

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

PEDRO HENRIQUE VASCONCELOS VONTOBEL

**DERIVADOS PEPTÍDICOS COMO ORGANOCATALISADORES BIFUNCIONAIS
PARA OBTENÇÃO DE ADUTOS DE MICHAEL**

Porto Alegre, 2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

PEDRO HENRIQUE VASCONCELOS VONTOBEL

**DERIVADOS PEPTÍDICOS COMO ORGANOCATALISADORES BIFUNCIONAIS
PARA OBTENÇÃO DE ADUTOS DE MICHAEL**

Trabalho de conclusão apresentado junto à atividade de ensino “Trabalho de Conclusão de Curso - QUI” do Curso de Química, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química.

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider

Orientador

Porto Alegre, 2016

Dedico este trabalho às minhas estrelas Rosane Vontobel e Sônia Corrêa.

Espero sempre estar com vocês em meu coração.

AGRADECIMENTOS

Ao *rei da química orgânica*, prof. Paulo Henrique Schneider, pela orientação, paciência, amizade e todos os ensinamentos ao longo destes três anos, que foram essenciais à minha graduação, despertando minha paixão pela síntese orgânica, e que me deram forças para não desistir e seguir em frente.

À prof(a) Josy Rocha, por me acompanhar desde o ensino médio, sendo uma das mais brilhantes mentes com quem já tive o prazer e honra de ter aula. Obrigado por ter me ensinado a pensar, raciocinar e sempre ir mais além.

À doutoranda Caroline Jacoby e ao professor Tiago Lima, pelo acompanhamento desde meu início no laboratório de pesquisa, e por todo o aprendizado. Espero um dia ser tão grato quanto vocês são para mim.

Aos meus pais Décio Fernando e Maria Cristina, pelo amor, carinho e força ao longo de toda esta jornada. Por nunca medirem esforços em investir na minha educação, e serem meus maiores exemplos de dedicação, esforço e estudo.

Aos meus amigos Aline, Ana, Cassiana, Débora, Duda, Eduam, Fernanda, Flávia, Heryk, Marina, Milena, Paula, Victória e Rodrigo, vocês são os melhores pedaços da minha vida. Obrigado pela amizade, carinho e pelas muitas cervejas compartilhadas.

Aos colegas de laboratório do LAMOCA 302, em especial a Andressa, Bruna, Bem, Coelho, Douglas, Duda, Helena, Jessie, Laíse, Mariana, Natalie, e Rodrigo por darem vida ao laboratório, tornando o dia mais alegre e cheio de conhecimento.

Aos técnicos do Instituto de Química, em especial à Joyce pela paciência, disponibilidade e capricho na realização das análises de RMN.

A UFRGS e ao Instituto de Química pela estrutura e ensino de excelência.

Aos órgãos de fomento, CAPES, CNPQ e FAPERGS pelo apoio financeiro.

" This book is property of The Half-Blood Prince."

(Severus Snape - J.K Rowling)

RESUMO

A obtenção preferencial, senão exclusiva, de fragmentos e/ou moléculas quirais é um desafio na síntese orgânica moderna, e vem atraindo o interesse de diversos setores da indústria, em especial da farmacêutica, devido às diferenças de toxicidade e ação biológica que estereoisômeros podem apresentar. Nesse contexto, à organocatálise emergiu como uma metodologia simples, barata e ambientalmente amigável na síntese estereosseletiva de compostos orgânicos.

Neste trabalho, partiu-se do aminoácido natural *L*-Cisteína, uma fonte de quiralidade de fácil acesso, baixo custo e elevado potencial sintético, e utilizando uma rota sintética linear, obteve-se um novo organocatalisador bifuncional baseado nos núcleos tiazolidina-imidazol, com 52% de rendimento global. A estrutura do organocatalisador foi comprovada através de análises de ressonância magnética nuclear (RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN-2D COSY ^1H - ^1H e RMN-2D HSQC ^1H - ^{13}C).

O organocatalisador foi aplicado em sistemas organocatalíticos, envolvendo ativação via enamina, na reação de adição assimétrica de Michael entre ciclohexanona e β -nitroestireno. O aduto de Michael foi obtido com excelente excesso enantiomérico (> 99%), porém com baixo rendimento (35%).

Palavras-chaves: organocatálise, tiazolidina-imidazol, adição de Michael.

ABSTRACT

The preferential achievement, other exclusive, of some chiral fragments or molecules has been a great challenge in modern organic synthesis, and has attracted the interest of several sectors of industry, particularly the pharmaceutical, due to differences in toxicity and biological action that stereoisomers can present. In this sense, organocatalysis has emerged as a simple, cheap and environmentally friendly methodology in the stereoselective synthesis of organic compounds.

In this work, we started our linear synthetic route from *L*-Cysteine, a natural amino acid, which is a chiral pool easy to obtain, with low cost and large synthetic versatility. The new bifunctional organocatalyst based on the thiazolidine-imidazole nuclei was obtained with an overall yield of 52%. In order to prove the structure of the organocatalyst, nuclear magnetic resonance analyzes (^1H NMR, ^{13}C NMR, 2D-NMR COSY ^1H - ^1H and 2D-NMR HSQC ^1H - ^{13}C) were performed.

This organocatalyst was then applied in a catalytic system, where we evaluated the enamine-based, organocatalytic direct asymmetric Michael reaction of cyclohexanone with β -nitrostyrene. The Michael adduct was obtained with excellent enantiomeric excess of $> 99\%$, but with low yields of 5 to 35%.

Keywords: Organocatalysis, Thiazolidine-Imidazole, Michael addition.

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1 - Resolução cinética enzimática de Pasteur	12
ESQUEMA 2 - Síntese de <i>bulding block</i> de potenciais fármacos anti-AIDS via acoplamento aldólico cruzado organocatalisado	13
ESQUEMA 3 - Exemplo de aplicação da reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wietchert	16
ESQUEMA 4 - Exemplo de reação aldólica direta organocatalisada estudada por List e Barbas III	17
ESQUEMA 5 - Ativação aminocatalítica e por AL via (a) íon imínio (b) enamina	18
ESQUEMA 6 - Síntese enantiosseletiva de α -oxaldeídos e carboidratos por McMillan ..	19
ESQUEMA 7 - Organocatálise via SOMO proposta por McMillan	19
ESQUEMA 8 - Organocatálise via ligação de hidrogênio	20
ESQUEMA 9 - Organocatálise via contra íon proposta por Jacobsen	20
ESQUEMA 10 - Ciclo foto-organocatalítico proposto por McMillan	21
ESQUEMA 11 - Exemplo de catalisador hétero-bimetálico lantanídico e aplicação	22
ESQUEMA 12 - Organocatalisador bifuncional desenvolvido por Takemoto aplicado em reações de adição de Michael entre manolato de etila (50) e β -nitro-estireno (51)	23
ESQUEMA 13 - Reação genética de Michael	24
ESQUEMA 14 - Adição conjugada estereosseletiva com (a) receptor pró-quiral (b) doador pró-quiral (c) receptor e doador pró-quirais	25
ESQUEMA 15 - Reação de adição assimétrica de Michael na síntese do intermediário (61) na obtenção da Fisotigmina	26
ESQUEMA 16 - Reações clássicas realizadas através do grupo nitro	26
ESQUEMA 17 - Mecanismo e estado de transição propostos por Tsogoeva em reações de adição assimétrica de Michael entre cetonas e nitro-estirenos	27
ESQUEMA 18 - Reação de adição assimétrica de Michael a ser estudada	28
ESQUEMA 19 - Análise retrossintética para obtenção do organocatalisador (71)	29
ESQUEMA 20 - Ciclização entre Cloridrato de L-Cisteína e formaldeído	30
ESQUEMA 21 - Proteção do ácido tiazolidínico (77) e posterior esterificação	30
ESQUEMA 22 - Inserção do núcleo imidazólico no fenacil éster (80)	31
ESQUEMA 23 - Desproteção do grupo N-Boc em TFA/AcOEt	31
ESQUEMA 24 - Reações clássicas de Knoevenagel para obtenção de nitro-olefinas	35
ESQUEMA 25 - Obtenção do aduto de Michael (73) na forma racêmica	35
ESQUEMA 26 - Dilema reacional do emprego de co-catálise ácida em aminocatálise.	38

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Estrutura molecular dos enantiômeros da talidomida e estrona	11
FIGURA 2 - Estrutura molecular dos enantiômeros do fármaco Ibuprofeno	12
FIGURA 3 - Catálise com um único sítio ativo (a) e catálise multifuncional (b).....	21
FIGURA 4 - Exemplos de organocatalisadores bifuncionais descritos na literatura	22
FIGURA 5 - Espectro de RMN 1H em DMSO-d ₆ (400 MHz) do organocatalisador (71) .	31
FIGURA 6 - Ampliação entre 8,50 e 7,50 ppm do espectro de RMN 1H em DMSO-d ₆ (400 MHz) do organocatalisador (71)	32
FIGURA 7 - Ampliação entre 4,5 e 3,0 ppm do espectro de 1H-RMN em DMSO-d ₆ (400 MHz) do organocatalisador (71)	32
FIGURA 8 - Espectro de ¹³ C em DMSO-d ₆ (400 MHz) do organocatalisador (71)	33
FIGURA 9 - Ampliação entre 4,00 e 3,50 ppm do espectro de RMN 1H do aduto de Michael racêmico (73)	33
FIGURA 10 - Cromatograma HPLC do composto (73) em mistura racêmica	33

LISTA DE ABREVIATURAS

^{13}C RMN	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
^1H RMN	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio 1
CAN	Nitrato Cérico Amoniacal
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
COSY	Espectroscopia de Correlação Homonuclear
DFT	Teoria da Dnsidade Funcional
DME	Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
<i>e.e.</i>	Excesso Enantiomérico
ESI-MS	Espectrometria de Massa por Eletrospray
EWG	Grupo Retirador de Elétrons
FG	Grupo Funcional
HMPA	Hexametilfosforamida
HOMO	Orbital Molecular Ocupado de Mais Alta Energia
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
HSQC	Correlação Heteronuclear de Quantun Simples
J	Constante de Acoplamento
LUMO	Orbital Molecular Desocupado de Mais Baixa Energia
PTSA	Ácido p-Toluenosulfônico
<i>r.d.</i>	Razão Diastereisomérica
sat.	Saturada
SET	Transferência de um Elétron
SOMO	Orbital Molecular Ocupado por um Elétron
TBME	Eter Metil Terc Butílico
TFA	Ácido Trifluoracético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
δ	Deslocamento Químico

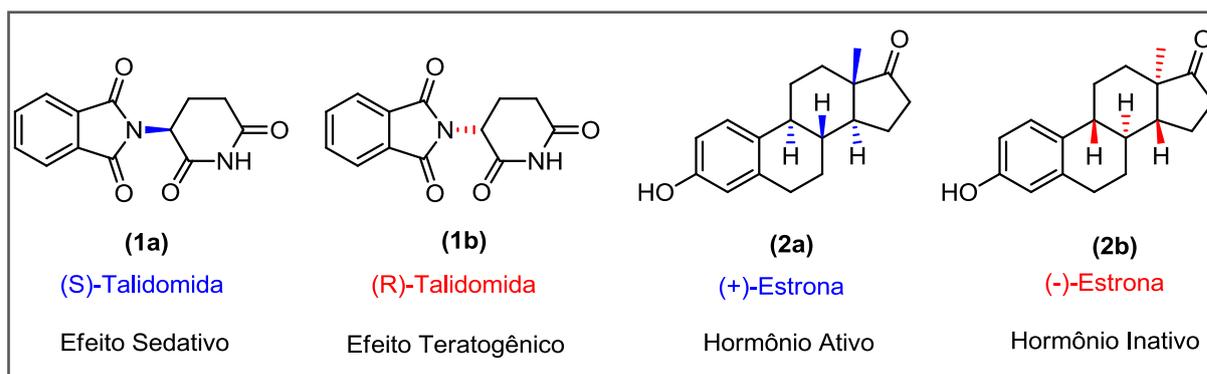
1. INTRODUÇÃO

Segundo Lehninger, são duas as condições fundamentais da vida. Primeiro, o organismo deve ser capaz de se autorreplicar; segundo, ele deve ser capaz de catalisar reações químicas com eficiência e seletividade.¹ A importância desta segunda condição, em especial da seletividade na catálise deve-se principalmente ao fato da existência do estereoisomerismo molecular, que consiste em compostos que possuem os mesmos constituintes atômicos, porém diferenciam-se na distribuição espacial dos átomos. Apesar de aparentemente ser uma simples distinção, já é suficiente para conferir diferentes interações com sistemas quirais ou biológicos, tendo importantes consequências em suas propriedades fisiológicas.²

Um exemplo clássico na história da química de compostos enantioméricos, no que se refere a diferença de ação biológica de fármacos, é a Talidomida (Figura 1). No início dos anos 60 era comercializado em sua forma racêmica, sendo utilizado terapêuticamente como sedativo. Porém, seu uso por mulheres grávidas resultou na alta incidência de mortes fetais, neonatais e má formações congênitas. Mais tarde, indentificou-se que o enantiômero (*S*) apresentava atividade sedativa, enquanto o (*R*) atividade teratogênica.

Em sistemas biológicos, destacam-se os hormônios, que são lipídeos com função bio-sinalizadora, que para serem reconhecidos em meio biológico requerem estereoquímica específica para interagirem seletivamente com sítios enzimáticos. Logo, é comum a inatividade de um dos enantiômeros frente ao outro nesses casos, como o da (+)-estrona, que possui atividade hormonal frente a sua antípoda óptica (-) que é inativa biologicamente (Figura 1).

Figura 1. Estrutura molecular dos enantiômeros da talidomida e estrona.



Outro exemplo interessante, é o do fármaco Ibuprofeno, uma droga não esteroidal anti-inflamatória, que também apresenta efeitos analgésicos. Seu enantiômero (*S*) apresenta atividade biológica 160 vezes maior que seu enantiômero (*R*). Atualmente, o Ibuprofeno é comercializado em duas formas: na forma racêmica, que possui ação lenta e prolongada devido a isomerização do composto no organismo, ou enriquecida no eutômero, que possui ação imediata.³

Figura 2. Estrutura molecular dos enantiômeros do fármaco Ibuprofeno.



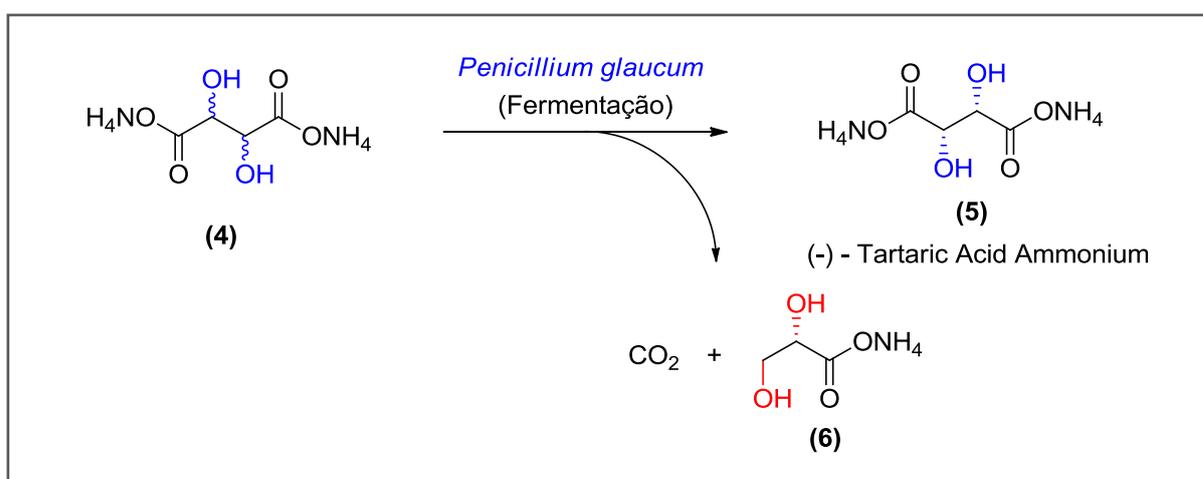
Outros exemplos são também recorrentes na literatura⁴, como os diferentes odores de limão e pinho do Limoneno e os diferentes gostos de menta e pimenta do Mentol. Em todos esses casos, as distinções nas propriedades são oriundas do estereoisomerismo molecular.

Dessa forma, substâncias enantiomericamente enriquecidas tornam-se de grande importância, principalmente nas áreas farmacêutica, agropecuária, de perfumaria e flavorizantes. Outro fator a se destacar é a importância destes compostos no setor econômico. Entre os 200 fármacos mais comercializados nos Estados Unidos, encontram-se nas primeiras colocações moléculas quirais como o *esomeprazol* e *rosuvastatina* responsáveis por movimentar somente em 2012, U\$\$ 6 milhões e U\$\$ 5 milhões respectivamente.⁵ Já num cenário mundial, em 2002 as vendas atingiram mais de U\$\$ 159 bilhões, estando hoje acima de U\$\$ 200 bilhões, somente no setor farmacêutico.⁶

Sendo assim, a síntese enantiosseletiva de compostos orgânicos quirais (síntese assimétrica) tornou-se um importante campo de estudo para os químicos, tendo-se desenvolvido inúmeras metodologias objetivando-se compostos enantiomericamente enriquecidos. Atualmente a síntese assimétrica é sustentada por três pilares metodológicos: biocatálise, catálise metálica e organocatálise.

A descoberta de assimetria em cristais dos diferentes estereoisômeros do ácido tartárico foi o marco do início da síntese assimétrica. O químico francês Louis Pasteur em 1848 utilizou em seus estudos sobre tartaratos a enzima *Penicillium Glaucum* para realizar a resolução cinética do tartarato de amônio, fermentando seletivamente apenas um dos enantiômeros da molécula (Esquema 1).⁷ Através dessa reação enzimática é que foi possível demonstrar posteriormente a existência quiralidade molecular, bem como a definição de isomerismo.

Esquema 1. Resolução cinética enzimática de Pasteur.



Com o decorrer dos anos a biocatálise se tornou o primeiro pilar da síntese assimétrica, devido a alta especificidade das enzimas, que possibilita a resolução cinética de racematos. Embora, esta metodologia ainda tenha grande destaque no século XXI, sendo aplicada inclusive em síntese estereosseletiva, sua aplicação possui duas principais desvantagens: como o alto custo associado às enzimas e sua estabilidade reacional a meios adversos.⁸

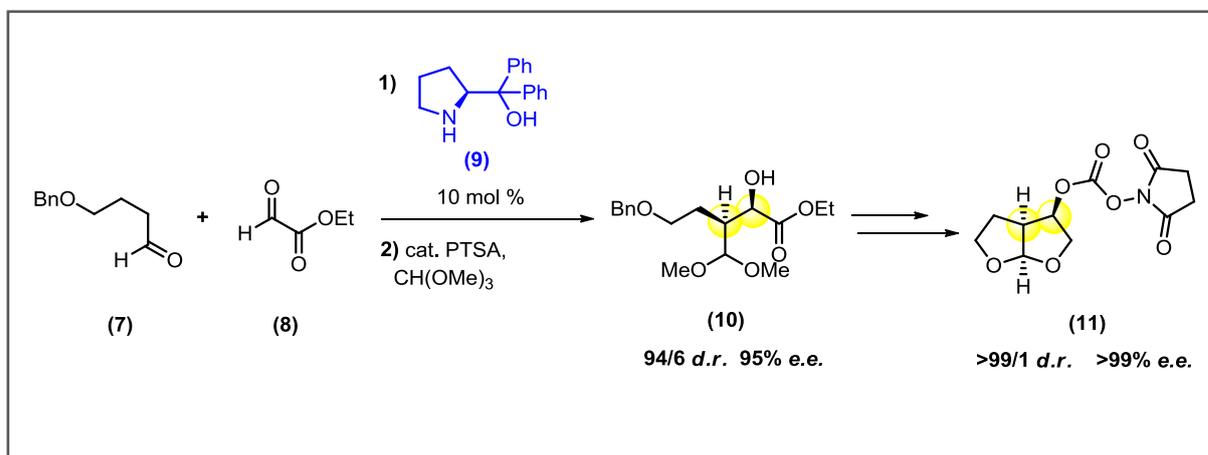
Não menos importante, a catálise metálica assimétrica também têm extrema relevância em diversos contextos científicos, por sua eficiência e aplicabilidade nos mais diversos setores, principalmente no farmacêutico.⁹ A síntese da pílula anticoncepcional pelo austríaco Carl Djerassi, à partir do estradiol obtido do inhame mexicano foi um marco enorme tanto na sociedade como na ciência, ascendendo o estopim para a revolução sexual das mulheres na década de 50.¹⁰ Pela indubitável contribuição na catálise assimétrica, esse ramo de estudo também foi agraciado com um Nobel em Química em 2001 pelos trabalhos de Nowels, Noyori e Sharpless envolvendo oxidação e hidrogenação assimétrica.

No início do século XXI, com o desenvolvimento e ascensão de diversos dos conceitos de *Química Verde* questões ambientais começaram a influenciar diretamente no planejamento de qualquer rota sintética.¹¹ A catálise metálica embora apresentasse um enorme portfólio de reações assimétricas bem sucedidas, possuía divergências com alguns dos conceitos básicos impostos pela química verde, pelo emprego de metais tóxicos e condições reacionais drásticas.

Objetivando melhor conciliação com os ideais da química ambiental, à organocatálise emergiu como uma solução ao problema.¹² O uso de derivados peptídicos de baixa massa molecular de origem natural como organocatalisadores, em conjunto, da ausência de átomos metálicos, configuram-se em importantes vantagens sob perspectiva econômica e ambiental. A organocatálise ainda pode apresentar algumas vantagens sob aspecto experimental: onde as moléculas utilizadas como organocatalisadores são em geral estáveis ao ar e água, passíveis de estocagem, baratas, de fácil obtenção e não tóxicas, além disso, observa-se que em muitos casos, reações organocatalisadas não requerem a utilização de atmosfera inerte tampouco solventes ou reagentes anidros.

