

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DOUTORADO EM QUÍMICA**

Mathias Prado Pereira

Preparação e utilização de amino catalisadores, derivados do glicerol e aminoácidos, em reações de formação de ligação carbono-carbono

Juiz de Fora - MG
2019

Mathias Prado Pereira

Preparação e utilização de amino catalisadores, derivados do glicerol e aminoácidos, em reações de formação de ligação carbono-carbono

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial a obtenção do grau de Doutor em Química.

Orientadora: Prof.a. Dra. Fernanda Irene Bombonato

Juiz de Fora - MG
2019

Dedico este trabalho especialmente a minha filha Sofia, por ser minha fonte de inspiração. E apesar da distância ao longo desses anos sempre estamos juntos em pensamento.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente queria agradecer a todos que contribuíram direta ou indiretamente na conclusão deste trabalho. Pois ao longo desses anos muitas amizades foram feitas e muitas histórias ficarão guardadas na memória.

Agradeço a minha orientadora Fernanda Irene Bombonato pela dedicação empenhada nesse trabalho, pelas diversas conversas e aprendizado passado nesses anos. Obrigado pela paciência, críticas e conselhos que foi de grande importância para concluir este trabalho. Valeu Fernanda!

Aos professores Luiz Fernando da Silva Jr. (*in memoriam*) (USP-SP) e Marcone Augusto Leal de Oliveira (DP-UFJF), no auxílio das análises efetuadas e pela disposição em ajudar na realização deste trabalho.

A professora Mara Rubia Costa Couri sempre disposta e muito atenciosa nas conversas do lab.

A doutoranda Rafaela de Souza Martins pela amizade e pela ajuda nesses anos.

Aos amigos de laboratório Gabriela, Karine, Camille, Juliana, Tayrine, Letícia, Maria Eduarda, Wiliam, Fabio Balbino, Fabio Fernandes e Filipe, pela ótima convivência, pelos momentos de descontração na hora do café e também sempre dispostos a ajudar.

Não posso deixar de agradecer a minha família e meus amigos, pois eles são um fator vital nessa conquista. Principalmente a minha mãe Rita, por todo carinho e educação que me foi fornecida. Meu pai Marçal, sempre me apoiando nas minhas decisões. Meu irmão Ariel que tanto me ensina.

Ao programa de Pós-Graduação em Química da UFJF, à FAPEMIG pelo apoio financeiro e a CAPES pela bolsa concedida.

“Diante da vastidão do tempo e da imensidão do universo, é um imenso prazer para mim dividir um planeta e uma época com você.”

(Carl Sagan)

Apresentação

Esta Tese apresenta os resultados obtidos na avaliação da capacidade catalítica de amino catalisadores, líquidos iônicos e compostos moleculares, em reações de formação de ligação carbono-carbono (Reação de Morita-Baylis-Hillman, Reação Aldólica e Reação de Michael).

Neste sentido, no item “Introdução” foi abordado aspectos relacionados à organocatálise e líquidos iônicos. O item “Resultados e Discussão” foi dividido em duas grandes partes: Preparação dos amino catalisadores e utilização dos amino catalisadores preparados nas reações de formação de ligação C-C. Cada tipo de reação (Reação de Morita-Baylis-Hillman, Reação Aldólica e Reação de Michael) foi discutida em um capítulo separado, sendo que em cada capítulo foi feita uma breve introdução destacando os resultados descritos na literatura em que foram utilizados aminoácidos e/ou líquidos iônicos derivados de aminoácidos como catalisadores.

Por fim, será apresentado o capítulo “Conclusão”, onde foi feita uma conclusão única de todo o trabalho. A “Parte experimental” e os dados espectroscópicos foram organizados de forma cronológica, ou seja, na ordem numérica em que os compostos aparecem no texto.

RESUMO

Este trabalho descreve a preparação de líquidos iônicos e de compostos moleculares derivados do glicerol, do *D*-manitol e de aminoácidos naturais, que serão utilizados como amino catalisadores. Foram preparados dois líquidos iônicos derivados do aminoácido *L*-histidina e do glicerol, os quais foram empregados, juntamente com seus análogos (derivados da *L*-valina, *L*-leucina, *L*-prolina e da *L*-tirosina) como catalisadores em reações de formação de ligação carbono-carbono. Para facilitar a discussão, os catalisadores foram classificados em três grupos em função da natureza da amina presente no resíduo de aminoácido: Grupo a: aminas primárias: líquidos iônicos derivados da *L*-valina, *L*-leucina e *L*-tirosina; Grupo b: aminas secundárias: líquidos iônicos derivados da *L*-prolina e Grupo c: líquidos iônicos derivados da *L*-histidina que contém uma amina primária e um anel imidazólico.

As reações de formação carbono-carbono selecionadas para este estudo foram as reações de Morita-Baylis-Hillman, reação aldólica e reação de Michael. Estas reações foram escolhidas por já serem utilizadas como “modelo” no desenvolvimento de amino catalisadores e por possuírem a caracterização espectroscópica de seus produtos bem descrita na literatura. Foram avaliados parâmetros como a capacidade catalítica do catalisador, enantio e diastereosseletividade dos produtos formados, a necessidade ou não de se utilizar outros compostos como aditivos e por fim, o número de ciclos que o catalisador permanece ativo.

A reação de Morita-Baylis-Hillman foi realizada entre a metil vinil cetona e o *p*-nitrobenzaldeído. Todos os líquidos iônicos foram capazes de catalisar a reação. No entanto, as reações onde foram empregados líquidos iônicos derivados de aminas primárias só ocorreram na presença de imidazol, utilizado como aditivo. Não há outro relato na literatura de reações de Morita-Baylis-Hillman catalisadas por aminas primárias.

Os adutos de Morita-Baylis-Hillman foram obtidos em rendimentos que variaram de 26 a 89% e na forma de mistura racêmica. Os melhores resultados foram obtidos quando os líquidos iônicos derivados da *L*-histidina foram empregados como catalisadores. A melhor condição reacional foi utilizada na reação da metil vinil cetona e diferentes aldeídos substituídos. Somado a isto, foi investigado, por espectrometria de

massas acoplada à eletroforese capilar, o mecanismo de reação quando os líquidos iônicos derivados da *L*-histidina foram utilizados como catalisador.

A reação aldólica foi realizada entre a ciclohexanona e o *p*-nitrobenzaldeído. Novamente, todos os líquidos iônicos foram capazes de catalisar a reação. No entanto, os melhores resultados foram obtidos quando os líquidos iônicos derivado da *L*-prolina foram utilizados como catalisadores. Nesta condição, o produto de adição aldólica foi obtido com 92% de rendimento, razão diastereoisomérica de 1:4 (*syn:anti*) e excesso enantiomérico de 28:85% (*syn:anti*).

A reação de Michael foi realizada entre a ciclohexanona, ou propanona, e o β -nitroestireno. Nesta reação, apenas os líquidos iônicos derivados da *L*-prolina foram capazes de catalisar a reação. O aduto de Michael foi obtido com bom rendimento na razão diastereoisomérica de 19:1 (*syn:anti*).

Palavras-chave: Líquido iônico. Amino catalisador. Reação de Morita-Baylis-Hillman. Reação aldólica. Reação de Michael. Glicerol. Aminoácido.

ABSTRACT

This work describes the attempt to prepare amino molecular catalysts from glycerol or *D*-mannitol and from natural amino acids. In addition, two ionic liquids derived from the amino acid *L*-histidine and glycerol were prepared, which were used together with their analogous (derivatives of *L*-valine, *L*-leucine, *L*-proline and *L*-tyrosine) as catalysts in reactions of carbon-carbon bond formation. To facilitate the discussion the catalysts were classified into three groups according to the nature of the amine present in the amino acid residue: Group a: primary amines: ionic liquids derived from *L*-valine, *L*-leucine and *L*-tyrosine; Group b: secondary amines: ionic liquids derived from *L*-proline and Group c: ionic liquids derived from *L*-histidine containing a primary amine and an imidazole ring.

The carbon-carbon bond formation reactions selected for this study were the Morita-Baylis-Hillman reactions, aldol reaction and Michael reaction. These reactions were chosen because they are already used as a "model" in the development of amino-catalysts and because they have the spectroscopic characterization of their products well described in the literature. Parameters such as the catalytic capacity of the catalyst, enantio and diastereoselectivity of the products formed, the need to use other compounds as additives and finally, by how many catalytic cycles the catalyst would remain active.

The Morita-Baylis-Hillman reaction was performed between methyl vinyl ketone and *p*-nitrobenzaldehyde. All ionic liquids were able to catalyze the reaction. However, the reactions with ionic liquids derived from primary amines only occurred in the presence of imidazole, used as an additive. There is no other report in the literature of Morita-Baylis-Hillman reactions catalyzed by primary amines.

Morita-Baylis-Hillman adducts were obtained in yields ranging from 36 to 89% and as racemic mixture. The best results were obtained when the ionic liquids derived from *L*-histidine were used as catalysts. The best reaction condition was used in the reaction of methyl vinyl ketone and different substituted aldehydes. In addition, the reaction mechanism was investigated by mass spectrometry coupled to capillary electrophoresis when the ionic liquids derived from *L*-histidine were used as catalysts.

The aldol reaction was performed between cyclohexanone and *p*-nitrobenzaldehyde. Again, all ionic liquids were able to catalyze the reaction. However, the best results were obtained when the ionic liquids derived from *L*-proline were used as catalysts. In this condition, the aldol addition product was obtained in 92% yield, diastereoisomeric ratio 1:4 (*syn:anti*) and enantiomeric excess 28:85% (*syn:anti*).

The Michael reaction was performed between cyclohexanone, or propanone, and β -nitrostyrene. In this reaction, only the ionic liquids derived from *L*-proline were able to catalyze the reaction. The Michael adduct was obtained in good yield and diastereoisomeric ratio of 19:1 (*syn:anti*).

Keywords: Ionic liquids. Glycerol. Amino catalyst. Morita-Baylis-Hillman reaction. Aldol reaction. Michael reaction. Glycerol. Amino acids.

Lista de Esquemas

Esquema 1: Modo de ativação via enamina.	21
Esquema 2: Modo de ativação via íon imínio.	21
Esquema 3: Reação de MBH	28
Esquema 4: Reação aldólica.....	28
Esquema 5: Reação de Michael.....	28
Esquema 6: Rota sintética de preparação dos sais de amônio a partir do glicerol.....	30
Esquema 7: Etapas finais da preparação dos LIs 15a e 16a	31
Esquema 8: Preparação do composto 37	33
Esquema 9: Reação de proteção do grupo amina dos aminoácidos L-valina, L-leucina e L-prolina	33
Esquema 10: Reação de esterificação.	34
Esquema 11: Reação de hidrólise do cetal em meio ácido.....	35
Esquema 12: Proposta reacional para preparação do acetonídeo 45	35
Esquema 13: Preparação do acetonídeo quiral (S) 45	36
Esquema 14: Reações de preparação compostos 46a-b , 47a-b , 48 e 49	37
Esquema 15: Reação de desproteção da ligação N-Boc em H ₂ O.	37
Esquema 16: Reação de desproteção da ligação N-Boc.	38
Esquema 17: Reação lateral observada por Aggarwal e colaboradores na reação de MBH realizada em líquido iônico derivado de imidazol.	43
Esquema 18: Reação entre a aminas primárias e a MVK 23	45
Esquema 19: Mecanismo proposto para a reação de MBH catalisada por L-prolina.....	46
Esquema 20: Mecanismo proposto para a reação catalisada pelos LIs 15b , c , d e 16b , c , e	49
Esquema 21: Proposta mecanística para a reação de MBH catalisada pelo LI 15a	51
Esquema 22: Ampliação do estudo da reação de MBH entre a MVK 23 e aldeídos aromáticos 24a-k	57
Esquema 23: Esquema geral para a reação de adição aldólica.	58
Esquema 24: Reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechart.....	59
Esquema 25: Reação aldol direta assimétrica organocatalisada pela L-prolina.	59
Esquema 26: Mecanismo via enamina proposto para a reação aldólica direta assimétrica organocatalisada pela L-prolina.	60
Esquema 27: Reação aldólica utilizando a L-valina como organocatalisador.	61
Esquema 28: Reação aldólica utilizando a L-valina como organocatalisador.	61

Esquema 29: Reação aldólica utilizando [Colina][Pro] como organocatalisador.	62
Esquema 30: Reação aldólica utilizando [EMIm][Pro] como organocatalisador.	62
Esquema 31: Modos de aproximação entre o benzaldeído e a enamina na reação aldólica catalisada pela <i>L</i> -prolina.	65
Esquema 32: Mecanismo da reação de Michael.	73
Esquema 33: Modos de ativação da reação de Michael.	74
Esquema 34: Reação de Michael utilizando derivados de aminoácidos como organocatalisador.	76

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Amina primária e os tipos de interações via imínio e enamina.	22
Figura 2: Principais amino catalisadores quirais contendo aminas primárias.	23
Figura 3: Exemplos de líquidos iônicos funcionalizados.	24
Figura 4: Exemplos de LIs derivados de aminoácidos	25
Figura 5: LIs derivados da <i>L</i> -histidina.	26
Figura 6: Amino catalisadores quirais propostos.	27
Figura 7: LIs previamente utilizados como catalisador nas reações de formação de ligação carbono-carbono	28
Figura 8: Catalisadores mais utilizados em reações de MBH.	39
Figura 9: Reação de Morita-Baylis-Hillman.	40
Figura 10: Mecanismo geral para a reação de MBH catalisada por aminas terciárias.	40
Figura 11: Propostas mecanísticas para a abstração do hidrogênio α na reação de MBH.	41
Figura 12: Mecanismo da reação de MBH catalisado pela <i>L</i> -prolina.	42
Figura 13: Líquidos iônicos utilizados como catalisador na reação de MBH entre a MVK 23 e o <i>p</i> -nitrobenzaldeído 24a	44
Figura 14: Espectro de massas obtido após 15 minutos de reação entre a MVK 23 e o <i>p</i> -nitrobenzaldeído 24a catalisada pelo LI 15a	52
Figura 15: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da reação entre MVK 23 e o LI 15a	53
Figura 16: Monitoramento da reação de MBH por RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz).	54
Figura 17: Espectros de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) após a reciclagem do LI 15a	56
Figura 18: Cromatograma da mistura racêmica 27a (<i>anti</i>) e 27b (<i>syn</i>).	71
Figura 19: Cromatograma dos compostos 27a (<i>anti</i>) e 27b (<i>syn</i>) (Entrada 6, Tabela 6).	71
Figura 20: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) do bruto reacional para determinação da <i>r.d.</i> dos compostos 27a e 27b	72
Figura 21: Exemplos de LIs utilizados como catalisadores em reações de Michael contendo anel pirrolidínico.	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados espectro de massas dos LIs 15a e 16a	32
Tabela 2: Otimização da reação de MBH entre a MVK 23 e o <i>p</i> -nitrobenzaldeído 24a catalisada pelos LIs 15a-e e 16a-e ^(a)	47
Tabela 3: Reciclagem do catalisador 15a na reação de MBH entre o <i>p</i> -nitro benzaldeído 24a e a MVK 23	55
Tabela 4: Otimização do solvente para a reação aldol utilizando o LI 15b	64
Tabela 5: Otimização do LI para a reação aldol.	67
Tabela 6: Otimização dos LIs na reação aldol sem solvente.	68
Tabela 7: Otimização da reação aldol utilizando aditivos.....	69
Tabela 8: Reação entre a cicloexanona 26 e o trans- β -nitroestireno 29 catalisada por LI.	77
Tabela 9: Otimização da Reação de Michael.	79

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AAIL	Líquidos iônicos de aminoácidos
AcOEt	Acetato de etila
APTS	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
Boc	<i>tert</i> -butilcarbonil
CCD	Cromatografia camada delgada
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CH ₂ O	Formaldeído
COSY	Correlation spectroscopy
δ	Deslocamento químico
DCC	<i>N,N'</i> -Diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DABCO	1,4-diazobicyclo[2.2.2]octano
DFT	Density Functional Theory
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMPU	Dimetilpropilenourea
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-D ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
<i>dr</i>	Excesso diastereoisomérico
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
DTG	Termogravimetria derivada
D ₂ O	Água deuterada
<i>e.e.</i>	Excesso enantiomérico
EMIM	1-etil-3-metilimidazol
ESI-MS	espectrometria de massas com ionização por eletrospray
EtI	Iodeto de etila
Et ₃ N	Trietilamina
EtOH	Etanol
Eq.	Equivalente
HOMO	Orbital molecular ocupado de mais alta energia
Hz	Hertz

IV	Espectroscopia realizada na Região do Infravermelho
<i>i</i> -PrOH	Álcool isopropílico
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LDI-EM	laser desorption ionization
LIs	Líquidos Iônicos
LUMO	Orbital molecular desocupado de mais baixa energia
MBH	Morita-Baylis-Hillman
MeCN	Acetonitrila
MeOH	Metanol
MVK	Metil vinil cetona
NR	Não reagiu
PPh ₃	Trifenilfosfina
RMN- ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN- ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono
t.a.	Temperatura ambiente
T _{dec}	Temperatura de decomposição
T _f	Temperatura de fusão
T _g	Transição vítrea
TG	Termogravimetria
TSILs	Líquidos iônicos funcionalizados
TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
UV	Espectroscopia realizada na região do ultravioleta

Sumário

Apresentação	6
1. Introdução	19
1.1. Organocatálise.....	19
1.2. Amino catálise.....	20
1.3. Líquidos iônicos funcionalizados	23
2. Objetivos	26
2.1. Objetivo geral.....	26
2.2. Objetivos específicos	26
3. Resultados e discussão	29
3.1. Preparação dos catalisadores	29
3.1.1. Líquidos iônicos derivados do <i>L</i> -valinato, <i>L</i> -leucinato, <i>L</i> -prolinato e <i>L</i> -tirosinato .	29
3.1.2. Preparação dos líquidos iônicos 15a e 16a derivados do <i>L</i> -histidinato	30
3.1.3. Preparação dos amino catalisadores.....	32
3.2. Estudo da viabilidade catalítica dos LIs 15a-e e 16a-e	39
3.2.1. Estudo da viabilidade catalítica dos LIs 15a-e e 16a-e em reações de Morita-Baylis-Hillman (MBH).....	39
3.2.1.1. Uma breve revisão sobre as reações de MBH	39
3.2.2. Estudo da viabilidade catalítica dos LIs 15b-e e 16b-e em reações de adição aldólica.....	58
3.2.2.1. Breve introdução sobre a utilização de amino catalisadores em reações aldólicas.....	58
3.2.2.2. Resultados obtidos na aplicação dos LIs 15b-e e 16b-e em reações de adição aldólica.....	63
3.2.3. Estudo da viabilidade catalítica dos LIs 15b-e em reações de adição de Michael.....	73
3.2.3.1. Breve introdução sobre a utilização de amino catalisadores em reações de adição de Michael	73
3.2.3.2. Resultados obtidos na aplicação dos LIs 15b-e em reações de adição de Michael.....	77
4. Conclusão	80
Referências	83
Apêndice 1. Parte experimental	93
• Materiais e métodos.....	93
• Procedimento de preparação dos LIs derivado da <i>L</i> -histidina 15a e 16a	94
• Dados espectroscópicos dos sais 33 e 34 e dos líquidos iônicos 15b-e e 16b-e	96

• Procedimento de preparação dos boc-aminoácidos	101
• Preparação do (\pm)-2,2-dimetil-4-metanol-1,3-dioxolano (37)	103
• Procedimento de preparação do (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-1,2-bis((<i>R</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etano-1,2-diol (43)	104
• Procedimento de preparação do (<i>S</i>)-2,2-dimetil-4-metanol-1,3-dioxolano (45)	105
• Procedimento de preparação dos ésteres quirais 46a-b e 48	106
• Procedimento de preparação dos compostos 47a-b e 49 (reação de desproteção do cetal).....	109
• Procedimento geral da reação de Morita-Baylis-Hillman.....	111
• Procedimento de reciclagem do LI 15a na reação de MBH	117
• Estudo do mecanismo da reação MBH através de espectrometria de massas.....	117
• Procedimento geral da reação de adição aldólica.....	118
• Procedimento geral da reação de Michael	120
Apêndice 2. Dados espectroscópicos	122

1. Introdução

1.1. Organocatálise

A necessidade de desenvolver métodos seletivos na síntese orgânica para preparar compostos enantiomericamente enriquecidos, demandados pelas indústrias farmacêuticas, agrícola, química fina, flavorizantes, perfumaria e afins, vêm crescendo a cada ano, uma vez que cada estereoisômero pode apresentar características biológicas diferentes (ALEMAN & CABRERA, 2012; SHAIK, 2014).

A partir do ano 2000, mais especificamente após a publicação dos trabalhos desenvolvidos por List, Lerner e Barbas (LIST *et al.*, 2000) e MacMillan (AHRENDT *et al.*, 2000), moléculas orgânicas passaram a ter suas propriedades catalíticas mais intensamente estudadas e o termo “organocatálise” passou a ser utilizado na literatura.

Neste sentido, a organocatálise pode ser definida como um processo, onde moléculas orgânicas de baixo peso molecular (compostas normalmente por C, H, O, N, S e P), catalisam reações orgânicas, através da adição de quantidades sub-estequiométricas, sem necessitar da presença de qualquer traço de metal (LIST & SEAYAD, 2005; MACMILLAN, 2008; AMARANTE & COELHO, 2009). Este tipo de catálise é considerado uma área complementar às áreas de catálise metálica e biocatálise, destacando-se destas duas devido as propriedades físico-química destes catalisadores como, por exemplo, a alta solubilidade em solventes orgânicos convencionais, excelente estabilidade térmica, baixa toxicidade e estabilidade ao oxigênio e umidade (BERKESSEL & GROGER, 2005; MACMILLAN, 2008).

Os organocatalisadores mais utilizados, e por consequência os mais descritos na literatura, são provenientes de fontes naturais como, por exemplo, aminoácidos, carboidratos e alcalóides. Estas classes de compostos orgânicos podem ser facilmente isoladas em sua forma estereoisomericamente pura, podendo assim, dependendo da reação orgânica, transferir a quiralidade, quando utilizados como catalisadores. Outra vantagem é a possibilidade de se modificar quimicamente as estruturas destes compostos e, por consequência, aumentar a eficiência catalítica do catalisador e a estereosseletividade do produto formado durante a reação (PENG & SHAO, 2008).

Os organocatalisadores podem ser classificados em quatro grupos distintos: ácidos de Lewis, bases de Lewis, ácidos de Brønsted e bases de Brønsted, possuindo dois modos de ativação, quando analisamos o tipo de ligação química formada entre o catalisador e o substrato: as ligações químicas formadas podem ser covalentes ou não covalentes (LIST & SEAYAD, 2005).

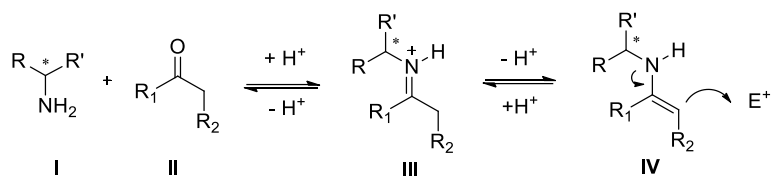
Uma vez que o campo da organocatálise é bem vasto, devido ao grande número de moléculas orgânicas que podem agir como catalisadores, nesta introdução vamos revisar os trabalhos descritos na literatura que utilizam apenas aminas e/ou aminoácidos como catalisadores por serem alvo de interesse deste trabalho. Na literatura, esta sub-área da organocatálise é conhecida como amino catálise.

1.2. Amino catálise

Os amino catalisadores representam uma das classes de organocatalisadores, em que uma amina (primária, secundária ou terciária) atua como o catalisador e pode mediar um grande número de reações orgânicas como, por exemplo, reação de adição aldólica, Mannich, Michael, Diels-Alder e 1,3-dipolares, entre outras, através de dois modos de ativação: catálise via formação de enamina (Esquema 1) ou via formação de íon imínio (Esquema 2) (PENG & SHAO, 2008; TSOGOEVA & WEI, 2006; XU & LU, 2008; XU & LUO, 2009).

Nas reações catalisadas via formação de enamina, um composto carbonílico **II** reage com o catalisador **I**, através de uma adição nucleofílica, formando o íon imínio **III**. Um equilíbrio imina-enamina pode ser estabelecido, através da abstração do hidrogênio ligado ao carbono α . Na ativação via enamina, a transformação de um grupo carbonila em um intermediário enamina **IV**, aumenta a energia do HOMO da reação formando uma espécie nucleofílica (rica em elétrons), facilitando sua reação com um eletrófilo como, por exemplo, um outro composto carbonílico, dando origem assim a uma nova ligação carbono-carbono ou carbono-heteroátomo dependendo da estrutura do substrato (Esquema 1) (MACMILLAN, 2008). Cabe destacar que neste modo de ativação ocorre a formação de uma ligação covalente entre o catalisador e o substrato.

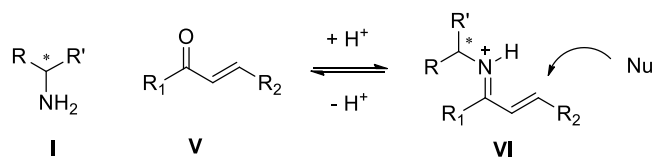
Esquema 1: Modo de ativação via enamina.



Fonte: ADAPTADO DE MACMILLAN, 2008.

A catálise via íon imínio (Esquema 2) ocorre através de adição nucleofílica de uma amina **I** a um composto carbonílico α,β -insaturado **V** (cetonas ou aldeídos). A transformação do carbono carbonílico em um íon imínio **VI**, diminui a energia do LUMO da reação formando uma espécie eletrofílica (pobre em elétrons), aumentando sua suscetibilidade a ataques nucleofílicos. Este íon, por sua vez, sofre o ataque de diferentes nucleófilos na posição β . A natureza da ligação química formada, carbono-carbono ou carbono-heteroátomo, depende da estrutura do nucleófilo empregado na reação (MACMILLAN, 2008). Novamente, cabe destacar que neste modo de ativação ocorre a formação de uma ligação covalente entre o catalisador e o substrato.

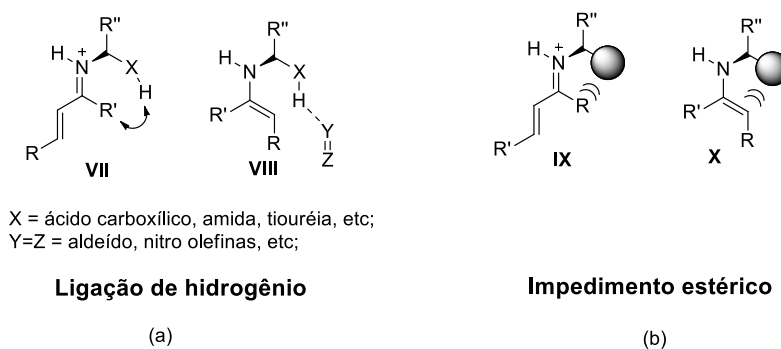
Esquema 2: Modo de ativação via íon imínio.



Fonte: ADAPTADO DE MACMILLAN, 2008.

A estereosseletividade do produto formado na reação amina catalisada é fortemente influenciada por dois tipos de interações intramoleculares: ligações de hidrogênio e/ou impedimento estérico (Figura 1). As interações do tipo ligações de hidrogênio **VII** e **VIII** (Figura 1 (a)) são responsáveis pela seletividade nos casos em que o eletrófilo possua heteroátomos eletronegativos que atuam como receptores de ligação de hidrogênio. Por sua vez, o impedimento estérico atua através da presença de grupos volumosos, presentes nas aminas que forem utilizadas como catalisador **IX** e **X**, que bloqueiam uma das faces do intermediário reacional originando a seletividade da reação (Figura 1 (b)). Estes efeitos são potencializados quando se utilizam como catalisadores aminas quirais capazes de serem doadoras de ligação de hidrogênio e que possuam grupos volumosos em sua estrutura (MACMILLAN, 2008; XU *et al.*, 2009).

Figura 1: Amina primária e os tipos de interações via imínio e enamina.

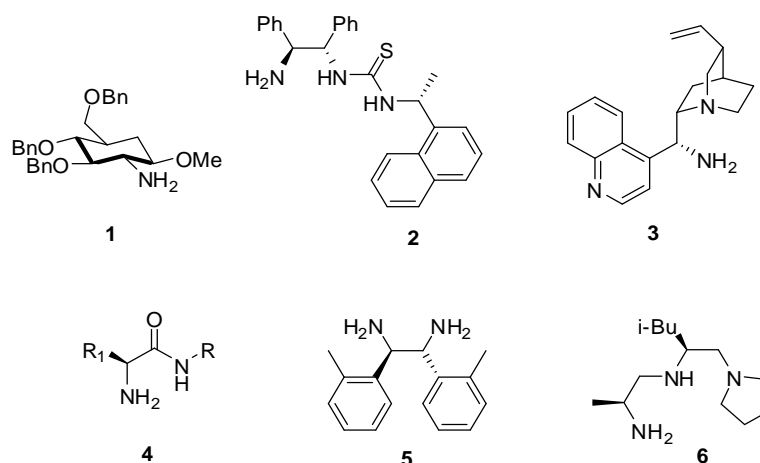


Fonte: ADAPTADO DE XU *et al.*, 2009.

Dentre os principais amino catalisadores quirais encontrados na literatura, as aminas secundárias quirais como, por exemplo, o aminoácido *L*-prolina e seus derivados, são provavelmente as mais utilizadas (LIST, 2006). Por outro lado, as aminas primárias quirais são negligenciadas, pois dependendo da estrutura do composto carbonílico, um equilíbrio desfavorável da forma imina-enamina pode ser estabelecido (BASSAN *et al.*, 2005; PENG & SHAO, 2008).

No entanto, pode-se observar um crescente interesse na utilização de aminas primárias quirais como catalisadores, principalmente em reações de Michael, aldólicas, Mannich, alquilação de Friedel-Crafts e Diels-Alder (XU *et al.*, 2009; PENG & SHAO, 2008; TSOGOEVA & WEI, 2006; XU *et al.*, 2006; CHEN *et al.*, 2007; AMEDJKOUH, 2005; CÓRDOVA *et al.*, 2005; LI *et al.*, 2013; WU *et al.*, 2009; AGARWAL & PEDDINTI, 2011). Dentre os principais amino catalisadores quirais, contendo uma amina primária livre, utilizados nas reações citadas acima, podemos destacar os derivados de carboidrato **1**, derivados de tiouréia-amina **2**, de cinchona **3**, de aminoácidos **4**, de diaminas **5**, de triaminas **6**, entre outros (Figura 2) (PENG & SHAO, 2008; XU *et al.*, 2009).

Figura 2: Principais amino catalisadores quirais contendo aminas primárias.



Fonte: ADAPTADO DE PENG & SHAO, 2008; XU *et al.*, 2009.

No geral, os aminos catalisadores podem ser recuperados ao final da reação através de separação cromatográfica. No entanto, na grande maioria dos casos os catalisadores são descartados ao final da reação por causa dessa etapa adicional de purificação dos amino catalisador.

Considerando o exposto acima, a síntese de novos amino catalisadores derivados de aminas primárias vem cada vez mais se tornando objeto de pesquisa de vários grupos ao redor do mundo (XU *et al.*, 2009). Somado a isto, a área de organocatálise no geral vem vislumbrando a possibilidade do desenvolvimento de catalisadores ancorados, física ou quimicamente, a outros compostos, de modo a facilitar a recuperação e/ ou reuso do catalisador de forma simples, devido a sua fácil recuperação por extração ou filtração.

Neste sentido, discutiremos a seguir exemplos da literatura onde amino catalisadores são preparados na forma de seus líquidos iônicos, considerada uma forma de ancoramento.

1.3. Líquidos iônicos funcionalizados

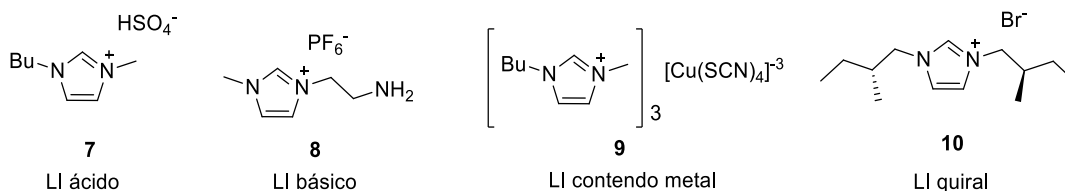
Líquidos Iônicos (LIs) são substâncias exclusivamente compostas por íons, com um cátion orgânico e um ânion orgânico ou inorgânico, cujo ponto de fusão é a temperatura de ebulição da água pura (HAPIOT & LAGROST, 2008). Dentre as

propriedades físico-químicas destes compostos podemos destacar a ampla estabilidade térmica, serem líquidos a temperatura ambiente ou perto disso, baixa pressão de vapor e a não inflamabilidade (WASSERCHEID & WELTON, 2008). Historicamente, este tipo de composto era utilizado como eletrólitos em baterias, no entanto, nas últimas décadas, uma de suas principais utilizações é como solvente verde em reações químicas (HURLEY, 1948; WASSERCHEID & STARK, 2010).

Atualmente, uma nova classe de LIs vem ganhando destaque no campo da química, são os chamados “Task-Specific Ionic Liquids” (TSILs), ou seja, líquidos iônicos funcionalizados. Estes compostos possuem grupos funcionais ligados covalentemente ao cátion, ou ao ânion, e possuem aplicações específicas dependendo do grupo funcional presente em sua estrutura (LEE, 2006; GIERNOTH, 2010; YUE *et al.*, 2011).

De acordo com o grupo funcional presente nestes líquidos iônicos funcionalizados (Figura 3), estes podem ser subdivididos em diversos tipos como, por exemplo, LIs contendo sítios ácidos **7**, LIs contendo sítios básicos **8**, LIs contendo elementos metálicos **9**, LIs contendo centros quirais **10**, entre outros (OLIVIER-BOURBIGOU *et al.*, 2010; YUE *et al.*, 2011).

Figura 3: Exemplos de líquidos iônicos funcionalizados.



Fonte: ADAPTADO DE YUE *et al.*, 2011.

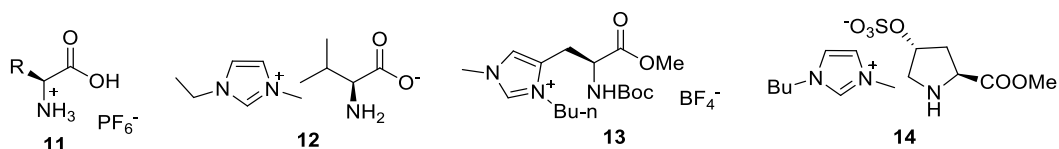
Dentre os diversos tipos de TSILs listados acima, os LIs quirais apresentam grande potencial de aplicação em síntese orgânica (DING, 2005) pois podem ser preparados em sua forma enantiomericamente pura. Somado a isto, este tipo de LI pode ser planejado de modo que um grupo funcional específico atue também como organocatalisador (DE MARIA, 2008; YUE *et al.*, 2011).

Neste cenário, os aminoácidos apresentam uma grande atração para serem utilizados na preparação de LIs quirais, por serem de baixo custo e poderem ser utilizados em sua forma enantiomericamente pura. Outra grande vantagem, é que os LI

derivados de aminoácidos geralmente são mais solúveis em solventes orgânicos quando comparados com os aminoácidos puros. Nas publicações descritas a partir de 2005, os líquidos iônicos derivados de aminoácidos passaram a ser chamados de “Amino Acid Ionic Liquids” (AAILs), termo este cunhado por Fukumoto e colaboradores (FUKUMOTO *et al.*, 2005).

Os aminoácidos podem ser utilizados na preparação de LIs, sem nenhuma modificação estrutural, tanto na forma de cátion **11** quanto na forma de ânion **12** (TAO *et al.*, 2006, OHNO & FUKUMOTO, 2007), ou mesmo após terem sofrido modificações estruturais **13** e **14** (Figura 4) (BRÉGEON *et al.*, 2008; GAUCHOT *et al.*, 2012).

Figura 4: Exemplos de LIs derivados de aminoácidos



Fonte: ADAPTADO DE OHNO & FUKUMOTO, 2007, GAUCHOT *et al.*, 2012, TAO *et al.*, 2006, BRÉGEON *et al.*, 2008.

Atualmente é possível encontrar na literatura trabalhos que descrevem a utilização de LIs quirais ou LIs derivados de aminoácidos que atuam como amino catalisador em diversos tipos de reações orgânicas como, por exemplo: reações aldólicas (LARIONOVA *et al.*, 2011; QIAN *et al.*, 2010), Claisen-Schmidt (YANG *et al.*, 2007), Mannich (ZHENG *et al.*, 2010), adição de Michael (QIAN *et al.*, 2008; GAUCHOT *et al.*, 2012), Aza-Michael (MORIMOTO *et al.*, 2013), Diels-Alder (ZHENG *et al.*, 2010), Morita-Baylis-Hillman (MI *et al.*, 2006).

A seguir, será descrito neste trabalho os resultados obtidos na utilização de líquidos iônicos derivados de aminoácidos como amino catalisadores em reações de formação de ligação carbono-carbono, tais como as reações de Morita-Baylis-Hillman (MBH), reação aldólica e reação de Michael. Estas reações serão estudadas nesse trabalho porque são reações “modelo” no desenvolvimento de metodologias que utilizam amino catalisadores e serão abordadas com mais detalhes na discussão dos resultados nas páginas 40, 59 e 74.

2. Objetivos

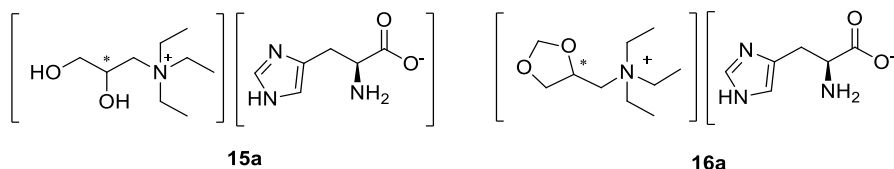
2.1. Objetivo geral

O presente trabalho teve por objetivo a preparação de amino catalisadores derivados de aminoácidos naturais e do glicerol e sua utilização em reações de formação de ligação carbono-carbono.

2.2. Objetivos específicos

- Preparar os líquidos iônicos **15a** e **16a** derivados do aminoácido *L*-histidina (Figura 5), utilizando metodologia previamente desenvolvida em nosso grupo de pesquisa (PEREIRA, 2013).

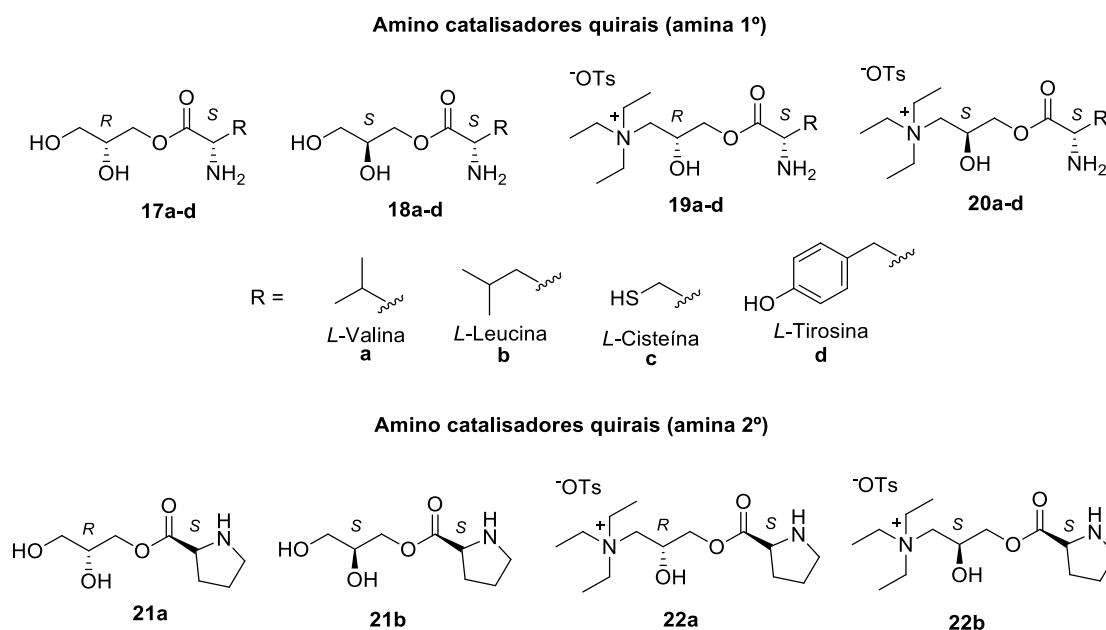
Figura 5: LIs derivados da *L*-histidina.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

- Utilizar os aminoácidos *L*-valina, *L*-leucina, *L*-tirosina, *L*-cisteína e *L*-prolina e o glicerol, comercialmente disponíveis, na preparação dos amino catalisadores **17a-d**, **18a-d**, **19a-d**, **20a-d**, **21a-b** e **22a-b** (Figura 6). Estes compostos contêm em sua estrutura sítios, -NH, -OH e -NH₂, capazes de atuarem como doadores e aceptores de ligação de hidrogênio, além da possibilidade dos grupos amino atuarem como amino catalisadores.

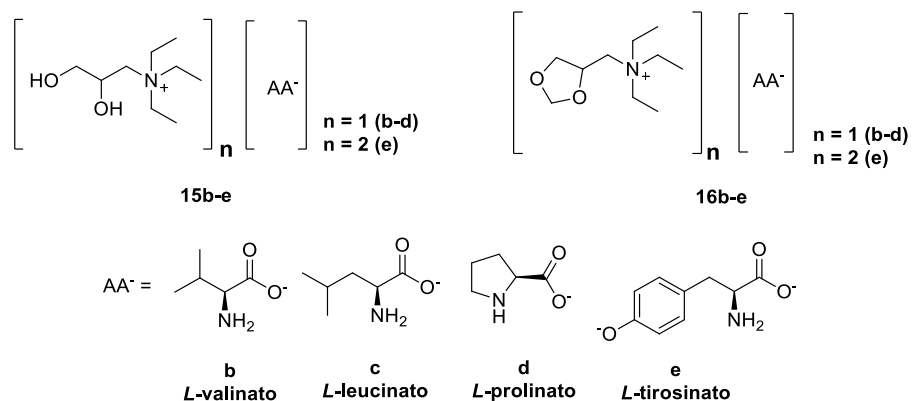
Figura 6: Amino catalisadores quirais propostos.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

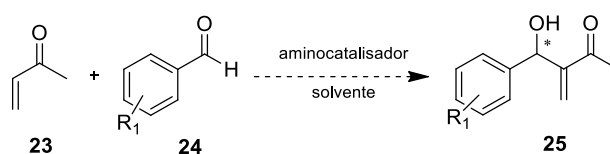
- Estudar a viabilidade da aplicação dos líquidos iônicos preparados **15b-e** e **16b-e** preparados previamente pelo nosso grupo de pesquisa (Figura 7) e dos propostos (Figura 5) como amino catalisadores na reação de Morita-Baylis-Hillman entre a metil vinil cetona **23** (MVK) e aldeídos aromáticos **24** (Esquema 3), na reação aldólica entre a ciclohexanona **26** e aldeídos aromáticos **24** (Esquema 4), e na reação de Michael entre a ciclohexanona **26** ou propanona **28** e o *trans*- β -nitroestireno **29** (Esquema 5). Será avaliado tanto a capacidade catalítica do catalisador (aumento de velocidade da reação) quanto a indução na estereosseletividade dos produtos formados. Essas reações foram selecionadas para o estudo por serem descritas na literatura como reações “modelo” no desenvolvimento de novos amino catalisadores e por possuírem as caracterizações espectroscópicas de seus produtos bem descritas na literatura (MASE *et al.*, 2006; VASBINDER *et al.*, 2006).

Figura 7: LIs previamente utilizados como catalisador nas reações de formação de ligação carbono-carbono



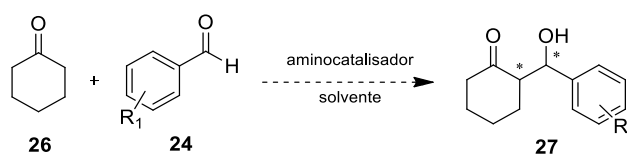
Fonte : ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Esquema 3: Reação de MBH



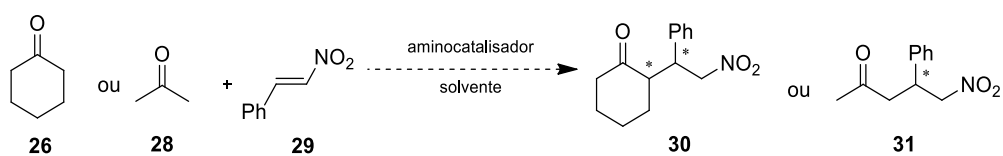
Fonte : ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Esquema 4: Reação aldólica.



Fonte : ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Esquema 5: Reação de Michael.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

3. Resultados e discussão

3.1. Preparação dos catalisadores

3.1.1. Líquidos iônicos derivados do *L*-valinato, *L*-leucinato, *L*-prolinato e *L*-tirosinato

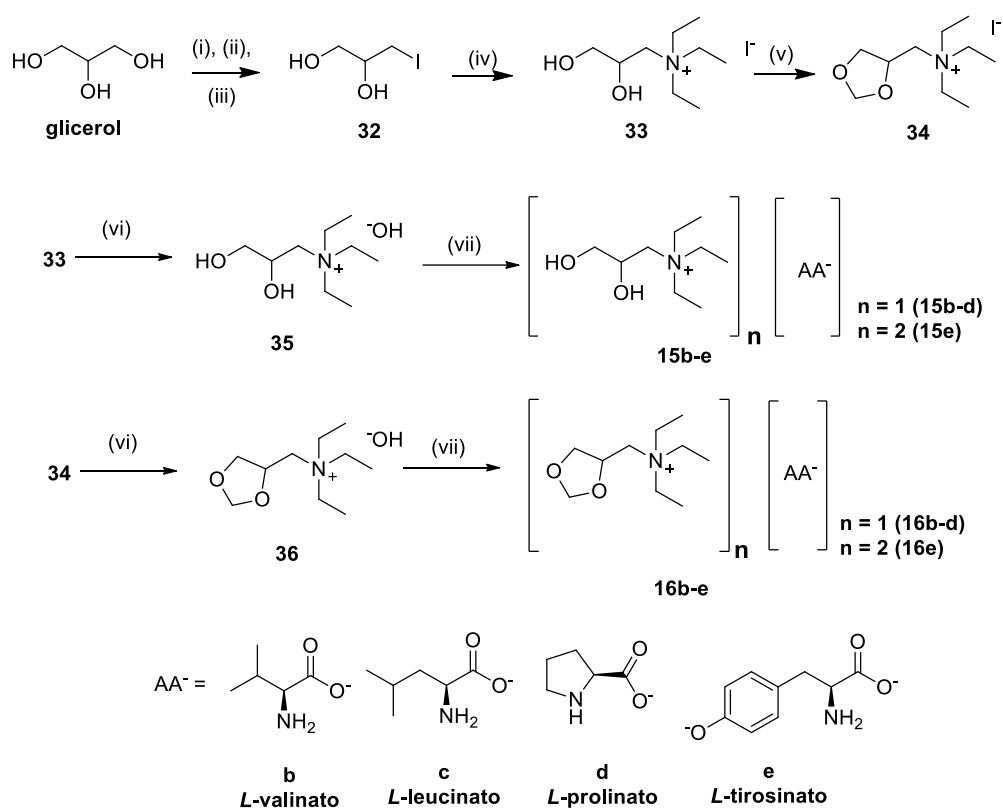
Os líquidos iônicos derivados do *L*-valinato, *L*-leucinato, *L*-prolinato e *L*-tirosinato (**15b-e** e **16b-e**) tiveram suas preparações otimizadas durante o meu trabalho de mestrado (PEREIRA, 2013) desenvolvido sob orientação da Profa. Dra. Fernanda Irene Bombonato. A sequência reacional utilizada para a obtenção destes compostos está mostrada no Esquema 6.

Para a obtenção dos líquidos iônicos, inicialmente foi realizada a síntese dos sais de amônio quaternário **33** e **34** em quatro ou cinco etapas, respectivamente, a partir do glicerol. Os intermediários **33** e **34** já são descritos na literatura (BECKETT *et al.*, 2008; TRIGGLE & BELLEAU, 1962) e a caracterização espectroscópica encontra-se descrita no trabalho realizado pelo nosso grupo de pesquisa (PEREIRA *et al.*, 2018). Em seguida, os sais **33** e **34** foram submetidos a uma metátese aniônica, a qual foi mediada utilizando Amberlist A-26 OH, sendo o iodeto substituído por um íon hidróxido. Os sais de hidróxido de amônio quaternário (**35** e **36**) foram reagidos imediatamente com aminoácidos naturais, *L*-valina, *L*-leucina, *L*-prolina e *L*-tirosina, resultando nos LIs **15b-e** e **16b-e** (Esquema 6).

Os LIs **15b-e** e **16b-e**, são óleos viscosos, incolores ou amarelo pálido, e higroscópicos à temperatura ambiente. Possuem solubilidade apreciável em muitos solventes polares próticos e apróticos, tais como H₂O, MeCN, DMSO, DMF, THF, MeOH e CHCl₃, quando comparados com aminoácidos puros, e são insolúveis em AcOEt, Et₂O e hexano.

Desta forma, foram preparadas duas séries de LIs com diferentes propriedades químicas. Os LIs **15b-e**, contém hidroxilas livres e são capazes de atuar como doadores e aceptores de ligação de hidrogênio. Por outro lado, os LIs **16b-e** são capazes de atuar apenas como aceptores de ligações de hidrogênio, devido as hidroxilas estarem protegidas na forma de cetal.

Esquema 6: Rota sintética de preparação dos sais de amônio a partir do glicerol.



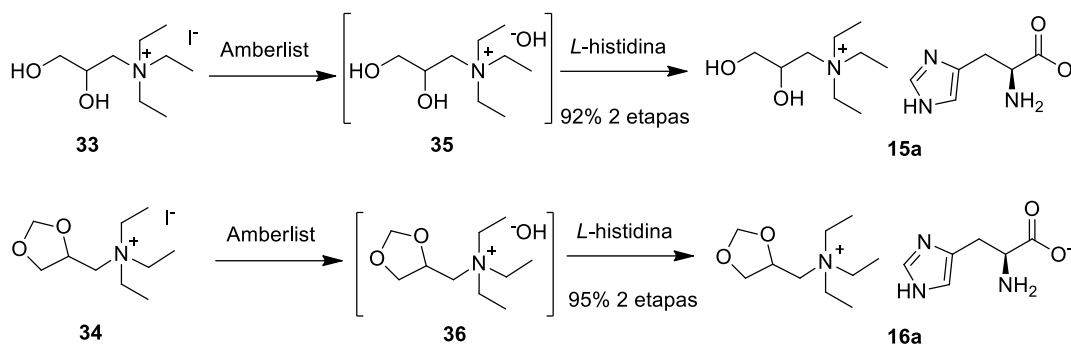
(i) acetona, TsOH, éter de petróleo, Dean-Stark, 32 h, 60 °C, 80%; (ii) PPh₃, I₂, imidazol, tolueno, 2 h, 90 °C, 81%; (iii) HCl 2 M, acetona, 4 h, 50 °C, 63%; (iv) Et₃N, ETOH, 16 h, 60 °C, 75%; (v) CH₂O, TsOH, MeCN, 4 h, 90 °C, 77%; (vi) Amberlist A-26 OH; (vii) *L*-aminoácido, 48 h, t.a. 62%–95%.

Fonte: ADAPTADO DE PEREIRA *et al.*, 2018.

3.1.2. Preparação dos líquidos iônicos **15a** e **16a** derivados do *L*-histidinato

Os LIs **15a** e **16a** foram preparados seguindo a sequência reacional mostrada no Esquema 6. Os líquidos iônicos **15a** e **16a** foram obtidos em 92% e 95% de rendimento, para as duas etapas finais, e não foi necessário realizar nenhuma purificação adicional (Esquema 7).

Esquema 7: Etapas finais da preparação dos LIs **15a** e **16a**.



Fonte : ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Os LIs **15a** e **16a** são óleos incolores de alta viscosidade à temperatura ambiente, são solúveis em solventes polares próticos (H_2O , EtOH, MeOH, *i*-PrOH) e solventes polares apróticos (MeCN, DMSO, DMF, THF, DCM) e insolúveis em solventes apolares (hexano, AcOEt, Et₂O). Esses LIs foram caracterizados por RMN de ¹H, RMN de ¹³C, DEPT-135 e COSY, espectrometria de massas por dessorção a laser (LDI-EM) e análises termogravimétricas (TG e DSC).

A formação dos LIs **15a** e **16a** foi evidenciada pela análise de RMN de ¹³C através da comparação do deslocamento químico do carbono carbonílico da *L*-histidina pura, 174,8 ppm, com o deslocamento químico do carbono carbonílico *L*-histidinato presente nos LIs, 182,4 e 182,0 ppm para os LIs **15a** e **16a**, respectivamente.

A temperatura de decomposição (T_{dec}) dos LIs **15a** e **16a** foi determinada por termogravimetria e termogravimetria derivada (TG e DTG). As amostras foram aquecidas na faixa de 25 à 500 °C sob atmosfera de N₂ e taxa de aquecimento de 10°C/min. A T_{dec} para os LIs **15a** e **16a** foram 210 e 201 °C, respectivamente. A temperatura de decomposição para o LI **15a** foi ligeiramente maior, quando comparada ao LI **16a**, devido à presença de hidroxilas livres, que podem realizar ligações de hidrogênio, aumentando ligeiramente a estabilidade térmica deste composto. Somado a isto, as temperaturas de decomposição observadas para estes dois compostos estão de acordo com dados de temperatura de decomposição descritos na literatura para LIs derivados de sais de amônio quaternário: temperaturas abaixo de 250 °C (KAGIMOTO, 2006; OHNO, 2007). Este fato pode ser explicado devido a possibilidade de ocorrer eliminação do tipo Hoffman favorecida pelo aquecimento à altas temperaturas (RHAMAN *et al.*, 2010).

Os LIs **15a** e **16a** também foram caracterizados por espectrometria de massas de alta resolução por dessorção a laser (LDI-EM) tanto com o equipamento operando no modo positivo quanto no modo negativo. Os picos dos íons moleculares observados no espectro de massas operando no modo positivo indicam a relação massa/carga para os cátions dos LIs **15a** e **16a**. Adicionalmente, com o equipamento operando no modo negativo, observou-se os picos dos íons moleculares no espectro com razão massa/carga referente ao ânion dos LIs **15a** e **16a**. Os resultados das análises estão sumarizados na

Tabela 1. Cabe destacar, que as razões massa/carga observadas possuem boa concordância com as razões massa/carga calculadas.

Tabela 1: Dados espectro de massas dos LIs **15a** e **16a**.

LI	<i>m/z</i> modo (+) (teórico)	<i>m/z</i> modo (+) experimental	<i>m/z</i> modo (-) (teórico)	<i>m/z</i> modo (-) experimental
15a	176,1645	176,1646	154,0622	154,0625
16a	188,1645	188,1647	154,0622	154,0626

Fonte : ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Os LIs **15a-e** e **16a-e** preparados foram utilizados como catalisadores nas reações de formação de ligação carbono-carbono selecionadas. A discussão sobre este tópico será feita mais adiante no texto.

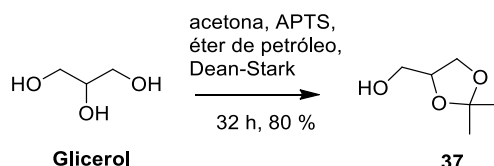
3.1.3. Preparação dos amino catalisadores

Optamos por utilizar duas estratégias sintéticas para a preparação dos amino catalisadores propostos na Figura 5, página 26. Na primeira estratégia foi utilizado o glicerol como material de partida, o que levaria a formação de uma mistura diastereoisomérica dos amino catalisadores almejados os quais poderiam ser separados por cromatografia. Na segunda estratégia, foi utilizado o *D*-Manitol como material de partida, neste caso, os amino catalisadores seriam obtidos na forma de um único enantiômero.

Iniciamos esta parte do trabalho utilizando a primeira estratégia. Neste sentido foi preparado o acetonídeo racêmico **37** (Esquema 8) através da reação do glicerol com

acetona utilizando ácido-*p*-toluenosulfônico (APTS) como catalisador e éter de petróleo como solvente. O meio reacional permaneceu em refluxo por 32 h, sendo o equilíbrio reacional deslocado através da retirada de água, utilizando uma aparelhagem de Dean-Stark. O acetonídeo **37** foi obtido em 80% de rendimento após purificação por destilação a pressão reduzida.

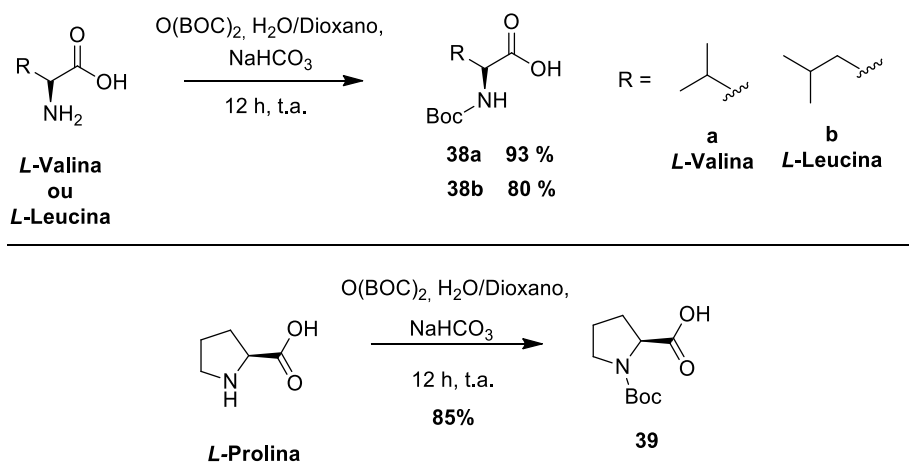
Esquema 8: Preparação do composto **37**.



Fonte: ELABORADO PELO AUTOR.

Em seguida, e para evitar reações laterais, foi necessário realizar a proteção da função amina dos aminoácidos *L*-valina, *L*-Leucina e *L*-prolina (Esquema 9) com o dicarbonato de *diterc*-butila (Boc). Para cada aminoácido, foram utilizados 5 mmol de material de partida, 1,5 eq. de dicarbonato de *diterc*-butila (Boc) e 2 eq. de NaHCO₃ em uma mistura de 20 mL H₂O:dioxano (3:1). Após 12 h de reação à temperatura ambiente foi feito a elaboração do bruto reacional (extração líquido: líquido seguido de secagem da fase orgânica) e em seguida o produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando como fase móvel uma mistura de CH₂Cl₂ e MeOH na proporção de 9:1. Os *N*-Boc-aminoácidos **38a-b** e **39** foram obtidos em 93, 80 e 85% de rendimento, respectivamente.

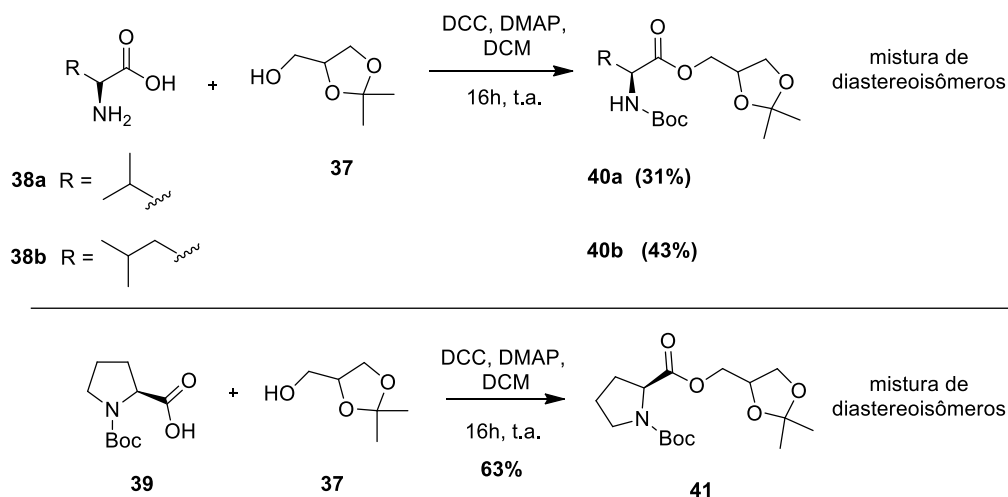
Esquema 9: Reação de proteção do grupo amina dos aminoácidos *L*-valina, *L*-leucina e *L*-prolina



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

De posse do acetonídeo **37** e dos aminoácidos protegidos **38a-b** e **39**, estes foram submetidos à reação de esterificação (Esquema 10) mediada por diciclohexilcarbodiimida (DCC) e na presença de 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Os ésteres formados, **40a-b** e **41**, foram obtidos em rendimentos que variaram de 31 a 63% após purificação.

Esquema 10: Reação de esterificação.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

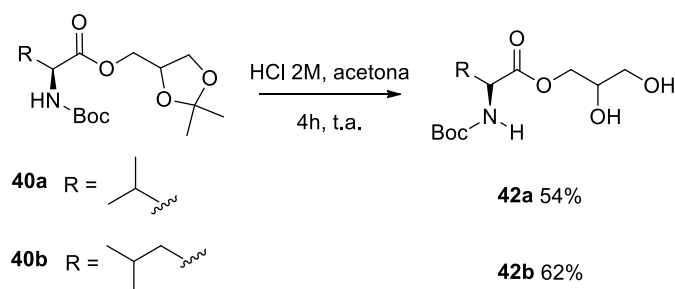
Nesta etapa do trabalho foram realizadas tentativas de separação das misturas de diastereoisômeros, **40a-b** e **41**, utilizando a técnica de cromatografia em coluna tendo sílica gel como fase estacionária. Primeiro foram feitas tentativas utilizando uma mistura de hexano:acetato de etila nas proporções 8:2, 6:4 e 1:1 e acetato de etila puro. Depois foi utilizado uma mistura de DCM:MeOH nas proporções de 9,5:1,5, 9:1 e 8:2 e DCM puro. No entanto, em nenhuma das combinações de solventes utilizadas foi observado a separação dos diastereoisômeros que compunham a mistura.

Como a separação cromatográfica das misturas de diastereoisômeros, Esquema 10, não foi possível utilizando cromatografia em coluna, optamos por fazer a hidrólise do cetel, com o objetivo de alterar a polaridade destes compostos, e tentar separá-los novamente por cromatografia.

A reação de hidrólise foi realizada utilizando HCl 2M e a temperatura ambiente (Esquema 11). Após a obtenção dos dióis **42a-b**, foram feitas tentativas de separação da mistura de diastereoisômeros utilizando cromatografia em coluna tendo sílica gel como fase estacionária. Primeiro foram feitas tentativas utilizando uma mistura de hexano:acetato de etila nas proporções 1:1, 1:2 e 1:3 e acetato de etila puro. Depois foi

utilizado uma mistura de DCM:MeOH nas proporções de 9:1, 8:2 e 7:3. No entanto, novamente, não foi possível observar a separação das misturas de diastereoisômeros em nenhuma mistura de solventes utilizadas como fase móvel. Após purificação dos produtos de hidrólise, os produtos **42a-b** foram obtidos em rendimentos de 62 e 54%, respectivamente.

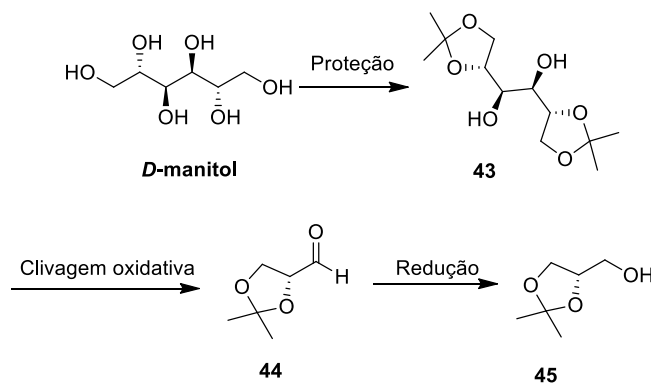
Esquema 11: Reação de hidrólise do cetal em meio ácido.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Em vista do insucesso na separação das misturas de diastereoisômeros **40a-b**, **41** e **42a-b**, decidimos preparar os amino catalisadores propostos na Figura 6 da página 27, a partir do acetonídeo quiral **45** derivado do *D*-manitol (Esquema 12).

Esquema 12: Proposta reacional para preparação do acetonídeo **45**.



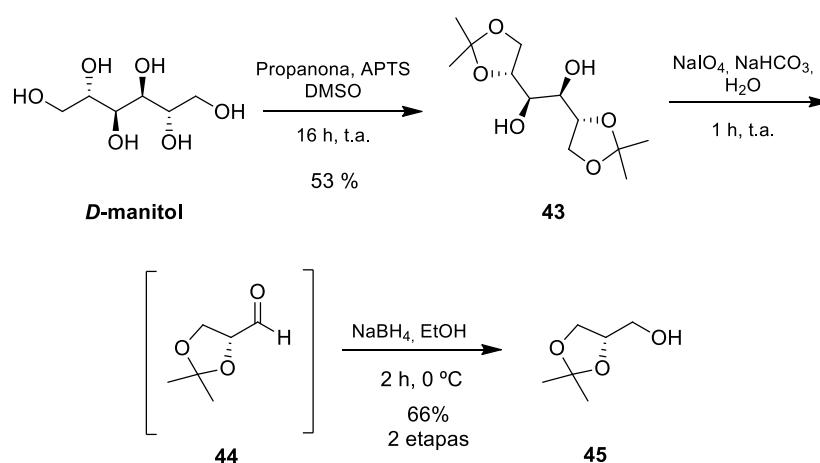
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

A preparação iniciou-se com a reação de proteção das hidroxilas em C1-C2 e C5-C6 na forma de acetonídeo utilizando acetona, APTS e DMSO como solvente (Esquema 13). Após 16 h de reação à temperatura ambiente, o meio reacional foi elaborado e o composto **43** foi obtido em 53% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica. Em seguida, o acetonídeo **43** foi submetido à reação de clivagem oxidativa de 1,2-diol. Para isto, o composto **43** foi solubilizado em uma solução aquosa

de NaHCO₃ 5% (m/v), e a temperatura do sistema foi abaixada a 0 °C, seguido de adição lenta (gota a gota) de solução saturada de periodato de sódio (NaIO₄). Após a adição do agente oxidante, a temperatura do sistema foi elevada à temperatura ambiente permanecendo sob agitação por 1 h. Após este período foi adicionado 40 mL de etanol. Esta mistura foi filtrada, fornecendo o extrato etanólico contendo o aldeído **44**. Esta solução foi resfriada a 0 °C e NaBH₄ foi adicionado. A reação foi mantida sob agitação por 2 h à 0 °C. Após este período, foi adicionado diclorometano e o pH do meio foi ajustado em 8, através da adição de ácido acético glacial. Após elaboração do bruto reacional, o produto foi purificado por destilação à pressão reduzida utilizando microdestilador e bomba de vácuo. O álcool quiral **45** foi obtido em 66% de rendimento, considerando as duas etapas (clivagem oxidativa e redução do aldeído).

O álcool quiral **45** foi caracterizado por RMN de ¹H, RMN de ¹³C e a pureza do acetonídeo (*S*) foi determinada pela medida de rotação óptica [α]_D = +15,2; lit. = +14,5. A medida foi feita utilizando o álcool puro, na ausência de solvente conforme descrito na literatura (CITÓ *et al.*, 2009).

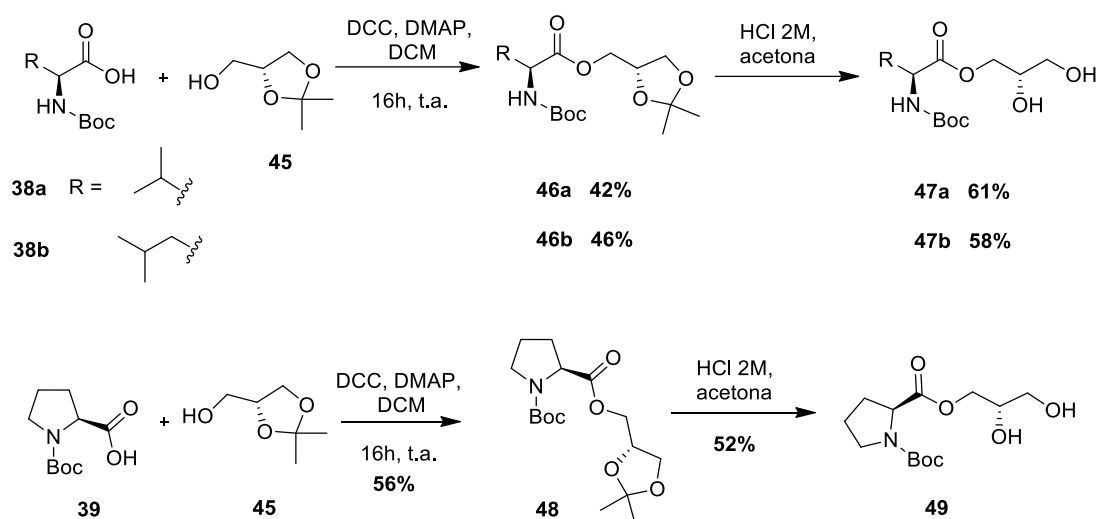
Esquema 13: Preparação do acetonídeo quiral (*S*) **45**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Após a preparação do acetonídeo quiral **45**, este foi submetido à reação de esterificação, mediada por DCC e DMAP. Os ésteres, **46a-b** e **48**, foram obtidos, após elaboração do bruto reacional e purificação por coluna cromatográfica em 46%, 42% e 56% de rendimento, respectivamente. Em seguida, os ésteres foram submetidos a reação de hidrólise do acetonídeo em meio ácido. Os dióis **47a-b** e **49** foram obtidos em rendimentos que variaram de 58-61% (Esquema 14).

Esquema 14: Reações de preparação compostos **46a-b**, **47a-b**, **48** e **49**.

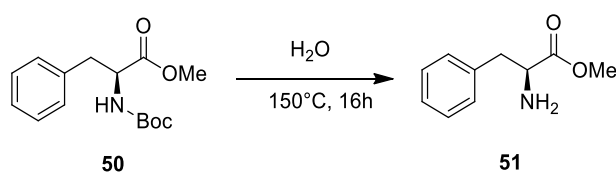


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

A próxima etapa para a preparação dos aminocatalisadores, descritos na Figura 6 página 27, seria a clivagem da ligação *N*-Boc dos aminoácidos nos compostos **47a-b** e **49**. Várias condições reacionais são descritas na literatura para a clivagem da ligação *N*-Boc (LIOBET *et al.*, 2009; GREENE & WUST, 1999), no entanto, a maioria das condições reacionais descrevem a utilização de ácidos fortes. Neste trabalho, foi evitada a utilização de ácidos fortes devido à possibilidade de hidrólise da porção éster presente na molécula. Sendo assim, métodos alternativos para a clivagem da ligação *N*-Boc foram utilizados.

