

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA**

LAÍSE COSTA BORBA

**SÍNTESE DE ORGANOCATALISADORES BASEADOS EM LÍQUIDOS IÔNICOS
ANFIFÍLICOS**

PORTO ALEGRE, 2013

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA**

LAÍSE COSTA BORBA

**SÍNTESE DE ORGANOCATALISADORES BASEADOS EM LÍQUIDOS IÔNICOS
ANFIFÍLICOS**

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 de grau de Bacharel em Química.

Prof^a. Dr^a. Simone Schneider Amaral

Orientadora

Prof. Dr. Paulo H. Schneider

Co-Orientador

PORTO ALEGRE, 2013

Muito do que sou e onde estou agora devo a minha família: pais, irmãos, avós. Sem eles eu não seria nada, não teria uma base, não teria raízes e não saberia o que é amor de verdade, incondicional e pronto para qualquer adversidade, amo vocês mais que qualquer coisa nesse universo!!

Contudo, eu tenho tanta sorte, que tenho uma segunda família, os meus amigos que eu amo e sempre estão comigo em todas as horas, vocês sabem quem são, mas gostaria de agradecer em especial alguns que estiveram presente durante esta jornada difícil, cheia de reviravoltas e não mediram esforços para me ajudar a terminá-la, serei eternamente grata ao Rafael Brito, a Letícia Monteiro, Gabriela Matiello, Rafael Lorini, Alessandro Chies, Felipe Pinheiro e Milena Silveira, vocês são como irmãos!

Meu profundo agradecimento, admiração e lealdade a minha orientadora Prof^a Dr^a Simone Schneider Amaral, por sempre compartilhar a sua sabedoria e tempo, por ser uma grande amiga/mãe, por acreditar em mim, por estar sempre presente, pela paciência e nunca negar ajuda, por me ouvir, não poderia ter escolhido orientadora melhor!

Agradeço ao grupo do laboratório K202 da UFRGS e ao meu co-orientador Prof. Dr. Paulo H. Schneider por terem me recebido de braços abertos, pelos conselhos e amizade. Agradeço, também, à professora Prof^a.Dr^a.Leandra Campo por toda atenção e ajuda durante o semestre.

Agraço a minha banca de TCC, Dr. Jones Limberger e Prof.Dr. José Eduardo Damas Martins pelas correções e sugestões nesse trabalho.

Por fim, não menos importante, ao Grupo NEPSO da UFCSPA que tornaram meus dias mega divertidos durante a realização deste TCC e que ajudaram durante a parte prática do mesmo.

“Cada pessoa deve trabalhar para o seu aperfeiçoamento e, ao mesmo tempo, participar da responsabilidade coletiva por toda a humanidade.”

(Marie Curie)

RESUMO:

Nos últimos anos tem crescido exponencialmente as pesquisas por novos organocatalisadores, visto que, com pequenas moléculas orgânicas quirais consegue-se catalisar diversas reações orgânicas sem a utilização de qualquer metal. A pesquisa na área de líquidos iônicos também tem apresentado um desenvolvimento marcante nas últimas décadas e suas aplicações vêm sendo ampliadas para além da substituição de solventes orgânicos voláteis como, por exemplo, catalisadores quirais ou surfactantes.

Assim, esse trabalho propõe o desenvolvimento de líquidos iônicos quirais anfífilos, sintetizados a partir de oxa(tia)zolidinas quirais derivadas de *L*-aminoácidos para posterior aplicação em catálise assimétrica e/ou micelar em meio aquoso. Os compostos puderam ser obtidos em rendimentos razoáveis e foram caracterizados através de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H) e de Carbono-13 (RMN ¹³C).

Palavras-chave: Organocatalisador, líquidos iônicos, *L*-aminoácidos, imidazol, catálise assimétrica, catálise micelar.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Utilização de derivado de Tiazolidina como organocatalisador em reações assimétricas de aldol.

Esquema 2 – Síntese das Tia(oxa)zolidinas

Esquema 3 – Obtenção de Líquidos Iônicos

Esquema 4 – Síntese do ácido **1a-c**.

Esquema 5 – Síntese do Brometo 1-(8-hidroxiocetil)-3-metil-imidazólico (**2**)

Esquema 6 – Síntese de novos catalisadores em LIs one-pot

Esquema 7 – Síntese de novos catalisadores em LIs em duas etapas

Esquema 8 – Síntese com EDCI one-pot

Esquema 9 – Síntese com EDCI em duas etapas

Esquema 10 – Troca do ânion da molécula **2**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura das Oxazolidinas e Tiazolidinas derivadas de *L*-aminoácidos

Figura 2 - Imidazol

Figura 3 - Estrutura do anel tiazolidínico

Figura 4 – Derivados de Glitazona

Figura 5 - Estrutura geral das penicilinas

Figura 6 – Estrutura do anel oxazolidínico

Figura 7 – Exemplo de antimicrobiano com derivado da Oxazolidina - Linezolida

Figura 8 – Exemplo de antibiótico com derivado da Oxazolidina – ácido clavulânico

Figura 9 – (a) Estrutura molecular ProC₃LS, (b) ilustração do arranjo iônico da vesícula

Figura 10 – Líquido Iônico

Figura 11 – Estrutura de uma vesícula (lipossoma) comparada a uma micela e a uma bicamada lipídica.

Figura 12 – Espectro de RMN ¹H do ácido (*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)oxazolidina-4-carboxílico (**1a**) obtido em CDCl₃ a 300MHz.

Figura 13 – Espectro de RMN ¹H do ácido (*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)tiazolidina-4-carboxílico (**1b**) obtido em CDCl₃ a 300MHz.

Figura 14 - Espectro de RMN ^1H ácido (4*R*,5*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metiloxazolidina-4-carboxílico (**1c**) obtido em CDCl_3 a 300MHz.

Figura 15 – Espectro de RMN ^1H Brometo de 1-(8-hidroxiocetil)-3-metil-imidazol (**2**) obtido em D_2O a 300MHz.

Figura 16 – Espectro de RMN ^1H do LI **3b**, reação com DCC, obtido em $\text{DMSO-}d_6$ a 300MHz

Figura 17 – Troca do ânion da molécula **2**

ABREVIATURAS

RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
ppm	Partes por milhão
Hz	Hertz
LI	Líquido Iônico
nm	nanômetros
s	singleto
d	dubleto
t	tripleto
m	multipleto
mmol	milimoles
DCM	diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
(Boc) ₂ O	Pirocarbonato de <i>terc</i> -butila
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DCU	Diciclohexil Uréia
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Ee	Excesso enantiomérico

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
2.1. ORGANOCATALISADORES	13
2.2. OXAZOLIDINAS E TIAZOLIDINAS.....	14
2.2.1. ANEL TIAZOLIDÍNICO E SUA IMPORTÂNCIA.....	14
2.2.2. ANEL OXAZOLIDÍNICO E SUA IMPORTÂNCIA.....	15
2.2.3. MÉTODO DE OBTENÇÃO	16
2.3. LÍQUIDOS IÔNICOS	17
2.4. CATÁLISE MICELAR.....	19
2.4.1. MICELAS.....	19
2.4.2. VESÍCULAS.....	19
3. OBJETIVOS.....	21
3.1. OBJETIVO GERAL	21
3.2. OBJETIVO ESPECÍFICO.....	21
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
4.1. SÍNTESE DOS PRECURSORES DOS CATALISADORES ASSIMÉTRICOS BASEADOS EM LIs	21
4.1.1. SÍNTESE DO (<i>R/S</i>)-3-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)oxa(tia)zolidina-4-carboxílico (1a-b) e (<i>4R,5R</i>)-3-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-5-metiloxazolidina-4-carboxílico (1c) ...	22
4.1.2. SÍNTESE DO Brometo de 1-(8-hidroxiocetil)-3-metil-imidazólico	23
4.2. CARACTERIZAÇÃO DOS PRECURSORES.....	24
4.2.1. CARACTERIZAÇÃO DOS ÁCIDOS (<i>R/S</i>)-3-(<i>terc</i> - butoxicarbonil)oxa(tia)zolidina-4-carboxílico (1a-b) e (<i>4R,5R</i>)-3-(<i>terc</i> - butoxicarbonil)-5-metiloxazolidina-4-carboxílico (1c)	24
4.3. SÍNTESE DOS CATALISADORES BASEADOS EM LÍQUIDOS IÔNICOS	27
4.4. TROCA DO ÂNION DO LI.....	30
4.5. CARACTERIZAÇÃO DOS NOVOS CATALISADORES ASSIMÉTRICOS BASEADOS EM LIs E A TROCA DO ÂNION DO LI (2).....	30
5. CONCLUSÃO.....	33
6. PARTE EXPERIMENTAL	34
6.1. SÍNTESE DOS PRECURSORES	34
6.1.1. Ácido (<i>R</i>)-3-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)oxazolidina-4-carboxílico (1a)	34
6.1.2. Ácido (<i>R</i>)-3-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)tiazolidina-4-carboxílico (1b)	34
6.1.3. Ácido (<i>4R,5R</i>)-3-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-5-metiloxazolidina-4-carboxílico (1c)	35
6.1.4. Brometo de 1-(8-hidroxiocetil)-3-metil-imidazólico (2)	35

6.2. SÍNTESE DE NOVOS CATALISADORES BASEADOS EM LIs	35
6.2.1. Novos catalisadores baseados em LIs 3a e 3b com DCC	35
6.2.2. Novos catalisadores baseados em LIs 4a e 4b com EDCI	36
6.2.3. Troca do ânion da molécula (2), líquido iônico Brometo de 1-(8-hidroxiocetil)-3-metilimidazólico	36
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

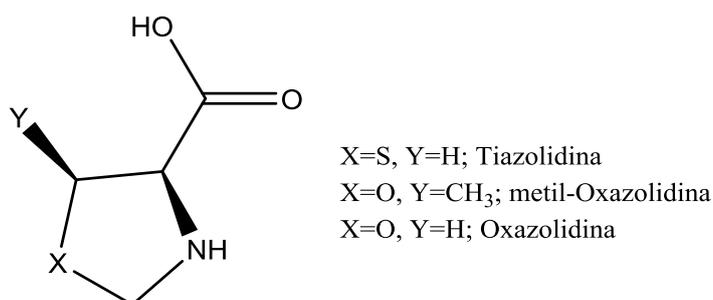
1. INTRODUÇÃO

Na natureza, a assimetria é uma característica muito importante de várias moléculas, visto que, em alguns casos, apenas um dos enantiômeros apresenta resposta biológica benéfica, sendo que o outro pode ser inativo ou desencadear respostas biológicas não desejadas. Além disso, a presença de centros estereogênicos em moléculas bioativas são consideradas essenciais para a interação com algumas enzimas importantes. Desta forma, a síntese de compostos enantiomericamente puros é de grande importância para indústria química, principalmente a farmacêutica.

Neste contexto, a organocatálise tornou-se um dos campos da química orgânica de maior relevância por apresentar catalisadores sem a presença de metais. A organocatálise é considerada uma estratégia simples e eficiente para a obtenção de estereoisômeros com bons excessos enantioméricos e diastereoisoméricos, pois consegue-se induzir assimetria em reações utilizando de pequenas moléculas quirais, tais como *L*-Serina, *L*-Cisteína e *L*-Treonina, em quantidades sub-estequiométricas em solventes de baixo custo e não tóxicos.

Os primeiros exemplos partiram de matérias primas enantiomericamente puras e de fácil obtenção, tais como aminoácidos. As Oxa(tia)zolidina são um bom exemplo de organocatalisadores derivados de *L*-aminoácidos por meio de ciclocondensação de com formaldeído (Figura 1).