Em razão do grande número de transformações e metodologias desenvolvidas utilizando organocatálise, este campo é hoje reconhecido como terceiro pilar da síntese assimétrica.¹³ Um elegante exemplo, publicado recentemente, envolvendo organocatálise, é a síntese do *bulding block* (10), utilizado na construção de potenciais moléculas anti-HIV (11), via acoplamento aldólico cruzado utilizando um derivado prolínico como organocatalisador (Esquema 2).¹⁴

Esquema 2. Síntese de *bulding block* de potenciais fármacos anti-AIDS via acoplamento aldólico cruzado organocatalisado.



2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

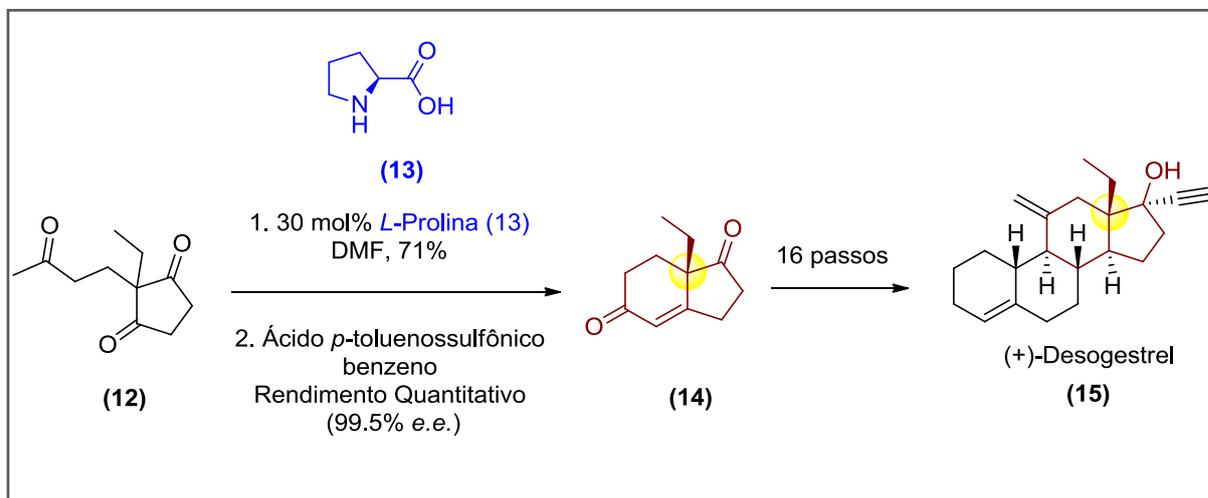
2.1 ORGANOCATÁLISE

O termo "organocatálise", refere-se ao emprego de quantidades sub-estequiométricas de moléculas orgânicas na ausência de átomos metálicos, como mediadoras de transformações químicas.¹⁵

O primeiro exemplo desta classe de metodologia estereosseletiva foi publicado por Bredig e Fiske em 1912. Estes dois químicos alemães reportaram uma modesta enantiosseletividade (*e.e.* < 10%) na adição de ácido cianídrico ao benzaldeído catalisada por alcaloides pseudoenantiômeros quinina e quinidina.¹⁶

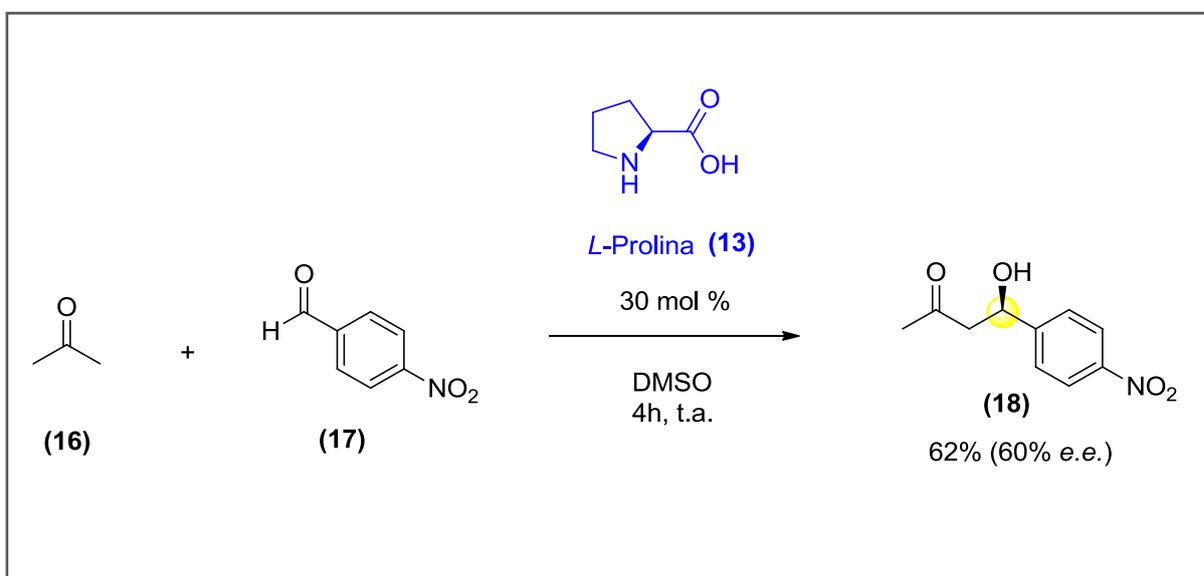
Posteriormente, na década de 70, dois grupos liderados por Hajos e Wiechert publicaram a primeira reação aldólica organocatalisada altamente enantiosseletiva.^{17,18} Neste exemplo, os autores fazem uso de *L*-aminoácidos como catalisadores numa reação aldólica intramolecular da cetona (12). Essa reação ficou conhecida como reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert. A reação é representada no Esquema 3, onde 30 mol% de *L*-Prolina (13) foram utilizadas de forma a se obter o produto de condensação aldólica intramolecular (14) com excelentes rendimento e *e.e.* 71% e 99.5%, respectivamente. A obtenção de (14) de forma estereosseletiva é de extrema importância, uma vez que este é aplicado diretamente como bloco construtor de diversos esteróides, como o do (+)-Desogestrel (15), substância ativa em contraceptivos hormonais de 3ª geração.¹⁹

Esquema 3. Exemplo e aplicação de reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.



Somente após a revisitação da organocatálise no ano de 2000, com os trabalhos desenvolvidos por List e Barbas III que relatam uma série de exemplos de reações aldólicas intermoleculares catalisadas pela *L*-Prolina (Esquema 4), que esta área observou uma ascensão exponencial no número de publicações e de grupos de pesquisa, levando ao desenvolvimento de novos catalisadores e metodologias.²⁰ Atualmente, inúmeras são as reações cuja versão assimétrica pode ser realizada mediante organocatálise, por exemplo: reações de Mannich, Michael, Diels-Alder, adições aldólicas diretas e indiretas, reduções, entre outras.

Esquema 4. Exemplo de reação aldólica direta organocatalisada estudada por List e Barbas III.

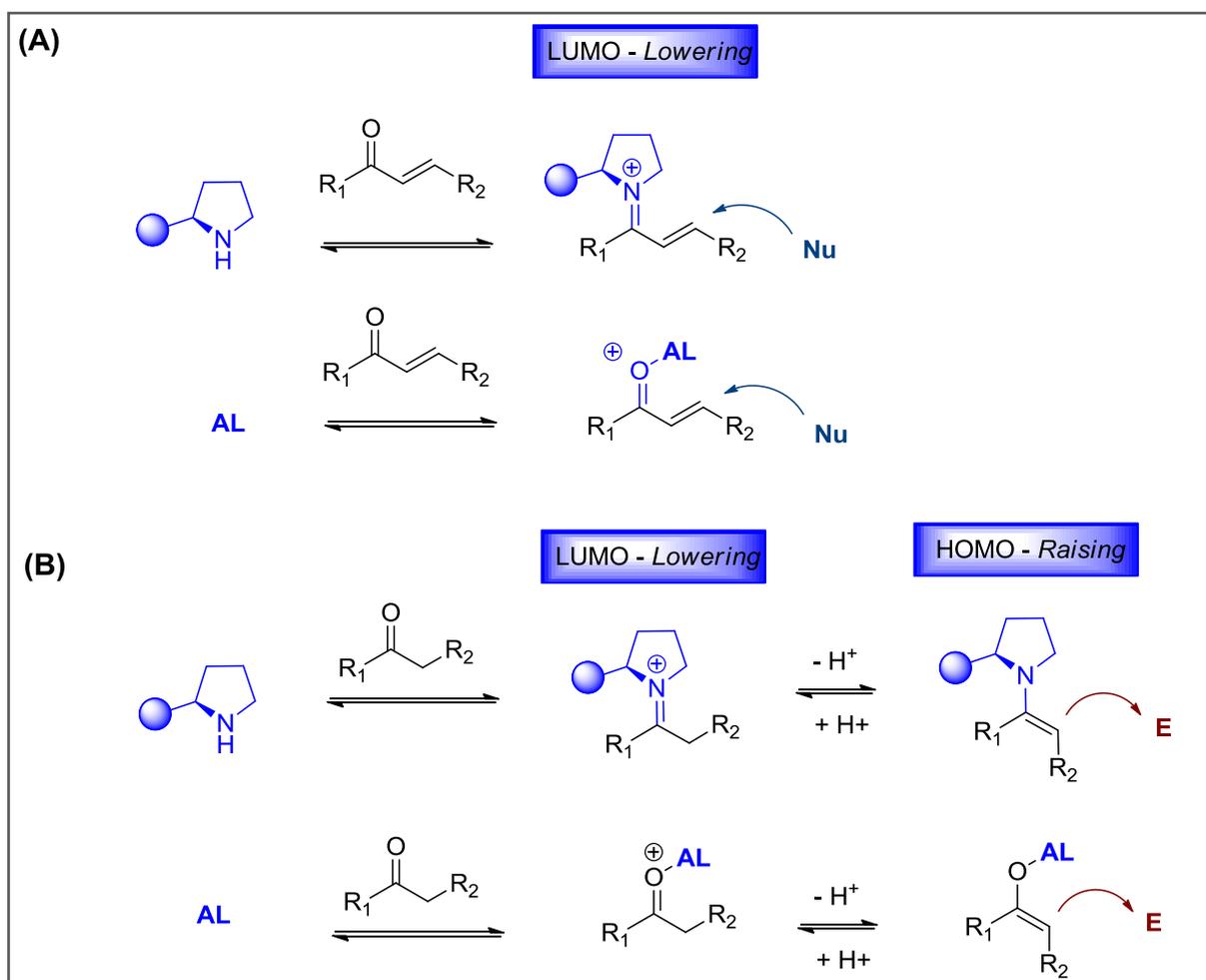


Embora já se tivessem inúmeros exemplos de reações assimétricas utilizando metodologias organocatalíticas na literatura, os primeiros estudos mecanísticos envolvendo estas reações só foram realizados em 2000 por duas publicações simultâneas de dois grupos de pesquisa distintos: o primeiro propondo ativação via enamina, por List e Barbas III e o segundo por ativação via imina, por MacMillan.²¹ Atualmente já se sabe que a organocatálise pode ser dividida em dois principais meios de ativação sob ponto de vista de interação substrato-catalisador: catálise covalente e não covalente. Essas por sua vez se sub-dividem em outros subramos de ativação:

- (1) Catálise Covalente: Via aminocatálise (enamina ou íon imínio) e SOMO;
- (2) Catálise Não Covalente: Via ligação de hidrogênio e contra íon.

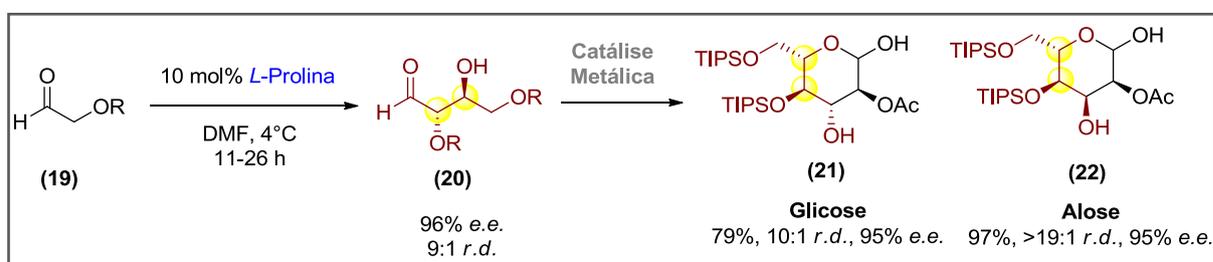
O princípio de ativação aminocatalítica assemelha-se ao mecanismo de ativação por ácido de Lewis (AL). A adição reversível de uma amina secundária quiral a um composto carbonílico, leva a formação de um intermediário catiônico imínico, que possui orbitais π análogos ao de sistemas catalisados por AL. Assim a energia do orbital molecular desocupado de mais baixa energia (LUMO) é efetivamente diminuída (*LUMO-lowering*). Em sistemas π conjugados a redistribuição eletrônica induzida pelo intermediário imínico facilita a adição nucleofílica, assim ativando a posição β -carbonílica (ativação do LUMO). Em sistemas π isolados a diminuição da energia de LUMO aumenta a acidez dos hidrogênios α -carbonílicos. Isso leva a uma rápida desprotonação, gerando uma enamina, um equivalente nucleofílico ao enolato (ativação HOMO). Neste caso, o aumento da energia do orbital molecular ocupado de mais alta energia (*HOMO-raising*) leva à ativação do composto carbonílico de maneira análoga à ativação de nucleófilos por AL.²² O processo de ativação aminocatalítica é exemplificado genericamente no Esquema 5.

Esquema 5. Ativação aminocatalítica e por AL via **(a)** íon Imínio **(b)** enamina.



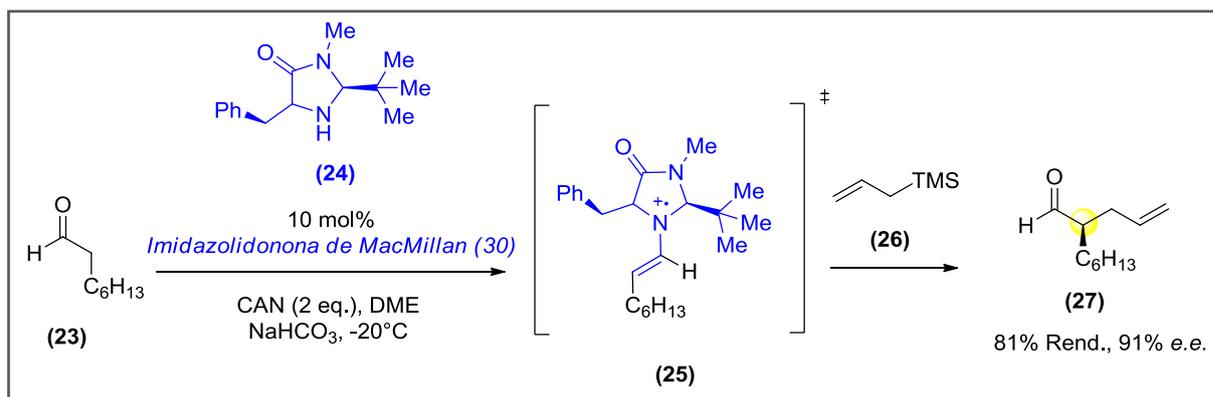
Para dar suporte aos modelos mecanísticos propostos em aminocatálise, o químico americano Kendall Houk realizou estudos teóricos acerca de reações de adição aldólica, corroborando com a proposta empírica de List e Barbas III.²³ Os resultados obtidos serviram para incentivar a pesquisa e desenvolvimento de novas metodologias organocatalíticas. Como exemplo, pode-se citar o grupo de MacMillan que relatou a síntese enantiosseletiva de α -oxaldeídos, que via catalise metálica podem ser facilmente convertidos em carboidratos (Esquema 6).²⁴ Esta estratégia simples permitiu a preparação de diversos piranosídeos, naturais ou não naturais, que até então eram difíceis de serem obtidos por rotas sintéticas convencionais.

Esquema 6. Síntese enantiosseletiva de α -oxaldeídos e carboidratos por McMillan.



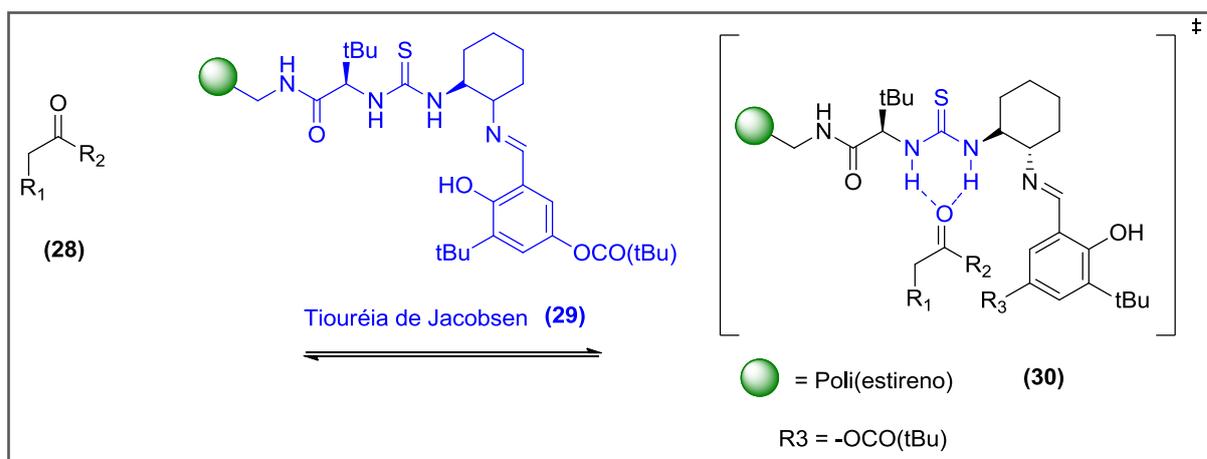
A catálise via SOMO (*single occupied molecular orbital*) foi introduzida por MacMillan em 2007, e baseia-se no princípio da geração de um radical cátion (3π -*electron SOMO activated species*) a partir da oxidação de uma enamina rica em elétrons.²⁵ A eletrofilicidade do intermediário formado permite a adição de nucleófilos fracos (SOMOfilos) em seu carbono alfa. O principal exemplo de organocatalisador empregado neste tipo de metodologia é a Imidazolidionona de MacMillan (24), que induziu a excelentes resultados no primeiro exemplo de α -alilação direta e assimétrica de aldeídos descrita na literatura (Esquema 7).

Esquema 7. Organocatálise via SOMO proposta por MacMillan.



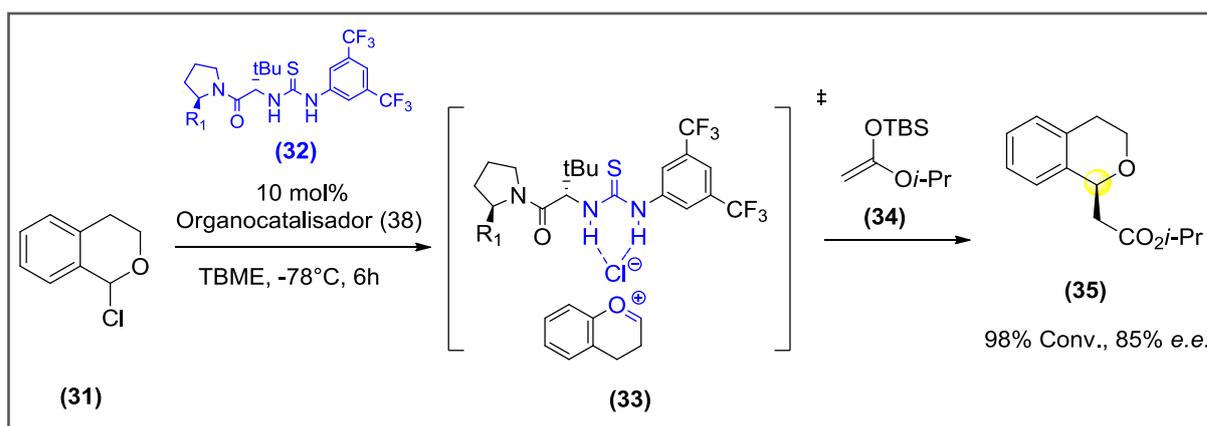
Já a catálise via Ligação de Hidrogênio faz uso de catalisadores contendo grupos com potencial para formar ligações de hidrogênio com os substratos carbonílicos e análogos, ativando-os e orientando a aproximação entre os reagentes (Esquema 8). Nessa metodologia de ativação, se tem inúmeros exemplos de tiouréias quirais, dentre essas, destaca-se a Tiouréia de Jacobsen (29), que constitui com elegante exemplo de organocatalisador suportado em uma matriz polimérica de poliestireno.²⁶

Esquema 8. Organocatálise via Ligação de Hidrogênio.