Neste sentido, Wang *et al.* (2009) descreveram a clivagem da ligação *N*-Boc utilizando um método alternativo onde foi utilizado apenas água sob aquecimento vigoroso em frasco selado, que eleva a pressão do sistema favorecendo a clivagem da ligação *N*-Boc no éster de aminoácido **50** (Esquema 15).

Esquema 15: Reação de desproteção da ligação *N*-Boc em H₂O.

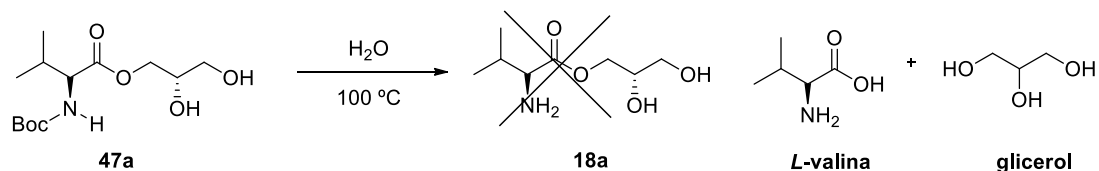


Fonte: ADAPTADO DE WANG *et al.*, 2009.

Baseado no trabalho de Wang *et al.* (2009), foi realizada uma tentativa de clivagem da ligação *N*-Boc utilizando o composto **47a**, onde foi solubilizado em água e submetido à refluxo vigoroso utilizando água destilada (Esquema 16). A reação foi

acompanhada por cromatografia em camada delgada e, após 16 h, o material de partida foi completamente consumido. Através da análise dos espectros de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e DEPT-135 verificou-se que além da clivagem da ligação *N*-Boc, também ocorreu a hidrólise do éster, regenerando o aminoácido *L*-valina e o glicerol.

Esquema 16: Reação de desproteção da ligação *N*-Boc.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Paralelamente a esta parte do trabalho, foram iniciados os estudos de avaliação da atividade catalítica dos LIs **15a-e** e **16a-e**, os quais demonstraram atividades catalíticas promissoras. Neste sentido, resolvemos não investir mais tempo na preparação dos amino catalisadores, Figura 6 página 27, e investir nos estudos catalíticos utilizando LIs .

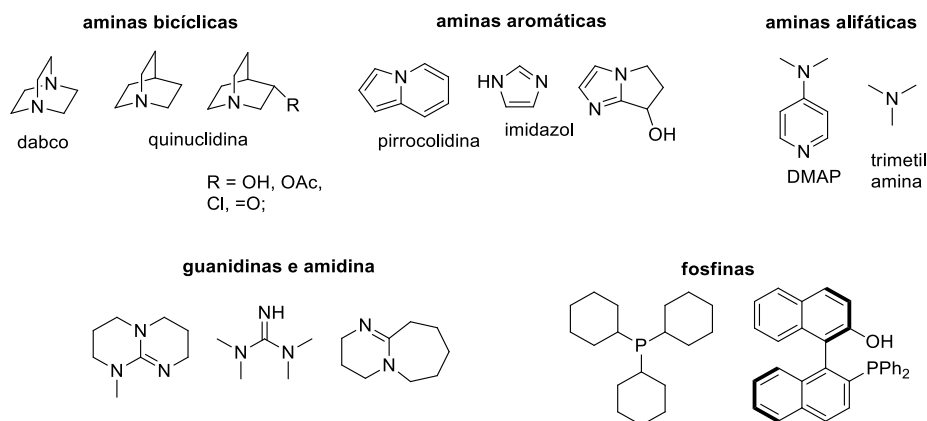
3.2. Estudo da viabilidade catalítica dos LIs **15a-e** e **16a-e**

3.2.1. Estudo da viabilidade catalítica dos LIs **15a-e** e **16a-e** em reações de Morita-Baylis-Hillman (MBH)

3.2.1.1. Uma breve revisão sobre as reações de MBH

A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) é um método poderoso de transformação química, no qual materiais de partida simples são convertidos em moléculas altamente funcionalizadas via processo catalítico (COELHO & ALMEIDA, 2000; WEI & SHI, 2013). Historicamente, os catalisadores mais utilizados nas reações de MBH incluem aminas terciárias ou fosfinas (Figura 8) em meio a solventes polares que podem ser próticos ou apróticos (SANTOS *et al.*, 2016). No entanto, quando a reação é realizada em solventes polares próticos como, por exemplo, a água, ocorre um aumento na velocidade da reação quando comparado com a reação realizada em solventes polares apróticos.

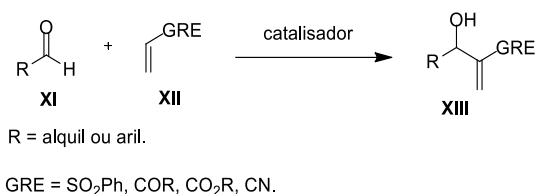
Figura 8: Catalisadores mais utilizados em reações de MBH.



Fonte: ADAPTADO DE SANTOS *et al.*, 2016.

Protocolos experimentais comuns envolvem a reação entre aldeídos substituídos **XI** e alcenos ativados **XII**, como vinil sulfona, alquil vinil cetona, acrilato de alquila ou acrilonitrila (Figura 9).

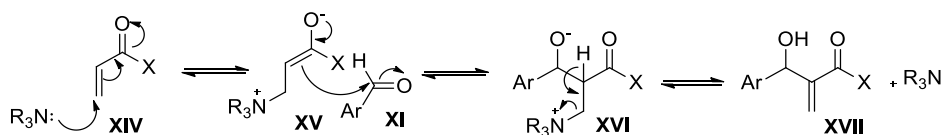
Figura 9: Reação de Morita-Baylis-Hillman.



Fonte: ADAPTADO DE COELHO & ALMEIDA, 2000.

O mecanismo proposto na literatura para reações de MBH catalisadas por uma amina terciária como, por exemplo, a 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano (DABCO), consiste da adição nucleofílica do tipo 1,4 ao composto α , β -insaturado (XIV), gerando o enolato zwitteriônico (XV) que age como um nucleófilo atacando o aldeído substituído (XI), criando assim uma nova ligação carbono-carbono e uma nova espécie zwitteriônica (XVI), que após uma transferência de prótons seguida de uma eliminação, que resulta no aduto de MBH (XVII) e na regeneração do catalisador (Figura 10).

Figura 10: Mecanismo geral para a reação de MBH catalisada por aminas terciárias.

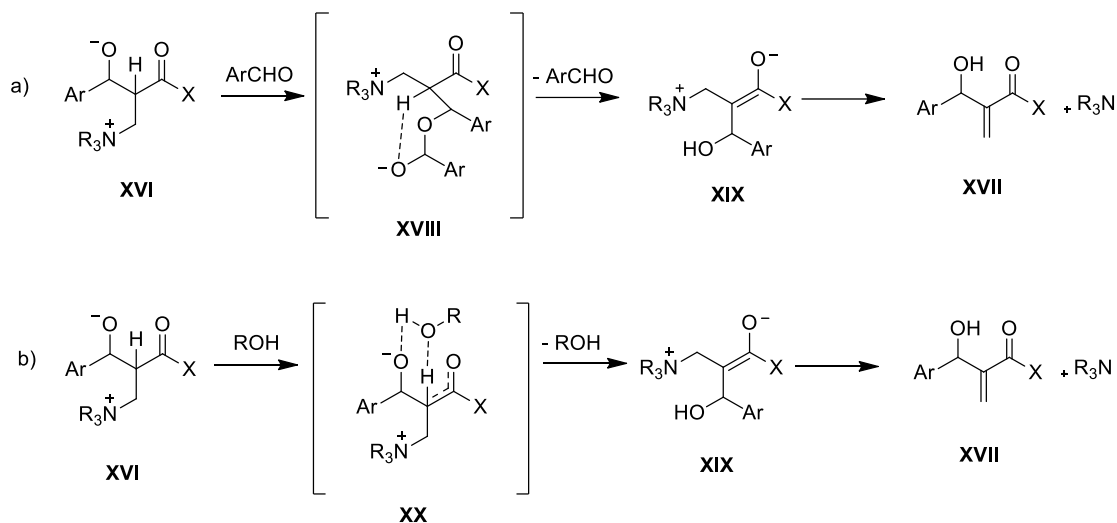


Fonte: ADAPTADO DE COELHO & ALMEIDA, 2000.

Aggarwal (AGGARWAL *et al.*, 2005; ROBIETTE *et al.*, 2007) e MacQuade (PRICE *et al.*, 2005) propõem modos diferentes para a retirada do hidrogênio α no intermediário XVI, sendo esta etapa considerada a etapa determinante na velocidade da reação de MBH.

MacQuade propõe que, em solventes polares apróticos, a porção alcóxido do intermediário XVI reage com outra molécula de aldeído, resultando em um intermediário hemicetal desprotonado XVIII, seguido da abstração de hidrogênio α de forma intramolecular através do ataque do átomo de oxigênio carregado. Após a transferência de hidrogênio, o hemicetal é hidrolisado, fornecendo o intermediário XIX (Figura 11 (a)), e após a eliminação da porção de amônio, o aduto MBH é formado. Por outro lado, quando a reação é realizada em solvente polares próticos, Aggarwal sugere que a transferência de hidrogênio ocorre entre o intermediário intermolecular XVI e o solvente polar prótico usado na reação, e a abstração do hidrogênio α e a protonação do oxigênio ocorrem simultaneamente XX (Figura 11 (b)).

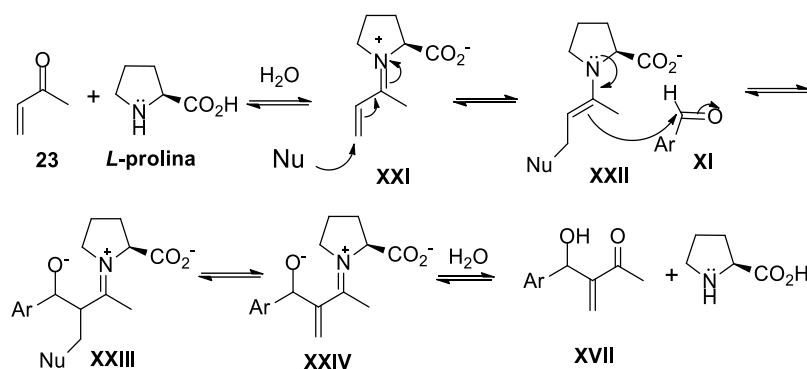
Figura 11: Propostas mecanísticas para a abstração do hidrogênio α na reação de MBH.



Fonte: ADAPTADO DE WEI &SHI, 2013.

Além dos catalisadores exemplificados na Figura 8, existem vários artigos na literatura que descrevem os resultados obtidos nas reações de MBH catalisada pelo aminoácido *L*-prolina ou seus derivados (SHI *et al.*, 2002; CHEN *et al.*, 2005; VASBINDER *et al.*, 2006; GRUTTADAURIA *et al.*, 2008; AKAGAWA *et al.*, 2011; GUO *et al.*, 2012; GIACALONE *et al.*, 2008; INANI *et al.*, 2016). Neste caso, a amina utilizada como catalisador é uma amina secundária e o mecanismo proposto baseia-se na reação do composto carbonílico α,β -insaturado (**23**) com uma molécula de *L*-prolina através de adição nucleofílica do tipo adição 1,2. Após a adição o íon imínio α,β -insaturado (**XXI**) é formado, e posteriormente, este sofre um ataque nucleofílico (nesta etapa, as espécies nucleofílicas presentes no meio reacional estão diretamente relacionadas à condição reacional utilizada como, por exemplo, excesso de *L*-prolina, presença de imidazol, meio básico) na posição β , resultando em uma enamina (**XXII**) substituída. A enamina (**XXII**) age como um nucleófilo e ataca o aldeído substituído, formando o produto de condensação (**XXIII**), que após a reação de eliminação do nucleófilo (**XXIV**) e hidrólise do íon imínio, dá origem ao aduto de MBH (**XVII**) e a *L*-prolina utilizada como catalisador (Figura 12).

Figura 12: Mecanismo da reação de MBH catalisado pela *L*-prolina.



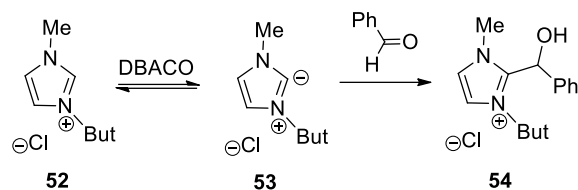
Fonte: ADAPATADO DE SHI *et al.*, 2002.

Independentemente da natureza do amino catalisador utilizado (amina secundária ou terciária), os intermediários reacionais formados possuem carga. Nesse sentido, o uso de solventes polares apróticos, polares próticos ou até líquidos iônicos, poderão influenciar na estabilização desses intermediários carregados e, conseqüentemente, afetar a velocidade da reação.

Nesse sentido, Afonso e colaboradores (ROSA *et al.*, 2001) descreveram a influência da utilização de líquidos iônicos imidazólicos, como solvente, na velocidade da reação de MBH entre o acrilato de metila e o benzaldeído. A reação realizada em líquido iônico foi 14,1 vezes mais rápida quando comparada a reação realizada em acetonitrila. Os autores sugerem que há uma forte estabilização dos intermediários zwitteriônicos através de interações com o LI, afetando assim a velocidade da reação.

Aggarwal *et al.* (2002), por sua vez, não concordaram com os resultados descritos por Afonso (ROSA *et al.*, 2001) e questionaram o método experimental usado pelos autores para determinar a velocidade de reação. Afonso e colaboradores (ROSA *et al.*, 2001) determinaram a velocidade de reação estudada através de experimentos de cromatografia gasosa, comparando a integração do pico referente ao aduto MBH com a integração do pico referente ao aldeído. Aggarwal e colaboradores repetiram os experimentos descritos por Afonso e foram categóricos ao afirmar que os dados descritos por ele estavam equivocados, uma vez que, Aggarwal e colaboradores observaram a ocorrência de uma reação lateral entre o benzaldeído e a porção imidazólica do líquido iônico **53** (Esquema 17).

Esquema 17: Reação lateral observada por Aggarwal e colaboradores na reação de MBH realizada em líquido iônico derivado de imidazol.



Fonte: ADAPATADO DE AGGARWAL *et al.*, 2002.

Coelho, Eberlin e Neto (RODRIGUES *et al.*, 2014) aprofundaram a origem do efeito estabilizador dos LIs imidazólicos em reações de MBH através de espectrometria de massas (ESI-MS/ MS) e cálculos DFT. Os autores identificaram intermediários das reações de MBH associados ao par iônico dos LIs por ESI-MS/MS. Esses resultados experimentais evidenciaram a formação de um intermediário eletrostático complexo formado entre o pareamento dos íons do LI e o intermediário catiônico da reação de MBH. A análise dos cálculos teóricos evidenciaram a ocorrência de pareamento iônico, corroborando com os resultados obtidos por espectrometria de massas, e uma maior organização supramolecular dos intermediários e do LI imidazólico utilizado como solvente na reação de MBH. Estes dois efeitos em conjunto, o emparelhamento iônico e a organização supramolecular causado pelos líquidos iônicos imidazólicos na reação de MBH, acarretaram em um aumento na velocidade da reação de MBH quando comparada a reações realizadas em solventes moleculares (PRICE *et al.*, 2005; AGGARWAL *et al.*, 2005).

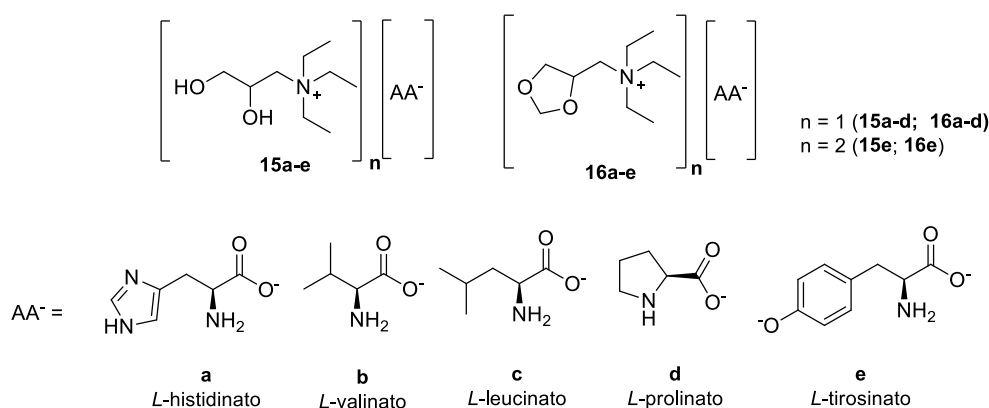
Até o presente momento não foi encontrado nenhum trabalho na literatura que descreva o uso de amins primárias como catalisadores em reações de MBH. Historicamente, as amins primárias são os compostos menos estudados como amino catalisadores devido ao fato, do mecanismo de reação passar por um equilíbrio imina-enamina, sendo a forma de imina predominante no equilíbrio (BASSAN *et al.*, 2005). Nesse sentido, o uso de amins primárias como catalisadores requer atenção especial com relação ao desenvolvimento de novos e eficientes sistemas catalíticos.

Neste contexto, nesta parte do trabalho, será investigado a utilização de LIs derivados de aminoácidos como catalisadores em reações de MBH entre a metil vinil cetona (MVK) **23** e aldeídos aromáticos substituídos.

3.2.1.2. Resultados obtidos na reação de MBH catalisada pelos LIs **15a-e** e **16a-e**

3.2.1.3. Desta forma, as duas séries de LI, compostos **15a-e** e **16a-e**, foram utilizados como catalisadores nas reações de MBH. A Figura 13 mostra a estrutura química dos LIs que foram avaliados como catalisadores na reação modelo de MBH entre a metil vinil cetona **23** e o *p*-nitrobenzaldeído **24a**.

Figura 13: Líquidos iônicos utilizados como catalisador na reação de MBH entre a MVK **23** e o *p*-nitrobenzaldeído **24a**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Uma vez que esperamos que as reações de MBH fossem catalisadas pelos LIs **15a-e** e **16a-e** e estes possuem diferentes resíduos de aminoácidos onde as funções aminas são diferentes (aminas primárias, secundárias e heteroaromáticas), para descrever melhor os resultados, primeiro será discutido as reações de MBH catalisadas pelos LIs contendo aminas primárias (*L*-valina, *L*-leucina e *L*-tirosina) **15b**, **c**, **e** e **16b**, **c**, **e**. Posteriormente, será discutido os resultados obtidos quando os LIs derivados da *L*-Prolina **15d** e **16d** (amina secundária) foram utilizados como catalisadores. Finalmente, os resultados em reações de MBH quando os LIs derivados da *L*-histidina **15a** e **16a** (aminas heteroaromáticas) foram usados como catalisadores.

Os resultados desta parte do trabalho serão comparados com os resultados dos trabalhos descritos na literatura para reações de MBH onde apenas aminoácidos foram utilizados como catalisadores.

Outro item que merece ser destacado é que as reações reportadas até o presente momento na literatura relatam o uso de solventes orgânicos polares próticos ou

apróticos na presença de água como aditivo. Desta maneira, a série de líquidos iônicos **15** possuem cátions capazes de doar e receber ligações de hidrogênio, podendo ser comparados aos solventes polares próticos e os líquidos iônicos da série **16** possuem cátions capazes apenas de receber ligações de hidrogênio, podendo assim ser comparados aos solventes polares apróticos. Somado a isto, a água residual presente nos LIs atuaria como um aditivo.

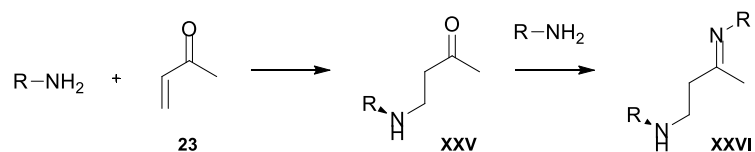
Os LIs **15a-e** e **16a-e** preparados possuem o sítio catalítico ativo em uma forma enantiomericamente pura, neste sentido esperávamos obter os adutos de MBH em sua forma enantiomericamente enriquecida.

Inicialmente, as reações foram realizadas utilizando 20 mol% do LI, na ausência de solventes orgânicos, e de aditivos, e à temperatura ambiente. Os resultados desta seqüência de experimentos estão resumidos na Tabela 2 (entradas de 2 a 11).

Quando os LIs **15b, c, e** e **16b, c, e** (aminas primárias) foram utilizados como catalisadores nas reações de MBH (entradas 2-7, Tabela 2), não se observou a formação do aduto de MBH desejado na condição experimental inicial utilizada. No entanto, foi observado o consumo tanto da MKV, quanto dos LIs.

Por meio de experimentos na região do infravermelho (IV), Calow e colaboradores (CALOW *et al.*, 2014) observaram que a MVK **23** sofre rapidamente adição nucleofílica do tipo 1,4 de aminas primárias (Esquema 18), gerando uma β -cetona substituída **XXV**, que reage novamente com outra molécula de amina, produzindo uma imina **XXVI**, espécie inativa em reações de MBH.

Esquema 18: Reação entre a aminas primárias e a MVK **23**.



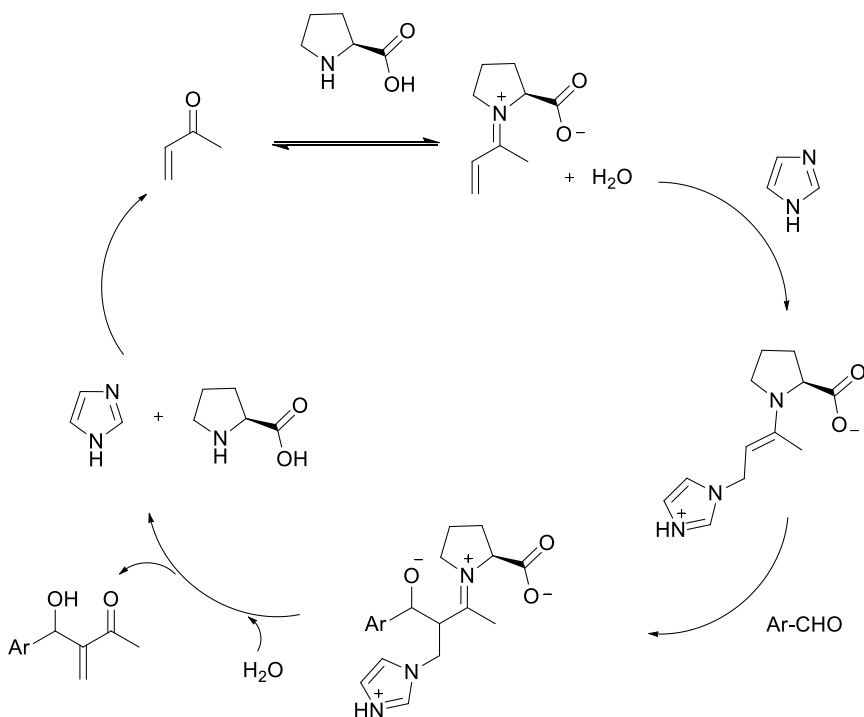
Fonte: ADAPTADO DE CALOW *et al.*, 2014.

Nesse contexto, os resíduos dos aminoácidos presentes nos LIs utilizados nessas reações reagiram com a MVK inativando o catalisador e interrompendo o ciclo catalítico, Tabela 2 entradas 2-7, corroborando os resultados descritos por Calow e colaboradores.

Shi e colaboradores descreveram a reação de MBH entre o MVK e o *p*-nitrobenzaldeído, utilizando o aminoácido *L*-prolina e o imidazol como catalisadores. Inicialmente, os autores realizaram as reações utilizando os catalisadores separadamente (SHI *et al.*, 2002) tendo DMF como solvente. Nestas condições reacionais, não foi observado a formação do aduto de MBH desejado. No entanto, quando os dois catalisadores foram utilizados juntos, o aduto de MBH foi obtido em 91% após 24 horas de reação à temperatura ambiente.

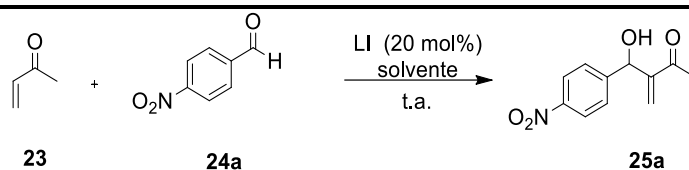
Os autores propuseram que o mecanismo de reação consiste na formação de uma imina α, β -insaturada formada pela reação entre a MVK e a *L*-prolina. Posteriormente, esta imina sofre uma adição nucleofílica do tipo 1,4 do imidazol produzindo a enamina: o nucleófilo da reação. A enamina realiza o ataque nucleofílico ao carbono carbonílico do *p*-nitrobenzaldeído, formando a nova ligação carbono-carbono. Finalmente, este intermediário sofrerá uma reação de eliminação seguida de hidrólise, dando origem ao aduto MBH (Esquema 19).

Esquema 19: Mecanismo proposto para a reação de MBH catalisada por *L*-prolina.



Fonte: ADAPTADO DE SHI *et al.*, 2002.

Tabela 2: Otimização da reação de MBH entre a MVK **23** e o *p*-nitrobenzaldeído **24a** catalisada pelos LIs **15a-e** e **16a-e**^(a)



Entrada	LI (20 mol%)	Aditivo (20 mol%)	Solvente (1 mL)	Tempo (h) ^b	Rendimento (%) ^c
1^d		imidazol	CHCl ₃	72	N.R.
2	15b	-	-	72	N.R.
3	16b	-	-	72	N.R.
4	15c	-	-	72	N.R.
5	16c	-	-	72	N.R.
6	15e	-	-	72	N.R.
7	16e	-	-	72	N.R.
8	15d	-	-	72	82
9	16d	-	-	72	51
10	15a	-	-	4	68
11	16a	-	-	4	66
12	15b	Imidazol	-	5	44
13	16b	imidazol	-	5	35
14	15c	imidazol	-	5	41
15	16c	imidazol	-	5	38
16	15e	imidazol	-	5	30
17	16e	imidazol	-	5	26
18	15b	imidazol	H ₂ O	5	29
19	16b	imidazol	H ₂ O	5	23
20	15c	imidazol	H ₂ O	5	34
21	16c	imidazol	H ₂ O	5	24
22	15d	-	H ₂ O	72	N.R.
23	16d	-	H ₂ O	72	N.R.
24	15a	-	H ₂ O	4	40
25	16a	-	H ₂ O	4	32
26	15e	imidazol	H ₂ O	5	20
27	16e	imidazol	H ₂ O	5	18

a) todas as reações foram feitas utilizando 1,0 mmol da MVK, 0,2 mmol do *p*-nitrobenzaldeído, 20 mol% do LI e 20 mol% de imidazol. b) as reações foram monitoradas por CCD. c) rendimento determinado após purificação por coluna cromatográfica. d) 1 mL de solvente. N.R. não reagiu.

FONTE : ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Com base nos resultados descritos por Shi e colaboradores, decidimos realizar a reações de MBH entre a MVK **23** e o *p*-nitrobenzaldeído **24a**, na mesma condição reacional utilizada anteriormente; no entanto, na presença de 20 mol% de imidazol. Vários trabalhos encontrados na literatura descrevem um aumento no rendimento do aduto de MBH e uma diminuição no tempo de reação quando o imidazol é utilizado como co-catalisador nas reações de MBH (LUO *et al.*, 2002; GATRI & GAÏËD, 2002; LUO *et al.*, 2004; DAVIES *et al.*, 2007; AKAGAWA *et al.*, 2011; ZHANG *et al.*, 2012; GOMES *et al.*, 2012; GOMES *et al.*, 2013; ZHAO *et al.*, 2016).

Na presença de imidazol, os adutos de MBH foram obtidos, após 5 horas de reação, em rendimentos que variaram de 26 a 44% (entradas 12-17, Tabela 2), e em tempos reacionais significativamente menores, quando comparados aos tempos de reação descritos por Shi e colaboradores. Como discutido anteriormente, o meio iônico favorece tanto uma organização supramolecular do sistema bem como a estabilização dos intermediários iônicos formados. A presença do íon imidazólio, formado durante a reação, favorece a formação do pareamento iônico e ambos os fatores afetaram positivamente a velocidade da reação. Deve-se observar que nenhuma variação do tempo de reação foi notado quando houve alteração do tipo de cátion, doadores/aceptores de ligação de hidrogênio ou apenas aceptores de ligação de hidrogênio.

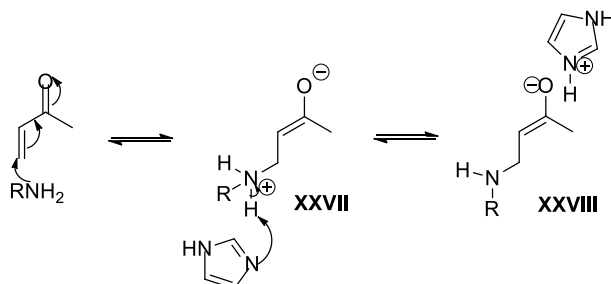
A fim de aumentar o rendimento do aduto MBH e diminuir o tempo de reação, decidimos realizar uma reação de MBH entre a MVK **23e** o *p*-nitrobenzaldeído **24a**, utilizando os LIs **15b, c, e** e **16b, c, e** (aminas primárias) em meio aquoso. Os resultados obtidos com esta seqüência de reações são mostrados na Tabela 2 (entradas 18-21, 26 e 27). Os tempos de reação permaneceram os mesmos; no entanto, o rendimento dos adutos de MBH obtidos foi menor quando comparado às reações realizadas na ausência de água.

Tendo como base os resultados descritos por Calow e colaboradores (2014) e as condições reacionais utilizadas na reação de MBH utilizando os LIs **15b, c, e** e **16b, c, e**, acreditamos que o mecanismo da reação ocorre de maneira diferente da proposta por Shi e colaboradores (2002). Neste sentido, acreditamos que a reação de adição nucleofílica do tipo 1,4 da amina primária, presente nos LIs, supracitados, ao composto carbonílico α,β -insaturado ocorra de forma rápida, gerando uma espécie contendo um resíduo de sal de amônio **XXVII**, ácido conjugado da amina. Este reage rapidamente através de uma reação ácido-base com o imidazol, gerando o ácido conjugado do

imidazol que se emparelharia com o enolato **XXVIII** (capaz de atuar como nucleófilo na reação de MBH) (Esquema 20).

Esquema 20: Mecanismo proposto para a reação catalisada pelos LIs **15b, c, d** e **16b, c,**

e.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Ao analisar os resultados obtidos usando os LIs derivados da *L*-prolina (**15d** e **16d**), Tabela 2 (entradas 8-9), os adutos de MBH foram obtidos sem a necessidade de aditivos em rendimentos variando de 51 a 82% após 72 horas de reação. Quando a água foi usada como solvente, a reação não foi observada (Tabela 2, entradas 22-23). Analisando os LIs por RMN de ¹H e ESI(-)-MS após a reação de MBH foi observado que o resíduo de *L*-prolina dos LIs **15d** e **16d** estavam reagindo lentamente com o excesso de MVK presente no meio de reacional, inativando o catalisador, o que justifica o tempo reacional mais longo observado quando os LIs **15d** e **16d** foram utilizados.

Gruttadauria e colaboradores (2008) e Inani e colaboradores (2016) descreveram com sucesso a reação de MBH catalisada apenas pelo aminoácido *L*-prolina em uma mistura de solventes polares apróticos e próticos (DMF: água, 9: 1 e água, respectivamente). Os dois autores afirmam que a *L*-prolina atua como um catalisador bifuncional e que no primeiro estágio do mecanismo de reação ocorre a reação da *L*-prolina com o MVK produzindo um íon imínio α , β -insaturado e, em seguida, ocorre uma adição nucleofílica do tipo 1,4. Gruttadauria *et al.* (2008) propõem que a adição 1,4 seja realizada pelo resíduo de carboxilato formado pela reação ácido-base entre o resíduo de ácido carboxílico da *L*-prolina com o NaHCO₃ usado no meio de reação, ao carbono- β da imina α , β -insaturados. Inani e colaboradores (2016), por outro lado, propõem que a adição nucleofílica do tipo 1,4 é realizada por outra molécula de *L*-prolina, que está em excesso no meio de reacional. O tempo de reação descrito nos dois estudos variou de 13 a 120 horas.

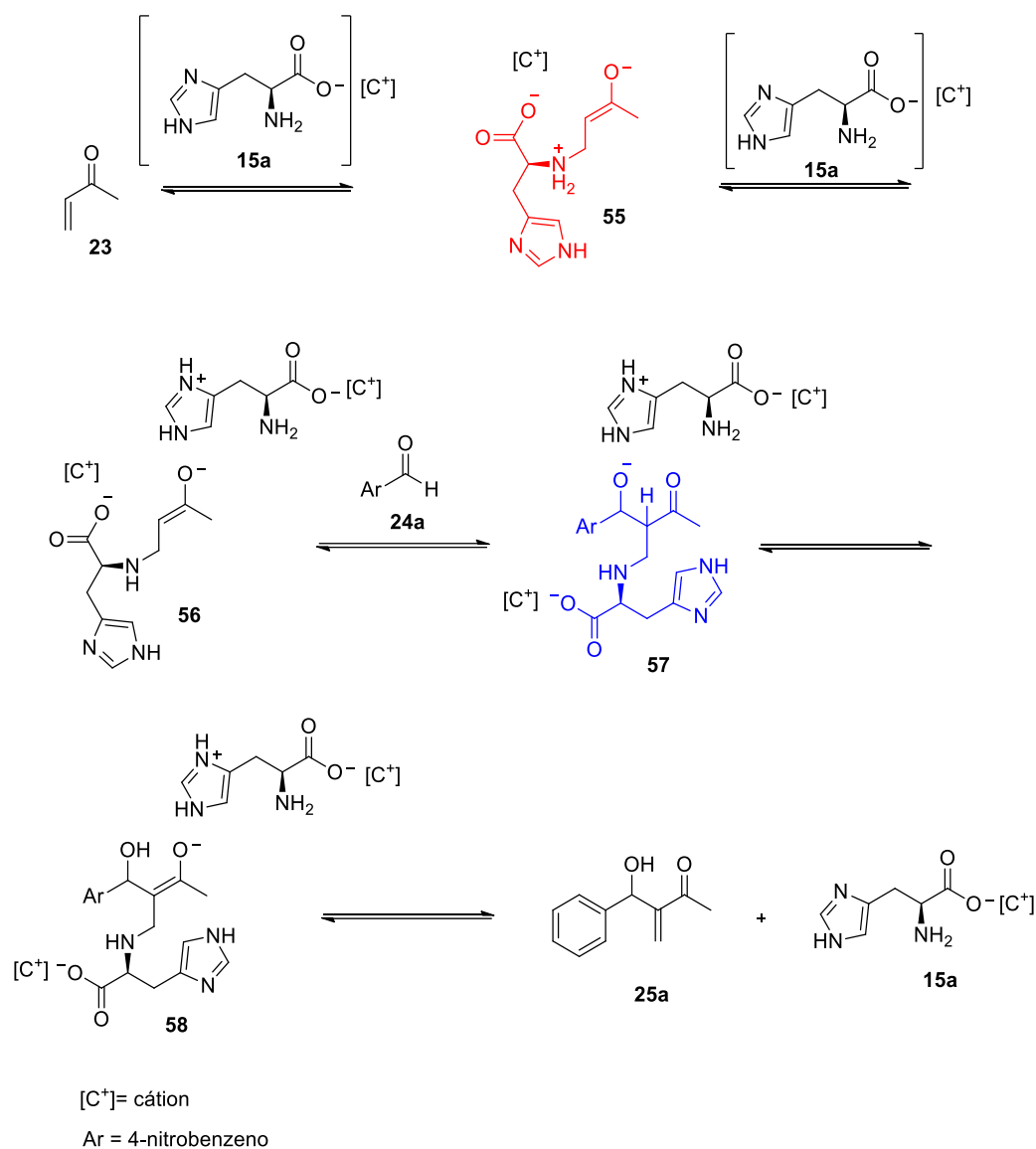
Com base nesses resultados, pode ser sugerido que a reação de MBH, que foi catalisada pelo líquido iônico derivado da *L*-prolina (**15d** e **16d**), ocorre através de um mecanismo semelhante ao descrito por Inani e colaboradores (2016), uma vez que a reação foi realizada utilizando somente os LIs derivados da *L*-prolina, isto é, temos um excesso de resíduos de *L*-prolina no meio reacional.

Além do trabalho descrito por Shi e colaboradores (2002) e Gruttadauria e seus colaboradores (2008), Guo e colaboradores (2012) descreveram a utilização do aminoácido *L*-prolina combinado com o aminoácido *L*-histidina em reações de MBH, no entanto, a formação do aduto de MBH não foi observada quando os dois aminoácidos foram utilizados separadamente como catalisadores. Os autores destacaram que o sucesso do sistema catalítico utilizado é baseado no uso de uma mistura de solventes polares próticos (metanol:água). Os adutos de MBH foram obtidos em rendimentos que variaram de moderados a bons e longos tempos reacionais, de 7 a 24 dias. No entanto, os autores não descreveram uma proposta mecanística para a formação dos adutos da MBH. Surpreendentemente, quando foi utilizado neste trabalho os LIs derivados da *L*-histidina **15a** e **16a**, os adutos de MBH foram obtidos com 4 horas de reação na ausência de solventes orgânicos ou aditivos e em rendimentos variando de 66 a 68% (Tabela 2, entradas 10-11).

Infelizmente, apesar de todos os LIs possuírem sítios ativos quirais, nenhuma atividade óptica foi observada nos adutos de MBH obtidos.

Para entender melhor o modo de ação do LI derivado da *L*-histidina na reação de MBH, foram realizadas as análises de ESI(-)-MS (Figura 14) e RMN de ¹H (Figura 15) e os resultados das análises *in situ* sugeriram que a porção de amina primária, presente no resíduo de *L*-histidina do LI **15a** estava reagindo com a MVK através de adição nucleofílica de tipo 1,4 (como observado anteriormente para os LIs **15b**, **c**, **e** e **16b**, **c**, **e**) gerando um enolato substituído **55**. O enolato formado seria estabilizado pela porção de imidazol da *L*-histidina **56**, através da formação de um par iônico, conforme proposta mecanística mostrada no Esquema 21.

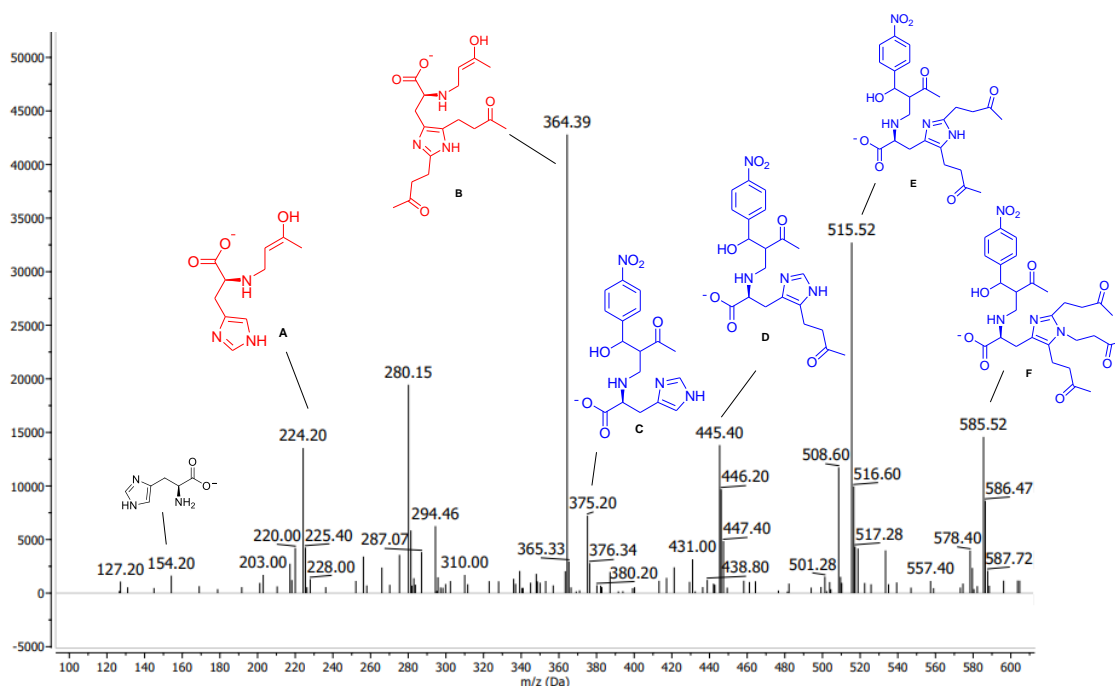
Esquema 21: Proposta mecanística para a reação de MBH catalisada pelo LI **15a**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓRIO AUTOR.

Adicionalmente, foram feitas análises em um equipamento de eletroforese acoplado a um ESI/MS. As injeções das amostras foram feitas no modo “flush”, ausência de diferença de potencial, assim, o analito é apenas empurrando por pressão para a fonte de ionização. O detector do espectrômetro de massas foi selecionado para operar no modo negativo, de acordo com a carga residual do aminoácido que é o catalisador da reação. Após otimização das condições analíticas, foi realizada a análise da mistura reacional na condição referente a entrada 10, tabela 2. Após 15 min de reação foi retirada uma alíquota do bruto reacional e solubilizada em uma mistura de acetonitrila e água deionizada (1:1). O espectro de massas obtido com este experimento está mostrado na Figura 14.

Figura 14: Espectro de massas obtido após 15 minutos de reação entre a MVK **23** e o *p*-nitrobenzaldeído **24a** catalisada pelo LI **15a**.

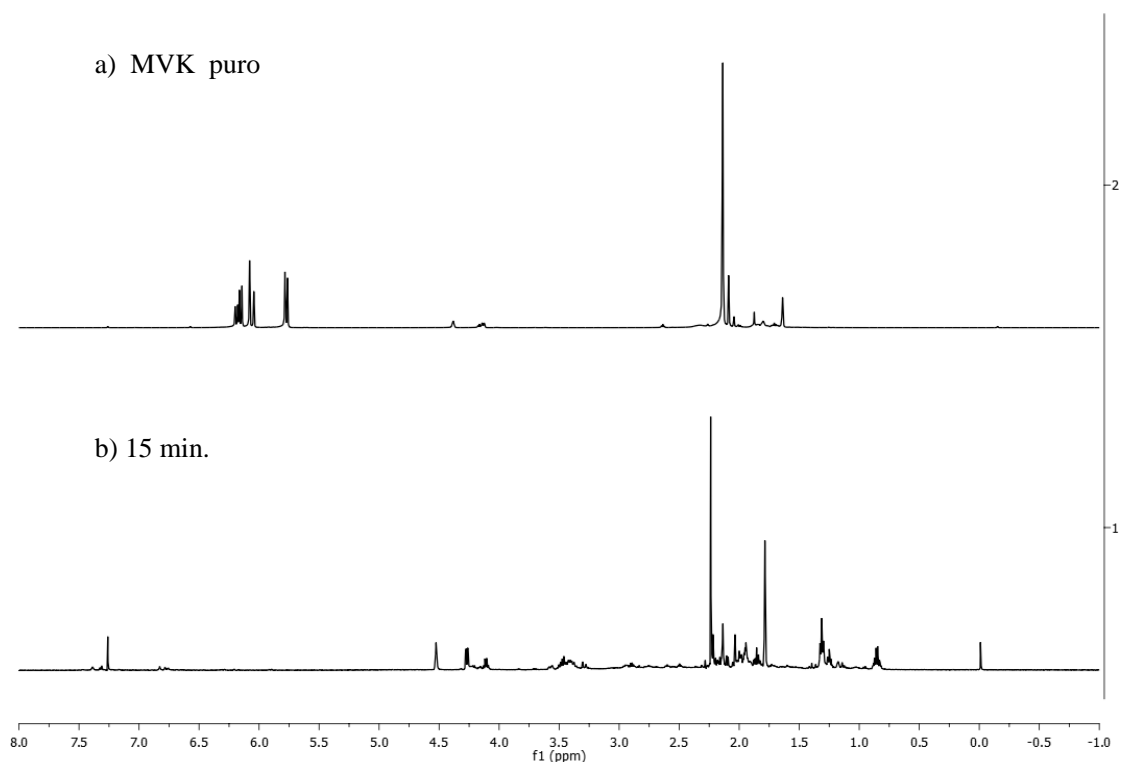


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Observamos na Figura 14 o pico de razão massa/carga decorrente do intermediário da adição nucleofílica do tipo 1,4 do resíduo amino da *L*-histidina à MVK, formando os nucleófilos da MBH (intermediários **A** e **B**) e o produto da adição de nucleófilos de MBH ao *p*-nitrobenzaldeído (**C**, **D**, **E** e **F**).

Conforme descrito na literatura (AGGARWAL *et al.*, 2002; RICHAUD *et al.*, 2011), também observa-se reações laterais (substituição eletrofílica aromática, reação carbênica e *N*-alquilação) do resíduo imidazólico da *L*-histidina com a MVK **23** e não com o aldeído, como descrito por Aggarwal e colaboradores. Esta reação lateral pode ser observada não apenas em ESI(-)-MS (Fig. 14), mas também pela análise de RMN-¹H (Figura 15) e pela análise de RMN de ¹H no estudo da reciclagem do LI **15a** (Figura 17). O espectro (a) da Figura 15 é referente a MVK **23** pura antes da reação. O espectro (b) é referente à reação entre a MVK **23** (1 eq.) e o LI da *L*-histidina **15a** (1 eq.) após 15 minutos de agitação à temperatura ambiente sem adição de solvente. No espectro (b) pode-se observar o desaparecimento dos sinais dos hidrogênios vinílicos entre 5,0-7,0 ppm, sendo um indicativo da ocorrência da reação de adição do tipo 1,4.

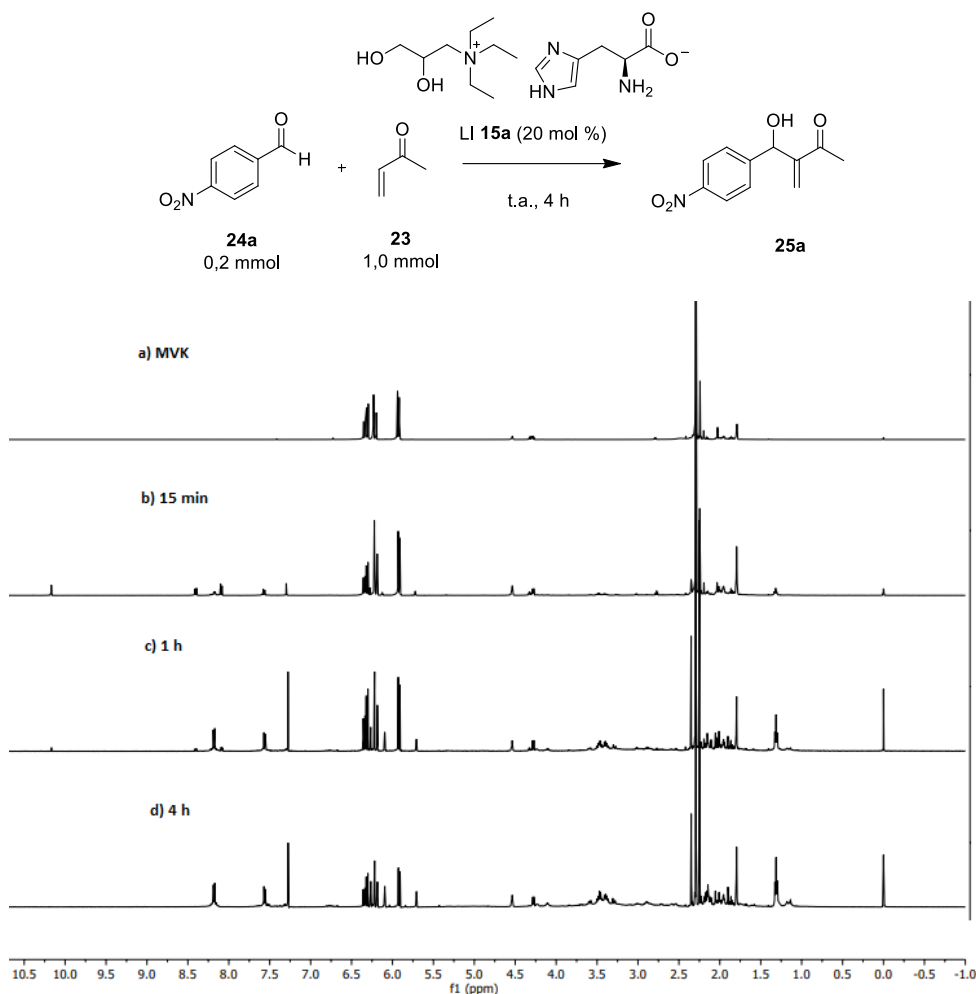
Figura 15: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) da reação entre MVK **23** e o LI **15a**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Na figura 16 encontram-se os resultados do monitoramento da reação por RMN de ^1H . A condição reacional foi 1,00 mmol de MVK **23**, 0,20 mmol do *p*-nitrobenzaldeído **24a** e 20 mol% do LI da *L*-histidina **15a**. A figura 16 (a) é referente a MVK pura, apresentando os hidrogênios vinílicos entre 6,5-5,5 ppm e os hidrogênios da metila em 2,3 ppm. A Figura 16 (b) é referente ao bruto reacional após 15 minutos de agitação, onde foi retirada uma alíquota e solubilizada em CDCl_3 . O espectro mostra que após 15 min de reação, ocorreu a formação de traço do aduto de MBH **25a** de acordo com os hidrogênios aromáticos correspondentes em 8,3 e 7,5 ppm, e o sinal em 10,3 ppm mostra a presença de grande quantidade do *p*-nitrobenzaldeído **24a** que ainda não reagiu completamente. No espectro (c) da Figura 16 observa-se que após 1 h de reação resta apenas traço do *p*-nitrobenzaldeído **24a**, e os hidrogênios aromáticos do aduto de MBH **25a** foram intensificados. No espectro (d) o *p*-nitrobenzaldeído foi consumido completamente onde pode ser observado ao final da reação uma mistura do aduto de MBH **25a** com o excesso de MVK utilizado. Através desta análise de RMN de ^1H não foi possível identificar os intermediários propostos no mecanismo da reação.

Figura 16: Monitoramento da reação de MBH por RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Em vista desses resultados, decidimos mudar a proporção entre o MVK **23** e o *p*-nitrobenzaldeído **24a** (na proporção de 1:1). No entanto, esta alteração não influenciou nas reações laterais observadas na porção imidazólica do resíduo do aminoácido *L*-histidina. Apesar da ocorrência destas reações laterais, o sítio ativo do catalisador (amina primária) permaneceu livre e o catalisador permaneceu ativo mesmo após cinco ciclos catalíticos. O rendimento do aduto não mudou consideravelmente (68 a 60%). Entretanto, as reações laterais sofridas pelo resíduo de imidazol resultaram em um aumento considerável no volume do ânion, dificultando o pareamento iônico, o que pode ser observado no aumento do tempo de reação quando reutilizamos o sistema catalítico mais de uma vez, Tabela 3. Quando a água foi usada como solvente (Tabela 2, entradas 24-25), o tempo de reação foi o mesmo, mas o rendimento diminuiu

drasticamente, provavelmente devido à diminuição na organização do sistema gerada pela presença de água usada como solvente.

Tabela 3: Reciclagem do catalisador **15a** na reação de MBH entre o *p*-nitro benzaldeído **24a** e a MVK **23**.

Reciclagem	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b
1° ciclo	4	68
2° ciclo	5	64
3° ciclo	6	61
4° ciclo	48	60
5° ciclo	96	60

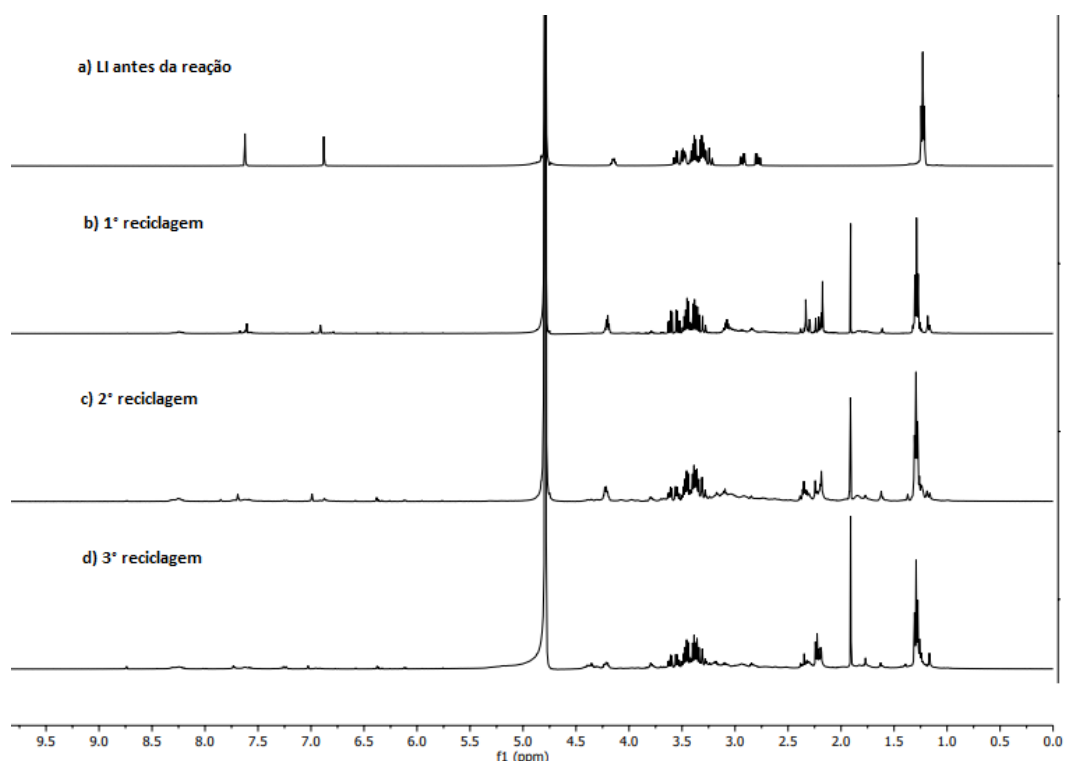
^a Todas as reações foram realizadas utilizando 1,0 mmol MVK, 0,2 mmol *p*-nitrobenzaldeído e 20 mol % do LI **15a**; ^b após purificação cromatográfica.

FONTE: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Nos experimentos de reciclagem, ao final de cada reação era adicionado a mistura reacional 5 mL de acetato de etila e 5 mL de água destilada, onde essa mistura permanecia sob agitação por 5 min. Em seguida, era feito uma extração onde a fase orgânica era separada para purificação do aduto de MBH **25a** por coluna cromatográfica utilizando sílica gel e a fase aquosa era evaporada em evaporador rotativo seguido de secagem em bomba de vácuo para recuperar o LI **15a**. Após a reciclagem, o LI era carregado com uma nova porção de MVK **23** e *p*-nitrobenzaldeído **24a**, sendo repetido o mesmo processo. Em cada reciclagem foi retirado uma amostra do LI **15a** para análise por RMN de ¹H. Os espectros da reciclagem do LI (Figura 17) mostram que a cada reciclagem ocorria uma reação paralela (substituição eletrofílica aromática, reação carbênica e *N*-alquilação) no resíduo imidazólico presente na *L*-histidina

(desaparecimento do hidrogênios da porção imidazólica em 7,6 e 6,9 ppm), como foi observado pela análise de ESI(-)-MS (Fig. 14).

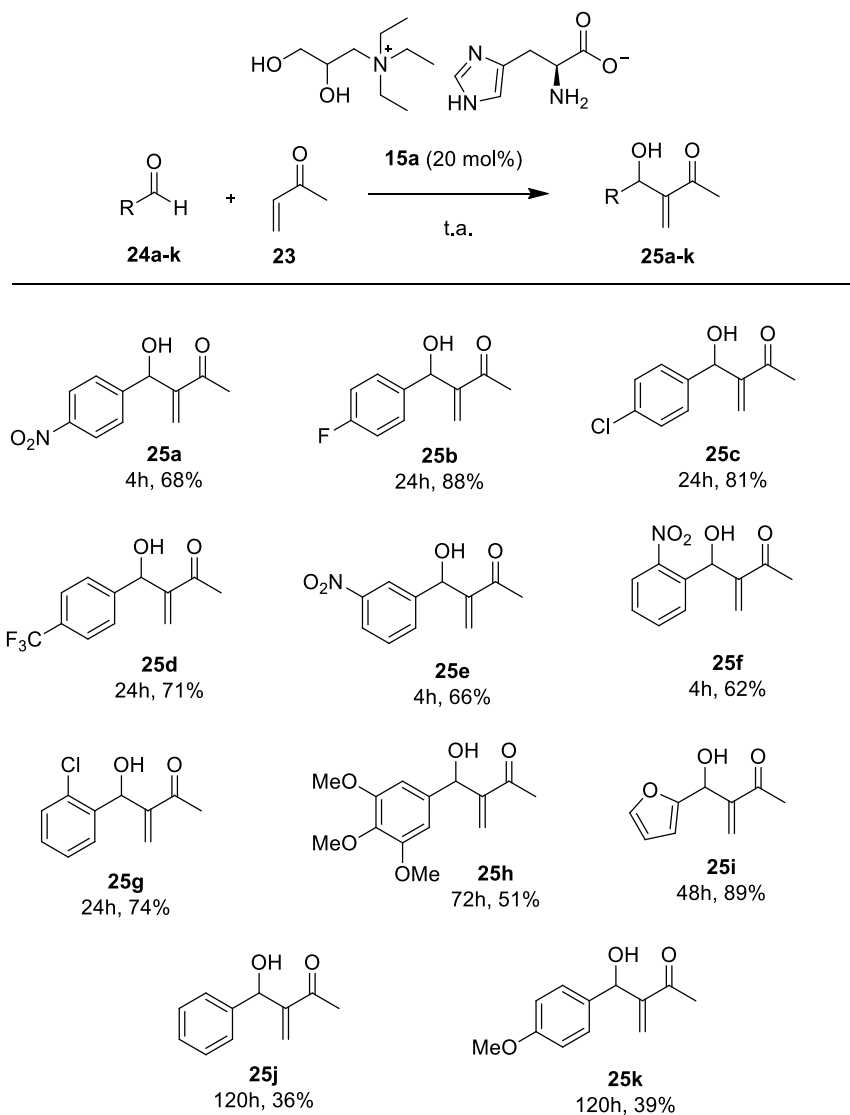
Figura 17: Espectros de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) após a reciclagem do LI **15a**.



FONTE: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

Embora as reações laterais tenham ocorrido na porção imidazólica do LI **15a**, este LI foi selecionado como catalisador para estudar o escopo da reação entre a MVK **23** e os aldeídos aromáticos diferentemente substituídos **24a-k**. Os resultados obtidos nestas reações estão mostrados no Esquema 22. Semelhante aos resultados descritos na literatura, os adutos de MBH de aldeídos substituídos por grupos retiradores de elétrons foram obtidos com maiores rendimentos e menores tempos de reação, enquanto os produtos da adição de aldeído MBH, contendo grupos doadores de elétrons, foram obtidos com maiores tempos de reação e rendimentos mais baixos. Todos os adutos descritos são compostos conhecidos, não foi observada atividade óptica e os seus dados espectroscópicos estavam de acordo com a literatura publicada.

Esquema 22: Ampliação do estudo da reação de MBH entre a MVK **23** e aldeídos aromáticos **24a-k**.



^a Condição: 0,2 mmol aldeído; 1,0 mmol MVK; 20 mol% LI;

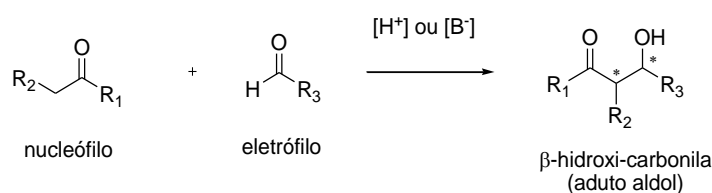
FONTE: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR

3.2.2. Estudo da viabilidade catalítica dos LIs **15b-e** e **16b-e** em reações de adição aldólica

3.2.2.1. Breve introdução sobre a utilização de amino catalisadores em reações aldólicas

A reação aldólica é uma das mais poderosas reações de formação de ligação carbono-carbono (C-C) na química orgânica. A reação ocorre entre dois compostos carbonílicos, sendo um enolizável, fornecendo β -hidroxicetonas e dependendo da estrutura química dos compostos carbonílicos utilizados, mais de um centro assimétrico pode ser formado após a formação da ligação carbono-carbono (Esquema 23) (TROST *et al.*, 2010).

Esquema 23: Esquema geral para a reação de adição aldólica.



Fonte: ADAPTADO de TROST 2010.

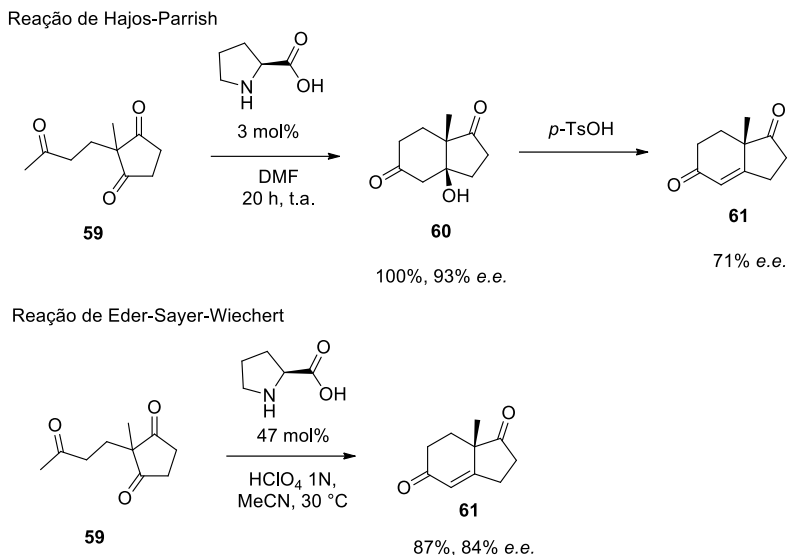
A reação aldólica assimétrica apresenta muitos desafios referentes a questões de quimio, regio, diastereo, e enantiosseletividade (TROST *et al.*, 2010). Dentre as várias metodologias disponíveis na literatura para se realizar a reação aldólica, em sua versão assimétrica ou não, a que se destaca sem dúvida é a utilização de organocatalisadores, especialmente derivados da *L*-prolina.

Novamente, como objetivo deste trabalho está baseado na catálise realizada por LI derivados de aminoácidos, esta pequena introdução revisará trabalhos em que as reações aldólicas foram catalisadas por aminoácidos e/ou LI derivados de aminoácidos.

O primeiro relato de utilização de organocatalisador em reação aldol assimétrica estereoseletiva foi feito por Eder e colaboradores (EDER *et al.*, 1971) e Hajos (HAJOS & PARRISH, 1974). Neste trabalho, os autores descreveram a utilização do aminoácido *L*-prolina como catalisador na reação de anelação de Robinson intramolecular da cetona **59** (Esquema 24). Foram utilizados 3 mol% da *L*-prolina e DMF como solvente. Após 20 h de reação à temperatura ambiente, o produto **61** foi obtido em 99% de rendimento

e 93% de excesso enantiomérico. Esta reação ficou conhecida como Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechart.

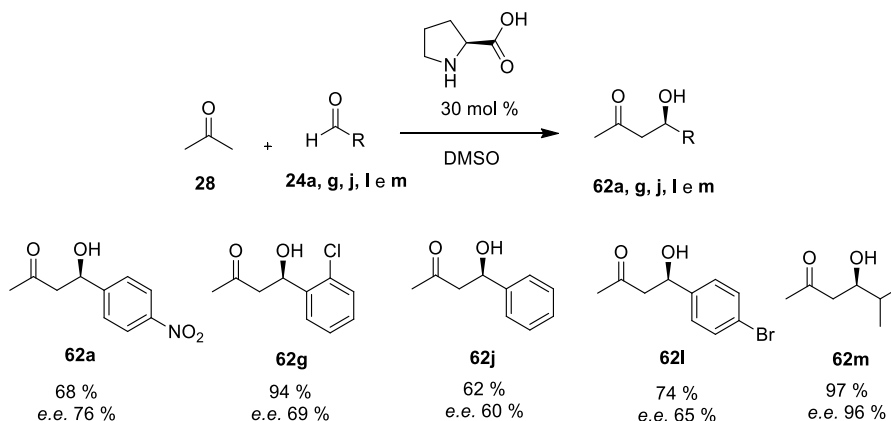
Esquema 24: Reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechart.



Fonte: ADAPTADO DE EDER *et al.*, 1971; HAJOS & PARRISH, 1974.

Algumas décadas depois, List e colaboradores (2000) descreveram pela primeira vez a utilização da *L*-prolina como organocatalisador em reações aldólicas assimétrica entre a propanona **28** e diferentes aldeídos **24a, g, j, l e m** (Esquema 25). Os adutos **62a, g, j, l e m** foram obtidos em bons rendimentos e em *e.e.* que variam de moderados a bons.

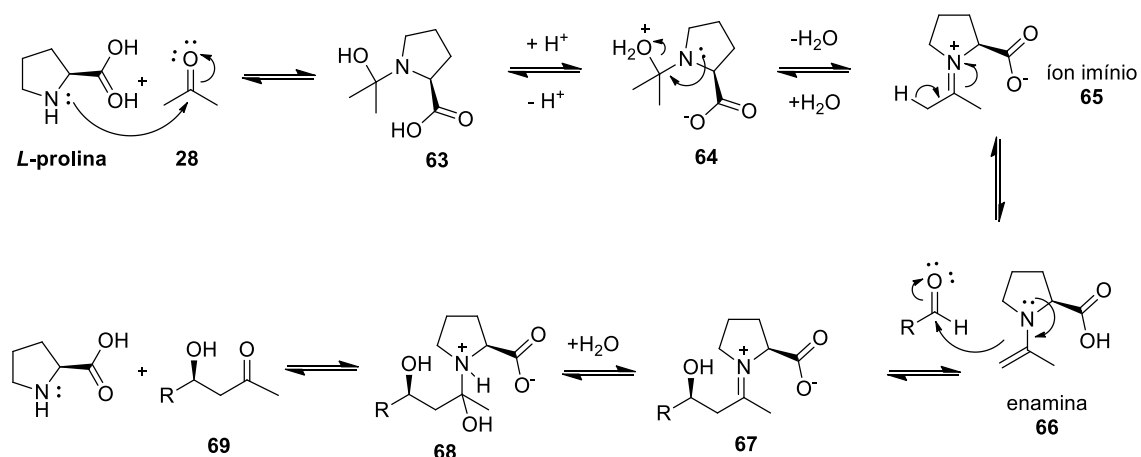
Esquema 25: Reação aldol direta assimétrica organocatalisada pela *L*-prolina.



Fonte: ADAPTADO DE LIST *et al.* 2000.

No mesmo trabalho, List e colaboradores (LIST *et al.*, 2000) propuseram o mecanismo da reação aldólica assimétrica catalisada pela *L*-prolina (Esquema 26). A *L*-prolina tem uma ação dupla: o grupo amina age como nucleófilo, realizando uma adição nucleofílica ao composto carbonílico, e como co-catalisador ácido/base na forma de carboxilato. A reação se inicia com um ataque nucleofílico da porção amina da *L*-prolina à carbonila da cetona, formando um intermediário amino carbinol **63** que sofre uma desidratação formando o íon imínio **65**, seguido de uma desprotonação, dando origem a enamina **66**: o nucleófilo da reação. A enamina **66** ataca a carbonila do aldeído formando a ligação carbono-carbono **67**, em seguida ocorre a hidrólise do íon imínio (f, g) formando o aduto aldólico **69**.

Esquema 26: Mecanismo via enamina proposto para a reação aldólica direta assimétrica organocatalisada pela *L*-prolina.



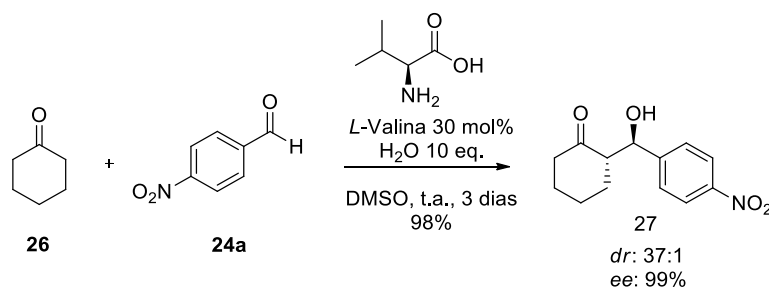
Fonte: ADAPTADO DE LIST *et al.* 2000.

Após o trabalho de List e colaboradores (2000), aminas quirais, aminoácidos e seus derivados, especialmente os derivados da *L*-prolina, estão sendo investigados extensivamente como organocatalisadores em reações aldólicas (NOTZ, 2000; NORTHROP, 2002; CÓRDOVA, *et al.*, 2005; AMEDJKOUH, 2005; ZOU, *et al.*, 2005; DZIEDZIC, *et al.*, 2005; BROGAN, *et al.*, 2006).

Córdova e colaboradores (2005) estudaram a reação aldólica assimétrica entre cetonas e aldeídos aromáticos, utilizando aminoácidos naturais como organocatalisadores. O melhor resultado foi obtido para a reação da ciclohexanona **26** com o *p*-nitrobenzaldeído **24a**, utilizando-se 30 mol% da *L*-valina como catalisador e 10

eq. de H₂O como aditivo (Esquema 27). O produto de adição **27** foi obtido em 98% de rendimento, alta razão diastereoisomérica (*r.d.*) 37:1 (*anti:syn*) e excelente *e.e.* 99%. Este trabalho merece destaque, pois o melhor resultado obtido pelos autores foi com o aminoácido *L*-valina, que contém uma amina primária, demonstrando assim, que bons resultados também podem ser obtidos com organocatalisadores diferentes dos derivados da *L*-prolina, uma amina secundária.

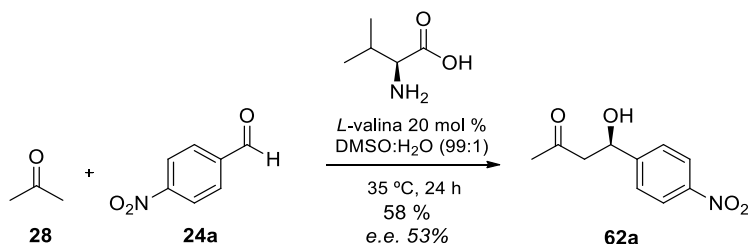
Esquema 27: Reação aldólica utilizando a *L*-valina como organocatalisador.



Fonte: ADAPTADO DE CÓRDOVA *et al.*, 2005.

