

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**SÍNTESE DE TIOURÉIAS QUIRAIS BASEADAS EM
TIAZOLIDINAS PARA APLICAÇÃO EM REAÇÕES
ASSIMÉTRICAS DE MICHAEL E ALDOL**

Tese de Doutorado

TIAGO LIMA DA SILVA

Setembro

2014

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

TIAGO LIMA DA SILVA

**SÍNTESE DE TIOURÉIAS QUIRAIS BASEADAS EM
TIAZOLIDINAS PARA APLICAÇÃO EM REAÇÕES
ASSIMÉTRICAS DE MICHAEL E ALDOL**

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

Dr. PAULO HENRIQUE SCHNEIDER

Orientador

Setembro

2014

A presente tese foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre (maio/2010) e (agosto/2014), no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Doutor Paulo Henrique Schneider. A tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:

Professor Dr. da Banca

Professor Dr. da Banca

Professor Dr. da Banca

Professor Dr. da Banca

Professor Dr. Orientador

*Dedico esta tese aos
meus pais, esposa e amigos
pelo carinho, dedicação e
apoio.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu Orientador Paulo Henrique Schneider pela orientação, amizade e por acreditar na realização deste trabalho. Agradeço ao “Jovem” pelo incentivo, principalmente, nos momentos em que parece que tudo vai dar errado e pelas boas gargalhadas nos momentos de sucesso.

Agradeço em mesma posição do podium aos meus pais e a minha esposa. Aos meus pais por sempre acreditarem nas minhas decisões e sempre se mostrarem presentes em todos os momentos da minha vida, principalmente na realização da tese de doutorado. À minha esposa, Cássia Britto Detoni da Silva, que com muito carinho, dedicação e paciência soube ajudar o marido e incentivá-lo nos melhores e piores momentos.

Agradeço aos amigos que nasceram do dia-a-dia e que se tornaram mais que importantes na minha vida. Agradeço aos amigos do K202 que sempre me ajudaram e me incentivaram. Em especial um agradecimento ao Raoni Rambo por sua amizade e parceria para todas as horas, assim como um especial agradecimento a Daniel Rampon que sempre esteve presente como amigo nos melhores e piores momentos durante o doutorado.

Um agradecimento, também, em especial para o grupo que fiz parte durante o doutorado: Helena, Guilherme, Rafaela, Sérgio Sanches, Carol Jacoby, Juliana Miolo, Aline. Um agradecimento a Laura Forain Miolo que durante seu período de iniciação científica sempre acreditou no trabalho e sempre manteve o bom humor para seguir em frente. Ao Aloir por suas boas conversas sobre química e sobre a vida.

Aos amigos do laboratório do lado, lab. K204 que sempre estavam ali para os momentos de conversa e ajuda. Um agradecimento em especial a Luana Almeida Fidel, Katiúscia, Cris e Ricardo “Bem”. Um agradecimento a Fernanada Poletto, hoje merecidamente a do IQ, por sua amizade, companheirismo e boas conversas, inclusive na superação dos meus medos quando faltava luz no IQ durante meus experimentos.

Para os amigos que fiz além-mar, em Halle-Alemanha, deixo meus sinceros agradecimentos por tornar os meus dias mais leves: Alfredo Puentes, Dinesh Durvas, Anshu Katri, Martin Nin Brauer e Cecília Aguiar. Ainda na lista daqueles além-mar, agradeço a amizade e companheirismo de Ana Teresa Valinhas e Cristiane Pereira, pessoas especiais que fazem a diferença onde quer que estejam, esta tese tem um pouco de vocês duas.

Agradeço, também, aos velhos amigos, que sempre estão presentes, mesmo distantes. Aos amigos Jorge Cunha, Dilvan Azevedo e Pedro Fernandes, Francisco Arapiraca, Luciana Tosta Sobral, Leandro Hilário e Airam Santos.

Agradeço ao apoio de todos os professores do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professores que sempre souberam conhecer seus alunos e os apoiarem. Em especial aos professores Edilson Benvenuti, Maria do Carmo Peralba, Fabiano e Leandra Campos.

Aos funcionários do Instituto de Química, pelos serviços prestados, em especial ao Edison Schwartz de Melo pela ajuda na compra de solventes e reagentes. A Joyce que sempre se mostra bem disposta a bons conselhos e boa conversa. A Fabiana, o Mauro do CG, O Tony do nitrogênio, O Miro e ao Julio Vaghetti.

Agradeço a todos que direta e indiretamente me auxiliaram no desenvolvimento desta tese. À UFRGS e ao Instituto de Química pela estrutura e pelo ensino de excelência. Ao Programa de Pós-Graduação em Química (conceito CAPES 7). E não posso deixar de agradecer aos órgãos que financiaram todo este meu período como aluno de doutorado: CAPES, CNPq e FAPERGS .

RESUMO

Neste trabalho descrevemos a síntese de uma nova classe de tiouréias baseadas em Tiazolidina e Prolina assim como sua aplicação em síntese assimétrica. No primeiro momento da construção destes compostos desenvolvemos metodologia que utiliza ácido bórico como agente deacoplamento; concomitante, desenvolvemos metodologia multicomponentete para síntese de compostos tiouréias a partir de éster da *L*-Tiazolidina, ou *L*-prolina, isotiocianato de arila e hidrato de hidrazina. Para síntese de compostos tiouréia contendo núcleo quiral tiazolidina, análogo ao catalisador deTang, desenvolvemos rota sintética com eficácia global de 51% de rendimento. Aplicamos os compostos sintetizados em reação assimétrica de Michael e Aldol. O composto tiouréia baseado em *L*-tiazolidina análogo ao de Tang se mostrou eficiente para ambas as reações assimétricas. Na reação de Michael catalisou reações entre cetonas e nitroestirenos com rendimentos melhores que àqueles vistos por composto análogo. Ainda se mostrou como um dos poucos compostos da literatura baseado em tiouréia capaz de catalisar reação de aldol com altos rendimentos, boas razões diastereoisoméricas, assim como excelente enantioseleção. Investigamos, mais profundamente, através de experimentos de MS-ESI, assim como cálculos teóricos os possíveis mecanismos de ativação dos compostos sintetizados. Como resultado, obtivemos a prova da formação de enaminas como intermediário importante na reação de Michael. Por fim, avaliamos a capacidade antioxidante destes novos compostos tendo encontrado entre eles três compostos de tiouréia e um composto tiohidantoína com resultados relevantes para posterior aplicação biológica.

ABSTRACT

In this research we described the synthesis of a new class of organocatalysts based on Thiazolidine and L-proline as well as their application on asymmetric catalysis. In the first moment, we developed methodology which uses boric acid as coupling agent, concomitant; we developed multicomponent methodology to synthesize thioureas compounds from a reaction using thiazolidine ester, hydrazine and aryl isothiocyanate. To synthesize thioureas compounds based on thiazolidine similar to Tang's catalyst, we developed synthetic route which have 51% as global yield. We applied all synthesized compound in Asymmetric Aldol and Michael reaction, following standard protocol described on literature. The compound thiourea linked to thiazolidine heterocycle, similar to Tang's catalyst, has showed excellent results about yield, diastereo and enantioselectivity. Our catalyst when compared with Tang's catalyst showed better performance in Michael Reaction. We also perform experiments using MS-ESI and $^1\text{H-NMR}$ in Michael reaction to realize about mechanisms and structural requirements from catalyst. And we obtained as result the relation between enamine intermediate and production of Michael and Aldol adduct. We also have performed experiment to evaluate antioxidant potencial for all these compounds synthesized. And we found activity in four thioureas and compound thiohydantoin, which could be used as antioxidant agents on biological process.

Lista de figuras

Figura 1 - Processo Ostwald para síntese do ácido nítrico utilizando platina como catalisador.	1
Figura 2 – Coordenadas de reações exemplificando tipos de interação entre o catalisador e o substrato.	2
Figura 3 – Representação generalizada da reação de acoplamento cruzado utilizando Paládio como metal.	5
Figura 4 – Distribuição dos principais grupos utilizados em síntese assimétrica com destaque para a L-prolina.	17
Figura 5 – Complexos host-guest	19
Figura 6 – Estruturas formadas por reconhecimento molecular e complementaridade:	20
Figura 7 – Fluxo de organização da matéria e as relações de interdisciplinaridade.	21
Figura 8 – Variedade de topologias de ânions.	22
Figura 9 – Proposta de mecanismo da Serina-Protease.	23
Figura 10 – Estrutura em α -hélice onde é possível se identificar ligações de hidrogênio em efeito cooperativo	26
Figura 11 – Exemplos de ligações de hidrogênio	27
Figura 12 – Ligações de hidrogênio	28
Figura 13 – Modelos de reconhecimento molecular via ligação de hidrogênio.	38
Figura 14 – Exemplo de tiouréias e seus respectivos pKas.	40
Figura 15 – Espectros de NOESY comparando grau de relação entre catalisador e substrato e assim mostrando a importância do grupo $-CF_3$	41
Figura 16 – Formas de como uréias e tiouréias, ligantes bidentados, podem se ligar aos substratos com diferentes topologias	43
Figura 17 – Espectro de RMN- 1H do composto 160 obtido em DMSO- d^6 a 300MHz.	63
Figura 18 – Espectro de RMN- ^{13}C do composto 160 obtido em DMSO- d^6 em 70 MHz	64
Figura 19 – Espectro de infravermelho do produto da reação de síntese de 160	65
Figura 20 – Espectro de RMN- 1H do composto 147 obtido em $CDCl_3$ em 300MHz	78
Figura 21 - Espectro de RMN- ^{13}C do composto 147 obtido em $CDCl_3$ em 300MHz	79
Figura 22 – Espectro bidimensional de RMN-2D HMQC do composto 147 obtido em $CDCl_3$ em 300MHz	80
Figura 23 – Espectro bidimensional de RMN-2D-COSY-H-H do composto 147 obtido em $CDCl_3$ em 300MHz	81
Figura 24 – Espectro de infravermelho do composto 209	87
Figura 25 – Espectro de infravermelho do composto 211	89
Figura 26 – Espectros de infravermelho mostrando transformação química de 211, azida, para 212, amina.	90
Figura 27 – Espectro de Infravermelho (A) e espectro MS-ESI (B) do composto ácido carboxílico 258.	97
Figura 29 – Espectro de massas do composto 247 a partir de análise por CG-MS-ESI	100
Figura 30 – Espectro de infravermelho da reação de síntese para o composto 260.	101
Figura 31 – Espectro de 1H -RMN do composto 215.a 300 MHz em $CDCl_3$.	105
Figura 32 – Espectro de 1H -RMN obtido em tubo de amostra de RMN contendo o composto 215 e a ciclohexanona 114 , a 300MHz utilizando $CDCl_3$.	106
Figura 33 - Espectro de 1H -RMN para o catalisador 147 puro, em $CDCl_3$, a 300MHz.	107
Figura 34 - Espectro de RMN 1H para a reação catalisador 147 com ciclohexanona (em $CDCl_3$, a 300MHz), com tempo de reação de 24 horas.	108
Figura 35 - Espectro de RMN 1H para a reação catalisada com 147 e ciclohexanona 114 (em $CDCl_3$, a 300MHz), após adição de ácido benzoico, com tempo de reação total de 8 dias.	109
Figura 36 - Espectro de Massas por ESI para identificação de intermediários importantes na reação de Michael entre ciclohexanona e β -nitro estireno.	110
Figura 37 – Cálculo teórico das moléculas 147 e 215 obtidos pelo programa Gaussian 03 utilizando método B3LYP/6-31G(d)/PCM.	113
Figura 38 – Base de Cálculo para se medir a eficiência catalítica assimétrica (ACE) entre compostos que realizam catálise assimétrica.	117
Figura 39 – Espectro de 1H -RMN($CDCl_3$; 300 MHz) do aduto de Michael 125 racêmico	122

<i>Figura 40 – Espectro de ¹H-RMN(CDCl₃; 300 MHz) do aduto de Michael 125 organocatalisada.</i>	<i>123</i>
<i>Figura 41 – Cromatograma do aduto de Michael 125 racêmico mostrando a posição relativa dos reagentes .</i>	<i>124</i>
<i>Figura 42 – Cromatograma do aduto de Michael 125 organocatalisado e em destaque expansão do racêmico.</i>	<i>125</i>
<i>Figura 43 – Espectro de ¹H-RMN do aduto de Aldol 115 racêmico</i>	<i>132</i>
<i>Figura 44 – Cromatograma do produto racêmico 115 mostrando os diastereoisômeros syn e anti. _____</i>	<i>133</i>
<i>Figura 45 – Espectro de ¹H-RMN do aduto de Aldol 115 organocatalisado por 215. _____</i>	<i>134</i>
<i>Figura 46 – Cromatograma do produto organocatalisado 115 mostrando os diastereoisômeros syn e anti. _____</i>	<i>135</i>
<i>Figura 47 - Resultados da atividade antioxidante usando com captador de radical: (a) DPPH; (b) ABTS. _____</i>	<i>136</i>
<i>Figura 48 - Potencial redutor de íons férrico das tiouréias derivadas de tiazolidinas. _____</i>	<i>138</i>

Lista de Esquemas

Esquema 1 – Processo de Takasago-Noyory para síntese de mentol onde o catalisador (S)-BINAP-Rh, ou catalisador de Noyory, foi utilizado na reação chave de isomerização assimétrica a partir do geranil-dietilamino.	4
Esquema 2 – Síntese da Artemisina 14, antimalárico, a partir do ácido Artemisinico 8 que foi gerado por Biocatálise.	7
Esquema 3 – Exemplo de reação de epoxidação assimétrica catalisada pelo catalisador de Shi, derivado da D-Frutose.	8
Esquema 4 – Exemplo de mecanismos de ativação passíveis de serem utilizados pela L-prolina:	9
Esquema 5 – A) Esquema sintético desenvolvido pelo Corey B) Esquema retro-sintético desenvolvido pelo Aggarwal para síntese de prostaglandinas utilizando etapa de aldol organocatalisada pelo L-prolina.	10
Esquema 6 – Exemplos de ativação via enamina utilizado em organocatálise a) reação de Aldol e; b) reação de α -oxidação de carbonilados.	11
Esquema 7 – Exemplo de reação de Diels-Alder organocatalisada utilizando catalisador de McMillan e ativação via íon-imínio.	12
Esquema 8 – Exemplo de reação usando composto capaz de realizar catalise por transferencia de fase.	13
Esquema 9 – Exemplo de reações catalisadas via base de Brønsted por derivados da Cinchona.	13
Esquema 10 – Exemplo de reação de Morita-Bayllis-Hilman utilizando derivado de Cinchona.	14
Esquema 11 – Exemplo de reações catalisadas via ligação de hidrogênio utilizando tiouréia ou esquaremida.	15
Esquema 12 – Exemplo de reações catalisadas via SOMO utilizando catalisador de McMillan.	16
Esquema 13 – Exemplo de efeito cooperativo entre as moléculas de água.	25
Esquema 14 – Esquema Geral: (a) Catálise Ácida Específica (CAE) e (b) Catálise Ácida Geral (CAG).	29
Esquema 15 – Exemplo de reação onde o TADDOL pode realizar função de catalisador através de ligação de hidrogênio.	30
Esquema 16 – Exemplo de reação onde derivados de ácidos fosfóricos pode realizar função de catalisador através de ligação de hidrogênio.	31
Esquema 17 – Modelo de aproximação proposto para reação de aldol intramolecular catalisada pela L-prolina.	34
Esquema 18 – Modelo de aproximação proposto para reação de aldol intermolecular catalisada pela L-prolina.	34
Esquema 19 – Modelo de aproximação proposto para reação de Mannich intermolecular catalisada pela L-prolina.	36
Esquema 20 – Modelo de aproximação proposto para reação de Michael intermolecular catalisada pela L-prolina.	37
Esquema 21 – Isômeros das tiouréias quando (a) na ausência de grupos $-CF_3$ em meta; e quando na (b) presença de grupos $-CF_3$. (Figura adaptada do artigo Eur. J. Org. Chem. 2012, 5919.)	40
Esquema 22 - Diferentes tiouréias aplicada na reação de Diels-Alder entre 28 e 107.	44
Esquema 23 – Reação de Bayllis-Hillman catalisada de forma sinérgica por uréia 113 e base 111.	45
Esquema 24 – Reação de Michael onde a tiouréia 102 modula a eficiência catalítica e assimétrica do aminoácido L-prolina 20.	48
Esquema 25 – Catalisador bifuncional desenvolvido pelo Takemoto aplicado em reações de Michael entre malonato 118 e β -nitroestireno 51.	50
Esquema 26 – Reação de Michael catalisada por organocatalisador bifuncional tiouréia sacarídeo.	51
Esquema 27 – Reação de Michael organocatalisada por sistema bifuncional tiouréia/pirrolidina	52
Esquema 28 – Reação de Michael organocatalisada por sistema bifuncional tiouréia/pirrolidina em água.	53
Esquema 29 – Reação de Aldol organocatalisada por sistema suportado pirrolidina/tiouréia.	54
Esquema 30 -Reação de Aldol organocatalisada por tiouréia quiral contendo porção oriunda de aminoácido e de carboidrato.	55

<i>Esquema 31 – Reação de Aldol organocatalisada por tiouréia quiral possuindo porção derivada de carboidrato. Para o estado de transição a porção CF₃ do hemiacetal 131 tem papel importante na estereosseleção.</i>	56
<i>Esquema 32 – Reação de Aldol catalisada por tiourea quiral contendo porção amina terciária/ base de Brønsted.</i>	56
<i>Esquema 33 – Reação de arilação de aldeídos utilizando éster tiazolidínico 138.</i>	57
<i>Esquema 34 – Reação de Aldol organocatalisada por amida contendo o núcleo tiazolidínico</i>	58
<i>Esquema 35 – Proposta de síntese dos organocatalisadores assimétricos baseado em tiouréias.</i>	59
<i>Esquema 36 – Modelo de reações de (a) Michael e (b) Aldol para aplicação dos catalisadores em catálise assimétrica.</i>	59
<i>Esquema 37 – Proposta retrossintética para síntese do composto 147</i>	60
<i>Esquema 38 – Rotas possíveis para síntese de 160, sendo a rota 2 a rota mais rápida que a rota 1.</i>	61
<i>Esquema 39 – Proteção do grupo amina secundária de 150 e formação de 158</i>	62
<i>Esquema 40 – Síntese de acil-isotiocianato quiral 149.</i>	63
<i>Esquema 41 – Sequência de reações para síntese de 147.</i>	66
<i>Esquema 42 – Sequência de reações para síntese de 148 utilizando TCT como agente de acoplamento.</i>	67
<i>Esquema 43 – Mecanismo geral de reação de acoplamento para síntese de amidas ou tioamidas utilizando síntese de carbonatos.</i>	68
<i>Esquema 44 – Sequência de reações para síntese de 148 utilizando anidridos carbônicos como intermediários reativo.</i>	69
<i>Esquema 45 – Desenho geral do acoplamento utilizando carbodiimidas –Protocolo de Steglich.</i>	70
<i>Esquema 46 – Síntese utilizando o protocolo de Steglich para obtenção de tiouréia 157</i>	71
<i>Esquema 47 - Síntese de 56 utilizando ácido de Lewis baseado em Boro a partir de 60.</i>	72
<i>Esquema 48 – Proposta de mecanismo do Yamamoto para síntese de amidas utilizando catalisador de boro. (Figura adaptada do artigo Journal of Organic Chemistry, 1996, vol. 61, nº 13, 4196-4197.)</i>	73
<i>Esquema 49 – Proposta de mecanismo do Yamamoto para síntese de amidas a partir de α-hidroxi ácidos utilizando catalisador de boro. (Esquema adaptado do artigo Organic Letters, 2005, vol. 7, nº 22, 5047-5050.)</i>	74
<i>Esquema 50 - Síntese de 147 utilizando ácido de Lewis baseado em Boro a partir de 151.</i>	76
<i>Esquema 51 - Síntese de 214 utilizando ácido de Lewis baseado em Boro a partir de 20.</i>	77
<i>Esquema 52 - Síntese de 199 utilizando ácido de Lewis baseado em Boro a partir de 197.</i>	77
<i>Esquema 53 – Síntese de 202 utilizando ácido de Lewis baseado em Boro a partir de 200.</i>	78
<i>Esquema 54 – Comparação entre catalisadores e o composto 147.</i>	82
<i>Esquema 55 – Comparação entre catalisadores e o composto 147 e 203.</i>	82
<i>Esquema 56 – Reação multicomponente para síntese de 203.</i>	83
<i>Esquema 57 – Reação multicomponente para síntese de 203.</i>	84
<i>Esquema 58 – Organocatalisadores 147 e 203 aplicados em reação de Michael.</i>	84
<i>Esquema 59 – Rota sintética para obtenção do catalisador 215.</i>	85
<i>Esquema 60 – Reação para obtenção do composto 209</i>	86
<i>Esquema 61 – Provável mecanismo de redução via Borana para obtenção de 209.[Esquema adaptado do artigo J. Org. Chem. 1973, 38, 2786.]</i>	87
<i>Esquema 62 – Proposta de síntese de 223</i>	88
<i>Esquema 63 – Proposta de mecanismo reacional para síntese de 211</i>	88
<i>Esquema 64 – Proposta de mecanismo para a obtenção da amina 212</i>	90
<i>Esquema 65 – Equação química da formação de 213</i>	90
<i>Esquema 66 – Rota sintética para formação de 215 com rendimento global de 32%.</i>	92
<i>Esquema 67 – Rota sintética alternativa para síntese de 215</i>	92
<i>Esquema 68 – Equação química da formação de 231</i>	93
<i>Esquema 69 – Descrição do mecanismo da síntese de 240 a partir do álcool 209.</i>	94
<i>Esquema 70 – Descrição do mecanismo da síntese de Gabriel adaptada a partir do intermediário 231</i>	94
<i>Esquema 71 – Rota sintética para síntese de 215 alternativa com rendimento global de 51%.</i>	95

<i>Esquema 72 – Rota sintética para obtenção do composto 253, selenoamida contendo porção derivada do ácido 2-hidroxi-naftóico.</i>	96
<i>Esquema 73 – Formação de composto amino protegido com grupamento F-MOC 245.</i>	96
<i>Esquema 74 – Reação de redução utilizando borana dimetilsulfeto para obtenção de 246</i>	98
<i>Esquema 75 – Reação de tosilação em piridina para obtenção de 259.</i>	99
<i>Esquema 76 – Reação de tosilação em piridina para obtenção de 248.</i>	100
<i>Esquema 77 – Reações laterais possíveis durante a síntese de 248.</i>	102
<i>Esquema 80 – Reação organocatalisada pelo composto 215 utilizando protocolo descrito por Tang.</i>	104
<i>Esquema 81 – Resultado do catalisador 215 quando submetido ao protocolo de Xiao²³.</i>	120
<i>Esquema 82 – Proposta mecanística da aproximação da enamina ao β-nitroestireno utilizando catalisador 215</i>	122
<i>Esquema 83 – Reação de Aldol utilizando o catalisador 215</i>	127
<i>Esquema 84 – Estrutura fundamental das tiohidantoína derivada da tiazolidina</i>	136
<i>Esquema 85 – Compostos com potencial antioxidantes para aplicação biológica.</i>	137

Lista de tabelas

<i>Tabela 1 - Relações de Força, Ângulo e Comprimento das ligações de hidrogênio.</i>	25
<i>Tabela 2 - Dados experimentais obtidos para reação de Diels-Alder catalisada ora por tiouréia, ora por metais de transição. (Tabela adaptada do artigo Org. Lett. 2002, 4, 217)</i>	39
<i>Tabela 3 - Resultados de otimização do sistema host-guest L-prolina/ tiouréia</i>	47
<i>Tabela 4 – Resultados de otimização da reação de acoplamento entre ácido 160 e tiouréia 173.</i>	75
<i>Tabela 5 - Reações de otimização para desproteção do grupo –Boc.</i>	91
<i>Tabela 6 - Variação de aditivos na reação organocatalisada de Michael entre a</i>	115
<i>Tabela 7 - Variação da carga do aditivo- Ácido Benzoico- sobre a reação organocatalisada de Michael utilizando ciclohexanona e β-nitroestireno.</i>	115
<i>Tabela 8 - Variação de Solvente sobre a reação organocatalisada de Michael entre a Ciclohexanona e o β-nitroestireno</i>	118
<i>Tabela 9 - Influência do tempo e da temperatura sobre a reação organocatalisada entre ciclohexanona e β-nitroestireno.</i>	121
<i>Tabela 10 - Produtos obtidos em reações usando o composto 231 como catalisador.</i>	126
<i>Tabela 11- Influência da temperatura sobre a reação organocatalisada entre ciclohexanona e p-nitro-benzaldeído.</i>	128
<i>Tabela 12- Influência do aditivo sobre a reação organocatalisada entre ciclohexanona e p-nitro-benzaldeído.</i>	129
<i>Tabela 13 - Influência do solvente sobre a reação organocatalisada entre ciclohexanona e p-nitro-benzaldeído.</i>	131

Lista de abreviaturas

CCD	Cromatografia em camada delgada
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
MS-ESI	Espectrofotometria de massa por electrospray
DIAD	azodicarboxilato de isopropila-
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
EDCI	1-Etil-3-(3-dimetil amino propil) carbodiimida
DCM	Diclorometano
DMAP	4-N,N-(Dimetilamino) piridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
<i>e.e.</i>	Excesso enantiomérico
NMM	<i>N</i> -Metilmorfolina
<i>r.d.</i>	razão diastereomérica
t.a.	Temperatura ambiente
TFA	Ácido trifluoroacético

Sumário

AGRADECIMENTOS	v
RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
<i>Lista de figuras</i>	ix
<i>Lista de Esquemas</i>	xi
<i>Lista de tabelas</i>	xiv
<i>Lista de abreviaturas</i>	xv
1.0 – Introdução	1
2.0 –Revisão Bibliográfica	18
2.1- Reconhecimento Molecular	18
2.2 – A Ligação de Hidrogênio	24
2.2 -Prolina e ativação via enamina	31
2.4- Tiouréias e Uréias	37
2.5- Organocatalisadores bifuncionais de tiouréias em reação de Michael	48
2.6- Organocatalisadores bifuncionais de tiouréias em reação de Aldol	53
2.7 – Ligantes Tiazolidínicos em catálise assimétrica	56
3.0 –Objetivos	59
4.0 - Resultados e Discussões	60
4.1-Síntese dos Catalisadores	60
4.2 – Outros Catalisadores Sintetizados a partir do Núcleo Tiazolidínico	95
4.3 – Aplicação em Catálise Assimétrica- Reação de Michael	103
4.4 –Atividade Biológica	135
5.0–Conclusão	139
6.0 –Procedimentos Experimentais	141
7.0 –Referências Bibliográficas	182

1.0 – Introdução

Historicamente, o primeiro cientista a utilizar o termo catálise foi o cientista Wilhelm Ostwald em 1875 quando trabalhava durante o desenvolvimento do processo Ostwald, o qual tinha como objetivo a síntese de Ácido Nítrico.¹ Na primeira etapa deste processo o composto amônia é aquecido na presença de platina, catalisador, para se produzir óxido nitroso, que em etapas posteriores de oxidação produz o ácido nítrico (Figura 1). A importância deste processo para uma Alemanha em guerra permitiu fixar nitrogênio na forma de ácido nítrico que, posteriormente, pôde ser utilizado para produção de fertilizantes e explosivos.²

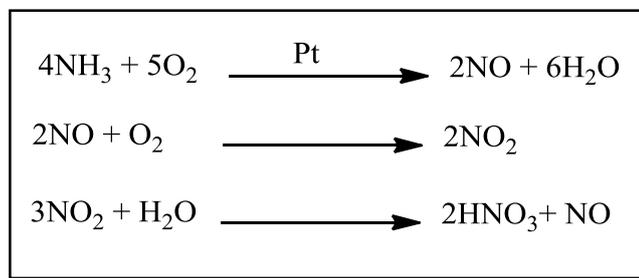


Figura 1 - Processo Ostwald para síntese do ácido nítrico utilizando platina como catalisador.

Catalisador é o composto que faz parte de uma reação química permitindo que esta alcance o equilíbrio em maior velocidade quando comparada a reação não catalisada. O catalisador, geralmente, se apresenta em uma reação em quantidades subestequiométricas ou catalíticas, pois este não é consumido pelo sistema químico.³ Então, como consequência direta para incrementar a velocidade da reação ordinária, o catalisador é reutilizado pelo sistema muitas vezes e sua eficiência é medida através da grandeza denominada TOF (*turnover frequency*).³

Uma reação catalisada deve possuir como principal característica uma *energia de ativação* menor que a reação não catalisada, sendo que o catalisador deve se ligar ao estado de

¹ Jones, A. V.; Clement, A.; Highton, A.; Golding, E.; Jones, V. A. *Access to Chemistry*, 1ª ed; Royal Society of Chemistry, 1999.

² Página do Nobel : http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1909/ostwald-bio.html visitada em 25 de março de 2014.

³ Cornils, B.; Herrmann, W.A.; Scholze, R.; Wong, C. H. *Catalysis from A to Z: A concise Encyclopedia*, 1ª ed.; Wiley-VCH, Weinheim, 2006.

transição (E.T.) de forma mais eficiente quando comparado ao substrato ou produto.⁴ Esta definição concebe a idéia de que o catalisador deve possuir complementaridade maior ao E.T. do que ao substrato ou produto. Assim, sendo o E.T. mais estável, o decréscimo da energia de ativação, quando comparada a uma reação não catalisada, é significativo para o aumento da velocidade do sistema químico em questão⁴ (Exemplo **D**, da figura 2).

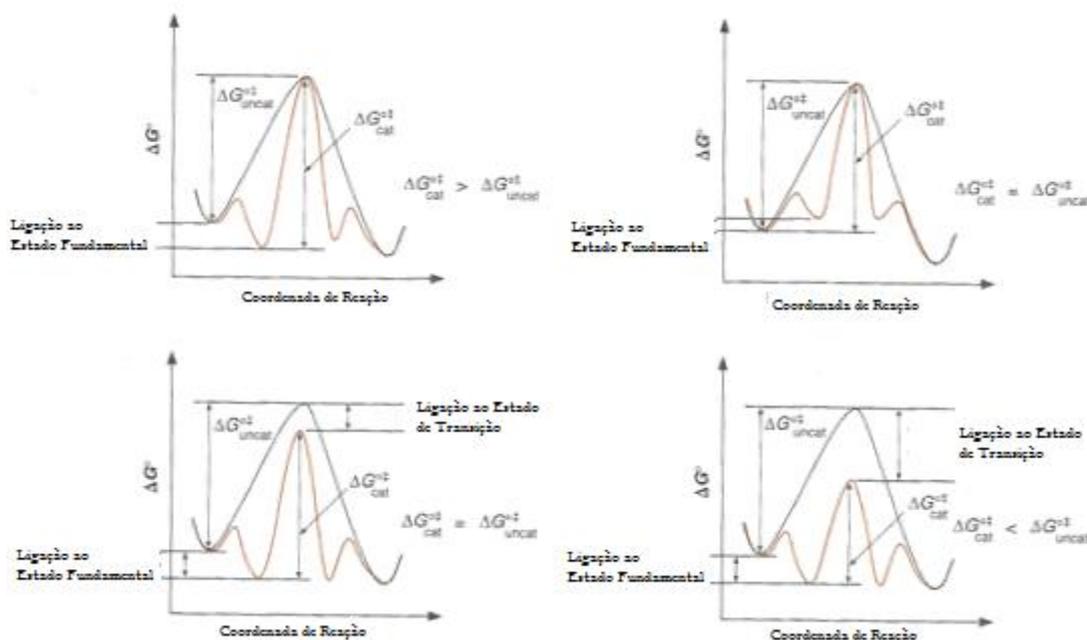


Figura 2 – Coordenadas de reações exemplificando tipos de interação entre o catalisador e o substrato. **A.** O catalisador se liga fortemente ao substrato, porém, não tão fortemente ao estado de transição. **B.** Catalisador se liga somente ao substrato de forma fraca. **C.** Catalisador se liga fortemente tanto ao substrato quanto ao estado de transição. **D.** Catalisador se liga fortemente, somente, ao estado de transição. (Figura adaptada da página 493 da referência : Anslyn, E.V.; Dougherty, D.A. *Physical Organic Chemistry*, University Science Books, 2004)

Uma vez que conceituamos *Catálise como um processo que possibilita o aumento da velocidade da reação, através do uso de catalisadores, para se alcançar o equilíbrio termodinâmico mais rapidamente* distinguimos do conceito de reação *promovida* onde o uso de aditivos aumenta a velocidade da reação, salientando porém, que o aditivo é consumido

⁴ Han, Y.-F.; Spivey, J.J.; Dooley, K.M. *Catalysis*, vol. 25; Royal Society of Chemistry Publishing, 2013.

durante o processo.⁵ O campo de estudos da catálise se divide em duas grandes áreas: a) a *catálise heterogênea*, onde o catalisador geralmente se encontra em fase diferente dos substratos e assim é possível se identificar duas ou mais fases no sistema; e b) a *catálise homogênea*, onde o catalisador é solúvel no sistema sendo formada, exclusivamente, uma única fase.⁶

Atualmente, podemos classificar a catálise em três grandes grupos quanto ao tipo de catalisador: a) *catálise metálica* que utiliza de metais para promover reações ora como ácido de Lewis, ora como agentes promotores de acoplamentos como ocorrem com as reações de Suzuki, Heck e Sonogashira; b) *catálise enzimática ou biocatálise* que utiliza de enzimas ou organismos que sob condições específicas são capazes de realizar catálise de forma seletiva e limpa; c) *organocatálise* que utiliza de compostos orgânicos de fácil obtenção por síntese orgânica, baixo peso molecular e toxicidade, capazes de realizar catálise sob condições ambientes.^{7,8}

Indubitavelmente, a catálise utilizando metais tem grande contribuição para a história da catálise química. Os impactos causados na sociedade pelo desenvolvimento desta área científica são evidenciados pelo desenvolvimento da tecnologia e indústria, nos mais diversos produtos, principalmente os farmacêuticos. Além disso, o reconhecimento dos trabalhos desenvolvidos nesta área através da laureação de Nobéis mostra a significância da catálise metálica. O primeiro de todos a ser agraciado com um Nobel em Química pelo desenvolvimento na área de catálise metálica foi o próprio pai da Catálise Wilhelm Ostwald, em 1909, pelo uso da platina para síntese de Ácido nítrico; em 2001, à Nowles, Noyori e Sharpless por processos de oxidação e hidrogenação assimétrica; 2005, à Chauvin, Grubbs e Schrock pelas reações de metatése e; finalmente, em 2010 a Heck, Negishi e Suzuki pelas reações de acoplamento cruzado.⁹

A utilização da catálise metálica na indústria farmacêutica, tanto para síntese de blocos de construção, tanto para a síntese do produto final tem grande impacto na sociedade civil

⁵ : Anslyn, E.V.; Dougherty, D.A. *Physical Organic Chemistry*, University Science Books, **2004**

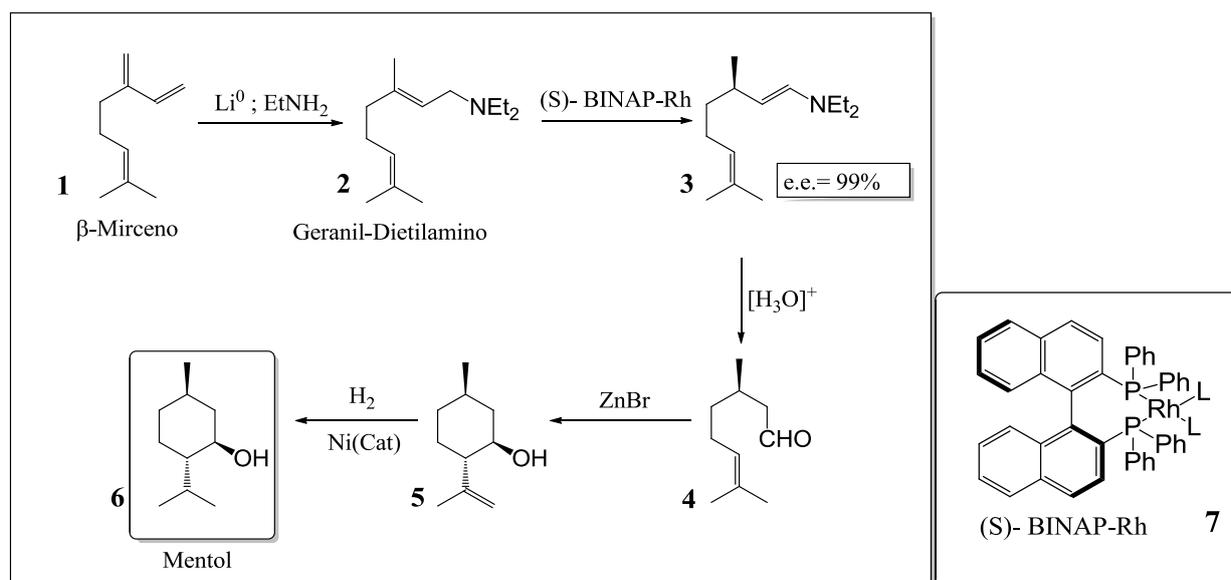
⁶ Godi, Rothenberg. *Catalysis*, Wiley-VCH, **2008**.

⁷ Thomas, J.M.; William, R.J.P. *Phil. Trans. R. Soc. A*. **2005**, 363, 765.

⁸List, B.et al. *Conf.: Shering Foundation Symposium Proceedings*, **2008**, 2; 1.

⁹ Crowley, M. L.; Trost, B. M. *Application of Transition Metal Catalysis in Drug Discovery and Development*, 1^ª ed.; Wiley and Sons,**2012**.

como um todo através da produção de medicamentos. Como exemplo, a utilização do catalisador desenvolvido por Noyori **7** na síntese do Mentol **6** (Processo de Takasago-Noyori) permite a maior disponibilidade deste insumo para produção de cosméticos e medicamentos (Esquema 1). O catalisador BINAP-Rhódio **7** se mostra muito eficiente na reação de hidrogenação assimétrica do composto Geranil-dietil amina, uma etapa chave do Processo Takasago-Noyori (Esquema 1). Assim, tornando a fabricação do mentol independente da colheita do menta, insumo agrícola que tem sua quantidade dependente da colheita de uma planta extremamente sensível a variações climáticas.¹⁰



Esquema 1 – Processo de Takasago-Noyori para síntese de mentol onde o catalisador (S)-BINAP-Rh, ou catalisador de Noyori, foi utilizado na reação chave de isomerização assimétrica a partir do geranil-dietilamina.

A catálise metálica continua apresentando grande relevância na atualidade pois, em 2011, o prêmio Nobel de química foi oferecido a três cientistas pelo trabalho desenvolvido na área de catálise metálica: Richard Heck, Ei-ishi Negishi e Akira Suzuki (Figura 3). O legado científico destes três cientistas se define pelo desenvolvimento de metodologia utilizando o metal paládio para produzir ligações carbono-carbono (C-C), também conhecida como reações de acoplamento cruzado.¹¹ Em um recente trabalho na área de química medicinal

¹⁰ Otsuka, S.; Tani, K *In Asymmetric Synthesis* Vol. 5 (Ed.: J. D. Morrison), Academic Press, **1985**,

¹¹ (Em: < http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/suzuki-lecture.html>. Acesso em: 31 de março de 2014.)

podemos perceber a importância das reações de acoplamento cruzado utilizando paládio.¹² Estas reações, compõem dois terços das reações utilizadas pela indústria farmacêutica para construção da ligação C-C. Deste universo, a reação de acoplamento de Suzuki representa 40% desta parcela, certamente devido a estabilidade dos reagentes e baixa toxicidade. Assim, no geral, as reações de acoplamento cruzado apresentam grande relevância na síntese de medicamentos quando comparamos ao universo das reações orgânicas capazes de realizar ligações C-C.¹³

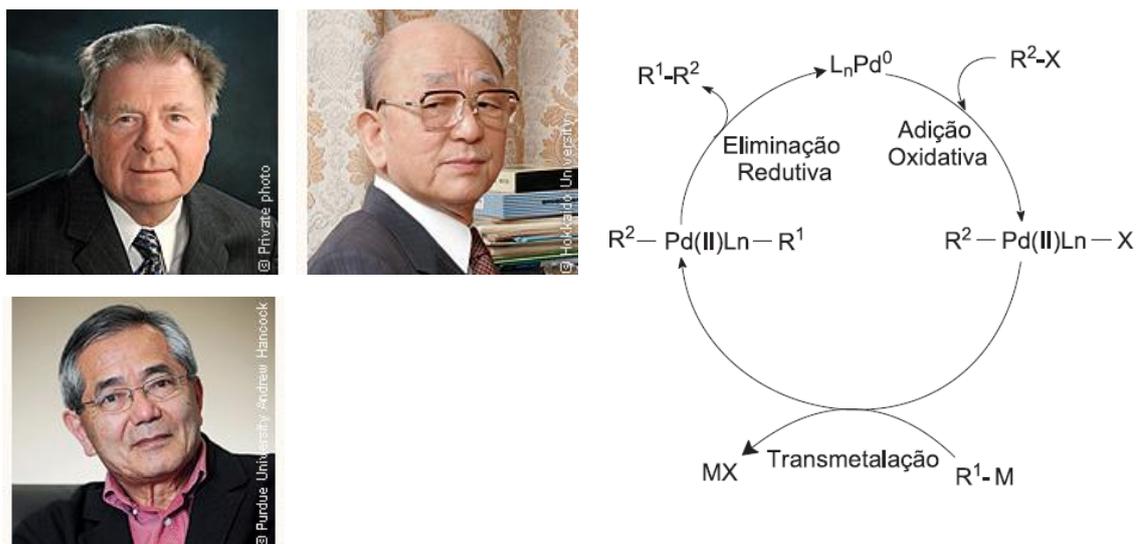


Figura 3 – Representação generalizada da reação de acoplamento cruzado utilizando Paládio como metal.¹³ Da direita pra esquerda estão apresentados os cientistas que desenvolveram o método e foram laureados pelo Nobel: Richard F. Heck; Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki.

O uso de enzimas, ou microrganismo, como catalisadores em química orgânica sintética tem ganhado espaço desde meados do século XX. Louis Pasteur foi o primeiro cientista, do qual se tem registro, a utilizar um microrganismo para propósitos em catálise. Pasteur, em 1858, realizou a resolução cinética do racemato de ácido tartárico utilizando microrganismo, *Penicilium glaucum*, obtendo como produto um enriquecimento da solução de apenas um dos enantiômeros do ácido tartárico.¹⁴ Mais tarde, Eduard Büchner, Nobel de química de 1909, realizou o primeiro processo fermentativo sem a presença dos corpos

¹² Jordan, A. M.; Roughley, S.D. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 3451

¹³ Teixeira, R.R.; Barbosa, L. C. A.; Veloso-Piló, D. *Química Nova.* **2007**, 30, 1704.

¹⁴ Faber, K. *Biotransformations in Organic Chemistry*, 6ª ed.; Springer: Heidelberg, **2011**.

celulares, apenas do filtrado dos extratos celulares. No período, orientado pelo Adolf Von Bayer, cunhou o termo *zimase* para este filtrado, que atualmente se reconhece como uma solução rica em *enzimas*.¹⁵ Estes exemplos são ilustrativos do surgimento da *biocatálise* como o terceiro grupo que constitui a catálise moderna do século XXI.

A biocatálise encontra ainda hoje obstáculos a serem superados e que limita sua ampla aplicação que são: 1) a dificuldade de produção de enzimas realmente úteis à síntese orgânica como biocatalisadores; 2) instabilidade química de organismos e enzimas frente às condições operacionais utilizadas na síntese orgânicas e; 3) estreito escopo de atuação das enzimas e microrganismos devido a sua alta especificidade a determinado substrato. Atualmente, estes obstáculos estão sendo contornados utilizando técnicas da biologia como DNA recombinante e evolução dirigida em laboratório, porém a passos curtos devido ao grau de complexidade destas estruturas.¹⁶

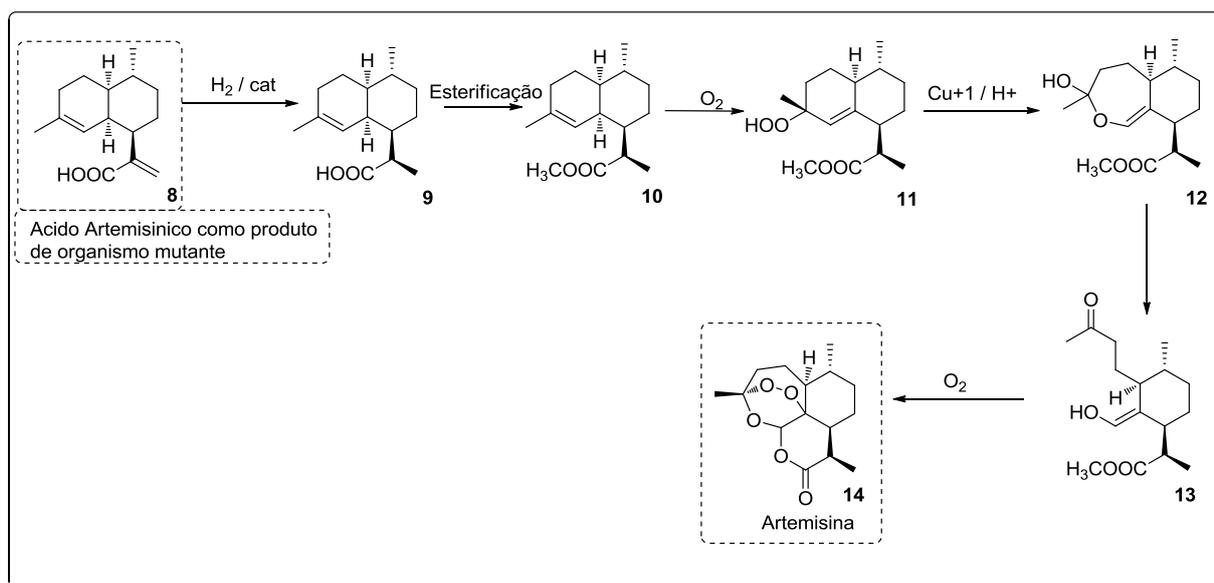
A semi-síntese da Artemisina **14**, antimalárico, em escala industrial só foi possível devido à associação da biocatálise com a síntese orgânica (Esquema 2).¹⁷ Por um lado, a síntese da Artemisina **14** foi realizada pelo organismo mutante contendo genes da *Artemisia annua* e do fungo *Saccaromyces cerevisiae* produzindo o Ácido Artemisínico **8**. E a síntese final até a Artemisina **14** foi realizada através dos métodos da síntese orgânica clássica. Este é um exemplo da aplicação da biocatálise a qual pode oferecer blocos de construções importantes na síntese de medicamentos já estabelecidos, a partir de compostos simples como carboidratos e aminoácidos. Não obstante, esta é uma área em expansão e em desenvolvimento.¹⁸

¹⁵ Drauz, K., Groger, H., May, O. *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, 3^o ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2012**.

¹⁶ Reetz, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12486.

¹⁷ Mendoza, A.; Baran, P. S. *Nature*. **2012**, 492, 189.

¹⁸ Paddon, C. J.; Westfall, P.J.; Pitera, D. J et al. *Nature*. **2013**, 496, 528.



Esquema 2 – Síntese da Artemisina **14**, antimalárico, a partir do ácido Artemisinico **8** que foi gerado por Biocatálise.

O uso de moléculas orgânicas de baixo peso molecular e de baixa toxicidade para promover catálise já era explorada na história da química antes do seu exponencial crescimento a partir do ano 2000.¹⁹ O surgimento do conceito no ano de 2000 a partir dos trabalhos realizados por Barbas, Lerner e List²⁰, além dos trabalhos desenvolvidos pelo McMillan²¹, são os pontos de início desta nova área da catálise. Na década de 90, antes do grande crescimento da organocatálise, a pesquisa em epoxidação assimétrica desenvolvida, separadamente, pelos es Yang²², Shi²³ e Denmark²⁴, são bastantes relevantes para a área de catálise. Tal que até hoje, nas disciplinas de química orgânica dos cursos de graduação ao redor do mundo, o catalisador de Shi **16** e o catalisador dos seus contemporâneos citados acima são ensinados. O catalisador de Shi **16**, assim como os outros similares, são

¹⁹ MacMillan, D. W.C. *Nature*. **2008**, 455, 304.

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

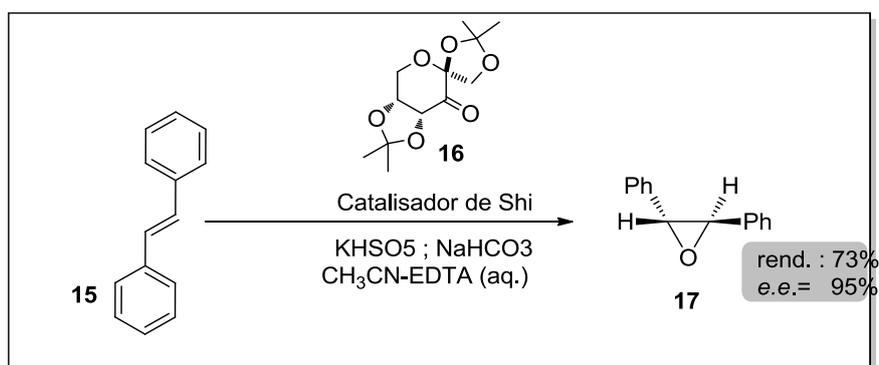
²¹ Ahrendt, K.A.; Borths, C.J.; Macmillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.

²² Yang, D.; Yip, Y.-C.; Tang, M.-W.; Wong, M.-K. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 491.

²³ Shi, Y., Wang, Zhi-Xian, Tu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9806-9807p

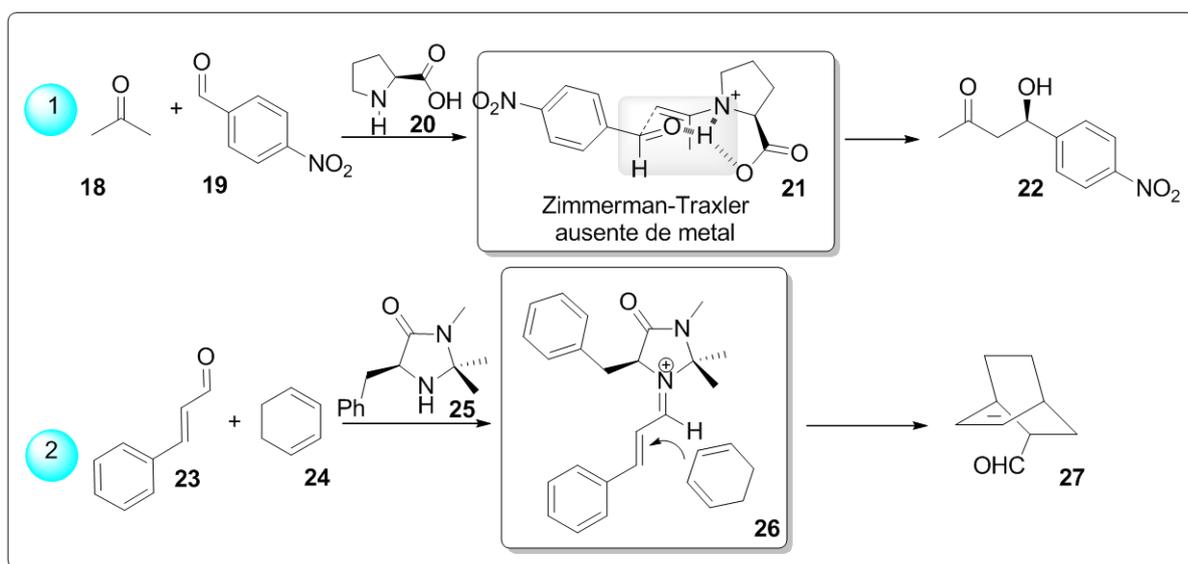
²⁴ Denmark, S. E.; Wu, Z.; Crudden, C. M.; Matsuhashi, H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8288.

organocatalisadores, porém, só reconhecidos como tais mais tarde com surgimento do conceito em 2000.



Esquema 3 – Exemplo de reação de epoxidação assimétrica catalisada pelo catalisador de Shi, derivado da D-Frutose.

Nos primeiros trabalhos sobre organocatálise,^{20, 21} onde a *L*-prolina **20**, e similares **25**, são utilizados como catalisadores para realizar ativação de nucleófilos ou eletrófilos se deixa claro a extensão da aplicabilidade desta nova área. Ora por ativação de cetonas via enamina em reações de aldol²⁰; ora por ativação de compostos carbonílicos α,β -insaturados via íon imínio em reações de Diels Alder²¹ (Esquema 4). Além disso, o mecanismo descrito na década de 50 por Hajos- Parrish²⁵ se mostrou eficiente para entender o papel da *L*-Prolina **20** como organocatalisador, principalmente para reações de Aldol intramoleculares.



²⁵ Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.

Esquema 4 – Exemplo de mecanismos de ativação passíveis de serem utilizados pela *L*-prolina: (1) ora via enamina, (2) ora via imínio.

A síntese de novos organocatalisadores se tornou necessária após o aminoácido *L*-prolina apresentar limitações de aplicação em diferentes reações químicas.²⁶ A partir daí a síntese de novos organocatalisadores se tornou imperativo para a aplicação nas mais diversas reações orgânicas de interesse para a química medicinal assim como para a química de materiais. Apesar da baixa conversão quando comparada com sistemas enzimáticos e catálise metálica a organocatálise se mostra eficiente por permitir fácil síntese química dos seus catalisadores para indução assimétrica.¹⁹ Por outro lado, a organocatálise quando comparada com biocatálise e catálise metálica se mostra mais robusta, ou seja, mais tolerante a presença de água, oxigênio e variações de pH e temperatura.¹⁹ Do ponto de vista da síntese orgânica, estas características justificam o crescimento de investigadores nesta área, conseqüentemente o crescimento exponencial do número de publicações.

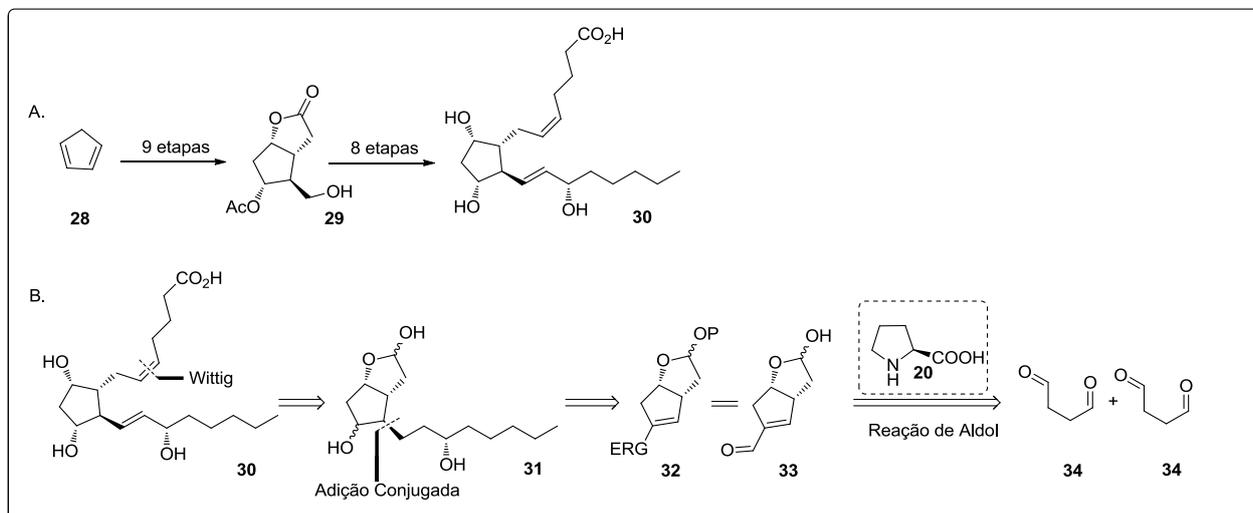
Existem duas características importantes a serem seguidas para os processos químicos que aspiram a aumentar sua produção à escala industrial: custo e segurança.¹⁹ A área de organocatálise apresenta estas características, o que possibilita que a maioria dos processos em micro escala possam sofrer *scale-up*. Por um a lado a maioria dos organocatalisadores são sintetizados a partir de fontes naturais, o que os torna razoavelmente baratos; fáceis de manusear, não requerendo câmaras secas ou sistemas anidros e, ainda, podem ser recicláveis. Por outro lado apresentam baixa toxicidade e, pelo fato de serem robustos, não se decompõem em produtos tóxicos como ocorre com os catalisadores utilizados na catálise metálica. Assim, organocatalisadores, como compostos baratos e com baixa toxicidade, podem ser utilizados em larga escala para interesse da indústria química.

A síntese de prostaglandinas como medicamentos contra pressão alta e inflamações ainda é de grande interesse para a indústria farmacêutica. A Pfizer no ano de 2012 faturou 1,75 bilhões de dólares com a venda do medicamento latanoprost[®], derivado do grupo das prostaglandinas.²⁷ Porém, a síntese deste medicamento ainda recorre ao método desenvolvido pelo Elias Corey, em 1969, que possui 20 etapas, o que reflete em alto custo de produção e alta produção de resíduos (Esquema 5A).²⁸ O Varinder K. Aggarwal utilizou o aminoácido *L*-prolina **20** para catalisar importantes reações assimétricas de aldol no processo de síntese

²⁶ Gaunt, M. J.; Johansson, C.C.C.; McNally, A.; Vo, N. T. *Drug. Discov. Today*. **2007**,12, 8.

²⁷ Sanderson, K. *Nature* **2012**, 488, 16, 266

de prostaglandina $\text{PGF}_{2\alpha}$ similar ao medicamento latanoprost[®], obtendo como resultado redução de número etapas de síntese de vinte para nove (Esquema 5B).²⁸ Assim, a organocatálise se mostra como uma alternativa interessante para o processo de *scale-up*, mais barata e mais limpa.



Esquema 5 – A) Esquema sintético desenvolvido pelo Corey B) Esquema retro-sintético desenvolvido pelo Aggarwal para síntese de prostaglandinas utilizando etapa de aldol organocatalisada pelo *L*-prolina.

A organocatálise se mostra como uma alternativa complementar para a área de catálise junto à catálise metálica e a biocatálise devido a suas diferentes formas de ativação. Além disso, com o crescente apelo das comunidades de saúde internacionais, à síntese de moléculas enantioméricas puras tem se tornado imperativo.²⁹⁻³⁰ A versatilidade na construção de novos catalisadores oferece, por uma lado, possibilidade de modular o catalisador a reações específicas e, por outro lado, modular a indução assimétrica para que se consiga produtos enantiomericamente enriquecidos.³¹ A organocatálise assimétrica surge como uma ferramenta poderosa neste cenário para síntese de compostos enantiomericamente enriquecidos considerando que oferece os seguintes modos de ativação : a) aminocatálise via enamina; b) aminocatálise via íons imínio; c) catálise por transferência de fase ou por contra-íon; d)

²⁸ Coulthard, G.; Erb, W.; Aggarwal, V.K. *Nature* **2012**, 489, 278.

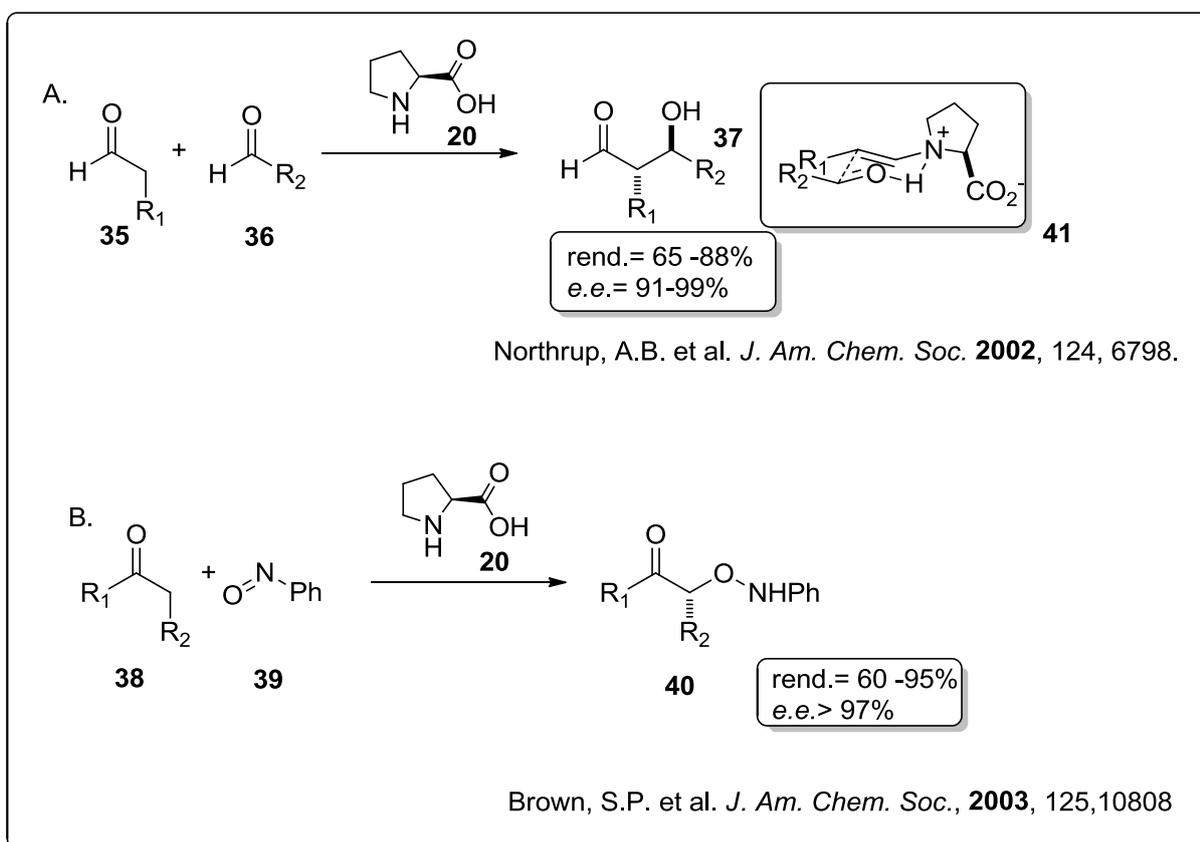
²⁹ Stinson, S. C. *Chem. Eng. News*. **1992**, 70, 46.

³⁰ Noyori, R. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 15.

³¹ Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis*, 1^o ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.

catálise nucleofílica ou via base de Brönsted; e) catálise via ligação de hidrogênio f) SOMO catálise.

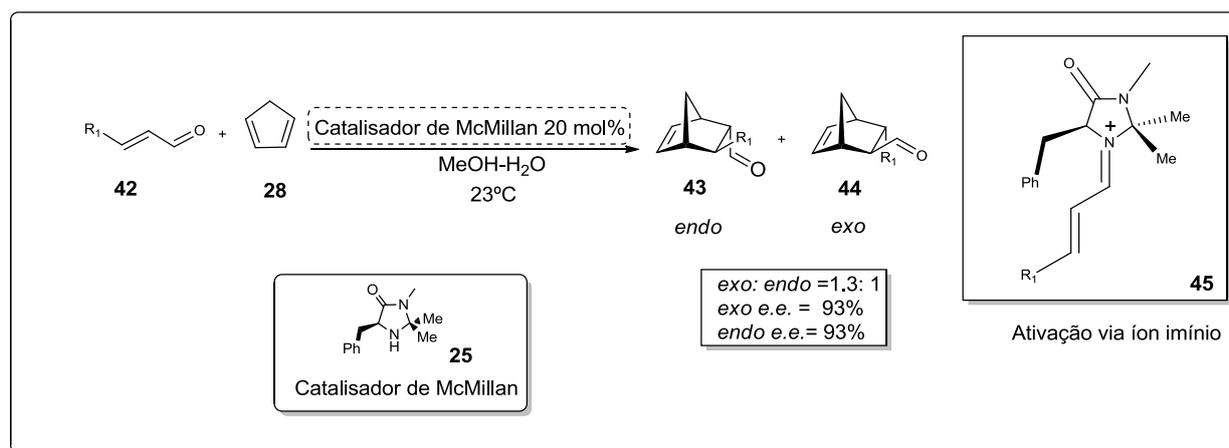
Uma breve exemplificação sobre os modos de ativação utilizados na organocatálise se torna válida neste texto introdutório como uma forma de mostrar a abrangência de aplicações desta nova área em reações químicas assimétricas ou não. A aminocatálise via ativação por enamina foi a primeira forma de ativação de substrato explorada, primeiro por Zoltan, Hajos e Parrish²⁶ e em seguida por Weichert, Sauer e Eder³², em reações de aldol intramolecular. Apenas em 2000, Barbas, Lerner e List²¹ utilizaram a *L*-prolina para ativação de acetona, via enamina, em reações de aldol utilizando diferentes aldeídos. Até hoje, 2014, é o método de ativação mais utilizado pelos pesquisadores nesta área devido a sua extensa aplicação como, a exemplo, reações de Aldol, Mannich, Michael e α -aminação (Esquema 6).



Esquema 6 – Exemplos de ativação via enamina utilizado em organocatálise a) reação de Aldol e; b) reação de α -oxidação de carbonílicos.

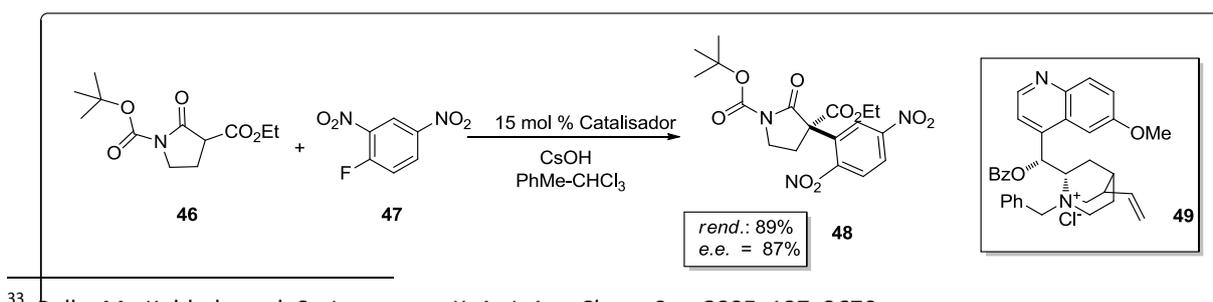
³² Eder, U.; Sauer, G.R.; Wiechert, R. *German Patent DE 2014757* **1971**.

O segundo tipo, aminocatálise por ativação via imínio, surge, pela primeira vez, como uma alternativa de ativação de compostos α,β - insaturados **42**, diferente da ativação via ácido de Lewis. Esta estratégia de organocatálise foi pela primeira vez utilizada pelo grupo do McMillan.²² O primeiro exemplo desenvolvido pelo grupo do McMillan mostra a ativação do eletrófilo via formação de um íon imínio **45** e em seguida uma reação de Diels-Alder, assimétrica, com o ciclopentadieno **28**, resultando nos adutos de Diels-Alder, **43** e **44**, com excessos diastereoisoméricos modestos e excelente excessos enantioméricos (esquema 7).



Esquema 7 – Exemplo de reação de Diels-Alder organocatalisada utilizando catalisador de McMillan e ativação via íon-imínio.

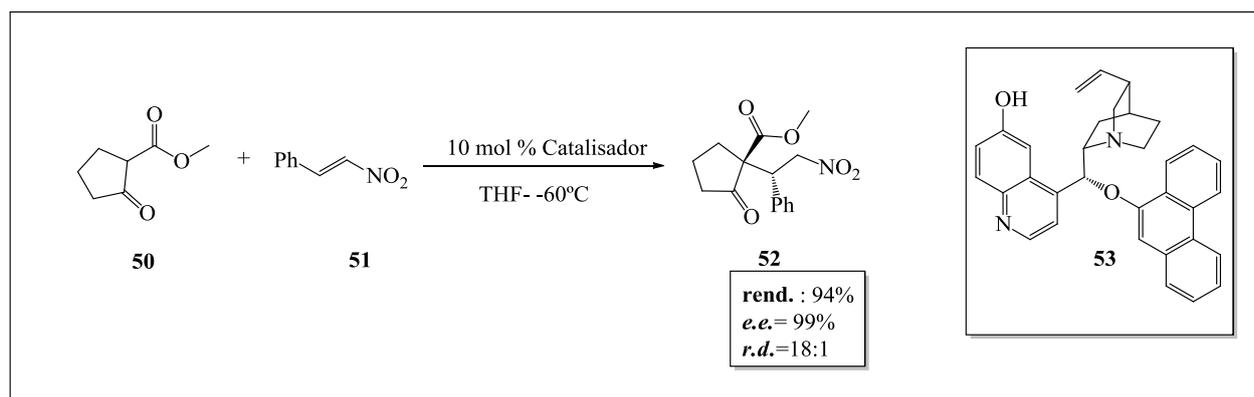
O uso de compostos orgânicos de baixo peso molecular que possam realizar catálise por transferência de fase estão incluídos no grupo dos organocatalisadores. Catalisadores desenvolvidos com este propósito são capazes de promover reações através de interações não-covalentes do tipo íon-dipolo ou íon-íon com os reagentes. Em um trabalho realizado pelo grupo do Jorgensen, em 2005³³, é utilizado catalisador **49** para promover reação de substituição nucleofílica aromática entre os compostos **46** e **47** (Esquema 8). Os resultados mostrados, na forma de bons rendimentos e excelentes excessos enantioméricos, provam que este tipo de ativação em catálise é tão eficiente quanto os outros.



³³ Bella, M.; Kobbelgaard, S.; Jorgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3670.

Esquema 8 – Exemplo de reação usando composto capaz de realizar catalise por transferencia de fase.

A organocatálise via catálise nucleofílica ou por base de Brønsted tem seu desenvolvimento atrelado a aplicação dos derivados do alcalóide Cinchona, modificador quiral mais utilizado neste tipo de catálise. Os derivados do alcalóide Cinchona apresentam nitrogênio terciário capaz de agir ora como base de Brønsted, ora como nucleófilo e, ainda, induzir assimetria. Quando estes derivados da Cinchona são utilizados como base, estes são capazes de abstrair prótons de ésteres de malonatos, assim como de tióis. Uma vez formada a base conjugada, o catalisador através de interação íon-íon, pode induzir o nucleófilo a se aproximar do eletrófilo. O ambiente quiral oriundo da base de Brønsted é capaz de induzir em qual face o nucleófilo atacará o eletrófilo, assim gerando um produto enantiomericamente enriquecido (esquema 9).



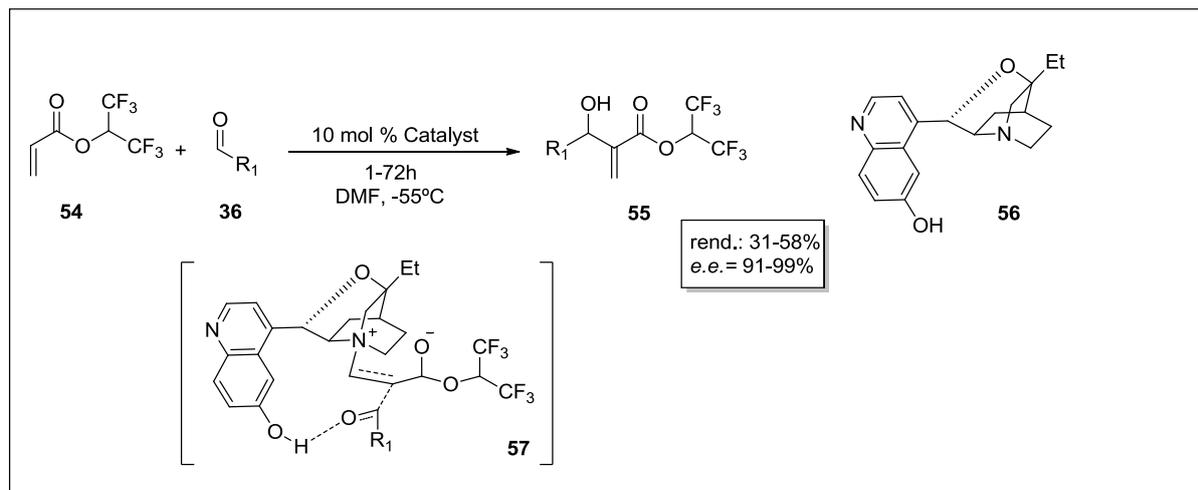
Esquema 9 – Exemplo de reações catalisadas via base de Brønsted por derivados da Cinchona.

A utilização de derivados da Cinchona para realizar organocatálise via catálise nucleofílica demonstra o quanto este núcleo heterociclo é importante e versátil.³⁴ A reação de Morita-Baylis-Hillman é uma das reações exploradas em organocatálise via ativação nucleofílica. A utilização de aminas terciárias em reações de Morita-Bayllis-Hilman já é largamente conhecida para obtenção dos adutos de –Morita-Bayllis-Hilman.³⁵ No exemplo apresentado no esquema 10, o organocatalisador **57** derivado de Cinchona foi capaz de ativar

³⁴ Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 811.

³⁵ Wabuchi, Y. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10219.

o reagente **54**, tendo como resultado o aduto **55** em rendimento moderado, porém com altos excessos enantioméricos.³⁶



Esquema 10 – Exemplo de reação de Morita-Bayliss-Hilman utilizando derivado de Cinchona.

A catálise por ligação de hidrogênio foi descoberta no início da década 80 e, recentemente, 2004-2005, compostos de fósforo possuindo hidrogênios ácidos foram explorados em organocatálise assimétrica.²⁷ É sugerido que a catálise de compostos capazes de realizar ligações de hidrogênio com seus substratos o ativam por duas vias: a) por ativação do eletrófilo semelhante ao que ocorre quando se utiliza ácidos de Lewis; b) por estabilização e organização do estado de transição de forma eficiente.^{27,37,38} Atualmente, as tiouréias³⁹⁻⁴⁰ **65** e as esquaramidas⁴¹ **66** são os compostos mais eficientes à realizar ligações de hidrogênio em organocatálise. A ligação entre o catalisador e o eletrófilo através de duas ligações de hidrogênio permitem um alto reconhecimento molecular, além disso, sendo capazes de estabilizar com grande eficiência os estados de transição (Esquema 11).⁴²

³⁶ Shi, M. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 41, 4507.

³⁷ Schreiner, P.; Zhang, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187

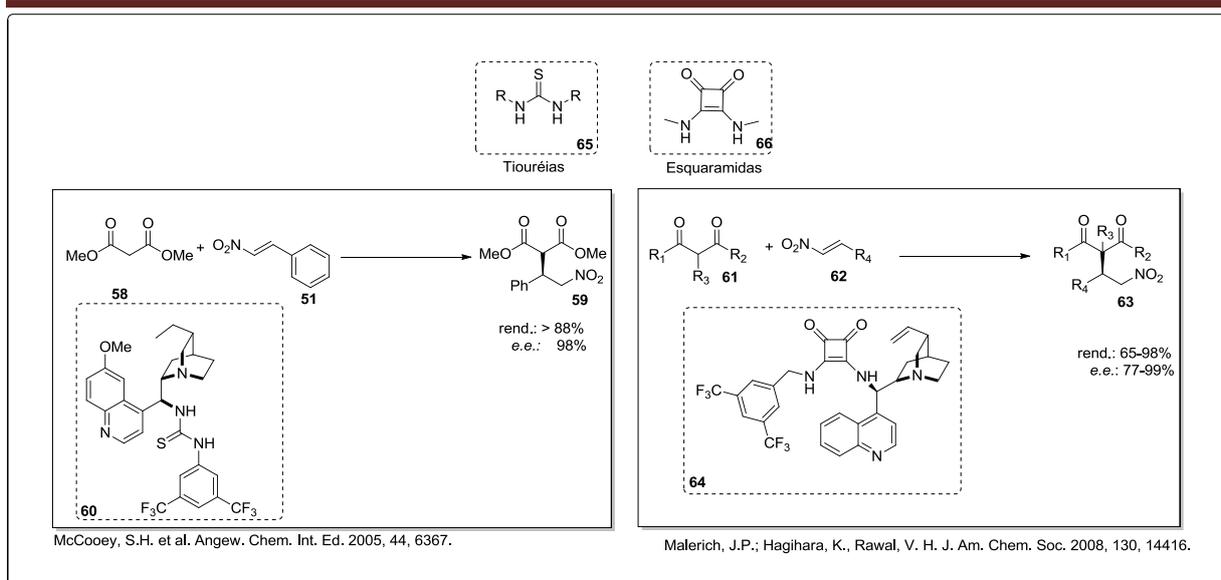
³⁸ Schreiner, P. R.; Wittkopp, A. *Chem.: Eur. J.* **2003**, 9, 407.

³⁹ Jacobsen, E. N.; Taylor, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520.

⁴⁰ Connon, S.J. *Chem.: Eur. J.* **2006**, 12, 5418.

⁴¹ Alemán, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jorgensen, K. A. *Chem.: Eur. J.* **2011**, 17, 6890

⁴² Wittkop, A.; Schreiner, P.R. *Org. Lett.* **2002**, 4, 217.



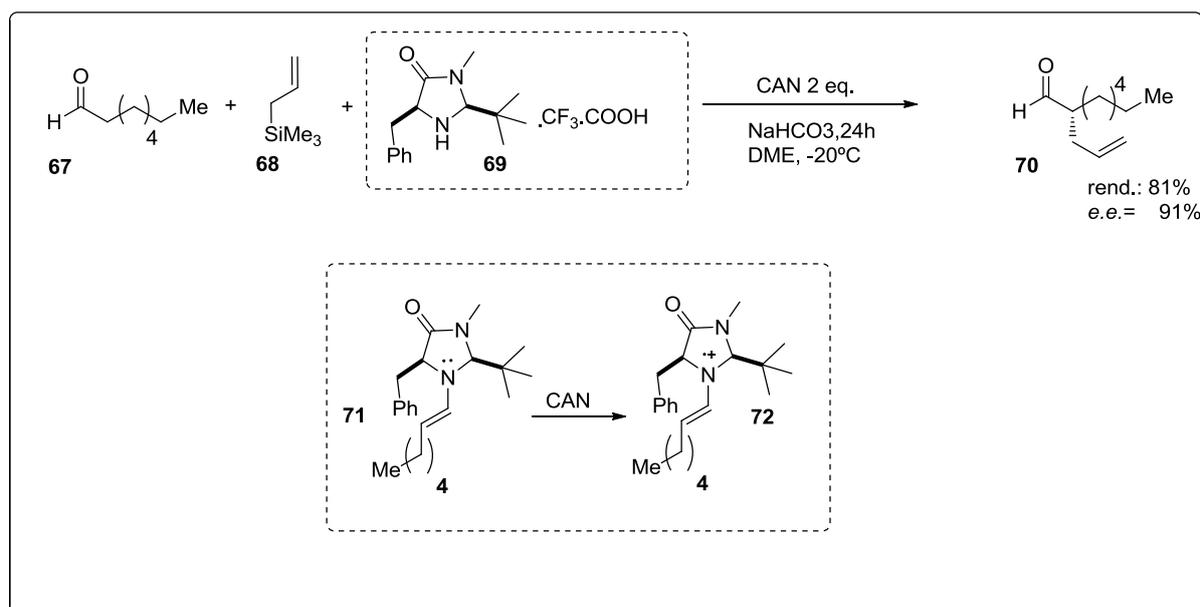
Esquema 11 – Exemplo de reações catalisadas via ligação de hidrogênio utilizando tiouréia ou esquaremida.

O Mcmillan, em 2007, adicionou ao elenco das reações organocatalisadas uma nova estratégia de ativação baseada em reação radicalar.⁴³ Para tal, ele usa o conceito de *single occupied molecular orbital* (SOMO), onde um único elétron se encontra no orbital eletrônico de maior energia e, por isso, se mostra bastante reativo.^{42,44,45} A α -alilação assimétrica de aldeídos utilizando o catalisador de Mcmillan **69** e CAN (Nitrato Cérico de Amônio) é o primeiro exemplo deste tipo de ativação em catálise orgânica assimétrica (Esquema 12). Uma vez formada a imina **71**, esta sofre oxidação pelo CAN formando o cátion alílico **72**, espécie ativada SOMO, que é capaz de reagir com o substrato sililado **68** (Esquema 12). Este tipo de mecanismo de ativação é bastante explorada, atualmente, devido a sua importância para obtenção de blocos de construções na química medicinal.

⁴³ Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.; Ashton, K.; Macmillan, D.W.C. *Science*. **2007**, 316, 582.

⁴⁴ Jang, H.; Hong, J.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7004.

⁴⁵ Kim, H.; Macmillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 398.



Esquema 12 – Exemplo de reações catalisadas via SOMO utilizando catalisador de McMillan.

Uma vez categorizada a organocatálise segundo os diferentes modos de ativação cabe aqui dividir a organocatálise agora de maneira ampla em dois modos, segundo a forma como o organocatalizador reconhece o substrato: catálise covalente e catálise não-covalente.⁴⁶ No grupo dos catalisadores que atuam através de ligação covalente estão a aminocatálise por ativação via enamina, a aminocatálise por ativação via íon imínio, aminocatálise via ativação nucleófila e catálise via SOMO. No outro grupo deste esquema dicotômico, temos os modos de ativação que atuam via catálise não covalente: catálise via ligação de hidrogênio, catálise via transferência de fase ou por contra-íon e catálise via base de Brönsted.

De acordo com Cabrera e autores⁴⁷, se pode determinar a distribuição de quais formas de catálise são mais utilizados na literatura a a partir de 2000 até hoje. A representação em gráfico logo abaixo atribui alto percentual ao uso de *L*-prolina e derivados, ou seja aminocatálise, e aos compostos de tiouréia. Podemos atribuir estes altos percentuais a *L*-prolina devido a versatilidade que está relacionada com diferentes modos de ativação tanto para nucleófilos quanto para eletrófilos. A alta aplicabilidade das tiouréias surge da capacidade de quelação de diferentes substratos via ligação de hidrogênio.

⁴⁶ Dalako, P.I. *Enantioselective Organocatalysis: Reaction and Experimental Procedures*, 1^o ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2007**.

⁴⁷ Aléman, J.; Cabrera, S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 774p

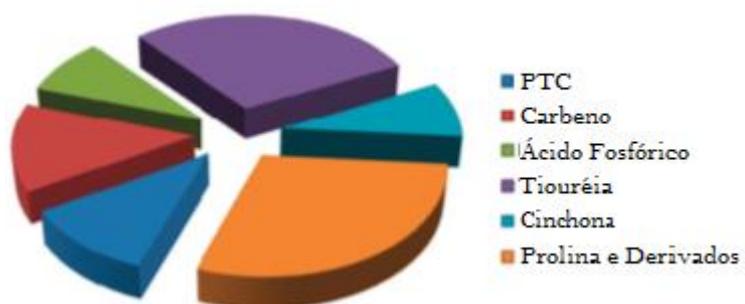


Figura 4 – Distribuição dos principais grupos utilizados em síntese assimétrica com destaque para a *L*-prolina (ativação enamina) e tiouréias (ligação de hidrogênio).

2.0 – Revisão Bibliográfica

2.1- Reconhecimento Molecular

No fim do século XIX, quando Alfred Werner elucidou a natureza da ligação química nos sais duplos, os metais de transição ganharam destaque na química de coordenação.⁴⁸ A descoberta de que estes metais de transição possuem valência primária e valência secundária abre espaço para o surgimento e desenvolvimento da química de coordenação. Quando se trata de metais de coordenação a valência primária se refere ao número de íons que satisfaz ao princípio da neutralidade e a valência secundária corresponde ao número de espécies que são adicionadas além da necessidade de satisfazer a carga do composto.⁴⁹ Assim, o marco da química de coordenação permite o entendimento de complexos contendo metais de transição.

A partir da compreensão da química de coordenação foi possível o desenvolvimento da química do tipo “*host-guest*”.⁵⁰ O desenvolvimento deste tipo de química pelos laureados do nobel de 1987, Jean-Marie Lehn, Pedersen e Cram, abriu caminho para novos conceitos na área da química: reconhecimento molecular e química supramolecular.⁵¹ Na química de coordenação as ligações química são de natureza covalente, se referindo às valências secundárias, enquanto que na química do tipo *host-guest* a natureza das ligações são do tipo não-covalentes.⁵²

A química do tipo *host-guest* apresenta como principal característica a formação de auto-associações entre hóspedes e hospedeiros onde a natureza da ligação química é não-covalente.⁵³ Os exemplos vistos na literatura são três: (1) complexos *host-guest*, propriamente ditos, (2) sólidos de inclusão e (3) agregados auto-organizados. Nos dois primeiros caso podemos identificar o componente que chamamos de “host”, maior em tamanho e capaz de oferecer elétrons não ligantes para o componente menor, “guest”, formando assim uma

⁴⁸. <http://www.nobel.se/chemistry/laureates/1913/>, página acessada em 25 de março de 2014.

⁴⁹ Bowman-James, K. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 671.

⁵⁰ Jean-Marie, L. *UNESCO-Courier* **2011**, Jan- Mar, 7.

⁵¹ http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1987/press.html, página acessada em 01 de março de 2014

⁵² Jean-Marie, L. *Pure Appl. Chem.* **1978**, 50, 871.

estrutura estável (Figura 5, exemplos A e B).⁵³ No caso dos agregados auto-organizáveis esta denominação se torna, em muitos casos difícil (Figura 5, exemplo C). A classe de compostos que melhor se encaixam no primeiro exemplo são os éteres coroas e os criptandos, demonstrando seletividade e complementaridade para os hospedeiros (Figura 5).

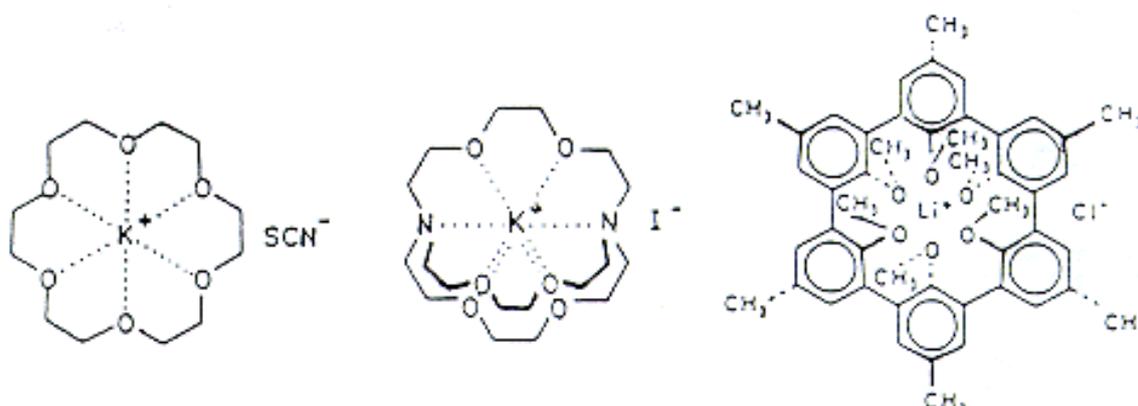


Figura 5 – Complexos *host-guest* : (A) Éter Coroa; (B) Criptandos e (C) *Complexo host-guest* de Cram(Figura adaptada de *Pure Appl. Chem.* 1978, 50, 871).

Os compostos de inclusão compõem a química do tipo *host-guest*. Estes compostos se caracterizam por estarem em estado sólido.⁵⁴ Os elementos que compõem o sólido de inclusão são compactados uns sobre os outros de tal maneira que são formados espaços vazios de tamanho definido capazes de abrigar outros entes químicos menores, os hóspedes (Figura 6, exemplo B).⁵⁴ Os hóspedes, por sua vez, são menores e capazes de preencher estas regiões vazias, sendo complementares a forma e ao tamanho dos espaços vazios no interior do hospedeiro (Figura 6, exemplo B).⁵⁴ Assim, os compostos de inclusão são capazes de formar associações, no estado sólido, através do mecanismo *host-guest* baseado em complementaridade.

Os compostos auto-associáveis ou estruturas auto-associáveis compõem o quadro dos compostos que também utilizam de complementaridade e seletividade para formação de estruturas estáveis.⁵⁴ Porém, aqui a diferença entre hóspede (*host*) e hospedeiro (*guest*) não está clara, pois o tamanho entre estes entes não permite tal definição como nos exemplos anteriores (Figura 6, exemplo C). Aqui a idéia de reconhecimento molecular através de ligações não covalentes se torna mais sofisticado. A idéia de que moléculas menores podem

⁵³ Steed, W. J.; Turner, R.; Karl, J.W. *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, John Wiley & Sons Ltd., 2007.

⁵⁴ Bishop, R. *Chem. Soc. Rev.* 1996, 25, 311.

realizar reconhecimento molecular sugere que podemos desenhar e sintetizar tais compostos contendo, como qualidades, a seletividade e a complementaridade.⁵⁵

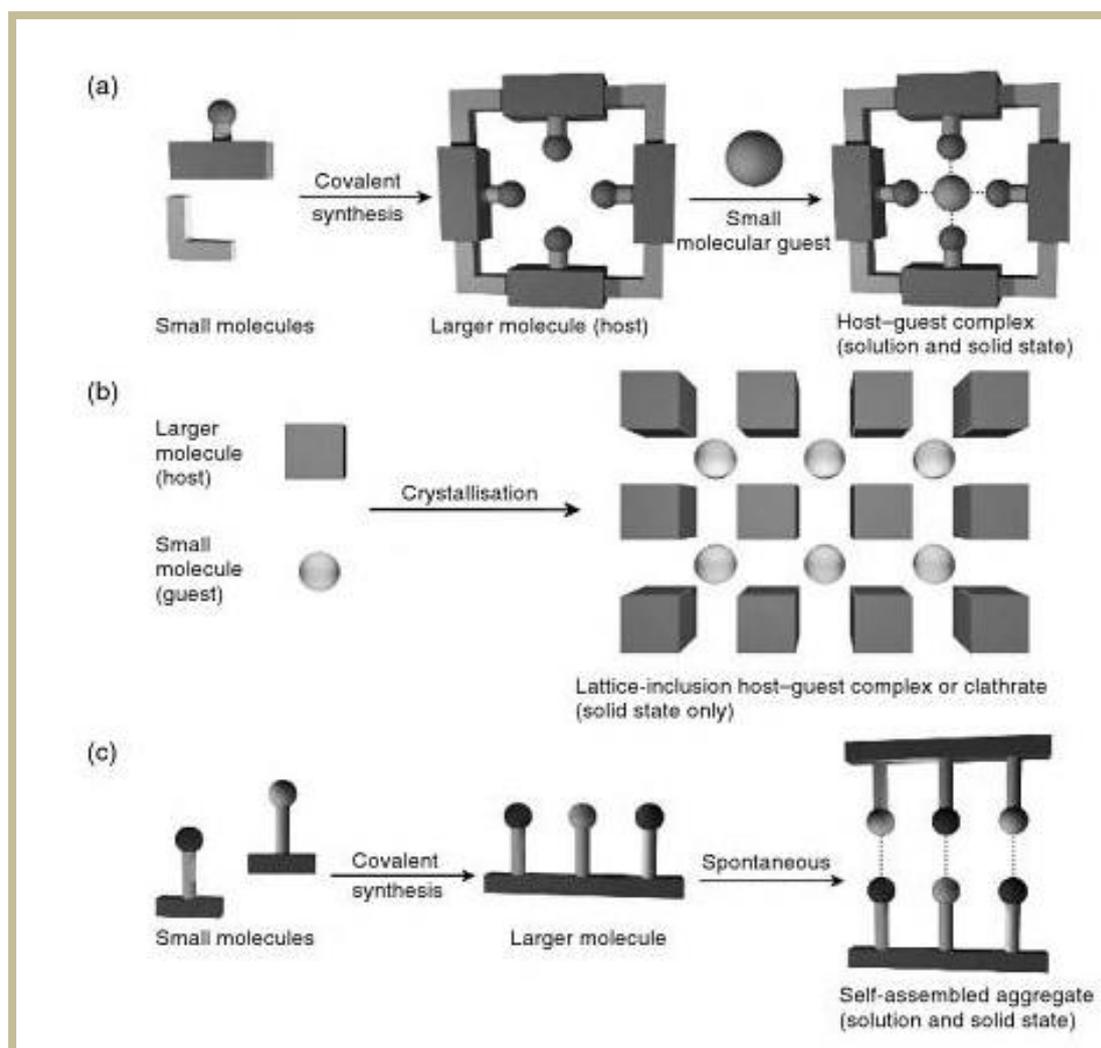


Figura 6 – Estruturas formadas por reconhecimento molecular e complementaridade: (A) Complexo host-guest propriamente dito, (B) Sólidos de Inclusão e; (C) agregados auto-organizados. (Figura adaptada de Steed, W. J.; Turner, R.; Karl, J.W. *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, John Wiley & Sons Ltd., 2007.)

A fim de sedimentar a idéia de reconhecimento molecular trazida pela história da química, através da química de coordenação e química de complexos, podemos dizer: *Reconhecimento molecular é o fenômeno onde moléculas interagem entre si através da especificidade e complementaridade para formar complexos do tipo hóspede-hospedeiro ou*

⁵⁵ Kelly, T. R.; Zhap, C.; Bridger, G. J. *J. Org. Chem.* **1989**, 111, 3744

estruturas moleculares auto-associáveis.^{53-54, 56-57} Neste contexto a *química supramolecular* toma lugar de destaque para entender o comportamento destes novos entes químicos formados por interações não-covalentes, porém de alto grau de estabilidade (Figura 7).

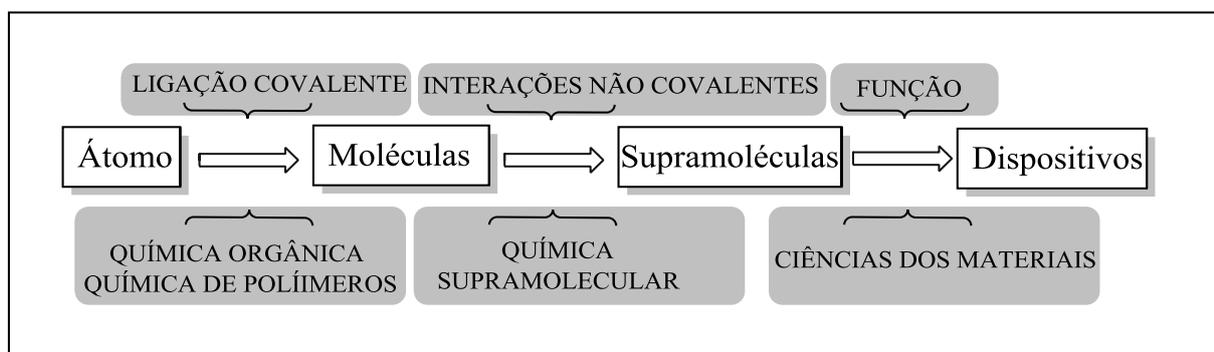


Figura 7 – Fluxo de organização da matéria e as relações de interdisciplinaridade. (Figura adaptada do artigo de Jean-Marie Lehn em *Pure Appl. Chem.* **1978**, 50, 871)

Sob o contexto de reconhecimento molecular, temos o reconhecimento aniônico como componente importante nas áreas de catálise, química analítica e para compreensão de fenômenos que ocorrem no cerne da biologia molecular.⁵⁴ O reconhecimento aniônico através de pequenas moléculas orgânicas recaem sobre o campo da química supramolecular. São atribuídos as ligações de hidrogênio e as interações eletrostáticas os principais responsáveis pela seletividade química.⁵⁸ Enquanto isso, a complementaridade é atribuída a topologia dos íons frente às moléculas capazes de realizar reconhecimento molecular.⁵⁹

A seletividade para o reconhecimento molecular de ânions, sob a ótica dos parâmetros físico químicos, dependem principalmente de dois fatores, segundo Moyer e Bonnensen: a) do tamanho do ânion em questão e; b) hidrofobicidade deste íon.⁵⁹ O único vés para a seletividade aniônica, quando se trata de ligações de hidrogênio, é o correto posicionamento dos átomos doadores de ligação de hidrogênio para o ânion em questão.⁶⁰

A orientação dos sítios de interação do receptor, que podem ser por ligação de hidrogênio ou por interações eletrostáticas, ao ânion ocorrerá da forma mais simétrica

⁵⁶ Stoddart, J. F et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, 28, 1396.

⁵⁷ Kang, J.; Rebek, J. Jr. *Nature.* **1997**, 385, 50.

⁵⁸ Beer, P. D.; Gale, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 486.

⁵⁹ Moyer, B. A.; Bonnensen, P. V. *Physical factors in anion separations. In Supramolecular Chemistry of Anions*, 1ª ed.; Wiley-VCH, **1997**.

possível, assim como ocorre na organização dos ligantes ao redor dos metais de transição.^{60,61} A complementaridade aumenta como produto das interações que podem se mono ou multicentradas realizadas entre receptor e ânion.⁶¹ Atualmente, podemos identificar a topologia de muitas estruturas aniônicas facilitando o design de receptores para melhor realizar o reconhecimento aniônico (Figura 8).

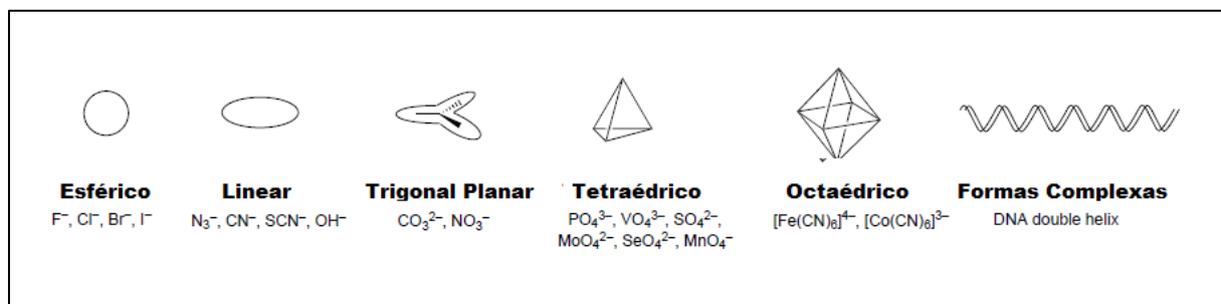


Figura 8 – Variedade de topologias de ânions. (Figura adaptada de Beer, P. D.; Gale, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 486.).

O efeito da hidrofobicidade pode influenciar diretamente na seletividade do receptor quanto ao reconhecimento aniônico. Segundo a série de Hofmeister⁶², onde se apresenta uma escala de hidrofobicidade/hidrofilicidade para ânions, a seletividade da interação entre receptor e ânion pode variar de acordo com a natureza do ânion. Desta maneira ânions hidrofóbicos irão interagir com sítios apolares enquanto que sítios hidrofílicos irão reagir com ânions hidrofílicos.^{54, 60}

No processo de catálise química o reconhecimento molecular assume seu papel no reconhecimento de funções orgânicas importantes como: carbonilas, grupos nitros, grupos sulfonilas e outros.⁵⁰ Este reconhecimento, no primeiro momento do processo de catálise, é importante, porém, em termos cinéticos se refere a estabilização do reagente.⁶³ O reconhecimento molecular se torna, de fato relevante, quando este reconhece e estabiliza o estado de transição aniônico. E assim, uma vez que o estado de transição é estabilizado em maior magnitude que os reagentes são estabilizados então o fenômeno de catálise ocorre.⁶⁴

⁶⁰ Bianchi, A.; Bowman-James, K.; Garcia-Espanã, E. *Supramolecular Chemistry of Anions*; Wiley-VCH, **1997**.

⁶¹ Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 240, 1.

⁶² Hofmeister, F. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **1888**, 24, 247.

⁶³ Kirby, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 706.

⁶⁴ Rothenberg, G. *Catalysis: Concepts and Green Applications*, Wiley-VCH, **2008**.

A fim de ilustrar a capacidade de catálise através da estabilização do ânion, talvez o melhor modelo existente seja o modelo enzimático.⁶⁵ O sítio ativo da enzima serina protease é o sistema mais estudado atualmente para catálise de hidrólise de amidas.⁶⁶ No centro ativo desta enzima estão presentes a tríade de aminoácidos importantes para o processo catalítico que são Aspartato, Histidina e Serina.⁶⁷ Neste centro ativo ocorre, inicialmente, o reconhecimento molecular do substrato por ligação de hidrogênio bi-dentada, para em seguida, no processo de catálise, o oxiânion formado ser estabilizado (Figura 9).⁶⁶⁻⁶⁸

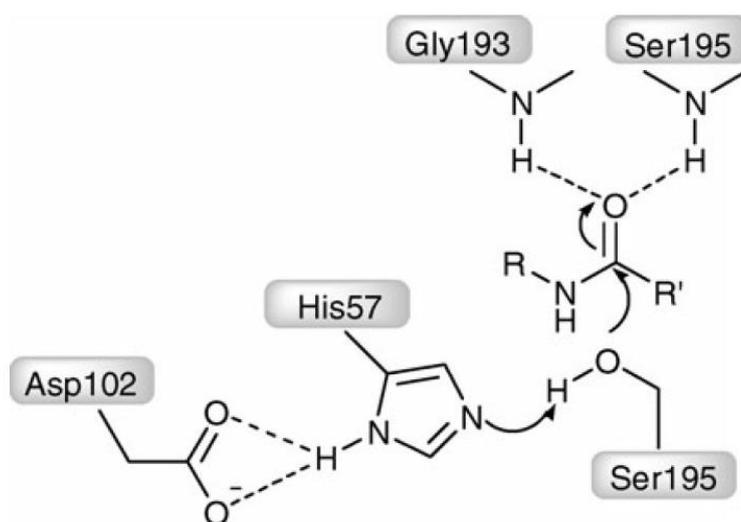


Figura 9 – Proposta de mecanismo da Serina-Protease. (Figura adaptada de M.S. , Taylor; E.N., Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 1520)

A síntese de novos catalisadores sempre foi motivada para superar as deficiências apresentadas pela aplicação do aminoácido *L*-prolina como catalisador. A princípio a síntese de novos catalisadores se apresentava em terreno exploratório quanto a aplicação de novos catalisadores. Do surgimento da organocatálise até a data atual, após se observar seu potencial de aplicação, hoje a organocatálise vem revisitando antigos catalisadores sintetizados. Desta maneira, fazendo uso de aditivos e co-catalisadores que em uma dimensão maior podem ser classificados como estruturas supramoleculares. Esta compreensão de estruturas

⁶⁵ Warshel, A.; Sharma, P.K.; Kato, M.; Ziang, Y.; Liu, H.; Olson, M. H. M. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3210.

⁶⁶ Taylor, M.S.; Jacobsen, E.N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520.

⁶⁷ Berkessel, A. and Groger, H., *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH-Weinheim, **2005**.

supramoleculares também nos permite entender muitos dos efeitos dos aditivos em organocatálise.

2.2 – A Ligação de Hidrogênio

A ligação de hidrogênio é a interação não covalente mais importante quando se trata de reconhecimento molecular e, além disso, é a interação não-covalente mais explorada quando se trata de organocatálise.^{65, 67, 68, 69} A ligação de hidrogênio se caracteriza segundo Pauling⁷⁰, frente as outras interações, por possuir um próton compartilhado entre dois núcleos ricos em elétrons. A ligação de hidrogênio, geralmente ocorre entre o átomo doador da ligação de hidrogênio, D-H, e o receptor da ligação de hidrogênio H----A.⁷¹ O doador da ligação de hidrogênio, em sua maioria, compreende do átomo de hidrogênio ligado a um átomo com valor de eletronegatividade de Pauling alto, assim, fazendo com que a ligação se torne polarizada. O aceptor da ligação de hidrogênio geralmente compreende de um átomo, em um composto, contendo pares de elétrons livres, normalmente o flúor, oxigênio ou nitrogênio.⁷²

Há aspectos da ligação de hidrogênio que são relevantes para uma melhor compreensão da sua força e intensidade, além da polaridade da ligação, os quais são: a) direcionalidade da ligação; b) cooperatividade da ligação e; c) interações secundárias da ligação de hidrogênio.⁶ A ligação de hidrogênio, quanto ao ângulo, encontra maior intensidade quando está sendo dividida entre dois núcleos que estão sob o ângulo de 180°.^{6, 72} Consequentemente, a força de ligação de hidrogênio é reduzida a medida que a ligação se afasta deste valor. Há uma condição especial onde a distância que separa os núcleos do hidrogênio compartilhado é bastante curta (2,4-2,5 Angstroms) e o ângulo entre os núcleos é de 180° resultando em uma ligação de hidrogênio considerada covalente do tipo três centros quatro elétrons (Tabela 1).^{72, 6}

⁶⁸ Schreiner, P. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 296..

⁶⁹ Amenda, V.; Estéban-Gómez, D.; Fabrizzi, L.; Liccheli, M. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 343.

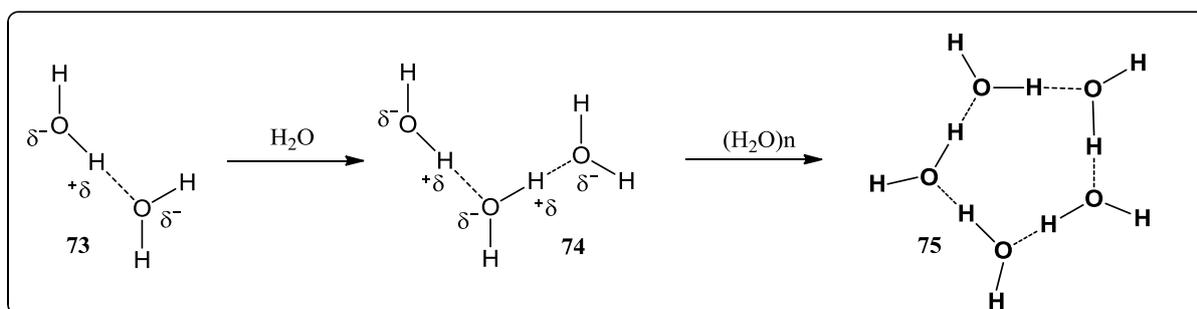
⁷⁰ Pauling, L. *The nature of the chemical bond and the structure of molecules and crystals: An introduction to modern structural chemistry*, 3ª ed.; Cornell University Press: Ithaca, **1960**.

⁷¹ Gilli, P.; Gilli, G. *The nature of the hydrogen bond*, Oxford Press-New York, **2009**.

Tabela 1 - Relações de Força, Ângulo e Comprimento das ligações de hidrogênio.

Interação - Propriedade	Forte	Moderado	Fraca
D-H-----A	Principalmente Covalente	Principalmente Eletrostática	Eletrostática
Energia da Ligação (KJ.mol ⁻¹)	60-120	16-60	< 12
Comprimento da Ligação (angstroms)			
H----A	1,2 – 1,5	1,5 - 2,2	2,2- 3,2
D----A	2,2 – 2,5	2,5 - 3,2	3,2 -4,0
Ângulo da ligação (graus)	175-180	130-180	90-150
Exemplo	H ₂ O ₅ ⁺	DNA/ RNA	C-H-----A

A força da ligação de hidrogênio depende da eletronegatividade dos núcleos presentes que compartilham o hidrogênio.⁶ A capacidade de polarização da ligação de hidrogênio entre duas moléculas pode ser intensificada por uma outra ligação de hidrogênio de uma terceira molécula.^{6, 72} Considere o exemplo do esquema 13, entre as três moléculas de água, o trímero **74**, que surgem a partir das duas moléculas de água, dímero **73**, que já realizavam ligação de hidrogênio. Experimentalmente, foi detectado que a força desta ligação é aumentada em 5,6kJ devido ao aumento da polarização da ligação.⁶ Este fenômeno é conhecido como efeito cooperativo da ligação de hidrogênio.⁶ Assim, se acredita que na água líquida seja comum que as moléculas de água formem trímeros **74** e/ou estruturas cíclicas como pentâmeros **75** ou hexâmeros (Esquema 13).


Esquema 133 – Exemplo de efeito cooperativo entre as moléculas de água.

O fenômeno de cooperatividade alcança um campo maior de atuação além das moléculas de água. A cooperatividade realizada através das ligações de hidrogênio são capazes de produzir efeito sinérgico, a exemplo das ligações de hidrogênio presentes nas estruturas do tipo α -hélice das proteínas (Figura 10). Nestas estruturas os aminoácidos que compõem o esqueleto central são unidos através de ligações do tipo amida (Figura 10).⁷² A carbonila da função amida do aminoácido do passo inferior da estrutura em α -hélice é capaz de realizar ligação de hidrogênio com o N-H do grupo amida do aminoácido do passo superior.⁷³ Estes grupos, doadores e receptores da ligação de hidrogênio, se tornam mais polarizadas e por sua vez aumentam a força da ligação de hidrogênio.⁷³ Assim, a repetição destas ligações de hidrogênio na estrutura em α -hélice tem como produto um efeito sinérgico. Pois, com ligações de hidrogênio mais próximas e mais fortes a estrutura em α -hélice se torna estável e duradoura (Figura 10).⁷³

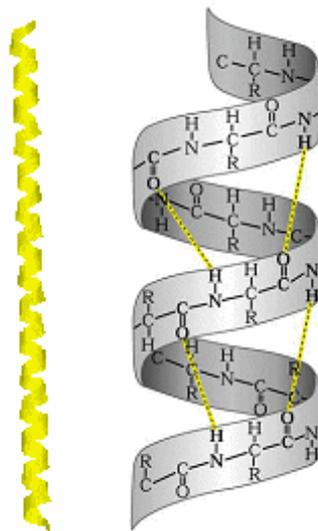


Figura 10 – Estrutura em α -hélice onde é possível se identificar ligações de hidrogênio em efeito cooperativo (Figura adaptada de *Princípios de Bioquímica de Lehninger* 5º Ed.; Sarvier-Artmed, 2011.)

