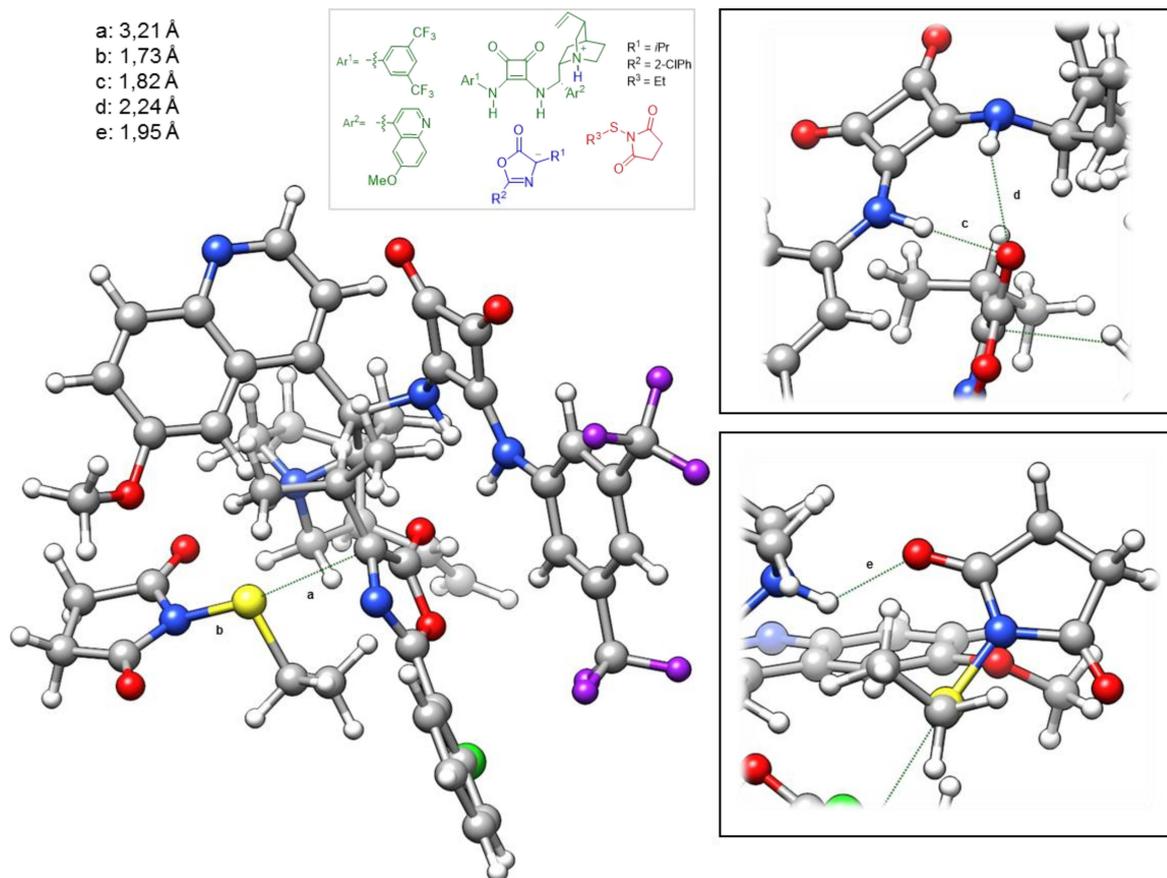


Fonte: Elaborada pela autora (2022).

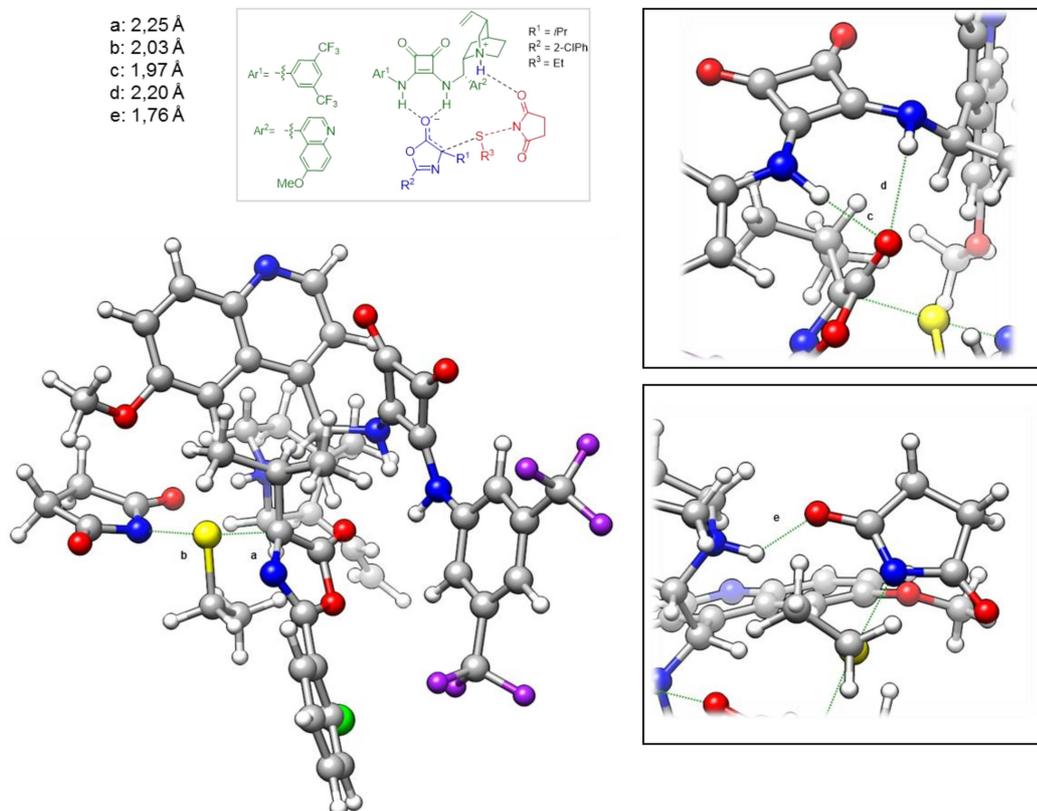
Etapa 2A – Reação de sulfenilação (proposta 1)

Estruturas otimizadas para produto (R)

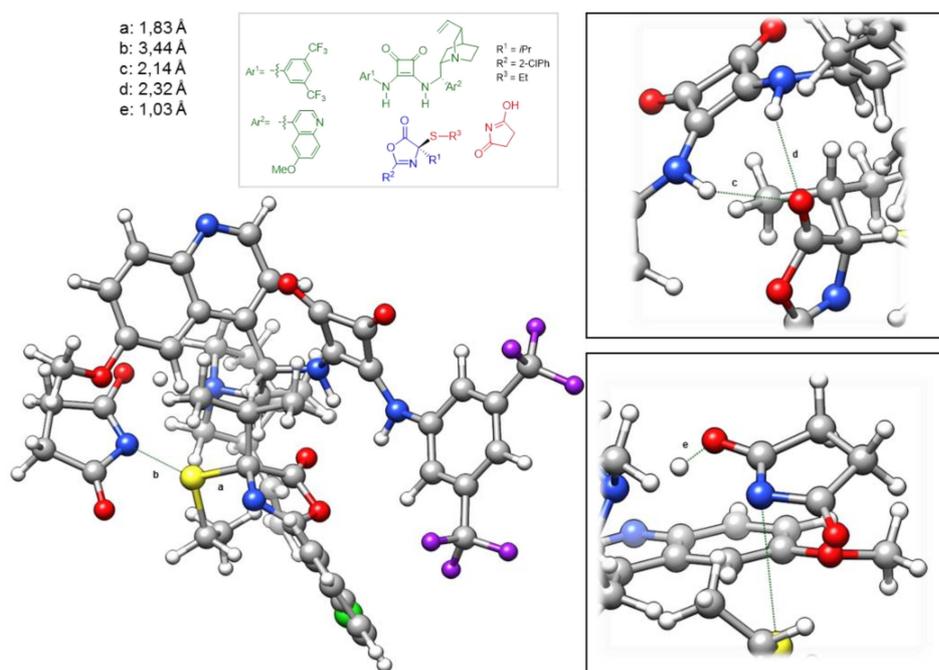
Figura 45 - Complexo molecular 2A (reagentes) –produto (R)



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 46 - Estado de transição 2A –produto (*R*)

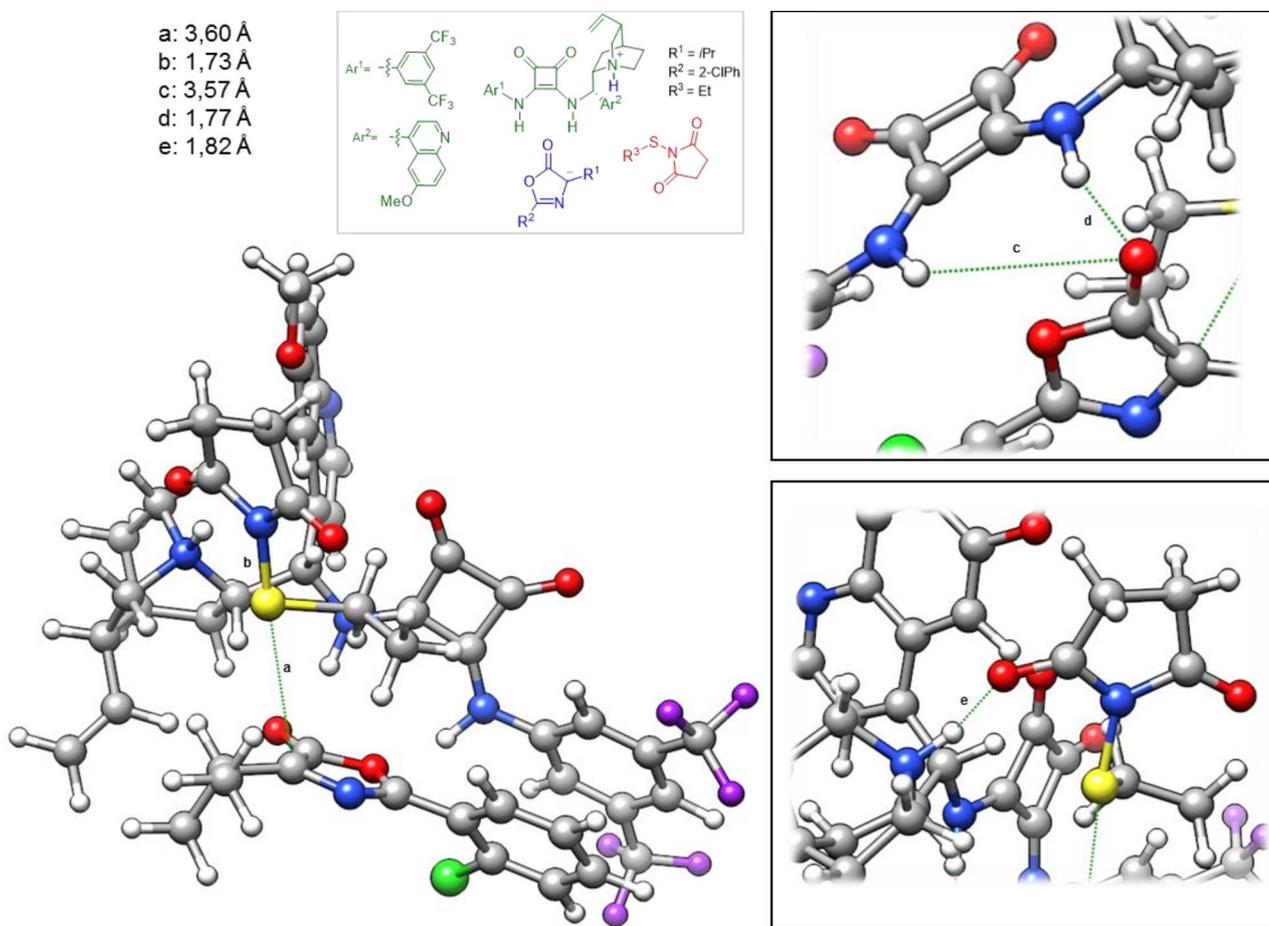
Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 47 - Complexo molecular 2A (produtos) –produto (*R*)

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

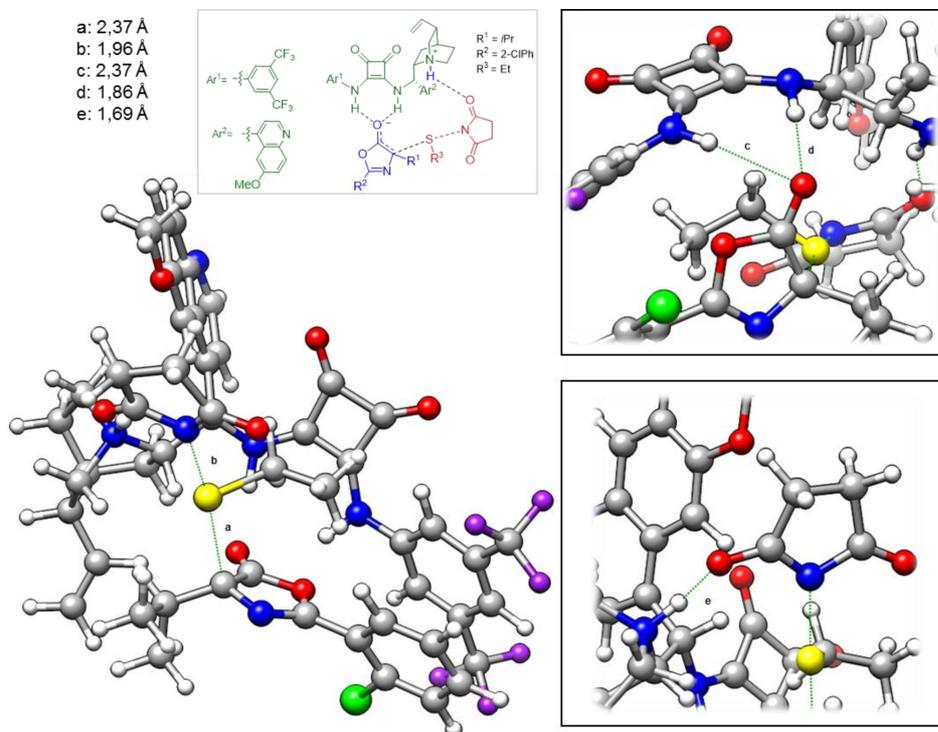
Estruturas otimizadas para produto (S)