Amedjkough e colaboradores também (2005) descrevem a utilização de aminoácidos naturais como catalisadores na reação aldólica entre a propanona e aldeídos aromáticos. O melhor resultado foi obtido na reação entre a propanona **28** e o *p*-nitrobenzaldeído **24a**, utilizando a *L*-valina em 20 mol% e 1 mol% de H₂O como aditivo. O aduto aldólico **62a** foi obtido em 58% de rendimento e *e.e.* de 53% (Esquema 28).

Esquema 28: Reação aldólica utilizando a *L*-valina como organocatalisador.



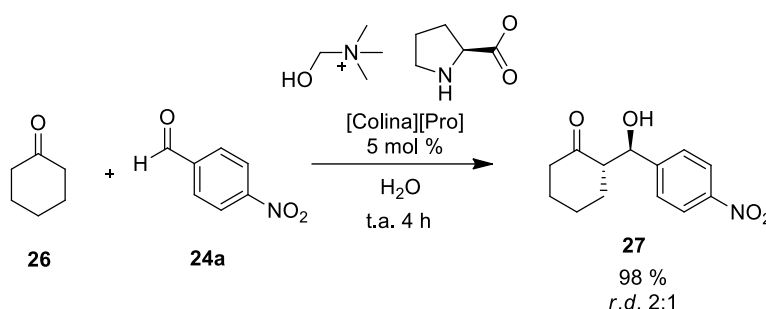
Fonte: ADAPTADO DE AMEDJKOUH, 2005.

Atualmente, podemos encontrar trabalhos na literatura que descrevem a utilização de LIs derivados de aminoácidos como organocatalisadores em reações

aldólicas (HU *et al.*, 2007; SIYUTKIN, *et al.*, 2009; QIAN *et al.*, 2010; WANG *et al.*, 2014).

Hu e colaboradores (2007) utilizaram o LI quiral prolinato de colina [colina][Pro] como organocatalisador na reação aldólica entre diferentes cetonas e diferentes aldeídos (Esquema 29). Na reação entre a cicloexanona **26** e o *p*-nitrobenzaldeído **24a**, utilizando 5 mol% do LI [colina][Pro] e H₂O como solvente, foi obtido o aduto aldol **27** com 98% de rendimento e *r.d.* 2:1 (*anti:syn*). Neste trabalho os valores de excesso enantiomérico foram menores que 10%.

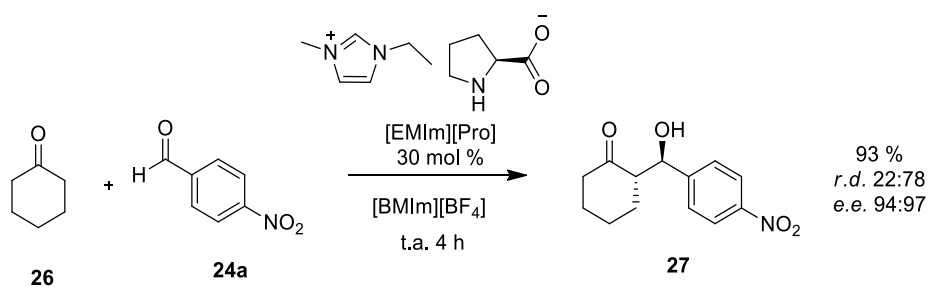
Esquema 29: Reação aldólica utilizando [Colina][Pro] como organocatalisador.



Fonte: ADAPTADO DE HU *et al.*, 2007.

QIAN e colaboradores (2010) utilizaram o LI quiral etil-metil-imidazol *L*-prolinato [EMIm][Pro] em 30 mol% como organocatalisador na reação aldólica entre a cicloexanona **26** e o *p*-nitrobenzaldeído **24a**, utilizando o LI [BMIm][PF₄] como solvente (Esquema 30). Após 4 h de reação à temperatura ambiente, o aduto aldol **27** foi obtido com 93% de rendimento e razão diastereoisomérica de 22:78 (*syn:anti*) e *e.e.* 94:97% (*syn:anti*).

Esquema 30: Reação aldólica utilizando [EMIm][Pro] como organocatalisador.



Fonte: ADAPTADO DE QIAN *et al.*, 2010.

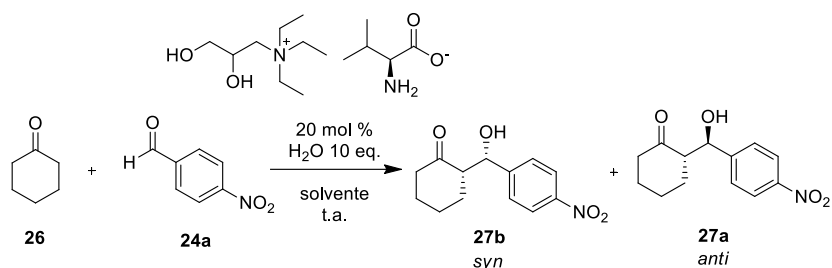
Baseado nos resultados dos trabalhos descritos acima, decidimos investigar a viabilidade catalítica dos LIs **15b-e** e **16b-e** em reações de adição aldólica. Os resultados obtidos nesta parte do trabalho serão discutidos a seguir.

3.2.2.2. Resultados obtidos na aplicação dos LIs **15b-e** e **16b-e** em reações de adição aldólica

Para verificar a viabilidade catalítica dos LIs mostrados na Figura 13 (página 44), estes foram utilizados como catalisadores na reação de adição aldólica entre a cicloexanona **26** e o *p*-nitrobenzaldeído **24a**. Estes compostos carbonílicos foram escolhidos, pois tanto a caracterização espectroscópica do produto da reação aldólica quanto os métodos de separação dos produtos possíveis, são bem descritos na literatura. Neste sentido, nesta reação ocorre a formação de dois centros estereogênicos, com a possibilidade de formação de 4 estereoisômeros, o que representa um desafio em termos do controle da estereoquímica da reação.

Assim, iniciamos os experimentos utilizando 20 mol% do LI **15b** (derivado da *L*-valina), 1 mmol da cicloexanona **26**, 2 mmol de H₂O e 1 mL de solvente orgânico molecular ou na ausência de solvente. Os resultados destes experimentos estão descritos na Tabela 4. A mistura reacional foi agitada durante 30 minutos e em seguida foi adicionado 0,2 mmol do *p*-nitrobenzaldeído **24a**. Após elaboração da reação, o bruto reacional foi submetido à análise de RMN de ¹H, onde foi possível determinar a razão diastereoisomérica dos produtos formados. Em seguida, o bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna utilizando como fase móvel uma mistura de hexano:acetato de etila na proporção de 8:2. Os *e.e.* foram determinados por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) utilizando coluna quiral collum pack IB. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Otimização do solvente para a reação aldol utilizando o LI **15b**.



Entrada	Solvente (1 mL)	Tempo (h)	Rendimento (%)	<i>r.d.</i> (<i>syn:anti</i>)	<i>e.e.</i> (%)
1	CHCl ₃	72	60	1 : 1	<i>Rac</i>
2	DCM	72	66	1 : 1	<i>Rac</i>
3	Tolueno	72	40	1,2 : 1	<i>Rac</i>
4	DMSO	72	75	1,5 : 1	<i>Rac</i>
5	THF	72	35	1 : 3,6	63 : 63
6	MeOH	72	73	1 : 1,6	<i>rac:27</i>
7	EtOH	72	80	1,5 : 1	<i>Rac</i>
8	MeCN	72	51	1,4 : 1	12 : 6
9	DMF	72	55	2 : 1	<i>Rac</i>
10	-	24	62	1 : 1	<i>Rac</i>

Fonte : ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

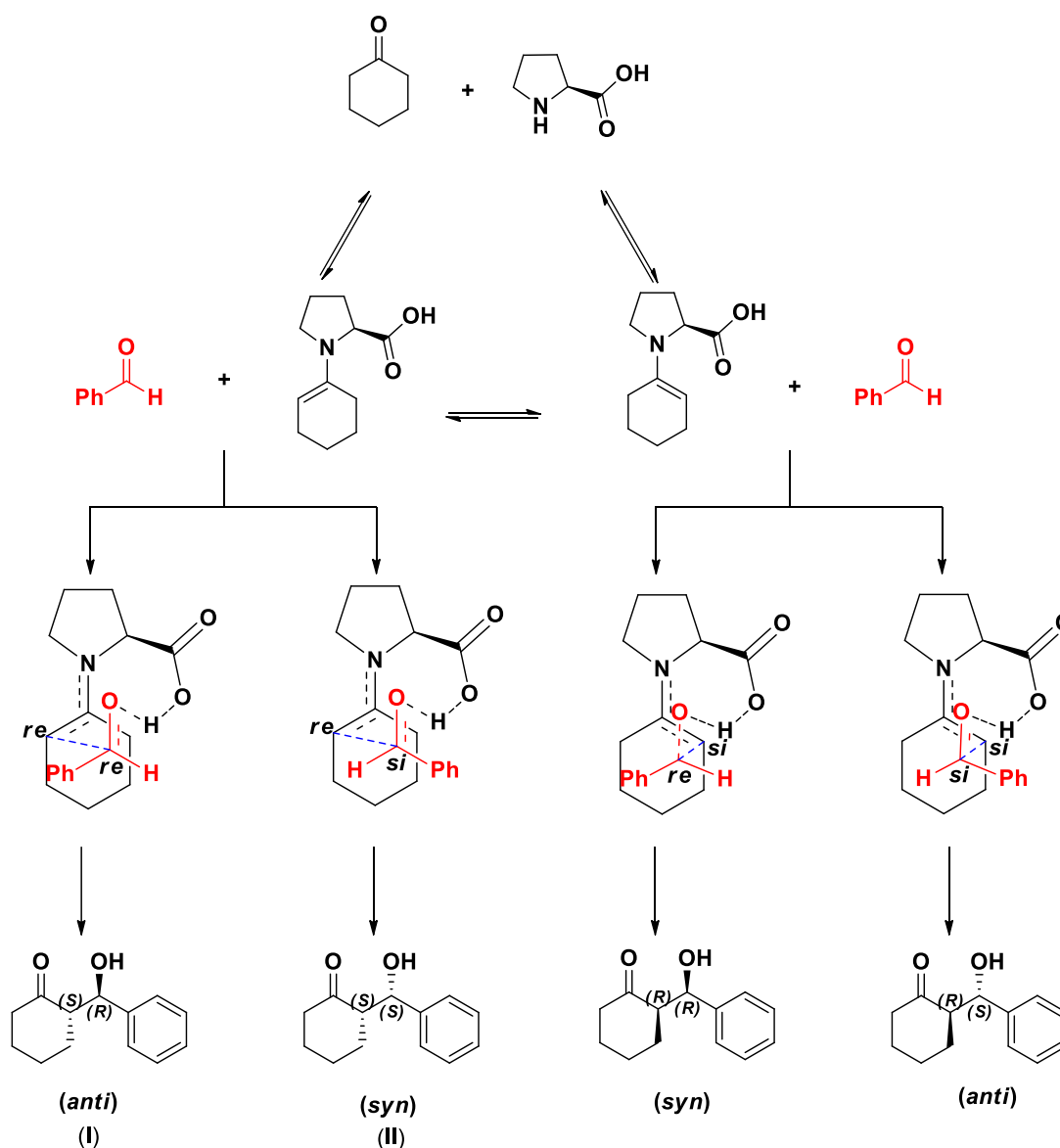
Nas entradas 1, 2 e 10, podemos observar que os produtos formados foram obtidos na proporção de 1:1 (*syn:anti*) e em suas formas racêmicas. No entanto, podemos observar um aumento da diastereosseletividade, com formação majoritária do estereoisômero *syn*, nas entradas 3, 4, 7, 8 e 9. Contudo, apenas na condição reacional descrita na entrada 8, o produto foi obtido com um pequeno *e.e.*, quando comparado com as outras condições reacionais, onde foi observado apenas a formação de mistura racêmica.

Nas entradas 5 e 6, podemos observar que houve uma inversão da diastereosseletividade, quando comparada aos resultados descritos nas entradas 3, 4, 7, 8 e 9, havendo a formação predominante do estereoisômero *anti*. Contudo, os *e.e.* observados também são baixos.

Armstrong e colaboradores (2014), através de cálculos teóricos, propuseram um refinamento ao mecanismo da reação aldólica catalisada por *L*-prolina proposto por List e colaboradores (2000). Neste trabalho, os autores utilizam como reação modelo a

reação aldólica entre a ciclohexanona e o benzaldeído. Neste sentido, o Esquema 31 representa os possíveis modos de aproximação entre a enamina, nucleófilo da reação, e o benzaldeído. Os autores destacam que o estado de transição, decorrente da aproximação da ciclohexanona e a aldeído, que levam ao estereoisômero **(I)**, estereoisômero *anti* com configuração (S,R) , é o menos energético quando comparado com os demais. No entanto, o estado de transição que leva a formação do estereoisômero **(II)**, estereoisômero *syn* com configuração (S,S) , é apenas 2,97 kcal.mol⁻¹ mais energético que o anterior.

Esquema 31: Modos de aproximação entre o benzaldeído e a enamina na reação aldólica catalisada pela *L*-prolina.



Fonte: ADAPTADO DE ARMSTRONG *et al.*, 2014.

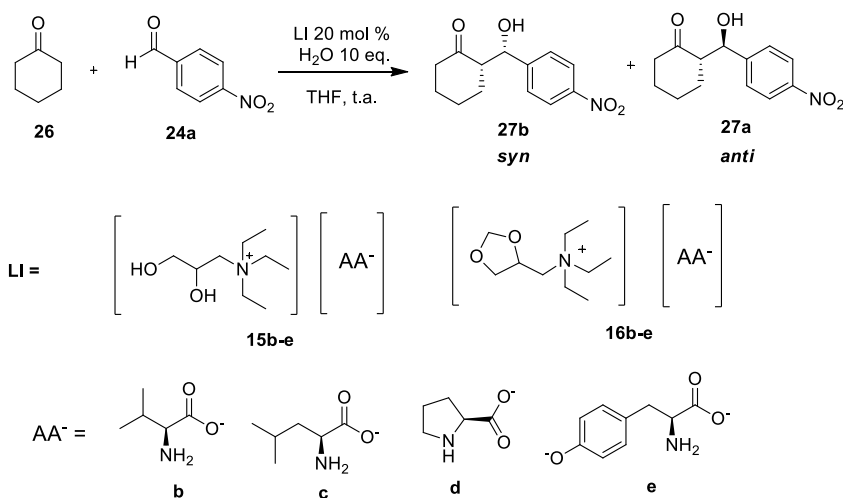
Sendo assim, baseado na pequena diferença de energia entre o estado de transição para a formação do diastereoisômero *syn* e o estado de transição para a formação do distereoisômero *anti*, a inversão de diastereosseletividade observada nos resultados descritos na Tabela 4, não pode ser considerada um dado relevante.

Como podemos observar no Esquema 31 a ligação de hidrogênio formada a partir do resíduo do ácido carboxílico da *L*-prolina, desempenha papel importante na aproximação do aldeído ao nucleófilo da reação. No entanto, este modelo está baseado em reações onde foi empregado solventes orgânicos moleculares na reação aldólica estudada. Neste sentido, tanto Hu e colaboradores (2007) quanto Qian e colaboradores (2010), descreveram ótimos excessos enantioméricos utilizando líquidos iônicos, onde o aminoácido estava na forma de carboxilato. Nestes casos, o resíduo de aminoácido não é capaz de fazer ligação de hidrogênio com o aldeído. Infelizmente, não há estudos teóricos que suporte uma proposta mecanística que explique estes dados, contudo, a organização supramolecular dos líquidos iônicos utilizados nestes estudos pode estar orientando a aproximação do aldeído preferencialmente a uma das faces da enamina, o que é refletido na alta estereseletividade dos produtos obtidos.

O melhor resultado quando se levou em conta a diastereo e a enantioseletividade dos produtos formados, é a condição reacional descrita na entrada 5 da Tabela 4, no entanto, o rendimento da reação foi de apenas 35 % devido o consumo parcial do aldeído de partida. Como o rendimento da reação foi ruim, mas obteve-se uma pequena seletividade quanto a *r.d.* e *e.e.* decidimos realizar a otimização dos LIs fixando o THF como solvente.

A seguir, iniciamos a otimização dos LIs fixando a quantidade destes em 20 mol% e utilizando THF como solvente (1 mL). As concentrações dos reagentes foram as mesmas utilizadas anteriormente. Os resultados encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5: Otimização do LI para a reação aldol.



Entrada	LI (20mol%)	Tempo (h)	Rendimento (%)	<i>r.d</i> (<i>syn:anti</i>)	<i>e.e.</i> (%)
1	15c	72	50	1,6 : 1	<i>Rac</i>
2	15d	48	88	1,5 : 1	<i>rac</i> : 12
3	15e	48	98	2 : 1	<i>Rac</i>
4	16b	72	62	1,5 : 1	22 : <i>rac</i>
5	16c	48	98	1,6 : 1	18 : 6
6	16d	48	90	2 : 1	<i>Rac</i>
7	16e	48	96	2 : 1	<i>Rac</i>

Fonte : ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

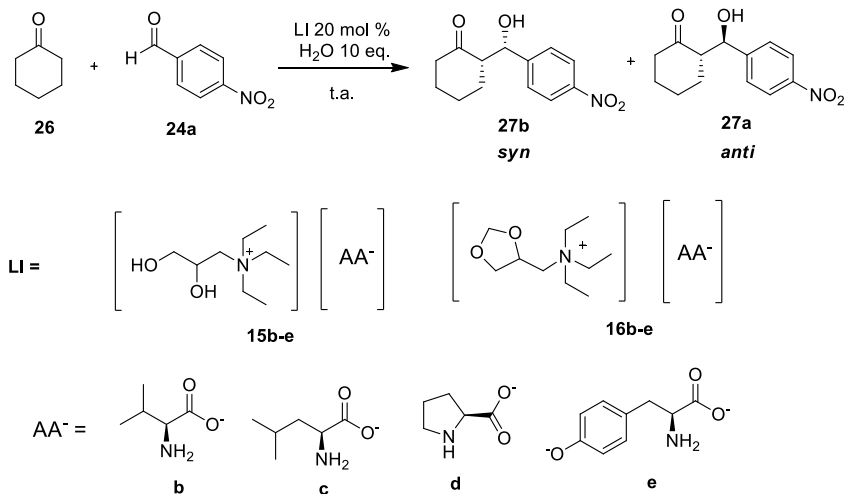
Como pode ser observado, todos os LIs agiram como catalisadores na reação. Os tempos reacionais variaram de 48 a 72 h. A mistura diastereoisomérica foi obtida em rendimentos que variam de 50 a 98%. Podemos observar que houve predominância de formação do estereoisômero *syn*, entradas 1-7. Somado a isto, podemos observar nas entradas 2, 4 e 5 que a condição reacional utilizada levou a formação de baixos *e.e.*

Baseado nos resultados descritos nas Tabelas 4 e 5 e nos trabalhos descritos por Qian e colaboradores (2010) e Hu e colaboradores (2007), decidimos realizar uma série de experimentos na ausência de solventes, ou seja, com o próprio LI agindo como solvente e o catalisador da reação, visto que em experimentos preliminares a reação ocorreu em um tempo menor do que quando foi utilizado solvente (tabela 2, entrada 10).

Adicionalmente, as reações descritas anteriormente foram realizadas na ausência de solventes moleculares. Neste sentido, poderíamos verificar a influência que o cátion

poderia exercer na estereosseletividade da reação. Os resultados com estes experimentos estão descritos na tabela 6.

Tabela 6: Otimização dos LIs na reação aldol sem solvente.



Entrada	LI	Tempo (h)	<i>r.d.</i> (<i>syn/anti</i>)	Rendimento (%)	<i>e.e.</i> (%)
1	15b	72	0,8/1,0	82	9/12
2	16b	48	1,0/3,0	90	<i>Rac</i> /29
3	15c	48	0,8/1,0	92	<i>Rac</i>
4	16c	24	1,0/2,0	81	<i>Rac</i>
5	15d	48	1,0/2,3	88	<i>Rac</i> /13
6	16d	24	1,0/4,0	92	28/85
7	15e	48	2,0/1,0	72	<i>Rac</i>
8	16e	48	1,0/3,0	88	<i>Rac</i>

Fonte : ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

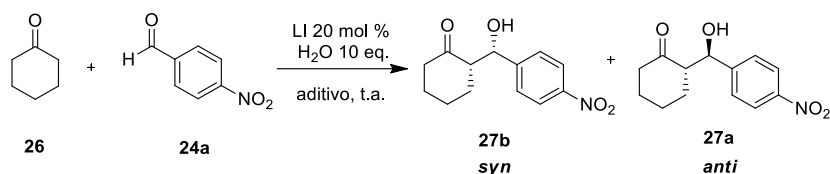
Todos os LIs testados catalisaram a reação e os tempos reacionais variaram de 24 a 72 h. A mistura diastereoisomérica foi obtida em rendimentos que variam de 72 a 92%. Analisando as entradas de 1 a 8, pode-se observar a formação preferencial do diastereoisomero *anti*. Quando são utilizados os LIs **15e** e **16e** derivados da *L*-tirosina ocorre uma inversão da razão diastereoisomérica, com formação preferencial do isômero *syn* para o LI **15e** contendo o cátion acetônio, mas ambos fornecem misturas racêmicas.

O melhor resultado obtido foi quando utilizou-se o LI **16d** derivado da *L*-prolina. O aduto aldol **27a** e **27b** foi obtido com 92% de rendimento, *r.d.* 1:4 (*syn/anti*) e *e.e.* 28/85 (*syn/anti*), entrada 6 da Tabela 6. Em nenhum dos experimentos em que foram utilizados LI derivados de aminas primárias, foram observados um *e.e.* significativo na

mistura diastereoisomérica formada. Nas entradas de 1-4 e 7-8, onde foram utilizados os LIs provenientes de aminoácidos contendo amina primária, a melhor razão diastereoisomérica foi obtida quando utilizou-se o LI **16e**, derivado da *L*-tirosina. Como o objetivo principal do nosso trabalho é desenvolver catalisadores derivados de aminas primárias, realizamos uma série de experimentos utilizando os LIs **15e** e **16e**.

Na Tabela 7 encontram-se os resultados dos LIs **15e** e **16e** utilizando diferentes aditivos visando um aumento na seletividade da reação, já que trabalhos na literatura descrevem o uso de ácidos orgânicos como aditivos em reação aldólica aumentando significativamente a seletividade da reação (MASE *et al.*, 2006).

Tabela 7: Otimização da reação aldol utilizando aditivos.



Entrada	LI	Aditivo (20 mol %)	Tempo (h)	r.d. (syn/anti)	Rendimento (%)	e.e. (%)
1*	15e	-	48	1,4/1,0	61	Rac
2*	16e	-	48	1,0/1,2	51	Rac
3	15e	ác. benzóico	48	1,0/2,2	78	23/14
4	16e	ác. Benzóico	48	1,0/2,3	70	25/7
5	15e	ác. 4-nitrobenzóico	48	1,0/3,0	93	Rac
6	16e	ác. 4-nitrobenzóico	48	1,0/2,0	79	22/11
7	15e	ác. 4-metoxibenzóico	48	1,0/3,1	86	Rac
8	16e	ác. 4-metoxibenzóico	48	1,0/2,0	49	11/9
9	15e	ác. tricloroacético	120	1,3/1,0	65	Rac
10	16e	ác. tricloroacético	120	1,0/ 1,0	70	Rac
11	15e	APTS	120	-	traço	-
12	16e	APTS	120	-	traço	-
13	15e	ZnCl ₂	48	1,0/1,0	82	Rac
14	16e	ZnCl ₂	48	1,0/1,5	75	Rac
15	15e	CuCl ₂	120	-	Traço	-
16	16e	CuCl ₂	120	1,0/1,3	72	12/Rac

* reação sem adição de H₂O.

Fonte : ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

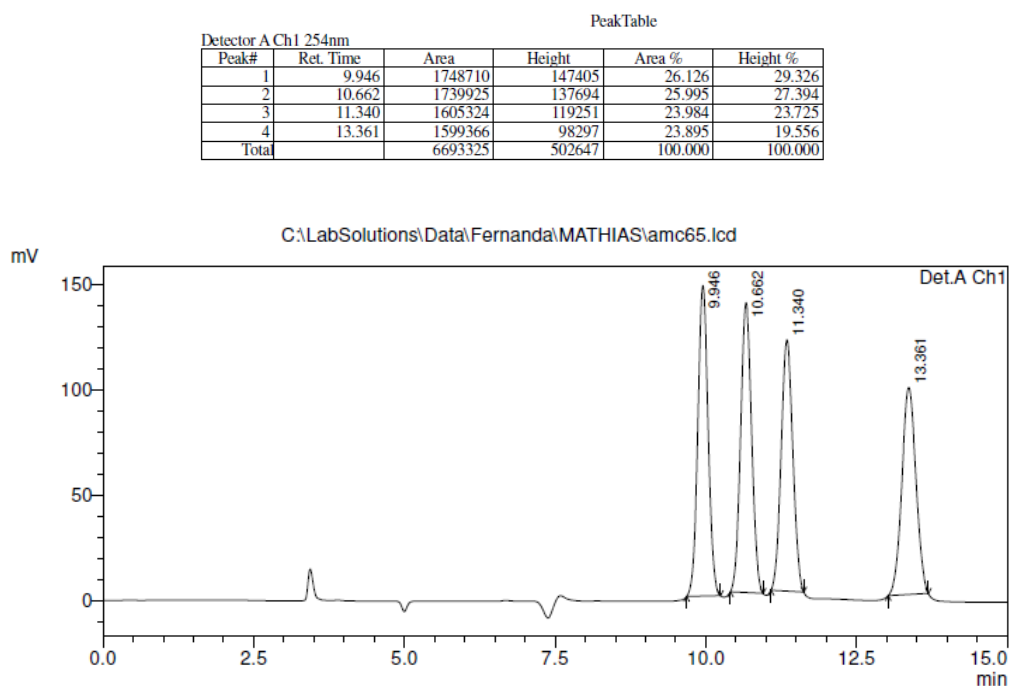
Analisando as entradas de 3-16 da Tabela 7, podemos observar que a adição de aditivos ácidos nas reações aldólicas não influenciou na seletividade da reação, sendo o produto desejado obtido com baixa *r.d.* e em suas formas racêmicas ou com baixos *e.e.*.

Nas entradas 11 e 12, a reação aldol não ocorreu na presença de ácido *p*-toluenosulfônico. Nestes casos, não foi observado a formação do produto desejado, eventualmente devido a elevada acidez do aditivo que pode ser ocasionado a protonação da porção amina, inativando o catalisador.

Os enantiômeros foram separados por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) utilizando uma coluna quiral Chiralpack IB, uma mistura de hexano e isopropanol (80:20) como eluente e fluxo de 0,9 mL/min, com detector UV com comprimento de onda ajustado em 254 nm. A atribuição da estereoquímica dos compostos **27a** e **27b** foram realizadas mediante comparação dos dados obtidos nas análises de RMN e CLAE com dados na literatura (MASE *et al.*, 2006).

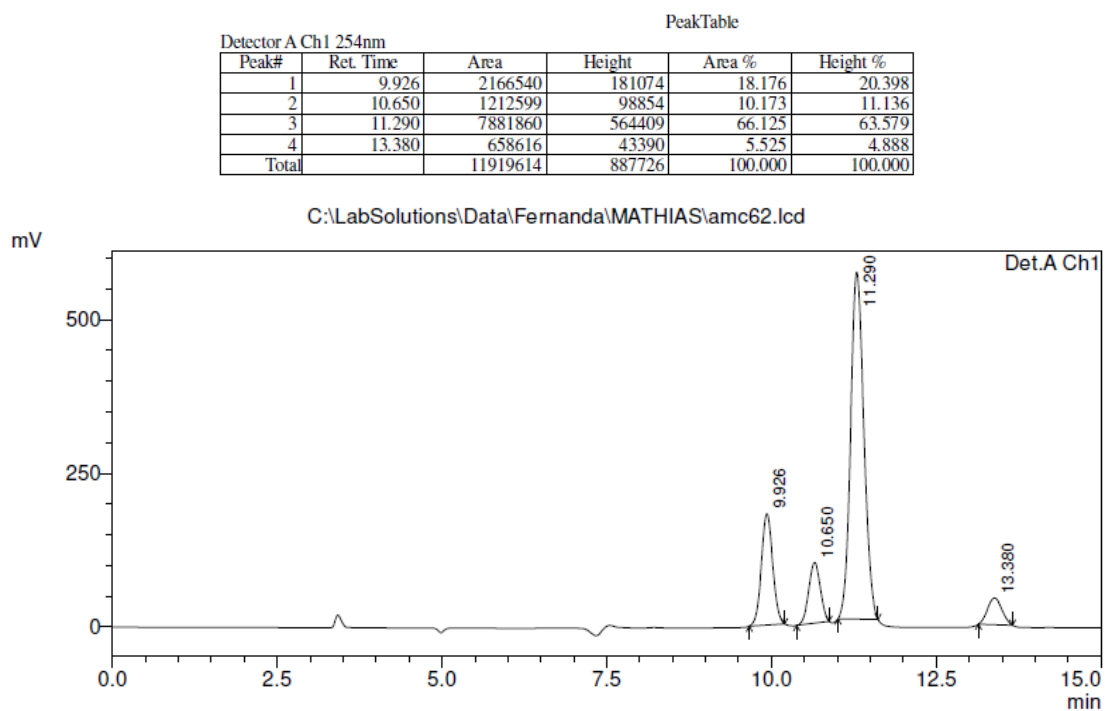
Na Figura 18 podemos observar quatro picos no cromatograma do padrão racêmico dos adutos **27a** (*anti*) e **27b** (*syn*). Os picos com tempos de retenção em 9,94 min e 10,66 min são referentes ao par de enantiômeros do estereoisômero *syn* e os picos com tempo de retenção em 11,34 min e 13,36 min são referentes ao par de enantiômeros do estereoisômero *anti*. Na Figura 19 podemos observar o cromatograma do produto de adição aldólica assimétrica catalisada pelo LI **16d** (Tabela 6, entrada 6). Os picos com tempos de retenção em 9,92 min e 10,65 min são referentes ao par de enantiômeros do estereoisômero *syn* (*S,S*) e *syn* (*R,R*), respectivamente. Em 11,29 min temos o pico majoritário referente ao estereoisômero *anti* (*S,R*) com um *e.e.* de 85%. E em 13,38 min temos o pico minoritário referente ao estereoisômero *anti* (*R,S*).

Figura 18: Cromatograma da mistura racêmica **27a** (*anti*) e **27b** (*syn*).



Fonte : ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

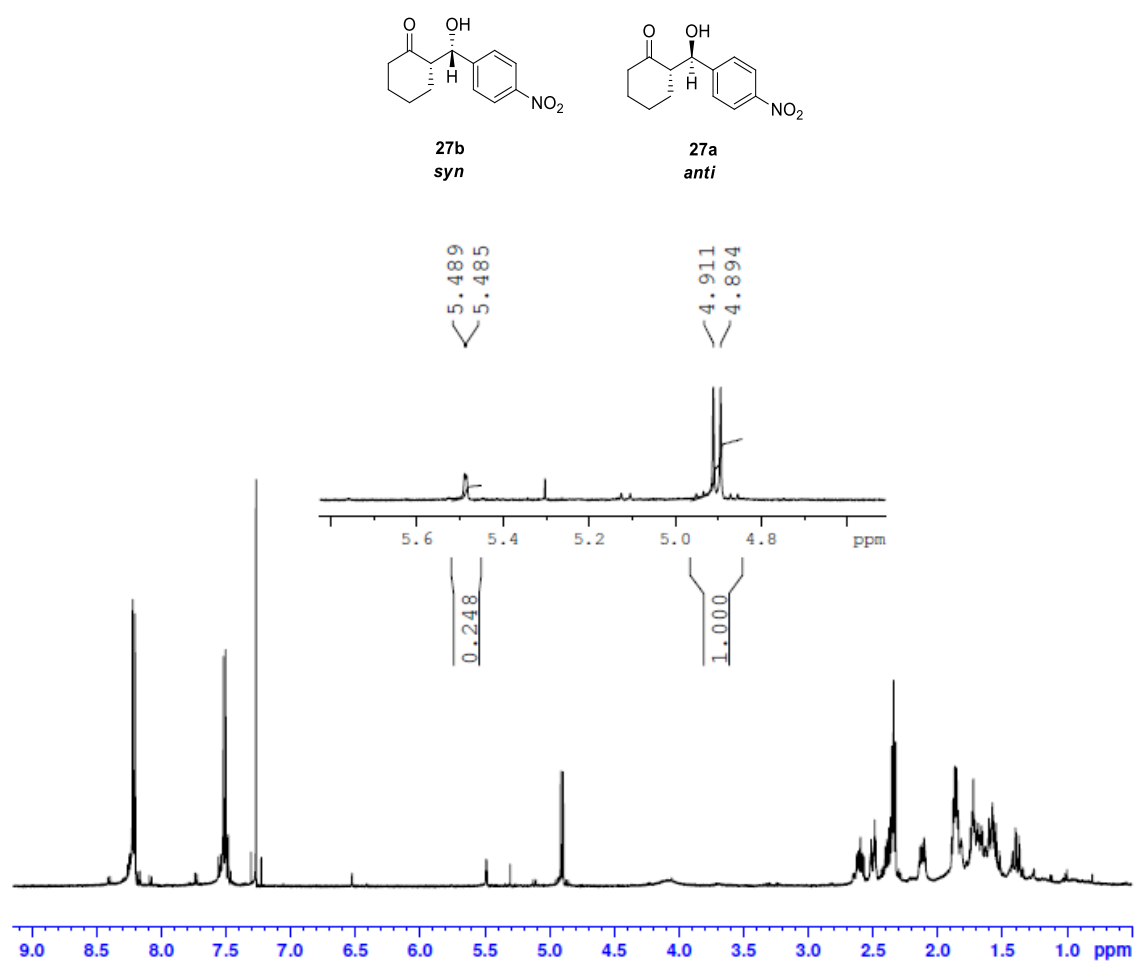
Figura 19: Cromatograma dos compostos **27a** (*anti*) e **27b** (*syn*) (Entrada 6, Tabela 6).



Fonte : ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

A determinação da diastereosseletividade *r.d.* foi feita por RMN de ^1H do bruto reacional (Figura 20), onde o sinal referente ao hidrogênio do centro estereogênico é integrado. Para os diastereoisômeros *syn*, o sinal aparece em 5,48 ppm (um dubleto com $J = 2,0$ Hz), enquanto que para os diastereoisômeros *anti* o sinal aparece em 4,90 ppm (um dubleto com $J = 8,5$ Hz). Esta atribuição está de acordo com dados da literatura (MASE et al., 2006). No espectro é possível observar uma relação de 4:1 entre as integrais dos sinais dos diastereoisômeros *anti* e *syn*.

Figura 20: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) do bruto reacional para determinação da *r.d.* dos composto **27a** e **27b**.



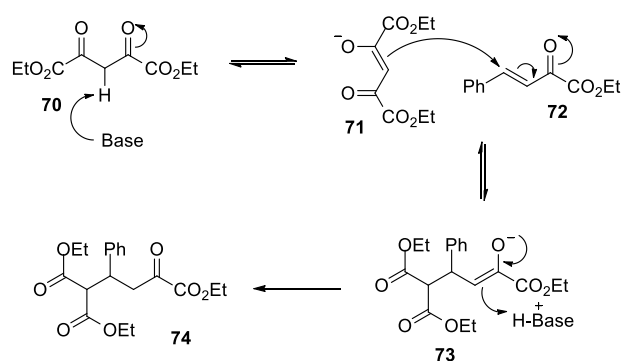
Fonte : ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

3.2.3. Estudo da viabilidade catalítica dos LIs **15b-e** em reações de adição de Michael

3.2.3.1. Breve introdução sobre a utilização de amino catalisadores em reações de adição de Michael

A reação de Michael ou adição de Michael é outra reação importante na formação de ligação carbono-carbono em síntese orgânica. Esta reação é creditada a Arthur Michael que em 1887 investigou a reação de ânions estabilizados com compostos α - β -insaturados utilizando etóxido de sódio. Como exemplo, a reação entre o malonato de dietila (**70**) e o cinamato de etila (**72**), na presença de base, leva a formação do aduto de Michael **74** (Esquema 32) (BERKESSEL & GROGER, 2005).

Esquema 32: Mecanismo da reação de Michael.



Fonte: ADAPTADO DE BERKESSEL & GROGER, 2005.

A reação é iniciada com a abstração do hidrogênio α a carbonila por uma base, formando o enolato estabilizado **71**, chamado de doador de Michael, seguido da adição nucleofílica do enolato formado na posição β (ou carbono 4) do cinamato de etila **72**, chamado de aceptor de Michael, dando origem ao enolato **73**, formando uma nova ligação C-C (KURTI & CZACÓ, 2005; BERKESSEL & GROGER, 2005). No enolato **73**, ocorre a deslocalização de pares de elétrons e a abstração de hidrogênio da espécie base protonada, levando a formação do aduto de Michael **74** (KURTI & CZACÓ, 2005).

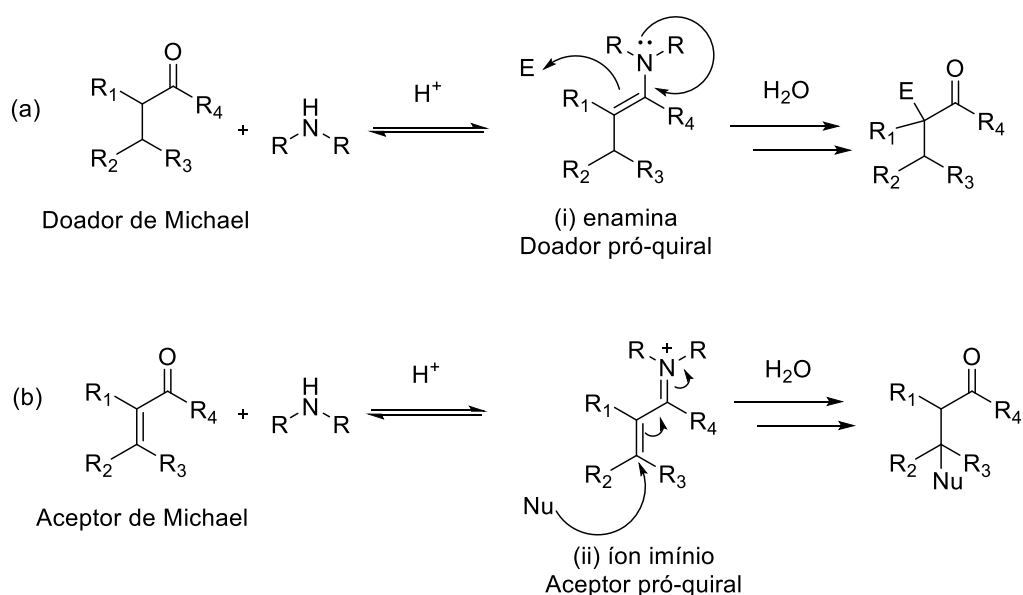
As reações de adição de Michael assimétricas, mediadas por organocatalisadores (ERKKILA *et al.*, 2007; MUKHERJEE *et al.*, 2007; DAVIE *et al.*, 2007; ZHANG 2012;) vêm sendo investigadas de maneira expressiva na literatura por serem capazes de gerar, dependendo dos substratos utilizados, um ou mais centros assimétricos em uma

única etapa reacional (ISHII *et al.*, 2004; MASE *et al.*, 2006; PANSARE & PANDYA, 2006). Neste sentido, duas estratégias de indução quiral podem ser utilizadas: (a) a adição enantiosseletiva de doadores de Michael pró-quirais à aceptores de Michael; (b) a adição enantiosseletiva de doadores Michael à aceptores de Michael pró-quirais (YAMAGUCHI *et al.* 1996) (Esquema 33).

A adição enantiosseletiva de doadores de Michael pró-quirais à aceptores de Michael, Esquema 33 (a), ocorre por ativação de doador de Michael via formação de uma enamina. Neste tipo de ativação, amins primárias ou secundárias, se adicionam à carbonila levando a formação de um intermediário enamina (i), que por sua vez pode atuar como doador de Michael atacando um acceptor de Michael. Devemos destacar que a utilização de amins secundárias como, por exemplo, a *L*-prolina e seus derivados favorece a forma enamina, nucleófilo da reação, no equilíbrio.

Já a adição enantiosseletiva de doadores a aceptores pró-quirais, Esquema 33 (b), ocorre por ativação dos aceptores de Michael via formação de íon imínio (ii). Neste tipo de ativação, amins primárias ou secundárias, se adicionam na carbonila formando a espécie íon imínio (ii) que na presença de um doador de Michael sofre adição 1,4 (BERKESSEL & GROGER, 2005). A utilização de amins secundárias impedidas favorece a aproximação do nucleófilo por uma das faces do íon imínio, aumentando assim a estereosseletividade do produto formado.

Esquema 33: Modos de ativação da reação de Michael.

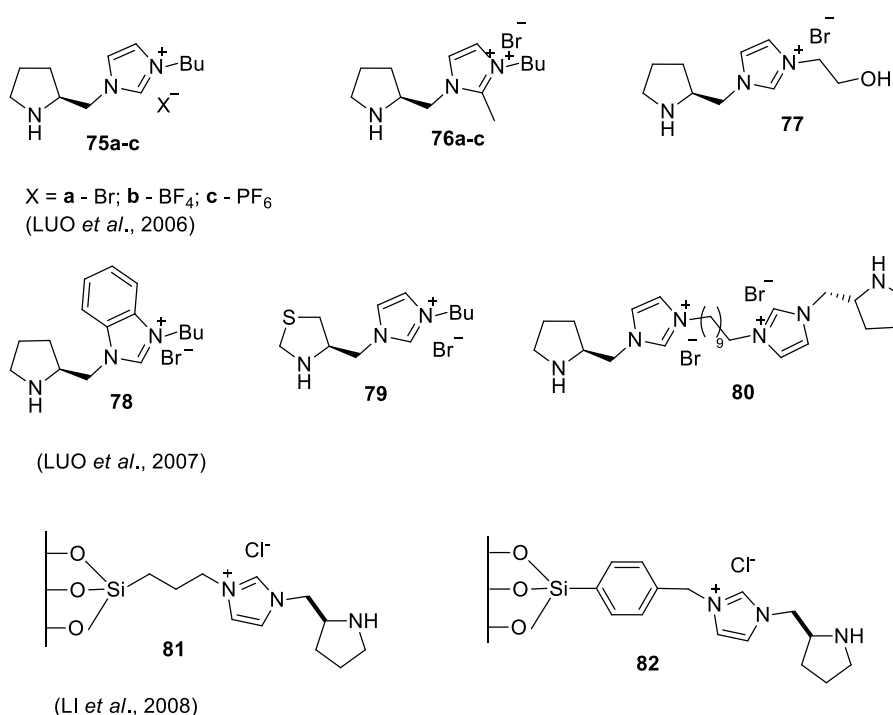


Fonte: ADAPTADO DE BERKESSEL & GROGER, 2005.

Nesta parte do trabalho foi estudado a viabilidade dos LI **15b-e** agirem como catalisadores na reação de Michael entre a cicloexanona e o β -nitro estireno. Neste sentido, esperávamos que os amino catalisadores propostos atuassem seguindo o mecanismo propostos no item (a) do Esquema 33. Sendo assim, a seguir serão mostrados apenas trabalhos na literatura que descreveram a utilização de aminoácidos e/ou líquidos iônicos derivados de aminoácidos como catalisadores nas reações de Michael.

Suzuki (2018), em um trabalho, intitulado “*Asymmetric Michael Addition Mediated by Chiral Ionic Liquids*”, destaca trabalhos em que líquidos iônicos quirais, que possuem como modo de ação a formação de íons imína-enamina (a partir da reação do LI com o composto carbonílico), são em sua totalidade derivados compostos contendo anéis pirrolidínicos quirais, de forma geral, podemos dizer que estes compostos são derivados do aminoácido prolina. A porção derivada da prolina, parte ativa do catalisador, no geral compõem a parte catiônica do LI, como exemplificado na Figura 21.

Figura 21: Exemplos de LIs utilizados como catalisadores em reações de Michael contendo anel pirrolidínico.

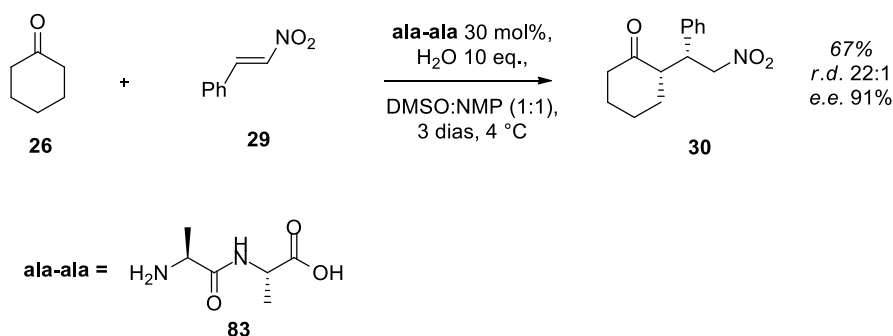


Fonte: ADAPTADO DE SUZUKI, 2018.

Por outro lado, aminas primárias também foram empregadas com sucesso em reações de adição de Michael. Por exemplo, Xu e colaboradores (2006) utilizaram uma série de peptídeos como organocatalisadores. Eles foram utilizados na reação de Michael entre a cicloexanona **26** e o β -nitroestireno **29**. Este é o trabalho pioneiro na literatura que descrevem a utilização de aminas primárias como catalisadores na reação de adição de Michael, Esquema 34.

O melhor resultado experimental obtido foi utilizando o dipeptídeo ala-ala **83** onde o aduto de Michael **30** foi obtido em 67% de rendimento e com boa *r.d.* 22:1 (*syn:anti*) e *e.e.* 91% (Esquema 34). Os autores atribuem que o sucesso da reação está relacionado com a porção ácido livre e da ligação da amida que estão estabilizando o estado de transição realizando ligações de hidrogênio.

Esquema 34: Reação de Michael utilizando derivados de aminoácidos como organocatalisador.



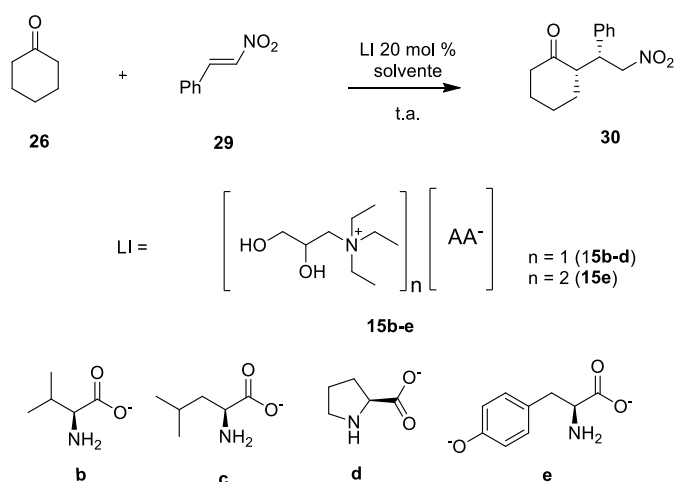
Fonte: ADAPTADO DE XU *et al.*, 2006.

A seguir discutiremos os resultados obtidos através da utilização dos LI **15b-e** como catalisadores em reações de adição de Michael.

3.2.3.2. Resultados obtidos na aplicação dos LIs **15b-e** em reações de adição de Michael

Baseado nos exemplos da literatura expostos acima e de posse dos LIs **15b-e**, foi iniciado os estudos de catálise na reação de Michael através da reação da cicloexanona com o *trans*- β -nitroestireno. As condições iniciais foram 1,5 mmol da cicloexanona e 0,3 mmol do *trans*- β -nitroestireno em 1 mL de solvente e 20 mol% do LIs **15b-e**. Os resultados desta série de experimentos estão mostrados na Tabela 8.

Tabela 8: Reação entre a cicloexanona **26** e o *trans*- β -nitroestireno **29** catalisada por LI.



Entrada	LI (20mol%)	Solvente (1 mL)	Aditivo (20mol%)	Tempo (dias)	<i>r.d.</i> (<i>syn:anti</i>)	Rendimento (%)
1	15b	DCM	-	5	-	NR
2 ^a	15b	DCM	-	5	-	NR
3	15b	DCM	APTS	5	-	NR
4	15b	DMSO	-	5	-	NR
5	15c	DCM	-	5	-	NR
6	15d	DCM	-	5	19:1	65
7	15d	MeOH	-	2	4:1	82
8	15e	DCM	-	5	-	NR

a) foi utilizado 100 mol% do LI; N.R. não reagiu.

Fonte : ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Nas entradas de 1-8 da Tabela 8, pode-se observar que quando foram empregados LIs, contendo aminas primárias, estes foram incapazes de catalisar a

reação, ou seja, não foi observado a formação do aduto de Michael, mesmo após 5 dias de reação. Mesmo na presença de APTS como aditivo, entrada 5, não foi observado a formação do aduto de Michael esperado.

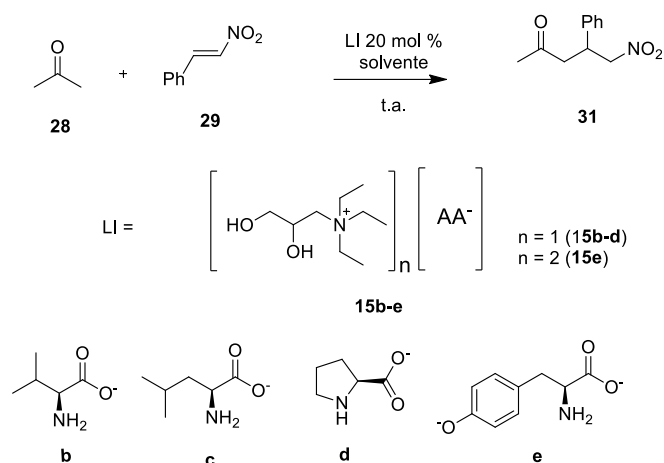
Na entrada 2, foi aumentado consideravelmente a concentração do LI **15b**, 100 mol%, ou seja, 1 eq., para verificar se a reação não estava acontecendo por incapacidade do LI de realizar a catálise ou se a quantidade do catalisador estava sendo insuficiente. No entanto, também não foi observado a formação do produto desejado, mesmo após 5 dias de reação.

Na entrada 4, o solvente da reação foi trocado por dimetilsulfóxido, visando observar alguma alteração no comportamento da reação. Novamente, após 5 dias, não foi observado a formação do produto da reação.

Nas entradas 6 e 7, a reação foi realizada com o LI **15d** derivado da *L*-prolina em dois solventes diferentes, DCM e MeOH. Quando a reação foi realizada em DCM, foi demorado 5 dias até o consumo total do material de partida e o aduto de Michael **30** foi obtido em uma *r.d.* de 19:1 (*syn:anti*) e 65% de rendimento, entrada 6. Contudo, quando MeOH foi utilizado como solvente, foi observado um aumento tanto no rendimento da reação quanto na velocidade da reação, mas um decréscimo na *r.d.* 4:1 (*syn:anti*) do produto formado. Os *e.e.* dos produtos formados não foram determinados.

Concomitantemente, foram realizados experimentos de adição de Michael entre a propanona e o *trans*- β -nitroestireno. Nesta reação, foram utilizados 1,5 mmol da acetona, 0,3 mmol do *trans*- β -nitroestireno, em DCM (1mL) como solvente e 20 mol % dos LIs **15b-e**. Os resultados para esta série de experimentos estão mostrados na Tabela 9.

Tabela 9: Otimização da Reação de Michael.



Entrada	LI	Tempo (dias)	Rendimento (%)
1	15b	5	NR
2	15c	5	NR
3	15d	2	68
4	15e	5	NR

N.R. não reagiu

Fonte : ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Nas entradas 1 a 2, quando foram utilizados os LIs derivados de aminoácido contendo aminas primárias, não foi observado a formação do aduto de Michael. Apenas quando foi utilizado o LI **15d**, derivado do aminoácido *L*-prolina, entrada 3, ocorreu a formação do aduto de Michael **31**. A reação se processou em 2 dias e o produto foi obtido em 68% de rendimento. O aduto de Michael **31** foi obtido na forma de uma mistura racêmica, determinado por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), utilizando coluna quirál.

4. Conclusão

Neste trabalho foi descrito a tentativa de preparação de amino catalisadores moleculares a partir do glicerol ou do *D*-manitol e de aminoácidos naturais. Na primeira estratégia utilizada foi obtido uma mistura de diastereoisômeros, onde não foi possível separar essa mistura por cromatografia em coluna de sílica. Na segunda estratégia a síntese dos amino catalisadores foi iniciada utilizando compostos quirais. No entanto, na última etapa sintética, na reação de desproteção da amina, foi observada a hidrólise do amino catalisador, regenerando o glicerol e o aminoácido de origem. Neste sentido, a continuação desta parte do trabalho tornou-se inviável tendo em vista as condições reacionais utilizadas. Para o sucesso desta etapa do trabalho seria necessário buscar alternativas para a reação de desproteção de amina utilizando condições anidro.

Foram preparados dois líquidos iônicos derivados da *L*-histidina (**15a** e **16a**) e glicerol utilizando metodologia desenvolvida em nosso grupo de pesquisa. Estes compostos foram caracterizados por RMN de ¹H, RMN de ¹³C, IV e massas. São altamente viscosos, higroscópicos e apresentam solubilidade em solventes polares e são insolúveis em solventes apolares (hexano, AcOEt e éter etílico). A T_{dec} dos LIs foram de 210 e 201 °C para os LIs **15a** e **16a**, respectivamente.

Os líquidos iônicos análogos aos **15a** e **16a**, *L*-valina, *L*-leucina, *L*-prolina e da *L*-tirosina (**15b-e** e **15b-e**) foram preparados e caracterizados por mim durante meu trabalho de mestrado também sob orientação da Prof^a Fernanda Irene Bombonato.

Para facilitar a discussão, os catalisadores foram classificados, em função da natureza da amina presente no resíduo de aminoácido, em três grupos: a) aminas primárias: líquidos iônicos derivados da *L*-valina, *L*-leucina e *L*-tirosina; b) aminas secundárias: líquidos iônicos derivados da *L*-prolina e c) líquidos iônicos derivados da *L*-histidina, que possuem em sua estrutura uma amina primária e um anel imidazólico.

As reações de formação carbono-carbono selecionadas para este estudo foram as reações de Morita-Baylis-Hillman, reação aldólica e reação de Michael. Estas reações foram escolhidas por possuírem a caracterização espectroscópica de seus produtos bem descrita na literatura. Somado a isto, estas reações são descritas na literatura como “reações modelo” no desenvolvimento de amino catalisadores. Foram avaliados parâmetros como a capacidade catalítica do catalisador, enantio e diastereosseletividade

dos produtos formados, a necessidade ou não de se utilizar outros compostos como aditivos e por fim, por quantos ciclos catalíticos o catalisador permanecia ativo.

A reação de Morita-Baylis-Hillman foi realizada entre a metil vinil cetona e o *p*-nitrobenzaldeído. Todos os líquidos iônicos (**15a-e** e **16a-e**) foram capazes de catalisar a reação. No entanto, as reações onde foram empregados líquidos iônicos **15b, c, e** e **16b, c, e**, derivados de aminas primárias, só ocorreram na presença de imidazol, utilizado como aditivo. Não há outro relato na literatura de reações de Morita-Baylis-Hillman catalisadas por aminas primárias.

O meio iônico e a presença de imidazol (adicionado ou presente na estrutura de aminoácidos) afetam positivamente a velocidade da reações de MBH em comparação aos solventes moleculares. Como descrito na literatura tanto a organização supramolecular quanto o pareamento iônico afetaram de forma positiva a velocidade de reação de MBH.

As reações utilizando os LIs **15a, 16a, 15d e 16d**, catalisaram a reação sem necessitar da presença de solventes e aditivos. Em destaque foi a reação utilizando o LI **15a** derivado da *L*-histidina, onde após 4 horas de reação foi possível obter o aduto de MBH em bons rendimentos.

A reação de MBH foi monitorada por ESI(-)MS e RMN de ¹H. No estudo do mecanismo da reação através de espectrometria de massas, quando foram utilizados os LIs **15a** e **16a** da *L*-histidina, foi possível detectar os intermediários propostos no mecanismo da reação (Figura 14, intermediários **A** e **C**) conforme espectro. Além disso, também foi observado reações laterais da porção imidazol do LI com a metil vinil cetona (Figura 14, intermediários **B, D, E** e **F**). Esta reação lateral não afetou o sítio catalítico (amina primária) e os catalisadores permaneceram ativos. Um aumento no tempo reacional (4 a 96 horas) foi observado nos experimentos de reciclagem dos LIs **15a** e **16a**, provavelmente devido as reações laterais que modificaram a estrutura do LI.

Nas reações utilizando os LIs **15d** e **16d** derivados da *L*-prolina como catalisador, observou-se um aumento nos tempos reacionais, quando comparados aos demais LIs, devido a reação lateral observada entre o resíduo da *L*-prolina com o excesso do MVK utilizado na reação de MBH, o que inativou catalisador.

A melhor condição reacional experimental foi obtida com o LI **15a**. Este foi utilizado para estudar o escopo da reação entre a metil vinil cetona e aldeídos aromáticos substituídos, resultando em diferentes adutos de MBH em bons rendimentos. Embora todos os LIs possuam sítios ativos quirais, nenhuma atividade óptica foi observada nos adutos de MBH obtidos.

As reações de adição aldólica foram realizadas entre a ciclohexanona e o *p*-nitrobenzaldeído. Os LIs **15b**, **c**, **e** e **16b**, **c**, **e** derivados de aminas primárias, foram capazes de agir como catalisadores nesta reação. Os adutos aldólicos foram obtidos em rendimentos que variaram de moderados a bons (72 a 92%). Contudo, foram observados baixas razões diastereoisoméricas (2:1 *syn:anti*) e baixos excessos enantioméricos nos produtos formados.

O melhor resultado foi obtido quando o LI derivado da *L*-prolina (**16d**) foi utilizado como catalisador, entrada 6 da Tabela 7. Nesta condição reacional, o aduto aldólico foi obtido em uma razão diastereoisomérica de 1:4 (*syn:anti*), 28/85 de excesso enantiomérico e em 92% de rendimento.

A reação de Michael foi realizada entre a ciclohexanona ou 2-propanona e o β -nitro estireno. Os LIs derivados de aminas primárias (**15b**, **15c** e **15e**) não catalisaram a reação. Somente o LI **15d**, derivado da *L*-prolina, foi capaz de catalisar a reação, onde o aduto de Michael **30** foi obtido com razão diastereoisomérica de 19:1 (*syn:anti*) e 65% de rendimento. O aduto de Michael **31** foi obtido com 68% de rendimento na sua forma racêmica.

Uma possível explicação para a não obtenção dos adutos de Michael quando os LIs derivados de aminas primárias **15b**, **15c** e **15e** foram utilizados, pode estar ligado a natureza eletrônica do acceptor de Michael utilizado: o β -nitro estireno. Porém, nenhum outro acceptor de Michael foi testado para comprovar esta hipótese. Portanto, seria necessário realizar outros experimentos para verificar a utilização dos LIs derivados de aminas primárias na reação de Michael.

Referências

- AGARWAL, J.; PEDDINTI, K. Glucosamine-based primary amines organocatalysts for the asymmetric aldol reaction. **The Journal of Organic Chemistry** v. 76, p. 3502-3505, 2011.
- AGGARWAL, V. K.; EMME, I.; MEREU, A. Unexpected side reactions of imidazolium-based ionic liquids in the base-catalysed Baylis–Hillman reaction. **Chemical Communications** p. 1612-1613, 2002.
- AGGARWAL, V. K.; FULFORD, S. Y.; LLOYD-JONES, G. C. Reevaluation of the mechanism of the Baylis– Hillman reaction: implications for asymmetric catalysis. **Angewandte Chemie International Edition** v. 44, p. 1706–1708, 2005.
- AHRENDT, K. A.; BORTHS, C. J.; MACMILLAN, D. W. C. New strategies for organic catalysis: the first highly enantioselective organocatalytic Diels–Alder reaction. **Journal of the American Chemical Society** v.122, n. 17, p. 4243-4244, 2000.
- AKAGAWA, K.; SAKAMOTO, S.; KUDO, K. Synthesis of indenenes by intramolecular Morita–Baylis–Hillman reaction in aqueous media catalyzed by resin-supported proline. **Synlett** n. 6, p. 817-820, 2011.
- ALEMÁN, J.; CABRERA, S. Applications of asymmetric organocatalysis in medicinal chemistry. **Chemical Society Reviews** v. 42, p. 773-793, 2013.
- AMARANTE, G. W.; COELHO, F. Reações de organocatálise com aminas quirais. Aspectos mecanísticos e aplicações em síntese orgânica. **Química Nova** v. 32, p. 469-481, 2009.
- AMEDJKOUH, M. Primary amine catalyzed direct asymmetric aldol reaction assisted by water. **Tetrahedron: Asymmetry** v.16, p. 1411-1414, 2005.
- ARMSTRONG, A. *et al.* The Houk-List transition states for organocatalytic mechanisms revisited. **Chemical Science** v. 5, p. 2057-2071, 2014.

- BASSAN, A. *et al.* The origin of stereoselectivity in primary amino acid catalyzed intermolecular aldol reactions. **Angewandte Chemie International Edition** v. 44, p. 7028-7032, 2005.
- BECKETT, M. A.; BLAND, C. C.; VARMA, K. S. A ¹¹B NMR study of zwitterionic and cationic monoborate complexes with cationic 1,2-diol ligands. **Polyhedron**, v. 27, p. 2226-2230, 2008.
- BERKESSEL, A; GROGER, H. **Asymmetric organocatalysis**. Weinheim: Editora Wiley-VCH, 2005.
- BELKADI, B.; OTHMAN, A. A. A common route to the synthesis of 1,3,4-oxadiazole-2-thione and 1,2,4-triazole -3-thiols derivatives of trioses and pentoses as models for acyclic C-nucleosides. **ARKIVOC** v. 11, p. 183-195, 2006.
- BRÉGEON, D. *et al.* Thiazolinium and imidazolium chiral ionic liquids derived from natural amino acid derivatives. **Amino Acids** v. 35, p. 175-184, 2008.
- BROGAN, A. P.; DICKERSON, T. J.; JANDA, K. D. Enamine-Based Aldol Organocatalysis in Water: Are They Really “All Wet”? **Angewandte Chemie International Edition** v. 45, p. 8100-8102, 2006.
- CALOW, A. D. J. *et al.* Understanding α,β -unsaturated imine formation from amine additions to α,β -unsaturated aldehydes and ketones: an analytical and theoretical investigation. **The Journal of Organic Chemistry** v. 79, n. 11, p. 5163-5172, 2014.
- CHEN, W. *et al.* A concept of supported amino acid ionic liquids and their application in metal scavenging and heterogeneous catalysis. **The Journal of American Chemical Society** v. 129, p. 13879-13886. 2007.
- CHEN, S-H, HONG, B-C., SUA, C-F., SARSHARB, S. An unexpected inversion of enantioselectivity in the proline catalyzed intramolecular Baylis–Hillman reaction. **Tetrahedron Letters** v. 46, p. 8899-8903, 2005.
- CITÓ, A. M. G. L.; ARAÚJO, B. Q.; LOPES, J. A. D. Síntese de regioisômeros quirais a partir de D-manitol: obtenção de uma mistura de álcoois acetilênicos. **Química Nova** v. 32, n. 9, p. 2355-2359, 2009.

COELHO, F.; ALMEIDA, W. P. Reação de Baylis-Hillman: uma estratégia para a preparação de intermediários multifuncionalizados para síntese orgânica. **Química Nova** v. 23, n. 1, p. 98-101, 2000.

CÓRDOVA, A. *et al.* Acyclic amino acidcatalyzed direct asymmetric aldol reactions: alanine, the simplest stereoselective organocatalyst. **Chemical Communications**, v. 0, p. 3586–3588, 2005.

DAVIE, E. A. C. *et al.* Asymmetric catalysis mediated by synthetic peptides. **Chemical Reviews** v. 107, p. 5759-5812, 2007.

DAVIES, H. J.; RUDA, A. M.; TOMKINSON, N. C. O. Aminocatalysis of the Baylis–Hillman reaction: an important solvent effect. **Tetrahedron Letters** v. 48, p. 1461–1464, 2007.

DE MARIA, P. D. “Nonsolvent” applications of ionic liquids in biotransformations and organocatalysis. **Angewandte Chemie International Edition** v. 47, p. 6960-6968, 2008.

DZIEDZIC, P. *et al.* The small peptide-catalyzed direct asymmetric aldol reaction in water. **Organic and biomolecular chemistry** v. 4, p. 38-40, 2006.

DING, J.; ARMSTRONG, D. W. Chiral ionic liquids: synthesis and applications. **Chirality** v. 17, p. 281-292, 2005.

EDER, U.; SAUER, G.; WIECHERT, R. New type of asymmetric cyclization to optically active steroid CD partial structures. **Angewandte Chemie International Edition** v. 10, n. 7, p. 496-497, 1971.

ERKKILA, A.; MAJANDER, I.; PIHKO, P. M. Iminium catalysis. **Chemical Reviews** v. 107, p. 5416-5470, 2007.

FUKUMOTO, K.; YOSHIZAWA, M.; OHNO, H. Room temperature ionic liquids from 20 natural amino acids. **Journal of the American Chemical Society** v. 127, p. 2398-2399, 2005.

GATRI, R.; GAÏED, M. M. EL. Imidazole-catalysed Baylis–Hillman reactions: a new route to allylic alcohols from aldehydes and cyclic enones. **Tetrahedron Letters** v. 43, p. 7835–7836, 2002.

GAUCHOT, V.; GRAVEL, J.; SCHMITZER, A. R. Asymmetric michael addition induced by the anion of an imidazolium salt. **European Journal of Organic Chemistry** p. 6280–6284, 2012.

GIACALONE, F. *et al.* Polystyrene-supported proline as recyclable catalyst in the Baylis–Hillman reaction of arylaldehydes and methyl or ethyl vinyl ketone. **Catalysis Communications** v. 9, n. 6, p. 1477-1481, 2008.

GIERNOTH, R. Task specific ionic liquids, **Angewandte Chemie Internatioanal Edition** v. 49, p. 2834-2839, 2010.

GOMES, J. C. *et al.* Efficient catalysis of aqueous morita–baylis–hillman reactions of cyclic enones by a bicyclic imidazolyl alcohol. **European Journal of Organic Chemistry** p. 6861–6866, 2012.

GOMES, J. C. *et al.* Aqueous Morita–Baylis–Hillman reaction of unprotected isatins with cyclic enones. **Organic Letters** v. 15, p. 5838–5841, 2013.

GREENE, T.W.; WUTS, P. G. M. **Protective groups in organic synthesis**. 3 ed. John Wiley and sons, 1999.

GRUTTADAURIA, M. *et al.* First evidence of proline acting as a bifunctional catalyst in the Baylis–Hillman reaction between alkyl vinyl ketones and aryl aldehydes. **European Journal of Organic Chemistry** p. 1589–1596, 2008.

GUO P-F. *et al.* L-proline and L-histidine co-catalyzed Baylis–Hillman. **Research on Chemical Intermediates** v. 38, p. 639-644, 2012.

HAJOS, Z. G.; PARRISH, D. R. Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry. **The Journal of Organic Chemistry** v. 39, n. 12, p. 1615-1621, 1974.

HAPIOT, P.; LAGROST, C. Electrochemical reactivity in room-temperature ionic liquids. **Chemical Reviews** v. 108, p. 2238-2264, 2008.

HU, S. *et al.* Functional ionic liquid from biorenewable materials: synthesis and application as a catalyst in direct aldol reactions. **Tetrahedron letters** v. 48, p. 5613-5617, 2007.

HURLEY, F. H. **U.S. Patent** 4 446 331, 1948.

- INANI, H.; JHA, H. I.; EASWAR, S. Proline-Mediated Baylis–Hillman reaction of methyl vinyl ketone without a co-catalyst under solvent-free conditions. **Synlett** v. 27, p. A-E, 2016.
- ISHII, T. *et al.* A new class of chiral pyrrolidine–pyridine conjugate base catalysts for use in asymmetric Michael addition reactions. **The journal of American chemical society** v. 126, p. 9558-9559, 2004.
- KAWAKAMI, Y. *et al.* Selectively deuterated and optically active cyclic ethers. **The Journal of Organic Chemistry** v. 47, p. 3581-3585, 1981.
- KURTI, L. CZACÓ, B. **Strategic applications of named reactions in organic synthesis**. Elsevier. 1 ed. 2005.
- LARIONOVA, N. A. *et al.* (S)-Threonine/a,a-(S)-diphenylvalinol-derived chiral ionic liquid: an immobilized organocatalyst for asymmetric syn-aldol reactions. **Tetrahedron** v. 67, p. 1948-1954, 2011.
- LEE, S-G. Functionalized imidazolium salts for task-specific ionic liquids and their applications. **Chemical Communications** v. 0, p. 1049-1063, 2006.
- LI, L. *et al.* D-Fructose-derived β -amino alcohol catalyzed direct asymmetric aldol reaction in the presence of p-nitrophenol. **RSC Advances** v. 3, p. 21084–21091, 2013.
- LI, P. *et al.* Silica gel supported pyrrolidine-based chiral ionic liquid as recyclable organocatalyst for asymmetric Michael addition to nitrostyrenes. **Tetrahedron** v. 6, n. 32, p. 7633-7638, 2008.
- LIST, B. *et al.* Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions. **Journal of the American Chemical Society** v. 122, p. 2395-2396. 2000.
- LIST, B.; SEAYAD. J. Asymmetric Organocatalysis. **Organic and Biomolecular Chemistry** v. 3, p. 719-724, 2005.
- LIST, B. The ying and yang of asymmetric aminocatalysis. **Chemical Communications** v. 0, p. 819-824. 2006.
- LIQBET, A. I.; ALVAREZ, M.; ALBERICIO, F. Amino acid-protecting groups. **Chemical Reviews** v. 109, p. 2455–2504, 2009.

LUO, S. *et al.* Aqueous Baylis–Hillman reactions of cyclopent-2-enone using imidazole as catalyst. **Tetrahedron Letters** v. 43, p. 7369-7311, 2002.

LUO, S. *et al.* Remarkable rate acceleration of imidazole-promoted baylis–hillman reaction involving cyclic enones in basic water solution. **The Journal of Organic Chemistry** v. 69, p. 555–558, 2004.

LUO, S. *et al.* Functionalized chiral ionic liquids as highly efficient asymmetric organocatalysts for Michael addition to nitroolefins. **Angewandte Chemie International Edition** v. 45, n. 19, p. 3093-3097, 2006.

LUO, S. *et al.* Functionalized chiral ionic liquids catalyzed enantioselective desymmetrizations of prochiral ketones via asymmetric Michael addition reaction. **The Journal of Organic Chemistry** v. 72, n. 24, p. 9350-9352, 2007.

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

MI, X. *et al.* Hydroxyl ionic liquid (HIL)-immobilized quinuclidine for Baylis–Hillman catalysis: synergistic effect of ionic liquids as organocatalyst supports. **Tetrahedron** v. 62, p. 2537–2544, 2006.

