

L-Proline: Aplicações de um Aminoácido Versátil nas Áreas de Química Medicinal e Síntese Orgânica

L-Proline: Applications of a Versatile Amino Acid in the Areas of Medicinal Chemistry and Organic Synthesis

Searitha C. Rodrigues,^a Kaio R. Lucio,^a Maria Tereza M. Martins,^a Isabela de O. Silva,^a Raphael Silva M. de Moraes,^a Flaviana Rodrigues F. Dias,^a Anna C. Cunha^{a,*}

^a Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Campus do Valonguinho, Programa de Pós-Graduação em Química, CEP 24020-141, Niterói-RJ, Brasil.

*E-mail: annacunha@id.uff.br

Recebido em: 10 de Junho de 2021

Aceito em: 16 de Julho de 2021

Publicado online: 14 de Fevereiro de 2022

L-proline is a natural amino acid, which stands out due to the diversity of its applications in the most varied areas. Chemical structural modifications in proline have led to the formation of compounds with different biological activities such as antihypertensive, antitumor, antiparasitic and antiviral. Some examples of asymmetric reactions mediated by L-Proline include aldolic, Mannich, Michael, Diels-Alder, Morita-Baylis-Hillman and Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert reactions and are also reported in this work.

Keywords: L-proline; bioactive compounds; organocatalyst.

1. Introdução

A L-prolina (**1**) é um α -aminoácido quiral de estrutura conformacionalmente rígida e pertence ao grupo dos 20 aminoácidos mais comuns de ocorrência natural (Figura 1), os quais participam da composição de proteínas, formando cadeias ligadas entre si por intermédio de ligações peptídicas.¹⁻³ Em relação às macromoléculas de proteínas, são atribuídas funções fisiológicas extremamente importantes, como, por exemplo, transporte de oxigênio (hemoglobina), na proteção do corpo contra organismos patogênicos (anticorpos), como catalisador em reações enzimáticas, no crescimento e formação dos hormônios, dentre outros.⁴

A estrutura química de **1** (Figura 1) difere dos demais aminoácidos por possuir grupo amino secundário (anel pirrolidínico), e não primário.⁵⁻⁶ Ao contrário dos aminoácidos **2-20** destacados nos quadros **II-IV** da Figura 1, a substância **1** possui cadeia lateral cíclica,⁷ que não participa de ligações iônicas ou de hidrogênio. No ponto isoeletrônico (pI), os grupamentos amina e carboxila de **1-20** são ionizados transformando-se em cátion amônio e ânion carboxilato, respectivamente, ou seja, formam um íon duplo denominado de *Zwitterion*.⁸ Em solução aquosa, a estrutura do aminoácido dependerá do pH do meio.⁹ Os aminoácidos são considerados substâncias anfóteras por possuírem grupamentos que podem atuar como doador (-COOH) e receptor (-NH₂) de prótons (H⁺) em meio aquoso, de acordo com a Teoria ácido-base de Bronsted-Lowry.¹⁰ A seguir, encontram-se ilustradas as formas iônicas da L-prolina **1a-c** em diferentes valores de pKa.^{8,11} (Esquema 1). Em pH 6,30, a estrutura isoeletrica da L-prolina **1b** possui carga líquida nula.⁹

Devido ao arranjo tetraédrico assimétrico dos ligantes ao redor do C α , os aminoácidos, com exceção da glicina (**2**), possuem dois possíveis estereoisômeros, os quais são imagens especulares não superponíveis (enantiômeros).^{12,13}

Em geral, os aminoácidos encontrados nas proteínas de organismos vivos possuem configuração L.¹⁴ As designações D e L indicam a configuração do carbono α e são atribuídas a partir da configuração absoluta do D-gliceraldeído (**21**) e L-gliceraldeído (**22**), (Figura 2), proposta por Emil Fischer. Nos α -aminoácidos, o grupo carboxilato (-COO⁻) deve estar posicionado na parte superior das linhas verticais da projeção de Fisher, na mesma posição do grupo aldeído (-CHO) da molécula de referência (gliceraldeído). Os aminoácidos com o grupo amino (-NH₂) à direita, coincidindo com a mesma posição do grupo hidroxila do D-gliceraldeído (**21**), serão D-aminoácidos, enquanto a configuração absoluta será L, se o grupamento amino do aminoácido e o grupo hidroxila do L-gliceraldeído (**22**) estiverem orientados para a esquerda.¹⁵

A L-prolina (**1**) pode atuar como molécula antioxidante e sinalizadora, promovendo as vias de defesas, regulação de vias metabólicas, e até mesmo vias de proliferação e sobrevivência.¹⁶⁻²⁰ Essa substância desempenha um papel primordial no metabolismo das proteínas, contribuindo para o processo de homeostasia do organismo, além de ser um dos constituintes principais do colágeno, proteína fibrosa que estrutura os tecidos intersticiais do organismo.²¹ No colágeno, a

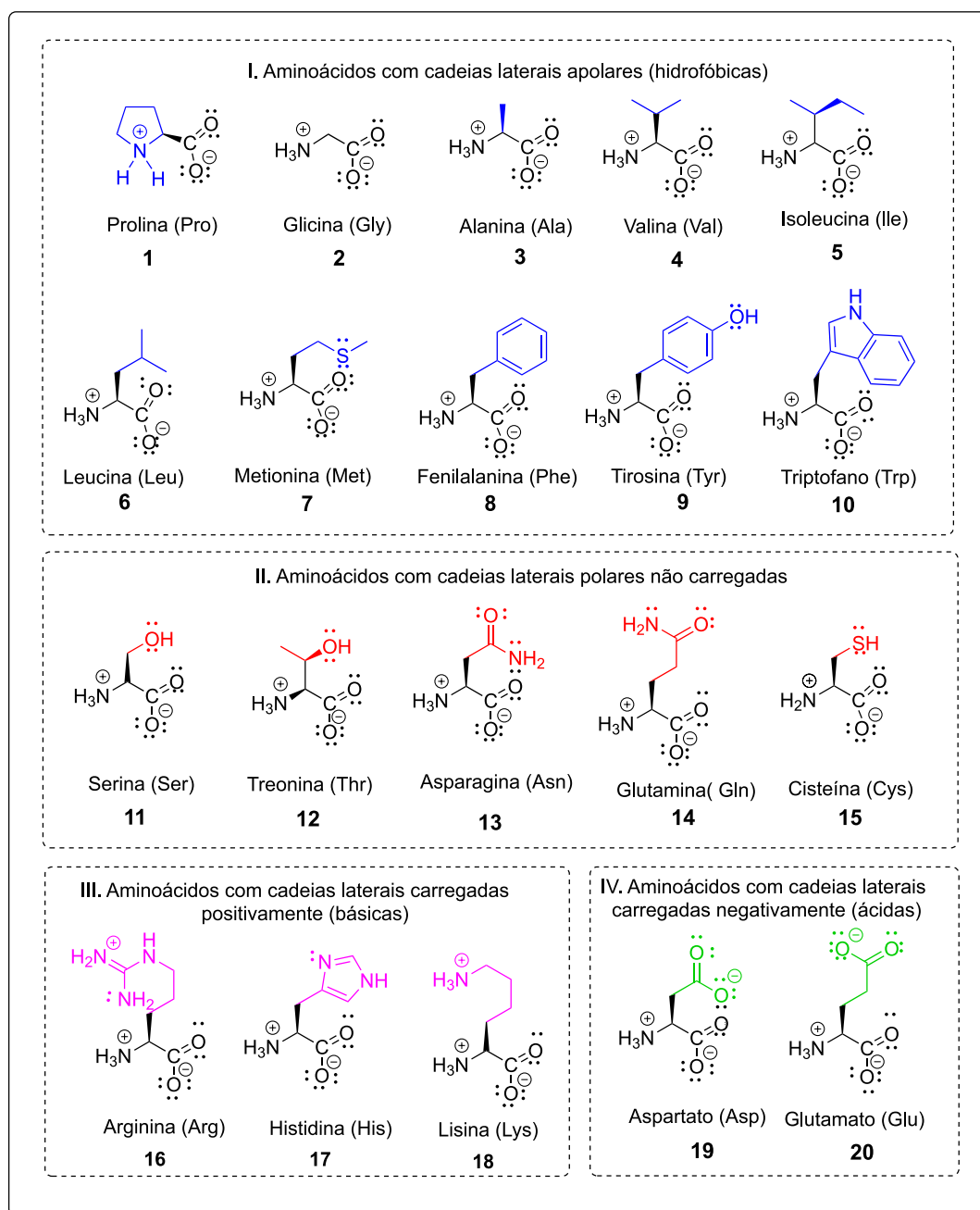
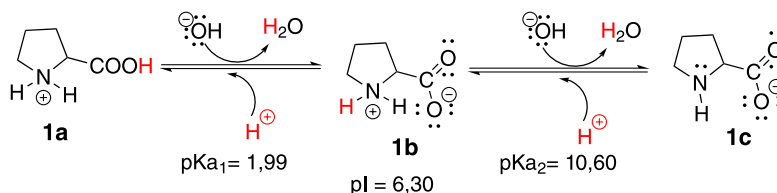


Figura 1. Estruturas químicas dos aminoácidos 1-20. Entre parênteses estão representadas as abreviaturas de cada um dos aminoácidos



L-prolina encontra-se na forma hidroxilada **23** (Esquema 2). A reação de hidroxilação dos resíduos protil nos polipeptídios colágenos é mediada pela protil-4-hidroxilase, enzima férrica dependente do ácido ascórbico (vitamina C), o qual atua como cofator prevenindo a oxidação do ferro e, desta

forma, protegendo a enzima contra a auto-inativação.^{22,23} A deficiência da vitamina C pode acarretar a doença conhecida como escorbuto, a qual é caracterizada pelo enfraquecimento das fibras do colágeno em decorrência da falha na etapa de hidroxilação do resíduo da prolina.²⁴

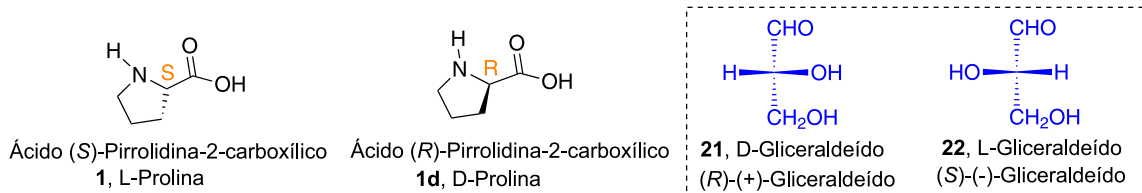
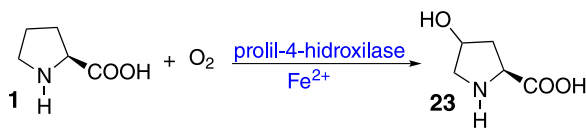


Figura 2. Enantiômeros da prolina **1** e **1d** e do gliceraldeído **21** e **22**



Esquema 2. Síntese da 4-hidroxiprolina (**23**)

A L-Prolina (**1**) é usada em nutrição enteral e parenteral e nas áreas de cosméticos e agrícola, atuando como agente promotor do crescimento para vegetais e frutas.²⁵⁻²⁸ Cabe destacar o estudo recente sobre a alta ingestão de L-prolina obtida de fonte como a carne, aumentando o risco de hipertensão.²⁹

Para os mamíferos, a L-prolina (**1**) é considerada um aminoácido não essencial, uma vez que é sintetizada endogenamente a partir do α -cetoglutarato (**26**), um dos metabólitos do ciclo de Krebs (Esquema 3).⁹ A substância **26**, por ação da aminotransferase denominada transaminase glutâmico oxalacética, converte-se em glutamato (**20**), que em seguida sofre reação de fosforilação do grupo carboxilato da posição gama do glutamato (**20**) pelo ATP, catalisada pela γ -glutamil quinase, levando à formação de γ -glutamil-5-fosfato (**27**). Este último, por sua vez, é reduzido pelo NADPH a glutamato-5-semialdeído **28** (semialdeído glutâmico), o qual se torna cíclico espontaneamente, formando a base de Schiff, Δ^1 -pirrolina-5-carboxilato (P5C) (**29**). Por fim, a substância **29** é reduzida à Prolina (**1**) pela pirrolino-5-carboxilato redutase (P5C redutase), enzima que requer NADPH.^{12,30}

Na indústria, a L-prolina pode ser obtida através dos processos de fermentação de carboidratos, como por exemplo, a glicose e a extração a partir de hidrolisados de proteína animal.^{31,32}

No âmbito da Química Medicinal a L-Prolina (**1**) apresenta biodinamicidades, as quais serão brevemente relatadas a seguir.

2. Aplicações da L-prolina na Área de Química Medicinal

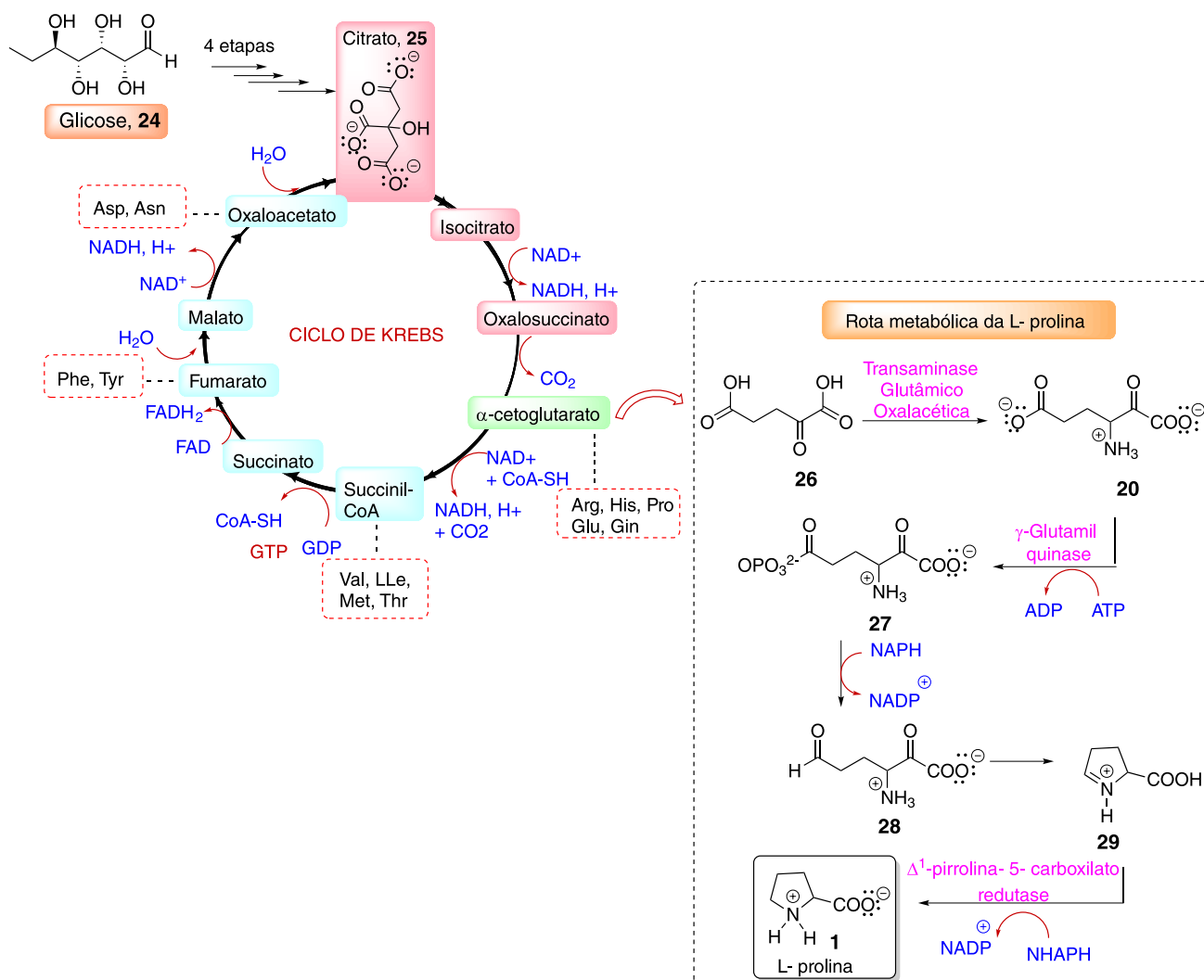
Durante os últimos anos, diversas substâncias baseadas na estrutura da L-prolina exibindo atividades biológicas diferenciadas, incluindo anti-hipertensivo, antitumoral, antiparasitário, antiviral, dentre outras, foram sintetizadas ou isoladas de produtos naturais.³³⁻³⁶ A seguir, estão mostrados alguns exemplos de compostos derivados da L-prolina com diversas atividades biológicas.