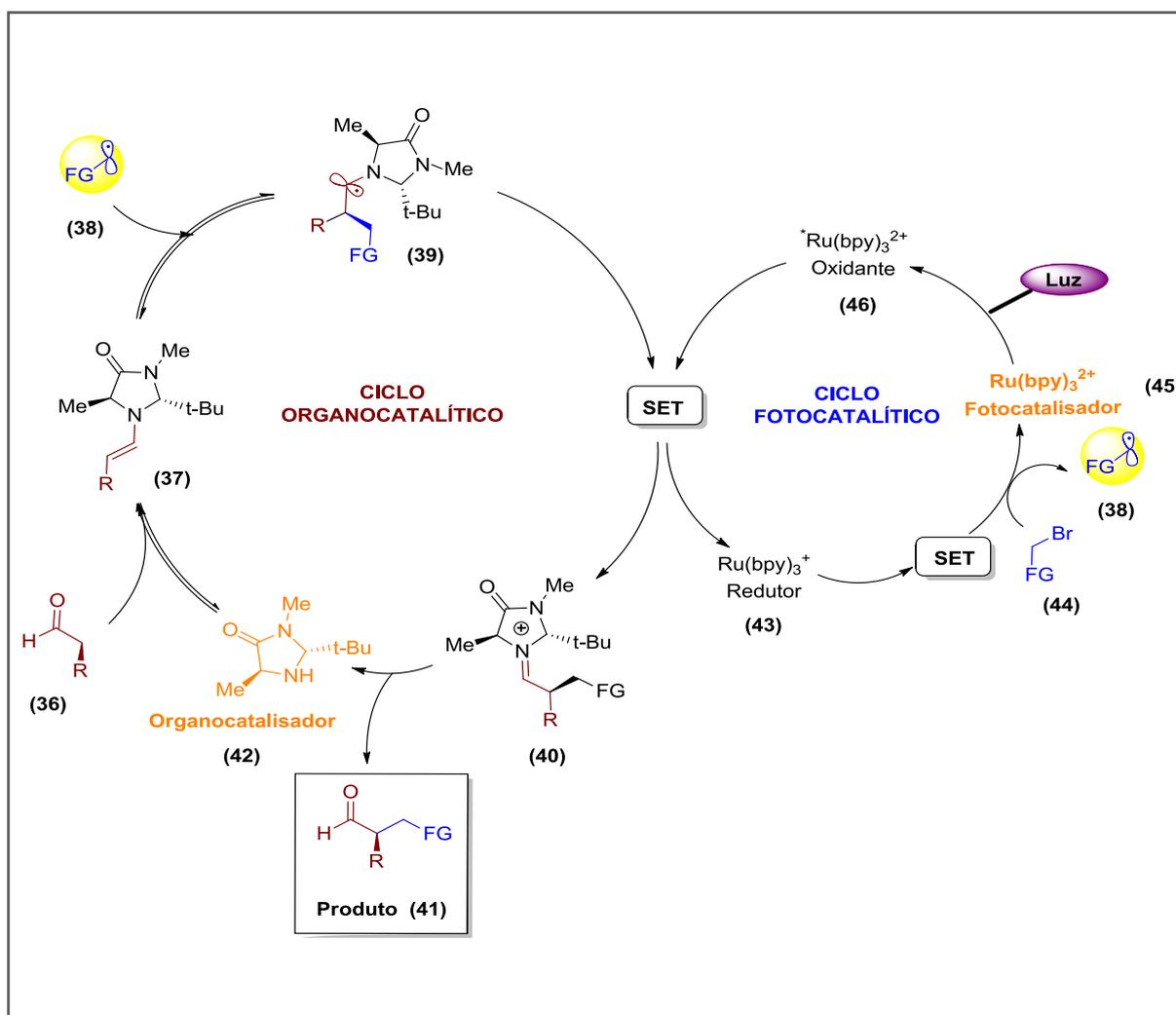
Reportada pela primeira vez em 2007 por Jacobsen, a catálise via Contra-Íon baseia-se na formação de pares iônicos transitentes entre substrato e catalisador (Esquema 9).²⁷ Na formação desse tipo de intermediário catalítico, se faz geralmente o uso de tiouréias quirais com agentes de complexação de haletos, formando um ânion, que atuará como par iônico do substrato assim conferindo a estereoespecificidade da reação. Esta metodologia foi um marco na adição nucleofílica assimétrica a oxacarbenos, que até então era praticamente inexistente.

Esquema 9. Organocatálise via Contra Íon proposta por Jacobsen.



Conhecidos os diferentes mecanismos de ativação envolvidos em reações organocatalisadas, tornou-se possível, sua aplicação em sistemas multicatalíticos de maior complexidade, envolvendo diferentes metodologias que atuam de forma cooperativa. O primeiro exemplo, e mais notório, foi descrito em 2008 por MacMillan e Nicewicz, envolvendo foto-organocatálise na α -alquilação de aldeídos.²⁸ O princípio de ativação desta nova metodologia baseia-se na capacidade de certos compostos, como $(\text{Ru}(\text{bipy})_3^{2+})$ (45), de absorver luz visível, gerando espécies excitadas cineticamente estáveis com propriedades fotoredox, podendo assim, complementar outras metodologias, como organocatálise. No ciclo proposto por McMillan (Esquema 10), o ciclo fotocatalítico irá acoplar-se ao ciclo aminocatalítico, através da ativação do haleto orgânico (44), e do trapeamento do intermediário radicalar (39), via reações redox do tipo SET.

Esquema 10. Ciclo foto-organocatalítico proposto por MacMillan.

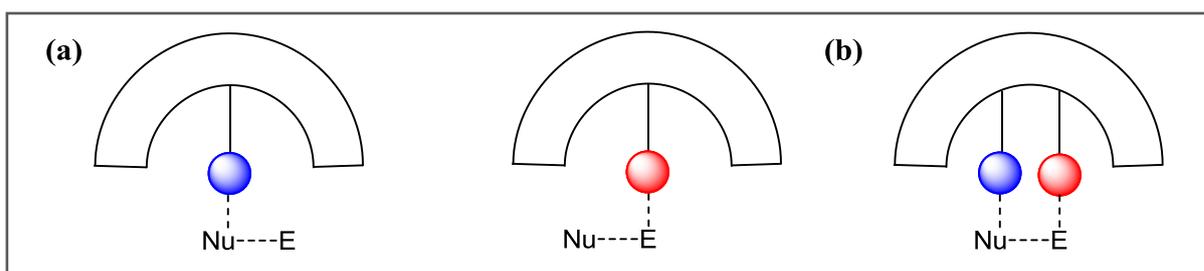


2.2 CATÁLISE ASSIMÉTRICA MULTIFUNCIONAL

Recentemente, o conceito de catálise assimétrica multifuncional, envolvendo a ativação sinérgica dos reagentes através de sítios ácidos e básicos nos catalisadores foi introduzido por Shibasaki, impactando diretamente no desenvolvimento e aplicação de novos catalisadores.²⁹

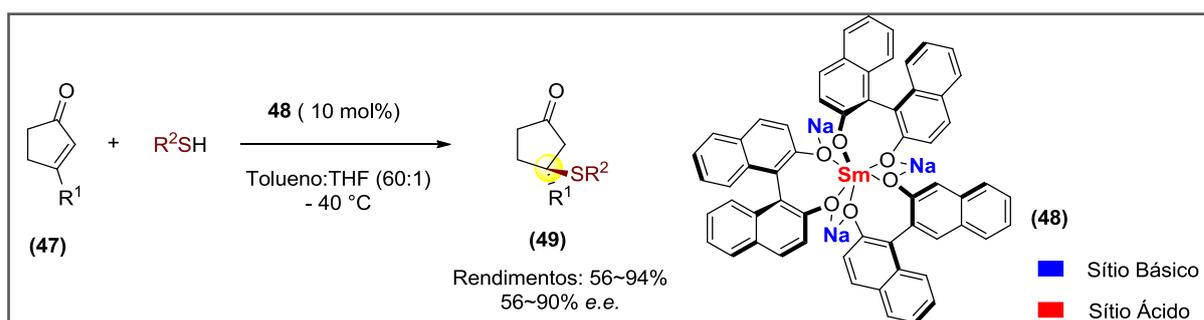
A ideia de catálise multifuncional deriva da alta especificidade reacional das enzimas frente a diversas transformações químicas, atribuída a inúmeros centros ativos presentes em sua cadeia polipeptídica (Figura 3). A atuação sinérgica dos sítios confere aos substratos uma maior reatividade e controle estereoquímico do estado de transição reacional, garantindo assim, maior eficiência catalítica assimétrica.

Figura 3. Catálise com um único sítio ativo **(a)** e catálise multifuncional **(b)**.



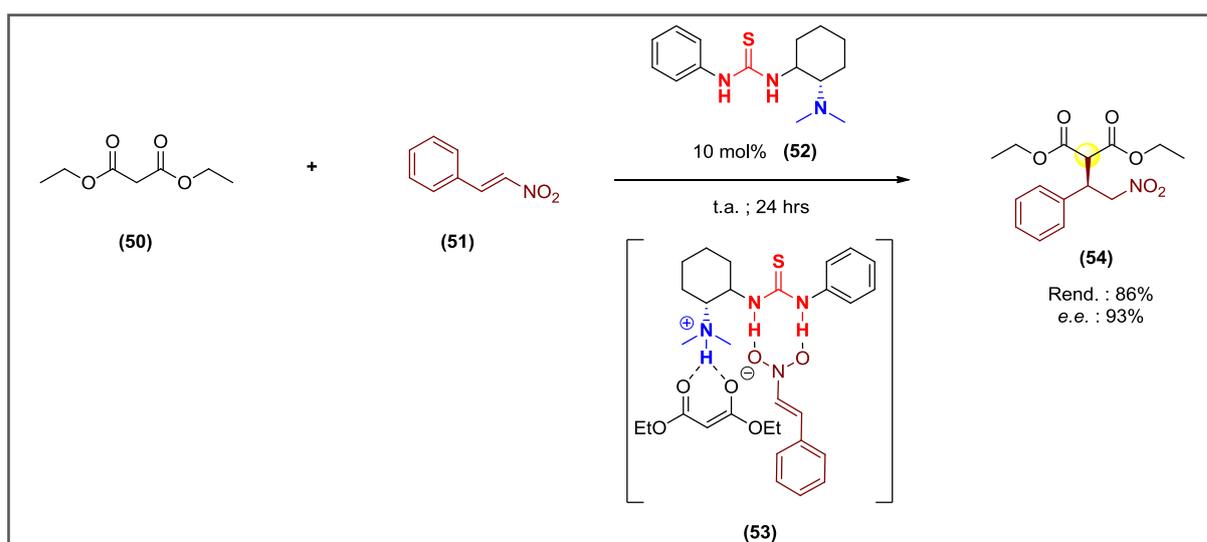
Embora presente em diversos exemplos anteriores na literatura, o conceito de catálise assimétrica multifuncional foi efetivamente aplicado inicialmente em catálise metálica por Shibasaki, empregando complexos de lantanídeos heterobimetálicos (Esquema 11).²⁹ Os catalisadores, assim como enzimas, possuem mais que um sítio ativo, possibilitando a realização de diversas sínteses em versão assimétrica, como por exemplo: reações nitro-aldólicas, epoxidações e adições de Michael.

Esquema 11. Exemplo de catalisador hetero-bimetálico lantanídico e aplicação.



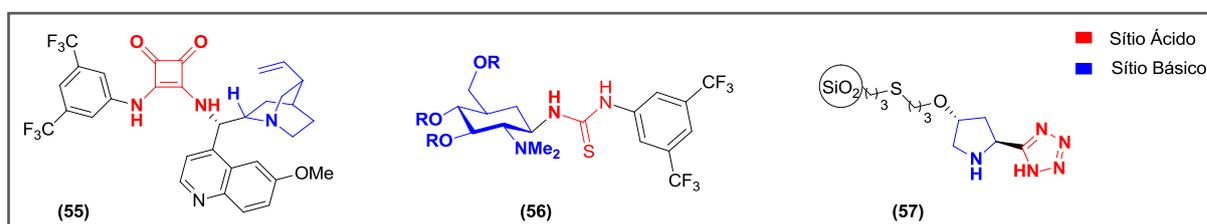
O conceito posteriormente foi aplicado em organocatálise por Takemoto, na síntese e aplicação de organocatalisadores bifuncionais baseados em tiouréias quirais.³⁰ Neste primeiro exemplo aplicado em adições de Michael, o catalisador possui tanto a porção tiouréia, quanto a porção quiral associada a base de Brønsted, assim, o caracterizando-se como bifuncional. A função do organocatalisador (52) neste caso, é ativar sinergeticamente tanto o malonato de etila (50), quanto o eletrófilo (51). A tiouréia atua como ácido de Brønsted, orientando e ativando o β -nitroestireno, via ligações de hidrogênio; enquanto, a amina quaternária ativa e orienta o nucleófilo enólico formando através da tautomerização do malonato de etila (Esquema 12).

Esquema 12. Organocatalisador bifuncional desenvolvido por Takemoto aplicado em reações de adição de Michael entre malonato de etila (50) e β -nitro-estireno (51).



Atualmente, já são reportados diversos organocatalisadores bifuncionais na literatura, baseados em inúmeras moléculas de origem natural, como, aminoácidos, alcalóides e carboidratos (Figura 4). Dentre os sítios ácidos mais empregados, estão tetrazóis, tiouréias, esquamidas e sulfonamidas.³¹⁻³³

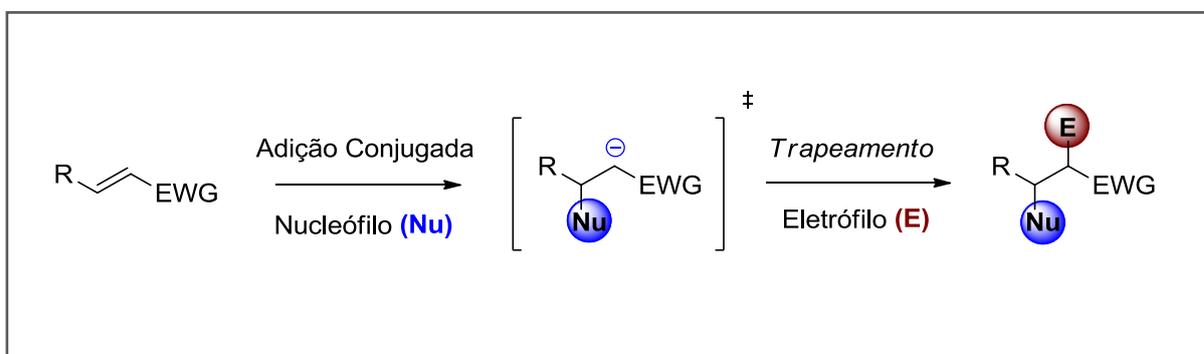
Figura 4. Exemplos de organocatalisadores bifuncionais descritos na literatura.



2.3 REAÇÃO DE ADIÇÃO ASSIMÉTRICA DE MICHAEL

A reação de Michael envolve a adição de um nucleófilo (também referido como doador de Michael, podendo ser um carbono ou heteroátomo) a um alqueno ou alquino conjugado a grupos retiradores de elétrons (receptores de Michael). A adição do nucleófilo é seguida de trapeamento do intermediário aniônico com um eletrófilo, que recorrentemente é um próton (Esquema 13).

Esquema 13. Reação genérica de adição de Michael

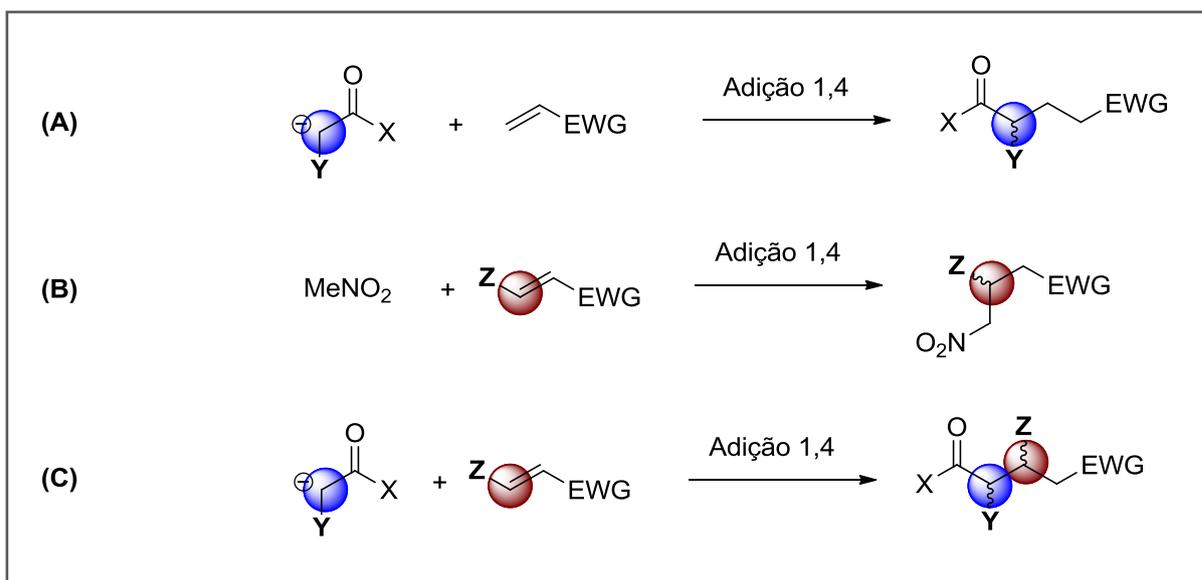


A reação foi nomeada em homenagem ao químico orgânico americano Arthur Michael (1853-1942), responsável por sua descoberta. Apesar de ser um autodidata, sem possuir ensino superior, foi discípulo de diversos químicos renomados da época como Robert Bunsen, Wilhelm Hofmann, Adolphe Wurtz, e Dimitri Mendeleev. Seu primeiro artigo acadêmico e também mais famoso foi em 1887 na universidade de Trufts, sobre a reação a qual é conhecido até hoje.³⁴

Atualmente, com a ascensão síntese assimétrica, a reação de Michael tem tido papel notório no desenvolvimento de fragmentos ou moléculas quirais. Na reação, o carbono centrado à adição eletrofílica pode alocar-se de forma estereosseletiva, assim gerando atividade óptica no aduto. Sob ponto de vista da estereosseletividade reacional, a reação de Michael pode ser categorizada em três classes:

- (A) Adição enantiosseletiva de um doador pró-quiral para um receptor;
- (B) Adição enantiosseletiva de um doador para um receptor pró-quiral;
- (C) Adição enantio- e diasterosseletiva de um doador pró-quiral para um receptor pró-quiral (Esquema 14).

Esquema 14. Adição conjugada estereosseletiva **(a)** Receptor pró-quiral, **(b)** Doador pró-quiral, **(c)** Receptor e doador pró-quirais.



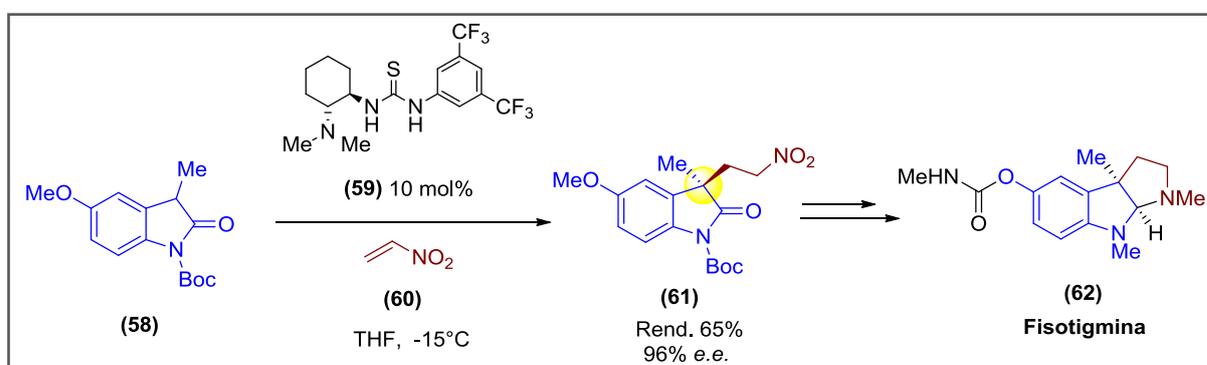
Com a formação de adutos opticamente adivos na reação de Michael, o emprego de síntese assimétrica torna-se necessário na obtenção de moléculas com atividade biológica. Dentre as principais metodologias utilizadas, destacam-se a catálise metálica e organocatálise.

Tradicionalmente as reações de Michael são conduzidas em meio altamente alcalino, utilizando como catalisadores alcóxidos ou hidróxidos metálicos. Contudo, tais condições levam a formação de subprodutos indesejáveis, assim prejudicando o rendimento e purificação da reação. O emprego de catálise metálica embora contorne alguns dos problemas anteriores, possui desvantagens relacionadas a estabilidade e toxicidade dos complexos metálicos empregados, bem como seu custo financeiro, assim dificultando maiores aplicações.

Inspirado no trabalho pioneiro de Wynberg envolvendo adições de Michael assimétricas mediadas por alcaloides, e acompanhando a rápida ascensão da organocatálise nos anos 2000, a pesquisa em busca de novas metodologias organocatalíticas, para tal reação, tem sido alvo de grande atenção na comunidade científica.³⁵ Em estudos mais recentes, já se é possível ter completo controle estereoquímico e regioseletivo de diversas adições conjugadas organocatalisadas, envolvendo os mais diversos substratos, na construção de esqueletos orgânicos com alto grau de complexidade.³⁶

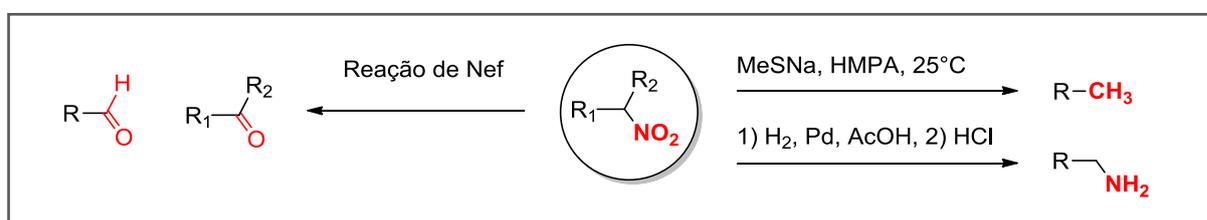
Um exemplo grande avanço nos estudos envolvendo adições assimétricas de Michael organocatalisadas, é a síntese de intermediários chave na obtenção de fármacos, como a Fisotigmina (62), empregada no tratamento do Mal de Alzheimer.³⁷ A rota sintética utilizada por Barbas III e colaboradores, na obtenção do *bulding-block* (61), baseia-se na adição conjugada entre o N-Boc-Alcóxi-Indol (58) e Nitro-Estireno (60), empregando o organocatalisador (59). O intermediário desejado (61), contendo um centro assimétrico quartenário, foi obtido com bom rendimento e excelente excesso enantiomérico (Esquema 15).

Esquema 15. Reação de adição assimétrica de Michael na síntese do intermediário 61 e aplicação na obtenção da Fisotigmina.