MORIMOTO, N.; TAKEUCHIA, Y.; NISHINAB, Y. Ionic amino acids: Application as organocatalysts in the aza-Michael reaction. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical** v. 368–369, p. 31–37, 2013.

MASE, N. *et al.* Organocatalytic direct asymmetric aldol reactions in water. **The Journal of the American Chemical Society** v. 128, n. 3, p. 819-824, 2006.

MUKHERJEE, S. *et al.* Asymmetric enamine catalysis. **Chemical Reviews** v. 107, p. 5471-5569, 2007.

NOTZ, W.; LIST, B. Catalytic asymmetric synthesis of *anti*-1,2-diols. **The Journal of the American Chemical Society** v. 122, p. 7386-7387, 2000.

OHNO, H.; FUKUMOTO, K. Amino acid ionic liquids. **Accounts of Chemical Research** v. 40, p. 1122–1129, 2007.

OLIVIER-BOURBIGOU, H. *et al.* Ionic liquids and catalysis: Recent progress from knowledge to applications. **Applied Catalysis A: General** v. 373, p. 1–56, 2010.

PANSARE, S. V.; PANDYA, K. Simple diamine- and triamine-protonic acid catalysts for the enantioselective Michael addition of cyclic ketones to nitroalkenes. **The journal of American chemical society** v. 128, p. 9624-9625, 2006.

PENG, F.; SHAO, Z. Advances in asymmetric organocatalytic reactions catalyzed by chiral primary amines. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 285, p. 1-13, 2008.

PEREIRA, M. P. **Estudos visando a preparação e utilização de líquidos iônicos, derivados do glicerol e de aminoácidos, como amino catalisadores**. Universidade Federal de Juiz de Fora, 2013. 145 p.

PEREIRA, M. P. *et al.* Amino acid ionic liquids as catalysts in a solvent-free Morita–Baylis–Hillman reaction **RSC Advances** v. 8, p. 23903-23913, 2018.

PRICE, K. E. *et al.* Baylis–Hillman Mechanism: A New Interpretation in Aprotic Solvents. **Organic Letters** v. 7, n. 1, p. 147-150, 2005.

PRICE, K. E. *et al.* A New interpretation of the baylis–hillman mechanism. **The Journal of Organic Chemistry** v. 70, n. 10, p. 3980–3987, 2005

QIAN, Y.; ZHENG, X.; WANG, Y. A green and efficient asymmetric aldol reaction catalyzed by a chiral anion modified ionic liquid. **European Journal of Organic Chemistry** p. 3672–3677, 2010.

QIAN, Y. *et al.* A mild and efficient procedure for asymmetric Michael additions of cyclohexanone to chalcones catalyzed by an amino acid ionic liquid. **Tetrahedron: Asymmetry** v. 19, p. 1515–1518, 2008.

RAHMAN, M. B. A. *et al.* Synthesis and physico-chemical properties of new tetraethylammonium-based amino acid chiral ionic liquids. **Molecules** v. 15, p. 2388-2397, 2010.

RICHAUD, A. *et al.* Chemical reactivity of the imidazole: a semblance of pyridine and pyrrole? **Organic Letters** v. 13, n. 5, p. 972-975, 2011.

ROBIETTE, R.; AGGARWAL, V. K.; HARVEY, J. N. Mechanism of the Morita–Baylis–Hillman reaction: a computational investigation. **Journal of the American chemical Society** v. 129, p.15513-15525, 2007.

RODRIGUES T. S. *et al.* Morita–Baylis–Hillman reaction: ESI-MS(/MS) investigation with charge tags and ionic liquid effect origin revealed by dft calculations. **The Journal of Organic Chemistry** v. 79, p. 5239-5248, 2014.

ROSA, J. N.; AFONSO, C. A. M.; SANTOS, A. G.; Ionic liquids as a recyclable medium for the Baylis-Hillman reaction. **Tetrahedron** v. 57, p. 4189-4193, 2001.

SANTOS, M. S. *et al.* Capítulo 7: Mechanistic options for the Morita–Baylis–Hillman reaction ($n\pi\rightarrow\pi^*$). VEDEJS, E.; DENMARK, S. E. **Lewis base catalysis in organic synthesis**. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, p. 191-232, 2016.

SIYUTKIN, D. E.; KUCHERENKO, A. S.; ZLOTIN, S. G. Hydroxy- α -amino acids modified by ionic liquid moieties: recoverable organocatalysts for asymmetric aldol reactions in the presence of water. **Tetrahedron** v. 65, p. 1366-1372, 2009.

SHI, M.; JIANG, J-K.; LI, C-Q. Lewis base and L-proline co-catalyzed Baylis–Hillman reaction of arylaldehydes with methyl vinyl ketone. **Tetrahedron Letters** v. 43, p. 127-130, 2002.

SUZUKI, Y. Asymmetric Michael addition mediated by chiral ionic liquids. **Bentham Science** v. 15, p. 236-245, 2018.

TAO, G-H. *et al.* Preparation, characterization and application of amino acid-based green ionic liquids. **Green Chemistry** v. 8, p. 639–646, 2006.

TRIGGLE, D. J.; BELLEAU, B. Studies on the chemical basis for cholinomimetic and cholinolytic activity. **Canadian Journal of Chemistry** v. 40, p. 1201-1215, 1962.

TSOGOEVA, S. B.; WEI, S. Highly enantioselective addition of ketones to nitroolefins catalyzed by new thiourea-amine bifunctional organocatalysts. **Chemical Communications** v. 0, p. 1451-1453, 2006.

TROST, B. M.; BRINDLE, C.S. The direct catalytic asymmetric aldol reaction. **Chemical Society Reviews** v. 39, p. 1600–1632, 2010.

VASBINDER, M. M.; IMBRIGLIO, J. E.; MILLER, S. J. Amino acid-peptide catalyzed enantioselective Morita–Baylis–Hillman reactions. **Tetrahedron** n. 62, p. 11450-11459, 2006.

Xu, Y. *et al.* Small peptide-catalyzed enantioselective addition of ketones to nitroolefins. **Advanced Synthesis Catalysis**, v. 348, p. 418–424, 2006.

XU, L. W.; LU, Y.; Primary amino acids: privileged catalysts in enantioselective organocatalysis. **Organic and biomolecular chemistry** v. 6, p. 2047-2053, 2008.

XU, L. W. *et al.* Asymmetric catalysis with chiral primary amine-based organocatalysts. **Chemical Communications** v. 0, p. 1807-1821, 2009.

ZHANG, Y.; WANG, W. Recent advances in organocatalytic asymmetric Michael reactions. **Catalysis Science & Technology** v. 2, p. 42-45, 2012.

ZHANG, L. R. *et al.* An efficient and recyclable DMAP-based ionic liquid/water system for Morita–Baylis–Hillman reactions. **Journal of Chemical Research** v. 36, p. 418–420, 2012.

ZHAO, S. *et al.* [HyEtPy]Cl–H₂O: an efficient and versatile solvent system for the DABCO-catalyzed Morita–Baylis–Hillman reaction. **RSC Advances** n. 5, p. 32839–32845, 2015.

ZHAO, S. *et al.* Morita–Baylis–Hillman reaction in eutectic solvent under aqueous médium. **RSC Advances** v. 6, p. 62778–62784, 2016.

ZHENG, X.; QIAN, Y-B.; WANG, Y. Direct asymmetric aza Diels–Alder reaction catalyzed by chiral 2-pyrrolidinecarboxylic acid ionic liquid. **Catalysis Communications** v. 11, p. 567-570, 2010.

ZHENG, X. *et al.* 2-Pyrrolidinecarboxylic acid ionic liquid as a highly efficient organocatalyst for the asymmetric one-pot Mannich reaction. **European Journal of Organic Chemistry** p. 515–522, 2010.

WASSERSCHIED, P.; WELTON, T. **Ionic Liquids in Synthesis**, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2008.

WASSERSCHIED, P.; STARK, A. **Handbook of green chemistry, volume 6: ionic liquids**, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2010

WANG, G.; LI, C.; JIA, X. Catalyst-free water-mediated N-Boc deprotection. **Tetrahedron letters** v. 50, p. 1438-1440, 2009.

WANG, L. *et al.* Tandem reaction of Morita–Baylis–Hillman alcohols derived from acrylic nitrile with 2-aminobenzimidazole in ionic liquid [BMIM]Cl/H₂O. **Canadian Journal of Chemistry** v. 90, p. 85-91, 2012.

WANG, C. *et al.* Rapid and efficient functionalized ionic liquid-catalyzed aldol condensation reactions associated with microwave irradiation. **International Journal of Molecular Science** v. 15, p. 1284-1299, 2014.

WU, F. C. *et al.* N-primary-amine-terminal β -turn tetrapeptides as organocatalysts for highly enantioselective aldol reaction. **The Journal of Organic Chemistry** v. 74, p. 4812–4818, 2009.

WU, W. *et al.* Structure-activity relationships in toll-like receptor-2 agonistic diacylthioglycerol lipopeptides. **Journal of Medicinal Chemistry** v. 53, p. 3198-3213, 2010.

WEI, Y.; SHI, M. Recent advances in organocatalytic asymmetric Morita–Baylis–Hillman/aza-Morita–Baylis–Hillman reactions. **Chemical Reviews** v. 113, n. 8, p. 6659-6690, 2013.

YAMAGUCHI, M.; SHIRAISHI, T.; HIRAMA, M.; Asymmetric Michael addition of malonate anions to prochiral acceptors catalyzed by l-proline rubidium salt. **The Journal of Organic Chemistry** v. 61, p. 3520-3530, 1996.

YANG, S. D. *et al.* A novel ionic liquid supported organocatalyst of pyrrolidine amide: Synthesis and catalyzed Claisen–Schmidt reaction. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical** v. 268, n. 1-2, p. 107-111, 2007.

YUE, C. *et al.* Synthesis and application of task-specific ionic liquids used as catalysts and/or solvents in organic unit reactions. **Journal of Molecular Liquids** v. 163, p. 99-121, 2011.

Apêndice 1. Parte experimental

- Materiais e métodos

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando placas de sílica gel do tipo 60-F254 sobre alumínio, produzida pela Macherey-Nagel. Como reveladores foram utilizados: luz UV, solução etanólica de vanilina 0,4 M, solução etanólica de ácido fosfomolibdico 0,03 M e solução etanólica de ninhidrina 2 % (p/v). As purificações foram realizadas, por destilação a pressão reduzida ou cromatografia em coluna de sílica gel (utilizando sílica gel SILICYCLE 70-230 *Mesh*). Os solventes e reagentes utilizados para a preparação e purificação dos compostos são das marcas Merck, Vetec e Sigma Aldrich.

Os pontos de fusão foram determinados utilizando aparelho da Micro-Química modelo MQAPF-361.

Os compostos foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C em 500 MHz e 125 MHz, em um equipamento BRUKER AVANCE III 500 MHz. Também foi utilizado aparelho BRUKER (300 ultrashield) 300 MHz. As amostras foram preparadas utilizando CDCl_3 e D_2O . As análises realizadas utilizando D_2O usou-se dioxano como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão em relação ao padrão interno. A multiplicidade dos sinais estão entre parênteses (*s* = simpleto, *sL* = simpleto largo, *d* = duplete, *dd* = duplo duplete, *td* = tripleto de duplete, *hep* = hepteto, *t* = tripleto, *q* = quarteto, *qui* = quinteto e *m* = multiplete) e as constantes de acoplamento estão apresentadas em Hertz (Hz).

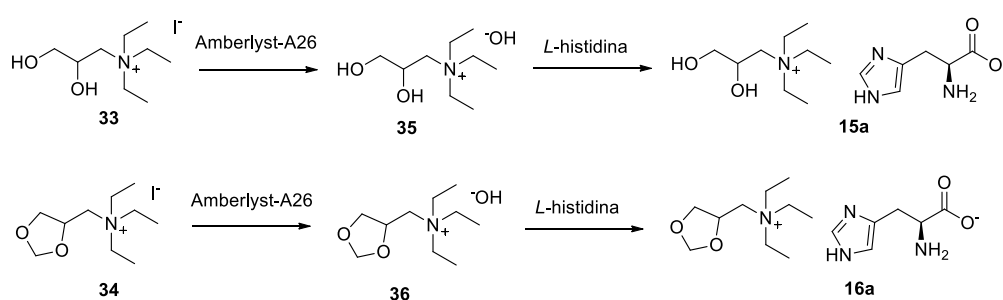
As análises termogravimétricas (TG) foram realizadas utilizando aparelho Shimadzu modelo DTG-60. A Calorimetria exploratória diferencial (DSC) foi realizada utilizando aparelho Shimadzu DSC-60. Os parâmetros utilizados foram: taxa de aquecimento a 10 °C/min. sob atmosfera de N_2 .

Para fins de atribuição dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , a numeração dos compostos foi realizada arbitrariamente.

As análises de massas foram feitas por ionização dessorção a laser (LDI) utilizando um laser ultravioleta de nitrogênio pulsado ($\lambda = 337 \text{ nm}$) do AXIMA Performance MALDI-ToF (Shimadzu Biotech) do Departamento de Física da Universidade Federal de Juiz de Fora. A configuração experimental inclui um

manipulador automático de amostras e um espectrômetro de massa de tempo de voo, que é operado em uma câmara de alto vácuo com uma pressão de base de cerca de $4,0 \times 10^{-7}$ mbar. A calibração foi feita utilizando ácido alfa-ciano-4-hidroxicinâmico (α -CHCA), dissolvido em (50:50 v: v) água milli-Q / acetonitrila com 0,1% TFA (ácido trifluoroacético) a uma concentração de cerca de 5×10^{-2} molar. As análises foram feitas em modo de íon refletor positivo e negativo.

- Procedimento de preparação dos LIs derivado da *L*-histidina **15a** e **16a**

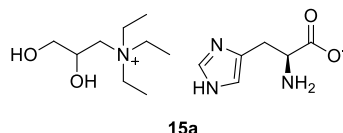


Os sais de iodeto **33** e **34** foram convertidos no hidróxido de amônio quaternário, através de cromatografia de troca iônica com resina de troca aniônica Amberlyst A-26. A resina foi ativada com uma solução de NaOH 1M (água Milli-Q). Após ativação, a resina foi lavada com água Milli-Q até que o pH do eluente fosse igual a pH = 7. Em seguida, 2,00 g (6,34 mmol) dos compostos **33** e **34** foram solubilizado em 50,0 mL de água Milli-Q e esta solução foi passada através da resina de troca aniônica. As frações contendo o hidróxido de amônio quaternário foram agrupadas e testadas com solução de AgNO₃ para confirmar a efetiva troca do íon iodeto por hidróxido.

Em um balão de fundo redondo 250 mL, munido com agitador magnético, foi adicionado 1,20 eq da *L*-histidina e 10,0 mL de H₂O Milli-Q. A solução aquosa dos compostos **35** e **36** foi adicionada gota a gota a solução aquosa do aminoácido. A reação permaneceu sob agitação durante 48 h ao abrigo da luz. Após o término da reação, o solvente foi evaporado e ao resíduo reacional foram adicionados 10,0 mL de acetonitrila:metanol (9:1 v/v). Esta nova solução permaneceu sob agitação por mais 30 min. Em seguida, o excesso de aminoácido foi filtrado e o filtrante foi evaporado a

pressão reduzida. Os líquidos iônicos preparados foram secos em bomba de vácuo e aquecimento a 60 °C durante 24 h. Os LIs foram acondicionados dentro de um balão de fundo redondo, aquecidos em banho de glicerina a 60 °C e acoplados a uma bomba de alto vácuo EDWARDS modelo E2M28.

- Composto **15a**: [*L*-histidinato] [3-(triethylamônio)propan-1,2-diol]



Fórmula molecular: $C_{15}H_{30}N_4O_4$ MM = 330,42 g/mol

Aspecto da amostra: óleo viscoso incolor

Rendimento: 92%

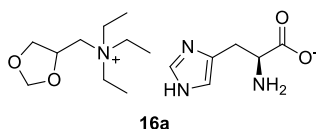
RMN de 1H (500 MHz, D_2O) δ (ppm): 7,62 (*s*; 1H); 6,88 (*s*; 1H); 4,17-4,12 (*m*; 1H); 3,60-3,55 (*m*; 1H); 3,41-3,38 (*m*; 2H); 3,37-3,24 (*m*; 8H); 2,93 (*dd*; 1H; $J = 14,7$ Hz e $J = 5,20$ Hz); 2,78 (*dd*; 1H; $J = 14,7$ Hz e $J = 7,70$ Hz); 1,29 (*t*; 9H; $J = 7,20$ Hz).

RMN de ^{13}C (125 MHz, D_2O) δ (ppm): 182,5; 136,3; 133,9; 118,7; 66,2; 64,2; 59,3; 56,6; 54,1; 32,4; 7,30.

HRMS (LDI-MS) m/z (%): calculado $C_9H_{22}NO_2$ (M^+) 176,1645; encontrado 176,1649;

HRMS (LDI-MS) m/z (%): calculado $C_6H_8N_3O_2$ (M^-) 154,0622; encontrado 154,0616;

- Composto **16a**: [*L*-histidinato] [N-((1,3-dioxolan-4-il)metil)-*N,N,N*-triethylamônio]



Fórmula molecular: $C_{16}H_{30}N_4O_4$ MM = 342,43 g/mol

Aspecto da amostra: óleo viscoso incolor

Rendimento: 95%

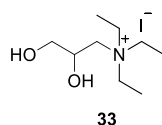
RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) δ (ppm): 7,64 (*s*; 1H); 6,90 (*s*; 1H); 5,04 (*s*; 1H); 4,94 (*s*; 1H); 4,62-4,57 (*m*; 1H); 4,18 (*dd*; 1H; $J = 8,80$ Hz e $J = 7,10$ Hz); 3,60 (*dd*; 1H; $J = 8,80$ Hz e $J = 6,30$ Hz); 3,52-3,30 (*m*; 10H); 2,95 (*dd*; 1H; $J = 14,7$ Hz e $J = 5,20$ Hz); 2,81 (*dd*; 1H; $J = 14,7$ e $J = 7,70$ Hz); 1,23 (*t*; 9H; $J = 7,20$ Hz).

RMN de ^{13}C (125 MHz, D_2O) δ (ppm): 181,1; 136,4; 133,8; 118,5; 96,0; 69,7; 68,1; 58,4; 56,5; 54,3; 31,9; 7,38.

HRMS (LDI-MS) m/z (%): calculado $\text{C}_9\text{H}_{22}\text{NO}_2$ (M^+) 188,1645; encontrado 188,1649;

HRMS (LDI-MS) m/z (%): calculado $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2$ (M) 154,0622, encontrado 154,0610;

- Dados espectroscópicos dos sais **33** e **34** e dos líquidos iônicos **15b-e** e **16b-e**.
- Composto **33**: [iodeto] [3-(trietilamônio)propan-1,2-diol]



Fórmula molecular: $\text{C}_9\text{H}_{22}\text{INO}_2$ MM = 303,18 g/mol

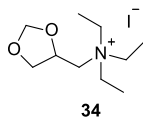
Aspecto da amostra: sólido branco.

P.F. = 139 °C

RMN de ^1H (D_2O ; 500 MHz) δ (ppm): 4,25-4,21 (*m*; 1H); 3,62-3,58 (*m*; 1H); 3,57-3,50 (*m*; 1H); 3,49-3,33 (*m*; 8H); 1,31 (*t*; 9H; $J = 7,00$ Hz).

RMN de ^{13}C (D_2O ; 125 MHz) δ (ppm): 66,3; 64,3; 59,4; 54,2; 7,4.

- Composto **34**: [iodeto] [*N*-((1,3-dioxolan-4-il)metil)-*N,N,N*-triethylamônio]



Fórmula molecular: C₁₀H₂₂ I NO₂ MM= 315,19 g/mol

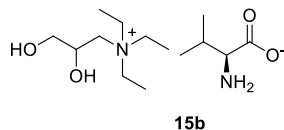
Aspecto da amostra: sólido amarelo.

P.F.= 142 °C

RMN de ¹H (CDCl₃; 500 MHz) δ (ppm): 5,07 (*s*; 1H); 4,89 (*s*; 1H); 4,64-4,60 (*m*; 1H); 4,26 (*dd*; 1H; *J* = 8,90 e 7,00 Hz); 4,08 (*d*; 1H; *J* = 14,6 Hz); 3,81 (*dd*; 1H; *J* = 9,00 e 6,00 Hz); 3,62-3,41 (*m*; 7H); 1,40 (*t*; 9H; *J* = 7,25 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃; 125 MHz) δ (ppm): 96,3; 69,4; 68,4; 60,0; 54,9; 8,6.

- Composto **15b**: [*L*-Valinato] [3-(triethylamônio)propan-1,2-diol]



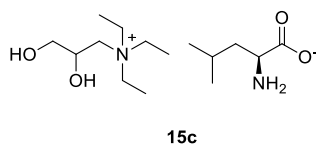
Fórmula molecular: C₁₄H₃₂N₂O₄ MM = 292,24 g/mol

Aspecto da amostra: óleo incolor.

RMN de ¹H (D₂O, 300 MHz) δ (ppm): 4,16-4,14 (*m*; 1H); 3,60-3,21 (*m*; 10H); 3,00 (*d*; 1H; *J* = 5,1 Hz); 1,91-1,84 (*m*; 1H); 1,27-1,21 (*m*; 9H); 0,81 (*d*; 3H; *J* = 6,6 Hz); 0,88 (*d*; 3H; *J* = 6,6 Hz).

RMN de ¹³C (D₂O, 75 MHz) δ (ppm): 182,7; 66,3; 64,3; 62,4; 59,5; 54,2; 32,2; 19,7; 17,4 7,4.

- Composto **15c**: [*L*-Leucinato] [3-(trietilamônio)propan-1,2-diol]



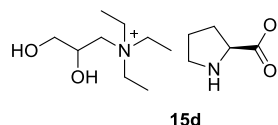
Fórmula molecular: C₁₅H₃₄N₂O₄ MM = 306,25 g/mol

Aspecto da amostra: óleo incolor.

RMN de ¹H (D₂O, 300 MHz) δ (ppm): 4,18-4,15 (*m*; 1H); 3,60-3,22 (*m*; 11H); 1,64-1,57 (*m*; 1H); 1,44-1,37 (*m*; 2H); 1,27-1,22 (*m*; 9H); 0,90-0,85 (*m*; 6H).

RMN de ¹³C (D₂O, 75 MHz) δ (ppm): 184,2; 66,3; 64,3; 59,4; 55,1; 54,2; 44,7; 25,0; 23,1; 22,0; 7,3.

- Composto **15d**: [*L*-Prolinato] [3-(trietilamônio)propan-1,2-diol]



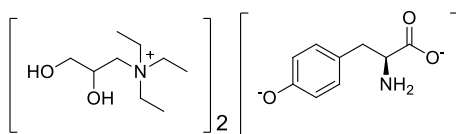
Fórmula molecular: C₁₄H₃₀N₂O₄ MM = 290,22 g/mol

Aspecto da amostra: óleo amarelado.

RMN de ¹H (D₂O, 300 MHz) δ (ppm): 4,17-4,12 (*m*; 1H); 3,66-3,21 (*m*; 10H); 3,15-3,07 (*m*; 1H); 2,92-2,84 (*m*; 1H); 2,15-2,10 (*m*; 1H); 1,81-1,74 (*m*; 4H); 1,24 (*t*; 9H; *J* = 7,2 Hz).

RMN de ¹³C (D₂O, 75 MHz) δ (ppm): 183,1; 67,0; 65,2; 62,2; 60,6; 54,1; 46,6; 31,4; 25,9; 7,4.

- Composto **15e**: [*L*-Tirosinato] [3-(trietilamônio)propan-1,2-diol]



15e

Fórmula molecular: $C_{27}H_{53}N_3O_7$ MM = 534,22 g/mol

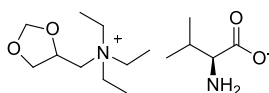
Aspecto da amostra: sólido marrom.

P.F.= 42-50 °C

RMN de 1H (D_2O , 300 MHz) δ (ppm): 6,88 (*d*; 2H; $J = 7,2$ Hz); 6,51 (*d*; 2H; $J = 7,2$ Hz); 4,00-3,94 (*m*; 2H); 3,46-3,07 (*m*; 21H); 2,80-2,72 (*m*; 1H); 2,60-2,52 (*m*; 1H); 1,10-1,05 (*m*; 18H).

RMN de ^{13}C (D_2O , 75 MHz) δ (ppm): 182,1; 161,4; 131,2; 126,4; 118,0; 66,2; 64,2; 59,4; 58,1; 54,1; 40,5; 7,4.

- Composto **16b**: [*L*-Valinato] [*N*-((1,3-dioxolan-4-il)metil)-*N,N,N*-trietilamônio]



16b

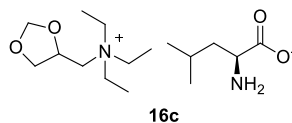
Fórmula molecular: $C_{18}H_{32}N_2O_5$ MM = 304,43 g/mol

Aspecto da amostra: óleo incolor.

RMN de 1H (D_2O , 300 MHz) δ (ppm): 5,03 (*s*; 1H); 4,93 (*s*; 1H); 4,63-4,56 (*m*; 1H); 4,20-4,14 (*m*; 1H); 3,61-3,55 (*m*; 1H); 3,51-3,31 (*m*; 8H); 3,05 (*sl*; 1H); 1,92-1,90 (*m*; 1H); 1,25 (*t*; 9H; $J = 6,9$ Hz); 0,90 (*d*; 3H; $J = 6,9$ Hz); 0,83 (*d*; 3H; $J = 6,9$ Hz).

RMN de ^{13}C (D_2O , 75 MHz) δ (ppm): 182,0; 96,0; 69,7; 68,1; 62,3; 58,5; 54,4; 32,0; 19,7; 17,5; 7,4.

- Composto **16c**: [*L*-Leucinato] [*N*-((1,3-dioxolan-4-il)metil)-*N,N,N*-triethylamônio]



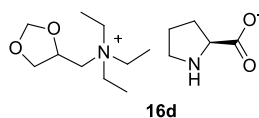
Fórmula molecular: C₁₈H₃₂N₂O₅ MM= 318,45 g/mol

Aspecto da amostra: óleo incolor.

RMN de ¹H (D₂O, 300 MHz) δ (ppm): 5,02 (*s*; 1H); 4,92 (*s*; 1H); 4,62-4,54 (*m*; 1H); 4,19-4,14 (*m*; 1H); 3,61-3,56 (*m*; 1H); 3,49-3,30 (*m*; 8H); 3,24-3,19 (*m*; 1H); 1,68-1,53 (*hep*; 1H; *J* = 6,6 Hz); 1,43-1,33 (*m*; 2H); 1,25 (*t*; 9H; *J* = 7,2 Hz); 0,88-0,85 (*m*; 6H).

RMN de ¹³C (D₂O, 75 MHz) δ (ppm): 182,0; 96,0; 69,7; 68,1; 58,5; 54,8; 54,4; 43,6; 24,9; 23,1; 21,9; 7,4.

- Composto **16d**: [*L*-Prolinato] [*N*-((1,3-dioxolan-4-il)metil)-*N,N,N*-triethylamônio]



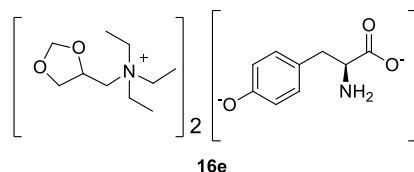
Fórmula molecular: C₁₅H₃₀N₂O₄ MM = 302,41 g/mol

Aspecto da amostra: óleo amarelado.

RMN de ¹H (D₂O, 300 MHz) δ (ppm): 4,98 (*s*; 1H); 4,88 (*s*; 1H); 4,56-4,53 (*m*; 1H); 4,14-4,10 (*m*; 1H); 3,56-3,51 (*m*; 1H); 3,41-3,25 (*m*; 8H); 3,07-3,01 (*m*; 1H); 2,82-2,78 (*m*; 1H); 2,10-2,06 (*m*; 1H); 1,74-1,68 (*m*; 4H); 1,20 (*t*; 9H; *J* = 6,9 Hz).

RMN de ¹³C (D₂O, 75 MHz) δ (ppm): 180,0; 95,3; 69,0; 67,5; 61,4; 57,8; 53,7; 46,0; 30,2; 24,7; 6,7.

- Composto **16e**: [*L*-Tirosinato] [*N*-((1,3-dioxolan-4-il)metil)-*N,N,N*-triethylamônio]



Fórmula molecular: C₂₉H₅₃N₃O₇ MM = 555,22 g/mol

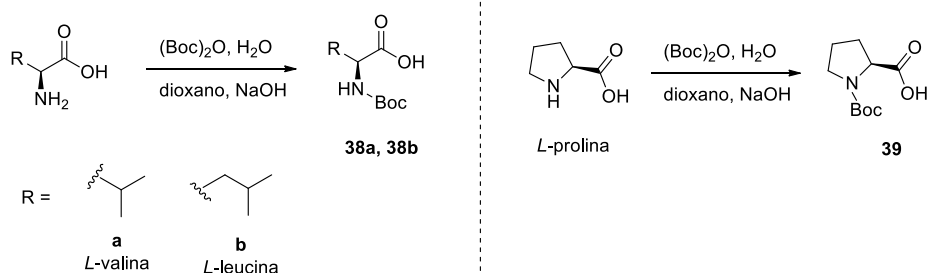
Aspecto da amostra: sólido marrom

P.F. = 45-52 °C

RMN de ¹H (D₂O, 300 MHz) δ (ppm): 6,98 (*d*; 2H; *J* = 7,8 Hz); 6,61 (*d*; 2H; *J* = 7,8 Hz); 4,97 (*s*; 2H); 4,88 (*s*; 2H); 4,52-4,49 (*m*; 2H); 4,13-4,08 (*m*; 2H); 3,55-3,50 (*m*; 2H); 3,40-3,27 (*m*; 18H); 2,87-2,81 (*m*; 1H); 2,70-2,62 (*m*; 1H); 121-1,16 (*m*; 18H).

RMN de ¹³C (D₂O, 75 MHz) δ (ppm): 182,2; 161,4; 131,2; 126,2; 118,0; 96,0; 69,7; 68,1; 58,4; 58,0; 54,3; 40,0; 7,3.

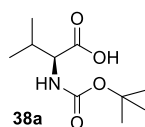
- Procedimento de preparação dos boc-aminoácidos



Procedimento geral: em um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados 1,00 g do *L*-aminoácido, 15,0 mL de H₂O e 2,0 equivalentes de NaHCO₃. A reação permaneceu sob agitação magnética em banho de gelo até solubilização completa dos aminoácidos. Em seguida 1,5 equivalente de (Boc)₂O, previamente solubilizado em 5,0 mL de dioxano, foi adicionado gota-a-gota. A reação permaneceu sob agitação magnética por mais 1 hora em banho de gelo e depois 12 horas à temperatura ambiente. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente:

diclorometano e metanol 9:1, revelador: ninhidrina). Após o término da reação, o bruto reacional foi diluído em 10,0 mL de H₂O e foi lavado uma vez com acetato de etila. A fase aquosa foi extraída, o pH ajustado para 1, com adição de solução de HCl 2 M e lavada mais duas vezes com acetato de etila. A fase orgânica foi separada, tratada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado a pressão reduzida. Os aminoácidos amino protegidos **38a**, **38b** e **39** foram obtidos em rendimentos que variaram de 80 a 93% após purificação por CCS utilizando uma mistura de diclorometano:metanol (9:1) como eluente.

- Composto **38a**: (2*S*)-ácido-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3- metilbutanóico



Fórmula molecular: C₁₀H₁₉NO₄ MM = 217,26 g/mol

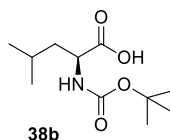
Aspecto da amostra: óleo viscoso incolor

Rendimento: 93%

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 5,05 (1H; *d*; *J* = 8,70 Hz; NH); 4,23 (1H; *dd*; *J* = 8,70 e 4,40 Hz); 2,19-2,16 (1H; *m*); 1,43 (9H; *s*); 0,98 (3H; *d*; *J* = 6,80 Hz); 0,92 (3H; *d*; *J* = 6,8 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 176,8; 156,0; 80,2; 58,6; 31,1; 28,4; 19,1; 17,6.

- Composto **38b**: (2*S*)-ácido-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4- metilpentanóico



Fórmula molecular: C₁₁H₂₁NO₄ MM = 231,29 g/mol

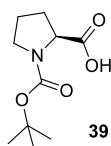
Aspecto da amostra: óleo viscoso incolor

Rendimento: 80%

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 4,97 (1H; *d*; $J = 6,95$); 4,28 (1H; *sl*); 1,73-1,49 (3H; *m*); 1,43 (9H; *s*); 0,93 (6H; *d*; $J = 6,50$ Hz).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 177,8; 155,8; 80,2; 52,2; 41,6; 28,4; 24,9; 23,0; 21,9.

- Composto **39**: (2*S*)-ácido-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-2-carboxílico



Fórmula molecular: $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ MM = 215,25 g/mol

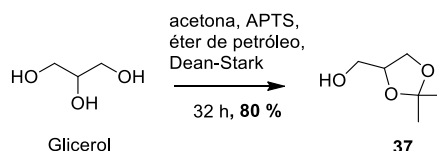
Aspecto da amostra: óleo viscoso incolor

Rendimento: 85%

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) (mistura de rotâmeros) δ (ppm): 4,35-4,24 (1H; *m*); 3,54-3,34 (2H; *m*); 2,32-2,27 (1H; *m*); 2,09-2,05 (1H; *m*); 1,94-1,89 (2H; *m*); 1,48-1,42 (9H; *m*).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) (mistura de rotâmeros) δ (ppm): 178,7; 174,8; 156,8; 153,9; 81,7; 80,4; 59,3; 59,0; 47,1; 46,4; 30,9; 28,5; 28,4; 24,4; 23,8.

- Preparação do (\pm)-2,2-dimetil-4-metanol-1,3-dioxolano (**37**)



Em um balão de fundo redondo, munido de agitação magnética, condensador de refluxo e Dean-stark, foram adicionados 20,2 g (220 mmol) de glicerol, 60,0 mL de acetona, 60,0 mL de éter de petróleo e 0,600 g (3,48 mmol) de ácido *p*-toluenossulfônico. A mistura reacional foi agitada à 40 °C por aproximadamente 32 h.

Após este período a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, e adicionado 1,00 g de Na₂CO₃. Após 30 min. de agitação a temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada, e o filtrado evaporado a pressão reduzida. O produto desejado **37** foi obtido em 80,0% de rendimento (23,2 g - 176 mmol) após purificação por destilação a pressão reduzida (5 mmHg, 120 °C).

Fórmula molecular: C₆H₉O₄ MM = 132,16 g/mol

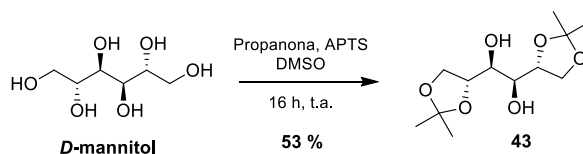
Aspecto da amostra: líquido incolor

Rendimento: 80%

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): δ 4,22-4,20 (*m*; 1H); 4,04-3,98 (*m*; 1H); 3,80-3,67 (*m*; 2H); 3,59-3,56 (*m*; 1H); 1,42 (*s*; 3H); 1,36 (*s*; 3H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 109,6; 76,3; 66,0; 63,2; 26,9; 25,4.

- Procedimento de preparação do (1*S*,2*S*)-1,2-bis((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) etano-1,2-diol (**43**)



Em um balão de fundo redondo de 250 mL foram solubilizadas 10,0 g de *D*-mannitol (54,9 mmol) em 30,0 mL de DMSO. A mistura permaneceu sob agitação magnética à 0 °C por 30 minutos e em seguida, foram adicionados 0,200 g (1,16 mmol) de APTS e 20,0 mL de propanona. A reação permaneceu sob agitação magnética à 0 °C por mais 30 minutos e a temperatura ambiente por 15 horas. O término da reação foi verificado por CCD (eluente: hexano e acetato de etila 1:1; revelador: solução de vanilina). Após este período, o bruto reacional foi solubilizado em acetato de etila e lavado três vezes com solução NaHCO₃ 5% (m/v). A fase orgânica foi isolada, tratada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente rotaevaporado. O produto **43** foi obtido em 53% (7,62 g) de rendimento após purificação por cromatografia por coluna de sílica utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila (1:1).

Fórmula molecular: C₁₂H₂₂O₆ MM = 262,32 g/mol

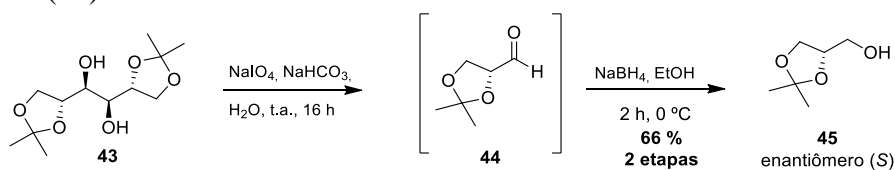
Aspecto da amostra: sólido branco

Rendimento: 53%

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 4,17 (2H; *q*; $J = 6,30$ Hz); 4,12-4,09 (2H; *m*); 3,97 (2H; *dd*; $J = 8,60$ e $5,60$ Hz); 3,73 (2H; *t*; $J = 6,60$ Hz); 2,69 (2H; *d*; $J = 6,50$ Hz); 1,40 (6H; *s*); 1,35 (6H; *s*).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 109,5; 76,3; 71,3; 66,9; 26,8; 25,3.

- Procedimento de preparação do (*S*)-2,2-dimetil-4-metanol-1,3-dioxolano (**45**)



Em um balão de fundo redondo de 250 mL foram adicionados 11,0 g (42,1 mmol) do isopropilideno **43** e 100 mL de solução de NaHCO_3 5% (m/v). A mistura permaneceu sob agitação magnética à $0\text{ }^\circ\text{C}$ por 10 minutos, sendo em seguida adicionados, lentamente, 18,0 g de periodato de sódio previamente solubilizado em 100 mL de H_2O . A reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 1 hora. Após este período foram adicionados 100 mL de etanol. A solução etanólica foi filtrada, fornecendo o aldeído **44** em solução, que foi utilizado na reação seguinte sem purificação prévia. O extrato etanólico, contendo o aldeído **44**, foi resfriado a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e adicionados 3,18 g (84,1 mmol) de borohidreto de sódio. A reação foi mantida sob agitação magnética à $0\text{ }^\circ\text{C}$ por 2 horas. Após este período, a mistura reacional foi filtrada. O filtrado foi diluído em 100 mL de clorofórmio, novamente resfriado a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e o pH ajustado para 8 utilizando ácido acético concentrado. Após 10 min, a mistura foi lavada com 3 x 200 mL de clorofórmio. A fase orgânica foi isolada, tratada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente rotaevaporado. O produto **45** foi purificado por

destilação a pressão reduzida (5 mmHg) e obtido em 66% de rendimento (11,1 g, 84,2 mmol) nas duas etapas.

Fórmula molecular: C₆H₉O₄ MM = 132,16 g/mol

Aspecto da amostra: líquido incolor

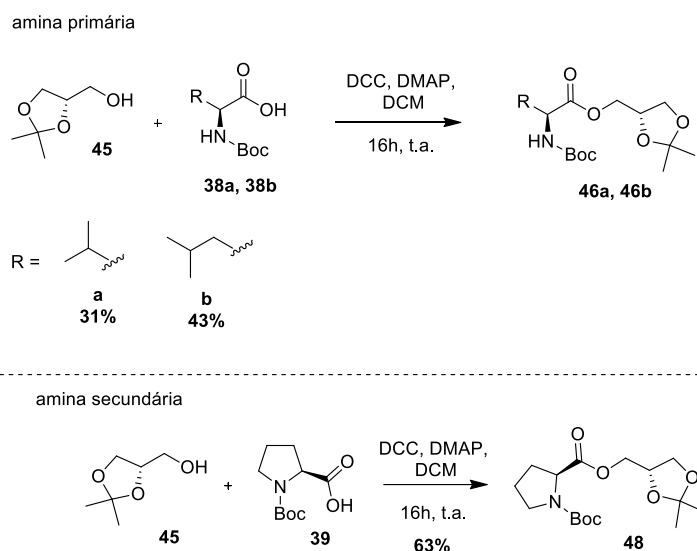
Rendimento: 66%

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): δ 4,18-4,13 (*m*; 1H); 3,97 (*dd*; 1H; *J* = 8,20 e 6,60 Hz); 3,71 (*dd*; 1H; *J* = 8,25 e 6,60 Hz); 3,60 (*dd*; 1H; *J* = 11,5 e 4,20 Hz); 3,53 (*dd*; 1H; *J* = 11,5 e 5,30 Hz); 2,80 (*sl*; 1H); 1,36 (*s*; 3H); 1,29 (*s*; 3H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 109,3; 76,2; 66,0; 63,0; 26,7; 25,2.

[α]_D = +15,2 (puro), lit. = +14,5 (puro). Na ausência de solvente, conforme descrito na literatura (CITÓ *et al.*, 2009).

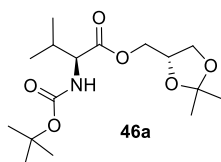
- Procedimento de preparação dos ésteres quirais **46a-b** e **48**



Procedimento geral: em um balão de fundo redondo de 25,0 mL foram adicionados 300 mg de **45** (2,30 mmol) e 10,0 mL de diclorometano. Em um frasco separado foi pesado 1 equivalente do respectivo aminoácido N-Boc protegido e solubilizado em 5,00 mL de diclorometano, em um segundo frasco foi pesado 1 equivalente de DCC e solubilizado em 5,00 mL de diclorometano. Os conteúdos dos dois frascos foram misturados formando um sólido que foi adicionado lentamente ao balão seguido da adição catalítica de DMAP. A reação permaneceu sob agitação

magnética durante 24 horas à temperatura ambiente e acompanhada por CCD (eluente: hexano e acetato de etila 1:1, revelador: revelador: ninidrina). Após o término da reação, o sólido formado foi filtrado e descartado e o solvente rotaevaporado a pressão reduzida. Os amino catalisadores N-Boc protegidos **46a**, **46b** e **48** foram obtidos com rendimentos que variaram de 31 a 63% após purificação por CCS utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila 1:1 como eluente.

- Composto **46a**: (2*S*)-((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil) 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato



Fórmula molecular: C₁₆H₂₉NO₆ MM = 331,40 g/mol

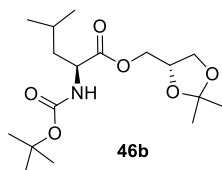
Aspecto da amostra: líquido incolor

Rendimento: 31%

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 5,00 (*d*; 1H; *J* = 8,25 Hz); 4,31 (*qui*, 1H; *J* = 5,70 Hz); 4,24 (*dd*; 1H; *J* = 9,00 e 4,60 Hz); 4,18-4,10 (*m*; 2H); 4,07 (*dd*; 1H; *J* = 8,50 e 6,40 Hz); 3,75 (*dd*; 1H; *J* = 8,40 e 6,00 Hz); 2,16-2,12 (*m*; 1H); 1,43 (*s*; 9H); 1,42 (*s*; 3H); 1,35 (*s*; 3H); 0,95 (*d*; 3 H; *J* = 6,85 Hz); 0,89 (*d*; 3H; *J* = 6,85 Hz).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 172,3; 155,7; 109,9; 80,0; 73,4; 66,5; 65,2; 58,6; 31,4; 28,4; 26,8; 25,4; 19,1; 17,6.

- Composto **46b**: (2*S*)-((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentanoato



Fórmula molecular: C₁₆H₂₉NO₆ MM = 331,40 g/mol

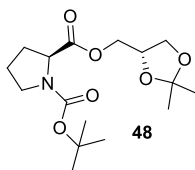
Aspecto da amostra: líquido incolor

Rendimento: 43%

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 4,90 (*d*; 1H; *J* = 7,00 Hz); 4,29-4,27 (*m*; 2H); 4,15-4,14 (*m*; 2H); 4,06-4,03 (*m*; 1H); 3,74-3,72 (*m*; 1H); 1,68-1,44 (*m*; 3H); 1,41 (*s*; 9H); 1,40 (*s*; 3H); 1,33 (*s*; 3H); 0,92-0,91 (*m*; 6H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 173,4; 155,4; 109,8; 80,0; 73,5; 66,4; 65,1; 52,2; 41,8; 28,4; 26,8; 25,4; 24,9; 22,9; 21,9.

- Composto **48**: (*S*)-1-*tert*-butil 2-(((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)1,2-dicarboxilato)pirrolidina



Fórmula molecular: C₁₆H₂₇NO₆ MM = 329,39 g/mol

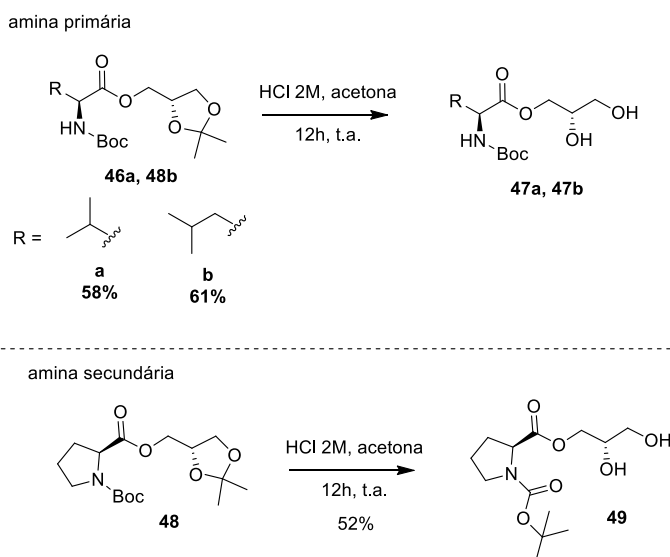
Aspecto da amostra: líquido incolor

Rendimento: 63%

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 4,33-4,23 (*m*; 2H); 4,21-4,11 (*m*; 2H); 4,07-4,03 (*m*; 1H); 3,78-3,70 (*m*; 1H); 3,56-3,35 (*m*; 2H); 2,25-2,16 (*m*; 1H); 1,98-1,78 (*m*; 3H); 1,44-1,39 (*m*; 12H); 1,34 (*s*; 3H).

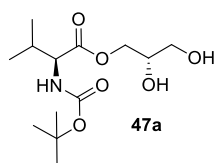
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 172,2; 154,5; 110,0; 80,1; 73,5; 66,4; 65,2; 59,1; 31,0; 28,4; 26,8; 25,5; 24,4; 23,7.

- Procedimento de preparação dos compostos **47a-b** e **49** (reação de desproteção do cetal)



Em um balão de fundo redondo de 50,0 mL, munido de agitador magnético, foram adicionados 1,00 mmol do cetal **47a**, **47b** ou **49**, 5,00 mL de acetona e 1,00 mL de HCl 2M (2,00 mmol) a temperatura ambiente. A reação permaneceu sob agitação por 12 h. Após esse período, a mistura reacional foi resfriada em banho de gelo e neutralizada (pH 7) com solução saturada de NaHCO_3 . O produto foi extraído com DCM e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seco com Na_2SO_4 anidro. Após evaporação do solvente a pressão reduzida, o bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna (eluente: hexano:AcOEt 3:1).

- Composto **47a**: (*S*)-(*S*)-2,3-dihidroxi-propil-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentanoato



Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ MM = 291,17 g/mol

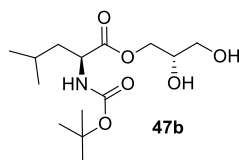
Aspecto da amostra: óleo incolor

Rendimento: 58%

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 5,12 (*sl*; 1H); 4,26 (*sl*; 1H); 4,15-4,13 (*m*; 2H); 3,93 (*sl*; 1H); 3,67-3,58 (*m*; 2H); 2,10 (*sl*; 1H); 1,43-1,40 (*m*; 9H); 0,96-0,88 (*m*; 6H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 172,8; 156,2; 80,4; 70,0; 66,1; 63,3; 59,1; 30,9; 28,4; 19,2; 17,8.

- Composto **47b**: (*S*)-(*S*)-2,3-dihidroxiopropil-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentanoato



Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ MM = 305,18 g/mol

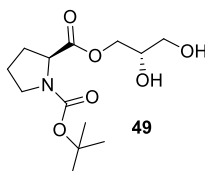
Aspecto da amostra: óleo incolor

Rendimento: 61%

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 4,98 (*d*; 1H; $J = 6,40$ Hz); 4,23-4,16 (*m*; 3H); 3,94-3,92 (*m*; 1H); 3,69-3,66 (*m*; 1H); 3,61-3,59 (*m*; 1H); 1,70-1,66 (*m*; 2H); 1,62-1,59 (*m*; 1H); 1,42 (*s*; 9H); 0,94-0,92 (*m*; 6H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ (ppm): 173,8; 156,0; 80,5; 70,0; 66,2; 63,2; 52,5; 41,1; 28,4; 25,0; 22,9; 21,9.

- Composto **49**: (*S*)-1-*tert*-butil 2-(((*S*)- 2,3-dihidroxiopropil)metil)1,2-dicarboxilato)pirrolidina



Fórmula molecular: C₁₃H₂₃NO₆ MM = 289,32 g/mol

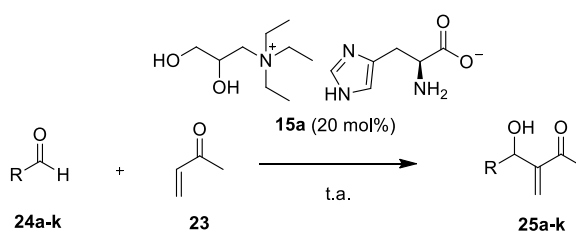
Aspecto da amostra: óleo incolor

Rendimento: 52%

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 4,33-4,18 (*m*; 2H); 3,97-3,92 (*m*; 1H); 3,68-3,42 (*m*; 4H); 2,25-2,20 (*m*; 1H); 2,01-1,87 (*m*; 4H); 1,45-1,41 (*m*; 9H).

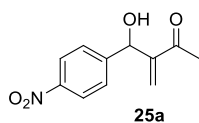
RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 173,2; 155,1; 80,7; 70,0; 66,0; 63,1; 59,3; 47,0 30,0; 28,5; 24,6.

- Procedimento geral da reação de Morita-Baylis-Hillman



Procedimento geral: Em um vial de 2,0 mL, foi adicionado 13 mg do LI derivado da *L*-histidina **15a** (0,040 mmol, 20 mol %), 110 μL da MVK **23** (1,0 mmol) e 0,20 mmol do respectivo aldeído **24a-k**. A mistura reacional permaneceu sob agitação durante 4 h à temperatura ambiente. O bruto racional foi purificado utilizando cromatografia em coluna de sílica gel (eluente: AcOEt/hexano 1:4). Os adutos de MBH **25a-k** foram obtidos com rendimentos que variaram de 89-36%.

- Composto **25a**: 3-[hidroxi(4-nitrofenil)metil]but-3-en-2-ona



Fórmula molecular: $C_{11}H_{11}NO_4$ MM = 221,21 g/mol

Aspecto da amostra: sólido amarelo claro

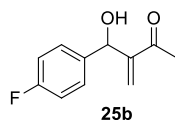
P.F. = 65-67 °C

Rendimento: 68%

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 8,18 (*d*; 2H; $J = 8,50$ Hz); 7,55 (*d*; 2H; $J = 8,5$ Hz); 6,27 (*s*; 1H); 6,04 (*s*; 1H); 5,68 (*s*; 1H); 3,39 (*s*; 1H); 2,36 (*s*; 3H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm): 200,2; 149,1; 149,1; 147,4; 128,0; 127,3; 123,7; 72,3; 26,4.

- Composto **25b**: 3-[hidroxi(4-fluorfenil)metil]but-3-en-2-ona



Fórmula molecular: $C_{11}H_{11}FO_2$ MM = 194,20 g/mol

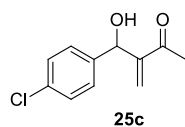
Aspecto da amostra: óleo amarelo

Rendimento: 88%

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 7,34-7,31 (*m*; 2H); 7,03-7,00 (*m*; 2H); 6,19 (*s*; 1H); 5,97 (*s*; 1H); 5,60 (*br s*; 1H); 3,09 (*s*; 1H); 2,34 (*s*; 3H).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm): 200,4; 162,3; 150,0; 137,4; 128,4; 127,0; 115,4; 72,4; 26,6.

- Composto **25c**: 3-[hidroxi(4-clorofenil)metil]but-3-en-2-ona



Fórmula molecular: $C_{11}H_{11}ClO_2$ MM = 210,66 g/mol

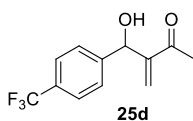
Aspecto da amostra: óleo amarelo

Rendimento: 81%

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 7,29-7,26 (*m*; 4H); 6,19 (*s*; 1H); 6,00 (*s*; 1H); 5,60 (*s*; 1H); 2,33 (*s*; 3H).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm): 200,4; 149,8; 140,1; 133,6; 128,7; 128,0; 127,0; 72,4; 26,6.

- Composto **25d**: 3-[hidroxi(4-trifluorometilfenil)metil]but-3-en-2-ona



Fórmula molecular: $C_{12}H_{11}F_3O_2$ MM = 244,21 g/mol

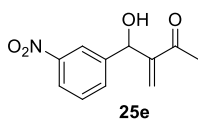
Aspecto da amostra: óleo amarelo

Rendimento: 74%

RMN 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 7,59 (*d*; 2H; $J = 8,00$ Hz); 7,49 (*d*; 2H; $J = 8,00$ Hz); 6,22 (*s*; 1H); 6,00 (*d*; 1H; $J = 1,00$ Hz); 5,64 (*s*; 1H); 3,28 (*d*; 1H); 2,34 (*s*; 3H);

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm): 200,3; 149,5; 145,7; 129,8; 127,4; 127,0; 125,5; 123,1; 72,5; 26,5;

- Composto **25e**: 3-[hidroxi(3-nitrofenil)metil]but-3-en-2-ona



Fórmula molecular: C₁₁H₁₁NO₄ MM = 221,21 g/mol

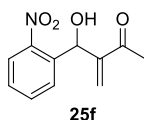
Aspecto da amostra: óleo amarelo

Rendimento: 66%

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 8,22 (*m*; 1H); 8,12-8,11 (*m*; 1H); 7,73-7,71 (*m*; 1H); 7,50 (*t*; 1H; *J* = 8,00 Hz); 6,28 (*s*; 1H); 6,08 (*d*; 1H; *J* = 1,00 Hz); 5,67 (*d*; 1H; *J* = 5,50 Hz); 3,36 (*d*; 1H; *J* = 5,75 Hz); 2,36 (*s*; 3H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 200,2; 149,0; 148,4; 144,0; 132,8; 129,4; 128,0; 122,8; 121,5; 72,2; 26,5.

- Composto **25f**: 3-[hidroxi(2-nitrofenil)metil]but-3-en-2-ona



Fórmula molecular: C₁₁H₁₁NO₄ MM = 221,21 g/mol

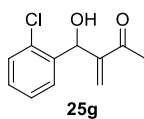
Aspecto da amostra: óleo amarelo

Rendimento: 62%

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 7,97 (*d*; 1H; *J* = 8,00 Hz); 7,78 (*d*; 1H; *J* = 8,00 Hz); 7,66 (*t*; 1H; *J* = 7,50 Hz); 7,47 (*t*; 1H; *J* = 7,00 Hz); 6,22 (*br s*; 1H); 6,17 (*s*; 1H); 5,80 (*d*; 1H; *J* = 1,00 Hz); 3,48 (*br s*; 1H); 2,37 (*s*; 3H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 200,0; 149,0; 148,2; 136,6; 133,6; 129,0; 128,7; 126,7; 124,8; 67,7; 26,1.

- Composto **25g**: 3-[hidroxi(2-clorofenil)metil]but-3-en-2-ona



Fórmula molecular: $C_{11}H_{11}ClO_2$ MM = 210,66 g/mol

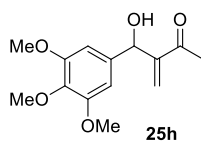
Aspecto da amostra: óleo amarelo

Rendimento: 74%

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 7,60-7,56 (*m*; 1H); 7,35-7,24 (*m*; 3H); 6,17 (*s*; 1H); 6,00 (*d*; 1H; $J = 4,50$ Hz); 5,66 (*s*; 1H); 3,42 (*d*; 1H; $J = 4,50$ Hz); 2,39 (*s*; 3H).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm): 200,9; 148,6; 138,5; 132,7; 129,6; 129,0; 128,3; 127,7; 127,2; 69,2; 26,4.

- Composto **35h**: 3-[hidroxi(3,4,5-trimetoxi)metil]but-3-en-2-ona



Fórmula molecular: $C_{14}H_{18}O_5$ MM = 266,29 g/mol

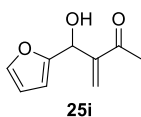
Aspecto da amostra: óleo amarelo

Rendimento: 51%

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 6,58 (*s*; 2H); 6,190 (*s*; 1H); 6,00 (*s*; 1H); 5,56 (*s*; 1H); 3,84 (*s*; 6H); 3,82 (*s*; 3H); 2,36 (*s*; 3H).

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm): 200,6; 153,3; 150,0; 137,4; 137,2; 127,0; 103,6; 72,9; 60,9; 56,2; 26,6.

- Composto **25i**: 3-[hidroxi(furan-2-il-fenil)metil]but-3-en-2-ona



Fórmula molecular: C₉H₁₀O₃ MM = 166,17 g/mol

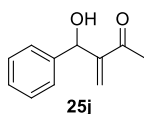
Aspecto da amostra: óleo marrom

Rendimento: 89%

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 7,35 (*s*; 1H); 6,33-6,32 (*m*, 1H); 6,24-6,23 (*m*; 2H); 6,09 (*s*; 1 H); 5,61 (*s*; 1H); 3,24 (*sl*; 1H); 2,38 (*s*; 3H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 200,0; 154,3; 147,4; 142,3; 127,4; 110,5; 107,2; 67,4; 26,4.

- Composto **25j**: 3-[hidroxi(fenil)metil]but-3-en-2-ona



Fórmula molecular: C₁₁H₁₂O₂ MM = 176,21 g/mol

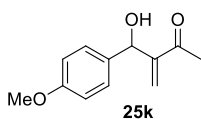
Aspecto da amostra: óleo incolor

Rendimento: 36%

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 7,36-7,26 (*m*; 5H); 6,19 (*s*; 1H); 6,00 (*s*; 1H); 5,61 (*d*; 1H; *J* = 5,00 Hz); 3,13 (*d*; 1H; *J* = 5,00 Hz); 2,33 (*s*; 3H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 200,5; 150,0; 141,6; 128,5; 127,8; 127,0; 126,6; 73,0; 26,6.

- Composto **25k**: 3-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]but-3-en-2-ona



Fórmula molecular: C₁₂H₁₄O₃ MM = 206,24 g/mol

Aspecto da amostra: óleo amarelo

Rendimento: 39%

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 7,27 (*d*; 2H; *J* = 8,50 Hz); 6,86 (*d*; 2H; *J* = 8,50 Hz); 6,17 (*s*; 1H); 5,99 (*s*; 1H); 5,57 (*s*; 1H); 3,80 (*s*; 3H); 2,33 (*s*; 3H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 200,4; 159,2; 150,3; 133,8; 128,8; 126,3; 113,9; 72,4; 55,3; 26,6.

- Procedimento de reciclagem do LI **15a** na reação de MBH

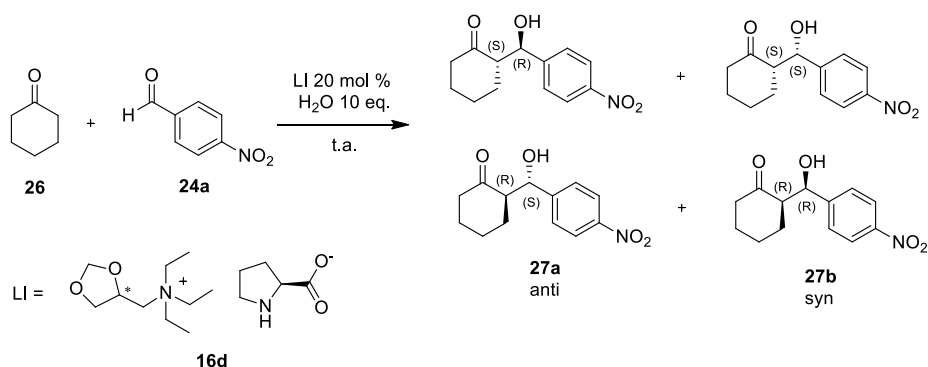
Após a primeira reação utilizando o LI **15a** fresco, foi realizado a extração com acetato de etila, onde o aduto de MBH migra para a fase orgânica e o LI para a fase aquosa. A solução orgânica foi separada para purificação do aduto de MBH **25a**. A solução aquosa contendo o LI **15a** foi evaporada utilizando evaporador rotativo, seguido de secagem utilizando bomba de vácuo para remover vestígios de acetato de etila e água. O LI **15a** recuperado foi colocado para reagir novamente adicionando novas porções de *p*-nitrobenzaldeído **24a** (0,200 mmol) e MVK **23** (1,00 mmol) à temperatura ambiente. Foram feitas 5 reciclagens sucessivas.

- Estudo do mecanismo da reação MBH através de espectrometria de massas

A caracterização da relação massa/carga (*m/z*) dos íons formados foram realizadas utilizando equipamento 6120 Quadrupolo LC/MS (Agilent Technologies, Singapore) equipado com fonte de íons API-ES, acoplado a um instrumento de eletroforese capilar Agilent CE 7100 (Agilent Technologies, Singapore), usado para

injetar as amostras por infusão direta no equipamento MS no modo de lavagem (flush) com acetonitrile. O sheath liquid (5 mM de acetato de amônio dissolvido em MeOH/H₂O 1:1 (v/v)) foi feito com fluxo de 0,001 mL/min utilizando uma bomba cromatográfica isocrática (1260 Infinity, Agilent Technologies, Waldbronn, Germany). As análises de MS foram feitas no modo iônico negativo (faixa detecção selecionada 50-1000 m/z) aplicando voltagem de 3,0 KV na fonte de ionização por electrospray. Nitrogênio foi usado como gás de secagem à 250 °C, com fluxo de 6,0 L/min e a pressão do nebulizador foi de 15 psi. A caracterização dos íons formados foi feita utilizando modo Total ion current (TIC). A fim de realizar a infusão de compostos no quadrupolo MS através de acetonitrila, foi utilizado o capilar de sílica fundida (Polymicro Technologies, Phoenix, EUA) de 70 cm de comprimento e diâmetro interno de 75 µm. O novo capilar foi condicionado por lavagem com NaOH 1 M (2 min), água deionizada (2 min) e acetonitrila (2 min) grau HPLC. As amostras foram injetadas hidrodinamicamente a 50 mbar por C10 segundo e a temperatura da cassette foi mantida a 25° C. Entre cada injeção de amostra, um curto pré-condicionamento no capilar foi realizado por lavagem com NaOH 1 M (2 min), água deionizada (2 min) e acetonitrila (2 minutos). O processamento de dados foi realizado com o software de versão Agilent ChemStation for CE-MS. As amostras foram diluídas em concentrações adequadas utilizando uma mistura de água deionizada/acetonitrila (1:1).

- Procedimento geral da reação de adição aldólica

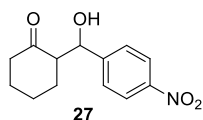


Em um balão de fundo redondo de 10,0 mL foram adicionados 20 mol% do LI derivado da *L*-prolina **16d**, 5 equivalentes da ciclohexanona (1,00 mmol) e 36,0 µL de H₂O. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 30

minutos. Após este período, foi adicionado 1 equivalente do *p*-nitrobenzaldeído (0,20 mmol). A reação permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente por aproximadamente 24 horas. O término da reação foi verificado por CCD (eluente: hexano e acetato de etila 7,5:2,5; revelador: lâmpada ultravioleta e vanilina). O bruto reacional foi diluído em diclorometano e lavado três vezes com H₂O. A fase orgânica foi isolada, tratada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente rotaevaporado. Os produtos foram obtidos com 92% de rendimento após purificação por CCS utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila (7:3). A diastereosseletividade dos produtos formados foi determinada por RMN de ¹H utilizando o bruto reacional. Os *e.e.* foram determinados por CLAE utilizando coluna quiral.

Parâmetros de separação utilizando cromatografia líquida de alta eficiência em fase quiral (HPLC): coluna quiral CHIRALPAK® IA; λ = 254 nm; vazão = 0,9 mL/min hexane/*i*-PrOH = 85/15; aduto **27b** (*S,S*) *syn* t (maior) = 9,92 min; aduto **27b** (*R,R*) *syn* t (menor) = 10,65 min; aduto **27a** (*S,R*) *anti* t (maior) = 11,29 min; aduto **27a** (*R,S*) *anti* t (menor) = 13,38 min.

- Composto **27**: 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexan-1-ona



Fórmula molecular: C₁₃H₁₅NO₄ MM = 249,26 g/mol

Aspecto da amostra: sólido amarelo pálido

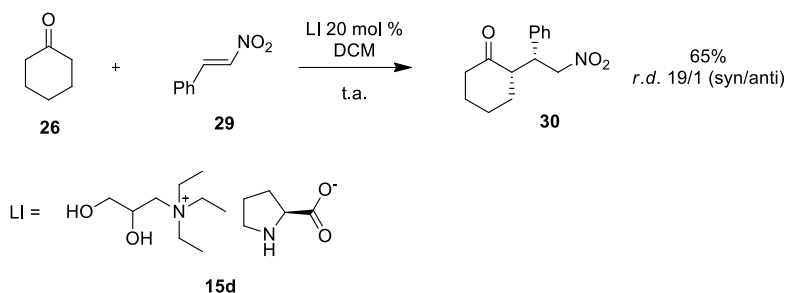
Rendimento: 92%

P.F. = 132-135 °C

RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) (mistura de diastereoisômeros) δ (ppm): 8,20 (*m*; 2H); 7,49 (*m*; 2H); 5,47 e 4,89 (*s* e *d*; 1H; *J* = 8,45 Hz); 4,08 e 3,19 (*s* e *s*; 1H); 2,61-2,56 (*m*; 1H); 2,50-2,46 (*m*; 1H); 2,39-2,32 (*m*; 1H); 2,11-2,09 (*m*; 1H); 1,86-1,80 (*m*; 1H); 1,70-1,53 (*m*; 4H).

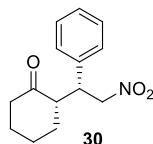
RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) (mistura de diastereoisômeros) δ (ppm): 214,9; 214,1; 149,2; 148,4; 147,7; 147,1; 128,0; 126,7; 123,7; 123,6; 74,1; 70,2; 57,3; 56,9; 42,8; 42,7; 30,9; 28,0; 27,7; 26,0; 24,9; 24,8.

- Procedimento geral da reação de Michael



Em um balão de fundo redondo 10 mL, munido com agitador magnético foram adicionados 10,0 mg do líquido iônico **15d** (20 mol%), 1,50 mmol da cetona correspondente e 1,0 mL de diclorometano (DCM). A mistura reacional permaneceu sob agitação por 30 min. Após esse período, foi adicionado 30 mg do trans- β -nitroestireno **29** (0,2 mmol). A nova mistura reacional permaneceu sob agitação por 48 h a temperatura ambiente. Após este período, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o produto bruto da reação foi purificado em coluna cromatográfica utilizando sílica gel (eluente: hexano:AcOEt 9:1). A diastereosseletividade dos produtos formados foi determinada por RMN ^1H utilizando o bruto reacional.

- Composto **30**: (*S*)-2-((*R*)-2-nitro-1-feniletil)ciclohexanona



Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ MM = 247,29 g/mol

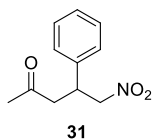
Aspecto da amostra: sólido branco

Rendimento: 65% *r.d.* = 19/1 (*syn/anti*)

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm): 7,33-7,30 (*m*; 3H); 7,17-7,15 (*m*; 2H); 4,93 (*dd*; 1H; $J = 12,5$ e 4,50 Hz); 4,63 (*dd*; 1H; $J = 12,5$ e 10,0 Hz); 3,76 (*td*; 1H; $J = 10,0$ e 4,50 Hz); 2,71-2,66 (*m*; 1H); 2,50-2,46 (*m*; 1H); 2,40-2,38 (*m*; 1H); 2,09-2,06 (*m*; 1H); 1,71-1,67 (*m*; 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) (mistura de diastereoisômeros) δ (ppm): 212,0; 137,9; 129,0; 128,3; 127,9; 79,0; 52,7; 44,1; 42,8; 33,3; 28,6; 25,1.

- Composto **31**: 5-nitro-4-fenil-pentan-2-ona



Fórmula molecular: $C_{11}H_{13}NO_3$ MM = 207,23 g/mol

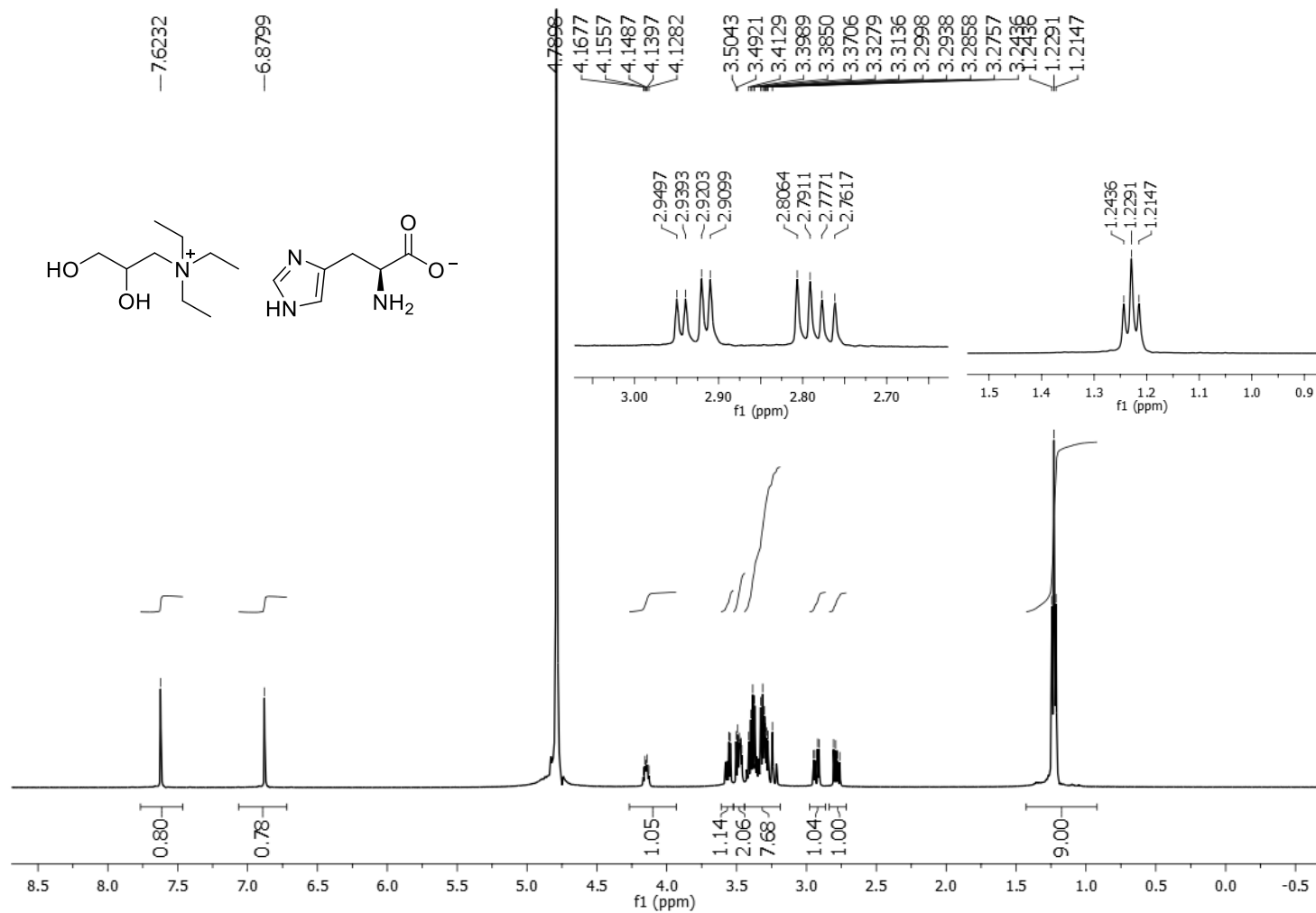
Aspecto da amostra: sólido branco; Rendimento: 68%

RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 7,33-7,22 (*m*; 5H); 4,70 (*dd*; 1H; $J = 12,4$ e 6,90 Hz); 4,60 (*dd*; 1H; $J = 12,4$ e 7,80 Hz); 4,01 (*qt*; 1H; $J = 7,10$ Hz); 2,92 (*d*; 2H; $J = 7,00$ Hz); 2,12 (*s*; 3H).