Figura 1 – Estrutura das Oxazolidinas e Tiazolidinas derivadas de *L*-aminoácidos

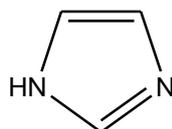


Por ser considerada uma estratégia simples, surgiram demandas crescentes por metodologias sintéticas que permitam o controle da estereoquímica na obtenção de compostos com centros estereogênicos múltiplos e que apresentem bons excessos estereoisomérico.

Os líquidos iônicos (LIs) são sais orgânicos líquidos a temperatura ambiente que apresentam as seguintes propriedades: estabilidade térmica e química, baixa pressão de vapor, não-inflamabilidade, alto poder de solubilização e possibilidade de reutilização.

Inicialmente, esses LIs foram empregados como uma alternativa ambientalmente mais adequada aos solventes orgânicos voláteis usuais. No entanto, suas aplicações expandiram-se rapidamente para outras áreas, incluindo-se uma série de líquidos iônicos quirais desenvolvidos e aplicados em síntese assimétrica como organocatalisadores e/ou como solventes. Um dos principais precursores utilizados para sintetizar LIs é o imidazol (Figura 2) e seus derivados, como 1,3 – dialquilimidazóis. Quando moléculas de cadeias longas são inseridas na estrutura mencionada, estas podem ser utilizadas como surfactantes.

Figura 2 - Imidazol



Surfactantes são substâncias com caráter anfílico que possuem em sua estrutura uma porção hidrofílica e outra hidrofóbica e que, portanto, podem ser utilizados como agentes formadores de micelas.

Há algum tempo, soluções micelares tem sido empregadas para viabilizar reações em meio aquoso. Nesse contexto, as micelas ou vesículas atuam como nano(micro)reatores com a função de solubilizar substâncias apolares em solventes polares, como a água, por compartimentarem e concentrarem os reagentes em espaços restritos. Estas características frequentemente promovem um aumento considerável na velocidade das reações e influenciam no mecanismo e na

regio(estereo)química das reações, pois podem estabilizar intermediários, produtos e substratos.

Assim, o desenvolvimento de moléculas que apresentem em suas estruturas uma porção quiral com reconhecida aplicação como organocatalisador e uma porção iônica anfifílica derivada de um líquido iônico pode gerar surfactantes com potencial aplicação em catálise assimétrica e/ou micelar. Portanto, esse trabalho de conclusão de curso teve como objetivo a união entre Tia(oxa)zolidinas quirais a um líquido iônico quiral anfifílico. Pretende-se, posteriormente, testar essas substâncias como organocatalisadores, em reações assimétricas em meio aquoso, e na formação de micelas.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

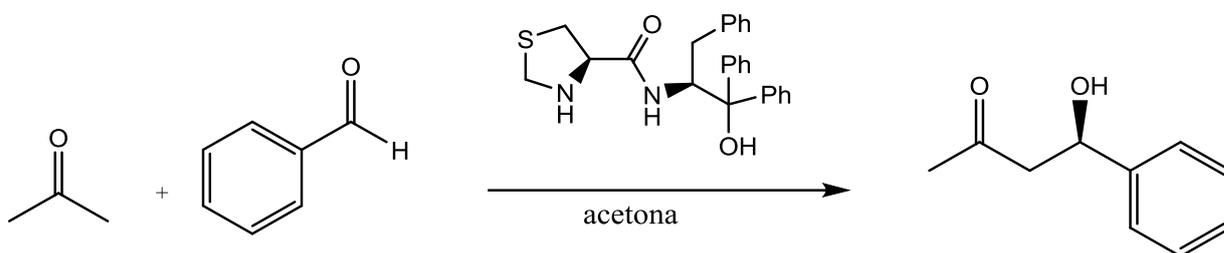
2.1. ORGANOCATALISADORES

Organocatalisador é o nome dado às moléculas orgânicas que catalisam reações sem apresentar como princípio ativo um elemento inorgânico, como metal (LIST, 2007). Pequenas moléculas quirais são utilizadas como catalisadores para a indução de assimetria levando à obtenção de compostos versáteis e dos estereoisômeros desejados com bons excessos enantio e/ou diastereoisoméricos (ALVES et al., 2011).

Os aminoácidos são uma fonte natural de moléculas orgânicas e, portanto, são muito utilizados em síntese assimétrica uma vez que possuem centros estereogênicos definidos, baixo custo e baixa toxicidade.

Um exemplo disso, pode ser observado no esquema abaixo, onde os autores, partindo de *L*-aminoácidos naturais, sintetizaram Oxa(tia)zolidinas inéditas e aplicaram-nas como organocatalisadores quirais em reações assimétricas de aldol (RAMBO e SCHNEIDER, 2010). Os produtos foram obtidos com excelentes excessos enantioméricos, variando de 73-89%, como pode ser observado no Esquema 1.

Esquema 1 – Utilização de derivado de Tiazolidina como organocatalisador em reações assimétricas de aldol.



Fonte: RAMBO e SCHNEIDER, 2010

2.2. OXAZOLIDINAS E TIAZOLIDINAS

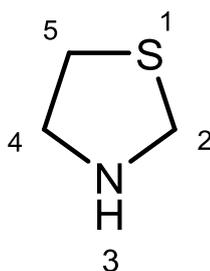
As Tia(oxa)zolidina são compostos pentagonais muito utilizados em catálise assimétrica. Além disso, também são encontrados em moléculas com várias propriedades biológicas tais como antitumoral, anticonvulsivante, antimicrobiana, citotóxica.

A síntese destes compostos tem sido extensamente estudada nos últimos anos, por serem facilmente acessados a partir de matérias primas de baixo custo, elevado potencial sintético e aplicável, por serem abundantes e não tóxicos.

2.2.1. ANEL TIAZOLIDÍNICO E SUA IMPORTÂNCIA

As Tiazolidinas pertencem a classe de compostos orgânicos que contém um anel heterocíclico saturado de 5 membros, com um átomo de enxofre na posição 1 e um grupo amina na posição 3, Figura 3.

Figura 3 – Estrutura do anel tiazolidínico



Núcleos tiazolidínicos são amplamente utilizados e estudados devido a sua capacidade de atuar em diversos alvos biológicos e podem ser encontrados em diversos fármacos, como derivados de Glitazona (Figura 4) e Penicilina G (Figura 5).

Figura 4 – Derivados de Glitazona

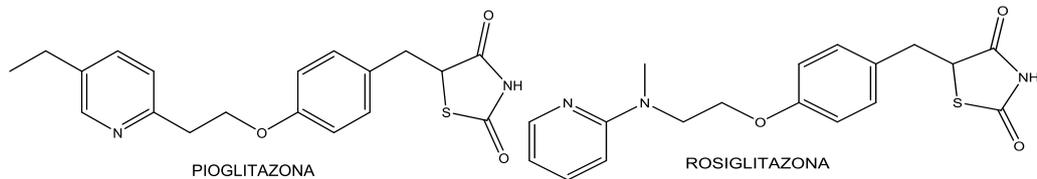
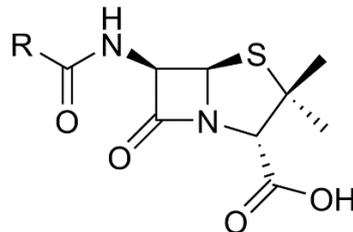


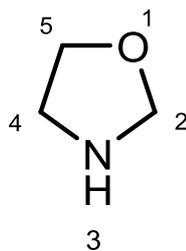
Figura 5 – Estrutura geral das penicilinas



2.2.2. ANEL OXAZOLIDÍNICO E SUA IMPORTÂNCIA

As Oxazolidinas pertencem a classe de compostos orgânicos contendo um anel heterocíclico saturado de 5 membros, com um átomo de oxigênio na posição 1 e um grupo amina na posição 3, Figura 6.

Figura 6 – Estrutura do anel oxazolidínico



O anel oxazolidínico pode ser encontrado em antimicrobianos (Figura 7) e antibióticos (Figura 8).

Figura 7 – Exemplo de antimicrobiano com derivado de Oxazolidina - Linezolida

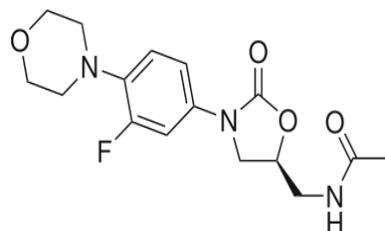
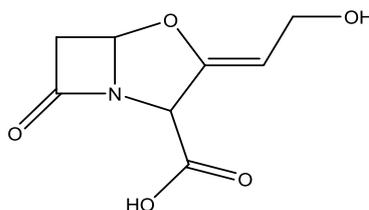


Figura 8 – Exemplo de antibiótico com derivado de Oxazolidina – ácido clavulânico

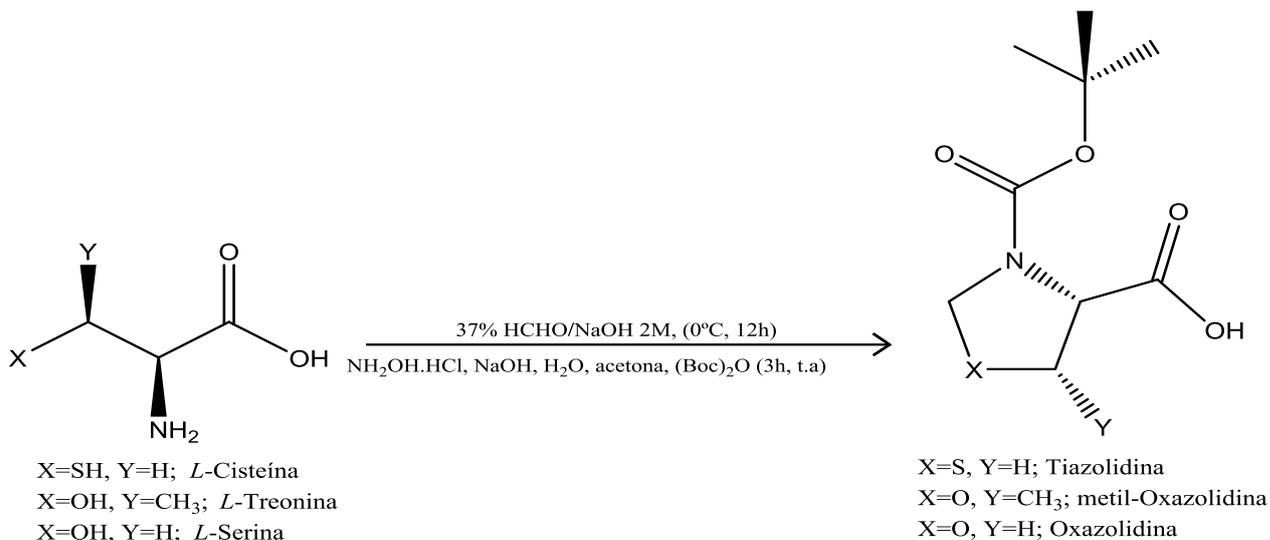


2.2.3. MÉTODO DE OBTENÇÃO

Visto que as Tia(oxa)zolidina tem uma ampla utilização, sendo em síntese de fármacos ou para catálise assimétrica, pode-se encontrar na literatura diversas formas de sintetizar as mesmas.

Contudo, uma das formas mais comuns e menos tóxicas de sintetizar é a reação de ciclocondensação de um *L*-aminoácido com formaldeído em meio básico (VISHNUMAYA e SINGH, 2009), como mostrado no Esquema 2.

Esquema 2 – Síntese das Tia(oxa)zolidina.



2.3. LÍQUIDOS IÔNICOS

Os líquidos iônicos, também conhecidos como sais fundidos, são sais líquidos à temperatura ambiente.

