

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA

CAROLINE GROSS JACOBY

**SÍNTESE DE NOVOS ORGANOCATALISADORES TIAZOLIDINA-IMIDAZOL  
PARA APLICAÇÃO EM REAÇÕES ASSIMÉTRICAS**

Porto Alegre, 2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA

CAROLINE GROSS JACOBY

**SÍNTESE DE NOVOS ORGANOCATALISADORES TIAZOLIDINA-IMIDAZOL  
PARA APLICAÇÃO EM REAÇÕES ASSIMÉTRICAS**

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, 2013

Ao meu amor, Tales, que é meu exemplo, meu colo, meu ânimo, minha vida.

Agradeço ao Prof. Paulo Henrique Schneider, pela paciência, carinho, dedicação e eficiência com os quais conduziu minha orientação, e por ser meu exemplo de pesquisador.

Ao Raoní Scheibler Rambo, por fazer eu me apaixonar pelo mundo da organocatálise e por me disponibilizar, gentilmente, todo o seu conhecimento.

Aos colegas e amigos do LaSOMI, em especial à Helena (e ao Bem), à Juliana, ao Guilherme, ao Sérgio e ao Eric, pelo apoio e pelas conversas. Ao professor Aloir Antônio Merlo pelas aulas de química, fossem elas formais ou durante um café no corredor.

Ao meu marido, Tales, por absolutamente tudo, e principalmente por estar ao meu lado durante esses anos todos. Sem você, nada disso seria possível.

Aos meus pais, Mara e Sérgio, e a toda a minha família, que em cada atitude me fez ser quem sou. Obrigada pelo apoio, pelo amor e principalmente por entender minhas ausências durante esses cinco anos.

Aos meus amigos, os que passaram e os que ficaram, pelas conversas e risadas, e por ouvir meus constantes desabafos durante esse semestre.

Aos técnicos do Instituto de Química, pelas análises realizadas de forma sempre eficiente. Ao Instituto de Química e a UFRGS, pela infraestrutura oferecida.

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

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

“Maravilhar-se é o primeiro passo para um descobrimento.”

(Louis Pasteur)

## RESUMO

A obtenção de compostos enantiomericamente puros é de grande interesse industrial, devido às diferentes propriedades, principalmente quanto a atividade biológica, que dois estereoisômeros podem apresentar. Neste contexto, muitos grupos voltaram sua pesquisa para a síntese de organocatalisadores, pequenas moléculas orgânicas capazes de catalisar reações orgânicas assimétricas.

Neste trabalho, partindo-se de reagentes de fácil acesso e utilizando uma rota sintética bastante simples, foi sintetizado um novo composto tiazolidina-imidazol com potencial atividade catalítica. A fim de se investigar a relação entre a estrutura dos diferentes núcleos do organocatalisador e a sua atividade, foram também sintetizados análogos com o anel pirrolidínico ou com o substituinte bromo na porção fenila.

A caracterização dos compostos foi realizada por análises de RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  e RMN-2D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ .

## LISTA DE ABREVIATURAS

$^{13}\text{C}$ RMN	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
$^1\text{H}$ RMN	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
Boc	<i>t</i> -Butoxicarbonil
<i>c</i>	Concentração de soluto (g/100 mL)
COSY	Correlation Spectroscopy
d	Dubleto
DCM	Diclorometano
dd	Duplo dubleto
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
<i>e.e.</i>	Excesso enantiomérico
g	Gramma
h	Hora
HOMO	High Occupied Molecular Orbital
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
m	Multiplete
M	Molar

mL	Mililitro
PMP	<i>p</i> -metóxfenil
ppm	Parte por milhão
<i>r.d.</i>	Razão diastereoisomérica
s	Singleto
sat.	Saturada
sl	Sinal largo
SOMO	Single Occupied Molecular Orbital
t	Tripleto
t. a.	Temperatura ambiente
TMS	Tetrametilsilano
$\delta$	Deslocamento químico

## LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1 – Reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert catalisada pela <i>L</i> -prolina .....	13
ESQUEMA 2 – Reação aldólica organocatalisada realizada por List e colaboradores .....	14
ESQUEMA 3 – Ativação de compostos carbonílicos via imínio .....	14
ESQUEMA 4 – Ativação de compostos carbonílicos via enamina .....	15
ESQUEMA 5 – Utilização de catalisador tiazolidina-carboxamida em adições aldólicas diretas .....	16
ESQUEMA 6 – Adição aldólica catalisada por tetrazol-pirrolidinas .....	17
ESQUEMA 7 – Reação de Mannich catalisada por tetrazol-pirrolidinas .....	17
ESQUEMA 8 – Reação de adição aldólica catalisada por prolilamida-triazóis .....	18
ESQUEMA 9 – Utilização de compostos imidazol-pirrolidinas como organocatalisadores .....	19
ESQUEMA 10 – Obtenção do ácido tiazolidínico .....	21
ESQUEMA 11 – Obtenção da tiazolidina Boc-protégida .....	21
ESQUEMA 12 – Obtenção do fenacil-éster <b>26</b> .....	22
ESQUEMA 13 – Método alternativo para obtenção do fenacil-éster .....	22
ESQUEMA 14 – Obtenção do composto <b>27</b> .....	22
ESQUEMA 15 – Rota alternativa para a obtenção do composto <b>27</b> .....	23
ESQUEMA 16 – Remoção do grupo Boc para obtenção do composto <b>22a</b> .....	23
ESQUEMA 17 – Proteção do aminoácido <i>L</i> -prolina .....	23
ESQUEMA 18 – Rota sintética para obtenção do composto <b>22b</b> .....	24
ESQUEMA 19 – Rota sintética para obtenção do composto <b>22c</b> .....	24

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Estrutura de compostos análogos à prolina .....	15
FIGURA 2 – Compostos naturais e drogas sintéticas contendo o anel imidazólico.....	18
FIGURA 3 – Estrutura dos potenciais catalisadores desejados .....	20
FIGURA 4 – Espectro de RMN $^1\text{H}$ em DMSO- $d_6$ (300 MHz) do composto <b>22a</b> ....	25
FIGURA 5 - Ampliação entre 8,0 e 7,0 ppm do espectro de RMN $^1\text{H}$ em DMSO- $d_6$ (300 MHz) do composto <b>22a</b> .....	26
FIGURA 6 - Ampliação entre 4,5 e 3,0 ppm do espectro de RMN $^1\text{H}$ em DMSO- $d_6$ (300 MHz) do composto <b>22a</b> .....	27
FIGURA 7 - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em DMSO- $d_6$ (400 MHz) do composto <b>22a</b> ...	27
FIGURA 8 – COSY $^{-1}\text{H}$ - $^1\text{H}$ em DMSO- $d_6$ (400 MHz) do composto <b>22a</b> .....	28

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>13</b>
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>20</b>
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>21</b>
4.1 SÍNTESE DO POTENCIAL ORGANOCATALISADOR TIAZOLIDINA-IMIDAZOL .	21
4.2 VARIAÇÃO DA ESTRUTURA DOS POTENCIAIS ORGANOCATALISADORES	23
4.3 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS OBTIDOS .....	25
<b>5 CONCLUSÕES</b> .....	<b>30</b>
<b>6 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL</b> .....	<b>31</b>
6.1 ÁCIDO ( <i>R</i> )-TIAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO ( <b>7</b> ) .....	31
6.2 ÁCIDO ( <i>R</i> )-3-( <i>TERC</i> -BUTOXICARBONIL)TIAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO ( <b>24</b> ) .....	31
6.3 ( <i>R</i> )-3- <i>TERC</i> -BUTIL 4-(2-OXO-2-FENILETIL) TIAZOLIDINA-3,4- DICARBOXILATO ( <b>26</b> ) .....	32
6.4 ( <i>R</i> )-3- <i>TERC</i> -BUTIL 4-(2-OXO-2-FENILETIL) TIAZOLIDINA-3,4- DICARBOXILATO ( <b>26</b> ) – MÉTODO ALTERNATIVO .....	32
6.5 ( <i>R</i> )- <i>TERC</i> -BUTIL 4-(5-FENIL-1H-IMIDAZOL-2-IL)TIAZOLIDINA-3- CARBOXILATO ( <b>27</b> ) .....	33
6.6 ( <i>R</i> )- <i>TERC</i> -BUTIL 4-(5-FENIL-1H-IMIDAZOL-2-IL)TIAZOLIDINA-3- CARBOXILATO ( <b>27</b> ) – MÉTODO ALTERNATIVO .....	33
6.7 ( <i>R</i> )-4-(5-FENIL-1H-IMIDAZOL-2-IL)TIAZOLIDINA ( <b>22a</b> ) .....	33
6.8 ÁCIDO ( <i>S</i> )-1-( <i>TERC</i> -BUTOXICARBONIL)PIRROLIDINA-2-CARBOXÍLICO ( <b>28</b> ) .....	34
6.9. ( <i>S</i> )-5-FENIL-2-(PIRROLIDIN-2-IL)-1H-IMIDAZOL ( <b>22b</b> ) .....	34
6.10 ( <i>R</i> )-4-(5-(4-BROMOFENIL)-1H-IMIDAZOL-2-IL)TIAZOLIDINA ( <b>22c</b> ) .....	35
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>36</b>
<b>APÊNDICES</b> .....	<b>39</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A obtenção de compostos enantiomericamente puros é de grande interesse industrial, visto que tais substâncias apresentam propriedades distintas, principalmente em sua ação biológica. Uma grande parte dos sítios receptores presentes no organismo reconhecem os substratos com uma geometria específica, fazendo com que diferentes estereoisômeros possam desencadear diferentes respostas biológicas.