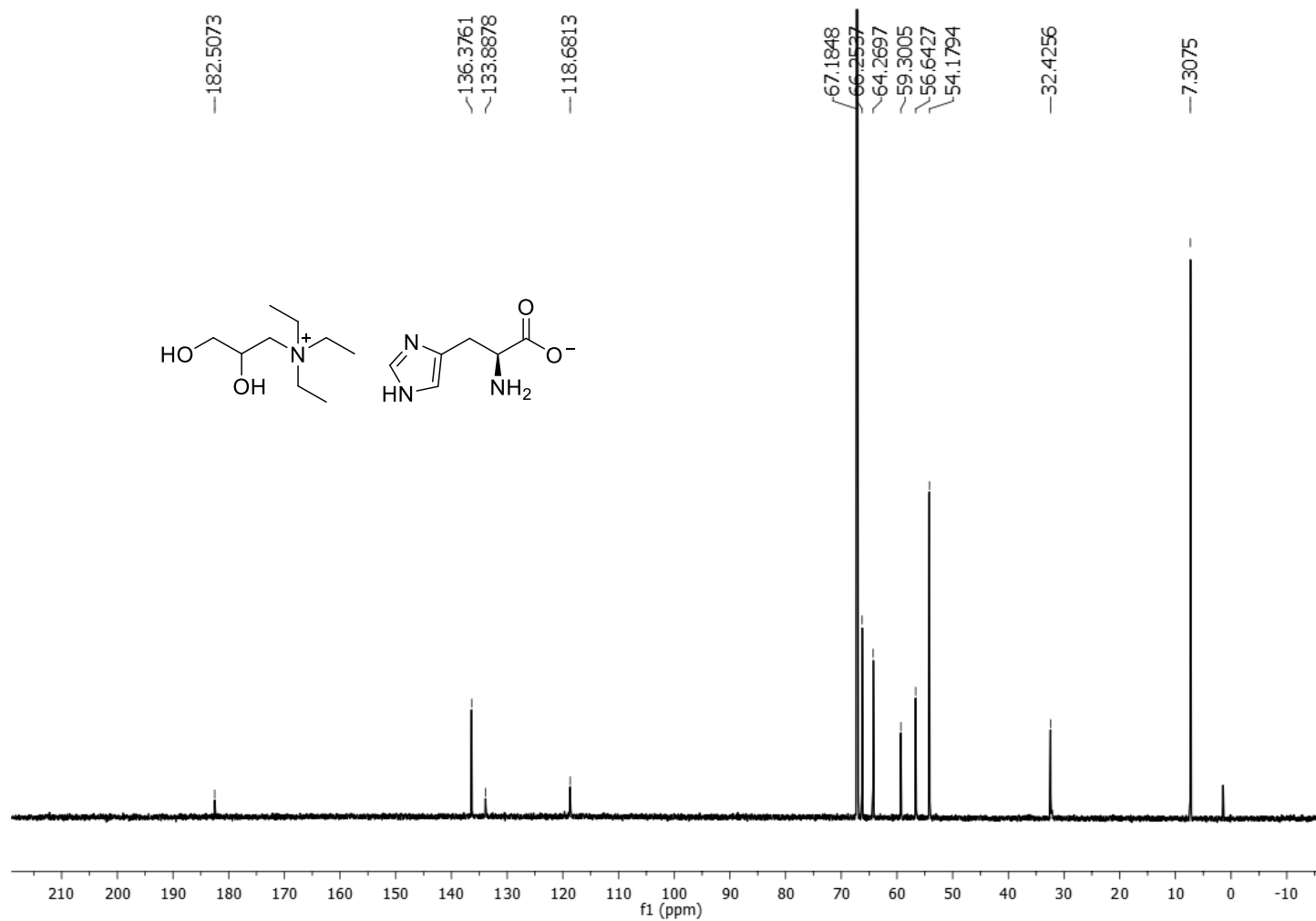
RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm): 205,5 139,0; 129,2; 128,0; 127,5; 79,6; 46,2; 39,1; 30,5.

Apêndice 2. Dados espectroscópicos

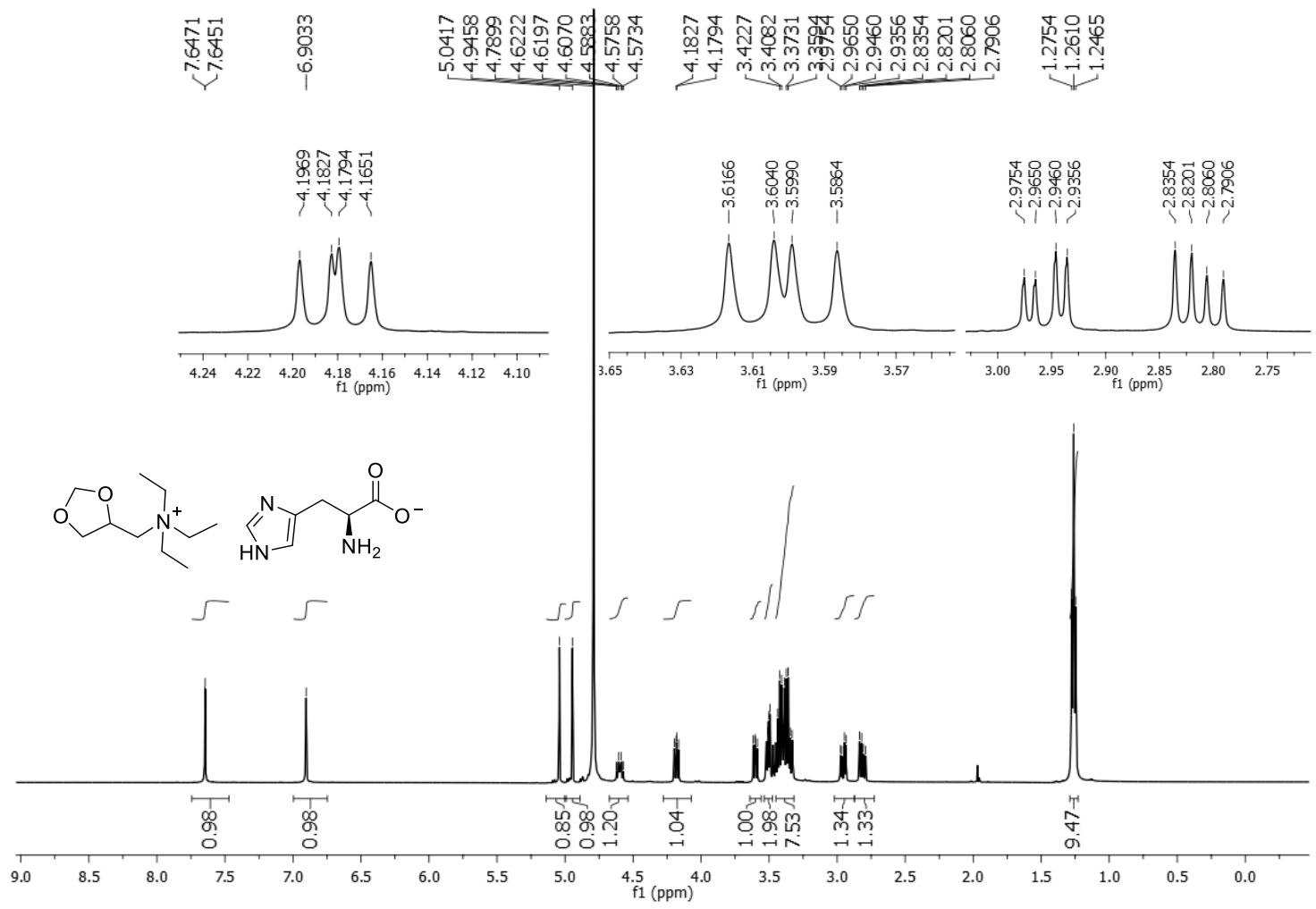
Seção de espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C ..



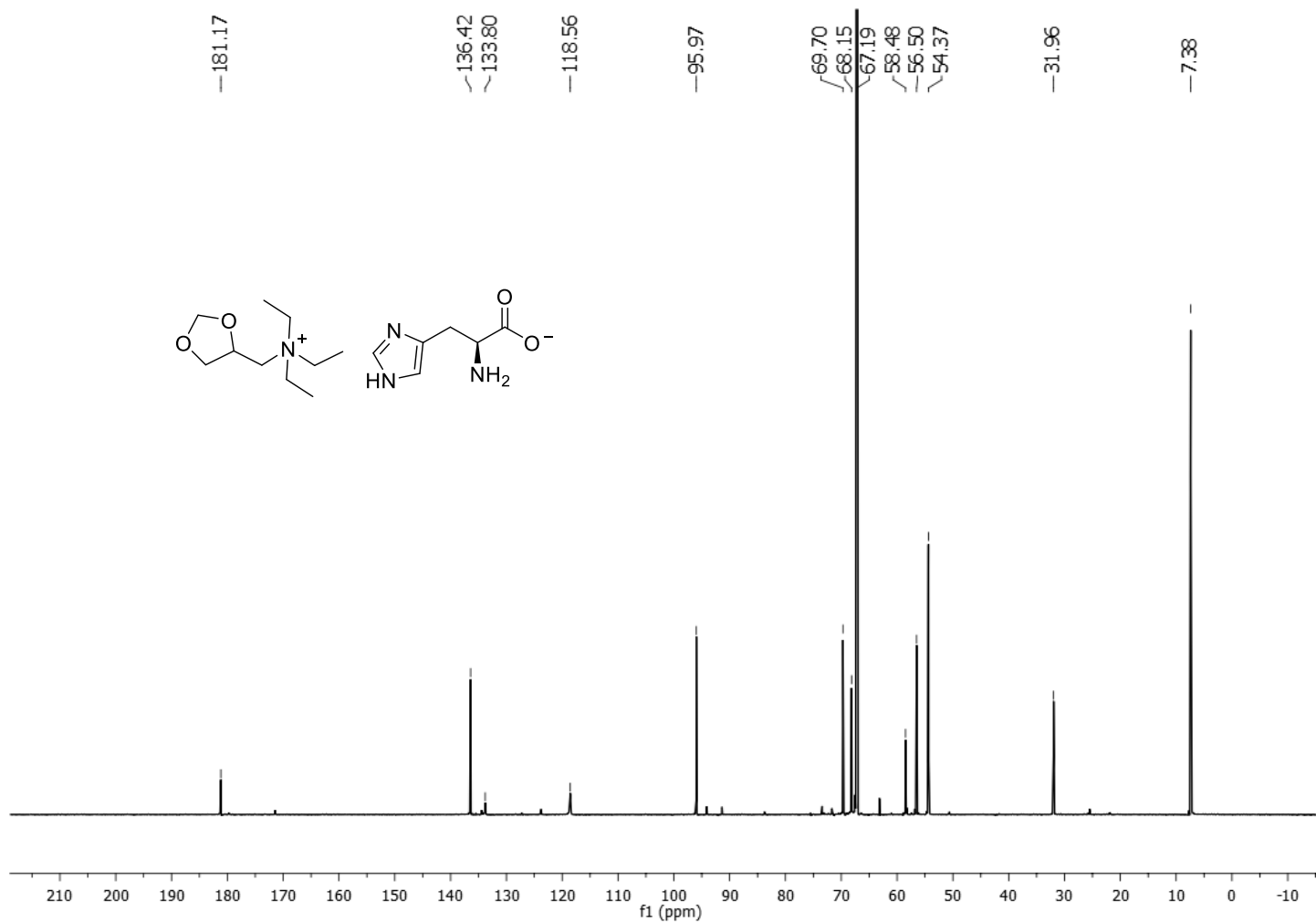
Espectro de RMN de ¹H do composto **15a** (D₂O, 500 MHz)



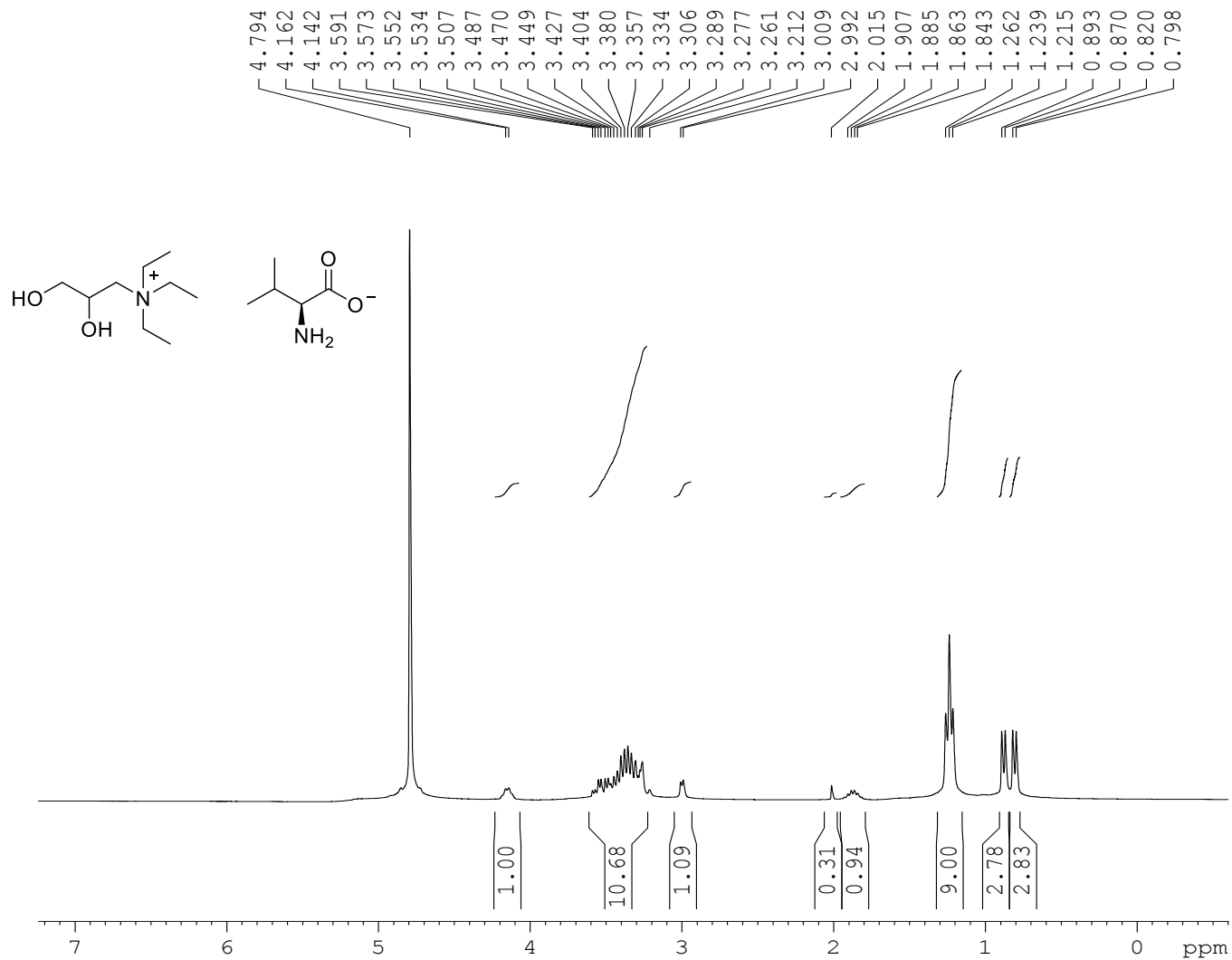
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **15a** (D_2O , 125 MHz)



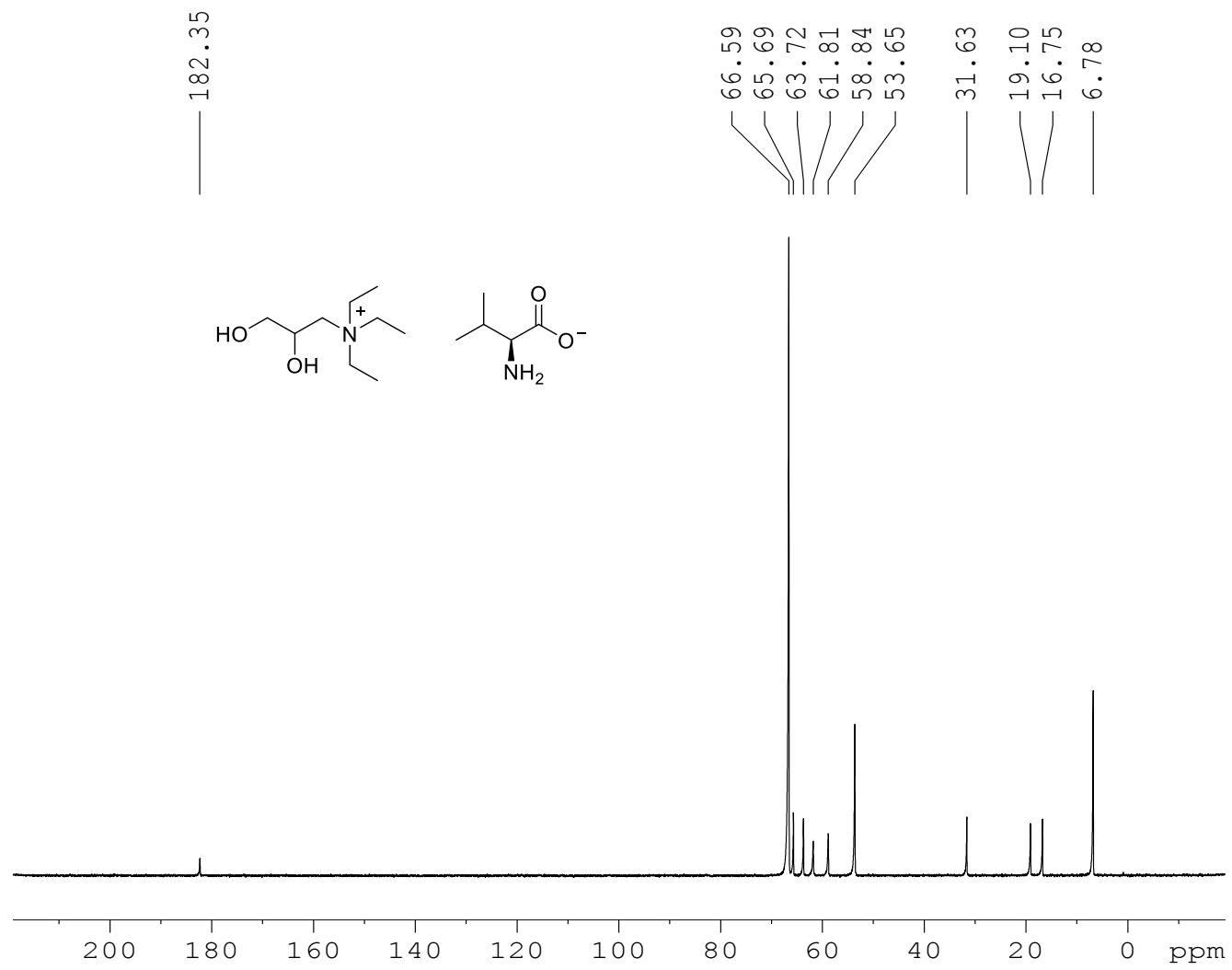
Espectro de RMN de ^1H do composto **16a** (D_2O , 500 MHz)



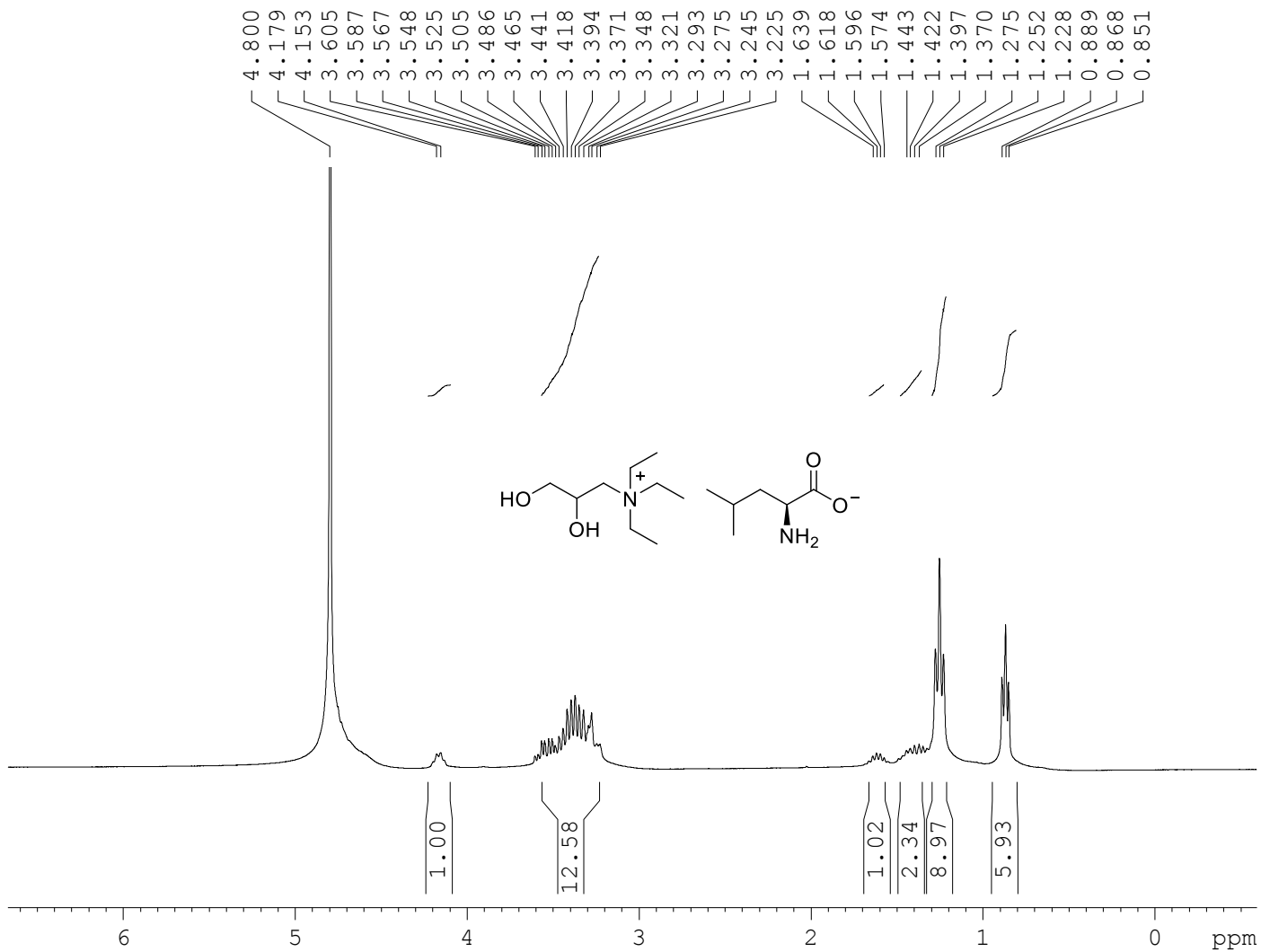
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **16a** (D_2O , 125 MHz)



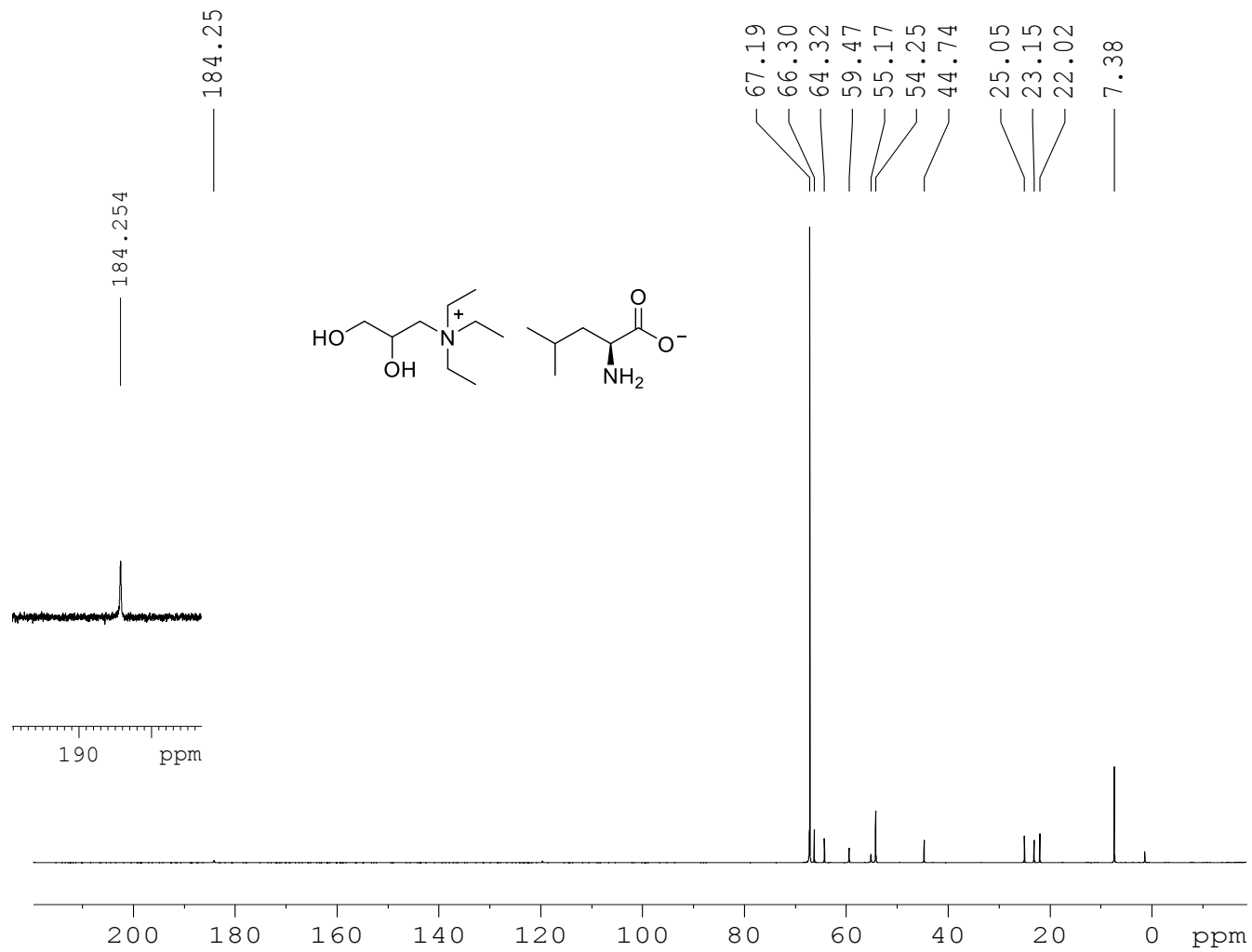
Espectro de RMN de ^1H do composto **15b** (D_2O , 300 MHz)



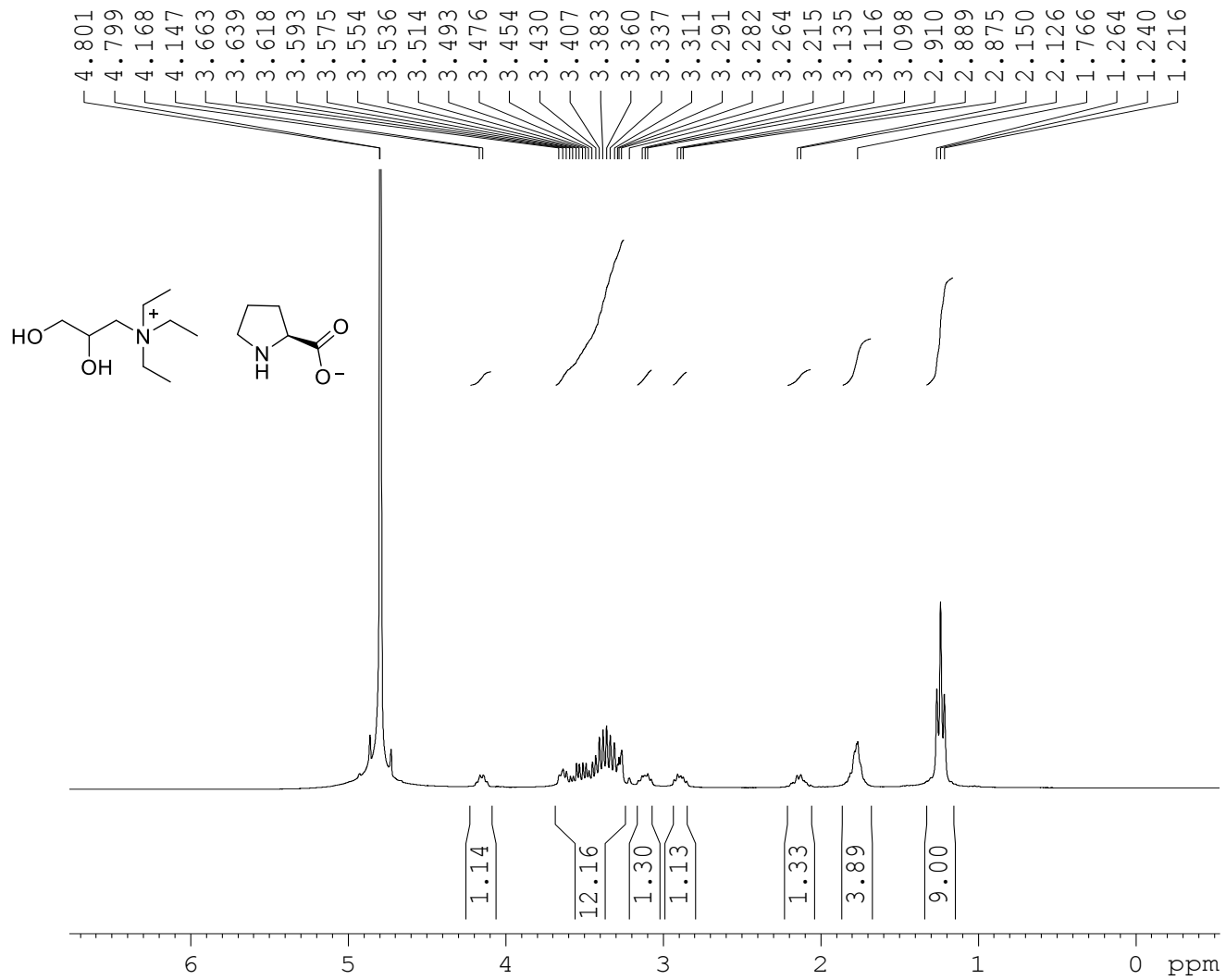
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **15b** (D_2O , 75 MHz)



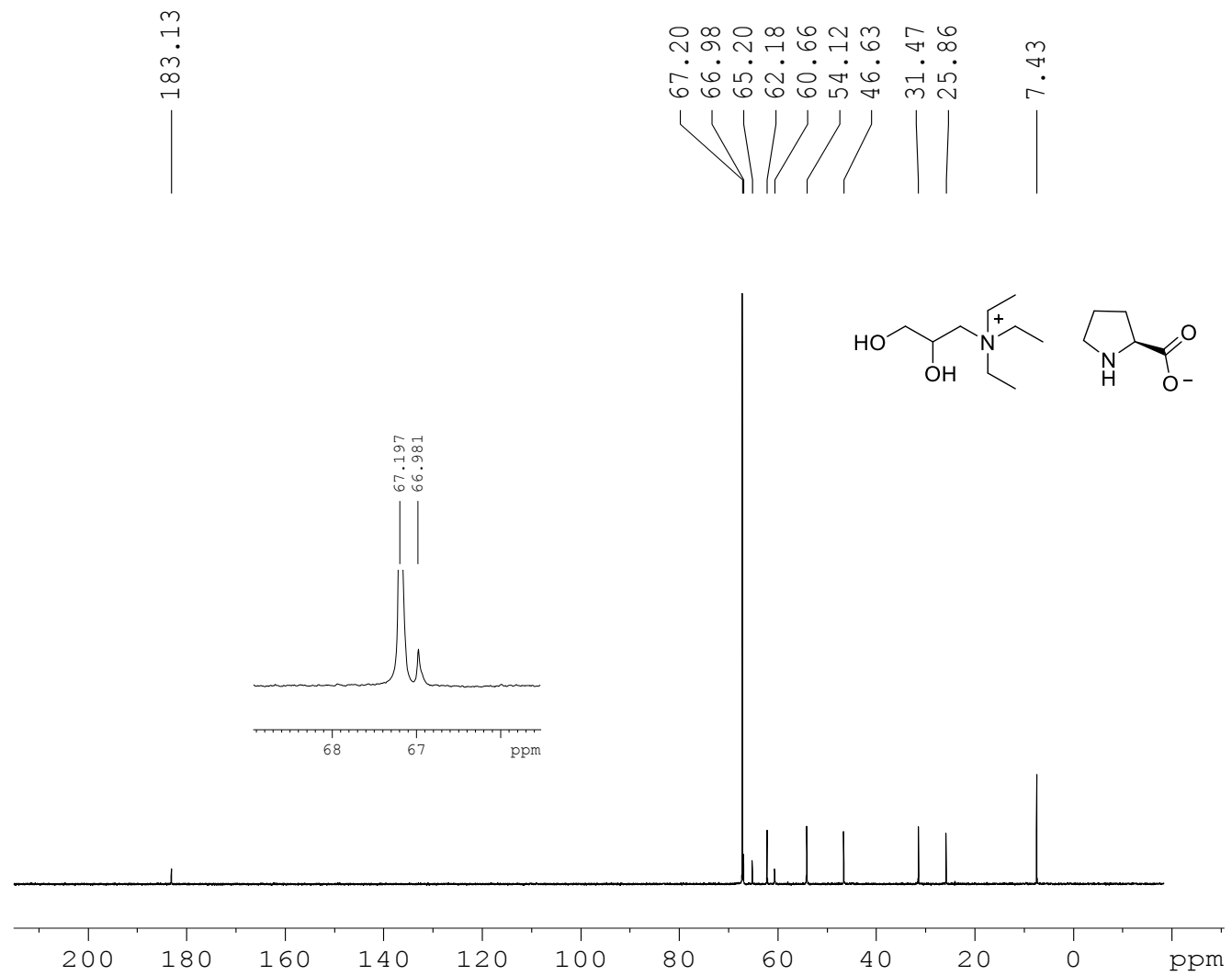
Espectro de RMN de ^1H do composto **15c** (D_2O , 300 MHz)



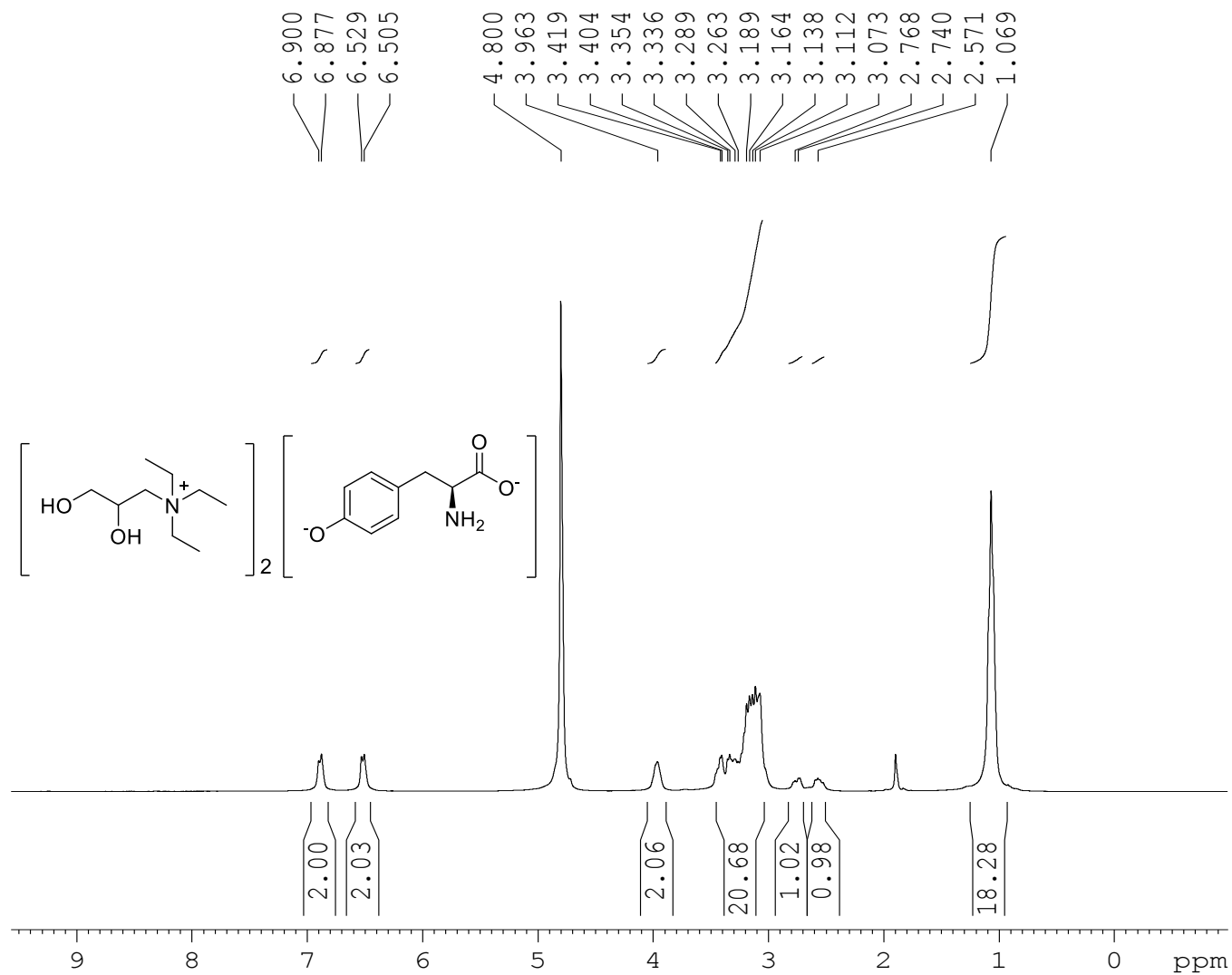
Espectro de RMN de ¹³C do composto **15c** (D₂O, 75 MHz)



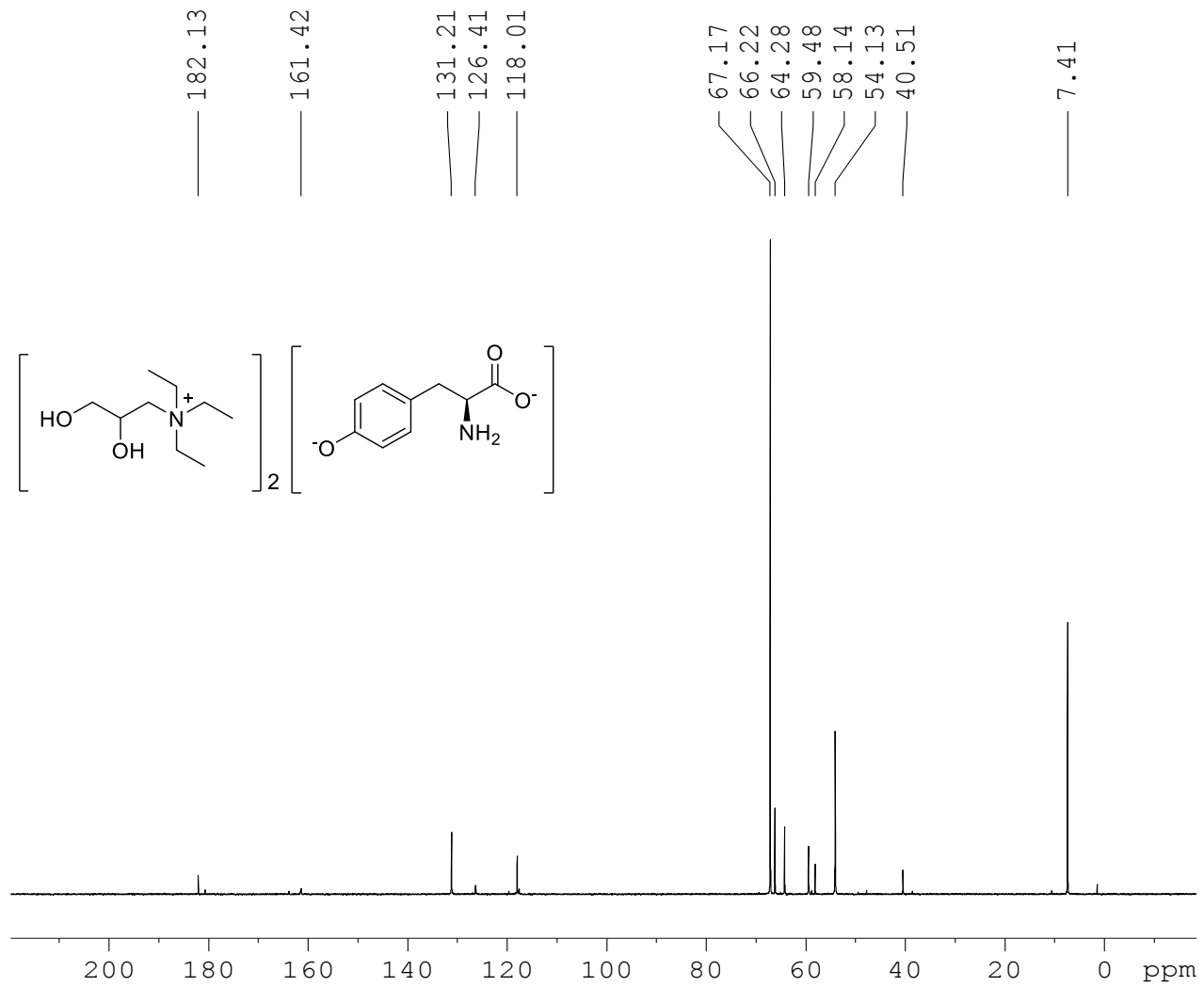
Espectro de RMN de ^1H do composto **15d** (D_2O , 300 MHz)



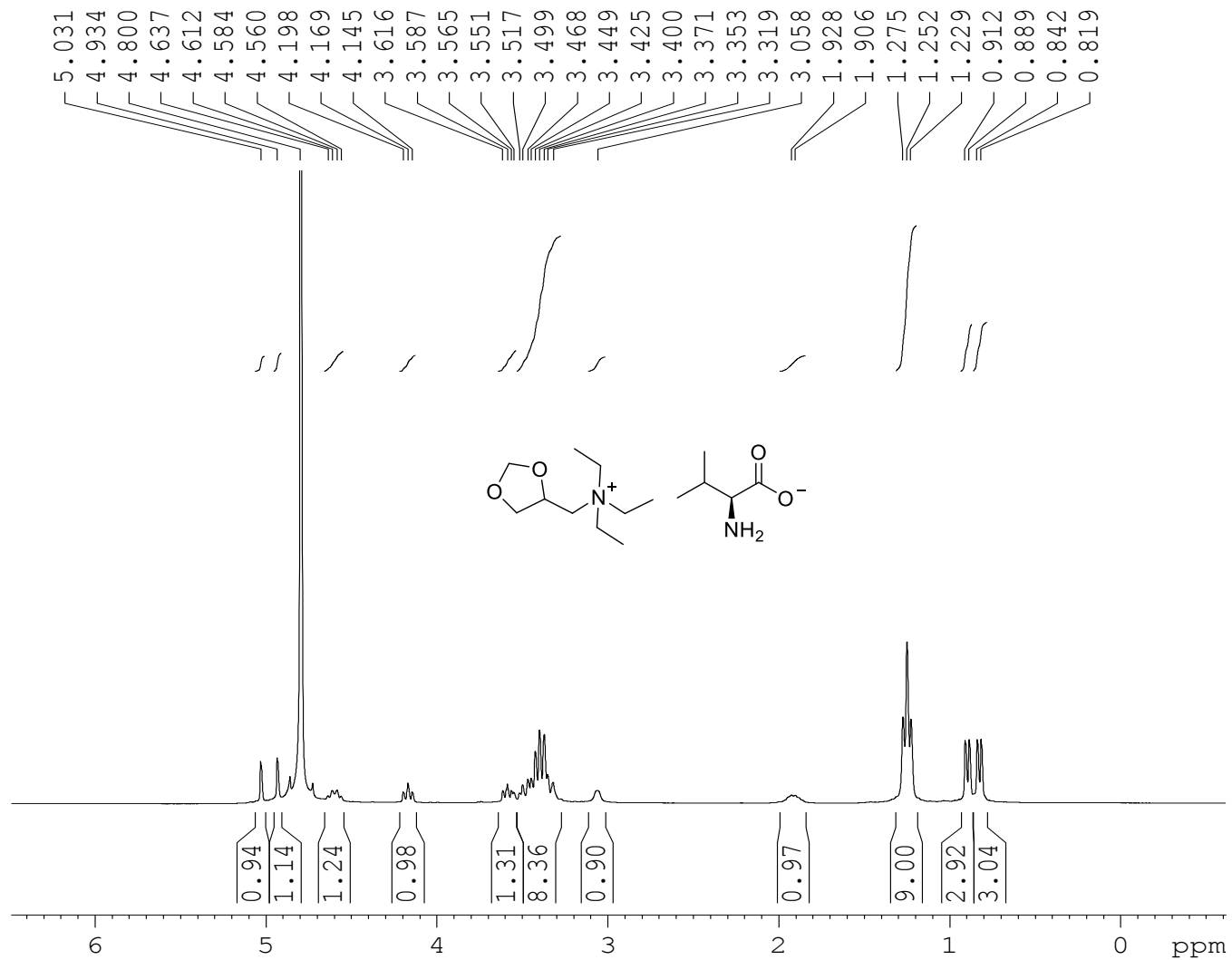
Espectro de RMN de ¹³C do composto **15d** (D₂O, 75 MHz)



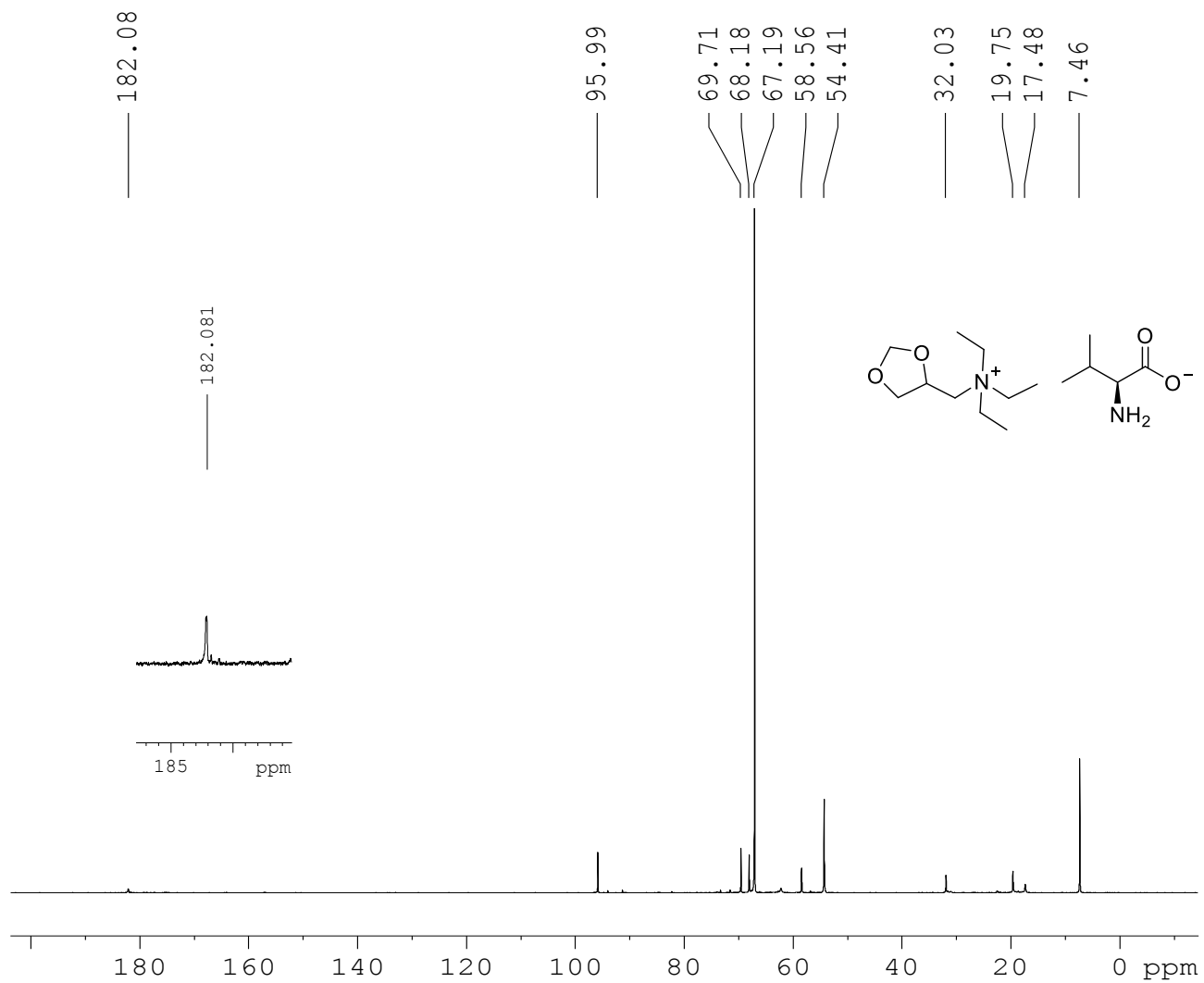
Espectro de RMN de ^1H do composto **15e** (D_2O , 300 MHz)



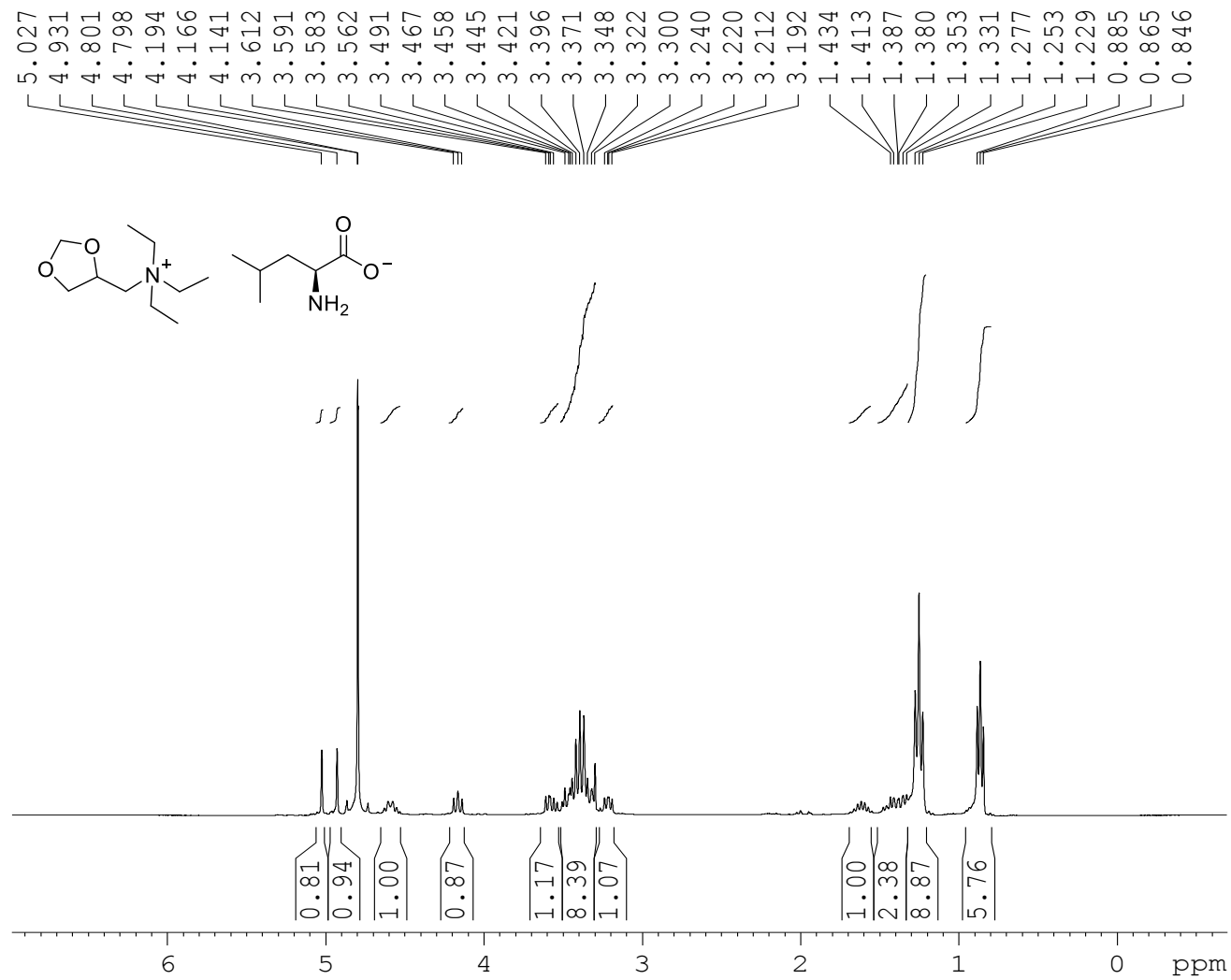
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **15e** (D_2O , 75 MHz)



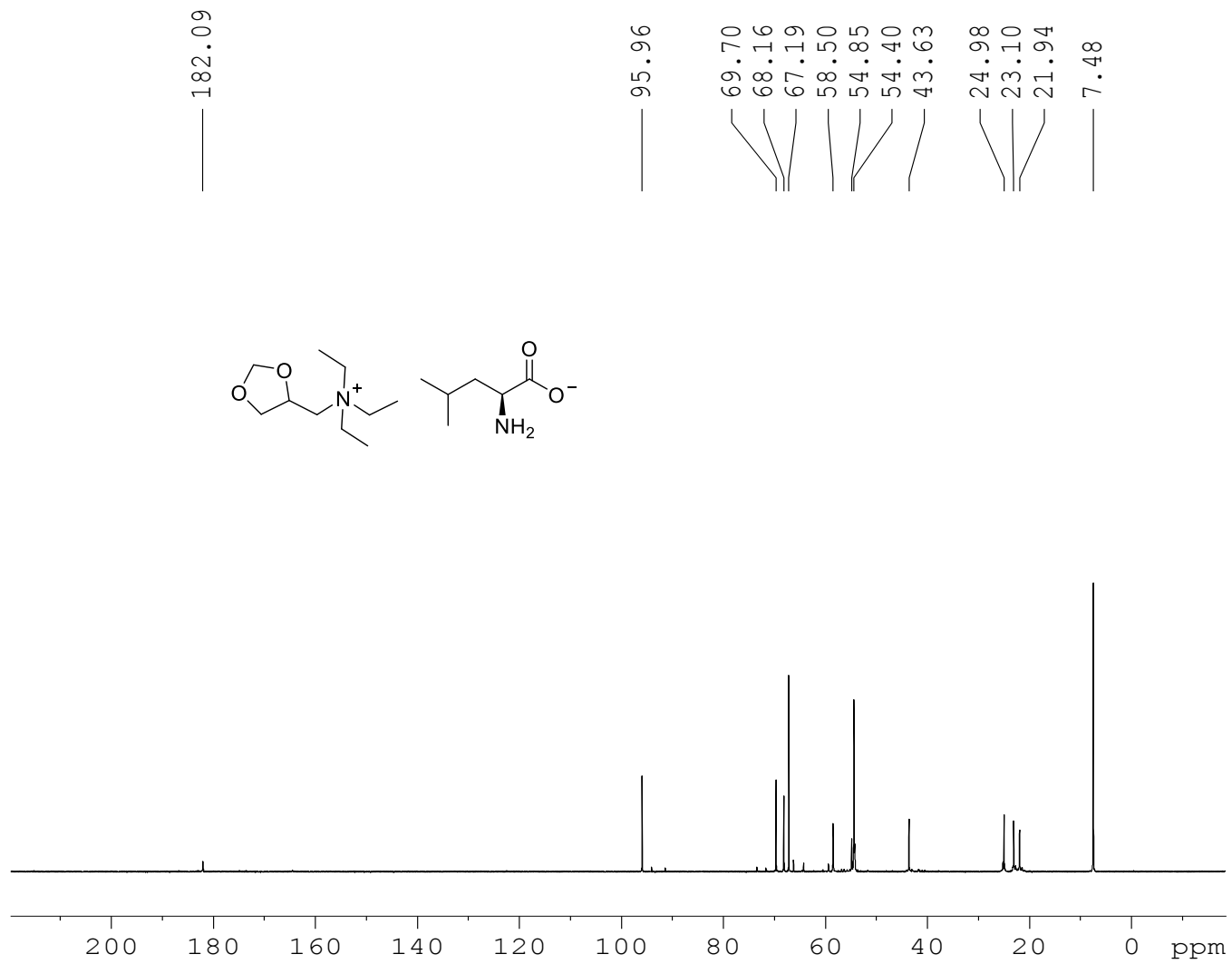
Espectro de RMN de ^1H do composto **16b** (D_2O , 300 MHz)



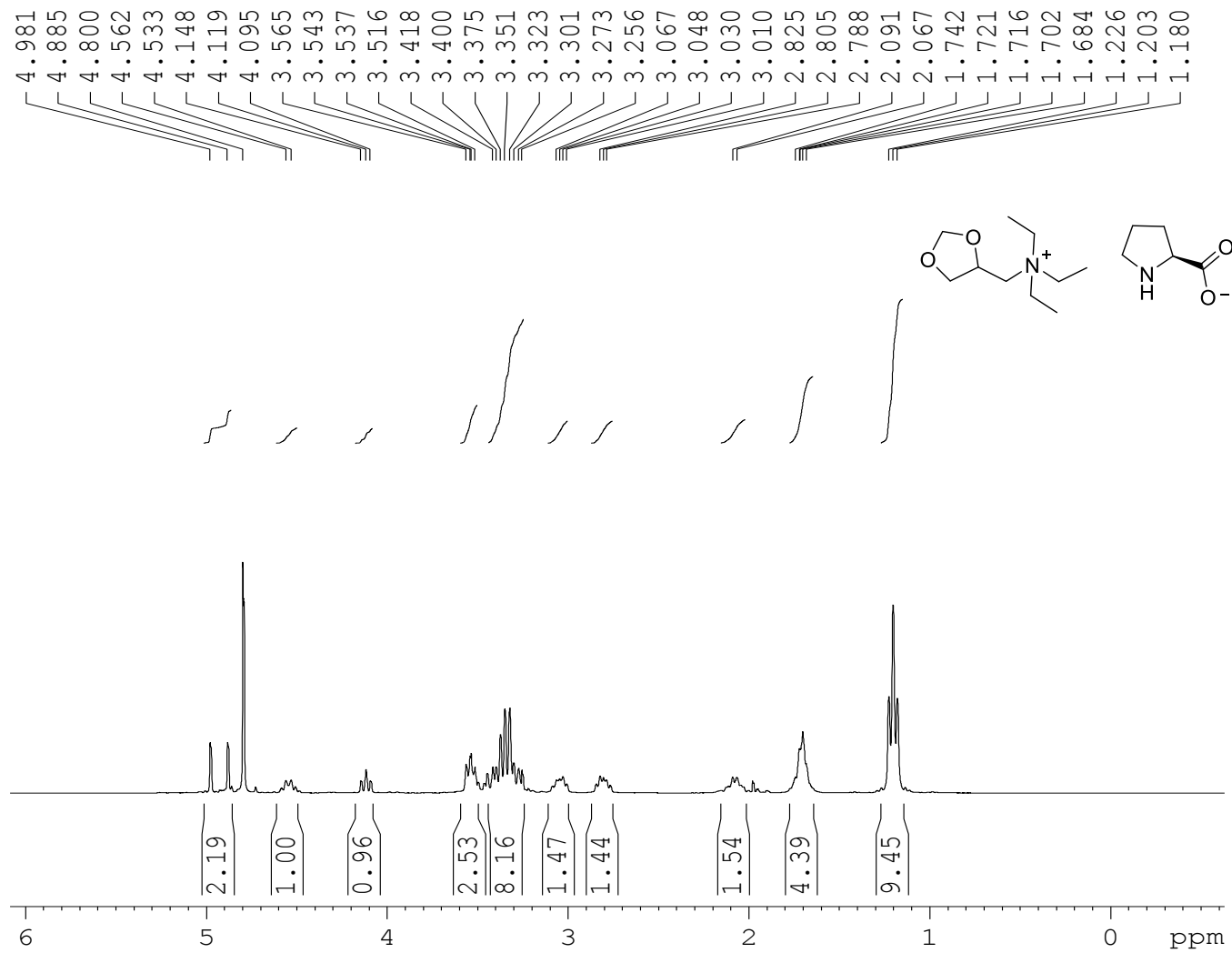
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **16b** (D_2O , 75 MHz)



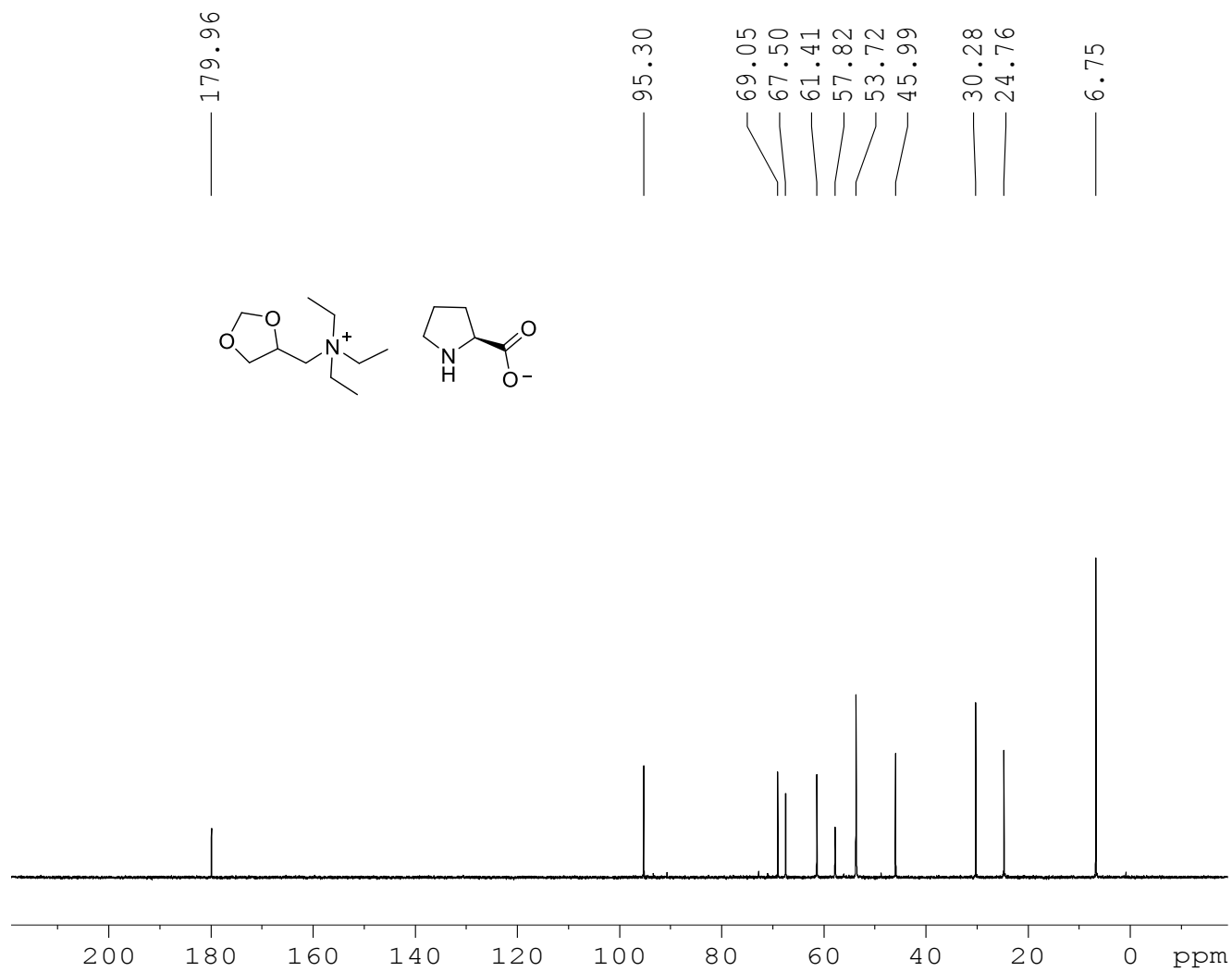
Espectro de RMN de ^1H do composto **16c** (D_2O , 300 MHz)



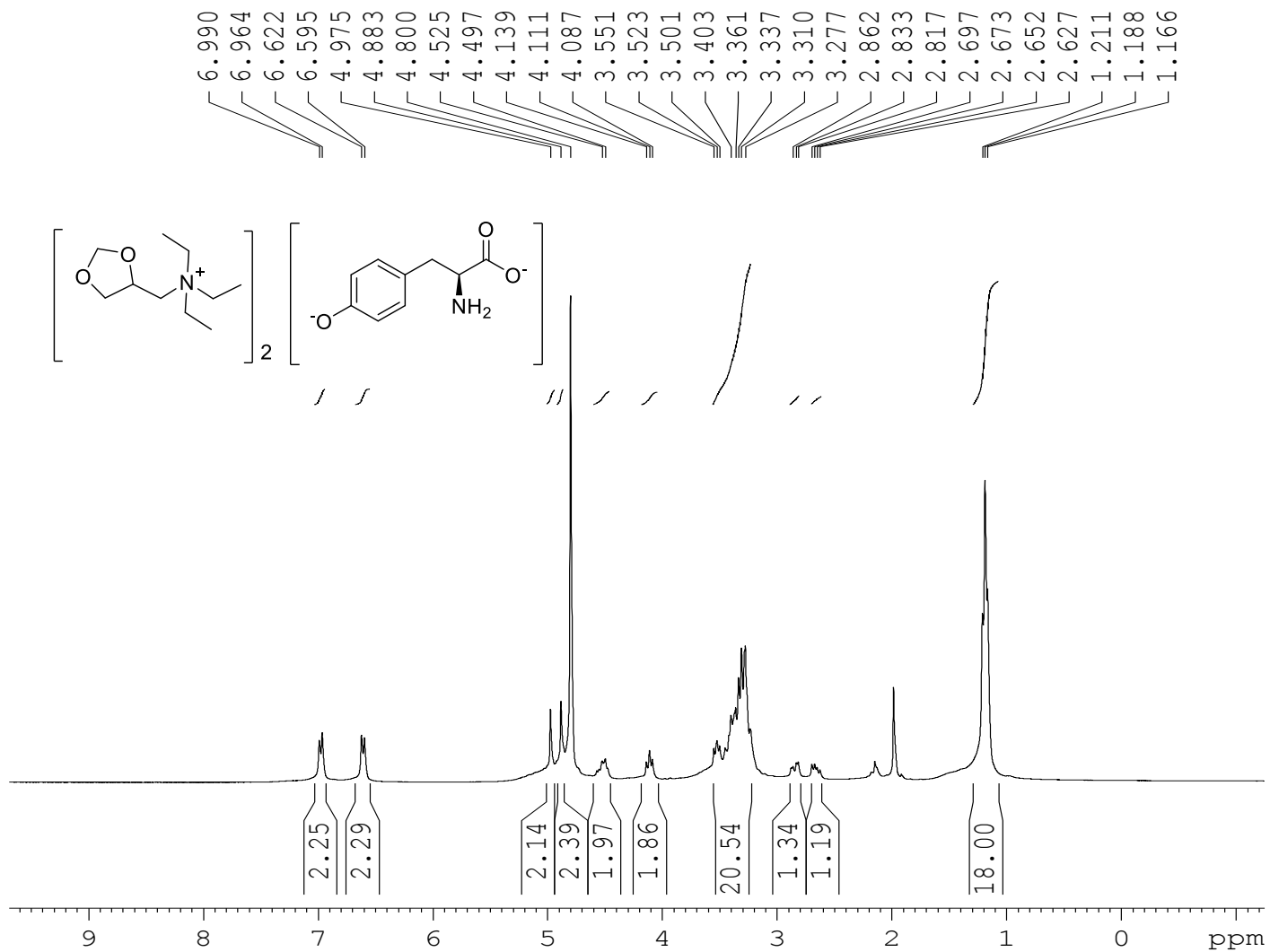
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **16c** (D_2O , 75 MHz)