2.1. Atividade anti-hipertensiva

O captopril (**31**, Capoten[®]), ácido (2S)-1-[(2S)-2-metil-3-sulfanilpropanoíl] pirrolidino-2-carboxílico, descoberto em 1977 nos laboratórios Squibb, por Ondetti e colaboradores, foi o primeiro fármaco não peptídico pertencente a classe de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), principal enzima do sistema renina-angiotensina (SRA), que desempenha um papel importante na regulação da pressão arterial.^{37,38} Este é um dos anti-hipertensivos que podem ser prescritos para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS) e da insuficiência cardíaca congestiva (ICC).^{39,40} Este medicamento foi desenvolvido através de uma análise racional que envolveu o estudo da ação inibitória do nona peptídeo teprotide (**30**) sobre a ECA. A simplificação molecular de **30** deu origem ao captopril **31** (Figura 3).^{37,38,41,42} Cabe destacar que o captopril **31** é um dos medicamentos mais consumidos no Brasil e está contido na lista de Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename).⁴³ Essa lista, disponibilizada pelo Ministério da Saúde, é revisada anualmente e tem por finalidade atender às diversas ações de assistência farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) para a população brasileira.⁴⁴

A rota sintética para obtenção do captopril (**31**) proposta por Shimazaki e colaboradores consiste em três etapas sintéticas (Esquema 4). A reação entre (2R)-3-hidroxi-2-metilácido propanoico (**32**) e SOCl₂, na presença do imidazol como catalisador nucleofílico, envolve duas reações consecutivas, as quais consistem nas etapas de cloração do grupo hidroxila da posição C-3 e na ativação do grupo carboxílico, através da formação da espécie cloreto de ácido. Sob as condições de Schotten-Baumann, o cloreto de ácido **33** pode ser transformado em composto **34** por reação com L-prolina na presença da base NaOH. Essa última tem por finalidade impedir que o reagente aminado seja protonado, o que o tornaria menos reativo como nucleófilo. Por fim, a reação de **34** com sulfeto de hidrogênio na presença de um solvente polar aprótico permitiu que o fármaco **31** fosse sintetizado.⁴⁵

Outra proposta sintética para obtenção de **31** está demonstrada no Esquema 5. A reação de hidrólise de **33** em meio aquoso, seguido da substituição nucleofílica do composto **35** com sulfeto de hidrogênio forneceu o composto **36**, que posteriormente pode ser transformado em **37** por reação de acilação. A reação de acoplamento de **37** com L-prolina e subsequente desacilação da amida resultante deu origem ao fármaco captopril (**31**).^{45,46}



Esquema 3. Rota biossintética da L-prolina (1) (adaptada da referência 9)

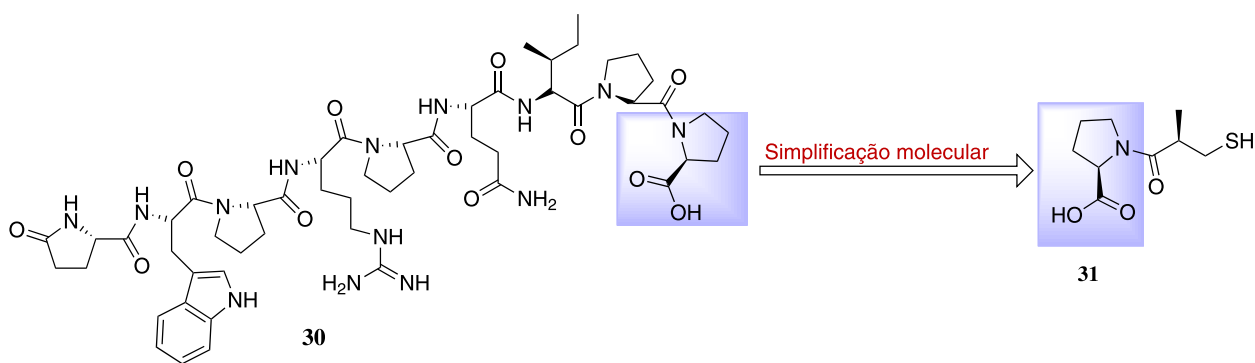
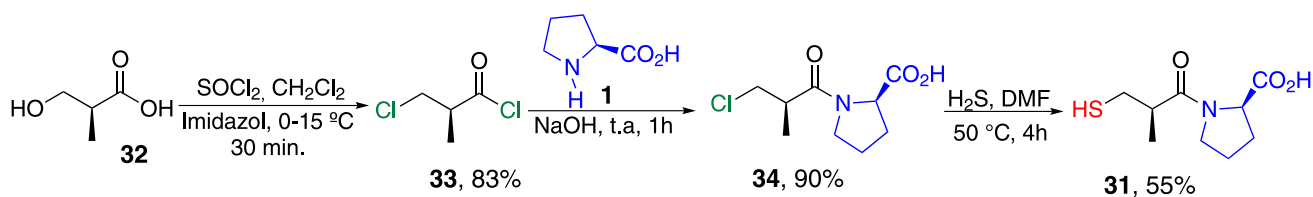
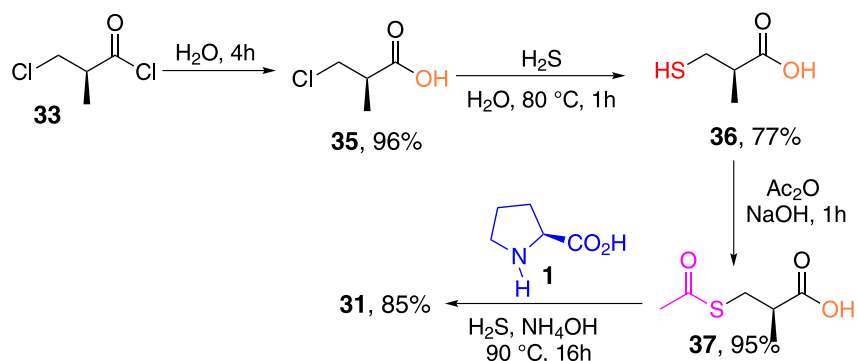


Figura 3. Estruturas químicas da teprotide (30) e do fármaco captopril (31)



Esquema 4. Rota sintética para obtenção do fármaco captopril (31)



Esquema 5. Rota alternativa para a preparação do fármaco 31

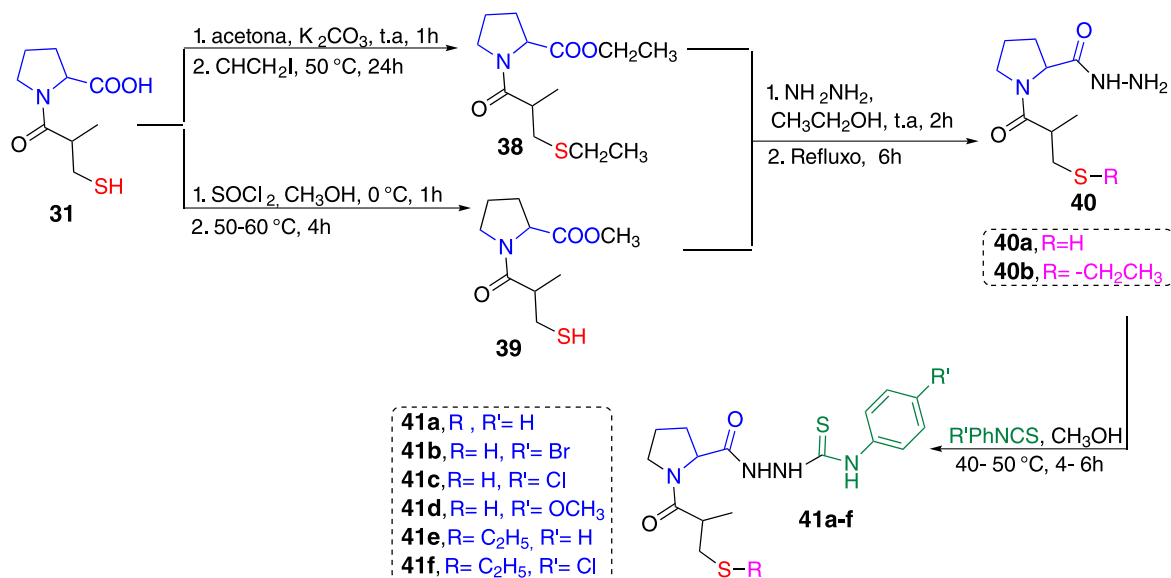
Ainda com relação ao captopril (**31**), uma série de derivados de tiossemicarbazidas **41a-f** (Esquema 6) foram sintetizados e tiveram sua atividade anti-hipertensiva avaliada frente à inibição da enzima ECA. A substância **38** foi obtida por reação de **31** com iodeto de etila na presença de K_2CO_3 . Já o derivado do éster metílico **39** foi preparado por reação do cloreto de ácido de **31** com metanol. Os ésteres **38** e **39** foram submetidos à reação com uma solução aquosa de hidrazina, levando à obtenção dos derivados de acilidrazidas **40a-b**. Esses últimos foram subsequentemente transformados em derivados de tiossemicarbazidas **41a-f**, a partir da reação de acoplamento com fenilisotiocianatos *p*-substituídos.^{33,47} Todos os compostos sintetizados foram mais eficazes do que o captopril ($IC_{50} = 3,70 \mu M$) na inibição da atividade da ECA, apresentando valores de IC_{50} significantes entre 0,10-1,45 μM , porém não são utilizados como fármacos anti-hipertensivos.^{33,47}

O efeito inibitório de **41a-f** frente a CYP2D6, uma isoforma pertencente a superfamília de enzimas oxidativas citocromo P450, a qual exerce um papel primordial na metabolização de fármacos, foi investigado. A CYP2D6 é responsável pela excreção de aproximadamente 20% dos

medicamentos utilizados clinicamente.^{48,49} Constatou-se que as substâncias **41a-f** não foram capazes de inibir a isoforma CYP2D6. Este fato evidencia que possivelmente esses derivados ao serem administrados por via oral não provocariam disfunção hepática, ou seja, não impediriam que o fígado exercesse suas funções normais, tais como: metabolizar e sintetizar proteínas. Além disso, observou-se que estes compostos não apresentaram efeito de carcinogenicidade.³³

2.2. Atividade antitumoral

A didemnina B (**42**, Figura 4) pertence à classe de decapeptídeo cíclico, um peptídeo que possui ligações do tipo éster, além das usuais ligações amídicas. O derivado de L-prolina **42** isolado da ascídia caribenha *Trididemnum solidum* é considerado a primeira substância de origem marinha a entrar para testes clínicos (fases I e II) contra linhagens tumorais de leucemia e melanoma humano. Entretanto, este composto mostrou-se bastante tóxico frente às células saudáveis, sendo impedido de dar prosseguimento para os ensaios clínicos de fase III. Os estudos clínicos permitiram identificar a plitidepsina (**43**, aplidina), um

Esquema 6. Preparação de tiossemicarbazidas **41a-f** derivadas do captopril

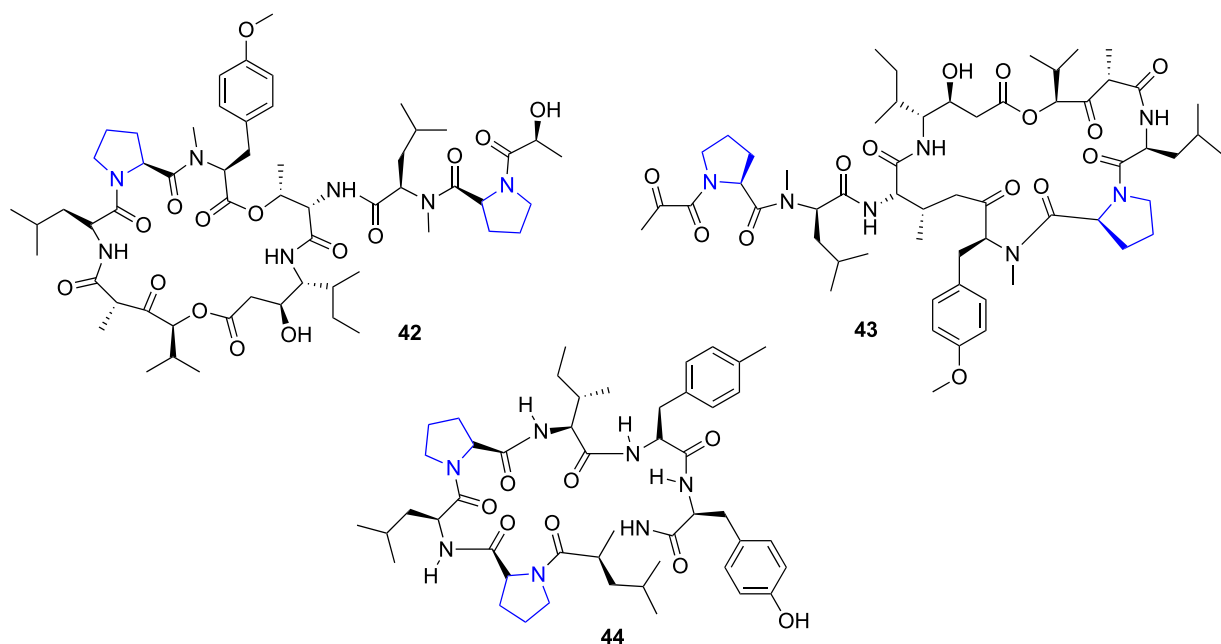


Figura 4. Alguns exemplos de agentes antitumorais 42-44 de origem natural

análogo relacionado **42** extraído do tunicado mediterrâneo *Aplidium albicans*.^{50,51}

A aplidina (**43**, Figura 4) foi licenciada pela PharmaMar, uma empresa biofarmacêutica espanhola com foco em oncologia, sob o registro de Aplidin®. Essa substância foi recentemente aprovada pelas autoridades reguladoras australianas para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo, que é um câncer de células plasmáticas (um tipo de glóbulo branco). A aplidina (**43**) se liga a uma proteína que em humanos é codificada pelo gene *EEF1A2* e induz o estresse oxidativo, a ativação da proteína *Rac1* e a fosforilação da *JNK1*, uma proteína que atua na regulação do processo de autodestruição celular, desencadeando um programa rápido apoptótico em células tumorais.⁵² A substância **43** foi aprovada em abril de 2020 pela Agência Espanhola de Medicamentos e Dispositivos Médicos para um estudo de fase 2 em pacientes hospitalizados com COVID-19.⁵³

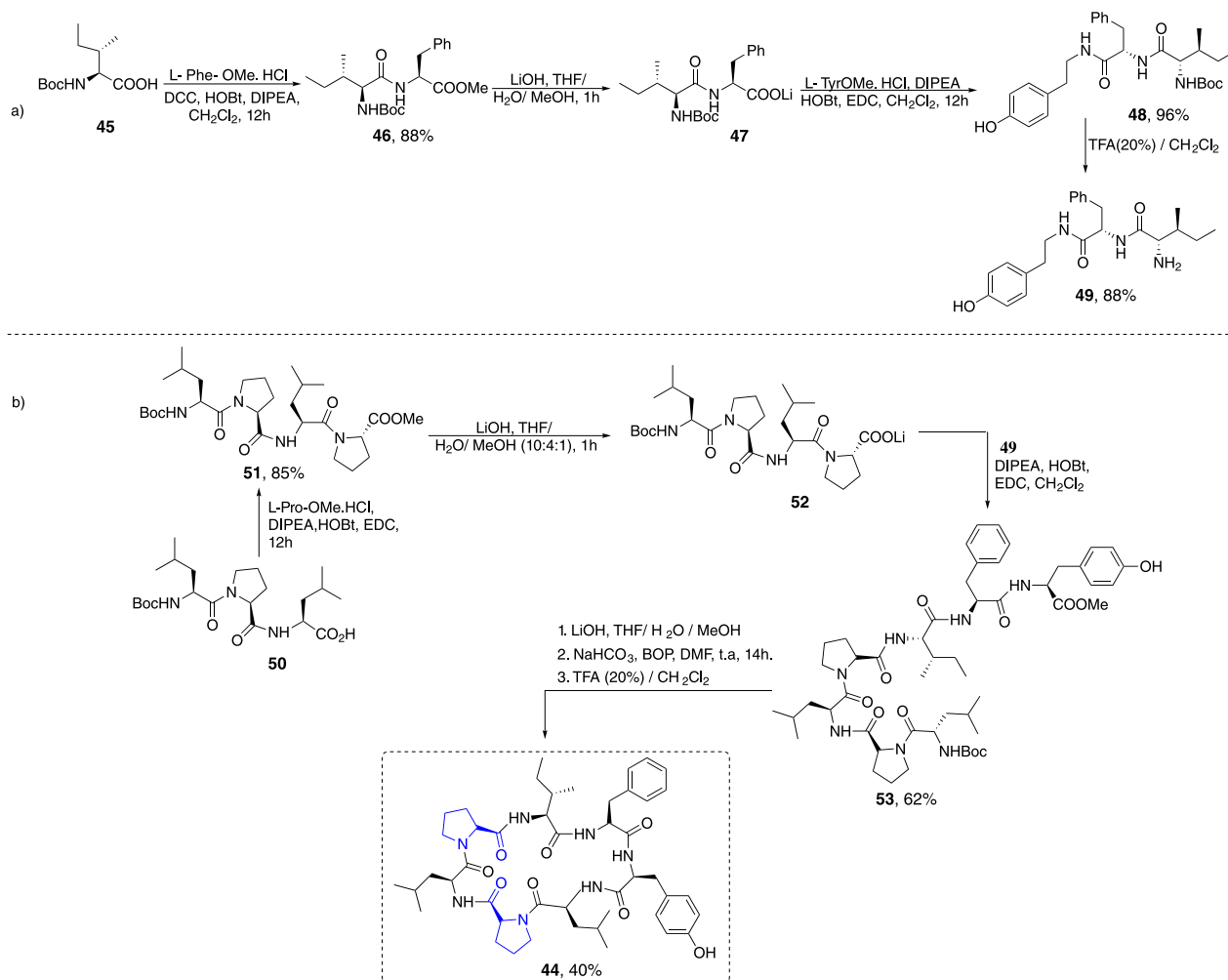
A reniochalistatina B (**44**, Figura 4) é um dos cinco peptídeos cíclicos relacionados isolados da esponja marinha *Reniochalina stalagmitis*. Essa substância foi descoberta através de um programa de triagem biológica direcionado para a identificação de compostos bioativos derivados da L-prolina. Esse derivado possui expressiva atividade antitumoral frente as linhagens de células epiteliais uterinas humanas (HeLa) e de mieloma múltiplo humano (RPMI-8226) com IC_{50} de 4,5 e 4,9 μM , respectivamente. Diferentes rotas sintéticas descrevendo sua síntese total encontram-se descritas na literatura, destacando-se, dentre elas, a que proporciona o melhor rendimento global (Esquema 7).^{34,54,55}

