

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

**SÍNTESE E APLICAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS  
PEPTÍDICOS COMO ORGANOCATALISADORES**

Raoní Scheibler Rambo

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, 08 de Julho de 2010.

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

Raoní Scheibler Rambo

SÍNTESE E APLICAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS PEPTÍDICOS COMO  
ORGANOCATALISADORES

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

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider  
Orientador

Porto Alegre, 08 de Julho de 2010.

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre Agosto de 2008 e Julho de 2010, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Paulo Henrique Schneider. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

**Comissão Examinadora:**

Prof. Dr. Antônio Luiz Braga

Prof. Dr. Eduardo Rolim de Oliveira

Prof. Dr. Fabiano Severo Rodembush

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider

*Essa dissertação é dedicada aos meus pais Euclésio e Dolores,  
que nunca mediram esforços para que eu sempre  
tivesse uma educação de qualidade.*

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Paulo Henrique Schneider pela excepcional e entusiástica orientação ao longo da realização deste trabalho e, principalmente, pela paciência.

Aos professores Aloir A. Merlo e Renato Halfen pelas colaborações nos seminários de grupo.

Aos colegas e amigos do laboratório K202, pelo auxílio na execução deste trabalho, em especial ao Daniel, pelas discussões sempre construtivas, ao Tiago (Baiano) pelas caronas e ao Guilherme (Doug) e Rodrigo pela companhia nas “horas-extras” aos sábados.

Aos amigos Rubens, Marcéo, Marcelo (Mignoni) e Diego (Mudo), pela parceria nas peladas de fim de semana, festas e cervejadas.

Ao amigo Edson Comin, por não apenas dividir o apartamento, mas também as contas de aluguel, luz, telefone e as lasanhas da sua mãe.

Aos funcionários do Instituto de Química, pelos serviços prestados.

Às entidades financiadoras, CAPES, CNPq e FAPERGS pelo apoio financeiro.

## SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS .....	5
SUMÁRIO .....	6
LISTA DE FIGURAS .....	8
LISTA DE TABELAS .....	9
LISTA DE ESQUEMAS.....	10
LISTA DE ABREVIATURAS .....	11
RESUMO .....	12
ABSTRACT .....	13
1 INTRODUÇÃO .....	14
1.1 ORGANOCATÁLISE.....	16
1.2 REAÇÕES ALDÓLICAS ORGANOCATALISADAS .....	21
2 OBJETIVOS.....	31
3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	32
3.1 SÍNTESE DOS POTENCIAIS ORGANOCATALISADORES.....	32
3.1.1 Aplicação dos compostos obtidos como organocatalisadores.....	47
3.1.2 Demais Aplicações .....	55
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	57
5 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	59
5.1 ÁCIDO (R)-TIAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO (29): .....	59
5.2 ÁC. (R)-3-(TERT-BUTOXICARBONIL)TIAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO (53):....	60
5.3 CLORIDRATO DO ÉSTER METÍLICO DA L-FENILALANINA (55): .....	60
5.4 CLORIDRATO DO ÉSTER METÍLICO DA L-VALINA (63):.....	60
5.5 CLORIDRATO DO ÉSTER METÍLICO DA L-S-METIL-CISTEÍNA (65): .....	61
5.6 (S)-2-AMINO-1,1,3-TRIFENILPROPAN-1-OL (56): .....	61
5.7 (S)-2-AMINO-3-METIL-1,1-DIFENILBUTAN-1-OL (66): .....	61
5.8 (R)-2-AMINO-3-(METILTIO)-1,1-DIFENILPROPAN-1-OL (67):.....	62
5.9 (S)-2-AMINO-3-FENILPROPAN-1-OL (59):.....	62
5.10 (R)-TERTBUTIL 4-((S)-1-HIDROXI-1,1,3-TRIFENILPROPAN-2-ILCARBAMOIL)TIAZOLIDINA-3-CARBOXILATO (57):.....	62
5.11 (R)-N-((S)-1-HIDROXI-1,1,3-TRIFENILPROPAN-2-IL)TIAZOLIDINA-4-CARBOXAMIDA (58): .....	63
5.12 (R)-TERT-BUTIL 4 - ((S)-1-HIDROXI-3-FENILPROPAN-2-ILCARBOMOIL)TIAZOLIDINA-3-CARBOXILATO (60):.....	63
5.13 (R)-N-((S)-1-HIDROXI-3-FENILPROPAN-2-IL)TIAZOLIDINA-4-CARBOXAMIDA (61): .....	64

5.14	(R)-N-((S)-1-HIDROXI-METILBUTAN-2-IL)TIAZOLIDINA-2-CARBOXAMIDA (68): .....	64
5.15	(R)-N-((R)-1-HIDROXI-3-(METILTIO)PROPAN-2-IL)TIAZOLIDINA-4-CARBOXAMIDA (69): .....	65
5.16	PROCEDIMENTO GERAL PARA A REAÇÃO DE ADIÇÃO ALDÓLICA DIRETA ENTRE ACETONA E BENZALDEÍDO.....	65
5.16.1	(R)-4-Hidroxi-4-fenil-2-butanona: .....	66
5.16.2	(R)-4-(4-Fluorofenil)-4-hidroxi-2-butanona: .....	66
5.16.3	(R)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-2-butanona: .....	66
5.16.4	(R)-4-(4-Bromofenil)-4-hidroxi-2-butanona: .....	66
5.16.5	(R)-4-Hidroxi-4-( <i>p</i> -tolil)-2-butanona: .....	67
5.16.6	(R)-4-Hidroxi-4-(4-metoxifenil)-2-butanona: .....	67
5.16.7	(R)-4-Hidroxi-4-(2-nitrofenil)-2-butanona: .....	67
5.16.8	(R)-4-Hidroxi-4-(3-nitrofenil)-2-butanona: .....	67
5.16.9	(R)-4-Hidroxi-4-(1-naftalenil)-2-butanona: .....	67
5.16.10	(R)-4-Hidroxi-5,5-dimetil-2-hexanona: .....	68
6	BIBLIOGRAFIA.....	69
	ANEXOS.....	72

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – <i>L</i> e <i>D</i> -Aminoácidos e ( <i>R</i> ) e ( <i>S</i> )-carvona.....	14
Figura 2 – ( <i>S</i> ) e ( <i>R</i> )-Talidomida. ....	14
Figura 3 – Diferentes fármacos cuja atividade biológica esta associada apenas a um de seus enantiômeros. ....	15
Figura 4 – Publicações em organocatálise por ano. <sup>12</sup> .....	17
Figura 5 – Comparação entre ativação de compostos carbonílicos por ácidos de Lewis e aminocatalisadores. ....	19
Figura 6 – Estados de Transição propostos por Raj e colaboradores.....	26
Figura 7 – Estrutura genérica dos potenciais organocatalisadores propostos. ....	31
Figura 8 – Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz) em CDCl <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> do composto 61.....	42
Figura 9 – Ampliação entre 2,3 e 4,5 ppm do espectro de RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz) em CDCl <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> do composto 61. ....	43
Figura 10 – Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (75,5 MHz) em CDCl <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> do composto 61.....	44
Figura 11 – Ampliação entre 2,4 e 4,4 ppm do espectro de RMN 2D-COSY (300 MHz) em CDCl <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> do composto 61. ....	45
Figura 12 – Espectro de RMN 2D-HMQC (300 MHz) em CDCl <sub>3</sub> /DMSO-d <sub>6</sub> do composto 61. ....	46
Figura 13 – Cromatograma de CLAE do produto de adição aldólica racêmico. ....	49
Figura 14 – Cromatograma de CLAE do produto de adição aldólica assimétrica organocatalisada pelo composto 58.....	50
Figura 15 – Estados de transição propostos para o catalisador 58. ....	52
Figura 16 – Estados de transição propostos para os catalisadores 68 e 69. ....	53



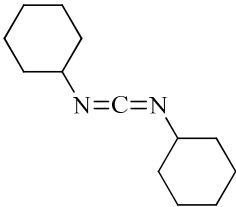
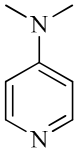
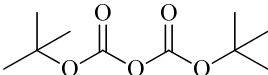
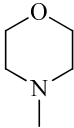
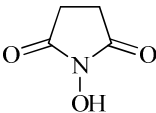
## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Variação do organocatalisador na reação aldólica direta assimétrica entre p-nitrobenzaldeído e acetona. ....	23
Tabela 2 – Utilização de diferentes aminoácidos, peptídeos e derivados peptídicos como organocatalisadores. ....	29
Tabela 3 – Utilização do composto 58 como organocatalisador na reação aldólicas direta entre acetona e benzaldeído.....	48
Tabela 4 – Variação dos organocatalisadores utilizados na reação aldólica direta assimétrica. ....	51
Tabela 5 – Variação dos aldeídos na reação aldólica direta assimétrica catalisada pelo composto 58. ....	54

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Síntese da ( <i>R</i> )-convolutamidina A.....	16
Esquema 2 – Exemplo da reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert. ....	16
Esquema 3 – Exemplo de reação aldólica direta organocatalisada realizada por List e colaboradores. ....	17
Esquema 4 – Mecanismo proposto por List e Barbas. ....	20
Esquema 5 – Reação aldólica entre diferentes aldeídos e cetonas. ....	24
Esquema 6 – Utilização de <i>L</i> -prolinamidas em reações aldólicas diretas entre acetona e <i>p</i> -nitrobenzaldeído. ....	25
Esquema 7 – Organocatalisadores sintetizados por Raj e colaboradores.....	26
Esquema 8 – Reações aldólicas diretas entre acetona e benzaldeído.....	27
Esquema 9 – Reações aldólicas diretas entre acetona e <i>p</i> -nitrobenzaldeído.....	28
Esquema 10 – Reação aldólicas entre <i>p</i> -nitrobenzaldeído e ciclohexanona catalisada por aminoácidos, peptídeos e derivados peptídicos.....	28
Esquema 11 – Exemplo de Reação Aldólica Direta Assimétrica Organocatalisada.....	31
Esquema 12 – Retrossíntese dos organocatalisadores propostos. ....	32
Esquema 13 – Obtenção do heterociclo tiazolidínico. ....	33
Esquema 14 – Reações de proteção do grupo amino com Boc <sub>2</sub> O. ....	34
Esquema 15 – Reação de ciclização e proteção <i>one-pot</i> . ....	34
Esquema 16 – Obtenção da tiazolidina Boc-protégida. ....	34
Esquema 17 – Esterificação do aminoácido <i>L</i> -fenilalanina. ....	35
Esquema 18 – Obtenção do aminoálcool 56. ....	35
Esquema 19 – Reação de substituição nucleofílica acílica entre a tiazolidina Boc-protégida 53 e o aminoálcool 56. ....	36
Esquema 20 – Tentativa de reação entre a tiazolidina 53 com o aminoálcool 56.....	36
Esquema 21 – Obtenção do composto 57. ....	36
Esquema 22 – Tentativa de desproteção do grupo amino com TFA. ....	37
Esquema 23 – Remoção do grupo Boc para obtenção do composto 58. ....	37
Esquema 24 – Tentativa de redução do aminoácido <i>L</i> -fenilalanina.....	38
Esquema 25 – Redução da <i>L</i> -fenilalanina-Me-éster. ....	38
Esquema 26 – Tentativa de síntese do composto 61 com DCC/DMAP e DCC/NHS. ....	38
Esquema 27 – Obtenção do composto 60. ....	39
Esquema 28 – Obtenção do produto 61. ....	39
Esquema 29 – Esterificação dos aminoácidos <i>L</i> -valina e <i>L</i> -S-metil-cisteína.....	39
Esquema 30 – Obtenção dos aminoálcoois 66 e 67. ....	40
Esquema 31 – Obtenção do potencial organocatalisador 68.....	40
Esquema 32 – Obtenção do potencial organocatalisador 69.....	41
Esquema 33 - Reação aldólica direta assimétrica entre acetona e benzaldeído. ....	47
Esquema 34 – Variação dos organocatalisadores utilizados na reação aldólica direta assimétrica. ....	50
Esquema 35 – Variação dos aldeídos nas reações aldólicas diretas assimétricas organocatalisadas. ....	53
Esquema 36 – Utilização do compost 58 como organocatalisador na reação de Michael.....	55
Esquema 37 – Utilização do composto 61 como ligante quiral na adição de dietil zinco ao benzaldeído.....	56

## LISTA DE ABREVIATURAS

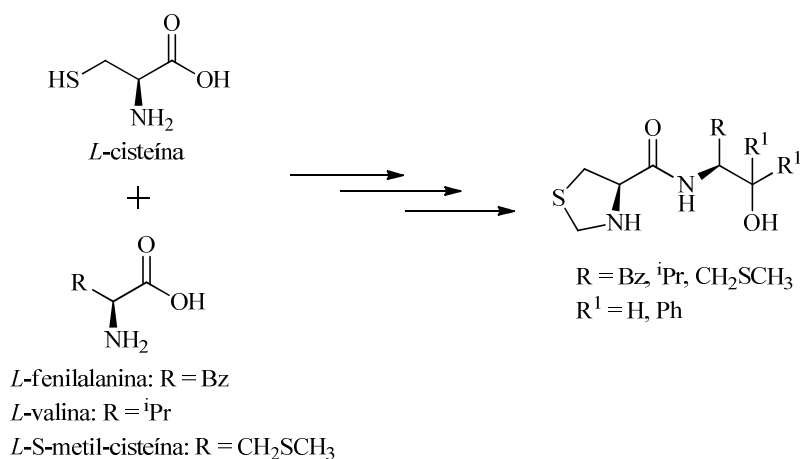
<i>e.e.</i>	Excesso enantiomérico
<i>r.d.</i>	Razão diastereomérica
DCC	 Diciclohexil carbodiimina
DMAP	 4-( <i>N,N</i> -dimetilamino)-piridina
Boc <sub>2</sub> O	 Di- <i>tert</i> -butil-dicarbonato
NMM	 <i>N</i> -metil-morfolina
NHS	 <i>N</i> -hidroxi-succinimida
$\delta$	Deslocamento químico
<i>J</i>	Constante de acoplamento
HOMO	Orbital molecular ocupado de mais alta energia
LUMO	Orbital molecular desocupado de mais baixa energia
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência

## RESUMO

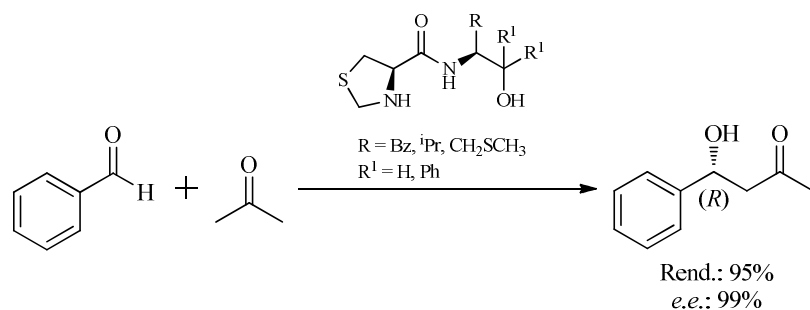
A obtenção preferencial, senão exclusiva, de determinados enantiômeros (síntese assimétrica) é de grande interesse principalmente nas áreas farmacêuticas e agroquímicas devido às diferenças de toxicidade e ação biológica destes estereoisômeros.

Atualmente, inúmeros grupos de pesquisa ao redor do mundo têm voltado seus esforços para a organocatálise, observando-se assim um crescimento exponencial no número de trabalhos publicados nessa área.

Neste trabalho, partindo de diferentes aminoácidos naturais (*L*-fenilalanina, *L*-cisteína e *L*-valina), uma fonte de quiralidade de fácil acesso, baixo custo e elevado potencial sintético, e utilizando uma rota sintética convergente obtivemos quatro novos organocatalisadores tiazolidina-carboxamida.



Estes organocatalisadores foram utilizados em reações aldólicas assimétricas diretas entre acetona e benzaldeído. O produto de adição foi obtido com rendimentos de bons a excelentes (até 95%) e com excessos enantioméricos de até 99%.

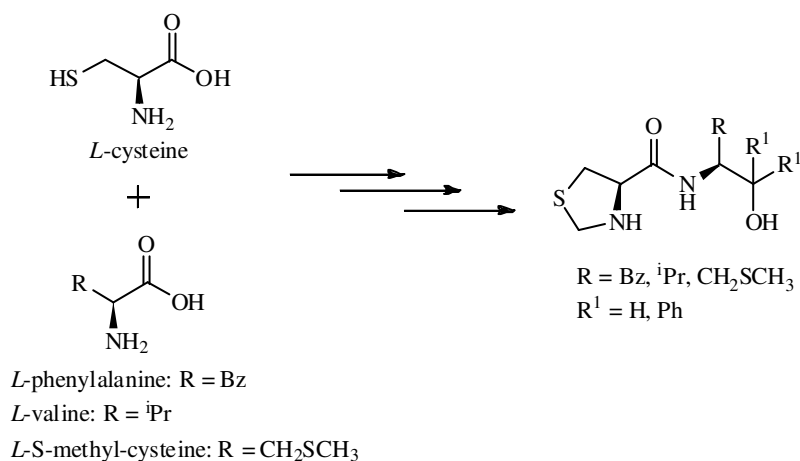


## ABSTRACT

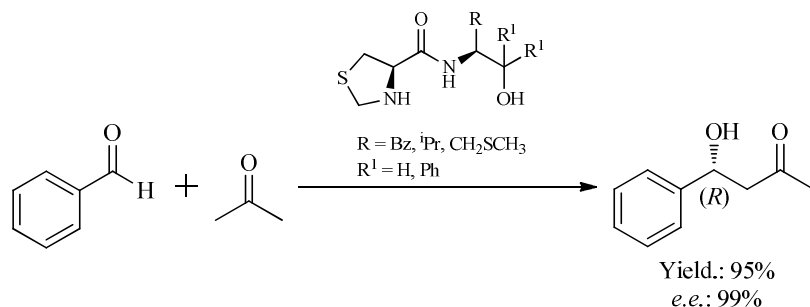
The preferential achievement, or exclusive, of some enantiomers (asymmetric synthesis) has great interest mainly in the pharmaceutical and agrochemical fields, this is because different enantiomers have differences in their toxicity and biological activity.

Nowadays, a great number of research groups around the world have focused their efforts in the field of organocatalysis, and as consequence, an exponential growth has been observed in the number of publications in this area.

In this work, we started our convergent synthetic route from different natural aminoacids, (*L*-phenylalanine, *L*-cysteine and *L*-valine), a chiral pool easy to obtain, with low cost and large synthetic versatility.



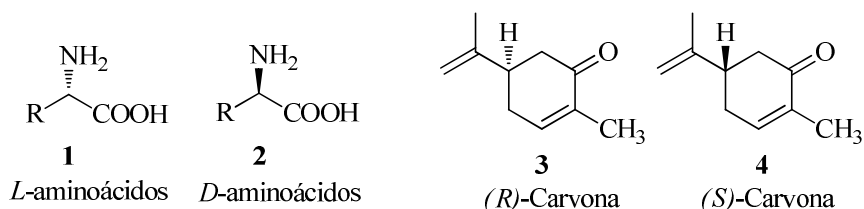
With this strategy, we have reached four new organocatalysts thiazolidine-carboxamide that was screened in the asymmetric direct aldol reaction between acetone and benzaldehyde. The additions product were obtained in good to excellent yields (95%) and with excellent enantiomeric excess (99%).



# 1 INTRODUÇÃO

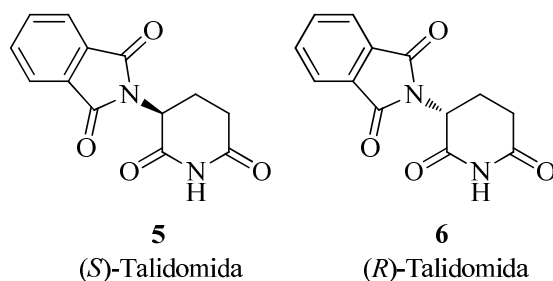
Devido às diferentes características de sabor, odor, toxicidade e ação biológica, substâncias enantiomericamente puras são de grande importância, principalmente nas áreas farmacêutica, agropecuária, de perfumaria e de flavorizantes. Uma grande variedade de funções responsáveis pelo metabolismo e inúmeras respostas biológicas ocorrem porque enzimas, receptores e outros sítios naturais reconhecem substratos com geometria específica.<sup>1</sup>

Nosso olfato, por exemplo, consegue distinguir os enantiômeros do terpeno Carvona: a forma (*R*) possui odor de hortelã e a forma (*S*) odor de cominho. Já os aminoácidos se distinguem pelo sabor: isômeros (*L*) da leucina, fenilalanina, tirosina e triptofano têm sabor amargo, enquanto seus respectivos isômeros (*D*) possuem sabor doce (Figura 1).<sup>2</sup>



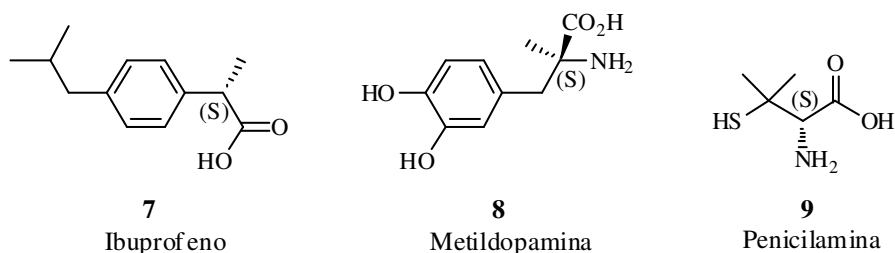
**Figura 1** – *L* e *D*-Aminoácidos e (*R*) e (*S*)-carvona.

Um exemplo marcante da diferença de toxicidade e ação biológica dos enantiômeros é o da talidomida (Figura 2). No início dos anos 60, este fármaco era comercializado em sua forma racêmica sendo utilizado terapêuticamente como sedativo e hipnótico. Porém, seu uso por mulheres grávidas resultou em uma alta incidência de mortes fetais, neonatais e má formações congênitas. Mais tarde, identificou-se que o enantiômero (*S*) apresenta atividade teratogênica.<sup>2</sup>



**Figura 2** – (*S*) e (*R*)-Talidomida.

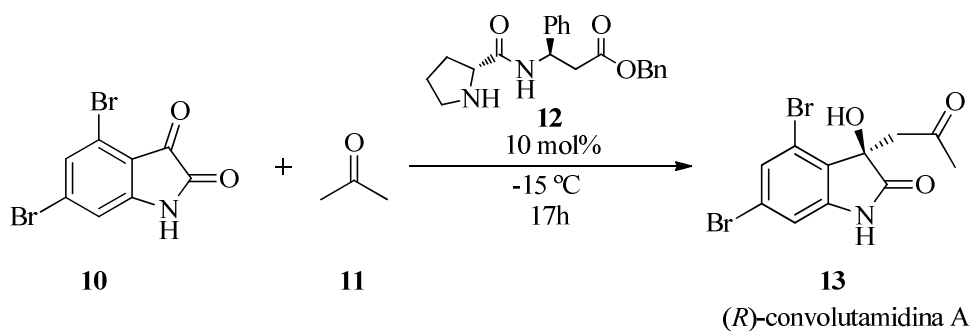
Outros exemplos encontram-se na Figura 3. No caso do fármaco Ibuprofen, uma droga não-esteroidal antiinflamatória que também apresenta efeitos analgésicos e antipiréticos, seu enantiômero (*S*) apresenta atividade biológica 160 vezes maior que seu enantiômero (*R*).<sup>3</sup> O anti-hipertensivo metildopamina apresenta o enantiômero (*S*) ativo e o (*R*) inativo.<sup>4</sup> A (*S*)-penicilamina é utilizada no tratamento de artrites reumáticas, esclerodermia e intoxicação por metais pesados, enquanto seu enantiômero (*R*) é tóxico.<sup>5</sup>



**Figura 3** – Diferentes fármacos cuja atividade biológica esta associada apenas a um de seus enantiômeros.

Sendo assim, a síntese enantiosseletiva de compostos orgânicos quirais (síntese assimétrica) tornou-se um importante campo de estudo para químicos sintéticos tendo-se desenvolvido inúmeras metodologias com a finalidade de obterem-se compostos enantiomericamente enriquecidos. Dentre as diferentes metodologias desenvolvidas para esta finalidade, deve-se destacar a organocatálise tanto pelos bons resultados obtidos quanto por sua versatilidade.<sup>1,6</sup>

Como exemplo, podemos citar a síntese da (*R*)-convolutamidina A (**13**, Esquema 1), composto utilizado no tratamento da leucemia. A estrutura do composto consiste em um 4,6-dibromo-3-hidroxiindol com um carbono quaternário contendo uma cadeia lateral 2-oxo-propil. Garden e Tomasini<sup>7</sup> obtiveram o composto natural em questão através de uma reação aldólica organocatalítica entre acetona e 4,6-dibromoisatin (**10**). Como organocatalisador foi utilizada a *D*-prolinamida (**12**), que induziu a formação do carbono quaternário com a correta orientação *R* (a amida derivada da *L*-prolina leva a formação preferencial do enantiômero *S*). Sob condições otimizadas o produto é obtido em rendimentos quantitativos, embora com moderada enantiosseletividade (*e.e.* = 68%). Porém, após recristalizações, o produto é isolado com *e.e.* de 97% e com rendimento de 50%.



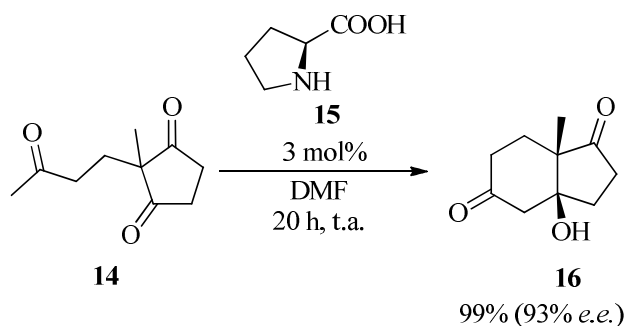
**Esquema 1** – Síntese da (*R*)-convolutamidina A.

## 1.1 ORGANOCATÁLISE

O termo “organocatálise” refere-se à aceleração de reações químicas através da adição de quantidades sub-estequiométricas de compostos orgânicos os quais não contem átomos metálicos.<sup>8</sup>

O primeiro exemplo deste tipo de reação estereosseletiva data de 1912, quando Bredig e Fiske reportaram uma modesta enantiosseletividade (*e.e.* < 10%) na adição de ácido cianídrico ao benzaldeído catalisada por alcalóides (quinina e quinidina).<sup>9</sup>

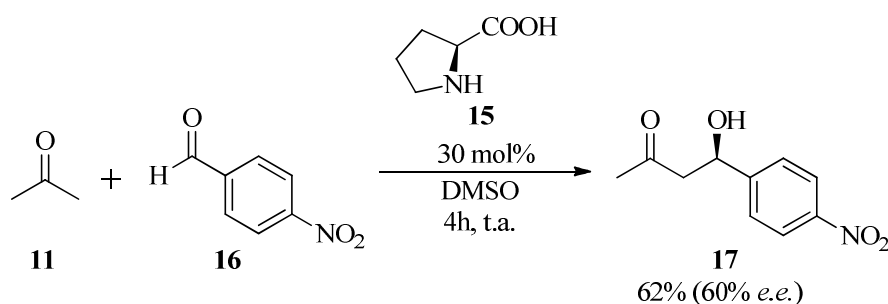
Na década de 70, dois grupos industriais liderados por Hajos e Wiechert publicaram a primeira reação aldólica organocatalisada altamente enantiosseletiva. Neste exemplo, os autores utilizaram o aminoácido proteínogênico *L*-prolina como catalisador numa reação aldólica intramolecular da cetona **14** (Esquema 2). Esta reação ficou conhecida como reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.<sup>10</sup> Neste exemplo, apenas 3 mol% de *L*-prolina (**15**) foi utilizada e após 20h de reação obteve-se o produto de adição **16** com excelentes rendimento e *e.e.*, 99% e 93%, respectivamente.



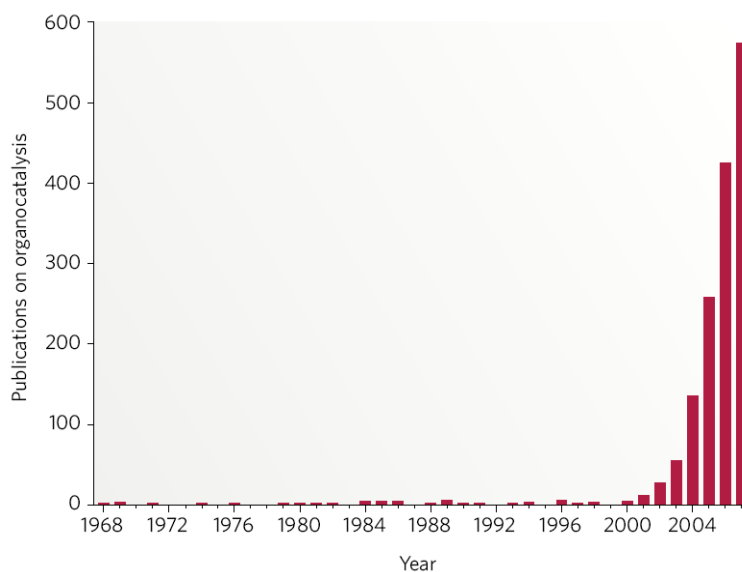
**Esquema 2** – Exemplo da reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.



Porém, somente após o ano de 2000, com os trabalhos desenvolvidos por List <sup>11</sup> que relatam uma série de exemplos de reações aldólicas diretas organocatalisadas pela *L*-prolina (Esquema 3), que a organocatálise observou um crescimento exponencial<sup>12</sup> no número de publicações e de grupos de pesquisa (Figura 4), levando ao desenvolvimento de novos catalisadores e metodologias como, por exemplo, reações multicomponente, tandem, dominó, cascata, em meio aquoso, em sistemas bifásicos e a utilização de organocatalisadores suportados em polímeros.<sup>13</sup>



**Esquema 3** – Exemplo de reação aldólica direta organocatalisada realizada por List e colaboradores.



**Figura 4** – Publicações em organocatálise por ano.<sup>12</sup>

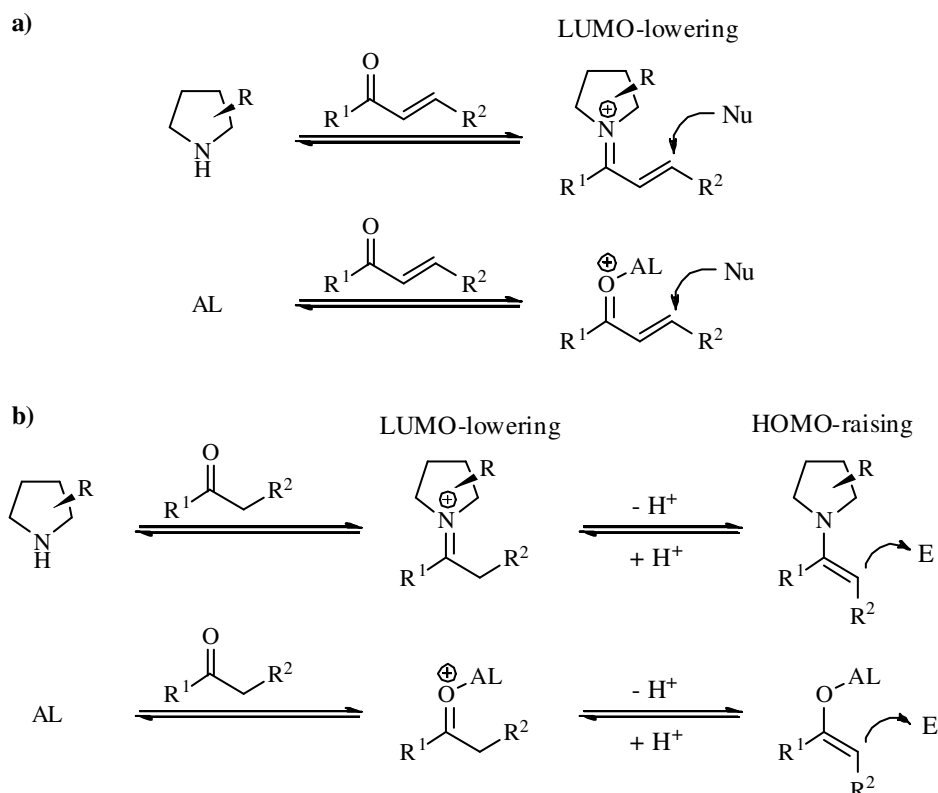
A utilização de organocatalisadores apresenta importantes vantagens: em geral, moléculas utilizadas como organocatalisadores são estáveis ao ar, passíveis de estocagem, baratas, de fácil obtenção e não-tóxicas. Além disso, observa-se que em muitos casos reações organocatalisadas não requerem a utilização de atmosfera inerte nem tampouco solventes anidros. A ausência de metais de transição também se constitui numa importante vantagem,

pois possibilita a síntese de compostos nos quais a presença de metais é indesejada, como, por exemplo, produtos farmacêuticos.<sup>13</sup>

Atualmente, inúmeras são as reações cuja versão assimétrica pode ser realizada mediante organocatálise, por exemplo: cicloadições 1,3-dipolar, Diels-Alder, reações de Mannich, reações de Michael, adições aldólicas diretas e indiretas, reduções, oxidações, epoxidações, halogenações, alquilações, alilações, acilações, arilações, entre outras.<sup>12, 14, 15</sup>

Moléculas orgânicas podem catalisar reações químicas através de cinco principais modos genéricos de ativação: catálise via enamina, catálise via imínio, catálise via SOMO, catálise via contra-íon e catálise via ligação de hidrogênio.<sup>12</sup> As catálises via enamina e via imínio, aminocatálise, ocorrem em reações promovidas por aminas quirais, em especial aminas secundárias cíclicas, como a *L*-prolina e seus derivados. Dentre as principais reações aminocatalisadas estão adições aldólicas, Mannich, Michael, Diels-Alder e 1,3-dipolares.<sup>12, 14</sup>

O princípio da ativação aminocatalítica, de compostos carbonílicos, por exemplo, assemelha-se ao mecanismo de ativação por ácido de Lewis (AL). A adição reversível de uma amina secundária quiral a um composto carbonílico, como mostrado na Figura 5, leva a formação de um intermediário carregado positivamente, um íon imínio, que possui orbitais  $\pi$  análogos ao de sistemas catalisados por AL. Assim, a energia do orbital molecular desocupado de mais baixa energia (LUMO) é efetivamente diminuída (*LUMO-lowering*). Em sistemas  $\pi$  conjugados, (a) na Figura 5, a redistribuição eletrônica induzida pelo intermediário íon imínio facilita a adição nucleofílica ativando a posição  $\beta$ -carbonílica (ativação do LUMO). Em sistemas  $\pi$  isolados, (b) na Figura 5, a diminuição da energia do LUMO aumenta a acidez dos hidrogênios  $\alpha$ -carbonílicos. Isto leva a uma rápida desprotonação, gerando uma enamina, um equivalente nucleofílico ao enolato (ativação do HOMO). Neste caso, o aumento da energia do orbital molecular ocupado de mais alta energia (*HOMO-raising*) leva à ativação do composto carbonílico de maneira análoga a ativação de nucleófilos por ácido de Lewis.<sup>8, 14</sup>

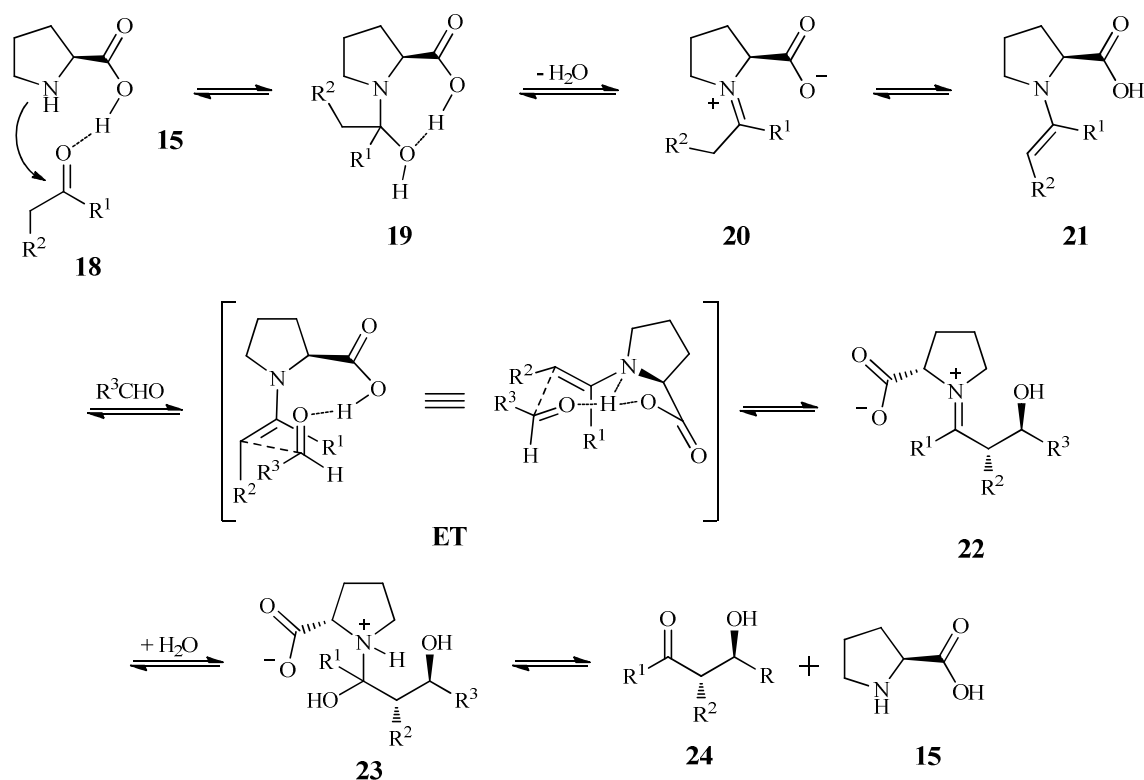


**Figura 5** – Comparação entre ativação de compostos carbonílicos por ácidos de Lewis e aminocatalisadores.

Através da catálise via enamina (*HOMO-raising*), podem ser introduzidos, tanto em aldeídos quanto em cetonas, diversos eletrófilos na posição  $\alpha$ -carbonila, obtendo-se assim novas ligações C-C e C-Heteroátomo. Por outro lado, a catálise via imínio (*LUMO-lowering*) permite a introdução de diferentes nucleófilos na posição  $\beta$ -carbonila de aldeídos e cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Estes dois tipos de ativação são muitas vezes complementares e por isso mesmo podem ser utilizados em uma mesma transformação, ativando num mesmo composto um centro reativo via formação de enamina e outro centro via formação de imínio.<sup>8, 14</sup>

No caso particular da reação de adição aldólica intermolecular entre diferentes cetonas e diferentes aldeídos catalisada pela *L*-prolina, List e Barbas III propuseram o mecanismo que pode ser visto na Esquema 4, no qual a reação procede através de um mecanismo via enamina.<sup>8, 16</sup> Os excelentes rendimentos e moderados *e.e.* obtidos são atribuídos há ambos grupos amino e ácido. Inicialmente, a porção ácida atua ativando a carbonila do doador, no caso a acetona, mediante a formação de ligação de hidrogênio. A seguir, a nucleofilicidade associada ao átomo de nitrogênio presente na porção pirrolidina da prolina facilita a condensação com o substrato carbonílico, gerando um intermediário tetraédrico, a carbinolamina **19**, que então colapsa para o íon imínio eletrofílico **20**. Embora este intermediário seja suscetível a ataques nucleofílicos, ele pode também evoluir para a enamina

nucleofílica **21** através de uma  $\alpha$ -desprotonação. A seguir, o grupo ácido carboxílico do intermediário enamina direciona a aproximação do composto carbonílico eletrofílico através da formação de ligações de hidrogênio específicas. Nesta etapa, pode-se observar a atuação da prolina como uma espécie de co-catalisador: a porção ácido carboxílico age como um ácido de Brønsted formando uma ligação de hidrogênio entre a carbonila do aldeído e a carboxila da prolina. Isto proporciona tanto a organização dos substratos em um estado de transição (**ET**) altamente organizado quanto a estabilização do alcóxido formado. Além disso, a formação da ligação entre a enamina e o aldeído acceptor ocorre simultaneamente com a transferência do hidrogênio do grupo ácido carboxílico. Esta transferência ocorre *anti* à ligação dupla da *E*-enamina, sendo, portanto, o que controla a seletividade facial do processo. Assim, o aldeído acceptor aproxima-se de tal forma que seu substituinte  $R^3$  encontra-se num arranjo pseudoequatorial em relação à enamina *E*, sendo então atacado na face *Re*, levando a formação majoritária do produto *anti*. O imínio **22** formado é então hidrolisado, fornecendo assim o produto de adição aldólica **24** e regenerando a prolina, que poderá dar início a um novo ciclo catalítico.<sup>14, 16</sup>



**Esquema 4** – Mecanismo proposto por List e Barbas.

Mais tarde, Barbas e colaboradores realizaram experimentos de RMN-<sup>1</sup>H para complementar os estudos mecanísticos. Cálculos teóricos realizados por Houk e colaboradores confirmaram esta proposta mecanística.<sup>8,16</sup>

Historicamente, o estímulo para o desenvolvimento de uma determinada reação esteve fortemente relacionado com uma determinada classe de produtos naturais cuja síntese poderia ser enormemente facilitada com a utilização desta. Os desafios na síntese de esteróides, por exemplo, foram fundamentais no desenvolvimento da reação Diels-Alder. Da mesma forma, os desafios associados à síntese de antibióticos macrolídeos (por exemplo, a eritromicina) motivaram o desenvolvimento das reações de adição aldólica. Assim, atualmente, estas reações são amplamente utilizadas em síntese orgânica, especialmente na área de produtos naturais, sendo um dos métodos mais consistentes para a formação de ligações carbono-carbono, fornecendo tanto cadeias carbônicas com funções oxigenadas em posições 1,3 quanto compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.<sup>17</sup>

O desenvolvimento de novas metodologias em reações aldólicas fez com que toda a área da síntese esterosseletiva também se desenvolvesse. Dentre os diferentes métodos podemos citar: o desenvolvimento de estratégias para a formação de enolatos (*E*) e (*Z*), desenvolvimento de enolatos quirais com excepcional seletividade facial, desenvolvimento de complexos metálicos quirais utilizados como ácidos de Lewis (catálise assimétrica) e, mais recentemente, o desenvolvimento de reações organocatalisadas.<sup>17</sup>

Dada à importância desta reação e de suas versões assimétricas, a seguir, serão abordados resultados recentes envolvendo reações aldólicas organocatalisadas: catalisadores, condições reacionais, estados de transição, substratos e reagentes.