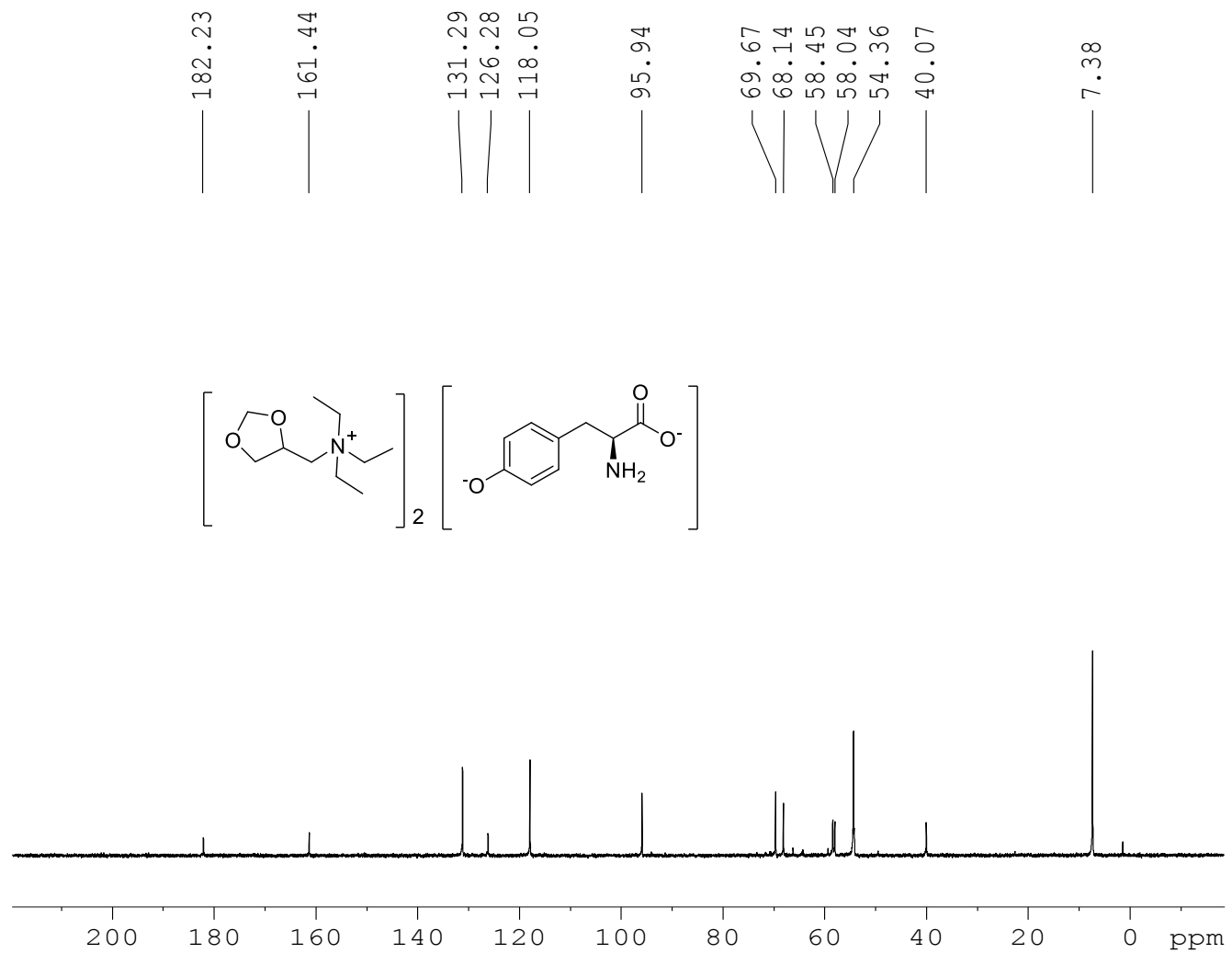
Espectro de RMN de ^1H do composto **16d** (D_2O , 300 MHz)



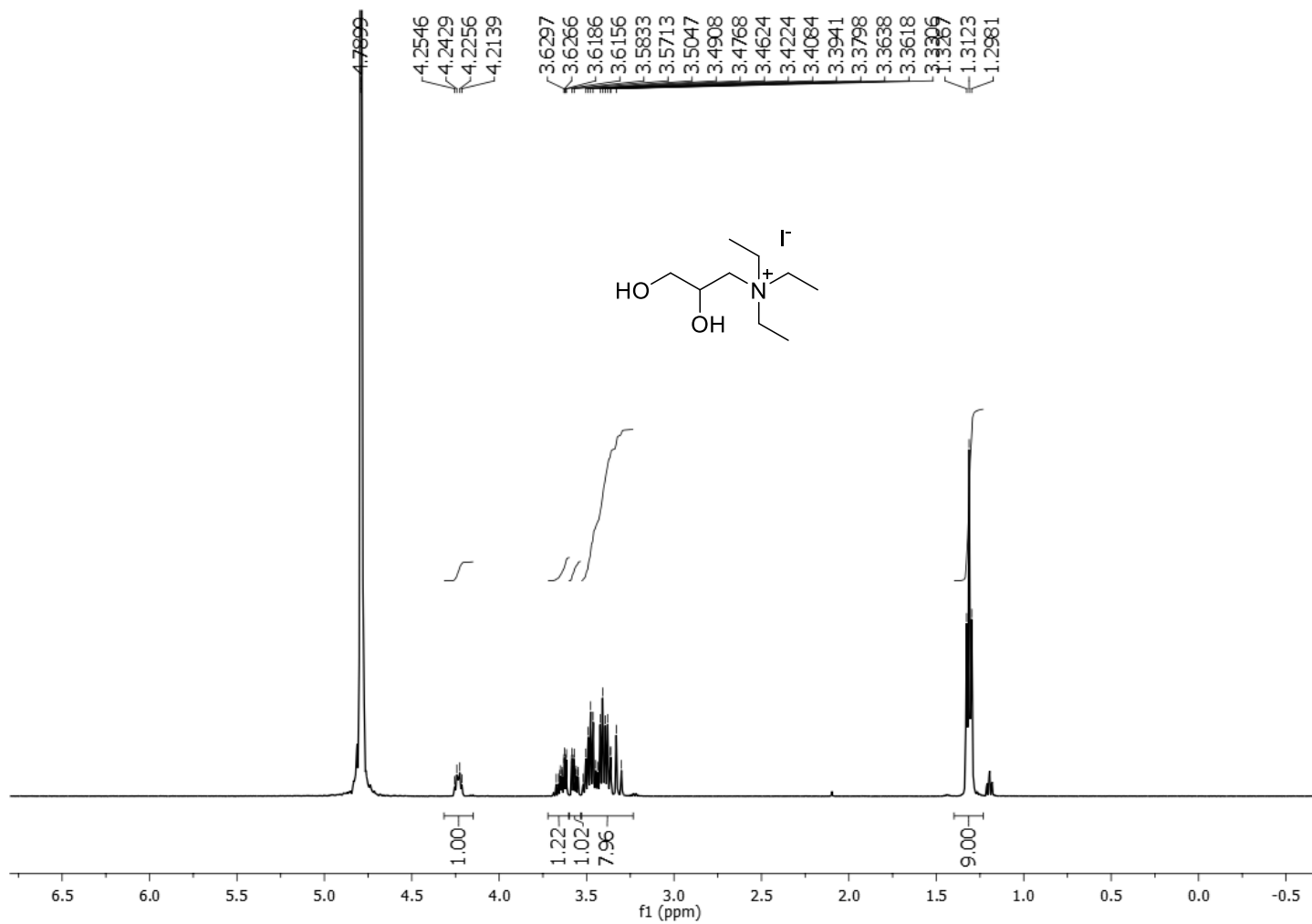
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **16d** (D_2O , 75 MHz)



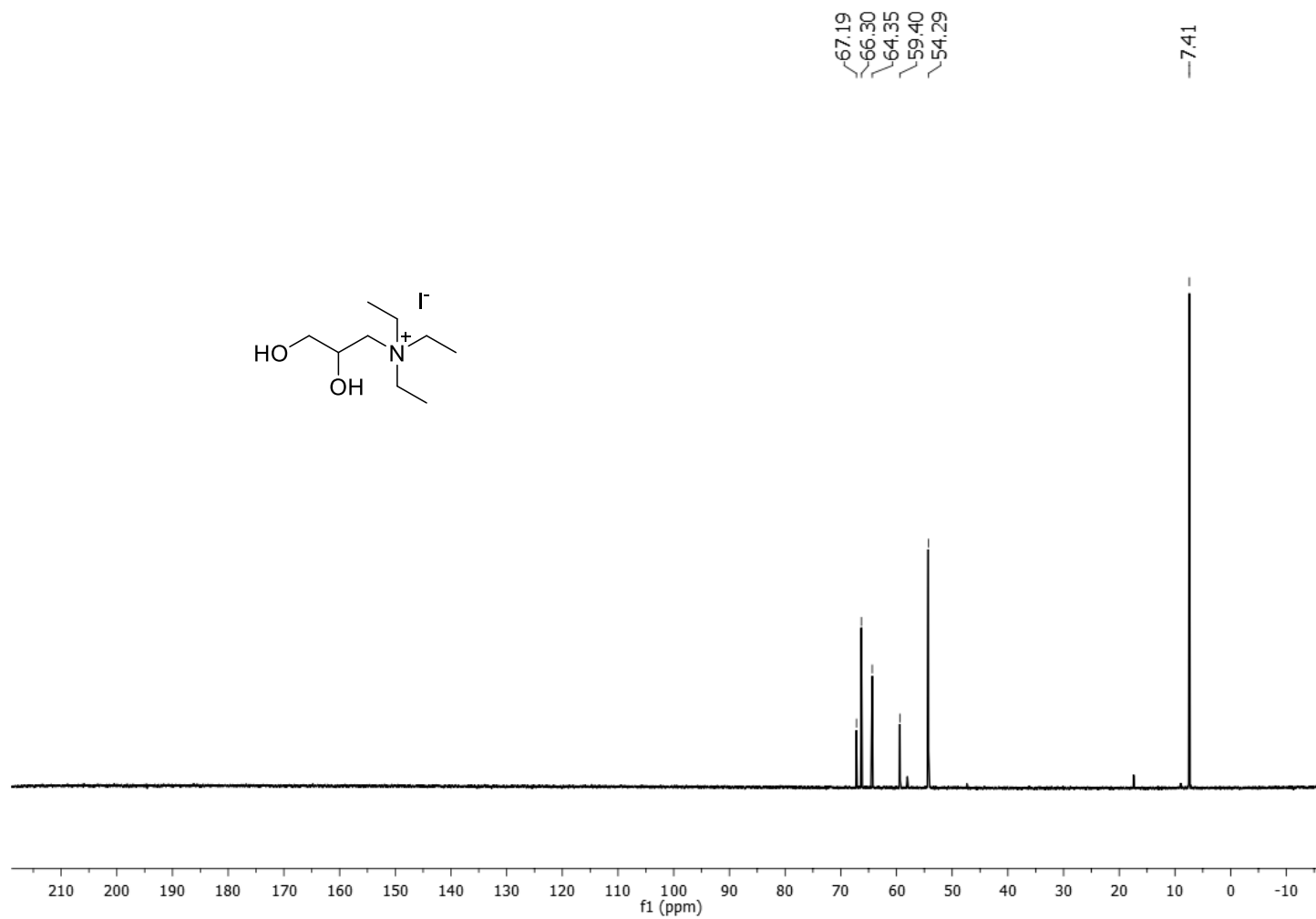
Espectro de RMN de ^1H do composto **16e** (D_2O , 300 MHz)



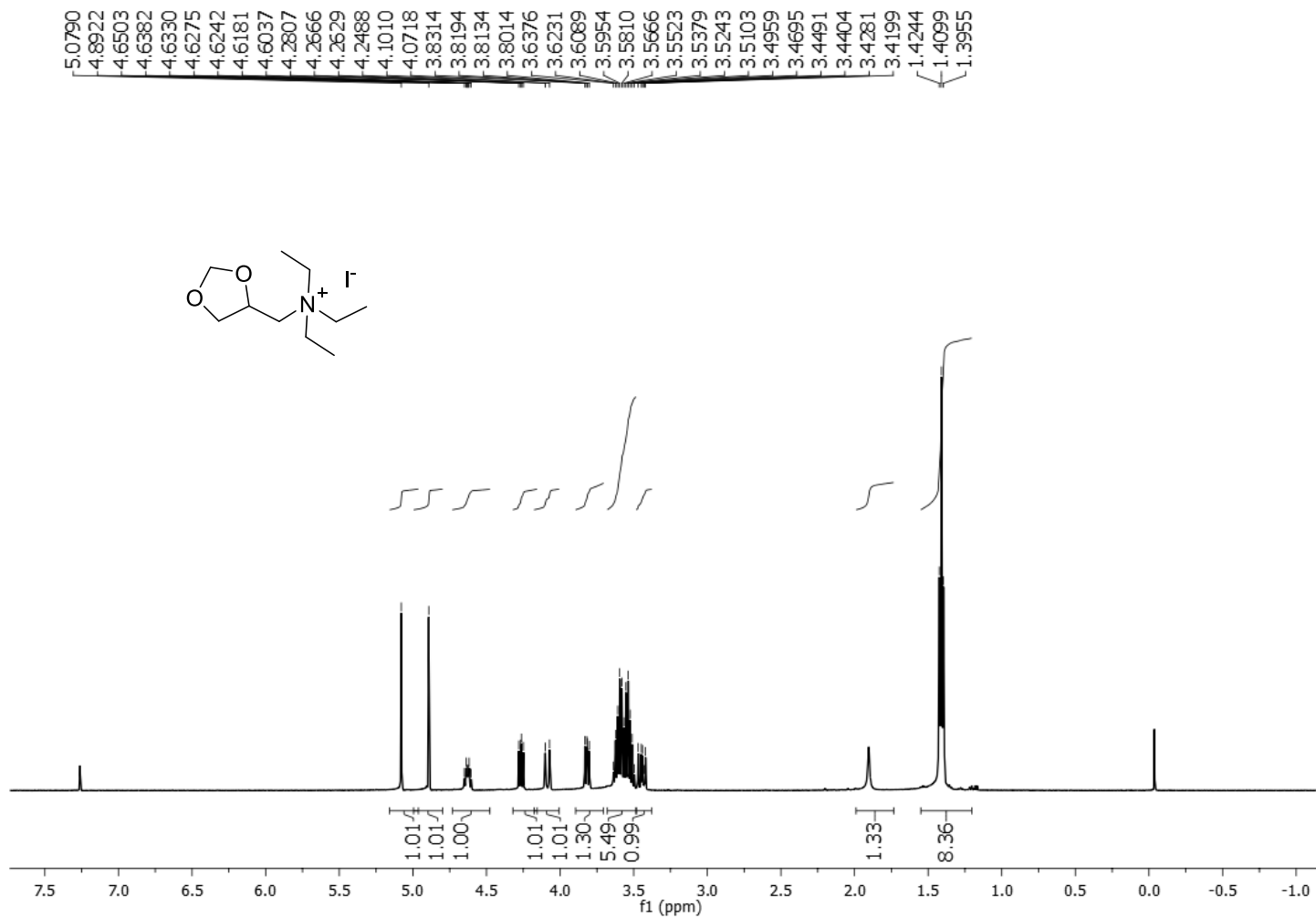
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **16e** (D_2O , 75 MHz)



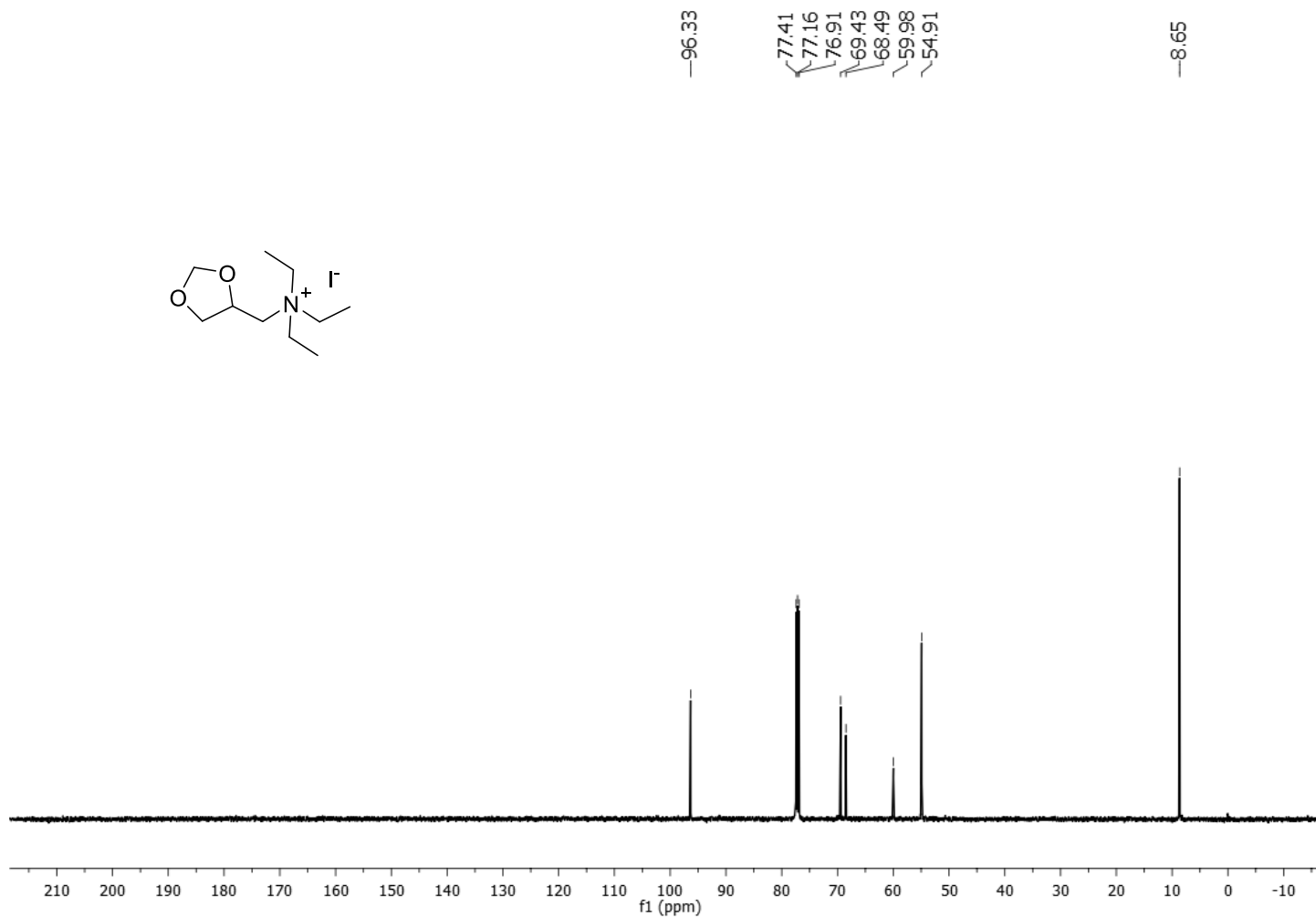
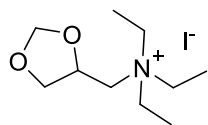
Espectro de RMN de ^1H do composto **33** (D_2O , 500 MHz)



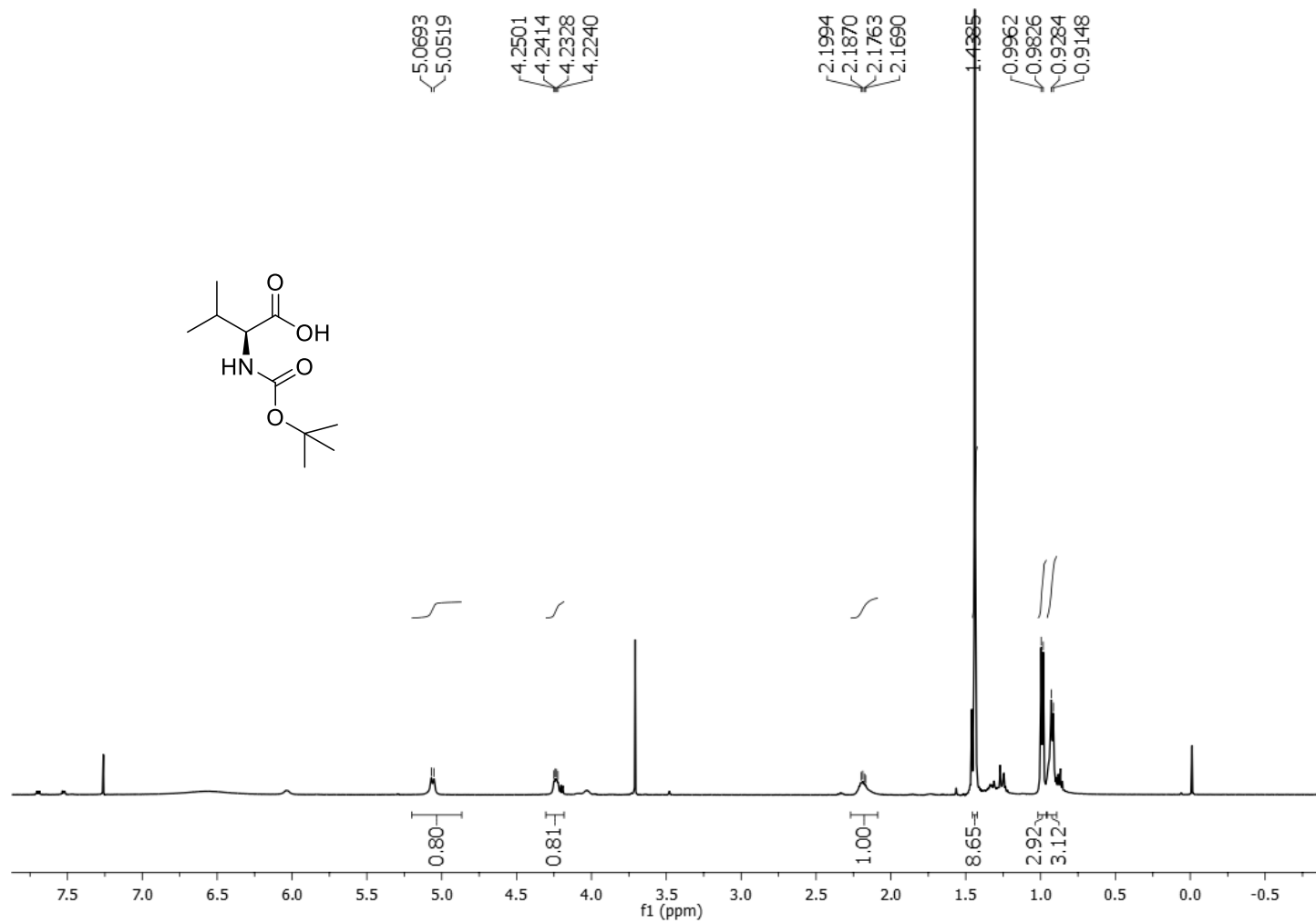
Espectro de RMN de ¹³C do composto **34** (D₂O, 125 MHz)



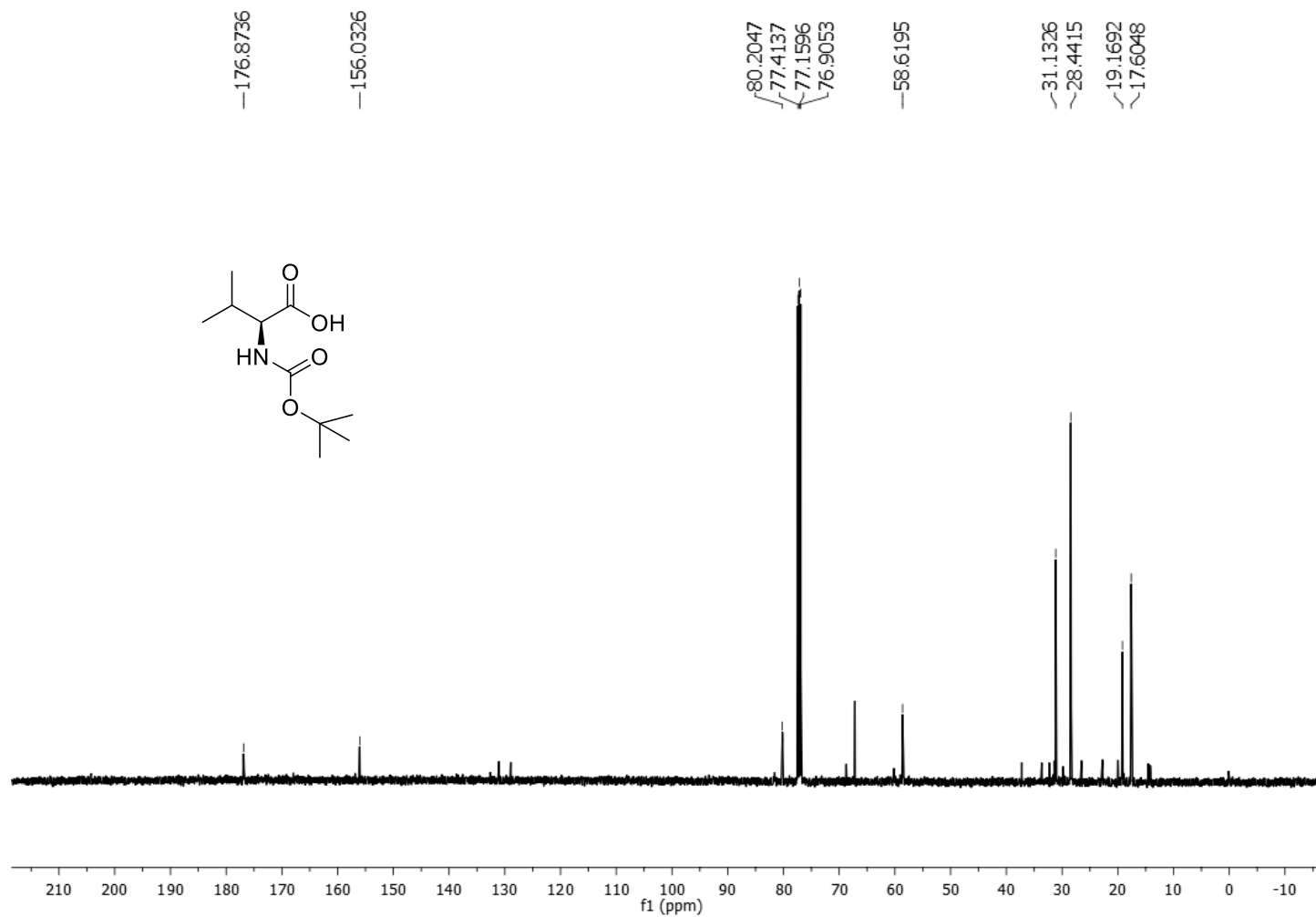
Espectro de RMN de ^1H do composto **34** (CDCl_3 , 500 MHz)



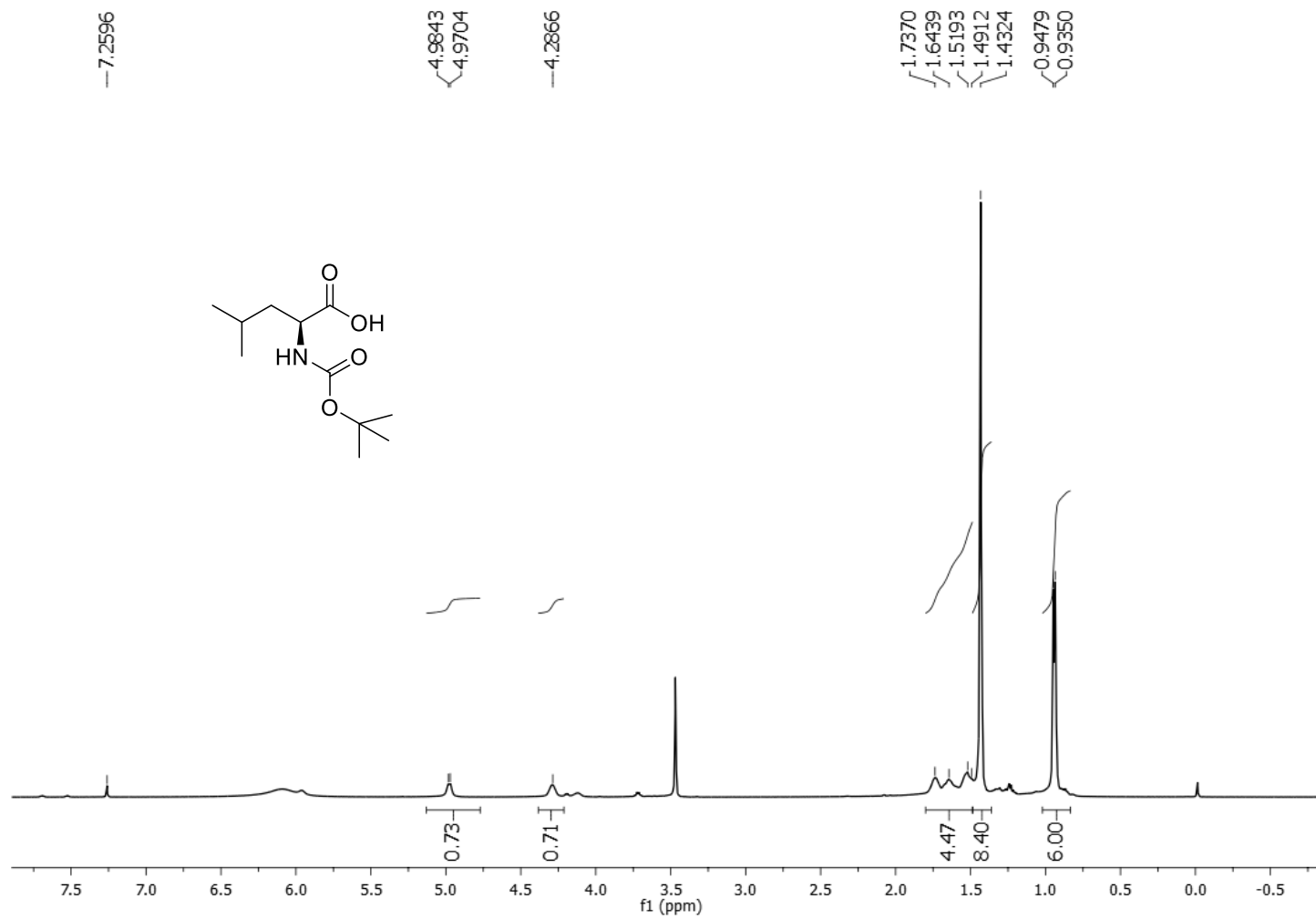
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **34** (CDCl_3 , 125 MHz)



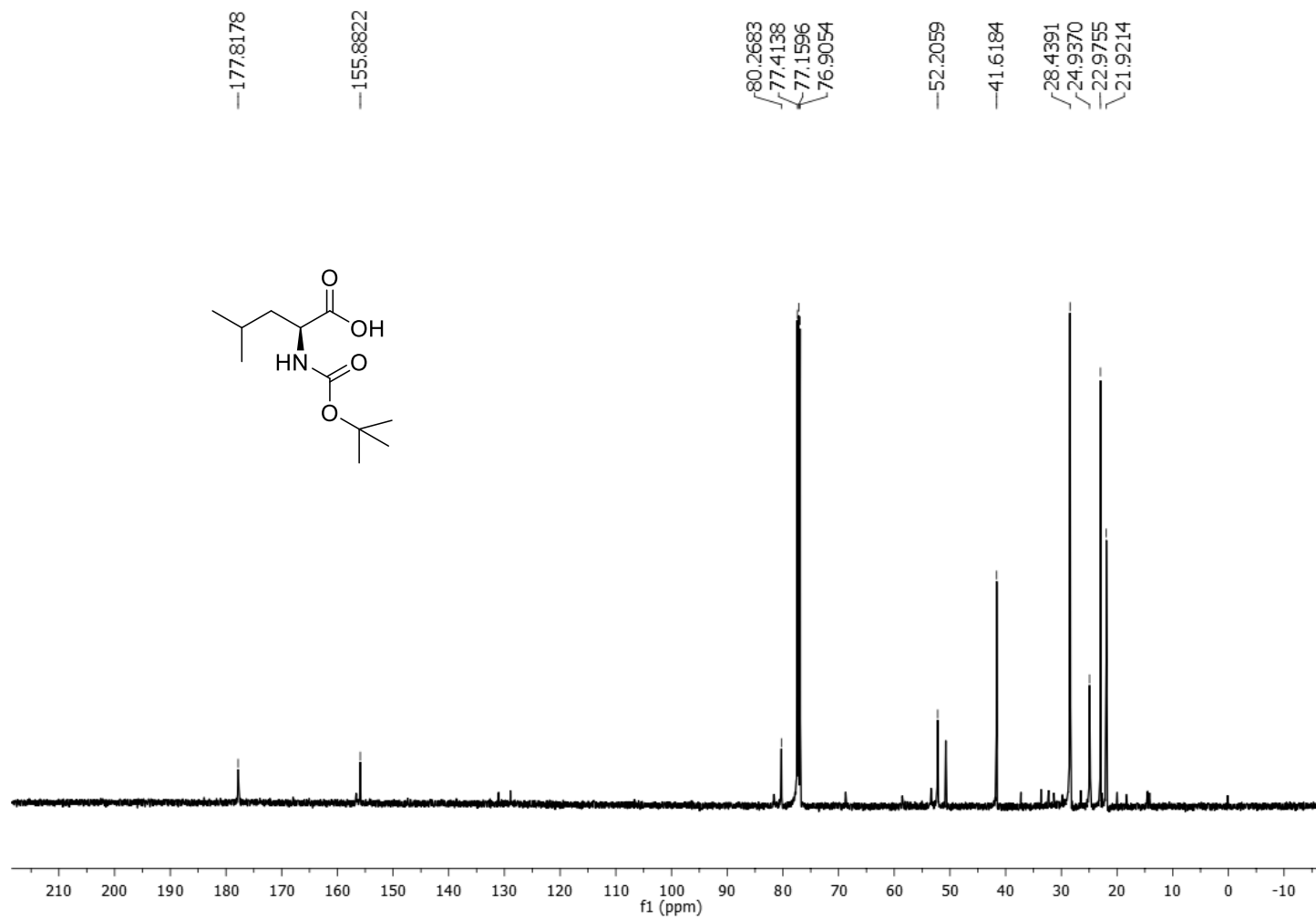
Espectro de RMN de ¹H do composto **38a** (CDCl₃, 500 MHz)



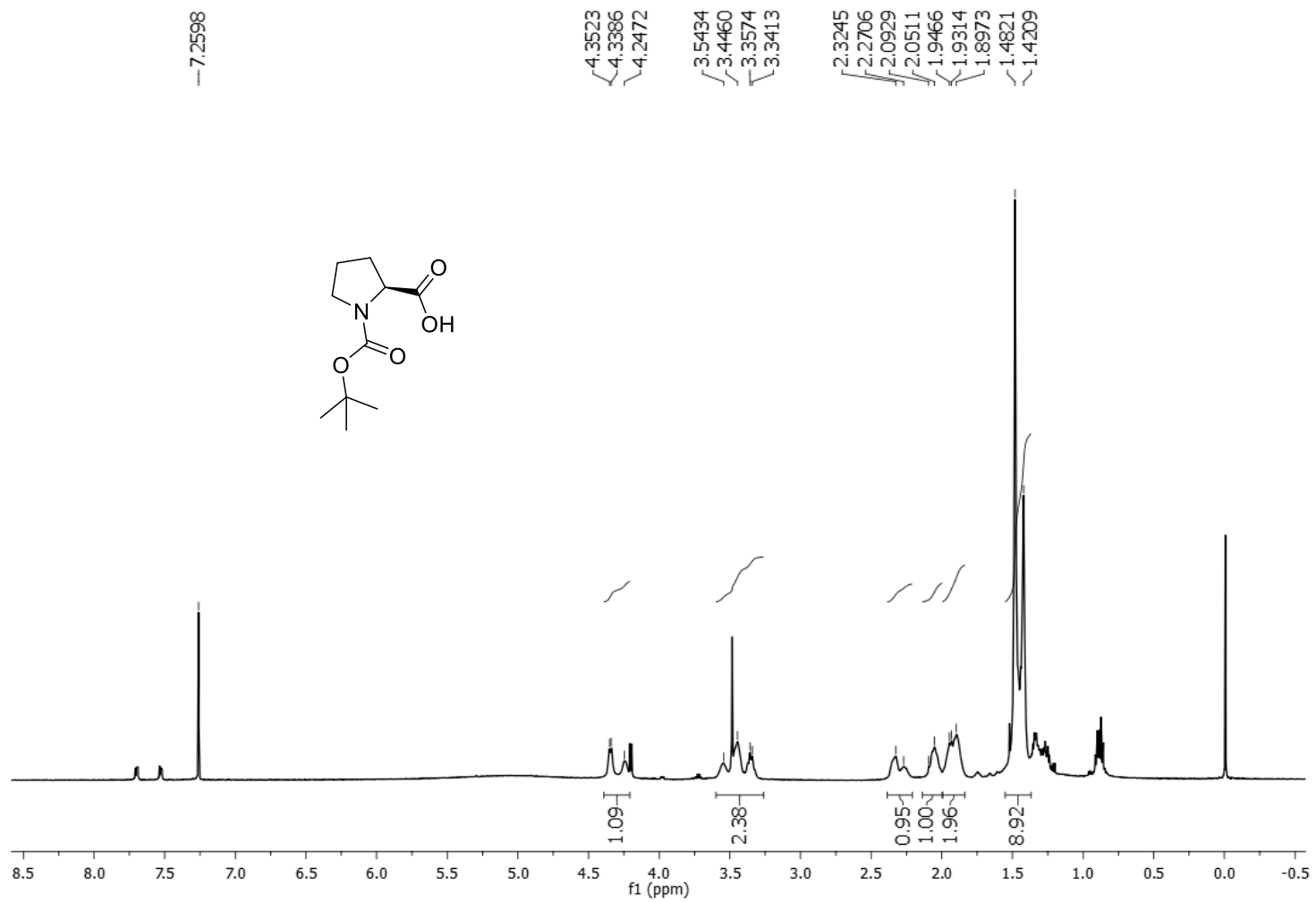
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **38a** (CDCl_3 , 125 MHz)



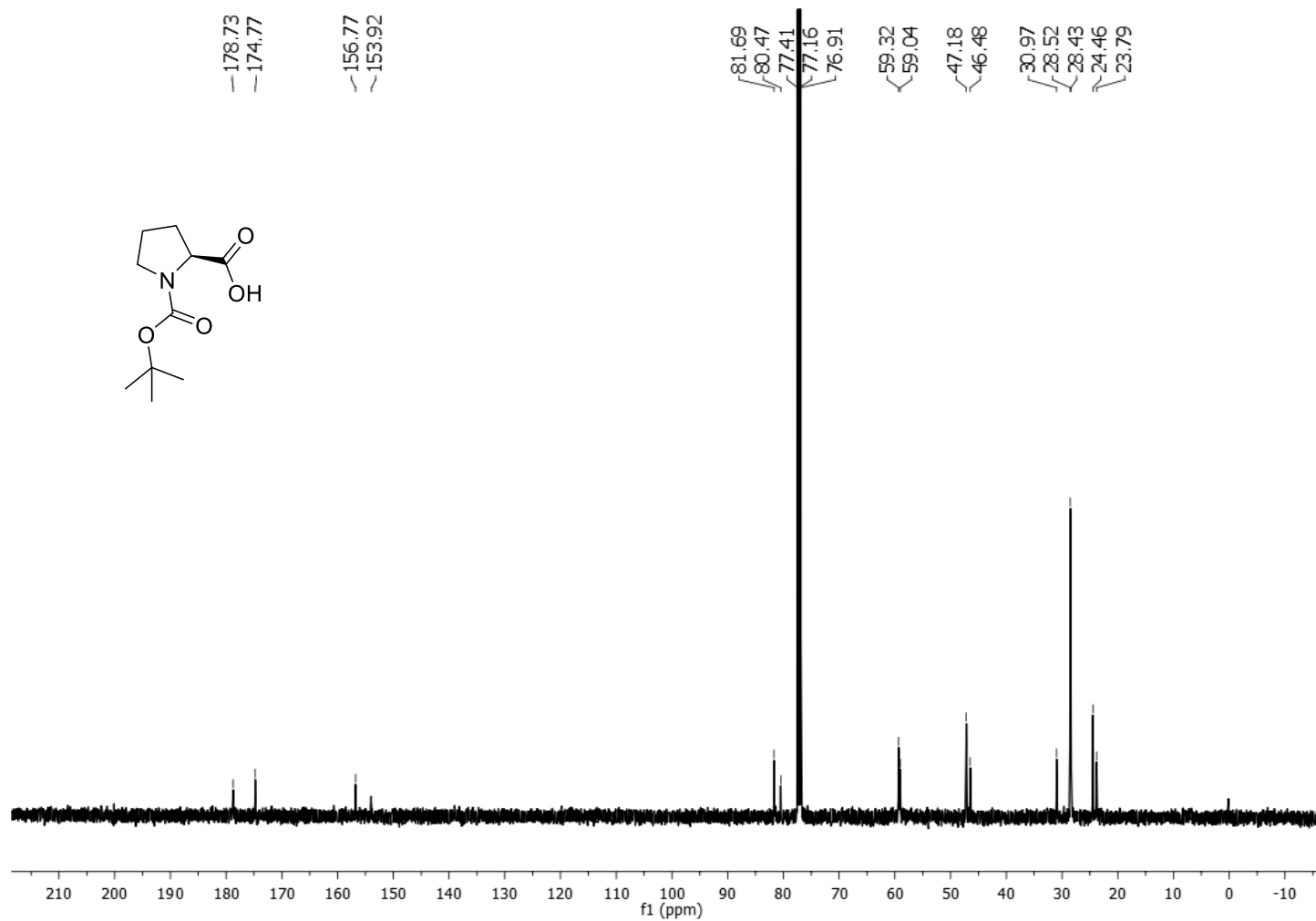
Espectro de RMN de ¹H do composto **38b** (CDCl₃, 500 MHz)



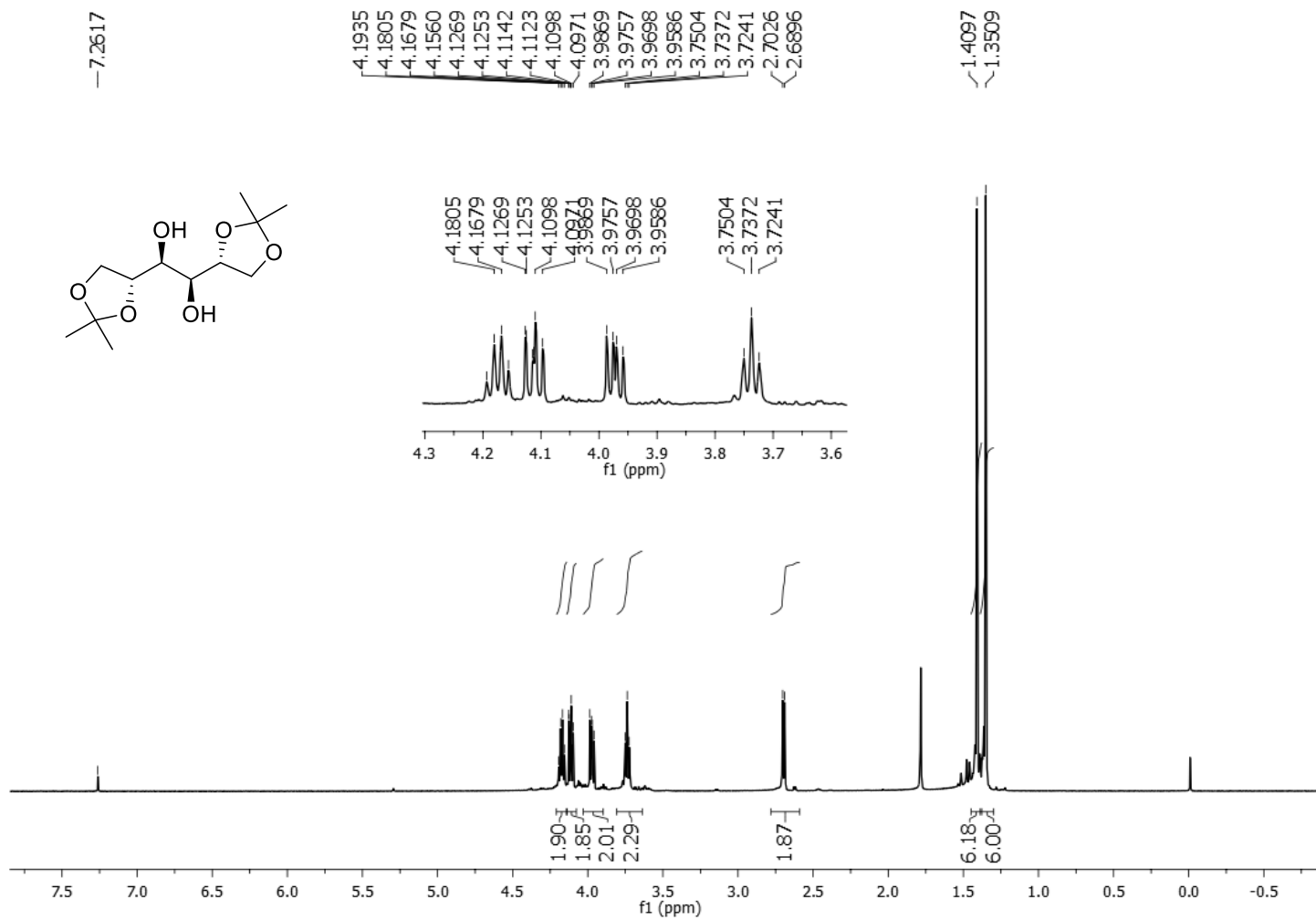
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **38b** (CDCl_3 , 125 MHz)



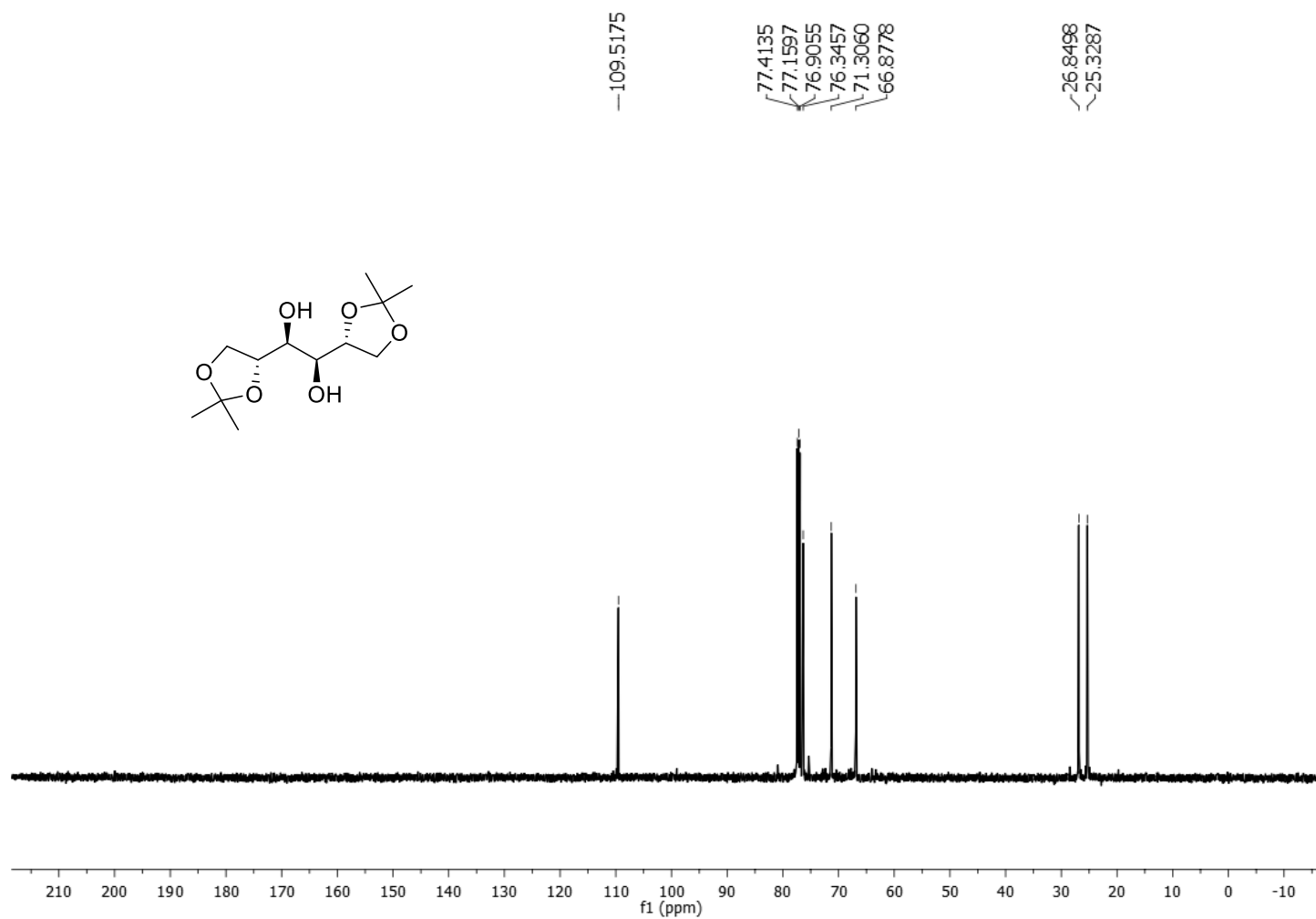
Espectro de RMN de ¹H do composto **39** (CDCl₃, 500 MHz)



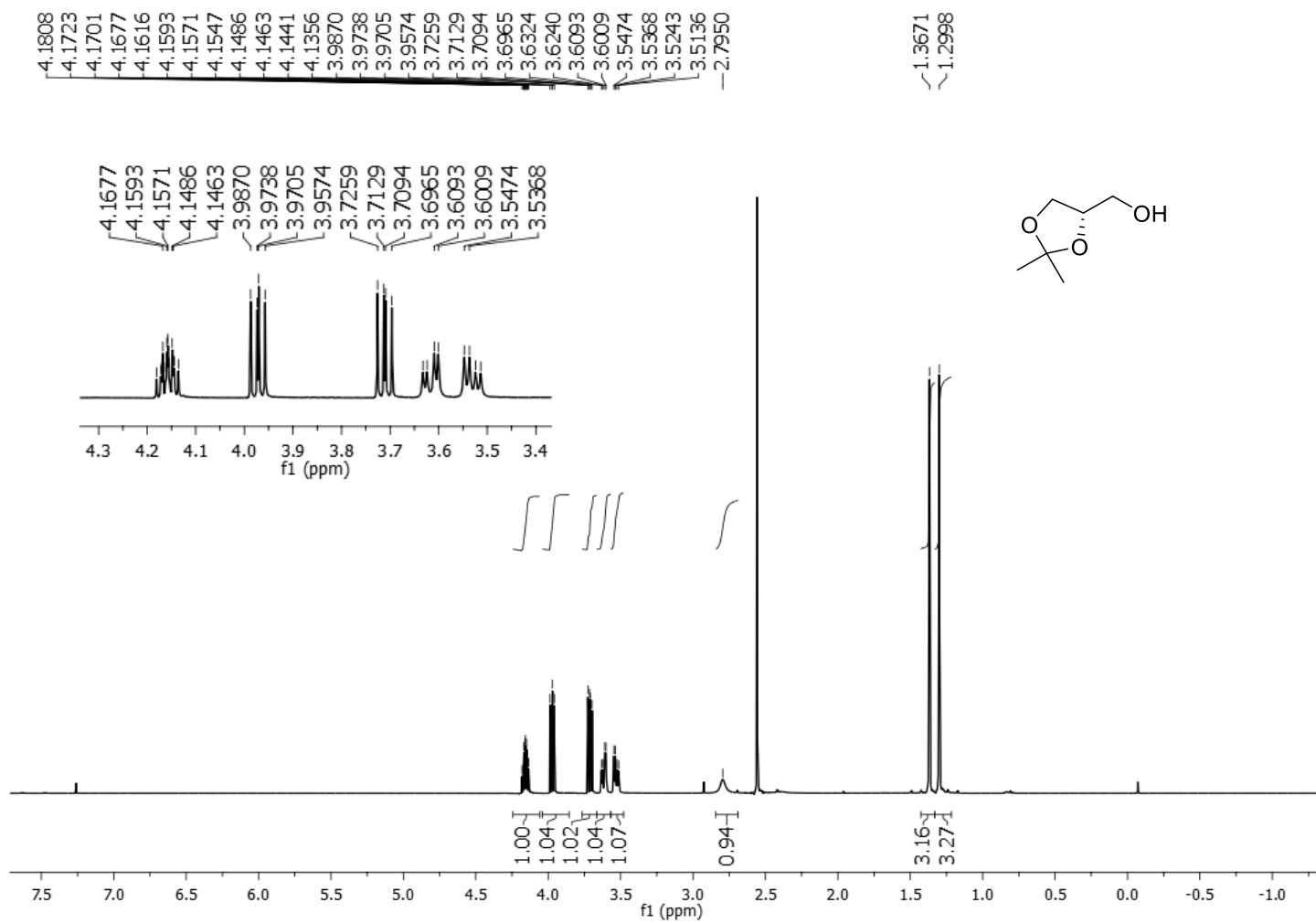
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **39** (CDCl_3 , 125 MHz)



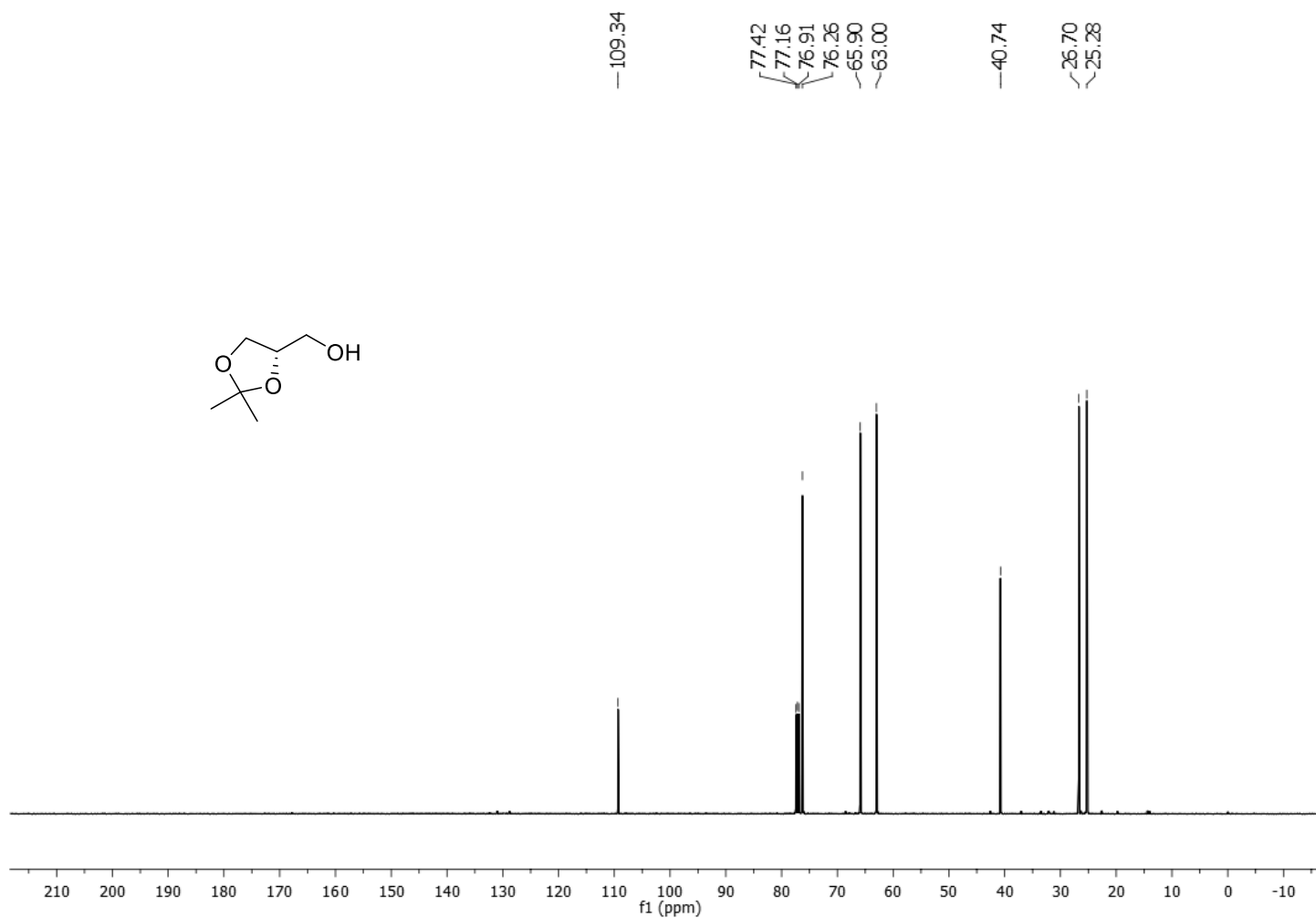
Espectro de RMN de ¹H do composto **43** (CDCl₃, 500 MHz)



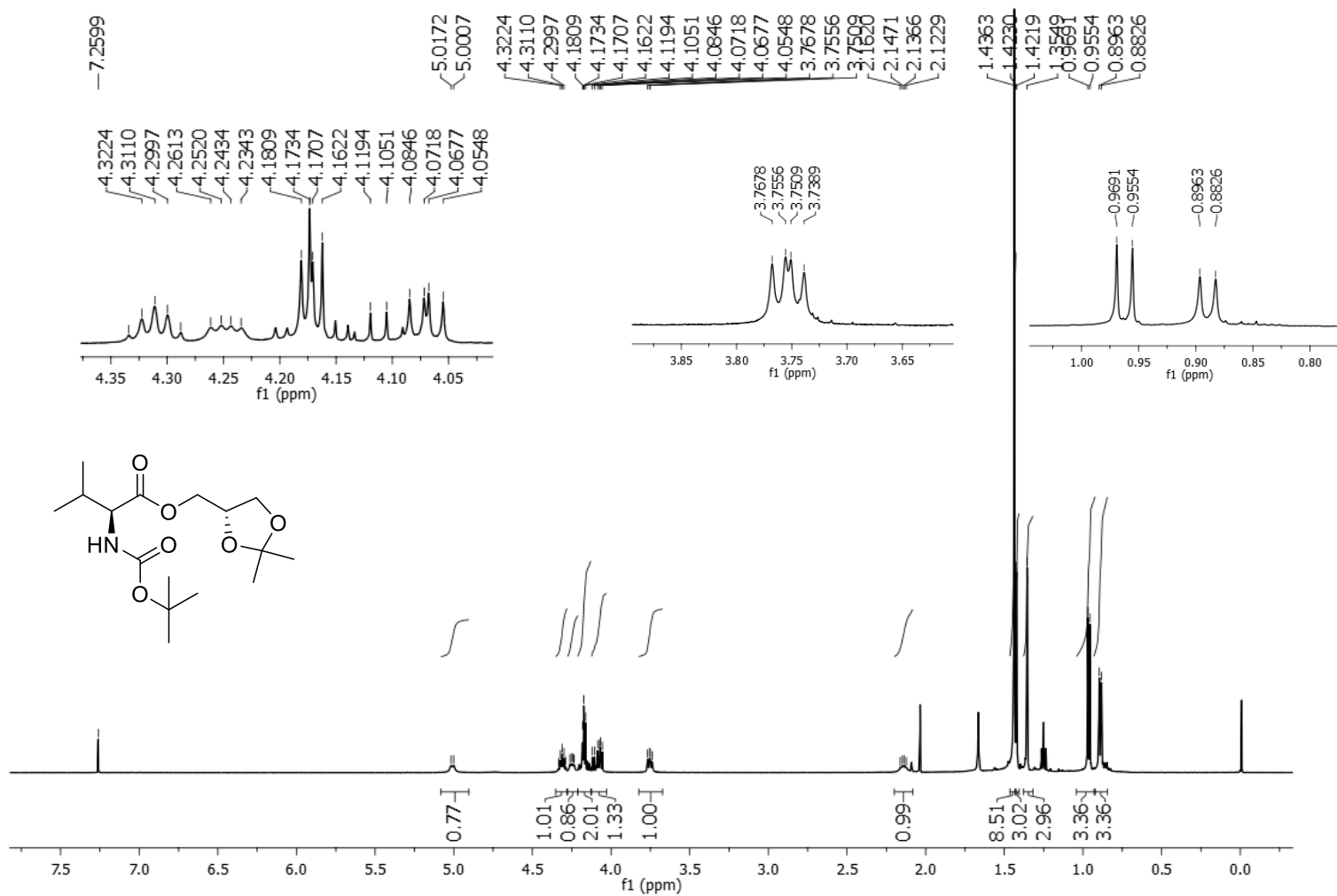
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **43** (CDCl_3 , 125 MHz)



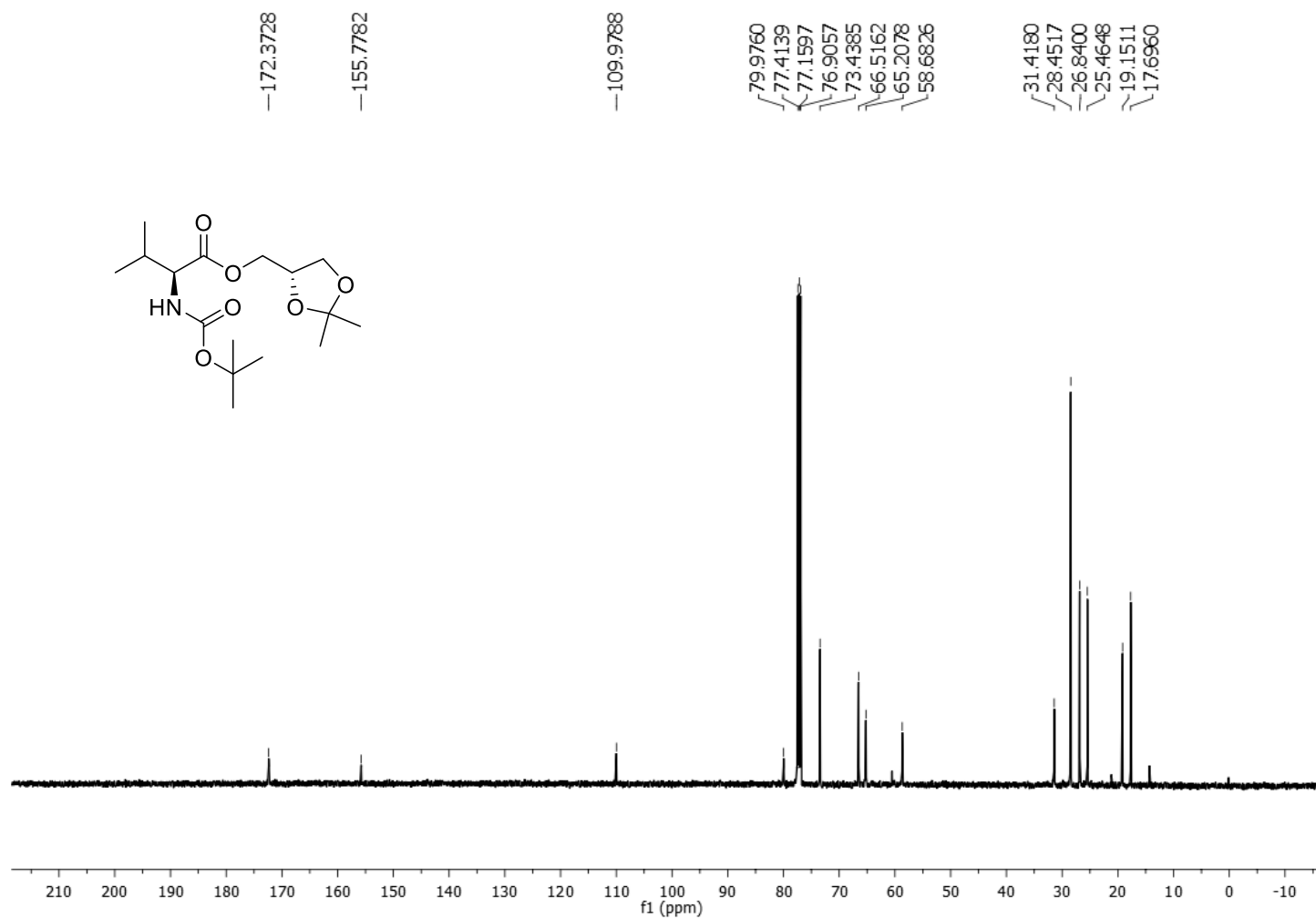
Espectro de RMN de ^1H do composto **45** (CDCl_3 , 500 MHz)



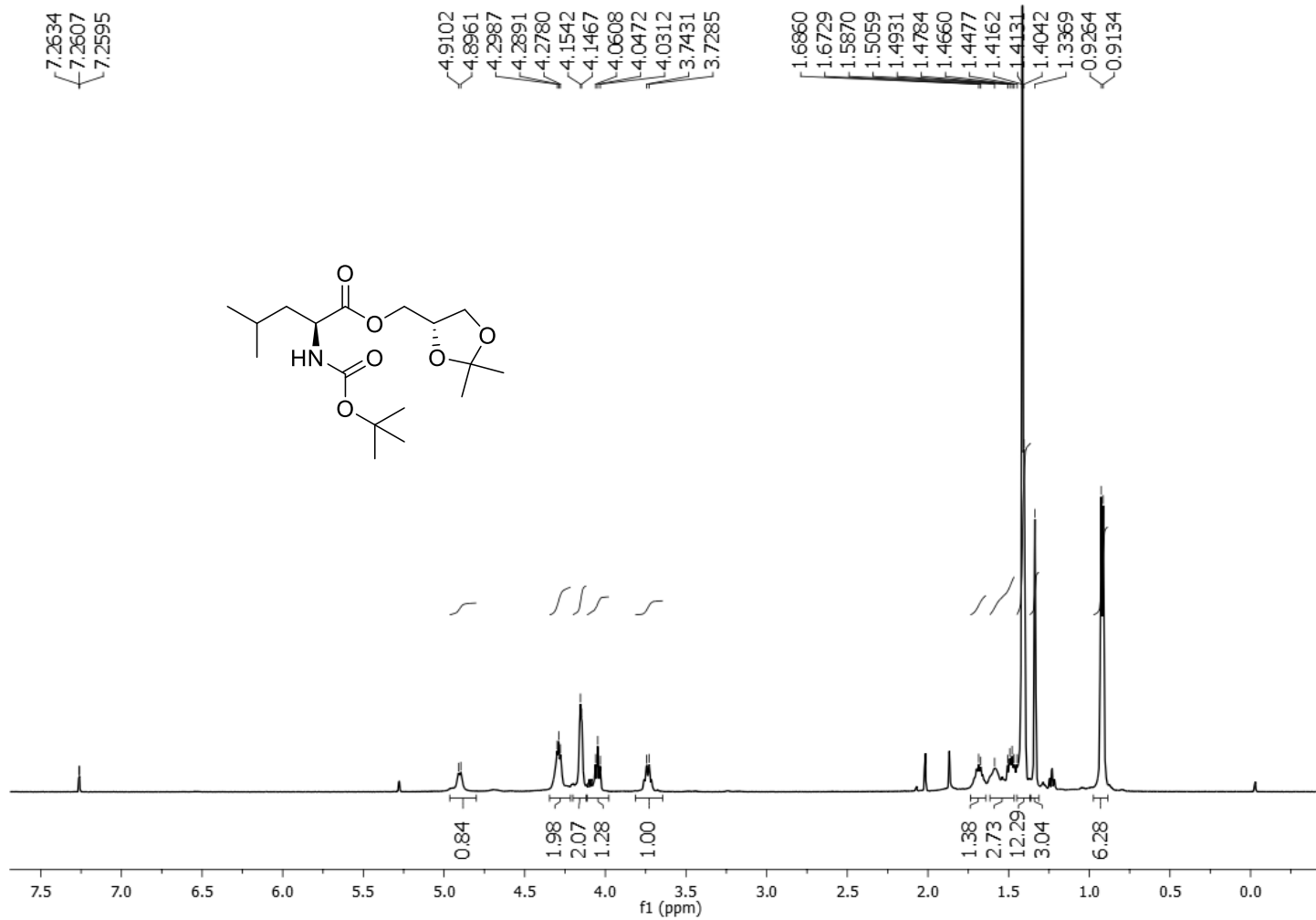
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **45** (CDCl_3 , 125 MHz)



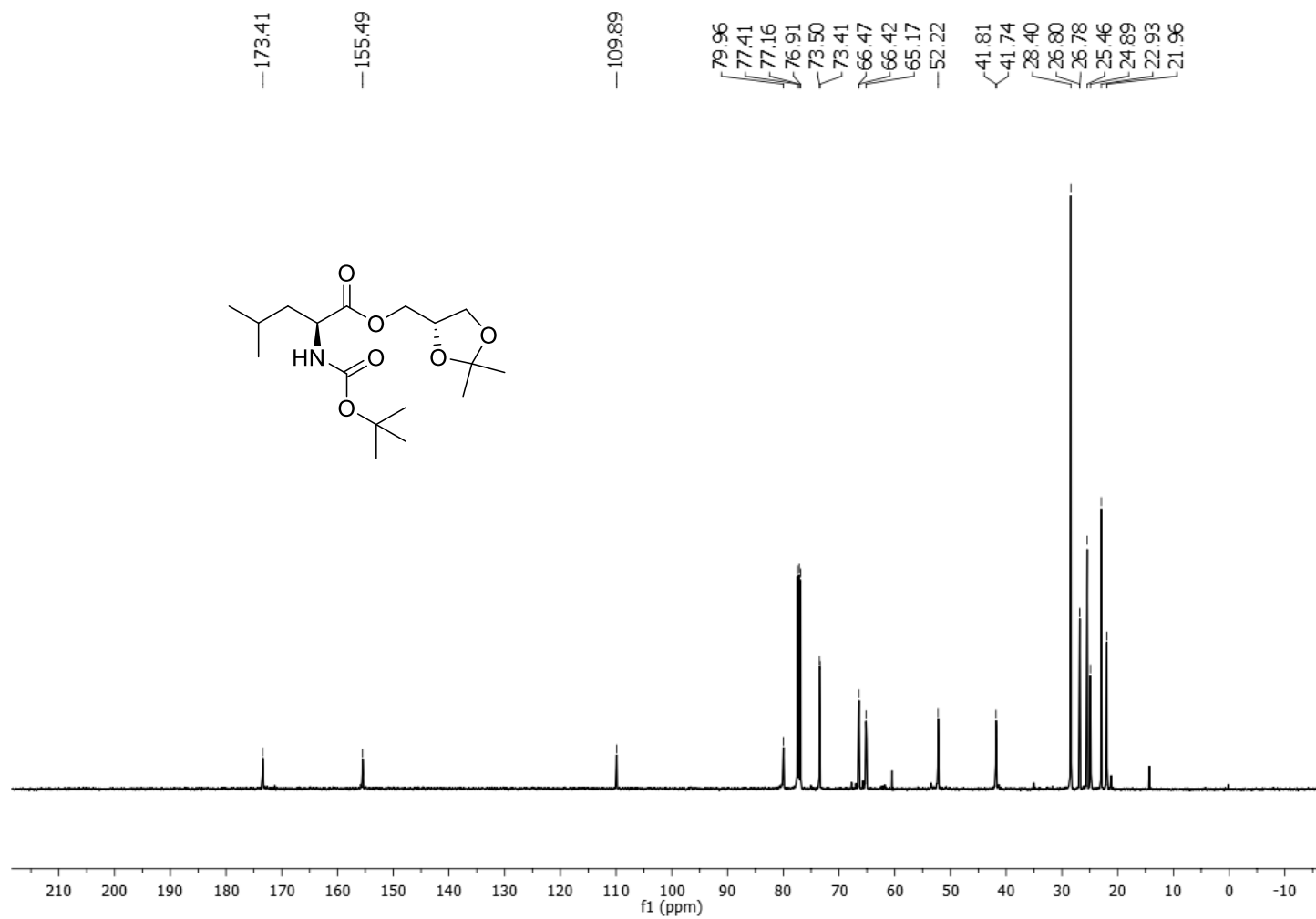
Espectro de RMN de ^1H do composto **46a** (CDCl_3 , 500 MHz)