Figura 48 - Complexo molecular 2A (reagentes) –produto (S)



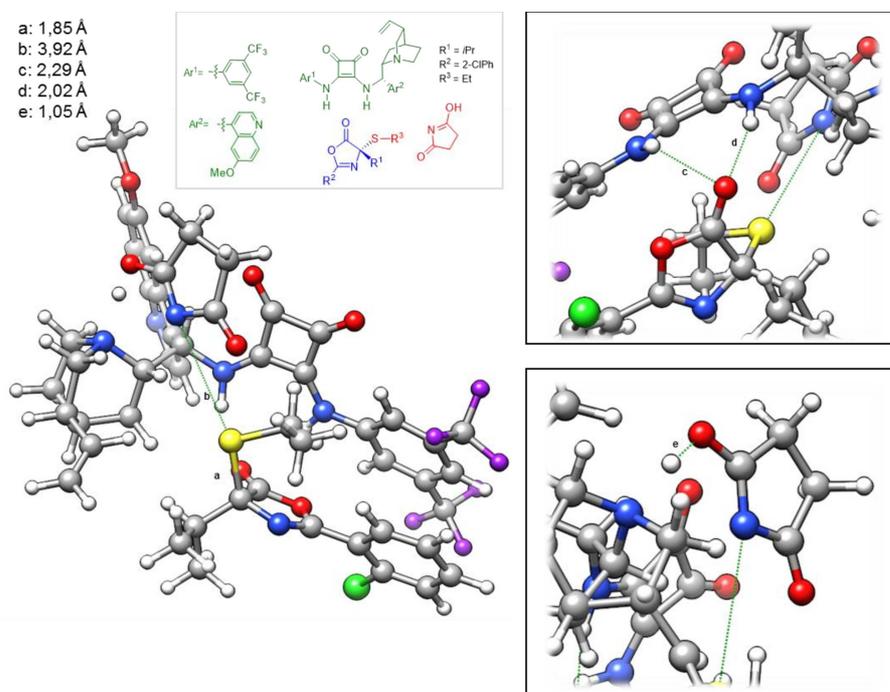
Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 49 - Estado de transição 2A – produto (S).



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 50 - Complexo molecular 2A (produtos) – produto (S).

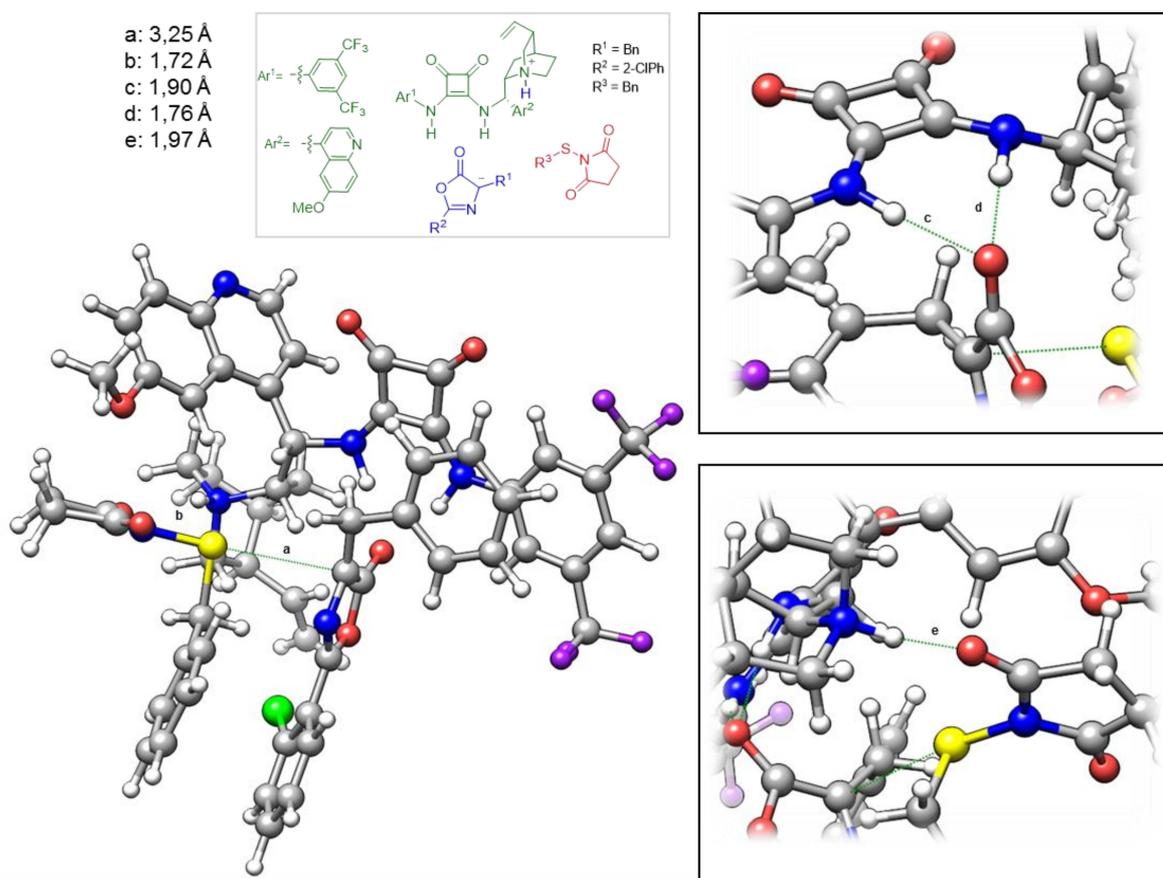


Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Etapa 2A – Reação de sulfenilação (proposta 1) envolvendo a formação do produto 2

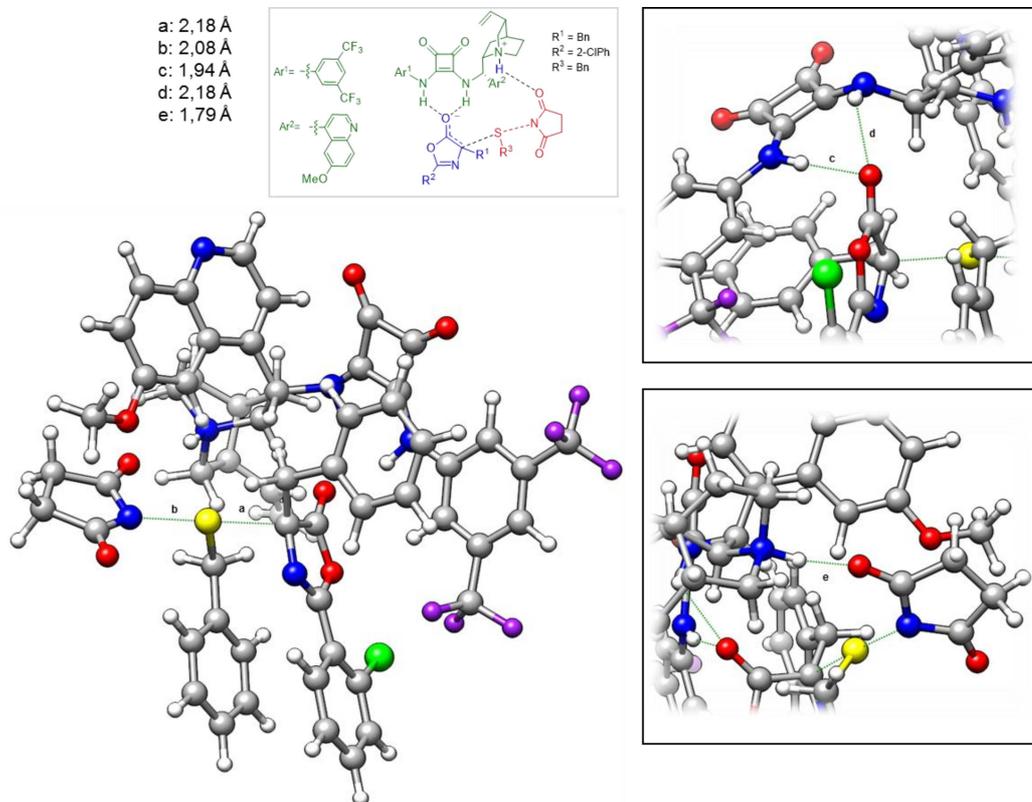
Estruturas otimizadas para produto 2 - (R)

Figura 51 - Complexo molecular 2A (reagentes) – produto 2 - (R).



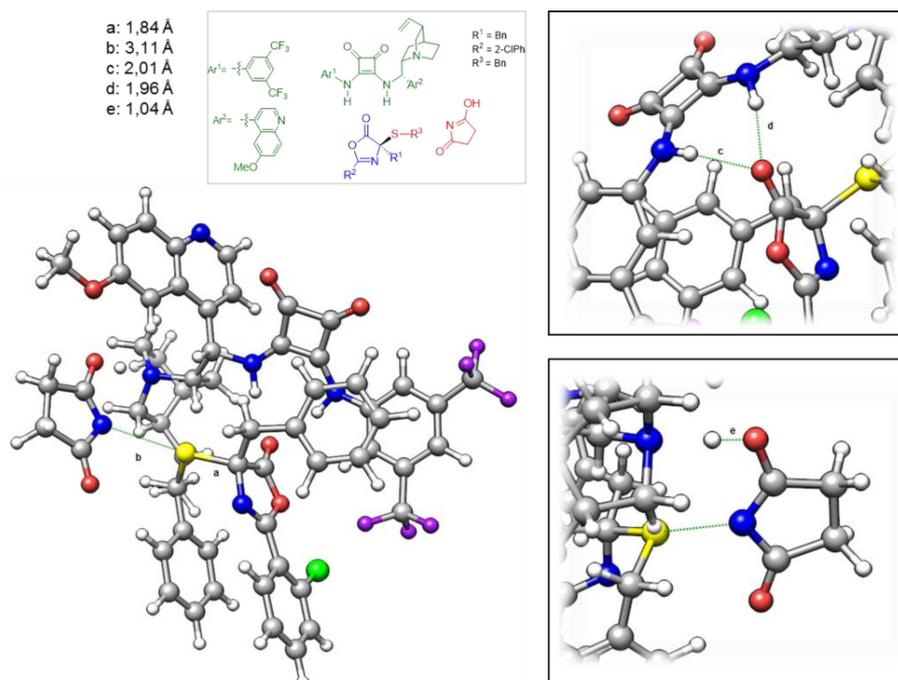
Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 52 - Estado de transição 2A – produto 2 - (R).



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

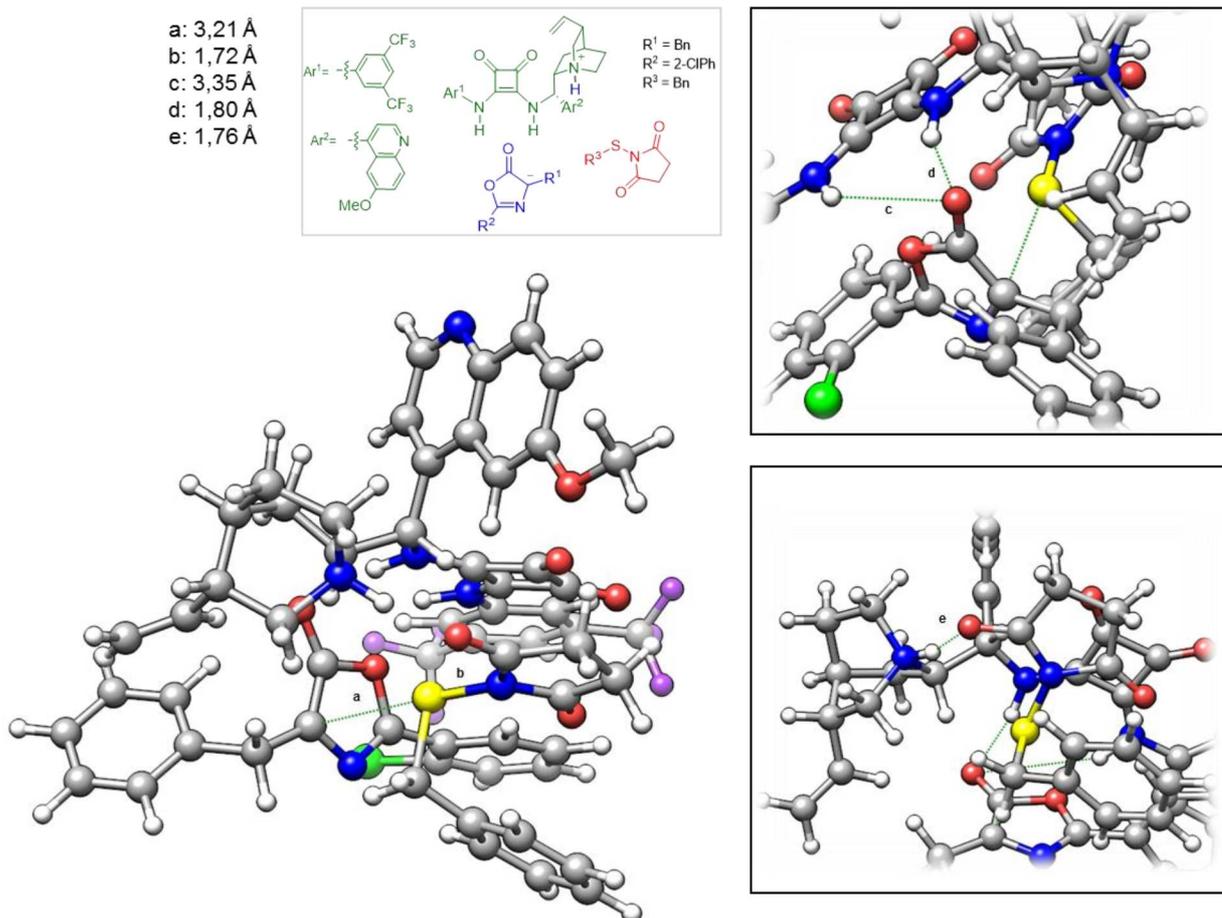
Figura 53 - Complexo molecular 2A (produtos) – produto 2 - (R).



