

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

DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIAS ORGANOCATALÍTICAS  
PARA OBTENÇÃO DE ADUTOS DE ALDOL E DIELS-ALDER

Raoní Scheibler Rambo

Tese de Doutorado

Porto Alegre, Setembro de 2014.

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

DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIAS ORGANOCATALÍTICAS PARA  
OBTENÇÃO DE ADUTOS DE ALDOL E DIELS-ALDER

Tese apresentada como requisito parcial para a  
obtenção do grau de Doutor em Química.

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider  
Orientador

Porto Alegre, Setembro de 2014.

A presente tese foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre Agosto de 2010 e Agosto de 2014, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Paulo Henrique Schneider e na Aarhus University sob supervisão do Prof. Karl Anker Jørgensen. A presente tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora:

**Comissão Examinadora:**

Prof. Dr. Leandro Helgueira de Andrade

Prof. Dr. Márcio Weber Paixão

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke

Prof. Dr. Marco Antônio Ceschi

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider  
Orientador

*Para Luh,  
pela sua companhia, dedicação e apoio.*



## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Paulo Henrique Schneider pelos ensinamentos e orientação ao longo de oito anos de muita aprendizagem e amadurecimento e, principalmente, pela grande paciência e compreensão nos momentos difíceis.

Ao Prof. Karl Anker Jørgensen por me aceitar em seu grupo de pesquisa para o período de doutorado sanduíche e gentilmente permitir que eu utilizasse parte dos resultados obtidos para esta tese.

Ao Prof. Aloir pelas contribuições nos seminários de grupo e na hora do cafezinho e também pelo grande auxílio no entendimento dos estados de transição.

À Luana, minha amada namorada, cujo carinho e atenção tornaram a realização deste trabalho muito mais leve.

Aos meus pais, Euclésio e Dolores, que nunca mediram esforços para que tivesse uma educação de qualidade.

À dona Oneida por me abrir as portas da sua casa para os fantásticos almoços de domingo.

Ao grande amigo Edson Comin, pela parceria ao longo de cinco anos dividindo o apê, contas e a faxina.

Aos amigos Tiago (Baiano) pelas caronas e "co-orientações" e Daniel, pelas discussões sempre construtivas.

À Caroline pelo grande auxílio no desenvolvimento da parte de aldol durante seu período como IC.

Ao amigos Guilherme (Doug) e Marcéo pela parceria nas andanças pela Europa.

Aos colegas e amigos do laboratório K202.

Aos colegas e amigos do *Group 109* de Aarhus, em especial à Vibekke, Eva, Bjørn e Lennart, com quem trabalhei e que me ajudaram a me sentir em casa mesmo estando tão longe.

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

Aos funcionários do Instituto de Química, pelos serviços prestados, em especial ao Edison Schwartz de Melo pela ajuda na compra de solventes e reagentes.

À UFRGS e ao Instituto de Química pela estrutura e pelo ensino de excelência.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química (conceito CAPES 7).

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

## PRODUÇÃO CIENTÍFICA NO PERÍODO DE DOUTORADO

### Artigos relacionados com a tese publicados em periódicos:

1. Weise, C. F.; Lauridsen, V. H.; Rambo, R. S.; Iversen, E. H.; Olsen, M.-L.; Jørgensen, K. A. Organocatalytic Access to Enantioenriched Dihydropyran Phosphonates via an Inverse-Electron-Demand Hetero-Diels-Alder Reaction. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3537.

### Resumos publicados em anais de eventos:

1. Jacoby, C. G.; Daitx, T. S.; Rambo, R. S.; Mauler, R. S.; Schneider, P. H. Novos organocatalisadores heterogêneos tiazolidina-montmorilonita aplicados em reações aldólicas diretas assimétricas. Em: 37a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2014, Natal, Brasil, Livro de Resumos.

2. Jacoby, C. G.; Rambo, R. S.; Silva, T. L.; Schneider, P. H. New Thiazolidine-Based Organocatalysts for Enantio- and Diastereoselective Aldol Reaction. Em: 15th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (15th BMOS), 2013, Campos do Jordão, Brasil, Book of Abstracts.

3. Souza, M. L.; Silva, T. L.; Rampon, D. S.; Rambo, R. S.; Radatz, C. S.; Schwab, R. S.; Schneider, P. H. Synthesis of Chalcogenoacetylenes from Diorgano Diselenides and Terminal Acetylenes employing Bi (III). Em: 15th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (15th BMOS), 2013, Campos do Jordão, Brasil, Book os Abstracts.

4. Russowsky, D.; Vieira, E. F.; Phann, N.; Schneider, P. H.; Silva, T. L.; Rambo, R. S.; Rampon, D. S.; Benvenuto, E. V. In/SiO<sub>2</sub> xerogel composite as efficient heterogeneous Lewis acid catalyst in organic reactions. Em: 14th Tetrahedron Symposium, 2013, Vienna, Áustria, Poster Programme 14th Tetrahedron Symposium.

5. Giovenardi, R. ; Rampon, D. S.; Silva, D. O.; Silva, T. L.; Rambo, R. S.; Dupont, J.; Schneider, P. H. New Supported Ionic Liquid as Catalyst for Arylation of Diorgano

Diselenides with Arylboronic Acids. Em: 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (14th BMOS), 2011, Brasília, Brasil, Book and CD of Abstracts, p. PS-2.

6. Miolo, L. M. F.; Silva, T. L.; Russowsky, D.; Rambo, R. S.; Rampon, Daniel S.; Giovenardi, R.; Schneider, Paulo H. Síntese Multicomponente de aminas propargílicas utilizando  $\text{InCl}_3$  suportado em sílica-gel. Em: 34a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2011, Florianópolis, Livro de Resumos.

7. Giovenardi, R.; Rampon, D. S.; Schneider, P. H.; Rambo, R. S.; Silva, T. L. Obtenção de Calcogenoacetilenos a partir de Dicalcogenetos de Diorganoila e Acetilenos Terminais Catalisada por Sais de Índio (III). Em: III Encontro sobre Selênio e Telúrio, 2010, Florianópolis, Brasil, Livro de Resumos, p. 118.

#### **Artigos de projetos paralelos publicados em periódicos:**

1. Rampon, D. S.; Rambo, R. S.; Giovenardi, R.; Silva, T. L.; Merlo, A.; Schneider, P. H. Chalcogenoacetylenes Obtained by Indium(III) Catalysis: Dual Catalytic Activation of Diorgano Dichalcogenides and Csp-H Bonds. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7066.

2. Lykke, L.; Carlsen, B. D.; Rambo, R. S.; Jørgensen, K. A. Catalytic Asymmetric Synthesis of 4-Nitropyrazolidines - An Access to Optically Active 1,2,3-Triamines. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11299.

# SUMÁRIO

SUMÁRIO .....	ix
LISTA DE FIGURAS .....	xi
LISTA DE TABELAS .....	xii
LISTA DE ESQUEMAS.....	xiii
ABREVIATURAS .....	xv
RESUMO .....	xvi
ABSTRACT .....	xix
1 INTRODUÇÃO .....	22
1.1 ORGANOCATÁLISE.....	26
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	36
2.1 REAÇÕES ALDÓLICAS ORGANOCATALISADAS .....	36
2.2 REAÇÕES DIELS-ALDER ORGANOCATALISADAS .....	55
3 OBJETIVOS.....	60
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	62
4.1 SÍNTESE DE NOVOS AMINOCATALISADORES E APLICAÇÃO EM REAÇÕES ALDÓLICAS DIRETAS .....	62
4.1.1 Síntese e Caracterização dos Organocatalisadores Propostos.....	63
4.1.2 Aplicação dos Organocatalisadores em Reações Aldólicas.....	73
4.2 SÍNTESE ORGANOCATALISADA DE DIHIDROPIRANO FOSFONATOS VIA REAÇÃO HETERO-DIELS-ALDER COM DEMANDA INVERSA DE ELÉTRONS....	89
5 CONCLUSÕES.....	112
6 PARTE EXPERIMENTAL.....	114
6.1 SÍNTESE DE NOVOS AMINOCATALISADORES E APLICAÇÃO EM REAÇÕES ALDÓLICAS DIRETAS .....	114
6.1.1 Informações Gerais .....	114
6.1.2 Síntese dos Catalisadores .....	115

6.1.3	Adição Aldólica Direta Organocatalisada.....	124
6.2	SÍNTESE ORGANOCATALISADA DE DIHIDROPIRANO FOSFONATOS VIA REAÇÃO HETERO-DIELS-ALDER COM DEMANDA INVERSA DE ELÉTRONS..	128
6.2.1	Informações Gerais .....	128
6.2.2	Síntese dos aldeídos $\alpha,\beta$ -insaturados 52a-i.....	129
6.2.3	Síntese dos ( <i>E</i> )-alquil cinamoil/enoilfosfonatos .....	133
6.2.4	Síntese dos Catalisadores .....	137
6.2.5	Síntese Enantiosseletiva dos Di-hidropiranilfosfonatos.....	139
6.2.6	Síntese de Derivados .....	148
6.2.7	Análise de DRX dos Compostos 83a e 72a.....	153
7	BIBLIOGRAFIA.....	154
8	ANEXOS.....	159

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – <i>L</i> e <i>D</i> -Aminoácidos e ( <i>R</i> ) e ( <i>S</i> )-carvona.....	22
Figura 2 – ( <i>S</i> ) e ( <i>R</i> )-Talidomida. ....	23
Figura 3 – Fármacos cuja atividade biológica esta associada a determinado enantiômero. ....	23
Figura 4 – Modos de orientação em aminocatálise. ....	35
Figura 5 – Estados de transição propostos por Singh.....	44
Figura 6 – Modos de ativação acessados pelo catalisador de Jørgensen-Hayashi. ....	52
Figura 7 – Organocatalisadores propostos. ....	60
Figura 8 – Retrossíntese dos organocatalisadores propostos. ....	62
Figura 9 – Espectro de RMN- <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> (300 MHz) do composto 71a. ....	67
Figura 10 – Ampliação entre 1,50 e 5,50 ppm do espectro de RMN- <sup>1</sup> H do composto 71a. ....	68
Figura 11 – Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (300 MHz) em CDCl <sub>3</sub> do composto 71a. ....	69
Figura 12 – Espectro de RMN 2D-COSY (300 MHz) em CDCl <sub>3</sub> do composto 71a. ....	70
Figura 13 – Espectro de RMN 2D-HMQC (300 MHz) em CDCl <sub>3</sub> do composto 71a.....	72
Figura 14 – Organocatalisadores tiazolidina-carboxamida 71a-f. ....	73
Figura 15 - Estados de transição propostos. ....	84
Figura 16 – Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz) do racemato do produto 32b em CDCl <sub>3</sub> . ....	85
Figura 17 – Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (400 MHz) do produto 23a em CDCl <sub>3</sub> . ....	86
Figura 18 – Cromatograma de CLAE quiral do racemato do composto 32b.....	87
Figura 19 – Cromatograma de CLAE quiral do composto 32b. ....	88
Figura 20 - Espectro de RMN- <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> (400 MHz) do produto 72f. ....	101
Figura 21 – Ampliação entre 1,5 e 5,0 ppm do espectro de RMN- <sup>1</sup> H do produto 72f. ....	102
Figura 22 – Espectro de RMN- <sup>13</sup> C em CDCl <sub>3</sub> (100 MHz) do produto 72f.....	102
Figura 23 – Ampliação entre 110 e 155 ppm do espectro de RMN- <sup>13</sup> H do produto 72f. ....	103
Figura 24 – Ampliação entre 56 e 82 ppm do espectro de RMN- <sup>13</sup> H do produto 72f. ....	104
Figura 25 – Ampliação entre 20 e 55 ppm do espectro de RMN- <sup>13</sup> H do produto 72f. ....	105
Figura 26 – Espectro de RMN- <sup>31</sup> P em CDCl <sub>3</sub> (162 MHz) do produto 72f. ....	105
Figura 27 – Cromatograma de UPC <sup>2</sup> do racemato do produto 72p. ....	106
Figura 28 – Cromatograma do produto 72p. ....	107
Figura 29 – Estrutura cristalina e orientação espacial relativa obtida.....	110
Figura 30 – Estrutura cristalina e orientação espacial absoluta obtida. ....	110
Figura 31 – Conformação pseudo-cadeira dos di-hidropirano fosfonatos. ....	111

## LISTA DE TABELAS

Tabela I – Reação aldólica direta assimétrica entre <i>p</i> -nitrobenzaldeído e acetona. ....	37
Tabela II – Diferentes aminoácidos, peptídeos e derivados como organocatalisadores. ....	40
Tabela III – Aplicação dos catalisadores 71 e 44. ....	75
Tabela IV – Otimização de tempo, temperatura e quantidade de catalisador. ....	76
Tabela V – Variação do solvente utilizado. ....	78
Tabela VI – Reação aldólica direta assimétrica realizada em sol. aq. sat. de NaCl. ....	80
Tabela VII – Variação da cetona e do aldeído utilizados. ....	82
Tabela VIII – Obtenção dos aldeídos $\alpha,\beta$ -insaturados 52a-g,i. ....	91
Tabela IX – Síntese do $\alpha$ -cetofosfonatos $\alpha,\beta$ -insaturados. ....	93
Tabela X – Variação das condições reacionais. ....	96



## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Exemplo da reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechart. ....	26
Esquema 2 – Exemplo de reação aldólica direta organocatalisada realizada por List. ....	27
Esquema 3 – Ativações organocatalíticas. ....	28
Esquema 4 – Ativação de compostos carbonílicos por ác. de Lewis e aminocatalisadores. ...	29
Esquema 5 – Mecanismo proposto por List e Barbas. ....	31
Esquema 6 – Metodologias aminocatalíticas de funcionalização remota. ....	32
Esquema 7 – Funcionalizações possíveis por ativação via dienamina. ....	33
Esquema 8 – Funcionalização remota de dienaminas derivadas de enonas. ....	34
Esquema 9 – Reação aldólica entre diferentes aldeídos e cetonas. ....	38
Esquema 10 – Organocatalisadores <i>L</i> -prolinamida em reações aldólicas diretas. ....	41
Esquema 11 – Organocatalisadore 35a e 35c em reações aldólicas diretas. ....	42
Esquema 12 – Organocatalisadores sintetizados por Singh e colaboradores. ....	43
Esquema 13 – Escopo do organocatalisador 36a. ....	43
Esquema 14 – Prolinamidas 37 na reação aldólica. ....	45
Esquema 15 – Escopo do catalisador 37g. ....	46
Esquema 16 – Prolinamidas contendo enxofre e selênio. ....	47
Esquema 17 – Prolinamidas 39 e estado de transição proposto. ....	48
Esquema 18 – Reações aldólicas diretas entre acetona e <i>p</i> -nitrobenzaldeído. ....	49
Esquema 19 – Organocatalisadores prolilsulfonamidas. ....	50
Esquema 20 – Reações aldólicas diretas entre acetona e benzaldeído. ....	50
Esquema 21 – Organocatalisadores sintetizados em nosso grupo de pesquisa. ....	51
Esquema 22 – Catalisador de Jørgensen-Hayashi na adição aldólica cruzada entre aldeídos e etil glioxilato. ....	52
Esquema 23 – Síntese da ( <i>R</i> )-convolutamidina B e E. ....	53
Esquema 24 – Funcionalização remota de diferentes aldeídos $\alpha,\beta$ -insaturados com DEAD. .	55
Esquema 25 – Reação de aza-Diels-Alder com demanda inversa de elétrons. ....	56
Esquema 26 – Reação Diels-Alder com demanda inversa de elétrons envolvendo apenas átomos de carbono. ....	57
Esquema 27 – Obtenção de tetraidropiranonas por Ma e colaboradores. ....	57
Esquema 28 – Obtenção de dihidropiranos por Jørgensen e colaboradores. ....	58
Esquema 29 – Obtenção de organofosforados via HDA com demanda inversa de elétrons. ..	59

Esquema 30 – Possível reação HDA entre aldeídos e cetofosfonatos. ....	61
Esquema 31 – Síntese da tiazolidina Boc-protégida 66. ....	63
Esquema 32 – Síntese da tiazolidina Boc-protégida 67. ....	64
Esquema 33 – Obtenção dos aminoálcoois 69a-b. ....	64
Esquema 34 – Obtenção dos precursores 70a-c. ....	65
Esquema 35 – Desproteção do grupo amino. ....	66
Esquema 36 – Reação HDA com demanda inversa de elétrons via ativação organocatalítica. ....	90
Esquema 37 – Obtenção dos aldeídos 52h,i. ....	92
Esquema 38 – Obtenção do produto 79. ....	93
Esquema 39 – Obtenção do catalisador prolina-esquaramida 60. ....	94
Esquema 40 – Obtenção dos catalisadores 45b,d. ....	94
Esquema 41 - Ciclo catalítico e estado de transição proposto. ....	98
Esquema 42 – Variação dos $\alpha$ -cetofosfonatos $\alpha,\beta$ -insaturados. ....	99
Esquema 43 – Variação dos aldeídos $\alpha,\beta$ -insaturados. ....	100
Esquema 44 – Obtenção dos compostos di-hidroxilados. ....	108
Esquema 45 – Obtenção das 3-hidroxi-tetrahidropiranonas. ....	108
Esquema 46 – Obtenção dos compostos di-hidroxilados via reação <i>one-pot</i> . ....	109
Esquema 47 – Obtenção das bromohidrinas. ....	109
Esquema 48 – Adição Aldólica Direta Organocatalisada. ....	124
Esquema 49 – Síntese dos derivados di-hidroxilados. ....	148
Esquema 50 – Síntese das lactonas a partir dos derivados di-hidroxilados. ....	149
Esquema 51 – Síntese <i>one-pot</i> das lactonas. ....	150

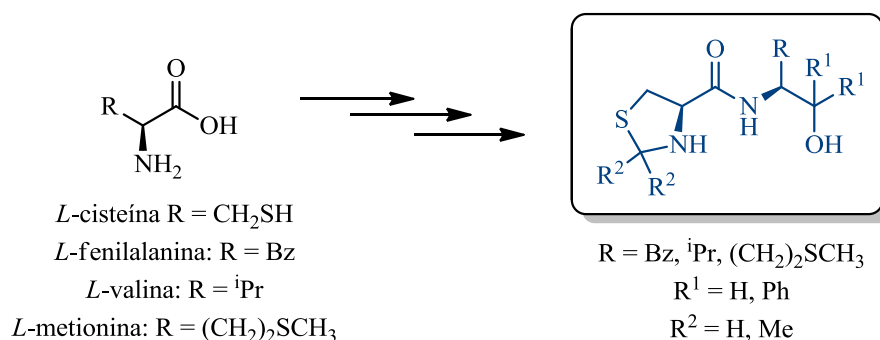
## ABREVIATURAS

CCD	Cromatografia em camada delgada
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
CLUE	Cromatografia líquida de ultra eficiência
DA	Reação de Diels-Alder
DADIE	Reação de Diels-Alder com demanda inversa de elétrons
DADNE	Reação de Diels-Alder com demanda normal de elétrons
DEA	<i>N,N</i> -Dietilacetamida
DEAD	Dietil azodicarboxilato
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DMAP	4-(Dimetilamino)piridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DRX	Difração de Raio-X
<i>e.e.</i>	Excesso enantiomérico
MEA	<i>N</i> -Etilacetamida
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NMM	<i>N</i> -Metilmorfolina
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
<i>r.d.</i>	Razão diastereomérica
t.a.	Temperatura ambiente
TFA	Ácido trifluoroacético
TMSCl	Cloreto de trimetilsilila
UPC <sup>2</sup>	Cromatografia Convergente de Ultra Performance

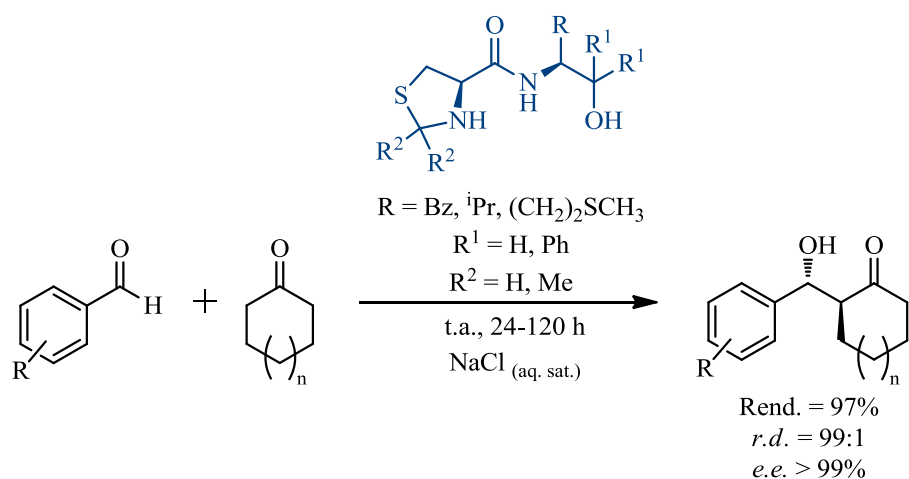
## RESUMO

A obtenção preferencial, senão exclusiva, de determinados enantiômeros (síntese assimétrica) é de grande interesse principalmente nas áreas farmacêuticas e agroquímicas devido às diferenças de toxicidade e ação biológica destes estereoisômeros. Atualmente, inúmeros grupos de pesquisa ao redor do mundo têm voltado seus esforços para a organocatálise, observando-se assim um crescimento exponencial no número de trabalhos publicados nessa área.

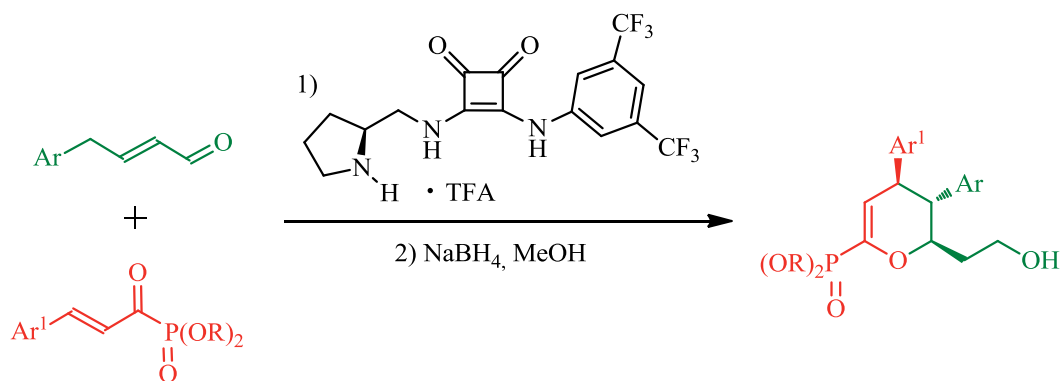
Neste trabalho, partindo de diferentes aminoácidos naturais (*L*-fenilalanina, *L*-cisteína e *L*-valina), uma fonte de quiralidade de fácil acesso, baixo custo e elevado potencial sintético, e utilizando uma rota sintética convergente obtivemos seis novos organocatalisadores (três inéditos) tiazolidina-carboxamida.



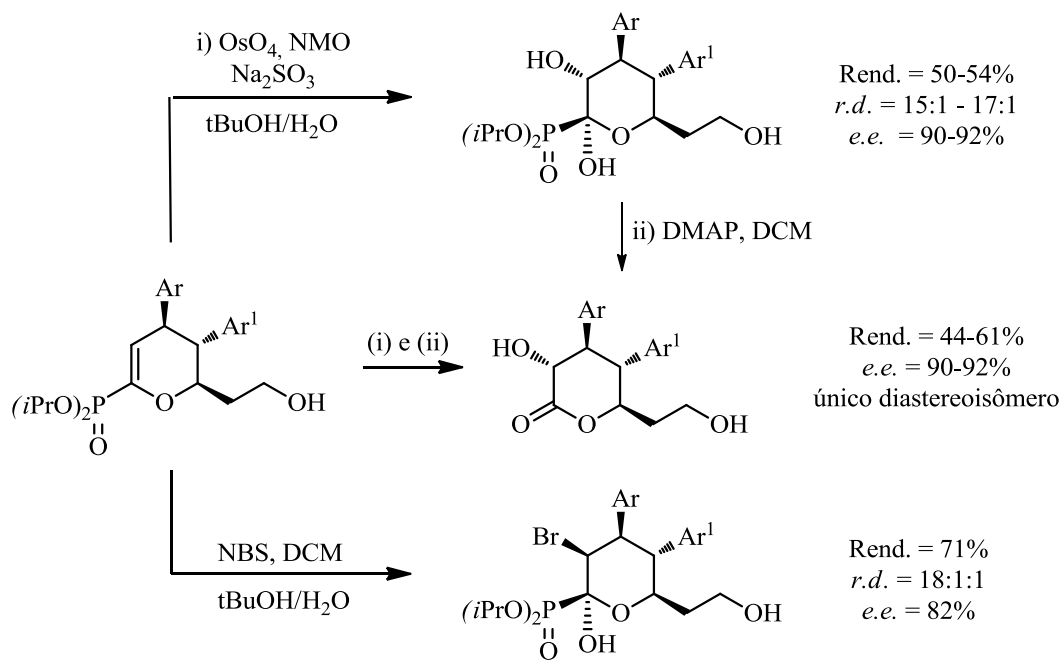
Estes organocatalisadores foram utilizados em reações aldólicas assimétricas diretas entre cetonas cíclicas e diferentes aldeídos aromáticos em sistemas aquosos saturados. O produto de adição foi obtido com rendimentos de bons a excelentes (de até 97%), com excessos enantioméricos de até > 99% e razões diastereoméricas de até 99:1 (*anti/syn*).



Em um segundo momento, durante o período de doutorado sanduíche, utilizando catalisadores tipo prolina-esquaramida foram obtidos dihidropirano-fosfonatos via reação hetero-Diels-Alder com demanda inversa de elétrons entre diferentes aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados e diferentes  $\alpha$ -cetofosfonatos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Utilizando-se 16 mol% de catalisador em acetonitrila e DEA como aditivo obtiveram-se os produtos em questão contendo três estereocentros contíguos controlados. Os rendimentos foram de moderados a bons (de até 87%) com bons excessos enantioméricos de até 94% e alta razão diastereoseletiva de até >20:1.



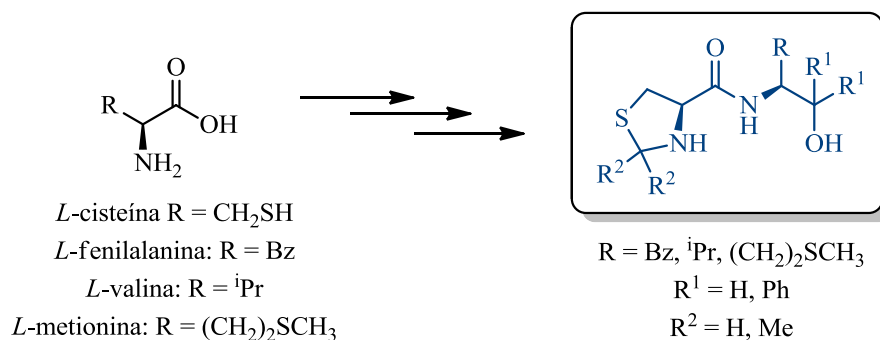
Foi possível ainda a manipulação dos grupos funcionais dos dihidropiranos levando à obtenção de derivados de interesse sintético, como bromohidrinás e lactonas. Em todos os casos bons rendimentos e alto controle estereoseletivos foi acessado.



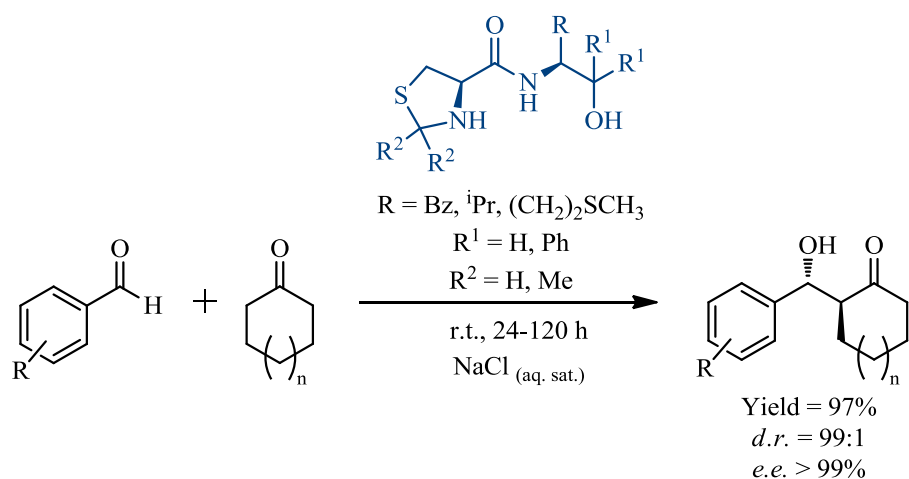
## ABSTRACT

The preferential achievement, other exclusive, of some enantiomers (asymmetric synthesis) has great interest mainly in the pharmaceutical and agrochemical fields, since enantiomers have differences in their toxicity and biological activities. Nowadays, a great number of research groups around the world have focused their efforts in the field of organocatalysis, and consequently, an exponential growth has been observed in the number of publications in this area.

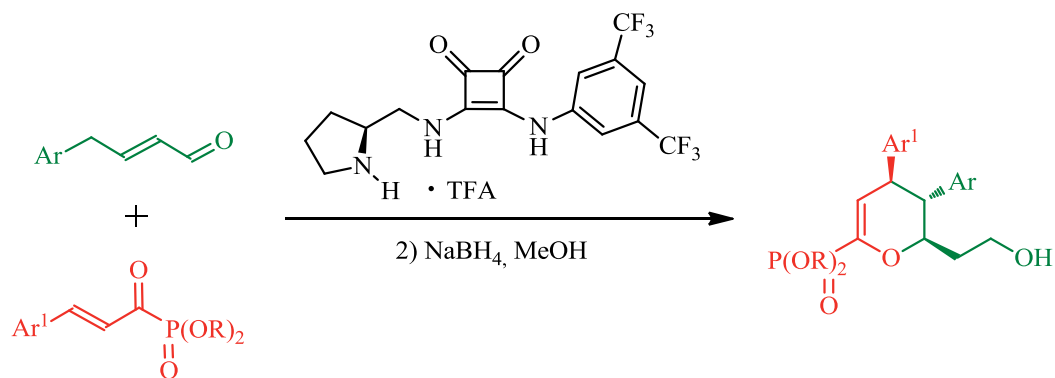
In this work, we started our convergent synthetic route from different natural aminoacids, (*L*-phenylalanine, *L*-cysteine, *L*-valine and *L*-methionine), a chiral pool easy to obtain, with low cost and great synthetic versatility.



Based on this strategy, we have prepared four new organocatalysts thiazolidine-carboxamide that was screened in the asymmetric direct aldol reaction between different cyclic ketones and several aromatic aldehyde in brine. The products were obtained in good to excellent yields (up to 97%) with excellent enantiomeric excess (up to >99%) and high *dr* up to >20:1.

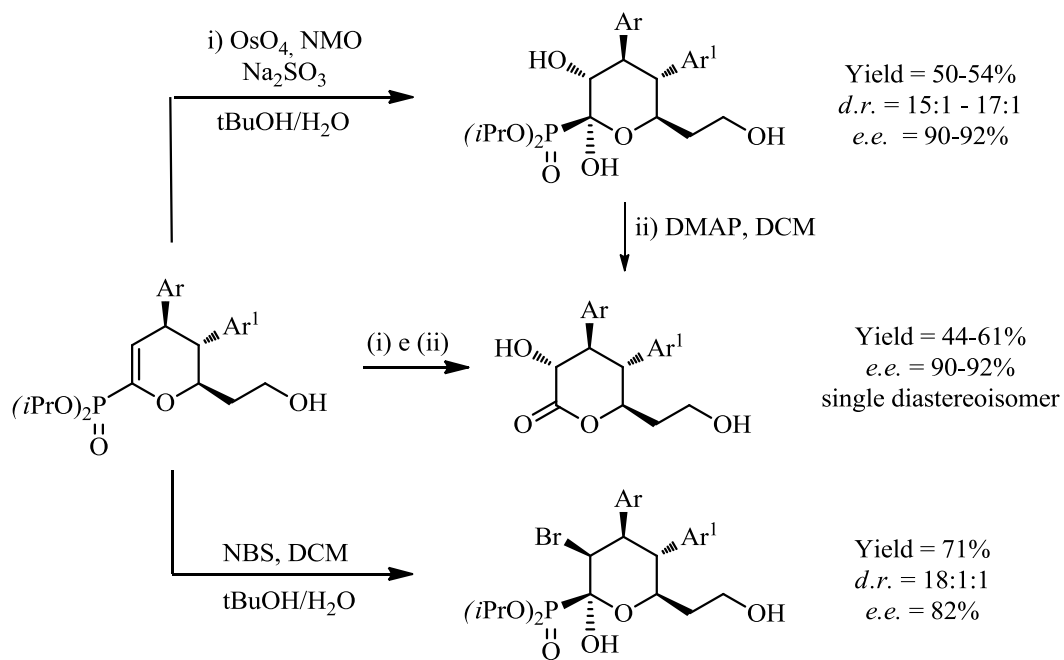


During a short stay as PhD visitor at Aarhus University, we worked on the preparation of dihydropyran phosphonates through organocatalytic inverse electron demand hetero-Diels-Alder reaction with different  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes and  $\alpha$ -ketophosphonates  $\alpha,\beta$ -unsaturated. By applying 16 mol% of proline-squaramide catalyst in acetonitrile and DEA as additive, the product was obtained in moderate to good yields (up to 87%) with good *e.e.* (up to 94%) and good *d.r.* (up to >20:1).



In addition, we were able to get three different derivatives, namely dihydroxy-pyran, bromohydrin and hydroxy lactone, in good yields and high stereocontrol.

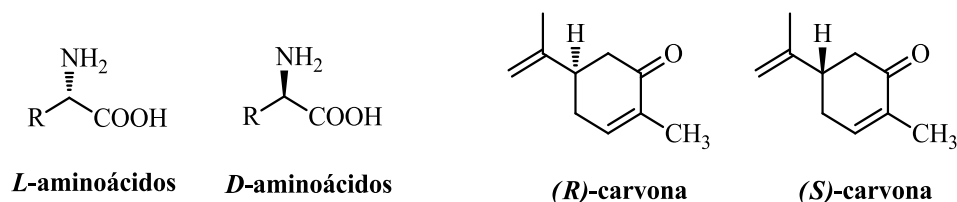




# 1 INTRODUÇÃO

Uma grande variedade de funções responsáveis pelo metabolismo e inúmeras respostas biológicas ocorrem porque enzimas, receptores e outros sítios naturais possuem quiralidade inerente fazendo com que nosso organismo diferencie substratos com geometria específica, ou seja, estereoisômeros, através do sabor, odor e, principalmente, toxicidade e ação biológicas que irão apresentar.<sup>1</sup>

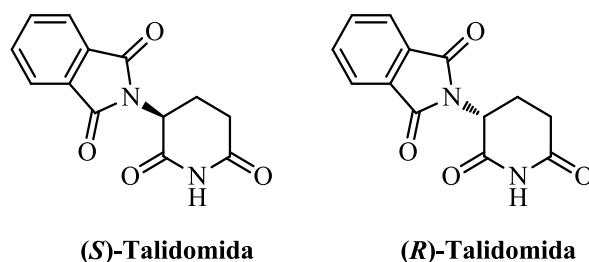
Nosso olfato, por exemplo, consegue distinguir os enantiômeros do terpeno carvona: a forma (*R*) possui odor de hortelã e a forma (*S*) odor de cominho. Já os aminoácidos se distinguem pelo sabor: isômeros (*L*) da leucina, fenilalanina, tirosina e triptofano têm sabor amargo, enquanto seus respectivos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



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

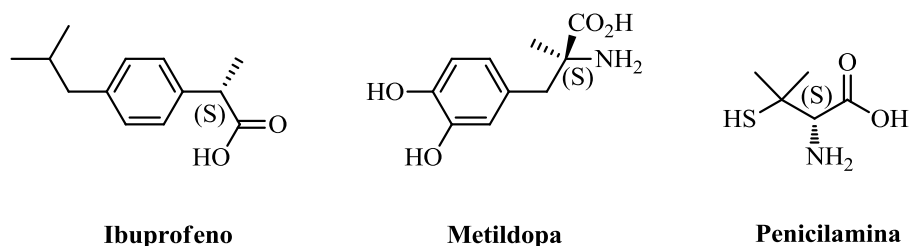
Um exemplo marcante da diferença de toxicidade e ação biológica dos enantiômeros é o da talidomida (Figura 2). No início dos anos 60, este fármaco era comercializado em sua forma racêmica sendo utilizado terapêuticamente como sedativo e hipnótico. Porém, seu uso por mulheres grávidas resultou em uma alta incidência de mortes fetais, neonatais e má formações congênitas. Mais tarde, identificou-se que o enantiômero (*S*) apresenta atividade teratogênica.<sup>1</sup>

1. (a) *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*; Blaser, H. U.; Schmidt, E., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2007. (b) *Green Approaches To Asymmetric Catalytic Synthesis*; Patti, A.; Ed.; Springer: Berlin, 2011. (c) *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Noyori, R.; Ed.; John Wiley: New York, 1994.



**Figura 2** – (S) e (R)-Talidomida.

Outros exemplos encontram-se na Figura 3. No caso do fármaco ibuprofeno, uma droga não-esteroidal anti-inflamatória que também apresenta efeitos analgésicos e antipiréticos, seu enantiômero (S) apresenta atividade biológica 160 vezes maior que seu enantiômero (R).<sup>2</sup> O anti-hipertensivo metildopa apresenta o enantiômero (S) ativo e o (R) inativo.<sup>3</sup> A (S)-penicilamina é utilizada no tratamento de artrites reumáticas, esclerodermia e intoxicação por metais pesados, enquanto seu enantiômero (R) é tóxico.<sup>4</sup>



**Figura 3** – Fármacos cuja atividade biológica esta associada a determinado enantiômero.

Dessa forma, substâncias enantiomericamente puras tornaram-se de grande importância, principalmente para as áreas farmacêutica, agropecuária, de perfumaria e flavorizantes. Outro fator importante a se destacar é o montante movimentado em sua comercialização. Em 2002 as vendas atingiram mais de US\$ 159 bilhões, estando hoje acima de US\$ 200 bilhões.<sup>5</sup>

Historicamente, o estímulo para o desenvolvimento de uma determinada reação esteve fortemente relacionado com uma determinada classe de produtos naturais cuja síntese poderia ser enormemente facilitada com a utilização desta. Os desafios na síntese de esteróides, por exemplo, foram fundamentais no desenvolvimento da reação Diels-Alder. Da mesma forma, os desafios associados à síntese de antibióticos macrolídeos (por exemplo, a eritromicina)

2. Carvalho, P. O.; Calafatti, S. A.; Marassi, M.; Silva, D. M.; Contesini, F. J.; Bizaco, R.; Macedo, G. A. *Quim. Nova* **2005**, 28, 614.

3. Tristam, E. W.; Broeke, J.; Reinhold, D. F.; Sletzinger, M.; Williamns, D. E. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2053.

4. Habib, G. S.; Saliba, W.; Nashashiba, M.; Armali, Z. *Eur. J. Internal Med.* **2006**, 17, 343.

5. Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Schneider, P. H.; Andrade, L. H.; Paixão, M. W. *Quim. Nova* **2013**, 36, 1591.

motivaram o desenvolvimento das reações de adição aldólica. Assim, atualmente, estas reações são amplamente utilizadas em síntese orgânica, especialmente na área de produtos naturais, sendo um dos métodos mais consistentes para a formação de ligações carbono-carbono, fornecendo tanto cadeias carbônicas com funções oxigenadas em posições 1,3, quanto compostos carbonílicos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados.<sup>6</sup>

O desenvolvimento de novas metodologias em reações aldólicas fez com que toda a área da síntese estereosseletiva também se desenvolvesse. Dentre os diferentes métodos podemos citar: o desenvolvimento de estratégias para a formação de enolatos (*E*) e (*Z*), desenvolvimento de enolatos quirais com excepcional seletividade facial, desenvolvimento de complexos metálicos quirais utilizados como ácidos de Lewis (catálise assimétrica) e, mais recentemente, o desenvolvimento de reações organocatalisadas.<sup>6</sup>

Sendo assim, dentre as diferentes metodologias desenvolvidas para a obtenção de compostos de forma estereosseletiva, a organocatálise<sup>7</sup> merece destaque tanto pela versatilidade quanto pelos excelentes resultados em termos de rendimento e estereosseletividade<sup>8</sup> obtidos inclusive na síntese de produtos naturais<sup>9</sup> e compostos com atividade biológica<sup>10</sup> e medicinal<sup>10b</sup>.

Vários compostos tem sido utilizados como organocatalisadores, destacando-se a utilização de aminoácidos e derivados, peptídeos e derivados, alcalóides *Cinchona*, tiouréias quirais e ácidos de Brønsted quirais. O emprego destes compostos é uma metodologia alternativa e muitas vezes complementar à utilização de catalisadores organometálicos quirais por apresentar algumas vantagens no que diz respeito aos procedimentos experimentais:

---

6. (a) *Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions*; Mahrwald, R.; Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2013. (b) *Modern Aldol Reactions, Vol. 1-2*; Mahrwald, R.; Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.

7. (a) Dalko P.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726. (b) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138. (c) *Asymmetric Organocatalysis*; Berkessel, A.; Gröger, H.; Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005. (d) *Enantioselective Organocatalysis*; Dalko, P.; Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2007.

8. (a) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267. (b) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138. (c) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638. (d) *Organocatalysis*; Reetz, M. T.; List, B.; Jaroch, S.; Weinmann, H.; Eds.; Springer: Berlin, 2008.

9. Para recentes revisões sobre utilização de organocatálise na síntese de produtos naturais: (a) Amara, Z.; Caron, J.; Joseph, D. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 1211. (b) Kumar, P.; Dwivedi, N. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 289. (c) Mlynarski, J.; Gut, B. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 587. (d) Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 167. (e) Markert, M.; Mahrwald, R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 40. Exemplos selecionados: (a) Luppi, G.; Monari, M.; Corrêa, R. J.; Violante, F. A.; Pinto, A. C.; Kaptein, B.; Broxterman, Q. B.; Garden, S. J.; Tomasini, C.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12017. (b) Grondal, C.; Enders, D. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 694. (c) Chen, X.-H.; Xu, X.-Y.; Liu, H.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14802. (d) Mayer, S.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193.

10. (a) *Enantioselective Organocatalysis: A Powerful Tool for the Synthesis of Bioactive Molecules*; Shoji, M.; Hayashi, Y.; Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2012. (b) Alemán, J.; Cabrera, S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774.

moléculas utilizadas como organocatalisadores são em geral estáveis ao ar, passíveis de estocagem, baratas, de fácil obtenção e não tóxicas, além disso, observa-se que em muitos casos reações organocatalisadas não requerem a utilização de atmosfera inerte tampouco solventes ou reagentes anidros.<sup>7,8</sup>

Dessa forma, a organocatálise tem atraído bastante atenção de grupos de pesquisa ligados ao desenvolvimento de metodologias ambientalmente amigáveis visando a redução de resíduos e aprimoramento da seletividade, crescendo a utilização de metodologias organocatalíticas conjuntamente com as, assim chamadas, técnicas verdes (como *ball milling*, ultrassom e aquecimento por microondas).<sup>11</sup>

A ausência de metais de transição poderia também configurar-se numa importante vantagem, principalmente na síntese de produtos farmacêuticos, nos quais a contaminação por certos metais, mesmo que em traços, é indesejada.<sup>12</sup>

Em razão do grande número de transformações e metodologias desenvolvidas utilizando organocatalisadores, este campo é hoje reconhecido como o terceiro pilar da síntese orgânica assimétrica, juntamente com a catálise organometálica e a biocatálise. Importância esta que se refletiu na publicação de fascículos especiais sobre o assunto pelas revistas *Accounts on Chemical Research*,<sup>13</sup> *Advanced Synthesis and Catalysis*,<sup>14</sup> *Chemical Reviews*<sup>15</sup> e mais recentemente uma edição conjuntamente (*Themed Collections*) das revistas *Chemical Communications* e *Organic and Biomolecular Chemistry*.<sup>16</sup> Também a editora Wiley-VCH incluiu a organocatálise na sua lista de *Hot Topics (online)*.<sup>17</sup>

11. (a) Wende, R. C.; Schreiner, P. R. *Green Chem.*, **2012**, *14*, 1821. (b) Bruckman, A.; Krebs, A.; Bolm, C. *Green Chem.* **2008**, *10*, 1131.

12. (a) Johnson, J. A.; Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R.; Koberstein, J. T.; Turro, N. J. *Chem. Commun.* **2008**, 3064. (b) Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*, 1211. (c) Gierlich, J.; Burley, G. A.; Gramlich, P. M. E.; Hammond, D. M.; Carell, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3639.

13. Fascículo especial sobre Organocatálise: *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*(8).

14. Fascículo especial sobre Organocatálise: *Adv. Synth. Cat.* **2004**, *346*(9-10).

15. Fascículo especial sobre Organocatálise: *Chem. Rev.* **2007**, *107*(12).

16. (a) Edição conjunta especial sobre organocatálise: *Chem. Commun.* **2012**, *48* e *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*.

(b) [pubs.rsc.org/en/journals/articlecollectionlanding?sercode=cc&themeid=c701d83a-1a60-421e-9971-fd301fd301fd](http://pubs.rsc.org/en/journals/articlecollectionlanding?sercode=cc&themeid=c701d83a-1a60-421e-9971-fd301fd301fd), acessado em julho de 2014.

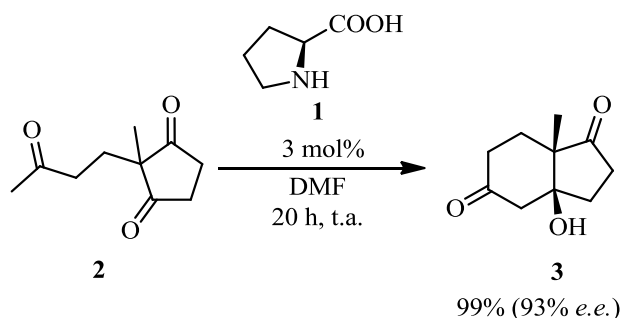
17. [www.wiley-vch.de/util/hottopics/](http://www.wiley-vch.de/util/hottopics/), acessado em julho de 2014.

## 1.1 ORGANOCATÁLISE

O termo “organocatálise” refere-se à aceleração de reações químicas através da adição de quantidades sub-estequiométricas de compostos orgânicos que não contêm átomos metálicos.<sup>7</sup>

O primeiro exemplo deste tipo de reação estereosseletiva data de 1912, quando Bredig e Fiske reportaram uma modesta enantiosseletividade (*e.e.*<10%) na adição de ácido cianídrico ao benzaldeído catalisada pelos alcalóides pseudoenantiômeros quinina e quinidina.<sup>18</sup>

Posteriormente, na década de 70, dois grupos industriais liderados por Hajos e Wiechart publicaram a primeira reação aldólica organocatalisada altamente enantiosseletiva. Neste exemplo, os autores utilizaram o aminoácido proteinogênico *L*-prolina (**1**) como catalisador numa reação aldólica intramolecular da cetona **2** (Esquema 1). Esta reação ficou conhecida como reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechart.<sup>19</sup> Neste exemplo, apenas 3 mol% de *L*-prolina foi utilizada e após 20h de reação obteve-se o produto de adição **3** com excelentes rendimento e *e.e.*, 99% e 93%, respectivamente.



**Esquema 1** – Exemplo da reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechart.

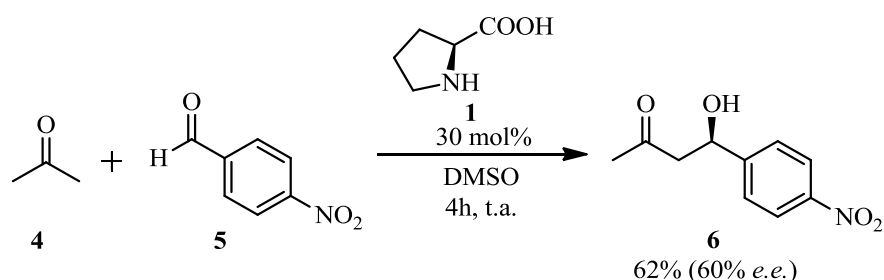
Porém, somente após a redescoberta da organocatálise no ano de 2000, com os trabalhos desenvolvidos por List<sup>20</sup> que relatam uma série de exemplos de reações aldólicas diretas catalisadas pela *L*-prolina (Esquema 2), que esta área observou um crescimento exponencial no número de publicações e de grupos de pesquisa, levando ao desenvolvimento de novos catalisadores e metodologias como, por exemplo, reações multicomponente, tandem, dominó, cascata, em meio aquoso, em sistemas bifásicos e a utilização de organocatalisadores

18. *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis, Ligands, Immobilization and Organocatalysis*; Song, C. E., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

19. (a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615. (b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. German Patent DE 2102623, 1971. (c) Eder, U.; Sauer, G. R.; Wiechart, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496. (d) Eder, U.; Sauer, G. R.; Wiechart, R. German Patent DE 2014757, 1971.

20. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.

suportados em polímeros.<sup>21</sup> Atualmente, inúmeras são as reações cuja versão assimétrica pode ser realizada mediante organocatálise, por exemplo: cicloadições 1,3-dipolar, Diels-Alder, reações de Mannich, Michael, Henry, Stetter, adições aldólicas diretas e indiretas, reduções, oxidações, epoxidações, halogenações, alquilações, alilações, acilações, arilações, entre outras.<sup>22</sup>



**Esquema 2** – Exemplo de reação aldólica direta organocatalisada realizada por List.

Moléculas orgânicas podem catalisar reações químicas através de cinco principais modos de ativação: catálise via enamina, catálise via imínio, catálise via SOMO, catálise via contra-íon, catálise por transferência de fase e catálise via Ligação de Hidrogênio.<sup>21</sup>

Em 2006, a catálise via SOMO foi introduzida por MacMillan<sup>23</sup> e baseia-se no princípio da geração de um cátion radicalar a partir da oxidação de uma enamina rica em elétrons. A eletrofilicidade do SOMO (*single occupied molecular orbital*) deste intermediário permite a adição de nucleófilos fracos "somófilos" ao seu carbono alfa (A no Esquema 3).

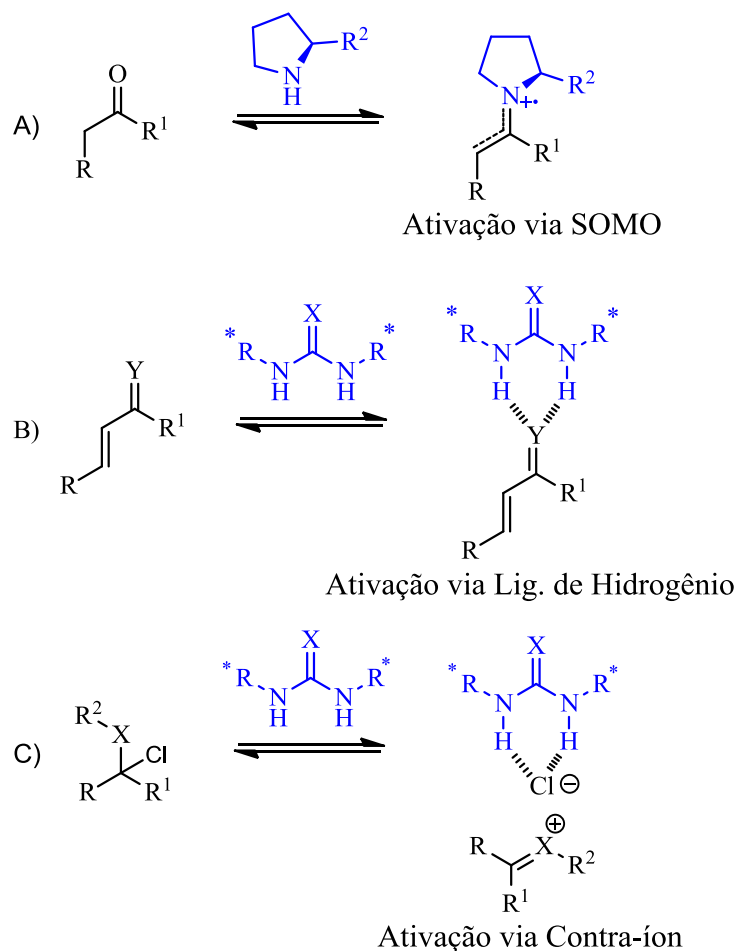
A catálise via Ligação de Hidrogênio faz uso de diferentes catalisadores contendo grupos com potencial para a formação de Ligação de Hidrogênio com substratos carbonílicos e análogos ativando-os e orientando a aproximação entre os reagentes (B na Esquema 3).<sup>21</sup>

Catalisadores tiouréias, por exemplo, podem ser utilizados para a formação de pares iônicos transientes com cloroamidas e cloroacetals ionizados. A forte complexação entre a tiouréia e o íon haleto gera um complexo aniônico que funciona como um contra-íon quiral que irá orientar a aproximação de nucleófilos à espécie catiônica transiente (C no Esquema 3).

21. MacMillan, D. W. C., *Nature* **2008**, *455*, 304.

22. (a) Scheffler, U.; Mahrwald, R. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14346. (b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2197. (c) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 237. (d) *Enantioselective Organocatalyzed Reactions*, Vol. 1-2; Mahrwald, R., Ed.; Springer: Berlin, 2011.

23. (a) Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, *316*, 582. (b) Jang, H.; Hong, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004. (c) Kim, H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 398.



R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, alquil, aril; X, Y: N, O; Nu-H: nucleófilo; E: eletrófilo

### Esquema 3 – Ativações organocatalíticas.

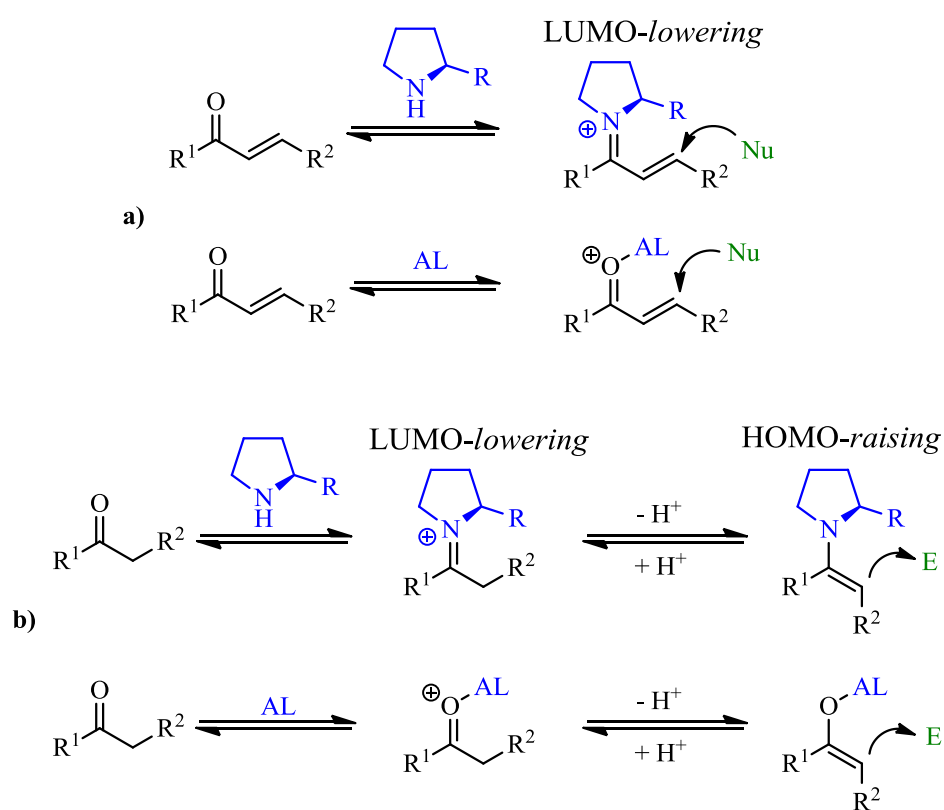
As catálises via enamina e via imínio ocorrem em reações promovidas por aminas quirais, em especial aminas secundárias cíclicas, como a *L*-prolina e seus derivados, advindo daí o termo aminocatálise.<sup>24</sup> Dentre as principais reações aminocatalisadas estão: adições aldólicas, Mannich, Michael, Henry, cicloadições [4+2] e 1,3-dipolares e também reações dominó, tandem e cascata.

O princípio da ativação aminocatalítica, de compostos carbonílicos, por exemplo, assemelha-se ao mecanismo de ativação por ácido de Lewis (AL). A adição reversível de uma amina secundária quiral a um composto carbonílico, como mostrado no Esquema 4, leva a formação de um intermediário carregado positivamente, um íon imínio, que possui orbitais  $\pi$

24. (a) Jarvo, E. R.; Miller, S. J. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2481. (b) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 580. (c) Cobb, A. J. A.; Shaw, D. M.; Longbottom, D. A.; Gold, J. B.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 84. (d) List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819. (e) Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2006**, 2001. (f) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471. (g) Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 42.



análogos ao de sistemas catalisados por AL. Assim, a energia do orbital molecular desocupado de mais baixa energia (LUMO) é efetivamente diminuída (*LUMO-lowering*). Em sistemas  $\pi$  conjugados, em (a), a redistribuição eletrônica induzida pelo intermediário íon imínio facilita a adição nucleofílica ativando a posição  $\beta$ -carbonílica (ativação do LUMO). Em sistemas  $\pi$  isolados, em (b), a diminuição da energia do LUMO aumenta a acidez dos hidrogênios  $\alpha$ -carbonílicos. Isto leva a uma rápida desprotonação, gerando uma enamina, um equivalente nucleofílico ao enolato (ativação do HOMO). Neste caso, o aumento da energia do orbital molecular ocupado de mais alta energia (*HOMO-raising*) leva à ativação do composto carbonílico de maneira análoga a ativação de nucleófilos por ácido de Lewis.<sup>7,8</sup>



**Esquema 4** – Ativação de compostos carbonílicos por ác. de Lewis e aminocatalisadores.

Através da catálise via enamina (*HOMO-raising*), podem ser introduzidos, tanto em aldeídos quanto em cetonas, diversos eletrófilos na posição  $\alpha$ -carbonílica, obtendo-se assim novas ligações C-C e C-Heteroátomo. Por outro lado, a catálise via imínio (*LUMO-lowering*) permite a introdução de diferentes nucleófilos na posição  $\alpha$ -carbonílica de aldeídos e cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturadas. Estes dois tipos de ativação são muitas vezes complementares e por isso mesmo podem ser utilizados em uma mesma transformação, ativando num mesmo composto um centro reativo via formação de enamina e outro centro via formação de imínio.<sup>7,8,24</sup>

No caso particular da reação de adição aldólica intermolecular entre diferentes cetonas e diferentes aldeídos catalisada pela *L*-prolina, List e Barbas III propuseram o mecanismo que pode ser visto na Esquema 5, no qual a reação procede através de um mecanismo via enamina. Os excelentes rendimentos e moderados *e.e.* obtidos são atribuídos há ambos grupos amino e ácido. Inicialmente, a porção ácida atua ativando a carbonila do doador, no caso a acetona, mediante a formação de ligação de hidrogênio. Na sequência, a nucleofilicidade associada ao átomo de nitrogênio presente na porção pirrolidina da prolina facilita a condensação com o substrato carbonílico, gerando um intermediário tetraédrico, a carbinolamina **8**, que então colapsa para o íon imínio eletrofílico **9**. Embora este intermediário seja suscetível a ataques nucleofílicos, ele pode também evoluir para a enamina nucleofílica **10** através de uma  $\alpha$ -desprotonação. A seguir, o grupo ácido carboxílico do intermediário enamina direciona a aproximação do composto carbonílico eletrofílico (**11**) através da formação de ligações de hidrogênio com o mesmo. Nesta etapa, pode-se observar a atuação da prolina como uma espécie de co-catalisador: a porção ácido carboxílico age como um ácido de Brønsted formando uma ligação de hidrogênio entre a carbonila do aldeído e a carboxila da prolina. Isto proporciona tanto a organização dos substratos em um estado de transição (**ET**) altamente organizado quanto a estabilização do alcóxido formado. Além disso, a formação da ligação entre a enamina e o aldeído acceptor ocorre simultaneamente com a transferência do hidrogênio do grupo ácido carboxílico. Esta transferência ocorre *anti* à ligação dupla da *E*-enamina, sendo, portanto, o que controla a seletividade facial do processo. Assim, o aldeído acceptor aproxima-se de tal forma que seu substituinte R<sup>3</sup> encontra-se num arranjo pseudoequatorial em relação à enamina *E*, sendo então atacado na face *Re*, levando a formação majoritária do produto *anti*. O imínio **12** formado é então hidrolisado, fornecendo assim o produto de adição aldólica **14** e regenerando a prolina, que poderá dar início a um novo ciclo catalítico.<sup>7, 8, 24, 25</sup>

Mais tarde, Barbas<sup>26</sup> e colaboradores realizaram experimentos de RMN-<sup>1</sup>H para complementar os estudos mecanísticos. Cálculos teóricos e estudos cinéticos realizados por List<sup>27</sup> e Houk<sup>28</sup> e colaboradores também confirmaram esta proposta mecanística.

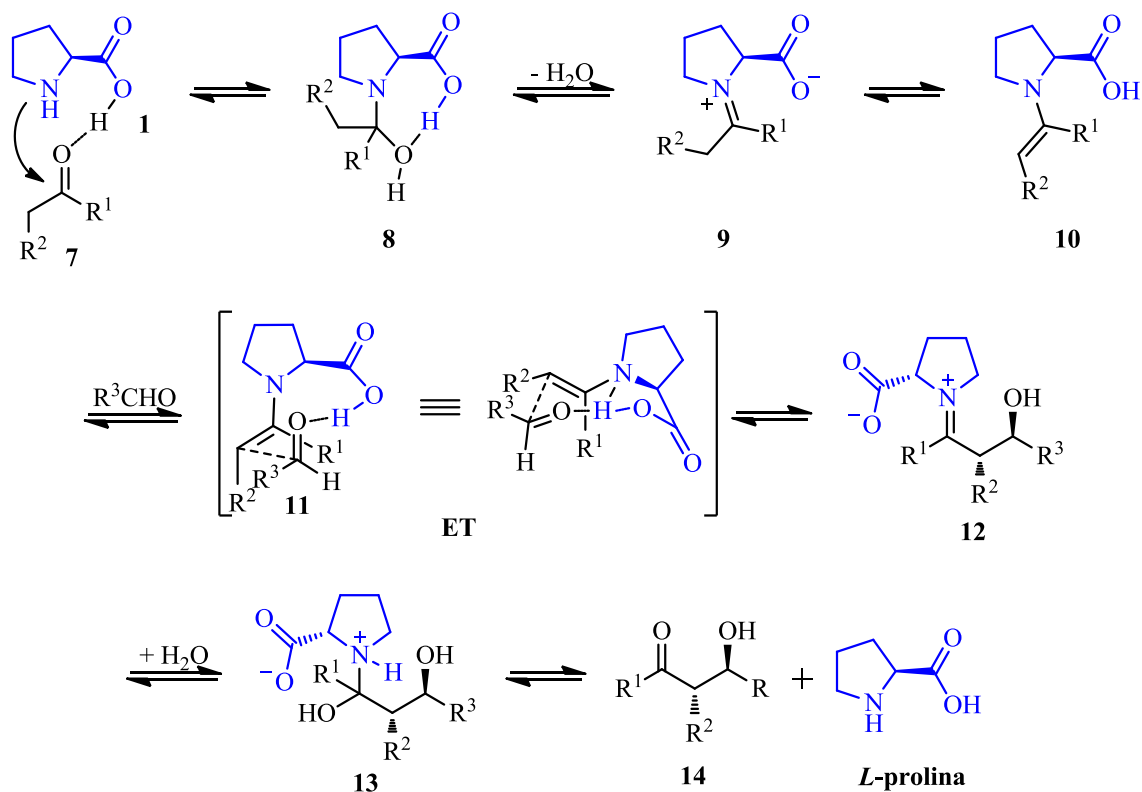
---

25. Amarante, G. W.; Coelho, F. *Química Nova* **2009**, *32*, 469.

26. Mase, N.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4369.

27. (a) Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16. (b) Martin, H.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475.

28. (a) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273. (b) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911. (c) Alleman, C.; Gordillo, R.; Clemente, F. R.; Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558.



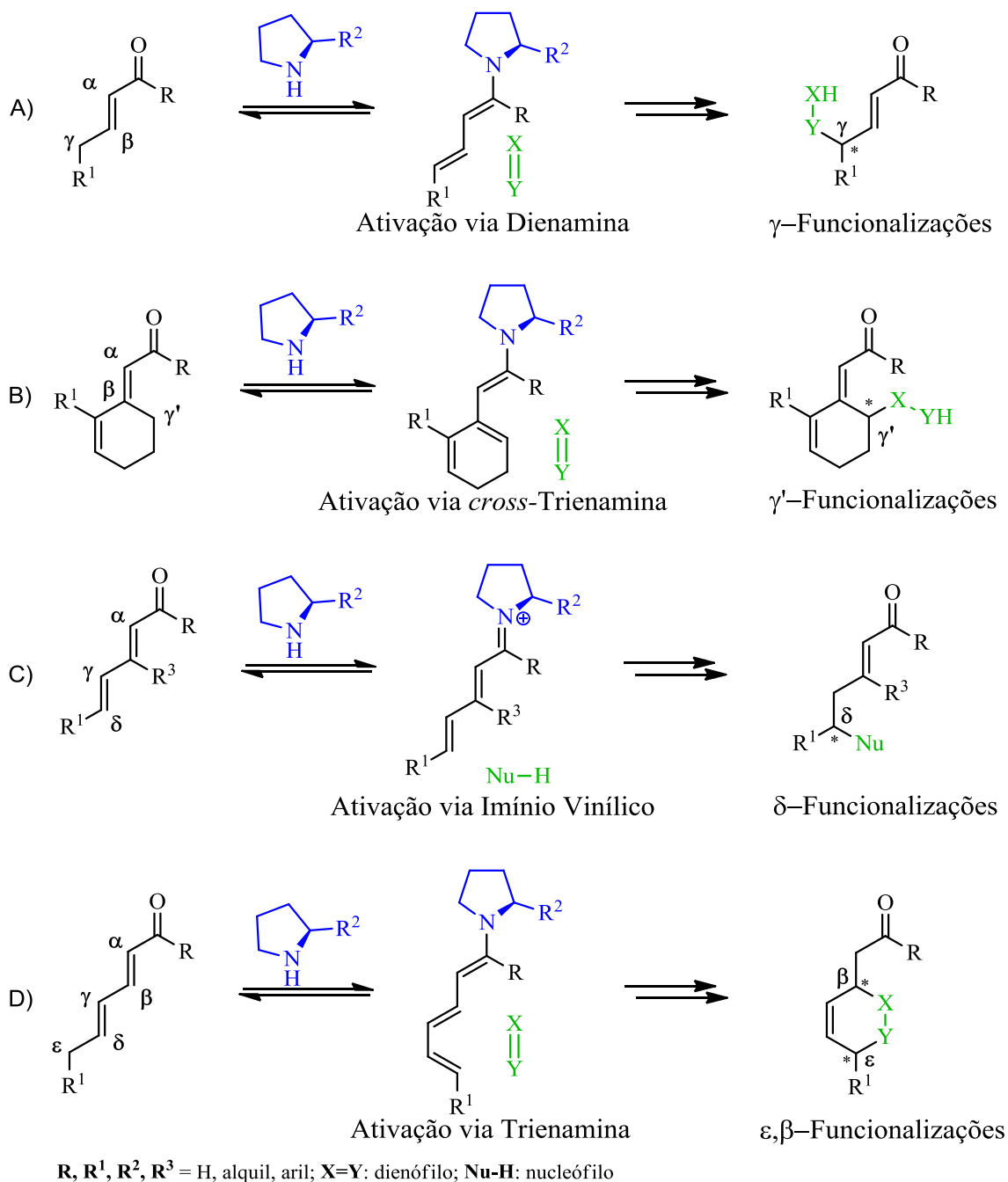
**Esquema 5** – Mecanismo proposto por List e Barbas.

Recentemente, grande atenção tem se voltado para as *Funcionalizações Remotas Aminocatalíticas*. Estas novas metodologias permitem a funcionalização de compostos em posições de cinco ( $\gamma$ -funcionalização) à sete ligações ( $\varepsilon$ -funcionalização) distantes da fonte de estereodiferenciação (Esquema 6).<sup>29, 30</sup>

A partir da condensação de diferentes compostos carbonílicos com aminocatalisadores são obtidos intermediários adequados para diferentes funcionalizações remotas. Dienaminas e *cross-trienaminas* permitem, entre outras, a funcionalização da posição  $\gamma$  (gama), enquanto que imínios vinílicos irão ativar uma posição além,  $\delta$  (delta). Por fim, a obtenção de uma trienamina permite a funcionalização concomitante das posições  $\varepsilon$  (epsílon) e  $\beta$  (beta).

29. (a) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178. (b) Jensen, K. L.; Dickmeiss, G.; Jiang, H.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248. (c) Jiang, H.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2287.

30. (a) Li, J.-L.; Liu, T.-Y.; Chen, Y.-C. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1491. (b) Arceo, E.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5290. (c) Ramachary, D. B.; Reddy, Y. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *5*, 865. (d) Jurberg, I. D.; Chatterjee, I.; Tannert, R.; Melchiorre, P. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4869.



**Esquema 6** – Metodologias aminocatalíticas de funcionalização remota.

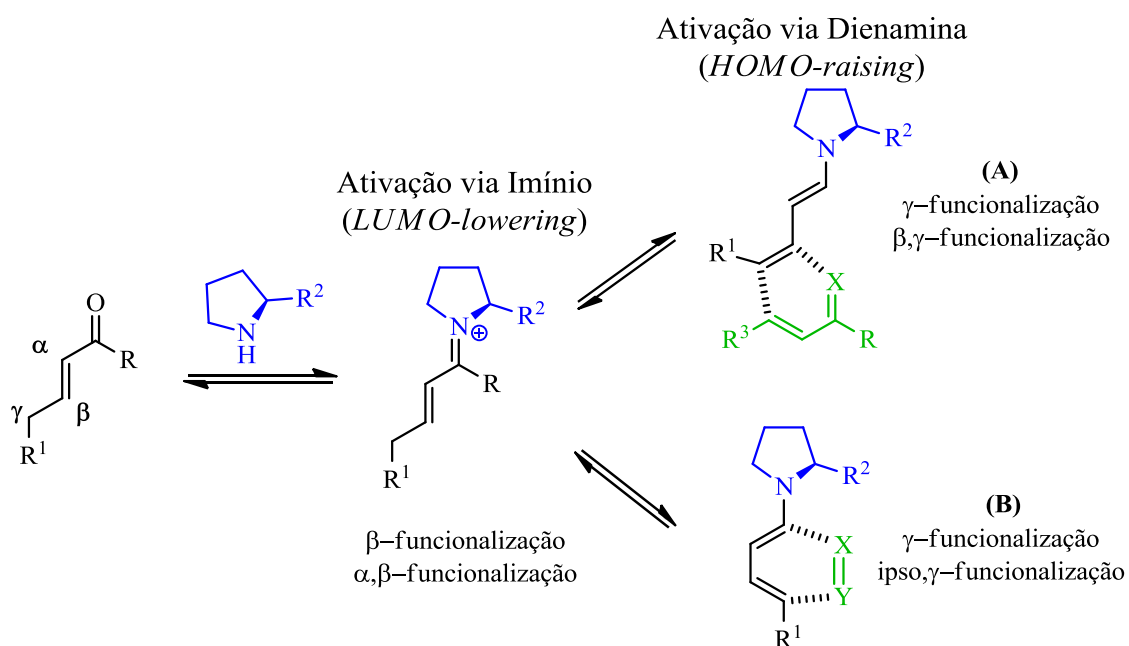
A presença de um intermediário dienamina inesperado foi detectado durante o estudo mecanístico por espectroscopia de RMN de β-funcionalizações organocatalíticas de aldeídos α,β-insaturados.<sup>31</sup>

O íon imínio formado através da condensação entre o aminocatalisador e um composto carbonílico α,β-insaturado pode ter seus hidrogênios em γ (gama) desprotonados, levando a formação de uma dienamina, como mostrado na reação (A) do Esquema 6.

31. Bertelsen, S.; Marigo, M.; Brandes, S.; Dinér, P.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 12973.

Surpreendentemente, esta simples reação inverte completamente a ativação providenciada pelo aminocatalisador. Enquanto imínios são eletrófilos na posição  $\beta$  por conta da diminuição da energia do LUMO (*LUMO-lowering*), dienaminas são nucleófilos na posição  $\gamma$  (carbono 4) por conta do aumento da energia do HOMO (*HOMO-raising*).

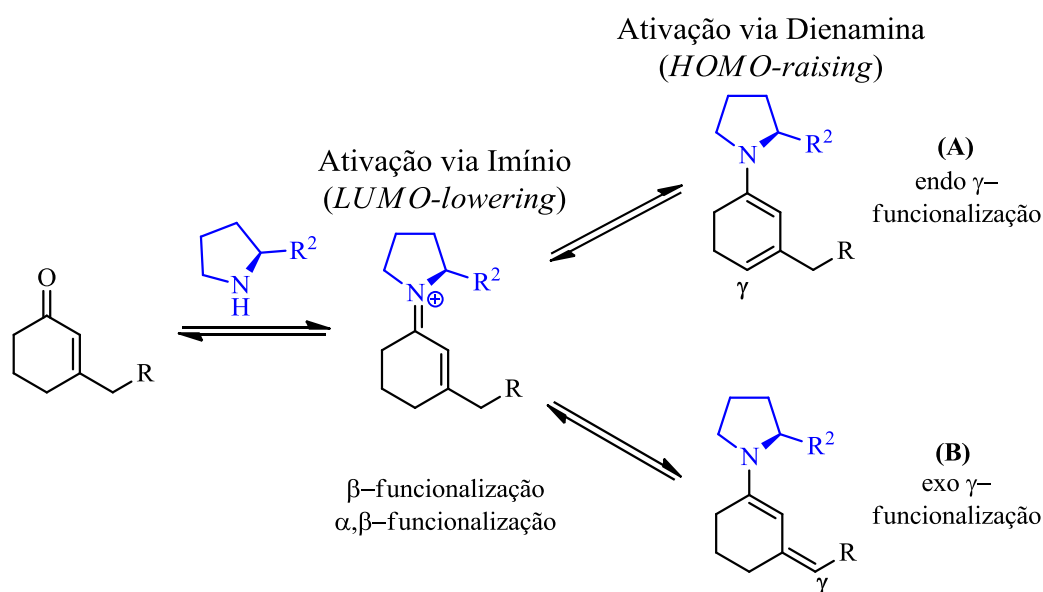
Através da formação da dienamina, três caminhos reacionais são possíveis. Primeiramente, a já conhecida reatividade das posições 1 e 2 (descritas anteriormente), levando a  $\alpha$ -funcionalizações e *ipso*, $\alpha$ -funcionalizações com altas estereoseletividades. A dienamina obtida pode reagir regioseletivamente em sua dupla ligação distal como um dienófilo com um dieno pobre em elétrons em reações Diels-Alder com demanda inversa de elétrons (DADIE), por exemplo, levando à funcionalização das posições  $\gamma$  ou  $\beta$  e  $\gamma$  (em A no esquema abaixo). Por outro lado, a dienamina pode atuar como um dieno e reagir com olefinas pobre em elétrons em reações Diels-Alder com demanda normal de elétrons (DADNE) resultando na funcionalização das posições  $\gamma$  ou  $\gamma$  e *ipso* (em B no esquema abaixo).



**Esquema 7** – Funcionalizações possíveis por ativação via dienamina.

Diferentes funcionalizações remotas via intermediários dienamina são possíveis quando são empregadas cetonas cíclicas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (Esquema 8). A dienamina obtida pode levar à  $\gamma$ -funcionalização endocíclica (em A no esquema abaixo). Interessantemente, diferente reatividade é possível quando grupos alquila contendo hidrogênios estão presentes na posição

$\beta$  da enona. Neste caso, a formação de uma *exo*-dienamina permite a funcionalização da posição  $\gamma$  exocíclica (em B no esquema abaixo).

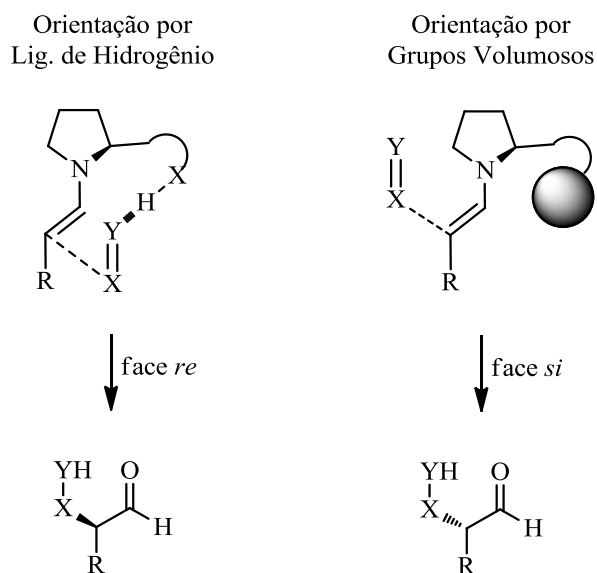


**Esquema 8** – Funcionalização remota de dienaminas derivadas de enonas.

Tais metodologias têm recebido crescente atenção nos últimos anos. A partir de então, desenvolveram-se funcionalizações utilizando diferentes nucleófilos, eletrófilos e, principalmente, diferentes dienos e dienófilos, levando ao desenvolvimento de funcionalizações remotas via cicloadições Diels-Alder e hetero-Diels-Alder com demanda normal e inversa de elétrons, cicloadições [2+2], adições conjugadas, ciclizações e diversas reações dominó como Michel/Henry, Michael/nitro-Michael, Michael/Knoevenagel entre outras.

Na aminocatálise, a trajetória de aproximação dos reagentes pode ocorrer através de duas orientações de acordo com a natureza do catalisador: ligações de Hidrogênio ou impedimento estérico (Figura 4). Interações do tipo ligações de Hidrogênio são responsáveis pela indução da estereoseletividade nos casos em que o eletrófilo possua heteroátomos eletronegativos que possam atuar como aceptores da ligação de Hidrogênio, como observado em reações tipo aldol, Mannich e hidroxilações ou aminações catalisadas pela *L*-prolina. Mais tarde, catalisadores contendo grupos volumosos na posição 2 do heterociclo pirrolidina (derivados da *L*-prolina) foram desenvolvidos e a estereoquímica dos produtos obtidos é explicada pela repulsão estérica proporcionada por esses grupos volumosos, como observado nos casos em que diarilprolinóis são utilizados como organocatalisadores em reações de halogenação, sulfenilação e selenilação de aldeídos.

Deve-se resaltar que estas duas formas de orientação dos reagentes podem levar à diferentes enantiômeros de um produto, mesmo que os catalisadores possuam a mesma orientação absoluta (Figura 4).



**Figura 4** – Modos de orientação em aminocatálise.

A seguir, serão abordados resultados recentes envolvendo reações aldólicas organocatalisadas e reações de Diels-Alder organocatalisadas: catalisadores, condições reacionais, estados de transição, substratos e reagentes.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 REAÇÕES ALDÓLICAS ORGANOCATALISADAS

Em seu trabalho inicial, publicado no ano de 2000, List<sup>20</sup> utilizou diferentes compostos além da *L*-prolina como organocatalisadores em reações aldólicas diretas (Tabela I).

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

Também foram utilizados diferentes heterociclos nitrogenados (exemplos 3 a 9). Os melhores resultados foram obtidos quando da utilização de compostos contendo o anel pirrolidínico, caso da *L*-prolina e de seus análogos nos exemplos 4, 8 e 9. À exceção destes, o exemplo 6 apesar de conter este heterociclo, não possui o grupo ácido carboxílico, que, como já foi mostrado na introdução deste trabalho, atua juntamente com o grupo amino em todo ciclo catalítico.

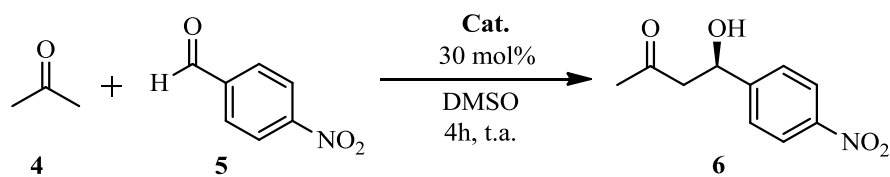
O ácido carboxílico tiazolidina utilizado no exemplo 7 levou à obtenção do produto de adição em rendimentos (em torno de 67%) e *e.e.* semelhantes aos obtidos com a utilização da *L*-prolina (79%). Barbas III e colaboradores<sup>24b, 32</sup> utilizaram outros heterocíclicos tiazolidina como organocatalisadores (exemplos 10 a 13) porém apenas o composto **22**, exemplo 10, levou a obtenção do produto de adição aldólica em rendimentos moderados (66%) semelhantes aos obtidos com a *L*-prolina e com *e.e.* superiores (86%).

---

32. Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260.



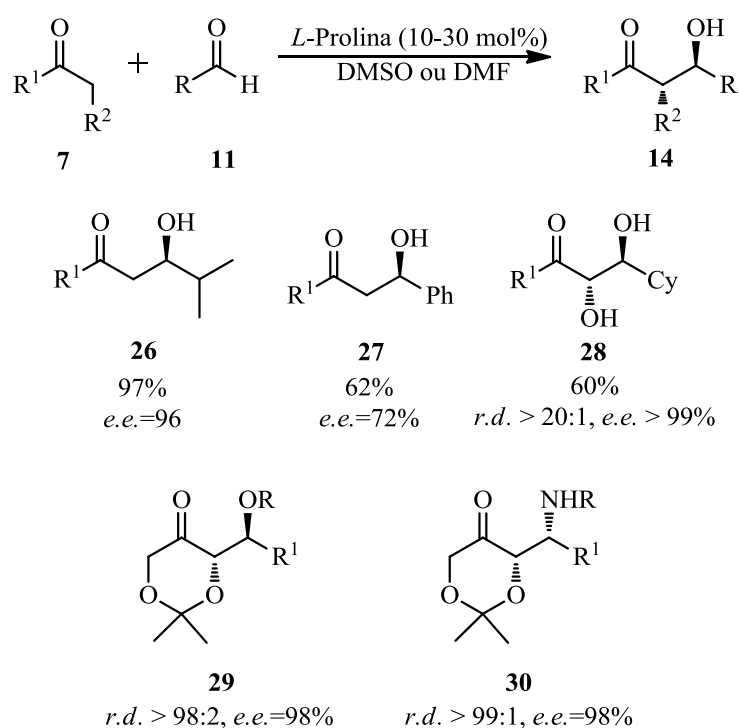
**Tabela I** – Reação aldólica direta assimétrica entre *p*-nitrobenzaldeído e acetona.



Exemplo	Composto	Rend. (%)	<i>e.e.</i> (%)
1	<i>L</i> -histidina, <i>L</i> -valina, <i>L</i> -tirosina, <i>L</i> -fenilalanina	< 10	n.d.
2	 15	< 10	n.d.
3	 16	55	40
4	 1	68	76
5	 17	< 10	n.d.
6	 18	< 10	n.d.
7	 19	67	73
8a (R=OH)	 20	85	78
8b (R=O <sup>t</sup> Bu)		> 50	62
8c (R=OAc)		70	74
9	 21	> 50	62
10	 22	66	86
11	 23	< 10	n.d.
12	 24	< 5	n.d.
13	 25	< 10	n.d.

Com o sucesso deste trabalho, a reação aldólica assimétrica intermolecular catalisada pela *L*-prolina, foi estendida para diferentes cetonas e aldeídos (Esquema 9). A utilização de excesso de cetona permite que seja isolado o produto de adição cruzada em altos rendimentos e *e.e.*'s. Trabalhos realizados a seguir demonstraram que a enantiosseletividade depende da natureza do substituinte do aldeído: aldeídos aromáticos levam a produtos com apenas 70% de *ee* enquanto aldeídos com cadeias alquílicas ramificadas fornecem os produtos com mais de 90% de *ee*. Utilizando-se  $\alpha$ -hidroxicetonas, foram obtidos *anti*-1,2-dióis com rendimentos bons de até 60% e excelentes *r.d.* e *e.e.* de até 20:1 e 99%, respectivamente.<sup>8b</sup>

Também através da utilização da *L*-prolina foi possível a obtenção de carboidratos e derivados com excelente diastereoseletividade de até >99:1 e excelente enantiosseletividade de até 98%, como demonstrado numa série de trabalhos de Enders e colaboradores (Esquema 9).<sup>33</sup>



**Esquema 9** – Reação aldólica entre diferentes aldeídos e cetonas.

Entre 2005 e 2006, Córdova e colaboradores utilizaram diferentes *L*-aminoácidos, peptídeos e derivados peptídicos como organocatalisadores publicando uma série de

33. (a) Enders, D.; Grondal, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1210; (b) Enders, D.; Grondal, C.; Vrettou, M.; Raabe, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4079. (c) Grondal, C.; Enders, D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 329; (d) Grondal, C.; Enders, D. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 694. (e) Enders, D.; Terteryan, V.; Palecek, J. *Synthesis* **2010**, 2979.

trabalhos<sup>34</sup> nos quais o produto de adição aldólica entre cicloexanona e p-nitrobenzaldeído foi obtido em meio aquoso (Tabela II).

Os aminoácidos alanina, valina, isoleucina, leucina e treonina, por exemplo, levaram a formação do produto de adição com *e.e.* acima de 90% (exemplos 1 a 5). Os aminoácidos aromáticos fenilalanina e histidina também catalisaram a reação aldólica com boa enantiosseletividade, em torno de 70% (exemplos 6 e 7).

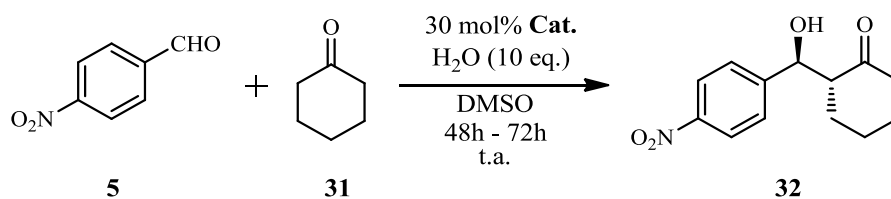
Os autores também utilizaram diferentes dipeptídeos e oligopeptídeos (exemplos 8 a 15). Em todos os casos o produto de adição foi obtido com altos rendimentos e excelentes *e.e.* Os autores constataram uma grande influência na enantiosseletividade por parte do tamanho dos oligopeptídeos. Para o caso da alanina, por exemplo, a ordem de enantiosseletividade constatada foi: (*S*)-ala-(*S*)-ala > ((*S*)-ala)<sub>3</sub> > ((*S*)-ala)<sub>4</sub> > ((*S*)-ala)<sub>5</sub> (exemplos 8, 13 a 15).

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

---

34. a) Córdova, A.; Zou, W.; Dziedzic, P.; Ibrahim, I.; Reyes, E.; Xu, Y. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5383. b) Córdova, A.; Zou, W.; Ibrahim, I.; Reyes, E.; Engqvist, M.; Liao, W. *Chem. Commun.* **2005**, 3586. c) Zou, W.; Ibrahim, I.; Dziedzic, P.; Sundén, H.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2005**, 4946.

**Tabela II** – Diferentes aminoácidos, peptídeos e derivados como organocatalisadores.

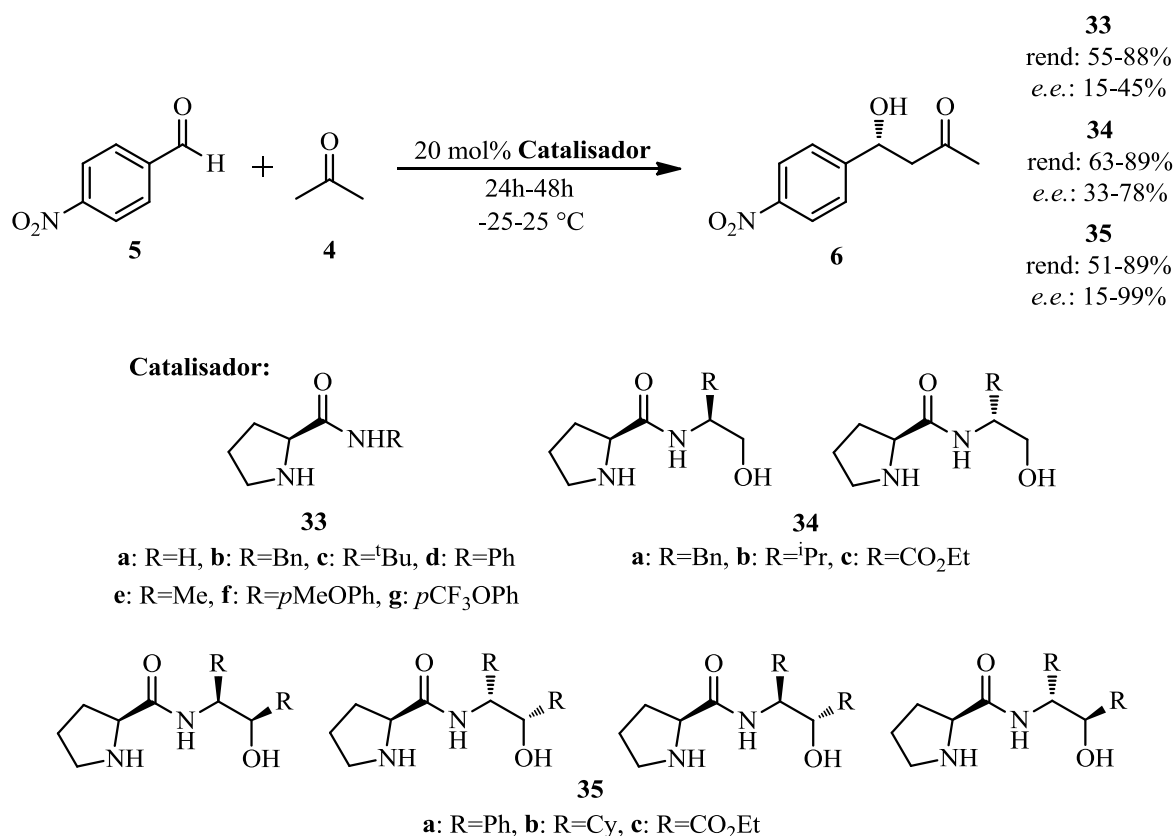


Exemplo	Catalisador	Rend.	<i>r.d.</i>	<i>e.e.</i>
		(%)	(%)	(%)
1	( <i>S</i> )-alanina	95	15:1	92
2	( <i>S</i> )-valina	98	37:1	>99
3	( <i>S</i> )-isoleucina	82	10:1	>99
4	( <i>S</i> )-leucina	60	10:1	92
5	( <i>S</i> )-treonina	80	8:1	98
6	( <i>S</i> )-histidina	60	4:1	71
7	( <i>S</i> )-fenilalanina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

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

Dentre os trabalhos realizados explorando a variação da estrutura dos organocatalisadores está o de Gong e Wu. Numa série de trabalhos publicados,<sup>35</sup> os autores apresentaram a síntese e aplicação de simples *L*-prolinamidas obtidas a partir da *L*-prolina e diferentes aminas ou aminoalcoois comerciais (Esquema 10).

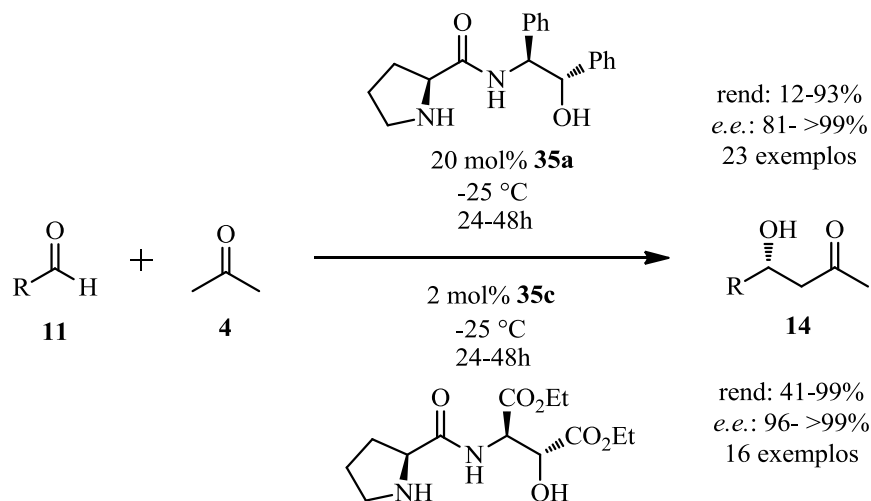
Estes compostos foram aplicados como organocatalisadores na reação de adição aldólica direta entre acetona e *p*-nitrobenzaldeído. Novamente observa-se a importância da presença de um ácido de Brønsted, no caso um álcool primário, no organocatalisador. Os compostos **33a-g** levaram ao produto de adição com baixos *ee*, no máximo 45%, apesar rendimentos de moderados a bons. Em contrapartida, os compostos que possuem o grupo hidroxila (**34** e **35**) forneceram o produto de adição aldólica com excessos superiores: entre 33 e 78% e entre 15 e 99% para **34** e **35**, respectivamente, e os rendimentos foram semelhantes para ambos catalisadores.



**Esquema 10** – Organocatalisadores *L*-prolinamida em reações aldólicas diretas.

35. (a) Tang, Z.; Jiang, F.; Yu, L.-T.; Cui, X.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5262. (b) Tang, Z.; Jiang, F.; Cui, X.; Gong, L.; Mi, A.; Jiang, Y.; Wu, Y. *PNAS* **2004**, *101*, 5755. (c) Tang, Z.; Yang, Z.-H.; Chen, X.-H.; Cun, L.-F.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9285.

Os catalisadores que apresentaram melhores resultados (**35a** e **35c**) foram aplicados na variação dos aldeídos na reação aldólica com acetona. O catalisador **35a** levou à obtenção dos produtos desejados com rendimentos de 12 a 93% e excessos enantioméricos excelentes de 81 a >99%, quando utilizado 20 mol% a -25 °C. Utilizando-se apenas 2,0 mol% do catalisador **35c** a -25 °C, foi possível a obtenção dos adutos com rendimentos de moderados a excelentes (41-99% em 16 exemplos) e excelentes *e.e.*'s de até >99% e não inferiores a 96%.

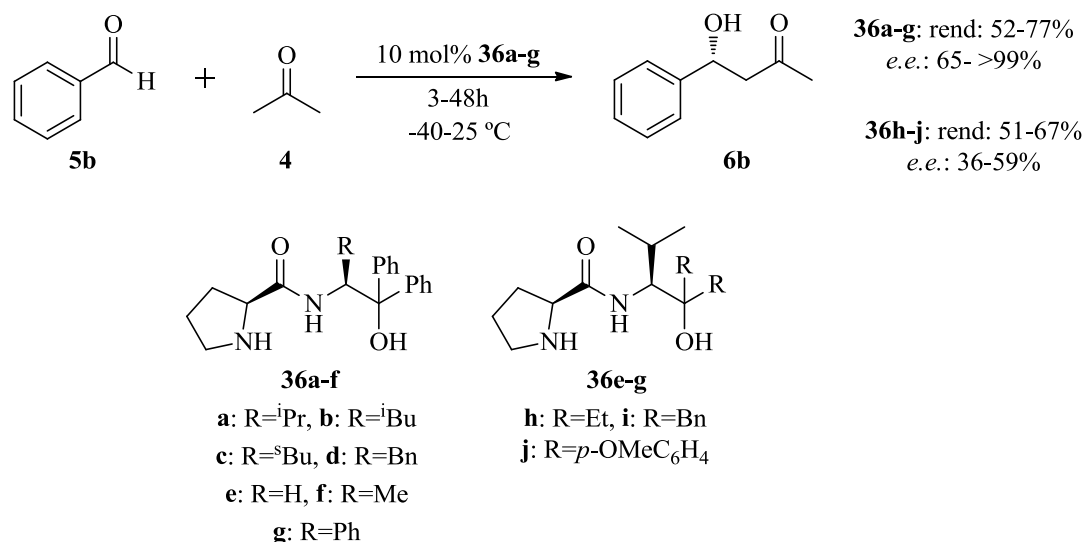


**Esquema 11** – Organocatalisadore **35a** e **35c** em reações aldólicas diretas.

Prolinamidas com estruturas semelhantes foram utilizadas por Singh<sup>36</sup> e colaboradores (**36a-d**, Esquema 12). Neste trabalho, os pesquisadores utilizaram moléculas de síntese igualmente simples, resultantes da reação da *L*-prolina com aminoálcoois terciários, derivados de diferentes aminoácidos naturais, contendo *gem*-difênilas vizinhas à hidroxila. A utilização de alcoóis terciários ao invés de primários possibilitou uma maior seletividade por parte do organocatalisador, quando utilizado em reações aldólicas entre benzaldeído e acetona, fornecendo o produto de adição com rendimentos entre 65 e 69% e excessos de moderados a excelentes, de até 92% quando da utilização dos organocatalisadores **36b** e **36d**.

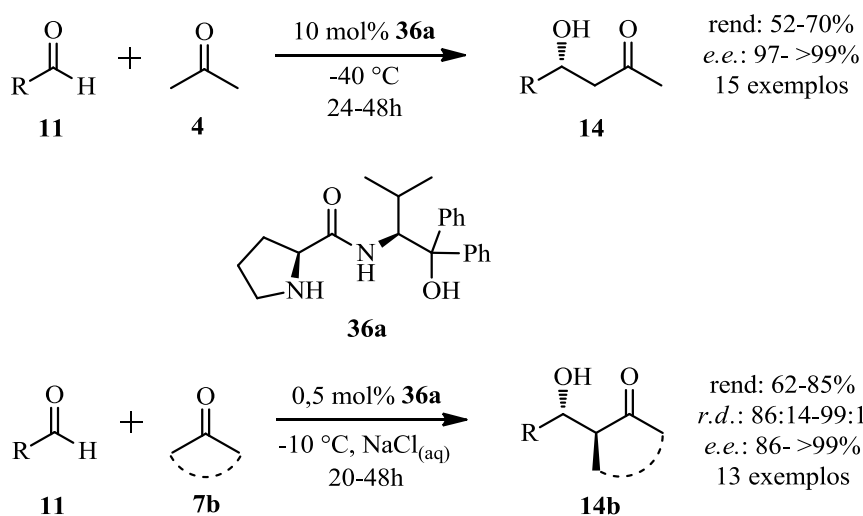
A seguir, os autores passaram a variar os substituintes no carbono vizinho à hidroxila (compostos **36e-g**). A utilização de grupos etila, benzila e *p*-metóxi-fenila levaram a um decréscimo considerável nos excessos enantioméricos, não sendo superior a 59% apesar de os rendimentos se manterem em torno de 65%.

36. (a) Maya, V.; Raj, M.; Ginotra, S. K.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4097. (b) Maya, V.; Raj, M.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2593.



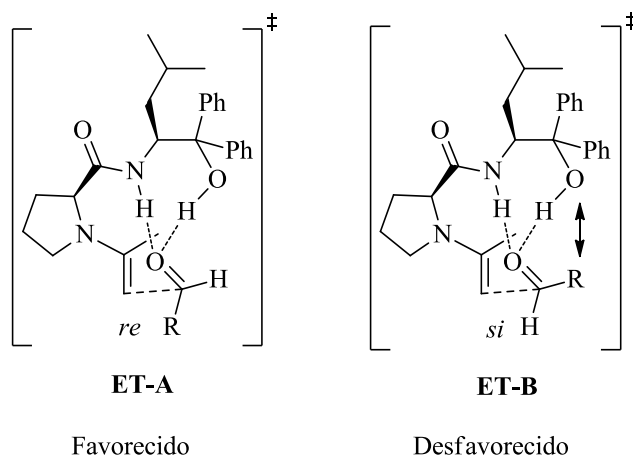
**Esquema 12** – Organocatalisadores sintetizados por Singh e colaboradores.

O catalisador **36a** que apresentou melhores resultados foi utilizado em seguida na obtenção de adutos de aldol a partir de diferentes aldeídos e diferentes cetonas, inclusive cetonas cíclicas. Os produtos foram obtidos, quando da utilização de acetona, com rendimentos moderados, de 52 a 70%, e excelentes *e.e.*'s de até >99% e não menos de 97%. Para o caso de cetonas cíclicas os autores observaram que a utilização de sistemas aquosos e aquosos saturados levavam a um sensível acréscimo na estereoseletividade. Os rendimentos foram de moderados a bons (62-85%), com razões diastereoméricas altas (86:14 a 99:1) e *e.e.*'s de bons a excelentes (86- >99%) utilizando-se apenas 0,5 mol% do catalisador a -10 °C.



**Esquema 13** – Escopo do organocatalisador **36a**.

Suportados por cálculos teóricos, os autores propuseram então os estados de transição mostrados na Figura 5. Podemos observar que o aldeído é ativado através de ligações de hidrogênio entre o oxigênio da carbonila deste e os grupos NH e OH do catalisador. Estas ligações de hidrogênio fazem com que o aldeído se aproxime de tal modo que a formação da ligação C-C entre a enamina e ele ocorra em sua face *re* (**ET-A**). A aproximação pela face *si* é desfavorecida devido à interação estérica existente entre o grupo R e os pares de elétrons não-ligantes do oxigênio do catalisador (**ET-B**). A presença das *gem*-difênilas vizinhas à hidroxila faz com que a ligação de hidrogênio seja mais efetiva, além de restringirem a conformação da molécula e, conseqüentemente, do estado de transição. A substituição das fenilas por etilas ou *p*-metóxi-fenilas (grupos eletrodoadores) faz com que a ligação de hidrogênio entre o aldeído e a hidroxila seja menos efetiva, o que explica a redução dos *ee* apresentados anteriormente.

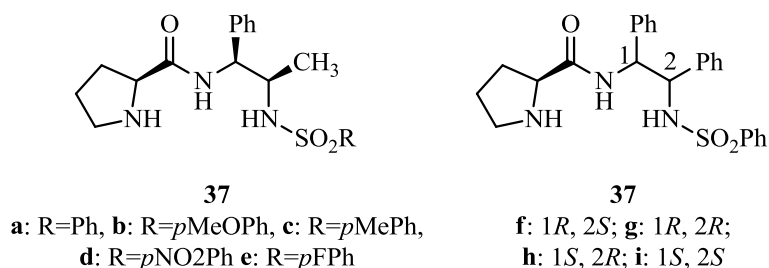
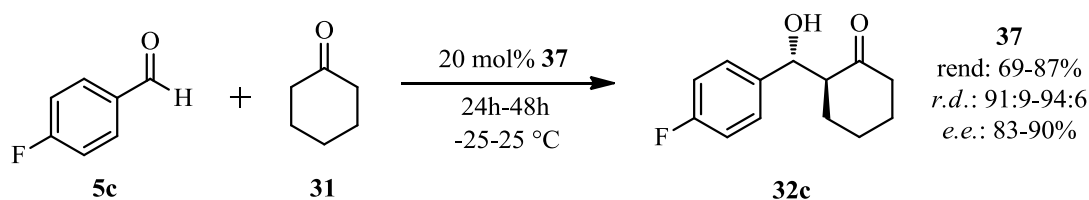


**Figura 5** – Estados de transição propostos por Singh.

Posteriormente, baseados no princípio de ativação dual do catalisador, o mesmo grupo de pesquisa explorou a possibilidade de utilização de um grupo amino, ao invés de hidroxila, como formador de ligação de hidrogênio.<sup>37</sup> Assim, foram sintetizados catalisadores **37** com a estrutura genérica mostrada no esquema a seguir. Os mesmos foram aplicados na reação aldólica entre *p*-flúorobenzaldeído e ciclohexanona e o produto foi obtido com rendimentos de moderados a bons ficando entre 69 e 87%, as altas razões diastereoméricas situaram-se numa estreita faixa entre 91:9 e 94:6 e os excessos enantioméricos foram bons (83-90%).

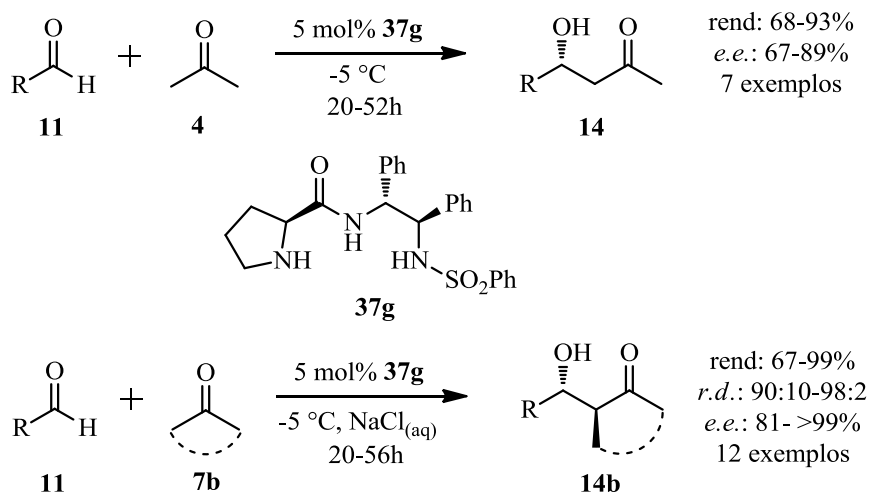
37. Gandhi, S.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9411.





**Esquema 14** – Prolinamidas **37** na reação aldólica.

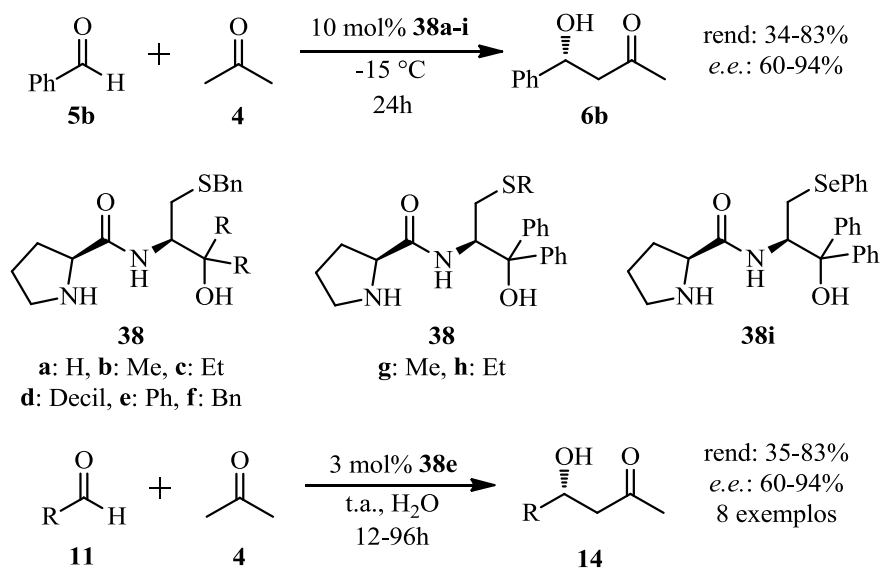
O catalisador **37g** que apresentou melhores resultados foi utilizado em seguida na obtenção de adutos de aldol a partir de diferentes aldeídos e acetona e diferentes cetonas cíclicas. Com 5 mol% de catalisador e a -5 °C, os produtos foram obtidos, quando da utilização de acetona, com rendimentos de moderados a bons, de 68 a 93%, superiores aos obtidos quando da utilização do catalisador **36a** (Esquema 13). Os *e.e.*'s, porém, foram sensivelmente menores, partindo de 67% a não mais de 89%. Novamente, para o caso de cetonas cíclicas os autores observaram que a utilização de sistemas aquosos saturados levaram a um sensível acréscimo na estereoseletividade. Neste caso, os resultados foram semelhantes aos obtidos pelo catalisador **36a**. Os rendimentos foram de moderados a excelentes (67-99%), com razões diastereoméricas ótimas (90:10 a 98:2) e *e.e.*'s de bons a excelentes (81- >99%) utilizando-se apenas 2 mol% do catalisador a -5 °C.



**Esquema 15** – Escopo do catalisador **37g**.

Prolinaminas obtidas a partir de derivados da *L*-cisteína foram sintetizadas por Schwab e colaboradores.<sup>38</sup> Neste trabalho, os autores também reportaram a síntese do primeiro organocatalisador contendo selênio. Os compostos **38a-i**, quando aplicados a reações aldólicas entre benzaldeído e acetona, em 10 mol% a -15 °C, levaram à obtenção do produto com rendimentos e excessos enantioméricos de moderados a bons (Esquema 16). Resultados semelhantes foram observados quando foi variado o aldeído e utilizado o catalisador **38e**. O catalisador contendo selênio **38i** levou a obtenção do produto **6b** com 50% de rendimento e 85% de excesso enantiomérico.

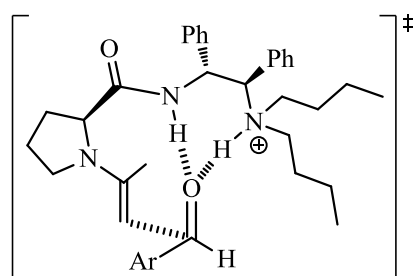
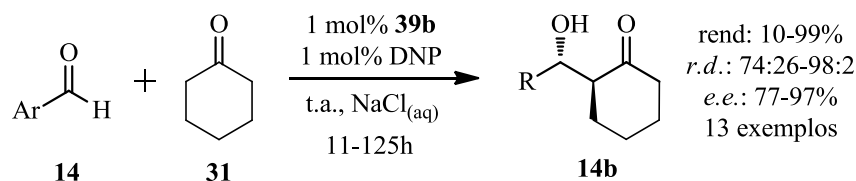
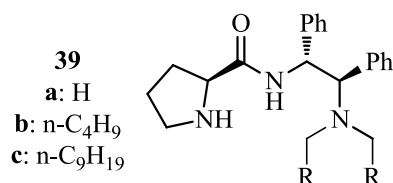
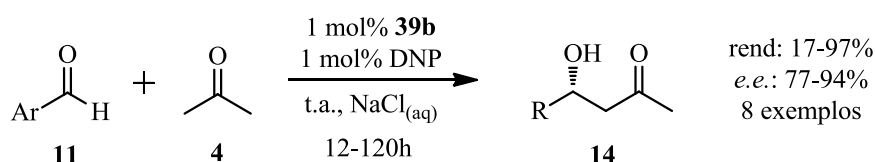
38. Schwab, R. S.; Galetto, F. Z.; Azeredo, J. B.; Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5094.



### Esquema 16 – Prolinamidas contendo enxofre e selênio.

Uma interessante variação na ativação por ligação de hidrogênio do eletrófilo da reação de aldol foi desenvolvida por Zhao e colaboradores.<sup>39</sup> Nos organocatalisadores desenvolvidos por eles o grupo hidroxila foi substituído por uma amina terciária. Neste caso, aditivos ácidos foram utilizados para a geração do sal de amônio que irá coordenar-se ao composto carbonílico juntamente com o NH da porção amida (Estado de Transição no Esquema 17). A utilização de apenas 1 mol% do catalisador **39b** e DNP (2,4-dinitrofenol) a temperatura ambiente em solução aquosa saturada de NaCl levou à obtenção de adutos de aldol oriundos da reação entre acetona e diferentes aldeído aromáticos com rendimentos de até 97% e *e.e.* de até 94%. Os resultados também foram bastante satisfatórios quando utilizou-se a ciclohexanona nas mesmas condições reacionais. Os rendimentos foram de até 99% com alta estereoseletividade: até 98:2 de *r.d.* e até 97% de *e.e.*

39. Zhao, J.-F.; He, L.; Jiang, J.; Tang, Z.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3372.

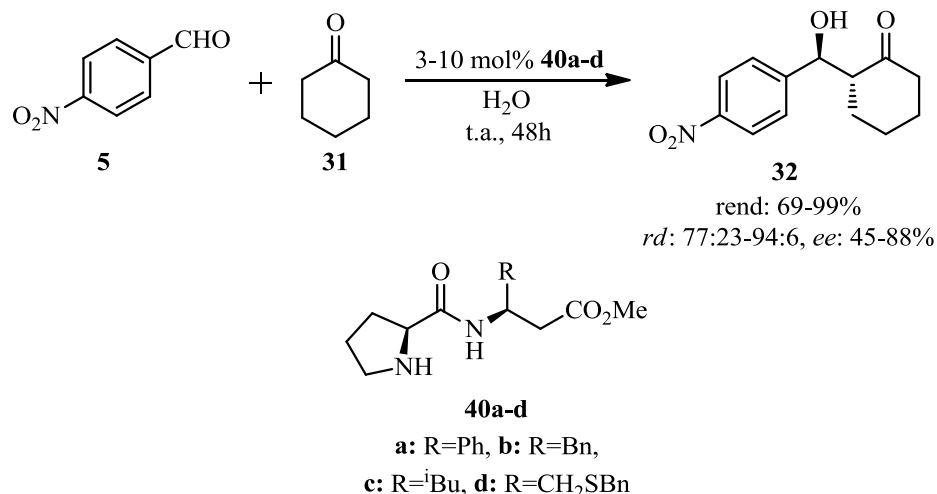


Estado de Transição

**Esquema 17** – Prolinamidas **39** e estado de transição proposto.

De Nisco<sup>40</sup> e colaboradores sintetizaram organocatalisadores a partir da reação da *L*-prolina com diferentes *L*-aminoésteres (**40a-d**). Os compostos obtidos foram utilizados em adições aldólicas entre *p*-nitrobenzaldeído e ciclohexanona em água levando a formação do produto em ótimos rendimentos de até 99% e *r.d.* de até 94:6, porém, com a ausência de grupos laterais que pudessem formar ligações de Hidrogênio com o composto carbonílico acceptor, um sensível decréscimo nos *e.e.*'s foi observado, ficando os mesmos entre moderados 45% a não mais que 88%.

40. De Nisco, M.; Pedatella, S.; Ullah, H.; Zaidi, J. H.; Naviglio, D.; Özdamar, Ö.; Caputo, R. *J. Org. Chem.* **2009**, *72*, 9562.

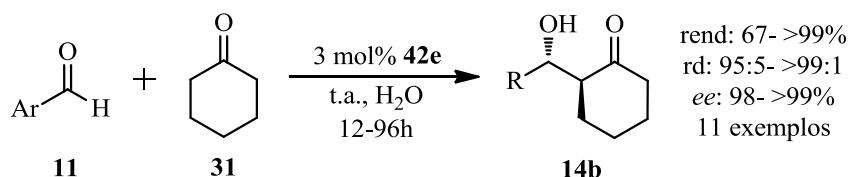
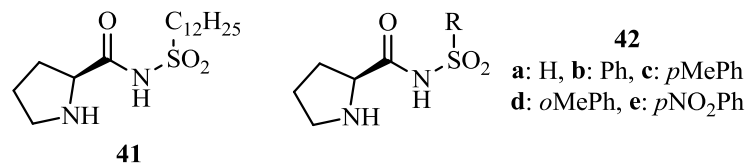
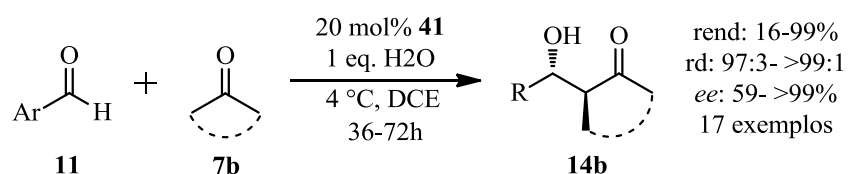


**Esquema 18** – Reações aldólicas diretas entre acetona e *p*-nitrobenzaldeído.

Prolilsulfonaminas foram sintetizadas e investigadas independentemente por dois grupos liderados por Carter<sup>41</sup> e Fu<sup>42</sup>, respectivamente. No primeiro exemplo, a prolinamida **41** contendo uma longa cadeia alquílica hidrofóbica foi sintetizada com o intuito de explorar sua aplicação em solventes apolares. Por fim, este catalisador se mostrou eficiente na obtenção de adutos de aldol a partir de uma grande variedade de aldeídos e cetonas com alta enantio e diastereoseletividade utilizando 1,2-dicloroetano (DCE) como solvente e 1 eq. de água (Esquema 19, topo). Os catalisadores **42**, por sua vez, foram obtidos a partir da *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina e diferentes sulfonaminas e mostraram-se bastante eficientes quando utilizados apenas 3 mol% em meio aquoso levando à obtenção de adutos de aldol com altos rendimentos e excelente estereoseletividade (Esquema 19).

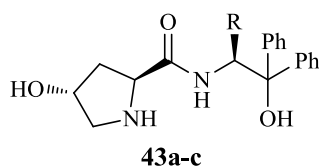
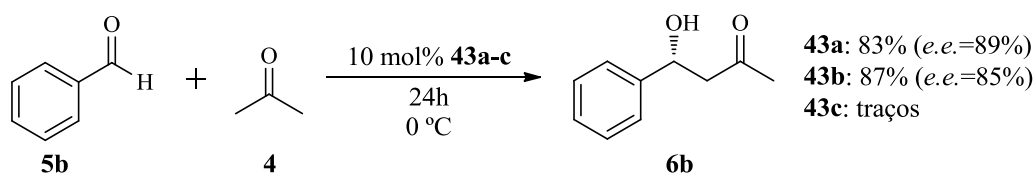
41. Yang, H.; Carter, R. G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4649.

42. Fu, S.-D.; Fu, X.-K.; Zhang, S.-P.; Zou, X.-C.; Wu, X.-J. *Tetrahedron: Asym.* **2009**, *20*, 2390.



### Esquema 19 – Organocatalisadores prolilsulfonamidas.

Além do exemplo mencionado acima, posteriormente, Okuyama<sup>43</sup> e colaboradores substituíram o anel pirrolidínico da *L*-prolina pelo anel (*R*)-3-hidroxi-pirrolidínico com o objetivo de aprimorar a seletividade do organocatalisador e aumentar a sua versatilidade. Os compostos obtidos **43a** e **b**, Esquema 20, quando utilizados nas reações aldólicas entre acetona e benzaldeído, forneceram o produto de adição com rendimentos altos (até 87%) e com *e.e.* de bons a excelentes (até 89%). O composto **43c**, quando utilizado, não forneceu o produto de adição.

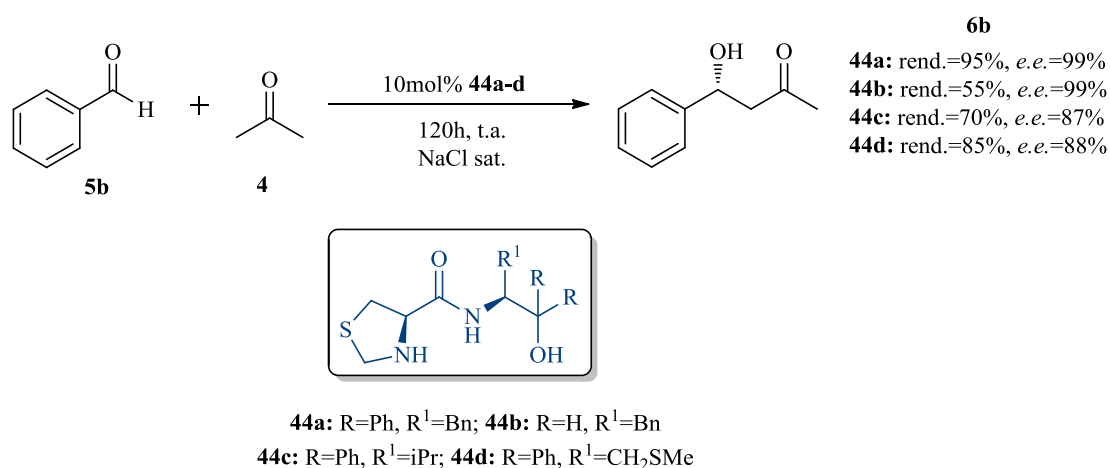


a: R=Bn, b: R=Ph, c: R=<sup>i</sup>Bu

### Esquema 20 – Reações aldólicas diretas entre acetona e benzaldeído.

43. Okuyama, Y.; Nakano, H.; Watanabe, Y.; Makabe, M.; Takeshita, M.; Uwai, K.; Kabuto, C.; Kwon, E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 193.

A partir da análise desses resultados, nosso grupo de pesquisa, paralelamente ao grupo de Sing et. al., desenvolveu uma nova classe de organocatalisadores derivados de *L*-tiazolidina (Esquema 21), obtidos a partir de diferentes *L*-aminoácidos, os quais foram utilizados com sucesso em reações de adição aldólica direta assimétrica entre acetona e diferentes aldeídos.<sup>44</sup> Utilizando-se 10 mol% dos organocatalisadores em uma solução aquosa saturada de NaCl, após 120h a t.a., obtiveram-se os produtos de adição aldólica entre acetona e benzaldeído com excelentes resultados: rendimentos de até 95% e *e.e.* de até 99%.



**Esquema 21** – Organocatalisadores sintetizados em nosso grupo de pesquisa.

Dentre os organocatalisadores desenvolvidos derivados da *L*-prolina, merece destaque por sua eficiência e versatilidade o sistema diarilprolinol silil éter desenvolvido por Jørgensen<sup>46</sup> e Hayashi<sup>47</sup>. Atualmente, catalisadores deste tipo são utilizados nas mais diversas transformações mediadas por ativações via Enamina, Dienamina, Trienamina e Imínio (Figura 6).<sup>29b, 48</sup>

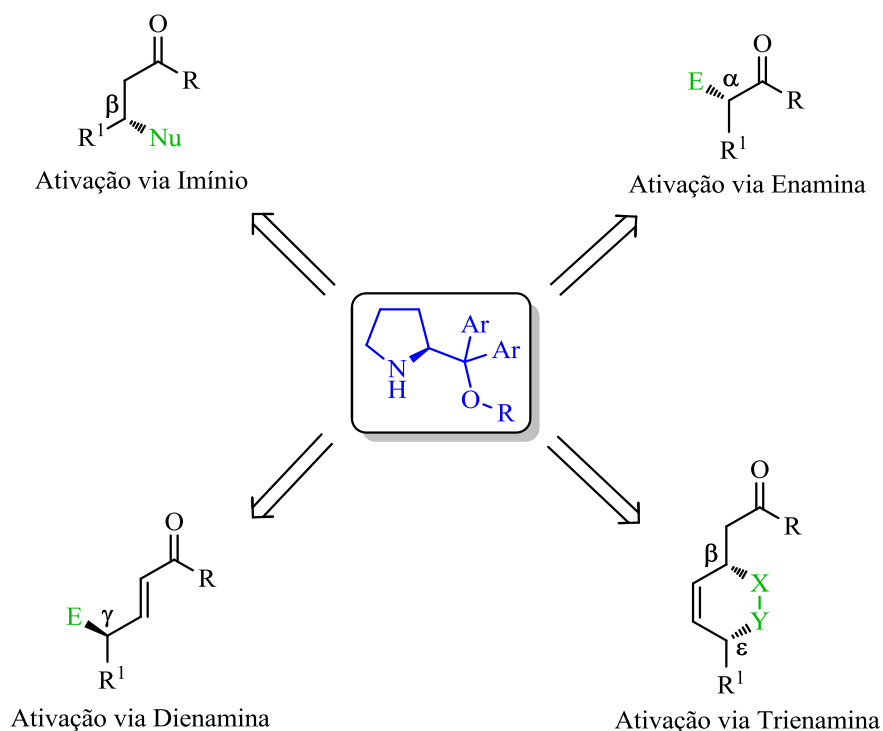
44. Rambo, R. S.; Schneider, P. H. *Tetrahedron: Asym.* **2010**, *21*, 2254.

45. Vishnumaya, M. R.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4289.

46. Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794.

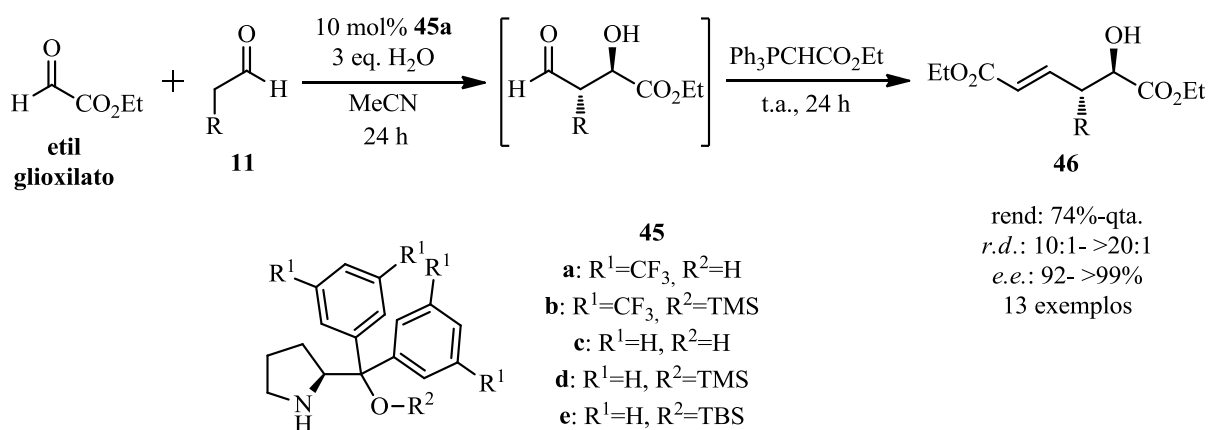
47. Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212.

48. (a) Xu, L.-X.; Li, L.; Shi, S.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 243. (b) Mielgo, A.; Palomo, C. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 922.



**Figura 6** – Modos de ativação acessados pelo catalisador de Jørgensen-Hayashi.

Hayashi e colaboradores<sup>49</sup> utilizaram catalisadores tipo diarilprolinol silil éteres na reação aldólica cruzada entre aldeídos e etil glioalato (Esquema 22). Utilizando 10 mol% do catalisador **45a**, acetonitrila como solvente e 3 equivalentes de água como aditivo, os autores obtiveram os produtos desejados com rendimentos de moderados a quantitativos e excelentes razão diastereomérica e excesso enantiomérico, de até >20:1 e >99%, respectivamente.

