

Pedro H. V. Vontobel, \* Paulo H. Schneider  
Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brasil  
\* pedro\_vontobel@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

A pureza enantiomérica de compostos atualmente é um assunto de grande interesse nas indústrias, principalmente nas áreas farmacêutica, agropecuária, de perfumaria e de flavorizantes. No campo da farmoquímica, a importância de se obter compostos quirais e não racêmicos está vinculada à atividade biológica e ao estereoisomerismo molecular.<sup>1</sup> Neste contexto, surge a catálise assimétrica para a promoção seletiva de reações, com formação única ou majoritária de um único estereoisômero.

Dentre as diversas metodologias em catálise assimétrica, destaca-se a organocatálise, pelo não emprego de metais, e de modo geral pelo uso de moléculas estáveis ao ar, passíveis de estocagem, baratas e de fácil obtenção na síntese estereosseletiva de moléculas<sup>2,3</sup>. Sendo assim uma ferramenta de grande potencial na síntese de fármacos<sup>4</sup>, onde se é indesejada a presença de metais, mesmo que em traços.

Neste projeto utilizamos *L*-aminoácidos como prolina, cisteína, treonina e serina como materiais de partida para obtenção de uma nova classe de compostos bifuncionais, para aplicação em organocatálise.

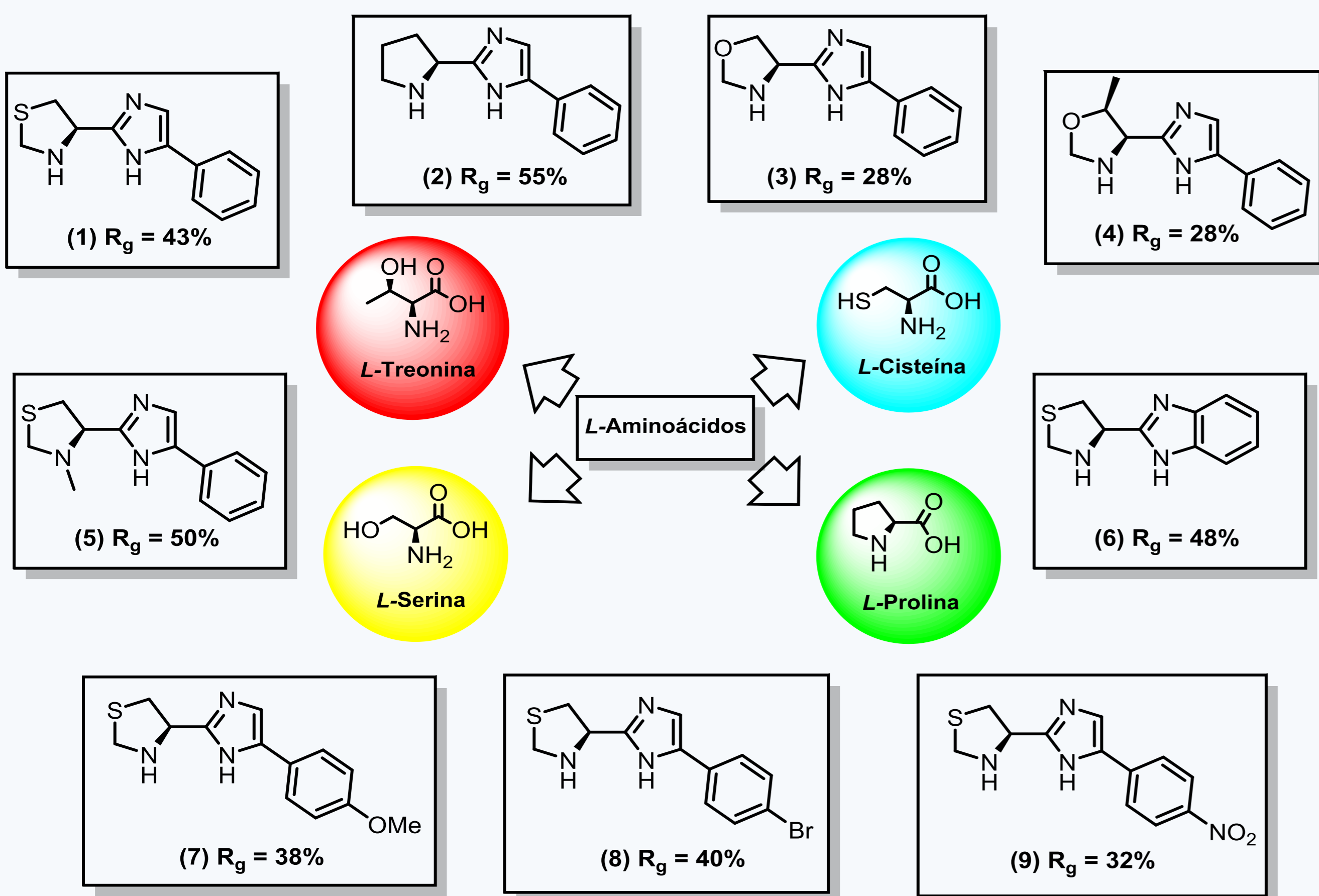


Figura 1. Organocatalisadores sintetizados a partir de *L*-aminoácidos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a síntese do organocatalisador (1), foi preparado um derivado tiazolidínico da *L*-cisteína (10), que posteriormente foi submetido a uma reação de substituição com 2-bromoacetofenona. Na sequência foi realizada uma ciclização em meio amoniacal, possibilitando a formação de um anel imidazólico no composto. O composto foi então desprotegido com TFA, resultando no organocatalisador (1). Utilizando metodologia semelhante, os demais organocatalisadores (2-4 e 7-9) foram sintetizados.

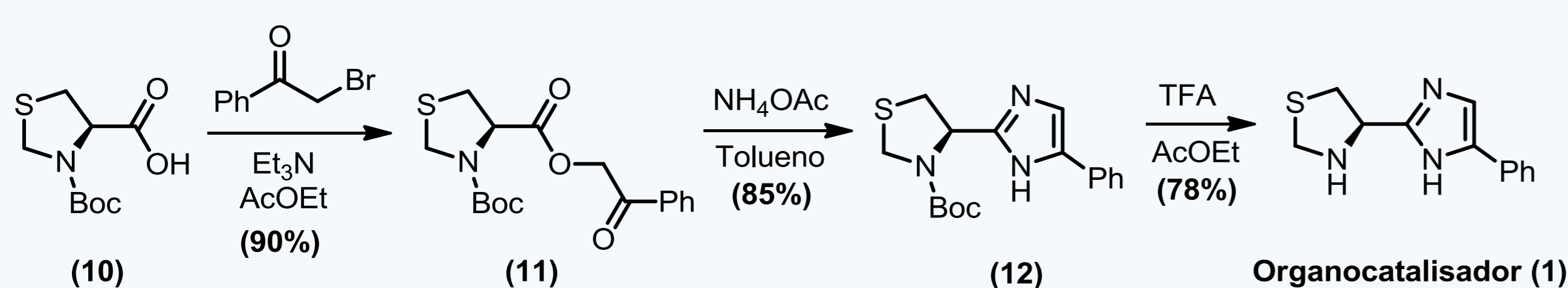


Figura 2. Síntese do organocatalisador (1).

O organocatalisador (5) foi preparado através da reação do intermediário (12), obtido pela rota sintética descrita acima com 10 equivalentes de  $\text{LiAlH}_4$  em THF. Para a síntese do orgnocatalisador (6), reagiu-se ácido tiazolidínico (13) com orto-aminoanilina (14) em meio ácido.