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

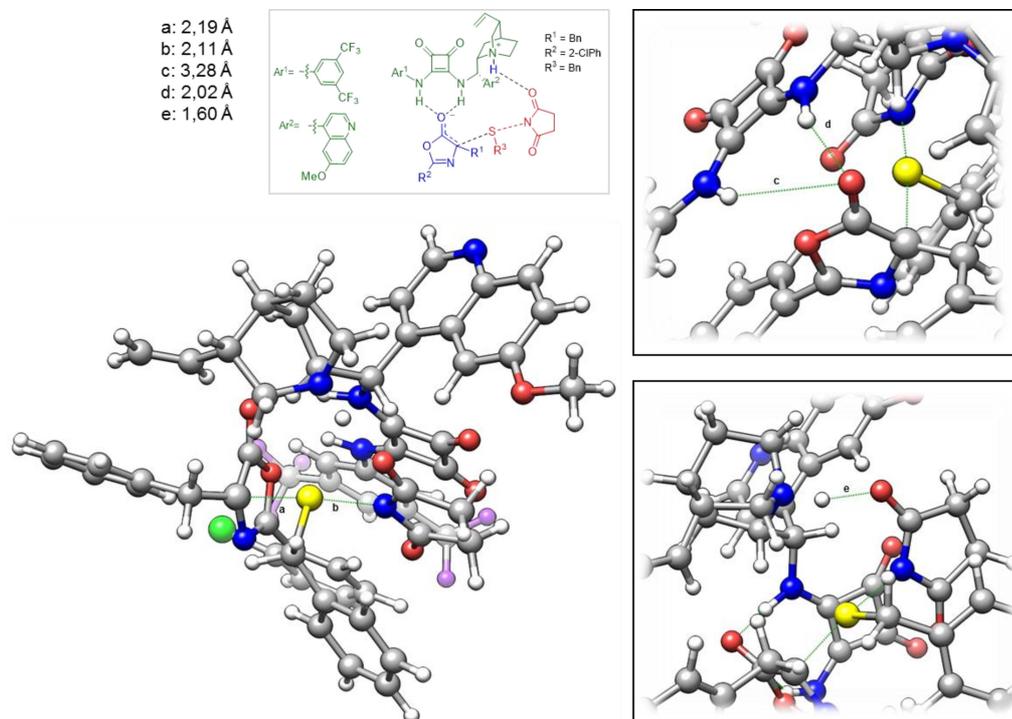
Estruturas otimizadas para produto 2 - (S)

Figura 54 - Complexo molecular 2A (reagentes) – produto 2 - (S)



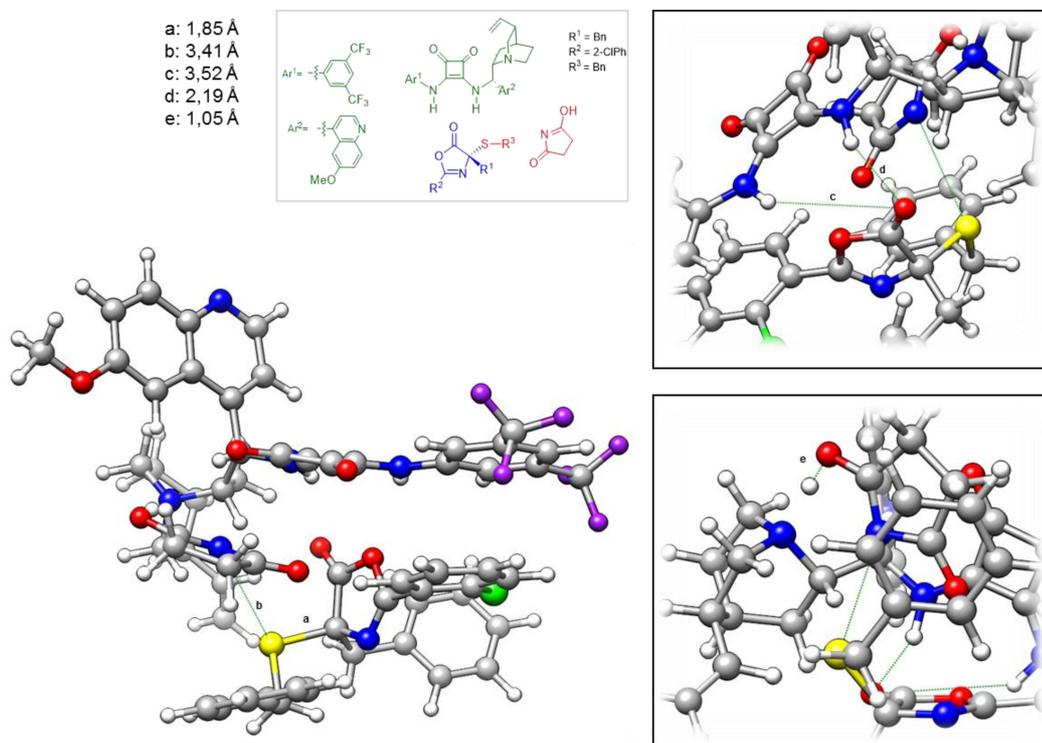
Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 55 - Estado de transição 2A – produto 2 - (S)



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 56 - Complexo molecular 2A (produtos) – produto 2 - (S).

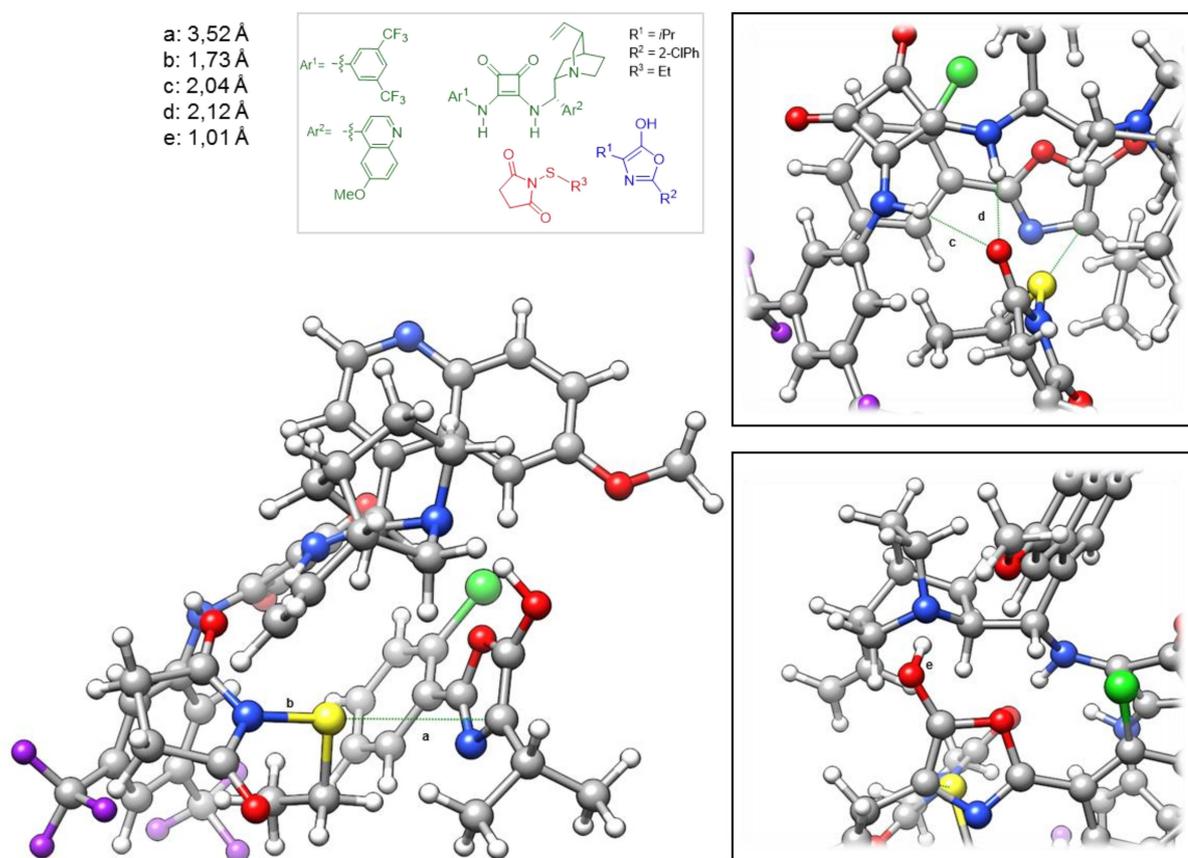


Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Etapa 2B – Reação de sulfenilação (proposta 2)

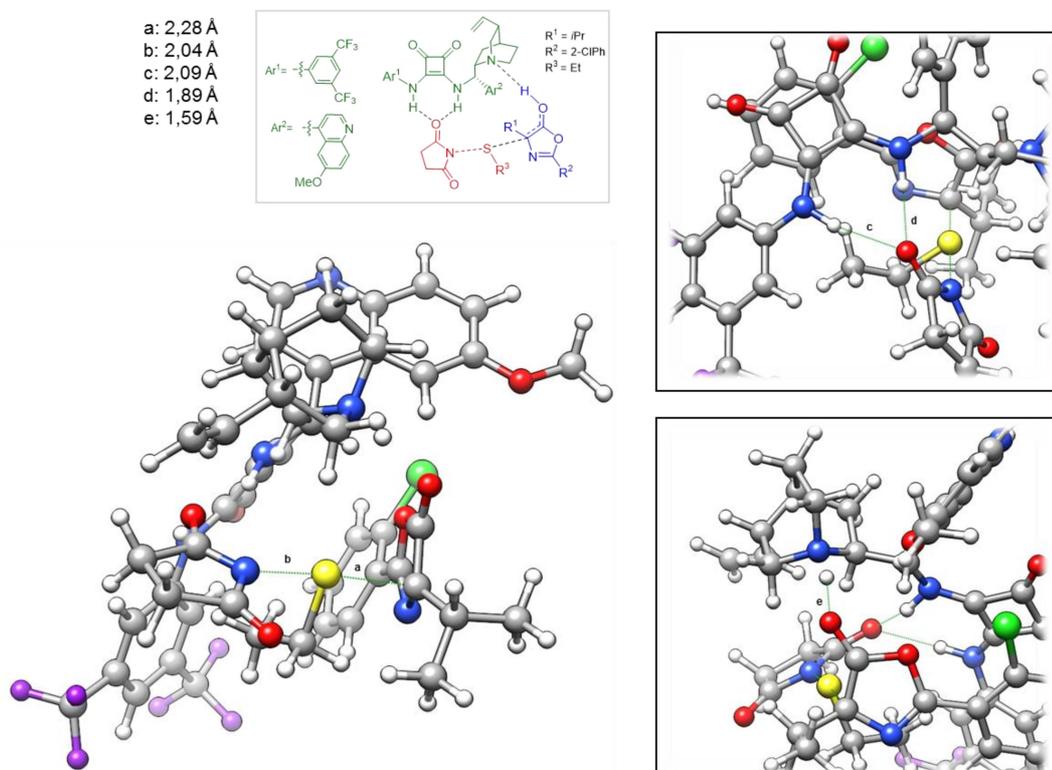
Estruturas otimizadas para produto (R)

Figura 57 - Complexo molecular 2B (reagentes) – produto (R).



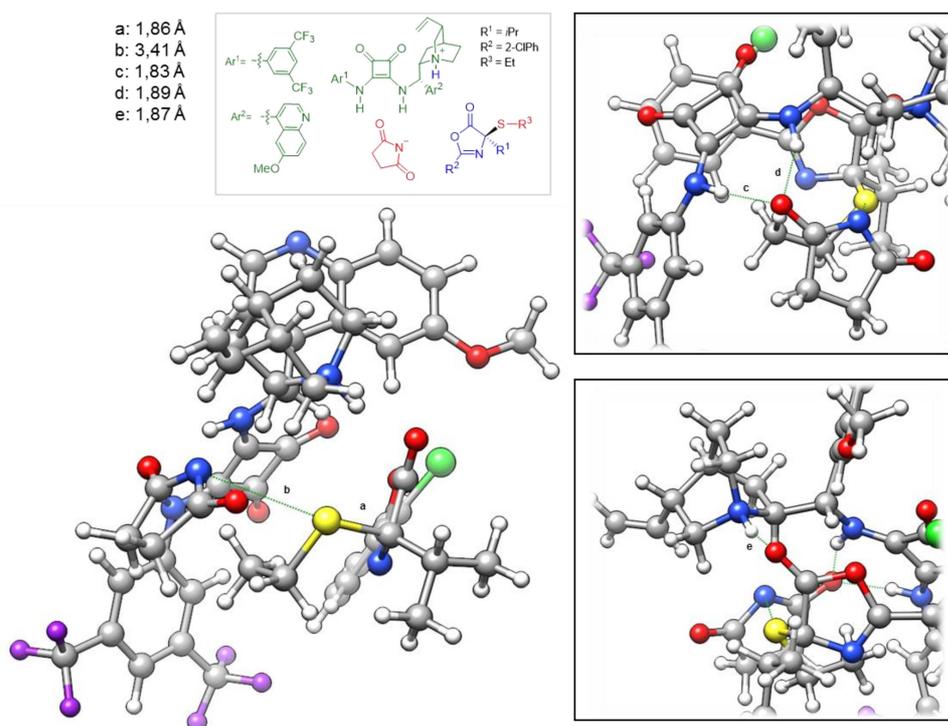
Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 58 - Estado de transição 2B - produto (*R*).