## 1.2 REAÇÕES ALDÓLICAS ORGANOCATALISADAS

Em seu trabalho inicial, publicado no ano de 2000, List<sup>11</sup> utilizou diferentes compostos além da *L*-prolina como organocatalisadores em reações aldólicas diretas (Esquema 3 e Tabela 1).

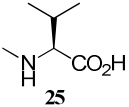
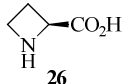
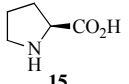
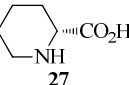
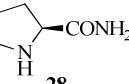
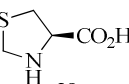
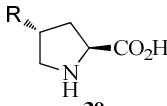
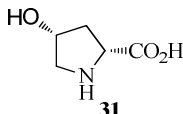
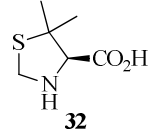
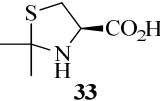
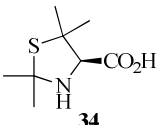
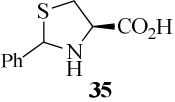
No exemplo 1, diferentes *L*-aminoácidos foram utilizados, levando à obtenção do produto de adição em baixíssimos rendimentos (< 10%). A amina secundária acíclica utilizada no exemplo 2 também forneceu o produto em rendimentos menores que 10%.

Também foram utilizados diferentes heterociclos nitrogenados (exemplos 2 a 9). Os melhores resultados foram obtidos quando da utilização de compostos contendo o anel

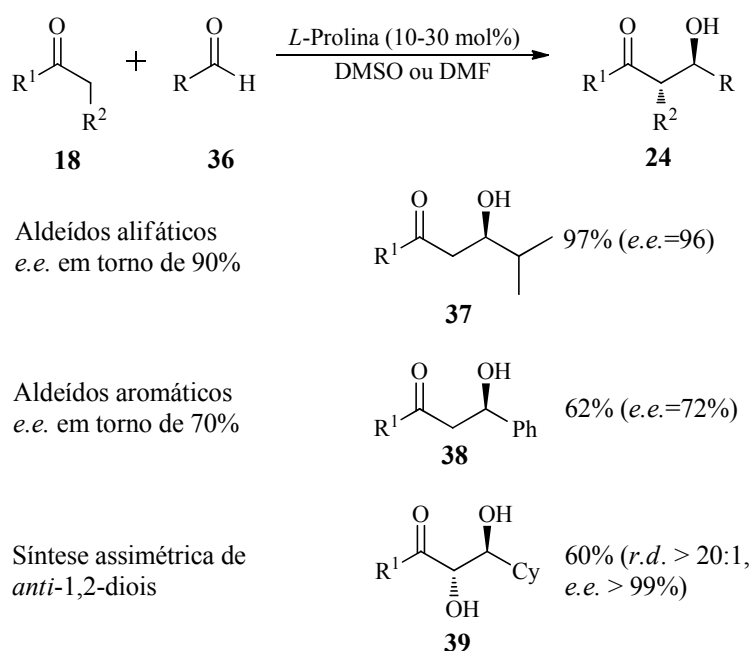
pirrolidínico, caso da prolina e de seus análogos nos exemplos 4, 8 e 9. À exceção destes, o exemplo 6 apesar de conter este heterociclo, não possui o grupo ácido carboxílico, que, como já foi mostrado na introdução deste trabalho, atua juntamente com o grupo amino em todo ciclo catalítico.

O ácido carboxílico tiazolidínico utilizado no exemplo 7 levou à obtenção do produto de adição em rendimentos (em torno de 67%) e *e.e.* semelhantes aos obtidos com a utilização da *L*-prolina (79%). Barbas III e colaboradores<sup>18</sup> utilizaram outros heterocíclicos tiazolidínicos como organocatalisadores (Esquema 3 e exemplos 10 a 13 da Tabela 2) porém apenas o composto **32**, exemplo 10, levou a obtenção do produto de adição aldólica em rendimentos moderados (66%) semelhantes aos obtidos com a prolina e com *e.e.* superiores (86%).

**Tabela 1** – Variação do organocatalisador na reação aldólica direta assimétrica entre p-nitrobenzaldeído e acetona.

Exemplo	Composto	Rend. (%)	e.e. (%)
1	<i>L</i> -histidina, <i>L</i> -valina, <i>L</i> -tirosina, <i>L</i> -fenilalanina	< 10	n.d.
2	 25	< 10	n.d.
3	 26	55	40
4	 15	68	76
5	 27	< 10	n.d.
6	 28	< 10	n.d.
7	 29	67	73
8a R=OH	 30	85	78
8b R=O <sup>t</sup> Bu		> 50	62
8c R=OAc		70	74
9	 31	> 50	62
10	 32	66	86
11	 33	< 10	n.d.
12	 34	< 5	n.d.
13	 35	< 10	n.d.

Com o sucesso deste trabalho, a reação aldólica assimétrica intermolecular catalisada pela *L*-prolina, foi estendida para diferentes cetonas e aldeídos (Esquema 5). A utilização de excesso de cetona permite que seja isolado o produto de adição cruzada em altos rendimentos e *e.e.*'s. Trabalhos realizados a seguir demonstraram que a enantiosseletividade depende da natureza do substituinte do aldeído: aldeídos aromáticos levam a produtos com apenas 70% de *e.e.* enquanto aldeídos com cadeias alquílicas ramificadas fornecem os produtos com mais de 90% de *e.e.*<sup>14</sup>. Utilizando-se  $\alpha$ -hidroxicetonas, foram obtidos *anti*-1,2-dióis com rendimentos bons de até 60% e excelentes *r.d.* e *e.e.* de até 20:1 e 99%, respectivamente.<sup>14</sup>



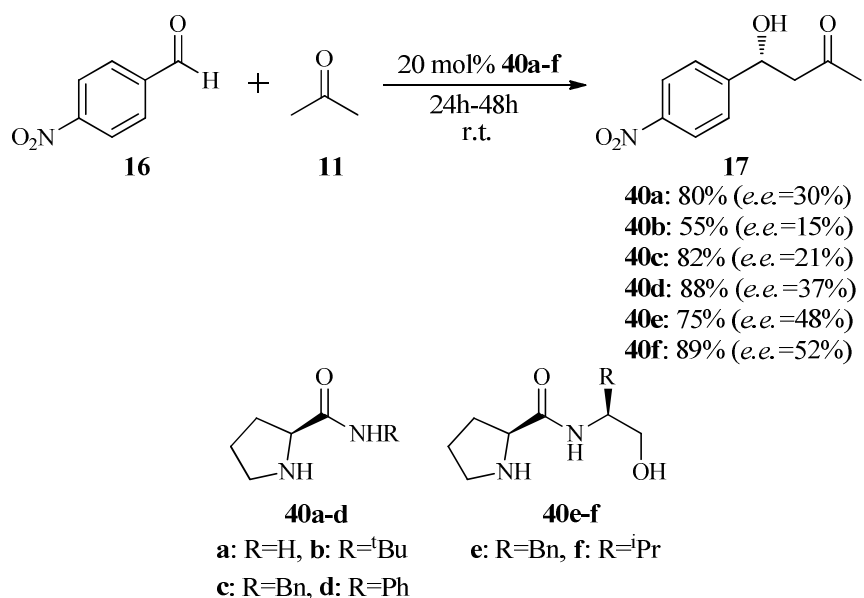
**Esquema 5** – Reação aldólica entre diferentes aldeídos e cetonas.

Motivados pelos bons resultados obtidos com a utilização da *L*-prolina, inúmeros grupos de pesquisa passaram a sintetizar derivados desta e investigar seus potenciais como organocatalisadores em reações aldólicas diretas entre diferentes cetonas e aldeídos.

Dentre os trabalhos realizados explorando a variação da estrutura dos organocatalisadores está o de Tang e colaboradores.<sup>19</sup> Neste trabalho, os autores sintetizaram simples *L*-prolinamidas ((*S*)-pirrolidina-2-carboxamidas), obtidas a partir da *L*-prolina e aminas comerciais (**40a-d**, Esquema 6) ou aminoálcoois primários simples, derivados de diferentes aminoácidos (**40e-f**). Estes compostos foram aplicados como organocatalisadores em reações de adição aldólica entre acetona e *p*-nitrobenzaldeído. Novamente observa-se a importância da presença de um ácido de Brønsted, no caso um álcool primário, no organocatalisador. Os compostos que possuem apenas grupos amina e amida (**40a-d**) levaram ao produto de adição



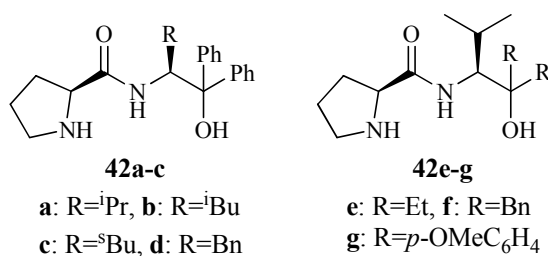
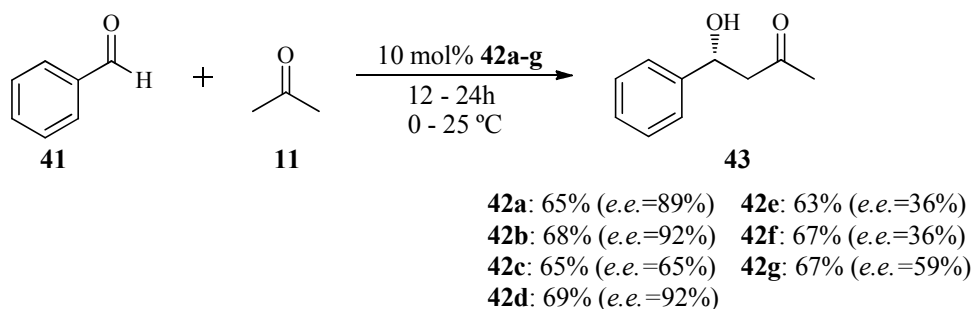
com baixos *e.e.*, no máximo 37%, apesar dos bons rendimentos à exceção do composto **40b** que possui o grupo volumoso <sup>t</sup>Bu. Em contrapartida, os compostos que possuem o grupo hidroxila (**40e-f**) forneceram o produto de adição aldólica com excessos superiores, de até 52%.



**Esquema 6** – Utilização de *L*-prolinamidas em reações aldólicas diretas entre acetona e *p*-nitrobenzaldeído.

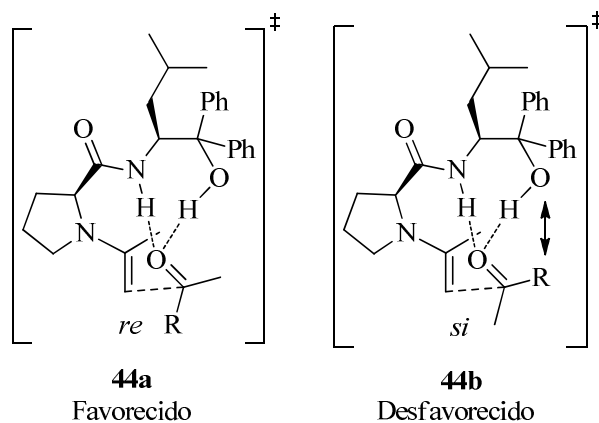
Prolinamidas com estruturas semelhantes foram utilizadas por Singh<sup>20</sup> e colaboradores (**42a-d**, Esquema 7). Neste trabalho, os pesquisadores utilizaram moléculas de síntese igualmente simples, resultantes da reação da prolina com aminoálcoois terciários, derivados de diferentes aminoácidos naturais, contendo *gem*-difênilas vizinhas à hidroxila. A utilização de alcoóis terciários ao invés de primários possibilitou uma maior seletividade por parte do organocatalisador, quando utilizado em reações aldólicas entre benzaldeído e acetona, fornecendo o produto de adição com rendimentos entre 65 e 69% e excessos de moderados a excelentes, de até 92% quando da utilização dos organocatalisadores **42b** e **42d**.

A seguir, os autores passaram a variar os substituintes no carbono vizinho à hidroxila (compostos **42e-g**). A utilização de grupos etila, benzila e *p*-metóxi-fenila levaram a um decréscimo considerável nos excessos enantioméricos, não sendo superior a 59% apesar de os rendimentos se manterem em torno de 65%.



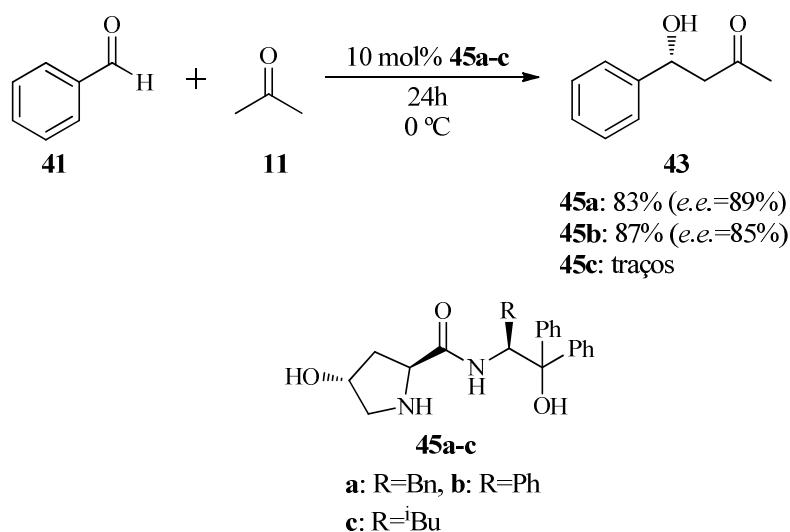
**Esquema 7** – Organocatalisadores sintetizados por Raj e colaboradores.

Suportados por cálculos teóricos, os autores propuseram então os estados de transição mostrados na Figura 6. Podemos observar que o aldeído é ativado através de ligações de hidrogênio entre o oxigênio da carbonila deste e os grupos NH e OH do catalisador. Estas ligações de hidrogênio fazem com que o aldeído se aproxime de tal modo que a formação da ligação C-C entre a enamina e ele ocorra em sua face *re* (**44a**). A aproximação pela face *si* é desfavorecida devido à interação estérica existente entre o grupo R e os pares de elétrons não-ligantes do oxigênio do catalisador (**44b**). A presença das *gem*-difenilas vizinhas à hidroxila faz com que a ligação de hidrogênio seja mais efetiva, além de restringirem a conformação da molécula e, conseqüentemente, do estado de transição. A substituição das fenilas por etilas ou *p*-metóxi-fenilas (grupos eletrodoadores) faz com que a ligação de hidrogênio entre o aldeído e a hidroxila seja menos efetiva, o que explica a redução dos *e.e.* apresentados anteriormente.



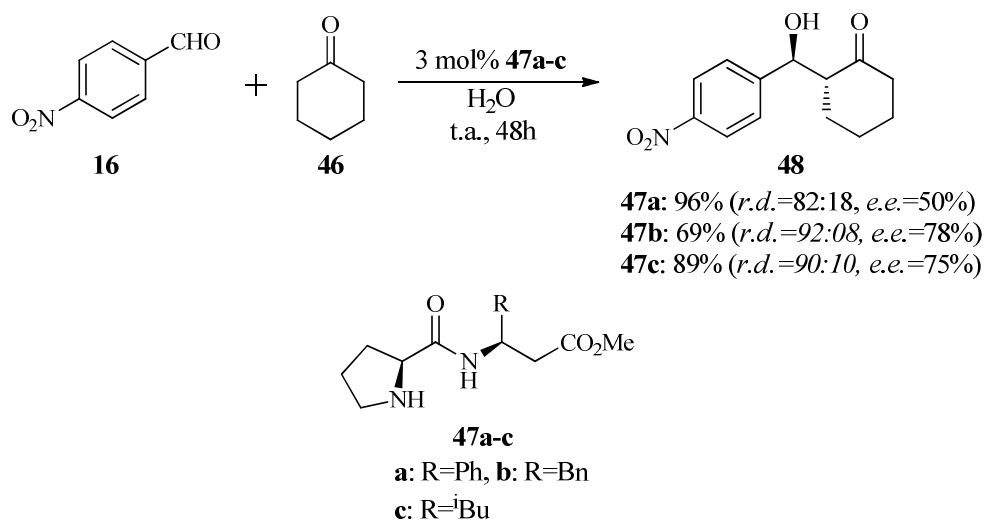
**Figura 6** – Estados de Transição propostos por Raj e colaboradores.

Mais tarde, Okuyama<sup>21</sup> e colaboradores substituíram o anel pirrolidínico da *L*-prolina pelo anel (*R*)-3-hidroxi-pirrolidínico com o objetivo de aprimorar a seletividade do organocatalisador e aumentar a sua versatilidade. Os compostos obtidos **45a** e **b**, Esquema 8, quando utilizados nas reações aldólicas entre acetona e benzaldeído, forneceram o produto de adição com rendimentos altos (até 87%) e com *e.e.* de bons a excelentes (até 89%). O composto **45c**, quando utilizado, não forneceu o produto de adição.



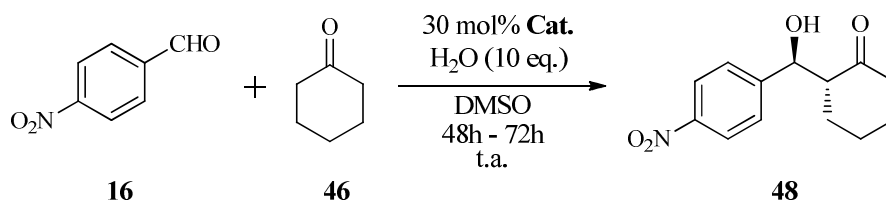
**Esquema 8** – Reações aldólicas diretas entre acetona e benzaldeído.

Recentemente, De Nisco<sup>22</sup> e colaboradores sintetizaram organocatalisadores a partir da reação da *L*-prolina com diferentes *L*-aminoésteres (**47a-c**, Esquema 9). Os compostos obtidos foram utilizados em adições aldólicas entre *p*-nitrobenzaldeído e ciclohexanona em água levando a formação do produto em ótimos rendimentos (96%) e *r.d.* (92%), porém com discretos *e.e.* (30%).



**Esquema 9** – Reações aldólicas diretas entre acetona e *p*-nitrobenzaldeído.

Somente entre 2005 e 2006, Córdova e colaboradores retomaram a utilização de diferentes *L*-aminoácidos como organocatalisadores publicando uma série de trabalhos<sup>23</sup> nos quais o produto de adição aldólica entre ciclohexanona e *p*-nitrobenzaldeído foi obtido mediante organocatálise, em presença de água, utilizando não somente diferentes aminoácidos naturais como também diversos peptídeos e derivados peptídicos (Esquema 10 e Tabela 2).



**Esquema 10** – Reação aldólicas entre *p*-nitrobenzaldeído e ciclohexanona catalisada por aminoácidos, peptídeos e derivados peptídicos.

Os resultados (Tabela 2) mostraram que *L*-aminoácidos são capazes de catalisar reações aldólicas. Os aminoácidos alanina, valina, isoleucina, leucina e treonina, por exemplo, levaram a formação do produto de adição com *e.e.* acima de 90% (exemplos 1 a 5). Os aminoácidos aromáticos fenilalanina e histidina também catalisaram a reação aldólica com boa enantiosseletividade, em torno de 70% (exemplos 6 e 7).

Os autores também utilizaram diferentes dipeptídeos e oligopeptídeos (exemplos 8 a 15). Em todos os casos o produto de adição foi obtido com altos rendimentos e excelentes *e.e.* Os autores constataram uma grande influência na enantiosseletividade por parte do tamanho dos

oligopeptídeos. Para o caso da alanina, por exemplo, a ordem de enantiosseletividade constatada foi: (S)-ala-(S)-ala > ((S)-ala)<sub>3</sub> > ((S)-ala)<sub>4</sub> > ((S)-ala)<sub>5</sub> (exemplos 8, 13 a 15).

Derivados peptídicos contendo o grupo hidroxila também catalisaram a reação aldólica assimétrica, porém com menor eficiência e seletividade (exemplos 16 a 18). Os rendimentos foram de no máximo 45% (exemplo 16) e os excessos não foram superiores a 52%, casos dos exemplos 16 e 18.

**Tabela 2** – Utilização de diferentes aminoácidos, peptídeos e derivados peptídicos como organocatalisadores.

<b>Exemplo</b>	<b>Catalisador</b>	<b>Rend. (%)</b>	<b>r.d. (%)</b>	<b>e.e. (%)</b>
1	(S)-alanina	95	15:1	92
2	(S)-valina	98	37:1	>99
3	(S)-isoleucina	82	10:1	>99
4	(S)-leucina	60	10:1	92
5	(S)-treonina	80	8:1	98
6	(S)-histidina	60	4:1	71
7	(S)-fenilalanina	70	3:1	73
8	(S)-ala-(S)-ala	73	8:1	91
9	(S)-ala-(S)-phe	70	2:1	93
10	(S)-ala-(S)-val	87	1:1	87
11	(S)-val-(S)-ala	92	1:1	98
12	(S)-val-(S)-phe	72	2:1	96
13	((S)-ala) <sub>3</sub>	90	1:2	81
14	((S)-ala) <sub>4</sub>	traços	1:1	67
15	((S)-ala) <sub>5</sub>	traços	1:1	6
16	(S)-ala-(S)-fenilalaninol	45	1:1	52
17	(S)-ala-(S)-alaninol	20	1:2	9
18	(S)-phe-(S)-fenilalaninol	19	1:2	52

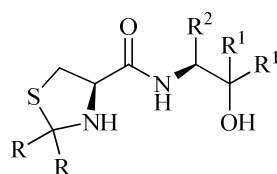
Como pudemos observar nos exemplos da literatura acima abordados, compostos contendo heterociclos diferentes do pirrolidínico (oriundo da L-prolina) têm sido pouco explorados em organocatálise. Em contrapartida, compostos contendo o heterociclo tiazolidina, por exemplo, já foram amplamente utilizados como ligantes quirais em reações de catálise assimétrica, tais como: adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos,<sup>24</sup> alquilações

alílicas assimétricas catalisadas por paládio<sup>25</sup> e obtenção de alcoóis propargílicos quirais.<sup>26</sup> Estes resultados mostram tratar-se de uma classe de moléculas com uma versatilidade bastante interessante, uma vez que esta já demonstrou atividade tanto como ligante quiral quanto como organocatalisador (Tabela 2), esta segunda, como foi possível constatar, ainda pouco explorada.

## 2 OBJETIVOS

Com bases nos bons resultados de inúmeros trabalhos realizados até o momento, objetivamos a obtenção de organocatalisadores assimétricas tiazolidina-carboxamidas semelhantes à estrutura **49** mostrada na Figura 7.

Também objetivamos a utilização dos compostos obtidos como organocatalisadores em reações assimétricas. Analisando assim seu potencial de indução assimétrica, bem como estudando a influência estérica e eletrônica referente aos diferentes substituintes que podem ser facilmente variados ( $R$ ,  $R^1$  e  $R^2$ ) mediante simples alterações nos reagentes empregados ou alterando os materiais de partida.

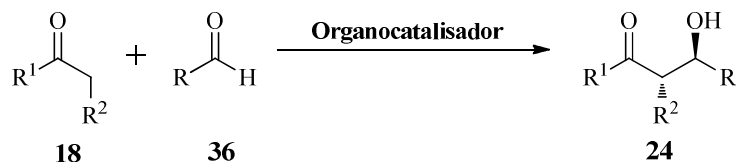


$R, R^1$  e  $R^2 = H, \text{alquil, aril}$

**tiazolidina-carboxamida (49)**

**Figura 7** – Estrutura genérica dos potenciais organocatalisadores propostos.

Dentre as reações assimétricas, pensamos na Adição Aldólica Direta Assimétrica entre diferentes aldeídos e cetonas por se tratar de um dos métodos mais consistentes para a formação de ligações carbono-carbono, podendo-se obter cadeias carbônicas com funções oxigenadas em posições 1,3, os quais são amplamente utilizados como intermediários sintéticos na síntese de fármacos e produtos naturais.<sup>17</sup>



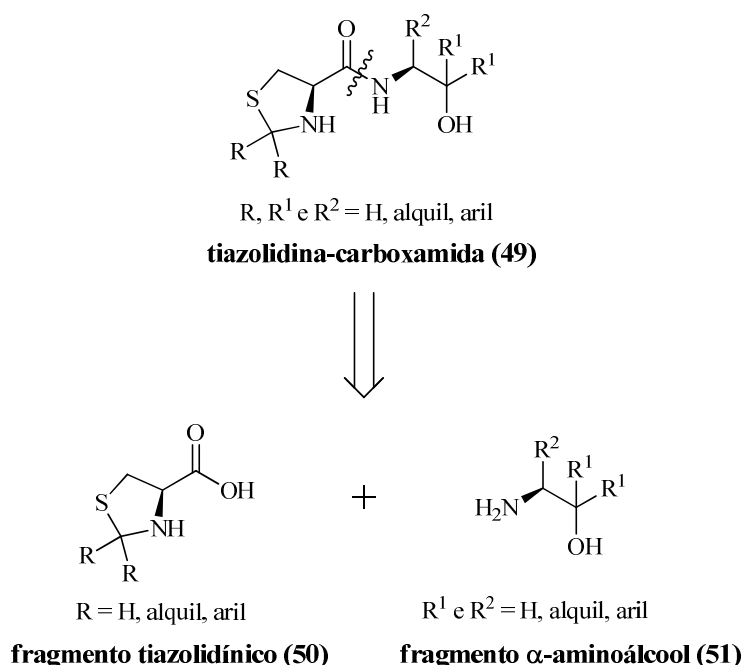
**Esquema 11** – Exemplo de Reação Aldólica Direta Assimétrica Organocatalisada.

### 3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente, será discutida a síntese das moléculas alvo e, em seguida, sua aplicação como organocatalisadores em reações aldólicas assimétricas diretas entre aldeídos e cetonas.

#### 3.1 SÍNTESE DOS POTENCIAIS ORGANOCATALISADORES

A partir de uma análise retrossintética das moléculas propostas (**49**, na Esquema 12), observa-se que elas podem ser obtidas a partir da reação entre um ácido carboxílico (**50**) e uma amina (**51**). O fragmento tiazolidínico quiral contendo o grupo ácido carboxílico pode ser facilmente obtido a partir da ciclização do aminoácido natural *L*-cisteína com diferentes aldeídos e cetonas. Por sua vez, o fragmento  $\alpha$ -aminoálcool quiral pode ser facilmente obtido a partir da redução de diferentes aminoácidos naturais (ou adição de duplo Grignard a seus respectivos ésteres) tais como: *L*-fenilalanina, *L*-valina, *L*-leucina, *L*-metionina, entre outros.



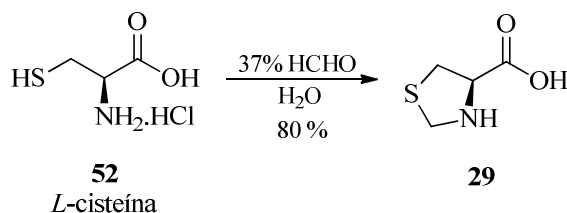
Esquema 12 – Retrossíntese dos organocatalisadores propostos.



Observa-se na análise retrossintética a possibilidade de se obter uma série de organocatalisadores com diferentes propriedades. Esta versatilidade na síntese dos organocatalisadores propostos nos permitirá obter uma variada classe de compostos com diferentes propriedades eletrônicas e estéricas. Esta variedade é de fundamental importância no desenvolvimento de novos organocatalisadores, uma vez que se pode avaliar a relação *estrutura do catalisador x atividade catalítica*, permitindo com isso o desenvolvimento de um organocatalisador com superior seletividade.

Inicialmente, buscou-se a obtenção do heterociclo tiazolidínico **29**. A obtenção deste anel de cinco membros, análogo ao presente na *L*-prolina, é de grande interesse para o nosso trabalho devido à rigidez conformacional que o mesmo irá conferir às moléculas alvo, visto que, como já foi mostrada na introdução do presente trabalho, os altos rendimentos e excessos enantioméricos obtidos são resultados da atuação dos grupos amino e ácido de Brønsted na orientação da aproximação dos substratos.

Assim, o produto **29** foi obtido a partir da reação entre a *L*-cisteína (**52**) e formaldeído em água (Esquema 13), metodologia esta já bastante descrita na literatura,<sup>24, 25, 26</sup> com alto rendimento de 80%.

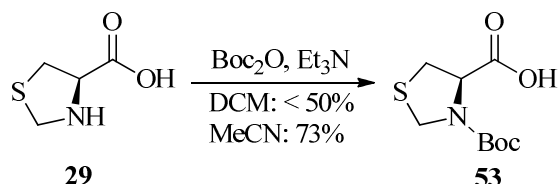


**Esquema 13** – Obtenção do heterociclo tiazolidínico.

Sabendo-se que uma das etapas sintéticas envolve uma adição nucleofílica acíclica de diferentes aminoálcoois à tiazolidina, se faz necessária a proteção do grupo amino presente na tiazolidina. Optou-se pela utilização de di-*tert*-butil dicarbonato ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) como grupo protetor porque compostos *N*-Boc protegidos podem ser facilmente gerados tanto sob condições anidras quanto em meios aquoso. Sua remoção também é muito simples, sendo facilmente realizada em meios ácidos. Outra vantagem é a grande estabilidade de compostos *N*-Boc protegidos frente a diferentes bases (LDA,  $\text{Et}_3\text{N}$ , piridina), nucleófilos ( $\text{RLi}$ ,  $\text{RMgX}$ ,  $\text{RCuLi}$ , enolatos, aminas), eletrófilos ( $\text{RCOCl}$ ,  $\text{RCHO}$ ,  $\text{MeI}$ ), redutores ( $\text{H}_2/\text{Ni}$ ,  $\text{H}_2/\text{Rh}$ ,  $\text{Zn}/\text{HCl}$ ,  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$ ) e oxidantes ( $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{CrO}_3/\text{Py}$ ,  $\text{MnO}_2$ ).<sup>27</sup>

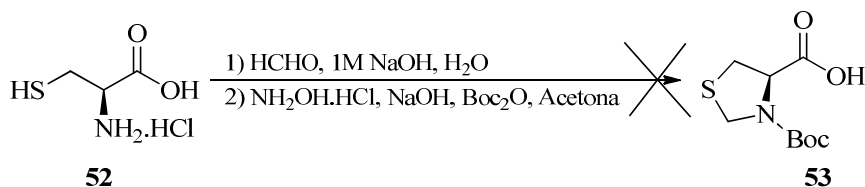
Inicialmente, testou-se a proteção com di-*tert*-butil dicarbonato ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) em diclorometano (DCM) utilizando trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) como base,<sup>28</sup> porém, o produto desejado

foi obtido com baixos rendimentos (< 50%) (Esquema 14). A seguir, numa tentativa de incrementar os rendimentos obtidos, testou-se uma metodologia na qual também se utilizava trietilamina como base, porém o solvente era acetonitrila.<sup>29</sup> O produto **53** foi obtido com rendimentos melhores (73%), ainda que moderados (Esquema 14).



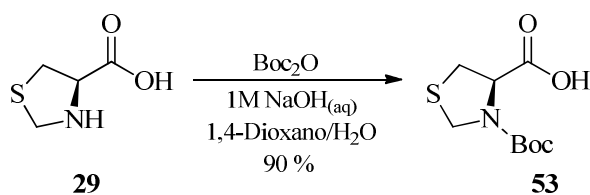
**Esquema 14** – Reações de proteção do grupo amino com  $\text{Boc}_2\text{O}$ .

A seguir, numa tentativa de otimização da rota sintética, testou-se a realização da ciclização e da proteção numa mesma etapa<sup>30</sup> (Esquema 15). Nesta metodologia, numa primeira etapa o cloridrato da *L*-cisteína era reagido com solução aquosa 37% de formaldeído em presença de solução 1M NaOH e água. Após 24h sob agitação, a esta mistura era adicionado cloridrato de hidroxilamina, hidróxido de sódio,  $\text{Boc}_2\text{O}$  e acetona. Porém, esta metodologia mostrou-se ineficiente não sendo obtido o produto desejado.



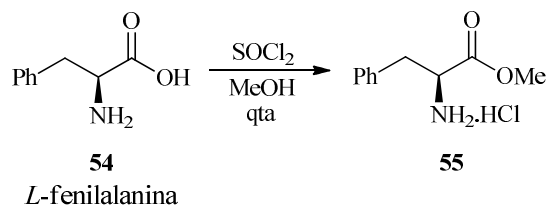
**Esquema 15** – Reação de ciclização e proteção *one-pot*.

Por fim, a metodologia que se mostrou mais adequada envolve a adição de  $\text{Boc}_2\text{O}$  em presença de 1M  $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$  em 1,4-Dioxano.<sup>31</sup> Através desta metodologia obteve-se a tiazolidina Boc-protégida **53** com 90% de rendimento (Esquema 16).



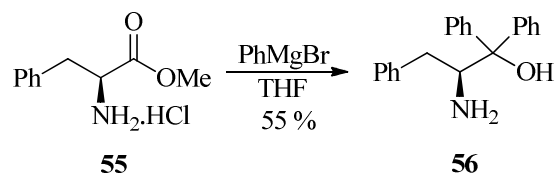
**Esquema 16** – Obtenção da tiazolidina Boc-protégida.

Por se tratar de uma rota sintética convergente, paralelamente, o aminoácido *L*-fenilalanina (**54**) foi esterificado com metanol e cloreto de tionila originando o respectivo éster metílico **55** (Esquema 17).<sup>32</sup>



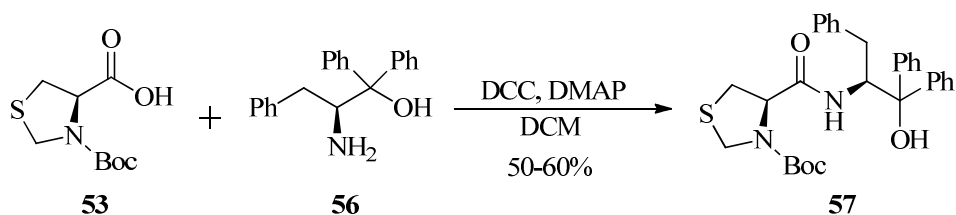
**Esquema 17** – Esterificação do aminoácido *L*-fenilalanina.

Este aminoéster foi então submetido à reação de dupla adição de Grignard,<sup>33</sup> fornecendo o aminoálcool **56**, com 55% de rendimento (Esquema 18). Este procedimento, apesar de bastante descrito na literatura, é de difícil execução uma vez que o reagente de Grignard gerado *in situ* é uma base forte bastante reativa com água. Um segundo empecilho na obtenção do aminoálcool é a sua purificação, necessitando a realização de cromatografia em coluna e posterior recristalização para que se obtenha o produto com pureza apreciável.



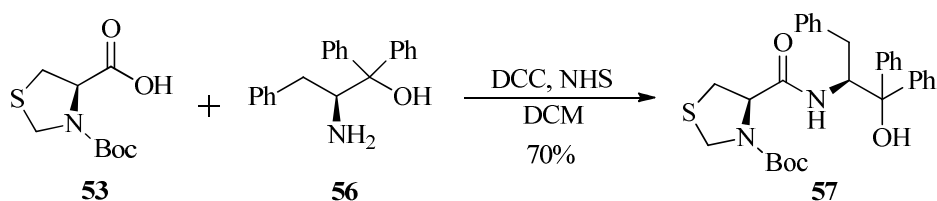
**Esquema 18** – Obtenção do aminoálcool **56**.

A seguir, com o objetivo de realizar a reação de substituição nucleofílica acílica da tiazolidina **53** com o aminoálcool **56**, foram testadas diferentes metodologias. Inicialmente, testou-se a reação com DCC e DMAP em diclorometano,<sup>34</sup> o produto foi obtido com rendimentos entre 50 e 60% (Esquema 19). A purificação, porém, se mostrou muito trabalhosa e dispendiosa devido à formação de diciclohexiluréia, subproduto este com polaridade muito semelhante a do produto desejado. Assim, não foi possível obter o produto com a pureza desejada nem por recristalização nem por cromatografia em coluna.



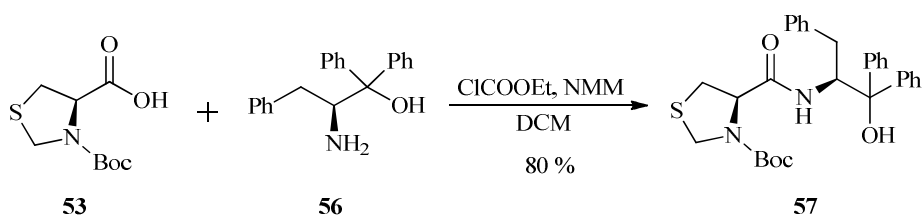
**Esquema 19** – Reação de substituição nucleofílica acílica entre a tiazolidina Boc-protégida **53** e o aminoálcool **56**.

A seguir, substituindo-se o DMAP por NHS, obteve-se o produto com até 70% de rendimento (Esquema 20).<sup>34</sup> Novamente, as tentativas de purificação por recristalização e por cromatografia em coluna se mostraram ineficientes para separar o produto da diciclohexiluréia formada, sendo possível detectar a presença desta nas etapas reacionais seguintes.



**Esquema 20** – Tentativa de reação entre a tiazolidina **53** com o aminoálcool **56**.

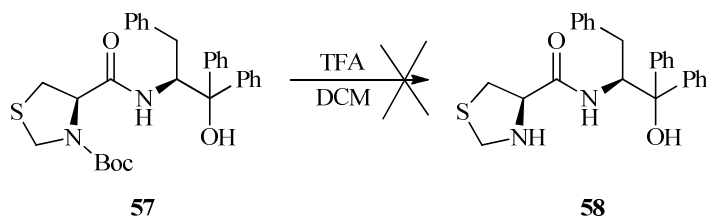
Na metodologia que se mostrou mais eficiente, o produto **57** (Esquema 21) foi obtido através da reação entre a tiazolidina **53** com ClCOOEt em presença de NMM<sup>35</sup> gerando o anidrido misto que posteriormente reagiu com o aminoálcool **56** fornecendo o produto desejado com bons rendimentos, em torno de 80%.



**Esquema 21** – Obtenção do composto **57**.

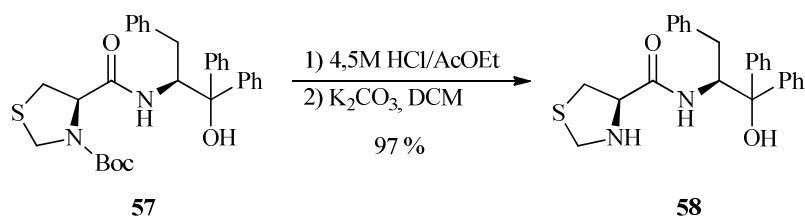
Como já foi abordada na parte introdutória deste trabalho, a ativação de inúmeras reações organocatalisadas pode ocorrer por meio de formação de enaminas e/ou imínios. Sendo assim, é de nosso interesse que o grupo amino não esteja protegido.

A utilização de ácido trifluoroacético (TFA) para a remoção do grupo Boc não se mostrou adequada, não sendo observada a formação do produto desejado (Esquema 22).<sup>29</sup>



**Esquema 22** – Tentativa de desproteção do grupo amino com TFA.

Como alternativa utilizou-se uma solução de ácido clorídrico 4,5M em acetato de etila, seguida de posterior neutralização da mistura reacional.<sup>30</sup> Este método forneceu o potencial organocatalisador **58** em rendimentos quase quantitativos (Esquema 23).

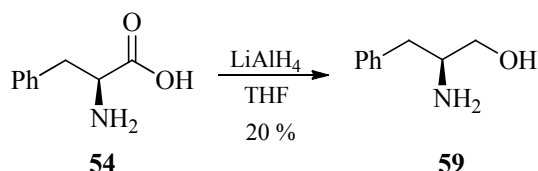


**Esquema 23** – Remoção do grupo Boc para obtenção do composto **58**.

Dando continuidade ao trabalho, passamos para a etapa de variação da estrutura dos potenciais organocatalisadores a fim de se obterem compostos com diferentes características estéricas e eletrônicas. Como já foi mencionado, esta variação é importante para que se possa avaliar a relação *estrutura do catalisador x atividade catalítica*, para que assim seja possível o desenvolvimento de um organocatalisador com superior seletividade.

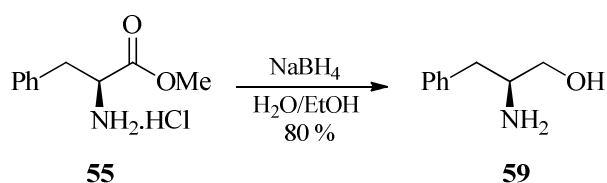
Optou-se por iniciar a variação dos substituintes pela porção aminoálcool da molécula, uma vez que para isto basta substituir o aminoácido precursor, o reagente de Grignard ou simplesmente reduzir o éster do aminoácido escolhido.

