

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

CAROLINE GROSS JACOBY

**SÍNTESE DE COMPOSTOS IMIDAZOL-TIAZOLIDINA E SUA
APLICAÇÃO COMO ORGANOCATALISADORES EM REAÇÕES
ALDÓLICAS ESTEREOSSELETIVAS**

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, fevereiro de 2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

CAROLINE GROSS JACOBY

**SÍNTESE DE COMPOSTOS IMIDAZOL-TIAZOLIDINA E SUA
APLICAÇÃO COMO ORGANOCATALISADORES EM REAÇÕES
ALDÓLICAS ESTEREOSSELETIVAS**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Mestre em Química

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider
Orientador

Porto Alegre, fevereiro de 2016

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre março de 2014 e fevereiro de 2016, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Paulo Henrique Schneider. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Dennis Russowsky

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke

Prof. Dr. Cristiano Raminelli

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider

Caroline Gross Jacoby

*Ao meu amor, Tales,
pelo apoio e incentivo.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Paulo Henrique Schneider, pela dedicação e pelo entusiasmo com os quais conduziu a minha orientação, me inspirando a ser uma pesquisadora melhor.

Ao Pedro, por toda a ajuda na construção desse trabalho, por estar sempre disponível, e por me instigar a aprender mais com toda a sua curiosidade.

Aos colegas do laboratório 302, assim como do K202, pela companhia, pelas risadas e pelas discussões, e por tornar mais leves esses anos de trabalho.

Em especial aos amigos Mariana, Rodrigo, Helena, Bem, Tiago, Cassiana, Felipe e Bruna, por todo o apoio, carinho e preocupação comigo, principalmente nos últimos meses.

Ao meu marido, Tales, por ser meu companheiro na vida e na química, estando sempre ao meu lado, e por fazer meus dias mais felizes.

Aos meus pais, Mara e Sérgio, e a toda a minha família, por acreditar em mim desde sempre, e me apoiar a cada nova etapa.

Aos técnicos do Instituto de Química, pelas análises realizadas de forma sempre eficiente. Ao Instituto de Química, à UFRGS e ao Programa de Pós-Graduação em Química, pela infraestrutura oferecida.

Aos órgãos de fomento, CNPq, CAPES, e FAPERGS, pelo financiamento da pesquisa.

E a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para que esse trabalho fosse realizado.

SUMÁRIO

LISTA DE ESQUEMAS	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE ABREVIATURAS	xi
RESUMO	xiv
ABSTRACT	xv
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
2.1 ORGANOCATÁLISE	3
2.2 HETEROCICLOS NITROGENADOS	8
3. OBJETIVOS	18
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
4.1 SÍNTESE DOS POTENCIAIS CATALISADORES	19
4.2 APLICAÇÃO DOS COMPOSTOS EM REAÇÕES ALDÓLICAS ORGANOCATALISADAS	32
5. CONCLUSÕES	42
6. PARTE EXPERIMENTAL	43
6.1 ÁCIDO (S)-TIAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO (67)	43
6.2 ÁCIDO (R) -3- (TERC-BUTOXICARBONIL) TIAZOLIDINA -4- CARBOXÍLICO (102)	44
6.3 ÁCIDO (S) -1- (TERC-BUTOXICARBONIL) PIRROLIDINA -2- CARBOXÍLICO (103)	44
6.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS FENACIL-ÉSTERES 105 E 108 A 110	45
6.4.1 (R)-3- <i>terc</i> -Butil-4-(2-oxo-2-feniletil)tiazolidina-3,4-dicarboxilato (105)	45
6.4.2 (R)-2-(2-(4-Bromofenil)-2-oxoetil)-3- <i>terc</i> -butil-tiazolidina-3,4-dicarboxilato (108) ..	46
6.4.3 (R)-3- <i>terc</i> -Butil-4-(2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil)-tiazolidina-3,4-dicarboxilato (109) ...	46
6.4.4 (S)-1- <i>terc</i> -Butil-2-(2-oxo-2-feniletil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato (110)	47
6.5 PROCEDIMENTO ALTERNATIVO PARA A SÍNTESE DO FENACIL- ÉSTER 105	47
6.6 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS COMPOSTOS 111 a 114 ..	47

6.6.1	(<i>R</i>)- <i>terc</i> -Butil-4-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)tiazolidina-3-carboxilato (111) ...	48
6.6.2	(<i>R</i>)- <i>terc</i> -Butil-4-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)tiazolidina-3-carboxilato (112) ..	48
6.6.3	(<i>R</i>)- <i>terc</i> -Butil-4-(5-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)tiazolidina-3-carboxilato (113) ...	48
6.6.4	(<i>S</i>)- <i>terc</i> -Butil-2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (114)	49
6.7	(<i>R</i>)- <i>TERC</i> -BUTIL -4- (5- (4-NITROFENIL) -1H- IMIDAZOL -2- IL) TIAZOLIDINA-3-CARBOXILATO (116)	49
6.8	PROCEDIMENTO GERAL PARA OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS 117 A 121 ..	50
6.8.1	(<i>R</i>)-4-(5-Fenil-1H-imidazol-2-il)tiazolidina (117)	50
6.8.2	(<i>R</i>)-4-(5-(4-Bromofenil)-1H-imidazol-2-il)tiazolidina (118)	50
6.8.3	(<i>R</i>)-4-(5-(4-Metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)tiazolidina (119)	51
6.8.4	(<i>S</i>)-5-Fenil-2-(pirrolidin-2-il)-1H-imidazol (120)	51
6.8.5	(<i>R</i>)-4-(5-(4-Nitrofenil)-1H-imidazol-2-il)tiazolidina (121)	51
6.9	PROCEDIMENTO ALTERNATIVO PARA A SÍNTESE DO COMPOSTO 117 ..	52
6.10	PROCEDIMENTO GERAL PARA OS TESTES ORGANOCATALÍTICOS ..	52
6.10.1	(<i>S</i>)-2-((<i>R</i>)-Hidroxi(fenil)metil)ciclohexanona (122)	52
6.10.2	(<i>S</i>)-2-((<i>R</i>)-Hidroxi(<i>p</i> -toluil)metil)ciclohexanona (126)	53
6.10.3	(<i>S</i>)-2-((<i>R</i>)-(4-Bromofenil)(hidroxi)metil)ciclohexanona (127)	53
6.10.4	(<i>S</i>)-2-((<i>R</i>)-Hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexanona (128)	53
6.10.5	(<i>S</i>)-2-((<i>R</i>)-Hidroxi(<i>m</i> -nitrofenil)metil)ciclohexanona (129)	54
6.10.6	(<i>S</i>)-2-((<i>R</i>)-Hidroxi(<i>o</i> -nitrofenil)metil)ciclohexanona (79)	54
6.11	PROCEDIMENTO GERAL PARA OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS RACÊMICOS	54
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
8.	APÊNDICE	59

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Exemplo da reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert	3
Esquema 2. Exemplo de reação aldólica organocatalisada realizada por List e colaboradores	4
Esquema 3. Mecanismo proposto para a adição aldólica intermolecular catalisada por <i>L</i> -prolina	6
Esquema 4. Derivado tiazolidínico utilizado na catálise de adições aldólicas	10
Esquema 5. Reação de Mannich tricomponente catalisada por um derivado tiazolidínico	10
Esquema 6. Reação de Michael intramolecular catalisada por derivado tiazolidínico	11
Esquema 7. Adição aldólica catalisada por tiazolidina-carboxamidas	11
Esquema 8. Atuação de tiazolidina-carboxamidas na adição aldólica de cetonas cíclicas a aldeídos aromáticos	12
Esquema 9. Reação de Mannich catalisada por tetrazol-pirrolidina	13
Esquema 10. Adição aldólica catalisada por tetrazol-pirrolidinas	13
Esquema 11. Aplicação de prolilamida-triazóis em adições aldólicas	14
Esquema 12. Adição aldólica catalisada por uma benzimidazol-pirrolidina	15
Esquema 13. Adição aldólica catalisada por benzimidazol-pirrolidina utilizando ciclopentanona	15
Esquema 14. Utilização de pirrolidina-aminobenzimidazóis na catálise de adições de Michael	16
Esquema 15. Utilização de imidazol-pirrolidinas como organocatalisadores	17
Esquema 16. Reação de adição aldólica assimétrica proposta	18
Esquema 17. Análise retrossintética dos potenciais organocatalisadores	19
Esquema 18. Obtenção do heterociclo tiazolidínico	20
Esquema 19. Obtenção da tiazolidina <i>N</i> -Boc protegida	21
Esquema 20. Proteção do aminoácido <i>L</i> -prolina	21
Esquema 21. Obtenção do fenacil-éster 105	21
Esquema 22. Obtenção dos ésteres 105 , 108 , 109 e 110	22
Esquema 23. Formação do heterociclo imidazol	23
Esquema 24. Mecanismo proposto para a formação do heterociclo imidazol	24
Esquema 25. Obtenção do composto 116	24
Esquema 26. Remoção do grupo Boc com ácido clorídrico	25
Esquema 27. Remoção do grupo Boc com ácido trifluoroacético	25
Esquema 28. Possíveis estereoisômeros formados na adição aldólica assimétrica	32

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. (<i>R</i>) e (<i>S</i>)-Carvona e L e D-aminoácidos	1
Figura 2. Fármacos cujos enantiômeros apresentam atividades biológicas distintas	2
Figura 3. Número de publicações em organocatálise a cada ano	4
Figura 4. Modos de ativação realizados por aminocatalisadores: (a) via imínio e (b) via enamina	5
Figura 5. Exemplos de organocatalisadores utilizados na reação de adição aldólica ...	7
Figura 6. Exemplos de estruturas contendo o ciclo tiazolidínico na área medicinal ..	8
Figura 7. Exemplos de estruturas contendo o ciclo imidazol na natureza (a) e na área medicinal (b)	14
Figura 8. Estrutura genérica para os potenciais organocatalisadores propostos	18
Figura 9. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto 105	23
Figura 10. Estrutura dos potenciais organocatalisadores sintetizados	26
Figura 11. Espectro de RMN ^1H em DMSO-d_6 (400 MHz) do composto 117	26
Figura 12. Ampliação entre 8,0 e 7,0 ppm do espectro de RMN ^1H em DMSO-d_6 (400 MHz) do composto 117	27
Figura 13. Ampliação entre 4,5 e 3,0 ppm do espectro de RMN ^1H em DMSO-d_6 (400 MHz) do composto 117	28
Figura 14. Ampliação entre 3,0 e 8,0 ppm do espectro de correlação bidimensional ^1H - ^1H COSY em DMSO-d_6 (400 MHz) do composto 117	29
Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C em DMSO-d_6 (400 MHz) do composto 117	29
Figura 16. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC em DMSO-d_6 (400 MHz) do composto 117	30
Figura 17. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^{13}C HMBC em DMSO-d_6 (400 MHz) do composto 117	31
Figura 18. Ciclo catalítico proposto para a reação aldólica organocatalisada	38
Figura 19. Estados de transição propostos para a reação organocatalisada	39
Figura 20. Espectro de RMN ^1H do bruto reacional em CDCl_3 (400 MHz) do composto 127 (mistura racêmica)	40
Figura 21. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do bruto reacional do composto 127	40
Figura 22. Cromatograma de CLAE do composto 127 (mistura racêmica e produto do teste catalítico)	41

LISTA DE TABELAS

Tabela I. Diferentes organocatalisadores testados por List na adição aldólica direta entre <i>p</i> -nitrobenzaldeído e acetona	9
Tabela II. Utilização de benzimidazol-pirrolidinas na catálise da reação aldólica entre acetona e <i>p</i> -nitrobenzaldeído	16
Tabela III. Otimização de temperatura, solvente e tempo na reação de adição aldólica organocatalisada	33
Tabela IV. Otimização de carga catalítica, quantidade de cetona e aditivos na reação de adição aldólica organocatalisada	34
Tabela V. Aplicação dos compostos sintetizados como catalisadores na reação de adição aldólica	35
Tabela VI. Ampliação do escopo de aldeídos utilizados na reação de adição aldólica organocatalisada	37

LISTA DE ABREVIATURAS

aq.	Aquoso
Boc	<i>tert</i> -Butiloxicarbonil
CCD	Cromatografia em camada delgada
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
COSY	Espectroscopia de correlação homonuclear
d	Dubleto
DCM	Diclorometano
dd	Duplo dubleto
ddd	Duplo duplo dubleto
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
<i>e.e.</i>	Excesso enantiomérico
HRMS	Espectroscopia de massas de alta resolução
ET	Estado de transição
FTIR	Infravermelho por transformada de Fourier
His	Histidina
HMBC	Correlação heteronuclear via múltiplas ligações
HOMO	Orbital molecular ocupado de mais alta energia
HSQC	Correlação heteronuclear de quantum simples
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LUMO	Orbital molecular desocupado de mais baixa energia

m	Multiplete
NMP	<i>N</i> -Metilpirrolidona
P.F.	Ponto de fusão
Phe	Fenilalanina
ppm	Partes por milhão
<i>r.d.</i>	Razão diastereoisomérica
R _g	Rendimento global
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio 1
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
s	Singleto
sat	Saturado
sl	Singleto largo
SOMO	Orbital molecular ocupado por um só elétron
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
t _R	Tempo de retenção
Tyr	Tirosina
Val	Valina

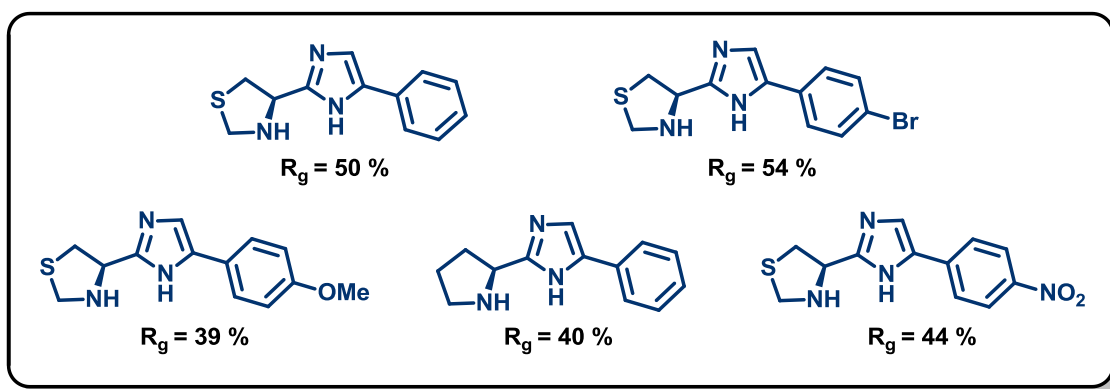
“Foi o tempo que dedicaste à tua rosa que a fez tão importante.”

Antoine de Saint-Exupéry

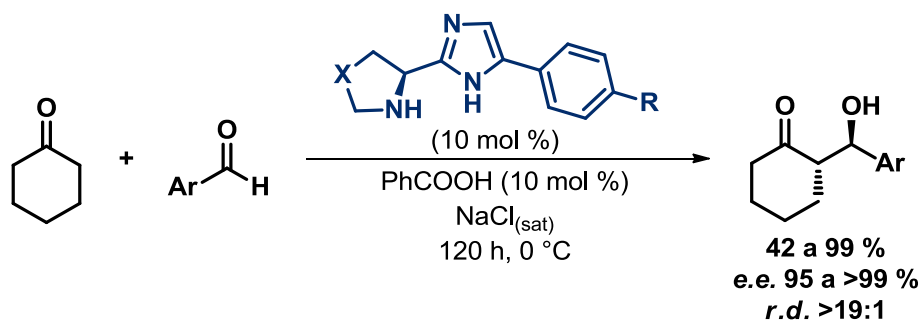
RESUMO

O desenvolvimento de novas metodologias para a síntese de compostos enantiomericamente puros é um dos grandes focos da pesquisa atual, devido à grande demanda por esses produtos na indústria moderna. Dentre essas, a organocatálise se estabeleceu como uma importante ferramenta, ao apresentar excelentes resultados aliados a uma série de vantagens ambientais e econômicas.

Neste trabalho foram sintetizados cinco catalisadores inéditos derivados de *L*-aminoácidos naturais, que possuem uma amina secundária e um heterociclo imidazol em sua estrutura. Os compostos foram obtidos por uma rota sintética simples, de cinco etapas, em rendimentos globais de 39 a 54 % sem a necessidade de purificação de nenhum dos intermediários.



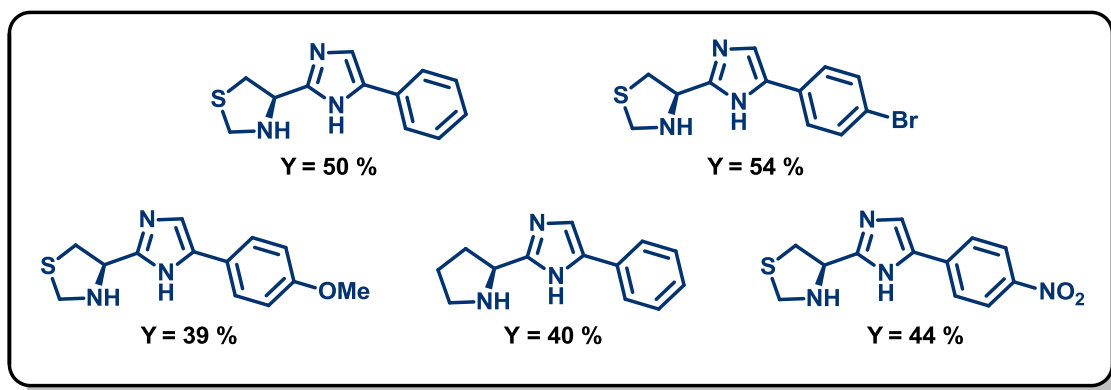
Os organocatalisadores comprovaram seu potencial ao promover a reação de adição aldólica direta entre ciclohexanona e diferentes aldeídos aromáticos. Os adutos aldólicos foram obtidos em rendimentos de moderados a excelentes (até 99 %), com a formação preferencial de um único estereoisômero (com excessos enantioméricos chegando a >99 % e razões diastereoisoméricas *anti/syn* ultrapassando 19:1).



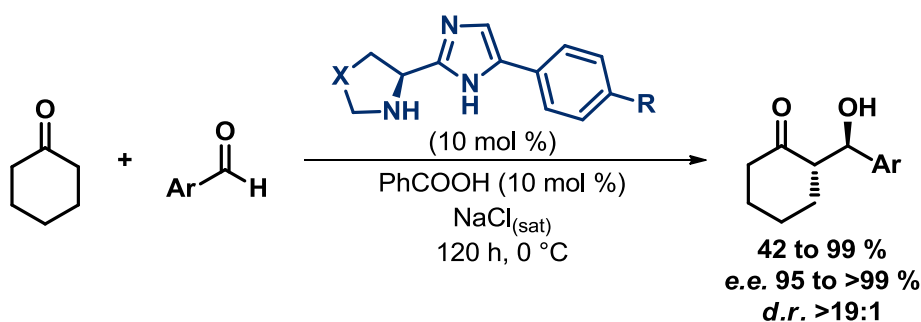
ABSTRACT

The development of new methodologies for the synthesis of enantiomerically pure compounds is of great interest in current research due to the large demand for these products in modern industry. Among these, organocatalysis has emerged as an important tool, once it has shown excellent results associated to a number of environmental and economic advantages.

In this work we synthesized five new catalysts derived from natural *L*-amino acids which have a secondary amine and an imidazole heterocycle in their structure. The compounds were obtained through a simple synthetic route, in five steps and overall yields from 39 to 54 %.



The organocatalysts proved their potential by promoting the direct aldol addition reaction between cyclohexanone and different aromatic aldehydes. The aldol adducts were obtained in moderate to excellent yields (up to 99%) with the preferential formation of a single stereoisomer (with enantiomeric excesses of up to >99 % and diastereoisomeric ratios *anti/syn* exceeding 19:1).



1. INTRODUÇÃO

A produção de compostos orgânicos de forma enantiosseletiva é um dos principais temas da pesquisa atual, devido ao grande interesse industrial despertado por substâncias enantiomericamente puras. Esse interesse se deve às diferentes propriedades que tais compostos apresentam, importantes nas áreas farmacêutica, agroquímica e de flavorizantes, por sua interação distinta com meios biológicos, e na área tecnológica, por agregar novas propriedades a materiais e dispositivos.^{1,2}

Essa diferença de resposta biológica pode ser observada, por exemplo, na distinção pelo olfato dos enantiômeros da Carvona. Enquanto a (*R*)-Carvona é responsável pelo odor da hortelã, a (*S*)-Carvona possui odor de cominho.³ Da mesma forma, os enantiômeros dos aminoácidos fenilalanina, leucina, tirosina e triptofano se distinguem pelo sabor: enquanto as formas L possuem sabor amargo, os isômeros D apresentam sabor adocicado (Figura 1).⁴

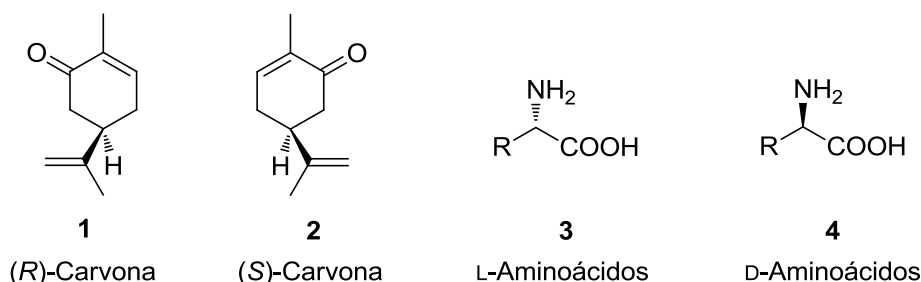


Figura 1. (*R*) e (*S*)-Carvona e L e D-aminoácidos.

Da mesma forma, muitos dos fármacos comercializados atualmente possuem enantiômeros com atividades biológicas distintas. O anti-inflamatório Ibuprofeno, por exemplo, tem sua forma (*S*) 160 vezes mais ativa que a forma (*R*).⁵ No caso da Metildopamina, apenas o enantiômero (*S*) é ativo no tratamento da hipertensão.⁶ Ainda mais relevante é o exemplo do fármaco Penicilamina, em que o isômero (*S*) é utilizado no tratamento de artrites reumáticas, esclerodermia e intoxicação por metais pesados, enquanto o isômero (*R*) é tóxico.⁷

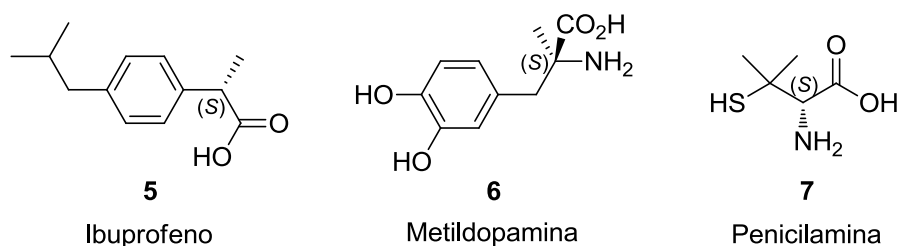


Figura 2. Fármacos cujos enantiômeros apresentam atividades biológicas distintas.

Sendo assim, a busca por compostos enantiomericamente enriquecidos motivou um grande desenvolvimento na síntese orgânica, com o surgimento de inúmeras metodologias para esse fim. Dentre essas, as reações que se utilizam da organocatálise – método em que se empregam compostos orgânicos livres de metal como catalisadores – se destacam tanto por seus excelentes resultados quanto pela versatilidade.^{2,8,9}

Um dos principais motivos para o desenvolvimento da organocatálise foram as vantagens que os compostos utilizados apresentam frente a outros tipos de catalisadores. Geralmente são derivados de produtos naturais (como aminoácidos, açúcares e alcalóides), e apresentam baixo custo, fácil obtenção e manipulação, descartando a necessidade de solventes anidros e atmosfera inerte. Além disso, a maioria dessas substâncias não é tóxica, o que diminui o impacto ambiental dos resíduos gerados.^{2,9}

Atualmente, essa nova área já está fundamentada dentro da síntese orgânica, tendo sido bastante explorada nos últimos anos.^{8,10} Diversos catalisadores foram sintetizados, com destaque para os derivados de aminoácidos naturais e compostos que apresentam heterociclos nitrogenados em sua estrutura. Muitas metodologias foram testadas, possibilitando o emprego da organocatálise em reações bastante complexas, inclusive na síntese de produtos naturais, em processos sequenciais, combinada ou não com outros métodos, utilizando novas tecnologias e solventes não convencionais.¹¹

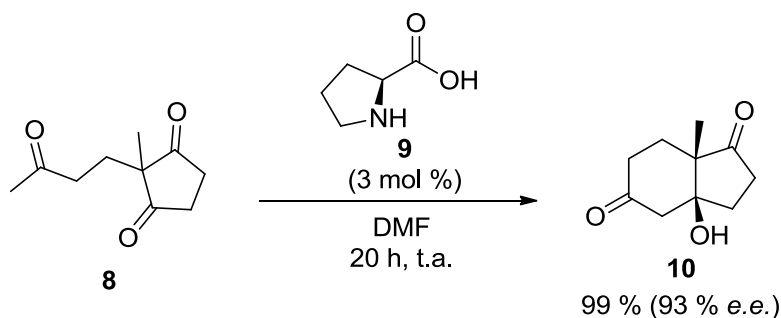
Contudo, ainda existe a necessidade de desenhar e sintetizar novos compostos que possam cobrir as deficiências existentes ou aumentar a eficiência e a seletividade em certas reações. Além disso, ainda existem diversas classes com grande potencial para a síntese assimétrica que foram pouco exploradas na organocatálise, podendo-se obter compostos que apresentem um desempenho superior.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 ORGANOCATÁLISE ASSIMÉTRICA

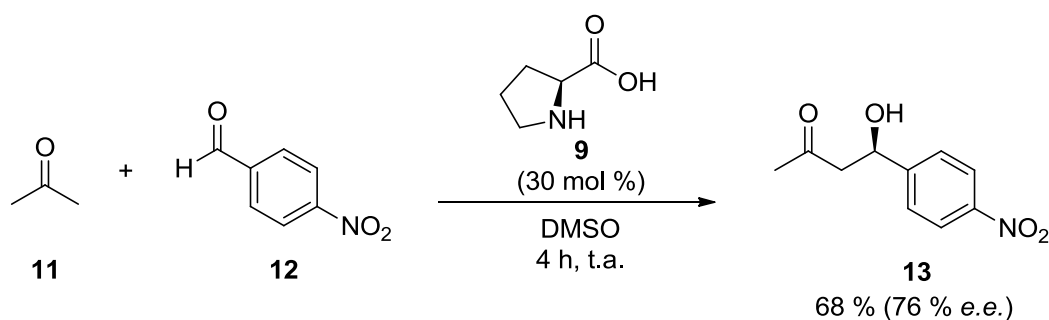
A primeira reação estereosseletiva organocatalisada foi reportada em 1912 por Bredig e Fiske, que obtiveram uma modesta enantiosseletividade na adição de ácido cianídrico ao benzaldeído catalisada pelos alcalóides quinina e quinidina.¹²

Na década de 1970, dois grupos industriais liderados por Hajos e Wiechert publicaram a primeira reação aldólica altamente enantiosseletiva utilizando como catalisador o aminoácido *L*-prolina (**9**).¹³ Nesta reação, que ficou conhecida como Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert, foram utilizados apenas 3 mol % de catalisador e o produto de adição aldólica intramolecular **10** foi obtido com alto rendimento (99%) e ótimo excesso enantiomérico (93%) (Esquema 1).



Esquema 1. Exemplo da reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

Apesar das publicações esporádicas utilizando catalisadores orgânicos ao longo do século passado, foi apenas nos anos 2000 que o ramo da organocatálise surgiu, graças a um grupo de relatos apresentados na época. Uma das principais contribuições foi de List, Lerner e Barbas III,¹⁴ que utilizou novamente a *L*-prolina e outros aminoácidos para catalisar uma série de reações aldólicas intermoleculares (Esquema 2). Com esse trabalho, ficou demonstrado que o modo de ação observado na reação de Hajos-Parrish não era restrito à mesma, podendo ser estendido para outras transformações. A partir desse momento, foi observado um crescimento exponencial no número de publicações envolvendo a organocatálise (Figura 3),¹⁵ com o desenvolvimento de novos catalisadores, metodologias e reações.^{8,16-21}



Esquema 2. Exemplo de reação aldólica organocatalisada realizada por List e colaboradores.



Figura 3. Número de publicações em organocatálise a cada ano.¹⁵

Um fator importante para o desenvolvimento da organocatálise foi a identificação de modos de ativação genéricos dos catalisadores, pois possibilitaram a criação de novas famílias de catalisadores com a mesma reatividade. Atualmente são estabelecidos cinco modos de ativação para reações organocatalisadas: catálise via imínio, catálise via enamina, catálise via SOMO, catálise via contra-íon e catálise via ligação de hidrogênio.⁸ Dentre esses se destaca a aminocatálise, baseada na formação de imínios e enaminas, que geralmente usa aminas secundárias quirais como catalisadores. O modo de atuação dos aminocatalisadores se assemelha bastante ao dos ácidos de Lewis, podendo então ser empregados nas reações tradicionalmente catalisadas pelos mesmos, como adições aldólicas, reações de Mannich, Michael, Diels-Alder e 1,3-dipolares.⁹

A ativação via aminocatálise se baseia na formação reversível de um íon imínio através da adição de uma amina, geralmente secundária, a um composto carbonílico.

Dessa forma, a energia do orbital molecular desocupado de mais baixa energia (LUMO) é efetivamente diminuída. No caso de sistemas π -conjugados (Figura 4a), essa redistribuição eletrônica causada pela formação do íon imínio ativa a posição β -carbonílica, facilitando a adição nucleofílica (ativação do LUMO). No caso de sistemas π -isolados (Figura 4b), essa diminuição da energia do LUMO aumenta a acidez dos hidrogênios α -carbonílicos. Isso leva a uma rápida desprotonação e à formação de uma enamina, equivalente nucleofílico de um enolato (ativação do HOMO).^{8,9}

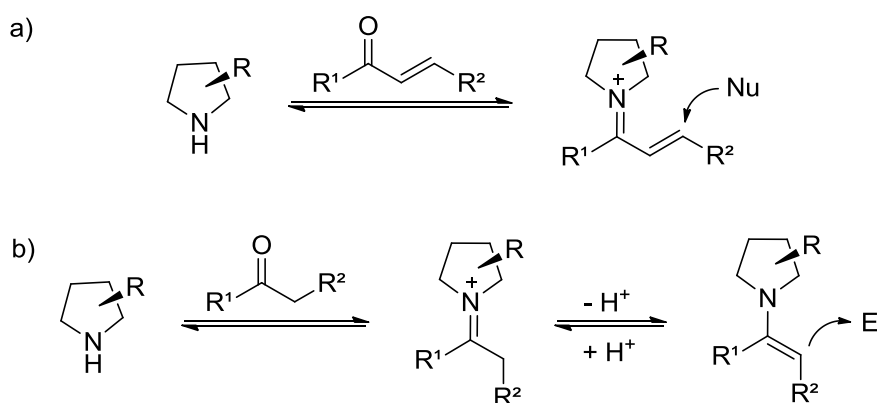
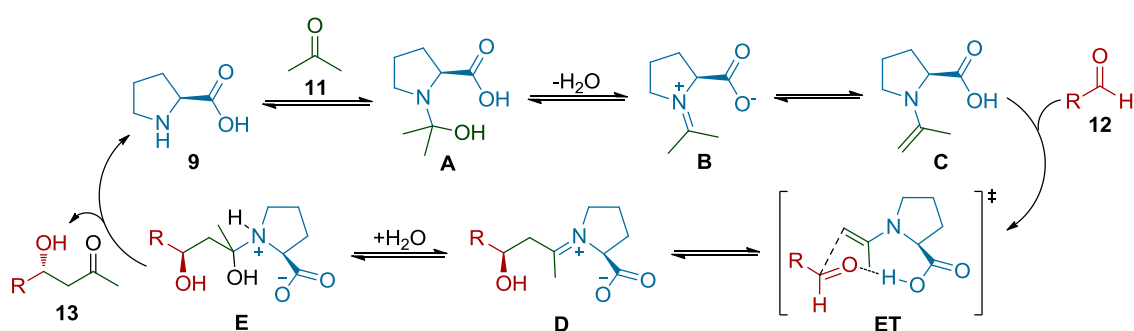


Figura 4. Modos de ativação realizados por aminocatalisadores: (a) via imínio e (b) via enamina.

Utilizando a catálise via enamina, já foram realizadas diversas funcionalizações no carbono α de aldeídos e cetonas, formando ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo. Já a catálise via imínio possibilitou a introdução assimétrica de muitos nucleófilos na posição β de aldeídos e cetonas insaturados. Esses modos de ativação são complementares, e podem inclusive atuar em uma mesma transformação, assim como podem se associar aos outros modos anteriormente descritos.^{8,9}

Existem, por exemplo, catalisadores bifuncionais em que uma porção do composto ativa o nucleófilo via enamina enquanto a outra ativa e orienta a aproximação do eletrófilo via ligação de hidrogênio.²² Esse é o caso do aminoácido *L*-prolina na reação aldólica intermolecular apresentada anteriormente (Esquema 2). No Esquema 3, é apresentado o mecanismo proposto para essa transformação. Inicialmente há a reação do nitrogênio da porção pirrolidina do catalisador **9** com o substrato carbonílico, gerando o íon imínio **B**. Rapidamente, uma desprotonação do carbono α leva à formação do intermediário nucleofílico enamina **C**. Então, a porção ácido carboxílico do composto, através de uma ligação de hidrogênio específica, ativa o eletrófilo e orienta a

aproximação do mesmo. Essa organização dos substratos leva à formação de um estado de transição (**ET**) bastante estruturado. Além disso, a formação da ligação entre a enamina e o eletrófilo ocorre simultaneamente à transferência de hidrogênio do ácido carboxílico, que se dá de forma *anti* à ligação dupla da *E*-enamina. A seletividade facial do processo é controlada pelo posicionamento do substituinte aromático do aldeído, bastante volumoso, de forma a diminuir a interação com os demais grupos. Assim, após hidrólise do íon imínio, são gerados produtos aldólicos com altas estereosseletividades.⁹ Esse mecanismo foi extensamente estudado, sendo suportado por evidências experimentais e teóricas,²³ apesar de outras hipóteses serem consideradas.²⁴



Esquema 3. Mecanismo proposto para a adição aldólica intermolecular catalisada por *L*-prolina.⁹

Muitas das metodologias desenvolvidas na organocatálise envolvem reações de adição aldólica. Essa reação é um dos métodos mais importantes para a formação de ligações carbono-carbono, devido a sua versatilidade e utilidade na construção de blocos quirais para a síntese de moléculas estruturalmente complexas, como produtos naturais e fármacos.²⁵ O processo une dois substratos carbonílicos para formar β -hidroxicetonas, e apresenta diversos desafios em termos de quimio-, regio-, diastereo- e enantiosseletividades,²⁶ o que estimulou o emprego de diversos organocatalisadores diferentes para controlar o produto formado (Figura 5).²⁵

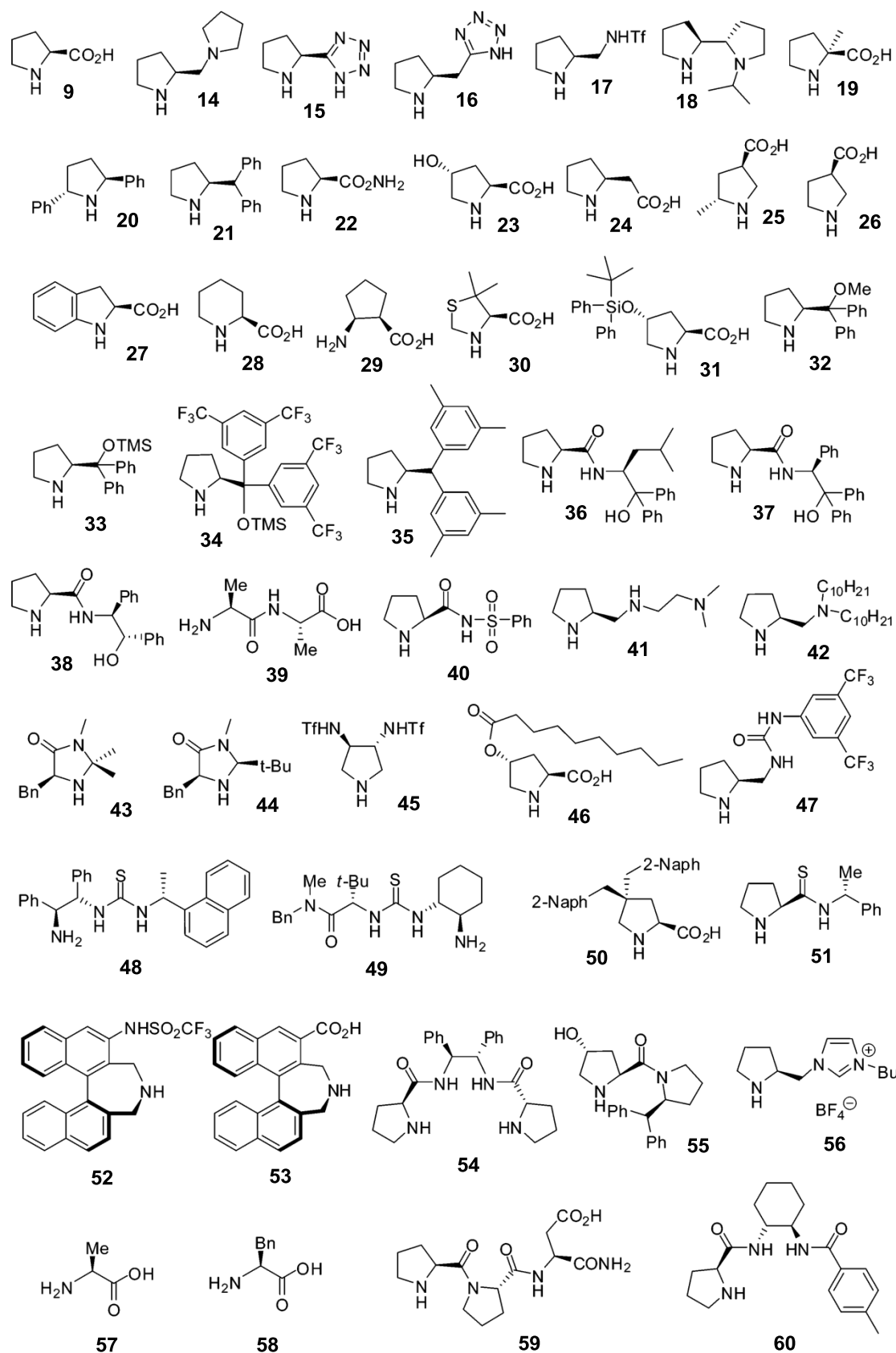


Figura 5. Exemplos de organocatalisadores utilizados na reação de adição aldólica.