Sendo assim, o desenvolvimento de metodologias para a síntese estereosseletiva de compostos orgânicos se tornou um dos grandes desafios da síntese orgânica. Vários grupos de pesquisa já relataram inúmeros métodos com essa finalidade, possibilitando a preparação de um grande número de compostos enantiomericamente enriquecidos. Dentre esses, a organocatálise ganha destaque por apresentar diversas vantagens, levando a ótimos resultados e demonstrando uma grande versatilidade.

O termo “organocatálise” foi criado para denominar a aceleração de reações químicas pelo uso de quantidades subestequiométricas de compostos orgânicos, sem a presença de quaisquer átomos metálicos. Essa metodologia se tornou um dos pilares da síntese assimétrica, sustentada pela diminuição de custo, tempo e energia, facilidade do procedimento experimental e geração de resíduos menos agressivos. Essas vantagens existem porque, primeiro, essas moléculas orgânicas, utilizadas como organocatalisadores, devem ser insensíveis à atmosfera de oxigênio e umidade, não necessitando de condições reacionais especiais. Além disso, diversos compostos orgânicos existem na natureza como um único enantiômero, tais como aminoácidos, açúcares e alcalóides, sendo facilmente acessíveis e tendo baixo custo. Por último, a maioria das substâncias utilizadas na organocatálise não apresentam toxicidade e são ambientalmente amigáveis, aumentando a segurança envolvida no processo.

Diversos compostos vêm sendo testados como organocatalisadores, buscando-se desenvolver ainda mais essa nova área de conhecimento. Destaca-se a exploração de derivados de aminoácidos naturais e de compostos que apresentam heterociclos em sua estrutura, os quais forneceram excelentes resultados tanto na catálise quanto na estereosseletividade das reações. Contudo, ainda existe a

necessidade do desenho e síntese de novos compostos que possam sanar as deficiências existentes ou aumentar a eficiência e a seletividade em certas reações. Além disso, diversas classes de compostos com grande potencial dentro da síntese assimétrica foram pouco explorados na organocatálise. Dentre estes, podemos citar o núcleo tiazolidínico, análogo da prolina.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O primeiro exemplo de reação organocatalisada estereosseletiva foi reportado em 1912 por Bredig e Fiske, em que foi obtida uma pequena estereosseletividade na síntese de cianoidrinas catalisada por alcaloides (SONG, C.E., 2009).

Seis décadas depois, Hajos e Parrish (1974) e Eder, Sauer e Wiechert (1971) publicaram a primeira reação aldólica organocatalisada altamente enantiosseletiva, utilizando o aminoácido natural *L*-prolina como organocatalisador (Esquema 1). A reação, que ficou conhecida como reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert, levou ao produto com excelente rendimento (99%) e alto excesso enantiomérico (93%).

**Esquema 1** – Reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert catalisada pela *L*-prolina.

Mesmo assim, foi apenas com o trabalho de List, Lerner e Barbas III (2000), que a organocatálise surgiu como um importante método na síntese estereosseletiva. List utilizou a *L*-prolina e outros aminoácidos e seus derivados para catalisar uma série de reações aldólicas (Esquema 2), mostrando que o mecanismo da reação de Hajos-Parrish poderia ser estendido para outros tipos de transformações. Este fato despertou o interesse de diversos grupos de pesquisa, levando a um crescimento exponencial na área, com o surgimento de novos catalisadores e metodologias (MACMILLAN, D. W. C., 2008).

**Esquema 2** – Reação aldólica organocatalisada realizada por List e colaboradores.

Um fato crucial para o desenvolvimento da organocatálise foi a identificação de modos genéricos de ativação e reatividade dos catalisadores. Assim, utilizando-se plataformas já estabelecidas, foram criadas novas famílias de catalisadores, úteis em diversas reações assimétricas. Existem cinco principais modos de ativação bem determinados para reações organocatalisadas: 1) catálise via enamina; 2) catálise via imínio; 3) catálise via SOMO; 4) catálise via contra-íon e 5) catálise via ligação de hidrogênio (MACMILLAN, D. W. C., 2008). Dentre esses se destaca a aminocatálise, baseada na formação de enaminas e imínios, com reações catalisadas principalmente por aminas secundárias quirais.

A aminocatálise se assemelha bastante à catálise via ácido de Lewis, podendo ser utilizada nas reações tradicionalmente catalisadas por eles, como adições aldólicas, reações de Mannich, Michael, Diels-Alder e 1,3-dipolares (MELCHIORRE, P. et al., 2008). A ativação via imínio se baseia na formação reversível de um íon imínio com compostos carbonílicos  $\pi$ -conjugados, diminuindo a energia do orbital molecular desocupado de mais baixa energia (LUMO) e ativando a posição  $\beta$ -carbonila para uma adição nucleofílica (Esquema 3).

**Esquema 3** – Ativação de compostos carbonílicos via imínio.

A ativação via enamina, por outro lado, atua em compostos carbonílicos  $\pi$ -isolados, em que a formação do íon imínio aumenta a acidez dos hidrogênios  $\alpha$ -carbonílicos, levando à desprotonação do composto. A consequente formação da enamina provoca um aumento na energia do orbital ocupado de mais alta energia

(HOMO), elevando a nucleofilicidade da dupla ligação (Esquema 4). Estes organocatalisadores geralmente atuam de maneira bifuncional, uma vez que os compostos que atuam via enamina podem conter uma outra porção que ative o eletrófilo via ligação de hidrogênio.

**Esquema 4** – Ativação de compostos carbonílicos via enamina.

Heterociclos nitrogenados estão presentes em grande parte dos organocatalisadores já desenvolvidos, tendo a *L*-prolina recebido grande destaque nessa área (LIST, B., 2002). Análogos a ela, que também podem ser obtidos a partir de aminoácidos naturais (Figura 1), foram pouco explorados dentro da organocatálise.

**Figura 1** – Estrutura de compostos análogos à prolina.

A tiazolidina, anel de cinco membros que é derivado da *L*-cisteína, possui grande importância dentro da área medicinal (PANDEY, Y., 2011) e como ligante quiral na catálise assimétrica (BRAGA, A. L. et al., 2004, 2005). Além disso, nos raros exemplos existentes na organocatálise, ela apresenta excelentes resultados.

No primeiro trabalho de List (LIST, B.; LERNER, R. A.; BARBAS III, C. F., 2000), a tiazolidina já mostrou seu potencial ao gerar o aduto aldólico em rendimento e seletividade muito parecidos aos obtidos com a *L*-prolina (Tabela 1, entradas 1 e 2). Neste mesmo trabalho, List e colaboradores comprovaram a superioridade de aminas secundárias frente às primárias (Tabela 1, entrada 3).

**Tabela 1** – Aminoácidos e derivados testados por List e colaboradores na reação de adição aldólica entre acetona e *p*-nitrobenzaldeído.

<b>Entrada</b>	<b>Catalisador</b>	<b>Rendimento (%)</b>	<b>e.e. (%)</b>
1		68	76
2		67	73
3	(L)-His, (L)-Val, (L)-Tyr, (L)-Phe	<10	n.d.