Inicialmente, testou-se a redução do aminoácido *L*-fenilalanina **54** com hidreto de alumínio e lítio (LiAlH<sub>4</sub>).<sup>36</sup> Esta metodologia levou a formação, após o término da reação, de uma suspensão de difícil manipulação. Assim, o aminoálcool desejado **59** foi obtido em baixíssimos rendimentos, aproximadamente 20% (Esquema 24).



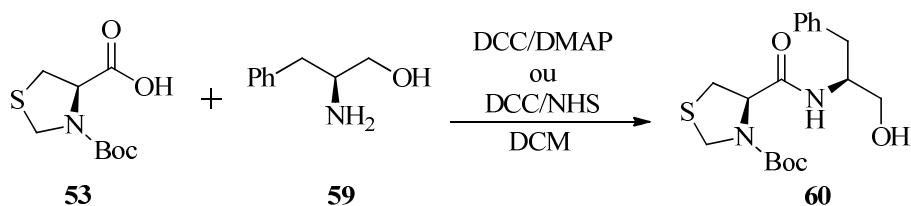
**Esquema 24** – Tentativa de redução do aminoácido *L*-fenilalanina.

A seguir, testou-se a redução do éster metílico da *L*-fenilalanina com boro hidreto de sódio em metanol e água destilada (Esquema 25), através desta metodologia foi obtido o aminoálcool **59** em bons rendimentos de até 80%.<sup>32</sup>



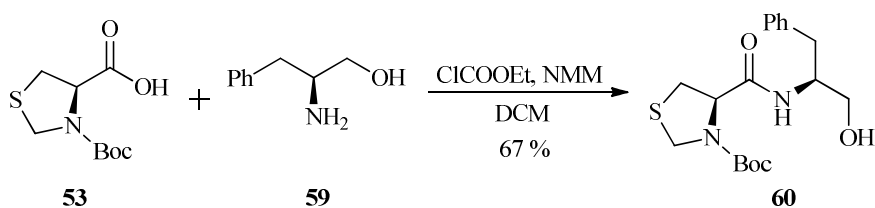
**Esquema 25** – Redução da *L*-fenilalanina-Me-éster.

De posse do aminoálcool **59**, passou-se para a etapa de substituição nucleofílica acídica da tiazolidina Boc-protégida **53**. Novamente foram testadas as metodologias utilizando DCC/DMAP<sup>34</sup> e DCC/NHS<sup>34</sup> (Esquema 26) e novamente a formação de dicitohexiluréia tornou estas metodologias ineficientes para a obtenção das moléculas alvo com a pureza desejada.



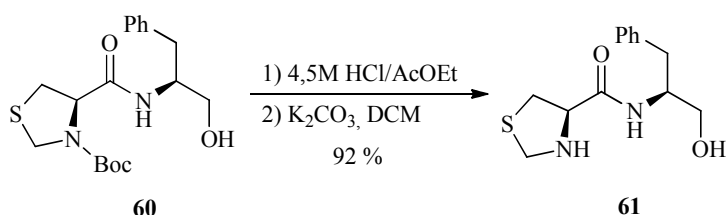
**Esquema 26** – Tentativa de síntese do composto **61** com DCC/DMAP e DCC/NHS.

Por fim, de maneira análoga a realizada para a obtenção do composto **60** (Esquema 21) à tiazolidina **53** foi adicionado ClCOOEt em presença de NMM para a geração do anidrido misto o qual foi reagido, a seguir, com o aminoálcool **59**. O produto foi, assim, obtido com rendimentos bons, de 67% (Esquema 27).



**Esquema 27** – Obtenção do composto **60**.

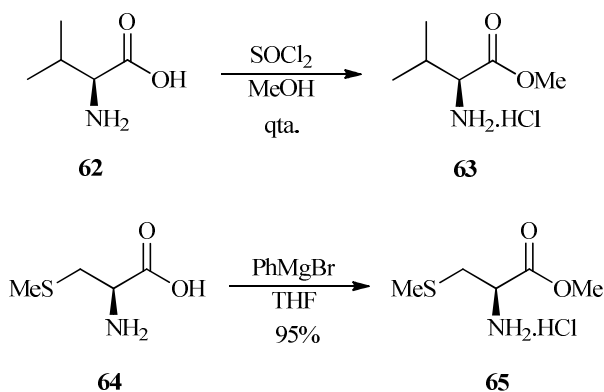
O produto obtido, foi então reagido com HCl diluído em acetato de etila para remoção do grupo Boc. A remoção levou à formação do produto desejado **61** com alto rendimento de 92% (Esquema 28).



**Esquema 28** – Obtenção do produto **61**.

Com o objetivo de ampliar ainda mais o escopo de compostos com potencial atividade organocatalítica, substituiu-se o aminoácido *L*-fenilalanina pelos aminoácidos *L*-valina (**62**) e *L*-S-metil-cisteína (**64**).

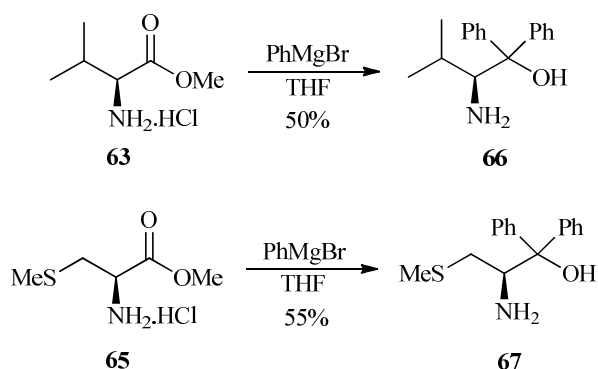
Estes aminoácidos foram submetidos então à rota sintética desenvolvida: inicialmente esterificados com metanol e cloreto de tionila, fornecendo seus respectivos ésteres **63** e **65** (Esquema 29), em rendimentos quase quantitativos.



**Esquema 29** – Esterificação dos aminoácidos *L*-valina e *L*-S-metil-cisteína.

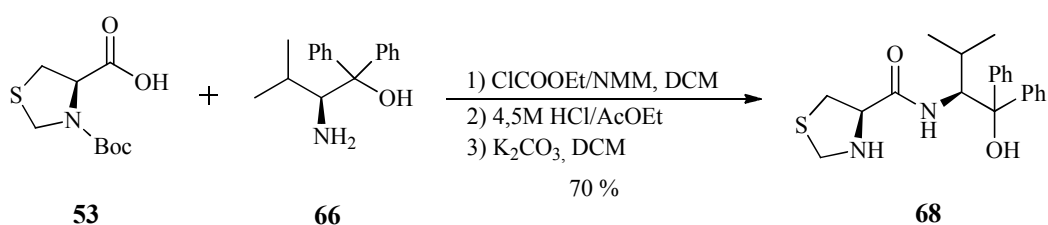
A seguir, estes ésteres foram submetidos à dupla adição de Grignard de maneira análoga a realizada para a *L*-fenilalanina-metil-éster (Esquema 18). Após recristalização em etanol, o

produto **67** foi obtido com rendimento de 50% e, após purificação por cromatografia em coluna, o aminoálcool **68** foi obtido com rendimentos em torno de 55% (Esquema 30).



**Esquema 30** – Obtenção dos aminoálcoois **66** e **67**.

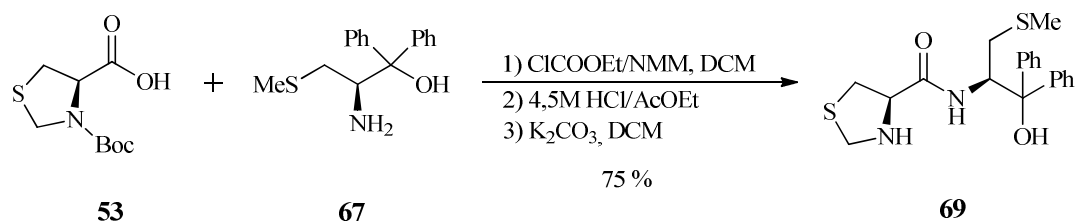
Por terem se mostrado ineficientes, as metodologias utilizando DCC/DMAP e DCC/NHS foram deixadas de lado. Para a obtenção do produto **68** (Esquema 31) a partir da tiazolidina Boc-protégida **53** e do aminoálcool **66** foi utilizada a metodologia, já descrita, utilizando cloroformiato de etila e *N*-metil-morfolina em diclorometano. A tiazolidina carboxamida Boc-protégida obtida foi utilizada sem posteriores purificações, sendo em seguida submetida à remoção do grupo Boc através de ácido clorídrico diluído em acetato de etila, metodologia esta já descrita. O produto **68** foi obtido com bons rendimentos de aproximadamente 70%.



**Esquema 31** – Obtenção do potencial organocatalisador **68**.

De modo semelhante, o aminoálcool **67** foi adicionado à tiazolidina Boc-protégida **53** (Esquema 32). O produto obtido foi novamente utilizado sem purificação sendo submetido à desproteção do grupo Boc. O composto **69** foi obtido com bons rendimentos de aproximadamente 75%.



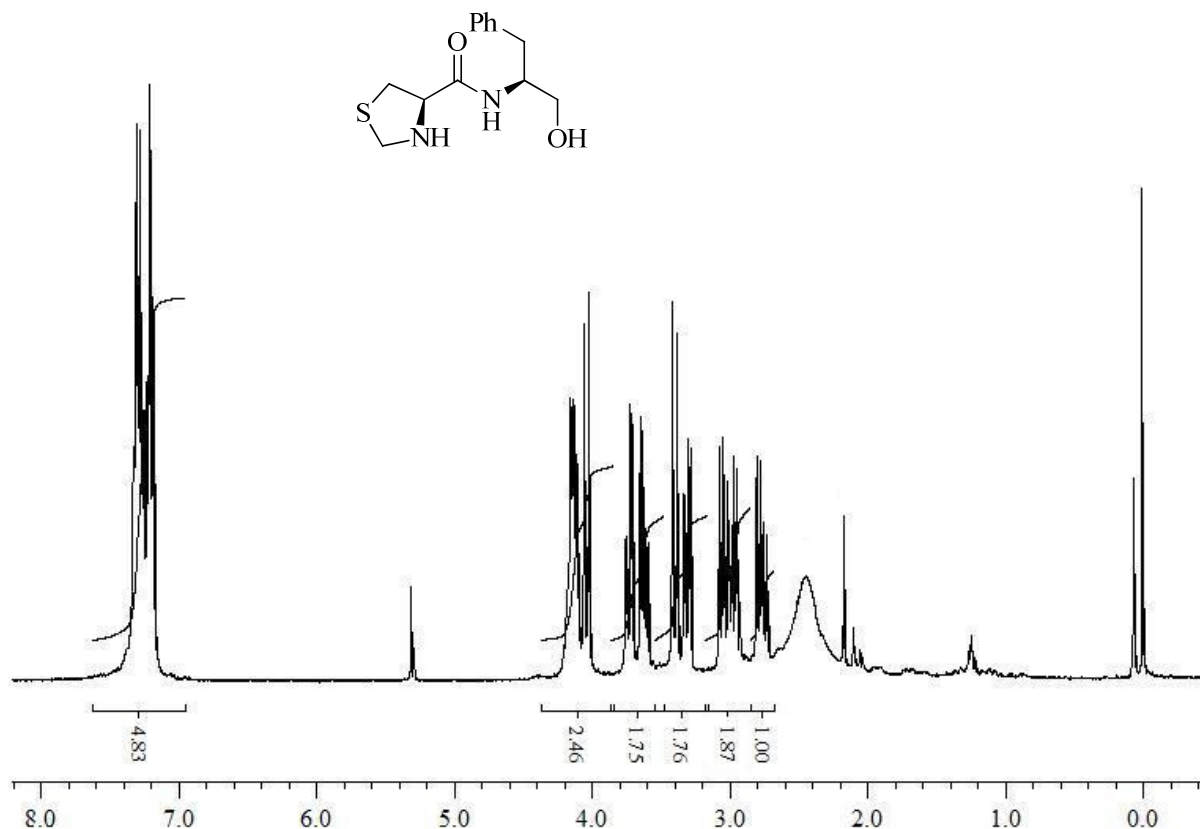


**Esquema 32** – Obtenção do potencial organocatalisador **69**.

Todos os potenciais organocatalisadores obtidos são compostos estáveis, podem ser manuseados com facilidade e podem ser armazenados por longos períodos mesmo a temperatura ambiente. Estes compostos foram caracterizados por RMN- $^1\text{H}$ , RMN- $^{13}\text{C}$ , RMN-2D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , RMN-2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , IV.

A seguir, discutiremos, a título de exemplo, a atribuição de sinais nos espectros de RMN para o composto **61**, como representante das tiazolidina-carboxamidas quirais. Os espectros foram obtidos em  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ .

Observamos no espectro de RMN- $^1\text{H}$  (Figura 8), na região entre 7,40 e 7,15 ppm, os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos e ao hidrogênio da amida, na forma de um multipeto com integração para 6 hidrogênios. Os sinais situados entre 4,5 e 2,0 ppm podem ser melhor visualizados na ampliação mostrada na Figura 9.



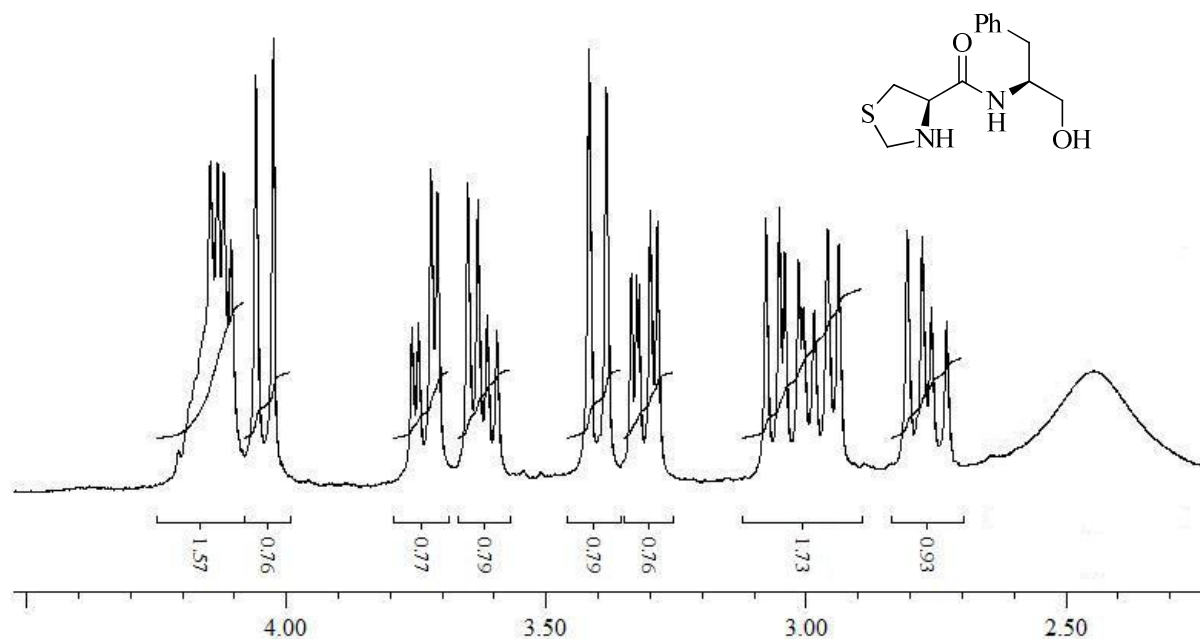
**Figura 8** – Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) em CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub> do composto **61**.

Na região entre 4,17 e 4,11 ppm, com integração para dois hidrogênios, é observado um multiplete referente aos hidrogênios dos centros assimétricos do anel tiazolidínico e da porção aminoálcool. Em 4,04 ppm há um dubleto ( $J = 9,9$  Hz) referente a um dos hidrogênios ligado ao carbono situado entre enxofre e ao nitrogênio do anel tiazolidínico.

Os sinais referentes aos hidrogênios ligados ao carbono alcoólico encontram-se em 3,73 ppm e 3,62 ppm na forma de dois duplos dubletos ( $J = 3,9$  Hz,  $J = 5,7$  Hz e  $J = 11,1$  Hz), integrados para um hidrogênio cada. Esses sinais aparecem desdobrados devido à vizinhança com o centro assimétrico, fazendo com que sejam quimicamente não equivalentes. Em 3,40 ppm, um dubleto ( $J = 10,2$  Hz) com integração para um hidrogênio referente ao outro hidrogênio ligado ao carbono situado entre o enxofre e o nitrogênio do anel tiazolidínico. O desdobramento em dois dubletos dos sinais referentes aos hidrogênios situados entre o enxofre e o nitrogênio do heterociclo deve-se a rigidez deste, o que faz com que os hidrogênios estejam em ambientes distintos o suficiente para torná-los quimicamente não equivalentes.

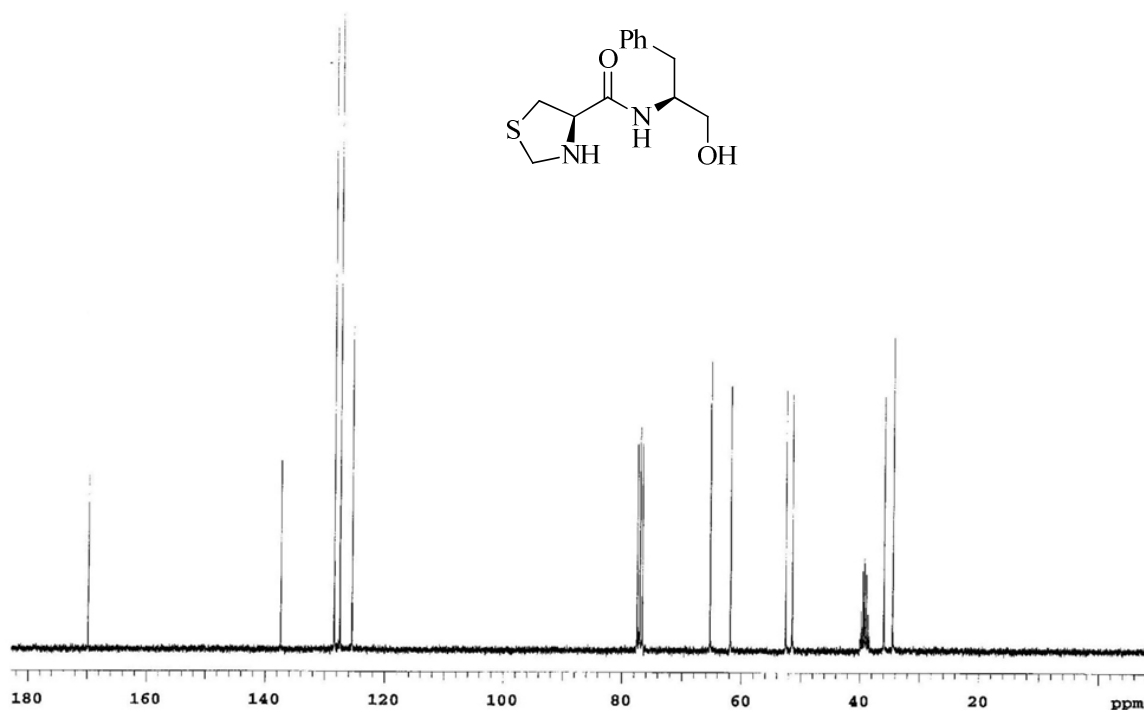
Em 3,31 e 3,05 pode ser observado outro par de duplos dubletos, estes referentes aos hidrogênios benzílicos, com  $J = 4,2$  Hz,  $J = 7,8$  Hz e  $J = 11,1$  Hz. Cada duplo dubleto

apresenta integração para um hidrogênio. Os sinais referentes aos hidrogênios vizinhos ao centro assimétrico do heterociclo também se desdobram na forma de dois duplos dubletos cujos sinais podem ser que visualizados em 2,97 ppm e 2,77 ppm com  $J = 6,6$  Hz,  $J = 8,7$  Hz e  $J = 14,1$  Hz, ambos sinais apresentam integração para um hidrogênio.



**Figura 9** – Ampliação entre 2,3 e 4,5 ppm do espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) em CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub> do composto **61**.

No espectro de RMN-<sup>13</sup>C (Figura 10) observamos a presença de todos os carbonos referentes a esse composto. Em 171 ppm encontra-se o sinal referente ao carbono carbonílico. Os sinais referentes aos carbonos aromáticos encontram-se entre 140 e 129 ppm. Em 65 ppm observamos o sinal referente ao carbono tiazolidínico ligado à carbonila. Em 62 ppm encontra-se o sinal referente ao carbono ligado à hidroxila. O sinal referente ao carbono situado entre os heteroátomos do anel tiazolidínico encontra-se em 53 ppm. Em 51 ppm é possível observar o sinal do carbono assimétrico da porção aminoálcool. Em 36 ppm é possível observar o sinal referente ao carbono benzílico e o sinal referente ao carbono vizinho ao centro estereogênico do heterociclo tiazolidínico encontra-se em 34 ppm.



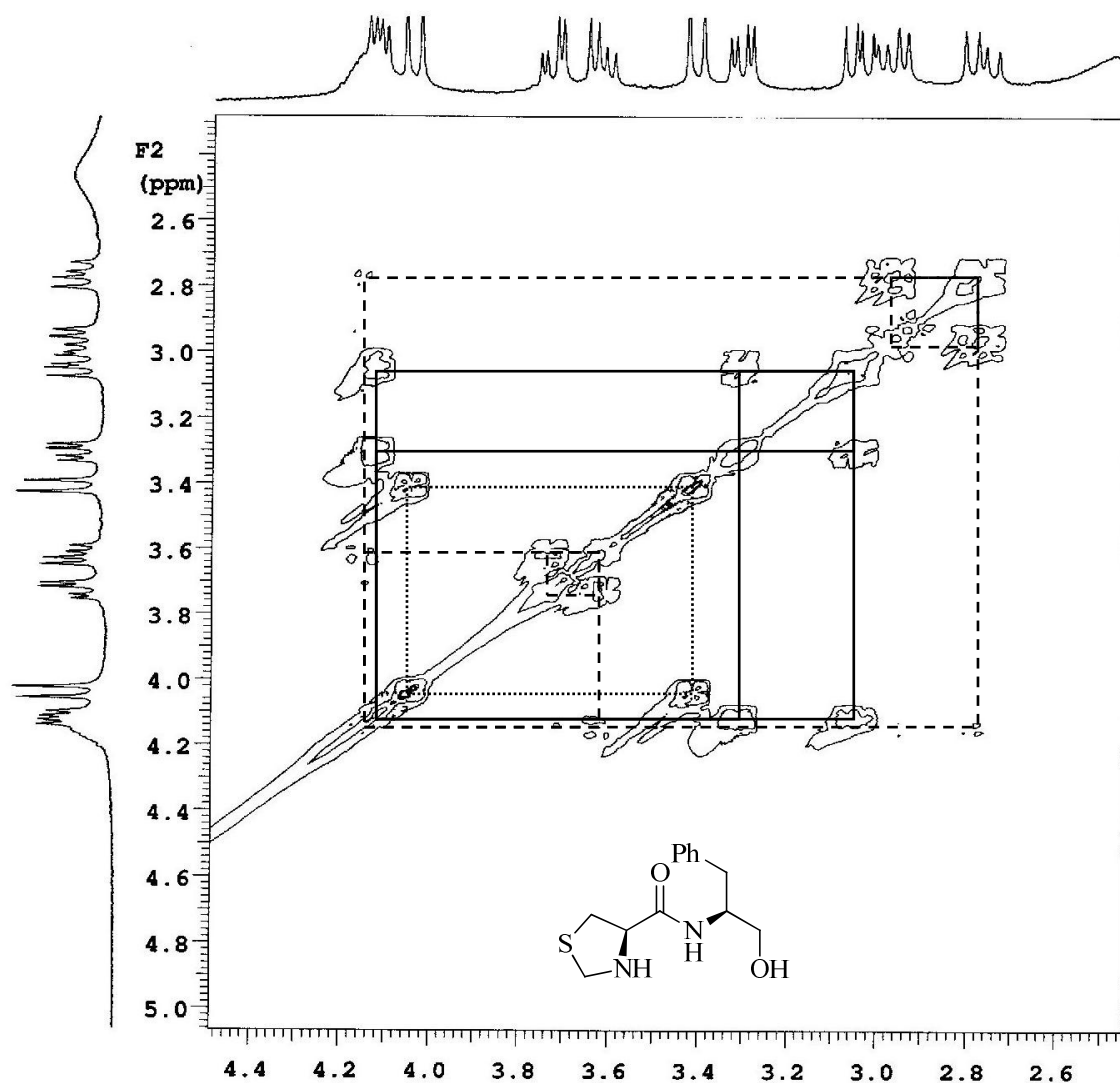
**Figura 10** – Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) em  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$  do composto **61**.

Todas as atribuições dos sinais de RMN- $^1\text{H}$  e RMN- $^{13}\text{C}$  feitas até aqui podem ser confirmadas através do espectro de correlação bidimensional homonuclear COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ . Este experimento permite determinar a conectividade dos átomos através da determinação de quais hidrogênios apresentam acoplamento *spin-spin*. No espectro resultante, observam-se sinais formando uma diagonal, que representam os sinais do espectro em uma dimensão e sinais fora da diagonal, sob forma de pares simétricos, que representam os acoplamentos entre os hidrogênios.

Na Figura 11 encontra-se a ampliação da região de interesse (2,5 a 5,0 ppm) do espectro bidimensional homonuclear COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  do composto **61**. Neste espectro, podemos observar uma correlação entre os sinais atribuídos aos hidrogênios vizinhos ao estereocentro do heterociclo tiazolidínico, em 2,77 e 2,97 ppm. Isso mostra que estes hidrogênios são realmente quimicamente não equivalentes e que acoplam entre si. Os mesmos acoplam ainda com o hidrogênio do centro assimétrico do heterociclo, cujo sinal encontra-se, na forma de um multiplete, entre 4,17 e 4,11 ppm.

Também podemos observar ainda uma correlação entre os sinais em 3,05 e 3,31 ppm, atribuídos aos hidrogênios benzílicos e destes com o sinal referente ao hidrogênio do estereocentro da porção aminoálcool que também encontra-se na região entre 4,17 e 4,11 ppm. De modo análogo há uma correlação entre os sinais em 3,62 e 3,73 ppm (atribuídos aos

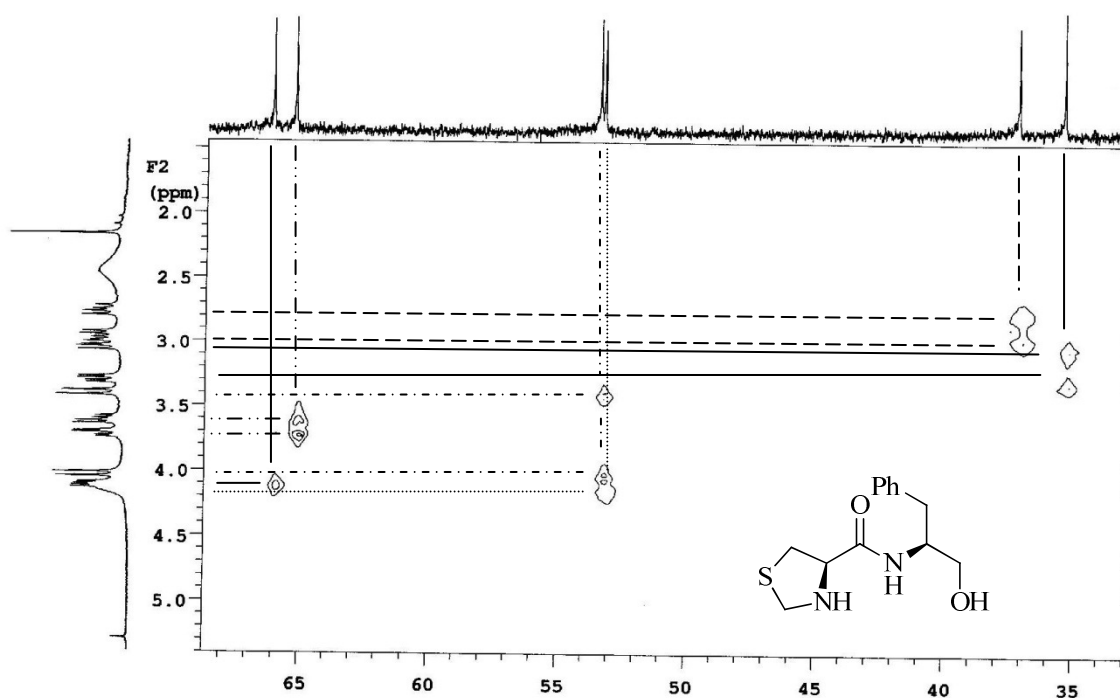
hidrogênios vizinhos à hidroxila) e destes com o multipletto situado entre 4,17 e 4,11 ppm. Há ainda uma correlação entre os dubletos em 3,40 e 4,04 ppm, o que confirma tratarem-se dos hidrogênios ligados ao carbono situado entre os átomos de enxofre e nitrogênio do heterociclo uma vez que estes sinais não se correlacionam com nenhum outro. Todas estas observações confirmam as atribuições realizadas anteriormente.



**Figura 11** – Ampliação entre 2,4 e 4,4 ppm do espectro de RMN 2D-COSY (300 MHz) em  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$  do composto **61**.

Na Figura 12 encontra-se o espectro bidimensional heteronuclear HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **61**. Neste experimento observamos a correlação entre hidrogênios e carbonos ligados diretamente entre si. Ao analisarmos este espectro podemos observar, entre outros sinais, os que caracterizam a estereodiferenciação entre os hidrogênios diastereotópicos

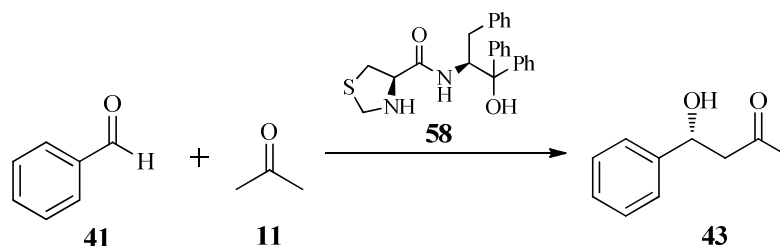
presentes na molécula em questão. Os sinais que aparecem no espectro de RMN-<sup>1</sup>H como dois duplos dubletos em 2,77 e 2,97 ppm apresentam uma relação ortogonal com o carbono vizinho ao estereocentro do heterociclo, cujo sinal aparece no espectro de RMN-<sup>13</sup>C em 36 ppm. Isso mostra que esses sinais pertencem a hidrogênios distintos ligados ao mesmo átomo de carbono. Da mesma forma, observamos a correlação entre os sinais referentes aos hidrogênios benzílicos, que aparecem no espectro de RMN-<sup>1</sup>H como dois duplos dubletos, em 3,05 e 3,31 ppm, com o sinal que no espectro de RMN-<sup>13</sup>C encontra-se em 34 ppm. Fenômeno semelhante observa-se entre os sinais que no espectro de RMN-<sup>1</sup>H aparecem como um par de duplo dubletos, em 3,62 e 3,73 ppm, referentes aos hidrogênios vizinhos à hidroxila e o sinal que no espectro de RMN-<sup>13</sup>C aparece em 61 ppm. Os dois dubletos, atribuídos aos hidrogênios situados entre os heteroátomos do heterociclo, em 3,40 e 4,04 ppm no espectro de RMN-<sup>1</sup>H, correlacionam-se com o mesmo carbono, cujo sinal encontra-se em 53 ppm no espectro de RMN-<sup>13</sup>C. O multipletto que no espectro de RMN-<sup>1</sup>H situa-se entre 4,17 e 4,11 ppm, atribuído aos hidrogênios dos centros quirais, apresenta uma correlação com dois carbonos distintos, cujos sinais no espectro de RMN-<sup>13</sup>C encontram-se em 65 ppm e em 51 ppm. Isto confirma tratar-se de dois hidrogênios distintos ligados cada um a um carbono distinto. Estas observações confirmam as atribuições realizadas anteriormente.



**Figura 12** – Espectro de RMN 2D-HMPC (300 MHz) em CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub> do composto **61**.

### 3.1.1 Aplicação dos compostos obtidos como organocatalisadores

Dando continuidade ao trabalho proposto, os compostos **58**, **61**, **68** e **69** obtidos foram testados como organocatalisadores na reação de adição aldólica direta entre acetona e benzaldeído. A fim de determinar as melhores condições reacionais, optou-se, num primeiro momento, pela utilização do composto **58** como organocatalisador (Esquema 33).



**Esquema 33** - Reação aldólica direta assimétrica entre acetona e benzaldeído.

Inicialmente, buscou-se a otimização da relação estequiométrica de catalisador a ser utilizada. Assim, foram realizados testes com 1, 5, 10 e 20 mol% a temperatura ambiente (t.a.) utilizando como solvente a própria acetona (exemplos 1, 2, 3 e 4 na Tabela 3). Com base em trabalhos já publicados na literatura,<sup>22, 23</sup> as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD). Após 120h de reação observou-se que os melhores rendimentos foram obtidos com a utilização de 10 e 20 mol% de organocatalisador, obtendo-se o produto de adição em ótimos rendimentos, 91% e 94% respectivamente e com bons *e.e.*, 82% e 80% respectivamente. Entretanto, os *e.e.* apresentaram pouca variação, o que nos levou a utilização de 10 mol% nos testes realizados a seguir.

Ao reduzir-se o tempo de reação para 48h e 72h (exemplos 6 e 7), observou-se uma grande diminuição nos rendimentos (62 e 76%) com *e.e.* em torno de 80%; em 24h não foi observada a formação de produto. Assim, fixou-se o tempo de 120h como sendo ideal para a obtenção do produto.

Com a finalidade de se obter melhores resultados de enantiosseletividade, investigou-se a influência da temperatura nas reações. Assim, foram realizados dois testes a baixas temperaturas: 0 °C e -20 °C (exemplos 8 e 9). A redução da temperatura de reação não levou a um aumento nos *e.e.* (84 e 88%) que justificasse sua utilização, visto que houve uma diminuição significativa no rendimento das mesmas, 76% e 71% respectivamente.

Trabalhos publicados na literatura descrevem a realização desta reação em meios aquosos<sup>22</sup> e aquosos saturados.<sup>37</sup> Ao realizar-se a reação utilizando acetona como solvente e

em presença de solução aquosa saturada de cloreto de sódio (exemplo 11), o produto de adição aldólica foi obtido com ótimo rendimento de 95 % e um excelente *e.e.* de 99 %. Com base no excelente rendimento obtido neste exemplo, o teste foi repetido reduzindo-se o tempo de reação para 72h, porém, novamente foi observada uma sensível diminuição no rendimento (80%) com *e.e.* de 99%.

A realização da reação em meio aquoso (exemplo 10) levou ao produto também em ótimos rendimentos (93%), porém com *e.e.* semelhante aos observados nos testes realizados anteriormente (86%).

**Tabela 3** – Utilização do composto **58** como organocatalisador na reação aldólicas direta entre acetona e benzaldeído.

<b>Exemplo</b>	<b>Concentração (mol%)</b>	<b>t (h)</b>	<b>T (°C)</b>	<b>Solvente</b>	<b>Rendimento (%)<sup>a</sup></b>	<b><i>e.e.</i> (%)<sup>b</sup></b>
1	1	120	t.a.	Acetona	traços	-
2	5	120	t.a.	Acetona	75	83
3	10	120	t.a.	Acetona	91	82
4	20	120	t.a.	Acetona	94	80
5	10	24	t.a.	Acetona	traços	-
6	10	48	t.a.	Acetona	62	81
7	10	72	t.a.	Acetona	76	79
8	10	120	0	Acetona	76	84
9	10	120	-20	Acetona	71	88
10	10	120	t.a.	Água	93	86
11	10	120	t.a.	Acetona + NaCl <sub>(sat.)</sub>	95	99
12	10	72	t.a.	Acetona + NaCl <sub>(sat.)</sub>	80	99

<sup>a</sup> Produto isolado. <sup>b</sup> Pureza óptica determinada por CLAE em coluna chiralpak AD-H (hexano/ipropanol 90:10), 1,0 mL/min.,  $t_R = 10,50$  min (*R*), 11,30 min (*S*). Orientação absoluta dos produtos obtida através de medidas de rotação óptica em comparação com dados da literatura.<sup>20</sup>

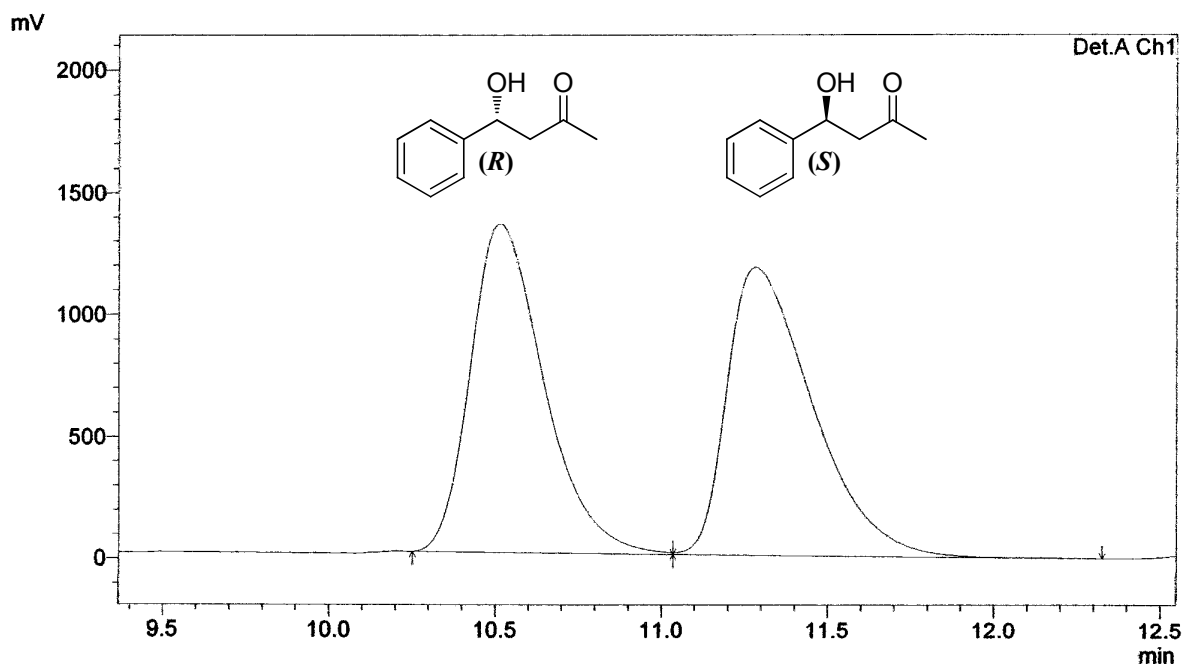
Com estes testes, determinou-se que a melhor condição reacional envolve a utilização de 10 mol% de catalisador, a temperatura ambiente, por 120h e utilizando acetona como solvente em presença de solução aquosa saturada de cloreto de sódio.

Os enantiômeros foram separados por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), utilizando uma coluna quiral chiralpak AD-H, como eluente uma mistura de hexano e

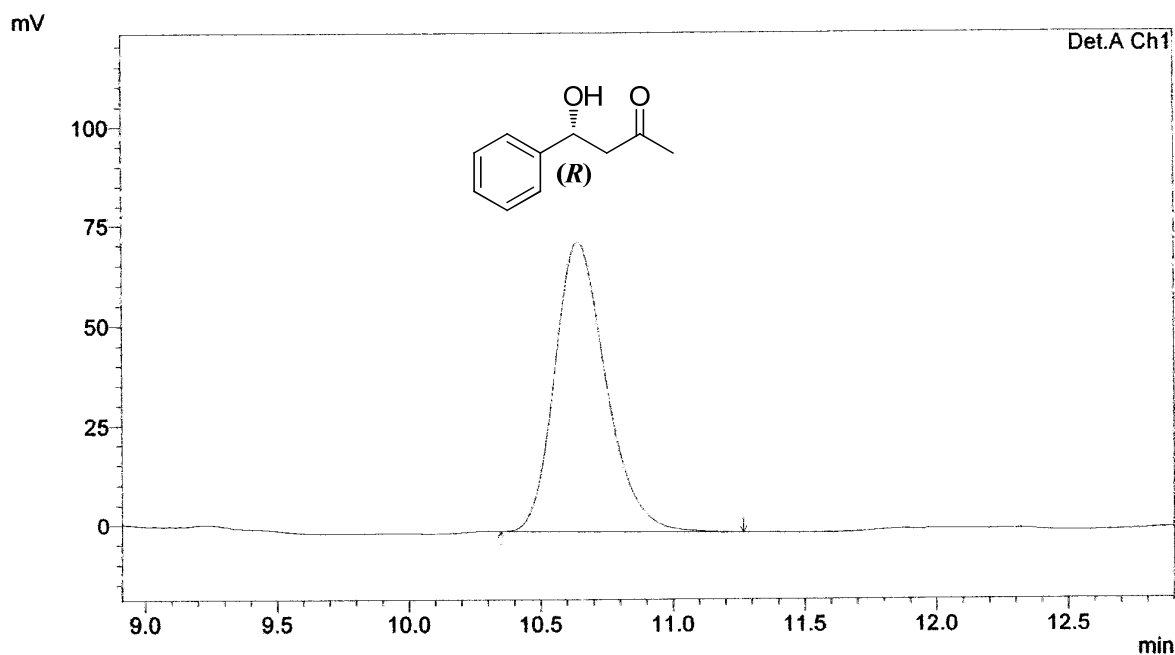


isopropanol (90:10) com um fluxo de  $1,0 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  e um detector de UV com comprimento de onda de 254nm.

Na Figura 13, temos o cromatograma do produto de adição aldólica racêmico. Neste, podemos observar os picos referentes a ambos enantiômeros: em 10,5 min. o pico referente ao enantiômero (*R*) e em 11,3 min. o pico referente ao enantiômero (*S*). A seguir, na Figura 14 podemos observar o cromatograma do produto de adição aldólica assimétrica catalisada pelo produto **58**. Neste, observamos um único pico referente ao enantiômero (*R*).