2.2 HETEROCICLOS NITROGENADOS

Os heterociclos nitrogenados estão presentes na grande maioria dos organocatalisadores já utilizados, tendo a *L*-prolina recebido grande destaque nessa área.^{9,27} Seus análogos tiazolidínicos e oxazolidínicos, que podem ser obtidos a partir de *L*-aminoácidos, foram pouco explorados na organocatálise até então.

A tiazolidina, anel de cinco membros que pode ser derivado da *L*-cisteína, é um heterociclo de grande importância na área medicinal, estando presente em diversos compostos que apresentam atividade biológica (Figura 6).²⁸ Dentro da catálise assimétrica, compostos contendo o ciclo tiazolidínico já foram bastante explorados como ligantes em catálise metálica, apresentando excelentes resultados.²⁹ Além disso, os raros exemplos existentes na organocatálise se mostraram bastante promissores.

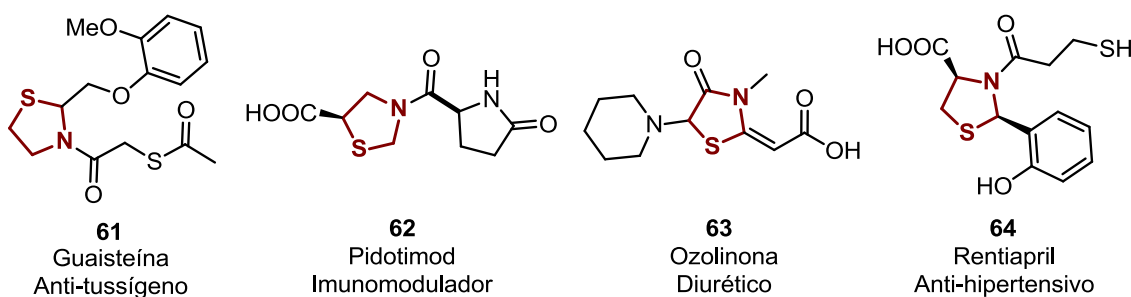
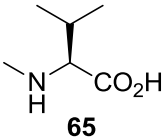
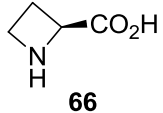
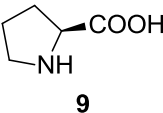
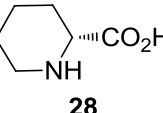
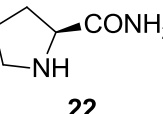
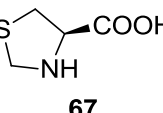


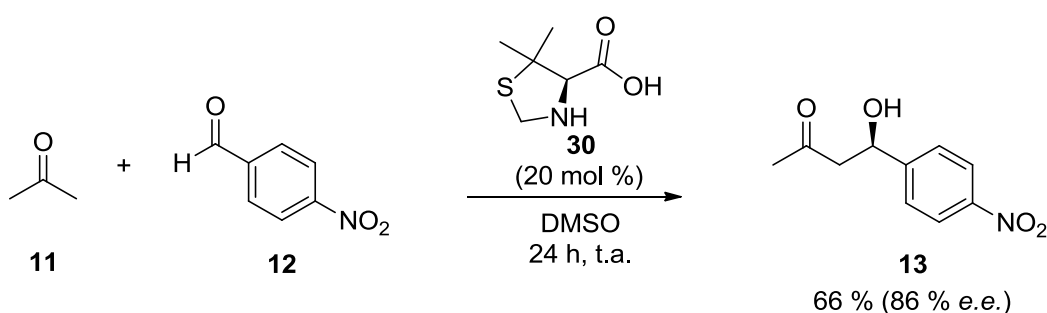
Figura 6. Exemplos de estruturas contendo o ciclo tiazolidínico na área medicinal.

No trabalho publicado por List em 2000,¹⁴ outros aminoácidos e derivados foram testados além da prolina na catálise de adição aldólica (Tabela I). O ácido tiazolidínico (**67**, entrada 10) mostrou seu potencial, apresentando rendimento e seletividade muito próximos àqueles obtidos pela prolina. No mesmo trabalho foi demonstrado que aminas secundárias são superiores às primárias nesse tipo de catálise, visto que os *L*-aminoácidos histidina, valina, tirosina e fenilalanina não induziram seletividade no produto aldólico (Tabela I, entradas 1-4).

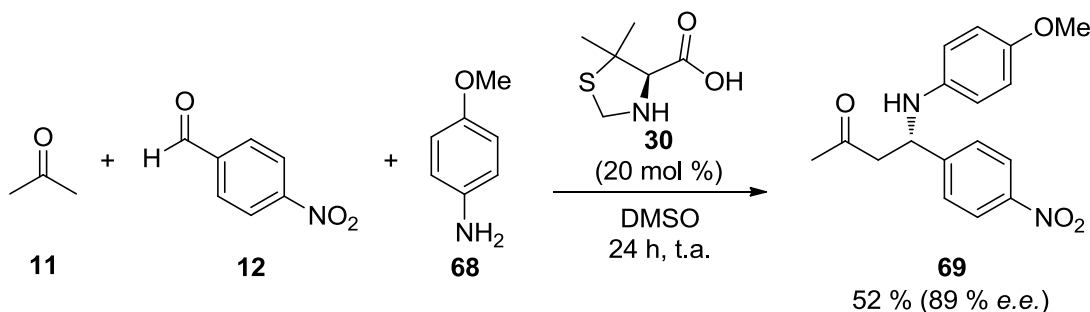
Tabela I. Diferentes organocatalisadores testados por List na adição aldólica direta entre *p*-nitrobenzaldeído e acetona.

Entrada	Catalisador	Rendimento (%)	<i>e.e.</i> (%)
1	L-His	<10	n.d.
2	L-Val	<10	n.d.
3	L-Tyr	<10	n.d.
4	L-Phe	<10	n.d.
5	 65	<10	n.d.
6	 66	55	40
7	 9	68	76
8	 28	<10	n.d.
9	 22	<10	n.d.
10	 67	67	73

Em 2001, Barbas III³⁰ também relatou a utilização de alguns derivados tiazolidínicos na reação aldólica, sendo que apenas o composto **30** (Esquema 4) levou à formação do produto **13** com rendimento moderado (66%) e *e.e.* maior que o apresentado pela prolina (86%). Esse composto foi ainda comparado à prolina em outros exemplos da adição aldólica, utilizando diferentes cetonas e aldeídos, e resultados similares ou superiores foram obtidos na maioria dos casos. No mesmo ano, o grupo reportou o uso do composto **30** na reação de Mannich,³¹ levando à formação dos produtos com rendimentos moderados e mais uma vez apresentando melhor seletividade que a prolina, com *e.e.* de até 89% (Esquema 5).

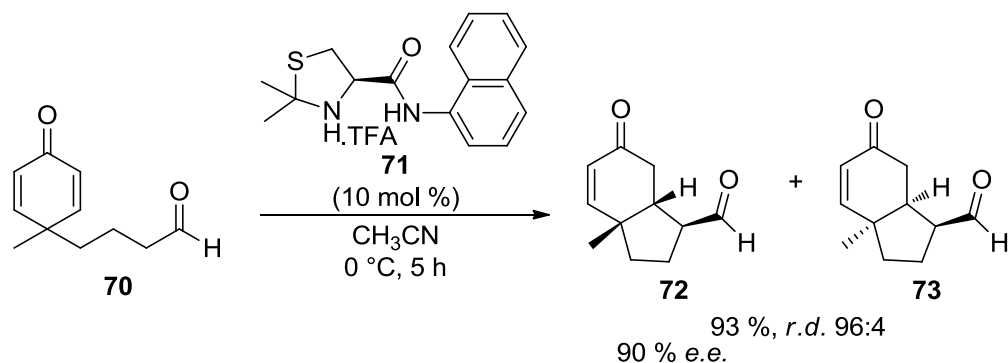


Esquema 4. Derivado tiazolidínico utilizado na catálise de adições aldólicas.



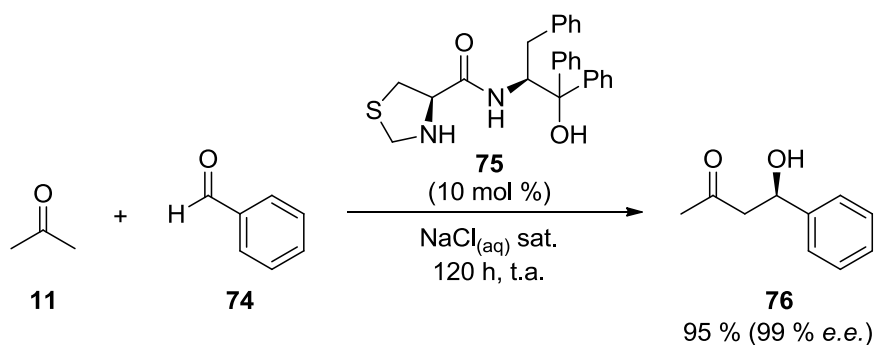
Esquema 5. Reação de Mannich tricomponente catalisada por um derivado tiazolidínico.

Desde então, poucos exemplos de derivados tiazolidínicos na organocatálise foram reportados. Em 2005,³² o composto **71** foi utilizado em uma reação de Michael intramolecular, gerando produtos com excelentes enantio- e diastereosseletividades (Esquema 6). Um ano depois, o ácido tiazolidínico e seu derivado dimetilado foram utilizados na síntese de derivados de carboidratos em meio aquoso, gerando os produtos com excelente enantiosseletividade.³³



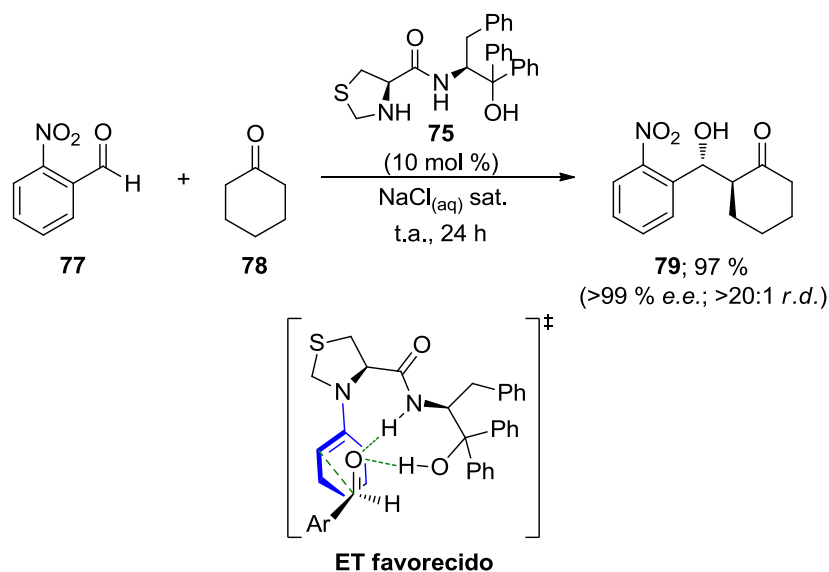
Esquema 6. Reação de Michael intramolecular catalisada por derivado tiazolidínico.

Em 2010, nosso grupo de pesquisa reportou a síntese de uma nova classe de organocatalisadores, derivados de diferentes aminoácidos, que contém o grupo tiazolidina.³⁴ Esses compostos foram empregados na reação de adição aldólica entre acetona e diferentes aldeídos, e os produtos foram obtidos com rendimentos e enantiosseletividades de moderados a excelentes (Esquema 7).



Esquema 7. Adição aldólica catalisada por tiazolidina-carboxamidas.

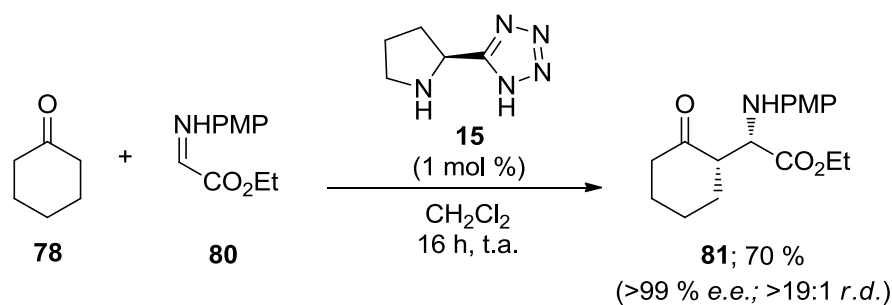
Em 2015,³⁵ essa mesma classe de catalisadores foi empregada na adição aldólica entre cetonas cíclicas e aldeídos aromáticos (Esquema 8). Nessas reações, há controle da estereoquímica dos dois centros assimétricos formados, e apenas um dos quatro possíveis estereoisômeros é formado. O estado de transição proposto expõe a bifuncionalidade do catalisador, que ativa o nucleófilo via enamina e ativa e orienta o eletrófilo via ligação de hidrogênio.



Esquema 8. Atuação de tiazolidina-carboxamidas na adição aldólica de cetonas cíclicas a aldeídos aromáticos.

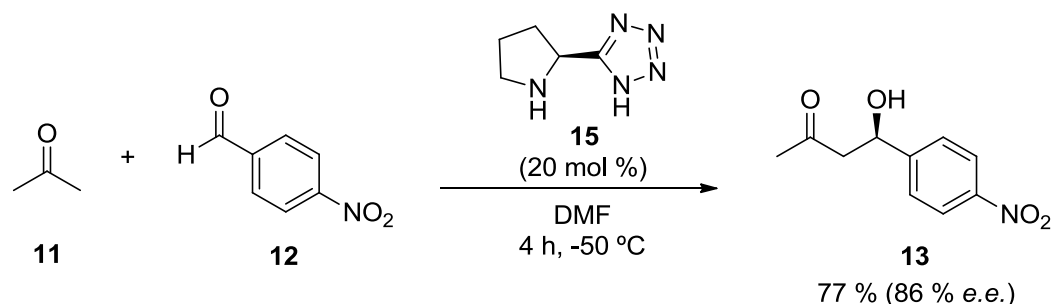
Os heterociclos aromáticos também vêm ganhando destaque na área na última década. Os azóis, especificamente, são bastante utilizados na química medicinal como bioisómeros de ácidos carboxílicos, pois retêm as propriedades dos ácidos enquanto proporcionam outras, como maior solubilidade.³⁶ O mesmo tipo de substituição foi realizada na organocatálise, apresentando resultados bastante relevantes.

A primeira ocorrência desses ciclos como organocatalisadores foi em 2004, quando o uso das tetrazol-pirrolidinas na catálise de reações assimétricas foi reportado por três grupos diferentes. Ley e colaboradores³⁶ apresentaram resultados preliminares do uso deste composto em reações de Mannich utilizando cetonas e glioxilinas protegidos, e os produtos foram obtidos com bons rendimentos e excelente estereosseletividade (Esquema 9). Os autores apontaram ainda a maior solubilidade do catalisadores comparados à prolina, visto que a reação pôde ser realizada em diclorometano.



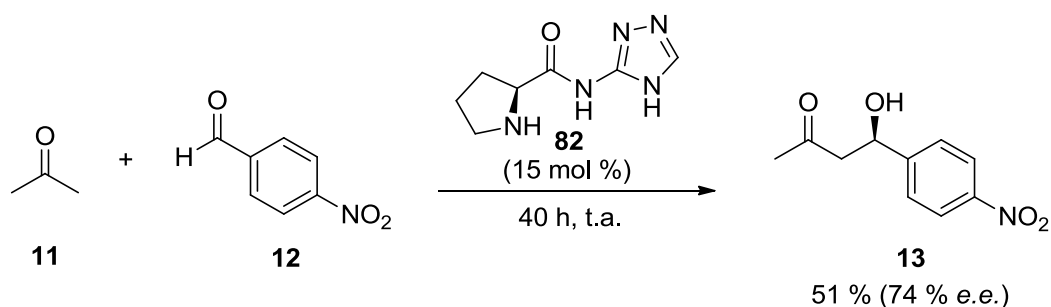
Esquema 9. Reação de Mannich catalisada por tetrazol-pirrolidina.

Logo depois, Hartikka e Arvidsson³⁷ comprovaram a versatilidade do catalisador **15** ao utilizá-lo em reações de adição aldólica entre acetona e *p*-nitrobenzaldeído, gerando o aduto aldólico **13** com bons rendimentos e bons excessos enantioméricos (Esquema 10). A troca do ácido carboxílico pelo grupo tetrazol foi feita baseada no menor pKa apresentado pelo heterociclo, que aumentaria a reatividade do mesmo. O composto foi testado ainda em adições aldólicas envolvendo tricloroacetaldeído³⁸ e em adições de Michael.³⁹



Esquema 10. Adição aldólica catalisada por tetrazol-pirrolidinas.

Outro tipo de heterociclo aromático recentemente utilizado na organocatálise foi o triazol. Liu e colaboradores⁴⁰ reportaram o uso de prolilamida-triazóis em adições aldólicas de acetona a aldeídos aromáticos, obtendo rendimentos e excessos enantioméricos modestos (Esquema 11), porém superiores aos obtidos com a prolina.



Esquema 11. Aplicação de prolilamida-triazois em adições aldólicas.

O imidazol, ainda pouco explorado na organocatálise, é um fragmento encontrado em diversos produtos naturais (Figura 7a), como o aminoácido histidina, estando envolvido em vários processos metabólicos importantes. Assim, essa classe de heterociclos é bastante pesquisada na área medicinal⁴¹ (Figura 7b), além de ser utilizada na síntese de compostos orgânicos.⁴²

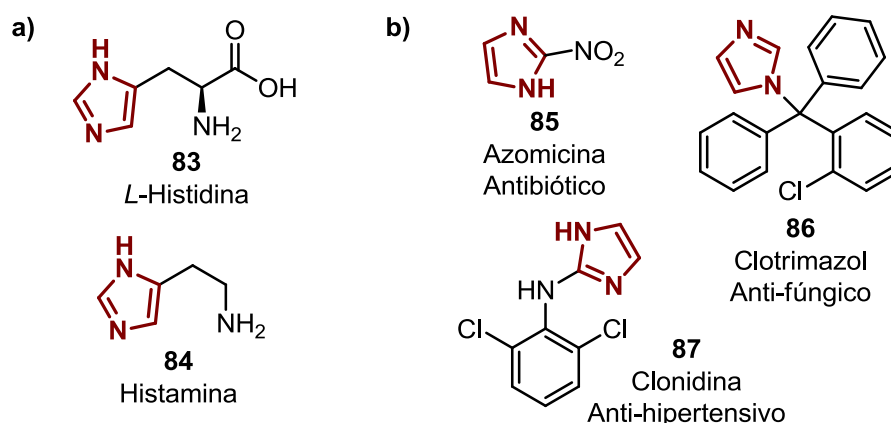
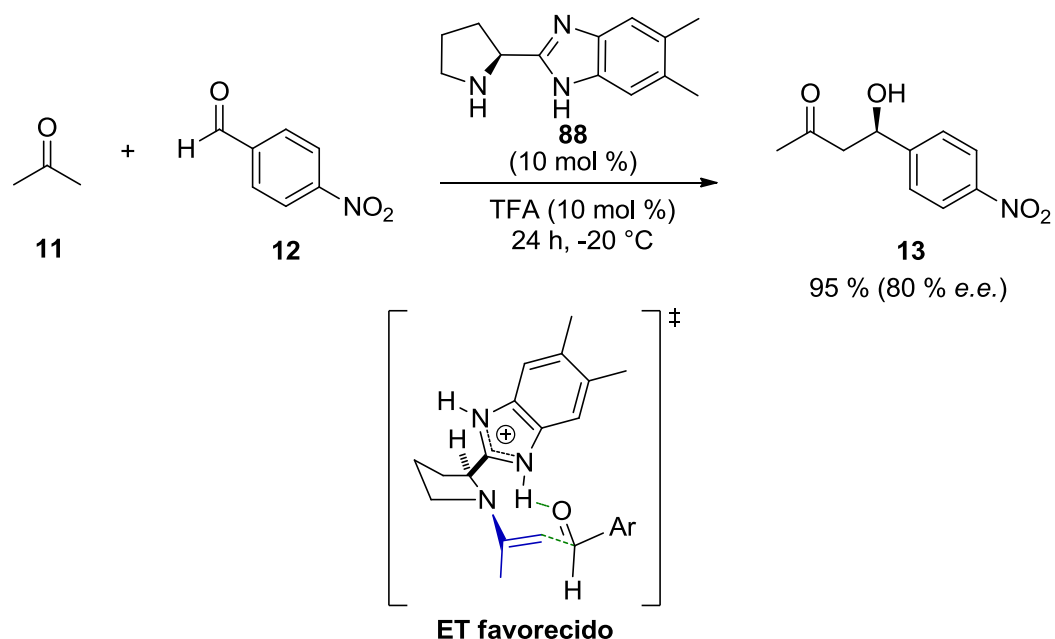


Figura 7. Exemplos de estruturas contendo o ciclo imidazol na natureza (a) e na área medicinal (b).

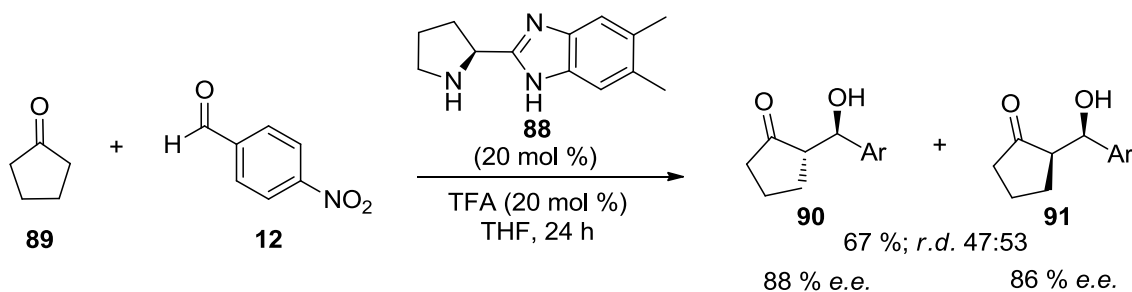
O imidazol é uma estrutura anfótera, podendo se comportar como ácido ou como base. Por isso, é possível encontrar, dentro da organocatálise, exemplos de imidazol como porção básica⁴³ ou como doador de ligações de hidrogênio em catalisadores bifuncionais.⁴⁴

Os primeiros exemplos de organocatalisadores que aliam a acidez do imidazol com a aminocatálise promovida pela pirrolidina utilizam benzimidazois. Em 2004,⁴⁵ uma benzimidazol-pirrolidina foi utilizada na catálise da adição aldólica entre acetona e *p*-nitrobenzaldeído (Esquema 12). O produto foi obtido com enantiosseletividade moderada, e os autores propuseram um estado de transição para o processo.



Esquema 12. Adição aldólica catalisada por uma benzimidazol-pirrolidina.

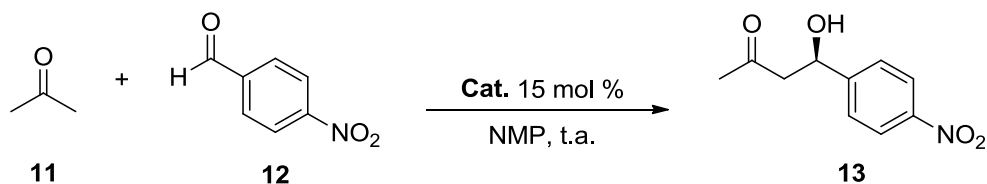
A mesma metodologia foi aplicada utilizando-se ciclopentanona como nucleófilo, porém o catalisador não foi capaz de controlar a diastereosseletividade do produto final (Esquema 13).

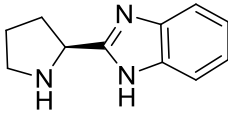
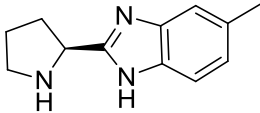
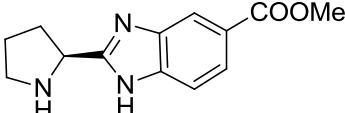


Esquema 13. Adição aldólica catalisada por benzimidazol-pirrolidina utilizando ciclopentanona.

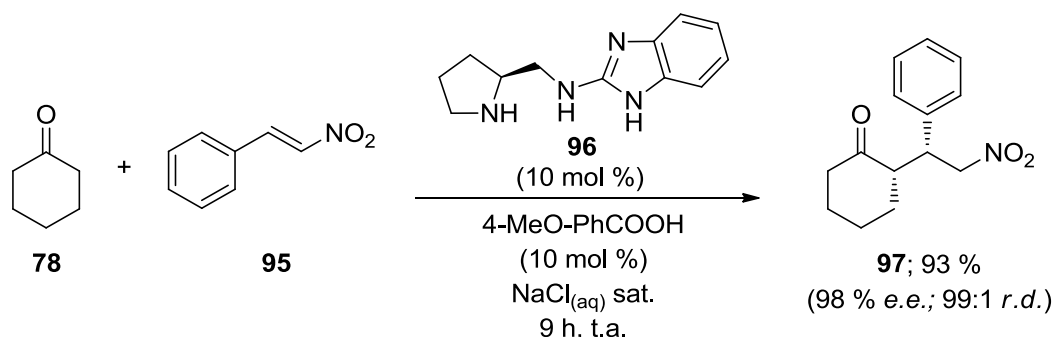
As benzimidazol-pirrolidinas voltaram a ser utilizadas em 2007,⁴⁶ em reações de adição de Michael e aldol (Tabela II). Os autores variaram os substituintes do benzimidazol, mostrando que tanto o rendimento quanto a seletividade da reação dependem da acidez do hidrogênio imidazólico, responsável pela ativação do aldeído.

Tabela II. Utilização de benzimidazol-pirrolidinas na catálise da reação aldólica entre acetona e *p*-nitrobenzaldeído.



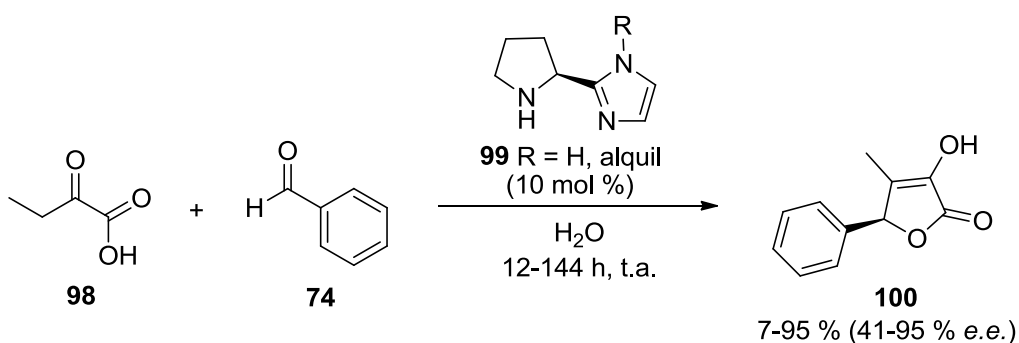
Entrada	Catalisador	Tempo (h)	Rendimento (%)	<i>e.e.</i> (%)
1	 92	4	85	42
2	 93	3	77	24
3	 94	2	93	46

Em 2011, compostos contendo o grupo pirrolidina e aminobenzimidazóis foram utilizados na catálise de adições de Michael.⁴⁷ As reações, que tiveram como solvente solução aquosa saturada de cloreto de sódio, levaram aos produtos com ótimos rendimentos e estereosseletividades (Esquema 14). Os autores sugerem que a catálise ocorre com o estabelecimento de uma dupla ligação de hidrogênio, semelhante à que ocorre com as tioureias.



Esquema 14. Utilização de pirrolidina-aminobenzimidazóis na catálise de adições de Michael.

Recentemente, Li, Liu e colaboradores reportaram o uso de imidazol-pirrolidinas como catalisadores na síntese de ácidos isotetrônicos em emulsão⁴⁸ (Esquema 15). Os melhores resultados, em termos de rendimento e estereosseletividade, se deram quando o nitrogênio imidazólico estava ligado a uma cadeia alquílica extensa, o que diminui a solubilidade do composto em água e torna a catálise na interface da emulsão mais eficiente. Esse é o único trabalho até então que reporta essa classe de compostos como organocatalisadores.



Esquema 15. Utilização de imidazol-pirrolidinas como organocatalisadores.

Dessa forma, a síntese de compostos contendo tanto o núcleo tiazolidina quanto o núcleo imidazol se justifica pelos excelentes resultados obtidos por estes grupos anteriormente. A junção da capacidade do heterociclo tiazolidina como aminocatalisador com a acidez do hidrogênio do grupo imidazol irá gerar estruturas com grande potencial de aplicação na organocatálise, podendo promover diversas reações orgânicas com grande controle estereoquímico.

3. OBJETIVOS

O objetivo principal do trabalho é a síntese de novos compostos quirais derivados de *L*-aminoácidos naturais (Figura 8), que possuem potencial para atuar como organocatalisadores bifuncionais.

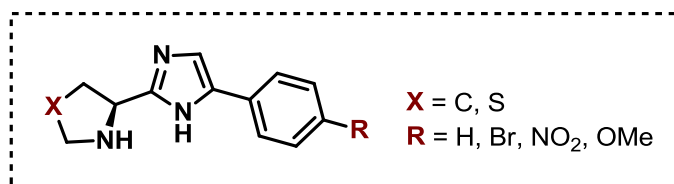
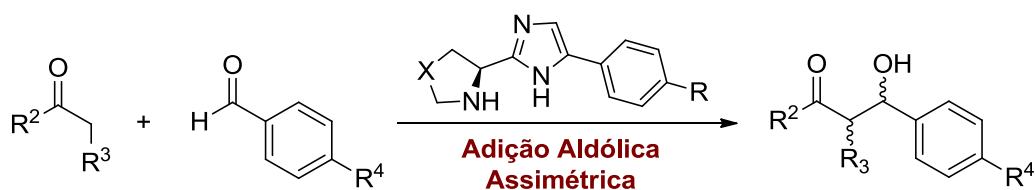


Figura 8. Estrutura genérica para os potenciais organocatalisadores propostos.

Pretende-se ainda aplicar os compostos sintetizados em reações de adição aldólica direta assimétrica entre aldeídos e cetonas (Esquema 16), pelas quais pode-se ter acesso a compostos oxigenados em posições 1,3, amplamente utilizados na síntese de fármacos e produtos naturais. Com esses testes, pode-se estudar a influência das diferentes modificações estruturais realizadas nos catalisadores nos resultados obtidos.

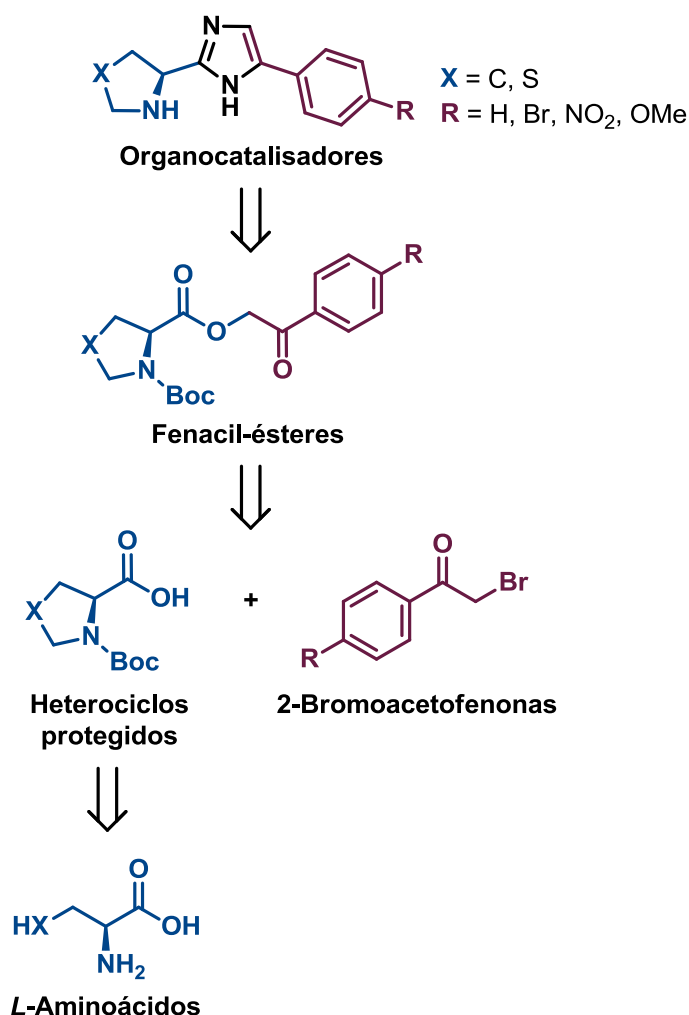


Esquema 16. Reação de adição aldólica assimétrica proposta.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. SÍNTESE DOS POTENCIAIS CATALISADORES

A análise retrossintética dos compostos objetivados apresentada no Esquema 17 mostra que os mesmos podem ser obtidos por uma reação de ciclização a partir de fenacil-ésteres. Por sua vez, esses fenacil-ésteres podem ser facilmente sintetizados por uma reação de substituição entre heterociclos N-Boc protegidos e 2-bromoacetofenonas. A preparação dos heterociclos pode ser feita a partir de *L*-aminoácidos naturais, passando por etapas de ciclização e desproteção.



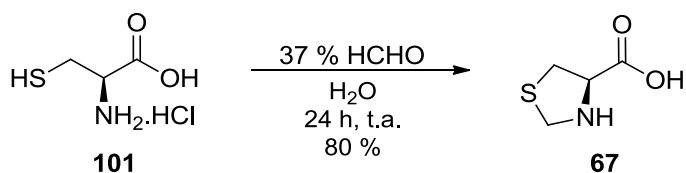
Esquema 17. Análise retrossintética dos potenciais organocatalisadores.

A síntese linear proposta é de simples execução e bastante viável, gerando estruturas complexas e funcionalizadas em apenas cinco etapas. O tipo de material de

partida utilizado permite diversas modificações na estrutura principal e nos grupos laterais dos compostos, levando-se em consideração os diversos aminoácidos disponíveis na natureza e a diversidade estrutural das acetofenonas. Essa característica é relevante na síntese de potenciais organocatalisadores, pois a modulação da estrutura pode levar a estados de transição mais organizados e rígidos, e por consequência a um melhor controle estereoquímico.

A primeira etapa da síntese diz respeito à ciclização do aminoácido *L*-cisteína. Essa etapa é importante para a obtenção de uma amina secundária em um ciclo rígido de cinco membros, pontos que já se mostraram importantes no desenho e na eficiência de organocatalisadores.¹⁴ A escolha do formaldeído, e não de outros compostos carbonílicos, para realizar a ciclização se deu para que não houvesse impedimento estérico próximo ao grupo responsável pela aminocatálise, o que diminuiria a disponibilidade do mesmo para a reação com o substrato.

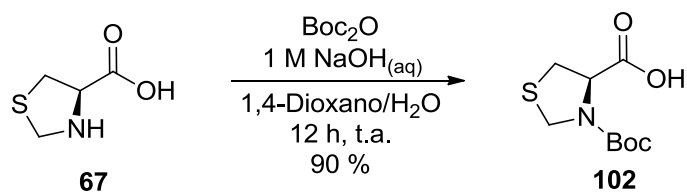
Para a obtenção do heterociclo tiazolidínico **67**, o aminoácido *L*-cisteína em forma de cloridrato foi reagido com formaldeído em água,^{29c,49} com rendimento de 80 % (Esquema 18).



Esquema 18. Obtenção do heterociclo tiazolidínico.

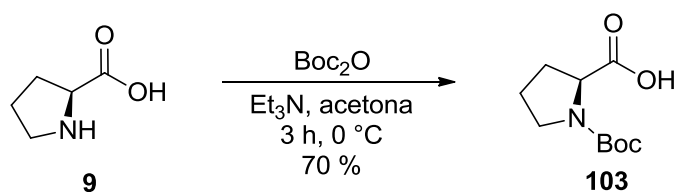
Após a ciclização, foi necessária a proteção do nitrogênio do heterociclo, para que o mesmo não interferisse nas próximas etapas da síntese. O grupo protetor escolhido foi o Boc, devido a sua estabilidade frente às condições básicas utilizadas posteriormente e por sua fácil remoção em meios ácidos.