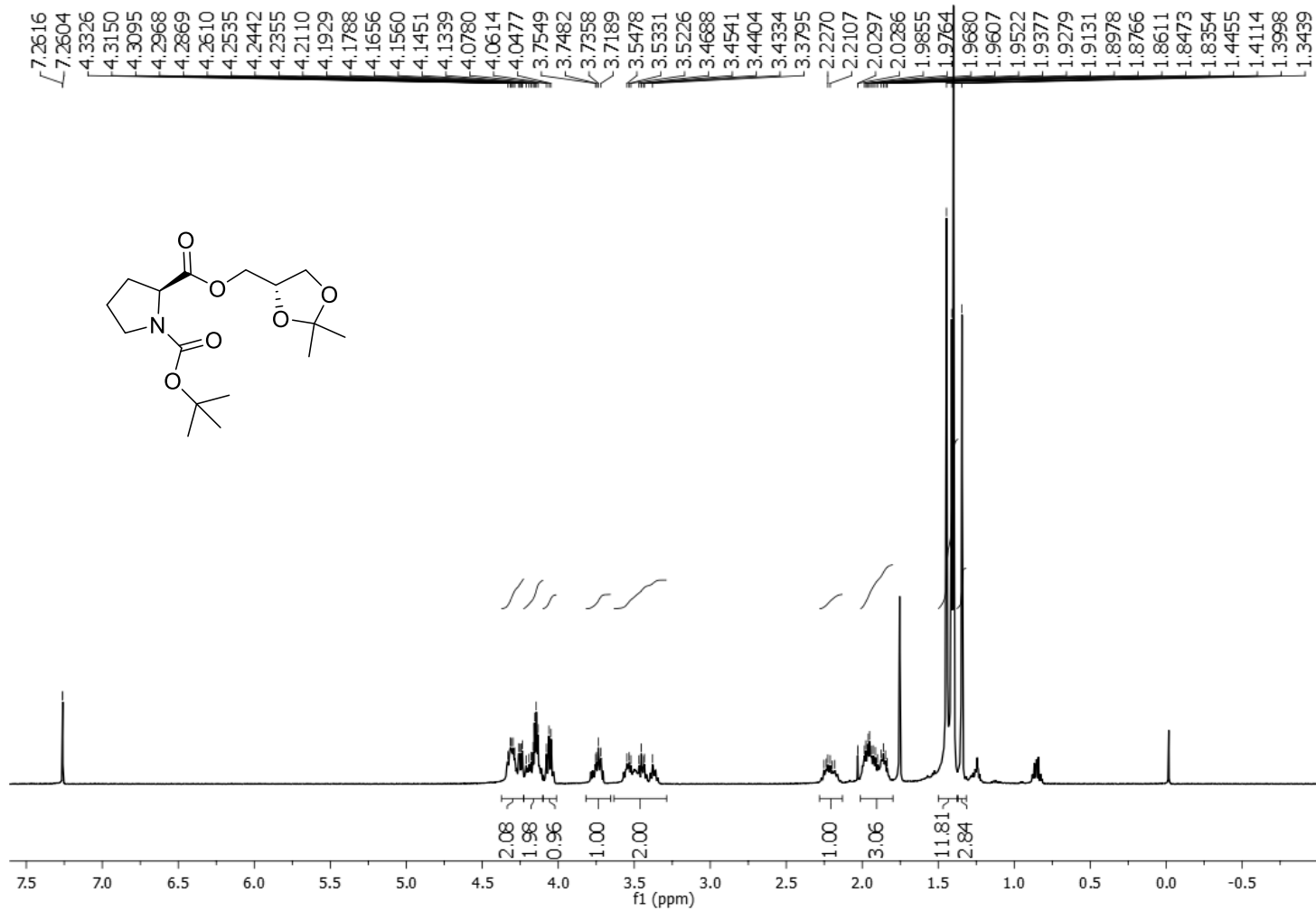
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **46a** (CDCl_3 , 125 MHz)



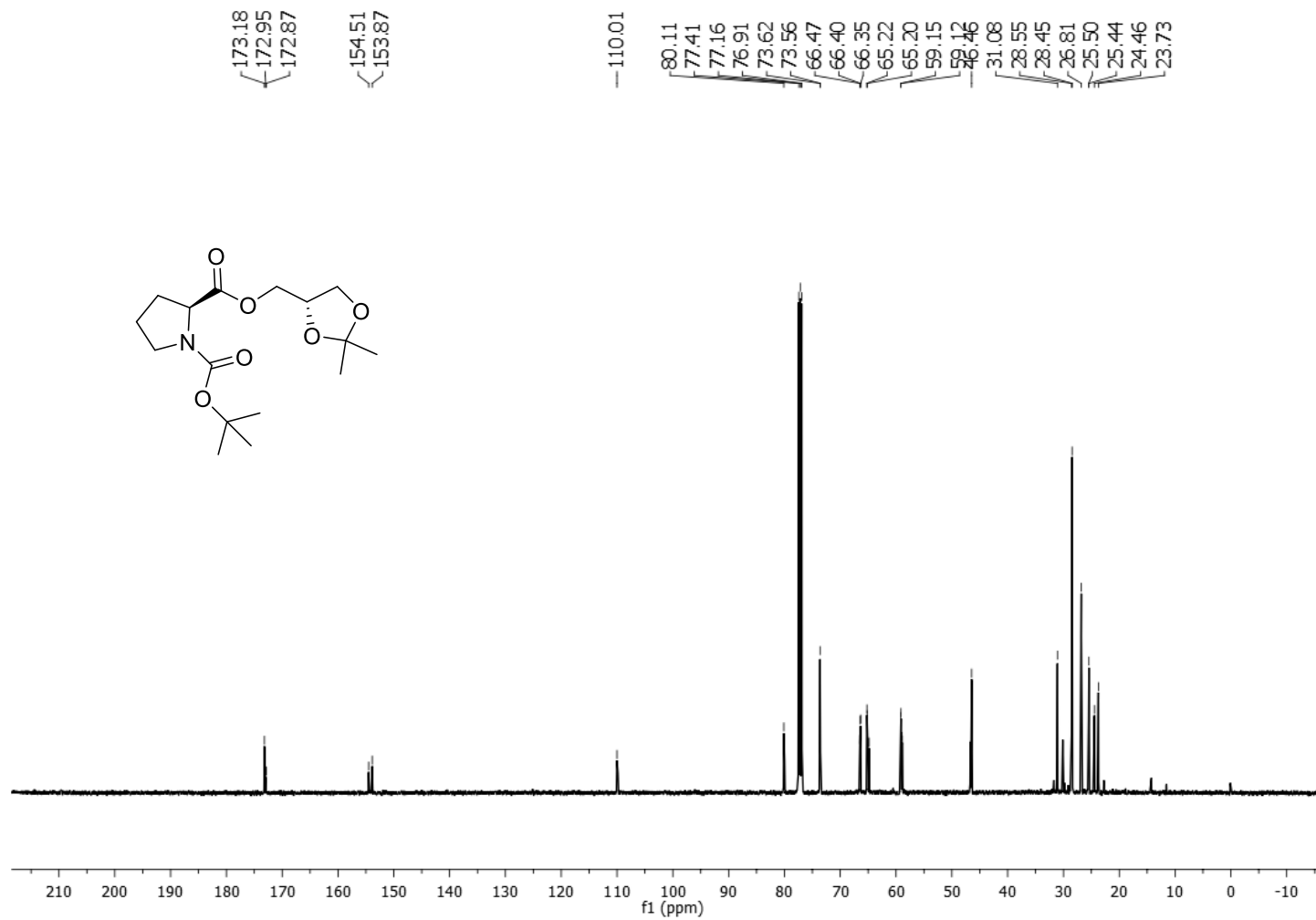
Espectro de RMN de ¹H do composto **46b** (CDCl₃, 500 MHz)



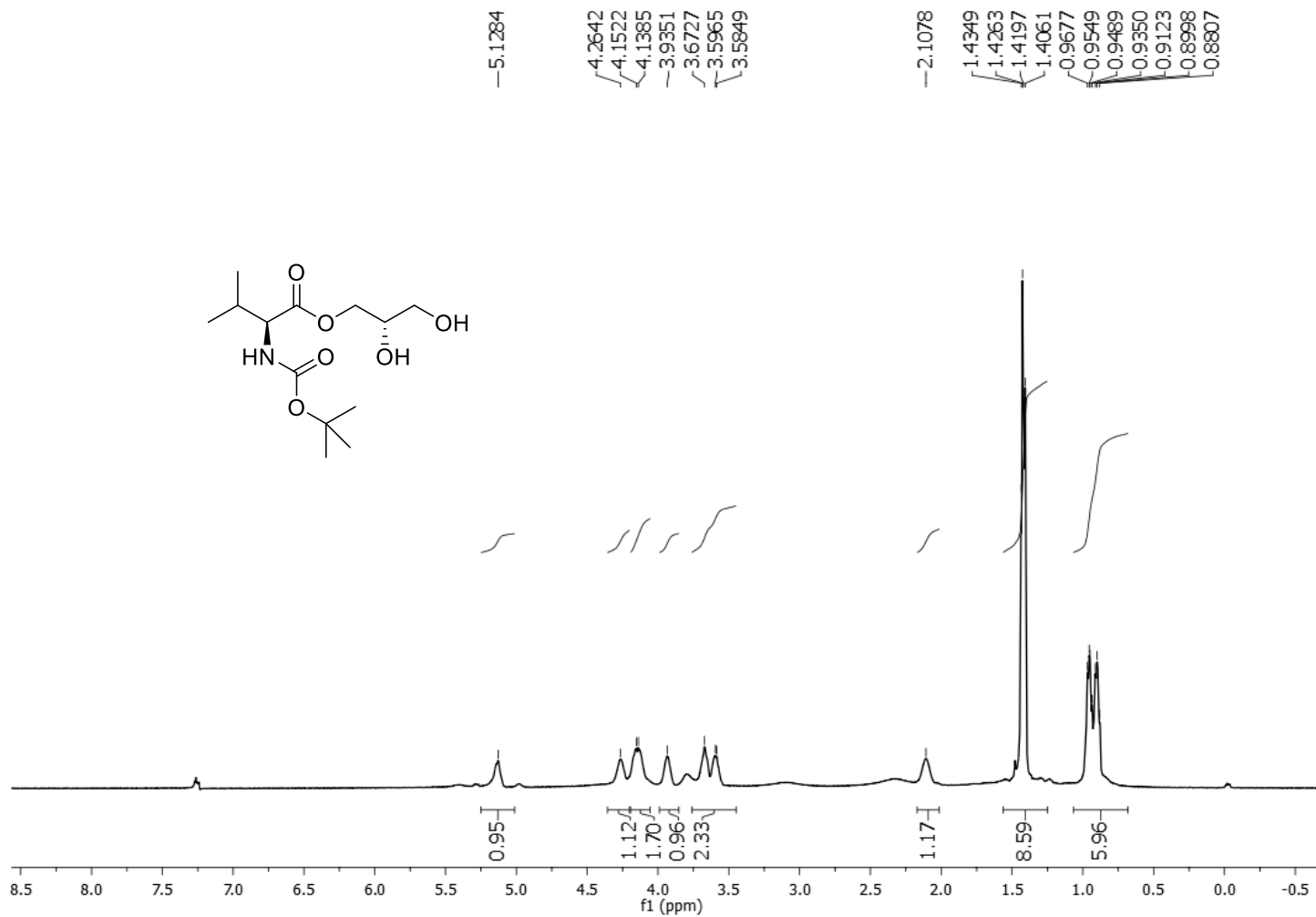
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **46b** (CDCl_3 , 125 MHz)



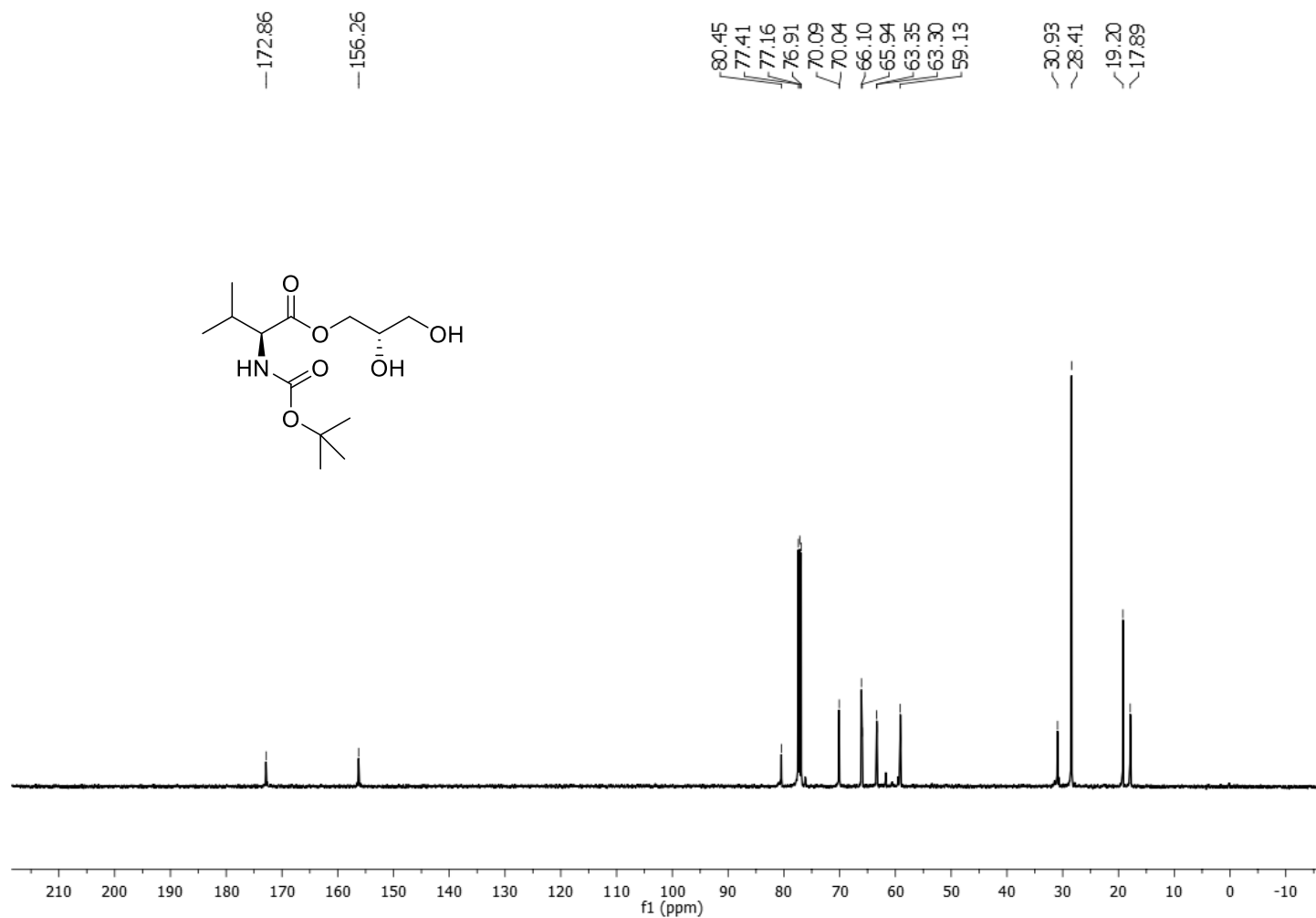
Espectro de RMN de ¹H do composto **48** (CDCl₃, 500 MHz)



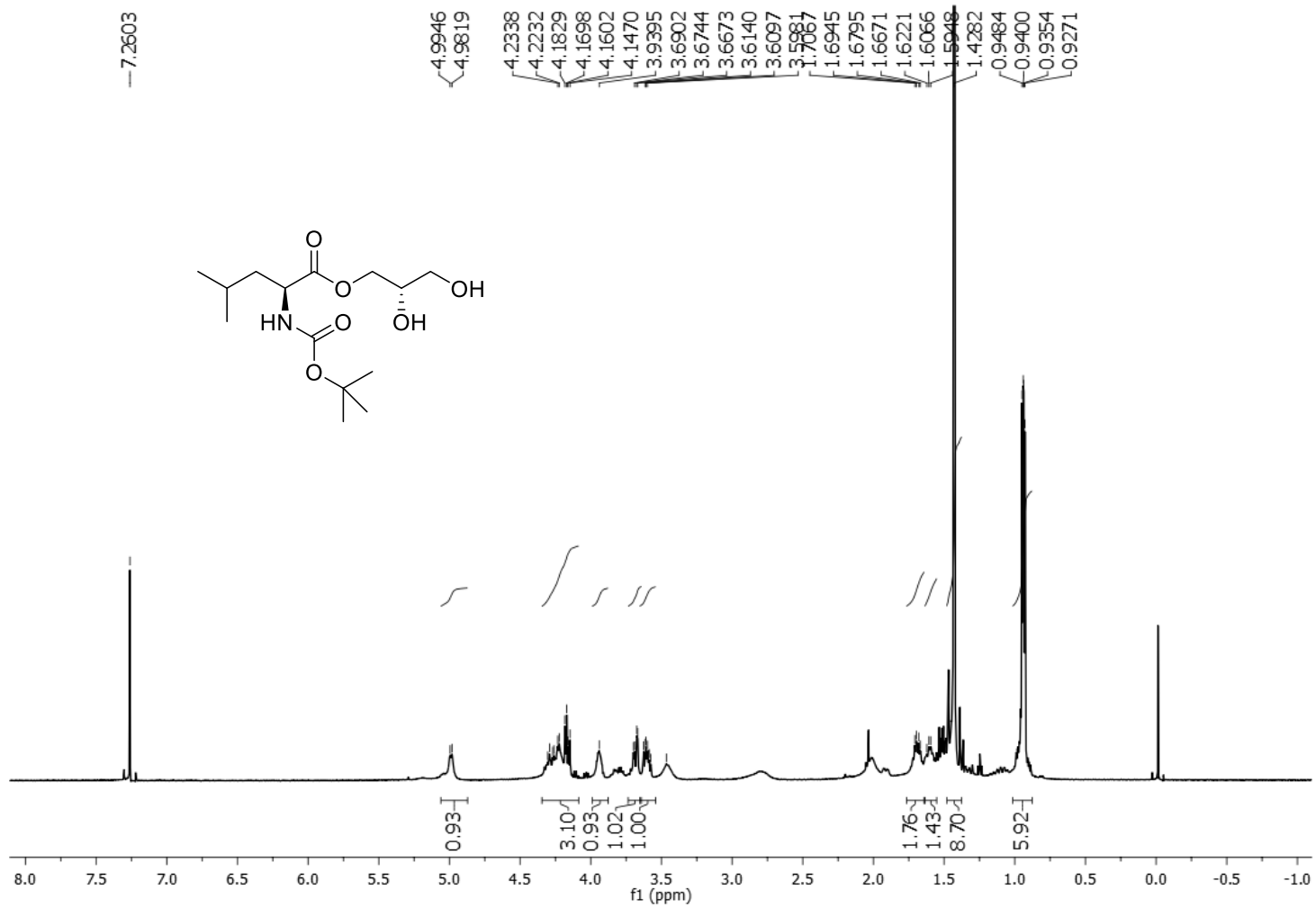
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **48** (CDCl_3 , 125 MHz)



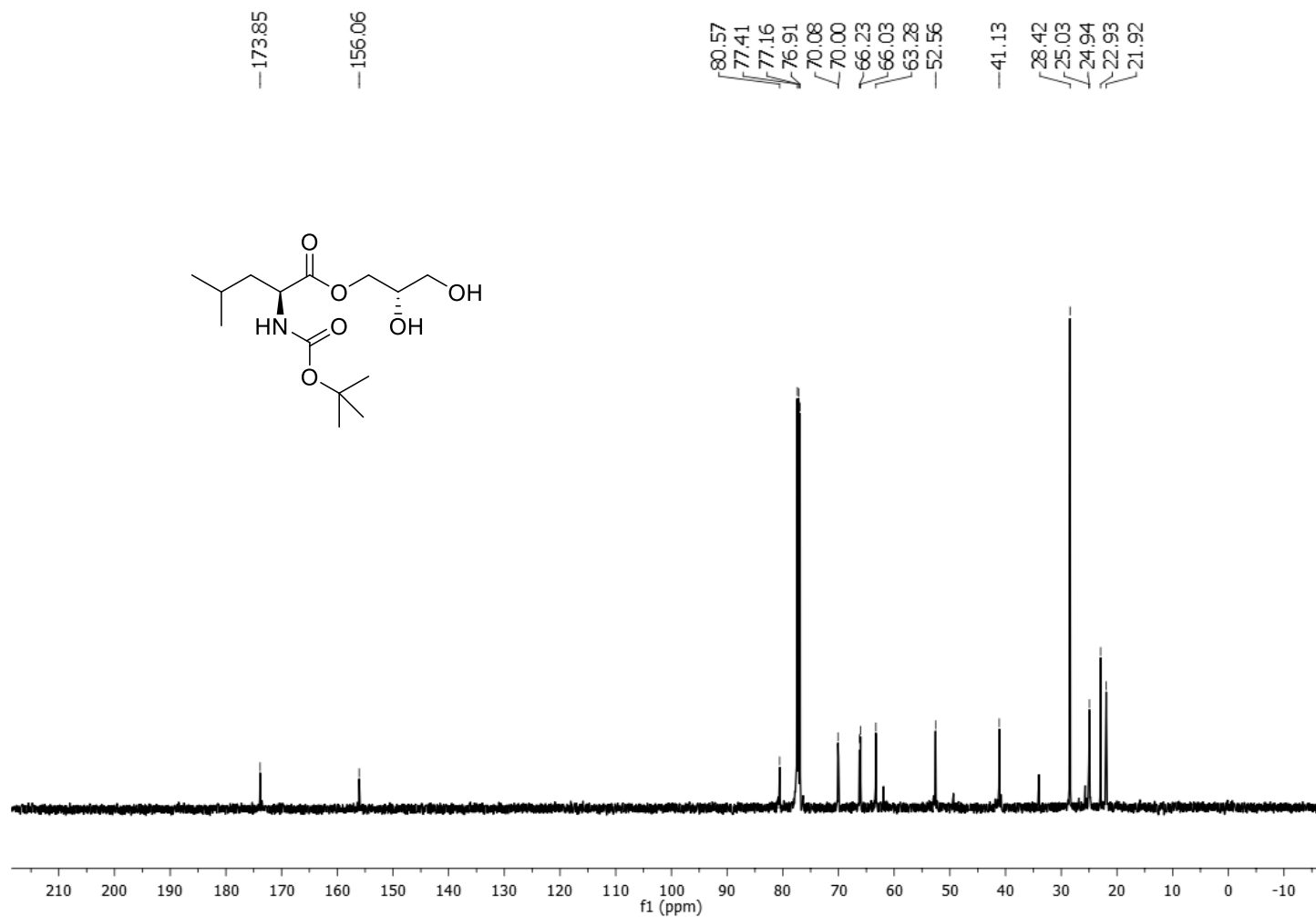
Espectro de RMN de ^1H do composto **47a** (CDCl₃, 500 MHz)



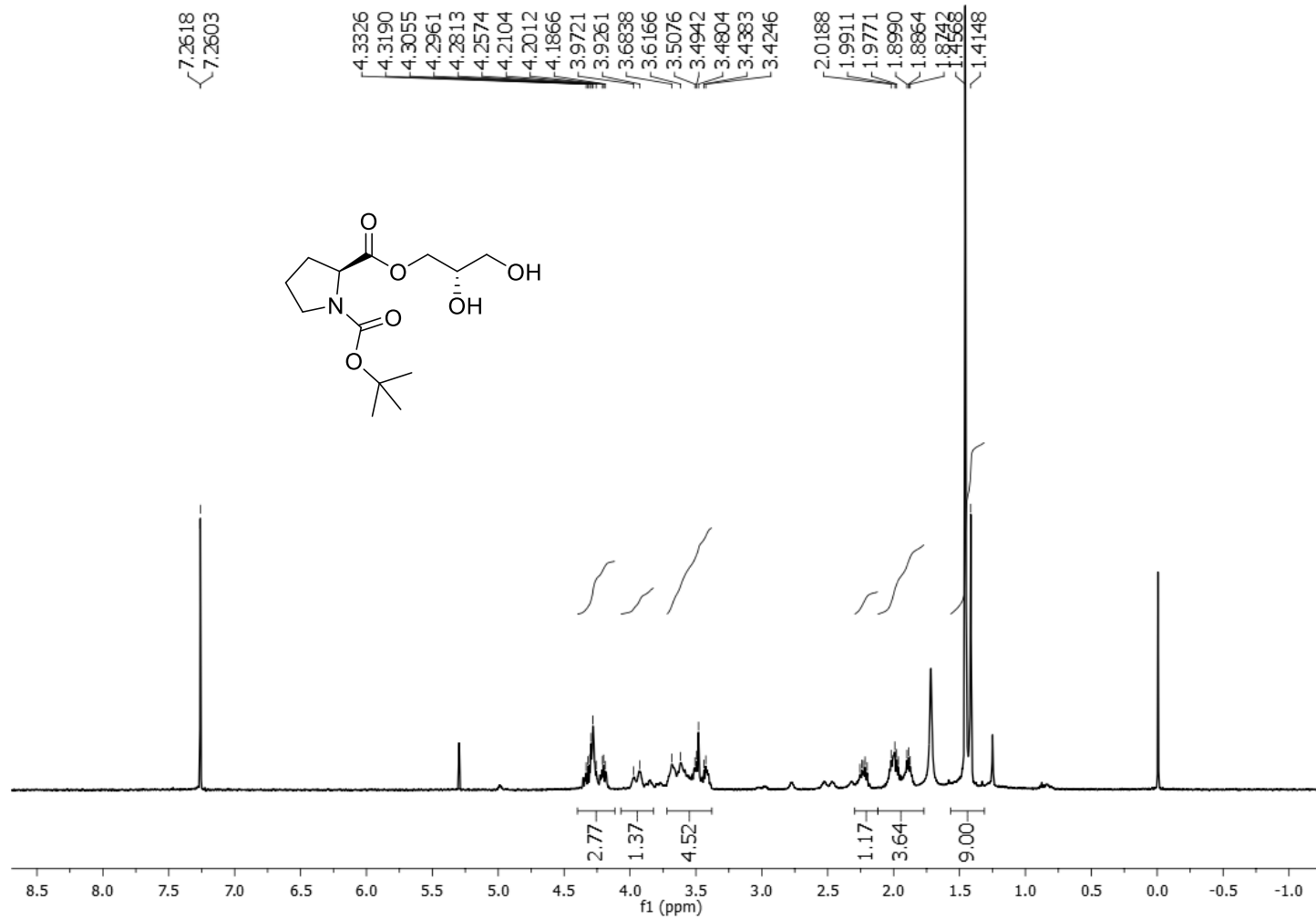
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **47a** (CDCl_3 , 125 MHz)



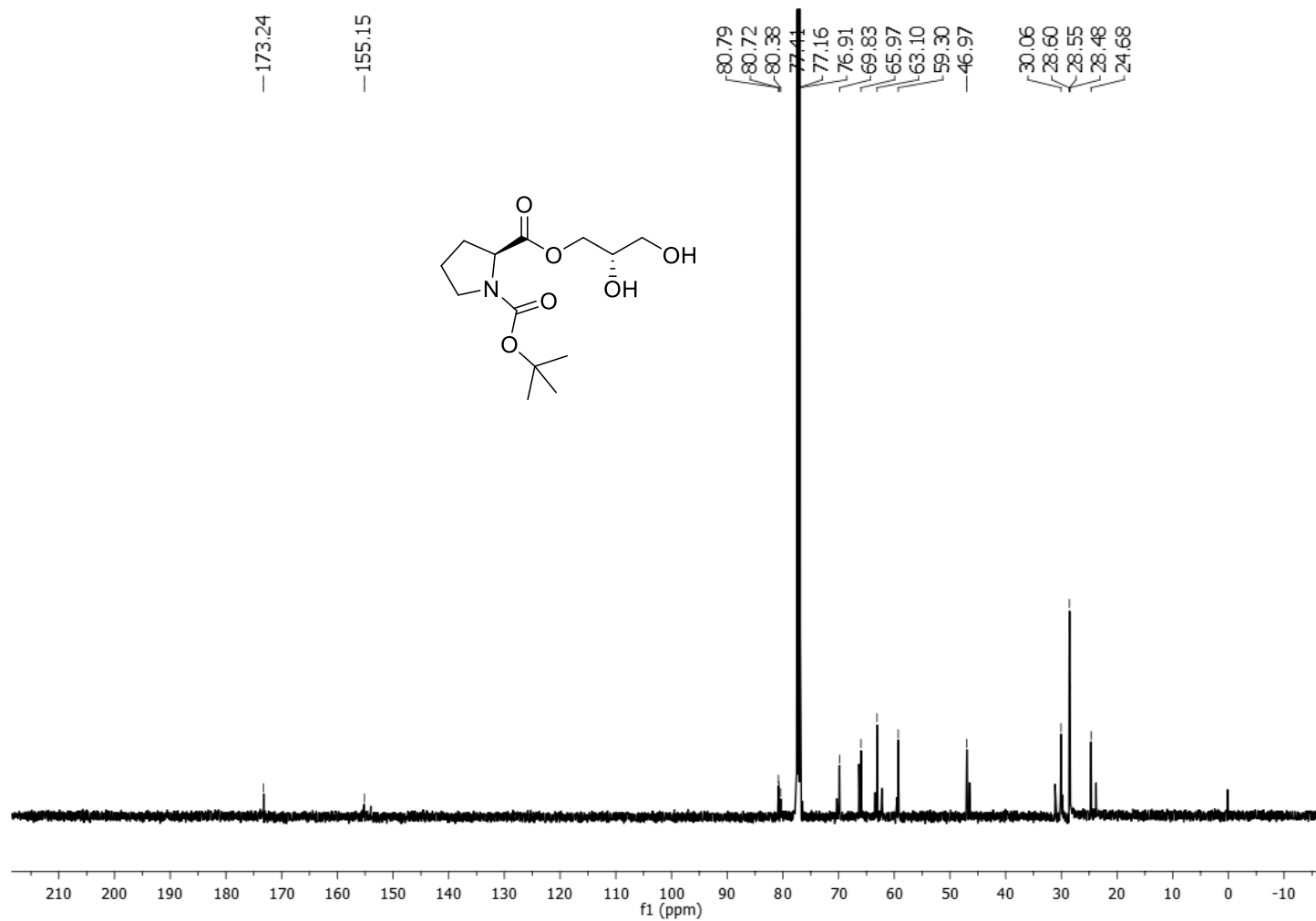
Espectro de RMN de ^1H do composto **47b** (CDCl_3 , 500 MHz)



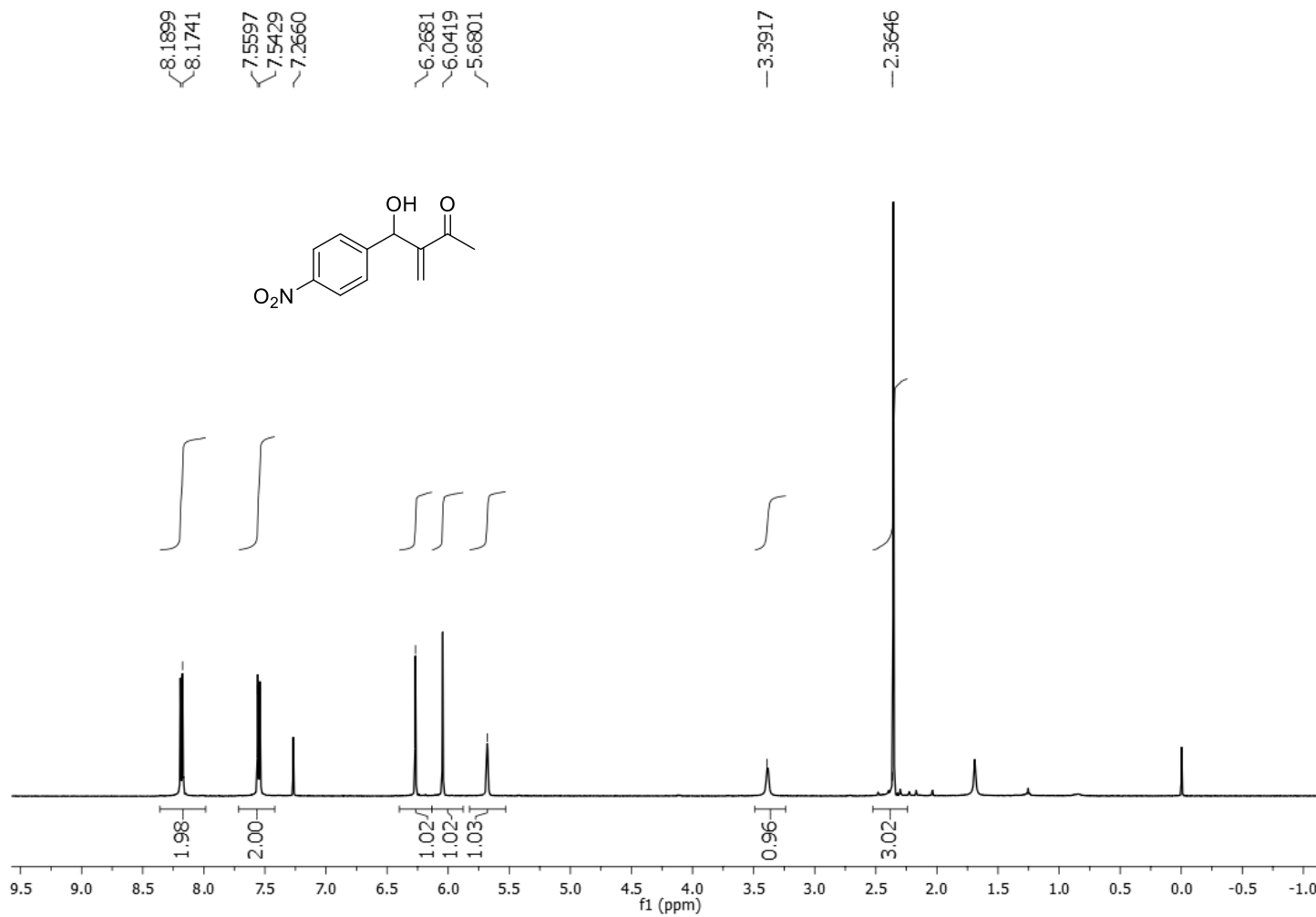
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **47b** (CDCl_3 , 125 MHz)



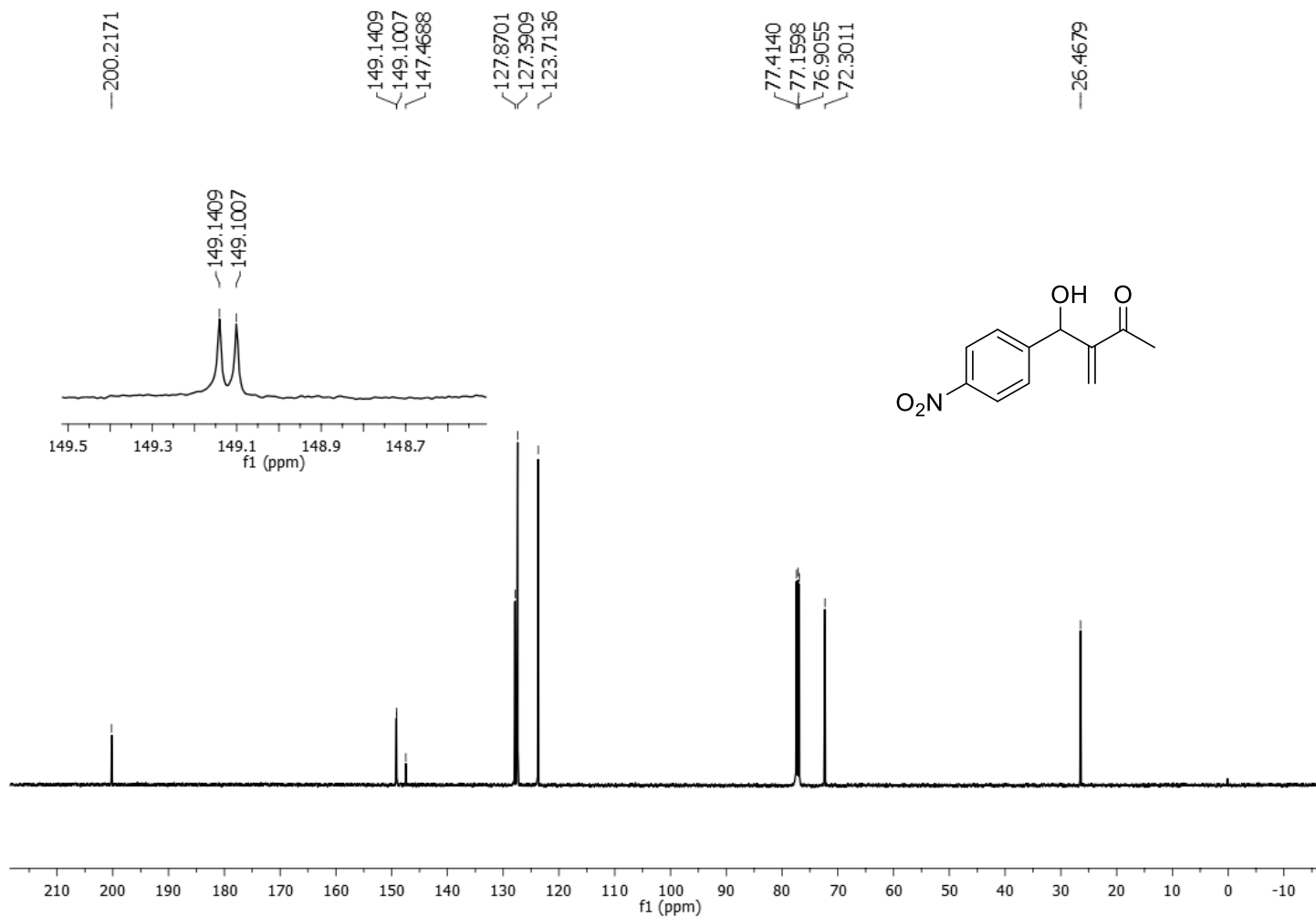
Espectro de RMN de ¹H do composto **49** (CDCl₃, 500 MHz)



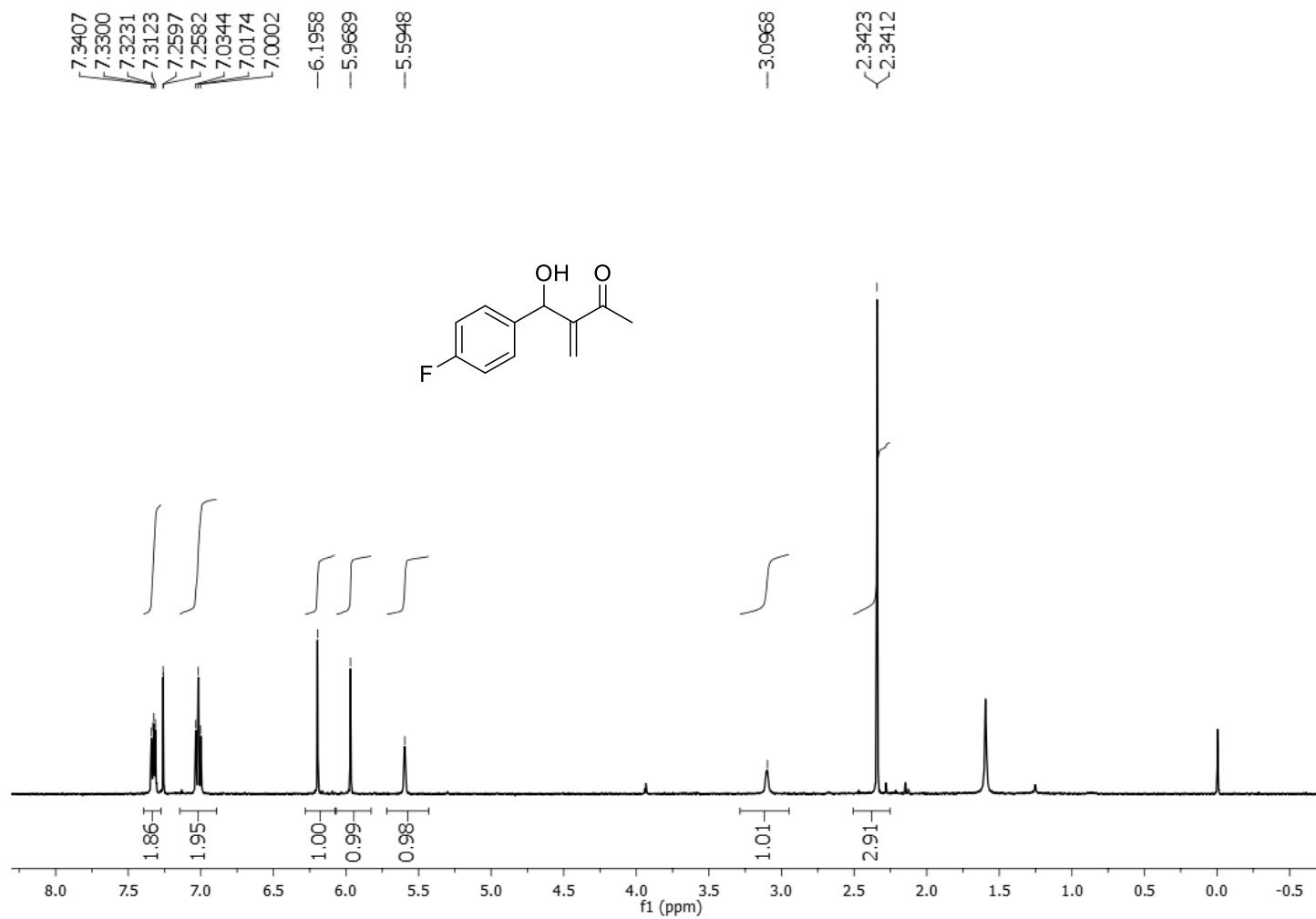
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **49** (CDCl_3 , 125 MHz)



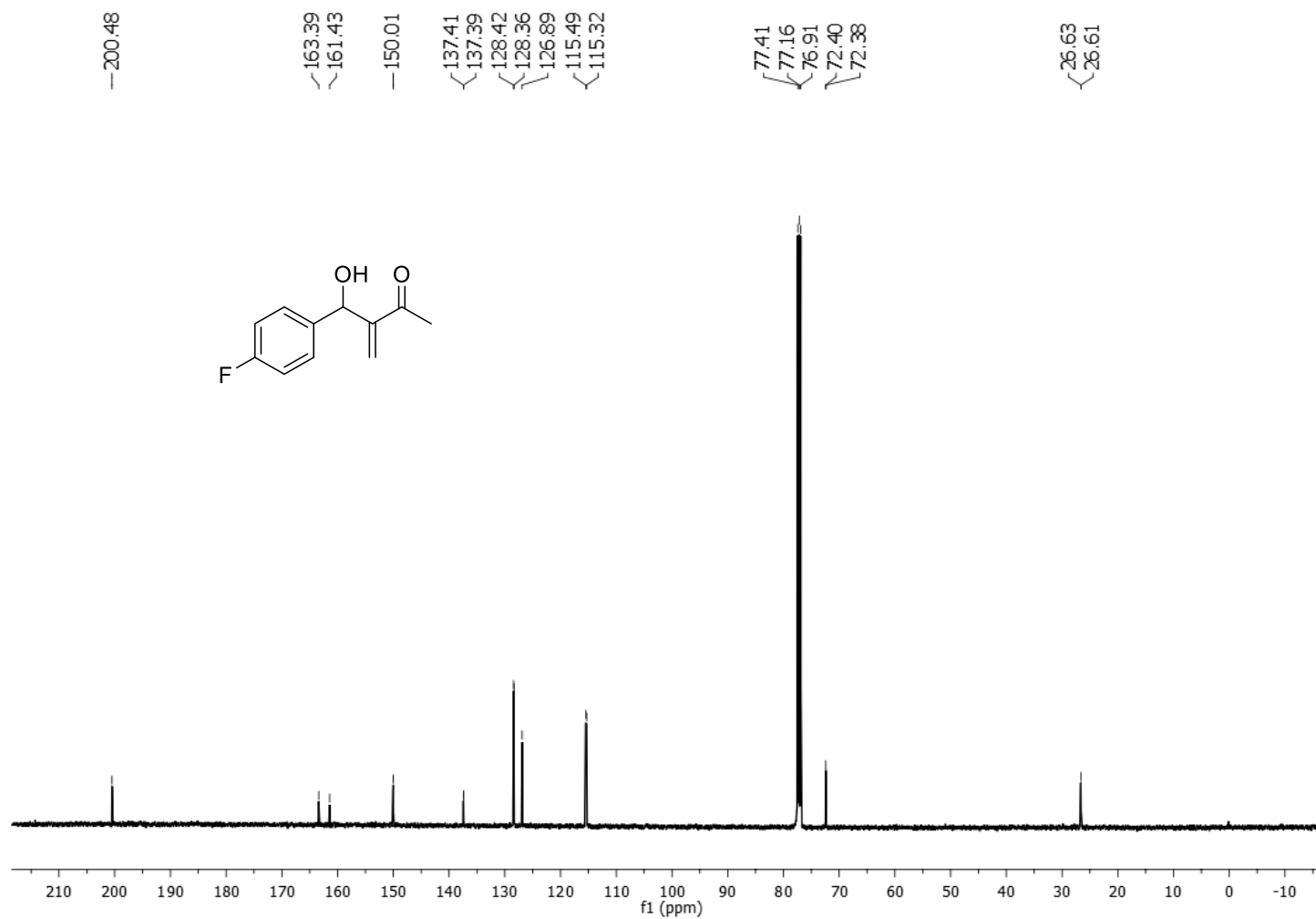
Espectro de RMN de ^1H do composto **24a** (CDCl_3 , 500 MHz)



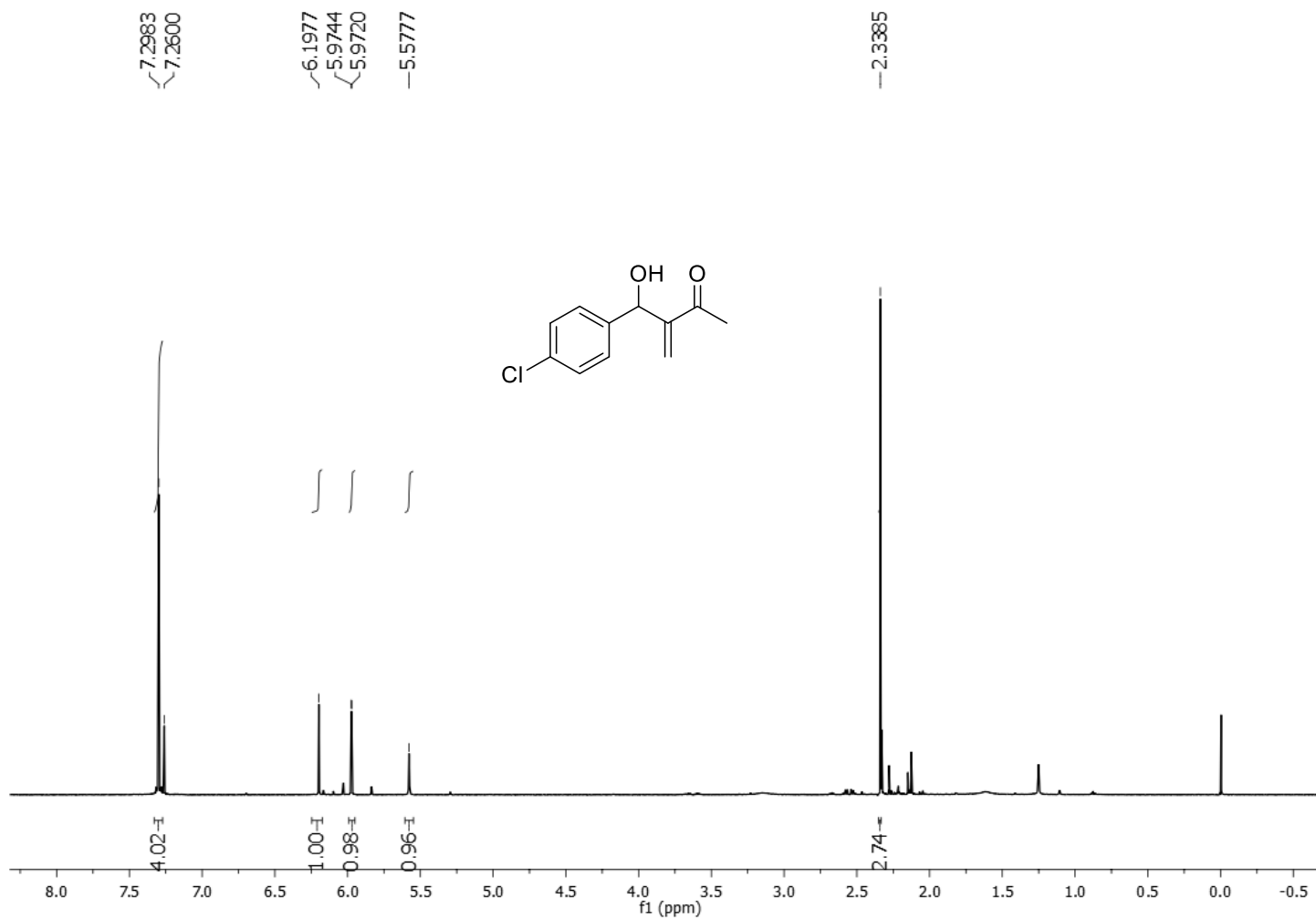
Espectro de RMN de ¹³C do composto **24a** (CDCl₃, 125 MHz)



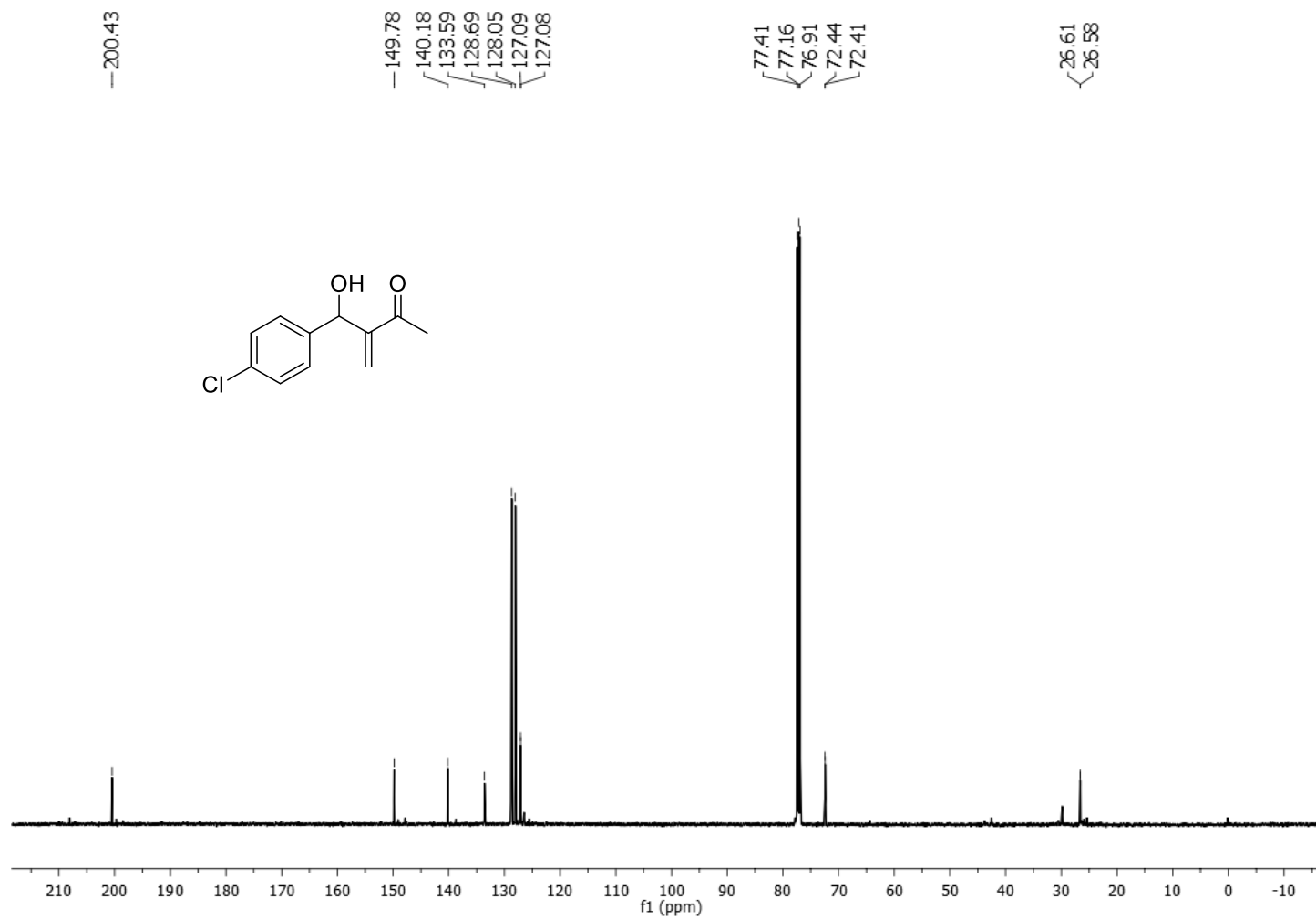
Espectro de RMN de ^1H do composto **24b** (CDCl_3 , 500 MHz)



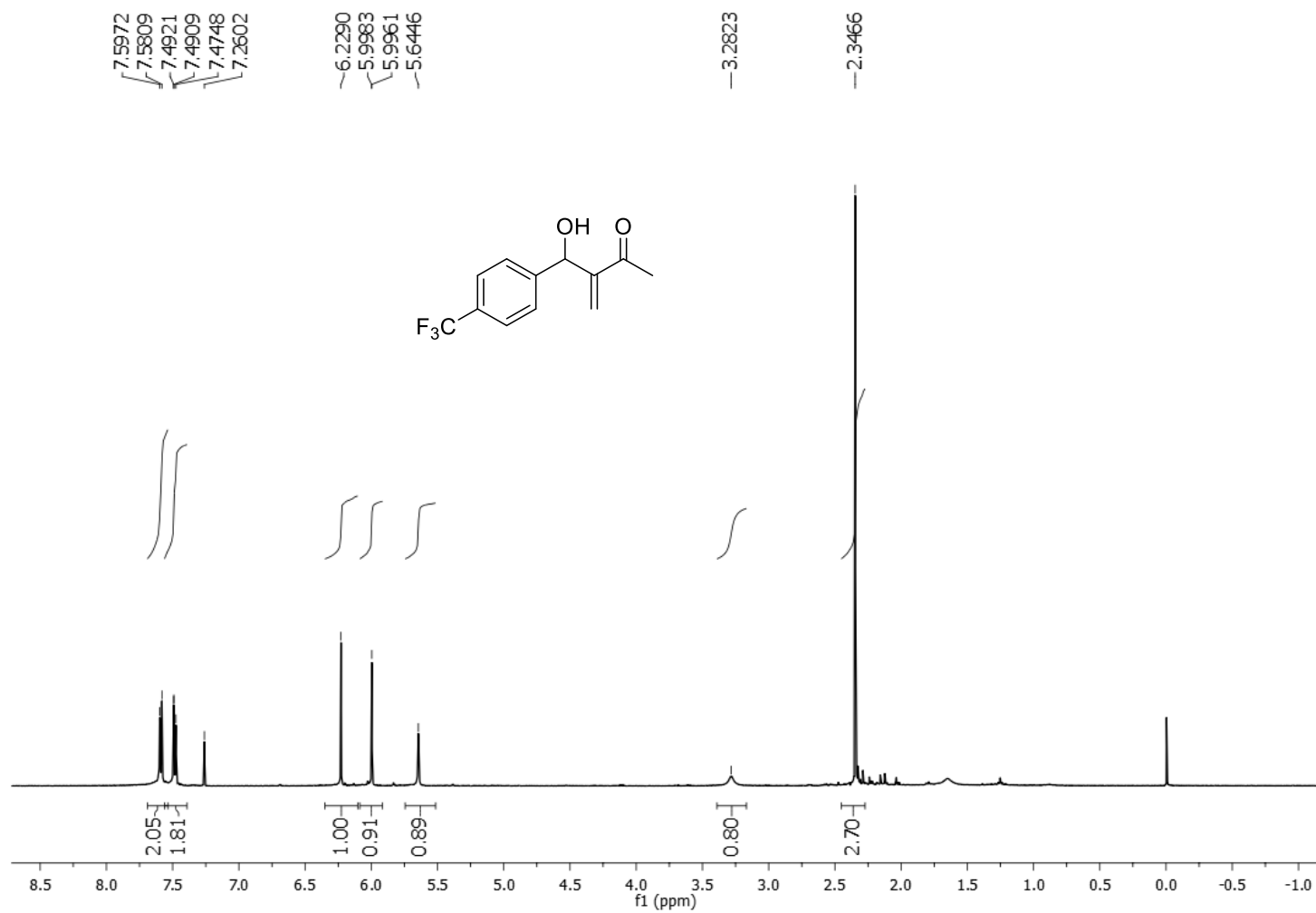
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **24b** (CDCl_3 , 125 MHz)



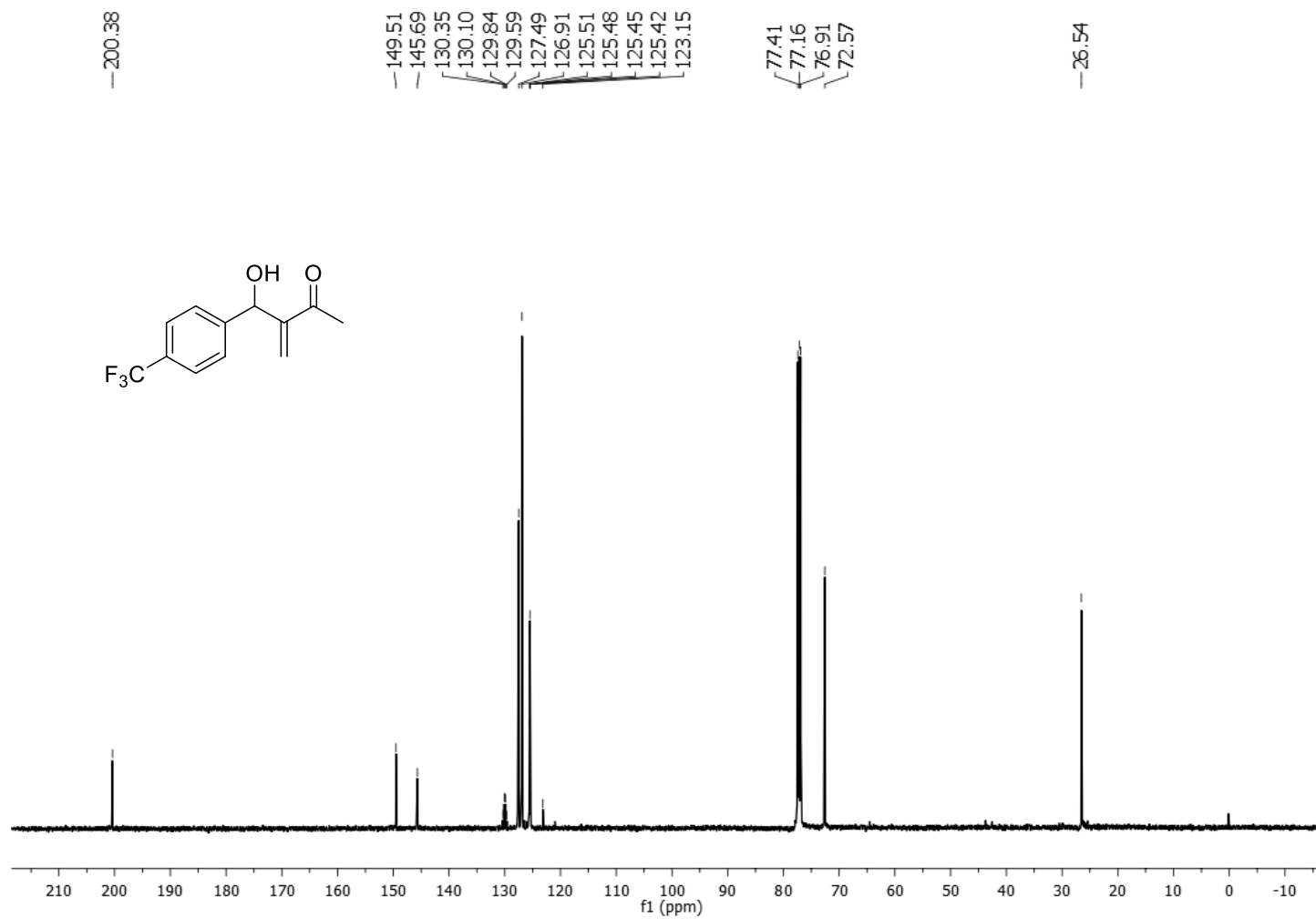
Espectro de RMN de ^1H do composto **24c** (CDCl_3 , 500 MHz)



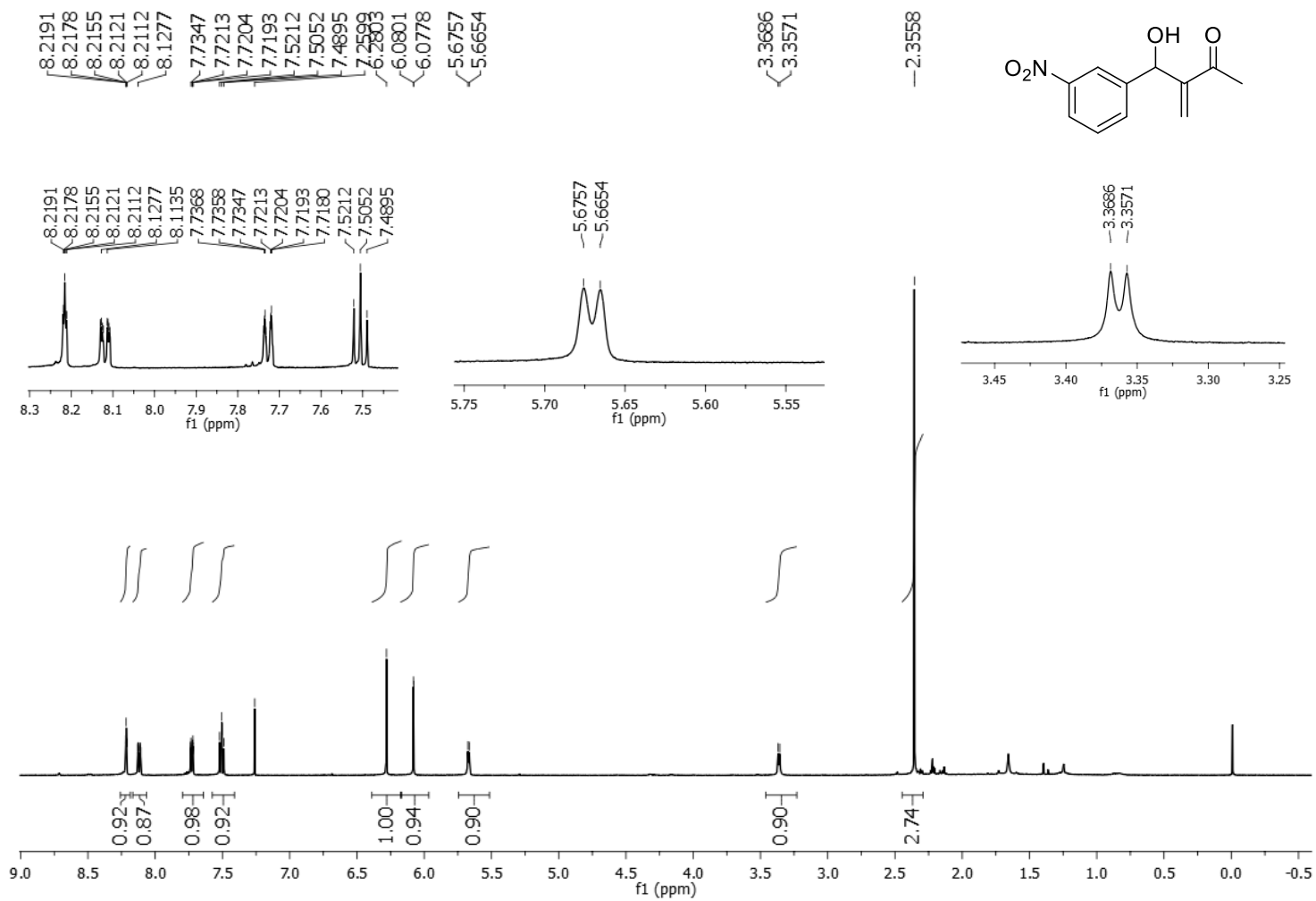
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **24c** (CDCl_3 , 125 MHz)



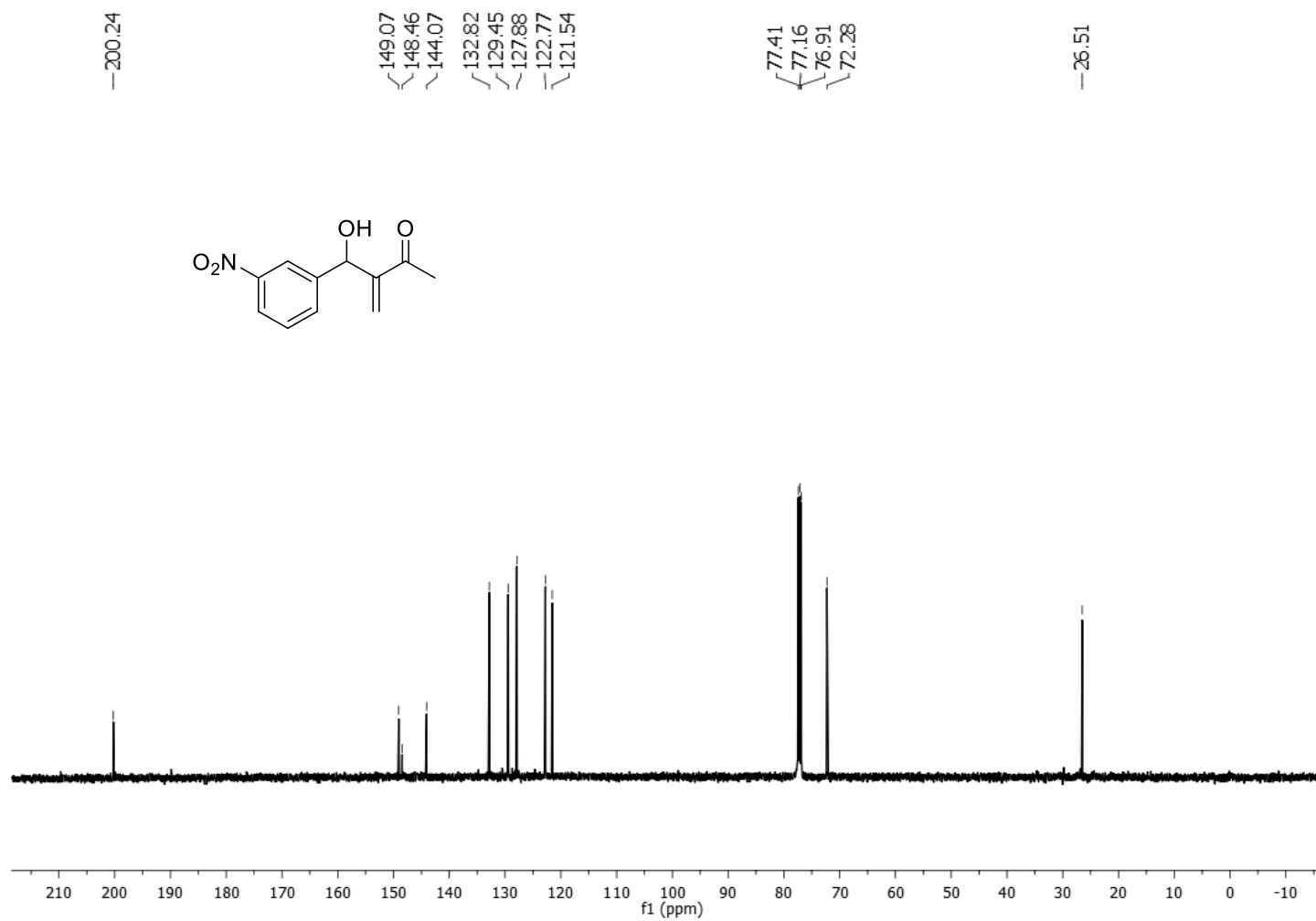
Espectro de RMN de ¹H do composto **24d** (CDCl₃, 500 MHz)