A reação entre o *N*-Boc-isoleucina **45** e o cloridrato do éster metílico de L-fenilalanina (L-Phe-OMe-HCl) mediada por diciclo-hexilcarbodiimida (DCC) e hidroxibenzotriazol (HOBt) à temperatura ambiente,

utilizando *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) como base e CH_2Cl_2 como solvente levou à formação do composto **46**, que subsequentemente foi submetido à hidrólise básica transformando-se em **47**. A reação de amidação deste último composto com cloridrato do éster metílico de L-tirosina (L-Tyr-OMe.HCl) na presença dos reagentes de acoplamento 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida EDC e HOBt foi realizada com sucesso para a preparação de **49** (Esquema 7a). O acoplamento do tripeptídeo **50** com cloridrato do éster metílico de L-prolina (L-Pro-OMe.HCl) forneceu o tetrapeptídeo protegido **51** que, em seguida, sofre reação de hidrólise do grupo éster dando origem ao composto **52** (Esquema 7b). O composto **53** foi obtido pela reação de desproteção do grupo *tert*-butiloxicarbonil (BOC) de **52** com ácido trifluoroacético (TFA), seguida da condensação com **49**. Por fim, o composto **53** pode ser convertido em peptídico macrocíclico **44**, com 40% de rendimento, via três etapas consecutivas, incluindo hidrólise da função éster em meio básico, reação de desproteção do grupamento BOC com uma solução de TFA/DCM 20% (v/v) e macrolactamização.³⁴

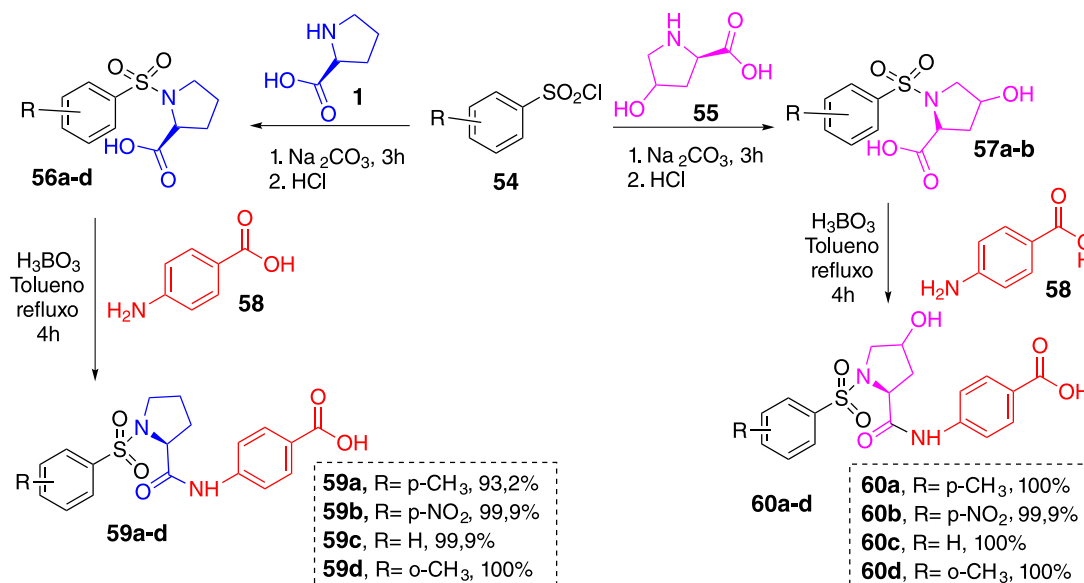
2.3. Atividade antiparasitária

Diversos relatos têm mostrado a participação do aminoácido L-Prolina na sobrevivência e adaptação do protozoário *Trypanosoma cruzi*, o agente etiológico da doença de Chagas.⁵⁶ Esse aminoácido atua como fonte de carbono e energia para a invasão de células hospedeiras, crescimento e metacicloênese. Devido à importância da L-prolina no envolvimento de muitos processos biológicos essenciais para o parasita, análogos relacionados têm sido sintetizados com vistas a interferir em algumas das etapas do ciclo evolutivo do parasita.⁵⁶

Esquema 7. Rota sintética para a obtenção da Reniochalistatina B **44**

No exemplo a seguir, a reação dos cloretos de benzossulfonamidas **54** com a prolina **1** e seu análogo **55** forneceu os produtos **56a-d** e **57a-d**, respectivamente,³⁵ os quais foram

reagidos com o ácido *p*-aminobenzoico **58**, transformando-se em duas séries congêneres de carboxamidas derivadas da L-prolina **59a-d** e da L-hidroxi prolina **60a-d** (Esquema 8).

Esquema 8. Síntese dos derivados de carboxamidas L-prolina **59a-d** e L-hidroxi prolina **60a-d**

Os compostos **59a-d** e **60a-d** (Figura 5) tiveram suas atividades antiparasitária e anti-inflamatória avaliadas contra *Trypanosoma brucei gambiense* e no teste do edema da pata induzida por carragenina em ratos, respectivamente. Dentre esses derivados, a substância **60b** ($IC_{50} = 0,002\mu M$) mostrou-se mais potente do que o fármaco melarsoprol ($IC_{50} = 0,005\mu M$).³⁵ O composto **60b** apresentou melhor perfil anti-inflamatório, inibindo o edema de pata induzido pela administração de carragenina em 87%, três horas após sua administração.

O fato da L-Prolina desempenhar papéis fundamentais na manutenção do ciclo de vida do parasita, atuando diretamente em distintos processos de diferenciação das diferentes formas evolutivas do *T. cruzi*, várias pesquisas têm sido desenvolvidas na área de substâncias inibidoras de transporte de L-prolina (TcAAAP069), de modo a causar uma diminuição da concentração de prolina intracelular, a qual estaria relacionado com a diminuição da sobrevivência do parasita.^{56,57}

Outros análogos da L-prolina **61-64** (Figura 6) foram descritos por Sayé e colaboradores com atividade tripanomicida contra duas formas epimastigotas do *T. cruzi* (cepas Tc069 e TcGFP), apresentando valores de IC_{50} entre 30 a 40 μM . Neste estudo foi identificado o derivado **64**, um inibidor do transporte de aminoácidos e poliamidas mediados por permeases da família TcAAAP.⁵⁶

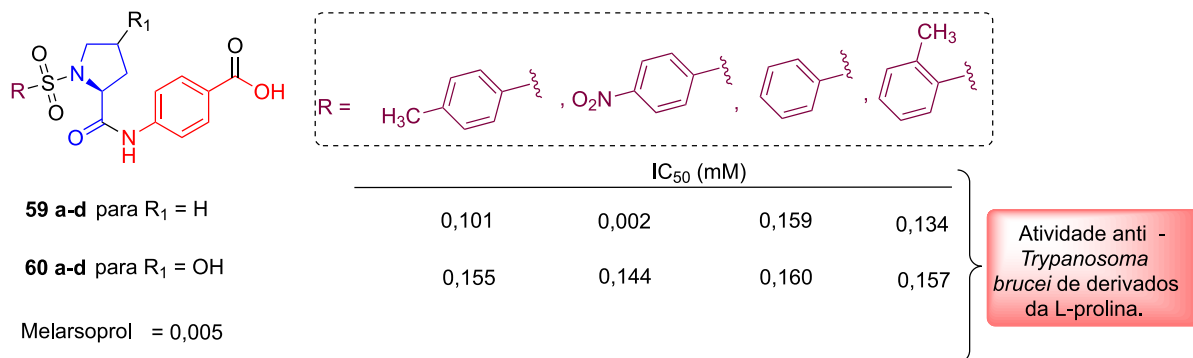


Figura 5. Derivados da L-prolina com atividade anti-*Trypanosoma brucei*

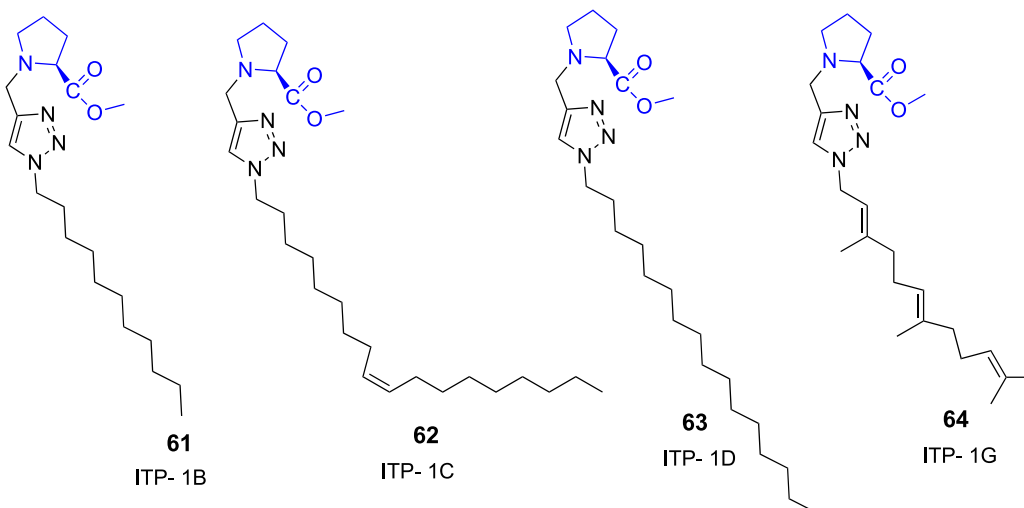


Figura 6. Análogos da L-prolina **61-64** com atividade tripanomicida

2.4. Atividade Antiviral

Estudos mostraram que o precursor sintético do produto de origem natural tiloforina,⁵⁸ a oxo-1-((2,3,6,7-tetrametoxi-9-fenantrenil) metil)-L-prolina (O859585, **65**) (Figura 7), exerce forte atividade anti-HCV, sem causar toxicidade celular. O HCV (*Hepatitis C Virus*) é o vírus responsável pela transmissão da hepatite C. A substância O859585 interrompe a interação entre a proteína de envelope 2 (E2) com o receptor de CD81 presente em células endoteliais. A proteína E2 é a responsável pelo acoplamento do vírus à célula hospedeira através da interação com receptores de superfície celular, como o R-LDL e o CD81, dentre outros.⁵⁹ O O859585 exibe efeito sinérgico sobre o vírus da hepatite quando combinado com qualquer um dos seguintes fármacos: Sofosbuvir **66**, Daclatasvir **67** e Asunaprevir **68** (Figura 7). Este dado sugere que O859585 pode ser um novo agente antiviral para terapia anti-HCV.⁵⁹

Inibidores de protease de Serina NS2B- NS3, uma proteína essencial para o ciclo de vida dos vírus do Dengue e Zika, têm sido alvos interessantes para o desenvolvimento de novos candidatos a agentes antivirais.⁶⁰

Na Figura 8 encontram-se ilustrados vários derivados de sulfonamidas **70a-d** e **71a-d**, os quais foram planejados

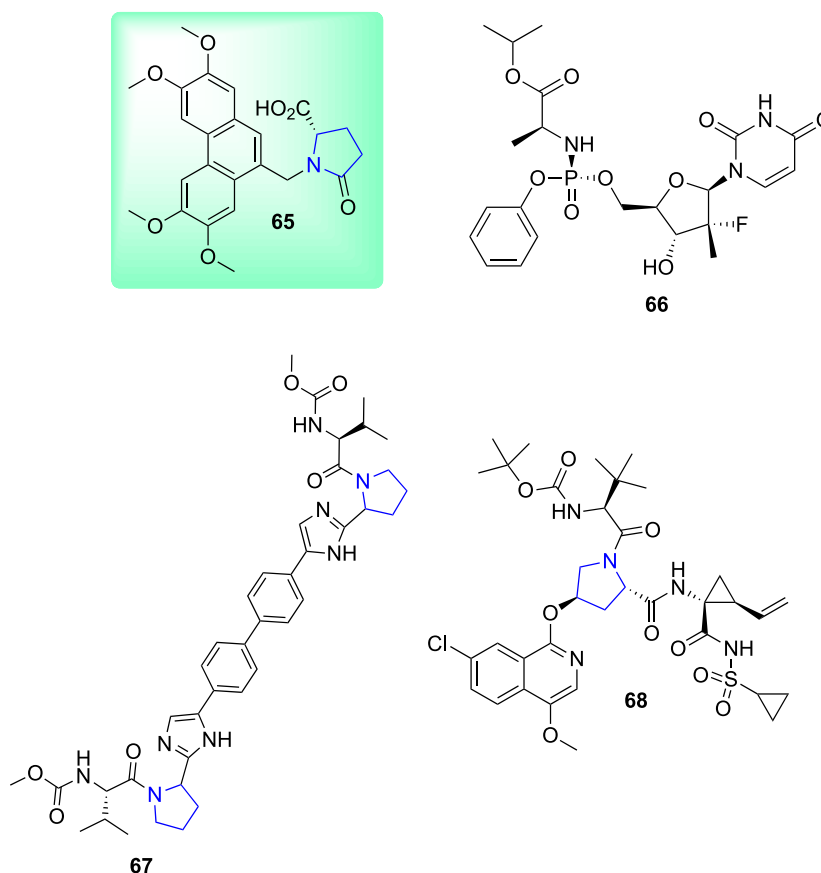


Figura 7. Estruturas químicas das substâncias 65-68 com atividade antiviral

a partir de modificações na estrutura de **69**, um derivado benzotiazólico inibidor de protease de Serina NS2B-NS3 dos vírus da dengue (DENV2) e Zika (ZIKV). O composto **69** foi capaz de inibir a replicação viral sem exibir efeitos tóxicos.^{36,61} Neste estudo observou-se que os derivados **70a-d** e **71a-d** apresentaram atividade frente à protease do vírus da dengue inferior ao derivado benzotiazólico **67**. Em contrapartida, os compostos **70b-d** e **71b-d** foram mais potentes do que o composto **69** frente à protease de Serina NS2B-NS3 do vírus da Zika (Figura 8).³⁶

A rota sintética para obtenção dos derivados **70a-d** e

71a-d está descrita no Esquema 9. Na reação de amidação do 2-amino-tiazol (**72**) com (*R*) ou (*S*)-prolina *N*-protegida por grupo BOC, o reagente ativador do grupo carboxila 2-(*1H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio tetrafluoroborato (TBTU) foi utilizado de forma conjunta com hidroxibenzotriazol (HOBt) e *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA). Após remoção do grupo protetor de **73** com tribrometo de boro em CH_2Cl_2 , o produto **74** foi reagido com cloretos de benzossulfonilas, dando origem a uma série congênere de derivados da prolina **70a-d** e **71a-d**.³⁶