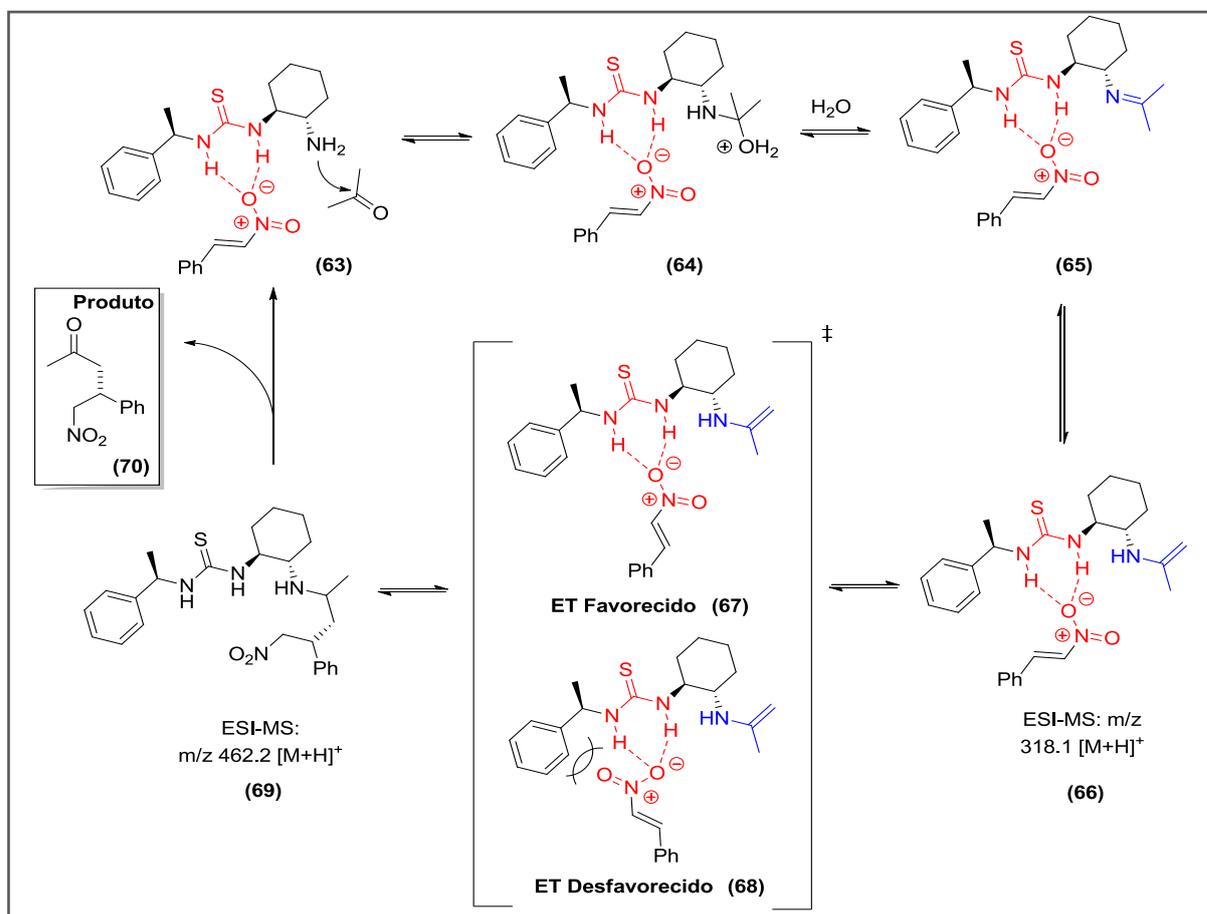
Dentre os diversos aceptores de Michael se destacam, as nitro-olefinas, por sua versatilidade reacional, podendo se converter em diversas funções de interesse³⁸ (Esquema 16), assim, sendo importantes *bulding block's* em síntese orgânica. A importância desta classe de *syntons* pode ser facilmente observada na síntese descrita acima. Para obtenção da Fisotigmina, é necessária a redução do grupo nitro para amina, no intermediário (61), a fim de se obter, via condensação intramolecular, o anel de cinco membros amalgamado ao núcleo indólico. Exemplos mais recentes já descrevem a obtenção de fragmentos moleculares mais complexos, como heteroaromáticos, envolvendo esta classe de substrato.³⁹

Esquema 16. Reações clássicas realizadas através do grupo nitro.



Sob ponto de vista mecanístico, em 2007 Tsogoeva realizou estudos teóricos à cerca da ativação sinérgica bifuncional de cetonas e nitro-olefinas, na reação de Michael organocatalisada.⁴⁰ Utilizando organocatalisadores com núcleos tiouréia, análogos aos de Takemoto (Esquema 12, Composto 52), observou-se através de espectroscopia de massas por electrospray (ESI-MS) à presença de intermediários chave (66) e (69), corroborando com a proposta de estados de transição, calculados por DFT (Esquema 17).

Esquema 17. Mecanismo e estado de transição propostos por Tsogoeva em reações de adição assimétrica de Michael entre cetonas e nitro-estirenos.



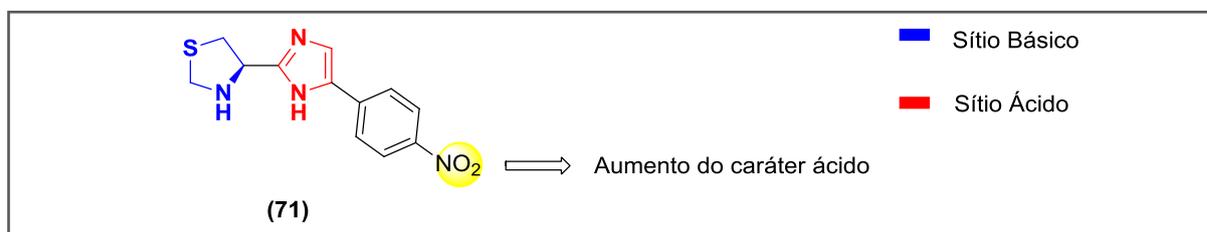
Conhecendo o mecanismo associado às reações de Michael organocatalisadas, torna-se possível não somente sua aplicação na síntese de moléculas complexas, mas também, à introdução de novos conceitos em química. Bernard Feringa, nobel em química 2016, aliou o conceito de máquinas moleculares com organocatálise, utilizando macromoléculas orgânicas para catalisar reações assimétricas de Michael, abrindo novas perspectivas no design e aplicação de sistemas catalíticos.⁴¹

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Objetiva-se neste trabalho a síntese e aplicação do organocatalisador (71), que possui um núcleo tiazolidínico adjacente a um núcleo imidazólico, assim, podendo ser intitulado de bifuncional. O catalisador obtido será caracterizado através de diversas técnicas espectroscópicas (RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN-2D COSY ^1H - ^1H e RMN-2D HMQC ^1H - ^{13}C).

Figura 4. Esqueleto do organocatalisador a ser sintetizado.



3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Baseado nos resultados promissores da aplicação de (71), em reações de adição aldólica⁴², pretende-se avaliar sua versatilidade reacional em reações de adição assimétrica de Michael (Esquema 18). Como substrato padrão para otimização da reação, foram utilizados β -nitro-estireno e ciclohexanona.

Esquema 18. Reação de adição assimétrica de Michael a ser estudada.



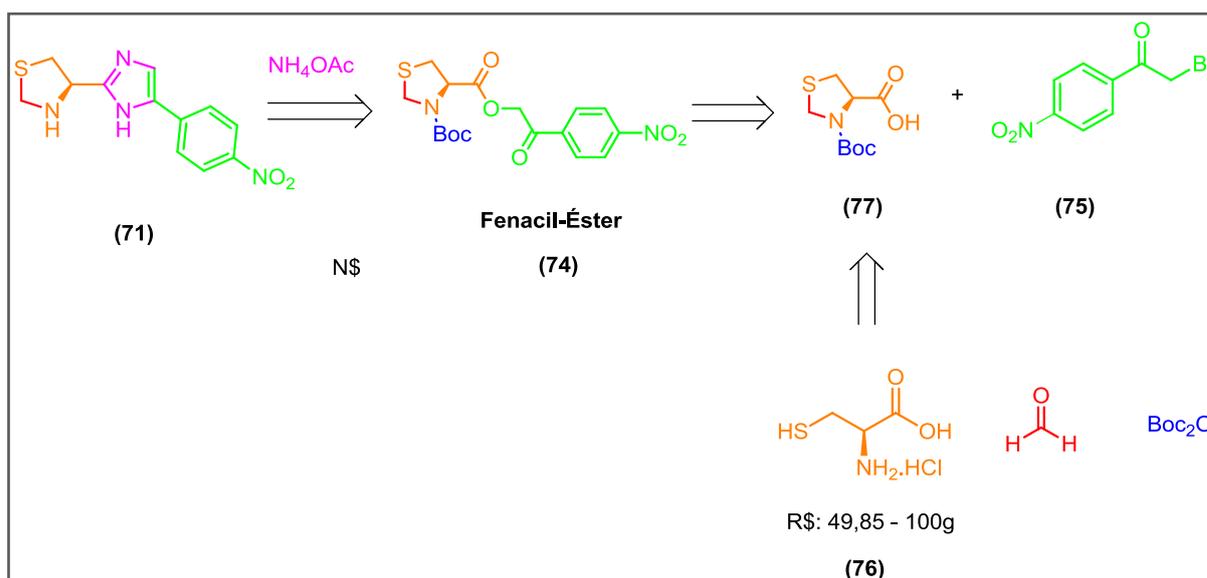
Será avaliado neste estudo a influência do solvente, temperatura, tempo, carga do catalisador, razão estequiométrica dos substratos no sistema reacional, bem como o emprego de aditivos. Se possível, será expandido o escopo reacional, utilizando outros doadores e aceptores de Michael.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 SÍNTESE DO ORGANOCATALISADOR

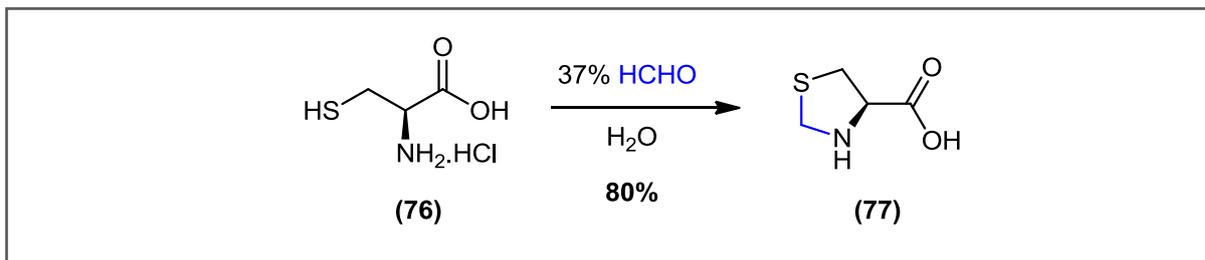
Para síntese do organocatalisador utilizado posteriormente, partiu-se do cloridrato de *L*-cisteína, um aminoácido natural de baixo custo, e facilmente obtido na natureza. A análise retrossintética proposta objetiva a síntese de fenacil ésteres (74) como intermediários-chave na inserção de núcleos imidazólicos na estrutura do catalisador, através da reação com 2-bromo-acetofenonas (75) (Esquema 19).

Esquema 19. Análise retrossintética para obtenção do organocatalisador (71).



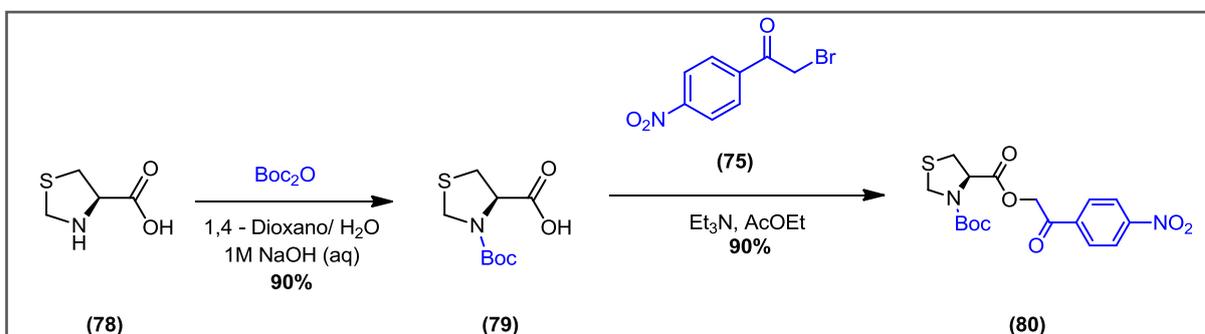
Na primeira etapa, realizou-se a ciclização do cloridrato de *L*-cisteína em meio fórmico, de forma a se obter o heterociclo tiazolidínico (77), com rendimento de 80% (Esquema 20).⁴³ A presença de aminas secundárias quirais em ciclos rígidos de cinco membros, se faz necessário para melhor discriminação enantiotópica promovida pelo organocatalisador em reações assimétricas. O átomo de enxofre presente no anel tiazolidínico diminui seu grau de liberdade conformérico, assim, colaborando com sua rigidez estrutural no estado de transição durante o processo de indução assimétrica. Em estudos anteriores, verificou-se, o efeito da rigidez conformérica entre os núcleos prolínico e tiazolidínico, e foi comprovado que o segundo possuía maior eficiência catalítica em reações assimétricas de adição aldólica direta.⁴²

Esquema 20. Ciclização entre Cloridrato de *L*-cisteína e formaldeído.



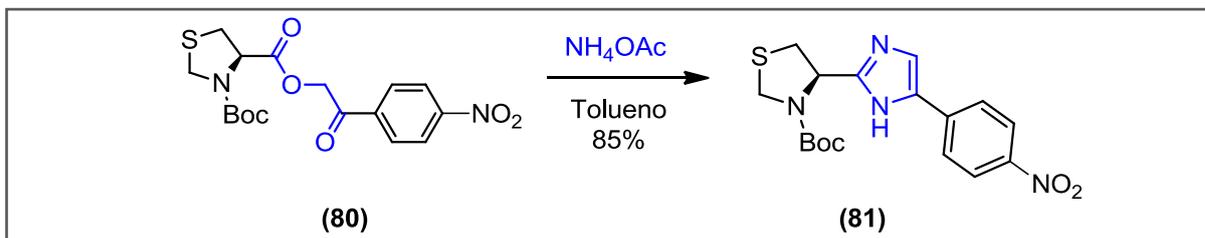
Para evitar interferência em etapas posteriores da síntese, fez-se necessário a proteção do nitrogênio do heterociclo. O grupo protetor escolhido foi o Boc, por sua estabilidade em meio alcalino e por sua fácil remoção em meio ácido. O ácido tiazolidínico (77) foi então submetido a proteção com di-*tert*-butildicarbonato (Boc₂O), com 90% de rendimento.⁴⁴ O aduto boc-protégido (79) foi posteriormente submetido a reação de esterificação com 2-bromo-4'-nitroacetofenona (75), para obter-se o fenacil éster (80), com 90% de rendimento (Esquema 21).⁴⁵

Esquema 21. Proteção do ácido tiazolidínico (77) e posterior esterificação.



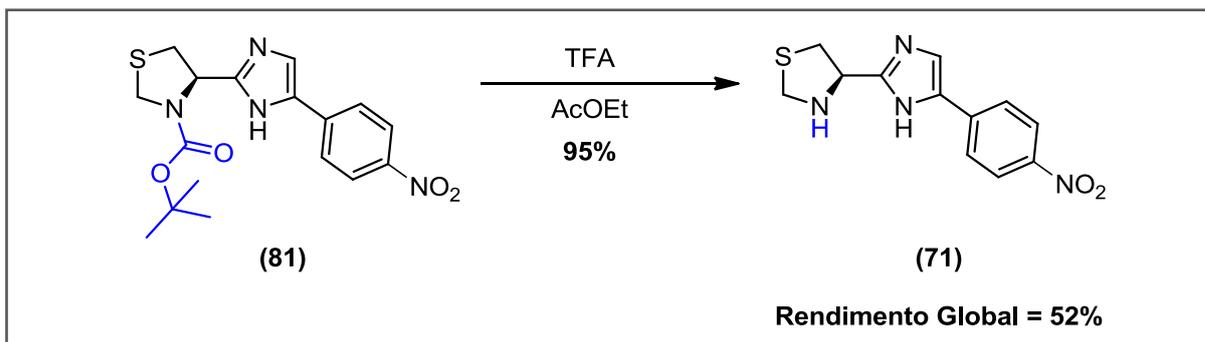
Através do fenacil éster (80), foi possível a inserção do núcleo imidazólico no esqueleto do organocatalisador, mediante refluxo Dean-Stark em meio amoniacal, obtendo-se o produto (81) com 85% de rendimento (Esquema 22).⁴⁶ A presença do núcleo imidazólico, em conjunto com o núcleo básico, confere ao organocatalisador o título de bifuncional, uma vez que este atua como ácido de Brønsted nas adições conjugadas de Michael reduzindo a energia do orbital LUMO do eletrófilo e facilitando a orientação estereoespecífica dos substratos na reação. O grupo *p*-NO₂ no anel fenílico, retira densidade eletrônica do sistema aromático da molécula, assim aumentando a acidez do hidrogênio do anel imidazólico, assim, o deixando mais disponível para realizar ligações de hidrogênio com eletrófilos.

Esquema 22. Inserção do núcleo imidazólico no fenacil éster (80).



Na última etapa da síntese, realizou-se a remoção do grupo Boc em meio ácido (Esquema 23). Desta forma, foi possível obter o organocatalisador (71) com 44% de rendimento global.⁴⁷ É importante ressaltar, que através da rota sintética empregada, não houve necessidade de purificação de nenhum dos intermediários bem como a utilização de metodologias envolvendo atmosfera inerte, tornando-a simples, rápida e economicamente acessível.

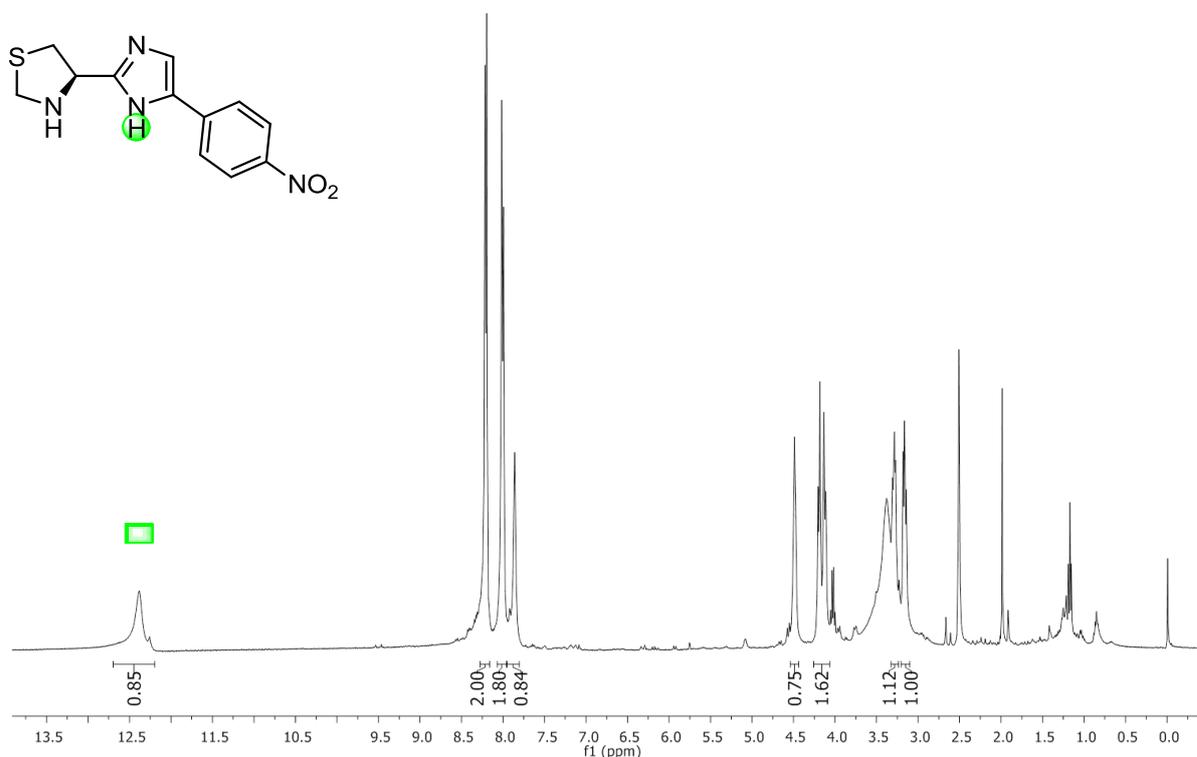
Esquema 23. Desproteção do grupo N-Boc em TFA/AcOEt.



4.2. CARACTERIZAÇÃO DO ORGANOCATALISADOR (71)

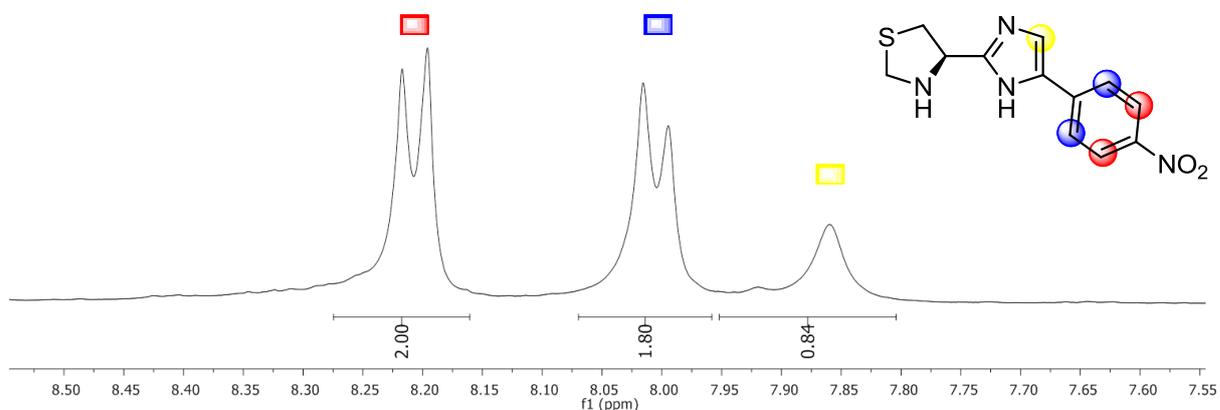
O organocatalisador (71) foi caracterizado por RMN ^1H e RMN ^{13}C . Para confirmar as atribuições propostas, foram também realizadas análises de RMN-2D COSY ^1H - ^1H e HSQC ^1H - ^{13}C .