O ácido tiazolidínico formado foi então submetido à proteção com Boc_2O . Essa reação foi realizada com di-*tert*-butildicarbonato em solução aquosa de hidróxido de sódio e 1,4-dioxano,⁴⁹ e o produto **102** foi obtido com 90 % de rendimento (Esquema 19).



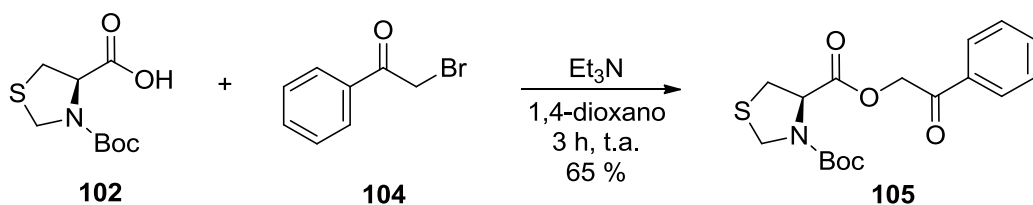
Esquema 19. Obtenção da tiazolidina N-Boc protegida.

A *L*-prolina, que já é cíclica, passou apenas pelo processo de proteção, utilizando trietilamina e di-*tert*-butildicarbonato em acetona,⁵⁰ e o produto **103** foi obtido com 70 % de rendimento (Esquema 20).



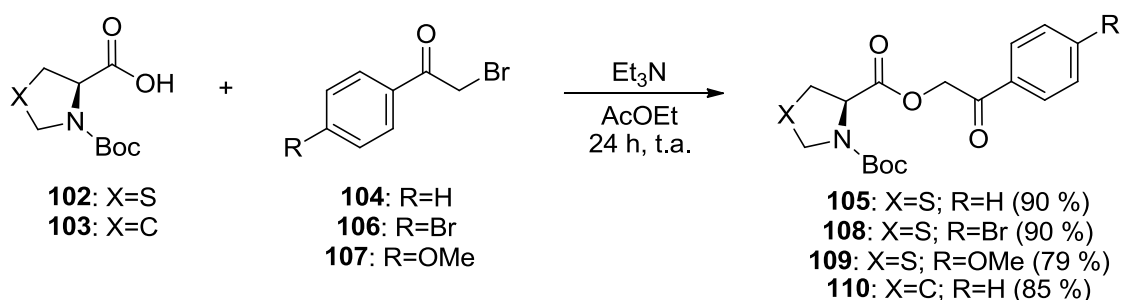
Esquema 20. Proteção do aminoácido *L*-prolina.

A metodologia escolhida para obtenção do heterociclo imidazol exige que os aminoácidos sejam primeiro transformados em fenacil-ésteres. Para isso, os mesmos foram submetidos a reações de substituição com 2-bromoacetofenonas, substituídas ou não. A primeira metodologia testada utilizou trietilamina em 1,4-dioxano,⁵¹ e o produto **105** foi gerado com 65 % de rendimento (Esquema 21).



Esquema 21. Obtenção do fenacil-éster **105**.

Visando melhorar o rendimento desta transformação, uma variação da metodologia foi estudada,⁵¹ empregando acetato de etila como solvente e aumentando o tempo reacional para 24 h. O rendimento obtido para o composto **105** foi incrementado para 90 %, sendo desta forma este método escolhido para sintetizar os demais fenacil-ésteres **108** a **110** (Esquema 22).



Esquema 22. Obtenção dos ésteres **105**, **108**, **109** e **110**.

O espectro de RMN ^1H (Figura 9), referente ao composto **105**, evidencia a formação do éster. A título de exemplo, será realizada a atribuição de sinais para este composto, como representante dos fenacil-ésteres. Entre 8,00 e 7,40 ppm encontram-se os sinais característicos ao sistema aromático da molécula. Em 7,90 ppm há um dubleto ($J = 7,6$ Hz) com integração para dois hidrogênios referente aos hidrogênios em *orto* da fenila. Em 7,62 ppm encontra-se um tripleto ($J = 7,2$ Hz), com integração para um hidrogênio, atribuído ao hidrogênio em *para*. Outro tripleto ($J = 7,4$ Hz) pode ser observado em 7,49 ppm, referente aos dois hidrogênios em *meta*. Centrados em 5,58 ($J = 16,3$ Hz), 5,47 ($J = 16,4$ Hz), 5,36 ($J = 16,1$ Hz) e 5,26 ($J = 16,4$ Hz) encontram-se quatro dubletos, referentes aos dois hidrogênios ligados ao carbono vizinho ao grupo fenacil. Esse conjunto de sinais se dá pela presença de dois confôrmeros da molécula, diferenciados pela conformação do grupo Boc.⁵¹ Da mesma forma, o hidrogênio ligado ao carbono estereogênico aparece como dois multipletos entre 5,05 e 4,78 ppm. Os hidrogênios do carbono cetálico, situado entre o enxofre e o nitrogênio, são observados como dois dubletos (8,5 Hz) em 4,66 ppm e um multipletos entre 4,57 e 4,45 ppm. Os hidrogênios do carbono vizinho ao centro assimétrico podem ser vistos como um multipletos com integração para dois hidrogênios entre 3,55 e 3,35 ppm. Finalmente, em 1,5 ppm encontra-se um singletos com integração para nove hidrogênios, referente aos hidrogênios do grupo Boc.

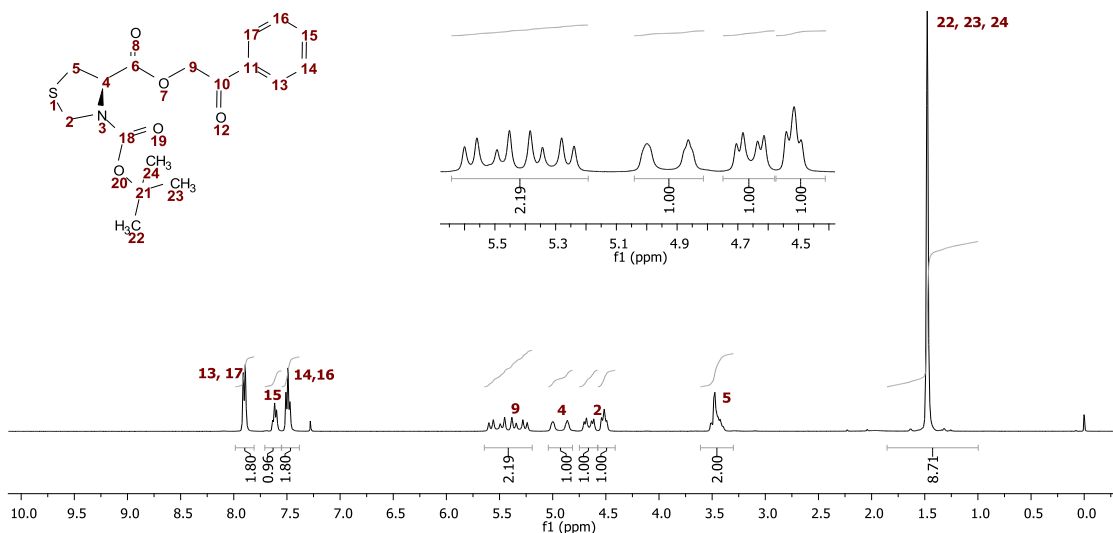
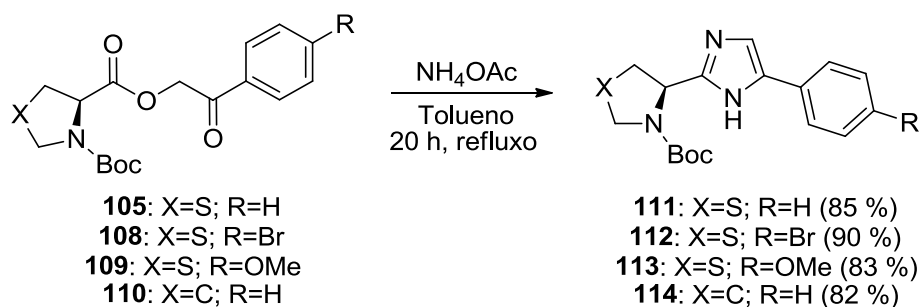


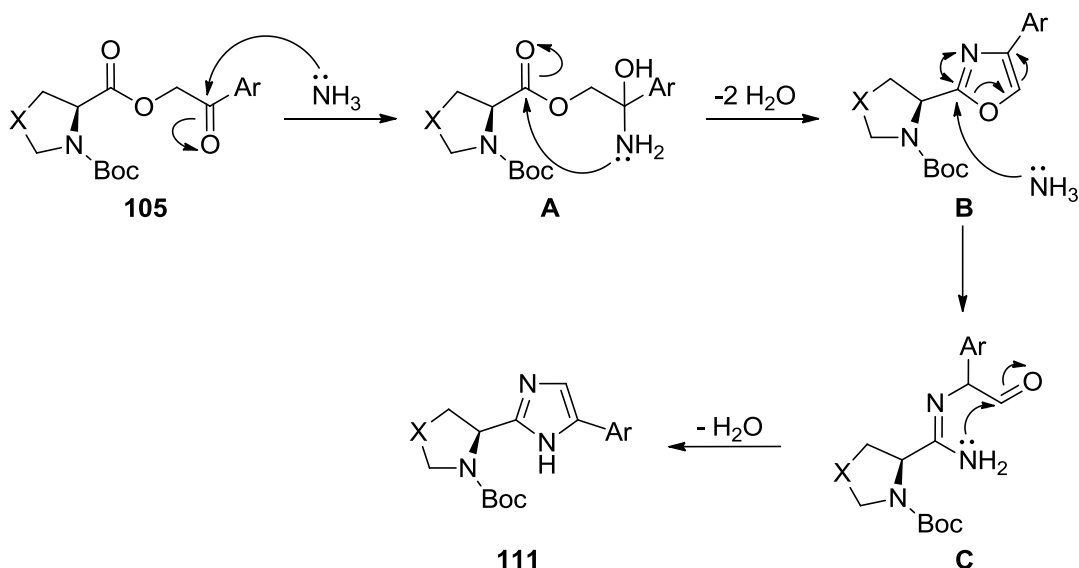
Figura 9. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto **105**.

Então, os ésteres sintetizados foram ciclizados, gerando o heterociclo imidazol, utilizando-se acetato de amônio em tolueno⁵² (Esquema 23), gerando os compostos **111** a **114** com rendimentos de 82 a 90 %.



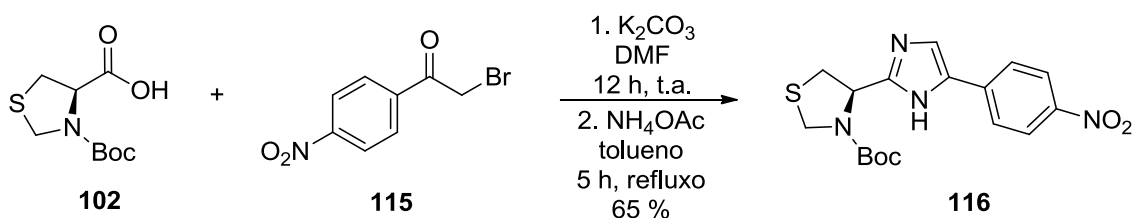
Esquema 23. Formação do heterociclo imidazol.

O mecanismo proposto para essa reação, exemplificado no Esquema 24 pelo composto **111**, passa por um intermediário oxazol (**B**), gerado pelo ataque da amônia à cetona presente no fenacil-éster, seguido de uma ciclização intramolecular. Esse intermediário sofre o ataque de mais uma molécula de amônia, e uma nova reação intramolecular dá origem ao heterociclo imidazol.



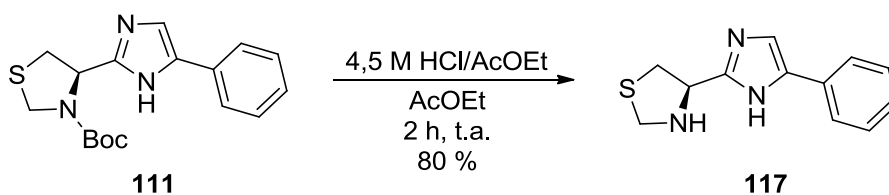
Esquema 24. Mecanismo proposto para a formação do heterociclo imidazol.

Para a obtenção do composto contendo o substituinte nitro, outra metodologia foi testada, em que o fenacil-éster é formado com a utilização de carbonato de potássio em DMF e submetido à ciclização sem ser isolado.⁵³ O produto **116** foi obtido com 65 % de rendimento (Esquema 25), demonstrando que essa também é uma rota viável para a obtenção desses compostos.



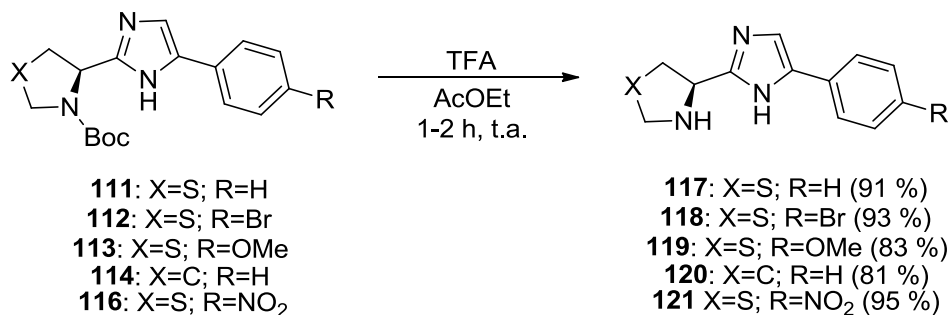
Esquema 25. Obtenção do composto **116**.

O próximo passo foi a remoção do grupo protetor Boc, visto que a amina livre é extremamente importante para a catálise. Primeiramente foi testada uma metodologia com ácido clorídrico em acetato de etila^{50a} (Esquema 26), que gerou o produto final **117** com rendimento de 80 %.



Esquema 26. Remoção do grupo Boc com ácido clorídrico.

Apesar do método anterior ter se mostrado eficiente na obtenção do produto, a quantidade significativa de material de partida restante dificultou sua purificação. Sendo assim, foi testado um novo método com ácido trifluoroacético em acetato de etila⁵⁴ (Esquema 27), gerando os compostos finais **117-121** com rendimentos de 85 a 98 %.



Esquema 27. Remoção do grupo Boc com ácido trifluoroacético.

Desta forma, foram obtidos cinco potenciais organocatalisadores em uma rota sintética robusta, rápida e extremamente eficiente em rendimentos globais de síntese que variaram de 39 a 54 % (Figura 10). É importante salientar, que através desta nova metodologia, os compostos finais foram obtidos sem a necessidade de purificação de nenhum dos intermediários, o que é muito importante para o rápido desenvolvimento de metodologias de obtenção de compostos enantiomericamente enriquecidos.

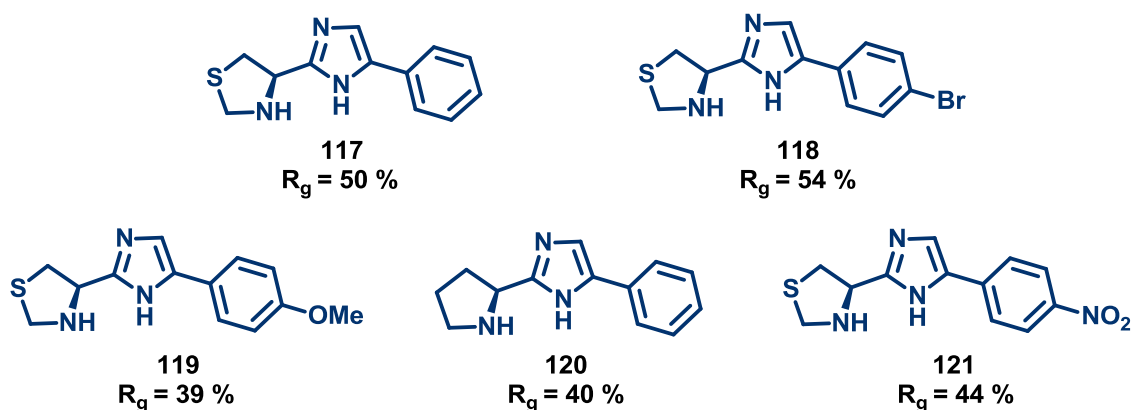


Figura 10. Estrutura dos potenciais organocatalisadores sintetizados.

Os potenciais organocatalisadores obtidos foram caracterizados por RMN ^1H , RMN ^{13}C , IV, HRMS, PF e $[\alpha]_D$. Para o composto **117** foram ainda realizadas as análises de RMN 2D COSY ^1H - ^1H , RMN 2D HSQC ^1H - ^{13}C e RMN 2D HMBC ^1H - ^{13}C , a fim de confirmar as atribuições realizadas. A título de exemplo, serão aqui discutidas as análises realizadas com esse composto.

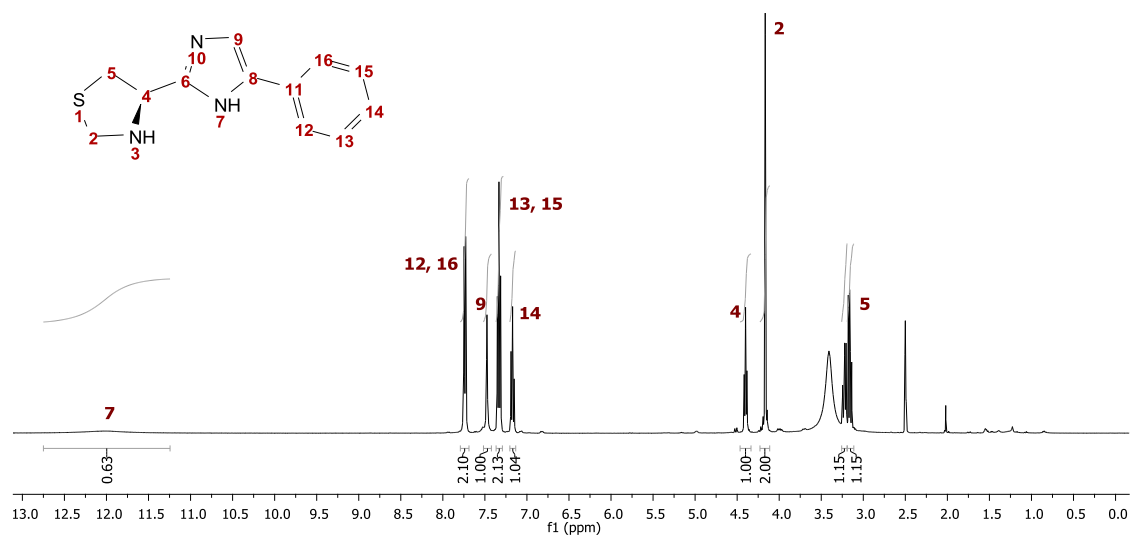


Figura 11. Espectro de RMN ^1H em DMSO- d_6 (400 MHz) do composto **117**.

No espectro de RMN ^1H (Figura 11), pode-se observar um singlete largo em 12,03 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio do heterociclo imidazol. Há ainda duas regiões distintas do espectro, que serão ampliadas para melhor visualização. Na região entre 7,0 e 8,0 ppm, se encontram os sinais dos hidrogênios das porções

aromáticas da molécula. Em 7,74 ppm há um dubleto ($J = 7,2$ Hz), com integração para dois hidrogênios, referente aos hidrogênios da fenila em *orto* ao imidazol. Em 7,48 ppm se encontra um singleto referente ao hidrogênio ligado ao carbono imidazólico. Já os sinais dos hidrogênios localizados em *para* e *meta* ao imidazol na fenila encontram-se como dois tripletos, em 7,33 ppm ($J = 7,7$ Hz), com integração para dois hidrogênios, e em 7,17 ppm ($J = 7,4$ Hz), com integração para um hidrogênio (Figura 12).

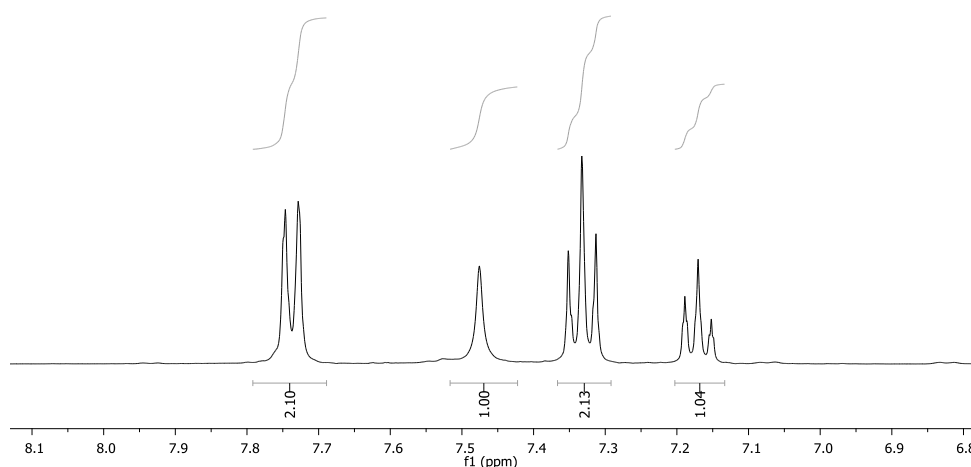


Figura 12. Ampliação entre 8,0 e 7,0 ppm do espectro de RMN ^1H em DMSO- d_6 (400 MHz) do composto **117**.

A segunda região ampliada é a localizada entre 4,5 e 3,0 ppm, onde estão os hidrogênios pertencentes à tiazolidina (Figura 13). Em 4,40 ppm pode-se observar um tripleto ($J = 6,4$ Hz) com integração para um hidrogênio referente a hidrogênio ligado ao carbono estereogênico. Em 4,17 ppm há um singleto com integração para dois hidrogênios atribuído aos hidrogênios do carbono cetálico. Por fim, encontram-se dois duplos dubletos em 3,23 ppm ($J = 9,8; 6,4$ Hz) e 3,16 ppm ($J = 9,8; 6,4$ Hz) com integração para um hidrogênio cada um, referentes aos hidrogênios ligados ao carbono vizinho ao centro estereogênico.

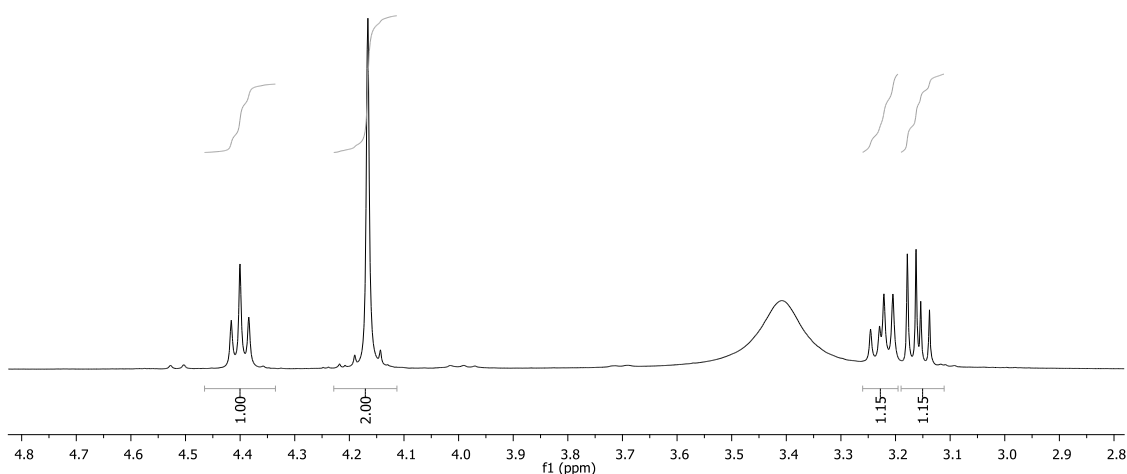


Figura 13. Ampliação entre 4,5 e 3,0 ppm do espectro de RMN ^1H em DMSO- d_6 (400 MHz) do composto **117**.

No espectro de correlação bidimensional homonuclear COSY ^1H - ^1H (Figura 14), pode-se confirmar as atribuições realizadas para o espectro de RMN ^1H . Esse experimento permite determinar a conectividade dos átomos, pois fornece informações sobre interações entre hidrogênios ligados a carbonos vizinhos. O espectro resultante apresenta sinais em forma de diagonal, que representam o espectro em uma dimensão, e sinais fora da diagonal, sob forma de pares simétricos, que representam os acoplamentos entre os hidrogênios.

Na região entre 7,0 e 8,0 ppm, fica evidente o acoplamento entre os hidrogênios atribuídos à fenila, e que o sinal em 7,48 ppm pertence ao hidrogênio imidazólico, visto que o mesmo não apresenta acoplamentos com outro hidrogênio. É possível ainda observar os acoplamentos entre os hidrogênios da tiazolidina na região mais blindada do espectro. Nota-se uma correlação entre os sinais atribuídos aos hidrogênios vizinhos ao centro estereogênico, o que demonstra que os mesmos são quimicamente não equivalentes e acoplam entre si. Além disso, eles também acoplam com o hidrogênio do estereocentro.

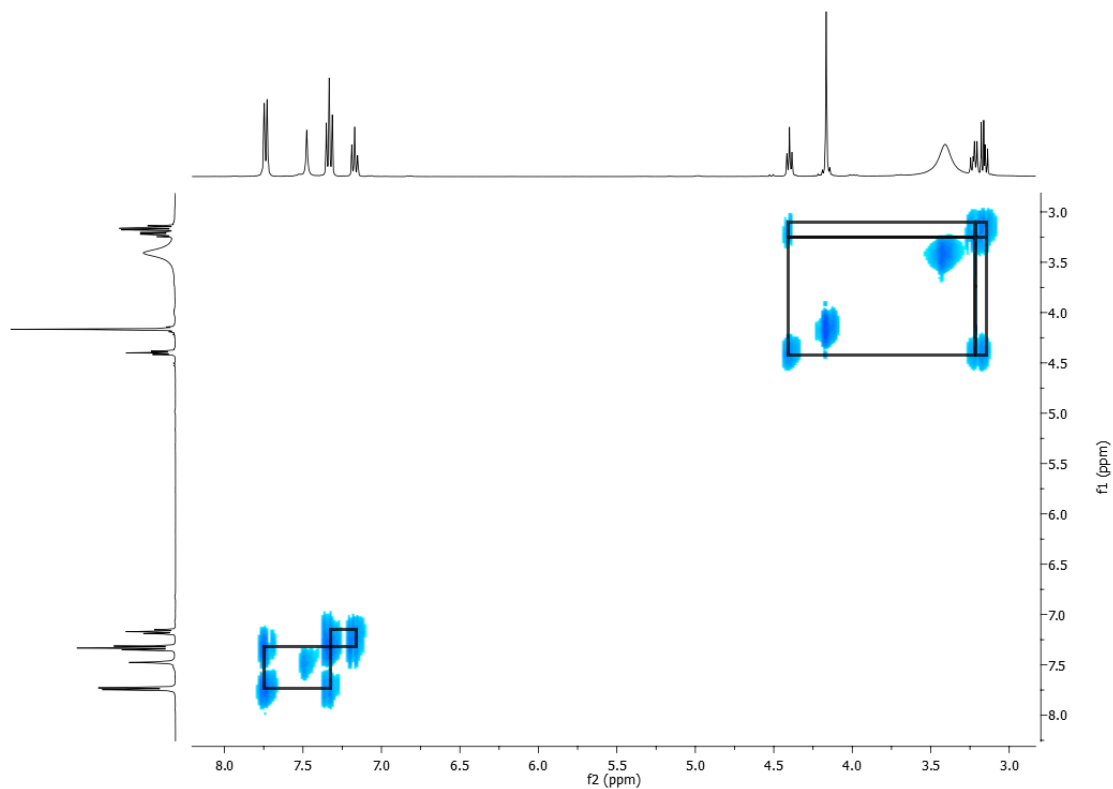


Figura 14. Ampliação entre 3,0 e 8,0 ppm do espectro de correlação bidimensional ^1H - ^1H COSY em DMSO- d_6 (400 MHz) do composto **117**.

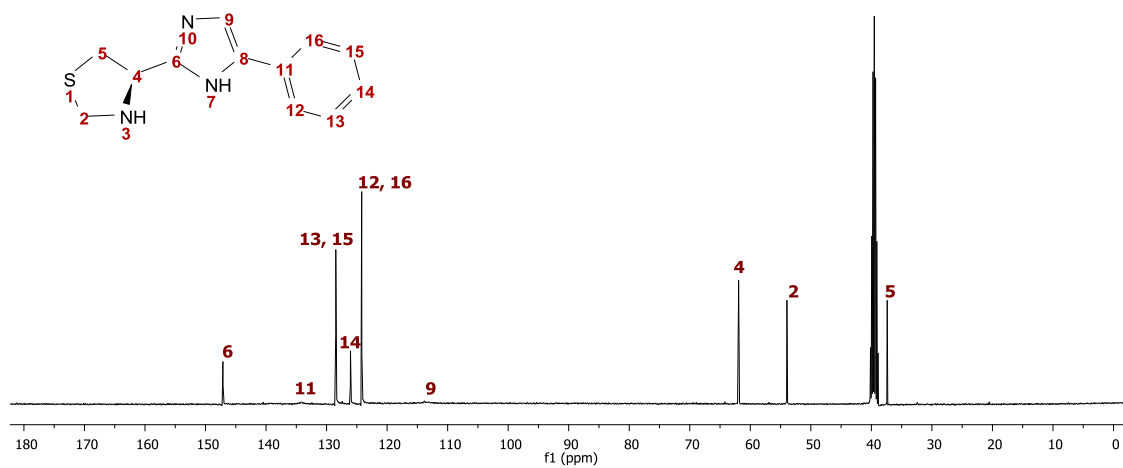


Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C em DMSO- d_6 (400 MHz) do composto **117**.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 15) é possível observar um sinal em 147,1 ppm referente ao carbono imidazólico vizinho à tiazolidina. Observa-se também sinais em 133,9, 128,5, 126,0 e 124,2 ppm, referentes aos carbonos da fenila, e um sinal em 113,9 ppm, atribuído ao carbono terciário presente no imidazol. Em 61,9 ppm encontra-se o sinal do carbono assimétrico, seguido pelo sinal do carbono situado entre o nitrogênio e o enxofre, em 53,9 ppm. Por último, aparece o sinal do carbono tiazolidínico vizinho ao centro estereogênico, em 37,4 ppm. O sinal do carbono quaternário vizinho à fenila não pôde ser identificado para esse composto.

Na figura 16 pode-se observar o espectro bidimensional heteronuclear HSQC ^1H - ^{13}C do composto **117**, em que pode ser observada a correlação entre carbonos e hidrogênios ligados diretamente entre si. A análise desse espectro leva à confirmação das atribuições realizadas anteriormente nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C . Dentre elas, a mais importante diz respeito à estereodiferenciação dos hidrogênios atribuídos ao carbono vizinho ao centro estereogênico. Pode-se perceber que ambos os sinais em 3,23 e 3,16 ppm apresentam relação ortogonal com o sinal do carbono localizado em 37,4 ppm, evidenciando que esses sinais pertencem a hidrogênios distintos ligados ao mesmo carbono.

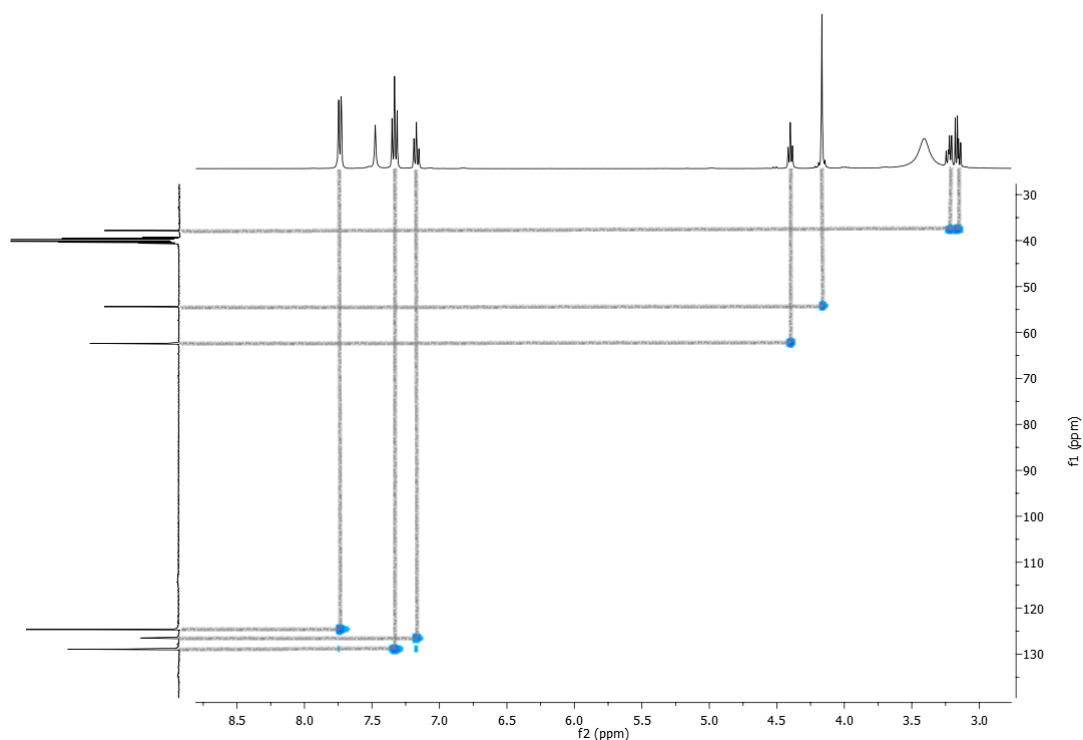


Figura 16. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC em DMSO- d_6 (400 MHz) do composto **117**.

Por último, pode-se observar o espectro bidimensional heteronuclear HMBC ^1H - ^{13}C do composto **117** (Figura 17), que correlaciona carbonos e hidrogênios separados por duas a quatro ligações. São apresentados nessa análise os acoplamentos entre hidrogênios e carbonos da tiazolidina e entre hidrogênios e carbonos da fenila, conforme esperado. Além disso, é possível observar a correlação entre o sinal de carbono localizado em 147,1 ppm com os sinais de hidrogênio atribuídos ao hidrogênio do imidazol e aos hidrogênios da tiazolidina, evidenciando que esse sinal corresponde ao carbono localizado entre os dois nitrogênios do imidazol.

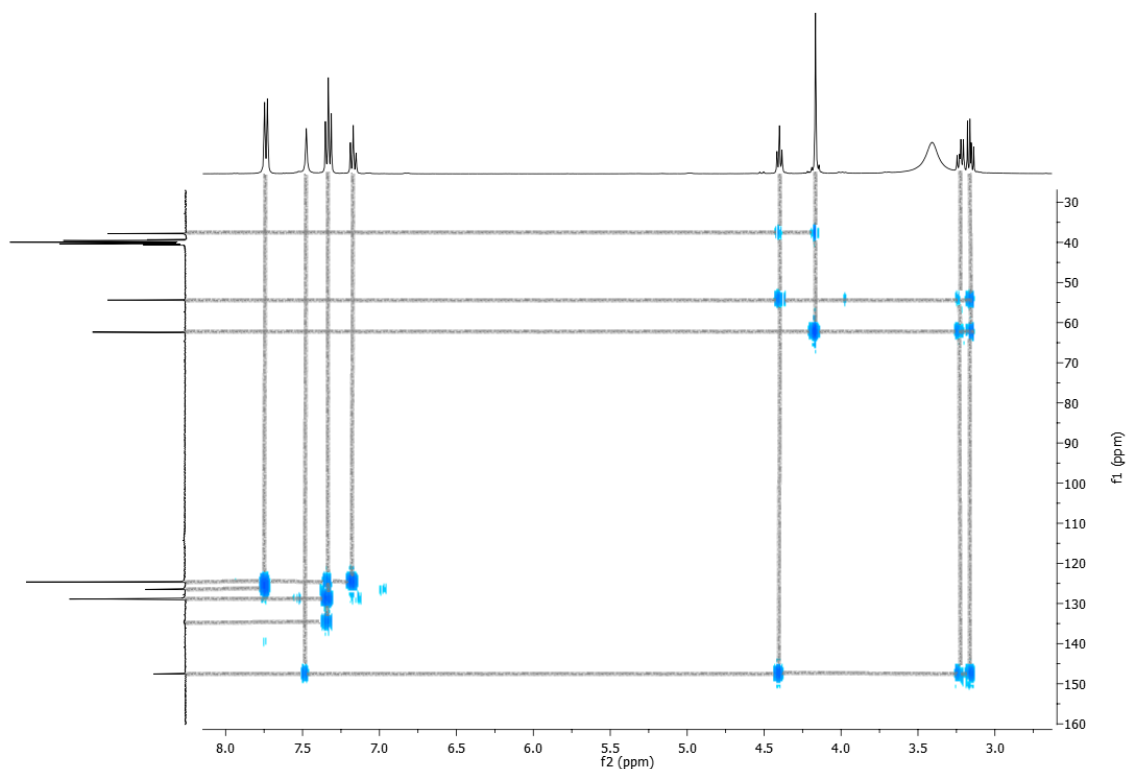
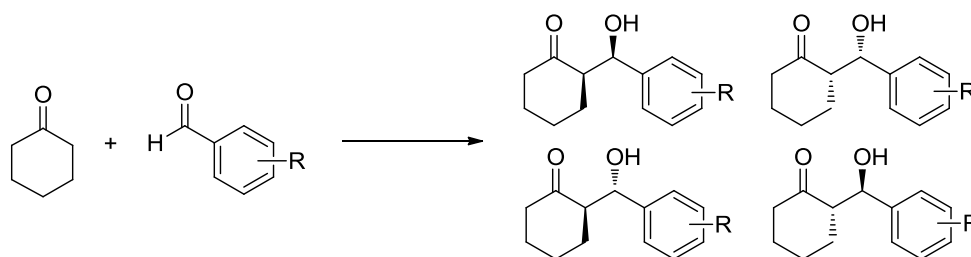


Figura 17. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^{13}C HMBC em DMSO- d_6 (400 MHz) do composto **117**.