As ligações de hidrogênio são diretamente influenciadas pelo seu microambiente. A depender dos átomos próximos estas interações secundárias podem ser construtivas ou destrutivas.⁶ Quando construtivas estas interações farão com que haja um incremento energético na ligação de hidrogênio, se destrutivas, haverá decréscimo da energia na ligação de hidrogênio.^{72, 6} Como ilustração de decréscimo energético, temos a Fig. 11-A mostrando a

⁷² Nelson, L. D.; Cox, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger* 5º Ed.; Sarvier-Artmed, 2011.

proximidade dos átomos de oxigênio quando há formação de dímeros por ligação de hidrogênio; na Fig 11-B temos um exemplo de incremento energético, onde as ligações de hidrogênio se complementam aumentando o caráter associativo da ligação.

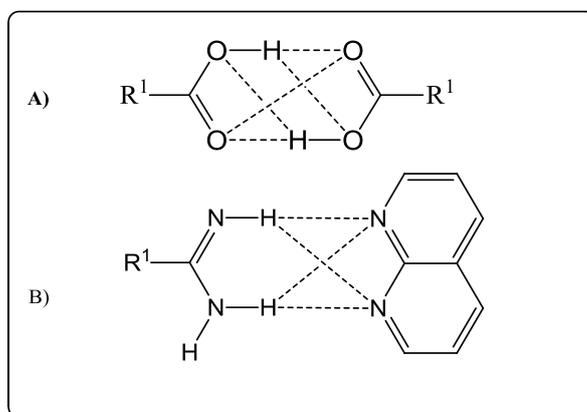


Figura 11 – Exemplos de ligações de hidrogênio (a) cooperativas e (b) não cooperativas.

A ligação de hidrogênio pode ser classificada como forte, moderada ou fraca, seguindo as características de distância e ângulo e cada caso deve ser analisado para avaliar outros efeitos como interações secundárias e cooperativismo.⁷³ O conhecimento destas características permitem que a pesquisa em catálise química baseada em ligação de hidrogênio seja feita de forma racional.⁷⁴ Ou seja, o design de novos catalisadores baseados em ligações de hidrogênio devem respeitar estas características.

Ligações de hidrogênio podem ser feitas com metais, ora estes se comportando como doadores de ligações de hidrogênio, ora como aceptores da ligação de hidrogênio (Figura 12).^{72, 74,76} Ainda sendo considerado dentro do mesmo grupo taxonômico, temos as interações do tipo π -cátion. Esta última interação, π -cátion, ocorrendo de um lado por um doador da ligação de hidrogênio, D-H, e do outro lado, por um sistema aromático interagindo através do momento quadrupolar (Figura 12-F).^{72, 76}

⁷³ Pihko, P. M. Ed. *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*. Wiley-VCH : Weinheim, **2005**.

⁷⁴ Scheiner, S. *Hydrogen Bonding: A Theoretical Perspective*. Oxford University Press: Oxford, **1997**.

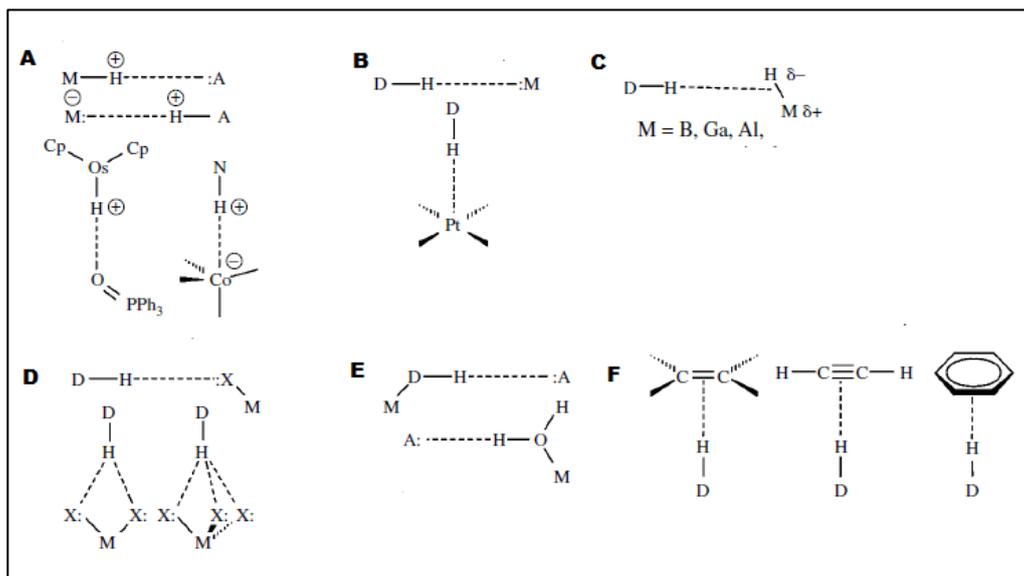


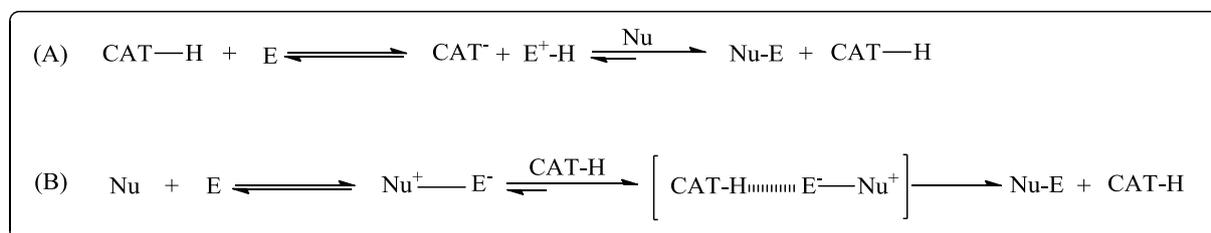
Figura 12 – Ligações de hidrogênio : A) Metais como doadores da ligação de hidrogênio; B) Metais como aceptores da ligação de hidrogênio; C) Hidretos Metálicos como doadores de ligação de hidrogênio; D) Ligantes Metálicos como Aceptores de Ligações de Hidrogênio; E) Ligantes Metálicos como Doadores de Ligações de Hidrogênio; F) Ligações de hidrogênio em sistema p. (Figura adaptada de Gilli, P.; Gilli, G. *The nature of the hydrogen bond* . Oxford Press: New York , 2009)

Em catálise, a ligação de hidrogênio tem papel importante nas mais diversas transformações químicas. A ligação de hidrogênio tem papel central em dois tipos de catálises: a) *catálise ácida específica* e; b) *catálise ácida geral*.^{65, 68, 75} Atualmente na literatura, temos (organo)catalisadores capazes de realizar ligações de hidrogênio e que podem realizar catálise segundo estes dois mecanismos. A compreensão destes mecanismos fará com que a síntese de novos catalisadores baseados em ligações de hidrogênio seja feita de forma racional.^{6,65}

Catalisadores que atuam como ácidos de Bronsted atuam segundo catálise ácida específica (CAE). Catálise através deste mecanismo, CAE, tem o substrato protonado pelo catalisador ácido em uma condição de pré-equilíbrio, para, em seguida, sofrer ataque pelo nucleófilo. Desta forma, se alcança energia de estado de transição menor quando comparado a energia do estado de transição do sistema não catalisado (Esquema 14- A).^{65,75} Quanto a catálise ácida geral (CAG), o eletrófilo ao receber o ataque do nucleófilo desenvolve carga

⁷⁵ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, 1^o ed.; Oxford University Press, 2001.

capaz de ser estabilizada pelo catalisador através de ligação de hidrogênio (Esquema 14 B). O estado de transição é constituído pelo eletrófilo, nucleófilo e o catalisador, um sistema termolecular (Esquema 14 B).^{6,65,75} Assim, catalisadores capazes de realizar ligações de hidrogênio podem atuar via catálise ácida geral, ou via catálise ácida específica.



Esquema 144 – Esquema Geral: (a) Catálise Ácida Específica (CAE) e (b) Catálise Ácida Geral (CAG).

Os catalisadores que atuam via catálise ácida específica atuam alterando a reatividade do eletrófilo antes de ocorrer o ataque do nucleófilo.^{6, 65, 67, 74, 76} Ou seja, é esperado uma condição de pré-equilíbrio, que constitui do substrato protonado e não protonado. Uma vez protonado, do ponto de vista da teoria dos orbitais de fronteira, o LUMO desta espécie terá o valor reduzido em energia, facilitando o ataque da espécie nucleofílica.

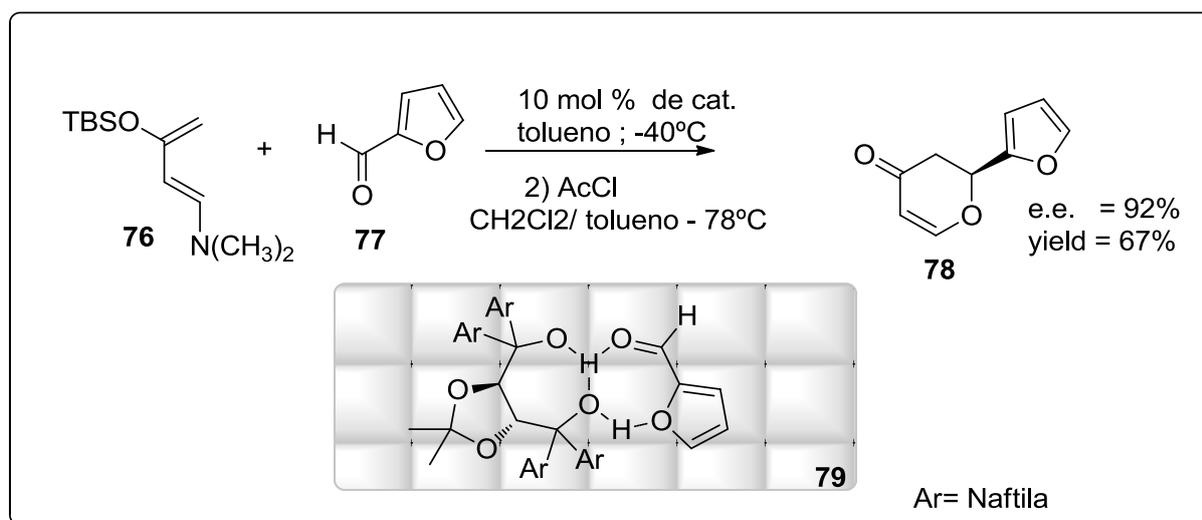
Porém, catalisadores que atuam via catálise ácida geral, somente atuam como agentes de catálise, quando o eletrófilo é atacado. Ou seja, atuam estabilizando o aduto eletrófilo-nucleófilo que prossegue a um estado de transição termolecular.^{6, 65, 74, 76} Neste caso, o substrato é reconhecido inicialmente pelo catalisador através das ligações de hidrogênio e, somente, no estado de transição após ataque do nucleófilo é que a catálise de fato ocorre.

Os catalisadores baseados em ligação de hidrogênio podem ser classificados da seguinte maneira: a) catalisadores que atuam através de duas ligações de hidrogênio vicinais; b) doadores de uma ligação de hidrogênio e; c) ácidos fosfóricos e seus derivados.⁶⁷ O desenvolvimento destes catalisadores é muito recente, porém o mecanismo de catálise oferecido por eles se encaixa no conceito de catálise ácida específica e catálise ácida geral.

A utilização de catalisadores capazes de realizar duas ligações de hidrogênios vicinais, em um sistema passível de quelação, tem se mostrado eficiente dentro da área da catálise. Compostos que usam um sistema de ligação de hidrogênio “bifurcadas” tem como principal vantagem a direcionalidade frente ao substrato e maior capacidade para o reconhecimento

molecular quando comparado a sistemas que são capazes de realizar apenas uma única ligação de hidrogênio.⁷⁶ As tiouréias e esquamidas são os compostos em evidência para esta classe de composto e tomam lugar de destaque dentro do campo da catálise.^{65,75, 77} Estes compostos tem como principais vantagens a facilidade de síntese o que permite uma fina modulação da força e orientação da ligação de hidrogênio.

Os derivados do TADDOL e dos bi-naftóis são os compostos mais conhecidos quando se trata de catálise baseada em apenas uma ligação de hidrogênio.^{67, 77} Apesar de estar presente em suas estruturas grupos capazes de realizar ligação de hidrogênio de forma bi-dentada estes realizam catálise utilizando apenas uma ligação de hidrogênio (Esquema 15).^{67,77} Estudos mais recentes mostram que há formação de ligação de hidrogênio intramolecular **79**, aumentando a acidez de um dos grupos capaz de realizar ligação de hidrogênio. Assim, o catalisador é capaz de realizar uma forte ligação de hidrogênio ao eletrófilo e por sua vez catalisar a reação através da ativação deste, ou por CAE ou CAG (Esquema 15).



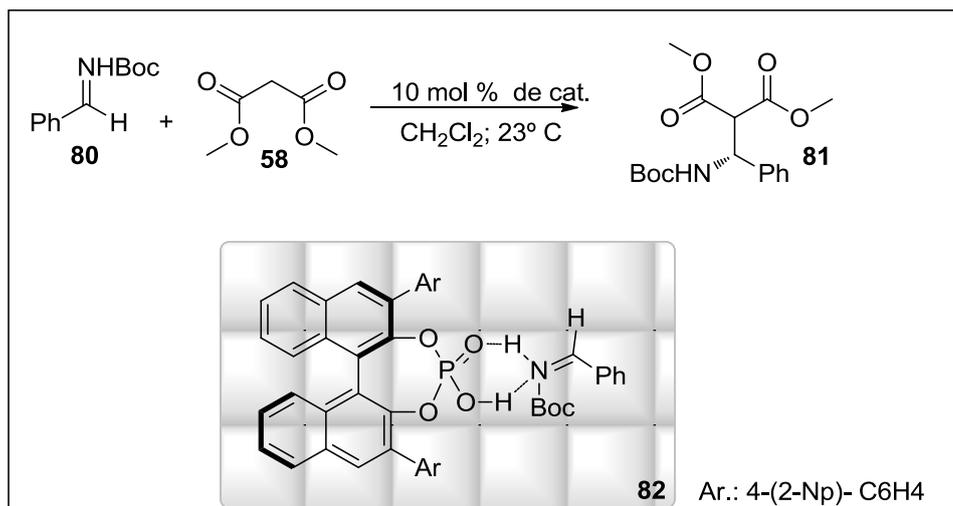
Esquema 155 – Exemplo de reação onde o TADDOL pode realizar função de catalisador através de ligação de hidrogênio.

Derivados quirais de ácido fosfórico oriundo de binaftóis são, também, catalisadores que realizam apenas uma ligação de hidrogênio para realizar catálise.⁶⁷ Estes derivados

⁷⁶ List, B. *Asymmetric Organocatalysis*, 1^o ed.; Springer, **2010**.

⁷⁷ Hine, J.; Ahn, K.; Gallucci, J. C.; Linden, S.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7980.

possuem realmente um grupo funcional capaz de realizar ligação de hidrogênio **82**. Estes compostos são bastantes eficientes em catálise assimétrica, porém a modulação da sua atividade catalítica através de modificações estruturais é bastante restrita.⁶⁷ Os substituintes da posição 3 presentes nos áneis binaftóis devem ser, exclusivamente, aromáticos (Esquema 16).⁶⁷ Estudos recentes mostram que grupos aromáticos nesta posição são capazes de realizar interações do tipo π - π .⁶⁷ com o substrato contendo porção aromática.



Esquema 166 – Exemplo de reação onde derivados de ácidos fosfóricos pode realizar função de catalisador através de ligação de hidrogênio.

Enfim, a descrição do conceito e da aplicação das ligações de hidrogênio acima são sumárias. O ramo da análise científica da ligação de hidrogênio é bastante grande e continua em expansão. Antes de findar nossa discussão sobre a ligação de hidrogênio dando exemplos de aplicações em catálise devo remeter nossos olhares sempre aos mecanismos biológicos. Ou seja, o sentido da ligação de hidrogênio não se finda na química para descrever somente fenômenos de catálise, mas também para descrever fenômenos de reconhecimento molecular de sistemas químicos e biológicos.

2.2 -Prolina e ativação via enamina

O aminoácido *L*-Prolina se apresenta como uma aminoácido capaz de realizar catálise de forma eficiente, limpa e a baixo custo quando comparado com outros catalisadores

presentes na biocatálise e catálise metálica.⁷⁸ A *L*-prolina é um catalisador bifuncional capaz de realizar ligação de hidrogênio através do grupo ácido carboxílico e assim ativar o eletrófilo, e/ou por sua vez realizar ativação de um composto carbonilado ora por ativação via enamina,²⁰ ora por ativação via imínium.²¹ Como aminoácido livre a *L*-prolina pode realizar catálise em reações tais como aldol intramolecular, aldol intermolecular, reação de Mannich e Michael. Além disso, a *L*-prolina pode estar combinada com metais realizando papel de co-catalisador em reações onde o metal é o catalisador. Como exemplo, podemos destacar as reações de redução de Corey-Bakshy-Shibata e reações assimétricas de transferência de hidrogênio utilizando o metal Rutênio.

A *L*-prolina guarda algumas das melhores características como composto químico para ser aplicado em catálise assimétrica. A primeira delas é o baixo custo deste composto frente a outros catalisadores metálicos ou biocatalisadores.⁷⁹ A disponibilidade deste material nas duas formas enantioméricas é alta, uma vez que se trata de produto natural de fácil acesso. A *L*-prolina ainda apresenta baixa toxicidade e é capaz de ser reciclada por muitas vezes sem perder sua atividade. E, por fim, mas não menos importante, a *L*-prolina é um excelente indutor de assimetria nas mais diversas reações orgânicas, como pode ser encontrado na literatura.

Considerando estas características descritas acima a *L*-prolina é um promissor composto para ser utilizado em escala industrial na produção de compostos de alto valor agregado para a medicina, agricultura, metalurgia ou alimentos. Os exemplos apresentados na literatura que apresentam a *L*-prolina como catalisador mostram quimioseletividade e excelente estereosseletividade.²⁰⁻²² Este aspecto da seletividade é bastante cobiçado pela indústria pois representa menos reações laterais, o que resulta em menor quantidade de resíduos, e assim menor custo para descarte. Além disso, a reciclabilidade, assim como a baixa toxicidade faz com que a *L*-prolina seja o catalisador ideal para operações de *scale-up*.

Comparado com os outros aminoácidos a *L*-prolina apresenta função química amina secundária, diferente dos outros aminoácidos que possuem a função química amina

⁷⁸ List, B. *Tetrahedron*. **2002**, 58, 5573.

⁷⁹ Jarvo, E.R.; Miller, S. J.; *Tetrahedron*. **2002**, 58, 2481.

primária.⁸⁰ A consequência direta deste fato é que o pKa da função amina contido no anel pirrolidínico é maior quando comparado a outros aminoácidos. Além disso, o anel pirrolidínico de 5 membros é mais eficiente que o anel de 6 membros para a formação da enamina, mesmo quando comparado com a piperidina.⁸¹ O grupo ácido carboxílico, na posição 2 do anel pirrolidínico da *L*-prolina, é capaz de atuar como co-catalisador através de catálise ácida geral de Brønsted.⁷⁹

A primeira aplicação da prolina como catalisador assimétrico ocorreu em 1970 por cientistas da empresa La Roche²⁵ e Schering⁸², concomitantemente. A obtenção de análogos químicos da diosgenina com alta estereosseletividade, precursor sintético para síntese de contraceptivos, foi sanada com a utilização da *L*-prolina como catalisador. Altos valores de rendimentos e altos excessos enantioméricos foram capazes de substituir o processo Marker⁸³ de síntese da diosgenina pelo processo Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert⁸⁴, o qual utiliza a *L*-prolina como catalisador.

A reação de aldol intramolecular através do processo Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiecher, o qual utiliza a *L*-prolina como catalisador, requer um modelo de estado de transição organizado, capaz de explicar o alto rendimento e a alta enantiosseletividade. Para tal foi utilizado, inicialmente, o modelo de Zimmerman-Traxler para reações de aldol intramolecular. Para reações de aldol intramolecular o modelo de Zimmerman-Traxler adaptado por Houk e col^{85, 86} satisfaz a idéia de um estado de transição organizado (Esquema 17). Neste modelo de estado de transição **84** podemos observar, primeiro, uma aproximação privilegiada da porção nucleofílica para a porção eletrofílica o que explica os altos rendimento; segundo, este mesmo estado de transição **84** organizado também satisfaz a idéia de alta estereosseletividade, uma vez que a conformação destes E.T., só permite a aproximação por uma das faces (Esquema 17).

⁸⁰ List, B. *Synlett*. **2001**, 11, 1675.

⁸¹ Hickmott, P.W. *Tetrahedron*. **1982**, 38, 1975.

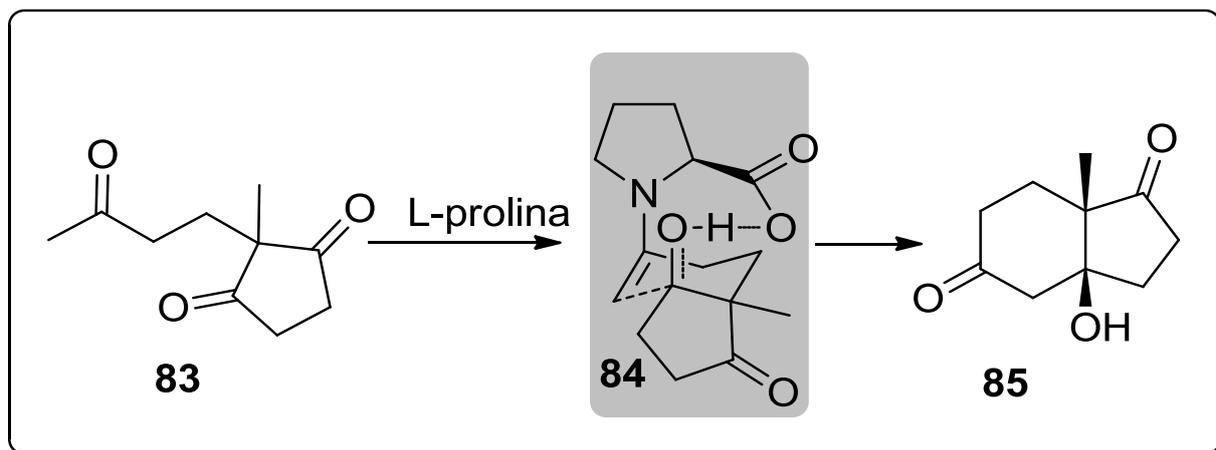
⁸² Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 496.

⁸³ Mann, J. *Chemistry World*. **2010**, 56.

⁸⁴ Cohen, N. *Acc. Chem. Res.* **976**, 9, 412.

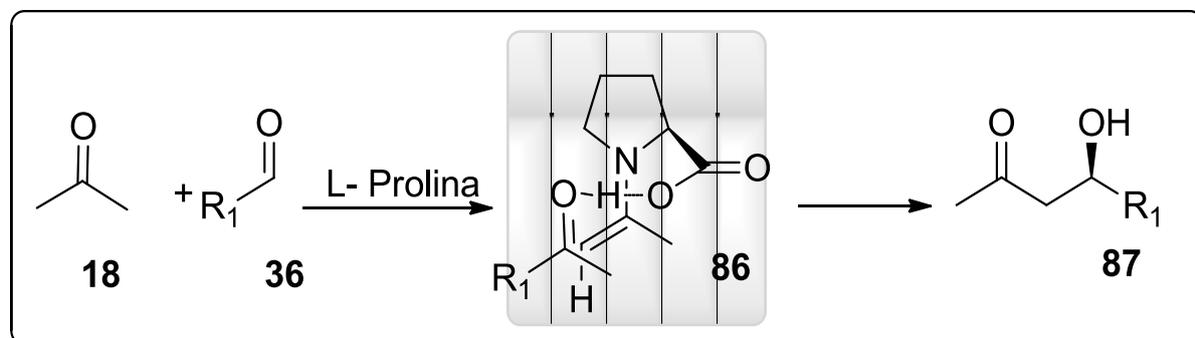
⁸⁵ Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11273.

⁸⁶ Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12911.



Esquema 17 – Modelo de aproximação proposto para reação de aldol intramolecular catalisada pela *L*-prolina.

O modelo de Zimmerman-Traxler para reações de aldol intramolecular, utilizando o aminoácido *L*-prolina, admite um estado de transição de seis membros organizado que explica os altos rendimentos e altos excessos enantioméricos.^{88,89} Porém, este mesmo modelo quando aplicado para reações de aldol intermolecular não satisfaz e não parece guardar um grau de organização suficiente para explicar os altos rendimentos e altos excessos enantioméricos. O principal contra-argumento na justificativa de se usar o modelo de Zimmermann-Traxler⁸⁷ em reações de aldol intermolecular é que a ligação de hidrogênio, advinda do ácido carboxílico, não é capaz de manter o estado de transição em um estado tão organizado, mas sim orientar o eletrófilo por apenas uma das faces **86**.⁸⁷ Desta maneira, o modelo descrito no esquema 18 é capaz de explicar os altos rendimentos e a alta estereoseletividade utilizando a ligação de hidrogênio como elemento importante na aproximação dos reagentes e no reconhecimento facial.⁸⁷



Esquema 18 – Modelo de aproximação proposto para reação de aldol intermolecular catalisada pela *L*-prolina.

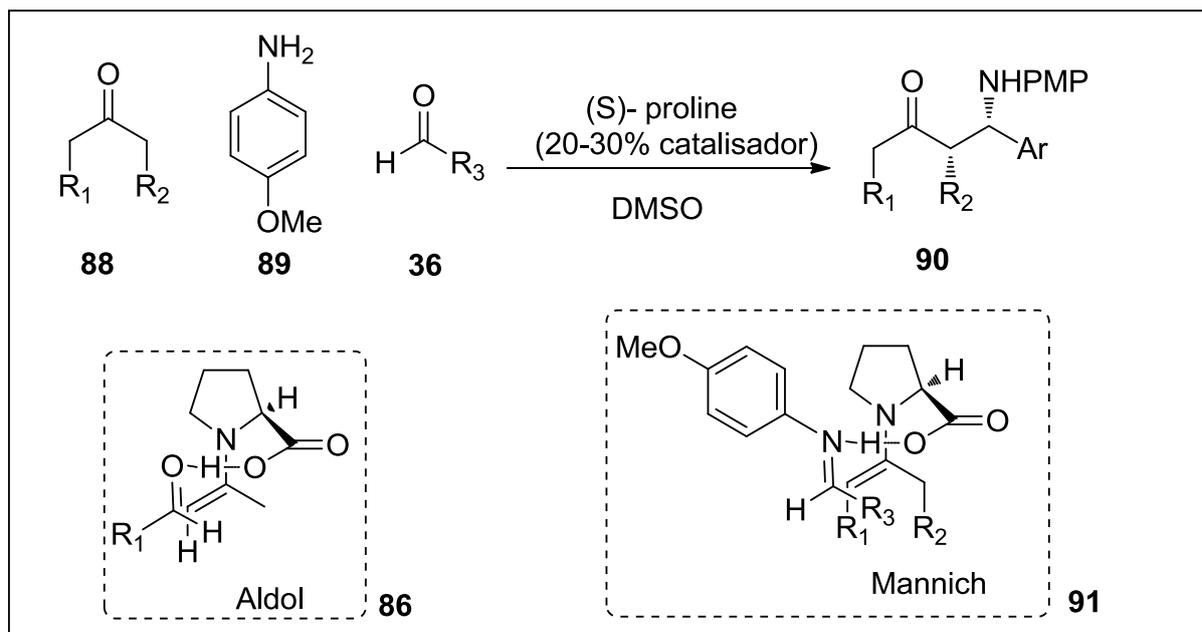
⁸⁷ Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 79, 1920..

O desenvolvimento das reações de aldol intermoleculares utilizando a *L*-prolina como catalisador possibilitou a expansão do escopo desta reação.⁷⁹ A reação de aldol é umas das reações mais importantes quando se trata de formação C-C, inclusive no meio biológico. A utilização da *L*-prolina como catalisador permitiu, pela primeira vez na história da química, a possibilidade de mimetizar um sistema enzimático, como no caso da Aldolase tipo I, capaz de realizar ligações C-C importantes como aquelas que ocorrem entre carboidratos, sem a necessidade de metais.⁸⁸

O aminoácido *L*-prolina se mostra eficiente em muitos aspectos quanto a quimioseletividade e indução de assimetria. Um dos exemplos de maior versatilidade de aplicação de *L*-prolina é o seu uso como catalisador na reação tri-componente de Mannich (Esquema 19).⁸⁹ Nesta reação, tricomponente, um aldeído, uma amina e uma cetona reagem no mesmo balão reacional para formação do aduto de Mannich **90**. O papel da *L*-prolina quando presente é ativar a cetona, através da formação de uma enamina, e ativar o aldeído, através de catálise ácida, para formação da imina.⁹² Assim como na reação de aldol intermolecular, o estado de transição **91** desta reação prevê uma organização tal qual, uma vez formada a enamina, a aproximação da imina ocorre de forma orientada por ligações de hidrogênio provindo do grupo ácido carboxílico da *L*-prolina (Esquema 19) .⁷⁹ No entanto, a face do eletrófilo a ser atacado pela enamina é aquela que oferece menor estorvo estéreo no estado de transição; a aproximação do eletrófilo ao nucleófilo na reação de aldol **86** se dá por face oposta àquela da reação de Mannich (Esquema 19).⁷⁹

⁸⁸ Heine, A.; DeSantis, G.; Luz, J. G. ; Mitchell, M.; Wong, C-H; Wilson, I. *Science*. **2001**, 294, 369.

⁸⁹ List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336.



Esquema 19 – Modelo de aproximação proposto para reação de Mannich intermolecular catalisada pela *L*-prolina.

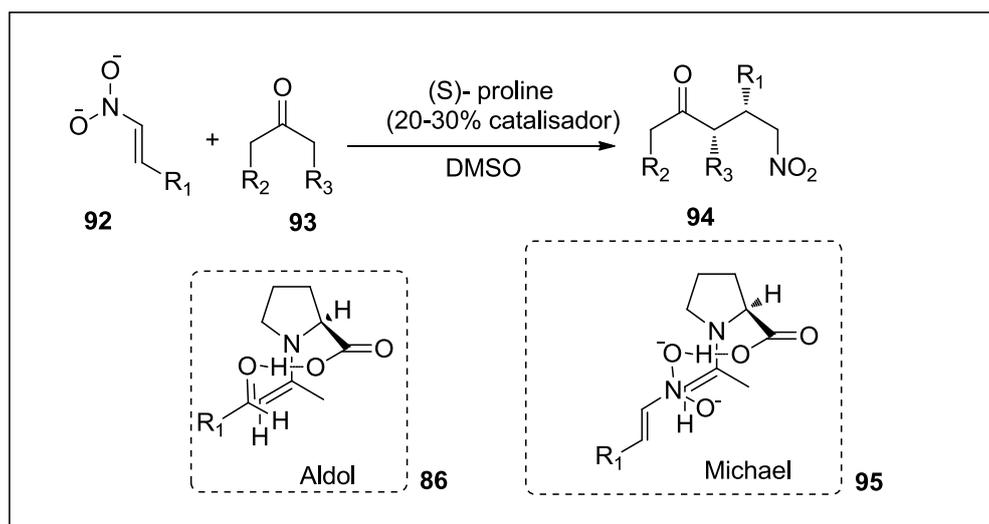
A reação de Michael, assim como as reações de Aldol e Mannich compõem o conjunto de reações importantes para formação de ligação C-C.⁷⁹ Diferente da reação de Aldol, a reação de Michael (Esquema 20) se caracteriza por ser uma reação de adição do tipo 1,4 em um sistema conjugado.⁷⁶ O papel da *L*-prolina na reação de Michael é atuar como agente capaz de ativar o eletrófilo quando se utiliza catalisador metálico para ativar o nucleófilo.⁹⁰ O aminoácido *L*-prolina, em organocatálise, é utilizado como agente ativador do nucleófilo via enamina, e ao mesmo tempo, ativar o eletrófilo via ligação de hidrogênio (Esquema 20).⁹¹ Assim como ocorre na reação de Aldol e Mannich, a *L*-prolina é utilizada como organocatalisador para ativar o nucleófilo e conduzir o eletrófilo pelo caminho menos impedido **95**.^{92, 93}

⁹⁰ Yamaguchi, M.; Yokota, N.; Minami, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1088.

⁹¹ List, B.; Castello, C. *Synlett.* **2002**, 26.

⁹² List, B.; Porjaliev, P.; Martin, H. *J. Org. Lett.* **2001**, 3, 2423.

⁹³ Enders, D.; Seki, A. *Synlett.* **2002**, 26.



Esquema 20 – Modelo de aproximação proposto para reação de Michael intermolecular catalisada pela *L*-prolina.

A *L*-prolina mostra versatilidade quando observamos sua aplicação em diferentes reações como as que foram apresentadas nos parágrafos anteriores. Além disso, para o planejamento de novos catalisadores, se faz racional tomar a *L*-prolina como modelo de catalisador. Assim, uma vez que o mecanismo de ação da *L*-prolina se apresenta descrito é razoável que a construção de novos catalisadores busquem os mesmos mecanismos.

2.4- Tiouréias e Uréias

As tiouréias são os compostos mais conhecidos na literatura química quando se trata de compostos doadores da ligação de hidrogênio.⁹⁴ As tiouréias, através das ligações de hidrogênio, guardam características importantes que permitem atuar como ácidos de Lewis em aplicações tais como reconhecimento aniônico e catálise química.⁶⁹ Em seu número de aplicações descritos na literatura é possível se perceber que a acidez, pK_a , das ligações N-H dos grupos amina das tiouréias tem papel importante para a sua eficiência.^{95,40} A acidez dos hidrogênios, por sua vez, depende da natureza dos substituintes presentes na tiouréia.⁶⁹

Em 2002, Peter Schreiner⁹⁶ descreveu a utilização de tiouréia para realizar o reconhecimento de acil-oxazolidinonas (Figura 13). Neste trabalho, foi investigado o perfil

⁹⁴ Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4200.

⁹⁵ Amendola, V.; Gomes-E. D.; Fabrizzi, L.; Licchelli, M. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 343.

⁹⁶ Schreiner, P.; Wittkopp, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 217.

de reconhecimento molecular da tiouréia frente a acil-oxazolidinona buscando analogia com o reconhecimento aniônico realizado por ácido de Lewis, como os metais de transição (Figura 13).⁹⁷ Assim, utilizando técnicas de infravermelho, RMN-¹H unidimensional e bi-dimensional foi possível se constatar que o reconhecimento molecular através de ligações de hidrogênio se dá com a mesma geometria, porém menor intensidade, quando comparado a um metal ácido de Lewis, frente ao composto acil-oxazolidinona (Figura 13).

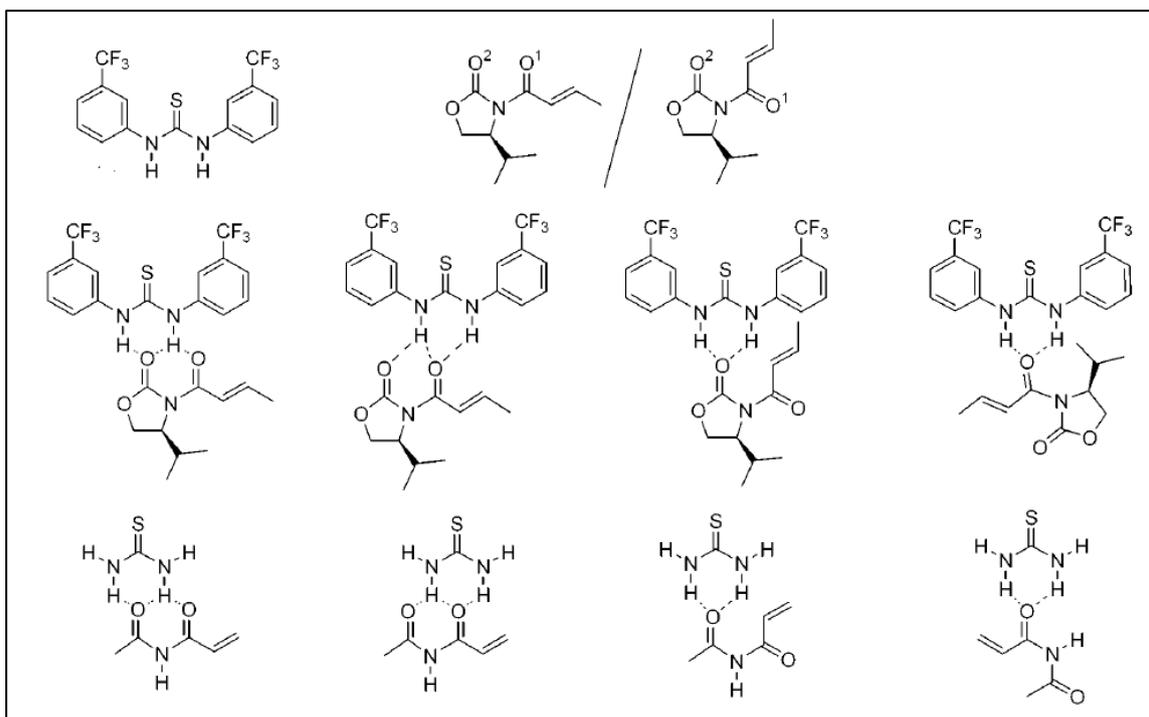


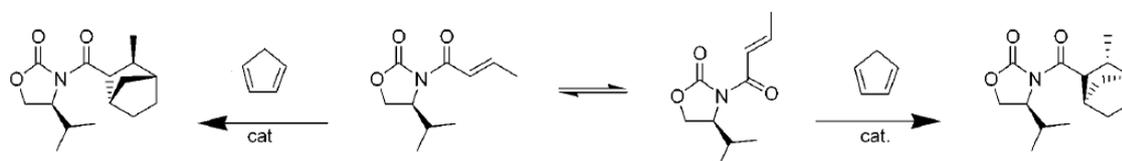
Figura 13 – Modelos de reconhecimento molecular via ligação de hidrogênio. (a) Modelos reais e; (b) Modelos computacionais utilizando base de cálculo B3LYP. (Figura adaptada do artigo *Org. Lett.* **2002**, 4, 217.)

Esta mesma tiouréia foi utilizada para catalisar reação entre ciclopentadieno e a acil-oxazolidinona e os resultados foram comparados com aqueles encontrados quando se utiliza Cloreto de Alumínio, AlCl_3 , e tetracloreto de titânio, TiCl_4 , ácidos de Lewis. Como podemos ver na tabela, os ácidos de Lewis metálicos possuem tempo de reação menor, bons rendimentos e alta diastereosseletividade, porém, requerem baixas temperaturas para realizar catálise (Entrada 2 e 3, da tabela 2). Por outro lado, podemos verificar que a tiouréia apresenta valores comparáveis àqueles apresentados pelos metais, porém, à temperatura

⁹⁷ Curran, D. P.; Kuo, L. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6647.

ambiente (Entrada 4 e 5, da tabela 2). Estes dados mostram o quanto comparável pode ser a eficiência de tiouréias quando comparado a metais ácidos de Lewis.

Tabela 2 - Dados experimentais obtidos para reação de Diels-Alder catalisada ora por tiouréia, ora por metais de transição. (Tabela adaptada do artigo *Org. Lett.* **2002**, 4, 217)



Entrada	Catalisador	Carga do catalisador/ solvente	T [°C]	t [h]	Rendimento [%]	Relação diastereoisomérica X: X'
1	-	Zero / Benzeno	130°	96	55	36:64
2	AlCl ₃	25mol% / CHCl ₃	-78°C	1	95	92:8
3	TiCl ₄	25mol% / CHCl ₃	-78°C	1	92	89:11
4	Tiouréia	25mol% / CHCl ₃	23	48	74	77:23
5	Tiouréia	25mol% / CHCl ₃	23	48	78	81:19

As relações de estrutura-atividade das tiouréias estão ligadas à capacidade de realizar ligações de hidrogênio, e menos capacidade de doação de prótons.⁹⁸ Para tal, as ligações N-H devem ser capazes de reconhecer o substrato e estabilizar o estado de transição sem realizar a doação de prótons. Para tal fim, os hidrogênio que compõem as ligações N-H das tiouréias devem possuir pKa entre 8 e 20, a depender de sua aplicação.⁹⁹ A modulação do pKa destas espécies podem ser feitas através da introdução dos grupamentos aromáticos contendo instalações de grupos CF₃ em meta (Figura 14).

⁹⁸ Knowless, R. R.; Jacobsen, E. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2010**, 107, 20678.

⁹⁹ Schreiner, P. R.; Lippert, K. M.; Zhang, Z.; Tancon, C.; Jakab, G. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1724.

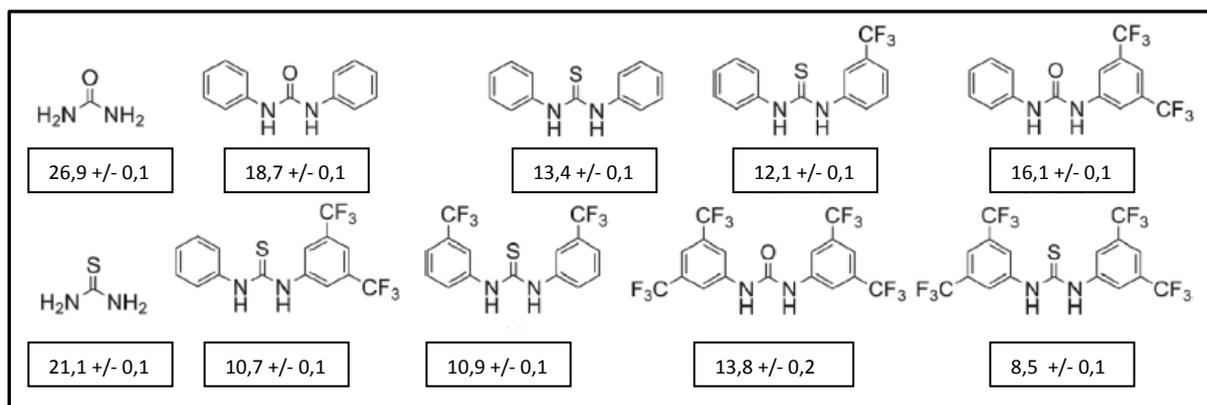
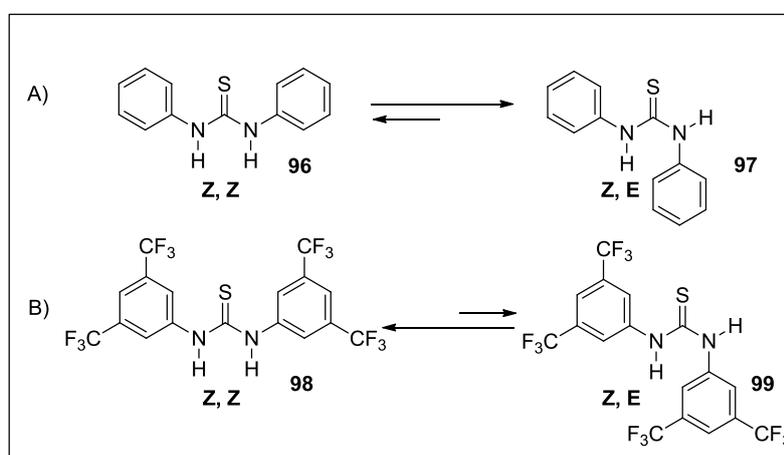


Figura 144 – – Exemplo de tiouréias e seus respectivos pKas. (Figura adaptada do artigo *Org. Lett.* **2012**, 14, 1724.)

O grupo $-\text{CF}_3$ instalado em posição meta nos anéis aromáticos que compõem as tiouréias cumprem papel importante no reconhecimento molecular e, conseqüentemente, em catálise.¹⁰⁰ Em primeira análise, ao se comparar o catalisador de Schreiner **98/99** o catalisador análogo **96/97**, podemos verificar que o grupo $-\text{CF}_3$ tem papel importante na população de isômeros *Z,Z* e *E,Z* (Esquema 21).¹⁰¹ O catalisador **96/97** se distribui em duas população, *E,Z* e *Z,Z*, com um excesso da população *Z,E*; quando comparamos com a tiouréia **98/99** verificamos que há esmagadora prevalência do isômero *Z,Z* sobre o isômero *Z,E*.



Esquema 21 – Isômeros das tiouréias quando (a) na ausência de grupos $-\text{CF}_3$ em meta; e quando na (b) presença de grupos $-\text{CF}_3$. (Figura adaptada do artigo *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5919.)

¹⁰⁰ Zhang, Z.; Lippert, K. M.; Hausmann, H.; Kotke, M.; Schreiner, P. R. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9764.

¹⁰¹ Lippert, K. M.; Hof, K.; Gerbig, D.; Ley, D.; Hausmann, H.; Guenther, S.; Schreiner, P. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5919.

A seleção do isômero *Z,Z* que ocorre na tiorurêia de Schreiner é atribuída a presença do grupo $-\text{CF}_3$ nos anéis aromáticos (Esquema 21-B).¹⁰⁴ Isto ocorre devido ao alto efeito de polarização deste grupo sobre o anel aromático, influenciando diretamente a polaridade da ligação C-H do anel.¹⁰⁴ Os hidrogênios em posição *orto* do anel aromático do composto **98** são capazes de realizar ligação de hidrogênio não clássica.¹⁰⁴ A formação de ligação de hidrogênio não clássica entre os hidrogênio em *orto* do anel aromático com os pares de elétrons livres do enxofre da função tionila do composto **98** é responsável pelo congelamento em um só conformero.¹⁰⁴

O papel dos hidrogênios em *-orto* do anel aromático cumpre, também, papel no reconhecimento molecular e, em catálise. Em experimento realizado entre o composto **98** e composto lactona é possível identificar através de técnicas de RMN- bidimensional a interação de ligação de hidrogênio (Figura 15). É observado que o composto **98**, também, interage com o composto lactona através de ligação de hidrogênio entre o oxigênio não carbonílico e o hidrogênio em *orto* do anel aromático do composto **98** (Figura 15).

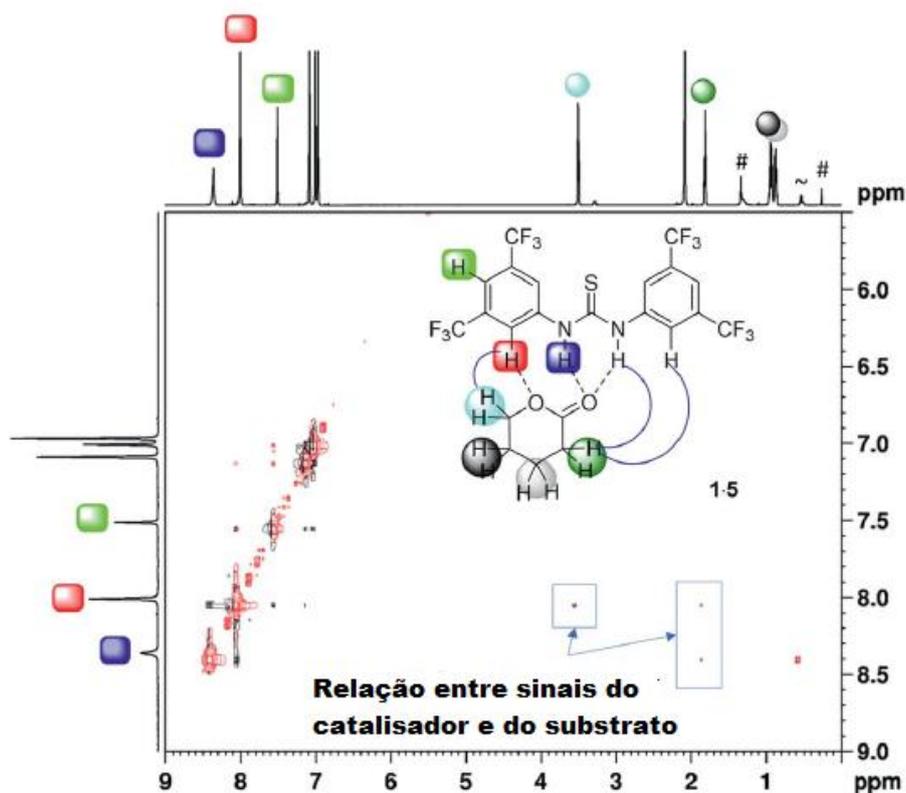


Figura 15 – Espectros de NOESY comparando grau de relação entre catalisador e substrato e assim mostrando a importância do grupo $-\text{CF}_3$ (Figura adaptada do artigo *Eur. J. Org. Chem.* 2012, 5919.)

Dentro do contexto de catálise, os hidrogênio em *-orto* do anel aromático do composto **98** atuam aumentando a capacidade de catálise.¹⁰⁴ O papel dos hidrogênios em *orto* dos anéis aromáticos junto com a ligações de hidrogênio N-H da porção tiouréia são capazes de aumentar a capacidade de catálise através da pré-organização dos substratos antes de alcançarem o estado de transição, ou intermediário.¹⁰⁴ Além disto, as ligações de hidrogênio oriundos da ligação N-H são capazes de reconhecer grupos carbonilas ou análogos e desta maneira ativar o substrato através do efeito de polarização. Assim, as tiouréias semelhantes a **98** são capazes de realizar catálise por *pré-organização* espacial dos substratos e; também, por efeito de *polarização* dos substratos.^{69, 70, 72, 74}

A ligação de hidrogênio se mostra na natureza como uma excelente ferramenta para o reconhecimento de ânions junto a outras forças moleculares fracas como as interação de Van der Waals e a interação dipolo-dipolo (Figura 16).^{38, 102, 103, 104} Na natureza, o reconhecimento molecular de íons por ligação de hidrogênio depende de 2 fatores: a) da força da ligação de hidrogênio que está relacionada a sua acidez e b) da topologia da superfície a ser reconhecida (figura 16). Uréias e tiouréias apresentam porções aminas N-H doadoras de ligação de hidrogênio com acidez suficiente para realizar ligações de hidrogênio fortes. Por sua vez, as tiouéias e uréias como doadoras de ligação de hidrogênio são capazes de reconhecer diferentes topologias aniônicas como àquelas em formato de Y, como são os íons carboxilatos e nitronatos, formatos esféricos, como são os íons cloro ou bromo, e formatos tetrahédricos, como são as sulfônas.¹⁰⁵ Esta versatilidade apresentada pelas tiouréias e uréias para o reconhecimento supramolecular é o que torna esta classe de moléculas ser tão importante em catálise.

¹⁰² Gale, P. A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 465.

¹⁰³ Caltagirone, C. J. R.; Hiscock, M. B.; Hursthouse. M. E. L.; and Gale, P. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 10236.

¹⁰⁴ Reisman, S. E.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7198.

¹⁰⁵ Alemán, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jorgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6890.

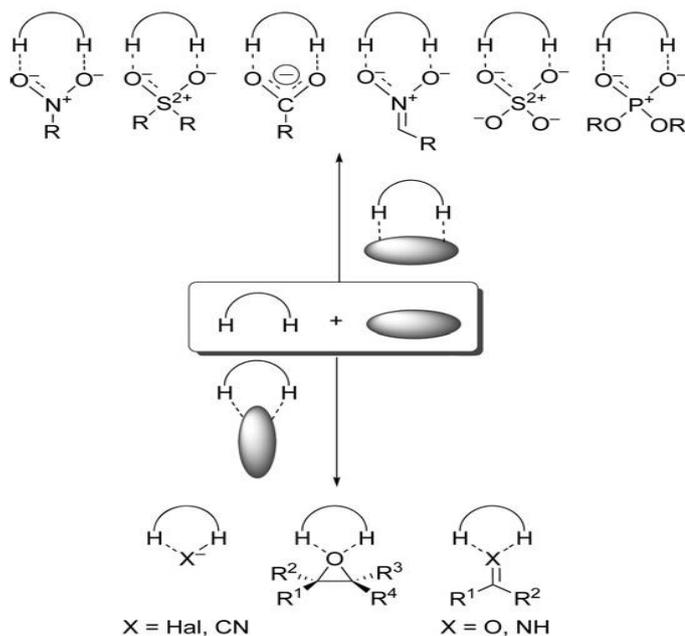
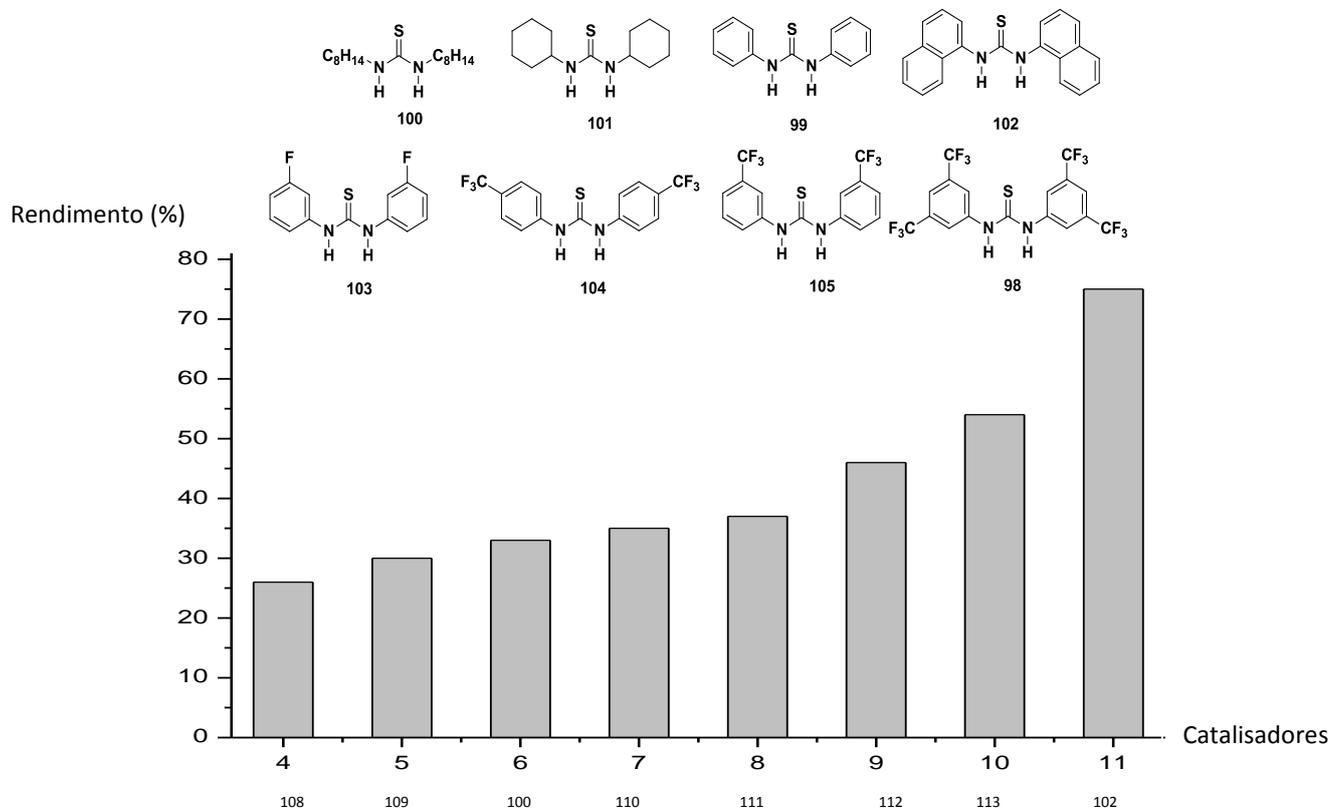
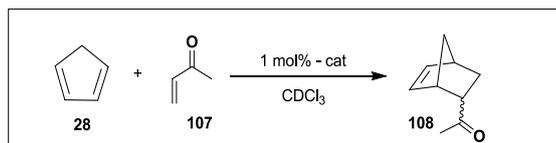


Figura 166 – Formas de como uréias e tiouréias, ligantes bidentados, podem se ligar aos substratos com diferentes topologias (Figura adaptada do artigo *Chem. Eur. J.* 2003, 9, 407.)

As tiouréias são por definição ligantes bi-dentados que realizam ligações de hidrogênio forte e orientada ao substrato aniônico ou rico em elétrons.³⁹ Algumas características estruturais nas aril-tiouréias são necessárias para um melhor reconhecimento molecular a exemplo de grupos retiradores de elétrons em posição *meta*-do anel aromático.¹⁰² A fim de avaliar requisitos estruturais importantes das tiouréias e uréias para o reconhecimento aniônico foi estudado a influência de diferentes substituintes nestes compostos e o reflexo disto no rendimento da reação de Diels-Alder (Esquema 22). Foi observado que, considerando os mesmos substituintes, tiouréias são mais solúveis em solventes orgânicos e a presença do enxofre diminui a auto-associação entre tiouréias, quando comparado a uréias.¹⁰² É observado neste trabalho que tiouréias bis-substituídas com grupos retiradores de elétrons na posição *meta* do anel aromático são catalisadores mais eficientes a exemplo do catalisador **98**.¹⁰² O autor atribui a maior eficiência do catalisador **102** a sua maior rigidez estrutural. Provavelmente, no estado de transição a contribuição entálpica da ligação de hidrogênio do catalisador **98** com o substrato **107** não é tão significativa quando comparada a contribuição entrópica obtida por uma estrutura mais rígida (i.e.: No estado de transição o menor número de graus de liberdade entre o substrato **107** e o catalisador **98** favorece o curso da reação para a formação do produto **108** (Esquema 22).



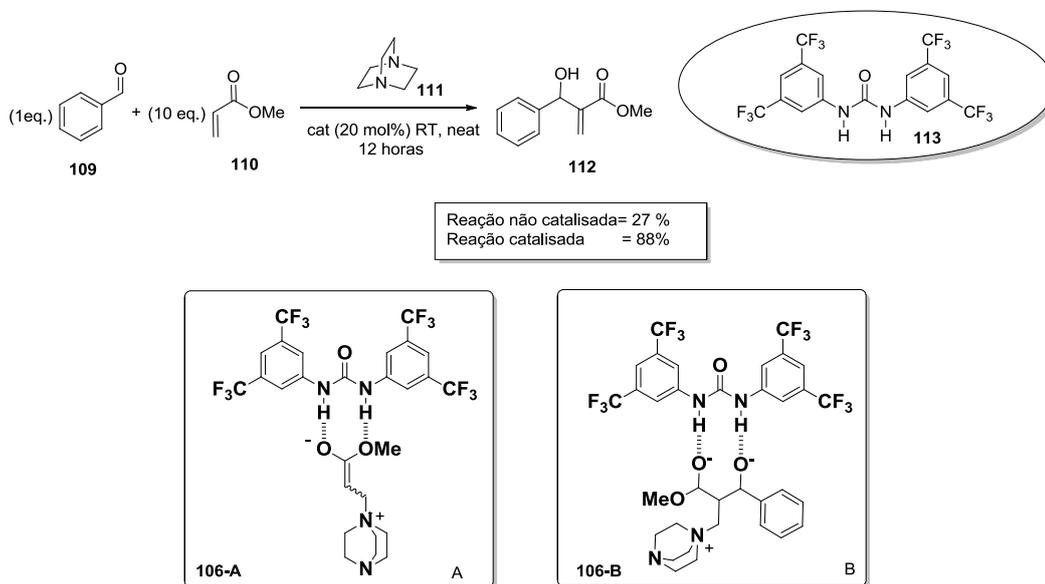
Esquema 22 - Diferentes tiouréias aplicada na reação de Diels-Alder entre **28** e **107**.

A tiouréia **98** que possui grupos $-\text{CF}_3$ em meta no anel aromático apresenta característica importante para aplicação ora sozinha como catalisador, ora fazendo parte de um organocatalisador bifuncional. Estes substituintes $-\text{CF}_3$ em meta no anel aromático faz com que os hidrogênios em orto do anel aromático sejam mais ácidos e por isso façam ligações de hidrogênio com os pares de elétrons livres do oxigênio do enxofre. Além disto, aumenta a acidez dos hidrogênios N-H que fazem parte da tiouréia aumentando a força da ligação de hidrogênio. Estes fatos se refletem em maior capacidade da porção tiouréia agir como um bom quelante e, além disto, fornece rigidez estrutural que permite a formação de estados de transições organizados durante a catálise.¹⁰²

As vantagens oferecidas por um catalisador de tiouréia são muitas. A natureza da ligação de hidrogênio oferecida por um catalisador de tiouréia é eficiente para o estado de transição, não diminuindo a reatividade dos reagentes. A labilidade desta ligação permite que o sistema catalítico possua um alto *turn-over* que se reflete na redução de carga de catalisador

a ser adicionado na reação em questão.¹⁰⁶ A catálise baseada em ligações de hidrogênio oferece maior tolerância a diferentes grupos funcionais do substrato agregando versatilidade na aplicação desta classe de moléculas. Além disto, o catalisador baseado em tioureia é reciclável por se tratar de catálise por ligação lábil, o que gera valor ambiental e econômico.

Segundo o autor Connon e colaboradores,¹⁰⁷ tiouréias podem ser utilizadas com bases de Lewis para catálise. Os autores¹¹⁰ mostram esta aplicação na reação de Bayllis-Hillman entre metil-acrilatos e aldeídos aromáticos. Esta reação quando testada na ausência de catalisador de tio/uréia apresenta rendimento baixo quando comparada com a reação organocatalisada. Utilizando exemplo investigado pelo pesquisador¹¹⁰, que mostra o uso de 10 equivalentes de metil acrilato **110** sobre o aldeído aromático **109** é sugerido que o catalisador atue na estabilização do zwitterion formado em **106-A** (esquema 23), ou pelo aduto formado em **106-B** (esquema 23). Para os exemplos de catalisadores testados se destaca o catalisador de ureia **113** que possui os dois anéis aromáticos com bis substituição em *meta* do hidrogênio pelo grupo $-CF_3$, retirador de elétrons. Ainda aqui, para esta reação de Moritta-Baillys Hillman, se verifica a tolerância do catalisador de ureia **113** à presença da base **111** e o alto *turn-over* do catalisador demonstrado pela baixa carga utilizada (sub-estequiométrica – 20 mol%).



Esquema 233 –Reação de Bayllis-Hillman catalisada de forma sinérgica por uréia **113** e base **111**.

¹⁰⁶ Walsh, P. J.; Kozlowsky, M. K. *Fundamentals of asymmetric catalysis*. University Science Books, **2009**.

¹⁰⁷ Maher, D. J.; Connon, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1301.

Em busca da otimização dos sistemas catalíticos já existentes as tiouréias e outros doadores de ligações de hidrogênio estão sendo utilizados como co-catalisadores.^{108, 109} A utilização destes compostos como co-catalisadores tem como finalidade modular a acidez dos catalisadores já existentes. Como resultado direto é notável a mudança de solubilidade dos catalisadores em solventes apolares; Incremento na estereoseleção, quando o co-catalisador atua sinergicamente com o catalisador aumentando o volume estéreo.^{112, 110} Assim, os grupos das tiouréias, por apresentar um amplo potencial para variação estrutural, compõem papel importante, como co-catalisadores, neste tipo de abordagem em catálise.

Este tipo de abordagem em catálise oferece vantagens econômicas e ambientais, além das vantagens sintéticas. O aumento do escopo de aplicação de catalisadores já conhecidos utilizando co-catalisadores capazes de realizar ligações de hidrogênio diminui a necessidade de construção de novos catalisadores.¹¹¹ Do ponto de vista ambiental, a utilização de blocos de construções sintéticas de fontes naturais reduz o número de passos sintéticos. Além disso, este tipo de abordagem diminui a quantidade de resíduos gerados pela síntese de novos catalisadores.

Em reação de aldol organocatalisada por *L*-prolina **20** em solvente apolar foi necessário à presença da tiouréia **98** como aditivo para se alcançar altos valores de diastereosseleção e enantioseleção.¹¹² Os primeiros exemplos de reação de aldol utilizando apenas a *L*-prolina como catalisador apresenta DMSO como solvente de escolha por ser capaz de solubilizar este *L*-aminoácido.²¹ Em solvente apolar a *L*-prolina **20** assim como a tiouréia **98** são insolúveis, não possibilitando catálise eficiente para reação química entre ciclohexanona **114** e *p*-nitro-Benzaldeído **19**. Porém, a combinação destes dois compostos **20** e **98** em quantidades equimolares em solvente apolar torna o sistema homogêneo e capaz de catalisar a reação de aldol entre **114** e **19** com ótimos rendimentos, excelentes razões diastereoisoméricas e excelentes excessos enantioméricos (Tabela 3).¹¹² Nos dados de otimização da reação em questão é mostrado que o uso apenas da *L*-prolina **20** não oferece

¹⁰⁸ Demir, A. S.; Reis, B. et al. *Chem. Commun.*, **2009**, 1088.;

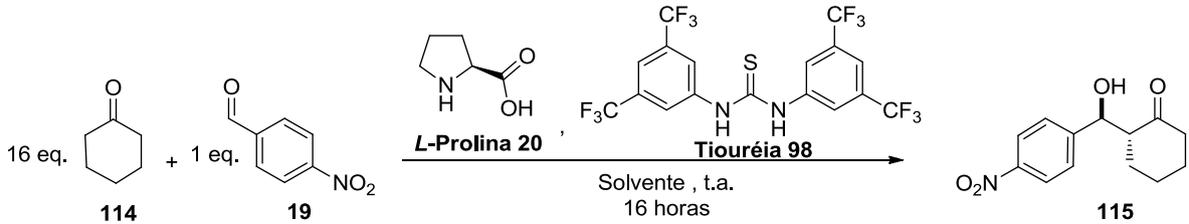
¹⁰⁹ Demir, A. S.; Eymur, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 405.

¹¹⁰ Piovesana, S.; Schietroma, D. M. S.; Bella, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**; 50, 6216.

¹¹¹ Clarke, M. L.; Fuentes, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 930.

bons resultados quando comparado àquele que utiliza a tiouréia como aditivo (tabela 3, Entrada 2). A quantidade de carga do catalisador tem grande influência sobre o rendimento, porém reduzida influência sobre a razão diastereoisomérica e excesso enantiomérico (tabela 3, entrada 1, 3 e 4).

Tabela 3 - Resultados de otimização do sistema *host-guest* *L*-prolina/ tiouréia



Entrada	Solvente	<i>L</i> -Proline: Urea	Tempo (h)	σ (%)	Anti : syn	<i>e.e.</i> (%)
1	Hexano	20:20 (mol %)	16	99	90:10	99
2	Hexano	20:0 (mol %)	36	24	68:32	83
3	Hexano	10:10 (mol%)	16	76	90:10	99
4	Hexano	5:5 (mol%)	16	30	90:10	99
5	Tolueno	5:5 (mol%)	16	44	90:10	99

De acordo com resultados obtidos a partir de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio o autor sugere a formação do complexo *host-guest* (Figura 17, quadro C). Isto é confirmado, pois, os hidrogênios N-H da tiouréia **98** se desblindam para campos mais baixos na presença unicamente da *L*-prolina **20** em CDCl_3 . Quando se compara os valores dos resultados encontrados na entrada 2 da tabela 3 com as outras entradas da tabela é possível sugerir cooperatividade entre a *L*-prolina **20** e a tioureia **98** quando o solvente é hexano ou tolueno. Assim, os autores propuseram estado de transição a partir do modelo de List-Houk¹¹² (Figura 17, quadro D) para explicar a eficiência deste sistema. Mais uma vez é mostrada a utilização de uréia/tiouréia como catalisador capaz de tolerar diferentes grupos funcionais.

¹¹² List, B; Houk, R. N. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7198.

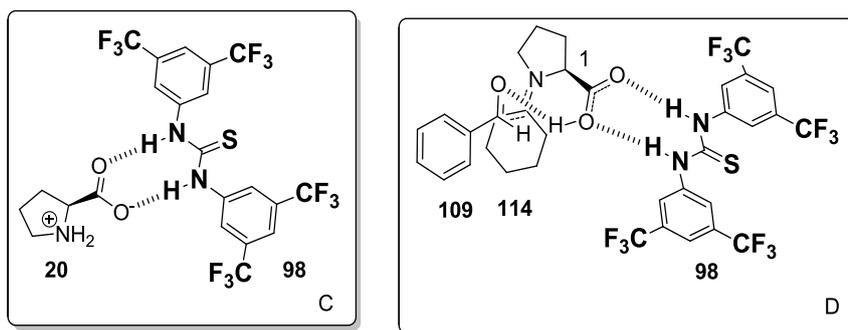
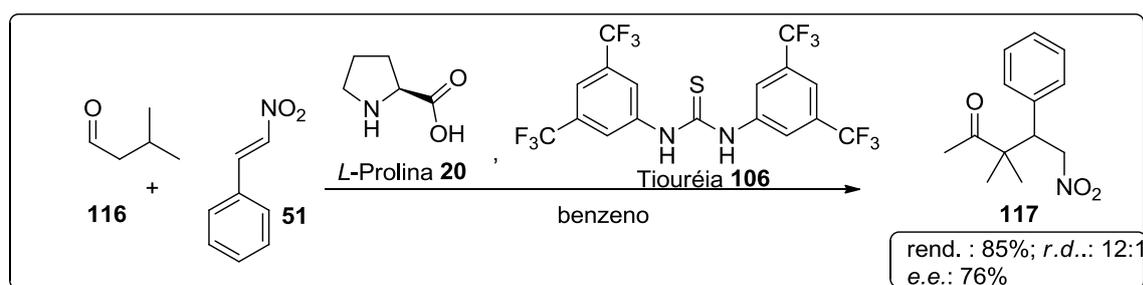


Figura 17 – Modelos de estados de transição propostos para complexo tiouréia/ *L*-prolina.

Em um segundo trabalho desenvolvido pelo Demyr foi utilizado *L*-prolina **20** e tiouréia **98** para catalisar reação de Michael entre aldeído e β -*trans*-nitro-estireno (Esquema 24).¹¹³ Na primeira versão desta reação utilizando isovaleraleído **116** como aldeído e, somente, a *L*-prolina **20** como catalisador se pode observar dois obstáculos que contribuíram para o baixo rendimento e baixa estereosseleção: (1) baixa solubilidade da prolina frente ao solvente orgânico utilizado e; (2) policondensação do aldeído.⁹⁵ A utilização de tiouréia **98** faz com que esta reação ocorra de forma homogênea em benzeno com rendimentos de ótimo a bons, altos valores de enantiosseleção e reduzida policondensação. Assim a presença da tiouréia no sistema reacional modifica as características do catalisador tornando-o mais solúvel e mais quimiosseletivo (Esquema 24).¹¹⁶



Esquema 24 – Reação de Michael onde a tiouréia **102** modula a eficiência catalítica e assimétrica do aminoácido *L*-prolina **20**.

2.5- Organocatalisadores bifuncionais de tiuréias em reação de Michael

¹¹³ Demir, A. S.; Emyr, S. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2010**, 21, 112.

A literatura tem mostrado que organocatalisadores bifuncionais baseados em tiouréia apresentam como vantagens: 1) estabilidade química; 2) facilidade de se acoplar com outros compostos capazes de realizar indução assimétrica; e 3) reciclabilidade.¹¹⁴ Além disso, as tiouréias, que atuam através de ligação de hidrogênio, podem atuar de forma cooperativa com outros catalisadores, que atuam através de outros mecanismos de ativação do substrato.¹¹⁸ A utilização de compostos bifuncionais que utilizam tiouréia é crescente na literatura mostrando seu grau de versatilidade e aplicabilidade nas mais diversas reações químicas.

De grande importância para a formação da ligação carbono-carbono é a reação de Michael.¹¹⁵ Esta reação se caracteriza pela adição do nucleófilo a sistema conjugado e, por sua vez, os produtos de adição, ou adutos, possuem nova ligação C-C. Por se tratar de reação importante na indústria farmacêutica e de materiais para construção de intermediários ou produtos, a reação de Michael encontra seu lugar de destaque.^{48, 118} Além disso, a reação de Michael, apresenta, também, capacidade de formar produtos cujas ligações sejam do tipo carbono-nitrogênio, ou carbono-enxofre, também interessantes dentro do campo da química orgânica sintética.^{48, 118, 116, 117.}

O reconhecimento molecular realizado pelas tiouréias para as mais diversas topologias permite um cenário em que os aceptores de Michael podem ser facilmente ativados através da ligação de hidrogênio.^{38, 39, 69} Compostos carbonilados, ou contendo grupos nitros, ou sulfonilas ou compostos de topologias semelhantes podem ser facilmente reconhecidos por tiouréias através de dupla quelação. Assim, se sugere um amplo conjunto de compostos que podem atuar, principalmente, como aceptores de Michael.^{38, 39, 69} Não obstante, há ativação dos nucleófilos através da ligação de hidrogênio, como demonstra o Takemoto.¹¹⁸

A primeira reação de Michael organocatalisada por tiouréia foi desenvolvida pelo Takemoto.¹²¹ Neste primeiro exemplo da literatura o catalisador de Takemoto possui tanto a porção tiouréia, quanto a porção quiral base de Brønsted, assim se caracterizando como um

¹¹⁴ Siau, W-Y; Wang, J. *Cat. Sci. Technol.* **2011**, 1, 1298.

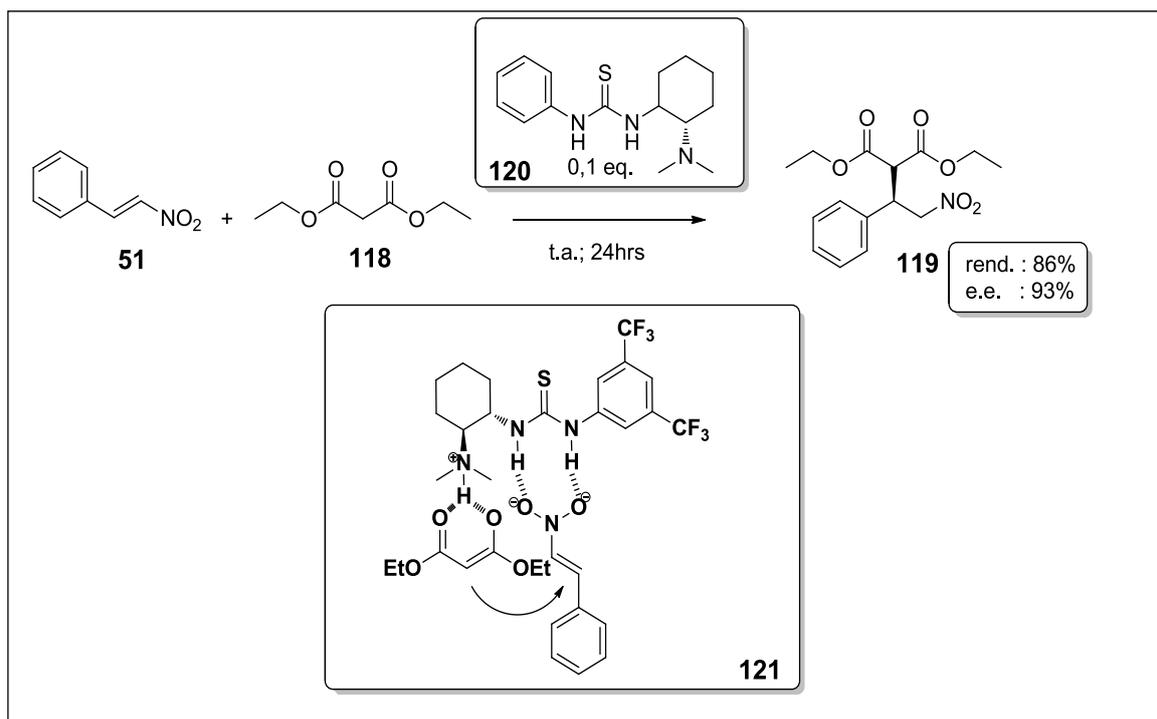
¹¹⁵ Zhang, Y.; Wang, W. *Cat. Sci. Technol.* **2012**, 2, 42.

¹¹⁶ Enders, D.; Wang, C.; Liebich, J. X. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 11058.

¹¹⁷ Almasi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron Asymmetry.* **2007**, 18, 299.

¹¹⁸ Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672.

catalisador bifuncional (Esquema 25).¹²¹ A função do catalisador **120** aqui é ativar tanto o nucleófilo, malonato de etila **118**, quanto o eletrófilo **51**. O papel da porção tiouréia é reconhecer, através de ligação de hidrogênio, às carbonilas do malonato de etila **118**, e, por sua vez estabilizar a base conjugada **121** após abstração do próton pela porção amina terciária do catalisador. Por outro lado, as ligações de hidrogênio oriunda tanto da porção tiouréia, tanto da porção amina quaternária, tem função de orientar e ativar o eletrófilo **51**, nitroestireno (Esquema 25).

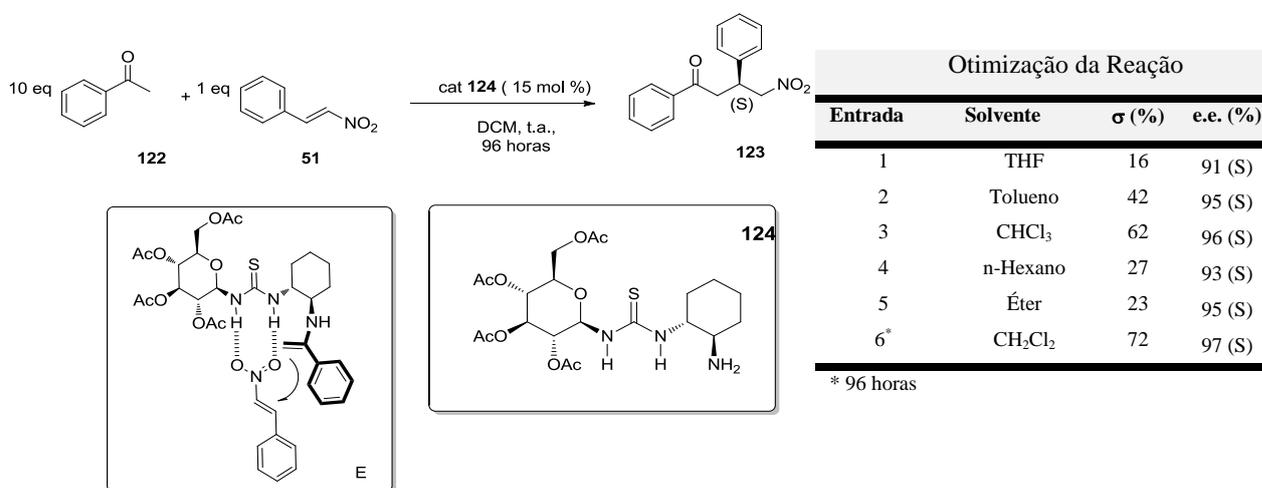


Esquema 255 – Catalisador bifuncional desenvolvido pelo Takemoto aplicado em reações de Michael entre malonato **118** e β -nitroestireno **51**.

Catalisadores bifuncionais baseados em tiouréias e sacarídeos são bons exemplos do uso de produtos naturais como indutor quiral. A partir de isotiocianatos derivados da *D*-glicose e dos dissacarídeos maltose e lactose foram sintetizadas tiouréias para aplicação em reação de Michael (esquema 26).¹¹⁹ A porção tiouréia neste catalisador **124** tem função de ativar o eletrófilo por ligações de hidrogênio enquanto a outra parte com função química amina primária ativa o nucleófilo via enamina.

¹¹⁹ Ma, J.-A. et al. *Org. Lett.* **2007**, 9, 923.

A melhor condição reacional utiliza diclorometano como solvente, à temperatura ambiente, durante 96 horas de reação, com 15 mol % do catalisador **124** (Tabela 4 -Entrada 6). Uma vez que o produto da reação **123** apresenta configuração absoluta (S) com 97% de excesso enantiomérico os autores⁴⁸ sugerem estado de transição onde a tiouréia se complexa com a porção nitro do β -nitro estireno **51** favorecendo, por ter menor estorvo estéreo com a porção glicosídica, a face *si* (esquema 26, quadro E). A enamina formada entre a acetofenona **122** e a porção amina primária do catalisador ataca o β -nitro estireno através da face *si* (esquema 26, quadro E). Assim, o composto **124** atua como catalisador bifuncional na reação de Michael entre acetofenona **122** e o β -nitro-estireno **51** oferecendo de forma eficiente bons rendimentos e excelentes excessos enantioméricos de **123**.¹²²

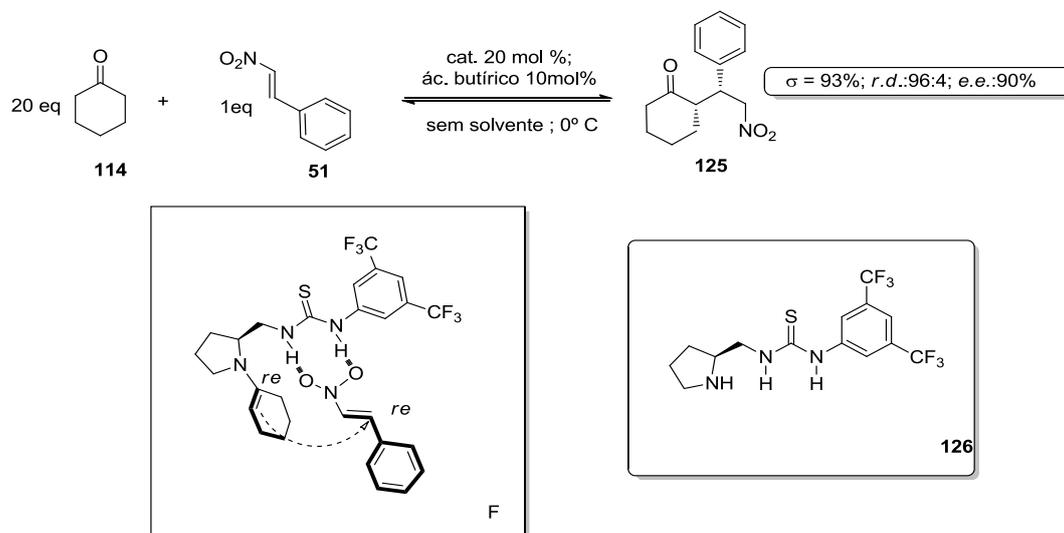


Esquema 266 – Reação de Michael catalisada por organocatalisador bifuncional tiouréia sacarídeo.

A síntese de organocatalisador baseado em *L*-prolina **20**, para ativação do nucleófilo via enamina, e tiouréia, para ativação do eletrófilo via ligação de hidrogênio se apresenta como uma eficiente estratégia de catalisador bifuncional. Tang¹²⁰ e colaboradores descreve a primeira síntese de catalisador bifuncional pirrolidina-tioureia para aplicação em reação de Michael se mostrando bastante eficiente e seletivo para esta reação (esquema 27). Utilizando ciclohexanona **114** e β -nitro estireno **51** como reagentes, 10 mol% de ácido butírico como aditivo e 20 mol % de catalisador **126** foi obtido com rendimento de 90% o produto **125** com razão diastereoisomérica de 96:4 e excesso enantiomérico de 90%. De acordo com o produto

¹²⁰ Tang, Y.; Sun, X.-L.; Ye, M.-C.; Cao, C.-L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2901.

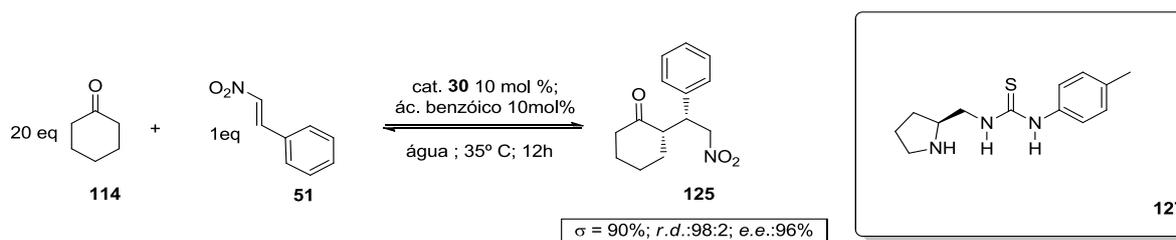
formado **125** de configuração absoluta (*S, S*) o autor sugere que a aproximação se dá através da face *re* da enamina para a face *re* do β -nitroestireno¹²⁶ (esquema 27, quadro F).



Esquema 277 – Reação de Michael organocatalisada por sistema bifuncional tioureia/pirrolidina

Concomitante ao catalisador desenvolvido por Tang, foi sintetizado outro catalisador **127** baseado em pirrolidina e tiouréia com capacidade de catalisar reação de Michael na presença de água; à temperatura ambiente (Esquema 28).¹²⁷ O catalisador **127** desenvolvido por Xiao e col¹²¹ não apresenta sistema aromático bis *meta*-substituído com $-\text{CF}_3$, como o de Tang¹²⁷, e sim sistema aromático substituído em *para*-por uma metila. Esta substituição permitiu, segundo o autor, utilizar catalisador **127** em: 10mol % em água (1 mL) à 35°C. A reação organocatalisada por **127**, por 12 horas, necessita do ácido benzóico em 10 mol % para que a reação entre a ciclohexanona **119** (10 eq.) e o β -nitroestireno (1eq – 0,05mmol) **51** ofereça o produto **125** com 90% de rendimento, razão diastereoisomérica de 98:2 e excesso enantiomérico de 96%.

¹²¹ Xiao, W.-J. et al. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 21.



Esquema 288 – Reação de Michael organocatalisada por sistema bifuncional tioureia/pirrolidina em água.

2.6- Organocatalisadores bifuncionais de tiouréias em reação de Aldol

A reação de Aldol, assim como a reação de Michael, é de grande importância para construção de blocos de construção em síntese orgânica.¹²² Os adutos de aldol enriquecidos enantioméricamente são de grande importância na síntese de medicamentos e outros materiais, a exemplo das prostaglandinas.¹⁸ Apesar da sua importância, há na literatura poucos exemplos de organocatalisadores baseado em tiouréia capaz de realizar catálise assimétrica em reação de aldol.

A partir de catalisador suportado baseado em *L*-prolina **20** e tiouréia (esquema 28), foram obtidos bons resultados na reação de aldol mostrando a eficiência destes catalisadores em catálise heterogênea. Cui¹²³ e colaboradores sintetizaram catalisador onde se aproveita as propriedades de ligação de hidrogênio oriundo da porção tiouréia e a ativação do nucleófilo via enamina. Além disto, catalisadores suportados apresentam como principal mote a reciclabilidade.

O sistema catalítico consiste de resina de PVC modificada por tetra-etil-pentamina (TEPA), grupo este capaz de ligar o organocatalisador bifuncional ao suporte sólido **128**.¹²⁹ Este catalisador suportado foi aplicado em reação de Aldol entre a ciclohexanona **114** e o p-nitro-benzaldeído **19**, em água, sob temperatura ambiente, como reação padrão para otimização (Esquema 29). Após 6 dias de reação foi obtido produto **115** em 81 % de rendimento, 32:68 de razão diastereoisomérica e 95% de excesso enantiomérico (Tabela 5,

¹²² Heravi, M. M.; Asadi, S. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2012**, *2*, 1431.

¹²³ Cui, Y.; Yang, G.; Li, J. *J. Appl. Polym. Sci* **2011**, *121*, 1506.

entrada 1). No entanto, os resultados de enantiosseleção obtidos após o catalisador ser reciclados chamam atenção por não apresentarem variações significativas. (Esquema 29 – Tabela 5).

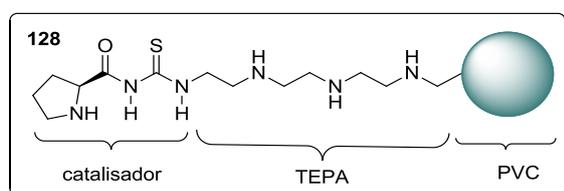
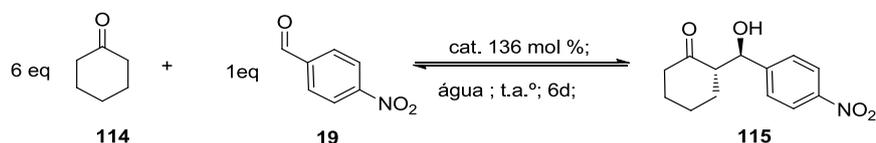


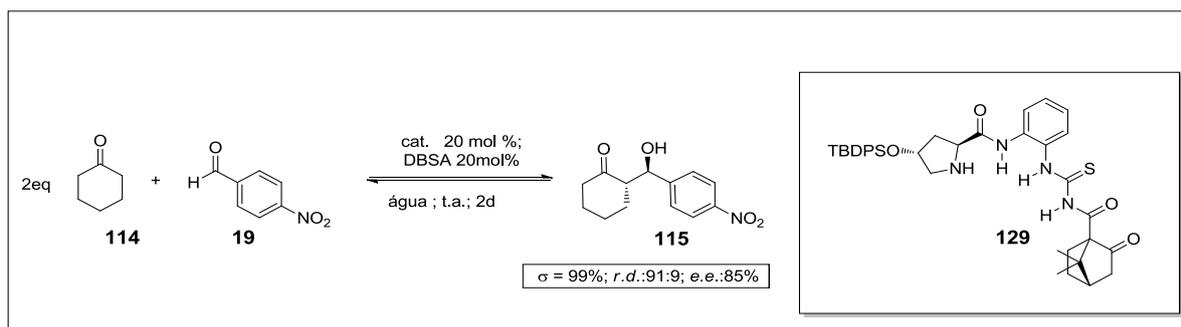
Tabela III – Reciclo do catalisador 31

Ciclos	σ (%)	d.r. (syn/ anti)	e.e. (%)
1	81	32:68	95
2	71	50:50	91
3	82	38:62	93

Esquema 2929 – Reação de Aldol organocatalisada por sistema suportado pirrolidina/tiourea.

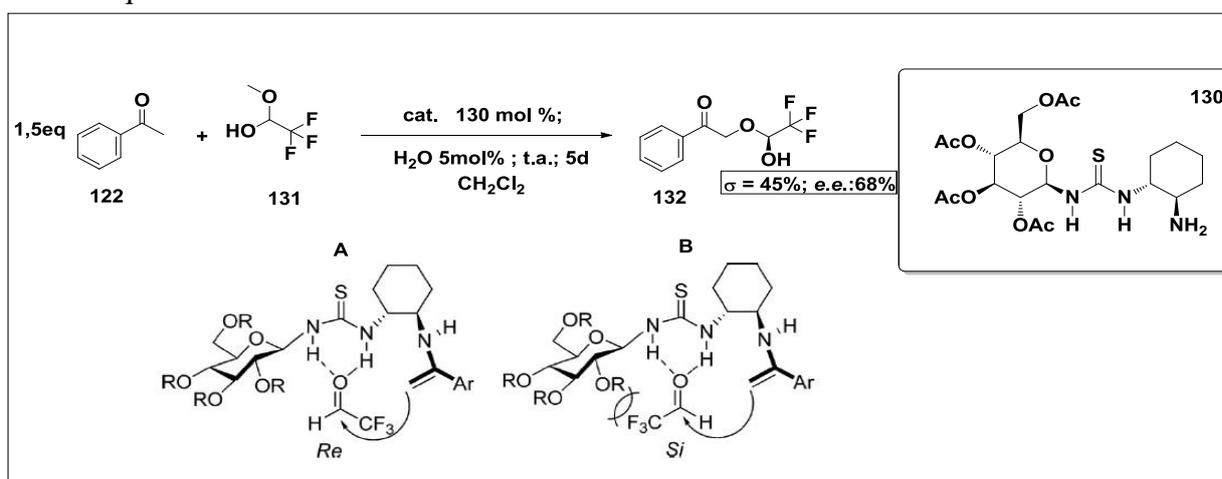
Em outro exemplo citado na literatura, organocatalisador **129** contendo porção tiouréia, porção pirrolidina e porção derivada do ácido sulfônico da cânfora, são capazes de realizar catálise assimétrica em reação de Aldol (Esquema 30).¹²⁴ Nesta reação, o catalisador, na presença de surfactante, o ácido dodecil sulfato de sódio, é capaz de oferecer aduto da reação de aldol em alto rendimento e altos excessos enantioméricos.¹³⁰ Este sistema ainda apresenta como vantagem, ambiental, o uso de água como solvente à temperatura ambiente.¹³⁰ Apesar de não se conhecer detalhadamente o papel do catalisador **129** nesta reação, ele se apresenta como um dos primeiros relatos da utilização de tiouréia em reação de aldol entre cetonas e aldeídos (Esquema 30).

¹²⁴ Tzeng, Z.-H.; Chen, H.-Y.; Huang, C.-T.; Chen, K.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4134.



Esquema 300 -Reação de Aldol organocatalisada por tiouréia quiral contendo porção oriunda de aminoácido e de carboidrato.

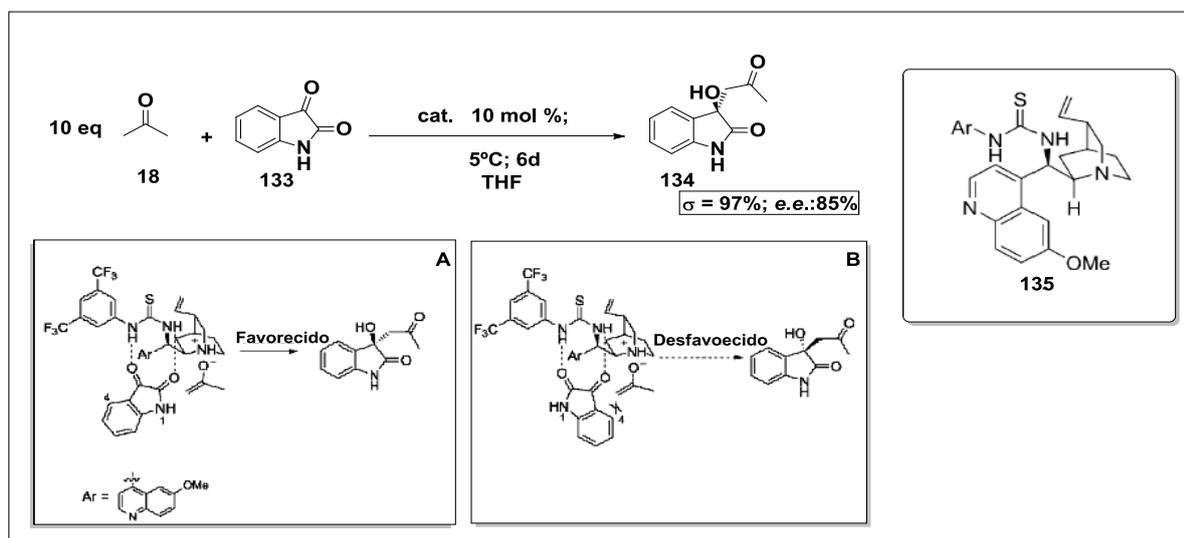
Em uma versão não-usual da reação de aldol é utilizado organocatalisador baseado em tiouréia **130** para obter adutos de aldol em rendimento, altos valores de excesso enantiomérico e diastereoisomérico (Esquema 31). O papel do organocatalisador **130** aqui é ativar a cetona, acetofenona **122**, via enamina e, por outro lado, ativar o hemiacetal **131** através de ligação de hidrogênio oferecendo assim papel bifuncional dentro desta reação de aldol (Esquema 31). Por sua vez, tanto a porção amina, quanto a porção derivada do carboidrato tem papel importante na indução assimétrica nesta reação de aldol.¹²⁵ Este trabalho, também, é um dos poucos exemplos de reação de aldol utilizando tiouréia, porém, não é muito usual na literatura utilizar hemiacetais **131** para realizar reação de aldol assimétrica. Assim, este exemplo de reação de aldol assimétrica organocatalisada se mostra como uma novidade dentro da química de hemicetais e hemiacetais.



¹²⁵ Nie, J.; Li, X.-J.; Zheng, D.-H.; Zhang, F. G.; Cui, S.; Ma, J.-A. *J. Fluorine Chem.* **2011**, 132, 468.

Esquema 31 – Reação de Aldol organocatalisada por tiouréia quiral possuindo porção derivada de carboidrato. Para o estado de transição a porção CF_3 do hemiacetal **131** tem papel importante na estereosseleção.

E, por fim, tiouréias também podem ser utilizadas para catalisar reação de aldol utilizando, além da ligação de hidrogênio, ativação via base de Bronsted.¹²⁶ Esta abordagem é nova e não depende da ativação da cetona via enamina, mas sim por base de Brønsted capaz de abstrair próton da cetona (Esquema 32).¹³² O composto **135** realiza catálise na reação entre **18** e **133** através de interações não covalentes. Uma vez formado o enolato, oriundo da cetona **18**, este realiza interação do tipo dipolo-dipolo com a porção protonada derivada da quiínidina no organocatalisador assimétrico (esquema 32/ quadro A ou B). O aduto de adição de aldol formado apresenta grande importância pois deriva da isatina **1134**, de grande interesse medicinal, e por possuir alto valor de enantiosseleção.



Esquema 322 – Reação de Aldol catalisada por tioureia quiral contendo porção amina terciária/ base de Brønsted.

2.7 – Ligantes Tiazolidínicos em catálise assimétrica

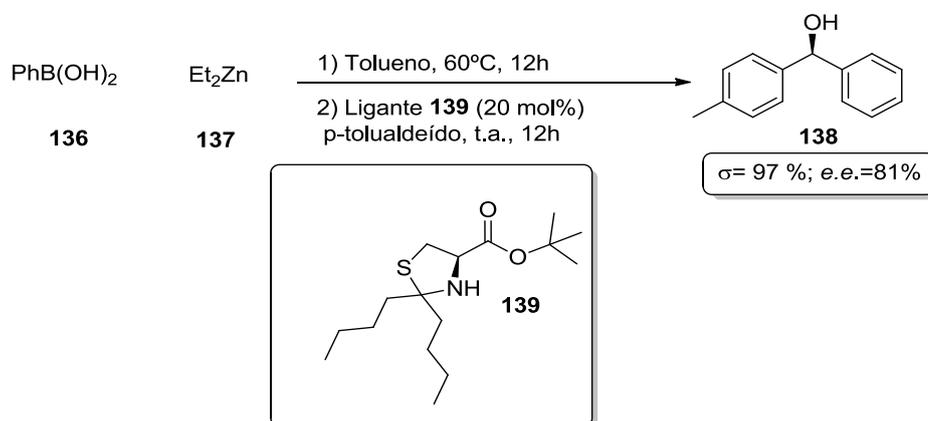
Esta sub-seção tem importância para fundamentar os objetivos e hipóteses deste trabalho, uma vez que já existe na literatura relatos desta classe de compostos sendo utilizados em síntese assimétrica. Em trabalho publicado em 2000/2002^{127, 128} um conjunto de ésteres tiazolidínicos foram sintetizados, a fim de serem aplicados em reação de arilação de aldeídos.

¹²⁶ Guo, Q.; Bhanushali, M.; Zhao, C-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9460.

¹²⁷ Guan, Y.; He, Y.; Li, Y.; Yuelan, Q. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4255.

¹²⁸ Kim, S.-H.; Jin, M.-J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, 23, 509.

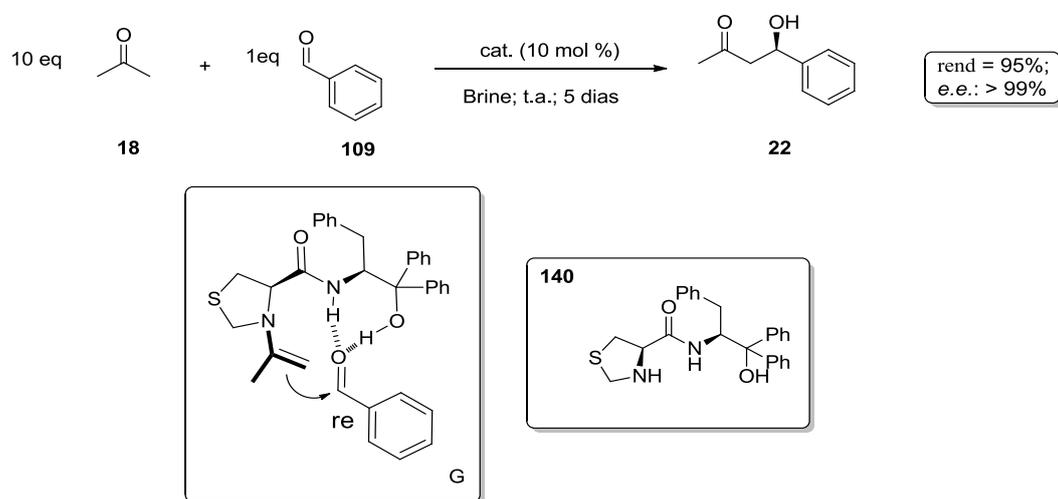
via ácidos borônicos sendo que o melhor resultado foi obtido pelo catalisador **139** (esquema 33). Neste trabalho a aplicação destes ligantes tiazolidínicos são inéditos para arilação de aldeídos uma vez que apresentam a função química éster como centro de complexação.¹³⁴ **Erro!**
Indicador não definido.



Esquema 333 – Reação de arilação de aldeídos utilizando éster tiazolidínico **138**.

Em trabalho recente¹²⁹ realizado por nosso grupo de pesquisa foi sintetizado catalisador bifuncional a partir do ácido-(*R*)-tiazolidina-4-carboxílico e porção aminoálcool através de ligação amida **140**. A função da porção derivada do ácido-(*R*)-tiazolidina-4-carboxílico é ativar o nucleófilo, acetona, via enamina enquanto a função da porção aminoálcool é ativar e orientar o eletrófilo, aldeído, via ligação de hidrogênio. Este catalisador foi aplicado em reação de aldol à 10 mol %, a temperatura ambiente durante 5 dias em brine como solvente. Utilizando acetona **18** e benzaldeído **109** como reagentes para a otimização desta reação foi obtido o produto **22** em 95 % de rendimento e excesso enantiomérico > 99%.¹³⁵ De acordo com a estereoquímica do produto **22** o mecanismo da reação parece ocorrer com a enamina atacando, através da face *si*, a face *re* do benzaldeído que estará *quelado* pela ligação de hidrogênio da função álcool e da função amida (esquema 34). Neste trabalho diferentes aldeídos aromáticos com substituintes doadores e retiradores de elétrons em diferentes posições do anel aromático, assim como os aldeídos alifáticos foram testados oferecendo excelentes rendimentos e excessos enantioméricos mostrando a capacidade do anel tiazolidínico servir com um bom indutor de quiralidade e agente de ativação via enamina.

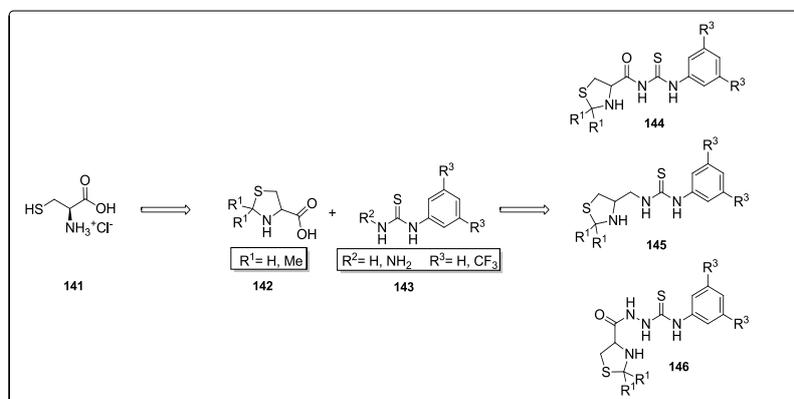
¹²⁹ Rambo, R.S.; Schneider; P.H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2254.



Esquema 344 – Reação de Aldol organocatalisada por amida contendo o núcleo tiazolidínico

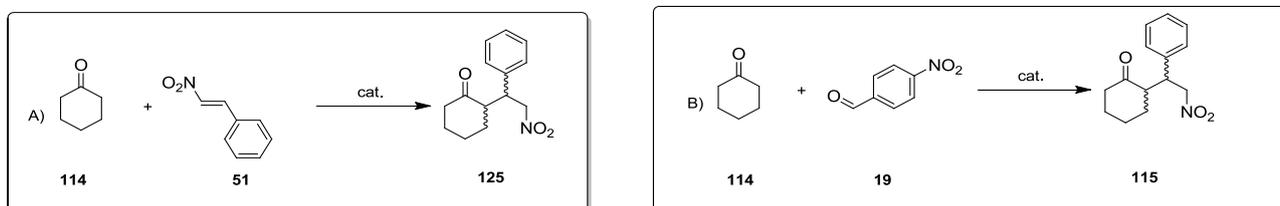
3.0 –Objetivos

(1) Sintetizar catalisador bifuncional derivado do aminoácido *L*-cisteína, e porção tioureia.



Esquema 355 – Proposta de síntese dos organocatalisadores assimétricos baseado em tiouréias.

(2) Testar os catalisadores sintetizados em catálise assimétrica tendo como escolha as reações de Michael e Aldol.



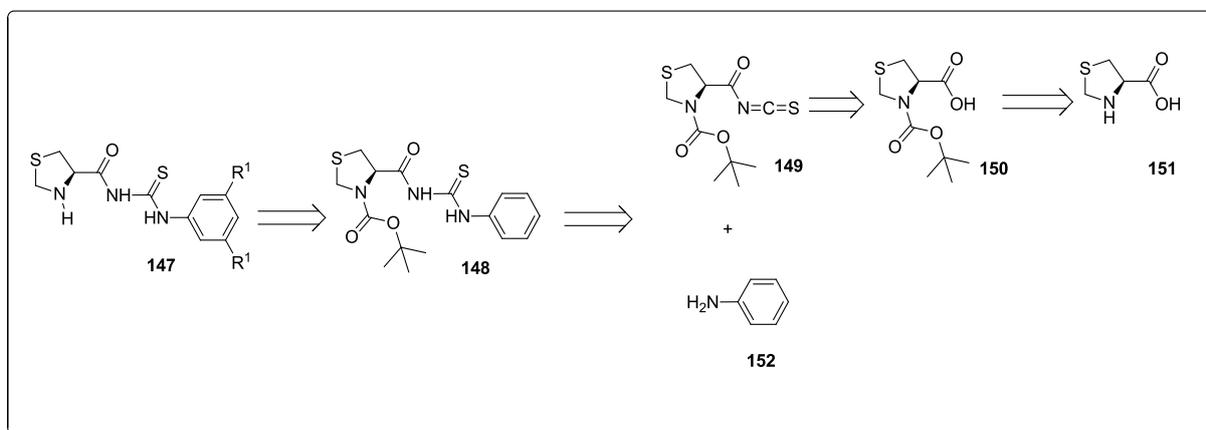
Esquema 366 – Modelo de reações de (a) Michael e (b) Aldol para aplicação dos catalisadores em catálise assimétrica.

(3) Testar os compostos sintetizados para avaliar atividade antioxidante para posterior aplicação biológica.

4.0 - Resultados e Discussões

4.1-Síntese dos Catalisadores

Para síntese do catalisador **147** vislumbramos a via retrossintética, como mostrado no esquema 37. O primeiro desmembramento da via retrossintética nos mostra a necessidade de obter o composto de isotiocianato **149** para em seguida acoplá-lo com a amina aromática **152** escolhida (esquema 37). Esta estratégia oferece como vantagem a utilização de materiais de baixo custo e grande possibilidade de variação estrutural ora pela amina **152**, ora pela porção derivada do ácido-(*R*)-tiazolidina-4-carboxílico **151** (esquema 37).



Esquema 377 – Proposta retrossintética para síntese do composto **147**

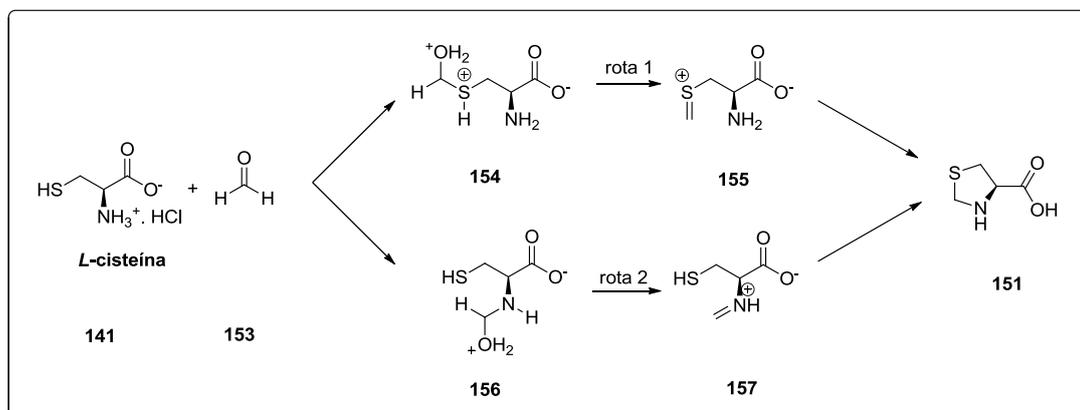
A síntese dos novos catalisadores se inicia com a construção do anel tiazolidínico análogo ao aminoácido *L*-prolina. A síntese do ácido-(*R*)-tiazolidina-4-carboxílico **151** é realizado a partir do respectivo cloridrato da *L*-Cisteína **141e** e formaldeído **153** em água.^{133, 134} É proposto na literatura que o ataque ao formaldeído ocorra, inicialmente, pelo grupo tiol e não pelo grupo amino, assim formando o intermediário hemitioacetal **154** primeiro que o composto hemicetal.¹³⁰ Porém, a formação do intermediário sulfônio **155** requer parâmetros eletrônicos específicos, como a presença de grupos retiradores de elétrons oriundo do composto carbonilado.¹³¹ A formação do íon imínium **157** é mais rápida pois não há limitações estruturais ou eletrônicas para sua formação. Por sua vez, uma vez formado o

¹³⁰ Kallen, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 17,6236..