Figura 5. Espectro de RMN ^1H em DMSO- d_6 (400 MHz) do organocatalisador (71).



No espectro de RMN ^1H (Figura 5), atribuí-se o sinal largo em 12,4 ppm, ao hidrogênio do ligado ao nitrogênio do anel imidazólico. Os sinais na região típica aromática do espectro, entre 8,50 e 7,50 ppm, podem ser observados na ampliação desta região (Figura 6). Em 8,20 ppm, com integração para dois hidrogênios, temos um dubleto referente aos hidrogênios fenílicos *orto* em relação ao substituinte nitro. Os sinais dos hidrogênios em *meta* ao substituinte nitro, se encontram na forma de um dubleto em 8,00 ppm (integração para dois hidrogênios). Pela multiplicidade destes sinais, assume-se que ocorra acoplamento entre estes hidrogênios *orto* e *meta* do sistema fenílico (suposição confirmada no espectro 2D COSY ^1H - ^1H Anexo 3). Em 7,86 ppm, observa-se um sinal largo, referente ao hidrogênio ligado ao carbono do anel imidazólico.

Figura 6. Ampliação entre 8,50 e 7,50 ppm do espectro de RMN ^1H em DMSO-d_6 (400 MHz) do organocatalisador (71).



Uma segunda ampliação deste mesmo espectro, na região entre 4,5 e 3,0 ppm, é pertinente, para melhor visualização dos sinais dos hidrogênios do núcleo tiazolidínico. Em 4,5 ppm supõe-se que há um duplo duplete coalescido, com integração para um hidrogênio, referente ao hidrogênio ligado ao centro assimétrico da molécula. O sinal em 4,15 ppm se encontra na forma de dois dubletos, com integração para dois hidrogênios, referente aos hidrogênios ligados ao carbono cetálico do núcleo tiazolidínico, que acoplam entre si. Por fim, na região de 3,2 ppm há dois duplos dubletos, com integração para dois hidrogênios, referente aos hidrogênios do carbono situado entre o enxofre e o centro assimétrico.

Tais multiplicidades são justificadas com base no efeito diastereotópico. Onde, a rigidez estrutural do anel tiazolidínico em conjunto com a assimetria da estrutura, ocasiona uma leve distinção magnética entre hidrogênios, que normalmente seriam equivalentes.

Figura 7. Ampliação entre 4,5 e 3,0 ppm do espectro de RMN ^1H em DMSO-d_6 (400 MHz) do organocatalisador (71).

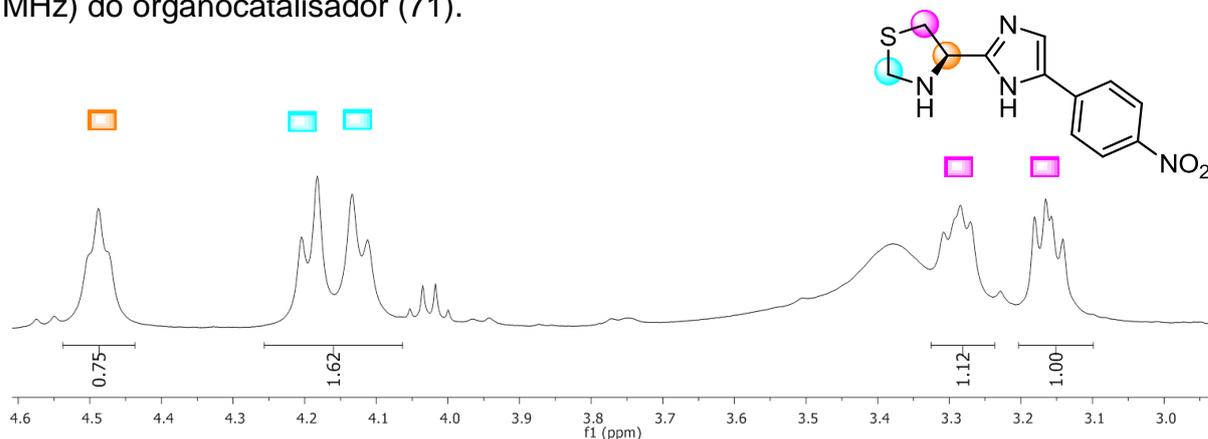
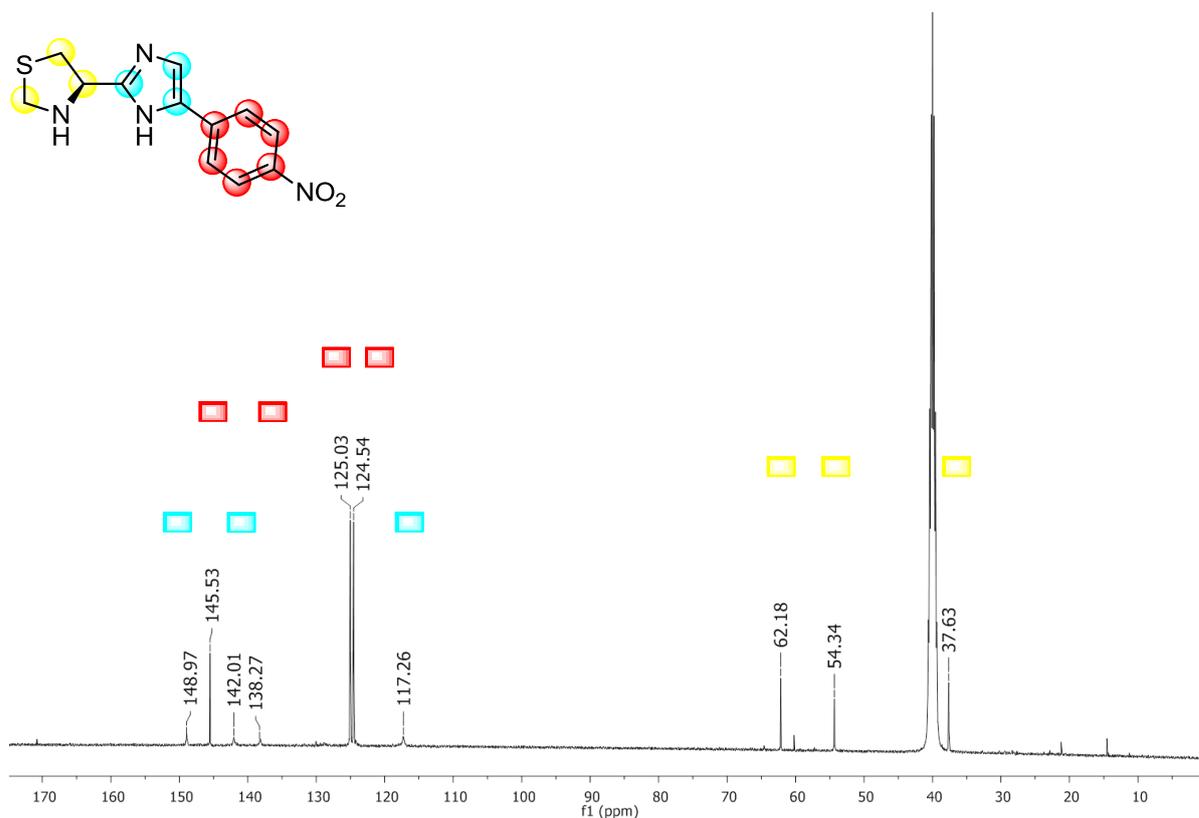


Figura 8. Espectro de ^{13}C em DMSO-d_6 (100 MHz) do organocatalisador (71).



No espectro de ^{13}C (Figura 7), foram atribuídos os sinais em 148,97; 142,01 e 117,16 ppm para os carbonos referêntes ao anel imidazólico. Observa-se também, em 145,53; 138,27; 125,03 e 124,54 ppm, os sinais dos carbonos do sistema fenílico. Em 62,18 ppm, encontra-se o sinal do carbono assimétrico, seguido do sinal do carbono cetálico, em 54,34 ppm. Por último, em 37,63 ppm, elucida-se o sinal do carbono adjacente ao centro estereogênico.

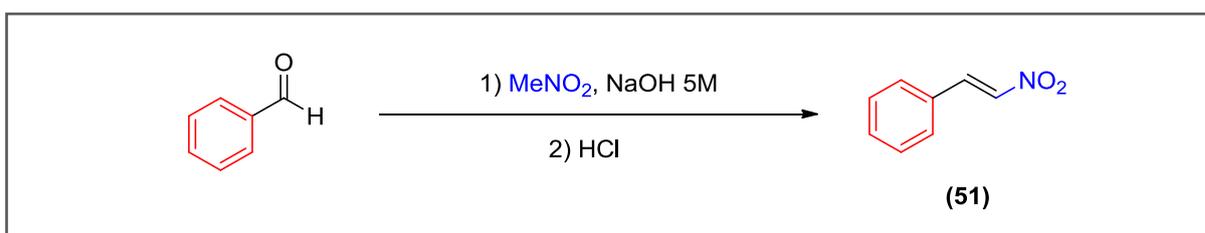
No espectro de HMQC ^1H - ^{13}C (Anexo 8) foi possível correlacionar os sinais dos experimentos anteriores, através do acoplamento hétronuclear, confirmando assim as atribuições realizadas.

4.3 OTIMIZAÇÃO DA REAÇÃO DE ADIÇÃO ASSIMÉTRICA DE MICHAEL

De posse do organocatalisador (71), iniciou-se a avaliação de sua versatilidade catalítica, o aplicando em reações de adição assimétrica de Michael.

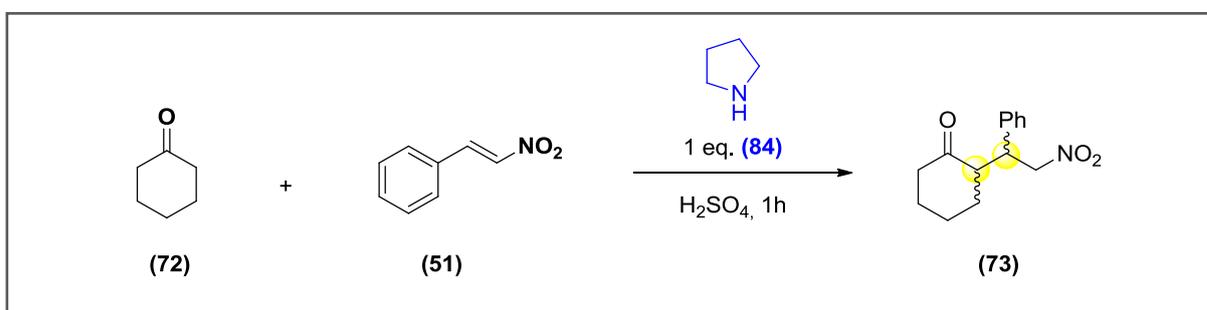
Primeiramente foram sintetizados o nitro acceptor de Michael (51). Para tal síntese, utilizou-se metodologia clássica da literatura para obtenção de nitro-olefinas⁴⁸, via reação de Henry entre aldeídos e nitrometano, seguida de eliminação de água em meio prótico (Esquema 24).

Esquema 24. Reações clássicas de Knoevenagel para obtenção de nitro-olefinas.



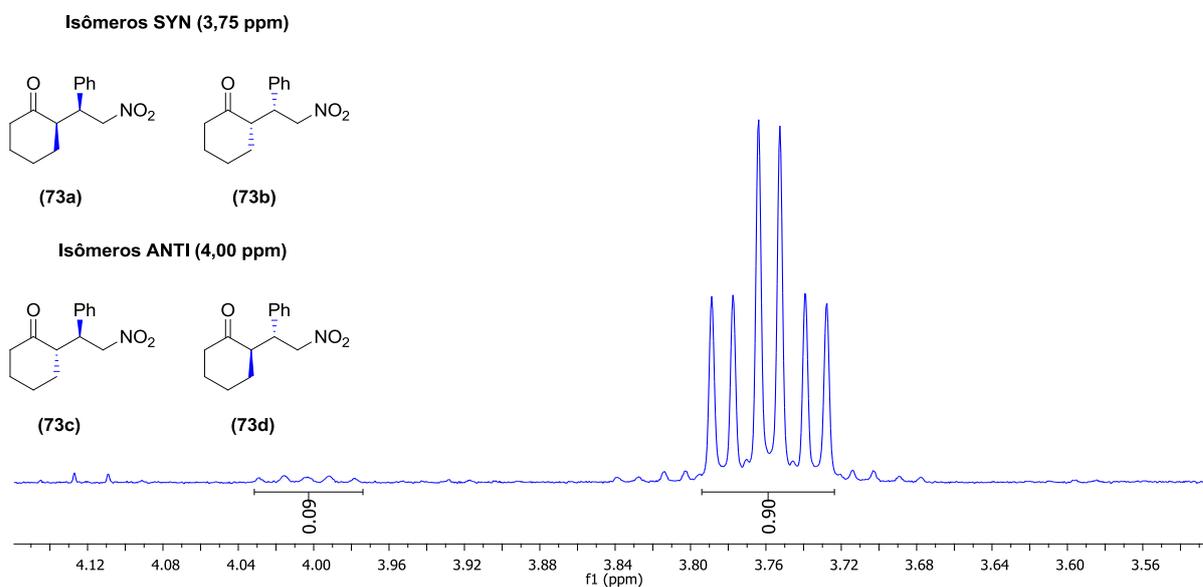
À partir dos substrato (51), preparou-se o aduto racêmico de Michael com ciclohexanona, para fins comparativos com a posterior síntese assimétrica. Empregou-se pirrolidina (84), como organocatalisador, para simular o mecanismo aminocatalítico via enamina na obtenção do aduto (73). Entretanto, por (84) ser simétrica, o produto é, em tese, obtido na forma racêmica.

Esquema 25. Obtenção do aduto de Michael (73) na forma racêmica.



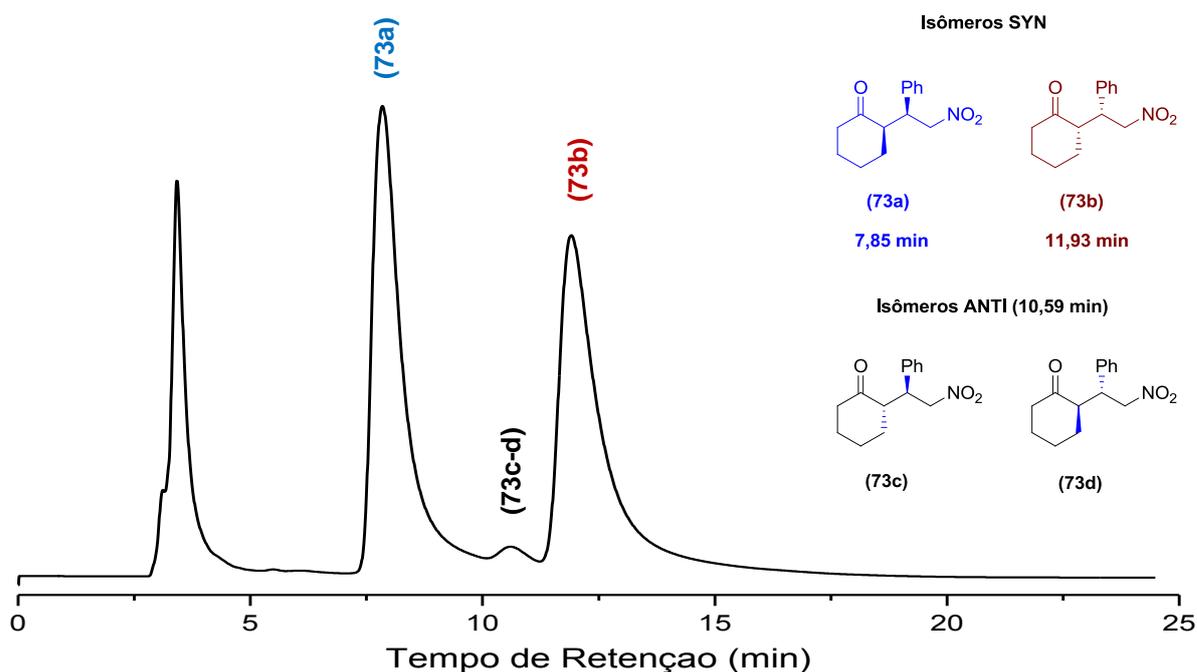
Curiosamente, observou-se por RMN ¹H uma razão diastereoisomérica (*r.d.*) 10:1 entre os isômeros *syn:anti* (Figura 8). Logo, concluí-se que a reação, por si só, já tem certo caráter diastereosseletivo, sendo então prioritário o incremento do excesso enantiomérico como um diferencial efetivo na estereosseletividade da reação.

Figura 9. Ampliação entre 4,00 e 3,50 ppm do espectro de RMN ^1H aduto de Michael racêmico (73).



A pureza óptica do aduto de Michael (72), foi quantificada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), utilizando coluna com fase estacionária quiral, uma vez que não é possível distinguir os enantiômeros por RMN (Figura 9). Utilizando a metodologia de Tang e colaboradores, observa-se em 7,85 min o sinal referente ao estereoisômero *syn* (73a), em 10,59 min o par de diastereoisômeros *anti* (73c-d) e por último em 11,93 min o estereoisômero *syn* (73b).⁴⁹

Figura 10. Cromatograma de HPLC do composto (73) em mistura racêmica.



De posse dos padrões racêmicos dos adutos de Michael, partiu-se para a avaliação da eficiência catalítica assimétrica do organocatalisador (71). Inicialmente, otimizou-se a carga de ácido benzóico, que atua como co-catalisador, facilitando a condensação entre o organocatalisador (71) e a cetona (72). Na ausência do aditivo ácido, a reação organocatalisada prossegue com excelente controle estereoquímico, obtendo-se o aduto de Michael com excesso enantiomérico >99%, porém com baixo rendimento (Tabela I, Entrada 1). Empregando-se 10 mol% de ácido benzóico, foi possível incrementar o rendimento (35%), mantendo-se o controle estereoquímico reacional (>99% e.e.), ao aumentar a carga de ácido benzóico para 20 mol% o aduto (72a) é obtido com rendimento inferior (Tabela I, Entradas 2-3).

Tabela I. Otimização da carga de aditivo na reação de adição assimétrica de Michael organocatalisada por (71).

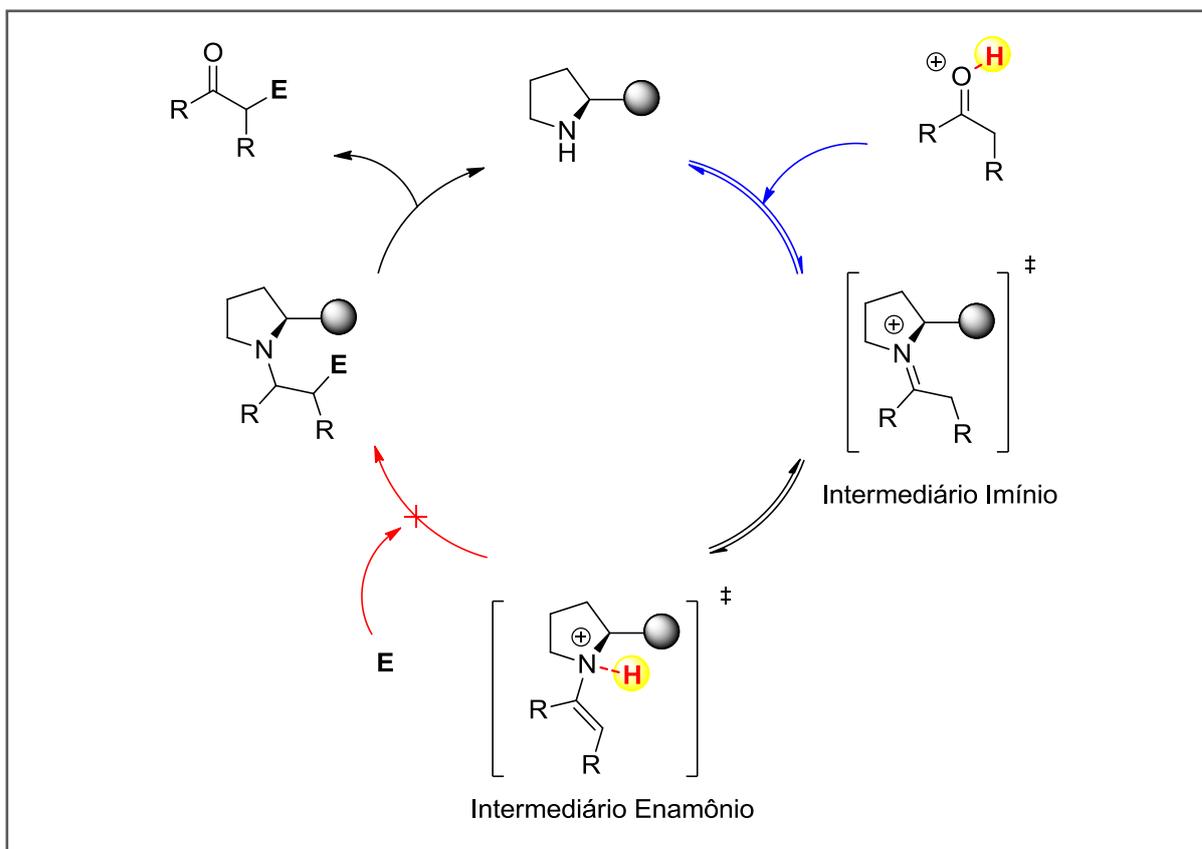
Reaction scheme: 10 equivalents of cyclohexanone (72) react with β -nitrostyrene (51) in the presence of 10 mol% of organocatalyst (71) for 72 hours at room temperature (t.a.) to produce the Michael adduct (73a).