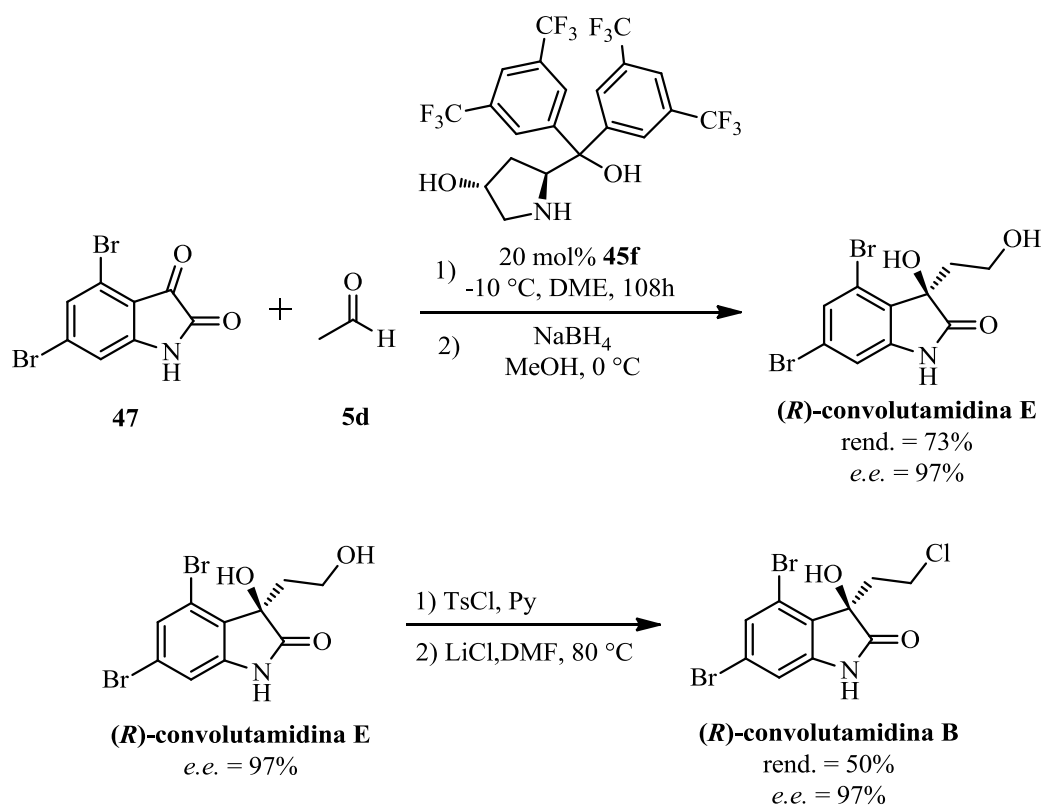


**Esquema 22** – Catalisador de Jørgensen-Hayashi na adição aldólica cruzada entre aldeídos e etil glioalato.

49. Urushima, T.; Yasui, Y.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2966.



Como exemplo de síntese organocatalítica, podemos citar a obtenção de convolutamidas A-E. As convolutamidas são compostos naturais biologicamente ativos que possuem um esqueleto comum 4,6-dibromo-3-hidroxiindol contendo um estereocentro em C-3 com diferentes cadeias laterais. Yuan e colaboradores<sup>50</sup> desenvolveram uma metodologia para a síntese de convolutamidas B e E através da adição aldólica de acetaldeído à isatinas utilizando 20 mol% do catalisador **45f** em 1,2-dimetoxietano (DME) a -10 °C. Assim, a (*R*)-convolutamida E foi obtida com bom rendimento de 73% e excelente *e.e.* de 97%. A partir da (*R*)-convolutamida E os autores obtiveram a (*R*)-convolutamida B através de uma simples metodologia de tosilção da hidroxila e posterior substituição nucleofílica com cloreto de lítio em dimetilformamida (DMF) levando ao produto com rendimento de 50% e sem perda no excesso enantiomérico.



**Esquema 23** – Síntese da (*R*)-convolutamida B e E.

Como pudemos observar nos exemplos da literatura acima abordados, compostos contendo heterociclos diferentes da pirrolidina (oriunda da *L*-prolina) têm sido pouco explorados em organocatálise. Em contrapartida, compostos contendo o heterociclo

50. Chen, W.-B.; Du, X.-L.; Cun, L.-F.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. *Tetrahedron* **2010**, 66, 1441.

tiazolidina, por exemplo, já foram amplamente utilizados como ligantes quirais em reações de catálise assimétrica, tais como: adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos,<sup>51</sup> alquilações alílicas assimétricas catalisadas por paládio<sup>52</sup> e obtenção de alcoóis propargílicos quirais.<sup>53</sup> Estes resultados mostram tratar-se de uma classe de moléculas com uma versatilidade bastante interessante, uma vez que esta já demonstrou atividade tanto como ligante quiral quanto como organocatalisador (Tabela II), esta segunda, como foi possível constatar, ainda pouco explorada.

---

51. (a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron: Asym.* **1999**, *10*, 1733. (b) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 3291.

52. (a) Schneider, P. H.; Schrekker, H. S.; Silveira C. C.; Wessjohann, L. A.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715. (b) Braga, A. L.; Silveira C. C.; Bolster, M. W. G.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *J. Mol. Cat. A* **2005**, *239*, 235.

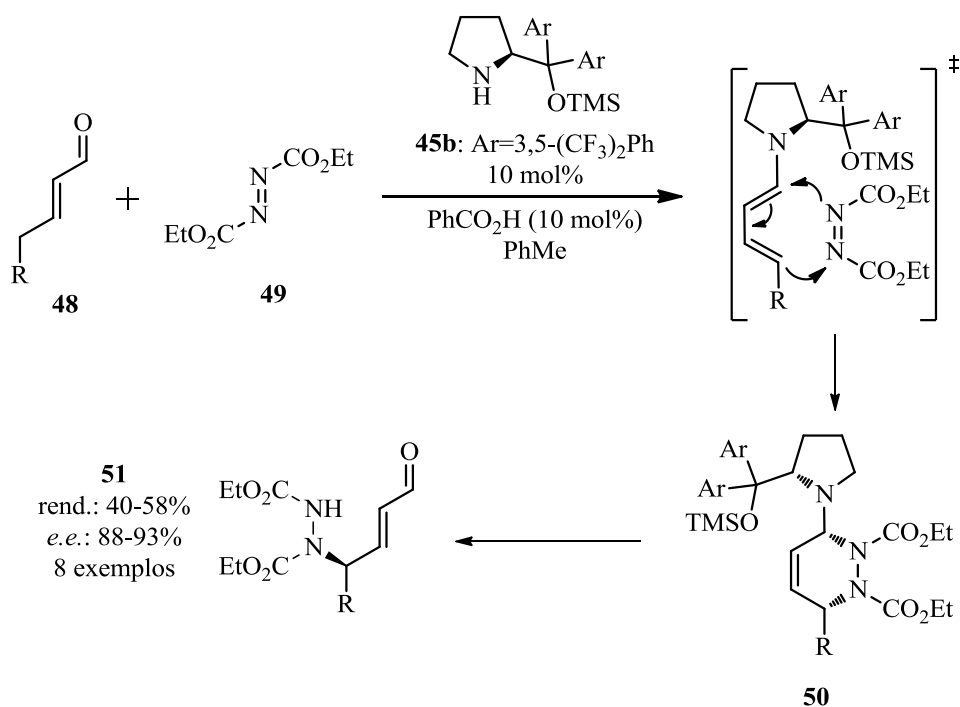
53. Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10413.

## 2.2 REAÇÕES DIELS-ALDER ORGANOCATALISADAS

Como já mencionado, a presença de um intermediário dienamina inesperado foi observado durante o estudo mecanístico por espectroscopia de RMN de  $\beta$ -funcionalizações organocatalíticas de aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados.<sup>31</sup>

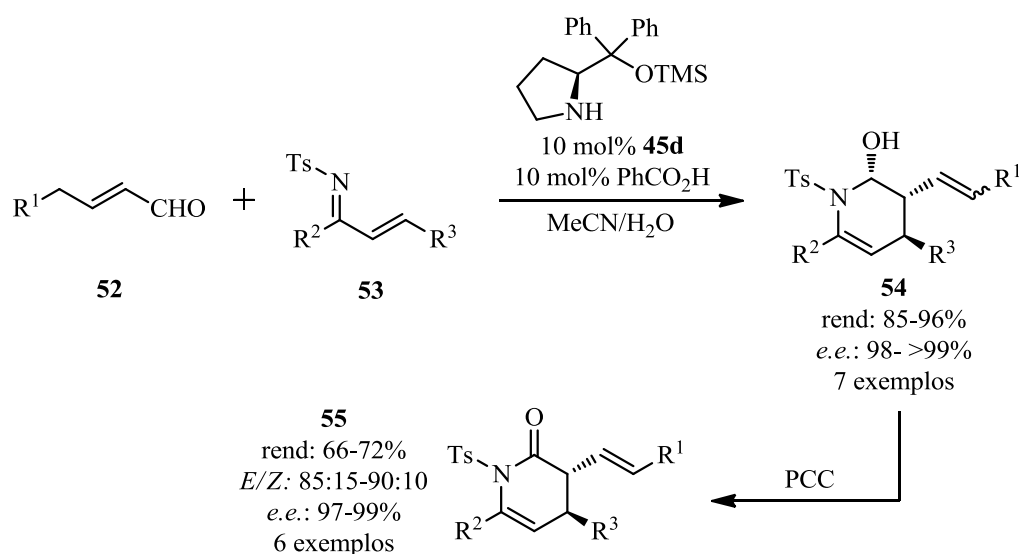
Esta observação motivou os autores a investigar a reatividade da posição  $\gamma$  da dienamina formada afim de explorar sua nucleofilicidade. Como reação modelo foi escolhido 2-pentenal e dietil azodicarboxilato (DEAD) devido a sua alta reatividade que levou à aplicação com sucesso em reações de  $\alpha$ -aminação organocatalítica de diversos compostos carbonílicos.

A alta estereoindução e quimioseletividade obtida, juntamente com estudos mecanísticos, indicaram que o caminho reacional de menor energia é o da reação de hetero-Diels-Alder (HDA) o que explica a estereoquímica observada, oposta à esperada para um mecanismo de adição direta. Após a cicloadição [4+2], o hemi-aminal cíclico obtido é hidrolisado para liberação do catalisador e o produto *cis* equilibra para a forma *trans* mais estável, o qual foi isolado com rendimentos moderados de 48 a 58% e altos *e.e.*'s entre 88 e 93% (Esquema 24).



**Esquema 24** – Funcionalização remota de diferentes aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados com DEAD.

Mais tarde, Chen e colaboradores<sup>54</sup>, observaram que dienaminas de aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados exibem grande reatividade atuando como dienófilos em reações aza-Diels-Alder com demanda inversa de elétrons com *N*-tosil-1-azadienos **53** (Esquema 25) catalisadas pelo prolinol **45d**. Esta metodologia mostrou grande *ipso,\alpha*-seletividade fornecendo hemiaminalas cíclicas com três estereocentros contíguos em rendimentos de moderados a excelentes e ótima enantioseletividade, de até >99% e não menos de 98%. Os produtos foram facilmente oxidados à lactamas permitindo a separação do isômero majoritário *E*.

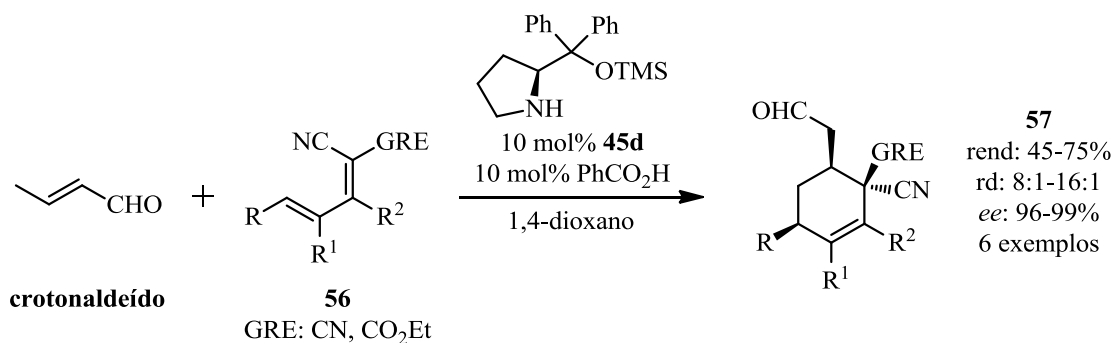


**Esquema 25** – Reação de aza-Diels-Alder com demanda inversa de elétrons.

Nestes trabalhos, os autores observaram que quando crotonaldeído era utilizado a reação passava a ocorrer regioseletivamente nas posições  $\beta$  e  $\gamma$ , porém como modesta enantioseletividade. Inspirados por esses resultados, os autores desenvolveram a primeira versão assimétrica da reação Diels-Alder com demanda inversa de elétrons sem a presença de heteroátomos (Esquema 26).<sup>55</sup> Reagindo o crotonaldeído com diferentes dienos deficientes em elétrons **56** em presença do catalisador prolinol **45d** os autores obtiveram diferentes ciclohexenos com excelente enantioseletividade e boas razões diastereoméricas.

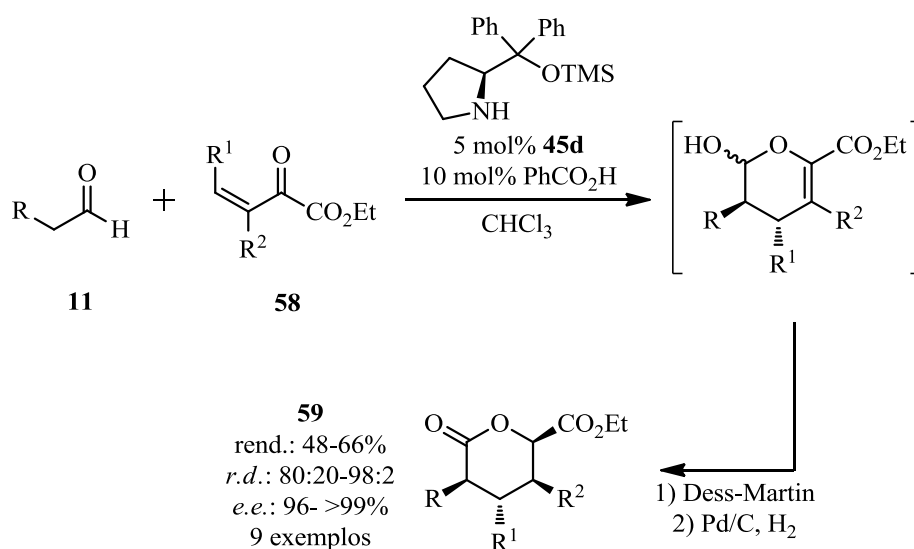
54. (a) Han, B.; He, Z.-Q.; Li, J.-L.; Li, R.; Jiang, K.; Liu, T.-Y.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5474. (b) Li, J.-L.; Zhou, S.-L.; Han, B.; Wu, L.; Chen, Y.-C. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 2665.

55. Li, J.-L.; Kang, T.-R.; Zhou, S.-L.; Li, R.; Wu, L.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6418.



**Esquema 26** – Reação Diels-Alder com demanda inversa de elétrons envolvendo apenas átomos de carbono.

Aldeídos alifáticos e  $\alpha$ -ceto ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados foram utilizados por Ma e colaboradores<sup>56</sup> para a obtenção de tetrahidropiranonas contendo até quatro centros assimétricos. O catalisador **45d** levou à obtenção do produto com alta estereosseletividade, porém, após três etapas apenas moderados rendimentos foram conseguidos (Esquema 27).



**Esquema 27** – Obtenção de tetrahidropiranonas por Ma e colaboradores.

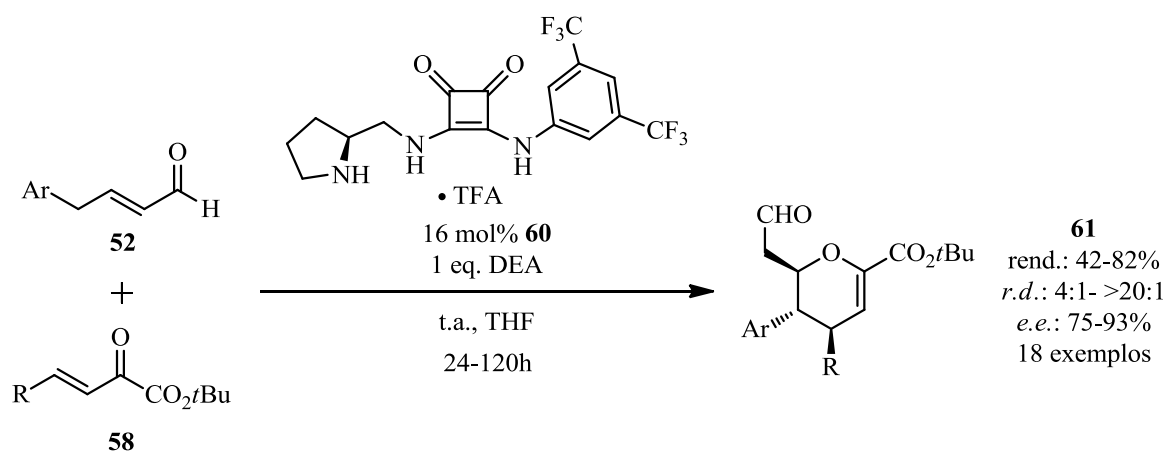
Em contrapartida, Jørgensen e colaboradores<sup>57</sup> utilizaram catalisadores bifuncionais tipo prolina-esquaramida<sup>58</sup> para a obtenção de estruturas semelhantes a partir de  $\alpha$ -ceto ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados e aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados. O aminocatalisador bifuncional **60** atua ativando

56. Xu, D.; Zhang, Y.; Ma, D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3827.

57. Albrecht, L.; Dickmeiss, G.; Weise, C. F.; Rodriguez-Escerich, C.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13109.

58. Albrecht, L.; Dickmeiss, G.; Cruz Acosta, F.; Rodriguez-Escerich, C.; Davis, R. L.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2543.

simultaneamente o enal através da formação da dienamina e o ceto-éster através da formação de ligações de Hidrogênio. Estas ligações, além de ativar, orientam a aproximação adequada dos reagentes promovendo a reação regioseletivamente na dupla ligação distal da dienamina. A reação de HDA com demanda inversa de elétrons acessada por essa metodologia levou à obtenção de dihidropiranos com grande variabilidade estrutural e três estereocentros contíguos com rendimentos de moderados a bons, e alta estereoseletividade (Esquema 28). Também foram obtidos, a partir destes compostos, derivados tetrahidropirano de interesse biológico.

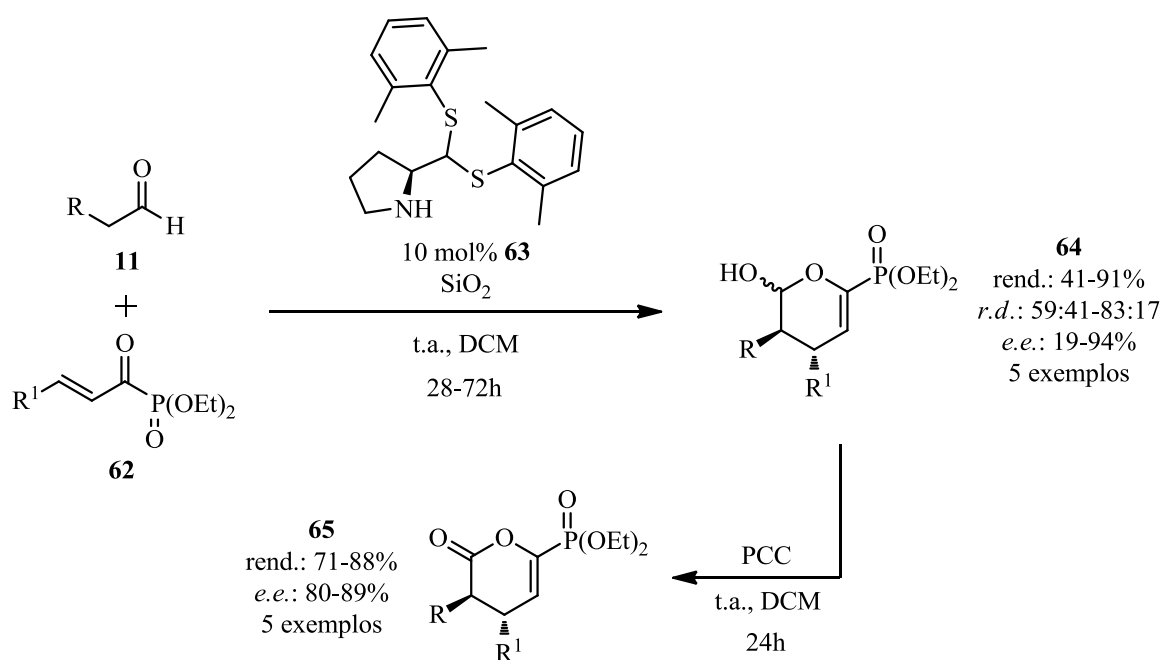


**Esquema 28** – Obtenção de dihidropiranos por Jørgensen e colaboradores.

Recentemente, o aumento do número de artigos publicados voltados para a utilização de reagentes organofosforados na organocatálise assimétrica mostra a importância crescente desta área. A enorme diversidade eletrônica e estrutural, juntamente com sua reatividade específica, os tornam importantes reagentes na síntese orgânica moderna. Por exemplo, ílideos de fósforos, fosfinóxidos e fosfonatos são amplamente utilizados na introdução estereoseletiva de olefinas em moléculas alvo. Compostos fosforados tri e tetravalentes são largamente utilizados como ligantes ou catalisadores em transformações enantiosseletivas. Além disso, compostos organofosforados opticamente ativos são valiosos blocos de construção quiral na síntese de produtos naturais e podem também ser encontrados na natureza possuindo atividade biológica significativa e bastante específica. Dessa forma, levando todos esses aspectos em consideração, existe uma grande necessidade pelo desenvolvimento de metodologias assimétricas eficientes para a obtenção destes compostos.<sup>59</sup>

59. Albrecht, L.; Albrecht, A.; Krawczyk, H.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 28; e referências citadas neste.

Neste sentido, destacamos o trabalho de Zhao e colaboradores<sup>60</sup> que observaram que a reação entre aldeídos enolizáveis e  $\alpha$ -cetofosfonatos, catalisada pela *L*-prolina, não levou à obtenção dos  $\alpha$ -hidroxifosfonatos secundários como esperado. Ao invés disso, o que se obteve como produto foi o aduto de HDA com 38% de *e.e.* Após extenso *screening* do catalisador a ser utilizado, o derivado prolina-ditioacetal **63** mostrou-se mais eficiente para esta transformação. Após determinada a condição ótima, vários aldeídos foram reagidos com  $\alpha$ -cetofosfonatos  $\alpha,\beta$ -insaturados gerando 5,6-dihidro-4H-piran-2-ilfosfonatos **65** com alta enantioseletividade. Os autores sugerem que a enamina formada a partir do respectivo aldeído e catalisador atua como dienófilo da reação de HDA com demanda inversa de elétrons gerando a estereoquímica observada. Em alguns casos, a fim de facilitar a análise dos compostos por CLAE, os adutos de HDA formados como mistura de diastereoisômeros com diferente configuração no carbono anomérico foram oxidadas à respectivas  $\delta$ -lactonas  $\gamma,\delta$ -insaturadas **66** na forma de um único diastereoisômero (*trans*).



**Esquema 29** – Obtenção de organofosforados via HDA com demanda inversa de elétrons.

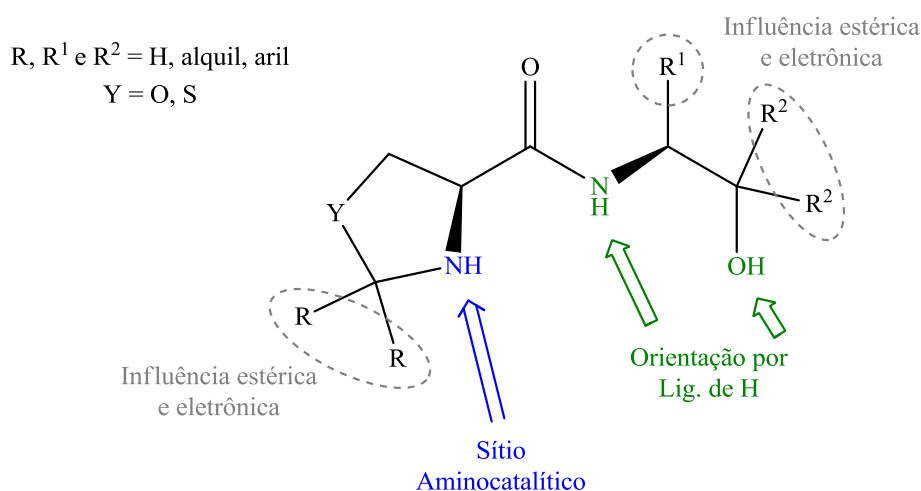
60. Samanta, S.; Krause, J.; Mandal, T.; Zhao, C.-G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2745.

### 3 OBJETIVOS

Com bases nos bons resultados previamente obtidos pelo nosso grupo de trabalho, aliados a vários outros já publicados, objetivamos a obtenção de novos compostos quirais tiazolidina-carboxamidas, Figura 7, com potencial para atuarem como organocatalisadores bifuncionais. A escolha da tiazolidina deve-se ao fato que compostos contendo heterociclos diferentes da pirrolidina (oriunda da *L*-prolina) têm sido pouco explorados em organocatálise.

Assim, pretende-se analisar seu potencial de indução assimétrica como aminocatalisador em versões assimétricas de reações aldol, Michael, Mannich, entre outras.

Pretende-se, ainda, estudar a influência estérica e eletrônica referente aos diferentes substituintes R, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>. Esta versatilidade na síntese dos organocatalisadores propostos nos permitirá obter uma variada classe de compostos com diferentes propriedades eletrônicas e estéricas. Esta variedade é de fundamental importância no desenvolvimento de novos organocatalisadores, uma vez que se pode analisar a relação *estrutura x atividade* do catalisador, possibilitando o desenvolvimento de um organocatalisador com superior seletividade.



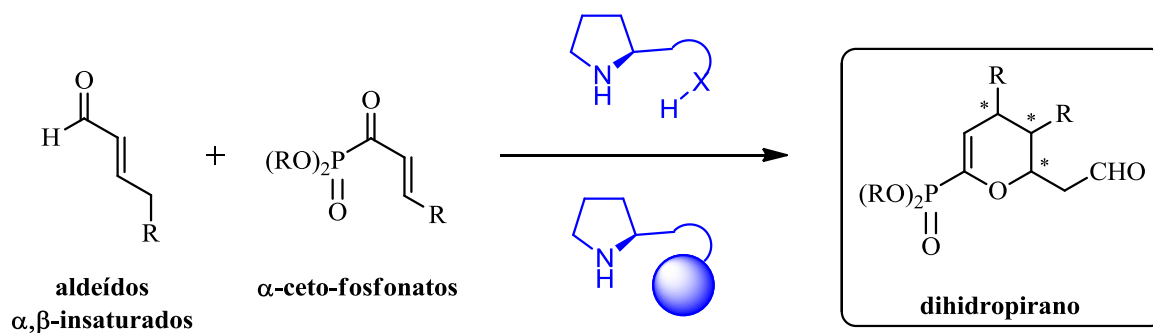
**Figura 7** – Organocatalisadores propostos.

Devido ao crescente interesse nesta área, pretendemos ainda avaliar a possibilidade de utilização de reagentes organofosforados em metodologias organocatalíticas a fim de ampliar seu escopo.

Num primeiro momento, baseados em recentes resultados da literatura, pretendemos estudar a utilização de  $\alpha$ -ceto-fosfonatos  $\alpha,\beta$ -insaturados em reações com diferentes aldeídos



$\alpha,\beta$ -insaturados, o que poderia levar à obtenção de dihidropiranos via reação aminocatalisada de hetero-Diels-Alder com demanda inversa de elétrons utilizando diferentes organocatalisadores.

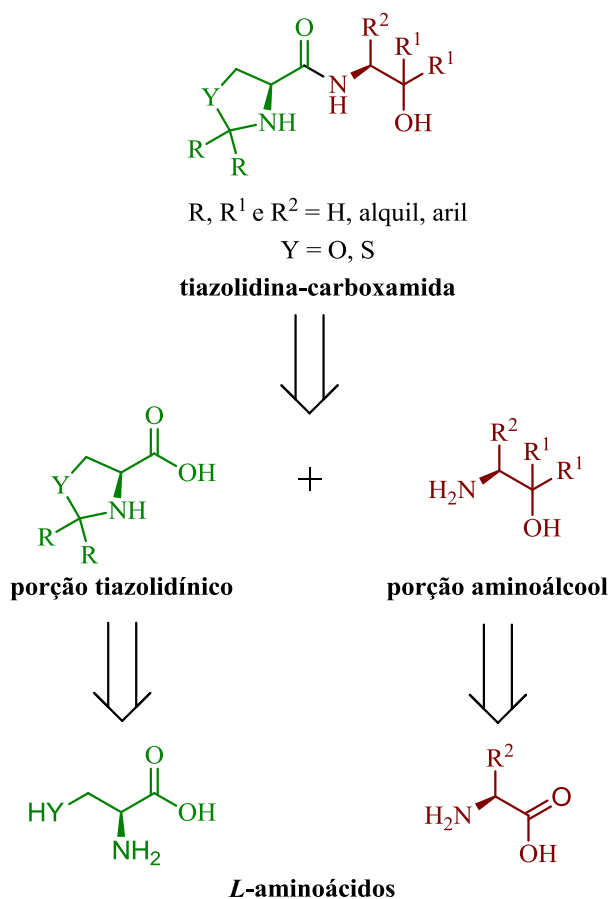


**Esquema 30** – Possível reação HDA entre aldeídos e cetofosfonatos.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 4.1 SÍNTESE DE NOVOS AMINOCATALISADORES E APLICAÇÃO EM REAÇÕES ALDÓLICAS DIRETAS

A partir de uma análise retrossintética das moléculas propostas (Figura 8), observa-se que elas podem ser obtidas a partir da reação de amidação entre um ácido carboxílico e uma amina. O heterociclo assimétrico contendo o grupo ácido carboxílico pode ser facilmente obtido, por exemplo, a partir da ciclização de aminoácidos naturais tais como a *L*-serina e a *L*-cisteína com diferentes aldeídos e cetonas. Por sua vez, o fragmento  $\alpha$ -aminoálcool assimétrico pode ser facilmente obtido a partir da redução de diferentes aminoácidos naturais, tais como: *L*-fenilalanina, *L*-valina, *L*-cisteína, *L*-metionina, entre outros.



**Figura 8** – Retrossíntese dos organocatalisadores propostos.

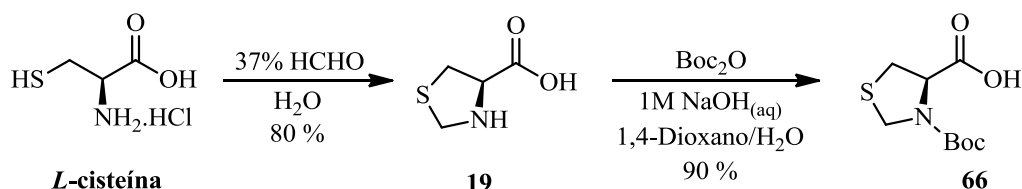
#### 4.1.1 Síntese e Caracterização dos Organocatalisadores Propostos

A obtenção do heterociclo tiazolidínico **66** ocorreu através da reação entre o aminoácido *L*-cisteína e formaldeído em água (Esquema 31), metodologia esta já bastante descrita na literatura.<sup>52</sup> A obtenção deste anel de cinco membros, análogo ao presente na *L*-prolina, é de grande interesse para o nosso trabalho devido à sua rigidez conformacional.

Sabendo-se que uma das etapas sintéticas envolve uma adição nucleofílica acíclica entre a tiazolidina e diferentes aminoálcoois, se faz necessária a proteção do grupo amino presente na tiazolidina **19**.

Inicialmente, testou-se a adição de di-*tert*-butil dicarbonato (Boc<sub>2</sub>O) em diclorometano (DCM) utilizando trietilamina (Et<sub>3</sub>N) como base,<sup>61</sup> porém, o produto desejado foi obtido com baixos rendimentos (< 50%). Substituindo-se o solvente por acetonitrila (MeCN),<sup>62</sup> obteve-se o produto com 73% de rendimento. A seguir, numa tentativa de otimização da rota sintética, testou-se a realização da ciclização e da proteção numa mesma etapa, porém, esta metodologia<sup>63</sup> mostrou-se ineficiente não se obtendo o produto desejado.

Por fim, a metodologia que se mostrou mais adequada envolve a adição de Boc<sub>2</sub>O em presença de 1M NaOH<sub>(aq)</sub> em 1,4-Dioxano/H<sub>2</sub>O (1:1), através da qual obteve-se a tiazolidina Boc-protégida **66** com 90% de rendimento (Esquema 31).<sup>64</sup>



**Esquema 31** – Síntese da tiazolidina Boc-protégida **66**.

Pensando na variação proposta da porção heterocíclica e com o intuito de analisar a influência desta na atividade catalítica dos compostos, a *L*-cisteína foi ciclizada com acetona (Esquema 32) obtendo-se após 24h de refluxo a tiazolidina *bis*-metilada **67** com rendimentos de aproximadamente 90%.

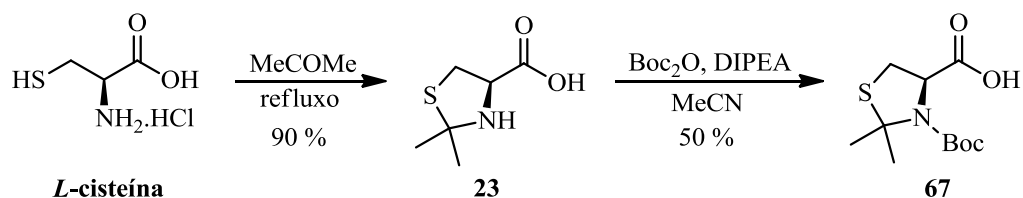
61. Houssin, R.; Pommery, J.; Salauen, M-C.; Deweer, S.; Goossens, J-F.; Chavatte, P.; Henichart, J-P. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 533.

62. Suaifan, G. A. R. Y.; Mahon, M. F.; Arafat, T.; Threadgill, M. D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11245.

63. Falorni, M.; Conti, S.; Giampaolo, G.; Cossu, S.; Soccolini, F. *Tetrahedron: Asym.* **1995**, *6*, 287.

64. Braibante, M. E. F.; Braibante, H. S.; Costenaro, E. R. *Synthesis* **1999**, 943.

Após, tentou-se realizar a proteção do grupo amino com  $\text{Boc}_2\text{O}$  utilizando o mesmo protocolo já descrito, porém, o produto **23** foi obtido com apenas 20% de rendimento. Assim, para obtenção do produto Boc-protégido em rendimentos apreciáveis foi utilizado um equivalente de DIPEA em acetonitrila e, após 72h de agitação a t.a., obteve-se o produto.

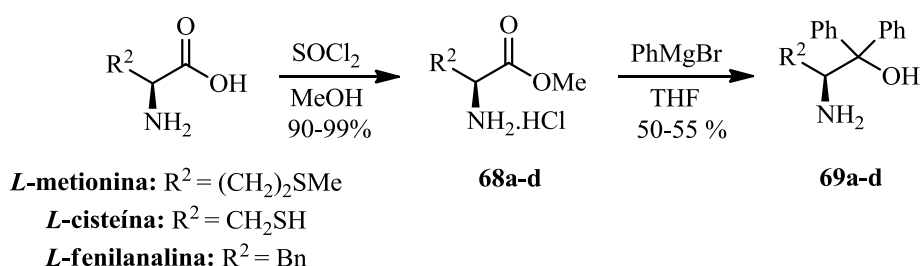


**Esquema 32** – Síntese da tiazolidina Boc-protégida **67**.

Com o intuito de continuar a explorar a variabilidade de substituintes em  $\text{R}^2$  (porção aminoácido), pensamos na utilização de aminoácidos que possuam substituintes polares hidrofílicos como  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SMe}$  e  $-\text{OH}$ . Esta escolha se deve por já havermos obtidos bons resultados com substituintes arila ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ) e polar não-carregado  $\text{CH}_2\text{SMe}$ . Com isso teremos a possibilidade de observar melhor a extensão da influência dos substituintes desta porção.

Inicialmente, os aminoácidos *L*-metionina e *L*-cisteína foram esterificados com metanol e cloreto de tionila originando os respectivos ésteres metílicos **68a e b**.<sup>65</sup>

Estes aminoésteres foram então submetidos à reação de dupla adição de Grignard, fornecendo os aminoálcoois **69a e b**, com rendimento entre 50 e 55% (Esquema 33). Também foram obtidos os respectivos aminoálcoois provenientes da *L*-fenilalanina e da *L*-valina (**69c e d**) com rendimentos semelhantes.

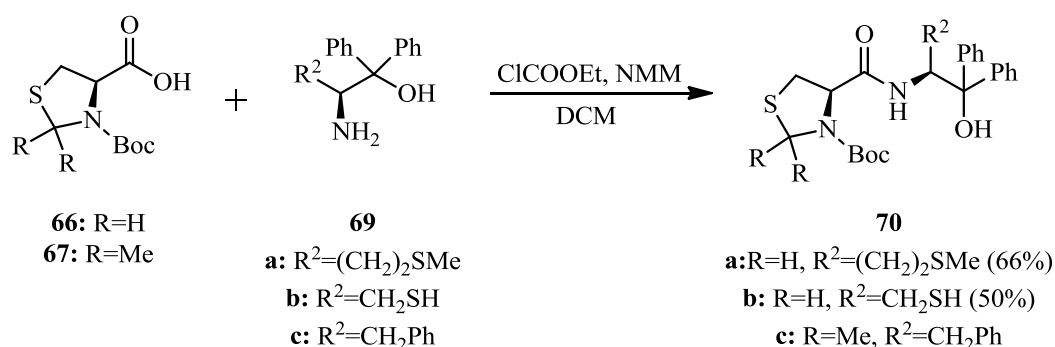


**Esquema 33** – Obtenção dos aminoálcoois **69a-b**.

65. Braga, A. L.; Rubim, R. M.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; de Bolster, M. W. G.; Zeni, G.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asym.* **2003**, *14*, 3291.

Posteriormente, com o objetivo de realizar a reação de adição dos aminoálcoois às tiazolidinas **66** e **67**, foram testadas diferentes metodologias. Inicialmente, testou-se a reação com diciclohexilcarbodiimina (DCC) e *N,N*-dimetilamino piridina (DMAP) em diclorometano e o produto foi obtido com rendimentos entre 50 e 60%. A seguir, substituindo-se o DMAP por *N*-hidroxisuccinimida, obteve-se o produto com até 70% de rendimento.<sup>44</sup> Porém, em ambos os casos a purificação mostrou-se muito trabalhosa e dispendiosa devido à formação de diciclohexiluréia, subproduto este com polaridade muito semelhante a dos produtos desejados.

Na metodologia que se mostrou mais eficiente, os produtos **70a-c** (Esquema 34) foram obtidos através da reação entre as tiazolidinas **66** ou **67** com cloroformiato de etila (ClCO<sub>2</sub>Et) em presença de *N*-metilmorfolina (NMM)<sup>66</sup> gerando o anidrido misto que posteriormente reagiu com os aminoálcoois **69a-c** fornecendo os produtos desejados **70a-b** com bons rendimentos. O produto **70c**, porém, não foi isolado, sendo utilizado na próxima etapa da rota sintética sem posterior purificação.



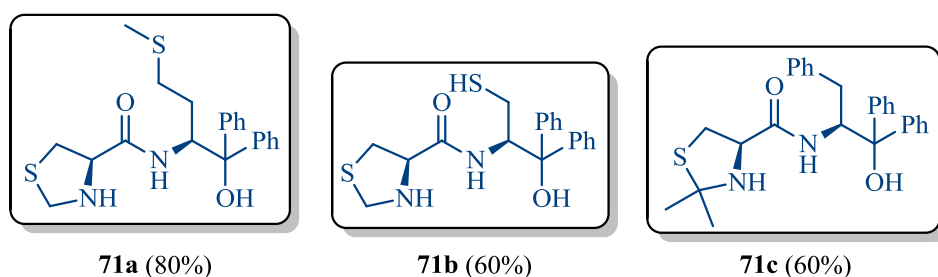
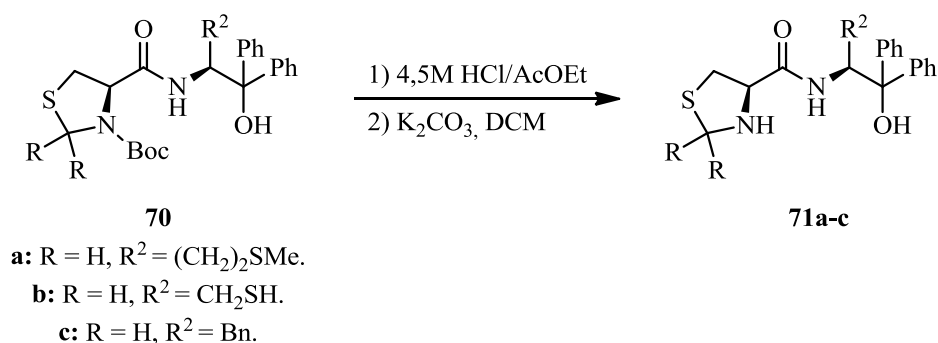
**Esquema 34** – Obtenção dos precursores **70a-c**.

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

A utilização de ácido trifluoroacético para a remoção do grupo Boc não se mostrou adequada, não sendo observada a formação do produto desejado.<sup>62</sup> Como alternativa utilizou-se uma solução de ácido clorídrico 4,5M em acetato de etila, seguida da neutralização da

66. a) Micale, N.; Kozikowski, A. P.; Ettari, R.; Grasso, S.; Zappalà, M.; Jeong, J-J.; Kumar, A.; Hanspal, M.; Chishti, A. H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3064. b) Miller, J. J.; Sigman, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 771. c) Rajaram, S.; Sigman, M. S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5473.

mistura reacional.<sup>63</sup> Este método forneceu os potenciais organocatalisadores **71a-c** em rendimentos quase quantitativos (Esquema 35).

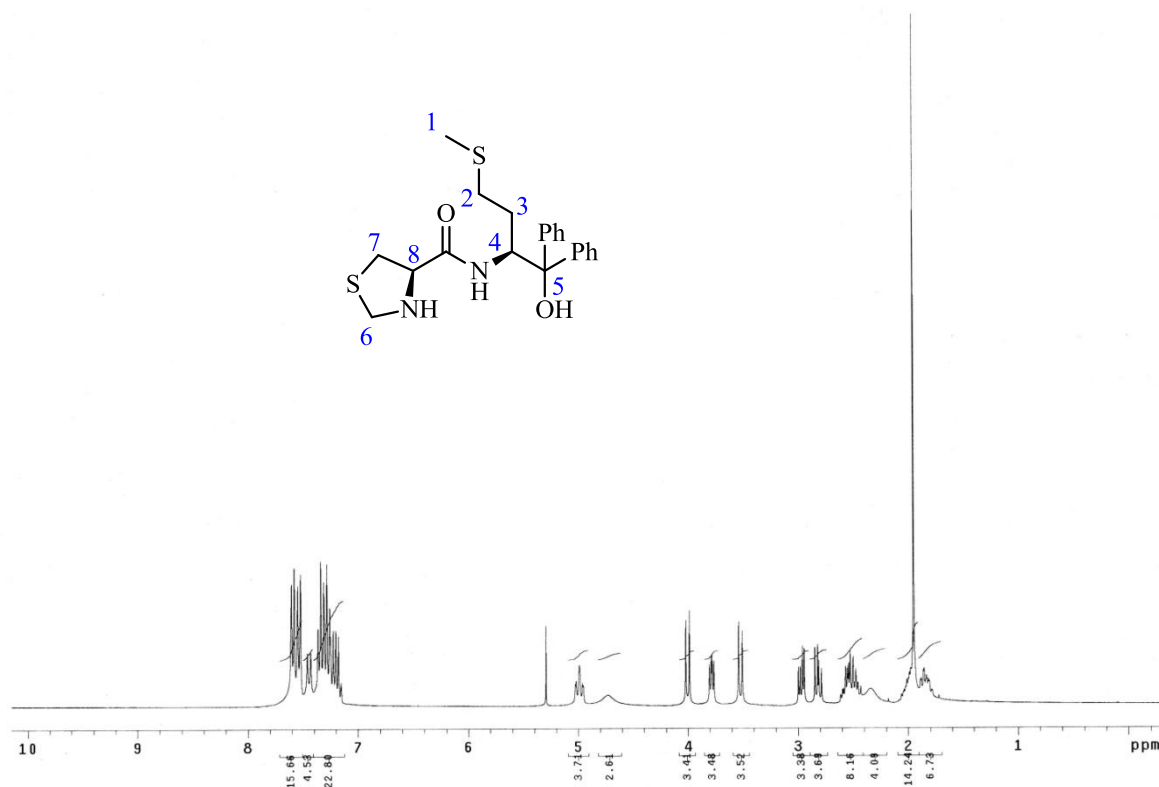


**Esquema 35** – Desproteção do grupo amino.

Todos os potenciais organocatalisadores obtidos são compostos estáveis, podem ser manuseados com facilidade e podem ser armazenados por longos períodos mesmo a temperatura ambiente. Estes compostos foram caracterizados por ressonância magnética nuclear (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, 2D COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H e 2D HMQC <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C), ponto de fusão, rotação óptica e espectrometria de massas de alta resolução.

A seguir, discutiremos, a título de exemplo, a atribuição de sinais nos espectros de RMN para o composto **71a**, como representante das tiazolidina-carboxamidas quirais.

Observamos no espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Figura 9), em 7,55 ppm temos um multipletto referente aos 4 hidrogênios aromáticos, em 7,44 ppm temos um dubleto referente ao hidrogênio da amida e em 7,23 ppm temos mais um multipletto referente a outros 6 hidrogênios aromáticos. Os sinais situados entre 5,50 e 1,50 ppm podem ser melhor visualizados na ampliação mostrada na Figura 10.



**Figura 9** – Espectro de RMN-<sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> (300 MHz) do composto **71a**.

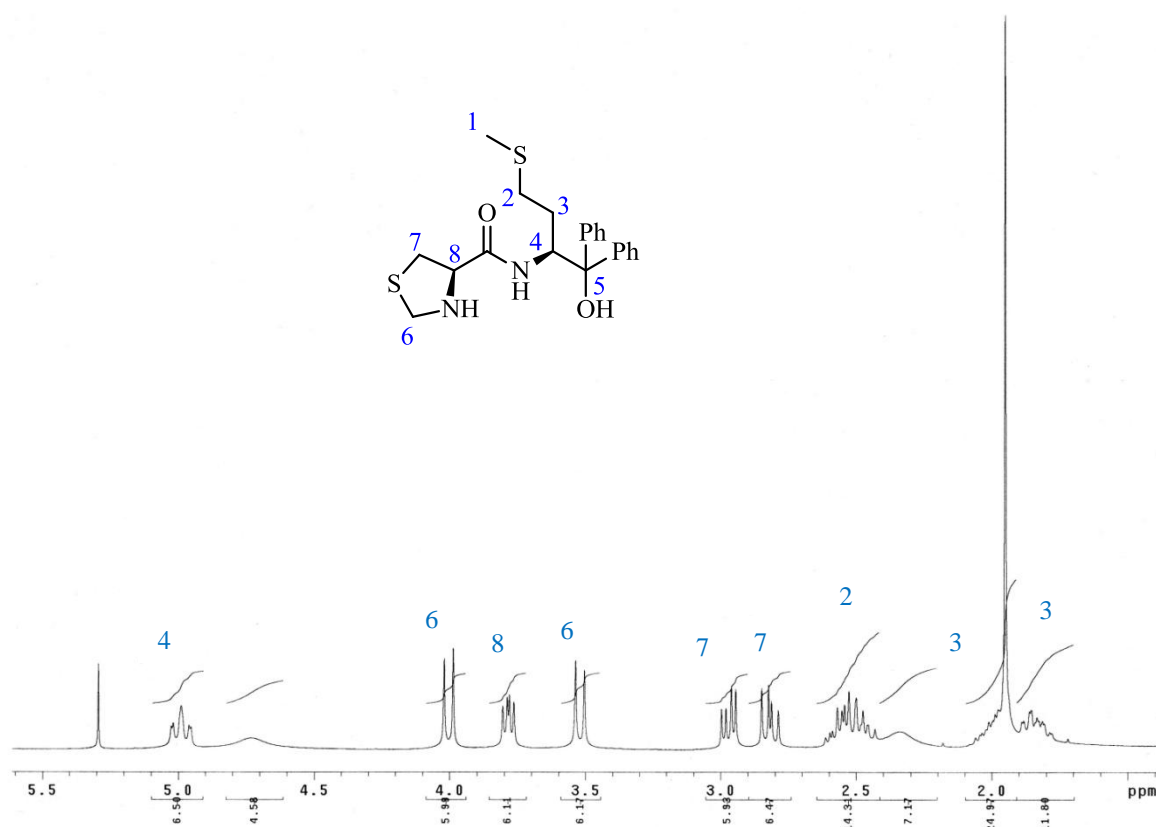
Em 4,98 ppm, com integração para um hidrogênio, é observado um multiplete referente ao hidrogênio do centro assimétrico da porção aminoálcool (assinalado pelo número 4) e, em 3,78 um duplo dubleto referente ao hidrogênio do centro assimétrico do heterociclo tiazolidina (assinalado pelo número 8) com  $J=4,8$  Hz e  $J=7,3$  Hz.

Em 3,98 e 3,51 ppm observam-se dois dubletos referentes aos hidrogênios em **6**, situado entre o enxofre e o nitrogênio do anel tiazolidínico, ambos com  $J=10$  Hz. O desdobramento desses sinais deve-se à rigidez do heterociclo, que faz com que os hidrogênios estejam em ambientes distintos o suficiente para torná-los magneticamente não equivalentes.

Os sinais referentes aos hidrogênios vizinhos ao centro assimétrico do heterociclo (assinalados em 7) se apresentam na forma de dois duplos dubletos cujos sinais podem ser visualizados em 2,97 ppm com  $J=4,9$  Hz,  $J=10,9$  Hz e em 2,81 ppm com  $J=7,3$  Hz e  $J=10,8$  Hz, ambos sinais apresentam integração para um hidrogênio.

Em 2,41 ppm observa-se um mutiplete com integração para dois hidrogênios, referente aos hidrogênios 2.

Os hidrogênios 3, vizinhos ao centro assimétrico da porção aminoálcool, apresentam-se separadamente: um sinal em 1,95 coalecido com o singlete da metila ligada ao enxofre e outro em 1,84 como um multiplete com integração para um hidrogênio.



**Figura 10** – Ampliação entre 1,50 e 5,50 ppm do espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto **71a**.

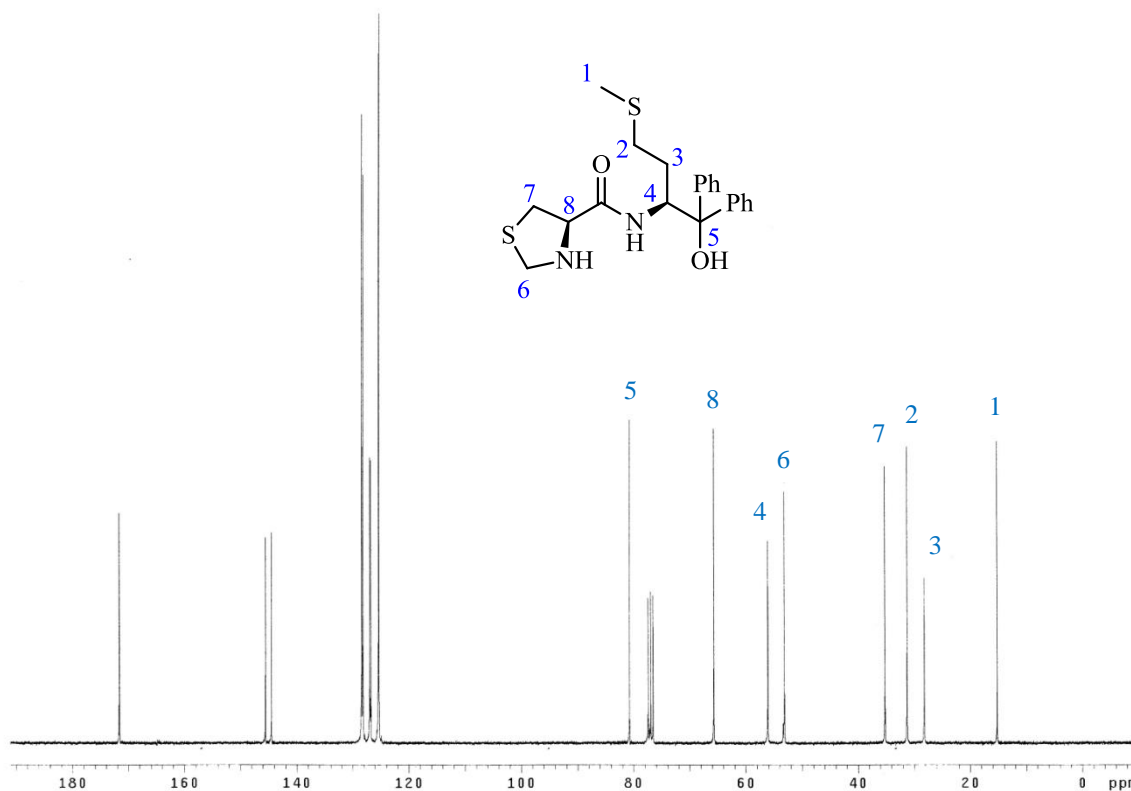
No espectro de RMN-<sup>13</sup>C (Figura 11) observamos a presença de todos os carbonos referentes a esse composto.

Em 172 ppm encontra-se o sinal referente ao carbono carbonílico. Os sinais referentes aos carbonos aromáticos encontram-se entre 146 e 125 ppm.

O carbono ao qual está ligado o grupo *gem*-difenila apresenta sinal em 81 ppm. Em 66 ppm observamos o sinal referente ao carbono assimétrico do heterociclo e em 56 ppm o sinal referente ao carbono assimétrico da porção aminoálcool. O sinal referente ao carbono 6 encontra-se em 53 ppm.

O sinal do carbono 7 apresenta-se em 35 ppm. Em 31 ppm e 28 ppm situam-se os carbonos 2 e 3, respectivamente. Por sua vez, o sinal referente à metila ligada ao enxofre pode ser visto em 15 ppm.



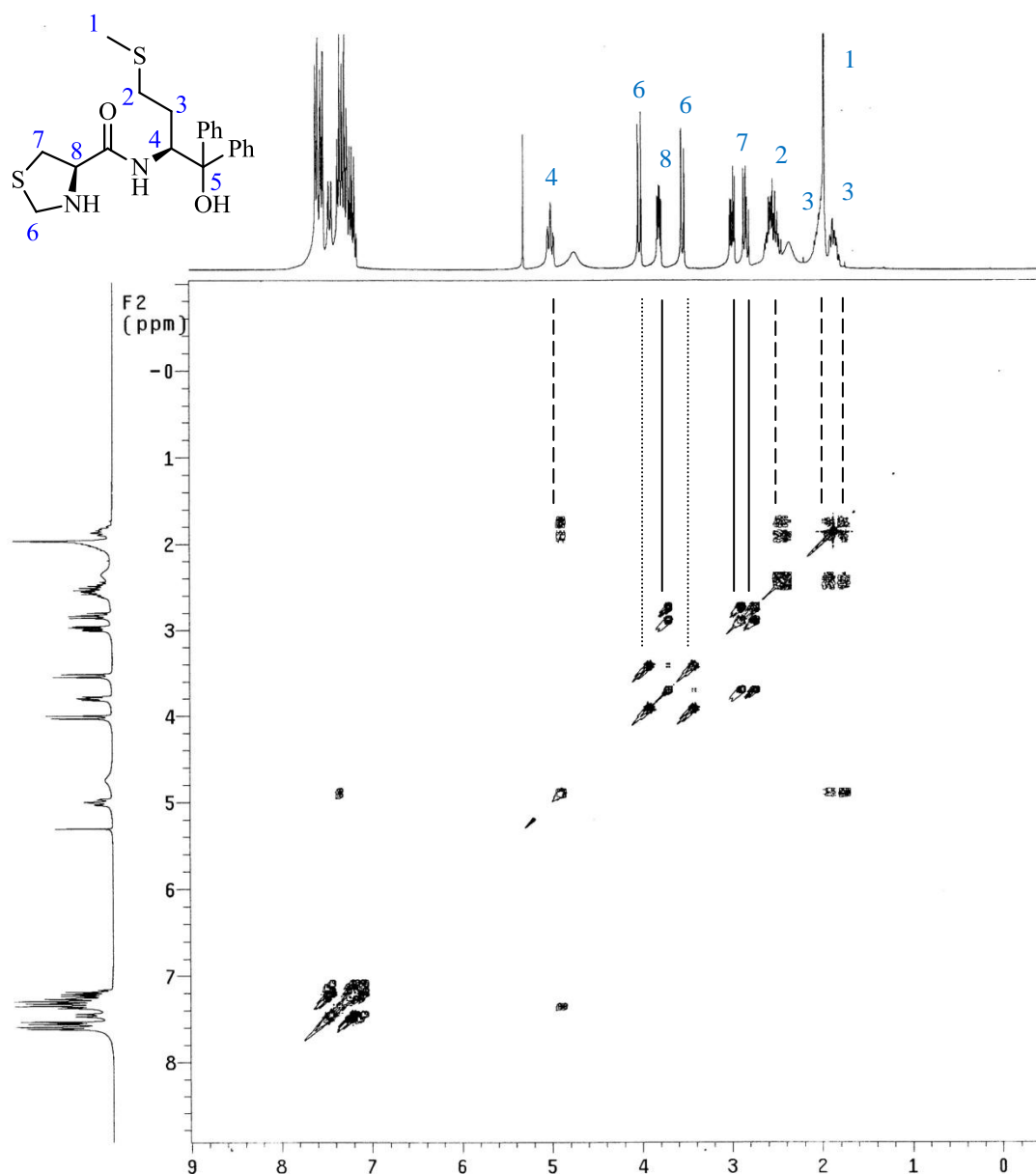


**Figura 11** – Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (300 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **71a**.

Todas as atribuições dos sinais de RMN- $^1\text{H}$  e RMN- $^{13}\text{C}$  feitas até aqui podem ser confirmadas através do espectro de correlação bidimensional homonuclear COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  e correlação bidimensional heteronuclear HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ .

O experimento COSY permite determinar a conectividade dos átomos através da determinação de quais hidrogênios apresentam acoplamento *spin-spin* em até três ligações de distância. No espectro resultante, observam-se sinais formando uma diagonal, que representam os sinais do espectro em uma dimensão e sinais fora da diagonal, sob a forma de pares simétricos, que representam os acoplamentos entre os hidrogênios.

Na Figura 12 encontra-se o espectro bidimensional homonuclear COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  do composto **71a**. Neste espectro, podemos observar uma correlação entre os sinais atribuídos aos hidrogênios 7, em 2,88 e 2,73 ppm. Isso mostra que estes hidrogênios são realmente magneticamente não equivalentes e que acoplam entre si. Os mesmos acoplam ainda com o hidrogênio em 8, cujo sinal encontra-se, na forma de um multipeto, 3,69 ppm.



**Figura 12** – Espectro de RMN 2D-COSY (300 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **71a**.

Também podemos observar uma correlação entre os sinais dos hidrogênios 3 (em 1,77 e 1,89 ppm) entre si, com o multipeto referente aos hidrogênios 2 (2,41 ppm) e com o multipeto referente ao hidrogênio do centro assimétrico (4,92 ppm). Este último sinal, por sua vez, acopla com o sinal do hidrogênio da amida que aparece em 7,40 aproximadamente.

Há ainda uma correlação entre os dubletos em 3,92 e 3,42 ppm, o que confirma tratarem-se dos hidrogênios em 6 uma vez que estes sinais não se correlacionam com nenhum outro.

Todas estas observações confirmam as atribuições realizadas anteriormente.

Na Figura 13 encontra-se o espectro bidimensional heteronuclear HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  do composto **71**. Neste experimento podemos observar a correlação entre hidrogênios e carbonos ligados diretamente entre si. Ao analisarmos este espectro podemos observar, entre outros

sinais, os que caracterizam a estereodiferenciação entre os hidrogênios diastereotópicos presentes na molécula em questão.

O sinal no espectro de RMN-<sup>13</sup>C em 15 ppm atribuído ao carbono 1 apresenta uma correlação com o singlete em 1,89 ppm. Este mesmo sinal, com integração para quatro hidrogênios apresenta correlação com outro carbono, em 28 ppm, atribuído ao carbono 2. De fato, este carbono apresenta uma segunda correlação com o multipletto em 1,77 ppm. Estas correlações confirmam que a integração para quatro hidrogênios apresentada pelo singlete em 1,89 ppm se deve à coalecência com um dos hidrogênios metilênicos vizinhos ao enxofre.

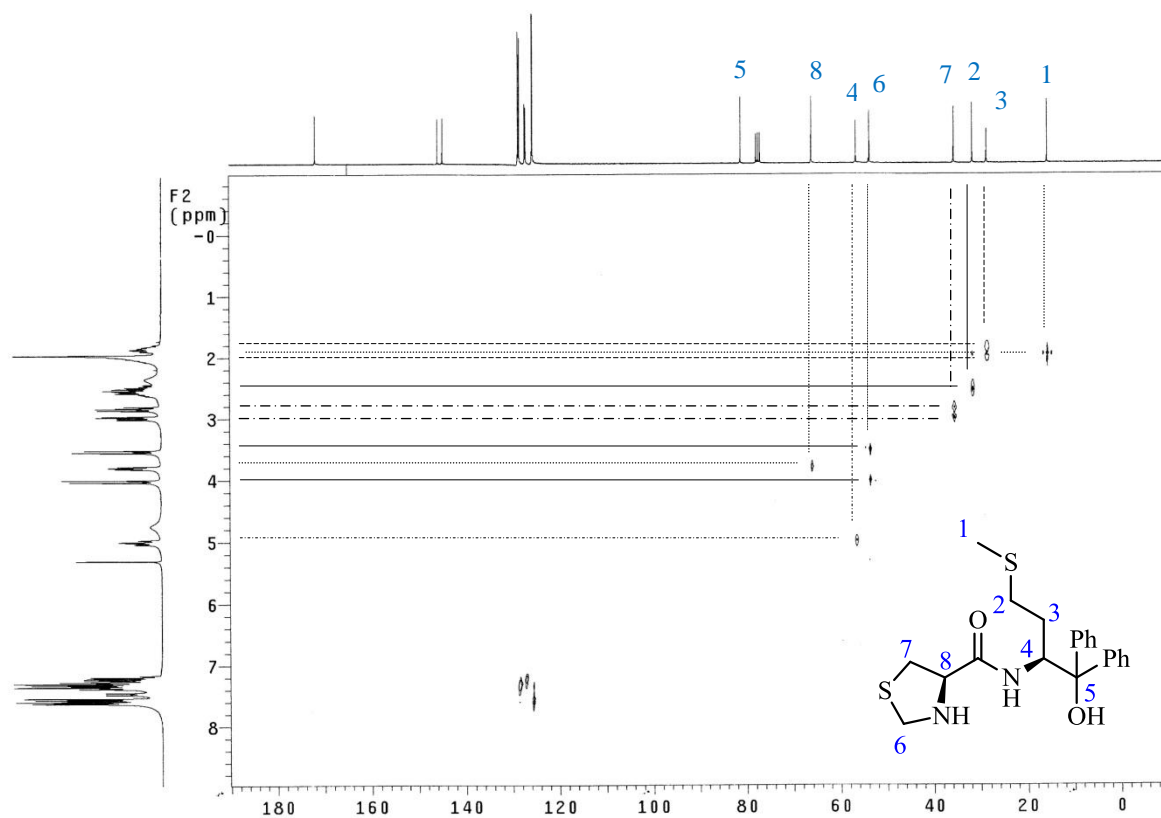
O carbono 3 (31 ppm) apresenta correlação com o multipletto com integração para dois hidrogênios em 2,41 ppm. Esta correlação está de acordo com as atribuições realizadas anteriormente e com os acoplamentos apresentados pelo espectro COSY.

Os sinais que aparecem no espectro de RMN-<sup>1</sup>H como dois duplos dubletos em 2,88 e 2,73 ppm apresentam uma relação ortogonal com o sinal atribuído ao carbono 7, cujo sinal aparece no espectro de RMN-<sup>13</sup>C em 35 ppm. Isso mostra que esses sinais pertencem a hidrogênios distintos ligados ao mesmo átomo de carbono.

Os dois dubletos, atribuídos aos hidrogênios 6, em 3,92 e 3,42 ppm no espectro de RMN-<sup>1</sup>H, correlacionam-se com o mesmo carbono, cujo sinal encontra-se em 53 ppm no espectro de RMN-<sup>13</sup>C.

Também podemos observar a correlação entre o carbono 4, cujo sinal no espectro de RMN-<sup>13</sup>C aparece em 56 ppm, com o multipletto com integração para um hidrogênio em 4,92 ppm. De modo semelhante, o sinal referente ao carbono 8 (66 ppm) apresenta apenas correlação com o duplo dubleto em 3,69 ppm.

Todas estas observações confirmam as atribuições realizadas anteriormente.



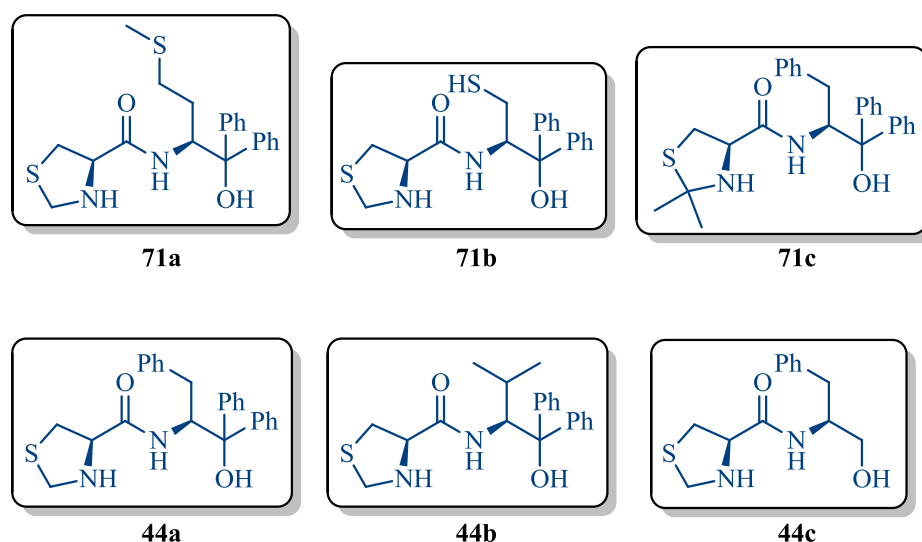
**Figura 13** – Espectro de RMN 2D-HMOC (300 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **71a**.

#### 4.1.2 Aplicação dos Organocatalisadores em Reações Aldólicas

De posse dos novos compostos **71a-c** e dos já previamente estudados **44a-c** (Figura 14), demos início à aplicação dos mesmos como organocatalisadores.

Inicialmente, pensamos na aplicação dos mesmos em reações aldólicas diretas assimétricas entre ciclohexanona e diferentes aldeídos, uma vez que os compostos **71d-f** já mostraram atividade em reações aldólicas entre acetona e diferentes aldeídos.

Diferentemente do trabalho anterior, com a utilização da cetona cíclica tem-se agora a formação de dois novos centros com a possibilidade de acesso a quatro estereoisômeros, o que representa um desafio em termos de controle da estereoquímica da reação.



**Figura 14** – Organocatalisadores tiazolidina-carboxamida **71a-f**.

Assim, dando continuidade ao trabalho proposto, os compostos foram testados como catalisadores na reação de adição aldólica direta entre ciclohexanona e benzaldeído. A condição inicialmente utilizada foi escolhida com base nos resultados obtidos anteriormente: 10 mol% de catalisador, 120h de reação, a temperatura ambiente e utilizando a própria cetona como solvente.<sup>34, 44</sup>

Os resultados por nós obtidos encontram-se na Tabela III. Como se pode observar, os novos catalisadores **71a** e **71b** (experimento 1 e 2) apresentaram excelentes resultados em termos de enantio e diastereosseletividade, levando a obtenção do produto com *e.e.* de 90 e 94% e *r.d.* de 19:1 e >20:1 (*anti/syn*), respectivamente. Porém, os rendimentos foram de moderados a baixos: 35 e 46%, respectivamente. Através destes resultados pode-se concluir

que a presença de grupos polares não é a mais adequada para reações aldólicas uma vez que a presença de grupos apolares, tanto alifáticos quanto aromáticos (catalisadores **44a** e **44b** nos experimentos 4 e 5) levou a obtenção do produtos com rendimentos de moderados a bons (66 e 75%, respectivamente). Para estes catalisadores a estereosseletividade também se mostrou superior, obtendo-se *e.e.* de bons a excelentes (99 e 92%, respectivamente) e excelente diastereosseletividade de 10:1 (*anti/syn*) para ambos os casos.

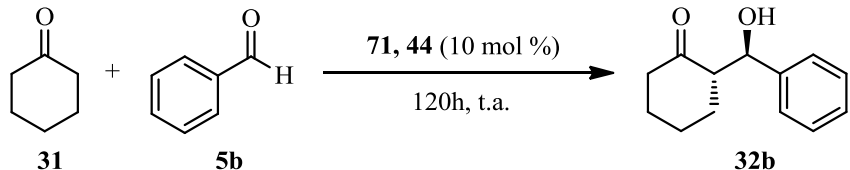
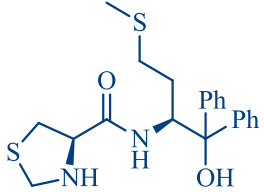
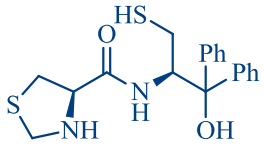
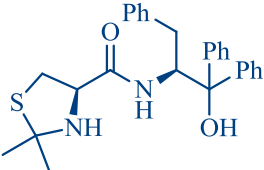
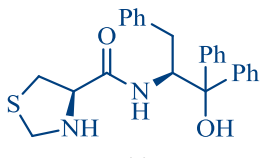
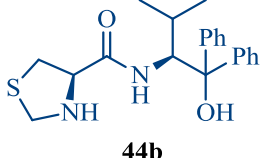
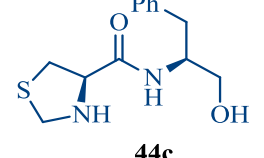
A presença do grupo *gem*-dimetila no heterociclo do catalisador **71c** levou a resultados bastante inferiores (experimento 3), obtendo-se o produto com moderados rendimentos de 42% e baixa estereosseletividade: *e.e.* de 36% e baixa *r.d.* de 4:1 (*anti/syn*). Estes resultados acompanharam a tendência já apresentada em trabalhos anteriores (Tabela I, exemplos 7 e 11).

Resultados similares podem ser observados quando da ausência do grupo *gem*-difenil na porção aminoálcool (experimento 6). O composto **44c**, apesar de levar a baixos valores de rendimento e *ee*, 25% e 64% respectivamente, levou a altos valores de *r.d.* de >20:1 (*anti/syn*). Conforme destacado por Braun,<sup>67</sup> grupos *gem*-diaril têm um papel importante em sistemas catalíticos facilitando a formação de ciclos mediante efeito Thorpe-Ingold e, no caso dos alcoóis, este grupo contribui para um aumento da acidez de Brønsted do grupo hidroxila, o que é interessante para a formação das ligações de Hidrogênio envolvidas na ativação e orientação dos aldeídos.

---

67. Braun, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2550.

**Tabela III** – Aplicação dos catalisadores **71** e **44**.

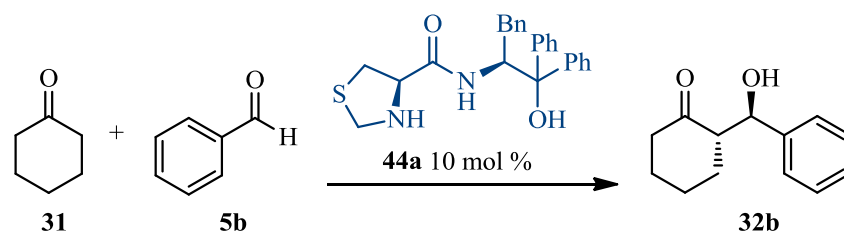
				
Experimento <sup>a</sup>	Catalisador	Rend. (%) <sup>b</sup>	<i>e.e.</i> (%) <sup>c</sup>	<i>r.d.</i> ( <i>anti:syn</i> ) <sup>d</sup>
1	 <b>71a</b>	35	90	19:1
2	 <b>71b</b>	46	94	>20:1
3	 <b>71c</b>	42	36	4:1
4	 <b>44a</b>	66	99	10:1
5	 <b>44b</b>	75	92	10:1
6	 <b>44c</b>	25	64	>20:1

a) 1 mmol de benzaldeído, 0,1 mmol do catalisador, 1,0 mL de ciclohexanona. b) Produto isolado. c) Referente ao par diastereoisomérico majoritário, determinado por CLAE utilizando coluna quiral Chiracel OD-H. d) Determinado por RMN-<sup>1</sup>H do bruto da reação.

A seguir, buscou-se a otimização das variáveis tempo, temperatura e quantidade de catalisador (Tabela IV). Como podem ser observadas, fixando-se a quantidade de catalisador em 10 mol%, com tempos reacionais de 24 a 72h são obtidos baixos rendimentos de 16 a 25% (experimentos 1 a 3). Melhora significativa é observada apenas com 96h de reação, com a qual se obtém o produto em 55%, porém, ainda inferior aos 66% obtidos com 120h de reação.

A seguir, testou-se um sutil aumento da temperatura para 40 °C (experimento 6), porém, o que se observou foi um decréscimo em todos os valores. O rendimento caiu para 54% devido, muito provavelmente, por favorecer a eliminação de água do aduto de aldol e levar a formação do produto de condensação aldólica e a estereosseletividade caiu consideravelmente, com *e.e.* de 94% e *r.d.* de 8:1 (*anti/syn*). Ao diminuir para 5 mol% a quantidade de organocatalisador, foi observado grande diminuição no rendimento (24%, no experimento 7), leve decréscimo no *e.e.* (92%) e com razão diastereoisomérica de >20:1. Por sua vez, o aumento para 15 mol% não levou a significativa melhoria no rendimento, porém, observou-se grande decréscimo no *e.e.* (80%) e apesar do sensível incremento na *r.d.* para >20:1 (*anti/syn*).

**Tabela IV** – Otimização de tempo, temperatura e quantidade de catalisador.



Exp. <sup>a</sup>	Tempo (h)	Temp. (°C)	Cat. (mol%)	Rend. (%) <sup>b</sup>	<i>e.e.</i> (%) <sup>c</sup>	<i>r.d.</i> <sup>d</sup>
1	24	25	10	16	99	10:1
2	48	25	10	25	99	10:1
3	72	25	10	25	99	10:1
4	96	25	10	58	99	10:1
5	120	25	10	66	99	10:1
6	120	40	10	54	94	8:1
7	120	25	5	24	92	>20:1
8	120	25	15	55	80	>20:1

a) 1 mmol de benzaldeído, 0,1 mmol do catalisador **44a**, 1,0 mL de ciclohexanona. b) Produto isolado. c) Referente ao par diastereoisomérico majoritário, determinado por CLAE utilizando coluna quiral Chiracel OD-H. d) Referente à relação *anti:syn*, determinado por RMN-<sup>1</sup>H do bruto da reação.



Como os catalisadores possuem substituintes com diferentes características de polaridade, solubilidade e hidrofobicidade ou hidrofiliicidade, passamos para a investigação da influência do solvente utilizado. A adição de ciclohexanona ao benzaldeído foi realizada utilizando o catalisador **44a** em diferentes solventes polares, apolares e em sistemas aquosos (Tabela V).

Ao utilizarmos DCM ou tolueno, observamos um decréscimo dramático nos rendimentos e na estereosseletividade (experimentos 2 e 3). Surpreendentemente, ao utilizarmos DMSO ou água/DMSO, um solvente largamente empregado em reações deste tipo, não foi observada a formação de produto sendo observados apenas traços do composto mediante TLC das reações (experimentos 4 e 7).

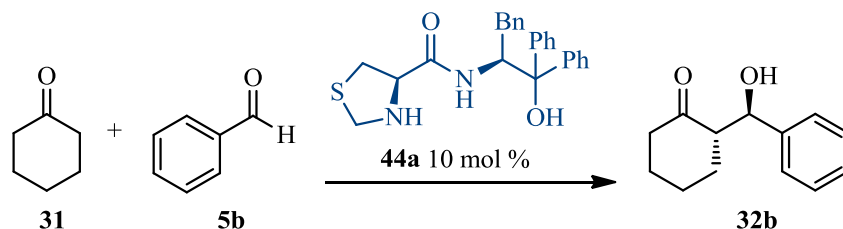
Diversos trabalhos<sup>68</sup> já demonstraram que organocatalisadores contendo substituintes hidrofóbicos apresentam sensíveis diferenças em estereosseletividade nas reações aldólicas quando da utilização em sistemas aquosos e/ou ou soluções salinas saturadas.

Dessa forma, ao utilizarmos água ou sistemas aquosos pudemos observar uma melhora na enantiosseletividade (experimento 5 *versus* 8) e também em termos de diastereosseletividade (experimento 6 *versus* 9), sendo que o melhor resultado (experimento 9) levou ao produto desejado com rendimento de 64%, *e.e.* de 99% e *r.d.* de >20:1 (*anti/syn*) com utilização de mistura 1:1 de solução aquosa saturada de NaCl e ciclohexanona.

---

68. (a) Bhowmick, S.; Bhowmick, K. C. *Tetrahedron Asym.* **2011**, *22*, 1945; e referências citadas neste. (b) Vishnumaya, M. R.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4289.

**Tabela V** – Variação do solvente utilizado.



Experimento <sup>a</sup>	Solvente	Rend. (%) <sup>b</sup>	<i>e.e.</i> (%) <sup>c</sup>	<i>r.d.</i> ( <i>anti/syn</i> ) <sup>d</sup>
1	Ciclohexanona	66	99	10:1
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	15	71	6:1
3	PhMe	20	60	8:1
4	DMSO	Traços	-	-
5	H <sub>2</sub> O <sup>e</sup>	59	94	14:1
6	NaCl <sub>(aq)</sub> <sup>e</sup>	62	99	14:1
7	DMSO 1:1 Ciclohexanona	Traços	-	-
8	H <sub>2</sub> O 1:1 Ciclohexanona	60	97	10:1
9	NaCl <sub>(aq)</sub> 1:1 Ciclohexanona	64	99	>20:1

a) Reações realizadas com 1 mmol de benzaldeído (0,1 mL), 0,1 mmol (0,042g) do catalisador **44a**, 1,0 mL de solvente ou mistura de solventes indicada. b) Produto isolado. c) Referente ao par diastereoisomérico majoritário, determinado por CLAE utilizando coluna quiral Chiracel OD-H. d) Determinado por RMN-<sup>1</sup>H do bruto da reação. e) Reações realizadas utilizando 2 mmol de ciclohexanona.

Motivados pelo sensível aumento na diastereoseletividade observada quando da utilização de sistema aquoso saturado (experimentos 1 *versus* 9, na Tabela V) e também pelas diferentes características de hidrofiliicidade e hidrofobicidade dos catalisadores, pensamos na utilização dos mesmo na reação aldólica entre benzaldeído e ciclohexanona em sol. aq. sat. de NaCl afim de analisar a influência do meio reacional e melhor entender seu papel e o dos catalisadores na indução estereosseletiva da reação.

Os resultados obtidos encontram-se na tabela a seguir. Todos os casos, mesmo utilizando os catalisadores que mostraram baixa seletividade anteriormente (**71c** e **44c**), apresentaram grandes acréscimos nos excessos enantioméricos e/ou nas razões diastereoméricas.

Os catalisadores contendo grupos hidrofílicos (**71a** e **b**) apresentaram incrementos na enantiosseletividade, ambos com 99% de *e.e.*, e as razões diastereosseletivas foram semelhantes às anteriores. Surpreendentemente, houve um grande aumento no rendimento da reação

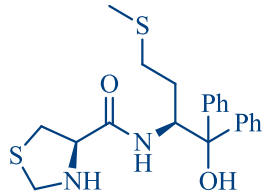
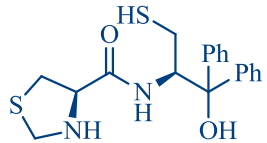
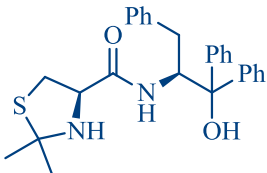
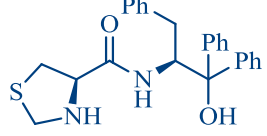
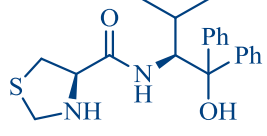
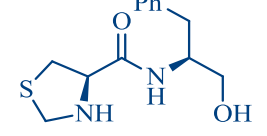
catalisada por **71a**: 69% contra 35% (experimento 1 na Tabela III), enquanto que o catalisador **71b** levou ao produto com rendimentos semelhantes em ambos casos.

O catalisador **71c** levou à obtenção do aduto de aldol com rendimento menor do que o obtido anteriormente (20% contra 42%), devido, muito provavelmente, à menor solubilidade do catalisador neste sistema. Apesar disso, os *e.e.*'s aumentaram enormemente, de baixos 36% para ótimos 96%, bem como as razões diastereoméricas que chegaram a 19:1.

Fenômeno semelhante foi observado para o catalisador **44b**: os rendimentos apresentaram grande diminuição (de 75 para 40%) enquanto que *e.e.* e *r.d.* foram de até 99% e >20:1, respectivamente.

Por fim, o catalisador **44c** apresentou resultados semelhantes em termos de rendimento e razão diastereomérica, porém, com grande incremento nos excessos enantioméricos que aumentaram de moderados 64% para bons 92%.

**Tabela VI** – Reação aldólica direta assimétrica realizada em sol. aq. sat. de NaCl.

Experimento <sup>a</sup>	Catalisador	Rend. (%) <sup>b</sup>	<i>e.e.</i> (%) <sup>c</sup>	<i>r.d. (anti:syn)</i> <sup>d</sup>
1	 <b>71a</b>	69	99	19:1
2	 <b>71b</b>	35	99	>20:1
3	 <b>71c</b>	20	96	19:1
4	 <b>44a</b>	64	99	>20:1
5	 <b>44b</b>	40	99	>20:1
6	 <b>44c</b>	33	92	>20:1

a) 1 mmol de benzaldeído, 0,1 mmol de catalisador, 0,5 mL de ciclohexanona e 0,5 mL de sol. aq. sat. de NaCl.  
 b) Produto isolado. c) Referente ao par diastereoisomérico majoritário, determinado por CLAE, coluna quiral Chiracel OD-H. d) Determinado por RMN-<sup>1</sup>H do bruto da reação.

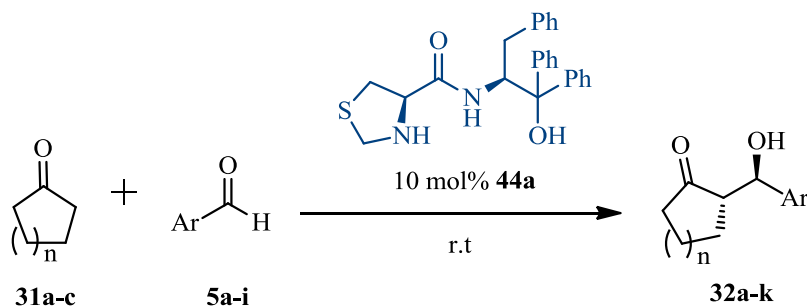
Através dos resultados obtidos, determinou-se que a melhor condição reacional envolve a utilização de 10 mol% do catalisador **44a**, em temperatura ambiente, por 120h e utilizando como solvente mistura de ciclohexanona e solução aquosa saturada de cloreto de sódio.

Assim, após determinada a melhor condição reacional, deu-se início a variação do aldeído utilizado a fim de se analisar a influencia estérica e eletrônica dos substituintes presentes. Também foi variada a cetona cíclica utilizada.

Aldeídos contendo grupos eletro-doadores em posição *para*, como metil e metóxi (exemplos 2 e 3), levaram ao produto em baixos rendimentos mesmo após 120h de reação, mas a excelente enantio e diastereosseletividade foi mantida. No caso de aldeídos *para*-halogenados, os rendimentos foram de moderados a bons com excelentes resultados de enantio e diastereosseletividade (exemplos 4 e 5).

No caso de aldeídos contendo fortes grupos eletro-retiradores, como nitro ou ciano (exemplos 6 a 9), houve uma grande diminuição nos tempos reacionais, sendo obtidos os produtos em 24h. Para aldeídos aromáticos, independentemente da posição e natureza dos substituintes, a estereosseletividade obtida foi excelente: não menor que 98% de *e.e.* e com *r.d.* de não menos de 10:1 e de até >20:1 (*anti/syn*).

**Tabela VII** – Variação da cetona e do aldeído utilizados.



Experimento <sup>a</sup>	Cetona (n)	Aldeído (Ar)	Tempo (h)	Rend. (%) <sup>b</sup>	<i>e.e.</i> (%) <sup>c</sup>	<i>r.d.</i> ( <i>anti:syn</i> ) <sup>d</sup>
1	2	Ph	120	<b>32b</b> : 66	99	>20:1
2	2	<i>p</i> Cl-Ph	120	<b>32d</b> : 84	99	>20:1
3	2	<i>p</i> Br-Ph	120	<b>32e</b> : 60	99	>20:1
4	2	<i>p</i> Me-Ph	120	<b>32f</b> : 25	>99	>20:1
5	2	<i>p</i> MeO-Ph	120	<b>32g</b> : 15	98	8:1
6	2	<i>p</i> CN-Ph	24	<b>32h</b> : 96	98	>20:1
7	2	<i>o</i> NO <sub>2</sub> -Ph	24	<b>32i</b> : 97	>99	>20:1
8	2	<i>m</i> NO <sub>2</sub> -Ph	24	<b>32j</b> : 95	98	10:1
9	2	<i>p</i> NO <sub>2</sub> -Ph	24	<b>32a</b> : 90	98	10:1
10	1	<i>p</i> NO <sub>2</sub> -Ph	24	<b>32l</b> : 97	90	2:1
11	3	<i>p</i> NO <sub>2</sub> -Ph	120	<b>32m</b> : -	-	-
12	2	Cy	120	<b>32n</b> : -	-	-
13	2	<sup><i>i</i></sup> Pr	120	<b>32o</b> : -	-	-

a) 1 mmol de aldeído, 0,1 mmol (0,042g) do catalisador **44a**, 0,5 mL de cetona e 0,5mL de sol. aq. sat. de NaCl.

b) Produto isolado. c) Referente ao par diastereoisomérico majoritário, determinado por CLAE utilizando fase estacionária quiral. d) Determinado por RMN-<sup>1</sup>H do bruto da reação.

Ao utilizarmos a ciclopentanona (experimento 10), o catalisador se mostrou eficiente mais uma vez. O produto **32l** foi obtido com bom rendimento de 90% e *e.e.* também de 90%, apesar de discreta *r.d.* em comparação com a ciclohexanona (2:1 *anti:syn*). Quando da utilização de uma cetona maior, como a cicloheptanona (experimento 11), não foi obtido o produto desejado. Provavelmente, devido ao grande impedimento estérico que a enamina formada irá conferir à aproximação do aldeído de forma eficiente, que pode ser melhor visualizada nos estados de transição propostos presentes na Figura 15.

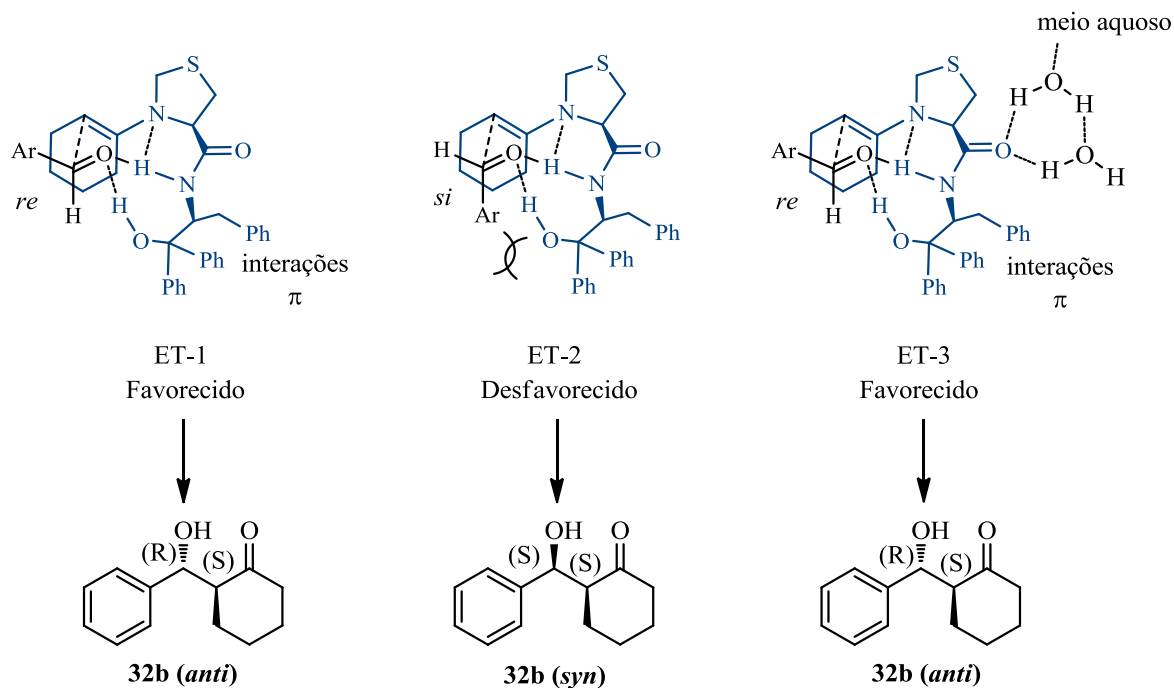
A utilização de aldeídos alifáticos também não levou à obtenção do produto desejado (experimentos 12 e 13). Isto se deve, muito provavelmente, à uma maior tendência do catalisador em formar enaminas com estes aldeídos ao invés da ciclohexanona, como demonstrado no estudo da tendência relativa de compostos carbonílicos formarem enaminas, realizado por Sánchez e colaboradores.<sup>69</sup>

A estereosseletividade oriunda da utilização dos organocatalisadores pode ser melhor compreendida através dos estados de transição propostos na figura a seguir, os quais foram baseados nos resultados por nós obtidos em nos trabalhos de Singh e colaboradores.<sup>36, 37, 68</sup>

Após a formação da enamina entre o catalisador e a ciclohexanona, ligações de hidrogênio entre os grupos NH e OH do catalisador e o aldeído ativam e também orientam a aproximação deste. Assim, a formação da nova ligação C-C ocorre preferencialmente pela face *re* do aldeído enquanto que pela face *si* a aproximação é desfavorável devido à grande repulsão estérica e eletrônica entre o grupo arila do aldeído e o grupo hidroxila do catalisador. A presença das *gem*-difenilas na porção aminoálcool do catalisador atuam de forma marcante restringindo a conformação do estado de transição e fazendo com que o grupo hidroxila tenha acidez específica para a formação da ligação de hidrogênio de maneira adequada. Este efeito pode ser muito bem observado quando são comparados os experimentos 4 e 6 da Tabela III: a ausência das *gem*-difenilas leva à uma diminuição no rendimento e na enantiosseletividade.

---

69. Sánchez, D.; Batisda, D.; Burés, J.; Isart, C.; Pineda, O.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 536.



**Figura 15** - Estados de transição propostos.

Os melhores resultados obtidos em meios aquosos e aquosos saturados podem ser explicados pela hidrofobicidade dos reagentes. A saturação do meio aquoso leva a um aumento desta hidrofobicidade devido ao efeito *salting out*, o que leva à geração de uma fase orgânica mais concentrada. Estudos mostram<sup>36, 37</sup> que, para catalisadores com estrutura semelhante à dos compostos **71** e **44**, a água se coordena por ligações de hidrogênio com o oxigênio da carbonila mas não com os grupos OH e NH do catalisador, que estão rodeados por grupos hidrofóbicos. Com isso, a acidez do hidrogênio da amida aumenta permitindo assim que este forme uma ligação de hidrogênio mais efetiva com o oxigênio da carbonila do aldeído, resultando em uma fase orgânica concentrada com reagentes hidrofóbicos, aumentando a reatividade do meio e levando a formação de um estado de transição mais compacto<sup>68, 70</sup> o que explica a maior enantiosseletividade observada: *e.e.*'s superiores a 92% chegando a 99% e excelentes *r.d.* de até >20:1 e não inferiores a 19:1.

Os melhores resultados obtidos com o catalisador possuindo o grupo benzila terminal (**44a**) levam a crer que esse grupo desempenha um papel importante na rigidez e conformação do catalisador. As *interações π* entre a fenila deste grupo e as *gem*-difenilas fazem com que o organocatalisador assumira uma conformação mais favorável a aproximação dos reagentes, ao

70. Bisai, V.; Singh, V. K. *Tetrahedron* **2012**, 68, 4541.

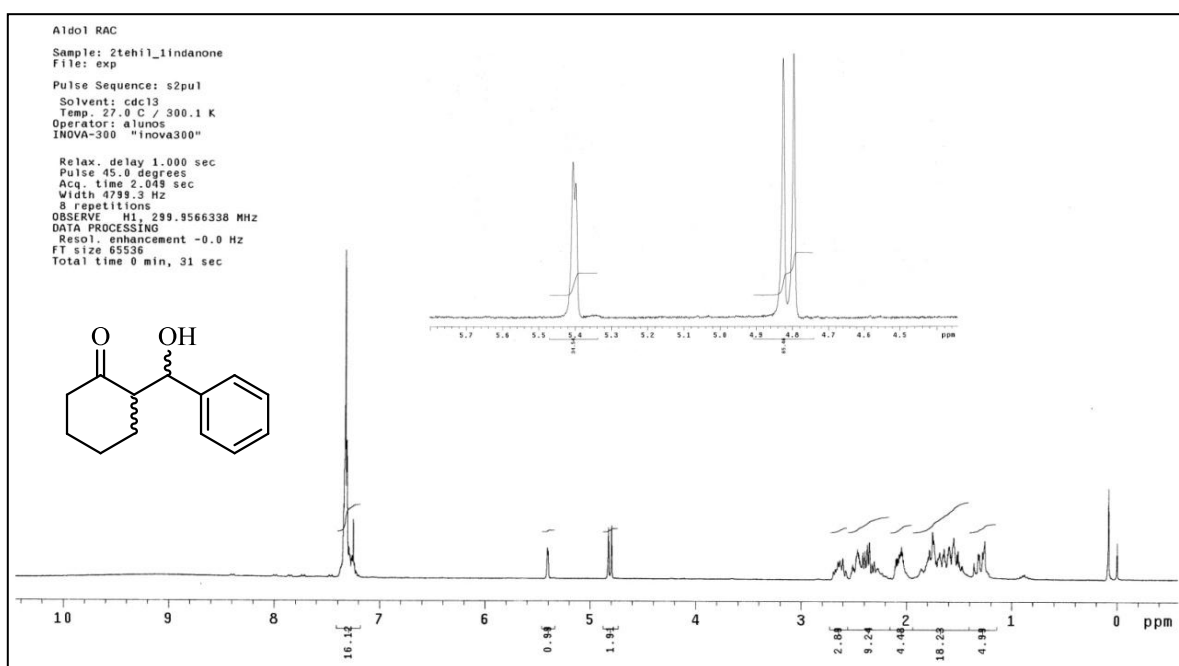


passo que os outros grupos exercem repulsões estéricas e/ou eletrônicas que fazem com que os estados de transição que levariam aos produtos sejam levemente mais desfavoráveis.

A título de ilustração dos resultados obtidos, é apresentada a seguir os cromatogramas de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN-<sup>1</sup>H) do composto **32b** e seu respectivo racemato.

O espectro de RMN-<sup>1</sup>H do racemato do composto **32b** foi obtido em um espectrômetro Varian Inova 300 operando em 300 MHz (Figura 16) e do produto obtido através da reação organocatalisada em um espectrômetro Bruker Avance II operando em 400 MHz (Figura 17).

Podemos observar entre 4,50 e 5,50 ppm os sinais referentes ao hidrogênio do centro assimétrico que contem a hidroxila. Para os diastereoisômeros *syn*, o sinal aparece em aproximadamente 5,40 ppm (um dubleto com  $J=2,1$  Hz), enquanto que para o par diastereomérico *anti* o sinal surge em aproximadamente 4,70 ppm (um dubleto com  $J=8,8$  Hz). Esta atribuição está de acordo com a correlação de Karplus.<sup>71</sup>

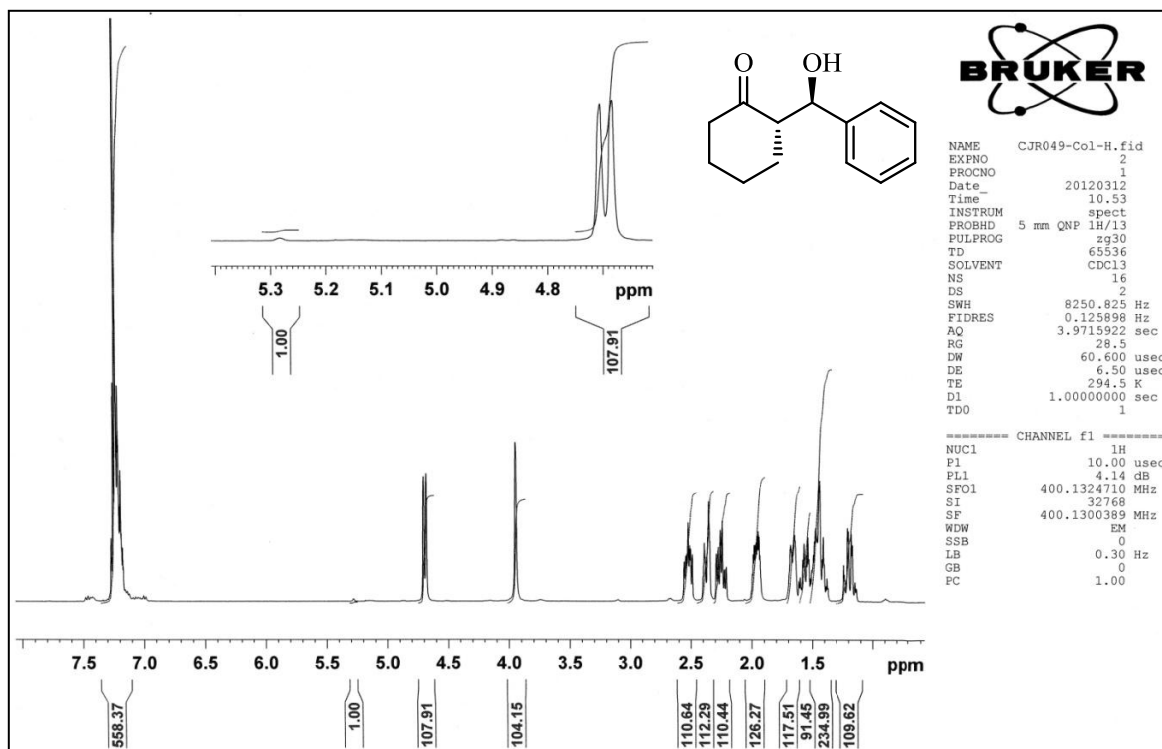


**Figura 16** – Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) do racemato do produto **32b** em CDCl<sub>3</sub>.

No espectro do teste organocatalítico é possível observar uma relação de >20:1 entre as integrais dos sinais dos diastereoisômeros *anti* e *syn*. Também são observados os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos que surgem como um multiplete em 7,35 ppm com integração para 5 hidrogênios. Em torno de 2,5 ppm temos os sinais referentes aos hidrogênio

71. Friebolin, H. *Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.

alquílicos alfa-carbonila e entre 1,0 e 2,0 ppm temos os sinais referentes aos demais hidrogênios alquílicos da ciclohexila.

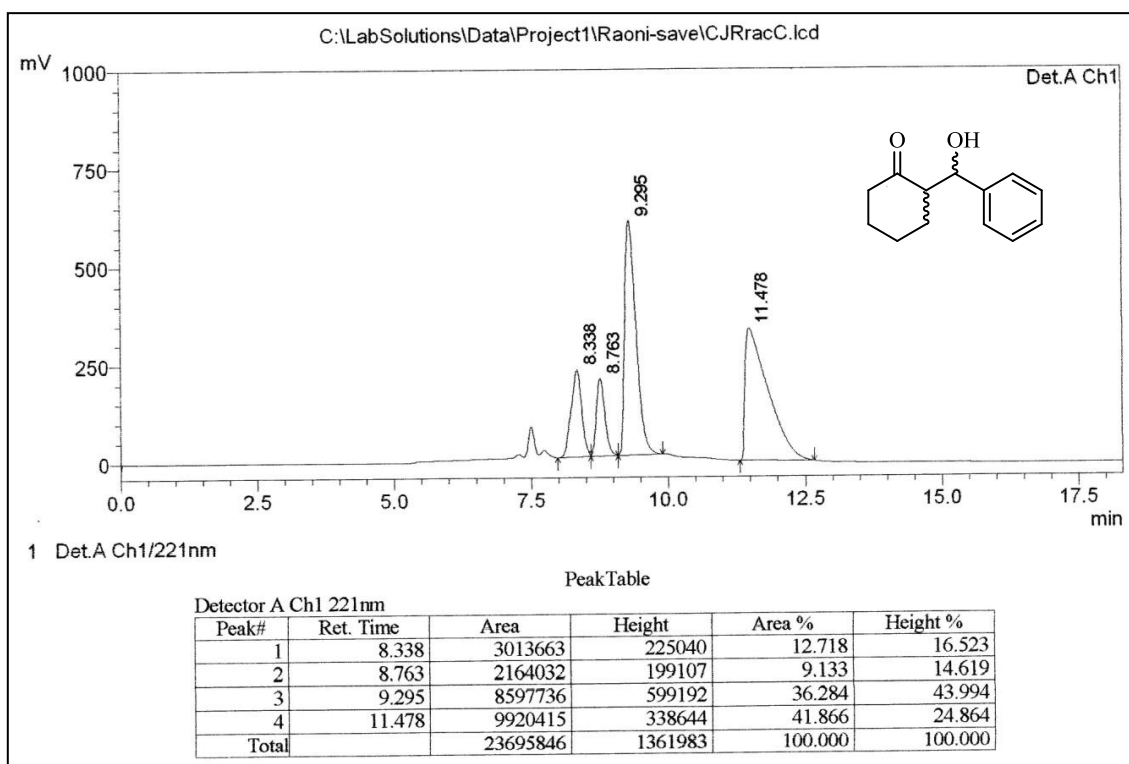


**Figura 17** – Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) do produto **23a** em CDCl<sub>3</sub>.

Os enantiômeros foram separados por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), utilizando uma coluna quiral Chiralcel OD-H, como eluente uma mistura de hexano e isopropanol (90:10) com um fluxo de 1,0 mL.min<sup>-1</sup> e um detector de UV com comprimento de onda de 221 nm.

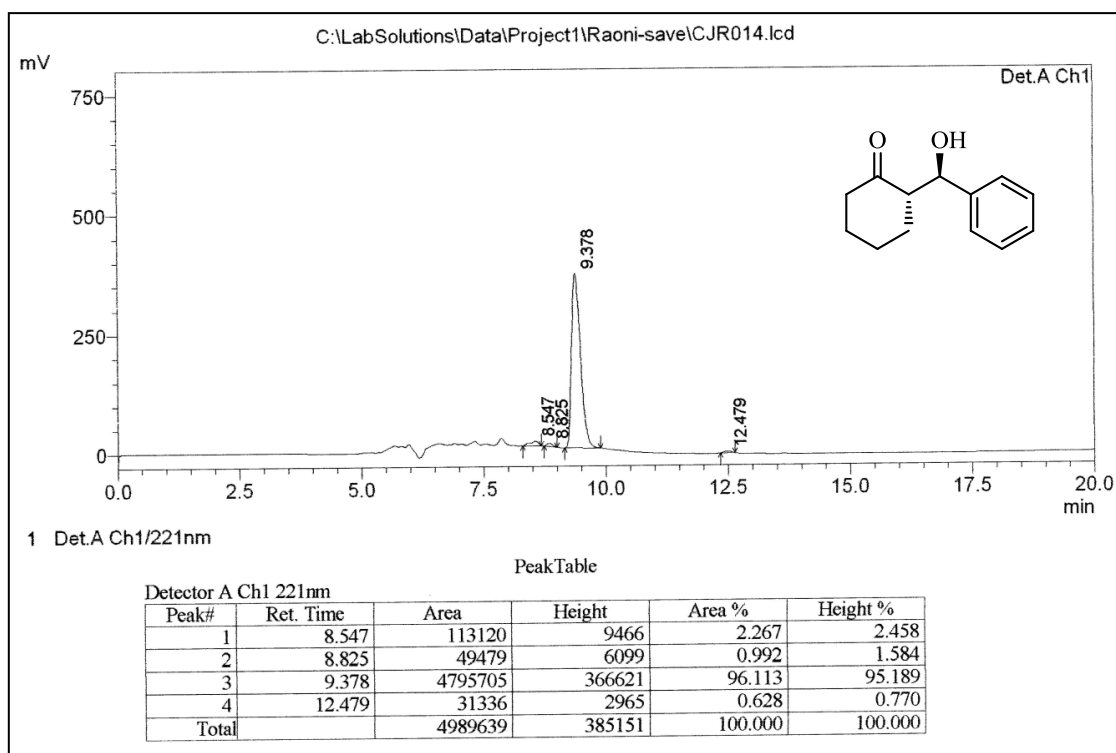
Na Figura 18 temos o cromatograma do produto de adição aldólica racêmico. Neste, podemos observar os picos referentes aos quatro estereoisômeros: em 8,34 min. e 8,76 min., temos os picos referentes aos isômeros *syn* (*S, S*) e (*R, R*) e em 9,29 min. e 11,48 min. temos os picos referentes aos isômeros *anti* (*S, R*) e (*R, S*), respectivamente.<sup>68</sup>

A atribuição da estereoquímica dos centros dos produtos **32a-l** foi realizada mediante comparação dos dados obtidos nas análises de RMN, CLAE e  $[\alpha]_D$  com dados presentes na literatura, estando estas devidamente referenciadas na seção experimental.



**Figura 18** – Cromatograma de CLAE quiral do racemato do composto **32b**.

A seguir, na Figura 19 podemos observar o cromatograma do produto de adição aldólica assimétrica catalisada pelo produto **44a**. Neste, observamos um pico majoritário em 9,34 min. referente ao isômero (*S, R*). Pela integração da área dos picos em 9,34 min. e em 12,48 min. (par de enantiômeros *anti*) obtemos o excesso enantiomérico de 99%.



**Figura 19** – Cromatograma de CLAE quiral do composto **32b**.

Os resultados obtidos ao longo do desenvolvimento deste projeto darão origem a material bibliográfico que será submetido para publicação em periódico internacional da área.

Até o presente momento, resultados discretos em termos de rendimento e estereosseletividade foram obtidos quando da utilização deste compostos como organocatalisadores nas reações de Mannich, Friedel-Crafts, adições conjugadas e cicloadições.

## 4.2 SÍNTESE ORGANOCATALISADA DE DIHIDROPIRANO FOSFONATOS VIA REAÇÃO HETERO-DIELS-ALDER COM DEMANDA INVERSA DE ELÉTRONS

Durante o realização do doutorado fui contemplado com uma bolsa de Doutorado *Sanduiche* pelo programa Ciências sem Fronteiras, o qual me deu a oportunidade de fazer parte do grupo de pesquisa do Prof. K. A. Jørgensen, renomado pesquisador na área de organocatálise.

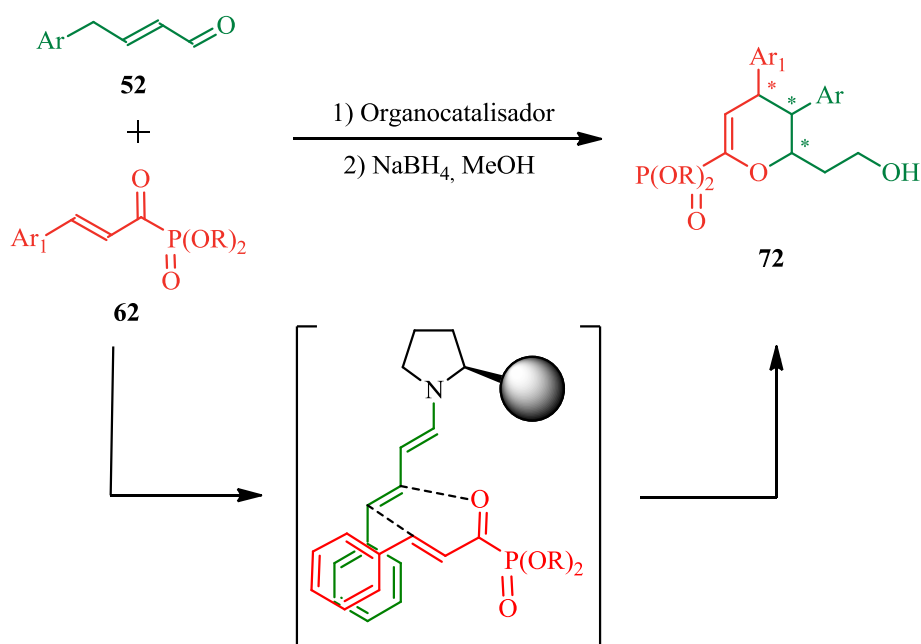
Por sugestão deste participei do desenvolvimento do projeto que visava a obtenção enantiosseletiva de dihidropirano fosfonatos via reação hetero-Diels-Alder (HDA) com demanda inversa de elétrons, via ativação organocatalítica, entre diferentes aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados e diferentes  $\alpha$ -cetofosfonatos  $\alpha,\beta$ -insaturados (Esquema 36). Neste mesmo esquema podemos observar a formação de uma dienamina entre o aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado e o aminocatalisador, que atuará como o dienófilo da reação. Por sua vez, o  $\alpha$ -cetofosfonato atuará como dieno da reação e sua aproximação poderá ser orientada pelos grupos laterais volumosos presentes no catalisador.

Compostos organofosforados são de grande interesse devido à sua versatilidade, advinda dos múltiplos estados de oxidação do fósforo, que pode modificar as propriedades das moléculas, e da possibilidade de manipulação e/ou clivagem do grupo fosforado.<sup>72</sup> São ainda de grande interesse farmacológico por apresentarem variada atividade biológica, como antibiótica, antifúngica e atividade inibitória da HIV-protease.<sup>73</sup> Por estas razões, a síntese organocatalítica de compostos organofosforados tem recebido grande atenção por parte dos grupos de pesquisa.<sup>59</sup>

---

72. Breuer, E. *The Chemistry of Organophosphorus Compounds*; Heartly, F. R.; Ed.; John Wiley and Sons: New York, **1996**, V. 4, 653.

73. (a) Grif, K.; Dierich, M. P.; Pfaller, K.; Miglioli, P. A.; Allerberger, F. *J. Antimicro. Chemother.* **2001**, *48*, 209; (b) Srinivasulu, K.; Kumar, M. A.; Raju, C. N.; Reddy, C. S. *ARKIVOC* **2007**, *14*, 100. (c) Bathia, M. S.; Jit, P. *Experientia* **1976**, *32*, 1111. (d) Polozov, A. M.; Cremer, S. E. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *646*, 153.



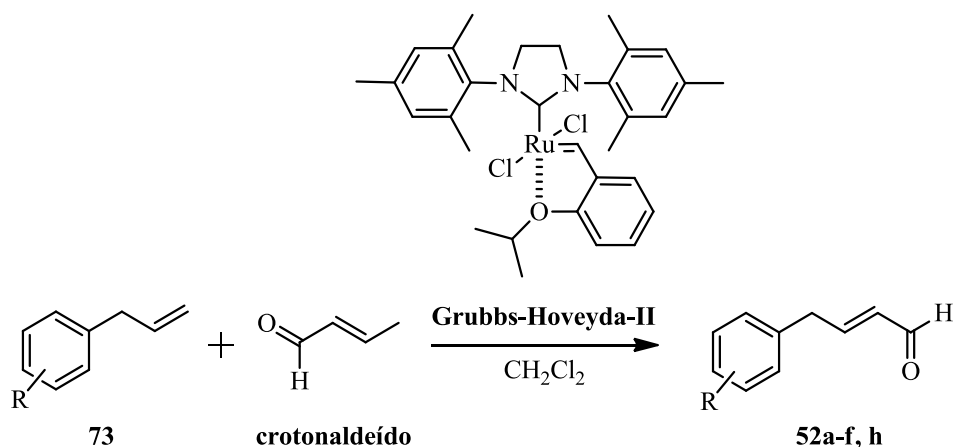
**Esquema 36** – Reação HDA com demanda inversa de elétrons via ativação organocatalítica.

Assim, iniciamos o desenvolvimento do projeto com a síntese dos substratos, aldeídos e fosfonatos, e catalisadores necessários para o mesmo.

Os aldeídos **52a-g** foram obtidos de acordo com procedimentos já descritos na literatura e os dados espectrais estão de acordo com os reportados.<sup>57, 58</sup> Os aldeídos inéditos **52e,f** foram completamente caracterizados.

Os alil-benzenos **73**, obtidos comercialmente, foram submetidos à reação de metátese com crotonaldeído em presença do catalisador de Grubbs-Hoveyda de segunda geração para obtenção dos aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados de interesse **52a-g**. Os rendimentos obtidos encontram-se na tabela a seguir.

**Tabela VIII** – Obtenção dos aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados **52a-g,i**.



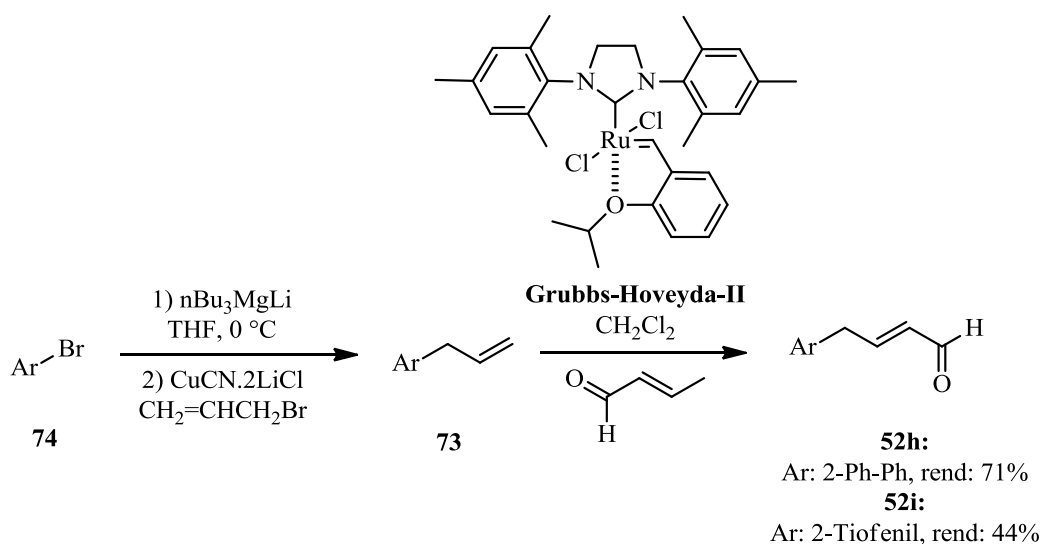
Produto	R	Rend. (%) <sup>a</sup>
<b>52a</b>	Ph	74
<b>52b</b>	4-CF <sub>3</sub>	66
<b>52c</b>	4-F	79
<b>52d</b>	2-Me	74
<b>52e</b>	4-OMe	71
<b>52f</b>	3,5-di-Me	52
<b>52g</b>	3,4-Dioxolane	75

a) Produto isolado.

Os aldeídos **52h,i**, cujos respectivos substratos alílicos não são comercializados, foram sintetizados a partir dos respectivos haletos de arila conforme o procedimento de Oshima modificado (Esquema 37).<sup>74</sup>

Inicialmente, os brometos de arila foram tratados com <sup>n</sup>Bu<sub>3</sub>MgLi para geração do respectivo reagente de aril magnésio. Este foi então transmetalado com CuCN.2LiCl e adicionado ao brometo de alila para obtenção dos respectivos alil-benzenos **73** que foram utilizados sem posterior purificação na reação de metátese com crotonaldeído em presença do catalisador de Grubbs-Hoveyda de segunda geração. Os produtos de interesse foram obtidos com rendimentos globais de 71% para substituinte 2-Ph-Ph e de 44% para 2-tiofenil.

74. Inoue, A.; Kitagawa, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4333.



**Esquema 37** – Obtenção dos aldeídos **52h,i**.

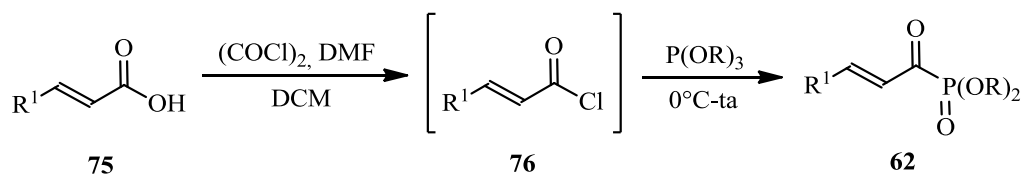
A seguir, foram sintetizados os fosfonatos de interesse. A partir dos ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados foram obtidos, mediante reação com cloreto de oxalila e DMF, os respectivos cloretos de acila. A estes foram adicionados diferentes tri-álquil fosfito para obtenção dos  $\alpha$ -ceto fosfonatos  $\alpha,\beta$ -insaturados contendo em R grupos metil, etil ou isopropil.

Através desta metodologia foi possível a obtenção de acil fosfonatos contendo, em R<sup>1</sup>, diferentes substituintes aromáticos contendo grupos eletrodoadores ou eletroretiradores em diferentes posições do anel, também acil fosfonatos contendo substituintes alifáticos. Os resultados obtidos encontram-se na tabela a seguir.

Por fim, os catalisadores pensados para aplicação nesta reação também foram por nós sintetizados. Como o foco principal deste projeto não era o desenvolvimento nem o aprimoramento de catalisadores, sua síntese será mostrada brevemente apenas a título de informação.



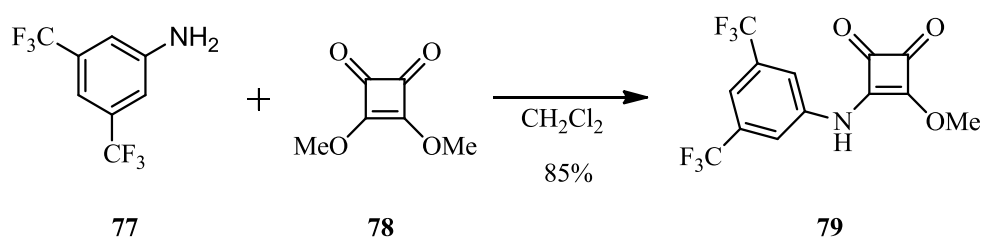
**Tabela IX** – Síntese do  $\alpha$ -cetofosfonatos  $\alpha,\beta$ -insaturados.



Produto	R	R <sup>1</sup>	Rend. (%) <sup>a</sup>
<b>62a</b>	Me	Ph	14
<b>62b</b>	Et	Ph	27
<b>62c</b>	<i>i</i> Pr	Ph	30
<b>62d</b>	<i>i</i> Pr	4-Me-Ph	40
<b>62e</b>	<i>i</i> Pr	3,4,5-tri-OMe-Ph	10
<b>62f</b>	<i>i</i> Pr	3-NO <sub>2</sub> -Ph	28
<b>62g</b>	<i>i</i> Pr	2-F-Ph	36
<b>62h</b>	<i>i</i> Pr	4-Cl-Ph	10
<b>62i</b>	<i>i</i> Pr	4-Br-2-F-Ph	30
<b>62j</b>	<i>i</i> Pr	Me	31
<b>62k</b>	<i>i</i> Pr	Et	12

a) Produto isolado.

Para a síntese do catalisador *L*-prolina-esquaramida **60**, foi necessário inicialmente a síntese do precursor **79**. Este foi obtido conforme já descrito na literatura<sup>75</sup> a partir da reação entre a amina **77** e o esquarato **78** (Esquema 38).

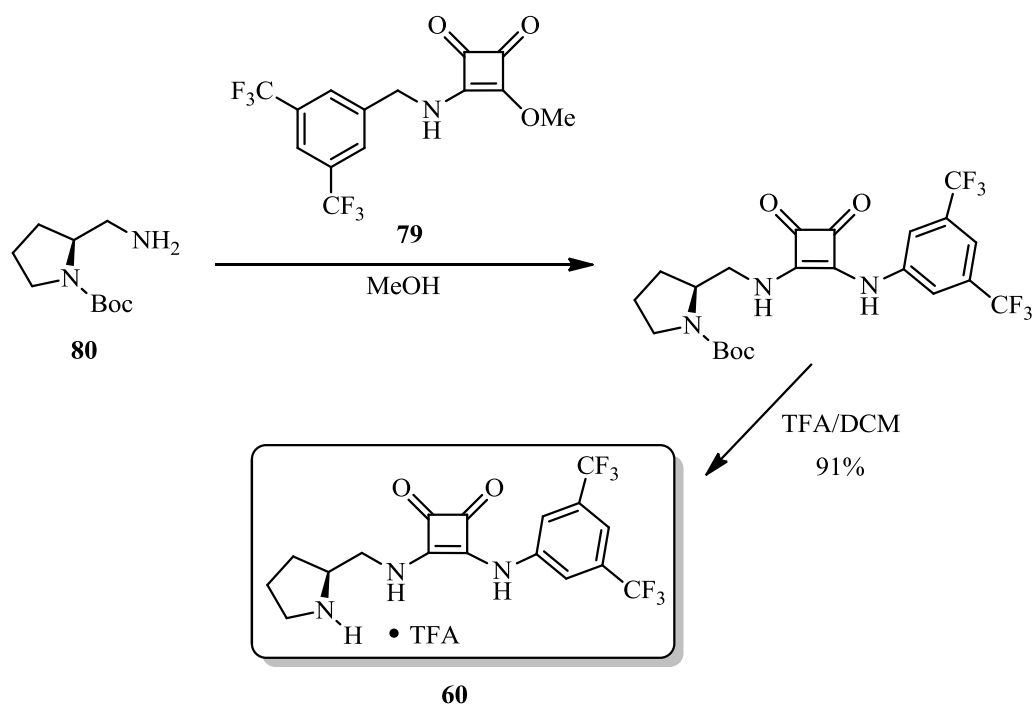


**Esquema 38** – Obtenção do produto **79**.

A seguir, o esquarato obtido foi adicionado à *L*-prolinamina **80** em metanol, fornecendo o precursor Boc-protetido que foi sequencialmente submetido à desproteção com ácido

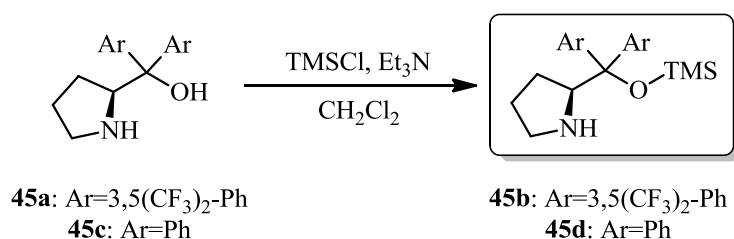
75. Konishi, H.; Lam, T. Y.; Malerich, J. P.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2028.

trifluoroacético (TFA) em diclorometano, obtendo-se assim o catalisador de interesse **60** (Esquema 39).



**Esquema 39** – Obtenção do catalisador prolina-esquaramida **60**.

Por sua vez, os catalisadores tipo *L*-prolinol silil éter, **45b,d**, foram obtidos mediante metodologia já descrita na literatura<sup>76</sup> a partir da adição de TMSCl aos aminoálcoois apropriados derivados da *L*-prolina (Esquema 40).



**Esquema 40** – Obtenção dos catalisadores **45b,d**.

De posse dos substratos e catalisadores de interesse, iniciaram-se os testes catalíticos visando a obtenção organocatalítica e estereosseletiva de dihidropirano fosfonatos. Na Tabela X estão apresentados os resultados iniciais de otimização das condições reacionais.

76. Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794.

Inicialmente, foram testadas diferentes proporções entre aldeído e fosfonato. A utilização de menos de dois equivalentes de aldeído levou a conversões de até 90%, porém em tempos reacionais bastante longos, 172h. Quando da utilização de 2 equivalentes de aldeído, o produto foi obtido com 95% de conversão em 120h mesmo tendo a reação sido realizada a 0 °C. O aumento da temperatura para 25 °C levou a obtenção do produto com mais de 95% de conversão (experimentos 1-3).

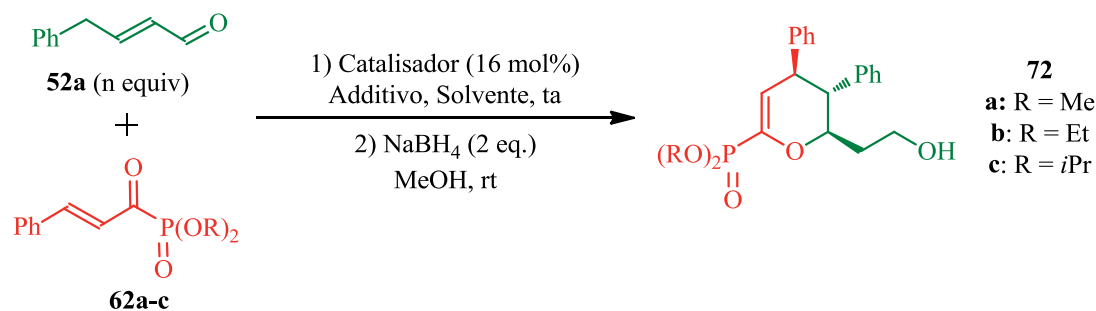
A seguir, foram analisados os diferentes substituintes presentes no grupo fosfonato (metóxi, etóxi e isopropóxi). Observou-se que a utilização do composto **62a**, contendo o grupo mais volumoso isopropóxi, levou a uma melhor estereosseletividade (experimentos 4-6).