Em 2010, nosso grupo de pesquisa publicou a síntese de tiazolidina-carboxamidas e sua utilização na organocatálise (RAMBO, R. S.; SCHNEIDER, P. H., 2010). Os compostos se mostraram versáteis e levaram ao produto de adição aldólica com excelentes rendimentos e excessos enantioméricos (Esquema 5).

**Esquema 5** – Utilização de catalisador tiazolidina-carboxamida em adições aldólicas diretas.

Além dos ciclos citados, heterociclos aromáticos (em especial os azóis) ganharam destaque nessa área ao longo do tempo. Azóis são bastante utilizados na química medicinal como bioisómeros de ácidos carboxílicos, pois retêm as propriedades dos ácidos enquanto proporcionam outras, como melhor solubilidade dos fármacos. O mesmo tipo de substituição foi realizada na organocatálise, apresentando resultados bastante relevantes.

Em 2004, o uso de tetrazol-pirrolidinas na catálise de reações assimétricas foi reportado por dois diferentes grupos de pesquisa. Hartikka e Arvidsson (2004)

apresentaram resultados preliminares do uso do composto na adição aldólica entre acetona e *p*-nitrobenzaldeído, obtendo ótimos rendimentos e bons excessos enantioméricos (Esquema 6).

**Esquema 6** – Adição aldólica catalisada por tetrazol-pirrolidinas.

Ley et al. (2004) comprovaram a versatilidade do catalisador, ao testar o mesmo também em reações de Mannich (Esquema 7) e nitro-Michael.

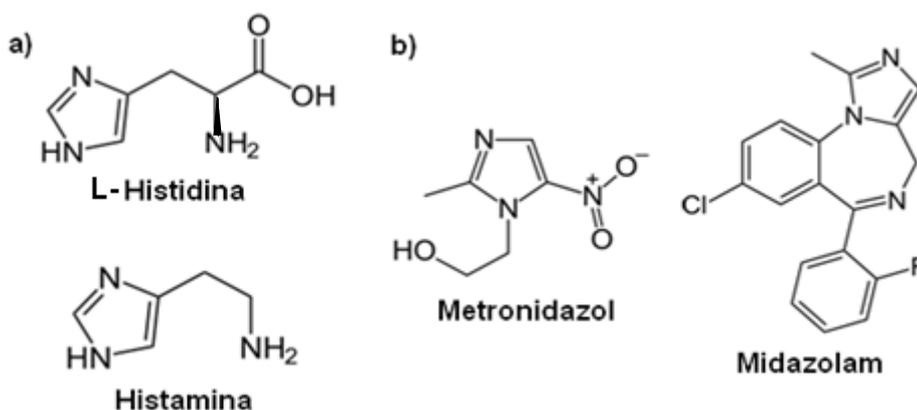
**Esquema 7** – Reação de Mannich catalisada por tetrazol-pirrolidinas.

Recentemente, prolilamida-triazóis também foram aplicados em reações aldólicas (LIU, Z.-T. et al., 2013), gerando o aduto com modestos excessos enantioméricos (Esquema 8).

**Esquema 8** – Reação de adição aldólica catalisada por prolilamida-triazóis.

O anel imidazólico, ainda pouco explorado na organocatálise, é um fragmento estrutural encontrado em diversos produtos naturais (Figura 2), como o aminoácido histidina, estando envolvido em vários processos metabólicos importantes. Esta classe de heterociclos é, assim, bastante explorada na área medicinal (Figura 2) (SHALINI, K.; SHARMA, P. K.; KUMAR, N., 2010), mas também utilizada na síntese de compostos orgânicos (VERMA, S. K.; ACHARYA, B. N.; KAUSHIK, M. P., 2010; ZENG, B.-B. et al., 2011; GUAN, X.-Y.; SHI, M., 2008).

**Figura 2** – Compostos naturais e drogas sintéticas contendo o anel imidazólico.



Reddy, Krishna e Rajasekhar (2007) reportaram a síntese de benzimidazol-pirrolidinas e sua aplicação em reações de adição de Michael e aldol (Tabela 2), mostrando que tanto os rendimentos quanto a seletividade da reação dependem da acidez do hidrogênio imidazólico, uma vez que este ativa o aldeído via ligação de hidrogênio.

**Tabela 2** – Utilização de benzimidazol-pirrolidinas na catálise da reação aldólica entre acetona e *p*-nitrobenzaldeído.

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

Recentemente, Li et al. (2012) utilizaram catalisadores imidazol-pirrolidinas para a síntese de ácidos isotetrônicos em emulsão (Esquema 9), sendo o primeiro e único trabalho que reporta essa classe de moléculas como organocatalisadores.

**Esquema 9** – Utilização de compostos imidazol-pirrolidinas como organocatalisadores.

### 3 OBJETIVOS

O objetivo do trabalho é a síntese de um novo composto tiazolidina-imidazol (Figura 3), com potencial aplicação como organocatalisador em reações assimétricas, como adição aldólica, reação de Michael e reação de Mannich. Pretende-se realizar variações na estrutura do composto para, posteriormente, identificar a importância dos diferentes núcleos e avaliar sua influência na atividade do catalisador.

**Figura 3** – Estrutura dos potenciais catalisadores desejados.

Pretende-se também caracterizar os compostos obtidos através de diversas técnicas espectroscópicas (RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  e RMN-2D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ).

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 SÍNTESE DO POTENCIAL ORGANOCATALISADOR TIAZOLIDINA-IMIDAZOL

A primeira etapa da síntese foi a ciclização do aminoácido natural *L*-cisteína (**23**), para formação do ácido tiazolidínico, que traria quiralidade e rigidez conformacional ao organocatalisador. O produto **7** foi obtido através da reação da *L*-cisteína com formaldeído em água (BRAGA, A. L. et al., 2002), com rendimento de 80% (Esquema 10).

**Esquema 10** – Obtenção do ácido tiazolidínico.

Fez-se então necessária a proteção do grupo amina do composto **7**, para a qual foi escolhido o grupo protetor Boc, tanto pela sua fácil inserção e remoção quanto pela resistência a meios básicos, que seriam utilizados posteriormente. A reação foi realizada em presença de base (solução aquosa de NaOH 1M) em 1,4-dioxano (BRAIBANTE, M. E. F.; BRAIBANTE, H. S.; COSTENARO, E. R., 1999), obtendo-se o produto **24** com um rendimento de 90% (Esquema 11).

**Esquema 11** – Obtenção da tiazolidina Boc-protégida.

Tendo em vista a obtenção do produto tiazolidina-imidazol, foi realizada a síntese do fenacil-éster **26**, utilizando-se Et<sub>3</sub>N em 1,4-dioxano (MATSOUKAS, J. et al., 1990), com rendimento de 65% (Esquema 12).

**Esquema 12 – Obtenção do fenacil-éster 26.**

Com a intenção de melhorar o rendimento, foi utilizada uma variação da metodologia (MATSOUKAS, J. et al., 1990), também com Et<sub>3</sub>N, mas utilizando AcOEt como solvente e aumentando o tempo reacional (Esquema 13). Assim, foi possível obter o produto **26** em altos rendimentos (90%).

**Esquema 13 – Método alternativo para obtenção do fenacil-éster.**

A etapa seguinte foi a de formação do núcleo imidazol (Esquema 14), utilizando NH<sub>4</sub>OAc em tolueno (SCHINAZI, R. F. et al., 2013). O produto ciclizado **27** foi obtido com 85% de rendimento.

**Esquema 14 – Obtenção do composto 27.**

Paralelamente, foi testada outra metodologia (XIONG, Y. et al., 2010), em que a primeira etapa se dá com a utilização de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em DMF onde o fenacil-éster não chega a ser isolado, e o produto de ciclização é obtido. Por essa rota, o produto **27** foi obtido com 60% de rendimento (Esquema 15).

**Esquema 15** – Rota alternativa para a obtenção do composto **27**.

O grupo Boc foi removido com solução 4,5 M de HCl em AcOEt (FALORNI, M. et al., 1995), gerando o catalisador final com rendimento de 90% (Esquema 16).

**Esquema 16** – Remoção do grupo Boc para obtenção do composto **22a**.

#### 4.2 VARIAÇÃO DA ESTRUTURA DOS POTENCIAIS ORGANOCATALISADORES

Na próxima etapa do trabalho, foram realizadas modificações na estrutura do potencial organocatalisador. Essa variação estrutural é importante porque, obtendo-se compostos com diferentes características estéricas e eletrônicas, pode-se posteriormente avaliar a relação estrutura-atividade dos compostos. Assim, foram sintetizados compostos utilizando o anel pirrolidínico ou contendo uma fenila substituída.