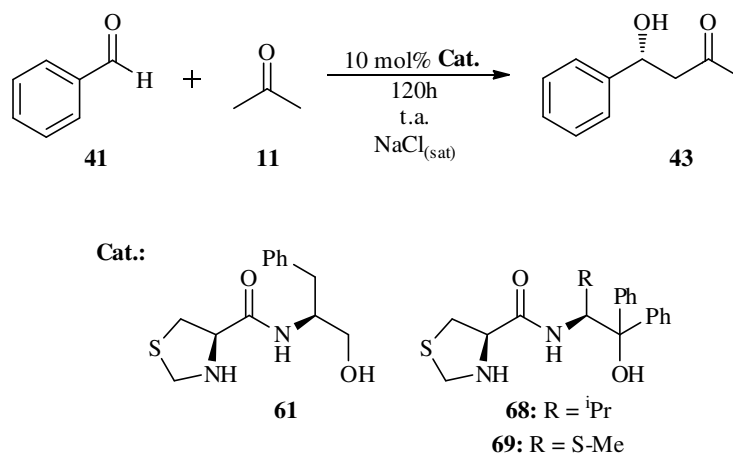


**Figura 13** – Cromatograma de CLAE do produto de adição aldólica racêmico.



**Figura 14** – Cromatograma de CLAE do produto de adição aldólica assimétrica organocatalisada pelo composto **58**.

Determinadas as melhores condições para a reação aldólica direta assimétrica, foram testados os três outros compostos obtidos, **61**, **68** e **69** (Esquema 34). Os resultados encontram-se na Tabela 4.



**Esquema 34** – Variação dos organocatalisadores utilizados na reação aldólica direta assimétrica.

Ao compararmos os resultados obtidos com a utilização dos organocatalisadores **58** e **61** (exemplos 1 e 2 na Tabela 4), observamos um considerável decréscimo nos rendimentos obtidos no segundo caso. Este resultado está em acordo com outros encontrados na literatura para organocatalisadores de estrutura semelhante.<sup>20, 21, 37</sup> A ausência das *gem*-difenilas

vizinhas à hidroxila torna as ligações de hidrogênio, responsáveis pela orientação e ativação do aldeído, menos efetivas. Isto se reflete numa menor ativação do aldeído o que leva à obtenção de menores rendimentos (55%). No entanto, o estado de transição segue sendo altamente organizado, o que levou ao alto *e.e.* obtido (99%).

Ao utilizarmos o composto **68** (exemplo 3) que possui o grupo isopropila em substituição ao grupo benzila no extremo de sua cadeia, observamos novamente um decréscimo no rendimento obtido (70%), porém com alto *e.e.* de 88%. O menor rendimento se deve muito provavelmente à sua menor solubilidade. O composto **69** (exemplo 4), este contendo o grupo S-metil ao invés do grupo benzila, forneceu o produto de adição com bom rendimento, porém um pouco abaixo do obtido para o composto **58** (85%) e o *e.e.* observado novamente foi alto (88%).

**Tabela 4** – Variação dos organocatalisadores utilizados na reação aldólica direta assimétrica.

Exemplo	Organocatalisador	Rendimento	<i>e.e.</i>
		(%) <sup>a</sup>	(%) <sup>b</sup>
1	<b>58</b>	95	99
2	<b>61</b>	55	99
3	<b>68</b>	70	87
4	<b>69</b>	85	88

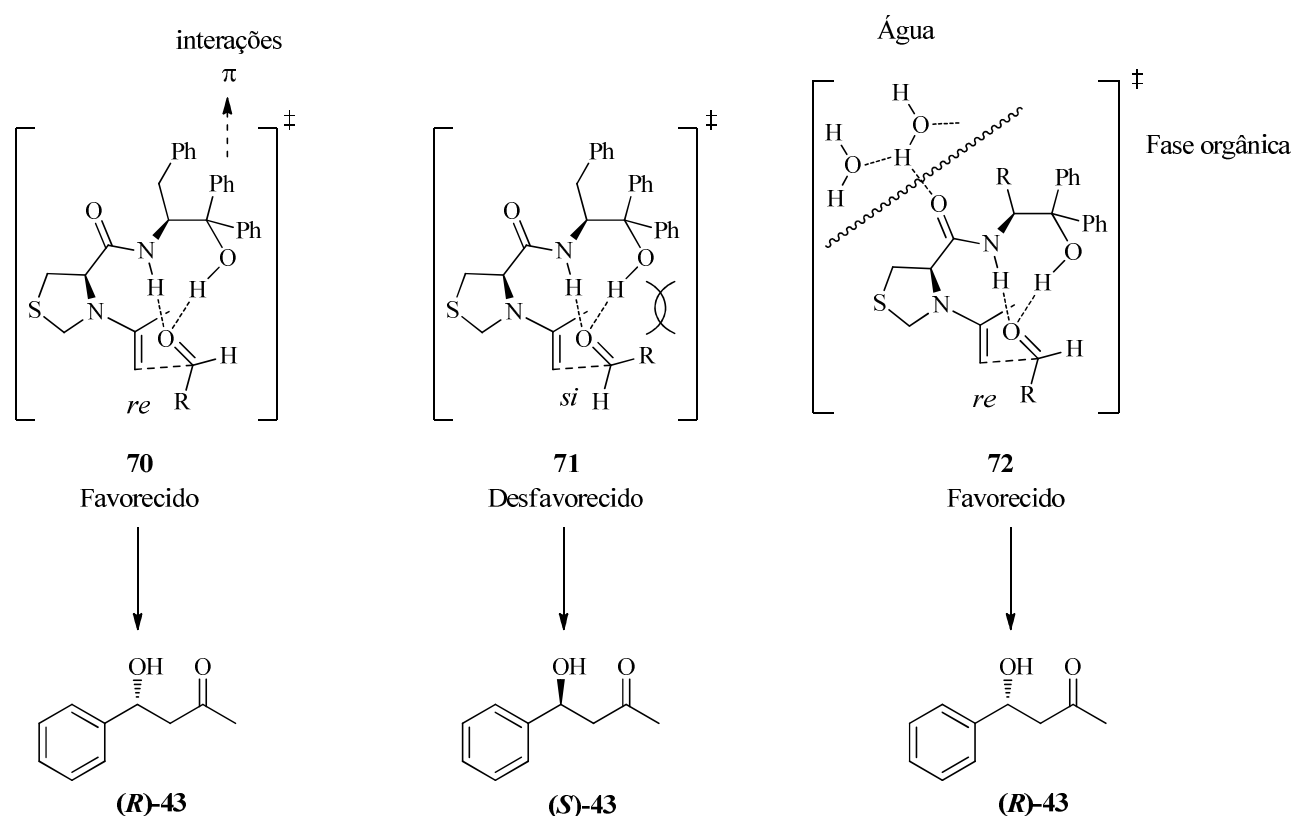
<sup>a</sup> Produto isolado. <sup>b</sup> Pureza óptica determinada por CLAE em coluna chiralpak AD-H (hexano/ipropropanol 90:10), 1,0 mL/min.,  $t_R = 10,5$  min (*R*), 11,30 min (*S*). Orientação absoluta dos produtos obtida através de medidas de rotação óptica em comparação com dados da literatura.<sup>20</sup>

A partir dos resultados obtidos e baseados na literatura existente,<sup>20, 21, 37</sup> propusemos os estados de transição presente na Figura 15.

Nestes, podemos observar a importância das ligações de hidrogênio entre o organocatalisador e o aldeído na ativação e orientação de aproximação deste. A aproximação preferencial se dá pela sua face *re* (**70**), evitando assim a repulsão estérica entre o grupo R do aldeído e os pares de elétrons não-ligantes do oxigênio da hidroxila do catalisador. Na ausência das *gem*-difênilas (**61**) a hidroxila se torna um ácido de Brønsted mais fraco e, conseqüentemente, as ligações de hidrogênio deste com o aldeído são menos efetivas, ativando menos o grupo carbonila e levando assim a um menor rendimento.

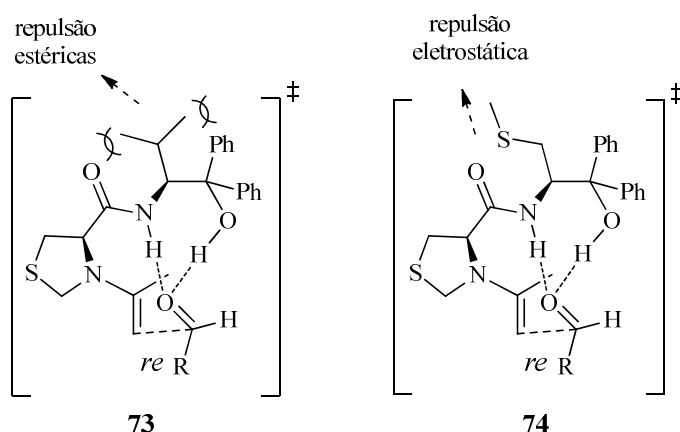
Os melhores resultados obtidos em meios aquosos e aquosos saturados podem ser explicados pela hidrofobicidade dos reagentes. A saturação do meio aquoso leva a um

aumento desta hidrofobicidade devido ao efeito *salting out*. Isto resulta em uma fase orgânica concentrada com reagentes hidrofóbicos, aumentando a reatividade do meio (**72**) e levando a formação de um estado de transição mais compacto o que explica a maior enantiosseletividade observada (*e.e.* = 99%). A ligação de hidrogênio formada entre a água e a carbonila do catalisador aumenta a acidez do hidrogênio da amida, permitindo assim que este forme uma ligação de hidrogênio mais efetiva com o oxigênio da carbonila do aldeído. Esta ativação mais efetiva explica o significativo incremento no rendimento observado (95%).



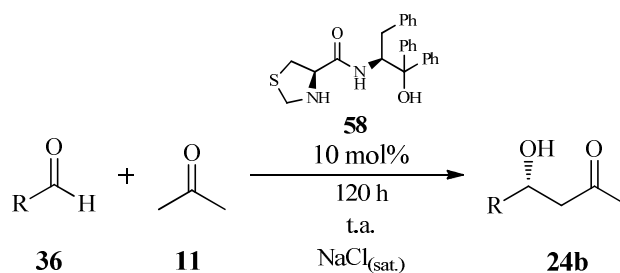
**Figura 15** – Estados de transição propostos para o catalisador **58**.

Os menores valores de rendimento e *e.e.* obtidos ao substituir-se o grupo benzila terminal pelo grupos isopropila (**68**) e S-metila (**69**) levam a crer que o grupo benzila desempenha um papel importante na rigidez e conformação do catalisador. As *interações*  $\pi$  entre a fenila deste grupo e as *gem*-difenilas fazem com que o organocatalisador assumira uma conformação mais favorável a aproximação dos reagentes (**70** na Figura 15), ao passo que os grupos isopropila e S-metila exercem repulsões estéricas e eletrônicas, respectivamente, que fazem com que os estados de transição que levariam aos produtos sejam levemente mais desfavoráveis, como pode ser observado nos estados de transição **73** e **74** na Figura 16.



**Figura 16** – Estados de transição propostos para os catalisadores **68** e **69**.

A seguir, o catalisador **58**, que apresentou os melhores resultados nas reações aldólicas diretas assimétricas, foi utilizado nas reações aldólicas entre acetona e diferentes aldeídos (Esquema 35) nas mesmas condições já determinadas anteriormente.



**Esquema 35** – Variação dos aldeídos nas reações aldólicas diretas assimétricas organocatalisadas.

Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 5. Para aldeídos aromáticos que possuem haletos em posição *para* (exemplos 2-4), os produtos de adição foram obtidos com rendimentos de 88% para o caso do *p*-fluoro-benzaldeído e em torno de 60% para *p*-cloro-benzaldeído e *p*-bromo-benzaldeído. Os melhores resultados de *e.e.* foram obtidos para *p*-fluoro-benzaldeído e *p*-cloro-benzaldeído, em torno de 80%. No caso do *p*-bromo-benzaldeído foi observado um sensível decréscimo na enantiosseletividade, com o *e.e.* caindo para 67%, o que pode ser devido ao maior volume espacial deste.

Os compostos *p*-metil-benzaldeído e *p*-metóxi-benzaldeído apresentaram rendimentos semelhantes, em torno de 90% (exemplos 5 e 6). O alto *e.e.* observado para o anisaldeído em comparação com o *p*-metil-benzaldeído (95% e 80%, respectivamente) se deve, provavelmente, a uma maior repulsão estérica entre este e o par de elétrons do oxigênio da hidroxila (**71**, Figura 15).

O aldeído contendo o grupo nitro em posição *orto*, que torna a carbonila mais deficiente em elétrons e conseqüentemente mais reativa frente à nucleófilos, apresentou rendimentos quase quantitativos (97%) com alto *e.e.* de 90% (exemplo 7). O aldeído com grupo nitro em posição *meta* (exemplo 8) apresentou menor rendimento (55%), resultado este já esperado visto se tratar de um substrato menos reativo. A menor enantiosseletividade (*e.e.*=73%) pode ser explicado pela possibilidade de formação de ligações de hidrogênio entre o grupo nitro e o catalisador. Essa competição pela formação de ligações de hidrogênio com o catalisador abre possibilidade para o aldeído se aproximar com diferentes orientações, o que se reflete num decréscimo tanto de rendimento quanto de enantiosseletividade.

Utilizando-se o aldeído aromático bicíclico 1-naftaldeído, obteve-se o produto com alto rendimento de 96% e excelente *e.e.* de 99% (exemplo 10).

O catalisador **58** também se mostrou ativo quando foi utilizado o aldeído alifático de cadeia ramificada trimetil acetaldeído (exemplos 10). O produto de adição foi obtido com rendimento moderado de 63% e alto *e.e.* de 89%.

Estes resultados mostram a versatilidade dos catalisadores obtidos, sendo possível obter produtos de adição aldólica entre acetona e aldeídos aromáticos contendo grupos doadores ou retirados, aldeídos aromáticos bicíclicos e aldeídos alifáticos ramificados.

**Tabela 5** – Variação dos aldeídos na reação aldólica direta assimétrica catalisada pelo composto **58**.

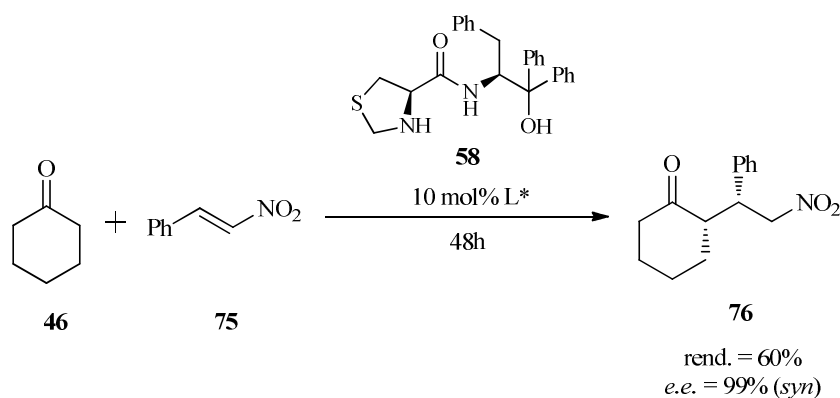
<b>Exemplo</b>	<b>Aldeído</b>	<b>Rend.</b> (%) <sup>a</sup>	<b><i>e.e.</i></b> (%) <sup>b</sup>
1	Ph	95	99
2	<i>p</i> -F-Ph	88	81
3	<i>p</i> -Cl-Ph	61	83
4	<i>p</i> -Br-Ph	58	67
5	<i>p</i> -Me-Ph	88	80
6	<i>p</i> -OMe-Ph	92	95
7	<i>o</i> -NO <sub>2</sub> -Ph	97	90
8	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> -Ph	55	73
9	1-Naftil <sup>c</sup>	96	99
10	<sup>t</sup> But	63	89

<sup>a</sup> Produto isolado. <sup>b</sup> Pureza óptica determinada por CLAE em coluna chiralpak AD-H. <sup>c</sup> Pureza óptica determinada por CLAE em coluna chiralpak OD-H. Orientação absoluta dos produtos obtida através de medidas de rotação óptica em comparação com dados da literatura.<sup>20, 37, 43-46</sup>

### 3.1.2 Demais Aplicações

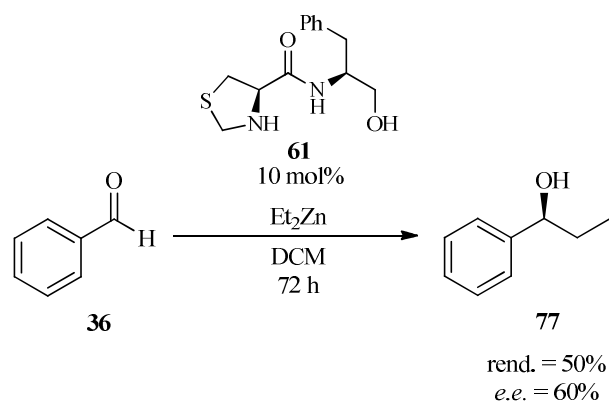
Com o objetivo de explorar a versatilidade dos novos compostos obtidos, estes foram aplicados em duas outras reações assimétricas.

Num teste preliminar, o composto **58** foi utilizado como organocatalisador na reação de Michael entre ciclohexanona e  $\beta$ -nitro-estireno (Esquema 36). Utilizando-se 10 mol% de organocatalisador, após 48 horas de reação foi obtido o produto de adição com rendimento moderado de 60% e excelente *e.e.* de 99%. Os enantiômeros foram separados por CLAE, utilizando uma coluna quiral chiralpak AD-H, tanto os valores de *e.e.* quanto a orientação absoluta do produto foram obtidos mediante comparação com dados da literatura.<sup>38</sup>



**Esquema 36** – Utilização do compost **58** como organocatalisador na reação de Michael.

Um segundo teste preliminar envolveu a utilização do composto 61 como ligante quiral em catálise assimétrica. A reação realizada foi a adição enantiosseletiva de dietil zinco a benzaldeído, apresentado no Esquema 37. Utilizando-se 10 mol% de ligante quiral, após 72 horas de reação, obteve-se o produto com rendimentos e *e.e.* moderados, 50% e 60% repectivamente.



**Esquema 37** – Utilização do composto **61** como ligante quiral na adição de dietil zinco ao benzaldeído.

Estes dois resultados preliminares apresentados confirmam a grande versatilidade dos compostos obtidos. Com isso é possível sua utilização tanto como organocatalisadores em reações assimétricas que não envolvem a presença de metal como, por exemplo: reação de Mannich, cicloadições 1,3-dipolar, Diels-Alder, reduções, oxidações, epoxidações, halogenações, alquilações, alilações, acilações, arilações, entre outras.<sup>12-15</sup> Também é possível a sua utilização como ligantes quirais em versões assimétricas de reações de catálise metálica, tais como: alquilação assimétrica catalisada por paládio, adição de alquinil zinco a aldeídos, hidrogenação, epoxidação, oxidação, entre outras.<sup>39, 40, 41</sup>



## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Analisando-se os resultados obtidos neste trabalho, é possível fazer algumas generalizações e asserções frente aos objetivos propostos.

Ao longo deste trabalho foi desenvolvida uma nova classe de organocatalisadores tiazolidina-carboxamídicos a partir de uma rota sintética convergente partindo de matérias primas abundantes e de baixo custo. Os compostos foram obtidos com altos rendimentos globais de 50% para o composto **58**, 44% para o composto **61**, 35% para o composto **68** e 41% para o composto **69**.

Todos os quatro novos compostos obtidos mostraram-se eficientes organocatalisadores, promovendo via formação de enamina a reação de adição aldólica direta assimétrica entre acetona e diferentes aldeídos. O composto **58** promoveu a reação aldólica para diferentes aldeídos aromáticos contendo grupos doadores e/ou retiradores e para o aldeído alifático de cadeia ramificada trimetilacetaldéido.

Os melhores resultados foram obtidos com a utilização do composto **58** que levou a formação do produto de adição de acetona ao benzaldeído com alto rendimento de 95% e excelente *e.e.* de 99%. Esta superioridade em relação aos outros compostos se deve muito provavelmente à formação de um estado de transição com conformação e rigidez que favoreçam tanto a ativação dos substratos e reagentes quanto suas aproximações com orientação específica para a formação exclusiva de um enantiômero.

Estudos preliminares mostraram que estes compostos podem ser utilizados para promover diferentes reações assimétricas organocatalisadas, uma vez que o composto **58** levou a formação do produto de adição de Michael entre ciclohexanona e  $\beta$ -nitro-estireno com alto rendimento e excelente *e.e.*

A versatilidade dos compostos não se restringe somente a reações organocatalisadas, podendo estes ser aplicados à catálise assimétrica, como pôde ser comprovado pela utilização, em um teste preliminar, do composto **61** como ligante quiral na adição de dietil zinco ao benzaldeído, e que levou à formação do produto em rendimento e *e.e.*'s moderados.

Por fim, essa nova classe de compostos sintetizados possui um grande potencial para estudos futuros tanto na área de organocatálise quanto na área de catálise assimétrica, promovendo reações via formação de enamina ou imínio ou atuando como ligante quiral em diferentes reações mediadas por catalisadores organometálicos.

Além da grande variedade de reações nas quais estes organocatalisadores podem ser aplicados, outra grande vantagem é a sua estrutura com característica modular, o que permite a obtenção de diferentes compostos com grande diversidade estrutural através da escolha de blocos sintéticos apropriados ou de simples modificações na rota sintética proposta. Esta versatilidade é muito importante para o desenvolvimento de novos organocatalisadores, uma vez que assim é possível analisar a relação *estrutura do catalisador x atividade catalítica*, permitindo com isso o desenvolvimento de um organocatalisador com superior desempenho.

## 5 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Os solventes, quando necessário, foram purificados e secos antes de sua utilização conforme técnicas usuais.<sup>42</sup> Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem previa purificação.

Os produtos foram purificados, quando necessário, através de cromatografia em coluna utilizando sílica gel Fluka (100-200 Mesh) ou recristalização.

Os espectros de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, RMN 2D-COSY e RMN 2D-HMQC foram obtidos em espectrômetros Varian Inova 300 e Varian VNMRS 300 (Instituto de Química – UFRGS). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS) utilizado como padrão interno para os espectros de RMN-<sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub>, em relação à água para os espectros de RMN-<sup>1</sup>H em D<sub>2</sub>O e em relação ao CDCl<sub>3</sub> para os espectros de RMN-<sup>13</sup>C, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, sl = sinal largo, d = dubleto, dd = duplo dubleto, ddd = duplo duplo dubleto, t = tripleto, m = multipeto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (*J*) expressa em Hertz (Hz).

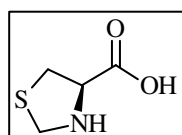
Os espectros de infravermelho foram obtidos num espectrômetro Varian 640-IR.

Medidas de rotação ótica foram realizadas num polarímetro Perkin Elmer Polarimeter 341, utilizando uma cubeta com caminho ótico de 1cm a 25 °C.

Os pontos de fusão dos compostos sólidos foram medidos num equipamento Stuart Scientific Melting Point Apparatus SMP3.

Os excessos enantioméricos foram obtidos mediante cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) num cromatógrafo Shimadzu LC-20AT, utilizando fase estacionária quiral (colunas Chiracel AD-H ou OD-H).

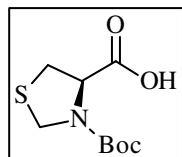
### 5.1 ÁCIDO (*R*)-TIAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO (29):



A um balão monotubulado, adicionou-se o cloridrato da *L*-cisteína (16g, 95 mmol), água destilada (10 mL) e solução aquosa de formaldeído 37% (11 mL). A mistura é agitada por 24h e, a seguir, adicionou-se álcool etílico (25 mL) e piridina (12 mL). O precipitado foi filtrado e lavado com álcool etílico. Produto utilizado sem posterior purificação. Rendimento: 80%. PF = 197-200 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -13$  (*c* 1, H<sub>2</sub>O). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O,  $\delta$ ): 4,39 (d, 1H, *J* = 10,5 Hz), 4,37 (dd, 1H, *J* = 3,9 Hz e

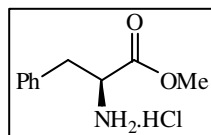
13,0 Hz), 4,27 (d, 1H,  $J = 10,2$  Hz), 3,25 (dd, 1H,  $J = 7,5$  Hz e 12,3 Hz), 3,25 (dd, 1H,  $J = 6,0$  Hz e 12,0 Hz).

### 5.2 ÁC. (R)-3-(TERT-BUTOXICARBONIL)TIAZOLIDINA-4-CARBOXÍLICO (53):



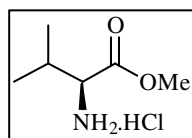
A uma solução do composto **52** (2,01g, 15 mmol) em 1,4-dioxano (30 mL), água destilada (15 mL) e 1 M NaOH (15 mL) em um balão monotubulado, adicionou-se, a 0 °C, Boc<sub>2</sub>O (3,8 mL, 16,5 mmol). Segue agitação a temperatura ambiente por 12h. Após, a mistura foi concentrada em vácuo (10-15 mL), resfriada a 0 °C e diluída com AcOEt (25 mL). Após, acidificada com solução aquosa 1M de KHSO<sub>4</sub> até pH=2-3. Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com AcOEt. As fases orgânicas foram combinadas, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporadas. O sólido branco obtido foi utilizado sem posterior purificação. Rendimento: 90%. PF = 124–127 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$  ( $c$  1, DCM). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 10,22 (sl, 1H, -OH), 5,24 (s, 1H), 4,85–4,34 (m, 2H), 3,67–3,16 (m, 2H), 1,42–1,38 (m, 9H). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz,  $\delta$ ): 176,5 (C=O), 153,3 (C=O Boc), 82,1 (C0 Boc), 61,7 (CH), 49,5 (S-CH<sub>2</sub>-N), 34,2 (S-CH<sub>2</sub>-CH), 28,7 (CH<sub>3</sub>).

### 5.3 CLORIDRATO DO ÉSTER METÍLICO DA L-FENILALANINA (55):



A um balão monotubulado contendo metanol anidro (150 mL) resfriado a 0 °C, adiciona-se lentamente cloreto de tionila destilado (7,34 mL, 100 mmol). A seguir, adicionou-se o aminoácido *L*-fenilalanina de uma só vez (16,5 g, 100 mmol). A mistura foi agitada *overnight* e, a seguir, o solvente foi evaporado. Ao resíduo oleoso adicionou-se diclorometano e seguiu-se nova evaporação. Repetiu-se esta operação sucessivamente até obtenção de um sólido branco. O produto foi utilizado sem posterior purificação. Rendimento: 99%. PF = 160–162 °C.  $[\alpha]_D^{20} = +31^\circ$  ( $c$  2, EtOH). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O,  $\delta$ ): 7,38–7,20 (m, 5H), 4,35 (dd, 1H,  $J = 6,0$  Hz e 7,5 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,19 (dd, 1H,  $J = 6,0$  Hz e 14,7 Hz), 3,17 (dd, 1H,  $J = 7,8$  Hz e 14,4 Hz).

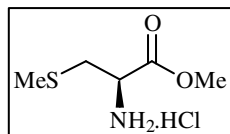
### 5.4 CLORIDRATO DO ÉSTER METÍLICO DA L-VALINA (63):



Procedimento semelhante a 6.3, o sólido branco obtido foi utilizado sem posteriores purificações. Rendimento: 98%. PF = 169–171 °C.  $[\alpha]_D^{20} = +11^\circ$  ( $c$  1, H<sub>2</sub>O). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O,  $\delta$ ): 3,88 (dd, 1H,  $J=4.5$  Hz,  $J=22.8$  Hz),

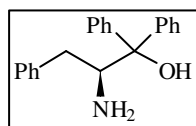
3,72 (s, 3H), 2,28–2,17 (m, 1H), 0,95–0,87 (m, 6H).

### 5.5 CLORIDRATO DO ÉSTER METÍLICO DA L-S-METIL-CISTEÍNA (65):



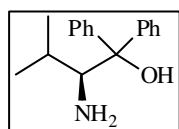
Procedimento semelhante a 6.3, o sólido levemente amarelado foi utilizado sem posteriores purificações. Rendimento: 95%. PF = 140–142 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -6^\circ$  (*c* 1, H<sub>2</sub>O). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O,  $\delta$ ): 4,31 (dd, 1H, *J*=4,5 Hz, *J*=6,6 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,10 (dd, 1H, *J*=4,8 Hz, *J*=15,3 Hz), 2,98 (dd, 1H, *J*=7,8 Hz, *J*=15,0 Hz), 2,05 (s, 3H).

### 5.6 (S)-2-AMINO-1,1,3-TRIFENILPROPAN-1-OL (56):



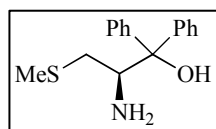
Em um balão bitubulado, sob atmosfera de argônio, munido de condensador de refluxo, adicionou-se Mg (5,83, 240 mmol), Iodo (catalítico) e THF anidro (120 mL). A seguir, adicionou-se, lentamente, bromo benzeno (27,8 mL, 264 mmol). Após todo magnésio ter reagido, adicionou-se, lentamente, o éster **55** (5,37 mg, 30 mmol) em THF anidro (10 mL). Deixou-se a mistura agitando por 24h e, a seguir, adicionou-se solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl até cessar a reação. A mistura foi filtrada em sílica gel 70-230 *mesh* utilizando como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila (70:30) e o filtrado recristalizado em Et<sub>2</sub>O fornecendo um sólido branco. Rendimento: 55%. PF = 144-146 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -70$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7,59–7,52 (m, 5H), 7,28–7,09 (m, 10H), 4,46 (sl, 1H, -NH), 4,13–4,08 (m, 1H), 2,60–2,55 (m, 1H), 2,43–2,33 (m, 1H). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz,  $\delta$ ): 129,1 (CH fenil), 128,6 (CH fenil), 128,4 (CH fenil), 128,2 (CH fenil), 126,7 (CH fenil), 126,5 (CH fenil), 126,4 (CH fenil), 125,8 (CH fenil), 125,4 (CH fenil), 78,5 (C-OH), 58,2 (CH), 36,8 (CH<sub>2</sub>).

### 5.7 (S)-2-AMINO-3-METIL-1,1-DIFENILBUTAN-1-OL (66):



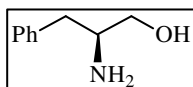
Procedimento semelhante a 6.6, recristalização em etanol forneceu o produto como um sólido branco. Rendimento: 50%. PF = 95–97 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 7,68–7,18 (m, 10H), 3,89 (d, 1H, *J*=2,1 Hz), 1,83–1,80 (m, 1H), 0,99–0,93 (m, 6H).

### 5.8 (R)-2-AMINO-3-(METILTIO)-1,1-DIFENILPROPAN-1-OL (67):



Procedimento semelhante a 6.6, purificação por cromatografia em coluna utilizando como eluente mistura hexano/acetato de etila (80:20) forneceu o produto como um sólido branco. Rendimento: 55%. PF = 56–58 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,62–7,06 (m, 10H), 4,02 (dd, 1H,  $J=3,0$  Hz,  $J=10,5$  Hz), 2,48–2,32 (m, 2H), 1,97 (s, 3H).

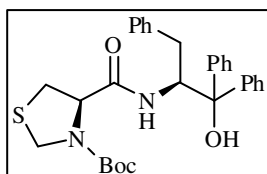
### 5.9 (S)-2-AMINO-3-FENILPROPAN-1-OL (59):



A uma solução do éster **55** em etanol e água destilada (1:1), adicionou-se lentamente uma solução de  $\text{NaBH}_4$  também dissolvido em uma etanol e água destilada (1:1). Após, seguiu-se refluxo por 24h. A mistura foi então evaporada e ao resíduo foi adicionado solução 1M de  $\text{NaOH}$  e solução aquosa saturada de  $\text{NaCl}$ . Seguiu-se extração com diclorometano. A seguir, o solvente foi seco com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporado. O resíduo foi recristalizado em  $\text{Et}_2\text{O}$  para obtenção de um sólido branco. Rendimento: 75%. PF = 90–93 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -21$  ( $c$  1,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,46–7,11 (m, 5H), 3,65–3,61 (dd, 1H,  $J = 3,6$  Hz e 10,5 Hz), 3,42–3,36 (dd, 1H,  $J = 7,2$  Hz e 10,5 Hz), 3,15–3,07 (m, 1H), 2,82–2,76 (dd, 1H,  $J = 5,1$  Hz e 13,5 Hz), 2,55–2,48 (dd, 1H,  $J = 8,7$  Hz e 13,5 Hz), 2,19 (sl, 1H, -OH).  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz,  $\delta$ ): 138,7 (C fenil), 129,2 (CH fenil), 128,5 (C fenil), 126,4 (C fenil), 66,1 ( $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 54,1 (CH), 40,7 ( $\text{CH}_2\text{-fenil}$ ).

### 5.10 (R)-TERTBUTIL

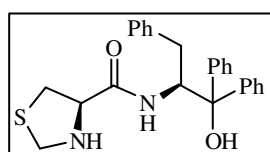
### 4-((S)-1-HIDROXI-1,1,3-TRIFENILPROPAN-2-ILCARBAMOIL)TIAZOLIDINA-3-CARBOXILATO (57):



A um balão bitubulado, sob atmosfera inerte, resfriado a 0 °C, contendo uma solução da tiazolidina N-Boc protegida **53** (3,5 g, 15 mmol) em diclorometano anidro (30 mL) adicionou-se a *N*-metilmorfolina (1,62 mL, 15 mmol). Seguiu-se agitação por aproximadamente 30 min. e, então, adicionou-se o cloroformiato de etila (1,43 mL, 15 mmol) seguido de agitação por mais 30 min. Adicionou-se então o aminoálcool **56** (4,55 g, 15 mmol). Após 24h de agitação a t.a., a mistura foi diluída em diclorometano (20 mL) e lavada com solução 1M de  $\text{NaOH}$  e solução aquosa saturada de  $\text{NaCl}$ . A solução foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o solvente evaporado. Resíduo recristalizado em  $\text{Et}_2\text{O}$ , fornecendo um sólido branco. Rendimento: 78%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,53–7,45 (m, 5H), 7,30–7,01 (m,

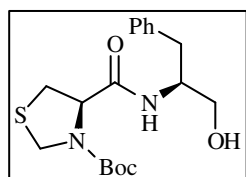
5H), 6,60 (sa, 1H), 4,91–4,37 (m, 2H), 3,71–3,68 (d, 1H,  $J = 9,0$ ), 2,87–2,75 (m, 3H), 2,51 (sl, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,36–1,11 (m, 9H).  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz,  $\delta$ ): 170,8 (C=O), 153,9 (C=O), 145,5 (C fenil), 144,8 (C fenil), 138,7 (C fenil), 129,2 (CH fenil), 128,5 (CH fenil), 128,4 (CH fenil), 128,3 (CH fenil), 127,0 (CH fenil), 126,9 (CH fenil), 126,4 (CH fenil), 125,6 (CH fenil), 125,5 (CH fenil), 81,9 (C-OH), 80,8 (C), 76,6 (CH heterociclo), 62,7 (CH), 59,0 (S- $\text{CH}_2$ -N), 49,3 (S- $\text{CH}_2$ ), 35,4 ( $\text{CH}_2$ -fenil), 28,1 ( $\text{CH}_3$ ).

### 5.11 *R*-*N*-((*S*)-1-HIDROXI-1,1,3-TRIFENILPROPAN-2-IL)TIAZOLIDINA-4-CARBOXAMIDA (58):



A uma solução da tiazolidina Boc-prottegida **57** (5,03g, 9,7 mmol) em AcOEt (60 mL), a 0 °C, adicionou-se lentamente uma solução 4,5 M de HCl em AcOEt (35 mL). A mistura foi agitada por aproximadamente 30 min. e, então, o solvente foi evaporado. Ao resíduo foi adicionado mistura 1:1 de diclorometano e água destilada (30 mL) e seguiu-se neutralização do ácido não reagido com  $\text{K}_2\text{CO}_3$  até pH=7. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com diclorometano. As fases orgânicas foram combinadas, secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o solvente foi evaporado. O resíduo foi recristalizado em diclorometano fornecendo um sólido branco. Rendimento: 97%. PF = 171-173 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -44$  ( $c=1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). IR (FT-IR/ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1519, 1652, 3318.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,66–7,08 (m, 16H), 4,88–4,01 (m, 1H), 3,85–3,73 (m, 2H), 3,12–3,04 (m, 2H), 2,90–2,78 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz,  $\delta$ ): 171,9 (C=O), 164,7 (C fenil), 145,9 (C fenil), 144,7 (C fenil), 138,9 (CH fenil), 129,0 (CH fenil), 128,5 (CH fenil), 128,4 (CH fenil), 128,1 (CH fenil), 126,9 (CH fenil), 126,8 (CH fenil), 126,4 (CH fenil), 125,5 (CH fenil), 125,5 (CH fenil), 80,8 (C-OH), 65,4 (CH heterociclo), 60,1 (CH), 52,9 (S- $\text{CH}_2$ -N), 34,9 (S- $\text{CH}_2$ ), 34,6 ( $\text{CH}_2$ -fenil).

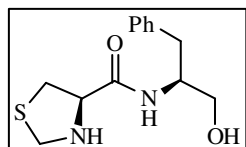
### 5.12 (*R*)-TERT-BUTIL 4 - ((*S*)-1-HIDROXI-3-FENILPROPAN-2-ILCARBOMOIL)TIAZOLIDINA-3-CARBOXILATO (60):



Procedimento semelhante a 5.10, o produto foi recristalizado em  $\text{Et}_2\text{O}$  para a obtenção de um sólido branco. Rendimento: 67%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,42–7,18 (m, 5H), 6,87 (sl, 1H), 4,62 (sl, 2H), 4,22–4,10 (m, 3H), 3,56 (d, 2H,  $J = 3,0$ ), 3,19 (sl, 2H), 2,96–2,68 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz,  $\delta$ ): 169,8 (C=O), 153,1 (C=O), 137,6 (C fenil), 129,0 (CH

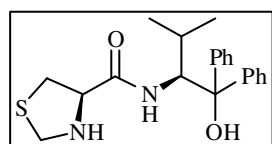
fenil), 127,9 (CH fenil), 126,0 (CH fenil), 81,2 (C), 63,1 (CH heterociclo), 62,5 (CH<sub>2</sub>-OH), 52,1 (CH), 49,0 (S-CH<sub>2</sub>-N), 36,4 (CH<sub>2</sub>-fenil), 27,8 (S-CH<sub>2</sub>), 25,0 (CH<sub>3</sub>).

### 5.13 (R)-N-((S)-1-HIDROXI-3-FENILPROPAN-2-IL)TIAZOLIDINA-4-CARBOXAMIDA (61):



Procedimento semelhante a 5.11, o produto foi recristalizado em DCM para a obtenção de um sólido branco. Rendimento: 92%. PF = 136 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -20$  (c=1, DCM). IR (FT-IR/ATR, cm<sup>-1</sup>) 1517 (C=C), 1633 (C=O), 3309 (NH), 3374 (OH). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sup>6</sup>, δ): 7,40–7,15 (m, 6H), 4,17–4,11 (m, 2H), 4,04 (d, 1H, *J* = 9,9 Hz), 3,73 (dd, 1H, *J* = 3,6 Hz, *J* = 10,8 Hz), 3,62 (dd, 1H, *J* = 5,7 Hz, *J* = 11,1 Hz), 3,40 (d, 1H, *J* = 10,2 Hz), 3,31 (dd, 1H, *J* = 4,2 Hz, *J* = 11,1 Hz), 3,05 (dd, 1H, *J* = 7,8 Hz, *J* = 11,1 Hz), 2,97 (dd, 1H, *J* = 6,6 Hz, *J* = 13,8 Hz), 2,77 (dd, 1H, *J* = 8,7 Hz, *J* = 14,1 Hz). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz, δ): 169,8 (C=O), 137,4 (C fenil), 128,4 (CH fenil), 127,4 (CH fenil), 125,4 (CH fenil), 76,6 (C), 65,3 (CH heterociclo), 61,8 (CH<sub>2</sub>-OH), 52,6 (CH), 51,4 (S-CH<sub>2</sub>-N), 35,9 (CH<sub>2</sub>-fenil), 34,5 (S-CH<sub>2</sub>).

### 5.14 (R)-N-((S)-1-HIDROXI-METILBUTAN-2-IL)TIAZOLIDINA-2-CARBOXAMIDA (68):



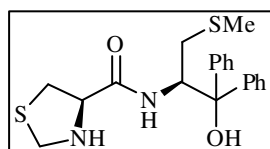
A um balão bitubulado, sob atmosfera inerte, resfriado a 0 °C, contendo uma solução da tiazolidina **2** (3,5 g, 15 mmol) em diclorometano anidro (30 mL) adicionou-se a *N*-metilmorfolina (1,62 mL, 15 mmol). Seguiu-se agitação por aproximadamente 30 min. e, então, adicionou-se o cloroformiato de etila (1,43 mL, 15 mmol) seguido de agitação por mais 30 min. Adicionou-se então o aminoálcool **66** (3,83 g, 15 mmol). Após 24h de agitação a t.a., a mistura foi diluída em diclorometano (20 mL) e lavada com solução 1M de NaOH e solução aquosa saturada de NaCl. A solução foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente evaporado.