4.2. APLICAÇÃO DOS COMPOSTOS EM REAÇÕES ALDÓLICAS ORGANOCATALISADAS

Para avaliar o potencial catalítico e de indução de assimetria dos compostos sintetizados, os mesmos foram aplicados como organocatalisadores em reações de adição aldólica direta assimétrica. Essa reação é amplamente utilizada na literatura para avaliação de organocatalisadores,²² o que possibilita a comparação dos resultados obtidos por cada um deles. Os substratos iniciais escolhidos foram a ciclohexanona e o benzaldeído (Esquema 28). Essa reação leva à formação de produtos com dois novos centros assimétricos, o que possibilita o acesso a quatro estereoisômeros diferentes, gerando assim a necessidade de um grande controle estereoquímico.



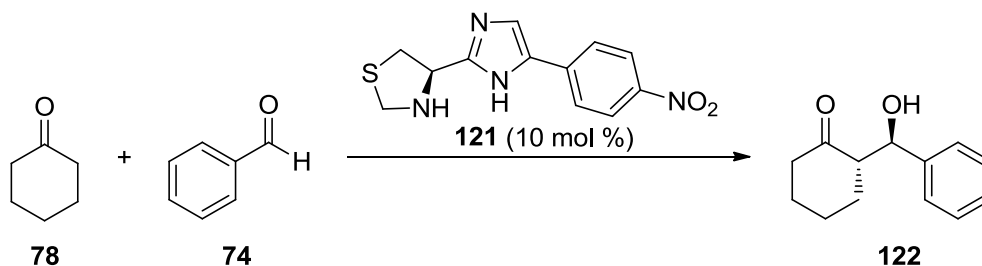
Esquema 28. Possíveis estereoisômeros formados na adição aldólica assimétrica.

Para determinar as melhores condições reacionais, foi escolhido como organocatalisador o composto **121**, sendo que o primeiro teste foi realizado utilizando a própria ciclohexanona como solvente e 10 mol % de catalisador, à temperatura ambiente por 120 h (Tabela III, entrada 1). O produto de adição aldólica **122** foi obtido com rendimento de 47 %, com enantiosseletividade moderada (74 %) e com um pequeno favorecimento do diastereoisômero *anti* (2:1).

A seguir, na tentativa de melhorar o controle estereoquímico da reação, um novo experimento foi realizado, agora com temperatura reacional de 0 °C. Apesar da diminuição do rendimento, houve uma melhora significativa no excesso enantiomérico e na razão diastereoisomérica do produto (Tabela III, entrada 2). Alguns solventes foram testados para determinar a influência dos mesmos na reação catalisada (Tabela III, entradas 2-7). A reação realizada em diclorometano gerou resultados bastante parecidos com os obtidos com a ciclohexanona, enquanto que em DMSO, solvente largamente utilizado em organocatálise, apenas traços do produto foram detectados por

CCD. Baseados em trabalhos anteriores,⁵⁵ que obtiveram bons resultados ao empregar sistemas aquosos como solventes da reação quando o catalisador possui substituintes hidrofóbicos, água e solução saturada de cloreto de sódio também foram utilizadas. A reação realizada em água apresentou resultados bastante semelhantes às realizadas em solventes orgânicos, porém a utilização de solução salina se mostrou ainda mais interessante, com aumento no rendimento (51 %) e na estereosseletividade (97 % *e.e.*; <19:1 *r.d.*). O tempo reacional também foi variado, sendo que a diminuição do mesmo levou a uma drástica queda no rendimento da reação (Tabela III, entradas 8 e 9).

Tabela III. Otimização de temperatura, solvente e tempo na reação de adição aldólica organocatalisada.



Entrada ^a	Temp. (°C)	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b	<i>e.e.</i> (%) ^c	<i>r.d.</i> (<i>anti:syn</i>) ^d
1	t.a.	Ciclohexanona	120	47	74	2:1
2	0	Ciclohexanona	120	30	95	6:1
3	0	CH ₂ Cl ₂	120	32	93	5:1
4	0	DMSO	120	traços	-	-
6	0	H ₂ O	120	31	94	8:1
7	0	NaCl _(aq) sat.	120	51	97	>19:1
8	0	NaCl _(aq) sat.	72	22	94	>19:1
9	0	NaCl _(aq) sat.	96	30	95	>19:1

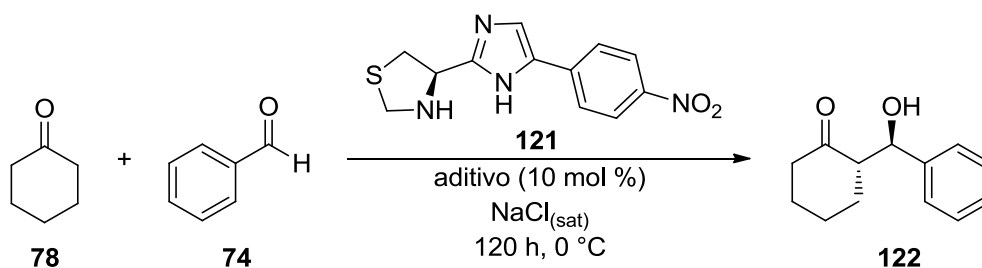
a) Reações realizadas com 0,5 mmol (0,05 mL) de benzaldeído, 5 mmol (0,52 mL) de ciclohexanona, 0,05 mmol (0,014 g) do catalisador **121** e 0,5 mL do solvente indicado; b) Produto isolado; c) Referente ao diastereoisômero majoritário, determinado por CLAE utilizando coluna quiral Chiracel OD-H; d) Determinado por RMN ¹H do bruto reacional.

Buscou-se ainda avaliar a influência da carga de catalisador, da quantidade de cetona utilizada e da presença de aditivos no meio reacional. A diminuição da concentração de catalisador empregada diminuiu tanto o rendimento (37 %) quanto a estereosseletividade do produto (95% *e.e.*; 13:1 *r.d.*). Por sua vez, o aumento da carga

para 15 mol % não mostrou uma melhora significativa no rendimento, e a estereosseletividade foi bastante afetada (Tabela IV, entradas 1-3).

Apesar de diversos trabalhos reportarem a necessidade de um alto número de equivalentes de cetona para a formação do produto, o sistema em questão suportou a diminuição para um e cinco equivalentes de ciclohexanona sem variações drásticas de rendimento e estereosseletividade (Tabela IV, entradas 4 e 5). Por último, na tentativa de aumentar o rendimento reacional, foram testados alguns ácidos como aditivos no sistema catalítico, e o emprego de ácido benzoico elevou o rendimento para 81 %, mantendo a estereosseletividade elevada (Tabela IV, entrada 8). Os demais ácidos utilizados apresentaram piores resultados, provavelmente devido à protonação do aminocatalisador, que diminui a sua nucleofilicidade.

Tabela IV. Otimização de carga catalítica, quantidade de cetona e aditivos na reação de adição aldólica organocatalisada.

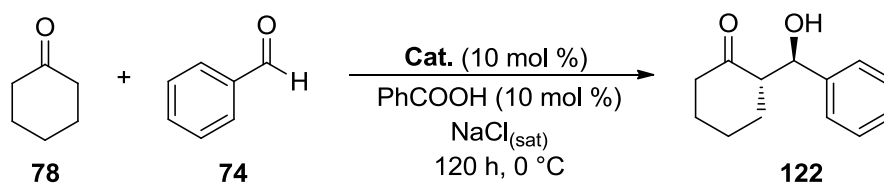


Entrada	121 (mol %)	78 (eq.)	Aditivo	Rendimento (%)	<i>e.e.</i> (%)	<i>r.d.</i> (<i>anti:syn</i>)
1	10	10	-	51	97	>19:1
2	5	10	-	37	95	13:1
3	15	10	-	55	92	7:1
4	10	1	-	40	91	>19:1
5	10	5	-	43	94	18:1
6	10	10	HCl	40	>99	14:1
7	10	10	TFA	61	>99	11:1
8	10	10	PhCOOH	81	>99	>19:1

a) Reações realizadas com 0,5 mmol (0,05 mL) de benzaldeído, a quantidade especificada de ciclohexanona, a quantidade especificada do catalisador **121**, 0,05 mmol do aditivo, quando especificado, e 0,5 mL de NaCl_(sat); b) Produto isolado; c) Referente ao diastereoisômero majoritário, determinado por CLAE utilizando coluna quiral Chiracel OD-H; d) Determinado por RMN ¹H do bruto reacional.

Assim, a melhor condição encontrada para essa reação envolve a utilização de 10 mol % de catalisador, 10 equivalentes de ciclohexanona e 10 mol % de ácido benzóico como aditivo, à temperatura ambiente por 120 h, em presença de solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Dessa maneira, foi possível isolar o produto de adição aldólica em 81 % de rendimento, e apenas um dos quatro estereoisômeros possíveis foi formado, demonstrando um grande controle estereoquímico do sistema catalítico.

Tabela V. Aplicação dos compostos sintetizados como catalisadores na reação de adição aldólica.



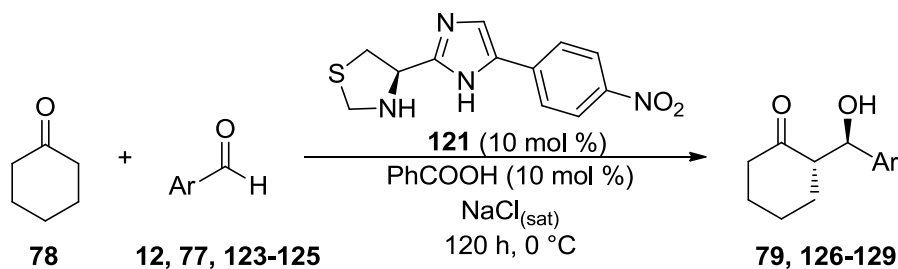
Entrada ^a	Catalisador	Rendimento (%) ^b	<i>e.e.</i> (%) ^c	<i>r.d.</i> (<i>anti:syn</i>) ^d
1	 121	81	>99	>19:1
2	 118	70	>99	18:1
3	 119	34	97	>19:1
4	 117	45	96	8:1
5	 120	20	77	5:1

a) Reações realizadas com 0,5 mmol (0,05 mL) de benzaldeído, 5 mmol (0,52 mL) de ciclohexanona, 0,05 mmol do catalisador indicado, 0,05 mmol (0,006 g) de ácido benzoico e 0,5 mL de NaCl_(sat); b) Produto isolado; c) Referente ao diastereoisômero majoritário, determinado por CLAE utilizando coluna quiral Chiracel OD-H; d) Determinado por RMN ¹H do bruto reacional.

As condições reacionais otimizadas foram então utilizadas na investigação do potencial catalítico e de indução de assimetria dos demais catalisadores sintetizados, e os resultados estão compilados na Tabela V. Na variação dos substituintes na porção fenila (Tabela V, entradas 1-4), todos os compostos levaram à formação do produto de aldol com alta estereosseletividade. Os piores excessos enantioméricos e razões diastereoisoméricas foram gerados pelo composto **117**, não substituído, provavelmente pela diminuição do impedimento estérico. Já a análise do rendimento das reações indica uma clara dependência da acidez do hidrogênio imidazólico. Os compostos contendo grupos retiradores de elétrons, que aumentam a disponibilidade do hidrogênio, geraram o produto em maiores rendimentos do que o composto não substituído, que por sua vez foi mais eficiente que o composto contendo o grupo metoxila, doador de elétrons. A comparação entre os compostos **117** e **120** (Tabela V, entradas 4 e 5) indica que a inserção de um heteroátomo afeta a conformação do anel de cinco membros, modificando o estado de transição e aumentando a estereosseletividade do produto.

Uma vez determinadas as melhores condições reacionais, bem como o organocatalisador que demonstrou capacidade superior na formação do produto com elevada estereosseletividade, partiu-se para a variação do aldeído utilizado, a fim de avaliar a versatilidade do sistema catalítico frente a diferentes substratos, utilizando o catalisador **121**. A utilização de um aldeído contendo um grupo doador de elétrons levou à formação do produto com baixo rendimento, porém mantendo a excelente estereosseletividade (Tabela VI, entrada 1). Quando aldeídos com grupos retiradores de elétrons em *para* foram empregados, a reação apresentou rendimentos quantitativos, e o produto foi formado com ótimos excessos enantioméricos e excelentes razões diastereoisoméricas (Tabela VI, entradas 2 e 3). O sistema suportou ainda a utilização de aldeídos substituídos em *meta* e *orto*, com excelentes rendimentos e estereosseletividades (Tabela VI, entradas 4 e 5), demonstrando que efeitos estéricos não causam nenhuma influência no sistema catalítico.

Tabela VI. Ampliação do escopo de aldeídos utilizados na reação de adição aldólica organocatalisada.



Entrada ^a	Produto	Rendimento (%) ^b	<i>e.e.</i> (%) ^c	<i>r.d.</i> (<i>anti:syn</i>) ^d
1	 126	42	>99	>19:1
2	 127	99	98	>19:1
3	 128	98	95	>19:1
4	 129	93	>99	>19:1
5	 79	99	>99	>19:1

a) Reações realizadas com 0,5 mmol do aldeído indicado, 5 mmol (0,52 mL) de ciclohexanona, 0,05 mmol (0,014 g) do catalisador **121**, 0,05 mmol (0,006 g) de ácido benzoico e 0,5 mL de $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$; b) Produto isolado; c) Referente ao diastereoisômero majoritário, determinado por CLAE utilizando coluna quiral Chiracel AD-H; d) Determinado por RMN ^1H do bruto reacional.

Com base em trabalhos anteriores envolvendo sistemas aminocatalisados, foi possível propor um ciclo catalítico para a reação em questão (Figura 18). Inicialmente, o organocatalisador reage com a cetona, com o auxílio do ácido benzóico, formando o íon

imínio **A**, que é rapidamente desprotonado para a formação da enamina **B**. Essa transformação aumenta a energia do orbital HOMO da enamina, tornando o composto muito mais nucleofílico. Por sua vez, o grupo imidazol orienta a aproximação do aldeído via ligação de hidrogênio, aumentando também a eletrofilicidade do substrato, por diminuir a energia do seu orbital LUMO. Esse efeito pôde ser claramente verificado quando o organocatalisador **119** com grupo doador de elétrons na porção fenila foi utilizado. Neste composto há uma diminuição da acidez do hidrogênio do anel imidazólico, levando a uma drástica diminuição no rendimento reacional. Finalmente ocorre o ataque da dupla ligação da enamina ao carbono carbonílico do aldeído, formando uma nova ligação carbono-carbono. A última etapa do ciclo consiste em uma hidrólise, que libera o produto de aldol e regenera o catalisador para o ciclo.

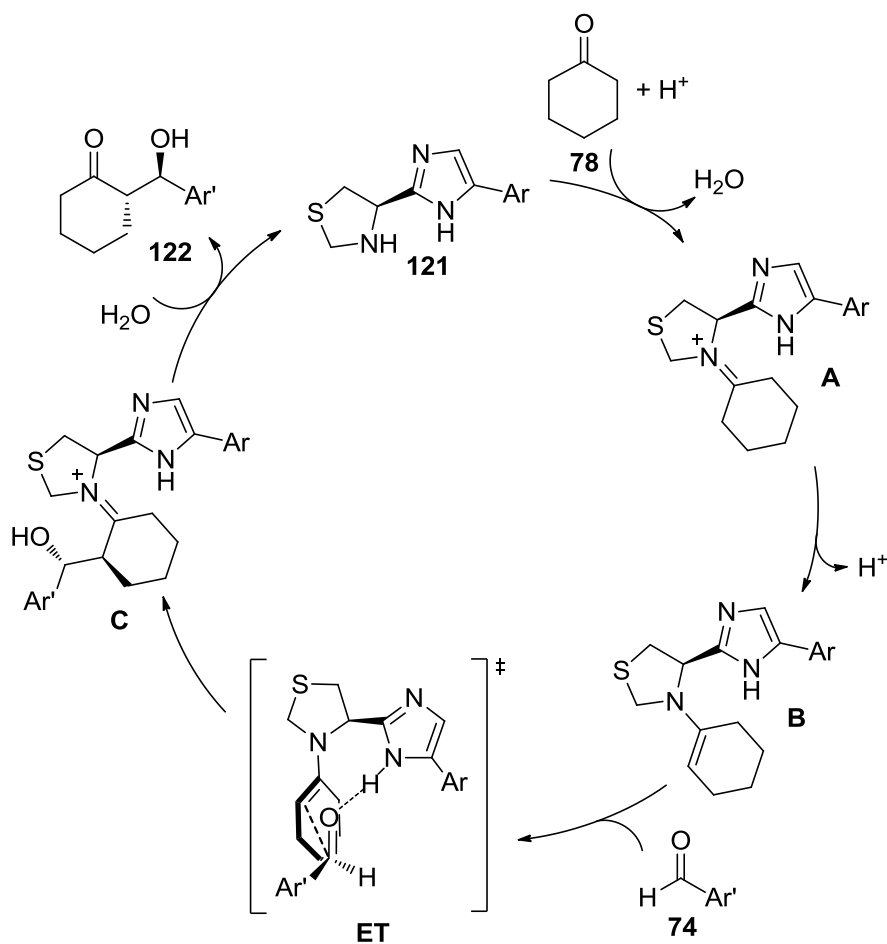


Figura 18. Ciclo catalítico proposto para a reação aldólica organocatalisada.

A estereosseletividade obtida nesse processo pode ser melhor compreendida através da análise dos estados de transição propostos para o sistema catalítico (Figura

19). O hidrogênio do grupo imidazol se coordena ao aldeído, tendo papel crucial na reação, pois além de aumentar a reatividade do carbono carbonílico, orienta a aproximação do mesmo por apenas uma das faces da enamina. Desta forma, o ataque da enamina se dá pela face *re* do aldeído, visto que a aproximação pela face *si* é desfavorecida pelo impedimento estérico entre os grupos arila do substrato e o catalisador, além da interação com a ciclohexanona, em posição *pseudo*-axial.

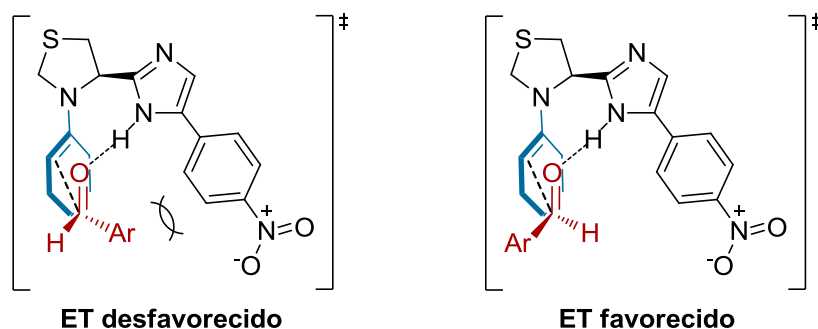


Figura 19. Estados de transição propostos para a reação organocatalisada.

O sucesso da utilização de um meio aquoso saturado na reação pode ser explicado pela hidrofobicidade dos reagentes, acentuada pelo efeito *salting out* causado pelo NaCl. Esse fenômeno gera uma fase orgânica super concentrada, aumentando a reatividade do sistema e contribuindo para uma maior compactação do estado de transição. Dessa forma, os produtos são formados em maiores rendimentos e com maior controle estereoquímico.⁵⁵

Nas figuras 20 e 21, a título de exemplo, estão representados os espectros de RMN ¹H referentes à mistura racêmica dos produtos e ao produto obtido utilizando o sistema catalítico otimizado, para o derivado do benzaldeído.

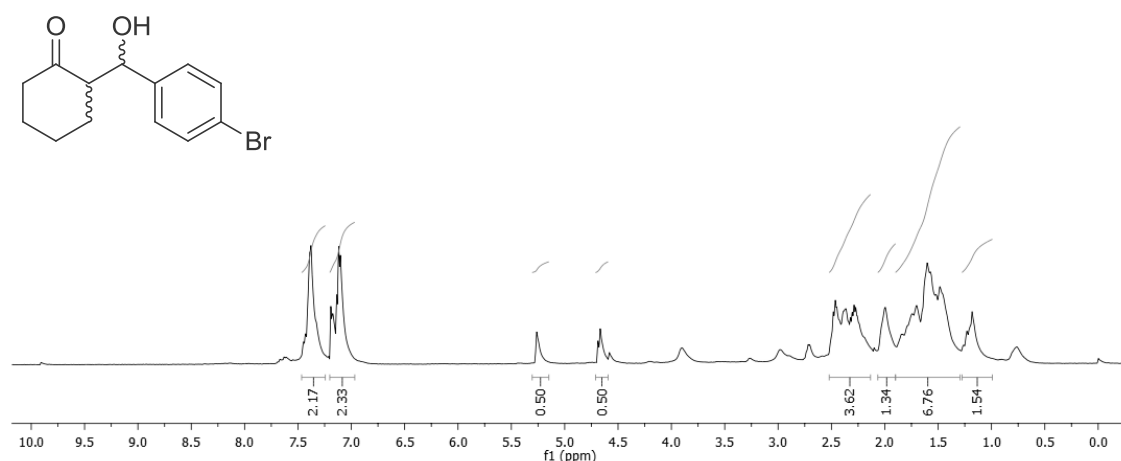


Figura 20. Espectro de RMN ^1H do bruto reacional em CDCl_3 (400 MHz) do composto **127** (mistura racêmica).

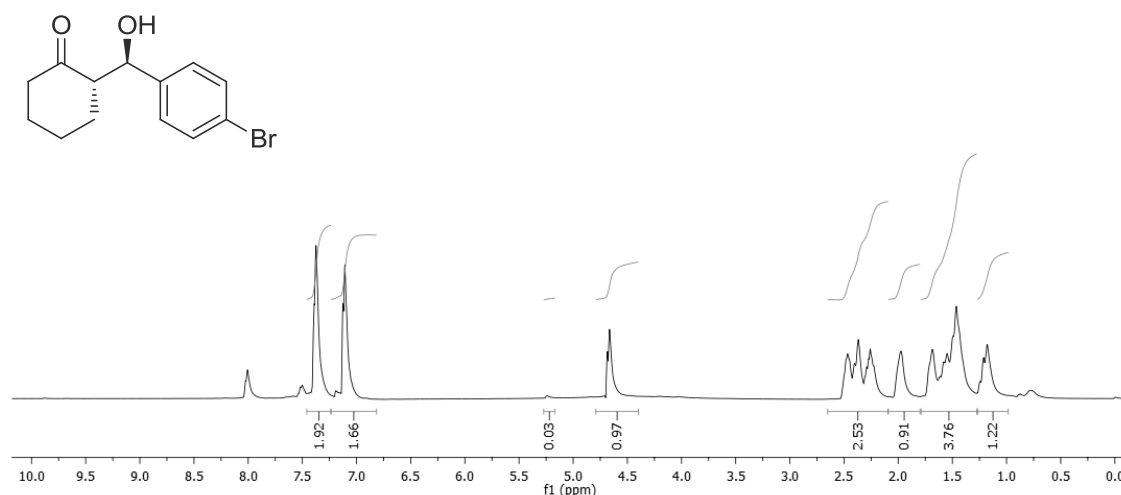


Figura 21. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do bruto reacional do composto **127**.

A razão diastereoisomérica foi determinada pela razão entre as integrais dos sinais referentes ao hidrogênio do centro assimétrico que contém a hidroxila. O sinal referente ao diastereoisômero *syn* aparece em aproximadamente 5,3 ppm, enquanto o sinal do diastereoisômero *anti* aparece em 4,7 ppm. É possível observar que, na análise realizada para o teste catalítico, a razão entre esses dois sinais é maior do que 19:1. Além dos sinais apontados, aparecem no espectro os sinais dos hidrogênios do sistema aromático, como dois dubletos em 7,45 e 7,18 ppm ($J = 8,1$ Hz) com integral para dois hidrogênios cada. Entre 2,6 e 2,3 ppm observa-se os sinais referentes aos hidrogênios

alfa-carbonila e entre 2,1 e 1,1 ppm se encontram os sinais dos demais hidrogênios da molécula.

O excesso enantiomérico foi determinado por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). Na figura 22, pode-se observar os cromatogramas referentes à mistura racêmica dos produtos e ao produto obtido utilizando o sistema catalítico otimizado. No cromatograma referente ao produto racêmico (em vermelho), pode-se observar os picos referentes aos quatro estereoisômeros: os primeiros dois, em 7,58 e 8,83 minutos, pertencem aos diastereoisômeros *syn* e os dois últimos, em 11,71 e 13,77 minutos, pertencem aos *anti*.⁵⁶ Todas essas atribuições foram realizadas por comparação com dados da literatura.

No cromatograma referente ao produto do teste catalítico, pode-se perceber a presença de um pico majoritário em 13,77 minutos, referente ao isômero (*R,S*). Com a comparação entre as áreas dos dois picos do diastereoisômero *anti* pode-se calcular o excesso enantiomérico, que chega a 98 % para este exemplo.

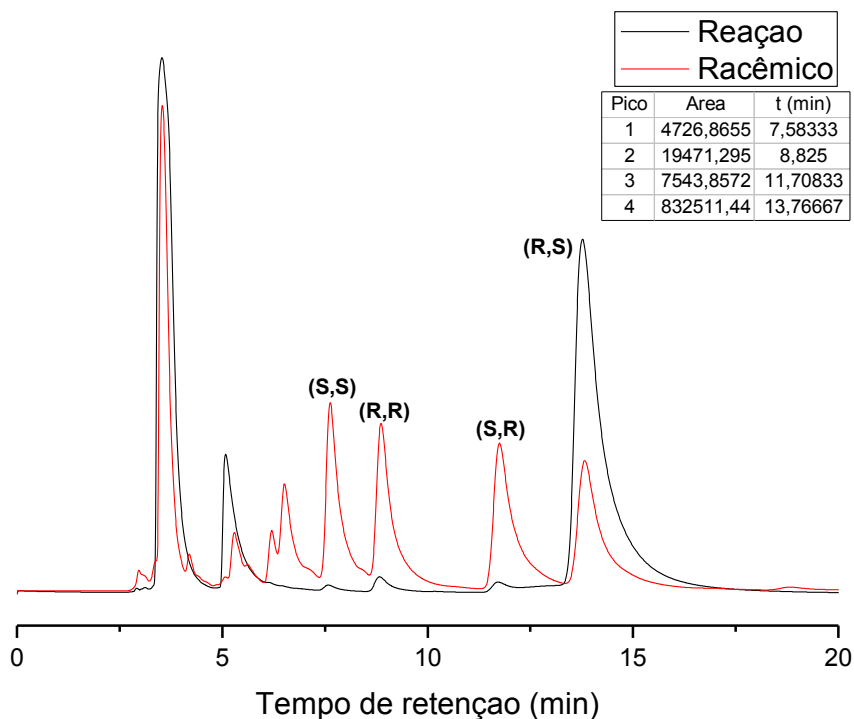


Figura 22. Cromatograma de CLAE do composto **127** (mistura racêmica e produto do teste catalítico).

5. CONCLUSÕES

Ao longo desse trabalho, foi desenvolvida uma nova classe de organocatalisadores bifuncionais através de uma rota sintética bastante simples. Partindo de *L*-aminoácidos naturais e 2-bromoacetofenonas, os compostos foram sintetizados em cinco etapas, com reações de fácil execução e reagentes bastante acessíveis. O rendimento global desse processo variou entre 39 e 54 %, sem a necessidade de purificação de nenhum dos intermediários.

Utilizando condições otimizadas, os compostos sintetizados se mostraram muito eficientes na promoção e no controle estereoquímico de adições aldólicas diretas. Diferentes adutos aldólicos foram preparados com rendimentos de moderados a excelentes (até 99 %), e a estereosseletividade, na maioria dos casos, foi excelente (*e.e.* >99 %; *r.d.* >19:1). Sendo assim, o sistema catalítico foi capaz de criar novas ligações carbono-carbono em condições brandas, dando origem a dois novos centros estereogênicos contínuos, e gerando apenas um dos quatro estereoisômeros possíveis em quantidades significativas.

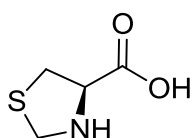
Analisando os resultados obtidos e trabalhos anteriores na literatura, foi possível propor um ciclo catalítico para esse processo, e inferir sobre o papel de cada componente no mesmo. O meio aquoso saturado utilizado aumentou consideravelmente a eficiência da reação, compactando a fase orgânica e elevando o rendimento e a estereosseletividade do produto. Além de eficiente e ambientalmente amigável, esse meio facilita a manipulação das reações, quando comparado a sistemas que utilizam DMSO, por exemplo. O estado de transição apresentado explica a formação do produto e a estereosseletividade obtida através da transformação da cetona em uma enamina e da orientação e aumento da eletrofilicidade do aldeído, promovidos pela ligação de hidrogênio do heterociclo imidazol.

Essa nova classe de compostos apresenta ainda grande potencial em diversas áreas, podendo ser aplicada na catálise de outras reações assimétricas e como ligante de catalisadores organometálicos. Uma característica que facilita essas aplicações é a versatilidade desta rota sintética, podendo-se modular a estrutura dos compostos com simples ajustes nas etapas reacionais ou na escolha dos materiais de partida. Assim, pode-se obter uma série de novos compostos com estrutura otimizada em função de sua atividade catalítica.

6. PARTE EXPERIMENTAL

Os pontos de fusão (P. F.) foram determinados em um aparelho Buchi Melting Point M-560. As medidas de rotação óptica foram obtidas em um polarímetro Jasco P-2000, com a concentração das amostras especificadas entre parênteses, em g.100 mL⁻¹. Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrômetro Shimadzu IRPrestige-21, utilizando pastilha de KBr ou filme, conforme especificado entre parênteses, e as frequências estão relacionadas em cm⁻¹. Os espectros de RMN ¹H, RMN ¹³C, RMN 2D-COSY, RMN 2D-HMBC e RMN 2D-HSQC foram obtidos em espectrômetros Varian Inova 300, Varian VRMNs 300, Varian Inova 400 e Bruker Avance 400. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ¹H em CDCl₃, em relação ao CDCl₃ para os espectros de RMN ¹³C em CDCl₃, em relação ao DMSO-*d*₆ para os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C em DMSO-*d*₆. Foram colocados entre parênteses a multiplicidade (s: singletto, sl: sinal largo, d: dubleto, dd: duplo dubleto, ddd: duplo duplo dubleto, t: tripleto e m: multipletto), a constante de acoplamento (*J*) expressa em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa. Os espectros de HRMS foram obtidos com ionização por eletrospray (ESI) em um espectrômetro Micromass Q-Tof micro. Os cromatogramas de CLAE foram obtidos em um cromatógrafo Shimadzu LC-20AT. As separações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica 230-400 mesh. Os reagentes benzaldeído e ciclohexanona foram destilados antes de sua utilização. Os demais reagentes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

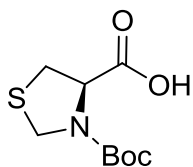
6.1 ÁCIDO (S)-TIAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO (67)



Cloridrato de *L*-cisteína (8,75 g, 50 mmol), água (20 mL) e solução aquosa de formaldeído 37% (7 mL) foram agitados por 24 h. Após, foram adicionados etanol (20 mL) e piridina (9 mL). O precipitado foi filtrado e lavado com etanol. Rendimento: 80 %. P. F. = 180 °C (dec.). $[\alpha]_D^{20} = -13$ (c 0,2, H₂O) [lit^{57,58} P. F. = 195 °C (dec), $[\alpha]_D^{20} = +79,3$ (c 1, CHCl₃)]. IV (KBr): 3049 (v O-H), 2945 (v C_{sp3}-H), 1626 (v C=O), 1406 (δ_s O-H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 4,21 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,83 (t, *J* = 6,8

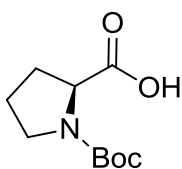
Hz, 1H), 3,07 (dd, $J = 10,1; 7,1$ Hz, 1H), 2,81 (dd, $J = 10,1; 6,6$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ): 172,9, 65,5, 54,5, 36,6.

6.2 ÁCIDO (R)-3-(TERC-BUTOXICARBONIL)TIAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO (102)



A uma solução do composto **67** (3,33 g, 25 mmol) em 1,4-dioxano (50 mL), H₂O (25 mL) e solução aquosa 1 M de NaOH (25 mL), a 0 °C, foi adicionado Boc₂O (6,00 g, 27,5 mmol). A mistura ficou sob agitação por 12 h à temperatura ambiente, e foi então concentrada sob vácuo, resfriada e diluída em AcOEt (30 mL). Após, a mesma foi acidificada com solução aquosa 1 M de KHSO₄ até pH = 2. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 20 mL) e as fases orgânicas foram combinadas, secas com Na₂SO₄, filtradas e evaporadas. O produto foi obtido como um sólido branco, em 90 % de rendimento, e utilizado sem posterior purificação. P. F. = 130 – 132 °C. $[\alpha]_D^{20} = -100$ (c 1, DCM) [lit.⁵⁹ P. F. = 81-84 °C. $[\alpha]_D^{20} = -5,88$ (c 1,24, H₂O)]. IV (KBr): 2970, 2936 (ν C_{sp³}-H), 1746 (ν C=O Boc), 1635 (ν C=O ácido), 1420 (δ_s O-H), 1390, 1370 (δ_s C-H ^tBu), 1215 (ν C-O ácido), 1197 (ν C_{sp³}-N), 1166 (ν C-O). RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃, mistura de confômeros) δ : 9,41 (sl, 1H), [4,95-4,80 (m) e 4,77-4,67 (m), 1H], [4,65 (d, $J = 7,9$ Hz) e 4,57 (d, $J = 7,9$ Hz), 1H], [4,51 (d, $J = 8,1$ Hz) e 4,42 (d, $J = 7,8$ Hz), 1H], 3,45-3,21 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 9H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl₃, mistura de confômeros) δ : 176,3, 175,0, 154,0, 153,1, 82,0, 81,7, 61,4, 49,0, 48,4, 34,4, 32,2, 28,2.

6.3 ÁCIDO (S)-1-(TERC-BUTOXICARBONIL)PIRROLIDINA-2-CARBOXÍLICO (103)



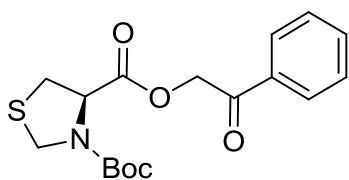
Trietilamina (1,8 mL) foi adicionada a uma solução de *L*-prolina (1,15 g, 10 mmol) em acetona (30 mL) a 0 °C. Então, foi adicionado Boc₂O (3,13 g, 14,4 mmol) em 4 mL de acetona, gota a gota, e a mistura permaneceu sob agitação a 0 °C por 3 h. Após esse tempo, foi adicionada uma solução de ácido cítrico 20% (10 mL), a fase orgânica foi lavada com H₂O (15 mL) e NaCl_(aq) sat. (15 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada e evaporada. O produto foi obtido em forma de um sólido branco, com 70 % de rendimento, e utilizado sem posterior purificação. P. F. = 133 – 136 °C. $[\alpha]_D^{20} = -96$ (c 1, DCM) [lit.⁶⁰ P. F. = 135-138 °C, $[\alpha]_D^{20} = -57$ (c 1, CHCl₃)]. IV (KBr): 3058 (ν O-H), 2924, 2853 (ν C_{sp³}-H),

1733 (v C=O Boc), 1662 (v C=O ácido), 1432 (δ_s O-H), 1391, 1373 (δ_s C-H ^tBu), 1162 (v C-O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, mistura de confôrmeros) δ : 10,53 (sl, 1H), [4,36 (dd, $J = 8,4; 3,1$ Hz) e 4,24 (dd, $J = 8,5; 4,3$ Hz), 1H], 3,62-3,31 (m, 2H), 2,34-2,19 (m, 1H), 2,18-2,01 (m, 1H), 2,00-1,81 (m, 2H), [1,48 (s) e 1,42 (s), 9H]. RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, mistura de confôrmeros) δ : 178,9, 176,0, 155,9, 153,9, 81,1, 80,4, 59,0, 58,9, 46,9, 46,3, 30,8, 28,9, 28,4, 28,3, 24,3, 23,7.

6.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS FENACIL-ÉSTERES 105 E 108 A 110

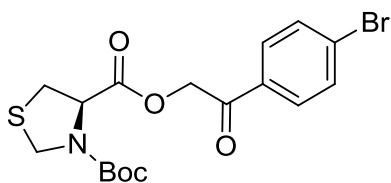
O aminoácido protegido correspondente (5 mmol) foi adicionado a uma solução de trietilamina (0,8 mL, 5 mmol) em AcOEt (30 mL). A respectiva 2-bromoacetofenona (5 mmol) foi adicionada e a mistura permaneceu sob agitação, à temperatura ambiente, por 24 h. A reação foi então tratada com solução aquosa de NaHCO₃ 5 % (30 mL) e extraída com AcOEt (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com H₂O (20 mL), secas com Na₂SO₄, filtradas e evaporadas. O resíduo foi recristalizado em AcOEt/Hexano.