Constatou-se que o solvente mais adequado para a reação é THF (experimentos 7-11) uma vez que a utilização de tolueno, diclorometano, éter etílico ou acetonitrila levou a obtenção dos produtos com sensível decréscimo nos rendimentos e/ou diastereosseletividade.

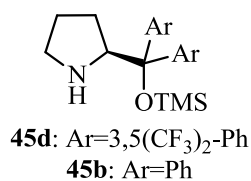
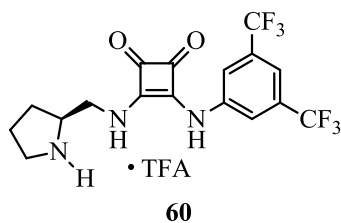
A substituição do aditivo (DEA por MEA) não levou à significativa melhora nos resultados (experimentos 4 e 7). A utilização deste tipo de aditivo se faz necessária para evitar a auto-complexação do catalisador, uma vez que os hidrogênios dos grupos amino da porção esquaramida podem formar ligações de hidrogênio (porção doadora de ligação de hidrogênio) com as carbonilas da esquaramida (porção aceptora de ligação de hidrogênio) de uma segunda molécula de catalisador.

Por fim, catalisadores volumosos tipo *L*-prolinol (experimentos 12 e 13) não levou a obtenção do produto desejado, mostrando a necessidade de utilização de catalisadores bifuncionais para ativação dos fosfonatos através da formação de ligações de hidrogênio.

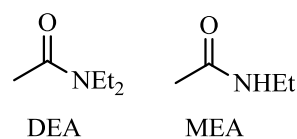
**Tabela X** – Variação das condições reacionais.



**Catalisadores:**



**Aditivos:**



Exp.	Cat.	<b>62</b> (R)	Solv.	Add.	<b>52</b> (eq.)	t (h)	Conv. (%) <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>	<i>r.d.</i> <sup>c</sup>	<i>e.e.</i> (%) <sup>d</sup>
1	60	<i>i</i> Pr	THF	DEA	1,25	172	80	-	-	-
2	60	<i>i</i> Pr	THF	DEA	1,50	172	90	-	-	-
3	60	<i>i</i> Pr	THF	DEA	2	120 <sup>e</sup>	95	-	-	-
4	60	<i>i</i> Pr	THF	DEA	2	24	>95	82	8:1	88
5	60	Me	THF	DEA	2	24	>95	72	5:1	86
6	60	Et	THF	DEA	2	24	>95	81	7:1	86
7	60	<i>i</i> Pr	THF	MEA	2	24	>95	86	9:1	86
8	60	<i>i</i> Pr	PhMe	DEA	2	24	>95	68	3:1	nd
9	60	<i>i</i> Pr	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DEA	2	24	95	80	4:1	90
10	60	<i>i</i> Pr	Et <sub>2</sub> O	DEA	2	24	>95	75	4:1	nd
11	60	<i>i</i> Pr	MeCN	DEA	2	24	>95	82	7:1	90
12	45d	<i>i</i> Pr	THF	DEA	2	24	0	-	-	-
13	45d	<i>i</i> Pr	THF	DEA	2	24	0	-	-	-

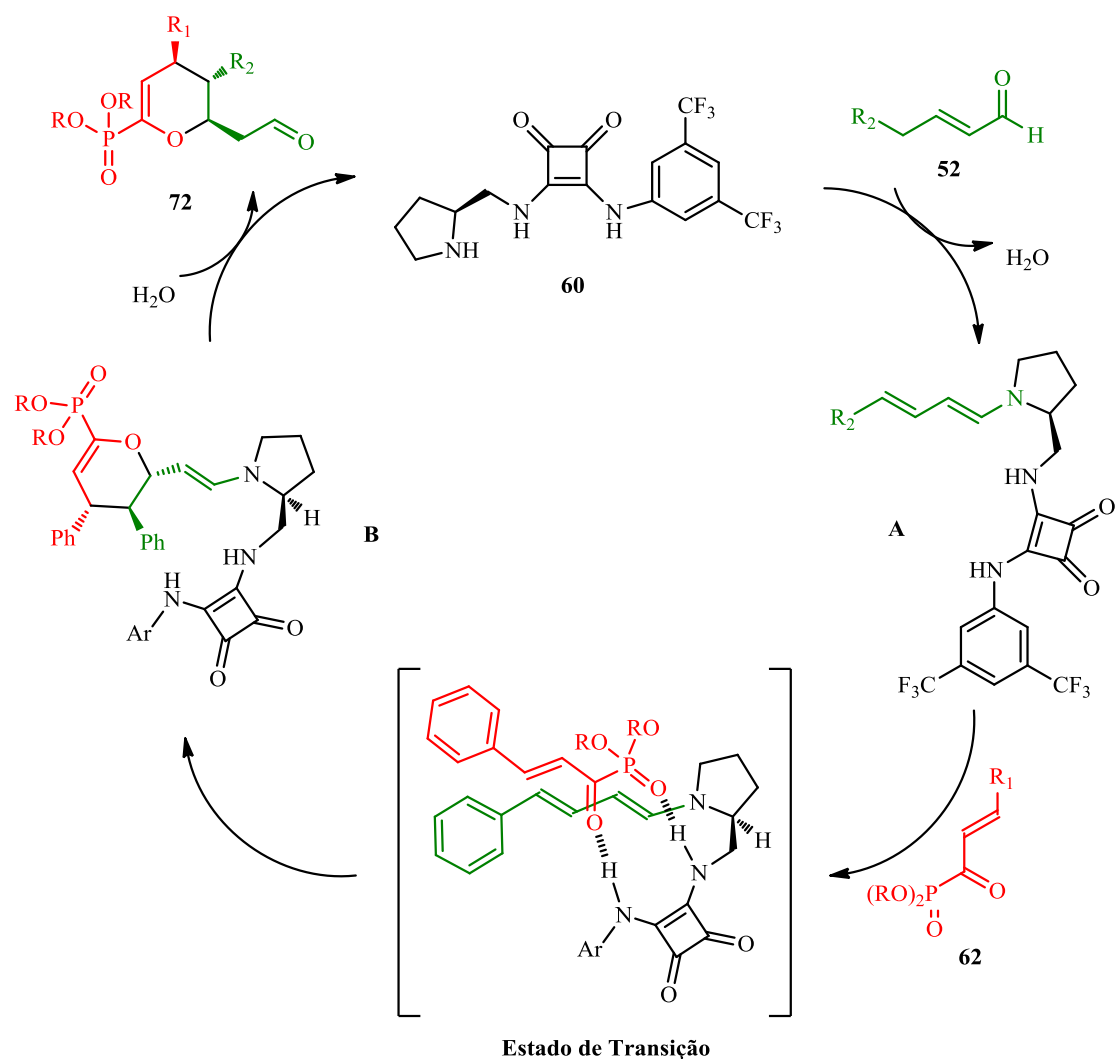
a) Determinada por análise espectroscópica de <sup>1</sup>H RMN e <sup>31</sup>P RMN. b) Produto isolado. c) Determinada por análise espectroscópica de <sup>1</sup>H RMN e <sup>31</sup>P RMN. d) Determinados mediante Cromatografia Convergente de Ultra Performance (UPC<sup>2</sup>) utilizando fases estacionárias quirais. e) Reação realizada a 0 °C.

A fim de melhor compreender a estereoquímica observada, um estado de transição foi proposto bem como um possível ciclo catalítico, ambos apresentados no Esquema 41.

Propõem-se que inicialmente ocorra a condensação entre o aldeído e o grupo amina do catalisador, seguida da desprotonação/isomerização que leva a formação do respectivo intermediário dienamina, que atuará como dienófilo na reação com o acil fosfonato  $\alpha,\beta$ -insaturado.

A seguir, o fosfonato, heterodieno da reação, na forma *s-cis*, complexa-se à esquaramida do catalisador através da formação de ligações de hidrogênio. Desta forma, ambos reagentes tornam-se independentemente ativados: o aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado através da ativação do orbital HOMO (formação da dienamina) e o  $\alpha$ -cetofosfonato através do abaixamento da energia do orbital LUMO (formação de ligação de hidrogênio). Observa-se também que a forma com que ambos substratos posicionam-se acaba por facilitar a etapa de cicloadição.

Interessantemente, as interações tipo  $\pi$ -stacking entre os anéis aromáticos contribuem para estabilização do estado de transição. Ambas interações ( $\pi$ -stacking e ligação de hidrogênio) atuam aproximando reagentes de forma que o fosfonato posiciona-se acima da dupla ligação remota da dienamina. Dessa forma, o ataque do heterodieno (fosfonato) ocorre regioseletivamente na posição 3,4 da dienamina pela mesma face da esquaramida.

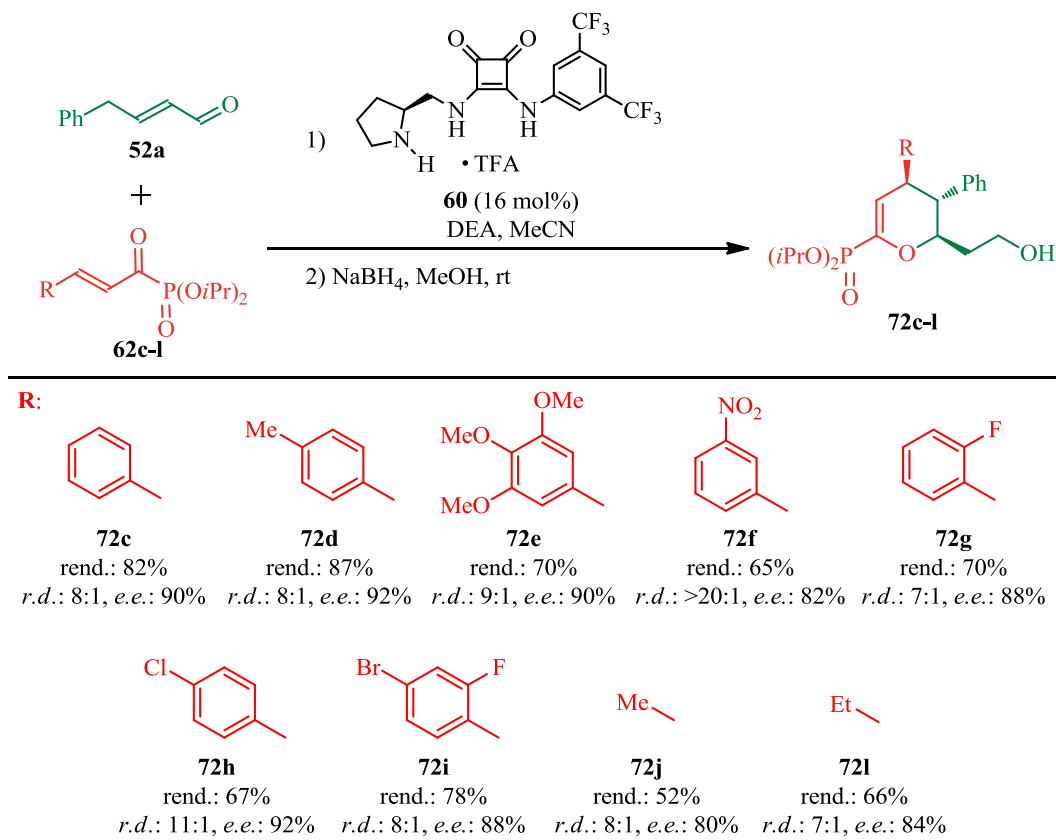


**Esquema 41** - Ciclo catalítico e estado de transição proposto.

Determinada a melhor condição reacional, passou-se para a etapa de investigação da versatilidade da metodologia desenvolvida, variando-se aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados e  $\alpha$ -cetofosfonatos  $\alpha,\beta$ -insaturados utilizados na reação.

Inicialmente, manteve-se o aldeído **52a** e variou-se o fosfonato utilizado (Esquema 42). Foi possível a obtenção do produto de interesse com fosfonatos aromáticos contendo grupos elétrico-doadores (metil, metóxi) ou elétrico-retiradores (nitro, halogênios) em diferentes posições do anel aromático (*orto*, *meta* e *para*). Também foram utilizados compostos estéricamente volumosos (3,4,5(OMe)<sub>3</sub>-Ph e *p*Br,*o*F-Ph) e, em todos os casos, obtiveram-se os produtos em bons rendimentos de 65 a 87%, com boas razões diastereoisoméricas (de 7:1 a 11:1) e excelente resultado de >20:1 para o fosfonato contendo o substituinte *m*-nitro. Também foram obtidos bons excessos enantioméricos (*e.e.*), variando de 82 a 92%.

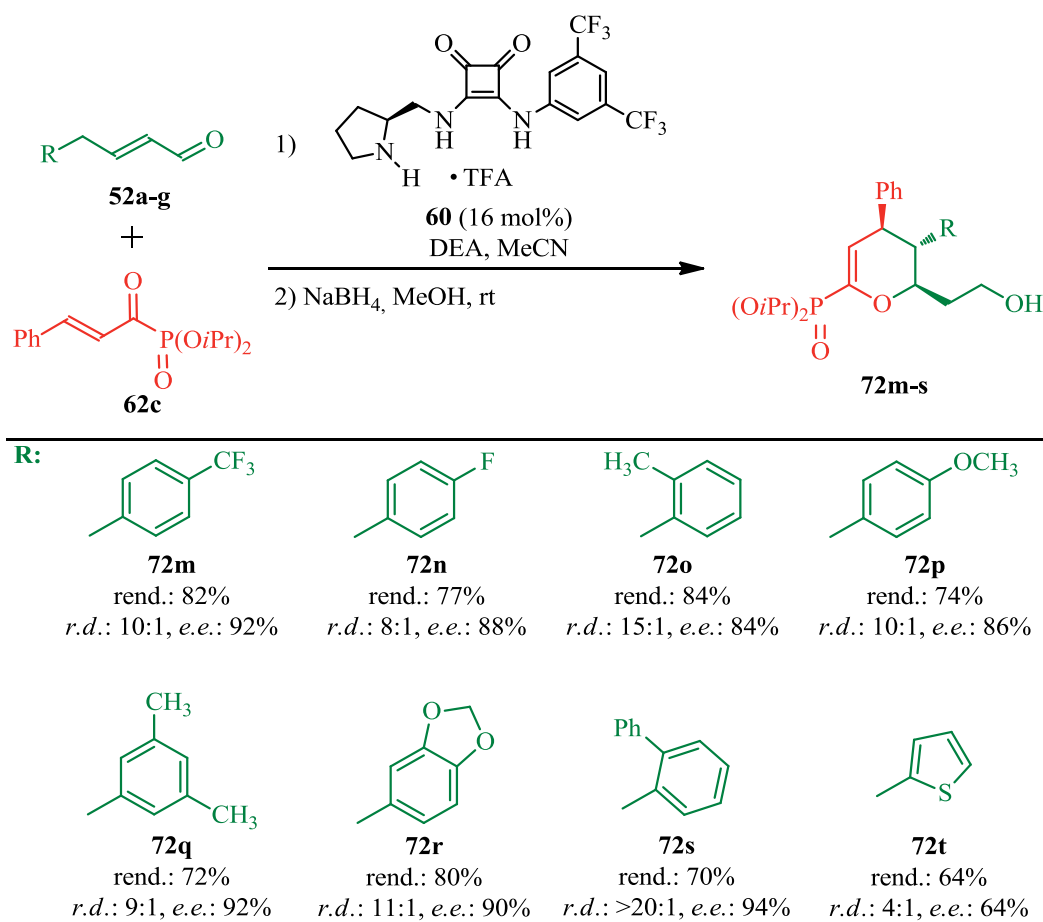
Também foram utilizados fosfonatos alifáticos (substituintes metila e etila) levando a obtenção do produto desejado em rendimentos moderados, 52 e 64%, com razão diastereoisomérica semelhante ao obtido para os compostos aromáticos (8:1 e 7:1) e bons excessos enantioméricos de 80 e 84%, respectivamente.



**Esquema 42** – Variação dos  $\alpha$ -cetofosfonatos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

A seguir, partiu-se para a variação do aldeído utilizado na reação (Esquema 43). Novamente, bons resultados foram obtidos quando da utilização de aldeídos aromáticos contendo tanto grupos elétrico-doadores quanto elétrico-retiradores, com rendimentos de 70 a 84%, boas razões diastereoisoméricas variando de 8:1 até 15:1 e, no caso do substituinte *o*-Ph, de >20:1. Os excessos enantioméricos variaram entre 84 e 94%.

Apenas para o aldeído contendo o heterociclo heteroaromático tiofeno foram obtidos resultados moderados tanto para rendimento, 64%, quanto para estereosseletividade (razão diastereoisomérica de 4:1 e excesso enantiomérico de 64%). Isto se deve, muito provavelmente, ao distúrbio provocado na interação  $\pi$ -stacking existente no estado de transição.



**Esquema 43** – Variação dos aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

Todos os dihidropiranosfosfonatos obtidos são compostos estáveis, podem ser manuseados com facilidade e podem ser armazenados por longos períodos mesmo a temperatura ambiente. Estes compostos foram caracterizados por ressonância magnética nuclear ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{31}\text{P}$ ), ponto de fusão, rotação óptica e espectrometria de massas de alta resolução.

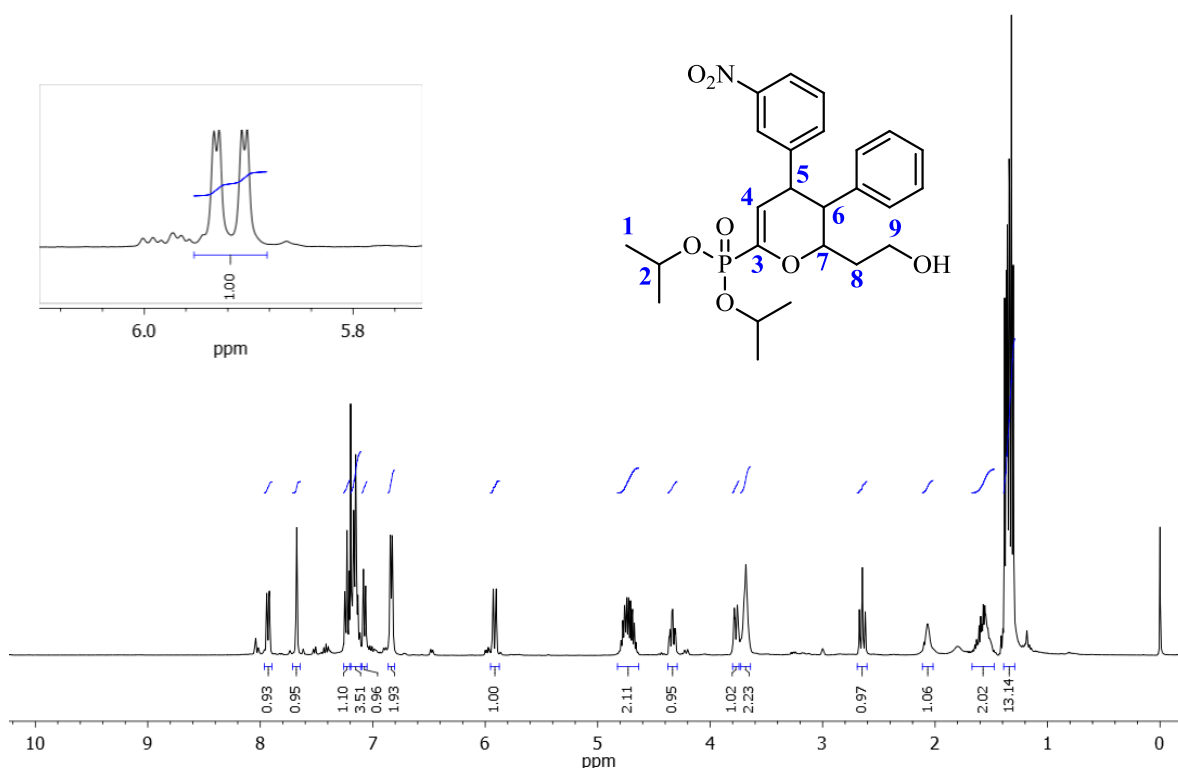
A seguir, discutiremos, a título de exemplo, a atribuição de sinais nos espectros de RMN para o composto **72f**. A amostra foi dissolvida em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) e os espectros foram obtidos em um espectrômetro Bruker Avance III HD operando na frequência de 400 MHz (Figura 20).

Os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos podem ser visualizados entre 8,01 e 6,89 ppm: um duplo-dubleto com integração para um hidrogênio referente ao hidrogênio *para* vizinho ao grupo nitro, um singleto em 7,74 ppm referente ao hidrogênio que se situa em *orto* e também vizinho ao grupo nitro. A seguir, temos quatro multipletos com integração para 1, 3, 1 e 2 hidrogênios, respectivamente, referentes aos demais hidrogênios aromáticos.

Podemos observar também o sinal característico do hidrogênio olefínico, indicado pelo número 4, em 5,98 ppm na forma de um duplo-dubleto com constantes de acoplamento de

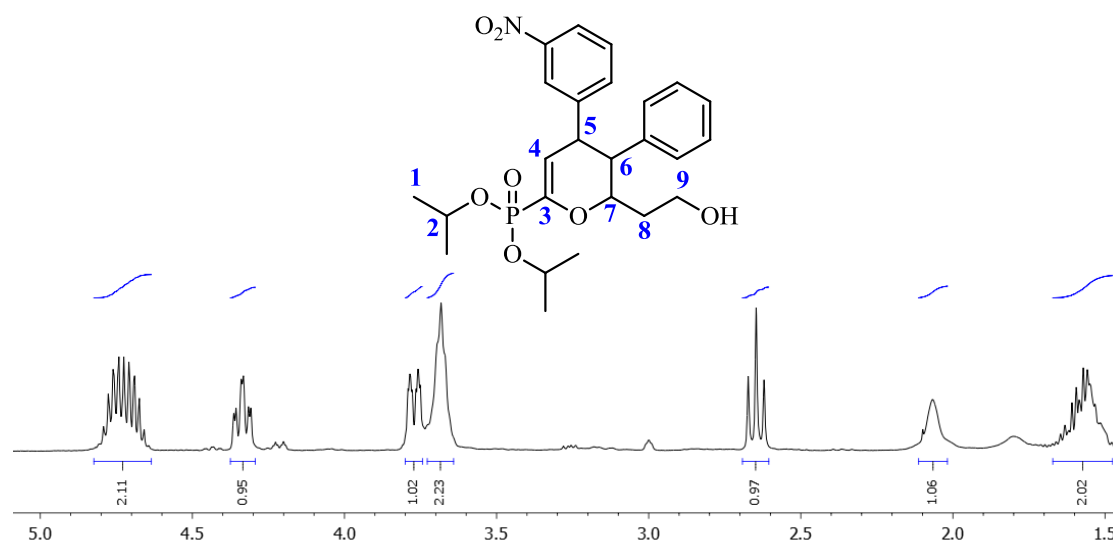


10,7 Hz e 2,2 Hz (em destaque). Este desdobramento deve-se ao acoplamento com o hidrogênio vizinho e com o átomo de fósforo.



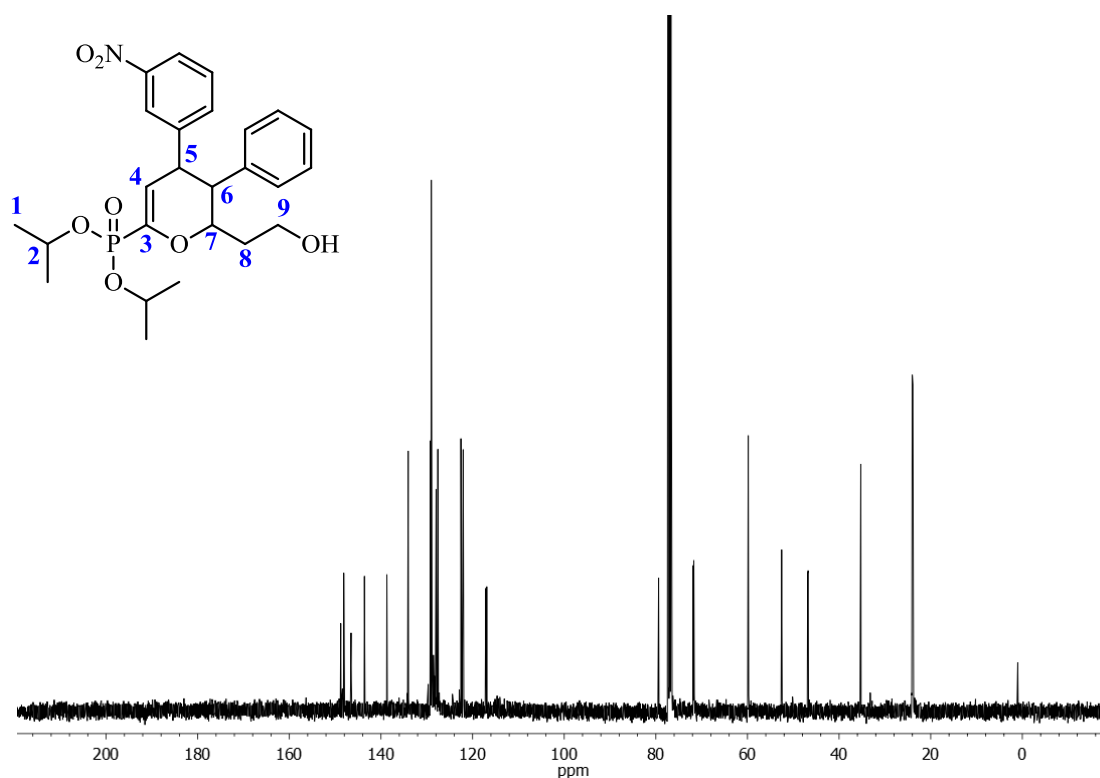
**Figura 20** - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> (400 MHz) do produto **72f**.

Os sinais entre 1,5 e 5,0 ppm podem ser melhor visualizados na figura abaixo. Entre 4,82 e 4,72 ppm temos um multipletto com integração para 2 hidrogênios, referente aos hidrogênios metilênicos das isopropoxilas ligadas ao fósforo (em 2). Em 4,40 temos um triplete de dubletos referente ao hidrogênio em 7, resultado do acoplamento deste com o hidrogênio do centro assimétrico em 6 e com os hidrogênios diastereotópicos em 8 com constantes de acoplamento de 9,7 Hz e 3,2 Hz. Entre 3,88 e 3,80 ppm encontra-se o multipletto referente ao hidrogênio em 5. O sinal referente aos hidrogênios em 9 aparece na forma de um sinal largo em 3,75. O triplete em 2,71 ppm com constante de acoplamento de 10,4 Hz refere-se ao hidrogênio do centro assimétrico em 6. Em 2,13 ppm com integração para um hidrogênio temos um sinal largo referente ao hidrogênio da hidroxila. Os hidrogênios metilênicos em 8 apresentam-se na forma de um multipletto entre 1,73 e 1,54 ppm e, por fim, o sinal referente aos 12 hidrogênios metilênicos surgem na forma de um multipletto entre 1,45 e 1,36 ppm.



**Figura 21** – Ampliação entre 1,5 e 5,0 ppm do espectro de RMN-<sup>1</sup>H do produto **72f**.

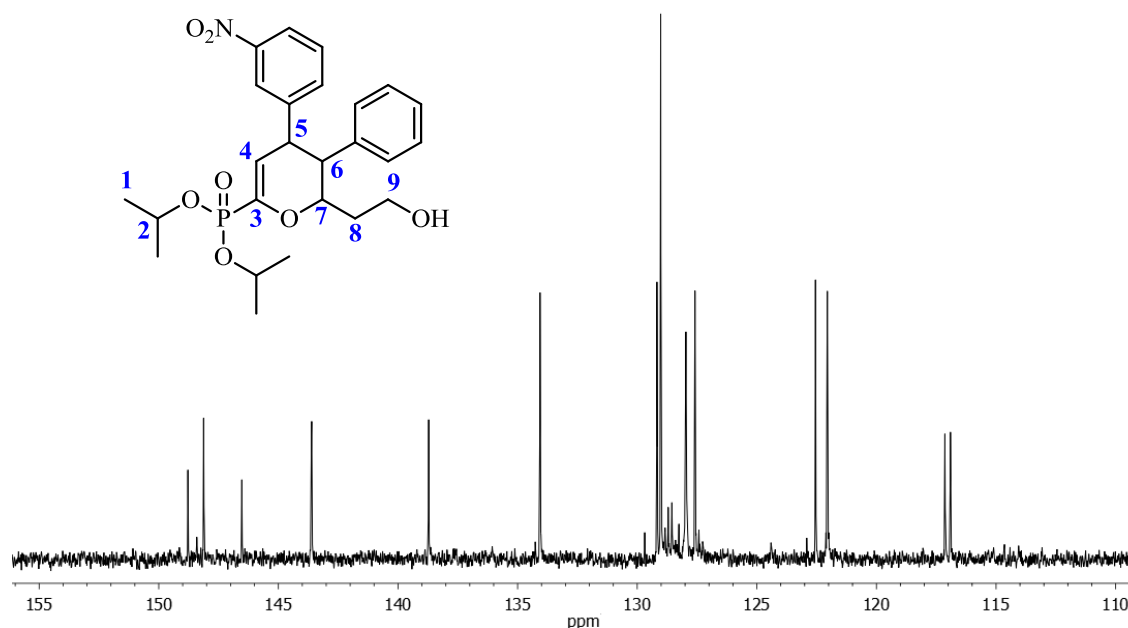
A seguir, é apresentado o espectro de RMN de carbono de -10 a 220 ppm do composto em questão.



**Figura 22** – Espectro de RMN-<sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> (100 MHz) do produto **72f**.

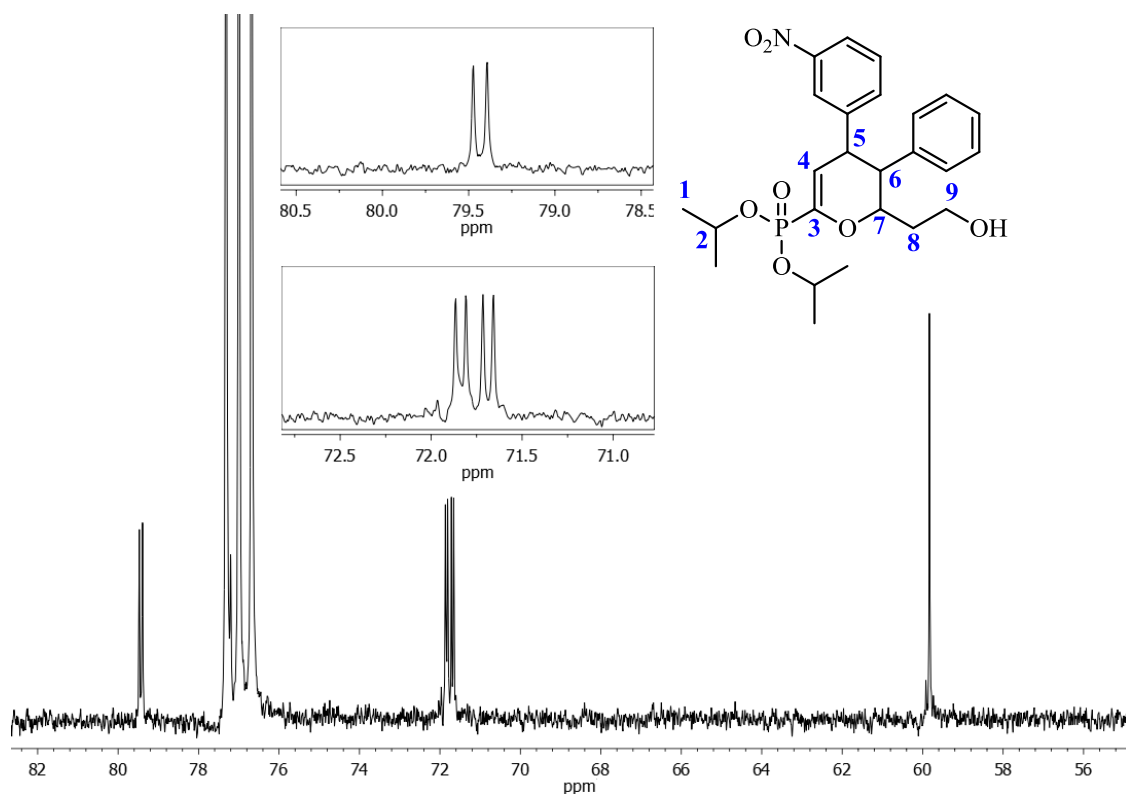
Para melhor visualização, é apresentado a seguir a ampliação do espectro na região entre 155 e 110 ppm (Figura 23).

Na ampliação, podemos observar em 148,6 ppm um singleto referente ao carbono aromático ao qual está ligado o grupo nitro. A seguir, em 147,7 ppm temos um dubleto referente ao carbono 3, que apresenta-se nesta forma devido ao acoplamento com o fósforo ao qual está ligado ( $J=226,7$  Hz). Entre 143 e 122 ppm temos os sinais referentes aos carbonos dos anéis aromáticos, todos na forma de singletos. O carbono 4 também acopla com o átomo de fósforo gerando um dubleto com uma constante de acoplamento de 23,3 Hz em 117,1 ppm.



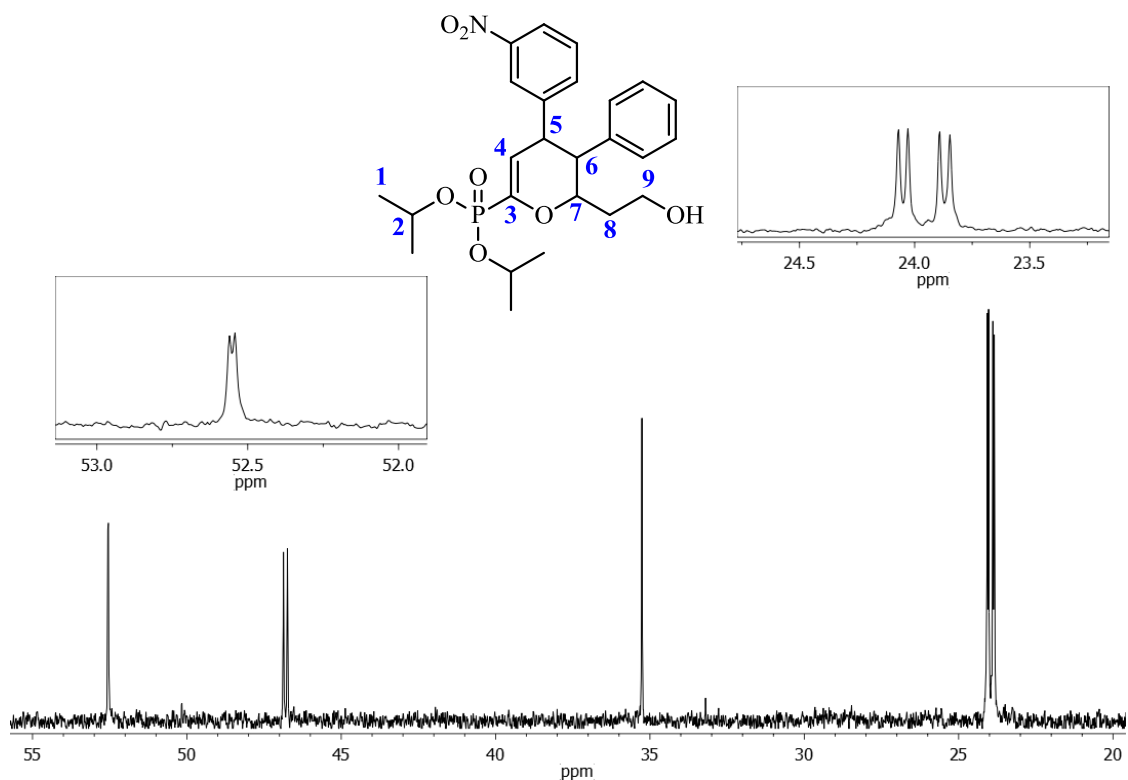
**Figura 23** – Ampliação entre 110 e 155 ppm do espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do produto **72f**.

A seguir, na ampliação da Figura 24 podemos visualizar em 79,5 ppm um dubleto ( $J=8,0$  Hz) referente ao carbono 7 (em destaque). Os carbonos metilênicos das isopropilas também acoplam com o átomo de fósforo e dão origem a dois dubletos em 71,9 e 71,7 ppm ambos com constante de acoplamento de 5,7 Hz (em destaque). O singleto em 59,9 ppm refere-se ao carbono 9, ligado à hidroxila.



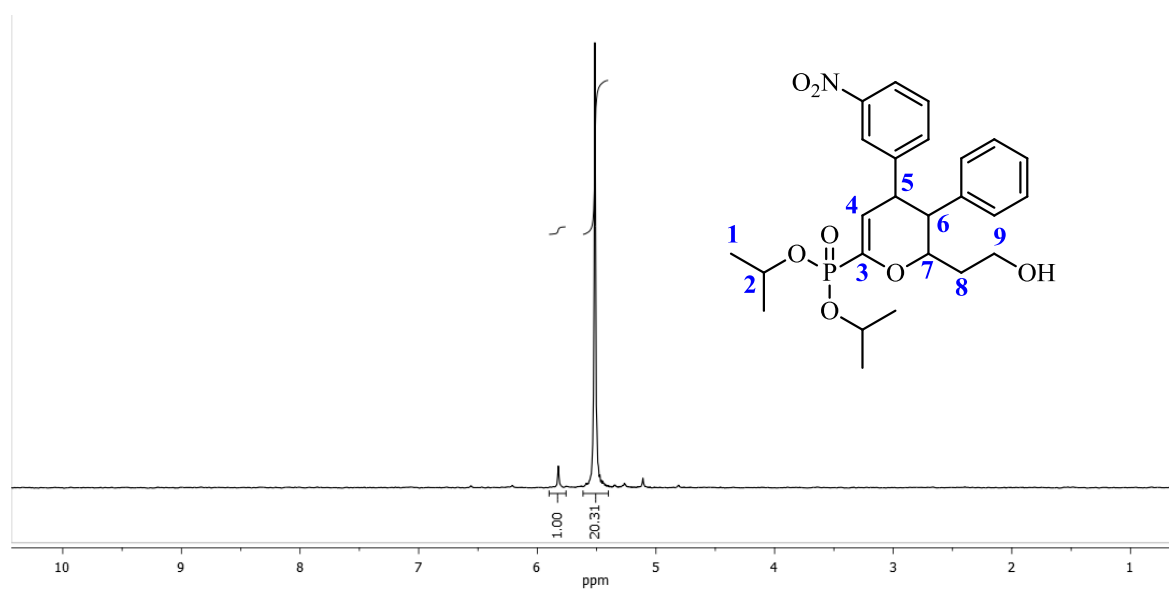
**Figura 24** – Ampliação entre 56 e 82 ppm do espectro de RMN- $^{13}\text{H}$  do produto **72f**.

Na próxima ampliação (Figura 25) podemos visualizar, em 52,6 ppm, o dubleto (em destaque) do carbono 6, distante quatro ligações do átomo de fósforo, com  $J=1,9$  Hz. O sinal referente ao carbono 5 encontra-se na forma de outro dubleto, em 46,8 ppm com constante de acoplamento de 12,9 Hz. Em 35,3 ppm temos o singlete referente ao carbono metilênico 8. E, por fim, as metilas dos grupos isopropoxila ligados ao fósforo dão origem à dois dubletos (em destaque) em 24,1 ppm e 23,9 ppm com constantes de acoplamento de 4,2 Hz e 4,5 Hz, respectivamente.



**Figura 25** – Ampliação entre 20 e 55 ppm do espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do produto **72f**.

No espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  (na figura a seguir), podemos observar os sinais referentes aos pares diastereoméricos, em 5,50 ppm o majoritário e em 5,70 o minoritário, com relação de >20:1 entre ambos.

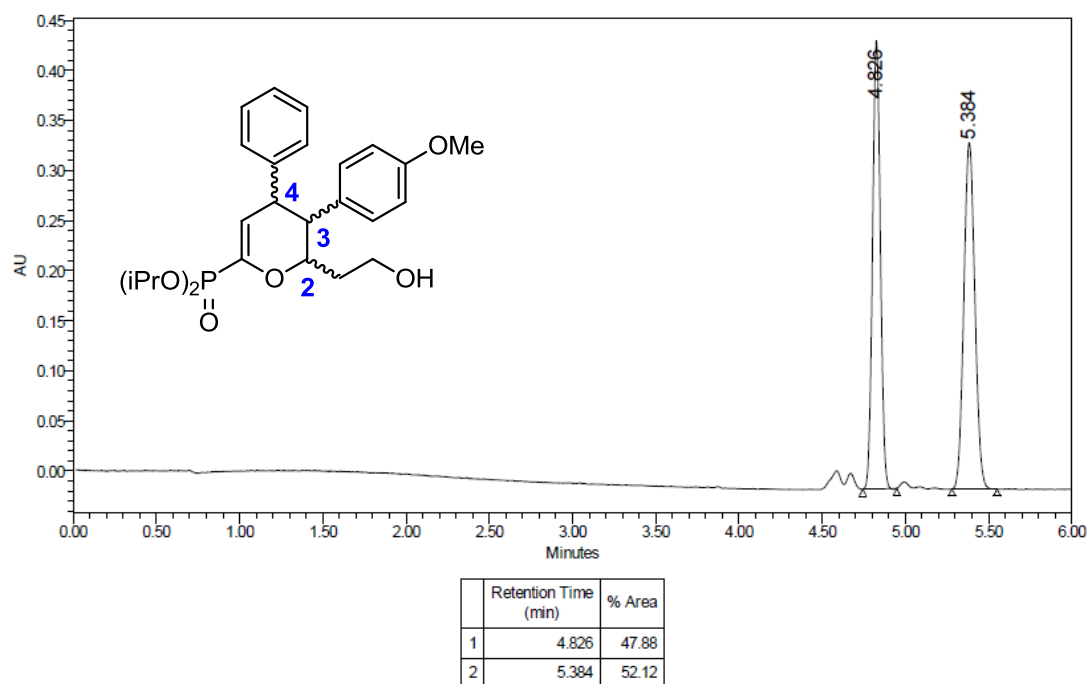


**Figura 26** – Espectro de RMN- $^{31}\text{P}$  em  $\text{CDCl}_3$  (162 MHz) do produto **72f**.

Todos os excessos enantioméricos (*e.e.*) foram determinados por Cromatografia Convergente de Ultra Performance (UltraPerformance Convergence Chromatography™ - UPC<sup>2</sup>™). Esta nova tecnologia combina o potencial da Cromatografia de Fluido Supercrítico (SFC) com a tecnologia de Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência (CLUE)<sup>77</sup> fazendo com que as análises sejam realizadas em tempos bastante reduzidos, em média de 6 a 10 min., utilizando quantidades mínimas de solvente, com fluxo na ordem de  $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ , uma vez que  $\text{CO}_2$  é o componente principal da fase móvel. O equipamento em questão estava equipado com quatro colunas quirais Waters (IA, IB, IC e ID), quatro solventes (diclorometano, metanol, tetrahidrofurano e acetonitrila) e detector de UV-Vis.

A seguir, para ilustrar os resultados obtidos, serão discutidos os cromatogramas obtidos para o racemato e para o produto **72p**.

Podemos observar na Figura 27 a presença dos picos em 4,8 min e 5,3 min referentes aos enantiômeros do par diastereoisomérico majoritário. Entre 4,5 e 4,8 min podemos observar a presença de dois picos menores, atribuídos ao par diastereomérico minoritário.

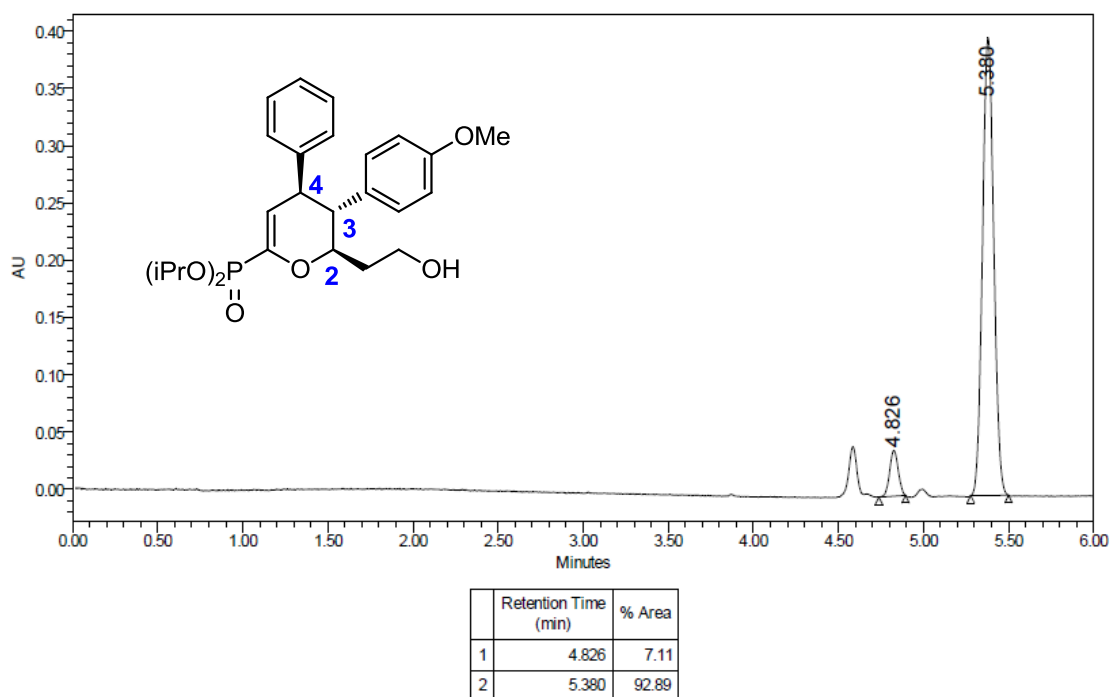


**Figura 27** – Cromatograma de UPC<sup>2</sup> do racemato do produto **72p**.

A seguir, no cromatograma do produto **72p** obtido via catálise assimétrica, podemos observar um pico majoritário em 5,3 min. referente ao isômero *2R,3R,4S* e um minoritário em

77. Na internet, em: [www.waters.com](http://www.waters.com).

4,8 min. referente ao enantiômero *2S,3S,4R*. Pela diferença entre a área dos picos obtemos o excesso enantiomérico de 86%.

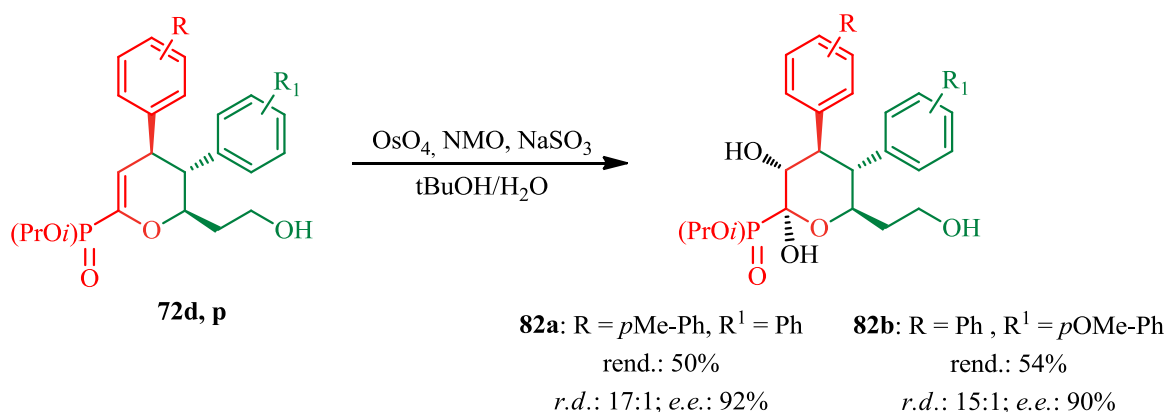


**Figura 28** – Cromatograma do produto **72p**.

Com o intuito de explorar a versatilidade dos compostos obtidos testamos algumas transformações em grupos funcionais presentes nos mesmos.

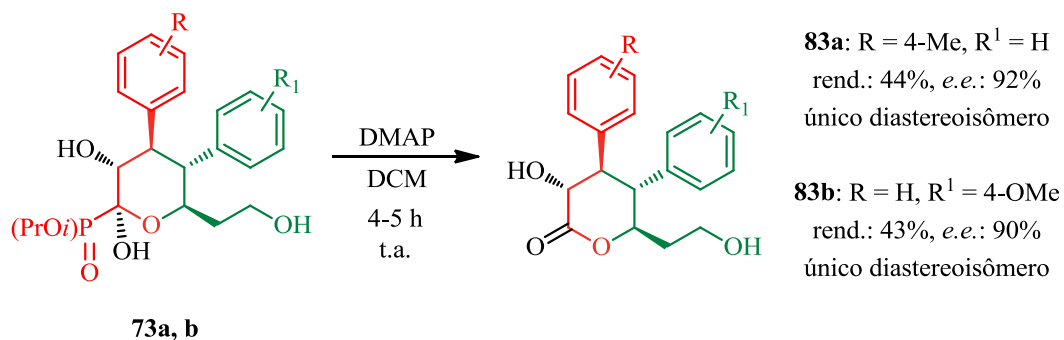
Uma primeira transformação pensada foi a di-hidroxilação *syn* da dupla ligação utilizando  $\text{OsO}_4$  e NMO uma vez que essa transformação já foi reportada para compostos semelhantes por Evans e colaboradores.<sup>78</sup> Neste caso, porém, foi necessária a utilização de  $\text{NaSO}_3$  como aditivo para a obtenção dos derivados **73a** e **73b** em rendimento moderados (50% e 54%, respectivamente), com razões diastereoisoméricas altas (15:1 e 17:1) e sem prejuízo dos excessos enantioméricos, mantendo-se os mesmos em 92% e 90%, respectivamente.

78 . Evans, D. A.; Johnson, J. S.; Olhava, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1635.



**Esquema 44** – Obtenção dos compostos di-hidroxilados.

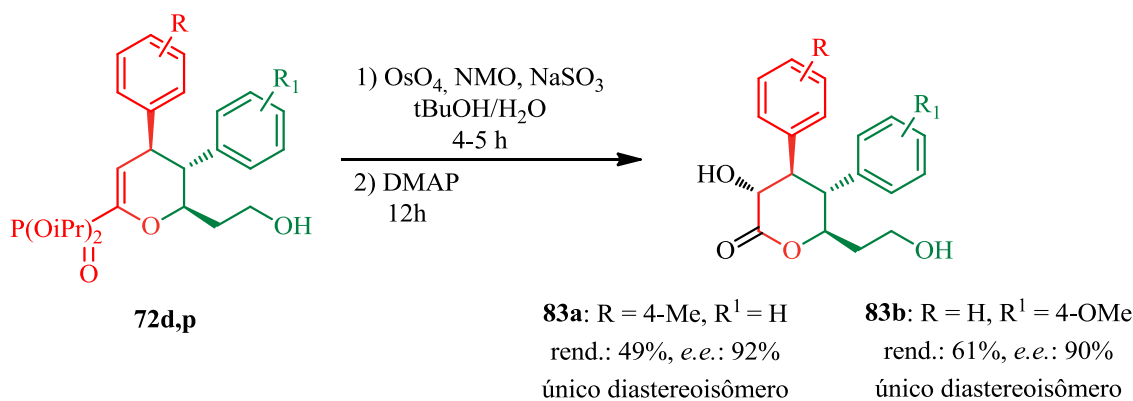
Os compostos di-hidroxilados foram então tratados com DMAP em diclorometano para desprotonação da hidroxila do carbono hemicetálico e consequente eliminação do grupo fosfato, fornecendo as  $\alpha$ -hidroxi-lactonas **74a**, e **74b** de forma altamente seletiva como um único diastereoisômero, com rendimentos moderados de 44% e 43%, respectivamente, e sem alteração no excesso enantiomérico.



**Esquema 45** – Obtenção das 3-hidroxi-tetrahidropirranonas.

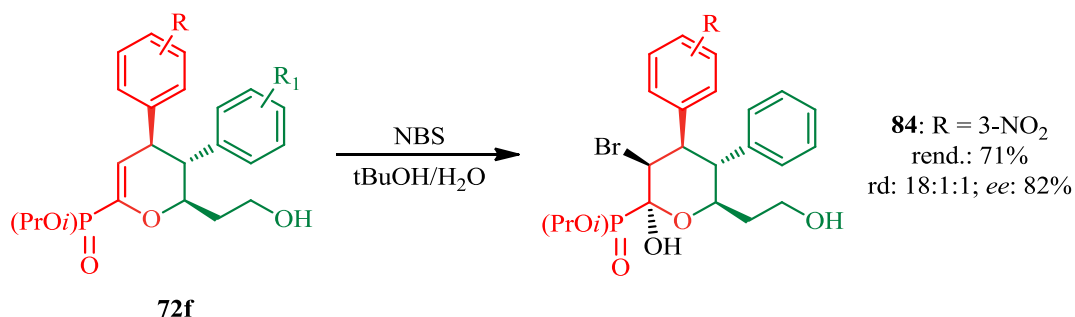
A sequência *one-pot* levou a resultados semelhantes em termos de estereoseletividade, porém com considerável incremento nos rendimentos. O composto **74a** foi obtido com rendimento de 49% após duas etapas e o composto **74b** com rendimento de 61%.





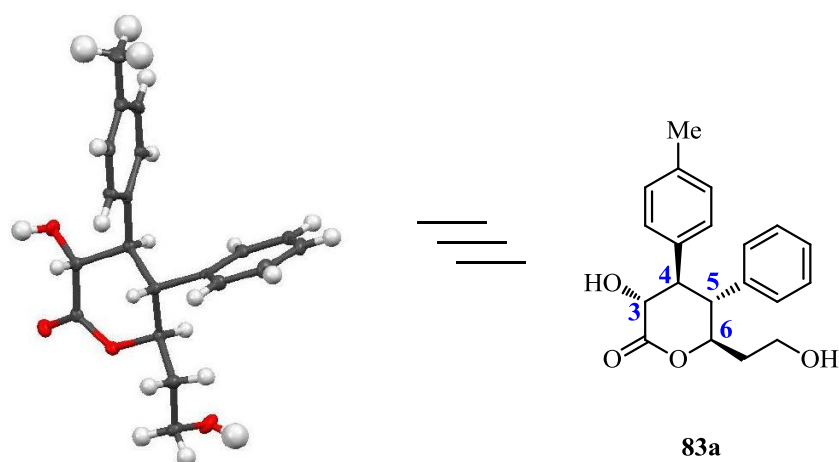
**Esquema 46** – Obtenção dos compostos di-hidroxilados via reação *one-pot*.

Uma terceira transformação pensada foi a obtenção de bromohidrin. Assim, o composto **75** foi obtido mediante adição de NBS em *t*BuOH/H<sub>2</sub>O (2:1) ao substrato **72f** em meio aquoso e em apenas 2h o produto foi obtido em bons rendimentos de 71%, excelente diastereoseletividade de 18:1:1 e mantendo os 82% de excesso enantiomérico. Motivados pelo sucesso das transformações anteriores, pensamos na obtenção de  $\alpha$ -bromo-lactonas através do tratamento do composto **75** com base. Porém, todas as tentativas levaram à obtenção de mistura complexa de produtos da qual não foi possível isolar o produto desejado.



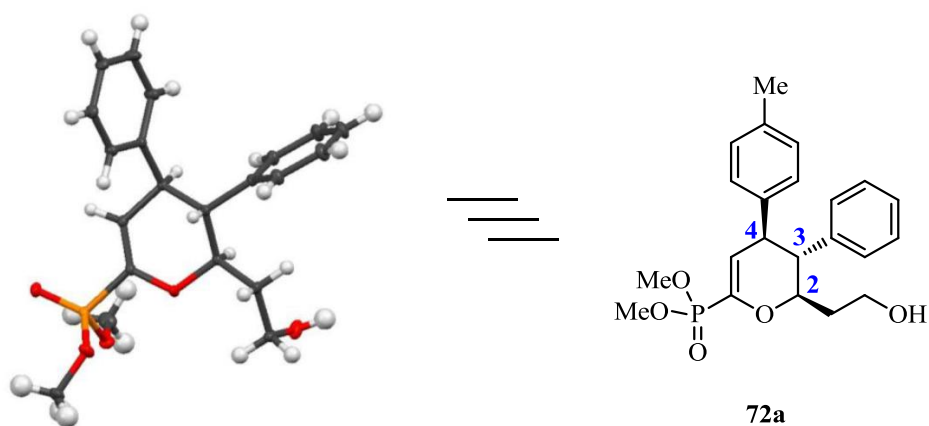
**Esquema 47** – Obtenção das bromohidrin.

Através da análise de Difração de Raio-X (DRX), pelo método do monocristal, do derivado **83a**, foi possível a determinação da orientação relativa de seus centros assimétricos. Na Figura 29, é possível observar que os centros assimétricos (3, 4, 5 e 6) possuem orientação *anti* entre si.



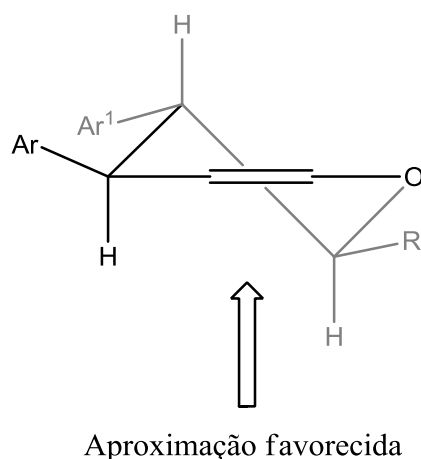
**Figura 29** – Estrutura cristalina e orientação espacial relativa obtida.

A seguir, a orientação absoluta dos centros assimétricos pôde ser confirmada pela análise por DRX do cristal do produto **72a**. A estrutura e a orientação espacial obtida podem ser visualizadas na figura a seguir, onde temos os centros com relação *anti* entre si e configuração absoluta  $2R$ ,  $3R$  e  $4S$ .



**Figura 30** – Estrutura cristalina e orientação espacial absoluta obtida.

A estereoquímica observada para os derivados dihidroxilados e, conseqüentemente, para as lactonas se deve, muito provavelmente, a interações estéricas dos reagentes com o substituinte aril no carbono 4. Assumindo que os dihidropiranos reajam através de sua conformação pseudo-cadeira, o acesso à dupla ligação se dará pela face oposta à do carbono 4, como pode ser visto na Figura 31 (o grupo fosfato foi suprimido para melhor visualização).



**Figura 31** – Conformação pseudo-cadeira dos di-hidropirano fosfonatos.

Assim, através da utilização de um organocatalisador bifuncional *L*-prolina-esquaramida foram obtidos dihidropirano-fosfonatos via reação hetero-Diels-Alder com demanda inversa de elétrons entre diferentes aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados e diferentes  $\alpha$ -cetofosfonatos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

A metodologia desenvolvida permitiu a obtenção dos produtos com bons rendimentos (50 a 85%), altas *r.d.* (de até 20:1) e *e.e.*'s de moderados a bons (50 a 95%) com a formação de três novos centros assimétricos contíguos, bem como a formação de novas ligações C-C e C-O.

A obtenção destes compostos é interessante tanto pela aplicação biológica dos compostos contendo fósforo, como pela sua utilização como blocos de construção quirais.

Esta versatilidade e aplicabilidade pôde ser constatada pela sua fácil manipulação, que levou à obtenção de três diferentes derivados. Utilizando simples procedimentos experimentais foi possível a obtenção de tetrahidropiranos di-hidroxilados em rendimentos moderados (50% aproximadamente) e alta seletividade com o controle de cinco estereocentros contíguos; alfa-hidroxi lactonas em moderados rendimentos via metodologia *one-pot* (em torno de 50%) na forma de único diastereoisômero possuindo quatro estereocentros contíguos com estereoquímica controlada; e bromohidrina com bom rendimento de 71% e alta seletividade, com quatro centros assimétricos contíguos com estereoquímica controlada.

Os resultados obtidos ao longo do desenvolvimento deste projeto deram origem a um artigo recentemente aceito para publicação no periódico internacional *Journal of Organic Chemistry*.<sup>79</sup>

79. Weisse, C. F.; Lauridsen, V. H.; Rambo, R. S.; Iversen, E. H.; Olsen, M.-L.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3537.

## 5 CONCLUSÕES

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

Ao longo deste trabalho foram obtidos três novos organocatalisadores tiazolidina-carboxamida a partir de uma rota sintética convergente, partindo de matérias primas abundantes e de baixo custo. Os compostos foram obtidos com bons rendimentos globais de 30 a 50%.

Estes compostos foram utilizados com sucesso em reações de adição aldólica direta, uma reação esta amplamente utilizada em síntese orgânica, especialmente na área de produtos naturais, sendo um dos métodos mais consistentes para a formação de ligações carbono-carbono, fornecendo tanto cadeias carbônicas com funções oxigenadas em posições 1,3, quanto compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

Dessa forma, os organocatalisadores forneceram os produtos da adição aldólica direta entre diferentes cetonas cíclicas e diferentes aldeídos aromáticos com rendimentos de moderados à excelentes com da formação de uma nova ligação carbono-carbono e a geração de dois novos estereocentros contíguos com alto controle da estereosseletividade como mostraram os excelentes excessos enantioméricos e excelentes razões diastereoméricas obtidas.

Os melhores resultados foram obtidos com a utilização de 10 mol% do composto **44a**, em temperatura ambiente, utilizando como solvente mistura equivolúmica de cetona e solução aquosa saturada de NaCl. Nestas condições, os produtos foram obtidos com rendimentos de até 97%, *e.e.* de até >99% e *r.d.* de até >20:1 (*anti:syn*) salientando-se que mesmo aldeídos mais reativos forneceram excelentes resultados em termos de seletividade com *e.e.*'s de até >99% e não menos de 98% e *r.d.*'s igualmente excelentes entre 10:1 e >20:1 (*anti:syn*). A superioridade deste catalisador em relação aos outros compostos se deve muito provavelmente à formação de um estado de transição com conformação e rigidez que favoreçam tanto a ativação dos substratos e reagentes quanto suas aproximações com orientação específica para a formação quase que exclusiva de um único estereoisômero.

Por fim, essa nova classe de compostos sintetizados possui um grande potencial para estudos futuros na área de organocatálise, promovendo reações via formação de enamina e orientando a aproximação dos reagentes através da formação de ligações de hidrogênio.

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

Até o presente momento, resultados discretos em termos de rendimento e estereosseletividade foram obtidos quando da utilização deste compostos como organocatalisadores nas reações de Mannich, Friedel-Crafts, adições conjugadas e cicloadições.

Num segundo momento, foi-nos oportunizado o intercâmbio através do programa Ciência sem Fronteiras com o grupo de pesquisa do renomado prof. Karl Anker Jørgensen no *Center for Catalysis* na *Aarhus University* em Aarhus, Dinamarca.

Assim, no projeto no qual participei, foram obtidos dihidropirano-fosfonatos via reação hetero-Diels-Alder com demanda inversa de elétrons entre diferentes aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados e diferentes  $\alpha$ -cetofosfonatos  $\alpha,\beta$ -insaturados através da utilização de um organocatalisador bifuncional *L*-prolina-esquaramida.

A metodologia desenvolvida permite a obtenção dos produtos com rendimentos moderados à bons (50 a 85%), *dr* de até 99:1 e *ee*'s de até 95%. Cabe resaltar que a formação de três novos centros assimétricos contíguos foi controlada, bem como a formação de duas novas ligações: C-C e C-O. A obtenção destes compostos é interessante tanto pela aplicação biológica dos compostos contendo fósforo, como pela sua utilização como blocos de construção quirais.

A versatilidade e aplicabilidade dos compostos pode ser constatada pela sua fácil manipulação. Utilizando simples procedimentos experimentais foi possível a obtenção de alfa-hidroxi lactonas em moderados rendimentos (em torno de 50%) como único diastereoisômero, possuindo quatro estereocentros contíguos com estereoquímica controlada. Os resultados obtidos deram origem a um artigo recentemente publicado no *Journal of Organic Chemistry*.

## 6 PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1 SÍNTESE DE NOVOS AMINOCATALISADORES E APLICAÇÃO EM REAÇÕES ALDÓLICAS DIRETAS

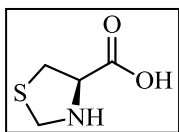
#### 6.1.1 Informações Gerais

Os espectros de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, RMN 2D-COSY e RMN 2D-HMQC foram obtidos em espectrômetros Varian Inova 300, Varian VRMNS 300 ambos operando na frequência de 300 MHz e espectrômetro Bruker Avance II operando na frequência de 400 MHz. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS) utilizado como padrão interno para os espectros de RMN-<sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub>, em relação à água residual para os espectros de RMN-<sup>1</sup>H em D<sub>2</sub>O e em relação ao CDCl<sub>3</sub> para os espectros de RMN-<sup>13</sup>C, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s: singlete, sl: sinal largo, d: dubleto, dd: duplo dubleto, t: tripleto, m: multipeto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz). Espectros de massa de alta resolução (EMAR) foram obtidos em um espectrômetro Bruker Maxis Impact usando ionização por *electrospray* (ES+) (referenciado à massa das espécies carregadas). Excessos enantioméricos (*ee*) foram determinados através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) utilizando fase estacionária quiral (colunas Chiracel OD-H ou OJ-H e Chiralpak AD-H ou AS-H) em um cromatógrafo Shimadzu LC-20AT. Medidas de rotação óptica foram obtidas em um polarímetro Perkin Elmer Polarimeter 341, os valores de  $[\alpha]_D$  são dados em deg.cm.g<sup>-1</sup>.dm<sup>-1</sup> e a concentração  $c$  é dada em g.(100 mL)<sup>-1</sup>. Análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas em placas de alumínio revestidas com sílica (Merck Kieselgel 60 F254) e visualizadas sob luz ultravioleta ou mediante coloração com solução ácida de vanilina em metanol. Medidas de infravermelho foram obtidas em espectrômetro Varian 640-IR. Separações em colunas cromatográficas foram realizadas utilizando sílica Fluka, 100-200 Mesh. Os solventes foram purificados e secos antes de sua utilização conforme técnicas usuais.<sup>80</sup> Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem previa purificação.

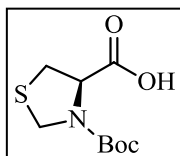
---

80. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4<sup>a</sup> ed.; Perrin, D. D.; Armarego, W. L.; Ed.; Pergamon: New York, 1997.

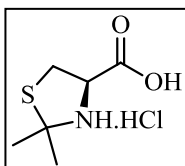
### 6.1.2 Síntese dos Catalisadores



**Ácido (R)-tiazolidina-4-carboxílico (19):** A um balão monotubulado, adiciona-se o cloridrato da *L*-cisteína (16g, 95 mmol), água destilada (10 mL) e solução aquosa de formaldeído 37% (11 mL). A mistura é agitada por 24h e, a seguir, adiciona-se álcool etílico (25 mL) e piridina (12 mL). O precipitado é filtrado e lavado com álcool etílico. Produto utilizado sem posterior purificação. Rendimento: 80%. PF=197–200 °C.  $[\alpha]_D^{20} = +13$  (*c* 1, H<sub>2</sub>O) [lit.<sup>81</sup> PF=220–222 °C.  $[\alpha]_D^{20} = +79,3$  (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)]. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 4,51 (d, 1H, *J*=10,5 Hz), 4,41 (dd, 1H, *J*=3,9 Hz, *J*=13,0 Hz), 4,27 (d, 1H, *J*=10,2 Hz), 3,25 (dd, 1H, *J*=7,5 Hz, *J*=12,3 Hz), 3,25 (dd, 1H, *J*=6,0 Hz, *J*=12,0 Hz).



**Ácido (R)-3-(tert-butoxycarbonyl)tiazolidina-4-carboxílico (66):** A uma solução do composto **14** em 1,4-dioxano (30 mL), água destilada (15 mL) e 1 M NaOH (15 mL), em um balão monotubulado, adiciona-se, a 0 °C, Boc<sub>2</sub>O (3,8 mL, 16,5 mmol). Segue agitação a temperatura ambiente por 12h. Após, a mistura é concentrada em vácuo (10-15 mL), resfriada novamente a 0 °C e diluída com AcOEt (25 mL). Após, acidificada com solução aquosa 1M de KHSO<sub>4</sub> até pH=2-3. Separam-se as fases e extrai-se a fase aquosa com AcOEt. As fases orgânicas são combinadas, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporadas. O sólido branco obtido foi utilizado sem posterior purificação. Rendimento: 90%. PF=124–127 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -16$  (*c* 1, DCM). [lit.<sup>81b</sup> PF=81–84 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -5,88$  (*c* 1,24, H<sub>2</sub>O)]. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 10,22 (sl, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,58 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 1,40 (m, 9H).

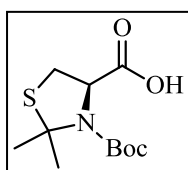


**Cloridrato do ácido (R)-2,2-dimetil-tiazolidina-4-carboxílico (23):** Em um balão monotubulado de 250 mL, munido de condensador de refluxo, uma mistura do cloridrato da *L*-cisteína (50 mmol, 8,75g) e propanona (150 mL) foi refluxado por 18h. Após, concentra-se a solução até aproximadamente 20 mL e, após resfriar a 0 °C, ocorre a precipitação do produto. O sólido branco obtido é utilizado sem posterior purificação. Rendimento: 90%. PF=151–154 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -80$  (*c* 0,5, MeOH). [lit.<sup>82</sup> PF=153–156 °C),  $[\alpha]_D^{25} = -85$  (*c* 0,5, MeOH)]. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$ :

81. (a) Kurteva, V. B.; Afonso, C. A. M. *Tetrahedron* **2004**, *61*, 267. (b) Oiry, J.; Pue, J. Y.; Fatome, M.; Sentenac-Roumanou, H.; Lion, C.; Imbach, J-L. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 809.

82. Duthaler, R. O.; Wyss, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *24*, 4667.

4,65 (dd, 1H,  $J=10$  Hz,  $J=11$  Hz), 3,55 (dd, 1H,  $J=18$  Hz,  $J=11$  Hz), 3,45 (dd, 1H,  $J=18$  Hz,  $J=10$  Hz), 1,80 (s, 3H), 1,75 (s, 3H).



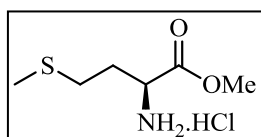
**Ácido (R)-3-(tert-butoxycarbonyl)-2,2-dimetil-tiazolidina-4-carboxílico**

**(67):** A um balão bitubulado, contendo uma mistura do composto **16** (5,0 mmol, 0,985g) em acetonitrila (10 mL), adiciona-se gota à gota DIPEA (5,5 mmol, 0,91 mL). Após, adiciona-se  $\text{Boc}_2\text{O}$  (6,5 mmol, 1,42g) e segue

agitação por 72h. A mistura é então lavada com solução 1M HCl e sol. aq. sat. de NaCl. A fase orgânica é seca com sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é então recristalizado em hexano permanecendo o produto como um sólido branco. Rendimento: 50%. PF=107–110 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -75$  ( $c$  0,5, DCM). [lit.<sup>82</sup> PF=111–112 °C),  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -82,7$  ( $c$  0,75,  $\text{CHCl}_3$ )]. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 9,95 (sl, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,38 (s, 6H).

**Procedimento Geral para Síntese dos Ésteres de L-Aminoácidos:**

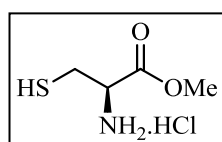
Em um balão monotubulado de 250 mL, munido de condensador de refluxo, uma mistura do cloridrato da L-cisteína (50 mmol, 8,75g) e propanona (150 mL) foi refluxado por 18h. Após, concentrou-se a solução até aproximadamente 20 mL e, após resfriar a mistura até 0 °C, ocorreu a precipitação do produto. O sólido branco obtido foi utilizado sem posterior purificação.



**Cloridrato do éster metílico da L-metionina (68a):** Obtido conforme

o procedimento geral em 95% de rendimento como um sólido branco.

PF=160–162 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22$  ( $c$  1,  $\text{H}_2\text{O}$ ) [lit.<sup>83</sup> PF=151–153 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +21,6$  ( $c$  1,  $\text{H}_2\text{O}$ )]. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) : 4,30 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,10 (s, 3H).



**Cloridrato do éster metílico da L-cisteína (68b):** Obtido conforme o

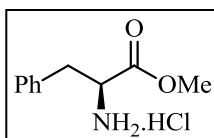
procedimento geral em 94% de rendimento como um sólido branco.

PF=129–131 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1$  ( $c$  10, MeOH) [lit.<sup>84</sup> PF=134–138 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -2,5$  ( $c$  10, MeOH)]. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 4,25 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,85 (m, 2H).

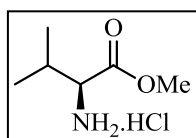
83. (a) Zhou, Z.; Guo, Y. *Synth. Comm.* **2008**, *38*, 684. (b) Vattelè, J-M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4251.

84. Still, I. W. J.; Strautmanis, J. R. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1408.





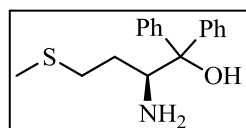
**Cloridrato do éster metílico da *L*-fenilalanina (68c):** Obtido conforme o procedimento geral em 99% de rendimento como um sólido branco. PF=160–162 °C.  $[\alpha]_D^{20} = +31$  (*c* 2, EtOH) [lit.<sup>83</sup> PF=158–160 °C,  $[\alpha]_D^{25} = +39$  (*c* 2, EtOH)]. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 7,29 (m, 5H), 4,35 (dd, 1H, *J*=6,0 Hz, *J*=7,5 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,18 (dd, 1H, *J*=6,0 Hz e *J*=14,7 Hz), 3,17 (dd, 1H, *J*=7,8 Hz, *J*=14,4 Hz).



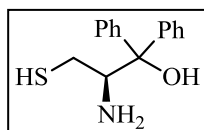
**Cloridrato do éster metílico da *L*-valina (68d):** Obtido conforme o procedimento geral em 90% de rendimento como um sólido branco. PF=169–171 °C.  $[\alpha]_D^{20} = +11$  (*c* 1, H<sub>2</sub>O). [lit.<sup>85</sup> PF=171–173 °C),  $[\alpha]_D^{26} = +26,6$  (*c* 5, H<sub>2</sub>O)]. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 3,88 (dd, 1H, *J*=4,5 Hz, *J*=22,8 Hz), 3,72 (s, 3H), 2,28–2,17 (m, 1H), 0,95–0,87 (m, 6H).

### Procedimento Geral para Síntese dos Aminoálcoois:

Em um balão bitubulado, sob atmosfera de argônio, munido de condensador de refluxo, adicionou-se Mg (5,83, 240 mmol), Iodo (catalítico) e THF anidro (120 mL). A seguir, adicionou-se, lentamente, bromo benzeno (27,8 mL, 264 mmol). Após todo magnésio ter reagido, adicionou-se, lentamente, o éster **68a-d** (30 mmol). Deixou-se a mistura agitando por 12h e, a seguir, adicionou-se solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl até cessar a reação e a mistura foi extraída com DCM. O solvente orgânico é seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporado. O resíduo foi purificado conforme mencionado.



**(*S*)-2-amino-4-(metiltio)-1,1-difenilbutan-1-ol (69a):** Após o procedimento descrito acima o resíduo foi filtrado em um *plug* de sílica gel 70-230 Mesh eluindo-se mistura de hexano/acetato de etila (70:30). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e recristalizado em Et<sub>2</sub>O fornecendo o produto como um sólido branco em 55% de rendimento. PF=95–97 °C. [lit.<sup>84, 86</sup> PF=96–98 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -108,57$  (*c* 0,986, CHCl<sub>3</sub>)]. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,15 (m, 10H), 2,93 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,18 (m, 2H).

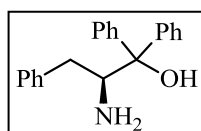


**(*R*)-2-amino-3-mercapto-1,1-difenilpropan-1-ol (69b):** Após o procedimento descrito acima o resíduo foi filtrado em um *plug* de sílica gel

85. Ananthio, N.; Balakrishnan, U.; Velmathi, S. *ARKIVOC*, **2010**, xi, 370.

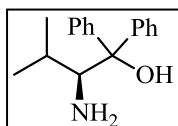
86. Itsuno, S.; Nikano, M.; Miyazaki, K.; Masuda, H.; Ito, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 2039.

70-230 Mesh eluindo-se mistura de hexano/acetato de etila (70:30). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia *flash* eluindo mistura hexano/acetato de etila (1:1) fornecendo o produto com um óleo amarelo com 40% de rendimento.  $[\alpha]_D^{20} = -80^\circ$  (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,58 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,31 (m, 3H), 7,16 (m, 3H), 4,24 (dd, 1H, *J*=2,4 Hz, *J*=12,3 Hz), 2,56 (dd, 1H, *J*=2,3 Hz, *J*=16,4 Hz), 2,29 (dd, 1H, *J*=11,2 Hz, *J*=15,3 Hz), 1,70 (bs, 1H).



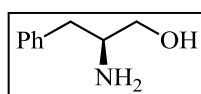
**(S)-2-Amino-1,1,3-trifenilpropan-1-ol (69c):** Após o procedimento descrito acima o resíduo foi filtrado em um *plug* de sílica gel 70-230 Mesh eluindo-se mistura de hexano/acetato de etila (70:30). O filtrado foi

concentrado sob pressão reduzida e recristalizado em Et<sub>2</sub>O fornecendo o produto como um sólido branco em 65% de rendimento. PF=140–142 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -70$  (*c* 0,5, CHCl<sub>3</sub>). [lit.<sup>84, 86</sup> PF=144–145 °C.  $[\alpha]_D^{25} = -88,50$  (*c* 0,604, CHCl<sub>3</sub>)]. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,57 (m, 5H), 7,14 (m, 10H), 4,46 (sl, 1H), 4,10 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,19 (sl, 1H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz)  $\delta$ : 146,8, 144,3, 139,6, 129,1, 128,6, 128,4, 128,2, 126,7, 126,5, 126,4, 125,8, 125,4, 78,5, 76,6, 58,2, 36,8, 29,7, 22,3, 14,1.



**(S)-2-Amino-3-metil-1,1-difenilbutan-1-ol (69d):** Após o procedimento descrito acima o resíduo foi recristalizado em etanol fornecendo o produto como um sólido branco em 50% de rendimento. PF=95–97 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -125$

(*c* 0,5, CHCl<sub>3</sub>). [lit.<sup>85, 86</sup> PF=94–95 °C,  $[\alpha]_D^{25} = -127,7$  (*c* 0,639, CHCl<sub>3</sub>)]. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (m, 10H), 3,89 (d, 1H, *J*=2,1 Hz), 1,82 (m, 1H), 0,96 (m, 6H).



**(S)-2-Amino-3-fenilpropan-1-ol (69e):** A uma solução do éster **68c** em etanol e água destilada (1:1), adicionou-se lentamente uma solução de

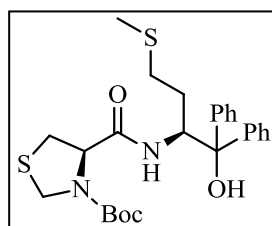
NaBH<sub>4</sub> também dissolvido em uma etanol e água destilada (1:1). Após, seguiu-se refluxo por 24h. A mistura foi então evaporada e ao resíduo foi adicionado solução 1M de NaOH e solução aquosa saturada de NaCl. Seguiu-se extração com diclorometano. A seguir, o solvente foi seco com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporado. O resíduo foi recristalizado em Et<sub>2</sub>O para obtenção de um sólido branco com rendimento de 75%. PF=90–93 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -20$  (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>). [lit.<sup>87</sup> PF=86–88 °C,  $[\alpha]_D^{23} = -21,7$  (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)]. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,46–7,11 (m, 5H), 3,63 (dd, 1H, *J*=3,6 Hz, *J*=10,5 Hz), 3,39 (dd, 1H, *J*=7,2 Hz, *J*=10,5 Hz),

87. Cariou, C. A. M.; Kariuki, B. M.; Snaith, J. S. *Org. Biom. Chem.* **2008**, *6*, 3337.

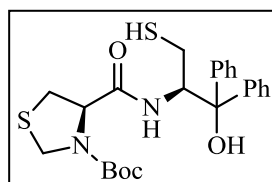
3,15–3,07 (m, 1H), 2,79 (dd, 1H,  $J=5,1$  Hz,  $J=13,5$  Hz), 2,51 (dd, 1H,  $J=8,7$  Hz,  $J=13,5$  Hz), 2,19 (sl, 1H), RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz)  $\delta$ : 138,7, 129,2, 128,5, 126,4, 66,1, 54,1, 40,7.

### Procedimento Geral para Síntese dos Precursores 70a-f:

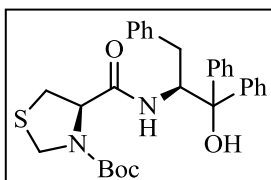
A um balão bitubulado, sob atmosfera inerte, resfriado a 0 °C, contendo uma solução da tiazolidina N-Boc protegida **66** ou **67** (15 mmol) em diclorometano anidro (30 mL) adicionou-se a *N*-metilmorfolina (1,62 mL, 15 mmol). Seguiu-se agitação por aproximadamente 30 min. e, então, adicionou-se o cloroformiato de etila (1,43 mL, 15 mmol) seguido de agitação por mais 30 min. Adicionou-se então o respectivo aminoálcool **69a-d** (15 mmol). Após 24h de agitação a t.a., a mistura foi diluída em diclorometano (20 mL) e lavada com solução 1M de NaOH e solução aquosa saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente evaporado sob pressão reduzido. O resíduo foi purificado conforme mencionado.



**(R)-Tert-butyl 4-(((S)-1-hidroxi-4-(metiltio)-1,1-difenilbutan-2-il)carbamoyl)tiazolidina-3-carboxilato (70a):** Após o procedimento descrito acima o resíduo foi recristalizado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fornecendo um sólido branco em 66% de rendimento. PF=194–196 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -158$  (*c* 1, DCM). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,43 (m, 4H), 7,18 (m, 6H), 6,47 (sl, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,02 (d, 1H,  $J=15,2$  Hz), 2,82 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,31 (sl, 9H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz)  $\delta$ : 170,1, 152,8, 146,2, 144,4, 127,8, 127,4, 126,1, 125,7, 125,2, 80,3, 79,9, 62,3, 54,3, 48,8, 34,1, 30,1, 29,7, 27,8, 14,3.



**(R)-Tert-butyl 4-(((R)-1-hidroxi-3-mercaptopropan-2-il)carbamoyl)tiazolidina-3-carboxilato (70b):** Após o procedimento descrito acima o resíduo foi recristalizado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fornecendo um sólido branco em 50% de rendimento. PF=202–204 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -312$  (*c* 1, DCM). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,56 (m, 4H), 7,18 (m, 7H), 5,78 (sl, 1H), 5,20 (sl, 1H), 4,68 (sl, 1H), 4,46 (sl, 1H), 4,22 (d, 1H,  $J=9,8$  Hz), 3,01 (sl, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,49 (sl, 1H), 1,37 (sl, 9H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz)  $\delta$ : 171,2, 153,2, 143,8, 142,2, 127,9, 126,2, 125,8, 125,3, 80,9, 79,8, 62,2, 55,0, 48,8, 37,8, 34,6, 27,7.

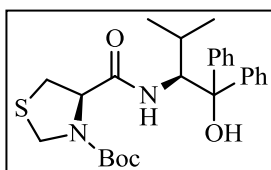


**(R)-Tert-butil**

**4-(((S)-1-hidroxi-1,1,3-trifenilpropan-2-**

**il)carbamoil)tiazolidina-3-carboxilato (70d):** Após o procedimento descrito acima o resíduo foi recristalizado em Et<sub>2</sub>O fornecendo um sólido branco em 75% de rendimento. PF=195–198 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -60$  (*c*

1, DCM). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,49 (m, 5H), 7,16 (m, 10H), 6,60 (sl, 1H), 4,62 (m, 2H), 3,69 (d, 1H, *J*=9,0 Hz), 2,81 (m, 3H), 2,51 (sl, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,23 (m, 9H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz)  $\delta$ : 171,1, 154,0, 145,5, 144,8, 138,7, 129,2, 128,5, 128,4, 128,3, 127,0, 126,9, 126,4, 125,6, 125,5, 81,9, 80,8, 76,6, 63,0, 59,0, 49,3, 35,4, 28,1.

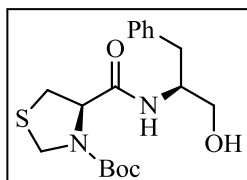


**(R)-Tert-butil**

**4-(((S)-1-hidroxi-3-metil-1,1-difenilbutan-2-**

**il)carbamoil)tiazolidina-3-carboxilato (70e):** Após o procedimento descrito acima o resíduo foi recristalizado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fornecendo um sólido branco em 60% de rendimento. PF=216–219 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -176$

(*c* 1, DCM). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,57 (m, 4H), 7,24 (m, 6H), 5,37 (sl, 1H), 4,98 (sl, 1H), 4,66 (sl, 1H), 4,51 (sl, 1H), 4,36 (d, 1H, *J*=13,7 Hz), 3,21 (s, 2H), 2,91 (sl, 1H), 2,61 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,39 (m, 9H), 0,97 (m, 3H), 0,84 (m, 3H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz)  $\delta$ : 169,9, 152,4, 146,8, 145,7, 127,7, 125,8, 125,1, 123,9, 123,2, 80,8, 80,0, 61,8, 57,8, 48,3, 33,9, 27,8, 27,4, 22,2, 17,6.



**(R)-Tert-butil**

**4-(((S)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-**

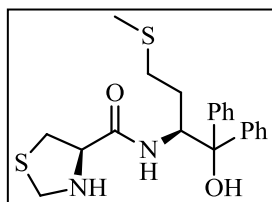
**il)carbamoil)tiazolidina-3-carboxilato (70f):** Após o procedimento descrito acima o resíduo foi recristalizado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fornecendo um sólido branco em 45% de rendimento. PF=142–145 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -155$  (*c*

1, DCM). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,23 (m, 5H), 6,87 (sl, 1H), 4,60 (sl, 2H), 4,19 (sl, 3H), 3,58 (m, 1H), 3,18 (sl, 2H), 2,88 (m, 2H), 1,42 (sl, 9H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz)  $\delta$ : 169,8, 153,1, 137,6, 129,0, 128,0, 126,0, 81,1, 63,1, 61,8, 52,1, 49,0, 36,4, 28,1, 25,0.

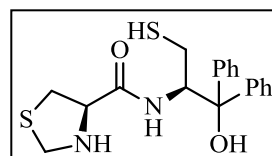
### Procedimento Geral para Síntese dos Catalisadores 71a-f

A uma solução dos respectivos precursor **71a-f** (9,7 mmol) em AcOEt (60 mL), a 0 °C, adicionou-se lentamente uma solução 4,5 M de HCl em AcOEt (35 mL). A mistura foi agitada por aproximadamente 30 min. e, então, o solvente foi evaporado. Ao resíduo foi adicionado mistura 1:1 de diclorometano e água destilada (30 mL) e seguiu-se neutralização do ácido não reagido com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> até pH=7. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída

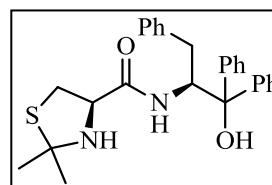
com diclorometano. As fases orgânicas foram combinadas, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado conforme descrito para cada produto.



**(R)-N-((S)-1-Hidroxi-4-(metiltio)-1,1-difenilbutan-2-il)tiazolidina-4-carboxamida (71a):** Após o procedimento descrito acima o resíduo foi recristalizado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fornecendo um sólido branco em 80% de rendimento. PF=152–154 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -57$  (c 1, DCM). IV (FT-IR/ATR, cm<sup>-1</sup>): 1515, 1651, 3324. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,55 (m, 4H), 7,44 (d, 1H,  $J=9,2$  Hz), 7,23 (m, 6H), 4,98 (m, 1H), 4,73 (sl, 1H), 3,98 (d, 1H,  $J=10$  Hz), 3,78 (dd, 1H,  $J=4,8$ , Hz,  $J=7,3$  Hz), 3,51 (d, 1H,  $J=10$  Hz), 2,97 (dd, 1H,  $J=4,9$  Hz,  $J=10,9$  Hz), 2,81 (dd, 1H,  $J=7,3$  Hz,  $J=10,8$  Hz), 2,58 (m, 2H), 2,33 (sl, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,84 (m, 1H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz)  $\delta$ : 172,1, 146,2, 144,1, 128,8, 128,1, 127,7, 127,3, 124,9, 81,2, 65,9, 56,1, 53,6, 35,1, 31,1, 28,2, 15,3. HRMS calculado para [C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 425,5626, obtido: 425,5620.

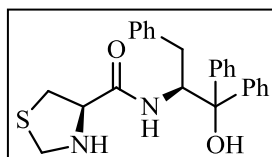


**(R)-N-((R)-1-Hidroxi-3-mercaptopropan-2-il)tiazolidina-4-carboxamida (71b):** Após o procedimento descrito acima o resíduo foi recristalizado em EtOH fornecendo um sólido branco em 60% de rendimento. PF=129–131 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -151$  (c 1, DCM). IV (FT-IR/ATR, cm<sup>-1</sup>): 1522, 1655, 2554, 3334. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,71 (m, 5H), 7,25 (m, 6H), 5,29 (sl, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,08 (sl, 1H), 2,80 (m, 3H), 2,39 (sl, 1H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz)  $\delta$ : 172,1, 145,2, 144,1, 129,1, 128,9, 127,9, 125,5, 81,1, 66,1, 57,5, 53,4, 38,2, 35,1. HRMS calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>: 397,5094, obtido: 397,5090.

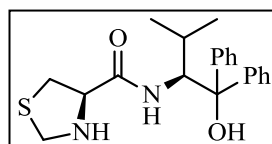


**(R)-N-((S)-1-Hidroxi-1,1,3-trifenilpropan-2-il)-2,2-dimetiltiazolidina-4-carboxamida (71c):** Após o procedimento descrito acima o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* e eluindo mistura de hexano/acetato de etila (1:1) fornecendo o produto como um sólido branco em 60% de rendimento. PF=193–196 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -98$  (c 1, DCM). IV (FT-IR/ATR, cm<sup>-1</sup>): 1517, 1656, 2960, 2980, 3320. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,71 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,24 (m, 7H), 7,17 (m, 3H), 5,40 (sl, 1H), 4,84 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,91 (dd, 2H,  $J=3,4$  Hz,  $J=13,6$  Hz), 2,79 (dd, 2H,  $J=8,5$  Hz,  $J=11,9$  Hz), 2,09 (sl, 1H), 1,63 (sl, 1H), 1,43 (s, 3H), 0,97 (s, 3H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz)  $\delta$ : 172,1, 145,7, 144,9, 139,1, 129,1, 128,8, 128,3, 127,4,

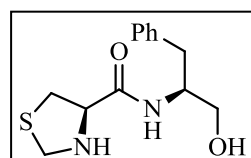
126,6, 126,2, 125,8, 125,4, 80,9, 80,2, 67,6, 60,8, 59,4, 36,1, 30,3, 28,3. HRMS calculado para  $[C_{27}H_{30}N_2O_2S+Na]^+$ : 469,5935, obtido: 469,5940.



**(R)-N-((S)-1-Hidroxi-1,1,3-trifenilpropan-2-il)tiazolidina-4-carboxamida (44a):** Após o procedimento descrito acima o resíduo foi recristalizado em Et<sub>2</sub>O fornecendo um sólido branco em 90% de rendimento. PF=171–173 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -44$  (c 1, DCM). IV (FT-IR/ATR, cm<sup>-1</sup>): 1519, 1652, 3318. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,69–7,61 (m, 2H), 7,58–7,48 (m, 2H), 7,42–7,32 (m, 3H), 7,31–7,04 (m, 8H), 4,84 (ddd,  $J=11,3$  Hz,  $J=8,6$  Hz,  $J=3,1$  Hz, 1H), 3,83 (d,  $J=10,1$  Hz, 1H), 3,75 (dd,  $J=7,1$  Hz,  $J=5,7$  Hz, 1H), 3,15–3,01 (m, 2H), 2,92–2,80 (m, 3H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz)  $\delta$ : 171,9, 164,7, 145,9, 144,7, 138,9, 129,0, 128,5, 128,4, 128,1, 126,9, 126,8, 126,4, 125,5, 125,5, 80,8, 65,4, 60,1, 52,9, 34,9, 34,6. HRMS calculado para  $[C_{25}H_{26}N_2O_2S+Na]^+$ : 441,5404, obtido: 441,5408.



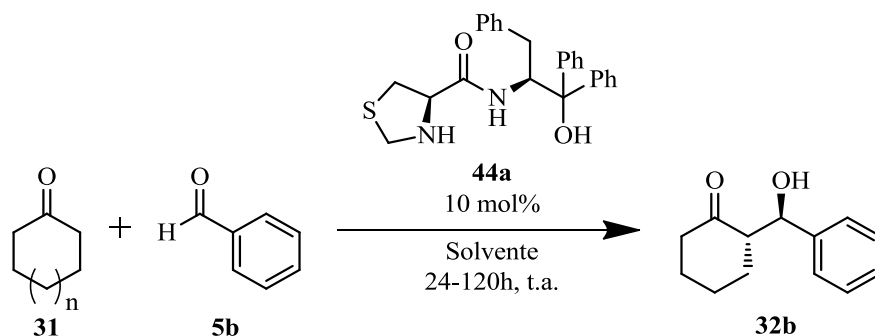
**(R)-N-((S)-1-Hidroxi-3-metilbutan-2-il)tiazolidina-4-carboxamida (44b):** Após o procedimento descrito acima o resíduo foi recristalizado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fornecendo um sólido branco em 70% de rendimento. PF=203–205 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -73$  (c 1, DCM). IV (FT-IR/ATR, cm<sup>-1</sup>): 1521, 1660, 2920, 2970, 3334. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,38 (m, 11H), 4,86 (dd, 1H,  $J=2,4$  Hz,  $J=10,2$  Hz), 4,15 (d, 1H,  $J=9,9$  Hz), 3,94 (d, 1H,  $J=9,9$  Hz), 3,80 (dd, 1H,  $J=4,8$  Hz,  $J=7,5$  Hz), 3,29 (sl, -NH), 3,07 (dd, 1H,  $J=4,9$  Hz,  $J=10,9$  Hz), 2,87 (dd, 1H,  $J=7,5$  Hz,  $J=10,8$  Hz), 2,34 (sl, -OH), 1,91 (m, 1H), 0,90 (m, 6H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz)  $\delta$ : 170,8, 146,2, 145,3, 128,4, 128,3, 127,0, 126,9, 125,4, 125,3, 82,1, 66,1, 58,4, 53,6, 35,5, 28,9, 22,8, 17,9. HRMS calculado para  $[C_{21}H_{26}N_2O_2S+Na]^+$ : 393,4976, obtido: 393,4971.



**(R)-N-((S)-1-Hidroxi-3-fenilpropan-2-il)tiazolidina-4-carboxamida (44c):** Após o procedimento descrito acima o resíduo foi recristalizado em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fornecendo um sólido branco em 65% de rendimento. PF=133–136 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -20$  (c 1, DCM). IV (FT-IR/ATR, cm<sup>-1</sup>): 1517, 1633, 3309, 3374. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,44–7,09 (m, 6H), 4,23–4,09 (m, 2H), 4,04 (d,  $J=10,0$  Hz, 1H), 3,72 (dd,  $J=11,1$  Hz,  $J=3,8$  Hz, 1H), 3,62 (dd,  $J=11,1$  Hz,  $J=5,7$  Hz, 1H), 3,41 (d,  $J=10,0$  Hz, 1H), 3,30 (dd,  $J=11,0$  Hz,  $J=4,2$  Hz, 1H), 3,04 (dd,  $J=11,0$  Hz,  $J=7,8$  Hz, 1H), 2,97 (dd,  $J=14,0$  Hz,  $J=6,4$  Hz, 1H), 2,77 (dd,  $J=13,9$  Hz,  $J=8,6$  Hz, 1H), 2,35 (sl, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz) δ: 169,8, 137,4, 128,4, 127,4, 125,4, 76,6, 65,3, 61,8, 52,6, 51,4, 35,9, 34,5. HRMS calculado para [C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S+Na]<sup>+</sup>: 289,3484, obtido: 289,3489.

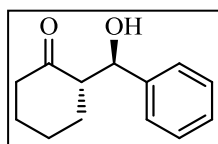
### 6.1.3 Adição Aldólica Direta Organocatalisada



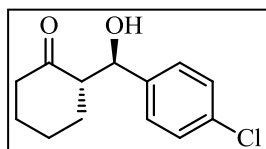
Esquema 48 – Adição Aldólica Direta Organocatalisada.

#### Procedimento Geral

A um balão monotubulado, adiciona-se 2 mL de solvente (acetona, água destilada ou mistura acetona/ $\text{NaCl}_{(\text{aq. sat.})}$ ) e o organocatalisador (0,1 mmol, 0,1 eq.). Segue agitação por aproximadamente 2h. Adiciona-se, então, o benzaldeído lentamente (0,202 mL, 2 mmol). Ao final da reação, independentemente do solvente utilizado, adiciona-se solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Segue extração com diclorometano. A seguir, o solvente é seco com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporado. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna eluindo-se uma mistura 20% AcOEt/Hexano.



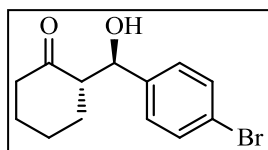
**(S)-2-((R)-Hidroxi(fenil)metil)ciclohexanona (32b):** Obtido conforme procedimento descrito com rendimento de 66%, *e.e.*=99% e *r.d.*=91:9. A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando coluna Chiralcel OD-H (hexanos/2-propanol 90:10), 221 nm, fluxo de 0,5 mL/min:  $t_{\text{R(maj.)}}=9,38$  min (*S*, *R*),  $t_{\text{R(min.)}}=12,48$  min (*R*, *S*).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +18$  (*c* 1,  $\text{CHCl}_3$ ). [lit.<sup>68</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +19$  (*c* 1,  $\text{CHCl}_3$ )]. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,30 (m, 5H), 4,79 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,62 (m, 4H), 1,29 (m, 1H).



**(S)-2-((R)-(4-Clorofenil)(hidroxi)metil)ciclohexanona (32d):** Obtido conforme procedimento descrito com rendimento de 84%, *e.e.*=99% e *r.d.*=96:4. A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando coluna Chiralcel AD-H (hexanos/2-propanol 90:10), 221 nm, fluxo de 0,5 mL/min:  $t_{\text{R(maj.)}}=32,63$  min (*S*, *R*),  $t_{\text{R(min.)}}=27,29$  min (*R*, *S*).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +20$  (*c* 1,  $\text{CHCl}_3$ ) [lit.<sup>68</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +23,4$  (*c* 1,3,  $\text{CHCl}_3$ )]. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,36–7,07 (m, 4H), 4,66 (d, 1H,  $J=8,5$

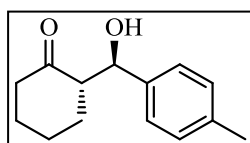


Hz), 4,04 (sl, 1H), 2,58–2,17 (m, 3H), 2,02–1,86 (m, 1H), 1,73–1,33 (m, 4H), 1,26–1,05 (m, 1H).



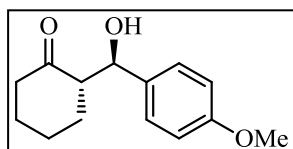
**(S)-2-((R)-(4-Bromofenil)(hidroxi)metil)ciclohexanona (32e):**

Obtido conforme procedimento descrito com rendimento de 60%, *e.e.*=99% e *r.d.*=98:2. A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando coluna Chiralcel AD-H (hexanos/2-propanol 90:10), 221 nm, fluxo de 1,0 mL/min:  $t_{R(\text{maj.})}=18,57$  min (*S*, *R*),  $t_{R(\text{min.})}=15,76$  min (*R*, *S*).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +24$  (*c* 1,  $\text{CHCl}_3$ ) [lit.<sup>88</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +22,6$  (*c* 0,7,  $\text{CHCl}_3$ )]. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,38 (d, 2H, *J*=8,4 Hz), 7,11 (d, 2H, *J*=8,5 Hz), 4,66 (d, 1H, *J*=8,6 Hz), 3,98 (sl, 1H), 2,58–2,19 (m, 3H), 2,05–1,88 (m, 1H), 1,75–1,26 (m, 4H), 1,26–1,07 (m, 1H).



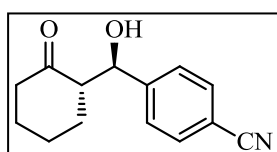
**(S)-2-((R)-Hidroxi(*p*-tolil)metil)ciclohexanona (32f):** Obtido conforme procedimento descrito com rendimento de 25%, *e.e.* > 99% e *r.d.*=98:2.

A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando coluna Chiralcel AD-H (hexanos/2-propanol 90:10), 221 nm, fluxo de 0,5 mL/min:  $t_{R(\text{maj.})}=25,27$  min (*S*, *R*),  $t_{R(\text{min.})}=23,45$  min (*R*, *S*).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +17$  (*c* 0,2,  $\text{CHCl}_3$ ) [lit.<sup>88</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +12,9$  (*c* 0,17,  $\text{CHCl}_3$ )]. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,18–7,02 (m, 4H), 4,67 (d, 1H, *J*=8,8 Hz), 2,58–2,46 (m, 1H), 2,45–2,34 (m, 1H), 2,34–2,17 (m, 4H), 2,07–1,93 (m, 1H), 1,77–1,63 (m, 1H), 1,63–1,35 (m, 3H), 1,30–1,12 (m, 1H).



**(S)-2-((R)-Hidroxi(4-metóxi)fenil)metil)ciclohexanona (32g):**

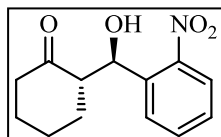
Obtido conforme procedimento descrito com rendimento de 15%, *e.e.*=98% e *r.d.*=89:11. A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando coluna Chiralcel OD-H (hexanos/2-propanol 95:5), 221 nm, fluxo de 0,5 mL/min:  $t_{R(\text{maj.})}=33,85$  min (*S*, *R*),  $t_{R(\text{min.})}=30,60$  min (*R*, *S*).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +25$  (*c* 1,  $\text{CHCl}_3$ ) [lit.<sup>68</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +30,5$  (*c* 1,7,  $\text{CHCl}_3$ )]. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,17 (d, 2H, *J*=8,7 Hz), 6,81 (d, 2H, *J*=8,5 Hz), 4,67 (d, 1H, *J*=9,0 Hz), 3,87 (sl, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,60–2,21 (m, 3H), 2,09–1,92 (m, 1H), 1,83–1,38 (m, 4H), 1,30–1,09 (m, 1H).



**4-((R)-Hidroxi((S)-2-oxociclohexil)metil)benzonitrila (32h):** Obtido conforme procedimento descrito com rendimento de 96%, *e.e.*=98% e

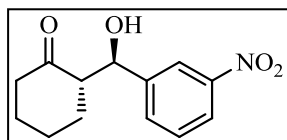
88. Wu, Y.; Zhang, Y.; Yu, M.; Zhao, G.; Wang, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4417.

*r.d.*=96:4. A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando coluna Chiralcel AD-H (hexanos/2-propanol 90:10), 254 nm, fluxo de 1,0 mL/min:  $t_{R(\text{maj.})}$ =34,97 min (*S*, *R*),  $t_{R(\text{min.})}$ =27,37 min (*R*, *S*).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +19$  (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>) [lit.<sup>68b</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +20,1$  (*c* 1,4, CHCl<sub>3</sub>)]. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,64 (d, 2H, *J*=8,3 Hz), 7,45 (d, 2H, *J*=8,0 Hz), 4,85 (d, 1H, *J*=8,3 Hz), 4,12 (sl, 1H), 2,64–2,31 (m, 3H), 2,14–2,06 (m, 1H), 1,84–1,79 (m, 1H), 1,70–1,50 (m, 3H), 1,42–1,32 (m, 1H).



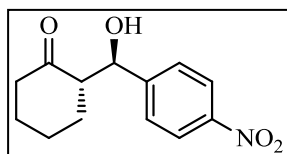
**(*S*)-2-((*R*)-Hidroxi(2-nitrofenil)metil)ciclohexanona (32i):** Obtido conforme procedimento descrito com rendimento 97%, *e.e.* >99% e *r.d.*=98:2. A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando coluna

Chiralcel AD-H (hexanos/2-propanol 90:10), 254 nm, fluxo de 1,0 mL/min:  $t_{R(\text{maj.})}$ =17,29 min (*S*, *R*),  $t_{R(\text{min.})}$ =18,94 min (*R*, *S*).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +15$  (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>) [lit.<sup>88</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +19,8$  (*c* 1,6, CHCl<sub>3</sub>)]. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,85 (d, 1H, *J*=8,0 Hz), 7,77 (d, 1H, *J*=7,0 Hz), 7,64 (t, 1H, *J*=7,3 Hz), 7,43 (t, 1H, *J*=7,1 Hz), 5,43 (m, 1H), 4,20 (d, 1H, *J*=4,4 Hz), 2,83–2,68 (m, 1H), 2,50–2,27 (m, 2H), 2,16–2,02 (m, 1H), 1,91–1,51 (m, 5H).



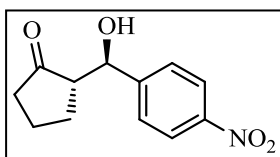
**(*S*)-2-((*R*)-Hidroxi(3-nitrofenil)metil)ciclohexanona (32j):** Obtido conforme procedimento descrito com rendimento 95%, *e.e.*=98% e *r.d.*=91:9. A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando

coluna Chiralcel AD-H (hexanos/2-propanol 95:5), 254 nm, fluxo de 0,8 mL/min:  $t_{R(\text{maj.})}$ =41,25 min (*S*, *R*),  $t_{R(\text{min.})}$ =53,82 min (*R*, *S*).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +26$  (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>) [lit.<sup>88</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +32,5$  (*c* 1,35, CHCl<sub>3</sub>)]. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, *J*=8,2 Hz), 7,68 (d, 1H, *J*=7,6 Hz), 7,42 (t, 1H, *J*=7,8 Hz), 4,92 (d, 1H, *J*=8,5 Hz), 4,20 (sl, 1H), 2,72–2,58 (m, 1H), 2,57–2,28 (m, 1H), 2,20–2,00 (m, 1H), 1,91–1,75 (m, 1H), 1,75–1,47 (m, 3H), 1,46–1,28 (m, 1H).



**(*S*)-2-((*R*)-Hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexanona (32l):** Obtido conforme procedimento descrito com rendimento 90%, *e.e.*=98% e *r.d.*=91:9. A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando

coluna Chiralcel AD-H (hexanos/2-propanol 90:10), 254 nm, fluxo de 1,0 mL/min:  $t_{R(\text{maj.})}$ =31,55 min (*S*, *R*),  $t_{R(\text{min.})}$ =23,24 min (*R*, *S*).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10$  (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>) [lit.<sup>88</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +12,8$  (*c* 1,85, CHCl<sub>3</sub>)]. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,10 (d, 2H, *J*=8,4 Hz), 7,43 (d, 2H, *J*=8,8 Hz), 4,83 (d, 1H, *J*=8,2 Hz), 4,11 (sl, 1H), 2,61–2,49 (m, 1H), 2,40–2,24 (m, 2H), 2,11–1,96 (m, 1H), 1,83–1,64 (m, 1H), 1,64–1,41 (m, 3H), 1,38–1,23 (m, 1H).



**(S)-2-((R)-Hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclopentanona (32m):**

Obtido conforme procedimento descrito com rendimento 97%, *e.e.*=90% e *r.d.*=68:32. A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando coluna Chiralcel AD-H (hexanos/2-propanol 90:10), 254 nm, fluxo de 1,0 mL/min:  $t_{R(\text{maj.})}=37,53$  min (*S*, *R*),  $t_{R(\text{min.})}=36,09$  min (*R*, *S*).  $[\alpha]_D^{25} = -25$  (*c* 0,5,  $\text{CHCl}_3$ ) [lit.<sup>88</sup>  $[\alpha]_D^{25} = -30,6$  (*c* 0,56,  $\text{CHCl}_3$ )]. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Mistura de *anti/syn*: 2:1)  $\delta$ : 8,28–8,13 (m, 2H), 7,61–7,45 (m, 2H), 5,41 (s, 0,32H CH do diastereoisômero *syn*), 4,86 (d, 0,68H, *J*=8,9 Hz, CH do diastereoisômero *anti*), 3,27 (sl, 1H), 2,60–2,30 (m, 2H), 2,19–1,89 (m, 3H), 1,88–1,64 (m, 2H).

**Procedimento Geral para Obtenção dos Adutos de Aldol Racêmicos**

A um balão monotubulado, a 0 °C, adiciona-se 2 mL da cetona apropriada (1-2 mL) e pirrolidina (0,1 mmol, 0,1 eq.). Segue agitação por aproximadamente 2h. Adiciona-se, então, o aldeído lentamente (0,202 mL, 2 mmol). Após aproximadamente 12h de agitação a 0 °C, adiciona-se solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Segue extração com diclorometano. A seguir, o solvente é seco com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporado. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna eluindo-se uma mistura 20% AcOEt/Hexano.

## 6.2 SÍNTESE ORGANOCATALISADA DE DIHIDROPIRANO FOSFONATOS VIA REAÇÃO HETERO-DIELS-ALDER COM DEMANDA INVERSA DE ELÉTRONS

### 6.2.1 Informações Gerais

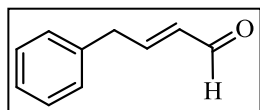
Espectros de RMN foram obtidos em um espectrômetro Bruker Avance III HD, operando na frequência de 400 MHz para  $^1\text{H}$ , 100 MHz para  $^{13}\text{C}$  e 162 MHz para RMN- $^{31}\text{P}$ , respectivamente. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) são dados em ppm em relação ao sinal do clorofórmio residual no  $\text{CDCl}_3$ : 7,26 ppm para RMN- $^1\text{H}$  e 77,0 ppm para RMN- $^{13}\text{C}$ . Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) no RMN- $^{19}\text{F}$  são dados em ppm relativos ao  $\text{CFCl}_3$  como padrão externo e no RMN- $^{31}\text{P}$  em relação ao  $\text{H}_3\text{PO}_4$  como padrão externo. Somente os sinais dos diastereoisômeros majoritários são reportados. As seguintes abreviações são usadas para indicar a multiplicidade: s – singlete, sl – sinal largo, d – dubleto, dd – duplo dubleto, ddd – duplo duplo dubleto, dt – duplo tripleto, t – tripleto, q – quadrupeto, m – multipeto. Espectros de massa de alta resolução (HRMS) foram obtidos em um espectrômetro Bruker Maxis Impact usando ionização por *electrospray* (ES+) (referenciado à massa das espécies carregadas). Rotações ópticas foram medidas em um polarímetro Bellingham + Stanley ADP440+ e os valores de  $[\alpha]_{\text{D}}$  são dados em  $\text{deg.cm.g}^{-1}.\text{dm}^{-1}$ , a concentração  $c$  é dada em  $\text{g}.\text{(100 mL)}^{-1}$ . Análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas em placas de alumínio revestidas com sílica (Merck Kieselgel 60 F254) e visualizadas sob luz ultravioleta ou mediante coloração com  $\text{KMnO}_4$ . Os excessos enantioméricos (*e.e.*) dos produtos foram determinados mediante Cromatografia Convergente de Ultra Performance (UPC<sup>2</sup>) em um equipamento Waters System ACQUITY UPC<sup>2</sup> utilizando fases estacionárias quirais (colunas Daicel Chiralpack IA-3, IB-3, IC-3 e ID-3). Exceto quando mencionado, solventes e reagentes foram utilizados de fontes comerciais e sem prévia purificação. As purificações por cromatografia *flash* em coluna foram realizadas utilizando sílica gel (Sílica gel 60, 230-400 mesh, Fluka) ou *iatrobeads* (Iatrobeads 6RS-8060, Mitsubishi Chemical Medience Corporation) como fases estacionárias.

## 6.2.2 Síntese dos aldeídos $\alpha,\beta$ -insaturados 52a-i

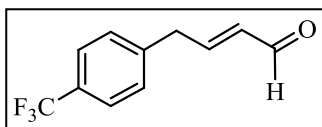
Aldeídos **52a-g** foram preparados de acordo com procedimentos já descritos e os dados espectrais estão de acordo com os reportados.<sup>57, 58</sup> Os aldeídos inéditos **52e,f** foram completamente caracterizados. Aldeído **52h,i** foi preparado conforme o procedimento de Oshima modificado.<sup>89</sup>

### Procedimento para Obtenção do Aldeídos 52a-g:

A um balão bitubulado, sob atmosfera inerte, foram adicionados o crotonaldeído (15,0 mmol, 1,24 mL) o respectivo alilbenzeno **52** (5 mmol) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (25 mL), após a mistura foi degaseada com fluxo de Argônio. A seguir, o catalisador de Grubbs-Hoveyda de segunda geração (0,05 mmol, 31,3 mg) foi adicionado e a reação foi agitada a 40 °C por 5h. Após, uma segunda porção do catalisador foi adicionada (0,05 mmol, 31,3 mg) e a reação foi agitada a t.a. *overnight*. A seguir, o volume da reação foi reduzida à metade sob pressão reduzida e o mistura foi diretamente submetida à purificação por cromatografia em coluna para obtenção do respectivo produto de interesse **52a-g**.



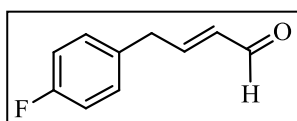
**(E)-4-Fenilbut-2-enal (52a)**. Obtido conforme procedimento geral na forma de um óleo amarelo com 74% de rendimento. Purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* e eluindo mistura pentano/acetato de etila (98:2). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,54 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H), 7,37–7,31 (m, 2H), 7,29–7,24 (m, 1H), 7,21–7,17 (m, 2H), 6,97 (td,  $J=15,6$  Hz,  $J=6,7$  Hz, 1H), 6,12 (tdd,  $J=15,5$  Hz,  $J=7,9$  Hz,  $J=1,6$  Hz, 1H), 3,66 (dd,  $J=6,7$  Hz,  $J=1,3$  Hz, 1H). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193,7, 156,4, 137,0, 133,5, 128,8 (2C), 128,7 (2C), 126,9, 39,0.



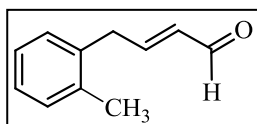
**(E)-4-(4-(Trifluorometil)fenil)but-2-enal (52b)**. Obtido conforme procedimento geral na forma de um óleo amarelo com 66% de rendimento. Purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* e eluindo gradiente de pentano até  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (98:2). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,54 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J=8,0$  Hz, 2H), 7,31 (d,  $J=8,0$  Hz, 2H), 6,95 (dt,  $J=15,6$  Hz,  $J=6,8$  Hz, 1H), 6,10 (ddt,  $J=15,6$  Hz,  $J=8,0$  Hz,  $J=1,6$  Hz, 1H), 3,71 (d,  $J=6,8$  Hz, 1H). RMN-

89. Inoue, A.; Kitagawa, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4333-4339.

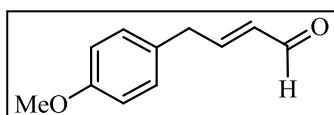
$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 193,4, 154,7, 141,1, 134,0, 129,4 (q,  $J=32,3$  Hz), 129,1 (2C), 125,8 (q,  $J=3,8$  Hz, 2C), 124,0, (q,  $J=270,5$  Hz), 38,6.



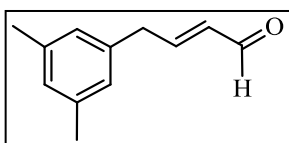
**(E)-4-(4-Fluorofenil)but-2-enal (52c).** Obtido conforme procedimento geral na forma de um óleo marrom com 79% de rendimento. Purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* e eluindo mistura pentano/acetato de etila (90:10). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,53 (d,  $J=7,8$  Hz, 1H), 7,17–7,10 (m, 2H), 7,05–6,98 (m, 2H), 6,93 (ddd,  $J=15,6$  Hz,  $J=7,2$  Hz,  $J=6,0$  Hz, 1H), 6,12–6,03 (m, 1H), 3,62 (d,  $J=6,5$  Hz, 2H). RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 193,6, 161,7 (d,  $J=245,3$  Hz), 156,1, 133,3, 132,6 (d,  $J=3,3$  Hz), 130,2 (d,  $J=8,0$  Hz, 2C), 115,5 (d,  $J=21,3$  Hz, 2C), 37,9.



**(E)-4-(o-Tolil)but-2-enal (52d).** Obtido conforme procedimento geral na forma de um óleo amarelo com 74% de rendimento. Purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* e eluindo gradiente de pentano/acetato de etila 98:2 até 90:10. RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,54 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H), 7,25–7,15 (m, 3H), 7,15–7,09 (m, 1H), 6,97 (dt,  $J=15,6$  Hz,  $J=6,3$  Hz, 1H), 6,02 (ddt,  $J=15,5$  Hz,  $J=7,9$  Hz,  $J=1,5$  Hz, 1H), 3,65 (dd,  $J=6,3$  Hz,  $J=1,5$  Hz, 2H), 2,28 (s, 3H). RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 193,7, 156,1, 136,3, 135,2, 133,4, 130,5, 129,4, 127,2, 126,4, 36,7, 19,3.

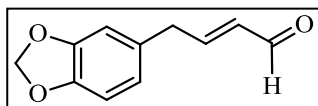


**(E)-4-(4-Metoxifenil)but-2-enal (52e).** Obtido conforme procedimento geral na forma de um óleo alaranjado com 71% de rendimento. Purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* e eluindo gradiente de pentano/acetato de etila 98:2 até 90:10. RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,53 (d,  $J=7,89$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J=8,5$  Hz, 2H), 6,95 (dt,  $J=15,5$  Hz,  $J=6,7$  Hz, 1H), 6,87 (d,  $J=8,6$  Hz, 2H), 6,09 (dd,  $J=15,5$  Hz,  $J=7,9$  Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,60 (d,  $J=6,6$  Hz, 2H). RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 193,8, 158,6, 156,9, 133,2, 129,8 (2C), 128,9, 114,2 (2C), 55,3, 38,1. HRMS calculado para  $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2+\text{Na}]^+$ : 199,0730, obtido: 199,0729.



**(E)-4-(3,5-Dimetilfenil)but-2-enal (52f).** Obtido conforme procedimento geral na forma de um óleo amarelo com 52% de rendimento. Purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* e eluindo gradiente de pentano/acetato de etila 98:2 até 90:10. RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,54 (d, *J*=7,91 Hz, 1H), 6,99–6,91 (m, 2H), 6,81 (s, 2H), 6,13 (dd, *J*=15,5, *J*=7,9 Hz, 1H), 3,58 (d, *J*=6,7 Hz, 2H), 2,32 (d, *J*=9,3 Hz, 6H). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 193,9, 156,8, 138,4, 136,8, 133,3 (2C), 128,5, 126,6 (2C), 38,9, 21,2 (2C). HRMS calculado para [C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O+Na]<sup>+</sup>: 197,0937, obtido: 197,0936.

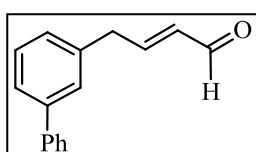


**(E)-4-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)but-2-enal (52g).** Obtido

conforme procedimento geral na forma de um óleo amarelo com 75% de rendimento. Purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* e eluindo gradiente de pentano/acetato de etila 98:2 até 80:10. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,53 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,92 (td, *J*=15,6 Hz, *J*=6,6 Hz, 1H), 6,77 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 6,66–6,61 (m, 2H), 6,09 (tdd, *J*=15,6 Hz, *J*=7,6 Hz, *J*=1,6 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 3,56 (dd, *J*=6,6 Hz, *J*=1,5 Hz, 2H). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 193,7, 156,6, 148,0, 146,5, 133,3, 130,6, 121,8, 109,2, 108,5, 101,6, 38,6.

#### Procedimeto para Obtenção do Aldeídos 52h,i:

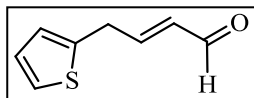
A uma solução de brometo de butilmagnésio (1,2 mL, 1,0 M solução em THF, 1,2 mmol) em THF (2 mL) foi adicionado *n*-butil lítio (1,5 mL, 1,6 M solução em hexano, 2,4 mmol) a 0 °C. A solução foi agitada por 10 min. e, a seguir, uma solução do respectivo haleto (1,0 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada gota à gota. Após agitação por 30 min. a 0 °C, a mistura foi resfriada a –78 °C e agitada por 1 h. CuCN.2LiCl (0,3 mL, solução 1,0 M em THF, 0,3 mmol) e brometo de alila (0,35 mL, 4,0 mmol) foram adicionados sucessivamente. Após agitação por 30 min. a –78 °C, a reação foi encerrada com solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A mistura foi extraída com acetato de etila e as fases orgânicas foram combinadas e secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob vácuo. O resíduo foi utilizado sem posterior purificação, sendo dissolvido em 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e então crotonaldeído (3,0 mmol) foi adicionado. A seguir, adicionou-se catalisador de Grubbs-Hoveyda de 2<sup>a</sup> geração (0,01 mmol) dissolvido em 1,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A mistura reacional foi agitada *overnight* a 40 °C. O solvente foi então removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado conforme indicado.



**(E)-4-([1,1'-Bifenil]-2-il)but-2-enal (52h):** Obtido conforme o procedimento geral como um óleo amarelo em 71% de rendimento.

Purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* e como eluente mistura pentano/acetato de etila 10:1. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,38 (d, *J*=7,9

Hz, 1H), 7,35–7,16 (m, 9H), 6,75 (dt,  $J=15,5$ ,  $J=6,4$  Hz, 1H), 5,84 (ddt,  $J=15,6$  Hz,  $J=7,9$  Hz,  $J=1,6$  Hz, 1H), 3,54 (dd,  $J=6,4$ ,  $J=1,6$  Hz, 2H). RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 193,7, 156,9, 142,2, 141,0, 134,4, 133,4, 130,4, 129,8, 129,0 (2C), 128,3 (2C), 127,8, 127,3, 127,0, 36,6. HRMS calculado para  $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}+\text{Na}]^+$ : 245,0937, obtido: 245,0935.



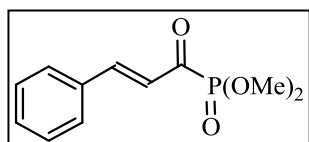
**(E)-4-(Tiofen-2-il)but-2-enal (52i)**. Obtido conforme o procedimento geral como um óleo amarelo em 44% de rendimento. Purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* e como eluente gradiente de pentano/ $\text{Et}_2\text{O}$  10:1 de 20:1 até 10:1. RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,56 (d,  $J=7,8$  Hz, 1H), 7,21 (dd,  $J=5,2$  Hz,  $J=1,2$  Hz, 1H), 6,99–6,95 (m, 1H), 6,93 (t,  $J=6,6$  Hz, 1H), 6,88–6,84 (m, 1H), 6,17 (ddt,  $J=15,5$  Hz,  $J=7,8$  Hz,  $J=1,5$  Hz, 1H), 3,87–3,83 (m, 2H). RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 193,5, 154,7, 138,9, 133,5, 127,2, 125,9, 124,6, 32,8.



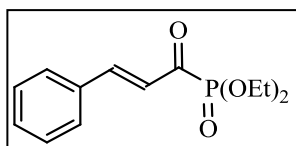
### 6.2.3 Síntese dos (*E*)-alquil cinamoil/enoilfosfonatos

#### Procedimento Geral

A uma suspensão do ácido (12 mmol, 1,2 equivalentes) em 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (no caso do ácido ser líquido, não foi utilizado solvente), resfriado a 0 °C foi adicionado cloreto de oxalila (1,02 mL, 12 mmol, 1,2 equivalentes) gota à gota, seguido de duas gotas de DMF. Manteve-se o resfriamento por aproximadamente 10 min. e a agitação foi mantida até que a solução ficasse límpida e não houvesse mais evolução de gás (de 2 a 3 horas, acompanhado por RMN-<sup>1</sup>H indicando conversão total). Após, a reação foi resfriada a 0 °C e 10 mmol (1,0 equivalente) do respectivo fosfato foi adicionado gota à gota por aproximadamente 1h, após o qual a reação se torna amarela. A reação foi agitada a t.a. *overnight* e, após, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando *iatrobeads* e como eluente misturas de pentano/acetato de etila de 9:1 até 2:1. Para assegurar que a separação estava sendo satisfatória, foram feitas análises de RMN-<sup>31</sup>P de várias alíquotas. As alíquotas contendo ácido remanescente foram lavadas com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Todos os produtos foram estocados sob resfriamento e não apresentaram decomposição ao longo do desenvolvimento do projeto.

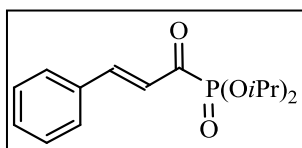


**(*E*)-Dimetil cinamoilfosfonato (62a).** Obtido conforme o procedimento geral na forma de um óleo amarelo com rendimento de 14% (com pureza de 93% determinada por RMN-<sup>1</sup>H). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,12 (d, *J*=16,3 Hz, 1H), 7,66–7,60 (m, 2H), 7,49–7,39 (m, 3H), 7,07 (dd, *J*=16,3 Hz, *J*=12,9 Hz, 1H), 3,90 (d, *J*=10,8 Hz, 6H). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 198,5 (d, *J*=175,2 Hz), 149,7 (d, *J*=1,8 Hz), 134,5 (d, *J*=1,6 Hz), 132,4 (2C), 129,7 (3C), 125,7 (d, *J*=66,3 Hz), 54,6 (d, *J*=7,2 Hz, 2C). RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,38. HRMS calculado para [C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>P+Na]<sup>+</sup>: 263,0444, obtido: 263,0443.