O resíduo foi então dissolvido em acetato de etila (60 mL). A mistura foi resfriada a 0 °C e a esta adicionou-se lentamente uma solução 4,5 M de HCl em AcOEt (35 mL). A mistura foi agitada por aproximadamente 30 min. e, então, o solvente foi evaporado. Ao resíduo adicionou-se mistura 1:1 de diclorometano e água destilada (30 mL) e seguiu-se neutralização do ácido não reagido com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> até pH=7. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com diclorometano. As fases orgânicas foram combinadas, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente



evaporado. O resíduo foi recristalizado em éter etílico fornecendo um sólido branco. Rendimento: 70%. PF = 203–205 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -73^\circ$  (*c* 0,25, DCM). IR (FT-IR/ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1521 (C=C), 1652 (C=O), 3334 (NH).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,61–7,13 (m, 11H), 4,86 (dd, 1H,  $J=2,4$  Hz,  $J=10,2$  Hz), 4,15 (d, 1H,  $J=9,9$  Hz), 3,94 (d, 1H,  $J=9,9$  Hz), 3,80 (dd, 1H,  $J=4,8$  Hz,  $J=7,5$  Hz), 3,29 (sl), 3,07 (dd, 1H,  $J=4,9$  Hz,  $J=10,9$  Hz), 2,87 (dd, 1H,  $J=7,5$  Hz,  $J=10,8$  Hz), 2,34 (sl, -OH), 1,95–1,87 (m, 1H), 0,94–0,86 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz,  $\delta$ ): 170,8 (C=O), 146,2 (C fenil), 145,3 (C fenil), 128,4 (CH fenil), 128,3 (CH fenil), 127,0 (CH fenil), 126,9 (CH fenil), 125,4 (CH fenil), 125,3 (CH fenil), 82,1 (C-OH), 66,1 (CH heterociclo), 58,4 (CH), 53,6 (S- $\text{CH}_2$ -N), 35,5 (S- $\text{CH}_2$ ), 28,9 (CH isopropila), 22,8 ( $\text{CH}_3$ ), 17,9 ( $\text{CH}_3$ ).

#### 5.15 (R)-N-((R)-1-HIDROXI-3-(METILTIO)PROPAN-2-IL)TIAZOLIDINA-4-CARBOXAMIDA (69):



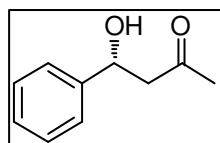
Procedimento semelhante a 5.14, o produto foi obtido na forma de um sólido branco após recristalização em DCM. Rendimento: 75%. PF = 164–167 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -67^\circ$  (*c* 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). IR (FT-IR/ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1515 (C=C), 1654 (C=O), 3331 (NH).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,63–7,60 (d, 1H,  $J=9,0$  Hz), 7,54–7,35 (m, 4H), 7,33–7,18 (m, 6H), 4,94–4,87 (ddd, 1H,  $J=3,6$  Hz,  $J=8,7$  Hz,  $J=8,7$  Hz), 4,84 (sl, -NH), 4,06 (d, 1H,  $J=10,2$  Hz), 3,93 (dd, 1H,  $J=4,5$  Hz,  $J=7,8$  Hz), 3,63 (d, 1H,  $J=10,2$  Hz), 3,18 (dd, 1H,  $J=4,5$  Hz,  $J=10,8$  Hz), 2,96 (dd, 1H,  $J=7,8$  Hz,  $J=11,1$  Hz), 2,83 (dd, 1H,  $J=8,4$  Hz,  $J=13,8$  Hz), 2,74 (dd, 1H,  $J=3,6$  Hz,  $J=13,8$  Hz), 2,03 (s, 3H), 1,97 (sl, -OH).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz,  $\delta$ ): 171,7 (C=O), 145,2 (C fenil), 144,3 (C fenil), 128,5 (CH fenil), 127,1 (CH fenil), 126,9 (CH fenil), 125,3 (CH fenil), 125,2 (CH fenil), 80,8 (C-OH), 65,7 (CH heterociclo), 55,8 (CH), 53,3 (S- $\text{CH}_2$ -N), 35,0 (S- $\text{CH}_2$  heterociclo), 34,8 (S- $\text{CH}_2$ ), 16,1 (S- $\text{CH}_3$ ).

#### 5.16 PROCEDIMENTO GERAL PARA A REAÇÃO DE ADIÇÃO ALDÓLICA DIRETA ENTRE ACETONA E BENZALDEÍDO.

A um balão monotubulado, adicionou-se 2 mL de solvente (acetona, água destilada ou acetona e  $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ ), e o organocatalisador. Seguiu-se agitação por aproximadamente 2h. Adicionou-se, então, o benzaldeído lentamente (0,202 mL, 2 mmol). Ao final da reação, independentemente do solvente utilizado, adicionou-se solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .

Seguiu-se extração com diclorometano. A seguir, o solvente foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluindo-se uma mistura 20% AcOEt/Hexano.

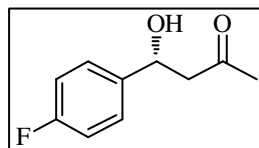
#### 5.16.1 (R)-4-Hidroxi-4-fenil-2-butanona:



Procedimento semelhante a 6.16. Rendimento: 95%; *ee* = 99%. Pureza óptica determinada por HPLC utilizando coluna chiracel AD-H (hexano/2-propanol 90:10); 1,0 mL/min; 254 nm; *t<sub>R</sub>* = 10,6 min (*R*), *t<sub>R</sub>* = 11,8 min (*S*)

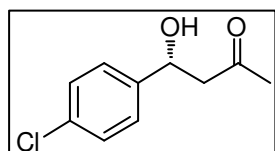
[rac. *t<sub>R</sub>* = 10,5 min (*R*), *t<sub>R</sub>* = 11,3 min (*S*)];  $[\alpha]_D^{25} = +60^\circ$  (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>).

#### 5.16.2 (R)-4-(4-Fluorofenil)-4-hidroxi-2-butanona:



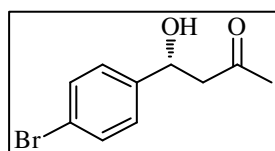
Procedimento semelhante a 6.16. Rendimento: 88%; *ee* = 81%. Pureza óptica determinada por CLAE utilizando coluna chiracel AD-H (hexano/2-propanol 90:10); 214 nm; 1,0 mL/min; *t<sub>R</sub>* = 13,53 min (*R*), *t<sub>R</sub>* = 14,55 min (*S*);  $[\alpha]_D^{25} = +59^\circ$  (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>).<sup>20, 37</sup>

#### 5.16.3 (R)-4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-2-butanona:



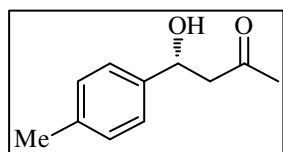
Procedimento semelhante a 6.16. Rendimento: 61%; *ee* = 83%. Pureza óptica determinada por CLAE utilizando coluna chiracel AD-H (hexano/2-propanol 95:5); 214 nm; 1,0 mL/min; *t<sub>R</sub>* = 14,5 min (*R*), *t<sub>R</sub>* = 15,9 min (*S*);  $[\alpha]_D^{25} = +50^\circ$  (*c* 1,5, CHCl<sub>3</sub>).<sup>20, 37</sup>

#### 5.16.4 (R)-4-(4-Bromofenil)-4-hidroxi-2-butanona:



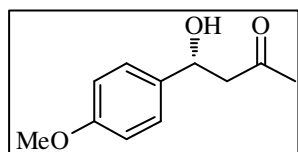
Procedimento semelhante a 6.16. Rendimento: 58%; *ee* = 67%. Pureza óptica determinada por CLAE utilizando coluna chiracel AD-H (hexano/2-propanol 70:30); 214 nm; 1,0 mL/min; *t<sub>R</sub>* = 26,3 min (*R*), *t<sub>R</sub>* = 28,9 min (*S*);  $[\alpha]_D^{20} = +55^\circ$  (*c* 0,5, CHCl<sub>3</sub>).<sup>43</sup>

### 5.16.5 (R)-4-Hidroxi-4-(p-tolil)-2-butanona:



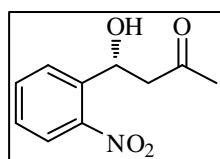
Procedimento semelhante a 6.16. Rendimento: 88%;  $ee = 80\%$ . Pureza óptica determinada por CLAE utilizando coluna chiracel AD-H (hexano/2-propanol 90:10); 254 nm; 1,0 mL/min;  $t_R = 9,9$  min (*R*),  $t_R = 11,0$  min (*S*);  $[\alpha]_D^{20} = +60^\circ$  ( $c$  0,25,  $\text{CHCl}_3$ ).

### 5.16.6 (R)-4-Hidroxi-4-(4-metoxifenil)-2-butanona:



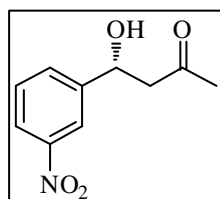
Procedimento semelhante a 6.16. Rendimento: 92%;  $ee = 95\%$ . Pureza óptica determinada por CLAE utilizando coluna chiracel AD-H (hexano/2-propanol 90:10); 254 nm; 1,0 mL/min;  $t_R = 5,8$  min (*R*),  $t_R = 6,3$  min (*S*);  $[\alpha]_D^{20} = +35^\circ$  ( $c$  0,5,  $\text{CHCl}_3$ ).<sup>44</sup>

### 5.16.7 (R)-4-Hidroxi-4-(2-nitrofenil)-2-butanona:



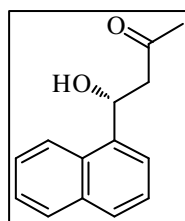
Procedimento semelhante a 6.16. Rendimento: 97%;  $ee = 90\%$ . Pureza óptica determinada por CLAE utilizando coluna chiracel AD-H (hexano/2-propanol 97:3); 0,5 mL/min; 214 nm;  $t_R = 76,6$  min (*R*),  $t_R = 81,3$  min (*S*);  $[\alpha]_D^{20} = -115^\circ$  ( $c$  1.11,  $\text{CHCl}_3$ ).<sup>45</sup>

### 5.16.8 (R)-4-Hidroxi-4-(3-nitrofenil)-2-butanona:



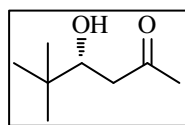
Procedimento semelhante a 6.16. Rendimento: 55%;  $ee = 73\%$ . Pureza óptica determinada por CLAE utilizando coluna chiracel AD-H (hexano/2-propanol 97:3); 0,5 mL/min; 214 nm;  $t_R = 99,4$  min (*R*),  $t_R = 108,9$  min (*S*);  $[\alpha]_D^{20} = +56^\circ$  ( $c$  0.45,  $\text{CHCl}_3$ ).<sup>45</sup>

### 5.16.9 (R)-4-Hidroxi-4-(1-naftalenil)-2-butanona:



Procedimento semelhante a 6.16. Rendimento: 96%;  $ee = 99\%$ . Pureza óptica determinada por CLAE utilizando coluna chiracel AD-H (hexano/2-propanol 90:10); 1,0 mL/min; 214 nm;  $t_R = 17,5$  min (*R*),  $t_R = 23,0$  min (*S*);  $[\alpha]_D^{20} = +87^\circ$  ( $c$  0,5,  $\text{CHCl}_3$ ).<sup>43</sup>

**5.16.10(R)-4-Hidroxi-5,5-dimetil-2-hexanona:**



Procedimento semelhante a 6.16. Rendimento: 63%;  $ee = 89\%$ . Pureza óptica determinada por CLAE utilizando coluna chiracel AD-H (hexano/2-propanol 97:3); 1,0 mL/min; 280 nm;  $t_R = 7,1$  min (*R*),  $t_R = 8,9$  min (*S*);  $[\alpha]_D^{20} = +74^\circ$  ( $c$  0,5,  $\text{CHCl}_3$ ).<sup>46</sup>

## 6 BIBLIOGRAFIA

---

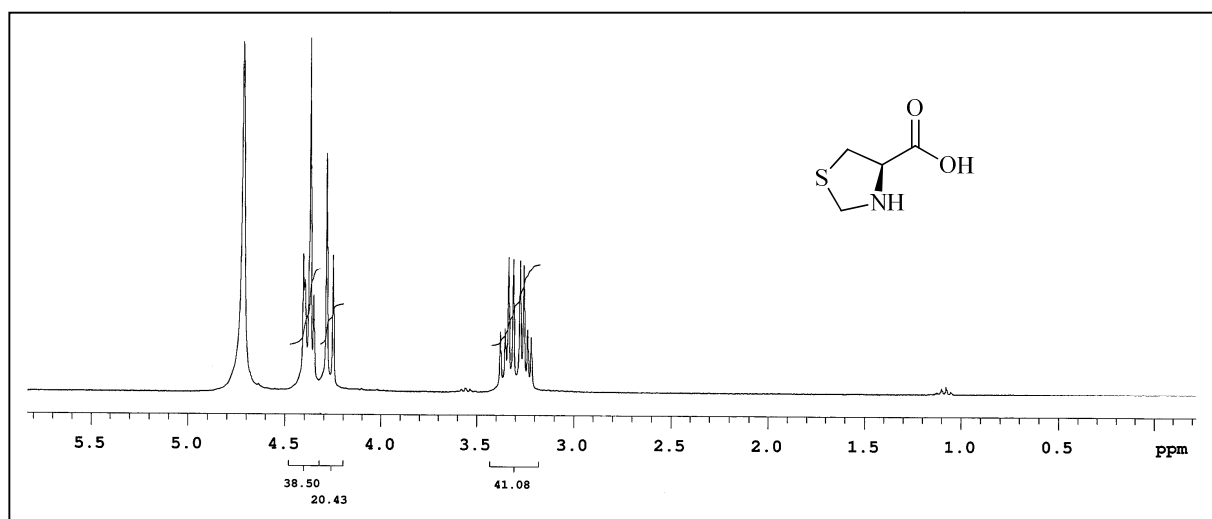
1. Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*. New York: John Wiley, 1994.
2. Schneider, P. H.; *Síntese de Novos Ligantes Oxazolidínicos e Tiazolidínicos Quirais e sua Aplicação em Catálise Assimétrica*, tese de doutorado (UFSM), 2004.
3. Carvalho, P. O., Calafatti, S. A., Marassi, M., Silva, D. M., Contesini, F. J., Bizaco, R., Macedo, G. A., *Quim. Nova* **2005**, 28 (4), 614.
4. Tristram, E. W., Broeke, J., Reinhold, D. F., Sletzinger, M., Williamns, D. E., *J. Org. Chem.* **1964**, 29 (7), 2053.
5. Habib, G. S., Saliba, W., Nashashiba, M., Armali, Z., *Eur. J. of Internal Med.* **2006**, 17, 343.
6. Pellissier, H., *Tetrahedron* **2007**, 63 (38), 9267.
7. Luppi, G., Monari, M., Correa, R. J., Violante, F. A., Pinto, A. C., Kaptein, B., Broxterman, Q. B., Garden, S. J., Tomasini, C., *Tetrahedron* **2006**, 62 (51), 12017.
8. Dalako, P. I., Moisan, L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138.
9. Song, C. E., *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis, Ligands, Immobilization and Organocatalysis*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2009.
10. Hajos, Z. G., Parrish, D. R., *J. Org. Chem.* **1974**, 39 (12), 1615.
11. List, B., Lerner, R. A., Barbas III, C. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (10), 2395.
12. McMillan, D. W. C., *Nature* **2008**, 455, 304.
13. Dalako P., Moisan, L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3726.
14. Melchiorre, P., Marigo, M., Carlone, A., Bartoli, G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6138.
15. Dondoni, A., Massi, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4638.
16. Amarante, G. W., Coelho, F., *Química Nova* **2009**, 32 (2), 469.
17. Mahrwald, R., *Modern Aldol Reactions*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2004, Vol. 1 e 2.
18. a) Notz, W., Tanaka, F., Barbas III, C. F., *Acc. Che. Res.* **2004**, 37, 580. b) Sakthivel, K., Notz, W., Bui, T., Barbas III, C. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5260.
19. Tang, Z., Jiang, F., Cui, X., Gong, L., Mi, A., Jiang, Y., Wu, Y., *PNAS* **2004**, 101 (16), 5755.
20. Maya, V., Raj, M., Ginotra, S. K., Singh, V. K., *Org. Lett.* **2006**, 8 (18), 4097.
21. Okuyama, Y., Nakano, H., Watanabe, Y., Makabe, M., Takeshita, M., Uwai, K., Kabuto, C., Kwon, E., *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50 (2), 193.

- 
22. De Nisco, M., Pedatella, S., Ullah, H., Zaidi, J. H., Naviglio, D., Özdamar, Ö., Caputo, R., *J. Org. Chem.* **2009**, 72 (24), 9562.
23. a) Córdova, A., Zou, W., Dziedzic, P., Ibrahim, I., Reyes, E., Xu, Y., *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5383. b) Córdova, A., Zou, W., Ibrahim, I., Reyes, E., Engqvist, M., Liao, W., *Chem. Commun.* **2005**, 3586. c) Zou, W., Ibrahim, I., Dziedzic, P., Sundén, H., Córdova, A., *Chem. Commun.* **2005**, 4946.
24. Braga, A. L., Appelt, H. R., Schneider, P. H., Silveira C. C., Wessjohann, L. A., *Tetrahedron: Asym.* **1999**, 10, 1733. b) Braga, A. L., Appelt, H. R., Schneider, P. H., Rodrigues, O. E. D., Silveira C. C., Wessjohann, L. A., *Tetrahedron*, **2001**, 57, 3291.
25. Schneider, P. H., Schrekker, H. S., Silveira C. C., Wessjohann, L. A., Braga, A. L., *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715. b) Braga, A. L., Silveira C. C., Bolster, M. W. G., Schrekker, H. S., Wessjohann, L. A., Schneider, P. H., *J. Mol. Car. A* **2005**, 239, 235.
26. Braga, A. L., Appelt, H. R., Silveira C. C., Wessjohann, L. A., Schneider, P. H., *Tetrahedron* **2002**, 58, 10413.
27. Greene, T. W., Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, 1999.
28. Houssin, R., Pommery, J., Salauen, M-C., Deweer, S., Goossens, J-F., Chavatte, P., Henichart, J-P., *J. Med. Chem.* **2002**, 45 (2), 533.
29. Suaifan, G. A. R. Y., Mahon, M. F., Arafat, T., Threadgill, M. D, *Tetrahedron* **2006**, 62, 11245.
30. Falorni, M., Conti, S., Giampaolo, G., Cossu, S., Soccolini, F., *Tetrahedron: Asymmetry*. **1995**, 6 (1), 287.
31. Braibante, M. E. F., Braibante, H. S., Costenaro, E. R., *Synthesis* **1999**, 6, 943.
32. Hvidt, T., Szarek, W. A., Maclean, D. B., *Can. J. Chem.* **1988**, 66, 779.
33. Wu, Y., Yun, H., Wu, Y., Ding, K., Zhou, Y., *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11 (17), 3543.
34. Montalbetti, C. A. G. N., Falque, V., *Tetrahedron*, **2005**, 61, 10827.
35. a) Micale, N., Kozikowski, A. P., Ettari, R., Grasso, S., Zappalà, M., Jeong, J-J., Kumar, A., Hanspal, M., and Chishti, A. H., *J. Med. Chem.* **2006**, 49 (11), 3064. b) Miller, J. J., Sigman, M. S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47 (4), 771. c) Rajaram, S., Sigman, M. S., *Org. Lett.* **2005**, 7 (24), 5473.
36. Chiacchio, U., Corsaro, A., Gambera, G., Rescifina, A., Piperno, A., Romeo, R., Romeo, G., *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1915.

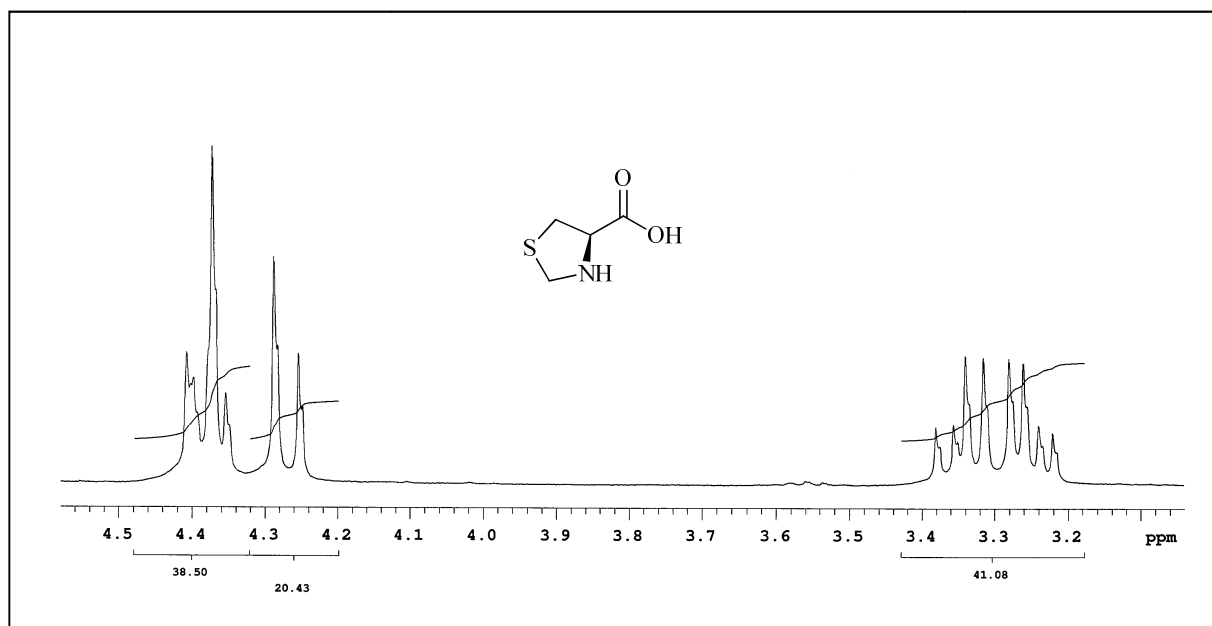
- 
37. a) Vishnu, M., Raj. M., Singh, V. K., *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4289. b) Vishnu, M., Raj. M., Singh, V. K., *Org. Lett.* **2007**, *9*(13), 2593.
38. a) Pansare, S. V., Kirby, R. L., *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4557. b) Pansare, S. V., Keyur, P., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (30), 9624.
39. Ojima, I., *Catalytic Asymmetric Synthesis*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 1998.
40. Trost, B. M., Crawley, M. L., *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921.
41. Pu, L., Yu, H-B., *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757.
42. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> ed., Pergamon Press, New York, 1980.
43. Gu, L., Yu, M., Wu, X., Zhang, Y., Zhao G., *Adv. Synt. & Cat.* **2006**, *348*(15), 2223.
44. Zhou, Y., Shan, Z., *Tetrahedron* **2006**, *62*(24), 5692.
45. Tong, S-T., Harris, P. W. R., Barker, D., Brimble, M. A., *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *1*, 164.
46. Tang, Z., Jiang, F., Yu, L.-T., Cui, X., Gong, L. Z., Mi, A.-Q., Jiang, Y.-Z., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9285.

## ANEXOS

### ESPECTROS DE RMN SELECIONADOS

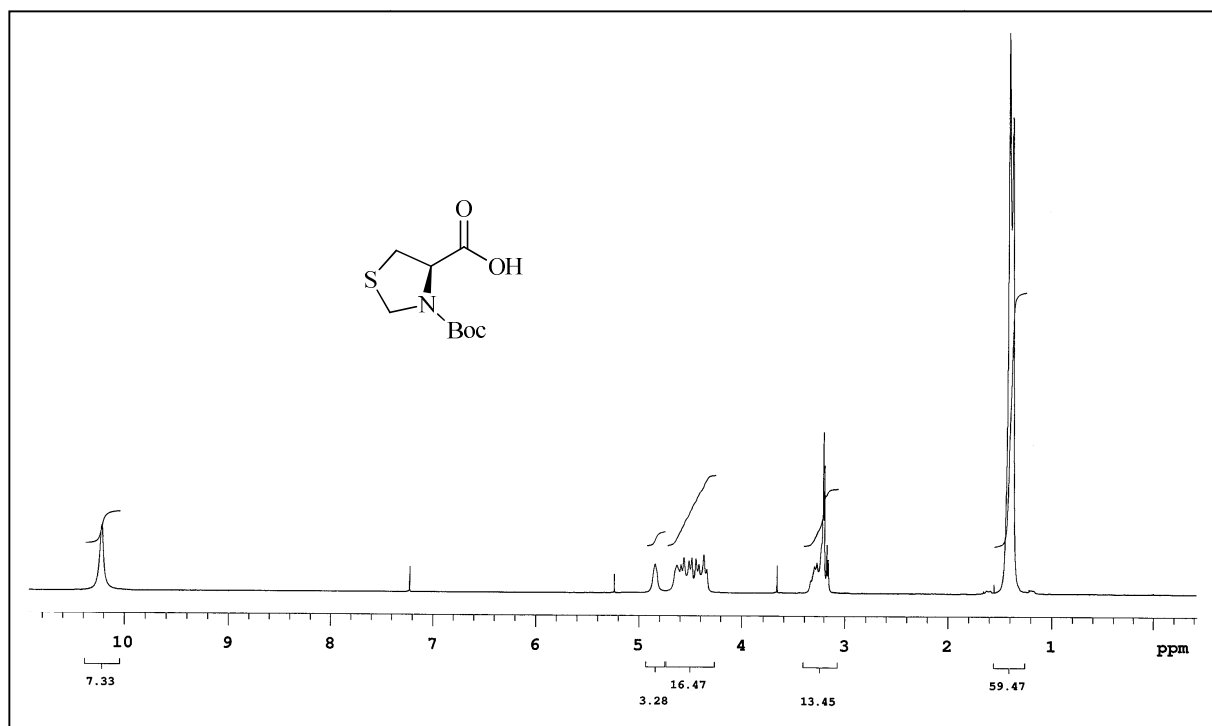


Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto **29** em D<sub>2</sub>O a 300 MHz.

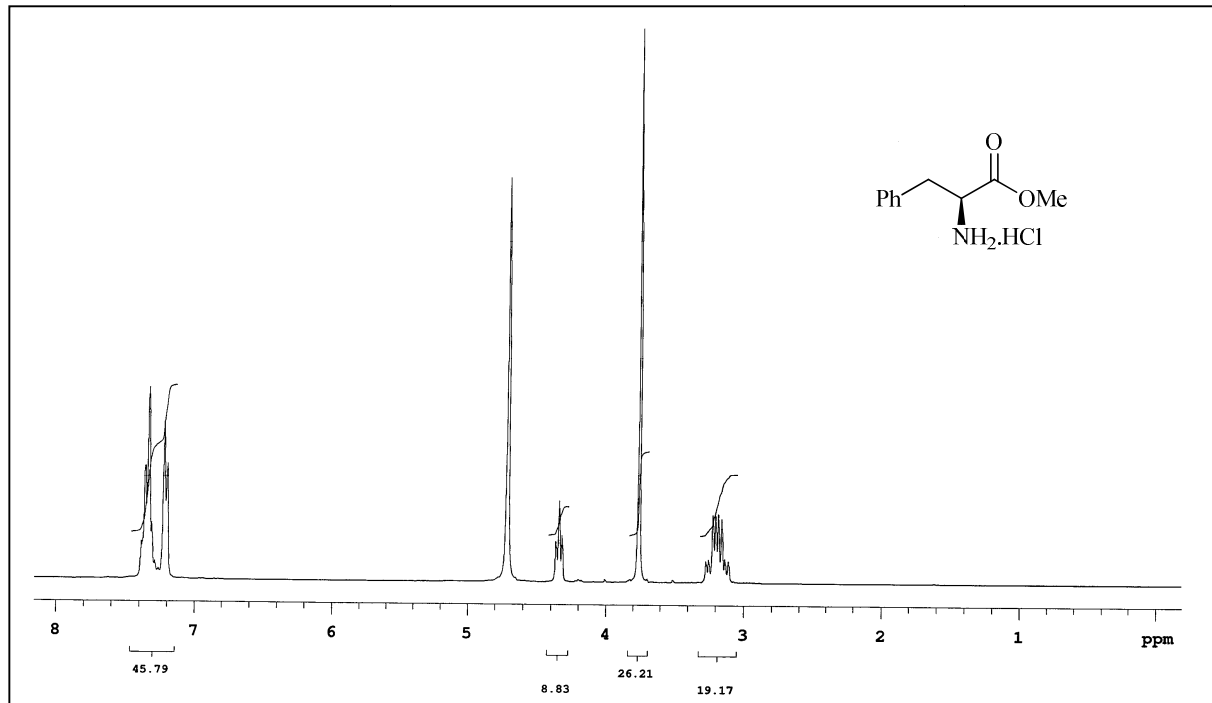


Ampliação entre 3,0 e 4,5 ppm do espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto **29** em D<sub>2</sub>O a 300 MHz.

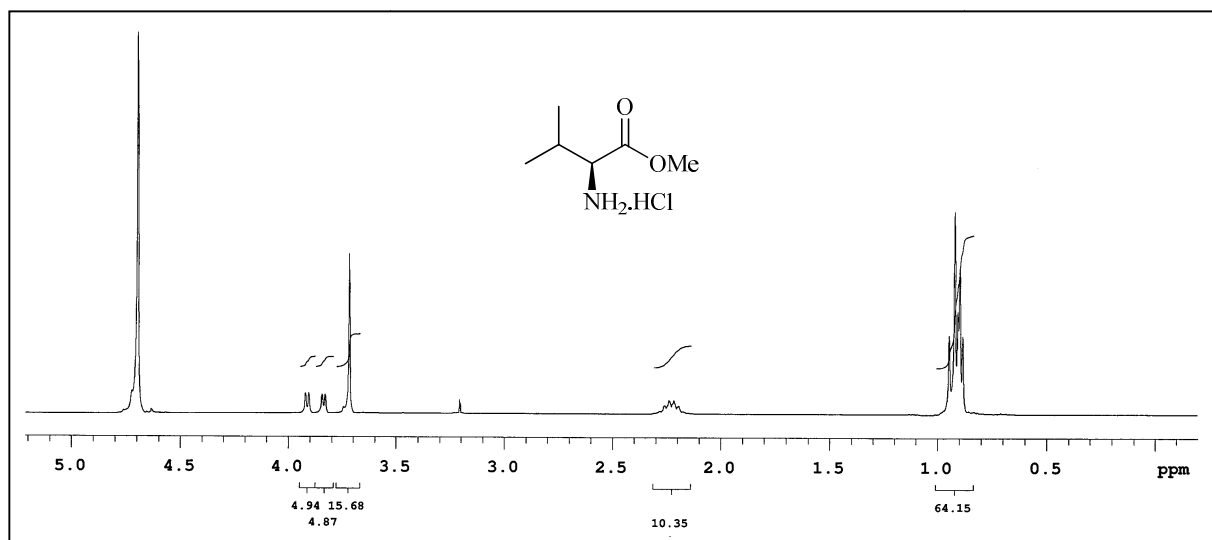




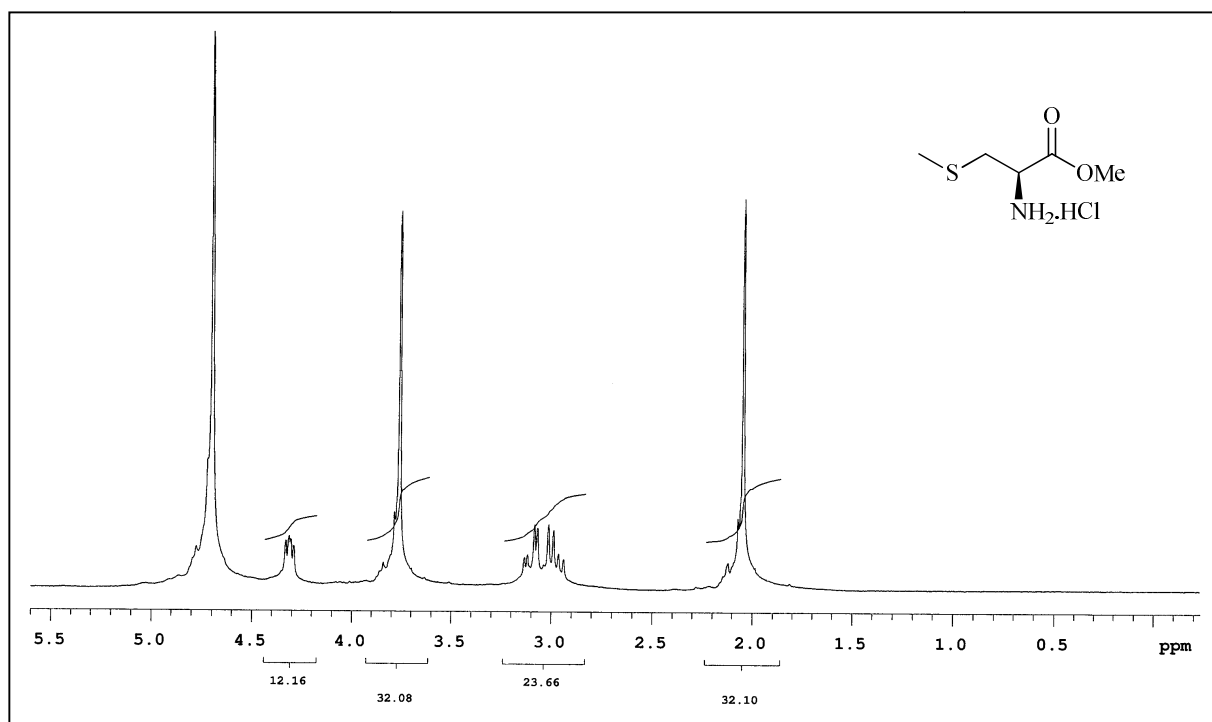
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto **53** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



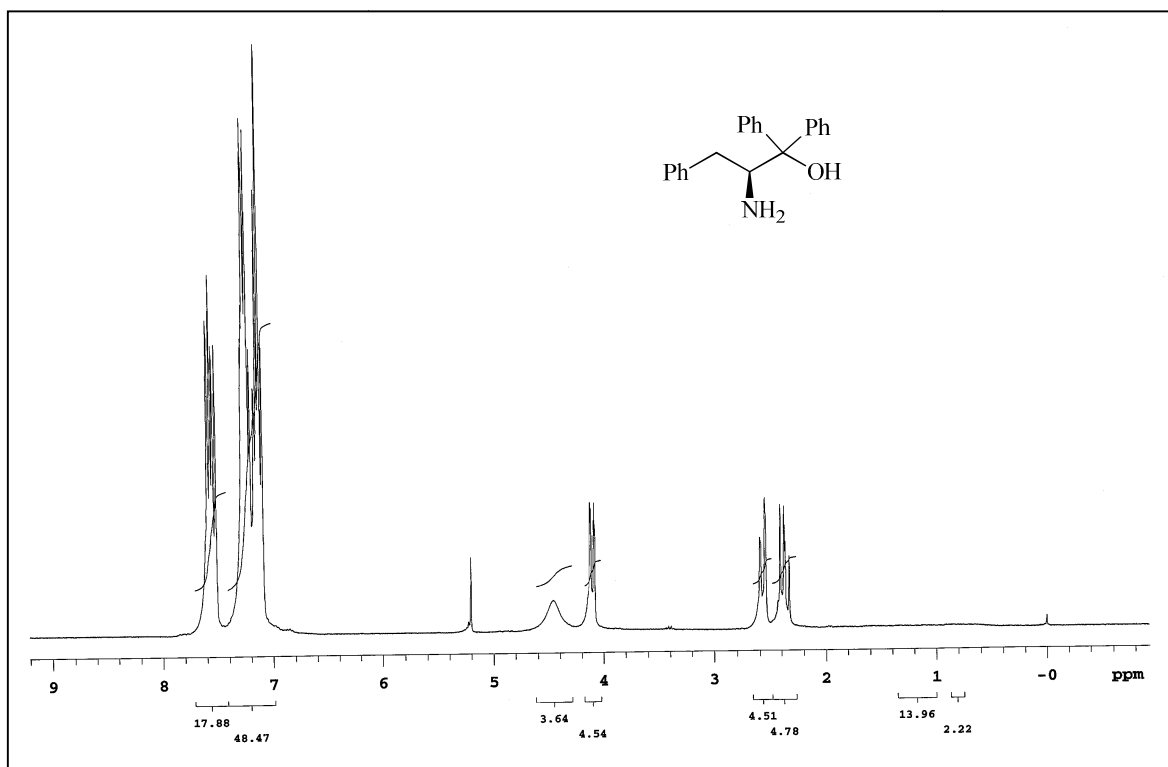
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto **55** em D<sub>2</sub>O a 300 MHz.



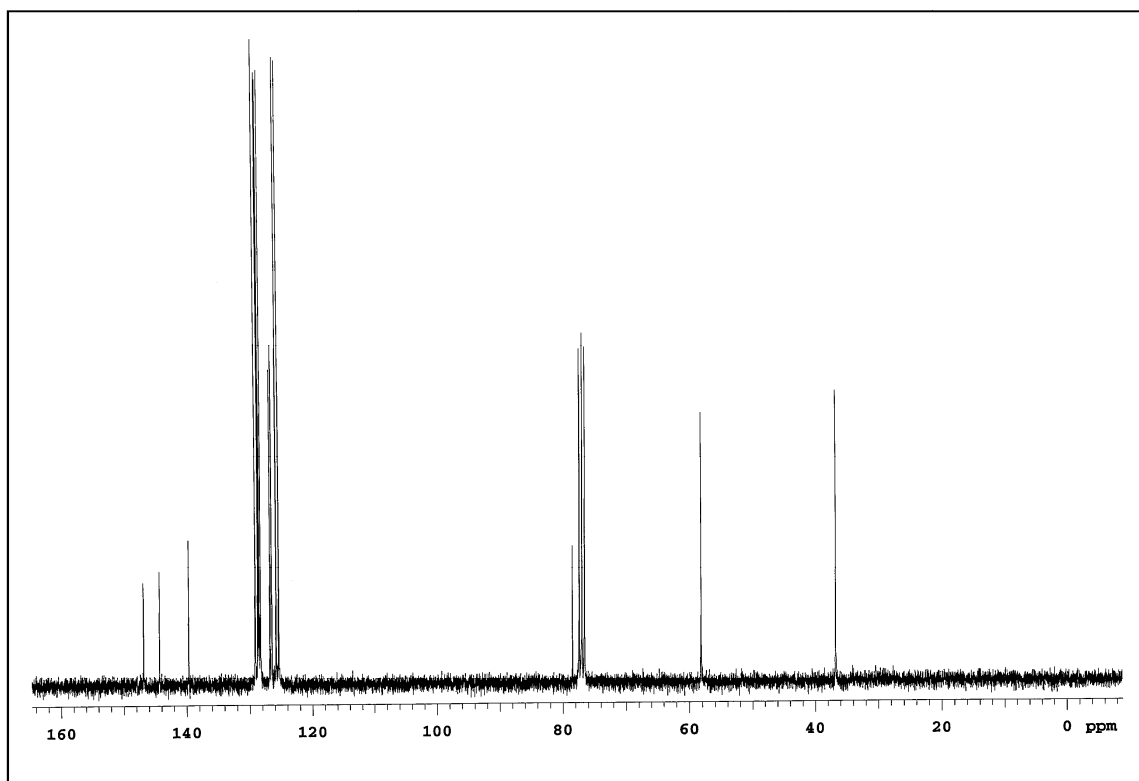
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto **63** em D<sub>2</sub>O a 300 MHz.



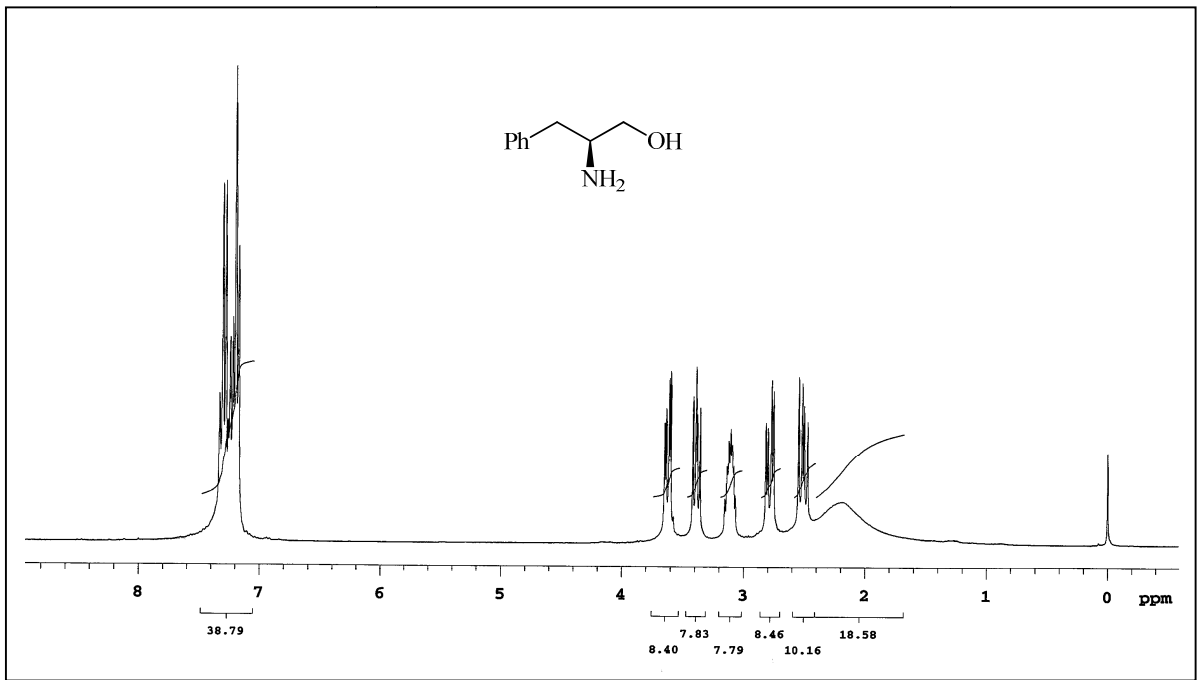
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto **65** em D<sub>2</sub>O a 300 MHz.