Na química orgânica tem-se utilizado LIs derivados de cátions heteroaromáticos, como o cátion imidazoliníco. Os mais comuns, na atualidade, são sais nos quais o cátion é assimétrico e um ou os dois íons são volumosos de tal forma que as cargas se encontram dispersas por um grande volume. Estes dois fatores minimizam a energia da estrutura cristalina e desfavorecem a formação do sólido (MCMURRY, 2011, p.892).

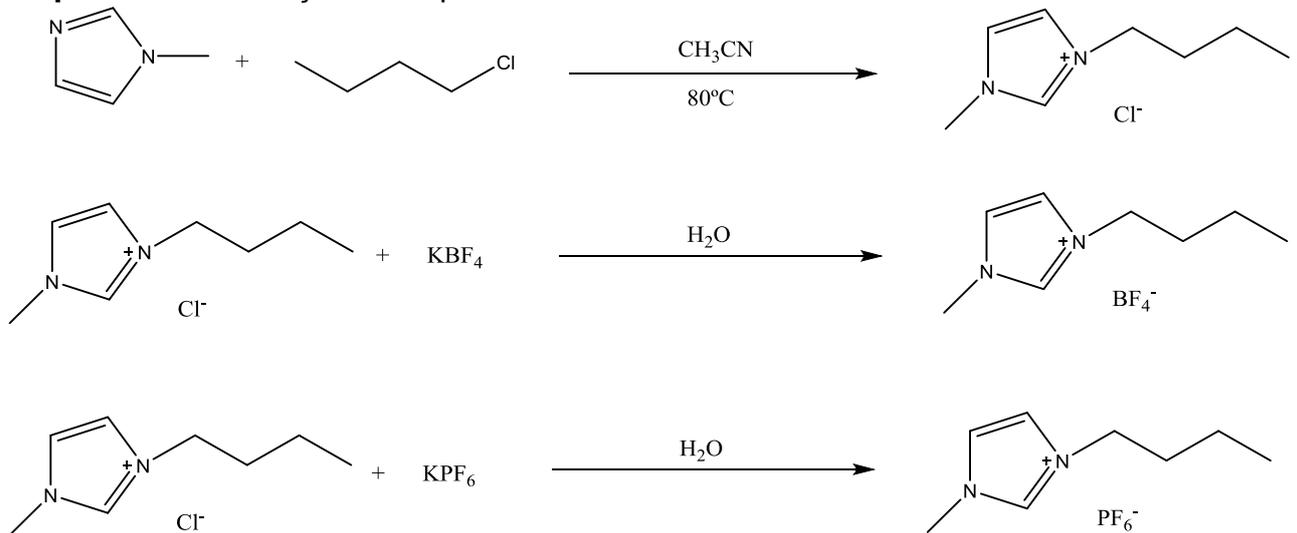
Uma das aplicações mais difundidas dos LIs está na substituição de solventes orgânicos voláteis.

Por apresentarem as características abaixo, são considerados solventes “verdes”.

- Dissolvem tanto compostos orgânicos polares como apolares, fornecendo altas concentrações de soluto e, desta forma, minimizam a quantidade necessária de solventes;
- Baixa pressão de vapor;
- Não inflamável;
- São usualmente líquidos em uma longa faixa de temperatura;
- Estabilidade térmica e química;
- Podem ser facilmente preparados;
- Não são coordenantes;
- Geralmente são recuperáveis e podem ser utilizados várias vezes;
- Podem ser otimizados para reações específicas, variando as estruturas do cátion e do ânion;

Os LIs podem ser facilmente sintetizados, com poucos reagentes e pequena quantidade de solvente. Citando um exemplo, eles podem ser sintetizados a partir de um haleto de alquila com cadeia longa, com bom grupo abandonador, com metilimidazol, conforme esquema 3 (DUPONT et al., 2002).

Esquema 3 – Obtenção de Líquidos Iônicos



Fonte: DUPONT et al., 2002.

2.4. CATÁLISE MICELAR

Os sistemas micelares e vesiculares podem ser obtidos a partir de moléculas anfifílicas que tendem a se distribuir nas interfaces entre fases com diferentes graus de polaridade, estes são conhecidos por modificar a velocidade das reações e surpreendem, portanto, que estas características tenham sido pouco exploradas para melhorar os métodos cinéticos de análises (MCMURRY, 2011, p.993).

As micelas catalisam muitas reações químicas e para que esta catálise ocorra é necessário que se cumpram duas condições, afirma MANIASSO 2001:

- O substrato deve se solubilizar no agregado micelar;
- O centro da solubilização não deve impedir que o centro reativo do substrato seja acessível ao reativo atacante;

2.4.1. MICELAS

São grupamentos esféricos de moléculas com uma extremidade apolar e a outra polar, geralmente, a cadeia apolar longa, também conhecida como “cauda”, encontra-se agrupada dentro (forma enrolada) da esfera e a parte polar, ou “cabeça iônica”, fica na superfície em contato com a água.

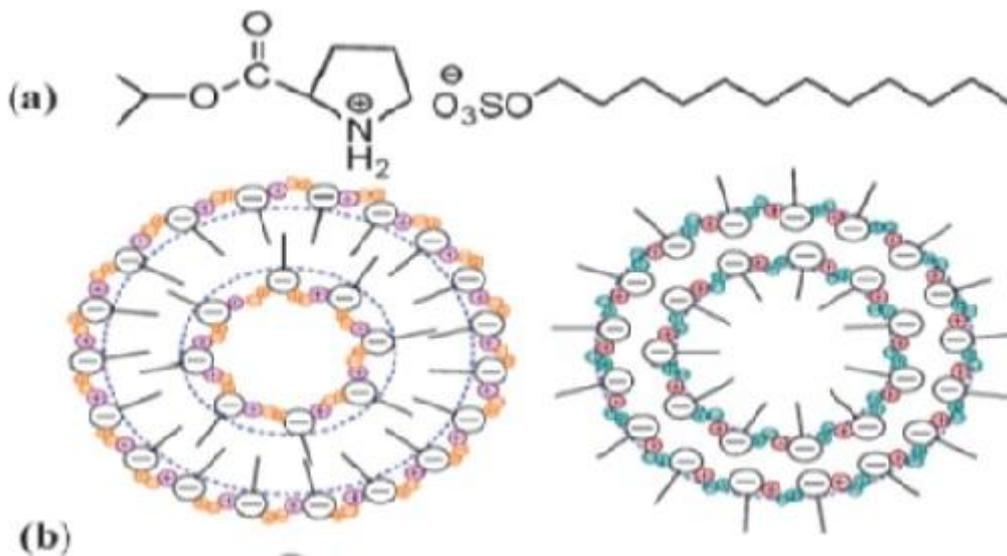
2.4.2. VESÍCULAS

São estruturas coloidais que representam uma classe especial de membranas finas com dupla camada anfifílica (ISRAELACHVILI, 2011, p.548). Podem ser formadas em meio aquoso por um estímulo externo ou pela mistura de surfactantes catiônicos e aniônicos.

A primeira vesícula formada por aminoácidos baseados em LIs foi o Laurilsulfato de *L*-prolinaisopropilester (ProC₃LS) (RAO, SO, KUMAR, 2013) (Figura 9) e a primeira evidência da formação da vesícula unilamelar a partir de LIs em solução aquosa foi relatada a partir da utilização do Brometo de 1-alkuil-3-metilimidazólio (WANG et al., 2013). Estas estruturas organizadas são amplamente aplicadas em

catálise (VOETS, KEIZER, STUART,2009) e preparação de novos materiais (Gröschel,2012) para biofármacos (ALARCÓN, PENNADAM, ALEXANDER, 2004).

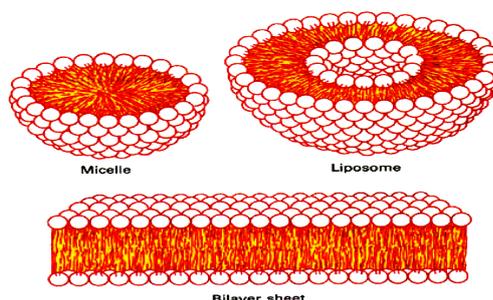
Figura 9 – (a) Estrutura molecular ProC₃LS, (b) Ilustração do arranjo iônico da vesícula.



Fonte: RAO, SO e KUMAR, 2013

As vesículas, também conhecidas como lipossomas, são pequenas vesículas esféricas formadas por bicamadas concêntricas que se organizam espontaneamente em meio aquoso (Figura 10). Tais partículas são consideradas uma excelente forma de sistema de liberação controlada de medicamentos ou substâncias biologicamente ativas devido a sua flexibilidade estrutural seja no tamanho, composição e fluidez da bicamada lipídica, como na sua capacidade de incorporar uma variedade de compostos tanto hidrofílicos como hidrofóbicos.

Figura 10 – Estrutura de uma vesícula (lipossoma) comparada a uma micela e a uma bicamada lipídica.



Fonte: <http://academic.brooklyn.cuny.edu/biology/bio4fv/page/phosphb.htm>

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Este trabalho teve como objetivo geral sintetizar e caracterizar um líquido iônico quiral anfifílico inédito para posterior aplicação em catálise micelar assimétrica em meio aquoso.

3.2. OBJETIVO ESPECÍFICO

- Sintetizar Oxa(Tia)zolidinas baseadas em líquidos iônicos anfifílicos inéditos;
- Variar os cátions imidazólicos das Oxa(Tia)zolidinas baseadas em líquidos iônicos anfifílicos;
- Realizar a caracterização por RMN ^1H e ^{13}C , dos novos líquidos iônicos quirais anfifílicos;
- Futura aplicação em catálise micelar;

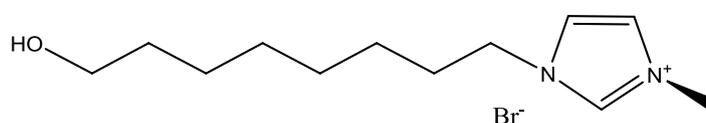
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. SÍNTESE DOS PRECURSORES DOS CATALISADORES ASSIMÉTRICOS BASEADOS EM LIs

Inicialmente foram sintetizadas as tia(oxa)zolidinas por meio de ciclização de *L*-aminoácidos com formaldeído e proteção dos grupos amino dos ácidos com

pirocarbonato de *tert*-butila conforme metodologia já descrita na literatura. A proteção do grupo amino é necessária para evitar a abertura do anel e para evitar reações indesejadas com o mesmo na próxima etapa da rota sintética proposta, que é incorporar o LI à molécula. Em um segundo momento foi sintetizado o líquido iônico (Figura 10), que recebeu a identificação de molécula **(2)**, conforme metodologia descrita na literatura.