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

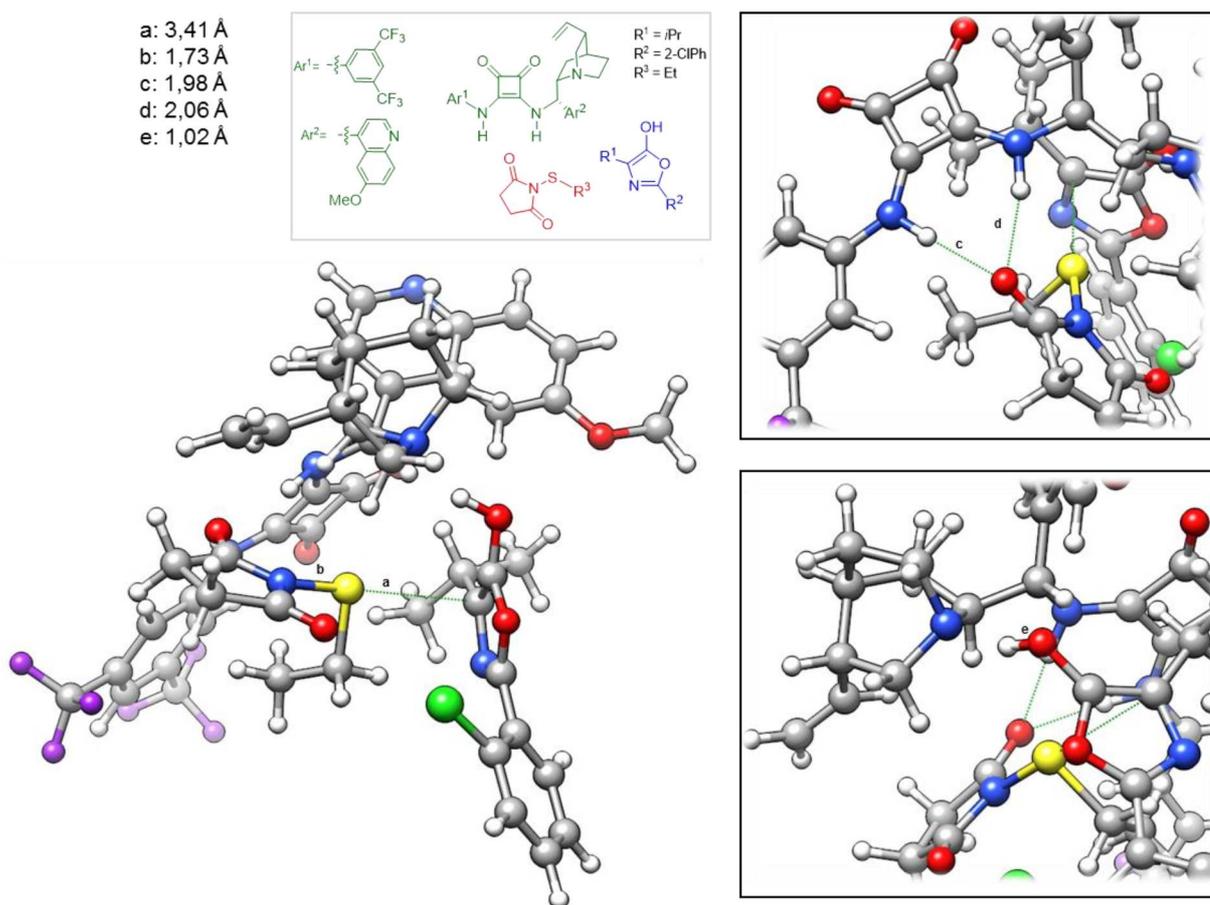
Figura 59 - Complexo molecular 2B (produtos) – produto (*R*).



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

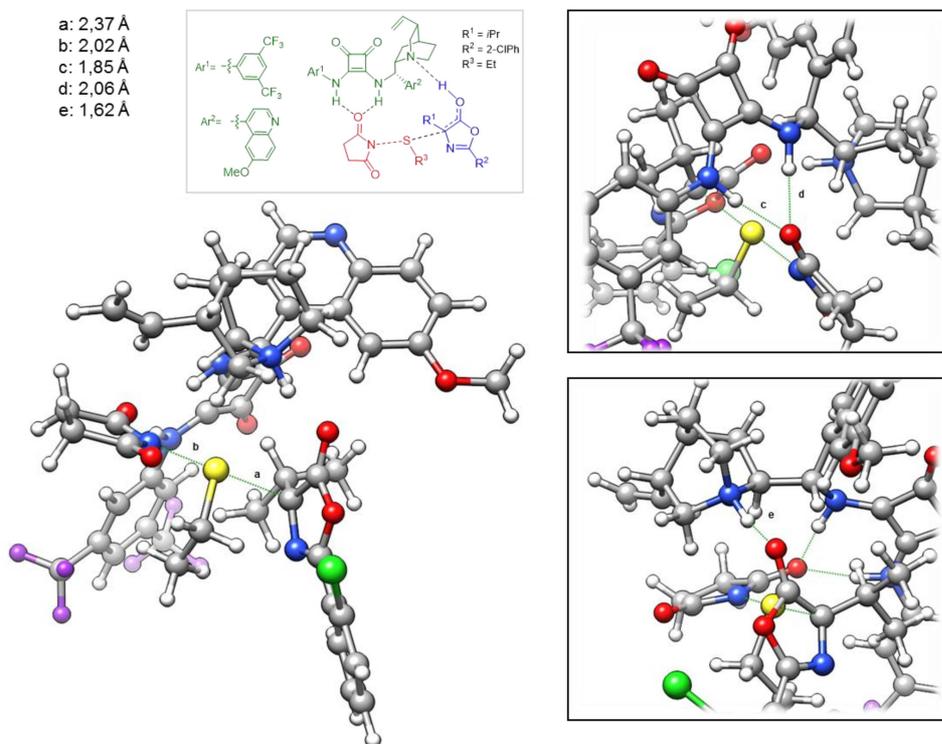
Estruturas otimizadas para produto (S)

Figura 60 - Complexo molecular 2B (reagentes) – produto (S).



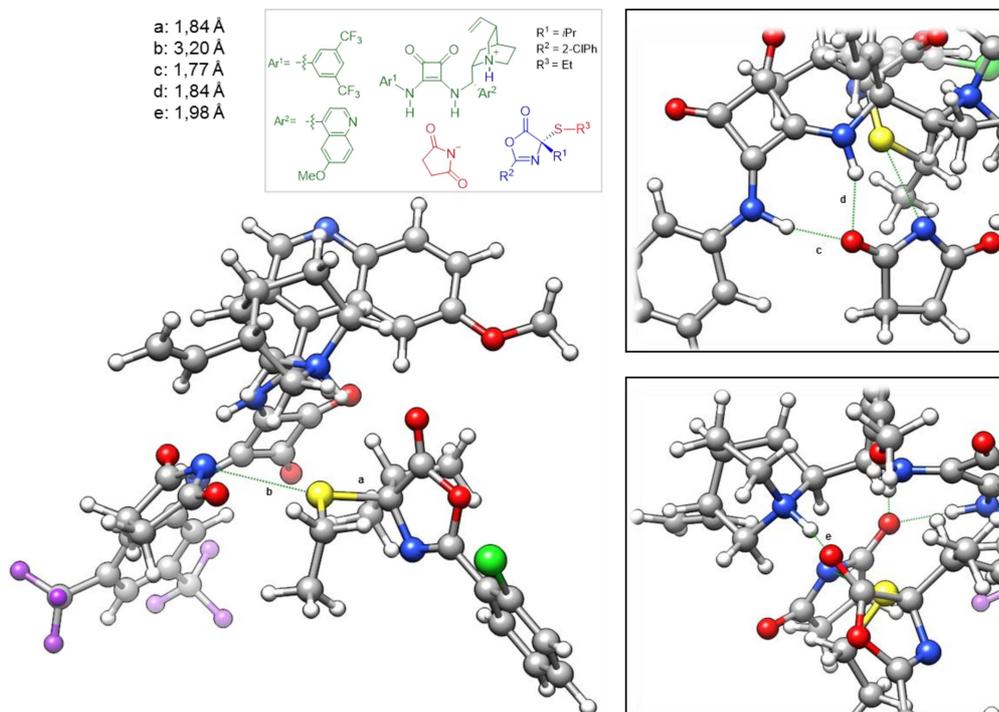
Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 61 - Estado de transição 2B – produto (S).



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 62 - Complexo molecular 2B (produtos) – produto (S).

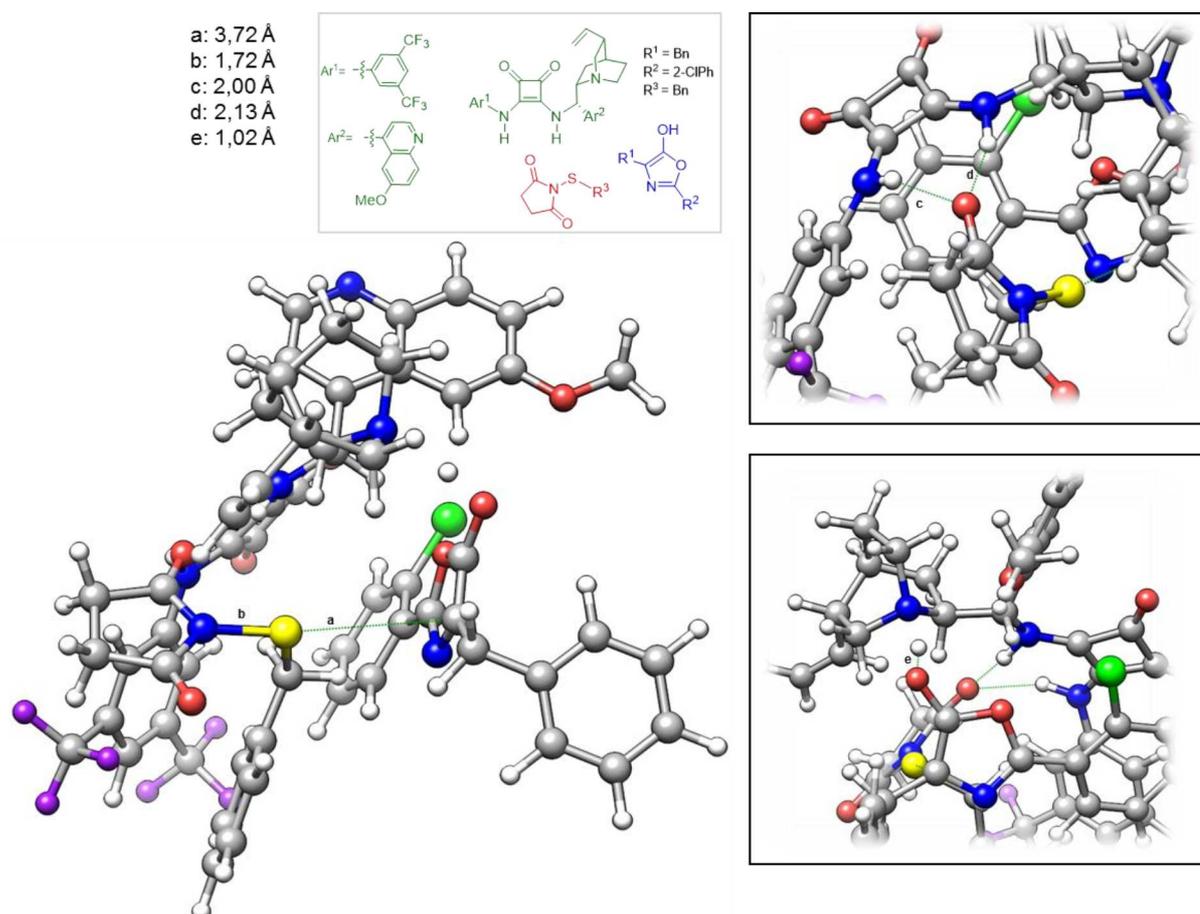


Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Etapa 2B – Reação de sulfenilação (proposta 2) envolvendo a formação do produto 2

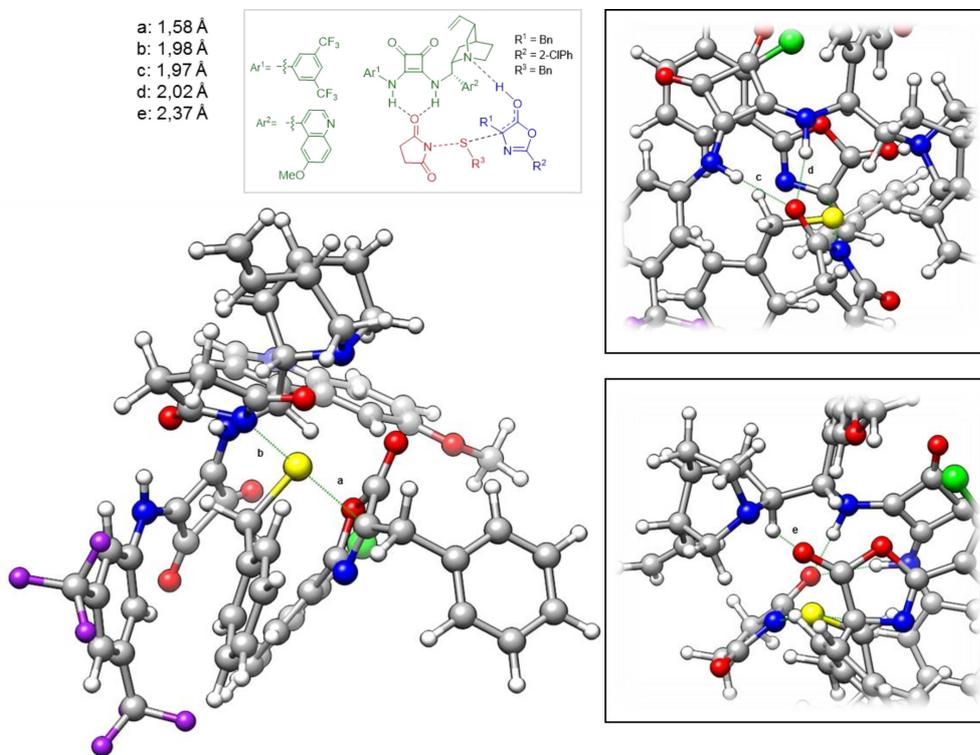
Estruturas otimizadas para produto 2 - (R)

Figura 63 - Complexo molecular 2B (reagentes) – produto 2 - (R).