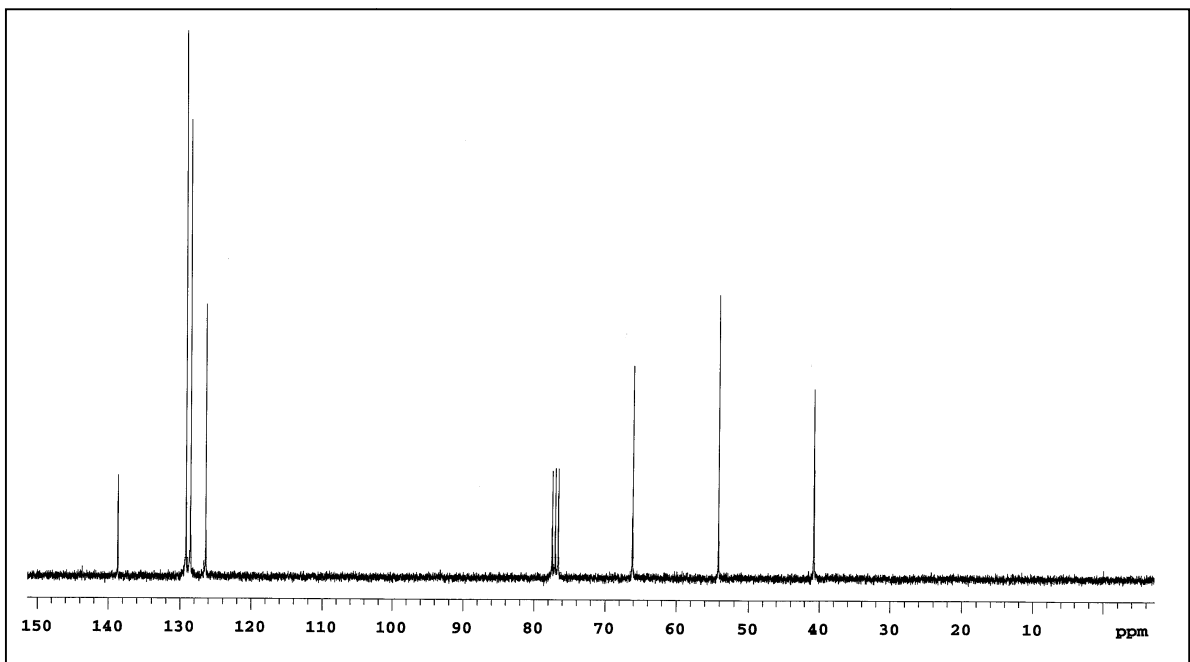
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto **56** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



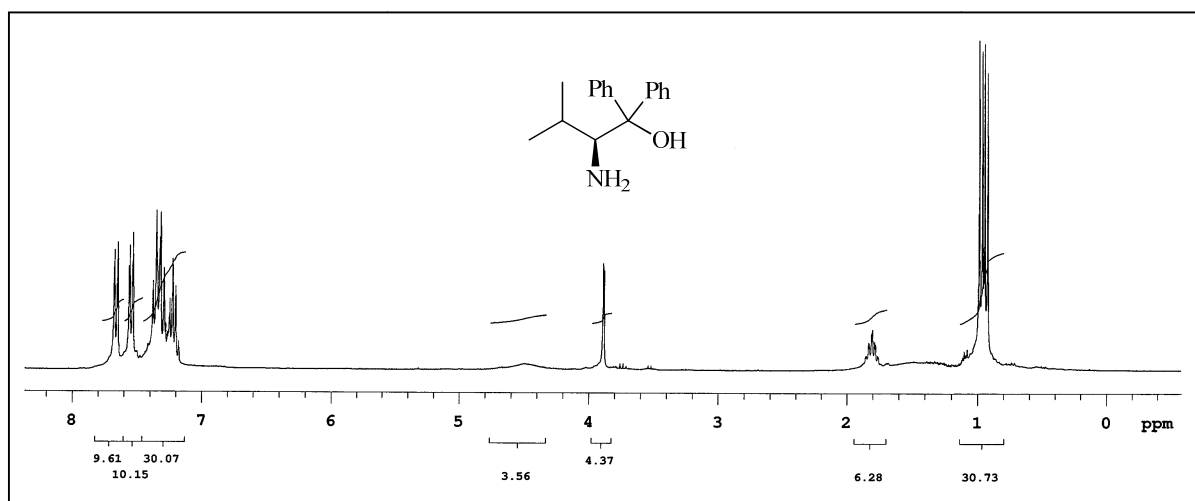
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto **56** em  $\text{CDCl}_3$  a 75,5 MHz.



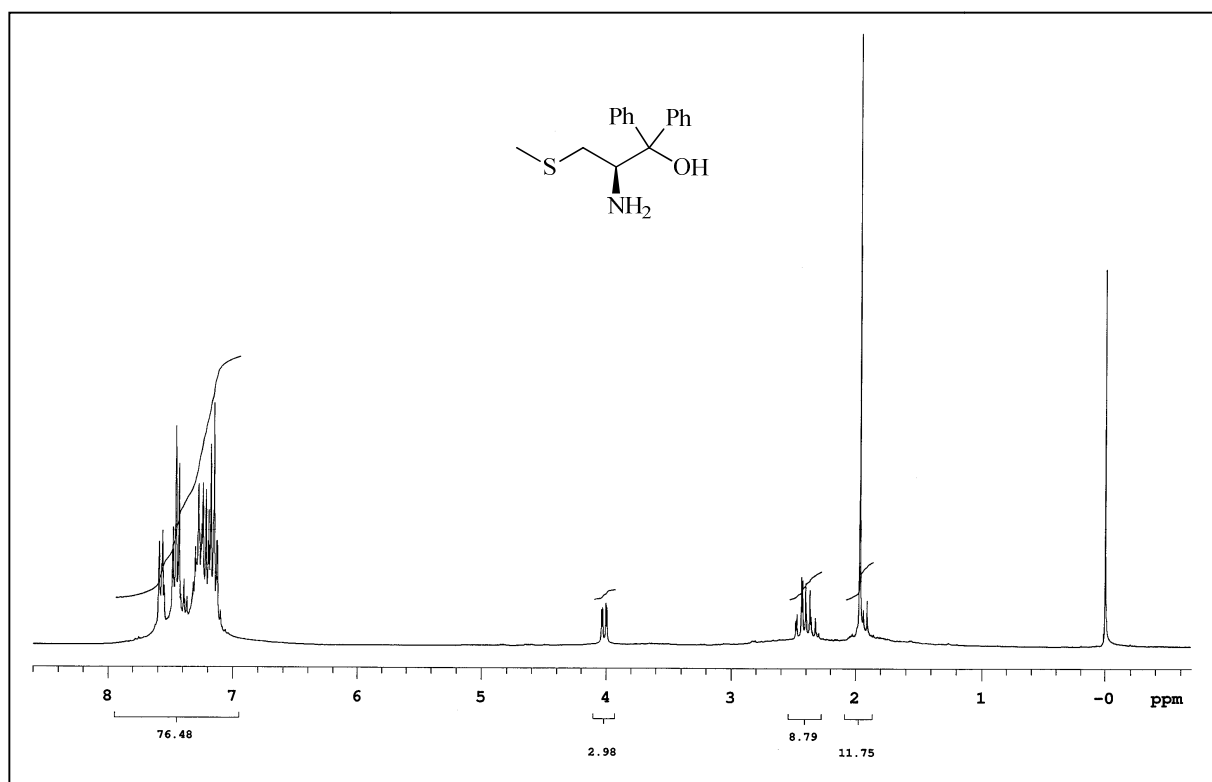
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto **59** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



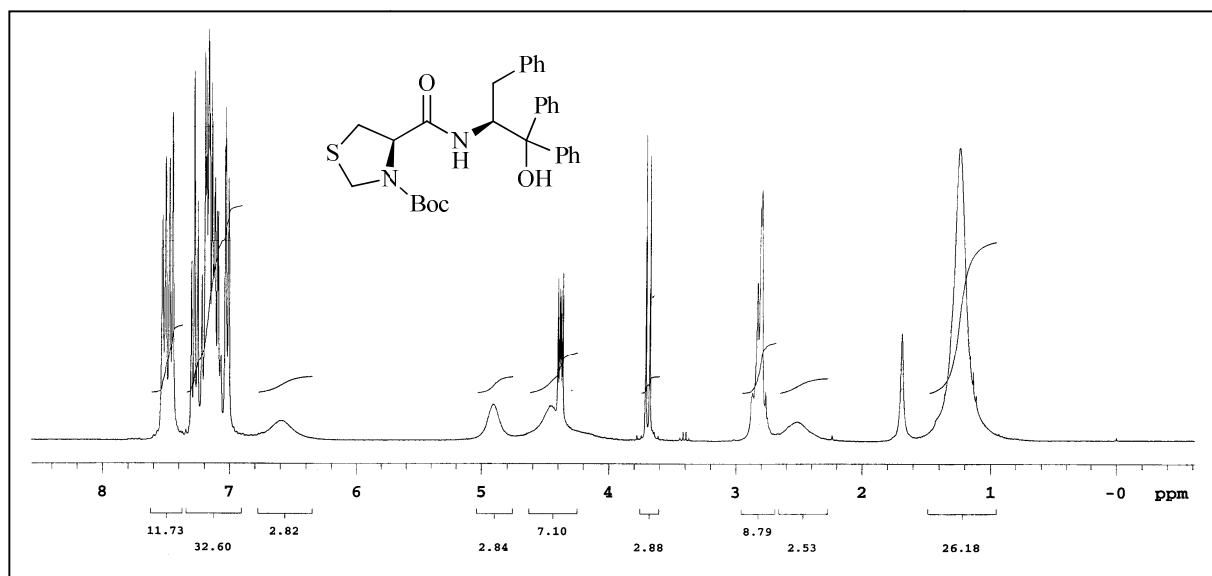
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto **59** em  $\text{CDCl}_3$  a 75,5 MHz.



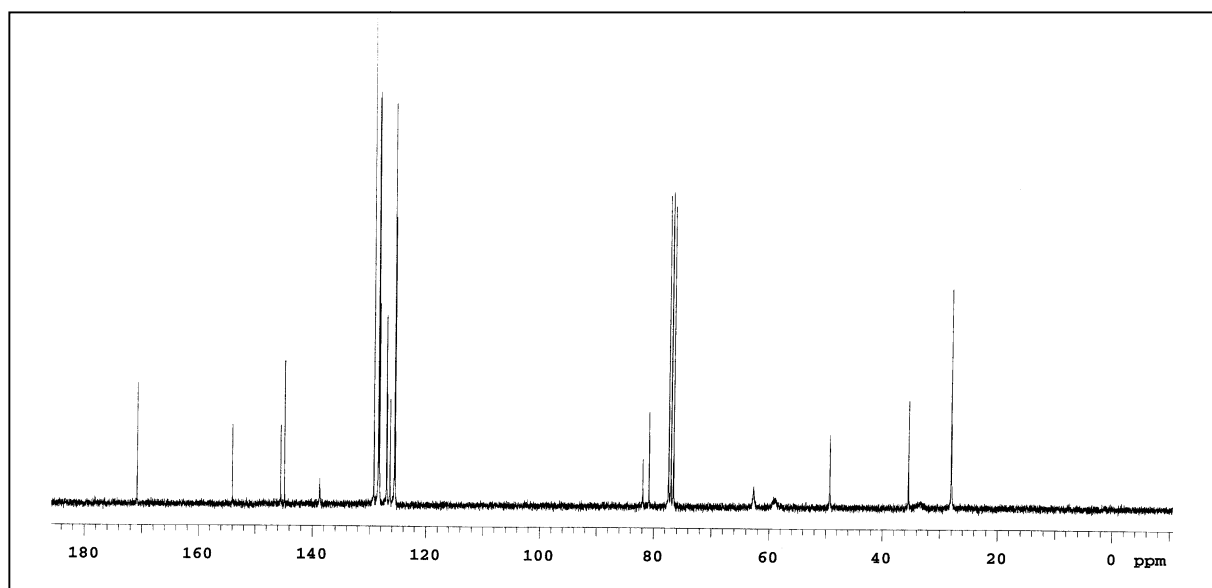
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto **66** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



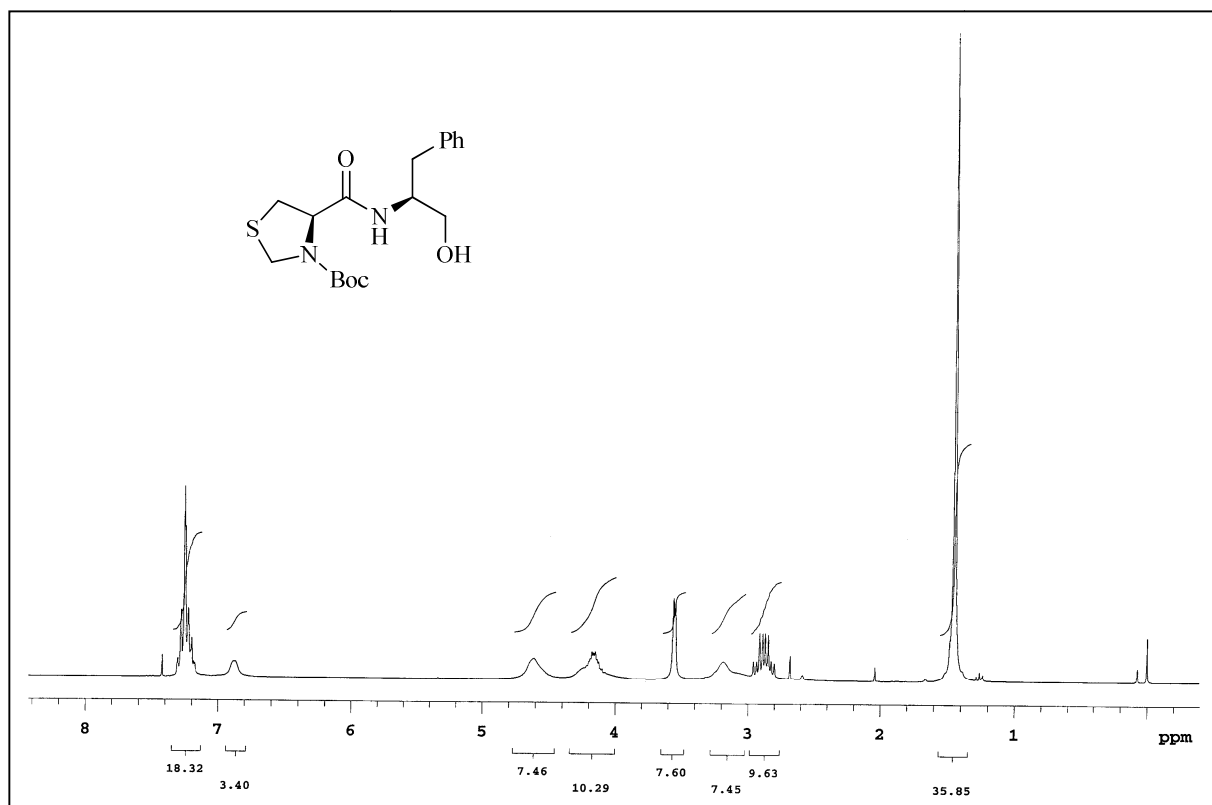
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto **67** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



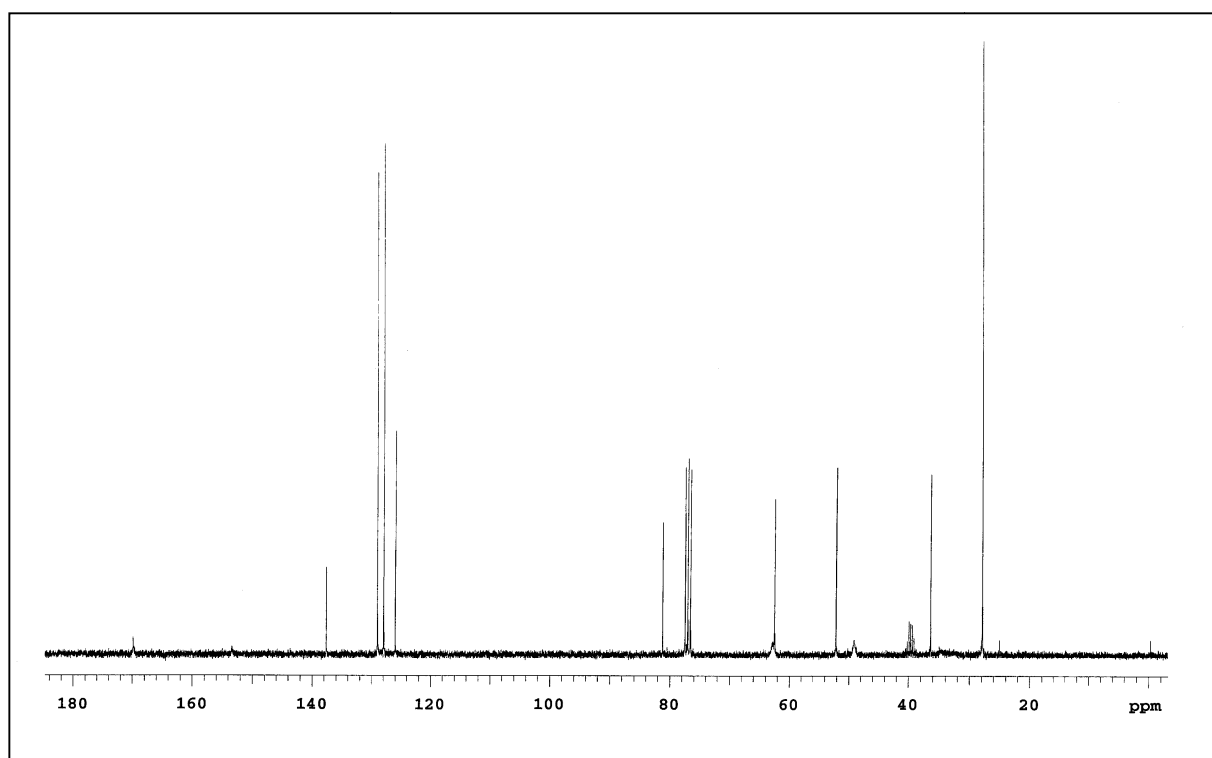
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto **57** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



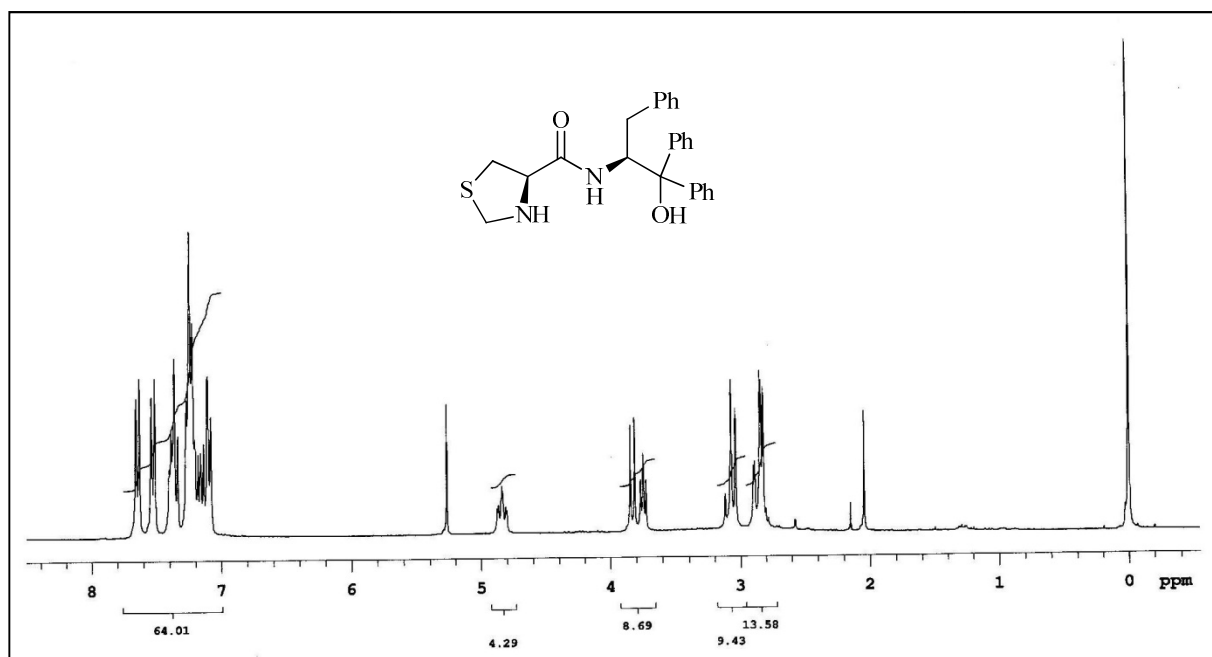
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto **57** em CDCl<sub>3</sub> a 75,5 MHz.



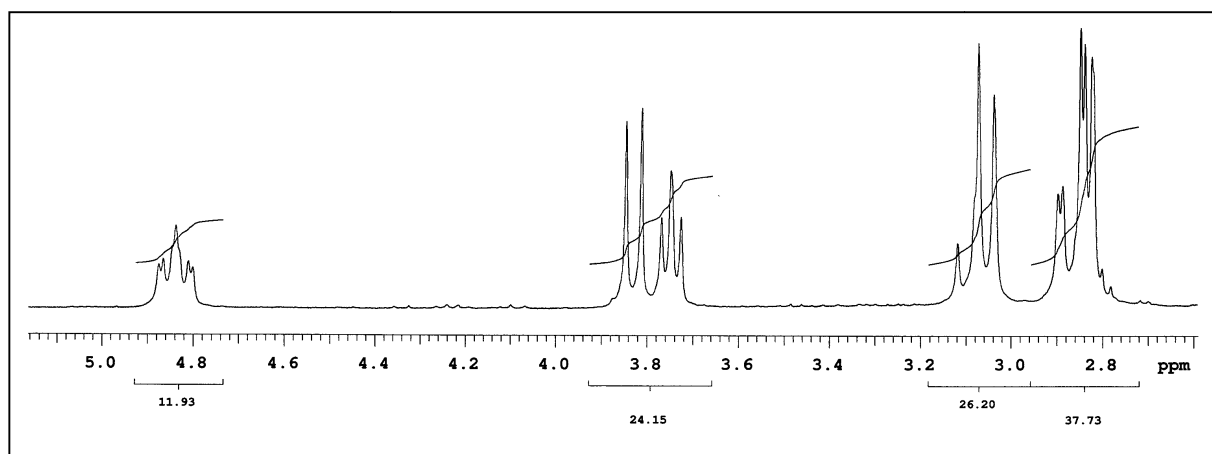
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto **60** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto **60** em  $\text{CDCl}_3$  a 75,5 MHz.

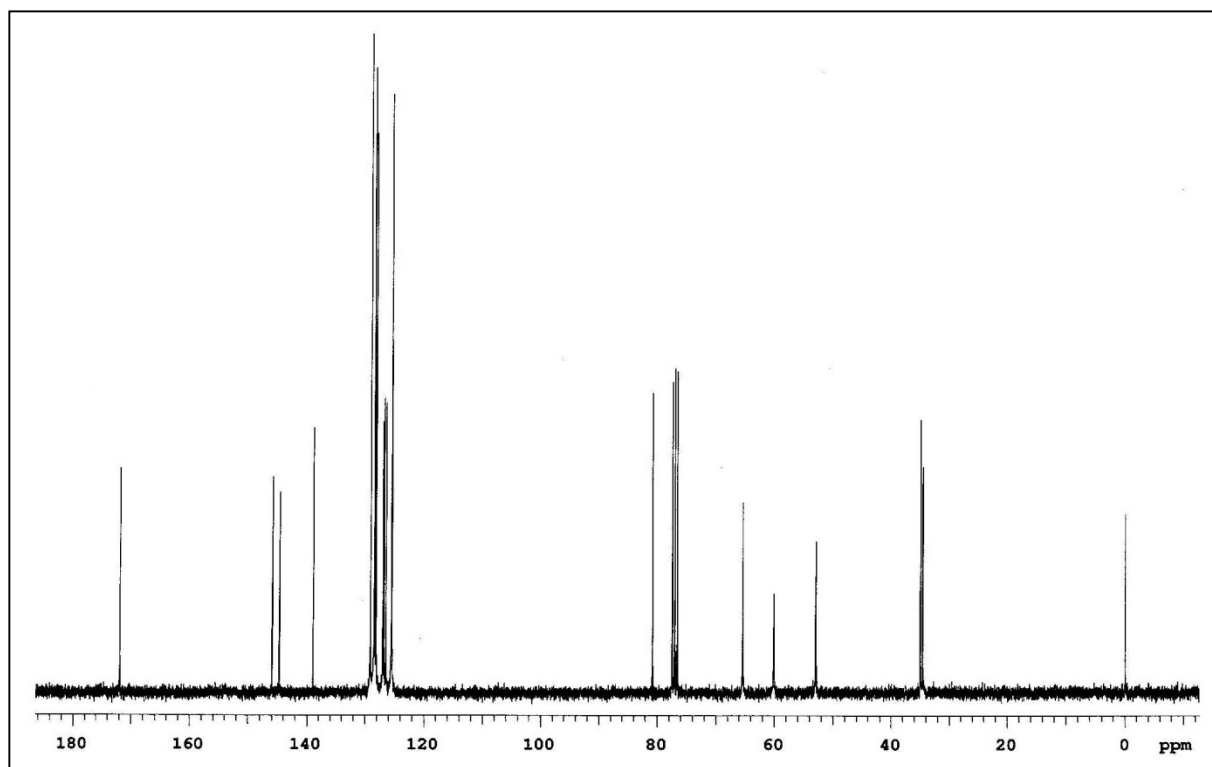


Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto **58** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.

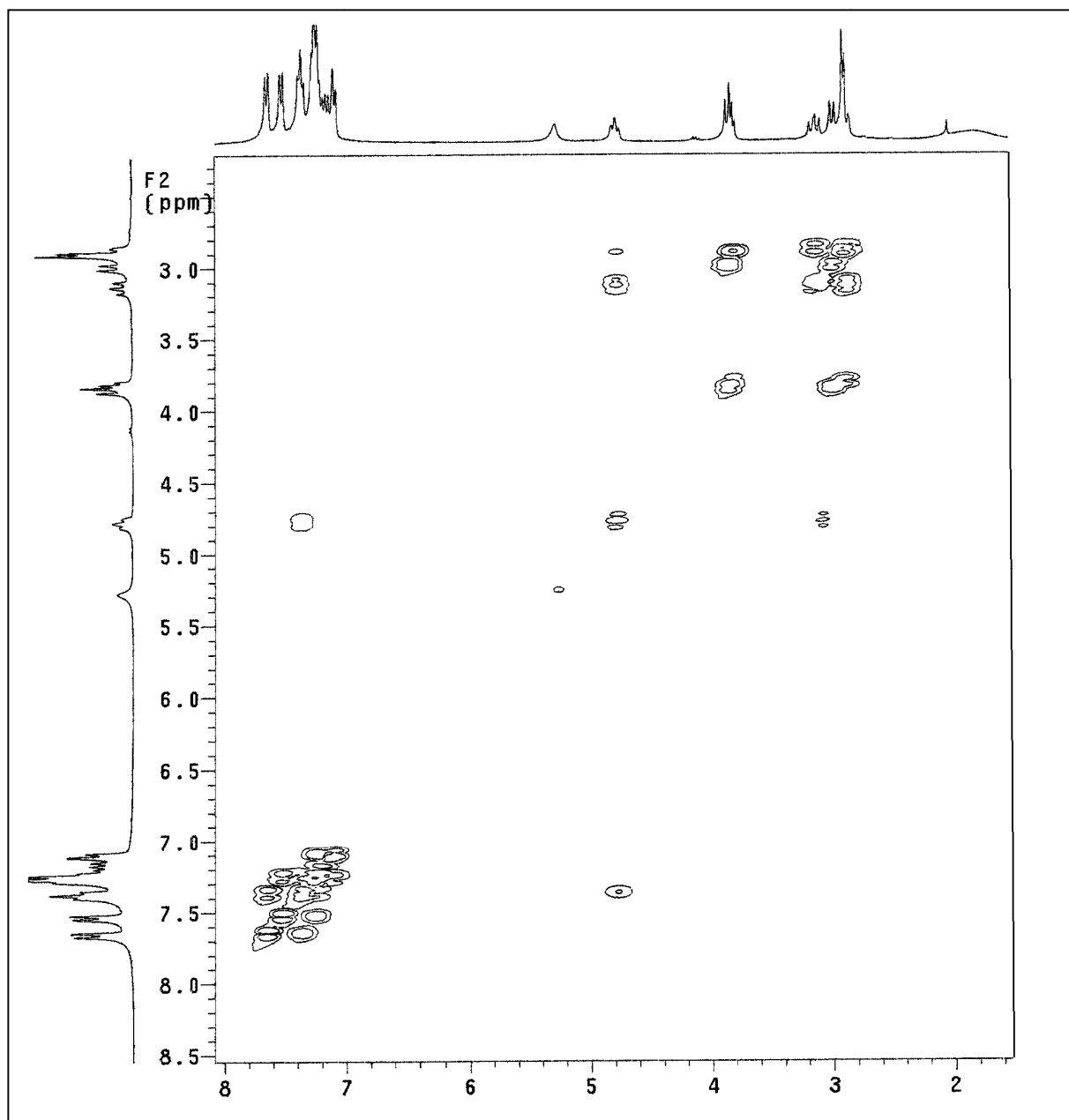


Ampliação entre 2,6 e 5,2 ppm do espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto **58** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.

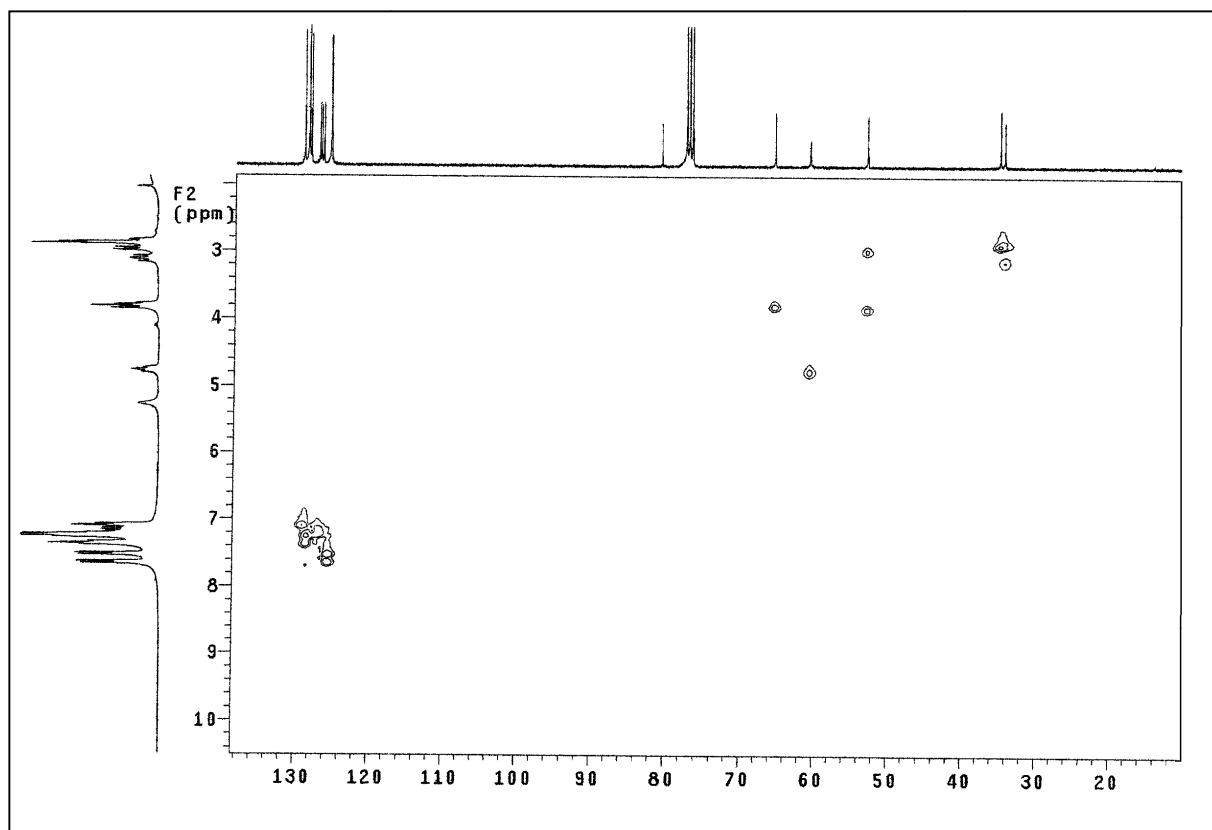




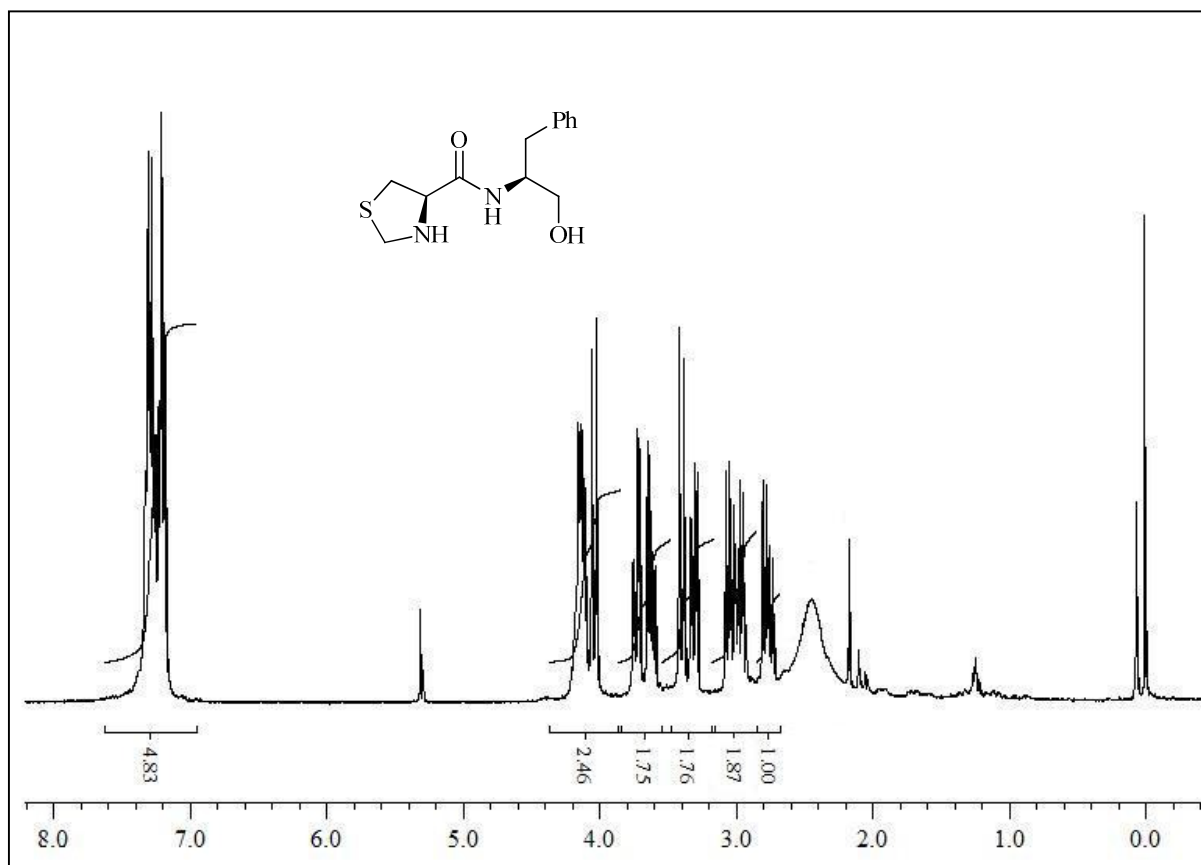
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto **58** em CDCl<sub>3</sub> a 75,5 MHz.