O aminoácido natural *L*-prolina, que já é cíclico, foi apenas submetido à reação de proteção com o grupo Boc (Esquema 17), utilizando-se Et<sub>3</sub>N em diclorometano, com rendimento de 50% (PETTIT, G. R. et al., 1994).

**Esquema 17** – Proteção do aminoácido *L*-prolina.

Os dois novos compostos foram então sintetizados de maneira análoga à molécula **22a**, porém sem a purificação dos intermediários. O composto **22b** (Esquema 18), contendo o núcleo pirrolidínico, foi obtido com rendimento de 55% sobre as três etapas.

**Esquema 18** – Rota sintética para obtenção do composto **22b**.

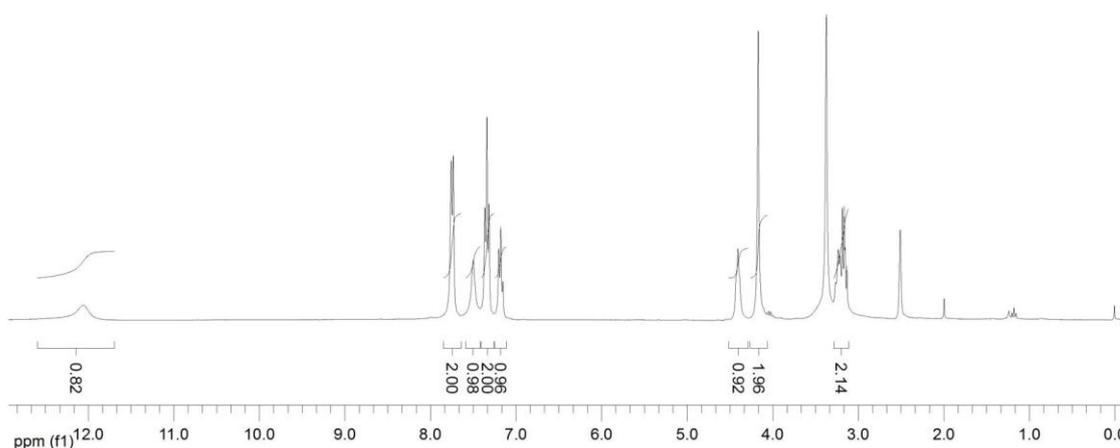
O composto **22c** (Esquema 19), que contém um substituinte bromo na porção fenila, também foi obtido com bons rendimentos (60%).

**Esquema 19** – Rota sintética para obtenção do composto **22c**.

### 4.3 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS OBTIDOS

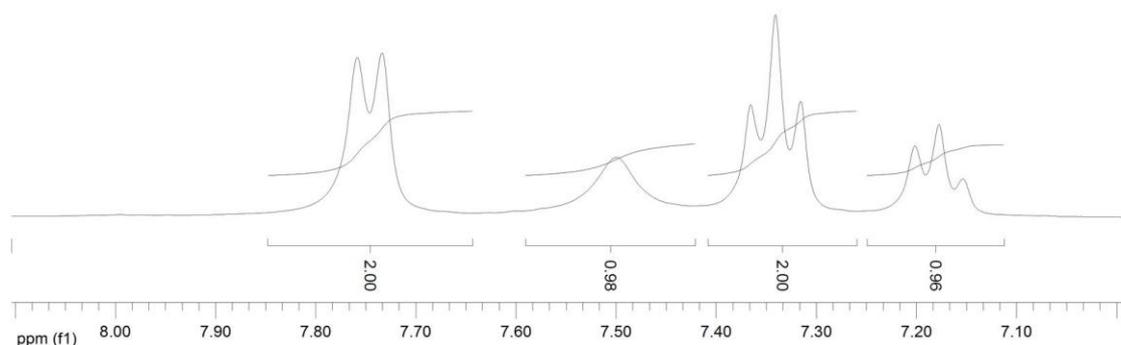
O composto **22a** foi caracterizado por RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  e, por fim, RMN-2D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , a fim de confirmar as atribuições realizadas. Os demais compostos foram caracterizados por espectrometria de massas. Será discutida a atribuição de sinais para o composto **22a**.

**Figura 4** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em DMSO- $d_6$  (300 MHz) do composto **22a**.



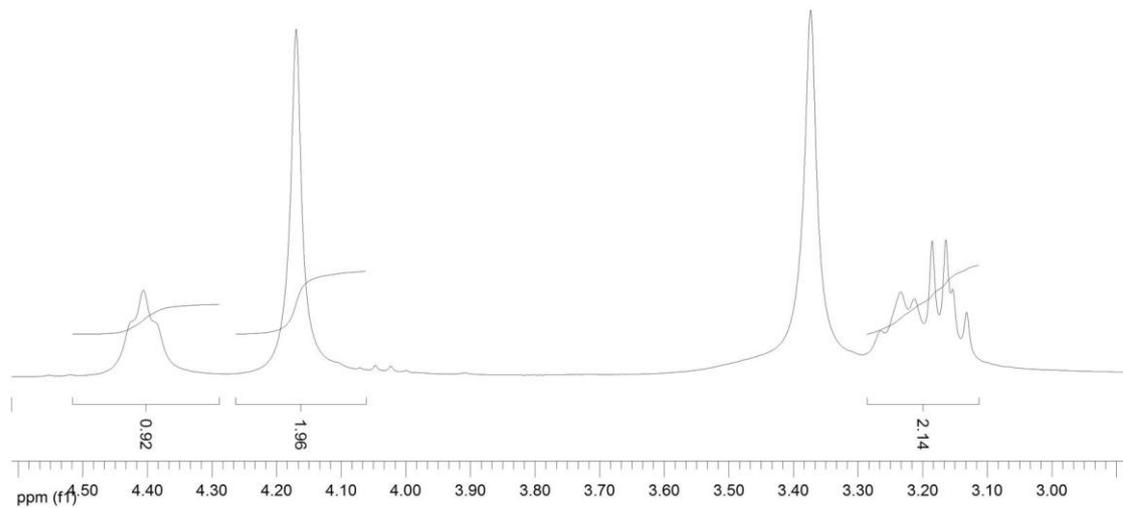
No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 4), pode-se observar um sinal largo em 12,2 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio do núcleo imidazólico. Os sinais entre 8,0 e 7,0 ppm podem ser melhor observados na ampliação dessa região do espectro (Figura 5). Entre 7,84 e 7,68 ppm, com integração para dois hidrogênios, temos um dubleto referente aos hidrogênios da fenila em *orto* ao imidazol. Em 7,5 ppm, há um sinal largo referente ao hidrogênio ligado ao carbono imidazólico. Os sinais dos hidrogênios da fenila localizados em *meta* e em *para* em relação ao imidazol se encontram na forma de dois tripletos, um entre 7,41 e 7,28 ppm (integração para dois hidrogênios) e outro entre 7,24 e 7,12 ppm (integração para um hidrogênio).

**Figura 5** – Ampliação entre 8,0 e 7,0 ppm do espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  (300 MHz) do composto **22a**.