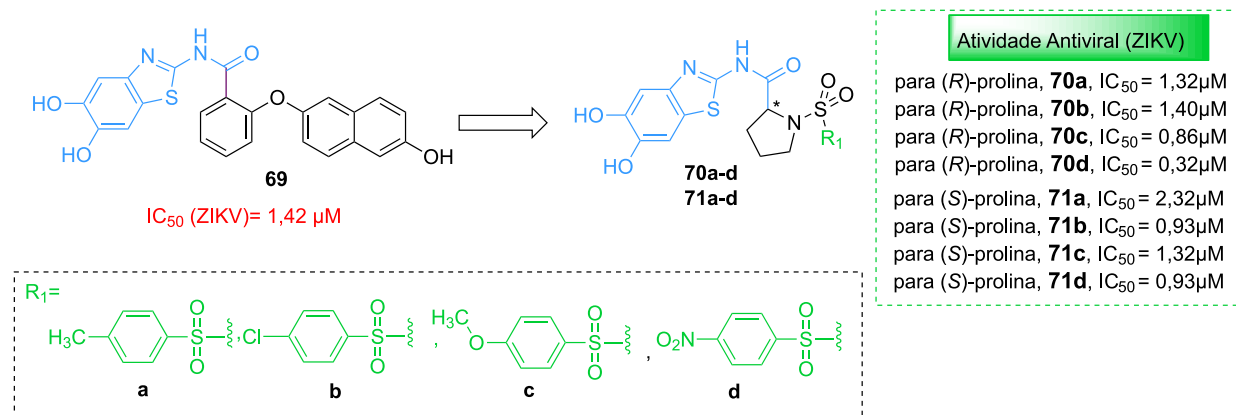
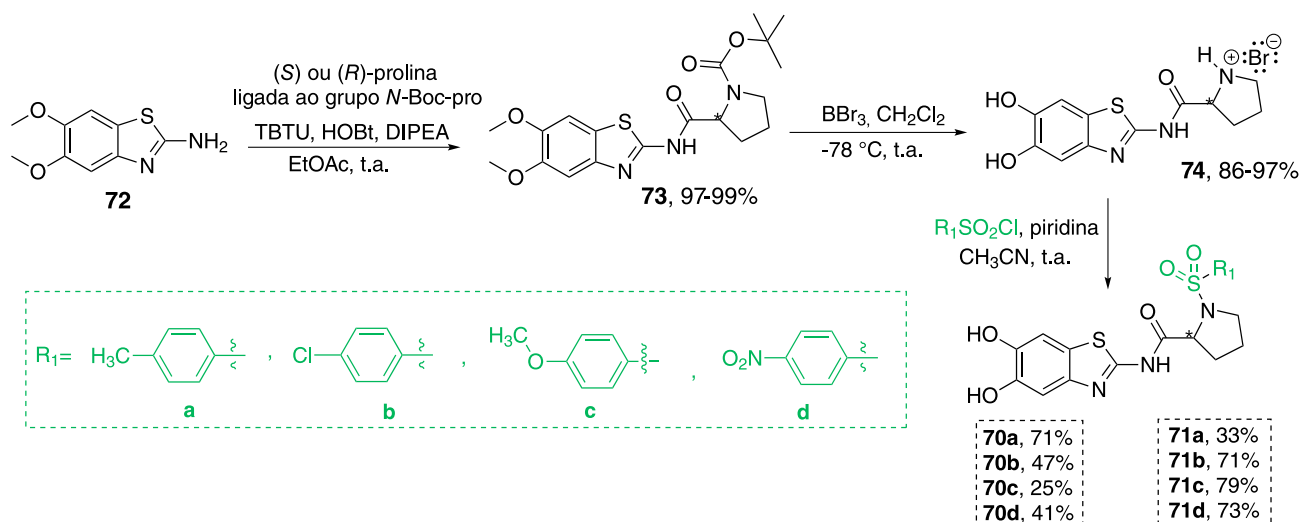


Figura 8. Exemplos de compostos com atividade antiviral

Esquema 9. Síntese de uma série de derivados da prolina **70a-d** e **71a-d**

3. Importância da Quiralidade na Indústria Farmacêutica e Aplicação da L-Prolina em Reações Assimétricas

Enantiômeros possuem propriedades físicas idênticas, exceto pela interação com o plano de luz polarizada, e quimicamente possuem comportamentos diferentes em ambientes assimétricos.⁶²⁻⁶⁴ Os enantiômeros em sistemas biológicos podem apresentar ações diferenciadas como, por exemplo, diferentes sabores, odores, toxicidades e ações biológicas.⁶⁵ Esta diferenciação baseia-se nas diferentes propriedades físico-químicas dos complexos diastereoisômeros resultantes a partir da interação entre um dos enantiômeros e os receptores endógenos de fármacos, como proteínas de membranas e enzimas, as quais são macromoléculas quirais.⁶⁶

Podemos citar como exemplo o fármaco (*S*)-cetamina (**75a**), 2-(*o*-clorofenil)-2-(metilamino)-ciclohexanona (Figura 9), o qual exibe propriedade analgésica, enquanto que o seu enantiômero (*R*)-cetamina **75b** exerce efeito alucinógeno.⁶⁷

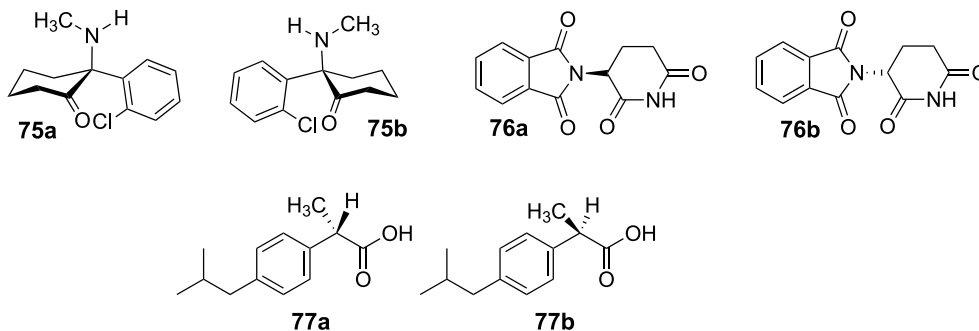
Outro exemplo está representado pelo fármaco talidomida (**76**, Figura 9), sendo administrado como mistura racêmica na década de 60 por gestantes para combater

náuseas. Entretanto, a falta de conhecimento naquela época de que o enantiômero (*S*) **76a** apresenta atividade teratogênica causou a má formação de milhares de fetos, comprometendo o desenvolvimento de braços e/ou pernas. O isômero (*R*) **76b** é o responsável pela atividade desejada.⁶⁸

O ibuprofeno **77** é um anti-inflamatório não esteroideal que apresenta propriedades anti-inflamatória, analgésica e antipirética. O enantiômero (*S*)-ibuprofeno **77a** apresenta atividade biológica, enquanto o (*R*)-ibuprofeno **77b** é inativo. Esse fármaco é comercializado como mistura racêmica, uma vez que no organismo humano a enzima isomerase 2-arilpropionil-CoA epimerase é capaz de converter o isômero *R*-(-)-ibuprofeno em enantiômero *S*-(+)-ibuprofeno.⁶⁹

Em 1986, a FDA (*Food and Drug Administration*), Agência Federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, determinou como critério para a liberação de quaisquer fármacos o conhecimento do comportamento biológico dos estereoisômeros de forma isolada.⁷⁰ Atividade biológica de um enantiômero não pode ser comprometida pela presença do outro, no sentido de minimizar, inibir ou causar um efeito totalmente diferenciado do desejado.⁷¹

O desenvolvimento de metodologias sintéticas assimétricas com vistas à obtenção de substâncias enantiomericamente puras tem tornado um desafio

Figura 9. Exemplos de fármacos **75-77** e seus efeitos biológicos diferenciados

constante entre os pesquisadores. Atualmente, os compostos enantiomericamente puros podem ser obtidos através de três formas: por resolução de racematos,⁷² por síntese de *chiral pool* ou por síntese assimétrica.^{73,74} Em especial, nas reações assimétricas são utilizados auxiliares quirais, reagentes quirais e catálise assimétrica.⁷⁵⁻⁷⁷ Estas abordagens utilizam substâncias quirais, as quais são produtos naturais ou seus derivados sintéticos.

Dentre as diferentes estratégias de química assimétrica supracitadas é de interesse deste trabalho mostrar alguns exemplos da aplicação da L-prolina, como uma das fontes de origem natural em catálise assimétrica.

Cabe destacar que a catálise assimétrica utiliza uma pequena quantidade de um catalisador enantiomericamente puro, seja ele enzimático ou não enzimático, de forma a produzir grandes quantidades de um composto opticamente ativo, empregando-se matérias-primas quirais ou aquirais, permitindo assim vantagens econômicas ao processo juntamente com economia atômica.⁷⁸

Um fato importante ocorrido em 2001 foi a concessão do Prêmio Nobel de Química a três dos maiores químicos, K. Barry Sharpless, William Knowles e Ryoji Noyori, pelas suas notáveis contribuições do uso de catalisadores quirais homogêneos em reações de oxidação e hidrogenação assimétrica catalítica.⁷⁹ Os organocatalisadores atuam induzindo de forma eficiente e enantiosseletiva a formação de novos centros assimétricos provenientes de novas ligações entre os substratos do meio reacional.⁸⁰ Alguns exemplos serão apresentados brevemente a seguir.

3.1. Exemplos de reações assimétricas empregando-se a L-prolina como organocatalisador

Substâncias orgânicas catalisam reações químicas através de cinco principais métodos de ativação: catálise via imínio, catálise via enamina, catálise via SOMO, catálise via contra-íon e catálise via ligação de hidrogênio.⁸⁰ Os dois primeiros métodos de ativação empregam aminas quirais, como a L-prolina e seus análogos relacionados. A L-prolina

diferencia-se dos demais aminos catalisadores, devido sua abundância e baixo valor comercial.⁸¹

Exemplos de reações aminocatalisadas (Figura 10) são: adições aldólicas,⁸² Mannich,⁸³ Michael,⁸⁴ Diel-Alder,⁸⁵ Baylis-Hillman⁸⁶ e Hajos-Parrish.⁸⁷

3.2. Reação Aldólica

A reação de adição aldólica assimétrica é uma das metodologias utilizadas para formação de novas ligações carbono-carbono e para o controle da configuração absoluta dos novos centros estereogênicos obtidos. Essa reação consiste na adição nucleofílica de um enol ou enolato à carbonila de aldeídos ou cetonas formando produtos β-hidroxicarbonílicos. Esse método pode fornecer excelentes níveis de estereosseletividade com a utilização de matérias-primas como aldeídos quirais ou enolatos contendo auxiliares quirais ligados covalentemente.^{87,88}

No exemplo mostrado a seguir, a reação de condensação aldólica entre a propanona **78** e o *p*-nitrobenzaldeído **79** foi investigada empregando-se diferentes aminoácidos naturais como catalisadores quirais (Tabela 1). Dentre os organocatalisadores, destacaram-se a L-prolina e seu análogo relacionado, L-hidroxi-prolina, fornecendo o composto β-hidroxi-carbonilado **80** com bons rendimentos e excessos enantioméricos (e.e.).⁸⁹

O mecanismo geral que explica o emprego do aminocatalisador em reação de adição aldólica culminando com a formação de um novo centro assimétrico está demonstrado no Esquema 10. Inicialmente, a função ácida do aminocatalisador **1** atua aumentando o caráter eletrofílico do carbono do grupo C=O da substância **78**, mediante formação de ligação de hidrogênio. A reação de adição nucleofílica de **1** ao composto carbonilado **78** fornece o intermediário tetraédrico **81**, que posteriormente submete-se ao prototropismo, gerando a carbinolamina **82**. Essa última, por sua vez, sofre eliminação de água, originando **83** que sofre tautomerismo convertendo-se em derivado de enamina **84**.^{80,87,89-92}

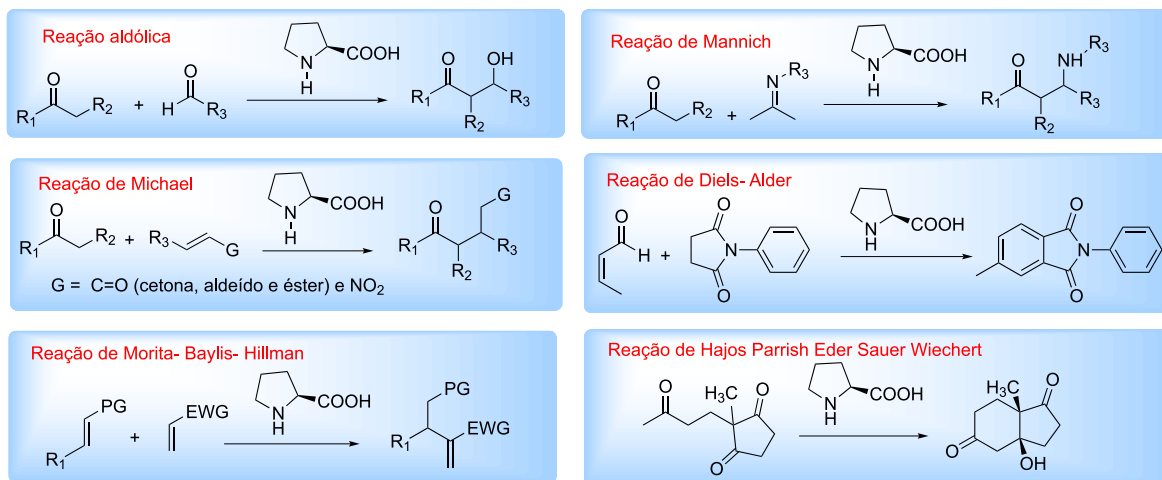


Figura 10. Exemplos de reações assimétricas catalisadas pela L-prolina **1**

Tabela 1. Exemplos de reação aldólica organocatalisada

Entrada	Catalisador	Rendimento (%)	e.e. (%)
1	L-histidina	<10	n.d
2	L-valina	<10	n.d
3	L-fenilalanina	<10	n.d
4	L-prolina	68	76
5	L-hidroxiprolina	85	78

e.e. = excesso enantiomérico; n.d. = nada

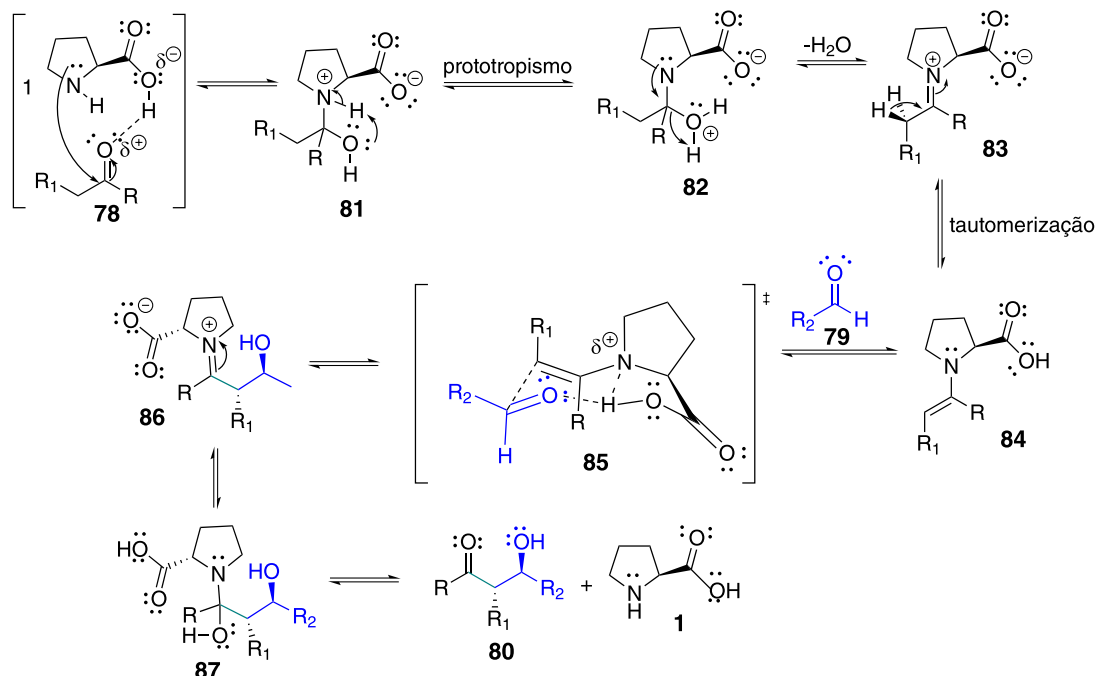
A seletividade facial do processo é controlada pelo posicionamento do substrato aceptor (aldeído) com o substituinte em posição pseudoequatorial em relação a enaminona (*E*), de modo a minimizar a repulsão de Van der Waals entre os grupamentos no estado de transição. Esta aproximação resulta no ataque nucleofílico da enaminona **84** à carbonila de aldeído **79** preferencialmente pela face Re do composto carbonilado, resultando estado de transição do tipo Zimmerman-Traxler **85** e consequentemente, na formação do produto de adição aldólica 1,2-*anti* majoritariamente **86**. Além disso, essa etapa acontece de maneira simultânea com a transferência do hidrogênio da função ácida de **83**. Por fim, a etapa de hidrólise de **86** fornece o produto de condensação aldólica **80** com elevada estereosseletividade, além da regeneração do catalisador, o qual retorna ao ciclo catalítico.^{87,92}

Os organocatalisadores derivados da L-prolina **88-92** (Figura 11) têm sido empregados em reações aldólicas.^{93,94}

3.3. Reação de Mannich

A reação de Mannich é uma metodologia clássica para a preparação de β-aminocetonas, comumente conhecidos como bases de Mannich **97**. Essa reação consiste na condensação de um aldeído não enolizável **93**, amônia, aminas primárias ou secundárias **94** e um aldeído ou cetona enolizável **96** (Esquema 11). Essa reação envolve o intermediário imínio **95**, gerado *in situ* por reação de **90** com o composto aminado sob catálise ácida. A espécie catiônica, por sua vez, reage com o composto enolizável levando à formação da base de Mannich **97**.⁹⁵

O Esquema a seguir mostra o primeiro exemplo da versão organocatalítica da reação de Mannich multicomponente em meio orgânico, utilizando a L-prolina **1** como catalisador, na preparação de β-aminocetona **99** com rendimento de 50% e com excelente excesso enantiomérico de 94% (Esquema 12).^{96,97}

**Esquema 10.** Sequências reacionais da adição aldólica entre a propanona **78** e diferentes aldeídos organocatalisada.