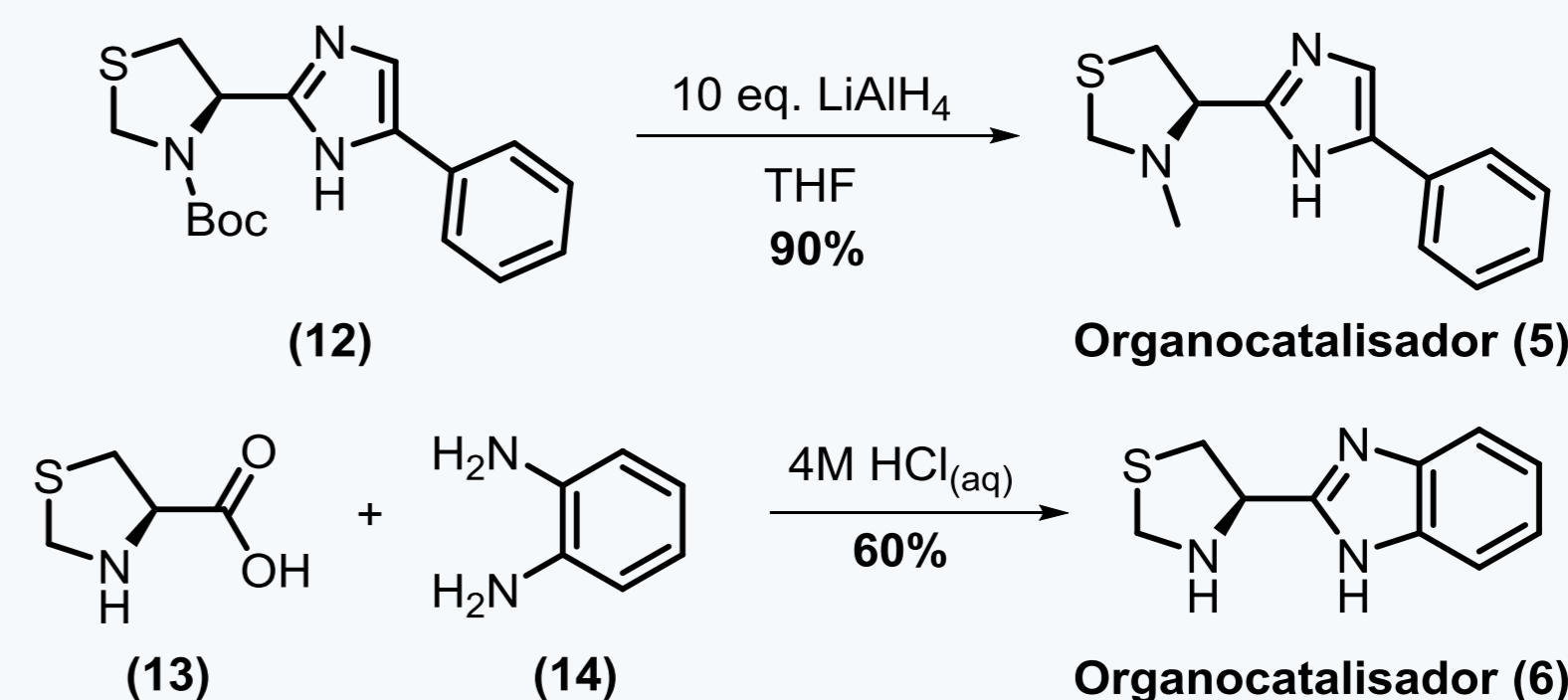
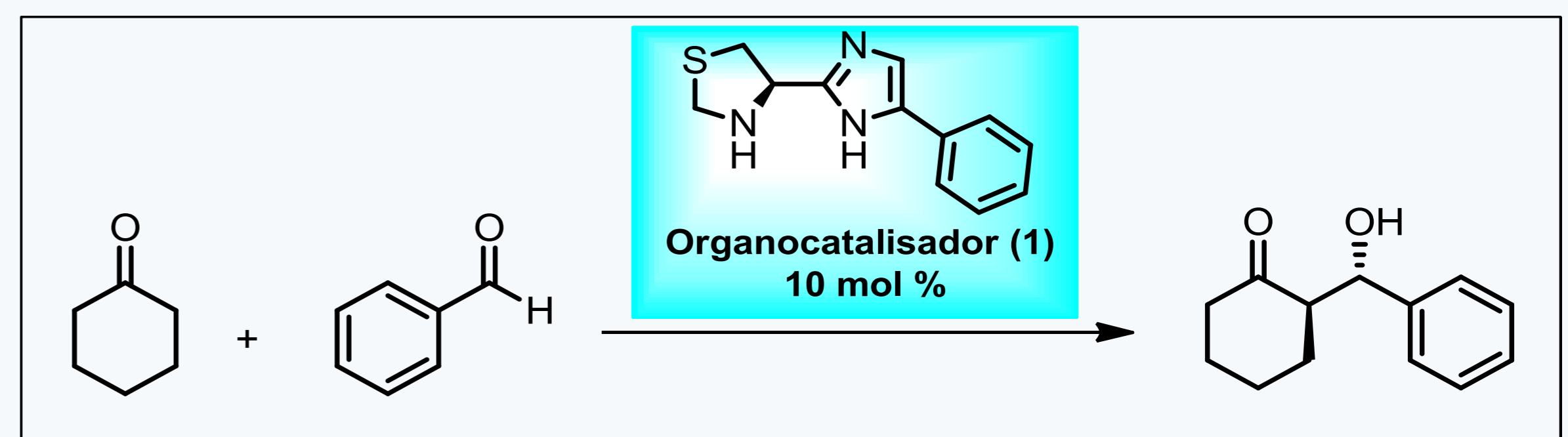