¹³¹ Campaigne, E.; Leal, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1272.

Apresentação e Discussão dos Resultados

intermediário iônico **157**, a reação prossegue com o ataque do grupo tiol sobre a porção imínium assim formando o anel tiazolidínico **151** (Esquema 11 – rota 2).



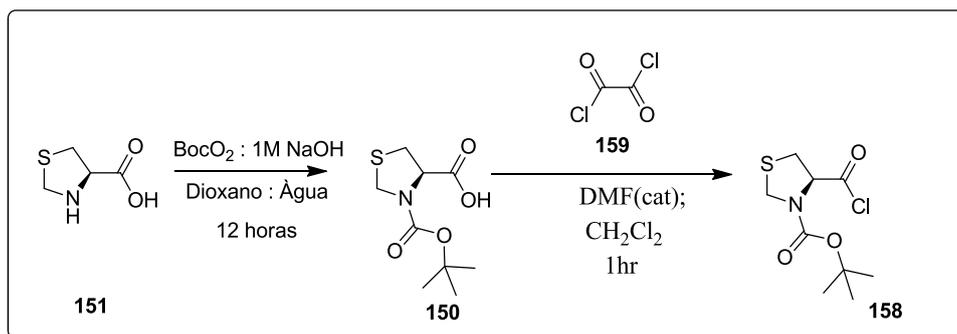
Esquema 388 – Rotas possíveis para síntese de 160, sendo a rota 2 a rota mais rápida que a rota 1.

A proteção da amina secundária do composto **150** se faz necessário por dois motivos: o primeiro deles é evitar que a amina secundária do composto **151** ataque a porção isotiocianato do composto **149**, e o segundo motivo é inibir o ataque intermolecular da amina secundária do composto **151** ao grupo carbonila ativado do composto **158**. A proteção do grupo amina secundário por BOC, apresenta, neste contexto, como principais vantagens, a disponibilidade no laboratório e o know-how já desenvolvido pelo grupo de pesquisa.

A proteção da amina secundária do ácido-(*R*)-tiazolidina-4-carboxílico **150** foi realizada utilizando solução 1M de NaOH(aq), anidrido-Boc (Boc₂O) em dioxano:água (1:1) à t.a. durante 12 horas (esquema 39).¹³² O composto N-Boc protegido **150** foi obtido com 75% de rendimento como primeiro passo da rota sintética para obtenção de **149**. Em seguida, o ácido-(*R*)-tiazolidina-4-carboxílico-N-Boc protegido **150** foi submetido a condições reacionais para transformação do grupo ácido para cloreto ácido **158** utilizando cloreto de oxalila, DMF catalítico, e diclorometano como solvente (esquema 39).¹³³

¹³² Braibante, M.E.F.; Braibante, H.S. et al. *Synthesis* **1999**,6, 943.

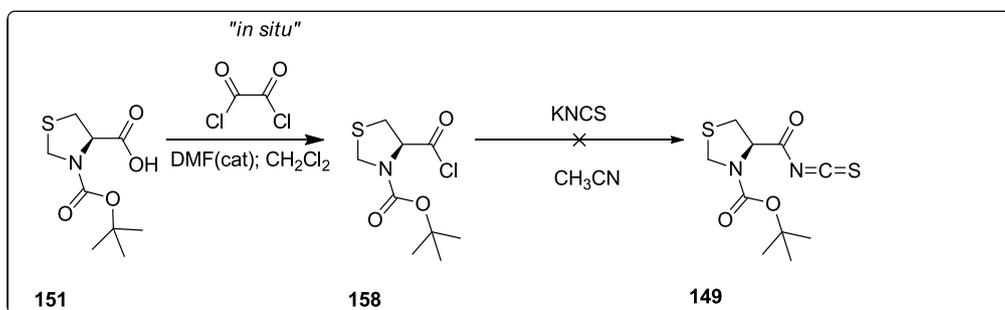
¹³³ Bosshard, H. H.; Mory, R.; Schmid, M.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta* **1959**, 42, 1653.



Esquema 399 – Proteção do grupo amina secundária de **150** e formação de **158**

A síntese do cloreto ácido utilizando cloreto de oxalila tem como principal justificativa às condições brandas da reação e rapidez de formação do cloreto de acila.¹³⁴ Estas duas características tornam o cloreto de oxalila um bom substituto para o cloreto de tionila na formação de cloreto de acila.¹⁴⁰ Como o composto **150** possui grupamento Boc sensível a meio ácido¹³⁵ então a velocidade de formação do composto **158** deve ser rápida. Pois, a desproteção de **150** depende do tempo de exposição a meio ácido.¹⁴¹ Assim, *a priori*, a síntese de **158** deve ocorrer de maneira tão rápida que não ocorra desproteção do grupo amino de **150** em grande extensão (Esquema 39).

Uma vez detectado, por cromatografia de camada delgada (6:4 Hex/ AcOEt), o consumo de **150** após aproximadamente 30 minutos é esperado que tenha se formado **158** *in situ*. A metodologia utilizada para síntese de derivados de isotiocianatos requer condições brandas (aquecimento à 70°C e 4 horas de reação).¹³⁶ uma vez que se quer evitar a desproteção da amina secundária de **150**.



¹³⁴ Adams, R.; Ulich, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, 42, 599..

¹³⁵ Venkataraman, K.;Wagle, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1979**,32, 303740.

¹³⁶ Furuta, T.; Sakai, T.; Senga, T. *et al. J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2186.

Esquema 40 – Síntese de acil-isotiocianato quirais **149**.

A estrutura química do produto formado **160** se torna mais clara após experimentos de RMN-¹H e RMN-¹³C. No experimento de espectroscopia de RMN-¹H (figura 17) atribuímos os sinais em 5,04 e 4,34 ppm, dubletos, que acoplam entre si com constante de $J=6.9$ Hz, aos hidrogênios diastereotópicos *Hd* e *Hd'* que pertencem ao carbono cetálicos da porção tiazolidina.¹⁴⁴⁻¹⁴⁷ O sinal em 4,68 ppm ($J= 6$ Hz) foi atribuído ao hidrogênio *Hc* ligado ao carbono assimétrico (figura 17). Os dois hidrogênios vizinhos ao enxofre *Hb* e *Hb'*, (duplos dubletos) apresentam sinais em 3,25 e 3,94 ppm com constante de acoplamento de $J = 9, 3$ Hz e 6Hz) (figura 17).¹⁴⁴⁻¹⁴⁷ O sinal em 12 ppm no espectro de RMN-¹H indica maior desblindagem e é atribuído ao hidrogênio mais ácido, *Ha*, que está ligado ao nitrogênio entre a carbonila e a tionila. Este hidrogênio, *Ha*, sofre efeito anisotrópico tanto da carbonila quanto da tionila fazendo com que, possivelmente, este sinal se desloque para campos mais baixos (figura 17).

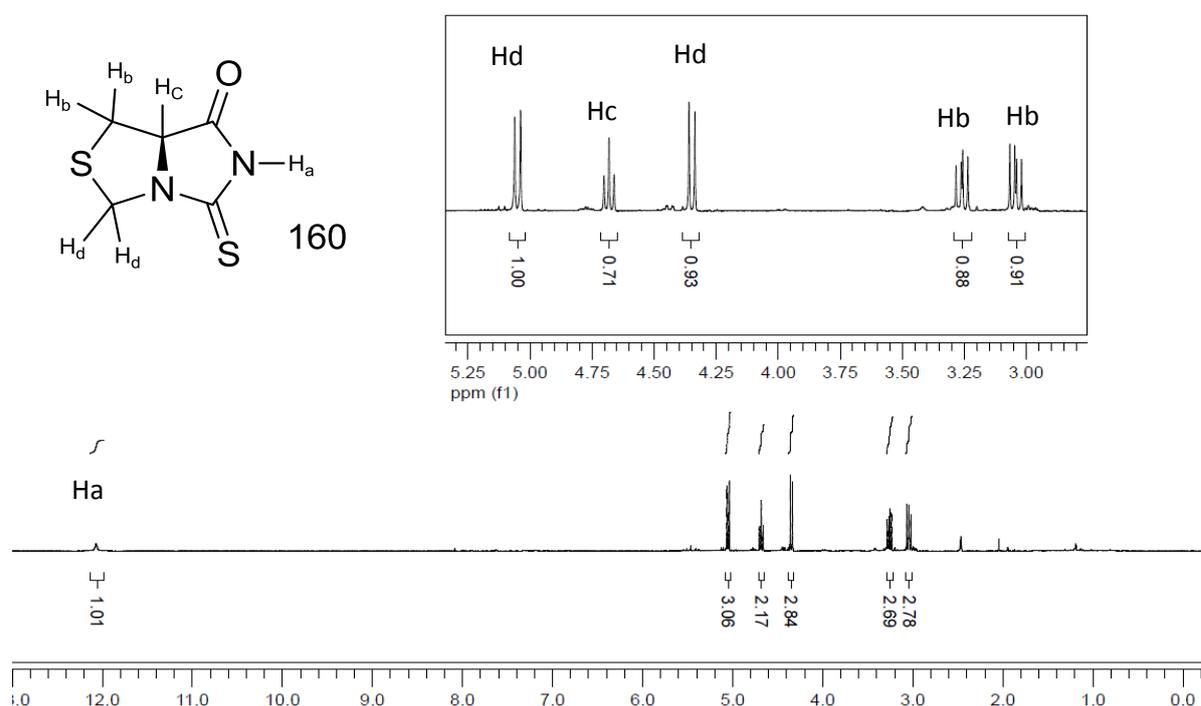


Figura 177 – Espectro de RMN-¹H do composto **160** obtido em DMSO-*d*⁶ a 300MHz.

No espectro de RMN-¹H há indicações de que o produto formado é a tiohidantoina **160**. A ausência dos sinais da tert-butila pertencente ao grupamento - Boc indica que o produto perdeu o grupo de proteção da amina secundária. Outro ponto importante é que o

Apresentação e Discussão dos Resultados

hidrogênio mais ácido deste espectrograma se mostra em campo mais baixo que o sinal do hidrogênio ácido do composto **150** ou **151**.¹³⁷ Este sinal sugere a presença do esqueleto -C(O)-NH-C(S)-NH-, o qual contém hidrogênio que pode ser atribuído a este valor.¹⁴⁴⁻¹⁴⁷

O experimento de RMN-¹³C foi realizado para identificação e análise dos sinais de carbonila -N-C=O, com características magnéticas de amida, sinais da tioamidas -N-C=S. Além disso, a busca por sinais de deslocamento químicos que indicassem presença, ou ausência, de carbamatos, oriundos do -Boc, ou de grupo ácido carboxílico. Para o espectro (Figura 18) foram atribuídos os sinais em 30,3; 49,1 e 67,2 ppm, respectivamente, aos carbonos C-4, C-5 e C-3, que constituem o anel tiazolidínico (Figura 18). E ainda, os sinais em 185 ppm e 173 ppm foram atribuídos aos carbonos carbonílicos ligadas ao enxofre C-2 e ao oxigênio C-1, respectivamente.¹⁴⁴⁻¹⁴⁷. Concomitante a estas observações se verifica o desaparecimento dos sinais correspondente a carbonila de ácido carboxílico e carbamato, aproximadamente em 175 ppm e 163 ppm, respectivamente.^{148, 138} Além da ausência destes sinais, também é perceptível a ausência dos sinais alquílicos, aprox. em 20ppm, relacionados ao grupo tert-butil-carbamato (N-Boc) (figura 18).

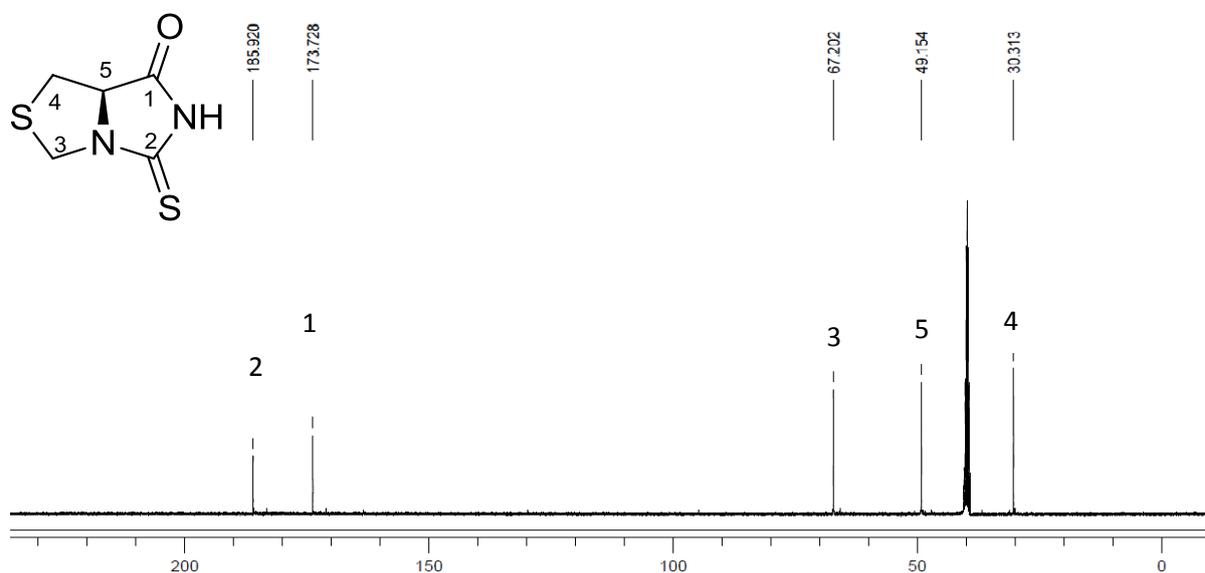


Figura 18 – Espectro de RMN-¹³C do composto **160** obtido em DMSO-*d*⁶ em 70 MHz

¹³⁷ Ahmed, Marawan et. al. *J. Phys. Chem. A: Mol. Spectro.* **2012**, 116, 8653.

¹³⁸ Gutte, Bernd. *Peptides: Synthesis, Structures, and Applications*. 1ª Edição, Academic Press, **1995**.

Apresentação e Discussão dos Resultados

A banda relacionado aos isotiocianatos são caracterizadas por possuir um forte estiramento e cair em uma região espectral do infravermelho pouco poluído por outros grupos funcionais, 2270cm^{-1} até 1940cm^{-1} .¹³⁹ A análise do espectro de infravermelho da reação de síntese para **149** não mostra sinal relacionado com a presença do grupo isotiocianato na região esperada assim confirmando a estrutura tiohidantoína proposta **160** (Figura 19).^{140, 141, 142, 143}

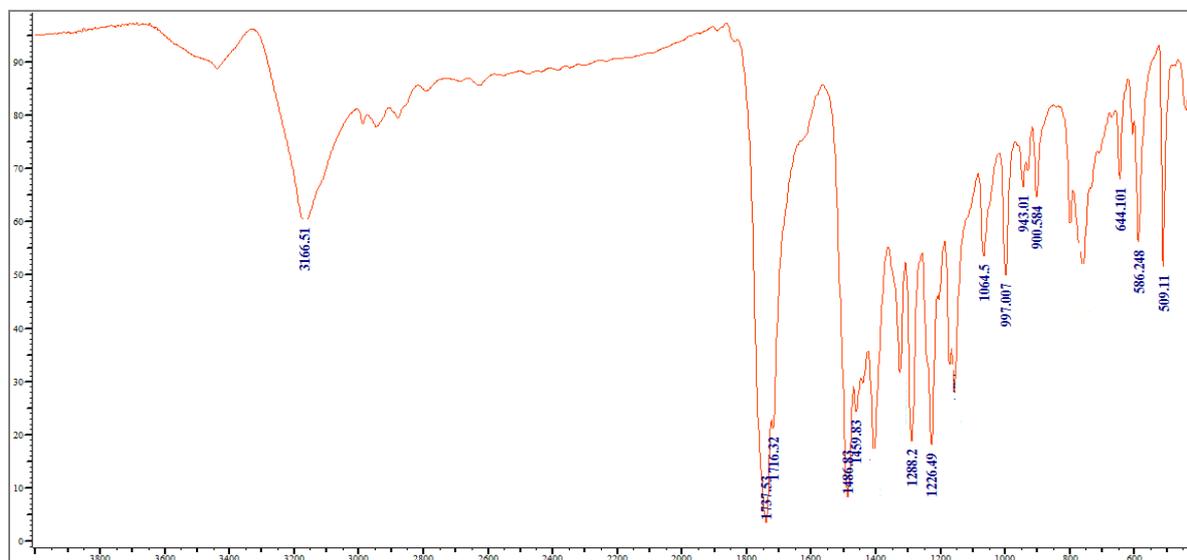


Figura 199 – Espectro de infravermelho do produto da reação de síntese de **160**

Atribuímos ao baixo pH no meio reacional para que o composto **160** fosse favorecido em detrimento do isotiocianato **149**. A substituição por método de acoplamento que ofereciam condições mais brandas se fez necessário. Assim, mudamos, inicialmente, a proposta retrossintética apresentada no esquema 37. Esta foi substituída para uma nova proposta onde a tiouréia pré-formada **161** acopla com o derivado do ácido-(*R*)-tiazolidina-4-carboxílico **150** para síntese de **148** (esquema 43). O composto **161**, se $R^1 = \text{Arila}$, pode ser obtido

¹³⁹ Silverstein, R. M.; Webster, F. X., Kiemble, D. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 7ª edição Wiley-VCH: Weinheim, **2005**

¹⁴⁰ Saeed, A.; Rafique, H.; Hameed, A.; Rasheed, S. *Pharm. Chem. J.* **2008**, 47, 191.

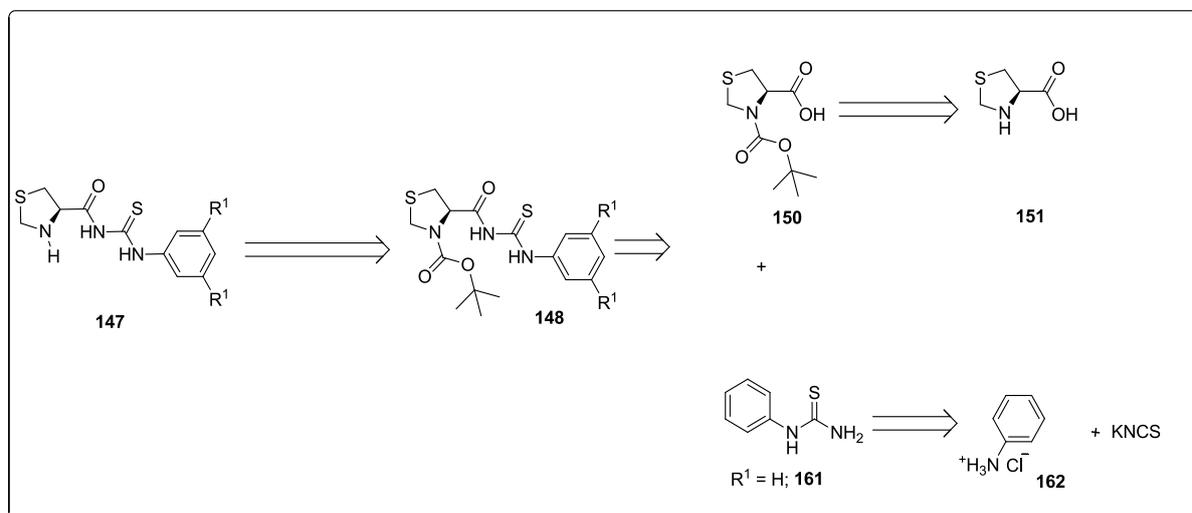
¹⁴¹ Zhang, Y.; Sheik, S.O; Wang, Z.D. *Molecules* **2006**, 11, 739.

¹⁴² Marton, J.; Szilágyi, L.; Ösz, E. *J. Mol. Struct.* **1998**, 442, 267.

¹⁴³ Willshire, J.F.K.; Laslett, R.L.; Dungan, B.M. *Aust. J. Chem.* **1996**, 49, 541. ; b) Willshire, J.F.K.; Laslett, R.L. et al. *Aust. J. Chem.* **1996**, 49, 551.

Apresentação e Discussão dos Resultados

comercialmente ou através da reação de tiocianato de potássio com o correspondente cloridrato da amina desejada em THF (esquema 41).¹⁴⁴



Esquema 411 – Sequência de reações para síntese de **147**.

Ainda sobre a mesma ideia, a síntese de **148** pode ser realizada através da síntese de intermediário reativo de **150** para em seguida reagir com a respectiva tiouréia **161**. Para tal, a nova abordagem para síntese de **148** deve utilizar condições mais brandas, com baixa formação de ácido no meio reacional, e possuir fácil purificação do produto final.¹⁴⁵ A utilização de 2,4,6 - tricloro-1,3,5-triazina (TCT) como agente de acoplamento para formação de **147** cumpre, segundo a literatura,¹⁵¹ com as características procuradas para essa nova abordagem.

A proposta de uso do TCT como agente de acoplamento é que ele atue promovendo a formação do aduto **148**, entre a tiouréia **161** e o ácido **150**, da mesma forma que ele atua na formação de amidas. A adição do ácido **150** sobre solução acetonitrílica de trielamina promove reação ácido base que resulta em **163**. Este **163** ataca o TCT **164** no carbono contendo ligação C-Cl para em seguida formar o intermediário **165**, reação de substituição eletrofílica aromática (esquema 42).¹⁴⁶ Uma vez formado o intermediário **165**, a segunda etapa da reação

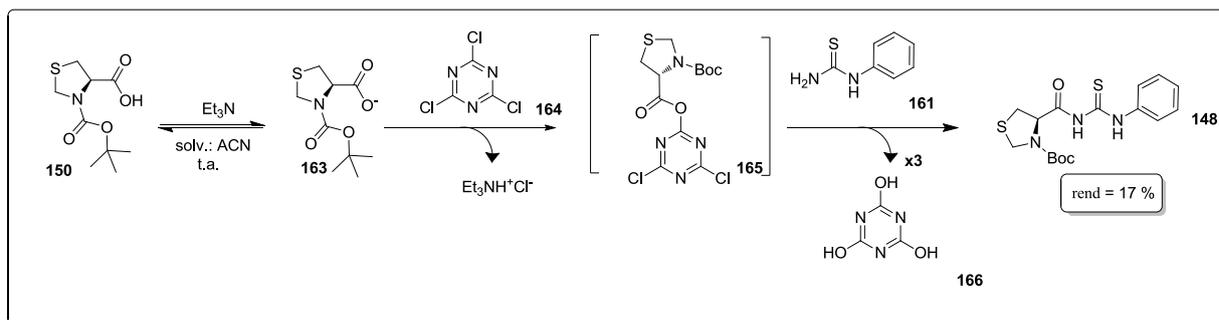
¹⁴⁴ Opalka, C. J.; Meckler, H.; Kuhler, J. L.; Herr, R. J. *Synthesis* **2000**, 11, 1569.

¹⁴⁵ Venkataman, K.; Wagle, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3037.

¹⁴⁶ Rayle, H.; Fellmeth, L. *Org. Process Res. Dev.* **1999**, 3, 172.

Apresentação e Discussão dos Resultados

é o ataque do nitrogênio mais desempedido da tiouréia **161** ao carbono carbonílico do intermediário **165**, uma substituição acílica (esquema 42). Ao fim se esperava a formação do composto **148** em alto rendimento, após uma filtração para remoção de **166** e uma extração para retirada do que sobrou de **150** e cloreto de trietilamônio.¹⁵² Porém, houve formação do produto **148** em baixo rendimento e recuperação de quase todo o material de partida.



Esquema 422 – Sequência de reações para síntese de **148** utilizando TCT como agente de acoplamento.

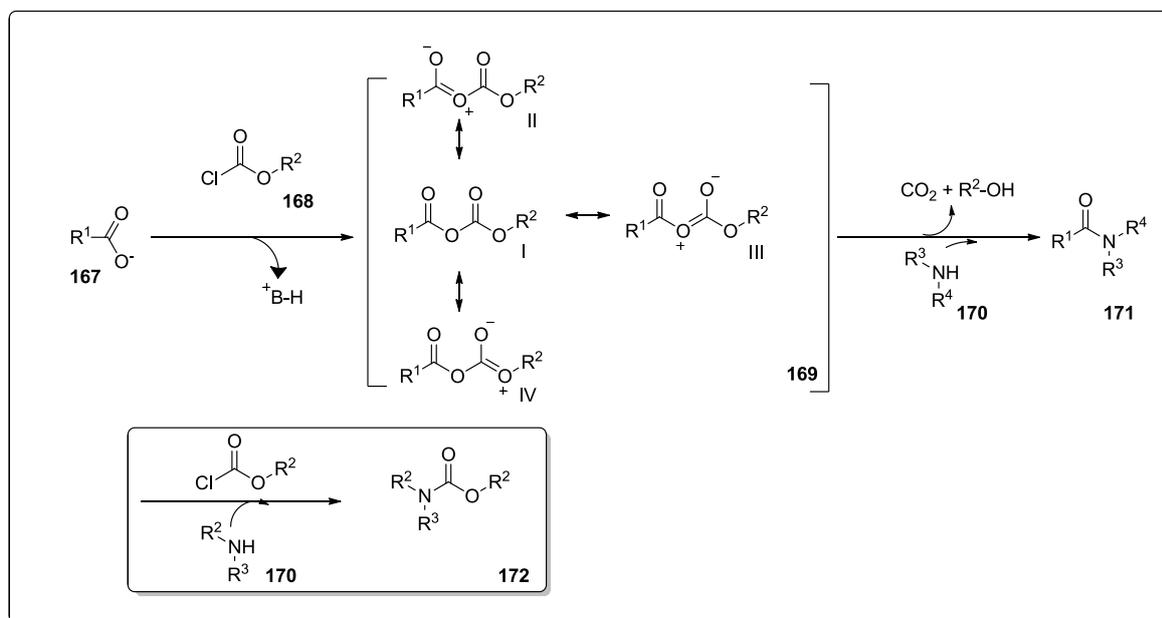
A reação de acoplamento para formação de **148** utilizando TCT **164** não ofereceu resultados satisfatórios. A reação com melhor rendimento durou 5 dias, e mesmo assim, o rendimento se mostrou baixo, em 17 %. Uma vez que quase todo material de partida foi recuperado, suspeita-se que a formação do intermediário não ocorreu devido ao impedimento estérico oferecido pelo grupo BOC do composto **150**. Uma segunda suspeita é que uma vez formado o intermediário **165** a tiouréia **161** não possui nucleofilicidade suficiente para atacar o eletrófilo **165**.

Em uma segunda abordagem para síntese de **148**, a partir de **150** e **161**, buscamos realizar reação de acoplamento via anidridos mistos. A síntese de anidridos mistos ocorre a partir da reação do ácido, ou base conjugada deste ácido **150**, com cloroformiato de alquila ou arila (esquema 43).¹⁴⁷ Anidridos mistos de ácidos carbônicos **168** são bastantes reativos e apresentam bom grau de quimiosseletividade quanto ao grupo carbonílico que será atacado. Uma vez formado, uma das carbonilas é flanqueada por dois oxigênios que por ressonância cruzada possui sua eletrofilicidade reduzida, assim aumentando a reatividade da carbonila do ácido em questão **169[I-IV]** (esquema 43)¹⁵³. Na etapa de aminólise a reação segue com o

¹⁴⁷ Joullié, M. M.; Lassen, K. M. *Arkivoc.* **2010**, 189.

Apresentação e Discussão dos Resultados

ataque da amina **170** ao carbono carbonílico do ácido a ser acoplado e como produto temos a amida **171** desejada, gás carbônico e o álcool proveniente do cloroformiato de escolha. Assim, as condições reacionais para formação de anidrido mistos são brandas, pois ocorre a baixas temperaturas e ausente de meio ácido., por outro lado é uma reação de acoplamento rápida e dirigida pela liberação de CO₂ (esquema 43).



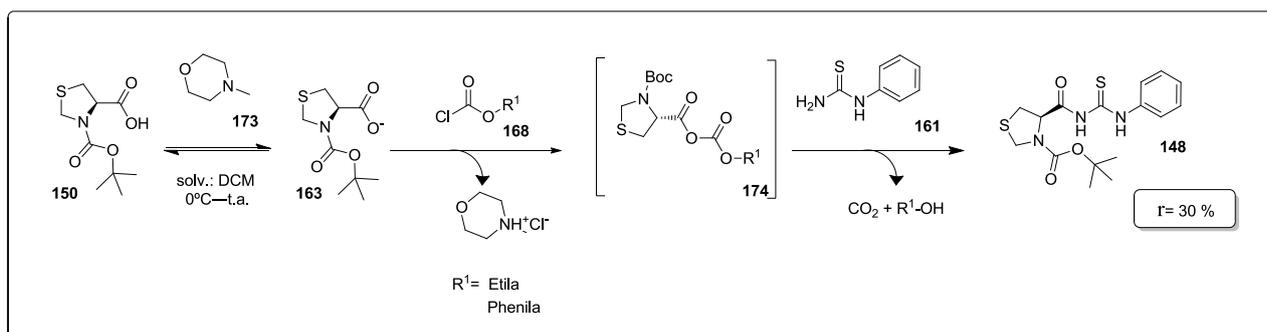
Esquema 433 – Mecanismo geral de reação de acoplamento para síntese de amidas ou tioamidas utilizando síntese de carbonatos.

Para síntese do aduto **148**, inicialmente foi preparada uma solução em dicloroetano como solvente contendo o ácido **150** e 1,5 equivalente da base metil-morfolina **173**. (esquema 44) Em seguida esta solução foi adicionada, gota-à-gota, a uma segunda solução à -10 °C contendo cloroformiato de etila **168**. Seguindo este protocolo¹⁴⁸ evitamos a formação de reações laterais para formação de uretanas¹⁴⁹ **172** (esquema 43). Ao fim da reação, obtivemos como produto o composto **171**, em baixo rendimento (r= 28-30%). Apesar de modificar o cloroformiato de etila por cloroformiato de fenila e deixar a reação por mais tempo o melhor rendimento obtido foi de 30 %.

¹⁴⁸ Chen, F. M. F.; Benoiton, N. L. *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 619.

¹⁴⁹ Chaudhary, A.; Gingis, M.; Prashad, M. *et al. Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5543.

Apresentação e Discussão dos Resultados

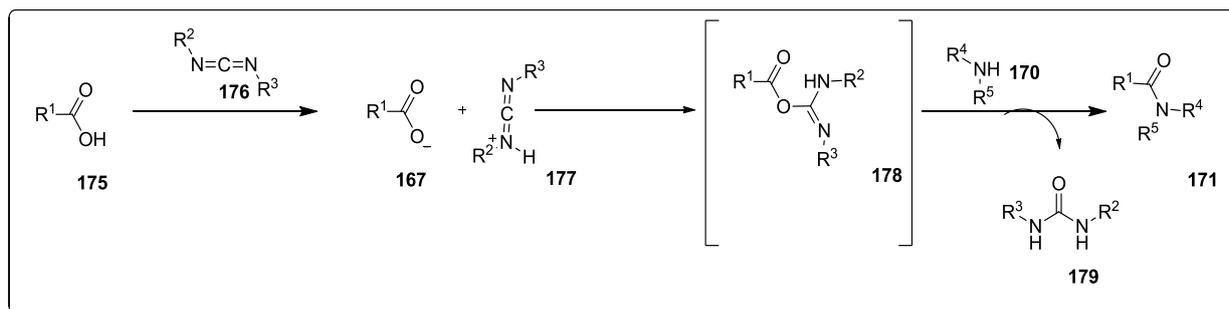


Esquema 444 – Sequência de reações para síntese de **148** utilizando anidridos carbônicos como intermediários reativos.

Os baixos rendimentos para síntese do composto **148** através de anidrido misto pode ser explicado pela baixa reatividade da tiouréia **161** frente ao anidrido misto formado **174**. Os pares de elétrons livres do nitrogênio do composto **161** estão em ressonância com a tiocarbonila e por isso, menos acessíveis ao ataque nucleofílico. Uma vez que estes resultados não foram satisfatórios buscamos uma metodologia que preservasse as condições brandas, porém, aumentasse a reatividade do eletrófilo **150** frente a tiouréia e daí buscamos aplicar o protocolo de Steglich como alternativa.

A escolha pelo protocolo de Steglich que utiliza carbodiimidas para realizar reações de acoplamento se deve as condições livre de ácido e a alta reatividade do eletrófilo frente ao nucleófilo.^{153, 150} A primeira carbodiimida de escolha foi N,N-diclohexilcarbodiimida (DCC) pelo extenso relato de sua aplicação na literatura, inclusive em ligações do tipo amídica.^{153, 156} O mecanismo de reação para o protocolo de Steglich prevê, de início, rápida reação ácido-base entre a porção ácido carboxílico **175** e carbodiimida **176**, desta maneira a porção ácido é capaz de atacar a carbodiimida e formar o intermediário reativo *O*-acil-isoureia **178** (esquema 45).^{153, 156} A velocidade de formação deste intermediário pode ser modulada pelo solvente presente no meio, pois há formação de par iônico ácido carbodiimida protonada (esquema 45).¹⁵³ Porém, em solventes apolares a *O*-acil-isouréia **178** é o intermediário reativo capaz de reagir com o nucleófilo **161**.¹⁵³

¹⁵⁰ Williams, A.; Ibrahim, T. *Chem. Rev.*, **1981**, 81, 589



Esquema 455 – Desenho geral do acoplamento utilizando carbodiimidas –Protocolo de Steglich.

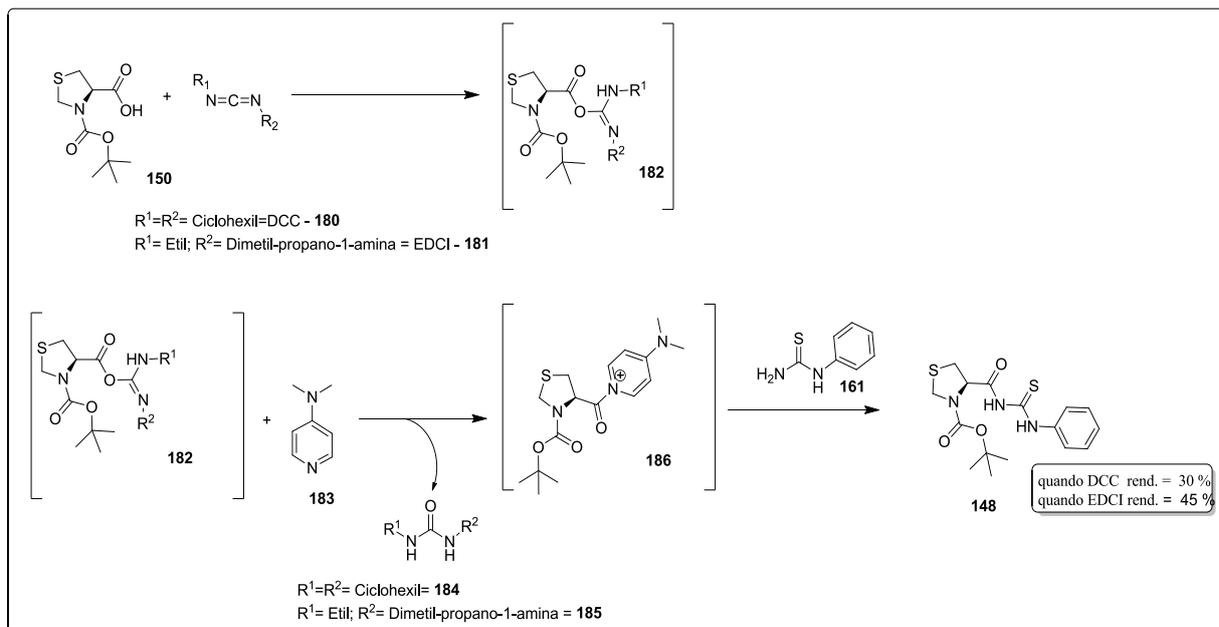
A reação para formação do aduto **148** foi realizada através de procedimento de Steglich modificado, o qual utiliza DMAP (4-dimetilaminopiridina) como catalisador nucleofílico.^{151,152,153} A reação parte do ácido **150** para acoplar, em diclorometano, com a tiouréia **161** utilizando DCC, DMAP à t.a (Esquema 45). A reação foi monitorada por CCD, não sendo identificado todo o consumo do ácido **150** frente à tiouréia **161**, mesmo depois de 24 horas de reação. A purificação da reação utilizando coluna cromatográfica, ou por filtração via celite, para obtenção do composto **148** se mostrou difícil. Tanto a tiouréia **148**, quanto a ureia **179** (DCU) apresenta fator de retenção muito próxima em CCD ou coluna cromatográfica, mesmo em diferentes sistemas de eluição. O rendimento do produto quando se utiliza DCC fica na média dos 30%, não considerando frações que se mostram contaminadas com DCU.

A fim de facilitar a purificação da reação na síntese de **148** e, por sua vez, aumentar o rendimento do produto o agente de acoplamento foi substituído. A carbodiimida dicitclohexilcarbodiimida, (DCC) **180**, foi substituído por outra carbodiimida, EDCI **181**, [1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida] (esquema 46). A ureia **185** formada a partir deste agente de acoplamento é solúvel em água facilitando a separação deste subproduto do produto **148** (esquema 46). O rendimento para obtenção de **148** é de 45 % pelo procedimento de Steglich com EDCI, maior que o rendimento de 30% quando é utilizado DCC.

¹⁵¹ Wang, G.; Goyal, N.; Hopkinson, B, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3798

¹⁵² Joullie, M. M.; Wan, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17236

¹⁵³ Goyal, Navneet. *Synlett.* **2010**, *2*, 335.



Esquema 466 – Síntese utilizando o protocolo de Steglich para obtenção de tiouréia 157

O procedimento de Steglich utilizando EDCI e DMAP para síntese do composto **148** se mostrou bastante eficiente. Ao considerar que se trata de acoplamento entre tiouréia **161**, nucleófilo fraco, uma vez que os pares de elétrons do nitrogênio estão comprometidos com o sistema π conjugado N-C-S. Desta forma, a reatividade da carbonila do grupo ácido foi aumentada de forma eficiente a possibilitar o rendimento médio de 45%. Mesmo aumentando a quantidade estequiométrica do ácido **150**, ou aumentando o tempo reacional não foi observado acréscimo no rendimento da reação para obtenção do produto **148**.

O uso de diferentes metodologias e diferentes reagentes de acoplamento para síntese de **148** ofereceram rendimentos medianos. Além disso, o alvo final não é o **148** mas **147** que, teoricamente, é funcional como catalisador. Ou seja, ainda que os rendimentos sejam moderados para síntese de **148**, ao adicionarmos mais uma etapa de desproteção de **148** para **147** o valor do rendimento global é reduzido. Desta forma, a aplicação de novas estratégias para aumentar o rendimento para síntese de **147** se fez necessário.

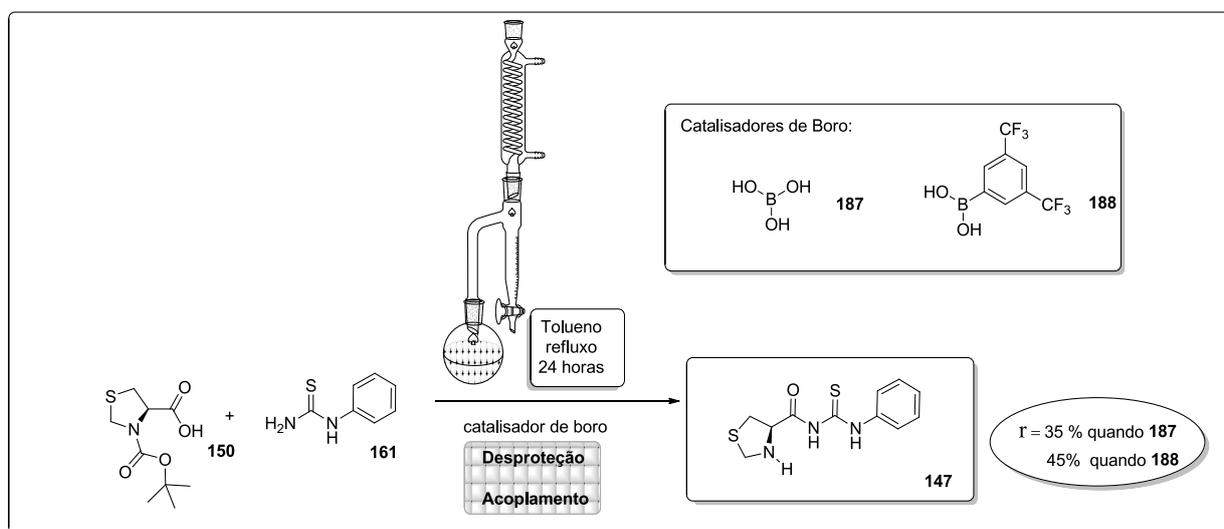
A utilização de derivados de ácido borônicos contendo grupos retiradores de elétrons se mostrou eficiente e vantajoso em reação de acoplamento para formação de amidas, desde 1996 em trabalho desenvolvido pelo Yamamoto.¹⁵⁴ Eficiente, pois a formação de

¹⁵⁴ Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4196.

Apresentação e Discussão dos Resultados

carboxiamidas ocorre em curto tempo reacional utilizado um amplo escopo tanto do derivado do ácido carboxílico, tanto da amina. Vantajoso, pois agrega valores de segurança, uma vez que ácidos borônicos possuem baixa toxicidade, e, além disso, podem ser separados do meio reacional por uma simples extração líquido-líquido.¹⁶⁰ Assim, a utilização de derivados de ácidos borônicos para reações de acoplamentos na síntese de amidas se mostrou vantajoso e eficiente para ser testado na síntese de **147**.

O ácido borônico **188**, assim como o ácido bórico¹⁵⁵ **187** foi utilizado pelo Yamamoto para síntese de amidas. Uma vez que os trabalhos do Yamamoto também mostravam acoplamentos de ácidos carboxílicos com tiouréias então nos sentimos motivados a repetir o protocolo.¹⁶¹ Desta maneira, partindo do ácido carboxílico **150** para acoplar com a tiouréia **161** utilizamos em um experimento ácido bórico **187** e, em outro experimento ácido 3,5-bis(trifluorometil) fenil borônico **188**. Os catalisadores de boro foram utilizados em 10 mol% e as reações foram realizadas sob tolueno em refluxo. A utilização de aparato de Dean-Stark é necessária, pois a retirada de água do meio reacional diminui a taxa de reação de retorno para formação dos reagentes.



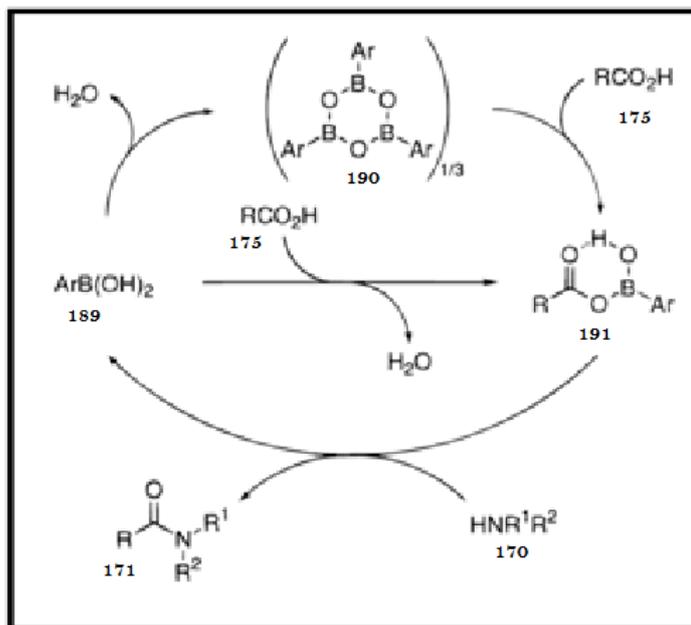
Esquema 477 - Síntese de **147** utilizando ácido de Lewis baseado em Boro a partir de **150**.

Ao fim de 24 horas foi obtido produto **147** em 35 e 45%, quando se utiliza o catalisador de boro **187** e **188**, respectivamente (esquema 47). No entanto, o produto obtido foi **147** e não **148** mostrando que o sistema reacional utilizado é capaz de agir ora como elemento de acoplamento, ora como agente de desproteção. De acordo com o mecanismo

¹⁵⁵ Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Synlett*. **2004**, 8, 1355.

Apresentação e Discussão dos Resultados

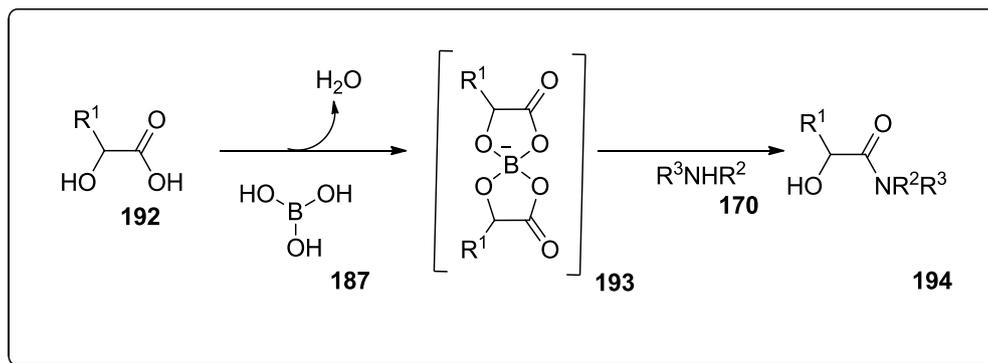
reacional proposto pelo H. Yamamoto¹⁶⁰ para síntese de amida **171**, a formação do anidrido borônico **191** é a etapa determinante desta reação de acoplamento utilizando ácidos carboxílicos **175** e aminas **170**. Esta proposta de mecanismo foi realizada para solventes apolares, em condições anidras (esquema 48).



Esquema 488 – Proposta de mecanismo do Yamamoto para síntese de amidas utilizando catalisador de boro. (Figura adaptada do artigo *Journal of Organic Chemistry*, 1996, vol. 61, nº 13, 4196-4197.)

Os resultados obtidos pelo Yamamoto utilizando α -hidroxi ácidos¹⁵⁶ **192** para realizar reações de acoplamentos com amina **170** mostra uma segunda proposta de mecanismo reacional. Neste trabalho o Yamamoto descreve a possibilidade de quelação dos α -hidroxi ácidos com ácido bórico e, por sua vez, levar o ácido a um estado ativado **193** (esquema 49). O complexo α -hidroxi ácido **192** e ácido bórico **187** agora é capaz de reagir com amina para resultar em amida **194** como produto de reação de acoplamento.

¹⁵⁶ Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5047.



Esquema 499 – Proposta de mecanismo do Yamamoto para síntese de amidas a partir de α -hidroxi ácidos utilizando catalisador de boro. (Esquema adaptado do artigo *Organic Letters*, 2005, vol. 7, nº 22, 5047-5050.)

Frente aos resultados obtidos a partir **150** utilizando derivados de boro e comparando como os resultados obtidos quando se utiliza α -hidroxi ácidos decidimos realizar novo experimento de acoplamento utilizando **151**. A posição fixa do grupamento amino em α com relação à carbonila do composto **151** sugere que a utilização de ácido bórico **187** para realizar reação de acoplamento deva passar pelo mesmo mecanismo dos α -hidroxi ácidos.^{162, 157} Assim, buscamos aperfeiçoar a reação de acoplamento entre **150** e **161** utilizando derivados de boro **187** e **188**.

¹⁵⁷ Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1431.

Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 4 – Resultados de otimização da reação de acoplamento entre ácido **150** e tiouréia **161**.

Entrada	Catalisador	Quant. Cat.	Solvente	Tempo	Rendimento
1	187	10 mol %	Tolueno	24 hrs	36%
2	188	10 mol %	Tolueno	24 hrs	33%
3	187	10mol%	o-xileno	24hrs	4%
4	187	20mol%	Tolueno	24hrs	41%
5	187	30mol%	Tolueno	24hrs	47%
6	187	40mol%	Tolueno	24hrs	45%
7	187	30mol%	Tolueno	12hrs	51%
8	187	30 mol%	Tolueno	6hrs	30 %

Os catalisadores **187** e **188** se mostram capazes de realizar reação de acoplamento entre **150** e **151** (Entrada 1 e 2 – Tabela 4). O rendimento obtido se mostra moderado quando se utiliza tolueno como solvente à 24 horas de reação sob refluxo. Como o catalisador **187** se mostra mais barato e menos tóxico que o catalisador **188**, então este foi o catalisador de escolha para a síntese de **147**. Sabendo, de antemão, que estes catalisadores já tinham referência na literatura através dos trabalhos do Yamamoto para reações de acoplamento entre ácidos carboxílicos, álcool e aminas.

É descrito na literatura a aplicação de solventes apolares de alto ponto de ebulição nestas reações a fim de aumentar o rendimento.¹⁶⁰⁻¹⁶³ Seguindo a tendência testamos Tolueno e o-xileno e verificamos uma drástica queda no valor do rendimento quando utilizamos o-xileno (entrada 1 e entrada 3 – Tabela 4). A redução do rendimento pode ser atribuída ao alto ponto de ebulição do solvente aliado a labilidade do anel tiazolidínico frente a altas temperaturas. Ao fim de 24 horas é possível se identificar a presença do produto, porém, quando purificado em coluna cromatográfica o rendimento é em média 4 %.

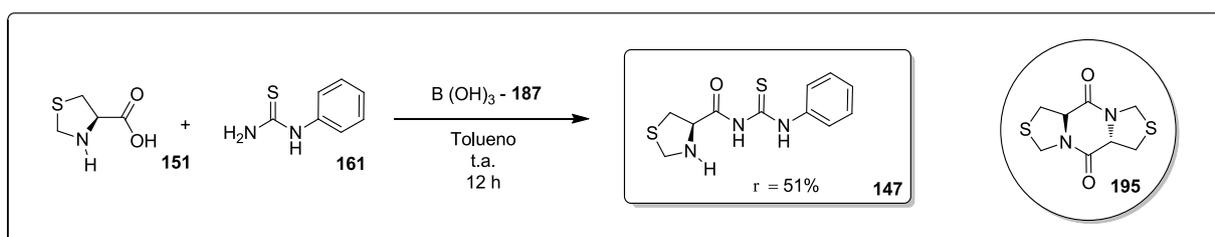
Os experimentos onde se avaliam a carga do catalisador foram realizados para se avaliar a influencia sobre o rendimento (entrada 4 até entrada 6 – Tabela 4). E foi observado

Apresentação e Discussão dos Resultados

que há acréscimo no rendimento à medida que se aumentava a carga do catalisador até a quantidade de 40 mol % (entrada 6 –Tabela 4). Para este valor, 40 mol %, não há incremento sobre o rendimento, sendo escolhido, então, o valor, subestequiométrico de 30 mol% para a carga do catalisador (entrada 5 – Tabela 4).

O tempo neste tipo de acoplamento se mostrou melhor em 12 horas, diferente das 24 horas quando a reação parte do ácido tiazolidínico N-Boc protegido **150**. Frente a estes resultados, podemos afirmar que tempos menores que 12 horas não são suficientes para obter **147** em rendimento apreciável, e tempos maiores que 12 horas podem ser deletérios para os anéis tiazolidínicos do reagente **151** ou dos produtos **147**.

A utilização de ácido borônico como agente de acoplamento para síntese de **147** se mostrou atrativo do ponto de vista da síntese orgânica. Primeiro, com a utilização de ácido Bórico **187** a via sintética para síntese de **147** foi reduzida em dois passos, a proteção do grupo amino e a desproteção não são mais necessárias. Segundo, o custo financeiro para síntese do composto **147** foi reduzido. Terceiro, a baixa toxicidade deste composto permite maior segurança no manuseio e reduzido impacto ao meio ambiente. Além disto, apresentou boa seletividade para a tiouréia, uma vez que, não foi identificada a presença do dímero **195**. Dímero análogo foi obtido quando se utiliza o catalisador **187** [ácido 3,5- bis (trifluorometil) fenil borônico] e o aminoácido *L*-prolina **20** como reagente.¹⁶⁰

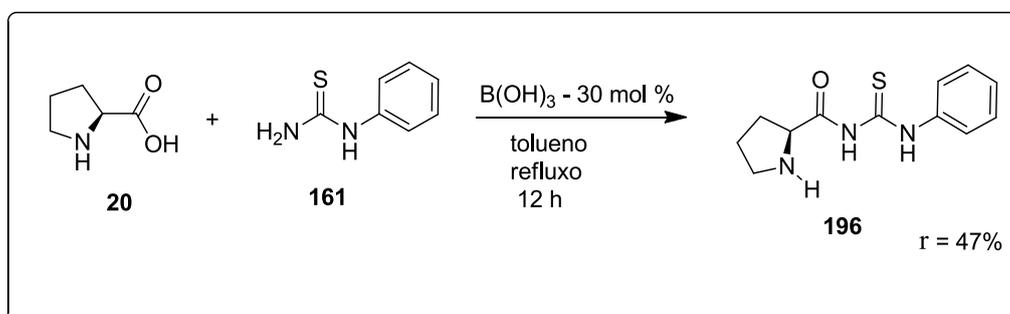


Esquema 50 - Síntese de **147** utilizando ácido de Lewis baseado em Boro a partir de **151**.

A fim de expandir o escopo para outros derivados de aminoácido realizamos outros experimentos para avaliar a influência de características estruturais e eletrônicas sobre o rendimento desta reação. Para tal, realizamos experimento com o aminoácido *L*-prolina **20**, com o composto N-metilado **200**, e com o composto bis-substituído **197**, a fim de acoplá-los, em experimentos separados à tiouréia **161**. Quando o aminoácido *L*-prolina **20** é utilizado

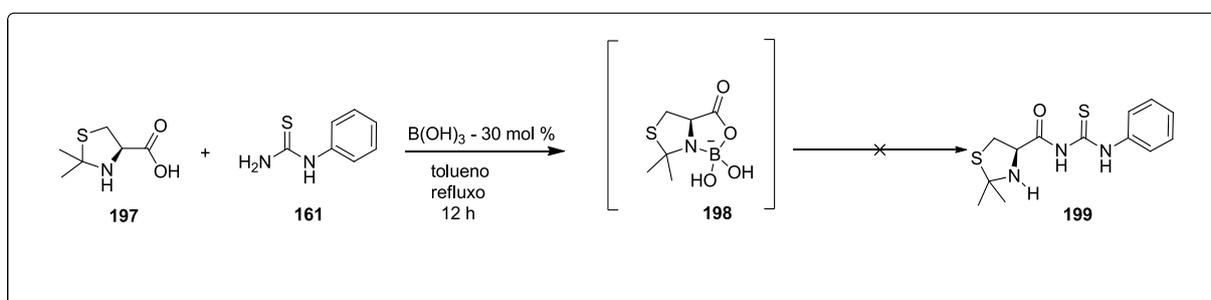
Apresentação e Discussão dos Resultados

para síntese de **196** o rendimento é muito similar ($\sigma=47\%$) àquele obtido quando se obtém o composto **147**. Desta maneira, é observado leve diferença no rendimento da reação quando há mudança do enxofre pelo carbono no anel de 5 membros do reagente que contém porção ácido carboxílico (esquema 51).



Esquema 511 - Síntese de **214** utilizando ácido de Lewis baseado em Boro a partir de **20**.

O derivado ácido-(*R*)-tiazolidina-4-carboxílico, que possui duas metilas ligadas ao carbono cetálico **197**, quando reagido com a tiourea **161** não forma o produto desejado **199**. Possivelmente, os substituintes metílicos em **197** oferecem estorvo estéreo suficiente para impedir a formação do intermediário aciloxi-boronato **198** e assim o curso da reação em direção ao produto **199** (esquema 52).

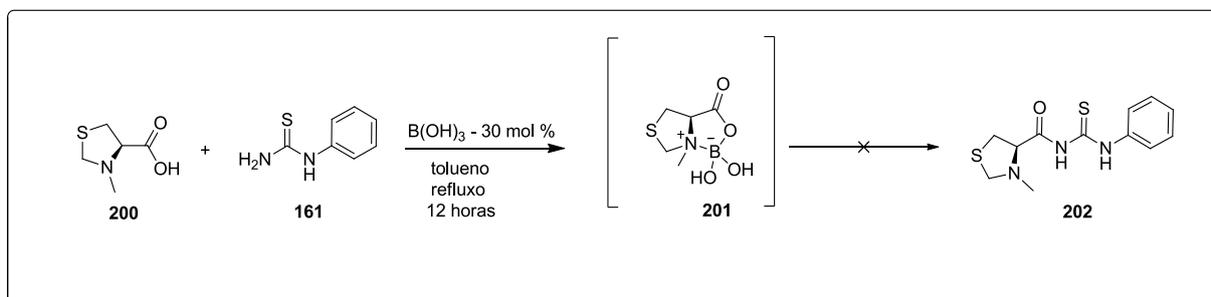


Esquema 522 - Síntese de **199** utilizando ácido de Lewis baseado em Boro a partir de **197**.

O composto derivado ácido-(*R*)-tiazolidina-4-carboxílico-N-metilado **200** foi usado para esta reação de acoplamento com a tiourea **161** sem resultado positivo. Há duas possibilidades para o insucesso desta reação. Primeiro, a formação do intermediário aciloxiboronato **201** pode ser influenciada negativamente pela presença do grupo metila ligado ao nitrogênio do composto **200** (esquema 53). A segunda hipótese que atribuímos ao insucesso desta reação advém da maior labilidade do anel heterociclo do intermediário **201**. Este intermediário, por sua vez, apresenta nitrogênio com carga positiva, o que aumenta a reatividade do carbono cetálico frente ao ataque de nucleofílo. Sob as condições citadas,

Apresentação e Discussão dos Resultados

refluxo azeotrópico de tolueno, é razoável que o anel tiazolidínico se decomponha como resultado do ataque nucleofílico da água ao carbono cetálico de **200** (esquema 53).



Esquema 533 – Síntese de **202** utilizando ácido de Lewis baseado em Boro a partir de **200**.

A análise do espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do composto **147** nos indica presença do grupamento aromático oriundo da porção fenila da tiouréia e o conjunto de sinais derivados do anel tiazolidínico. Os hidrogênios *H_b* e *H_b'*, dupletos, (5,43 e 4,59 ppm $J= 9,6\text{Hz}$) ligados ao carbono cetálico se desdobram em dois dupletos pois se apresentam em ambientes magneticamente diferentes devido a presença do hidrogênio *H_c* (t, 4,68 ppm $J= 7,5\text{ Hz}$) ligado ao carbono assimétrico (figura 20). Os sinais dos hidrogênios próximos ao enxofre *H_a* e *H_a'*, *duplos dupletos*, aparecem em 3,40 e 3,18 ppm, com $J = 12\text{Hz}, 7,5\text{ Hz}$) (figura 20).

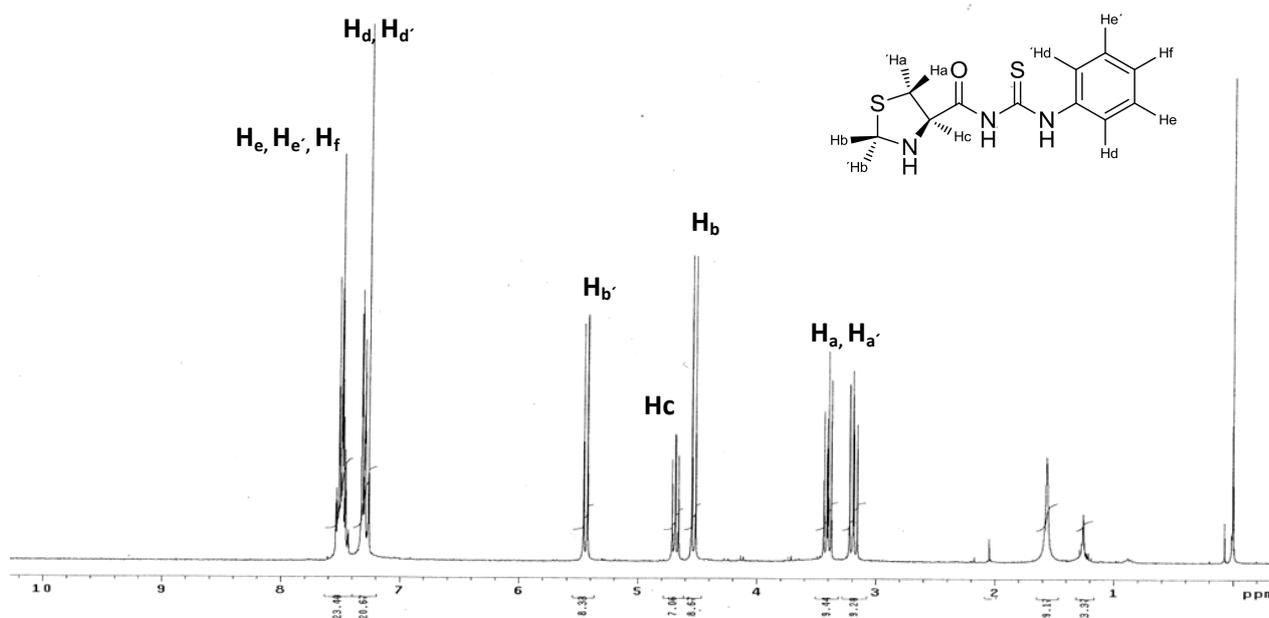


Figura 200 – Espectro de RMN-¹H do composto **147** obtido em CDCl₃ em 300MHz

Apresentação e Discussão dos Resultados

A análise do espectro de carbono-13 do composto **147** indica a presença de tioamida C-5 em 185 ppm e a presença de carbonila de amida C-4 em 170 ppm condizente com a estrutura do catalisador **147** (figura 21). Além disto, estão presentes os sinais correspondentes ao anel tiazolidínico C-1 (50,1 ppm), C-3 (66,5 ppm) e C-2 (31,4 ppm) e o conjunto dos carbonos aromáticos C-6 à C-9 (figura 21).

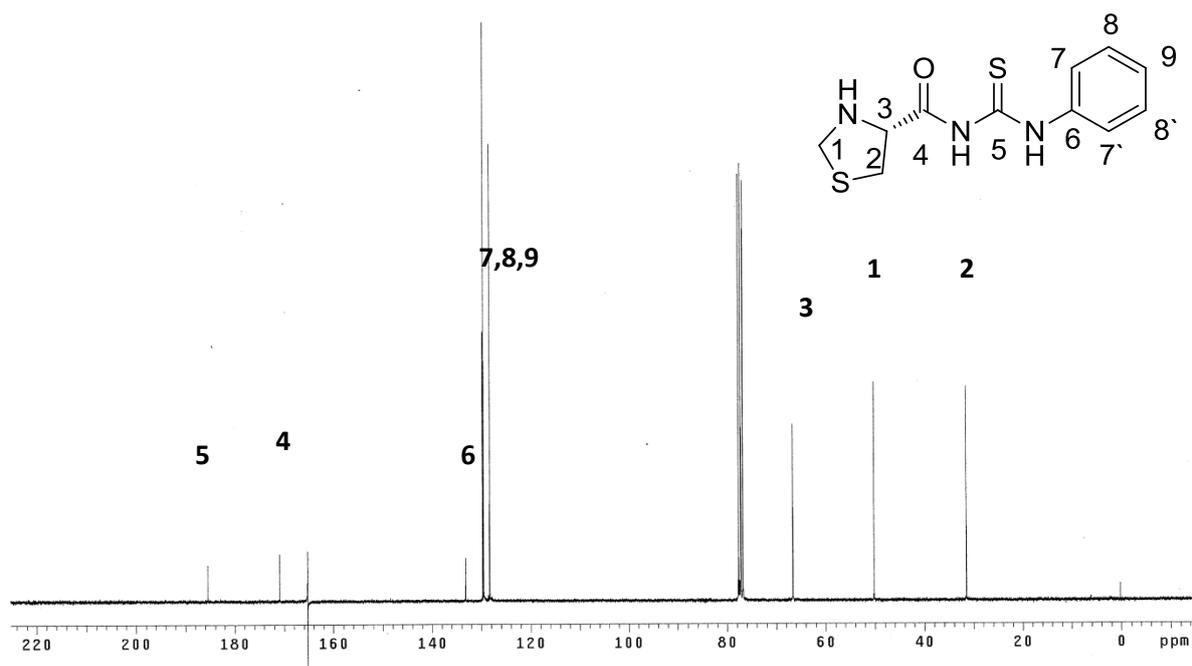


Figura 211 - Espectro de RMN-¹³C do composto **147** obtido em CDCl₃ em 300MHz

O espectro bidimensional de HMQC do composto **147** confirma a relação entre os hidrogênios diastereotópicos *H_b* e *H_b'* ligados ao carbono cetálico C-2 assim como as relações entre os hidrogênios *H_a* e *H_a'* ligados ao carbono C-3 próximo ao enxofre (figura 22). Além disto, é confirmada a posição do carbono assimétrico C-3 (66,6 ppm) como o mais desblindado entre os carbonos do anel tiazolidínico por sofrer efeito indutivo sacador de elétrons da carbonila e do grupo amina secundária (figura 22).

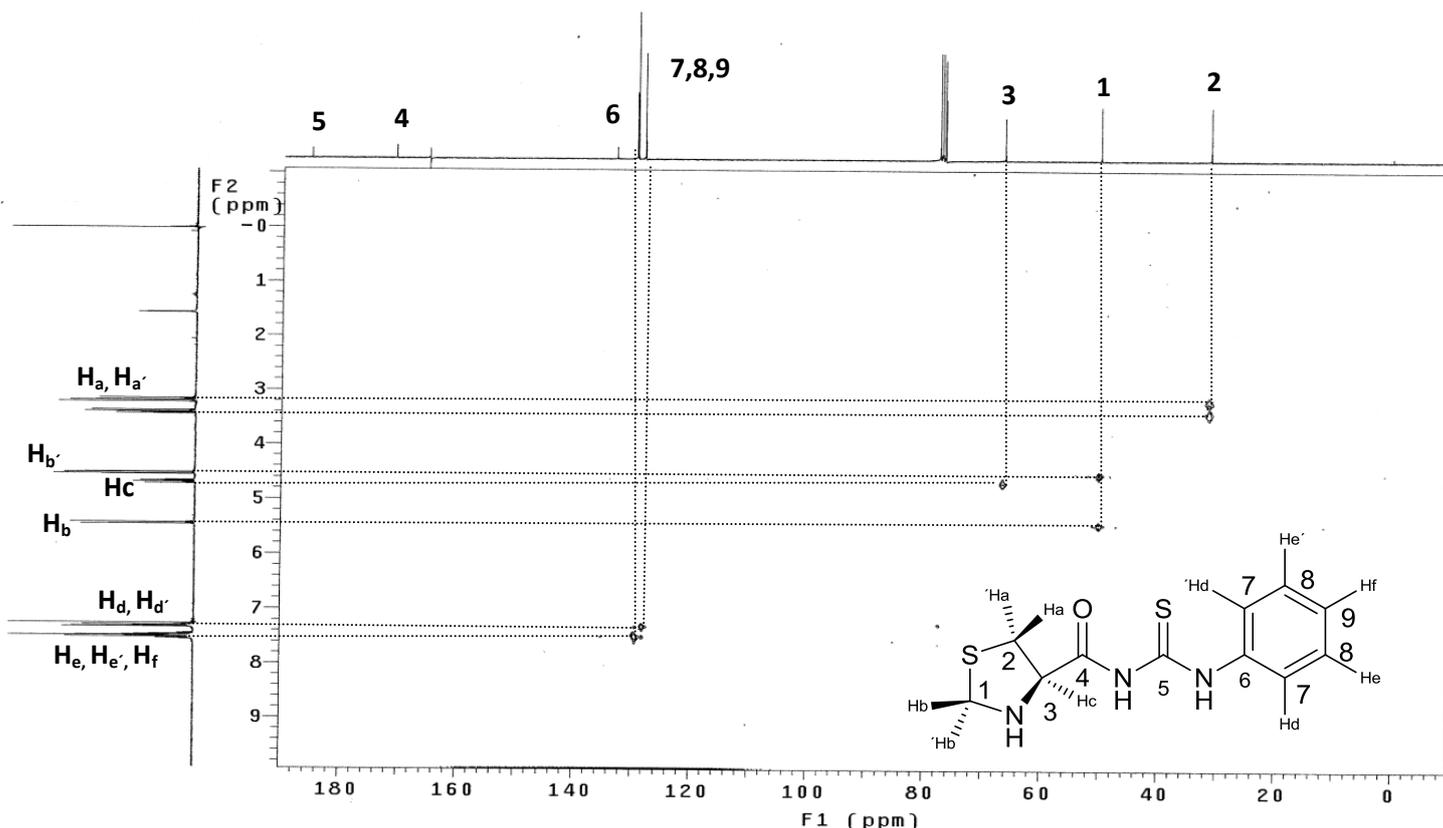


Figura 222 – Espectro bidimensional de RMN-2D HMQC do composto **147** obtido em CDCl_3 em 300MHz

No experimento COSY-H do composto **147** é possível se identificar as relações dos hidrogênios do anel tiazolidínico e assim confirmar a presença deste anel na estrutura do catalisador. Podemos afirmar que o hidrogênio *Hc* se relaciona com os hidrogênios *Ha* e *Ha'* mostrando relação de proximidade espacial e a natureza diastereotópica dos hidrogênios *Ha* (Figura 23- Quadro A). Outra relação observada no experimento de COSY-H-H' estão entre os hidrogênios *Hb* entre si. As suas relações mostram sua natureza diastereotópica além de confirmar a relação observada no HMQC de que estão ligados ao mesmo carbono. A constante de acoplamento deste último $J=9,6$ MHz reitera a observação de que se trata de hidrogênios geminais (Figura 23 – Quadro B).

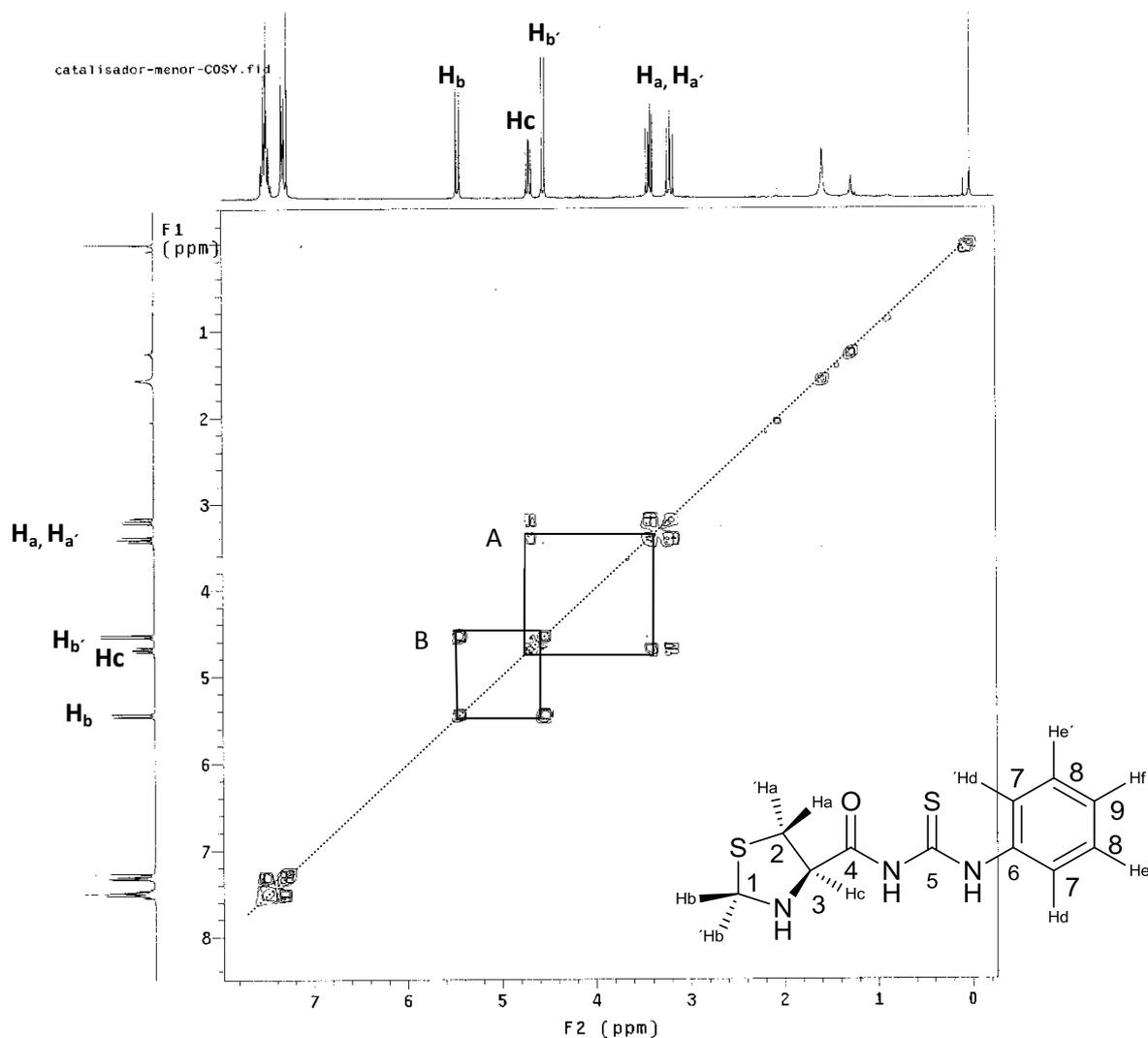
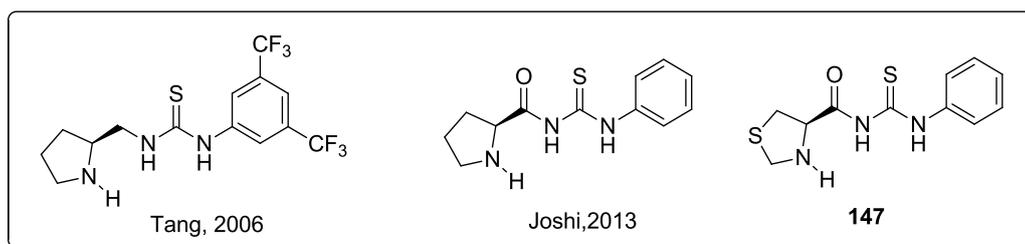


Figura 233 – Espectro bidimensional de RMN-2D-COSY-H-H do composto **147** obtido em CDCl_3 em 300MHz

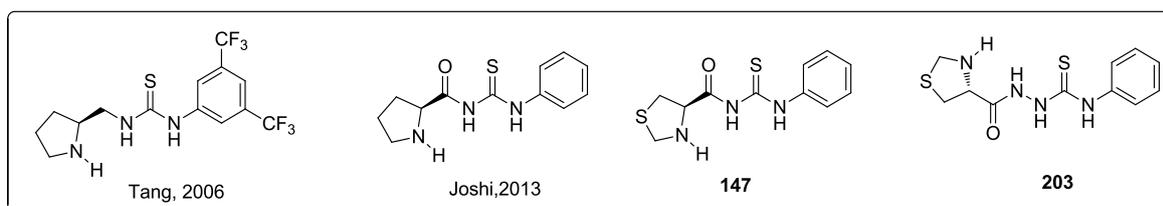
A síntese do catalisador **203** foi inspirada em outros dois catalisadores na literatura: o catalisador desenvolvido pelo Tang e o catalisador desenvolvido pelo Joshi.^{126, 158.} As diferenças e semelhanças aparecem quando comparamos **147** ao catalisador de Joshi¹⁶⁴ e verificamos a substituição do anel pirrolidínico pela tiazolidina; quando comparado ao catalisador de Tang¹²⁶ observamos a mesma substituição para os anéis heterociclos e, além disso, é notável a presença da carbonila.

¹⁵⁸ Sutar, R. L.; Joshi, N. N. *Tetrahedron: Asymmetry*.**2013**, 24, 43.



Esquema 544 – Comparação entre catalisadores e o composto **147**.

Como o catalisador de Joshi¹⁶⁴ e o catalisador de Tang¹²⁶ apresentavam capacidade catalítica frente a reações de Aldol e Michael decidiu-se investigar além do composto **147** novo catalisador contendo ligação N-N. O composto **203** apresenta similaridades com o catalisador de Tang¹²⁶ e Joshi¹⁶⁴, porém não há relatos na literatura sobre composto semelhante ao **203**. Reunindo os conhecimentos prévios obtidos ao se investigar reações multicomponentes para síntese de tiossemicarbazonas, propomos síntese de novo composto **203** utilizando metodologia multicomponente.



Esquema 555 – Comparação entre catalisadores e o composto **147** e **203**.

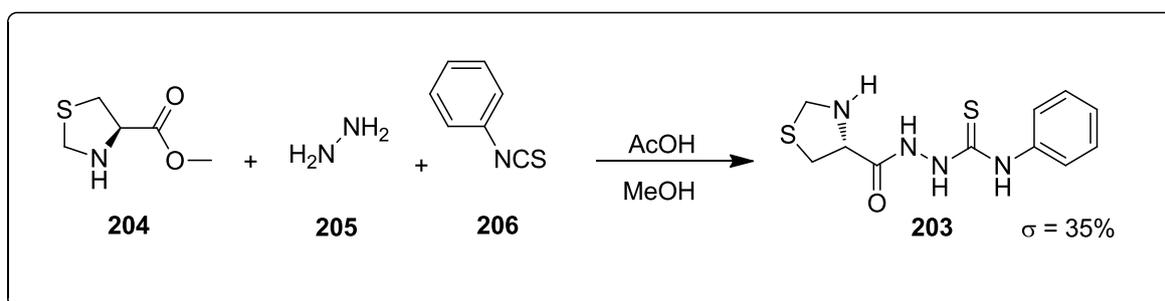
A aplicação de metodologia multicomponente na síntese catalisador tem inúmeras vantagens para a síntese orgânica.¹⁵⁹ Primeira grande vantagem é a economia de etapas reacionais, segundo, redução das etapas de purificação e redução de resíduos que oriunda de cada operação. Estas vantagens possibilitam que o processo de *scale-up* para a síntese de catalisador seja viável para aplicação em processo industrial.¹⁶⁵ Outro ponto importante é que se trata de organocatalisador, ou seja, possui síntese e aplicação que atendem ao rótulo de ambientalmente amigável, uma vez a reciclabilidade é uma das características da organocatálise. De acordo com os trabalhos de Cunha e da Silva¹⁶⁰ foi desenhada metodologia multicomponente para síntese de **203**, que tivesse como qualidades sintéticas

¹⁵⁹ Tietze, L.F.; Brasche, G.; Geriche, K. *Domino Reactions in Organic Synthesis*. 1^o ed. , Wiley-VCH: Weinheim, **2006**.

¹⁶⁰ Cunha, S.; da Silva, T.L. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2090.

Apresentação e Discussão dos Resultados

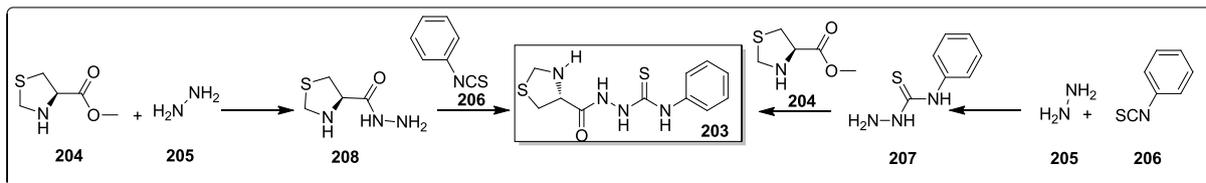
ser *one-pot* e que o processo de purificação do produto fosse simplificado. A reação multicomponente foi desenvolvida conservando as mesmas condições do trabalho desenvolvido por Cunha¹⁶⁶, utilizando metanol como solvente e temperatura de refluxo (70°C) (esquema 56). A reação foi realizada utilizando quantidades equimolares de hidrazina **205** e isotiocianato de fenila **206**, porém, o éster **204** foi adicionado sob leve excesso (15 mol%). Ao longo de 6 horas de reação, sob condições levemente ácidas (algumas gotas de ácido acético), é observado a formação de produto **203** como precipitado no meio reacional (esquema 56). A etapa de purificação da reação multicomponente para obtenção de **203** consiste de filtração à frio (0° C) utilizando metanol.



Esquema 566 – Reação multicomponente para síntese de **203**.

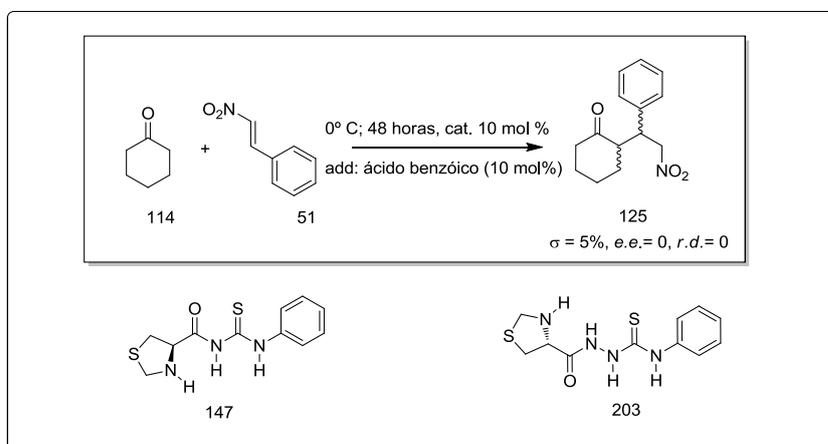
O mecanismo proposto para síntese de tiossemicarbazonas através da metodologia desenvolvida por Cunha e da Silva¹⁶⁶ segue rotas degeneradas. A terminologia degenerada aqui foi tomada de empréstimo da genética, pois a idéia aqui é que as duas rotas não competem entre si, mas sim converge no mesmo produto. Desta forma, propomos rotas sintéticas degeneradas para obtenção do composto **203**, partindo do éster metílico **204**, isotiocianato de fenila **206** e hidrazina **205** (esquema 57). É possível que o mecanismo se inicie a partir do ataque da hidrazina **205** ao isotiocianato de fenila **206** formando a tiossemicarbazida **208**, pois, o carbono do heteroaleno **208** possui reatividade maior que aquela do carbono carbonílico do éster metílico **204** (esquema 57). Uma vez formado a tiossemicarbazida **207** este ataca a carbonila do éster **204** para formação da tiouréia **203** (esquema 57). A proposta deste caminho não exclui aquele onde se forma uma carbazida **208** reativa o suficiente para reagir com **206** e novamente produzir **203** (esquema 57). Esta reação é realizada sob catálise ácida geral através da presença de algumas gotas de ácido acético para ativar a carbonila do éster ao ataque nucleofílico ora da tiossemicarbazida **207**, ora da hidrazina **205** (esquema 57).

Apresentação e Discussão dos Resultados



Esquema 577 – Reação multicomponente para síntese de **203**.

Uma vez obtido os compostos **147** e **203** com características de organocatalisador, estes foram testados em catálise assimétrica para reação de Michael. O composto **147**, assim como o **203**, foi testado como catalisador em reação de Michael entre a ciclohexanona e o β -nitroestireno a 0°C, por 48 horas, tendo o ácido benzóico como aditivo (esquema 58). Infelizmente, nem o composto **147**, nem o composto **203** funcionaram como organocatalisadores eficientes. O rendimento obtido com o uso destes catalisadores são inferiores a 5%, não sendo possível realizar cromatografia de alta eficiência para identificar, com segurança, a formação de enantiômero ou diastereoisômero. (esquema 58). Em vista dos resultados ruins encontrados para os compostos **147** e **203** foi desenhada uma nova classe de catalisadores para se alcançar os objetivos deste projeto de doutorado.



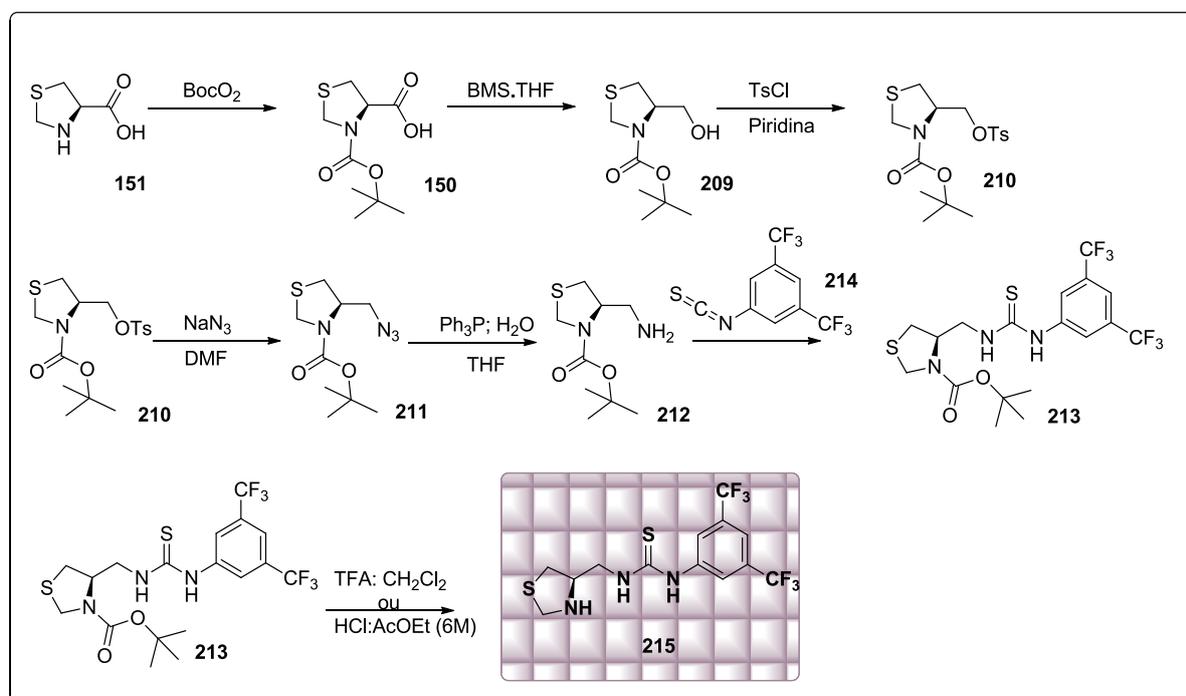
Esquema 588 – Organocatalisadores **147** e **203** aplicados em reação de Michael.

A síntese de catalisadores bifuncionais contendo o grupamento tioureia e o anel heterocíclico tiazolidina teve rota sintética desenhada para sintetizar compostos **215** (esquema 59), ausente da carbonila em sua estrutura. Creditou-se a ineficácia destes catalisadores a presença da carbonila na estrutura de **147** a **203**.

Apresentação e Discussão dos Resultados

O organocatalisador desenvolvido por Tang¹²⁶ se caracteriza por possuir anel pirrolidínico, derivado do aminoácido *L*-prolina, ligada a porção tiouréia através de ligação não amídica. O catalisador desenvolvido por Tang¹²⁶ apresenta função tanto de ativar o nucleófilo, através do anel pirrolidínico, quanto de ativar o eletrófilo via ligação de hidrogênio. Este catalisador quando aplicado em reação de Michael utilizando ciclohexanona e β -nitroestireno apresenta bons rendimentos e excelentes *e.e.* e *r.d.* A síntese de catalisador **215** análogo ao de Tang¹²⁶ põe em avaliação o anel tiazolidínico como indutor de assimetria. Além disso, a síntese deste catalisador permitirá uma comparação sobre a influência da carbonila no desempenho desta classe de catalisador quando aplicado à reação de Michael entre ciclohexanona e β -nitroestirenos.

A rota de síntese de **215** parte do ácido carboxílico **151** para síntese de derivado contendo grupo amina **212**. Este grupo tem papel importante para formação de tiouréia final **215**. Uma vez formada a tiouréia **213**, esta será submetida a condições de desproteção do grupo amino do anel tiazolidínico para obter **215**, levando ao sal deste composto que poderá ser aplicado em reações assimétricas. A rota sintética proposta apresenta sete etapas e é baseada no núcleo tiazolidina, assim como a porção tiouréia, como pontos de variação estrutural para futuras sínteses de novos compostos com o mesmo design.

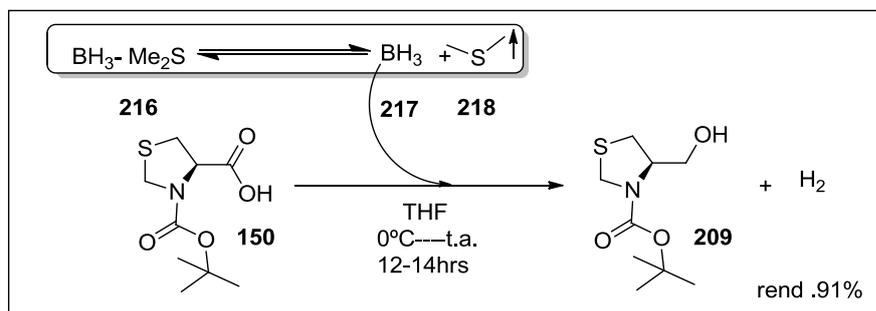


Esquema 599 – Rota sintética para obtenção do catalisador **215**.

Apresentação e Discussão dos Resultados

A redução do grupo carboxila à álcool do composto **150** não pode ser realizada através da utilização do par $I_2/NaBH_4$. Pois, como já visto na literatura, ocorre abertura do anel tiazolidínico e formação de grupo N-metil, onde antes existia Boc em **150**.^{161,162,163} O uso de agente de redução mais brando se faz necessário para não atacar o carbono cetálico e nem desproteger o grupo amino da tiazolidina **150**.

A escolha do uso de Borana Dimetil Sulfeto (BMS)¹⁶⁴ **216** como reagente na metodologia de redução de ácidos carboxílicos **150** tem como principais vantagens as condições reacionais brandas da reação e a alta seletividade (esquema 60). O dimetil sulfeto **216** se complexa de forma eficiente com a Borana e através de um sensível equilíbrio ocorre descomplexação liberando borana no meio reacional em pequenas quantidades e dimetil-sulfeto, na forma de gás (esquema 60). Atribuímos a alta seletividade e eficiência da borana dimetil-sulfeto à liberação em pequenas quantidades da mesma no meio reacional. Uma vez em solução a borana **217** é capaz de se complexar com os pares de elétrons livres do oxigênio que compõe a carboxila do ácido-(*R*)-tiazolidina-4-carboxílico N-Boc protegido **150**.



Esquema 60 – Reação para obtenção do composto **209**

O mecanismo desta reação requer que o grupo amino do ácido-(*R*)-tiazolidina-4-carboxílico **150** esteja protegido, pois, boranas fazem ligações fortes com o grupo amina comprometendo o rendimento final da reação. A partir do composto **150**, reagindo com a borana forma-se de maneira rápida o intermediário triaciloxiborana **220** (esquema 61). Este

¹⁶¹ Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Wessjohan, L. A.; Schneider, P. H.; *Tetrahedron*. **2002**, 58, 10413.

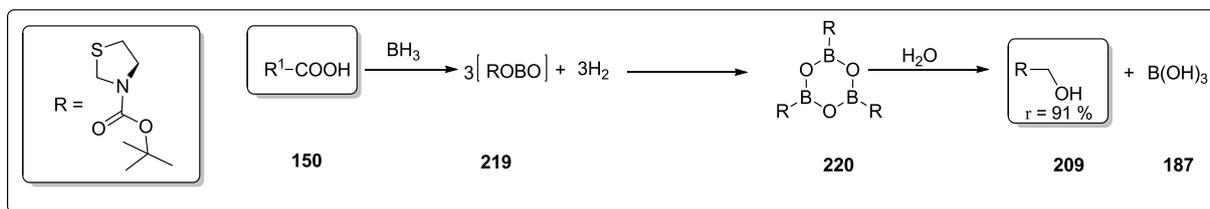
¹⁶² Schneider, P. H.; Braga, A. L. et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715.

¹⁶³ Kallen, R. G. *J. Am Chem. Soc.* **1971**, 17, 6236

¹⁶⁴ Bartoli, G.; Bosco, A.; Giuliani, T. et al. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9111.

Apresentação e Discussão dos Resultados

trimeriza ao intermediário **220** que durante o *quench* da reação libera ácido bórico **187** e o composto álcool derivado do ácido-(*R*)-tiazolidina-4-carboxílico **209**.^{165, 166}



Esquema 611 – Provável mecanismo de redução via Borana para obtenção de 209.[Esquema adaptado do artigo *J. Org. Chem.* 1973, 38, 2786.]

A análise do espectro de infravermelho indica a transformação química da função ácida carboxílica para álcool. O desaparecimento, principalmente, da banda em 1750 cm^{-1} e aparecimento de uma banda larga que vai de 3.200 cm^{-1} até 3.000 cm^{-1} é indicativo da transformação química de ácido carboxílico para álcool (figura 24).

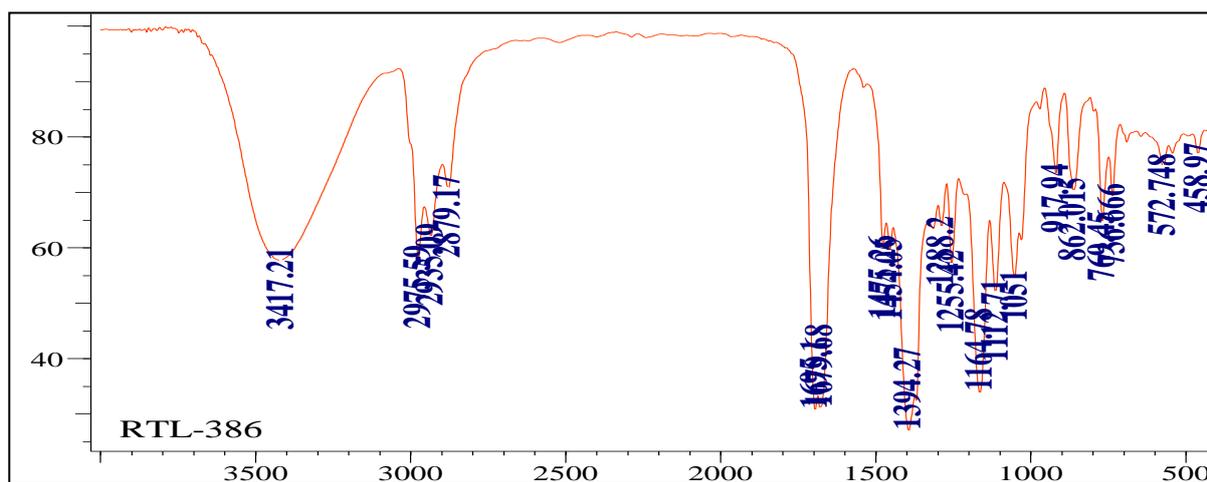


Figura 244 – Espectro de infravermelho do composto **209** mostrando a presença de estiramento O-H referente a álcool entre 3.200 cm^{-1} até 3.000 cm^{-1}

Uma vez obtido álcool derivado do ácido-(*R*)-tiazolidina-4-carboxílico N-Boc protegido **209** foi realizada a ativação desta porção álcool através da reação de tosilção (esquema 62).¹⁶⁷ Foi empregado nesta reação, além do álcool **209**, cloreto de tosilato **221** e

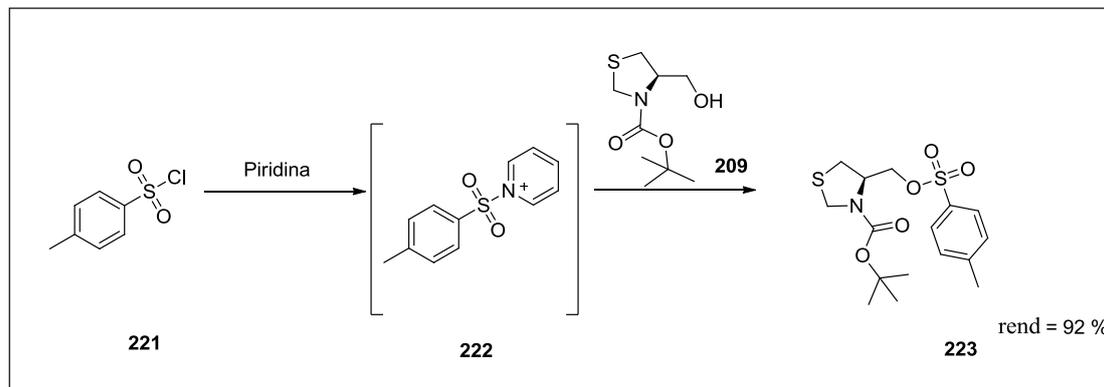
¹⁶⁵ Brown, C. H.; Choi, Y. M.; Narasimhan, S. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3153.

¹⁶⁶ Brown, C. H.; Krishnamurthy, S.; Stocky, T. P. et al. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2786.

¹⁶⁷ Adolfsson, H.; Dahlin, N.; Bogeveg, A., *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1101.

Apresentação e Discussão dos Resultados

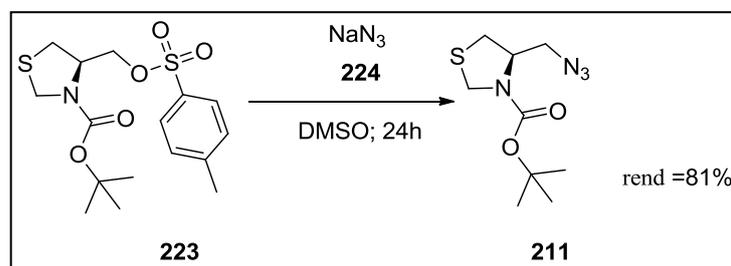
piridina que foi reagido a temperatura ambiente por 24 horas levando a formação do produto **223** em 92% de rendimento.



Esquema 622 – Proposta de síntese de **223**

O mecanismo proposto para esta reação se inicia, provavelmente, com ataque da piridina ao cloreto de tosila **221** formando a espécie acilíca ativada através do íon piridínio **222** que por sua vez é atacado pela porção hidroxila do álcool **209**, resultando no composto álcool ativado **223** (esquema 62). Como o meio é básico, é possível que o ataque ocorra pela base conjugada do álcool ao intermediário ativado. A transformação química para obtenção do composto tosilado **223** foi acompanhada por CCD até o desaparecimento do material de partida **209** e por fim foi purificada em coluna oferecendo 92% de rendimento.

A obtenção do composto tosilado **223** se apresenta nesta rota sintética como um intermediário importante para síntese da amina **212** a partir da azida **211**. A reação seguinte ocorre através de uma substituição nucleofílica com azida de sódio **224** (esquema 63).¹⁶⁸



Esquema 633 – Proposta de mecanismo reacional para síntese de **211**

¹⁶⁸ Soth, M. J.; Nowick, J. S., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 276

Apresentação e Discussão dos Resultados

Esta reação ocorre em condições brandas durante 24 horas tendo como resultado o composto **211** contendo a porção azida em 81 %. A transformação química em questão pode ser facilmente confirmada por espectroscopia de infravermelho, pois o composto **211** azida apresenta banda de heteroaleno entre 2.200 cm^{-1} a 2000 cm^{-1} (figura 25).

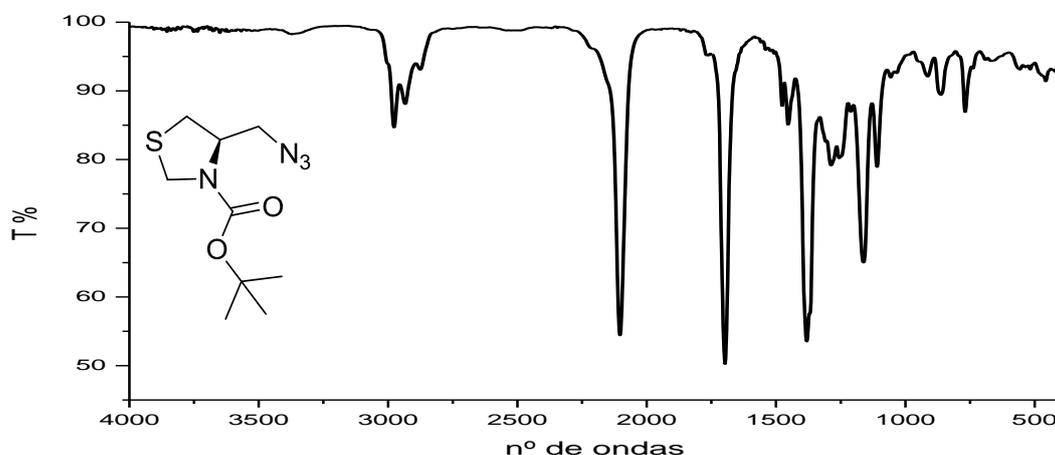
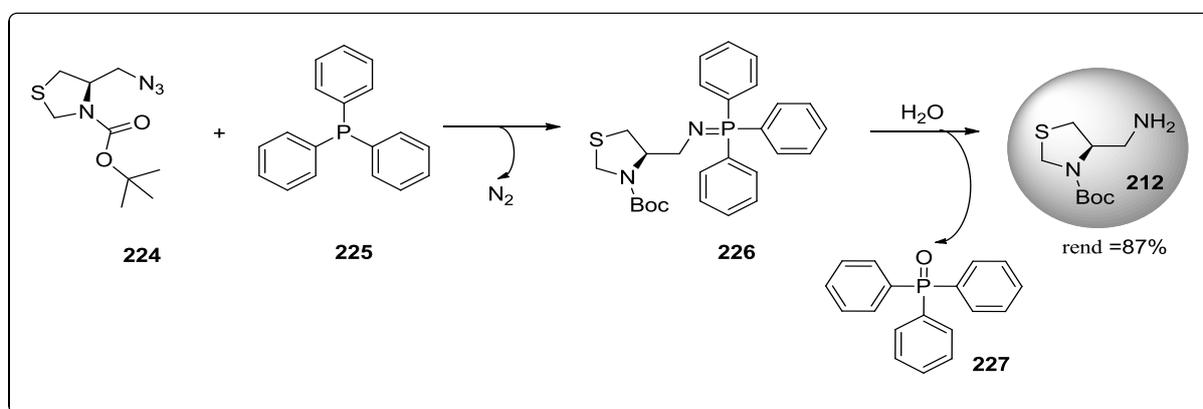


Figura 255 – Espectro de infravermelho do composto **211**

A azida **211** é obtida com alto rendimento para a etapa seguinte onde ocorre a transformação química da azida à amina através da reação de Staudinger (esquema 64).^{174, 169} A azida **211** é reagida com trifenilfosfina **225** na presença de água, sob refluxo, por aproximadamente 3 horas resultando no composto contendo a função amina **212** (esquema 64). A presença de água nesta reação permite que a iminofosforana **226** reaja rapidamente para formar a amina **212** primária liberando, ao mesmo tempo, o composto de grande estabilidade termodinâmica o fosfinóxido **227**.



¹⁶⁹ Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 635

Esquema 644 – Proposta de mecanismo para a obtenção da amina **212**

A transformação química que leva da azida **211** para a amina **212** é também acompanhada por espectroscopia de infravermelho. É possível observar o desaparecimento da banda de estiramento assimétrico de heteroaleno e formação de um duplete em 3.200cm^{-1} causado pelo estiramento assimétrico da ligação N-H da função amina do composto **212** (figura 26). As etapas seguintes realizadas para a obtenção do catalisador **215** a partir do composto **212** ocorrem sem a necessidade de purificação adicional, utilizando apenas a CCD como técnica de monitoramento da formação de **213**.

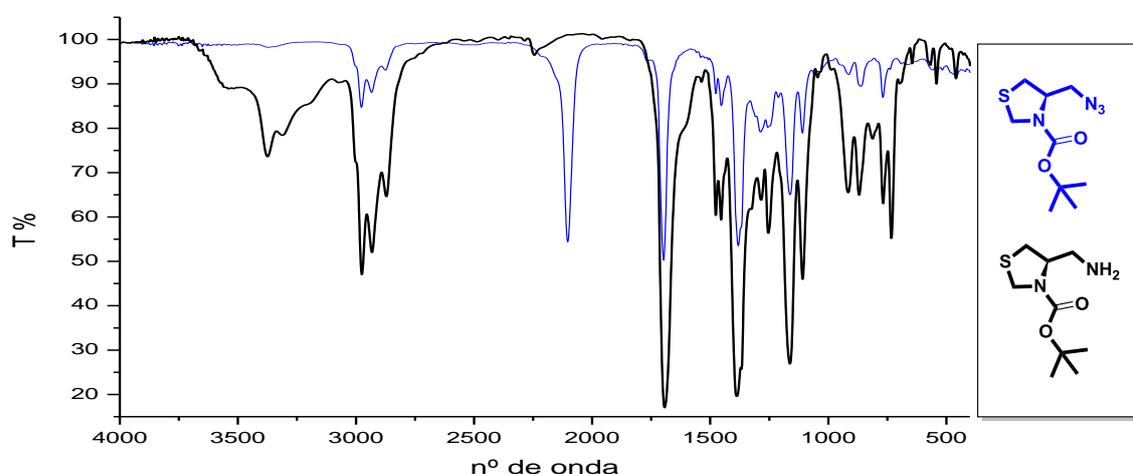
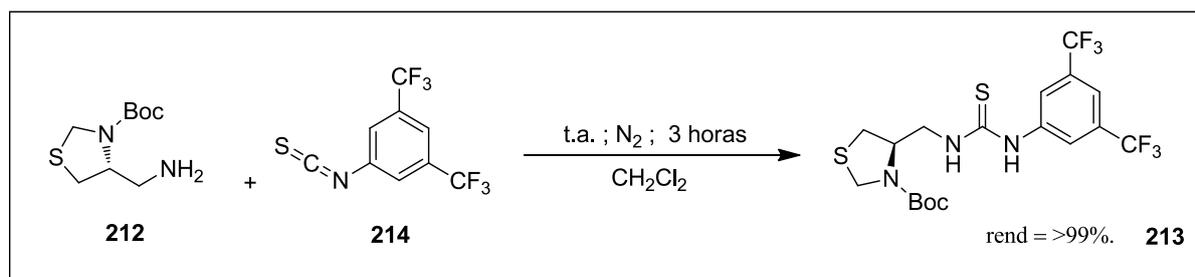


Figura 266 – Espectros de infravermelho mostrando transformação química de **211**, azida, para **212**, amina.

A obtenção do composto **213** ocorre através da reação da amina **212** com o isotiocianato de 3,5-(trifluormetil)-fenila **214** de forma rápida com rendimento quantitativo (esquema 65). A etapa que segue é a desproteção do grupamento amina protegido por Boc. Como o núcleo heterocíclico é resultado de uma reação de acetal, a desproteção em meio ácido poderia também comprometer a estabilidade do anel tiazolidínico, por isso a próxima etapa da síntese de **215** foi otimizada.

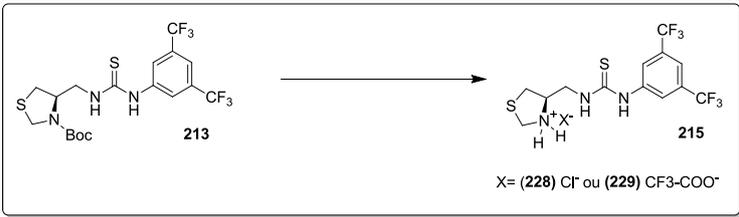


Esquema 655 – Equação química da formação de **213**

Apresentação e Discussão dos Resultados

Assim, uma vez obtido o composto **213** foi investigado condições reacionais para obtenção do catalisador **215** com o máximo de rendimento. O ácido trifluoacético quando utilizado para desproteção do grupo amino protegido por Boc oferece cerca de 90% de rendimento quando a reação se prolonga por 1 hora (entrada 3, tabela 5).¹⁷⁰ Tendo em vista o custo elevado do ácido trifluoacético se buscou metodologia menos onerosa utilizando solução 3M HCl / Acetato de etila que oferece em 1 hora 90% de rendimento do composto **215** (entrada 4, tabela 7).^{176, 171} No entanto, o contra-íon para o composto final **215** será diferente a depender do protocolo a ser utilizado. Os contra-íons podem ser o íon cloreto ou íon trifluoroacetato.

Tabela 5 - Reações de otimização para desproteção do grupo –Boc do composto **215**.