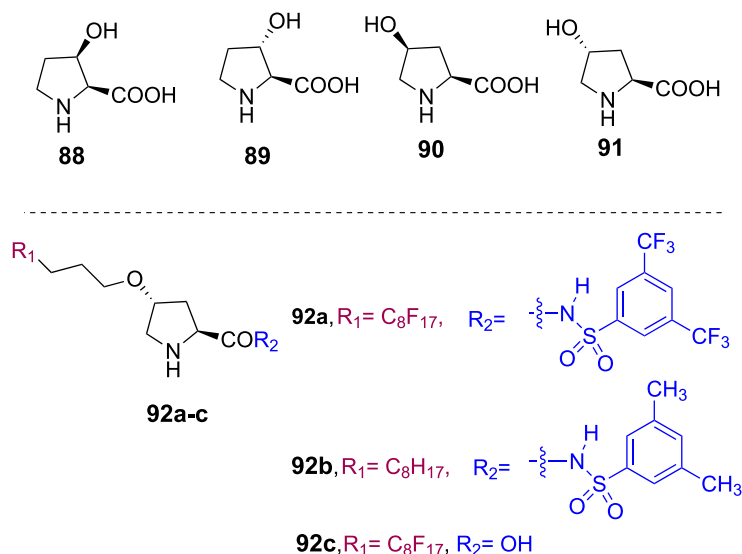
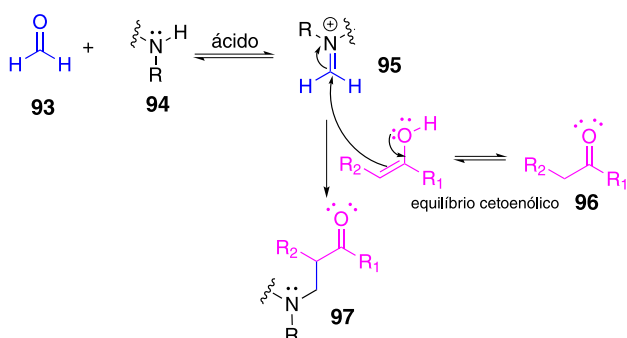


Figura 11. Exemplos de alguns derivados da L-prolina **88-92** utilizados como organocatalisadores



Esquema 11. Metodologia clássica da reação multicomponente de Mannich

Na proposta mecanística (Esquema 13), a cetona **78** (ou um aldeído) contendo um próton ácido no C α reage com amino organocatalisador **1** transformando-se em enamina quiral **100**, a qual adiciona-se, de maneira estereosseletiva, à imina **101** previamente formada no meio reacional por reação entre um aldeído não enolizável (**79**) e uma amina primária (**98**). No estado de transição de Mannich **102**, a imina **101** aproxima-se da enamina **100** (*E*) pela face Si. Ainda, o grupo Ar ligado ao nitrogênio da imina encontra-se posicionado distante do anel pirrolidínico, de modo a minimizar os efeitos estéricos e facilitar a ligação de hidrogênio entre o grupamento ácido do organocatalisador

e o átomo de nitrogênio da imina. Como resultado, o grupamento R da imina adota uma posição pseudoaxial, a qual é contrária ao estado de transição da reação aldólica assimétrica.^{87,92}

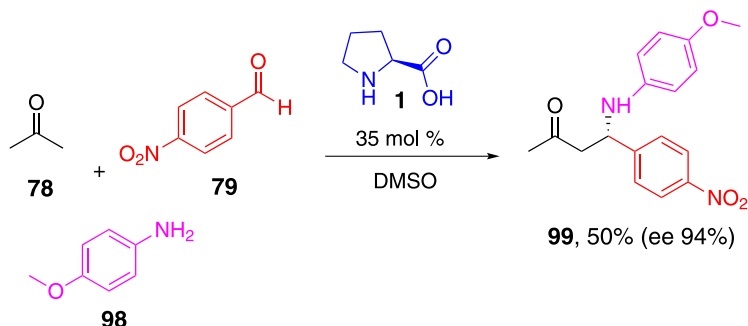
Recentemente, Hayashi e colaboradores descreveram a reação multicomponente envolvendo triisopropilsilpropinal (**103**), *p*-anisidina (**98**) e propanal (**104**) catalisada pelos sais prolínatos de potássio e magnésio.⁸³ Através deste estudo foi observado que os sais da prolina produziram a substância **105** com bons rendimentos e excelente pureza enantiomérica (Tabela 2).

3.4. Reação de Michael

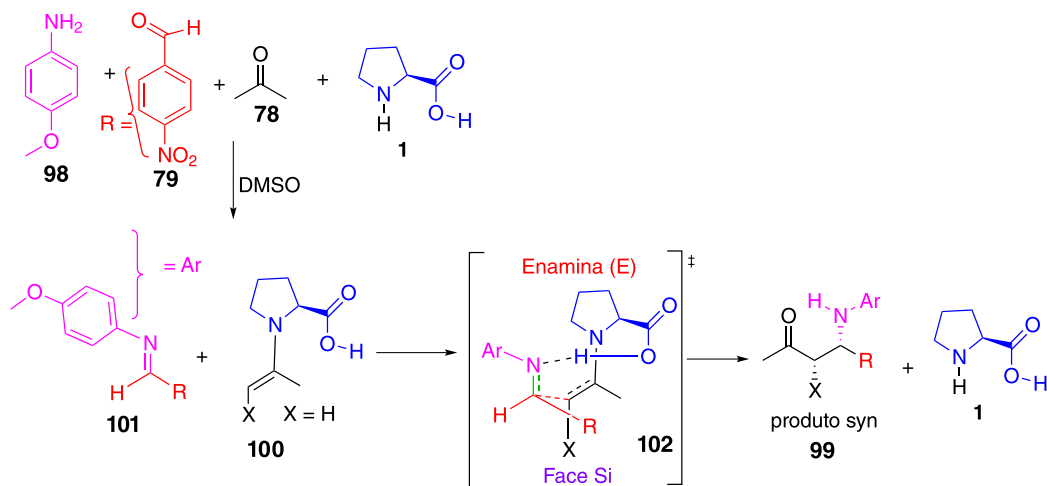
A reação de Michael é caracterizada pela adição de um nucleófilo (**106**, doador de Michael) a um eletrófilo (**107**, acceptor de Michael), originando o composto nitrado ou carbonilado (ex.: aldeído, cetona e éster) α,β -insaturado (**108**) (Esquema 14).⁹⁸

Exemplos de diferentes classes de organocatalisadores **1,109-112** (Figura 12) que podem ser utilizados na reação de Michael assimétrica estão ilustrados a seguir.⁸¹

A reação de Michael entre diversas cetonas **113** e nitro compostos **114** α,β -insaturados catalisada pela L-prolina (**1**) levou à obtenção de nitro compostos **115-118** com

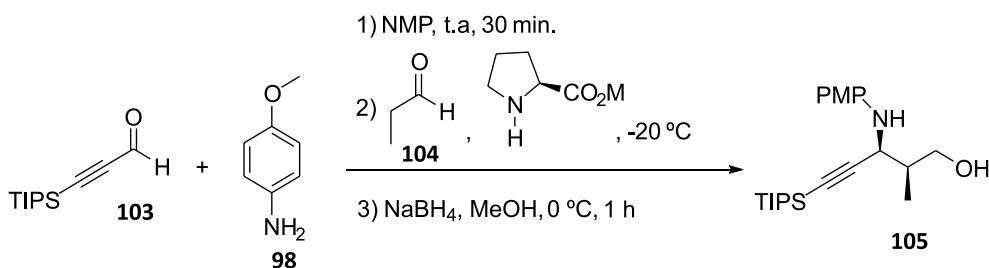


Esquema 12. Exemplo da primeira reação multicomponente catalisada pela L-prolina

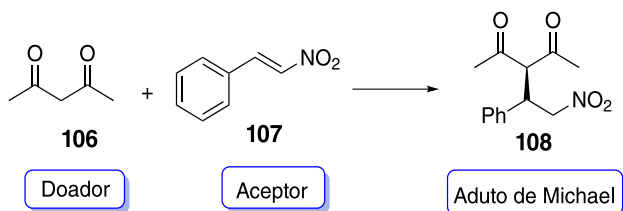


Esquema 13. Estereosseletividade para reação multicomponente de Mannich catalisada pela L-prolina

Tabela 2. Uso de catalisadores de sais de prolinato em uma reação multicomponente



Entrada	Tempo (h)	syn: anti	Rendimento (%)	e.e. (%)
1	20	5:1	74	96:4
2	5	6:1	73	>99:1
3	5	7:1	78	>99:1
4	5	9:1	84	>99:1
5	5	9:1	71	>99:1
6	5	9:1	74	>99:1
7	18	12:1	80	95:5



Esquema 14. Reação de adição de Michael

altos rendimentos e baixos excessos enantioméricos (Esquema 15).⁹⁹

Um outro exemplo de reação *one-pot* de adição de Michael organocatalisada e multicomponente encontra-se ilustrado no Esquema 16.⁸⁴ Neste estudo, foi investigado o uso de catalisadores metálicos e da L-prolina na obtenção de derivados indólicos dos tipos **122** e **123**, a partir da reação multicomponente envolvendo indol (**119**), benzaldeído (**120**) e *N*-metilanilina (**121**). Ao contrário dos catalisadores metálicos, o emprego da L-prolina em meio aquoso permitiu

que o composto **122** fosse obtido com excelente rendimento (Tabela 3).⁸⁴

As sequências reacionais para formação de **122** estão demonstradas no Esquema 16. Inicialmente, o benzaldeído é convertido em composto imínico **124** por reação com aminocatalisador **1**. Em seguida observa-se a reação de Friedel-Crafts com ataque do indol **119** ao carbono eletrofílico de **124**, levando à formação de **125**, que posteriormente fornece o composto aceptor tipo aza-Michael **126**, a partir da eliminação do organocatalisador. Este último sofre o ataque da amina **121**, formando o derivado **127** transforma-se em **122** a partir da regeneração de cargas.⁸⁴

3.5. Reação de Diels-Alder

A reação de Diels-Alder é caracterizada como uma reação pericíclica de cicloadição [4+2] entre um dieno conjugado com quatro elétrons π **128** e um dienófilo com dois elétrons π **129**, formando anel de seis membros **130** (Figura 13).¹⁰⁰ Nas

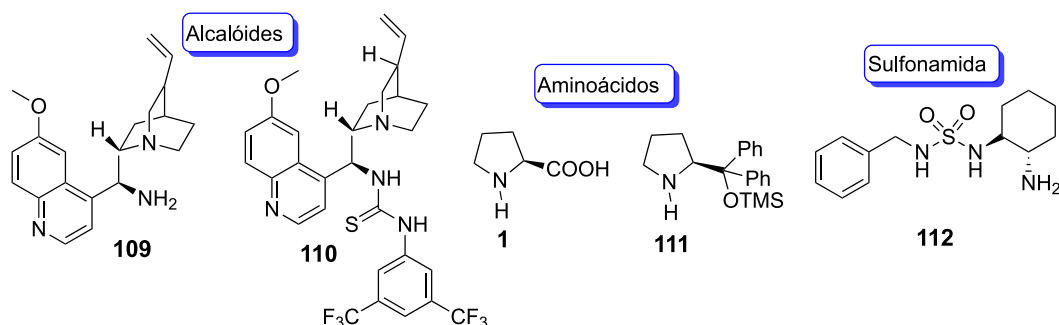
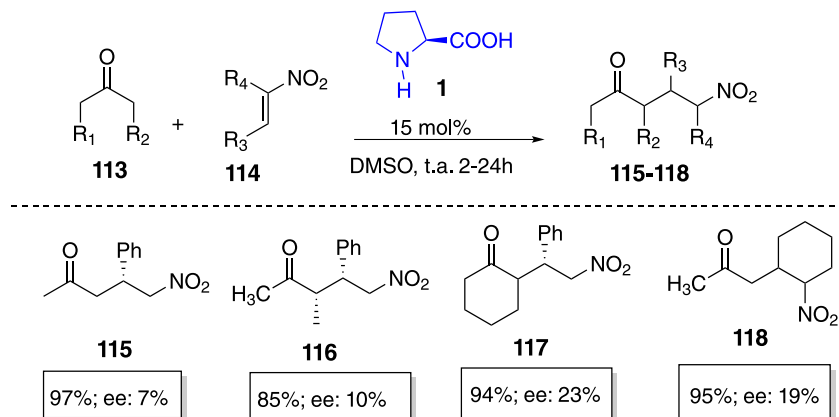
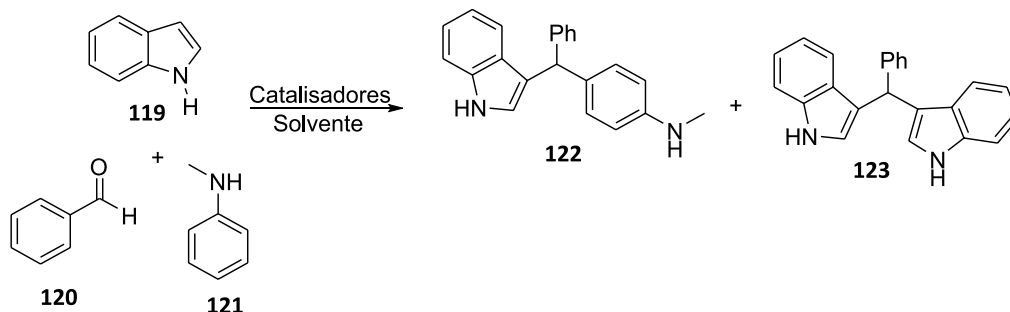


Figura 12. Exemplos de alguns organocatalisadores utilizados na reação de Michael



Esquema 15. Exemplo da reação de Michael entre cetonas e nitro olefinas

Tabela 3. Reação tricompente de Michael catalisada por catalisadores metálicos e L-prolina



Entrada	Catalisadores (mol%)	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%) 122/ 123
1	FeCl ₃ . 6H ₂ O (10)	CH ₃ CN	12	56/20
2	InCl ₃ (10)	CH ₃ CN	6	40/16
3	CuBr (10)	CH ₃ CN	6	52/18
4	(CF ₃ SO ₃) ₃ Yb (10)	CH ₃ CN	6	43/24
5	LiCl (10)	CH ₃ CN	6	30/18
6	L-prolina (20)	H ₂ O	5	92/traços
7	L-prolina (30)	H ₂ O	5	90/n.d.
8	L-prolina (20)	EtOH	5	65/n.d.

n.d. = não determinado.

reações de Diels-Alder diversas moléculas orgânicas podem ser empregadas como catalisadores, incluindo aminas quirais, imidazolidinonas, L-prolina, hidrazinas cíclicas, sulfonil hidrazinas, binaftil diaminas, alcaloides Chincona, carbenos heterocíclicos, e guanidinas.¹⁰¹

A reação de cicloadição [4+2] entre 3-metil-butenal **131** e *N*-fenilmaleimida **132** utilizando distintos catalisadores (Tabela 4) foi mais eficiente quando efetuada na presença da L-prolina e do ácido benzoico, como composto aditivo. Essa condição reacional permitiu que o cicloaduto de Diels-Alder

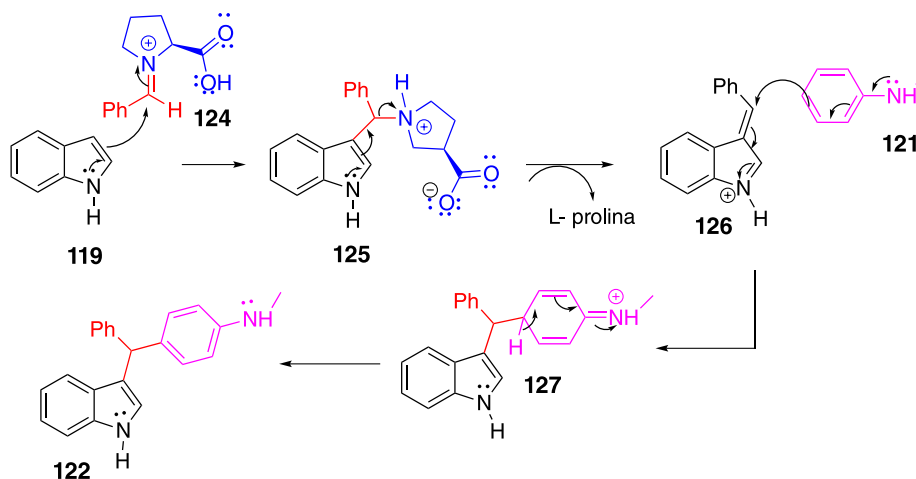
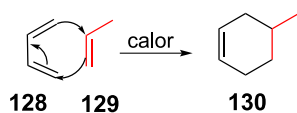
Esquema 16. Sequência de reação para formação do derivado indólico **122**

Figura 13. Exemplo da reação de Diels-Alder

133 fosse obtido com bom rendimento, conforme Tabela 4.⁸⁵

A sequência da reação de cicloadição [4+2] para o derivado de ftalamida **133** está descrita no Esquema 17. Inicialmente, o aldeído α,β -insaturado **134** reage com L-prolina dando origem ao derivado imínico **135**, que posteriormente submete-se a reação de isomerização dando origem ao composto **136**. A reação de cicloadição [4+2] de **136** com *N*-fenilmaleimida **132** fornece a substância **137** que, em seguida, sofre eliminação do aminocatalisador levando à formação de **138**. Por fim, a ftalamida **133** é preparada a partir da aromatização oxidativa de **138**.⁸⁵

3.6. Reação de Morita-Baylis-Hillman

A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) é caracterizada pela condensação entre um composto carbonilado **139** ou imínico e uma olefina **140** contendo grupos retiradores de elétrons (GRE) ativada por um

catalisador, levando a formação de um composto β -hidroxicarbonilado **141** denominada de aduto de Baylis-Hillman (Esquema 18).⁸⁷