Entrada ^(a)	Mol % (PhCOOH)	Rendimento (%)	e.e. (%)
1	-	5	>99
2	10	35	>99
3	20	10	>99

(a) Reações realizadas com 0,5 mmol de β -Nitroestireno (0,0745 g); 5 mmols (0,52 mL) de Ciclohexanona; e 0,05 mmol (0,0138 g) do organocatalisador (71) .

Embora o aditivo ácido favoreça a primeira etapa do ciclo catalítico, que envolve a condensação entre o substrato carbonilado e o organocatalisador; quando em demasia, pode conduzir a formação do íon enamônio, protonando o nitrogênio da enamina, assim, diminuindo sua nucleofilicidade e conseqüentemente prejudicando sua função catalítica na reação (Esquema 26).⁵⁰ Tal dilema, explica os resultados obtidos na Tabela I, onde ocorre o decréscimo no rendimento com o aumento da carga de aditivo empregado.

Esquema 26. Dilema reacional do emprego de co-catálise ácida em aminocatálise.



Posteriormente, estudou-se o efeito do solvente no sistema reacional organocatalisado, numa tentativa de incrementar o rendimento. Para tal otimização, empregou-se 10 mol% de ácido benzóico, tendo em vista à baixa nucleofilicidade do organocatalisador (71) para a reação de Michael.

Sob contexto da Química Verde, o uso de água como solvente em reações químicas, pode vir a ser conveniente, não apenas devido à sua inocuidade ambiental, mas por diversos aspectos como: aumento na reatividade e seletividade de diversas reações, fácil *work-up* e passivação, entre outros.⁵¹ Tendo em vista esses fatores, empregou-se inicialmente água como solvente reacional; contudo, o aduto de Michael foi obtido com baixo rendimento (Tabela II - Entrada 2).

Ainda, levando em conta os aspectos ambientais na avaliação do solvente, investigou-se o uso de solução aquosa saturada de NaCl (*Brine*). Já é descrito na literatura que devido ao efeito *Salting-Out*, a solução salina induz a formação de micro regiões concentradas nos substratos orgânicos, assim, auxiliando a cinética reacional, promovendo melhores rendimentos.⁵² Na reação estudada; entretando, o aduto de Michael foi obtido com baixo rendimento (Tabela II - Entrada 3).

A *performance* de solventes orgânicos também foi avaliada. Selecionou-se diclorometano e tolueno por serem solventes apolares e apróticos, para garantir que houve-se interações secundárias entre organocatalisador-substrato; contudo o produto só foi detectado por CCD (Tabela II - Entradas 4-5). O emprego de solventes orgânicos próticos não foi avaliado, pois, em teoria, haveria competição entre substrato e solvente para formação de ligações de hidrogênio com o organocatalisador, assim, prejudicando a estereosseletividade da reação.

Tabela II. Otimização do solvente na reação de adição assimétrica de Michael organocatalisada por (71).

Reaction scheme: Cyclohexanone (72) + β -Nitrostyrene (51) $\xrightarrow[10 \text{ mol \% PhCOOH, 72h, t.a.}]{10 \text{ mol \% (71)}}$ Product (73a)

Entrada ^a	Solvente	Rendimento	e.e.
1	Ciclohexanona	35	>99%
2	Água	5	>99%
3	Brine	20	>99%
4	Tolueno	- ^b	-
5	Diclorometano	- ^b	-

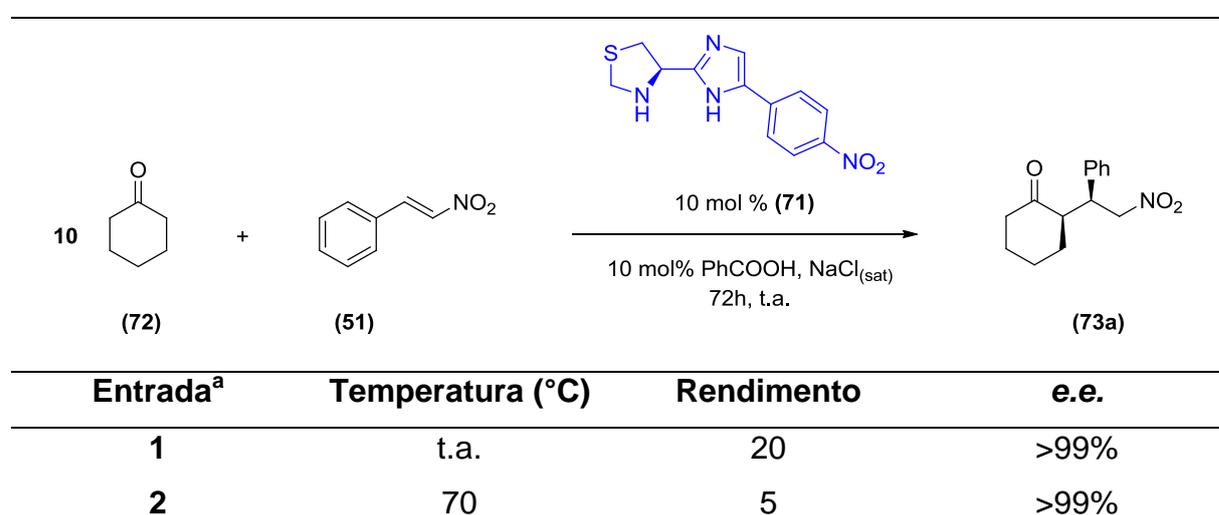
(a) Reações realizadas com 0,5 mmol de β -Nitroestireno (0,0745 g); 5 mmols (0,52 mL) de Ciclohexanona; 0,05 mmol (0,061 g) de Ácido Benzóico; 0,05 mmol (0,0138 g) do organocatalisador (71); e 0,5 mL de Solvente. (b) Produto detectado por CCD.

À temperatura do sistema reacional foi modificada, para 70 °C, a fim de acelerar à cinética de formação do aduto de Michael. O produto foi obtido com estereosseletividade comprometida (60% e.e.), e com rendimento inferior em relação a mesma reação à temperatura ambiente (Tabela III - Entrada 2).

Já se é descrito na literatura que aminas podem conduzir a reações paralelas com estirenos, como a polimerização aniônica. Tal reação, em temperatura ambiente tem baixas conversões, porém com auxílio térmico leva a total conversão no polímero.⁵³

A queda de rendimento observada na Tabela II, em função do aumento da temperatura, pode ser então atribuída ao favorecimento da polimerização aniônica do β -nitroestireno induzida pelo próprio organocatalisador. Embora a reação se encontre em meio aquoso, que em tese desfavorece a etapa de propagação da polimerização, à forma aniônica do β -nitroestireno não é básica o suficiente para desprotonar a água; assim, não sendo capaz de realizar a etapa de terminação. Também se acredita que a própria luz possa ter certa participação na polimerização do β -nitroestireno, uma vez que a reação foi realizada em frasco transparente.

Tabela III. Otimização da temperatura para reação de adição assimétrica de Michael organocatalisada por (71).



(a) Reações realizadas com 0,5 mmol de β -Nitroestireno (0,0745 g); 5 mmols (0,52 mL) de Ciclohexanona; 0,05 mmol (0,061 g) de Ácido Benzóico; 0,05 mmol (0,0138 g) do organocatalisador (71); e 0,5 mL de Solvente.

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Ao longo deste trabalho foi obtido um organocatalisador bifuncional contendo os núcleos tiazolidina-imidazol *para*-nitro-substituído a partir de uma rota sintética linear, partindo de matérias primas abundantes e de baixo custo financeiro. O composto foi obtido com excelente rendimento global ($R_g = 52\%$), sem necessidade de purificação de nenhum dos intermediários reacionais, comprovando a eficácia da rota sintética empregada. Para confirmar a estrutura do organocatalisador foram realizadas análises de ^1H RMN e ^{13}C RMN, e as atribuições foram posteriormente confirmadas por experimentos bidimensionais de COSY ^1H - ^1H e HMQC ^1H - ^{13}C .

O composto sintetizado foi aplicado como organocatalisador em reações de adição assimétrica de Michael entre ciclohexanona e β -nitroestireno, levando a obtenção do aduto de Michael com excelente excesso enantiomérico ($>99\%$). Os baixos rendimentos obtidos nas condições avaliadas, derivam da competição com a reação de polimerização aniônica do β -nitroestireno, que pode ser iniciada pelo próprio organocatalisador. Os resultados obtidos sugerem a formação de um estado de transição desfavorecido frente a reação de polimerização, porém com conformação e rigidez que favorecem a aproximação com orientação específica para formação exclusiva de um estereoisômero.

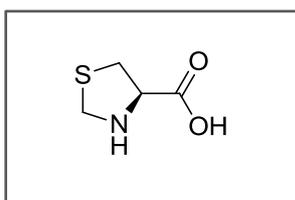
Considerando o potencial de discriminação enantiotópica do organocatalisador sintetizado, pretende-se avaliar mais condições reacionais que inibam a reação de polimerização, para favorecer a obtenção do aduto de Michael. Também objetiva-se aplicá-lo em reações envolvendo substratos mais reativos, para verificar se a capacidade de indução assimétrica do organocatalisador é preservada.

6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Os espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C , COSY e HSQC foram obtidos em espectrômetros Bruker Advance 400 e Varian VNMRS 300 (Instituto de Química - UFRGS). 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 CDCl_3 , em relação ao CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C em CDCl_3 , em relação ao DMSO- d_6 para os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C em DMSO- d_6 . Foram colocados entre parênteses a multiplicidade (s: singlete, sl: sinal largo, d: dubleto, dd: duplo dubleto, ddd: duplo duplo dubleto, t: tripleto e m: multiplete), a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa.

Os cromatogramas de HPLC foram obtidos em um cromatógrafo Shimadzu LC-20AT. As separações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica 230-400 mesh. A ciclohexanona foi destilada previamente à sua utilização, os nitro alcenos foram sintetizados e purificados por coluna cromatográfica. Os demais reagentes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

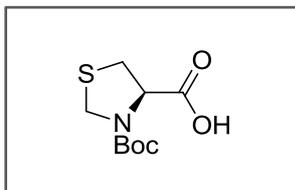
6.1 ÁCIDO (R)-TIAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO (77)



A um balão monotubado, adicionou-se cloridrato de L-Cisteína (16 g, 95 mmol), água destilada (10 mL) e solução aquosa de formaldeído 37% (11 mL). A mistura foi agitada por 24 horas e, a seguir, adicionou-se álcool etílico (25 mL) e piridina (12 mL). O precipitado foi filtrado e lavado com álcool etílico. O produto foi utilizado sem posterior purificação. Rendimento: 80%.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ : 4,43-4,39 e 4,31-4,27 (dd, $J = 36,0; 12,0$ Hz, 1H); 4,41-4,39 (d, $J = 4$ Hz, 1H); 4,39-4,37 (d, $J = 4$ Hz, 1H); 4,36 (dd, $J = 8,0; 4$ Hz, 1H); 4,26 (dd, $J = 8,0; 4$ Hz, 1H).

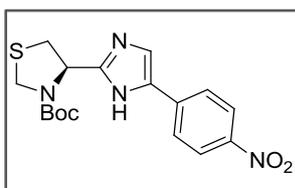
6.2 ÁCIDO (R)-3-(TERC-BUTOXICARBONIL)TIAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO (79)



A uma solução saturada do composto (77) (2,01 g, 15 mmol) em 1,4-dioxano (30 mL), água destilada (15 mL) e 1 M NaOH (15 mL) em um balão monotubado, adicionou-se, a 0 °C, Boc₂O (3,8 mL, 16,5 mmol). Seguiu-se agitação a temperatura ambiente por 12 horas. Após, a mistura foi concentrada em vácuo, resfriada a 0 °C e diluída com diclorometano (25 mL). Então, foi acidificada com solução aquosa 1 M de KHSO₄ até pH=2-3. Separou-se as fases e extraiu-se a fase aquosa em AcOEt. As fases orgânicas foram combinadas, secas com Na₂SO₄ e evaporadas. O sólido branco obtido foi utilizado sem posterior purificação. Rendimento: 90%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, mistura de confôrmeros,) δ: 6,56 (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 ¹³C (100 MHz, CDCl₃, mistura de confôrmeros) 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.

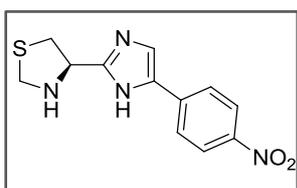
6.3 (R)-TERC-BUTIL-4-(5-(4-NITROFENIL)-1H-IMIDAZOL-2-IL) TIAZOLIDINA-3-CARBOXILATO (81)



O composto (79) (1,17 g, 5 mmol) foi adicionado a uma solução de Et₃N (0,8 mL, 5 mmol) em AcOEt (30 mL). 2-bromo-4'-nitro-acetofenona (1,22 g, 5mmol) foi então adicionada e a mistura permaneceu sob agitação por 24h. A reação foi então tratada com solução de NaHCO_{3(aq)} 5% (30 mL) e extraída com AcOEt. A fase orgânica foi então lavada com H₂O, seca com Na₂SO₄ e evaporada. O resíduo foi recristalizado em AcOEt/Hexano, obtendo-se o produto na forma de um sólido branco. Ao resíduo (80) (0,79g, 2 mmol), foi adicionado NH₄Cl (0,70g, 20 mmol) em tolueno (20 mL). A mistura foi refluxada em sistema Dean-Stark por 19 horas. Após, a reação foi despejada em água. A fase orgânica foi extraída com solução saturada de NaHCO₃ e H₂O, seca com Na₂SO₄ e evaporada. Produto utilizado sem posterior purificação. Rendimento: 78%

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 11,9-10,9 (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 50 (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.

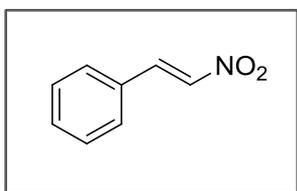
6.4 (R)-4-(5-(4-NITROFENIL)-1H-IMIDAZOL-2-IL)TIAZOLIDINA (71)



Uma solução de TFA (2 mL) em AcOEt (2 mL) foi adicionada ao composto (81) a ser desprotegido (1 mmol). À mistura foi agitada à temperatura ambiente e acompanhada por CCD. Após 1 à 2 horas, 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. Rendimento: 95%.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,30 (sl, 1H); 8,21 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 8,01 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 7,86 (s, 1H); 4,5 (m, 1H); 4,28-4,10 (2d, 2H); 3,33 (dd, $J = 11,2; 8,4$ Hz, 1H); 3,15 (dd, $J = 11,1; 6,3$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) δ : 149,5; 145,5; 142,1; 138,1; 125; 124,5; 117,2; 62,2; 54,3; 37,6.

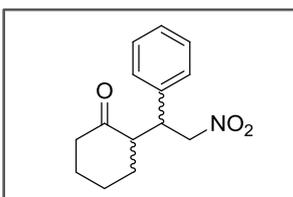
6.5.1 (E)-(2-NITROVINIL) BENZENO (51)



Em um balão, adicionar nitrometano (25 mmol, 1,34 mL), metanol (5 mL) e benzaldeído (25 mmol, 2,55 mL). Manter sistema sob agitação e banho de gelo, até que se chegue à uma temperatura abaixo de 15 °C. Após, adicionar NaOH 5M (6,1 mL), mantendo à temperatura sempre abaixo de 15 °C. Completada a adição da solução básica, deixar mistura agitando por mais 20 minutos, e solubilizar precipitado em água. Verter solução em um béquer contendo 122 mL de HCl 5M. A mistura foi então extraída em diclorometano (2 x, 100 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas em H_2O , secas com Na_2SO_4 , filtradas e rotaevaporadas. Produto purificado em coluna cromatográfica (sílica) utilizando Hexano:AcOEt (9:1) como eluente.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,04 (d, 1H, $J = 13,7$ Hz); 7,62 (d, 1H, $J = 13,7$ Hz); 7,60-7,45 (m, 5H).

6.6. 2-(2-NITRO-1-FENILETIL) CICLOHEXANONA (73)



A um balão monotubado se adiciona ciclohexanona (1 mL, 10 mmol), pirrolidina (0,82 mL, 10 mmol) e em seguida o nitroalcano correspondente (10 mmol). Por fim, se adiciona 2 gotas de ácido sulfúrico, e a mistura permanece sob agitação vigorosa à temperatura ambiente durante 30 minutos. Ao fim da reação, adiciona-se $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$. Segue extração com diclorometano (3x 15mL) e as fases orgânicas são agrupadas, secas com Na_2SO_4 , filtradas e rotaevaporadas. O produto é então purificado em coluna cromatográfica de sílica, utilizando como eluente uma mistura Hexano:AcOEt (8:2). Produto sólido. Rendimento: 51%. Seletividade 10:1 (*Syn:Anti*). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ): 7,53-7,23 (m, 3H); 7,19-7,06 (m, 2H); 4,95 (dd, $J = 11,2$ Hz; 4,5 Hz, 1H); 4,56 (dd, $J = 12,3$ Hz; 9,9 Hz, 1H); 3,94 (*anti*) (m, 1H); 3,68 (*syn*) (dt, $J = 4,5$ Hz; 9,9 Hz, 1H); 2,67 (ddd, $J = 12$ Hz; 8,6 Hz; 8,0 Hz, 1H); 2,45-2,20 (m, 2H); 2,10-2,04 (m, 1H); 1,78-1,41 (m, 4H); 1,20-1,05 (m, 1H). A pureza óptica foi determinada por HPLC utilizando coluna Chiralpak ASH (hexano/ isopropanol 75:25), 254 nm, fluxo de 1,0 mL/min, tempo de retenção (*syn*): 7,85 minutos (73a) e 11,93 minutos (73b).

6.7. PROCEDIMENTO GERAL PARA AS REAÇÕES DE ADIÇÃO ASSIMÉTRICA DE MICHAEL ORGANOCATALISADAS

A um balão, se adiciona ciclohexanona, organocatalisador, ácido benzóico, e o solvente correspondente. À mistura permanece sob agitação por 20 minutos, e então é adicionado β -nitroestireno. Ao fim da reação adiciona-se $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$. Segue extração com diclorometano (3x 15mL) e as fases orgânicas são agrupadas, secas com NaSO_4 , filtradas e rotaevaporadas. O produto é então purificado em coluna cromatográfica de sílica, utilizando como eluente uma mistura Hexano:AcOEt (8:2).

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. Cap. 6, p. 189-241.
- [2] LIMA, V. L. E. Os fármacos e a quiralidade: uma breve abordagem. **Química Nova**, v. 20, n. 6, p. 657-663, 1997.
- [3] NGUYEN, L. A. et al. Chiral Drugs: An Overview. **International Journal of Biochemical Science**, v. 2, n. 2, p. 85-100, 2006.
- [4] FINEFIELD, J. M. et al. Enantiomeric Natural Products: Occurrence and Biogenesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 51, n. 20, p. 4802-4836, 2012.
- [5] NJARÖRSON, J. T. et al. Top 200 Pharmaceutical Products by US Retail Sales in 2012. Disponível em: <<http://njardarson.lab.arizona.edu/content/top-pharmaceuticals-poster>>. Acesso em: 5 nov. 2016.
- [6] BRAGA, A. L.; LÜDTKE, D. S.; SCHNEIDER, P. H.; ANDRADE, L. H.; PAIXÃO, M. W. Catálise assimétrica no Brasil: Desenvolvimento e potencialidades para o avanço da indústria química brasileira. **Química Nova**, v. 36, n. 10, p. 1591-1599, 2013.
- [7] GAL. J. The discovery of biological enantioselectivity: Louis Pasteur and the fermentation of tartaric acid, 1857 - A review and analysis 150 yr later. **Chirality**, v. 20, n. 1, p. 5-19, 2007.
- [8] REETZ, M. T. Biocatalysis in Organic Chemistry and Biotechnology: Past, Present, and Future. **Journal of American Chemical Society**, v. 135, n. 34, p. 12480-12496. 2013.
- [9] CROWLEY, M. L.; TROST, B. M. **Application of Transition Metal Catalysis in Drug Discovery and Development**. 1 ed. New York: Wiley and Sons, 2012
- [10] CARDELLINI, L. Synthesizing a Life: An Interview with Carl Djerassi. **Journal of Chemical Education**, v. 88, n. 10, p. 1366-1375, 2011.

- [11] ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C **Green Chemistry: Theory and Practice**, New York, Oxford University Press, 1998, p.30.
- [12] SCHREINER, P. R., WENDE, R. C. Evolution of asymmetric organocatalysis: multi- and retrocatalysis. **Green Chemistry**, v. 14, p. 1821-1849, 2012.
- [13] DALKO, P. I.; MOISAN, L. In the Golden Age of Organocatalysis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, n. 39, p. 5138-5175, 2004.
- [14] IKEMOTO, T. et al. Research and Development of an Efficient Synthesis of a Key Building Block for Anti-AIDS Drugs by Diphenylprolinol-Catalyzed Enantio- and Diastereoselective Direct Cross Aldol Reaction. **Organic Process Research & Development**, v. 20, n. 9, p. 1615-1620, 2016.
- [15] MELCHIORRE, P. M. et al. Asymmetric Aminocatalysis—Gold Rush in Organic Chemistry. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 47, n. 33, p. 6138-6171, 2008.
- [16] TORRES, R. R. **Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes**. 1. ed. Southampton: Wiley, 2013. Cap. 1, p. 1-10.
- [17] HAJOS, Z. G.; PARRISH, D. R. German Patent DE 2102623, 1971
- [18] EDER, U.; SAUER, G. R.; WIECHART, R. New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 10, p. 496-497, 1971.
- [19] COREY, E. J. HUANG, A. X. A Short Enantioselective Total Synthesis of the Third-Generation Oral Contraceptive Desogestrel. **Journal of American Chemical Society**, v. 121, p. 710-7134, 1999.
- [20] LIST, B.; LERNER, R. A.; BARBAS III, C. F. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. **Journal of American Chemical Society**, v. 122, p. 2395-2396, 2000.
- [21] MACMILLAN, D. W. C. The advent and development of organocatalysis. **Nature**, v. 455, p. 304-308, 2008.