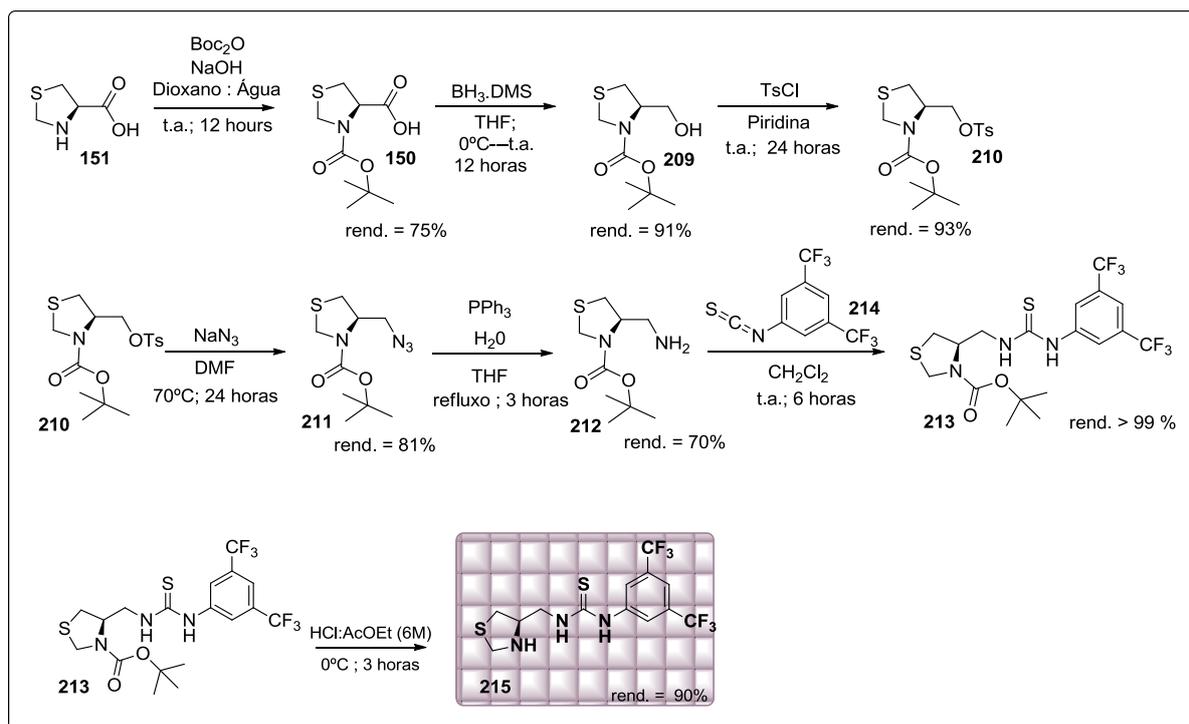
X= (228) Cl⁻ ou (229) CF₃-COO⁻

Entrada	Sistema	t(h)	rend(%)
1	TFA : CH ₂ Cl ₂	3	76%
2	TFA : CH ₂ Cl ₂	2	86%
3	TFA : CH ₂ Cl ₂	1	91%
4	HCl 3M : AcOEt	1	90 %

A síntese do catalisador **215** utilizando a rota proposta anteriormente tem como principal vantagem a acessibilidade dos reagentes, porém apresenta 32% de rendimento global, partindo do composto **151** (esquema 66). A redução da rota sintética, mesmo que em um passo, apresenta grande vantagem em termos sintéticos. Pois, isto representa diminuição do número de reagentes, redução de etapa de purificação o que reflete no rendimento global de uma reação.

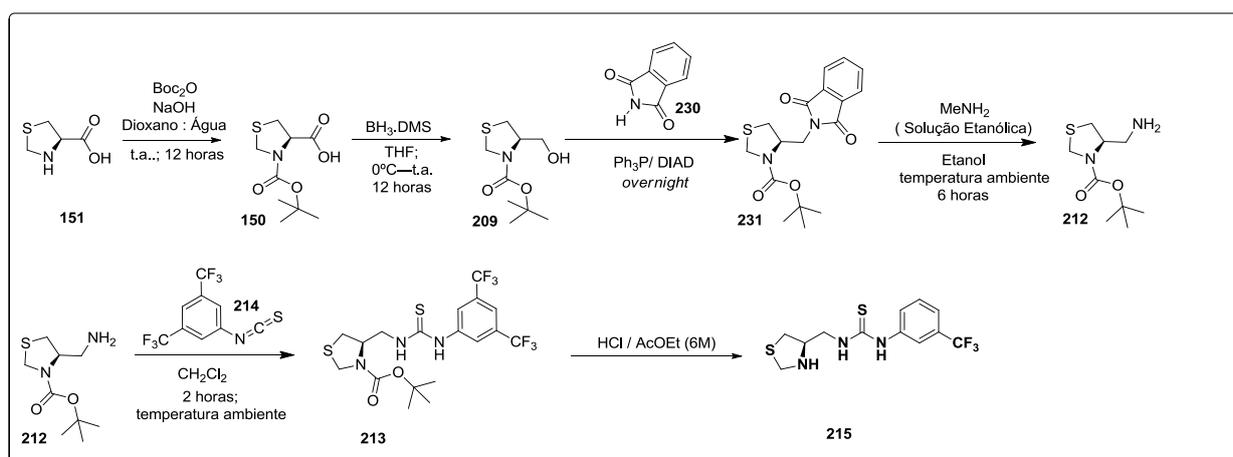
¹⁷⁰ Kocienski, P. J. *Protecting Groups*. 1^o ed., Georg Thieme Verlag Stuttgart : Nova Iorque, **1994**

¹⁷¹ Stahl, G.L.; Walter, R.; Smith, C. W, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43,2285.



Esquema 666 – Rota sint\u00e9tica para forma\u00e7\u00e3o de **215** com rendimento global de 32%.

A modifica\u00e7\u00e3o da rota de s\u00edntese para obten\u00e7\u00e3o do composto **215** busca diminuir em uma etapa a rota sint\u00e9tica, quando comparada com a rota anterior. A transforma\u00e7\u00e3o do \u00e1lcool \u00e0 amina utiliza estrat\u00e9gia semelhante \u00e0 s\u00edntese de Gabriel, por\u00e9m o mecanismo empregado para descrever esta rea\u00e7\u00e3o passa pelo mecanismo de Mitsunobu.¹⁷² A redu\u00e7\u00e3o em uma etapa da s\u00edntese deste catalisador fez com que o rendimento global fosse aumentado para 51 %. Assim, fazendo com que a rota sint\u00e9tica se torne mais eficiente (esquema 67).

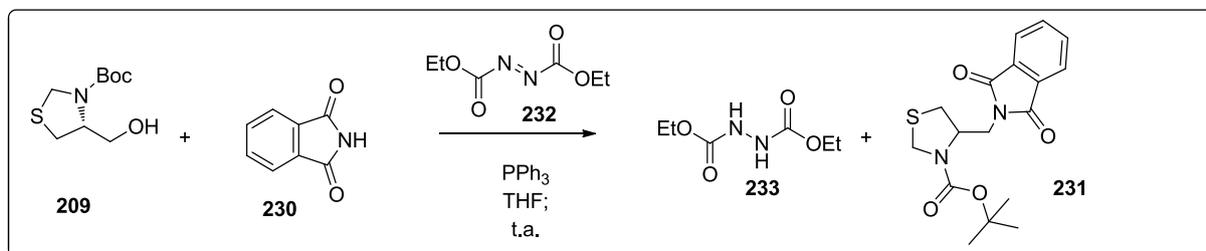


Esquema 677 – Rota sint\u00e9tica alternativa para s\u00edntese de **215**

¹⁷² Yong, J.; Wang, B.-Q.; Sun, X.-L.; Shu, Z.-C. et al, *Tetrahedron*. **2010**, 66, 9703

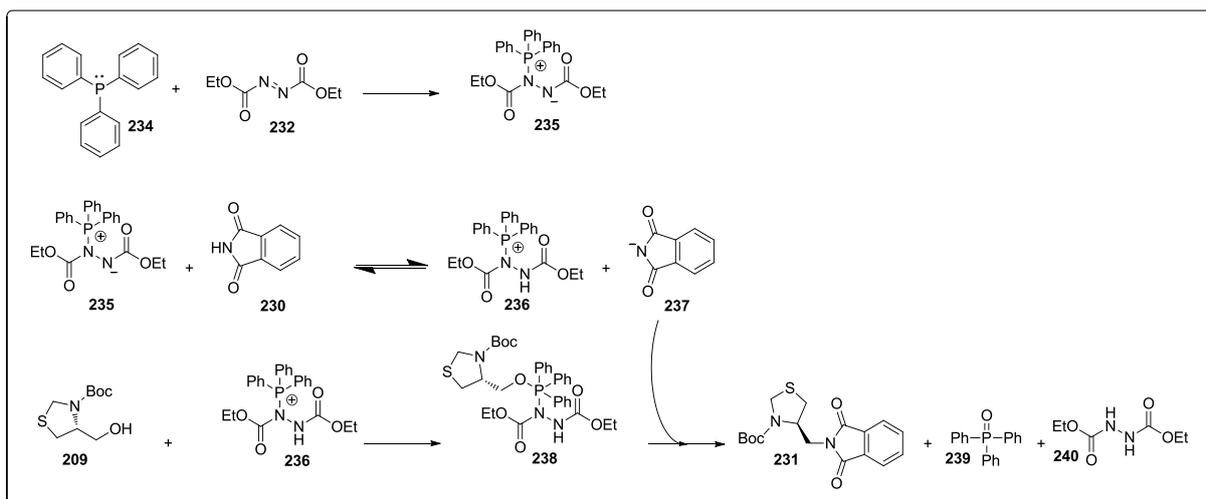
Apresentação e Discussão dos Resultados

A partir do álcool **209**, obtido a partir da redução do ácido **150** utilizando borana dimetil sulfeto, é possível obter o produto **231**. Em uma reação utilizando o álcool **209**, ftalamida **230** e DIAD **232** (diisopropil azodicarboxilato) durante 12 horas, na ausência de luz, foi possível observar o consumo de todo o material de partida **209** e o aparecimento de nova mancha, sugerindo formação do produto **231** (esquema 68).^{178, 173}



Esquema 688 – Equação química da formação de **231**

O mecanismo desta reação é o mesmo proposto para àquele visto na reação de Mitsunobu. No início da reação a fosfina ataca o composto diazo **232** formando o aduto **235**. Logo após a formação do aduto **235** ocorre rápido equilíbrio ácido-base com formação do ácido conjugado **236**. Este intermediário, por sua vez, é atacado pelo álcool que, rapidamente forma o intermediário **238**. A última etapa, nesta proposta de mecanismo, é o ataque da ftalamida sobre o composto **238**, liberando por sua vez óxido de fosfina **239**. Nas reações onde a fosfina é o reagente se verifica que a formação de óxido de fosfina **239** é a força motriz desta reação, ou seja, favorece termodinamicamente a formação do aduto **240**.^{174, 175}



¹⁷³ Sen, S.E.; Roach, S. L. *Synthesis*. **1995**, 756

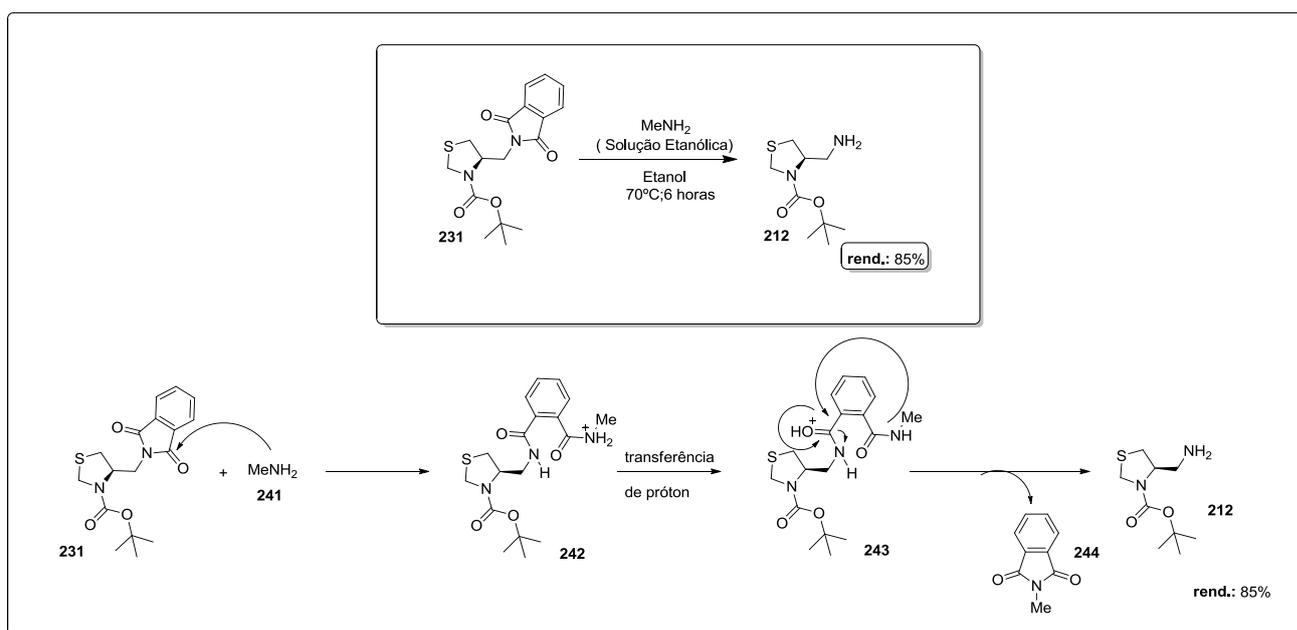
¹⁷⁴ Marsden, S. P. *Nat. Chem.* **2009**, 1, 685

¹⁷⁵ Appel, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, 14, 801.

Esquema 699 – Descrição do mecanismo da síntese de **240** a partir do álcool **209**.

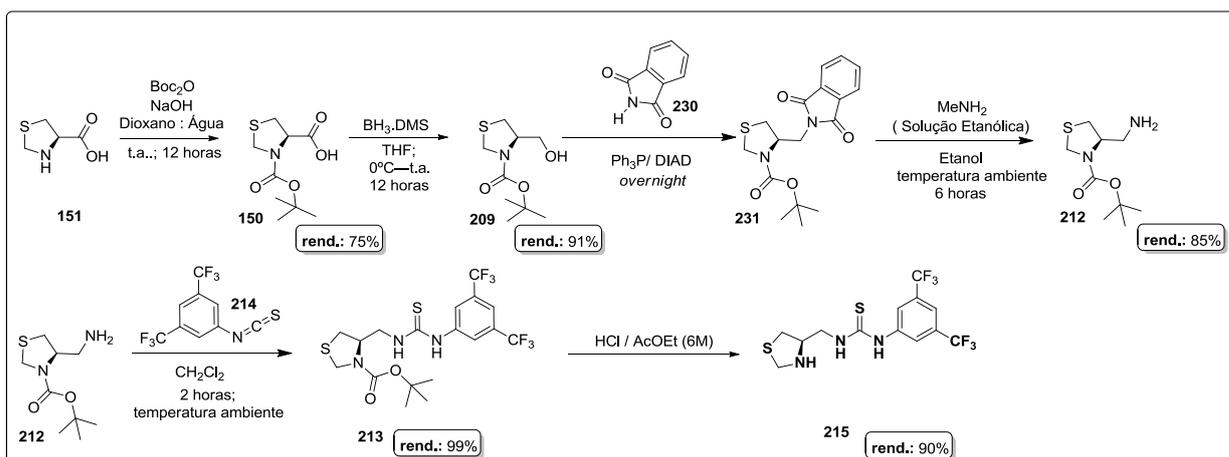
O produto da reação de síntese do composto **231** foi utilizado sem maiores purificações, apenas procedimento de extração líquido-líquido. Assim, em sequência, o produto da reação anterior **231** foi submetido à solução etanólica de metilamina.^{178, 179} A formação do composto **213** em 85 % de rendimento confirma a presença do composto **212** na reação anterior e, sugere grau de pureza alto.

O mecanismo desta reação é semelhante àquele da última etapa da síntese de Gabriel para síntese de aminas.^{178, 179} Inicialmente, a metilamina ataca um dos grupos carbonílicos do composto **231** para em seguida formar a espécie intermediária **242**. Esta última espécie **243**, após realizar troca protônica, é atacado pela porção amida secundária expulsando o composto **244** e formando o composto **212** (esquema 70).



Esquema 70 – Descrição do mecanismo da síntese de Gabriel adaptada a partir do intermediário **231**

A rota sintética para obtenção do composto **215** foi reduzida em uma etapa com sucesso. O rendimento para a etapa de formação do intermediário **231** a partir do álcool **209** é 85%, considerando que não houve maiores purificações na síntese de **212**. Rendimento alto que reflete no rendimento global da reação, o que mostra eficiência nesta rota sintética. O rendimento global da reação, por sua vez foi modificado de 32% para 51% (esquema 71).



Esquema 711 – Rota sintética para síntese de **215** alternativa com rendimento global de 51%.

4.2 – Outros Catalisadores Sintetizados a partir do Núcleo Tiazolidínico

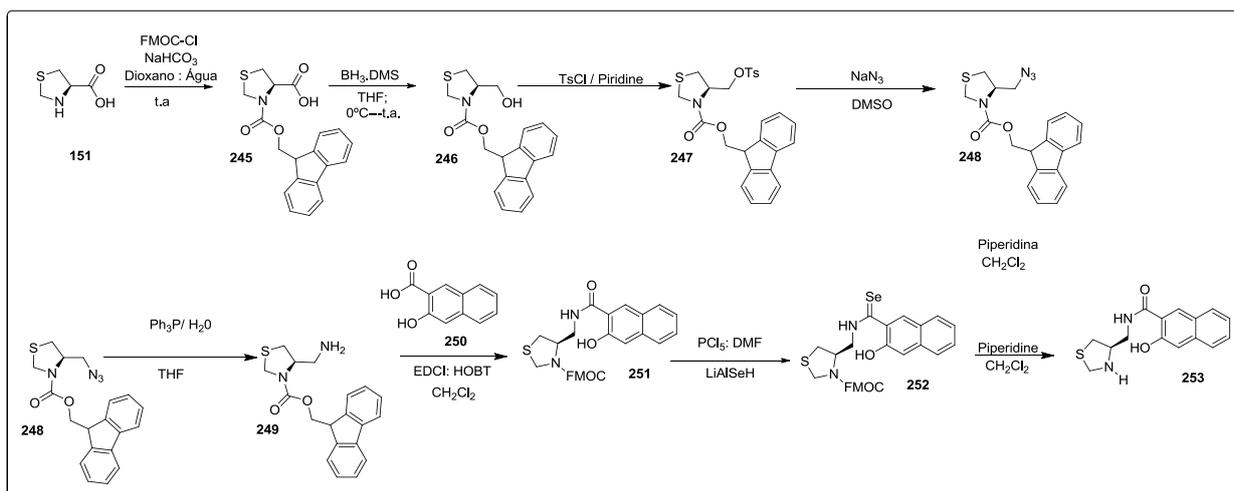
A síntese de compostos contendo o núcleo tiazolidínico para aplicação em catálise ainda se apresenta escassa na literatura. Como o aminoácido *L*-prolina oferece anel de 5 membros pronto para aplicação em organocatálise, quase sempre os anéis tiazolidínicos derivados do aminoácido *L*-Cisteína são negligenciados. Porém, este heterociclo apresenta como vantagem a possibilidade de acessar mudanças estruturais no heterociclo.¹³³⁻¹³⁵ Uma vez que o anel heterociclo *L*-tiazolidina é formado como produto de reação de acetal ou de cetal entre o aminoácido e aldeído, ou cetona.¹³³⁻¹³⁵

A utilização de ácidos aromáticos 2-hidróxi substituídos tem mostrado boa aplicação em organocatálise.¹⁷⁶ A presença de um grupamento hidroxila em posição *orto* em relação a porção carboxila do anel aromático permite que a ligação O-H seja mais polarizada.¹⁸² Desta forma, é possível que ligações de hidrogênio efetivas sejam realizadas entre o grupamento -O-H e o substrato. Como sistemas quelados são interessantes do ponto de vista da organocatálise é possível que o composto **253**, contendo porção selenamida aliada à porção hidroxila do anel aromático, seja capaz de realizar ligação de hidrogênio bi-dentada ao substrato (esquema 72).¹⁷⁷

¹⁷⁶ Xiao, W.-J.; Chen, J.-R.; An, X.-L.; Lu, L.-Q. *Synlett* **2012**, .23, 490.

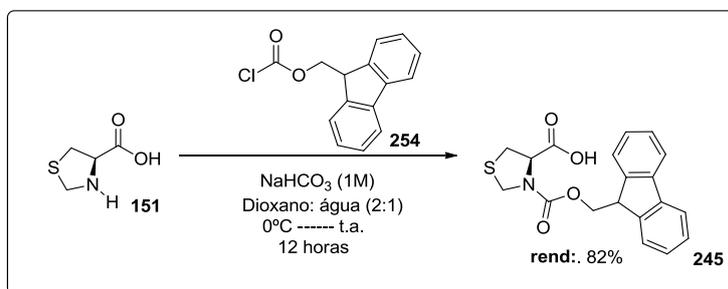
¹⁷⁷ Xiao, W.-J.; Wang, X.-F.; Lu, H.-H.; Lai, Y.-Y et al. *Tetrahedron* **2009**, 9238-9243.

Apresentação e Discussão dos Resultados



Esquema 722 – Rota sintética para obtenção do composto **253**, selenoamida contendo porção derivada do ácido 2-hidroxi-naftóico.

Nesta rota sintética, a escolha do grupo de proteção resistente à condição ácida é importante para que, na última etapa da síntese, ocorra a formação de seleno carbonila com o menor número de reações laterais.^{176, 178} Na etapa de formação de seleno-carbonila, o uso de pentacloreto de fósforo, gera condição ácida suficiente para desproteger grupos de proteção como *tert*-butil carbamato (esquema 72).¹⁸⁴ Por isso, o grupo de proteção de escolha para a porção amino do anel *L*-tiazolidina é o F-MOC, resistente a condições ácidas.¹⁷⁶ A reação de síntese do composto **245** é inédita e realizada utilizando protocolo igual ao utilizado para proteção do grupo amino secundário do aminoácido *L*-prolina. A reação ocorre em solvente misto dioxano:água (2:1) com adição do cloroformiato **254** sob a solução contendo o composto **151** e ao fim de 12 horas de reação, após extração ácido-base, é obtido o composto **245** (esquema 73).

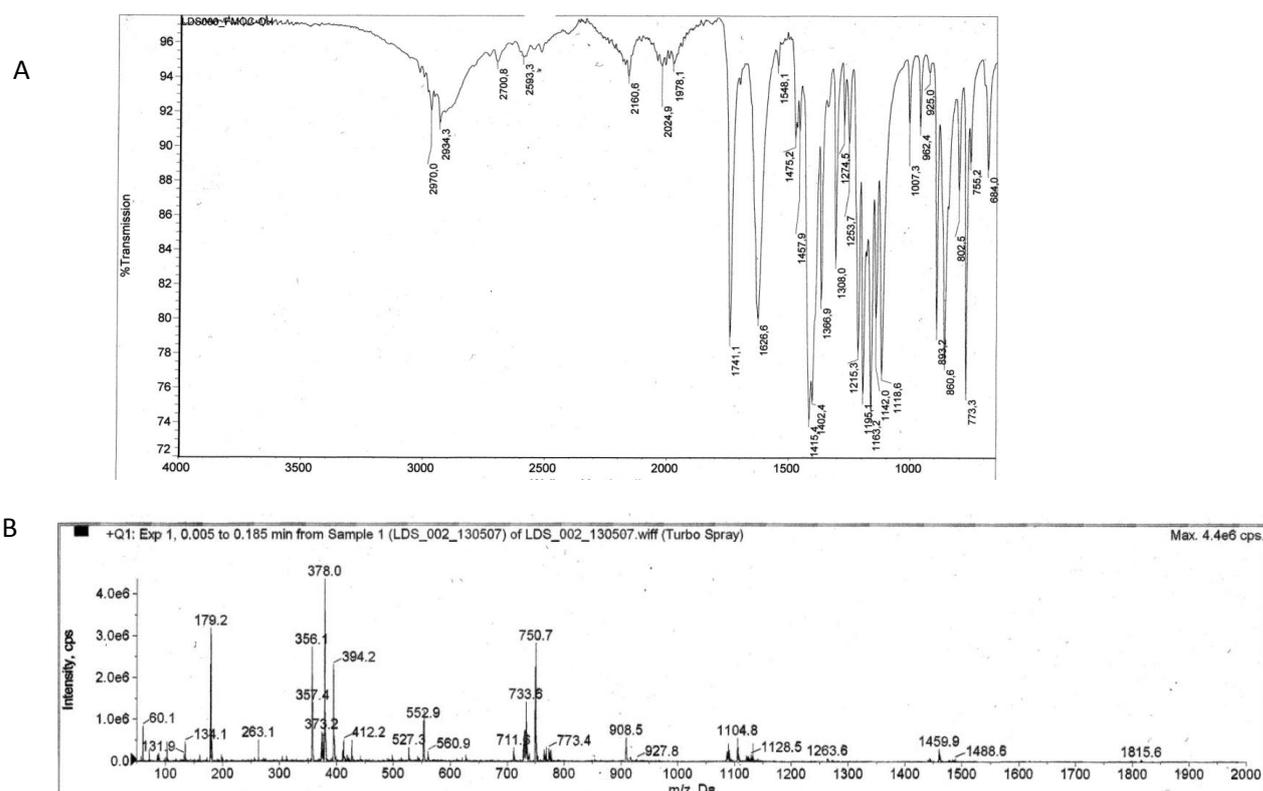


Esquema 733 – Formação de composto amino protegido com grupamento F-MOC **245**.

¹⁷⁸ - Vishwanatha, T. M.; Narendra, N.; Chattopadhyay, B. et al. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*,2689.

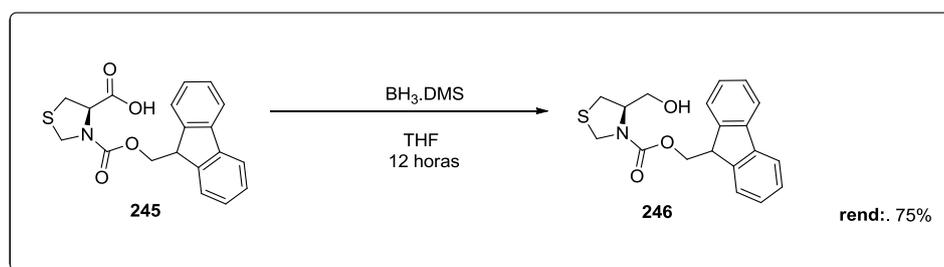
Apresentação e Discussão dos Resultados

A análise de infravermelho associada ao espectro de ^1H -RMN mostram a formação do composto **245**. Pelo espectro de infravermelho é possível identificar a presença do grupo carbonila ácido através da presença do sinal em 1741 cm^{-1} e a presença do grupo funcional carbamato que corresponde a porção amino protegido em 1626 cm^{-1} (Figura 27 A). A fim de complementar os dados para confirmação do composto **245** realizamos experimento de espectrometria de massas (MS) por ionização em eletrospray (ESI). Os sinais apresentados no espectro de massas da figura 27 correspondem a sinais do modo positivo de ionização. Encontramos desta maneira, correspondência dos sinais com $m/z = 356$, $m/z = 378$ e $m/z = 733$ a massa molecular do composto **245** [M] associado ao hidrogênio [M+H]; ao sódio [M+Na]; e ao dobro da massa molecular mais sódio [2M+Na], respectivamente (Figura 27 B).



Apresentação e Discussão dos Resultados

A etapa seguinte na rota sintética desenhada por nós é a redução do grupo carboxila para álcool utilizando borana dimetil-sulfeto (esquema 74). A reação de redução utilizando o composto **245** segue o mesmo curso daquela reação quando utilizamos o composto **209**. Tanto o tempo reacional quanto a purificação foram eficientes para obtenção do composto **246**. Porém, o rendimento foi reduzido de 91%, para o composto **209**, para 75 %, para o composto **246**.



Esquema 744 – Reação de redução utilizando borana dimetilsulfeto para obtenção de **246**

A análise de infravermelho do composto **246** mostra mudanças importantes ocorridas no perfil do espectro quando comparada com aquelas do composto **209**. Primeiramente, ao se realizar a reação de redução de ácido para álcool esperamos que a banda de ácido desapareça no espectro. A ausência da banda em 1741 cm^{-1} , assim como a presença da banda alargada em 3420 cm^{-1} , demonstrou o desaparecimento da função ácido do composto **258** para a formação da função álcool do composto **245** (Figura 28). Além destes sinais é possível observar que o sinal em 1680 cm^{-1} representa a presença da função carbamato do grupo de proteção.

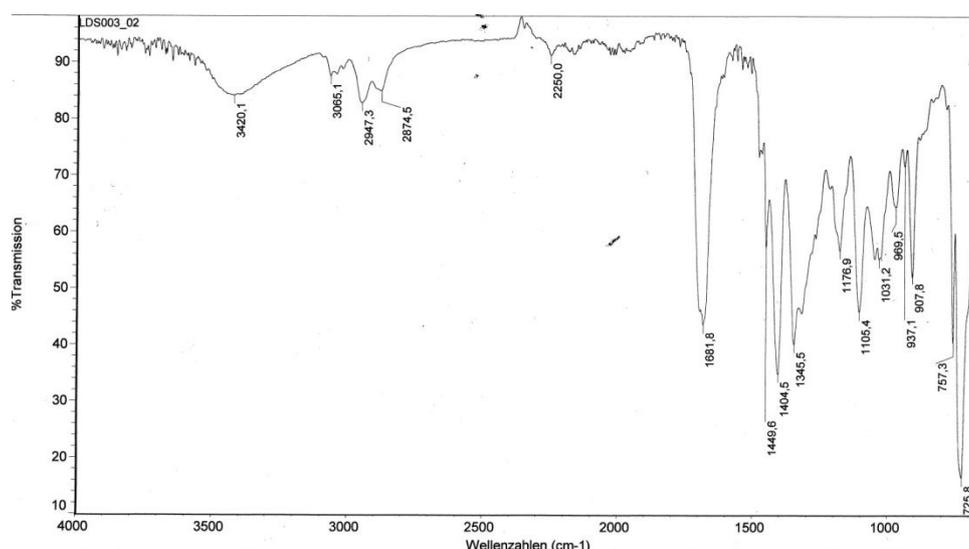
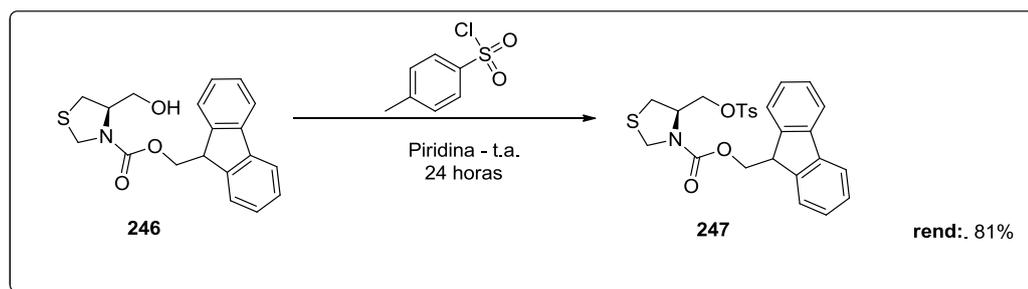


Figura 28 – Espectro de Infravermelho do composto álcool protegido por Fmoc **246**.

Apresentação e Discussão dos Resultados

Atribuímos o menor rendimento na obtenção do composto **246**, quando comparamos ao composto **209**, devido ao maior impedimento espacial oferecido pelo grupo fluorenila pertencente no F-MOC. O mecanismo proposto para a redução de ácidos carboxílicos utilizando boranas passa pela complexação com o Boro e a estabilidade deste estado quelado pode ser influenciada por impedimentos estéricos na molécula a ser reduzida. Assim, para a redução da porção ácido carboxílico a álcool do mesmo heterociclo, *L*-Tiazolidina, modificando apenas os grupos de proteção, temos o menor valor de rendimento para aquele composto que possui maior impedimento estérico.

A próxima etapa de síntese é a ativação da porção hidroxila da função álcool do composto **246**, a fim de torná-la um melhor grupo de saída (esquema 75). Para tal, o protocolo aplicado utiliza piridina como catalisador nucleofílico, base e solvente, juntamente com o álcool **246** e o cloreto de tosila. A reação ocorre segundo o mecanismo já descrito no esquema anterior tendo como produto o composto tosilado **247** em 81% (esquema 75).



Esquema 755 – Reação de tosilação em piridina para obtenção de 259.

A análise do espectro de massas do composto **247** confirma a presença do composto tosilado a partir do álcool **246**. Neste espectro de massa (Figura 29), que utiliza ionização por eletrospray, destacamos apenas a porção do espectro relacionado com os íons positivos. O sinal de maior intensidade no cromatograma em $m/z = 518$ corresponde à massa molecular do composto somado a massa do sódio $[M+23]$. Os outros sinais com $m/z=496$ e $m/z =1013$, 5 correspondem, respectivamente, a massa do composto **247** mais hidrogênio, $[M + H]^+$, e a massa duplicada do íon molecular mais a massa do sódio, $[2M+23]$.

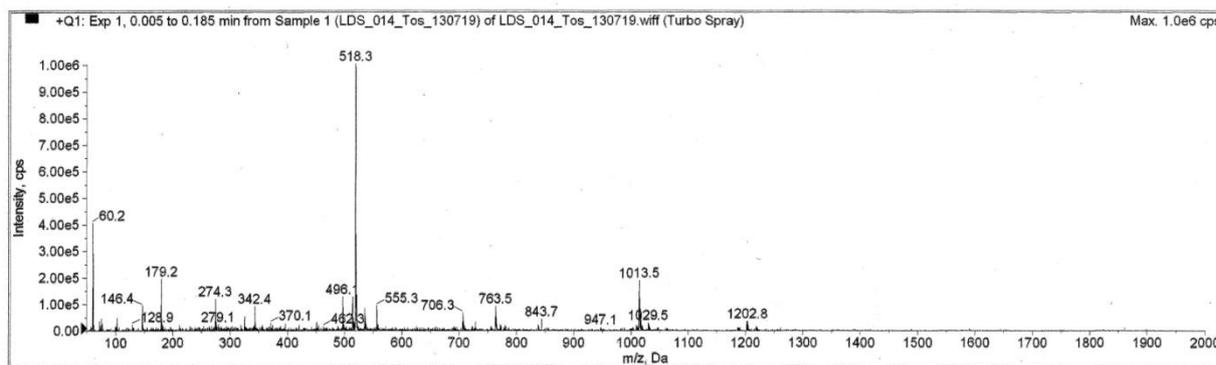
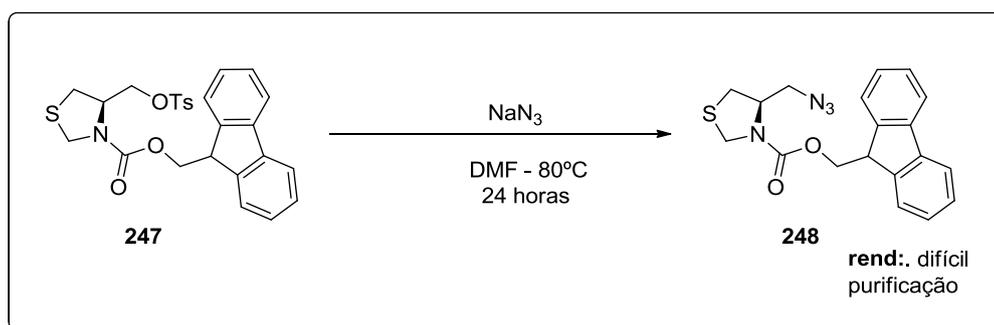


Figura 28 – Espectro de massas do composto **247** a partir de análise por CG-MS-ESI

A próxima reação se trata de substituição nucleofílica, utilizando azida de sódio como nucleófilo. Esta reação ocorre em DMF por 24 horas com uma relação estequiométrica em que é favorecida a azida de sódio em relação ao álcool tosilado (6:1). O protocolo aplicado foi o mesmo para síntese do composto contendo grupo de proteção-Boc, porém o curso da reação para síntese de **248** não seguiu o mesmo perfil (esquema 76).



Esquema 766 – Reação de tosilação em piridina para obtenção de **248**.

A Análise da reação de substituição nucleofílica entre azida de sódio e o composto **247** em CCD mostram uma mistura complexa. E quando se compara o perfil cromatográfico para síntese do composto **248** com aquela para síntese do composto contendo Boc podemos identificar diferença marcante quanto ao número de manchas e posição das manchas. Desta maneira, foi realizada análise de espectroscopia de infravermelho sendo identificada banda do estiramento assimétrico do grupo $-N=N=N^-$ em 2141 m^{-1} (Figura 30). Assim, sendo possível se confirmar a presença da azida **248**.

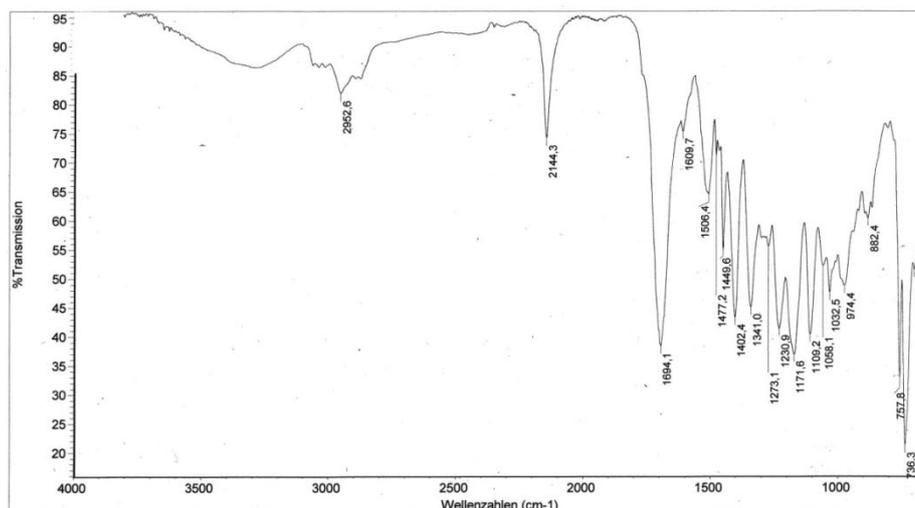
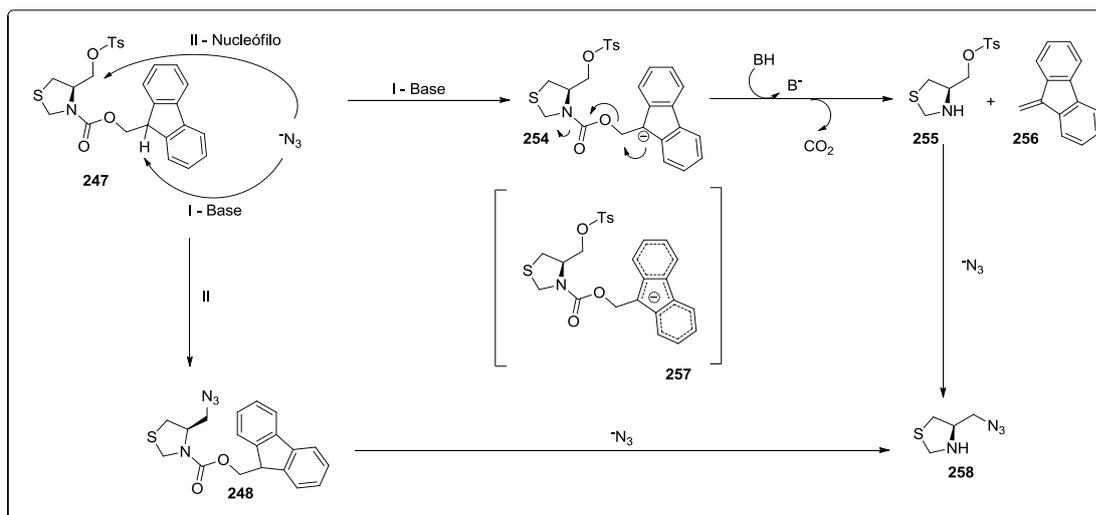


Figura 29 – Espectro de infravermelho da reação de síntese para o composto **260**.

. Esta diferença cromatográfica surge da mudança dos grupos de proteção. No produto **212** o grupo de proteção da função amina é BOC e no composto **247** o grupo de proteção é FMOC. A estequiometria sugerida pelo protocolo para síntese do composto **248** pode oferecer, além de substituição nucleofílica sobre o composto **247**, desproteção do grupo FMOC. A desproteção do grupo FMOC segue mecanismo do tipo E_1Cb ¹⁷⁹ sendo necessária presença de base no meio (esquema 77). Assim, a relação estequiométrica utilizada (6:1 / azida : álcool tosilado) pode permitir que a azida possa agir também como base e desproteger o FMOC resultando em subprodutos, **255** e **258**, que se expressam como mistura complexa na CCD.

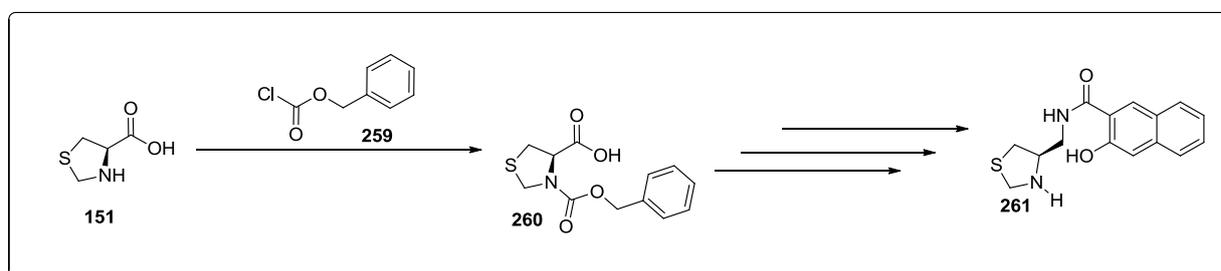
¹⁷⁹ Chattaway, F. D. *J. Chem. Soc.* **1936**, 355.



Esquema 777 – Reações laterais possíveis durante a síntese de **248**.

A purificação do composto **248** não foi eficiente, sendo encontrada, ainda, presença de subprodutos. Ainda assim, submetemos o produto da reação de síntese de **248** ao protocolo de Staudinger semelhante àquele aplicado para a síntese de **212** a partir de **211**. Mais uma vez, a reação foi incompleta e não seletiva apresentando perfil cromatográfico complexo, consequência da formação de subprodutos.

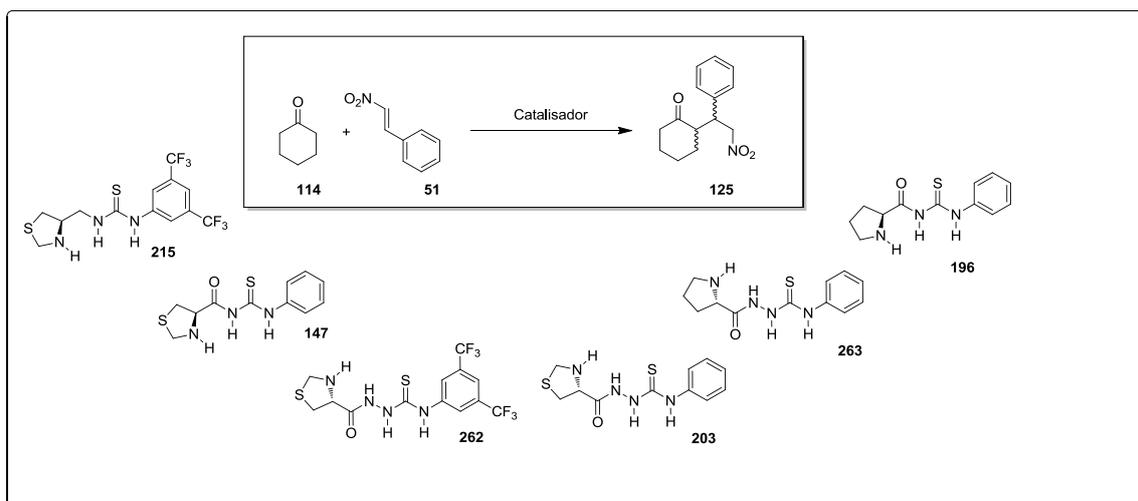
Uma vez que não obtivemos sucesso na síntese de **249**, poderíamos sugerir a mudança do grupo protetor para CBZ (Cloroformato de Benzila) **259**, visto que este é resistente tanto a condição ácida quanto à condição básica.¹⁷⁶ O CBZ **259** como grupo de proteção da função amino do anel *L*-tiazolidina é removido, somente sob hidrogenação.¹⁷⁶ (esquema 78).



Esquema 78 – Proteção do grupo amina da *L*-Tiazolidina **151** utilizando a cloroformiato de benzila.

4.3 – Aplicação em Catálise Assimétrica- Reação de Michael

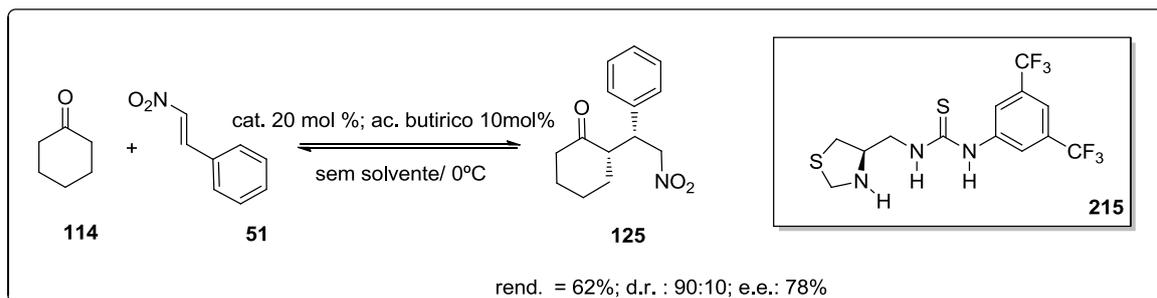
Uma vez sintetizado os catalisadores decidimos aplicar todos eles em reação de Michael utilizando ciclohexanona **114** e β -Nitro-estireno **51**, tendo como protocolos padrões a serem empregados como referência os trabalhos desenvolvidos pelo Tang¹²⁶ e Zhang¹⁸⁰ Assim, buscamos avaliar a capacidade destes novos catalisadores na formação do aduto de Michael **125** quanto ao rendimento, *e.e.* e *r.d.* (esquema 79).



Esquema 79 – Conjunto de catalisadores utilizados na reação de Michael.

As mesmas condições reacionais utilizadas por Tang¹²⁶ foram usadas para testar os catalisadores acima mencionados, apenas o tempo reacional foi modificado para 48 horas já que em tempos menores não se consegue rendimento apreciável para analisar as razões diastereoisoméricas ou excessos enantioméricos (esquema 80). O catalisador **215** análogo ao catalisador de Tang¹²⁶ foi o único capaz de repetir os resultados de razão diastereoisomérica, excesso enantioméricos e rendimento assim, mostrando que o heterociclo tiazolidina é um indutor de assimetria tão eficiente quanto o ciclo pirrolidínico derivado da *L*-prolina **20** (esquema 80).

¹⁸⁰ Zhang, Y.; Ding, J.; Li, B. et al. *Chirality* **2007**, 19, 307.



Esquema 78 – Reação organocatalisada pelo composto **215** utilizando protocolo descrito por Tang.

O composto **147** quando comparado com o composto **215** sugere que a presença da carbonila tem efeito deletério sobre a atividade catalítica deste composto. Porém, em composto análogo ao **147** contendo núcleo pirrolidínico, derivado do aminoácido *L*-prolina, o composto atua como catalisador.¹⁶⁴ Possivelmente, a presença do anel tiazolidínico neste desenho de composto para **147** parece ser a principal causa do efeito deletério em sua atividade catalítica e não a presença da carbonila.

Em compostos contendo a porção amida é esperado que a acidez da ligação N-H influencie diretamente sobre o rendimento e enantioseleção de reações químicas como Aldol e Michael. A presença de grupos retiradores de elétrons ligado à amida aumenta a acidez da ligação N-H, que por tendência, aumenta a força da ligação de hidrogênio. Desta maneira, compostos quirais contendo porção amida com ligação N-H ácida são capazes de ativar, de forma eficiente, os eletrófilos e organizar os reagentes até alcançar o estado de transição. Assim, reações de Michael e Aldol catalisadas por amidas quirais contendo estas características são capazes de oferecer produtos enriquecidos enantiomericamente em alto rendimento.

O composto **147**, quando comparado com outras amidas estudadas pelo Joshi, apresenta ligação N-H amida polarizada pela presença do grupo ureído retirador de elétrons. O composto **196** apresenta atividade catalítica em reação de aldol entre acetona e *p*-nitrobenzaldeído gerando aduto de aldol em 89 % de rendimento e 31 % de excesso enantiomérico. Esperávamos que a presença do grupo tioureído no composto **147** oferecesse capacidade catalítica na reação de aldol e na reação de Michael. Porém, o composto **147**

Apresentação e Discussão dos Resultados

apresentou baixa atividade catalítica levando ao produto **125**, aduto de Michael, em baixo rendimento e impossível de ser analisado via cromatografia líquida de alta eficiência..

A ausência da atividade em catálise do composto **147** pode ser confirmada pela incapacidade deste composto formar uma enamina a partir da cetona. Por outro lado, a atividade em catálise do composto **215** pode ser confirmada pela capacidade de formação de enamina. Uma das razões para não existir atividade em catálise no composto **147** é que este se encontra em conformação tal que o acesso da cetona a porção tiazolidina se encontra dificultada. A porção tio-carbonila do composto **147** pode realizar ligação de hidrogênio com grupo amino secundário do anel heterociclo *L*-tiazolidina. A capacidade em catálise do composto **147** foi medida através do monitoramento da reação entre catalisador e cetona utilizando técnica de espectroscopia de RMN-¹H.

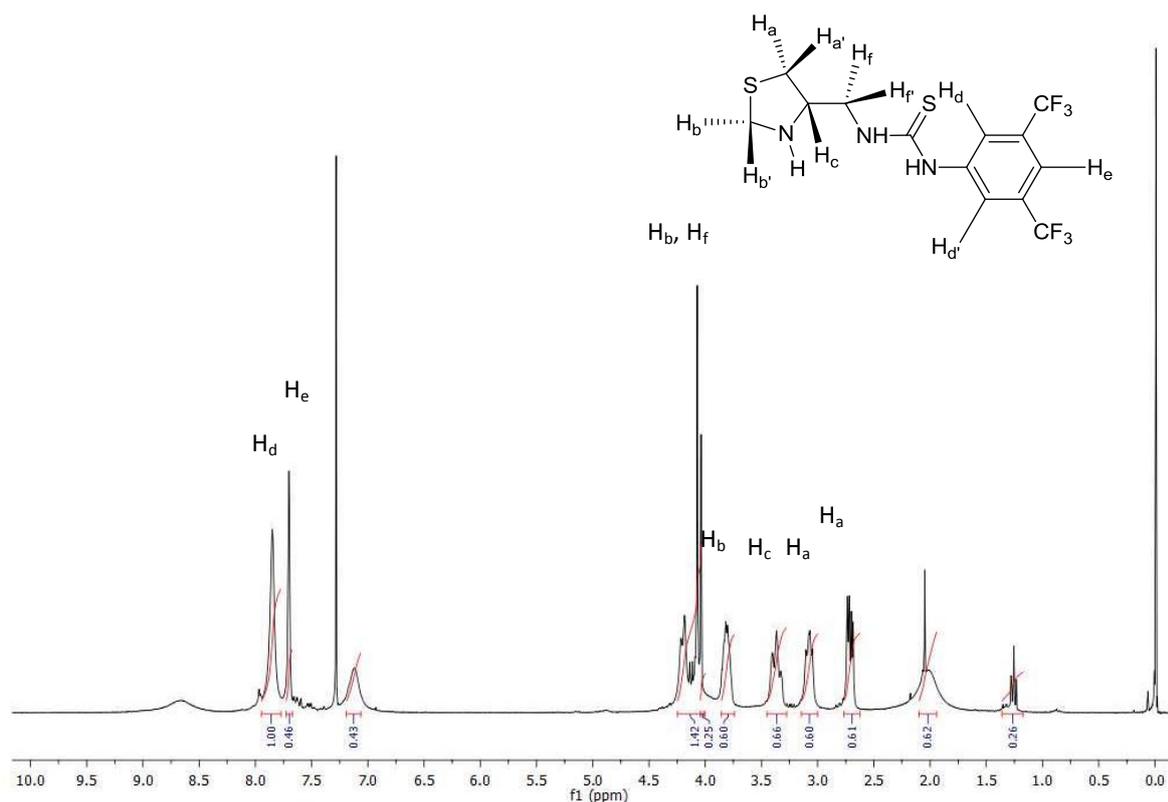


Figura 30 – Espectro de ¹H-RMN do composto **215**.a 300 MHz em CDCl₃.

Inicialmente, o catalisador **215** foi analisado por RMN ¹H a fim de verificar sua pureza (Figura 31). Além dos sinais referentes ao organocatalisador, ainda há a presença de três sinais em deslocamentos químicos de 1,3 ppm, 2,0 ppm e 4,1 ppm, referentes ao acetato de

Apresentação e Discussão dos Resultados

etila, utilizado na reação de retirada do grupo protetor BOC. Os hidrogênios H_a e H_{a'} ligados ao carbono próximo do enxofre se apresentam em 2,72 e 3,08 ppm. Em seguida, observa-se um multiplete em 3,37 ppm, referente ao hidrogênio H_c, ligado a carbono assimétrico. Um dos hidrogênios H_b ligado ao carbono cetálico aparece em 3,80 ppm e outro se apresenta com o mesmo deslocamento químico dos outros dois hidrogênios H_f e H_{f'} alquílicos. Os hidrogênios pertencentes ao anel aromático (H_d, H_{d'} e H_e), se apresentam em dois sinais em 7,86 ppm (2H) e 7,71 ppm (1H).

Posteriormente, o catalisador **215** foi misturado com a ciclohexanona **114** no próprio tubo de RMN, em proporção de 1:1 e a reação foi acompanhada nos tempos de 2 e 24 horas. O espectro do experimento para o tempo de reação 2 horas é apresentado na Figura 32. Percebe-se claramente a presença dos picos característicos do catalisador, (Figura 32) e de picos intensos referentes à ciclohexanona, na região de 1,5 a 2,5 ppm. Analisando cuidadosamente o espectro, podemos ver o aparecimento de um multiplete em torno de 4,4 ppm que poderia ser atribuído ao hidrogênio da ligação dupla da enamina, cujo deslocamento químico calculado é de 4,33 ppm.

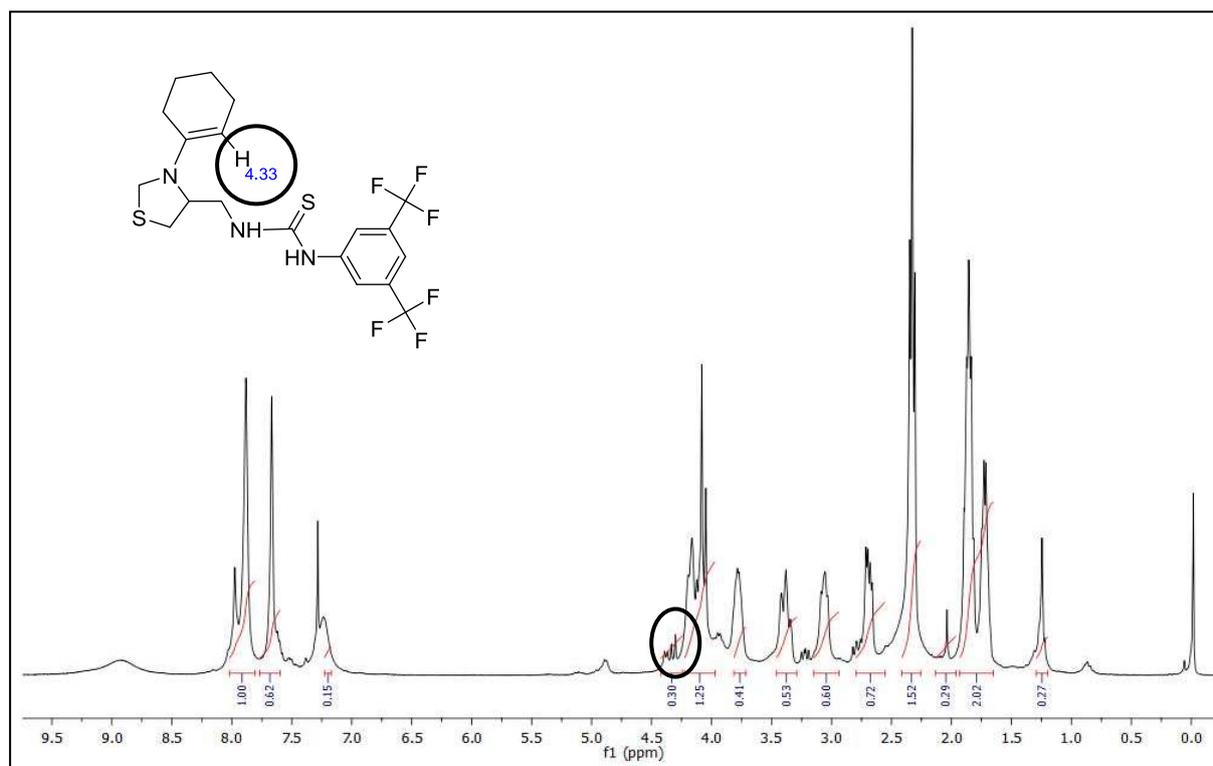


Figura 31 – Espectro de ¹H-RMN obtido em tubo de amostra de RMN contendo o composto **215** e a ciclohexanona **114**, a 300MHz utilizando CDCl₃.

Apresentação e Discussão dos Resultados

Uma vez conhecido o perfil dos espectros obtidos como resultado da reação *in situ* entre ciclohexanona **114** e o catalisador **215** realizamos experimento semelhante utilizando o composto **147**. Primeiro foi realizada análise do catalisador **147** puro, (Figura 33). Os hidrogênios H_b e H_{b'} (5,43 e 4,59 ppm) ligados ao carbono cetálico se desdobram em dois dubletos pois se apresentam em ambientes magneticamente diferentes devido a presença do hidrogênio H_c (4,68 ppm) ligado ao carbono assimétrico. Os sinais dos hidrogênios próximos ao enxofre, H_a e H_{a'}, aparecem em 3,40 e 3,18 ppm, respectivamente.

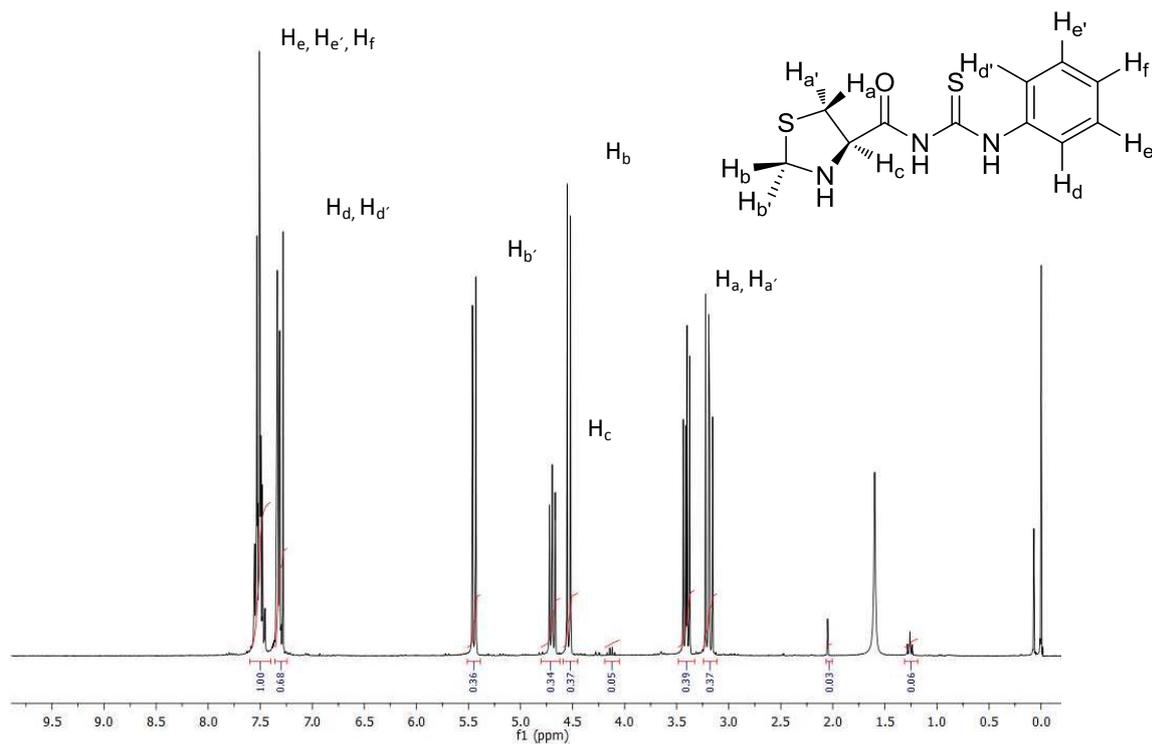


Figura 32 - Espectro de ¹H-RMN para o catalisador **147** puro, em CDCl₃, a 300MHz.

Em um segundo experimento, foram colocadas quantidades equimolares ($4,52 \times 10^{-5}$ mol) do catalisador **147** (12mg) e da ciclohexanona **114** (4,7 μ L) em um tubo de RMN de 5mm e feito um acompanhamento desta reação, obtendo-se um espectro a cada 5 minutos, durante 50 minutos. Terminado este acompanhamento inicial, obtiveram-se mais dois espectros, referentes aos tempos de reação 2 e 24 horas. Em seguida, foi colocada quantidade catalítica de ácido benzoico na reação, como aditivo, a fim de forçar o equilíbrio na direção da formação de produto. Após esta adição, foram obtidos espectros com tempos de 2 e 8 dias do início da reação.

Apresentação e Discussão dos Resultados

O acompanhamento da reação feita diretamente no tubo de RMN entre o catalisador **147** e a ciclohexanona **114** (1:1) mostrou que não ocorreu reação, visto que não há alterações do padrão de picos nos espectros ao longo do tempo sendo possível identificar claramente os picos referentes ao catalisador (Figura 34), bem como os picos da ciclohexanona, na região entre 1,5 e 2,5 ppm. A Figura 34 apresenta o espectro de RMN ^1H da reação no tempo de 24 horas.

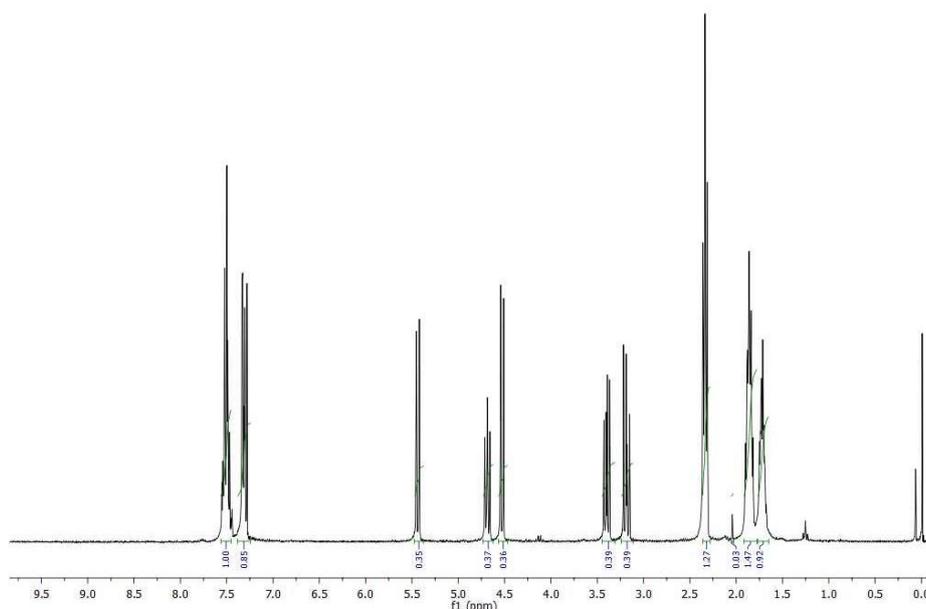


Figura 33 - Espectro de RMN ^1H para a reação catalisador **147** com ciclohexanona (em CDCl_3 , a 300MHz), com tempo de reação de 24 horas.

Decorridas 24 horas da reação, foi adicionada quantidade catalítica de ácido benzoico para tentar forçar a reação e foram obtidos mais dois espectros (48 horas e 8 dias de reação). Mesmo no espectro de 8 dias (Figura 35), não foi observada nenhuma evidência de ocorrência da reação. Diferentemente dos espectros obtidos da reação *in situ* com o catalisador **215**, neste caso não temos nenhuma evidência da formação da enamina. Isso pode ser um indício que neste caso não há formação da enamina e pode ser uma explicação para que a reação de Michael realizada não tenha ocorrido, quando este composto foi utilizado como organocatalisador.

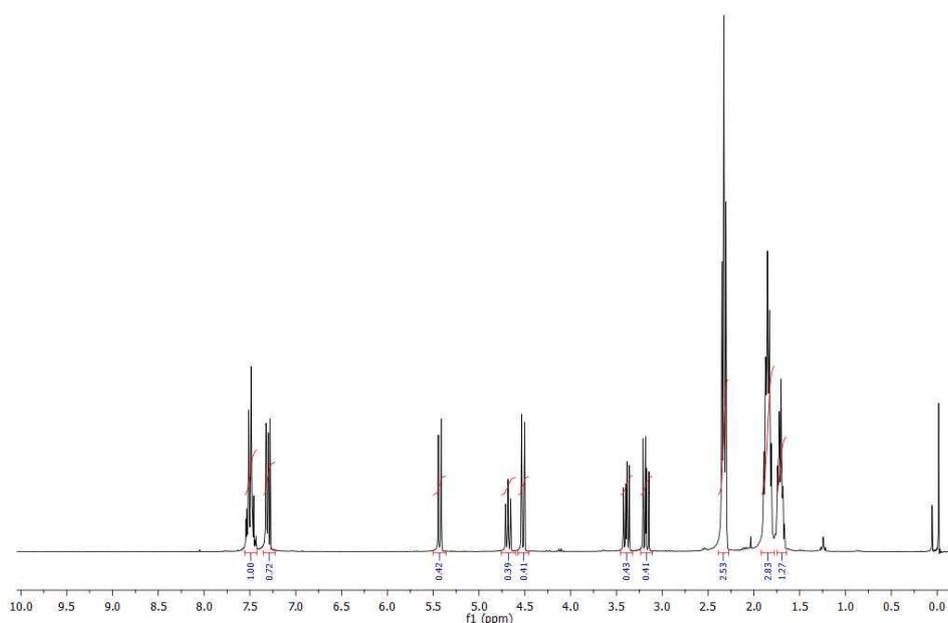


Figura 34 - Espectro de RMN ^1H para a reação catalisada com **147** e ciclohexanona **114** (em CDCl_3 , a 300MHz), após adição de ácido benzoico, com tempo de reação total de 8 dias.

Experimentos adicionais utilizando a técnica de RMN- ^1H não foram descartados, porém, a fim de avaliar a validade da informação obtida resolvemos continuar a investigação. Para confirmar a presença do intermediário, ou confirmação do produto, utilizamos a técnica de cromatografia gasosa acoplado a um detector de massas que utiliza técnica de eletrospray para ionização dos analitos. Esta técnica já é bastante conhecida em organocatálise para identificação de intermediários, reagentes e produtos num determinado meio reacional.¹⁸¹

A fim de se detectar o intermediário enamina foi realizada reação contendo o catalisador **215**, ciclohexanona **114**, o nitro estireno **51** e aditivo, ácido benzóico, nas quantidades específicas como descrito no protocolo de Tang¹²⁶. A reação foi monitorada por 120 horas por MS-ESI. Ao fim do experimento foi possível sugerir a atribuição de alguns sinais importantes, os quais indicam a formação de intermediários relevantes no curso da reação (Figura 36).

No espectro de massa (Figura 36) estão presentes sinais que correspondem indubitavelmente à ciclohexanona **114** com relação m/z em 121,3 e m/z ; e 219. Outro sinal importante é o sinal de grande intensidade em 390 m/z correspondente ao catalisador **215**. Os sinais em 619 e 637 m/z também não deixam dúvidas quanto à formação da enamina e formação do aduto de Michael promovido pelo catalisador **215**. Estes últimos sinais provam a

¹⁸¹ Tsakos, M.; Kokotps, C.; Kokotos, G. *Adv. Synth, Catal.* **2012**, 354, 740.

Apresentação e Discussão dos Resultados

ativação via enamina pelo heterociclo e ataque ao nitroestireno. Da mesma forma, o sinal com m/z 235,3 dá indícios da formação da enamina, informação esta, que aliada aos resultados observados nos espectros de RMN- ^1H , nos levam a concluir, de forma empírica, que há a formação deste intermediário reativo importante como nucleófilo.

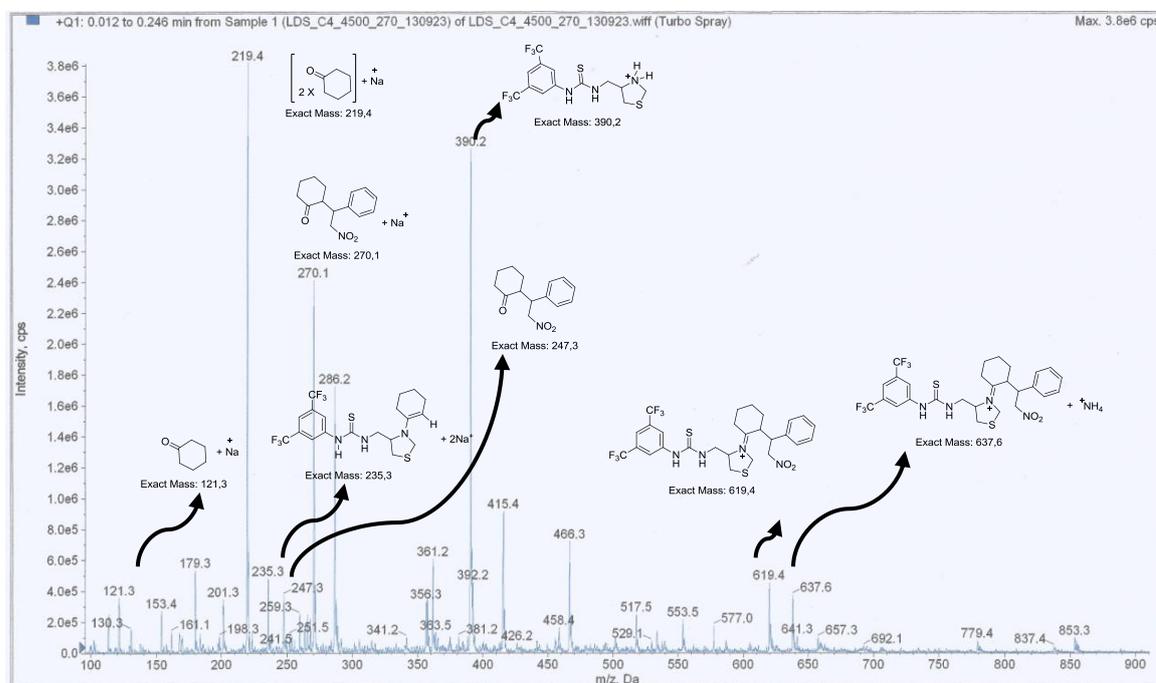


Figura 35 - Espectro de Massas por ESI para identificação de intermediários importantes na reação de Michael entre ciclohexanona e β -nitro estireno.

A fim de avaliar se a existência de alguns sinais era de fato dependente apenas da amostra e não da energia de ionização ou da temperatura realizamos novos experimentos. Para cada energia de ionização escolhida 3.000, 4.000 e 4.500 a temperatura da câmara de ionização foi modificada nestes valores: 100° C; 150C; 250°C e 270°C. Para todas as variações realizadas os sinais de alta intensidade se mantiveram. Os sinais de baixa ou média intensidade é que sugerem dúvida, pois, podem ser ruídos ou artefatos do experimento. Porém sinais importantes, de baixa intensidade, permaneceram presentes em todas as variações possíveis. Sinais estes que revelam a presença da enamina ($m/z = 235$) e a presença do intermediário aduto de Michael e catalisador ($m/z= 619$ e $m/z= 637$) mostrando que se tratavam de sinais oriundos da amostra. Sob as melhores condições experimentais, ou seja, mais bem resolvidas através da técnica de MS-ESI, desenvolvemos experimento onde a variável era o tempo. Neste experimenro é possível se verificar que os componentes

mencionados estão sempre presentes, ao longo de 48 horas. Uma vez visto que a reação possui sua condição otimizada à 48 horas de reação.

Foi realizado, também, estudo computacional para avaliar como o catalisador **147** e **264** se apresenta no meio reacional, quando a ciclohexanona é utilizada como solvente. Para tal, foi utilizado estudo utilizando cálculos teóricos baseados em DFT (teoria do funcional da densidade). Neste tipo de cálculo, a função do elétron no átomo é resolvida em função da densidade eletrônica, o que torna simplificado outros parâmetros de descrição molecular.¹⁸² Ao se investigar a influência do solvente sobre a estrutura molecular simplificamos as interações a um valor médio e assim o solvente pode ser descrito por apenas um único termo: a constante dielétrica.¹⁸³

Neste modelo de solvatação onde o solvente é descrito por apenas um termo, a energia total de solvatação é o resultado da energia de cavitação; energia de atração eletrostática e energia de contribuição não eletrostática.^{188, 184} A energia de cavitação se refere a cavidade formada a partir da retirada do solvente de uma determinada região do espaço para que o soluto possa preenchê-la. A energia relacionada à contribuição eletrostática se refere à polarização que o solvente oferece ao substrato, tanto à polarização que o substrato oferece ao solvente.¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ A energia oriunda da contribuição não eletrostática tem na dispersão eletrônica sua maior contribuição, um exemplo da contribuição não eletrostática origin-seda ligação de hidrogênio. Assim podemos definir a energia livre de solvatação como:

$$\Delta G_{\text{solvatação}} = \Delta G_{\text{elec}} + \Delta G_{\text{cav}} + \Delta G_{\text{non-elec}}$$

A propriedade constante dielétrica do solvente é adicionada ao estudo teórico através da equação de Poisson.¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ A solução da equação de Poisson depende da representação dos átomos que fazem parte do soluto e do solvente. O melhor modelo aplicado hoje trata os átomos como esferas e ao seu tamanho é respeitado o raio de van de Waals de cada ente atômico. Desta maneira, no melhor modelo de solvatação, o solvente tem acesso apenas a uma determinada região do soluto, chamada região acessível do solvente. Assim, o método matemático que permite criar uma simulação onde o solvente respeite as limitações do soluto

¹⁸² Bachrach, S.M. *Computational Organic Chemistry*. John Wiley & Sons : Hooken, New Jersey, **2007**.

¹⁸³ Marenich, A. V; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B*. **2009**, 113, 6378.

¹⁸⁴ Cossi, M.; Scalmoni, G.; Rega, N.; Vincozo, B. *J. Chem. Phys.* **2002**, 117, 43.

Apresentação e Discussão dos Resultados

e ainda atue como um campo eletrostático através da sua constante dielétrica é chamado de PCM (*método do contínuo polarizável*).¹⁸⁸

O experimento foi realizado utilizando o programa Gaussian, com elemento de correlação B3LYP/6-31G(d) para a estrutura molecular e método do contínuo polarizável para avaliar o efeito do solvente sobre o mínimo de energia. No mínimo de energia podemos avaliar qual conformação é favorecida pelo soluto, sendo que este está submetido a um campo de constante dielétrica específica. Para tal, devemos considerar que o soluto também exerce influência sobre o solvente. A componente cavitação e efeitos não eletrostáticos estão presentes no valor final de energia livre.

Estes experimentos de química computacional foram realizados na tentativa de melhor entender os resultados experimentais para o catalisador **147** quando aplicado a reação de Michael ou Aldol como descrita anteriormente. É observado que a presença da carbonila no organocatalisador **147** força a uma conformação na qual todo o esqueleto tende a se manter no mesmo plano. Este tipo de conformação sugere uma reduzida indução assimétrica, pois, não é possível observar nenhum tipo de impedimento estérico ou eletrônico capaz de favorecer uma das faces, ou do nucleófilo ou do eletrófilo (Figura 37).

Quando observada a conformação proposta para o composto **264** em ciclohexanona observamos linearidade e paralelismo das ligações N-H da porção tiouréia e a porção *L*-tiazolidina se apresenta deslocado do plano da molécula, o que indica favorecimento de uma das faces do composto. (Figura 37). Mais cálculos teóricos precisam ser feitos para a avaliação dos estados de transição formados a partir da enamina formada com ciclohexanona e o β -nitroestireno a fim de que se possa afirmar a real influência da carbonila ao catalisador **147** quando comparado ao catalisador **215**.

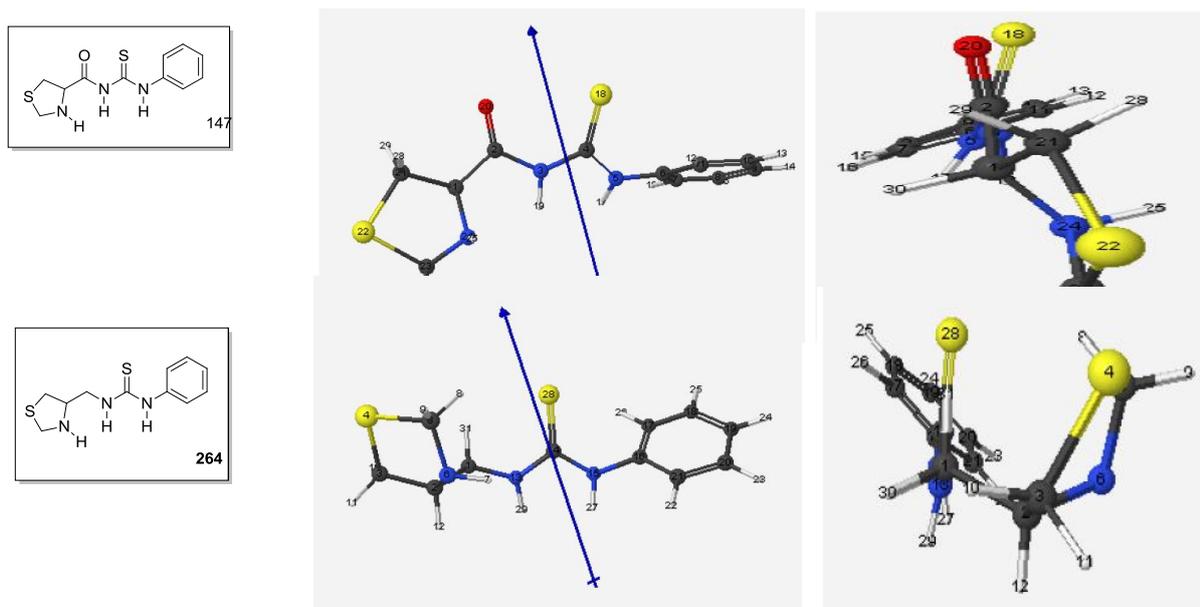


Figura 36 – Cálculo teórico das moléculas **147** e **215** obtidos pelo programa Gaussian 03 utilizando método B3LYP/6-31G(d)/PCM.

Considerando o processo de otimização da reação de Michael e a aplicação do composto **215**, a fim de aumentar o rendimento da reação entre a ciclohexanona e o β -nitoestireno foi avaliada a influência dos aditivos, segundo ordem de pKa, mantendo os outros parâmetros da reação. O ácido benzóico se mostrou o mais eficiente aditivo para obtenção do produto em maior rendimento assim como melhor enantiosseleção e melhor razão diastereoisomérica (entrada 1, Tabela 6). O ácido trifluoracético por sua vez apresentou valores similares na enantiosseleção e diastereosseleção, porém, apresentou influência negativa sobre o rendimento, mesmo sendo o ácido orgânico de menor valor de pKa (entrada 4, tabela 6). O ácido butírico utilizado como aditivo com o catalisador o desenvolvido por Tang¹²⁶ não apresentou o mesmo desempenho quando utilizado com o catalisador **215** (entrada 2, tabela 6). Os outros ácidos testados como aditivos resultaram no produto **125** em menores rendimentos e com redução da enantiosseleção e diastereosseleção.

O aditivo em muitas reações vistas na literatura tem influência direta sobre o rendimento ou no valor dos excessos enantioméricos ou diastereoisomérico. A adição do co-catalisador tem como função primeira aumentar a taxa de formação da enamina via catálise

Apresentação e Discussão dos Resultados

ácida.¹⁸⁵ Porém, há uma faixa de pKa ótima para que esta estratégia funcione aumentando a taxa de formação de enamina a partir de anéis pirrolidínicos ou análogos. Ácidos orgânicos com valores de pKa baixo atuam via catálise ácida específica com rápida formação de hidrônio (H_3O^+). A aproximação deste hidrônio ao nitrogênio do anel pirrolidínico atua negativamente sobre a taxa de formação de enamina ou formação do aduto entre enamina e nitroestireno.^{191, 186} A redução da taxa de formação da enamina ou aduto de Michael é reduzido pois, na presença de hidrônio, a formação dos estados de transição se torna difícil devido ao alto valor de carga no E.T. Assim, podemos explicar o baixo rendimento apresentado pelo ácido trifluoroacético quando comparado aos outros ácidos.^{191, 192}

É visto na literatura que o ácido benzóico pode atuar através de catálise ácida geral. Ou seja, o ácido benzóico em equilíbrio possui maior população deslocada para o ácido conjugado não desprotonado sugerindo que ele atue através de ligações de hidrogênio sobre o nitrogênio do anel pirrolidínico ou análogo.¹⁹² Uma vez que o ácido benzóico pode atuar através de ligações de hidrogênio, então a formação de carga no estado de transição é estabilizada e a taxa de formação de enamina é aumentada. Segundo Gan¹⁹¹, o ácido benzóico forma um complexo dimérico com o catalisador na ausência do composto carbonilado; Quando o composto carbonilado está presente o ácido benzóico participa do estado de transição em um sistema com três moléculas para formação da enamina ou para formação do aduto de Michael.¹⁹¹

Além disso, a presença de aditivos no sistema reacional pode atuar de forma positiva ou negativa sobre a enantio ou diastereosseleção. Uma vez que os ácidos fracos podem se complexar na porção pirrolidina, ou tiazolidina, no estado de transição, os aditivos também podem atuar aumentando ou diminuindo a seletividade.^{191, 187, 188} Esta pode ser modificada de duas maneiras: (1) Com o aditivo auxiliando o reagente, através de ligações de hidrogênio, a se aproximar por uma das faces; (2) proporcionando maior volume a uma das faces fazendo com que a aproximação do reagente seja direcionada a uma face específica do catalisador.

¹⁸⁵ Zhou, J.; Chang, Q.; Gan, L.-H.; Peng, Y.-G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 6732

¹⁸⁶ Pansarre, S. V.; Pandya, K. *J. Am Chem. Soc.* **2006**, 128, 9624.

¹⁸⁷ Kumar, A.; Singh, S.; Chimni, S. S. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2009**, 20, 1722.

¹⁸⁸ Pihko, P. M.; Laurikainen, K.M.; Usano, A.; Nyberg, A. I.; Kaavi, J. A. *Tetrahedron.* **2006**, 62, 317.

Apresentação e Discussão dos Resultados

Nos exemplos testados e presentes na tabela 6 a influência do aditivo sobre a seleção enantiomérica ou diastereoisomérica é reduzida.

Tabela 6 - Variação de aditivos na reação organocatalisada de Michael entre a ciclohexanona e o β -nitroestireno.

Entrada	Aditivo (10 mol %)	pKa	Rendimento	r.d.	e.e.
1	Ác. Benzóico	4.21	70 %	96: 4	97%
2	Ác. Butírico	4,82	21 %	92: 8	97%
3	Ác. Acético	4,76	49 %	91: 9	96%
4	Ác. Trifluoracético	-0,25	50 %	96: 4	97%
5	Ác. p-Nitro Benz.	3,44	55 %	95: 5	95%

A carga do aditivo tem influência direta sobre o rendimento da reação mantendo as mesmas condições reacionais utilizadas para os testes iniciais. É notado que para 5 mol% de aditivo o rendimento da reação cai drasticamente não existindo a possibilidade de se medir a enantioseleção ou diastereoseleção (entrada 1, tabela 7). É notório, também, que o catalisador **215** na ausência de aditivo à 0° C não é capaz de catalisar a reação em 48 horas para obter **125** em quantidades apreciáveis (entrada 4, tabela 7). A variação na carga do aditivo tem influência, exclusivamente, sobre o rendimento da reação, não interferindo na enantiosseletividade ou diastereoseleção, como observado pela comparação das entradas 2 a 4 da tabela 7.

Tabela 7 - Variação da carga do aditivo- Ácido Benzóico- sobre a reação organocatalisada de Michael utilizando ciclohexanona e β -nitroestireno.

Entrada	Carga Aditivo	Carga Catalisador	Rend.	r.d.	e.e.
1	-	20 mol%	traç	nd	nd
2	5 mol%	20 mol%	traç	nd	nd
3	10mol	20 mol%	70	96:	97%
4	20mol	20mol%	80	96:	97
5	10mol	10mol%	15%	nd	nd

nd = não determinado. * avaliado pela CCD

A variação da quantidade do aditivo se mostra como uma análise importante e nos permite avaliar três pontos importantes: (1) eficiência do catalisador em $TOF^{7,16,55}$ (*turn-over*

Apresentação e Discussão dos Resultados

frequency); (2) em ACE¹⁸⁹ (*Asymmetric Catalysis Efficiency*); (3) efeitos de agregação do catalisador relacionados com efeitos não lineares em catálise^{190,191}. O TOF se refere a capacidade do composto **215** catalisar a reação em número de horas para obter o aduto de Michael **125**; ou seja, é a capacidade deste catalisador formar o produto por unidade de hora. O segundo termo, *ACE*, é recém-criado e é válido para avaliar a capacidade que tem um composto frente a outro para catalisar reações assimétricas. Tanto o *TOF* como *ACE* são valores que não agregam caráter qualitativo, apenas quantitativo. O último termo se refere aos efeitos não lineares em catálise; ou desvios da tendência dos valores do excesso enantiomérico de um determinado produto frente a pureza do catalisador ou a efeitos de agregações moleculares.

O valor de TOF é oriundo da seguinte equação: $TOF = (\text{moles do produto formado} / \text{moles do catalisador}) / \text{tempo}$; considerando que o tempo é medido em horas.. O TOF para o aminoácido *L*-prolina é de 0,38 apresentando valor maior que para o catalisador **215**, que é de 0,08. Ainda, quando comparamos o catalisador **215** ao catalisador desenvolvido por Tang verifica-se que o valor para este é 0,10, valor numérico levemente superior. Porém, na equação do TOF nada consta sobre as razões enantioméricas ou diastereoisoméricas.

As comparações acima realizadas são para síntese do composto **125** a partir da ciclohexanona **114** e β nitro estireno **51**. Ao se avaliar melhor, verifica-se que entre o catalisador desenvolvido por Tang e a *L*-prolina, o catalisador **215** apresenta os melhores valores de excessos enantioméricos e razões diastereoisoméricas com rendimentos apreciáveis de 80%. Estes valores apresentados favorecem o catalisador **215** e fazem com que a necessidade de um maior tempo de catálise não diminua seu valor como catalisador de reação assimétrica.

O parâmetro ACE ou termo de eficiência catalítica pode ser definido matematicamente como descrito na Figura. 38. Neste parâmetro a relação de massa entre o produto e o catalisador é importante para avaliar a eficiência assim como o excesso enantiomérico obtido. Porém, o valor obtido deve ser analisado com cuidado quando utilizado para

¹⁸⁹ Fayyoumy, S.; Todd, M. H.; Richards, C. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, 5, 1.

¹⁹⁰ Girard, C.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2922

¹⁹¹ Inanaga, J.; Furuno, H.; Hayano, T. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2211.

Apresentação e Discussão dos Resultados

comparação com outros catalisadores. A exemplo, quando aplicado para a mesma reação descrita no parágrafo anterior, o aminoácido *L*-prolina possui *ACE* de 2,77, o catalisador desenvolvido por Tang possui valor de 2,76 e o catalisador **215** quando utilizado apresenta valor de 2,45.

O catalisador **215** apresenta valores de excesso enantiomérico e razões diastereoisoméricas maiores do que os outros dois, porém sua relação de massa faz com que o número *ACE* seja menor. Por outro lado, a natureza da síntese do anel *L*-tiazolidina oferece possibilidade de modificações estruturais, o que o torna modulável para aplicação em síntese assimétrica. Este fato conta a favor da *L*-tiazolidina quando comparado, tanto a *L*-prolina quanto ao catalisador desenvolvido por Tang.

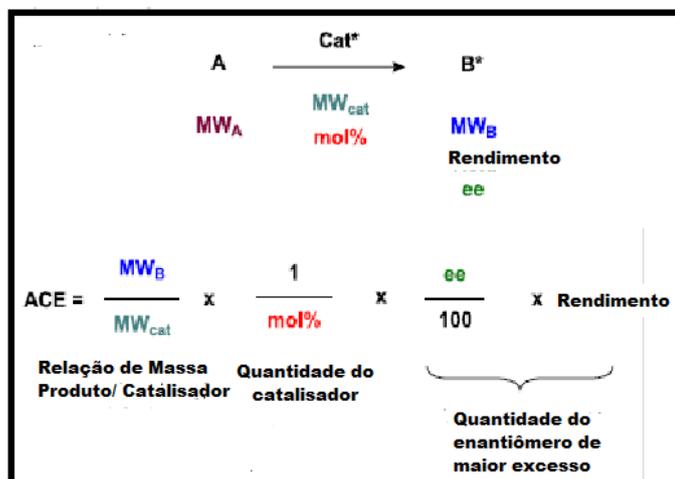


Figura 37 – Base de Cálculo para se medir a eficiência catalítica assimétrica (*ACE*) entre compostos que realizam catálise assimétrica.

Com a carga do catalisador e do aditivo podemos verificar uma tendência de aumento de rendimento, porém, se mantém as relações enantioméricas e diastereoisoméricas. É notório que relação de 1:1 do catalisador e aditivo possa sugerir a formação de agregado que encontra o seu ótimo nesta relação molar, ou seja, a sugestão aqui é de formação de uma estrutura supramolecular. Aqui, se torna difícil afirmar sobre a formação de dímeros de tiouréia sendo necessários alguns estudos adicionais para tal avaliação. Este estudo pode ser realizado através de espectroscopia de ¹H-RMN buscando deslocamento de sinais do composto **215** quando na presença do aditivo ácido benzoico em diferentes proporções.

Apresentação e Discussão dos Resultados

O efeito do solvente também foi estudado para a reação de Michael entre ciclohexanona **114** e β -nitroestireno **51**. Na tabela abaixo (Tabela 8) testamos 4 tipos de solventes com diferentes polaridades: a) Tolueno, apolar (entrada 2, tabela 8); b) Metanol, solvente polar prótico (entrada 3, tabela 8); c) THF, solvente polar oxigenado e (entrada 1, tabela 10); d) DMF, solvente polar aprótico (entrada 4, tabela 8) e a reação sem solvente, onde o próprio reagente (ciclohexanona) é utilizado como solvente. .

A reação que utiliza o tolueno como solvente apresenta resultado significativo mantendo a diastereosseletividade e enantioseletividade, porém sofre decréscimo no rendimento (entrada 2, tabela 8). Já é esperado que catalisadores baseados em ligações de hidrogênio apresentassem melhor desempenho em solventes apolares.^{192, 193} Desta maneira, e tendo o conhecimento do papel do aditivo, é sugerido que quando a reação é realizada sem solvente a agregação entre aditivo e catalisador seja máxima e que este contribua positivamente para a taxa de formação da enamina.

Para o metanol, THF e DMF (entradas 3, 1 e 4; tabela 8) a catálise não foi efetiva. Também é esperado que para solventes que possuam átomos ricos em elétrons, como o nitrogênio ou oxigênio, os catalisadores baseados em ligações de hidrogênio tenham sua eficiência reduzida. A esta redução de atividade de tais catalisadores é atribuída a competição entre os solvente e reagente uma vez que a porção tiouréia é capaz de reair ligação de hidrogênio. O metanol além de ser um receptor da ligação de hidrogênio, também é capaz de doar ligação de hidrogênio. Dessa forma, sugerindo que o efeito deletério sobre o rendimento da reação seja, principalmente, causado por competição do solvente aos sítios ativo da porção tiouréia.

Tabela 8 - Variação de Solvente sobre a reação organocatalisada de Michael entre a Ciclohexanona e o β -nitroestireno

Entrada	Solvente	Rend.	<i>r.d.</i>	<i>e.e.</i>
1	THF	traço*	nd	nd
2	Tolueno	21%	96:4	97%
3	Metanol	traço*	nd	nd
4	DMF	traço*	nd	nd

¹⁹² Gong, L.-Z.; Yu, J.; Chen, X.-H. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6437

¹⁹³ Lao, J.-H.; Zhang, X.-J.; Wang, J.-J.; Li, X.-M.; Yan, M.; Luo, H.-B. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2009**, 20, 2818.

nd = não determinado. * avaliado pela CCD

Reações utilizando água como solvente sempre foi de grande interesse para síntese orgânica devido ao valor ecológico.^{194, 195} Reações realizadas em solventes orgânicos quando descartados sempre representam um grau de toxicidade ao meio ambiente. Por outro lado, reações realizadas em água diminuiriam estes efeitos nocivos dos resíduos derivados da síntese orgânica. No entanto, em catálise assimétrica poucas reações ocorrem realmente em água, tendo todos os compostos em uma solução homogênea.^{200, 201} Geralmente as reações ocorrem, catalisada de forma assimétrica ou não, na presença de água. Ou seja, a água de alguma forma atua nos passos da reação para formação do produto.¹⁹⁶

Motivados pelo trabalho do Xiao¹²⁷ por realizar reação na presença de água, repetimos o mesmo experimento para o catalisador **215** onde foi observado rendimento de 62%, razão diastereoisomérica de 9:1 e excesso enantiomérico de 78% para 48 horas de reação

O uso de água (0,25 mL) no sistema reacional contendo ciclohexanona **114** (10 eq.), nitroestireno **51** (1eq- 0,05mmol), catalisador **215** (20 mol%) e ácido benzoico (20mol %) reduz o rendimento, as razões enantioméricas e diastereoisoméricas. Ou seja, tendo efeito deletério sobre o sistema quando comparado ao sistema que não se utiliza solvente. Apesar da quantidade de água (0,5 mL) o sistema é binário sendo a ciclohexanona um co-solvente.

Como se vê na literatura, em sistemas binários contendo água como um dos componentes a tendência dos reagentes é se agregar na fase orgânica e conseqüentemente afastar as moléculas de água, efeito *salting-out*^{127, 200-202} Desta maneira, se criam estados compactados que aceleram a reação. Provavelmente, este efeito dirige a reação para que o rendimento seja de 62% em 18 horas, tempo menor que aquele obtido em condição sem solvente. Porém, a presença de água atua de forma deletéria sobre as razões diastereoisoméricas e enantioméricas quando utilizamos o catalisador **215**. (esquema 81).

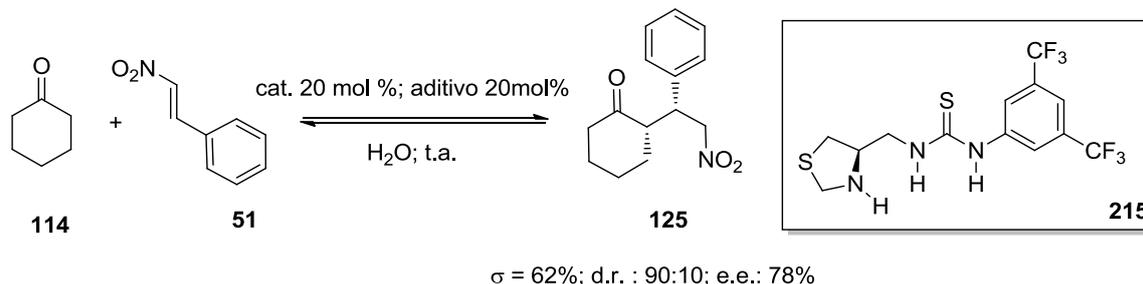
¹⁹⁴ Brogan, A. P.; Dickerson, T. J.; Janda, K. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8100

¹⁹⁵ Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8103

¹⁹⁶ Guizzetti, S.; Bengalia, M.; Raimondi, L.; Celentano, G. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1242.

Apresentação e Discussão dos Resultados

Possivelmente, a água através de ligações de hidrogênio deve ativar o eletrófilo sem discriminar as faces, desta forma diminuindo a seletividade facial frente ao nucleófilo.



Esquema 791 – Resultado do catalisador **215** quando submetido ao protocolo de Xiao²³.

O tempo de reação em catálise assimétrica é um fator importante para avaliar a estabilidade do produto quanto a sua informação quiral. Além disso, é possível avaliar a seletividade do catalisador a partir das reações laterais que podem acontecer com a disponibilidade do maior tempo reacional.¹⁹⁷ A tabela 9 apresenta como tempo reacional ótimo 48 horas de reação, não sendo observados maiores incrementos no rendimento ou excesso enantiomérico ou diastereoisomérico após às 48 horas (entradas 4 e 5, tabela 9). Além disso, após 48 horas de reação não se observa formação de aduto de condensação entre cetonas ou uma segunda adição do aduto **125** à nitro-olefina **51**.

Os resultados quantitativos positivos que originam do catalisador **215** surgem da capacidade de formação de enamina deste catalisador e da capacidade de realizar ligação de hidrogênio através da porção tiouréia. A temperatura é um dos fatores importantes para a estabilidade da ligação de hidrogênio, uma vez que estas são bastante lábeis. A estabilidade de ligação de hidrogênio ao eletrófilo **51** se relaciona com a capacidade de quelar o substrato por mais tempo e assim permitir uma seleção de faces de maneira efetiva. Desta forma, em compostos capazes de realizar ligações de hidrogênio, temperaturas altas tendem a realizar ligações de hidrogênio de baixa duração, enquanto que em temperaturas mais baixas o tempo de vida da ligação de hidrogênio se torna maior.

Quando a reação de Michael é realizada a 20° C verificamos que o rendimento permanece bom, dentro das 48 horas. Este resultado é esperado, uma vez que a temperatura mais alta aumenta a taxa de formação de adição 1,4 a nitro-olefina a partir da enamina.

¹⁹⁷ Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5260.

Apresentação e Discussão dos Resultados

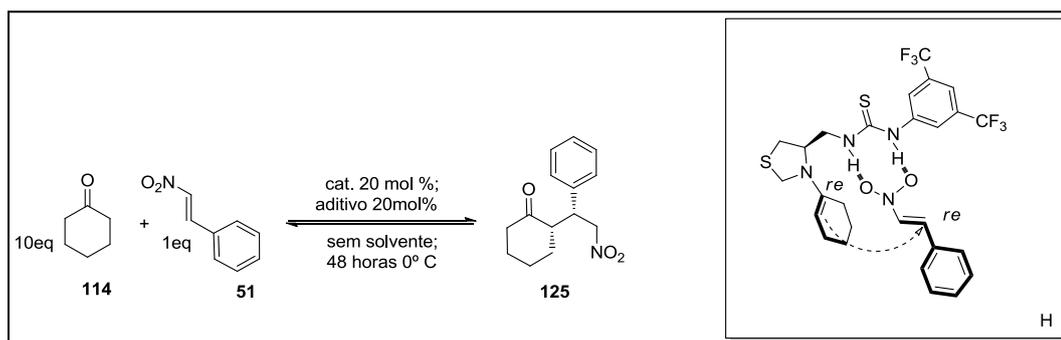
Porém, o controle facial não é mantido o que resulta na redução do valor de enantioseleção e diastereosseleção (entradas 7, tabela 9). Quando a reação de Michael organocatalisada é realizada a -10°C é verificada diminuição da solubilidade do organocatalisador no sistema reacional o que interferiu diretamente no rendimento quando comparado à temperatura de 0°C (entradas 6, tabela 9).

Tabela 9 - Influência do tempo e da temperatura sobre a reação organocatalisada entre ciclohexanona e β -nitroestireno.

Entrada	Tempo (h)	Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	Rend. (%)	<i>r.d.</i>	<i>e.e.</i> (%)
1	12	0	Traço*	nd	nd
2	24	0	>15 %	nd	nd
3	48	0	56%	96:4	97%
4	72	0	80%	96:4	97%
5	96	0	83%	96:4	97%
6	72	-10	51%	96:4	97%
7	72	20	74%	90:10	75%

nd = não determinado. * avaliado pela CCD

De acordo com o trabalho de Tang¹²⁶ e col. a catálise da reação de Michael utilizando catalisador bifuncional baseado no aminoácido *L-prolina* e porção tiourea oferece bons resultados devido ao efeito sinérgico destas duas porções. A proposta do modelo estereoquímico utilizado para este catalisador de Tang¹²⁶ também pode ser utilizado para o catalisador **215** baseado no heterociclo ácido-(*R*)-tiazolidina-4-carboxílico e tiouréia (esquema 82). A porção do heterociclo é capaz de, quando reagido com a ciclohexanona **114**, formar o intermediário enamina responsável pelo ataque nucleofílico a dupla ligação do β -nitroestireno **51** (esquema 82). Enquanto que a porção tiourea é responsável por, através de ligação de hidrogênio, interagir com a porção nitro do β -nitro estireno **51** (esquema 82). De acordo com a estereoquímica do produto **125** formado o ataque ocorre, segundo Tang²², a partir da face *re* da enamina formada à face *re* do β -nitroestireno que está quelado por ligações de hidrogênio da porção tiourea (esquema 82, quadro H).



Esquema 802 – Proposta mecanística da aproximação da enamina ao β -nitroestireno utilizando catalisador **215**

Considerando as condições reacionais otimizadas o excesso enantiomérico e diastereoisoméricos foram validados segundo exemplos retirados da literatura para o aduto de Michael **125**. Os excessos diastereoisoméricos foram medidos por técnica de ^1H -RMN, enquanto que os excessos enantioméricos foram obtidos a partir de resultados de CLAE, utilizando uma fase estacionária quiral. Para realização destes experimentos é necessário a síntese de um padrão racêmico que nos dará indicativo da indução assimétrica produzida pelo catalisador **215** na reação de Michael.

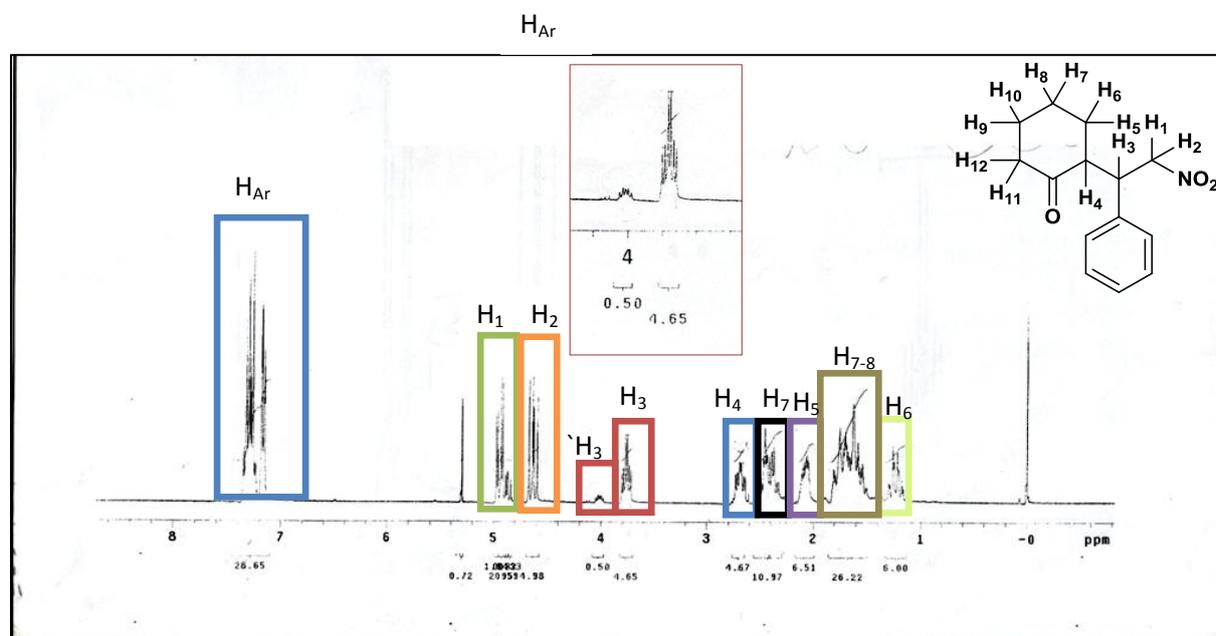


Figura 38 – Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 ; 300 MHz) do aduto de Michael **125** racêmico

A síntese do produto racêmico é realizada a partir da ciclohexanona, nitroestireno, a pirrolidina para realizar a formação de enamina e uma gota de ácido sulfúrico. Após 2 horas

Apresentação e Discussão dos Resultados

de reação o produto é formado e purificado sob coluna cromatográfica (8:2 Hex/ AcOEt). Uma vez que não há seleção de faces quando a pirrolina é utilizada, o produto formado será composto de dois diastereoisômeros o *syn* e o *anti*, e quatro enantiômeros, dois para cada diastereoisômero. Porém, os enantiômeros não podem ser identificados por ^1H -RMN, embora os diastereoisômeros sim. Os sinais destacados na figura 39 são atribuídos aos hidrogênio H_3 que estão relacionados, a depender da sua posição em relação a H_4 , aos diastereoisômeros *syn* e *anti*. Ao diastereoisômero *anti* é atribuído o sinal em 4,0 ppm; *syn*, 3,73 ppm. Na figura 39, no quadro em destaque, podemos observar o produto racêmico apresenta uma relação *syn/anti* de 90:10.

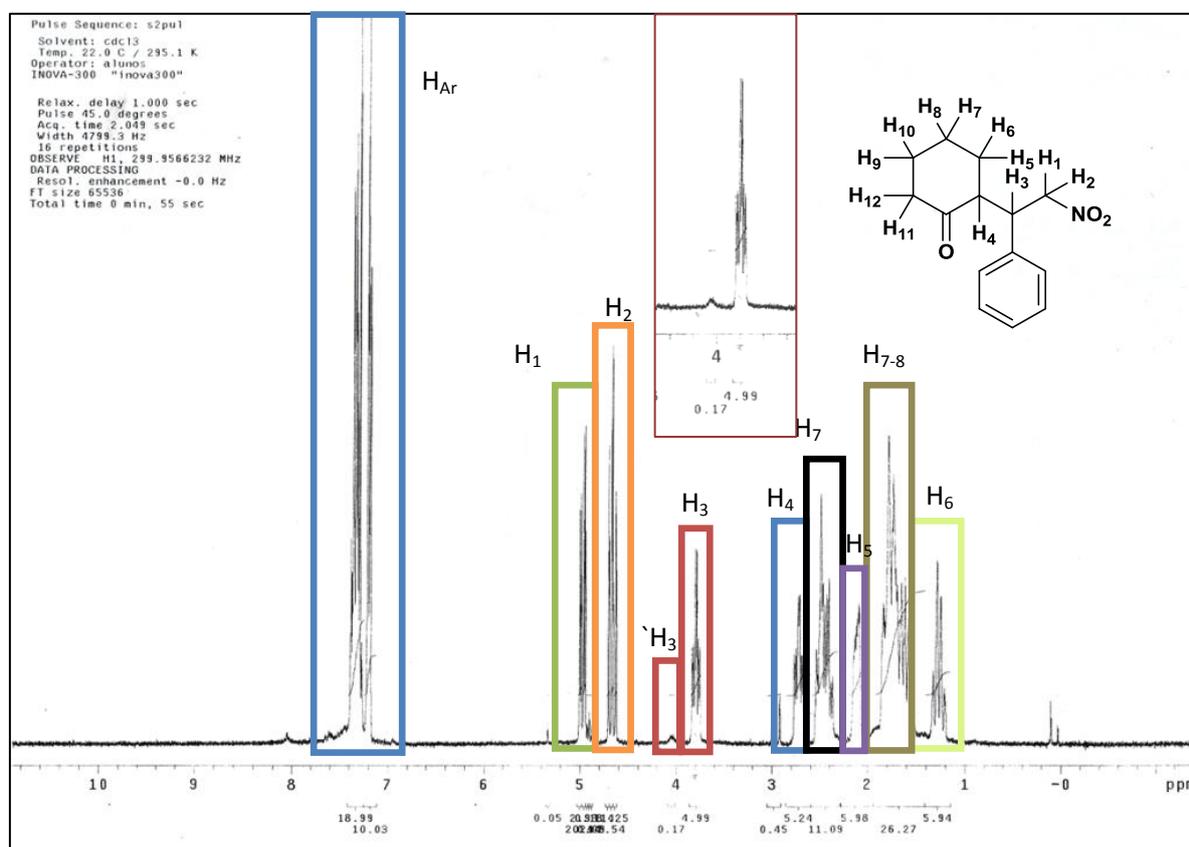


Figura 39 – Espectro de ^1H -RMN(CDCl_3 ; 300 MHz) do aduto de Michael **125** organocatalisada.

Na reação organocatalisada observamos a formação do aduto de Michael com o favorecimento do diastereoisômero *syn*. Na figura 40, o quadro em destaque mostra que a proporção é de 96:4 *syn/anti*. Para explicar a diastereoseleção voltamos ao esquema 83 e notamos que a enamina formada geralmente se apresenta em posição oposta ao grupo ligado

Apresentação e Discussão dos Resultados

ao carbono alfa então a seleção facial deve vir da porção tiouréia. Apesar da contribuição pequena sobre diastereosseleção do aduto de Michael, se verifica incremento causado pela presença do catalisador quando se compara a reação não catalisada. A porção tiouréia através da ligação de hidrogênio, em um ambiente quiral, seleciona a face *si* da olefina para formar o aduto de Michael *syn* com maior concentração.