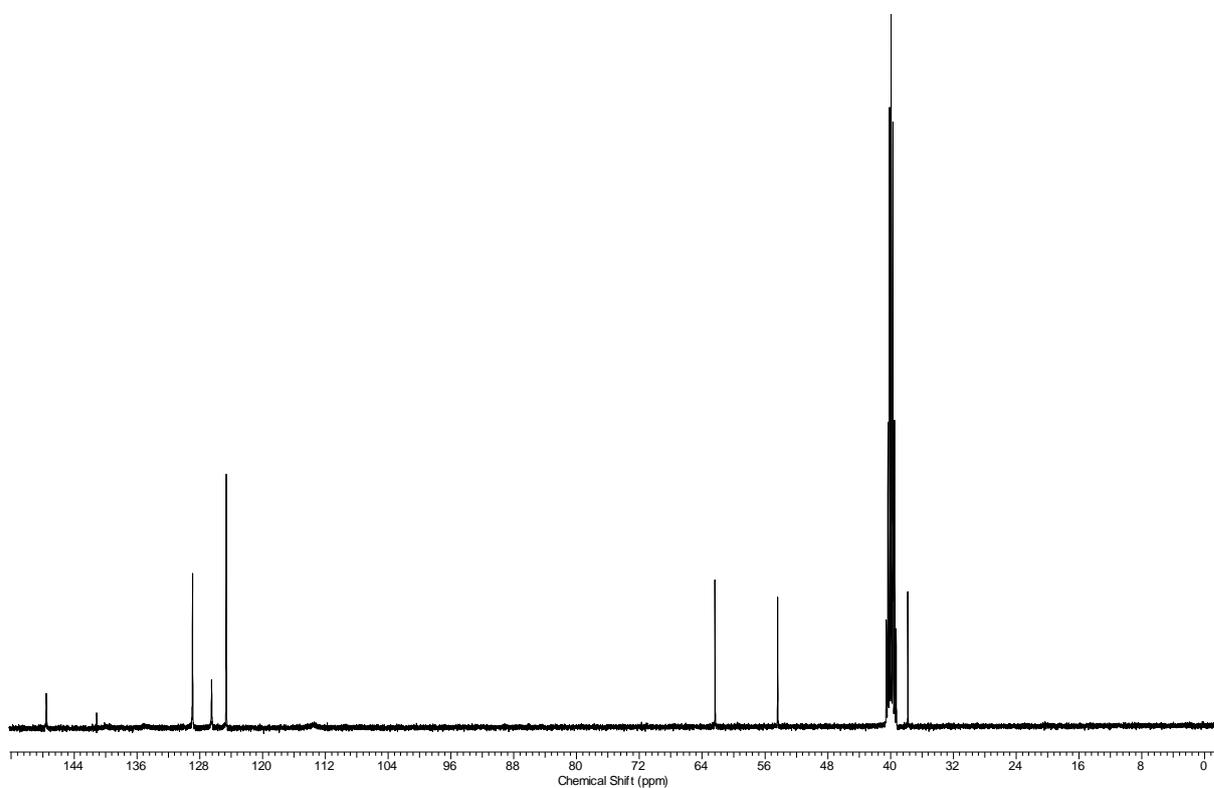


Uma segunda ampliação desse mesmo espectro, da região entre 4,5 e 3,0 ppm, se faz interessante para visualização dos demais sinais (Figura 6). Entre 4,50 e 4,32 ppm pode-se observar um multipletto, com integração para um hidrogênio, referente ao hidrogênio ligado ao carbono assimétrico. Entre 4,23 e 4,13 ppm observa-se um sinal largo, com integração para dois hidrogênios, atribuído aos hidrogênios ligados ao carbono cetálico do núcleo tiazolidínico. Por fim, entre 3,29 e 3,11 ppm, têm-se dois multipletos, com integração total para dois hidrogênios, referentes aos hidrogênios do outro carbono do anel tiazolidínico, situado entre o enxofre e o carbono assimétrico.

**Figura 6** – Ampliação entre 4,5 e 3,0 ppm do espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  (300 MHz) do composto **22a**.

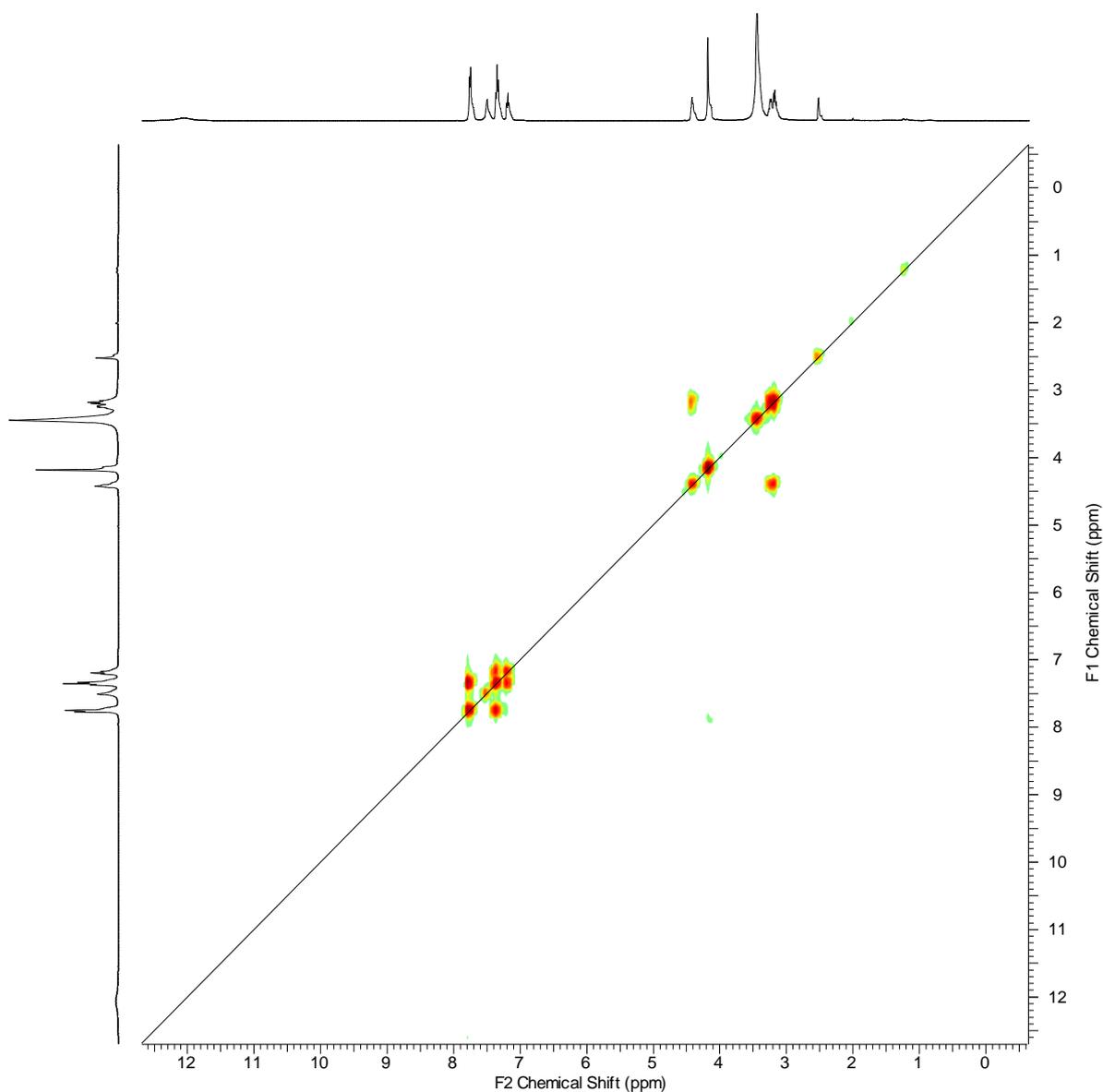


**Figura 7** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  (400 MHz) do composto **22a**.



No espectro de  $^{13}\text{C}$  (Figura 7), foram atribuídos os sinais em 147 e 141 ppm para os carbonos vizinhos ao NH do imidazol. Os sinais em 129, 126 e 125 ppm se referem aos carbonos da fenila. Os sinais em 62,3, 54,4 e 37,8 ppm se referem ao carbono assimétrico, ao carbono cetálico e ao outro carbono vizinho ao enxofre do anel tiazolidínico, respectivamente.

**Figura 8** - COSY -1H-1H em DMSO- $d_6$  (400 MHz) do composto **22a**.



No experimento de COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (Figura 8), pode-se confirmar as atribuições feitas no espectro de RMN $^1\text{H}$ , observando os acoplamentos dos hidrogênios do carbono vizinho ao enxofre com o hidrogênio do carbono assimétrico e entre os

hidrogênios das fenilas. Além disso, pode-se concluir que o sinal em 7,5 ppm é referente ao hidrogênio do carbono imidazólico, visto que ele não acopla com nenhum outro hidrogênio.

## 5 CONCLUSÕES

Neste trabalho foi possível sintetizar o composto tiazolidina-imidazol, bem como dois análogos, com bons rendimentos. A rota sintética utilizada se mostrou bastante simples, visto que os materiais de partida são de fácil acesso e sendo necessária a purificação apenas do produto final. Os compostos foram caracterizados por diversas técnicas espectroscópicas, a fim de se confirmar a estrutura dos mesmos.

As moléculas sintetizadas possuem grande potencial na organocatálise, visto que possuem uma amina secundária quiral próxima a um heterociclo nitrogenado. Assim, tem-se como perspectiva sua aplicação em reações orgânicas assimétricas, como adição aldólica, reação de Michael ou de Mannich.

A estratégia desenvolvida permite ainda aumentar o número de variações estruturais do composto, adicionando-se outros substituintes no anel benzênico inserindo outros heteroátomos nos demais ciclos. Por fim, estes compostos podem ser suportados em matrizes sólidas, a fim de avaliar sua reutilização e reciclagem.