6.4.1 (*R*)-3-*tert*-Butil-4-(2-oxo-2-feniletil)thiazolidina-3,4-dicarboxilato (105)



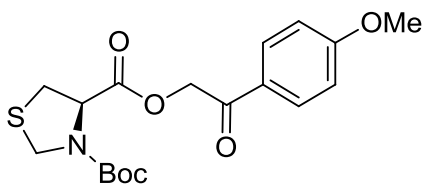
O produto foi obtido como um sólido branco, de acordo com o procedimento geral, em 90 % de rendimento. P. F. = 88 – 92 °C. $[\alpha]_D^{20} = -59$ (c 0,4, DCM). IV (KBr): 3392 (v N-H), 3007 (v C_{sp2}-H), 2981, 2936, 2890 (v C_{sp3}-H), 1760 (v C=O Boc), 1706 (v C=O), 1388, 1367 (δ_s C-H ^tBu), 1174 (v C-O), 1137 (v C_{sp3}-N). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, mistura de confôrmeros) δ : 7,90 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,62 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), [5,58 (d, $J = 16,3$ Hz), 5,47 (d, $J = 16,4$ Hz), 5,36 (d, $J = 16,1$ Hz) e 5,26 (d, $J = 16,4$ Hz), 2H], [5,05-4,93 (m) e 4,92-4,78 (m), 1H], 4,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,57-4,45 (m, 1H), 3,55-3,35 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, mistura de confôrmeros) δ : 191,6, 191,2, 170,3, 170,2, 153,3, 153,1, 134,0, 133,9, 128,9, 127,7, 81,3, 66,5, 61,3, 49,1, 48,5, 34,7, 33,5, 28,3, 28,2.

6.4.2 (R)-2-(2-(4-Bromofenil)-2-oxoetil)-3-*terc*-butil-tiazolidina-3,4-dicarboxilato (108)



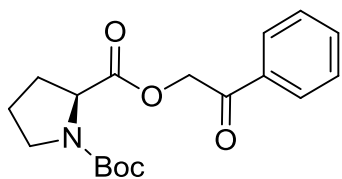
O produto foi obtido como um óleo amarelo, de acordo com o procedimento geral, em 90 % de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = -24$ (*c* 0,6, DCM). IV (Filme): 3382 (ν N-H), 3087 (ν C_{sp2}-H), 2975, 2936, 2882 (ν C_{sp3}-H), 1755 (ν C=O Boc), 1706 (ν C=O éster), 1679 (ν C=O cetona), 1587 (δ_s N-H), 1168 (ν C-O), 1071 (ν C-Br arom.). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, mistura de confôrmeros) δ : 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), [5,45 (d, *J* = 16,3 Hz), 5,35 (d, *J* = 16,2 Hz), 5,24 (d, *J* = 16,3 Hz) e 5,15 (d, *J* = 16,4 Hz), 2H], [4,92 (dd, *J* = 6,0; 3,9 Hz) e 4,84-4,74 (m), 1H], 4,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,45-3,28 (m, 2H), 1,48-1,32 (m, 9H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, mistura de confôrmeros) δ : 190,8, 190,4, 170,3, 170,1, 153,3, 153,1, 132,6, 132,3, 131,8, 131,6, 129,2, 81,4, 66,3, 61,3, 49,1, 48,5, 34,7, 33,5, 28,3, 28,2.

6.4.3 (R)-3-*terc*-Butil-4-(2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil)-tiazolidina-3,4-dicarboxilato (109)



O produto foi obtido como um óleo marrom, de acordo com o procedimento geral, em 79 % de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = -16$ (*c* 0,5, DCM). IV (Filme): 3009 (ν C_{sp2}-H), 2972, 2935, 2841 (ν C_{sp3}-H), 1758 (ν C=O Boc), 1704 (ν C=O éster), 1690 (ν C=O cetona), 1601 (δ_s N-H), 1385, 1370 (δ_s C-H ^tBu), 1241 (ν C-O arom.), 1169 (ν C-O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, mistura de confôrmeros) δ : 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), [5,53 (d, *J* = 16,2 Hz), 5,42 (d, *J* = 16,0 Hz), 5,30 (d, *J* = 15,9 Hz) e 5,21 (d, *J* = 16,6 Hz), 2H], [5,03-4,94 (m) e 4,89-4,80 (m), 1H], 4,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,56-4,46 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,56-3,36 (m, 2H), 1,54-1,37 (m, 9H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, mistura de confôrmeros) δ : 190,0, 189,6, 170,4, 170,3, 164,1, 163,4, 153,3, 153,1, 131,1, 130,0, 126,9, 114,1, 113,8, 81,3, 66,4, 66,2, 61,3, 55,5, 49,1, 48,6, 34,8, 34,4, 28,3, 28,2.

6.4.4 (S)-1-*tert*-Butil-2-(2-oxo-2-feniletil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato (110)



O produto foi obtido como um sólido branco, de acordo com o procedimento geral, em 85 % de rendimento.

P. F. = 78 – 81 °C. $[\alpha]_D^{20} = -54$ (c 1, DCM) [lit.⁶¹ P. F. = 80-83 °C, $[\alpha]_D^{20} = -67,8$ (c 1, DMF)]. IV (KBr): 3394 (v N-H), 3025 (v C_{sp2}-H), 2976, 2936, 2893 (v C_{sp3}-H), 1758 (v C=O Boc), 1707 (C=O), 1597 (δ_s N-H), 1450 (δ_s C-C arom.), 1398, 1370 (δ_s C-H ^tBu), 1171 (v C-O), 1119 (v C_{sp3}-N).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, mistura de confôrmeros) δ: 7,93-7,87 (m, 2H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), [5,57 (d, *J* = 16,4 Hz), 5,42 (d, *J* = 16,3 Hz), 5,34 (d, *J* = 16,3 Hz) e 5,22 (d, *J* = 16,4 Hz), 2H], 4,49 (dd, *J* = 8,5; 3,7 Hz) e 4,48-4,36 (m, 1H), 3,64-3,51 (m, 1H), 3,51-3,35 (m, 1H), 2,40-2,22 (m, 2H), 2,15-1,98 (m, 1H), 1,98-1,77 (m, 1H), 1,60-1,38 (m, 9H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, mistura de confôrmeros) δ: 192,2, 191,8, 172,6, 172,5, 154,5, 153,9, 134,2, 134,1, 134,0, 133,9, 128,9, 128,8, 127,7, 80,0, 79,9, 66,1, 65,9, 59,0, 58,7, 46,7, 46,4, 31,0, 30,1, 28,5, 28,4, 24,3, 23,6.

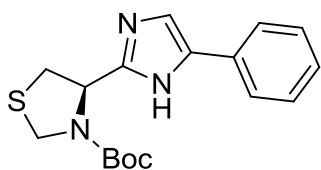
6.5 PROCEDIMENTO ALTERNATIVO PARA A SÍNTESE DO FENACIL-ÉSTER 105

2-Bromoacetofenona (1,00 g, 5 mmol) foi adicionada a uma solução do composto **102** (1,17 g, 5 mmol) e trietilamina (0,8 mL, 5 mmol) em 1,4-dioxano (25 mL), e a mistura permaneceu sob agitação, à temperatura ambiente, por 3 h. A reação foi então tratada com solução aquosa de NaHCO₃ 5 % (30 mL) e extraída com AcOEt (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com H₂O (20 mL), secas com Na₂SO₄, filtradas e evaporadas. O resíduo foi recristalizado em AcOEt/Hexano, obtendo-se o produto na forma de um sólido branco em 65 % de rendimento.

6.6 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS COMPOSTOS 111 a 114

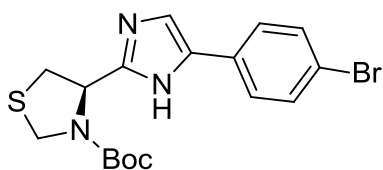
Acetato de amônio (1,54 g, 20 mmol) foi adicionado a uma solução do fenacil-éster correspondente (2 mmol) em tolueno (20 mL). A mistura foi refluxada em sistema Dean-Stark por 19 h. Então, a reação foi retornada à temperatura ambiente e despejada em H₂O (20 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (20 mL) e H₂O (20 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada e evaporada.

6.6.1 (*R*)-*tert*-Butil-4-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)thiazolidina-3-carboxilato (111)



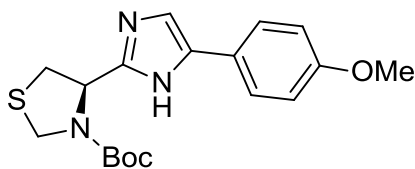
O produto foi obtido como um óleo marrom, utilizando o procedimento geral, em 85 % de rendimento. Utilizado sem posterior purificação. $[\alpha]_D^{20} = -74$ (*c* 0,2, DCM). IV (Filme): 3048 (ν C_{sp^2-H}), 2978, 2833 (ν C_{sp^3-H}), 1697 (ν C=O), 1670 (ν C=C), 1604 (δ_s N-H), 1480, 1454 (δ_s C-H), 1371 (ν C-N arom.), 1164 (ν C-O), 1119 (ν C_{sp^3-N}). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,63 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,26-7,18 (m, 2H), 5,37 (dd, $J = 6,4; 4,8$ Hz, 1H), 4,75-4,59 (m, 1H), 4,50-4,27 (m, 1H), 4,07-3,81 (m, 1H), 3,40 (dd, $J = 11,7; 7,1$ Hz, 2H), 1,47 (s, 9H). RMN ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$) δ : 154,8, 147,5, 132,6, 128,7, 126,8, 124,7, 116,4, 81,7, 57,0, 49,5, 33,7, 28,3.

6.6.2 (*R*)-*tert*-Butil-4-(5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2-il)thiazolidina-3-carboxilato (112)



O produto foi obtido como um óleo marrom, utilizando o procedimento geral, em 90 % de rendimento. Utilizado sem posterior purificação. $[\alpha]_D^{20} = +40$ (*c* 0,25, DCM). IV (Filme): 3047, 3004 (ν C_{sp^2-H}), 2977, 2932, 2875 (ν C_{sp^3-H}), 1697 (ν C=O), 1671 (ν C=C), 1600 (δ_s N-H), 1478, 1453 (δ_s C-H), 1385 (ν C-N arom.), 1163 (ν C-O), 1116 (ν C_{sp^3-N}). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,75-7,30 (m, 5H), 5,80-5,53 (m, 1H), 4,95-4,63 (m, 1H), 4,62-4,41 (m, 1H), 3,75-3,33 (m, 2H), 1,55-1,08 (m, 9H).

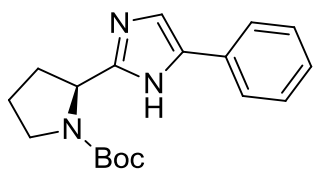
6.6.3 (*R*)-*tert*-Butil-4-(5-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)thiazolidina-3-carboxilato (113)



O produto foi obtido como um óleo marrom, utilizando o procedimento geral, em 83 % de rendimento. Utilizado sem posterior purificação. $[\alpha]_D^{20} = -54$ (*c* 0,2, DCM). IV (Filme): 3028, 3015 (ν C_{sp^2-H}), 2971, 2932 (ν C_{sp^3-H}), 1694 (ν C=O), 1682 (ν C=C), 1370 (ν C-N arom.), 1167 (ν C-O), 1115 (ν C_{sp^3-N}). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,67-7,42 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,53-5,28 (m, 1H), 4,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,53-4,30 (m, 1H), 3,97-3,68 (m, 4H), 3,48-3,28 (m, 1H), 1,65-1,20 (m, 9H). RMN ^{13}C (100 MHz,

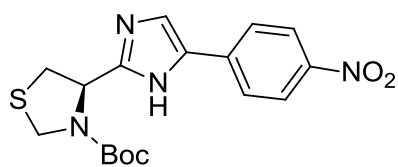
CDCl₃) δ : 158,9, 154,7, 147,1, 136,5, 126,1, 124,7, 116,0, 114,1, 81,7, 56,9, 55,3, 49,5, 29,7, 28,3.

6.6.4 (S)-*terc*-Butil-2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato (114)



O produto foi obtido como um óleo amarelo, utilizando o procedimento geral, em 82 % de rendimento. Utilizado sem posterior purificação. $[\alpha]_D^{20} = -98$ (*c* 0,2, DCM). IV (KBr): 3325 (v N-H), 3059, 3032 (v C_{sp2}-H), 2978, 2876 (v C_{sp3}-H), 1698 (v C=O), 1670 (v C=C), 1607 (δ_s N-H), 1480, 1455 (δ_s C-H), 1402 (v C=N), 1365 (v C-N arom.), 1162 (v C-O), 1121 (v C_{sp3}-N). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,70-7,42 (m, 2H), 7,25 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,18-7,06 (m, 2H), 5,00-4,85 (m, 1H), 3,59-3,26 (m, 2H), 2,88-2,71 (m, 1H), 2,28-2,02 (m, 2H), 1,94-1,75 (m, 1H), 1,55-1,15 (m, 9H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ): 174,1, 156,3, 149,4, 132,2, 128,7, 126,7, 124,6, 117,0, 80,4, 54,1, 47,3, 28,6, 28,5, 24,8.

6.7 (R)-*terc*-BUTIL-4-(5-(4-NITROFENIL)-1H-IMIDAZOL-2-IL)TIAZOLIDINA-3-CARBOXILATO (116)



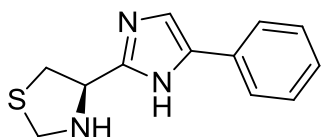
Uma mistura do composto **102** (0,466 g, 2 mmol), 2-bromo,4'-nitroacetofenona (0,488 g, 2 mmol) e K₂CO₃ (0,830 g, 6 mmol) em DMF (7 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. O conteúdo foi então vertido em H₂O (7 mL), extraído com AcOEt (3 x 10 mL), lavado com H₂O (10 mL), seco com Na₂SO₄, filtrado e evaporado. O resíduo foi misturado com acetato de amônio (1,54 g, 20 mmol) em tolueno (25 mL), e a mistura foi refluxada em sistema Dean-Stark por 5 h. Então, a reação foi retornada à temperatura ambiente e despejada em H₂O (10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) e H₂O (10 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada e evaporada. O produto foi obtido como um sólido amarelo em 65 % de rendimento, e utilizado sem posterior purificação. P. F. = 155 – 158 °C. $[\alpha]_D^{20} = -183$ (*c* 1, DCM). IV (KBr): 3299 (v N-H), 3005 (v C_{sp2}-H), 2983, 2934, 2867 (v C_{sp3}-H), 1681 (v C=O), 1670 (v C=C), 1600 (δ_s N-H), 1505 (v_{as} N-O), 1388 (v C=N), 1365 (v C-N arom.), 1339 (v_s N-O), 1162 (v C-O), 1104 (v C_{sp3}-N). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 11,90-10,95 (m, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,90 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 5,47-5,36 (m, 1H), 4,72 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,68-4,32

(m, 1H), 3,96-3,55 (m, 1H), 3,54-3,35 (m, 1H), 1,75-1,05 (m, 9H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 145,8, 141,3, 138,7, 136,0, 124,8, 124,0, 114,9, 81,3, 57,9, 49,3, 34,6, 28,2.

6.8 PROCEDIMENTO GERAL PARA OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS 117 A 121

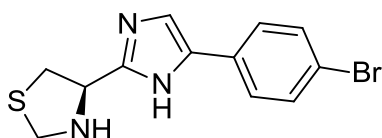
Uma solução de TFA (2 mL) em AcOEt (2 mL) foi adicionada ao composto a ser desprotegido (1 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente e acompanhada por CCD. Após 1 a 2 h, a reação foi neutralizada com K_2CO_3 e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 5 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com H_2O (5 mL), secas com Na_2SO_4 , filtradas e evaporadas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (AcOEt).

6.8.1 (R)-4-(5-Fenil-1H-imidazol-2-il)tiazolidina (117)



O produto foi obtido como um sólido amarelo, utilizando o procedimento geral, em 91 % de rendimento. P. F. = 178 – 182 °C. $[\alpha]_D^{20} = -19$ (c 0,3, DCM). IV (KBr): 3042 (v $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 2979, 2945 (v $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1684 (v $\text{C}=\text{C}$), 1441 (δ_s C-H), 1208 (v C-N arom.), 1140 (v $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-N}$). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,03 (sl, 1H), 7,74 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,33 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,17 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,40 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,23 (dd, $J = 9,8; 6,4$ Hz, 1H), 3,16 (dd, $J = 9,8; 6,4$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) δ : 147,1, 133,9, 128,5, 126,0, 124,2, 113,9, 61,9, 53,9, 37,4. HRMS calculado para $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}+\text{H}]^+$: 232,0909; obtido: 232,0986.

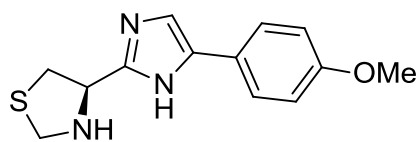
6.8.2 (R)-4-(5-(4-Bromofenil)-1H-imidazol-2-il)tiazolidina (118)



O produto foi obtido como um sólido amarelo, utilizando o procedimento geral, em 93 % de rendimento. P. F. = 174 – 178 °C. $[\alpha]_D^{20} = -34$ (c 0,3, DCM). IV (Filme): 3261 (v N-H), 3035 (v $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 2981, 2943, 2893 (v $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1687 (v $\text{C}=\text{C}$), 1476, 1435 (δ_s C-H), 1208 (v C-N arom.), 1140 (v $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-N}$). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 4,45 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,33 (dd, $J = 10,3; 6,8$ Hz, 1H), 3,28 (dd, $J = 10,3; 6,8$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 148,7, 147,4, 132,0, 131,8, 126,4, 120,9, 114,6,

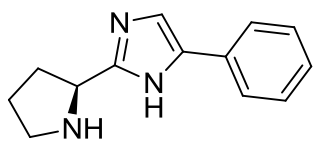
61,4, 50,7, 37,4. HRMS calculado para $[C_{12}H_{12}BrN_3S+H]^+$: 310, 0013; obtido: 309,9938.

6.8.3 (R)-4-(5-(4-Metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)tiiazolidina (119)



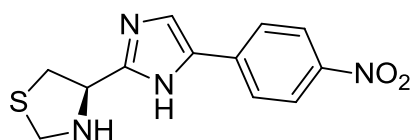
O produto foi obtido como um sólido marrom, utilizando o procedimento geral, em 83 % de rendimento. P. F. = 166-169 °C. $[\alpha]_D^{20} = -50$ (*c* 0,3, DCM). IV (KBr): 3055 (ν C_{sp^2} -H), 2946, 2887 (ν C_{sp^3} -H), 1687 (ν C=C), 1208 (ν C-O), 1141 (ν C_{sp^3} -N). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,65-7,40 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,93-6,65 (m, 2H), 4,32-4,05 (m, 1H), 3,90-3,55 (m, 5H), 3,50-2,95 (m, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 157,9, 130,2, 126,6, 125,6, 114,2, 114,0, 55,2, 55,0. HRMS calculado para $[C_{13}H_{15}N_3OS+H]^+$: 262,1014; obtido: 262,1082.

6.8.4 (S)-5-Fenil-2-(pirrolidin-2-il)-1H-imidazol (120)



O produto foi obtido como um óleo marrom, utilizando o procedimento geral, em 81 % de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = -38$ (*c* 0,2, DCM). IV (Filme): 3036 (ν C_{sp^2} -H), 2948, 2913 (ν C_{sp^3} -H), 1655 (ν C=C), 1450, 1402 (δ_s C-H), 1290 (ν C-N arom.), 1186 (ν C_{sp^3} -N). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,85 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,39 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,54 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,29-3,19 (m, 1H), 3,17-3,07 (m, 1H), 2,35-2,19 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H), 2,03-1,86 (m, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 140,6, 133,9, 130,9, 128,8, 128,2, 125,6, 55,2, 46,3, 30,9, 25,2. HRMS calculado para $[C_{13}H_{15}N_3+2H]^+$: 215,1422; obtido: 215,1365.

6.8.5 (R)-4-(5-(4-Nitrofenil)-1H-imidazol-2-il)tiiazolidina (121)



O produto foi obtido como um sólido amarelo, utilizando o procedimento geral, em 95 % de rendimento. P. F. = 185 – 190 °C. $[\alpha]_D^{20} = -23$ (*c* 0,2, DCM). IV (KBr): 3265 (ν N-H), 3021 (ν C_{sp^2} -H), 2981, 2946, 2885 (ν C_{sp^3} -H), 1588 (δ_s N-H), 1506 (ν_{as} N-O), 1333 (ν_s N-O), 1146 (ν C-N arom.), 1111 (ν C_{sp^3} -N). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,18 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,89 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,99-4,92 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 2H), 3,64 (dd, $J = 11,2$; 8,4 Hz, 1H), 3,47 (dd, $J =$

11,1; 6,3 Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 148,5, 145,1, 141,6, 137,8, 124,6, 124,1, 116,8, 61,8, 53,9, 37,2. HRMS calculado para $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}+\text{H}]^+$: 277,0759; obtido: 277,0804.

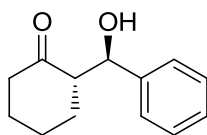
6.9 PROCEDIMENTO ALTERNATIVO PARA A SÍNTESE DO COMPOSTO 117

Uma solução de HCl 4,5 M em AcOEt (1 mL) foi adicionada ao composto **111** (0,331 g, 1 mmol), já dissolvido em AcOEt (5 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente e acompanhada por CCD. Após 1 a 2 h, adicionou-se H_2O (1 mL), a reação foi neutralizada com K_2CO_3 e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 5 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com H_2O (5 mL), secas com Na_2SO_4 , filtradas e evaporadas. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (AcOEt) e obtido em 80 % de rendimento.

6.10 PROCEDIMENTO GERAL PARA OS TESTES ORGANOCATALÍTICOS

A uma mistura de ciclohexanona (0,52 mL, 5 mmol) e solução aquosa saturada de NaCl (0,5 mL), foram adicionados o catalisador (0,05 mmol) e o aditivo (0,05 mmol), e esse sistema foi agitado, à temperatura ambiente, por 0,5 h. Então, a temperatura foi baixada para 0 °C, o aldeído (0,5 mmol) foi adicionado e o sistema continuou sob agitação. Após 120 h, a reação foi retornada à temperatura ambiente, tratada com solução aquosa saturada de NH_4Cl (1 mL) e extraída com diclorometano (3 x 2 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com Na_2SO_4 , filtradas e evaporadas.

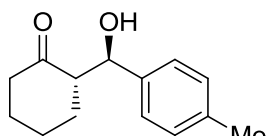
6.10.1 (S)-2-((R)-Hidroxi(fenil)metil)ciclohexanona (122)



O produto foi obtido, utilizando-se o procedimento geral, com rendimento de 81 %, *e.e.* de >99 % e *r.d.* de >19:1. A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando coluna Chiralcel OD-H, hexano/2-propanol 90:10, 0,5 mL/min e 221 nm: $t_{\text{R(maj)}}$ = 17,9 min (*S,R*); $t_{\text{R(min)}}$ = 26,7 min (*R,S*). $[\alpha]_D^{25} = +18$ (*c* 1, CHCl_3) [lit.⁶² $[\alpha]_D^{25} = +19$ (*c* 1, CHCl_3)]. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,37-7,23 (m, 5H), 4,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,99 (sl, 1H), 2,63 (ddd, $J = 12,8$; 8,8; 5,5 Hz, 1H), 2,48 (ddd, $J = 13,7$, 4,5, 3,0 Hz, 1H), 2,42-2,30 (m, 1H), 2,08

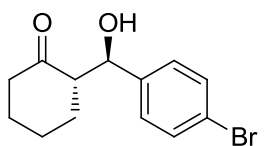
(dt, $J = 11,8; 5,7; 3,1$ Hz, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,73-1,60 (m, 1H), 1,62-1,46 (m, 2H), 1,36-1,22 (m, 1H).

6.10.2 (S)-2-((R)-Hidroxi(*p*-toluil)metil)ciclohexanona (126)



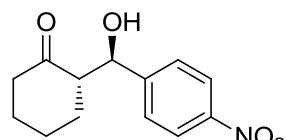
O produto foi obtido, utilizando-se o procedimento geral, com rendimento de 42 %, *e.e.* de >99 % e *r.d.* de >19:1. A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando coluna Chiralcel AD-H, hexano/2-propanol 90:10, 0,5 mL/min e 220 nm: $t_{R(\text{maj})} = 23,1$ min (*S,R*). $[\alpha]_D^{25} = +17$ (c 0,2, CHCl_3) [lit.⁶³ $[\alpha]_D^{24} = +12,9$ (c 0,17, CHCl_3)]. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,15-6,90 (m, 4H), 4,68 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,13 (sl, 1H), 2,58-1,85 (m, 4H), 1,73-1,35 (m, 5H).

6.10.3 (S)-2-((R)-(4-Bromofenil)(hidroxi)metil)ciclohexanona (127)



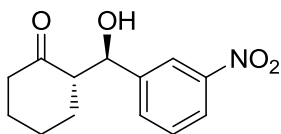
O produto foi obtido, utilizando-se o procedimento geral, com rendimento de 99 %, *e.e.* de 98 % e *r.d.* de >19:1. A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando coluna Chiralcel AD-H, hexano/2-propanol 90:10, 1,0 mL/min e 220 nm: $t_{R(\text{maj})} = 13,8$ min (*S,R*); $t_{R(\text{min})} = 11,7$ min (*R,S*). $[\alpha]_D^{25} = +24$ (c 1, CHCl_3) [lit.⁶³ $[\alpha]_D^{24} = +22,6$ (c 0,7, CHCl_3)]. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,65-2,15 (m, 3H), 2,13-1,90 (m, 1H), 1,83-1,35 (m, 4H), 1,32-1,10 (m, 1H).

6.10.4 (S)-2-((R)-Hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexanona (128)



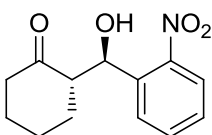
O produto foi obtido, utilizando-se o procedimento geral, com rendimento de 98 %, *e.e.* de 95 % e *r.d.* de >19:1. A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando coluna Chiralcel AD-H, hexano/2-propanol 90:10, 1,0 mL/min e 254 nm: $t_{R(\text{maj})} = 29,1$ min (*S,R*); $t_{R(\text{min})} = 21,8$ min (*R,S*). $[\alpha]_D^{25} = +10$ (c 1, CHCl_3) [lit.⁶³ $[\alpha]_D^{25} = +12,8$ (c 1,85, CHCl_3)]. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,90 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,13 (sl, 1H), 2,65-2,25 (m, 3H), 2,18-2,03 (m, 1H), 1,90-1,45 (m, 5H).

6.10.5 (S)-2-((R)-Hidroxi(*m*-nitrofenil)metil)ciclohexanona (129)



O produto foi obtido, utilizando-se o procedimento geral, com rendimento de 93 %, *e.e.* de >99 % e *r.d.* de >19:1. A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando coluna Chiralcel AD-H, hexano/2-propanol 95:5, 0,8 mL/min e 254 nm: $t_{R(\text{maj})} = 34,2$ min (*S,R*); $t_{R(\text{min})} = 45,2$ min (*R,S*). $[\alpha]_D^{25} = +26$ (*c* 1, CHCl₃) [lit.⁶³ $[\alpha]_D^{25} = +32,5$ (*c* 1,35, CHCl₃)]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8,17 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,52-7,34 (m, 1H), 4,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,45 (sl, 1H), 2,69-2,19 (m, 3H), 2,15-1,90 (m, 1H), 1,89-1,38 (m, 5H).

6.10.6 (S)-2-((R)-Hidroxi(*o*-nitrofenil)metil)ciclohexanona (79)



O produto foi obtido, utilizando-se o procedimento geral, com rendimento de 99 %, *e.e.* de 99 % e *r.d.* de >19:1. A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando coluna Chiralcel AD-H, hexano/2-propanol 90:10, 1,0 mL/min e 254 nm: $t_{R(\text{maj})} = 16,5$ min (*S,R*); $t_{R(\text{min})} = 18,0$ min (*R,S*). $[\alpha]_D^{25} = +15$ (*c* 1, CHCl₃) [lit.⁶³ $[\alpha]_D^{24} = +19,8$ (*c* 1,6, CHCl₃)]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,69 (dt, *J* = 12,7; 6,4 Hz, 1H), 2,46-2,34 (m, 1H), 2,27 (td, *J* = 13,2; 6,1 Hz, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,74-1,46 (m, 4H).

6.11 PROCEDIMENTO GERAL PARA OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS RACÊMICOS

Pirrolidina (0,56 mL, 3 mmol) foi adicionada a uma solução de ciclohexanona (0,3 mL, 3 mmol) em DCM (8 mL), e esse sistema foi agitado, à temperatura ambiente, por 0,5 h. Então o aldeído (3 mmol) foi adicionado e o sistema continuou sob agitação. Após 2 h, a reação foi tratada com solução aquosa saturada de NH₄Cl (10 mL) e extraída com diclorometano (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com Na₂SO₄, filtradas e evaporadas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

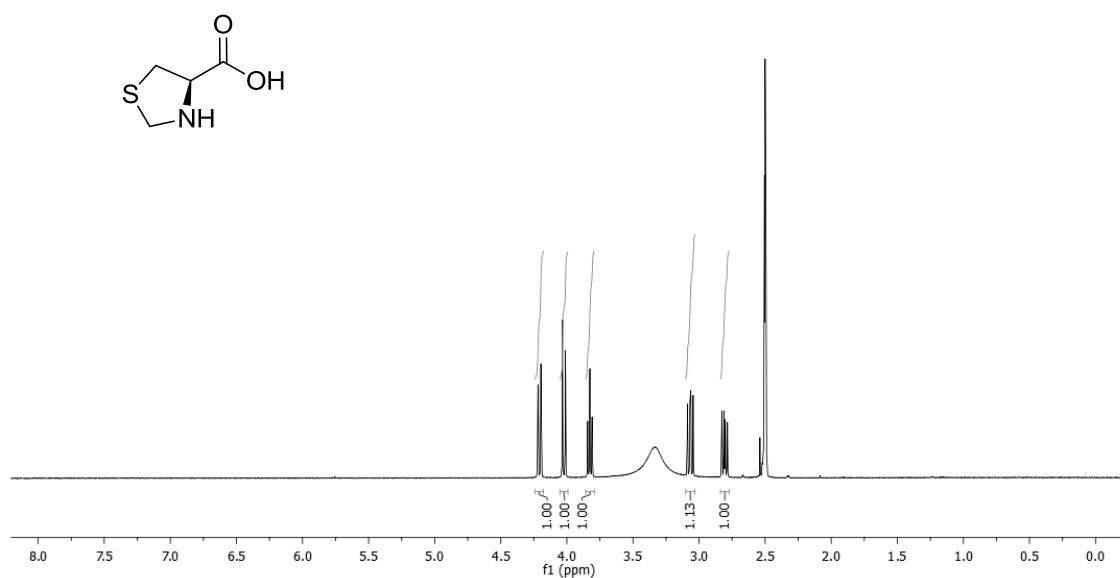
1. (a) Blaser, H. U.; Schmidt, E.; *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*. Wiley-VCH: Weinheim, 2007; (b) Patti, A.; *Green Approaches To Asymmetric Catalytic Synthesis*. Springer: Berlim, 2011; (c) Noyori, R.; *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*. John Wiley: Nova Iorque, 1994.
2. Pellissier, H.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267.
3. Leitereg, T. J.; Guadagni, D. G.; Harris, J.; Mon, T. R.; Teranishi, R.; *J. Agr. Food Chem.* **1971**, *19*, 785.
4. Meierhenrich, U.; *Amino Acids and the Asymmetry of Life*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: Berlim, 2008.
5. Caldwell, J.; Hutt, A. J.; Fournel-Gigleux, S.; *Biochem. Pharmacol.* **1988**, *37*, 105.
6. Tristram, E. W.; Broeke, J. T.; Reinhold, D. F.; Sletzing, M.; Williams, D. E.; *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2053.
7. Aronson, J. K.; *Meyler's Side Effects of Analgesics and Anti-inflammatory Drugs*. Elsevier Science: Amsterdã, 2010.
8. MacMillan, D. W. C.; *Nature* **2008**, *455*, 304.
9. Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138.
10. List, B.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413.
11. Giacalone, F.; Gruttadauria, M.; Agrigento, P.; Noto, R.; *Chem Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2406.
12. Song, C. E.; *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis, Ligands, Immobilization and Organocatalysis*. Wiley-VCH: Weinheim, 2009.
13. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R.; *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
14. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
15. Busca realizada no Web of Science em janeiro de 2016 para o termo "organocatalysis".
16. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
17. Dalko, P. I.; Moisan, L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.
18. Lelais, G.; MacMillan, D. W. C.; *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79.
19. List, B.; *Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis*; Thieme: Stuttgart, 2012.

20. Dalko, P. I.; *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*; Wiley-VCH: Weinheim, 2007.
21. Mikami, K.; Lautens, M.; *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, 2007.
22. Albrecht, L.; Jiang, H.; Jorgensen, K. A.; *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 358.
23. (a) Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16; (b) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475; (c) Arno, M.; Domingo, L. R.; *Theor. Chem. Acc.* **2002**, *108*, 232; (d) Rankin, K. N.; Gault, J. W.; Boyd, R. J.; *J. Phys. Chem.* **2002**, *106*, 5155.
24. (a) Ashley, M. A.; Hirschi, J. S.; Izzo, J. A.; Veticatt, M. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1756; (b) Schmid, M. B.; Zeitler, K.; Gschwind, R. M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4997.
25. Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.
26. Trost, B. M.; Brindle, C. S.; *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *38*, 1600.
27. (a) List, B.; *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548; (b) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F.; *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580; (c) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471; (d) Jiang, H.; Albrecht, L.; Jorgensen, K. A.; *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2287; (e) Paz, B. M.; Jiang, H.; Jorgensen, K. A.; *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1846.
28. (a) Prabhakar, Y. S.; Solomon, V. R.; Gupta, M. K.; Katti, S. B.; *Top. Heterocycl. Chem.* **2006**, *4*, 161; (b) Pandey, Y.; Sharma, P. K.; Kumar, N.; Singh, A.; *Int. J. PharmTech Res.* **2011**, *3*, 980.
29. (a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3291; (b) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10413; (c) Schneider, P. H.; Schrekker, H. S.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Braga, A. L.; *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715; (d) Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Bolster, M. W. G.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H.; *J. Mol. Cat. A* **2005**, *239*, 235; (e) Bella, M.; Schietroma, D. M. S.; Cusella, P. P.; Gasperi, T.; Visca, V.; *Chem. Comm.* **2009**, 597; (f) Kang, J.; Zhu, B.; Liu, J.; Wang, B.; Zhang, L.; Su, C.-Y.; *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 890.
30. Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260.