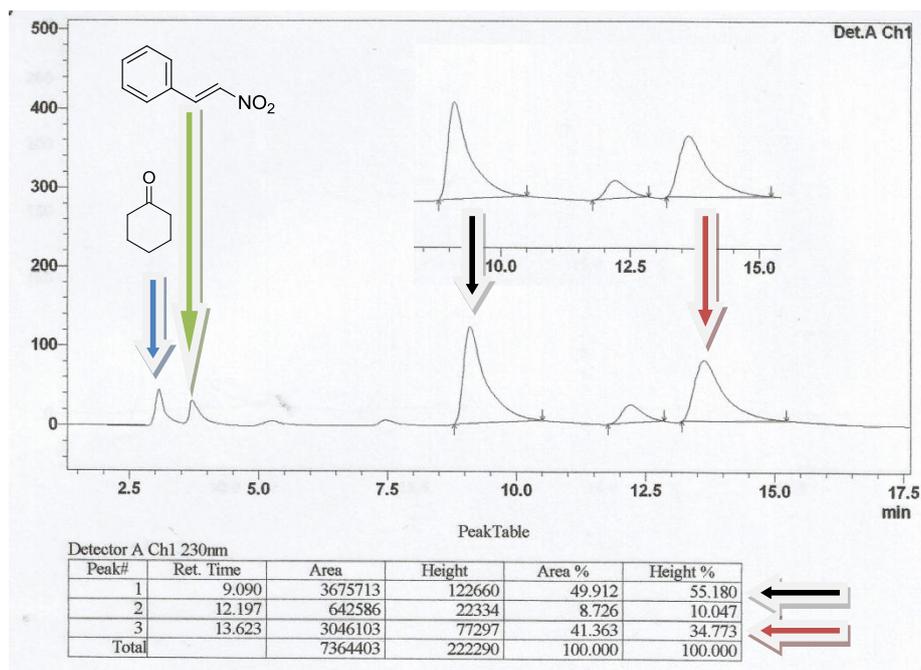


Figura 40 – Cromatograma do aduto de Michael **125** racêmico mostrando a posição relativa dos reagentes .

O cromatograma da amostra racêmica apresenta três sinais atribuídos ao aduto de Michael, assim como ocorre com cromatogramas vistos na literatura para o mesmo experimento.¹²⁶ No entanto, como não é possível encontrar os quatro isômeros no cromatograma utilizando as condições utilizadas por nós e Tang¹²⁶, realiza-se a medida do excesso enantiomérico do diastereoisômero mais abundante *syn*. Com os tempos de retenção identificados pelo cromatograma do racêmico podemos avaliar a influência do catalisador em induzir assimetria para o diastereoisômero *syn* (figura 42). A subtração das áreas dos sinais atribuídos ao produto da reação de Michael organocatalisada nos dará o valor de excesso enantiomérico de 97% mostrando a eficiência da indução assimétrica deste catalisador **215**.

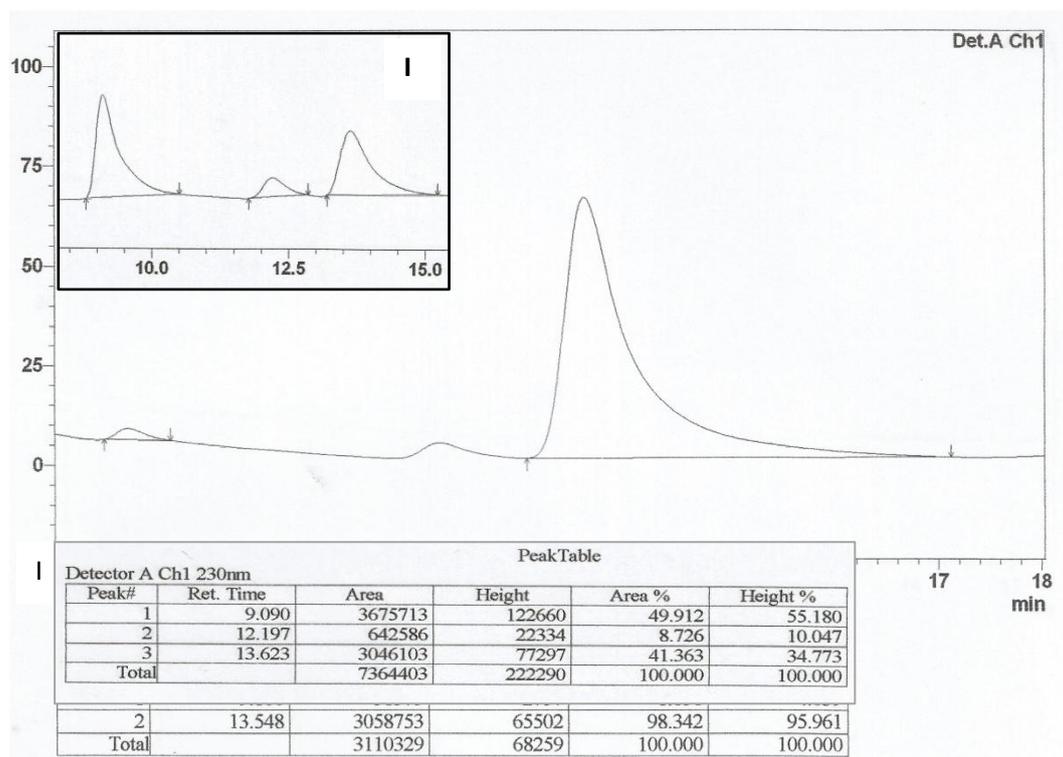


Figura 41 – Cromatograma do aduto de Michael **125** organocatalisado e em destaque expansão do racêmico.

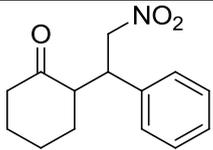
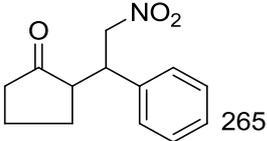
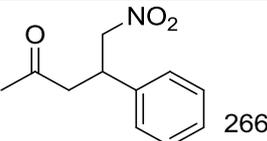
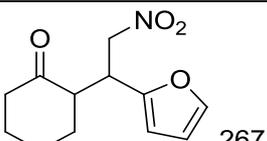
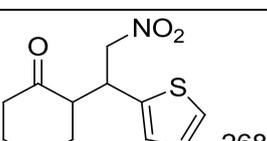
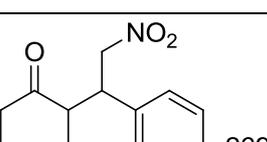
Uma vez encontradas as melhores condições para realizar a catálise utilizando o composto **215**, então buscou-se expandir o escopo reacional. A variação dos reagentes, tanto da cetona, quanto dos nitro-estirenos permitirão avaliar a versatilidade do composto **215** como catalisador. Desta maneira iniciamos o nosso estudo avaliando a natureza da cetona sobre a formação do aduto de Michael (entradas 1-3 da Tabela 10). Foi observado que a diminuição do anel de 6 membros para o anel de 5 membros leva a diminuição da diastereosseleção assim como da enantiosseletividade, principalmente para o diastereoisômero *syn* (entrada 2, tabela 10). Para a acetona, observamos uma redução da enantiosseleção para 69% (entrada 3, tabela 10). A natureza da enamina para o anel de 6 membros oriundo da ciclohexanona (entrada 1, tabela 10) possui maior estabilidade frente a enamina formada pelo anel de 5 membros da ciclopentanona e acetona (entradas 2 e 3 da tabela 10), o que justifica maior controle enantiosseletivo para a ciclohexanona frente as outras.

Ainda investigamos a natureza do anel aromático do nitroestireno sobre os parâmetros da reação como rendimento, razão diastereoisomérica e enantiosseleção (entradas 4 e 5;

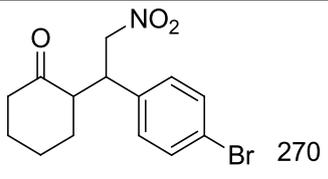
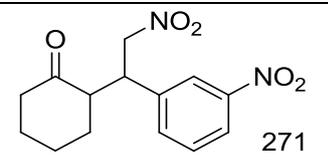
Apresentação e Discussão dos Resultados

tabela 10). Foi visto que a natureza do sistema aromático, tanto para a tiofenila, quanto para a furanila, tem suave influência deletéria sobre a diastereosseleção, porém os valores da enantioseleção continuam altos (entradas 4 e 5; tabela 10). Considerando ainda, nitro-estirenos contendo anéis aromáticos com substituintes retiradores de elétrons foram observado bons resultados. Uma vez que grupos retiradores de elétrons aumentam a reatividade do nitro-estireno se esperava que o controle diastereo-ou enantiosseletivo fosse reduzido, porém isso não ocorreu (entradas 6, 7 e 8 – Tabela 10). Mesmo com o *-meta* substituinte nitro no anel aromático do nitro-estireno (entrada 8- tabela 10) foi possível se observar boa diastereosseleção assim como boa enantioseleção.

Tabela 10 - Produtos obtidos em reações usando o composto **215** como catalisador.

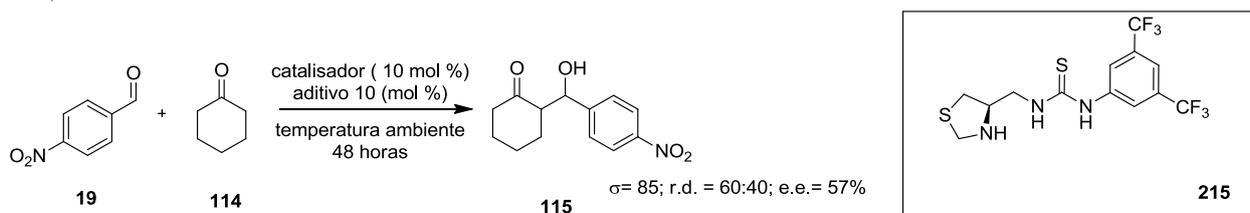
Entrada	Produto	Rend.	<i>r.d.</i> (syn: anti)	<i>e.e.</i> %
1		80	96:4	97% (<i>syn</i>)
2		52%	85:15	76%(<i>syn</i>) : 64%(<i>anti</i>)
3		75%	-	69% (<i>syn</i>)
4		82%	95:5	76%(<i>syn</i>)
5		85%	95:5	96%(<i>syn</i>)
6		76%	>99:1	96% (<i>syn</i>)

Apresentação e Discussão dos Resultados

7	 270	81%	>99:1	99% (<i>syn</i>)
8	 271	77%	93:7	90% (<i>syn</i>)

. Concomitante a otimização das condições reacionais para a reação de Michael, foi realizado a investigação dos catalisadores sintetizados para a reação de aldol entre o *p*-nitrobenzaldeído **19** e a ciclohexanona **114**, uma vez que o nosso grupo de pesquisa já possui *know-how* neste tipo de reação (esquema 83).¹³⁵

O mesmo grupo de catalisadores anteriormente aplicados à reação de Michael foi aplicado à reação de Aldol e novamente o catalisador **215** foi o único composto capaz de realizar catálise. Isto fortalece a opinião de que a presença da carbonila na estrutura deste catalisador influencia negativamente sobre suas propriedades de catálise, enantiosseleção e diastereosseleção. As condições reacionais padrões escolhidas utilizam 1mmol de aldeído *p*-nitro benzóico, 0,1 mmol de catalisador (10mol %) e 0,1 mmol de aditivo (10mol %), e 5 mmols de ciclohexanona como solvente à temperatura ambiente durante 48 horas (esquema 85).



Esquema 813 – Reação de Aldol utilizando o catalisador **215**

O resultado do excesso enantiomérico para esta reação de aldol utilizando este catalisador **215** nos motivou a pesquisar a influência de parâmetros como: a) temperatura, b) aditivo, c) tempo reacional e d) solvente. A aplicação deste catalisador, **215**, ou análogos destes em reações de Aldol é inédita na literatura. A temperatura foi o primeiro parâmetro a ser testado sendo observada mudança significativa frente a variações.

Apresentação e Discussão dos Resultados

Quando a reação organocatalisada é realizada a temperatura de 0° C, como ocorre com a reação de Michael, se verifica uma relação diasterosiomérica de 1:1,5, com bom excesso enantiomérico do diastereoisômero *anti* (72% e.e). Reduzindo a temperatura para -5°C encontramos uma relação diastereoisomérica de 1:35 *syn:anti* com bom excesso enantiomérico para o distareoisômero *anti* (80%). Ao se reduzir a temperatura para -10°C os valores das razões diastereoisoméricas são reduzidos enquanto a enantiosseleção sofre um leve acréscimo para o diastereoisômero *anti* (84%).

Tabela 11- Influência da temperatura sobre a reação organocatalisada entre ciclohexanona e *p*-nitro-benzaldeído.

Entrada	Aditivos	Rendimento %	<i>r.d.</i> (<i>syn: anti</i>)	<i>e.e.</i> (%)	
				<i>syn</i>	<i>Anti</i>
1	0°C	80	1: 1,5	37	72
2	-5C	80	1:35	28	80
3	-10°C	45	1:10	2	84

Como ocorrem nas reações de Michael, a redução da temperatura favorece o efeito de quelação através das ligações de hidrogênio. Por se tratar de ligações não covalentes de baixa energia de associação, estas podem ser lábeis a altas temperaturas, ou mais firmes em baixas temperaturas. Ainda de bastante notoriedade é a leve redução do rendimento em baixas temperaturas quando o catalisador se torna pouco solúvel em solução e, ainda, mantendo os valores de enantiosseleção e diastereosseleção (entrada 3, Tabela 12) .

Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 12- Influência do aditivo sobre a reação organocatalisada entre ciclohexanona e *p*-nitro-benzaldeído.

Entrada	Aditivos	Rendimento %	<i>r.d.</i> (<i>syn: anti</i>)	<i>e.e.</i> (%)	
				<i>syn</i>	<i>anti</i>
1	Ac. Benzóico	80	1:35	27	80
2	Ac. Butírico	75	1:3	54	52
3	Ac. trifluoracético	90	1:2	22	50
4	Ác acético	62	1:3	54	58
5	Ác.p Nitro Benzóico	81	1:6	32	81
6	Ác. Salicílico	70	1:3	54	82
7	Sem aditivo	57	>1: 100	27	33

A presença do ácido benzóico, como aditivo, junto com o catalisador parece ser imprescindível para obter os maiores valores de rendimento e excesso enantiomérico (entradas 1, tabela 13). Na ausência de aditivo o rendimento cai para 57%, quando comparada com a reação organocatalisada na presença de ácido benzóico, e o excesso enantiomérico decresce de 80 % (*anti*) para 33% (*anti*). (entradas 7, tabela 13). Quando se utiliza ácidos orgânicos não aromáticos a razão enantiomérica do diastereoisômero de maior população (*anti*) apresenta valor baixo. A utilização de ácidos orgânicos contendo porção aromática parece ter efeito positivo sobre a enantioseleção do diastereoisômero de maior população (*anti*). Para tal, o melhor aditivo encontrado foi o ácido benzóico pois quando comparado com o ácido *p*-nitro-benzóico ou ácido-salicílico, mesmo sobre pequena vantagem numérica no excesso enantiomérico, o valor da razão diastereoisomérica se encontra alto (tabela 13).

O tempo reacional, como nós vimos na reação de Michael nos permite avaliar sobre a estabilidade do produto ao decorrer do tempo da reação e sua influência sobre o rendimento, enantioseleção e diastereosseleção. Foi observado que a reação requer no mínimo 24 horas

Apresentação e Discussão dos Resultados

para apresentar resultados quantificáveis frente ao ^1H -RMN e ^{13}C -RMN. Foi, também, observado que alcançamos o máximo de rendimento e enantiosseleção quando alcançamos o tempo de 72 horas de reação não sendo modificada a enantiosseleção ou diastereosseleção. Estes resultados foram obtidos a partir do uso de ácido benzóico como aditivo e a ciclohexanona como solvente.

O solvente foi também modificado frente às otimizações alcançadas até aqui. Buscamos modificar os solventes de acordo com a polaridade e capacidade de formação da ligação de hidrogênio, como receptor ou doador da ligação de hidrogênio. Ainda testamos a eficiência desta reação na presença de água. Os rendimentos apresentam poucas oscilações frente às variações de solventes. Mesmo os solventes apolares orgânicos (tolueno e diclorometano) não apresentam valores de enantiosseleção tão pronunciados quanto comparados à solventes polares orgânicos (DMSO e THF). A reação sem solvente apresenta efeito pronunciado de diastereosseleção e enantiosseleção frente aos outros solventes perdendo apenas na enantiosseleção do isômero *anti* quando a reação é realizada na presença de água.

A reação realizada na presença de água apresenta enantiosseleção alta (96%) para o diastereoisômero *anti*, porém diastereosseleção baixa quando comparado com a reação sem solvente. Provavelmente a água através da ligação de hidrogênio é capaz de, junto com o catalisador e o ácido benzóico, promover maior seletividade enantiomérica. Ao mesmo tempo, a água se apresenta com efeito deletério sobre a enantiosseleção. Como a quantidade molar da ciclohexanona não foi modificada do modelo padrão a presença de água (0,25 mL) permite a formação de fases tornando o sistema bifásico. Assim, classificamos esta reação como realizada na presença de água e não em água já que nem todos os componentes são solúveis no meio aquoso.

Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 13 - Influência do solvente sobre a reação organocatalisada entre ciclohexanona e *p*-nitro-benzaldeído.

Entrada	Solvente	Rendimento %	<i>r.d.</i> (<i>syn: anti</i>)	<i>e.e.</i> (%)	
				<i>syn</i>	<i>Anti</i>
1	Tolueno	85	1,5:1	21	40
2	THF	80	1:6	37	43
3	DMSO	80	1:4	50	55
4	Sem Solvente	81	1:35	27	80
5	CH ₂ Cl ₂	73	1:1	19	36
6	Brine	82	1:3	45	96

O estudo da reação de aldol se dá da mesma forma como descrita para a reação de Michael. Os espectros de ¹H-RMN dos produtos racêmicos são comparados com os espectros de ¹H-RMN dos produtos organocatalisados a fim de avaliar a diastereosseleção. E os cromatogramas são comparados da mesma maneira para identificação da enantioseleção para cada par de diastereoisômeros. Sendo que nas reações de Aldol, em muitos exemplos é possível detectar a razão diastereoisomérica, também, pelo cromatograma. A reação para obtenção do produto racêmico de aldol **115** é realizada a partir de quantidades equivalentes de ciclohexanona, *p*-nitrobenzaldeído, pirrolidina e por fim são adicionadas 1 ou 2 gotas de ácido sulfúrico à reação em diclorometano. Ao analisarmos o espectro de ¹H-RMN do produto de aldol **115**. Podemos observar os sinais em 5,45 e 4,95 ppm, que correspondem aos sinais dos hidrogênio **H₁** do diastereoisômero *syn* e *anti*, respectivamente (Figura 43).

O produto racêmico **115** apresenta uma relação diastereoisomérica de 1:4 *syn/anti* calculado a partir da integração do sinais em 5,45 e 4,95 ppm. Em muitos casos, os sinais do espectro do produto das reações organocatalisadas podem ser comparados com os sinais dos produtos racêmicos descritos na literatura, apenas para se conhecer o valor destes sinais. , a partir daí, se permite avaliar a razão diastereoisomérica.

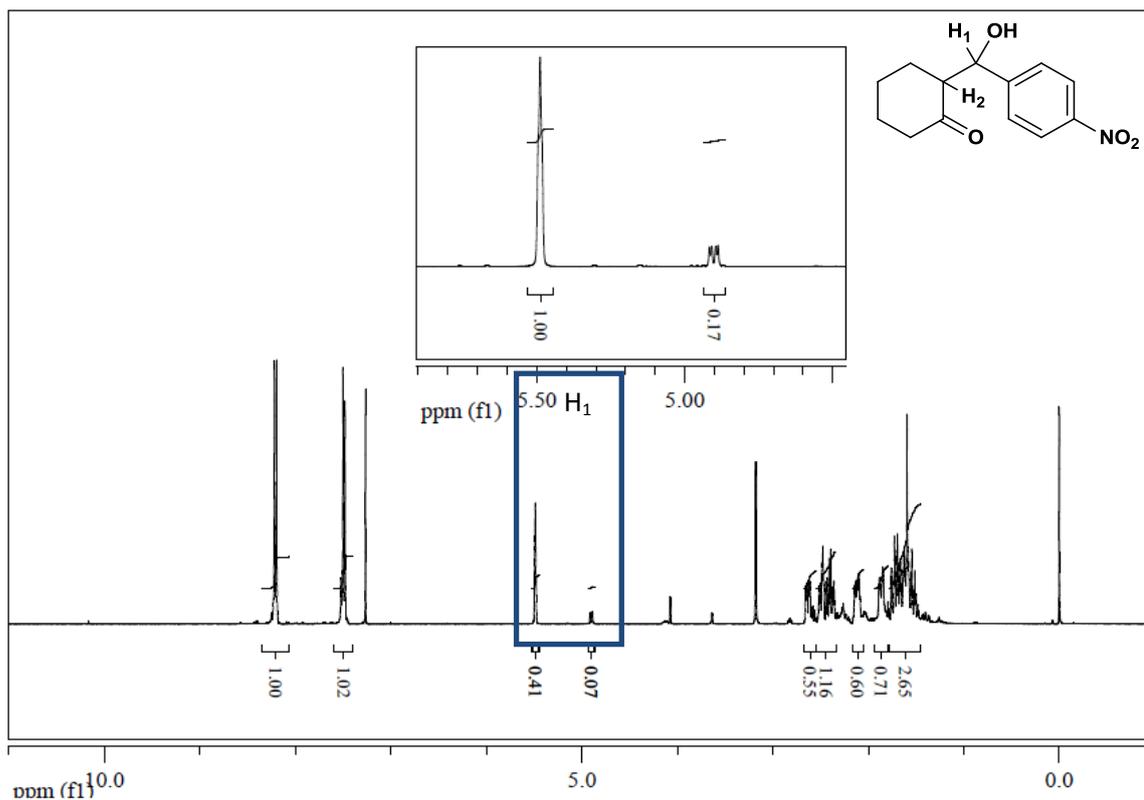


Figura 42 – Espectro de ¹H-RMN do aduto de Aldol **115** racêmico

No cromatograma do produto racêmico **115** somos capazes de identificar os quatro sinais relacionados com cada um dos quatro isômeros possíveis. Os dois primeiros sinais do cromatogramas se referem ao diastereoisômero *syn* e os dois últimos ao *anti* (Figura 44). Podemos confirmar no cromatograma a relação diastereoisomérica vista no espectro de ¹H-RMN do produto **115**, porém, como visto na literatura, isto não acontece para todos os exemplos de adutos de aldol. Assim, sendo necessário a observação dos sinais referentes aos diastereoisômeros *syn* e *anti* do respectivo produto, deixando para o cromatograma as informações referentes à enantioseleção.

Apresentação e Discussão dos Resultados

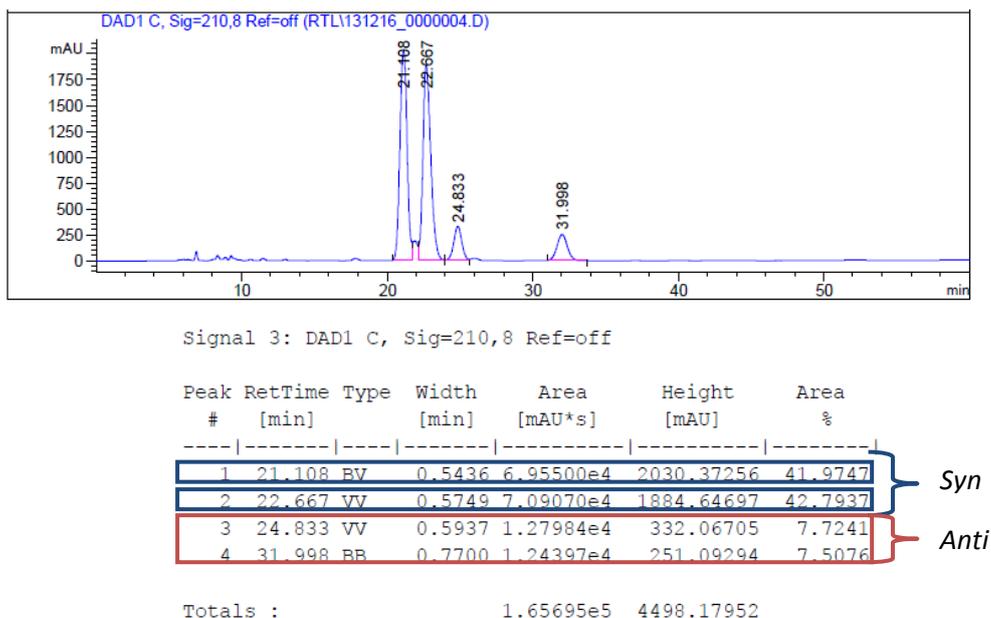


Figura 43 – Cromatograma do produto racêmico **115** mostrando os diastereoisômeros *syn* e *anti*.

Quando o produto é obtido através de organocatálise na presença do composto **215** e na presença de água, durante 48 horas podemos observar diferenças claras no espectro de ^1H -RMN. A primeira diferença observada é que a relação *syn/anti* é invertida quando comparada com o produto **115** racêmico, tendo maior concentração do produto *anti*. A reação organocatalisada leva a uma relação diastereoisomérica *syn/anti* de 1:3. A qual pode ser observada no ^1H -RMN através dos sinais em 5,45 e 4,95 ppm (Figura 45).

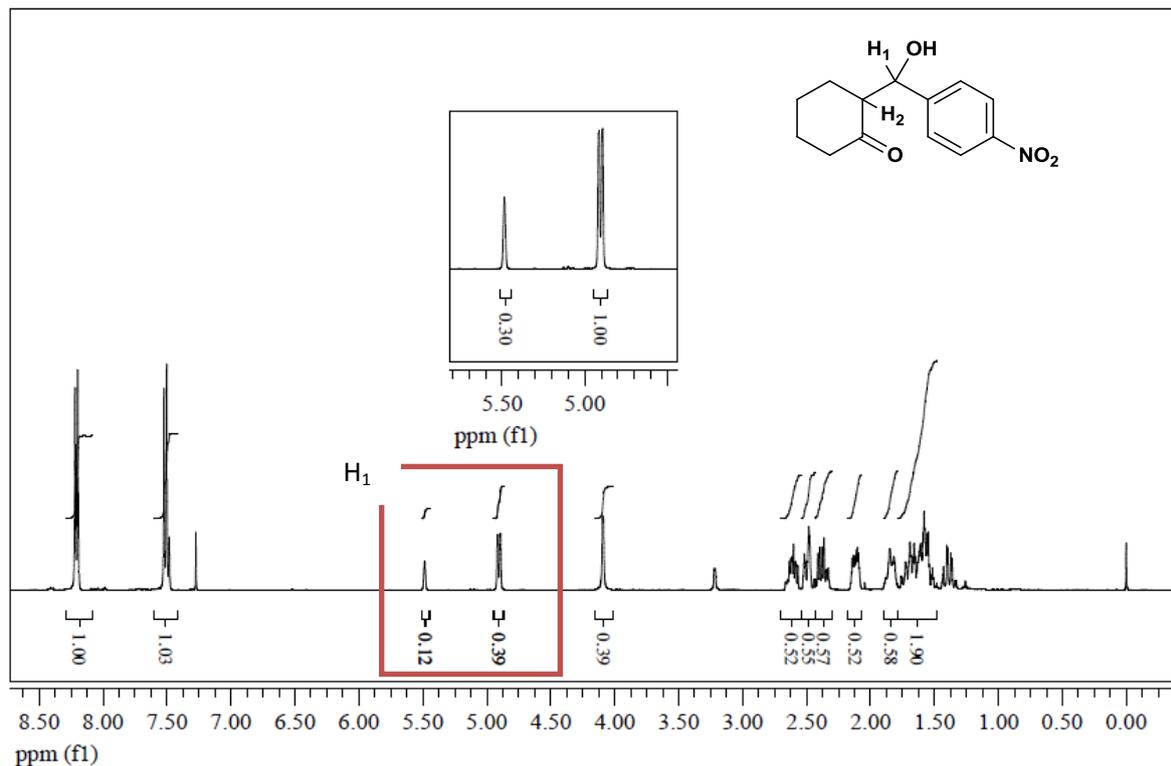


Figura 44 – Espectro de ^1H -RMN do aduto de Aldol **115** oranocatalisado por **215**.

A relação diastereoisomérica da reação organocatalisada por **215** se confirma no cromatograma do produto **115** (Figura 46). No cromatograma podemos observar como o catalisador atua para cada par de diastereoisômeros. Nesta reação organocatalisada na presença de água, é possível se verificar a grande enantiosseleção, em 96% de *e.e.*, para um dos enantiômeros do diastereoisômero *anti*. Este resultado é bastante significativo, pois, poucas tiouréias são capazes de promover tal enantiosseleção em reação de aldol.

Anresentação e Discussão dos Resultados

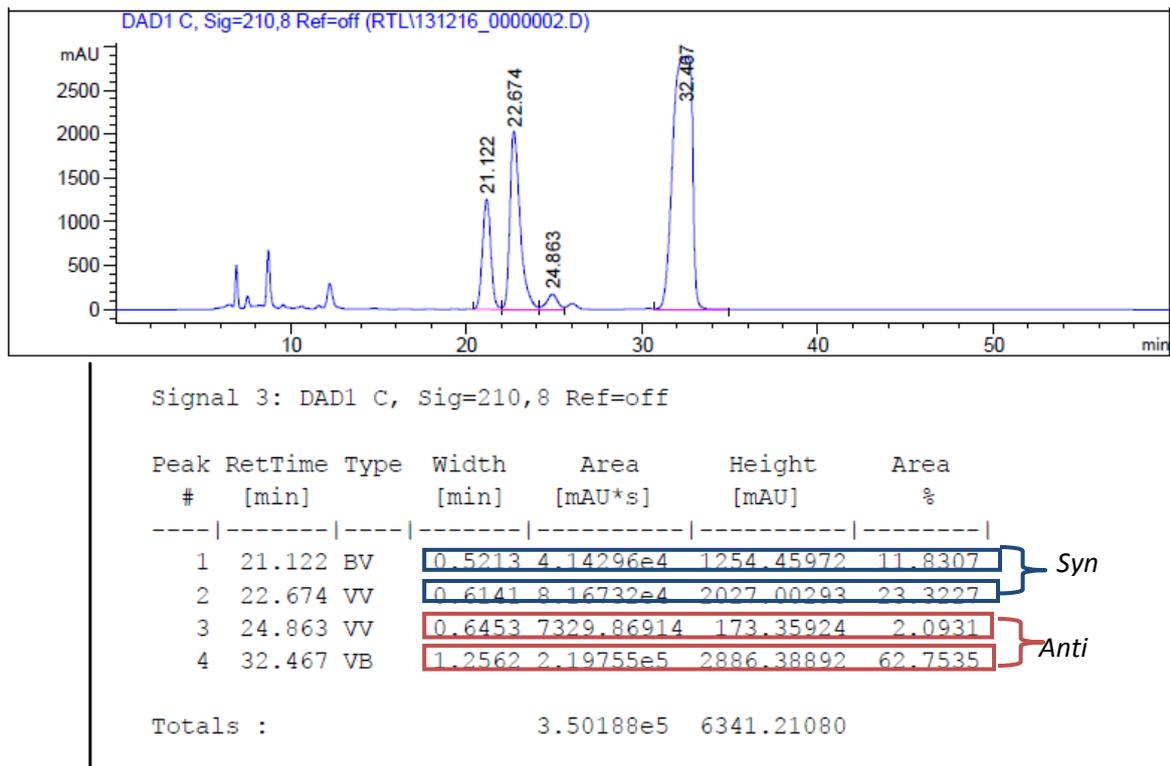


Figura 45 – Cromatograma do produto organocatalisado **115** mostrando os diastereoisômeros *syn* e *anti*.

4.4 –Atividade Biológica

As diferentes tio-hidantoínas descritas na literatura possuem confirmada atividade biológica ora como agente farmacológico antidepressivo¹⁹⁸, ora como agente oxidante, ora como agente bactericida ou fungicida.¹⁹⁹ Uma vez confirmada estruturalmente a molécula **160** que contém a porção tio-hidantoína foram realizados testes para avaliar sua atividade antioxidante (esquema 84).



¹⁹⁸ Tronche, P.; Bastide, J.; Bastide, P; Repouvelet, B.; Papon, Marie-Hélène. *Eur. J. Med. Chem.* **1986**, 21, 355.

¹⁹⁹ Da Silva, J.B.P.; Oliveira, S.M.; Hernandes, Z. M. et al. *Quím. Nova.* **2008**, 31, 614.

Esquema 824 – Estrutura fundamental das tiohidantoína derivada da tiazolidina

Os testes fotocolorimétricos utilizando DPPH (1,1 Difenil-2-picrilhidrazida) e ABTS [sal de amônio do ácido 2,2-Azinobis (3-etilbenzenotiazolina-6-sulfônico)] tem por objetivo formar radicais em solução e com isso diminuir suas absorções máximas em solução, tendo estes testes diferentes sensibilidades.²⁰⁰ Os resultados mostram que no teste antioxidante utilizando DPPH é necessária uma solução de 500 μ M do composto **160** para reduzir o valor de absorbância do DPPH abaixo de 0,2 (Figura 47). Quando o teste é feito utilizando ABTS é mostrado que uma solução 50 μ M é capaz de reduzir o valor de absorbância do ABTS para abaixo de 0,2. A molécula **160** além de ser inédita na literatura apresenta características antioxidantes relevantes para aplicação biológica como mostram os resultados abaixo (figura 47).

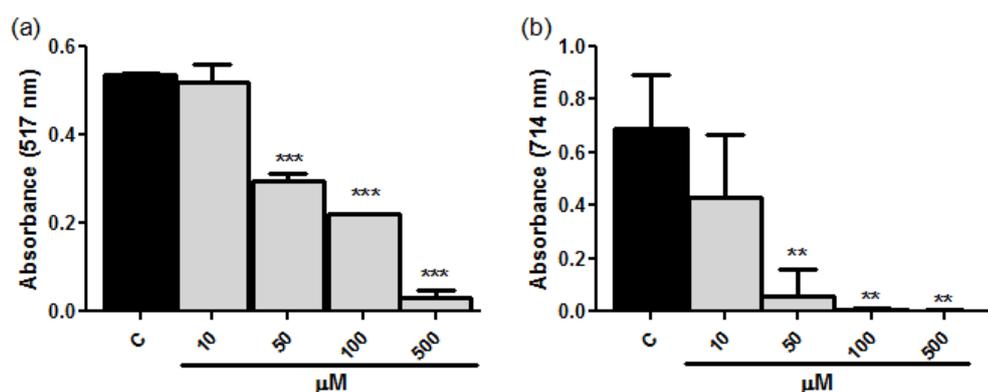


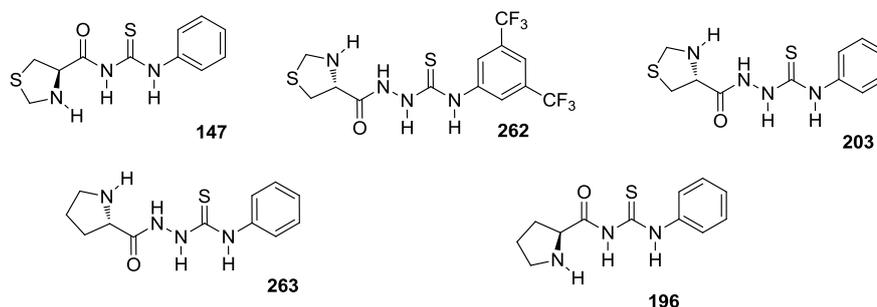
Figura 46 - Resultados da atividade antioxidante usando com captador de radical: (a) DPPH; (b) ABTS. Cada valor é mostrado como média \pm desvio padrão (n = 3). *p < 0.05, **p < 0.01 e ***p < 0.001 quando comparado com o respectivo grupo controle sem o respectivo produto (one-way ANOVA seguido por Newman-Keuls teste de comparações múltiplas). C=controle

Uma vez que tiouréias contendo grupo carbonila em sua estrutura tem conhecida aplicação em química medicinal, resolvemos avaliar suas propriedades antioxidantes para posterior aplicação biológica (esquema 85).²⁰³ A atividade antioxidante é bastante cobiçada para aplicação biológica, pois muitos dos mecanismos de injúria celular são oriundos das

²⁰⁰ Oyaizu, M. *Jpn. J.Nut.* **1986**, 44,307

Apresentação e Discussão dos Resultados

cascatas redox da célula. Para isso escolhemos três representantes desta classe de moléculas (composto **147**, **203** e **262**) para testar sua atividade antioxidante pelo método de Oyaizu.²⁰¹



Esquema 835 – Compostos com potencial antioxidantes para aplicação biológica.

O poder redutor de um composto reflete a capacidade de doar elétrons e está associado a sua capacidade antioxidante, assim possuindo grande importância em aplicação biológica contra o estresse oxidativo. Neste ensaio o composto com potencial redutor reduz o ferricianeto de potássio a ferrocianeto de potássio o qual reage com o cloreto férrico formando um composto colorido que é medido espectrofotometricamente.²⁰² O aumento da absorvância é proporcional a concentração de ferrocianeto de potássio formado e reflete o potencial redutor do composto testado. Os três compostos **147**, **203** e **262** apresentaram eficiente potencial redutor de íons férricos nas concentrações de 50 μ M e 100 μ M e tiveram absorvância máxima de concentração de 500 μ M (figura 48). Estas três tiouréias se mostraram com bom potencial redutor para aplicação em química medicinal, porém, mais estudos estão em andamento para se avaliar quais influências estereais ou eletrônicas na estrutura modulam sua capacidade antioxidante, além disso, estão sendo testados a parâmetros toxicológicos destas moléculas para uso em organismos vivos (figura 48).

²⁰¹ Young, I.S; Woodside. J. V. *J. Clin. Payhol.* **2001**, 54, 176

²⁰² Nogueira, C.W.; Rocha, J.B.T. *Arch. Toxicol.* **2011**, 85,1313

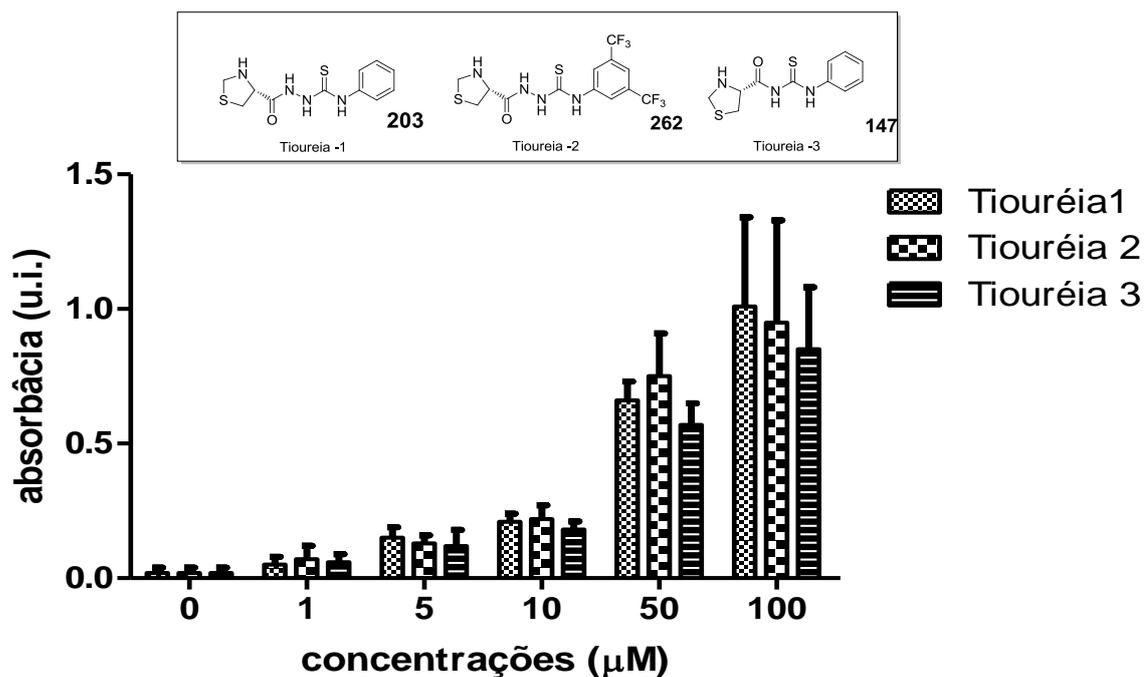


Figura 47 - Potencial redutor de íons férrico das tiouréias derivadas de tiazolidinas. Asteriscos representam diferença significativa quando comparado ao controle (amostra sem composto a ser testado), ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. Os valores estão expressos em absorbância e apresentados como média \pm desvio padrão ($n=4$). A análise estatística foi realizada por one-way ANOVA, seguido pelo teste Newman-Keuls quando necessário.

5.0–Conclusão

O presente trabalho descreveu a síntese de compostos baseados em tiazolidina, prolina e tiouréia e mostrou a aplicação destes tanto em catálise assimétrica, quanto como potencial agente antioxidante. Para melhor apontar as conclusões deste trabalho devemos lembrar que foi desenvolvida uma metodologia para a síntese de duas classes de compostos: compostos baseados em tiouréia contendo carbonila em sua estrutura; compostos baseados em tiouréia sem a carbonila em sua estrutura. Adicionalmente, foram mostrados avanços sintéticos na síntese de um composto baseado em tiazolidina e ácido 2-naftóico. Em um segundo momento deste trabalho, estes compostos foram aplicados como organocatalisadores em reações de Aldol e Michael. No terceiro momento, nós investigamos a atividade biológica destes compostos através de testes antioxidantes.

A síntese de compostos contendo grupo carbonila em sua estrutura, a exemplo **147**, encontrou na metodologia que utiliza ácido bórico **187** como agente de acoplamento os melhores resultados. Pois, esta metodologia foi capaz de permitir o acoplamento do ácido (*R*)-tiazolidina-4-carboxílico **151** e a respectiva tiouréia **161** com rendimento apreciável e em tempo reacional curto. As vantagens desta metodologia utilizando ácido bórico **187** como agente de acoplamento frente as outras metodologias mostradas neste trabalho são: (1) custo; (2) baixa-toxicidade; (3) não requerer etapa de proteção adicional do grupo amina secundário do composto **151** para realizar acoplamento com a respectiva tiouréia **161**.

Ainda, para compostos contendo carbonila em sua estrutura, foi desenvolvida metodologia multicomponente para síntese de compostos como **203**. Nesta metodologia fomos capazes de obter o produto como **203**, em uma só etapa, em um só balão reacional, partindo de reagentes de fácil obtenção comercial ou sintética. Esta metodologia *multicomponente* se mostra bastante interessante para construção de composto desta classe, uma vez que os rendimentos são apreciáveis, e o tempo reacional é relativamente curto.

Para síntese de compostos não carbonilados como em **215** desenvolvemos e otimizamos uma rota sintética. Para as diferentes rotas sintéticas desenvolvidas por nós temos rendimentos globais de 36% para o curso reacional mais longo e 42% para o curso reacional mais curto. Estas metodologias desenvolvidas oferecem opções de importantes para a síntese do composto **215**, considerando principalmente custo e velocidade.

A aplicação dos compostos contendo carbonila, assim como àqueles compostos sem carbonila, em reações de Aldol e Michael permitiu observar que o composto **215** apresentava melhor desempenho frente aos outros como indutor de assimetria. Na reação de Michael entre cetonas e nitro-estirenos o composto **215** foi capaz de oferecer bons rendimentos para os adutos de Michael e excessos enantioméricos de 97% e uma relação diastereoisomérica de 96:4; quando aplicados em reação de aldol. Na presença de brine, foi observado indução de assimetria de 96% para o diastereoisômero de maior população. Assim, investigamos e encontramos as melhores condições para aplicação destes compostos **215** em reações assimétricas de Aldol e Michael.

Ainda realizamos investigação sobre a atividade, em reação de Michael, do composto carbonilado **147** e não carbonilado **215** através de técnicas de RMN de hidrogênio, CG-MS-ESI, e, também através de estudos teóricos computacionais. Fomos capazes de concluir, pelo menos até agora, que o composto **147** não é capaz de induzir a formação da enamina, detectado pelo RMN, provavelmente devido a conformação da sua estrutura no solvente ciclohexanona, como visto em estudo teórico. Por outro lado, fomos capazes de provar a formação da enamina assim como de outros intermediários quando utilizamos o catalisador **215** em reação de Michael. Assim, mostrando e sugerindo aspectos fundamentais para a eficiência deste catalisador, como a formação de enamina e a quelação pelo grupo tiouréia.

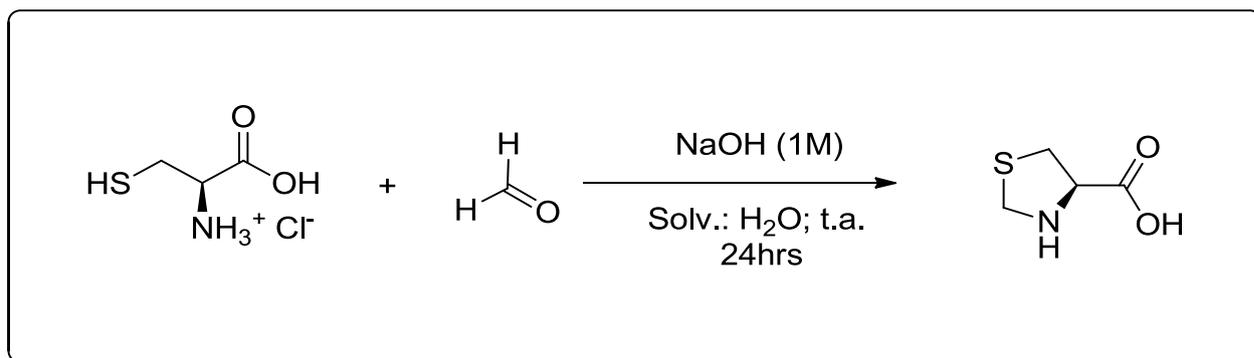
Quanto a investigação para avaliar a atividade biológica foi observado que compostos de tiouréia **147**, **203** e **262** apresentaram atividade antioxidante *in vitro*. Sendo necessário, possivelmente, modificações estruturais que se adaptem as melhores condições *in vivo*. É válido ainda considerar que realizamos a síntese inesperada do composto tio-hidantoína **160** e que esta classe de compostos apresenta vasta aplicação biológica.

Desta maneira, de acordo com os objetivos deste trabalho, fomos capazes de cumprir com as metas estabelecidas. Além disso, fomos capazes de mostrar a aplicabilidade destes compostos e ainda, delineamos aspectos estruturais importantes para sua aplicação em catálise assimétrica e atividade biológica. Doravante, os resultados obtidos pelo grupo a partir deste trabalho iniciará uma nova linha de pesquisa baseada em catalisadores de tiouréia.

6.0 – Procedimentos Experimentais

Os espectros de RMN-¹H, RMN-¹³C, RMN-2D-COSY e RMN 2D-HMQC foram obtidos em espectrômetros Varian Inova, Varian VNMRS ambos operando na frequência de 300MHz (Instituto de Química – UFRGS) e também foram obtidos através do aparelho 400 MHz Varian MERCURY-VX 400 (IPB- Alemanha-Halle). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS) utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ¹H em CDCl₃, em relação à água para os espectros de RMN-¹H em D₂O e em relação ao CDCl₃ para os espectros de de RMN-¹³C, colocando-se entre parentêses a multiplicidade (s= singleto, sa= sinal alargado, dubleto, dd= duplo dubleto, tripleto e m= multipeto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (*J*) expressa em Hertz (Hz). Todos os excessos enantioméricos (*e.e.*) 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 e também em CLAE Agilent 1290 Infinity MS 6120 (IPB-Alemanha-Halle). Medidas de rotação óptica foram obtidas em um polarímetro Perkin- Elmer Polarimeter. 341. Medidas de infravermelho foram obtidas em espectrômetro Varian 640-IR.. Separações em colunas cromatográficas foram realizadas utilizando sílica Fluka, 100-200 Mesh.Os estudos de MS-ESI foram realizados na Alemanha no IPB-Halle em aparelho API 300- Agilent.1200. Os solventes foram purificados e secos antes de sua utilização conforme técnicas usuais. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

I- Ácido (*R*)- Tiazolidina-4-Carboxílico (**151**)



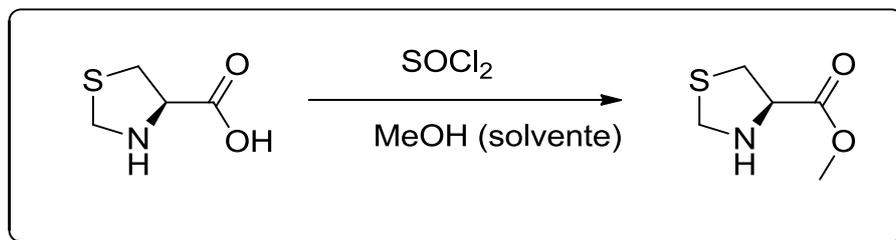
Procedimento: Em um balão monotubulado contendo água destilada (10mL) e solução de formaldeído 37% (11mL) foi adicionado 16 g de hidrocloreto de cisteína (16g. 95mmols) e por fim 10 mL de NaOH (1M). A mistura é agitada por 24 horas e, a seguir, adiciona-se sob banho de gelo, 25 mL de álcool etílico, e 12mL de piridina. Um sólido branco é formado após adição e após 15 minutos sob agitação este é filtrado em funil de Büchner e lavado com etanol gelado. O Produto sólido formado é usado nas etapas seguintes sem purificações adicionais.

Rendimento : 80%; P.f.= 195-198 °C; [lit.] PF= 220-222 °C; $[\alpha]_D^{20} = -13^\circ$ (c 1, H₂O); $[\alpha]_D^{20} = +79,3$ (c=1, CHCl₃); ¹H-RMN (300MHz, D₂O, δ): 4,51 (d, 1H, *J*= 10,5 Hz), 4,41 (m, 1H), 4,27 (d, 1H, *J*= 10,2 Hz), 3,25 (dd, 1H, *J*= 12,3 Hz), 3,25 (dd, 1H, *J*=12,0 Hz).

Ref.:

Guan, Y.; He, Y.; Li, Y; Yuelan, Q. M.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 4255-4261; Kim, S.-H.; Jin, M.-J. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2002**, vol.23, nº 3, 509-510. ; Rambo, R.S.; Schneider; P.H.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21, 2254-2257.

II- Éster metílico da (*R*)-tiazolidina-4-carboxilato. (**204**)

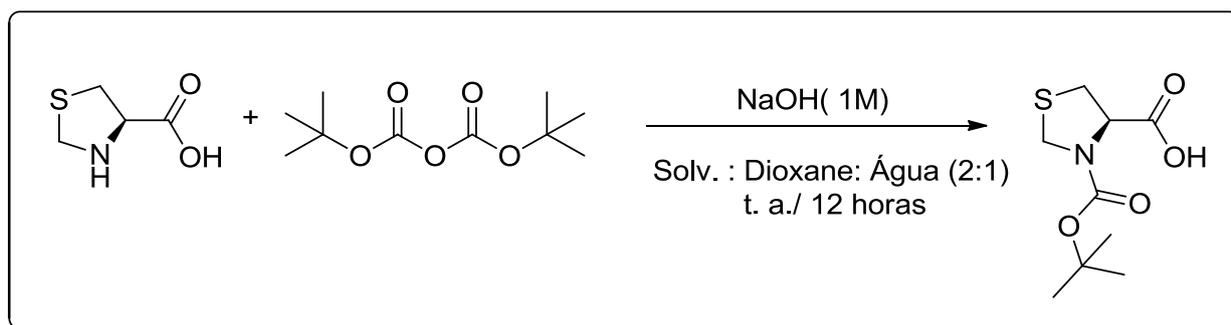


Procedimento: Em um balão monotubulado de 100 mL contendo metanol (30mL) foi colocado em banho de gelo 0° C para em seguida ser adicionado 10 mmols (0,8 mL) de cloreto de tionila. Após 10 minutos sob agitação severa é adicionada em pequenas porções 10 mmols do ácido **151**. A reação foi deixada sob agitação por 24 horas à temperatura ambiente. Ao fim deste período a reação foi concentrada e logo em seguida ressolubilizada em diclorometano para posterior evaporação. Ao fim deste processo foi obtido óleo transparente de alta viscosidade. Este óleo quando seco sob alto-vácuo oferece um sólido de cor branca

Rendimento : 92%; P.f.= 173-174° C; $[\alpha]_D^{20} = +57$ (c 1, CH₂Cl₂); ¹H-RMN (300MHz, D₂O, δ): 4,76 (d, 1H, J=8,1); 4,38 (m, 1H); 4,31 (dd, 1H, J=9Hz, 3Hz). 3,74 (s, 3H), 3,44-3,33 (m, 2H).

Ref.: Guan, Y.; He, Y.; Li, Y; Yuelan, Q. M.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 4255-4261; Kim, S.-H.; Jin, M.-J. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2002**, vol.23, nº 3, 509-510. ; Rambo, R.S.; Schneider, P.H.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21, 2254-2257.

III – Ácido (*R*)-3 (Tert-Butoxicarbonil) Tiazolidina-4-Carboxílico (**150**)



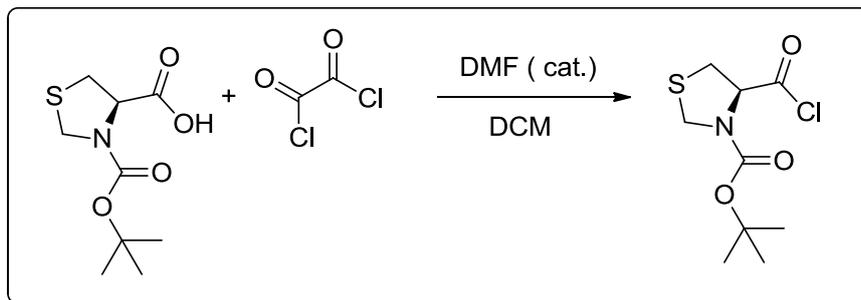
Procedimento:

Em um bal\u00e3o monotubulado foi adicionado 15mmols do \u00e1cido (*R*)- Tiazolidina-4-Carbox\u00edlico e sobre o s\u00f3lido foi adicionado uma solu\u00e7\u00e3o de dioxano(30 mL) / \u00e1gua destilada(15 mL) e posto sob agita\u00e7\u00e3o. Ap\u00f3s completa solubiliza\u00e7\u00e3o do s\u00f3lido foi adicionado lentamente, sob a solu\u00e7\u00e3o em banho de gelo 0\u00b0C, 15 mL de NaOH 1M. Ao final, foi adicionado, lentamente, o Boc₂O (3,8 mL, 16,5 mmols)e deixado sob agita\u00e7\u00e3o \u00e0 temperatura ambiente por 12 horas. Ao fim deste per\u00edodo a mistura \u00e9 concentrada no v\u00e1cuo, \u00e0 40\u00b0 C, at\u00e9 alcan\u00e7ar volume pr\u00f3ximo \u00e0 15 mL para em seguida ser submetida a novo banho de gelo e dilu\u00edda em acetato de etila (25 mL). Ap\u00f3s este processo, a solu\u00e7\u00e3o \u00e9 acidificada at\u00e9 pH=2-3 utilizando solu\u00e7\u00e3o aquosa de KHSO₄ (1M) e, em seguida, ela foi extra\u00edda com AcOEt. As fases org\u00e2nicas foram submetidas \u00e0 secagem via Na₂SO₄ anidro e, em seguida, foram filtradas em papel filtro sob gravidade para, por fim, serem concentradas em rotavapor. Ao final do processo poder\u00e1 ser obtido um \u00f3leo transparente que sob bomba de auto-v\u00e1cuo se transforma em um s\u00f3lido de cor branca.

Rendimento: 90% ;P.f. = 124-127 \u00b0C; [lit.] PF= 81-84 \u00b0C; [α]_D²⁰ = -16 (c=1, DCM); [lit. [α]_D²⁰ = -5,88 (c=1,24 H₂O).; ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃, δ): 10,22 (sa, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 1,40 (m, 9H).

Ref.: Rambo, R.S.; Schneider; P.H.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21, 2254-2257.

IV – (*R*)-tert-butil 4 - (clorocarbonil) - tiazolidine-3-carboxilate (**158**)



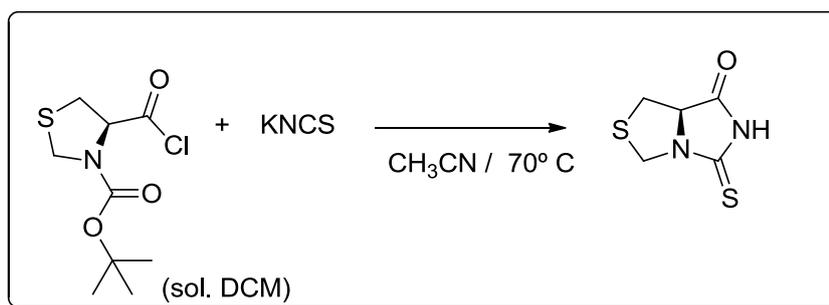
Procedimento:

Em um balão monotubulado, sob banho de gelo (0°C), contendo 20 mL de diclorometano, foi adicionado 2 mmols do ácido (*R*)- Tiazolidina-4-Carboxílico e, em seguida, deixado sob agitação por 10 min até a completa solubilização. Algumas gotas de DMF são adicionadas à solução e por fim, é adicionado, lentamente, o cloreto de oxalila. Ao longo da adição do cloreto de oxalila é perceptível a evolução de gás no interior do sistema. O fim da reação pode ser monitorada pelo fim da evolução de gases ou pelo consumo do material de partida em um sistema de cromatografia de camada delgada que utiliza como eluente hexano-acetato de etila na proporção 6:4.

Rendimento: formação *in situ*.; P.f. = Não determinado ; $[\alpha]_D^{20}$ = Não determinado

Ref. Adams, R.; Ulich, L. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, 42, (3), 599-611p.; Venkataraman, K. Wagle, D. R.; *Tetrahedron Lett.* **1979**, 32, 3037-3040p.

V – (R)-5-tioxo-tetra-hidroimidazo[1,5-c]tiazol-7(3H)-ona (**160**)



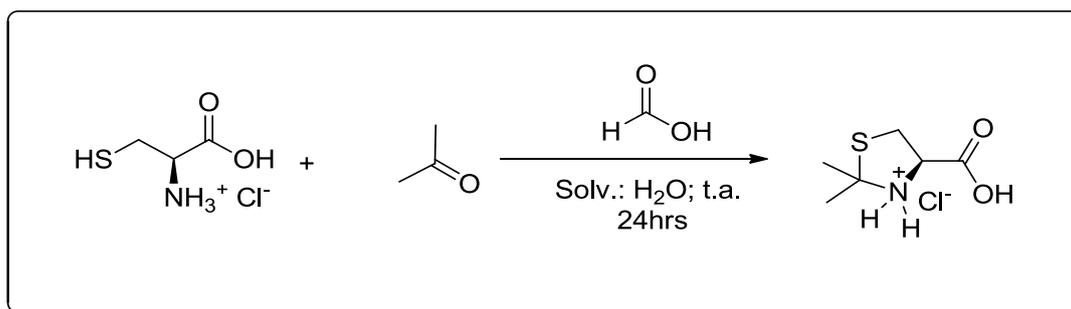
Procedimento:

Em um balão monotubulado, sob banho de óleo à 70 ° C, contendo 20 mL de acetonitrila e 2mmols de tiocianato de potássio. foi adicionado solução diclorometano contendo 2mmols de cloreto ácido do ácido tiazolidínico. A adição da solução é feita de forma lenta e logo no início é possível se observar a mudança de coloração para o vermelho. Há também formação de sólido no fundo do balão, cloreto de potássio. Ao fim de 4 horas sob agitação à 70°C a reação é levada ao rotavapor e concentrada. Em seguida é feita extração líquido-líquido utilizando 40 mL de Acetato de etila e (3x) 30 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica é concentrada e submetida ao sulfato de sódio. Toda a fração orgânica é concentrada dando um sólido branco.

Rendimento: 73%; P.f. = 114-115°C [composto inédito]; $[\alpha]_D^{20} = -54$ (c=1, DCM); [composto inédito] $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 12,1 (sa, 1H), 5,04 (d, 1H, $J= 6,9\text{Hz}$), 4,68 (t, 1H, $J= 6\text{Hz}$), 4,34 (d, 1H, $J= 6,9\text{Hz}$) 3,94 (dd, 1H, $J = 9,3 \text{ Hz}, 6\text{Hz}$); 3,25(dd, 1H, $J= 9,4\text{Hz}; 6\text{Hz}$); $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5MHz, CDCl_3) δ : 189,9; 173,7; 67,2; 49,1; 30,3;

Ref Furuta, T.; Sakai, T.; Senga, T. *et al. J. Med. Chem.* **2006**, 49, 7, 2186-2192p..

VI – Hidrocloreto do ácido da (*R*)-4-carboxilato-2,2-dimetil tiazolidina (**197**)



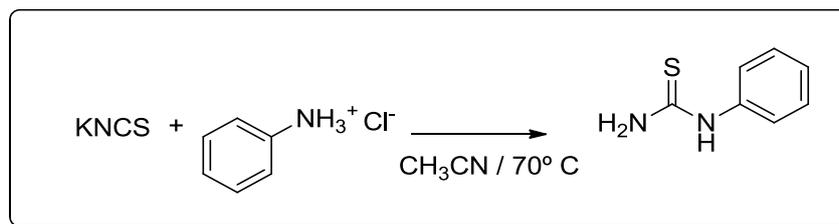
Procedimento:

Em um balão monotubulado de 250 mL foi adicionado 50 mmols de cloridrato de cisteína e em seguida foi adicionado acetona (propanona- 150 mL). A reação foi posta sob refluxo (70°C) e agitação intensa por 18 horas. Ao fim deste tempo o balão reacional é levado ao rotaevaporador e a solução é reduzida a aproximadamente 20 mL. Em seguida, o balão reacional é levado à 0° C e deixado sob refrigeração *overnight*. Ao fim, ocorre precipitação do produto que é submetido à filtração à vácuo. A secagem do material é feita em dessecador ligado à bomba de vácuo oferecendo sólido de cor branca.

Rendimento: 90%; PF=152–155 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -80^{\circ}$ (*c* 0,5, MeOH). [lit. PF=153–156 °C), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -85^{\circ}$ (*c* 0,5, MeOH)]; $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, D₂O, δ): 4,65 (dd, 1H, *J*=11 Hz, 10 Hz), 3,55 (dd, 1H, *J*=18 Hz, 11 Hz), 3,45 (dd, 1H, *J*=18 Hz, 10 Hz), 1,80 (s, 3H), 1,75 (s, 3H).

Ref. : Guan, Y.; He, Y.; Li, Y; Yuelan, Q. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4255. ; Kim, S.-H.; Jin, M.-J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, 23, 509.

VII – N-Fenil-Tiouréia (161)



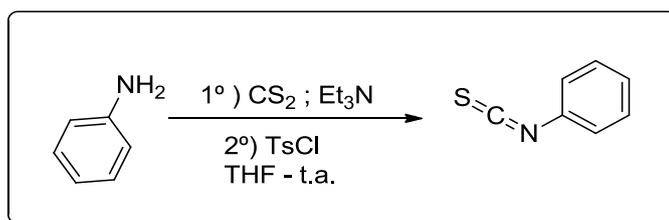
Procedimento:

Em um balão monotubulado de 20 mL foi adicionado 1mmol do cloridrato da amina desejada, 2mmols do tiocianato de potássio e ao fim foi adicionado 10 mL da acetonitrila seca como solvente. A reação foi deixada sob agitação e sob aquecimento (70°C) por 3 horas. Em seguida a solução foi concentrada no rotavapor e, depois, novamente solubilizada em diclorometano (20 mL) para em seguida ser transferida a um funil de extração. A etapa seguinte é a lavagem desta solução com solução de ácido clorídrico (0,1M) por três vezes. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio e depois submetida a coluna filtrante em 7:3 hexano acetato. Sendo obtido desta maneira um solido branco.

Rendimento: 86%. P.F.=149-153°C; [156° C lit.] ¹⁴⁶; ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃, δ): 9,29 (s, 1H), 7,42-7,09 (m, 5H), 6,62 (sa, 1H),

Ref. : Opalka, C. J.; Meckler, H.; Kuhler, J. L. ; Herr, R. J. *Syntesis* **2000**, 11, 1569.

VIII–Isotiocianato de fenila (206)



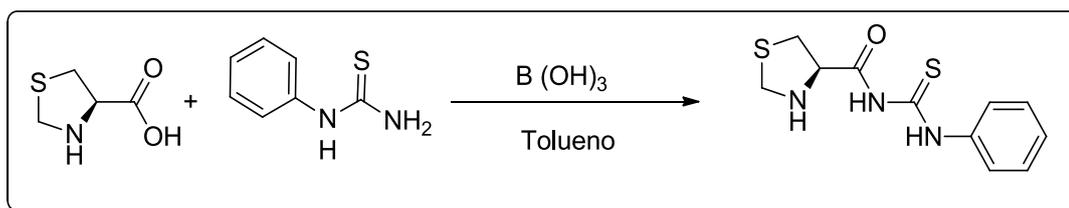
Procedimento:

Em um balão bitubulado de 50 mL contendo 10 mL de THF seco, sob atmosfera de argônio, e banho de gelo foi adicionado 11mmols de anilina e deixado sob agitação por 10 minutos para resfriamento do sistema. Em seguida foi adicionado, lentamente, 36,2 mmols (5,03 mL) de trietilamina. Em seguida foi adicionado 11 mmols de dissulfeto de carbono (0,66mL), também lentamente. Após a adição desta última foi esperado cerca de 30 minutos para se realizar a próxima adição de dissulfeto de carbono (11 mmols – 0,66mL). E por fim foi adicionado mais 12,1 mmols de trietilamina (1,8 mL). A reação foi deixada sob agitação por 18 horas à temperatura ambiente. Em seguida foi adicionado, em banho de gelo, 12,1 mmols de cloreto de tosilato (2,30g) em pequenas porções por vez. Após adição do cloreto de tosilato a reação foi deixada por mais uma hora. O *work-up* da reação foi realizada com a adição de 10 mL de HCl 1M e em seguida realizada extração utilizando diclorometano(3X). As fases orgânicas foram combinadas e submetidas ao sulfato de magnésio. Em seguida, a reação foi purificada em coluna utilizando como eluente apenas éter de petróleo. O produto é um líquido incolor de odor forte.²⁰³

Rendimento: 91% ;P.F.= líquido; I.V (ATR): 2090 cm^{-1} (-N=C=S;); $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 7.20–7.35 (m, 5H) $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 134,5; 129,3; 127,14; 125, 54

²⁰³ Wong, R.; Dolman, S. J. *J. Org. Chem.* **2007**,72, 3969

IX –(R)-N-fenil- carbamotioila- tiazolidina-4-carboxamida (**147**)



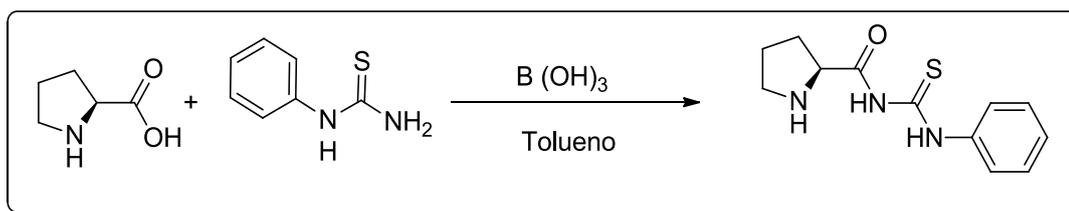
Procedimento:

Em um balão bitubulado de 50 mL contendo 10 mL de tolueno seco e contendo aparelho de Dean-Stark foi adicionado 2,0 mmols do ácido (*R*) – Tiazolidina- 4 – Carboxílico e deixado sob agitação por 1 ou 2 minutos. Em seguida, foi adicionado 30 mol % de ácido Bórico sob a solução heterogênea e, por fim, foi adicionado 2,2 mmols da N-fenil-tiouréia. A reação, à medida que o sistema á quecido até a temperatura de 120° C (banho de óleo), vai se tornando homogênea. Ao fim de 12 horas todo o material de partida foi consumido. O sistema de eluição que permite melhor monitoramento da reação é 6:4 hexano: acetato de etila e o melhor sistema para revelar é o iodo. Ao fim da reação, esta é concentrada utilizando um pouco de metanol para remover todo o tolueno do meio reacional. Em seguida, o resíduo é ressolubilizado em acetato de etila e lavado com solução 0,1 M de HCl. A fase orgânica é seca com sulfato de sódio. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica utilizando sistema 7: 3 hexano acetato. O produto é um sólido branco cristalino.

Rendimento: 51% ;P.F.= 180-183°C; $[\alpha]_D^{20} = -24$ (c=1, DCM).; I.V (ATR): 3,500 cm^{-1} , 1567 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 7,54-7,42 (m, 3H); 7,50-7,38 (m, 2H); 5,43 (d, 1H, $J=9,3$ Hz); 4,65 (t, 1H, $J=9$ Hz); 4,51 (d, 1H, $J=9,6$ Hz); 3,39 (dd, 1H, $J=12$ Hz, 6,9 Hz); 3,17 (dd, 1H, $J=11$ Hz, 8,3 Hz); 1,25 (s, 1H); $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5MHz, CDCl_3) δ : 185,1; 170,5; 132,8; 129, 1; 129,3; 129,13; 66,3; 49,9; 31,1.

Ref. : Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5047; Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1431.

X– N-(fenila carbamotioíla)-(S)- pirrolidina-2-carboxamida (**196**)



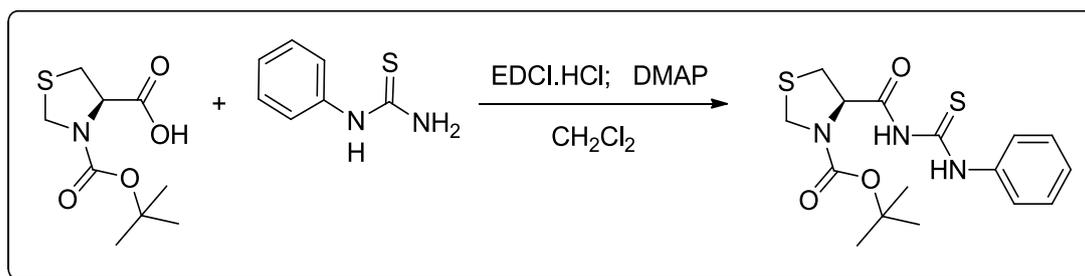
Procedimento:

Em um balão bitubulado de 50 mL contendo 10 mL de tolueno seco e contendo aparelho de Dean-Stark foi adicionado 2,1 mmols (278mg) do aminoácido *L*-Prolina e deixado sob agitação por 1 ou 2 minutos. Em seguida, foi adicionado 30 mol % de ácido Bórico sob a solução heterogênea e, por fim, foi adicionado 2,2 mmols da N-fenil-tiouréia (334 mg). A reação, à medida que o sistema á quecido até a temperatura de 120° C (banho de óleo), vai se tornando homogênea. Ao fim de 12 horas todo o material de partida foi consumido. O sistema de eluição que permite melhor monitoramento da reação é 6:4 hexano: acetato de etila e o melhor sistema para revelar é o iodo. Ao fim da reação, esta é concentrada utilizando um pouco de metanol para remover todo o tolueno do meio reacional. Em seguida, o resíduo é ressolubilizado em acetato de etila e lavado com solução 0,1 M de HCl. A fase orgânica é seca com sulfato de sódio. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica utilizando sistema 7: 3 hexano acetato. O produto é um sólido branco cristalino.

Rendimento: 47%; P.F.= 191-192°C; $[\alpha]_D^{20} = -71$ (c=1, DCM).; $([\alpha]_D^{20} = -72$ (c=1; CH₃Cl))^{lit}
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃, δ): 7,52-7,40 (m, 3H); 7,32-7,26 (m, 2H); 4,39 (dd, 1H, *J*= 10 Hz; 6,9 Hz); 4,05 (td, 1H, *J*= 8,4; 6,9 Hz); 3,66 (td, 1H, *J*= 9Hz.; 3Hz); 2,40-2,25 (m, 2H); 1,94-1,80 (m, 1H); ¹³C-RMN (75,5MHz, CDCl₃) δ: 186,5; 172,8; 133,2; 129,1; 129,0; 128,0; 65,4; 48,6; 27,0; 26, 7.

1. Ref. : Sutar, R. L.; Joshi, N. N. *Tetrahedron: Asymetry* .**2013**, 24, 43.

XI – N-fenil- carbamoiltionila-(R) tiazolidina-4-carboxamida (**148**)



Procedimento:

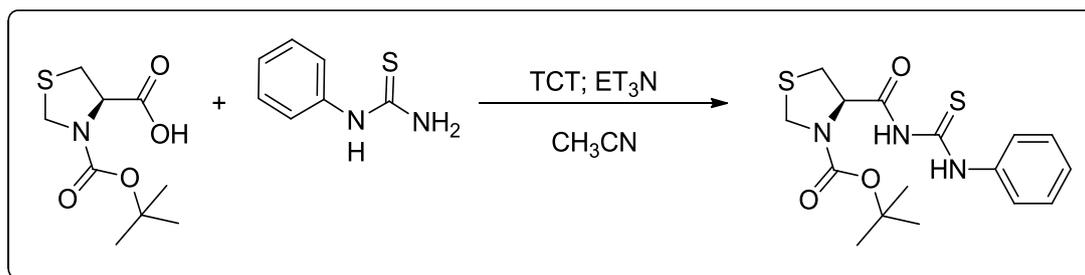
Em um balão monotubulado de 25 mL devidamente seco e sob atmosfera inerte foi adicionado 10 mL de diclorometano seco e em seguida posto sob banho de gelo. Após 10 minutos foi adicionado ao sistema 2,0mmols (466 mg) do composto **150** e, após completa solubilização deste composto foi adicionado, na seguinte ordem, 2,1 mmols (326mg) de EDCI, 0,21 mmols (25,6 mg) de N,N-Dimetil-amino-piridina (DMAP), e por fim a adição de 2,2 mmols (334 mg) de N-fenil-tiouréia. A reação é deixada sob agitação à temperatura ambiente por aproximadamente 24 horas. Ao fim deste período a reação sofre *work-up* sendo executada as seguintes operações: (1) todo o conteúdo reacional é transferido a um funil de separação de 250 mL; (2) Adiciona-se mais 70 mL de diclorometano ao funil de separação e, em seguida; (3) é adicionado 100mL de solução aquosa de bicarbonato de sódio;(4) esta etapa é repetida por mais 2 vezes utilizando 50 mL de solução aquosa de bicarbonato de sódio.(5) A fase orgânica é submetida a secagem com sulfato de sódio. A purificação desta reação é realizado em coluna cromatográfica utilizando sistema de eluição 7:3 hexano:acetato de etila. O produto final se apresenta como um sólido branco (330 mg).

Rendimento: 45% ;P.F.= 122°-123°C; $[\alpha]_D^{20} = -72$ (c=1, DCM).; $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3 , δ):7,65 (dd, 2H, $J= 5,4\text{Hz}, 1,2\text{ Hz}$); 7,40 (td, 2H, $J=5,7\text{ Hz}, 2,1\text{ Hz}$); 7,29-7,24 (m, 1H); 4,91 (sa, 1H); 4,63 (m, 1H,), 4,47 (m, 1H); 3,32-3,23 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).; $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5MHz, CDCl_3) δ : 177,6; 170,8; 137,4; 128,9; 126,9; 124,0; 83,2; 63,4; 49,8; 28,2.

Obs.: Este procedimento também é realizado utilizando 2,1 mmols (433 mg) de DCC no lugar de EDCI. O procedimento de purificação para obtenção do produto final segue da mesma maneira, porém o rendimento é de 30%.

Ref. : Wang, G.; Goyal, N.; Hopkinson, B, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3798; ;Joullie, M. M.; Wan, X. J. *Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17236 ; Goyal, Navneet. *Synlett.* **2010**, *2*, 335.

XII –N-fenil- carbamoiltionila-(R) tiazolidine-4-carboxamida (**148**)



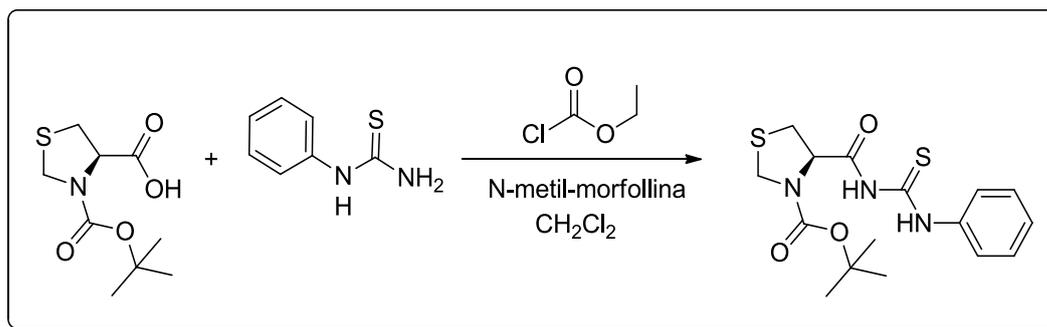
Procedimento:

Em um balão monotubulado de 25 mL devidamente seco e sob atmosfera inerte foi adicionado 20 mL de acetonitrila seca e em seguida posto sob banho de gelo. Após 10 minutos foi adicionado ao sistema 2,0mmols (466 mg) do composto **150** e, após completa solubilização deste composto foi adicionado 2,0 mmols (0,3 mL) de trietilamina recém destilada. Após aproximadamente 10 minutos foi adicionado 2,5 mmols (461mg) de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (TCT) e, por último, 2,2 mmols (334 mg) de N-fenil-tioureia. A reação foi monitorada por cromatografia de camada delgada por até 5 dias, não sendo consumido todo o material de partida (o composto **150**). Ao fim deste período a reação sofre *work-up*, sendo executada as seguintes operações: (1) todo o conteúdo reacional é transferido a um funil de separação de 250 mL; (2) Adiciona-se mais 70 mL de diclorometano ao funil de separação e, em seguida; (3) é adicionado 100mL de solução aquosa de bicarbonato de sódio;(4) esta etapa é repetida por mais 2 vezes utilizando 50 mL de solução aquosa de bicarbonato de sódio.(5) A fase orgânica é submetida a secagem com sulfato de sódio. A purificação desta reação é realizado em coluna cromatográfica utilizando sistema de eluição 7:3 hexano:acetato de etila. O produto final se apresenta como um sólido branco (124,7mg)

Rendimento: 17% ;P.F.= 122°-123°C; $[\alpha]_D^{20} = -72$ (c=1, DCM).; $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 7,65 (dd, 2H, $J= 5,4\text{Hz}$, 1,2 Hz); 7,40 (td, 2H, $J=5,7$ Hz, 2,1 Hz); 7,29-7,24 (m, 1H); 4,91 (sa, 1H); 4,63 (m, 1H), 4,47 (m, 1H); 3,32-3,23 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).; $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5MHz, CDCl_3) δ : 177,6; 170,8; 137,4; 128,9; 126,9; 124,0; 83,2; 63,4; 49,8; 28,2.

Ref. : Venkataman, K.; Wagle, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3037.; Rayle, H.; Fellmeth, L. *Org. Process Res. Dev.* **1999**, 3, 172.

XIII – N-fenil- carbamoiltionila-(R) tiazolidine-4-carboxamida (**148**)



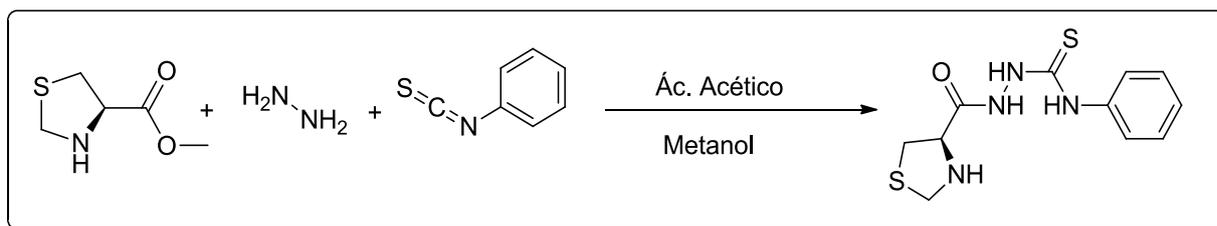
Procedimento:

Em um balão monotubulado de 25 mL devidamente seco e sob atmosfera inerte foi adicionado 20 mL de diclorometano e em seguida posto sob banho de gelo. Após 10 minutos foi adicionado ao sistema 2,0mmols (466 mg) do composto **150** e, após completa solubilização deste composto foi adicionado 2,0 mmols (0,21 mL) de N-metil-morfolina . Após aproximadamente 10 minutos foi adicionado 2,1 mmols (0,2 mL) de cloroformiato de etila e, por último, 2,2 mmols (334 mg) de N-fenil-tiouréia. A reação foi deixada sob agitação por 24 horas sob temperatura ambiente. Ao fim deste período a reação sofre *work-up*, sendo executada as seguintes operações: (1) todo o conteúdo reacional é transferido a um funil de separação de 250 mL; (2) Adiciona-se mais 70 mL de diclorometano ao funil de separação e, em seguida; (3) é adicionado 100mL de solução aquosa de bicarbonato de sódio;(4) esta etapa é repetida por mais 2 vezes utilizando 50 mL de solução aquosa de bicarbonato de sódio.(5) A fase orgânica é submetida a secagem com sulfato de sódio. A purificação desta reação é realizado em coluna cromatográfica utilizando sistema de eluição 7:3 hexano:acetato de etila. O produto final se apresenta como um sólido branco (220,2mg)

Rendimento: 30% ;P.F.= 122°-123°C; $[\alpha]_D^{20} = -72$ (c=1, DCM).; $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 7,65 (dd, 2H, $J= 5,4\text{Hz}$, 1,2 Hz); 7,40 (td, 2H, $J=5,7\text{ Hz}$, 2,1 Hz); 7,29-7,24 (m, 1H); 4,91 (sa, 1H); 4,63 (m, 1H,), 4,47 (m, 1H); 3,32-3,23 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).; $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5MHz, CDCl_3) δ : 177,6; 170,8; 137,4; 128,9; 126,9; 124,0; 83,2; 63,4; 49,8; 28,2.

Ref. : Chen, F. M. F.; Benoiton, N. L. *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 619.; Chaudhary, A.; Gingis, M.; Prasad, M. *et al. Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5543.

XIV-(*R*)-*N*-fenila-2-(tiazolidina-4-carbonil)-hidrazina-carbotioamida (**203**)



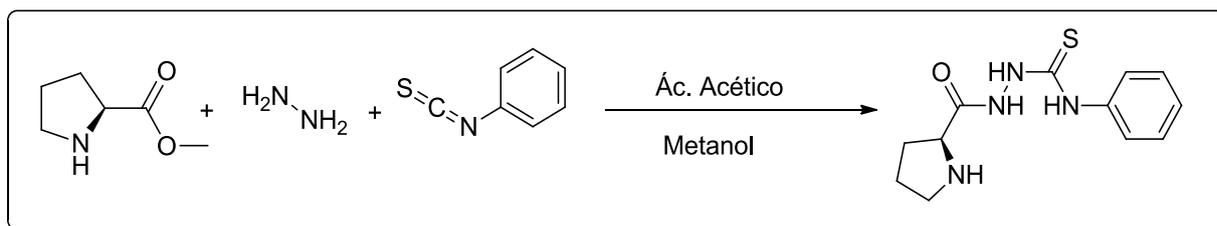
Procedimento:

Em um balão monotubulado de 25 mL foi adicionado 15 mL de metanol e em seguida foi adicionado na seguinte ordem os seguintes reagentes: 5mmols de isotiocianato de fenila (0,6mL); 5mmols do (*R*)-4- metoxycarbonil tiazolidina (910mg) e por fim foi adicionado 5mmols de hidrazina (0,15mL). Uma vez que todos os reagentes foram adicionados ao sistema reacional é adicionado uma ou duas gotas de ácido acético e então o sistema é levado à refluxo por 6 horas. Ao fim de 6 horas de reação o sistema apresentará a formação de um sólido branco. O sistema então é filtrado com metanol gelado e o sólido levado a bomba de alto vácuo.

Rendimento : 35% P.F.: 203-206°C [α]_D²⁰ = -3 (c=1, DCM). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃, δ): ; ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃, δ): 7,54-7,42 (m, 3H); 7,50-7,38 (m, 2H); 5,42 (d, 1H, *J*= 9,3 Hz); 4,64 (t, 1H, *J*= 9,1 Hz); 4,53 (d, 1H, *J*= 9,6 Hz); 3,35 (dd, 1H, *J*= 12 Hz, 6,9 Hz); 3,19 (dd, 1H, *J*=9Hz, 8,3 Hz); 1,23 (s, 1H); ¹³C-RMN (75,5MHz, CDCl₃) δ : 185,1; 170,5; 132,8; 129, 1; 129,3; 129,13; 66,3; 49,9; 31,1.

Ref. : Cunha, S.; da Silva, T.L. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2090.

XV-(S)-N-fenila-2-(pirrolidina-2-carbonil) hidrazinocarbotioamida (**263**)



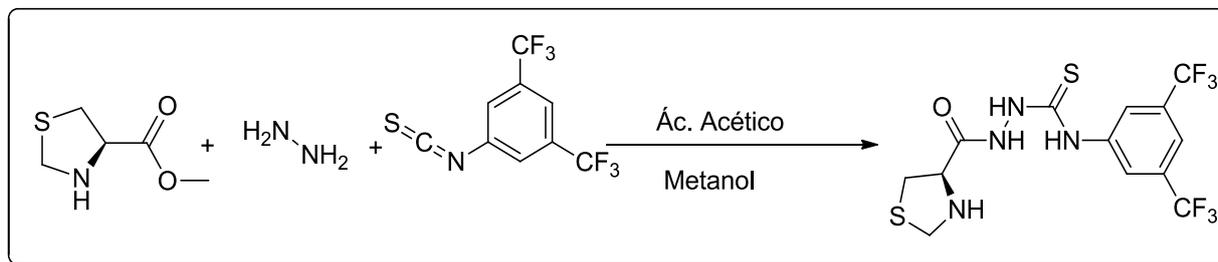
Procedimento:

Em um balão monotubulado de 25 mL foram adicionados 15 mL de metanol e em seguida foi adicionado na seguinte ordem os seguintes reagentes: 5mmols de isotiocianato de fenila (0,6mL); 5mmols do éter metílico da *L*-prolina (576 mg) e por fim foi adicionado 5mmols de hidrazina (0,15mL). Uma vez que todos os reagentes foram adicionados ao sistema reacional é adicionado uma ou duas gotas de ácido acético e então o sistema é levado à refluxo por 6 horas. Ao fim de 6 horas de reação o sistema apresentará a formação de um sólido branco. O sistema então é filtrado com metanol gelado e o sólido levado a bomba de alto vácuo.

Rendimento : 35% P.F.: 223-224°C $[\alpha]_D^{20} = -37$ (c=1, DCM). $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 7,45-7,18 (m,5H); 4,31 (dd, 1H, $J= 10\text{Hz}$; $J= 6,9\text{ Hz}$); 3,99 (td,1H, $J= 10,2\text{ Hz}$; $J= 8,1\text{Hz}$); 3,58 (td, 1H, $J=10\text{ Hz}$; $J= 3,3\text{ Hz}$) ; 2,34-2,09 (m, 3H); 1,87-1,73 (m, 1H) . $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5MHz, CDCl_3 , δ): 186,1; 173,8; 133,1;129,3, 129,2; 128,2; 66,6; 48,8;27,2; 26,9.

Ref. : Cunha, S.; da Silva, T.L. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2090.

XVI-(*R*)-N-(3,5-bis-(trifluorometila)-fenila)-2-(tiazolidina-4-carbonila)-hidrazinacarbotioamida. (**262**)



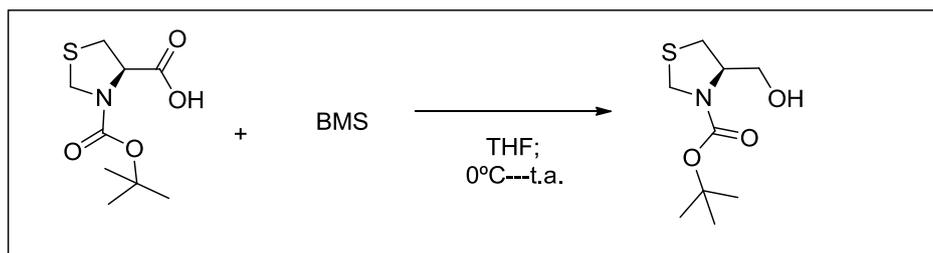
Procedimento:

Em um balão monotubulado de 25 mL foram adicionados 15 mL de metanol e em seguida foi adicionado na seguinte ordem os seguintes reagentes: 5mmols do isotiocianato (0,9mL); 5mmols do éter metílico da *L*-prolina (576 mg) e por fim foi adicionado 5mmols de hidrazina (0,15mL). Uma vez que todos os reagentes foram adicionados ao sistema reacional é adicionado uma ou duas gotas de ácido acético e então o sistema é levado à refluxo por 6 horas. Ao fim de 6 horas de reação o sistema apresentará a formação de um sólido branco. O sistema então é filtrado com metanol gelado e o sólido levado a bomba de alto vácuo.

Rendimento : 43% P.F.: 233°C $[\alpha]_D^{20} = +48$ (c=1, DCM). ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃, δ): 7,95 (s,1H); 7,87 (s, 2H) ; 5,40 (d,1H, *J*= 10,0 Hz); 4,73 (t, 1H, *J* =8,4 Hz); 4,54 (d, 1H, *J* =10 Hz). 3,42 (dd, 1H, *J*= 11Hz; *J*= 7,5 Hz); 3,22 (dd, 1H, *J*= 11Hz; 7,5 Hz). ¹³C-RMN (75,5MHz, CDCl₃, δ): 183,1; 169,7; 134,0; 128,5; 123,0, 122,9; 120,8; 66,2; 49,9; 31,0.

Ref. : Cunha, S.; da Silva, T.L. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2090.

XVII- (R)-tert-butila 4-(hidroximetila) tiazolidina-3-carboxilato.(209)



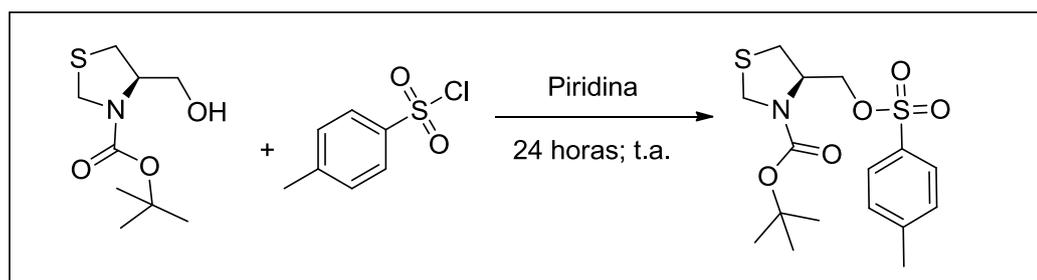
Procedimento:

Em um balão bitubulado de 250 mL contendo um funil de adição, ambos devidamente secos, foi adicionado 40 mL de THF seco. O sistema deve ser resfriado até 0° C utilizando banho de gelo. Em seguida foi adicionado 20 mmols (4, 66g) do derivado N-BOC protegido do ácido (R)-Tiazolidina-4-carboxílico e deixado por 10 minutos até a completa solubilização. Em seguida é adicionado ao funil de adição 40 mmols (21,6 mL) de Borana Metil Sulfeto (BMS). Abre-se a válvula do funil de adição a fim de que a adição do dimetil sulfeto ocorra lentamente. Ao fim da adição do BMS a reação é levada a temperatura ambiente e deixada sob agitação por 24 horas. A cromatografia de camada delgada revela formação de produto após as 24 horas utilizando sistema 88:6:6/hexano:acetato de Etila: metanol, revelado em Iodo. O *work-up* da reação é realizado da seguinte maneira: (1) submete-se novamente o sistema ao banho de gelo; (2) Adiciona-se 80 mL de água destilada, lentamente; (3) Em seguida se adiciona 80 mL de água; (4) Transfere todo sistema a um funil de extração e retira a fase orgânica; (4) A fase aquosa é submetida por mais 2 vezes a extração com acetato de etila (2 x 80mL); (5) Reagrupa-se a fase orgânica e se faz nova extração com Brine (1 x 80mL); (6) Nova extração da fase orgânica com solução de bicarbonato de sódio saturada (1x 80 mL); (7) E, por fim, mais duas extrações, uma com água (1x 80mL) e Brine (1x80mL). Após secar em sulfato de magnésio o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica utilizando 88:6:6/hexano:aetato de Etila: metanol. O Produto se apresenta como um óleo amarelado.

Rendimento : 91% ;P.F.: não determinado ; $[\alpha]_D^{20} = + 17$ (c=1, DCM).[composto inédito]; I.V. (cm⁻¹) = 3425 cm⁻¹ (-O-H; álcool); 1695cm⁻¹(-C=O;carbamato); 1393 cm⁻¹ (C-O);¹H-RMN (300MHz, CDCl₃, δ): 4,48 (sa, 1H); 4,22-4,14 (m; 2H); 3,78-3,50 (sa; 2H); 3,07-2,93 (m-2H); 1,59-1,34 (m; 9H);¹³C-RMN (75,5MHz, CDCl₃, δ): 154,3; 80,9; 62,3; 61,9; 48,7; 32,5; 27,9.

Ref. : Adolfsson, H.; Dahlin, N.; Bogevig, A.,*Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1101..

XVIII-(R)-tert-butila 4-(tosiloxi) metila) tiazolidina-3-carboxilato (**210**)



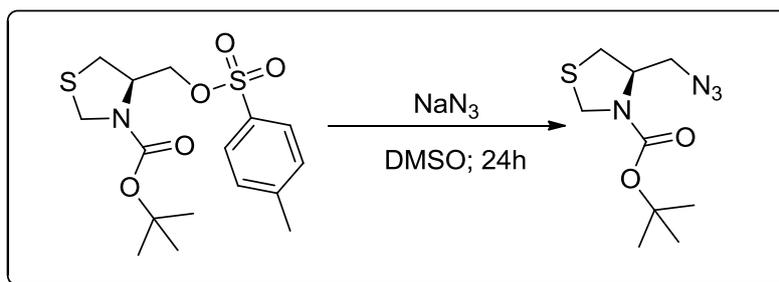
Procedimento:

Em um balão devidamente seco foi adicionado 20 mL de piridina e em seguida 19mmols (4,14g) do álcool tosilado **209** e, finalmente, foi adicionado 23 mmols de cloreto de tosilato (4,34g). As adições dos reagentes foram feitas à 0°C, porém, após a adição o sistema foi deixado sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. O *work-up* da reação é realizado segundo a ordem a seguir: (1) Baixar a temperatura do sistema utilizando banho de gelo; (2) adicionar 200mL de éter etílico; (3) transferir o sistema para um funil de separação e lavar a fase orgânica com solução de 10% de ácido clorídrico (3x 75mL); (4) Em seguida lavar a solução orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 75 mL); (5) Lavar a fase orgânica com Brine (2 x 75mL); (6) Submeter a fase orgânica ao sulfato de sódio anidro. A purificação do resíduo ocorre através de cromatografia em coluna utilizando sistema 80: 20 hexano acetato de etila.

Rendimento : 93%; P.F.: não determinado; $[\alpha]_D^{20} = + 26$ (c=1, DCM).[composto inédito]; I.V. (cm^{-1}) 1693 cm^{-1} ; 1361 cm^{-1} .; $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 7,71(d, 2H, $J= 8,4$ Hz); 7,28 (d, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$); 4,40 (m, 2H); 4,10-4,00 (m, 3H); 3,05-2,99 (m, 1H); 2,87 (dd, 1H, $J=11,4$ Hz; 2,1 Hz); 2,37 (s, 3H); 1,34(s, 9H); $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5MHz, CDCl_3 , δ): 171,0; 152,9; 145,0; 132,6; 129,9; 127,8; 67,6; 57,8; 48,6; 28,2; 21,6; 14,1.

Ref. : Adolfsson, H.; Dahlin, N.; Bogevig, A., *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1101..

XIX-(*R*)-tert-butila 4-(azidometila) tiazolidina-3-carboxilato (**211**)



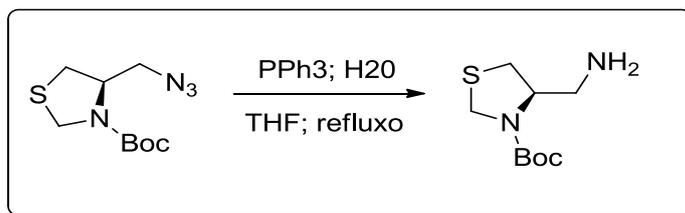
Procedimento:

Em um balão monotubulado de 100 mL devidamente seco foi adicionado 50 mL de DMSO seco. Em seguida foi adicionado ao sistema reacional 12 mmols de **210** (4,495g) e 72 mmols de azida de sódio (4,68 g). A reação foi levada a banho de aquecido à 70°C e deixado sob agitação durante 24 horas. Ao fim deste período a reação foi tratada da seguinte maneira: (1) O sistema reacional foi levado à temperatura de 0°C através do uso de banho de gelo; (2) Adição ao balão reacional de 50 mL de éter etílico; (3) transferência do sistema reacional para um funil de separação e adição de 50 mL de água; (4) Lavagem da fase orgânica com água (2x 50mL);(5) Lavagem da fase orgânica com Brine (2 x 25 mL); (6) A fase orgânica foi submetido a secagem por solvente e depois purificada em coluna cromatográfica utilizando sistema de eluição 6:4/ Hexano: Acetato de Etila. O produto é um óleo incolor de alta viscosidade.

Rendimento : 81%; P.F.: não determinado; $[\alpha]_D^{20} = -18$ (c=1, DCM).[composto inédito]; I.V. (cm⁻¹) = 2150 cm⁻¹(-N=N=N;azida); 1640 cm⁻¹ (C=O; carbamato).; ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃, δ): 4,59-4,50 (sa, 1H); 4,19 (d; 2H, *J*=9,3 Hz); 3,41 (sa; 2H); 3,12-3,04 (sa,1H); 2,88 (dd, 1H, *J*= 12 Hz; *J* = 3,1 Hz) 1,41 (s; 9H).; ¹³C-RMN (75,5MHz, CDCl₃, δ): 154,3; 80,9; 59,1; 52,1; 48,9; 33,4; 28,5.

Ref. : Adolfsson, H.; Dahlin, N.; Bogevig, A.,*Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1101..

XX - (R)-tert-butila 4-(aminometila) tiazolidina-3-carboxilato. (**212**)



Procedimento:

Em um balão monotubulado de 25 mL devidamente seco foram adicionados 10 mL de THF seco. Em seguida foi adicionado ao sistema reacional 1,12 mmols de **211** (275mg) e 2,30mmols de trifetil-fosfina (262,29 g), por fim foi adicionado 2,4 mmols (0,05 mL) de água destilada. A reação foi levada a banho de óleo aquecido à 100°C e deixado sob agitação durante 3 horas. Ao fim deste tempo o sistema reacional foi resfriado até a temperatura ambiente e depois foi realizado *work-up* do sistema reacional. (1) A reação foi concentrada em rota evaporador; (2) A reação foi resolubilizada em éter etílico e levada ao banho de gelo, 0°C; (3) Foi adicionado quantidade suficiente de solução de ácido clorídrico 1M até alcançar pH=2; (4) Em seguida o sistema é transferido para um funil de separação e a fase orgânica em éter é separada; (5) A fase aquosa é transferida novamente para o balão reacional, em banho de gelo, e; (6) se corrige o pH da fase aquosa para 13 utilizando solução aquosa de hidróxido de sódio 2M; (7) por fim a fase aquosa é transferida para um funil de separação e daí sofre extração utilizando diclorometano (6 x 20 mL); (8) secar em sulfato de sódio anidro. O produto obtido não foi submetido a cromatografia de coluna. Assim, foi obtido um óleo transparente (173mg).

Rendimento : 71%; P.F.: não determinado; $[\alpha]_D^{20} = +13$ (c=1, DCM). [composto inédito]; I.V. (cm^{-1}) = 3.450, 3430 cm^{-1} (d, -N-H ; amina primária); 1640 cm^{-1} (C=O; carbamato); 1393 cm^{-1} (C-O); $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 5,25 (s, 1H); 4,58 (sa, 1H); 4,13 (d; 2H, $J^1 = 9\text{Hz}$); 3,07-3,01 (m, 1H); 2,89-2,71 (m, 4H); 1,40 (s; 9H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5MHz, CDCl_3 , δ): 154,0; 80,8; 62,2; 53,7; 48,4; 44,2; 28,5.

Ref. : Adolfsson, H.; Dahlin, N.; Bogevig, A., *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1101..

XXI- (*R*)-tert-butila-4-((3-(3,5-bis trifluorometila) fenila) tioureido) metila) tiazolidina-3-carboxilato (**213**)



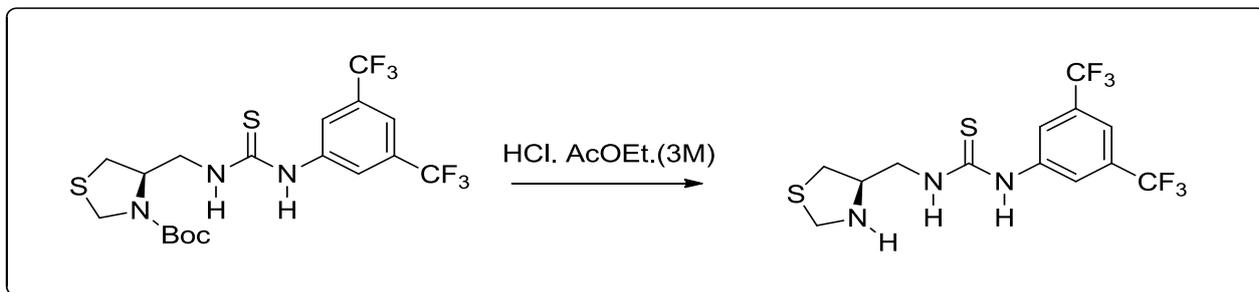
Procedimento:

Em um balão monotubulado de 10 mL devidamente seco foram adicionados 10 mL de diclorometano seco e submetido a banho de gelo, 0°C. Logo em seguida foi adicionado 1,1 mmols (131mg) do composto **212**, com grupo amina livre e, por fim, 1,2 mmols do isotiocinato (0,25mL). A reação foi deixada sob agitação à temperatura ambiente por 2-3 horas. Ao fim deste período é possível observar total consumo do composto **212** em cromatografia de camada delgada utilizando sistema de eluição 8:2 hexano/acetato de etila e revelada sob Iodo. Ao fim, a reação foi levada ao rotaevaporador e concentrada até o aparecimento de um sólido branco com aspecto de algodão. O produto desta reação foi utilizado na próxima etapa sem etapas de purificações adicionais.

Rendimento : >99%; P.F.: 140; $[\alpha]_D^{20} = +35$ (c=1, DCM).[composto inédito].; ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃, δ): 8,38 (s, 1H); 7,58 (s, 2H); 4,24; (d, 2H, *J*= 7,2Hz); 3,67 (m; 2H); 3,17 (d, 1H, *J*= 5,41 Hz); 2,81 (d, 1H, *J*= 10Hz); 1,40 (s, 9H). ¹³C-RMN (75,5MHz, CDCl₃, δ): 179,1; 154,7; 141,0; 131, 7; 128,5; 124,9; 123,5; 121,3; 118,1; 82,6; 59,6; 48,6; 46,4; 34,9; 28,1.

Ref. : Stahl, G.L.; Walter, R.; Smith, C. W, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43,2285.

XXII- (R)-1-(3,5-bis (trifluorometila) fenil)-3-(tiazolidin-4-ilmetila) tiourea (215)



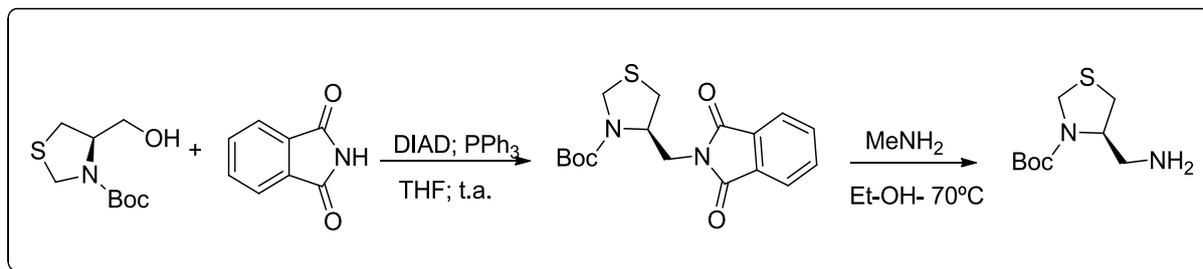
Procedimento:

Em um balão monotubulado, em banho de gelo, contendo 0,32 mmols (156mg) do composto **230** foi adicionado 8mL de uma solução 3M HCl/AcOEt. Esta reação é deixada sob banho de gelo por ~1hora. Ao fim deste processo o sistema tem o pH corrigido para 6-7 com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Em seguida ela é extraída em funil de separação utilizando diclorometano (3x20 mL). As fases orgânicas são reagrupadas e submetidas ao sulfato de sódio. Ao fim, após rotaevaporar, é obtido um sólido branco com aspecto de algodão.

Rendimento : 90%; P.F.: 112-114°C; $[\alpha]_D^{20} = + 43$ (c=1, DCM). $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 9,0 (sa, 1H); 7,7 (s,2H); 7,6 (s, 1H); 7,1 (sa,1H), 4,08-3,95 (m, 3H); 3,71(sa,1H); 3,30(m, 1H); 2,98 (m, 1H); 2,62 (m,1H) 2,20 (sa, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5MHz, CDCl_3 , δ): 180,1; 139,3; 132,4; 124,1; 123, 2; 121,4; 118,9; 62,9; 52,5; 46,0; 36,1.; HRMS (ESI): 390, 0525..

Ref. : Tang, Y.; Sun, X.-L.; Ye, M.-C.; Cao, C.-L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2901.

XXIII- (*R*)-tert-butila 4-(aminometila) tiazolidina-3-carboxilato (**219**)



Procedimento:

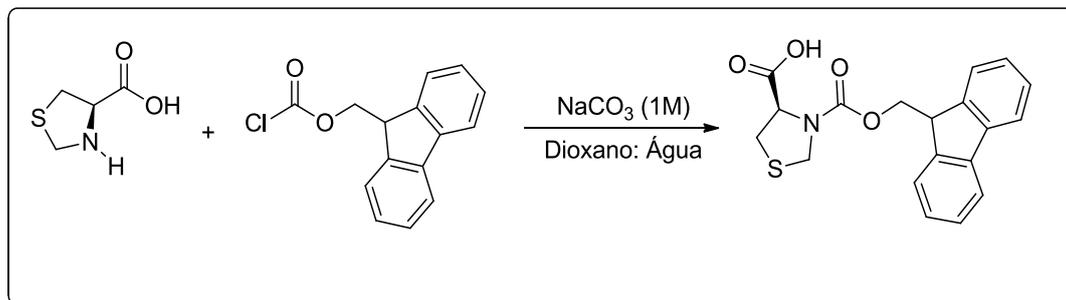
Em um balão monotubulado de 20 mL devidamente seco e sob atmosfera inerte foram adicionados 10 mL de THF seco e depois submetido a banho de gelo 0° C. Em seguida foi adicionado 0,9 mmols (197 mg) do composto **226**, para, em seguida adicionar, 1,2 mmols de tri-fenilfosfina (314 mg) e 1,2 mmols de ftalamida (176mg). O balão em seguida é vedado com papel alumínio para não permitir a entrada de luz e por fim é adicionado 1,2 mmols de DIAD (Dietil-Azo-Dicarboxilato). A reação é deixada sob agitação por 12 horas e após este período o balão reacional foi levado a rotavapor e concentrado. O resíduo formado foi utilizado para a etapa posterior sem maiores purificações. Desta maneira, foram adicionados ao balão reacional 5 mL de álcool etílico absoluto e depois o balão foi, novamente submetido ao banho de gelo 0°C. Então, foram adicionados 3 mmols de solução etanólica de metilamina (33%) 0,5 mL. Após adição o sistema reacional foi levado ao aquecimento em banho de óleo à 70° C; Ao fim de 4 horas de reação a reação sofreu o seguinte *work-up*: (1) A reação foi concentrada em rota evaporador; (2) A reação foi resolubilizada em éter etílico e levada ao banho de gelo, 0°C; (3) Foi adicionado quantidade suficiente de solução de ácido clorídrico 1M até alcançar pH=2; (4) Em seguida o sistema é transferido para um funil de separação e a fase orgânica em éter é separada; (5) A fase aquosa é transferida novamente para o balão reacional, em banho de gelo, e; (6) se corrige o pH da fase aquosa para 13 utilizando solução aquosa de hidróxido de sódio 2M; (7) por fim a fase aquosa é transferida para um funil de separação e daí sofre extração utilizando diclorometano (6 x 20 mL); (8) secar em sulfato de sódio anidro. O produto obtido não foi submetido a cromatografia de coluna. Assim, foi obtido um óleo transparente (166,6 mg).