- [22] RAMBO, R. S. **Desenvolvimento de metodologias organocatalíticas para obtenção de adutos de Aldol e Diels-Alder**. 2014. 262 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.
- [23] HOUK, K. N.; BAHMANYAR, S. Transition States of Amine-Catalyzed Aldol Reactions Involving Enamine Intermediates: Theoretical Studies of Mechanism, Reactivity, and Stereoselectivity. **Journal of American Chemical Society**, v. 123, p. 11273-11283, 2001.
- [24] NORTHROP, A. B.; MACMILLAN, D. W. C. Two-step synthesis of carbohydrates by selective aldol reactions. **Science**, v. 305, p. 1752-1755, 2004.
- [25] MACMILLAN, D. W. C. et al. Enantioselective Organocatalytic Singly Occupied Molecular Orbital Activation The Enantioselective α -Enolization of Aldehydes. **Journal of American Chemical Society**, v. 129, p. 7004-7005, 2007.
- [26] JACOBSEN, E. N. et al. A General Catalyst for the Asymmetric Strecker Reaction. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 39, n. 7, p. 1279-1281.
- [27] JACOBSEN, E. N. et al. Enantioselective Thiourea-Catalyzed Additions to Oxocarbenium Ions. **Journal of American Chemical Society**, Cambridge v. 130, p. 7198-7199, 2008.
- [28] NICEWICZ, D. A.; MACMILLAN, D. W. C. Merging photoredox catalysis with organocatalysis: the direct asymmetric alkylation of aldehydes. **Science**, v. 322, p. 77-80, 2008.
- [29] SHIBASAKI, M.; YOSHIKAWA, N. Lanthanide Complexes in Multifunctional Asymmetric Catalysis. **Chemical Reviews**, v. 102, n. 6, 2002.
- [30] TAKEMOTO, Y. et al. Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts. **Journal of American Chemical Society**, v. 125, n. 42, p. 12672-12673, 2003.
- [31] BORTOLINI, O. et al. Silica-supported 5-(pyrrolidin-2-yl)tetrazole: development of organocatalytic processes from batch to continuous-flow conditions. **Green Chemistry**, v. 14, p. 992-1000, 2012.

- [32] PUGLISI, A. et al. Novel carbohydrate-based bifunctional organocatalysts for nucleophilic addition to nitroolefins and imines. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 9, p. 3295-3302, 2011.
- [33] DU, D.; HE, H. Organocatalytic Enantioselective Strecker Reaction of Imines Containing a Thiazole Moiety by Using a Chinchona-Based Squaramide Catalyst. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2014, n. 28, p. 6190-6199.
- [34] POON, T. The Michael Reaction. **Journal of Chemical Education**, v. 79, n. 2, p. 264-267, 2002.
- [35] WYNBERG, H.; HELDER, R. Asymmetric induction in the alkaloid-catalysed Michael reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 16, n. 46, p. 4057-4060, 1975.
- [36] WANG, W.; Z, Y. Recent advances in organocatalytic asymmetric Michael reactions. **Catalysis Science & Technology**, v. 2, p. 42-53, 2012.
- [37] BARBAS III, C. F.; SYED, T. B. Thiourea-catalyzed highly enantio- and diastereoselective additions of oxindoles to nitroolefins: application to the formal synthesis of (+)-physostigmine. **Journal of American Chemical Society**, v. 131, n. 25, p. 8758-8759, 2009.
- [38] ONU, N. **The Nitro Group in Organic Synthesis**. 1. ed. New York: Wiley-VCH, 2001. 392 p.
- [39] CHEN, K. et al. Morita–Baylis–Hillman (MBH) Reaction Derived Nitroallylic Alcohols, Acetates and Amines as Synthons in Organocatalysis and Heterocycle Synthesis. **The Chemical Record**, v. 17, p. 1-20, 2017.
- [40] TSOGOEVA, S. B. et al. New highly enantioselective thiourea-based bifunctional organocatalysts for nitro-Michael addition reactions. **Catalysis Today**, v. 121, n. 1-2, p. 151-157, 2007.
- [41] FERINGA, B. L.; WANG, J. Dynamic Control of Chiral Space in a Catalytic Asymmetric Reaction Using a Molecular Motor. **Science**, v. 331, p. 1429-1432, 2011.
- [42] JACOBY, C. G. **Síntese de compostos imidazol-tiazolidina e sua aplicação como organocatalisadores em reações aldólicas estereosseletivas**. 2016. 84 f.

Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

[43] BRAGA, A. et al. First Generation cysteine- and methionine-derived oxazolidine and thiazolidine ligands for palladium-catalyzed asymmetric allylations. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 2715-2722, 2004.

[44] BRAIBANTE, M. E. F.; BRAIBANTE, H. S.; COSTENARO, E. R. The use of Curtius rearrangement in the synthesis of 4-aminothiazolidines. **Synthesis**, v. 6, p. 943-946, 1999.

[45] MATSOUKAS, J. et al. One pot synthesis and conformation of N-t-butyloxycarbonyl, *o*-phenacyl derivatives of proline and other secondary amino acids. **Tetrahedron**, v. 46, n. 2, p. 565-576, 1990.

[46] SCHINAZR, R. F. et al. Synthesis and evaluation of non-dimeric HCV NS5A inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, p. 2031-2034 2013.

[47] Kocienski, P.J. **Protecting Groups**. 3. ed. New York: Thieme. 2005. 679 p.

[48] YAN, G. et al. Recent advances in the synthesis of nitroolefin compounds. **Organic & Biomolecular Chemistry**, vol. 12, p. 6049-6058, 2014.

[49] TANG, Y. et al. Pyrrolidine-thiourea as a bifunctional organocatalyst: highlyenantioselective michael addition of cyclohexanone to nitroolefins. **Organic Letters**, v. 8, n. 14, p. 2901-2904, 2006.

[50] HAN, J. et al. Role of Hydrogen-Bonding Acceptors in Organo-Enamine Catalysis. **Chemistry A European Journal**, v. 21, n. 33, p. 11687-11691, 2015.

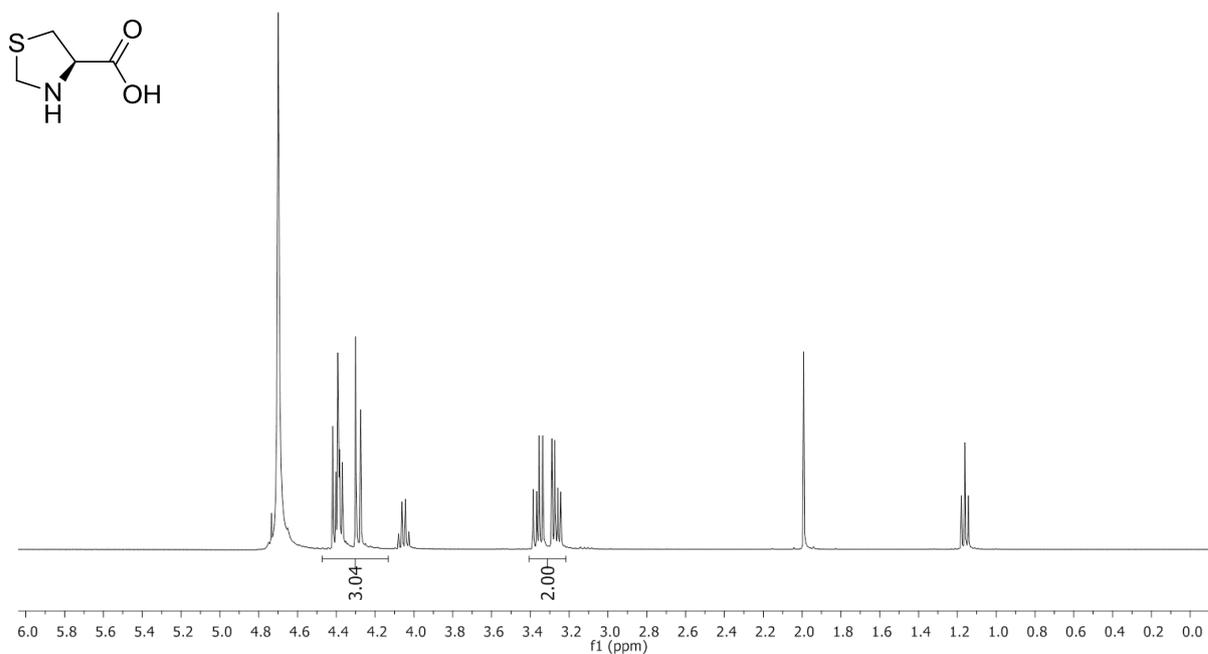
[51] SIMON, M. O.; L, C. H. Green chemistry oriented organic synthesis in water. **Chemical Society Reviews**, v. 41, p. 1415-1427, 2012.

[52] D, C. S. et al. Highly efficient primary amine organocatalysts for the direct asymmetric aldol reaction in brine. **Tetrahedron Asymmetry**, v. 20, p. 1419-1424, 2009.

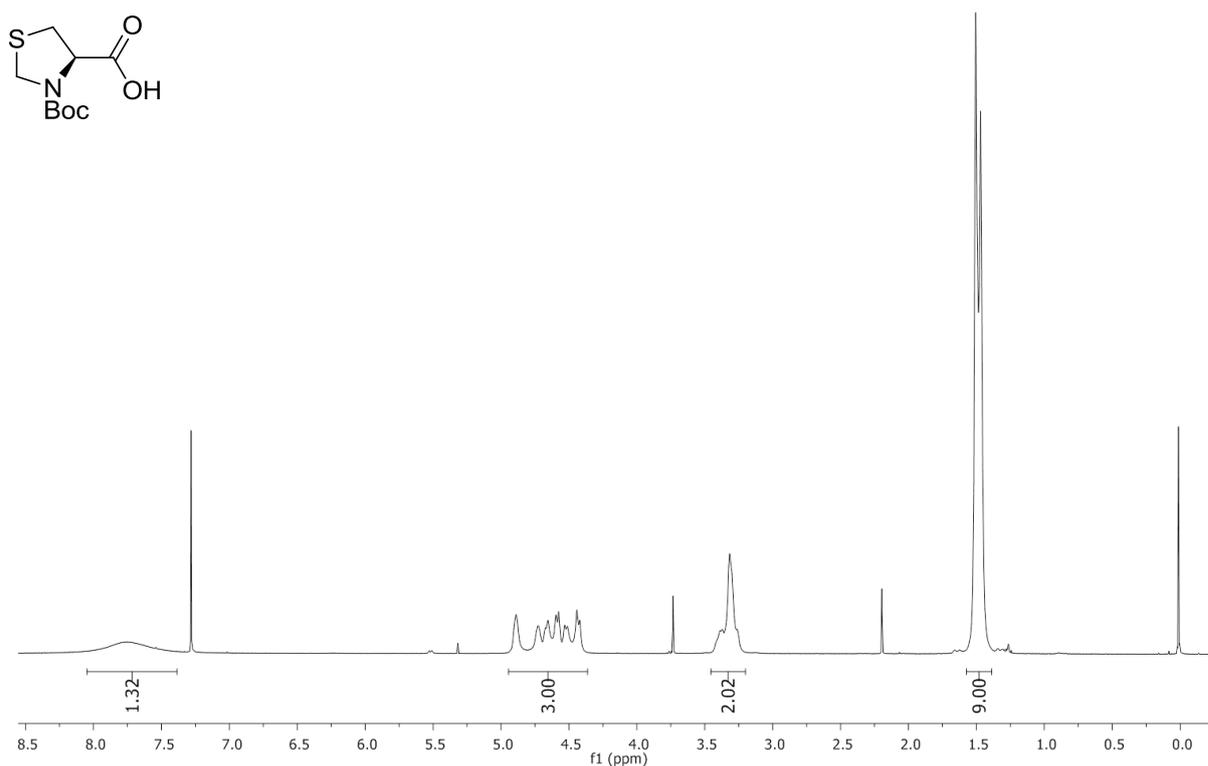
[53] BUTLER, B. G. et al. Anionic-Initiated Polymerization of β -Nitrostyrenes. **Journal of Polymer Science: Polymer Chemistry Edition**, v. 20, p. 937-959, 1978.

APÊNDICE

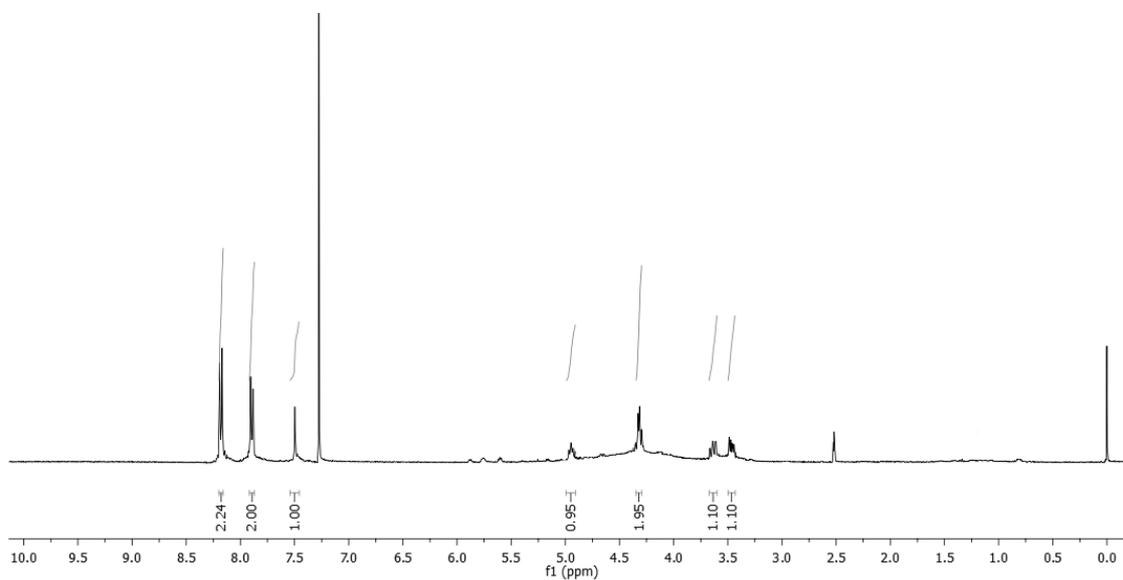
Anexo 1. Espectro de ^1H -RMN em D_2O (400 MHz) do composto (77).



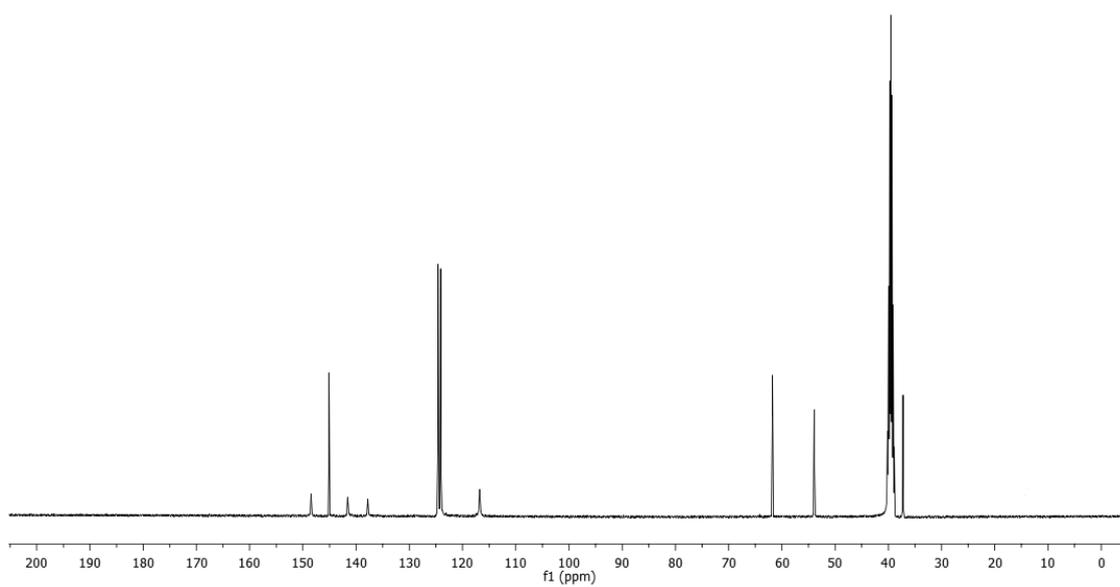
Anexo 2. Espectro de ^1H -RMN em CDCl_3 (400 MHz) do composto (78).



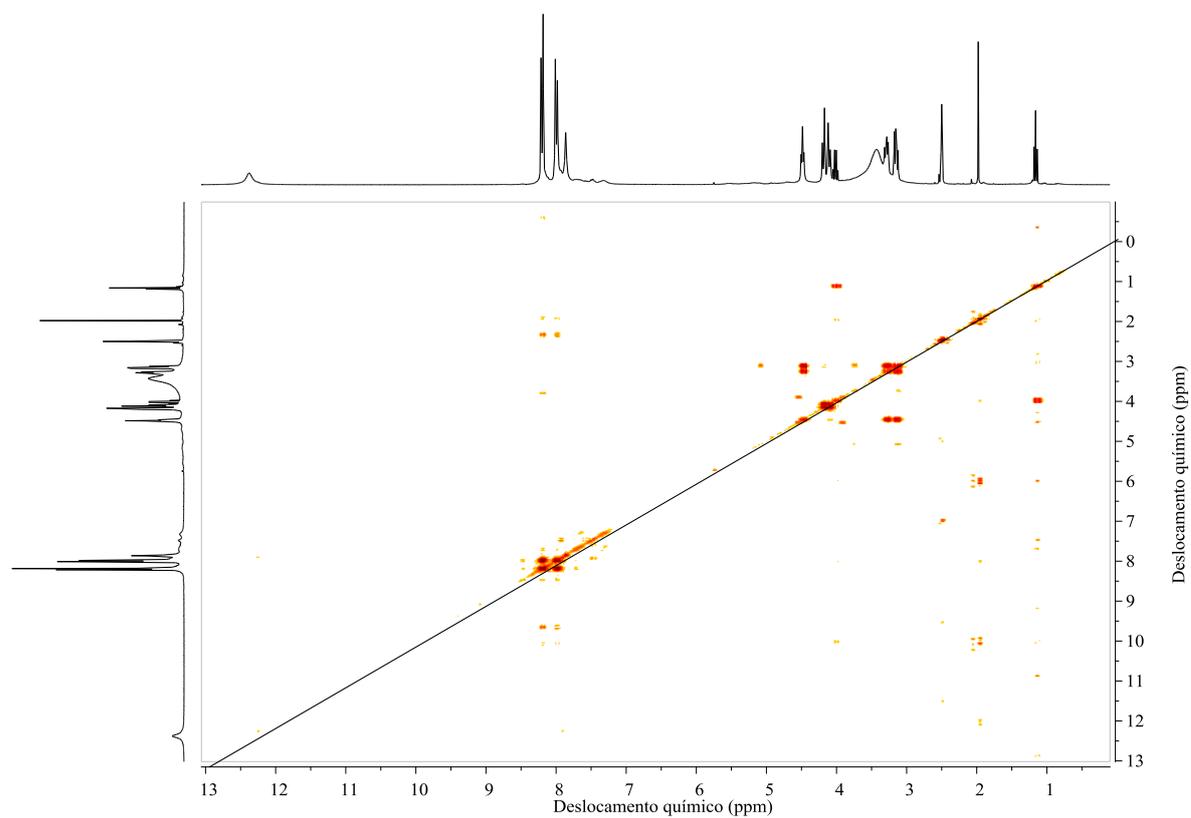
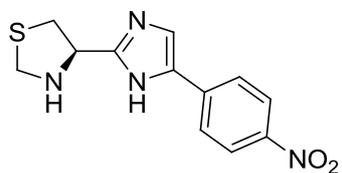
Anexo 3. Espectro de ^1H -RMN em CDCl_3 (400MHz) do composto (81)



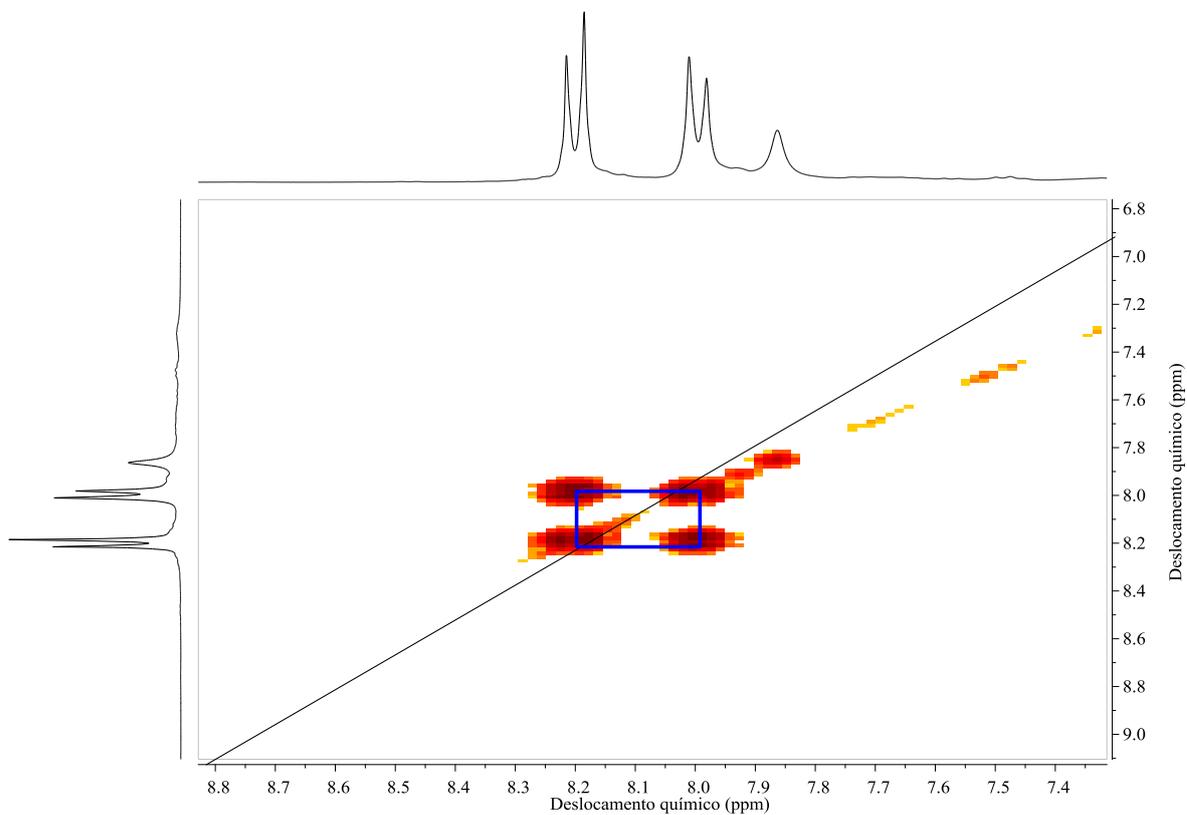
Anexo 4. Espectro de ^{13}C -RMN em CDCl_3 (100MHz) do composto (81)



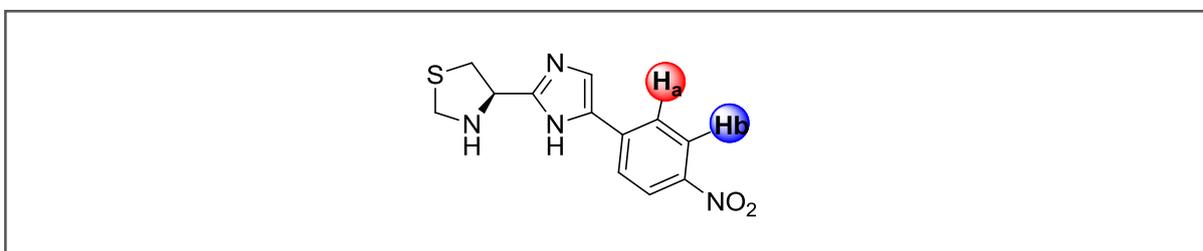
Anexo 5. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^1H COSY em DMSO- d_6 (400 MHz) do composto (71).