## 6 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros Varian Inova 300, Varian VNMRs 300 e Bruker Advance 400 (Instituto de Química – UFRGS). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$ , em relação à água para os espectros de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{D}_2\text{O}$  e em relação ao  $\text{CDCl}_3$  para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ , sendo colocados entre parênteses a multiplicidade, o número de hidrogênios deduzidos da integral e a constante de acoplamento ( $J$ ).

As medidas de rotação óptica foram realizadas em um polarímetro Perkin Elmer Polarimeter 341, utilizando uma cubeta com caminho óptico de 1 cm, a 25 °C.

Os cromatogramas e os respectivos padrões de fragmentação dos compostos foram obtidos em espectrômetro de massas GCMS-QP2010S com analisador quadrupolar e fragmentação por impacto eletrônico de 70 eV.

### 6.1 ÁCIDO (*R*)-TIAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO (**7**)

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. = 197-200 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -13$  (*c* 1,  $\text{H}_2\text{O}$ ).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ): 4,39 (d, 1H,  $J = 10,5$  Hz), 4,37 (dd, 1H,  $J = 3,9$  Hz e 13,0 Hz), 4,27 (d, 1H,  $J = 10,2$  Hz), 3,25 (dd, 1H,  $J = 7,5$  Hz e 12,3 Hz), 3,25 (dd, 1H,  $J = 6,0$  Hz e 12,0 Hz).

### 6.2 ÁCIDO (*R*)-3-(TERC-BUTOXICARBONIL)TIAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO (**24**)

A uma solução do composto **7** (3,33 g, 25 mmol) em 1,4-dioxano (50 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (25 mL) e 1 M NaOH (25 mL), a 0 °C, foi adicionado  $\text{Boc}_2\text{O}$  (6,0 g, 27,5 mmol). A mistura foi agitada por 12 h, a temperatura ambiente, e então concentrada em vácuo, resfriada e diluída com AcOEt. Após, foi acidificada com solução aquosa 1 M de  $\text{KHSO}_4$  até pH = 2,3. A fase aquosa foi extraída com AcOEt e as fases orgânicas foram combinadas, secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporadas. Rendimento: 90%. P.F. = 124-127 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -16$  ° (*c* 1,

DCM).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 10,22 (sl, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,85-4,34 (m, 2H), 3,67-3,16 (m, 2H), 1,42-1,38 (m, 9H).  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz,  $\delta$ ): 176,5 (C=O), 153,3 (C=O Boc), 61,7 (CH), 49,5 (S- $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 34,2 (S- $\text{CH}_2\text{-CH}$ ), 28,7 ( $\text{CH}_3$ ).

### 6.3 (R)-3-TERC-BUTIL 4-(2-OXO-2-FENILETIL) TIAZOLIDINA-3,4-DICARBOXILATO (**26**)

2-bromoacetofenona (1,00 g, 5 mmol) foi adicionada a uma solução do composto **24** (1,17g, 5 mmol) e  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,8 mL, 5 mmol) em 1,4-dioxano (25 mL).

A reação foi tratada com  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$  5% (30 mL) e HCl 5% (30 mL) e extraída com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com  $\text{H}_2\text{O}$ , seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporada. O resíduo foi recristalizado em AcOEt/Hexano, obtendo-se o produto na forma de um sólido branco. Rendimento: 65%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,92-7,83 (d, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 7,65-7,53 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 7,52-7,42 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 5,63-5,17 (m, 2H), 5,04-4,77 (m, 1H), 4,72-4,56 (m, 1H), 4,55-4,30 (m, 1H), 3,48-3,33 (m, 2H), 1,45 (sl, 9H).  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz,  $\delta$ ): 191,3 (C=O), 170,2 (O-C=O), 153,1 (O-C=O Boc), 134,0 (C fenil), 128,9 (CH fenil), 127,7 (CH fenil), 81,3 (C Boc), 66,5 ( $\text{CH}_2$ ), 61,3 (CH heterociclo), 48,8 (S- $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 34,1 (S- $\text{CH}_2\text{-CH}$ ), 28,2 ( $\text{CH}_3$ ).

### 6.4 (R)-3-TERC-BUTIL 4-(2-OXO-2-FENILETIL) TIAZOLIDINA-3,4-DICARBOXILATO (**26**) – MÉTODO ALTERNATIVO

O composto **24** (1,17 g, 5 mmol) foi adicionado a uma solução de  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,8 mL, 5 mmol) em AcOEt (30 mL). 2-bromoacetofenona (1,00 g, 5 mmol) foi então adicionada e a mistura permaneceu sob agitação por 24 h. A reação foi então tratada com solução de  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$  5% (30 mL) e extraída com AcOEt. A fase orgânica foi então lavada com  $\text{H}_2\text{O}$ , seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporada. O resíduo foi recristalizado em AcOEt/Hexano, obtendo-se o produto na forma de um sólido branco. Rendimento: 90%.

### 6.5 (R)-TERC-BUTIL 4-(5-FENIL-1H-IMIDAZOL-2-IL)TIAZOLIDINA-3-CARBOXILATO (**27**)

NH<sub>4</sub>OAc (1,54 g, 20 mmol) foi adicionado a uma solução do composto **26** (0,70 g, 2 mmol) em tolueno (20 mL). A mistura foi refluxada em sistema de Dean-Stark por 19 h. Após, a reação foi retornada à temperatura ambiente e despejada em H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi extraída com NaHCO<sub>3</sub> e H<sub>2</sub>O, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada. Produto utilizado sem posterior purificação. Rendimento: 85%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,69-7,60 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 2H), 5,43-5,31 (m, 1H), 4,47-4,26 (sl, 1H), 4,15-3,87 (sl, 1H), 3,49-3,36 (m, 2H), 1,60-1,33 (sl, 9H). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz, δ): 155 (C=O), 147 (C=N), 132 (C fenila), 128 (CH fenila), 126 (CH fenila), 124 (CH fenila), 116 (N-C=C), 82 (C Boc), 57 (CH heterociclo), 33 (S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 49 (S-CH<sub>2</sub>-N), 28 (CH<sub>3</sub>).

### 6.6 (R)-TERC-BUTIL 4-(5-FENIL-1H-IMIDAZOL-2-IL)TIAZOLIDINA-3-CARBOXILATO (**27**) – MÉTODO ALTERNATIVO

Uma mistura do composto **24** (0,466 g, 2 mmol), 2-bromoacetofenona (0,40 g, 5 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,830g, 6 mmol) em DMF (7 mL) foi agitada a t.a. por 16 h. O conteúdo foi então vertido em água, extraído com AcOEt, lavada com H<sub>2</sub>O, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada. O resíduo foi então misturado com NH<sub>4</sub>OAc (1,54 g, 20 mmol) em tolueno (25 mL). A mistura foi refluxada em sistema de Dean-Stark por 5 h. Após, a reação foi retornada à temperatura ambiente e despejada em H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi extraída com NaHCO<sub>3</sub> e H<sub>2</sub>O, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada. Rendimento: 60%.

### 6.7 (R)-4-(5-FENIL-1H-IMIDAZOL-2-IL)TIAZOLIDINA (**22a**)

A uma solução do composto **27** (0,60 g, 1,8 mmol) em AcOEt (10 mL), foi adicionada uma solução de HCl 4,5 M em AcOEt (1 mL). A mistura permaneceu sob agitação por 16 h. Após, o solvente foi evaporado, foram adicionados DCM, H<sub>2</sub>O e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> até pH = 6. A fase aquosa foi extraída com H<sub>2</sub>O e as fases orgânicas foram combinadas, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporadas. O resíduo

foi purificado por cromatografia em coluna (AcOEt), fornecendo o produto como um sólido branco. Rendimento: 90%. P. F. = 179-184 °C.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 12,50-11,80 (sl, 1H), 7,84-7,68 (d, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 7,59-7,43 (sl, 1H), 7,41-7,28 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 7,24-7,12 (t, 1H,  $J = 7,1$  Hz), 4,50-4,32 (m, 1H), 4,23-4,13 (sl, 2H), 3,29-3,11 (m, 2H).