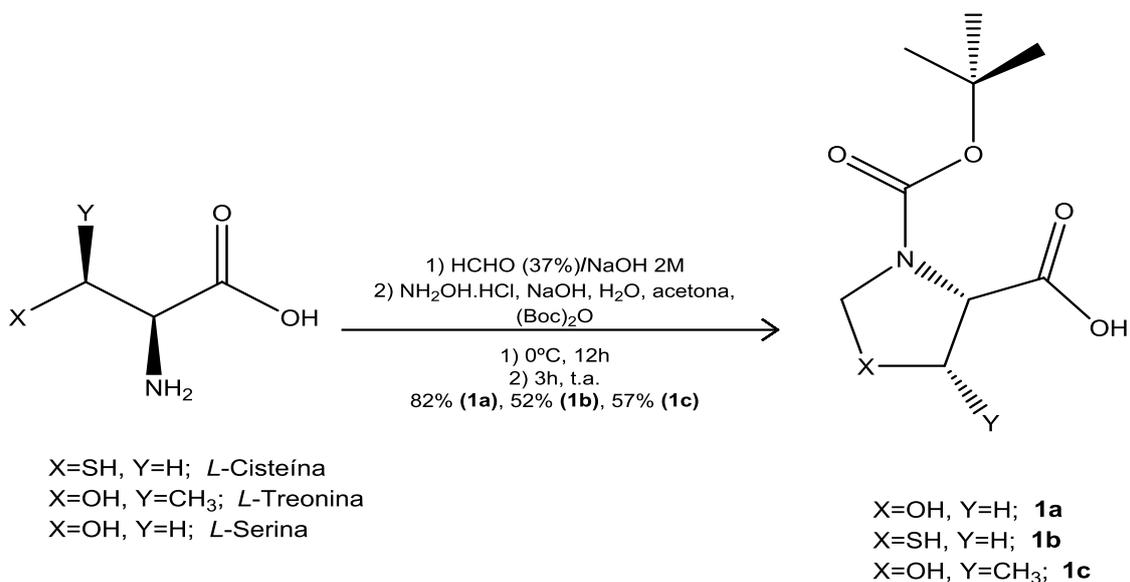
Figura 10 – Líquido Iônico



4.1.1. SÍNTESE DO (R/S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)oxa(tia)zolidina-4-carboxílico (1a-b) e (4R,5R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metiloxazolidina-4-carboxílico (1c)

A síntese do ácido (*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)oxazolidina-4-carboxílico (**1a**) seguiu a metodologia descrita por Singh (SINGH e VISHNUMAYA, 2009). Desta forma, primeiramente procede-se a reação de ciclização reagindo-se a *L*-Serina, *L*-Cisteína ou *L*-Treonina com uma solução aquosa de Formaldeído 37% e Hidróxido de Sódio 2,0 molar, durante 12h à 0°C, obtém-se o produto de ciclização. Transcorrido o tempo, no mesmo meio reacional, realizamos a proteção do grupamento amino, adicionando-se hidroxilamina, mais um equivalente de NaOH, acetona e por último o (Boc)₂O. O resultado desta reação foi um sólido branco com 82% de rendimento para **1a**, sólido branco amarelado com 52% de rendimento para **1b** e sólido branco com 57% de rendimento para **1c** (Esquema 4).

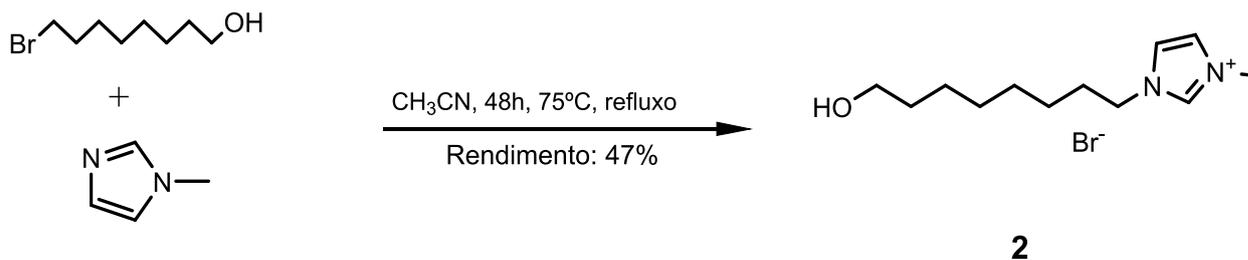
Esquema 4 – Síntese do ácido 1a-c.



4.1.2. SÍNTESE DO Brometo de 1-(8-hidroxiocetil)-3-metil-imidazólico

A síntese do Brometo 1-(8-hidroxiocetil)-3-metil-imidazólico seguiu a metodologia descrita por Dupont (DUPONT et al. 2002). Neste método, o 8-bromo-1-octanol foi reagido com metil-imidazol, com acetonitrila como solvente, sob refluxo durante 48h à 75°C, Esquema 5. O produto final obtido é uma mistura de duas fases, uma líquida amarelo escuro outra sólida branco amarelado, as duas fases apresentam o mesmo espectro, provando ser a mesma molécula. O rendimento obtido para esta reação foi de 47%.

Esquema 5 – Síntese do Brometo 1-(8-hidroxiocetil)-3-metil-imidazólico (**2**)



4.2. CARACTERIZAÇÃO DOS PRECURSORES

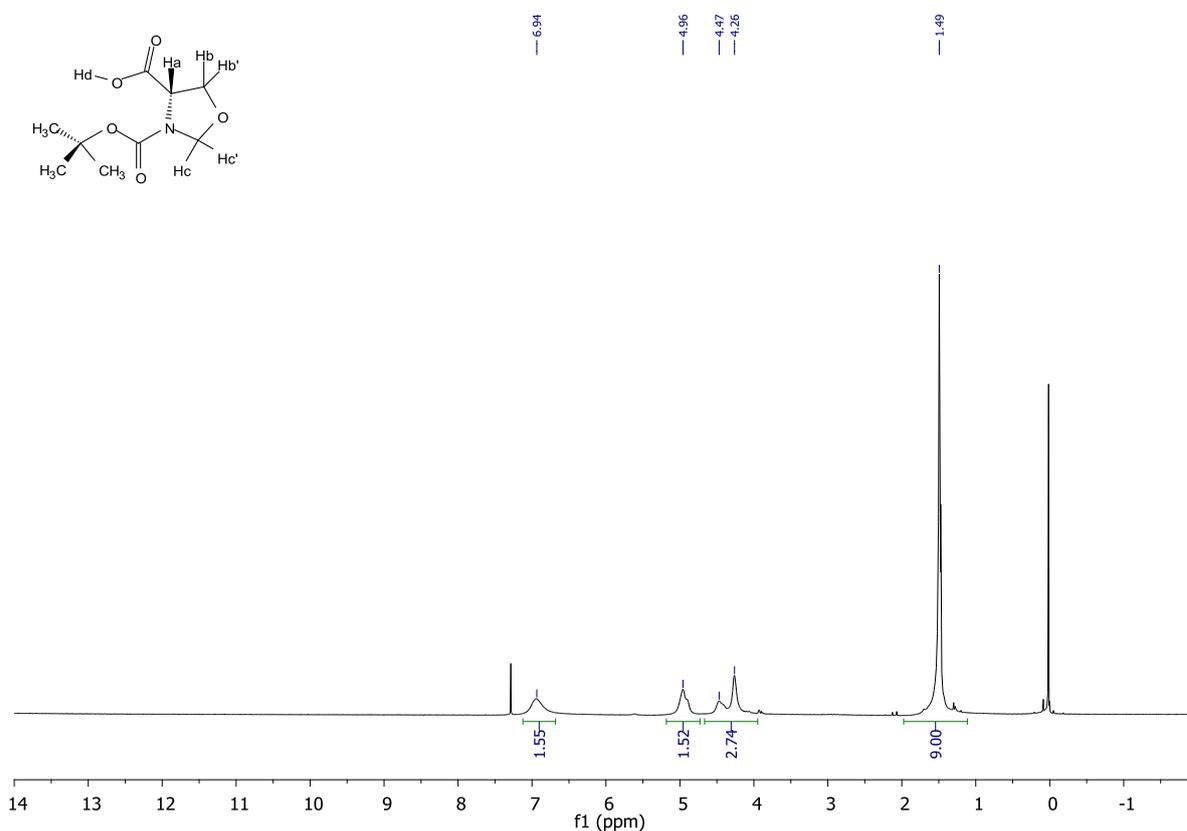
Os produtos obtidos foram encaminhados para o RMN ^1H para caracterização dos mesmos.

4.2.1. CARACTERIZAÇÃO DOS ÁCIDOS (*R/S*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)oxa(tia)zolidina-4-carboxílico (1a-b) e (4*R,5R*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metiloxazolidina-4-carboxílico (1c)

4.2.1.1. Ácido (*S*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)oxazolidina-4-carboxílico (1a)

Para comprovação da estrutura obtida e elucidação desta, realizou-se análise de RMN ^1H (Figura 12). Foram atribuídos os seguintes sinais: 6,94 ppm ao hidrogênio Hd, pertencente a hidroxila, em 4,95 ppm dublete correspondente aos hidrogênios diastereotópicos Hc e Hc' do anel cetálico, entre 4,47 – 4,26 ppm multiplete referente aos Hidrogênios Hb, Hb' e Ha, as metilas do Boc aparecem como um singlete correspondente a nove hidrogênios.

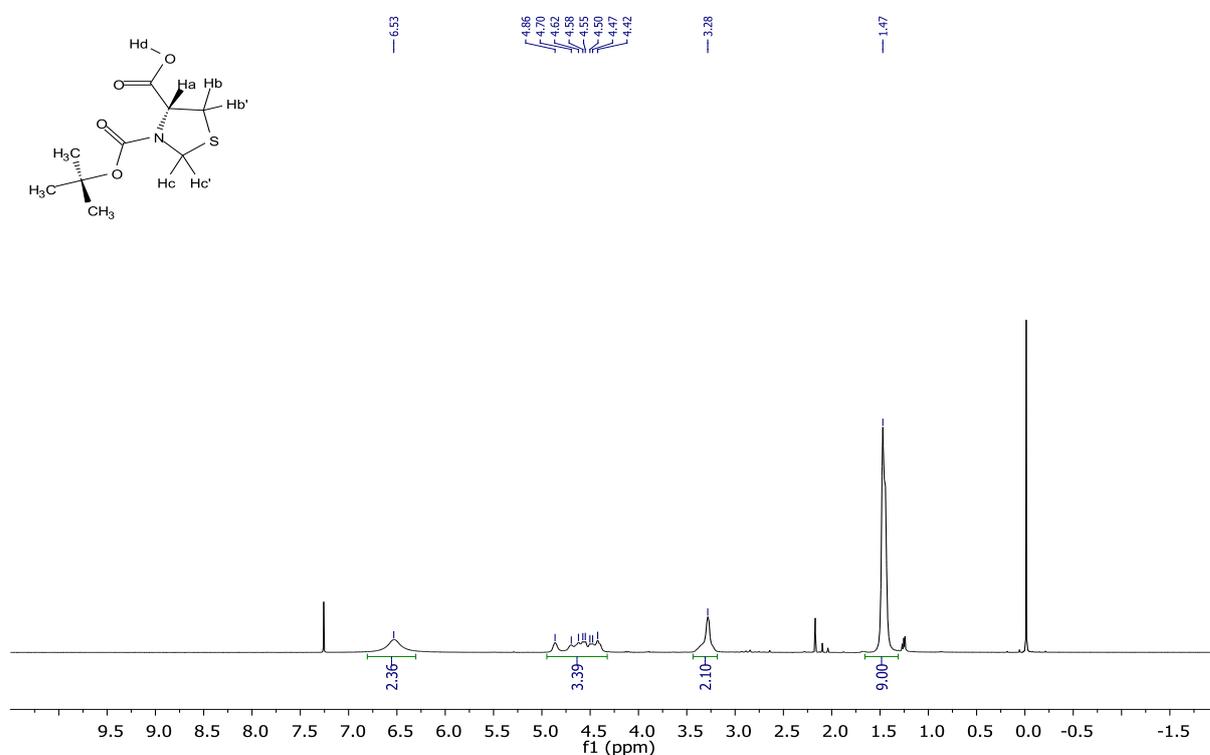
Figura 12 – Espectro de RMN ^1H do ácido (*S*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)oxazolidina-4-carboxílico (1a) obtido em CDCl_3 a 300MHz.