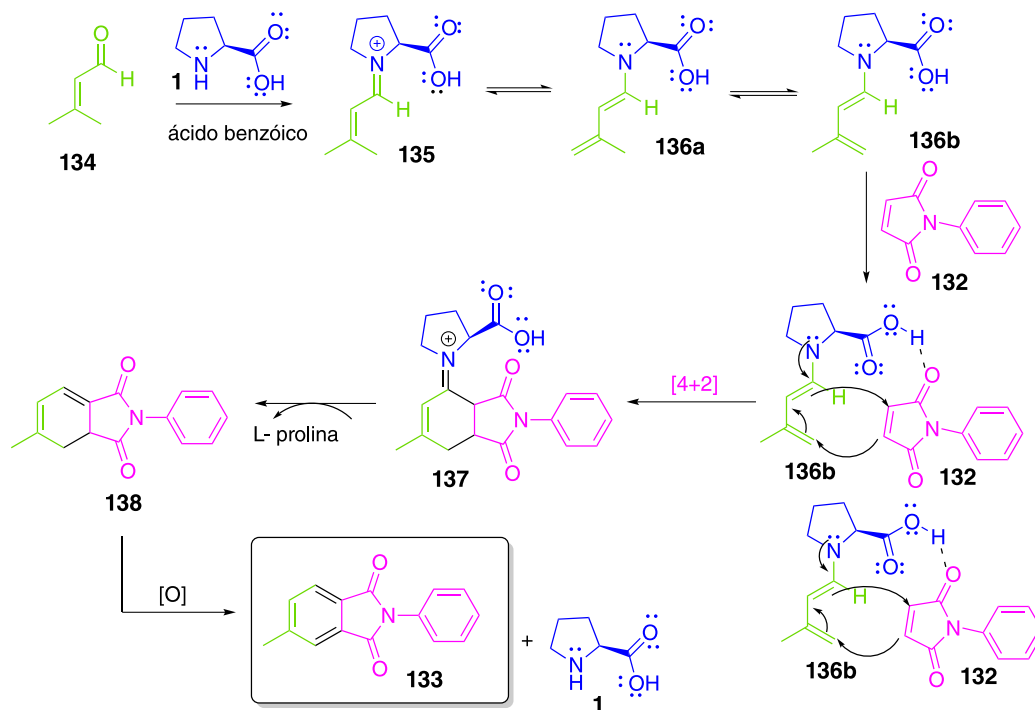
Alguns exemplos relatados na literatura de catalisadores mais utilizados na reação de Morita-Baylis-Hillman, incluem: aminas bicíclicas **142-144** e aminas terciárias **145-146**, guanidinas e amidas **137-139**, fosfinas **150-151**, entre outros (Figura 14).¹⁰²

Tang e colaboradores empregaram em seus estudos quantidades catalíticas de uma amina quirál (L-prolina) e imidazol para induzir a enantiosseletividade na reação de Morita-Baylis-Hillman entre arilaldeídos **152** e um alqueno ativado, a metil vinil cetona **153**.¹⁰³ Esta metodologia permitiu a formação de adutos de MBH **154a-c** com rendimentos moderados e bons excessos enantioméricos (até 82% e.e.) (Esquema 19).

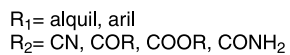
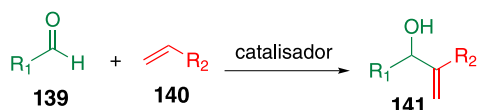
As sequências para reação assimétrica de MBH catalisada pela L-prolina (Esquema 20) baseiam-se no ataque nucleofílico do aminocatalisador **1** a C=O da metil vinil cetona **153** e a subsequente desidratação do intermediário carbinolamina conduzindo à formação de uma espécie de imínio α,β -insaturado **156**. Através da adição de Michael, este último, por sua vez, sofre o ataque nucleofílico do (1*R*,2*R*)-2-dimetilamino-1-(4-nitrofenil)-

Tabela 4. Reação de Diels-Alder empregando distintos catalisadores

Entrada	Catalisador (%)	Aditivo	Solvente	Condições	Rendimento (%)
1	dietilamina (20)	-	tolueno	80 °C, 15h	18
2	piperidina (20)	-	tolueno	80 °C, 15h	30
3	L-prolina (20)	-	tolueno	80 °C, 15h	68
4	L-prolina (30)	-	dioxano	80 °C, 15h	44
5	L-prolina (20)	Ácido benzoico	tolueno	80 °C, 10h	82



Esquema 17. Sequência da reação de cicloadição [4+2]



Esquema 18. Exemplo de reação de Morita-Baylis-Hillman

1,3-propanodiol **154**, transformando-se em espécie par iônica da enamina **157**, que posteriormente age como nucleófilo atacando a face menos impedida estericamente (face *Re*) da carbonila de aldeídos aromáticos **152**, com

subsequente reação de eliminação de **154**, dando origem aos produtos de condensação α,β -insaturados **159** com configuração absoluta (*R*). A reação de hidrólise da função imínica dos compostos **159** leva à formação dos adutos de MBH correspondentes **155** e a regeneração do aminocatalisador **1**.¹⁰³

Cabe destacar que na determinação da configuração absoluta do centro estereogênico recém-formado, a partir do ataque preferencial da enamina **157** à face *Re* da carbonila do aldeído, a estereoquímica da prolina e a interação por ligação de hidrogênio intramolecular entre o grupamento hidroxila na posição benzílica e o ânion carboxilato são responsáveis pela aproximação do composto carbonilado

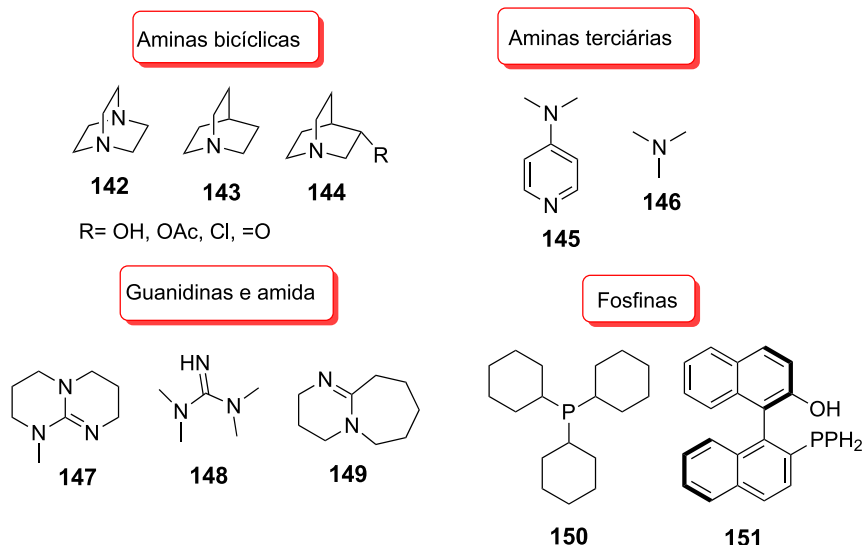
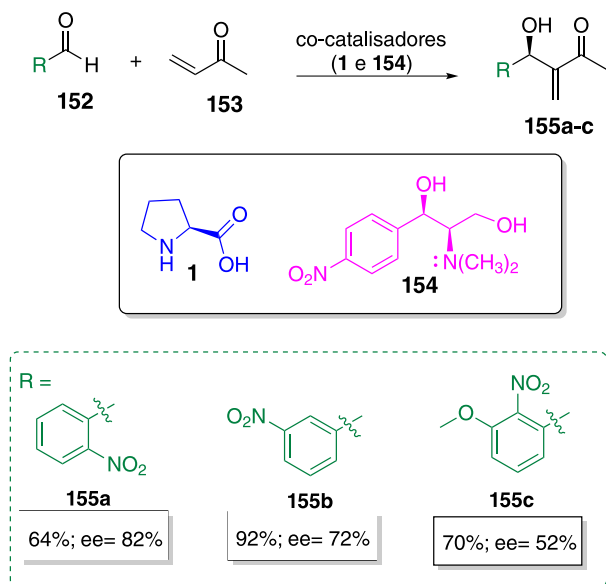


Figura 14. Catalisadores utilizados na reação de Morita-Baylis-Hillman



Esquema 19. Exemplo de reação de Morita-Baylis-Hillman organocatalisada

pela face livre de repulsão estérica entre o grupamento Ar e os grupos metílicos ligados ao nitrogênio quaternário.¹⁰³

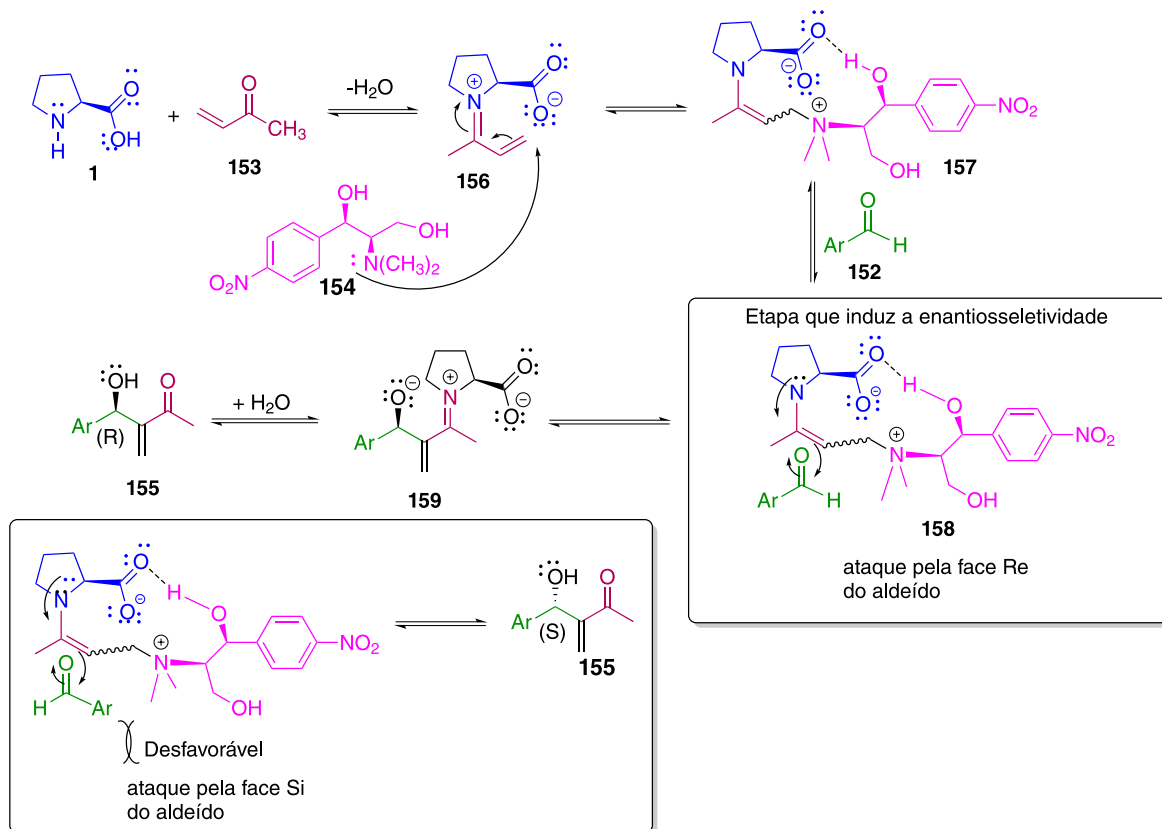
O peptídeo contendo centros nucleofílicos **160** foi explorado como organocatalisador juntamente com a L-prolina **1** na reação da substância **153** com diferentes aldeídos **152** (Esquema 21). Embora, os organocatalisadores não sejam eficientes quando empregados isoladamente, a

utilização de ambos na síntese de Morita-Baylis-Hillman possui efeito sinérgico, fornecendo produtos de condensação **155d-g** com bons rendimentos e bons excessos enantioméricos (Esquema 21). Com base na estrutura **161**, os autores sugerem um sistema cíclico formado a partir da ligação de hidrogênio intramolecular entre o grupo carboxilato e o hidrogênio ligado a função amida para explicar estereoseletividade da formação da nova ligação C–C.¹⁰⁴

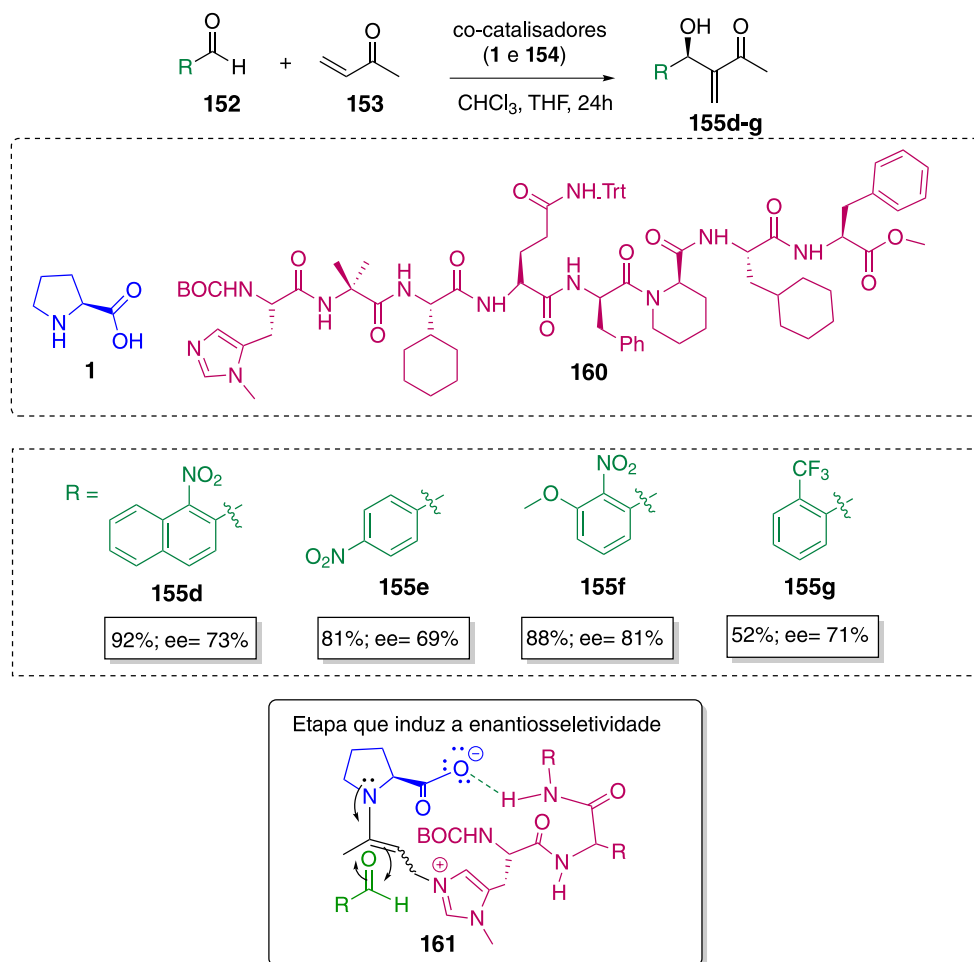
Outros exemplos da reação de Baylis-Hillman envolvendo o uso do organocatalisador L-prolina como indutor de quiralidade encontram-se descritos na literatura.^{86,105}

3.7. Reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert

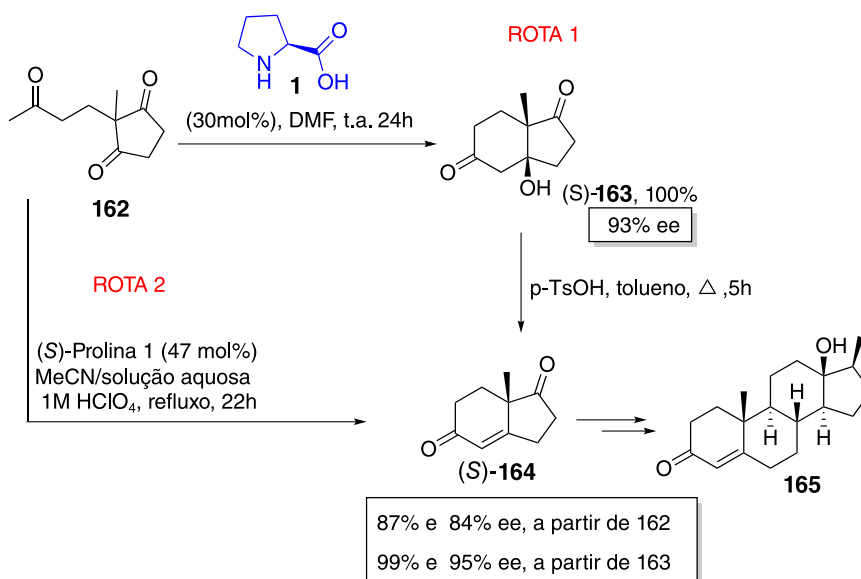
A primeira aplicação da L-prolina como organocatalisador foi realizada na década de 70 com a descoberta da reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Weichert (HPESW), a qual foi nomeada devido aos trabalhos de seus principais pesquisadores. Essa consiste em uma reação de anelação de Robinson assimétrica de uma tricetona **162** na presença do organocatalisador L-prolina (**1**), levando à formação de uma cetona de Wieland-Miescher **164** (Esquema 22), uma substância precursora na síntese de sesquiterpenos, diterpenos, esteroides e análogos relacionados. Este método permitiu que a 19-nortestosterona **165**, um anabolizante esteroide de origem natural com propriedades androgênicas, e seus análogos relacionados fossem preparados com êxito.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸