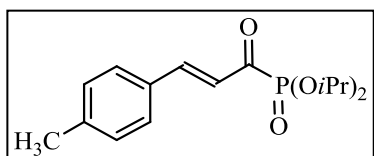


**(*E*)-Dietil cinamoilfosfonato (62b).** Obtido conforme o procedimento geral na forma de um óleo amarelo com rendimento de 27%. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,04 (d, *J*=16,3 Hz, 1H), 7,59–7,52 (m, 2H), 7,41–7,31 (m, 3H), 7,02 (dd, *J*=16,3, 11,9 Hz, 1H), 4,19 (dq, *J*=14,2 Hz, *J*=7,1 Hz, 4H), 1,32 (t, *J*=7,1 Hz, 6H). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 199,0 (d, *J*=175,7 Hz), 148,9 (d, *J*=1,9 Hz), 134,4 (d, *J*=1,6 Hz), 132,0, 129,4 (2C), 129,3 (2C), 125,4 (d, *J*=66,0 Hz), 64,2

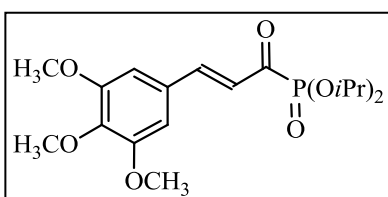
(d,  $J=7,1$  Hz, 2C), 16,7 (d,  $J=5,7$  Hz, 2C). RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -1,62. HRMS calculado para  $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{P}+\text{Na}]^+$ : 291,0757, obtido: 291,0759.



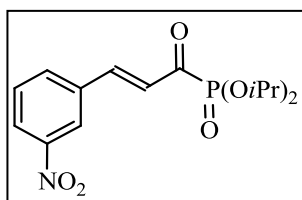
**(E)-Di-isopropil cinamoilfosfonato (62c).** Obtido conforme o procedimento geral na forma de um óleo amarelo com rendimento de 30%. RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,09 (d,  $J=16,3$  Hz, 1H), 7,66–7,59 (m, 2H), 7,47–7,38 (m, 3H), 7,11 (dd,  $J=16,3$ ,  $J=10,7$  Hz, 1H), 4,82 (dq,  $J=13,0$ ,  $J=6,3$  Hz, 2H), 1,38 (d,  $J=8,3$  Hz, 12H). RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 199,7 (d,  $J=177,8$  Hz), 148,3 (d,  $J=2,2$  Hz), 134,5 (d,  $J=1,7$  Hz), 131,9, 129,4 (2C), 129,3 (2C), 125,3 (d,  $J=65,7$  Hz), 73,3 (d,  $J=7,2$  Hz, 2C), 24,4 (d,  $J=3,8$  Hz, 2C), 24,2 (d,  $J=4,7$  Hz, 2C). RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -3,17. HRMS calculado para  $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_4+\text{Na}]^+$ : 319,1070, obtido: 319,1074.



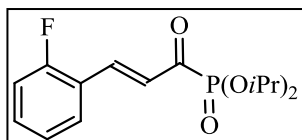
**(E)-Di-isopropil (3-(*p*-toluidil)acriloil)fosfonato (62d).** Obtido conforme o procedimento geral na forma de um sólido amarelo com rendimento de 40%. RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,06 (d,  $J=16,2$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J=8,0$  Hz, 2H), 7,22 (d,  $J=8,0$  Hz, 2H), 7,08 (dd,  $J=16,2$ ,  $J=10,9$  Hz, 1H), 4,87–4,74 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,39 (d,  $J=2,2$  Hz, 6H), 1,37 (d,  $J=2,2$  Hz, 6H). RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 199,2 (d,  $J=177,0$  Hz), 148,1 (d,  $J=2,2$  Hz), 142,4, 131,4 (d,  $J=1,6$  Hz), 129,8 (2C), 129,1 (2C), 124,0 (d,  $J=65,8$  Hz), 72,8 (d,  $J=7,1$  Hz, 2C), 24,1 (d,  $J=3,8$  Hz, 2C), 23,7 (d,  $J=4,7$  Hz, 2C), 21,6. RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -2,94. HRMS calculado para  $[\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{P}+\text{Na}]^+$ : 333,1226, obtido: 333,1229.



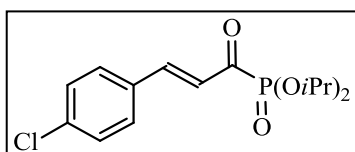
**(E)-Di-isopropil (3-(3,4,5-trimetoxifenil)acriloil)fosfonato (62e).** Obtido conforme o procedimento geral na forma de um óleo amarelo denso com rendimento de 10%. RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,05 (d,  $J=16,2$  Hz, 1H), 7,03 (dd,  $J=16,1$  Hz,  $J=11,5$  Hz, 1H), 6,85 (s, 2H), 4,84–4,76 (m, 2H), 3,90 (s, 9H), 1,38 (dd,  $J=6,2$  Hz,  $J=2,4$  Hz, 12H). RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 198,9 (d,  $J=176,3$  Hz), 153,5 (2C), 148,4 (d,  $J=1,9$  Hz), 141,3, 129,5 (d,  $J=1,7$  Hz), 124,3 (d,  $J=69,1$  Hz), 106,2 (2C), 73,1 (d,  $J=7,2$  Hz, 2C), 61,0, 56,2 (2C), 24,0 (d,  $J=4,1$  Hz, 2C), 23,9 (d,  $J=4,4$  Hz, 2C). RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -3,23. HRMS calculado para  $[\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{P}+\text{Na}]^+$ : 409,1392, obtido: 409,1390.



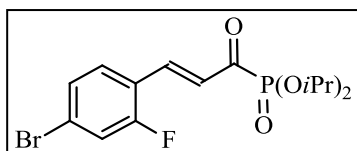
**(E)-Di-isopropil (3-(3-nitrofenil)acrilóil)fosfonato (62f).** Obtido conforme o procedimento geral na forma de um sólido amarelo com rendimento de 28%. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,46 (s, 1H), 8,28 (dd, *J*=8,2, *J*=1,1 Hz, 1H), 8,10 (d, *J*=16,3 Hz, 1H), 7,90 (t, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,62 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J*=16,3, 10,0 Hz, 1H), 4,82 (dq, *J*=12,6, 6,3 Hz, 2H), 1,38 (t, *J*=7,0 Hz, 12H). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 199,7 (d, *J*=180,7 Hz), 149,1, 144,9 (d, *J*=1,9 Hz), 136,2 (d, *J*=1,8 Hz), 134,6, 130,5, 127,5 (d, *J*=65,7 Hz), 125,8, 123,5, 73,7 (d, *J*=7,3 Hz, 2C), 24,4 (d, *J*=3,8 Hz, 2C), 24,2 (d, *J*=4,7 Hz, 2C). RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -3,89. HRMS calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>6</sub>P+Na]<sup>+</sup>: 364,0920, obtido: 306,0923.



**(E)-Di-isopropil (3-(2-fluorofenil)acrilóil)fosfonato (62g).** Obtido conforme o procedimento geral na forma de um óleo amarelo denso com rendimento de 36%. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,18 (d, *J*=16,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*=10,8 Hz, *J*=4,3 Hz, 1H), 7,46–7,34 (m, 1H), 7,22–7,08 (m, 3H), 4,82 (dq, *J*=12,7 Hz, *J*=6,3 Hz, 2H), 1,38 (d, *J*=6,2 Hz, 12H). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 199,8 (d, *J*=179,4 Hz), 162,3 (d, *J*=255,9 Hz), 140,4, 133,3 (d, *J*=8,9 Hz), 129,6 (d, *J*=2,5 Hz), 127,4 (d, *J*=6,3 Hz), 126,8 (d, *J*=6,1 Hz), 124,9 (d, *J*=3,7 Hz), 116,7 (d, *J*=21,9 Hz), 73,3 (d, *J*=7,3 Hz, 2C), 24,4 (d, *J*=3,7 Hz, 2C), 24,2 (d, *J*=4,8 Hz, 2C). RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -112,9. RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -3,21. HRMS calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>FO<sub>4</sub>P+Na]<sup>+</sup>: 337,0981, obtido: 337,0974.

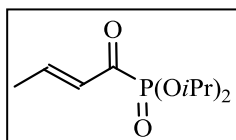


**(E)-Di-isopropil (3-(4-clorofenil)acrilóil)fosfonato (62h).** Obtido conforme o procedimento geral na forma de um óleo amarelo denso com rendimento de 10%. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,03 (d, *J*=16,2 Hz, 1H), 7,58–7,52 (m, 2H), 7,43–7,37 (m, 2H), 7,07 (dd, *J*=16,3 Hz, *J*=10,5 Hz, 1H), 4,88–4,76 (m, 2H), 1,42–1,35 (m, 12H). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 199,6 (d, *J*=178,5 Hz), 146,7 (d, *J*=2,1 Hz), 137,9, 133,0, 130,5 (2C), 129,8 (2C), 125,6 (d, *J*=65,8 Hz), 73,4 (d, *J*=7,2 Hz, 2C), 24,4 (d, *J*=3,8 Hz, 2C), 24,2 (d, *J*=4,7 Hz, 2C). RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -3,56. HRMS calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>ClO<sub>4</sub>P+Na]<sup>+</sup>: 353,0680, obtido: 353,0683.



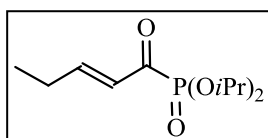
**(E)-Di-isopropil (3-(4-bromo-2-fluorofenil)acrilóil)fosfonato**

**(62i)**. Obtido conforme o procedimento geral na forma de um óleo amarelo denso com rendimento de 30%. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,02 (d, *J*=16,5 Hz, 1H), 7,41 (t, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,31–7,17 (m, 2H), 7,09 (dd, *J*=16,4 Hz, *J*=9,5 Hz, 1H), 4,82–4,66 (m, 2H), 1,31 (dd, *J*=6,2 Hz, *J*=1,2 Hz, 12H). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 199,4 (d, *J*=180,1 Hz), 161,4 (d, *J*=260,3 Hz), 138,8 (t, *J*=2,7 Hz), 130,1 (d, *J*=3,1 Hz), 128,2 (d, *J*=3,7 Hz), 126,9 (dd, *J*=65,4, *J*=6,2 Hz), 125,9 (d, *J*=9,9 Hz), 121,4 (dd, *J*=11,6, *J*=1,9 Hz), 120,1 (d, *J*=25,0 Hz), 73,1 (d, *J*=7,3 Hz, 2C), 24,0 (d, *J*=3,7 Hz), 23,8 (d, *J*=4,8 Hz). RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -110,6. RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -3,41. HRMS calculado para [C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>BrFO<sub>4</sub>P+Na]<sup>+</sup>: 415,0081, obtido: 415,0083.



**(E)-Di-isopropil but-2-enoilfosfonate (62j)**. Obtido conforme o

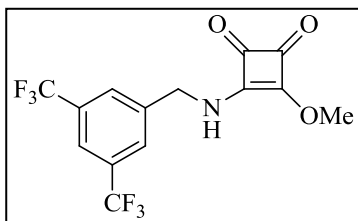
procedimento geral na forma de um óleo amarelo claro com rendimento de 31%. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,48 (tt, *J*=13,9 Hz, *J*=6,9 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J*=15,4 Hz, *J*=14,4 Hz, 1H), 4,75 (dq, *J*=12,5 Hz, *J*=6,3 Hz, 2H), 1,97 (t, *J*=9,2 Hz, 3H), 1,35 (d, *J*=6,2 Hz, 12H). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 199,5 (d, *J*=174,7 Hz), 150,5, 131,6 (d, *J*=65,0 Hz), 73,1 (d, *J*=7,3 Hz, 2C), 24,3 (d, *J*=3,8 Hz, 2C), 24,2 (d, *J*=4,8 Hz, 2C), 19,4 (d, *J*=1,6 Hz). RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -3,20. HRMS calculado para [C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>P+Na]<sup>+</sup>: 257,0913, obtido: 257,0912.



**(E)-Di-isopropil pent-2-enoilfosfonate (62k)**. Obtido conforme o

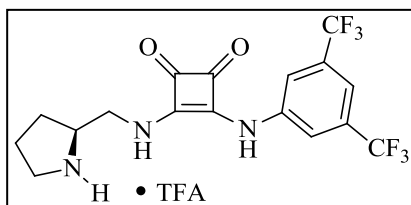
procedimento geral na forma de um óleo amarelo claro com rendimento de 12% (com pureza de 93% determinada por RMN-<sup>1</sup>H). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,46 (dt, *J*=16,0 Hz, *J*=6,3 Hz, 1H), 6,38 (ddt, *J*=15,5 Hz, *J*=13,6 Hz, *J*=1,7 Hz, 1H), 4,80–4,64 (m, 2H), 2,38–2,18 (m, 2H), 1,31 (dd, *J*=6,2 Hz, *J*=1,3 Hz, 12H), 1,06 (t, *J*=7,4 Hz, 3H). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 199,2 (d, *J*=174,6 Hz), 156,0, 128,5 (d, *J*=65,0 Hz), 72,7 (d, *J*=7,2 Hz, 2C), 26,2 (d, *J*=1,5 Hz), 23,9 (d, *J*=3,7 Hz, 2C), 23,7 (d, *J*=4,8 Hz, 2C), 11,7. RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -3,17. HRMS calculado para [C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>P+Na]<sup>+</sup>: 271,1070, obtido: 271,1069.

## 6.2.4 Síntese dos Catalisadores



**3-((3,5-bis(trifluorometil)benzil)amino)-4-metoxiciclobut-3-ene-1,2-diona (79):** A uma solução do dimetil esquarato (142 mg, 1,0 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) adicionou-se o 3,5-bis(trifluorometil)-benzilamina (255 mg, 1,05 mmol) dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL). Após 18h de agitação a t.a., a mistura foi

filtrada e o filtrado foi lavado com solução 1M HCl. A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrado e concentrado sob vácuo fornecendo o produto **79** com rendimento de 85% na forma de um sólido branco. RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8,96 (sl, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 4,78 (sl, 2H), 4,27 (s, 3H).<sup>90</sup>



**(S)-3-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)amino)-4-((pirrolidin-2-ilmetil)amino)ciclobut-3-ene-1,2-dione (60):** A uma suspensão do composto **79** (2,1 mmol) em MeOH (20 mL), adicionou-se o (*S*)-*tert*-butil 2-(aminometil)pirrolidina-1-carboxilato **80** (2 mmol) gota a gota. Após dois dias de agitação em t.a., o sólido branco

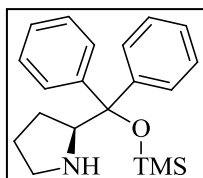
formado foi filtrado e lavado com pequena quantidade de metanol e seco. A seguir, o mesmo sólido branco foi suspenso em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (17,6 mL) e TFA (4,4 mL) foi adicionado gota a gota. Após agitação em t.a. *overnight*, a reação foi terminada com adição de  $\text{NaHCO}_3$ . O sólido formado foi filtrado, lavado exaustivamente com metanol e seco sob vácuo fornecendo o catalisador **60** com 91% de rendimento após duas etapas.  $[\alpha]_D^{25} = +5,6$  (*c* 0,6,  $\text{DMSO}$ ). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8,82 (sl, 2H), 8,18 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 3,97–3,82 (m, 2H), 3,78–3,67 (m, 1H), 3,30–3,15 (m, 2H), 2,14–2,04 (m, 1H), 2,01–1,84 (m, 2H), 1,79–1,64 (m, 1H). RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 184,7, 180,7, 170,1, 163,2, 159,4 (q,  $J=33,2$  Hz), 141,4, 131,4 (q,  $J=32,8$  Hz), 123,1 (q,  $J=272,8$  Hz), 118,0 (m, 2C), 116,8 (q,  $J=296,6$  Hz), 114,6 (m), 59,4, 44,9, 44,2, 27,0, 22,7. HRMS calculado para  $(\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_9\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}^+)$ : 408,1147; obtido: 408,1143.<sup>58</sup>

### Procedimento Geral para Síntese dos Catalisadores 45b,d:

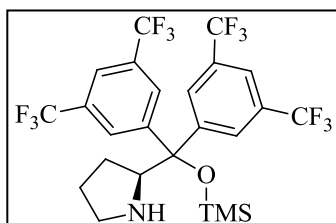
TMSOTf (10 mmol, 1,3 eq.) foi adicionado a 0 °C a uma solução do aminoálcool apropriado (7,6 mmol) e  $\text{Et}_3\text{N}$  (10 mmol, 1,3 eq.) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL). A reação foi agitada a

90. Konishi, H.; Lam, T. Y.; Malerich, J. P.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2028.

t.a. por 1 h até completo consumo do material de partida (acompanhado por CCD). Após, adicionou-se água ao meio reacional e a mistura foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O solvente foi evaporado sob vácuo e o resíduo purificado por cromatografia em coluna levando á obtenção dos produtos com rendimentos quase quantitativos.



**(S)-2-(Difenil-trimetilsilaniloxi-metil)-pirrolidina (45b):** Obtido conforme o procedimento geral.  $[\alpha]_D^{25} = -30,0$  (*c* 1,0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,36–7,30 (m, 10H), 4,86 (sl, 1H), 4,50 (t, 1H, *J*=7,2 Hz), 3,10 (dt, 1H, *J*=10,7 Hz, *J*=6,7 Hz), 2,84 (dt, 1H, *J*=10,7 Hz, *J*=7,0 Hz), 2,05–1,99 (m, 1H), 1,96–1,82 (m, 2H), 1,58–1,51 (m, 1H), -0,01 (s, 9H); RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 143,9, 143,7, 128,3, 128,1, 128,0, 127,9, 127,8, 127,7, 82,4, 66,4, 47,1, 27,3, 24,6, 1,8.



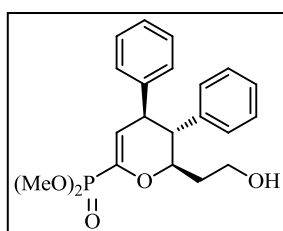
**(S)-2-[Bis-(3-5-bistrifluorometil-fenil)-trimetilsilaniloxi-metil]-pirrolidina (45d):** Obtido conforme o procedimento geral.  $[\alpha]_D^{25} = -6,8$  (*c* 1,2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,04 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 4,25 (t, 1H, *J*=7,2 Hz), 2,93 (dt, 1H, *J*=10,0 Hz, *J*=6,8 Hz), 2,59 (dt, *J*=10,0 Hz, *J*=6,0 Hz), 1,75 (sl, 1H), 1,75–1,68 (m, 1H), 1,60–1,42 (m, 2H), 1,17–1,08 (m, 1H), -0,08 (s, 9H); RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 148,7, 146,7, 131,8 (q, *J*=33,4 Hz), 131,1 (q, *J*=33,4 Hz), 128,9 (q, *J*=3,1 Hz), 128,3 (q, *J*=3,1 Hz), 123,6 (q, *J*=271 Hz), 128,1 (q, *J*=271 Hz), 121,9 (hept, *J*=3,8 Hz), 121,7 (hept, *J*= 3,8 Hz), 82,6, 64,5, 47,5, 27,8, 25,5, 2,0.

## 6.2.5 Síntese Enantiosseletiva dos Di-hidropiranilfosfonatos

### Procedimento Geral

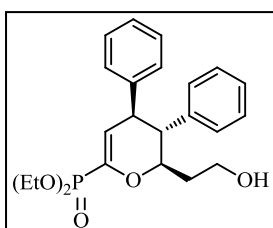
A 0,4 mmol (1 equivalente) do fosfonato **62** adiciona-se 0,8 mL de uma solução de *N,N*-dietilacetamida (DEA) em MeCN (1 equivalente de DEA), 0,4 mmol (2 equivalentes) de aldeído **52** e 0,16 equivalentes (0,032 mmol) de catalisador. A mistura é agitada a t.a. e monitorada por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{31}\text{P}$ . Após o completo consumo do fosfonato, a reação é resfriada a 0 °C e 15,1 mg (0,4 mmol, 2 equivalentes) de  $\text{NaBH}_4$  são adicionados seguidos de 0,1 mL de MeOH. Segue agitação por 2h a t.a. Após, a mistura é diluída em 30 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  e extraída de 6 a 8 vezes com 8 mL de água para a remoção do DEA. As fases orgânicas são combinadas e secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e o solvente é removido sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* e utilizando como eluente mistura de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (0%, 0,5%, 1%, 2%).

### Variação dos fosfonatos:



#### Dimetil ((2*S*,3*S*,4*R*)-2-(2-hidroxiethyl)-3,4-difenil-3,4-dihidro-2*H*-piran-6-il)fosfonato (**72a**)

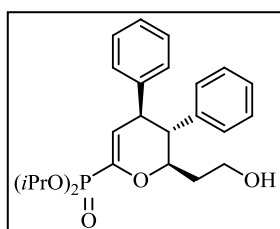
Obtido conforme o procedimento geral em 24h de reação na forma de um óleo amarelo claro em 72% de rendimento (*r.d.*=5:1, *e.e.*=86%).  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -139,5$  (*c* 1, MeCN). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,35–7,08 (m, 3H), 7,14–7,09 (m, 3H), 6,93–6,87 (m, 2H), 6,84 (dd, *J*=6,7 Hz, *J*=3,0 Hz, 2H), 6,02 (dd, *J*=11,0, *J*=2,3 Hz, 1H), 4,47–4,35 (m, 1H), 3,91–3,80 (m, 6H), 3,79–3,64 (m, 3H), 2,75 (t, *J*=10,4 Hz, 1H), 2,24 (s, 1H), 1,72–1,52 (m, 2H). RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 144,4 (d, *J*=228,9 Hz), 140,1, 139,6 (d, *J*=1,1 Hz), 128,7 (2C), 128,2 (2C), 128,1 (2C), 127,7 (2C), 127,1, 126,8, 120,4 (d, *J*=23,0 Hz), 79,3 (d, *J*=8,1 Hz), 59,6, 53,3 (d, *J*=2,5 Hz), 53,2 (d, *J*=2,3 Hz), 52,6 (d, *J*=1,9 Hz), 47,1 (d, *J*=12,8 Hz), 35,3. RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11,47. HRMS calculado para  $[\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{P}+\text{Na}]^+$ : 411,1332, obtido: 411,1336.



#### Dietil ((2*S*,3*S*,4*R*)-2-(2-hidroxiethyl)-3,4-difenil-3,4-dihidro-2*H*-piran-6-il)fosfonato (**72b**)

Obtido conforme o procedimento geral em 24h de reação na forma de um óleo incolor em 81% de rendimento (*r.d.*=7:1, *e.e.*=86%). RMN-

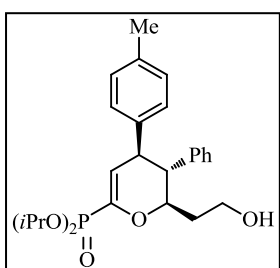
$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,35–7,15 (m, 3H), 7,15–7,09 (m, 3H), 6,91 (d,  $J=7,1$  Hz, 2H), 6,87–6,81 (m, 2H), 6,03 (dd,  $J=11,0$  Hz,  $J=2,2$  Hz, 1H), 4,40 (td,  $J=9,4$  Hz,  $J=3,1$  Hz, 1H), 4,32–4,14 (m, 4H), 3,82–3,66 (m, 3H), 2,75 (t,  $J=10,4$  Hz, 1H), 2,06 (sl, 1H), 1,76–1,53 (m, 2H), 1,48–1,34 (m, 6H). RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 145,4 (d,  $J=227,8$  Hz), 141,2, 139,7 (d,  $J=1,1$  Hz), 128,7 (2C), 128,6, 128,5, 128,2, 128,1, 127,8, 127,1, 126,8 (2C), 119,7 (d,  $J=23,1$  Hz), 79,8 (d,  $J=8,2$  Hz), 62,8 (t,  $J=5,3$  Hz, 2C), 60,1, 52,6 (d,  $J=2,0$  Hz), 47,1 (d,  $J=12,9$  Hz), 35,3, 16,3 (d,  $J=1,4$  Hz), 16,4 (d,  $J=1,5$  Hz). RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,57. HRMS calculado para  $[\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{P}+\text{Na}]^+$ : 439,1645, obtido: 439,1651.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -102,1$  ( $c$  1, MeCN).



**Di-isopropil ((2S,3S,4R)-2-(2-hidroxi-etil)-3,4-difenil-3,4-dihidro-2H-piran-6-il)fosfonato (72c)**

Obtido conforme o procedimento geral em 24h de reação na forma de um óleo amarelo claro em 82% de rendimento ( $r.d.=8:1$ ,  $e.e.=90\%$ ).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -100,8$  ( $c$  1, MeCN). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,37–

7,15 (m, 3H), 7,14–7,09 (m, 3H), 6,95–6,87 (m, 2H), 6,84 (dd,  $J=6,6$  Hz,  $J=2,9$  Hz, 2H), 6,03 (dd,  $J=10,8$ , 2,3 Hz, 1H), 4,88–4,69 (m, 2H), 4,37 (td,  $J=9,7$  Hz,  $J=3,3$  Hz, 1H), 3,83–3,65 (m, 3H), 2,73 (t,  $J=10,4$  Hz, 1H), 2,18 (sl, 1H), 1,71–1,55 (m, 2H), 1,43–1,36 (m, 12H). RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 146,3 (d,  $J=227,6$  Hz), 140,6 (d,  $J=152,2$  Hz), 139,8, 128,7 (2C), 128,5 (2C), 128,2, 128,1, 128,1, 127,8, 127,1, 126,8, 119,2 (d,  $J=23,1$  Hz), 79,9 (d,  $J=8,0$  Hz), 71,6 (d,  $J=5,9$  Hz), 71,5 (d,  $J=5,9$  Hz), 60,2, 52,7 (d,  $J=1,8$  Hz), 47,1 (d,  $J=12,8$  Hz), 35,4, 24,1 (d,  $J=4,1$  Hz, 2C), 23,1 (d,  $J=4,7$  Hz, 2C). RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,17. HRMS calculado para  $[\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{P}+\text{Na}]^+$ : 445,2138, obtido: 445,2141.



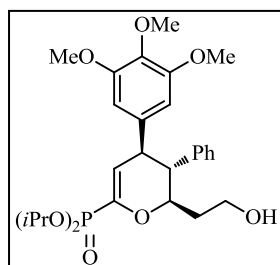
**Di-isopropil ((2S,3S,4R)-2-(2-hidroxi-etil)-3-fenil-4-(p-tolil)-3,4-dihidro-2H-piran-6-il)fosfonato (72d)**

Obtido conforme o procedimento geral em 48h de reação na forma de um óleo amarelo claro em 87% de rendimento ( $r.d.=8:1$ ,  $e.e.=92\%$ ).  $[\alpha]_{\text{D}}^{29} = -125,0$  ( $c$  0,51, MeCN). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,31–

7,11 (m, 4H), 6,96–6,88 (m, 3H), 6,72 (d,  $J=8,0$  Hz, 2H), 6,01 (dd,  $J=10,8$  Hz,  $J=2,2$  Hz, 1H), 4,85–4,69 (m, 2H), 4,34 (td,  $J=9,8$  Hz,  $J=3,0$  Hz, 1H), 3,79–3,62 (m, 3H), 2,71 (t,  $J=10,4$  Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,84 (sl, 1H), 1,68–1,53 (m, 2H), 1,45–1,32 (m, 12H). RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 146,1 (d,  $J=227,9$  Hz), 139,9 (d,  $J=0,9$  Hz), 138,2 (d,  $J=0,8$  Hz), 136,2, 128,9 (2C), 128,7 (2C), 128,2 (2C), 127,6 (2C), 127,0, 119,6 (d,  $J=22,9$



Hz), 79,9 (d,  $J=8,0$  Hz), 71,5 (d,  $J=5,7$  Hz), 71,4 (d,  $J=5,7$  Hz), 60,2, 52,6 (d,  $J=1,7$  Hz), 46,6 (d,  $J=12,7$  Hz), 35,3, 24,1 (d,  $J=4,1$  Hz, 2C), 23,9 (d,  $J=4,4$  Hz, 2C), 21,0. RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,27. HRMS calculado para  $[\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{P}+\text{Na}]^+$ : 481,2114, obtido: 481,2122.

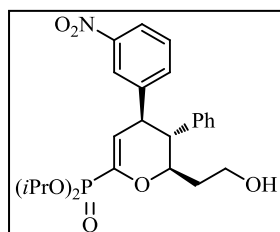


**Di-isopropil ((2S,3S,4R)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-(2-hidroxi-etil)-3-fenil-3,4-dihidro-2H-pirano-6-il)fosfonato (72e)**

Obtido conforme o procedimento geral em 48h de reação na forma de um óleo amarelo claro em 70% de rendimento ( $r.d.=9:1$ ,  $e.e.=90\%$ ).

$[\alpha]_D^{20} = -110,4$  ( $c$  1,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,23–7,18 (m, 3H), 6,92 (d,  $J=6,9$  Hz, 2H), 6,05 (dd,  $J=10,7$  Hz,  $J=2,0$

Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,83–4,72 (m, 2H), 4,37 (td,  $J=9,9$  Hz,  $J=3,2$  Hz, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,75 (s, 5H), 3,60 (s, 6H), 2,66 (t,  $J=10,5$  Hz, 1H), 2,20 (sl, 1H), 1,67–1,60 (m, 2H), 1,42–1,37 (m, 12H). RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 152,7 (2C), 146,8 (d,  $J=227,9$  Hz), 140,0 (2C), 136,8 (d,  $J=25,6$  Hz), 128,7 (2C), 128,2 (2C), 127,0, 118,6 (d,  $J=22,9$  Hz), 104,6 (2C), 79,7 (d,  $J=7,8$  Hz), 71,5 (d,  $J=2,3$  Hz), 71,4 (d,  $J=2,2$  Hz), 60,5 (d,  $J=64,0$  Hz, 2C), 55,8 (2C), 52,6 (d,  $J=1,5$  Hz), 47,2 (d,  $J=12,9$  Hz), 35,3, 24,1 (d,  $J=2,0$  Hz), 24,0 (d,  $J=2,1$  Hz), 23,9 (d,  $J=4,7$  Hz), 23,8 (d,  $J=4,5$  Hz). RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,03. HRMS calculado para  $[\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{O}_8\text{P}+\text{Na}]^+$ : 557,2275, obtido: 557,2279.

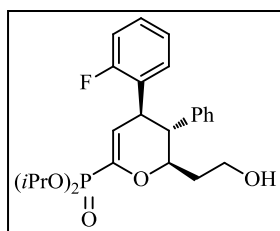


**Di-isopropil ((2S,3S,4R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-(3-nitrofenil)-3-fenil-3,4-dihidro-2H-pirano-6-il)fosfonato (72f)**

Obtido conforme o procedimento geral em 24h de reação na forma de um óleo amarelo em 65% de rendimento ( $r.d. >20:1$ ,  $e.e.=82\%$ ).  $[\alpha]_D^{26} = -96,6$  ( $c$  0,60, MeCN).

RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,01–7,98

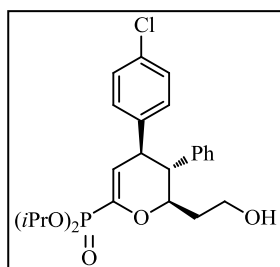
(m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,34–7,15 (m, 4H), 7,14–7,15 (m, 1H), 6,93–6,86 (m, 2H), 5,98 (dd,  $J=10,7$  Hz,  $J=2,2$  Hz, 1H), 4,82–4,72 (m, 2H), 4,40 (td,  $J=9,7$  Hz,  $J=3,2$  Hz, 1H), 3,88–3,80 (m, 1H), 3,75 (sl, 2H), 2,71 (t,  $J=10,4$  Hz, 1H), 2,13 (sl, 1H), 1,73–1,54 (m, 2H), 1,45–1,36 (m, 12H). RMN- $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 148,6, 147,7 (d,  $J=226,7$  Hz), 143,7, 138,8, 134,1, 129,2, 129,1, 128,0 (2C), 127,6 (2C), 122,6, 122,1, 117,1 (d,  $J=23,3$  Hz), 79,5 (d,  $J=8,0$  Hz), 71,9 (d,  $J=5,7$  Hz), 71,7 (d,  $J=5,7$  Hz), 59,9, 52,6 (d,  $J=1,9$  Hz), 46,8 (d,  $J=12,9$  Hz), 35,3, 24,1 (d,  $J=4,2$  Hz, 2C), 23,9 (d,  $J=4,5$  Hz, 2C). RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,51. HRMS calculado para  $[\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NO}_7\text{P}+\text{Na}]^+$ : 512,1809, obtido: 512,1817.



**Di-isopropil ((2S,3S,4R)-4-(2-fluorofenil)-2-(2-hidroxi-etil)-3-fenil-3,4-dihidro-2H-piran-6-il)fosfonato (72g)**

Obtido conforme o procedimento geral em 24h de reação na forma de um óleo amarelo pálido em 70% de rendimento (*r.d.*=7:1, *e.e.*=88%).

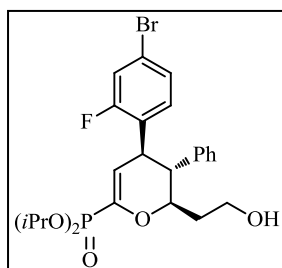
$[\alpha]_D^{29} = -99,4$  (*c* 0,827, MeCN). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,30–6,90 (m, 8H), 6,84–6,76 (m, 1H), 5,95 (dd, *J*=10,8 Hz, *J*=2,2 Hz, 1H), 4,85–4,66 (m, 2H), 4,38 (td, *J*=9,7 Hz, *J*=3,2 Hz, 1H), 4,05 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 3,80–3,67 (m, 2H), 2,89 (t, *J*=10,4 Hz, 1H), 2,32 (sl, 1H), 1,74–1,54 (m, 2H), 1,41–1,34 (m, 12H). RMN-<sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 160,6 (d, *J*=246,6 Hz), 146,0 (d, *J*=227,0 Hz), 139,3, 129,4 (d, *J*=4,4 Hz), 128,6 (2C), 128,5, 128,4 (d, *J*=6,7 Hz), 128,1, 127,9, 127,1, 124,1 (d, *J*=3,6 Hz), 118,6 (d, *J*=23,1 Hz), 115,3 (d, *J*=22,5 Hz), 79,9 (d, *J*=8,2 Hz), 71,5 (d, *J*=5,5 Hz), 71,4 (d, *J*=5,6 Hz), 60,0, 50,7, 40,5 (d, *J*=13,2 Hz), 35,3, 24,0 (d, *J*=4,2 Hz, 2C), 23,8 (t, *J*=4,9 Hz, 2C). RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6,14. RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -115,3. HRMS calculado para [C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>FO<sub>5</sub>P+Na]<sup>+</sup>: 485,1864, obtido: 485,1870.



**Di-isopropil ((2S,3S,4R)-4-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-etil)-3-fenil-3,4-dihidro-2H-piran-6-il)fosfonato (72h)**

Obtido conforme o procedimento geral em 30h de reação na forma de um óleo amarelo pálido em 67% de rendimento (*r.d.*=11:1, *e.e.*=92%).

$[\alpha]_D^{29} = -109,3$  (*c* 0,58, MeCN). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,20 (dd, *J*=9,6 Hz, *J*=7,1 Hz, 3H), 7,08 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 6,91–6,85 (m, 2H), 6,75 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 5,95 (dd, *J*=10,8 Hz, *J*=2,2 Hz, 1H), 4,85–4,67 (m, 2H), 4,40–4,30 (m, 1H), 3,79–3,62 (m, 3H), 2,65 (t, *J*=10,4 Hz, 1H), 2,31 (sl, 1H), 1,70–1,52 (m, 2H), 1,47–1,28 (m, 12H). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 146,7 (d, *J*=227,7 Hz), 139,6 (d, *J*=47,3 Hz), 132,5 (2C), 129,1 (2C), 128,8 (2C), 128,4 (2C), 128,1 (2C), 127,2, 118,3 (d, *J*=22,9 Hz), 79,5 (d, *J*=8,1 Hz), 71,6 (d, *J*=5,8 Hz), 71,5 (d, *J*=5,7 Hz), 59,9, 52,6 (d, *J*=1,9 Hz), 46,5 (d, *J*=12,8 Hz), 35,3, 24,1 (d, *J*=1,5 Hz), 24,0 (d, *J*=1,4 Hz), 23,9 (d, *J*=1,9 Hz), 23,8 (d, *J*=1,9 Hz). RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5,93. HRMS calculado para [C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>ClO<sub>5</sub>P+Na]<sup>+</sup>: 501,1568, obtido: 501,1574.

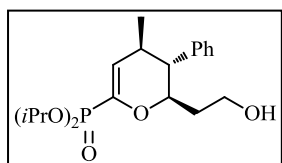


**Di-isopropil ((2S,3S,4R)-4-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-(2-hidroxi-etil)-3-fenil-3,4-dihidro-2H-piran-6-il)fosfonato (72i)**

Obtido conforme o procedimento geral em 24h de reação na forma de um óleo amarelo claro em 78% de rendimento (*r.d.*=8:1, *e.e.*=88%).

$[\alpha]_D^{29} = -112,7$  (*c* 0,538, MeCN). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

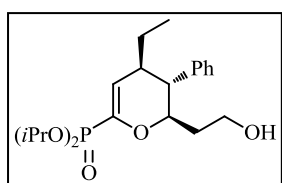
7,25–7,18 (m, 3H), 7,13 (dd, *J*=8,3 Hz, *J*=1,9 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J*=9,7 Hz, *J*=1,9 Hz, 1H), 6,97–6,89 (m, 3H), 5,90 (dd, *J*=10,7 Hz, *J*=2,2 Hz, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,38 (td, *J*=9,7 Hz, *J*=3,1 Hz, 1H), 4,02 (dt, *J*=10,8 Hz, *J*=3,0 Hz, 1H), 3,75 (t, *J*=5,7 Hz, 2H), 2,84 (t, *J*=10,4 Hz, 1H), 2,06 (sl, 1H), 1,74–1,51 (m, 2H), 1,47–1,31 (m, 12H). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 160,4 (d, *J*=251,4 Hz), 146,6 (d, *J*=227,1 Hz), 138,9, 130,5 (d, *J*=5,1 Hz), 128,8, 128,5, 127,9, 127,5, 127,5, 127,4, 127,3, 120,7 (d, *J*=9,7 Hz), 119,0 (d, *J*=25,9 Hz), 117,6 (d, *J*=23,2 Hz), 79,8 (d, *J*=8,2 Hz), 71,6 (d, *J*=5,7 Hz), 71,5 (d, *J*=5,7 Hz), 59,9, 50,7, 40,2 (d, *J*=13,3 Hz), 35,3, 24,0 (d, *J*=4,2 Hz, 2C), 23,8 (t, *J*=4,2 Hz, 2C). RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -114,9. RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5,80. HRMS calculado para [C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>BrFO<sub>5</sub>P+Na]<sup>+</sup>: 563,0969, obtido: 563,0977.



**Di-isopropil ((2S,3S,4R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-metil-3-fenil-3,4-dihidro-2H-piran-6-il)fosfonato (72j)**

Obtido conforme o procedimento geral em 48h de reação na forma de

um óleo amarelo em 52% de rendimento (*r.d.*=8:1, *e.e.*=80%).  $[\alpha]_D^{29} = -13,4$  (*c* 1,07, MeCN). <sup>1</sup> RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,36–7,21 (m, 3H), 7,11–7,05 (m, 2H), 5,88 (dd, *J*=10,9 Hz, *J*=2,1 Hz, 1H), 4,78–4,64 (m, 2H), 4,13 (td, *J*=9,8 Hz, *J*=3,1 Hz, 1H), 3,69 (t, *J*=5,8 Hz, 2H), 2,55 (sl, 1H), 2,30 (t, *J*=10,2 Hz, 2H), 1,65–1,45 (m, 2H), 1,39–1,30 (m, 12H), 0,86 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 144,5 (d, *J*=227,8 Hz), 140,5, 128,9, 128,5, 128,4, 128,0, 127,1, 121,7 (d, *J*=22,1 Hz), 79,9 (d, *J*=8,0 Hz), 71,4 (d, *J*=5,7 Hz), 71,3 (d, *J*=5,5 Hz), 60,2, 52,1 (d, *J*=1,8 Hz), 35,3, 34,9 (d, *J*=12,8 Hz), 24,0 (dd, *J*=4,1 Hz, *J*=2,5 Hz, 2C), 23,8 (dd, *J*=4,6 Hz, *J*=2,9 Hz, 2C), 18,6 (d, *J*=1,5 Hz). RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6,72. HRMS calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>O<sub>5</sub>P+Na]<sup>+</sup>: 405,1801, obtido: 405,1805.



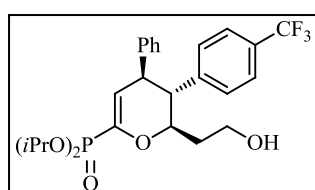
**Diisopropil ((2S,3S,4R)-4-etil-2-(2-hidroxi-etil)-3-fenil-3,4-dihidro-2H-piran-6-il)fosfonato (72k)**

Obtido conforme o procedimento geral em 48h de reação na forma de um óleo amarelo escuro em 66% de rendimento (*r.d.*=7:1, *e.e.*=84%).

$[\alpha]_D^{28} = -18,3$  (*c* 0,535, MeCN). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,37–7,20 (m, 3H), 7,12–7,06

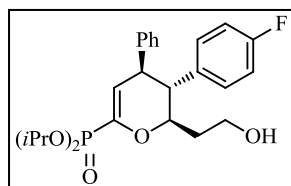
(m, 2H), 6,00 (dd,  $J=11,1$  Hz,  $J=1,3$  Hz, 1H), 4,83–4,61 (m, 2H), 4,10 (dt,  $J=7,4$  Hz,  $J=3,7$  Hz, 1H), 3,69 (t,  $J=5,8$  Hz, 2H), 2,52–2,39 (m, 2H), 2,38–2,16 (m, 1H), 1,66–1,54 (m, 1H), 1,53–1,44 (m, 1H), 1,40–1,27 (m, 13H), 1,15–1,05 (m, 1H), 1,03–0,93 (m, 1H). RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 145,2 (d,  $J=227,4$  Hz), 140,6, 128,9, 128,5, 128,4, 128,1, 127,1, 119,5 (d,  $J=22,3$  Hz), 80,0 (d,  $J=8,0$  Hz), 71,4 (d,  $J=5,5$  Hz), 71,3 (d,  $J=5,5$  Hz), 60,4, 49,4 (d,  $J=1,8$  Hz), 41,1 (d,  $J=12,3$  Hz), 35,4, 24,6, 24,0 (d,  $J=2,5$  Hz), 24,0 (d,  $J=2,6$  Hz), 23,8 (d,  $J=4,7$  Hz), 23,8 (d,  $J=5,0$  Hz), 10,3. RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,69. HRMS calculado para  $[\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{P}+\text{Na}]^+$ : 419,1958, obtido: 419,1961.

### Variação dos aldeídos:



#### Di-isopropil ((2R,3R,4S)-2-(2-hidroxietyl)-4-fenil-3-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-piran-6-il)fosfonato (72l)

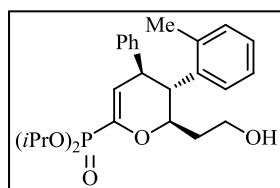
Obtido conforme o procedimento geral em 24h de reação na forma de um óleo amarelo pálido em 82% de rendimento ( $r.d.=10:1$ ,  $e.e.=92\%$ ).  $[\alpha]_D^{25} = -87,3$  ( $c$  1,15, MeCN). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,47 (d,  $J=8,1$  Hz, 2H), 7,16–7,11 (m, 3H), 7,03 (d,  $J=7,9$  Hz, 2H), 6,82 (dd,  $J=6,5$  Hz,  $J=3,0$  Hz, 2H), 6,01 (dd,  $J=10,8$  Hz,  $J=2,2$  Hz, 1H), 4,87–4,68 (m, 2H), 4,39 (td,  $J=9,9$  Hz,  $J=2,8$  Hz, 1H), 3,82–3,62 (m, 3H), 2,82 (t,  $J=10,4$  Hz, 1H), 2,34 (sl, 1H), 1,69–1,48 (m, 2H), 1,42–1,34 (m, 13H). RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 146,5 (d,  $J=228,2$  Hz), 144,1, 140,7, 129,4 (q,  $J=32,6$  Hz), 128,5, 128,4 (2C), 127,7 (2C), 127,1, 125,3 (q,  $J=3,6$  Hz, 2C), 123,9 (q,  $J=271,1$  Hz), 118,7 (d,  $J=22,9$  Hz, 2C), 78,9 (d,  $J=8,3$  Hz), 71,7 (d,  $J=5,8$  Hz), 71,6 (d,  $J=5,8$  Hz), 59,6, 52,7 (d,  $J=1,9$  Hz), 47,2 (d,  $J=12,7$  Hz), 35,4, 24,1 (d,  $J=4,1$  Hz, 2C), 23,9 (d,  $J=4,6$  Hz, 2C). RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,18. RMN- $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -62,51. HRMS calculado para  $[\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{O}_5\text{P}+\text{Na}]^+$ : 535,1832, obtido: 535,1835.



#### Di-isopropil ((2R,3R,4S)-3-(4-fluorofenil)-2-(2-hidroxietyl)-4-fenil-3,4-dihidro-2H-piran-6-il)fosfonato (72m)

Obtido conforme o procedimento geral em 24h de reação na forma de um óleo amarelo claro em 77% de rendimento ( $r.d.=8:1$ ,  $e.e.=88\%$ ).  $[\alpha]_D^{28} = -100,3$  ( $c$  0,52, MeCN). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,17–7,07 (m, 3H), 7,01–6,78 (m, 6H), 6,01 (dd,  $J=10,8$  Hz,  $J=2,3$  Hz, 1H), 4,84–4,70 (m, 2H), 4,33 (td,  $J=9,6$  Hz,  $J=3,4$  Hz, 1H), 3,74 (dd,  $J=10,7$  Hz,  $J=5,1$  Hz, 2H), 3,63 (ddd,  $J=10,5$  Hz,  $J=3,6$ , 2,2 Hz, 1H), 2,73 (t,  $J=10,4$  Hz, 1H), 2,22 (sl, 1H), 1,66–1,55 (m, 2H), 1,42–1,35 (m, 12H). RMN- $^{13}\text{C}$  (100

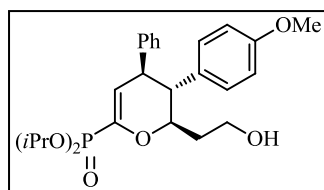
MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 161,8 (d, *J*=245,8 Hz), 146,4 (d, *J*=227,8 Hz), 141,1, 135,6 (d, *J*=3,0 Hz), 129,5 (d, *J*=7,7 Hz), 128,8, 128,3 (2C), 128,0, 127,7, 127,0, 118,9 (d, *J*=22,9 Hz, 2C), 115,6 (d, *J*=21,4 Hz), 79,6 (d, *J*=8,1 Hz), 71,6 (d, *J*=5,8 Hz), 71,5 (d, *J*=5,7 Hz), 60,0, 52,0 (d, *J*=1,9 Hz), 47,3 (d, *J*=12,6 Hz), 35,3, 24,1 (d, *J*=4,1 Hz, 2C), 23,9 (d, *J*=4,5 Hz, 2C). RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,07. RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -115,30. HRMS calculado para [C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>FO<sub>3</sub>P+Na]<sup>+</sup>: 485,1864, obtido: 485,1872.



**Di-isopropil ((2R,3R,4S)-2-(2-hidroxi-etil)-4-fenil-3-(o-tolil)-3,4-dihidro-2H-piran-6-il)fosfonato (72n)**

Obtido conforme o procedimento geral em 24h de reação na forma de um óleo amarelo pálido em 84% de rendimento (*r.d.*=15:1, *e.e.*=84%).

[α]<sub>D</sub><sup>28</sup> = -95,1 (*c* 0,445, MeCN). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,23 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,19–7,00 (m, 5H), 6,93 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,86–6,75 (m, 2H), 6,07 (dd, *J*=10,8 Hz, *J*=2,3 Hz, 1H), 4,79 (ddp, *J*=18,4 Hz, *J*=7,7 Hz, *J*=6,1 Hz, 2H), 4,35 (td, *J*=9,9 Hz, *J*=3,0 Hz, 1H), 3,77–3,70 (m, 2H), 3,66 (dt, *J*=10,5 Hz, *J*=2,8 Hz, 1H), 3,05 (t, *J*=10,3 Hz, 1H), 2,22 (sl, 1H), 1,71–1,51 (m, 5H), 1,40 (dt, *J*=13,9 Hz, *J*=6,3 Hz, 12H). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 146,7 (d, *J*=228,2 Hz), 141,2, 137,9 (d, *J*=146,4 Hz), 130,1, 128,1, 127,7 (3C), 126,8, 126,7, 126,5 (2C), 125,9, 119,2 (d, *J*=23,0 Hz), 80,6 (d, *J*=7,9 Hz), 71,5 (dd, *J*=9,7 Hz, *J*=5,8 Hz, 2C), 60,5, 47,6 (d, *J*=12,9 Hz), 47,0, 34,8, 24,1 (d, *J*=4,2 Hz, 2C), 23,9 (d, *J*=4,6 Hz, 2C), 19,4. RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,25. HRMS calculado para [C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>O<sub>5</sub>P+Na]<sup>+</sup>: 481,2114, obtido: 481,2113.

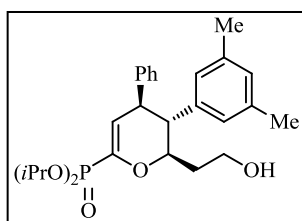


**Di-isopropil ((2R,3R,4S)-2-(2-hidroxi-etil)-3-(4-metóxi-fenil)-4-fenil-3,4-dihidro-2H-piran-6-il)fosfonato (72o)**

Obtido conforme o procedimento geral em 24h de reação na forma de um óleo amarelo pálido em 74% de rendimento (*r.d.*=10:1,

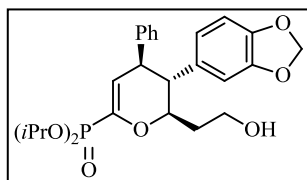
*e.e.*=86%). [α]<sub>D</sub><sup>28</sup> = -122,5 (*c* 0,72, MeCN). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,19–7,08 (m, 3H), 6,87–6,79 (m, 4H), 6,75 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 6,01 (dd, *J*=10,8 Hz, *J*=2,3 Hz, 1H), 4,87–4,64 (m, 2H), 4,36–4,25 (m, 2H), 3,74 (s, 5H), 3,65 (ddd, *J*=10,5 Hz, *J*=3,7 Hz, *J*=2,4 Hz, 1H), 2,67 (t, *J*=10,4 Hz, 1H), 2,24 (sl, 1H), 1,67–1,56 (m, 2H), 1,46–1,33 (m, 12H). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 158,5, 146,2 (d, *J*=227,5 Hz), 141,4, 131,7, 129,0 (2C), 128,2 (2C), 127,8 (2C), 126,7, 119,2 (d, *J*=22,9 Hz), 114,1 (2C), 80,0 (d, *J*=8,0 Hz), 71,5 (d, *J*=5,7 Hz), 71,4 (d, *J*=5,7 Hz), 60,2, 55,1, 51,8 (d, *J*=1,8 Hz), 47,1 (d, *J*=12,8 Hz), 35,3, 24,1 (d, *J*=4,2

Hz, 2C), 23,9 (d,  $J=4,6$  Hz, 2C). RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,24. HRMS calculado para  $[\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{P}+\text{Na}]^+$ : 497,2063, obtido: 497,2069.



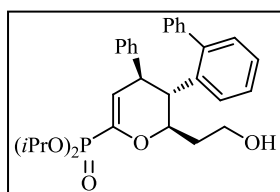
**Di-isopropil ((2R,3R,4S)-3-(3,5-dimetilfenil)-2-(2-hidroxi-etil)-4-fenil-3,4-dihidro-2H-piran-6-il)fosfonato (72p)**

Obtido conforme o procedimento geral em 24h de reação na forma de um óleo amarelo pálido em 72% de rendimento ( $r.d.=9:1$ ,  $ee=92\%$ ).  $[\alpha]_D^{29} = -128,1$  ( $c$  0,54, MeCN). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,17–7,06 (m, 3H), 6,90–6,83 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,02 (dd,  $J=10,8$  Hz,  $J=2,3$  Hz, 1H), 4,86–4,68 (m, 2H), 4,36–4,24 (m, 1H), 3,75 (t,  $J=5,8$  Hz, 2H), 3,69 (dt,  $J=10,4$  Hz,  $J=3,0$  Hz, 1H), 2,65 (t,  $J=10,3$  Hz, 1H), 2,28 (sl, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,71–1,56 (m, 2H), 1,44–1,33 (m, 12H). RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 146,3 (d,  $J=227,3$  Hz), 140,7 (d,  $J=192,8$  Hz), 138,1 (3C), 128,8 (2C), 128,3 (2C), 127,9, 126,8 (2C), 126,1, 119,6 (d,  $J=22,9$  Hz), 80,3 (d,  $J=8,0$  Hz), 71,6 (d,  $J=5,7$  Hz), 71,5 (d,  $J=5,7$  Hz), 60,6, 52,5 (d,  $J=1,8$  Hz), 46,9 (d,  $J=12,6$  Hz), 35,5, 24,2 (d,  $J=4,2$  Hz), 24,1 (d,  $J=3,3$  Hz, 2C), 24,0 (d,  $J=3,3$  Hz), 21,4 (2C). RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,25. HRMS calculado para  $[\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{P}+\text{Na}]^+$ : 495,2271, obtido: 495,2275.



**Di-isopropil ((2R,3R,4S)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(2-hidroxi-etil)-4-fenil-3,4-dihidro-2H-piran-6-il)fosfonato (72q)**

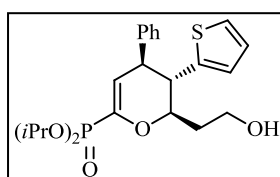
Obtido conforme o procedimento geral em 24h de reação na forma de um óleo amarelo pálido em 80% de rendimento ( $r.d.=11:1$ ,  $ee.=90\%$ ).  $[\alpha]_D^{25} = -114,9$  ( $c$  1,65, MeCN). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,19–7,10 (m, 3H), 6,92–6,83 (m, 2H), 6,63 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H), 6,44 (d,  $J=1,6$  Hz, 1H), 6,33 (dd,  $J=7,9$  Hz,  $J=1,7$  Hz, 1H), 6,00 (dd,  $J=10,8$  Hz,  $J=2,3$  Hz, 1H), 5,91 (d,  $J=6,9$  Hz, 2H), 4,87–4,68 (m, 2H), 4,32–4,22 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,63 (dt,  $J=10,5$  Hz,  $J=3,0$  Hz, 1H), 2,66 (t,  $J=10,4$  Hz, 1H), 2,24 (s, 1H), 1,70–1,59 (m, 2H), 1,45–1,30 (m, 12H). RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 147,5, 147,4 (d,  $J=146,7$  Hz), 145,2, 141,5, 133,6, 128,8, 128,4, 128,2, 127,9, 126,9, 121,7, 119,3 (d,  $J=22,9$  Hz), 108,5, 108,1, 101,1, 80,1 (d,  $J=8,1$  Hz), 71,7 (d,  $J=5,7$  Hz), 71,6 (d,  $J=5,8$  Hz), 60,3, 52,4 (d,  $J=2,0$  Hz), 47,2 (d,  $J=12,7$  Hz), 35,4, 24,22 (d,  $J=4,2$  Hz, 2C), 24,02 (d,  $J=4,5$  Hz, 2C). RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,15. HRMS calculado para  $[\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{O}_7\text{P}+\text{Na}]^+$ : 511,1856, obtido: 511,1859.



**Di-isopropil ((2S,3S,4R)-3-([1,1'-bifenil]-2-il)-2-(2-hidroxi-etil)-4-fenil-3,4-dihidro-2H-piran-6-il)fosfonato (72r)**

Obtido conforme o procedimento geral em 24h de reação na forma de um óleo amarelo pálido em 70% de rendimento (*r.d.*>20:1, *e.e.*=94%).

$[\alpha]_D^{25} = -70,3$  (*c* 1,6, MeCN). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,46–7,39 (m, 1H), 7,31 (t, *J*=6,4 Hz, 3H), 7,25–7,10 (m, 6H), 7,02 (dd, *J*=7,7 Hz, *J*=1,3 Hz, 2H), 6,75–6,68 (m, 2H), 5,99 (dd, *J*=10,8 Hz, *J*=2,3 Hz, 1H), 4,80–4,64 (m, 2H), 4,27–4,15 (m, 1H), 3,83–3,75 (m, 1H), 3,66 (q, *J*=5,8 Hz, 2H), 2,84 (t, *J*=10,3 Hz, 1H), 2,17 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 1,57–1,44 (m, 2H), 1,38–1,27 (m, 12H). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 146,58 (d, *J*=228,7 Hz), 143,7, 140,9 (d, *J*=63,5 Hz), 137,7, 130,1, 129,2 (2C), 128,3 (2C), 128,2 (2C), 128,1, 127,6 (2C), 126,9, 126,6, 126,3, 126,2 (2C), 119,0 (d, *J*=22,9 Hz), 80,9 (d, *J*=7,7 Hz), 71,5 (d, *J*=4,6 Hz), 71,4 (d, *J*=4,4 Hz), 60,7, 47,2 (d, *J*=12,7 Hz), 46,9, 34,9, 24,1 (d, *J*=4,3 Hz), 24,0 (d, *J*=4,4 Hz), 23,9 (d, *J*=4,7 Hz), 23,7 (d, *J*=4,5 Hz). RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6,18. HRMS calculado para [C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>O<sub>5</sub>P+Na]<sup>+</sup>: 543,2271, obtido: 543,2273.



**Di-isopropil ((2R,3S,4R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-fenil-3-(tiofen-2-il)-3,4-dihidro-2H-piran-6-il)fosfonato (72s)**

Obtido conforme o procedimento geral em 24h de reação na forma de um óleo amarelo em 64% de rendimento (*r.d.*=4:1, *e.e.*=64%).  $[\alpha]_D^{29} = -87,3$  (*c* 0,83, MeCN).

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,20–7,13 (m, 4H), 6,98–6,91 (m, 2H), 6,83 (dd, *J*=5,1 Hz, *J*=3,5 Hz, 1H), 6,57 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 5,97 (dd, *J*=10,7 Hz, *J*=2,3 Hz, 1H), 4,89–4,68 (m, 2H), 4,29 (ddd, *J*=10,2 Hz, *J*=7,1 Hz, *J*=5,1 Hz, 1H), 3,84–3,63 (m, 3H), 3,11 (t, *J*=10,3 Hz, 1H), 2,27 (sl, 1H), 1,77–1,65 (m, 2H), 1,46–1,30 (m, 12H). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 146,4 (d, *J*=227,6 Hz), 142,5 (d, *J*=1,3 Hz), 141,2, 128,7, 128,3, 128,2, 127,7, 127,0, 126,8, 125,7, 124,4, 118,6 (d, *J*=22,9 Hz), 80,2 (d, *J*=8,1 Hz), 71,6 (d, *J*=6,4 Hz), 71,5 (d, *J*=5,9 Hz), 60,0, 48,5 (d, *J*=12,7 Hz), 48,3 (d, *J*=2,0 Hz), 35,3, 24,1 (d, *J*=4,2 Hz, 2C), 23,9 (d, *J*=4,5 Hz, 2C). RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5,99. HRMS calculado para [C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>O<sub>5</sub>PS+Na]<sup>+</sup>: 473,1522, obtido: 473,1523.

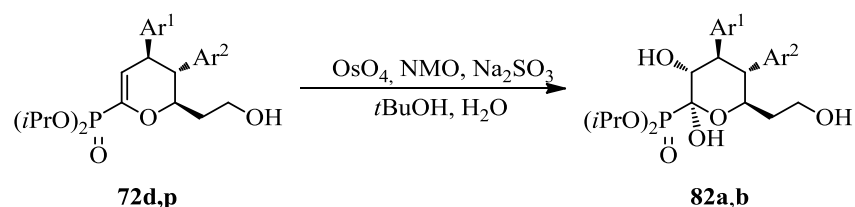
### Procedimento Geral para Obtenção dos Racematos

A 0,2 mmol (1 equivalente) do fosfonato **62** adiciona-se 0,4 mL de uma solução de *N,N*-dietilacetamida (DEA) em MeCN (1 equivalente de DEA), 0,2 mmol (2 equivalentes) de aldeído **52** e 8 mg (0,016 mmol, 0,16 equivalentes) de mistura equimolar de (*R*)-catalisador e (*S*)-catalisador prolina-esquaramida **60**. A mistura é agitada a t.a. por 24h. Após, a reação é

resfriada a 0 °C e 7,5 mg (0,2 mmol, 2 equivalentes) de NaBH<sub>4</sub> são adicionados seguidos de 0,1 mL de MeOH. Segue agitação por 2h a t.a. Após, a mistura é diluída em 15 mL de Et<sub>2</sub>O e extraída de 6 a 8 vezes com 5 mL de água para a remoção do DEA. As fases orgânicas são combinadas e secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente é removido sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* e como eluente mistura de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (0% → 0,5% → 1% → 2%).

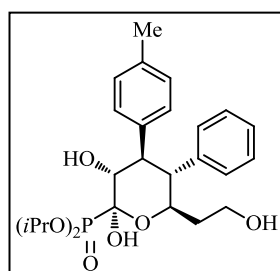
## 6.2.6 Síntese de Derivados

### Síntese dos derivados di-hidroxilados:



### Esquema 49 – Síntese dos derivados di-hidroxilados.

A uma solução do composto **72d** ou **p** (0,14 mmol, 1 equivalente) em 1,4 mL de <sup>t</sup>BuOH/H<sub>2</sub>O (10:1) adicionou-se 0,8 mmol (2 equivalente) de NMO seguidos de 0,14 mmol (1 equivalente) de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> e 100 μL de solução 2,5% (w/w) de OsO<sub>4</sub> em <sup>t</sup>BuOH/H<sub>2</sub>O. A mistura foi agitada a t.a. e monitorada por espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>31</sup>P. Após a reação ter se completado (3-5 h), dilui-se a mesma com 20mL de Et<sub>2</sub>O e lavou-se com solução aquosa saturada de NaCl (3 x 10 mL) e água (6 x 10 mL). As fases orgânicas foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* eluindo gradiente MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (de 0 a 2%).

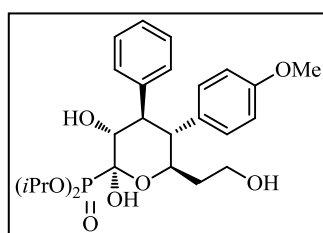


### Di-isopropil ((4R,5R,6R)-2,3-dihidroxi-6-(2-hidroxi-etil)-5-fenil-4-(p-tolil)tetrahidro-2H-pirano-2-il) (**82a**):

Obtido conforme o procedimento geral na forma de sólido branco com 50% de rendimento (*r.d.*=17:1, *e.e.*=92%). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -29,9 (*c* 1, MeCN). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,15–6,90 (m, 9H), 5,89 (sl, 1H), 4,94–4,80 (m, 2H), 4,59–4,49 (m, 1H), 4,16 (dd, *J*=10,4 Hz, *J*=4,9 Hz, 1H), 3,84–3,72 (m, 1H), 3,65–3,54 (m, 1H), 3,46 (sl, 1H), 3,33 (t, *J*=11,1 Hz, 1H),



3,21 (sl, 1H), 2,84 (t,  $J=11,2$  Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,52–1,46 (m, 2H), 1,44 (d,  $J=6,2$  Hz, 3H), 1,38 (t,  $J=6,0$  Hz, 9H). RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 138,80 (d,  $J=1,6$  Hz), 136,54 (d,  $J=1,5$  Hz), 135,9, 128,9 (4C), 128,3 (2C), 128,0 (2C), 126,6, 95,9 (d,  $J=207,9$  Hz), 73,5 (d,  $J=6,9$  Hz), 72,9 (d,  $J=7,9$  Hz), 72,1 (d,  $J=9,1$  Hz), 71,9 (d,  $J=6,4$  Hz), 59,6, 53,8 (d,  $J=1,7$  Hz), 48,9 (d,  $J=8,9$  Hz), 35,2, 24,4 (d,  $J=2,5$  Hz), 24,1 (d,  $J=3,6$  Hz), 23,9 (d,  $J=4,8$  Hz), 23,6 (d,  $J=5,5$  Hz), 20,9. RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15,60. HRMS calculado para  $[\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{O}_7\text{P}+\text{Na}]^+$ : 515,2169, obtido: 515,2175.

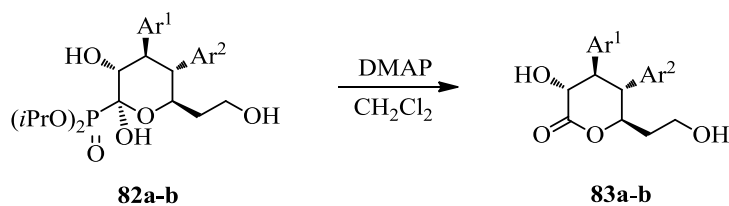


**Di-isopropil ((2R,3R,4S,5S,6S)-2,3-dihidroxi-6-(2-hidroxi-etil)-5-(4-metoxifenil)-4-feniltetrahidro-2H-piran-2-il)fosfonato (82b):**

Obtido conforme o procedimento geral na forma de sólido branco com 54% de rendimento ( $r.d.=15:1$ ,  $e.e.=90\%$ ).  $[\alpha]_D^{25} = -36,2$  ( $c$  1,41, MeCN). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,17–7,11 (m, 2H), 7,10–7,02 (m, 3H), 6,91–6,84 (m, 2H), 6,64 (d,  $J=8,2$  Hz, 2H), 4,94–4,79 (m, 2H), 4,54–4,45 (m, 1H), 4,19 (dd,  $J=10,4$  Hz,  $J=4,9$  Hz, 1H), 3,82–3,73 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,60 (dt,  $J=10,9$  Hz,  $J=4,8$  Hz, 1H), 3,30 (t,  $J=11,1$  Hz, 1H), 2,79 (t,  $J=11,2$  Hz, 1H), 1,54–1,44 (m, 2H), 1,43 (d,  $J=6,2$  Hz, 3H), 1,41–1,34 (m, 9H). RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 158,1, 139,9, 130,7 (d,  $J=1,5$  Hz), 128,3 (2C), 128,1 (4C), 126,5, 113,7 (2C), 95,9 (d,  $J=207,8$  Hz), 73,5 (d,  $J=6,9$  Hz), 72,9 (d,  $J=8,0$  Hz), 72,4 (d,  $J=10,8$  Hz), 71,9 (d,  $J=8,4$  Hz), 59,8, 55,0, 52,9 (d,  $J=1,7$  Hz), 49,6 (d,  $J=8,9$  Hz), 35,1, 24,4 (d,  $J=2,4$  Hz), 24,1 (d,  $J=3,8$  Hz, 2C), 23,6 (d,  $J=5,4$  Hz). RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15,50. HRMS calculado para  $[\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{O}_8\text{P}+\text{Na}]^+$ : 531,2118, obtido: 531,2121.

**Síntese das lactonas:**

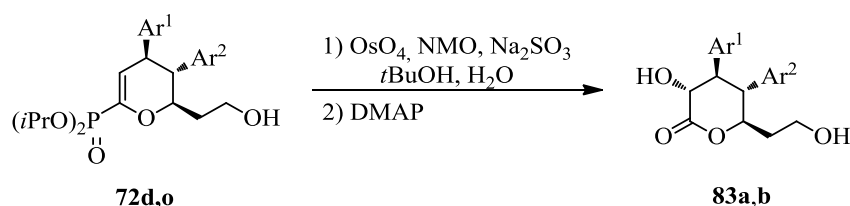
*A partir dos compostos dihidroxilados (método A):*



**Esquema 50** – Síntese das lactonas a partir dos derivados di-hidroxilados.

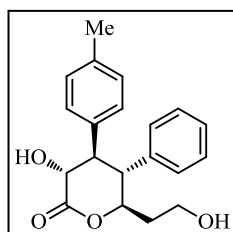
A uma solução do composto **82a** ou **b** (0,17 mmol, 1 eq.) em DCM (1,7 mL) foi adicionado DMAP (0,68 mmol, 4 eq.). A reação foi agitada *overnight* a t.a. e, após, foi diluída em Et<sub>2</sub>O (10 mL) e lavada com 0,5M HCl (3 x 10 mL) e água (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* eluindo misturas de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (de 0 a 5%).

A partir dos dihidropiranosfosfonatos (método B):



**Esquema 51** – Síntese *one-pot* das lactonas.

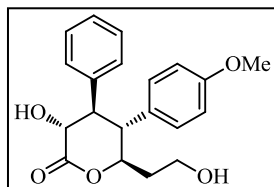
Adicionou-se 1,4 mL de *t*BuOH/H<sub>2</sub>O (10:1) à 0,14 mmol (1 eq.) do composto **72d** ou **p**. A seguir, adicionou-se 0,28 mmol de NMO (2 eq.) e 0,14 mmol (1 eq.) de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> e 100 μL de solução 2,5% (w/w) de OsO<sub>4</sub> em *t*BuOH/H<sub>2</sub>O. A reação foi agitada a t.a. e monitorada por espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>31</sup>P. Após a reação ter se completado (3-5 h), adicionou-se 0,56 mmol (4 eq.) de DMAP e a reação foi agitada novamente a t.a. *overnight*. Após, a reação foi diluída em Et<sub>2</sub>O (20 mL) e lavada com 0,5 M HCl (3 x 10 mL), sol. aq. sat. de NaCl (3 x 10 mL) e água (6 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* eluindo misturas de MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (de 0 a 2%).



**(4*R*,5*R*,6*R*)-3-hidroxi-6-(2-hidroxietil)-5-fenil-4-(*p*-tolil)tetrahidro-2*H*-piran-2-one (83a):**

O produto foi obtido conforme os procedimentos descritos acima em 44% de rendimento para o método A e 49% de rendimento para o método B, na forma de um único diastereoisômero, como um sólido branco (*e.e.*=92%).  $[\alpha]_D^{25} = -30,9$  (*c* 0,493, MeCN). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,22–7,08 (m, 3H), 7,03 (d, *J*=7,5 Hz, 2H), 7,01–6,91 (m, 4H), 4,84 (ddd, *J*=11,7 Hz, *J*=9,0 Hz, *J*=3,2 Hz, 1H), 4,45 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 3,85–3,69 (m, 2H), 3,41 (t, *J*=11,5 Hz, 1H), 3,31–3,17 (m, 2H),

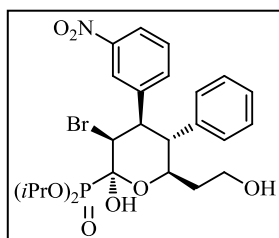
2,20 (s, 3H), 1,88–1,58 (m, 2H), 1,66 (sl, 1H). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173,4, 136,9, 136,7, 134,9, 129,2 (2C), 128,8 (2C), 128,3 (2C), 127,5 (3C), 83,4, 71,9, 58,7, 51,9, 51,2, 36,4, 20,9. HRMS calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>+Na]<sup>+</sup>: 349,1410, obtido: 349,1413.



**(3R,4S,5S,6S)-3-hidroxi-6-(2-hidroxi-etil)-5-(4-metóxi-fenil)-4-feniltetrahidro-2H-piran-2-one (83b):**

O produto foi obtido conforme os procedimentos descritos acima em 43% de rendimento para o método A e 61% de rendimento para o método B, na forma de um único diastereoisômero, como um sólido branco (*e.e.*=90:1).  $[\alpha]_D^{25} = -31,1$  (*c* 0,787, MeCN). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,18 (t, *J*=7,4 Hz, 2H), 7,12 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,08–7,04 (m, 2H), 6,93 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 6,79–6,61 (m, 2H), 4,89–4,71 (m, 1H), 4,46 (d, *J*=11,1 Hz, 1H), 3,86–3,71 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,39 (t, *J*=11,5 Hz, 1H), 3,21 (t, *J*=11,2 Hz, 1H), 1,82–1,69 (m, 2H), 1,61 (sl, 1H), 1,25 (s, 1H). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173,4, 158,7, 138,1, 129,2 (3C), 128,7 (2C), 128,5, 127,7, 127,2, 114,2 (2C), 83,6, 71,9, 58,8, 55,1, 51,7, 51,0, 36,3. HRMS calculado para [C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>+Na]<sup>+</sup>: 365,1359, obtido: 365,1364.

## Síntese de bromohidrina:

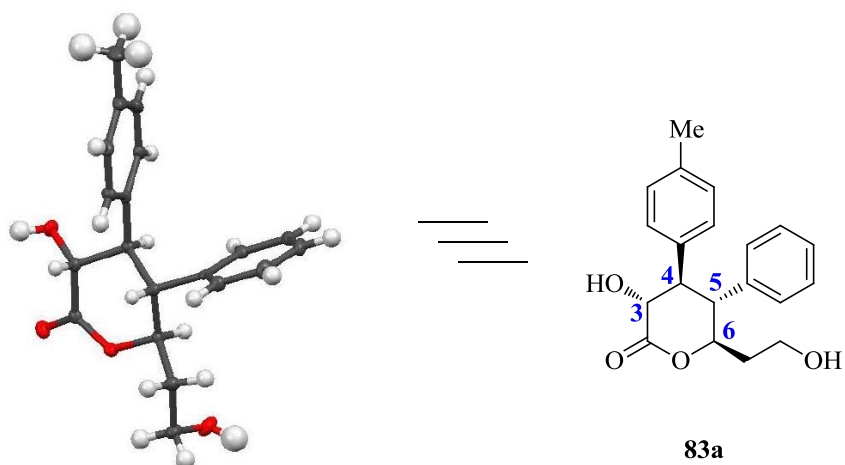


### Diisopropil ((4R,5R,6R)-2,3-dihidroxi-6-(2-hidroxietil)-5-fenil-4-(p-tolil)tetrahidro-2H-piran-2-il) (84):

A uma solução do composto **72f** (0,16 mmol, 1 eq.) em 0,6 mL de *t*BuOH e 0,3 mL de H<sub>2</sub>O foi adicionado 0,33 mmol de NBS (2 eq.). A reação foi agitada a t.a. por 2h (monitorada por espectroscopia de <sup>1</sup>H e <sup>31</sup>P RMN). Após, a mistura foi diluída em Et<sub>2</sub>O (10 mL) e lavada com sol. aq. sat. de NaCl (3 x 10 mL) e água (6 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* eluindo misturas de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0 → 2%) fornecendo o produto como um sólido branco em 71% de rendimento (*r.d.*=18:1:1, *e.e.*=82%). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +3,8 (*c* 1, MeCN). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,10 (s, 1H), 7,98–7,91 (m, 1H), 7,51 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,32 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 7,15 (d, *J*=4,4 Hz, 3H), 7,09–7,02 (m, 1H), 4,95–4,78 (m, 2H), 4,64–4,53 (m, 1H), 4,50–4,39 (m, 1H), 4,31 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 3,99–3,80 (m, 2H), 3,56–3,42 (m, 2H), 1,66–1,56 (m, 2H), 1,50 (d, *J*=6,1 Hz, 3H), 1,47 (d, *J*=6,2 Hz, 3H), 1,44 (s, 1H), 1,40 (d, *J*=6,1 Hz, 3H), 1,36 (d, *J*=6,2 Hz, 3H). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 147,9, 141,4 (d, *J*=1,4 Hz), 138,0 (d, *J*=1,4 Hz), 135,7, 128,8 (3C), 128,5 (2C), 127,1, 124,7, 121,8, 96,6 (d, *J*=221,0 Hz), 74,6 (d, *J*=6,9 Hz), 72,7 (d, *J*=8,2 Hz), 71,5 (d, *J*=10,6 Hz), 57,8, 56,1 (d, *J*=7,0 Hz), 45,7, 45,1 (d, *J*=5,4 Hz), 35,4, 24,5 (d, *J*=2,2 Hz), 24,1 (d, *J*=3,7 Hz), 23,7 (d, *J*=5,0 Hz), 23,4 (d, *J*=5,6 Hz). RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 14,62. HRMS calculado para [C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>BrNO<sub>8</sub>P+Na]<sup>+</sup>: 608,1019, obtido: 608,1029.

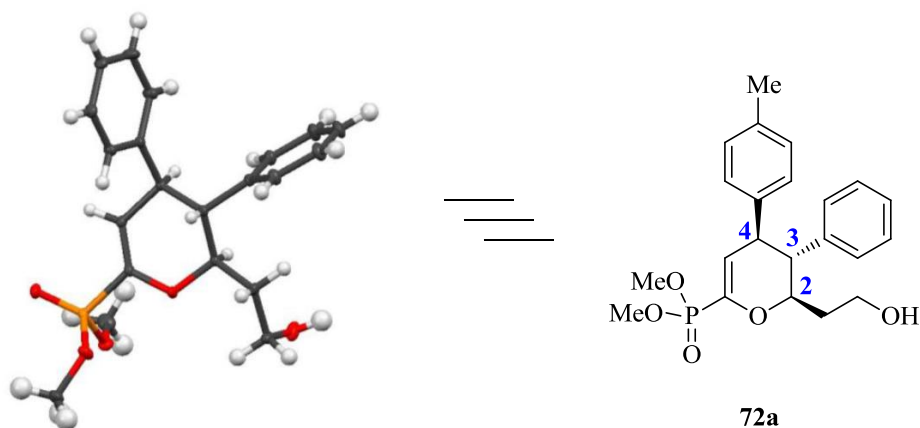
## 6.2.7 Análise de DRX dos Compostos 83a e 72a

Dados cristalográficos do composto **83a**, mostrando configuração relativa:



Dados cristalográficos para [**83a**]: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>, *M* = 326,37, ortorrômbico, grupo espacial P 21 21 21 (no. 115), *a* = 6,2585(3) Å, *b* = 15,968(7) Å, *c* = 17,0842(8) Å, *V* = 1707,32(14) Å<sup>3</sup>, *T* = 100 K, *Z* = 4, *d<sub>c</sub>* = 1,27 g.cm<sup>-3</sup>,  $\mu(\text{Mo K}\alpha, \lambda = 0,56085 \text{ \AA}) = 0,055 \text{ mm}^{-1}$ , 16203 reflexões coletadas, 3726 únicas [*R*<sub>int</sub> = 0,0377], as quais foram utilizadas em todos os cálculos. Refinamento em *F*<sup>2</sup>, final *R*(*F*) = 0,0442, *R<sub>w</sub>*(*F*<sup>2</sup>) = 0,0924. CCDC 982946

Dados cristalográficos do composto **72a**, mostrando configuração absoluta:



Dados cristalográficos para [**72a**]: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>P, *M* = 388,38, monoclinico, grupo espacial P 1 21 1 (no. 6), *a* = 9,4518(6) Å, *b* = 9,6464(6) Å, *c* = 10,9137(7) Å,  $\beta = 99,425(3)^\circ$ , *V* = 981,63(11) Å<sup>3</sup>, *T* = 100 K, *Z* = 2, *d<sub>c</sub>* = 1,314 g.cm<sup>-3</sup>,  $\mu(\text{Mo K}\alpha, \lambda = 0,56085 \text{ \AA}) = 0,096 \text{ mm}^{-1}$ , 32834 reflexões coletadas, 8741 únicas [*R*<sub>int</sub> = 0,0462], as quais foram utilizadas em todos os cálculos. Refinamento em *F*<sup>2</sup>, final *R*(*F*) = 0,0485, *R<sub>w</sub>*(*F*<sup>2</sup>) = 0,1. CCDC 977826.

## 7 BIBLIOGRAFIA

1. (a) *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*; Blaser, H. U.; Schmidt, E., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2007. (b) *Green Approaches To Asymmetric Catalytic Synthesis*; Patti, A.; Ed.; Springer: Berlin, 2011. (c) *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Noyori, R.; Ed.; John Wiley: New York, 1994.
2. Carvalho, P. O.; Calafatti, S. A.; Marassi, M.; Silva, D. M.; Contesini, F. J.; Bizaco, R.; Macedo, G. A. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 614.
3. Tristam, E. W.; Broeke, J.; Reinhold, D. F.; Sletzinger, M.; Williamns, D. E. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2053.
4. Habib, G. S.; Saliba, W.; Nashashiba, M.; Armali, Z. *Eur. J. Internal Med.* **2006**, *17*, 343.
5. Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Schneider, P. H.; Andrade, L. H.; Paixão, M. W. *Quim. Nova* **2013**, *36*, 1591.
6. (a) *Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions*; Mahrwald, R.; Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2013. (b) *Modern Aldol Reactions, Vol. 1-2*; Mahrwald, R.; Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
7. (a) Dalko P.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726. (b) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138. (c) *Asymmetric Organocatalysis*; Berkessel, A.; Gröger, H.; Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005. (d) *Enantioselective Organocatalysis*; Dalko, P.; Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2007.
8. (a) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267. (b) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138. (c) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638. (d) *Organocatalysis*; Reetz, M. T.; List, B.; Jaroch, S.; Weinmann, H.; Eds.; Springer: Berlin, 2008.
9. Para recentes revisões sobre utilização de organocatálise na síntese de produtos naturais: (a) Amara, Z.; Caron, J.; Joseph, D. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 1211. (b) Kumar, P.; Dwivedi, N. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 289. (c) Mlynarski, J.; Gut, B. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 587. (d) Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 167. (e) Markert, M.; Mahrwald, R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 40. Exemplos selecionados: (a) Luppi, G.; Monari, M.; Corrêa, R. J.; Violante, F. A.; Pinto, A. C.; Kaptein, B.; Broxterman, Q. B.; Garden, S. J.; Tomasini, C.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12017. (b) Grondal, C.; Enders, D. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 694. (c) Chen, X.-H.; Xu, X.-Y.; Liu, H.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14802. (d) Mayer, S.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193.
10. (a) *Enantioselective Organocatalysis: A Powerful Tool for the Synthesis of Bioactive Molecules*; Shoji, M.; Hayashi, Y.; Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2012. (b) Alemán, J.; Cabrera, S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774.
11. (a) Wende, R. C.; Schreiner, P. R. *Green Chem.*, **2012**, *14*, 1821. (b) Bruckman, A.; Krebs, A.; Bolm, C. *Green Chem.* **2008**, *10*, 1131.
12. (a) Johnson, J. A.; Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R.; Koberstein, J. T.; Turro, N. J. *Chem. Commun.* **2008**, 3064. (b) Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*, 1211. (c) Gierlich, J.; Burley, G. A.; Gramlich, P. M. E.; Hammond, D. M.; Carell, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3639.
13. Fascículo especial sobre Organocatálise: *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37(8).
14. Fascículo especial sobre Organocatálise: *Adv. Synth. Cat.* **2004**, 346(9-10).
15. Fascículo especial sobre Organocatálise: *Chem. Rev.* **2007**, 107(12).
16. (a) Edição conjunta especial sobre organocatálise: *Chem. Commun.* **2012**, 48 e *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10. (b) [pubs.rsc.org/en/journals/articlecollectionlanding?sercode=cc&themeid=c701d83a-1a60-421e-9971-fd301fdaa017](http://pubs.rsc.org/en/journals/articlecollectionlanding?sercode=cc&themeid=c701d83a-1a60-421e-9971-fd301fdaa017), acessado em julho de 2014.

17. [www.wiley-vch.de/util/hottopics/](http://www.wiley-vch.de/util/hottopics/), acessado em julho de 2014.
18. *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis, Ligands, Immobilization and Organocatalysis*; Song, C. E., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2009.
19. (a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615. (b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. German Patent DE 2102623, 1971. (c) Eder, U.; Sauer, G. R.; Wiechart, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496. (d) Eder, U.; Sauer, G. R.; Wiechart, R. German Patent DE 2014757, 1971.
20. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
21. MacMillan, D. W. C., *Nature* **2008**, *455*, 304.
22. (a) Scheffler, U.; Mahrwald, R. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14346. (b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2197. (c) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 237. (d) *Enantioselective Organocatalyzed Reactions, Vol. 1-2*; Mahrwald, R., Ed.; Springer: Berlin, 2011.
23. (a) Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, *316*, 582. (b) Jang, H.; Hong, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004. (c) Kim, H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 398.
24. (a) Jarvo, E. R.; Miller, S. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481. (b) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580. (c) Cobb, A. J. A.; Shaw, D. M.; Longbottom, D. A.; Gold, J. B.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 84. (d) List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819. (e) Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2006**, 2001. (f) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. (g) Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42.
25. Amarante, G. W.; Coelho, F. *Química Nova* **2009**, *32*, 469.
26. Mase, N.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4369.
27. (a) Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16. (b) Martin, H.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475.
28. (a) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273. (b) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911. (c) Alleman, C.; Gordillo, R.; Clemente, F. R.; Cheong, P. H-Y.; Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558.
29. (a) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178. (b) Jensen, K. L.; Dickmeiss, G.; Jiang, H.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248. (c) Jiang, H.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2287.
30. (a) Li, J.-L.; Liu, T.-Y.; Chen, Y.-C. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1491. (b) Arceo, E.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5290. (c) Ramachary, D. B.; Reddy, Y. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *5*, 865. (d) Jurberg, I. D.; Chatterjee, I.; Tannert, R.; Melchiorre, P. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4869.
31. Bertelsen, S.; Marigo, M.; Brandes, S.; Dinér, P.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 12973.
32. Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260.
33. (a) Enders, D.; Grondal, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1210; (b) Enders, D.; Grondal, C.; Vrettou, M.; Raabe, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4079. (c) Grondal, C.; Enders, D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 329; (d) Grondal, C.; Enders, D. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 694. (e) Enders, D.; Terteryan, V.; Palecek, J. *Synthesis* **2010**, 2979.

34. a) Córdova, A.; Zou, W.; Dziedzic, P.; Ibrahim, I.; Reyes, E.; Xu, Y. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5383. b) Córdova, A.; Zou, W.; Ibrahim, I.; Reyes, E.; Engqvist, M.; Liao, W. *Chem. Commun.* **2005**, 3586. c) Zou, W.; Ibrahim, I.; Dziedzic, P.; Sundén, H.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2005**, 4946.
35. (a) Tang, Z.; Jiang, F.; Yu, L.-T.; Cui, X.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5262. (b) Tang, Z.; Jiang, F.; Cui, X.; Gong, L.; Mi, A.; Jiang, Y.; Wu, Y. *PNAS* **2004**, *101*, 5755. (c) Tang, Z.; Yang, Z.-H.; Chen, X.-H.; Cun, L.-F.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9285.
36. (a) Maya, V.; Raj, M.; Ginotra, S. K.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4097. (b) Maya, V.; Raj, M.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2593.
37. Gandhi, S.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9411.
38. Schwab, R. S.; Galetto, F. Z.; Azeredo, J. B.; Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5094.
39. Zhao, J.-F.; He, L.; Jiang, J.; Tang, Z.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3372.
40. De Nisco, M.; Pedatella, S.; Ullah, H.; Zaidi, J. H.; Naviglio, D.; Özdamar, Ö.; Caputo, R. *J. Org. Chem.* **2009**, *72*, 9562.
41. Yang, H.; Carter, R. G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4649.
42. Fu, S.-D.; Fu, X.-K.; Zhang, S.-P.; Zou, X.-C.; Wu, X.-J. *Tetrahedron: Asym.* **2009**, *20*, 2390.
43. Okuyama, Y.; Nakano, H.; Watanabe, Y.; Makabe, M.; Takeshita, M.; Uwai, K.; Kabuto, C.; Kwon, E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 193.
44. Rambo, R. S.; Schneider, P. H. *Tetrahedron: Asym.* **2010**, *21*, 2254.
45. Vishnumaya, M. R.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4289.
46. Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794.
47. Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212.
48. (a) Xu, L.-X.; Li, L.; Shi, S.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 243. (b) Mielgo, A.; Palomo, C. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 922.
49. Urushima, T.; Yasui, Y.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2966.
50. Chen, W.-B.; Du, X.-L.; Cun, L.-F.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1441.
51. (a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron: Asym.* **1999**, *10*, 1733. (b) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 3291.
52. (a) Schneider, P. H.; Schrekker, H. S.; Silveira C. C.; Wessjohann, L. A.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715. (b) Braga, A. L.; Silveira C. C.; Bolster, M. W. G.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *J. Mol. Cat. A* **2005**, *239*, 235.
53. Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10413.
54. (a) Han, B.; He, Z.-Q.; Li, J.-L.; Li, R.; Jiang, K.; Liu, T.-Y.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5474. (b) Li, J.-L.; Zhou, S.-L.; Han, B.; Wu, L.; Chen, Y.-C. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 2665.
55. Li, J.-L.; Kang, T.-R.; Zhou, S.-L.; Li, R.; Wu, L.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6418.
56. Xu, D.; Zhang, Y.; Ma, D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3827.



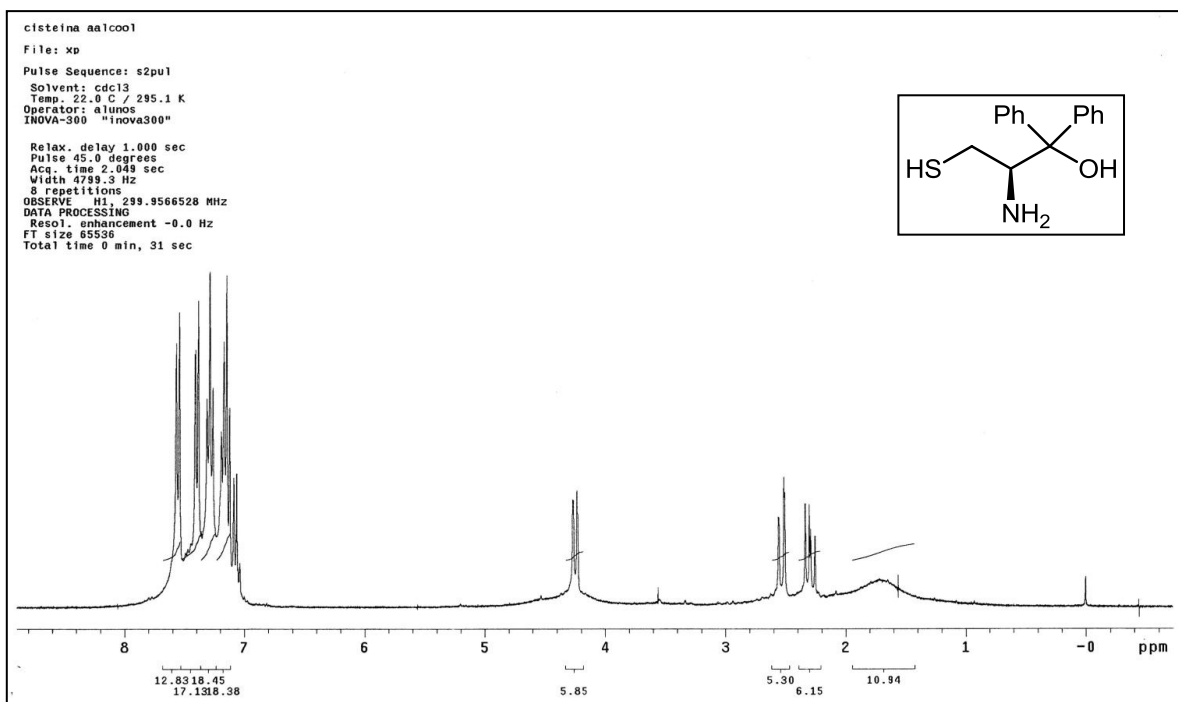
57. Albrecht, L.; Dickmeiss, G.; Weise, C. F.; Rodriguez-Escerich, C.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13109.
58. Albrecht, L.; Dickmeiss, G.; Cruz Acosta, F.; Rodriguez-Escerich, C.; Davis, R. L.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2543.
59. Albrecht, L.; Albrecht, A.; Krawczyk, H.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 28; e referências citadas neste.
60. Samanta, S.; Krause, J.; Mandal, T.; Zhao, C.-G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2745.
61. Houssin, R.; Pommery, J.; Salauen, M.-C.; Deweer, S.; Goossens, J.-F.; Chavatte, P.; Henichart, J.-P. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 533.
62. Suaifan, G. A. R. Y.; Mahon, M. F.; Arafat, T.; Threadgill, M. D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11245.
63. Falorni, M.; Conti, S.; Giampaolo, G.; Cossu, S.; Soccolini, F. *Tetrahedron: Asym.* **1995**, *6*, 287.
64. Braibante, M. E. F.; Braibante, H. S.; Costenaro, E. R. *Synthesis* **1999**, 943.
65. Braga, A. L.; Rubim, R. M.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; de Bolster, M. W. G.; Zeni, G.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asym.* **2003**, *14*, 3291.
66. a) Micale, N.; Kozikowski, A. P.; Ettari, R.; Grasso, S.; Zappalà, M.; Jeong, J.-J.; Kumar, A.; Hanspal, M.; Chishti, A. H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3064. b) Miller, J. J.; Sigman, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 771. c) Rajaram, S.; Sigman, M. S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5473.
67. Braun, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2550.
68. (a) Bhowmick, S.; Bhowmick, K. C. *Tetrahedron Asym.* **2011**, *22*, 1945; e referências citadas neste. (b) Vishnumaya, M. R.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4289.
69. Sánchez, D.; Batisda, D.; Burés, J.; Isart, C.; Pineda, O.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 536.
70. Bisai, V.; Singh, V. K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4541.
71. Friebolin, H. *Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
72. Breuer, E. *The Chemistry of Organophosphorus Compounds*; Heartly, F. R.; Ed.; John Wiley and Sons: New York, **1996**, V. 4, 653.
73. (a) Grif, K.; Dierich, M. P.; Pfaller, K.; Miglioli, P. A.; Allerberger, F. *J. Antimicro. Chemother.* **2001**, *48*, 209; (b) Srinivasulu, K.; Kumar, M. A.; Raju, C. N.; Reddy, C. S. *ARKIVOC* **2007**, *14*, 100. (c) Bathia, M. S.; Jit, P. *Experientia* **1976**, *32*, 1111. (d) Polozov, A. M.; Cremer, S. E. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *646*, 153.
74. Inoue, A.; Kitagawa, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4333.
75. Konishi, H.; Lam, T. Y.; Malerich, J. P.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2028.
76. Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794.
77. Na internet, em: [www.waters.com](http://www.waters.com).
78. Evans, D. A.; Johnson, J. S.; Olhava, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1635.
79. Weisse, C. F.; Lauridsen, V. H.; Rambo, R. S.; Iversen, E. H.; Olsen, M.-L.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3537.
80. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4<sup>a</sup> ed.; Perrin, D. D.; Armarego, W. L.; Ed.; Pergamon: New York, 1997.
81. (a) Kurteva, V. B.; Afonso, C. A. M. *Tetrahedron* **2004**, *61*, 267. (b) Oiry, J.; Pue, J. Y.; Fatome, M.; Sentenac-Roumanou, H.; Lion, C.; Imbach, J.-L. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 809.
82. Duthaler, R. O.; Wyss, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *24*, 4667.

83. (a) Zhou, Z.; Guo, Y. *Synth. Comm.* **2008**, *38*, 684. (b) Vatèle, J-M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4251.
84. Still, I. W. J.; Strautmanis, J. R. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1408.
85. Ananthio, N.; Balakrishnan, U.; Velmathi, S. *ARKIVOC*, **2010**, *xi*, 370.
86. Itsuno, S.; Nikano, M.; Miyazaki, K.; Masuda, H.; Ito, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 2039.
87. Cariou, C. A. M.; Kariuki, B. M.; Snaith, J. S. *Org. Biom. Chem.* **2008**, *6*, 3337.
88. Wu, Y.; Zhang, Y.; Yu, M.; Zhao, G.; Wang, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4417.
89. Inoue, A.; Kitagawa, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4333-4339.
90. Konishi, H.; Lam, T. Y.; Malerich, J. P.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2028.

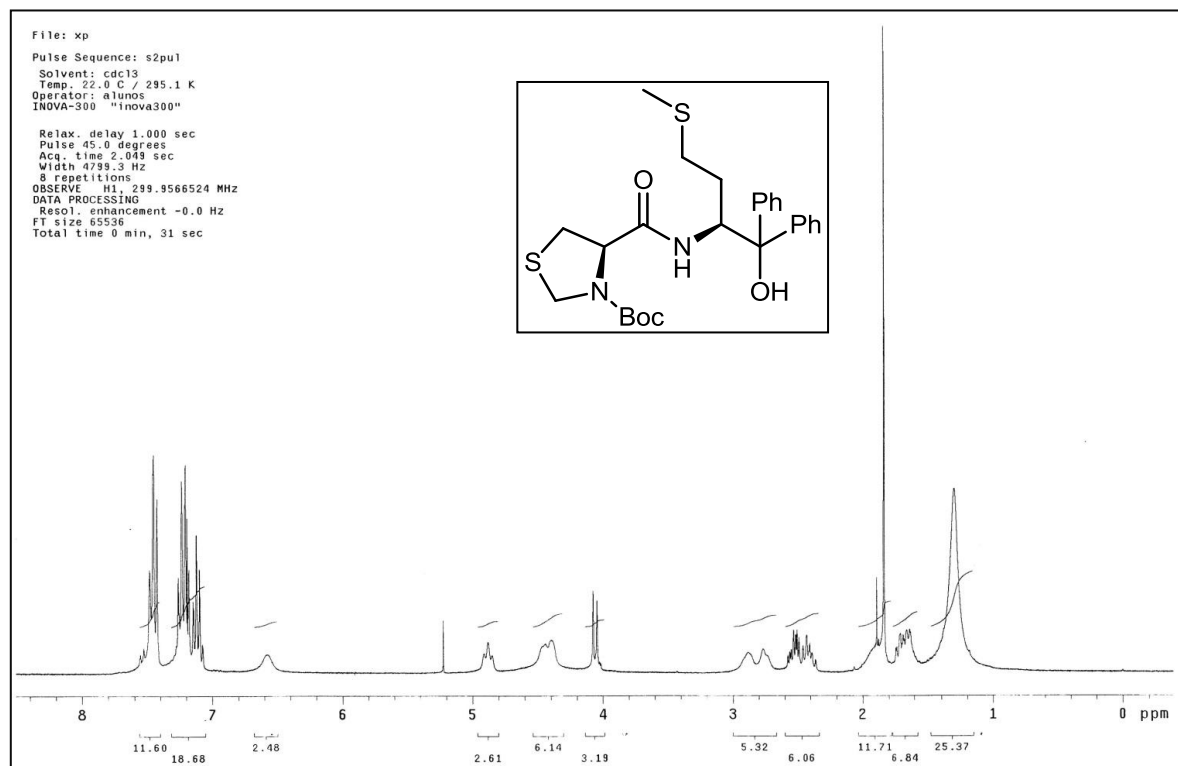
## 8 ANEXOS

A seguir, serão apresentados espectros selecionados de compostos inéditos obtidos ao longo do desenvolvimentos dos projetos relacionados ao doutorado.

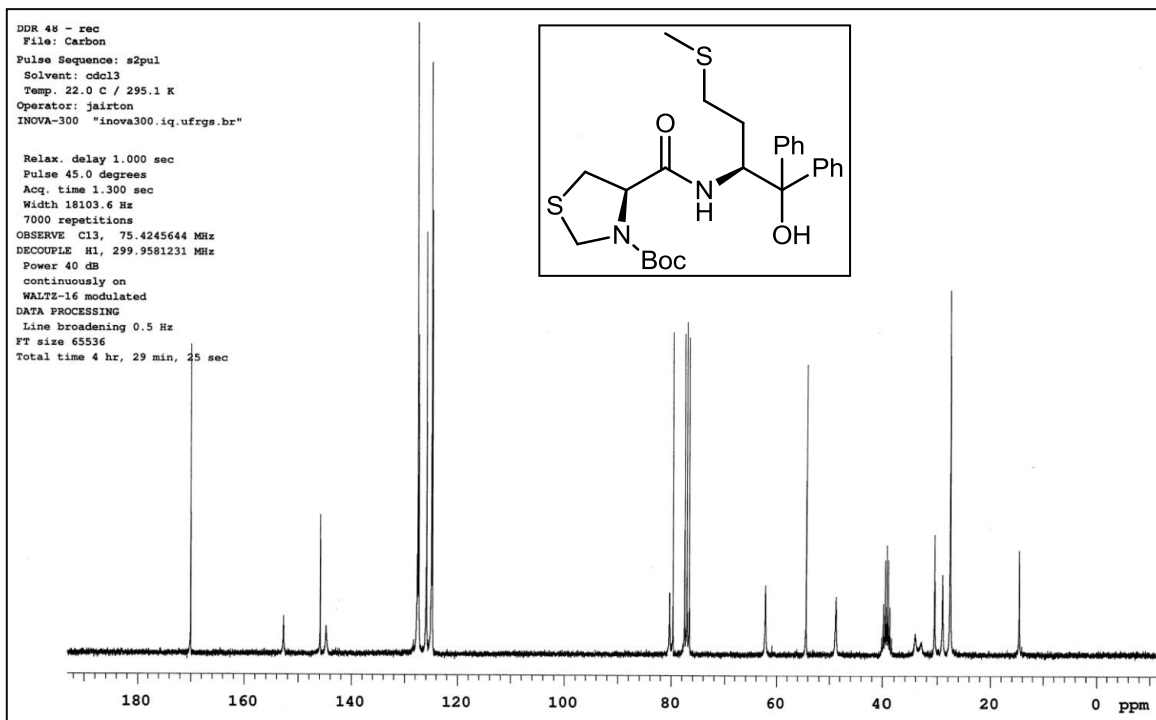
Por fim, é apresentado o artigo publicado contendo os resultados do capítulo 4.2 Síntese Organocatalisada de Dihidropirano Fosfonatos Via Reação Hetero-Diels-Alder com Demanda Inversa de Eletrons.



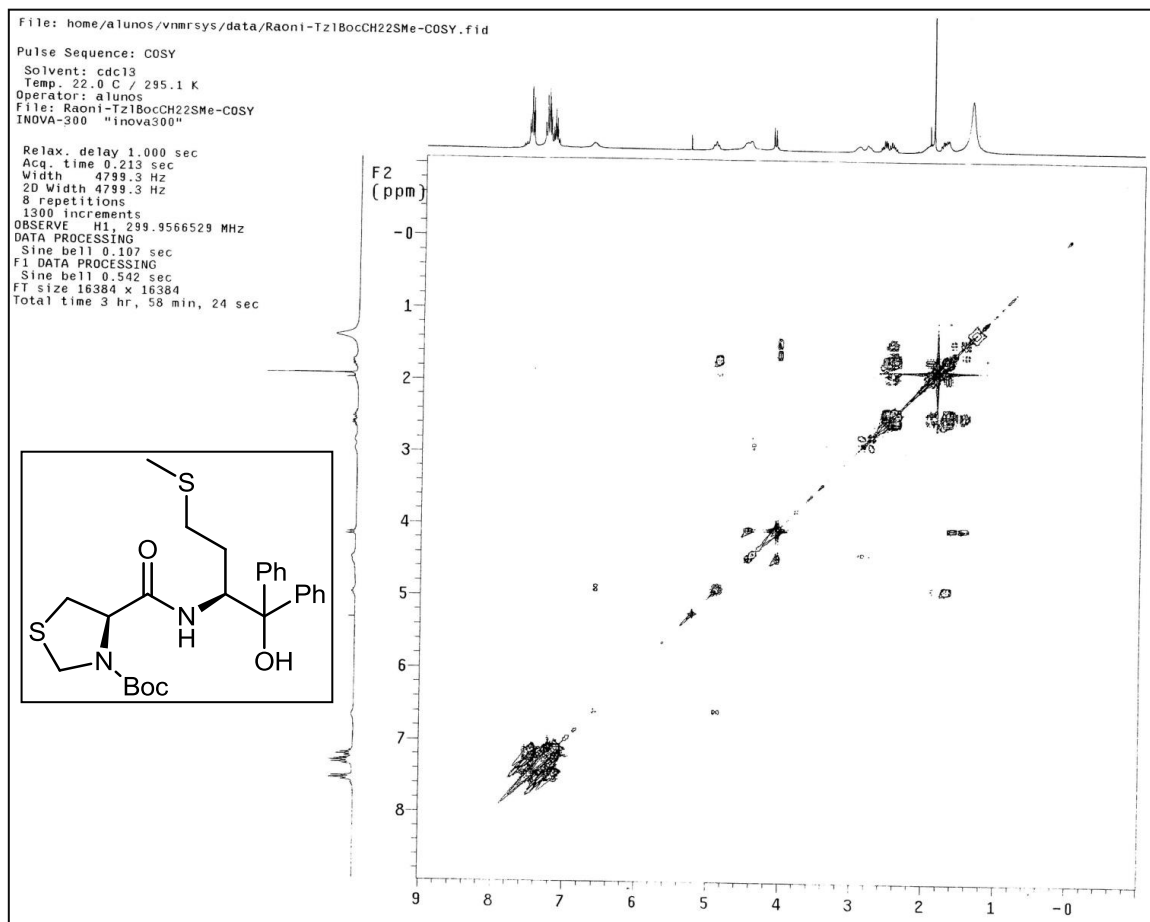
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **69b**.



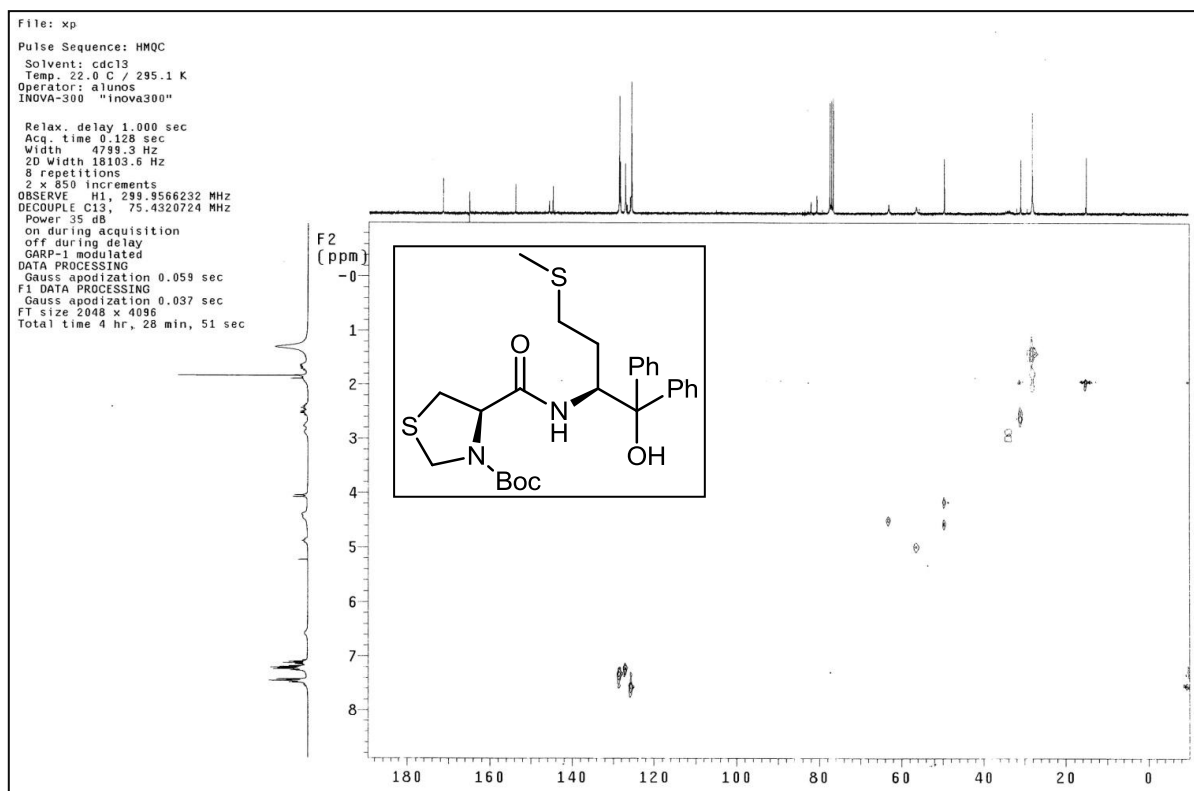
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **70a**.



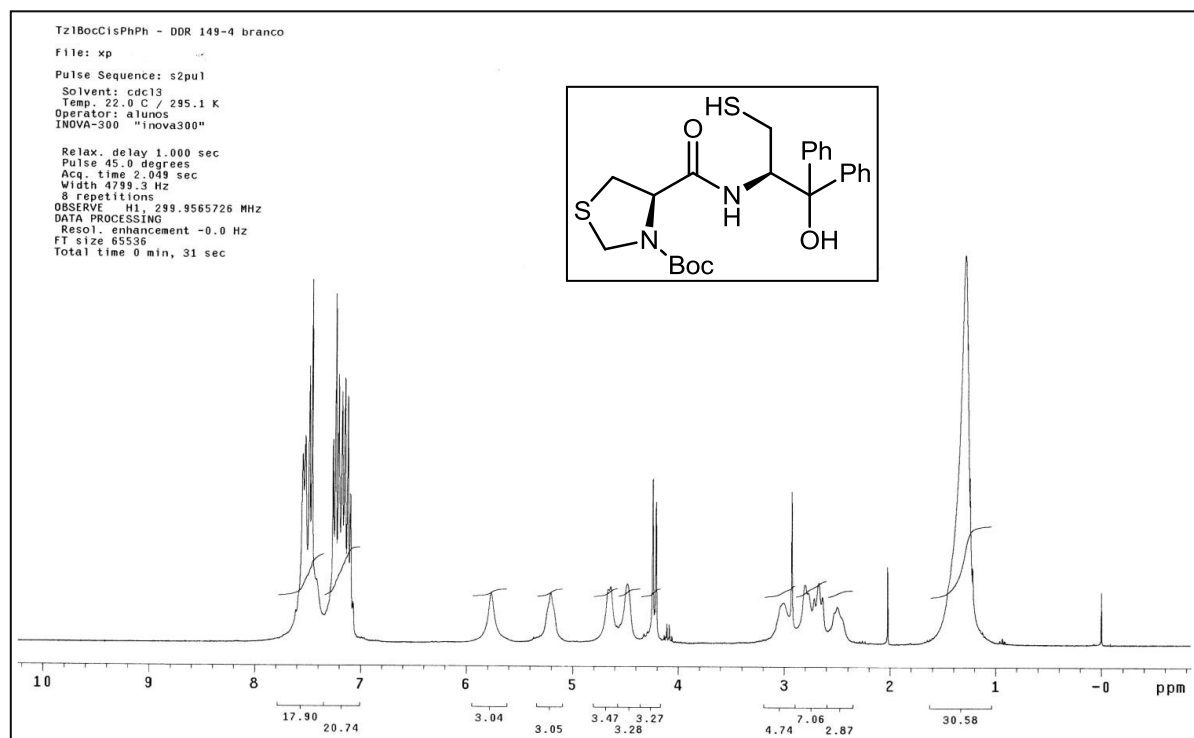
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **70a**.



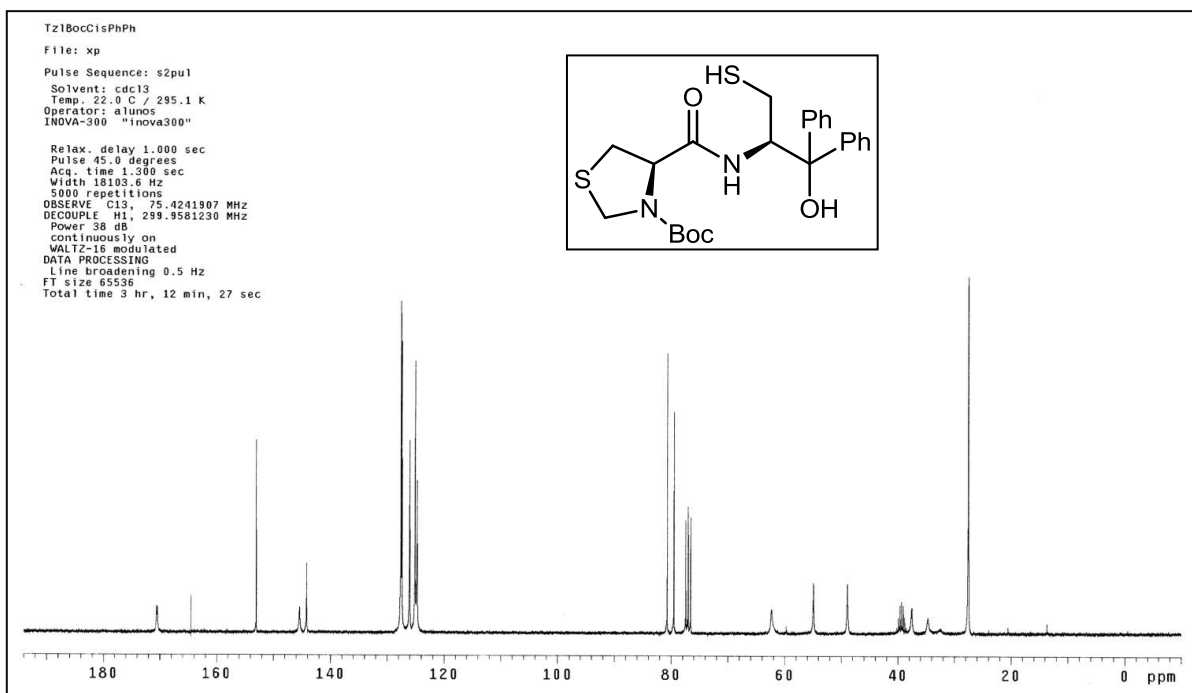
Espectro de RMN-2D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **70a**.



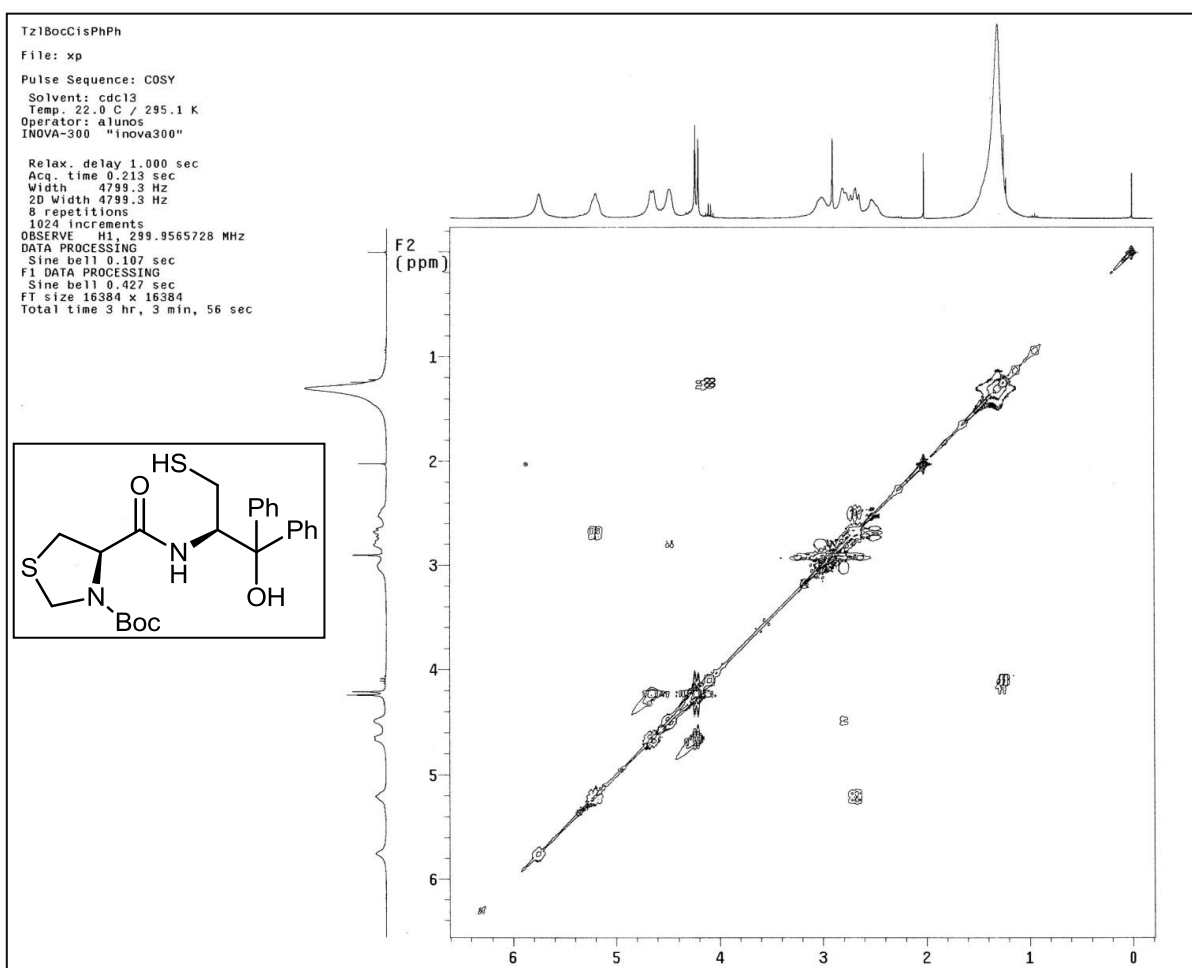
Espectro de RMN-2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **70a**.



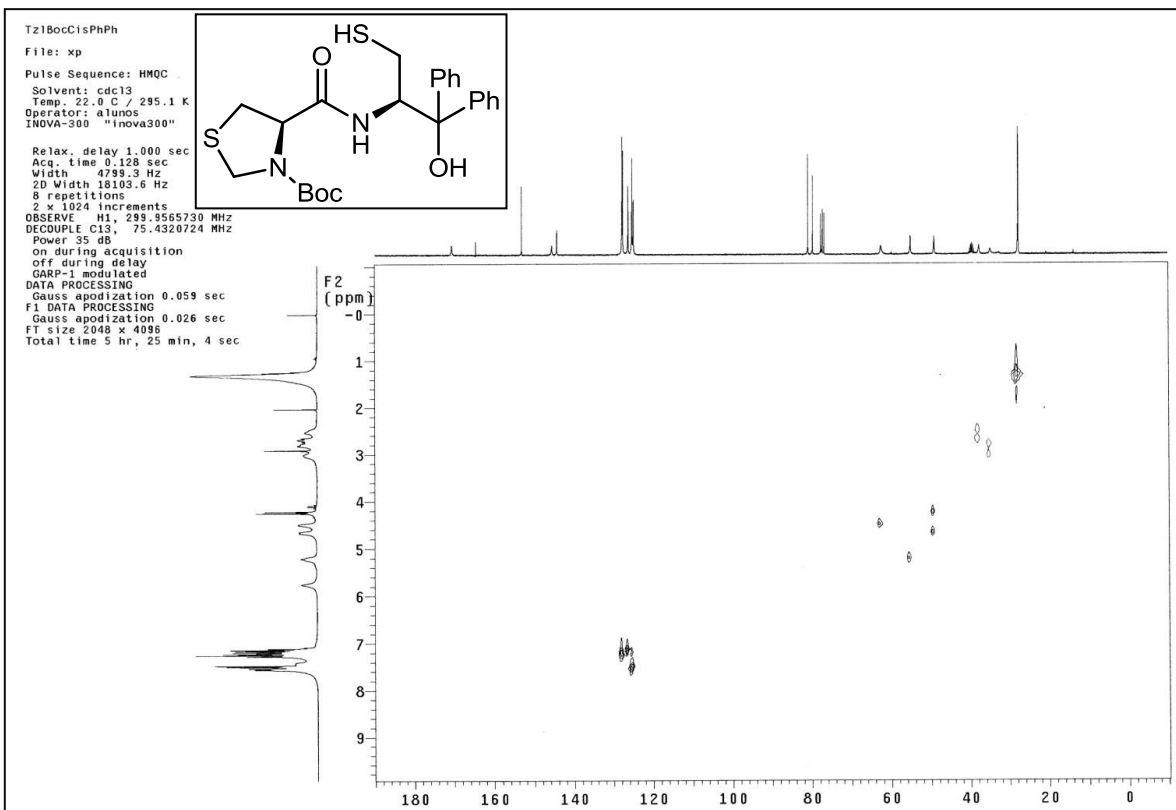
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **70b**.



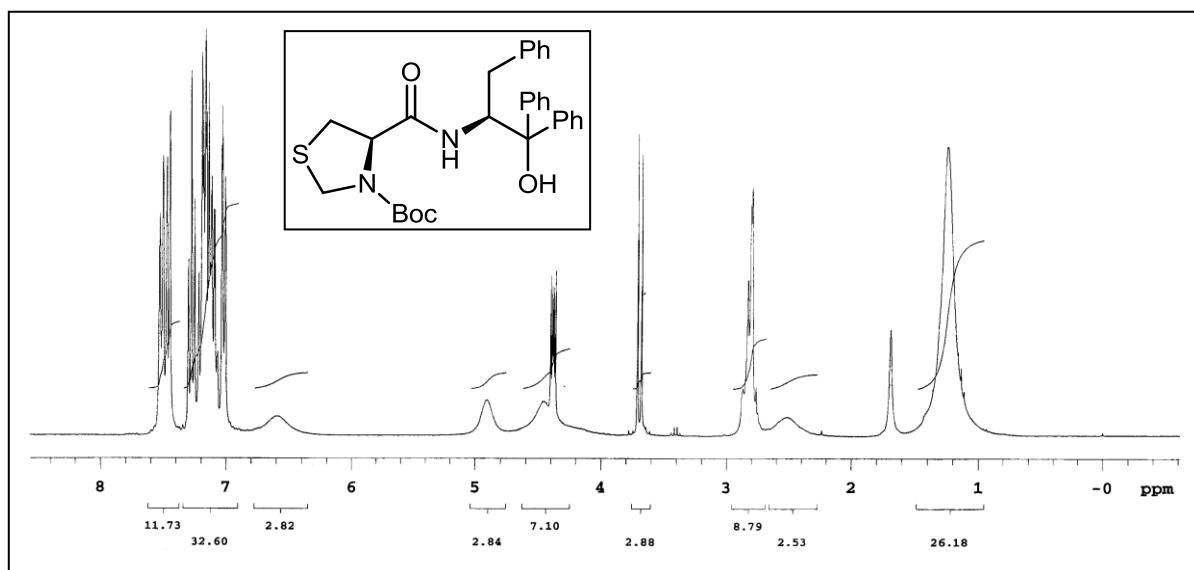
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **70b**.



Espectro de RMN-2D COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> do composto **70b**.

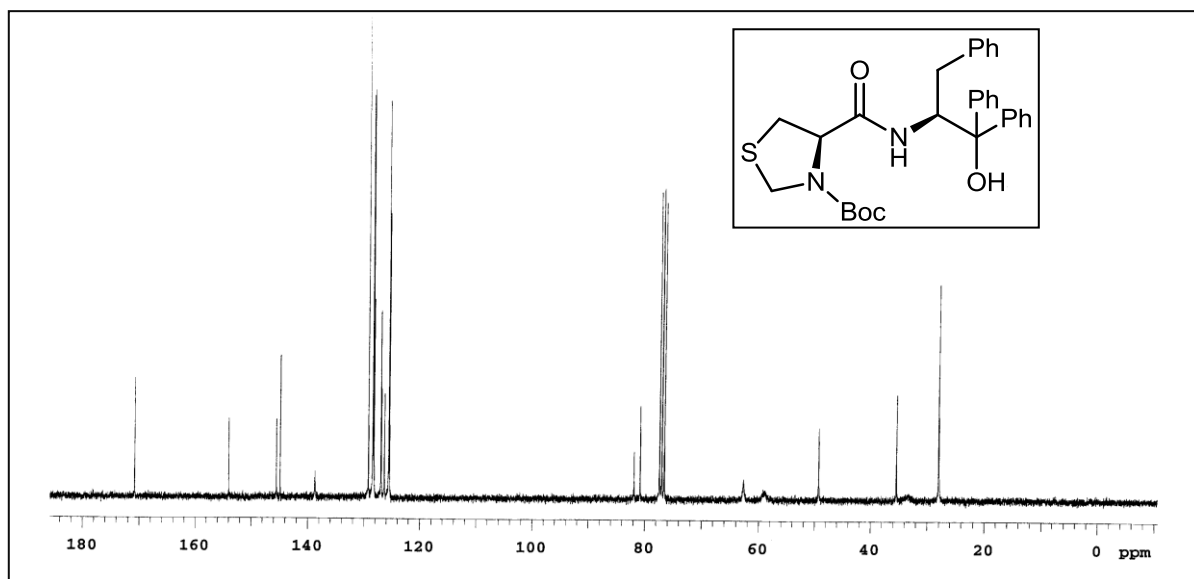


Espectro de RMN-2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **70b**.

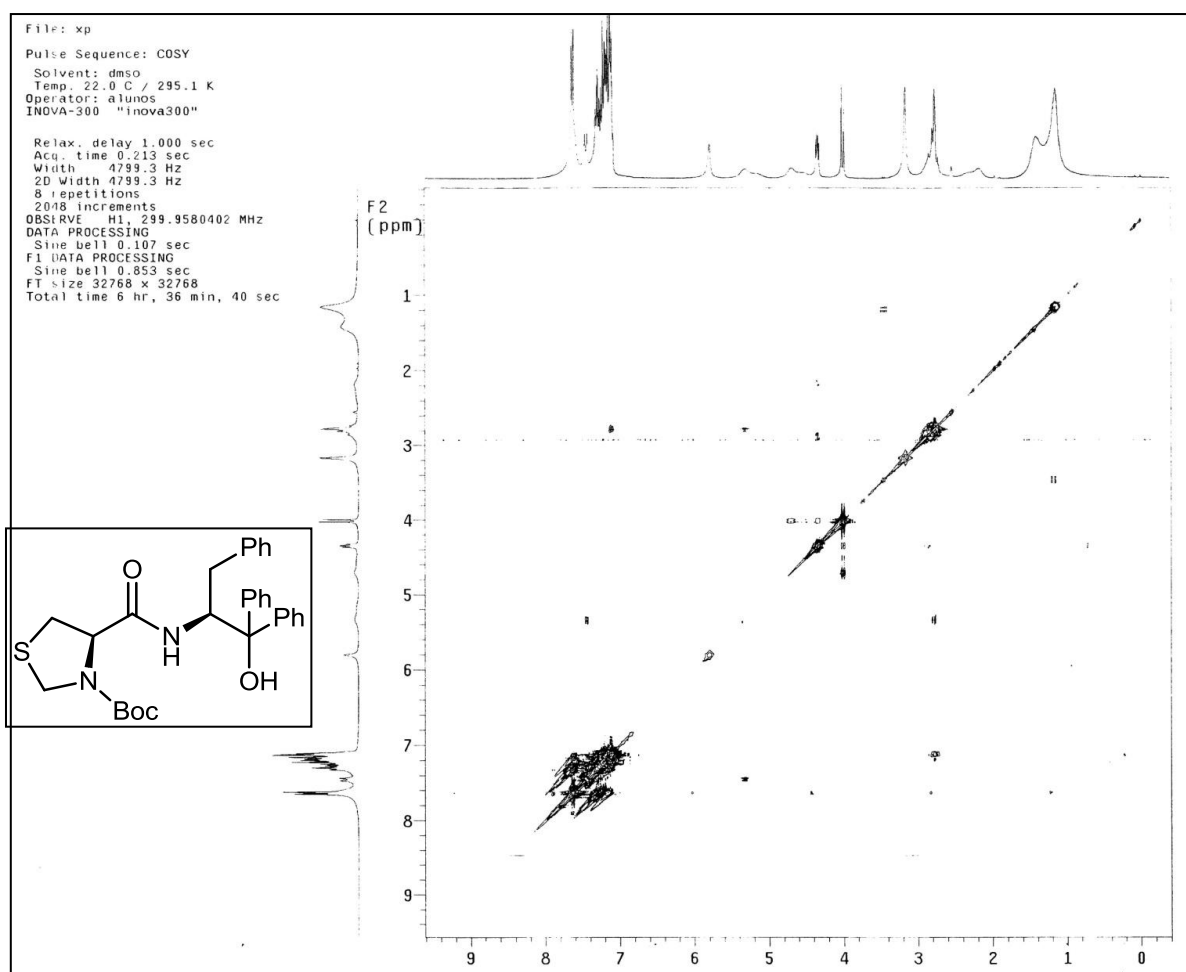


Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **70d**.