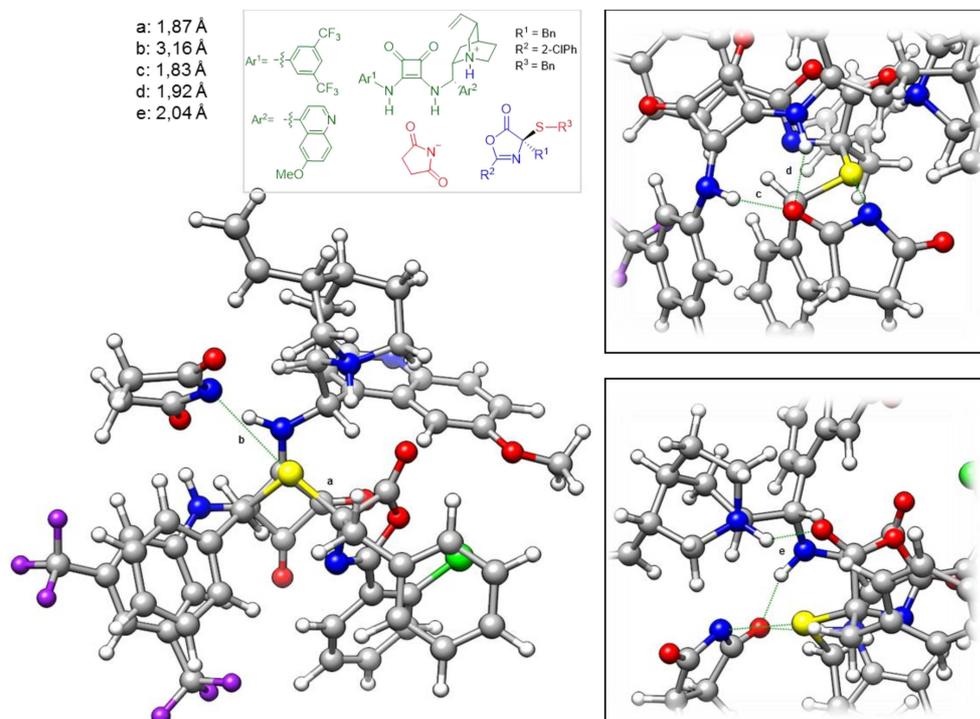
Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 64 - Estado de transição 2B – produto 2 - (R).



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

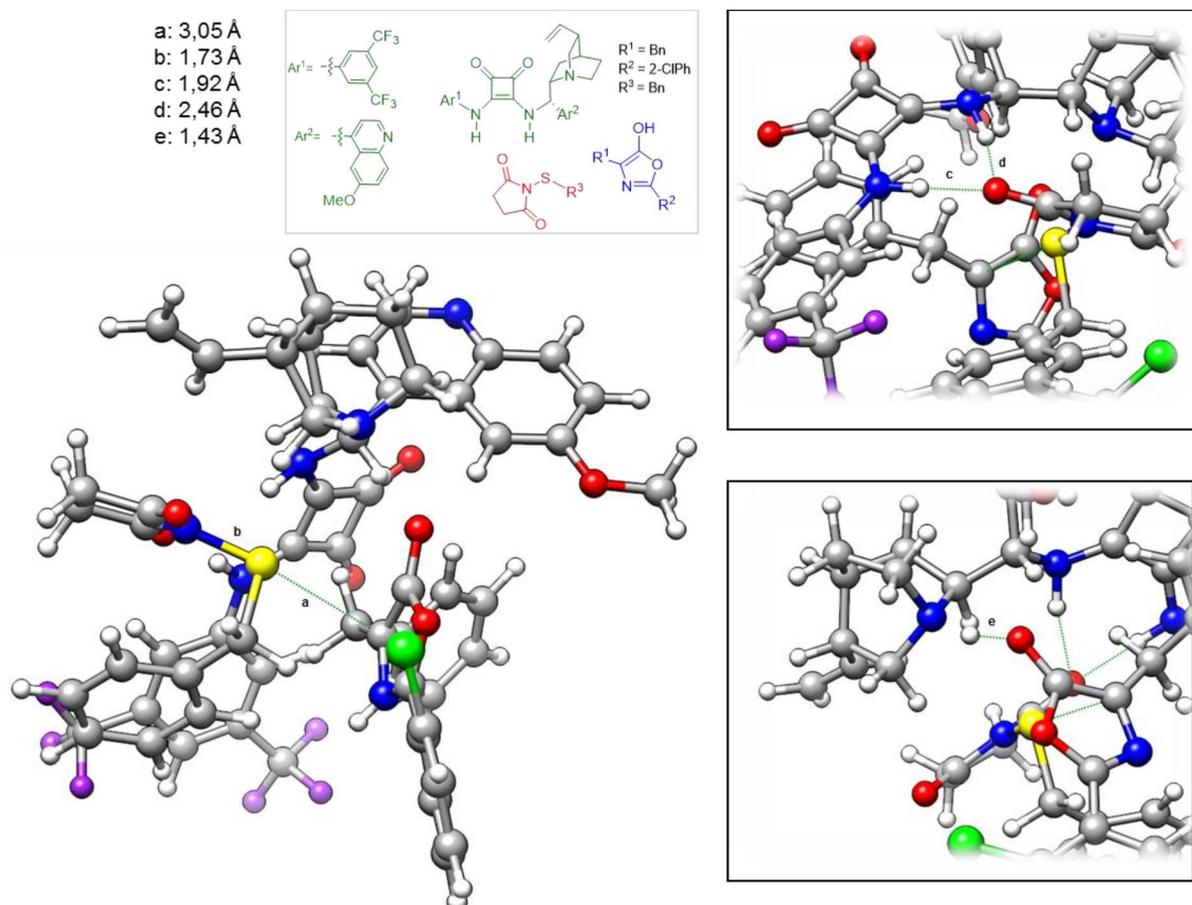
Figura 65 - Complexo molecular 2B (produtos) – produto 2 - (R).



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

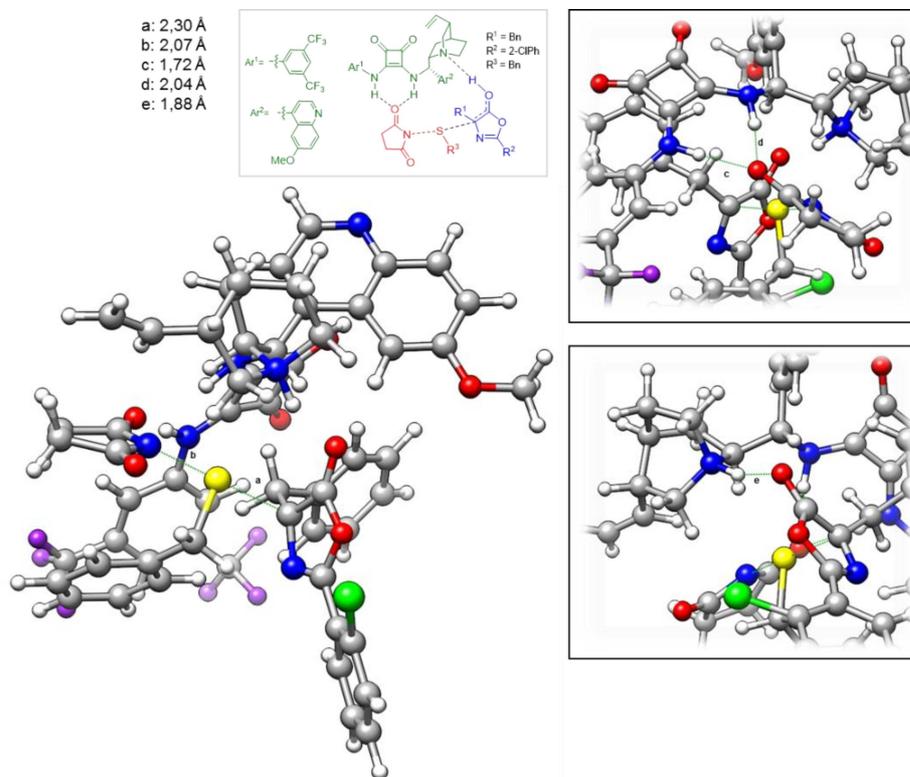
Estruturas otimizadas para produto 2 - (S)

Figura 66 - Complexo molecular 2B (reagentes) – produto 2 - (S)



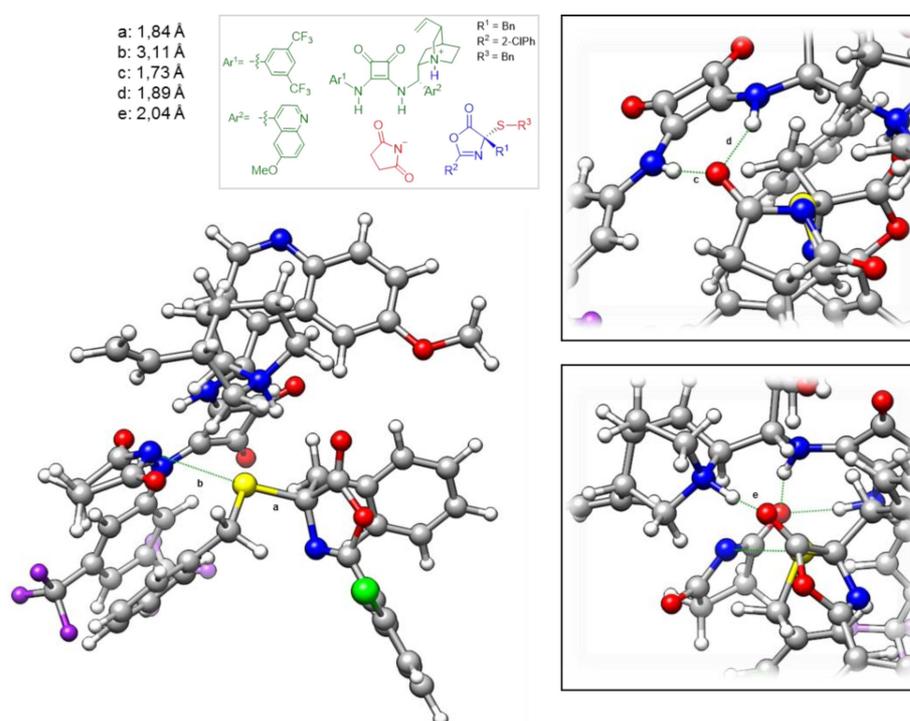
Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 67 - Estado de transição 2B – produto 2 - (S)



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 68 - Complexo molecular 2B (produtos) – produto 2 - (S).

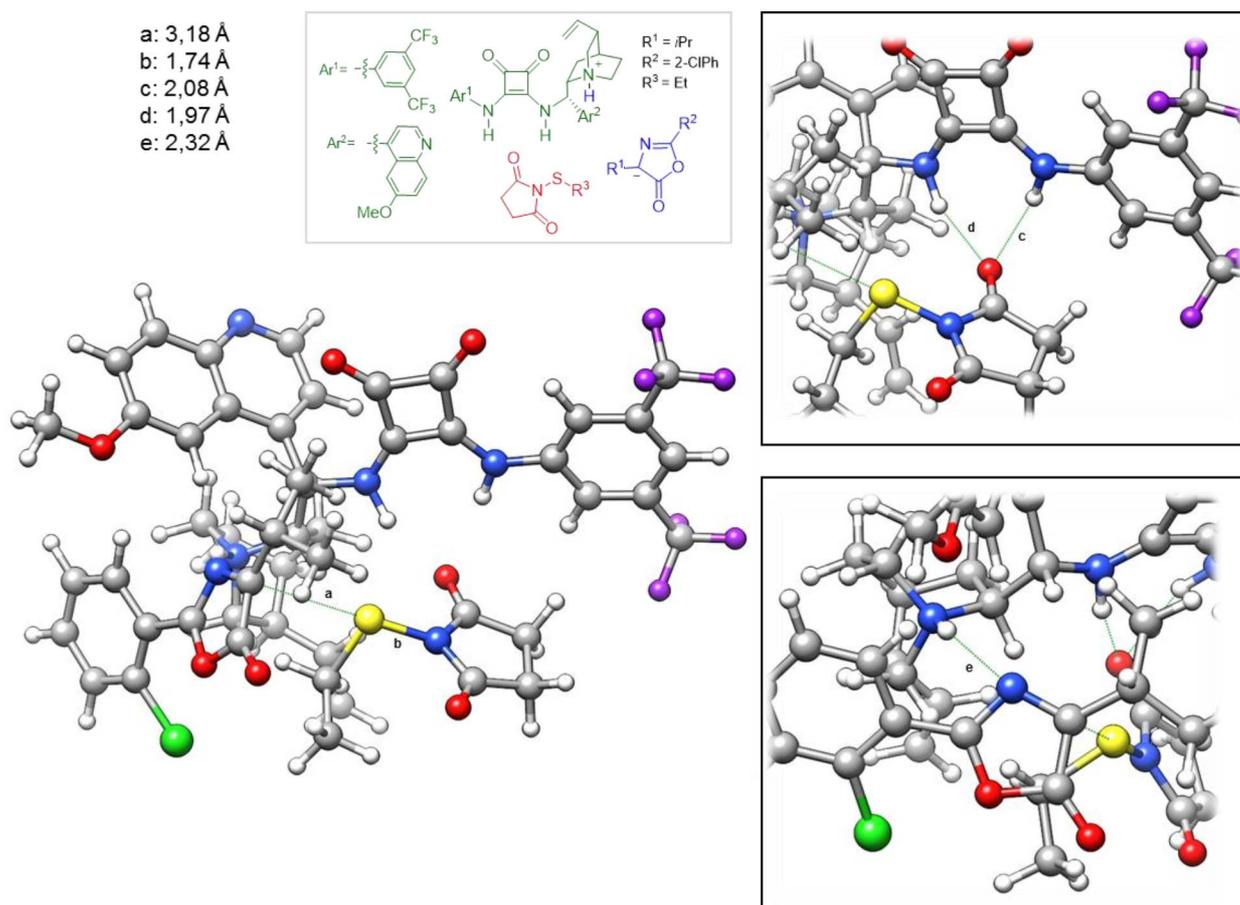


Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Etapa 2C – Reação de sulfenilação (proposta 3)