Figura 3. Síntese dos Organocatalisadores (5) e (6).

A eficiência do catalisador foi testada a partir da reação de adição aldólica entre benzaldeído e ciclohexanona. As razões diastereoisoméricas e os excessos enantioméricos foram quantificados por  $^1\text{H-RMN}$  e HPLC, respectivamente. Otimizando os solventes reacionais, observou-se melhor rendimento, *e.e* e *r.d*, quando utilizado uma mistura 1:1 de  $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ /Ciclohexanona (entrada 8).

Tabela 1. Otimização das condições reacionais da reação de adição aldólica catalisada pelo Organocatalisador (1).



Entrada	Temp. (°C)	Solvente	Tempo (h)	Rend. (%)	<i>e.e</i> (%)	<i>r.d</i>
1	t.a	Ciclohexanona	72	63	95	5:1
2	t.a	Ciclohexanona	120	80	95	5:1
3	0	Ciclohexanona	72	70	99	>20:1
4	t.a	DCM	72	31	99	>20:1
5	t.a	Tolueno	72	12	98	>20:1
6	t.a	$\text{H}_2\text{O}$	72	43	88	>20:1
7	t.a	$\text{NaCl}_{(\text{sat})}$	72	46	89	>20:1
8	t.a	$\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ 1:1 Ciclohexanona	72	80	99	>20:1

## CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Através de uma rota sintética simples e sem etapas de purificação, foi possível sintetizar uma nova classe de organocatalisadores bifuncionais com bons rendimentos. O organocatalisador (1) induziu a excelentes rendimentos, excessos enantioméricos e razões diastereoisoméricas para reações aldólicas.

Posteriormente pretende-se avaliar o potencial de indução assimétrica dos demais organocatalisadores sintetizados, e correlacioná-los com suas respectivas estruturas químicas. Por último, será investigado a versatilidade dos organocatalisadores, testando-os em diferentes reações assimétricas, como reação de Mannich, adição de Michael e  $\alpha$ -alquilações.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Habib, G.S; Saliba, W; Nashashiba, M; Armali, Z. Eur. J. Internal Med. 2006, 17, 343
- [2] McMillan, D. W. C., Nature 2008, 455, 304
- [3] Melchiorre, P; Marigo, M; Carlone, A; Bartoli, G., Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 6138
- [4] Kumar, P; Dwivedi, N. Acc. Chem. Res. 2013, 46, 289

## AGRADECIMENTOS