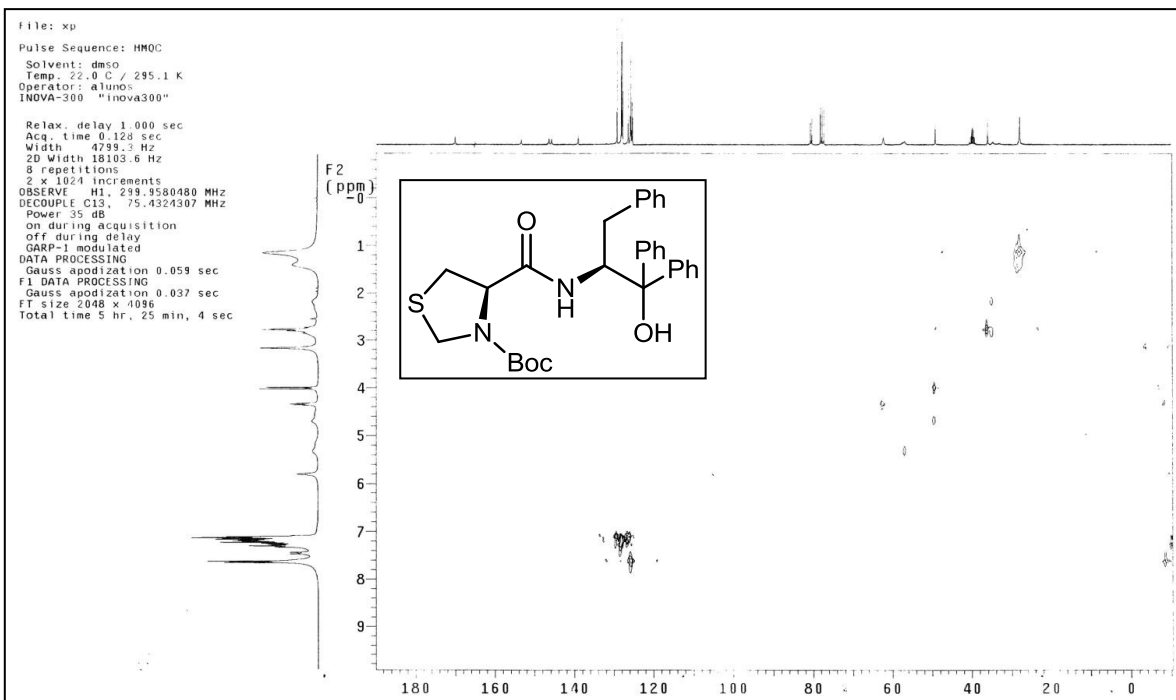




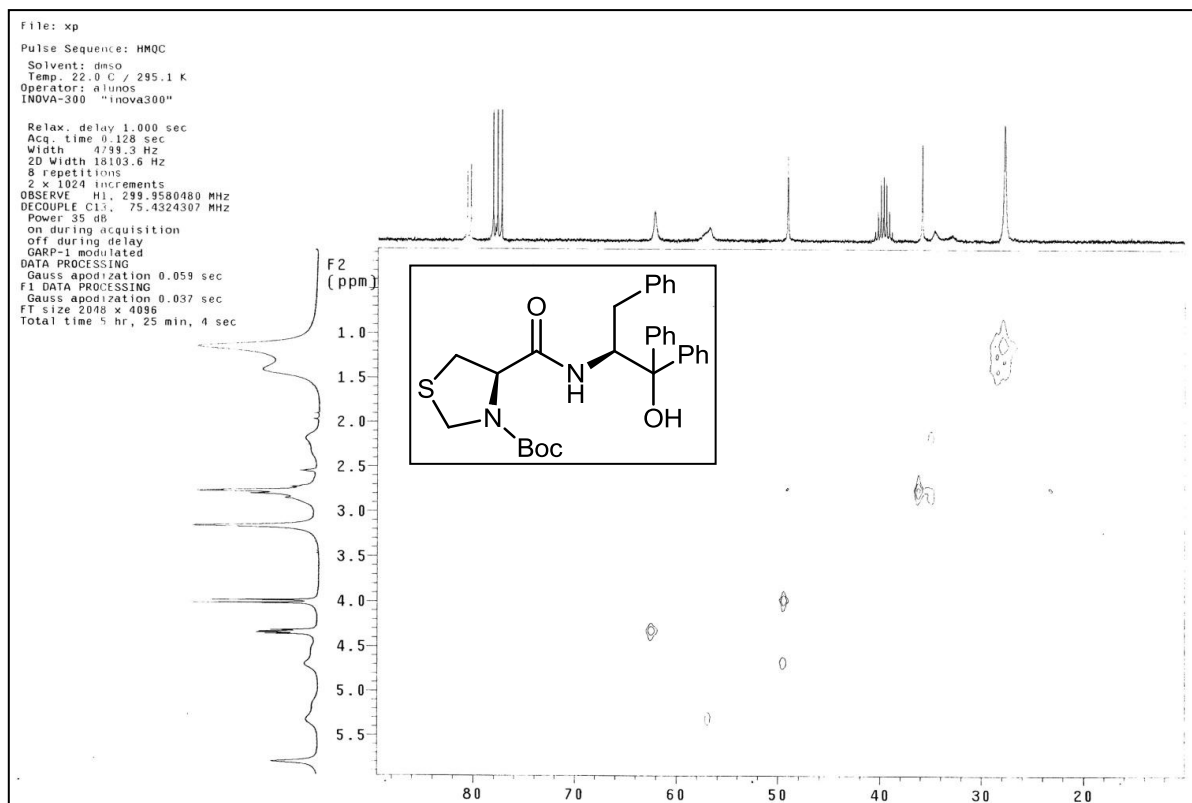
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75,5 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **70d**.



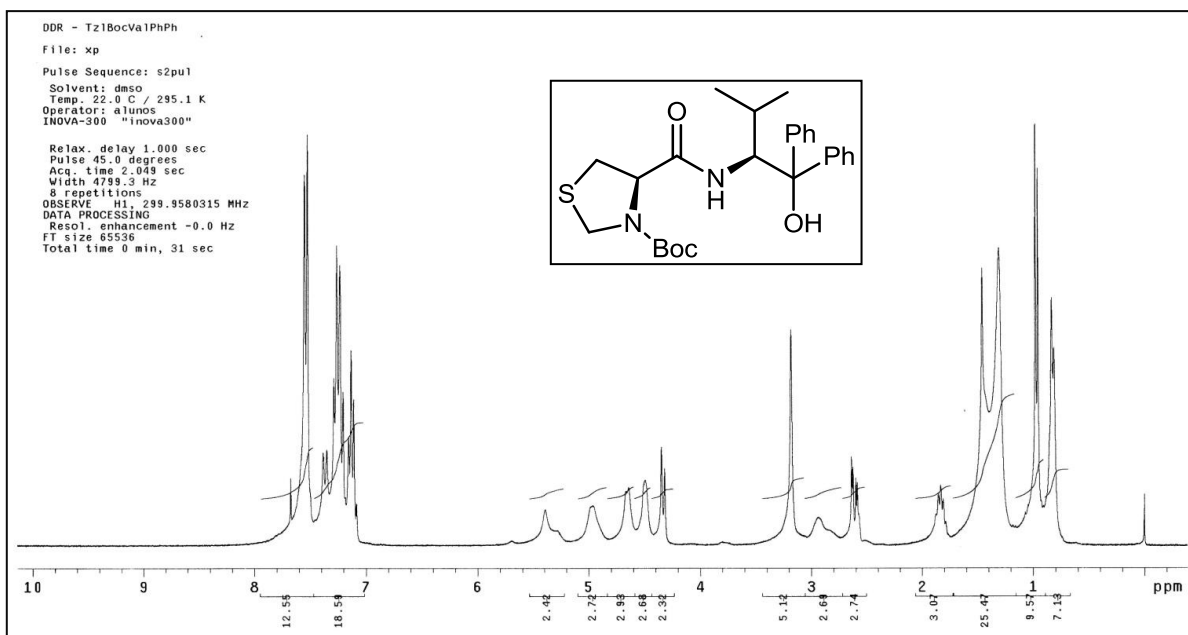
Espectro de RMN-2D COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> do composto **70d**.



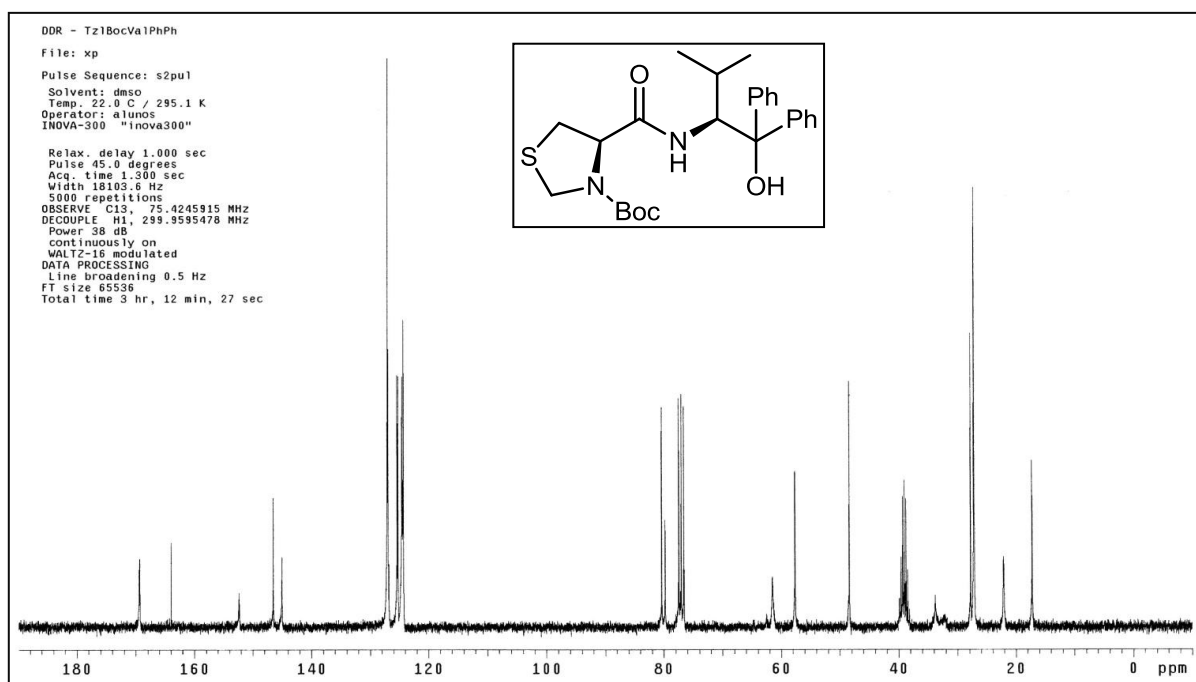
Espectro de RMN-2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **70d**.



Espectro de RMN-2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **70d**.

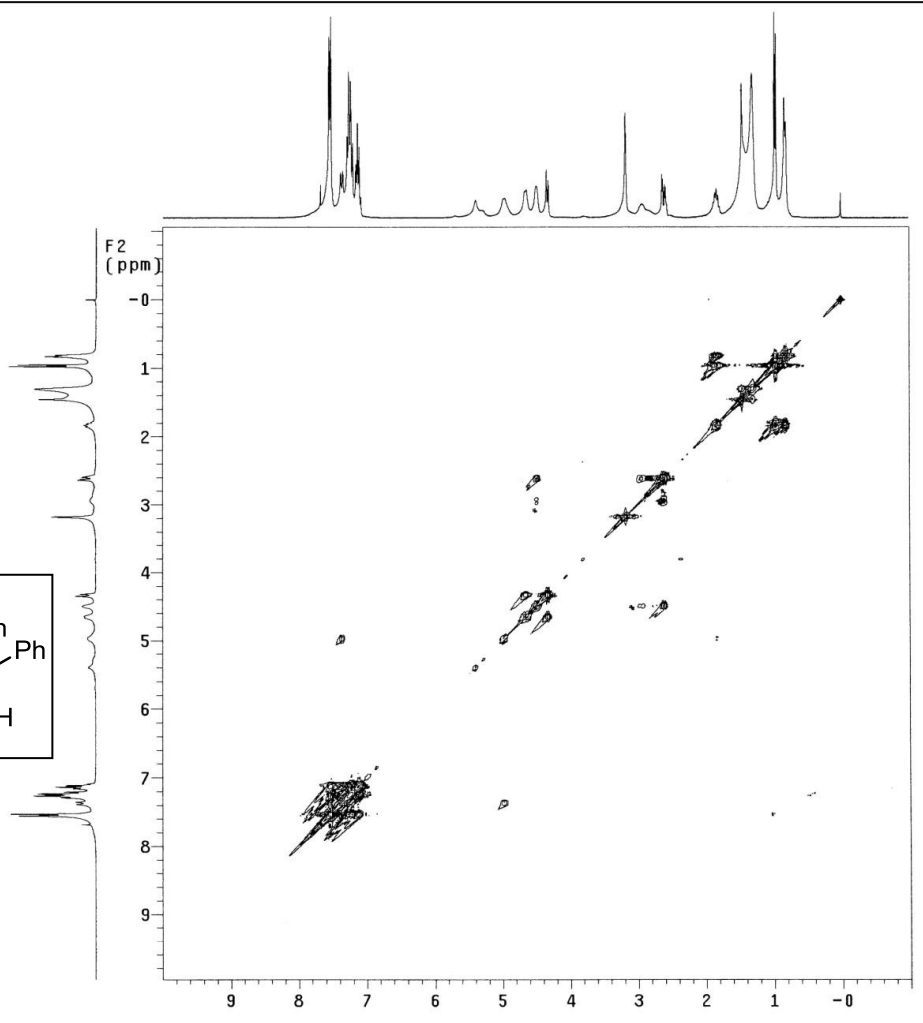
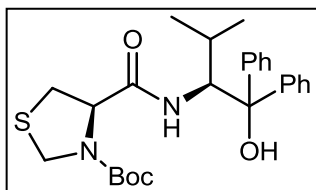


Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **70e**.

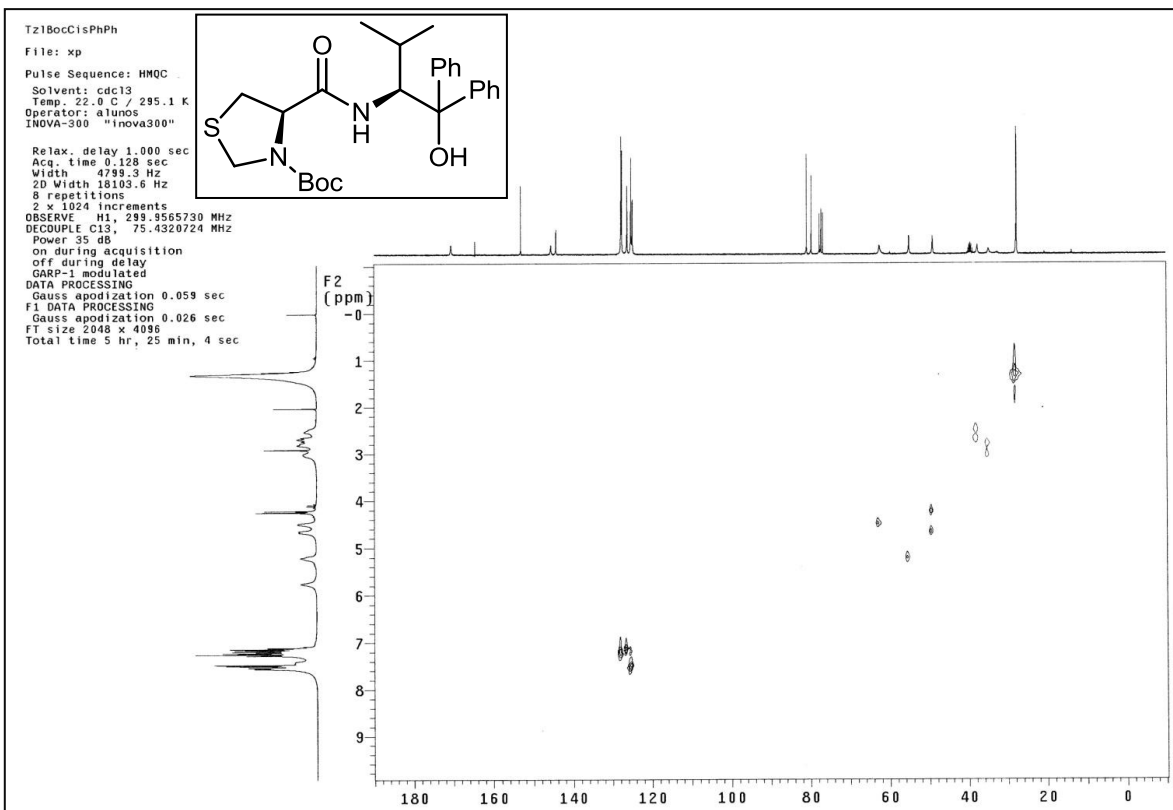


Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75,5 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **70e**.

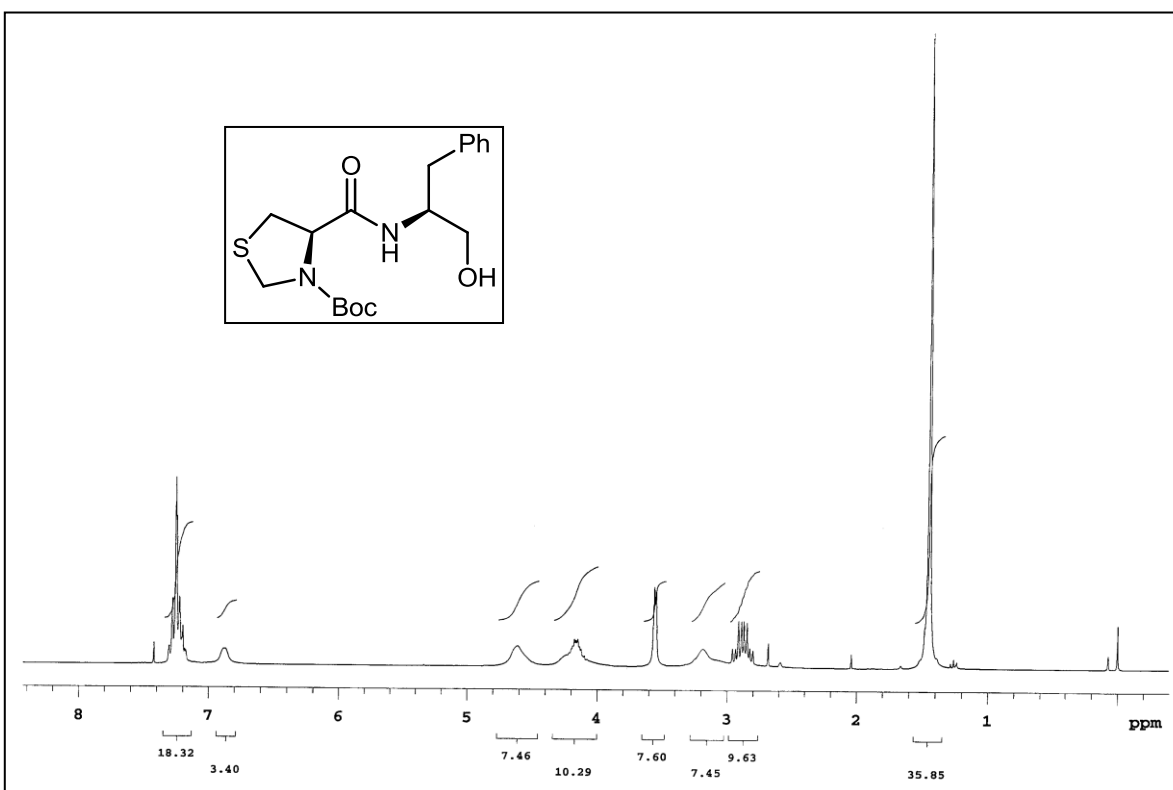
DDR - Tz1BocVal1PhPh  
File: xp  
Pulse Sequence: COSY  
Solvent: dmsc  
Temp.: 22.0 C / 295.1 K  
Operator: alunos  
INNOVA-300 "inova300"  
  
Relax. delay 1.000 sec  
Acq. time 0.213 sec  
Width 4799.3 Hz  
2D Width 4799.3 Hz  
8 repetitions  
1024 increments  
OBSERVE H1, 299.9580335 MHz  
DATA PROCESSING  
Sine bell 0.107 sec  
F1 DATA PROCESSING  
Sine bell 0.427 sec  
FT size 16384 x 16384  
Total time 3 hr, 3 min, 56 sec



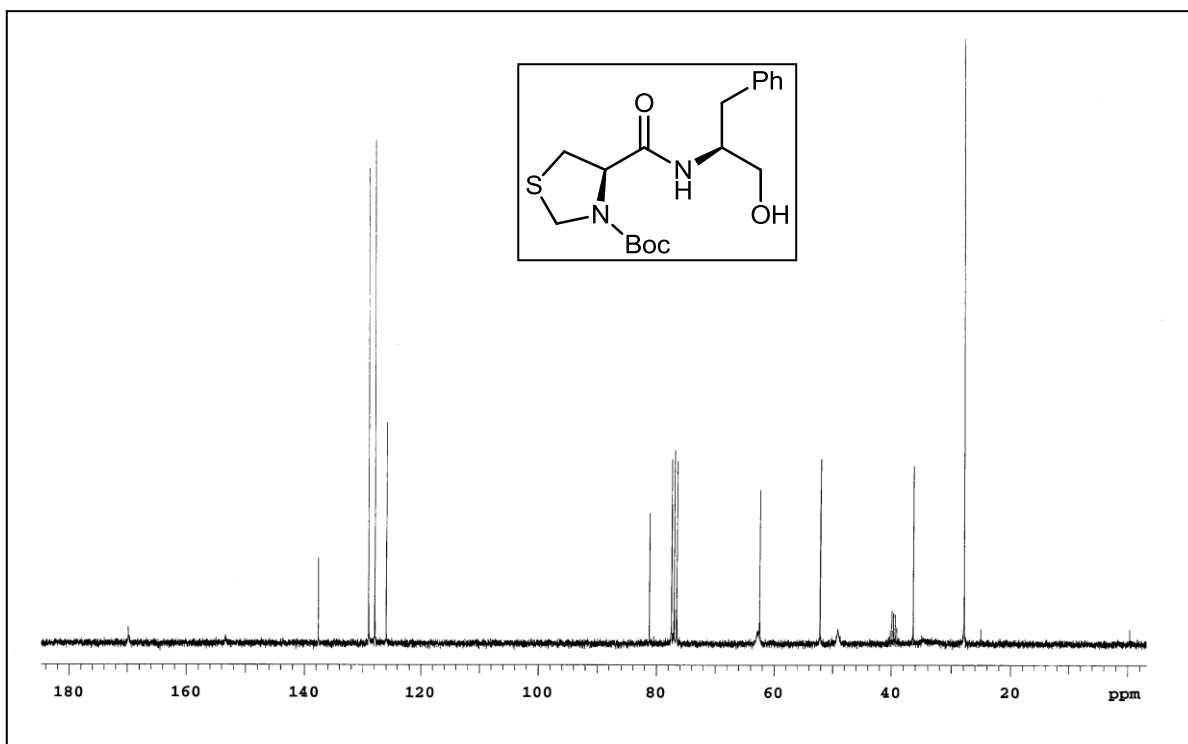
Espectro de RMN-2D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **70e**.



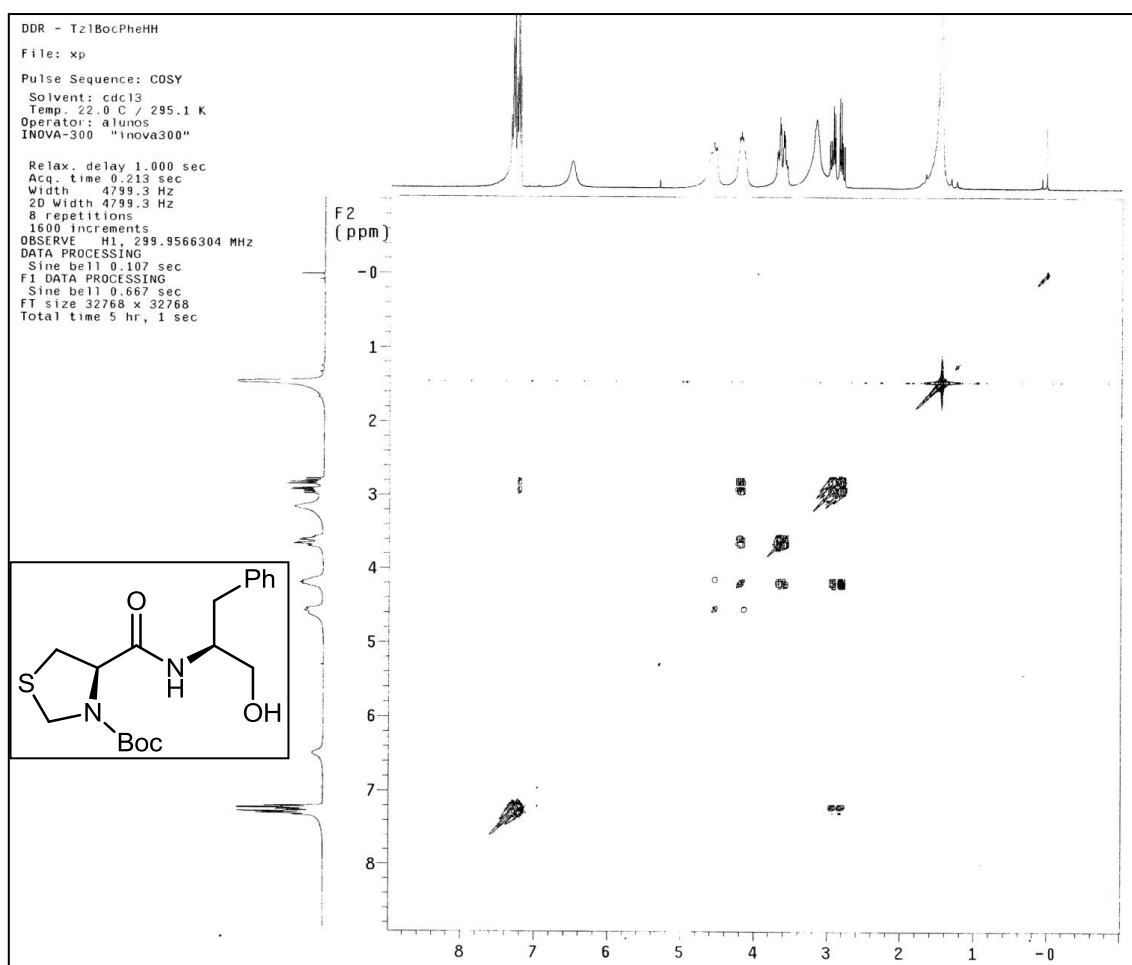
Espectro de RMN-2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **70e**.



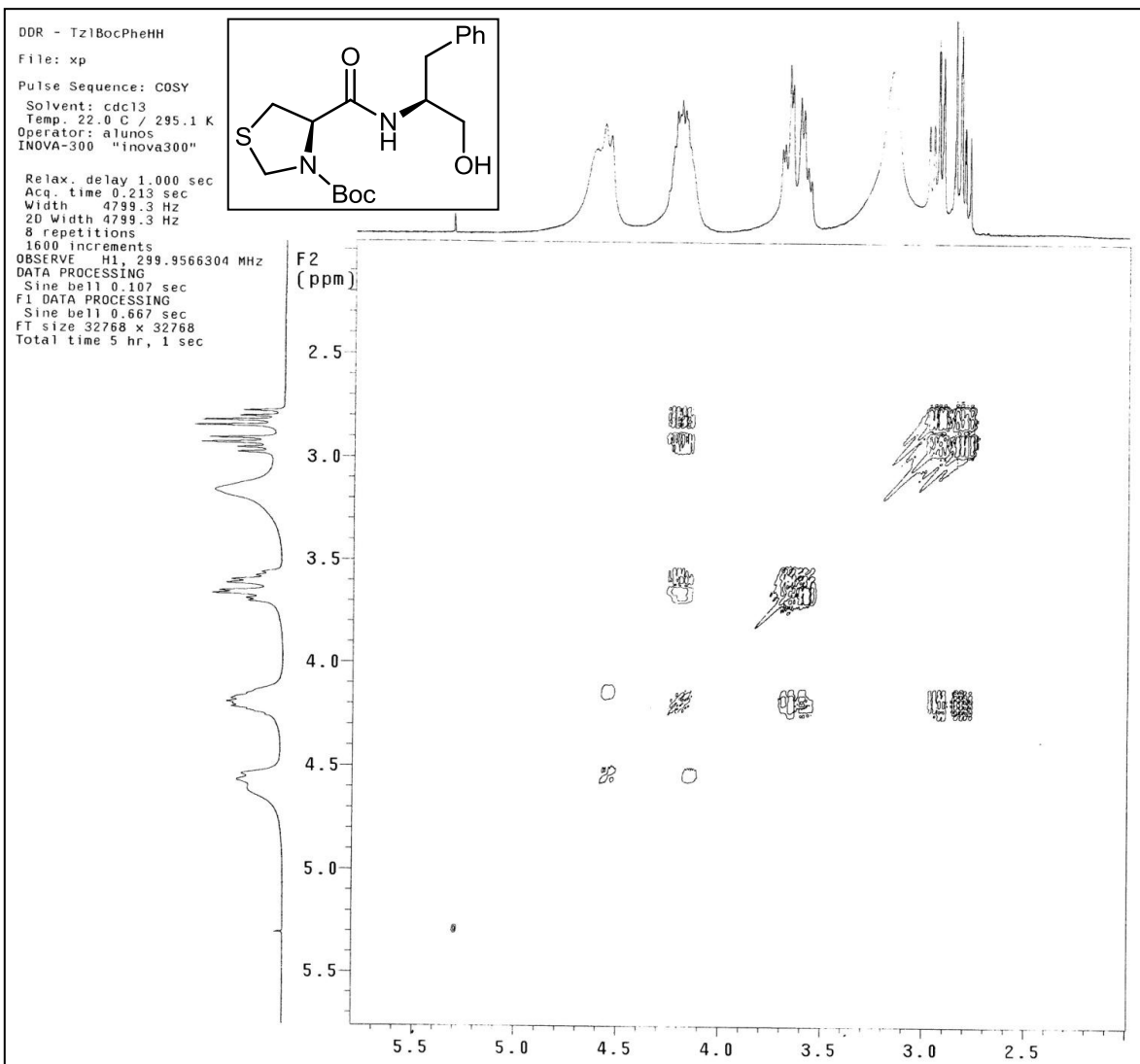
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **70f**.



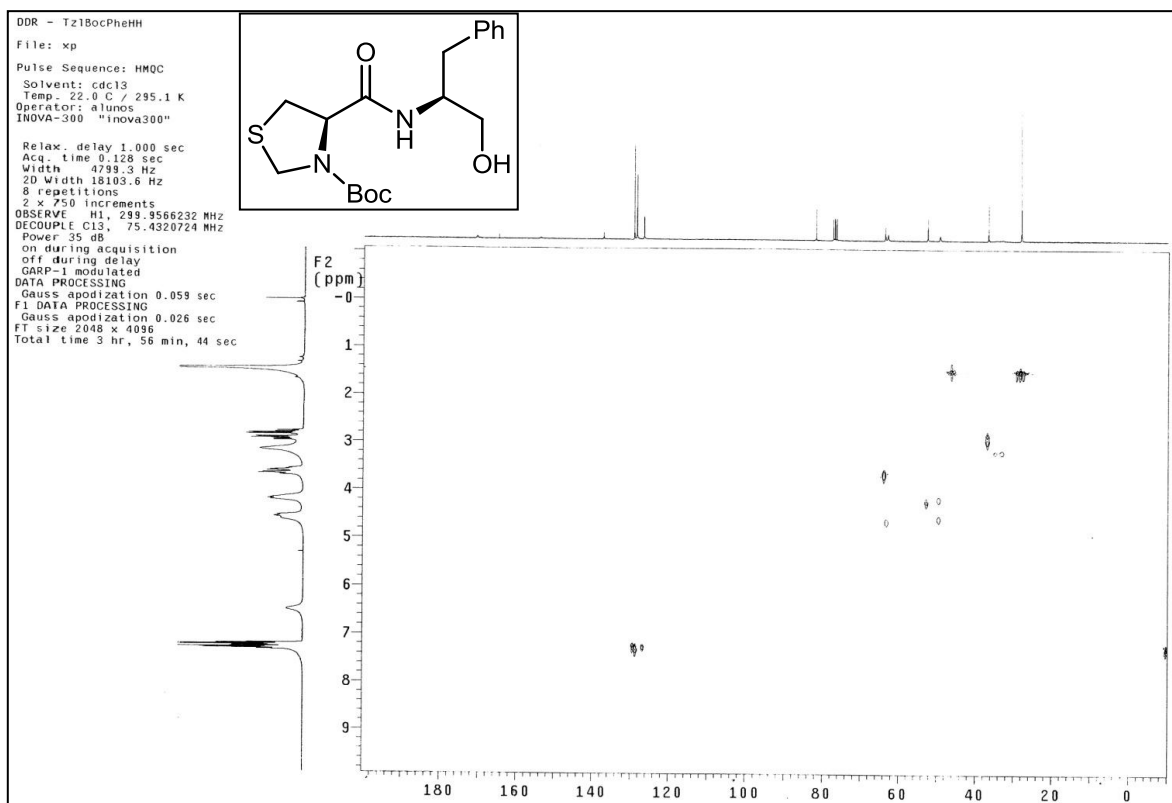
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **70f**.



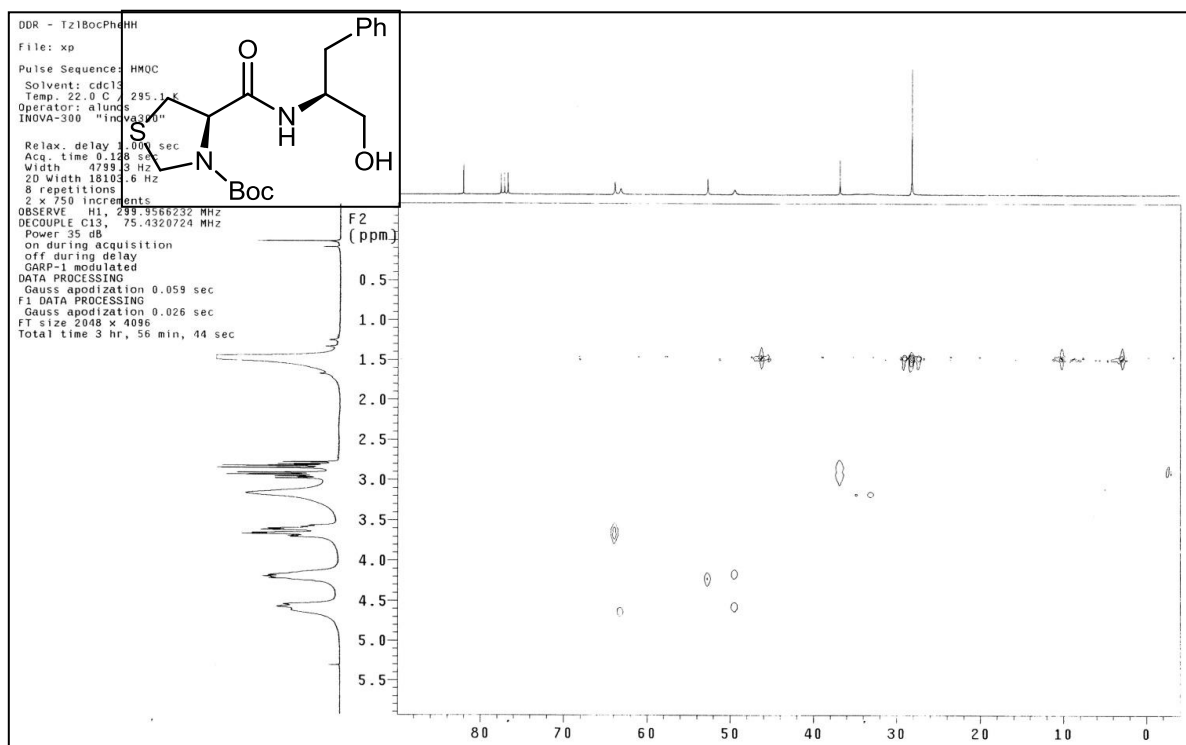
Espectro de RMN-2D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **70f**.



Espectro de RMN-2D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **70f**.

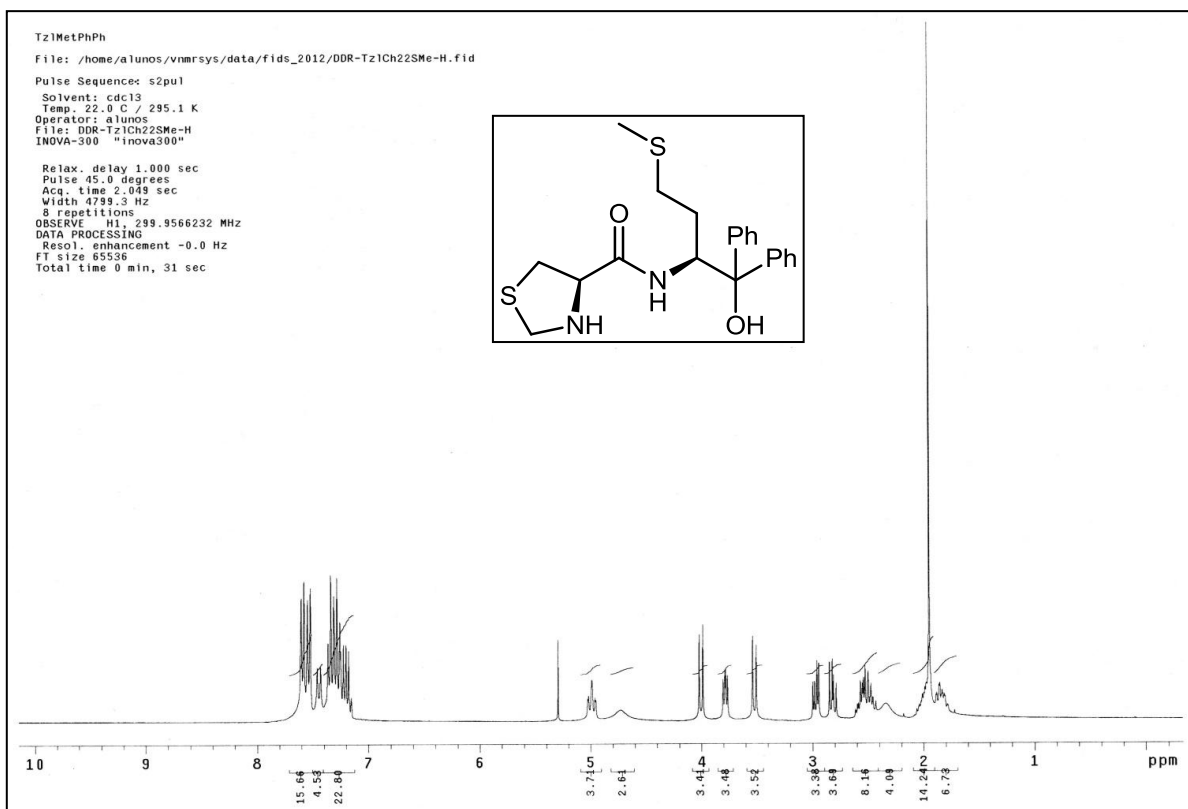


Espectro de RMN-2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **70f**.

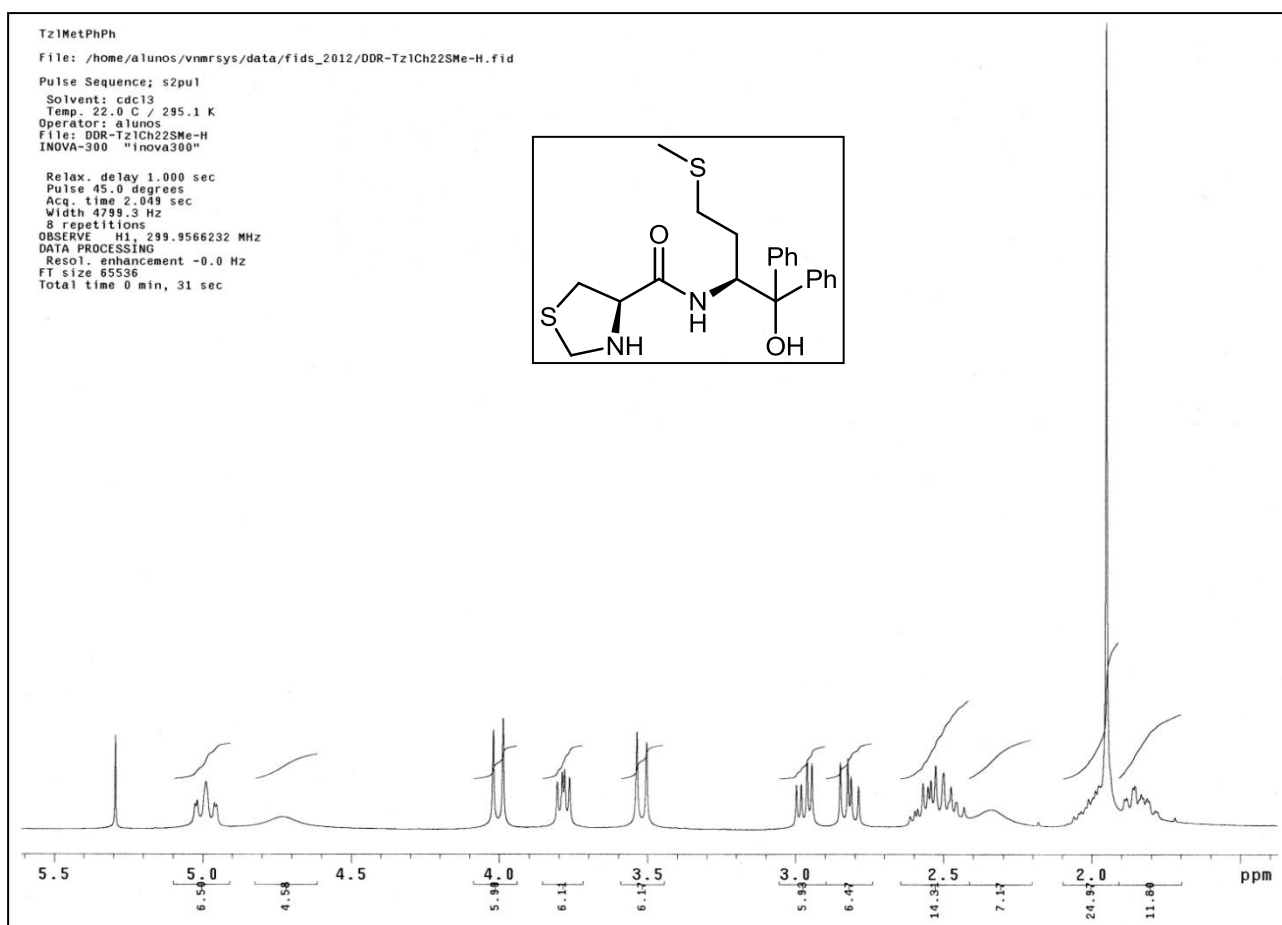


Espectro de RMN-2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **70f**.

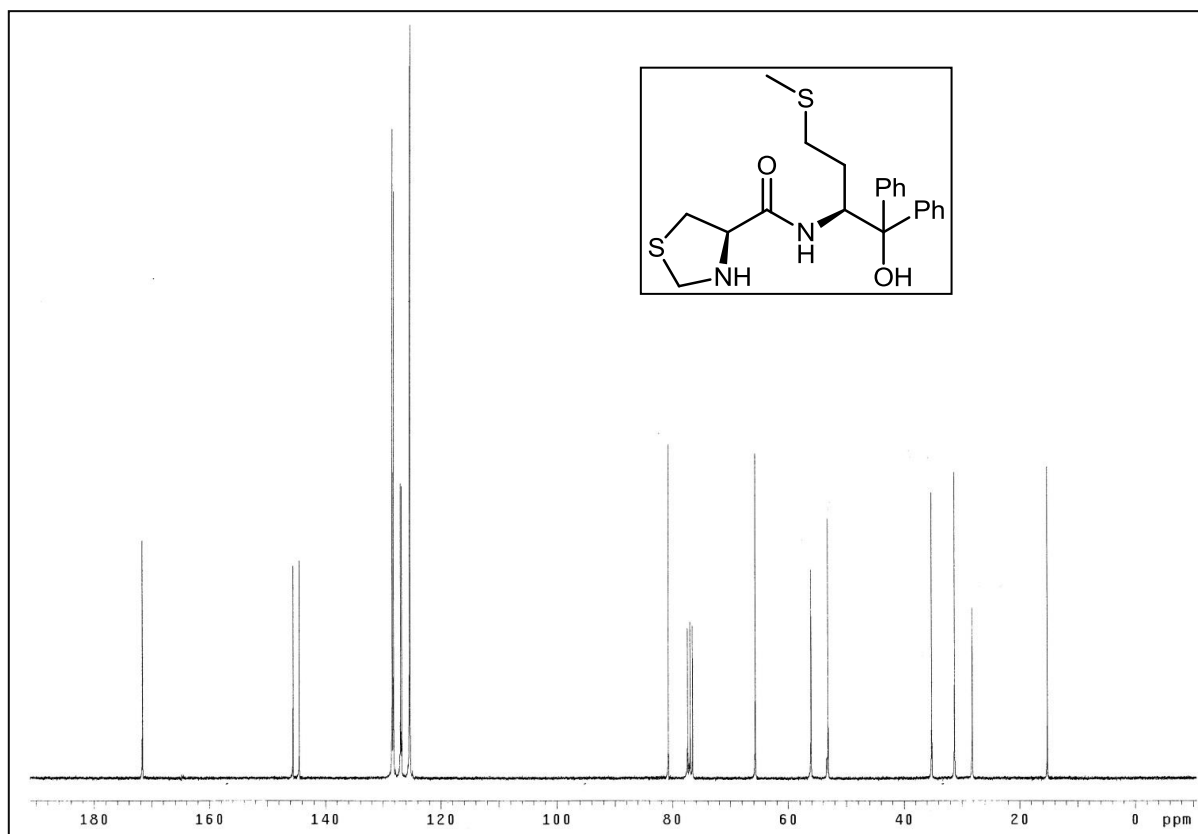




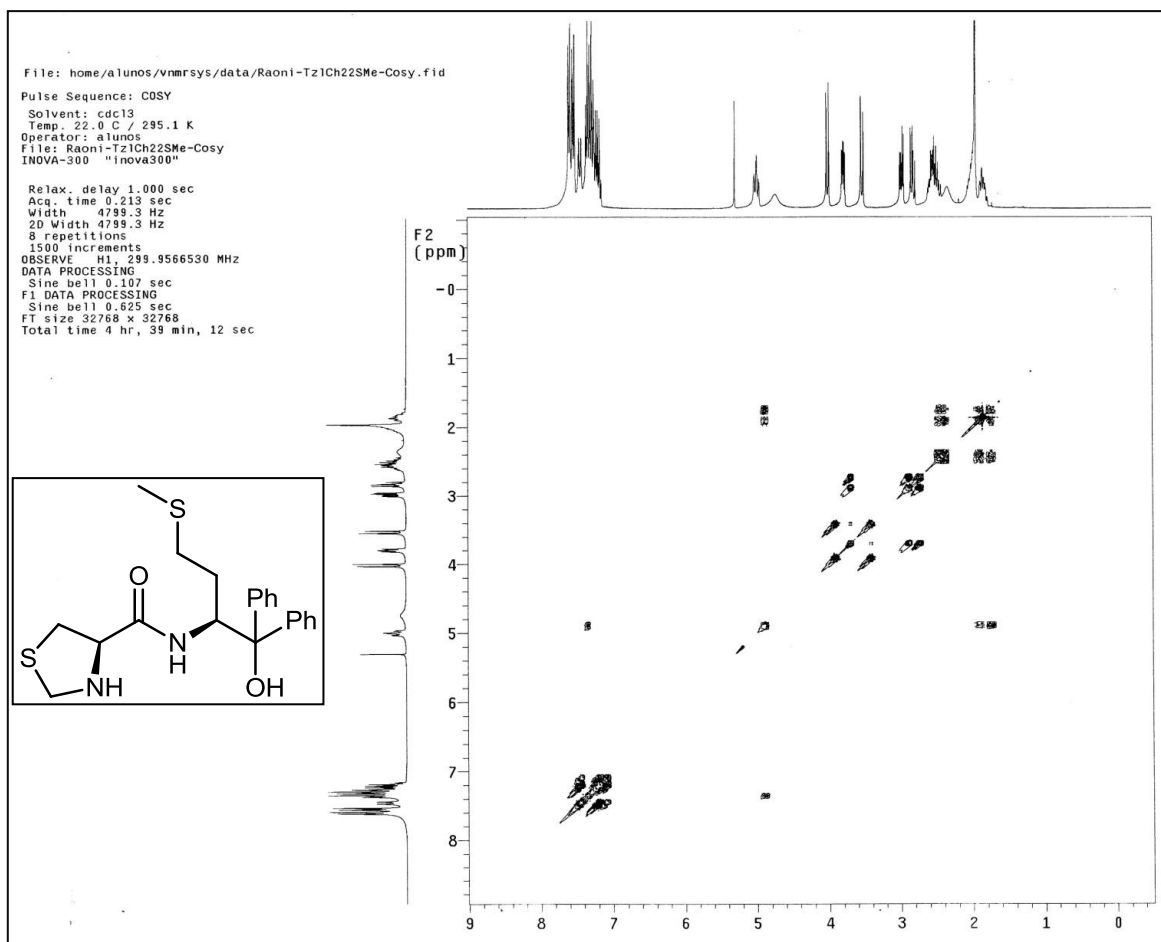
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **71a**.



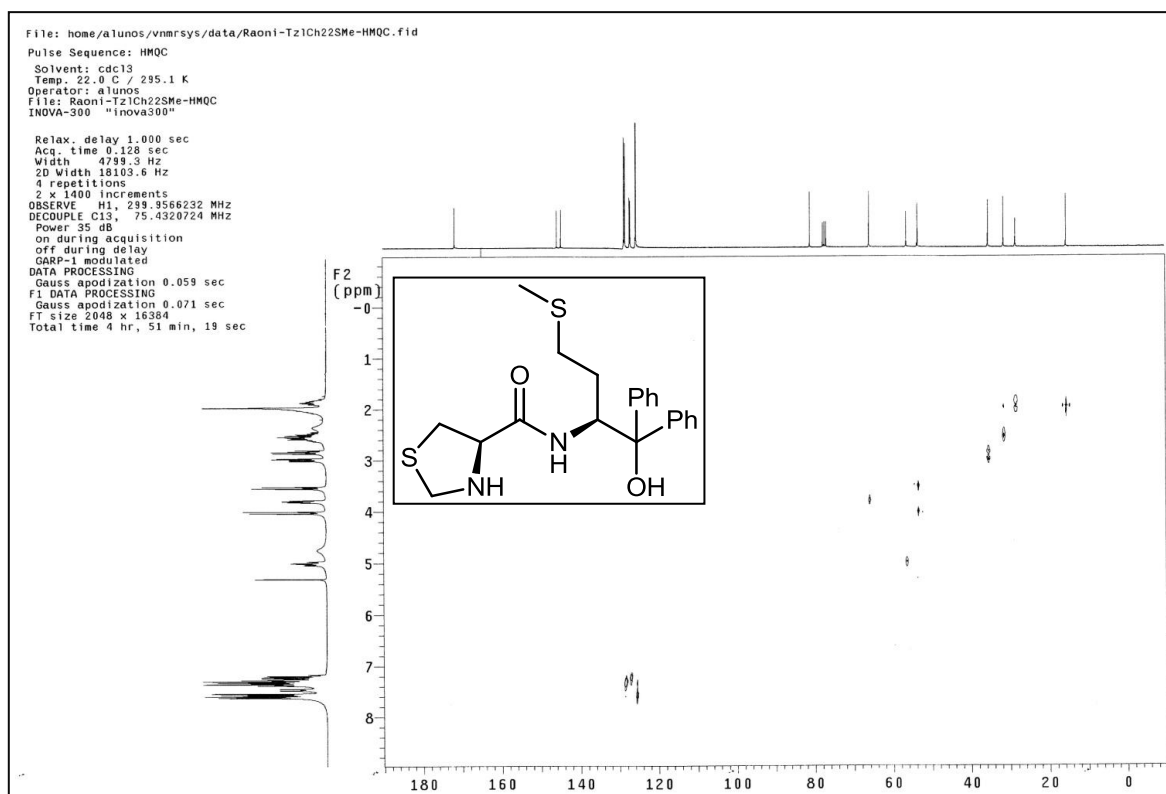
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **71a**.



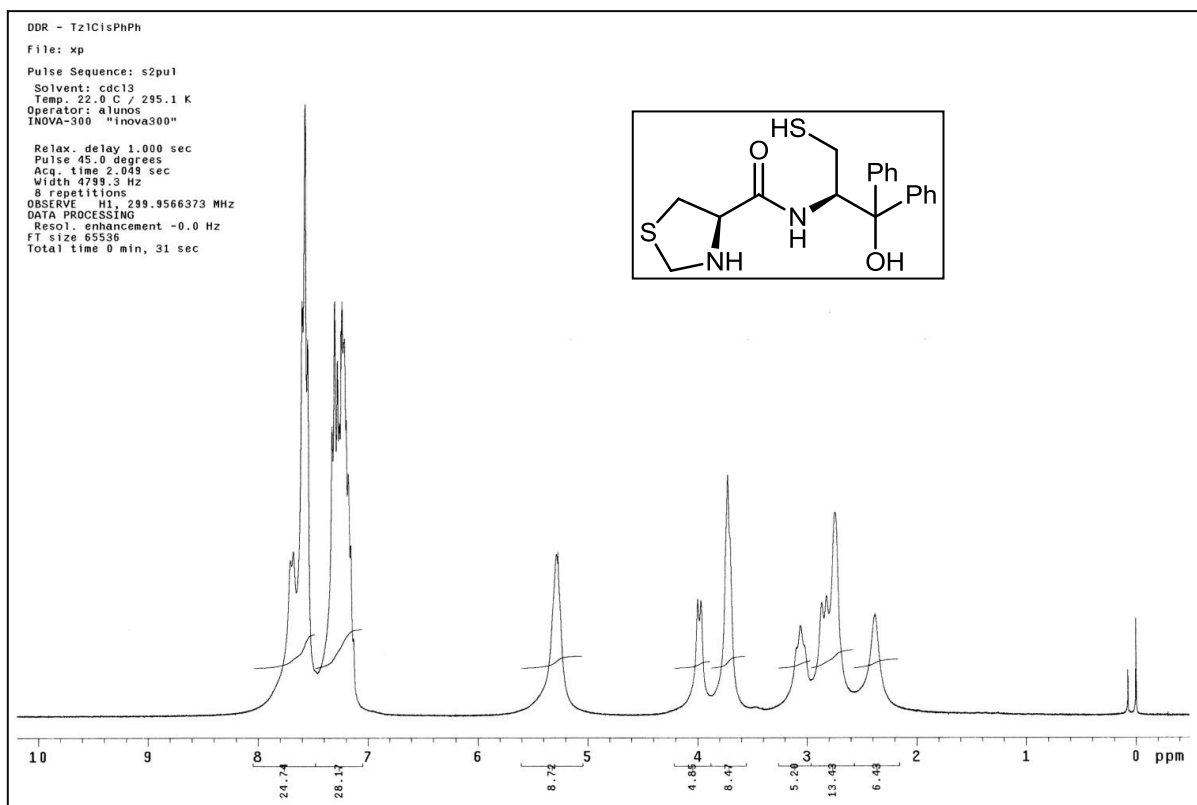
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **71a**.



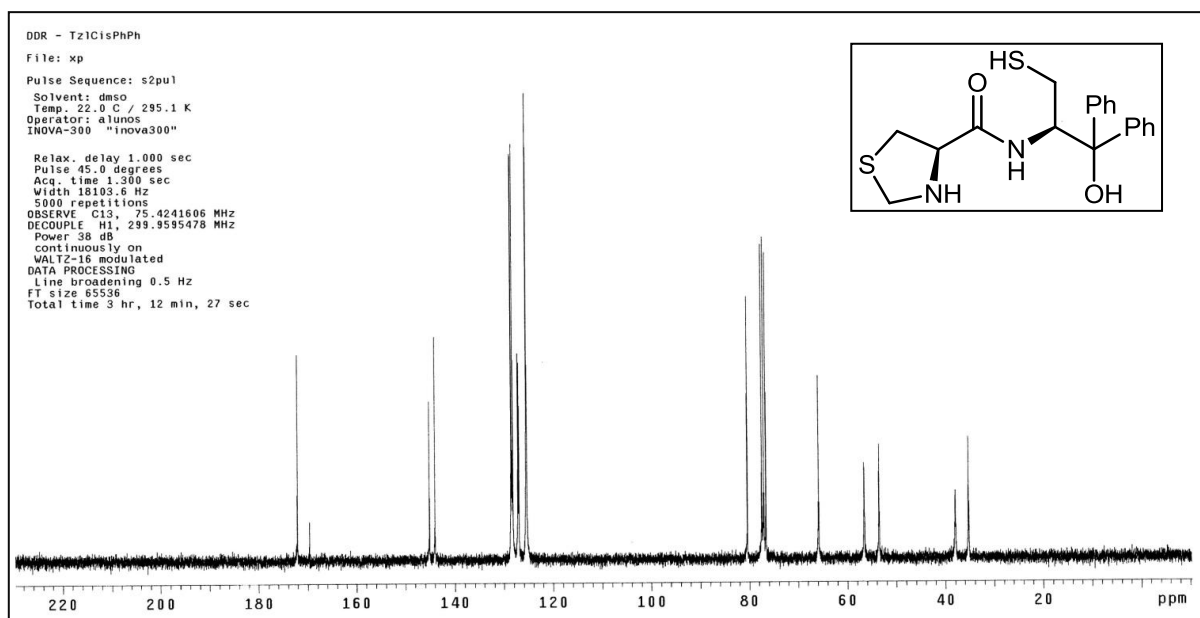
Espectro de RMN-2D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **71a**.



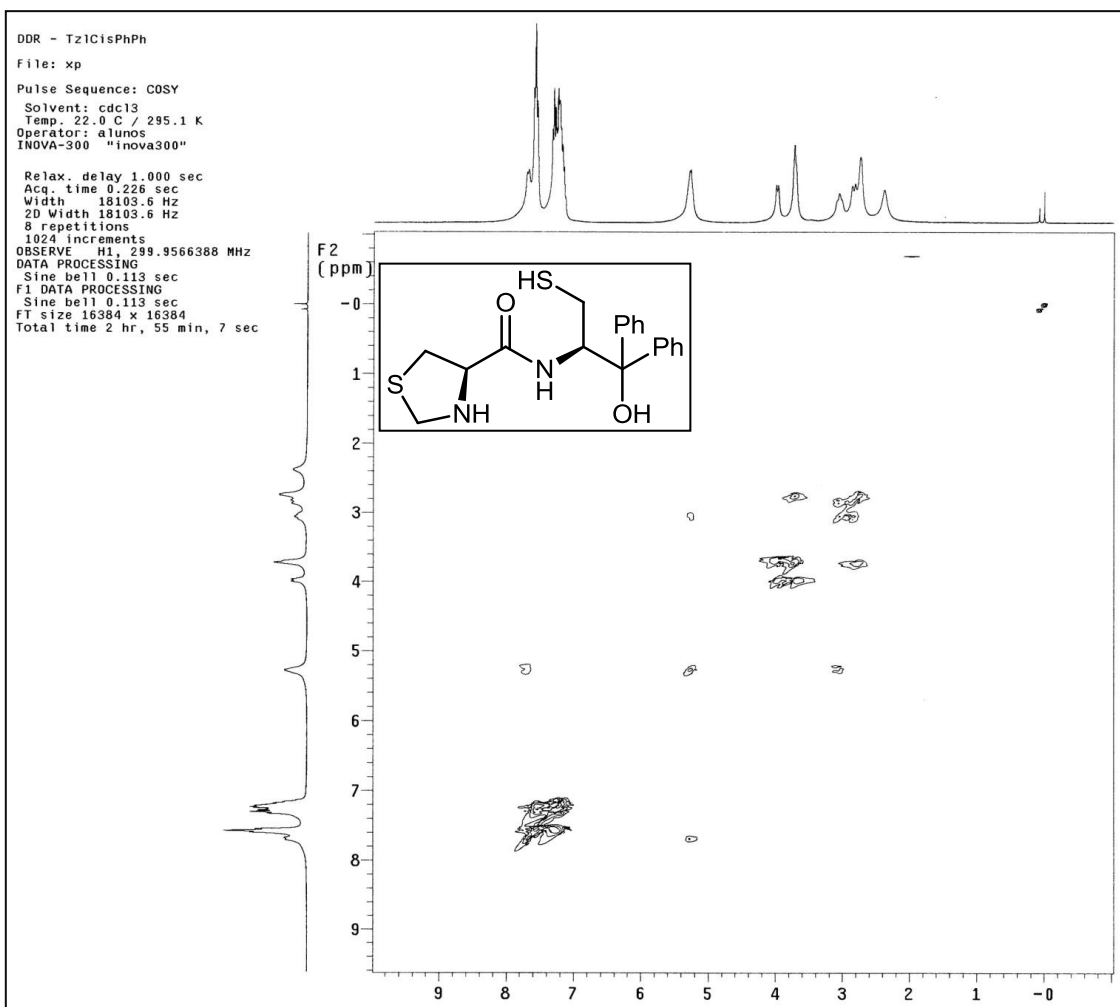
Espectro de RMN-2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **71a**.



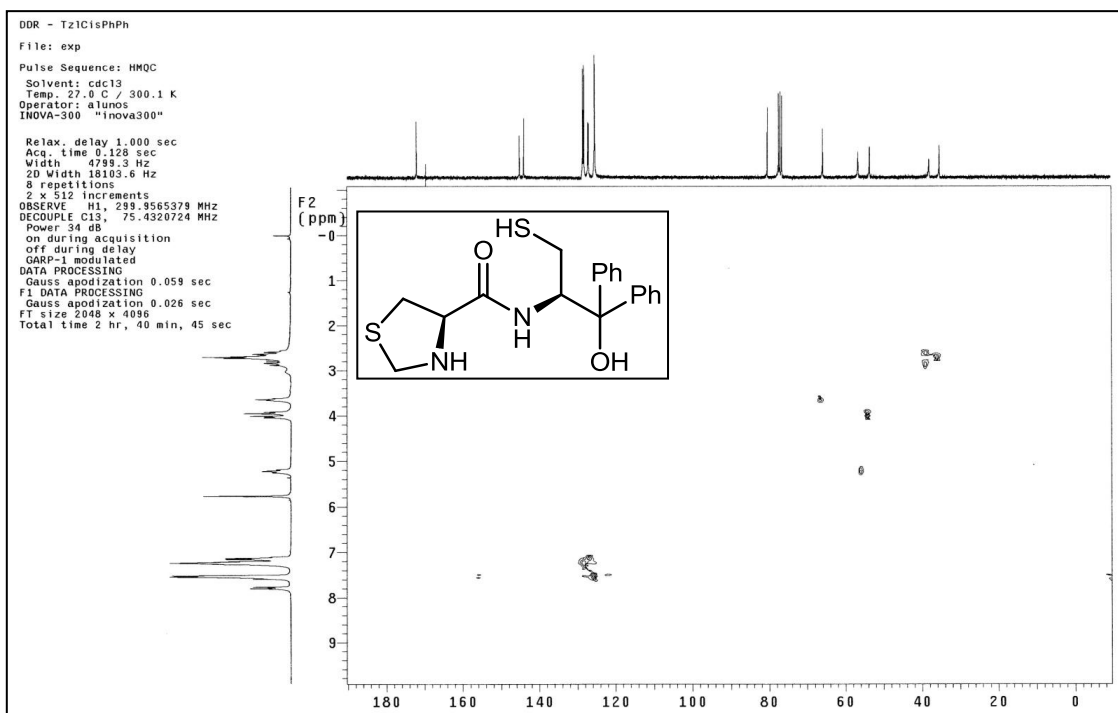
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **71b**.



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75,5 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **71b**.

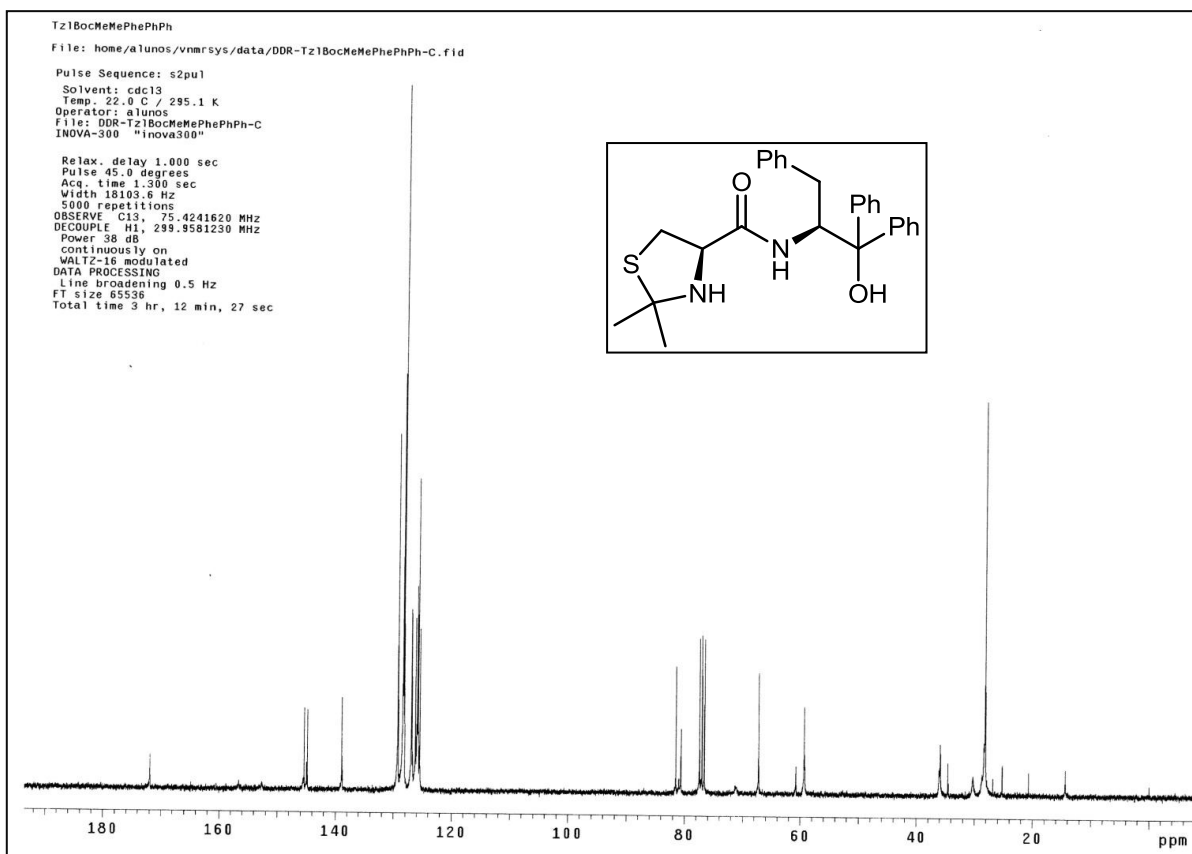


Espectro de RMN-2D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **71b**.

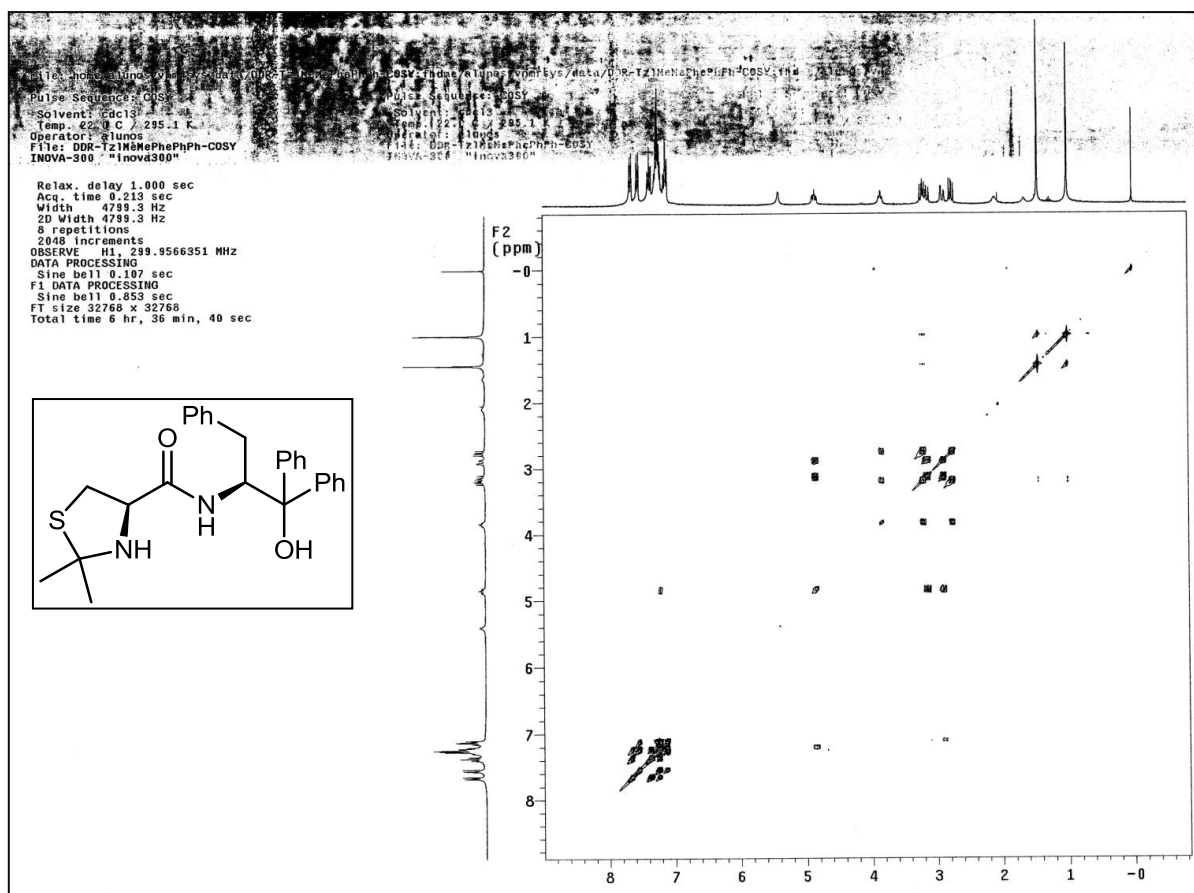


Espectro de RMN-2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **71b**.

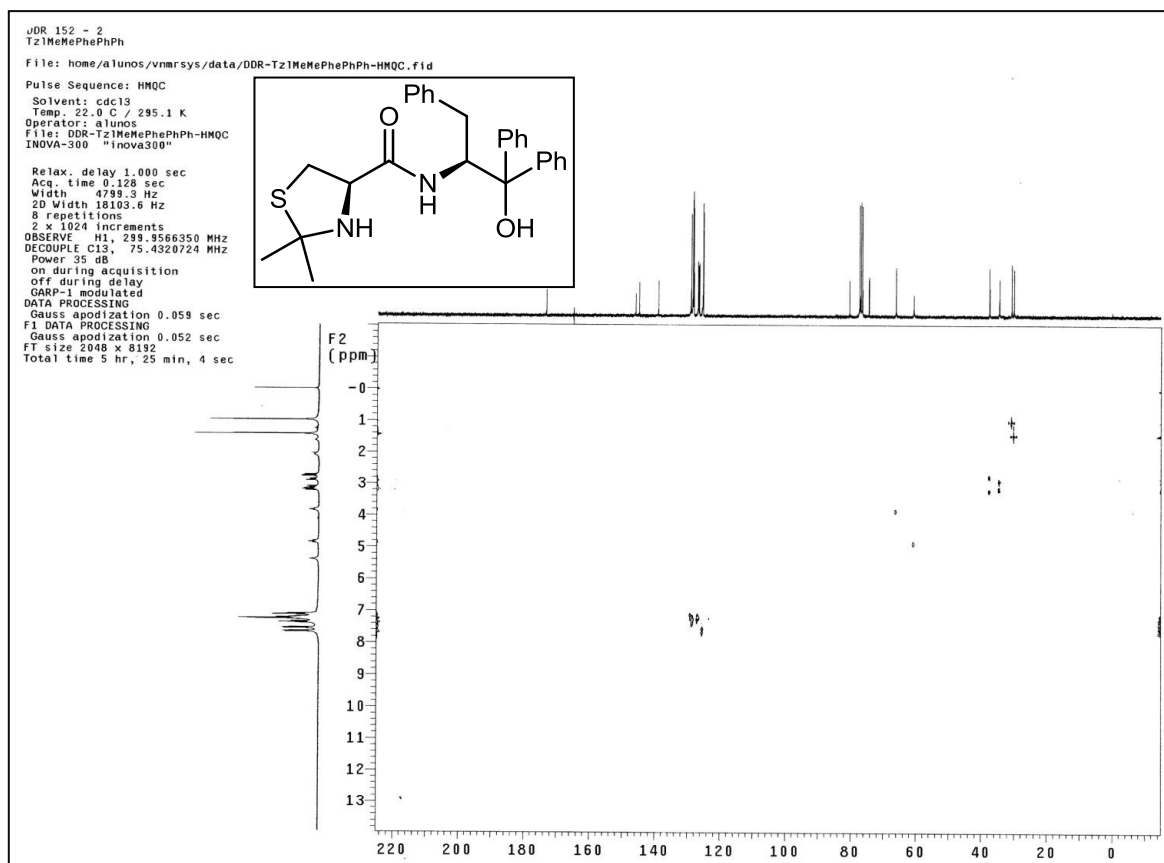




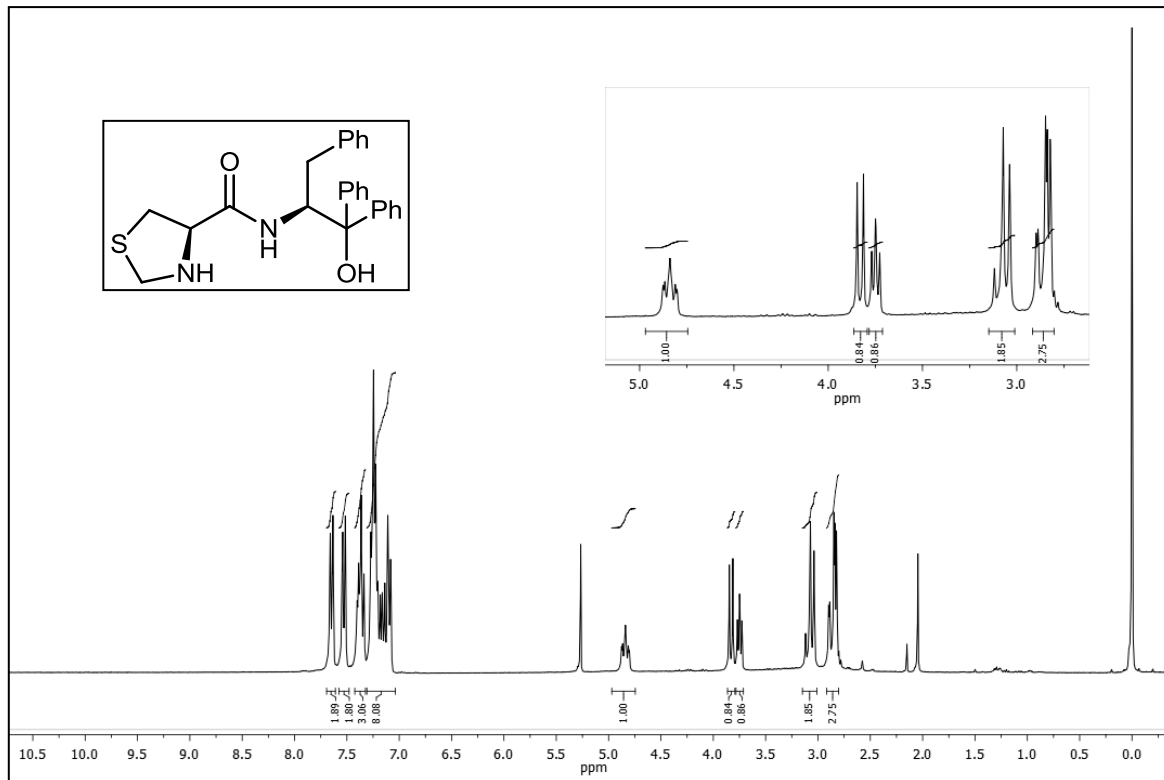
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75,5 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **71c**.



Espectro de RMN-2D COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> do composto **71c**.

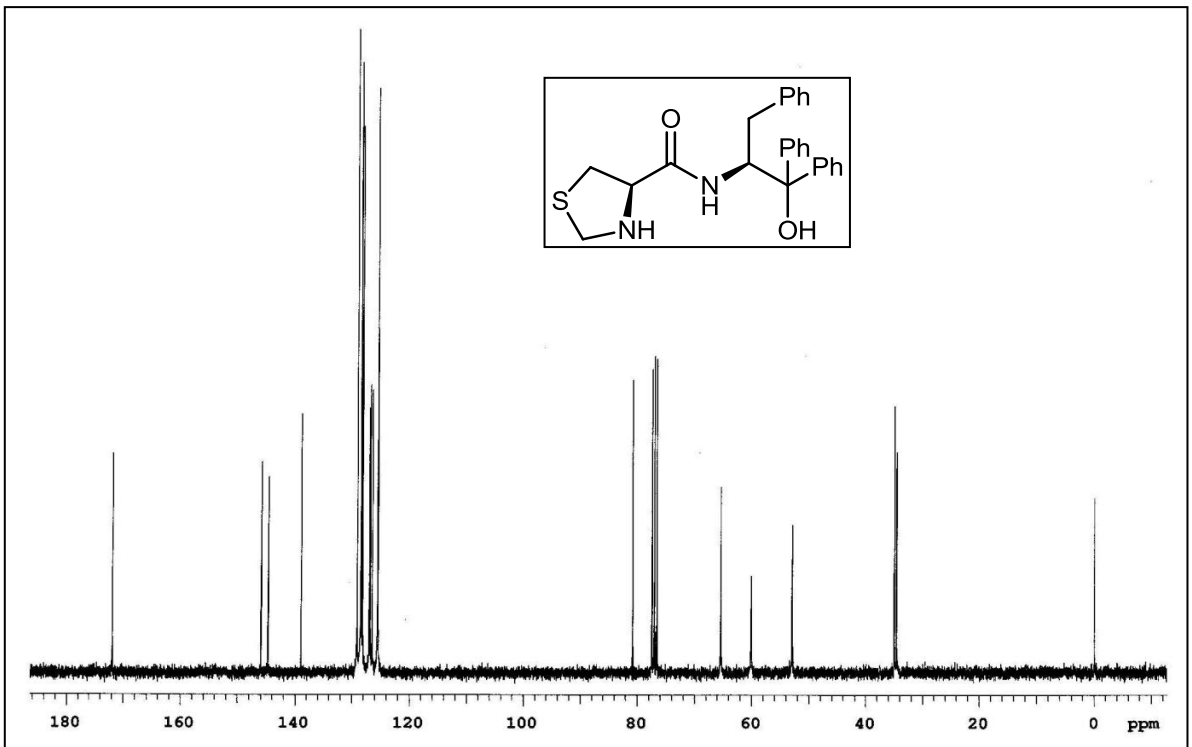


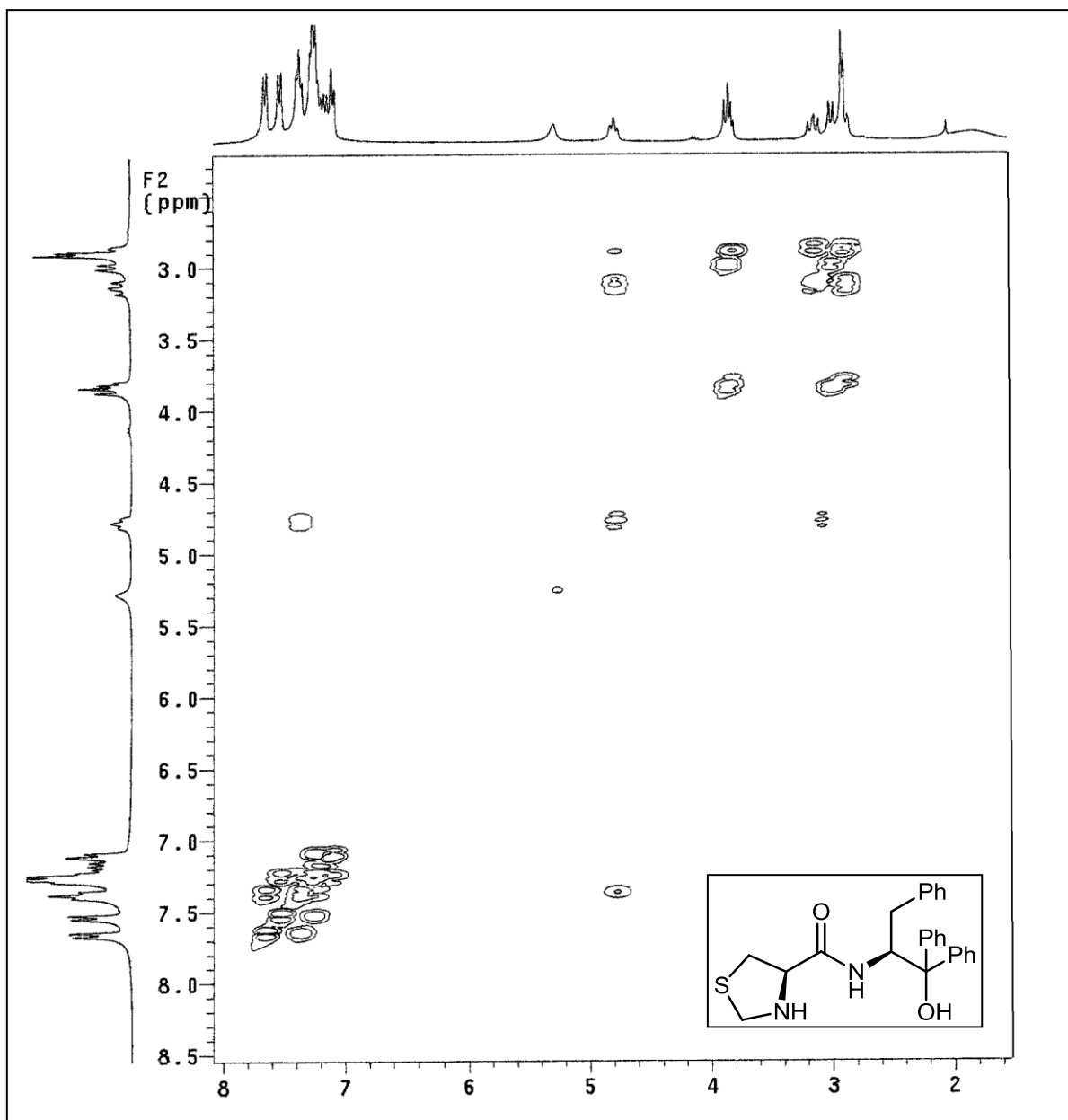
Espectro de RMN-2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **71c**.



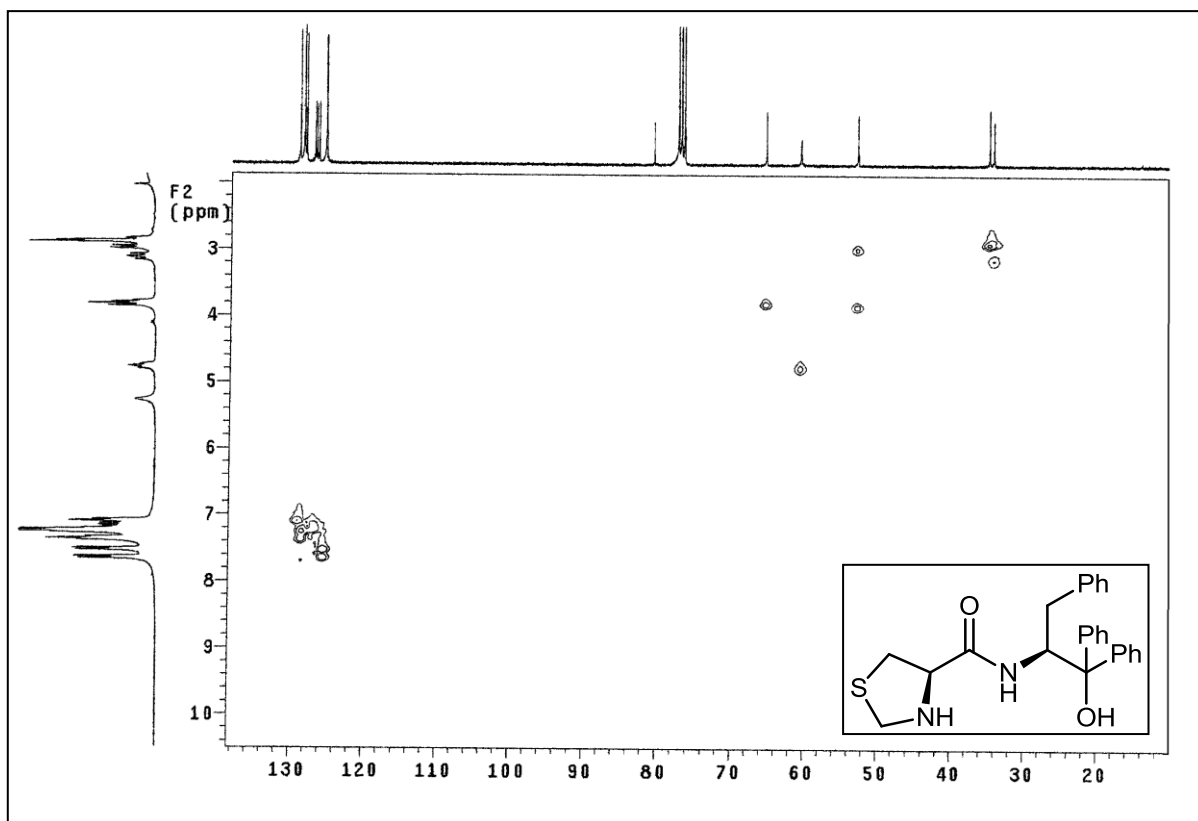
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **44a**.



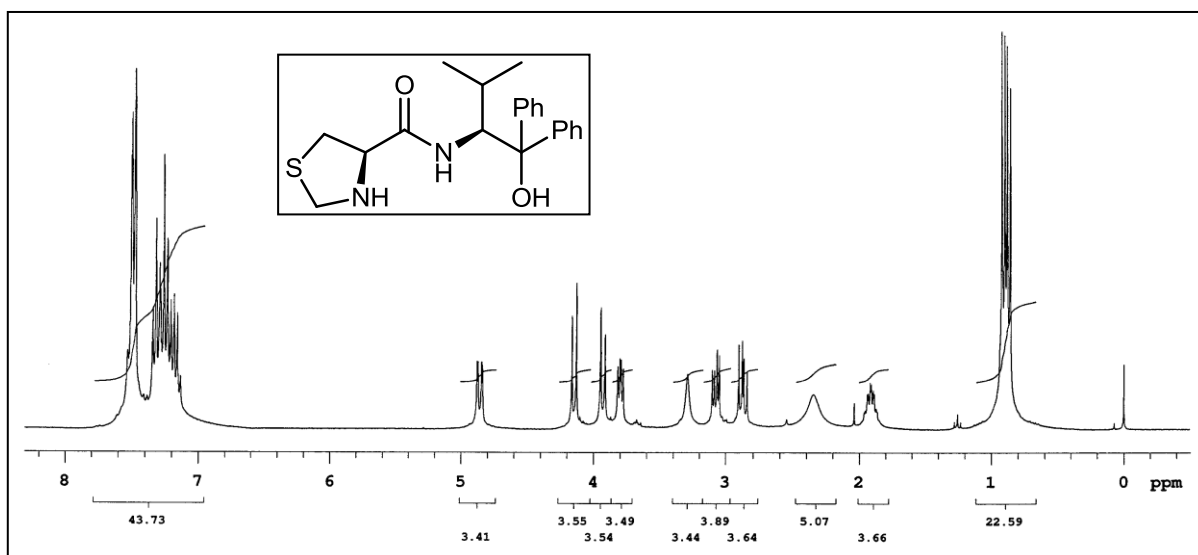




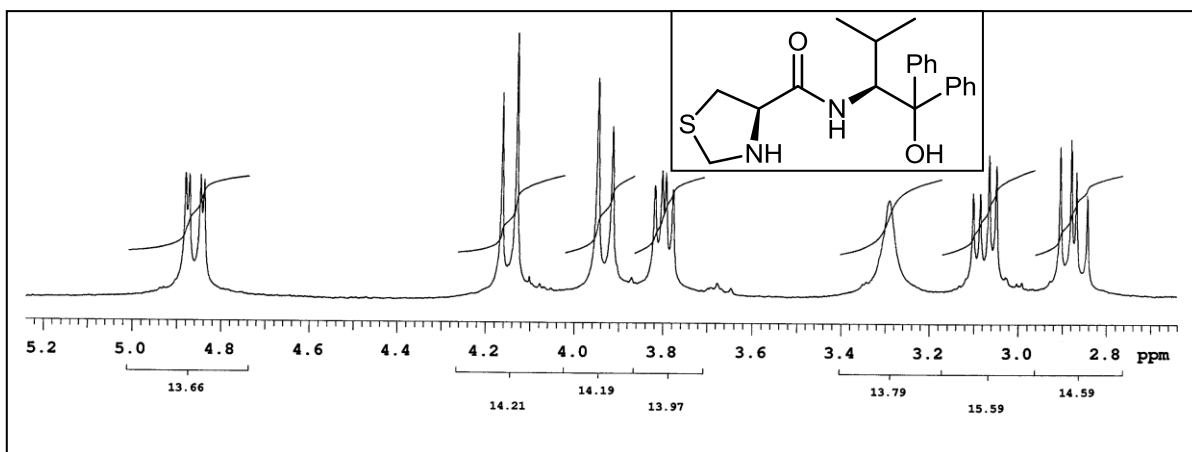
Espectro de RMN-2D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **44a**.



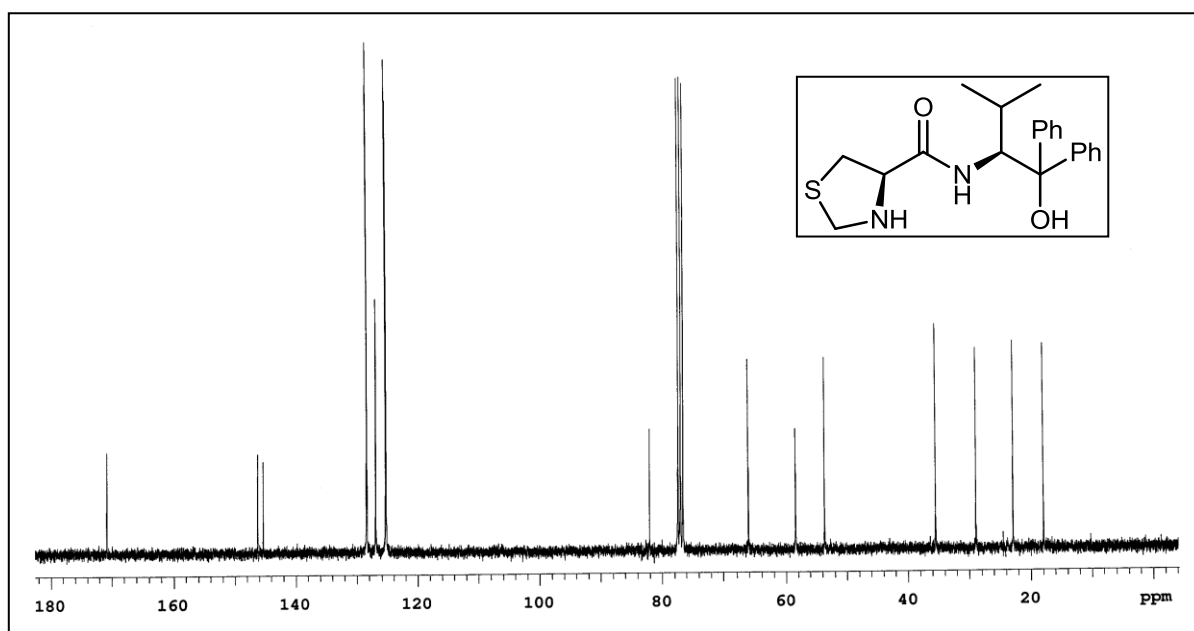
Espectro de RMN-2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **44a**.



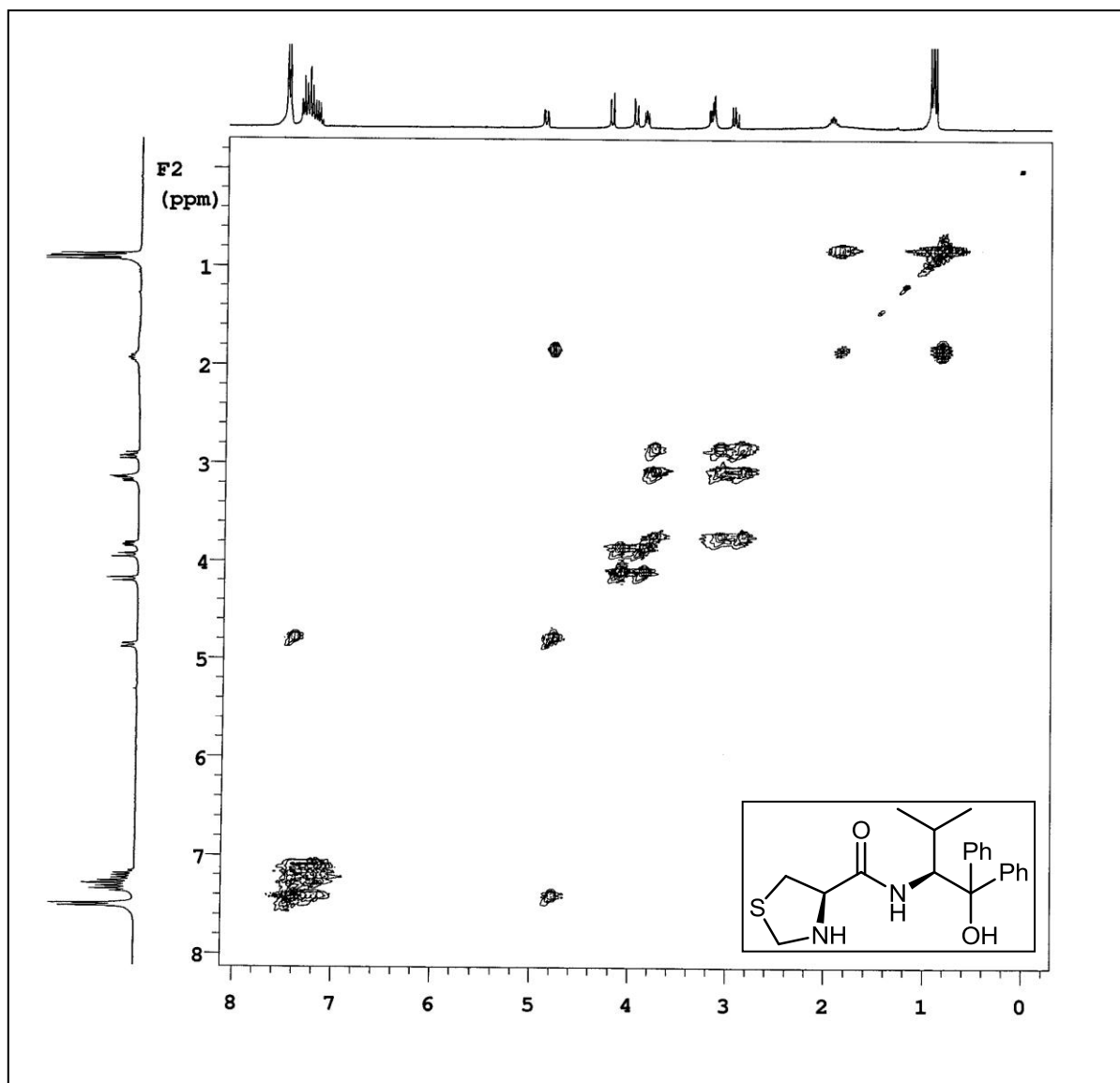
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **44b**.



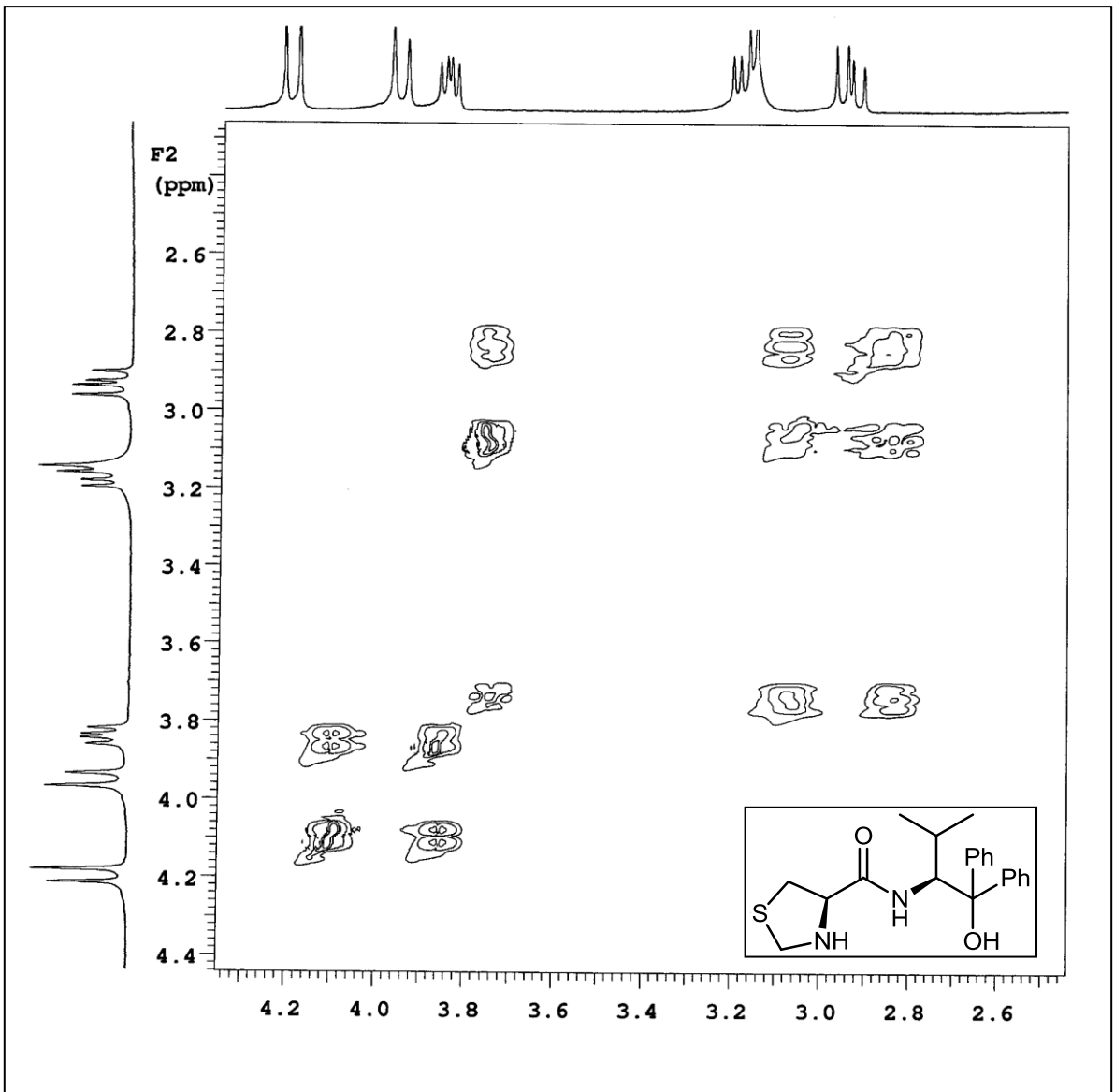
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **44b**.



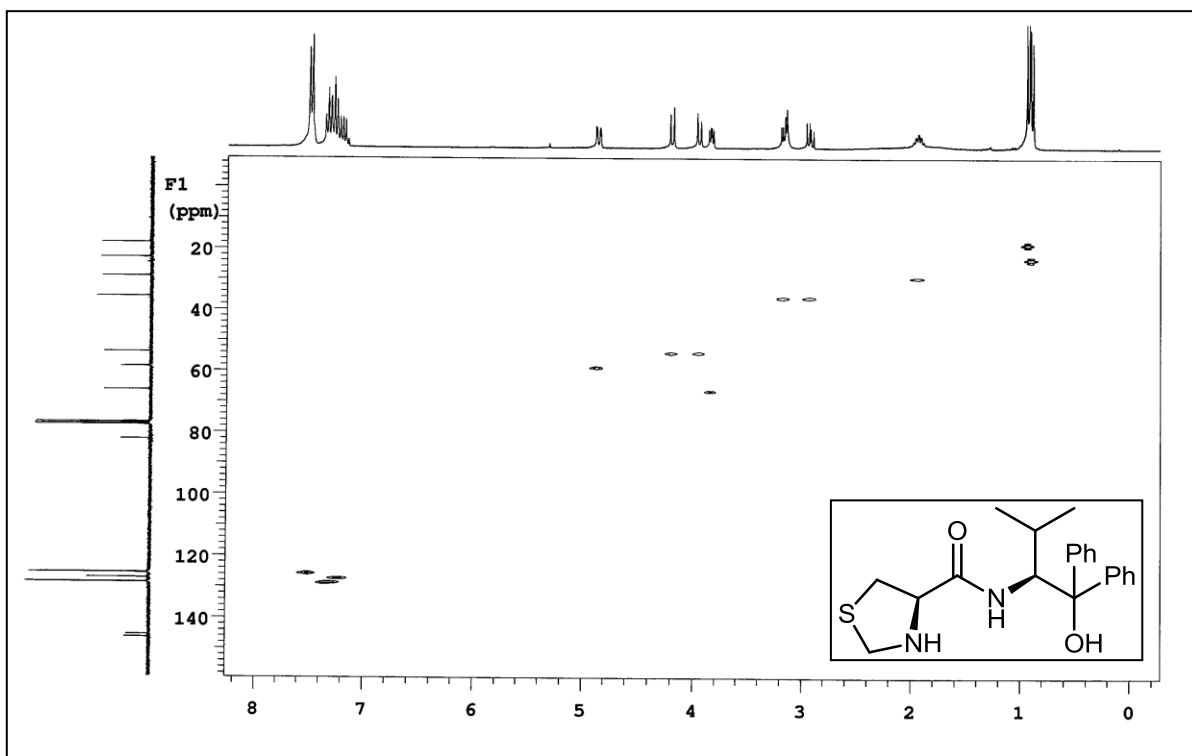
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75,5 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **44b**.



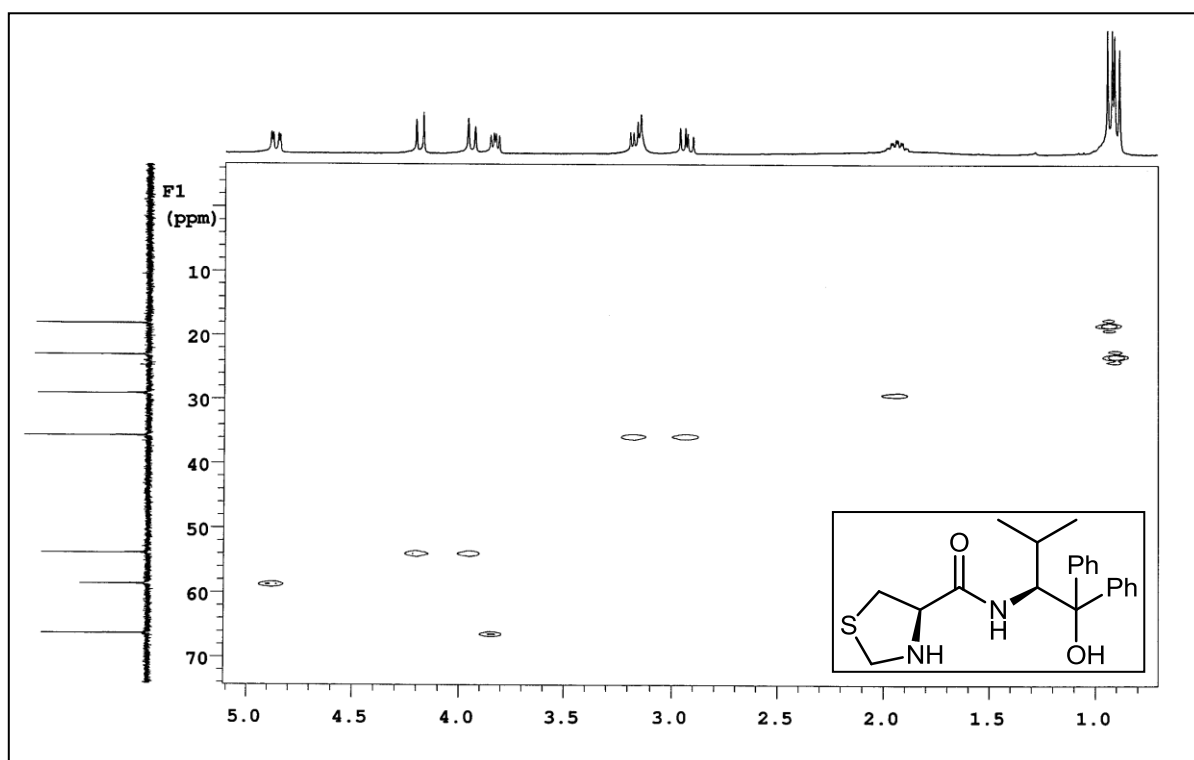
Espectro de RMN-2D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **44b**.



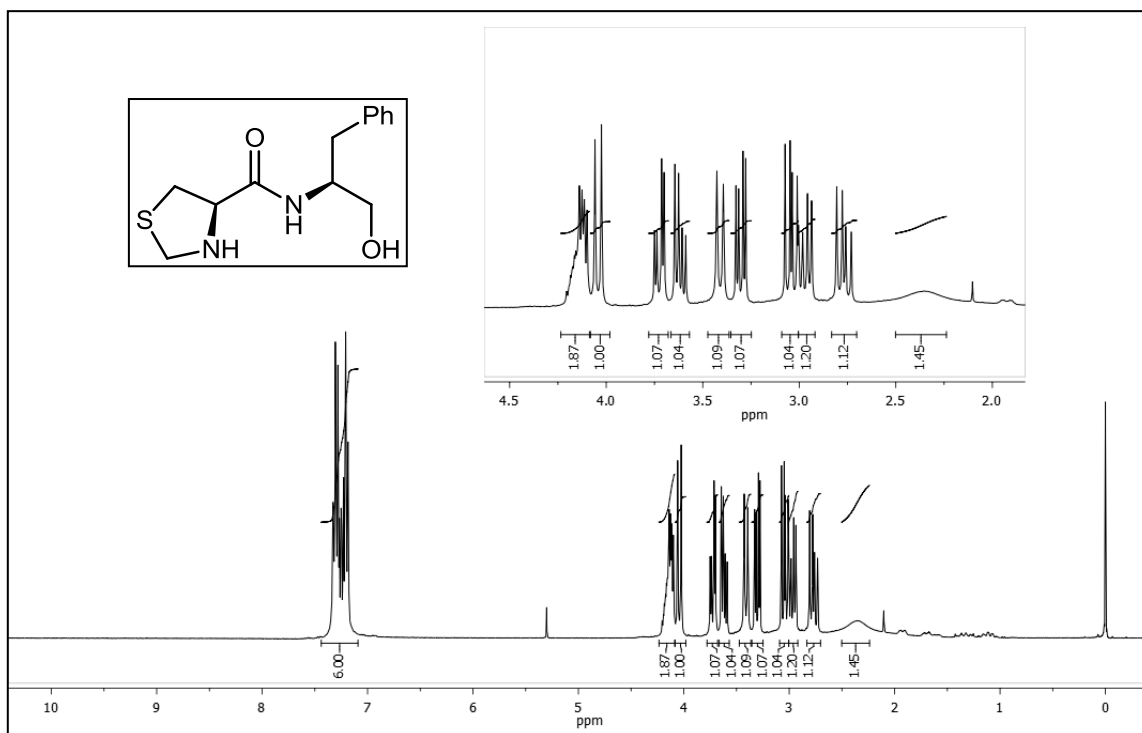
Espectro de RMN-2D COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> do composto **44b**.



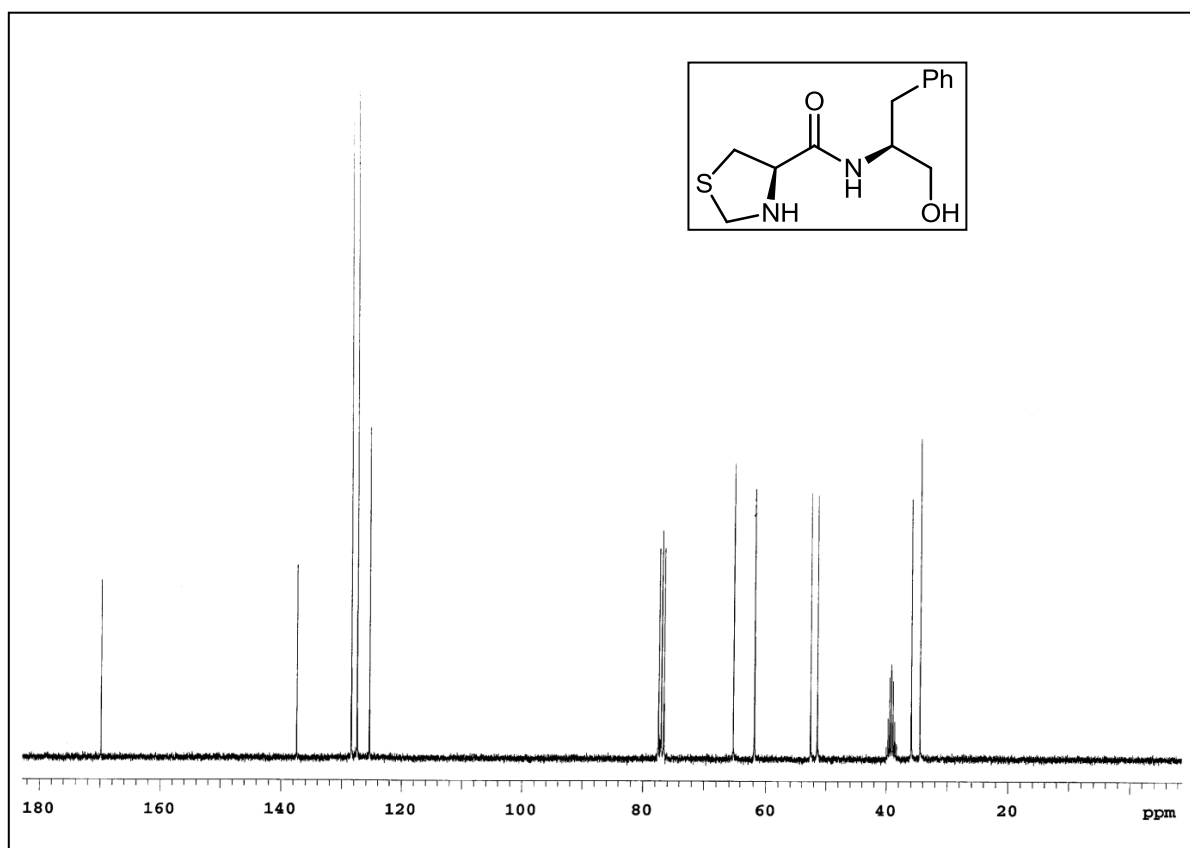
Espectro de RMN-2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **44b**.



Espectro de RMN-2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **44b**.

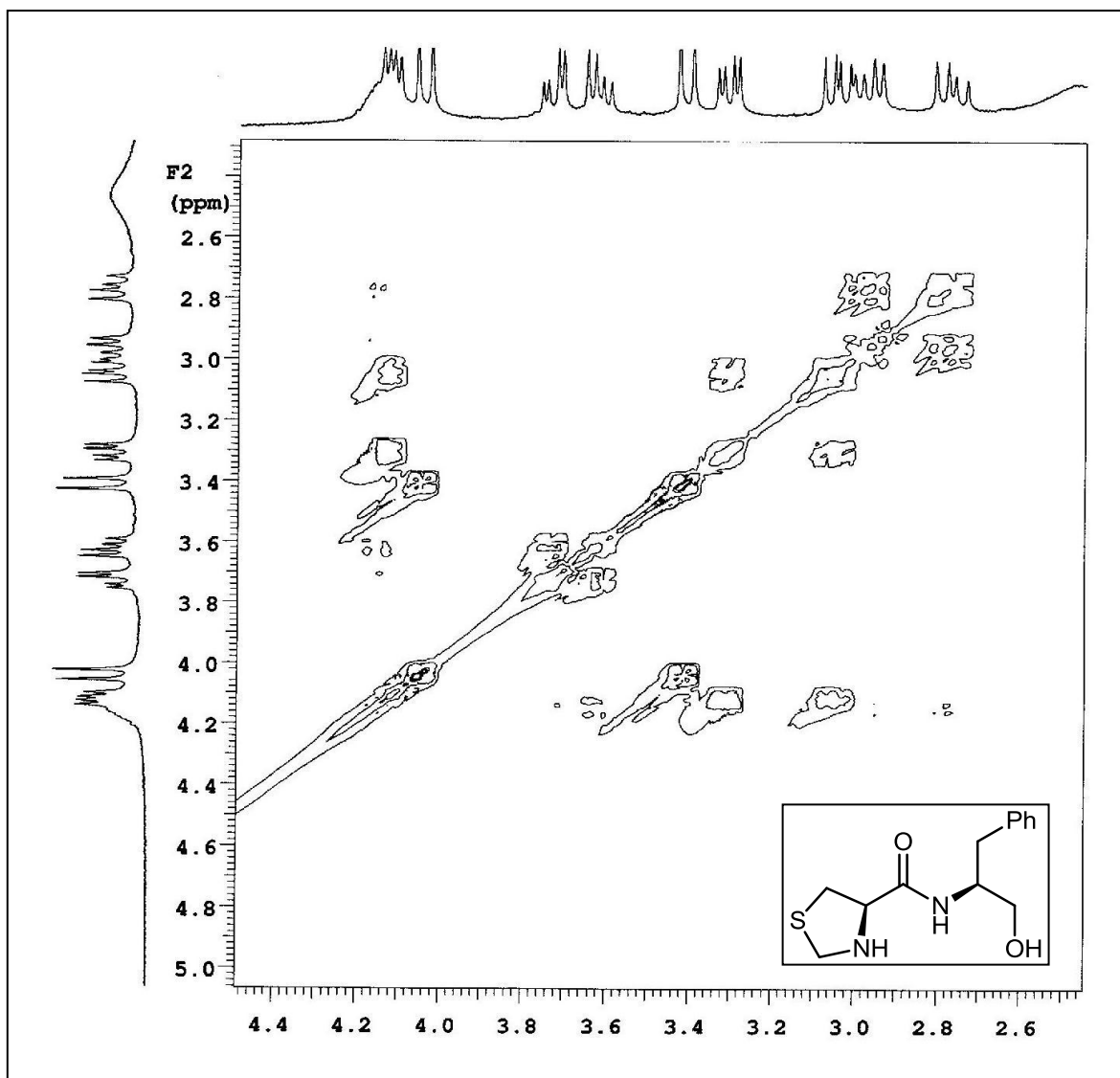


Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **44c**.

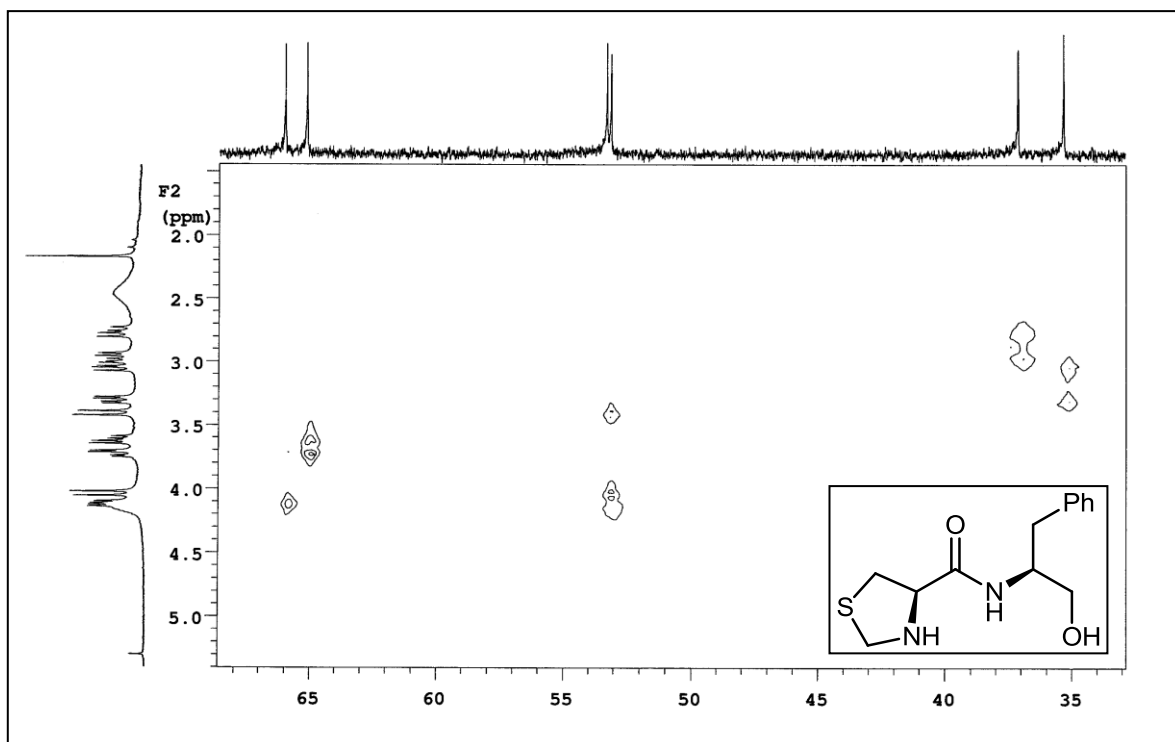


Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **44c**.

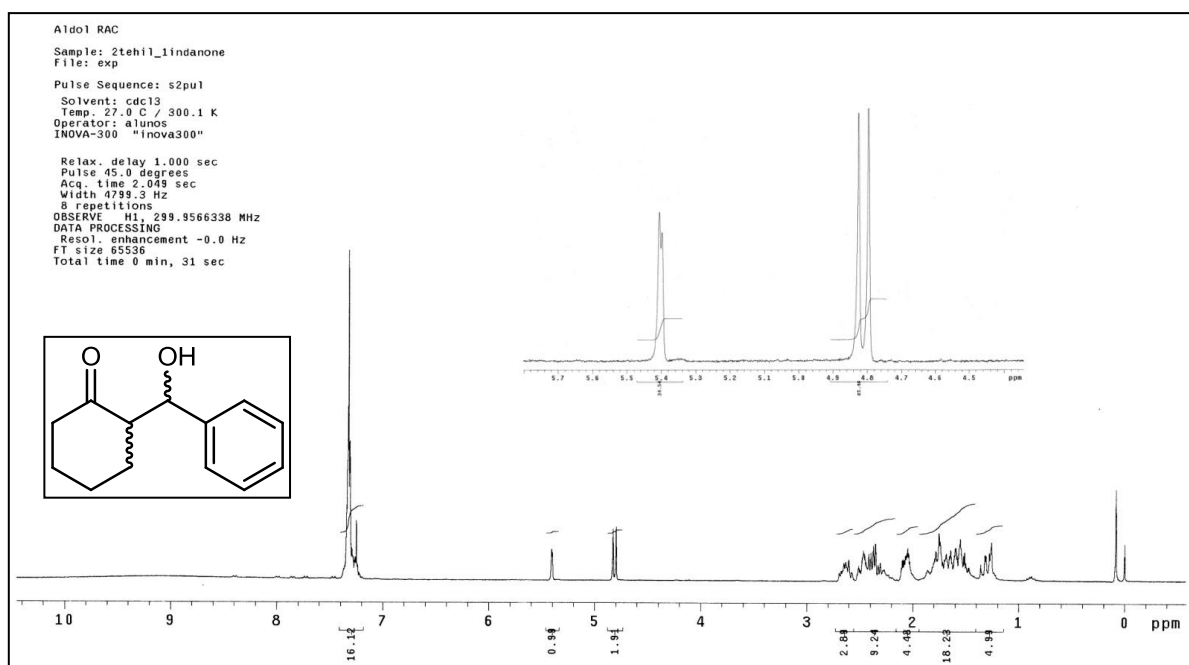




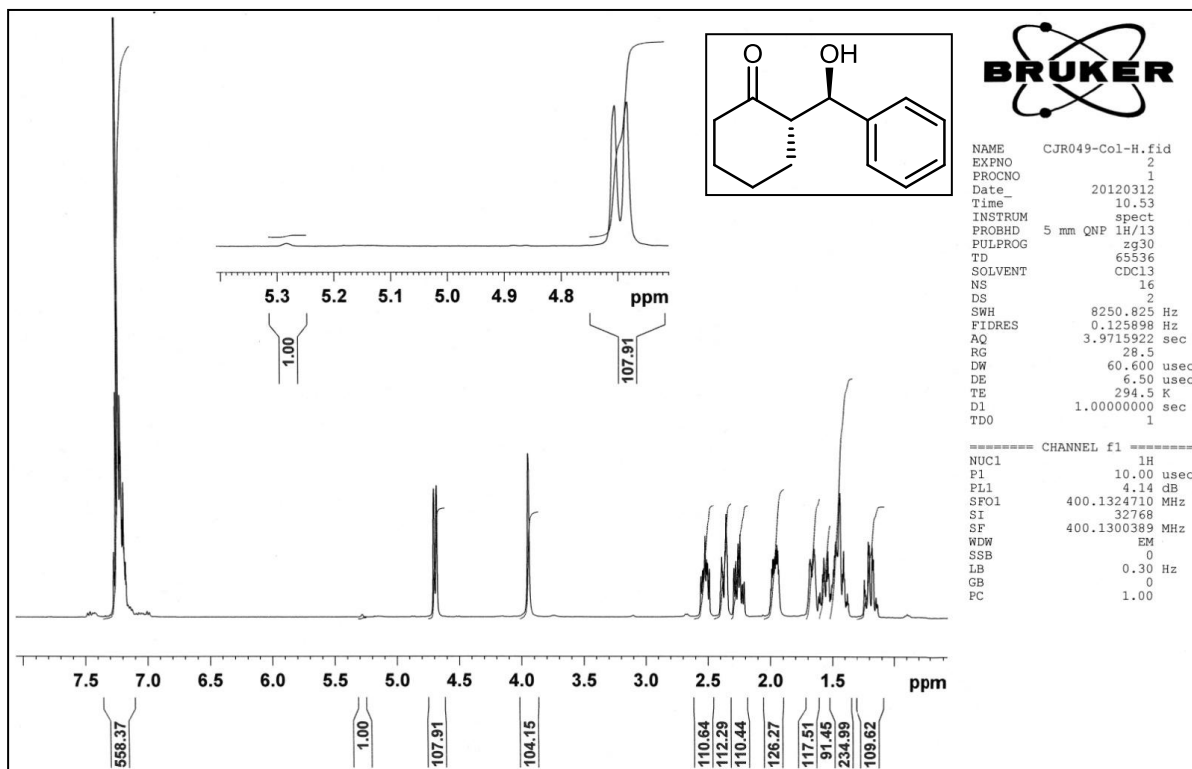
Espectro de RMN-2D COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **44c**.



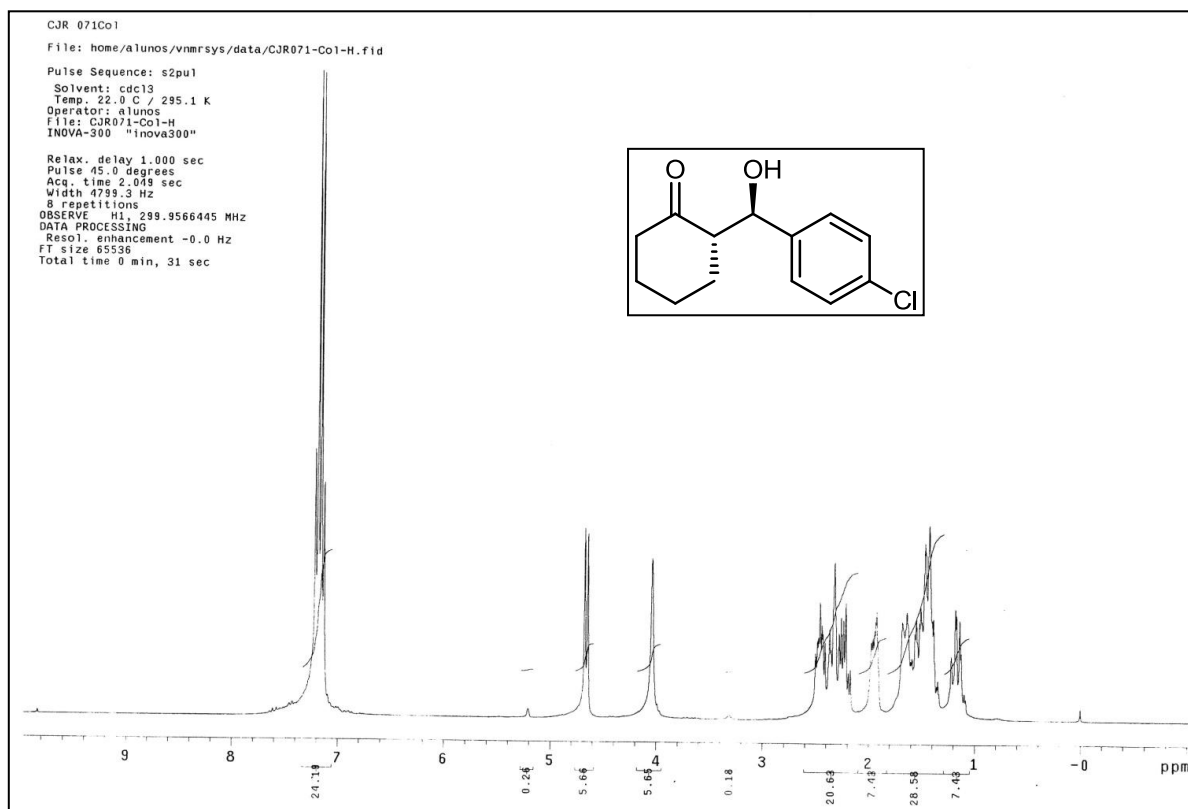
Espectro de RMN-2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  do composto **44c**.