#### 6.8 ÁCIDO (S)-1-(TERC-BUTOXICARBONIL)PIRROLIDINA-2-CARBOXÍLICO (**28**)

$\text{Et}_3\text{N}$  (1,8 mL) foi adicionado a uma solução de *L*-prolina (1,15 g, 10 mmol) em DCM (30 mL), a 0 °C. Depois, foi adicionado  $\text{Boc}_2\text{O}$  (3,13 g, 14,4 mmol) em 4 mL de diclorometano, gota a gota, e a mistura permaneceu sob agitação por 3h, a 0 °C. Por último, foram adicionados 10 mL de ácido cítrico 20%, a fase orgânica foi lavada com  $\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  sat., seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporada. Produto utilizado sem posterior purificação. Rendimento: 55%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8,45-8,15 (sl, 1H), 4,35-4,10 (m, 1H), 3,60-3,25 (m, 2H), 2,30-1,75 (m, 4H), 1,48-1,46 (sl, 9H).

#### 6.9. (S)-5-FENIL-2-(PIRROLIDIN-2-IL)-1H-IMIDAZOL (**22b**)

2-bromoacetofenona (1,00 g, 5 mmol) foi adicionada a uma solução do composto **28** (1,08 g, 5 mmol) e  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,8 mL, 5 mmol) em 1,4-dioxano (25 mL). A reação foi tratada com  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$  5% (30 mL) e  $\text{HCl}$  5% (30 mL) e extraída com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com  $\text{H}_2\text{O}$ , seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporada. O resíduo foi então misturado com  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (3,85 g, 50 mmol) em tolueno (30 mL). A mistura foi refluxada em sistema de Dean-Stark por 5 h. Após, a reação foi retornada à temperatura ambiente e despejada em  $\text{H}_2\text{O}$ . A fase orgânica foi extraída com  $\text{NaHCO}_3$  e  $\text{H}_2\text{O}$ , seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporada. A uma solução do resíduo em AcOEt (20 mL), foi adicionada uma solução de  $\text{HCl}$  4,5 M em AcOEt (3 mL). A mistura permaneceu sob agitação por 16 h. Após, o solvente foi evaporado, foram adicionados DCM,  $\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  até  $\text{pH} = 6$ . A fase aquosa foi extraída com  $\text{H}_2\text{O}$  e as fases orgânicas foram combinadas, secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporadas. Rendimento: 55%.

#### 6.10 (R)-4-(5-(4-BROMOFENIL)-1H-IMIDAZOL-2-IL)TIAZOLIDINA (**22c**)

Procedimento análogo ao 6.9. O resíduo foi lavado com Et<sub>2</sub>O e filtrado, fornecendo o produto como um sólido marrom escuro. Rendimento: 60%. P. F. = 194-198 °C.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRAGA, A. L. et al. Facile and practical enantioselective synthesis of propargylic alcohols by direct addition of alkynes to aldehydes catalyzed by chiral disulfide-oxazolidine ligands. **Tetrahedron**, Santa Maria, v. 58, p. 10413-10416, 2002.

BRAGA, A. L. et al. First generation cysteine- and methionine-derived oxazolidine and thiazolidine ligands for palladium-catalyzed asymmetric allylations. **European Journal of Organic Chemistry**, Santa Maria, p. 2715-2722, 2004.

BRAGA, A. L. et al. Microwave-accelerated asymmetric allylations using cysteine derived oxazolidine and thiazolidine palladium complexes. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, Santa Maria, v. 239, p. 235-238, 2005.

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

EDER, U.; SAUER, G. R.; WIECHERT, R. Optically active 1,5-indanone and 1,6-naphthalenedione derivatives. DE 2014757, 1971.

FALORNI, M. et al. Optically active 4-oxaproline derivatives: new useful chiral synthons derived from serine and threonine. **Tetrahedron: Asymmetry**, Sassari, v. 6, n. 1, p. 287-294, 1995.

GUAN, X.-Y.; SHI, M. A convenient three-component reaction leading to the synthesis of polysubstituted cyclohexene derivatives. **Organic & Biomolecular Chemistry**, Shanghai, v. 6, p. 3616-3620, 2008.

HAJOS, Z. G.; PARRISH D. R. Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry. **Journal of Organic Chemistry**, Nutley, v. 39, p. 1615-1621, 1974.

HARTIKKA, A.; ARVIDSSON, P. I. Rational design of asymmetric organocatalysts – increased reactivity and solvent scope with a tetrazolic acid. **Tetrahedron: Asymmetry**, Uppsala, v. 15, p. 1831-1834, 2004.

LIST, B.; LERNER, R. A.; BARBAS III, C. F. Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions. **Journal of American Chemical Society**, La Jolla, v. 122, p. 2395-2396, 2000.

LEY, S. V. et al. Organocatalysis with proline derivatives: improved catalysts for the asymmetric Mannich, nitro-Michael and aldol reactions. **Organic & Biomolecular Chemistry**, Cambridge, v. 3, p. 84-96, 2005.

LI, C. et al. The synthesis of chiral isotetronic acids with amphiphilic imidazole/pyrrolidine catalysts assembled in oil-in-water emulsion droplets. **Angewandte Chemie International Edition**, Dalian, v. 51, p. 13159-13162, 2012.

LIST, B. Proline-catalyzed asymmetric reactions. **Tetrahedron**, La Jolla, v. 58, p. 5573- 5590, 2002.

LIU, Z.-T. et al. (S)-5-prolylamide-triazole organocatalyst for direct asymmetric aldol reactions. **Current Organic Chemistry**, Xi'an, v. 17, p. 1563-1568, 2013.

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

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

MELCHIORRE, P. et al. Asymmetric aminocatalysis – Gold rush in organic chemistry. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 47, n. 33, p. 6138-6171, 2008.

PETTIT, G. R. et al. The Dolastatins. 17. Synthesis of Dolaproine and related diastereoisomers. **Journal of Organic Chemistry**, Tempe, v. 59, p. 6287-6295, 1994.

RAMBO, R. S.; SCHNEIDER, P. H. Thiazolidine-based organocatalysts for a highly enantioselective direct aldol reaction. **Tetrahedron: Asymmetry**, Porto Alegre, v. 21, p. 2254-2257, 2010.

REDDY, K. R.; KRISHNA, G. G.; RAJASEKHAR, C. V. Synthesis of chiral benzimidazole-pyrrolidine derivatives and their applications in organocatalytic aldol

and Michael additions reactions. **Synthetic Communications**, Hyderabad, v. 37, p. 4289-4299, 2007.

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

SHALINI, K.; SHARMA, P. K.; KUMAR, N. Imidazole and its biological activities: a review. **Der Chemica Sinica**, Meerut, v. 1, n. 3, p. 36-47, 2010.