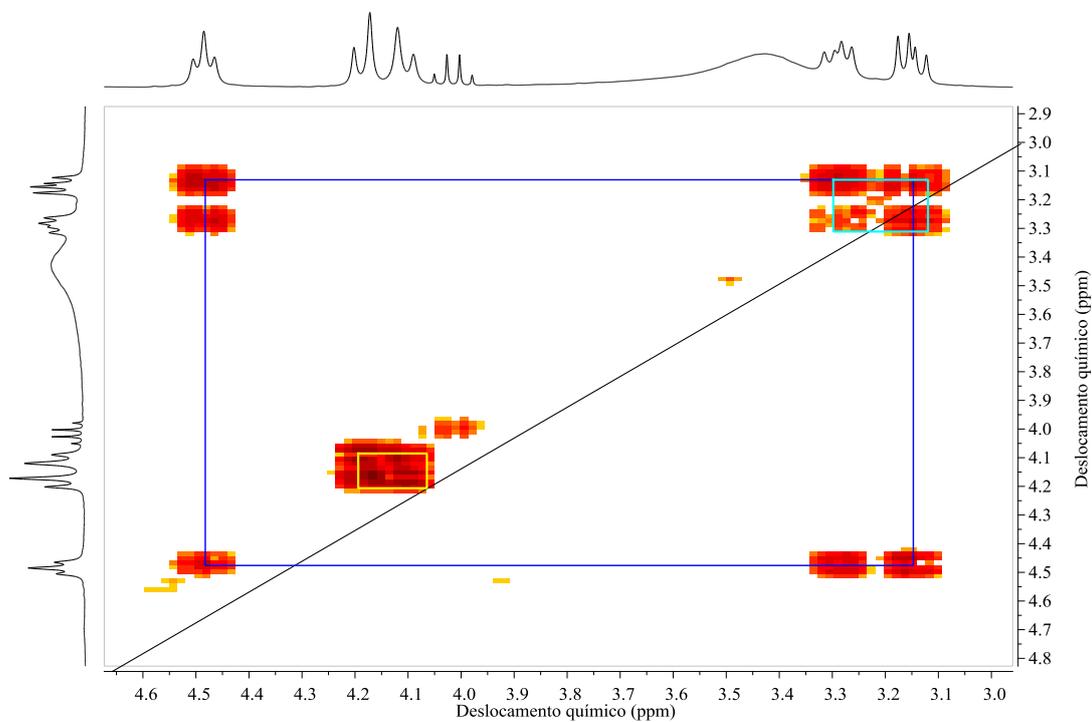
Anexo 6. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^1H COSY em DMSO-d_6 (400 MHz) do composto (71), ampliado na região de 7,50 ppm a 8,80 ppm.



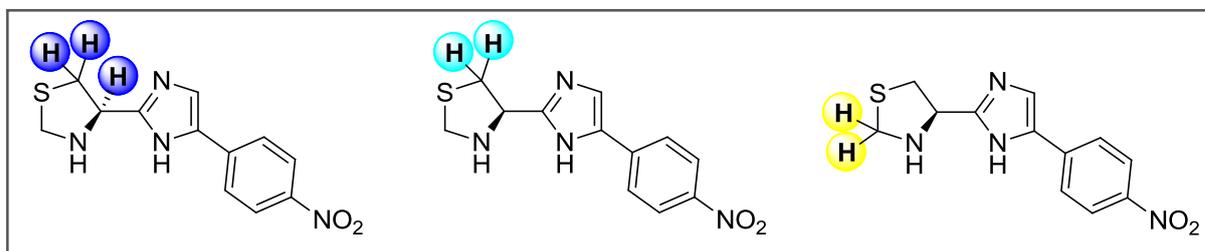
Correlação Observada no Anexo 4:



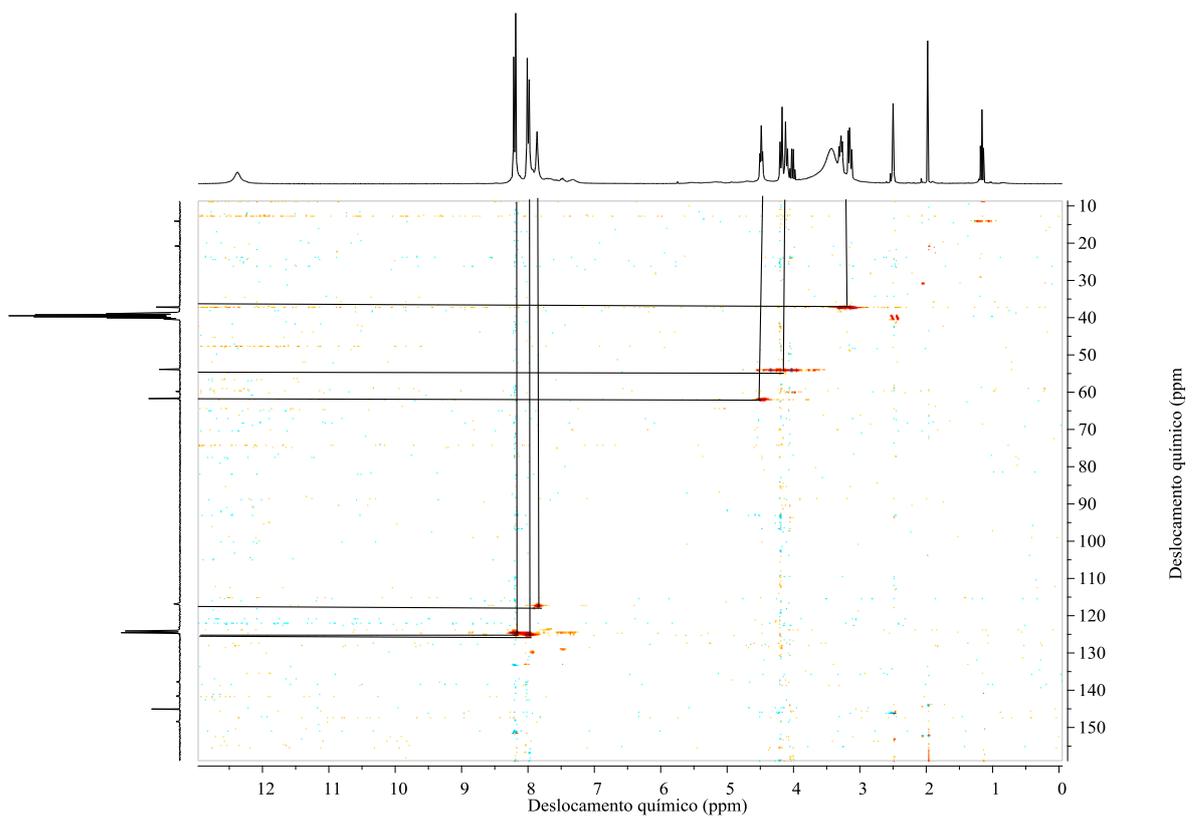
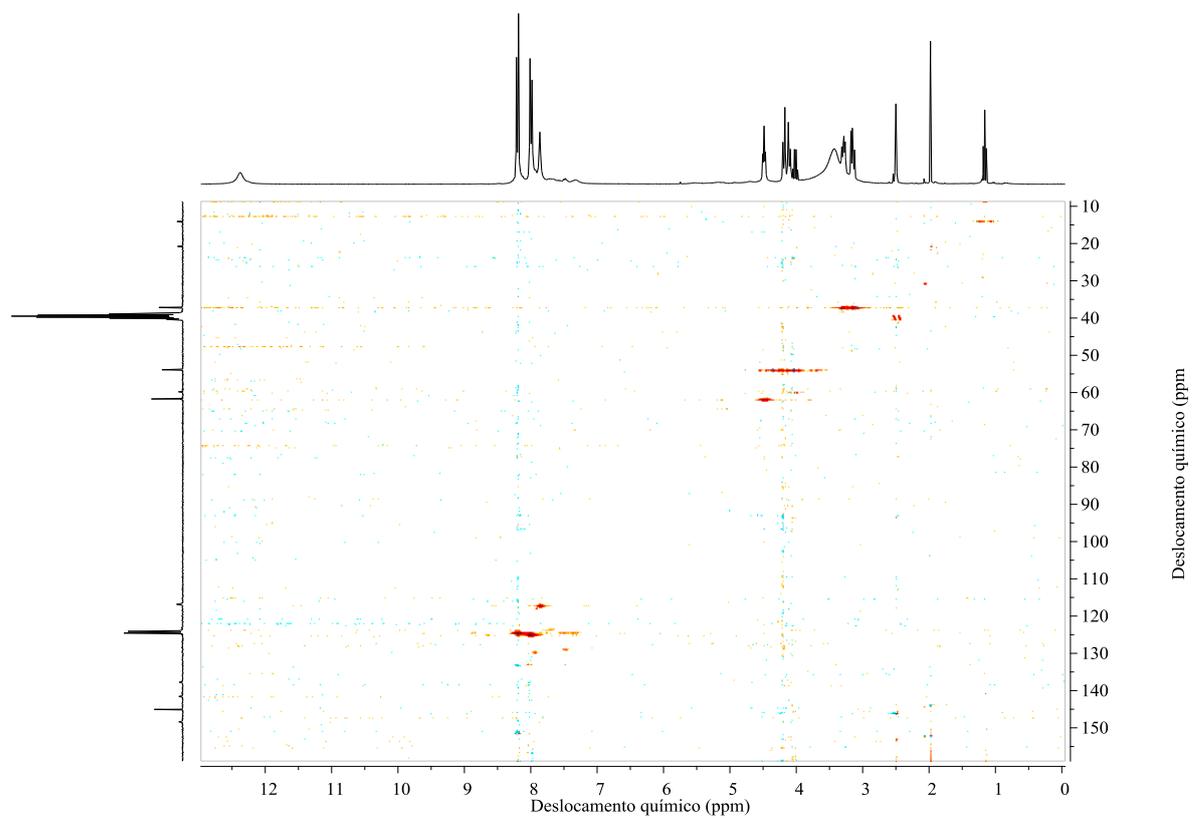
Anexo 7. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^1H COSY em DMSO-d_6 (400 MHz) do composto (71), ampliado na região de 4,50 ppm a 3,00 ppm.



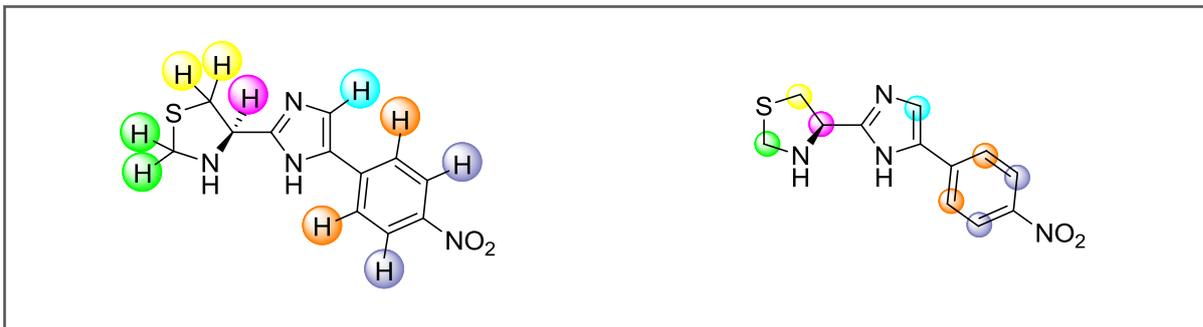
Correlações observadas no Anexo 5:



Anexo 8. Espectro de correlação bidimensional ^1H - ^{13}C HMQC em DMSO-d_6 do composto (71).

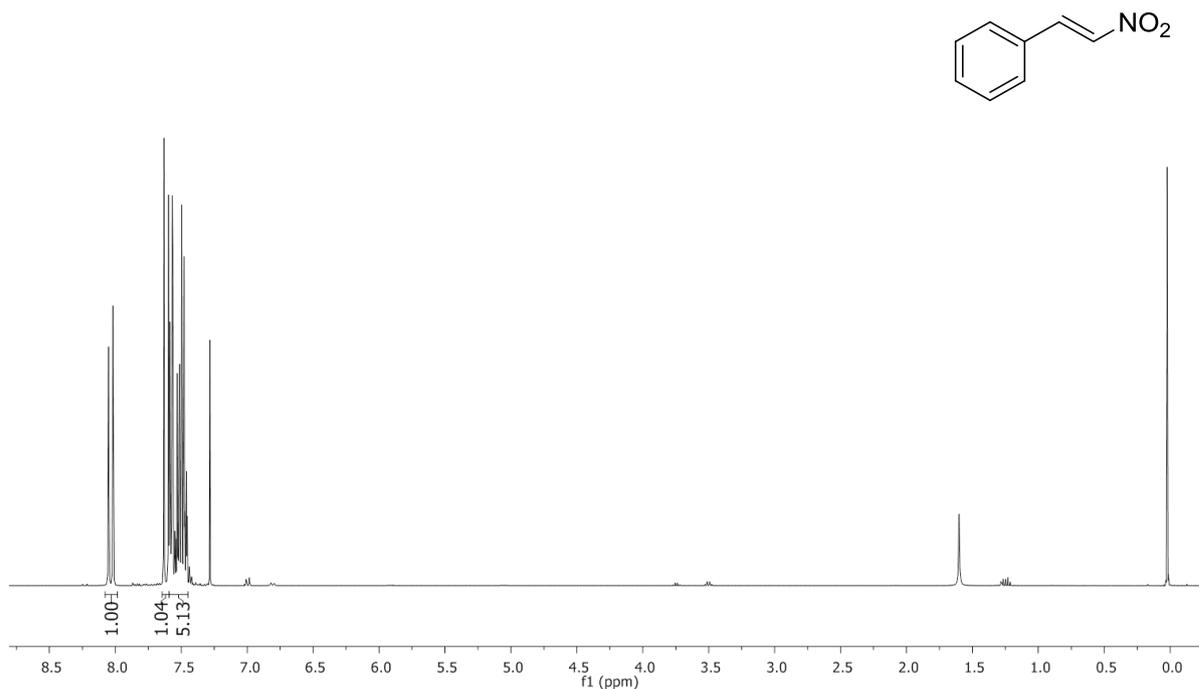


Correlações observadas no Anexo 8:

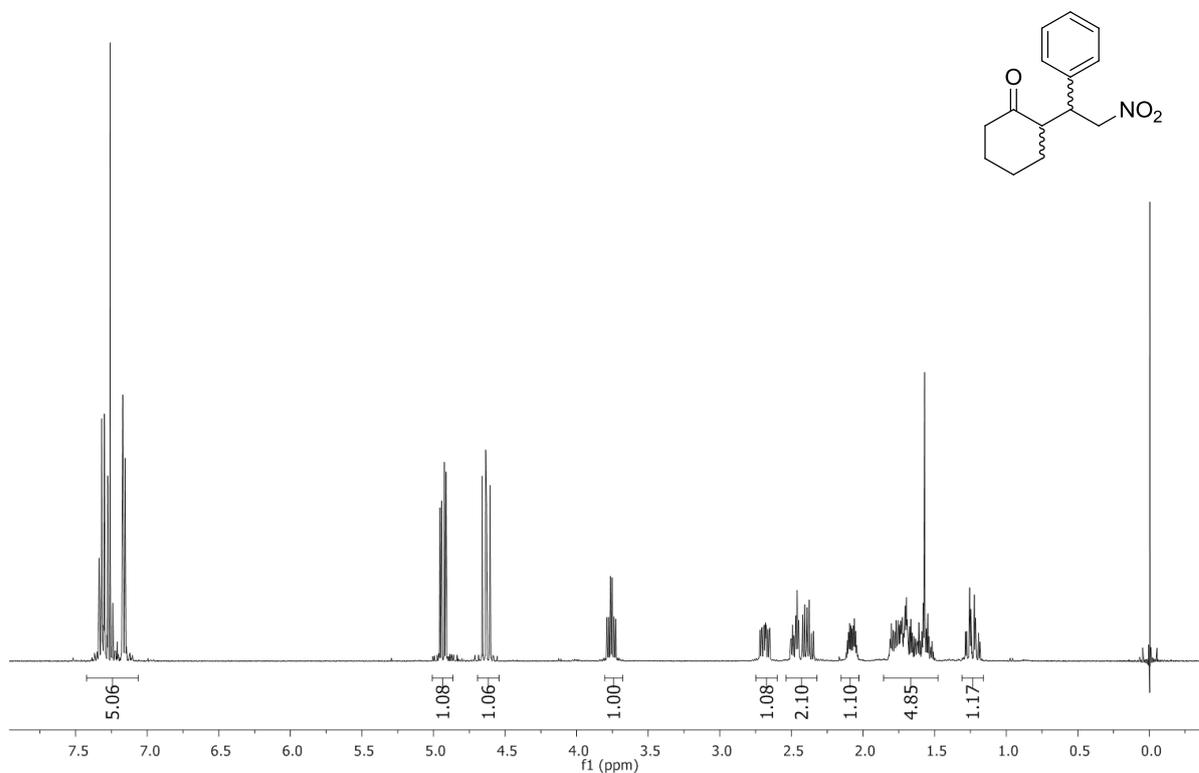


Também observa-se que os carbonos em 148, 145, 142 e 138 ppm não possuem hidrogênios vizinhos, comprovando assim o sinal dos carbonos quartenários presentes na porção fenila e no núcleo imidazólico.

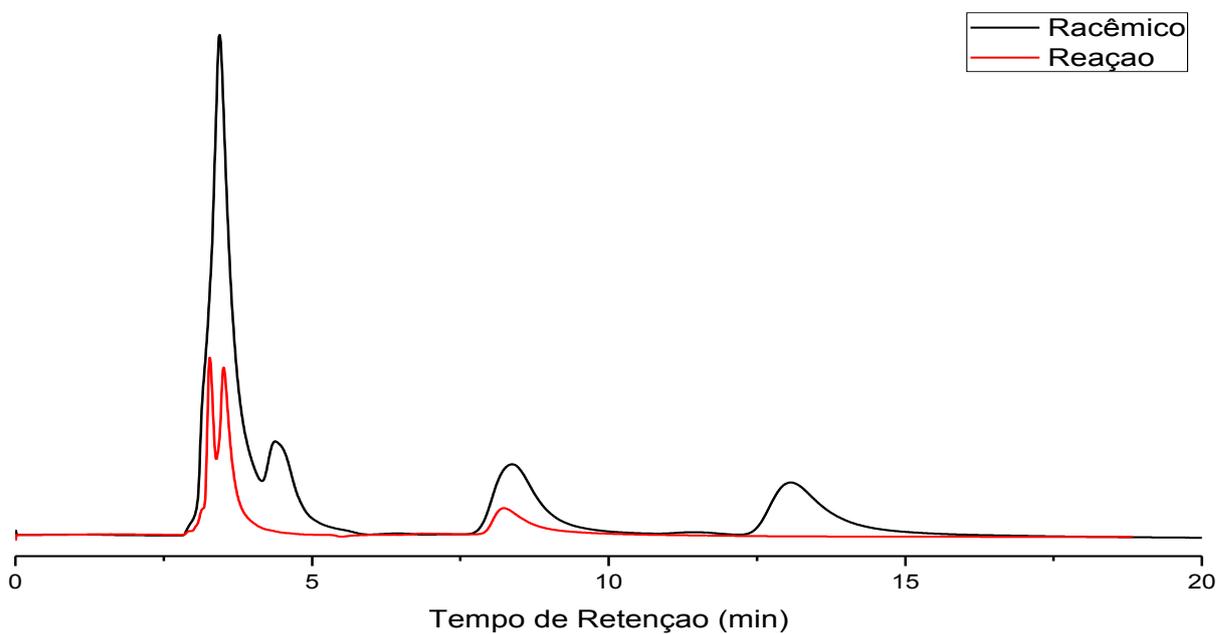
Anexo 9. Espectro de ^1H -RMN em CDCl_3 (400 MHz) do composto (51).



Anexo 10. Espectro de ^1H -RMN em CDCl_3 (400 MHz) do composto (73).



Anexo 11. Cromatograma de HPLC do composto (73) nas formas racêmica (preto) e após reação organocatalisada (vermelho).



Anexo 12. Mecanismo proposto para reação de ciclização amoniacal de fenacil ésteres.