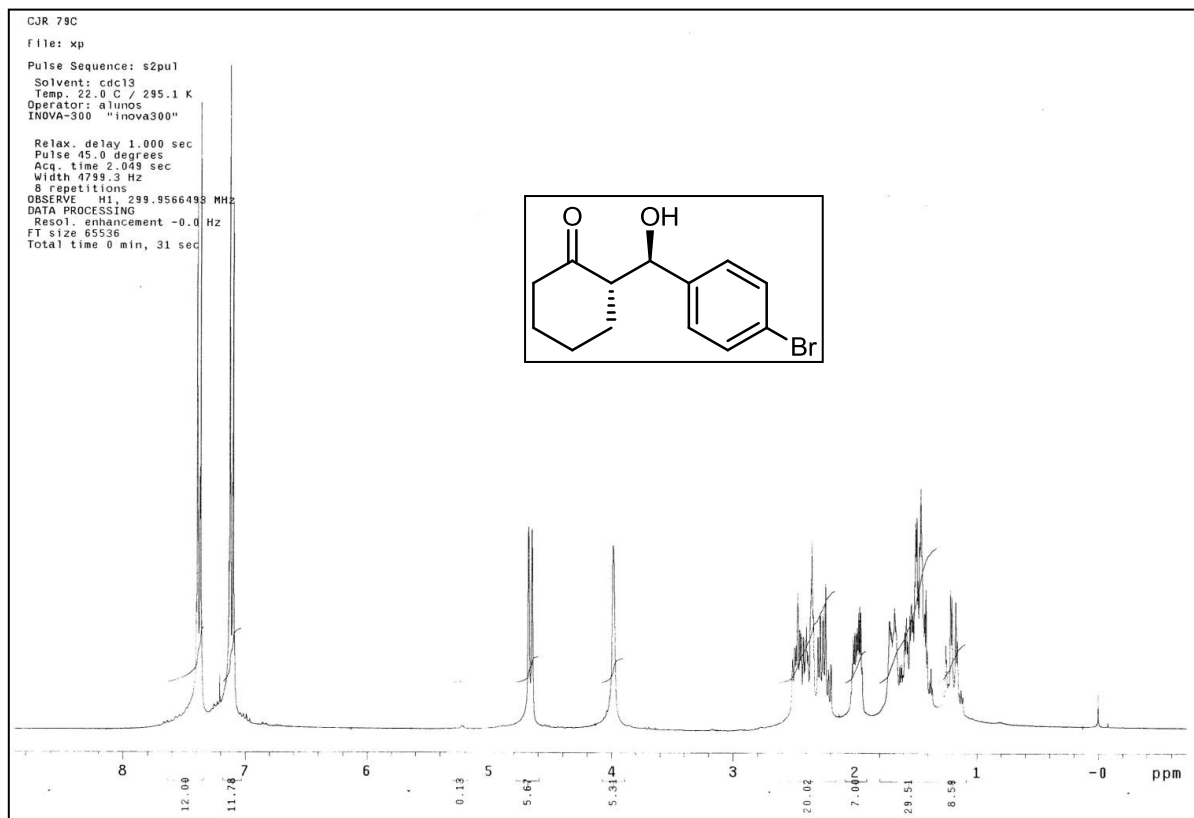
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **32b** (racêmico).



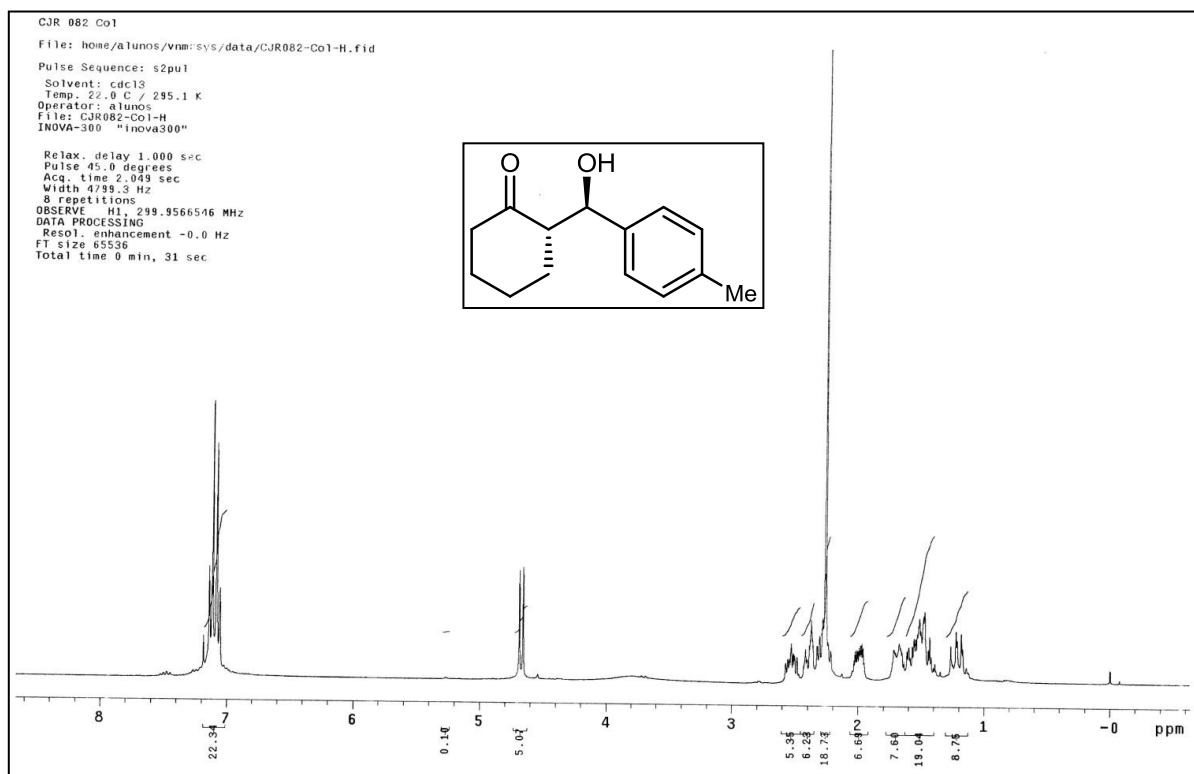
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **32b**.



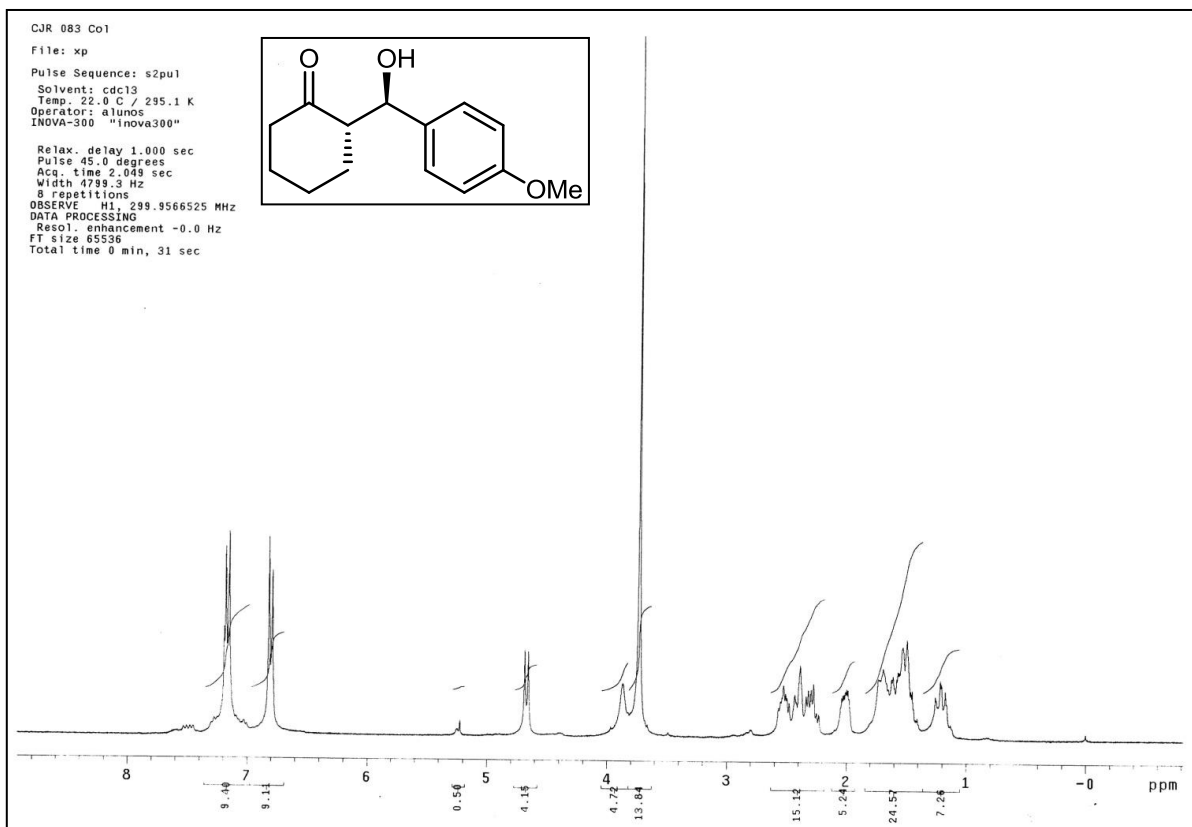
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **32d**.



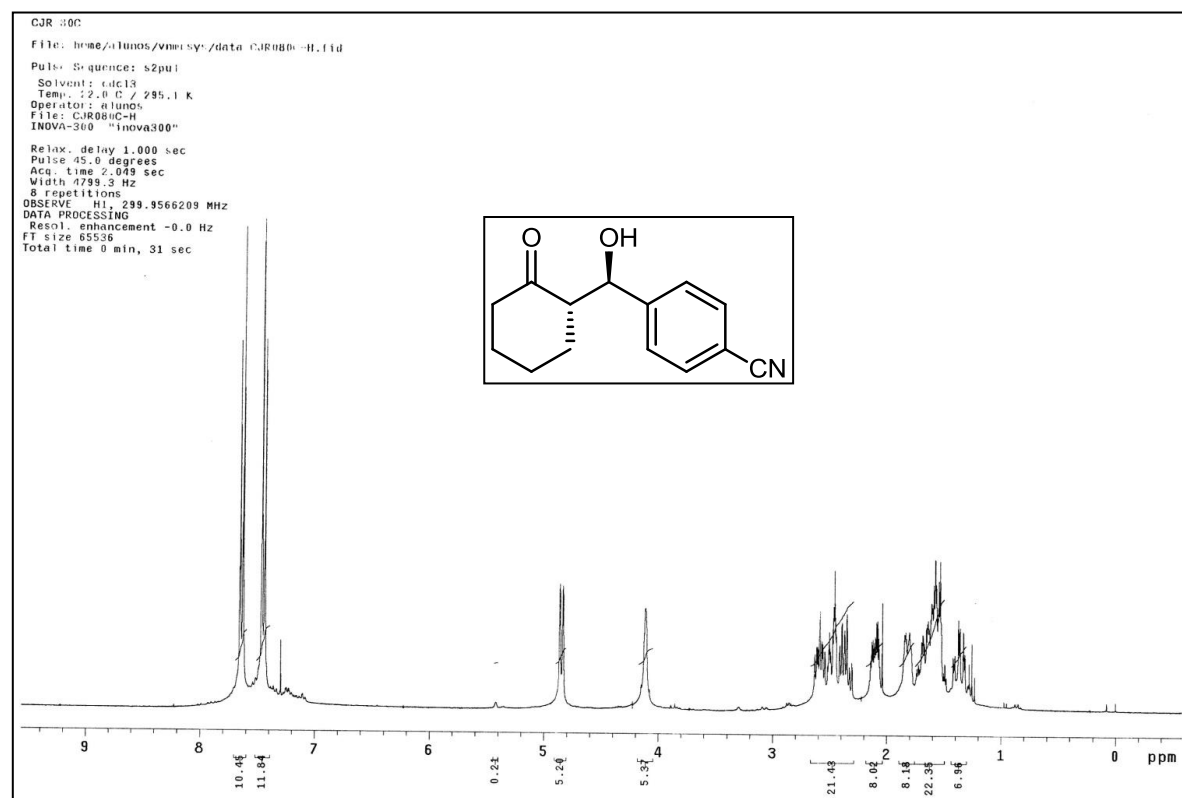
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **32e**.



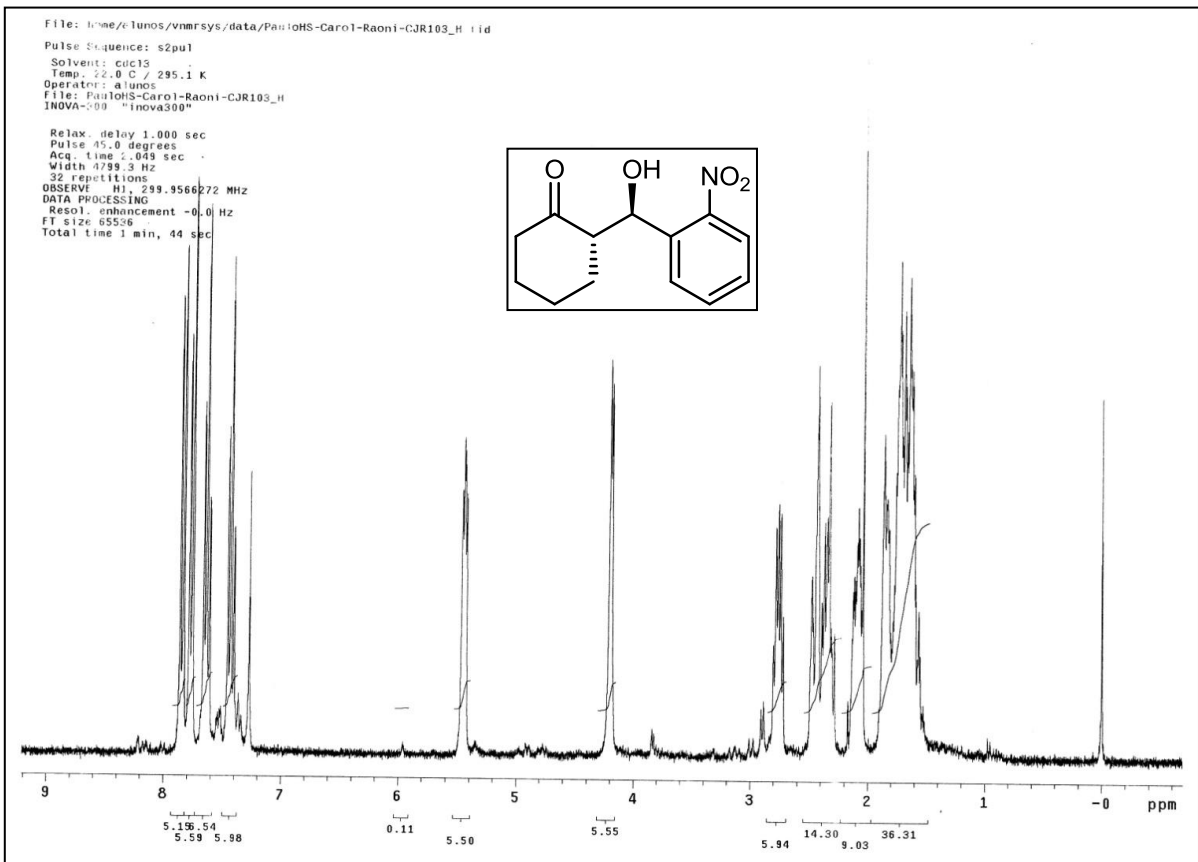
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **32f**.



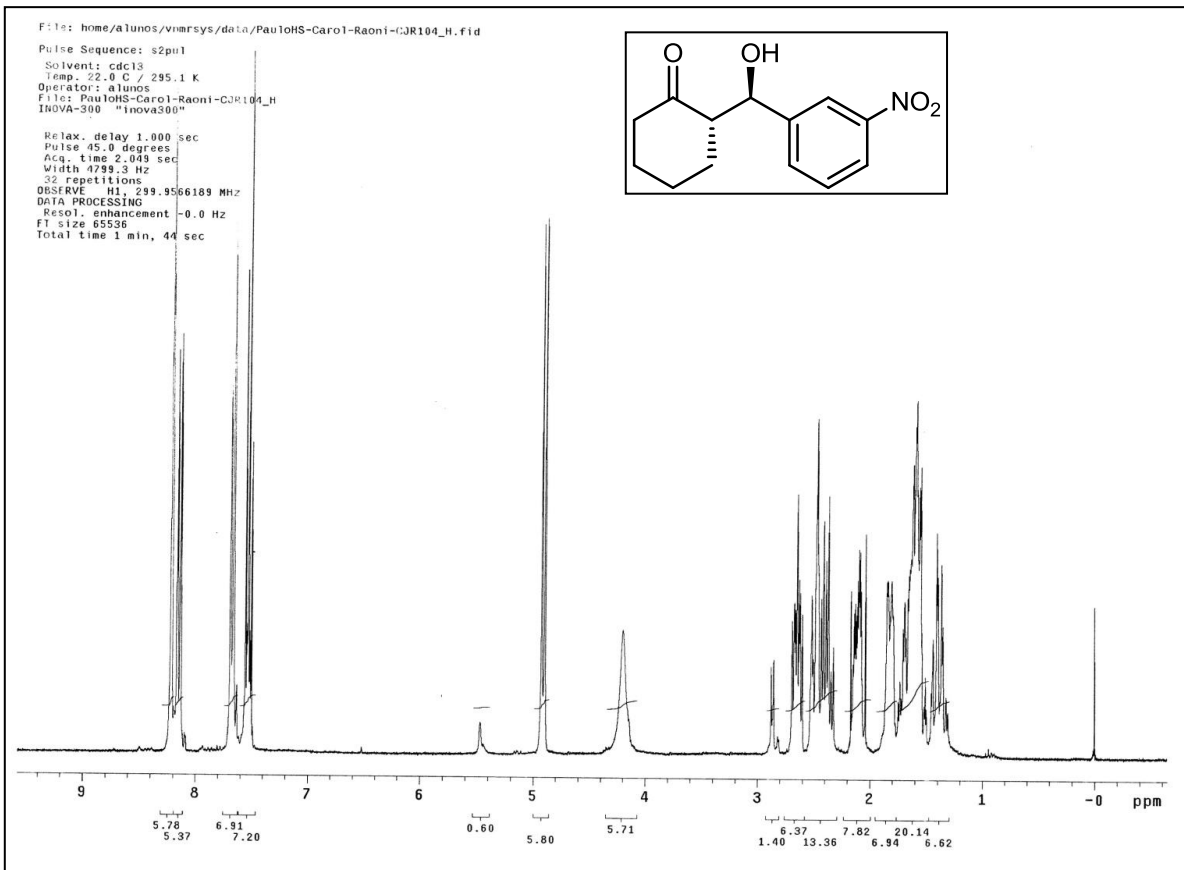
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **32g**.



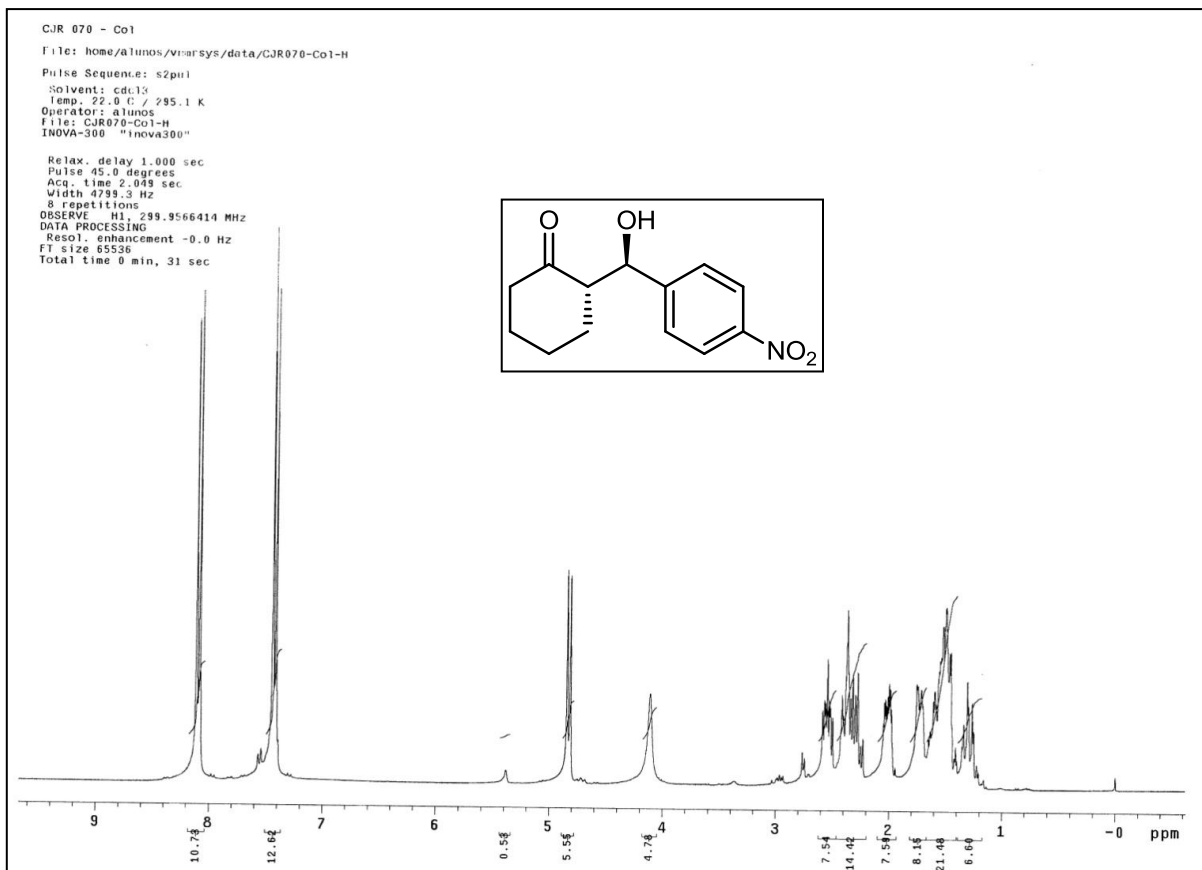
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **32h**.



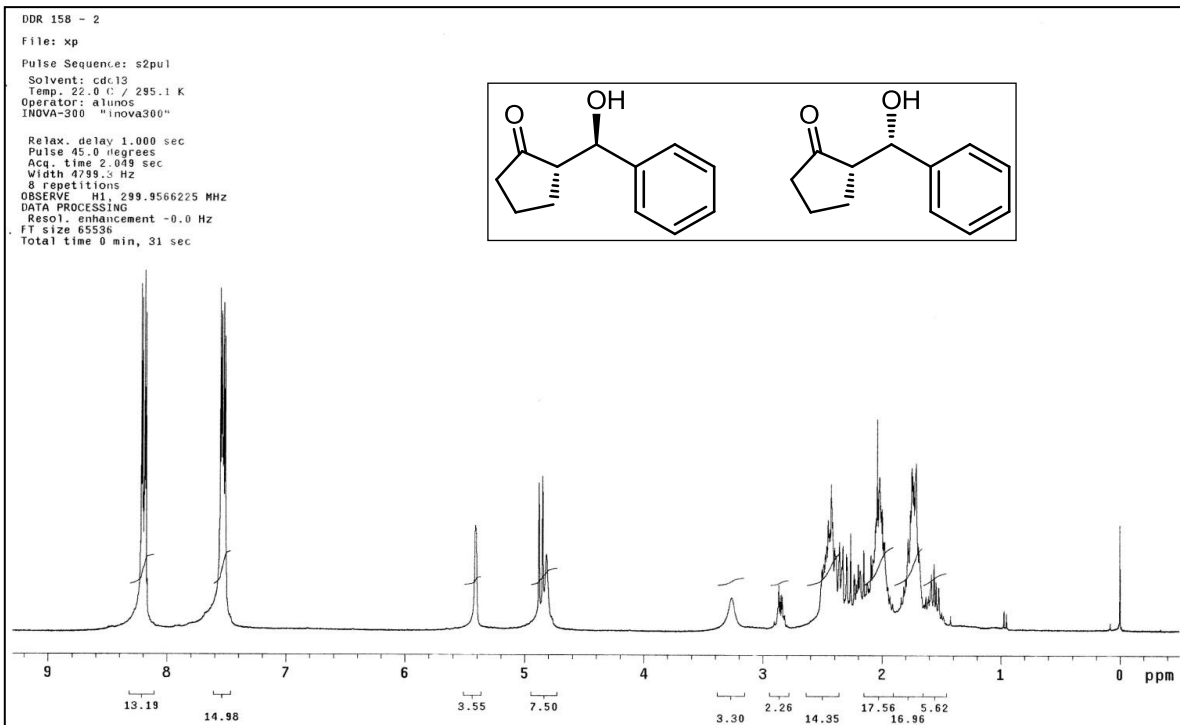
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **32i**.



Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **32j**.

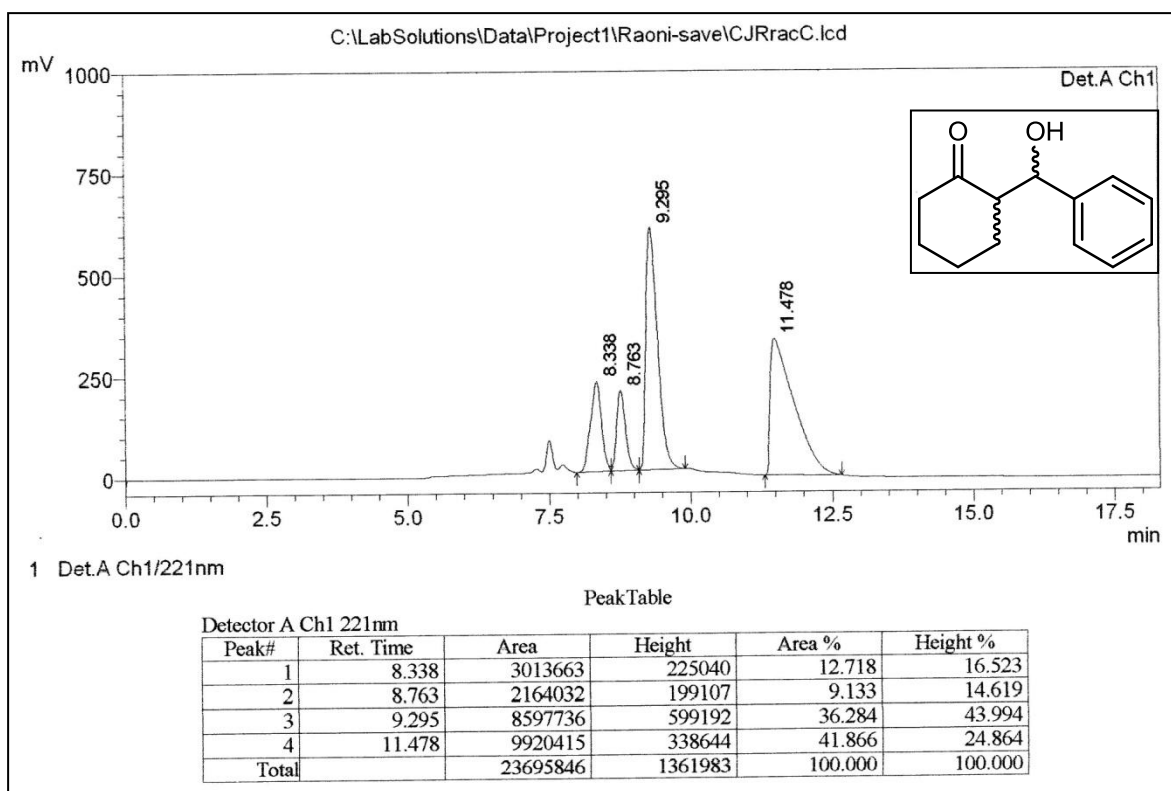


Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **32a**.

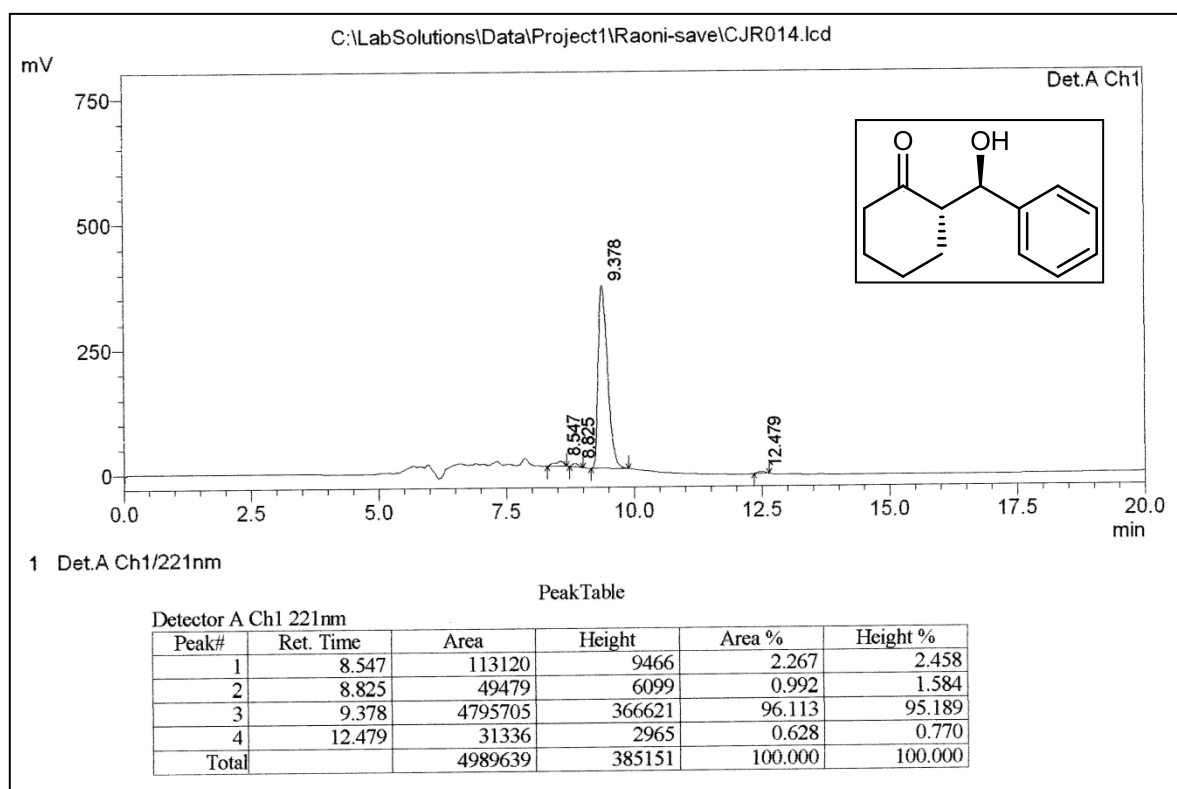


Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **321**.

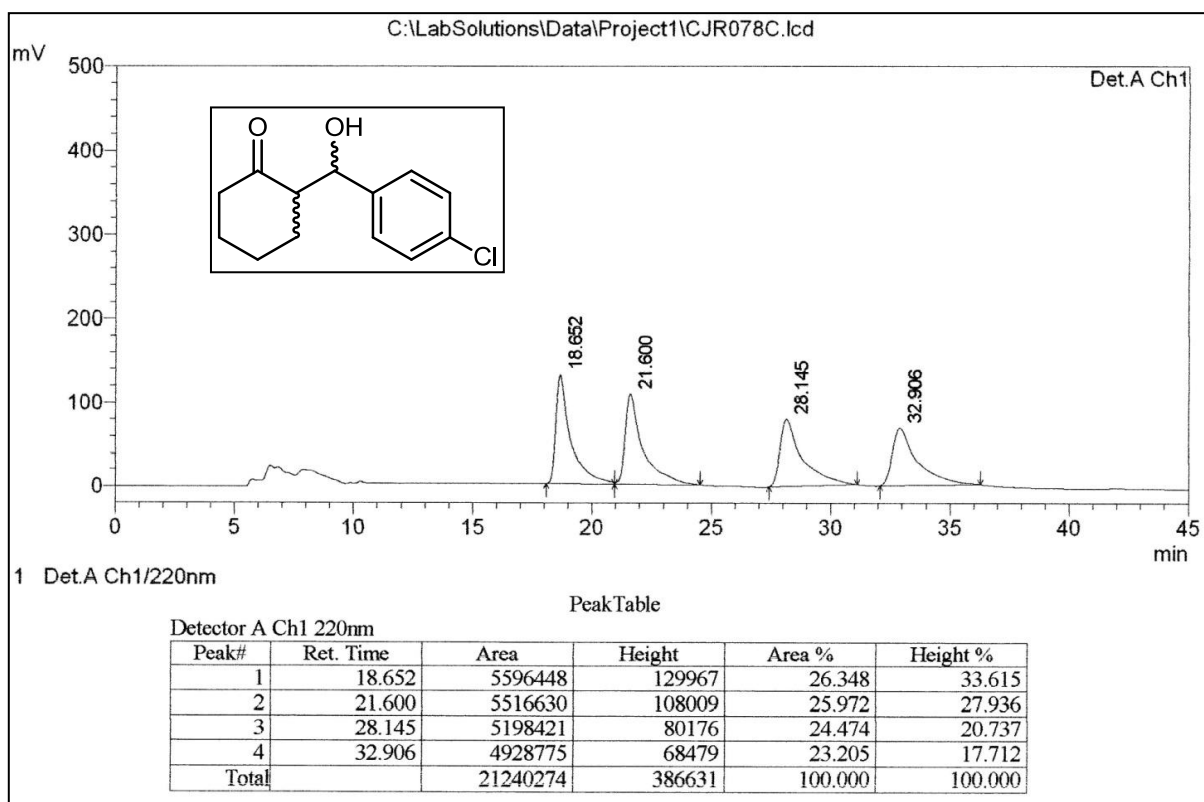




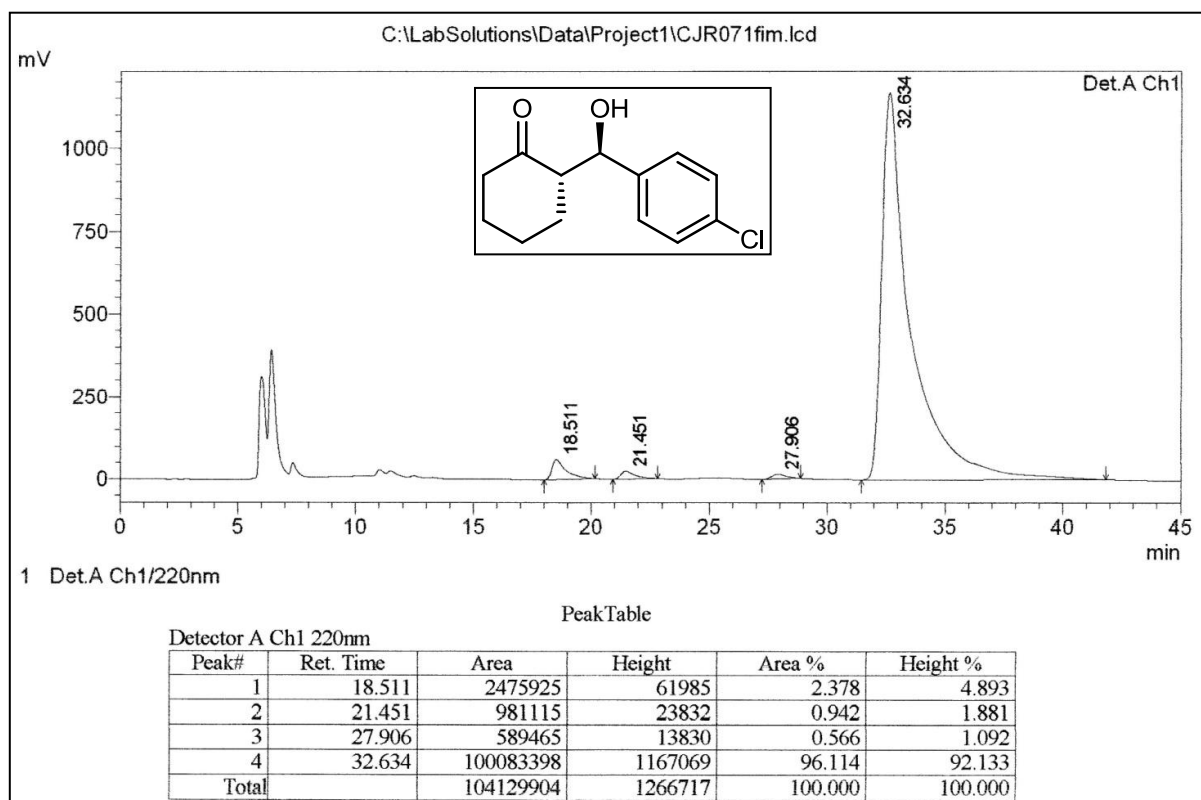
Cromatograma de CLAE do produto **32b** (racêmico).



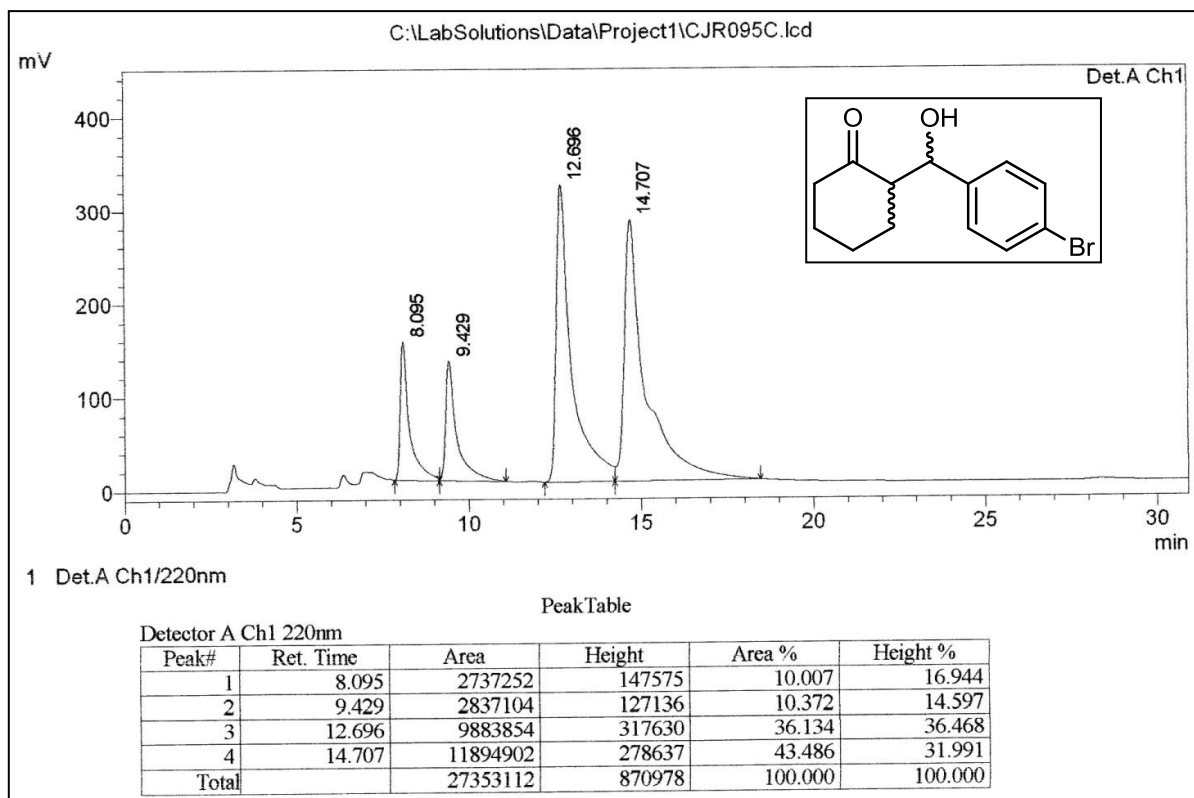
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **69b**.



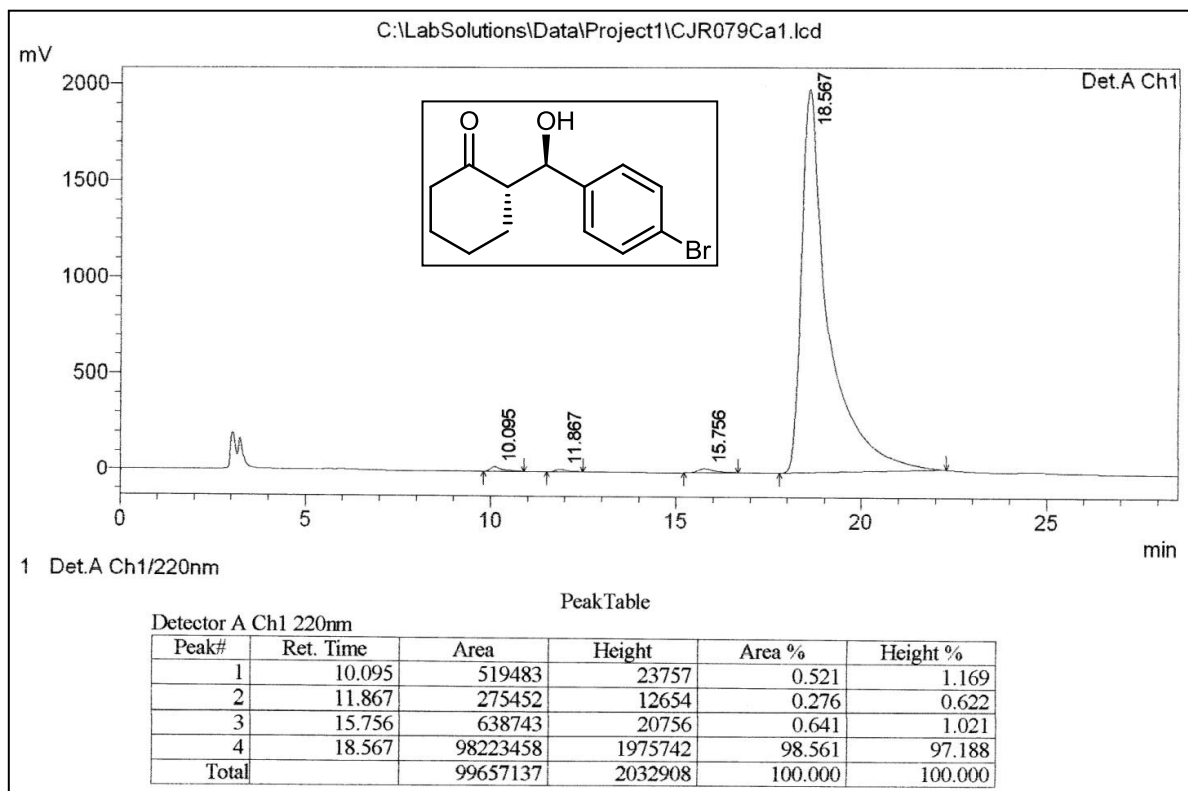
Cromatograma de CLAE do produto **32d** (racêmico).



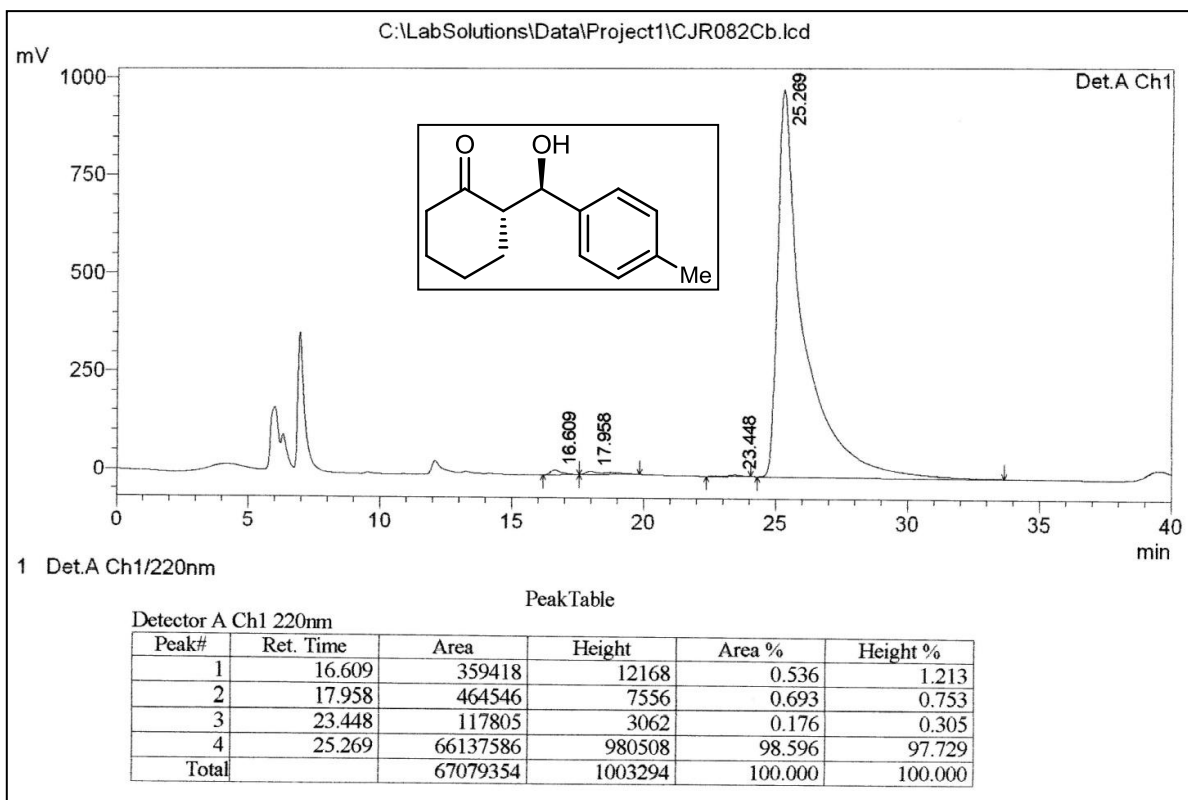
Cromatograma de CLAE do produto **32d**.



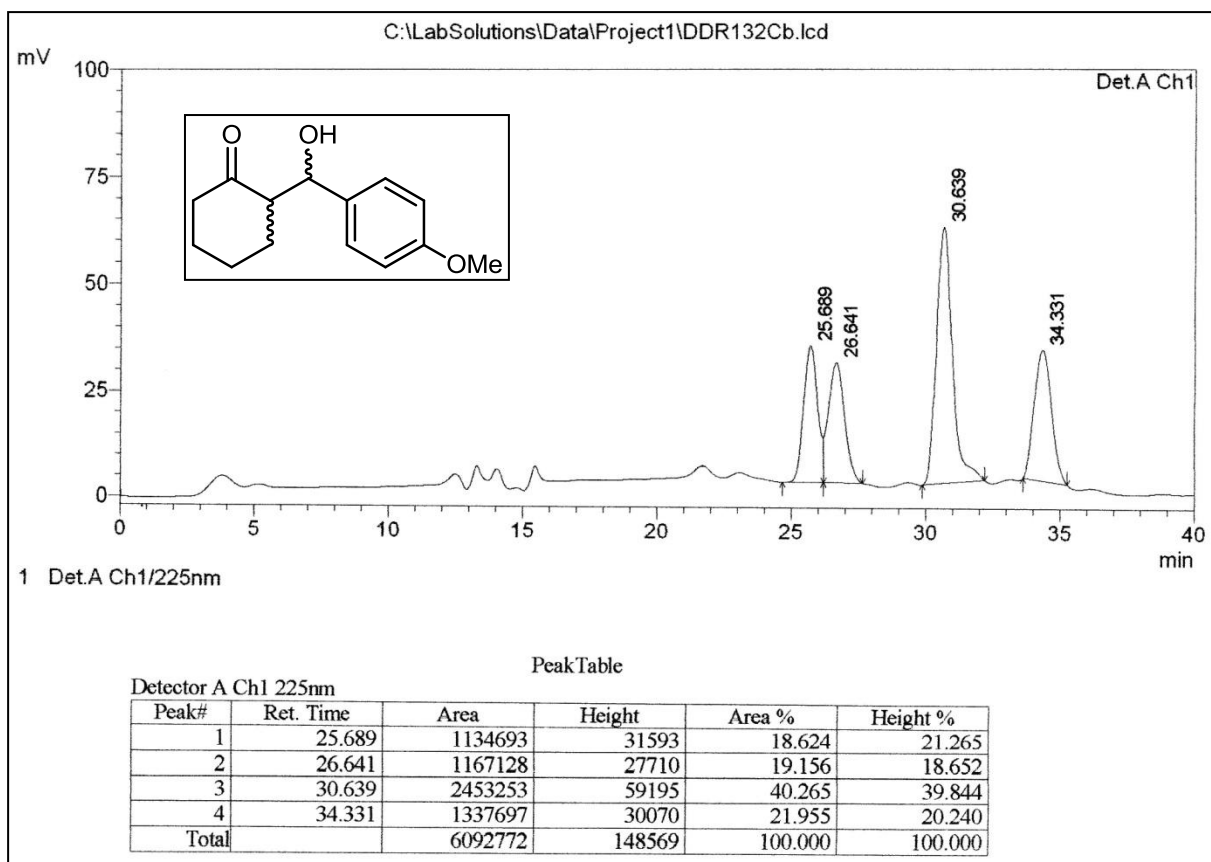
Cromatograma de CLAE do produto **32e** (racêmico).



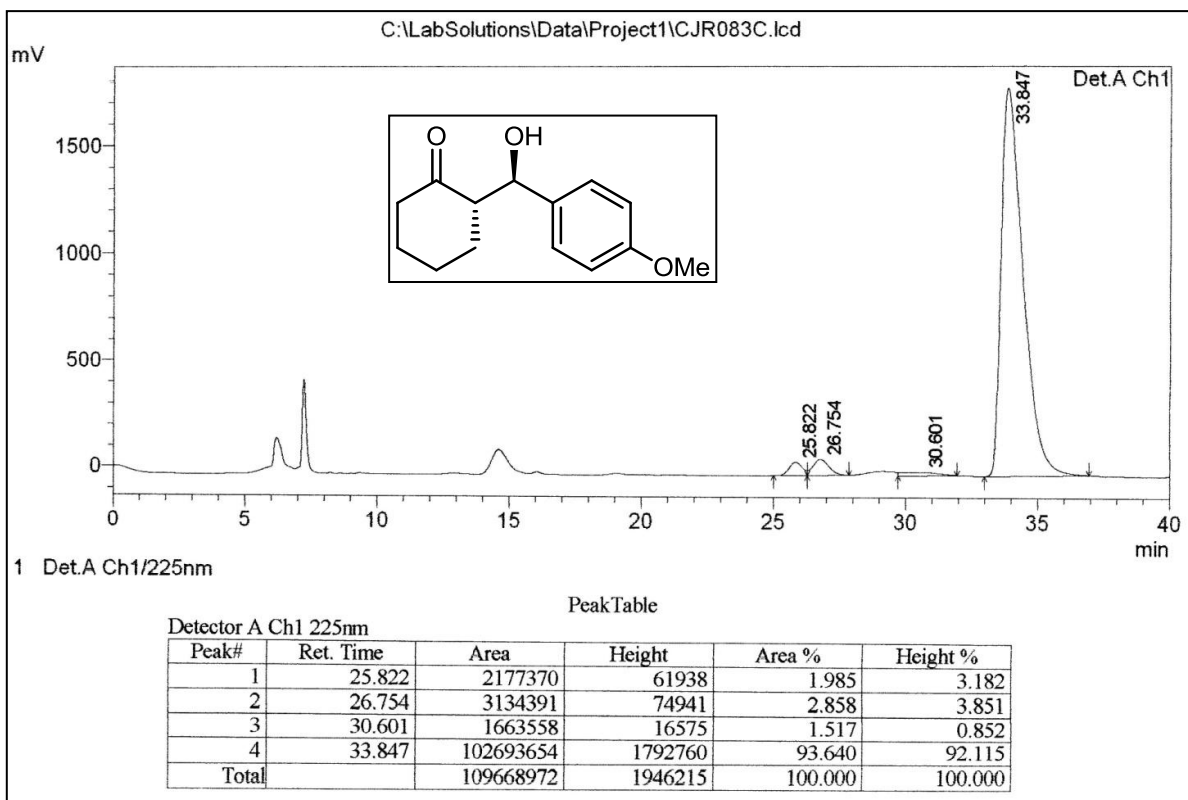
Cromatograma de CLAE do produto **32e**.



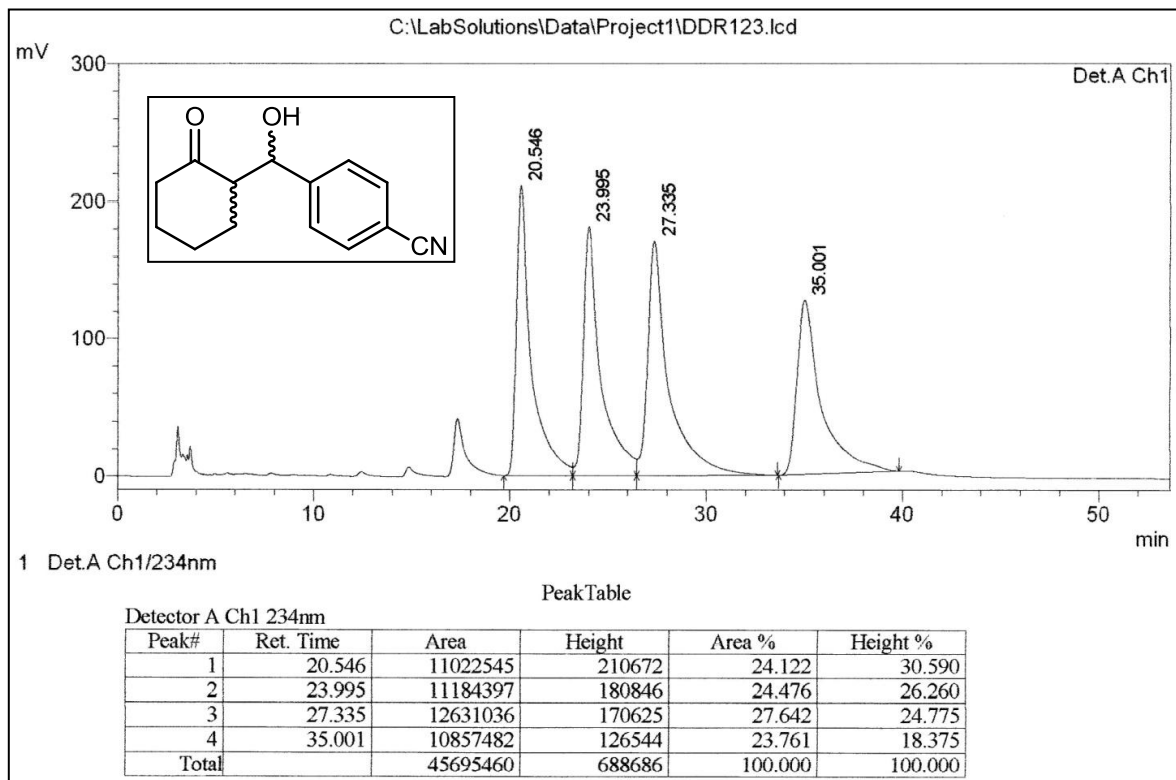
Cromatograma de CLAE do produto **32f**.



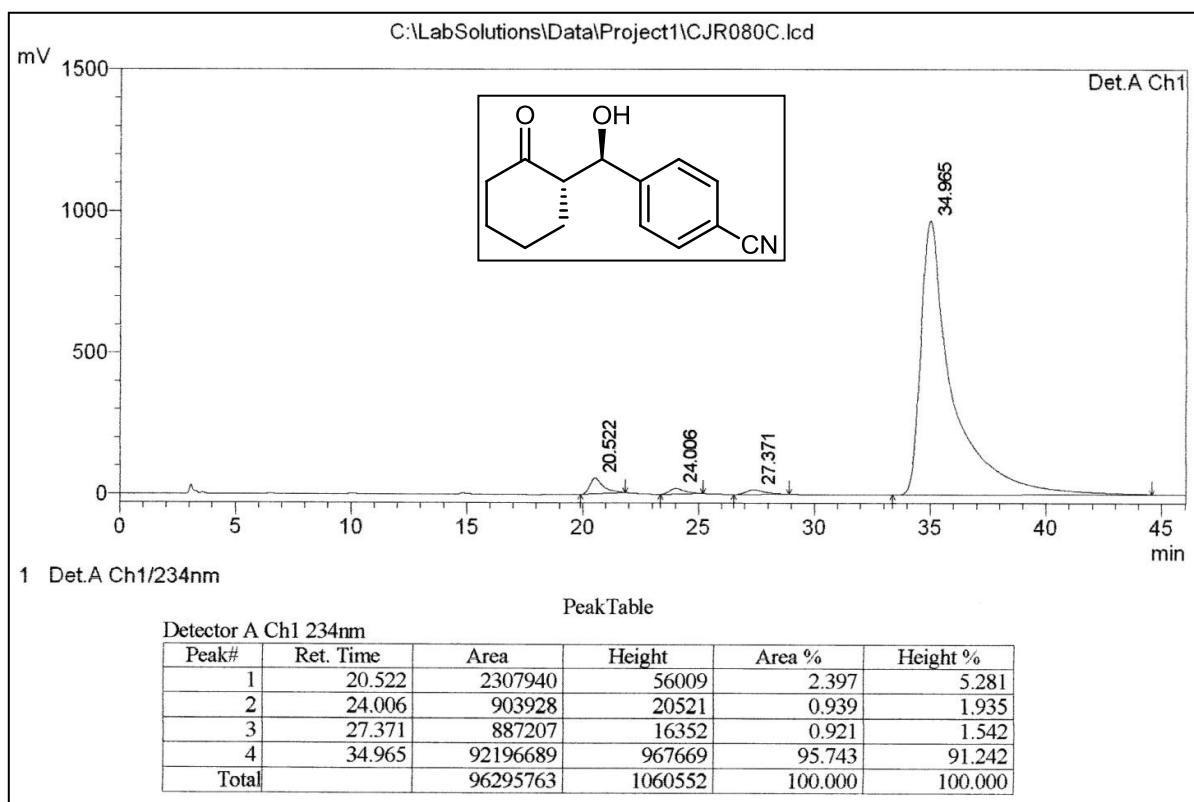
Cromatograma de CLAE do produto **32g** (racêmico).



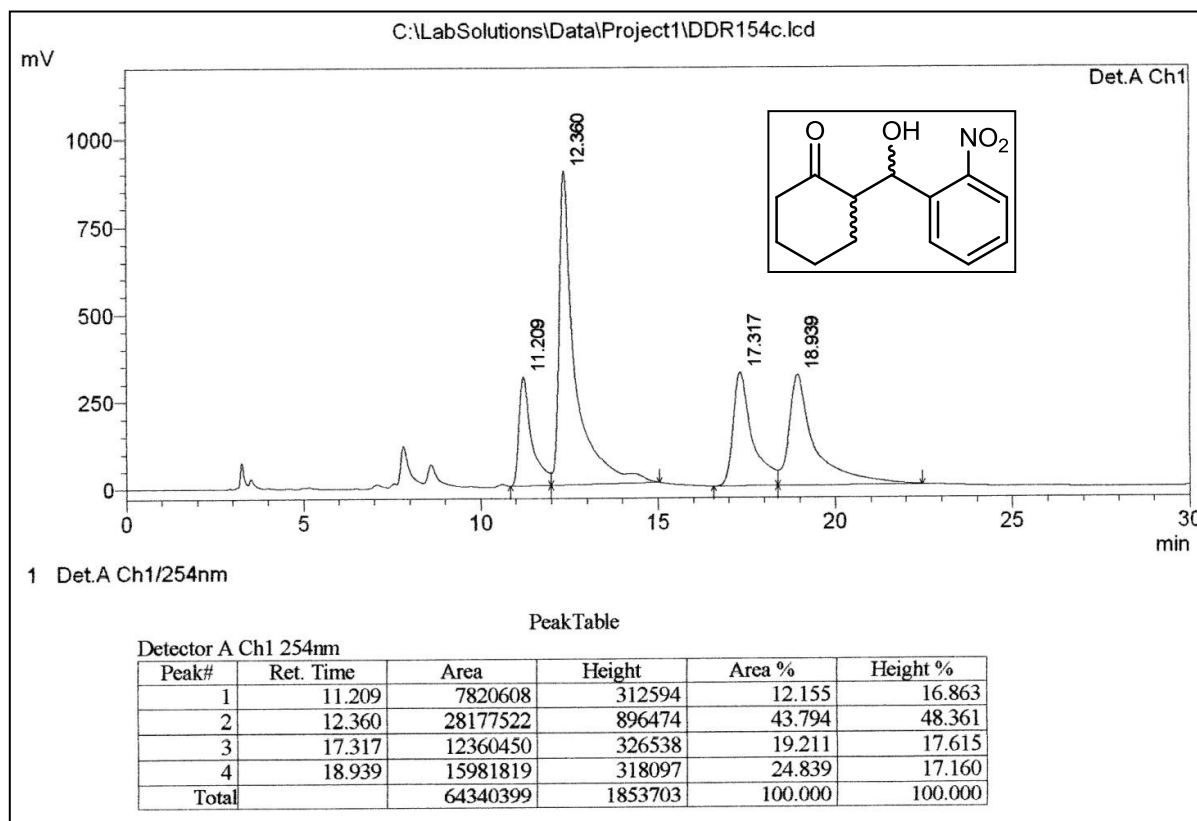
Cromatograma de CLAE do produto **32g**.



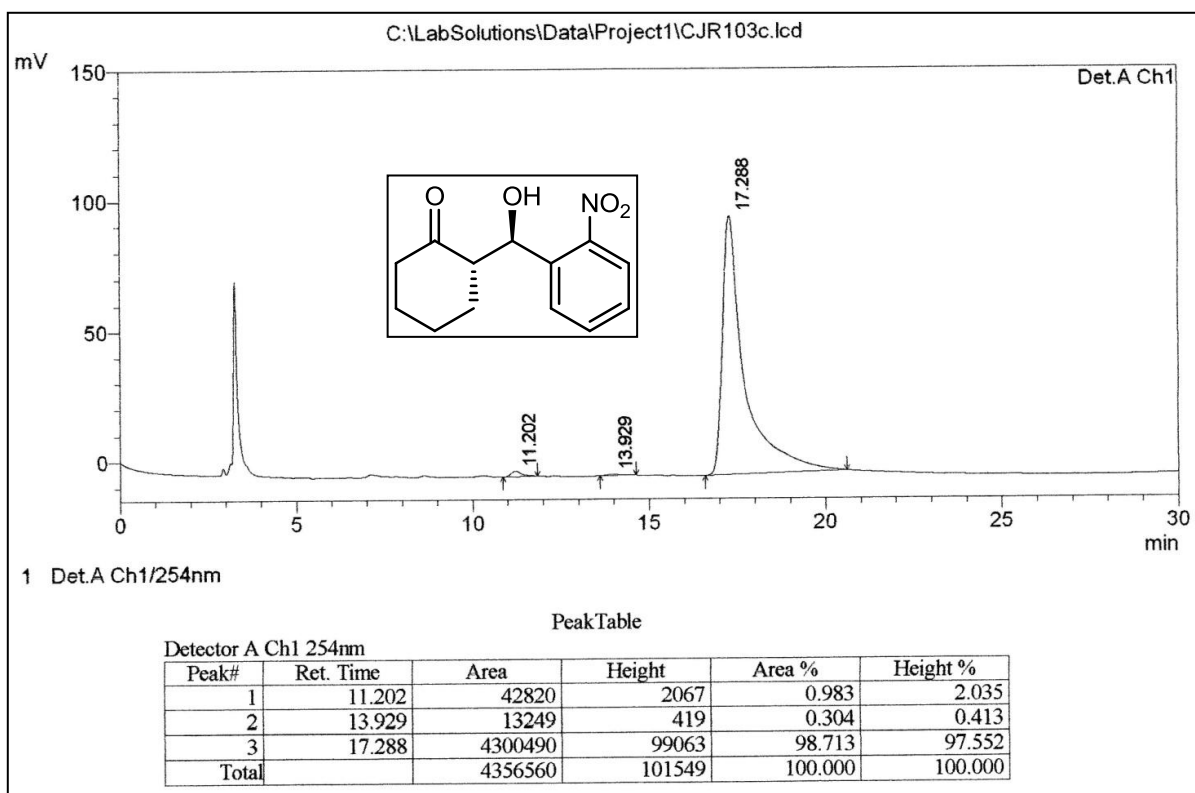
Cromatograma de CLAE do produto **32h** (racêmico).



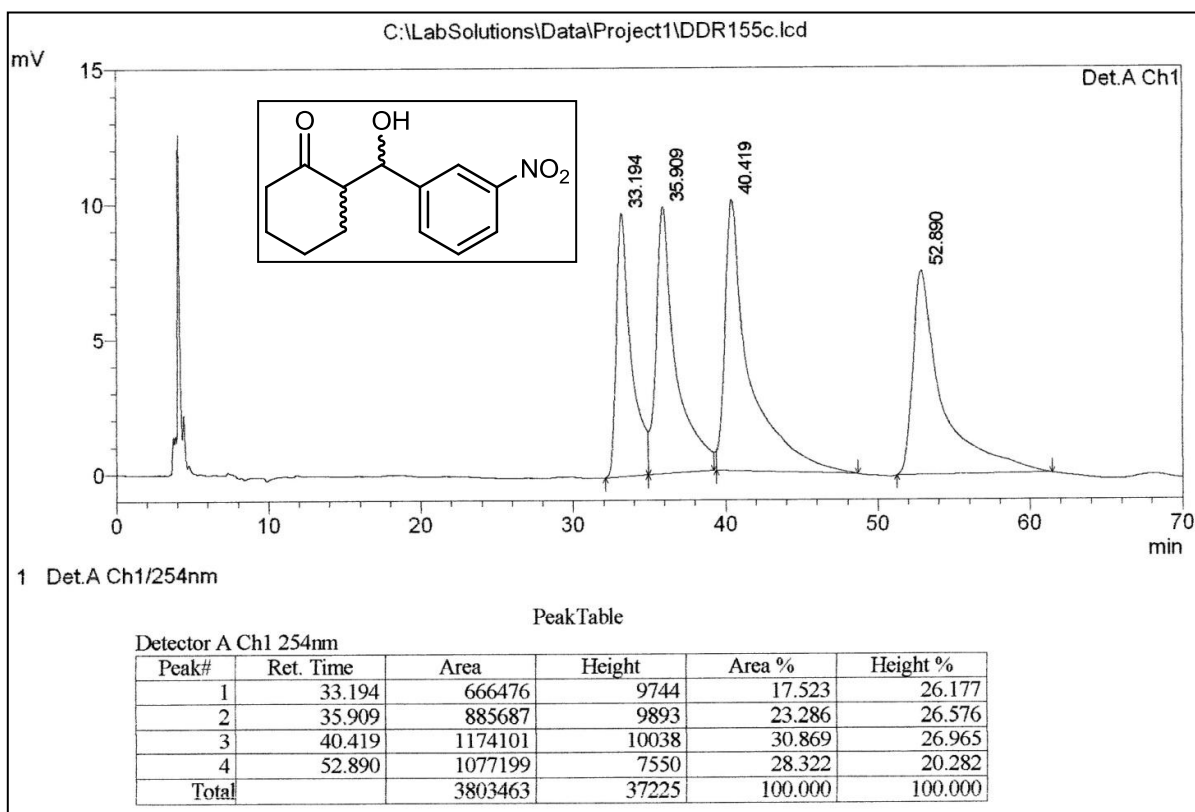
Cromatograma de CLAE do produto **32h**.



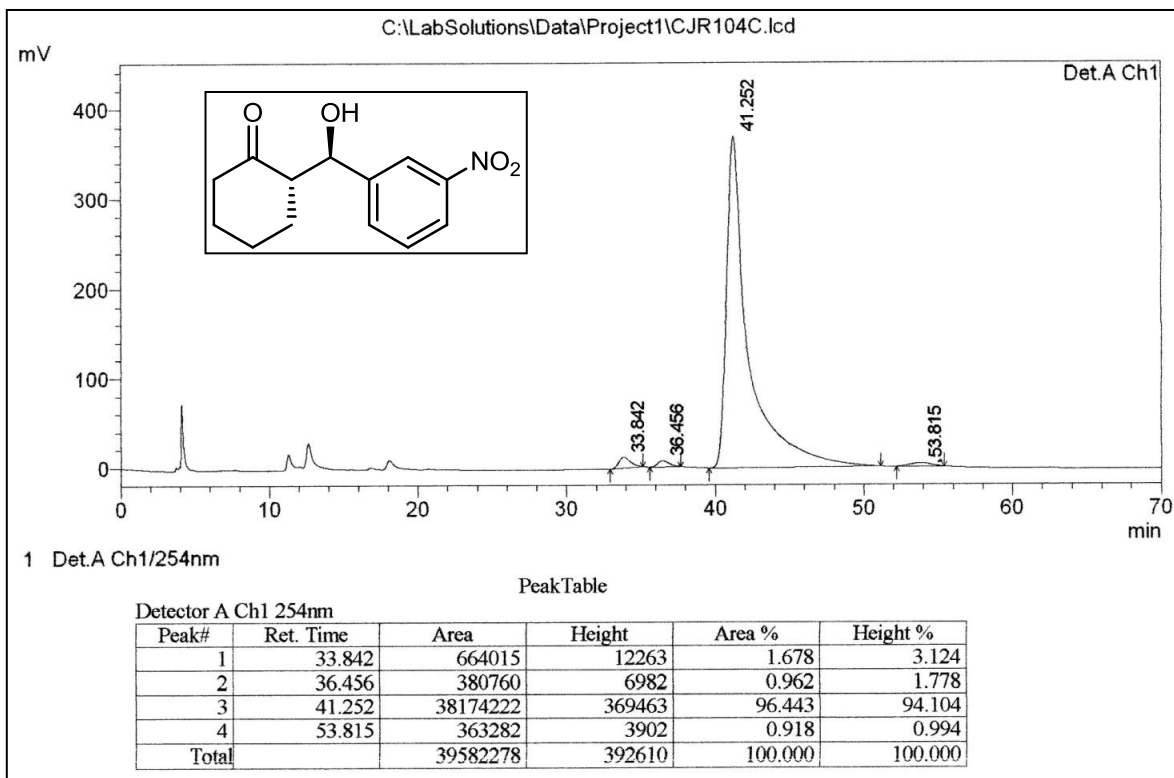
Cromatograma de CLAE do produto **32i** (racêmico).



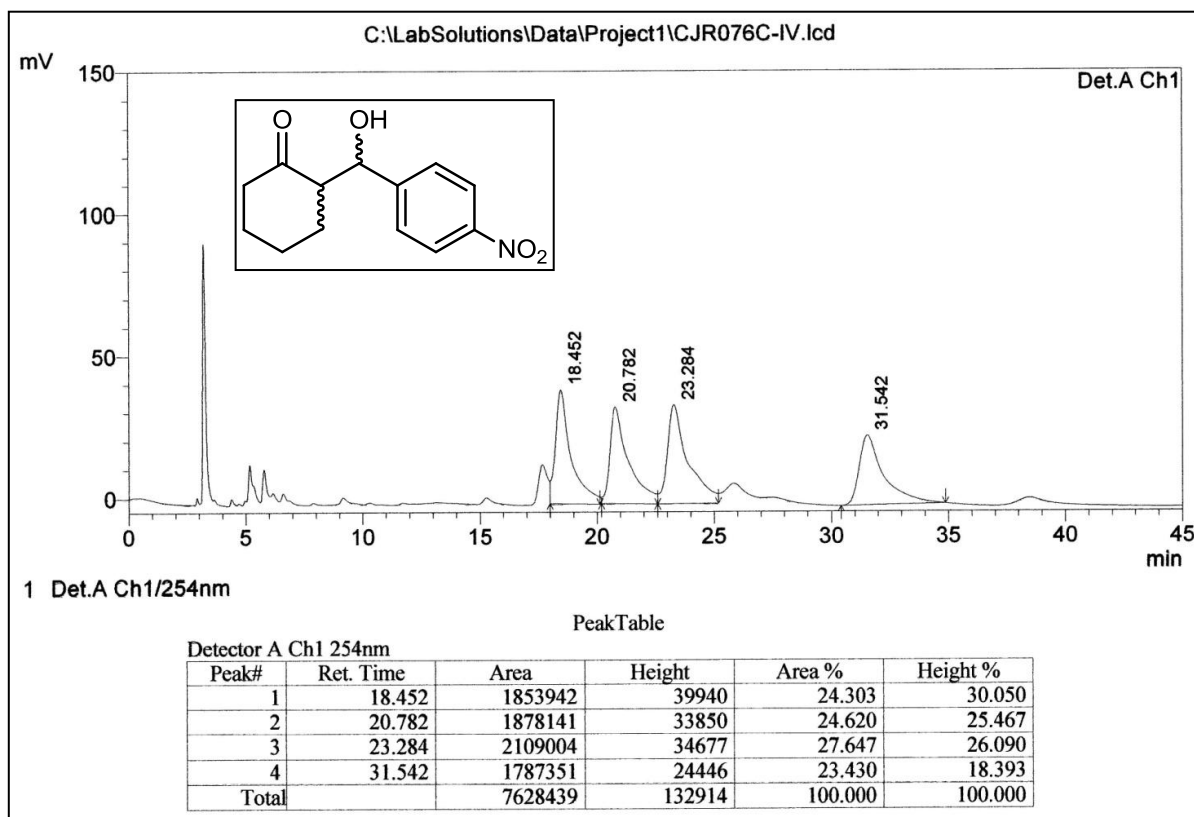
Cromatograma de CLAE do produto **32i**.



Cromatograma de CLAE do produto **32j** (racêmico).

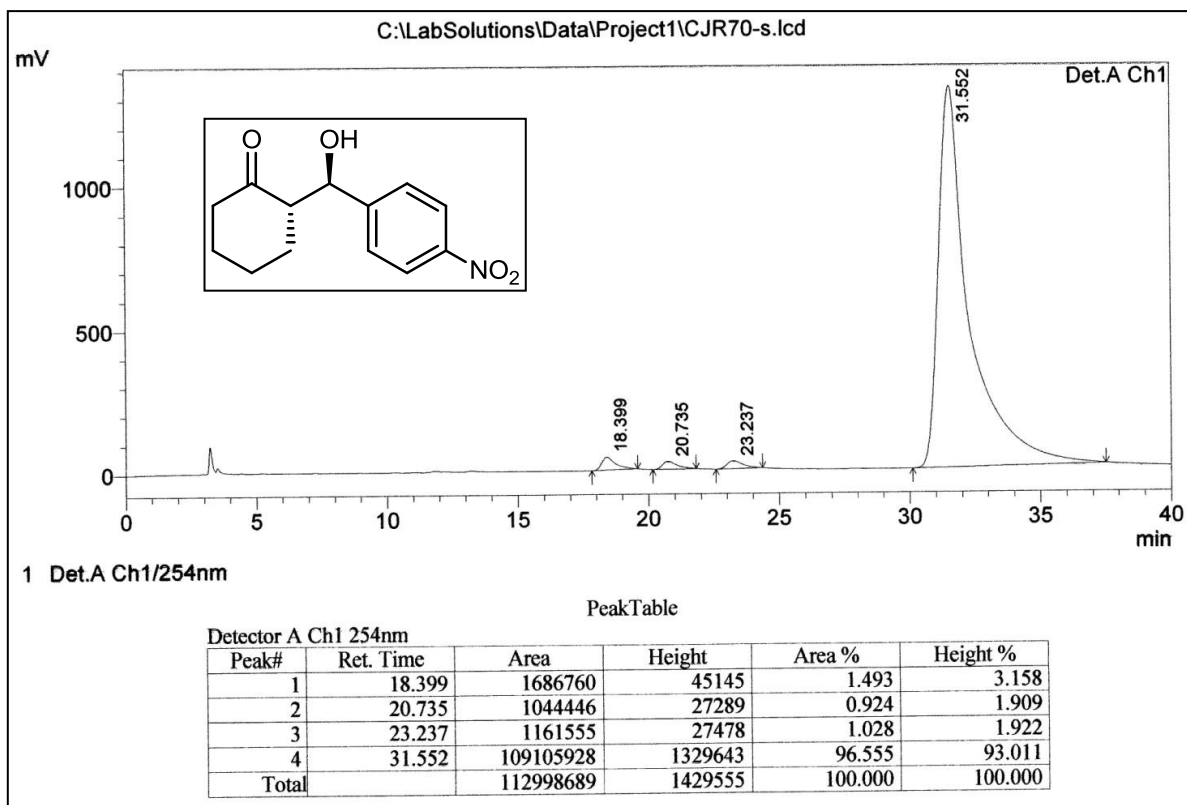


Cromatograma de CLAE do produto **32j**.

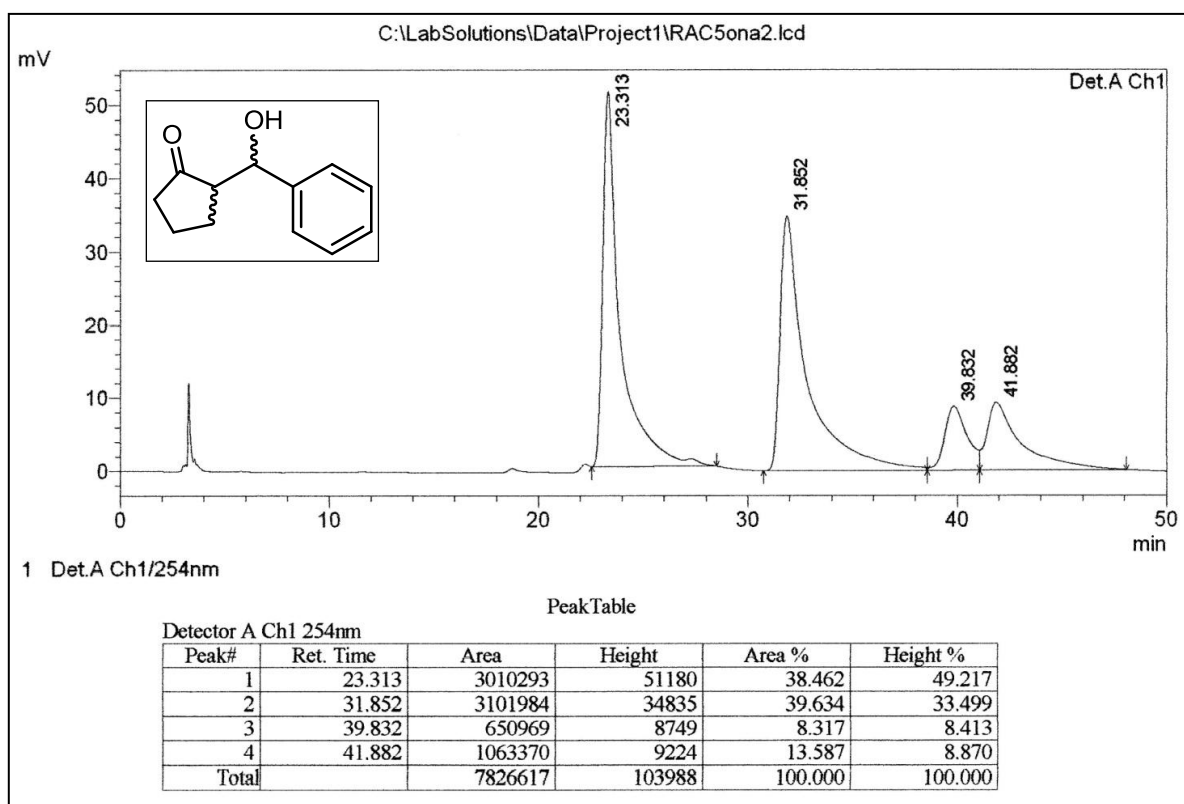


Cromatograma de CLAE do produto **32a** (racêmico).

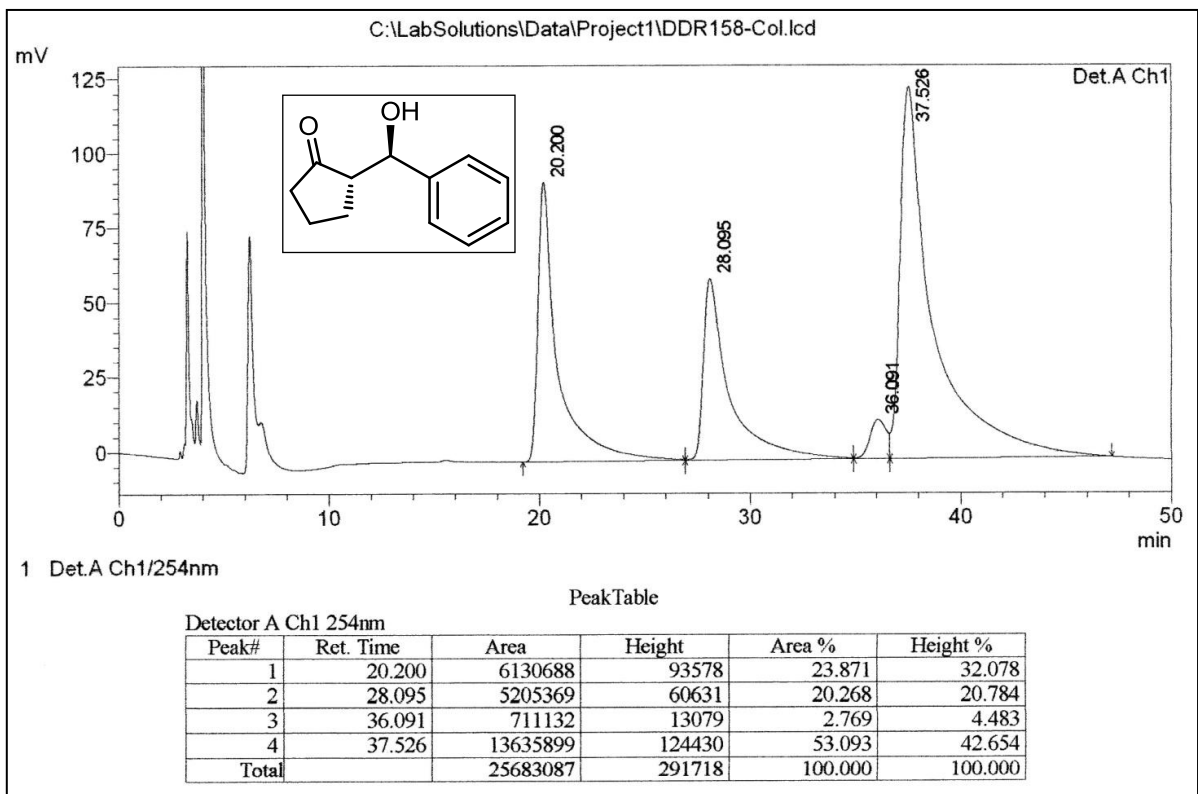




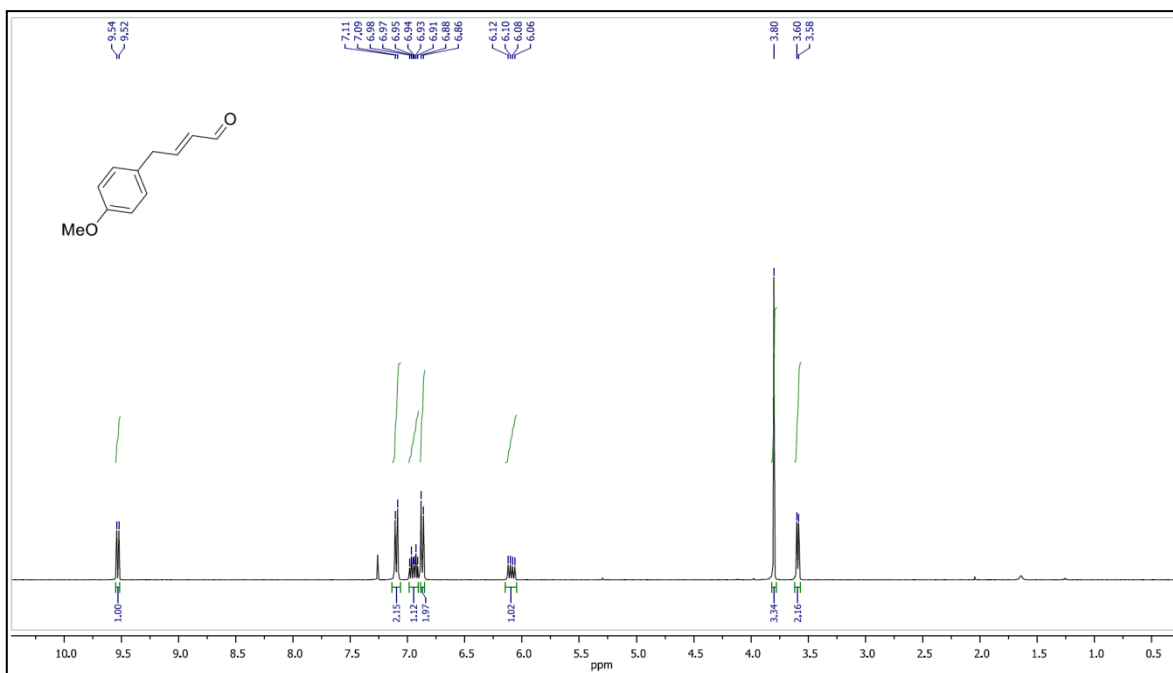
Cromatograma de CLAE do produto **32a** (racêmico).



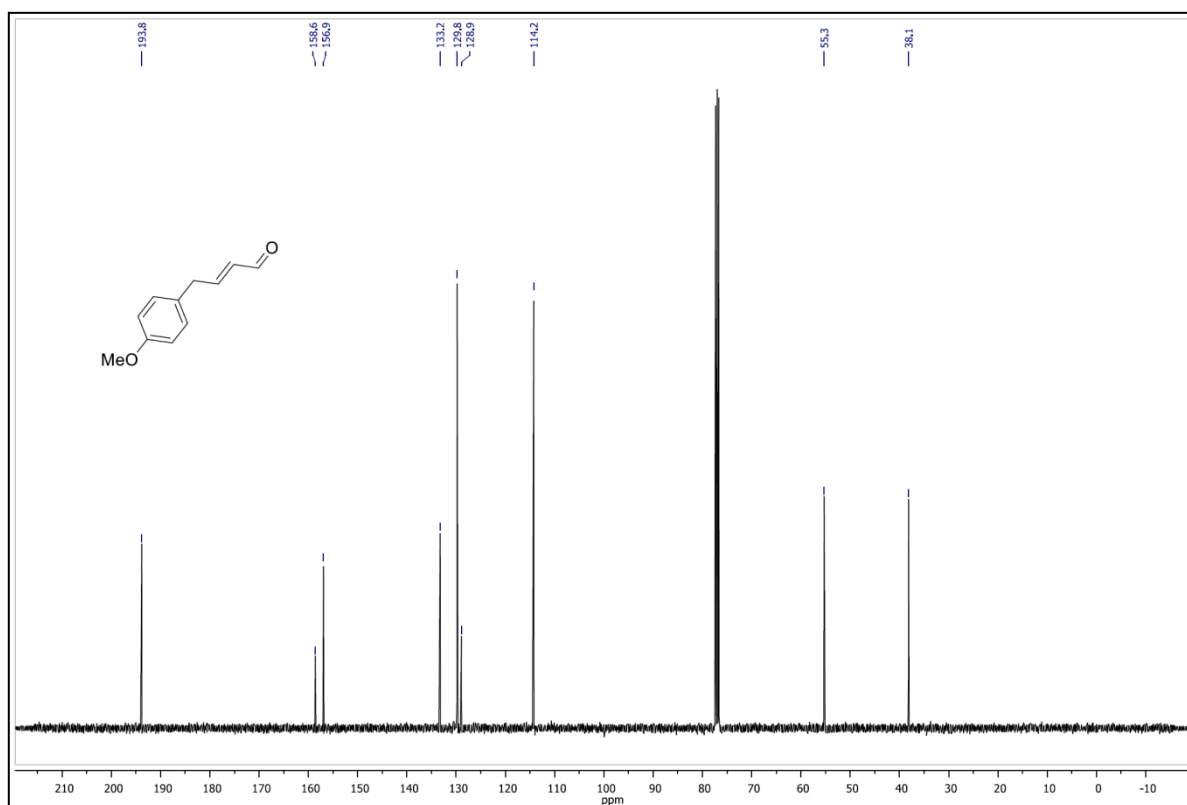
Cromatograma de CLAE do produto **32l** (racêmico).



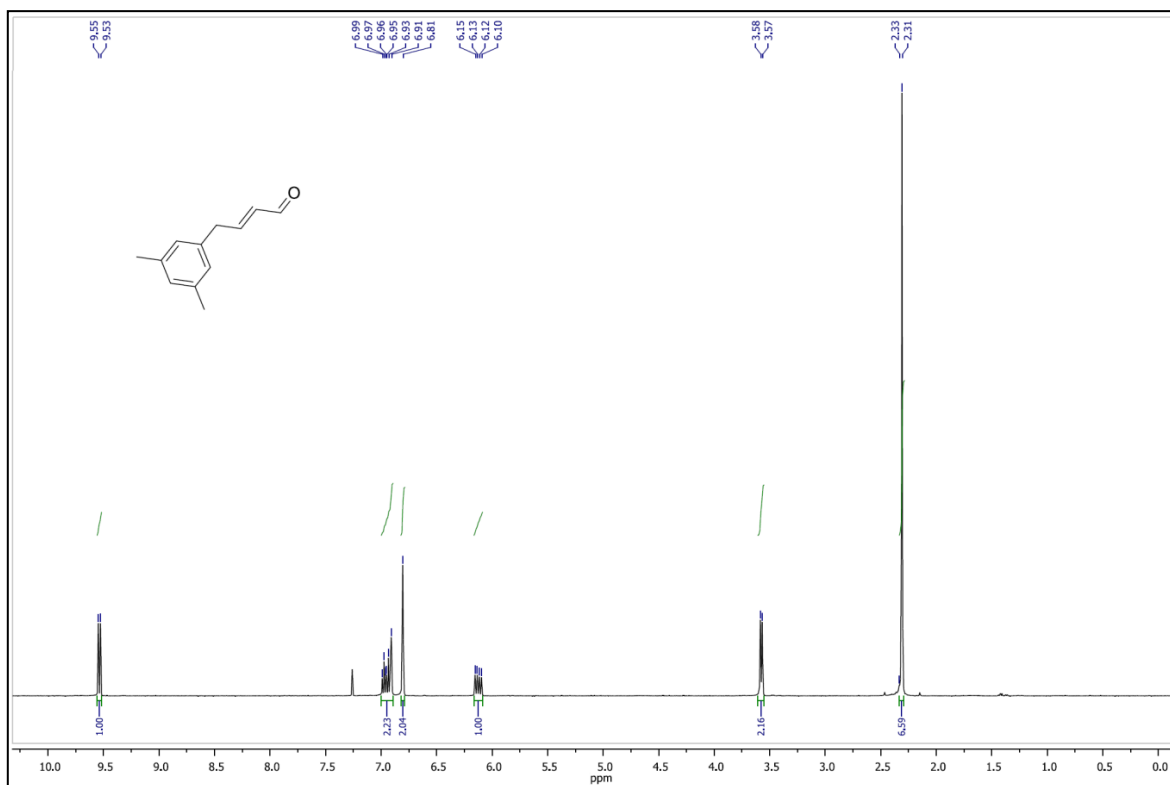
Cromatograma de CLAE do produto **321**.



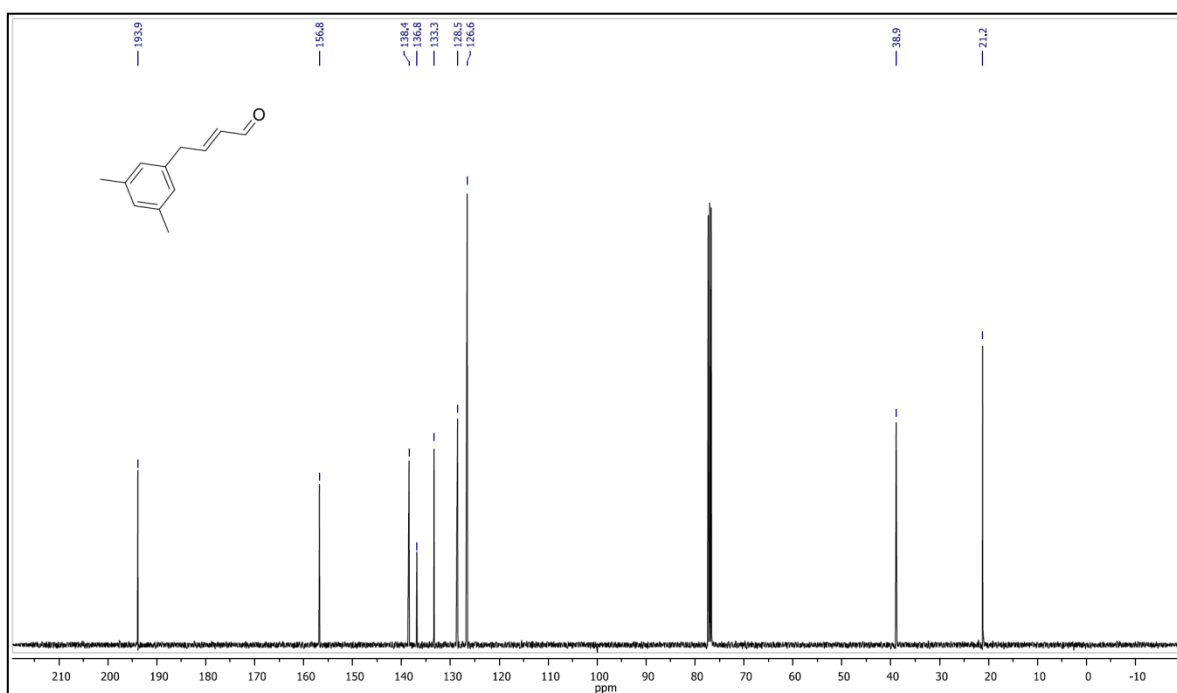
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **52e**.



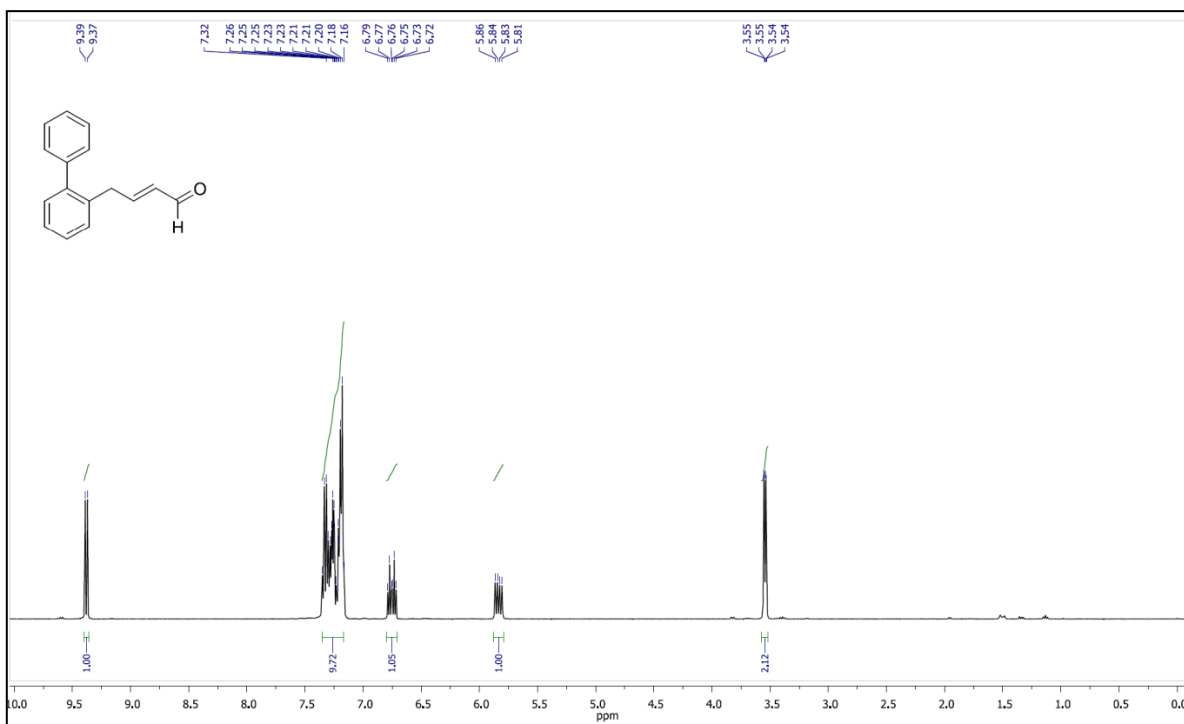
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **52e**.



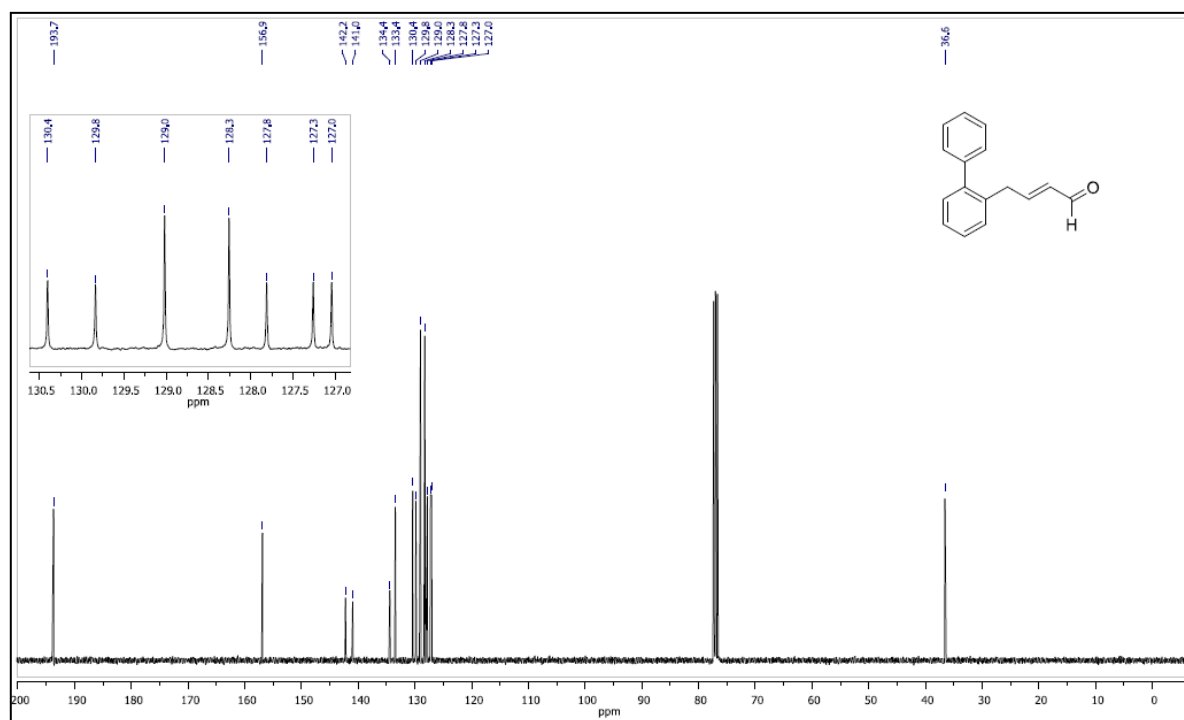
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **52f**.



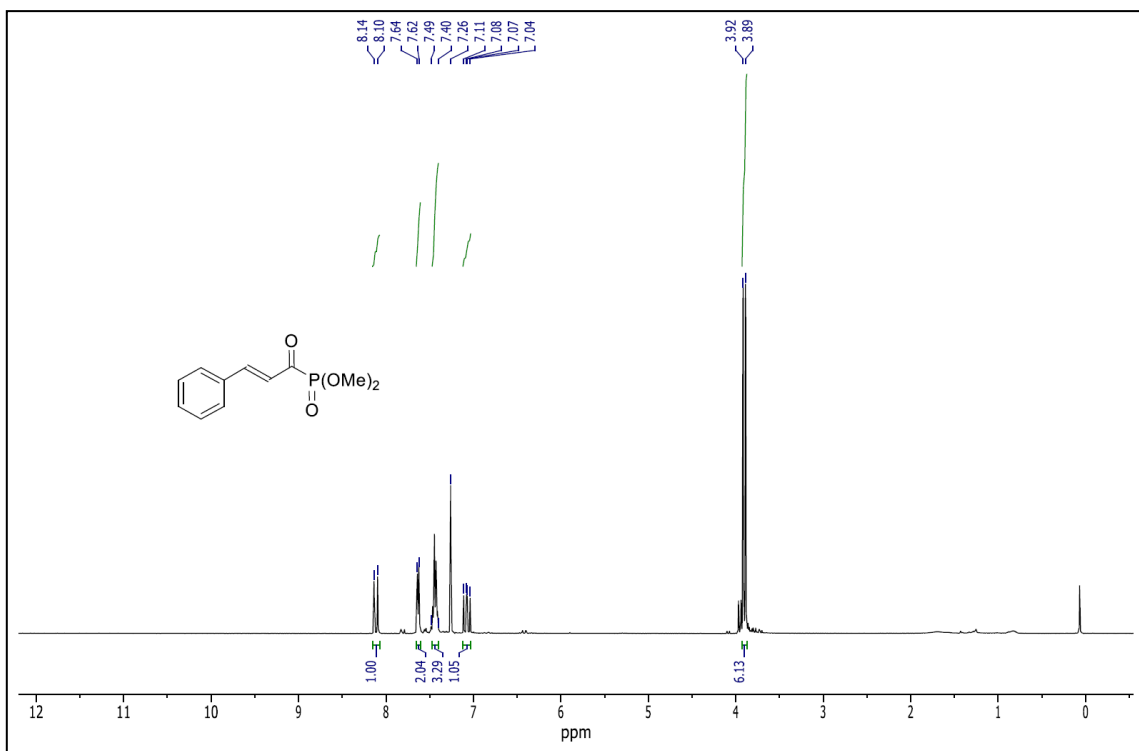
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **52f**.



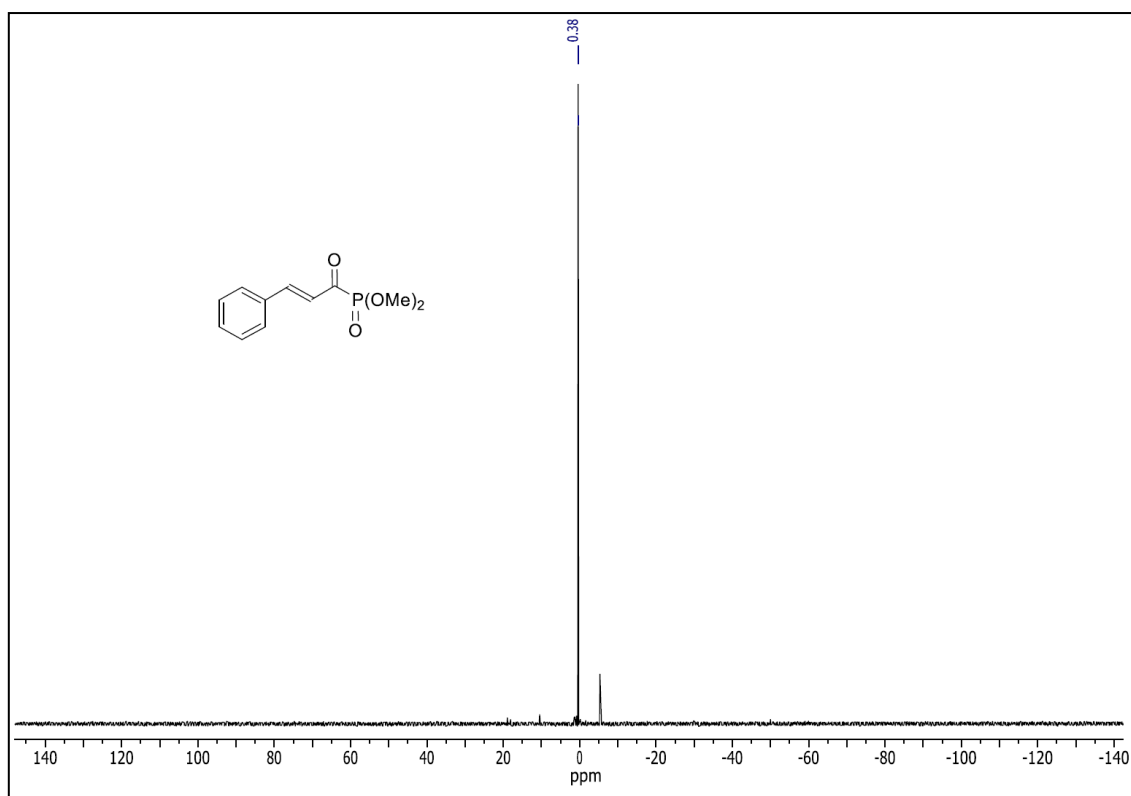
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **52h**.



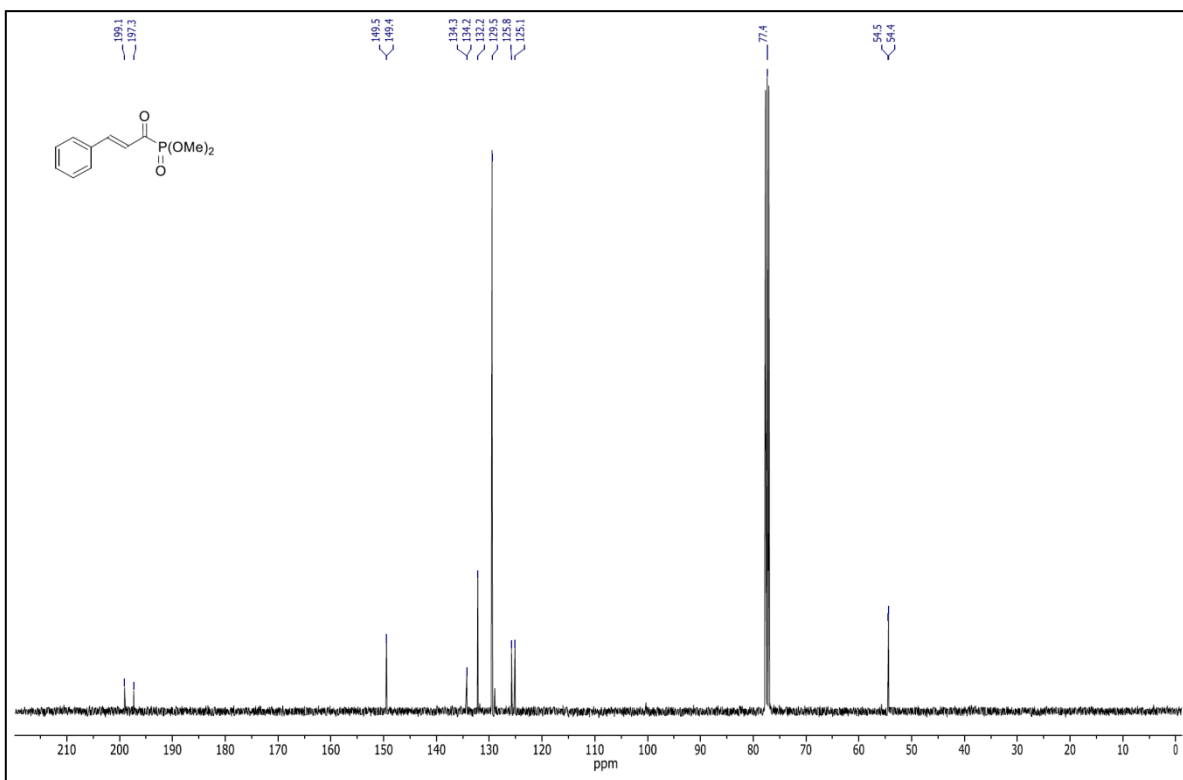
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **52h**.



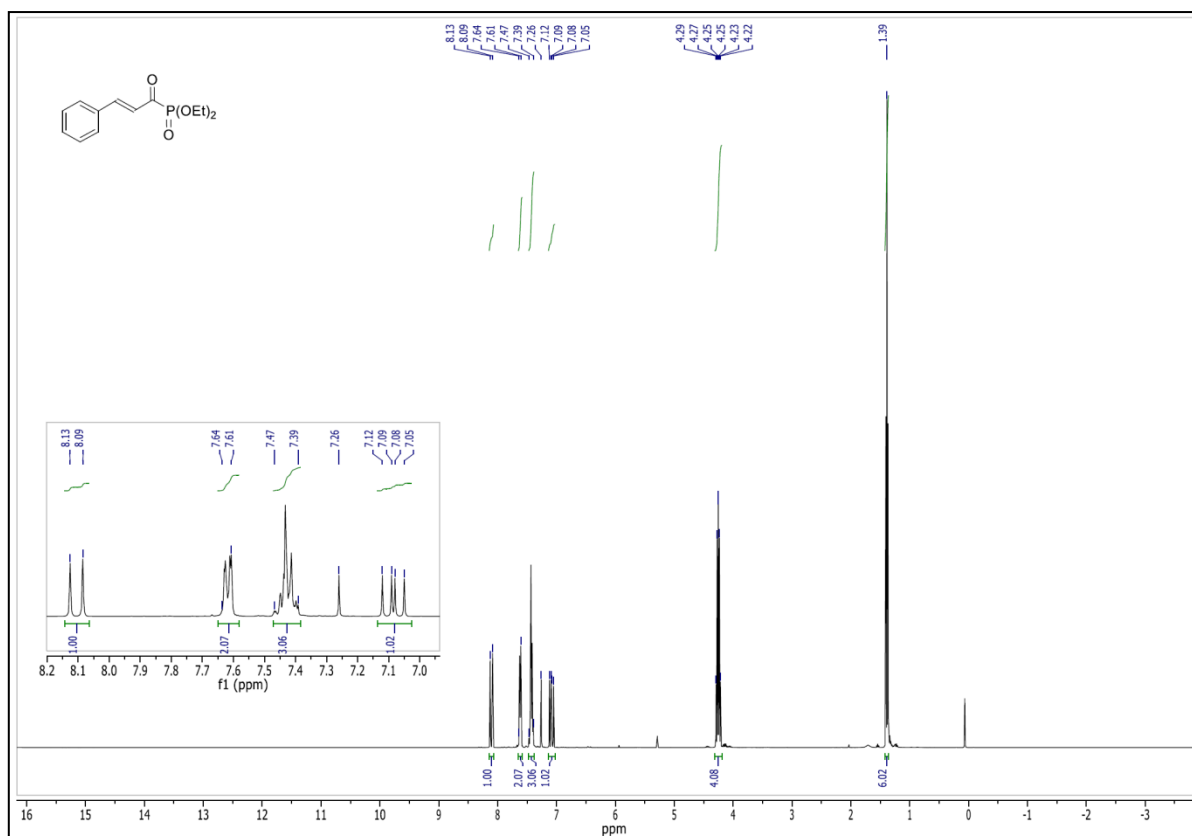
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **62a**.



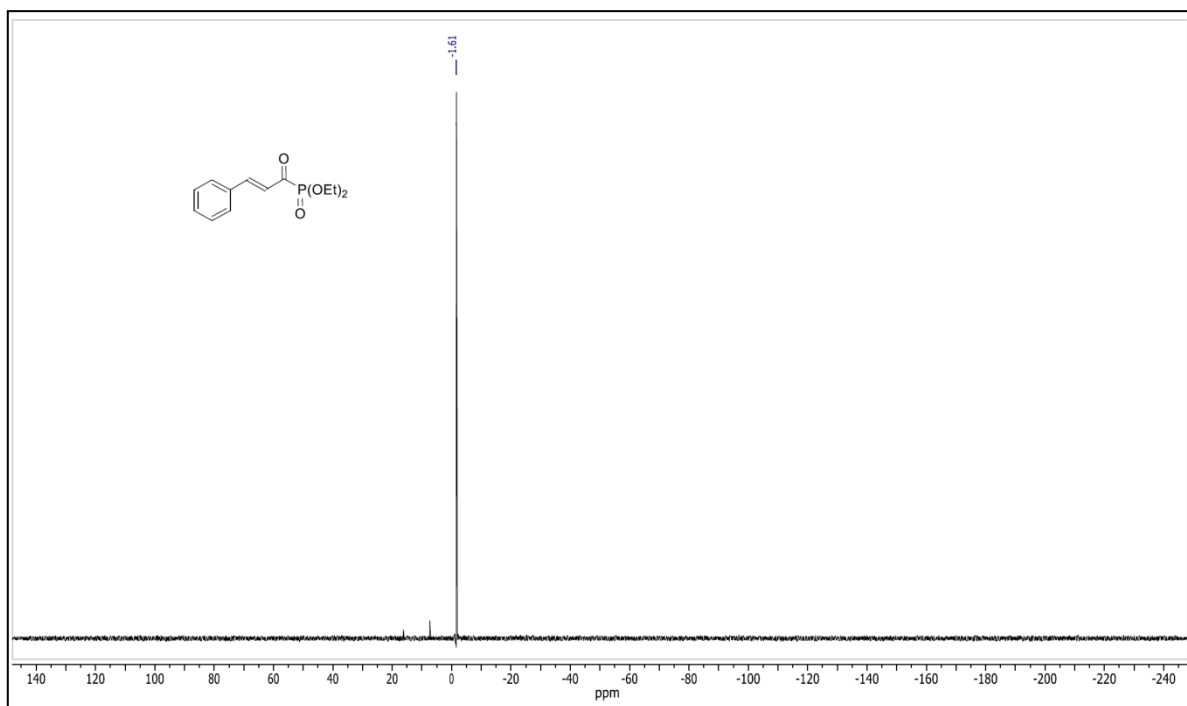
Espectro de RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **62a**.



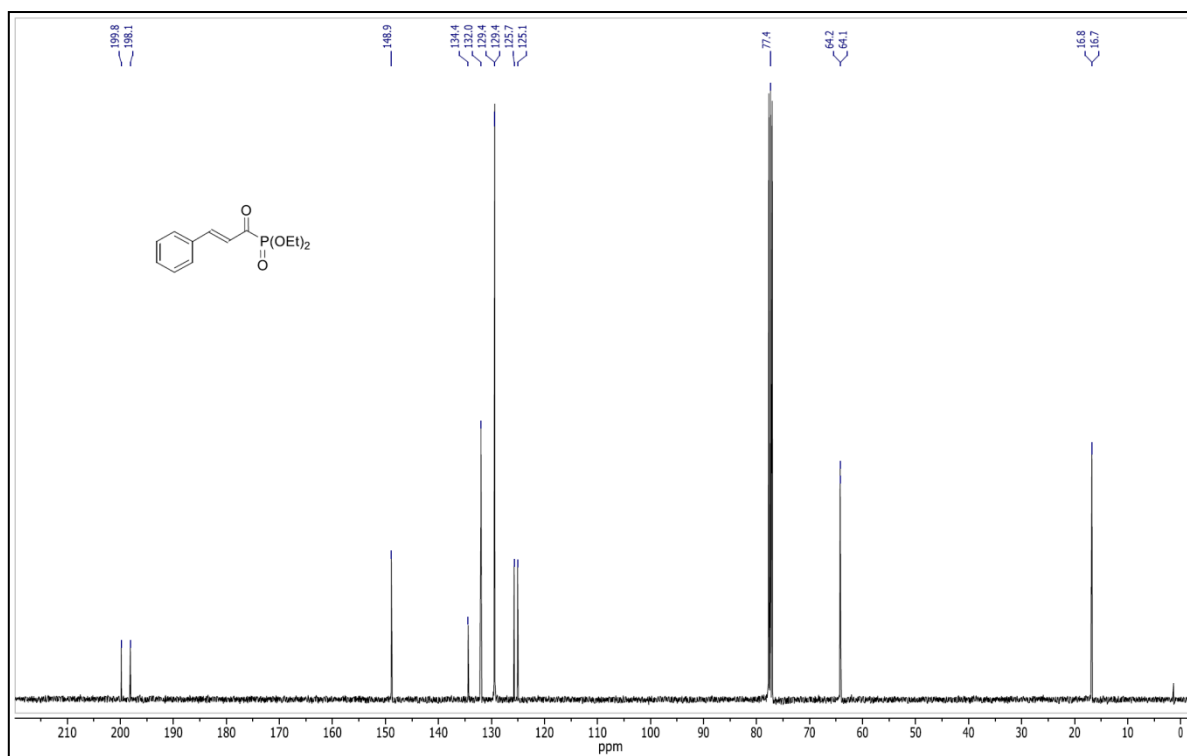
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **62a**.



Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **62b**.

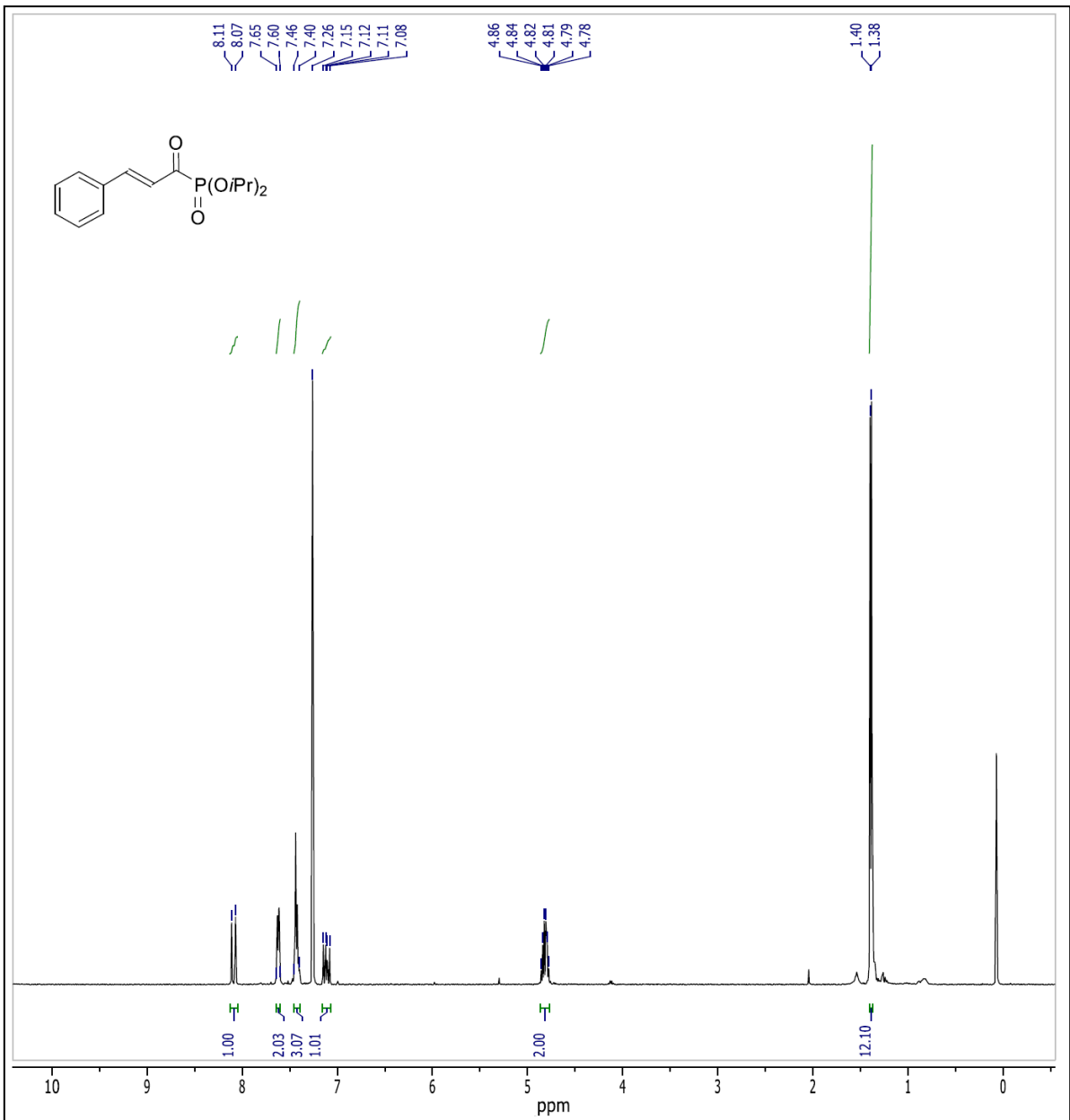


Espectro de RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **62b**.

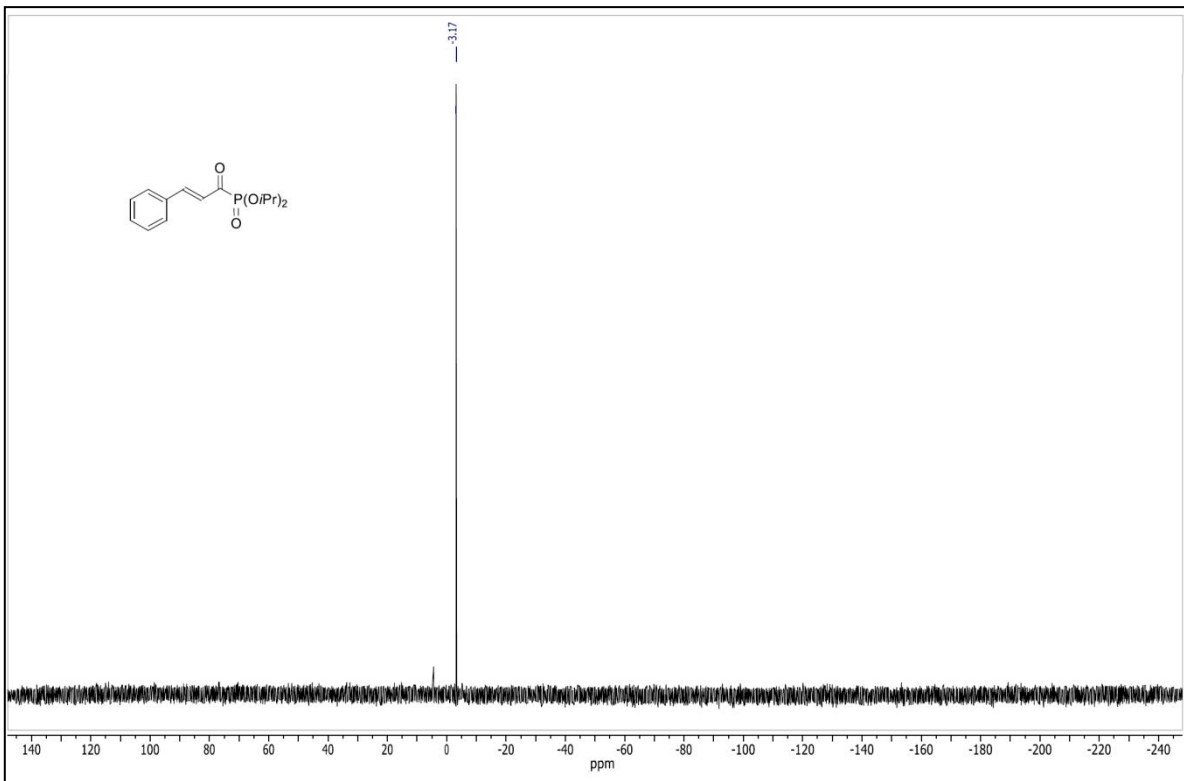


Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **62b**.