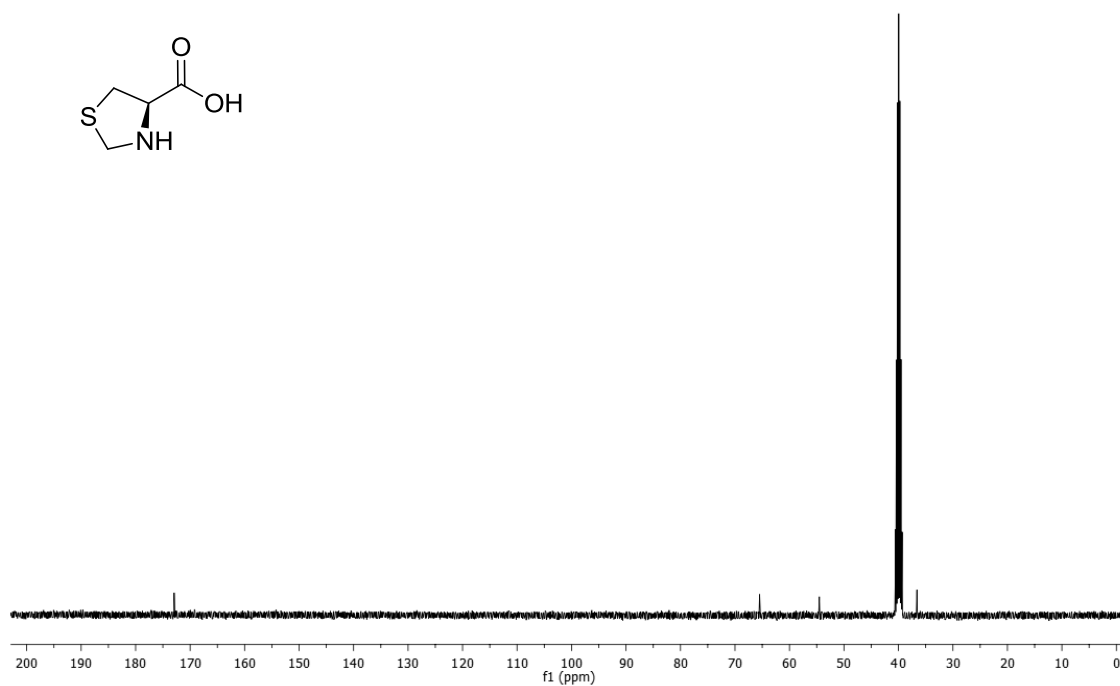
31. Notz, W.; Sakthivel, K.; Bui, T.; Zhong, G.; Barbas III, C. F.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 199.
32. Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Tamura, T.; Yamaguchi, H.; Masui, R.; Shoji, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16028.
33. Ibrahim, I.; Zou, W.; Xu, Y.; Córdova, A.; *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 211.
34. Rambo, R. S.; Schneider, P. H.; *Tetrahedron: Asymmetr.* **2010**, *21*, 2254.
35. Rambo, R. S.; Jacoby, C. G.; da Silva, T. L.; Schneider, P. H.; *Tetrahedron: Asymmetr.* **2015**, *26*, 632.
36. Cobb, A. J. A.; Shaw, D. M.; Ley, S. V.; *Synlett* **2004**, *3*, 558.
37. Hartikka, A.; Arvidsson, P. I.; *Tetrahedron: Asymmetr.* **2004**, *15*, 1831.
38. Torii, H.; Nakadai, M.; Ishihara, K.; Saito, S.; Yamamoto, H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1983.
39. Cobb, A. J. A.; Shaw, D. M.; Longbottom, D. A.; Gold, J. B.; Ley, S. V.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 84.
40. Liu, L.; Gao, M.-N.; Li, Y.; Li, Z.; Song, L.; Liu, Z.-W.; Xue, D.; Liu, Z.-T.; *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 1563.
41. (a) Narasimhan, B.; Sharma, D.; Kumar, P.; *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 1119; (b) Shalini, K.; Sharma, P. K.; Kumar, N.; *Der Chimica Sinica* **2010**, *1*, 36.
42. (a) Khan, N.; Pal, S.; Karamthulla, S.; Choudhury, L. H.; *RSC Adv.* **2014**, *4*, 3732; (b) Guan, X.-Y.; Shi, M.; *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3616; (c) Verma, S. K.; Acharya, B. N.; Kaushik, M. P.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4232; (d) Huang, X.-G.; Liu, J.; Ren, J.; Wang, T.; Chen, W.; Zeng, B.-B.; *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6202.
43. (a) Tsogoeva, S. B.; Hateley, M. J.; Yalalov, D. A.; Meindl, K.; Weckbecker, C.; Huthmacher, K.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5680; (b) Hojabri, L.; Hartikka, A.; Moghaddam, F. M.; Arvidsson, P. I.; *Adv. Synth. Cat.* **2007**, *349*, 740.
44. (a) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Gómez-Bengoa, E.; Nájera, C.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6163; (b) Zhang, L.; Lee, M.-M.; Lee, S.-M.; Lee, J.; Cheng, M.; Jeong, B.-S. Park, H.; Jew, S.; *Adv. Synth. Cat.* **2009**, *351*, 3063.
45. Lacoste, E.; Landais, Y.; Schenk, K.; Verlhac, J.-B.; Vincent, J.-M.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8035.
46. Reddy, K. R.; Krishna, G. G.; Rajasekhar, C. V.; *Synth. Comm.* **2007**, *37*, 4289.
47. Lin, J.; Tian, H.; Jiang, Y.-J.; Huang, W.-B.; Zheng, L.-Y.; Zhang, S.-Q.; *Tetrahedron: Asymmetr.* **2011**, *22*, 1434.

48. Zhang, B.; Jiang, Z.; Zhou, X.; Lu, S.; Li, J.; Liu, Y.; Li, C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13159.
49. Braibante, M. E. F.; Braibante, H. S.; Costenaro, E. R.; *Synthesis* **1999**, 943.
50. (a) Falorni, M.; Conti, S.; Giacomelli, G.; Cossu, S.; Soccolini, F.; *Tetrahedron: Asymmetr.* **1995**, *6*, 287; (b) Vishnumaya, M. R.; Singh, V. K.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4289.
51. Hondrelis, J.; Lonergan, G.; Voliotis, S.; Matsoukas, J.; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 565.
52. Amblard, F.; Zhang, H.; Zhou, L.; Shi, J.; Bobeck, D. R.; Nettles, J. H.; Chavre, S.; McBrayer, T. R.; Tharnish, P.; Whitaker, T.; Coats, S. J.; Schinazi, R. F.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2031.
53. Zhou, C.; Garcia-Calvo, M.; Pinto, S.; Lombardo, M.; Feng, Z.; Bender, K.; Pryor, K. D.; Bhatt, U. R.; Chabin, R. M.; Geissler, W. M.; Shen, Z.; Tong, X.; Zhang, Z.; Wong, K. K.; Roy, R. S.; Chapman, K. T.; Yang, L.; Xiong, Y.; *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7251.
54. Suaifan, G. A. R. Y.; Mahon, M. F.; Arafat, T.; Threadgill, M. D.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11245.
55. (a) Bhowmick, S.; Bhowmick, K. C.; *Tetrahedron: Asymmetr.* **2011**, *22*, 1945; (b) Bhowmick, S.; Mondal, A.; Ghosh, A.; Bhowmick, K. C.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 1215.
56. Mase, N.; Nakai, Y.; Ohara, N.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734.
57. Kurteva, V. B.; Afonso, C. A. M.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 267.
58. Oya, M.; Toshio, B.; Kato, E.; Kawashima, Y.; Watanabe, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 440.
59. Oiry, J.; Pue, J. Y.; Fatome, M.; Sentenac-Roumanou, H.; Lion, C.; Imbach, J.-L.; *Eur. J. Med. Chem* **1992**, *27*, 809.
60. Wozniak, D.; Szymanska, A.; Oldziej, S.; Lankiewicz, L.; Grzonka, Z.; *Pol. J. Chem.* **2006**, *80*, 265.
61. Kokinaki, S.; Leondiadis, L.; Nikolas, F.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1723.
62. Vishnumaya, M. R.; Singh, V. K.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4289.
63. Wu, Y.; Zhang, Y.; Yu, M.; Zhao, G.; Wang, S.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4417.

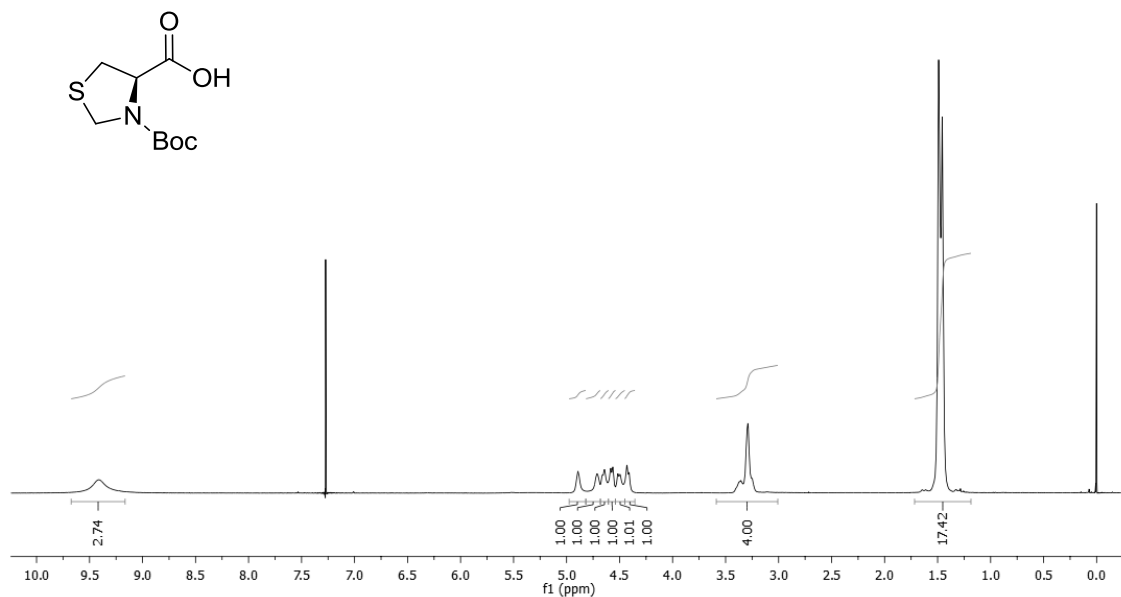
8. APÊNDICE



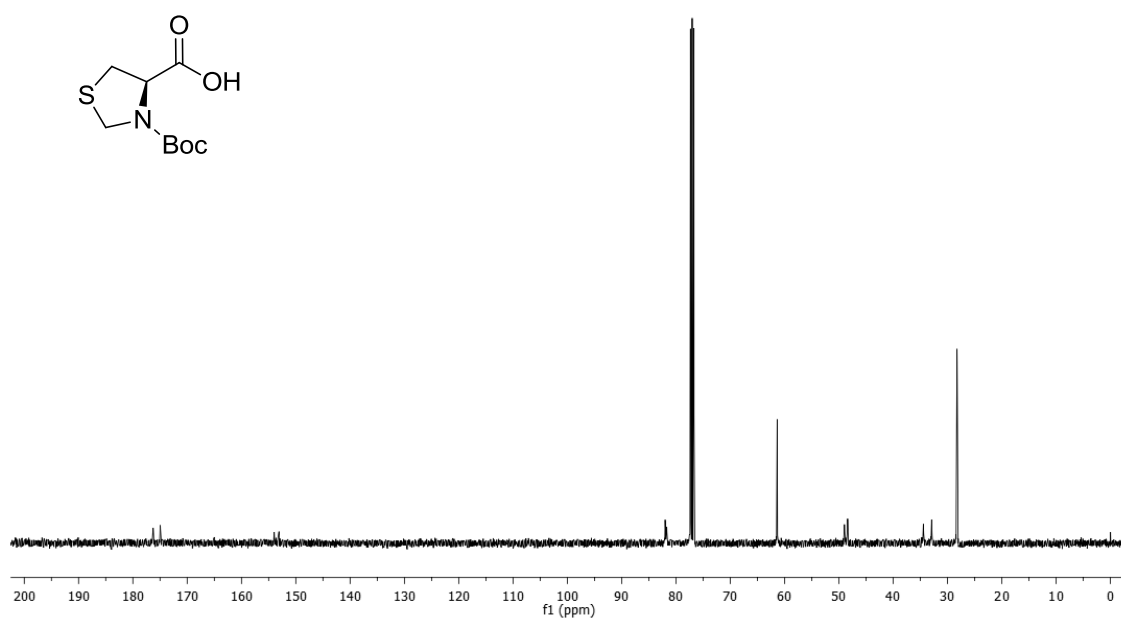
Anexo 1. Espectro de RMN ^1H em DMSO- d_6 (400 MHz) do composto **67**.



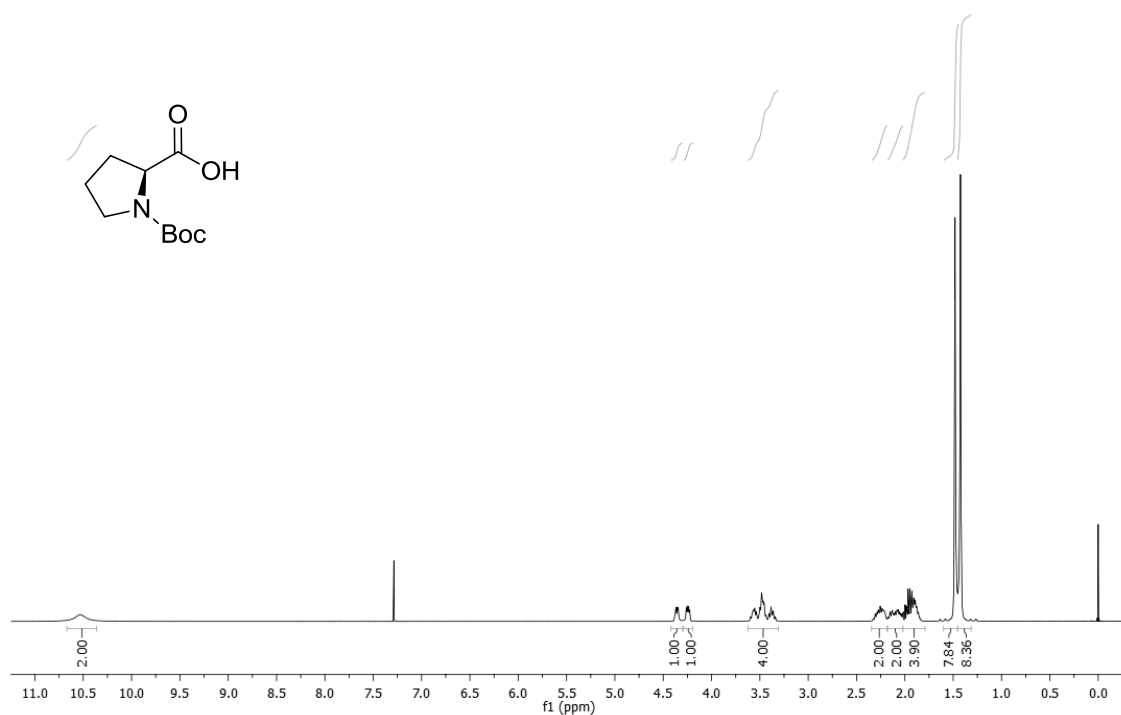
Anexo 2. Espectro de RMN ^{13}C em DMSO- d_6 (100 MHz) do composto **67**.



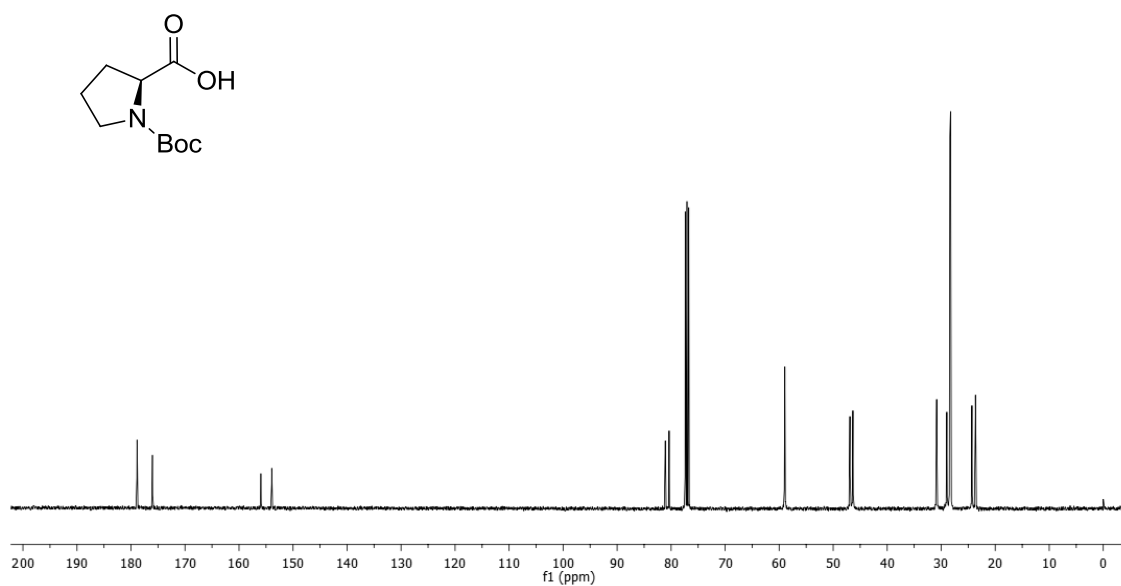
Anexo 3. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ (400 MHz) do composto **102**.



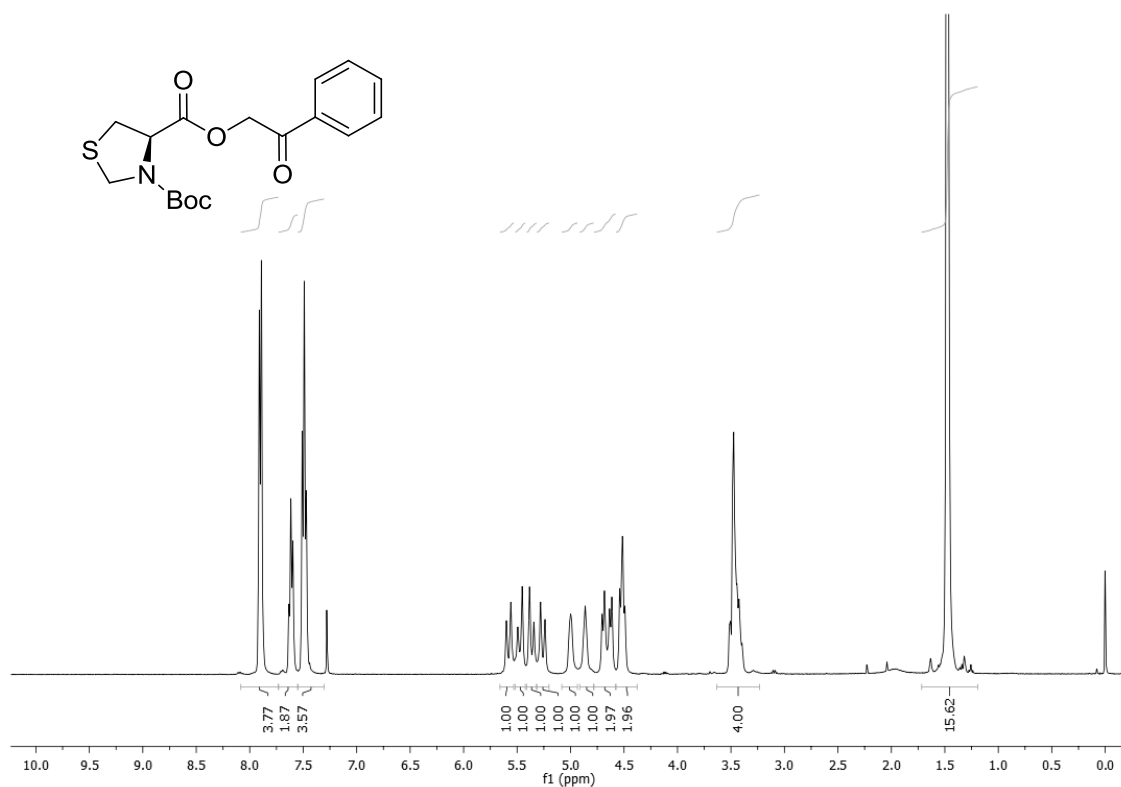
Anexo 4. Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ (100 MHz) do composto **102**.



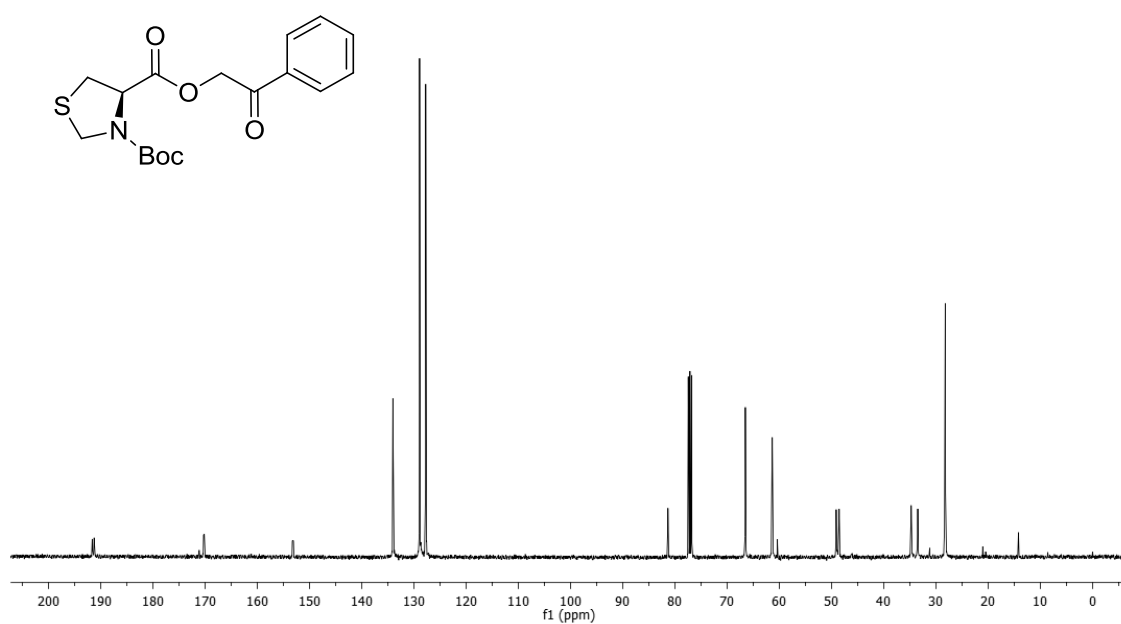
Anexo 5. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ (400 MHz) do composto **103**.



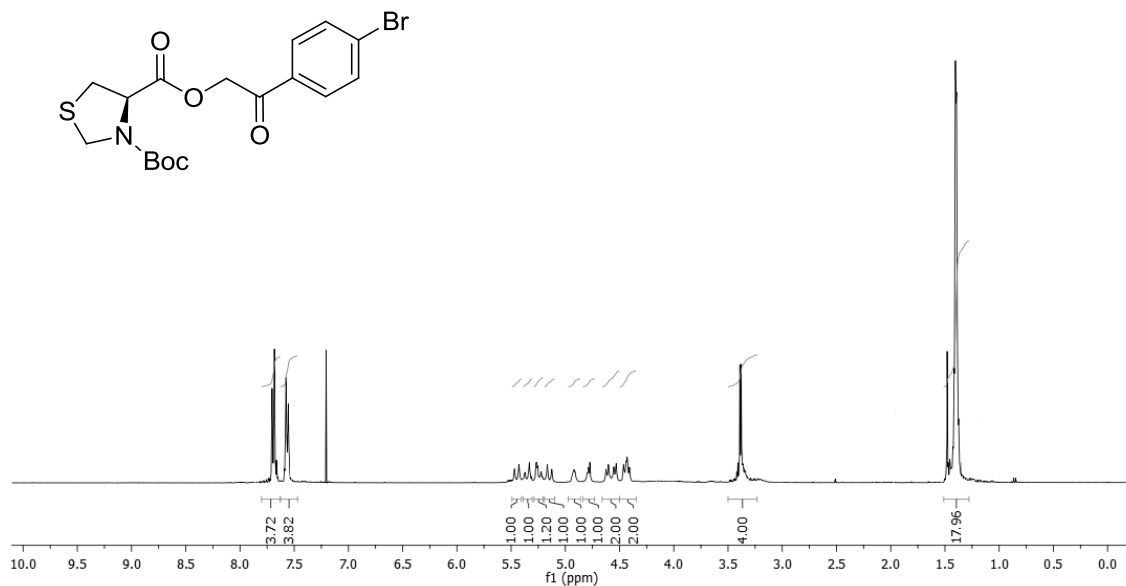
Anexo 6. Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ (100 MHz) do composto **103**.



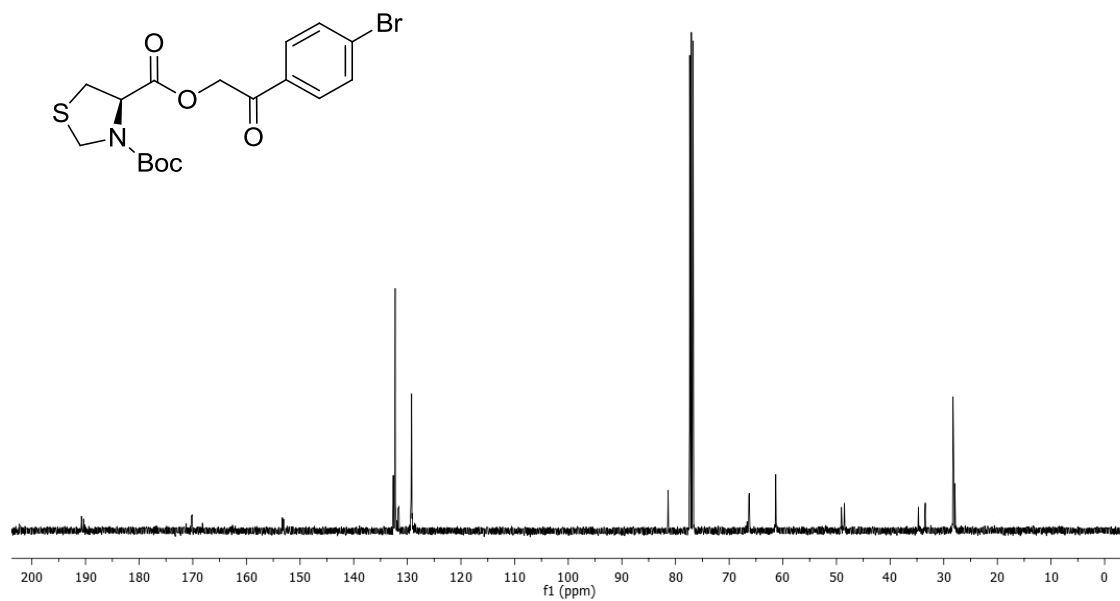
Anexo 7. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto **105**.



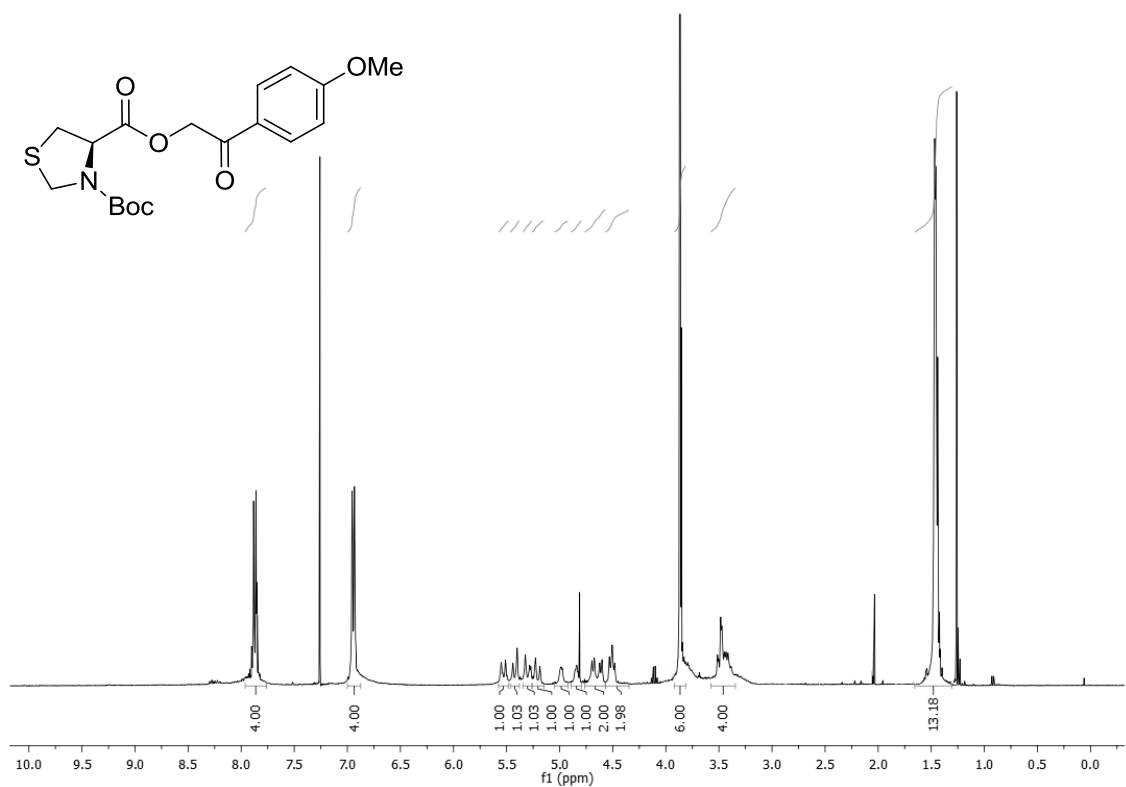
Anexo 8. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do composto **105**.



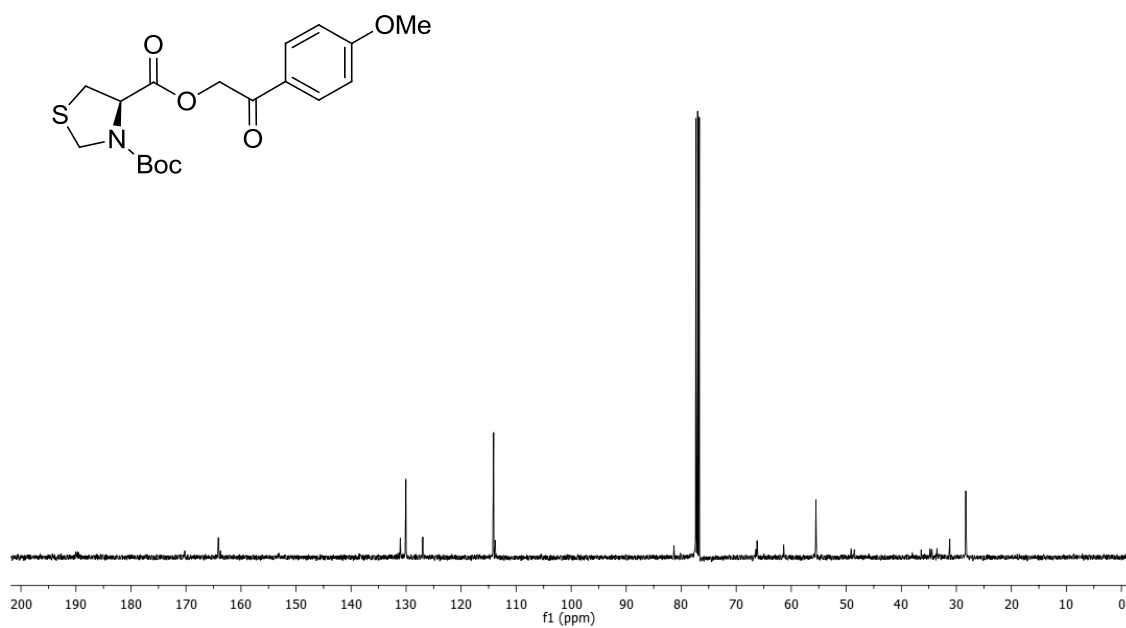
Anexo 9. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto **108**.



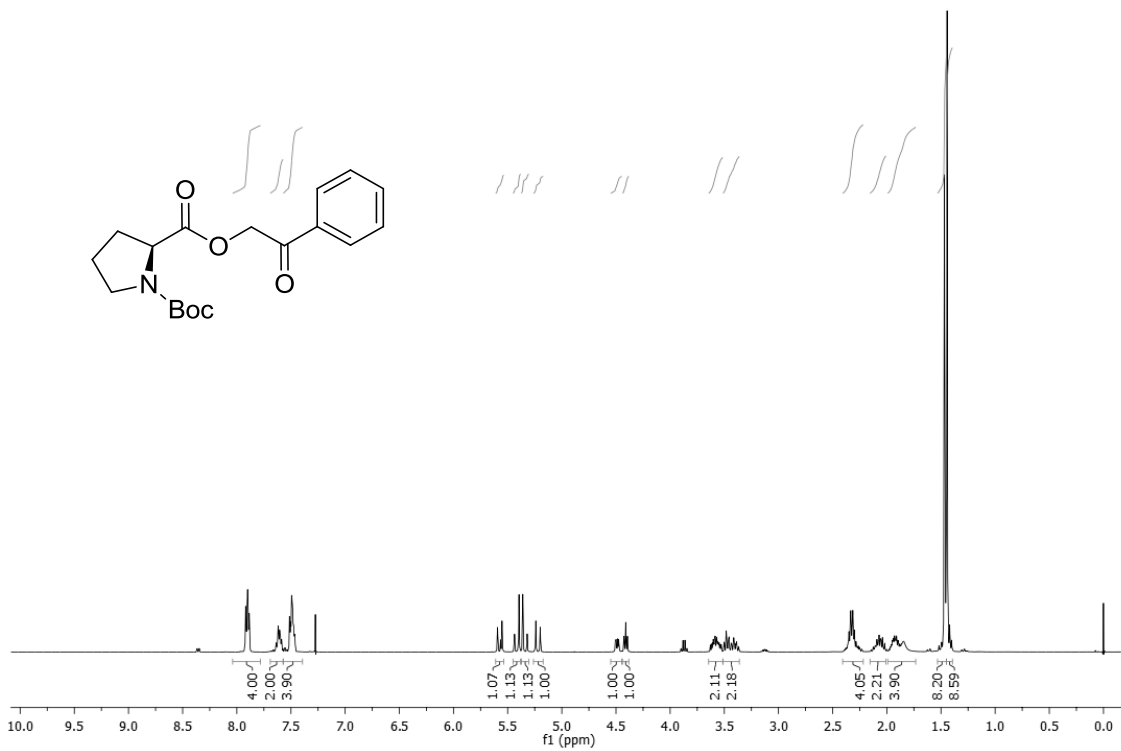
Anexo 10. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do composto **108**.



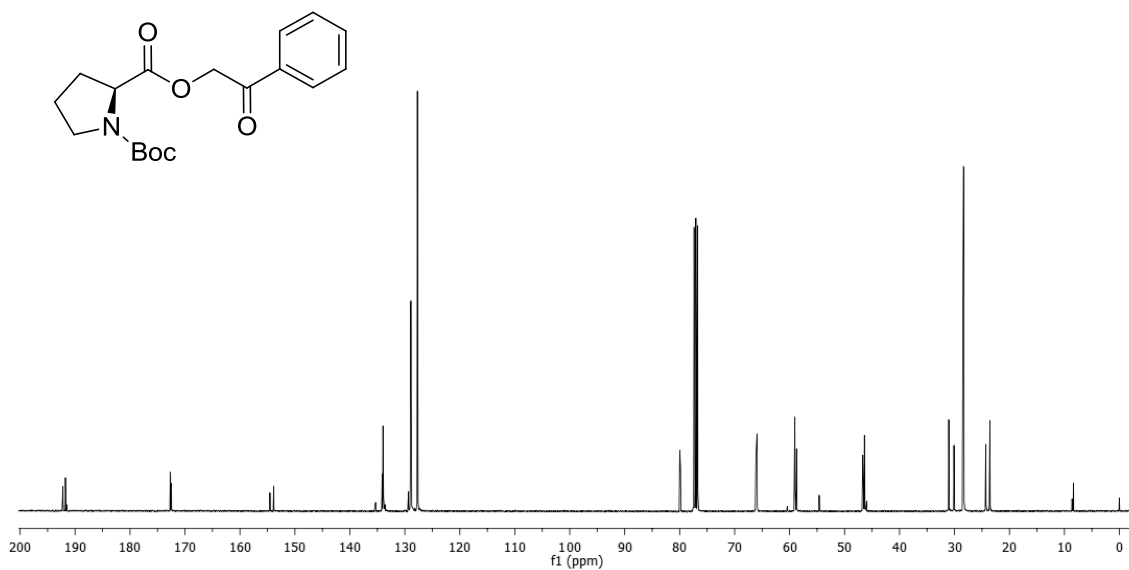
Anexo 11. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto **109**.



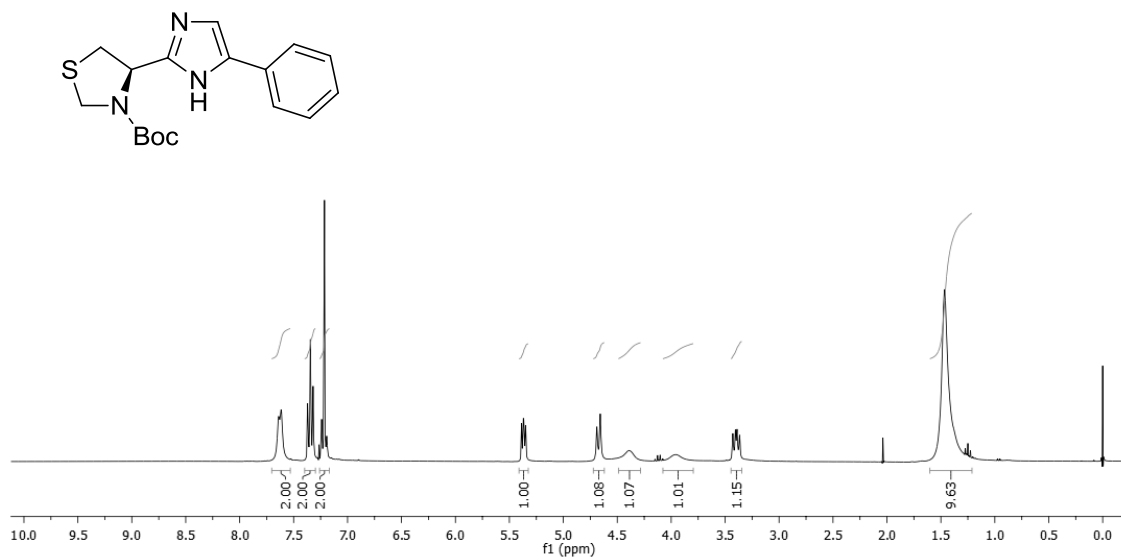
Anexo 12. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do composto **109**.