Procedimentos Experimentais

Rendimento : 85%; P.F.: não determinado; $[\alpha]_D^{20} = +13$ (c=1, DCM).[composto inédito]; I.V. (cm^{-1}) = 3.450, 3430 cm^{-1} (d, -N-H ; amina primária); 1640 cm^{-1} (C=O; carbamato);1393 cm^{-1} (C-O); ^1H -RMN (300MHz, CDCl_3 , δ): 5,25 (s, 1H); 4,58 (sa,1H); 4,13 (d; 2H, $J^l = 9\text{Hz}$); 3,07-3,01 (m,1H); 2,89-2,71 (m, 4H); 1,40 (s; 9H).; ^{13}C -RMN (75,5MHz, CDCl_3 , δ): 154,0; 80,8; 62,2; 53,7; 48,4; 44,2; 28,5.

Ref. :Yong, .; Wang, B.-Q.; Sun, X.-L.; Shu, Z.-C. et al, *Tetrahedron*. **2010**, 66, 9703

XXIV-(R)-3-(((9H-fluoren-9-ila) metoxi) carbonil) tiazolidina-4-ácido carboxílico. (245)



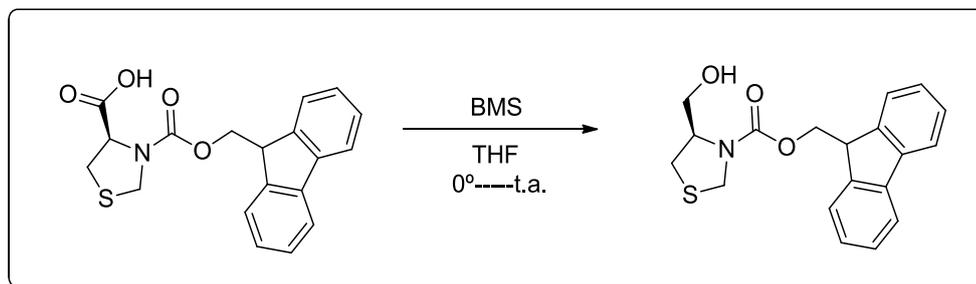
Procedimento:

Em um balão bitubulado de 100 mL foram adicionados 45 mL de água e em seguida 7 mL de dioxano e, então, é adicionado 2,5 mmols (333,6mg) do composto ácido (R)-Tiazolidina-4-Carboxílico e o carbonato de potássio (6,2 mmols – 856mg). Colocar a reação em banho de gelo (0°C) logo em seguida e deixar sob agitação vigorosa até observar a completa homogeneização do sistema para em seguida adicionar 2,6 mmols (672mg) Cl-FMOC. A reação foi deixada sob agitação por 24 horas a temperatura ambiente. Ao fim deste tempo a reação sofreu *work-up* segundo os passos a seguir: (1) Diluir a reação com 80 mL de água destilada;(2) extrair a reação com éter etílico (2 x 40 mL); (2) a fase aquosa foi acidificada utilizando ácido clorídrico 1M até alcançar pH =2; (3) Extração com diclorometano (3x 80 mL); (4) Fase orgânica submetida ao sulfato de sódio e, depois, concentrado em rotavapor e o sólido formado é triturado com metanol e o material solubilizado é levado ao rotaevaporador dando um sólido cristalino (727mg)

Rendimento : 82%; P.F.: 210-211 °C; $[\alpha]_D^{20} = -63$ (c=1, DCM).[composto inédito]; I.V. (cm⁻¹) = 2970cm⁻¹; 1741cm⁻¹ ; 1626 cm⁻¹; 1415 cm⁻¹; ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃, δ):7,74-7,68 (m; 2H); 7,39-7,26 (m, 4H); 4,65-4,36 (m,5H); 4,25-4,15 (m, 1H); 3,26 -3,34 (m,2H); ¹³C-RMN (75,5MHz, CDCl₃, δ): 173,7; 154,0; 143,5; 141,1; 127,6; 126,9; 124,7; 119,8; 68,0; 66,8;61,6; 46,9; 32,8. MS-ESI (m/z)=(M +H⁺) 356,1.

Ref. :Yong, .; Wang, B.-Q.; Sun, X.-L.; Shu, Z.-C. et al, *Tetrahedron*. **2010**, 66, 9703

XXV-(R)- (9H-fluoren-9-il) metil 4-(hidroximetila) tiazolidina-3-carboxilato
(246)

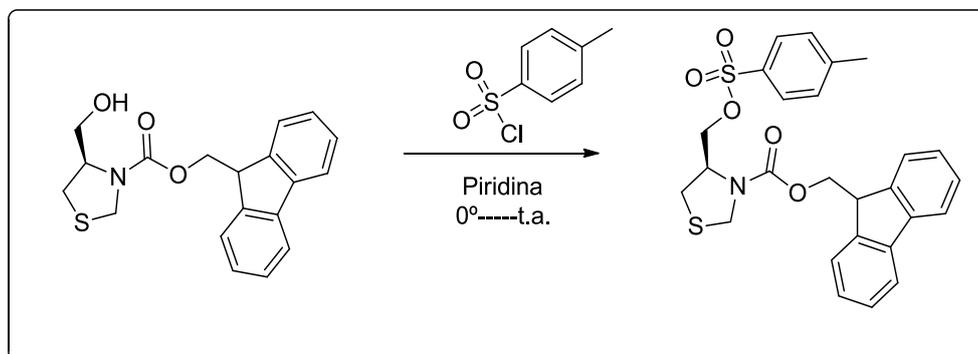


Procedimento:

Em um balão bitubulado de 250 mL foram adicionados 45 mL de THF e em seguida o balão foi levado a banho de gelo, 0°C. Em seguida foram adicionado 16mmols (6g) do composto **258** e, por fim, foram adicionados 35 mmols (18 mL) da borana dimetil sulfeto com auxílio de um funil de adição. A adição da borana de dimetil-sulfeto deve se proceder de forma lenta e sob banho de gelo. A seguir a reação foi deixada sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Ao fim deste período a reação novamente foi submetida ao banho de gelo e foram adicionados 60mL de água, lentamente. Após esta etapa a reação sofre as seguintes operações: (1) transferência para um funil de separação de 250 mL e em seguida foi adicionado 100 mL de acetato de etila; (2) Após a primeira extração, esta operação se repete por mais 2 vezes; (3) Depois da etapa anterior a fase orgânica sofre extração utilizando 50 mL de cloreto de sódio; (4) Em seguida foram adicionados 50 mL de solução de bicarbonato de sódio e novamente extraído; (5) por fim, a fase organânica é lavada com Brine e submetida ao sulfato de sódio. Após estas etapas o resíduo foi submetido a cromatografia em coluna utilizando sistema de eluição 8:1:1/ Hexano: Acetato de Etila: Metanol. Após purificação em coluna cromatográfica foram obtidos 4,09 g de um óleo incolor.

Rendimento : 75%; P.F.: não determinado °C; $[\alpha]_D^{20} = +37$ (c=1, DCM).[composto inédito]; I.V. (cm^{-1}) = 3420 cm^{-1} ; 1681 cm^{-1} ; 1449 cm^{-1} ; $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 7,76 (d, 2H, $J=6\text{Hz}$); 7,56 (d, 2H, $J=6\text{Hz}$); 7,40 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$); 7,32 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$); 4,55-4,22 (m, 1H); 3,97-3,51 (sa, 2H); 3,51-3,01 (sa, 2H); 2,92 (dd, 1H, $J=9\text{Hz}$, 2,7 Hz); $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5MHz, CDCl_3 , δ): 154,8; 143,7; 141, 2; 127,7; 127,0; 124,7; 119,9; 67,7; 63,5; 62,2; 48,7; 47,1; 32,5. MS-ESI (m/z)=(M +Na⁺) 364,4 (+Q1).

XXVI-(*R*)-(9H-fluoren-9-il) metila-4-(tosiloxi)metil tiazolidina-3-carboxilato
(247)

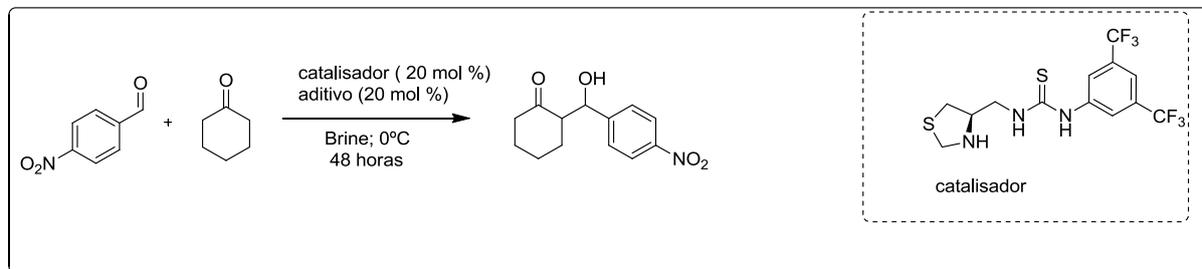


Procedimento:

Em um balão monotubulado de 100 mL, sob banho de gelo, foram adicionados 8,2 mmols (2,81 g) do composto **260** sob 20 mL de piridina seca. Em seguida foram adicionados 10,6 mmols (2,02g) do cloreto de tosila e deixado sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Ao fim deste período a reação foi submetidas as seguintes etapas de purificação : (1) Baixar a temperatura do sistema utilizando banho de gelo; (2) adicionar 200mL de éter etílico; (3) transferir o sistema para um funil de separação e lavar a fase orgânica com solução de 10% de ácido clorídrico (3x 75mL); (4) Em seguida lavar a solução orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 75 mL); (5) Lavar a fase orgânica com Brine (2 x 75mL); (6) Submeter a fase orgânica ao sulfato de sódio anidro. A purificação do resíduo ocorre através de cromatografia em coluna utilizando sistema 80: 20 hexano acetato de etila para obtenção de sólido branco (3,24g).

Rendimento : 81%; P.F.: não determinado; $[\alpha]_D^{20} = + 61$ (c=1, DCM).[composto inédito]; I.V. (cm^{-1}) = 1688 cm^{-1} ; 1177 cm^{-1} (-S-O); $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 7,68-7,74 (m, 4H); 7,53-7,50(m, 2H); 7,41-7,38 (m,2H); 7,32-7,25 (m, 4H); 4,67-3,72(m, 8H); 3,14-2,80(m, 2H), 2,46-2,25(m, 3H).; $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5MHz, CDCl_3 , δ): 153,5; 145,0;143,4; 141,2; 132,5; 129,8; 127,8; 127,7; 124,7; 120,0; 67,6; 67,1; 58,5; 48,3; 47,0; 32,0; 21,5. MS-ESI (m/z)=(M +Na⁺) 518,3 (+Q1).

XXVII – Procedimento geral para a reação organocatalisada de adição aldólica direta entre ciclohexanona e *p*-nitro Benzaldeído.(115)



Procedimento:

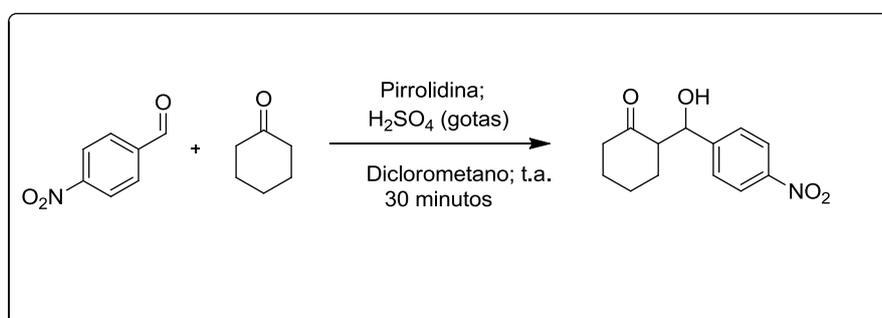
A um balão monotubulado, se adiciona 0,5 mL de ciclohexanona (10 mmol), 0,25 mL de Brine e em seguida é adicionado 10 mol % do catalisador (10 mg) e 10 mol% de ácido benzóico (3 mg). A reação com estes reagentes é deixado sob agitação à 0°C por 15 a 20 minutos e em seguida se adiciona 0,25mmols de *p*-nitro benzaldeído (37.7 mg). Ao fim da reação adiciona-se solução aquosa saturada de NH₄Cl. Segue extração com diclorometano e as fases orgânicas são agrupadas e secas com sulfato de sódio. A purificação do composto é feita em sílica utilizando com eluente hexano/acetato 8:2. Obtendo o produto em 80% de rendimento (42, 2 mg) .

Rendimento : 80%; P.F.: não determinado; ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃, δ): 8,20 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 7,51 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 5,45 (*syn*) (d, 1H, *J*= 6 Hz); 4,87 (*anti*) (dd, 1H, *J* = 8,4 Hz; *J*= 3Hz); 4,09 (s, 1H); 2.59-2.63 (m, 1H); 2,46-2.50 (m, 1H); 2.34-2.39 (m, 1H); 2.07-2.13 (m, 1H); 1.80-1.84 (m, 1H); 1.52-1.68 (m, 3H); 1.32-1.39 (m, 1H). A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando coluna Chiralpak AD-H (hexano/ isopropanol 80:20), 221nm, fluxo de 1mL/ min; tempo de retenção(*syn*): 21,12 min (maior); 22,66 min (menor), (*e.e* = 45%); (*anti*) : 24,86 min (menor); 32,34 min (maior), (*e.e* = 96%). A razão diastereoisomérica foi determinada por ¹H-RMN através das proporções dos valores de integrações dos sinais em 5,46 ppm (*syn*) e 4,90 ppm (*anti*), sendo então determinado relação *syn*: *anti* para a reação organocatalisada em = 1:3 (*syn*: *anti*).^{204, 205}.

²⁰⁴ Agarwal, J.; Peddinti, R. K. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3502.

²⁰⁵ Fotaras, S.; Kokotos, C. G. ; Tsandi, E.; Kokotos, G. *Eur. J. Chem.* **2011**, 7, 1310.

XVIII – Procedimento geral para a reação racêmica de adição aldólica direta entre ciclohexanona e *p*-nitro Benzaldeído (115)

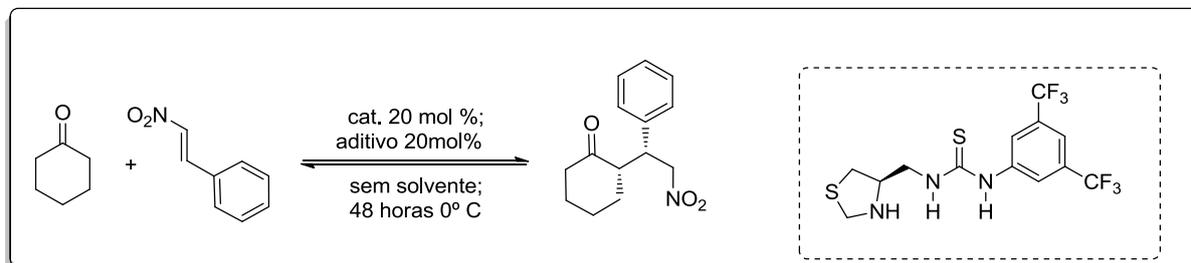


Procedimento:

A um balão monotubulado de 20 mL contendo 10 mL de diclorometano, se adiciona 2mL de ciclohexanona (10 mmol), 0,25 mmols de pirrolidina (0,4 mL) e em seguida se adiciona 0,25mmols de *p*-nitro benzaldeído (37.7 mg). Por fim, se adiciona 2 gotas de ácido sulfúrico e deixa a reação sob agitação vigorosa à temperatura ambiente por 30 min. Ao fim da reação adiciona-se solução aquosa saturada de NH_4Cl . Segue extração com diclorometano e as fases orgânicas são agrupadas e secas com sulfato de sódio. A purificação do composto é feita em sílica utilizando com eluente hexano/acetato 8:2. Obtendo o produto em 91% de rendimento (48, 8 mg) .

Rendimento : 91%; P.F.: não determinado; $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 8,20 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 7,51 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 5,45 (*syn*) (d, 1H, $J = 6$ Hz); 4,87 (*anti*) (dd, 1H, $J = 8,4$ Hz; $J = 3$ Hz); 4,09 (s, 1H); 2.59-2.63 (m, 1H); 2,46-2.50 (m. 1H); 2.34-2.39 (m, 1H); 2.07-2.13 (m, 1H); 1.80-1.84 (m, 1H); 1.52-1.68 (m, 3H); 1.32-1.39 (m, 1H). A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando coluna Chiralpak AD-H (hexano/ isopropanol 80:20), 221nm, fluxo de 1mL/ min; tempo de retenção(*syn*): 21,12 min; 22,66 min; (*anti*) : 24,86 min; 32,34 min . A razão diastereoisomérica foi determinada por $^1\text{H-RMN}$ através das proporções dos valores de integrações dos sinais em 5,46 ppm (*syn*) e 4,90 ppm (*anti*), sendo então determinado relação *syn: anti* para a reação organocatalisada em = 5:1 (*syn: anti*).^{206, 207}

XXIX Procedimento geral para a reação organocatalisada de reação de Michael entre ciclohexanona e β -nitroestireno (**125**)

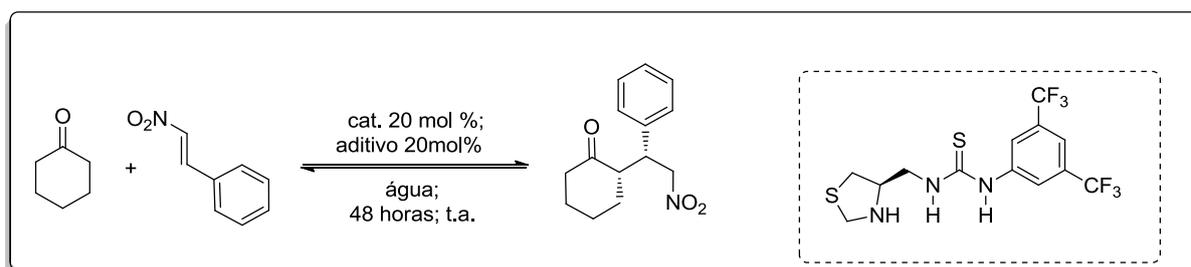


Procedimento:

A um balão monotubulado se adiciona 0,5 mL de ciclohexanona (10mmol) e em seguida é adicionado 20 mol % do catalisador (20 mg) e 20 mol% de ácido benzóico (6 mg). A reação com estes reagentes é deixado sob agitação à 0°C por 15 a 20 minutos e em seguida se adiciona 0,25mmols de β -nitroestireno (37.2 mg). Ao fim da reação adiciona-se solução aquosa saturada de NH_4Cl . Segue extração com diclorometano e as fases orgânicas são agrupadas e secas com sulfato de sódio. A purificação do composto é feita em sílica utilizando como eluente hexano/acetato 8:2. Obtendo o produto em 80% (49,4 mg) de rendimento. Rendimento : 80%; ^1H -RMN (300MHz, CDCl_3 , δ): 7,53-7,23 (m, 3H); 7,19-7,06 (m, 2H); 4,95 (dd, 1H, $J=11,2$ Hz; 4,5Hz); 4,56 (dd, 1H, $J=12,3$ Hz, 9.9 Hz); 3,94 (*anti*) (m, 1H); 3,68 (*syn*) (dt, 1H, $J=4,5$ Hz; 9,9 Hz); 2,67 (ddd, 2H, $J=12$ Hz; 8,6 Hz; 8,0 Hz); 2,45-2,20 (m, 2H); 2,10-2,04 (m, 1H); 1,78-1,41 (m, 4H), 1,20-1,05 (m, 1H). A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando coluna Chiralpak AS-H (hexano/ isopropanol 75:25) , 254nm, fluxo de 1,0 mL/ min; tempo de retenção (*syn*): 9,10 min (menor), 13,54 min (maior), ($e.e = 97\%$). A razão diastereoisomérica foi determinada por ^1H -RMN através das proporções dos valores de integrações dos sinais em 3,94 ppm (*anti*) e 3,68 ppm (*syn*) sendo então determinado relação *syn* : *anti* para a reação organocatalisada em = 96:4 (*syn*: *anti*)

Ref. : Tang, Y.; Sun, X.-L.; Ye, M.-C.; Cao, C.-L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2901.

XXX – Procedimento geral para a reação organocatalisada de reação de Michael entre ciclohexanona e β -nitroestireno na presença de água. (125)

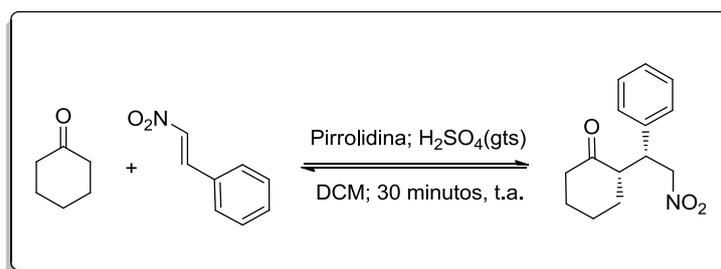


Procedimento:

A um balão monotubulado se adiciona 0,5 mL de ciclohexanona (10mmol), 0,25 mL de água destilada, e em seguida é adicionado 20 mol % do catalisador (20 mg) e 20 mol% de ácido benzóico (6 mg). A reação com estes reagentes é deixado sob agitação à 0°C por 15 a 20 minutos e em seguida se adiciona 0,25mmols de β -nitroestireno (37.2 mg). Ao fim da reação adiciona-se solução aquosa saturada de NH_4Cl . Segue extração com diclorometano e as fases orgânicas são agrupadas e secas com sulfato de sódio. A purificação do composto é feita em sílica utilizando como eluente hexano/acetato 8:2. Obtendo o produto em 62% (38,7 mg) de rendimento. Rendimento: 62%; ^1H -RMN (300MHz, CDCl_3 , δ): 7,53-7,23 (m, 3H); 7,19-7,06 (m, 2H); 4,95 (dd, 1H, $J=11,2$ Hz; 4,5Hz); 4,56 (dd, 1H, $J=12,3$ Hz, 9,9 Hz); 3,94 (*anti*) (m, 1H); 3,68 (*syn*) (dt, 1H, $J=4,5$ Hz; 9,9 Hz); 2,67 (ddd, 2H, $J=12$ Hz; 8,6 Hz; 8,0 Hz); 2,45-2,20 (m, 2H); 2,10-2,04 (m, 1H); 1,78-1,41 (m, 4H), 1,20-1,05 (m, 1H). A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando coluna Chiralpak AS-H (hexano/ isopropanol 75:25) , 254nm, fluxo de 1,0 mL/ min; tempo de retenção (*syn*): 9,10 min (menor), 13,54 min (maior), ($e.e = 78\%$). A razão diastereoisomérica foi determinada por ^1H -RMN através das proporções dos valores de integrações dos sinais em 3,94 ppm (*anti*) e 3,68 ppm (*syn*) sendo então determinado relação *syn* : *anti* para a reação organocatalisada em = 90:10 (*syn*: *anti*)

Ref. : Xiao, W.-J.; Wang, X.-F.; Lu, H.-H.; Lai, Y.-Y et al. *Tetrahedron* **2009**, 9238; Tang, Y.; Sun, X.-L.; Ye, M.-C.; Cao, C.-L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2901.

XXXI – Procedimento geral para a reação racêmica da reação de Michael entre ciclohexanona e β -nitroestireno. (125)



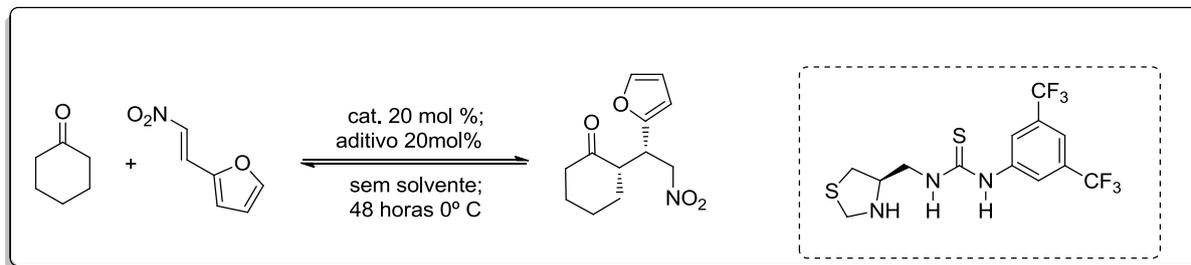
Procedimento:

A um balão monotubulado se adiciona 0,5 mL de ciclohexanona (10mmol), 0,25 mmols de pirrolidina (0,4 mL e em seguida se adiciona 0,25mmols de β -nitroestireno (37,2 mg). Por fim, se adiciona 2 gotas de ácido sulfúrico e deixa a reação sob agitação vigorosa à temperatura ambiente por 30 min. Ao fim da reação adiciona-se solução aquosa saturada de NH_4Cl . Segue extração com diclorometano e as fases orgânicas são agrupadas e secas com sulfato de sódio. A purificação do composto é feita em sílica utilizando como eluente hexano/acetato 8:2. Obtendo o produto em 51% (24,6 mg) de rendimento. Rendimento: 51%; $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 7,53-7,23 (m, 3H); 7,19-7,06 (m, 2H); 4,95 (dd, 1H, $J = 11,2$ Hz; 4,5Hz); 4,56 (dd, 1H, $J = 12,3$ Hz, 9,9 Hz); 3,94 (*anti*) (m, 1H); 3,68 (*syn*) (dt, 1H, $J = 4,5$ Hz; 9,9 Hz); 2,67 (ddd, 2H, $J = 12\text{Hz}$; 8,6 Hz; 8,0 Hz); 2,45-2,20 (m, 2H); 2,10-2,04 (m, 1H); 1,78-1,41 (m, 4H), 1,20-1,05 (m, 1H). A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando coluna Chiralpak AS-H (hexano/ isopropanol 75:25) , 254nm, fluxo de 1,0 mL/ min; tempo de retenção (*syn*): 9,10 min (menor), 13,54 min (maior).. A razão diastereoisomérica foi determinada por $^1\text{H-RMN}$ através das proporções dos valores de integrações dos sinais em 3,94 ppm (*anti*) e 3,68 ppm (*syn*) sendo então determinado relação *syn* : *anti* para a reação organocatalisada em = 80:20 (*syn*: *anti*)

Obs.: Para a síntese racêmica dos adutos de Michael a partir de diferentes cetonas ou diferentes nitro-estirenos o procedimento se mantém. Monitorar cada reação em CCD a fim de evitar formação do produto de policondensação das cetonas, que pode ocorrer em altas temperaturas, ou tempo de reações prolongados.

Ref. : Xiao, W.-J.; Wang, X.-F.; Lu, H.-H.; Lai, Y.-Y et al. *Tetrahedron* **2009**, 9238;

XXXII Procedimento geral para a reação organocatalisada de reação de Michael entre ciclohexanona e (*E*)-2-(2-nitrovinil) furano (**267**)

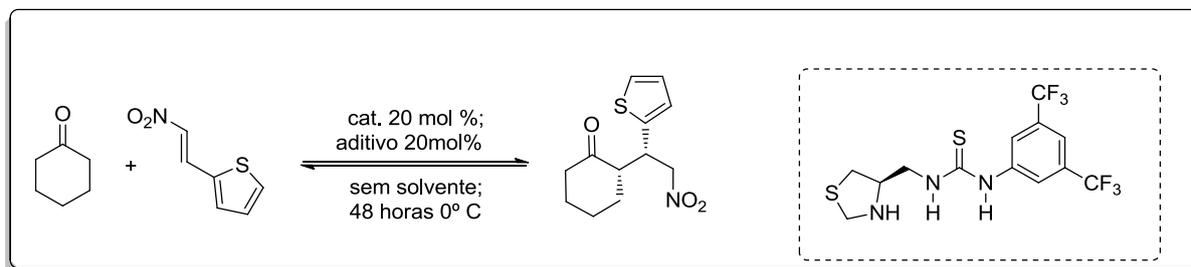


Procedimento:

A um balão monotubulado se adiciona 0,5 mL de ciclohexanona (10mmol) e em seguida é adicionado 20 mol % do catalisador (20 mg) e 20 mol% de ácido benzóico (6 mg). A reação com estes reagentes é deixado sob agitação à 0°C por 15 a 20 minutos e em seguida se adiciona 0,25mmols do β -nitroestireno (34,7 mg). Ao fim da reação adiciona-se solução aquosa saturada de NH_4Cl . Segue extração com diclorometano e as fases orgânicas são agrupadas e secas com sulfato de sódio. A purificação do composto é feita em sílica utilizando como eluente hexano/acetato 8:2. Obtendo o produto em 82% (48,6 mg) de rendimento. Rendimento : 82%; $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 7.35 (m, 1H), 6.28 (dd, 1H, $J = 1.8, 3.3$ Hz); 6.18 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz), 4.83-4.63 (m, 2H), 4,10 - *anti*- (m, 1H); 3.97 - *syn* - (dt, 1H, $J = 4.8, 9.3$ Hz), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.50-2.31 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.88-1.56 (m, 4H), 1.35-1.21 (m, 1H). A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando coluna Chiralpak AD-H (hexano/ isopropanol 90:10) , 220 nm, fluxo de 0,7 mL/ min; tempo de retenção (*syn*): 14,93 min (maior), 18,02 (menor), (*e.e* = 76%). A razão diastereoisomérica foi determinada por $^1\text{H-RMN}$ através das proporções dos valores de integrações dos sinais em 4,81 ppm (*anti*) e 3,92 ppm (*syn*) sendo então determinado relação *syn* : *anti* para a reação organocatalisada em = 95:5 (*syn*: *anti*)

Ref. : Tang, Y.; Sun, X.-L.; Ye, M.-C.; Cao, C.-L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2901.

XXXIII – Procedimento geral para a reação organocatalisada de reação de Michael entre ciclohexanona e (*E*)-2-(2-nitrovinil) tiofeno (**268**)



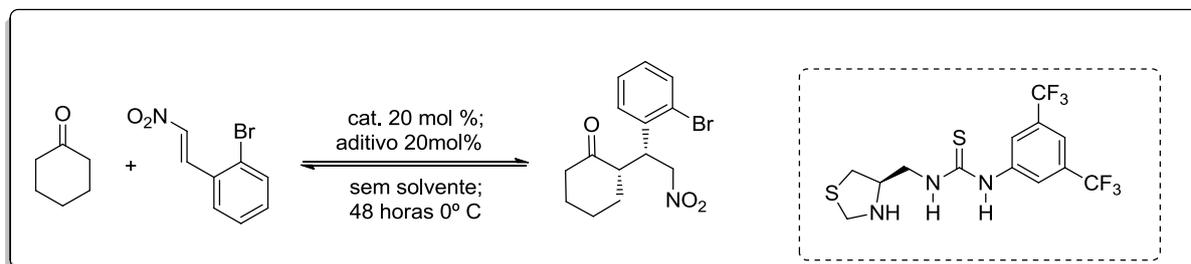
Procedimento:

A um balão monotubulado se adiciona 0,5 mL de ciclohexanona (10mmol) e em seguida é adicionado 20 mol % do catalisador (20 mg) e 20 mol% de ácido benzóico (6 mg). A reação com estes reagentes é deixado sob agitação à 0°C por 15 a 20 minutos e em seguida se adiciona 0,25mmols do β-nitroestireno (39 mg). Ao fim da reação adiciona-se solução aquosa saturada de NH₄Cl. Segue extração com diclorometano e as fases orgânicas são agrupadas e secas com sulfato de sódio. A purificação do composto é feita em sílica utilizando como eluente hexano/acetato 8:2. Obtendo o produto em 85% (53,7 mg) de rendimento. Rendimento : 85%; ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃, δ): 7,21 (d, 1H, *J* = 3,3Hz); 6,93 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz); 6,87 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz); 4,89 (dd, 1H, *J* = 9,5 Hz ; 3,0 Hz); 4,65 (dd, 1H, *J*=9,3 Hz, 6,9 Hz); 4,23-4,19 -*anti*- (m; 1H); 4,13 -*syn*- (td, 1 H, *J*=6,6 Hz, 3,6 Hz); 2,71-2,64 (m; 1H), 2,49-2,44(m, 1H); 2,41-2,32 (m, 1H); 2,10-1,37(m, 6H). A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando coluna Chiralpak AS-H (hexano/ isopropanol 90:10) , 210 nm, fluxo de 1,0 mL/ min; tempo de retenção (*syn*): 14,80 min (menor), 19,98 (maior), (*e.e* = 96%). A razão diastereoisomérica foi determinada por ¹H-RMN através das proporções dos valores de integrações dos sinais em 4,20 ppm (*anti*) e 4,13 ppm (*syn*) sendo então determinado relação *syn* : *anti* para a reação organocatalisada em = 95:5 (*syn*: *anti*)²⁰⁶

Ref. : Tang, Y.; Sun, X.-L.; Ye, M.-C.; Cao, C.-L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2901.

²⁰⁶ Chen, J.-R.; Cao, Y.-J.; Zow, Y.Q.; Tan, F. et al. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1275.

XXXIV – Procedimento geral para a reação organocatalisada de reação de Michael entre ciclohexanona e (*E*)-1-bromo-2-(2-nitrovinil) benzeno (**269**)

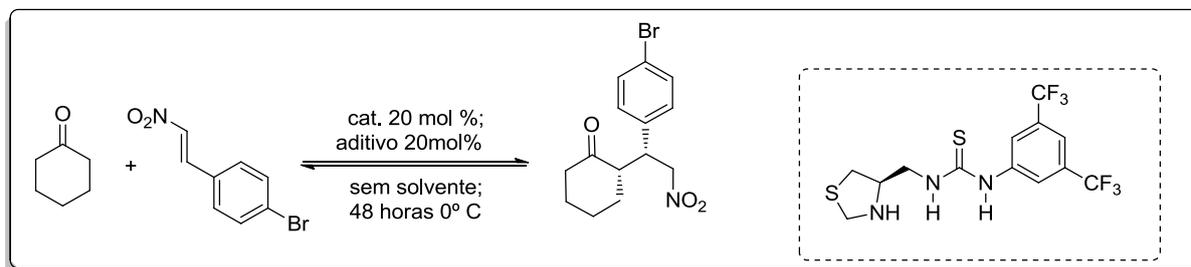


Procedimento:

A um balão monotubulado se adiciona 0,5 mL de ciclohexanona (10mmol) e em seguida é adicionado 20 mol % do catalisador (20 mg) e 20 mol% de ácido benzóico (6 mg). A reação com estes reagentes é deixado sob agitação à 0°C por 15 a 20 minutos e em seguida se adiciona 0,25mmols do β -nitroestireno (56,5 mg). Ao fim da reação adiciona-se solução aquosa saturada de NH_4Cl . Segue extração com diclorometano e as fases orgânicas são agrupadas e secas com sulfato de sódio. A purificação do composto é feita em sílica utilizando como eluente hexano/acetato 8:2. Obtendo o produto em 76% (61,7 mg) de rendimento. Rendimento : 76%; $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 7.57 (dd, 1H, $J = 8.1$ Hz, 1,2 Hz); 7.31-7.26 (m, 2H); 7.14-7.10 (m, 1H); 4.97-4.82 (m, 2H); 4,72 4,64 - *anti*- (m, 1H); 4.30-4.22 -*syn*- (m, 1H); 2.88 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 2H), 2.13-2,07 (m, 1H), 1.82-1.57 (m, 4H), 1.41-1.35 (m, 1H).. A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando coluna Chiralpak AS-H (hexano/ isopropanol 90:10) , 238 nm, fluxo de 0,8 mL/ min; tempo de retenção (*syn*): 21,20 min (menor), 29,16 (maior), (*e.e* = 96%). A razão diastereoisomérica foi determinada por $^1\text{H-RMN}$ através das proporções dos valores de integrações dos sinais em 4,72 ppm (*anti*) e 4,31 ppm (*syn*) sendo então determinado relação *syn* : *anti* para a reação organocatalisada em \Rightarrow 99:1 (*syn*: *anti*)

Ref. : Tang, Y.; Sun, X.-L.; Ye, M.-C.; Cao, C.-L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2901.

XXXV – Procedimento geral para a reação organocatalisada de reação de Michael entre ciclohexanona e (*E*)-1-bromo-4-(2-nitrovinil) benzeno (**270**)

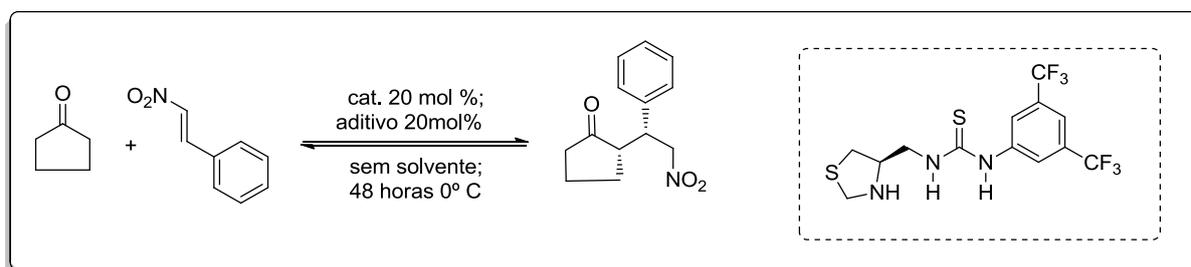


Procedimento:

A um balão monotubulado se adiciona 0,5 mL de ciclohexanona (10mmol) e em seguida é adicionado 20 mol % do catalisador (20 mg) e 20 mol% de ácido benzóico (6 mg). A reação com estes reagentes é deixado sob agitação à 0°C por 15 a 20 minutos e em seguida se adiciona 0,25mmols do β -nitroestireno (56,5 mg). Ao fim da reação adiciona-se solução aquosa saturada de NH_4Cl . Segue extração com diclorometano e as fases orgânicas são agrupadas e secas com sulfato de sódio. A purificação do composto é feita em sílica utilizando como eluente hexano/acetato 8:2. Obtendo o produto em 81% (65,7 mg) de rendimento. Rendimento : 81%; ^1H -RMN (300MHz, CDCl_3 , δ): 7.46 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz); 7.06 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz); 4.93 (dd, 1H, $J = 12,6$ Hz, 4.5 Hz); 4.60 (dd, 1H, $J = 12,8$ Hz, 10.2 Hz); 3,96 *-anti-* (m, 1H); 3.75 *-syn-* (dt, 1H, $J = 9.9$ Hz, 4,7 Hz); 2.69-2.60 (m, 1H); 2.51-2.32 (m, 2H); 2.15-2.05 (m, 1H); 1.85-1.58 (m, 4H); 1.30-1.16 (m, 1H). A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando coluna Chiralpak AS-H (hexano/ isopropanol 90:10) , 238 nm, fluxo de 1,0 mL/ min; tempo de retenção (*syn*): 12,05 min (menor), 20,19 (maior), (*e.e* = 99%). A razão diastereoisomérica foi determinada por ^1H -RMN através das proporções dos valores de integrações dos sinais em 3,96 ppm (*anti*) e 3,75 ppm (*syn*) sendo então determinado relação *syn* : *anti* para a reação organocatalisada em = > 99:1 (*syn*: *anti*)

Ref. : Tang, Y.; Sun, X.-L.; Ye, M.-C.; Cao, C.-L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2901.

XXXVI – Procedimento geral para a reação organocatalisada de reação de Michael entre ciclopentanona e (*E*)-(2-nitrovinil) benzeno (**265**)

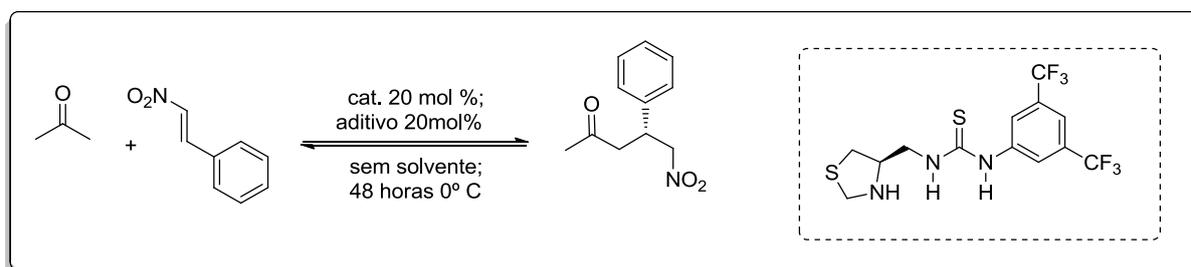


Procedimento:

A um balão monotubulado se adiciona 0,2 mL de ciclopentanona (10mmol) e em seguida é adicionado 20 mol % do catalisador (20 mg) e 20 mol% de ácido benzóico (6 mg). A reação com estes reagentes é deixado sob agitação à 0°C por 15 a 20 minutos e em seguida se adiciona 0,25 mmols do δ -nitroestireno (37mg). Ao fim da reação adiciona-se solução aquosa saturada de NH₄Cl. Segue extração com diclorometano e as fases orgânicas são agrupadas e secas com sulfato de sódio. A purificação do composto é feita em sílica utilizando como eluente hexano/acetato 8:2. Obtendo o produto em 52% (30,3 mg) de rendimento. Rendimento Rendimento : 52%; ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃, δ): 7.33-7.24 (m, 3H); 7.19-7.15 (m, 2H); 5.33 (dd, 1H, *J*= 12 Hz; *J*= 4,8 Hz); 4.71 (dd, 1H, *J* = 9,6 Hz, 7,5 Hz); 3,82 -*anti*- (m, 1H); 3,69 - *syn*- (td, 1H, *J*= 7,2 Hz; 4,2 Hz); 2.44-2.31 (m, 2H); 2.19-2.06 (m, 1H); 1.94-1.83 (m, 2H); 1.76-1.66 (m, 1H); 1.55-1.41 (m, 1H). A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando coluna Chiralcel AD (hexano/ isopropanol 95:5), 220 nm, fluxo de 1,0 mL/ min; tempo de retenção (*syn*): 12,37 min (maior), 14,13 (menor), (*e.e* = 76%); (*anti*): 15,5 min (menor), 21,56 (maior), (*e.e* = 64%). A razão diastereoisomérica foi determinada por ¹H-RMN através das proporções dos valores de integrações dos sinais em 3,82 ppm (*anti*) e 3,69 ppm (*syn*) sendo então determinado relação *syn* : *anti* para a reação organocatalisada em = > 85:15 (*syn*: *anti*).

Ref. : Tang, Y.; Sun, X.-L.; Ye, M.-C.; Cao, C.-L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2901.

XXXVII – Procedimento geral para a reação organocatalisada de reação de Michael entre acetona e (*E*)-(2-nitrovinil) benzeno (266)

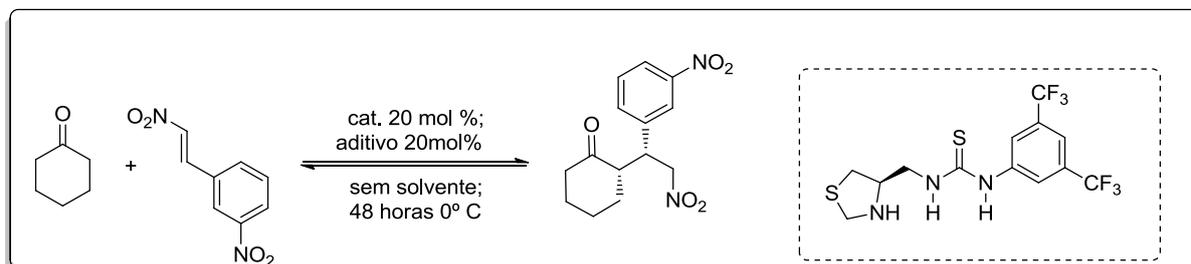


Procedimento:

A um balão monotubulado se adiciona 0,2 mL de acetona (10mmol) e em seguida é adicionado 20 mol % do catalisador (20 mg) e 20 mol% de ácido benzóico (6 mg). A reação com estes reagentes é deixado sob agitação à 0°C por 15 a 20 minutos e em seguida se adiciona 0,25 mmols do δ -nitroestireno (37mg). Ao fim da reação adiciona-se solução aquosa saturada de NH_4Cl . Segue extração com diclorometano e as fases orgânicas são agrupadas e secas com sulfato de sódio. A purificação do composto é feita em sílica utilizando como eluente hexano/acetato 8:2. Obtendo o produto em 75% (38,8 mg) de rendimento. Rendimento : 75%; ^1H -RMN (300MHz, CDCl_3 , δ): 7.34-7.22 (m, 5H); 4,68 (dd, 1H, $J= 7\text{Hz}$, $J= 5\text{Hz}$); 4,60 (dd, 1H, $J= 9\text{ Hz}$; $J= 5,7\text{ Hz}$); 4,00 (q, 1H, $J = 5,6\text{ Hz}$); 2.84 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 2H), 2.05 (s, 3H).. A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando coluna Chiralcel AS H (hexano/ isopropanol 85:15), 220 nm, fluxo de 1,0 mL/ min; tempo de retenção : 21,76 min (menor), 29,97 (maior), ($e.e = 69\%$).

Ref. : Tang, Y.; Sun, X.-L.; Ye, M.-C.; Cao, C.-L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2901.

XXXVIII – Procedimento geral para a reação organocatalisada de reação de Michael entre ciclohexanona e (*E*)-1-nitro-3-(2-nitrovinil) benzeno (271)



Procedimento:

A um balão monotubulado se adiciona 0,5 mL de ciclohexanona (10mmol) e em seguida é adicionado 20 mol % do catalisador (20 mg) e 20 mol% de ácido benzóico (6 mg). A reação com estes reagentes é deixado sob agitação à 0°C por 15 a 20 minutos e em seguida se adiciona 0,25mmols do \square -nitroestireno (49 mg). Ao fim da reação adiciona-se solução aquosa saturada de NH_4Cl . Segue extração com diclorometano e as fases orgânicas são agrupadas e secas com sulfato de sódio. A purificação do composto é feita em sílica utilizando como eluente hexano/acetato 8:2. Obtendo o produto em 77 % (56 mg) de rendimento. Rendimento : 81%; $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3 , δ): 8.16-8.09 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 2H), 5.02 (dd, $J = 13.0, 4.4$, Hz, 1H), 4.71 (dd, $J = 12.9, 10.1$ Hz, 1H), 3.96 (dt, $J = 9.8, 4.4$ Hz, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.55-2.36 (m, 2H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.87-1.58 (m, 4H), 1.36-1.16 (m, 1H).. A pureza óptica foi determinada por CLAE utilizando coluna Chiralpak AS-H (hexano/isopropanol 98:2), 210 nm, fluxo de 1,0 mL/ min; tempo de retenção (*syn*): 88,19 min (menor), 94,22 (maior), ($e.e = 90\%$). A razão diastereoisomérica foi determinada por $^1\text{H-RMN}$ através das proporções dos valores de integrações dos sinais em 4,08 ppm (*anti*) e 3,92 ppm (*syn*) sendo então determinado relação *syn* : *anti* para a reação organocatalisada em = > 93:7 (*syn*: *anti*).²¹⁰

7.0 – Referências Bibliográficas

1. Jones, A. V.; Clement, A.; Higton, A.; Golding, E.; Jones, V. A. *Access to Chemistry*, 1º ed; Royal Society of Chemistry,. **1999**.
2. Página do Nobel : http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1909/ostwald-bio.html visitada em 25 de março de 2014.
3. Cornils, B.; Herrmann, W.A.; Scholögl, R.; Wong, C. H. *Catalysis from A to Z: A concise Encyclopedia*, 1º ed.; Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
4. Han, Y.-F.; Spivey, J.J.; Dooley, K.M. *Catalysis, vol. 25*; Royal Society of Chemistry Publishing,.**2013**.
5. Anslyn, E.V.; Dougherty, D.A. *Physical Organic Chemistry*, University Science Books, **2004**
6. Godi, Rothenberg. *Catalysis*, Wiley-VCH, **2008**.
7. Thomas, J.M.; William, R.J.P. *Phil. Trans. R. Soc. A.* **2005**, 363, 765.
8. List, B. et al. *Conf.: Shering Foundation Symposium Proceedings*, **2008**, 2; 1.
9. Crowley, M. L.; Trost, B. M. *Application of Transition Metal Catalysis in Drug Discovery and Development*, 1º ed.; Wiley and Sons,**2012**.
10. Otsuka, S.; Tani, K *In Asymmetric Synthesis* Vol. 5 (Ed.: J. D. Morrison), Academic Press, **1985**,
11. (Em: < http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/suzuki-lecture.html>. Acesso em: 31 de março de 2014.)
12. Jordan, A. M.; Roughley, S.D. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 3451
13. Teixeira, R.R.; Barbosa, L. C. A.; Veloso-Piló, D. *Química Nova.* **2007**, 30, 1704.
14. Faber, K. *Biotransformations in Organic Chemistry*, 6º ed.; Springer: Heidelberg, **2011**.
15. Drauz, K., Groger, H., May, O. *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, 3º ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2012**.
16. Reetz, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12486.
17. Mendoza, A.; Baran, P. S. *Nature.* **2012**, 492, 189.
18. Paddon, C. J.; Westfall, P.J.; Pitera, D. J et al. *Nature.* **2013**, 496, 528.

19. MacMillan, D. W.C. *Nature*. **2008**, 455, 304.
20. List, B.; R. A. Lerner; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.
21. Ahrendt, K.A.; Borths, C.J.; Macmillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.
22. Yang, D.; Yip, Y.-C.; Tang, M.-W.; Wong, M.-K. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 491.
23. Shi, Y., Wang, Zhi-Xian, Tu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9806-9807p
24. Denmark, S. E.; Wu, Z.; Crudden, C. M.; Matsushashi, H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8288.
25. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.
26. Gaunt, M. J.; Johansson, C.C.C.; McNally, A.; Vo, N. T. *Drug. Discov. Today*. **2007**, 12, 8.
27. Sanderson, K. *Nature* **2012**, 488, 16, 266
28. Coulthard, G.; Erb, W.; Aggarwal, V.K. *Nature* **2012**, 489, 278.
29. Stinson, S. C. *Chem. Eng. News*. **1992**, 70, 46.
30. Noyori, R. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 15.
31. Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis*, 1^o ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
32. Eder, U.; Sauer, G.R.; Wiechert, R. *German Patent DE 2014757* **1971**.
33. Bella, M.; Kobbelguard, S.; Jorgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3670.
34. Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 811.
35. Wabuchi, Y. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10219.
36. Shi, M. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 41, 4507.
37. Schreiner, P.; Zhang, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187
38. Schreiner, P. R.; Wittkopp, A. *Chem.: Eur. J.* **2003**, 9, 407.
39. Jacobsen, E. N.; Taylor, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520.
40. Connon, S.J. *Chem.: Eur. J.* **2006**, 12, 5418.
41. Alemán, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jorgensen, K. A. *Chem.: Eur. J.* **2011**, 17, 6890
42. Wittkop, A.; Schreiner, P.R. *Org. Lett.* **2002**, 4, 217.

43. Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.; Ashton, K.; Macmillan, D.W.C. *Science*. **2007**, 316, 582.
44. Jang, H.; Hong, J.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7004.
45. Kim, H.; Macmillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 398.
46. Dalako, P.I. *Enantioselective Organocatalysis: Reaction and Experimental Procedures*, 1° ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2007**.
47. Aléman, J.; Cabrera, S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 774
48. <http://www.nobel.se/chemistry/laureates/1913/>, página acessada em 25 de março de 2014.
49. Bowman-James, K. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 671.
50. Jean-Marie, L. *UNESCO-Courier* **2011**, Jan- Mar, 7.
51. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1987/press.html, página acessada em 01 de março de 2014
52. Jean-Marie, L. *Pure Appl. Chem.* **1978**, 50, 871.
53. Steed, W. J.; Turner, R.; Karl, J.W. *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, John Wiley & Sons Ltd., **2007**.
54. Bishop, R. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 311.
55. Kelly, T. R.; Zhap, C.; Bridger, G. J. *J. Org. Chem.* **1989**, 111, 3744
56. Stoddart, J. F et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, 28, 1396.
57. Kang, J.; Rebek, J. Jr. *Nature*. **1997**, 385, 50.
58. Beer, P. D.; Gale, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 486.
59. Moyer, B. A.; Bonnesen, P. V. *Physical factors in anion separations. In Supramolecular Chemistry of Anions, 1° ed.*; Wiley-VCH, **1997**.
60. Bianchi, A.; Bowman-James, K.; Garcia-Espanã, E. *Supramolecular Chemistry of Anions*; Wiley-VCH, **1997**.
61. Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 240, 1.
62. Hofmeister, F. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **1888**, 24, 247.
63. Kirby, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 706.

64. Rothenberg, G. *Catalysis: Concepts and Green Applications*, Wiley-VCH, **2008**.
65. Warshel, A.; Sharma, P.K.; Kato, M.; Ziang, Y., Liu, H.; Olson, M. H. M. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3210.
66. Taylor, M.S.; Jacobsen, E.N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520.
67. Berkessel, A. and Groger, H., *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH-Weinheim, **2005**.
68. Schreiner, P. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 296.
69. Amenda, V.; Estéban-Gómez, D.; Fabrizzi, L.; Liccheli, M. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 343.
70. Pauling, L. *The nature of the chemical bond and the structure of molecules and crystals: An introduction to modern structural chemistry*, 3^o ed.; Cornell University Press: Ithaca, **1960**.
71. Gilli, P.; Gilli, G. *The nature of the hydrogen bond*, Oxford Press-New York, **2009**.
72. Nelson, L. D.; Cox, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger* 5^o Ed.; Sarvier-Artmed, **2011**.
73. Pihko, P. M. Ed. *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*. Wiley-VCH : Weinheim, **2005**.
74. Scheiner, S. *Hydrogen Bonding: A Theoretical Perspective*. Oxford University Press: Oxford, **1997**.
75. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, 1^o ed.; Oxford University Press, **2001**.
76. List, B. *Asymmetric Organocatalysis*, 1^o ed.; Springer, **2010**.
77. Hine, J.; Ahn, K.; Gallucci, J. C.; Linden, S.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7980.
78. List, B. *Tetrahedron.* **2002**, 58, 5573.
79. Jarvo, E.R.; Miller, S. J.; *Tetrahedron.* **2002**, 58, 2481.
80. List, B. *Synlett.* **2001**, 11, 1675.
81. Hickmott, P.W. *Tetrahedron.* **1982**, 38, 1975.
82. Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 496.
83. Mann, J. *Chemistry World.* **2010**, 56.
84. Cohen, N. *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9, 412.
85. Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11273.

86. Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123,12911.
87. Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 79, 1920.
88. Heine, A.; DeSantis, G.; Luz, J. G. ; Mitchell, M.; Wong, C-H; Wilson, I. *Science*. **2001**, 294, 369.
89. List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336.
90. Yamaguchi, M.; Yokota, N.; Minami, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1088.
91. List, B.; Castello, C. *Synlett*. **2002**, 26.
92. List, B.; Porjaliev, P.; Martin, H. J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2423.
93. Enders, D.; Seki, A. *Synlett*. **2002**, 26.
94. Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4200.
95. Amendola, V.; Gomes-E. D.; Fabrizzi, L.; Licchelli, M. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 343.
96. Schreiner, P.; Wittkopp, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 217.
97. Curran, D. P.; Kuo, L. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6647.
98. Knowless, R. R.; Jacobsen, E. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2010**, 107, 20678.
99. Schreiner, P. R.; Lippert, K. M.; Zhang, Z.; Tancon, C.; Jakab, G. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1724.
100. Zhang, Z.; Lippert, K. M.; Hausmann, H.; Kotke, M.; Schreiner, P. R. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9764.
101. Lippert, K. M.; Hof, K.; Gerbig, D.; Ley, D.; Hausmann, H. ; Guenther, S.; Schreiner, P. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5919.
102. Gale, P. A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 465.
103. Caltagirone, C. J. R.; Hiscock, M. B.; Hursthouse, M. E. L.; and Gale, P. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 10236.
104. Reisman, S. E.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7198.
105. Alemán, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jorgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6890.
106. Walsh, P. J.; Kozlowsky, M. K. *Fundamentals of asymmetric catalysis*. University Science Books, **2009**.

107. Maher, D. J.; Connon, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1301.
108. Demir, A. S.; Reis, B. et al. *Chem. Commun.*, **2009**, 1088.;
109. Demir, A. S.; Eymur, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 405-409p.
110. Piovesana, S.; Schietroma, D. M. S.; Bella, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**; 50, 6216.
111. Clarke, M. L.; Fuentes, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 930.
112. List, B; Houk, R. N. et al. *J. Am. Chem. Soc* **2008**, 130, 7198.
113. Demir, A. S.; Emyr, S. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2010**, 21, 112-115p.
114. Siau, W-Y; Wang, J. *Cat. Sci. Technol.* **2011**, 1, 1298.
115. Zhang, Y.; Wang, W. *Cat. Sci. Technol.* **2012**, 2, 42.
116. Enders, D.; Wang, C.; Liebich, J. X. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 11058.
117. Almasi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron Asymmetry.* **2007**, 18, 299.
118. Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672.
119. Ma, J.-A. et al. *Org. Lett.* **2007**, 9, 923.
120. Berner, O. M.; Tedeschi, L.; Enders, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877.
121. Lykke, L.; Monge, D.; Nielsen, M.; Jorgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 13330.
122. Tang, Y.; Sun, X.-L.; Ye, M.-C.; Cao, C.-L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2901.
123. Xiao, W.-J. et al. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 21.
124. Heravi, M. M.; Asadi, S. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2012**, 2, 1431.
125. Cui, Y.; Yang, G.; Li, J. *J. Appl. Polym. Sci* **2011**, 121, 1506.
126. Tzeng, Z.-H.; Chen, H.-Y.; Huang, C.-T.; Chen, K.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4134.
127. Nie, J. ; Li, X.-J.; Zheng, D-H.; Zhang, F. G.; Cui, S.; Ma, J.-A. *J. Fluorine Chem.* **2011**, 132, 468.
128. Guo, Q.; Bhanushali, M.; Zhao, C-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9460.

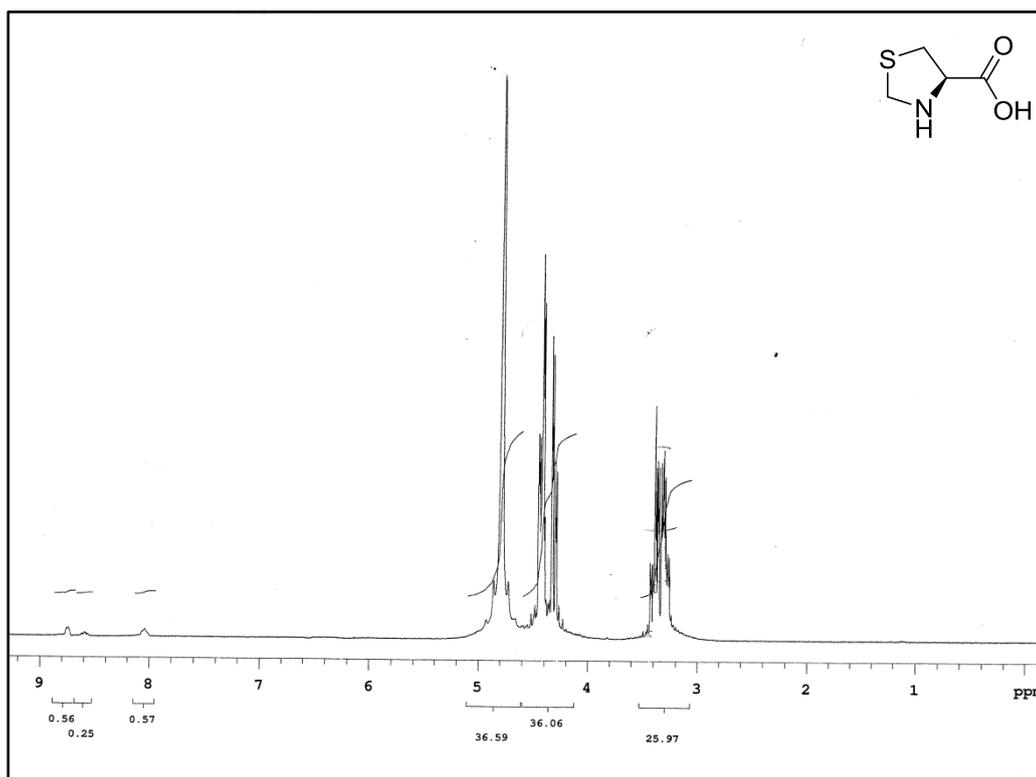
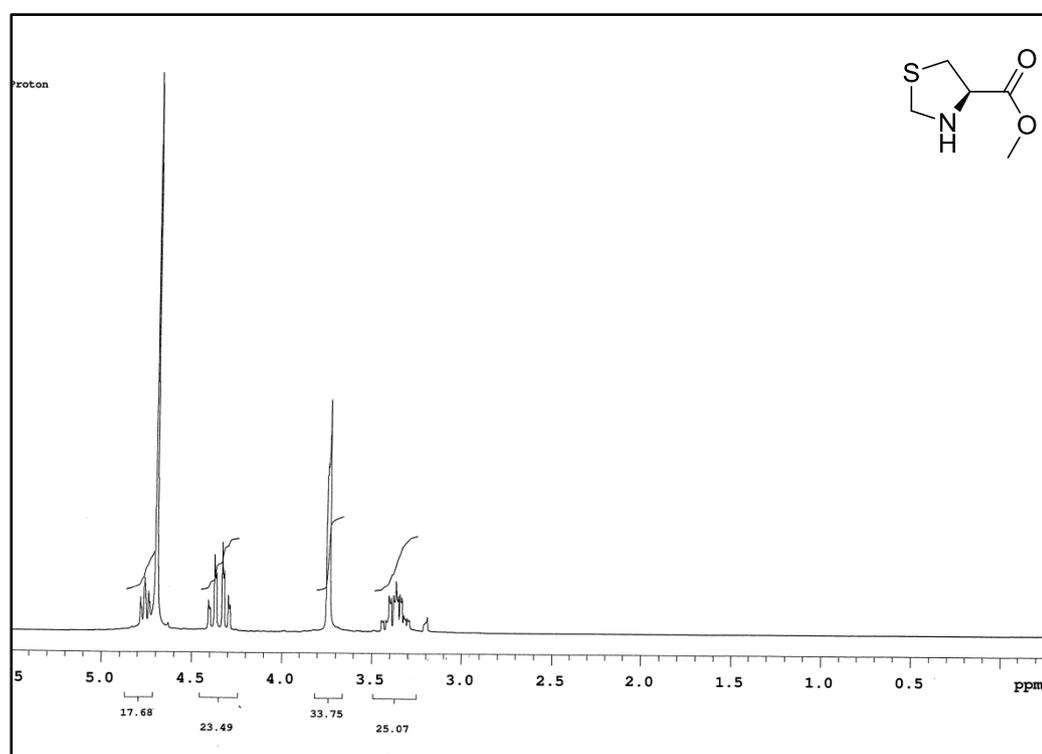
129. Guan, Y.; He, Y.; Li, Y; Yuelan, Q. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 4255.
130. Kim, S.-H.; Jin, M.-J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, 23, 509.
131. Rambo, R.S.; Schneider; P.H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2254.
132. Kallen, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 17,6236.
133. Campaigne, E. Leal, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1272.
134. Braibante, M.E.F, Braibante, H.S. et al. *Synthesis*, **1999**,6, 943.
135. Bosshard, H. H.; Mory, R.; Schmid, M.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta* **1959**, 42, 1653.
136. Adams, R.; Ulich, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, 42, 599.
137. Venkataraman, K. Wagle, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1979**,32, 3037.
138. Furuta, T.; Sakai, T.; Senga, T. *et al. J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2186.
139. Silverstein, R. M.; Webster, F. X., Kiemble, D. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 7ªedição Wiley-VCH: Weinheim, **2005**
140. Saeed, A.; Rafique, H.;Hameed, A.; Rasheed, S. *Pharm. Chem. J.* **2008**, 47, 191.
141. Zhang, Y.; Sheik, S.O; Wang, Z.D. *Molecules*. **2006**, 11, 739.
142. Marton, J.; Szilágyi, L.; Ösz, E. *J. Mol. Struc.* **1998**, 442, 267.
143. Willshire, J.F.K.; Laslett, R.L.; Dungan, B.M. *Aust. J. Chem.* **1996**, 49, 541. b) Willshire, J.F.K.; Laslett, R.L. et al. *Aust. J. Chem.* **1996**, 49, 551.
144. Ahmed, Marawan *et. al. J. Phys. Chem. A: Mol. Spectro.* **2012**, 116, 8653.
145. Gutte, Bernd. *Peptides: Synthesis, Structures, and Applications*.1ª Edição, Academic Press, **1995**. .
146. Opalka, C. J.; Meckler, H.; Kuhler, J. L.; Herr, R. J. *Syntesis* **2000**, 11, 1569..
147. Venkataman, K.; Wagle, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3037
148. Rayle, H.; Fellmeth,L. *Org. Process Res. Dev.* **1999**, 3, 172.
149. Joullié, M. M.; Lassen, K. M. *Arkivoc.* **2010**, 189.
150. Chen, F. M.F.; Benoiton, N. L. *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 619.
151. Chaudhary, A.; Gingis, M.; Prashad, M. *et al. Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5543.

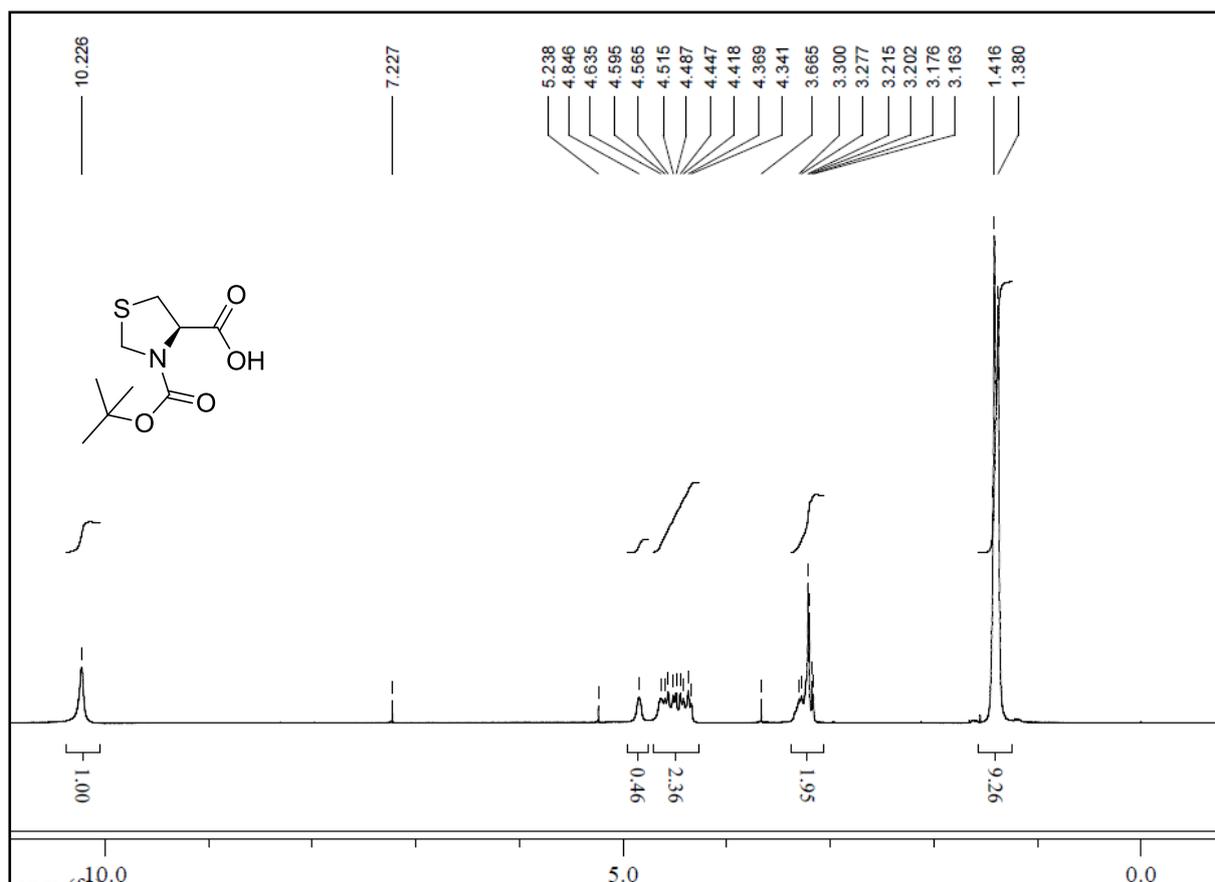
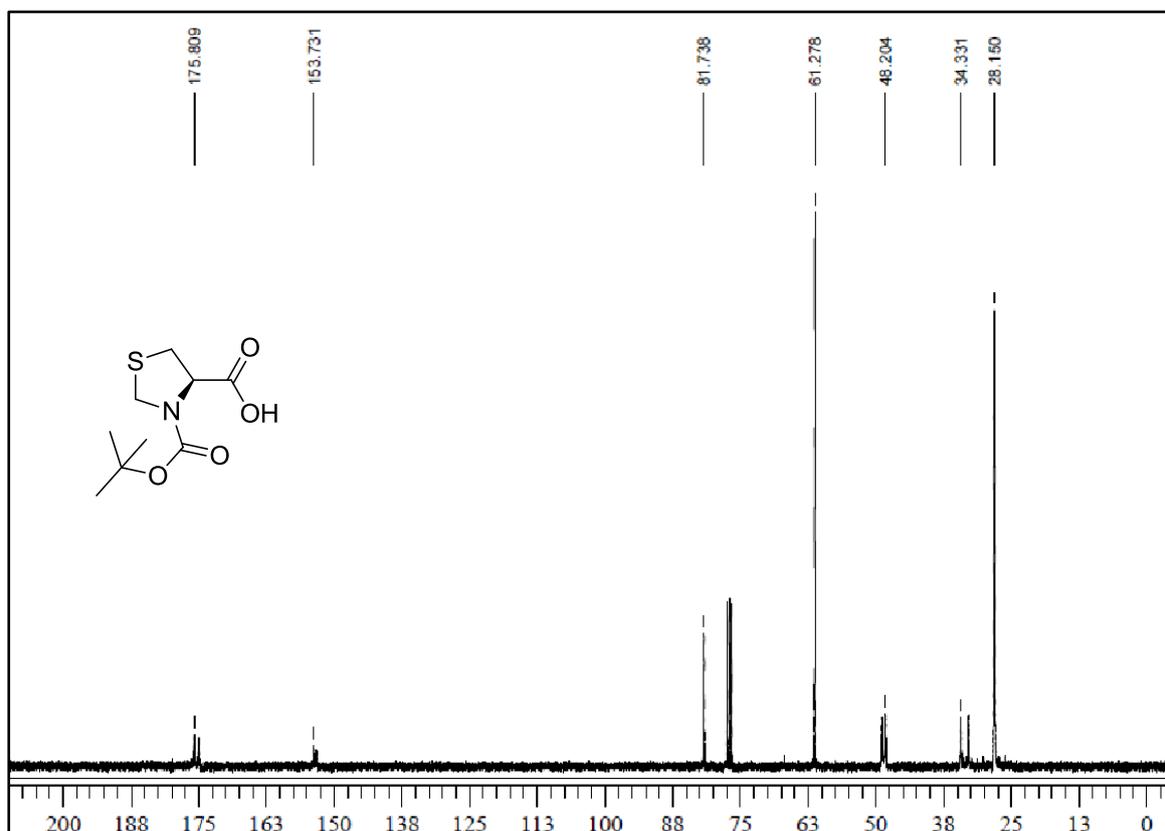
152. Williams, A.; Ibrahim, T. *Chem. Rev.* **1981**, 81, 589
153. Wang, G.; Goyal, N.; Hopkinson, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3798
154. Joullié, M. M.; Wan, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17236
155. Goyal, Navneet. *Synlett.* **2010**, 2, 335
156. Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4196.
157. Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Synlett.* **2004**, 8, 1355.
158. Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5047.
159. Maki, T.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1431.
160. Sutar, R. L.; Joshi, N. N. *Tetrahedron: Asymetry* .**2013**, 24, 43.
161. Tietze, L.F.; Brasche, G.; Geriche, K. *Domino Reactions in Organic Synthesis*. 1° ed. , Wiley-VCH: Weinheim, **2006**.
162. Cunha, S.; da Silva, T.L. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2090.
163. Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Wessjohan, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron.* **2002**, 58, 10413.
164. Schneider, P. H.; Braga, A. L. et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715.
165. Kallen, R. G. *J. Am Chem. Soc.* **1971**, 17, 6236
166. Bartoli, G.; Bosco, A.; Giuliani, T. et al. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9111.
167. Brown, C. H.; Choi, Y. M.; Narasimhan, S. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3153.
168. Brown, C. H.; Krishnamurthy, S.; Stocky, T. P. et al. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2786.
169. Adolfsson, H.; Dahlin, N.; Bogevig, A. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1101.
170. Soth, M. J.; Nowick, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 276
171. Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 635
172. Kocienski, P. J., *Protecting Groups*. 1° ed. Georg Thieme Verlag Stuttgart : Nova Iorque, **1994**
173. Stahl, G.L.; Walter, R.; Smith, C. W. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2285.
174. Yong, T.; Wang, B.-Q.; Sun, X.-L.; Shu, Z.-C. et al. *Tetrahedron.* **2010**, 66, 9703

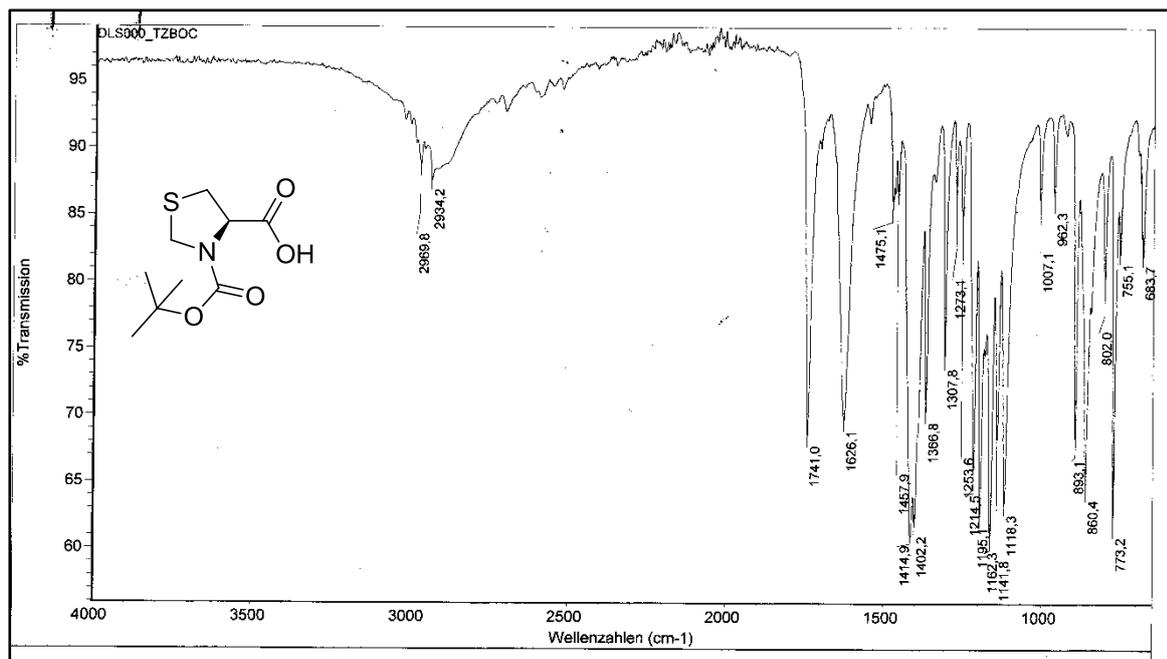
175. Sen, S.E.; Roach, S. L. *Synthesis*. **1995**, 756
176. Marsden, S. P. *Nat. Chem.* **2009**, 1, 685
177. Appel, R, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, 14, 801.
178. Xiao, W.-J.; Chen, J.-R.; An, X.- L.; Lu, L.-Q. *Synlett* **2012**, .23, 490.
179. Xiao, W.-J.; Wang, X.-F.; Lu, H.-H.; Lai, Y.-Y et al. *Tetrahedron* **2009**, 9238.
180. Vishwanatha, T. M.; Narendra, N.; Chattopadhyay, B. et al. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2689.
181. Chattaway, F. D. *J. Chem. Soc.* **1936**, 355.
182. Zhang, Y.; Ding, J.; Li, B. et al. *Chirality* **2007**, 19, 307.
183. Tsakos, M.; Kokotps, C.; Kokotos, G. *Adv. Synth, Catal.* **2012**, 354, 740.
184. Bachrach, S.M. *Computational Organic Chemistry*. John Wiley & Sons : Hooken, New Jersey, **2007**.
185. Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B.* **2009**, 113, 6378.
186. Cossi, M.; Scalmoni, G.; Rega, N.; Vincezo, B. *J. Chem. Phys.* **2002**, 117, 43.
187. Zhou, J.; Chang, Q.; Gan, L.-H.; Peng, Y.-G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 6732
188. Pansarre, S. V.; Pandya, K. *J. Am Chem. Soc.* **2006**, 128, 9624.
189. Kumar, A.; Singh, S.; Chimni, S. S. *Tetrahedron: Asymmetry.***2009**, 20, 1722.
190. Pihko, P. M.; Laurikainen, K.M.; Usano, A.; Nyberg, A. I.; Kaavi, J. A. *Tetrahedron.* **2006**, 62, 317.
191. Fayyoumy, S.; Todd, M. H.; Richards, C. J. *Beilstein J. Org. Chem.***2009**, 5, 1.
192. Girard, C.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2922
193. Inanaga, J.; Furuno, H.; Hayano, T. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2211.
194. Gong, L.-Z.; Yu, J.; Chen, X.-H. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6437
195. Lao, J.-H.; Zhang, X.-J.; Wang, J.-J.; Li, X.-M.; Yan, M. Luo, H.-B. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2009**, 20, 2818.
196. Brogan, A. P.; Dickerson, T. J.; Janda, K. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8100
197. Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8103

198. Guizzetti, S.; Bengalia, M.; Raimondi, L.; Celentano, G. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1242.
199. Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5260.
200. Tronche, P.; Bastide, J.; Bastide, P; Repouvelet, B.; Papon, Marie-Hélène. *Eur. J. Med. Chem.* **1986**, 21, 355.
201. Da Silva, J.B.P.; Oliveira, S.M.; Hernandes, Z. M. et al. *Quím. Nova.* **2008**, 31, 614..
202. Oyazu, M. *Jpn. J.Nut.* **1986**, 44, 307
203. Young, I.S; Woodside. J.V. *J. Clin. Payhol.* **2001**, 54, 176
204. Nogueira, C.W.; Rocha, J.B.T. *Arch. Toxicol.* **2011**, 85,1313
205. Wong, R.; Dolman, S. J. *J. Org. Chem.* **2007**,72, 3969
206. Agarwal, J. ; Peddinti, R. K.; *J. Org. Chem.* , **2011**, 76, 3502.
207. Fotaras, S.; Kokotos, C. G. ; Tsandi, E.; Kokotos, G. *Eur. J. Chem.* **2011**, 7, 1310
208. Chen, J.-R.; Cao, Y.-J.; Zow, Y.Q.; Tan, F. et al. *Org. Biomol. Chem.* **2010**,8 , 1275.
209. Chandrasekhar, S.; Kumar, C. P.; Kumar, T.P.; Haribabu, K. ET al. *RSC Adv.* **2014**, 4, 30325.

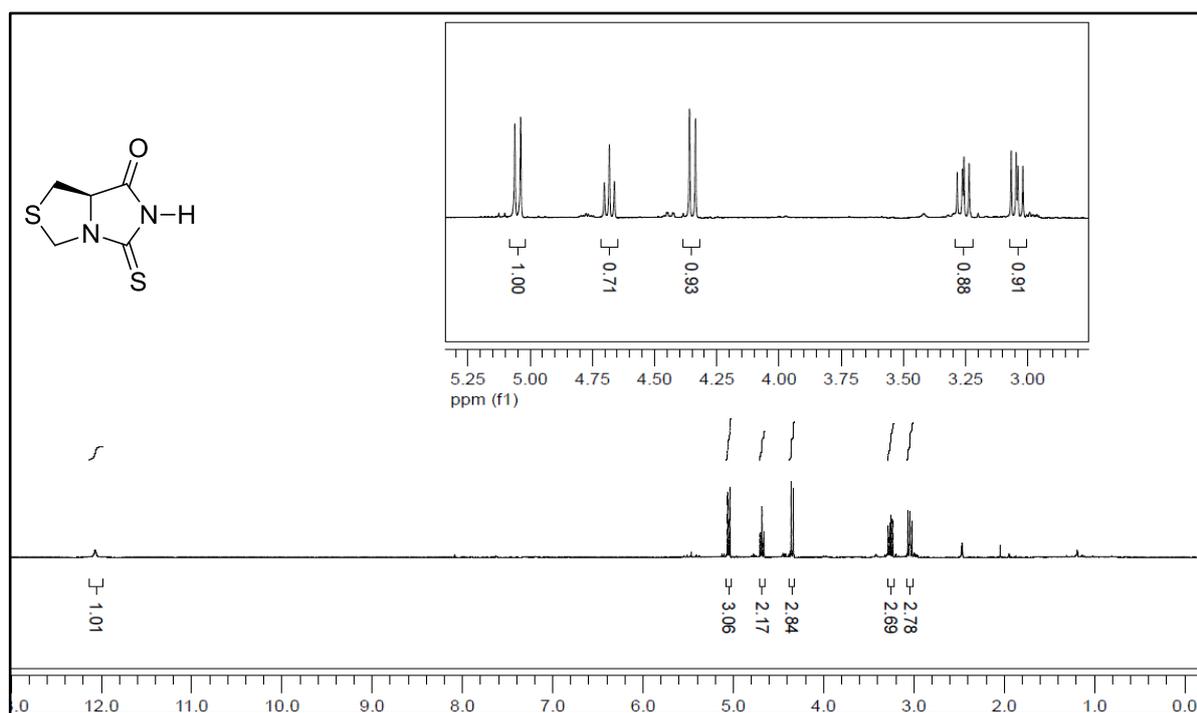
8.0- Anexos

Espectro de ^1H -RMN do composto **151** a 300MHz em D_2O .Espectro de ^1H -RMN do composto **204** a 300MHz em D_2O .

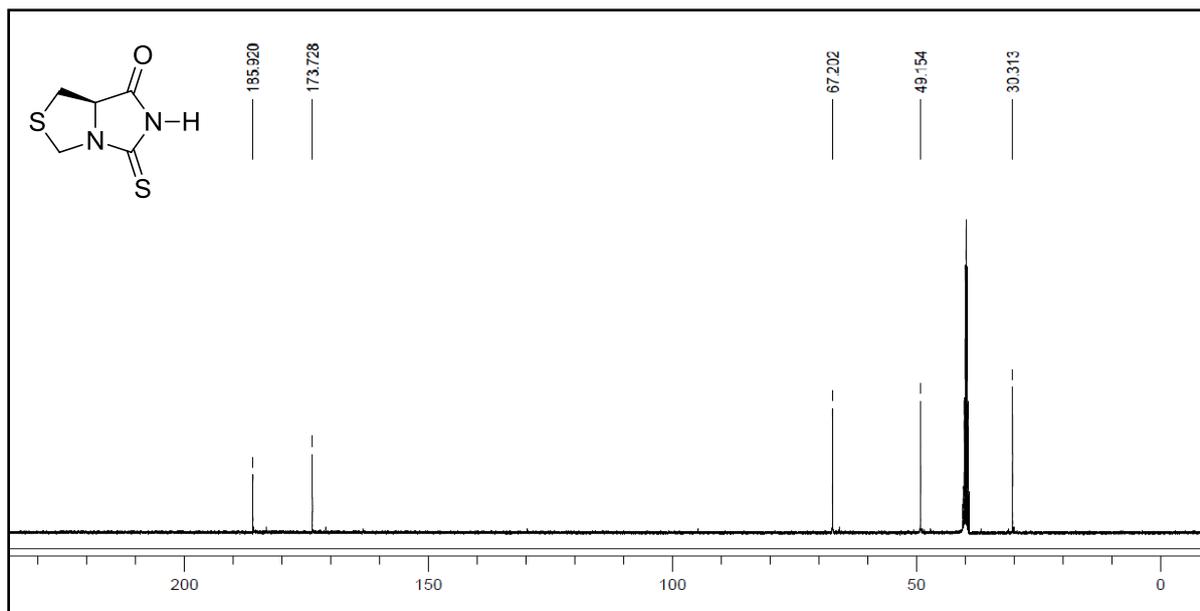
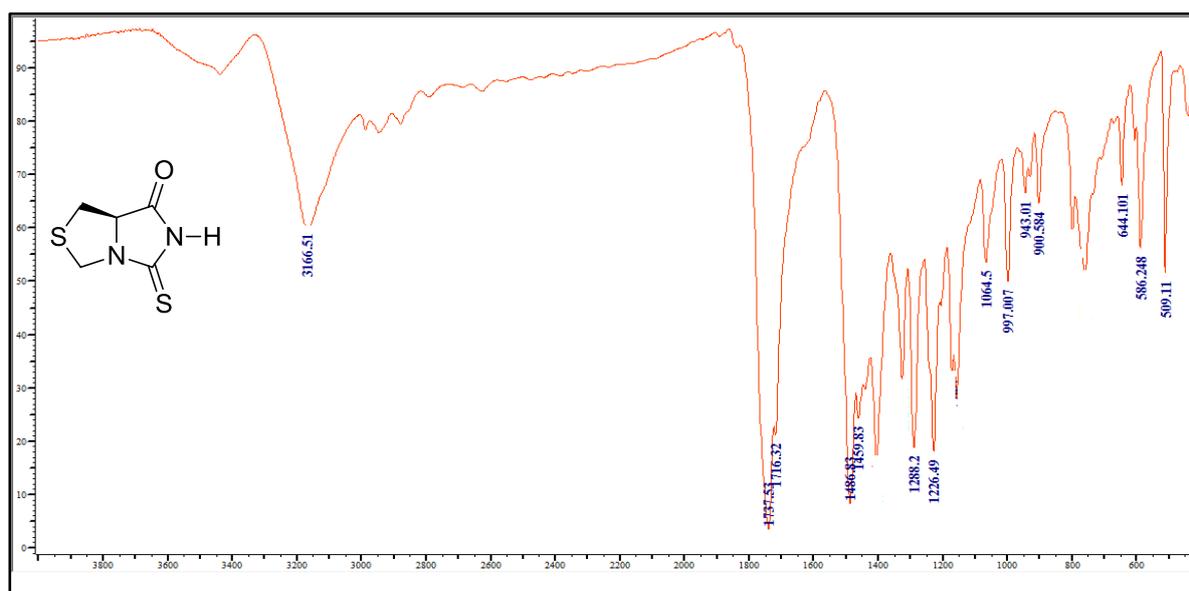
Espectro de ^1H -RMN do composto **150** a 300MHz em CDCl_3 Espectro de ^{13}C -RMN do composto **150** a 75,5MHz em CDCl_3

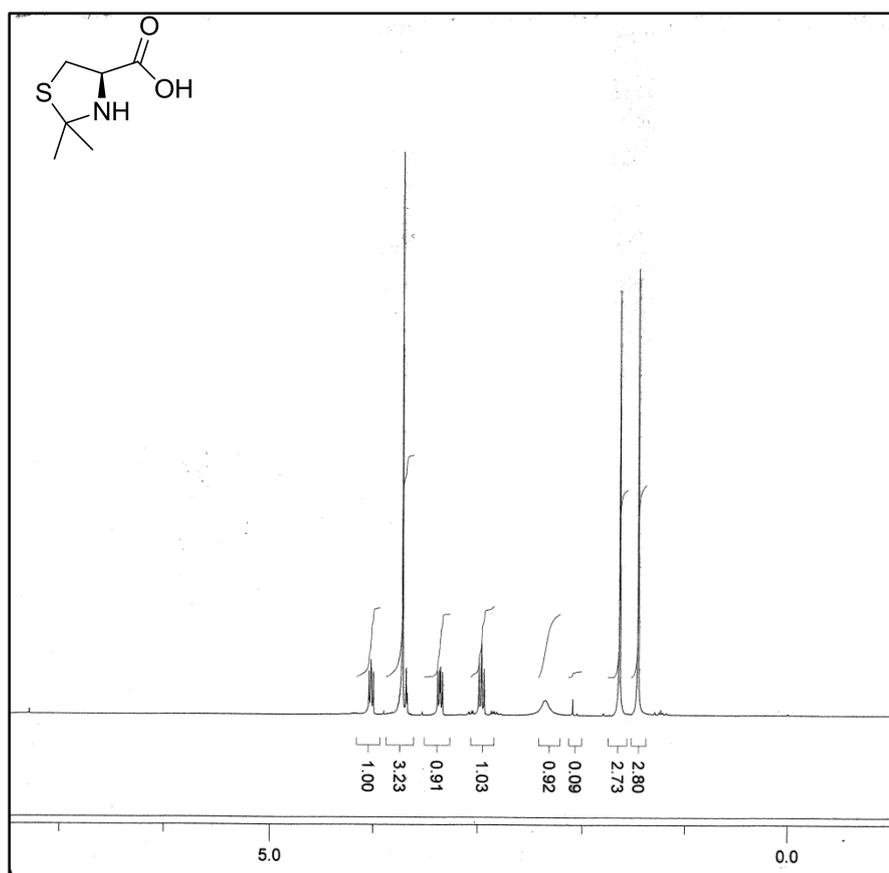
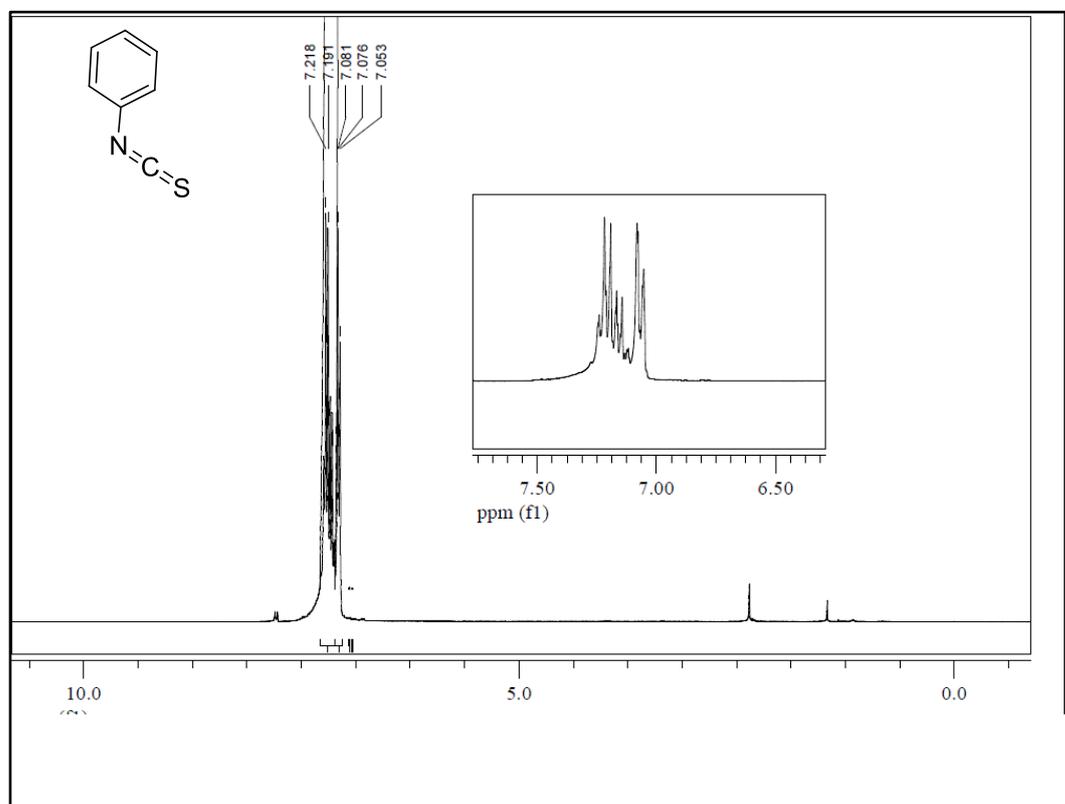


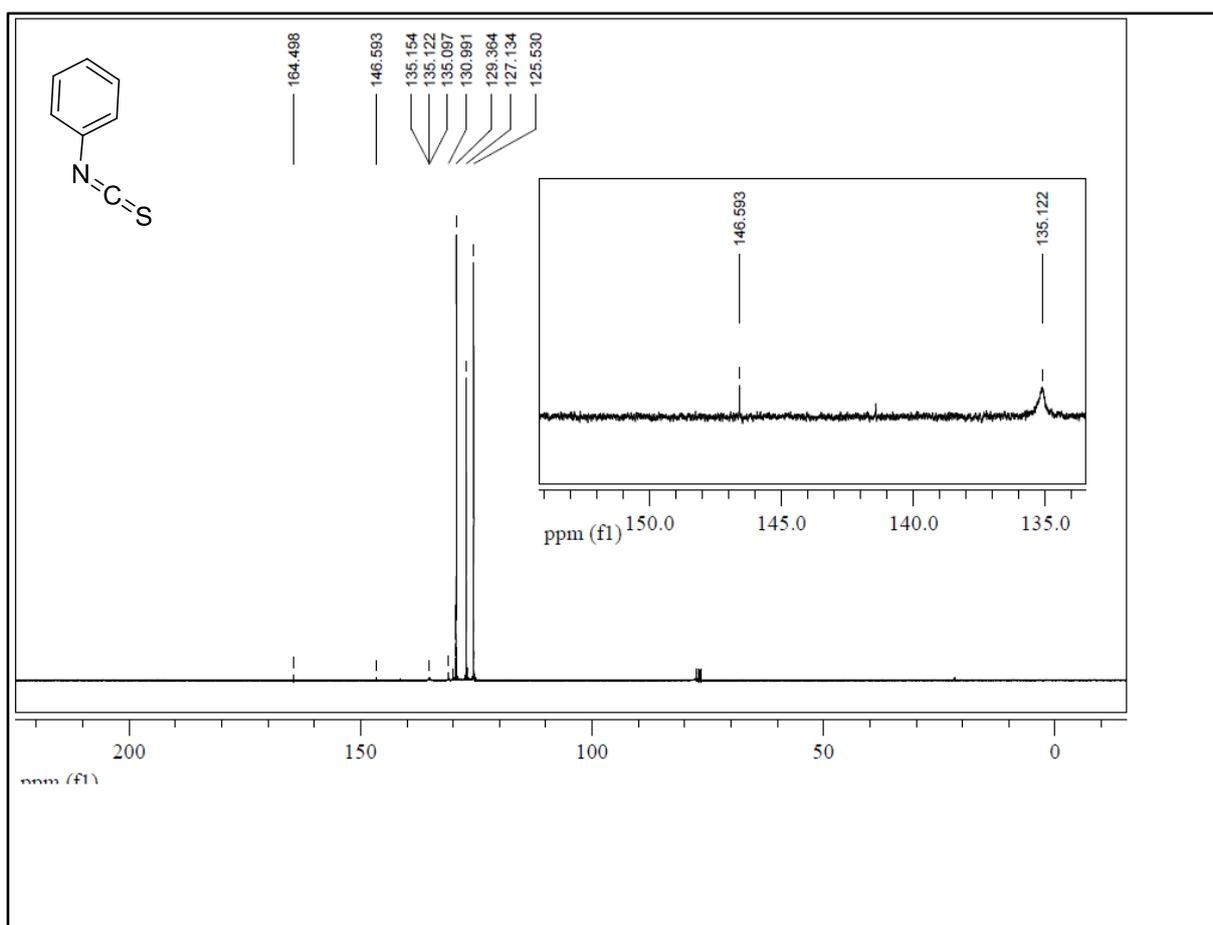
Espectro de Infravermelho do composto **150** realizado em ATR.



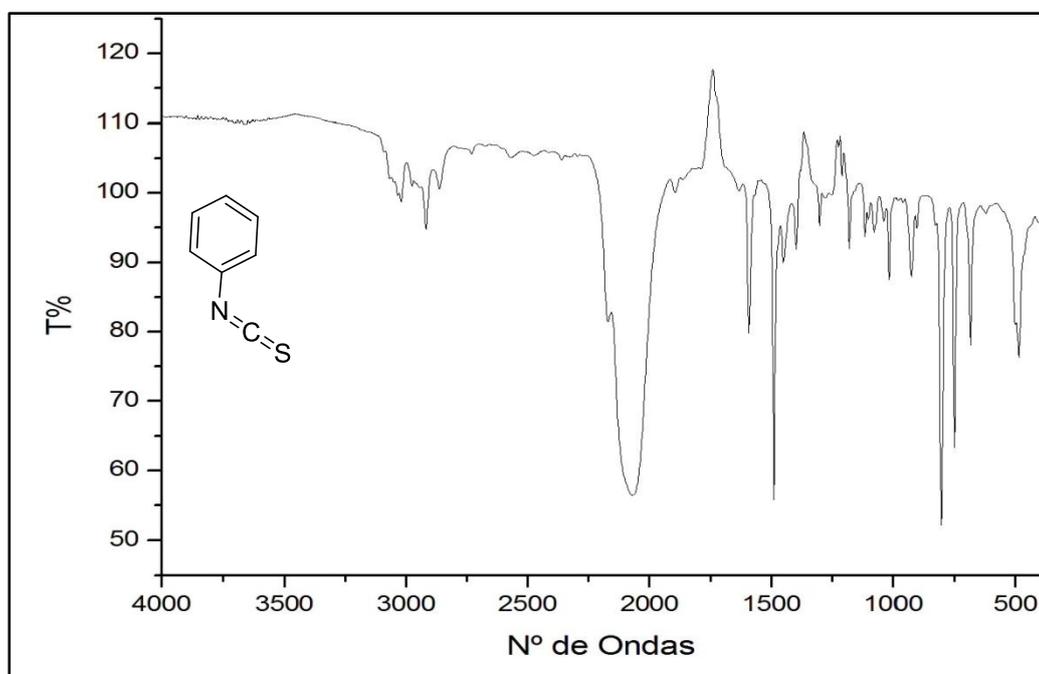
Espectro de ¹H-RMN do composto **160** a 300MHz em DMSO-*d*.⁶

Espectro de RMN-¹³C do composto **160** obtido em DMSO-*d*⁶ em 75,5MHzEspectro de Infravermelho do composto **160** obtido em ATR,

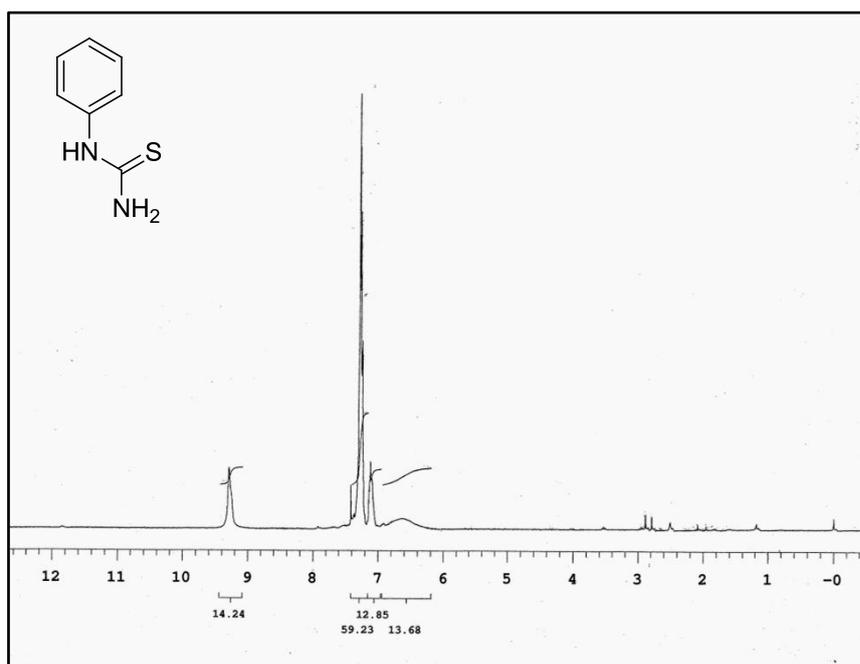
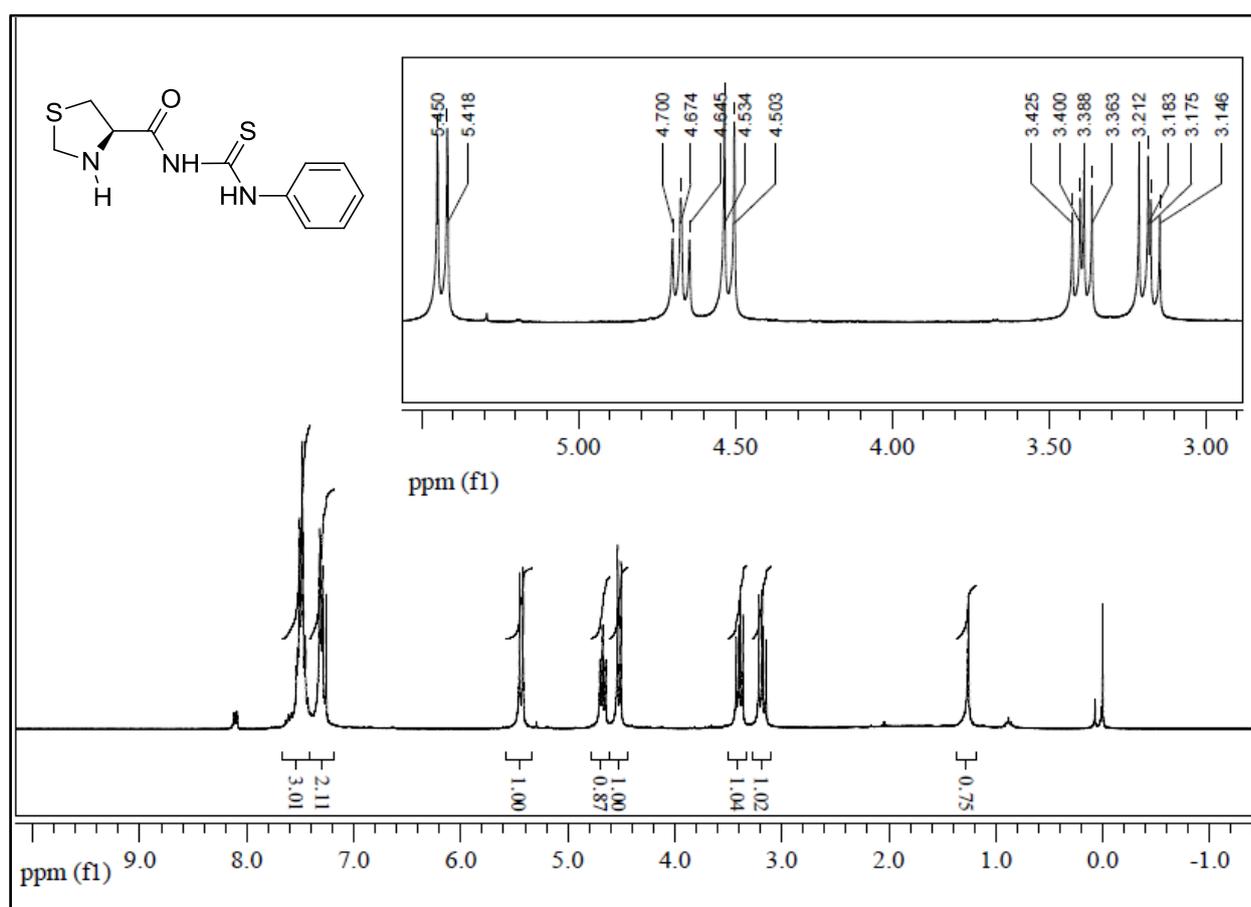
Espectro de $^1\text{H-RMN}$ do composto **197** a 300 MHz obtido em D_2O ,Espectro de $^1\text{H-RMN}$ do composto **206** a 300 MHz obtido em CDCl_3 ,

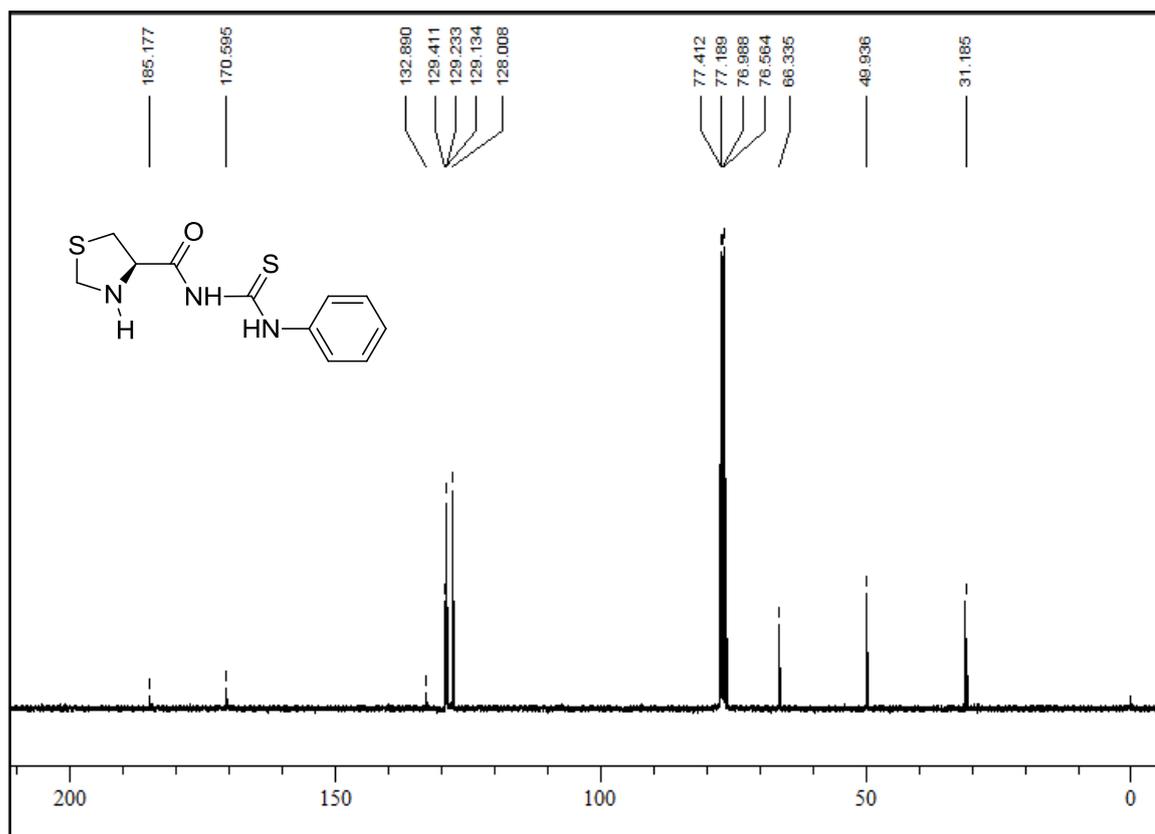


Espectro de ^{13}C -RMN do composto **206** a 75,5MHz obtido em CDCl_3 ,

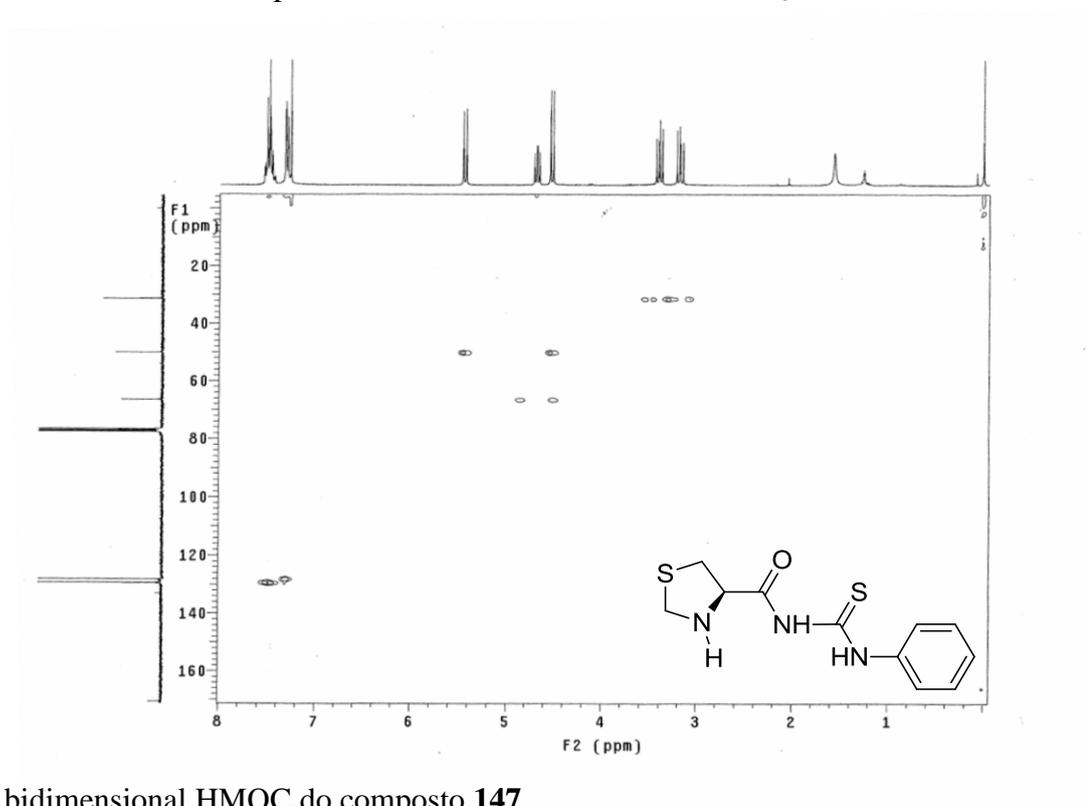


Espectro de Infravermelho do composto **206** obtido porATR.