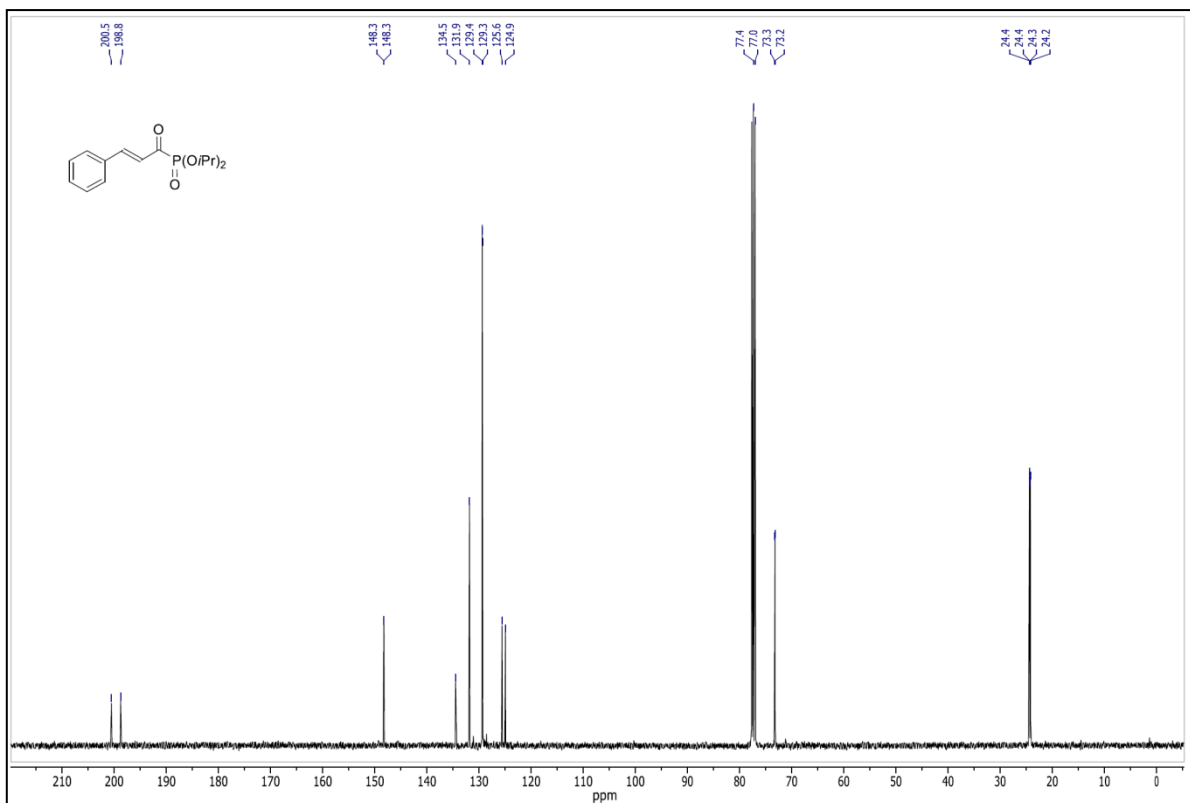




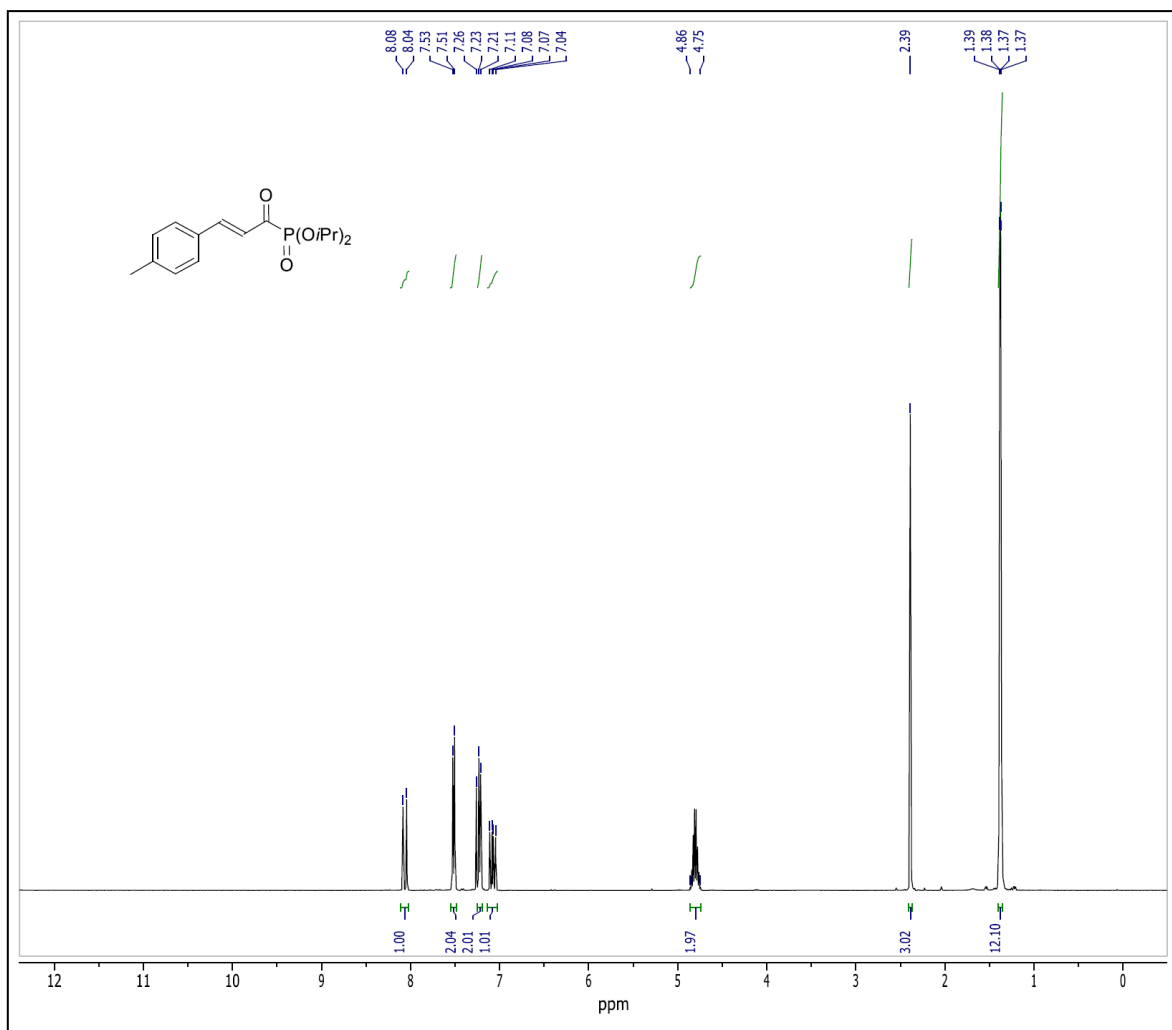
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **62c**.



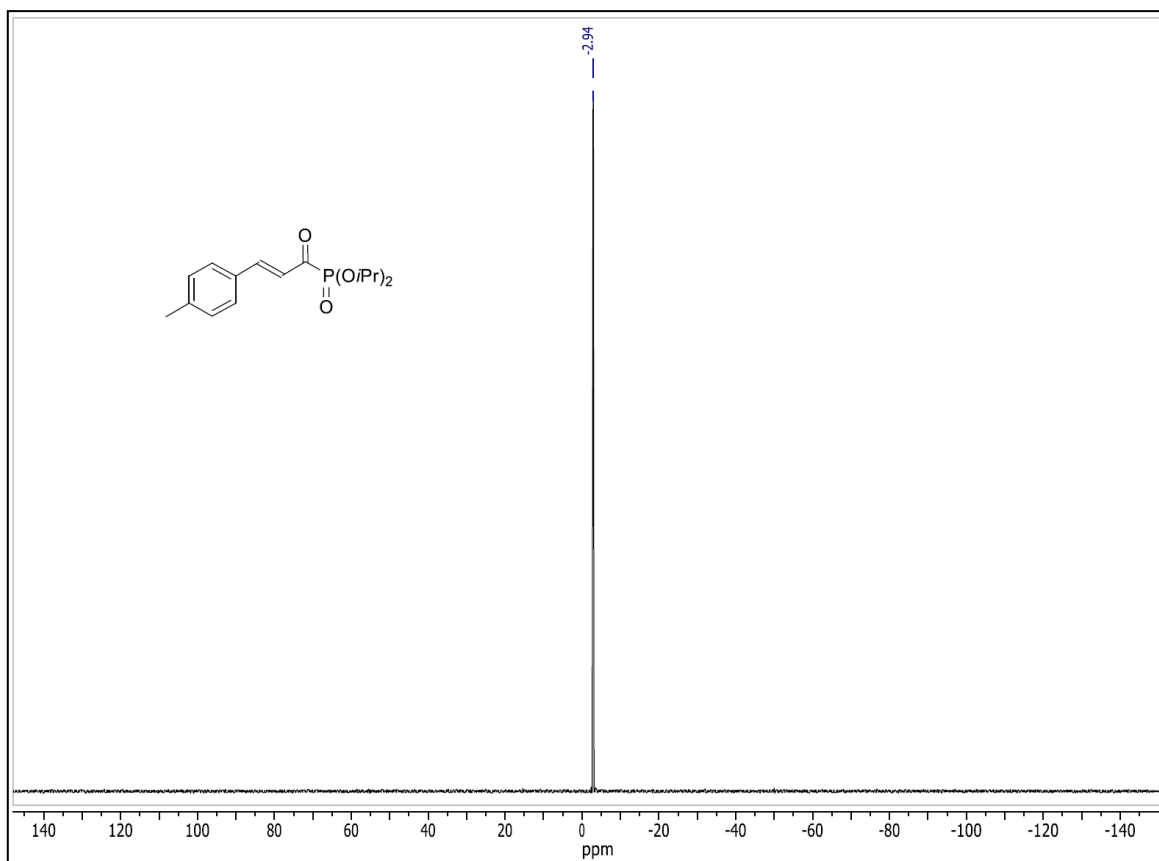
Espectro de RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **62c**.



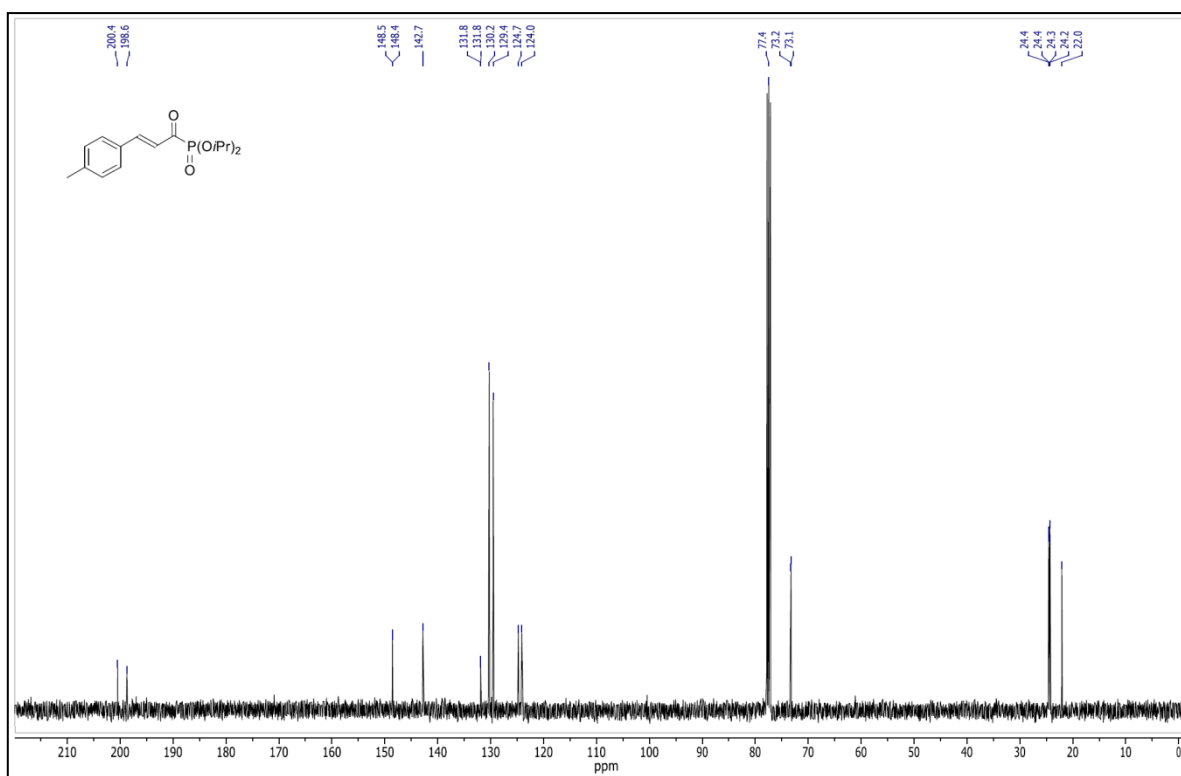
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **62c**.



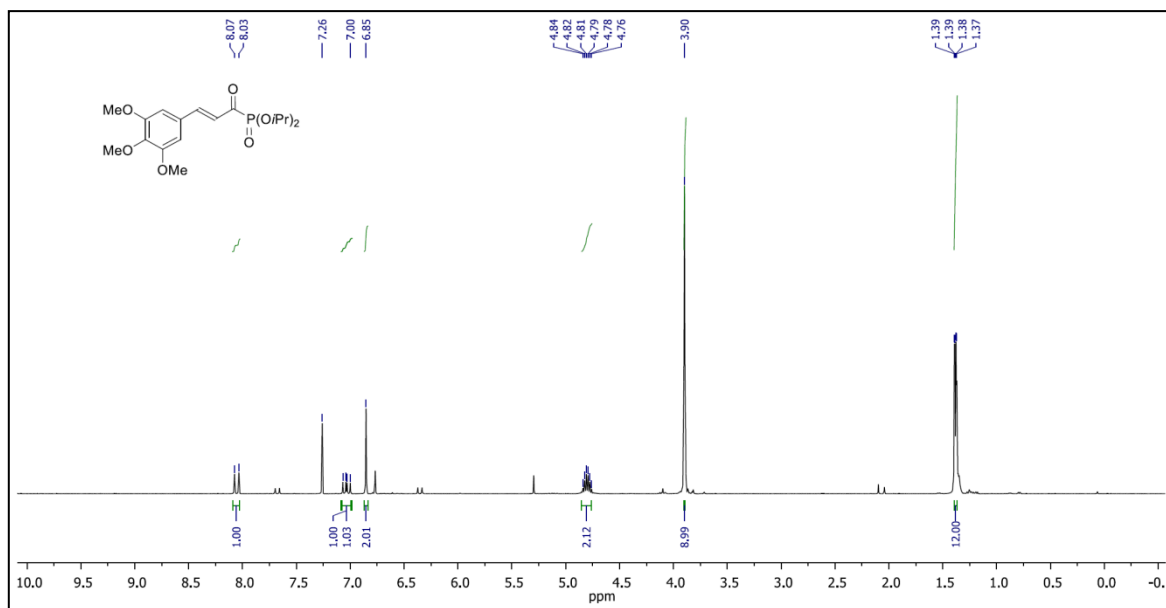
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **62d**.



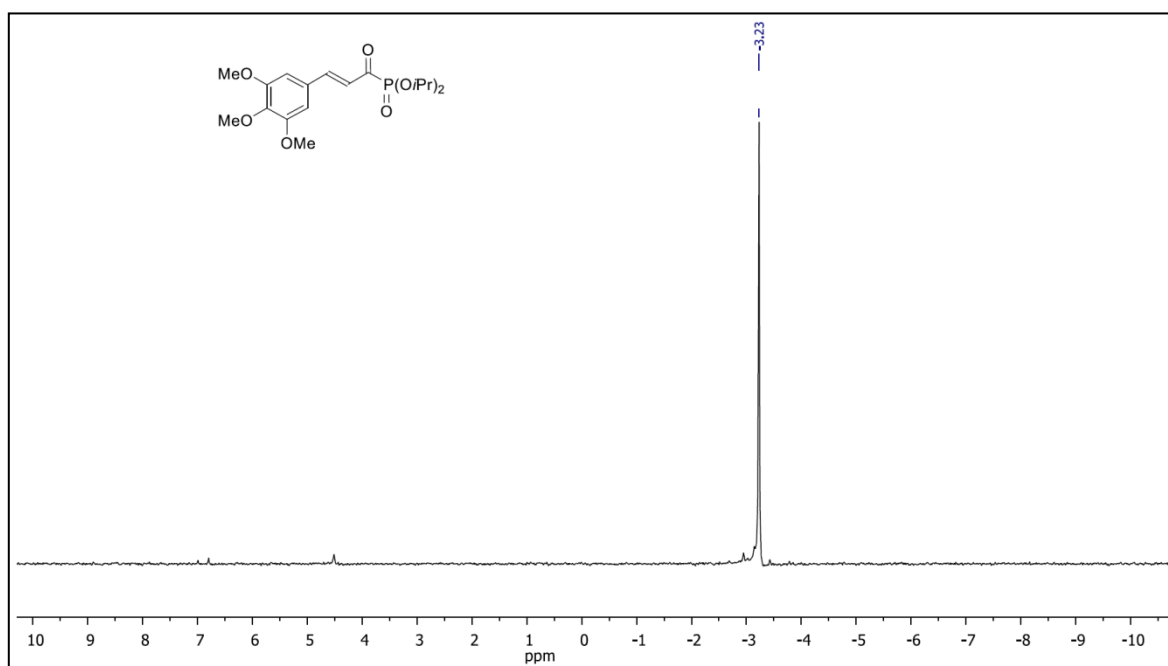
Espectro de RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **62d**.



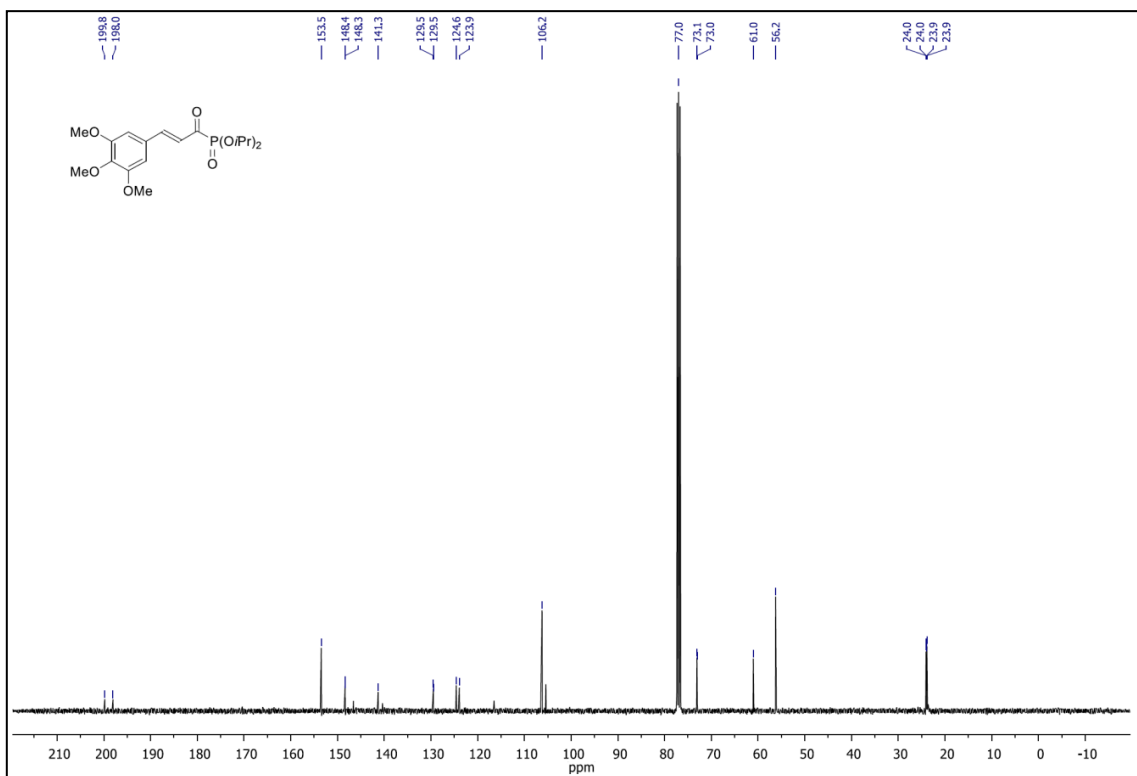
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **62d**.



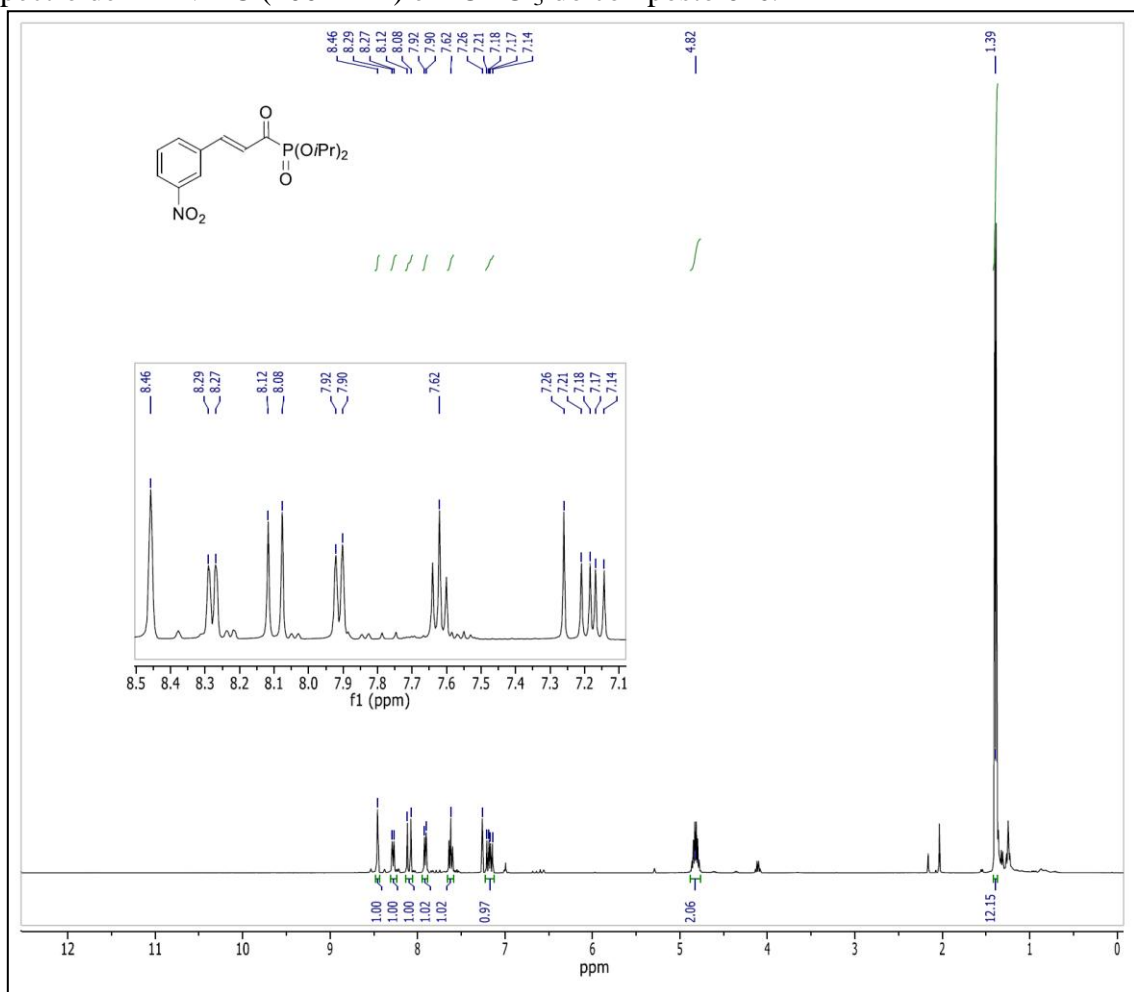
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **62e**.



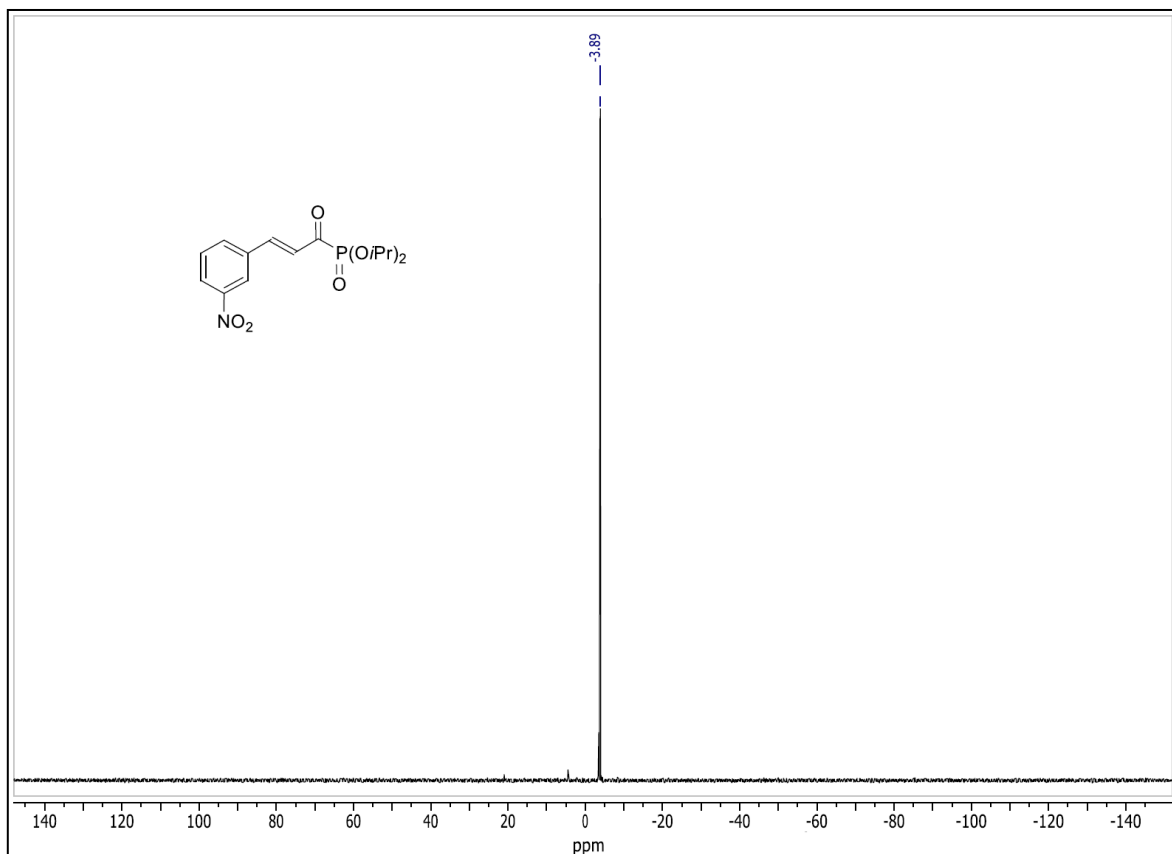
Espectro de RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **62e**.



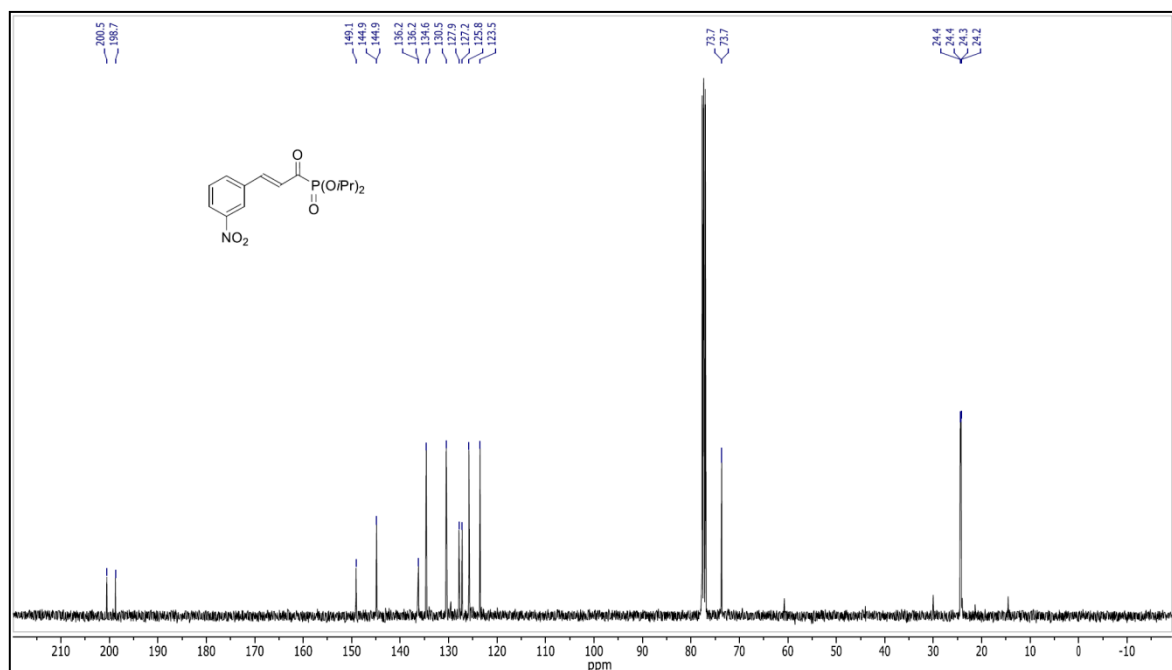
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **62e**.



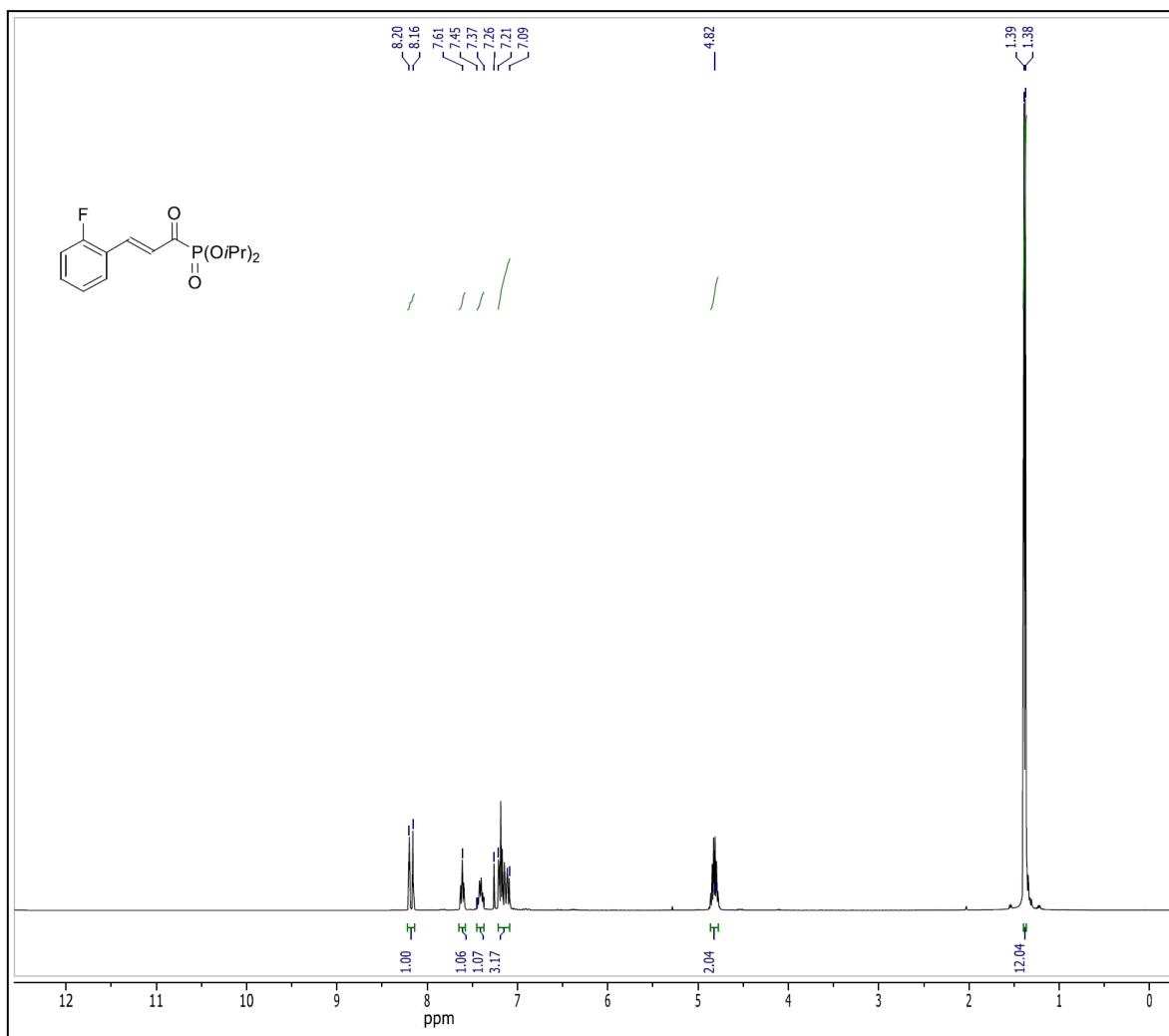
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **62f**.



Espectro de RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **62f**.

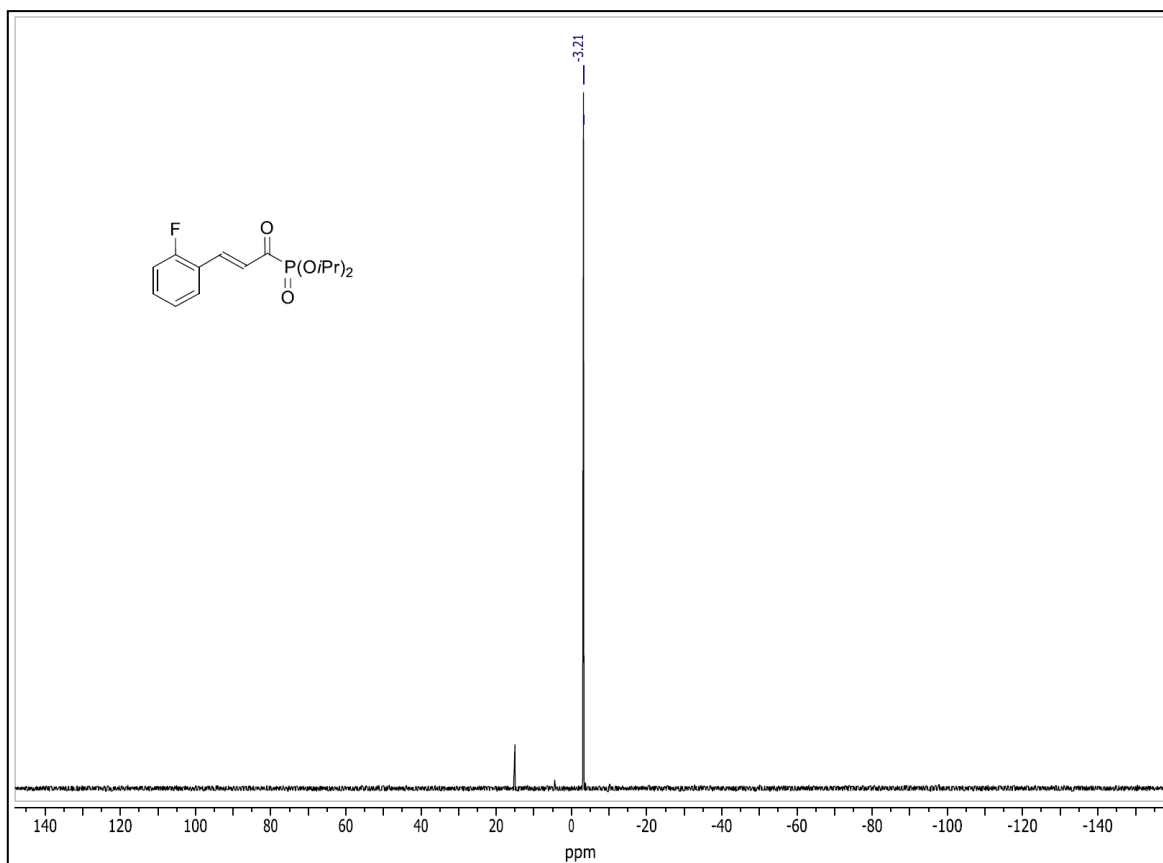


Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **62f**.

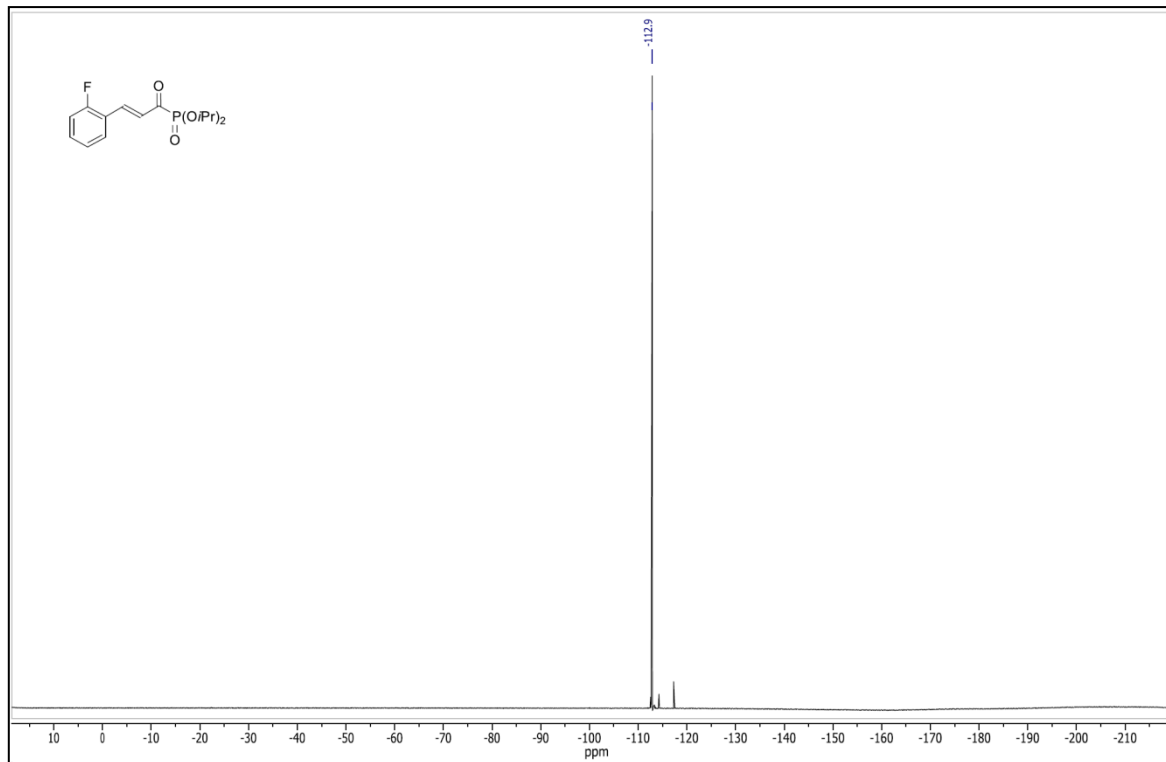


Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **62g**.

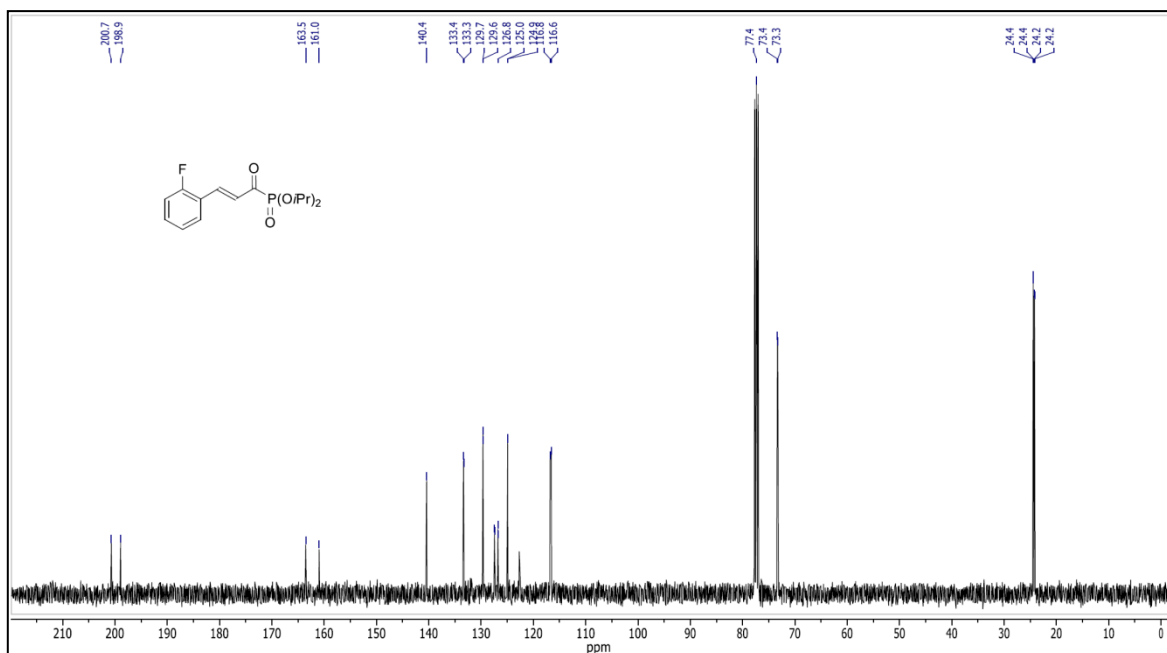




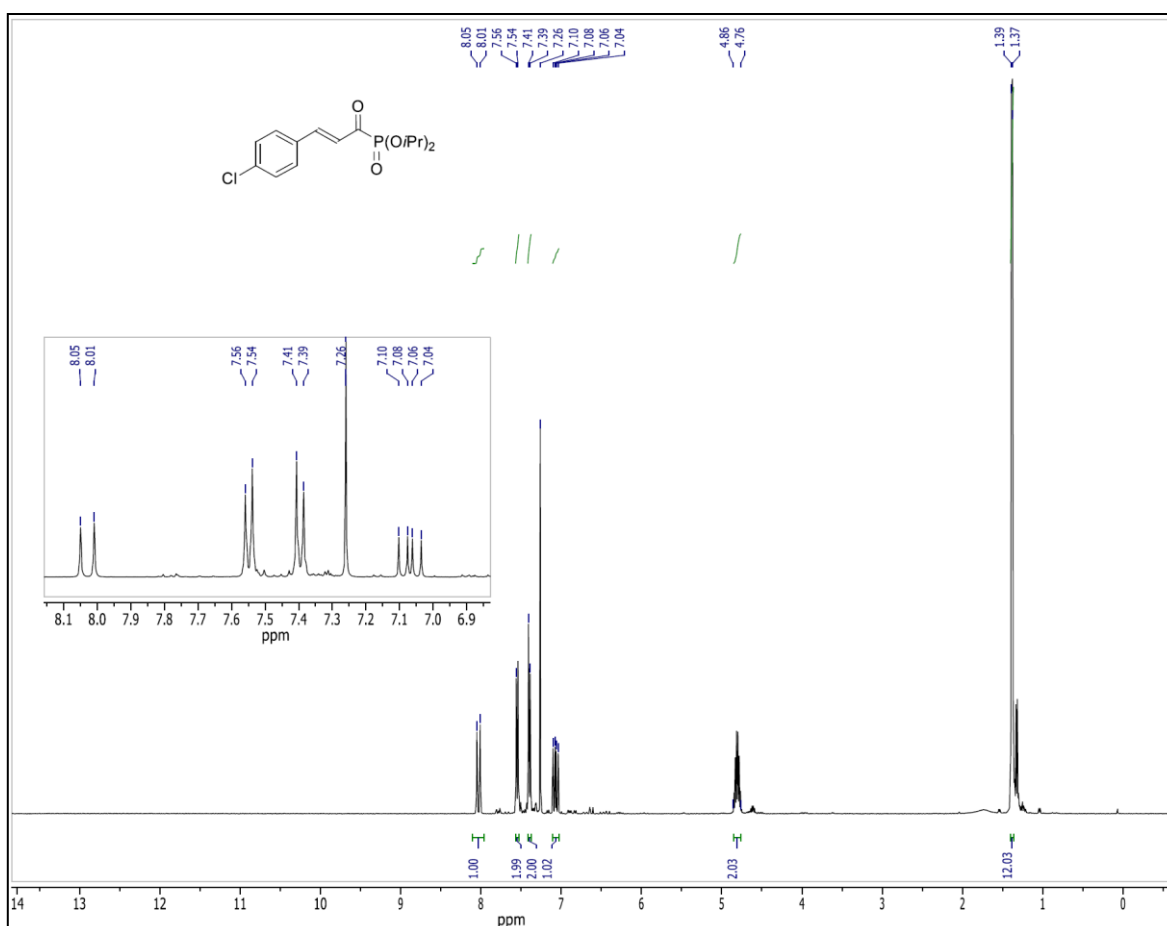
Espectro de RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **62g**.



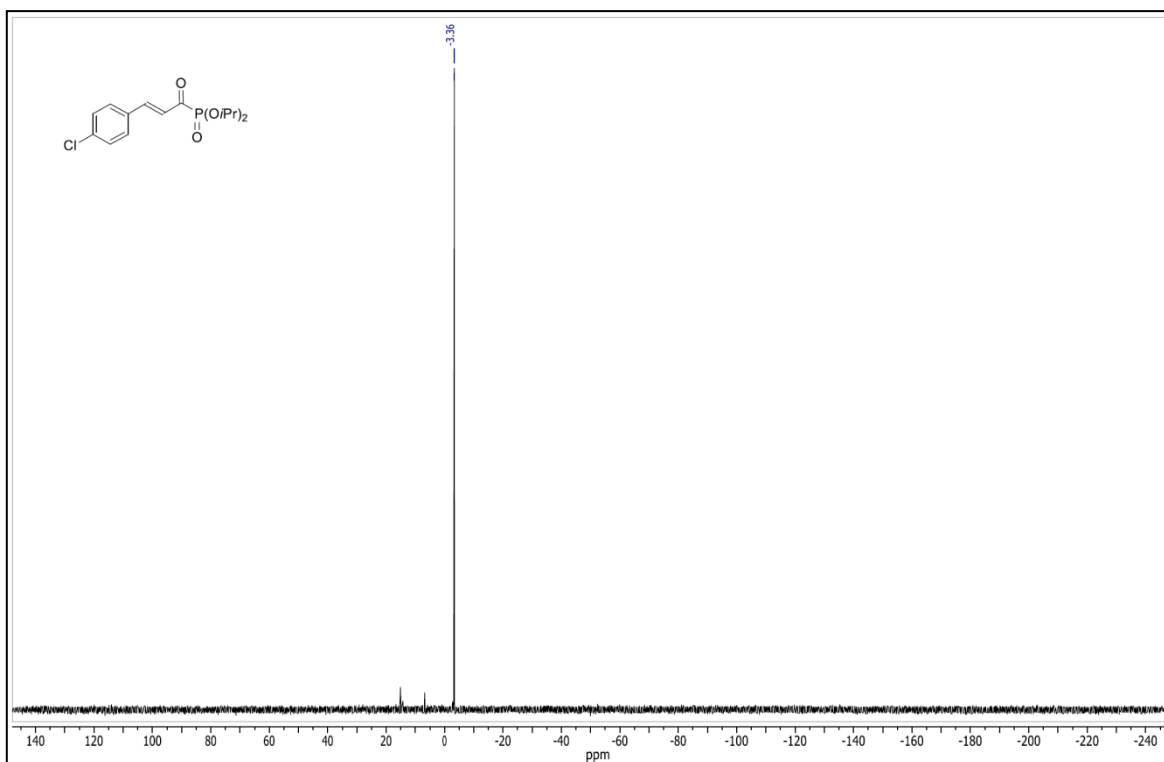
Espectro de RMN- $^{19}\text{F}$  (376 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **52g**.



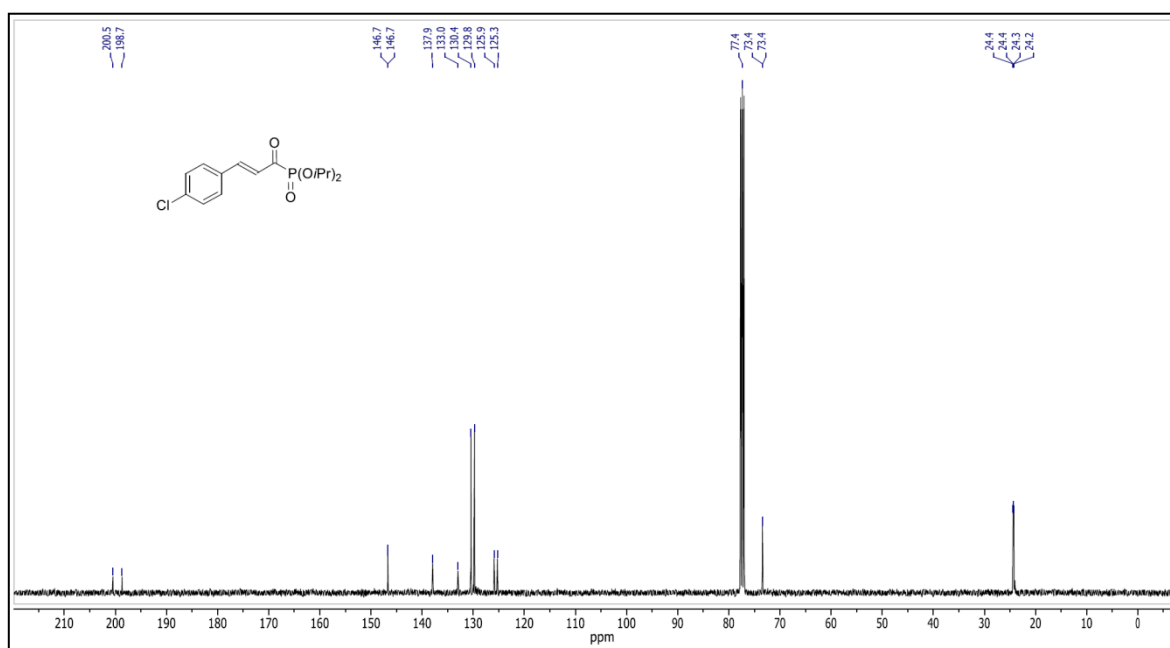
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **62g**.



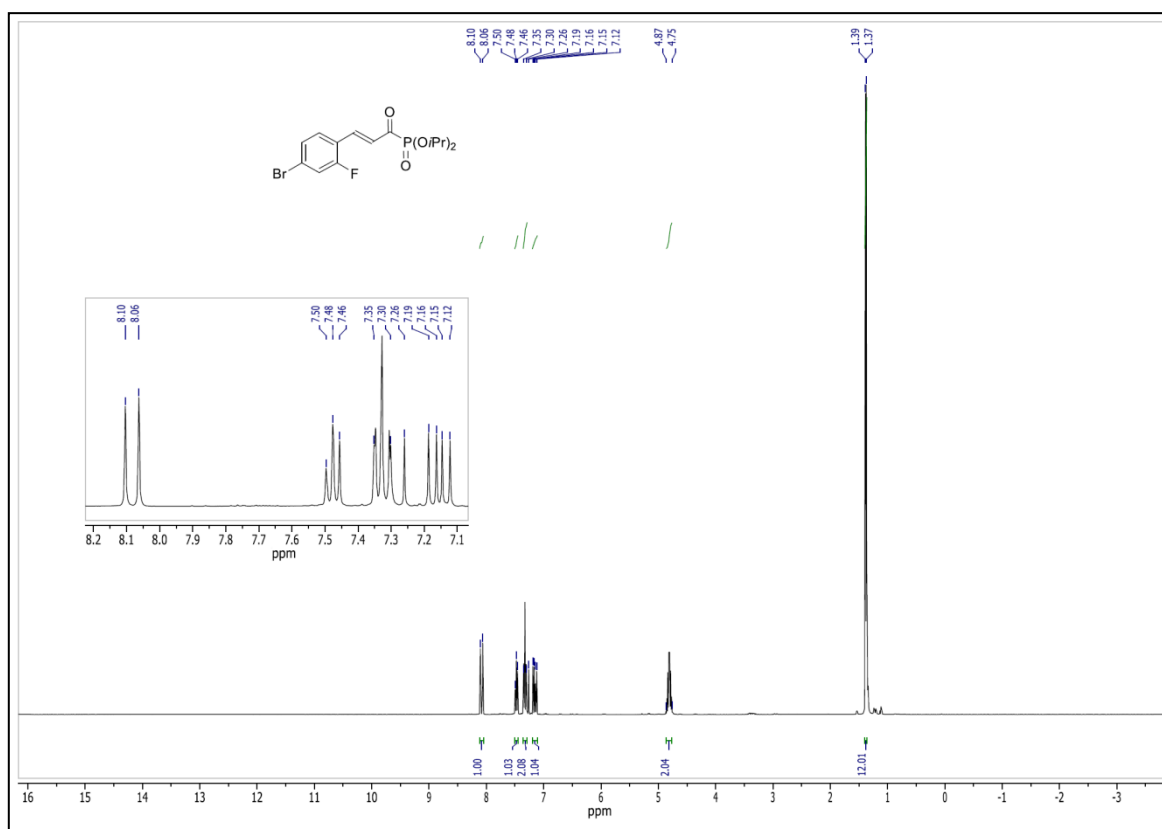
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **62h**.



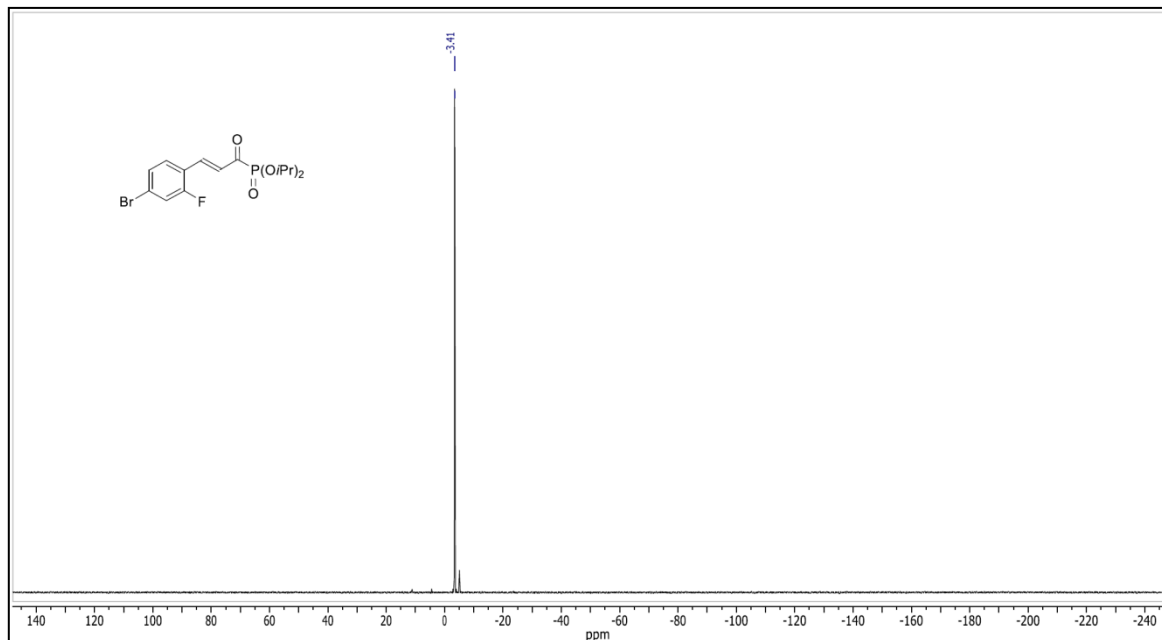
Espectro de RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **62h**.



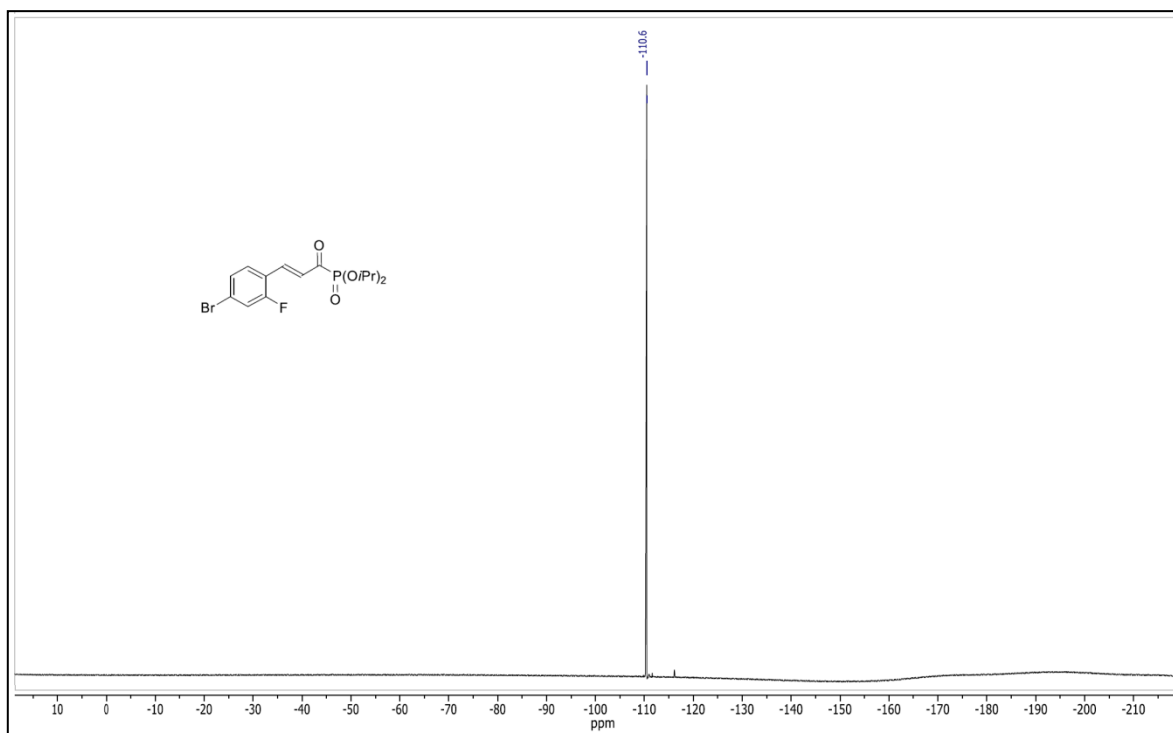
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **62h**.



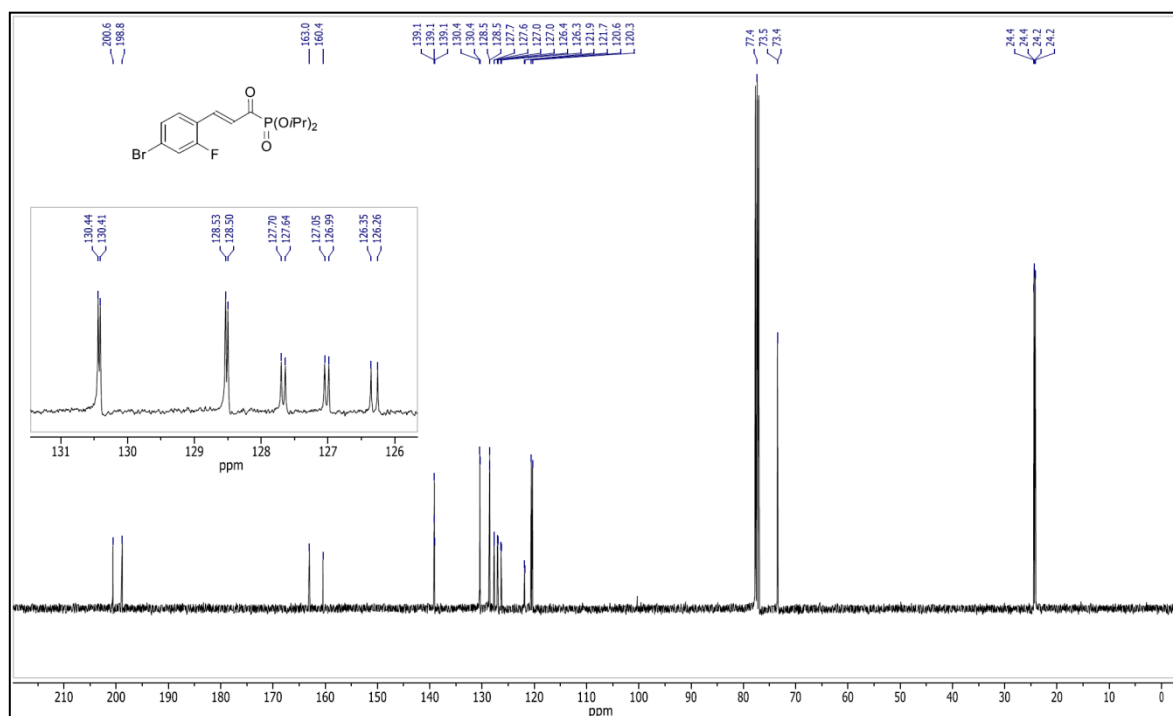
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **62i**.



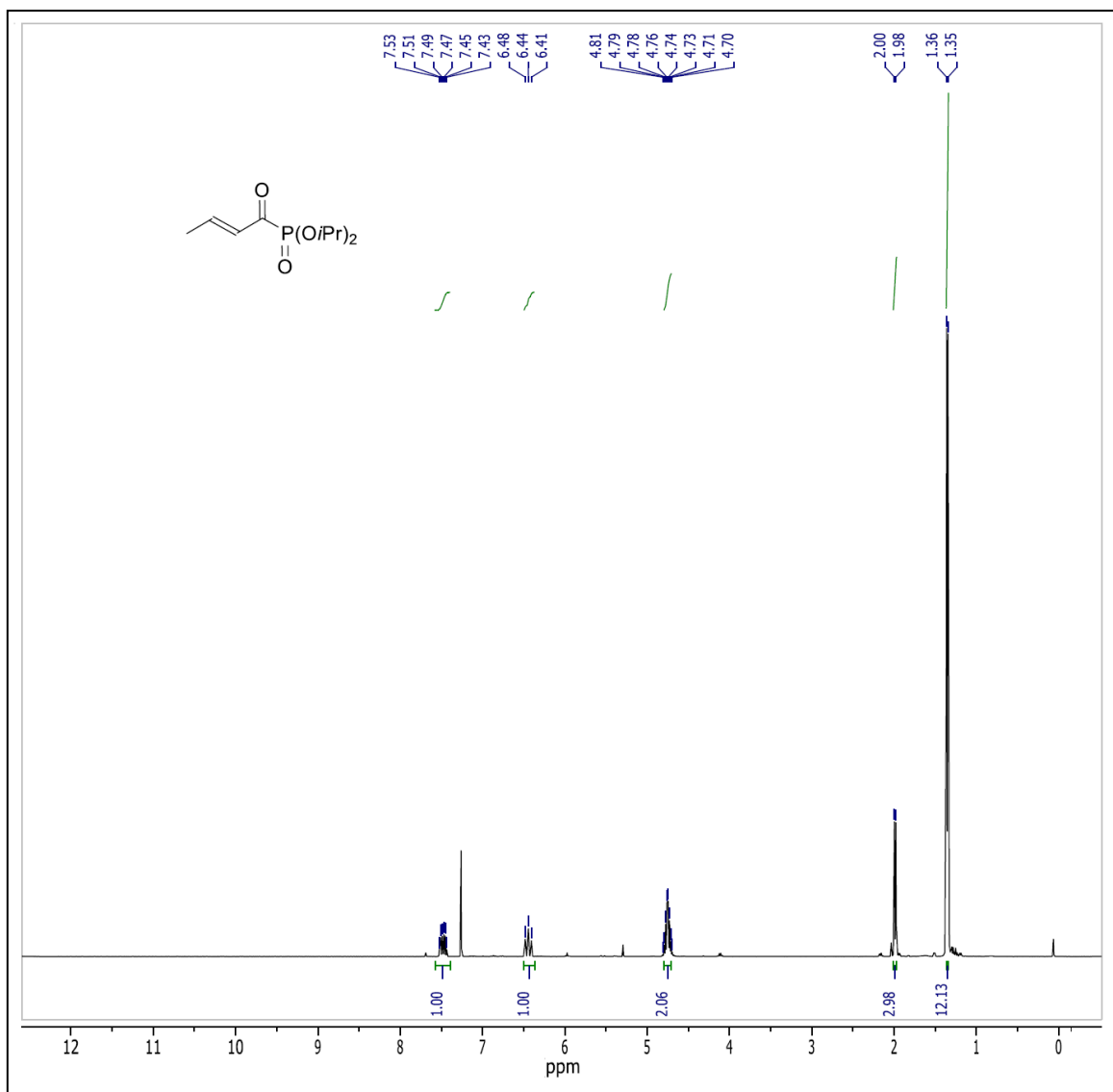
Espectro de RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **62i**.



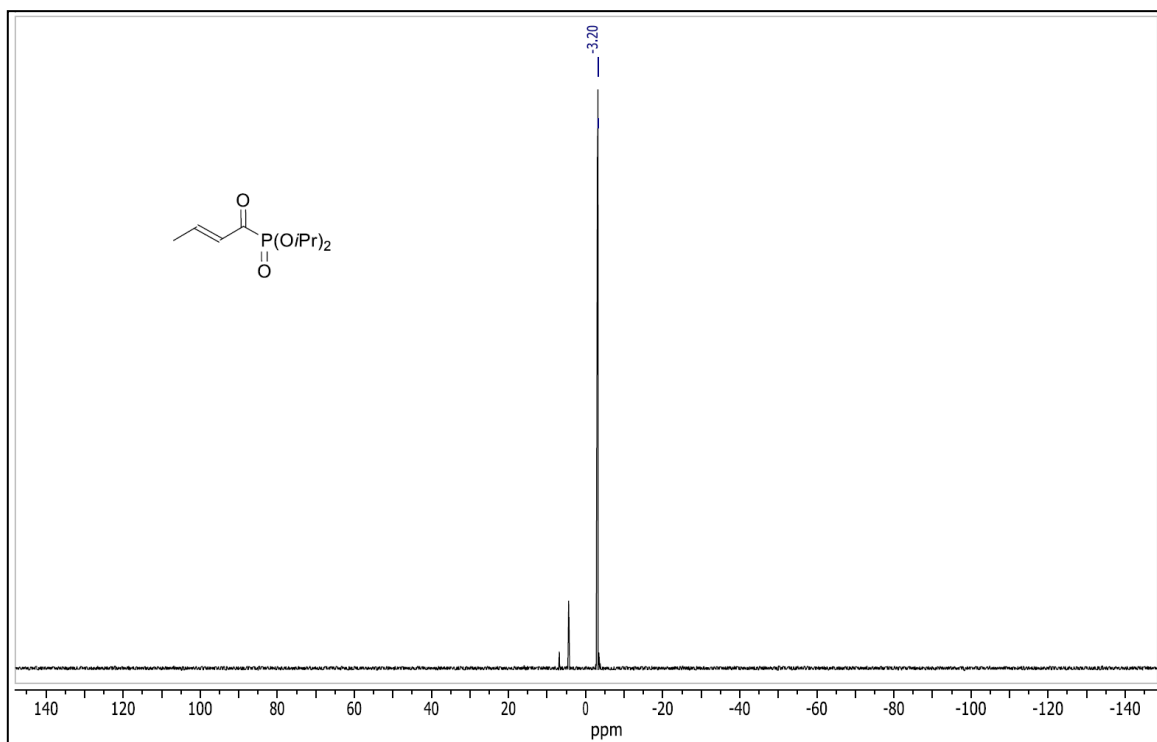
Espectro de RMN- $^{19}\text{F}$  (376 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **62i**.



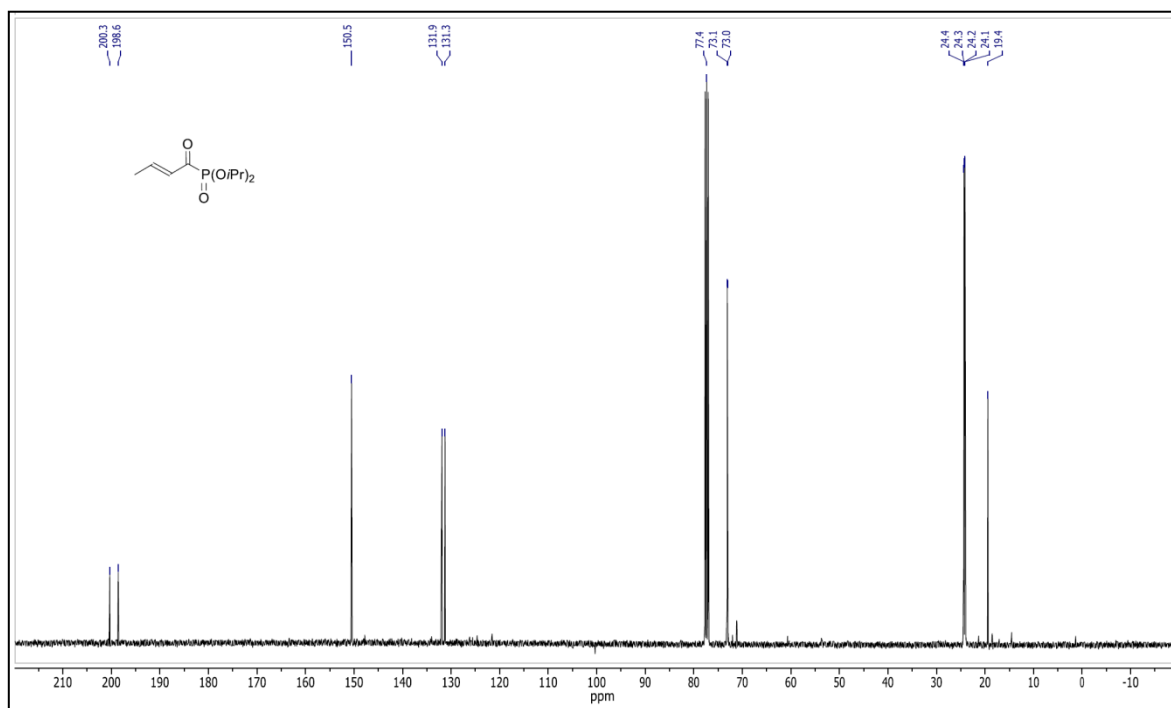
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **62i**.



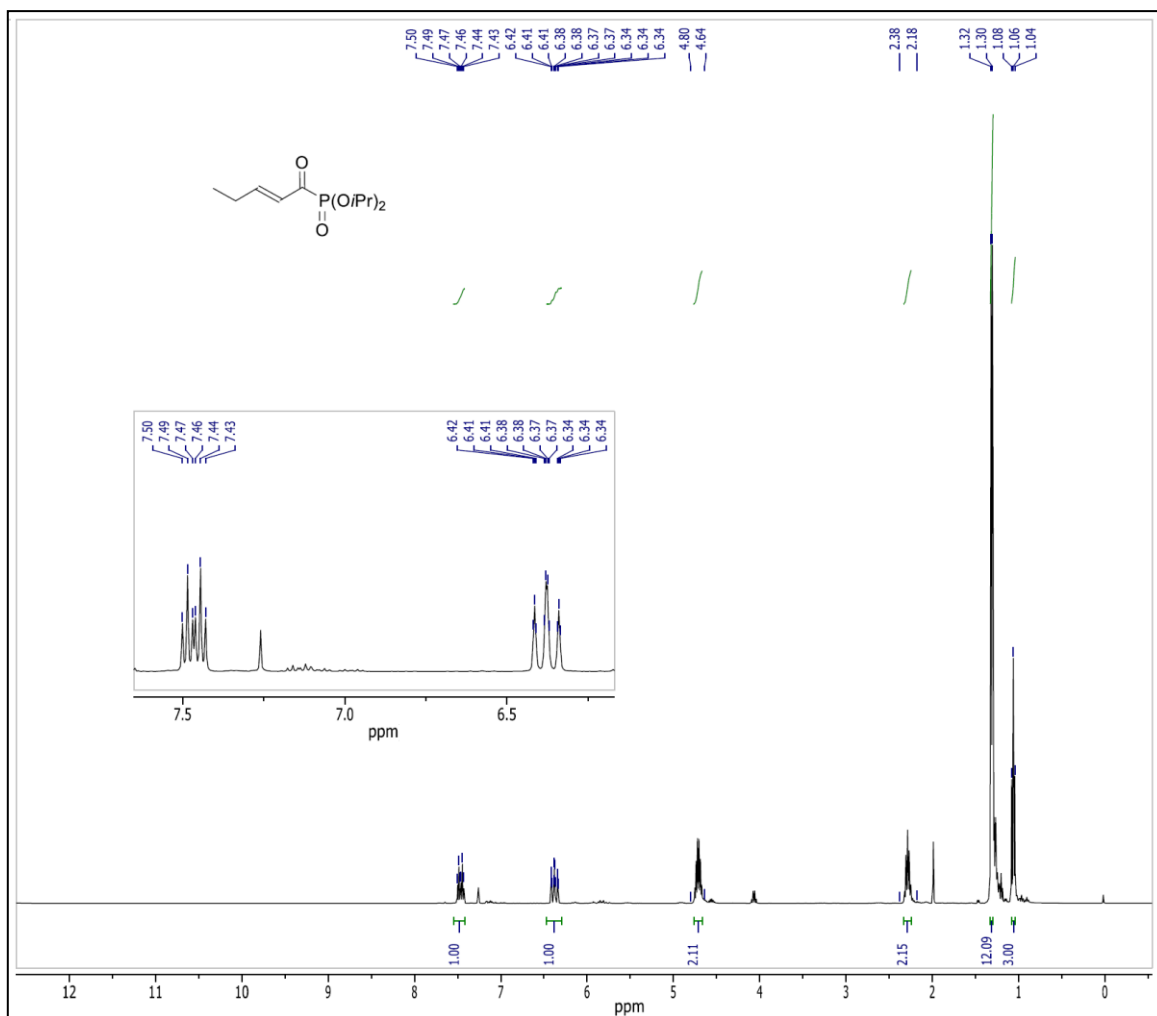
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **62j**.



Espectro de RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **62j**.

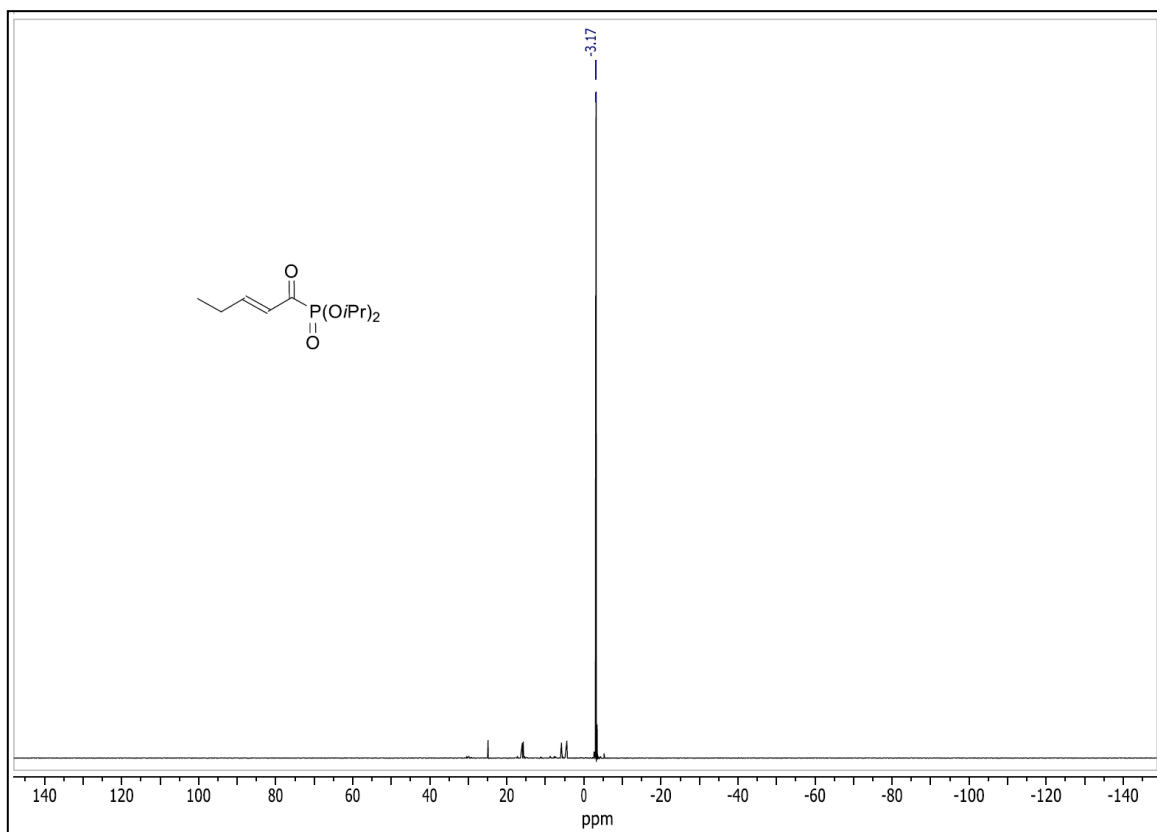


Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **62j**.

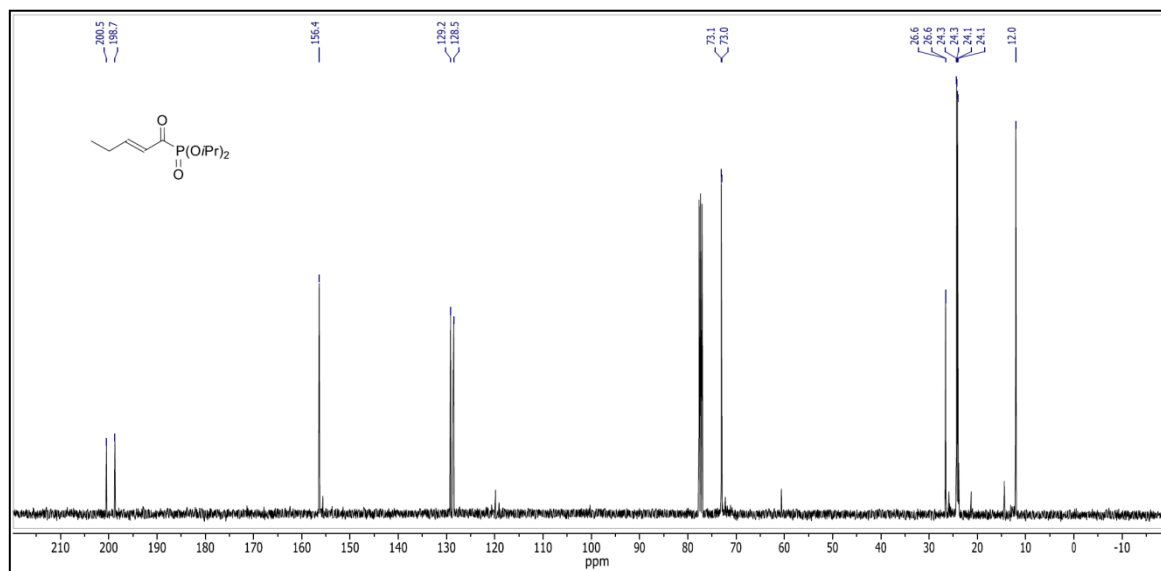


Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **62k**.

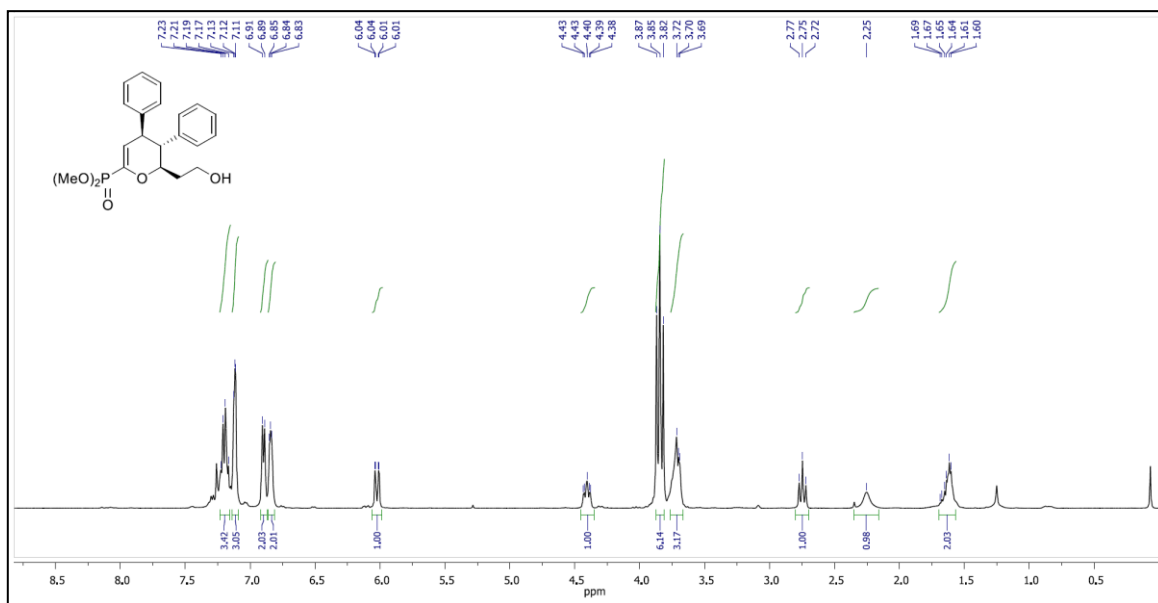




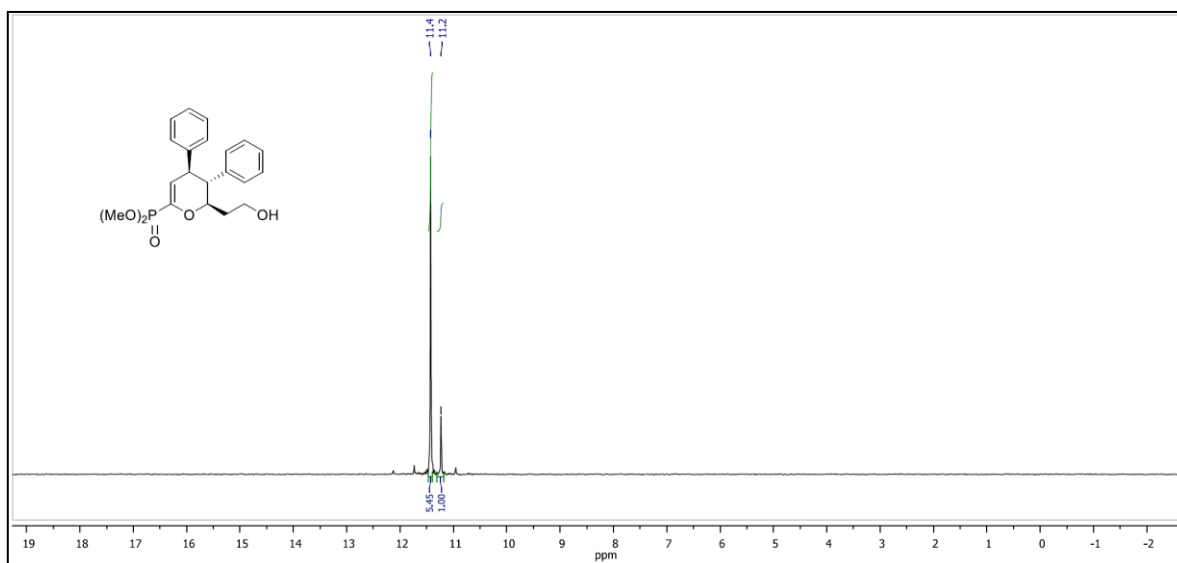
Espectro de RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **62k**.



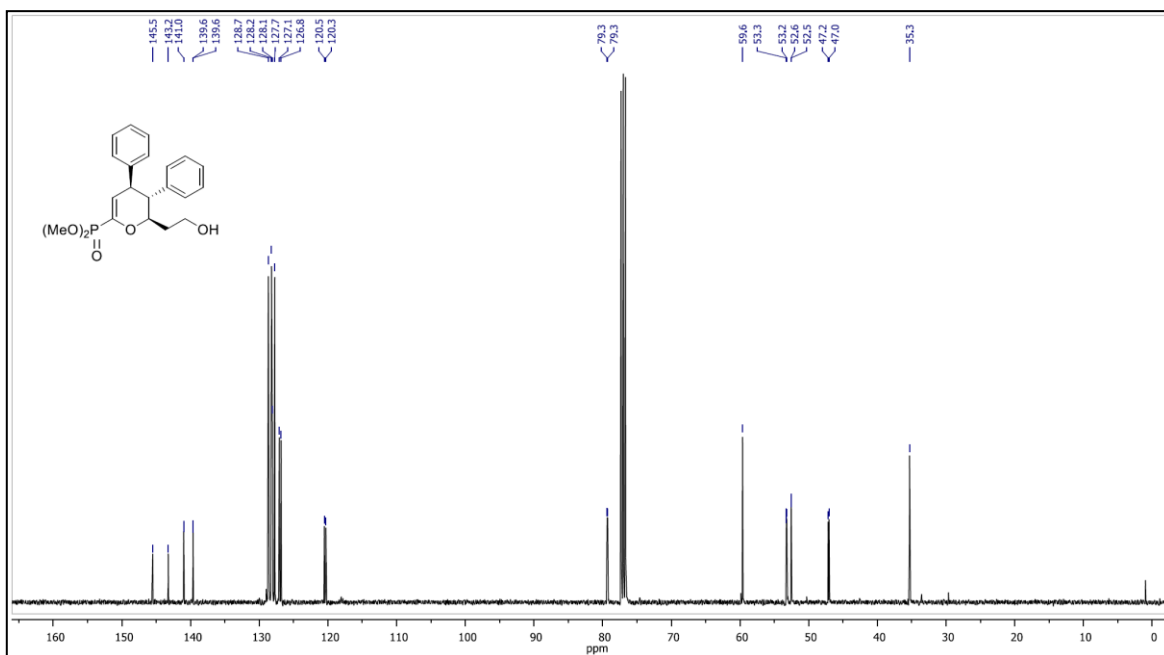
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **62k**.



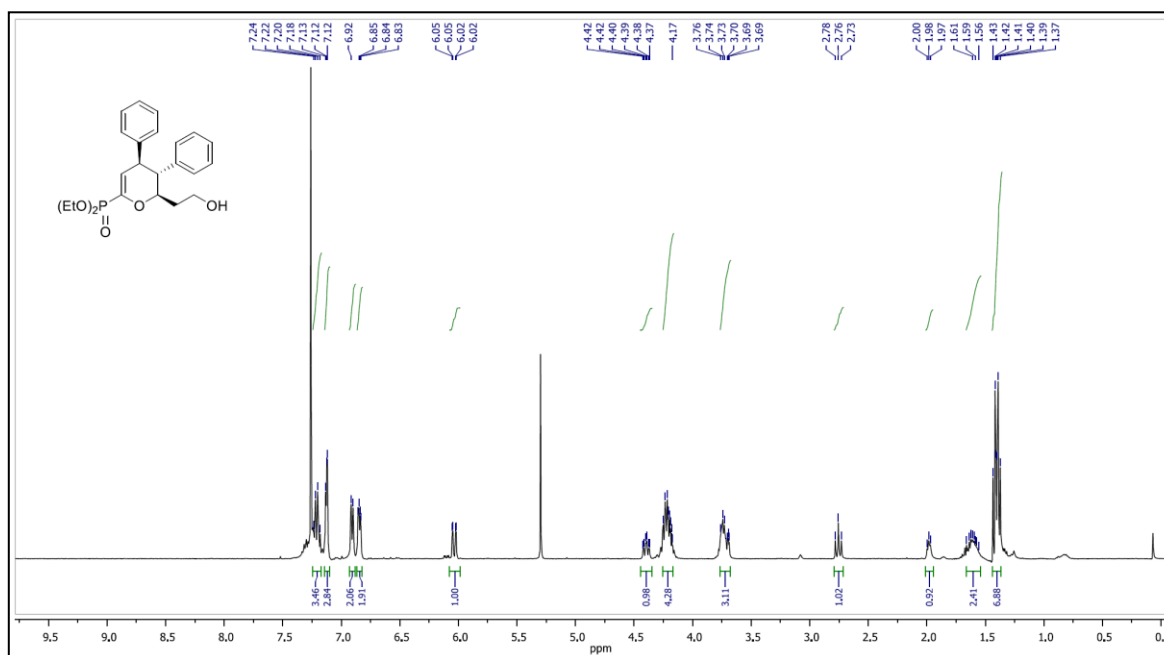
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **72a**.



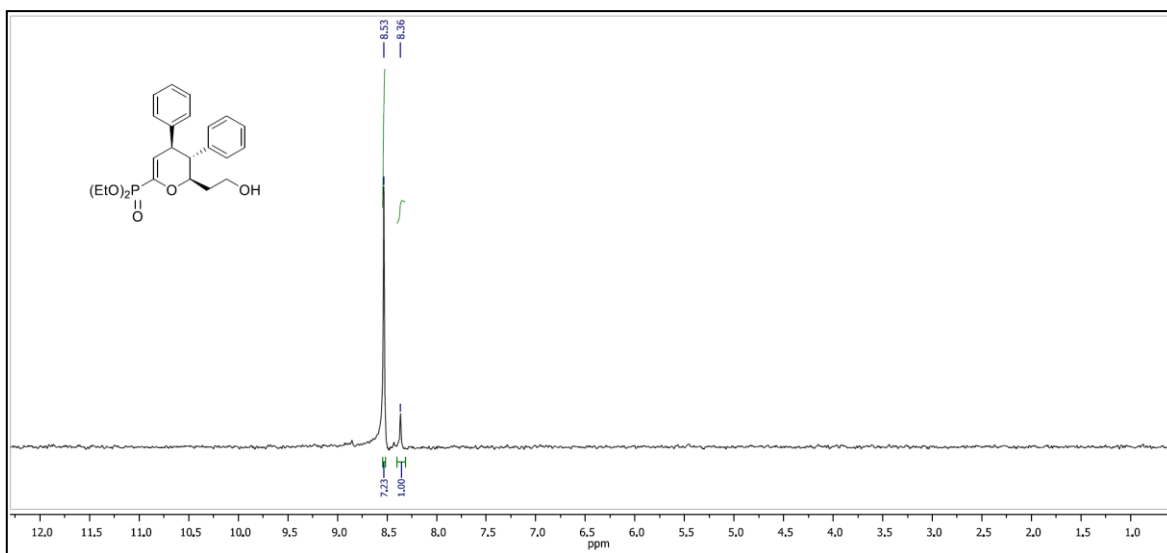
Espectro de RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **72a**.



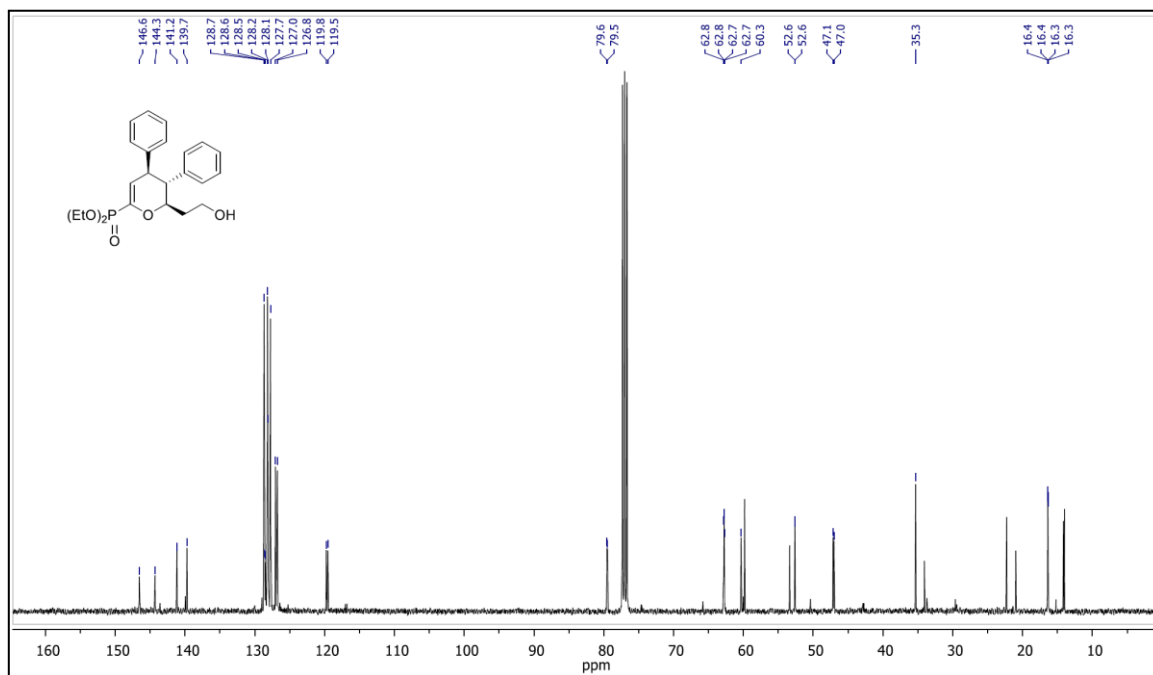
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72a**.



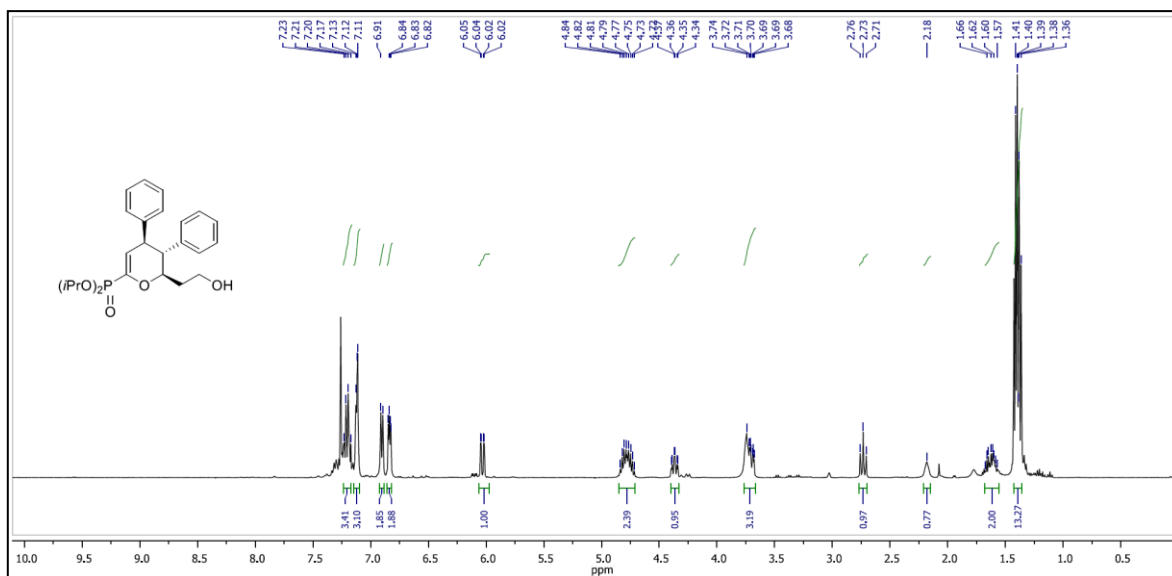
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72b**.



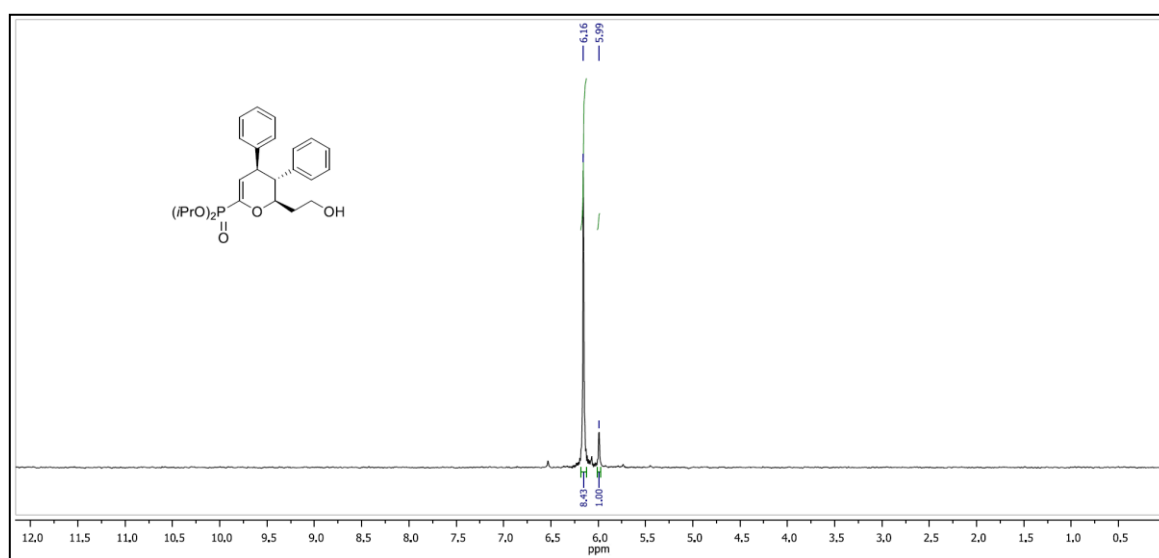
Espectro de RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **72b**.



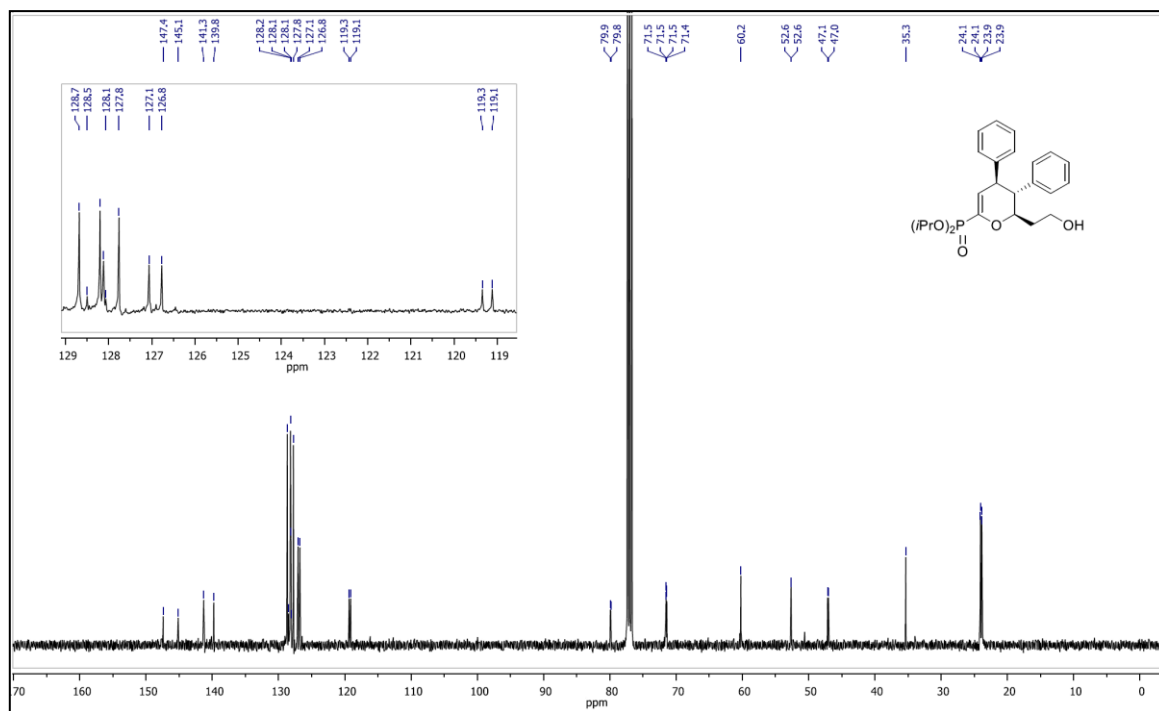
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **72b**.



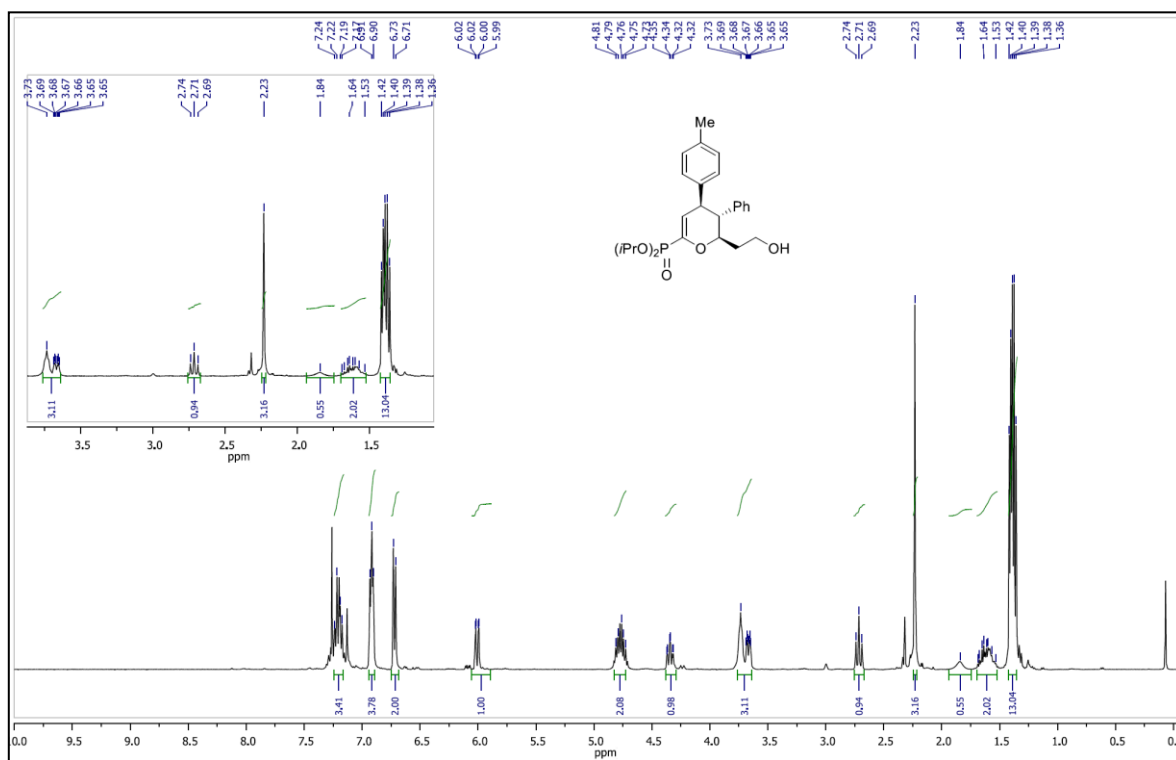
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **72c**.



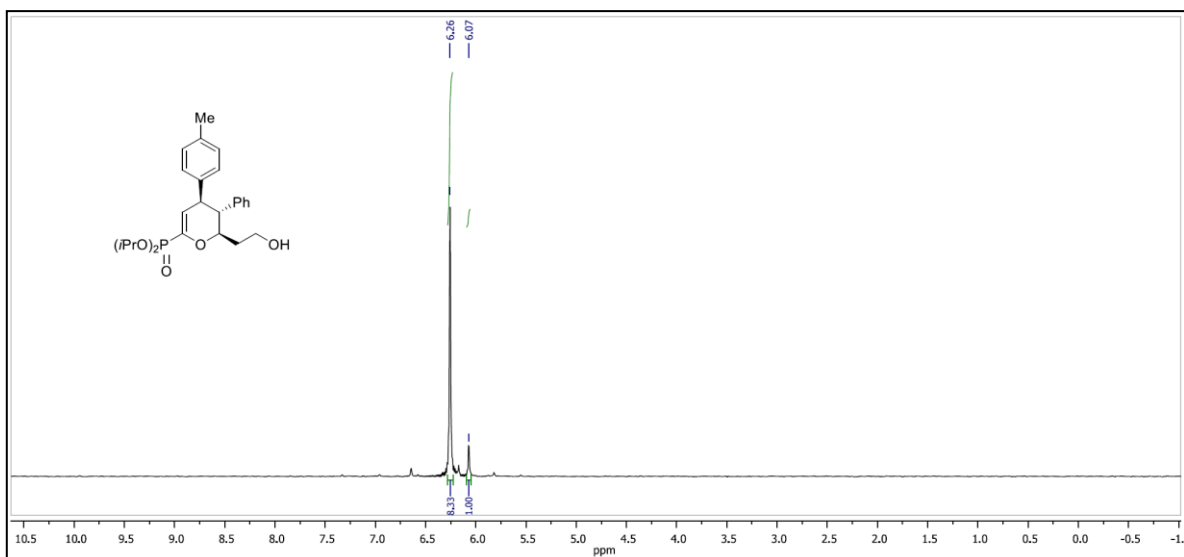
Espectro de RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **72c**.



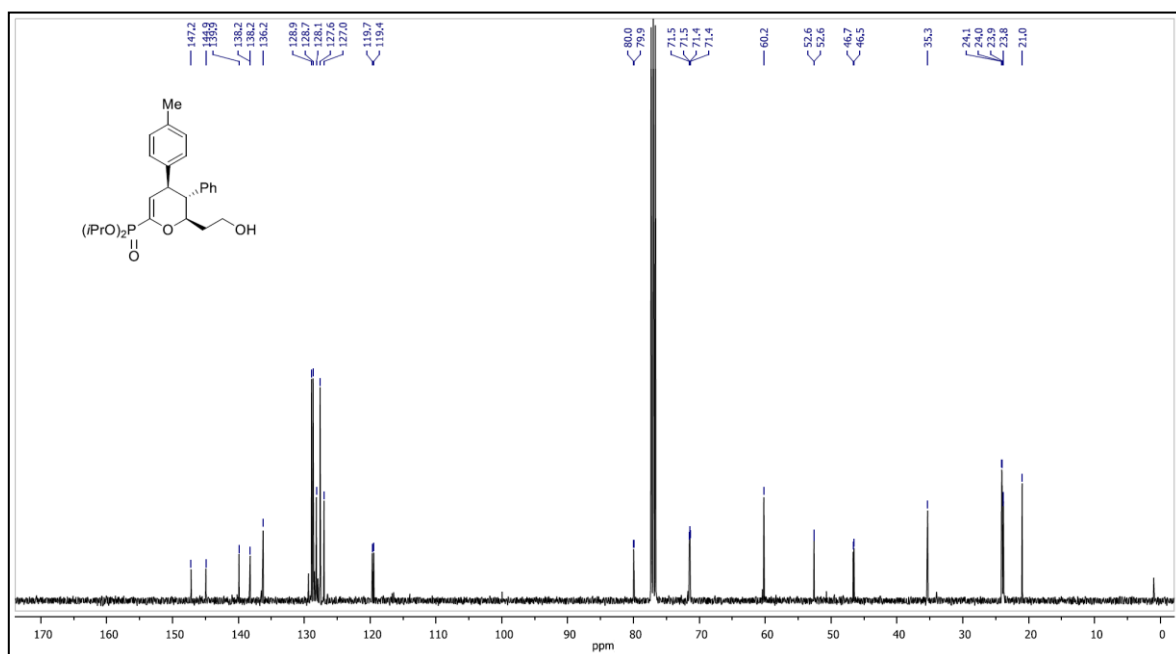
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72c**.



Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72d**.



Espectro de RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **72d**.

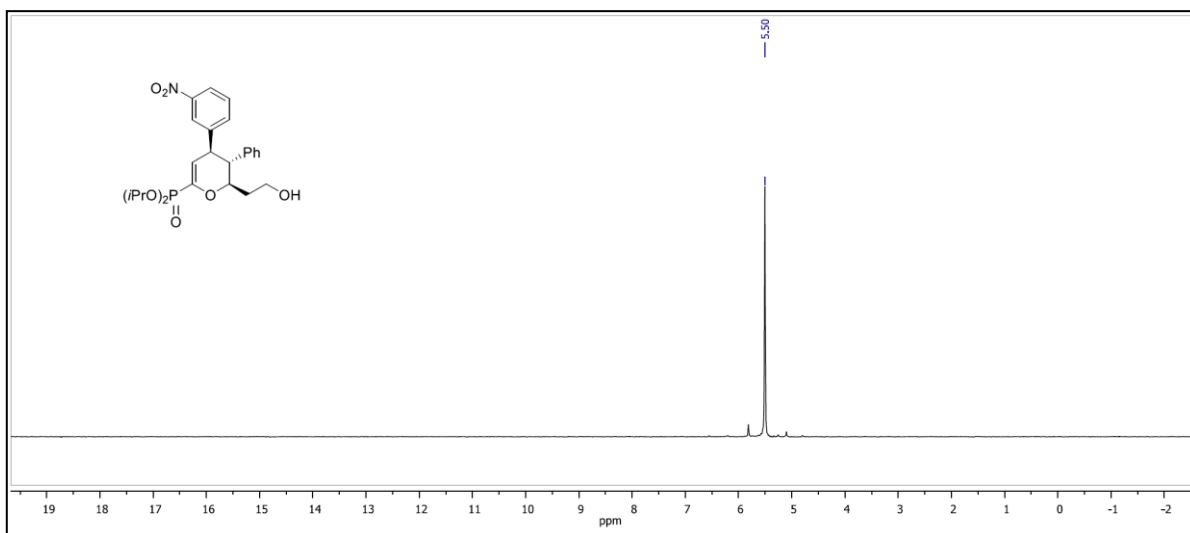


Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **72d**.

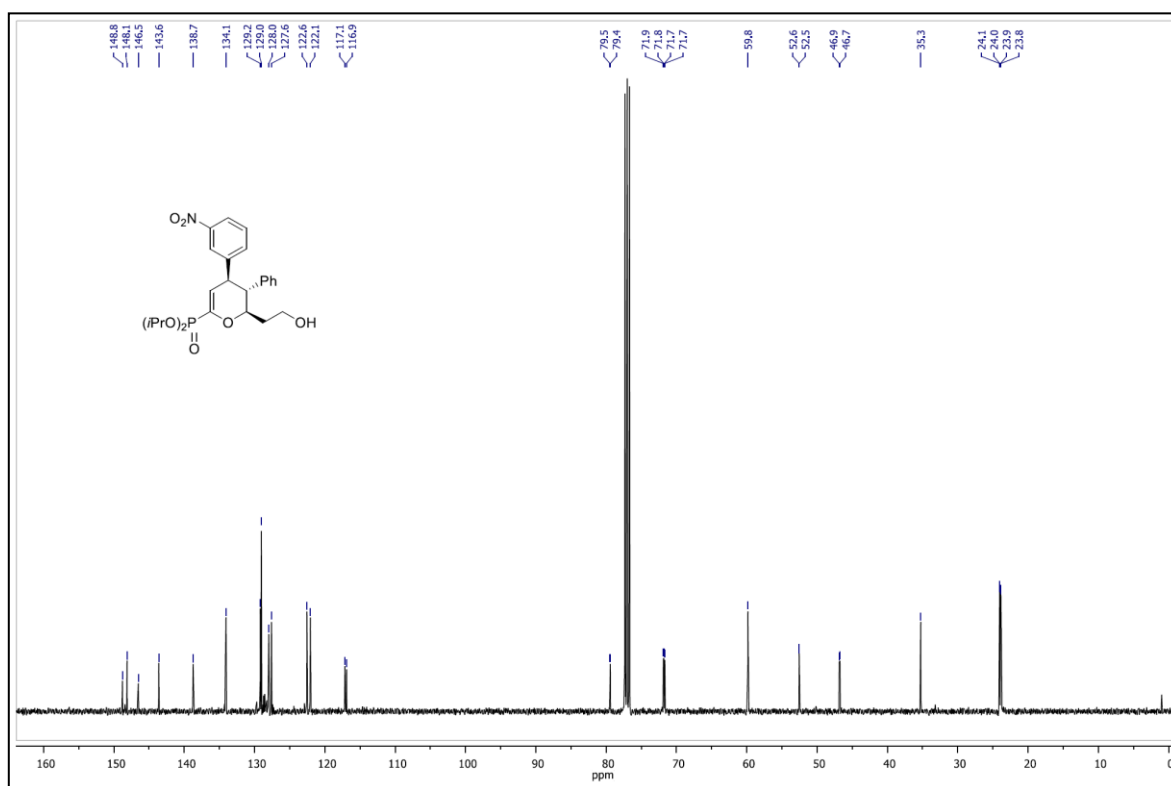




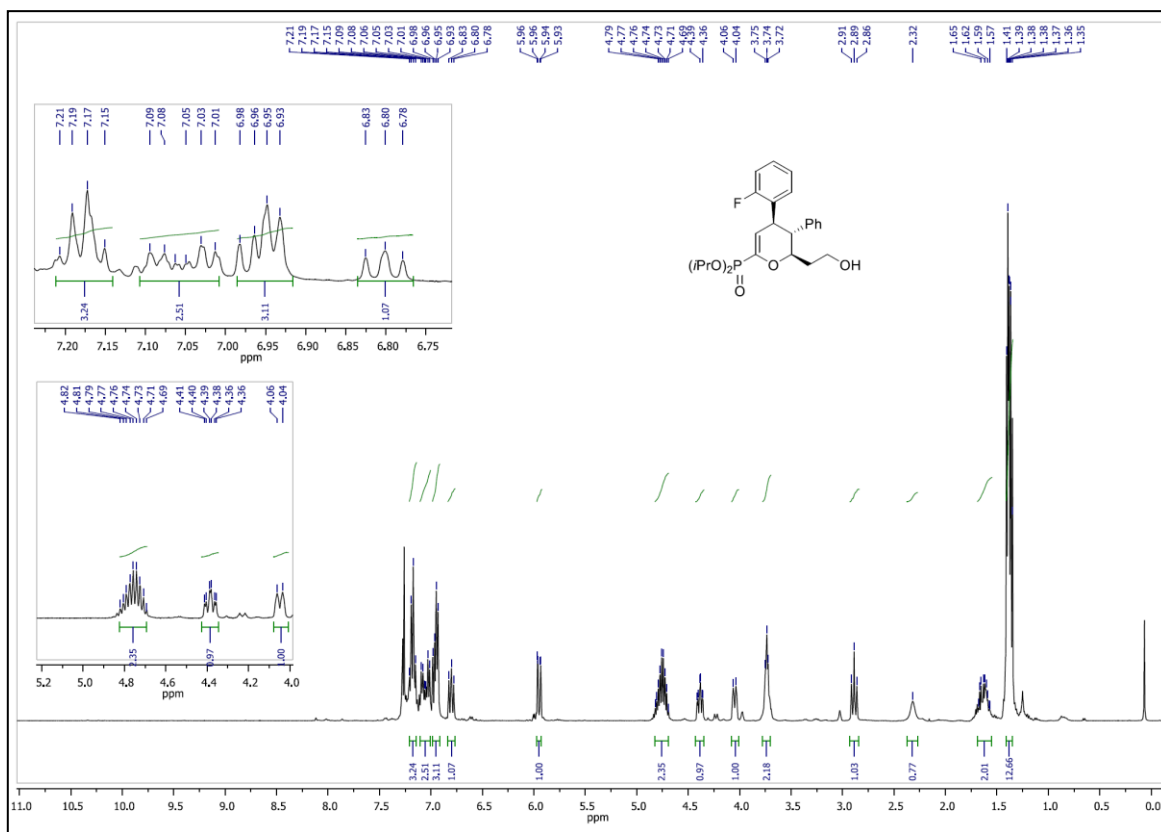




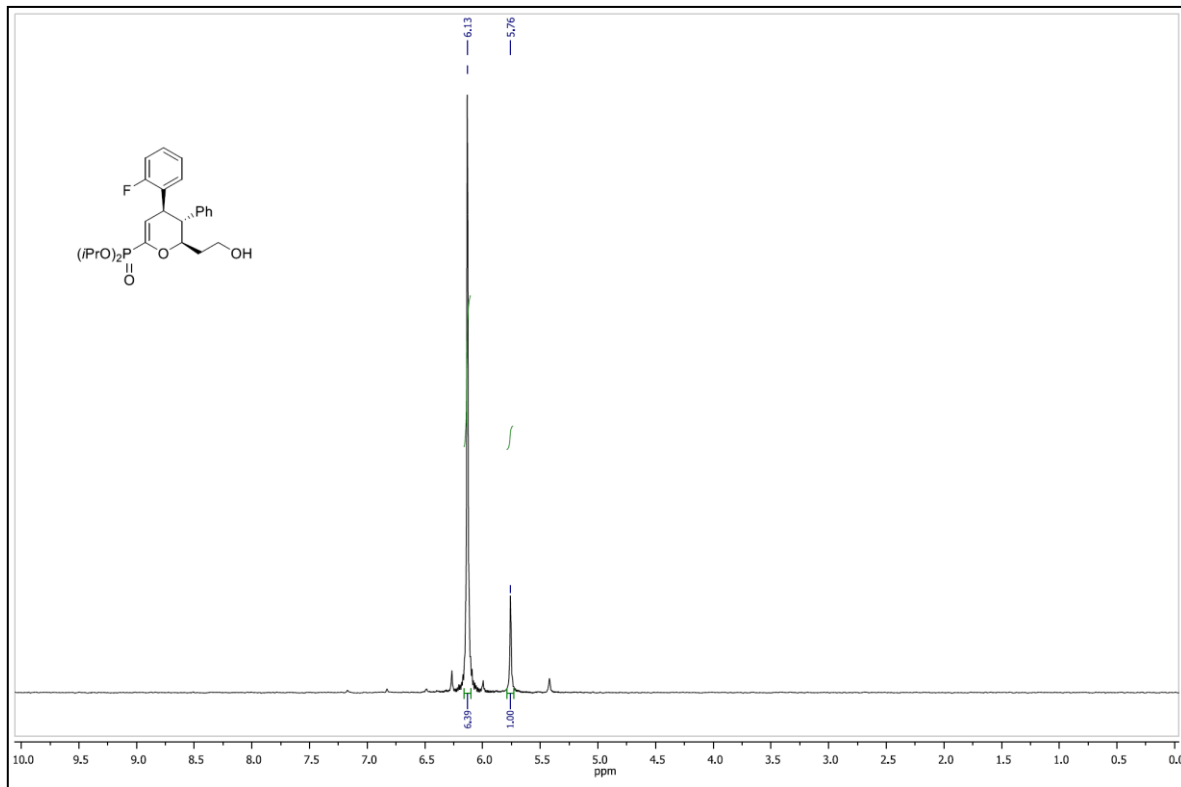
Espectro de RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72f**.



Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72f**.

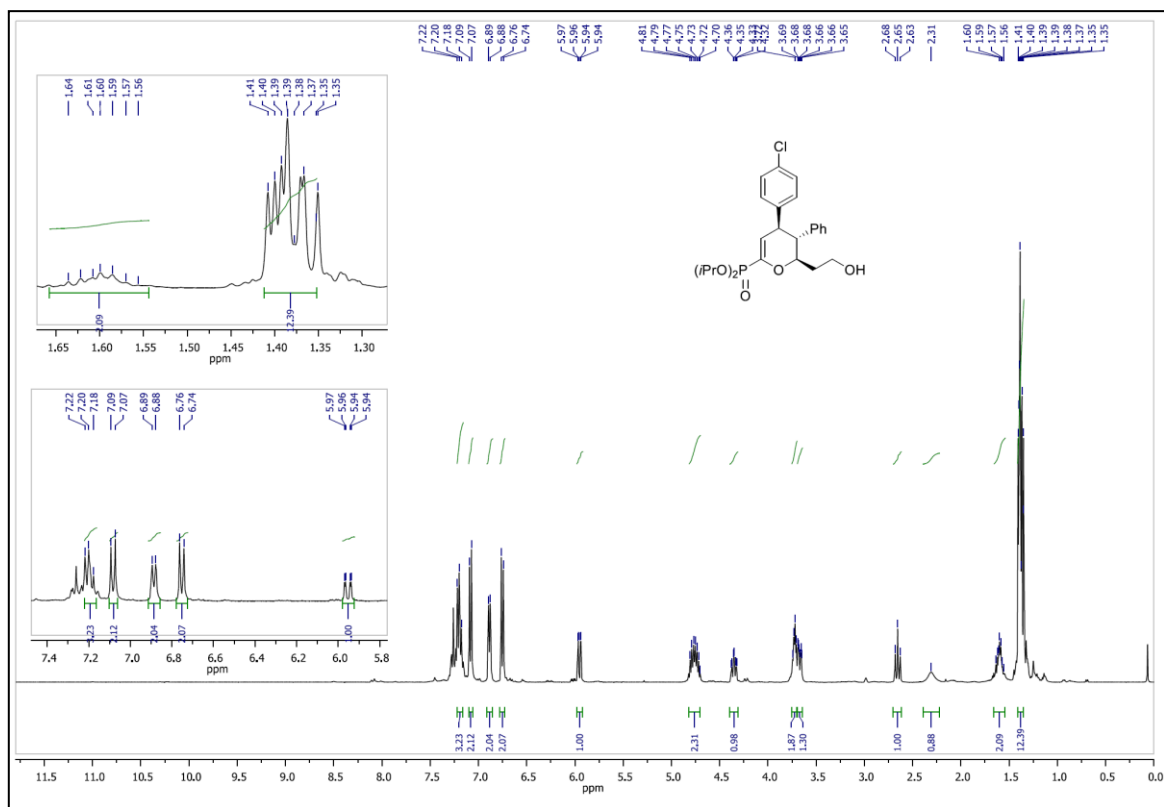


Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **72g**.

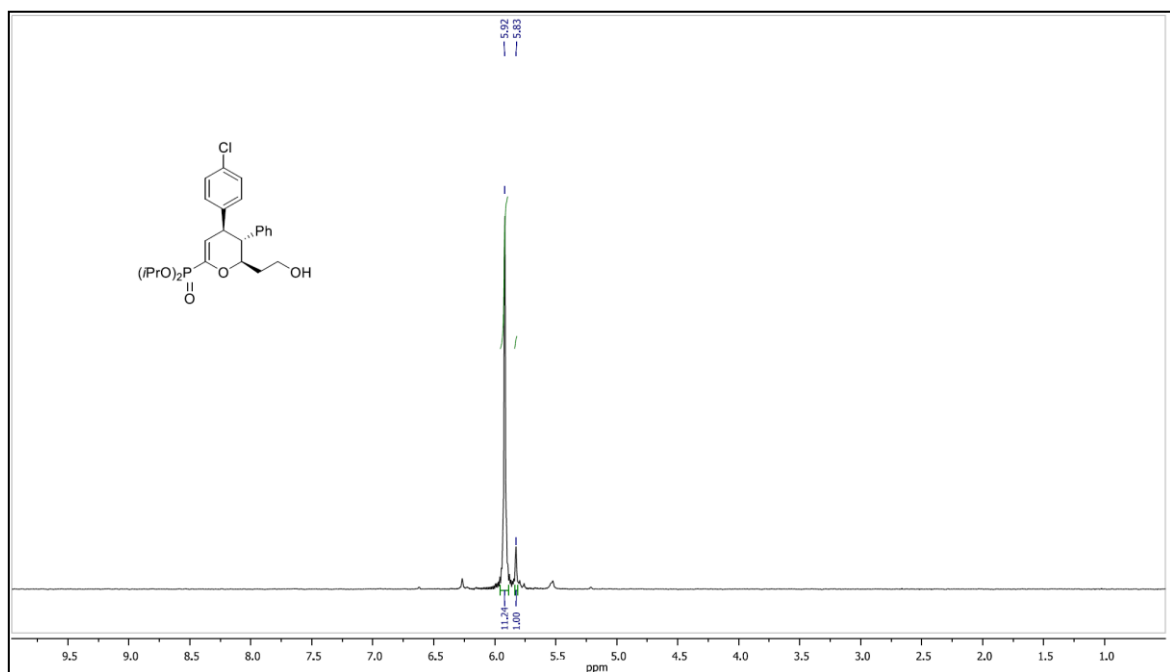


Espectro de RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **72g**.

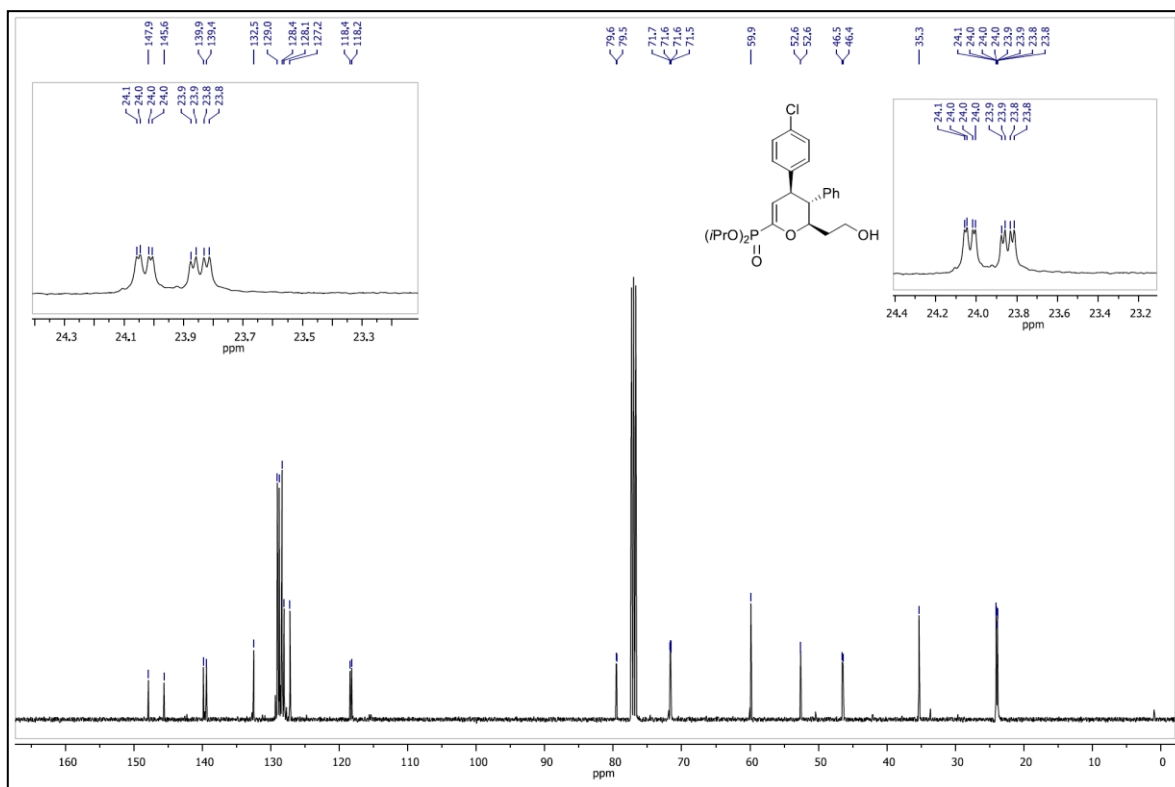




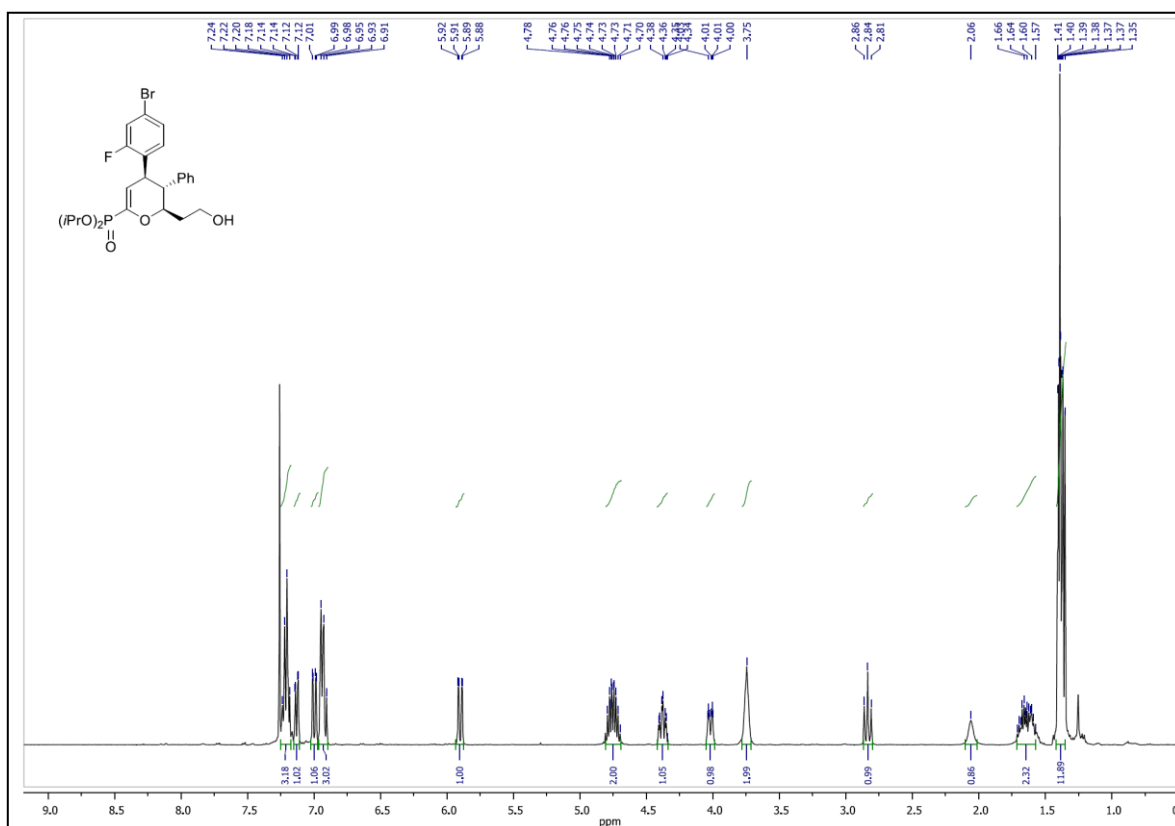
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **72h**.