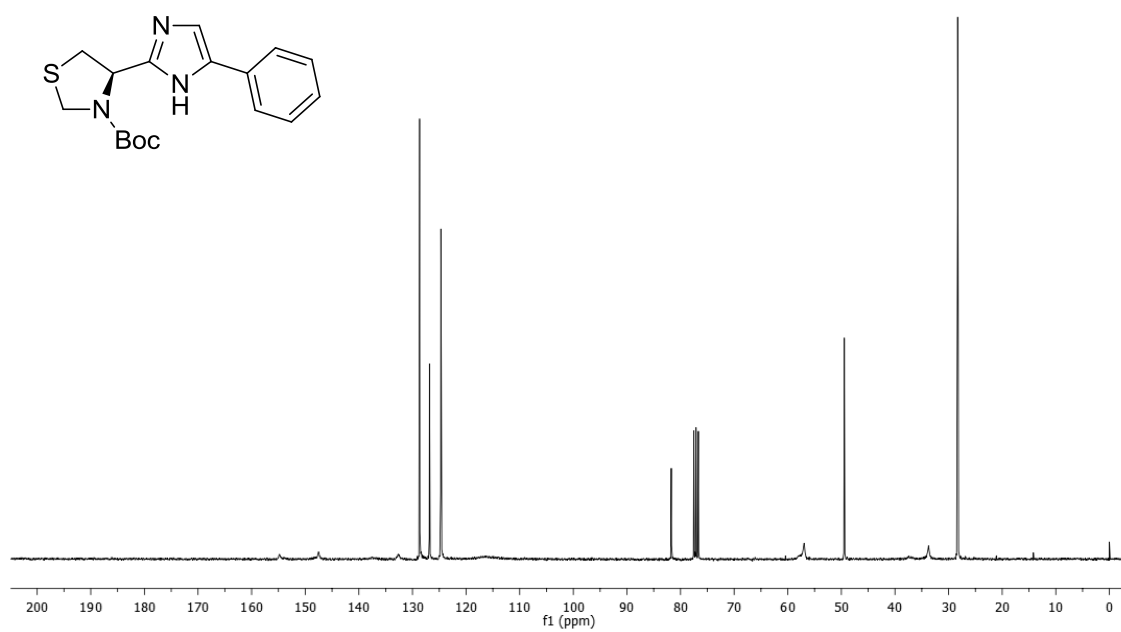
Anexo 13. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ (400 MHz) do composto **110**.



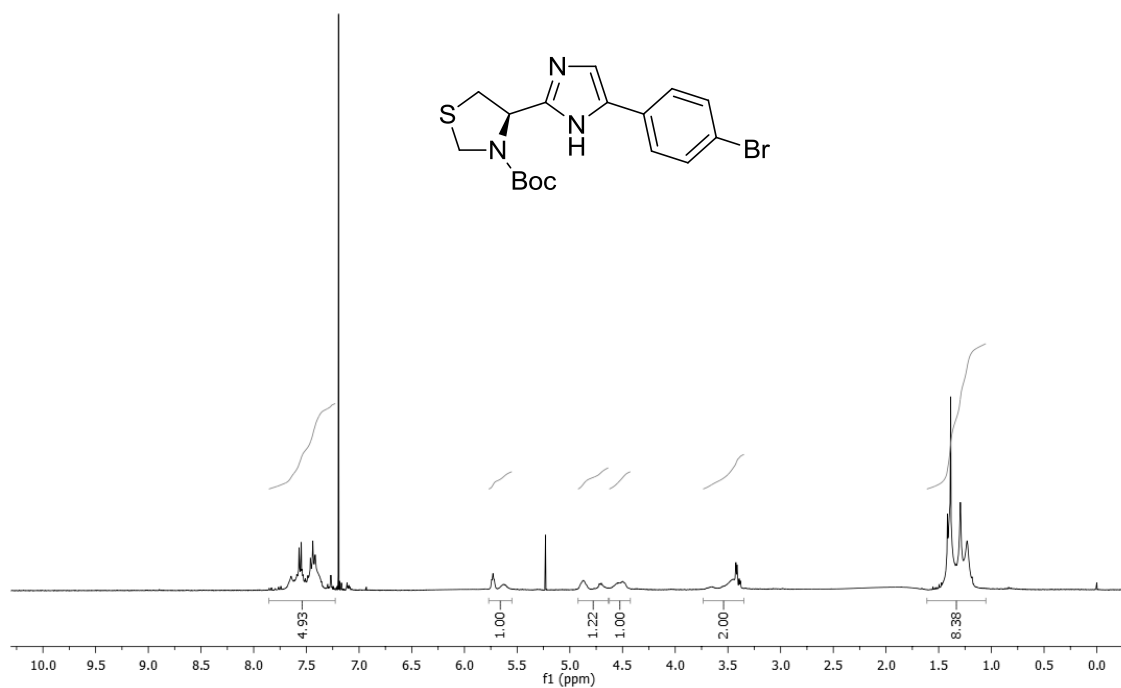
Anexo 14. Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ (100 MHz) do composto **110**.



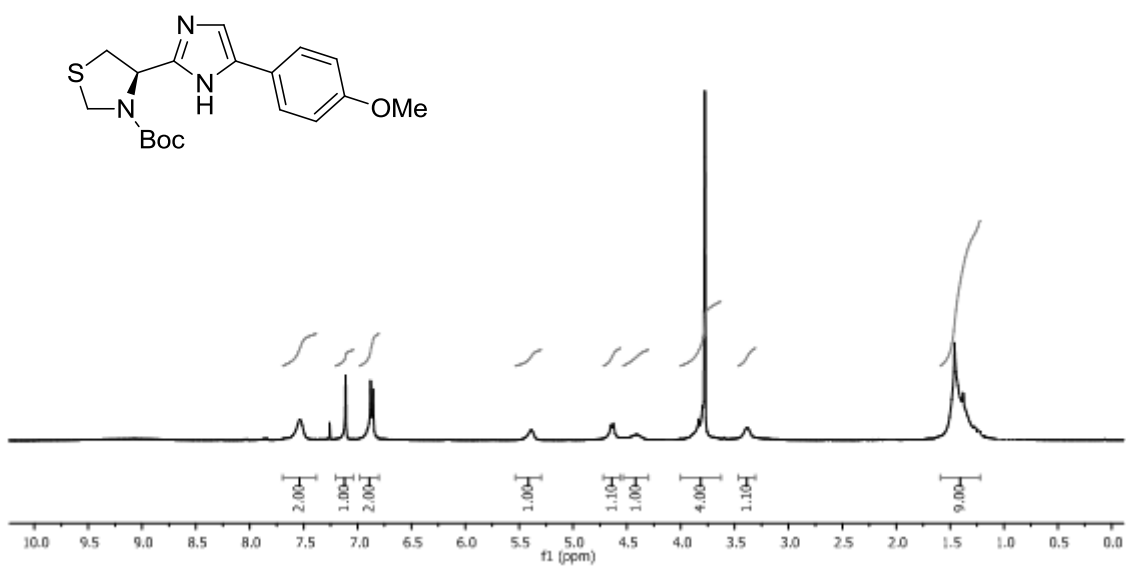
Anexo 15. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ (400 MHz) do composto **111**.



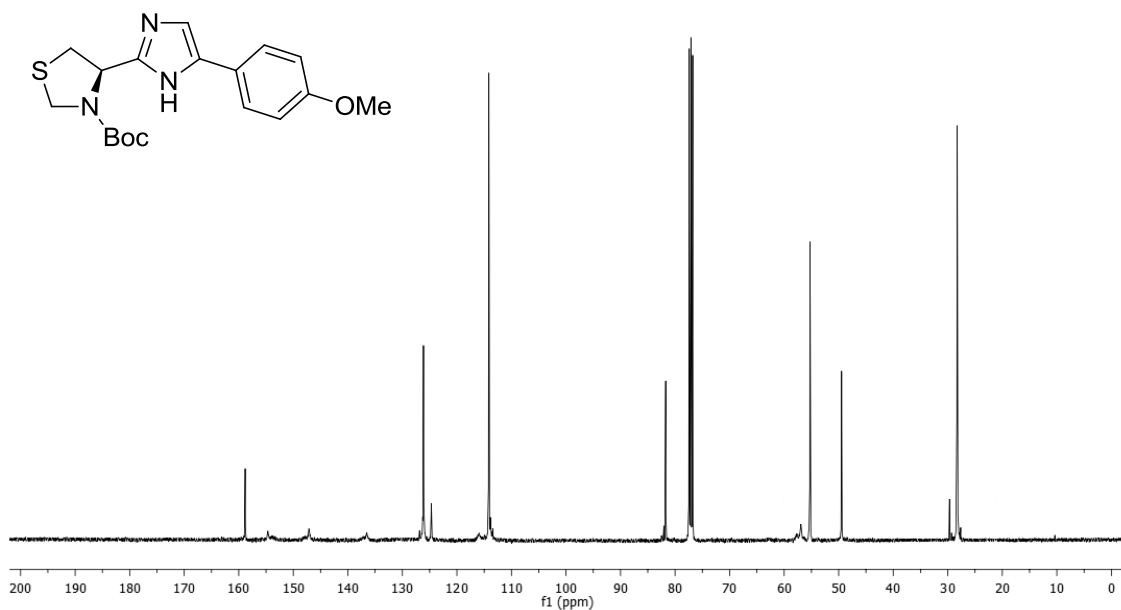
Anexo 16. Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ (75,5 MHz) do composto **111**.



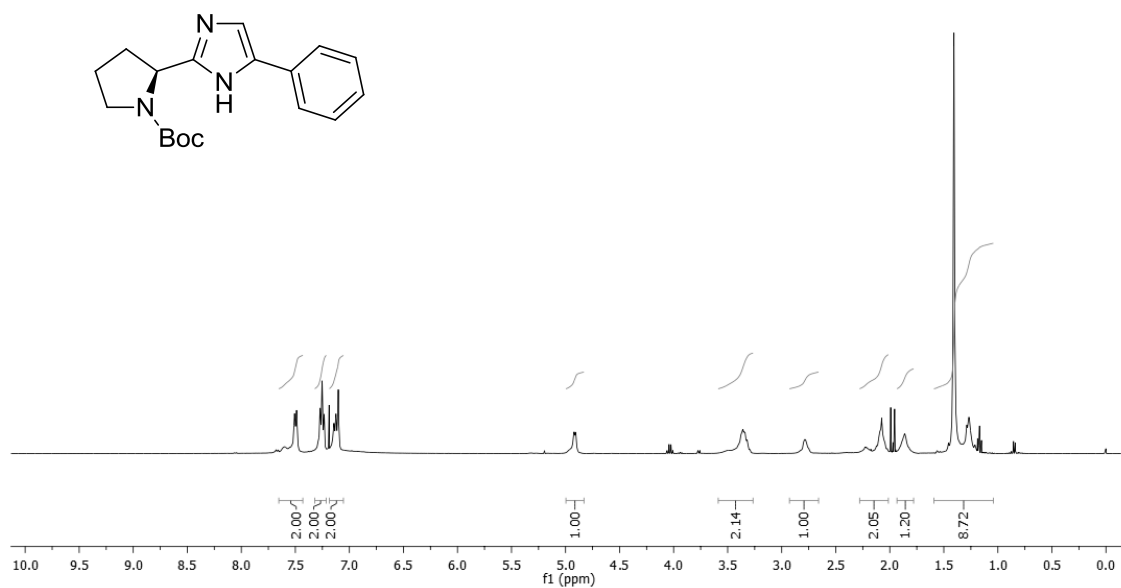
Anexo 17. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ (400 MHz) do composto **112**.



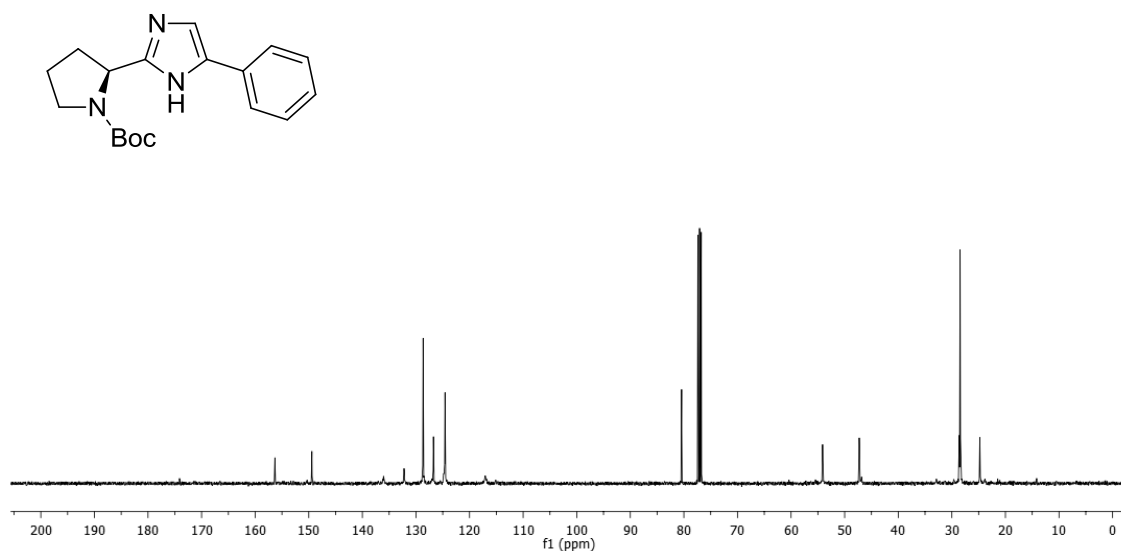
Anexo 18. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ (400 MHz) do composto **113**.



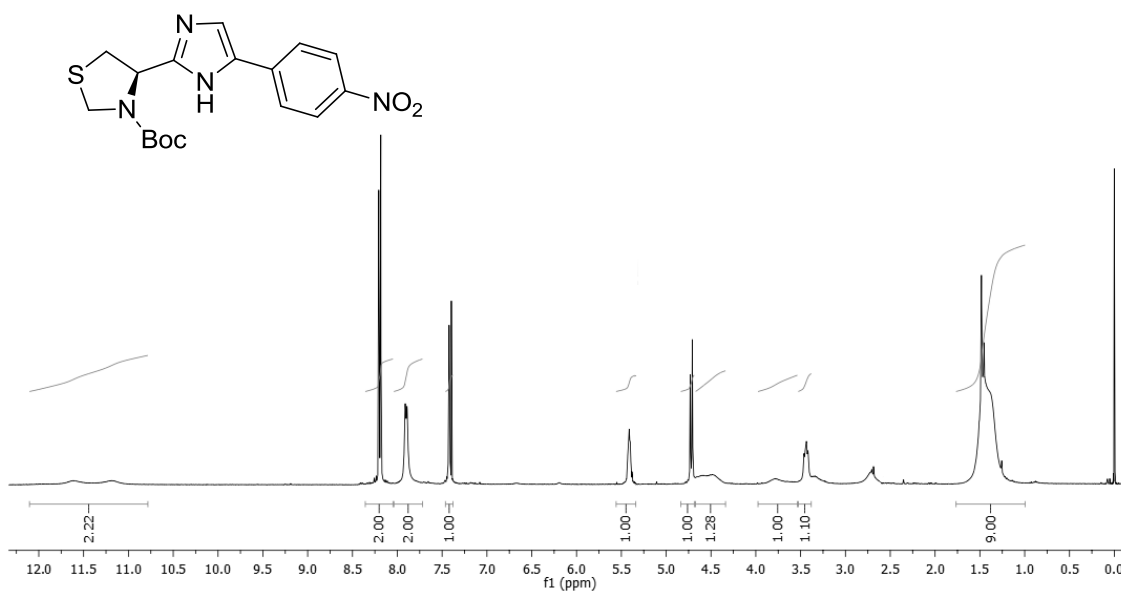
Anexo 19. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do composto **113**.



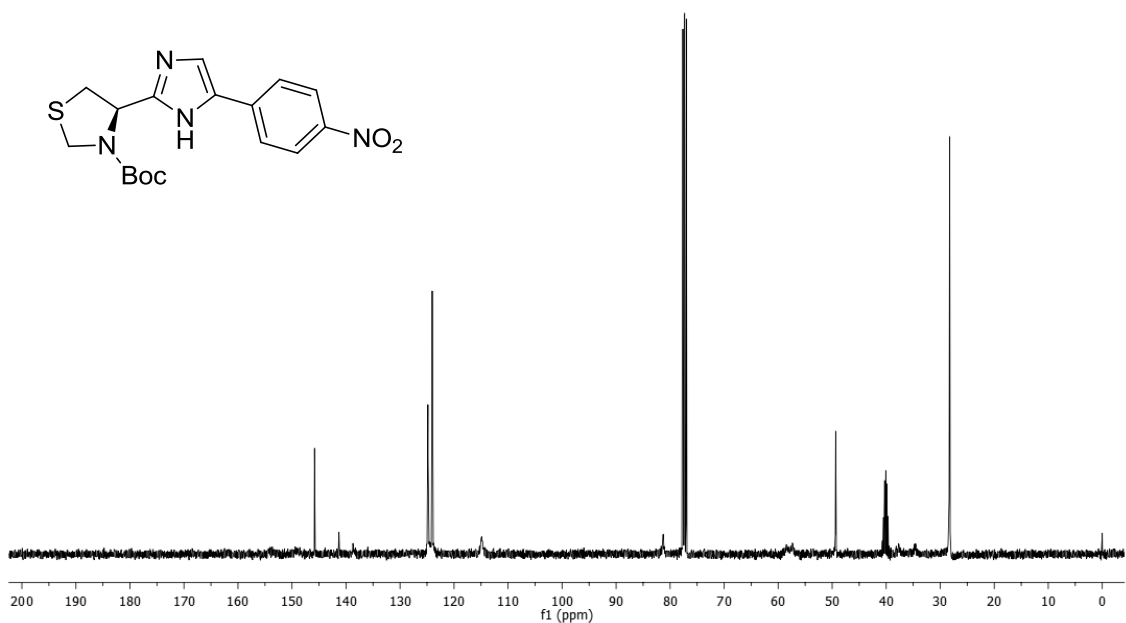
Anexo 20. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto **114**.



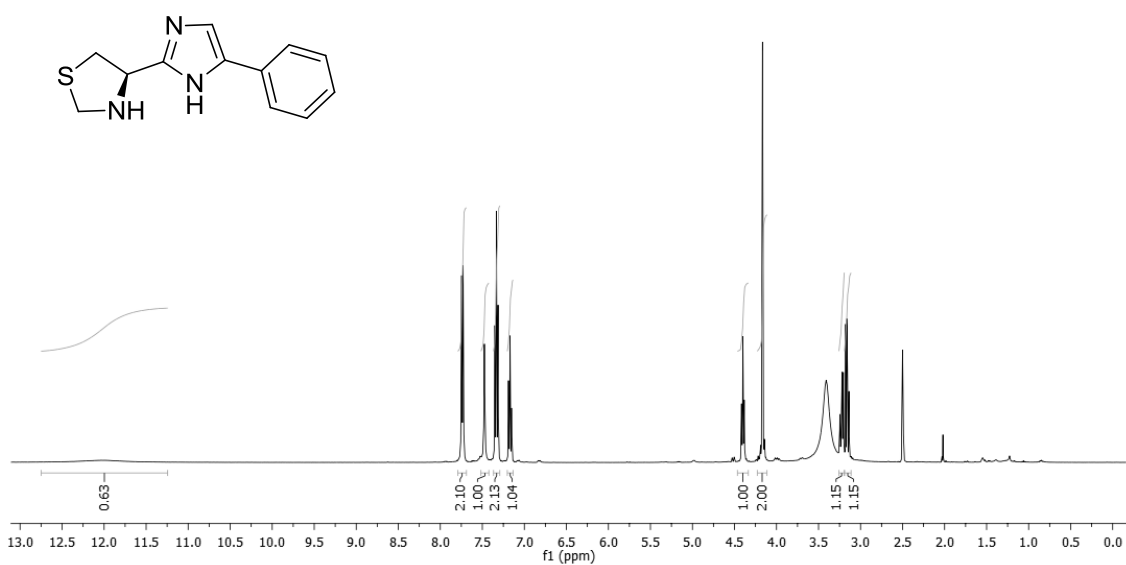
Anexo 21. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do composto **114**.



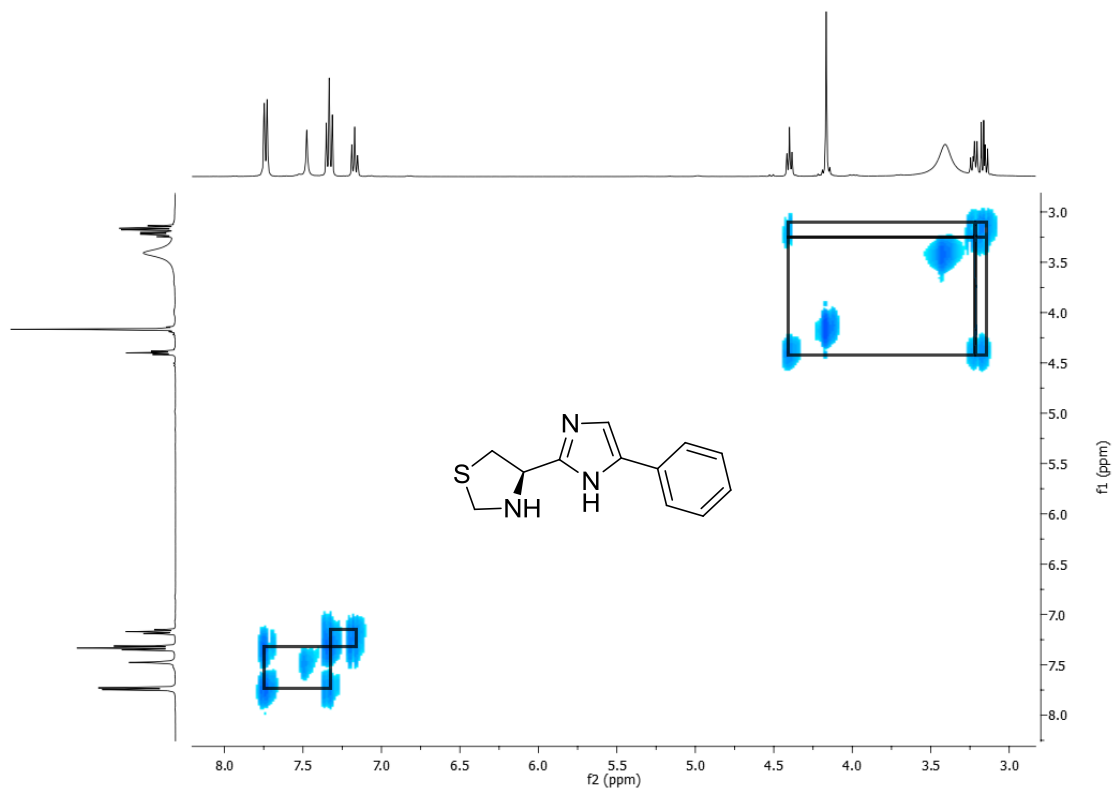
Anexo 22. Espectro de RMN ^1H em $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ (400 MHz) do composto **116**.



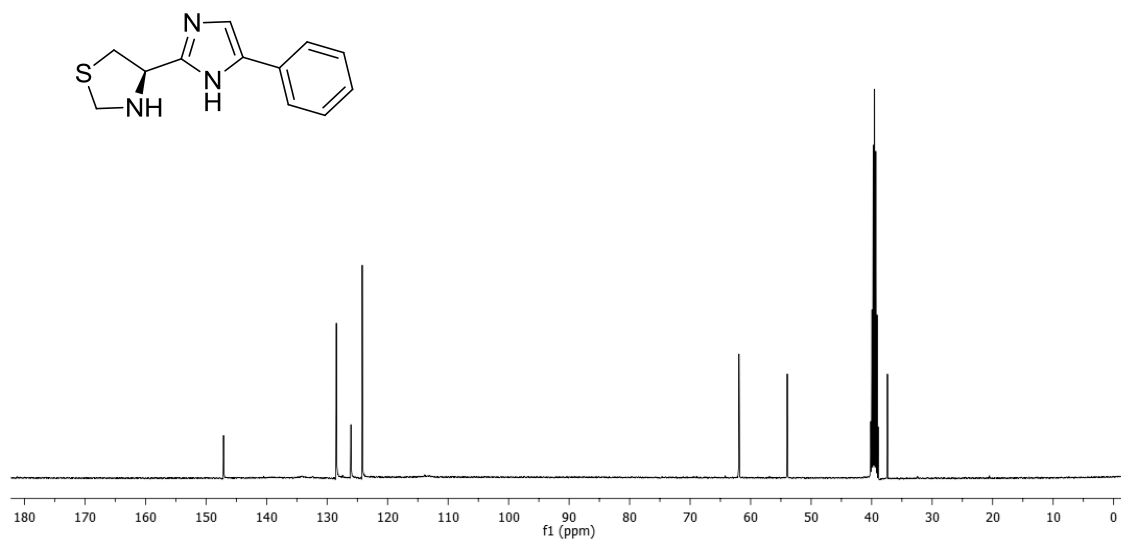
Anexo 23. Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃/DMSO-d₆ (100 MHz) do composto **116**.



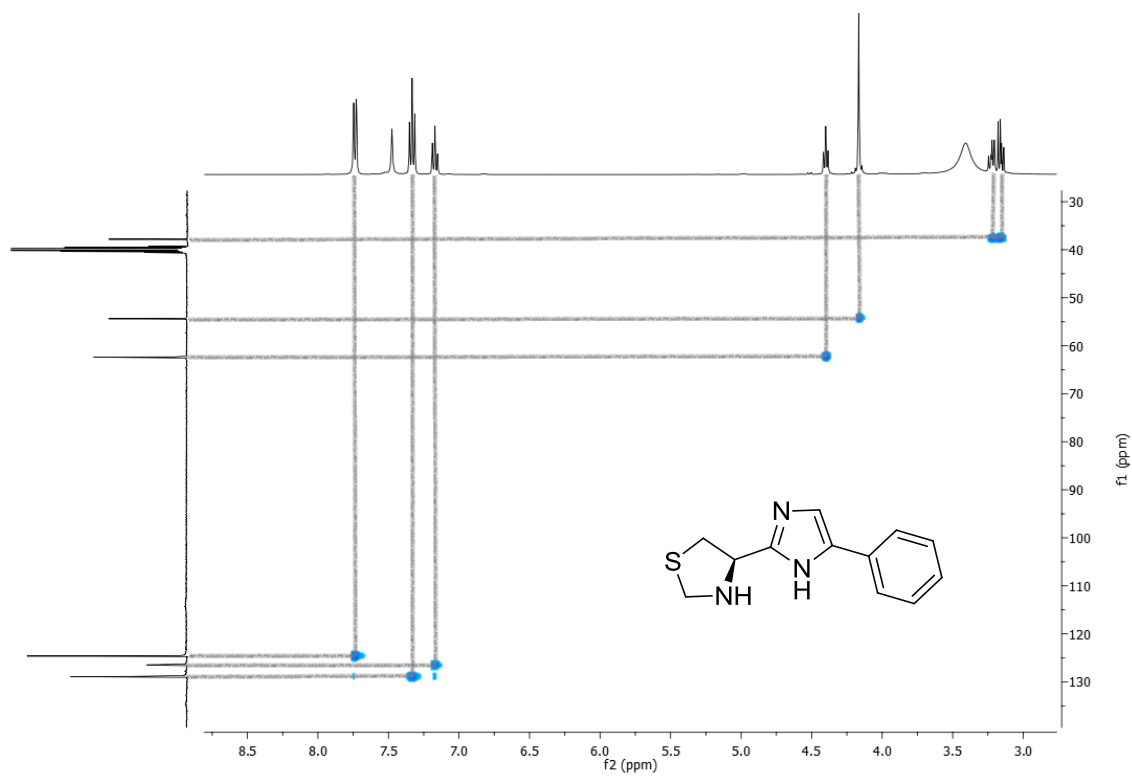
Anexo 24. Espectro de RMN ¹H em DMSO-d₆ (400 MHz) do composto **117**.



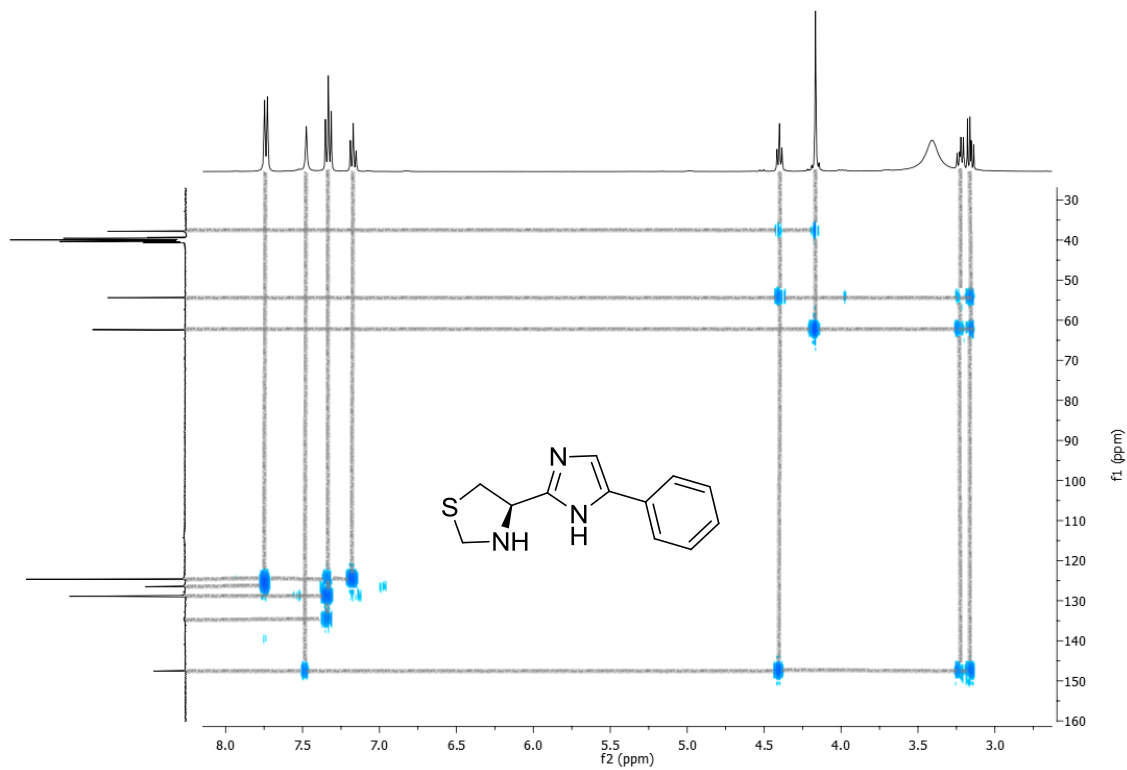
Anexo 25. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^1H COSY em DMSO- d_6 (400 MHz) do composto **117**.



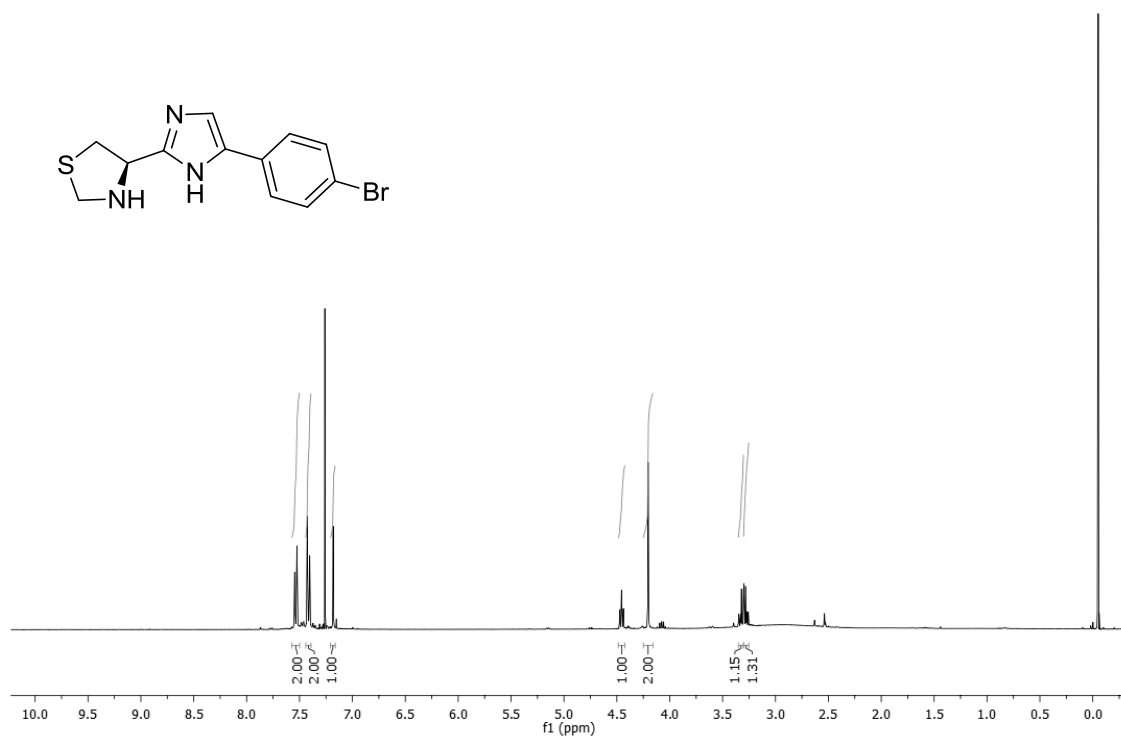
Anexo 26. Espectro de RMN ^{13}C em DMSO- d_6 (100 MHz) do composto **117**.



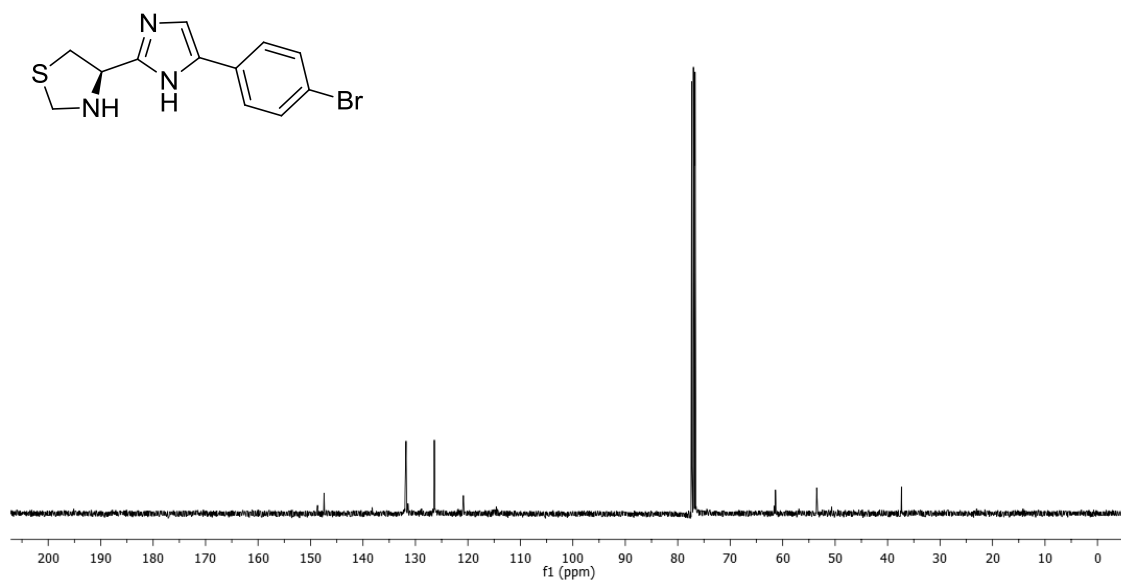
Anexo 27. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^{13}C HSQC em DMSO- d_6 (400 MHz) do composto **117**.



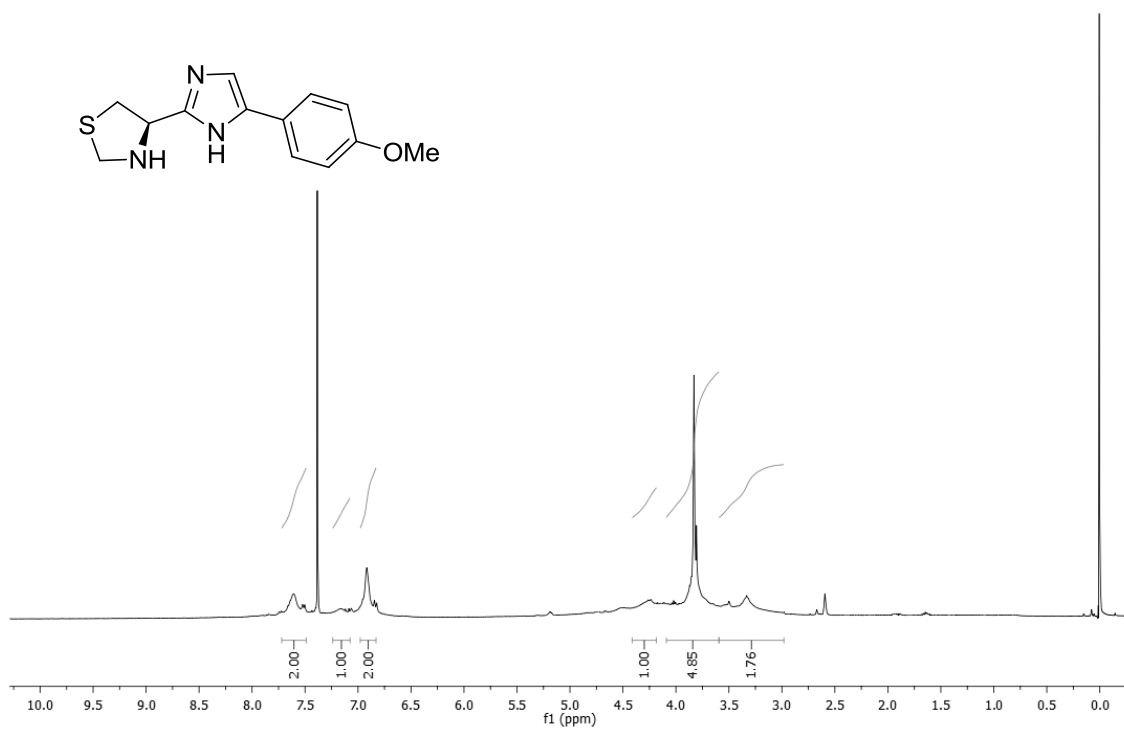
Anexo 28. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^{13}C HMBC em DMSO- d_6 (400 MHz) do composto **117**.