4.2.1.2. Ácido (*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)thiazolidina-4-carboxílico (1b)

Foram atribuídos os seguintes sinais (Figura 13): 6,53 ppm singlete pertencente ao hidrogênio Hd da hidroxila, em 4,86 ppm dublete correspondente aos hidrogênios diastereotópicos Hc e Hc' do anel cetálico, entre 4,70 – 4,42 ppm encontra-se o Ha, os hidrogênios diastereotópicos Hb e Hb' na região de 3,28 ppm, as metilas do Boc aparecem como um singlete correspondente a nove hidrogênios em 1,47 ppm.

Figura 13 – Espectro de RMN ^1H do ácido (*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)thiazolidina-4-carboxílico (1b) obtido em CDCl_3 a 300MHz.

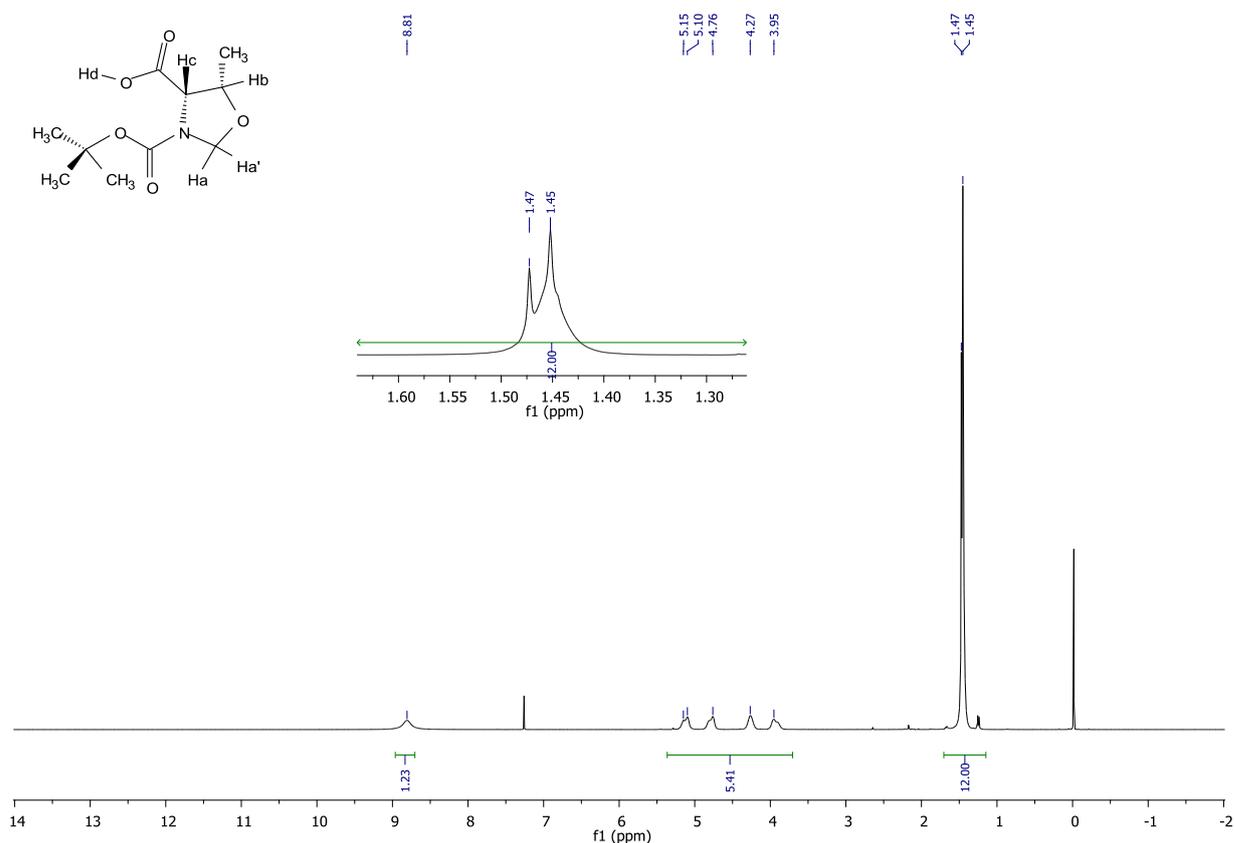


4.2.1.3. Ácido (*4R,5R*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metiloxazolidina-4-carboxílico (1c)

Para comprovação da estrutura obtida e elucidação desta, realizou-se análise de RMN ^1H (Figura 14). Foram atribuídos os seguintes sinais (Figura 13): 8,81 ppm singlete pertencente ao hidrogênio Hd da hidroxila, entre 5,15 – 5,10 ppm dublete correspondente aos hidrogênios diastereotópicos Ha e Ha' do anel cetálico, em 4,76 ppm o hidrogênio Hc, entre 4,27 – 3,95 ppm encontra-se o Hb, as metilas do Boc e a

metila do anel cetálico aparecem como singletes sobrepostos por saírem na mesma região com os seguintes valores respectivamente de 1,45 e 1,47 ppm.

Figura 14 - Espectro de RMN ^1H ácido $(4S,5R)$ -3-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metiloxazolidina-4-carboxílico (**1c**) obtido em CDCl_3 a 300MHz.



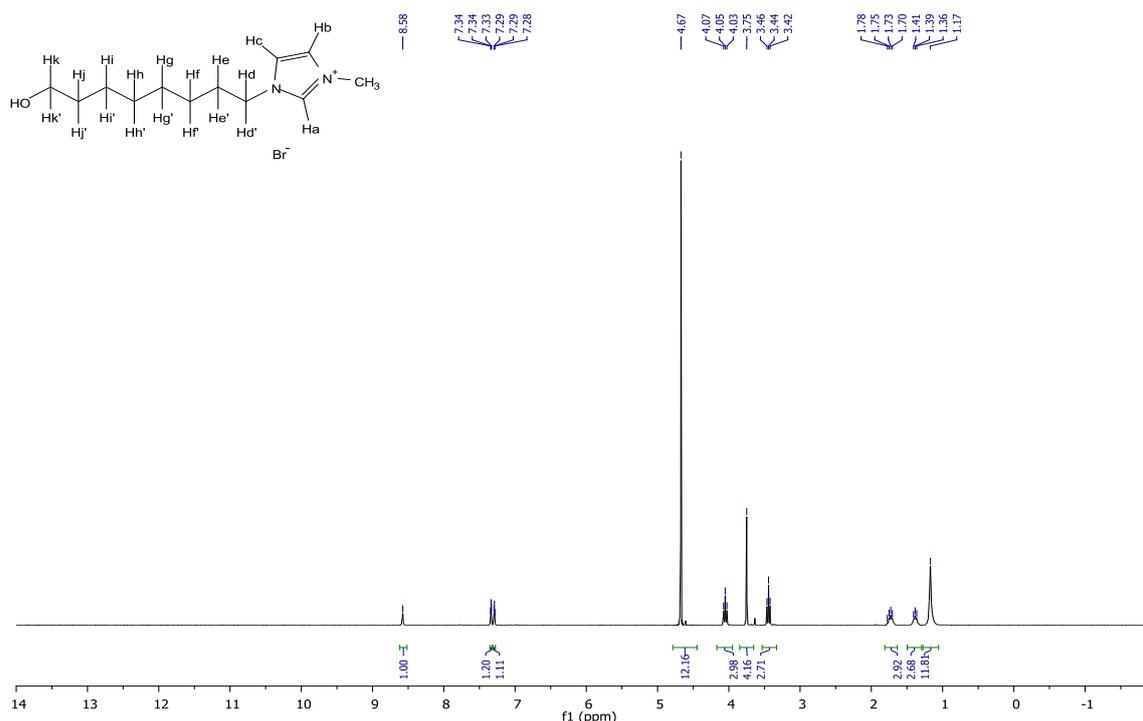
4.2.1.4. Brometo 1-(8-hidroxiocetil)-3-metil-imidazol (**2**)

A caracterização do Brometo 1-(8-hidroxiocetil)-3-metil-imidazol seguiu o mesmo padrão dos itens anteriores (Figura 14).

Foram obtidos os seguintes valores de sinais no RMN ^1H (Figura 15): Singlete em 8,58 ppm correspondendo ao Hidrogênio Ha do anel imidazólico, 7,28 – 7,34 ppm duplo dubleto dos Hidrogênios Hb e Hc, também pertencentes ao anel imidazólico, entre 4,07 – 4,03 ppm um tripleto dos hidrogênios Hd/d' por estar mais próximo do Nitrogênio, em 3,75 ppm singlete da metila do anel, o singlete largo da hidroxila aparece em 3,63 ppm, Hk/Hk' vizinhos à hidroxila são encontrados entre 3,46

– 3,42 ppm, os hidrogênios He/He' correspondem ao multiplete na região entre 1,78 – 1,70 ppm, Hj/Hj' são encontrados como multiplete na região entre 1,41 – 1,36 ppm, os demais hidrogênios da cadeia alquílica, Hf/f' até Hi/i', são encontrados em um singlete com 1,17 ppm.

Figura 15 – Espectro de RMN ^1H do Brometo de 1-(8-hidroxiocetil)-3-metilimidazol (**2**) obtido em D_2O a 300MHz.