Esquema 20. Sequências da reação assimétrica de MBH catalisada pela L-prolina



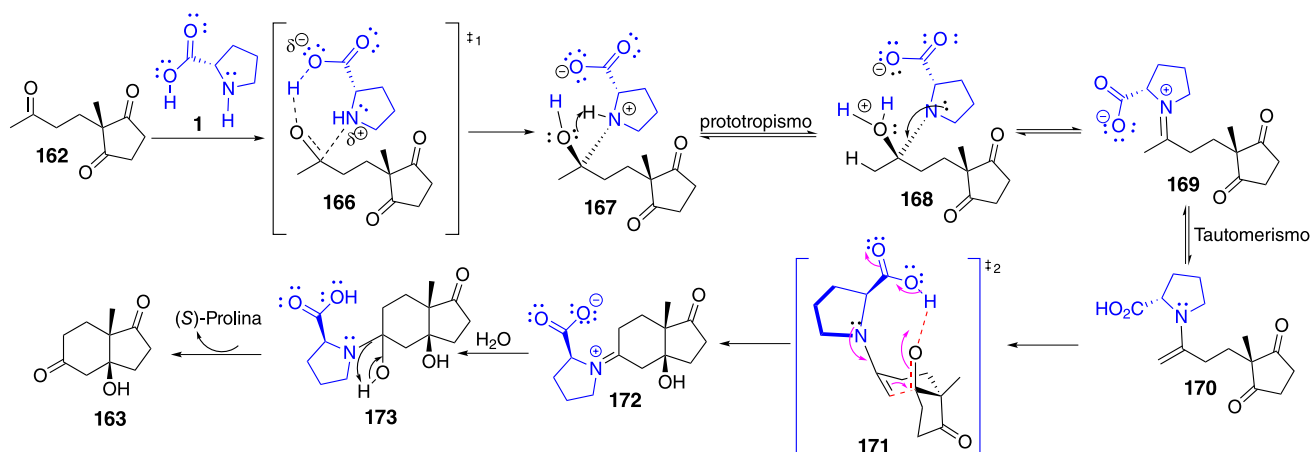
Esquema 21. Exemplo de reação enantioselectiva de MBH co-catalisada por L-prolina e o peptídeo **160**



Esquema 22. Anelacão de Robinson catalisada pela L-prolina

A estereosseletividade desta reação é dependente da influência do solvente, conforme Esquema 22. A condição anidra em dimetilformamida fornece o produto aldol

(*S*)-**163** com 93% e.e., que posteriormente sofre reação de desidratação dando origem a (*S*)-cetona **164** com rendimento químico de 99% e excesso enantiomérico de 95% (**Rota 1**).



Esquema 23. Estereosseletividade para a reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert catalisada pela L-prolina

Em contraste, a substância **162** em acetonitrila e em meio aquoso ácido produz, em uma única etapa, a (*S*)-cetona **164** com 87% de rendimento e excesso enantiomérico de 84% (**Rota 2**).¹⁰⁶

Diferentes propostas de estados de transição foram estabelecidas com vistas à racionalizar a estereosseletividade obtida no processo de ciclização aldólica intramolecular da tricetona **162** catalisada pela L-prolina (**1**), levando à formação do composto **163** (Esquema 23).¹⁰⁷ Dentre elas, destaca-se o modelo de Houk e colaboradores, o qual apresenta evidências de que a etapa lenta da reação ocorre a partir da formação do estado de transição **166**, e conseqüentemente à formação do tautômeros **169** e **170**. A enaminona **170** assume um segundo estado de transição **171** com arranjo espacial cíclico, permitindo aumentar a eletrofilicidade de um dos carbonos carbonílicos, a partir da interação por ligação de hidrogênio intramolecular entre o oxigênio da ligação C=O e grupamento ácido da subunidade do organocatalisador. Este arranjo controla a seletividade da formação da nova ligação C–C, orientando a carbonila para o ataque nucleofílico da ligação C=C em um estado de transição altamente organizado (Esquema 23).¹⁰⁷⁻¹¹⁰

4. Conclusão

Neste trabalho apresentamos a L-prolina como um versátil aminoácido e suas diferenciadas aplicações em diferentes áreas de conhecimento. Ao longo dos anos este aminoácido teve sua estrutura modificada com vistas à formação de substâncias biologicamente ativas, que dentre elas, podemos citar o fármaco verapamil. Ainda, mostramos que esse aminoácido é capaz de mediar inúmeras classes de reações assimétricas, como, por exemplo, aldólicas, Mannich, Michael, Diels-Alder, reações de Morita-Baylis-Hillman e reações de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert, visando à obtenção de compostos enantiomericamente puros. Outras finalidades para L-prolina incluem seu uso como matéria-prima nas áreas de cosmético, nutrição e agrícola.

A versatilidade da L-prolina faz com que cada vez mais

presenciamos o interesse pela busca de novas aplicações associadas a este produto de origem natural.

Agradecimentos

Agradecimentos à Universidade Federal Fluminense, ao CNPq, à CAPES, à FAPERJ, ao Programa de Pós-Graduação em Química da UFF (PPGQ-UFF).

Referências Bibliográficas

- Dutta, S.; Gellman, A. J.; Enantiospecific equilibrium adsorption and chemistry of D-/L-proline mixtures on chiral and achiral Cu surfaces. *Chirality* **2020**, *32*, 200. [Crossref]
- Nascimento-Júnior, N. M.; A relação entre Fragmentos Estruturais Oriundos de Produtos Naturais e Compostos Bioativos. *Revista Virtual de Química* **2015**, *7*, 697. [Crossref]
- Genchi, G.; An overview on D-amino acids. *Amino Acids* **2017**, *49*, 1521. [Crossref] [PubMed]
- Alves, V. M.; Entendendo o metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídeos. Programa de Desenvolvimento Educacional (PDE): Paraná, 2014. [Link]
- Rodríguez-Narvaéz, O. M.; Pérez, L. S.; Yee, N. G.; Peralta-Hernández, J. M.; Bandala, E. R.; Comparison between Fenton and Fenton-like reactions for L-proline degradation. *International Journal of Environmental Science and Technology* **2019**, *16*, 1515. [Crossref]
- Fang, W.-Y.; Dahiya, R.; Qin, H.-L.; Mourya, R.; Maharaj, S.; Natural Proline-Rich Cyclopolypeptides from Marine Organisms: Chemistry, Synthetic Methodologies and Biological Status. *Marine Drugs* **2016**, *14*, 194. [Crossref] [PubMed]
- Ulman, K.; Busch, S.; Hassanali, A. A.; Quantum mechanical effects in zwitterionic amino acids: The case of proline, hydroxyproline, and alanine in water. *The Journal of Chemical Physics* **2018**, *148*, 222826. [Crossref]
- Bischoff, R.; Schlüter, H.; Amino acids: Chemistry, functionality and selected non-enzymatic post-translational modifications. *Journal of Proteomics* **2012**, *75*, 2275. [Crossref] [PubMed]

9. Berg, J. M.; Tymoczko, J. L.; Strayer, L. *Bioquímica*, 5a. ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2004.
10. Scholz, F.; Kahlert, H.; Acid-base equilibria of amino acids: microscopic and macroscopic acidity constants. *ChemTexts* **2018**, *4*, 6. [[Crossref](#)]
11. Thee, H.; Nicholas, N.; Smith, K. H.; Da Silva, G.; Kentish, S. E.; Stevens, G. W.; A kinetic study of CO₂ capture with potassium carbonate solutions promoted with various amino acids: Glycine, sarcosine and proline. *International Journal of Greenhouse Gas Control* **2014**, *20*, 212. [[Crossref](#)]
12. Ayon, N. J.; Features, roles and chiral analyses of proteinogenic amino acids. *AIMS Molecular Science* **2020**, *7*, 229. [[Crossref](#)]
13. Aliashkevich, A.; Alvarez, L.; Cava, F.; New Insights into The Mechanisms and Biological Roles of D-Amino Acids in Complex Eco-Systems. *Frontiers In Microbiology* **2018**, *9*, 683. [[Crossref](#)]
14. Hou, Y.; Wu, Z.; Dai, Z.; Wang, G.; Wu, G.; Protein hydrolysates in animal nutrition: Industrial production, bioactive peptides, and functional significance. *Journal of Animal Science and Biotechnology* **2017**, *8*, 24. [[Crossref](#)]
15. Grishin, D. V.; Zhdanov, D. D.; Pokrovskaya, M. V.; Sokolov, N. N.; D-amino acids in nature, agriculture and biomedicine. *All Life* **2020**, *13*, 11. [[Crossref](#)]
16. Tonhati, R.; Mello, S. C.; Momesso, P.; Pedroso, R. M.; L-proline alleviates heat stress of tomato plants grown under protected environment. *Scientia Horticulturae* **2020**, *268*, 109370. [[Crossref](#)]
17. Meena, M.; Divyanshu, K.; Kumar, S.; Swapnil, P.; Zehra, A.; Shukla, V.; Yadav, M.; Upadhyay, R. S.; Regulation of L-proline biosynthesis, signal transduction, transport, accumulation and its vital role in plants during variable environmental conditions. *Heliyon* **2019**, *5*, e02952. [[Crossref](#)]
18. La, V. H.; Lee, B.-R.; Islam, M. T.; Mamun, M. A.; Park, S.-H.; Bae, D.-W.; Kim, T.-H.; Characterization of Glutamate-Mediated Hormonal Regulatory Pathway of the Drought Responses in Relation to Proline Metabolism in *Brassica napus L.* *Plants* **2020**, *9*, 512. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. D'Aniello, C.; Fico, A.; Casalino, L.; Guardiola, O.; Di Napoli, G.; Cermola, F.; De Cesare, D.; Taté, R.; Cobellis, G.; Patriarca, E. J.; Minchiotti, G.; A novel autoregulatory loop between the Gcn2-Atf4 pathway and L-proline metabolism controls stem cell identity. *Cell Death & Differentiation* **2015**, *22*, 1234. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Liang, X.; Zhang, L.; Natarajan, S. K.; Becker, D. F.; Proline Mechanisms of Stress Survival. *Antioxidants & Redox Signaling* **2013**, *19*, 998. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Peña-García, Y.; Shinde, S.; Natarajan, P.; Lopez-Ortiz, C.; Balagurusamy, N.; Chavez, A. C. D.; Saminathan, T.; Nimmakayala, P.; Reddy, U. K.; Arsenic Stress-Related F-Box (ASRF) gene regulates arsenic stress tolerance in *Arabidopsis thaliana*. *Journal of Hazardous Materials* **2021**, *407*, 124831. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Vasta, J. D.; Raines, R. T.; Collagen Prolyl 4-Hydroxylase as a Therapeutic Target. *Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *61*, 10403. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Tallamini, I.; Marques, L. P. S.; Processo de cicatrização e efeito da laserterapia de baixa potência: revisão integrativa. *Revista Ciência & Humanização do Hospital de Clínicas de Passo Fundo* **2020**, *1*, 123. [[Link](#)]
24. Cardoso Filho, O.; Cruz, I. B.; Santos, A. R.; Quintão, V. C.; Durães, L. R. R.; Ribeiro, R. D.; Costa, F. M.; Cruz, L. B.; Moura, P. H. T.; de Freitas, D. F.; Arrudas, S. R.; da Cruz, A. C. P. S.; Mendes, P. H. C.; Souza, L. R.; Vitaminas hidrossolúveis (B6, B12 e C): uma revisão bibliográfica. *Revista Eletrônica Acervo Saúde* **2019**, *11*, e285. [[Crossref](#)]
25. Brunton, J. A.; Baldwin, M. P.; Hanna, R. A.; Bertolo, R. F.; Proline supplementation to parenteral nutrition results in greater rates of protein synthesis in the muscle, skin, and small intestine in neonatal yucatan miniature piglets. *The Journal of Nutrition* **2012**, *142*, 1004. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Banipal, T. S.; Kaur, N.; Kaur, J.; Komal; Banipal, P. K.; Modulation of physicochemical and spectroscopic properties of L-serine and L-proline by propionate based food preservatives. *Food Chemistry* **2016**, *209*, 220. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Mahboob, W.; Khan, A.; Shirazi, M. U.; Induction of salt tolerance in wheat (*Triticum Aestivum L.*) Seedlings through exogenous applications of proline. *Pakistan Journal of Botany* **2016**, *48*, 861. [[Link](#)]
28. Meira, M. R.; Martins, E. R.; Alvarenga, I. C. A.; Prolina livre e flavonoides totais de *Lippia origanoides* submetidos a níveis de saturação por base e estresse hídrico. *Revista Brasileira de Ciências Agrárias* **2019**, *14*, e5652. [[Crossref](#)]
29. Teymoori, F.; Asghari, G.; Farhadnejad, H.; Nazarzadeh, M.; Atifeh, M.; Mirmiran, P.; Azizi, F.; Various proline food sources and blood pressure: substitution analysis. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* **2020**, *71*, 332. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Li, P.; Wu, G.; Roles of dietary glycine, proline, and hydroxyproline in collagen synthesis and animal growth. *Amino Acids* **2018**, *50*, 29. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Song, S.; Yuen, V. F. K.; Di, L.; Sun, Q.; Zhou, K.; Yan, N.; Integrating Biomass into Organonitrogen Chemical Supply Chain: Production of Pyrrole and D-Proline from Furfural. *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59*, 19846. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Colla, G.; Hoagland, L.; Ruzzi, M.; Cardarelli, M.; Bonini, P.; Canaguier, R.; Roupheal, Y.; Biostimulant Action of Protein Hydrolysates: Unraveling their Effects on Plant Physiology and Microbiome. *Frontiers in Plant Science* **2017**, *8*, 2202. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Al-Saad, H. N.; Mahmood, K. A. A. R.; Evaluation of New Thiosemicarbazides Derived from Captopril as Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors with Docking Study, and Predicted-ADMET Analysis. *Research Journal of Pharmacy and Technology* **2020**, *13*, 2733. [[Crossref](#)]
34. Ghosh, K. C.; Duttagupta, I.; Bose, C.; Banerjee, P.; Gayen, A. K.; Sinha, S.; Synthesis and anticancer activities of proline-containing cyclic peptides and their linear analogs and congeners. *Synthetic Communications* **2019**, *49*, 221. [[Crossref](#)]
35. Ugwu, D. I.; Okoro, U. C.; Mishra, N. K.; Synthesis of proline derived benzenesulfonamides: A potent anti-*Trypanosoma brucei gambiense* agent. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *154*, 110. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