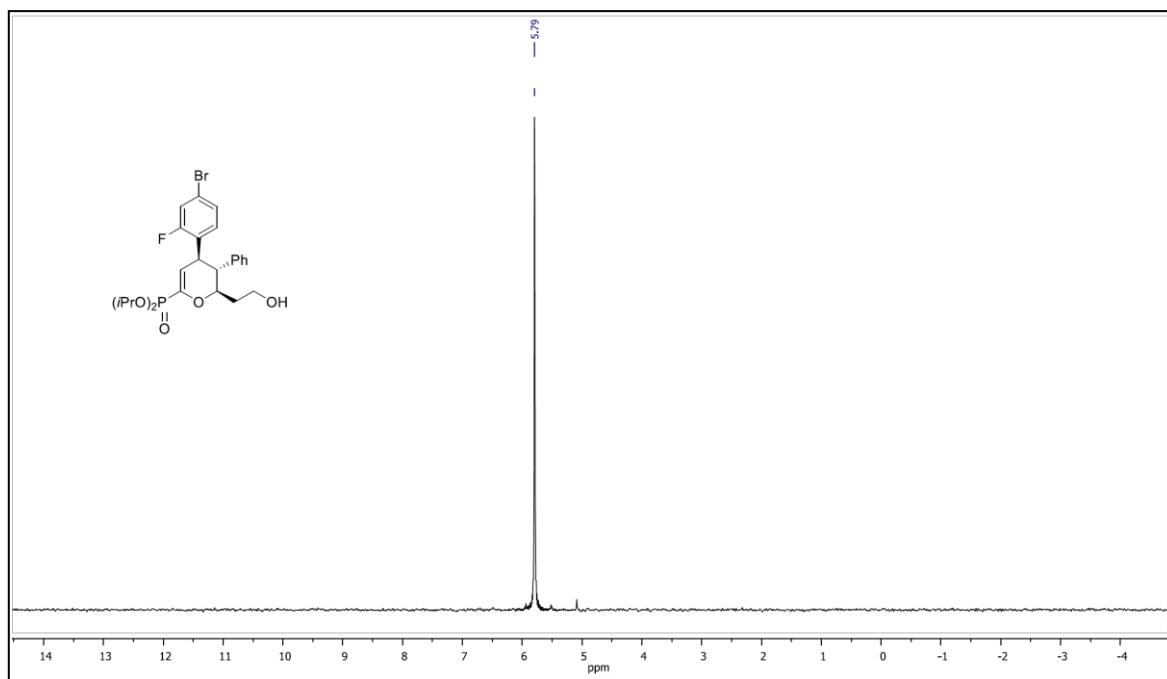
Espectro de RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **72h**.



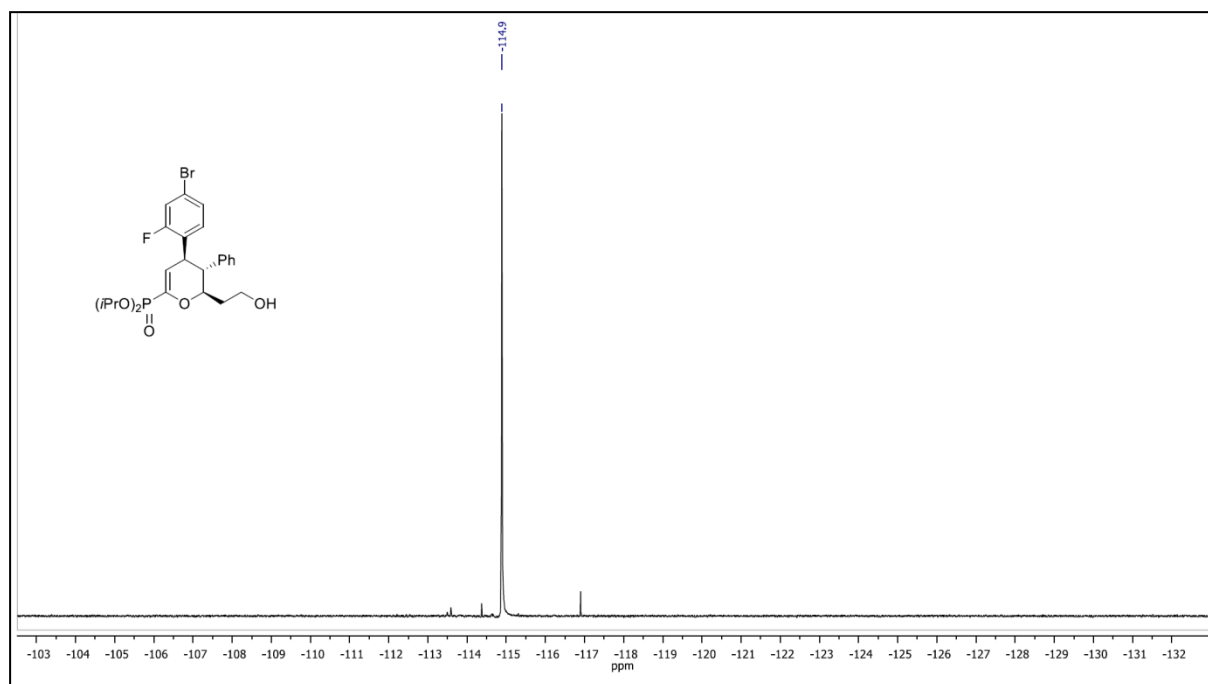
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72h**.



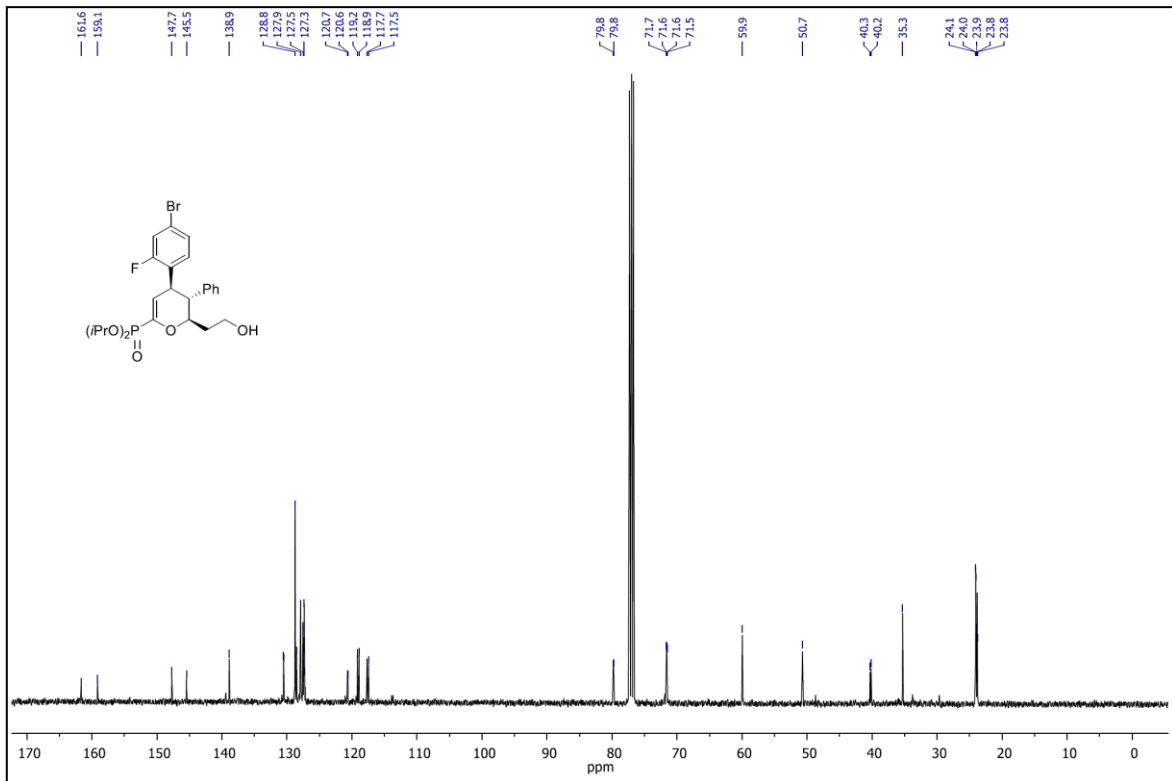
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72i**.



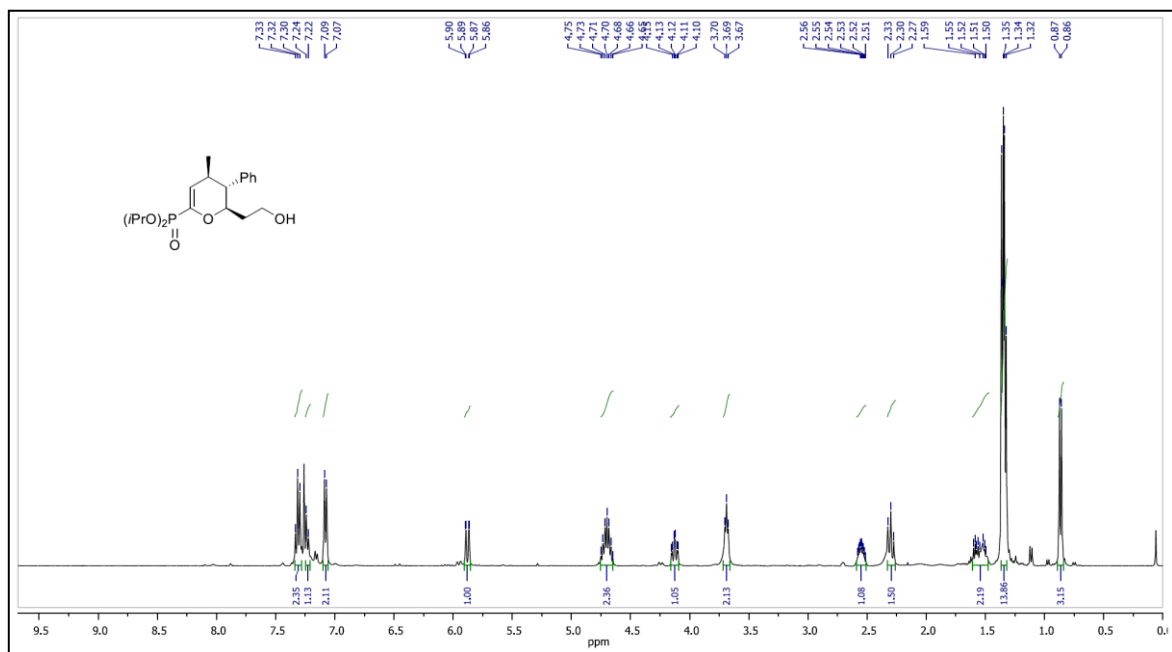
Espectro de RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72i**.



Espectro de RMN- $^{19}\text{F}$  (376 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72i**.

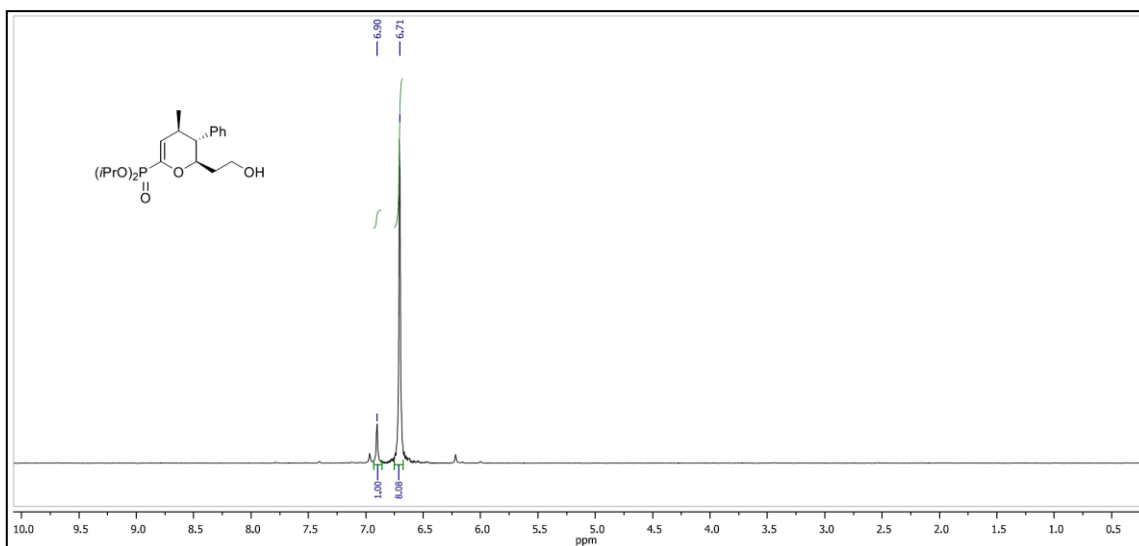


Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72i**.

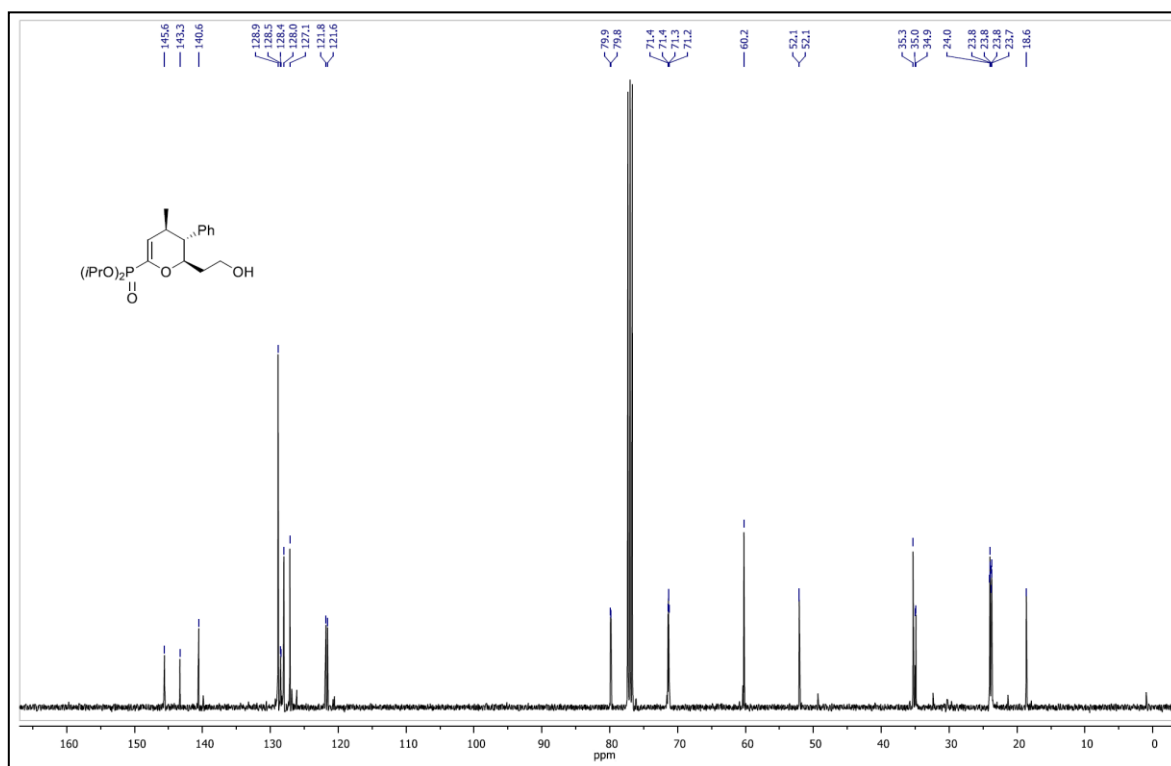


Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72j**.

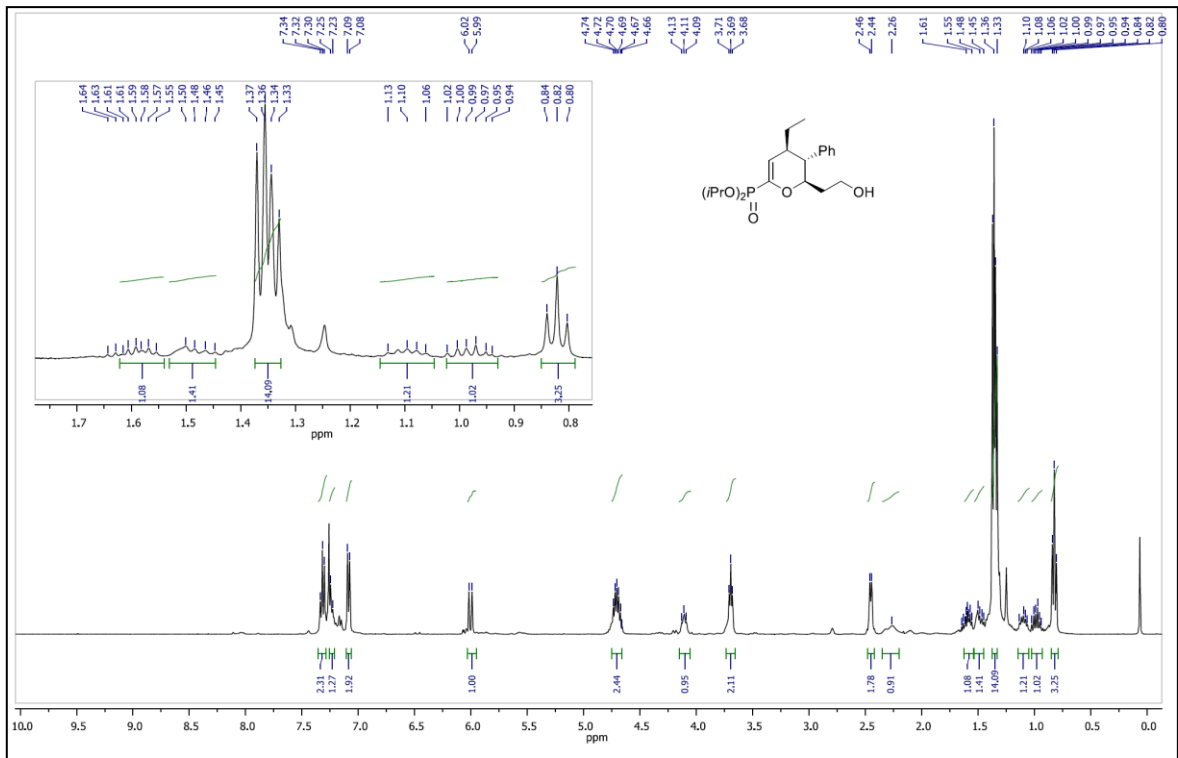




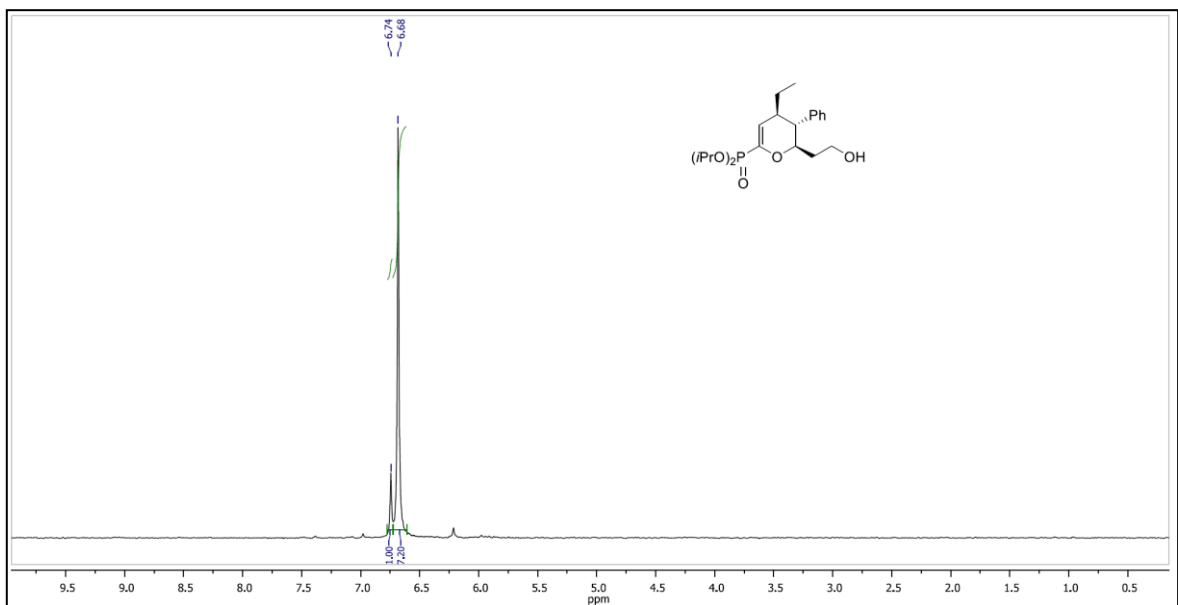
Espectro de RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **72j**.



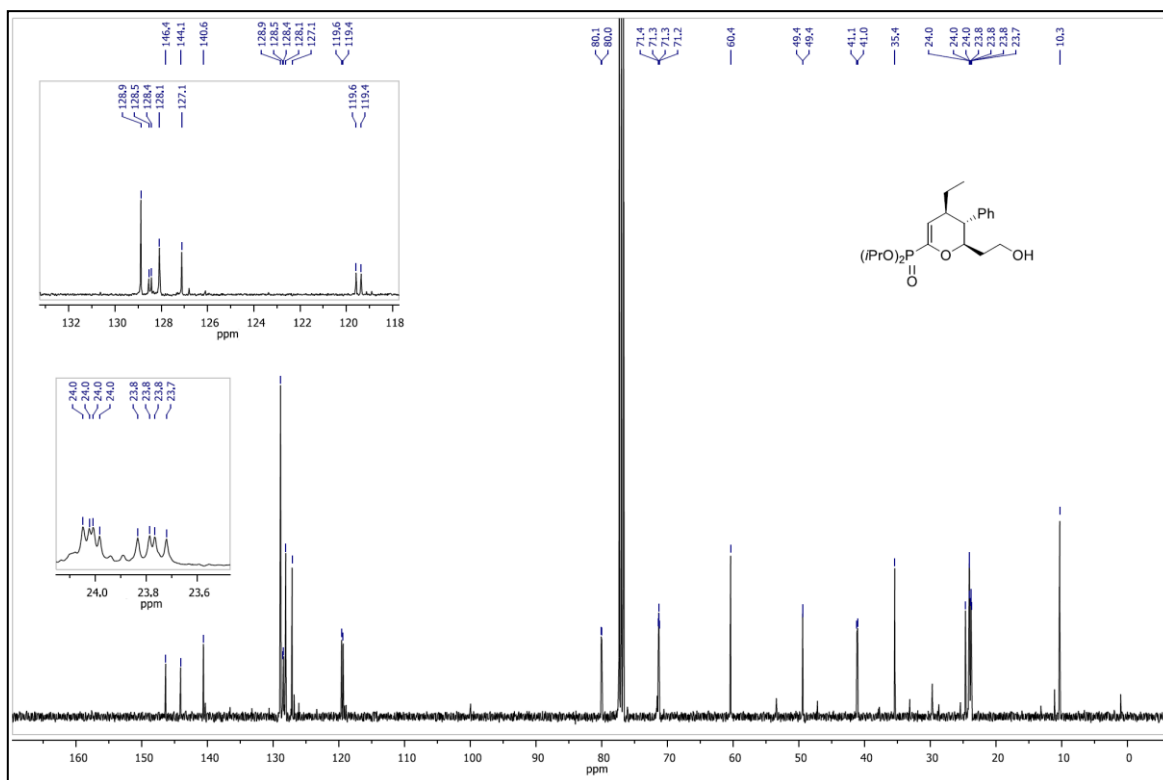
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **72j**.



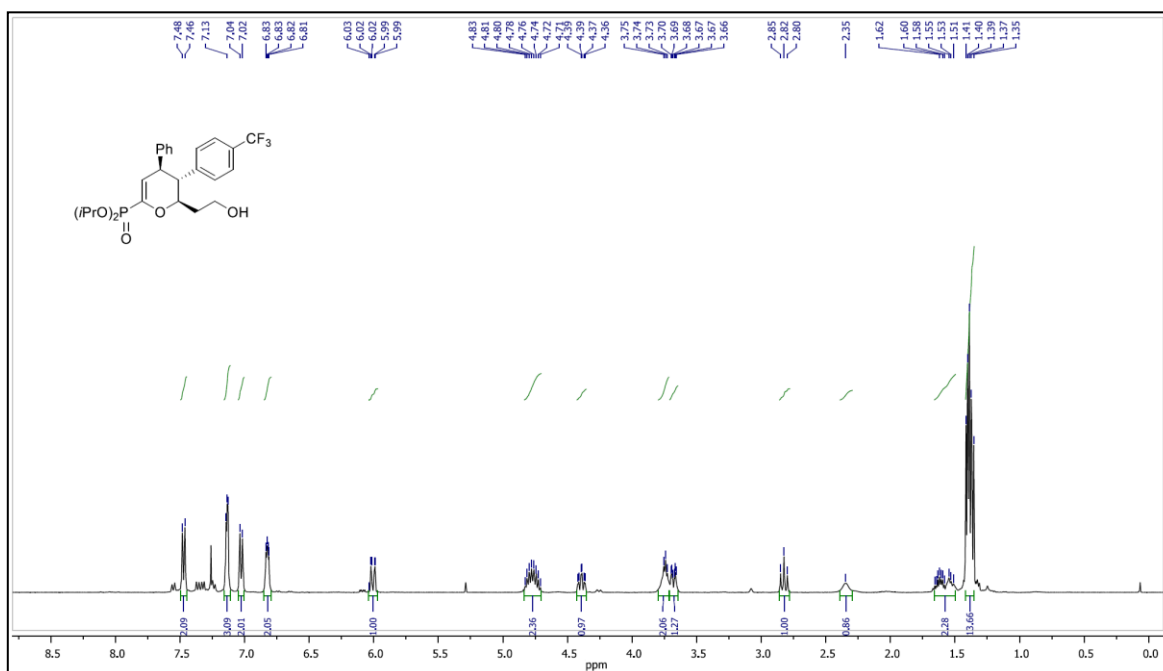
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **72k**.



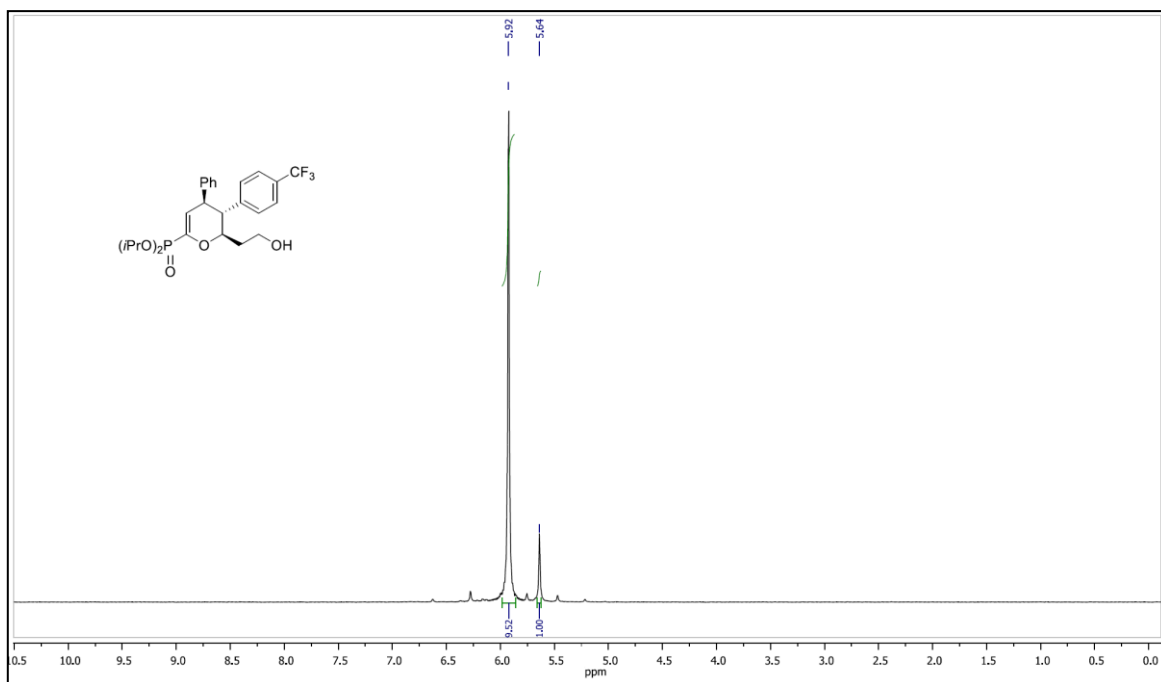
Espectro de RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **72k**.



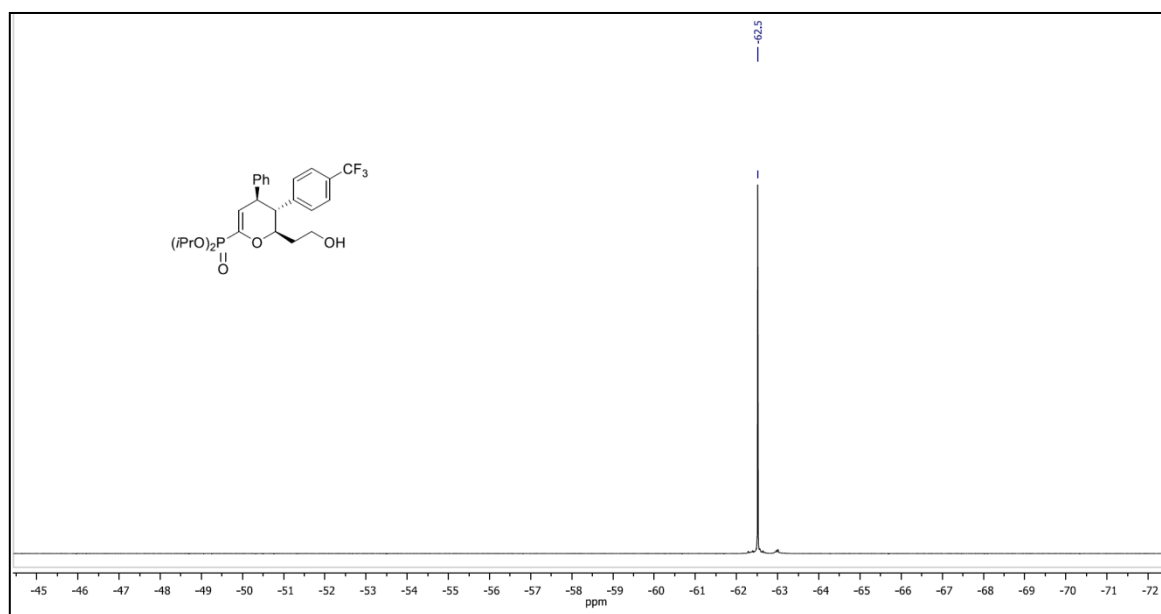
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **72k**.



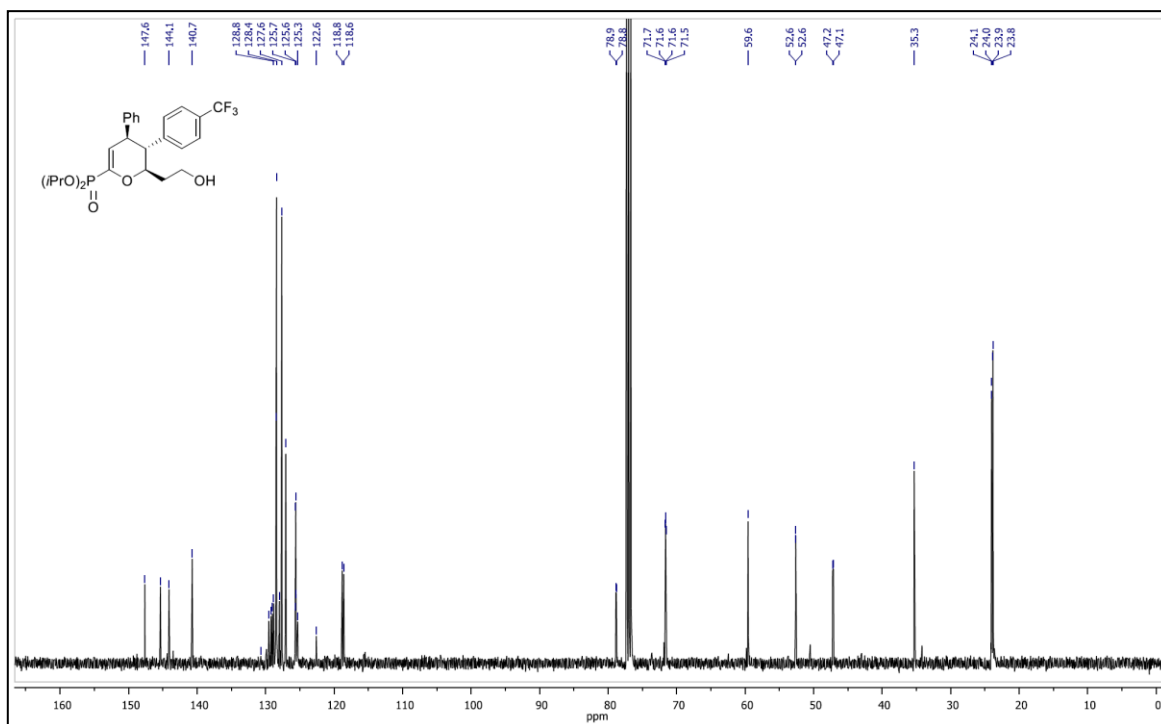
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **72l**.



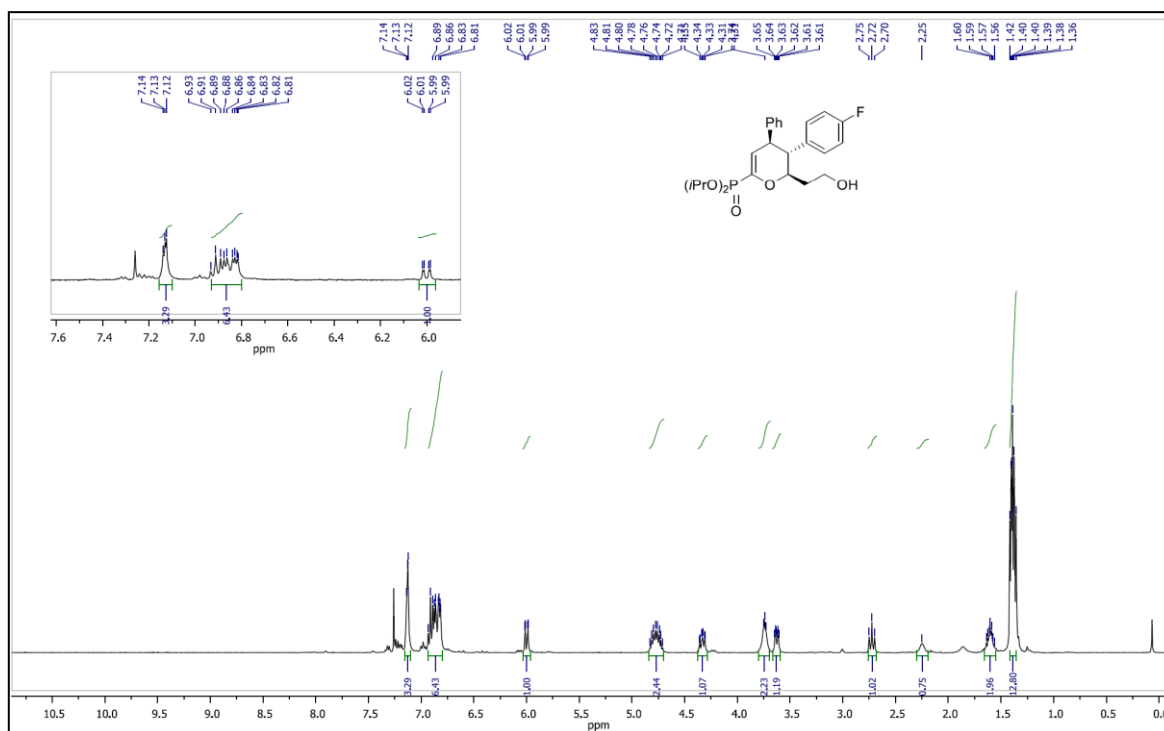
Espectro de RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72I**.



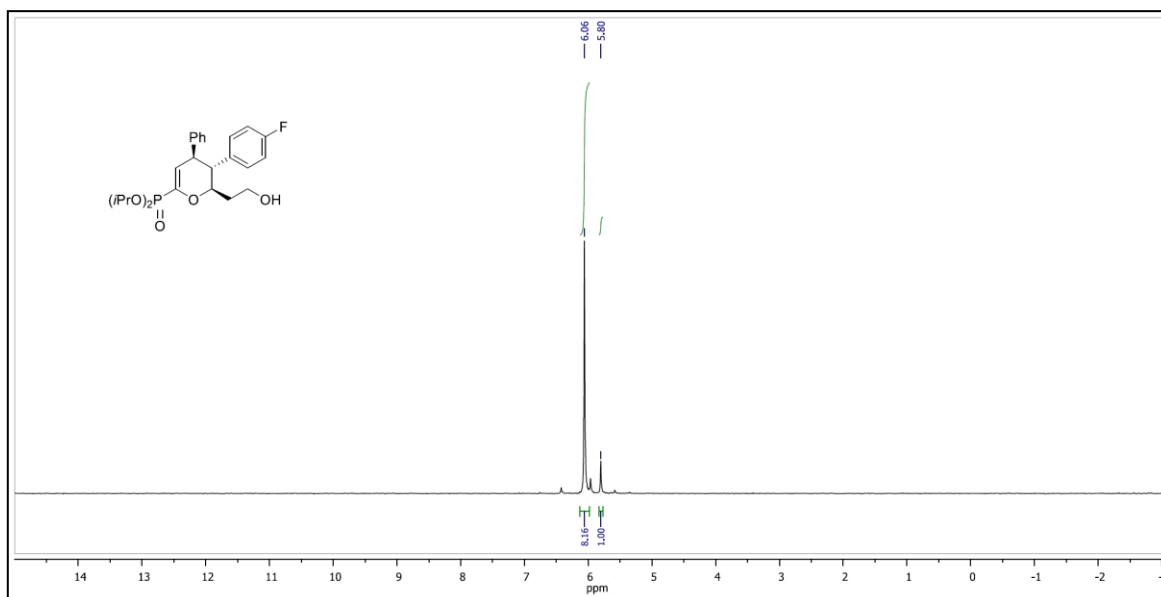
Espectro de RMN- $^{19}\text{F}$  (376 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72I**.



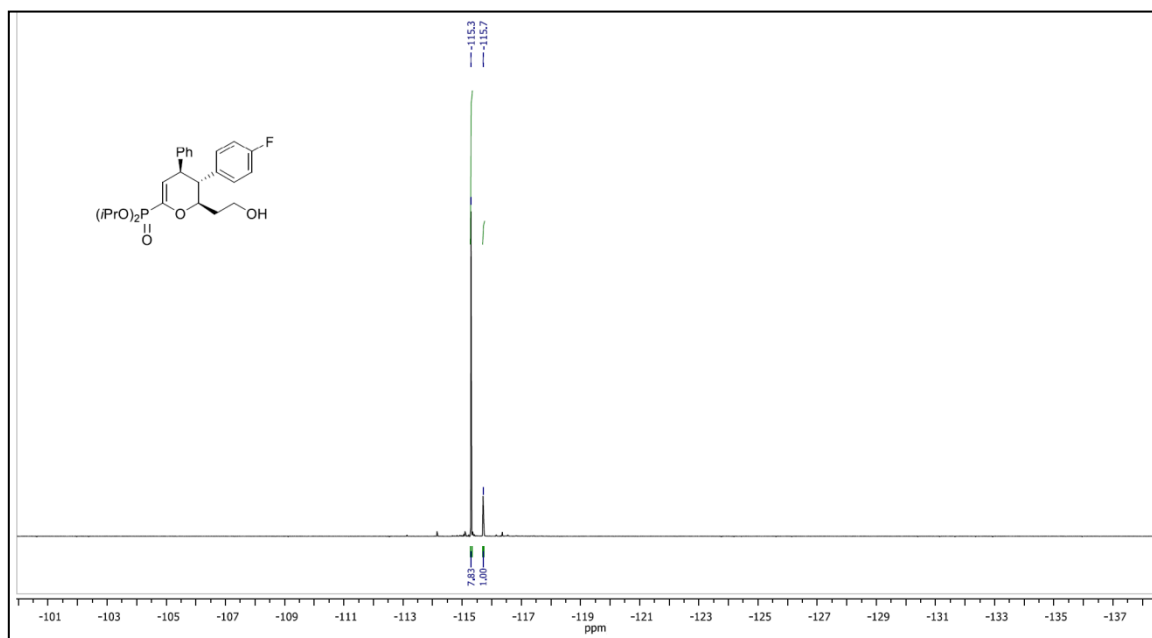
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72m**.



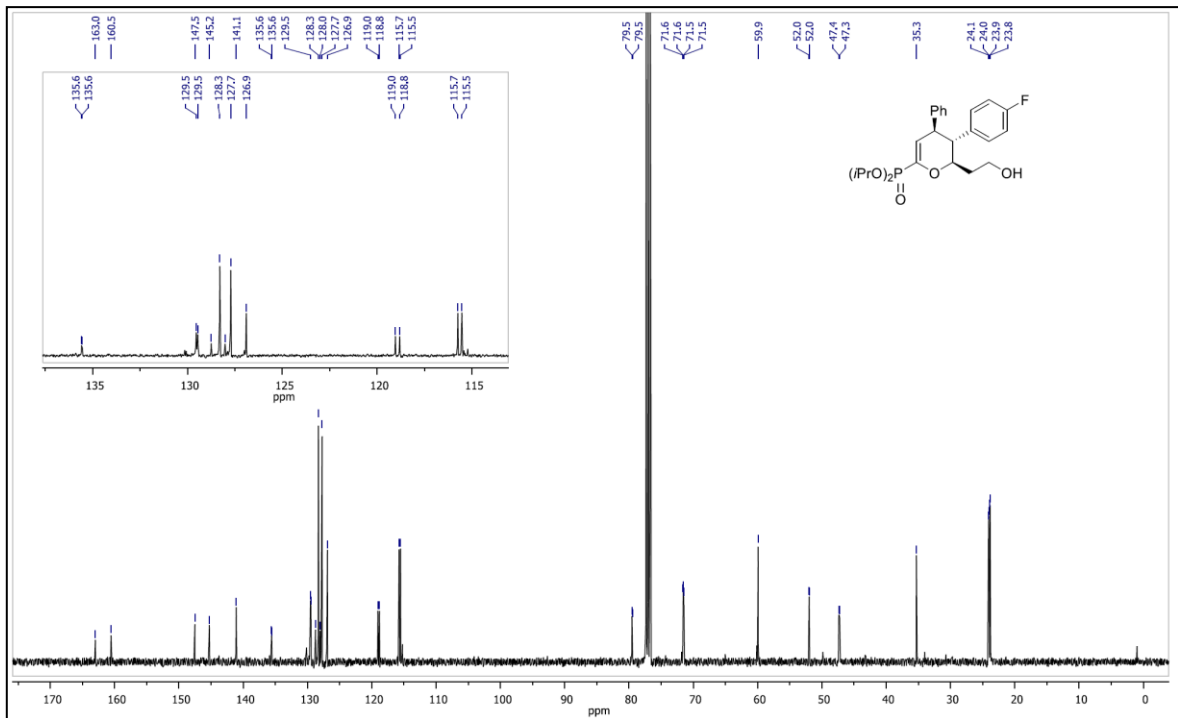
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72m**.



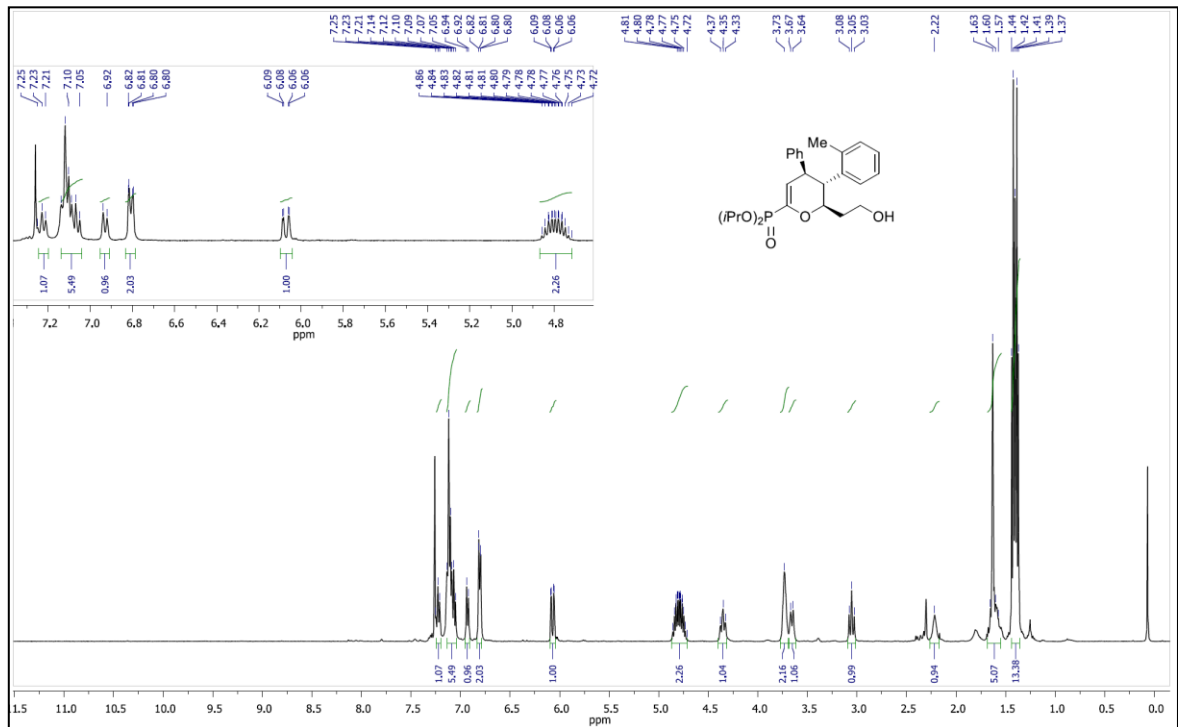
Espectro de RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **72m**.



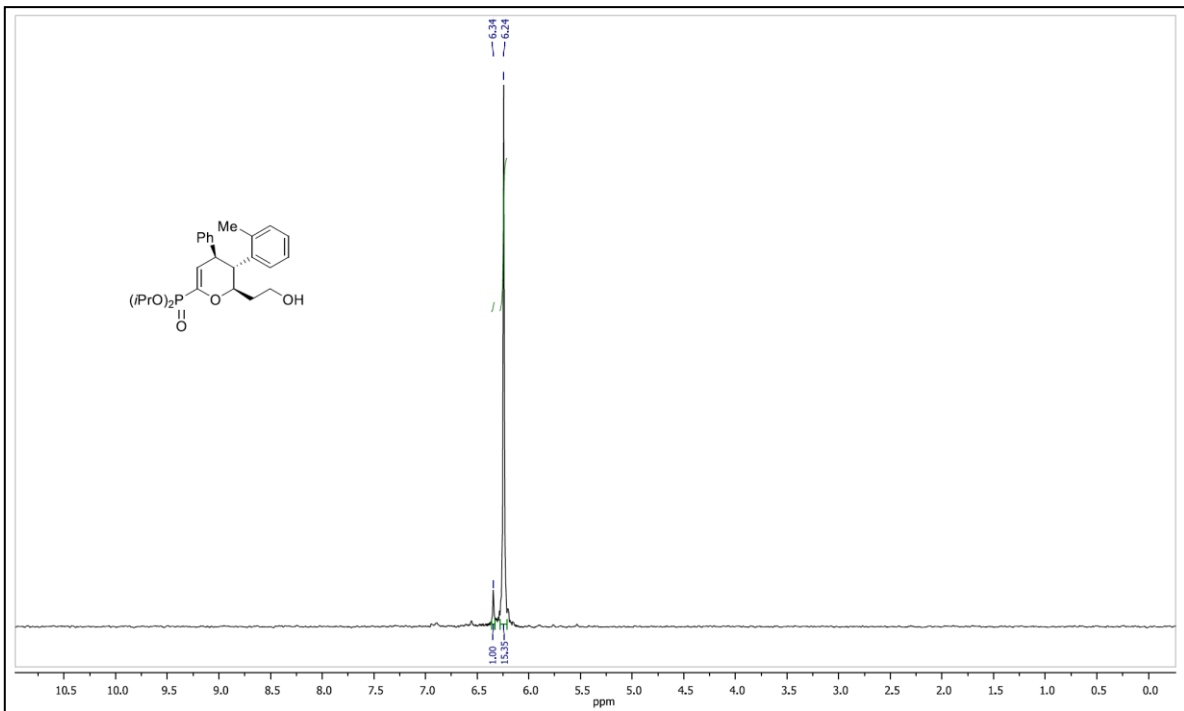
Espectro de RMN-<sup>19</sup>F (376 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **72m**.



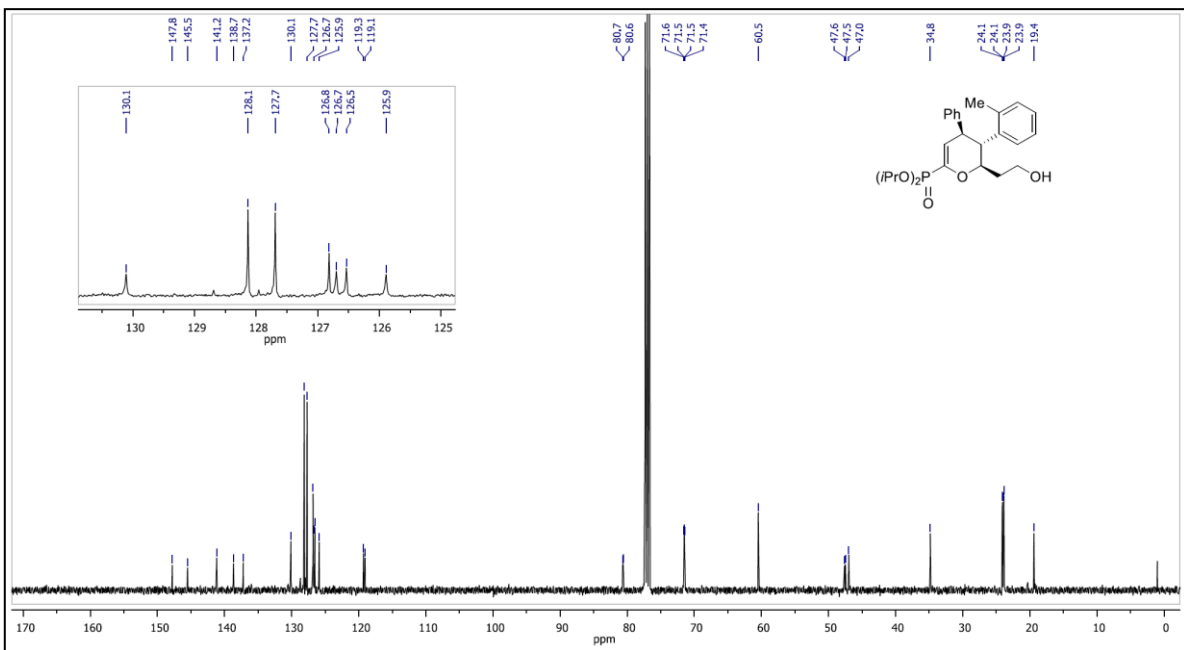
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72m**.



Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72n**.

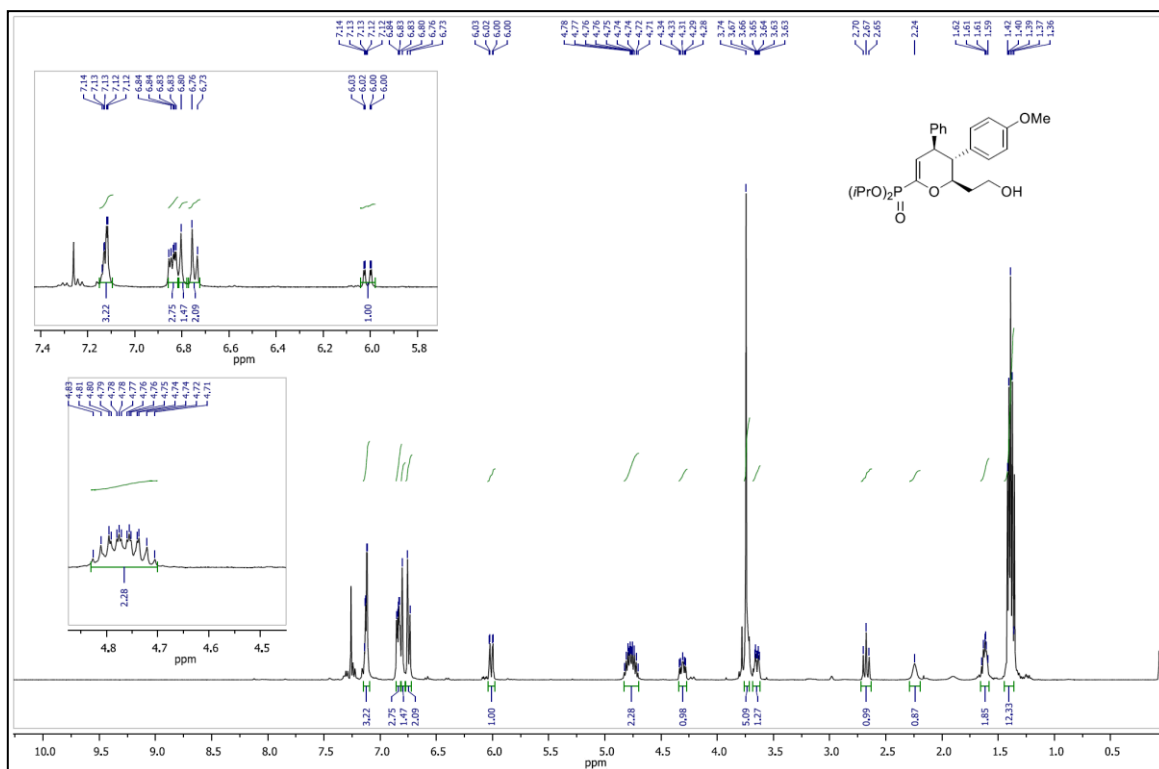


Espectro de RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72n**.

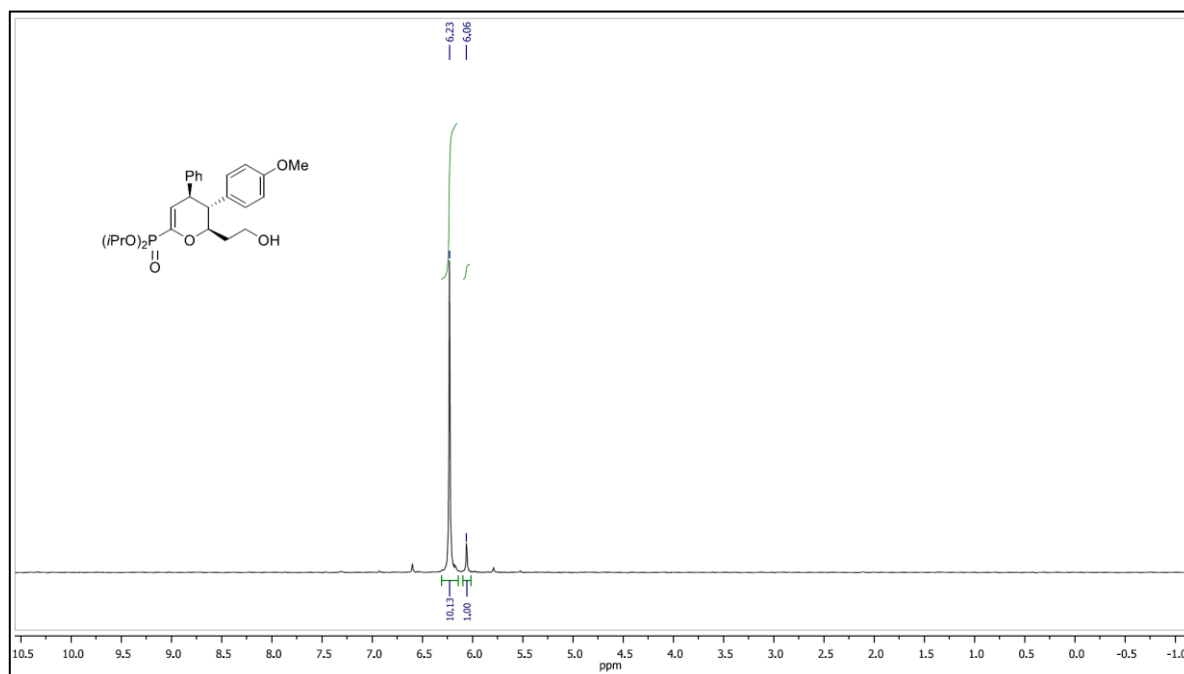


Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72n**.

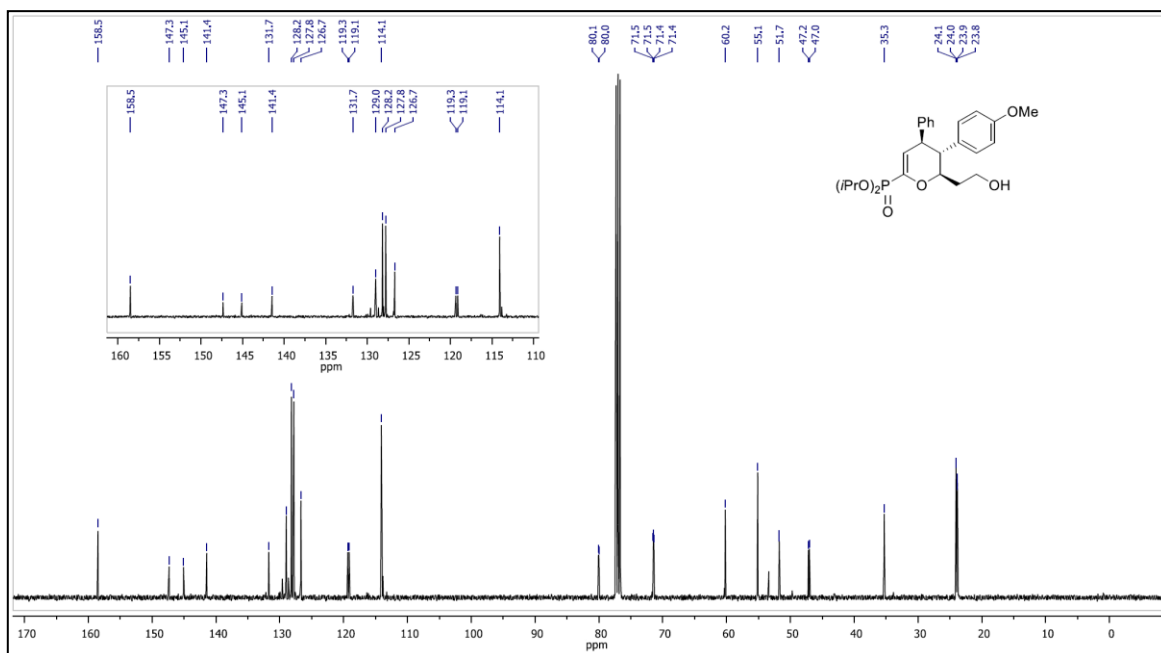




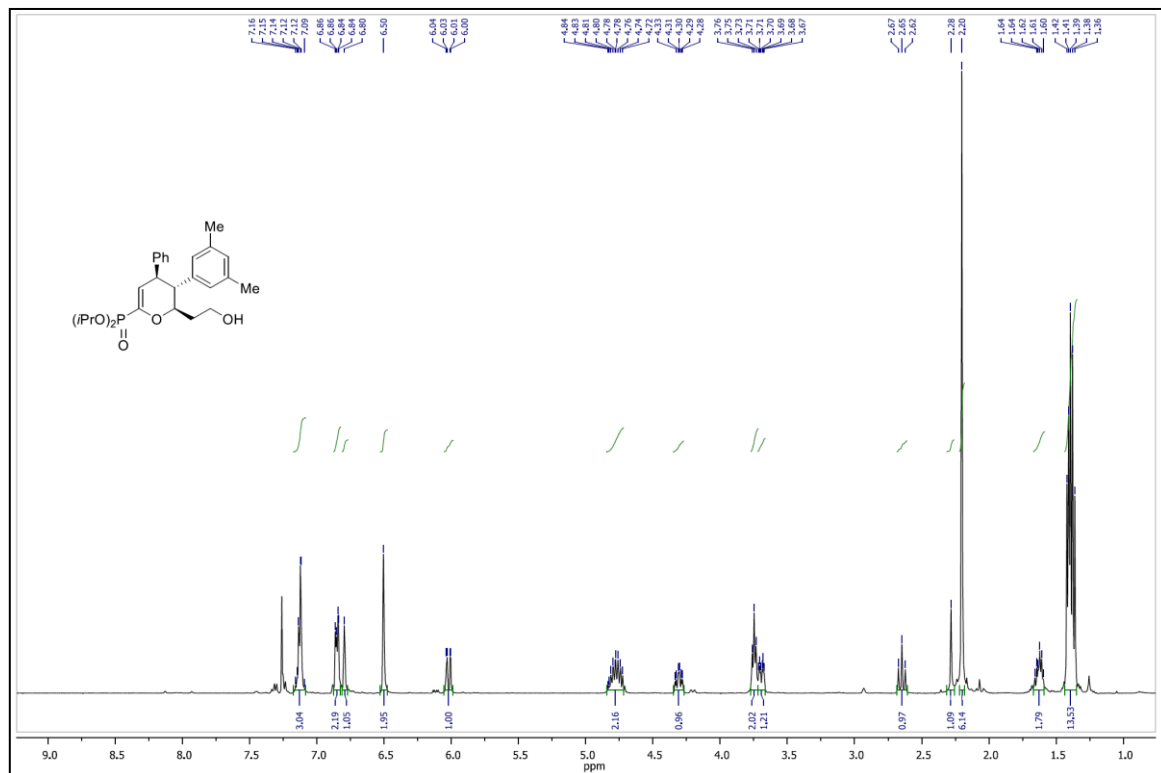
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72o**.



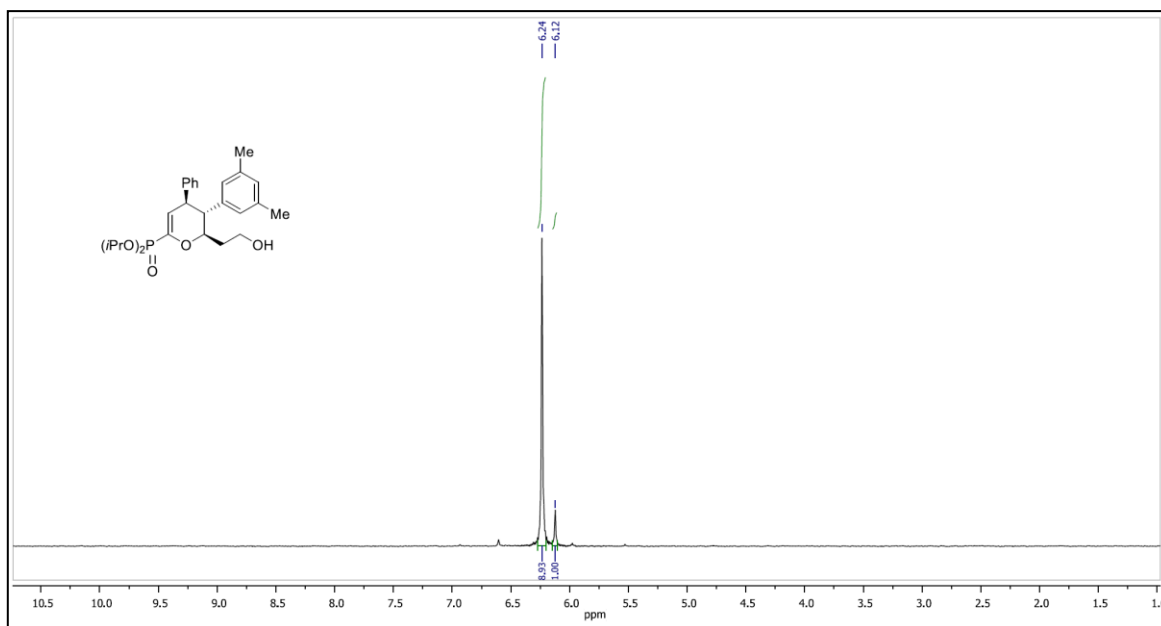
Espectro de RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72o**.



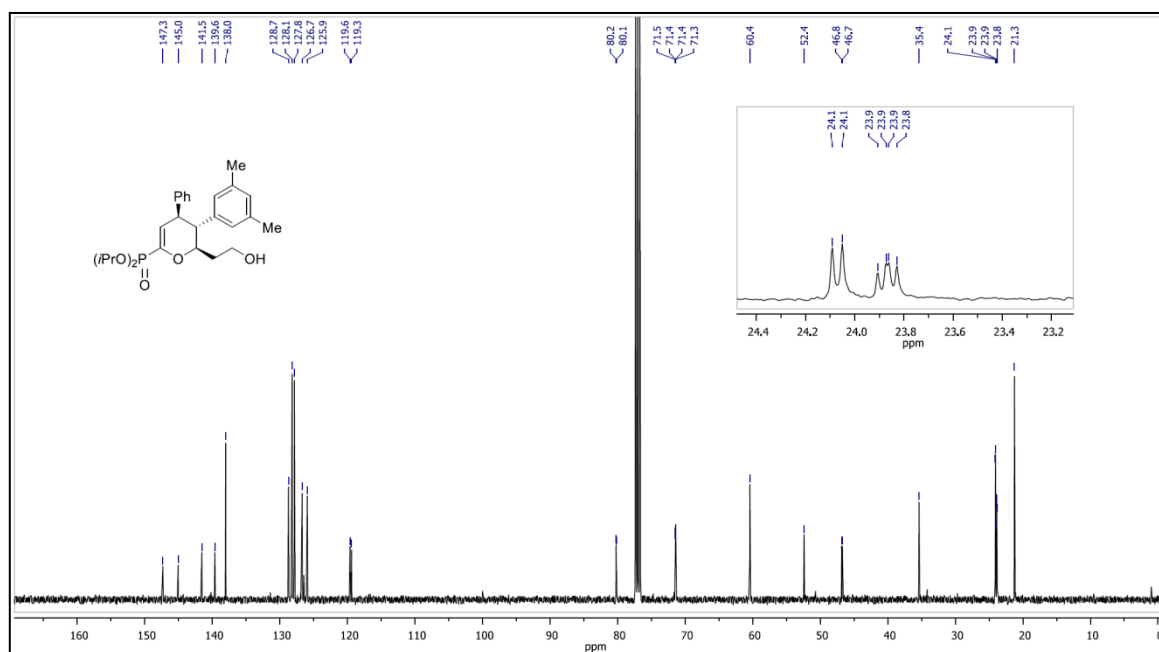
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72o**.



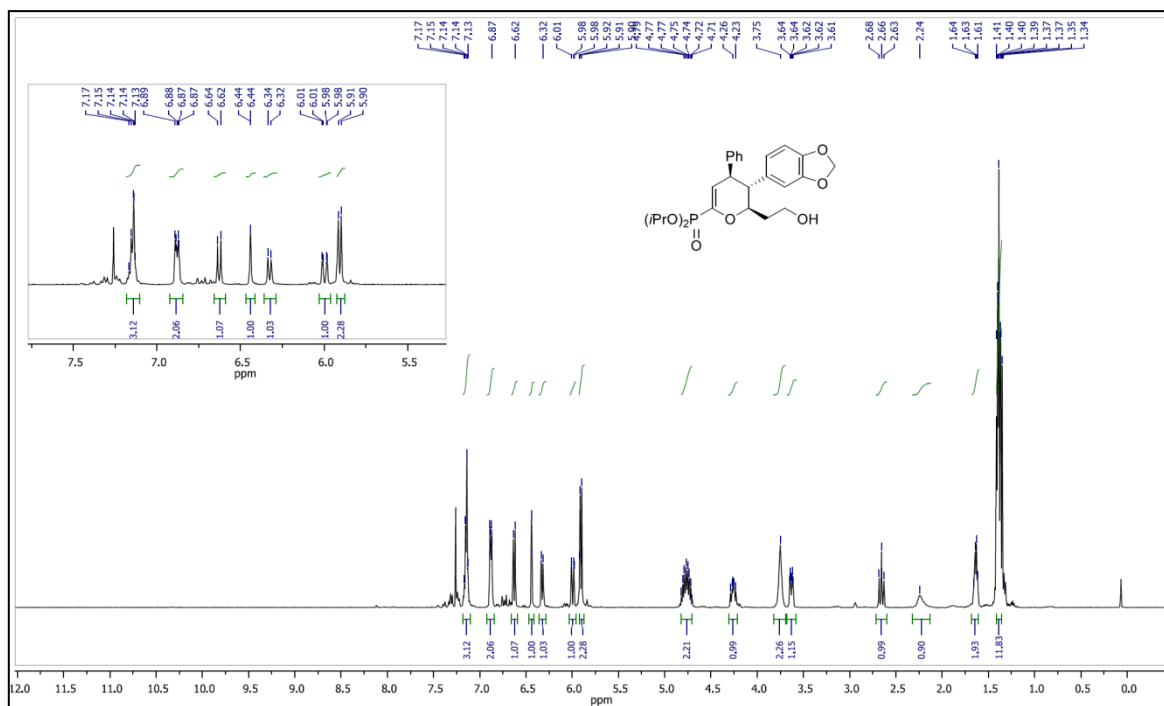
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72p**.



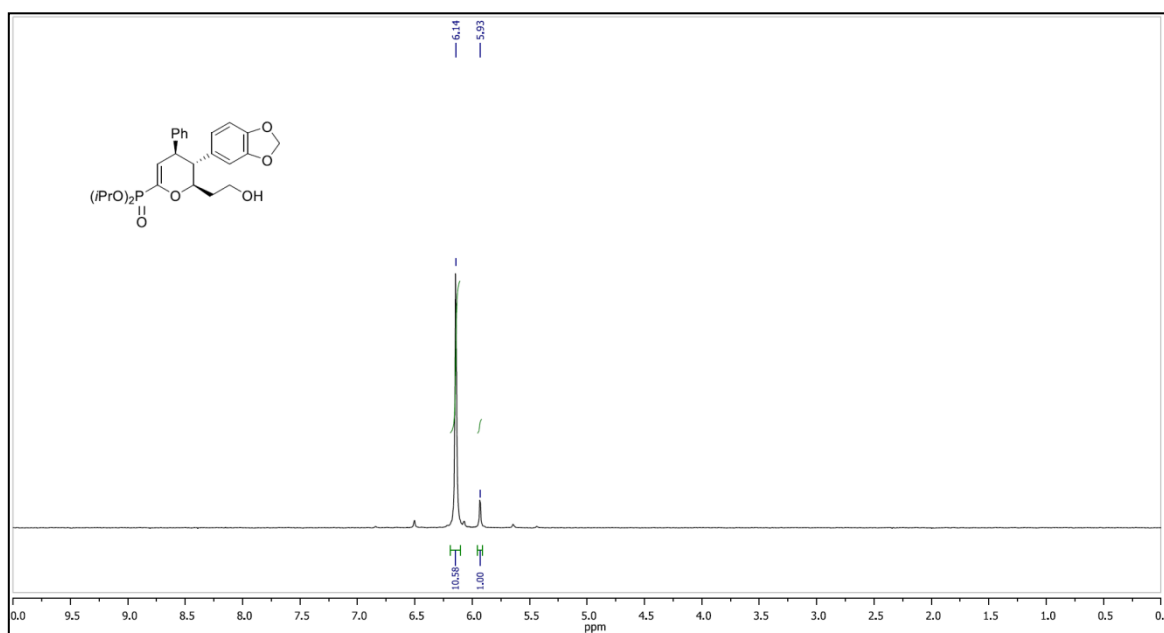
Espectro de RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72p**.



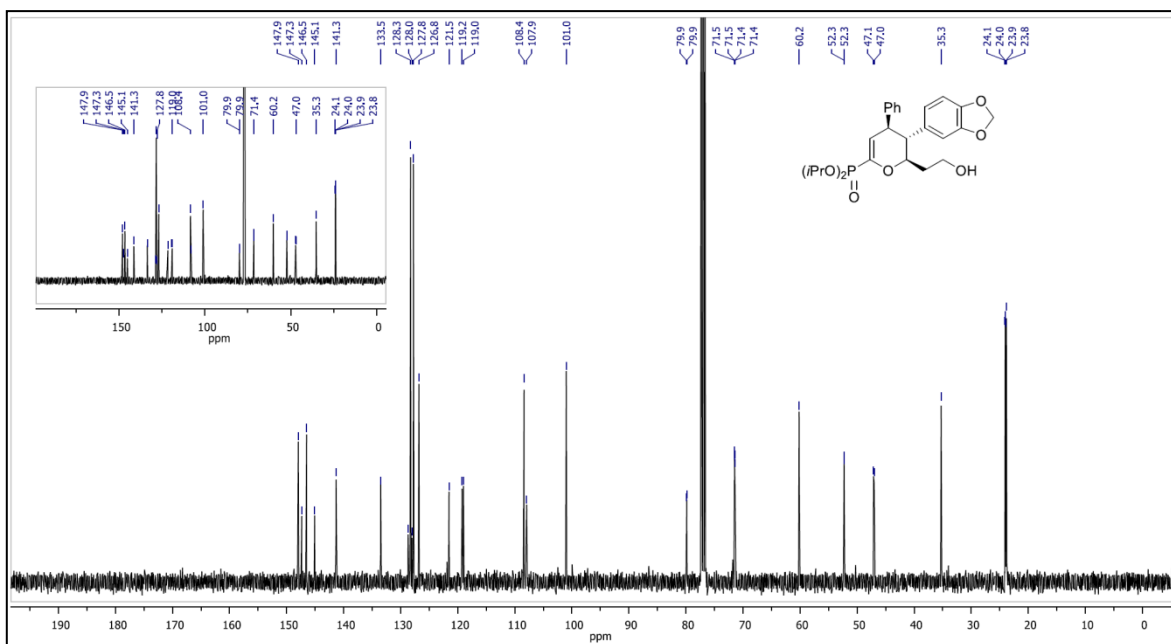
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72p**.



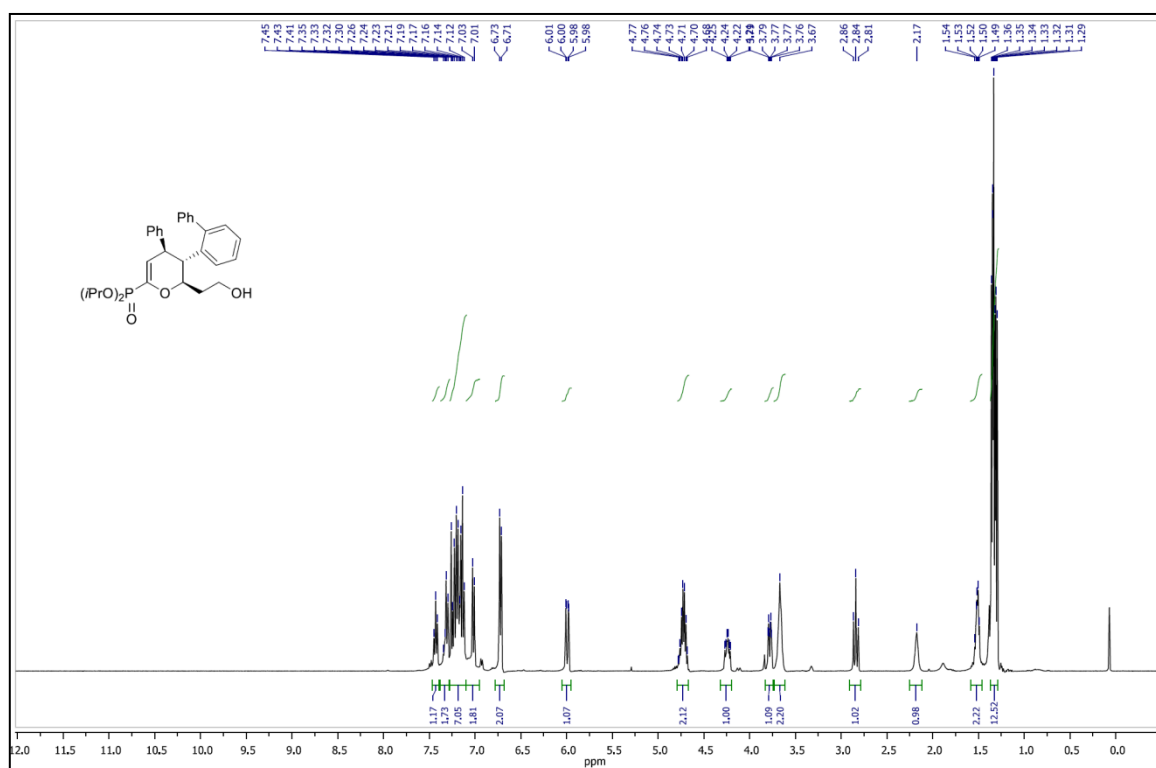
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **72q**.



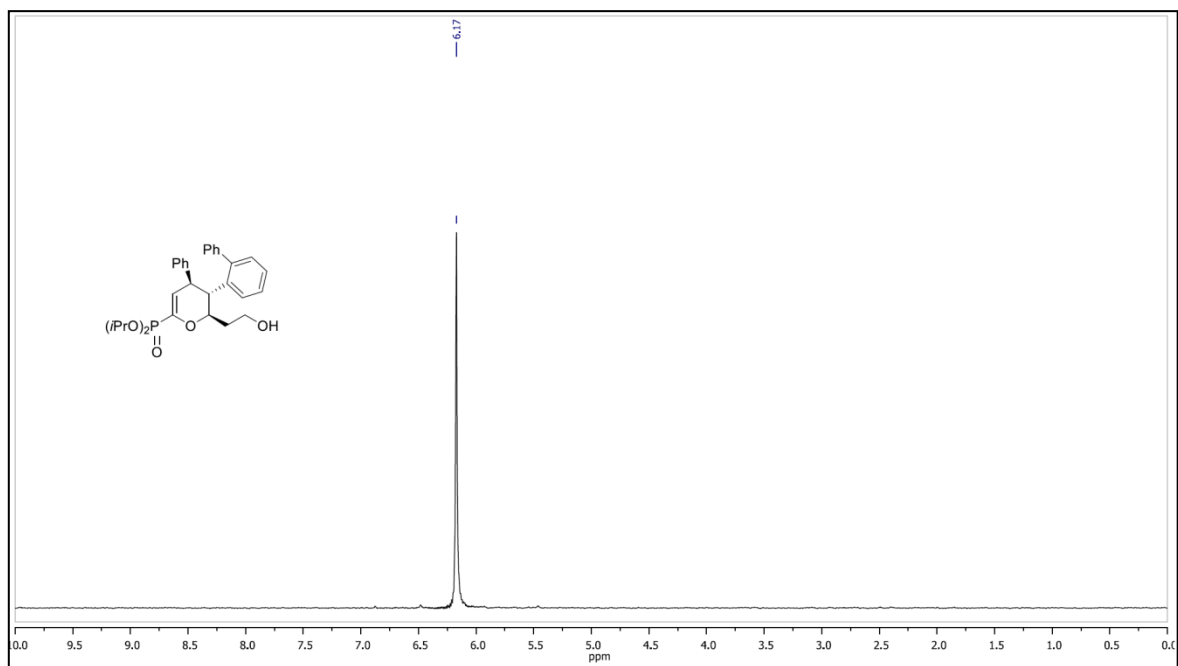
Espectro de RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **72q**.



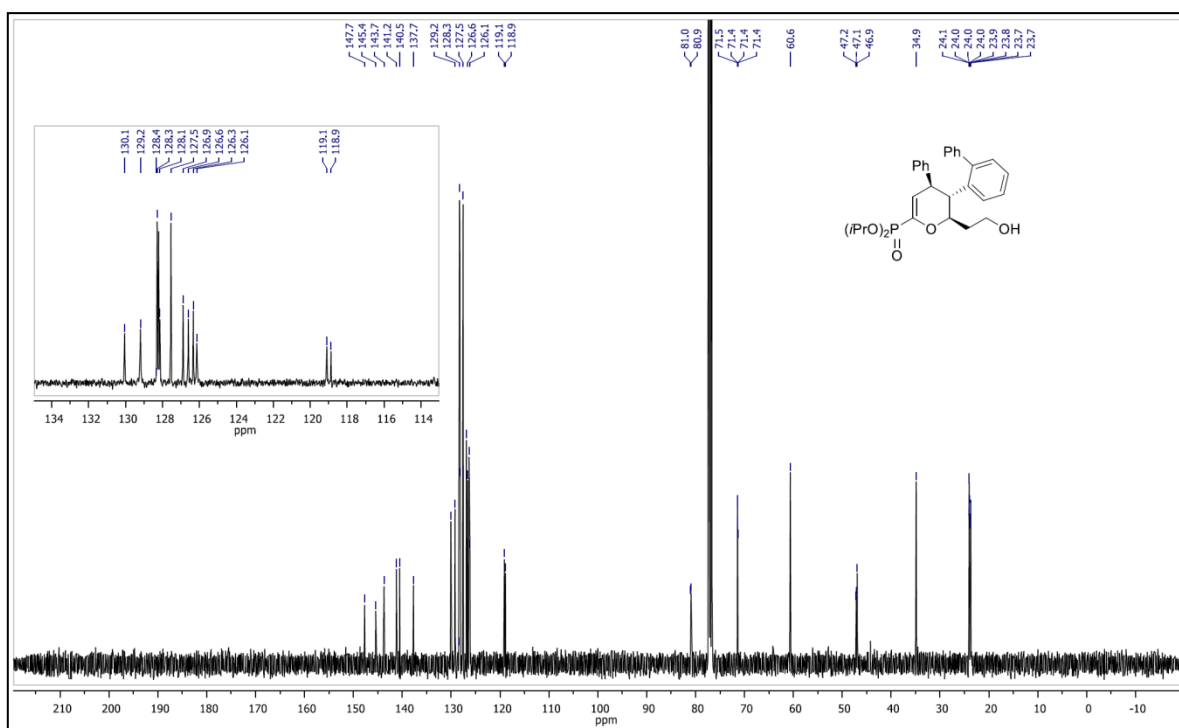
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72q**.



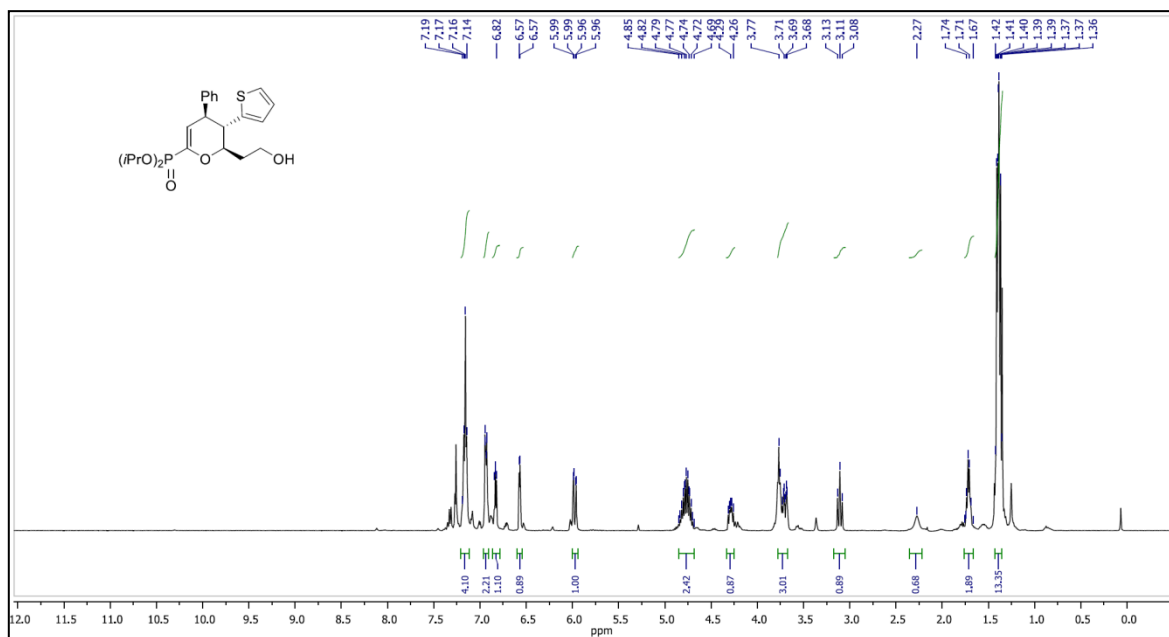
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72r**.



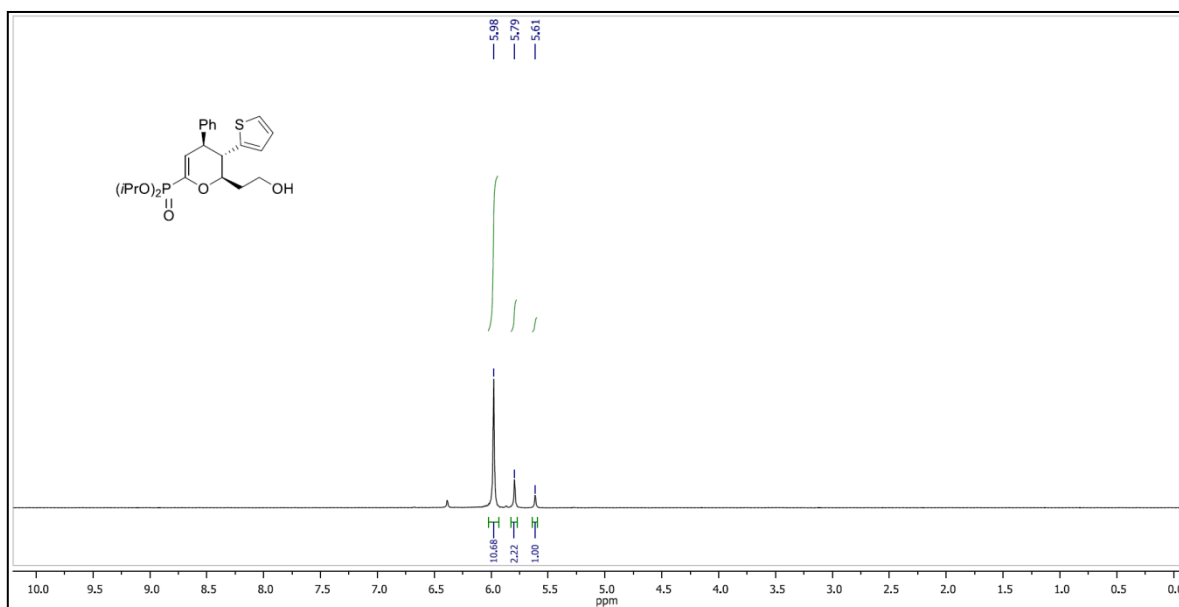
Espectro de RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72r**.



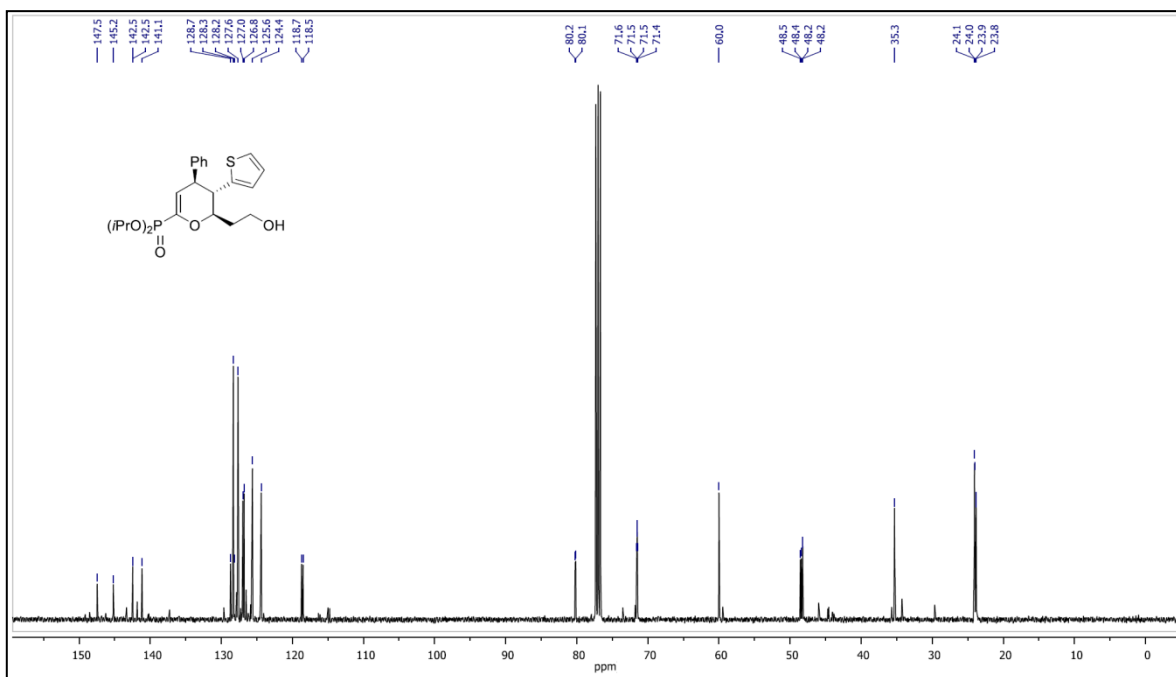
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72r**.



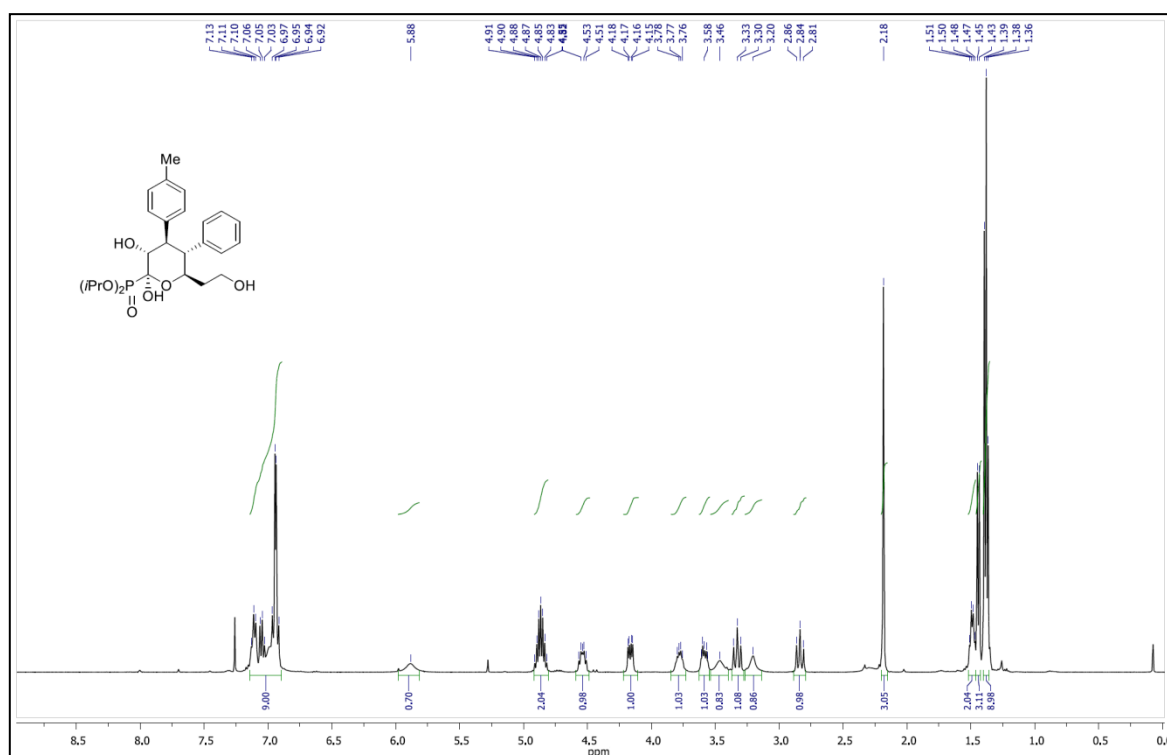
Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **72s**.



Espectro de RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **72s**.

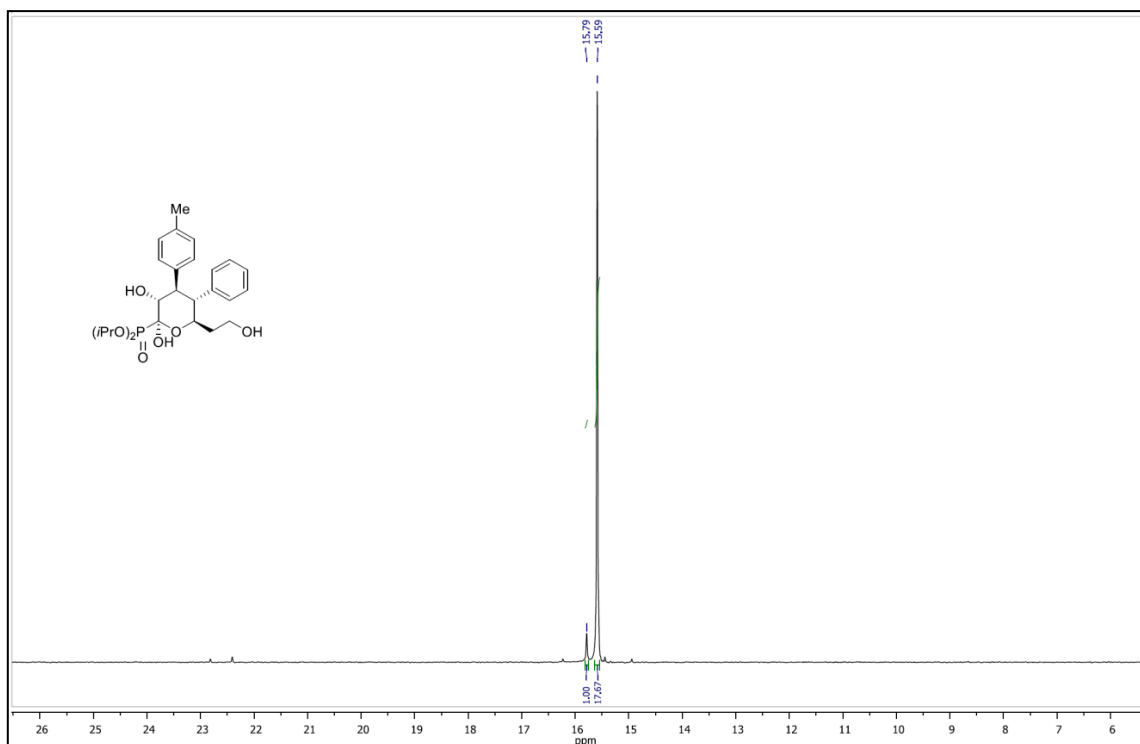


Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **72s**.

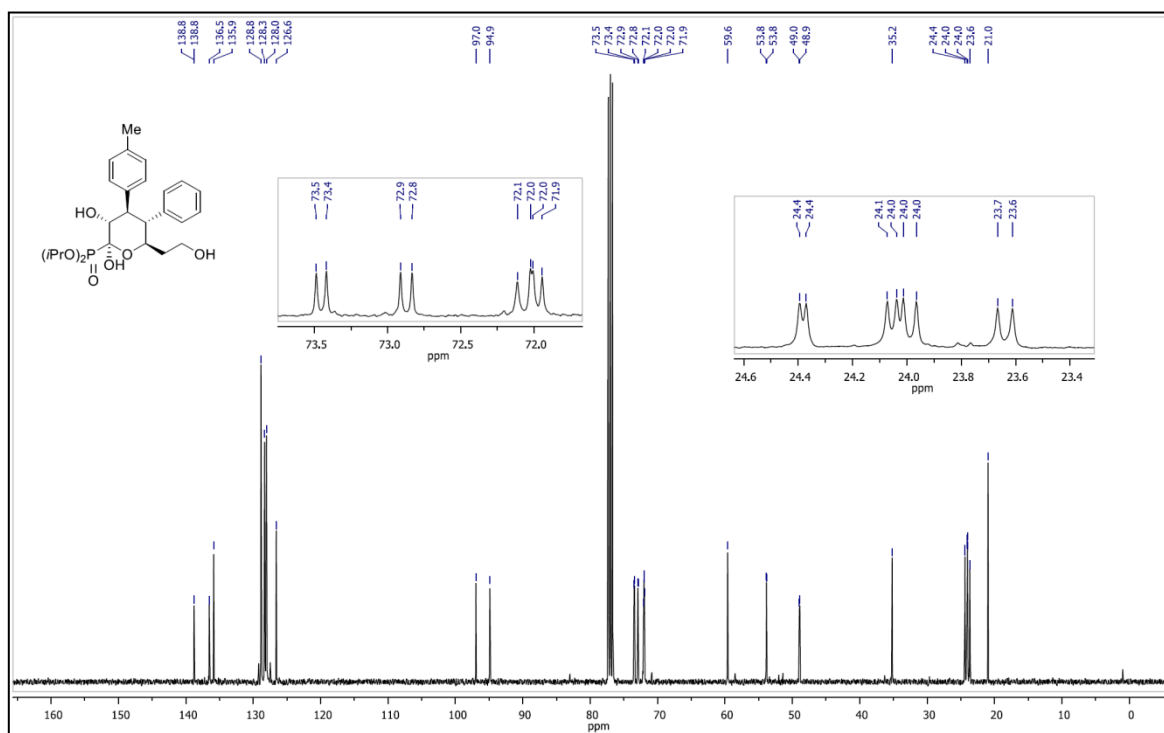


Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **82a**.

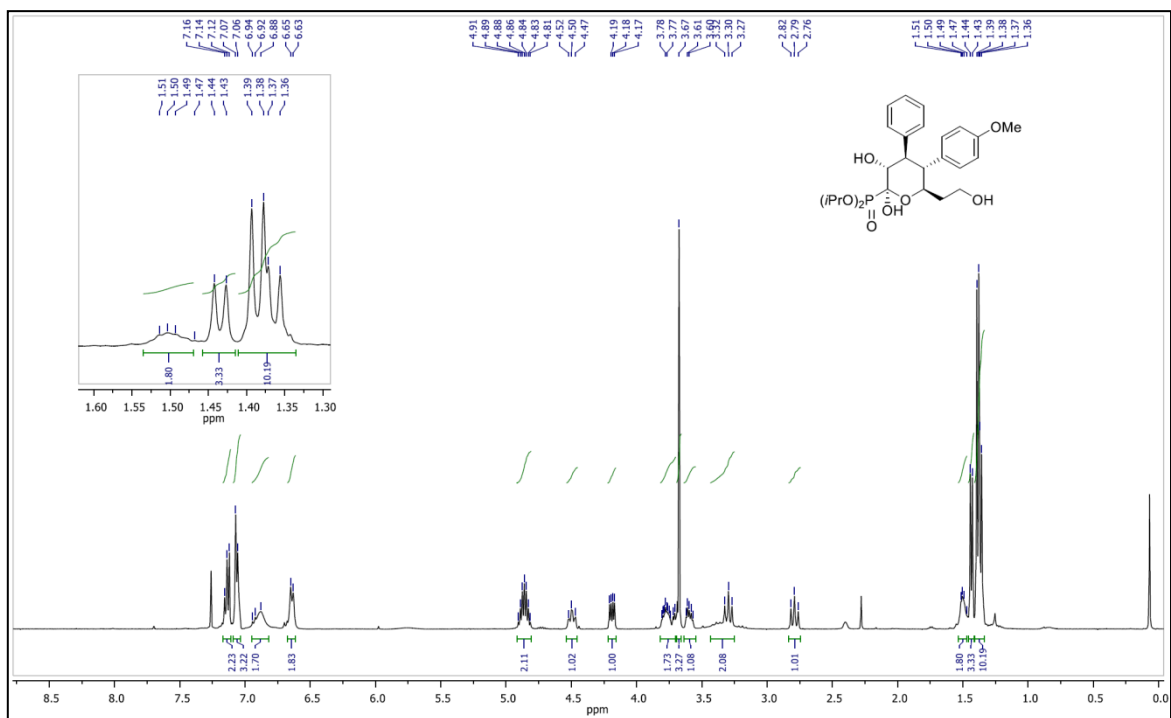




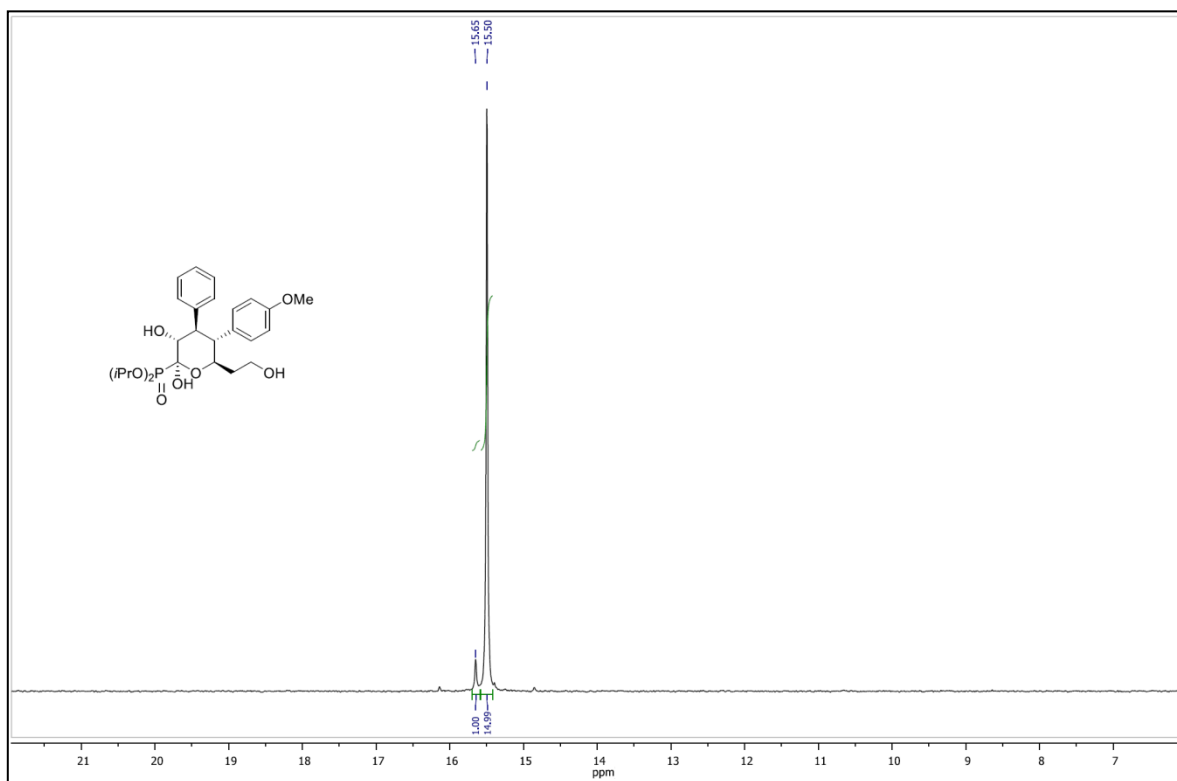
Espectro de RMN-<sup>31</sup>P (162 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **82a**.



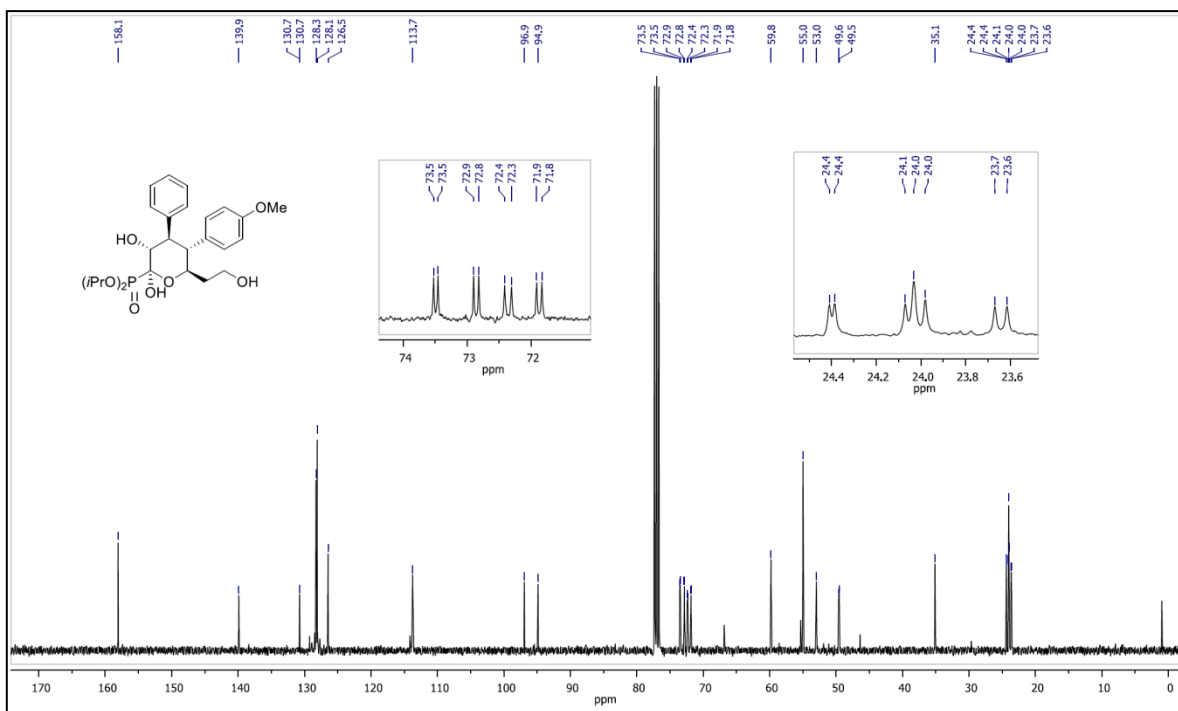
Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **82a**.



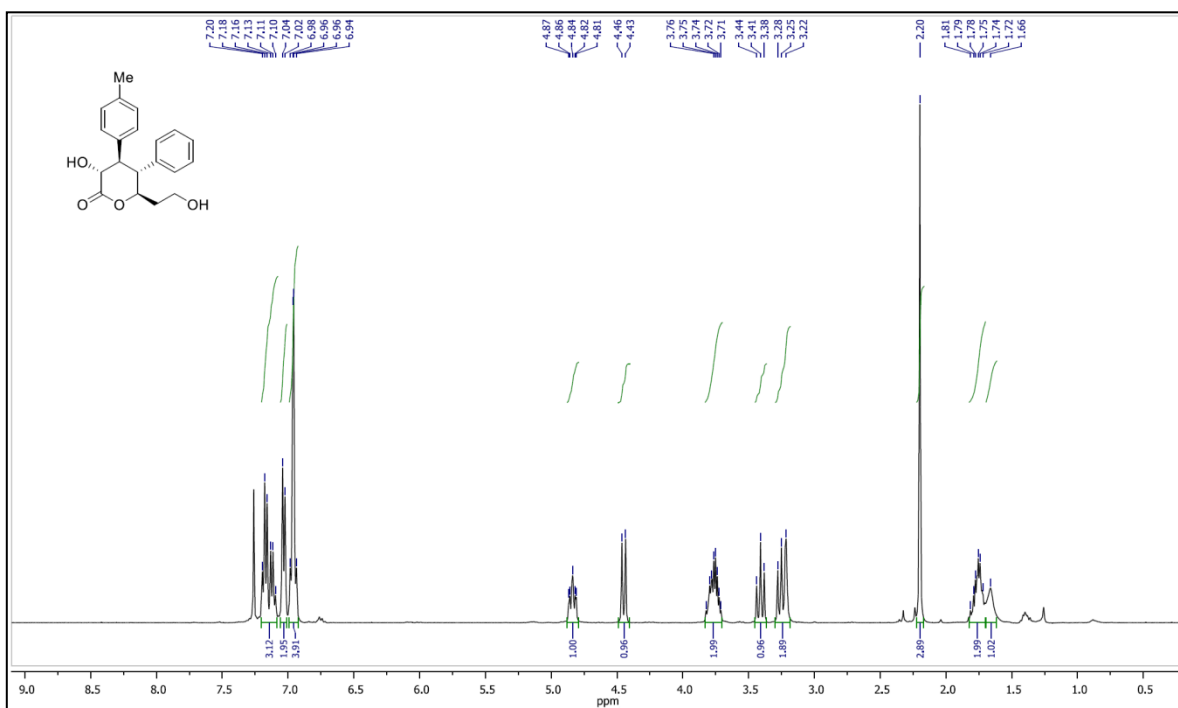
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72b**.



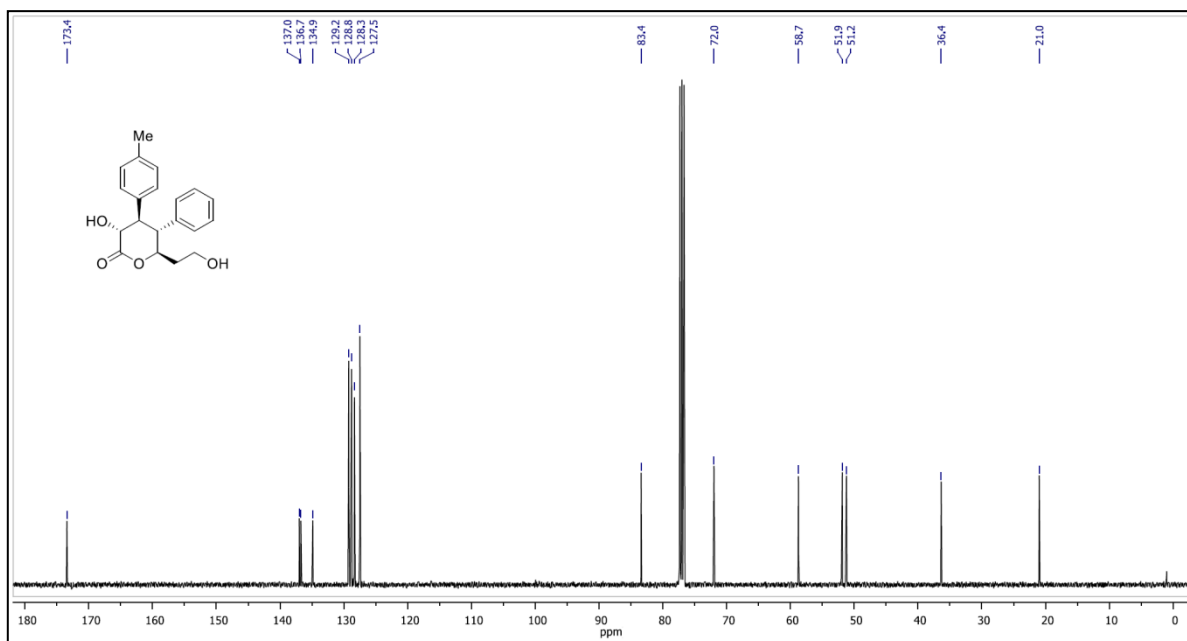
Espectro de RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72b**.



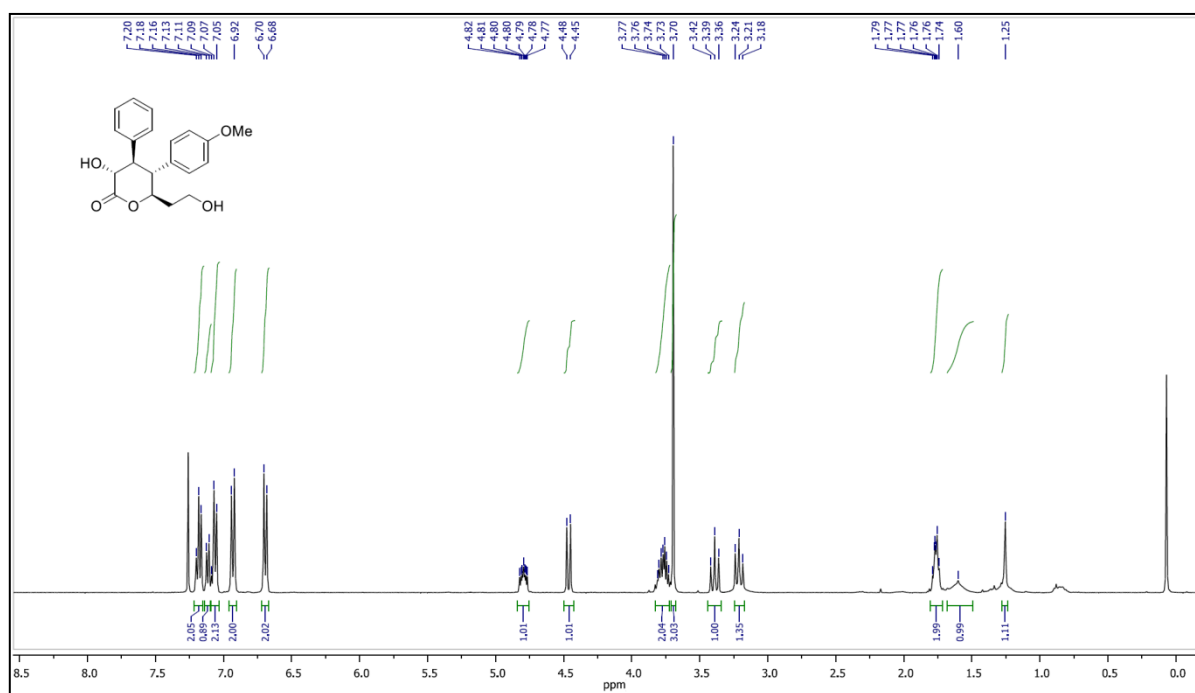
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **72b**.



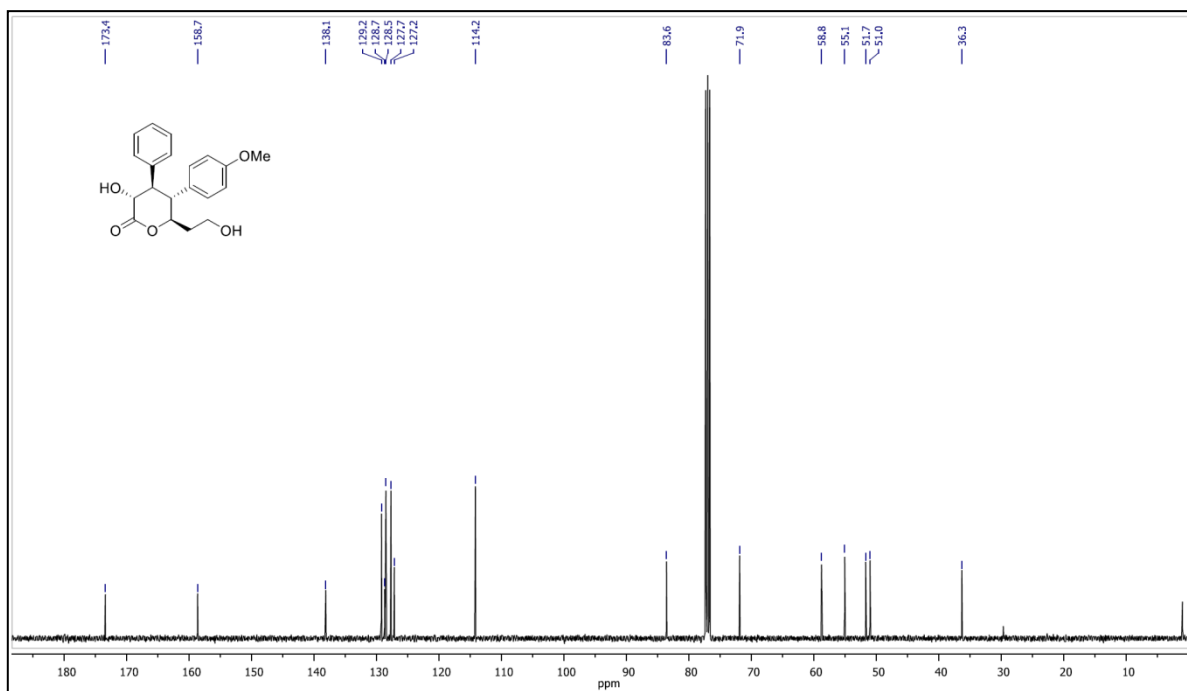
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **83a**.



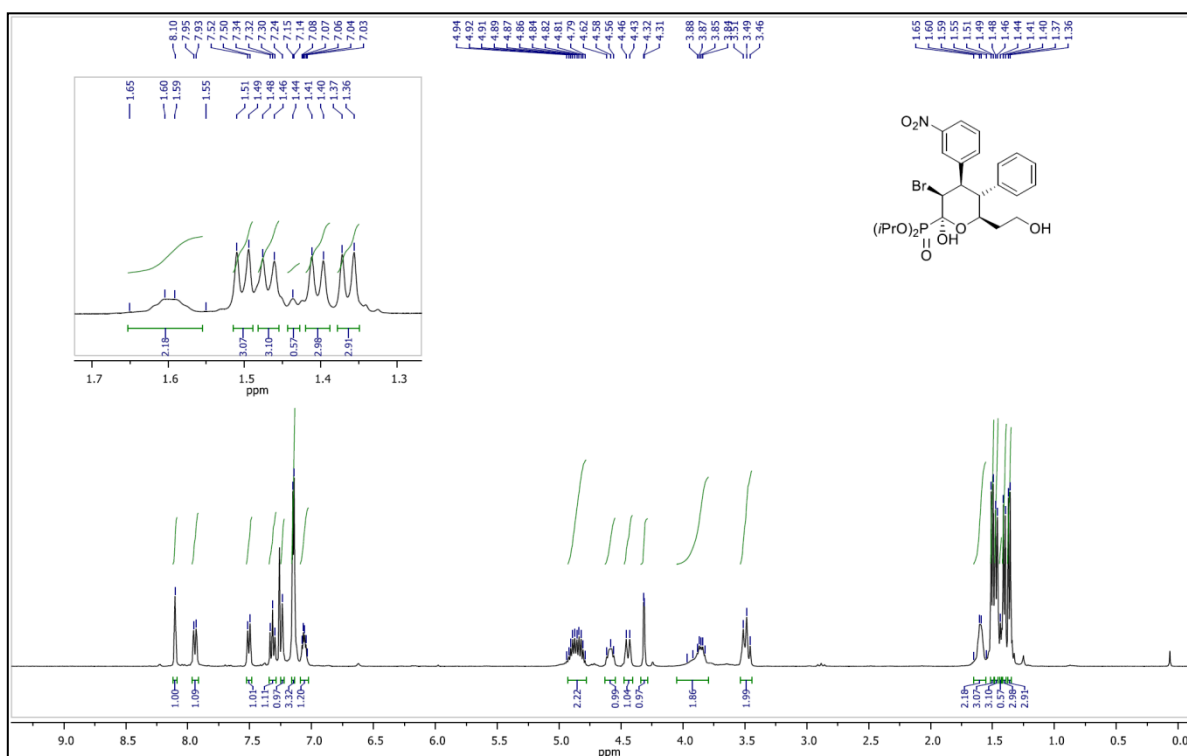
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **83a**.



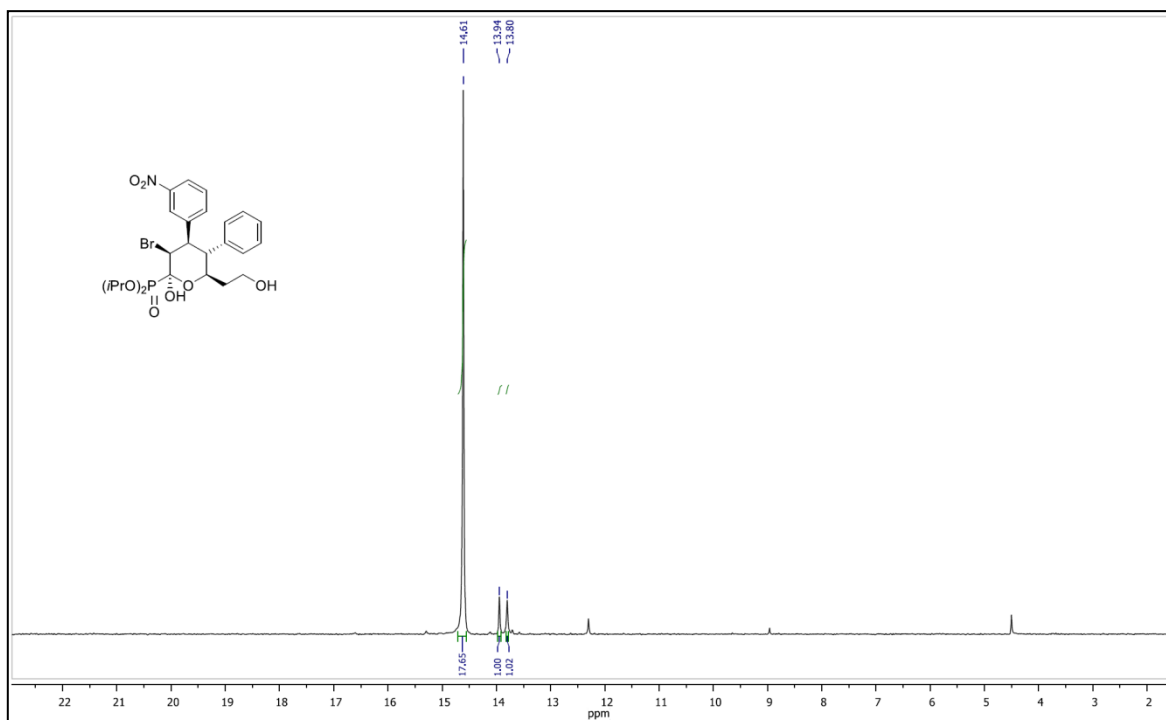
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **83b**.



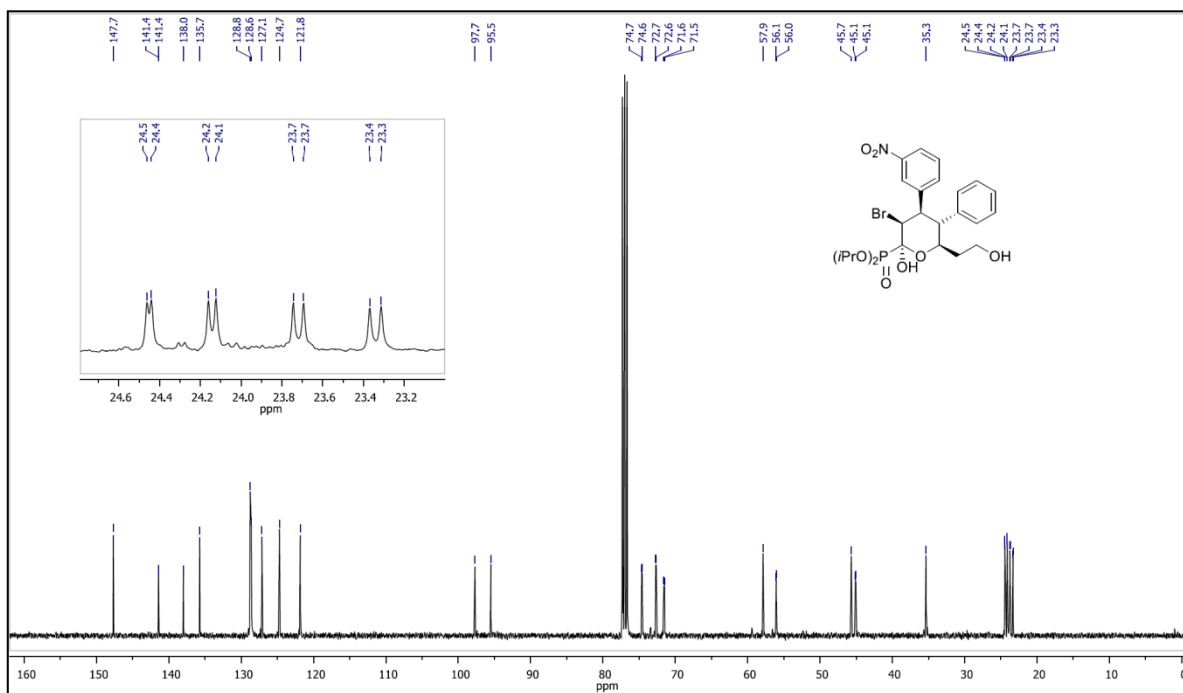
Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **83b**.



Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **84**.



Espectro de RMN- $^{31}\text{P}$  (162 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **84**.



Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto **84**.