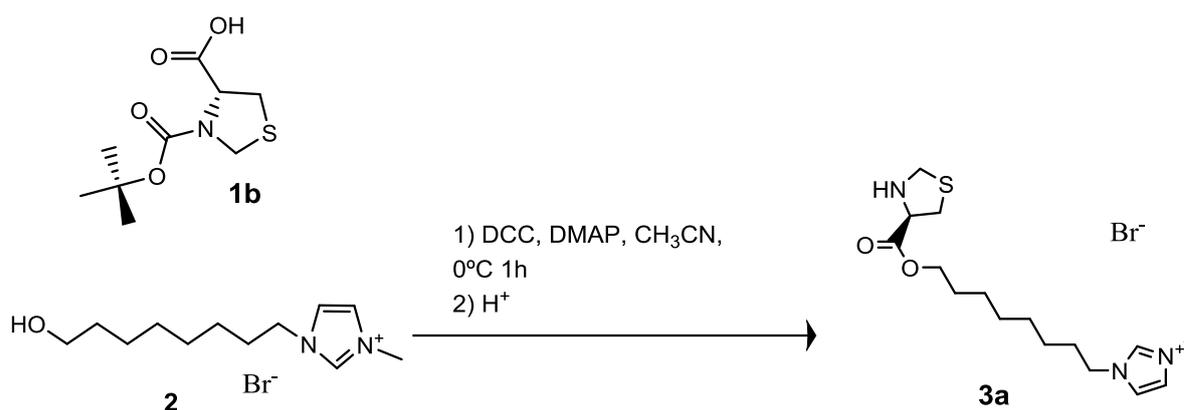


4.3. SÍNTESE DOS CATALISADORES BASEADOS EM LÍQUIDOS IÔNICOS

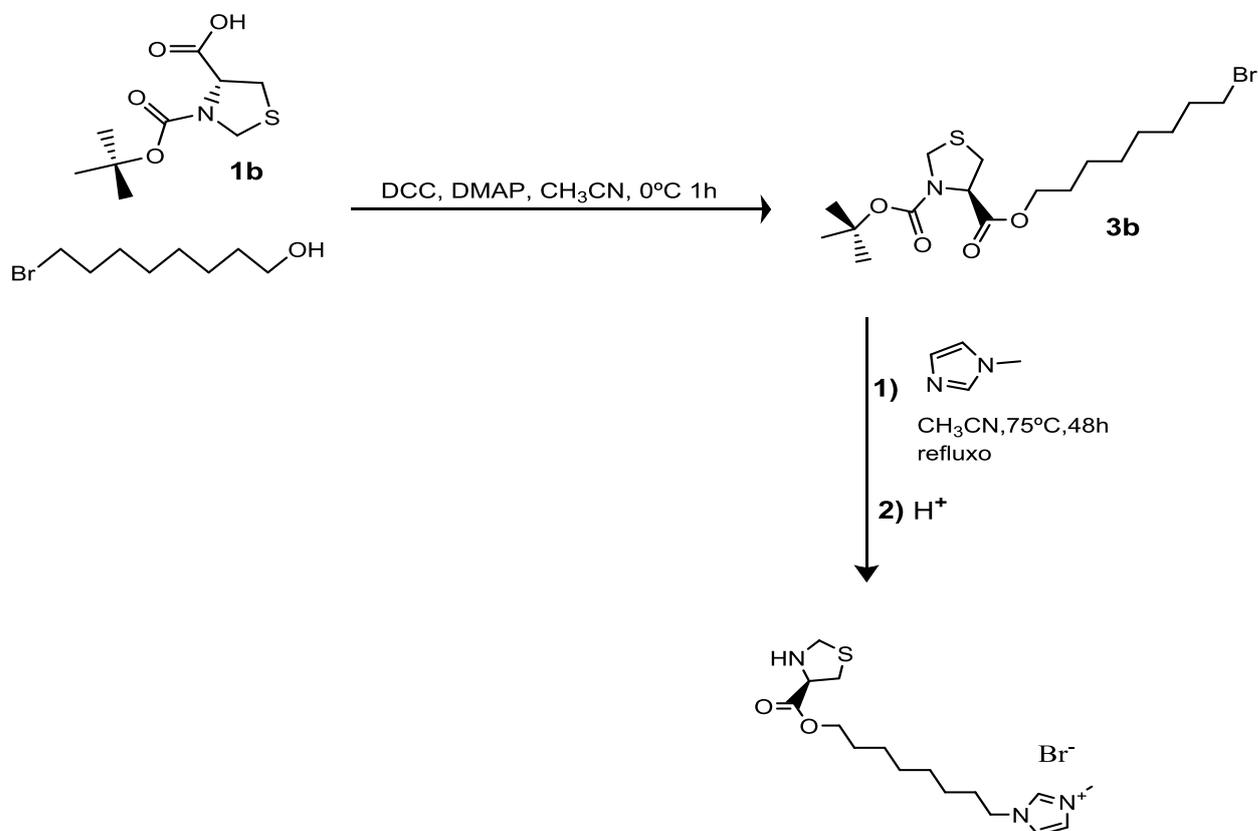
Após o preparo e caracterização dos precursores **1a-c** e **2** procedeu-se a síntese para obtenção de novos catalisadores baseados em LIs por meio de metodologias de fácil realização em dois caminhos. O primeiro, one-pot, com a síntese direta do LI com o ácido tiazolidínico (Esquema 6), e o segundo, em duas etapas, começando com a conexão do ácido com 8-bromo-1-octanol e após reação com metilimidazol (Esquema 7). Observa-se que na reação one-pot com DCC ocorre desproteção do grupo amino com a saída do Boc em meio ácido, o que não pode ocorrer na reação com duas etapas para evitar reações com o Nitrogênio da tiazolidina antes da reação de alquilação com metil-imidazol.

De início, a síntese utilizou o ácido **1b**, pois o mesmo contém um átomo de enxofre, o que fornece maior estabilidade ao anel. A metodologia utilizada é descrita por ZLOTIN et al. 2010, onde trata-se de uma reação de esterificação de Steglich com diciclohexilcarboimida (DCC) como reagente de acoplamento e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador.

Esquema 6 – Síntese de novos catalisadores em LIs one-pot



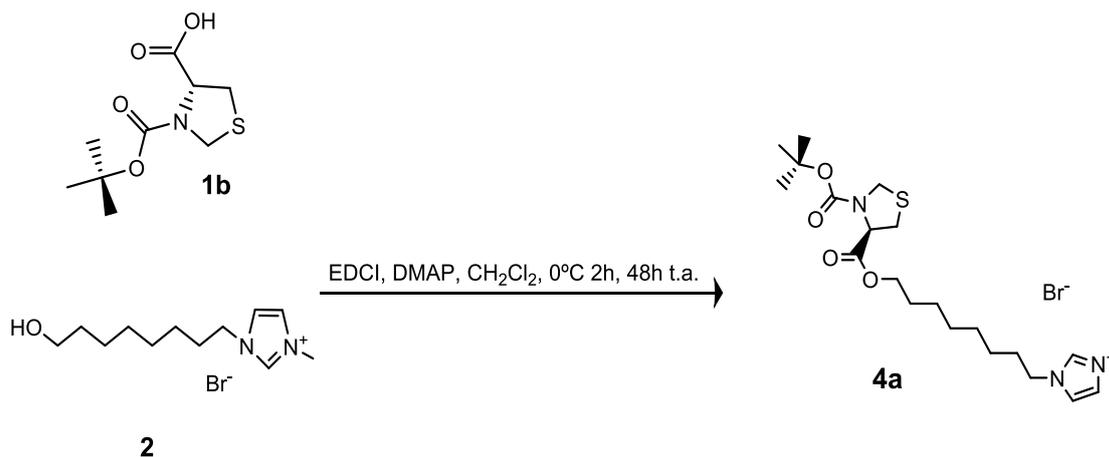
Esquema 7 – Síntese de novos catalisadores em LIs com duas etapas



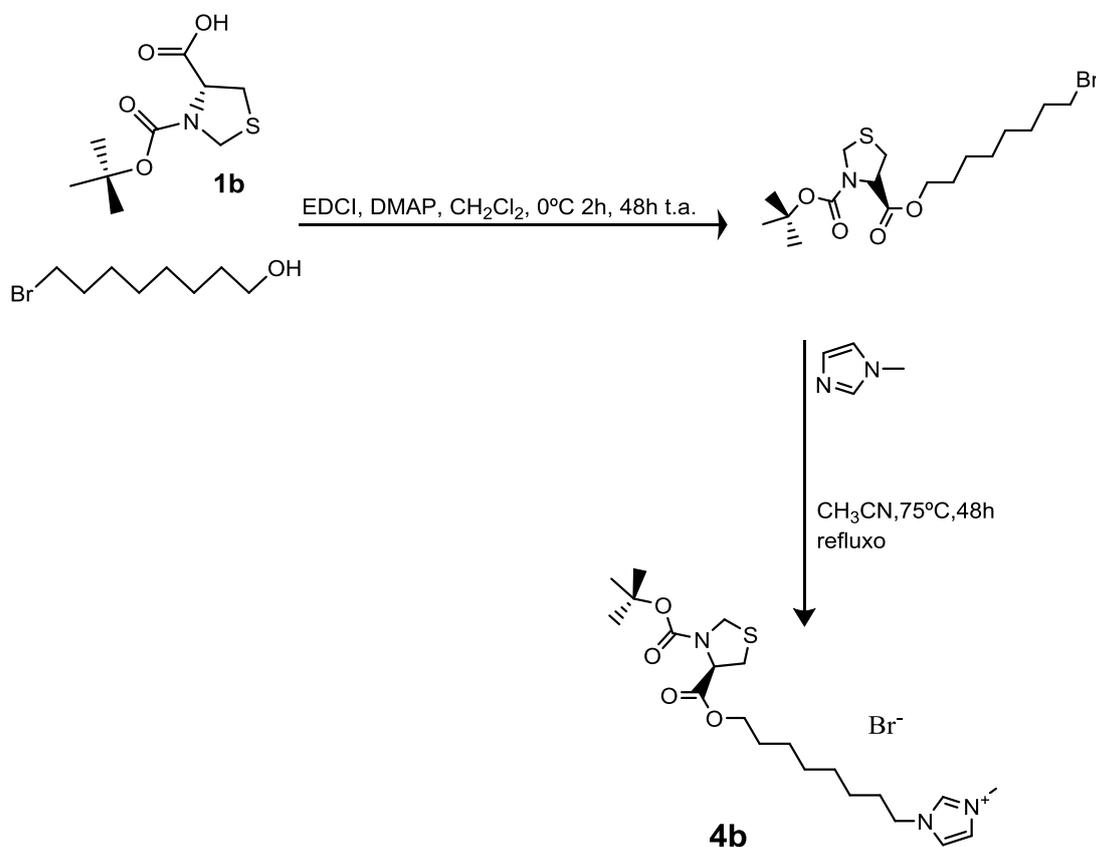
Não foi possível calcular o rendimento em ambos os casos, pois obteve-se uma mistura complexa ao final da reação.

Esta proposta de síntese utilizada por ZLOTIN et al. 2010, gera como subproduto a diciclohexiluréia (DCU) que é de difícil separação do produto de interesse. Desta forma, o reagente de acoplamento foi alterado por 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) para que a uréia pudesse ser mais facilmente removida (Cholewinski et al. 2013), Esquemas 8 e 9.

Esquema 8 - Síntese com EDCI one-pot



Esquema 9 – Síntese com EDCI em duas etapas



O rendimento reacional com EDCI também não foi calculado pois há uréia junto com o produto, que não pode ser separada uma vez que o LI com brometo também é solúvel em água.

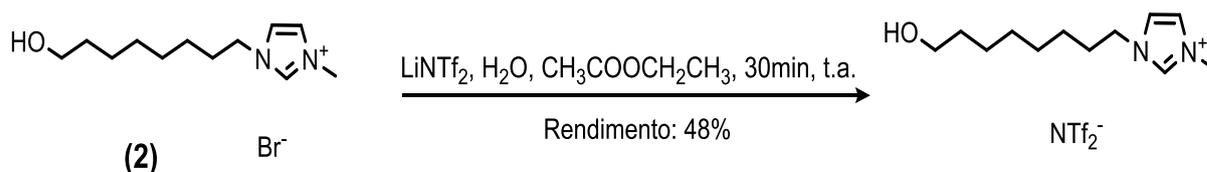
Nesse contexto, foi observado que o íon brometo, por conferir ao produto maior afinidade com a água, tornou seu isolamento difícil após as lavagens com água. A reação com uma etapa não foi eficaz visto que não foi possível separar a molécula (**3a**) da fase aquosa e parte da molécula (**4a**), levando-nos a uma proposta da troca de ânion do LI (**2**).

4.4. TROCA DO ÂNION DO LI

Devido à grande afinidade do ânion brometo com água, tornou-se necessário a troca do mesmo por um ânion hidrofóbico, para assim, podermos separar a molécula da fase aquosa e conseguirmos isolar de forma pura o produto, caso o mesmo tenha sido corretamente formado.

A metodologia utilizada para troca de ânion foi descrita por DUPONT et al. 2005, Esquema 10.

Esquema 10 – Troca do ânion da molécula 2



Notou-se que após esta reação, a mudança de coloração do LI de amarelo escuro para um amarelo muito claro, quase incolor, o que demonstra êxito na troca do ânion de acordo com a metodologia proposta por DUPONT et al. 2005. Pode-se observar, também, que o LI passou a ser insolúvel em água e não cristaliza na temperatura de 14°C, características do LI com brometo.