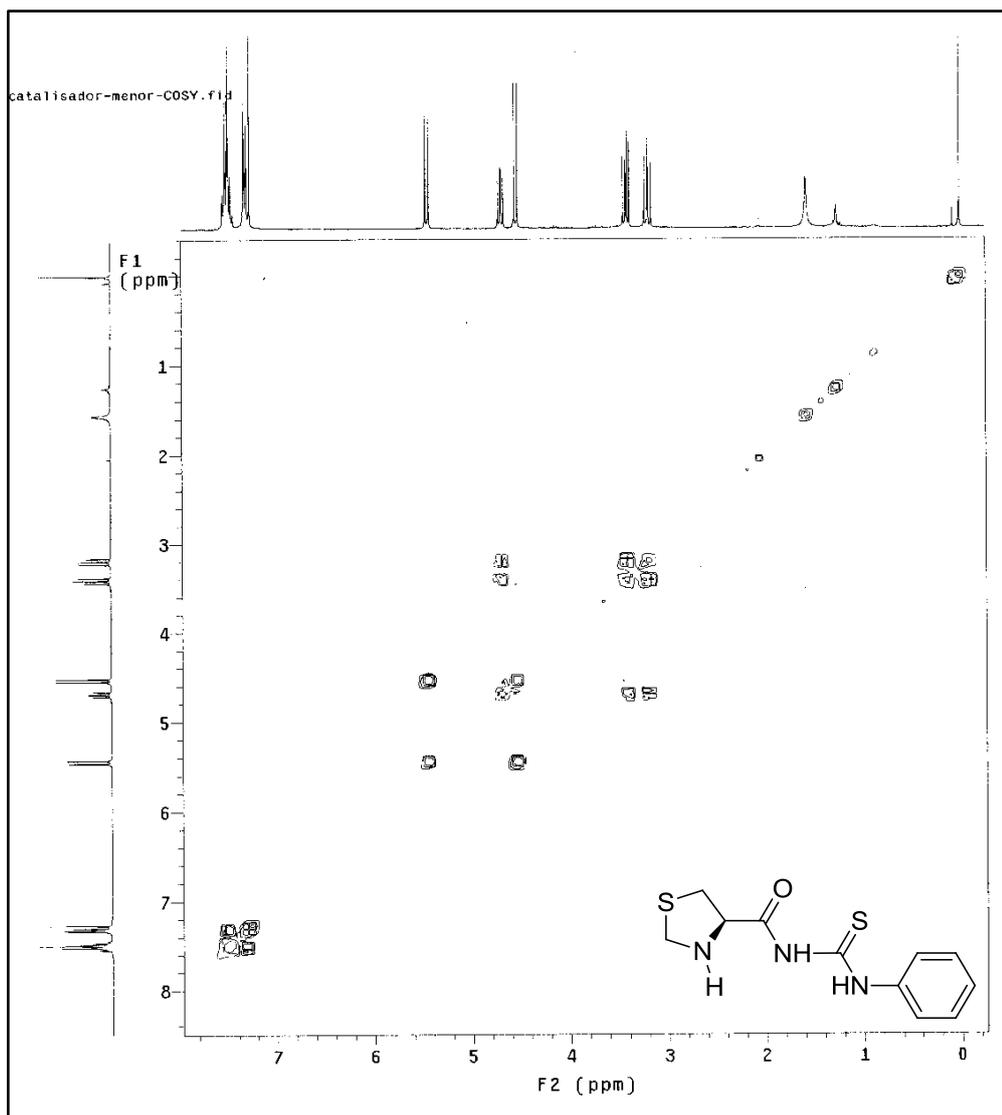
Espectro de ¹H-RMN do composto **206** a 300 MHz obtido em CDCl₃,Espectro de ¹H-RMN do composto **147** a 300 MHz obtido em CDCl₃,

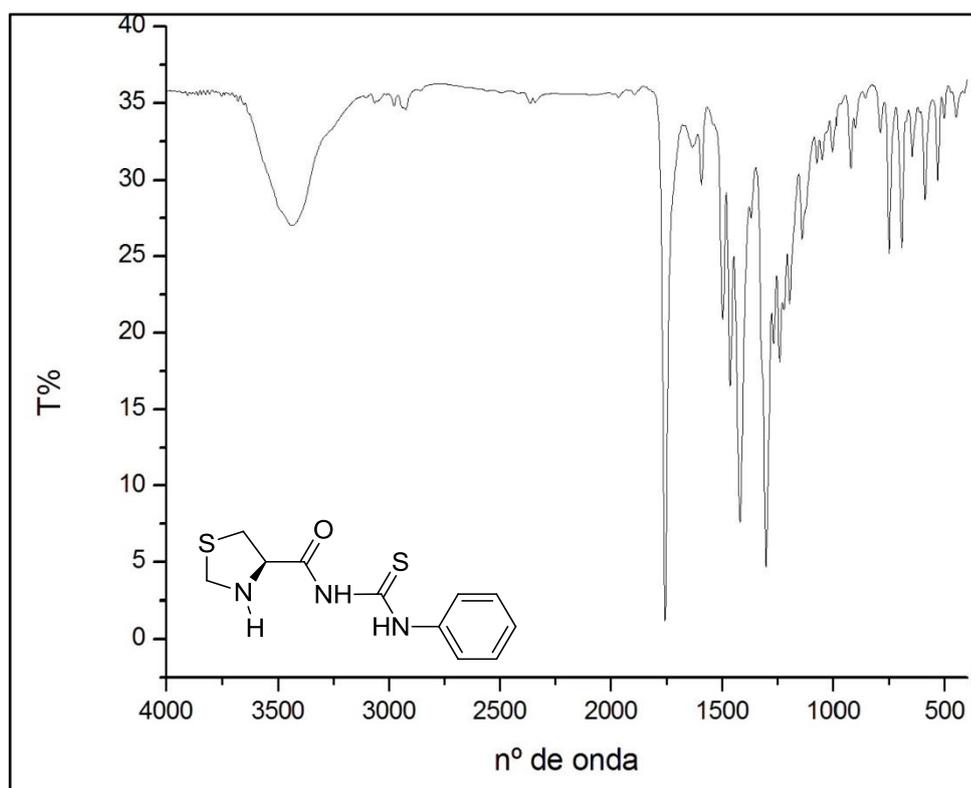
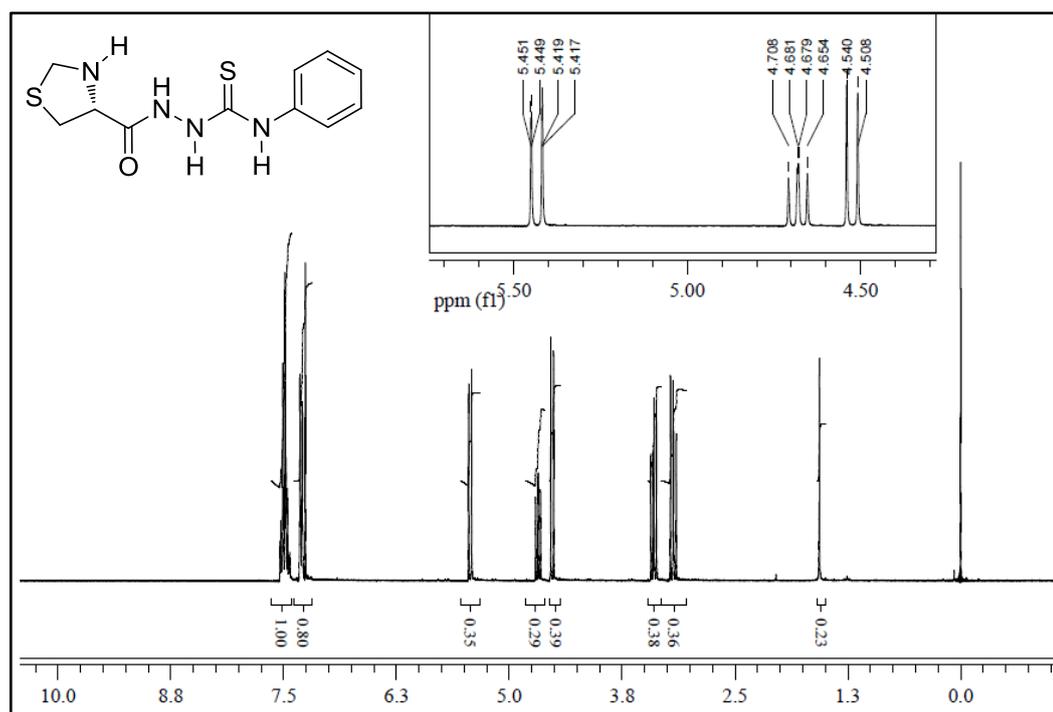


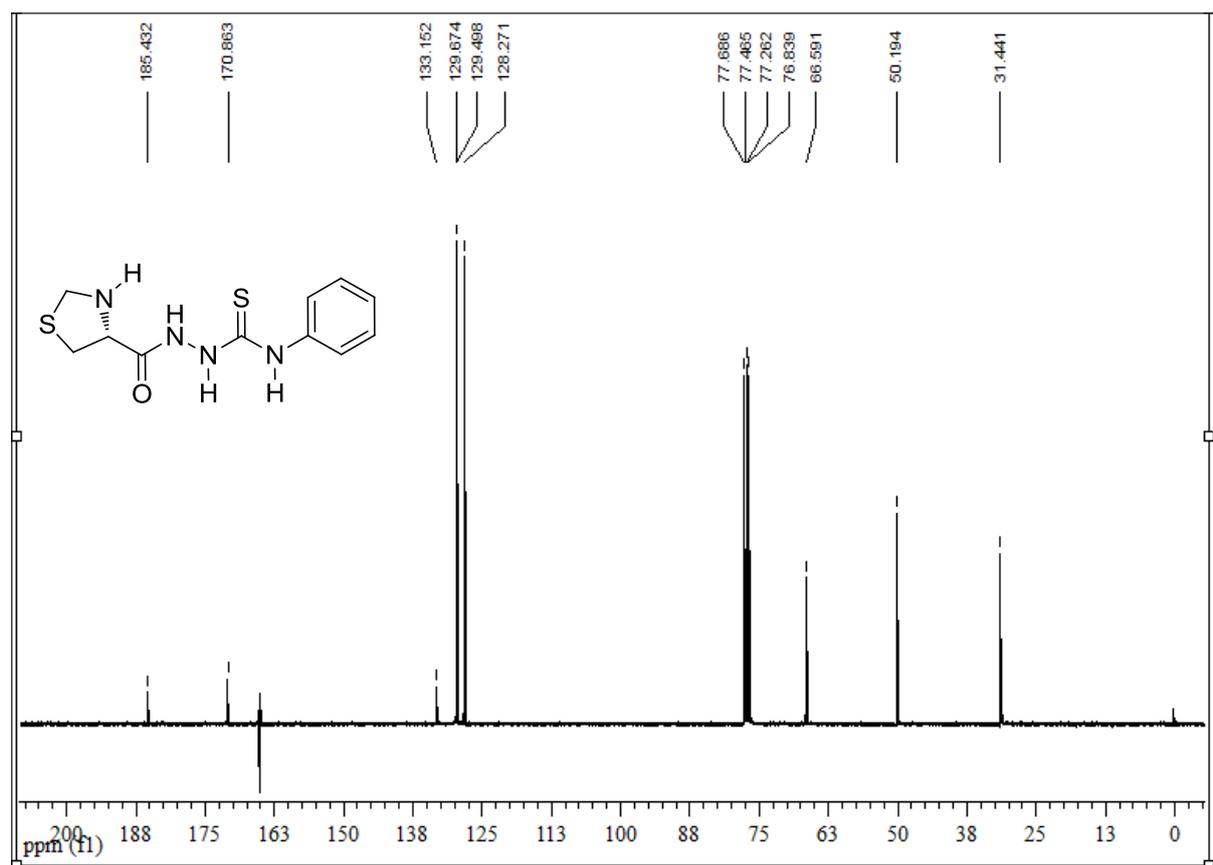
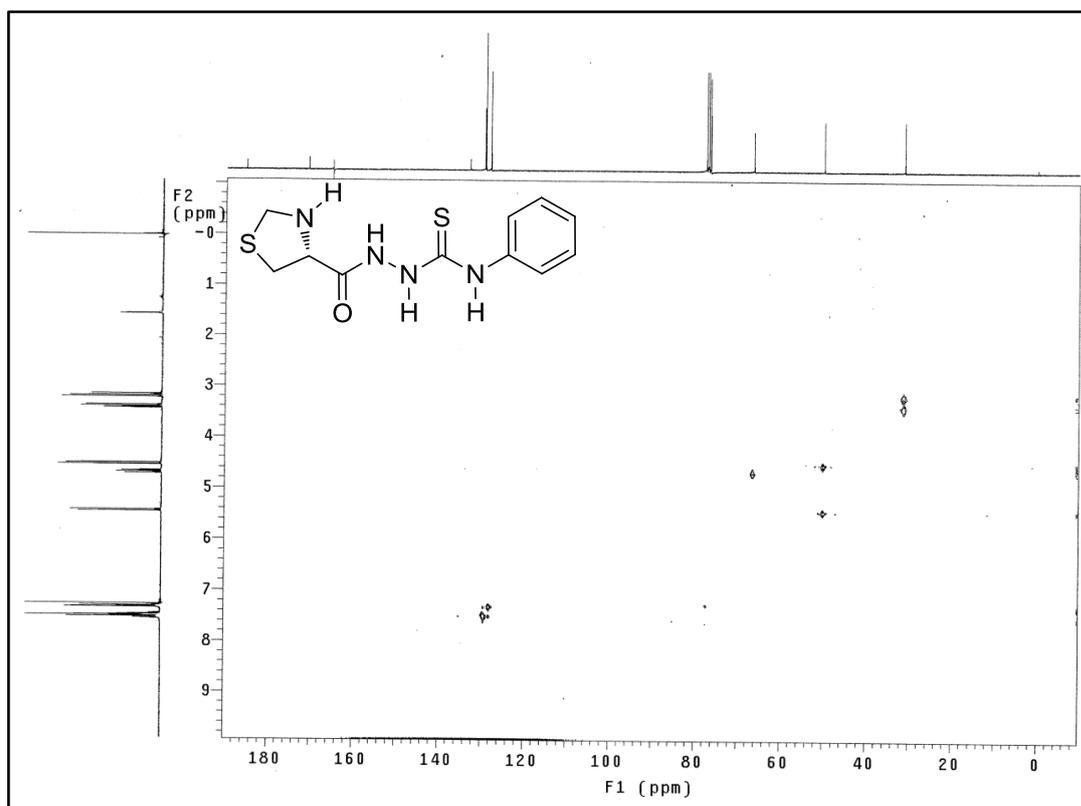
Espectro de ^{13}C -RMN do composto **147** a 75,5MHz obtido em CDCl_3 .



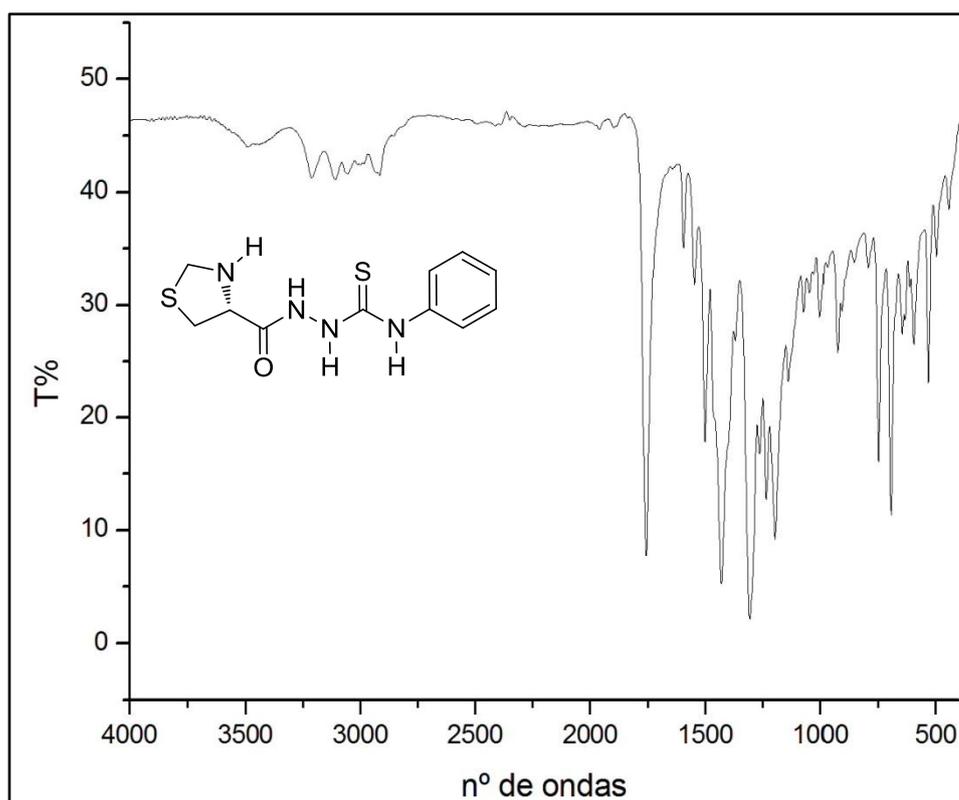
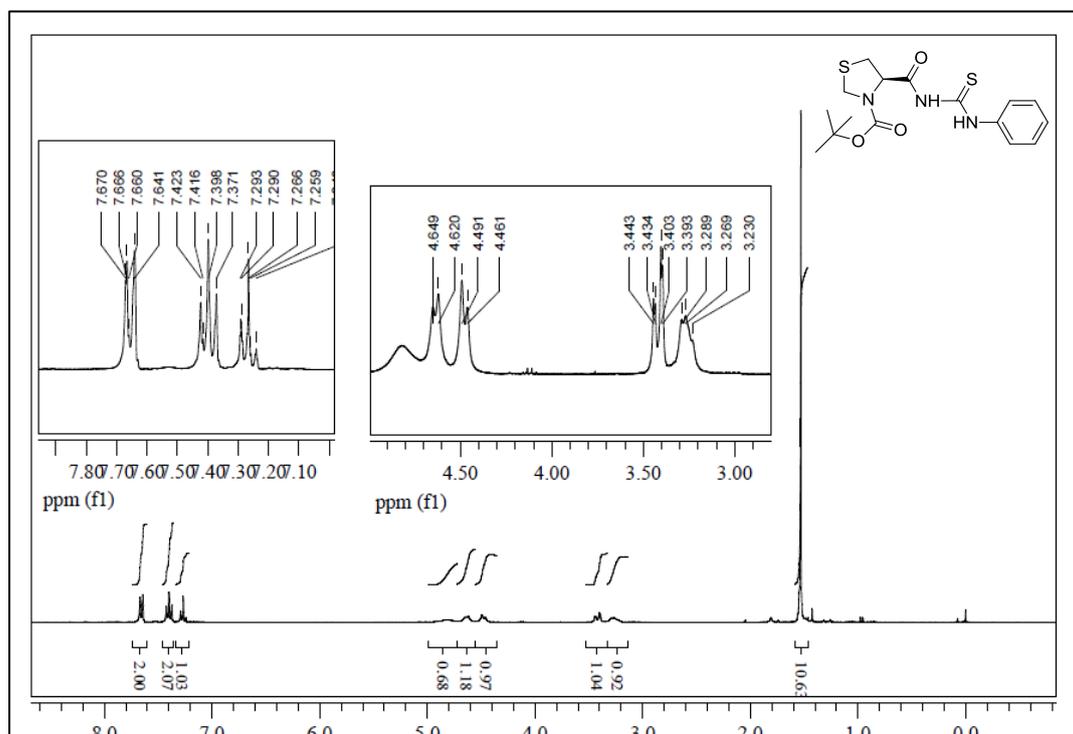
Espectro bidimensional HMQC do composto **147**

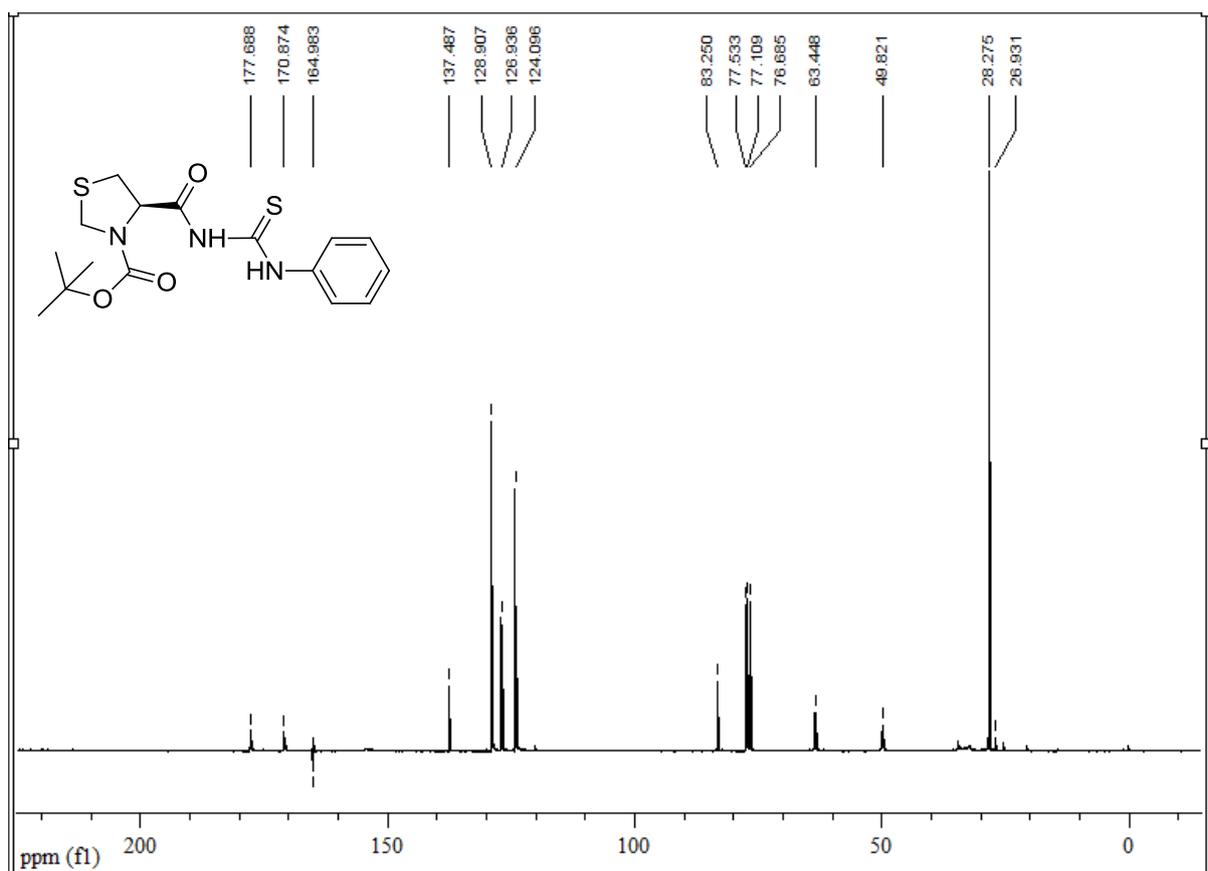
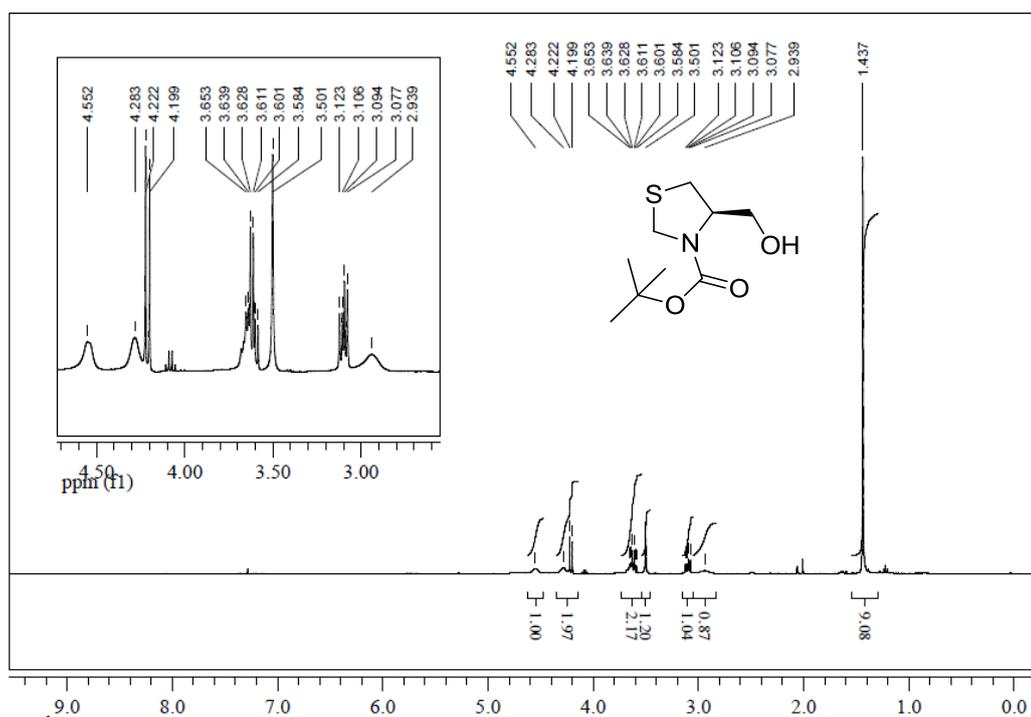
Espectro bidimensional COSY-¹H do composto **147**

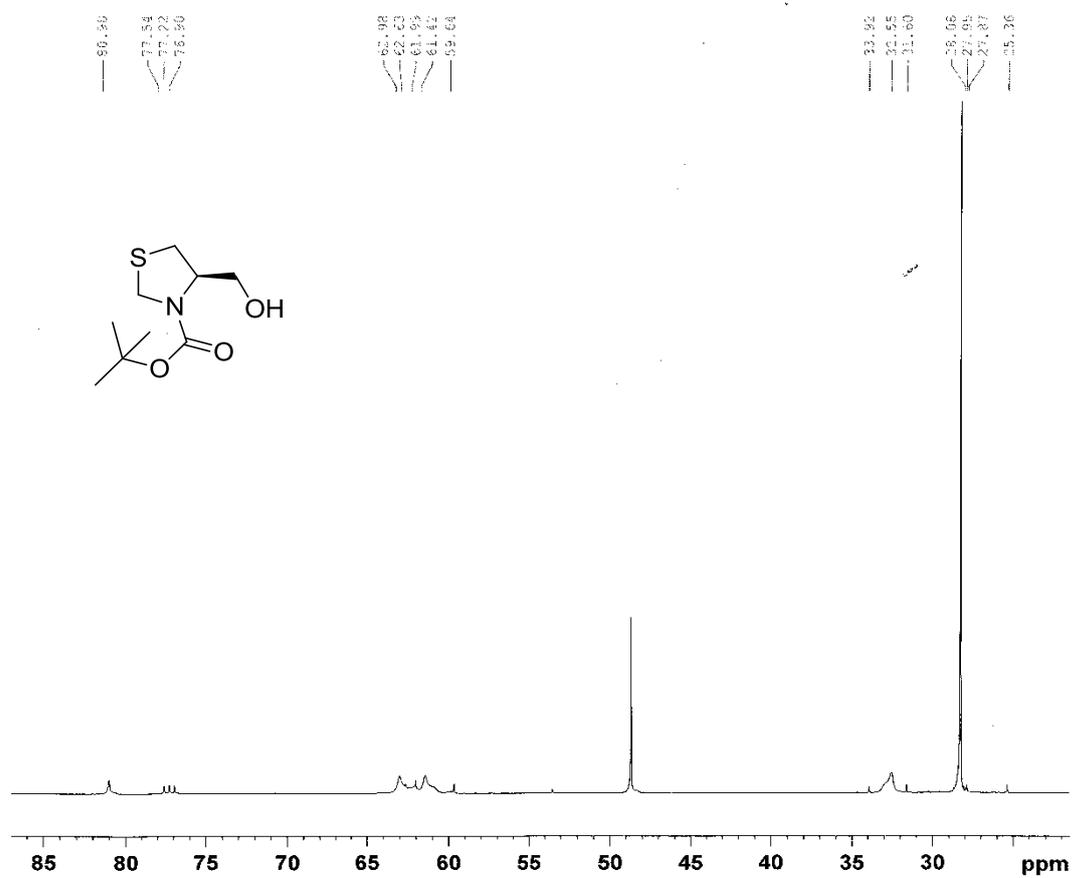
Espectro de infravermelho do composto **147** obtido por ATR.Espectro de ¹H-RMN do composto **203** a 300 MHz obtido em CDCl₃

Espectro de ¹³C-RMN do composto **203** a 75,5MHz obtido em CDCl₃Espectro bidimensional - HMBC composto **203**

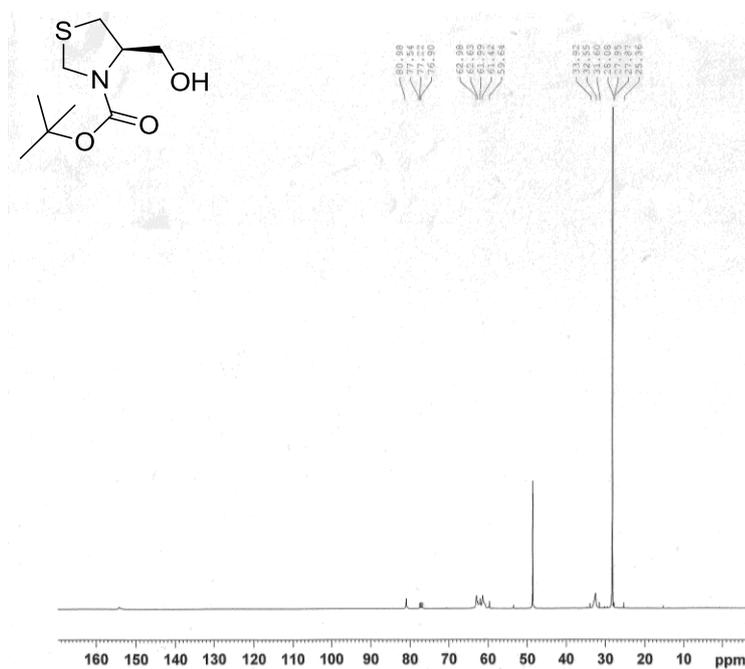
:

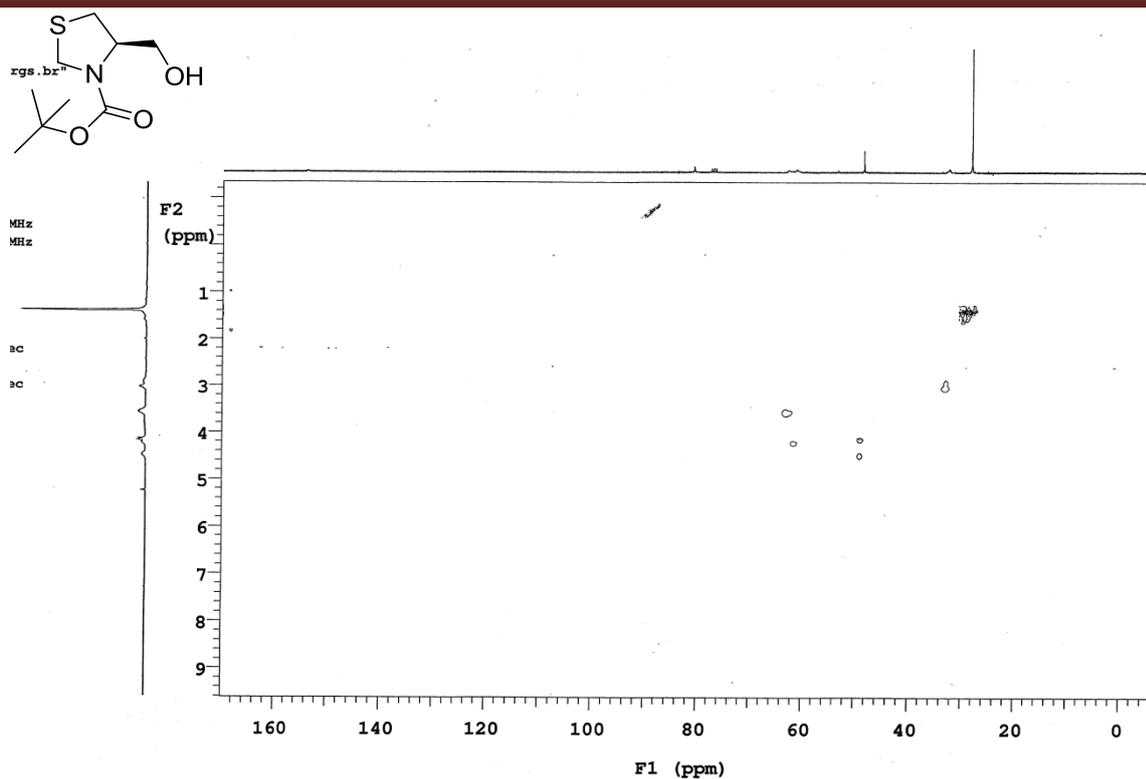
Espectro de infravermelho do composto **203** obtido por ATR.Espectro de ^1H -RMN do composto **148** a 300 MHz obtido em CDCl_3

Espectro de ^{13}C -RMN do composto **148** a 300 MHz obtido em CDCl_3 Espectro de ^1H -RMN do composto **209** a 300 MHz obtido em CDCl_3

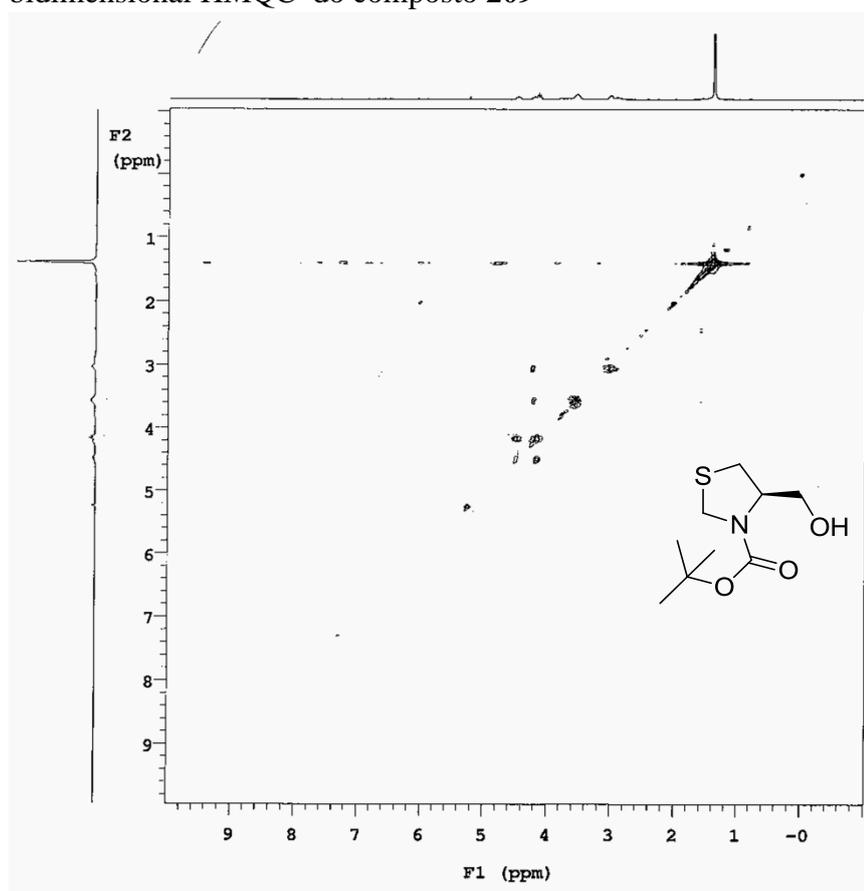


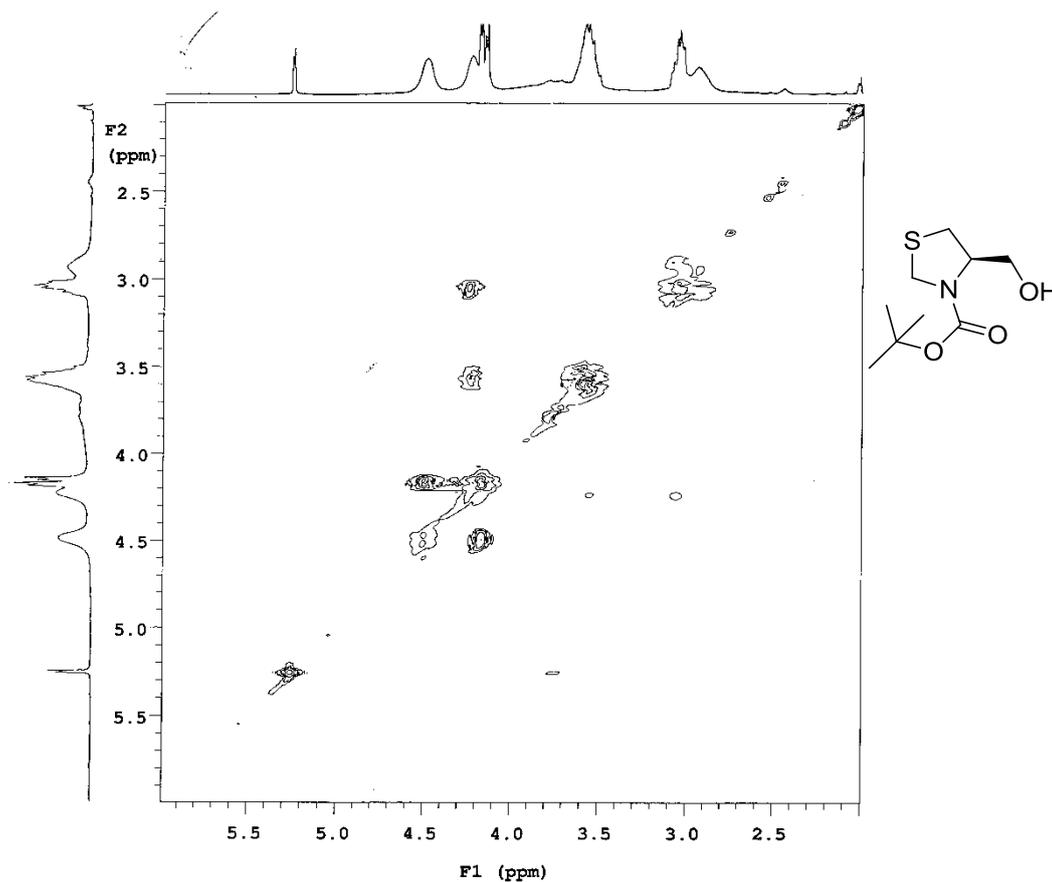
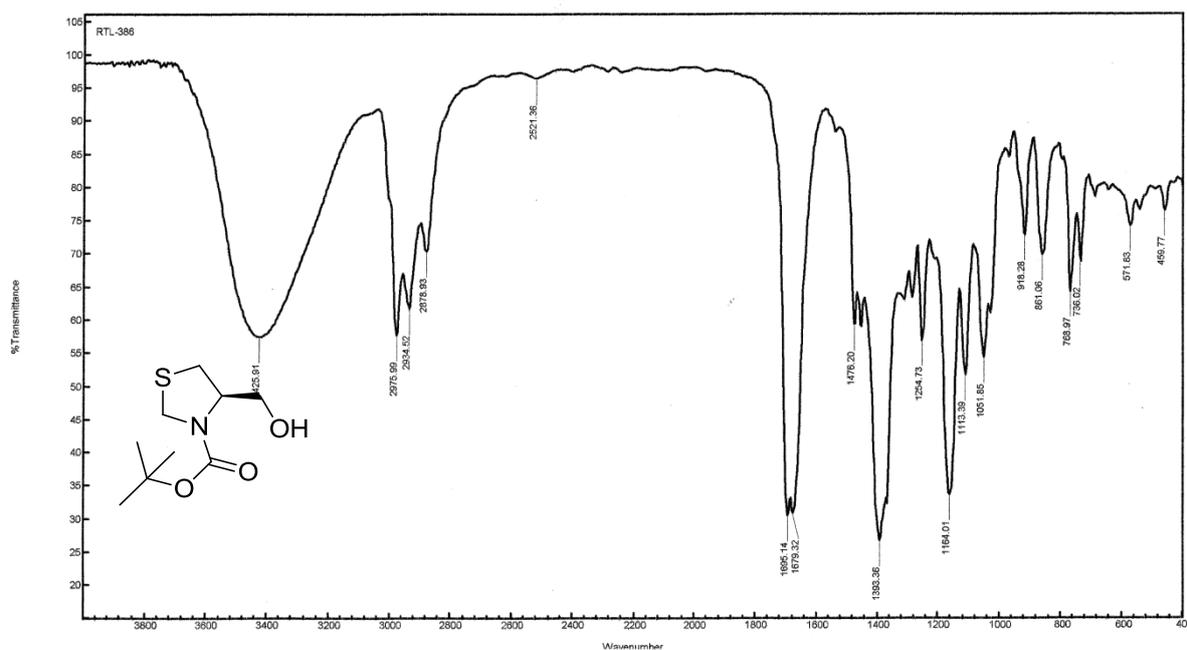
Ampliação do espectro de ^{13}C -RMN do composto **209** a 75,5MHz obtido em CDCl_3

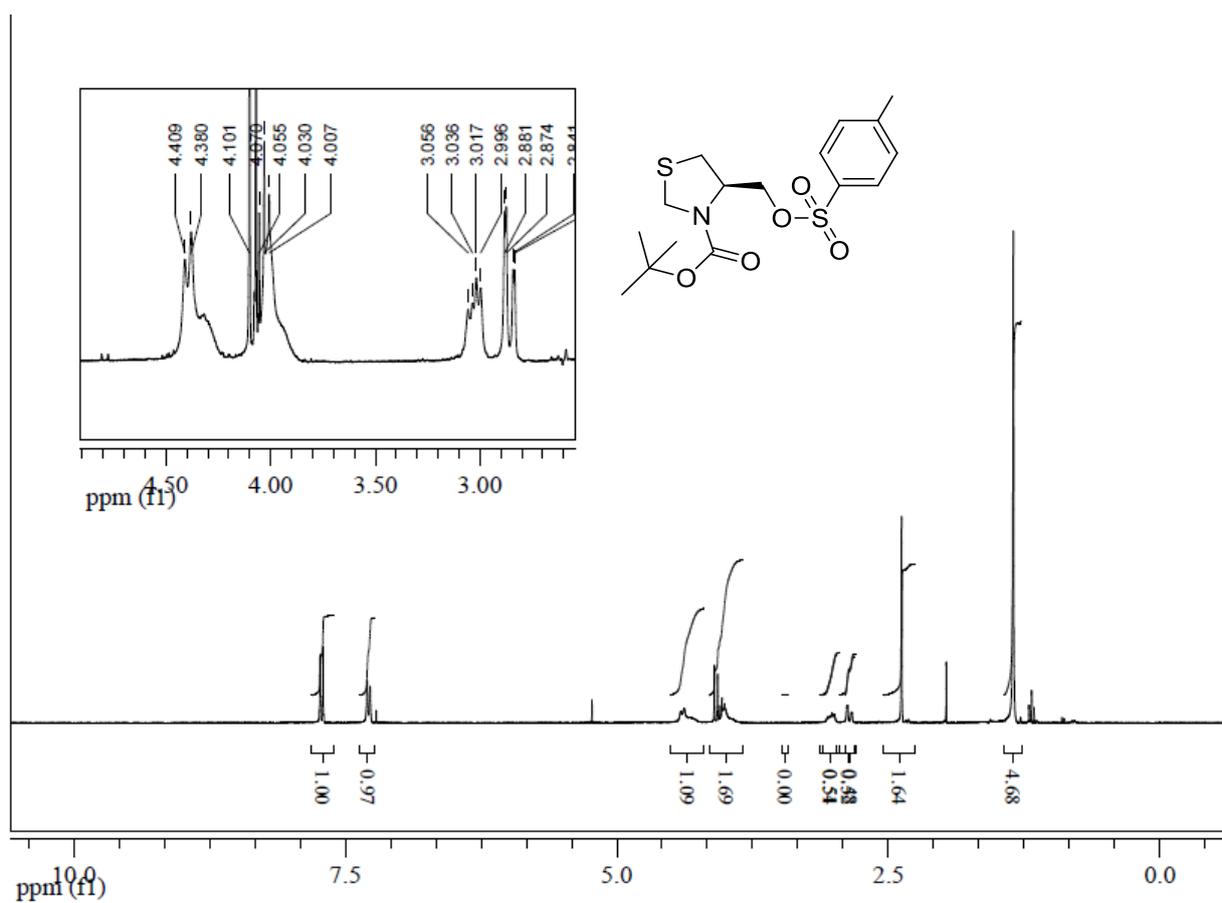
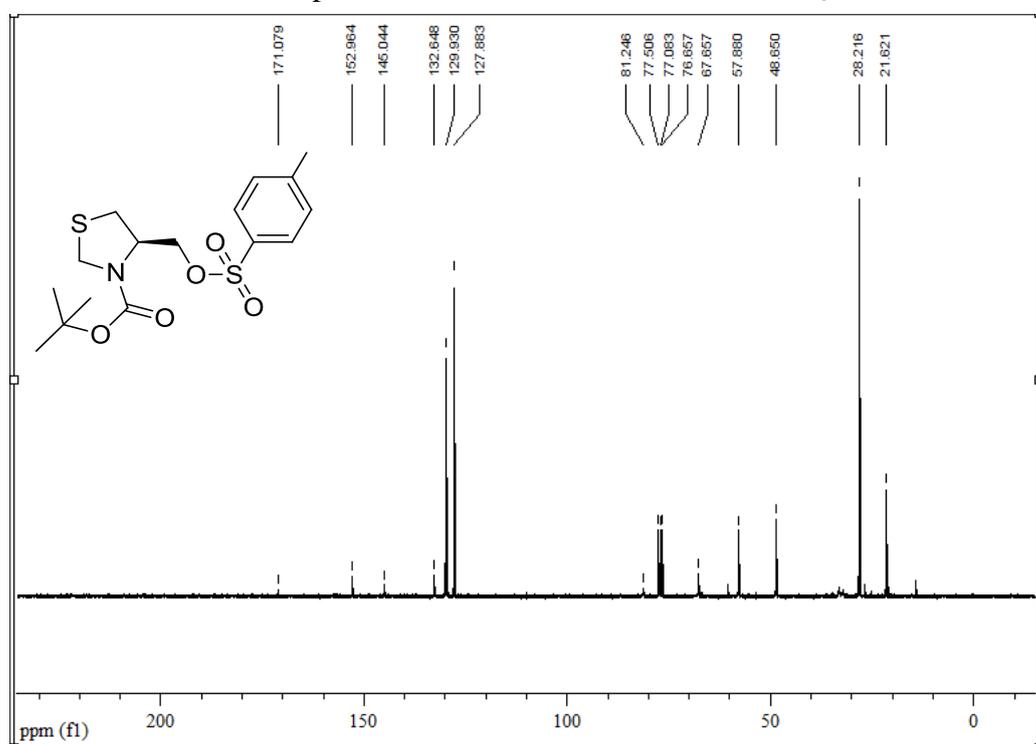


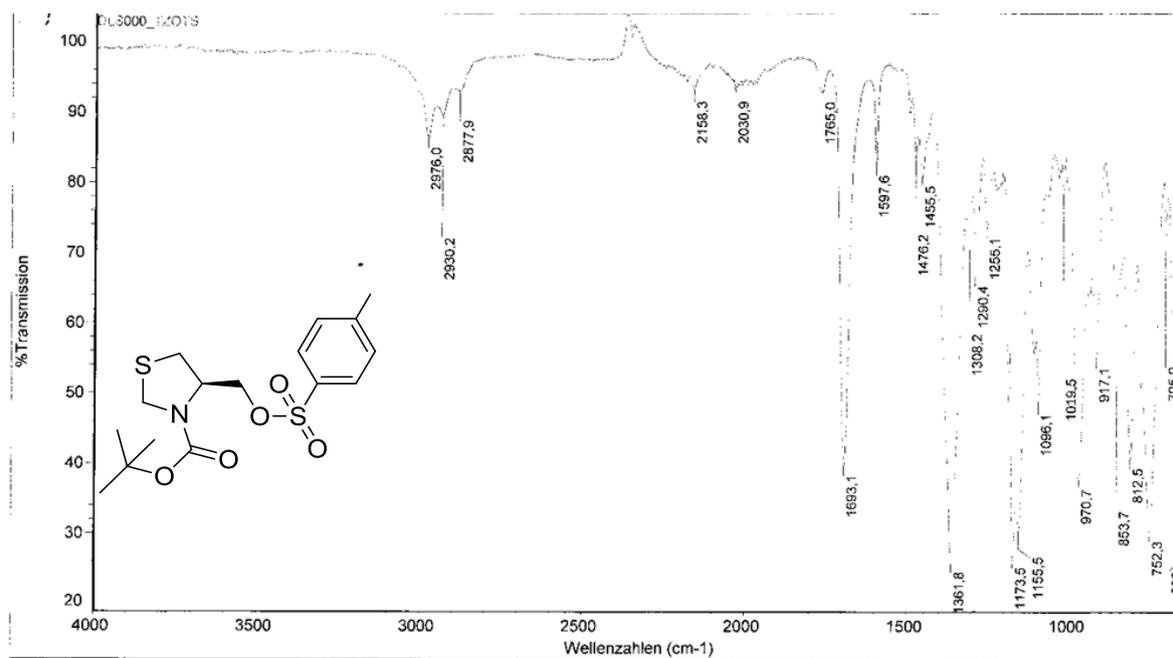


Espectro bidimensional HMQC do composto 209

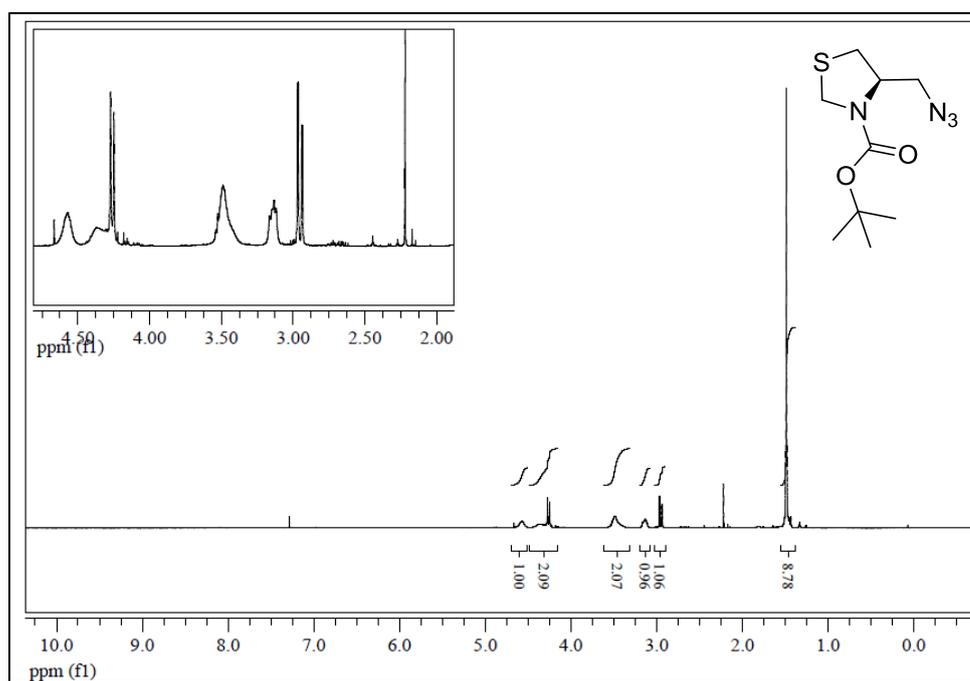
Espectro bidimensional COSY- ^1H do composto 209

Espectro bidimensional COSY-H do composto **209**.*Varian Resolutions Pro*Espectro de infravermelho do composto **209** obtido por ATR.

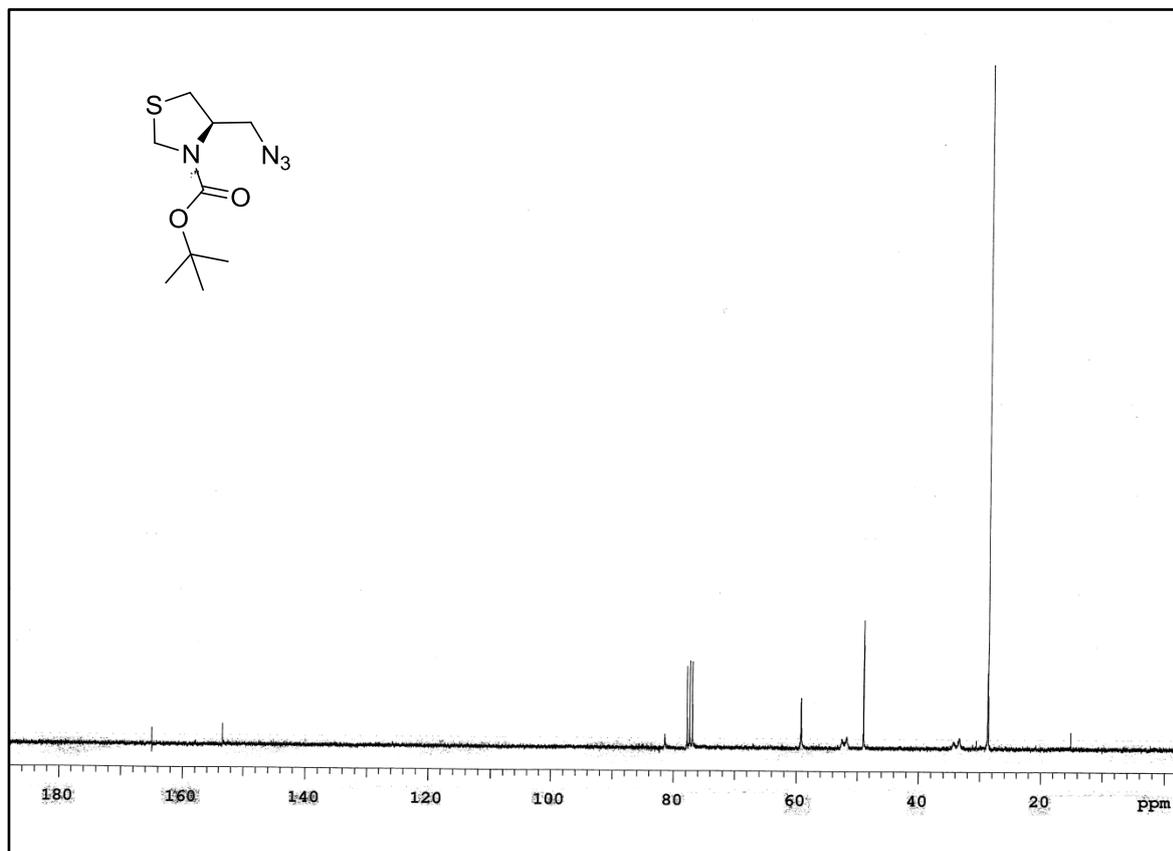
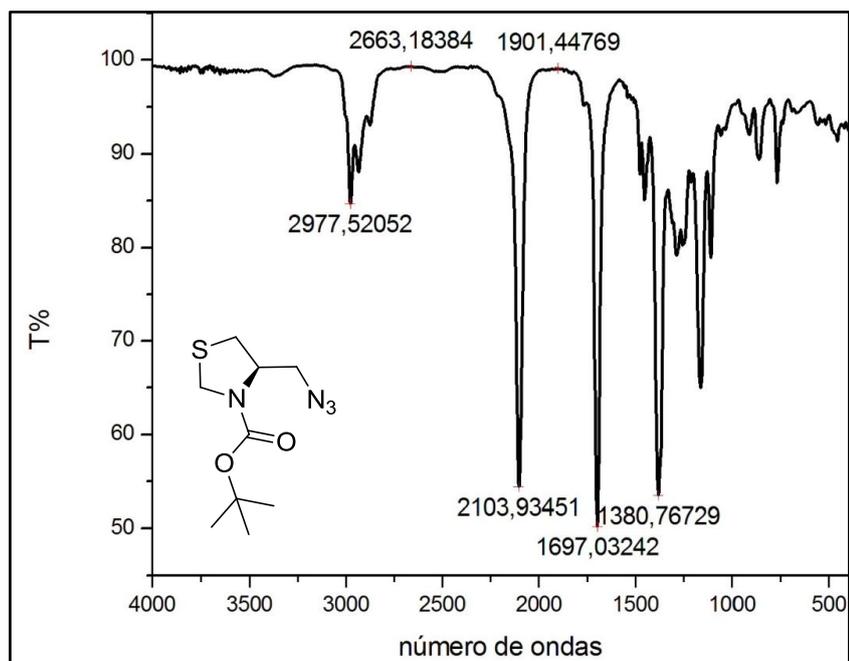
Espectro de ¹H-RMN do composto **210** a 300 MHz obtido em CDCl₃Espectro de ¹³C-RMN do composto **210** a 75,5MHz obtido em CDCl₃

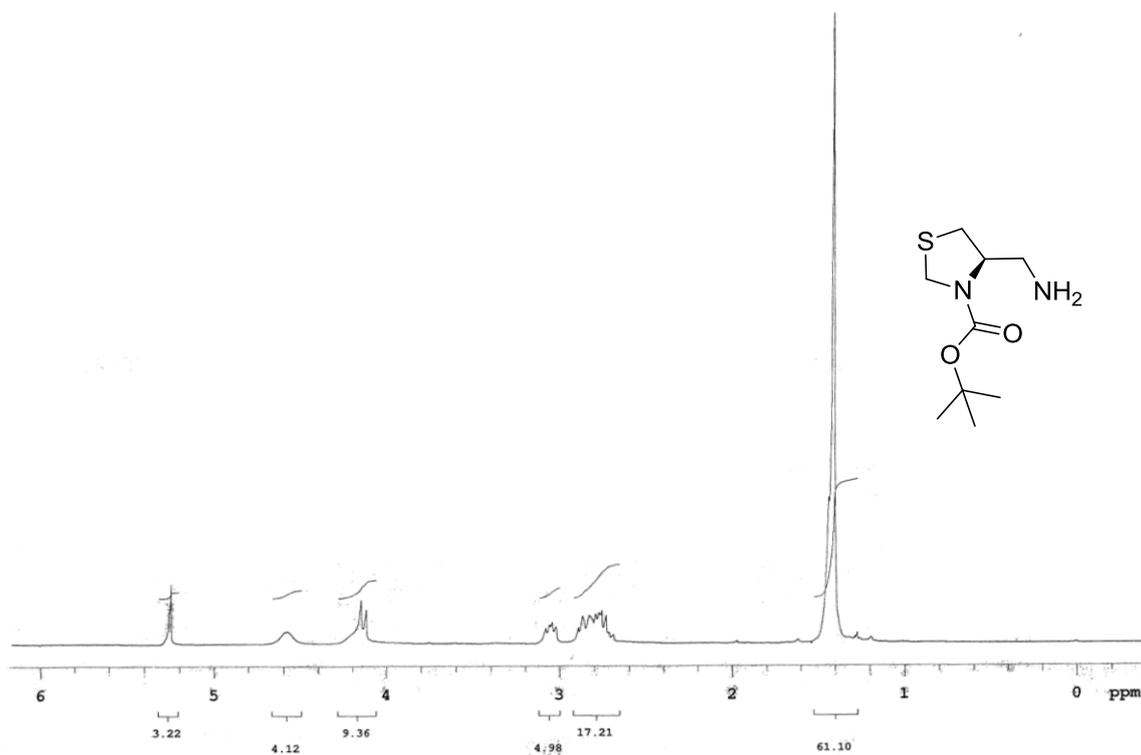
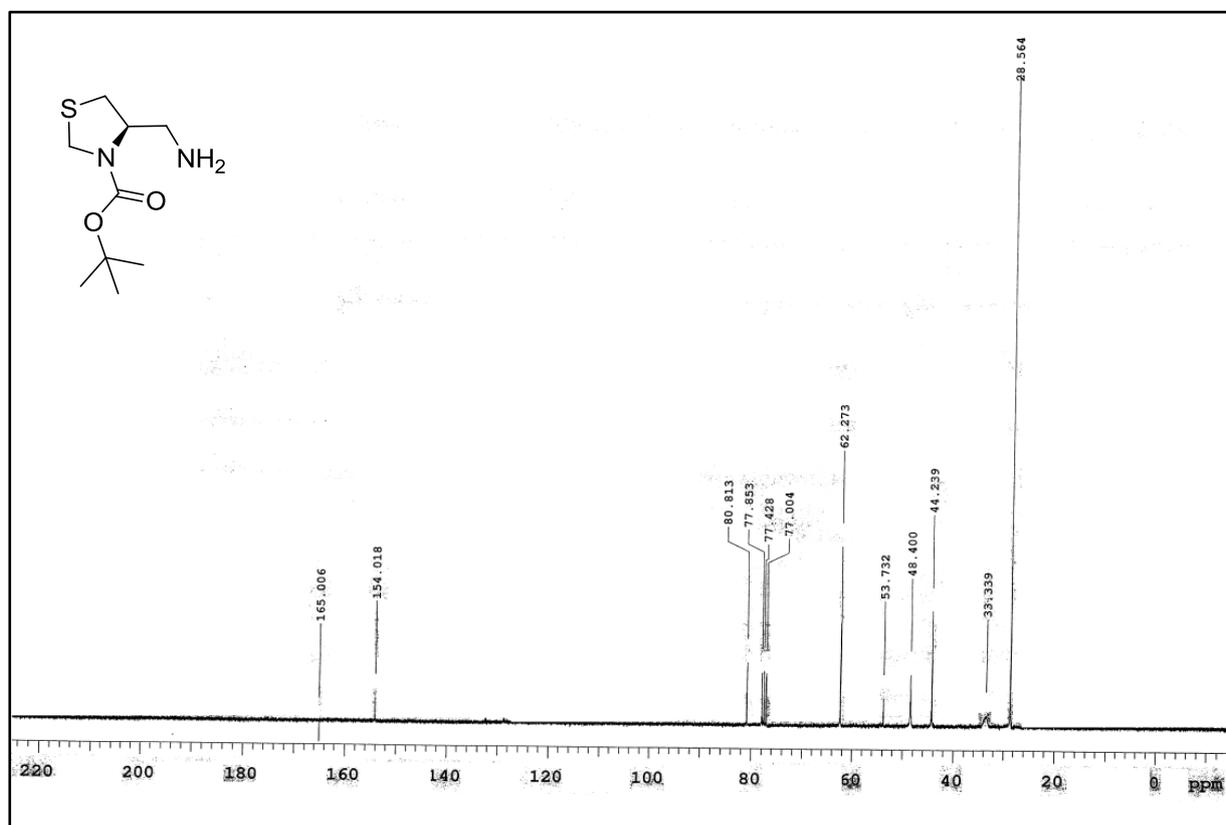


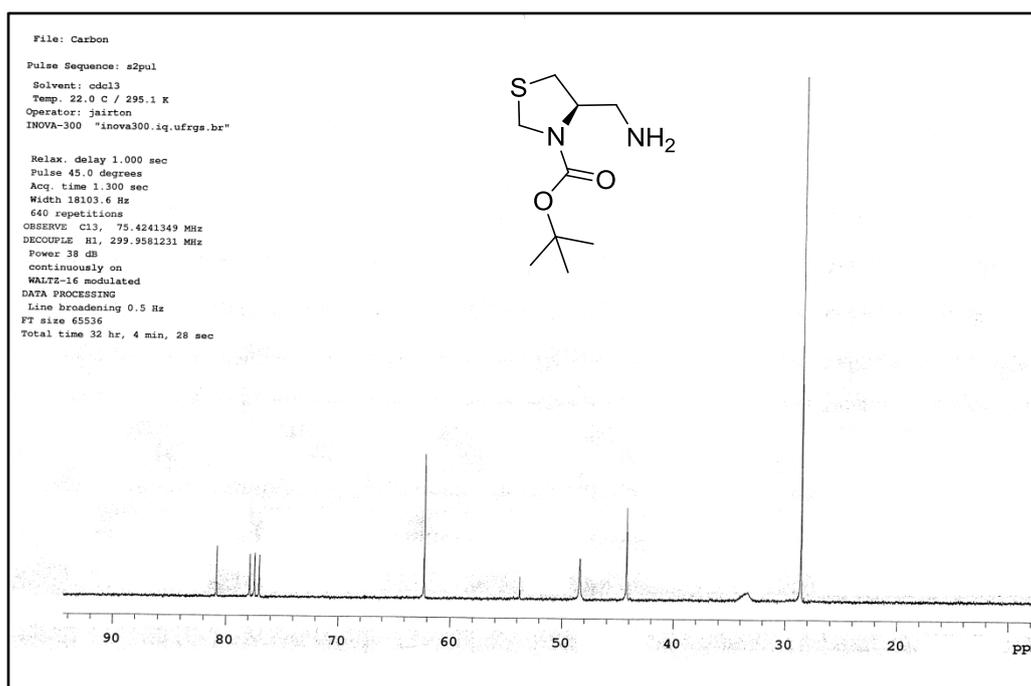
Espectro de infravermelho do composto **210** obtido por ATR.



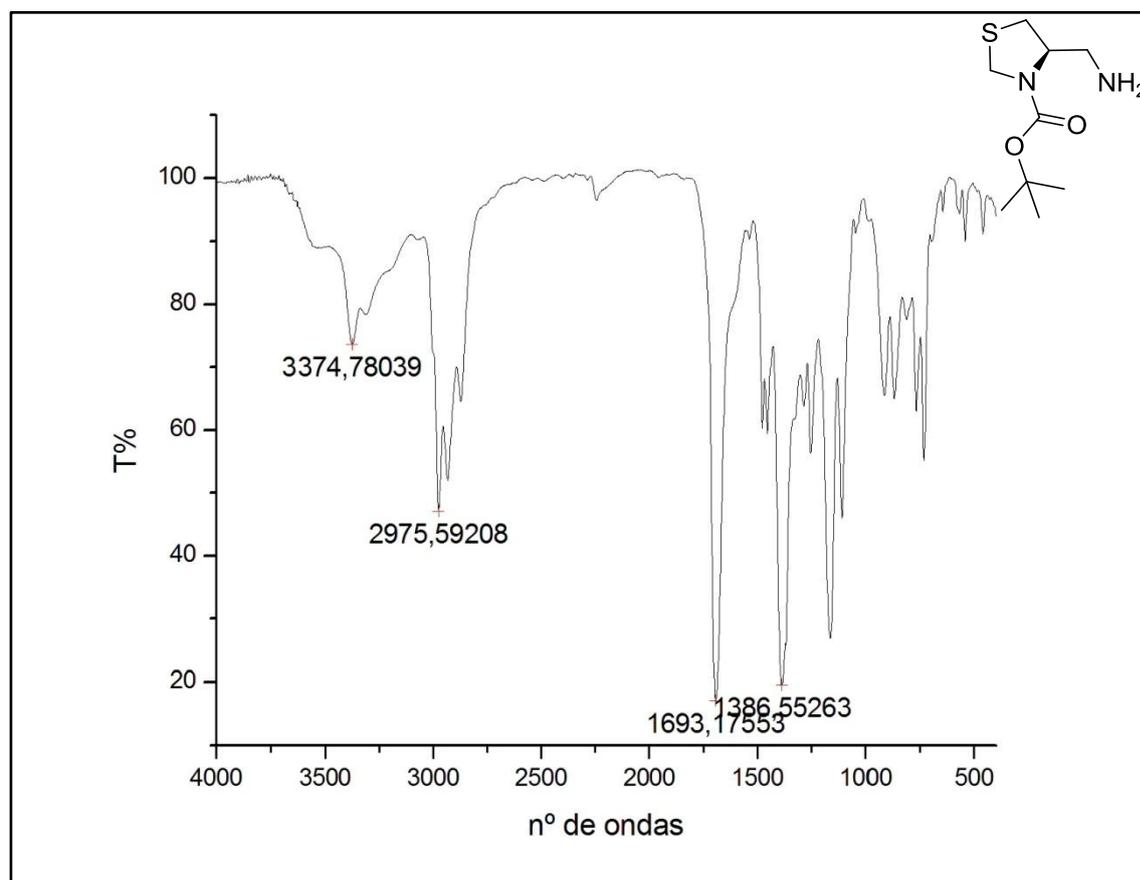
Espectro de 1H-RMN do composto **211** obtido em CDCl₃ a 300 MHz.

Espectro de ^{13}C -RMN do composto **211** obtido em CDCl_3 75,5MHzEspectro de infravermelho obtido do composto **211** por ATR.

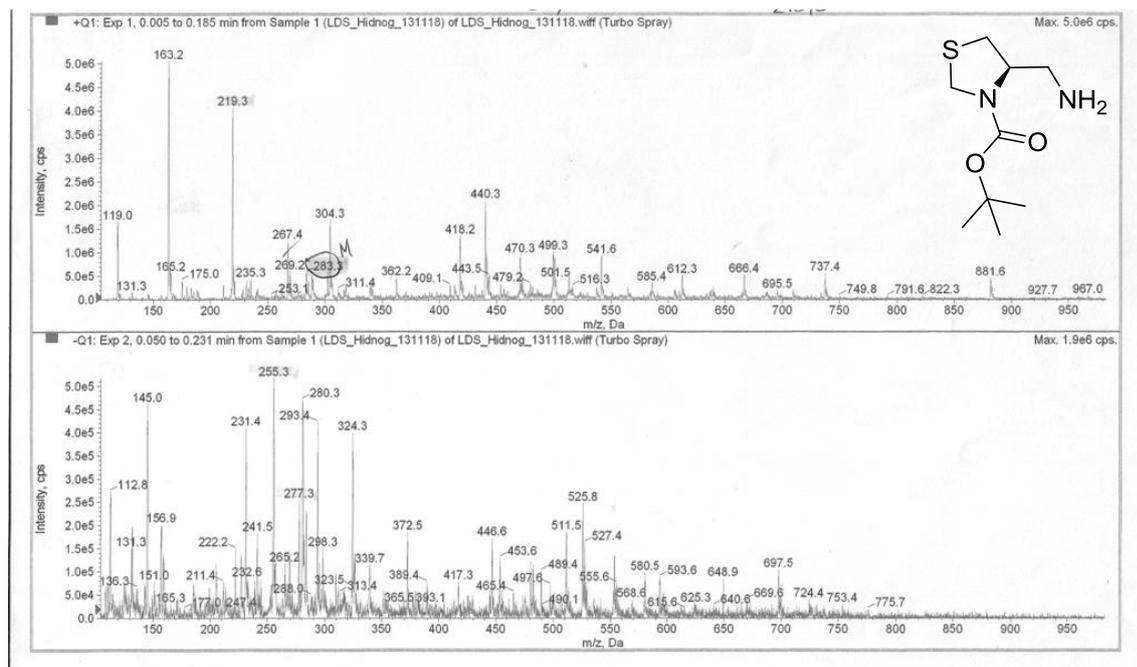
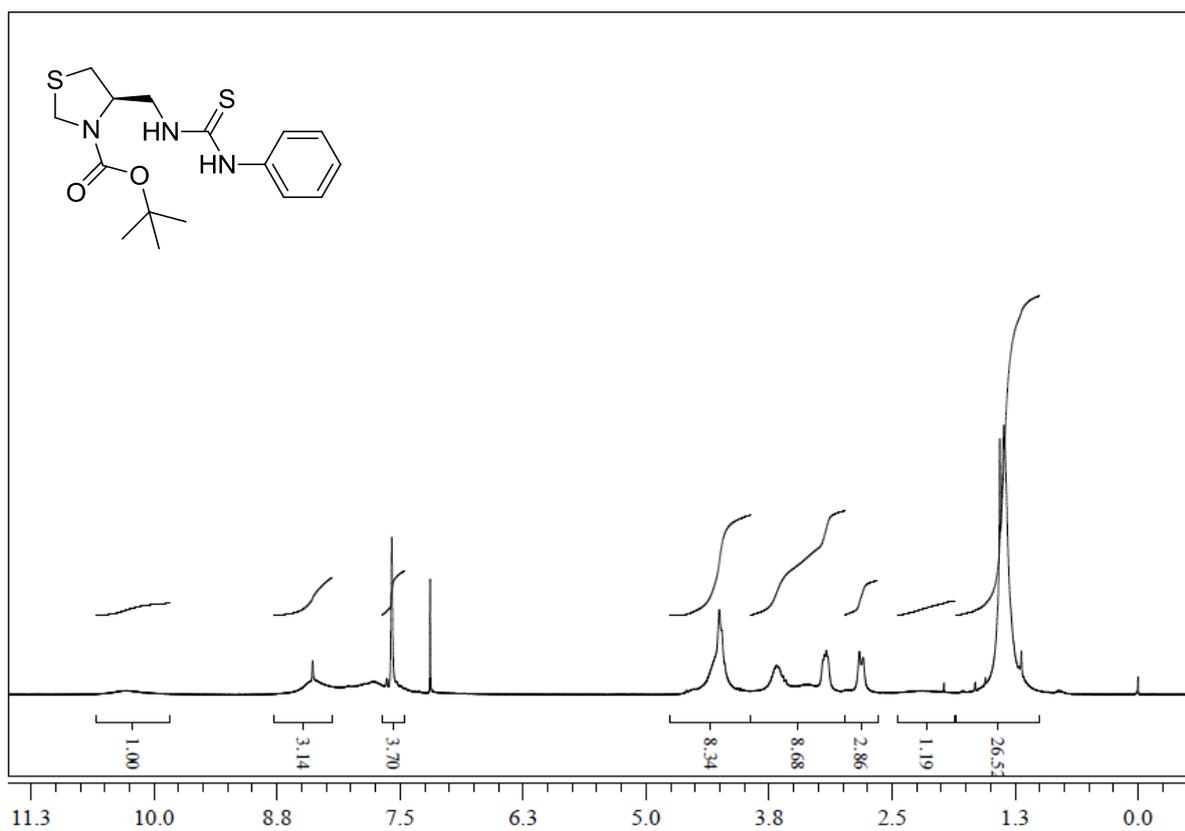
Espectro de ^1H -RMN do composto **212** obtido em CDCl_3 a 300 MHz.Espectro de ^{13}C -RMN do composto **212** obtido em CDCl_3 a 75,5MHz.

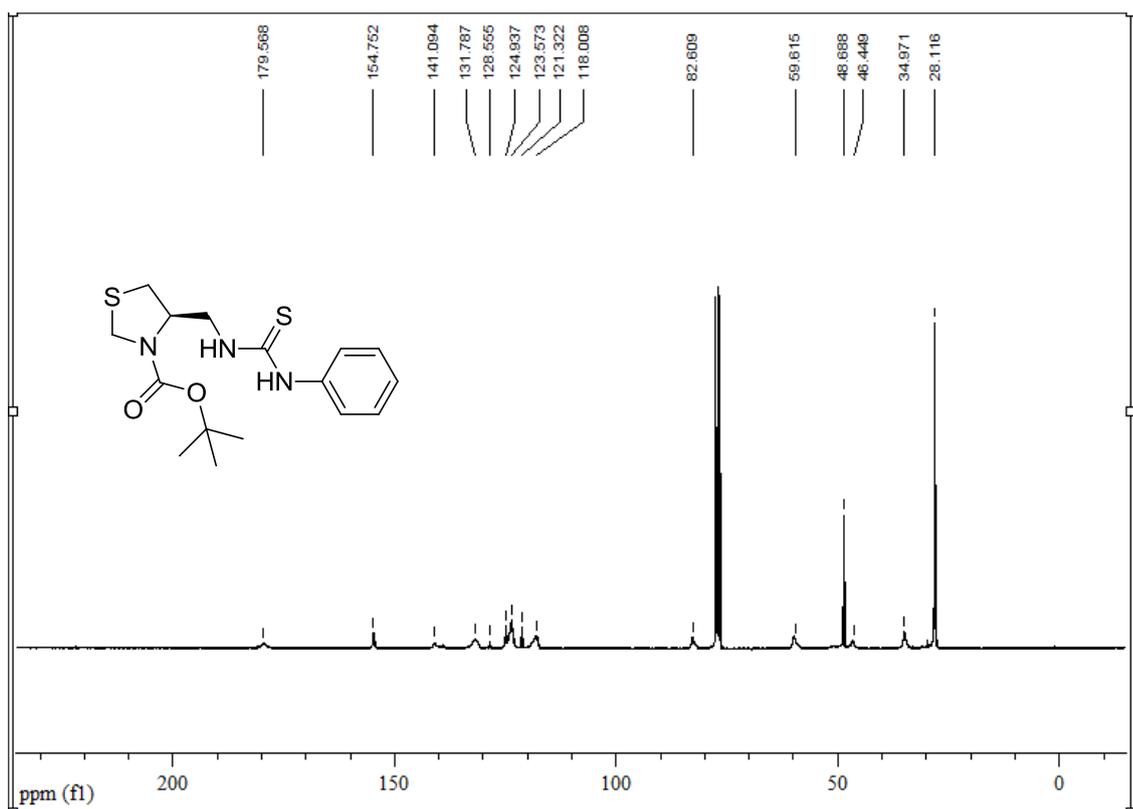


Ampliação do espectro e ^{13}C -RMN do composto **212** obtido em CDCl_3 a 75,5MHz

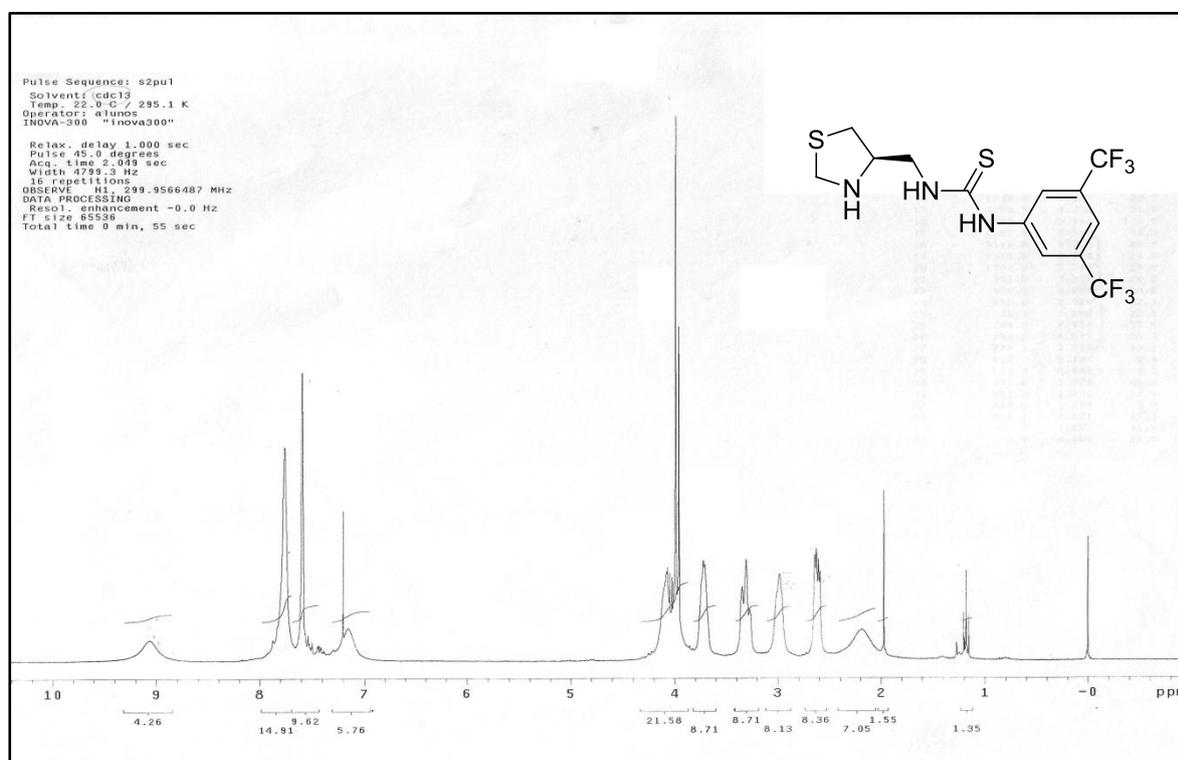


Espectro de Infravermelho do composto **212** obtido por ATR

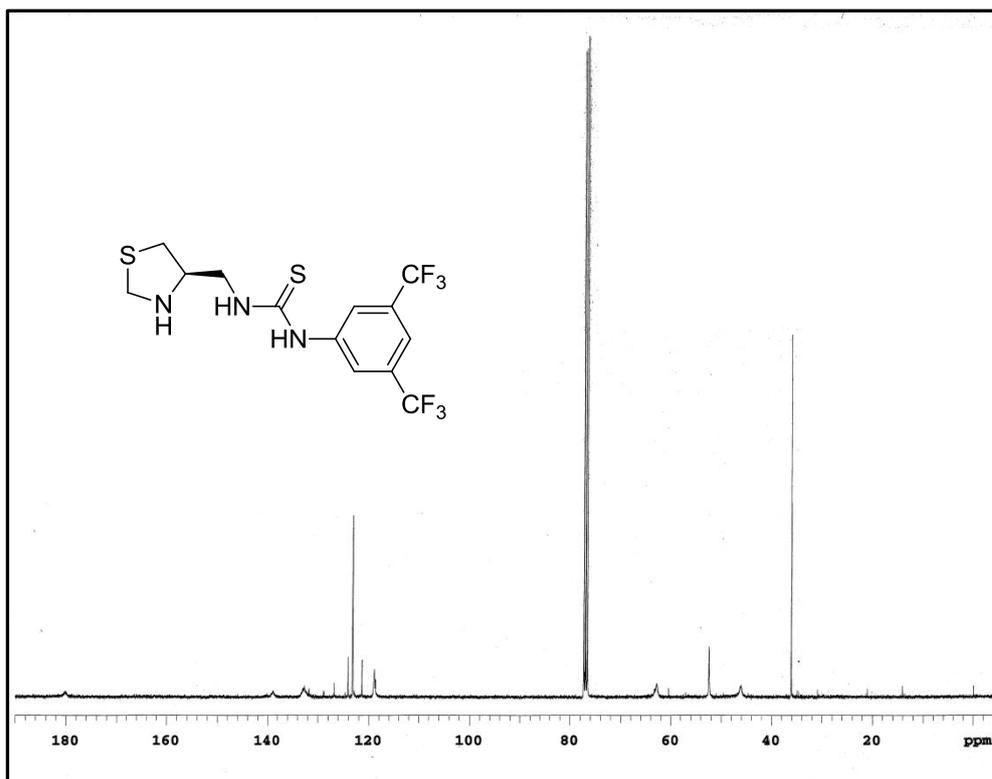
Espectro de Massas – ESI do composto **212** .Espectro de ¹H-RMN do composto **248** obtido em CDCl₃ a 300 MHz.



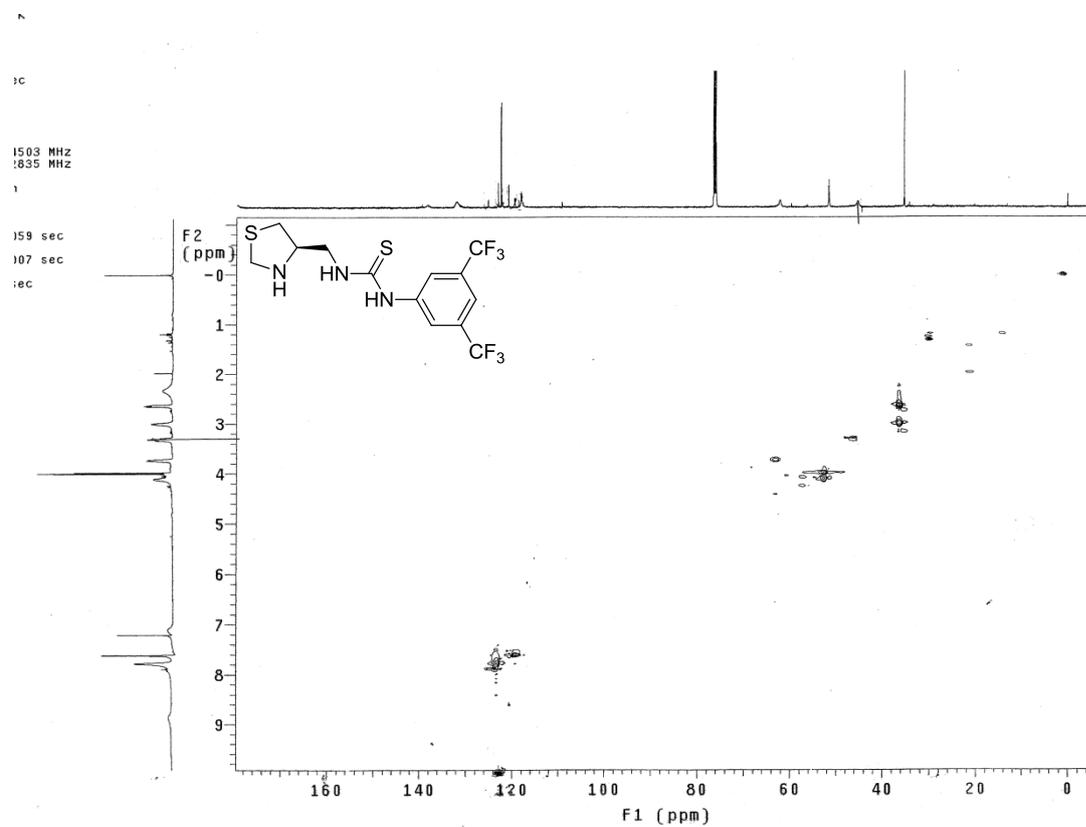
Espectro de ^{13}C -RMN do composto **248** obtido em CDCl_3 a 75,5MHz



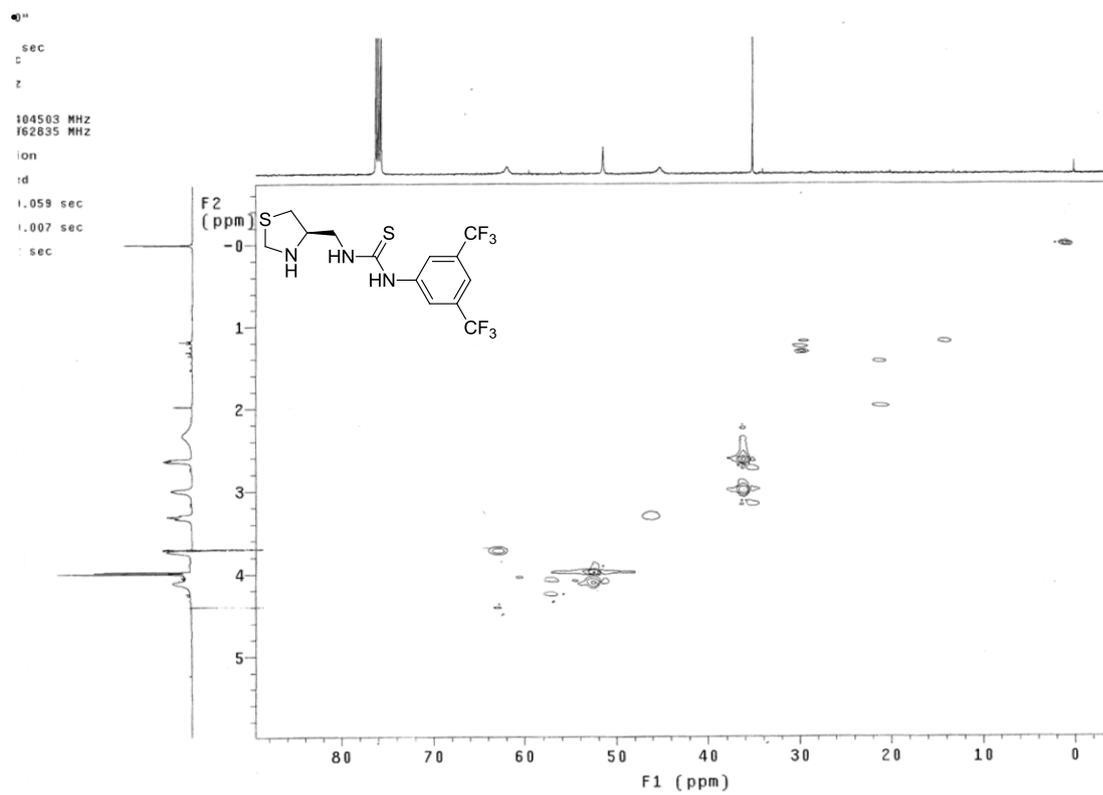
Espectro de ^1H -RMN do composto **248** obtido em CDCl_3 a 300 MHz.

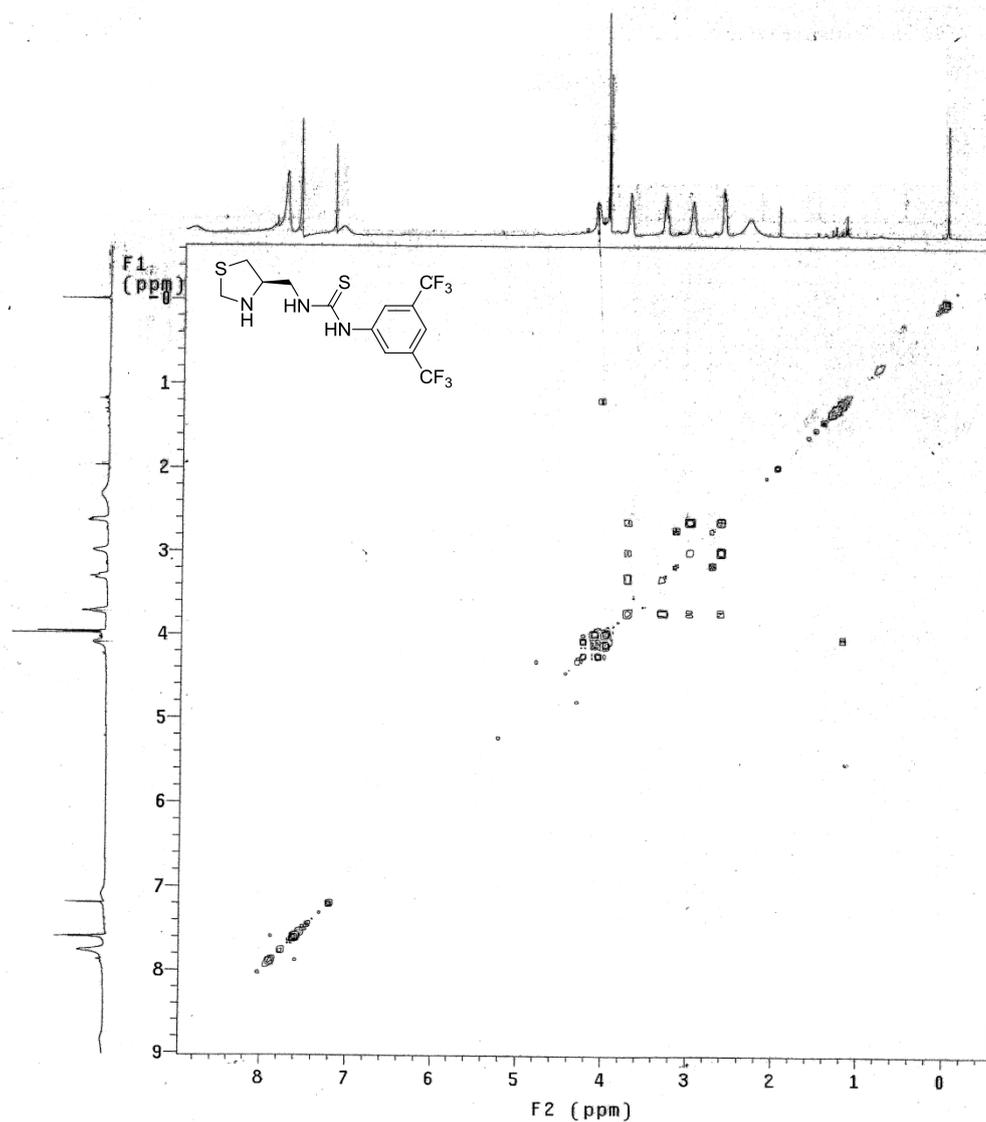


Espectro de ^{13}C -RMN do composto **215** obtido em CDCl_3 a 75,5MHz .

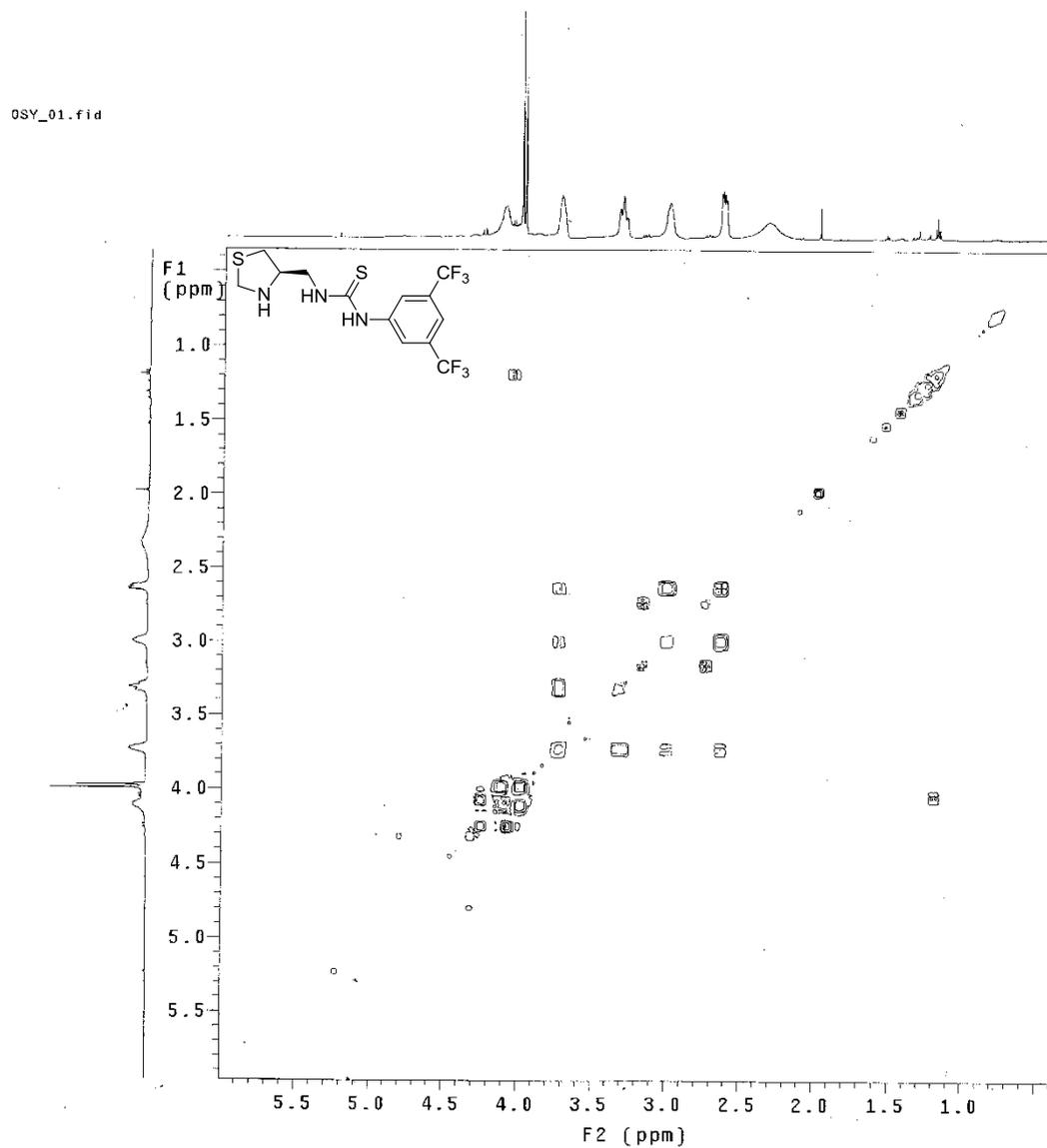


Espectro bidimensional de HMQC do composto **215**

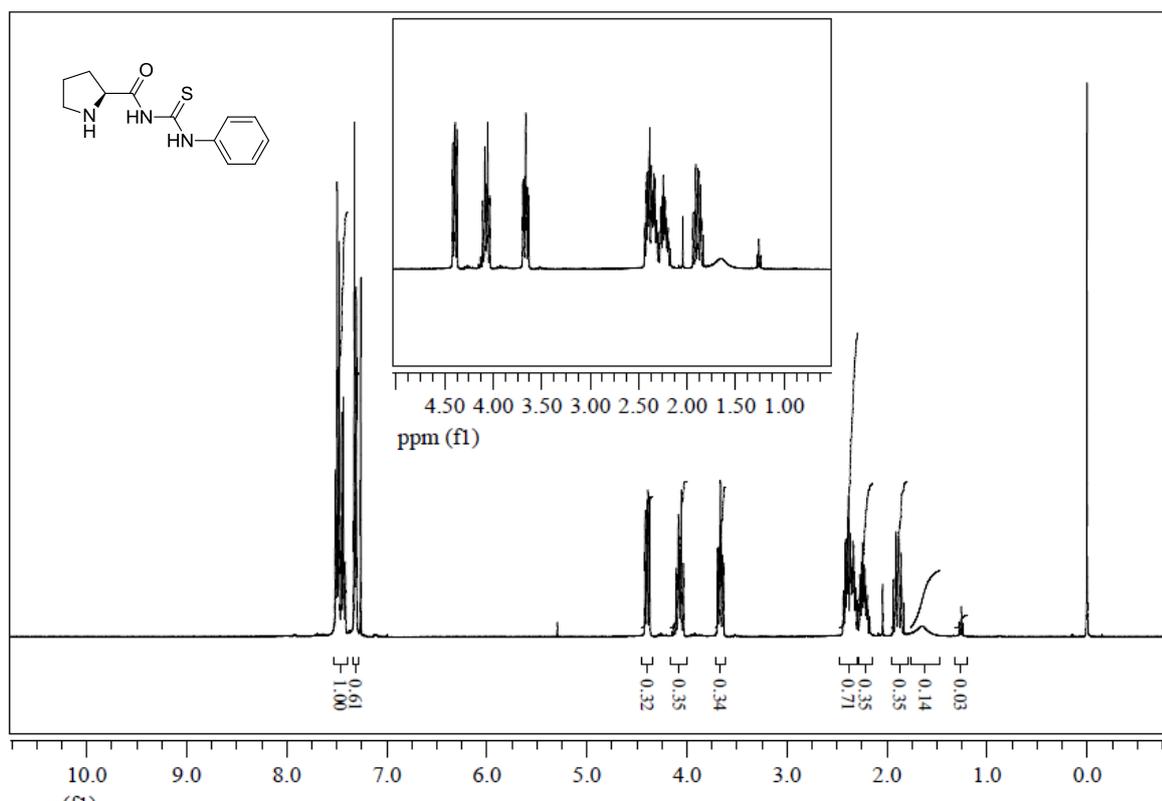
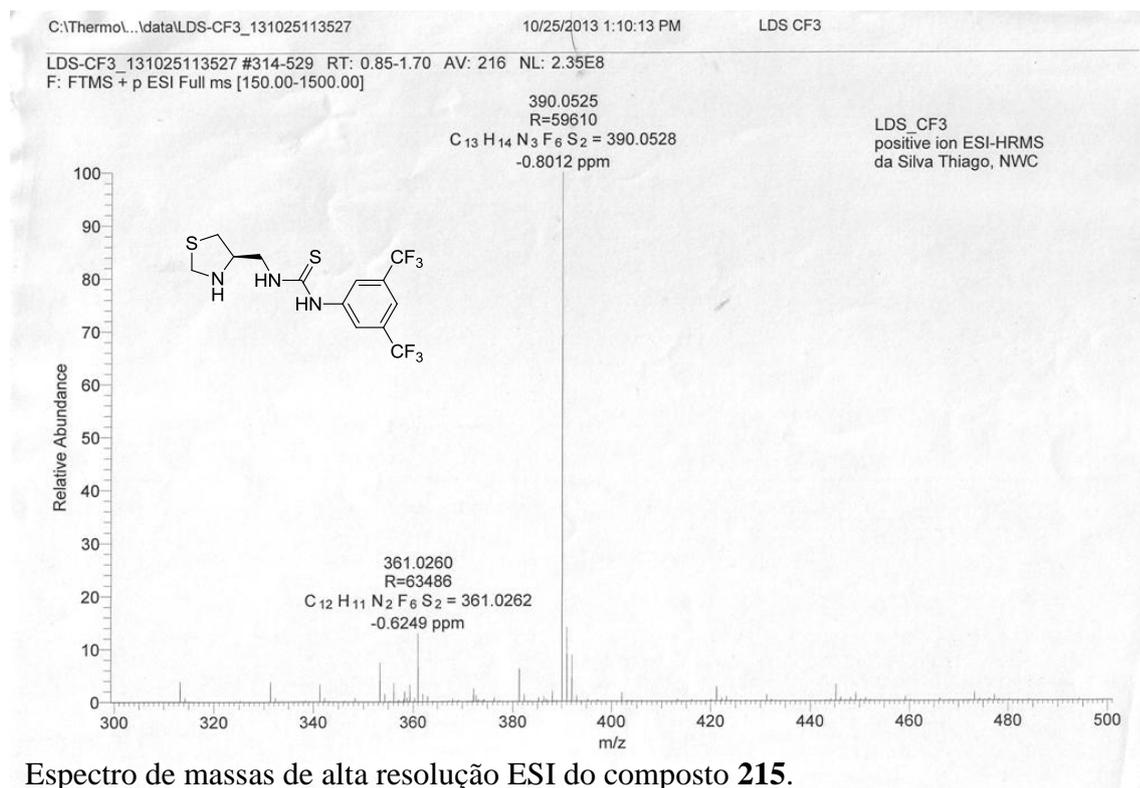
Ampliação do espectro bidimensional de HMQC do composto **215**

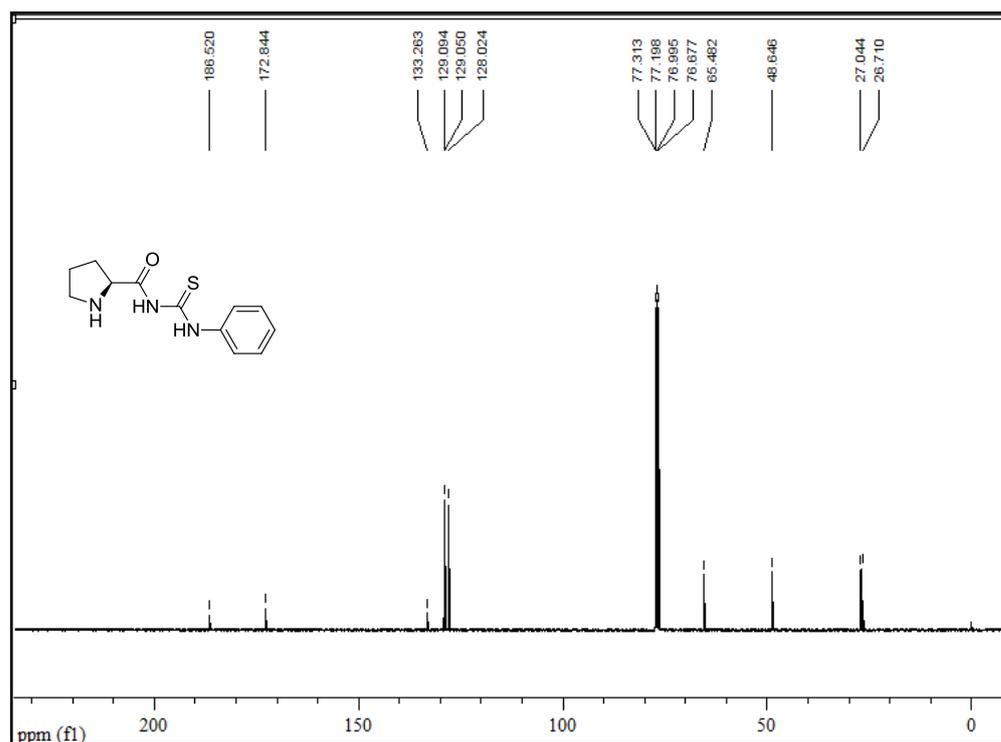


Espectro bidimensional de COSY- ^1H do composto **215**.

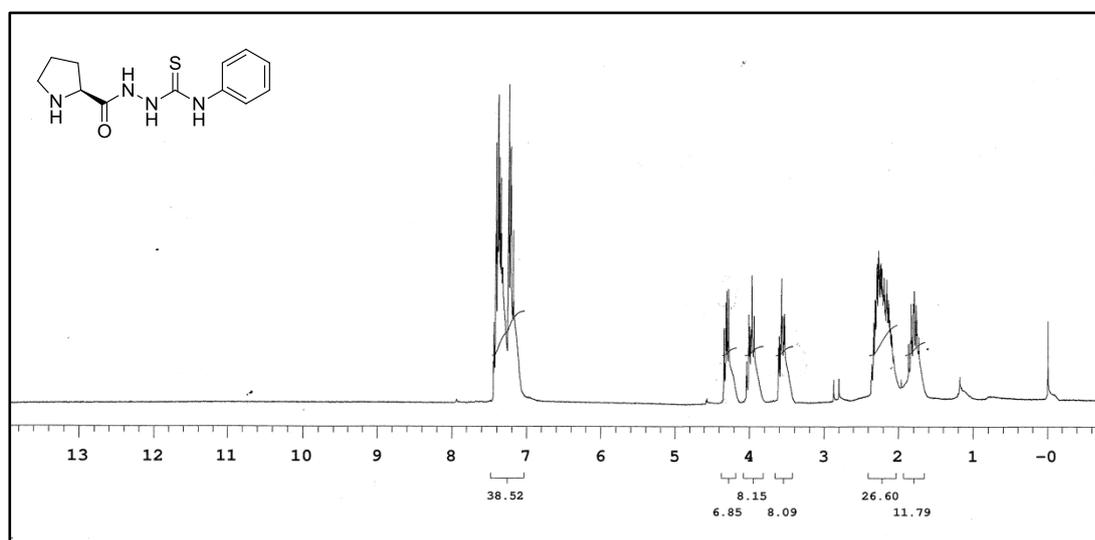


Ampliação do espectro bidimensional de COSY- H^1 do composto **215**.