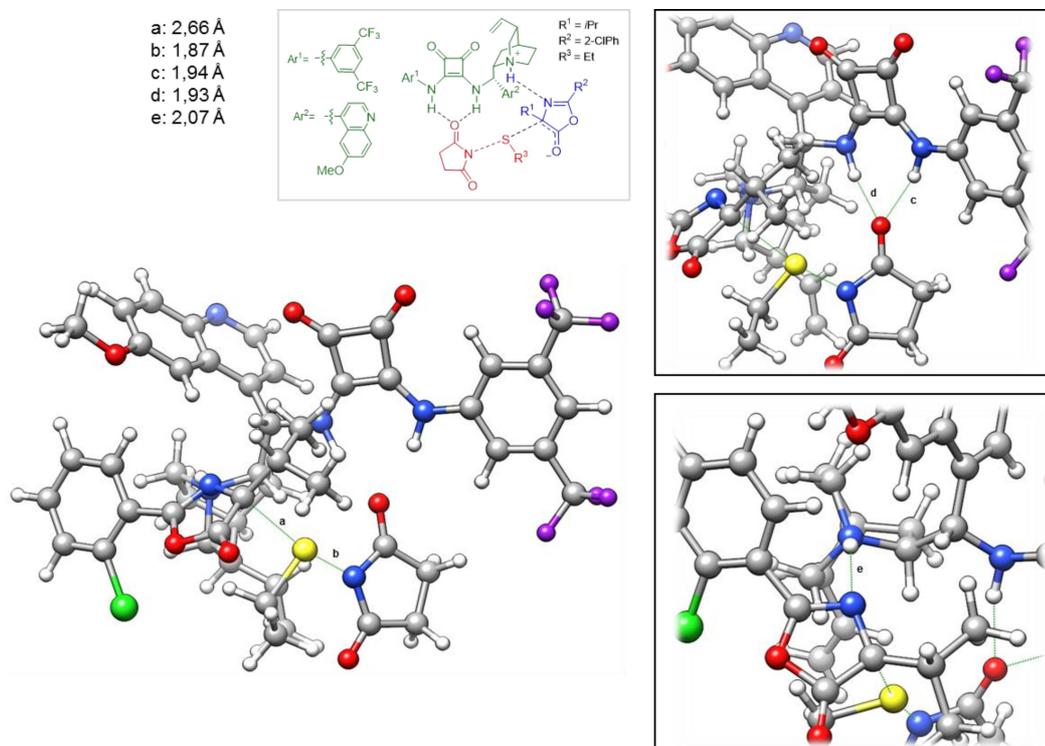
Estruturas otimizadas para produto (R)

Figura 69 - Complexo molecular 2C (reagentes) – produto (R).



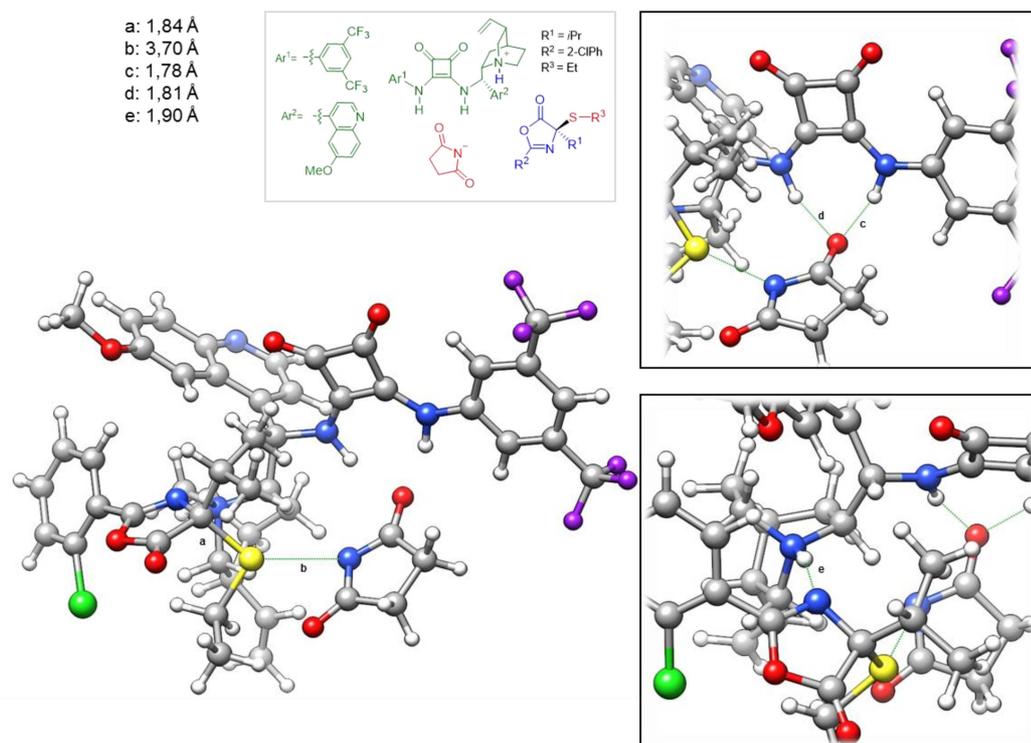
Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 70 - Estado de transição 2C – produto (*R*).



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

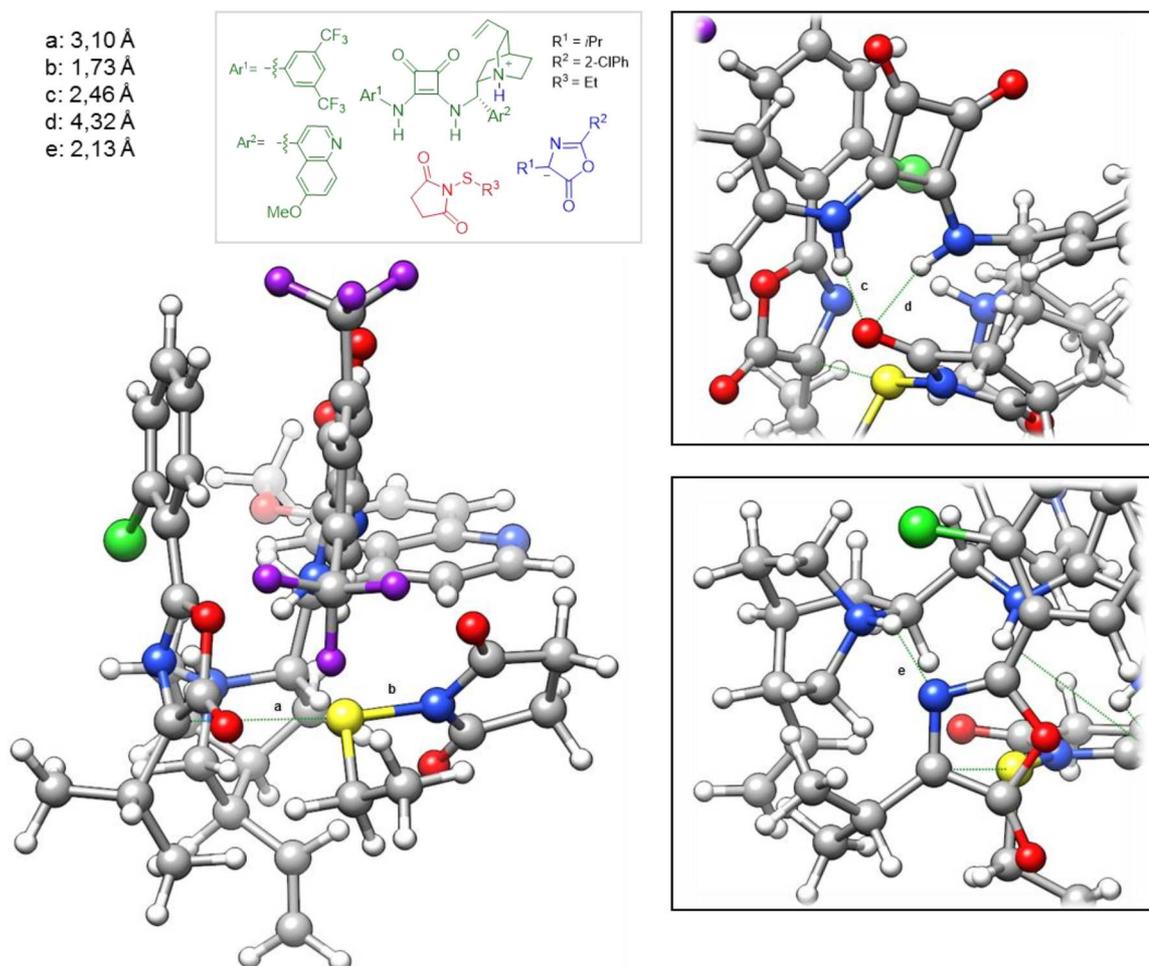
Figura 71 - Complexo molecular 2C (produtos) – produto (*R*).



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

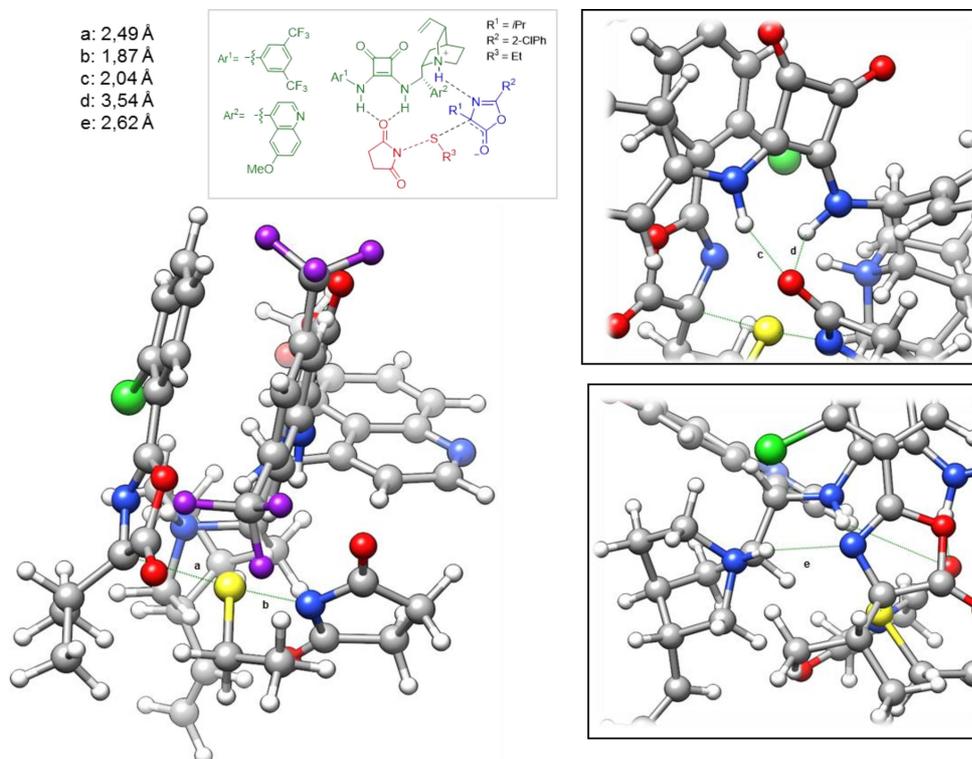
Estruturas otimizadas para produto (S)

Figura 72 - Complexo molecular 2C (reagentes) – produto (S).



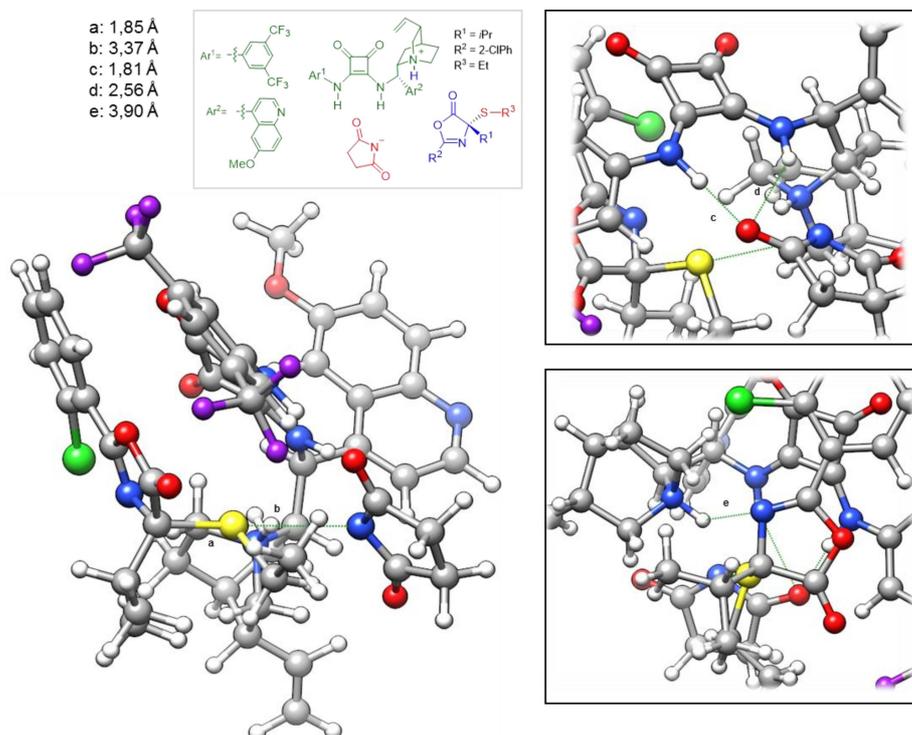
Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 73 - Estado de transição 2C – produto (S).



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 74 - Complexo molecular 2C (produtos) – produto (S).