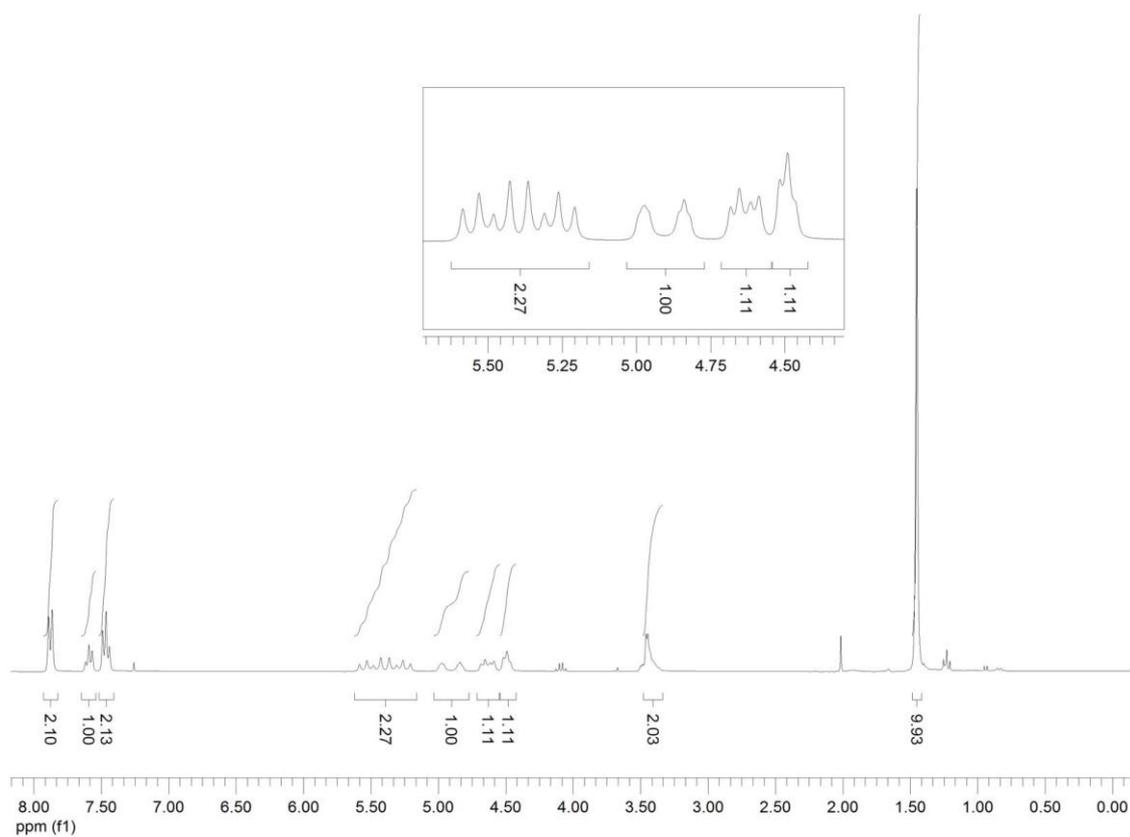
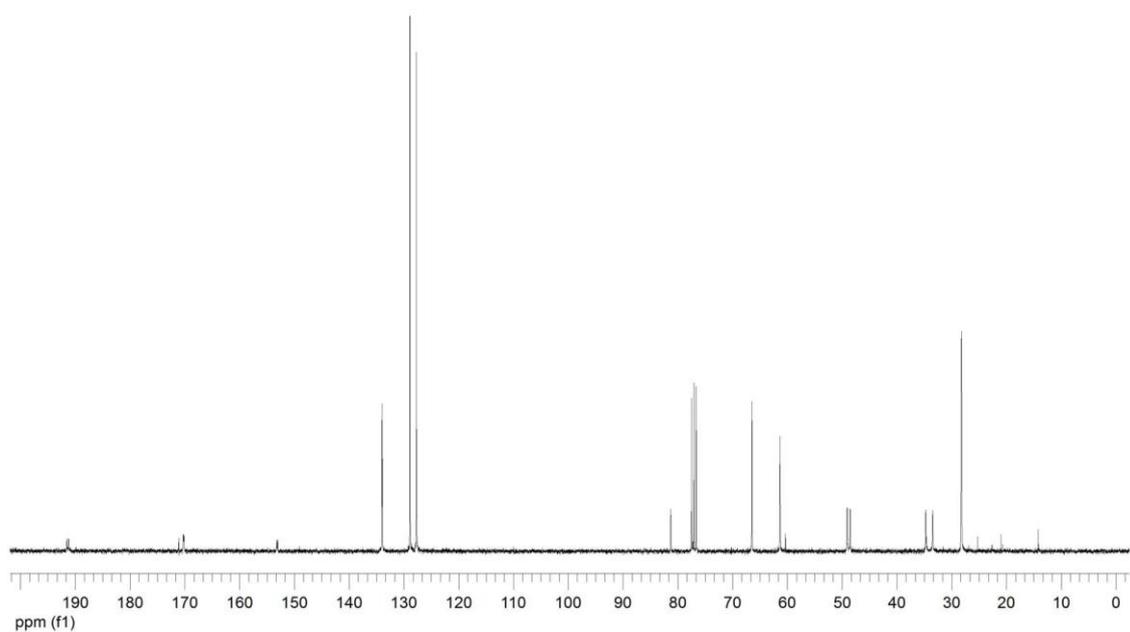
SONG, C. E. **Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis, Ligands, Immobilization and Organocatalysis**. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2009.

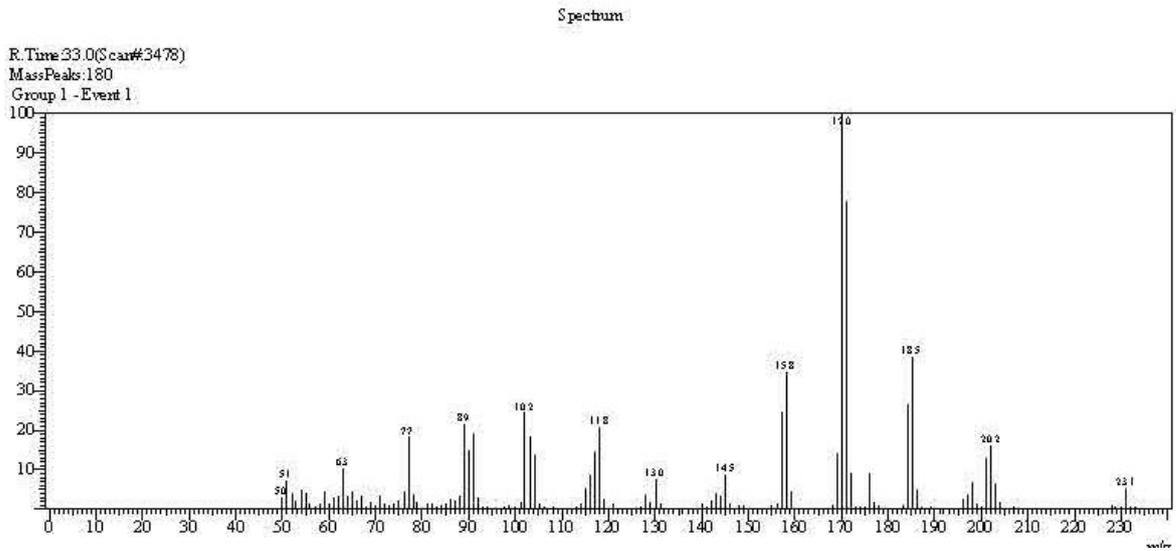
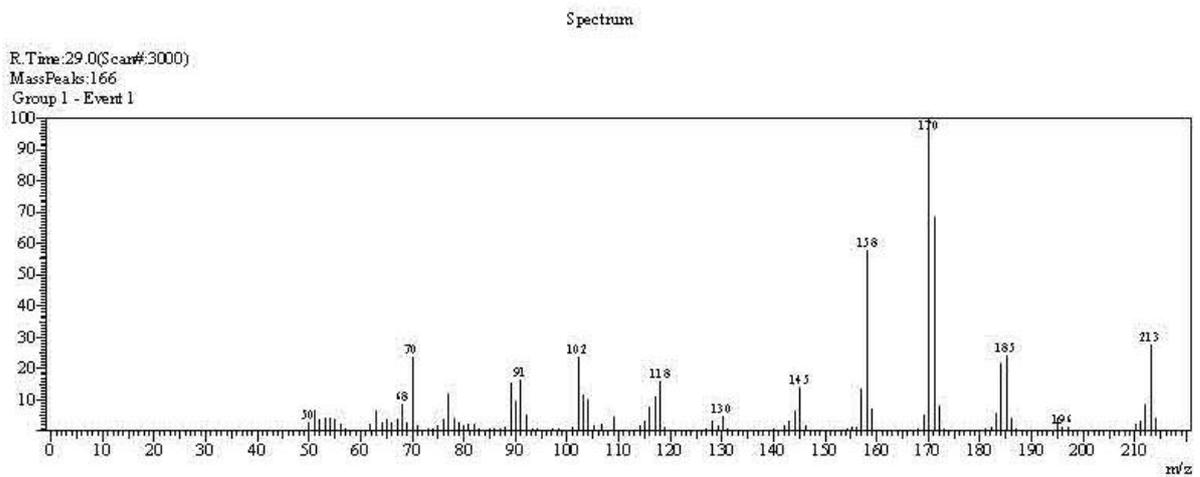
VERMA, S. K.; ACHARYA, B. N.; KAUSHIK, M. P. Imidazole-catalyzed monoacylation of symmetrical diamines. **Organic Letters**, Gwalior, v. 12, n. 19, p. 4232-4235, 2010.

XIONG, Y. et al. Design and synthesis of prolylcarboxypeptidase (PrCP) inhibitors to validate PrCP as a potential target for obesity. **Journal of Medicinal Chemistry**, Beijing, v. 53, p. 7251-7263, 2010.

ZENG, B.-B. et al. A facile and practical one-pot synthesis of multisubstituted 2-aminothiophenes via imidazole-catalyzed Gewald reaction. **Tetrahedron**, Shanghai, v. 67, p. 6202-6205, 2011.

## APÊNDICES

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (300 MHz) do composto **26**.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (75,5 MHz) do composto **26**.

Espectro de massas do composto **22a**.Espectro de massas do composto **22b**.