4.5. CARACTERIZAÇÃO DOS NOVOS CATALISADORES ASSIMÉTRICOS BASEADOS EM LIs E A TROCA DO ÂNION DO LI (2)

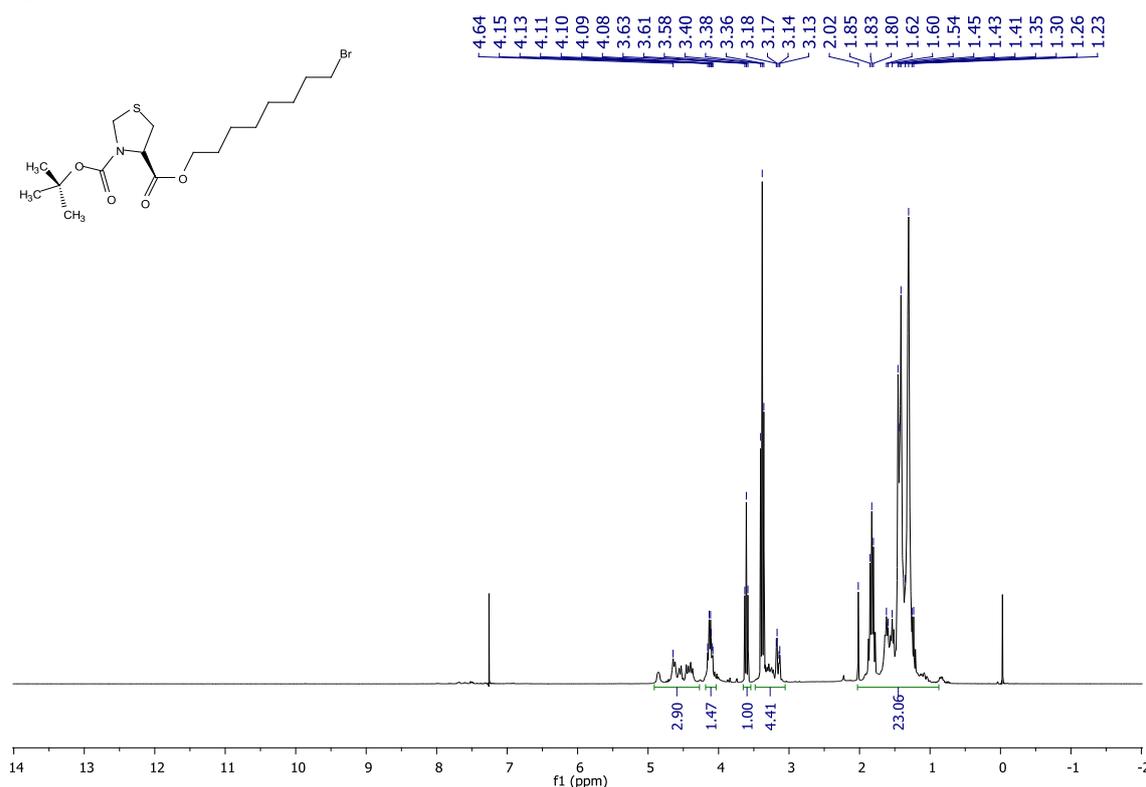
Os produtos obtidos foram encaminhados para o RMN ^1H e RMN ^{13}C para caracterização dos mesmos.

Não foi possível obter espectro de RMN ^1H ou ^{13}C para a molécula **3a** pois não foi possível separar a mesma do meio aquoso.

Para molécula **3b** foram feitas duas análises, uma de RMN ^1H e outra de RMN ^{13}C para confirmação do produto ou se ainda há material de partida no meio.

Verificando-se o espectro da Figura 16, não foi possível determinar a formação do produto (**3b**) pois apresentam sinais característicos do DCU nas regiões entre 4,64 – 1,23 ppm sobrepondo os sinais da molécula em estudo.

Figura 16 – Espectro de RMN ^1H LI **3b**, reação com DCC, obtido em $\text{DMSO-}d_6$ a 300MHz



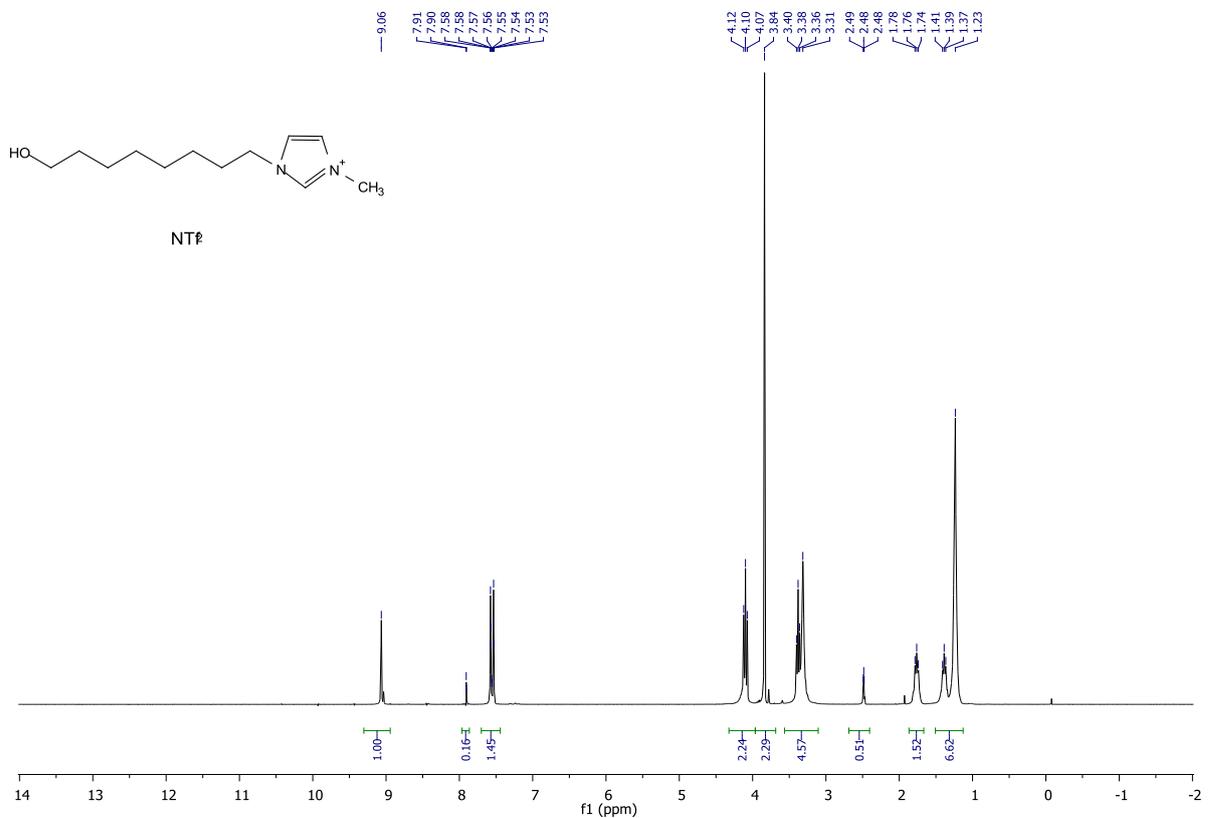
Foram feitas análises de RMN ^1H para os compostos **4a** e **4b**, mas apresentaram o mesmo problema do espectro de **3b**, a presença da uréia do EDCI sobrepõe os picos formados do produto tornando difícil a caracterização dos mesmos, uma vez que não se consegue purificar os produtos.

Entretanto, com estes resultados pode-se verificar que a reação em duas etapas é mais eficaz do que a que possui uma etapa só pois é possível purificar a

molécula antes de unir ao metil-imidazol, já que na reação com uma etapa utiliza-se o LI pronto, mas esse é altamente miscível em água.

Em relação à troca do ânion do LI, foi possível observar grande semelhança entre os RMN ^1H com Br^- (Figura 15) e com NTf_2^- (Figura 17), o que demonstra que o cátion permanece em sua estrutura original, o deslocamento químico pode ser afetado com a troca do ânion, contudo os mesmos sinais ainda aparecem.

Figura 17 – Troca do ânion da molécula 2



5. CONCLUSÃO

A síntese das Oxa(tia)zolidinas apresentam bons resultados, visto que consegue-se sintetizar o produto desejado com bons rendimentos, bem como a síntese do Brometo 1-(8-hidroxiocetil)-3-metilimidazol.

Em relação a síntese de novos catalisadores assimétricos baseados em LIs, não foi possível obter sucesso com a metodologia utilizada. Porém a partir dos resultados obtidos até o momento, existem excelentes indícios de que com pequenas adequações à proposta sintética original pode ser perfeitamente atingida. Desta forma, novas pesquisas serão feitas com o intuito de aprimorar a metodologia para a síntese destas novas moléculas inéditas, sabendo-se que a reação em duas etapas apresenta melhores resultados uma vez que é possível testar diversas metodologias de purificação para produto, como coluna cromatográfica, antes de fazer a reação com o metilimidazol, assim, evitando que o LI (produto final) fique em solução aquosa.

A troca do ânion do Brometo por bis(trifluorometanosulfonil)imida apresentou bons resultados em termos de solubilidade com a água e bom rendimento, logo, para novas reações será trocado o ânion do LI previamente. Esta variação também será importante para a investigação de uma rota sintética alternativa de obtenção dos novos organocatalisadores.

6. PARTE EXPERIMENTAL

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetro VARIAN INOVA 300 MHz do Instituto de Química da UFRGS. Os deslocamentos químicos δ estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetraetilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, e no caso dos espectros de RMN ^1H , entre parênteses está indicado a multiplicidade do sinal (s = singlete, d = dubleto, t = tripleto, q = quarteto, m = multiplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento J expressa em Hz.

6.1. SÍNTESE DOS PRECURSORES

6.1.1. Ácido (*R*)-3-(*terc*-butoxicarbonil)oxazolidina-4-carboxílico (1a)

Em um balão monotubulado de 50mL adiciona-se de *L*-Serina (1,765g, 16,8mmol), hidróxido de sódio (8,4mL, 2molL⁻¹) e solução aquosa de formaldeído37% (1,68 mL, 20,69mmol), esta mistura deve ficar em banho de gelo (Temp. 0°C) com agitação magnética durante 20h. Transcorrido o tempo, adiciona-se cloridrato de hidroxilamina (0,117g, 1,68mmol), acetona (9,8mL) e Hidróxido de sódio (0,672g, 1,68mmol), deixando em agitação magnética à 0°C durante 15min. Após, foi adicionado (Boc)₂O (3,9g, 18,15mmol) à temperatura ambiente com agitação magnética durante 3h.

Terminada a reação, formou um precipitado branco em forma de pó branco, este foi diluído em água e lavado com éter etílico, na parte aquosa inseriu-se solução de ácido cítrico 20% (25mL) para abaixar o pH para 4 e foi extraída a parte orgânica com acetato de etila. Para evitar que tenha água na parte orgânica utilizou-se secante e colocou-se o balão no rota-evaporador no intuito de retirar todo solvente no produto. O produto obtido foi utilizado sem necessidade de purificação. Rendimento: 82%

6.1.2. Ácido (*R*)-3-(*terc*-butoxicarbonil)tiazolidina-4-carboxílico (1b)

Utilizando de *L*-Cisteína (2,040g, 16,8mmol) e seguindo o mesmo procedimento experimental descrito no item 6.1.1. Rendimento: 52%

6.1.3. Ácido (4*R*,5*R*)-3-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metiloxazolidina-4-carboxílico (1c)

Utilizando de *L*-Treonina (2,0867g, 17,5mmol) e seguindo o mesmo procedimento experimental descrito no item 6.1.1. Rendimento: 57%

6.1.4. Brometo de 1-(8-hidroxiocetil)-3-metil-imidazólico (2)

Em um balão monotubulado de 100mL adiciona-se metil-imidazol (1,2mL, 15mmol), 8-bromo-1-octanol (2,69mL, 20mmol) e acetonitrila (0,811mL) como solvente, a mistura formada deve ficar com agitação magnética, refluxo e aquecimento à 75°C durante 48h. Transcorridas as horas, verificou-se a formação de um sólido amarelado com um óleo amarelo ao redor. Para retirar qualquer impureza ou subproduto, foi dissolvido primeiramente em etanol e acetato de etila (5:1), por final em acetonitrila e recristalizado. O produto final apresentou-se com duas camadas amareladas, uma oleosa e outra sólida com RMNs idênticos. Rendimento: 47%

6.2. SÍNTESE DE NOVOS CATALISADORES BASEADOS EM LIs

6.2.1. Novos catalisadores baseados em LIs 3a e 3b com DCC

A síntese para **3a** e **3b** foi a mesma, apenas mudando o álcool para esterificação, mas utilizando o mesmo ácido (**1b**) - (*R*)-3-(*terc*-butoxicarbonil)tiiazolidina-4-carboxílico. Neste caso **3a** utilizou como álcool a molécula **2** e **3b** utilizou 8-bromo-1-octanol. Metodologia descrita por Zlotin et al. 2010.