36. Millies, B.; Von Hammerstein, F.; Gellert, A.; Hammerschmidt, S.; Barthels, F.; Göppel, U.; Immerheiser, M.; Elgner, F.; Jung, N.; Basic, M.; Kersten, C.; Kiefer, W.; Bodem, J.; Hildt, E.; Windbergs, M.; Hellmich, U. A.; Schirmeister, T.; Proline-Based Allosteric Inhibitors of Zika and Dengue Virus NS2B/NS3 Proteases. *Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, *62*, 11359. [Crossref] [PubMed]
37. Barreiro, E. J.; Estratégia de Simplificação Molecular no Planejamento Racional de Fármacos: A descoberta de novo agente cardioativo. *Química Nova* **2002**, *25*, 1172. [Crossref]
38. Zambelli, V. O.; Pasqualoto, K. F. M.; Pico, G.; Chudzinski-Tavassi, A. M.; Cury, Y.; Harnessing the knowledge of animal toxins to generate drugs. *Pharmacological Research* **2016**, *112*, 30. [Crossref] [PubMed]
39. Paiva, J. F. R.; Lopes, C. C.; Lopes, R. S. C.; Albert, A. L. M.; Chantre, L. G. F.; Furtado, A. P. A.; Belisário, M.; Estudo do controle da degradação do captopril na análise de comprimidos por cromatografia a líquido de alta eficiência. *Revista Virtual de Química* **2015**, *7*, 2026. [Crossref]
40. Zhang, Y.; Zhang, L.; Fan, X.; Yang, W.; Yu, B.; Kou, J.; Li, F.; Captopril attenuates TAC-induced heart failure via inhibiting Wnt3a/ β -catenin and Jak2/Stat3 pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **2019**, *113*, 108780. [Crossref] [PubMed]
41. Ferreira, S. H.; Bartelt, D. C.; Greene, L. J.; Isolation of Bradykinin-Potentiating Peptides from *Bothrops jararaca* venom. *Biochemistry* **1970**, *9*, 2583. [Crossref] [PubMed]
42. Calixto, J. B.; The role of natural products in modern drug Discovery. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* **2019**, *91*, e20190105. [Crossref] [PubMed]
43. Lima, A. M. S.; Santos, M. S. R.; Carneiro, J.; Teixeira, M. L. C.; *Resumos da XIV EVINCI do Evento de Iniciação Científica*, Curitiba, Brasil, 2020.
44. Sítio da Biblioteca Virtual em Saúde – Ministério da Saúde. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf>. Acesso em: 04 junho 2021.
45. Shimazaki, M.; Hasegawa, J.; Kan, K.; Nomura, K.; Nose, Y.; Kondo, H.; Ohashi, T.; Watanabe, K.; Synthesis of Captopril starting from an Optically Active β -Hydroxy Acid. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1982**, *30*, 3139. [Crossref]
46. Chirumamilla, R. R.; Marchant, R.; Nigam, P.; Captopril and its synthesis from chiral intermediates. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology* **2001**, *76*, 123. [Crossref]
47. Al-Saad, H. N.; Mahmood, A. A. R.; Al-Bayati, R. I.; Design, synthesis, docking study and antiplatelet evaluation of new thiosemicarbazide derivatives derived from captopril. *Oriental Journal of Chemistry* **2019**, *35*, 829. [Crossref]
48. Gopisankar, M. G.; CYP2D6 pharmacogenomics. *Egyptian Journal of Medicinal Human Genetics* **2017**, *18*, 309. [Crossref]
49. Ning, M.; Duarte, J. D.; Rubin, L. H.; Jeong, H.; CYP2D6 Protein Level Is the Major Contributor to Interindividual Variability in CYP2D6-Mediated Drug Metabolism in Healthy Human Liver Tissue. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **2018**, *104*, 974. [Crossref] [PubMed]
50. Costa-Lotufo, L. V.; Wilke, D. V.; Jimenez, P. C.; Epifanio, R. A.; Organismos marinhos como fonte de novos fármacos: Histórico & Perspectivas. *Química Nova* **2009**, *32*, 703. [Crossref]
51. Xing, H.; Tong, M.; Jiang, N.; Zhang, X.; Hu, H.; Pan, H.; Li, D.; Antitumor bioactive peptides isolated from marine organisms. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* **2017**, *44*, 1077. [Crossref] [PubMed]
52. Losada, A.; Berlanga, J. J.; Molina-Guijarro, J. M.; Jimenés-Ruiz, A.; Gago, F.; Avilés, P.; de Haro, C.; Martínez-Leal, J. F.; Generation of endoplasmic reticulum stress and inhibition of autophagy by plitidepsin induces proteotoxic apoptosis in cancer cells. *Biochemical Pharmacology* **2020**, *172*, 113744. [Crossref] [PubMed]
53. Harrison, C.; FDA approves first RET Inhibitor. *Nature biotechnology* **2020**, *38*, 662. [Crossref]
54. Fatino, A.; Baca, G.; Weeramange, C.; Rafferty, R. J.; Total Synthesis of Reniochalistatin E. *Journal of Natural Products* **2017**, *80*, 3234. [Crossref] [PubMed]
55. Zhou, R.; Sun, Y.; Li, H.; Long, W.; Liao, X.; Feng, P.; Xu, S.; Synthesis and Biological Evaluation of Reniochalistatins A-E and a Reniochalistatin E Analogue. *ChemMedChem* **2018**, *13*, 2202. [Crossref] [PubMed]
56. Sayé, M.; Fagnoli, L.; Reigada, C.; Labadie, G. R.; Pereira, C. A.; Evaluation of proline analogs as trypanocidal agents through the inhibition of a *Trypanosoma cruzi* proline transporter. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* **2017**, *1861*, 2913. [Crossref] [PubMed]
57. Sayé, M.; Gauna, L.; Valera-Vera, E.; Reigada, C.; Miranda, M. R.; Pereira, C. A.; Cristal violet structural analogues identified by *in silico* drug repositioning present anti- *Trypanosoma cruzi* activity through inhibition of proline transporter TcAAAP069. *PLOS Neglected Tropical Diseases* **2020**, *14*, e0007481. [Crossref] [PubMed]
58. Saraswati, S.; Kanaujia, P. K.; Kumar, S.; Kumar, R.; Alhaider, A. A.; Tylophorine, a phenanthraindolizidine alkaloid isolated from *Tylophora indica* exerts antiangiogenic and antitumor activity by targeting vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated angiogenesis. *Molecular Cancer* **2013**, *12*, 82. [Crossref] [PubMed]
59. Nguyen, L. P.; Park, C.; Luong, T. T. D.; Park, E.-M.; Choi, D.-H.; Han, K. M.; Mai, H. N.; Nguyen, H. C.; Lim, Y.-S.; Hwang, S. B.; 5-Oxo-1-[(2,3,6,7-tetramethoxy-9-phenanthrenyl)methyl]-L-proline Inhibits Hepatitis C Virus Entry *Scientific Reports* **2019**, *9*, 7288. [Crossref] [PubMed]
60. Da Costa, A. A. F.; Alves, C. N.; Cardoso, F. J. C.; Molfeta, F. A.; Estudos de Modelagem Molecular em Derivados de Acrilamida como Inibidores de Serino Protease Viral NS3/NS2B do Vírus da Dengue. *Revista Virtual de Química* **2017**, *9*, 2272. [Crossref]
61. Wu, H.; Bock, S.; Snitko, M.; Berger, T.; Weidner, T.; Holloway, S.; Knitz, M.; Diederich, W. E.; Steuber, H.; Walter, C.; Hofmann, D.; Weißbrich, B.; Spannaus, R.; Acosta, E. G.; Bartenschlager, R.; Engels, B.; Schirmeister, T.; Bodem, J.; Novel Dengue virus NS2B/NS3 protease inhibitors. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* **2015**, *59*, 1100. [Crossref] [PubMed]
62. Sanganyado, E.; Lu, Z.; Fu, Q.; Schlenk, D.; Gan, J.; Chiral pharmaceuticals: A review on their environmental occurrence and fate processes. *Water Research* **2017**, *124*, 527. [Crossref] [PubMed]

63. Ribeiro, A. R.; Afonso, C.; Castro, P. M. L.; Tiritan, M. E.; Fármacos quirais em diferentes matrizes ambientais: ocorrência, remoção e toxicidade. *Química Nova* **2016**, *39*, 598. [[Crossref](#)]
64. Orlando, R. M.; Cardoso Filho, N.; Gil, E. S.; Stringhetta, J. P. S.; Importância farmacêutica de fármacos quirais. *Revista Eletrônica de Farmácia* **2007**, *4*, 08. [[Crossref](#)]
65. Alvarez-Rivera, G.; Bueno, M.; Ballesteros-Vivas, D.; Cifuentes, A.; Chiral analysis in food Science. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* **2020**, *123*, 115761. [[Crossref](#)]
66. Utembe, W.; Chirality, a neglected physico-chemical property of nanomaterials? A mini-review on the occurrence and importance of chirality on their toxicity. *Toxicological Letters* **2019**, *311*, 58. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
67. Passie, T.; Adams, H.-A.; Logemann, F.; Brandt, S. D.; Wiese, B.; Karst, M.; Comparative effects of (*S*)-Ketamine and racemic (*R/S*)-Ketamine on psychopathology, state of consciousness and neurocognitive performance in healthy volunteers. *European Neuropsychopharmacology* **2021**, *44*, 92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Kowalczyk, A.; Lipiński, P. F. J.; Karoń, K.; Rode, J. E.; Lyczko, K.; Dobrowolski, J. C.; Donten, M.; Kaczorek, D.; Poszytek, J.; Kawecki, R.; Lapkowski, M.; Malkowska, A.; Grudzinski, I. P.; Nowicka, A. M.; Enantioselective sensing of (*S*)-Thalidomide in blood plasma with a chiral naphthalene diimide derivative. *Biosensors and Bioelectronics* **2020**, *167*, 112446. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
69. Sugár, D.; Francombe, D.; da Silva, T.; Hanid, S.; Hutchings, S.; Comparative Bioavailability Study of a New Orodispersible Formulation of Ibuprofen Versus Two Existing Oral Tablet Formulations in Healthy Male and Female Volunteers. *Clinical Therapeutics* **2019**, *41*, 1486. [[Crossref](#)]
70. Agranat, I.; Wainshtein, S. R.; Zusman, E. Z.; The predicated demise of racemic new molecular entities is an exaggeration. *Nature Reviews Drug Discovery* **2012**, *11*, 972. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. Marcelino Júnior, C. A. C.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2014. [[Link](#)]
72. Gandolfi, R. C.; Pereira, M. A. A.; Lima, R. Y.; Silva, E. F.; Martins, J. V. T. B.; de Carvalho, R. G.; Figueiredo Junior, A. G.; Ferraz, R. R. N.; Menezes- Rodrigues, F. S.; A importância da técnica de cromatografia líquida de alta eficiência no isolamento do fármaco enantiômero puro esomeprazol. *International Journal of Health Management Review* **2020**, *6*, 1. [[Crossref](#)]
73. Wegener, A. R.; Kabes, C. Q.; Gladysz, J. A.; Lauching Werner Complexes into the Modern Era of Catalytic Enantioselective Organic Synthesis. *Accounts of Chemical Research* **2020**, *53*, 2299. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
74. Takei, T.; Takayama, J.; Xuan, M.; Tomoda, M.; Miyamae, H.; Sakamoto, T.; A study of enantioselective syntheses by Sharpless asymmetric oxidation for aryl sulfoxides containing oxygen groups at the ortho position. *Journal of Chemical Science* **2021**, *133*, 28. [[Crossref](#)]
75. Koziol, A. E.; Włodarczyk, A.; Prolinol as Chiral Auxiliary in Organophosphorus Chemistry. *European Journal of Organic Chemistry* **2021**, *2021*, 1931. [[Crossref](#)]
76. Meninno, S.; Franco, F.; Benaglia, M.; Lattanzi, A.; Pyrazoleamides in Catalytic Asymmetric Reactions: Recent Advances. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2021**, *363*, 3380. [[Crossref](#)]
77. Lu, H.; Lv, J.; Zhou, C.; Zhou, C.; Zhou, M.; Fang, Y.; Dong, J.; Kato, T.; Liu, Y.; Maruoka, K.; Remarkable Effect of *tert*-Amine Additives in the Asymmetric Direct Michael reaction of Ketones with β -Arylnitroethenes Catalyzed by an *L*-Hydroxyproline-Based Amino Tf-Amide Organocatalyst. *European Journal of Organic Chemistry* **2021**, *2021*, 1909. [[Crossref](#)]
78. Chánique, A. M.; Dimos, N.; Drienovská, I.; Calderini, E.; Pantín, M. P.; Helmer, C. P. O.; Hofer, M.; Sieber, V.; Parra, L. P.; Loll, B.; Kourist, R.; A Structural View on the Stereospecificity of Plant Borneol-Type Dehydrogenases. *ChemCatChem* **2021**, *13*, 2262. [[Crossref](#)]
79. Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Schneider, P. H.; Andrade, L. H.; Paixão, M. W.; Catálise assimétrica no Brasil: desenvolvimento e potencialidades para o avanço da indústria química brasileira. *Química Nova* **2013**, *36*, 1591. [[Link](#)]
80. Finelli, F. G.; Santos, B. M. S.; da Frota, L. C. R. M.; Organocatálise enantiosseletiva: evolução e aspectos recentes. *Química Nova* **2019**, *42*, 425. [[Crossref](#)]
81. Alves, D. S.; Sena, M. M.; Viana, F. A.; Rocha, R. O.; Organocatálise: Conceitos e Aplicações nas Reações de Aldol, Adição Conjugada e Henry. *Revista Processos Químicos* **2011**, *5*, 64. [[Crossref](#)]
82. Liu, J.; Wang, L.; Recent Advances in Asymmetric Reaction Catalyzed by Proline and its Derivatives. *Synthesis* **2017**, *49*, 960. [[Crossref](#)]
83. Hayashi, Y.; Yamazaki, T.; Kawauchi, G.; Sato, I.; Prolinate Salt as a Catalyst in the *syn*-Selective, Asymmetric Mannich Reaction of Alkynyl Imine. *Organic Letters* **2018**, *20*, 2391. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
84. Deb, M. L.; Deka, B.; Rahman, I.; Baruah, P. K.; L-Proline catalyzed domino Michael addition of *N*-substituted Anilines. *Tetrahedron Letters* **2018**, *59*, 4430. [[Crossref](#)]
85. Akthar, M. S.; Lee, Y. R.; Organocatalyzed Synthesis of Highly Functionalized Phthalamides Via Diels-Alder Reaction Employing Two Dienophiles. *The Journal of Organic Chemistry* **2020**, *85*, 23, 15129. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
86. Wei, P.-S.; Wang, M.-X.; Xu, D.-C.; Xie, J.-W.; Synthesis of 2,3-Dihydrothieno(2,3-*b*)quinolines and Thieno(2,3-*b*)-quinolines via an Unexpected Domino Aza-MBH/ Alkylation/ Aldol Reaction. *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81*, 1216. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
87. Amarante, G. W.; Coelho, F.; Reações de organocatálise com amins quirais. Aspectos mecanísticos e aplicações em síntese orgânica. *Química Nova* **2009**, *32*, 469. [[Crossref](#)]
88. Martins, D. L.; Reações Aldólicas. *Revista Virtual de Química* **2009**, *1*, 186. [[Crossref](#)]
89. Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas, C. F.; Amino Acid Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions: A Bioorganic Approach to Catalytic Asymmetric Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 5260. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
90. List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C.; Proline-Catalyzed Asymmetric Aldol Reactions between Ketones and α -Unsubstituted Aldehydes. *Organic Letters* **2001**, *3*, 573. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

91. Notz, W.; List, B.; Catalytic Asymmetric Synthesis of *anti*-1,2-diols. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 7386. [[Crossref](#)]
92. Melchiorre, P.; Morigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G.; Asymmetric aminocatalysis- Gold rush in Organic Chemistry. *Angewandte Chemie* **2008**, *47*, 6138. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
93. Al-Momani, L. A.; Hidroxy-L-prolines as asymmetric catalysts for aldol, Michael addition and Mannich reactions. *Arkivoc* **2012**, *6*, 101. [[Crossref](#)]
94. Ishihara, K.; Obayashi, R.; Gotoh, M.; Watanabe, Y.; Kobayashi, Y.; Ishihara, K.; Shioiri, T.; Matsugi, M.; A recyclable and highly stereoselective multi-fluorous proline catalyst for asymmetric aldol reactions. *Tetrahedron Letters* **2020**, *61*, 151657. [[Crossref](#)]
95. Bagheri, I.; Mohammadi, L.; Zadsirjan, V.; Heravi, M. M.; Organocatalyzed Asymmetric Mannich Reaction: An Update. *ChemistrySelect* **2021**, *6*, 1008. [[Crossref](#)]
96. List, B.; The Direct Catalytic Asymmetric Three-Component Mannich Reaction. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 9336. [[Crossref](#)]
97. Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Origins of opposite absolute stereoselectivities in proline-catalyzed direct Mannich and Aldol reactions. *Organic Letters* **2003**, *5*, 1249. [[Crossref](#)]
98. Wang, J.; Li, H.; Duan, W.; Zu, L.; Wang, W.; Organocatalytic Asymmetric Michael Addition of 2,4-Pentadione to Nitroolefins. *Organic Letters* **2005**, *7*, 4713. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
99. List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J.; Efficient Proline-Catalyzed Michael Additions of Unmodified Ketones to Nitro olefins. *Organic Letters* **2001**, *3*, 2423. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
100. Warren, S.; Wyatt, P.; Organic Synthesis this Disconnection Approach, 2nd ed., Wiley: New York, **2008**.
101. Brocksom, T. J.; Donatoni, M. C.; Uliana, M. P.; Vieira, Y. W.; A reação de Diels-Alder no início do século vinte um. *Química Nova* **2010**, *33*, 2211. [[Crossref](#)]
102. Santos, M. S.; Correia, J. T. M.; Batista, A. P. L.; Júnior, M. T. R.; Braga, A. A. C.; Eberlin, M. N.; Coelho, F.; Mechanistic Options for the Morita-Baylis-Hillman Reaction ($n \rightarrow \pi^*$). *Lewis Base Catalysis in Organic Synthesis* Verlag GmbH & Co. KGaA: Germany, **2016**, cap. 7.
103. Tang, H.; Zhao, G.; Zhou, Z.; Gao, P.; He, L.; Tang, C.; Chiral Tertiary Amine/L-Proline Cocatalyzed Enantioselective Morita-Baylis-Hillman (MBH) Reaction. *European Journal of Organic Chemistry* **2008**, *2008*, 126. [[Crossref](#)]
104. Imbriglio, J. E.; Vasbinder, M. M.; Miller, S. J.; Dual Catalyst Control in the Amino Acid-Peptide-Catalyzed Enantioselective Baylis-Hillman Reaction. *Organic Letters* **2003**, *5*, 3741. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
105. Huang, W.-Y.; Anwar, S.; Chen, K.; Morita-Baylis-Hillman (MBH) Reaction Derived Nitroallylic Alcohols, Acetates and Amines as Synthons in Organocatalysis and Heterocycle Synthesis. *The Chemical Record* **2017**, *17*, 363. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
106. Davies, S. G.; Russell, A. J.; Sheppard, R. L.; Smith, A. D.; Thomson, J. E.; Evaluating β -amino acids as enantioselective organocatalysts of the Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert reaction. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2007**, *5*, 3190. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
107. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R.; Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry. *Journal of Organic Chemistry* **1974**, *39*, 1615. [[Crossref](#)]
108. Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R.; New type of asymmetric cyclization to optically active steroid CD partial structures. *Angewandte Chemie* **1971**, *10*, 496. [[Crossref](#)]
109. Clemente, F. R.; Houk, K. N.; Theoretical Studies of Stereoselectivities of Intramolecular Aldol Cyclizations Catalyzed by Amino Acids. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 11294. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
110. Zhu, H.; Clemente, F. R.; Houk, K. N.; Meyer, M. P.; Rate limiting step precedes C-C bond formation in the archetypical proline-catalyzed intramolecular aldol reaction. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 1632. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]