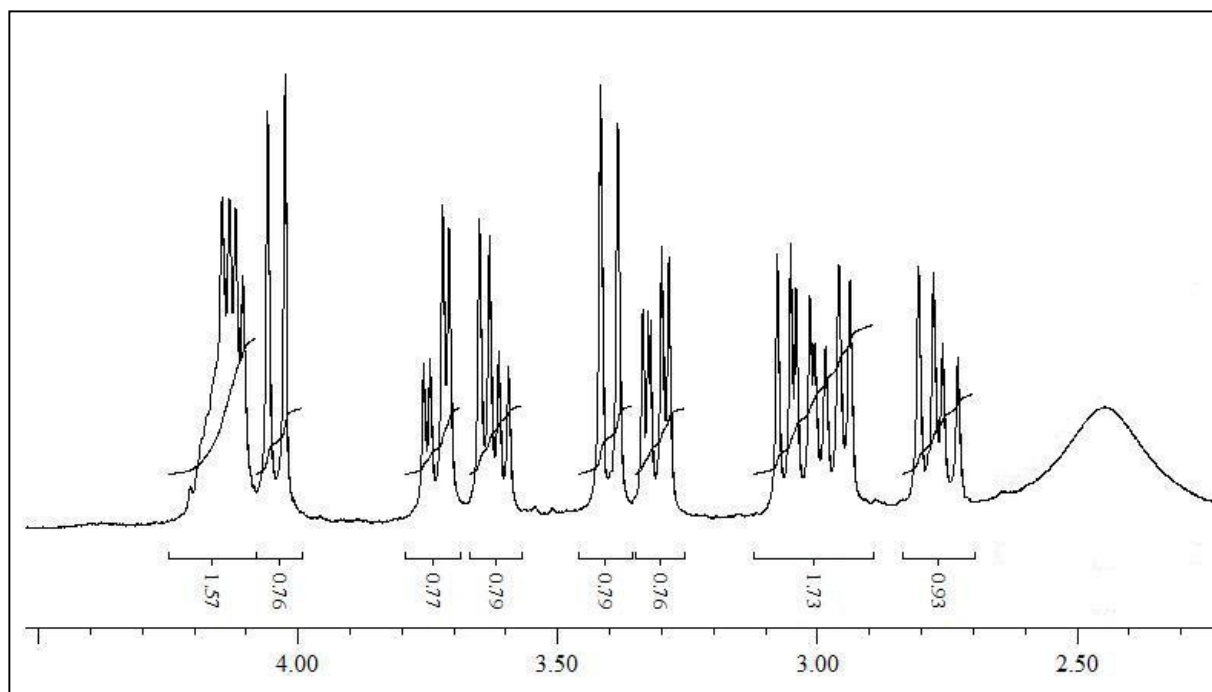
Espectro de RMN-2D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  do composto **58** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



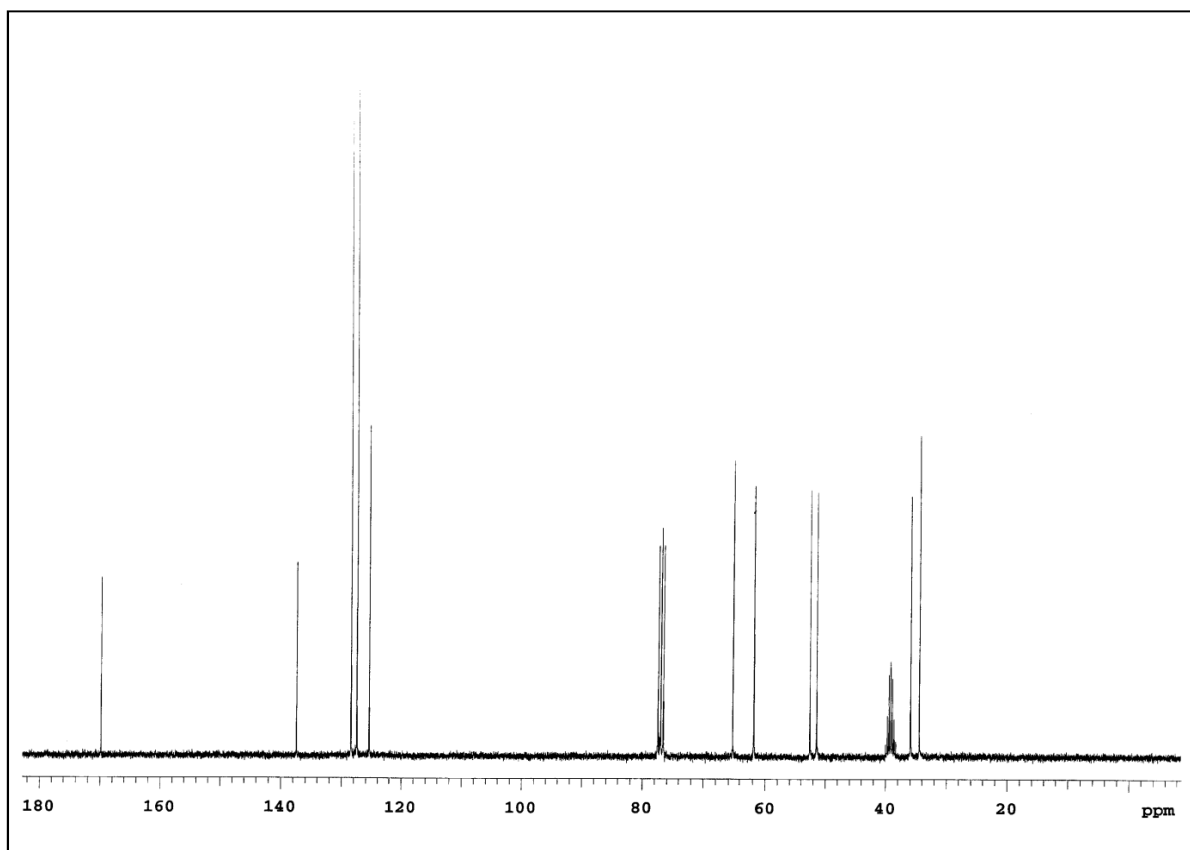
Espectro de RMN-2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **58** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



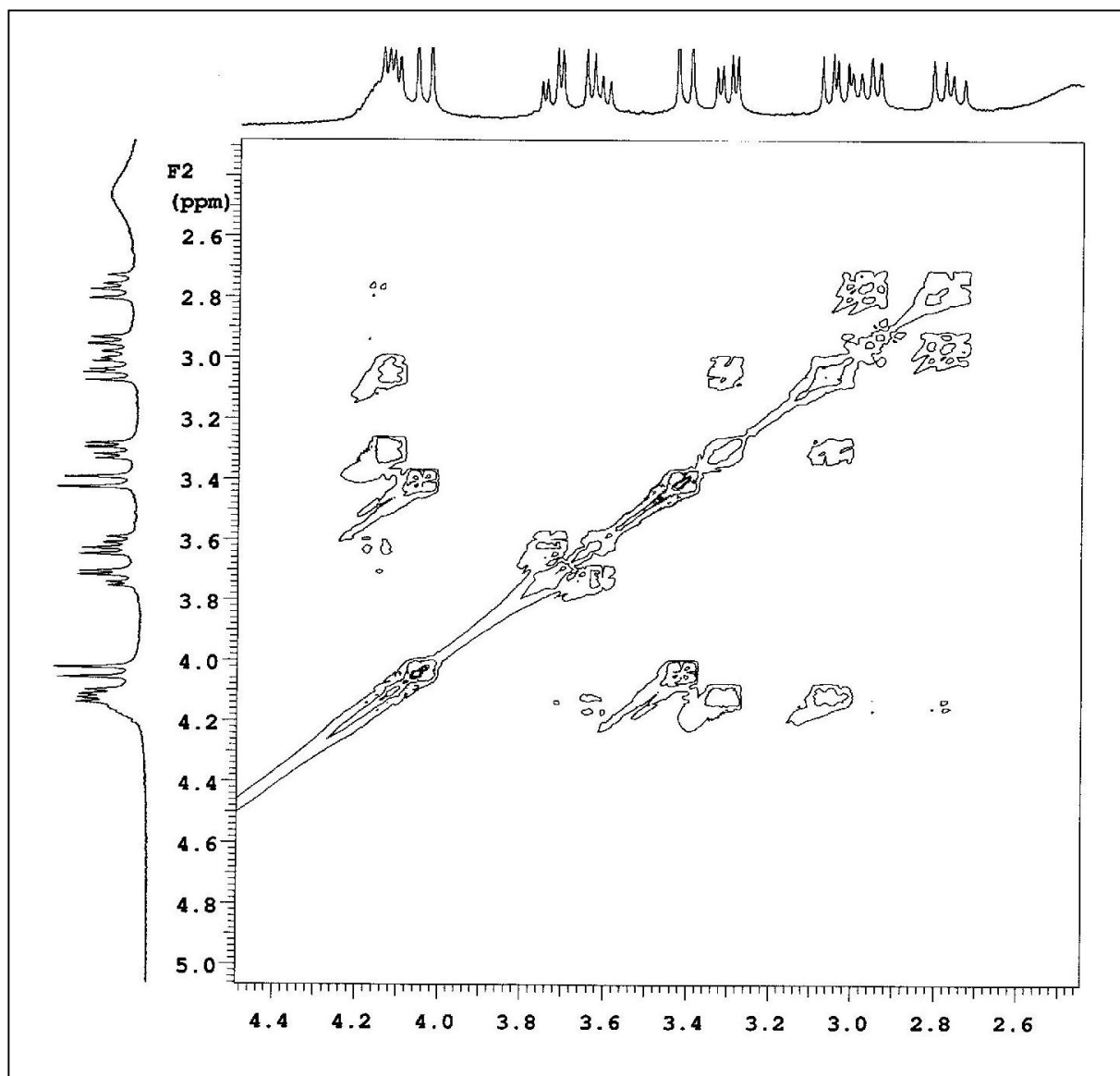
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto **61** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



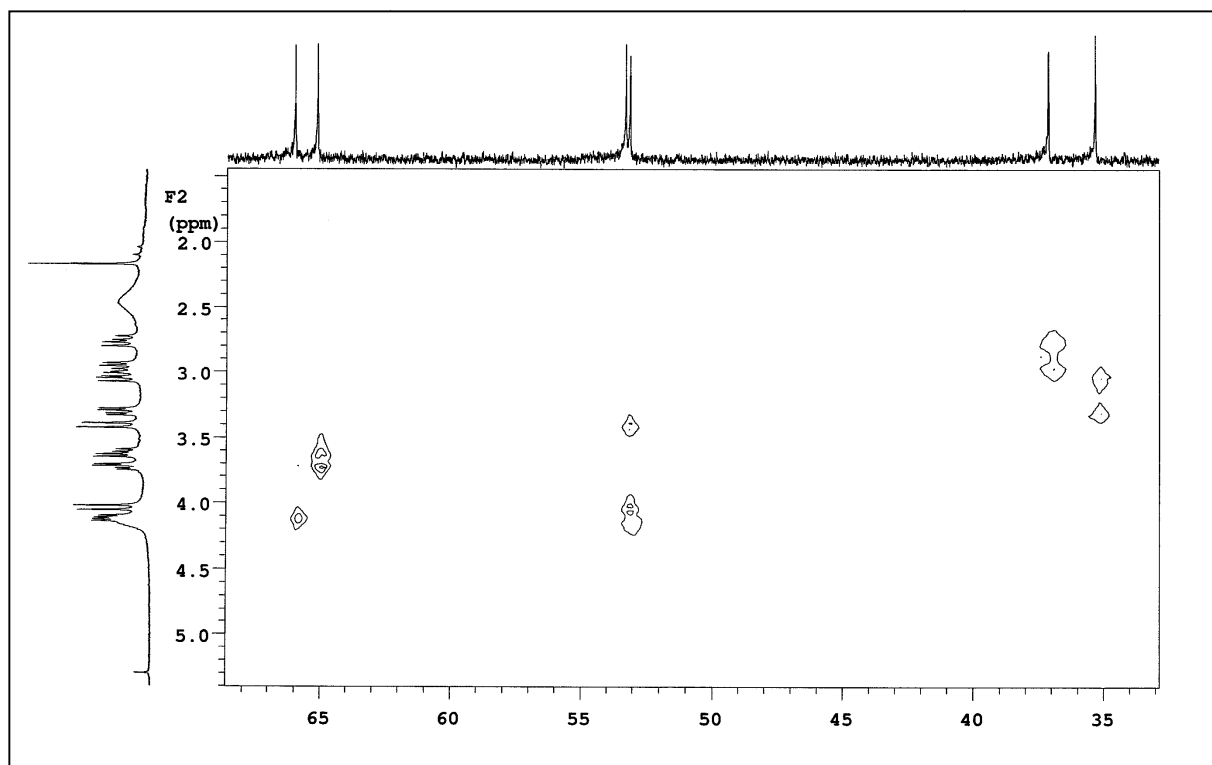
Ampliação entre 2,3 e 4,5 ppm do espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto **61** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



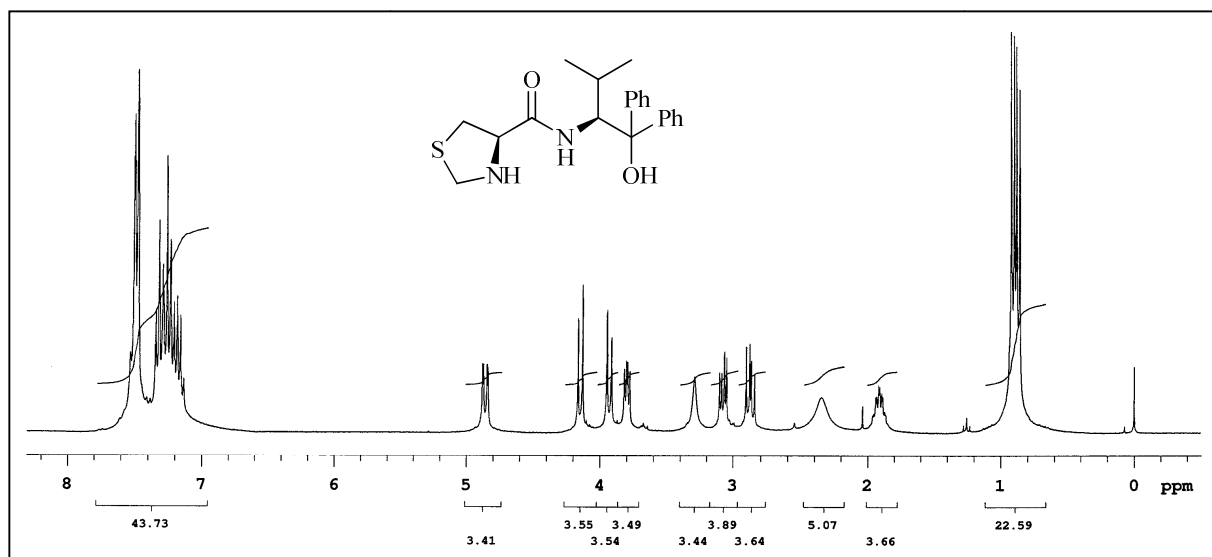
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto **61** em  $\text{CDCl}_3$  a 75,5 MHz..



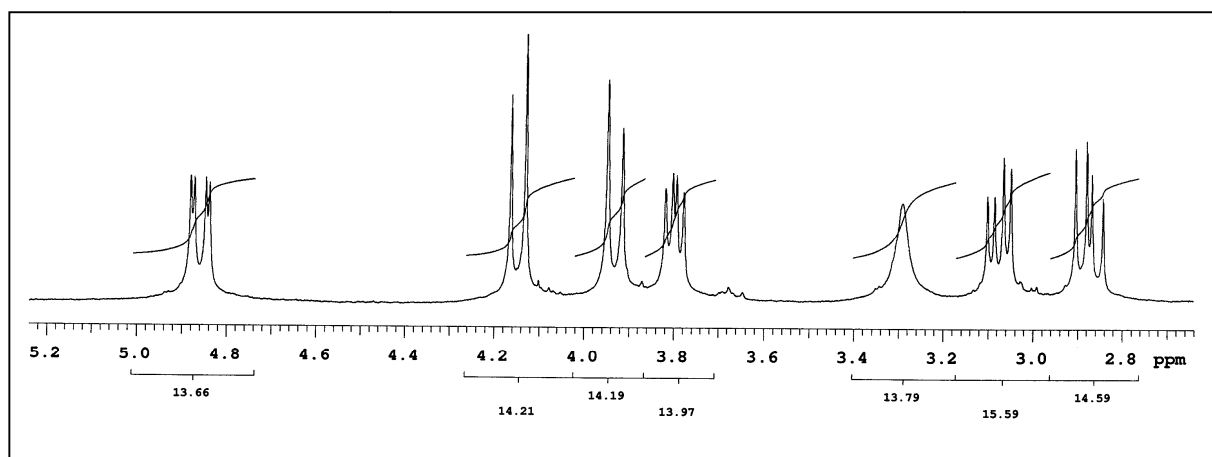
Espectro de RMN-2D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  do composto **61** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



Espectro de RMN-2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **61** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.

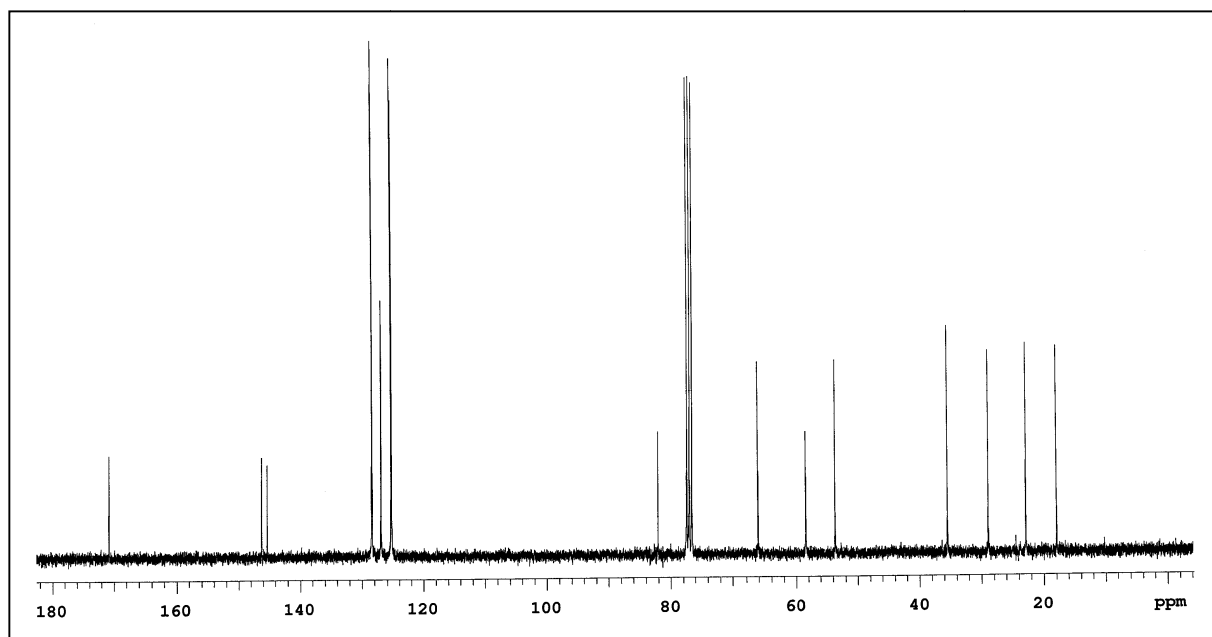


Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto **68** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz..

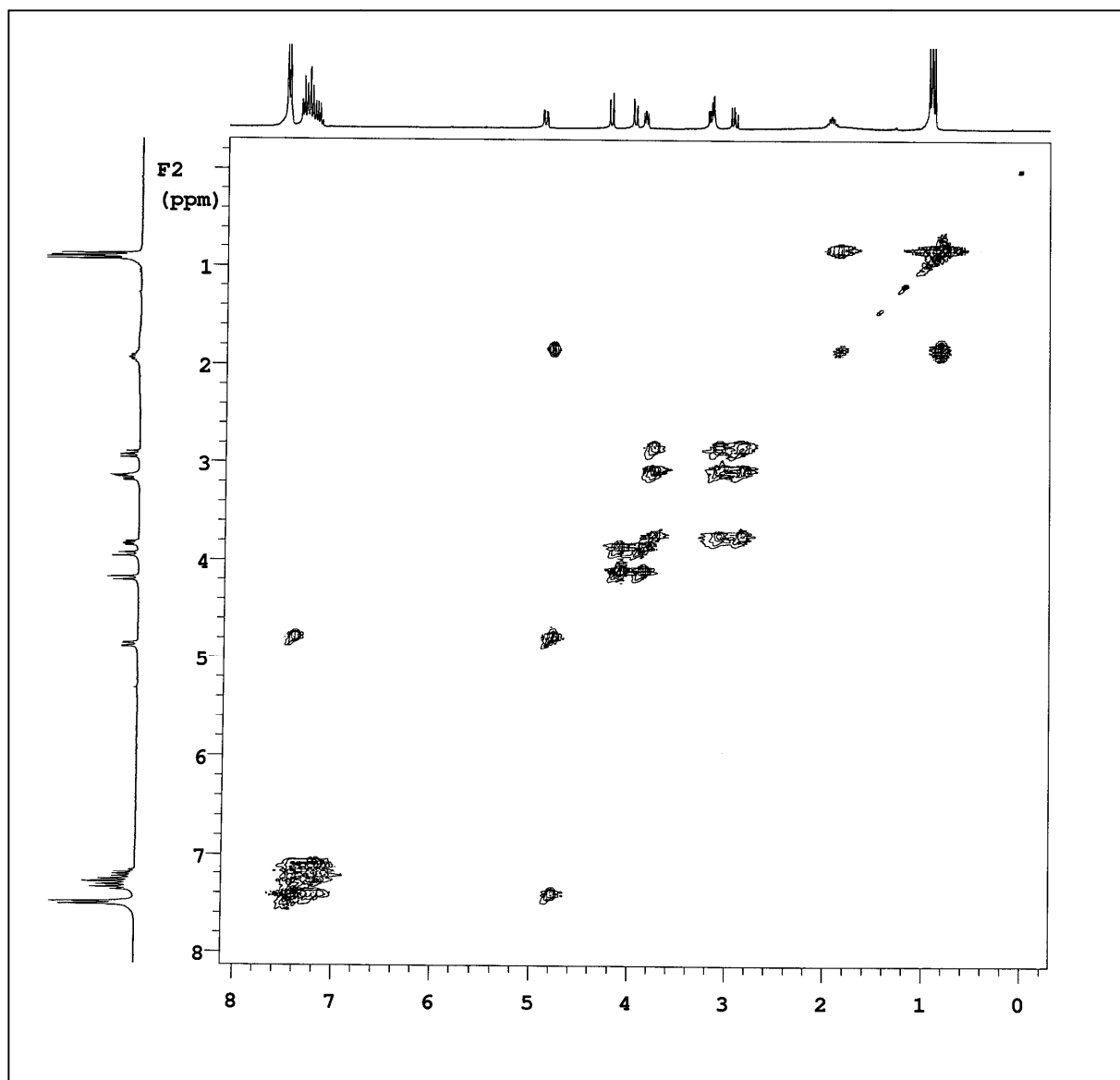


Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto **68** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz..

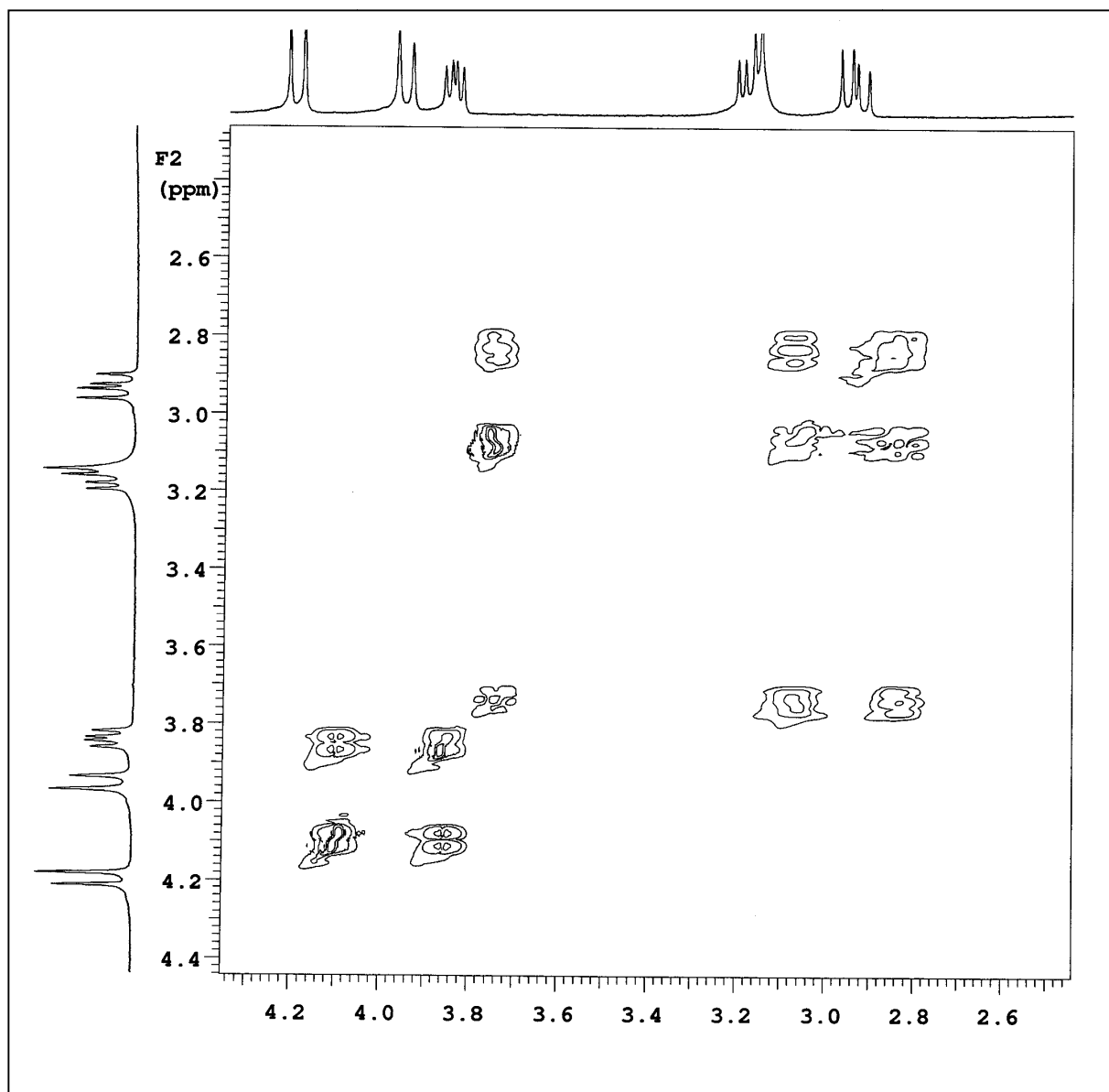




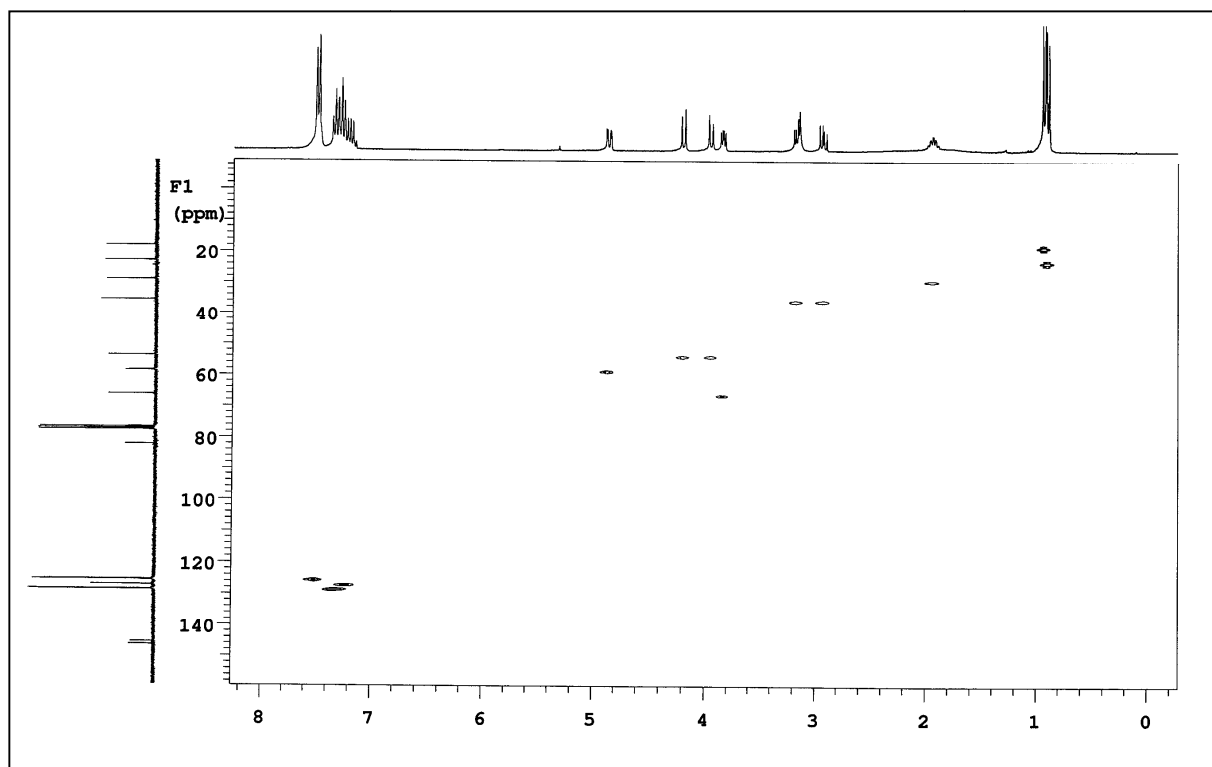
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto **68** em CDCl<sub>3</sub> a 75,5 MHz..



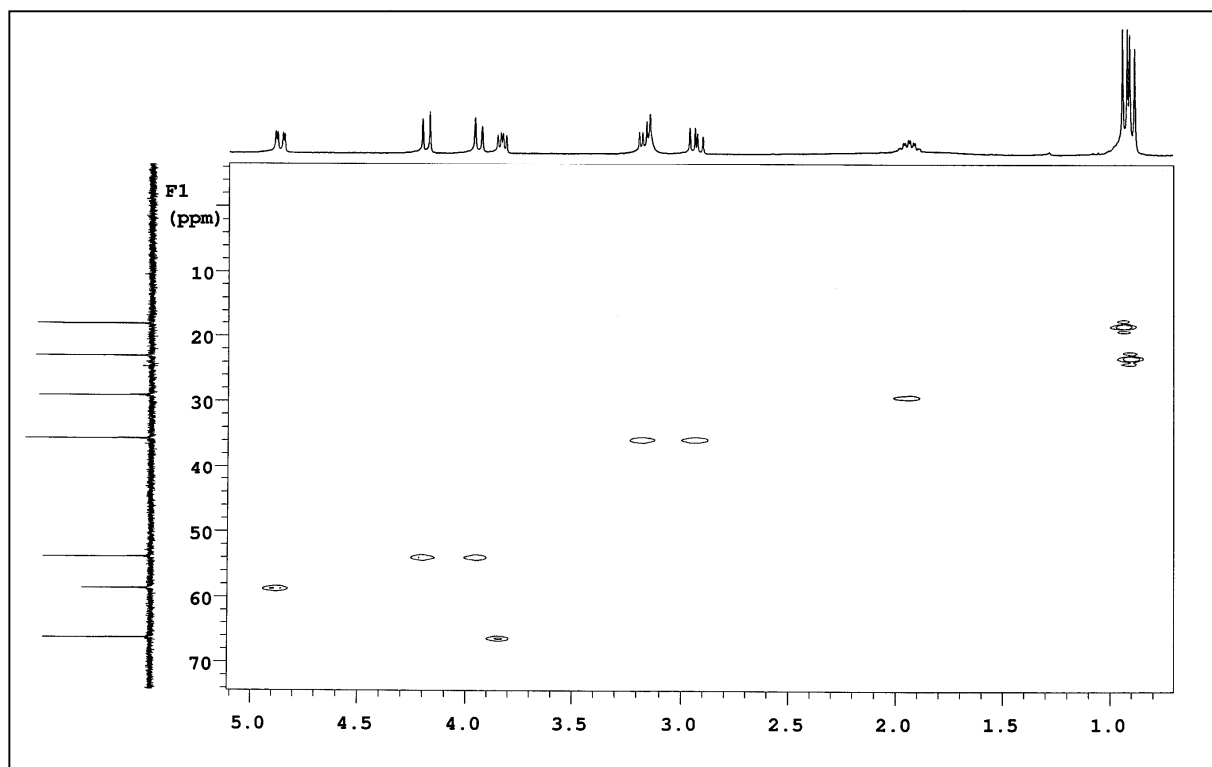
Espectro de RMN-2D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  do composto **68** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



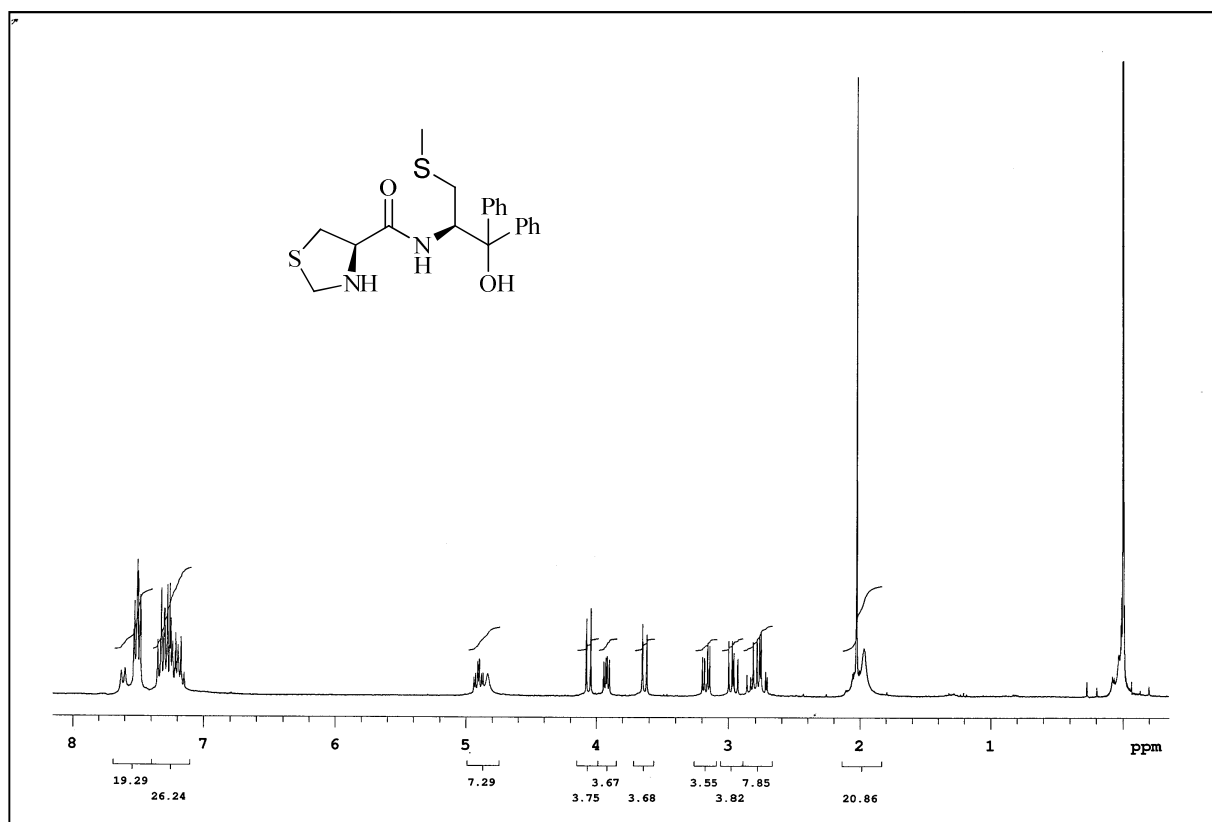
Ampliação entre 2,5 e 4,4 ppm do espectro de RMN-2D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  do composto **68** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



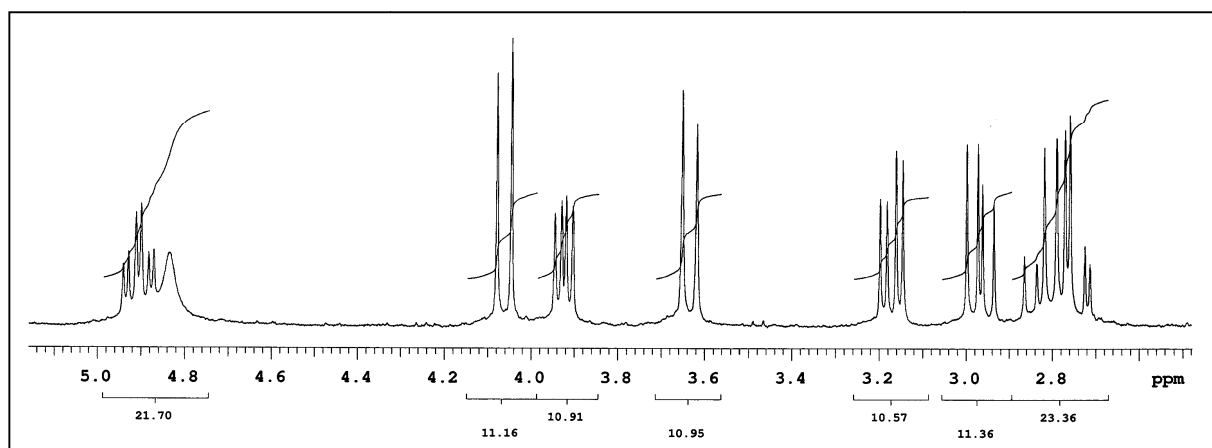
Espectro de RMN-2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **68** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



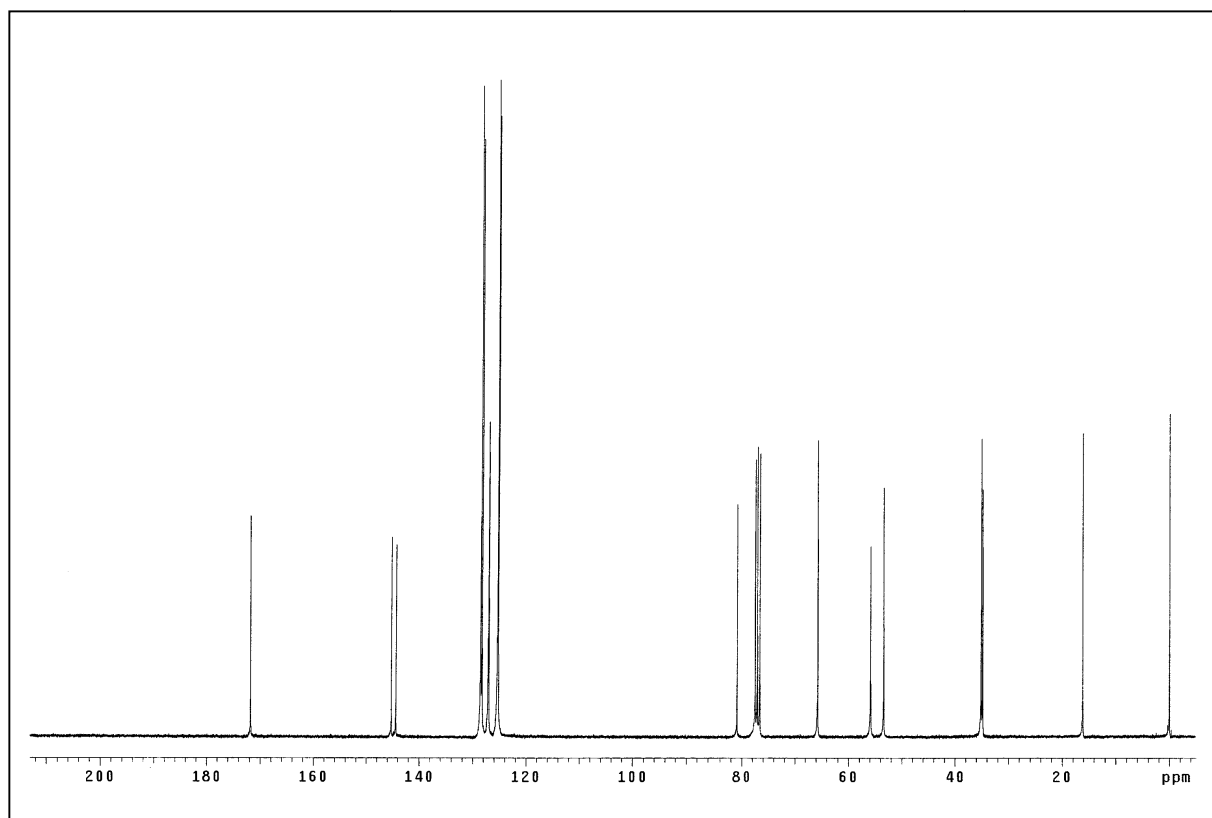
Espectro de RMN-2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **68** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



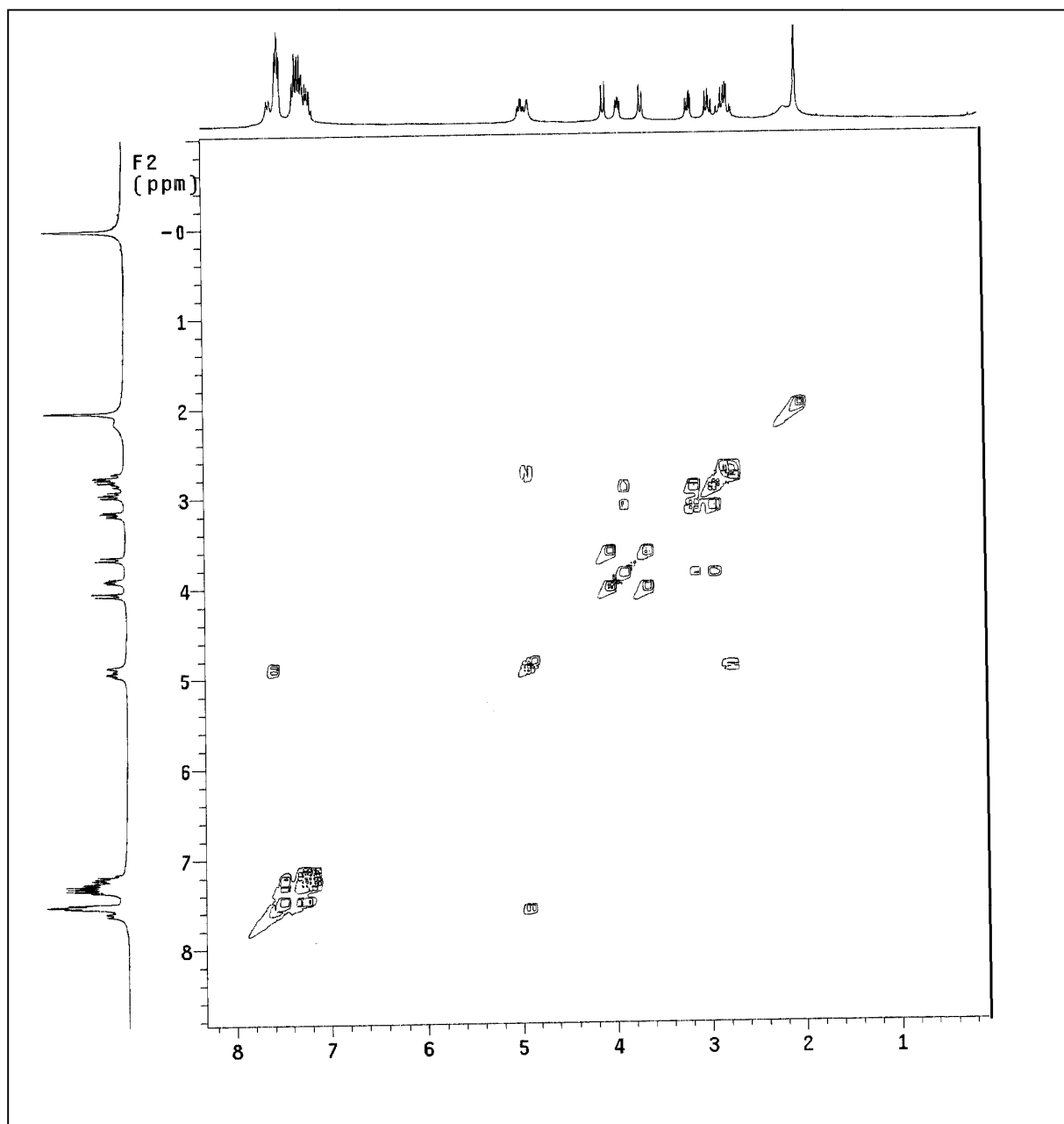
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto **69** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



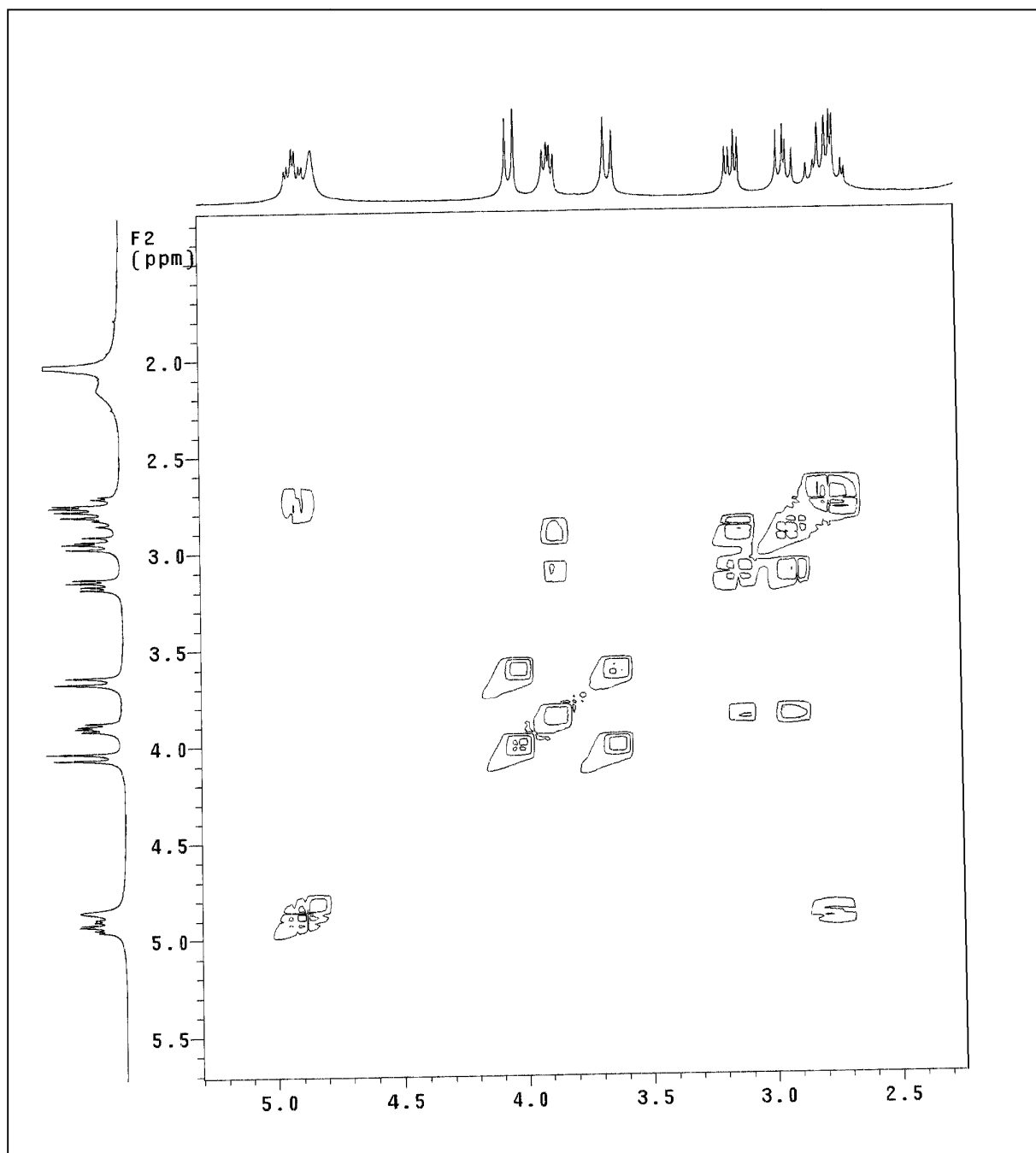
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto **69** em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz.