Em um balão monotubulado de 50mL adiciona-se DCC (1,2857mmol, 0,2653) e DMAP (0,0952mmol, 0,0116g) com 1mL de acetonitrila à 0°C durante 10min, em seguida adiciona-se **1b** (1,2857mmol, 0,2803g) e deixa-se em agitação por mais 30min. Por fim, adiciona-se a molécula **2** (1mmol, 0,291g) ou 8-bromo-1-octanol (1mmol, 0,2091g), esta permanece em agitação durante 1h à 0°C. Forma um precipitado oleoso vermelho tijolo que é lavado com acetato de etila (4x5mL).

O composto **3a** foi acidificado com HCl concentrado (1mL) para desproteção do grupo amina com Boc, saturado com NaHCO₃ (2x10mL) para chegar a pH neutro, lavado com água (15mL) e seco com MgSO₄. O solvente foi evaporado à vácuo. O produto formado tem a coloração escura quase vermelho tijolo.

O mesmo procedimento aplica-se para o composto **3b**, contudo, ao invés de utilizarmos HCl, coloca-se ácido cítrico para evitar a desproteção do grupo amina para próxima etapa.

6.2.2. Novos catalisadores baseados em Lis **4a** e **4b** com EDCI

A síntese para **4a** e **4b** foi a mesma, apenas mudando o álcool para esterificação, mas utilizando o mesmo ácido (**1b**) - (*R*)-3-(*terc*-butoxicarbonil)tiazolidina-4-carboxílico. Neste caso **4a** utilizou como álcool a molécula **2** e **4b** utilizou 8-bromo-1-octanol. Metodologia descrita por Iwaszkiewicz-Grzes et al. 2013.

Em um balão monotubulado de 50mL adiciona-se EDCI (1mmol, 0,1552), DMAP (0,2mmol, 0,03g), **1b** (1mmol, 0,2180g), **2** (1mmol, 0,211g) ou 8-bromo-1-octanol (1mmol, 0,164g) e 10mL de diclorometano, esta mistura permanece em agitação durante 2h à 0°C, após 48h à temperatura ambiente. Terminada a reação, o mesmo é lavado com água (15mL), extraído com acetato de etila e seco com MgSO₄. O solvente foi retirado à vácuo.

6.2.3. Troca do ânion da molécula (**2**), líquido iônico Brometo de 1-(8-hidroxiocetil)-3-metilimidazólico

Em um balão de fundo redondo de 50mL adiciona-se **(2)** (1,72mmol, 0,5g) e LiNTf_2 (1,89mmol, 0,5416g) dissolvidos em água (1mL) e em seguida adiciona-se acetato de etila (5mL), a mistura deve permanecer em agitação vigorosa durante 30min. Após deve-se lavar com água (3x10mL) para separar a fase orgânica, esta é seca com Na_2CO_3 e o solvente evaporado.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALARCÓN, Carolina de las Heras, PENNADAM, Sivanand e ALEXANDER, Cameron – Stimuli responsive polymers for biomedical applications – **Chem. Soc.Rev.**, Espanha, 34, 276-285, 2005

ALVES, Diego S., SENA, Milenna M., VIANA, Felipe A. e ROCHA, Rafael O. – Organocatálise: Conceitos e Aplicações nas Reações de Aldol, Adição Conjugada e Henry;– **Rev. Proc. Quím.** Vol.9 pág.64-78, 2011

BRAGA, Antonio L., APPELT, Helmoz R., SCHNEIDER, Paulo H., SILVEIRA, Claudio C. and WESSJOHANN, Ludger A. – A new functionalized, chiral disulfide derived from L-cysteine: (R,R)-bis[(3-benzyloxazolan-4-yl)-methane] disulfide as a catalyst in the diethylzinc addition to aldehydes – **Tetrahedron: Asymmetry**, Brasil – Alemanha,10, 1733–1738, 2010

CLAYDEN, Greeves, Warren and Wothers – **Organic Chemistry**: First edition; Oxford University Press, New York, 2001, p. 361.

CONSORTI, Crestina S., SOUZA, Roberto F. de, DUPONT, Jairton – LÍQUIDOS IÔNICOS CONTENDO O CÁTION DIALQUILIMIDAZÓLIO: ESTRUTURA, PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E COMPORTAMENTO EM SOLUÇÃO – **Quimica Nova**, Brasil, Vol. 24, No. 6, 830-837, 2001.

DENG, Li, SHI, Rui, WANG, Yanting, OU-YANG, Zhong-Can – Hydrogen-bond rich ionic liquids with hydroxyl cationic tails – **Chemical Physics Letters**, China, 560, 32–36, 2013.

DUPONT, Jairton, CONSORTI, Crestina S., SUAREZ, Paulo A. Z. e SOUZA, Roberto F. de – Preparation of 1-Butyl-3-Methylimidazolium- Based Room Temperature Ionic Liquids – **Organic Syntheses, Coll.**, Brasil, Vol. 10, p.184 (2004); Vol. 79, p.236 (2002).

GRÖSCHEL, A. H., WALTHER, A., LÖBLING, T. I., SCHMELZ, J., HANISCH, A., SCHMALZ, H. and MÜLLER, A. H.E.– Facile, Solution-Based Synthesis of Soft,

Nanoscale Janus Particles with Tunable Janus Balance – **J. Am. Chem. Soc.**, Alemanha, 134, 13850 – 13860, 2012

HAJOS, Zoltan G. and PARRISH, David R. – Asymmetric Synthesis of Bicyclic Intermediates of Natural Product Chemistry – **J. Org. Chem.**, Estados Unidos, Vol. 39, No. 12, 1974

ISRAELACHVILI, Jacob – **Intermolecular and Surface Forces**, Inglaterra, Ed.3 revisada, Academic Press, pag. 548, Junho de 2011

IWASZKIEWICZ-GRZES, Dorota, CHOLEWINSKI, Grzegorz, KOT-WASIK, Agata, TRZONKOWSKI, Piotr e DZIERZBICKA, Krystyna – Synthesis and biological activity of mycophenolic acid-amino acid derivatives - **European Journal of Medicinal Chemistry**, Polônia, 69, 863 e 871, 2013

JUARISTI, Eusébio, STEFANI, Hélio – **Introdução à Estereoquímica e à Análise Conformacional** – Porto Alegre: Bookman, 2012, pág 154

KALLEN, Roland G. – The Mechanism of Reactions Involving Schiff Base Intermediates Thiazolidine Formation from L-Cysteine and Formaldehyde – **Journal of the American Chemical Society**, Estados Unidos, 93:3, Novembro de 1971

LANGEVIN, Dominique – Complexation of oppositely charged polyelectrolytes and surfactants in aqueous solutions. A review – **Advances in Colloid and Interface Science**, França, vol.147-148, pag.170-177, 2009

LIMBERGER, Jones, **Carbonilação Catalítica alilaminoálcoois: Síntese de hidroxi-gama-lactamas e Oxazolidinas Bicíclicas**, 2006, 90f., Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010

LIST, Benjamin - Introduction: Organocatalysis – **Chemical Reviews**, Alemanha, Vol. 107, No. 12, 2007

MALTEV, Oleg V., KUCHERENKO, Alexandr S., CHIMISHKYAN, Alexandr L., ZLOTIN, Sergei G. – α,α -Diarylprolinol-derived chiral ionic liquids: recoverable

organocatalysts for the domino reaction between α,β -enals and N-protected hydroxylamines - **Tetrahedron: Asymmetry**, Federação Russa, 21,2659–2670, 2010.

MANIASSO, Nelson – AMBIENTES MICELARES EM QUÍMICA ANALÍTICA – **Quim. Nova**, Brasil, Vol. 24, No. 1, 87-93, 2001

MCMURRY, John – **Química Orgânica**, vol. 2 /; tradução All Tasks; revisão técnica Robson Mendes Matos. São Paulo: Cengage Learning, 2011. Pág. 893, 993.

NEISES, Bernhard e STEGLICH, Wolfgang Steglich – Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids – **Angew. Chem. Int. Ed.**, Inglaterra, 17, nº7, 1978

NISHIURA, James. Fosfolipídeos em Água. Biologia 4, Seção FV. Disponível em: <http://academic.brooklyn.cuny.edu/biology/bio4fv/page/phosphb.htm>. Acesso em: 9 de novembro 2013.

OLIVEIRA, Jaine H. H. Luiz de, GRANATO, Ana Claudia, HIRATA, Daniela B., HOKKA, Carlos O. e BARBOZA, Marlei – Ácido clavulânico e cefamicina c: uma perspectiva da biossíntese, processos de isolamento e mecanismo de ação – **Quím. Nova**, Brasil, vol.32, n.8, pp. 2142-2150, 2009.

RAMBO, Raoní S. e SCHNEIDER, Paulo H. – Thiazolidine-based organocatalysts for a highly enantioselective direct aldol reaction – **Tetrahedron: Asymmetry**, Brasil, 21, 2254-2257, 2010.

RAMBO, Raoní Scheibler, **Síntese e aplicação de novos derivados peptídicos como organocatalisadores**, 2010, 105 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010

RAO, Srinivasa K., SO, Soonyong e KUMAR, Arvind – Vesicles and reverse vesicles of an ionic liquid in ionic liquids – **Chem. Commun.**, Índia, 49, 8111 – 8113, 2013

SCHNEIDER, Paulo H., SCHREKKER, Henri S., SILVEIRA, Claudio C., WESSJOHANN, Ludger A. and BRAGA, Antonio L. – First Generation Cysteine- and Methionine-Derived Oxazolidine and Thiazolidine Ligands for Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylations – **Eur. J. Org. Chem.**, Full Paper, Brasil – Alemanha, 2715-2722, 2004

SILVA, Fabiano Pinheiro Da, VELASCO, Irineu Tadeu – **SEPSE: Medicina E Saude-Medicina-Patologia Clínica**, ed.1, editora Manole, Brasil, p.366, 2006

SUAREZ, Paulo A. Z., DULLIUS, Jeane E. L., EINLOFT, Sandra, SOUZA, Roberto F. de e DUPONT, Jairton – The use of new ionic liquids in two-phase catalytic hydrogenation reaction by Rhodium complexes – **Polyhedron**, Brasil , Vol.15, Issue 7, Pag. 1217–1219, Abril de 1996

VISHNUMAYA, Monika Raj and SINGH, Vinod K. - Highly Efficient Small Organic Molecules for Enantioselective Direct Aldol Reaction in Organic and Aqueous Media - **J. Org. Chem.**, India, 74, 4289–4297, 2009

VOETS, I. K., KEIZER, A. de e STUART, M. A. C. – Complex coacervate core micelles – **Advances in Colloid and Interface Science**, Holanda, 147, 300, 2009

WANG, Huiyong, ZHANG, Lamei, WANG, Jianji, LI, Zhiyong e ZHANG, Suojiang – The First Evidence for Unilamellar Vesicle formation of ionic liquids in aqueous solutions – **Chem, Commun**, China, 49, 5222, 2013