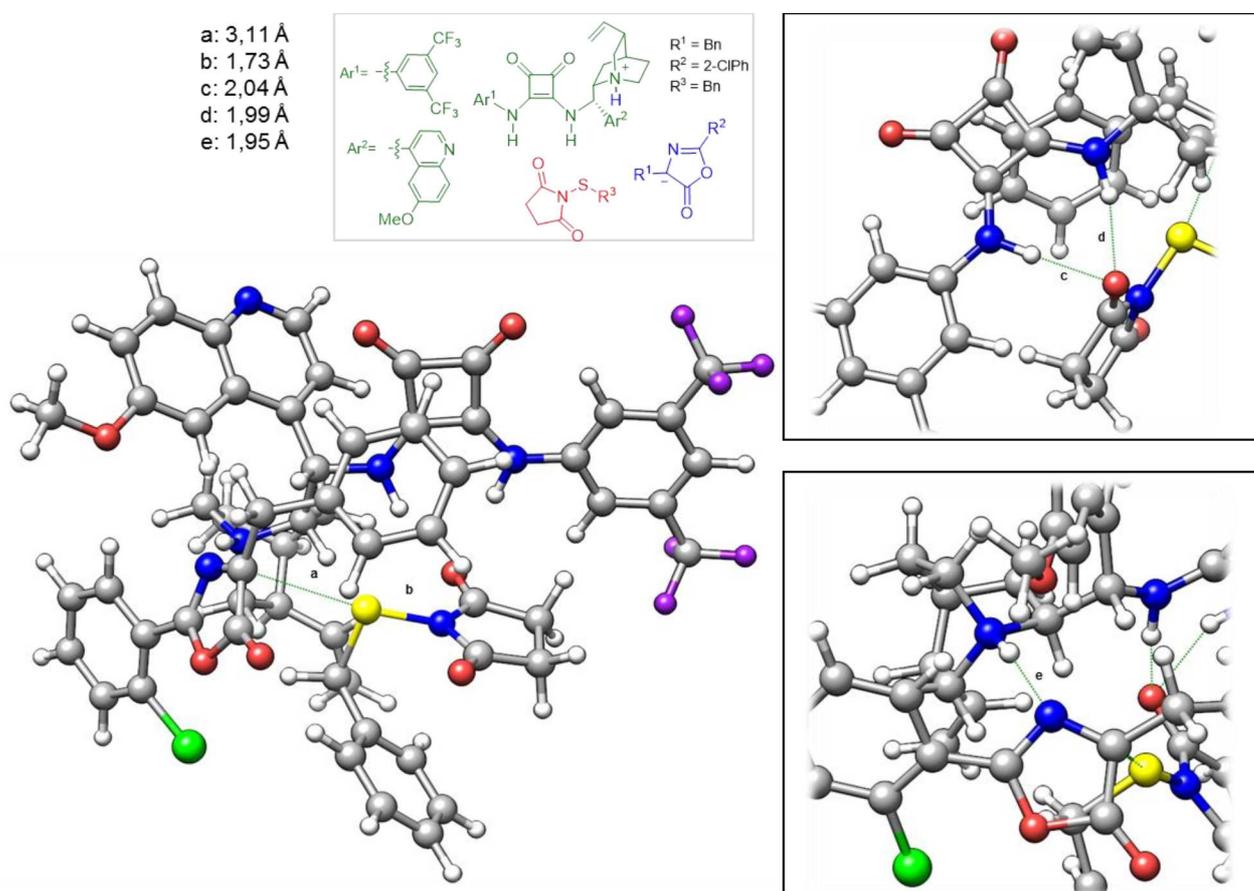


Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Step 2C – Reação de sulfenilação (proposta 3) envolvendo a formação do produto 2

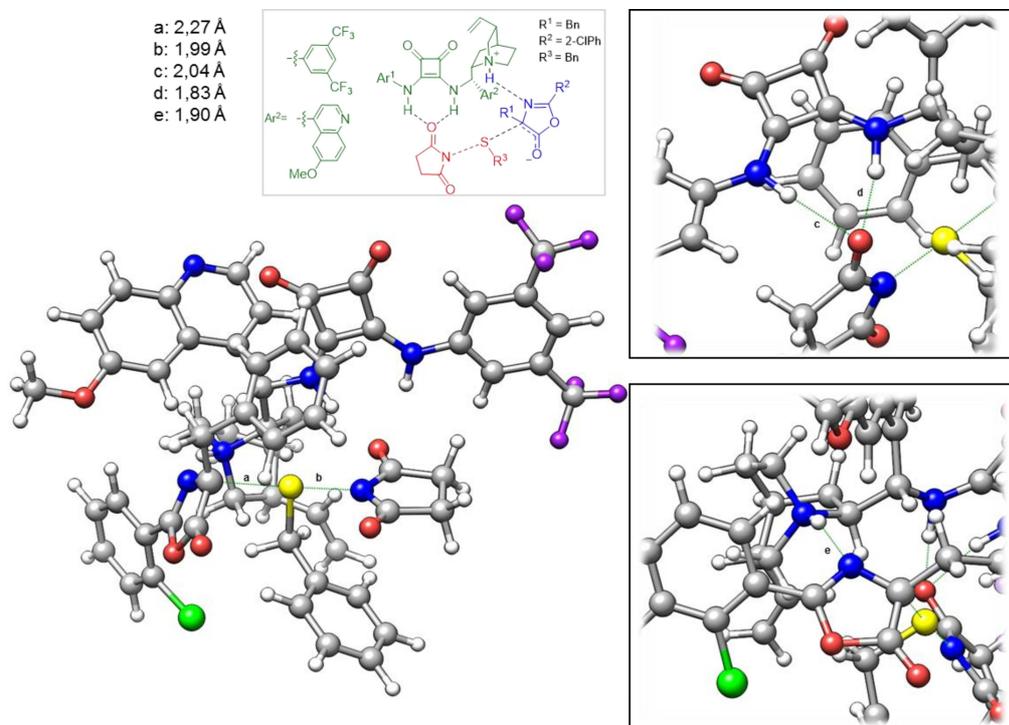
Estruturas otimizadas para produto 2 - (R)

Figura 75 - Complexo molecular 2C (reagentes) – produto 2 - (R).



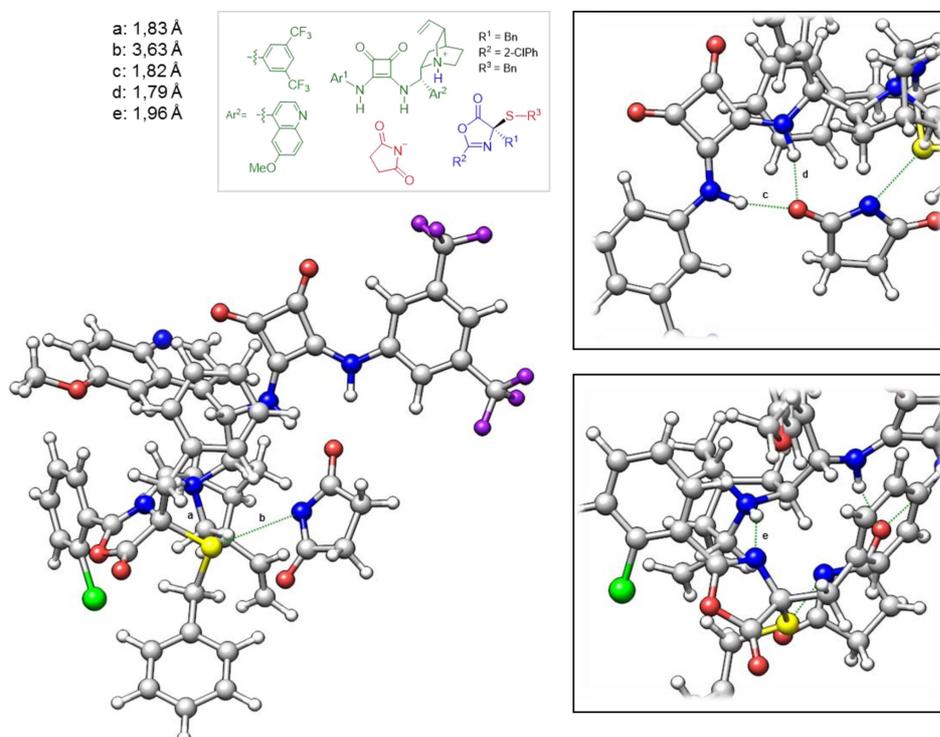
Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 76 - Estado de transição 2C – produto 2 - (R).



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

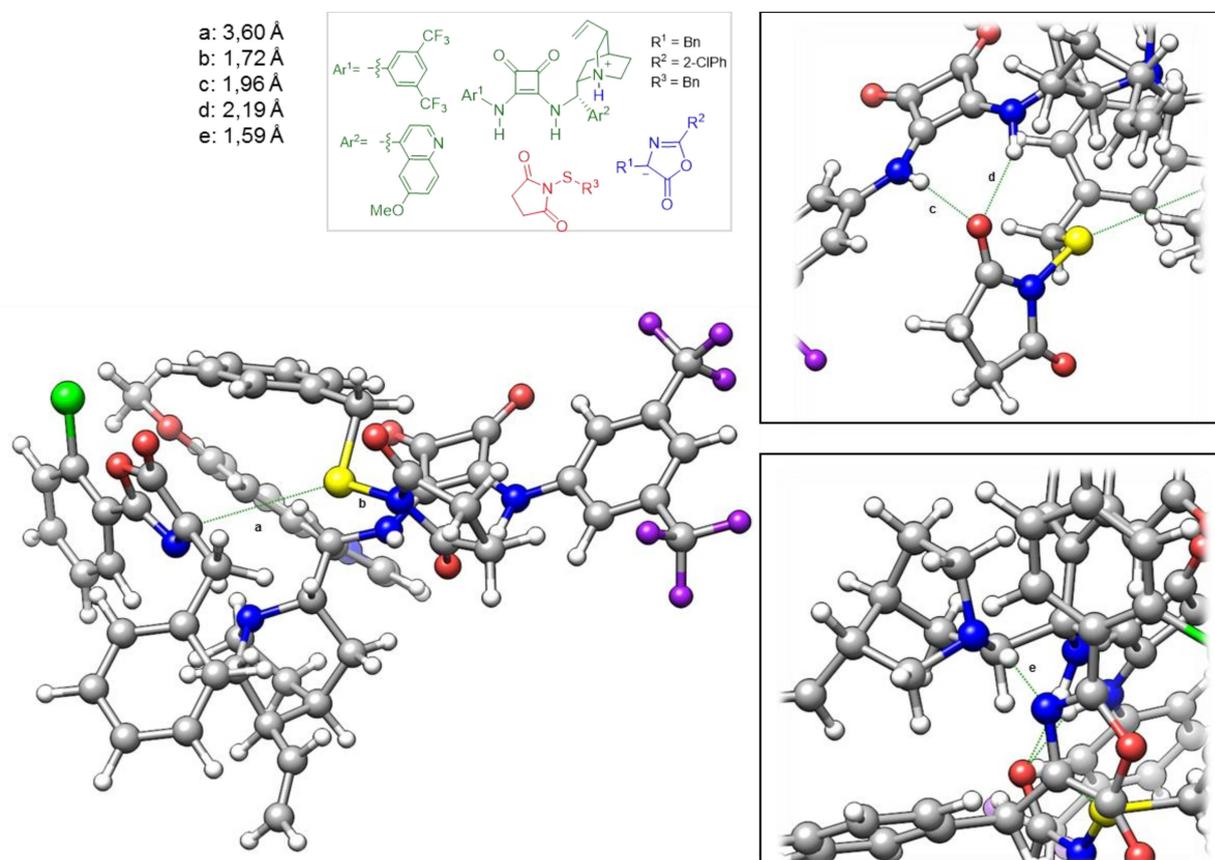
Figura 77 - Complexo molecular 2C (produtos) – produto 2 - (R).



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

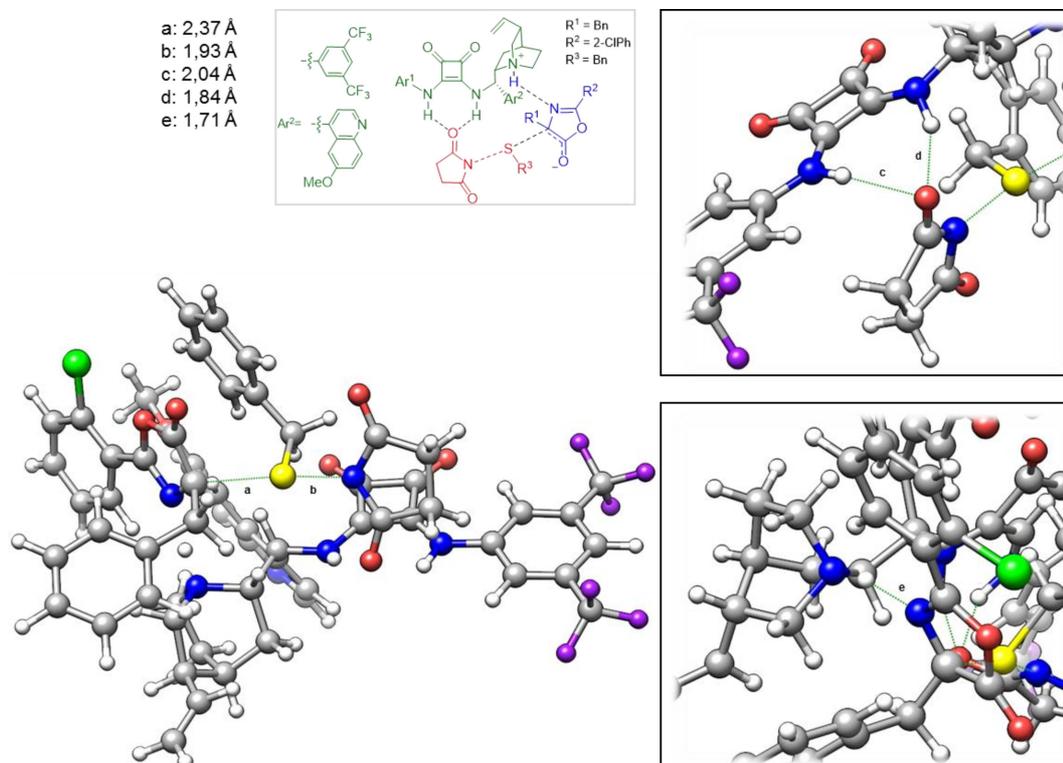
Estruturas otimizadas para produto 2 - (S)

Figura 78 - Complexo molecular 2C (reagentes) – produto 2 -(S).