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto **69** em CDCl<sub>3</sub> a 75,5 MHz..

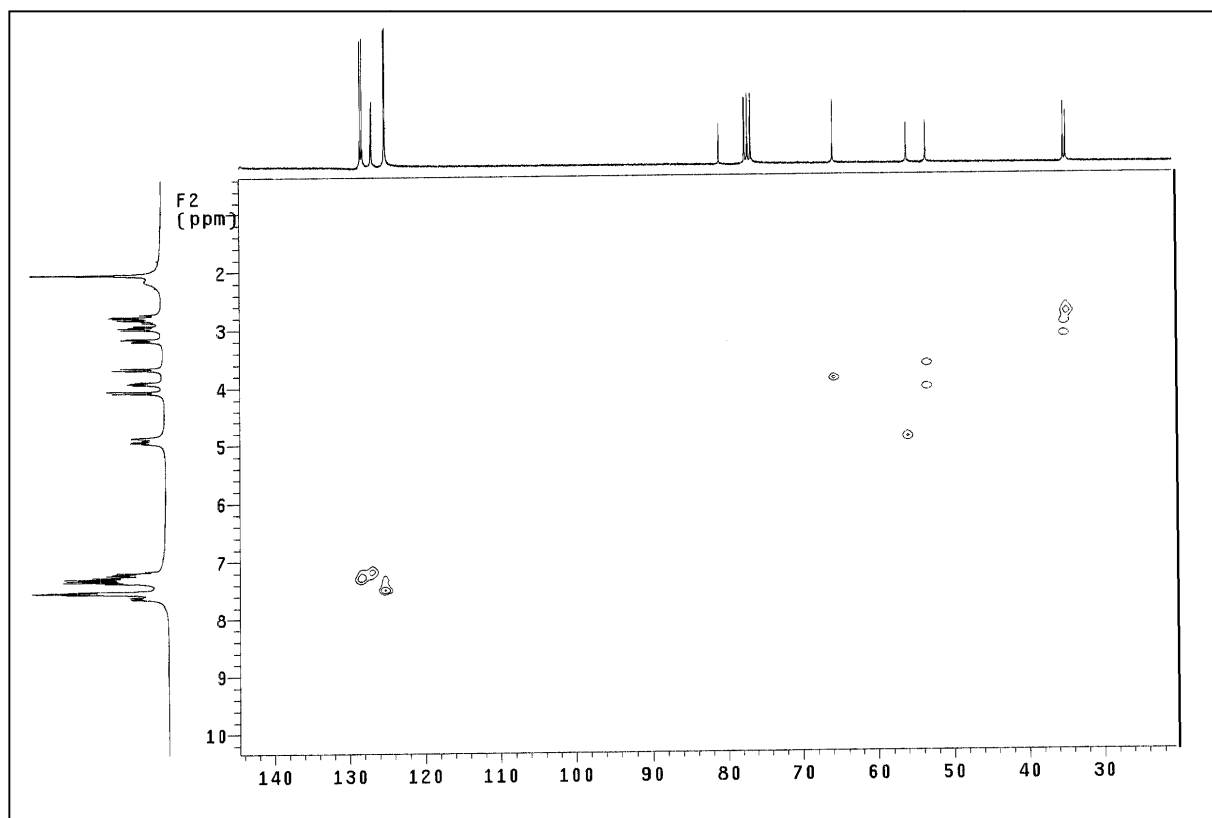


Espectro de RMN-2D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  do composto **69** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.

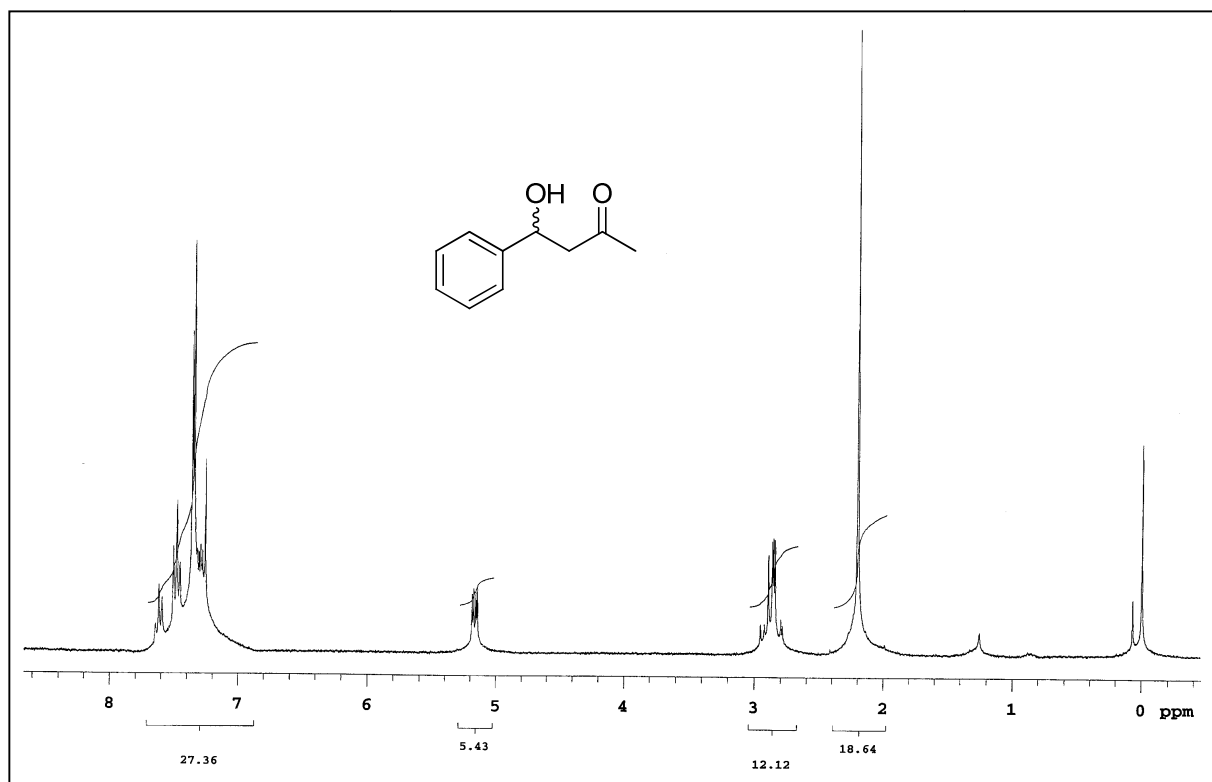


Ampliação entre 2,5 e 4,4 ppm do espectro de RMN-2D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  do composto **69** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.



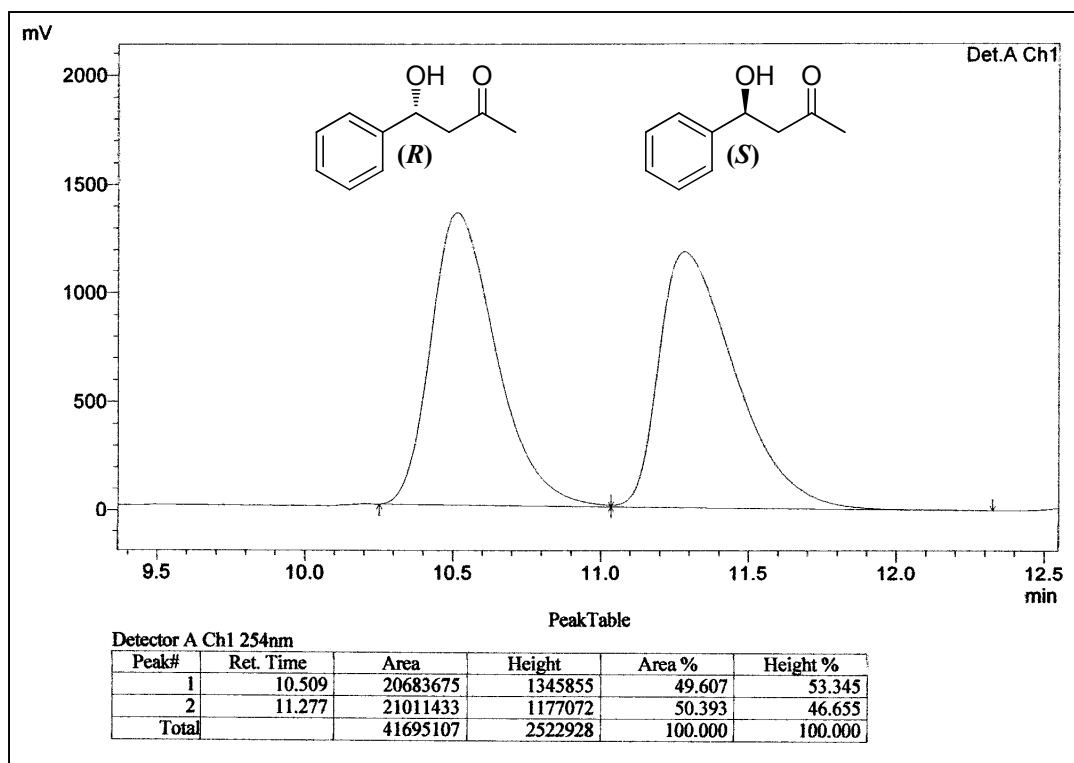


Espectro de RMN-2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **69** em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.

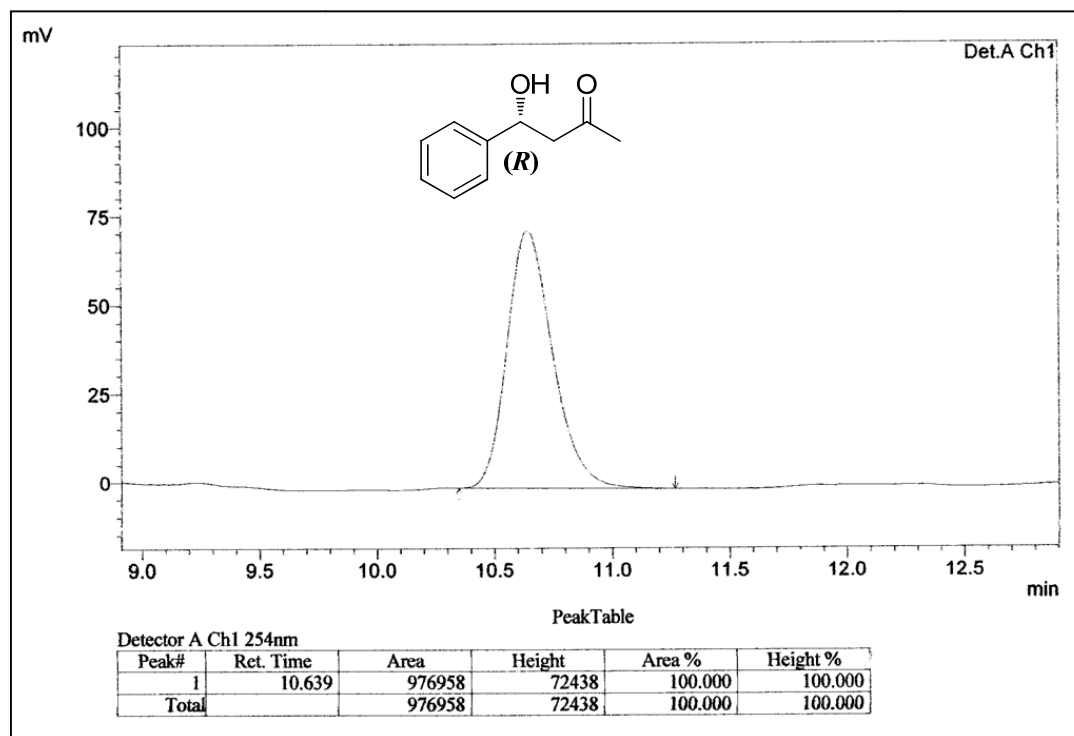


Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do produto de adição aldólica em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz.

## CROMATOGRAMAS DE CLAE SELECIONADOS



Cromatograma de CLAE do produto de adição aldólica racêmico.



Cromatograma de CLAE do produto de adição aldólica direta organocatalisada pelo composto 58.



## New Thiazolidine Derived Organocatalysts for the Enantioselective Aldol Reaction

Raoní Scheibler Rambo (PG)<sup>a</sup>, Aloir Antônio Merlo (PQ)<sup>a</sup> and Paulo Henrique Schneider (PQ)<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Química, UFRGS – Av. Bento Gonçalves, 9500, 91501-970, Porto Alegre, RS, Brasil

\*Corresponding author. Tel.: +55 51-33086286; Fax: +55 51-33087304; e-mail: paulos@iq.ufrgs.br

Keywords: thiazolidine, organocatalysis, asymmetric aldol.

### INTRODUCTION

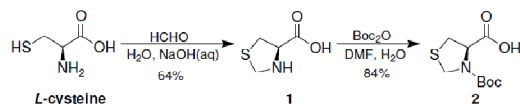
Nowadays, asymmetric organocatalysis is recognized as an efficient and reliable strategy for the stereoselective preparation of valuable chiral compounds<sup>1, 2</sup>.

The absence of transition metals is especially attractive for the preparation of compounds in which the metal contamination can be a problem, such as pharmaceutical products. Other advantages are that most reactions tolerate water and air<sup>1</sup>.

In the present work, we describe the synthesis of a new class of thiazolidines and their application as catalysts in asymmetric direct aldol reactions.

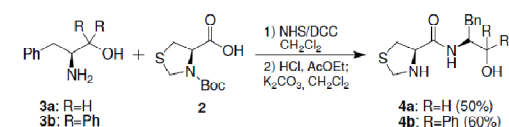
### RESULTS AND DISCUSSION

Initially, the natural aminoacid *L*-cysteine was cyclized with paraformaldehyde leading the thiazolidine **1**, which was protected with Boc<sub>2</sub>O to afford the desired heterocyclic N-Boc-thiazolidine **2**, in good yields. The aminoalcohol fragments **3a** and **3b** were readily obtained from *L*-phenylalanine-Me-ester by reducing with NaBH<sub>4</sub> or Grignard reagent, respectively.



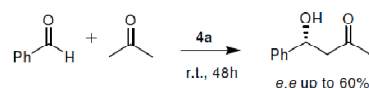
Scheme 1 – Synthesis of thiazolidine **2**.

Finally, the organocatalysts **4a** and **4b**, were obtained by reacting the thiazolidine **2** with the corresponding aminoalcohol **3**, following by removal of the Boc group (Scheme 2).



Scheme 2 – Synthesis of products **4a** and **4b**.

Compound **4a** was employed as chiral catalyst in the asymmetric direct aldol reaction between acetone and benzaldehyde.



Scheme 3 - Asymmetric aldol reaction catalyzed by **4a**.

In our preliminary study, the effects of catalysts loading and temperature were first investigated. When 10 mol% of catalysts was used, the corresponding product was obtained with moderate *e.e.* (60%) Interestingly, the *e.e.* did not change when the loading of the ligand was increased to 20 mol%. No changes on the *e.e.* values were observed by decreasing the temperature from r.t. to 0 °C.

### CONCLUSION

In summary, we described the synthesis of a new thiazolidine organocatalyst which was able to promote the enantioselective direct aldol reaction with satisfactory *e.e.* Intensive research in this area is in progress in our laboratory, focusing on the organocatalyst modular construction which should permit the fine tuning of the enantioselectivity.

### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful to UFRGS, CAPES and CNPq.

### REFERENCE

1. a) Melchiorre, P., Marigo, M., Carlone, A., Bartoli, G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 6138-6171. b) Pellissier, H., *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 9267-9331. c) Dalko, P. I., Moisan, L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 3726-3748.
2. a) Schwab, R. S., Galetto, F. Z., Azeredo, J. B., Braga, A. L., Lüdtkke, D. S., Paixão, M. W., *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 5094. b) Almasi, D., Alonso, D. A., Najera, C., *Tetrahedron: Asym.*, **2006**, *17*, 2064. c) Okuyama, Y., Nakano, H., Watanabe, M., Takeshita, M., Uwai, K., Kabuto, C., Kwon, E., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 193.



## Thiazolidine-Based Organocatalysts for a Highly Enantioselective Direct Aldol Reaction

Raoní S. Rambo and Paulo H. Schneider \*

Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, C.P. 15003, 9150-970, Porto Alegre-RS, Brazil. e-mail: paulos@iq.ufrgs.br. FAX +55 51 3308 7304; Tel +55 51 3308 6286

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received

Received in revised form

Accepted

Available online

### ABSTRACT

A set of enantiopure thiazolidine-based organocatalysts has been synthesized from *L*-cysteine, in a straightforward manner allowing numerous structural variations. In particular, organocatalyst **3a** exhibits the highest catalytic performance working aqueous medium. It catalyzed the direct catalytic asymmetric intermolecular aldol reaction between unmodified ketones and aldehyde with excellent stereocontrol and furnished the corresponding aldol products in up to 99% *ee*. Additionally, compound **3a** showed excellent asymmetric catalytic activity in the asymmetric Michael reaction (up to 99% *ee*).

2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

The first asymmetric reaction in which low molecular-weight organic molecules were used as catalysts was an intramolecular asymmetric aldol reaction of a triketone catalyzed by *L*-proline and was reported by two industrial research groups in 1971.<sup>1,2</sup> Although this chemical transformation using organocatalysts have been documented sporadically over the next decades, it was only in the late 1990s that this research area has experiment an exponential growth. More precisely since the prior work of List,<sup>3</sup> Barbas<sup>4</sup> and co-workers, were they found out that *L*-proline could catalyze a direct intermolecular asymmetric aldol reaction. In addition some mechanistic aspects were also investigated. They also suggested that this catalyst could act as a “*micro aldolase*”,<sup>5</sup> activating the nucleophile through an enamine formation.<sup>2a</sup> About this activation mode, two aspects can be pointed out: first it avoids the use of transition metals in the reaction, and second, the reaction can be done directly by using aldol donors and acceptors.<sup>6</sup> Since then, the amino acid *L*-Proline had been intensively studied, and is described to catalyze more than 10 different reactions, which would render to it the status of a privileged catalyst.<sup>7</sup> With the proline as the most promising catalyst, various amino acids and small peptides were also used in order to promote the direct aldol reaction and furnished in some cases the desired product in excellent enantioselectivities.<sup>8</sup>

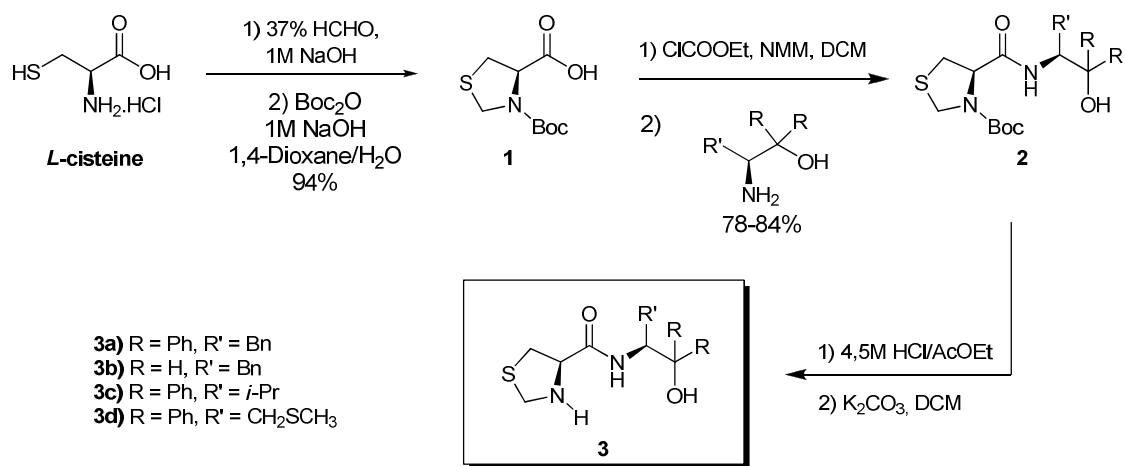
On the other hand, further studies of Barbas and co-workers,<sup>3a</sup> shown that thiazolidine-4-carboxylic acids, could also promote the aldol reaction in high *ee*. Despite of these results rare are the examples where these kinds of heterocycles are employed as chiral modifiers in organocatalysts.<sup>3,9</sup> In addition, these thiazolidines have been successfully used as chiral ligands in several organometallic reactions. For example Braga and co-workers, have reported their use as highly efficient ligands for the enantioselective addition of diethylzinc,<sup>10</sup> or alkynylzinc<sup>11</sup> to aldehydes as well as in the asymmetric palladium catalyzed allylic alkylation.<sup>12</sup> In general the products were obtained in excellent enantiomeric excesses.

As part of our broader program to explore the preparation and use of chiral catalysts in asymmetric synthesis, we describe in this article the synthesis of a class of chiral thiazolidine-derived organocatalysts (Scheme 1) and their application in the organocatalytic asymmetric aldol reaction. Additionally some first evaluation of their catalytic activity on the asymmetric Michael reaction is reported.

### 2. Results and discussion

The organocatalysts **3a-d**, were synthesized in a short, highly yielding sequence and most important, by using this synthetic

\* Corresponding author. Tel.: +55 51 3308 6286; fax: +55 51 3308 7304; e-mail: paulos@iq.ufrgs.br

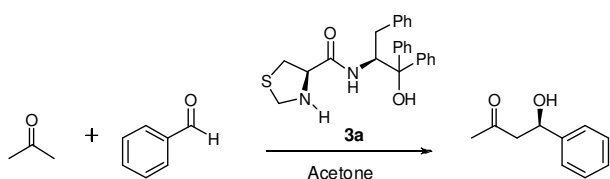


**Scheme 1.** Synthesis of the organocatalysts.

route, a high structural diversity can be readily generated, which is important for a systematic optimization of the catalyst structure. Thus, (*R*)-cysteine was first converted into the thiazolidine carboxylic acids **1** by treatment with formaldehyde, and subsequent reaction with Boc<sub>2</sub>O. Double Grignard addition or reduction of the corresponding aminoesters afforded the desired aminoalcohol, which reacted with the thiazolidine **1** in the presence of stoichiometric amounts of ClCOOEt and NMM to give corresponding amides **2**. Removal of the Boc group delivered the desired organocatalysts **3** in good overall yields (Scheme 1).

With the target ligands in hand, we focused our attention toward the optimization of the aldol reactions. First, organocatalyst **3a** was chosen for optimization studies and several parameters such as temperature, solvent, and catalyst loading were screened in the aldol reaction between acetone and benzaldehyde and the results are depicted in Table 1.

**Table 1.** Optimization of the reaction conditions.



Entry	<b>3a</b> (mol %)	Time (h)	T (°C)	Yield (%) <sup>a</sup>	<i>ee</i> (%)
1	5	120	r.t.	75	83
2	10	120	r.t.	91	82
3	20	120	r.t.	94	80
4	10	48	r.t.	62	76
5	10	72	r.t.	76	74
6	10	120	0	76	84
7	10	120	-20	71	88

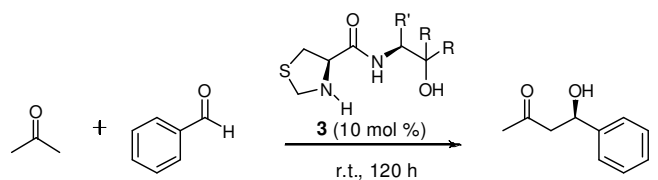
<sup>a</sup> Isolated yields.

<sup>b</sup> Determined by HPLC using Chiralpak AD-H column and absolute configuration were determined by comparison with the literature data.<sup>13</sup>

In this way, the effect of catalyst loading and temperature was first investigated in some detail for ligand **3a**. Running a test experiment in the presence of 5 mol% of catalyst **3a**, at room temperature and using acetone as the solvent, the aldol product was obtained good yields and satisfactory enantiomeric excess (Table 1, entry 1; 75 % yield, 83% *ee*). By increasing the amount of organocatalyst to 10 mol%, no increase on the *ee* was observed, despite the chemical yield was improved. We could also observe that reaction mixtures containing 10 mol % of **3a** were equally enantioselective as reactions containing 20 mol % (Table 1, entries 2 and 3). Carrying out the reaction in shorter reaction times, with 10 mol % of ligand, causes a dramatic decrease in the chemical yields (Table 1, entries 4 and 5). No changes in the *ee* values were observed when the temperature of the reaction was decreased from room temperature to 0°C or to -20°C (entry 6 and 7).

According to previous studies,<sup>9,14</sup> these organocatalysts having hydrophobic groups show remarkable difference in stereoselectivity for the aldol direct reaction in aqueous medium or in brine. So we performed the same reaction, with the optimized conditions using organocatalyst **3a** and found out that the enantioselectivity was increased to up to 99% by using brine (Table 2, entry 1). In fact brine seems to be more effective than water furnishing the desired product with higher yield and *ee* (Table 2, compare entries 1 and 2).

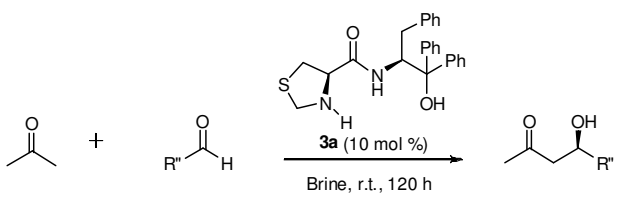
Having established the optimal reaction conditions, the activity of catalysts **3a-d**, was then evaluated in a direct aldol reaction consisting of 10 mol % organocatalyst with benzaldehyde and acetophenone at room temperature in brine. Catalyst **3a** was fairly the most effective in the asymmetric reaction furnishing the product in excellent yields and enantiomeric excess up to 99% (Table 2, entry 1). By examine the results obtained with catalyst **3b**, we can conclude that the presence of a *gem*-diphenyl group at the  $\beta$ -carbon is crucial for a high chemical yield. When the *gem*-diphenyl was replaced by hydrogen a dramatic decrease on the yield could be observed, despite no changes on the *ee* was observed (Table 2; compare entries 1 and 3). Catalysts **3c** and **3d**, were also screened and revealed to be less efficient in the asymmetric aldol reaction, furnishing the desired product in moderate yields and *ee* (Table 2, entries 5 and 5).

**Table 2.** Solvent effect and organocatalyst evaluation


Entry	Catalyst	Solvent	Yield (%) <sup>a</sup>	ee(%) <sup>b</sup>
1	<b>3a</b>	brine	95	99
2	<b>3a</b>	H <sub>2</sub> O	92	86
3	<b>3b</b>	brine	55	99
4	<b>3c</b>	brine	70	88
5	<b>3d</b>	brine	85	88

<sup>a</sup> Isolated yields. <sup>b</sup> Determined by HPLC using Chiralpak AD-H column and absolute configuration were determined by comparison with the literature data.<sup>13</sup>

The scope and limitations of the direct aldol reaction catalyzed by **3a** were also examined. Thus the optimal conditions were applied for the organocatalytic reaction and a wide range of aldehydes including both aromatic and aliphatic react smoothly with acetone to give the aldol adducts with good to excellent enantioselectivities ranging from 67 to up to 99% *ee* (Table 3).

**Table 3.** Organocatalytic asymmetric aldol reaction of acetone with several aldehydes


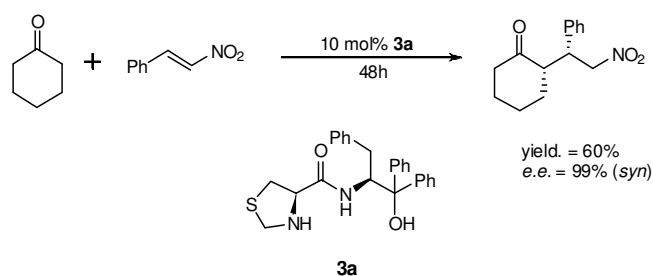
Entry	R''	Yield (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	Ph	95	99
2	1-Naftyl	96	99
3	<i>p</i> -F-Ph	88	81
4	<i>p</i> -Cl-Ph	61	83
5	<i>p</i> -Br-Ph	58	67
6	<i>o</i> -NO <sub>2</sub> -Ph	97	90
7	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> -Ph	55	73
8	<i>p</i> -OMe-Ph	92	95
9	<i>p</i> -Me-Ph	88	80
10	<sup>t</sup> But	63	89

<sup>a</sup> Isolated yields. <sup>b</sup> Determined by HPLC using Chiralpak AD-H column and absolute configuration were determined by comparison with the literature data.<sup>13</sup>

In general, high enantioselectivities were obtained by reacting acetone with aromatic aldehydes bearing electron-withdrawing or electron-donating groups, with exception of the *para*-bromobenzaldehyde and *meta*-nitrobenzaldehyde, which furnished the desired product in 67% and 73% *ee* respectively.

Remarkably, benzaldehyde and 1-naphtaldehyde react with acetone to generate the aldol product with extremely high enantioselectivities (Table 3, entries 1 and 2; *ee* up to 99% in both cases). It is worth to mention that this methodology can also be applied to aliphatic aldehydes. When butyraldehyde was used the corresponding aldol product was obtained in moderate yield and 89% *ee* (Table 3, entry 10).

The nature of the substrate also plays a critical role in the efficacy of the catalyst. Therefore, we decided to extend the application of the catalyst **3a**, which exhibited the best performance on the asymmetric aldol reaction, in the asymmetric Michael reaction. The model reaction chosen was the Michael addition between cyclohexanone and *trans*- $\beta$ -nitrostyrene, with 10 mol% of ligand **3a** and to our delight, high yields and enantiomeric excesses up to 99% were obtained.

**Scheme 2.** Asymmetric Michael reaction using chiral organocatalyst **3a**.

### 3. Conclusions

In summary, a collection of thiazolidine amides derived from different  $\beta$ -amino alcohols was synthesized in a straightforward manner, which allows us to explore the influence of electronic and steric characteristics of our organocatalyst in order to find out an efficient catalytic system. All the organocatalysts were evaluated for their ability to catalyze the direct aldol reactions of aromatic and aliphatic aldehydes with acetone. These results demonstrate that the organocatalysts **3a** and **3b** furnished the aldol adduct in enantiomeric excesses up to 99%. Furthermore, the catalyst **3a** was also applied in the asymmetric Michael addition between cyclohexanone and *trans*-nitrostyrene delivering the product in good yields and excellent *ee* (up to 99%). Expanding the scope of this organocatalyst in asymmetric transformations is underway in this laboratory.

### 4. Experimental

General methods: <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, 2D-COSY NMR and 2D-HMQC NMR spectra were recorded on 300 MHz spectrometers Varian Inova 300 and Varian VNMRs 300. Chemical shifts ( $\delta$ ) are expressed in ppm downfield from TMS as internal standard in spectra made in CDCl<sub>3</sub>. Coupling constants are reported in Hz. All enantiomeric excesses were obtained from HPLC using chiral stationary phase (Chiralcel AD-H or OD-H columns) in a Shimadzu LC-20AT chromatograph. Optical rotations were obtained in a Perkin Elmer Polarimeter 341. Infrared spectra were obtained in a Varian 640-IR spectrometer. All the column chromatography separations were done by using silica gel Fluka,

100-200 Mesh. Solvents were purified by usual methods.<sup>15</sup> Other reagents were obtained from commercial source and used without further purification. The organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate. Evaporation of solvent was performed under reduced pressure. Brine refers to saturated solution of NaCl in water at 25 °C.

#### General Procedure for the Synthesis of catalysts 3a-d:

In 150 mL two necked round-bottomed flask, the N-protected thiazolidine **1** (3.5g, 15 mmol), anhydrous dichloromethane (30 mL) and N-methylmorpholine (1.62 mL, 15 mmol) was added under argon atmosphere at 0 °C. The solution was stirred for 30 min. then ethyl chloroformate (1.43 mL, 15 mmol) was added. After 30 min. the aminoalcohol (15 mmol) was added and the mixture was stirred for 24h at r.t. Then, the mixture was diluted in dichloromethane (20 mL) and washed with 1M NaOH and aqueous solution of NaCl. The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated. The residue was dissolved in ethyl acetate (60 mL) and a solution of 4.5 M HCl in ethyl acetate (54 mL) was added dropwise at 0 °C. The suspension is stirred for 15 min. and then the solvent was evaporated. The residue was dissolved in dichloromethane and evaporated again. This procedure was repeated three times. The residue was then dissolved in a solution of DCM 1:1 H<sub>2</sub>O, cold to 0 °C and neutralized with K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. The organic layer was separated and the aqueous layer washed with DCM (3x50 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated. The residue was recrystallized to furnish the product.

Compound **3a**: Recrystallization in ethyl ether furnished a white solid. Yield 80%. mp 171–173 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -44° (c 1, DCM). IR (FT-IR/ATR, cm<sup>-1</sup>) 1519, 1652, 3318. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.66–7.08 (m, 15H), 4.88–4.01 (m, 1H), 3.85–3.73 (m, 2H), 3.12–3.04 (m, 2H), 2.90–2.78 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz)  $\delta$  171.9, 164.7, 145.9, 144.7, 138.9, 129.0, 128.5, 128.4, 128.1, 126.9, 126.8, 126.4, 125.5, 125.5, 80.8, 65.4, 60.1, 52.9, 34.9, 34.6.

Compound **3b**: Recrystallization in DCM furnished a white solid. Yield 65%. mp 136 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -20° (c 1, DCM). IR (FT-IR/ATR, cm<sup>-1</sup>) 1517, 1633, 3309, 3374. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.40–7.15 (m, 6H), 4.17–4.11 (m, 2H), 4.04 (d, 1H, J=9.9 Hz), 3.73 (dd, 1H, J=3.6 Hz, J=10.8 Hz), 3.62 (dd, 1H, J=5.7 Hz, J=11.1 Hz), 3.40 (d, 1H, J=10.2 Hz), 3.31 (dd, 1H, J=4.2 Hz, J=11.1 Hz), 3.05 (dd, 1H, J=7.8 Hz, J=11.1 Hz), 2.97 (dd, 1H, J=6.6 Hz, J=13.8 Hz), 2.77 (dd, 1H, J=8.7 Hz, J=14.1 Hz). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz)  $\delta$  169.8, 137.4, 128.4, 127.4, 125.4, 76.6, 65.3, 61.8, 52.6, 51.4, 35.9, 34.5.

Compound **3c**: Recrystallization in DCM furnished a white solid. Yield 70%. mp 203–205 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -73 (c 1, DCM). IR (FT-IR/ATR, cm<sup>-1</sup>) 1521, 1652, 3334. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.61–7.13 (m, 11H), 4.86 (dd, 1H, J=2.4 Hz, J=10.2 Hz), 4.15 (d, 1H, J=9.9 Hz), 3.94 (d, 1H, J=9.9 Hz), 3.80 (dd, 1H, J=4.8 Hz, J=7.5 Hz), 3.29 (br, -NH), 3.07 (dd, 1H, J=4.9 Hz, J=10.9 Hz), 2.87 (dd, 1H, J=7.5 Hz, J=10.8 Hz), 2.34 (br, -OH), 1.95–1.87 (m, 1H), 0.94–0.86 (m, 6H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz)  $\delta$  170.8, 146.2, 145.3, 128.4, 128.3, 127.0, 126.9, 125.4, 125.3, 82.1, 66.1, 58.4, 53.6, 35.5, 28.9, 22.8, 17.9.

Compound **3d**: Recrystallization in DCM furnished a white solid. Yield 75%. mp 164–167 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -67 (c 1, DCM). IR (FT-IR/ATR, cm<sup>-1</sup>) 1515, 1654, 3331. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.63–7.60 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.54–7.35 (m, 4H), 7.33–7.18 (m, 6H), 4.94–4.87 (td, 1H, J=3.6 Hz, J=8.7 Hz, J=8.7 Hz), 4.84 (br, -NH), 4.06 (d, 1H, J=10.2 Hz), 3.93 (dd, 1H, J=4.5 Hz, J=7.8

Hz), 3.63 (d, 1H, J=10.2 Hz), 3.18 (dd, 1H, J=4.5 Hz, J=10.8 Hz), 2.96 (dd, 1H, J=7.8 Hz, J=11.1 Hz), 2.83 (dd, 1H, J=8.4 Hz, J=13.8 Hz), 2.74 (dd, 1H, J=3.6 Hz, J=13.8 Hz), 2.03 (s, 3H), 1.97 (br, -OH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75.5 MHz)  $\delta$  171.7, 145.2, 144.3, 128.5, 127.1, 126.9, 125.3, 125.2, 80.8, 65.7, 55.8, 53.3, 35.0, 34.8, 16.1.

#### General Procedure for Asymmetric Direct Aldol Addition:

A solution of a catalyst **3** in dry acetone (2 mL) was stirred at the temperature indicated in the tables, for 2h. Aldehyde (1 mmol) was then slowly added and after that brine was added (0.5 mL) and the resulting mixture was stirred for the indicated time. After that, the reaction mixture was treated with saturated aqueous ammonium chloride solution and the whole mixture was extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and the solvent was removed under vacuum. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel with hexane/ethyl acetate (80:20) being the eluant. The enantiomeric excess (*ee*) was determined by HPLC analysis using Chiralcel AD-H or OD-H columns.

#### Typical procedure for Michael addition reaction

To a solution of cyclohexanone (0.26 mL, 2.5 mmol) and the catalyst **3a**, was added the 1-((*E*)-2-nitrovinyl)benzene (74.5 mg, 0.5 mmol). The solution was stirred at ambient temperature for 48 h. Then, ethyl acetate was added and the solution was washed with water, aqueous 0.5N HCl, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to give the crude product, which was purified by flash chromatography on silica gel being hexane/ethyl acetate (80:20) the eluant. The optical purity was determined by HPLC on chiralpak AD-H column (hexane/2-propanol 90:10).

## 5. Acknowledgements

We are grateful to the CAPES, CNPq, INCT-CMN and FAPERGS for financial support. CAPES is also acknowledged for Msc fellowship for R. S. R.

## 6. References

1. a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. DE 2102623, **1971**; b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.
2. a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. DE 2014757, 1971; b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496.
3. (a) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395. (b) Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7386. (c) Martin, H. J.; List, B. *Synlett* **2003**, 1901.
4. (a) Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5260. (b) Cordova, A.; Notz, W.; Barbas, C. F., III. *Chem. Commun.* **2002**, 3024.
5. For use of aldolase enzymes, see: (a) Heine, A.; Desantis, G.; Luz, J. G.; Mitchell, M.; Wong, C.-H.; Wilson, I. A. *Science* **2001**, 294, 369, and references therein. (b) For use of a catalytic antibody, see: Zhu, X.; Tanaka, F.; Hu, Y.; Heine, A.; Fuller, R.; Zhing, G.; Olson, A. J.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III; Wilson, I. A. *J. Mol. Biol.* **2004**, 343, 1269, and references therein.
6. Hayashi, Y.; Sumiya, T.; Takahashi, J.; Gotoh, H.; Urushima, T.; Shoji, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 958. (b) Alcaide, B.; Almendros, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 858.



7. (a) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, 299, 1691. (b) Limbach, M. *Chem. Biodiv.* **2006**, 3, 119.
8. (a) Zou, W.; Ibrahim, I.; Dziedzic, P.; Sunde'n, H.; Córdova, A. *Chem. Commun.*, **2005**, 4946, and references therein. (b) Córdova, A.; Zou, W.; Ibrahim, I.; Reyes, E.; Engqvist, M.; Liao, W. *Chem. Commun.*, **2005**, 3586, and references therein.
9. Vishnumaya, M. R.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4289.
10. (a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1733-1738. (b) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Rodrigues, O. E. D. *Tetrahedron* **2001**, 57, 3291-3295. (c) Braga, A. L.; Ludtke, D. S.; Wessjohann, L. A.; Paixão, M. W.; Schneider, P. H. *J. Mol. Catal. A*, **2005**, 229, 47.
11. Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, 58, 10413-10416.
12. (a) Schneider, P. H.; Schrekker, H. S.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715. (b) Braga, A. L.; Silveira, C. C.; de Bolster, M. W. G.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *J. Mol. Catal. A*, **2005**, 239, 235.
13. (a) Vishnumaya, M. R., Ginotra, S. K., Singh, V. K., *Org. Lett.* **2006**, 8, 4097. (b) Vishnu, M., Raj. M., Singh, V. K., *Org. Lett.* **2007**, 9, 2593. (c) Gu, L., Yu, M., Wu, X., Zhang, Y., Zhao G., *Adv. Synt. & Cat.* **2006**, 348, 2223. (d) Zhou, Y., Shan, Z., *Tetrahedron* **2006**, 62, 5692. (e) Tong, S-T., Harris, P. W. R., Barker, D., Brimble, M. A., *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1, 164.(f) Tang, Z., Jiang, F., Yu, L-T., Cui, X., Gong, L. Z., Mi, A-Q., Jiang, Y.-Z., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9285.
14. De Nisco, M.; Pedatella, S.; Ullah, H.; Zaidi, J. H.; Naviglio, D.; Özdamar, Ö.; Caputo, R. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9562.
15. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. "Purification of Laboratory Chemicals", 3<sup>rd</sup> ed., Pergamon Press, New York, 1980.