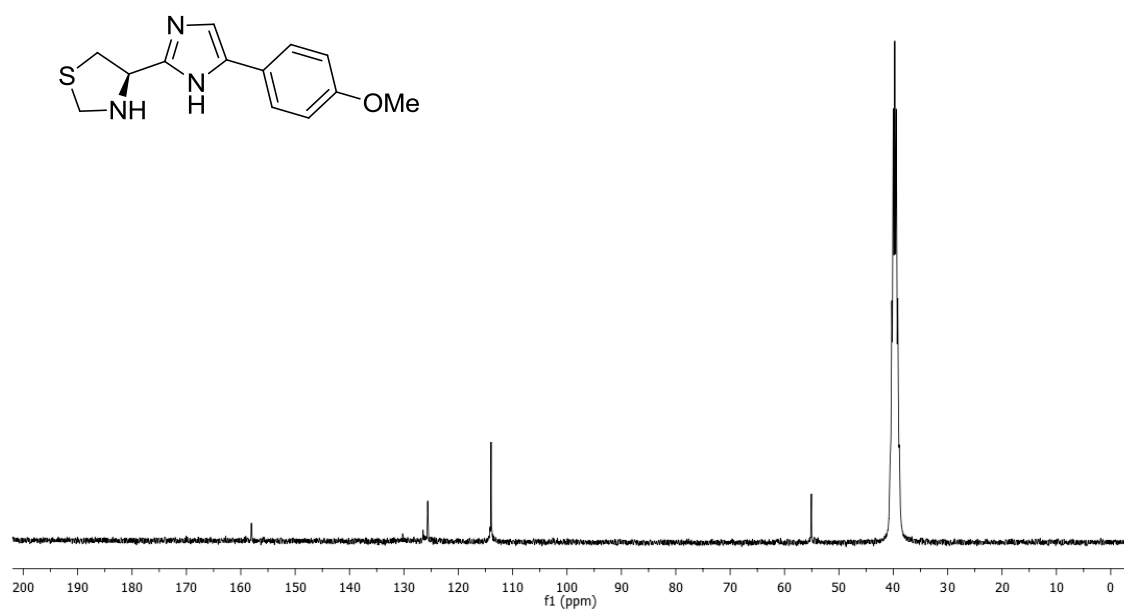
Anexo 29. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ (400 MHz) do composto **118**.



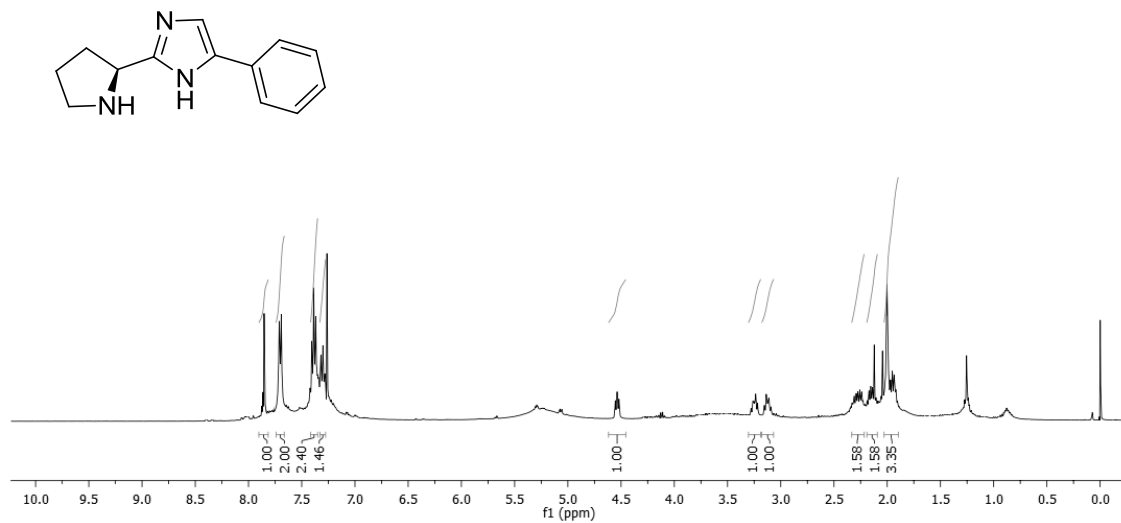
Anexo 30. Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ (100 MHz) do composto **118**.



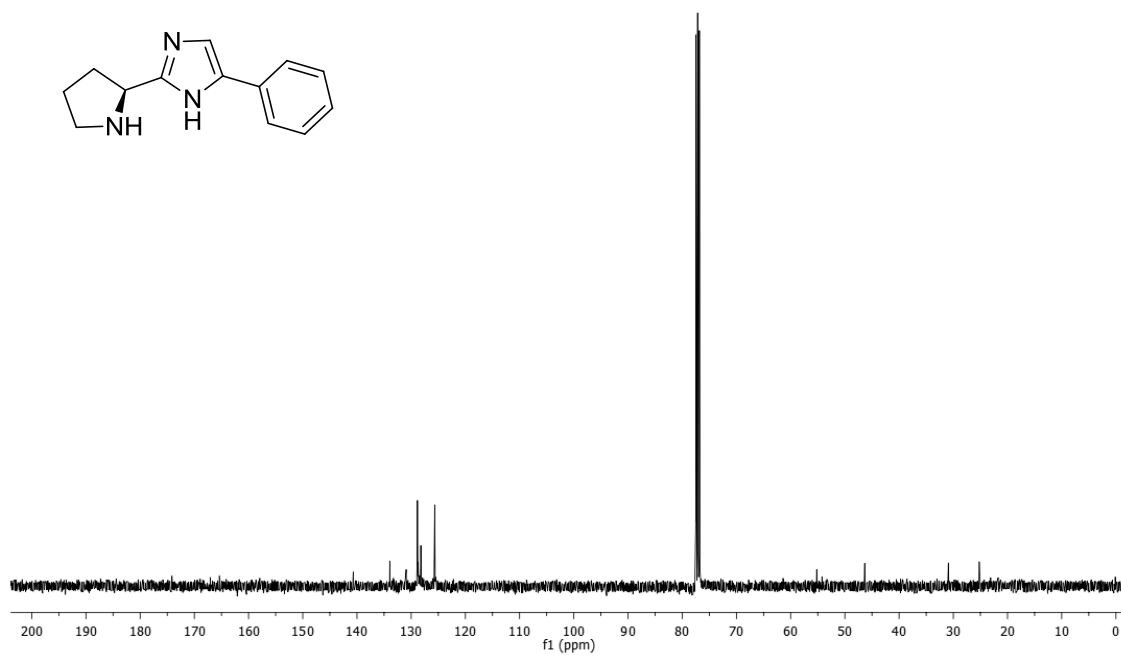
Anexo 31. Espectro de RMN ^1H em $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ (400 MHz) do composto **119**.



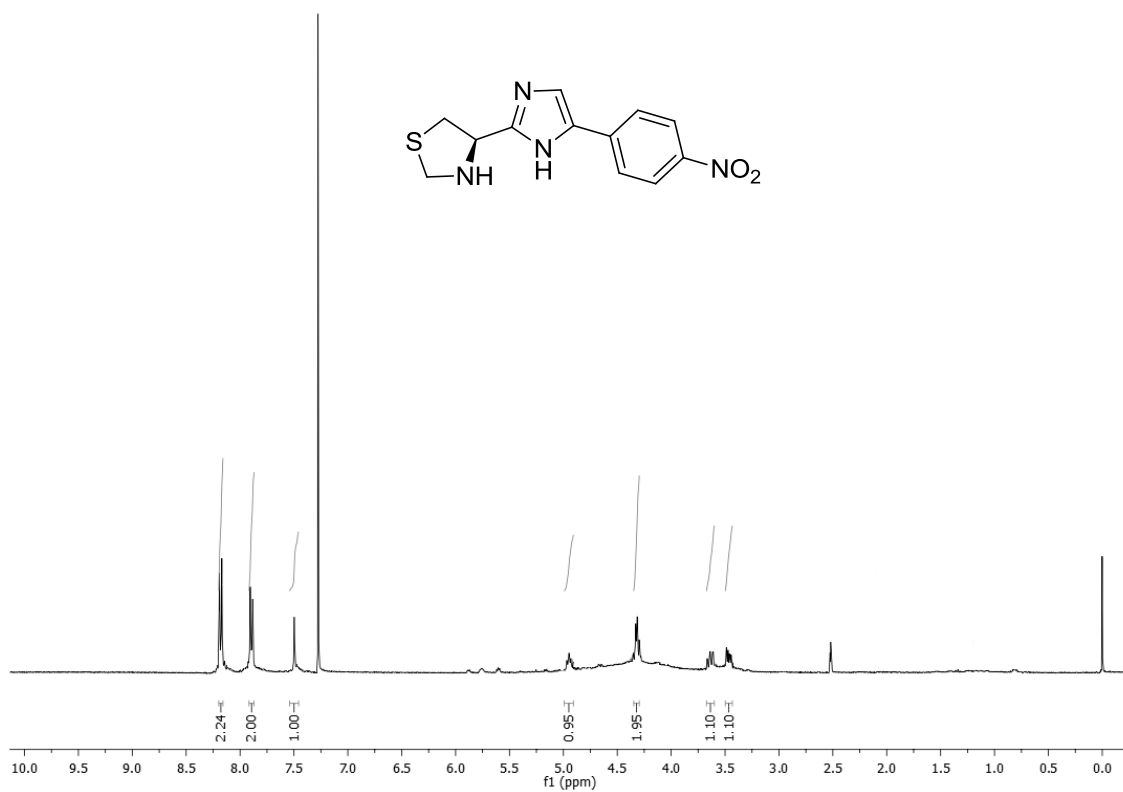
Anexo 32. Espectro de RMN ^{13}C em DMSO-d_6 (75,5 MHz) do composto **119**.



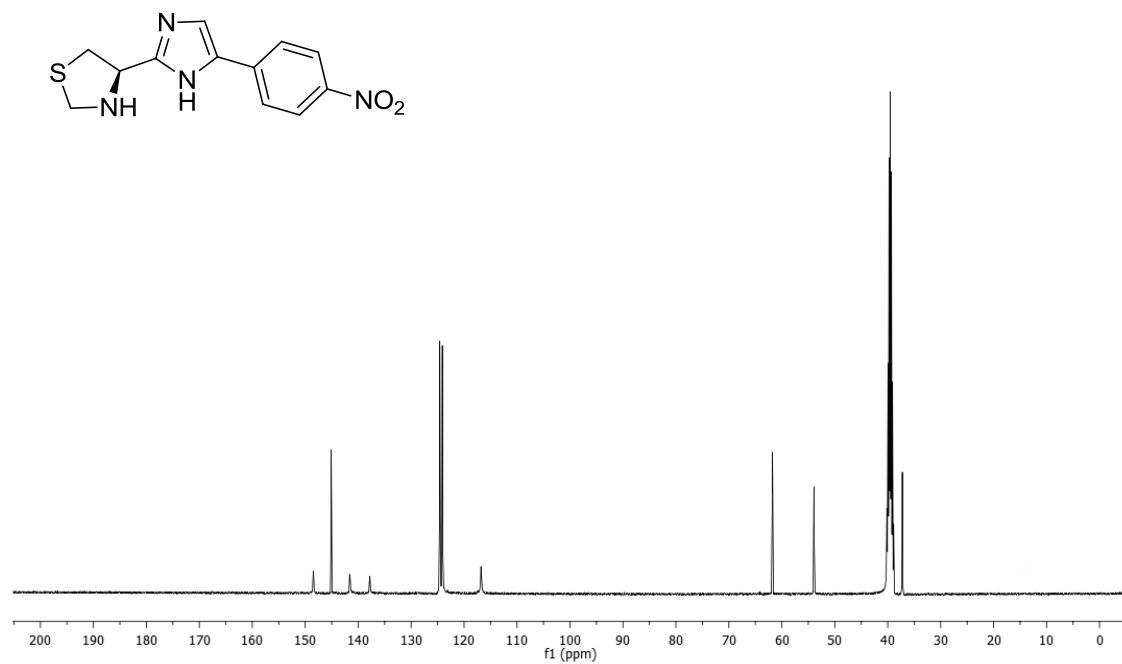
Anexo 33. Espectro de RMN ^1H em $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ (400 MHz) do composto **120**.



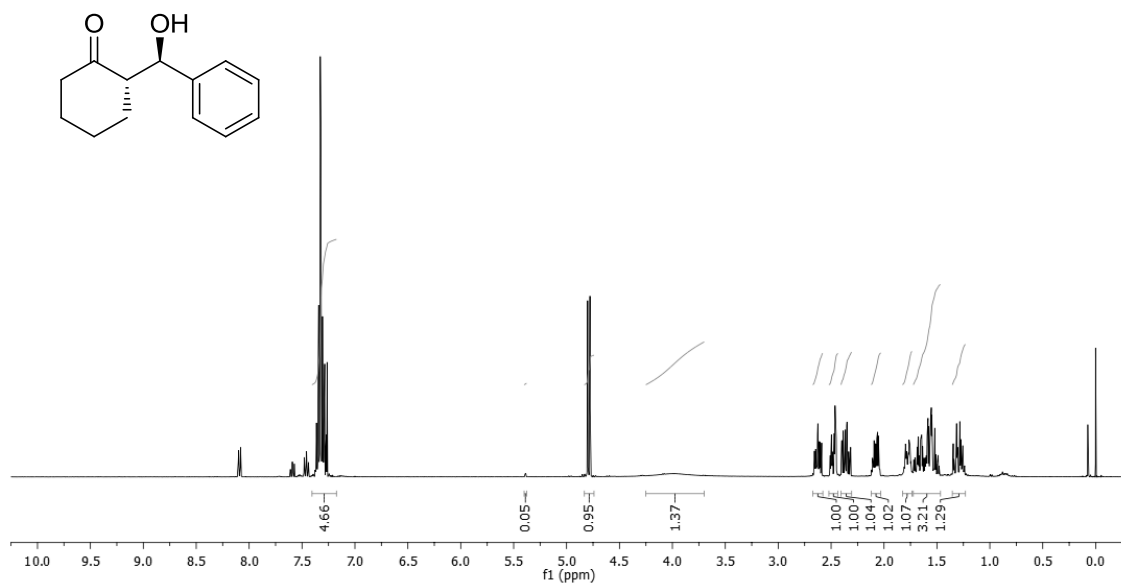
Anexo 34. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do composto **120**.



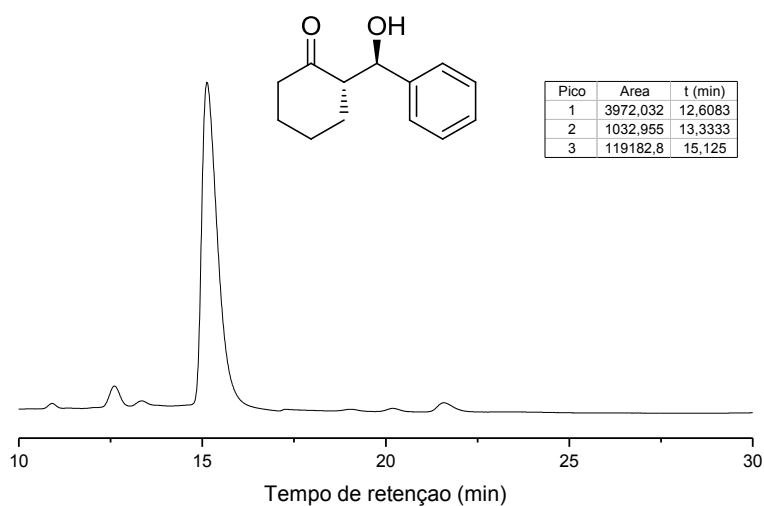
Anexo 35. Espectro de RMN ^1H em $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ (400 MHz) do composto **121**.



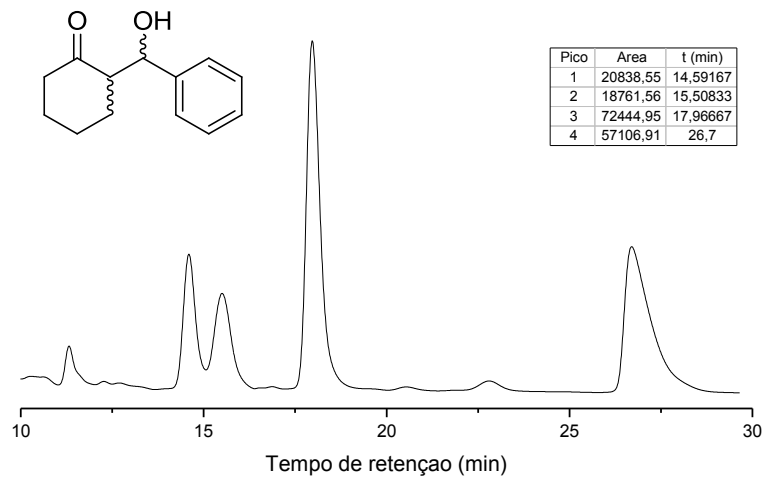
Anexo 36. Espectro de RMN ^{13}C em DMSO-d_6 (100 MHz) do composto **121**.



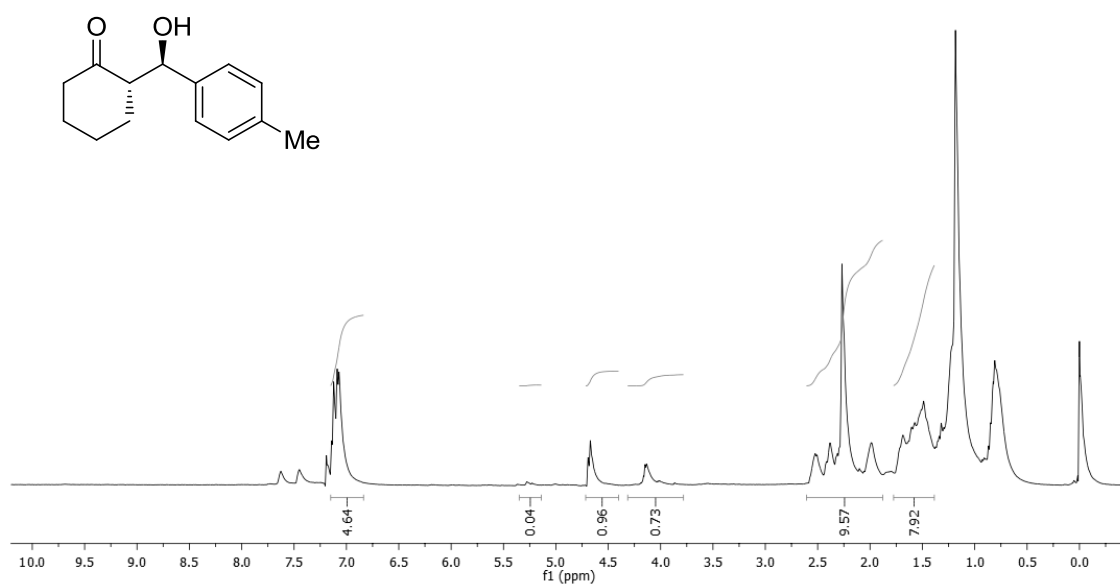
Anexo 37. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto **122**.



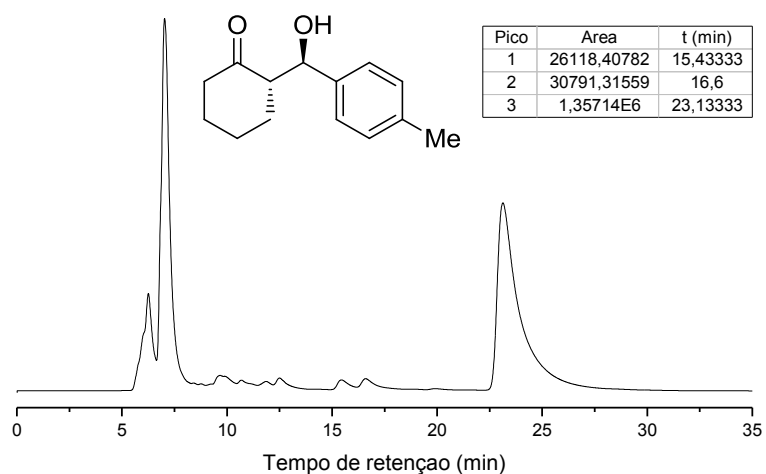
Anexo 38. Cromatograma de CLAE do composto **122** (coluna Chiralcel OD-H, hexano/2-propanol 90:10, 0,5 mL/min e 221 nm).



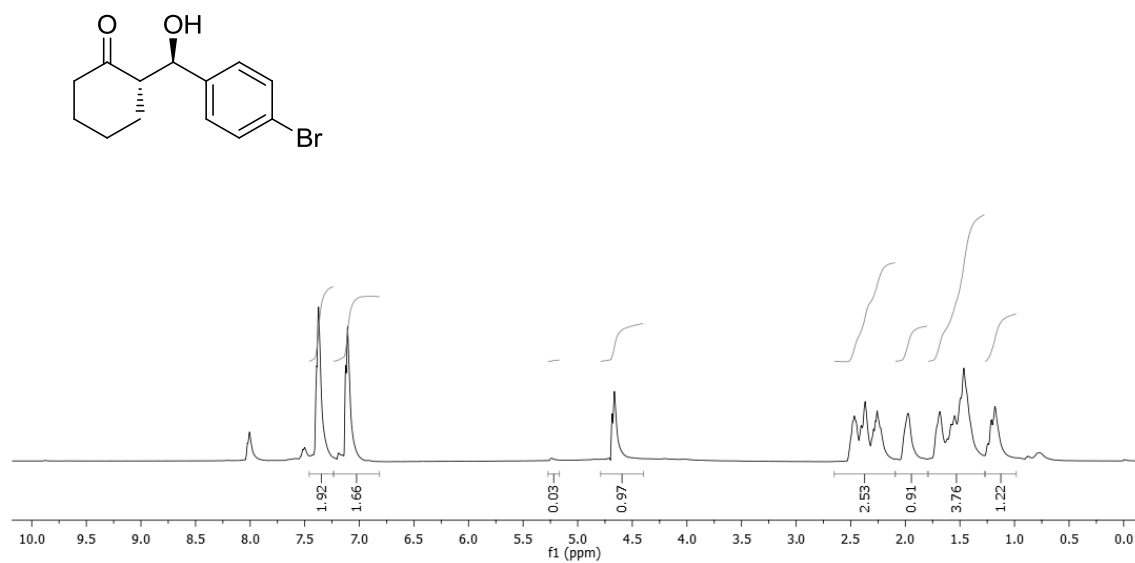
Anexo 39. Cromatograma de CLAE da mistura racêmica do composto **122** (coluna Chiralcel OD-H, hexano/2-propanol 90:10, 0,5 mL/min e 221 nm).



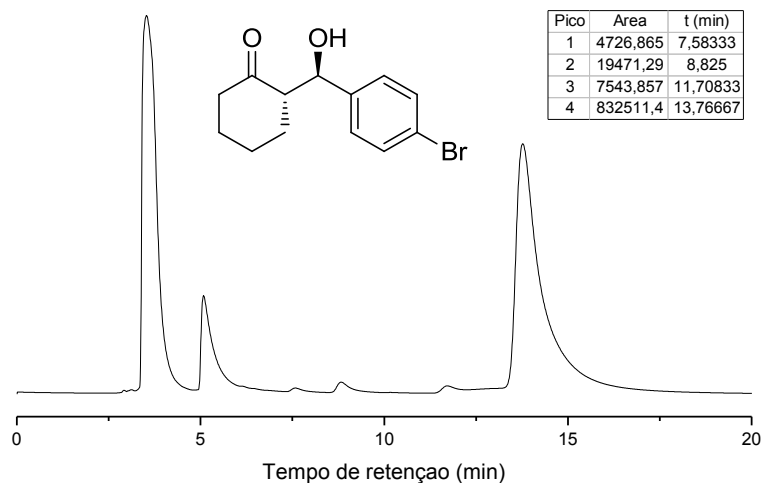
Anexo 40. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto **126**.



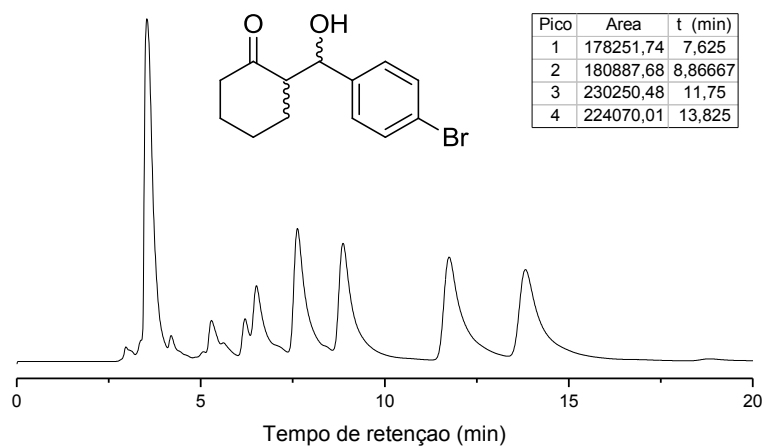
Anexo 41. Cromatograma de CLAE do composto **126** (coluna Chiralcel AD-H, hexano/2-propanol 90:10, 0,5 mL/min e 220 nm).



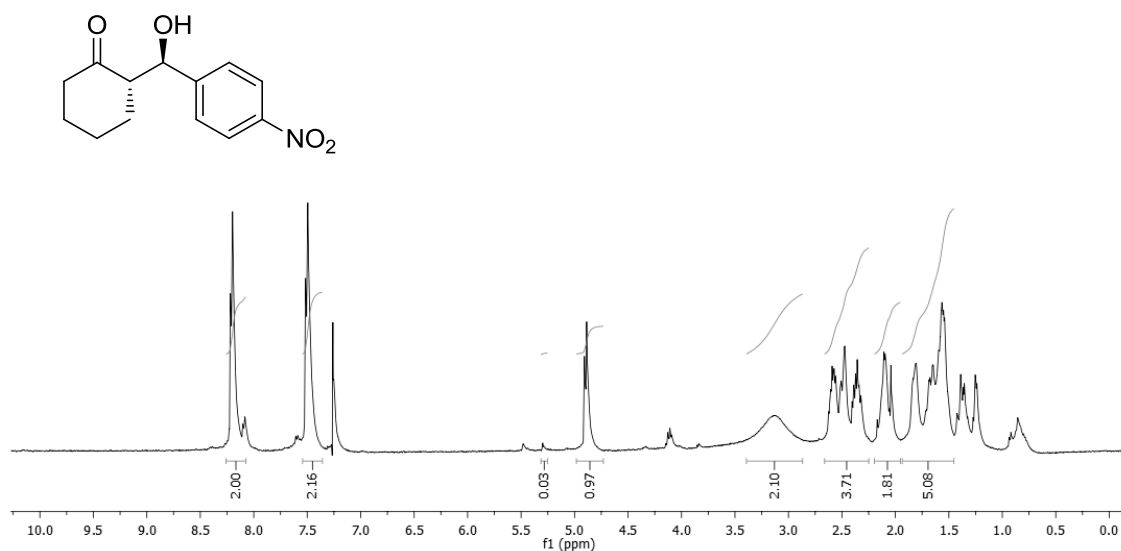
Anexo 42. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto **127**.



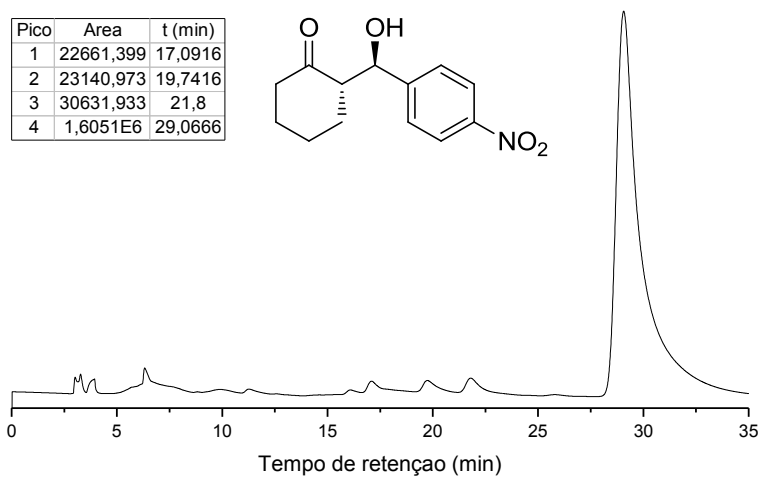
Anexo 43. Cromatograma de CLAE do composto **127** (coluna Chiralcel AD-H, hexano/2-propanol 90:10, 1,0 mL/min e 220 nm).



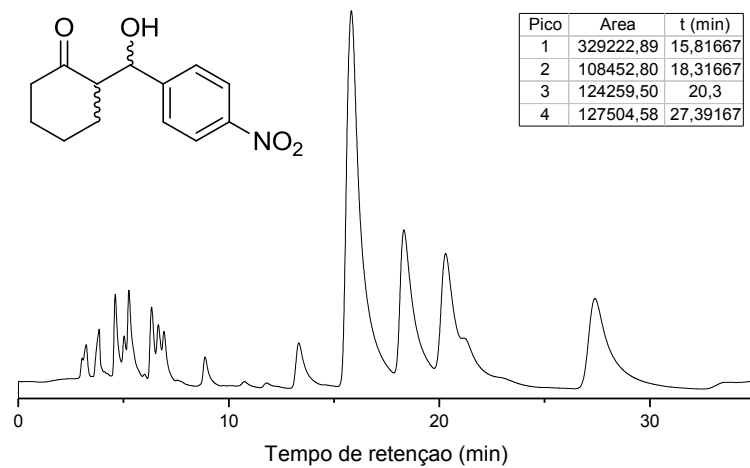
Anexo 44. Cromatograma de CLAE da mistura racêmica do composto **127** (coluna Chiralcel AD-H, hexano/2-propanol 90:10, 1,0 mL/min e 220 nm).



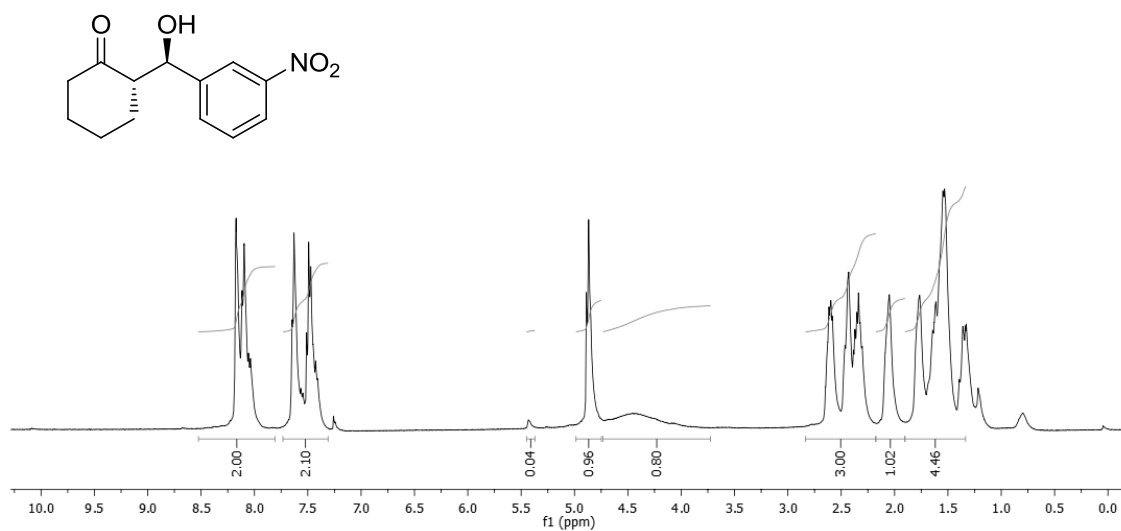
Anexo 45. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ (400 MHz) do composto **128**.



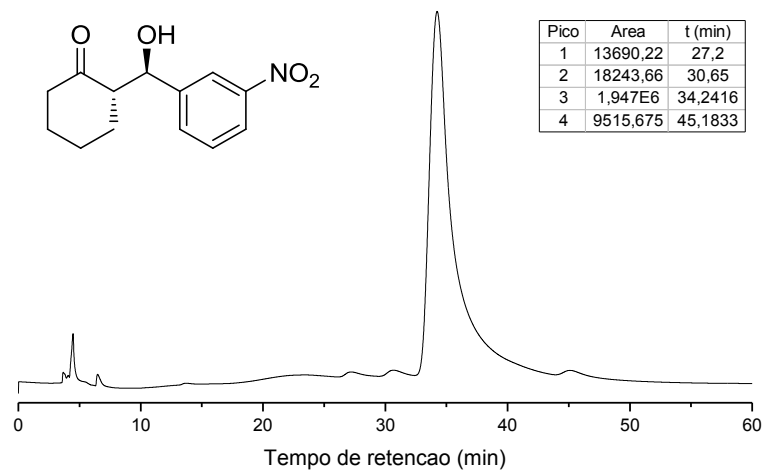
Anexo 46. Cromatograma de CLAE do composto **128** (coluna Chiralcel AD-H, hexano/2-propanol 90:10, 1,0 mL/min e 254 nm).



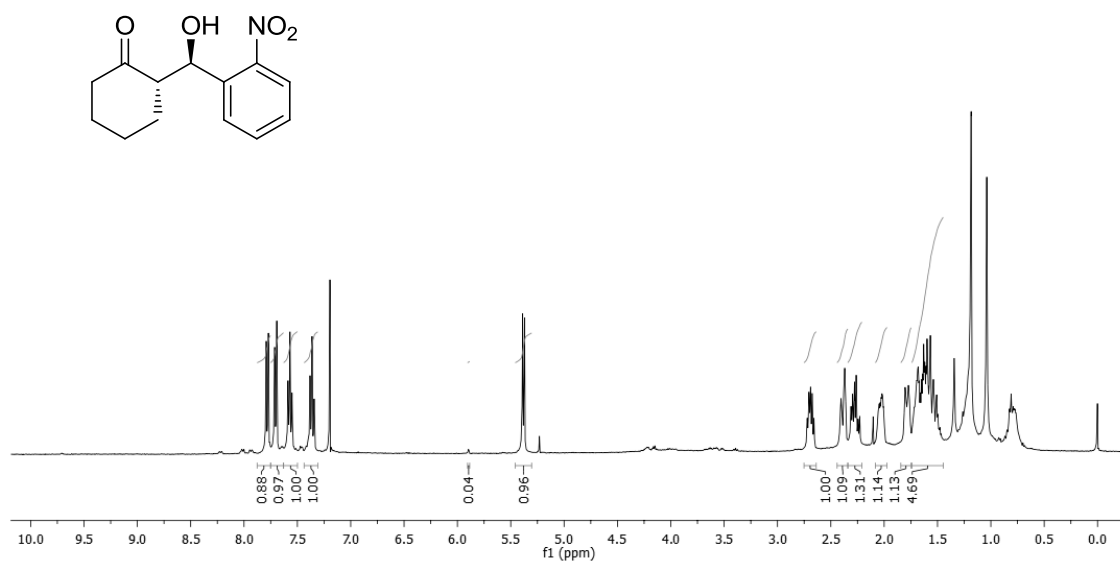
Anexo 47. Cromatograma de CLAE da mistura racêmica do composto **128** (coluna Chiralcel AD-H, hexano/2-propanol 90:10, 1,0 mL/min e 254 nm).



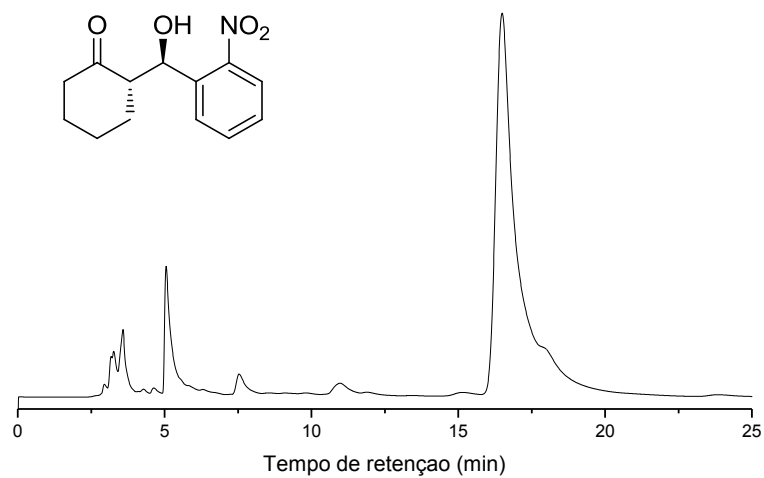
Anexo 48. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto **129**.



Anexo 49. Cromatograma de CLAE do composto **129** (coluna Chiralcel AD-H, hexano/2-propanol 95:5, 0,8 mL/min e 254 nm).



Anexo 50. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto **79**.



Anexo 51. Cromatograma de CLAE do composto **79** (coluna Chiralcel AD-H, hexano/2-propanol 90:10, 1,0 mL/min e 254 nm).