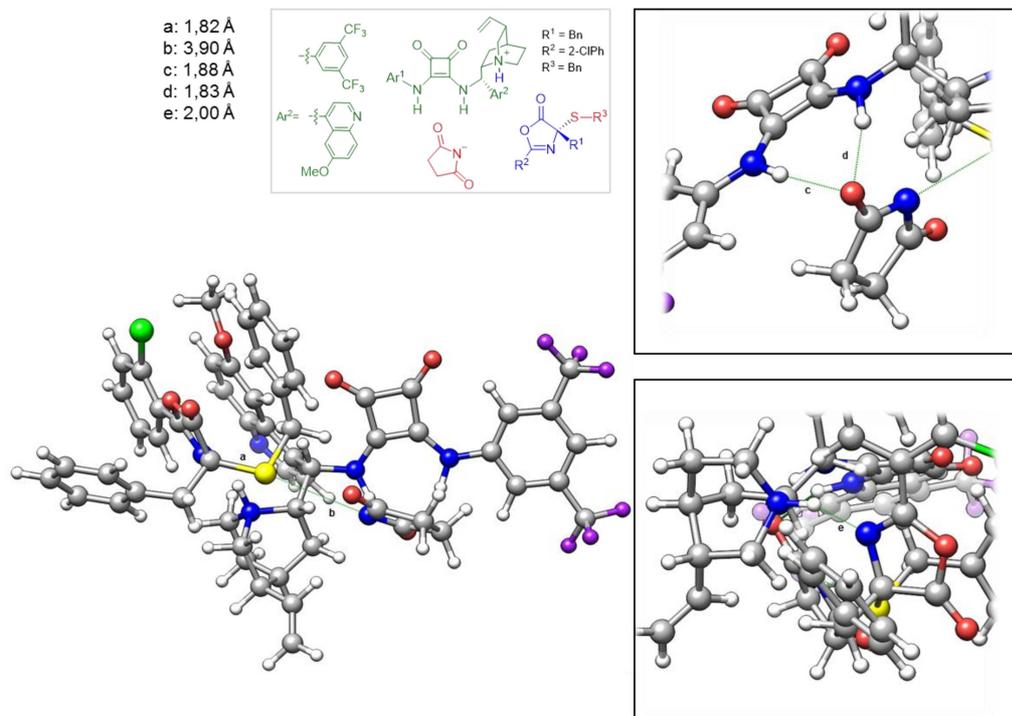
Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 79 - Estado de transição 2C – produto 2 - (S).



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Figura 80 - Complexo molecular 2C (produtos) – produto 2 - (S).



Fonte: Elaborada pela autora (2022).

APÊNDICE C - Frequências imaginárias para todos os estados de transição.

1. ETAPA 1 – TRANSFERÊNCIA DE PRÓTON

Tabela 18 - Frequências imaginárias dos estados de transição-etapa1.

	Frequência (cm ⁻¹)
(R)-Azalactona	-1197,58
(S)-Azalactona	-1238,36

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

2. ETAPA 2 – REAÇÃO DE SULFENILAÇÃO

2.1. Etapa 2A - proposta 1

Tabela 19 - Frequências imaginárias dos estados de transição 2A (produto 1).

	Frequência (cm ⁻¹)
Produto (R)	-251,40
Produto (S)	-234,86

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 20 - Frequências imaginárias dos estados de transição 2A (produto 2).

	Frequência (cm ⁻¹)
Produto (R)	-239,24
Produto (S)	-218,40

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

2.2. Etapa 2B – proposta 2

Tabela 21 - Frequências imaginárias dos estados de transição 2B (produto 1).

	Frequência (cm ⁻¹)
Produto (R)	-231,58
Produto (S)	-230,23

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 22 - Frequências imaginárias dos estados de transição 2B (produto 2).

	Frequência (cm ⁻¹)
Produto (R)	-219,08
Produto (S)	-248,91

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

2.3. Etapa 2C – proposta 3

Tabela 23 - Frequências imaginárias dos estados de transição 2C (produto 1).

	Frequência (cm ⁻¹)
Produto (R)	-175,60
Produto (S)	-177,24

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 24 - Frequências imaginárias dos estados de transição 2C (produto 2).

	Frequência (cm ⁻¹)
Produto (R)	-229,87
Produto (S)	-173,25

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

APÊNDICE D - Energias eletrônicas (e), entalpia (h) e energia livre de gibbs (g) para todas as estruturas otimizadas.

Todos os valores de energia são apresentados em Hartree. As energias são calculadas utilizando-se o nível de teoria M062X/6-31++G(d,p)/SMD=tetraidrofurano (THF)/M06-2X/6-31G(d). As energias térmicas foram corrigidas para remoção dos modos de rotação interna de baixa frequência.

1. ETAPA 1 –TRANSFERÊNCIA DE PRÓTON

Tabela 25 - Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para (R)-azalactona

	E	H	G
Complexo molecular (reagentes)	-3408,90462	-3408,053564	-3408,102828
Estado de transição	-3408,887341	-3408,040461	-3408,089648
Complexo molecular (produtos)	-3408,909699	-3408,057284	-3408,10632

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 26- Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para (S)-azalactona

	E	H	G
Complexo molecular (reagentes)	-3408,905361	-3408,054306	-3408,103679
Estado de transição	-3408,888531	-3408,042031	-3408,091459
Complexo molecular (produtos)	-3408,911484	-3408,058882	-3408,108051

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

2. ETAPA 2A – REAÇÃO DE SULFENILAÇÃO

Tabela 27 - Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para proposta 2A produto (R)

	E	H	G
Complexo molecular (reagentes)	-4246,191185	-4245,173069	-4245,223939
Estado de transição	-4246,171766	-4245,155354	-4245,206303
Complexo molecular (produtos)	-4246,199552	-4245,184149	-4245,235399

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 28 - Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para proposta 2A produto (S)

	E	H	G
Complexo molecular (reagentes)	-4246,197815	-4245,180535	-4245,231569
Estado de transição	-4246,179462	-4245,163157	-4245,214123
Complexo molecular (produtos)	-4246,220099	-4245,203945	-4245,254970

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 29 - Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para proposta 2A produto (R)

	E	H	G
Complexo molecular (reagentes)	-4590,269341	-4589,168715	-4589,116224
Estado de transição	-4590,233730	-4589,133976	-4589,081531
Complexo molecular (produtos)	-4590,260963	-4589,162291	-4589,10965

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 30 - Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para proposta 2A produto (S)

	E	H	G
Complexo molecular (reagentes)	-4590,269753	-4589,168922	-4589,116388
Estado de transição	-4590,242566	-4589,143843	-4589,091413
Complexo molecular (produtos)	-4590,268734	-4589,170094	-4589,117512

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

3. ETAPA 2B – REAÇÃO DE SULFENILAÇÃO

Tabela 31 - Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para proposta 2B produto (R)

	E	H	G
Complexo molecular (reagentes)	-4246,202630	-4245,186156	-4245,237129
Estado de transição	-4246,185408	-4245,169203	-4245,219962
Complexo molecular (produtos)	-4246,211179	-4245,193452	-4245,244467

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 32 - Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para proposta 2B produto (S)

	E	H	G
Complexo molecular (reagentes)	-4246,201627	-4245,18609	-4245,237085
Estado de transição	-4246,180912	-4245,164926	-4245,216067
Complexo molecular (produtos)	-4246,215873	-4245,197655	-4245,248941

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 33 - Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para proposta 2B produto (R)

	E	H	G
Complexo molecular (reagentes)	-4590,256529	-4589,156921	-4589,104181
Estado de transição	-4590,243518	-4589,144564	-4589,091920
Complexo molecular (produtos)	-4590,270888	-4589,174307	-4589,121424

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 34 - Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para proposta 2B produto (S)

	E	H	G
Complexo molecular (reagentes)	-4590,272944	-4589,156921	-4589,104181
Estado de transição	-4590,237608	-4589,144564	-4589,091920
Complexo molecular (produtos)	-4590,257050	-4589,174307	-4589,121424

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

4. ETAPA 2C – REAÇÃO DE SULFENILAÇÃO

Tabela 35 - Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para proposta 2C produto (R)

	E	H	G
Complexo molecular (reagentes)	-4246,181221	-4245,163524	-4245,21454
Estado de transição	-4246,169358	-4245,152794	-4245,203805
Complexo molecular (produtos)	-4246,216163	-4245,198389	-4245,249603

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 36 - Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para proposta 2C produto (S)

	E	H	G
Complexo molecular (reagentes)	-4246,189715	-4245,172437	-4245,223084
Estado de transição	-4246,176381	-4245,159832	-4245,210482
Complexo molecular (produtos)	-4246,228405	-4245,209626	-4245,260472

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 37 - Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para proposta 2C produto (R)

	E	H	G
Complexo molecular (reagentes)	-4590,243605	-4589,142994	-4589,195427
Estado de transição	-4590,231173	-4589,131602	-4589,184136
Complexo molecular (produtos)	-4590,277177	-4589,175551	-4589,228535

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 38 - Energia Eletrônica (E), Entalpia (H) e Energia Livre de Gibbs (G) para proposta 2C produto (S)

	E	H	G
Complexo molecular (reagentes)	-4590,241446	-4589,143076	-4589,195842
Estado de transição	-4590,225155	-4589,126545	-4589,179264
Complexo molecular (produtos)	-4590,268437	-4589,167577	-4589,220392

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

APÊNDICE E - Variação das energias eletrônicas (Δe), entalpias (Δh) e energias livres de Gibbs (Δg) para todas os caminhos e determinação teórica dos excessos enantioméricos.

1. ETAPA 1 – TRANSFERÊNCIA DE PRÓTON

Tabela 39 - Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para (*R*)-azalactona

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	10,84	8,22	8,27
Complexo molecular (produtos)	-3,19	-2,33	-2,19

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 40 - Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para (*S*)-azalactona

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	10,56	7,70	7,67
Complexo molecular (produtos)	-3,84	-2,87	-2,74

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

2. ETAPA 2A – REAÇÃO DE SULFENILAÇÃO (PROPOSTA 1)

2.1. Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) envolvidas na formação do produto 1

Tabela 41 - Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para proposta 2A produto (R).

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	12,19	11,12	11,07
Complexo molecular (produtos)	-5,25	-6,95	-7,19

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 42 - Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para proposta 2A produto (S).

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	11,52	10,91	10,95
Complexo molecular (produtos)	-13,98	-14,69	-14,68

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

$$\Delta\Delta G^\ddagger = 11,07 - 10,95 = 0,12 \text{ kcal mol}^{-1}$$

$$\% \text{Produto (R)} = 45,04\% \quad \% \text{Produto (S)} = 54,96\%$$

$$\text{e.e. teórico} = -10\% \quad \text{experimental} = 90\%$$

2.2. Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) envolvidas na formação do produto 2

Tabela 43 - Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para proposta 2A produto 2 (R).

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	22,35	21,80	21,77
Complexo molecular (produtos)	5,26	4,03	4,13

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 44 - Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para proposta 2A produto 2(S).

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	17,06	15,74	15,67
Complexo molecular (produtos)	0,64	-0,74	-0,71

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

$$\Delta\Delta G^\ddagger = 21,77 - 15,67 = 6,10 \text{ kcal mol}^{-1}$$

$$\% \text{Produto (R)} = 0,004\% \quad \% \text{Produto (S)} = 99,996\%$$

$$\text{e.e. teórico} = 99\% \quad \text{experimental} = 81\%$$

3. ETAPA 2B – REAÇÃO DE SULFENILAÇÃO (PROPOSTA 2)

3.1. Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) envolvidas na formação do produto 1

Tabela 45 - Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para proposta 2B produto (R).

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	10,81	10,64	10,77
Complexo molecular (produtos)	-5,36	-4,58	-4,60

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 46 - Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para proposta 2B produto (S).

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	13,00	13,28	13,19
Complexo molecular (produtos)	-8,94	-7,26	-7,44

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

$$\Delta\Delta G^\ddagger = 13,19 - 10,77 = 2.42 \text{ kcal mol}^{-1}$$

$$\% \text{Produto (R)} = 98,23\% \quad \% \text{Produto (S)} = 1,77\%$$

$$\text{e.e. teórico} = 96\% \quad \text{experimental} = 90\%$$

3.2. Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) envolvidas na formação do produto 2

Tabela 47 - Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para proposta 2B produto 2(R).

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	8,16	7,75	7,69
Complexo molecular (produtos)	-9,01	-10,91	-10,82

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 48 - Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para proposta 2B produto 2(S).

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	22,17	21,38	21,32
Complexo molecular (produtos)	9,97	8,32	8,35

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

$$\Delta\Delta G^\ddagger = 21,32 - 7,69 = 13,62 \text{ kcal mol}^{-1}$$

$$\% \text{Produto (R)} = 99,99\% \quad \% \text{Produto (S)} = 0,01\%$$

$$\text{e.e. teórico} = 99\% \quad \text{experimental} = 81\%$$

4. ETAPA 2C – REAÇÃO DE SULFENILAÇÃO (PROPOSTA 3)

4.1. Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) envolvidas na formação do produto 1

Tabela 49 - Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para proposta 2C produto (R).

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	7,44	6,73	6,74
Complexo molecular (produtos)	-21,93	-21,88	-22,00

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 50 - Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para proposta 2C produto (S).

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	8,37	7,91	7,91
Complexo molecular (produtos)	-24,28	-23,34	-23,46

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

$$\Delta\Delta G^\ddagger = 7,91 - 6,74 = 1,17 \text{ kcal mol}^{-1}$$

$$\% \text{Produto (R)} = 87,46\% \quad \% \text{Produto (S)} = 12,54\%$$

$$\text{e.e. teórico} = 75\% \quad \text{experimental} = 90\%$$

4.2. Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) envolvidas na formação do produto 2

Tabela 51 - Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para proposta 2C produto 2 (R).

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	7,80	7,15	7,09
Complexo molecular (produtos)	-21,07	-20,43	-20,78

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

Tabela 52 - Variação de Energia Eletrônica (ΔE), Entalpia (ΔH) e Energia Livre de Gibbs (ΔG) para proposta 2C produto 2 (S).

	ΔE	ΔH	ΔG
Complexo molecular (reagentes)	0,00	0,00	0,00
Estado de transição	10,22	10,37	10,40
Complexo molecular (produtos)	-16,94	-15,37	-15,41

Fonte: Elaborada pela autora (2022).

$$\Delta\Delta G^\ddagger = 10,40 - 7,09 = 3,32 \text{ kcal mol}^{-1}$$

$$\% \text{Product (R)} = 99,60\% \quad \% \text{Produto (S)} = 0,40\%$$

$$\text{e.e. teórico} = 99\% \quad \text{experimental} = 81\%$$