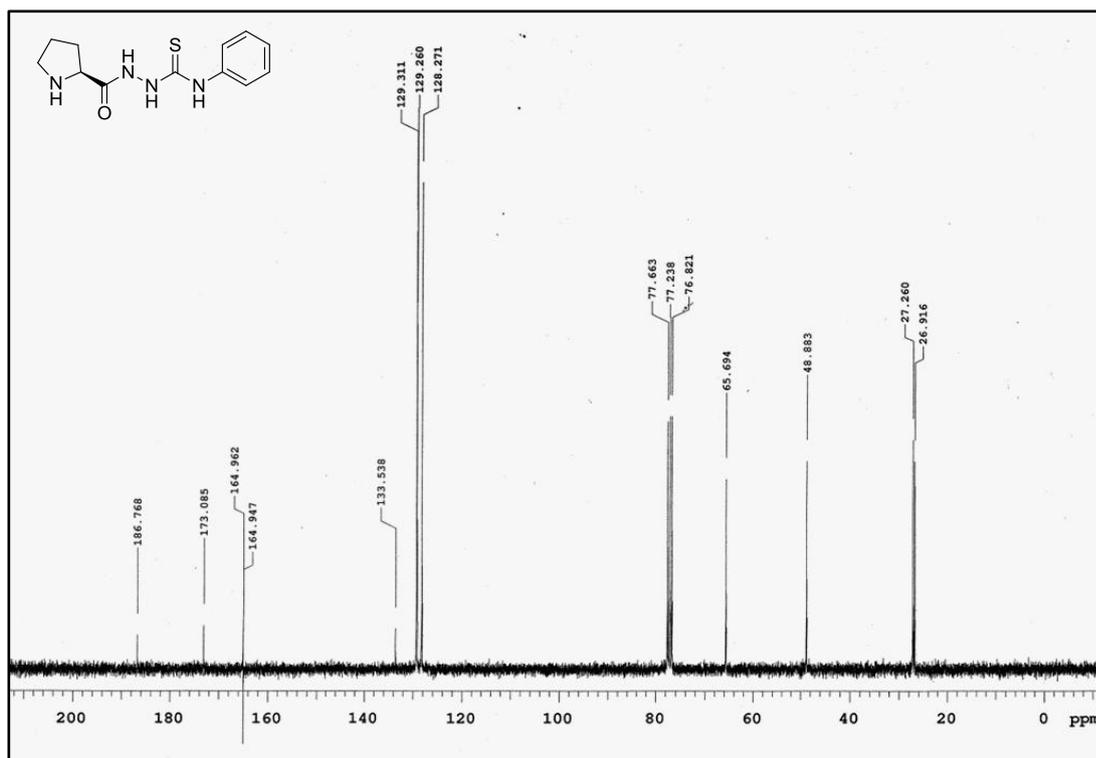
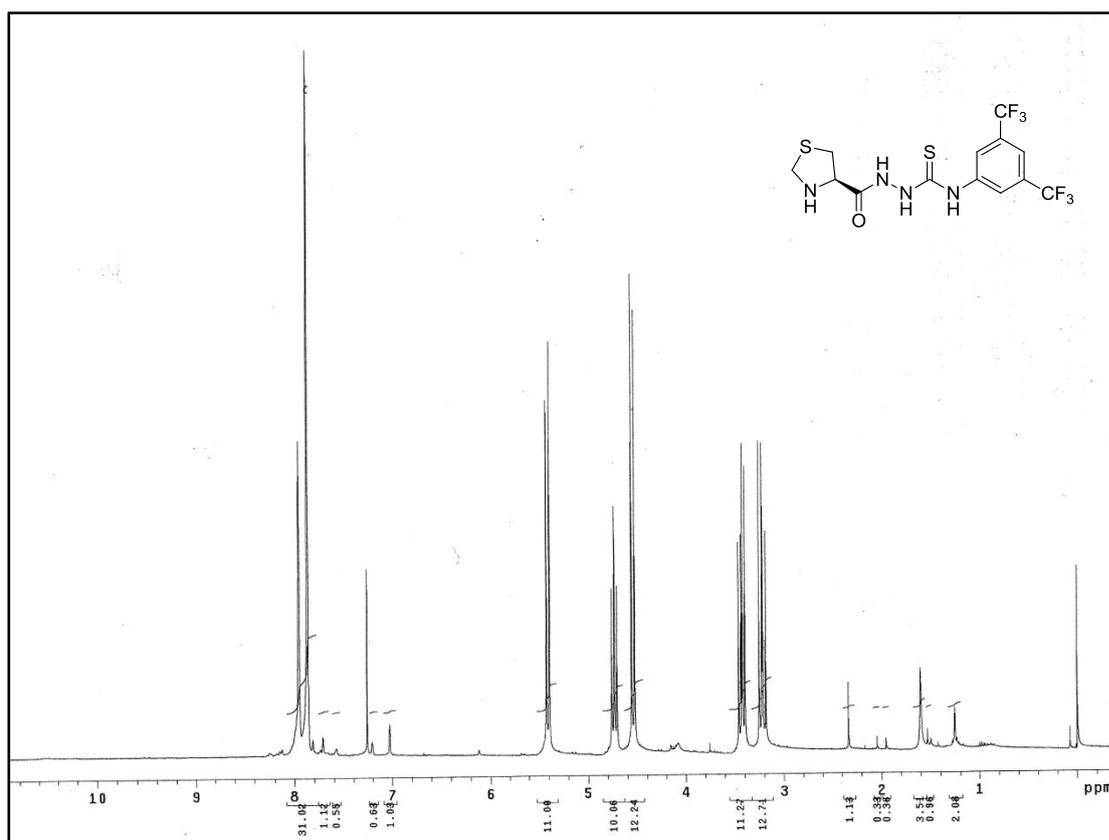


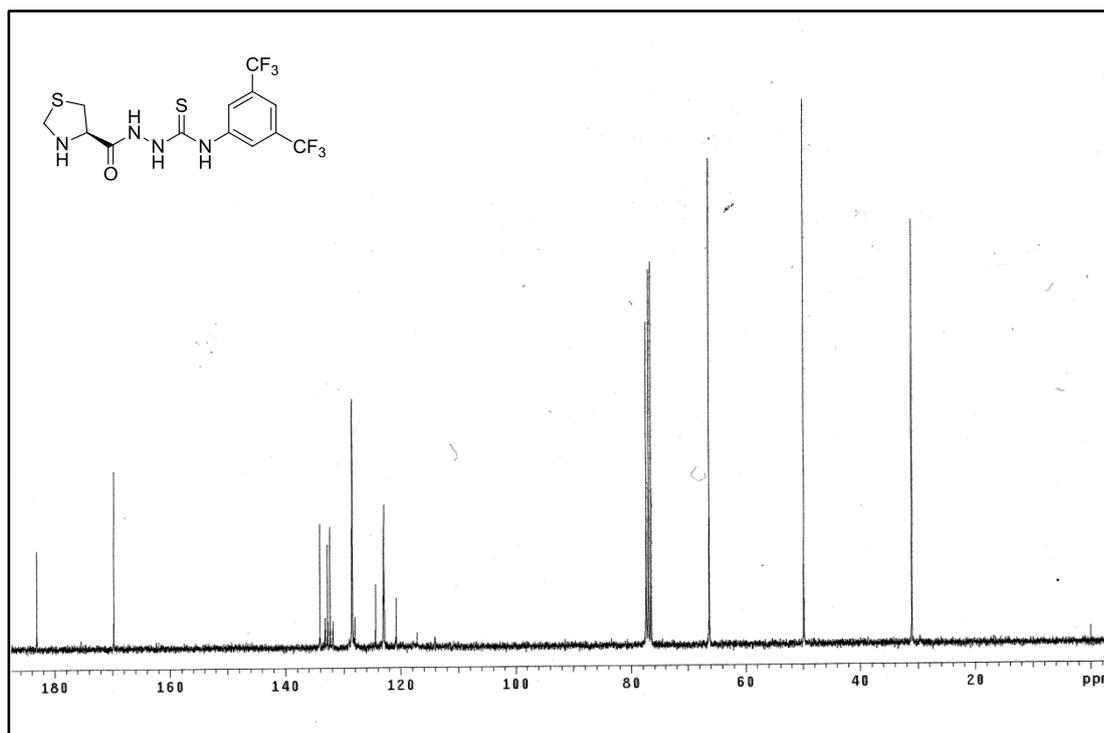


Espectro de ^{13}C -RMN do composto **194** obtido em CDCl_3 a 75,5MHz.

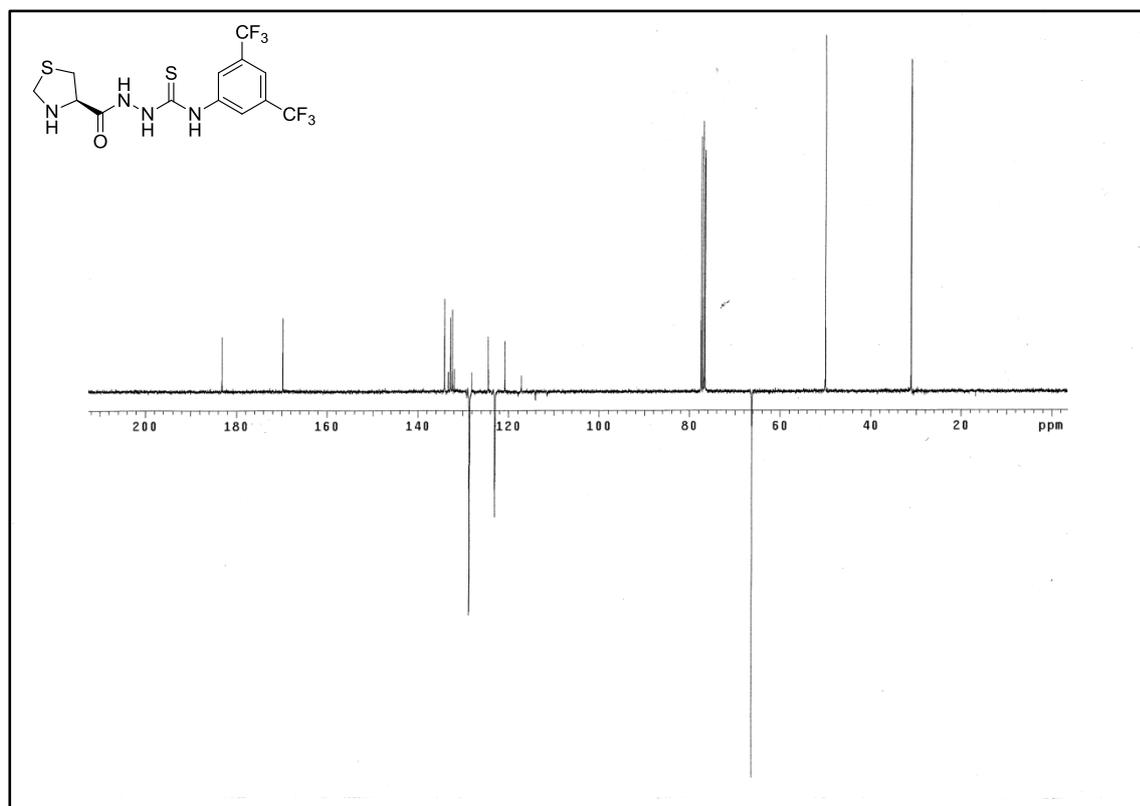


Espectro de ^1H -RMN do composto **263** obtido em CDCl_3 a 300 MHz.

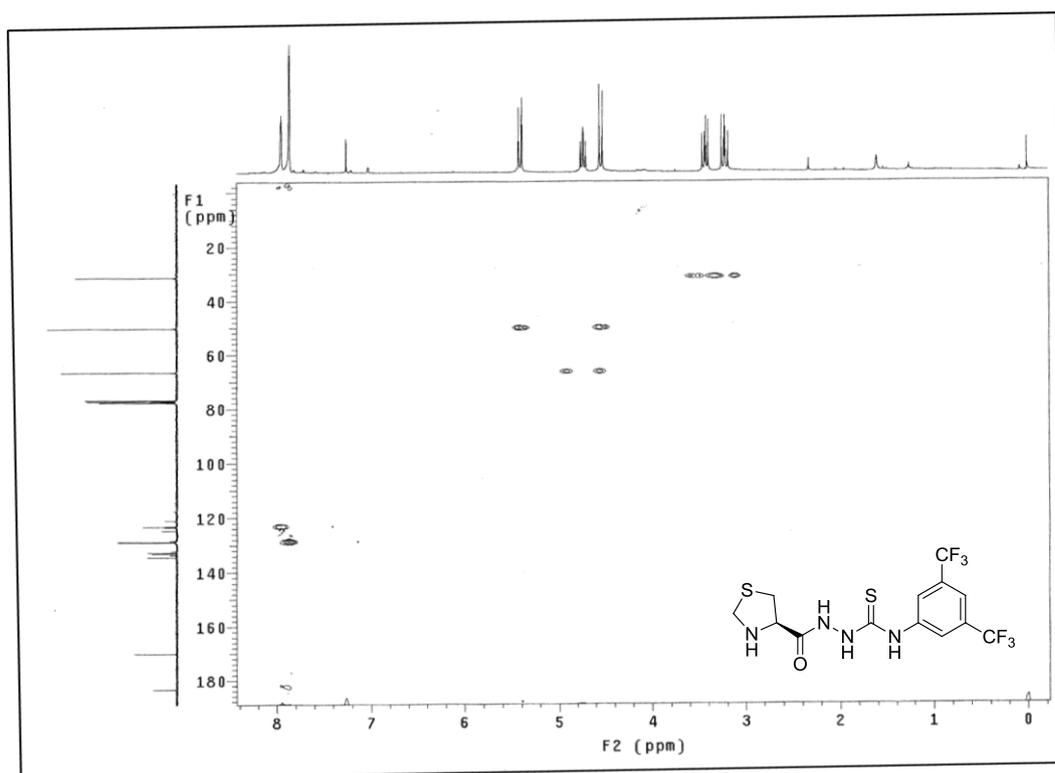
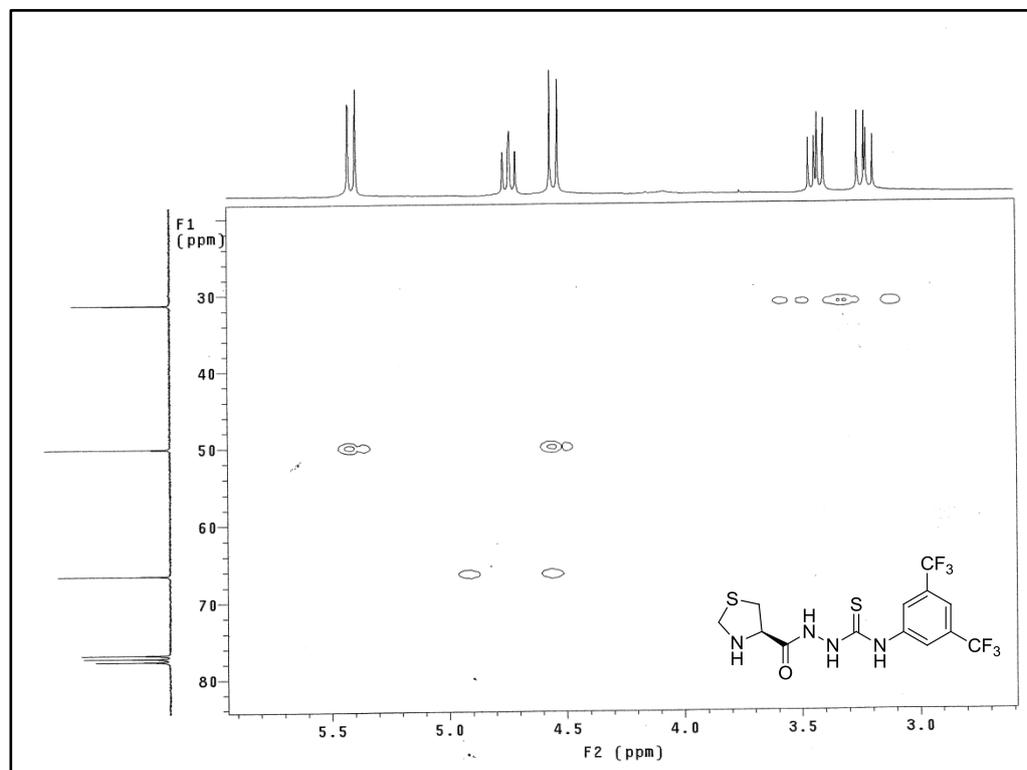
Espectro de ^{13}C -RMN do composto **263** obtido em CDCl_3 a 75,5MHzEspectro de ^1H -RMN do composto **262** obtido em CDCl_3 a 300 MHz.

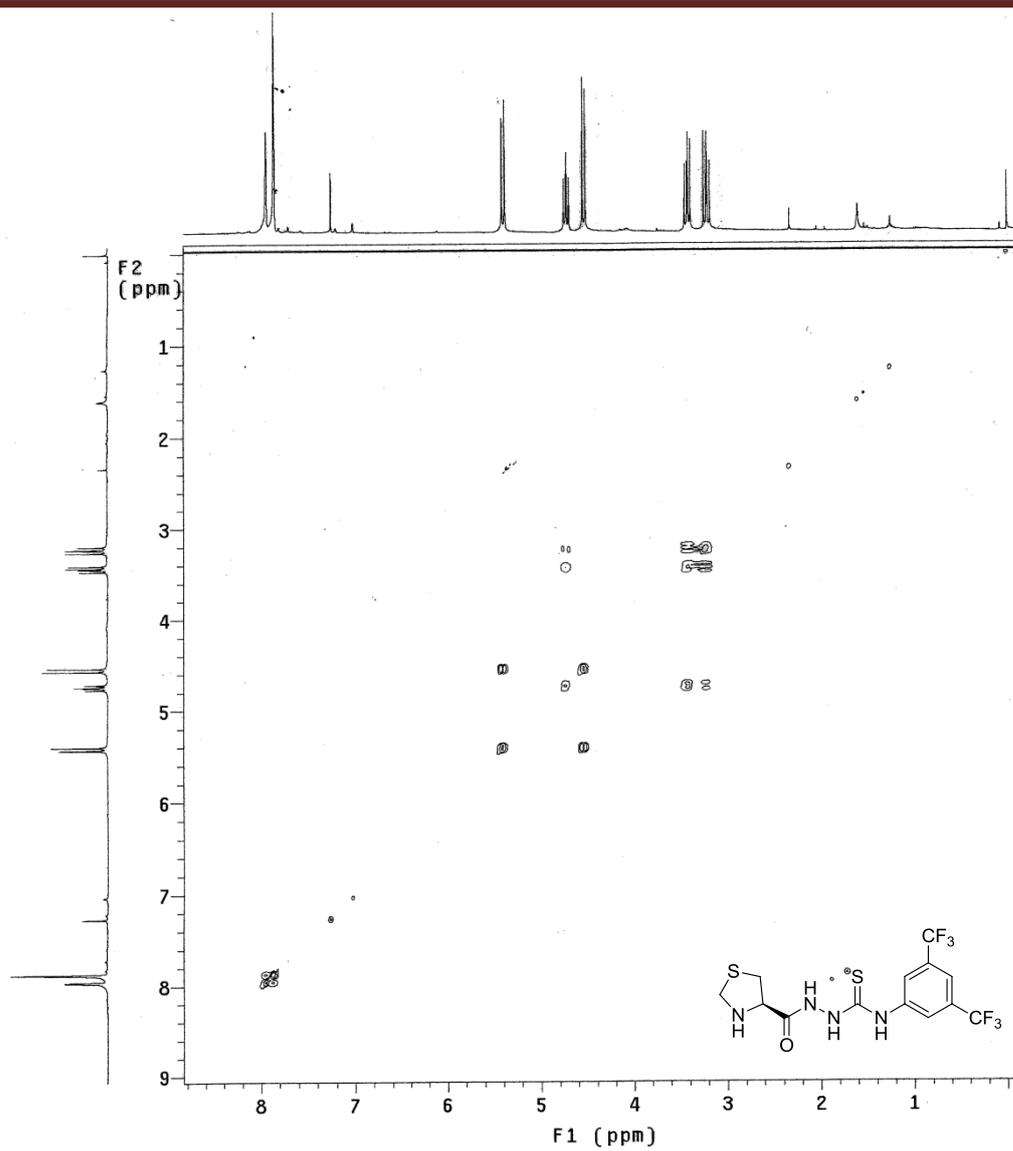


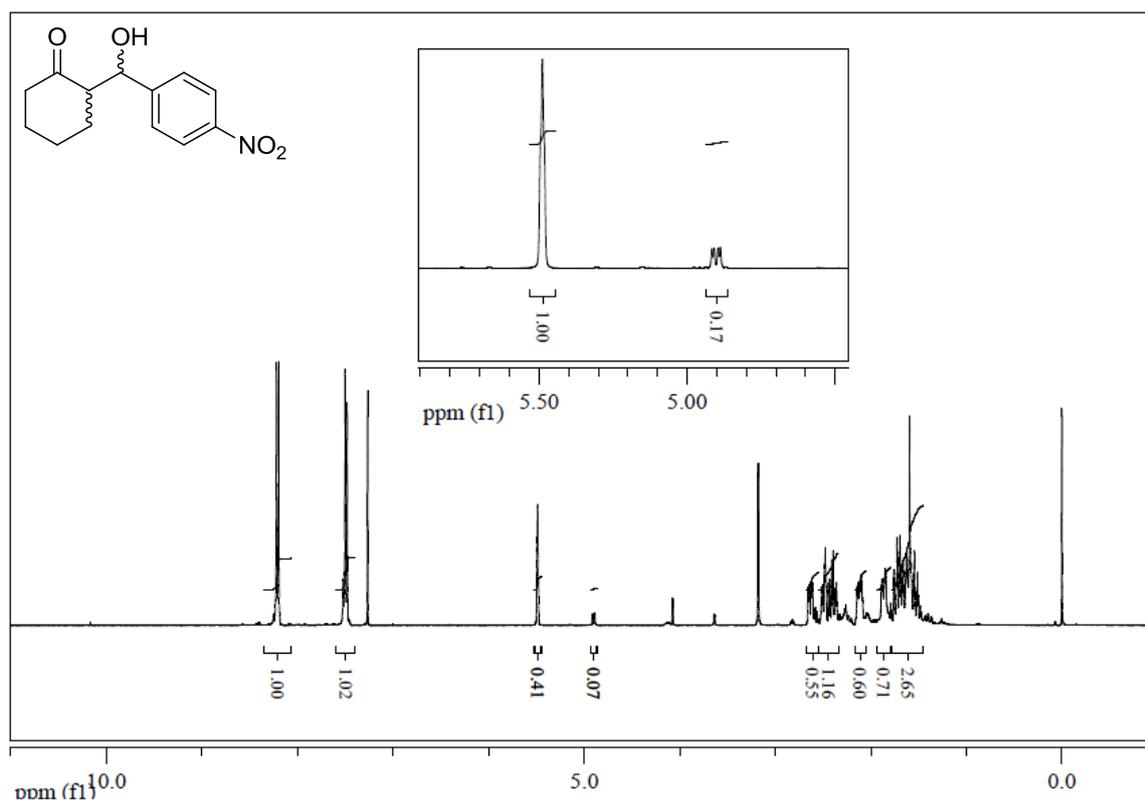
Espectro de ^{13}C -RMN do composto **262** obtido em CDCl_3 a 75,5MHz



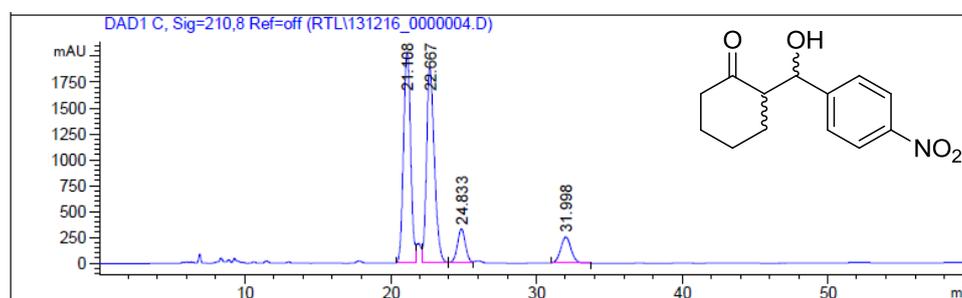
Espectro de ^{13}C -RMN – APT-do composto **262** obtido em CDCl_3 a 75,5MHz

Espectro bidimensional de HMQC do composto **262** ..Ampliação do espectro bidimensional de HMQC do composto **262**

Espectro bidimensional de COSY-H do composto **262**



Espectro de ^1H -RMN do composto **115** (racêmico) obtido em CDCl_3 a 300 MHz.

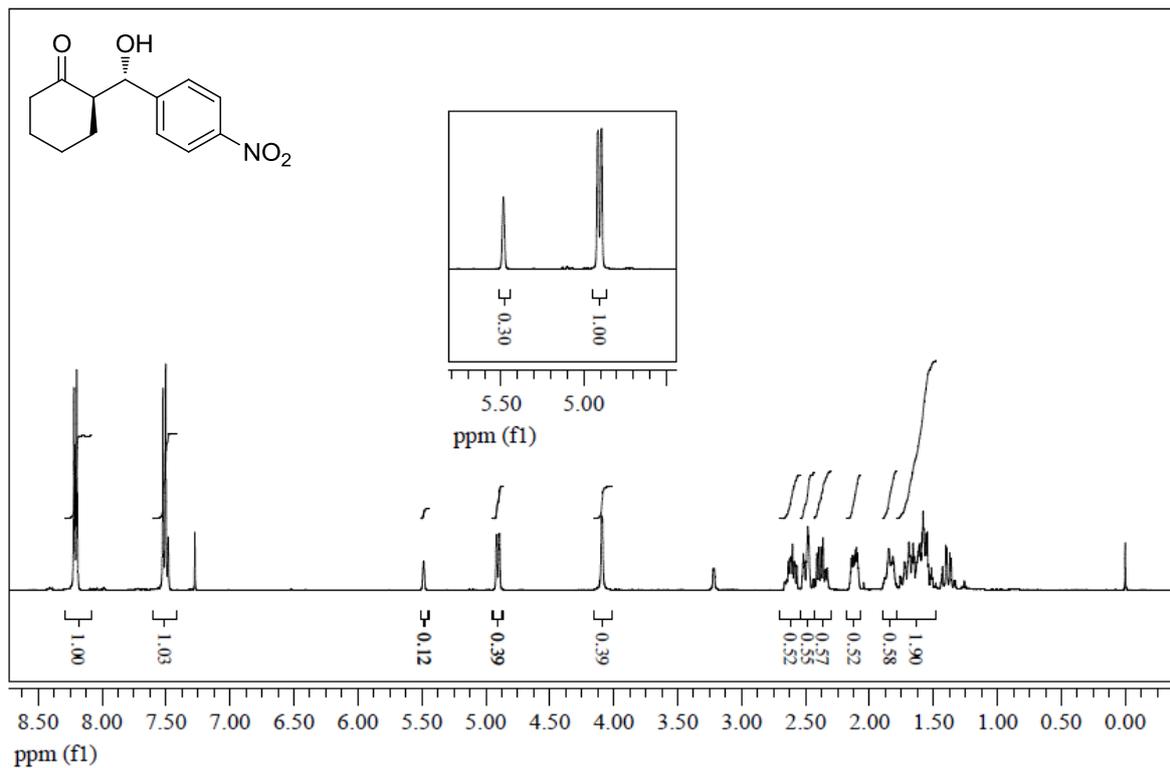


Signal 3: DAD1 C, Sig=210,8 Ref=off

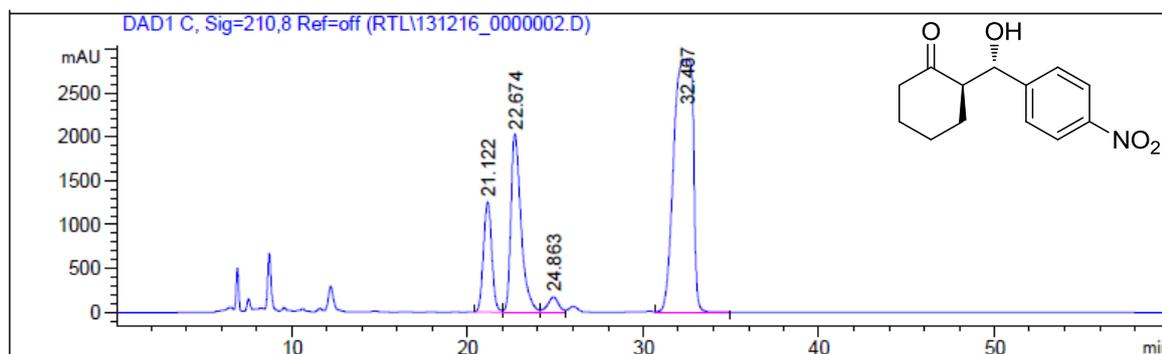
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	21.108	BV	0.5436	6.95500e4	2030.37256	41.9747
2	22.667	VV	0.5749	7.09070e4	1884.64697	42.7937
3	24.833	VV	0.5937	1.27984e4	332.06705	7.7241
4	31.998	BB	0.7700	1.24397e4	251.09294	7.5076

Totals : 1.65695e5 4498.17952

Cromatograma do composto **115** (racêmico)



Espectro de ^1H -RMN do composto **115** (catalisada) obtido em CDCl_3 a 300 MHz.

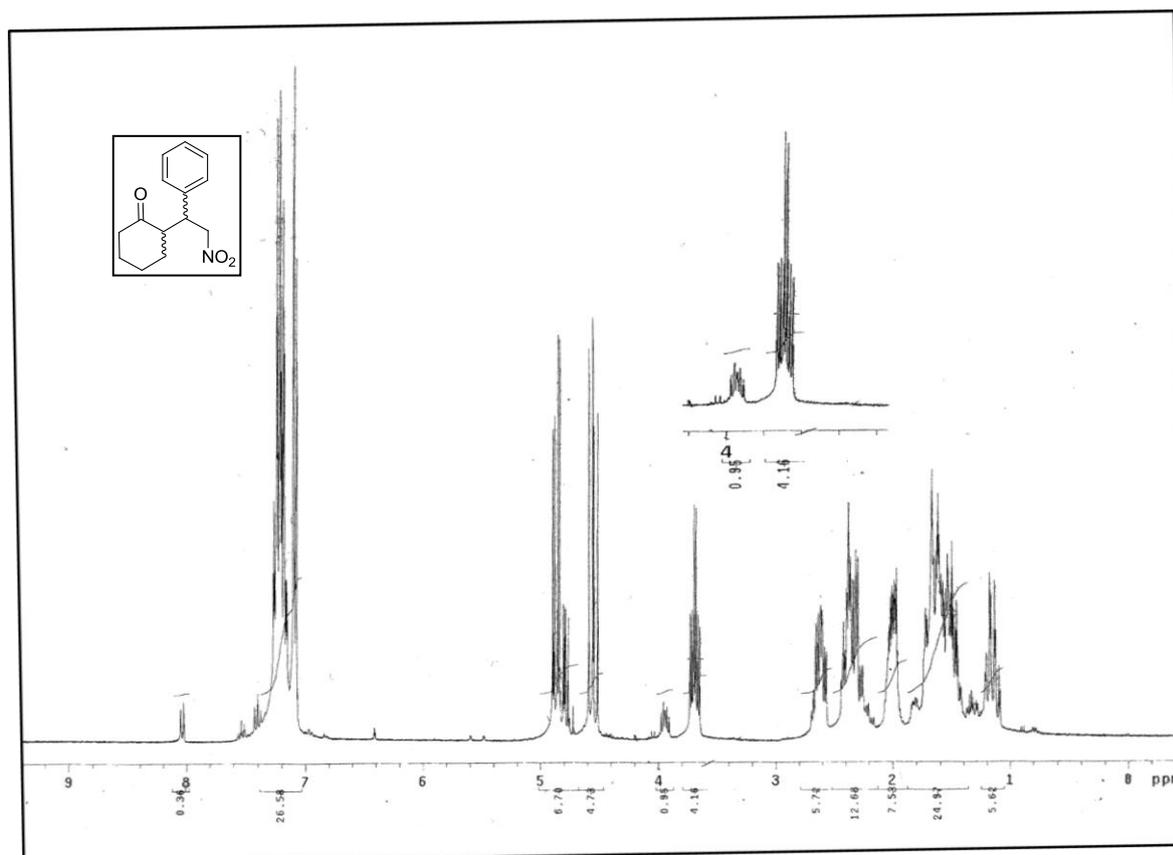


Signal 3: DAD1 C, Sig=210,8 Ref=off

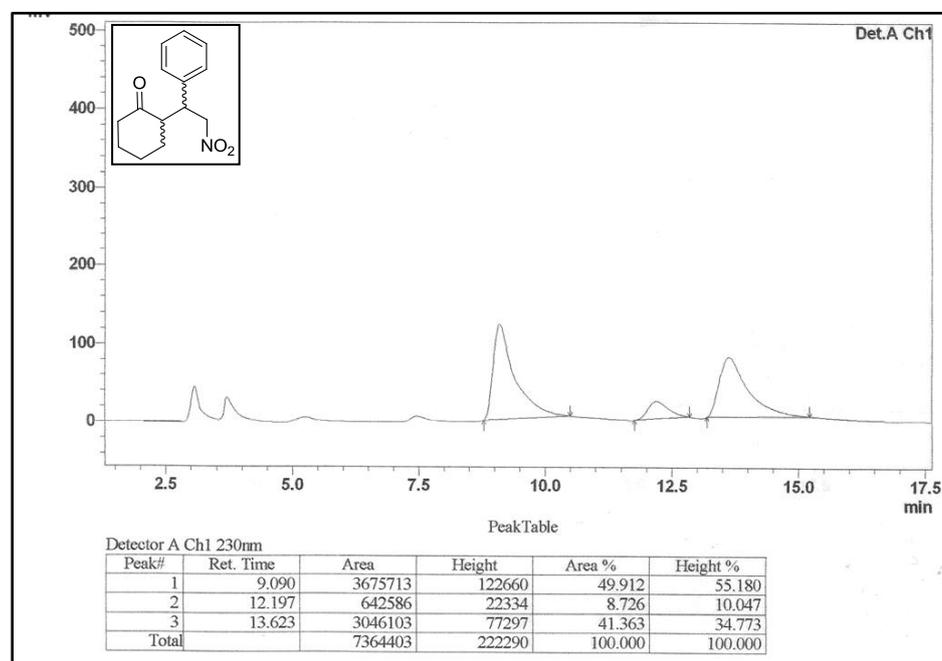
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	21.122	BV	0.5213	4.14296e4	1254.45972	11.8307
2	22.674	VV	0.6141	8.16732e4	2027.00293	23.3227
3	24.863	VV	0.6453	7329.86914	173.35924	2.0931
4	32.467	VB	1.2562	2.19755e5	2886.38892	62.7535

Totals : 3.50188e5 6341.21080

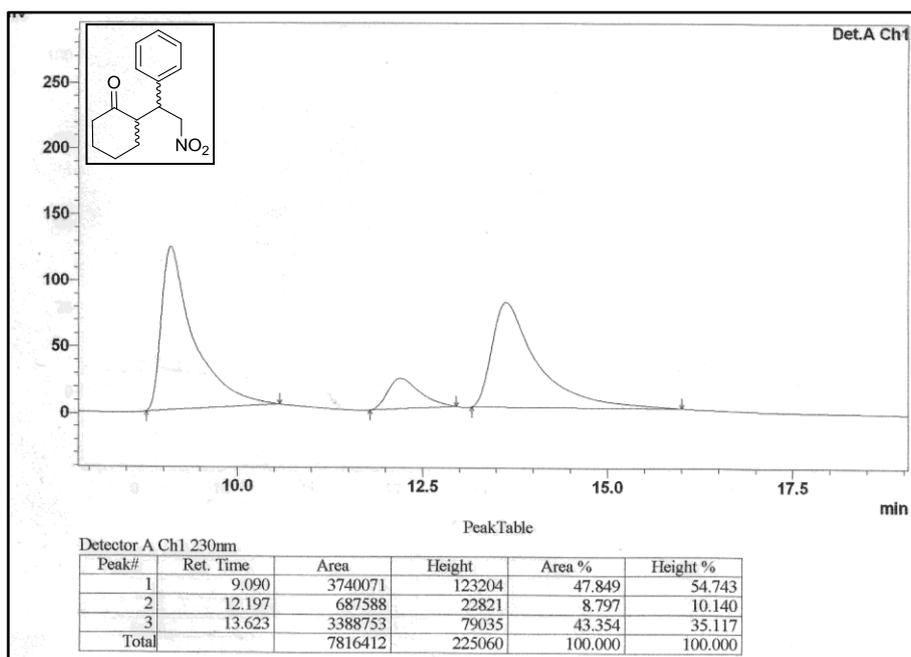
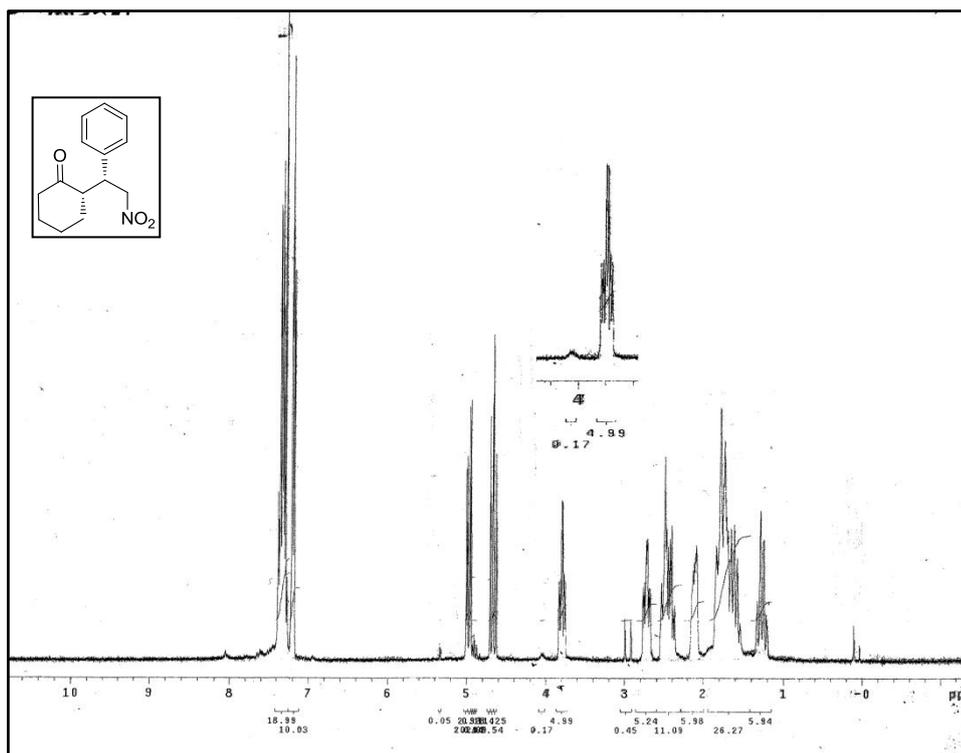
Cromatograma do composto **115** (racêmico) obtido em CDCl_3 a 300 MHz.

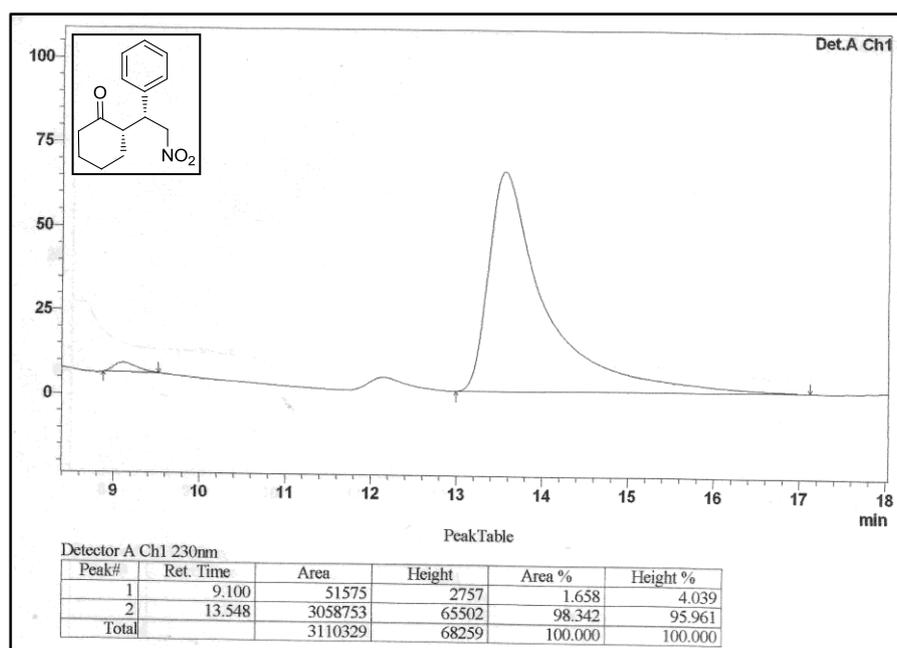
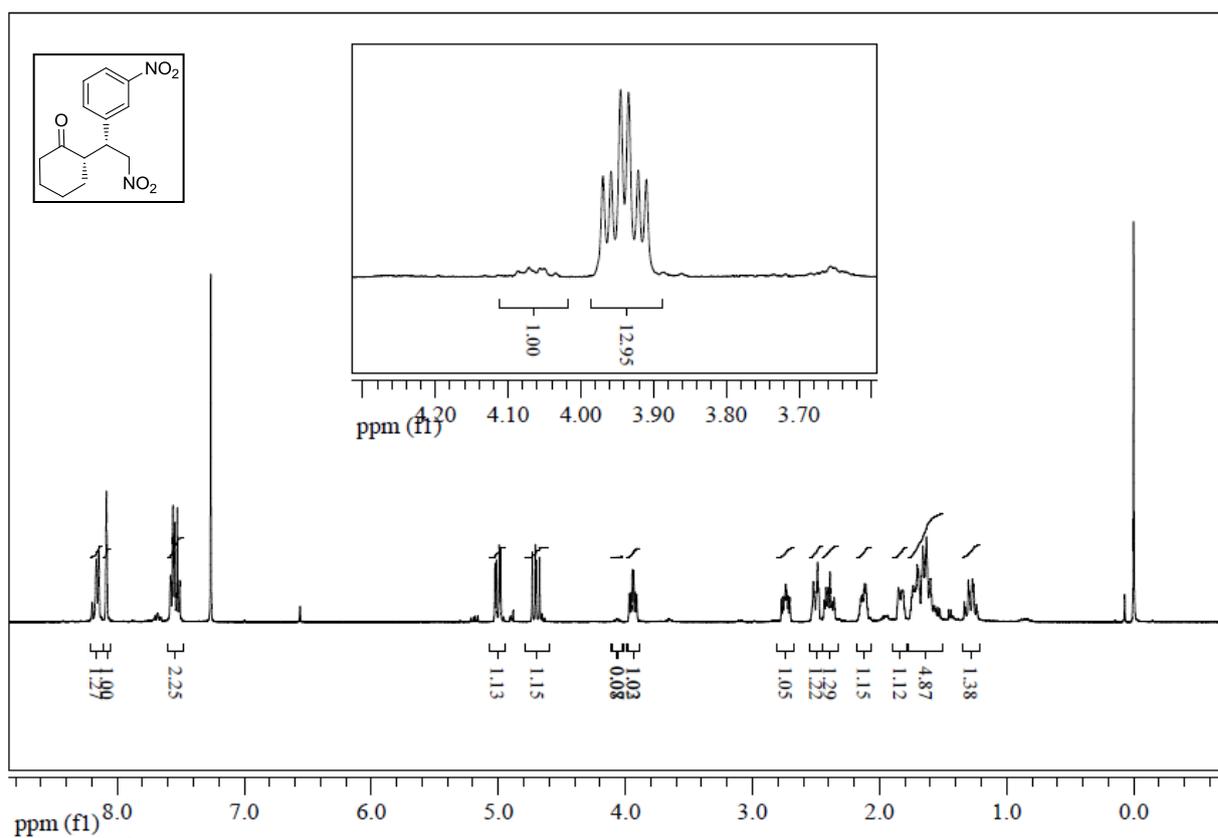


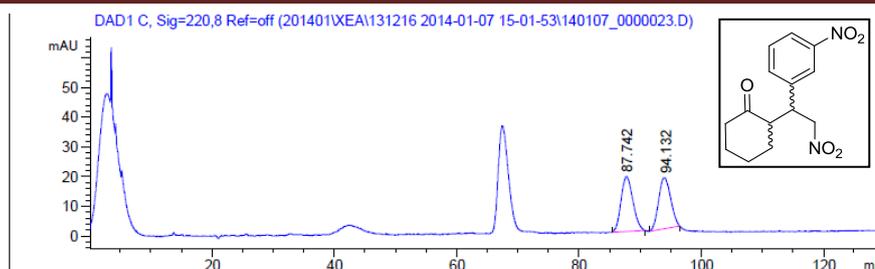
Espectro de ^1H -RMN do composto **125** (racêmico) obtido em CDCl_3 a 300 MHz.



Cromatograma do composto **125** (racêmico)

Ampliação do cromatograma do composto **125** (racêmico)Espectro de ^1H -RMN do composto **125** (organocatalisado) obtido em CDCl_3 a 300 MHz.

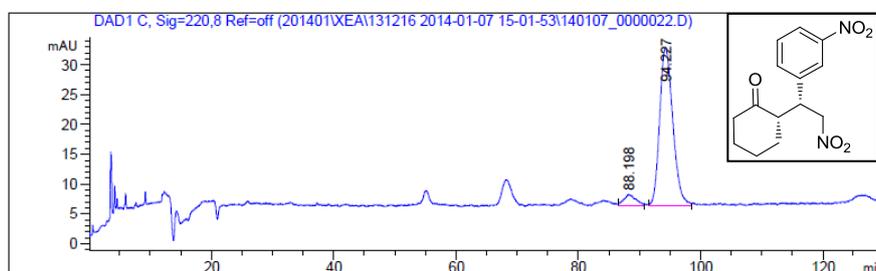
Ampliação do cromatograma do composto **125** (organocatalisado)Espectro de ^1H -RMN do aduto de Michael **271** (organocatalisado) obtido em CDCl_3 a 300 MHz.



Signal 3: DAD1 C, Sig=220,8 Ref=off

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	87.742	BB	1.5793	2490.20313	18.53647	51.5504
2	94.132	BBA+	2.2819	2340.41455	17.09389	48.4496
Totals :				4830.61768	35.63036	

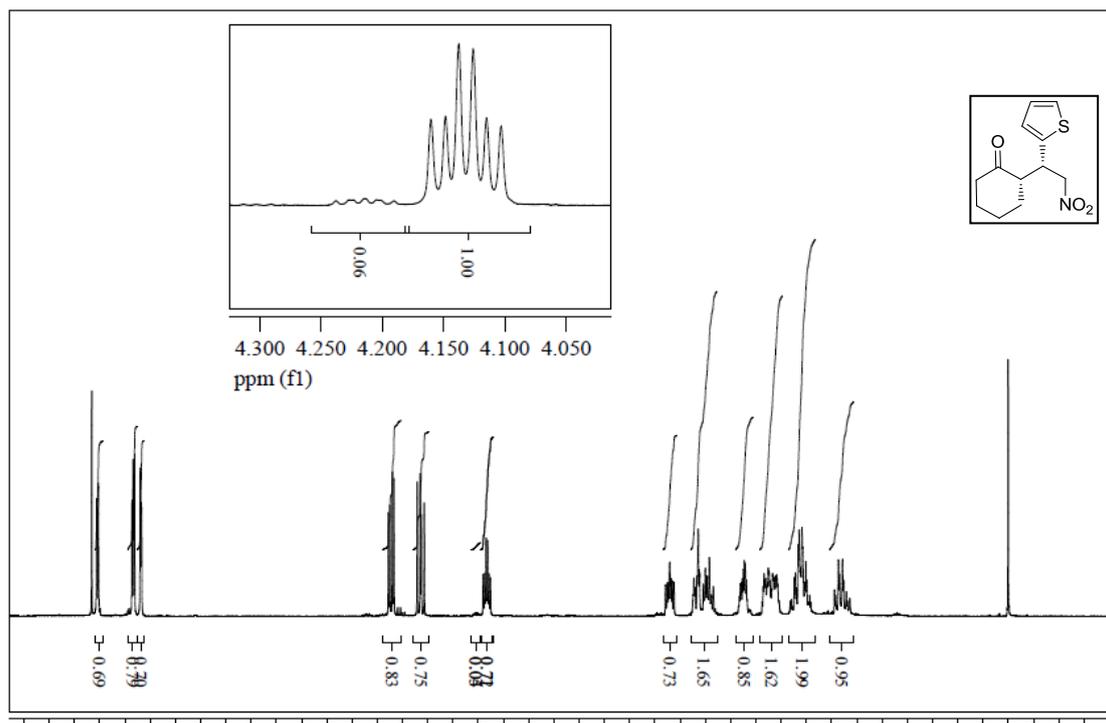
Cromatograma do aduto de Michael **271** (racêmico)



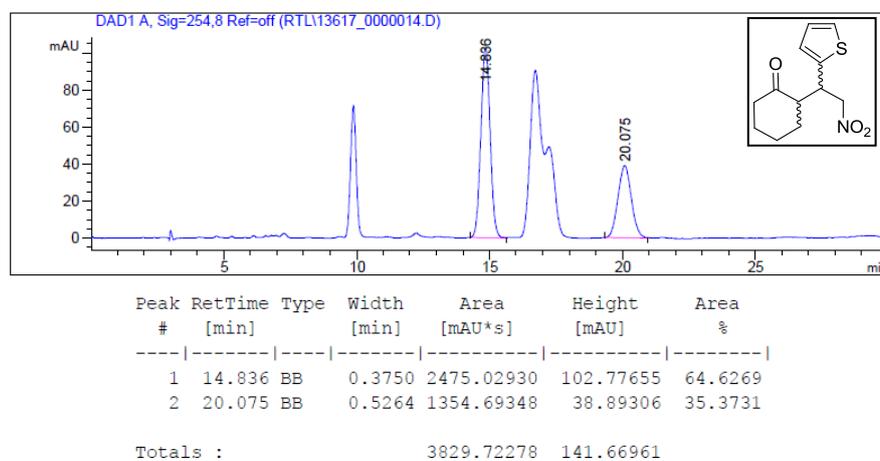
Signal 1: DAD1 C, Sig=220,8 Ref=off

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	88.198	VV	1.6572	259.47910	1.87189	6.1297
2	94.227	VV	2.1701	3973.67847	26.54986	93.8703
Totals :				4233.15756	28.42175	

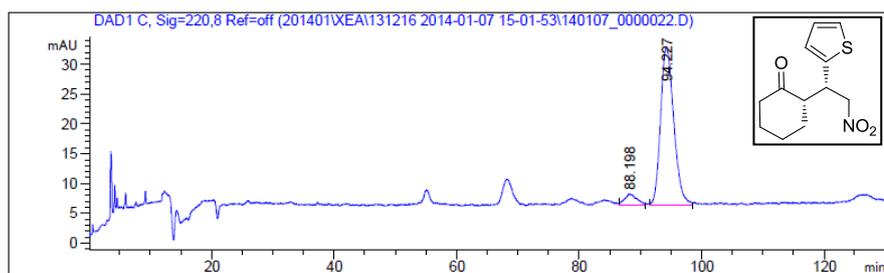
Cromatograma do aduto de Michael **271** (catalisado)



Espectro de ^1H -RMN do aduto de Michael (organocatalisado) **267** obtido em CDCl_3 a 300 MHz



Cromatograma do aduto de Michael **267** (racêmico)

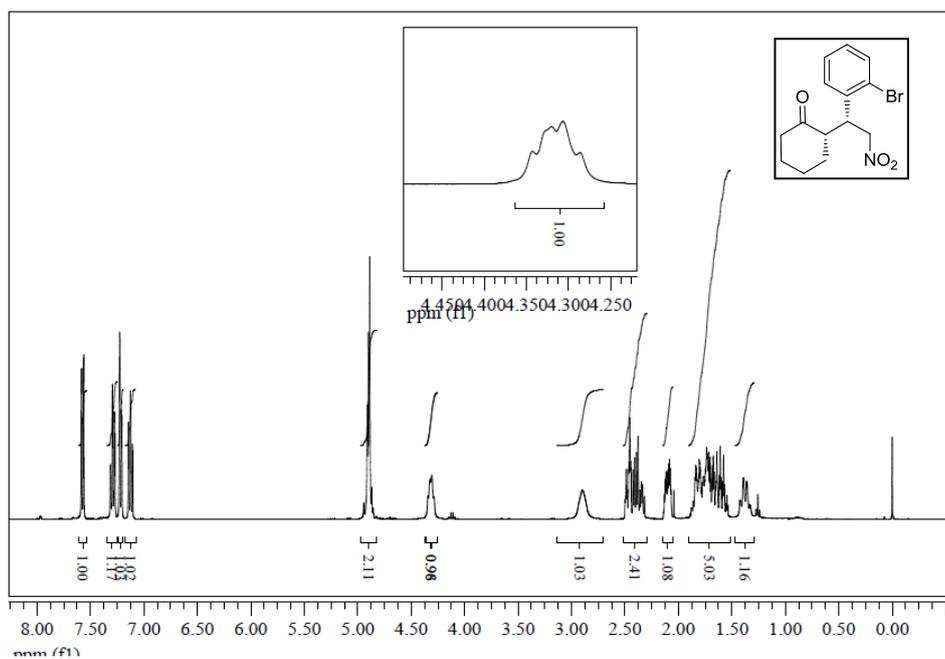


Signal 1: DAD1 C, Sig=220,8 Ref=off

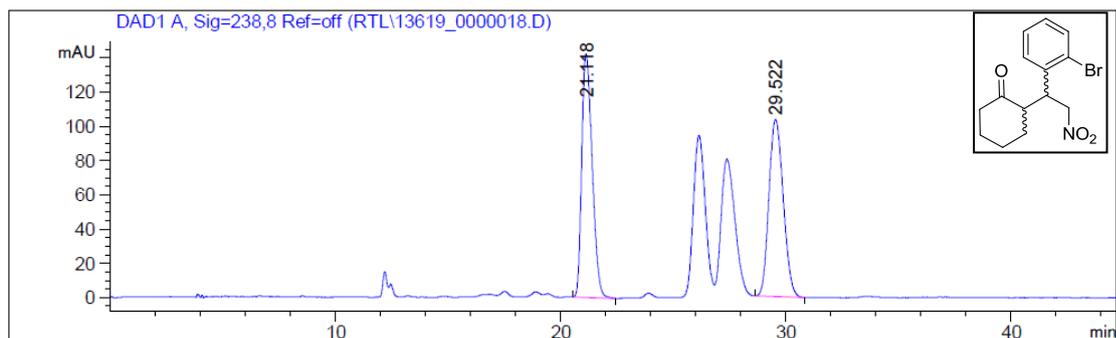
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	88.198	VV	1.6572	259.47910	1.87189	6.1297
2	94.227	VV	2.1701	3973.67847	26.54986	93.8703

Totals : 4233.15756 28.42175

Cromatograma do aduto de Michael **267** (catalisado)



Espectro de ^1H -RMN do aduto de Michael (organocatalisado) **269** obtido em CDCl_3 a 300 MHz

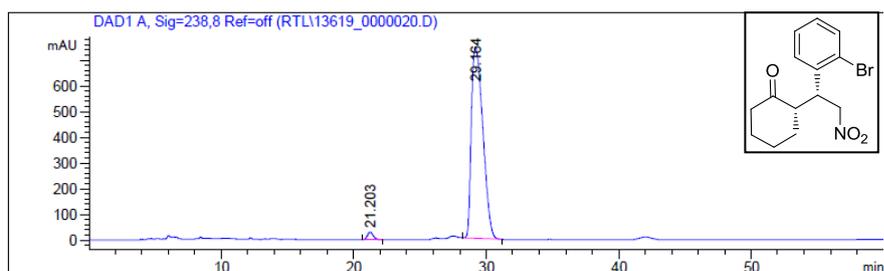


Signal 1: DAD1 A, Sig=238,8 Ref=off

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	21.118	BB	0.4962	4538.45264	142.26120	49.9578
2	29.522	BB	0.6939	4546.12842	103.61958	50.0422

Totals : 9084.58105 245.88078

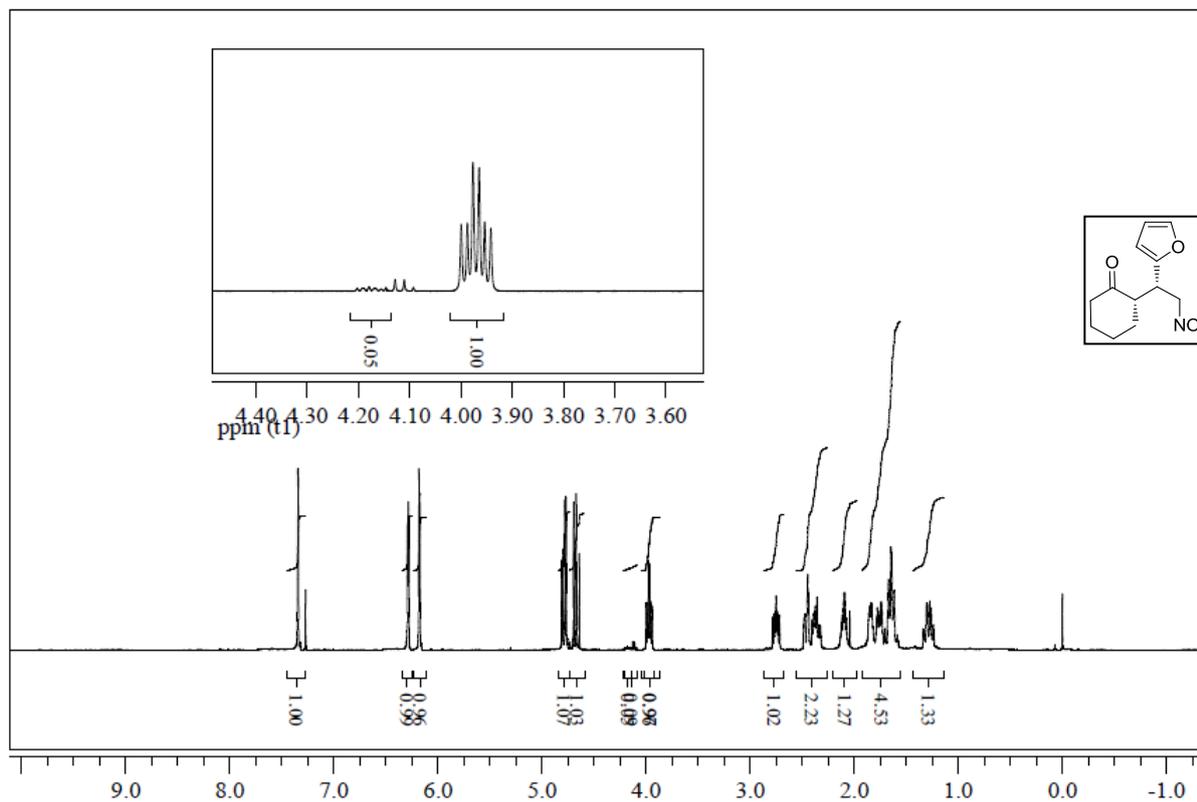
Cromatograma do aduto de Michael **269** (racêmico)



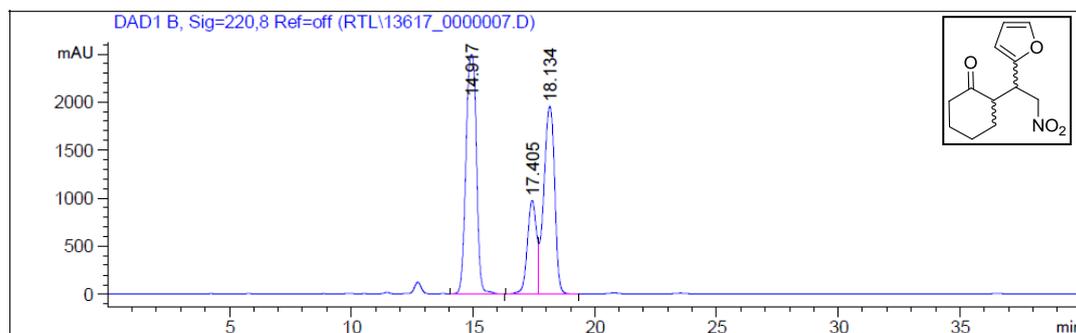
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	21.203	BB	0.4544	874.87476	29.46381	1.9132
2	29.164	BB	0.9794	4.48546e4	743.92456	98.0868

Totals : 4.57295e4 773.38837

Cromatograma do aduto de Michael **269** (organocatalisado)



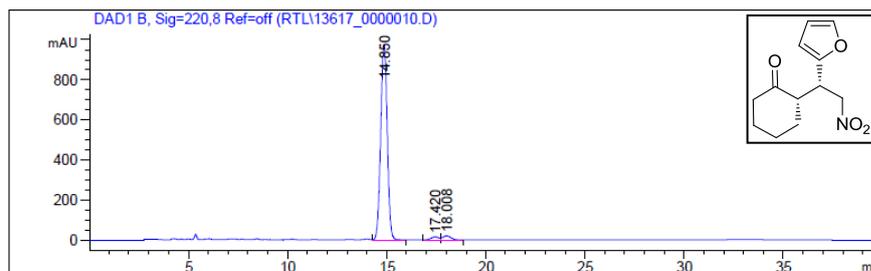
Espectro de ^1H -RMN do aduto de Michael (organocatalisado) **267** obtido em CDCl_3 a 300 MHz



Signal 2: DAD1 B, Sig=220,8 Ref=off

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	14.917	BB	0.4786	7.44720e4	2492.25269	46.3175
2	17.405	BV	0.4043	2.59503e4	975.70056	16.1396
3	18.134	VB	0.4869	6.03637e4	1951.59668	37.5429

Cromatograma do aduto de Michael **267** (racêmico)

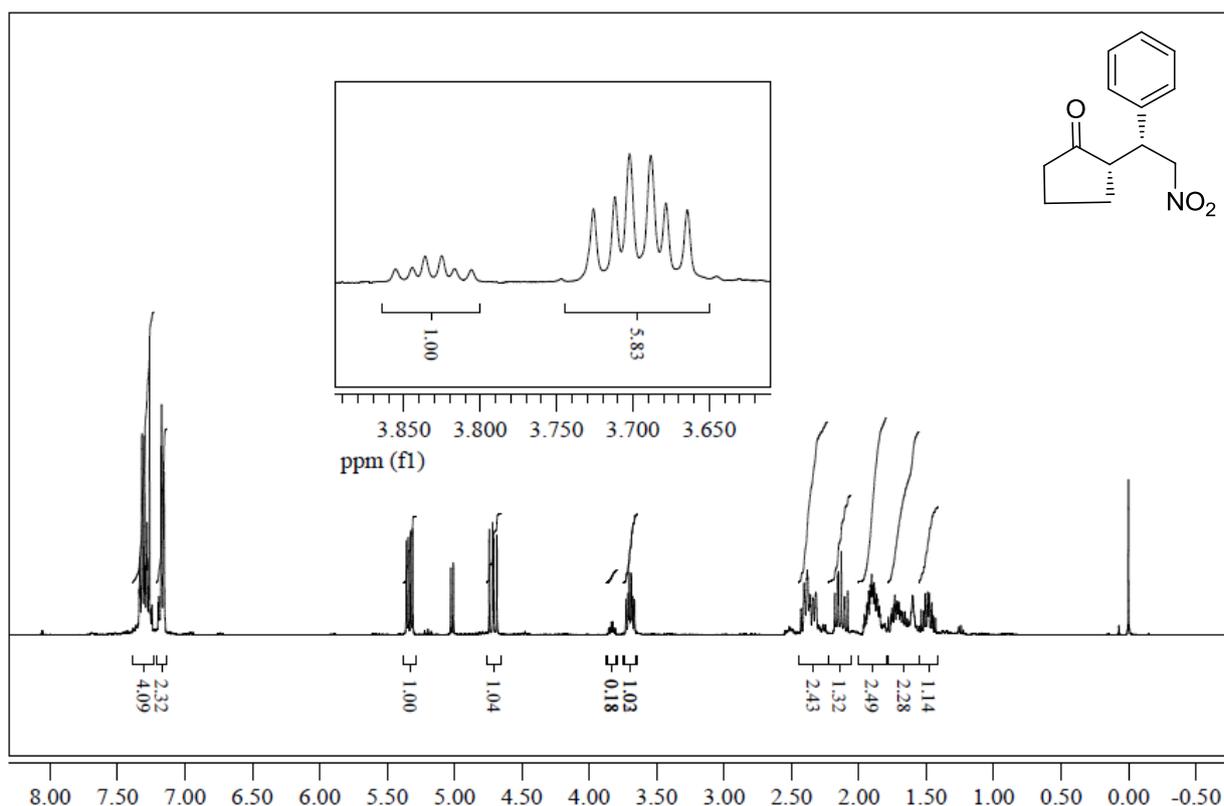


Signal 2: DAD1 B, Sig=220,8 Ref=off

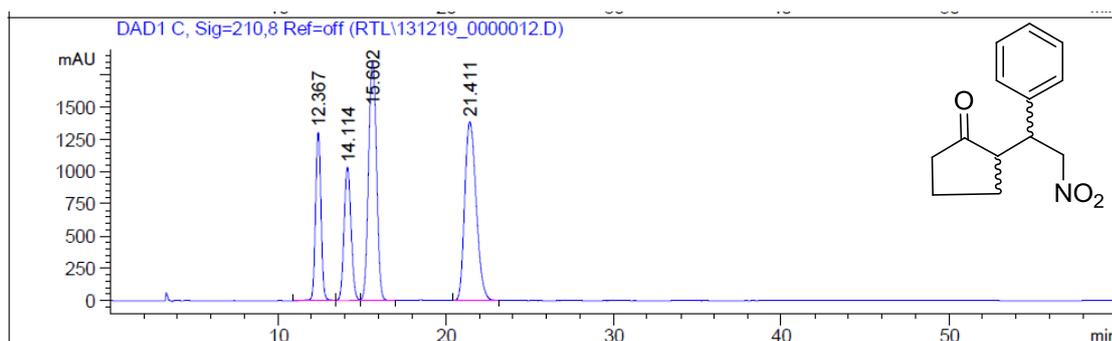
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	14.850	VB	0.3603	2.24160e4	974.65424	95.8457
2	17.420	BV	0.3866	383.70590	14.79354	1.6406
3	18.008	VB	0.4401	587.88184	19.93349	2.5136

Totals : 2.33876e4 1009.38127

Cromatograma do aduto de Michael **267** (organocatalisado)



Espectro de ^1H -RMN do aduto de Michael (organocatalisado) **265** obtido em CDCl_3 a 300 MHz

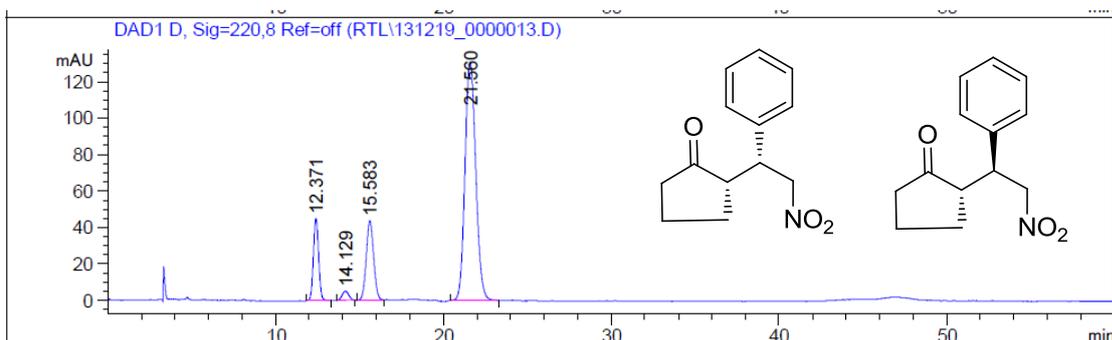


Signal 3: DAD1 C, Sig=210,8 Ref=off

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	12.367	BV	0.3519	2.95645e4	1307.21484	15.8977
2	14.114	VV	0.4516	2.97325e4	1033.75513	15.9881
3	15.602	VB	0.5318	6.19357e4	1853.84924	33.3047
4	21.411	BB	0.7333	6.47341e4	1384.88379	34.8095

Totals : 1.85967e5 5579.70300

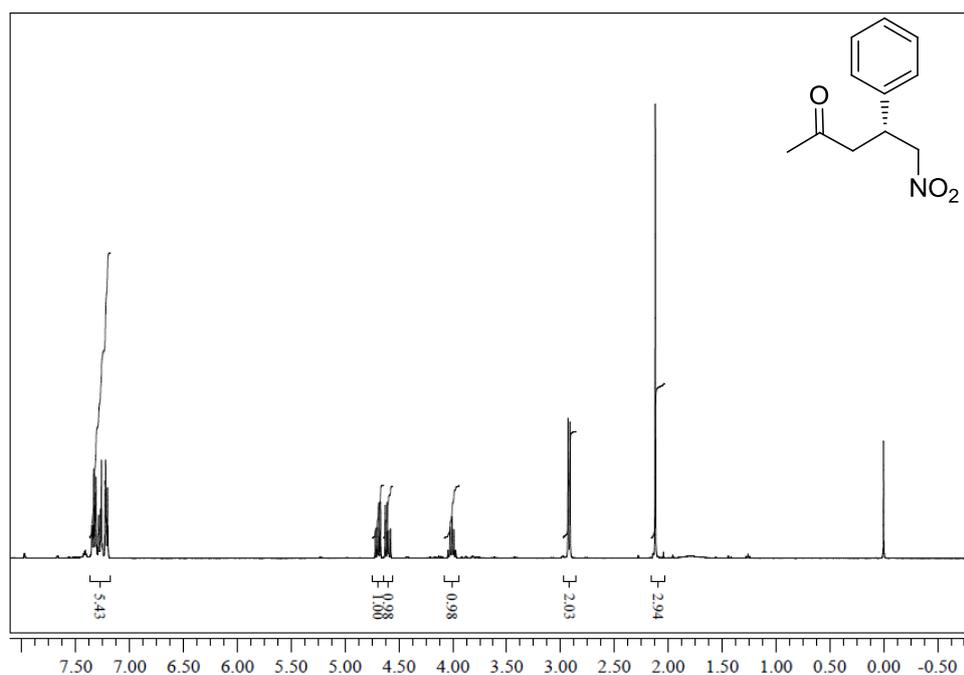
Cromatograma do aduto de Michael **265** (racêmico)



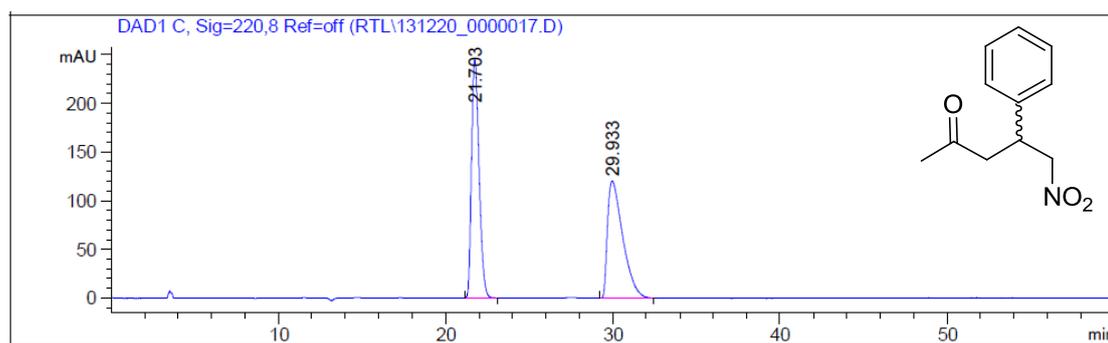
Signal 4: DAD1 D, Sig=220,8 Ref=off

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	12.371	BB	0.3320	966.57416	45.10033	11.8182
2	14.129	BB	0.3605	132.03786	4.89850	1.6144
3	15.583	BB	0.4789	1328.39221	43.42237	16.2421
4	21.560	BB	0.6828	5751.70703	130.86165	70.3253

Cromatograma do aduto de Michael **265** (organocatalisado)



Espectro de ^1H -RMN do aduto de Michael **266** (organocatalisado) obtido em CDCl_3 a 300 MHz

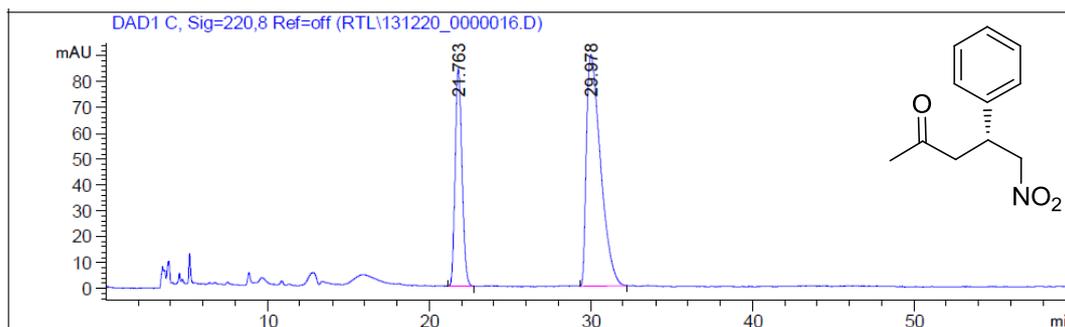


Signal 3: DAD1 C, Sig=220,8 Ref=off

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	21.703	BB	0.4830	7576.16504	244.87709	49.8290
2	29.933	BB	0.9104	7628.17090	120.20615	50.1710

Totals : 1.52043e4 365.08324

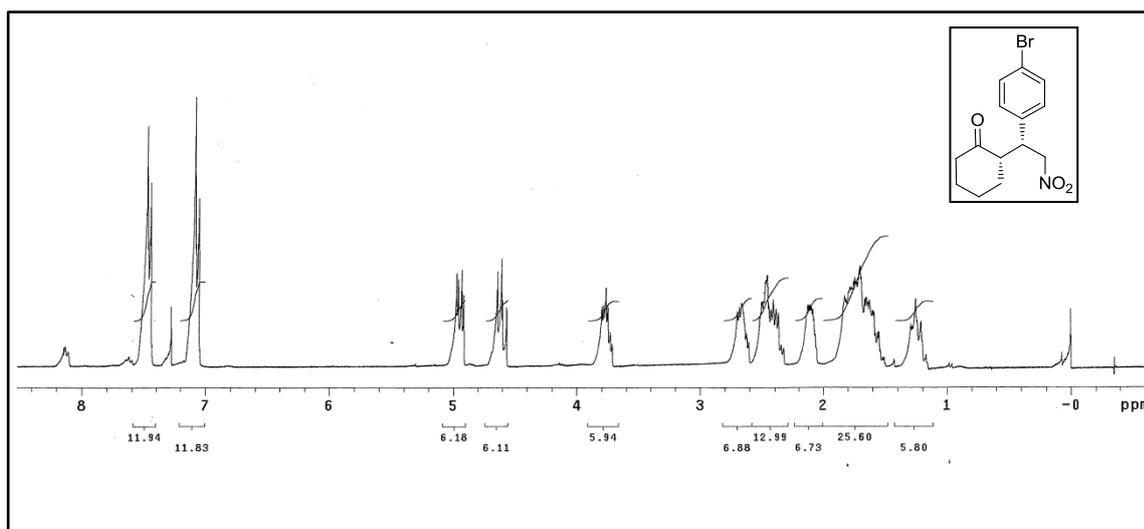
Cromatograma do aduto de Michael **266** (racêmico)



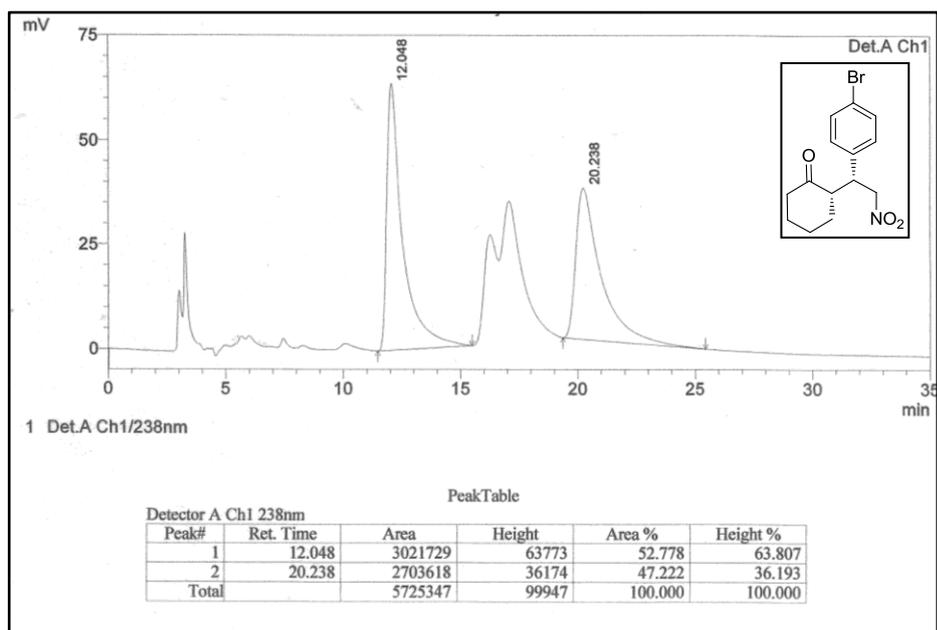
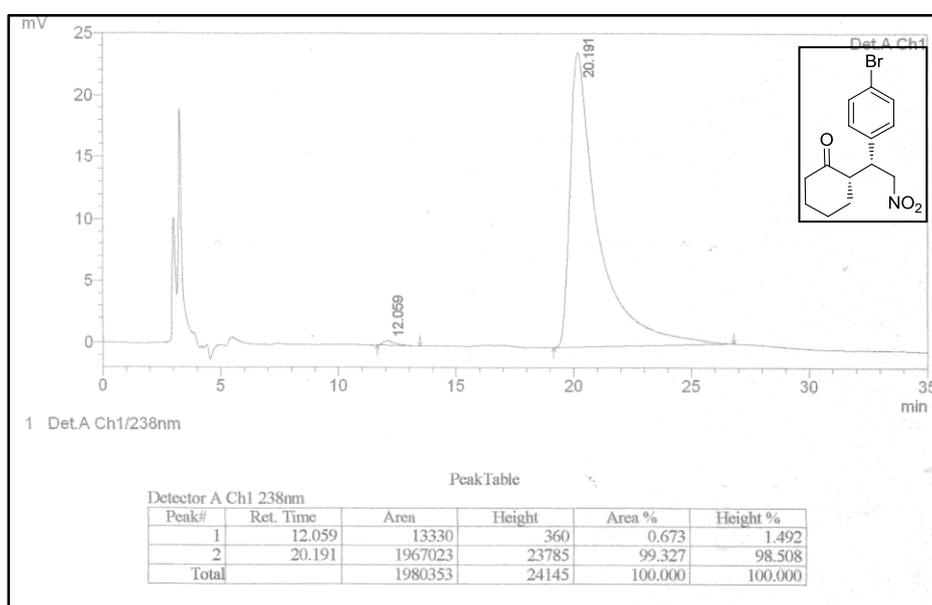
Signal 3: DAD1 C, Sig=220,8 Ref=off

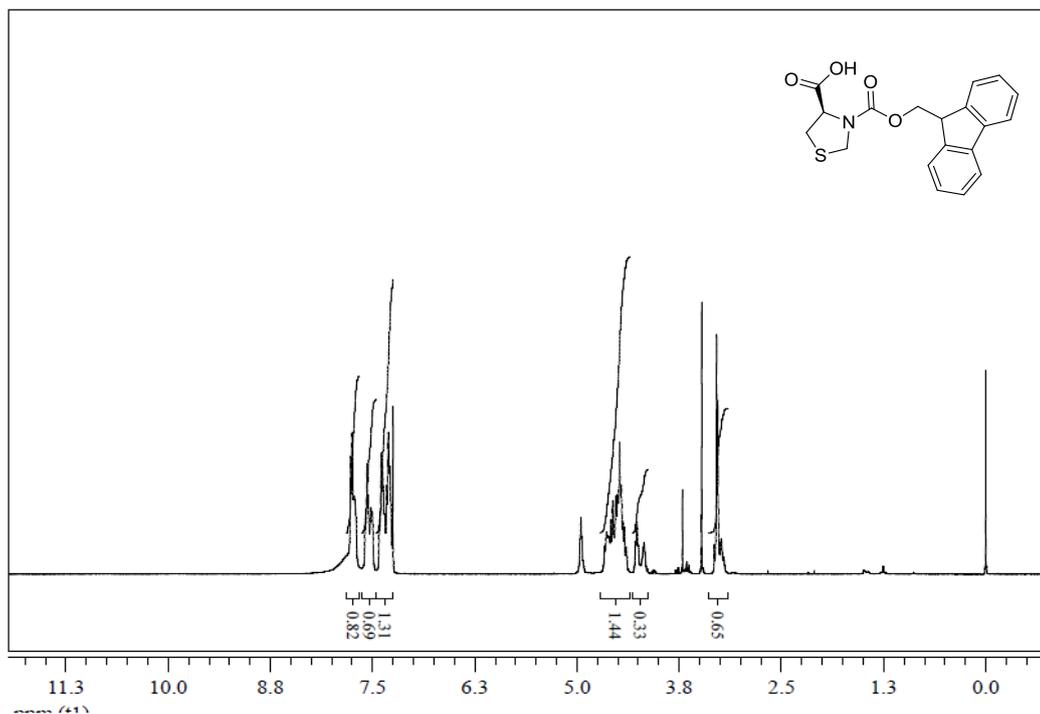
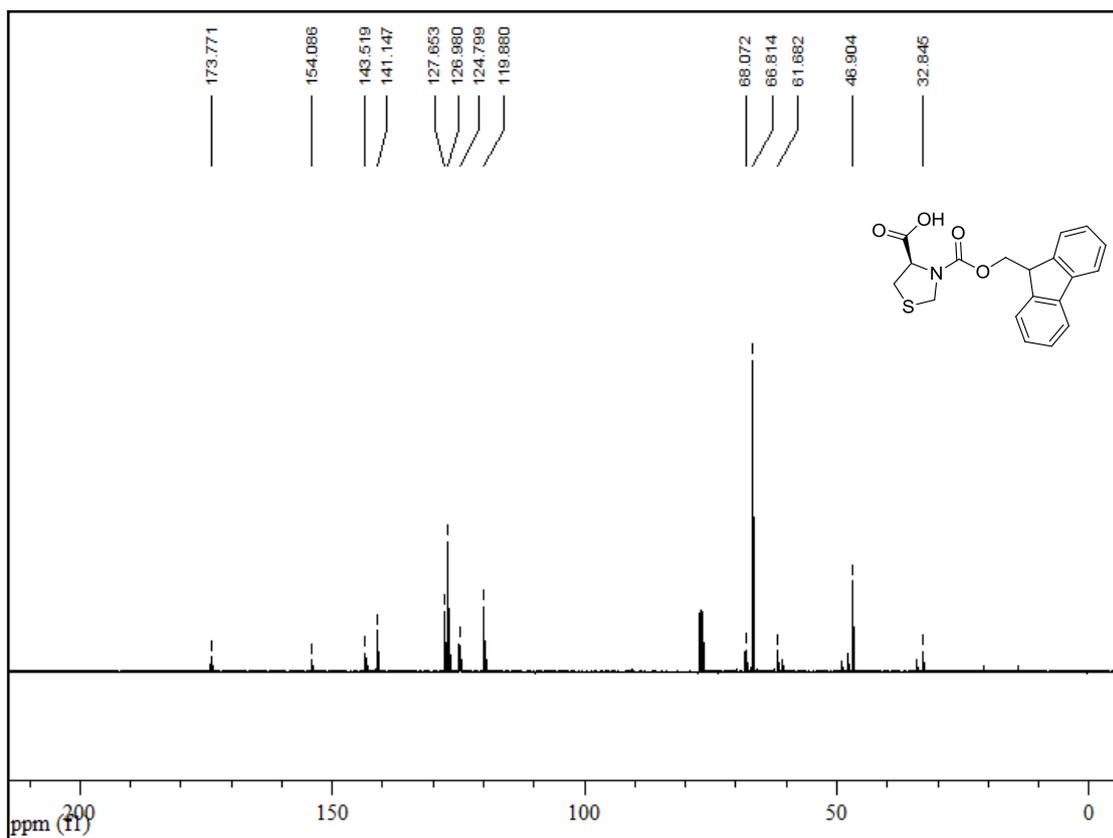
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	21.763	BB	0.4515	2452.71265	84.28709	31.0082
2	29.978	BB	0.8928	5457.17480	89.57040	68.9918

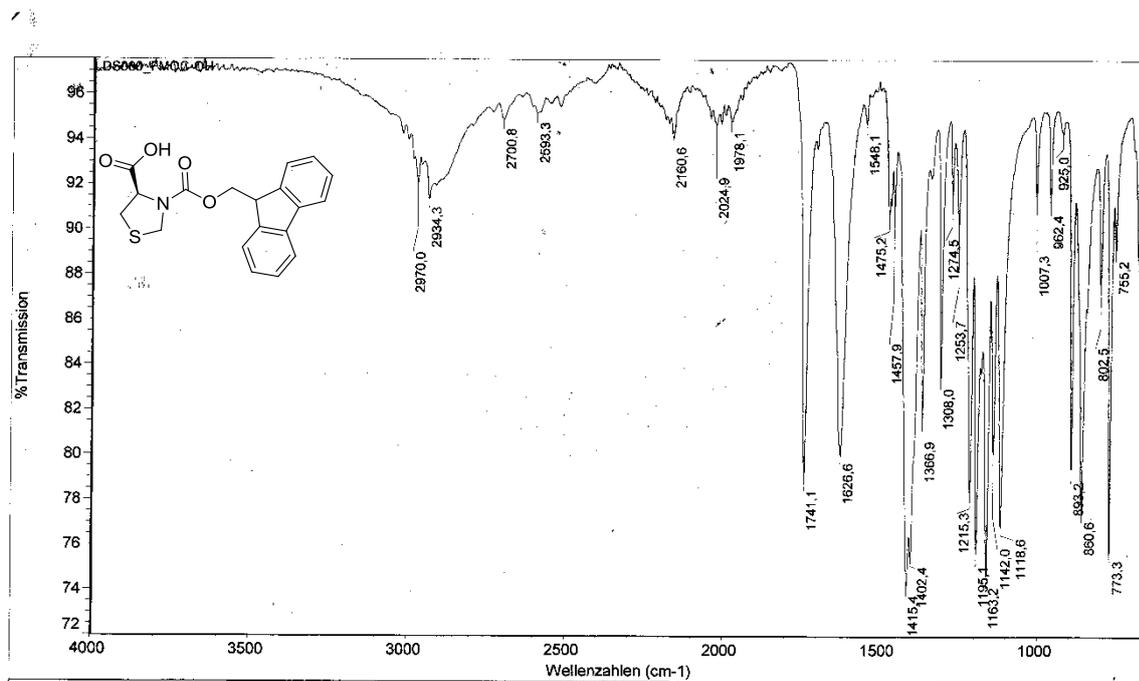
Cromatograma do aduto de Michael **266** (organocatalisado)



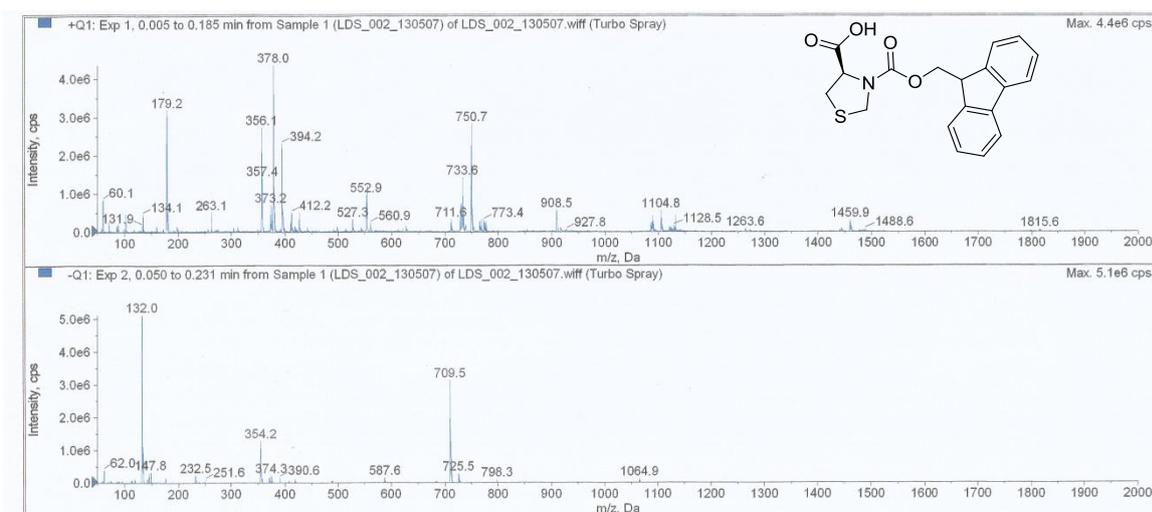
Espectro de ^1H -RMN do aduto de Michael (organocatalisado) **270** obtido em CDCl_3 a 300 MHz

Cromatograma do aduto de Michael **270** (racêmico)Cromatograma do aduto de Michael **270** (organocatalisado)

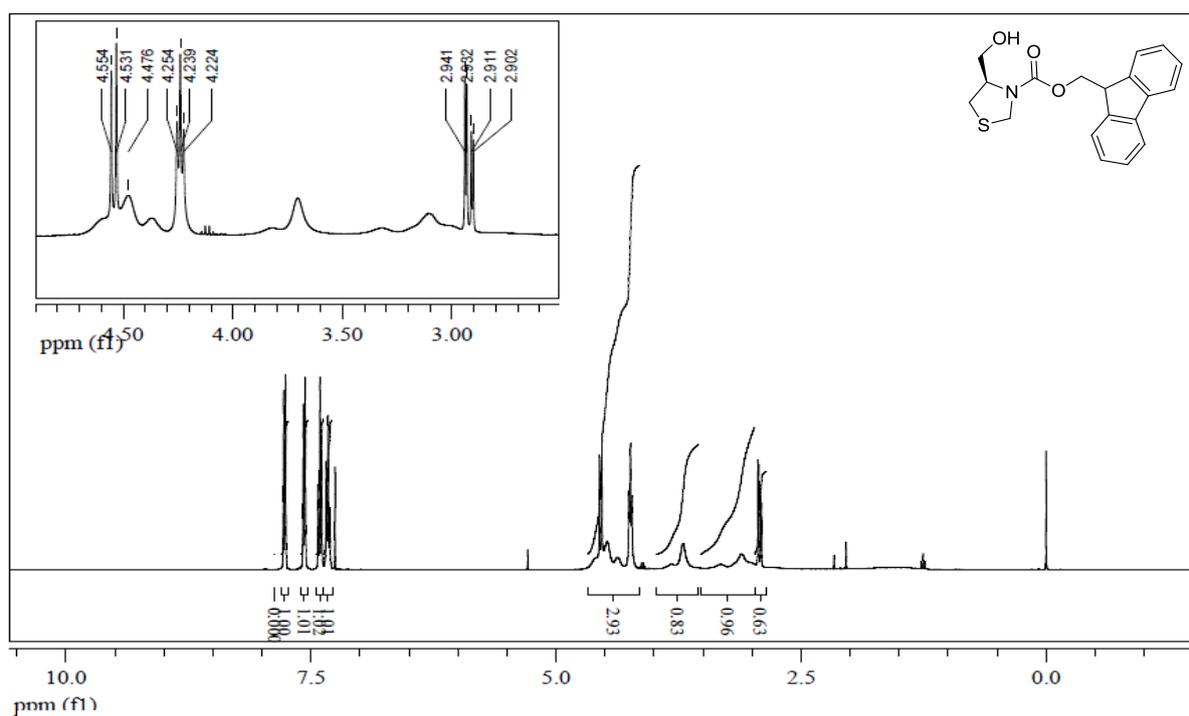
Espectro de ^1H -RMN do composto **245** a 300 MHz obtido em CDCl_3 Espectro de ^{13}C -RMN do composto **245** a 75,5 MHz obtido em CDCl_3



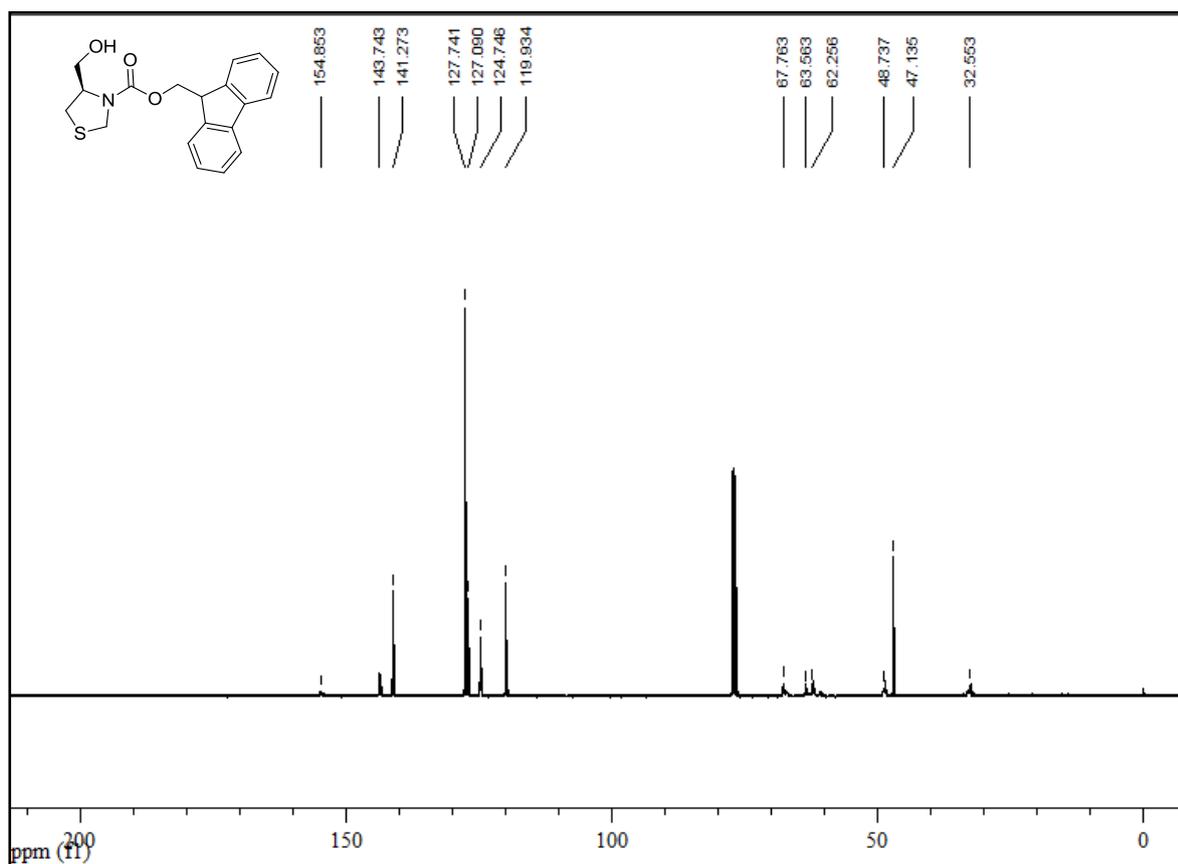
Espectro de Infravermelho do composto **245** realizado em ATR.



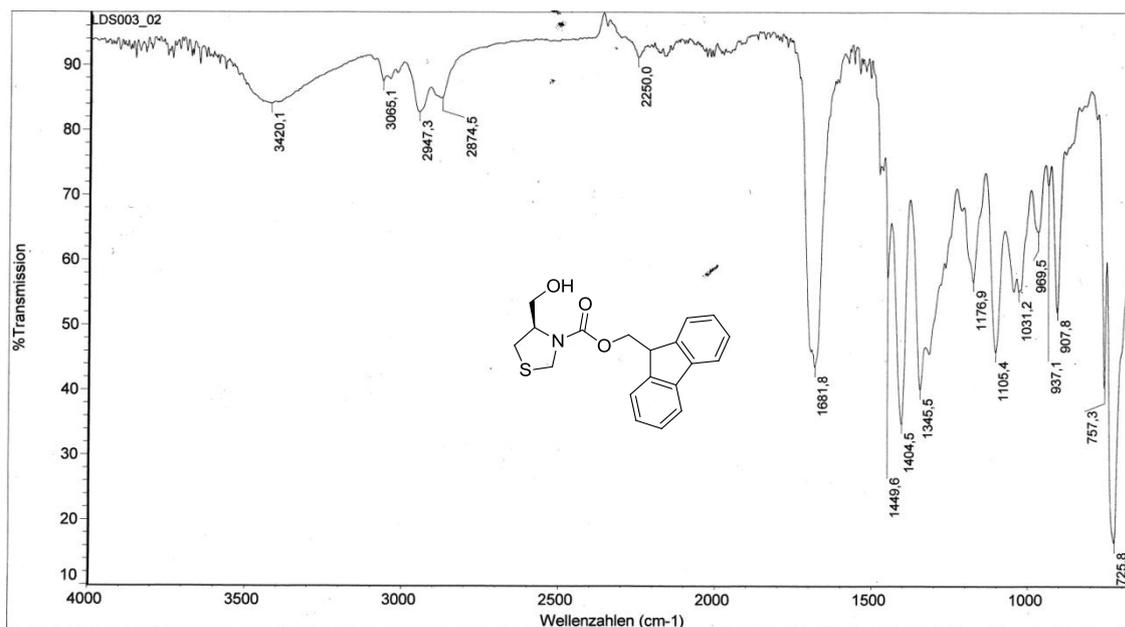
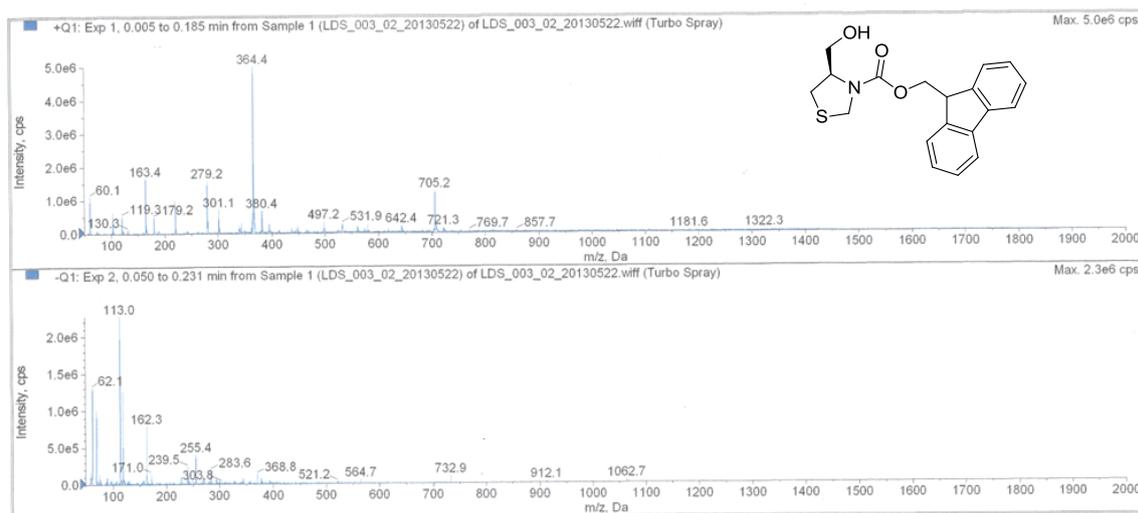
Espectro de Massas –ESI do composto **245**.

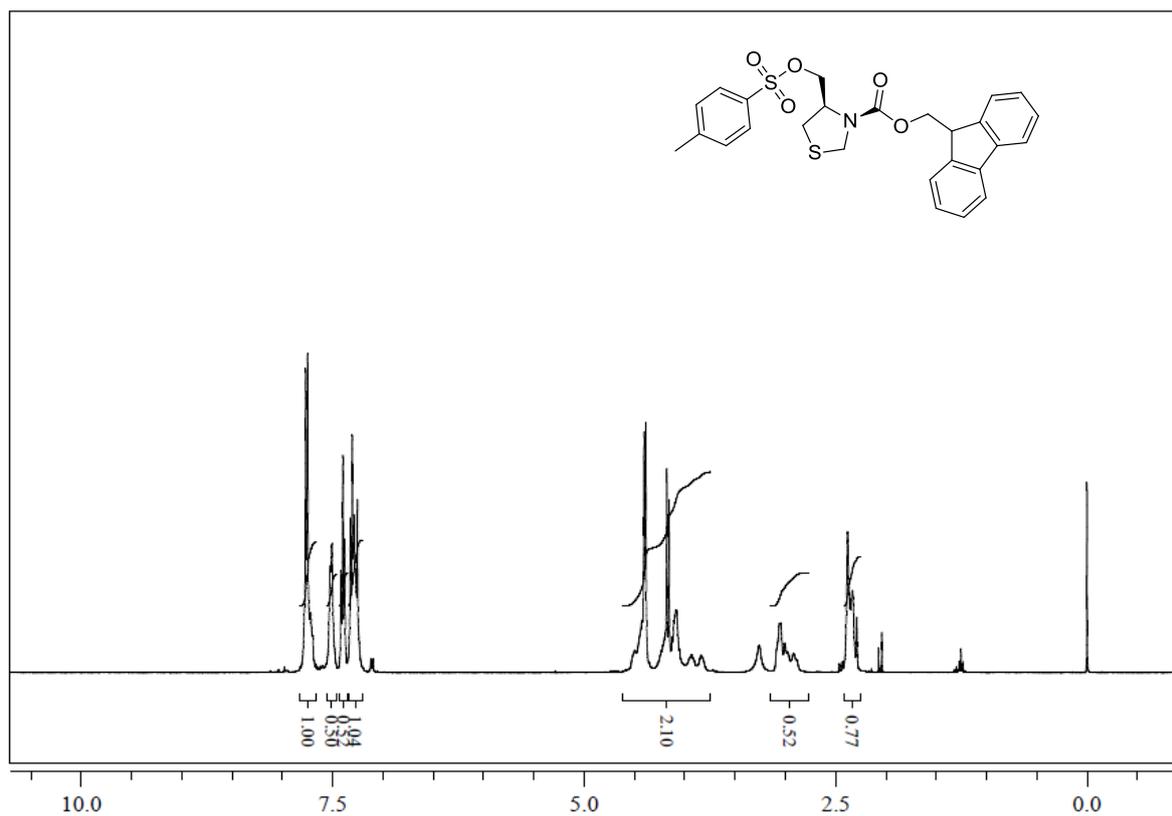
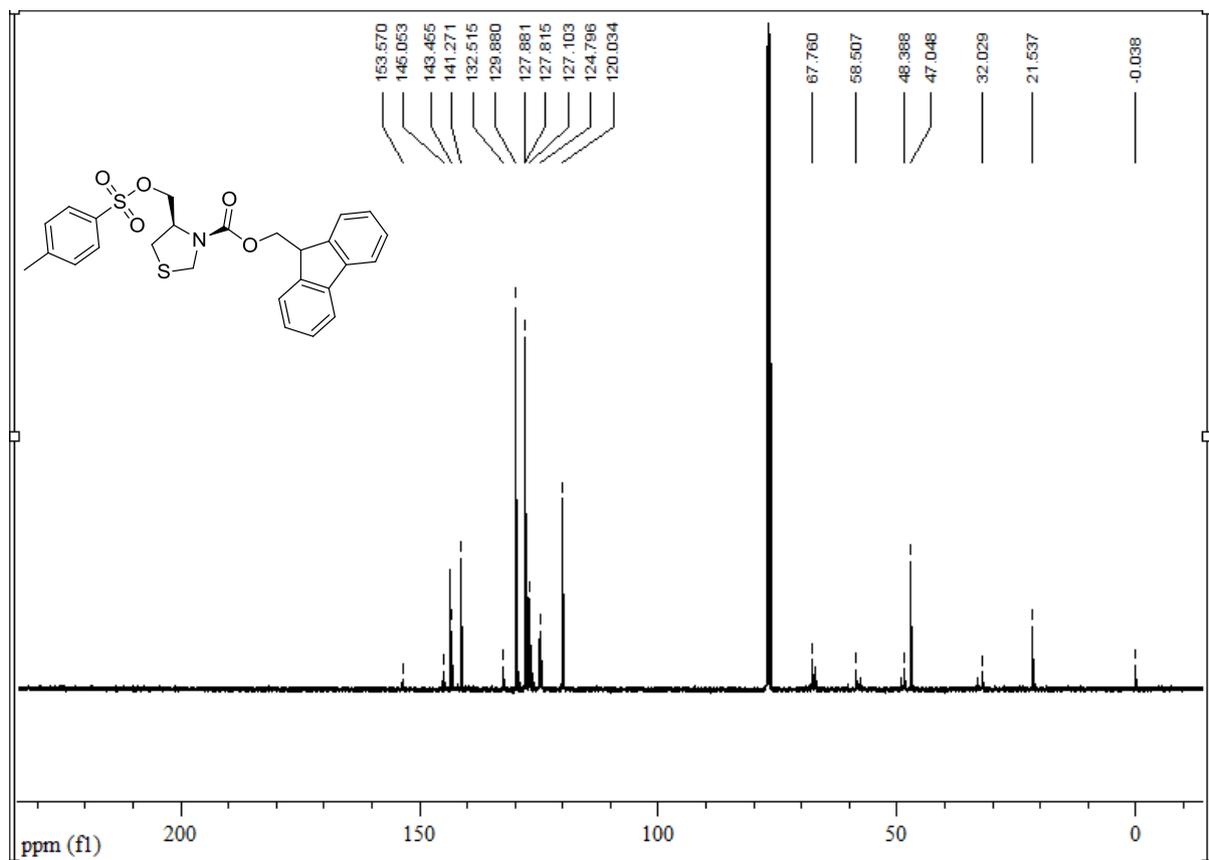


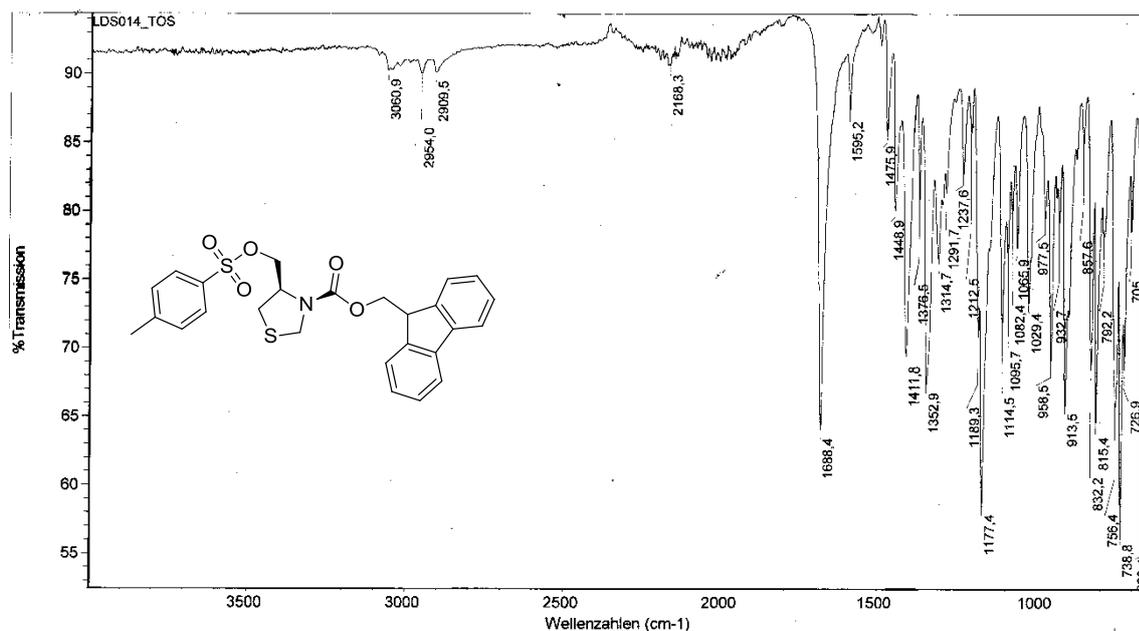
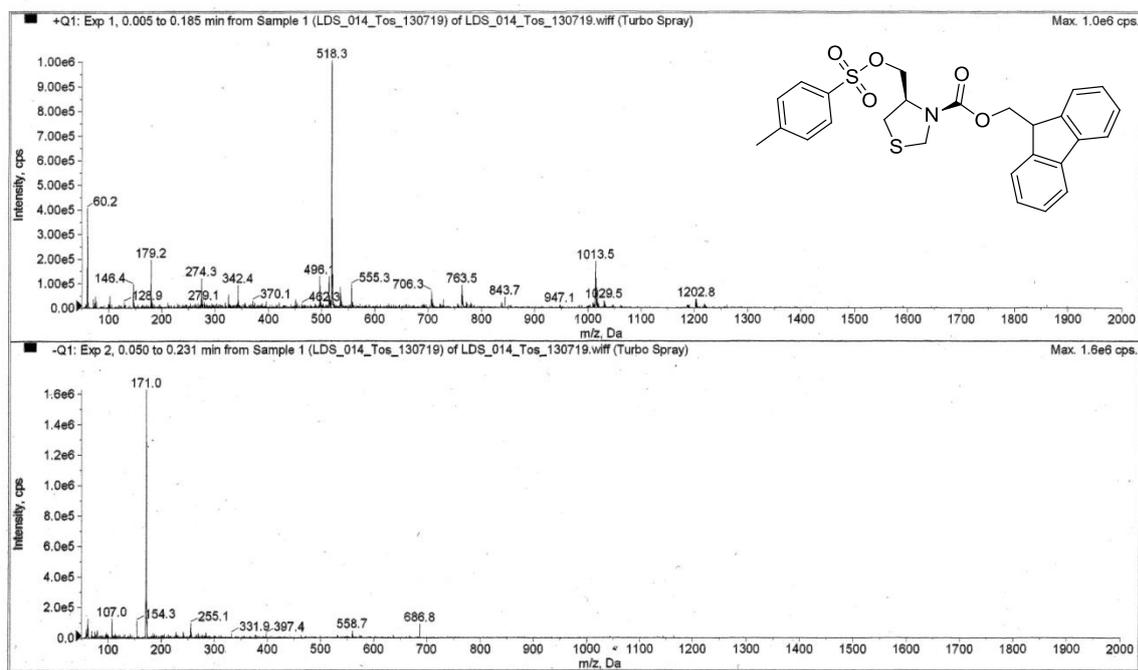
Espectro de $^1\text{H-RMN}$ do composto **246** a 300 MHz obtido em CDCl_3



Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ do composto **246** a 75,5 MHz obtido em CDCl_3

Espectro de infravermelho do composto **246** obtido por ATREspectro de Massas –ESI do composto **246**

Espectro de ^1H -RMN do composto **247** a 300 MHz obtido em CDCl_3 Espectro de ^{13}C -RMN do composto **247** a 75,5 MHz obtido em CDCl_3

Espectro de infravermelho do composto **247** obtido por ATREspectro de Massas-ESI do composto **247**