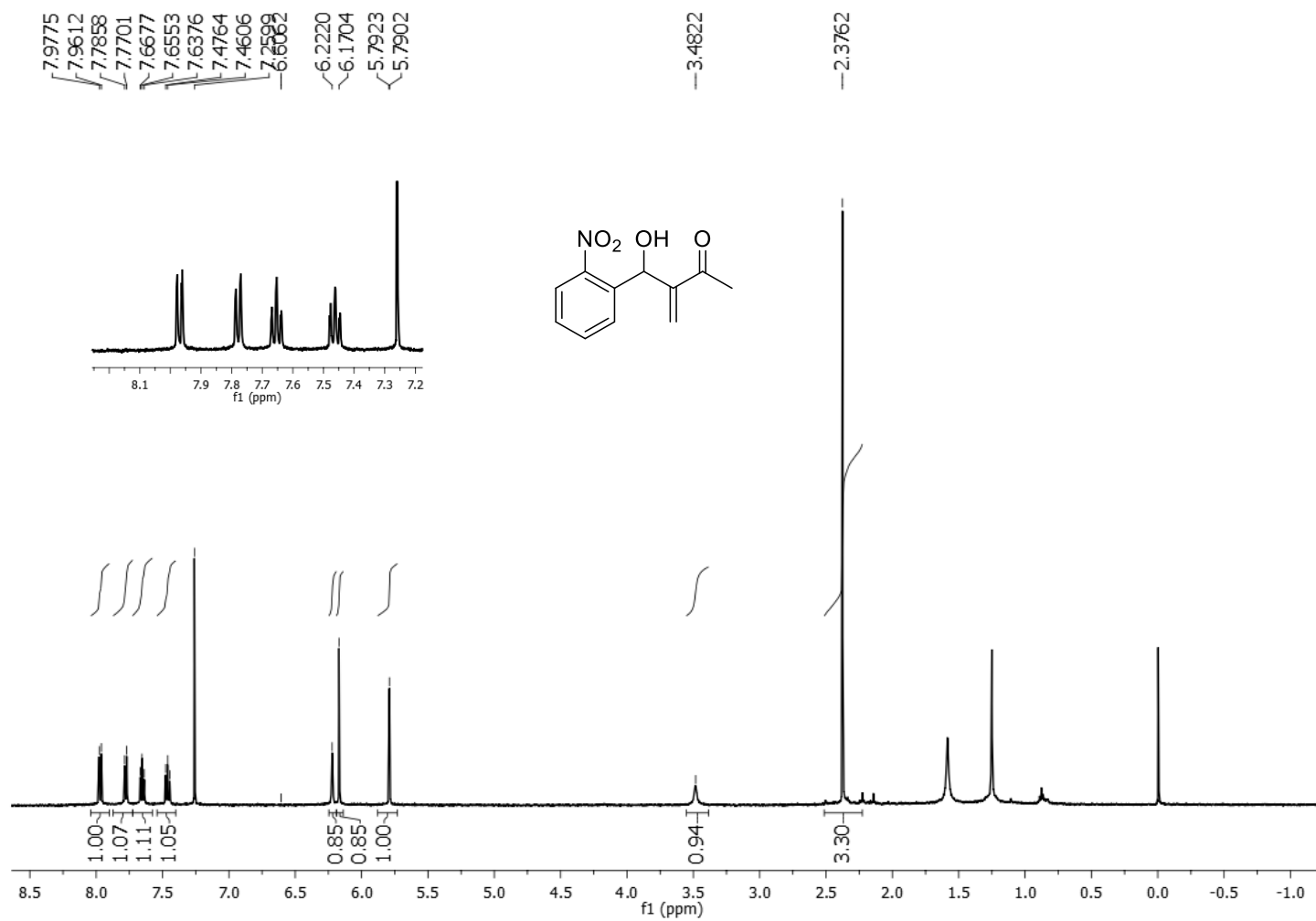
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **24d** (CDCl_3 , 125 MHz)



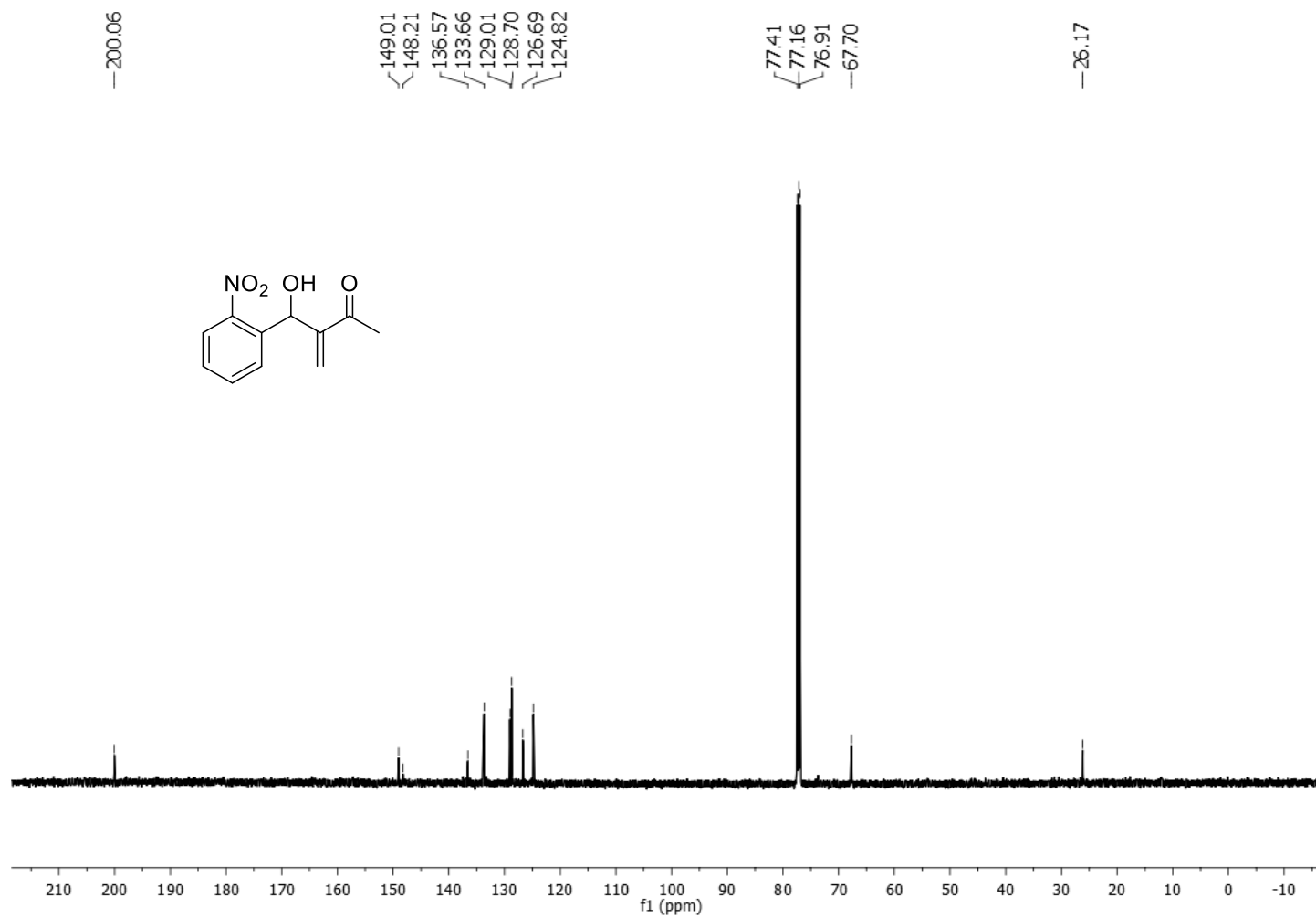
Spectro de RMN de ^1H do composto **24e** (CDCl_3 , 500 MHz)



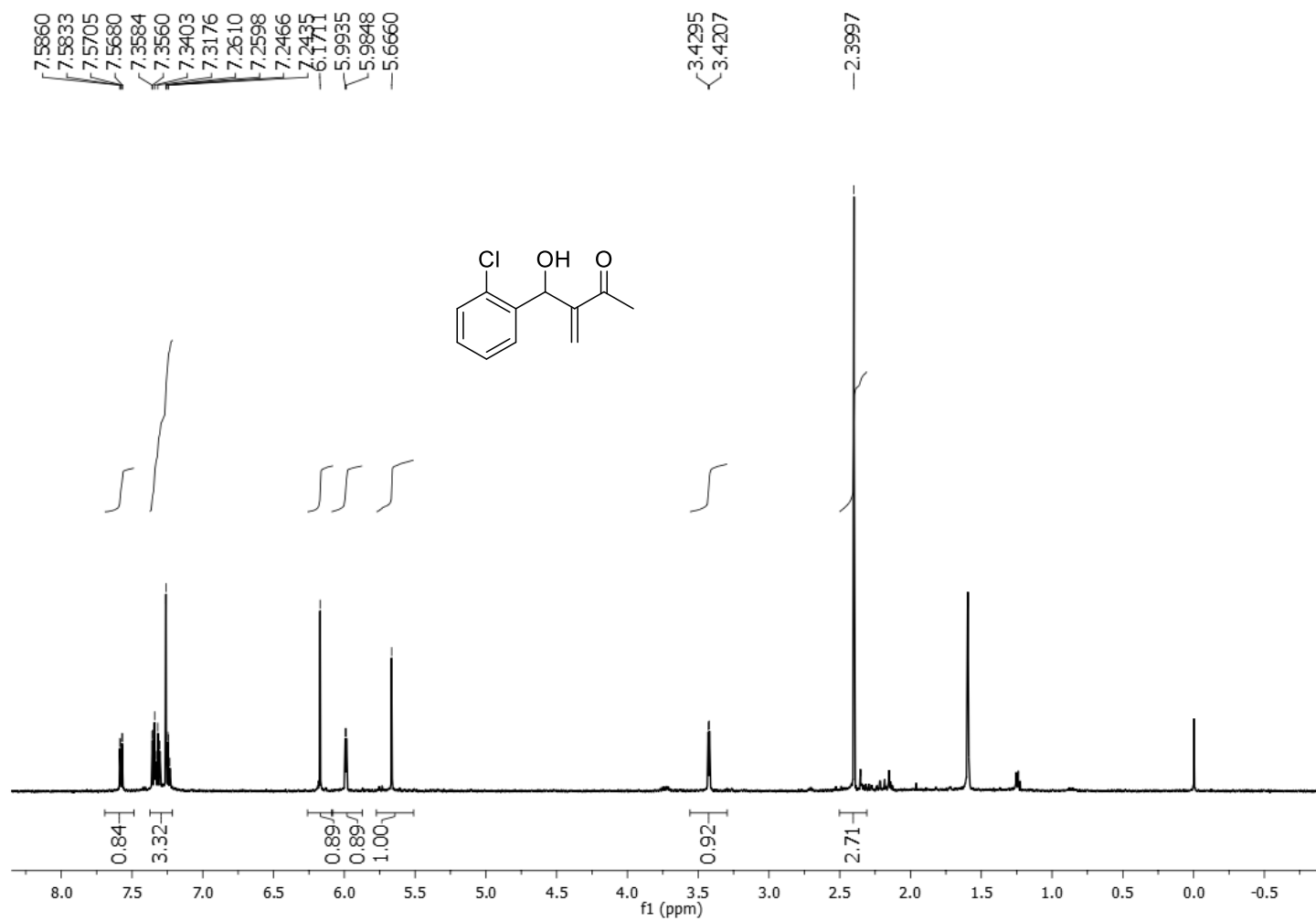
Espectro de RMN de ¹³C do composto **24e** (CDCl₃, 125 MHz)



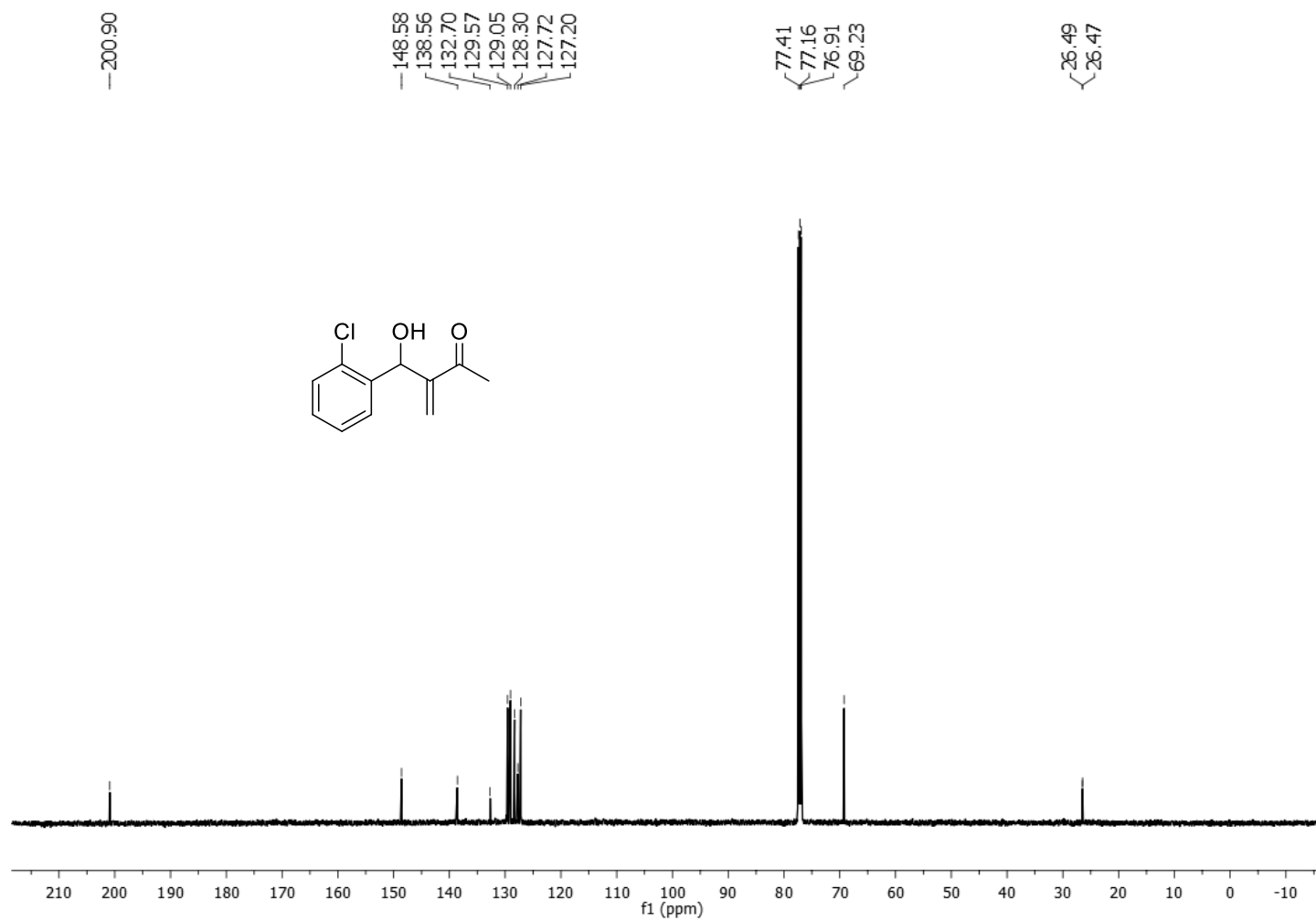
Espectro de RMN de ¹H do composto **24f** (CDCl₃, 500 MHz)



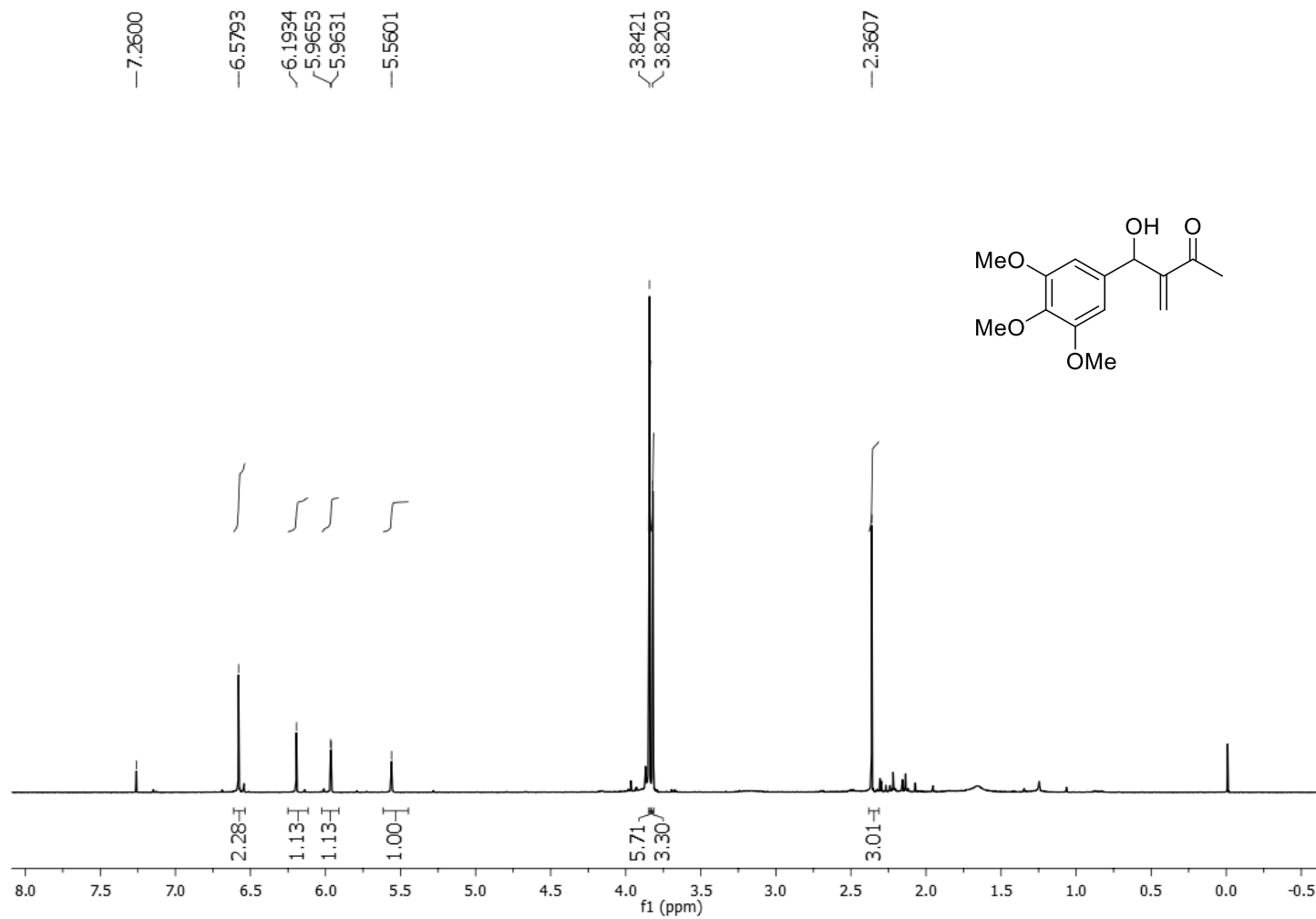
Espectro de RMN de ¹³C do composto **24f** (CDCl₃, 125 MHz)



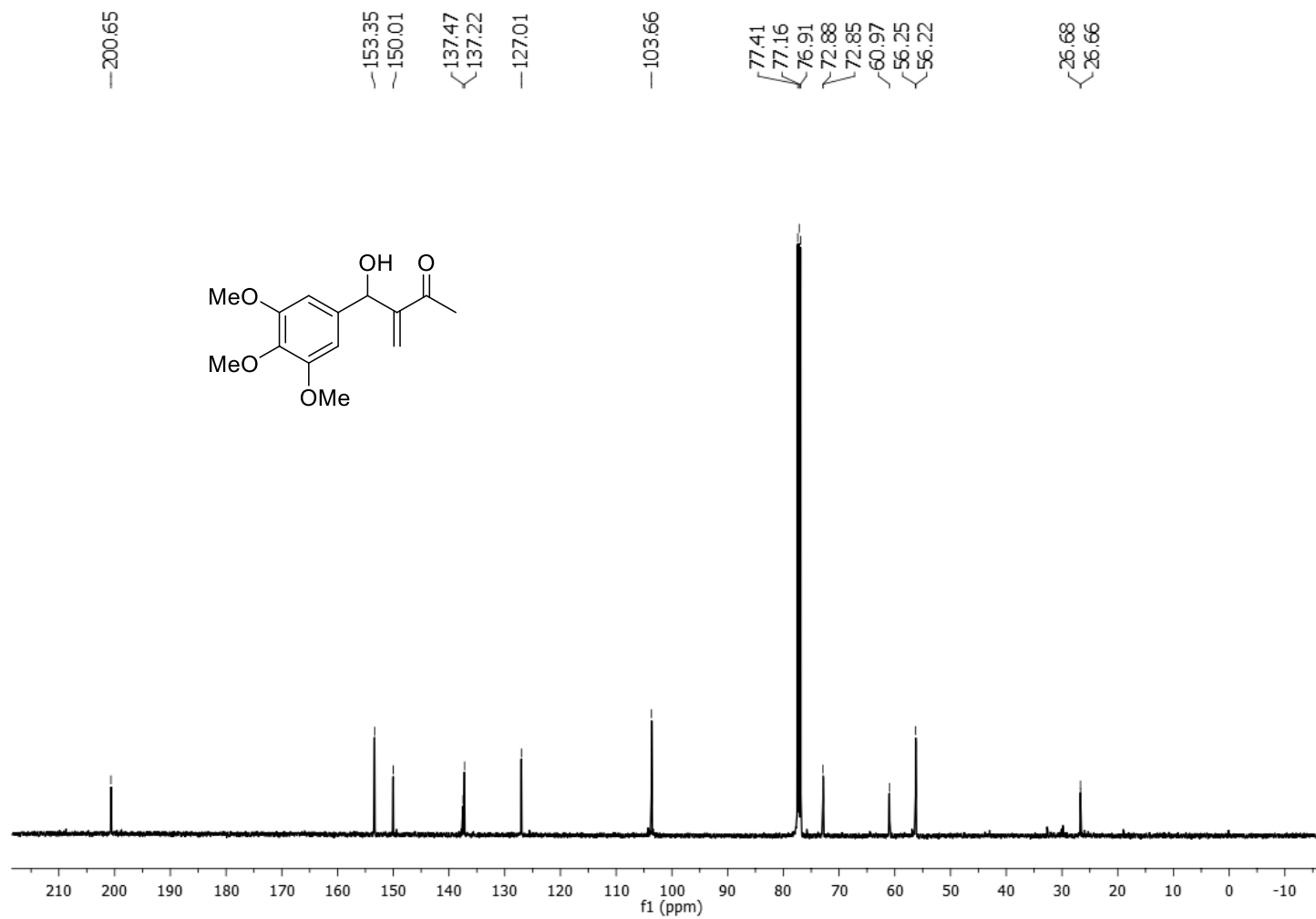
Espectro de RMN de ¹H do composto **24g** (CDCl₃, 500 MHz)



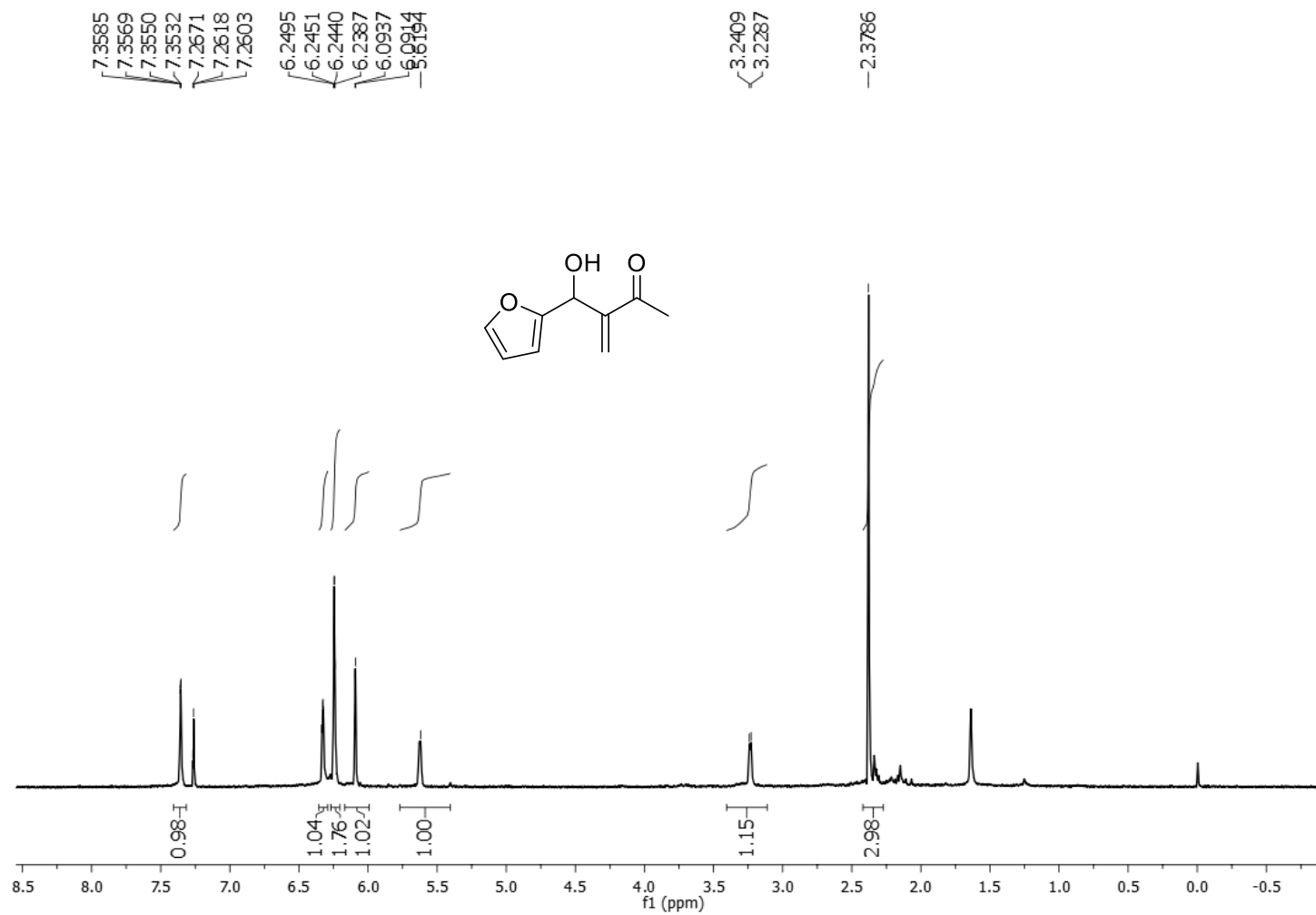
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **24g** (CDCl_3 , 125 MHz)



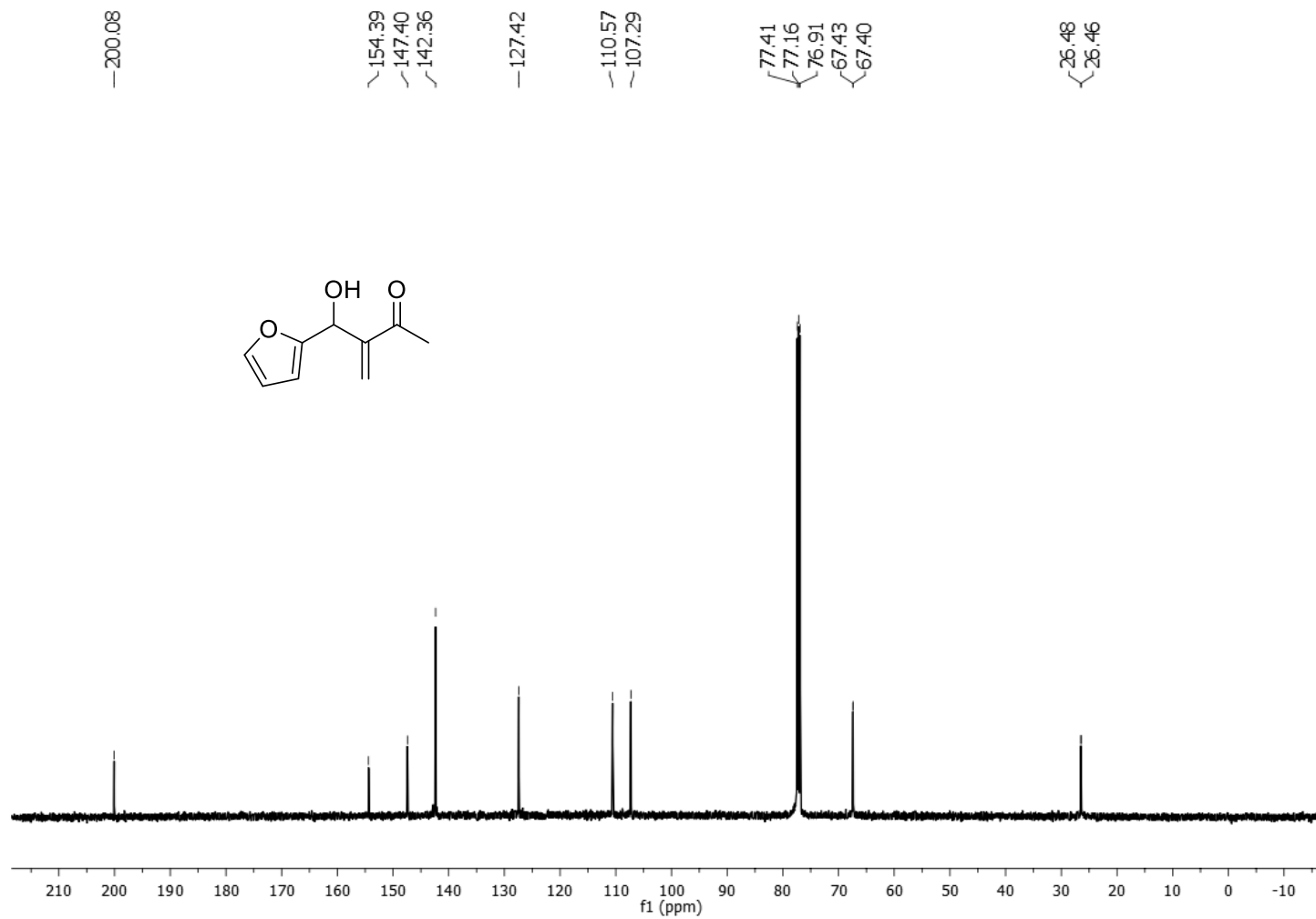
Espectro de RMN de ¹H do composto **24h** (CDCl₃, 500 MHz)



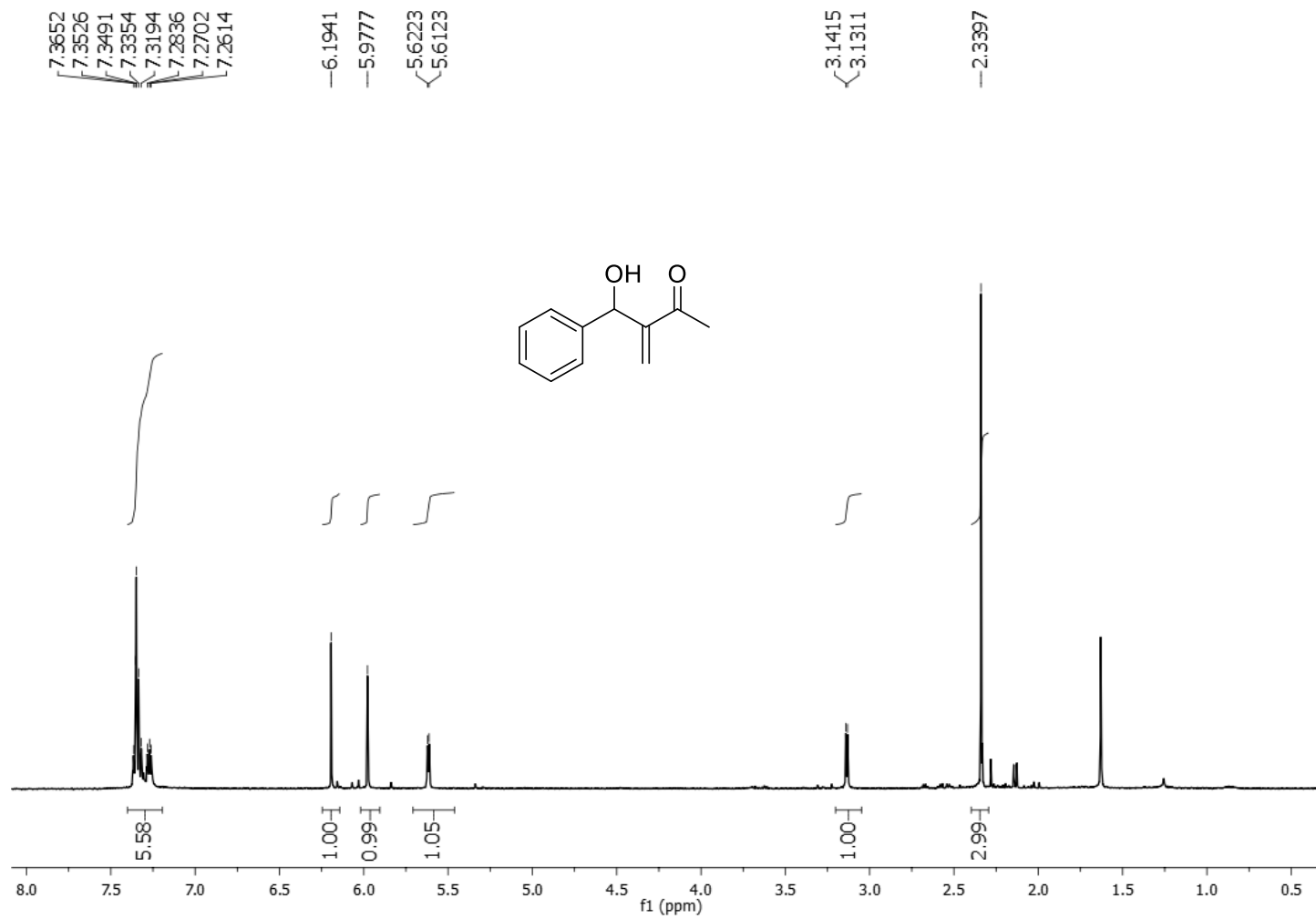
Espectro de RMN de ¹³C do composto **24h** (CDCl₃, 125 MHz)



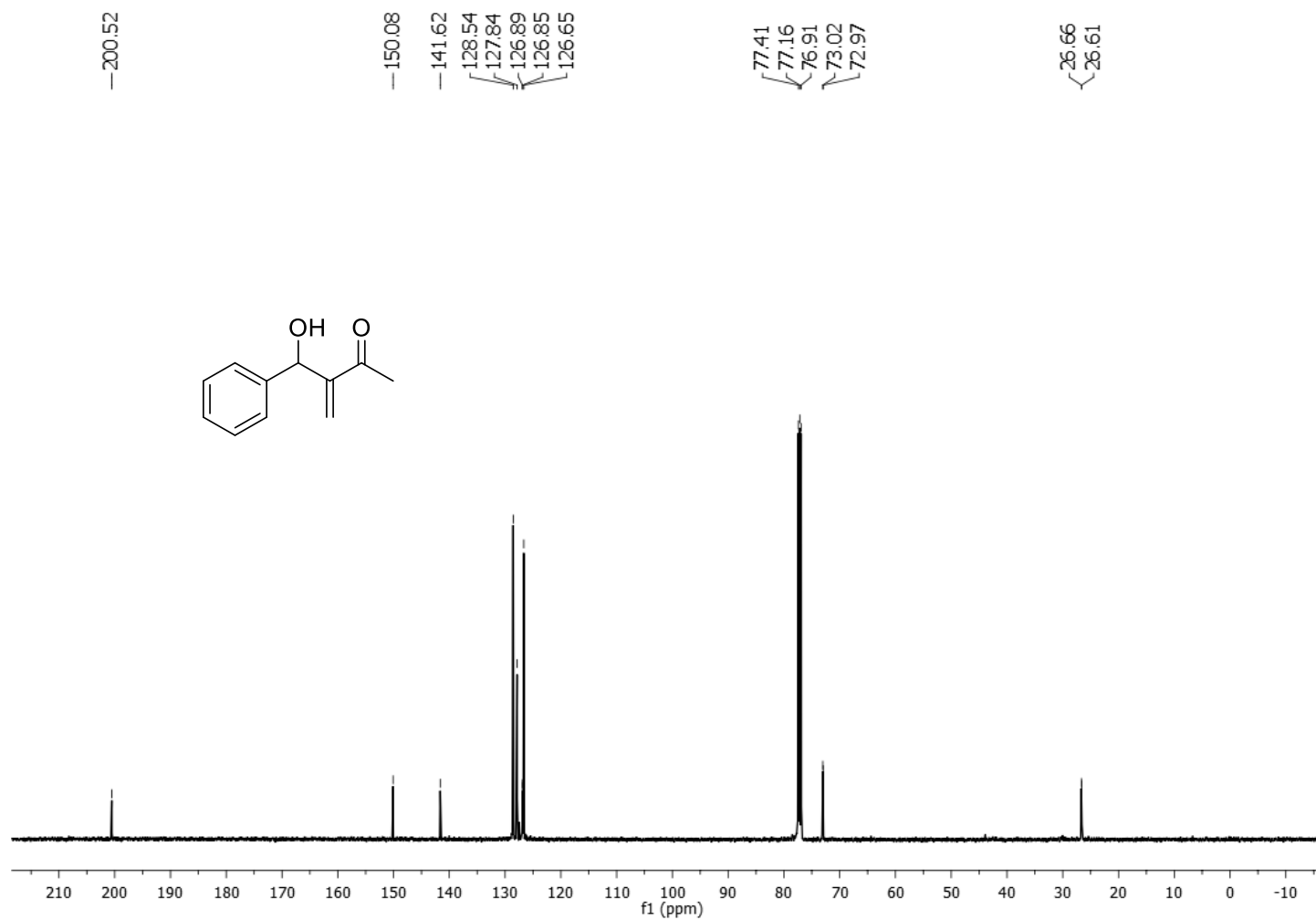
Espectro de RMN de ^1H do composto **24i** (CDCl_3 , 500 MHz)



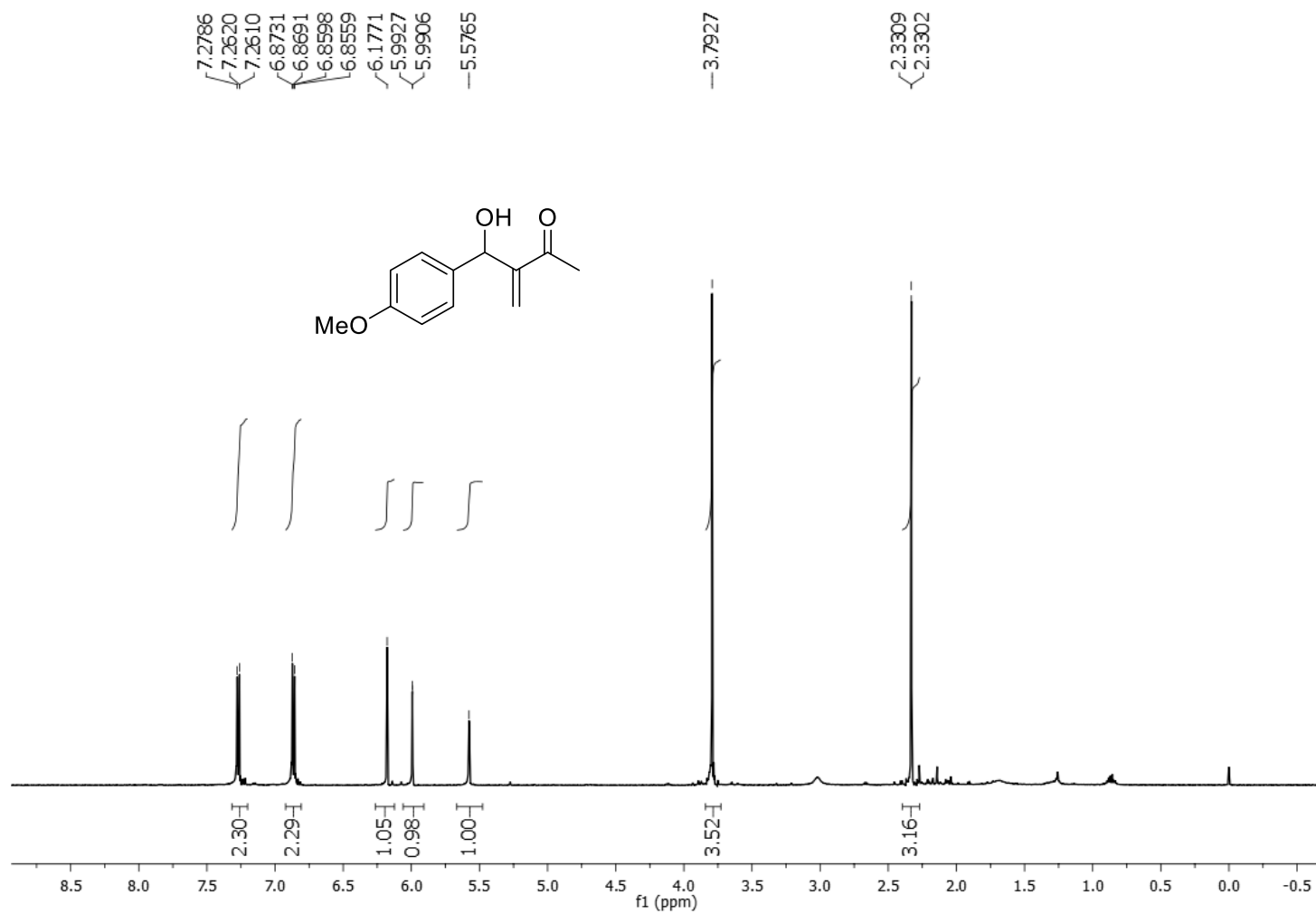
Espectro de RMN de ¹³C do composto **24i** (CDCl₃, 125 MHz)



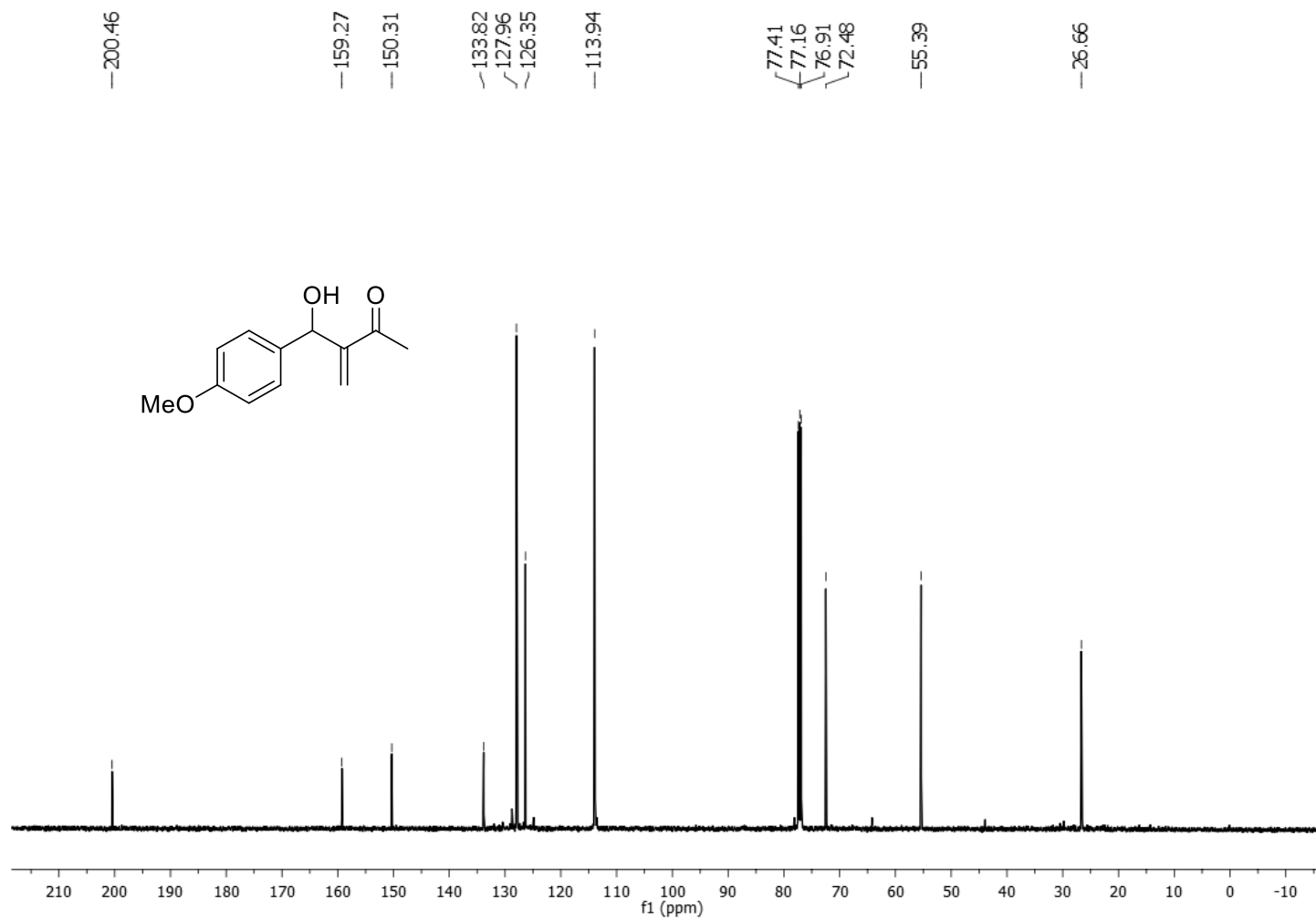
Espectro de RMN de ¹H do composto **24j** (CDCl₃, 500 MHz)



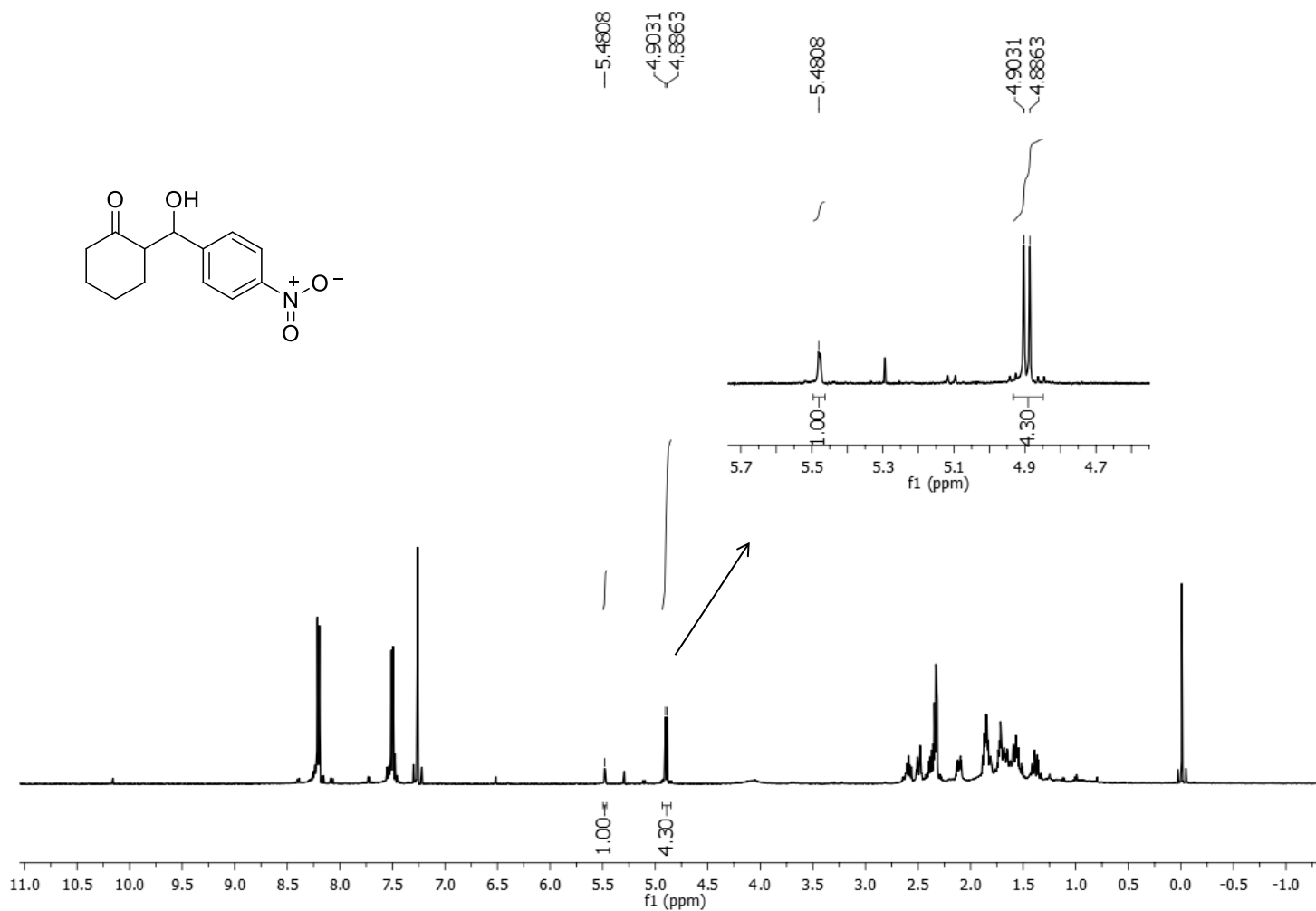
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **24j** (CDCl_3 , 125 MHz)



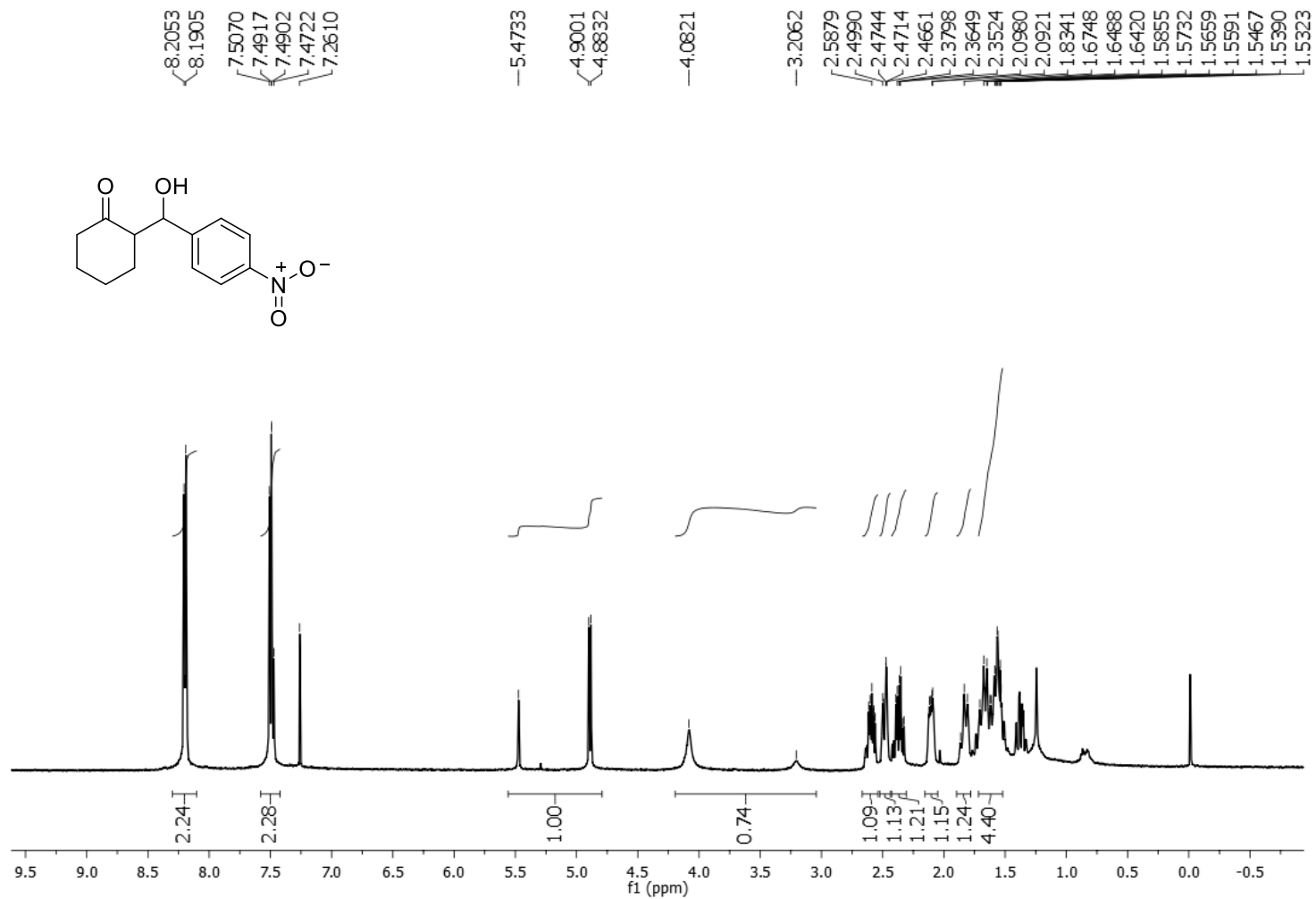
Espectro de RMN de ¹H do composto **24k** (CDCl₃, 500 MHz)



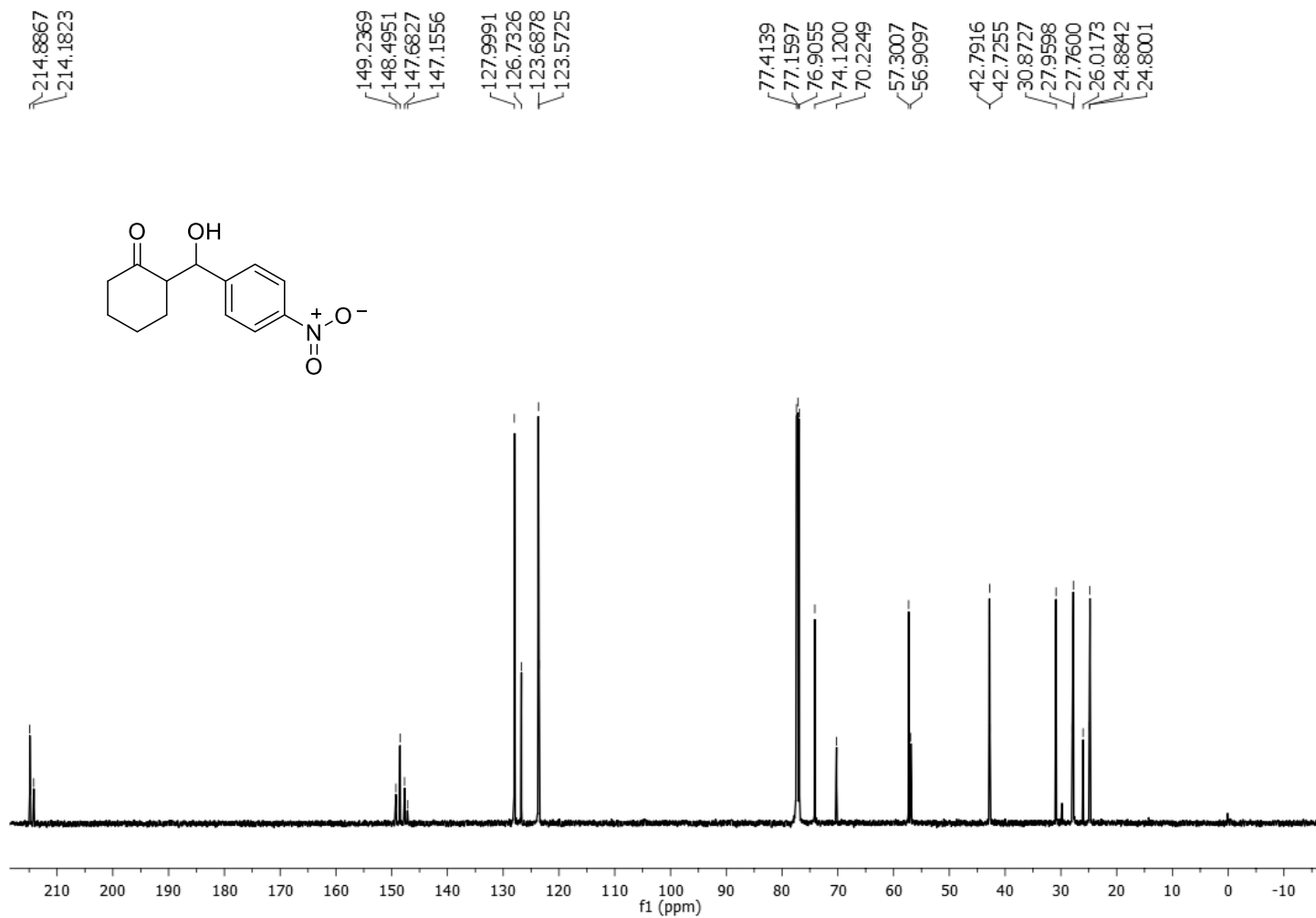
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **24k** (CDCl_3 , 125 MHz)



Espectro de RMN de ^1H do **bruto reacional** do composto **27** (CDCl_3 , 500 MHz)



Espectro de RMN de ¹H do composto **27** (CDCl₃, 500 MHz)



Espectro de RMN de ^{13}C do composto **27** (CDCl_3 , 125 MHz)

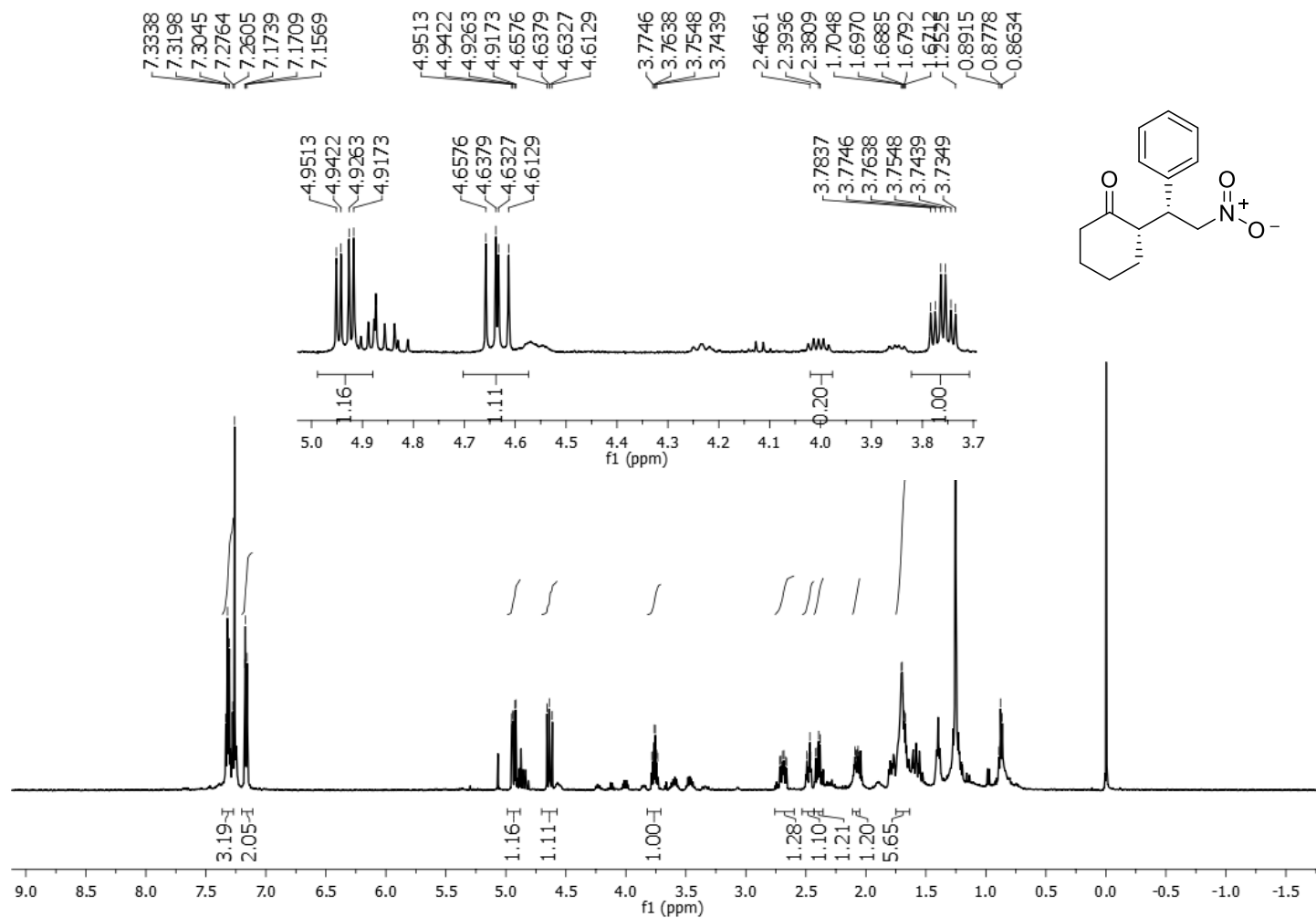


Figura : Espectro de RMN de ^1H do composto **30** (CDCl_3 , 500 MHz)

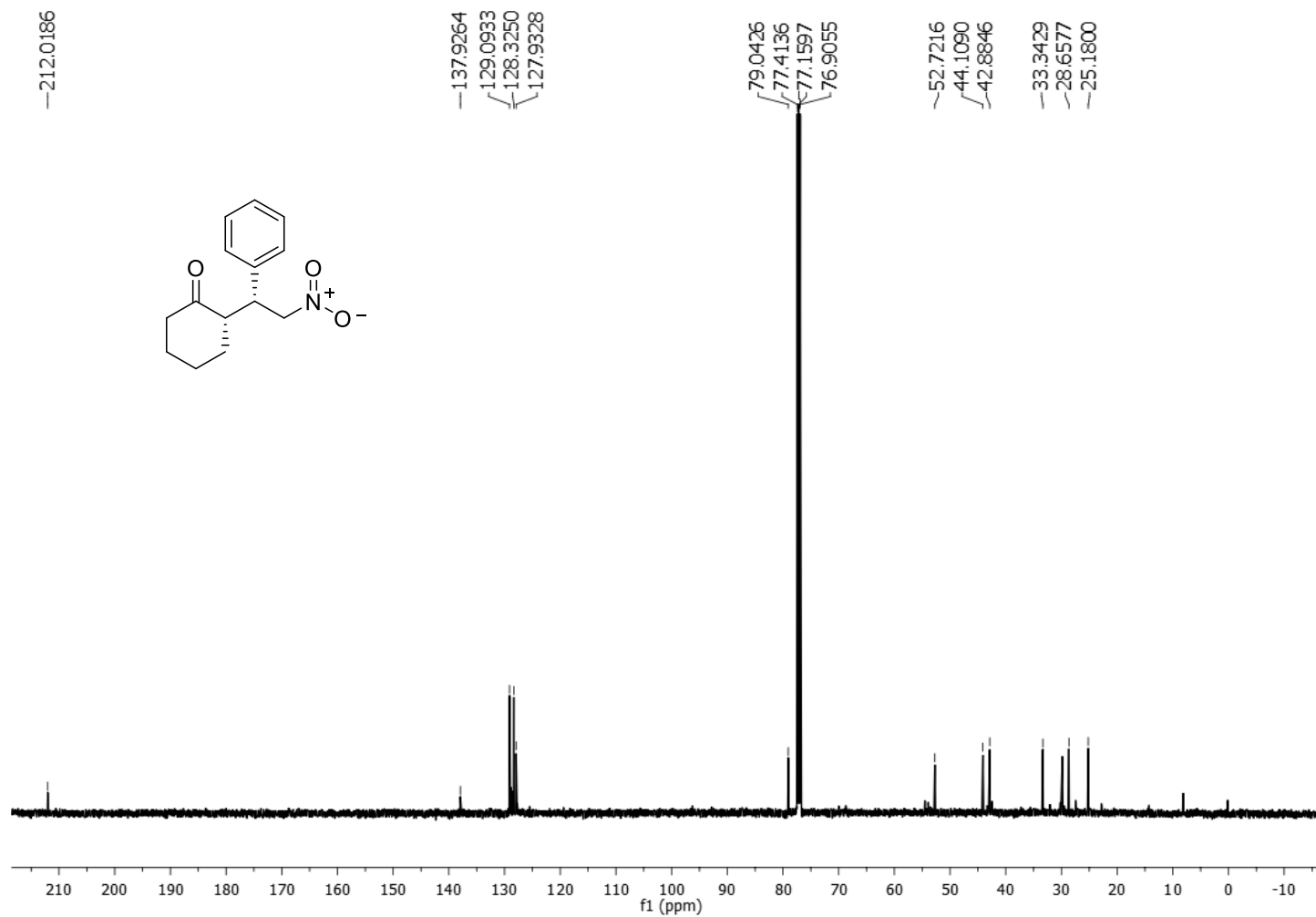


Figura : Espectro de RMN de ^{13}C do composto **30** (CDCl_3 , 125 MHz)

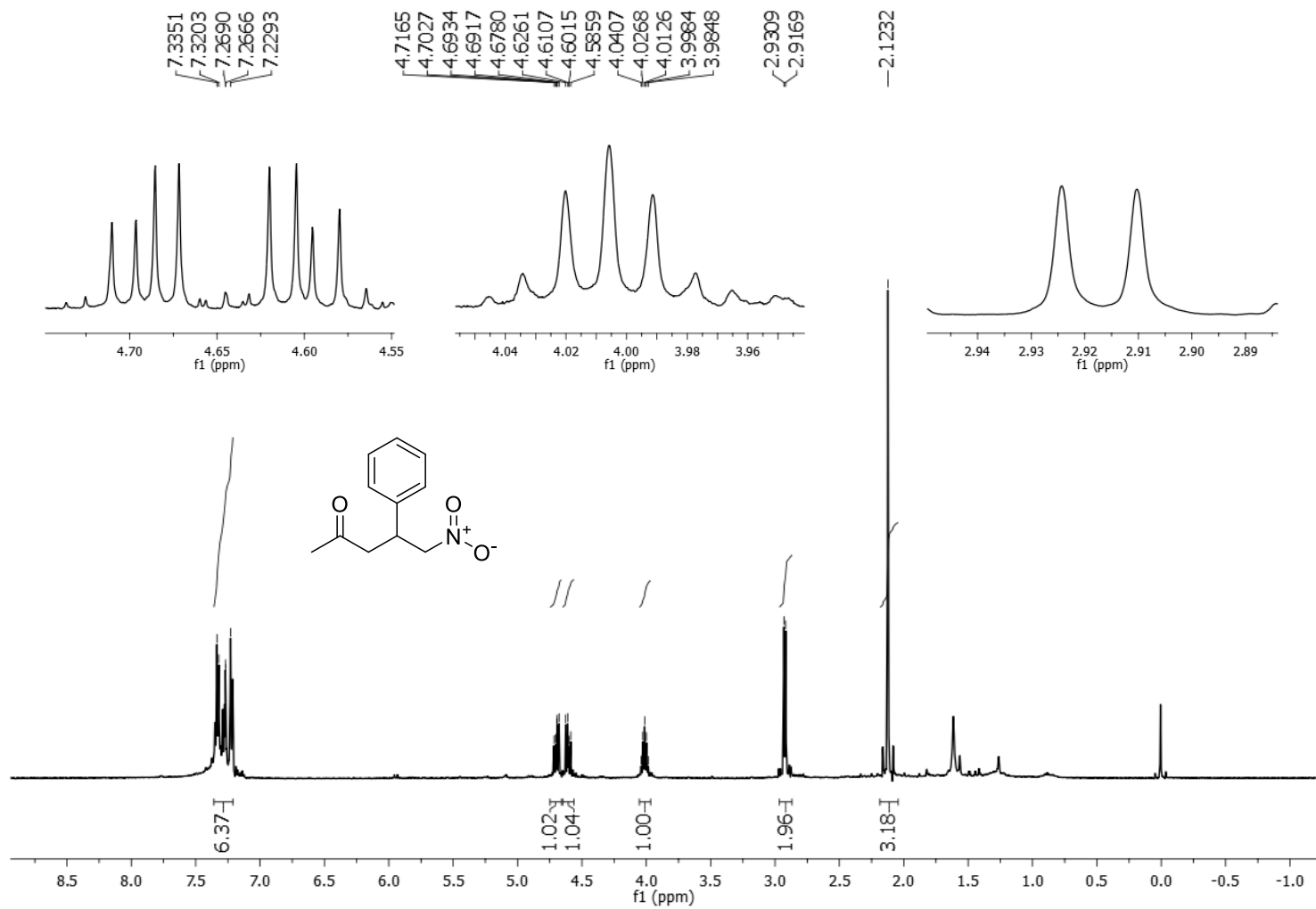


Figura : Espectro de RMN de ^1H do composto **31** (CDCl_3 , 500 MHz)

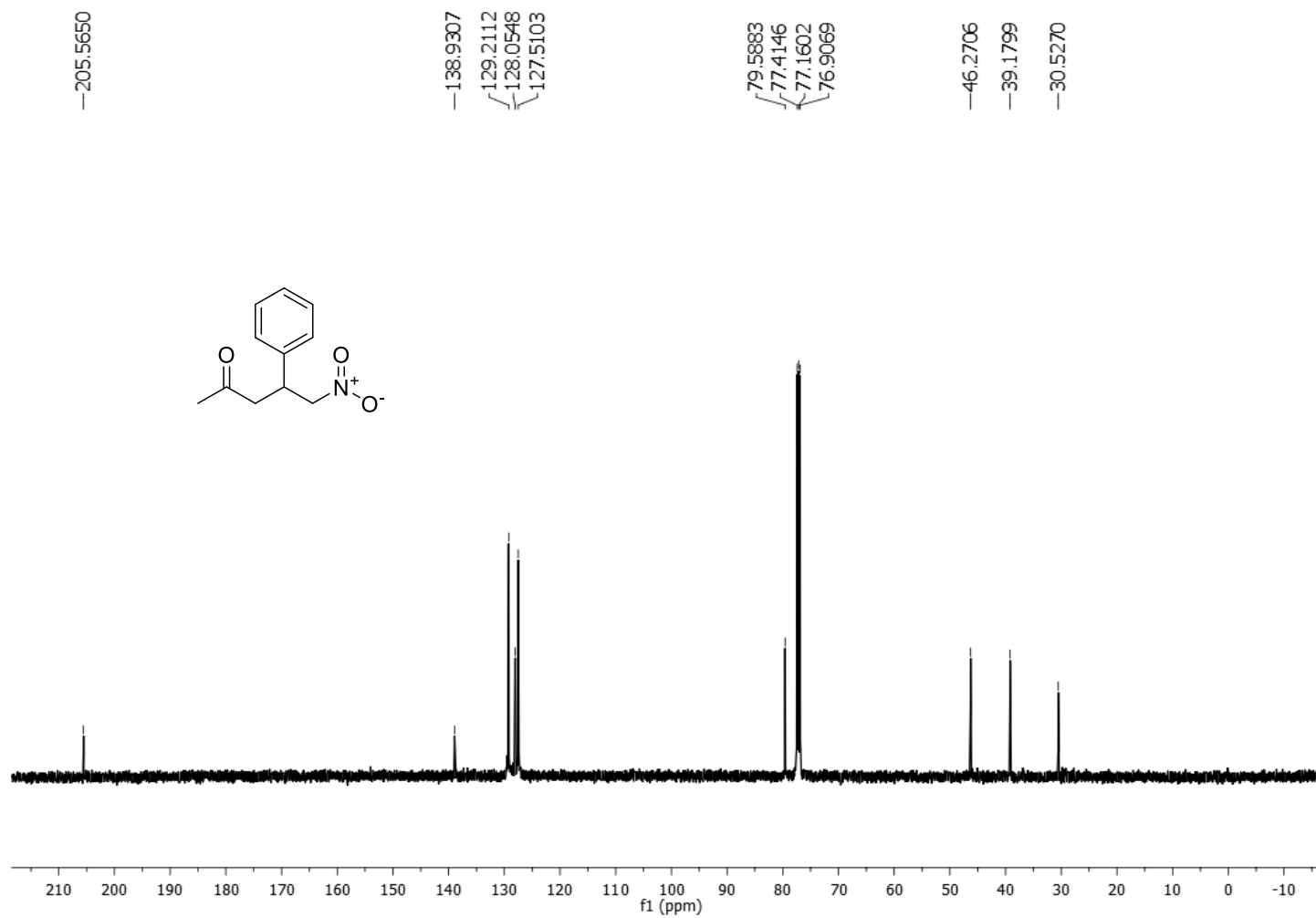


Figura : Espectro de RMN de ^{13}C do composto **31** (CDCl_3 , 125 MHz)