

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Reações de Adição Conjugada de Indóis e Oxindóis
Empregando Organocatálise

Rodrigo César da Silva

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de DOUTOR EM CIÊNCIAS, área de concentração: QUÍMICA ORGÂNICA.

Orientador: Prof. Dr. Márcio Weber Paixão

Bolsista CNPq

São Carlos - SP
2014

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária/UFSCar**

S586ra Silva, Rodrigo César da.
Reações de adição conjugada de indóis e oxindóis
empregando organocatálise / Rodrigo César da Silva. -- São
Carlos : UFSCar, 2014.
174 p.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos,
2014.

1. Síntese orgânica. 2. Organocatálise. I. Título.


CDD: 547.2 (20^a)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Departamento de Química
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Curso de Doutorado

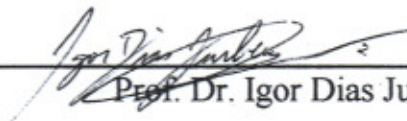
*Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a defesa de tese de Doutorado do candidato **Rodrigo César da Silva**, realizada em 07 de agosto de 2014:*



Prof. Dr. Marcio Weber Paixão



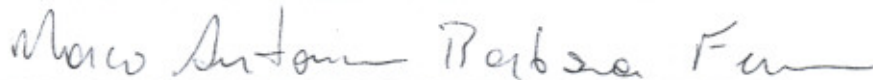
Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider



Prof. Dr. Igor Dias Jurberg



Prof. Dr. Cristiano Raminelli



Prof. Dr. Marco Antonio Barbosa Ferreira

***À minha família, Paulo (Pai), Regina (Mãe), Faela (Irmã), Neuza e Lena (Tias)
por acreditar em mim e ser à base de tudo em minha vida. A vocês dedico
esta conquista.***

À minha noiva Camila, por ser amiga, companheira, compreensiva, por sempre me apoiar e me ouvir durante esses anos. Sem você eu não estaria aqui. Este trabalho também é seu.

Agradecimentos

A Deus por me dar força e saúde.

A minha Família, Paulo (Pai), Regina (Mãe), Faela (Irmã), Neuza e Lena (Tias) pelo apoio, incentivo e carinho demonstrado em toda minha vida.

A Sandra (Sogra), Euclides (Sogro), Priscila (Cunhada) e Teresinha (Vó) por me acolherem tão bem em São Bernado do Campo e por serem minha segunda família. A vocês meu muito obrigado.

Ao Professor Márcio e sua esposa Bruna pela orientação, confiança e amizade nestes 4 anos de convivência. Meus sinceros agradecimentos.

Aos colegas de laboratório por momentos de prazer e boas risadas nos horários para o cafézinho.

Aos amigos Lucas, Julia e Peixe, por me proporcionarem bons momentos e relevantes contribuições nesta tese.

A todos os funcionários do Departamento de Química, meu muito obrigado.

Aos amigos Xu Tian, Indranil, David, Pepe e Caye (ICIQ-Espanha) que me ajudaram exaustivamente e por me proporcionarem bons momentos de diversão.

Ao Professor Paolo Melchiorre e sua esposa Lorna Piazzini pelo apoio e confiança durante minha estadia na Espanha.

A CNPq e CAPES pelas bolsas concedidas.

Lista de Abreviaturas

HOMO = (Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia)

LUMO = (Orbital Molecular Desocupado de Menor Energia)

RMN = Ressonância Magnética Nuclear

MO = Microondas

Ee: Excesso Enantiomérico

Dr: Relação diastereoisomérica

MeCN = Acetonitrila

CLAE = Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

J = Constante de acoplamento

δ = Deslocamento Químico

α = Rotação Óptica

Lista de Tabelas

Tabela 1: Avaliação dos organocatalisadores frente à adição de indol a nitroolefina.....	30
Tabela 2: Avaliação de solventes e estequiometria em adição de indol a nitroolefina.....	32
Tabela 3: Adição conjugada de indóis a diferentes nitroolefinas ^a	34
Tabela 4: Adição conjugada de indóis a diferentes nitroolefinas ^a	40
Tabela 5: Avaliação de diferentes solventes.....	70
Tabela 6: Avaliação da quantidade de catalisador.....	71
Tabela 7: Escopo reacional para síntese de espiro-ciclopropanos.....	74

Lista de Esquemas

Esquema 1: Emprego de auxiliares quirais	3
Esquema 2: Primeiro exemplo de organocatálise	6
Esquema 3: Prolina catalisando reação de Aldol	6
Esquema 4: Prolina catalisando reação de Manich	7
Esquema 5: Funcionalização via Enamina	7
Esquema 6: Orientações estérica e por ligação de H via enamina	8
Esquema 7: Fluoração na posição α de aldeídos	8
Esquema 8: Reação de adição conjugada de aldeídos à nitroolefinas	9
Esquema 9: Reação de adição conjugada de aldeídos à nitroolefinas	10
Esquema 10: Funcionalização via íon imínio	10
Esquema 11: Funcionalização via íon imínio	11
Esquema 12: Adição conjugada assimétrica de indol a enal	11
Esquema 13: Adição conjugada assimétrica de oximas à enal	12
Esquema 14: Ativação de aldeídos por aminocatálise	13
Esquema 15: Reação em cascata via aminocatálise	14
Esquema 16: Princípio de Fuson e a descoberta de novos modos de ativação... ..	15
Esquema 17: Primeiro exemplo de γ funcionalização por aminocatálise	15
Esquema 18: Trienamina na funcionalização de compostos poli-insaturados	16
Esquema 19: Reatividade em sistemas carbonílicos insaturados por Vinillogous ..	17
Esquema 20: Adição de Michael do tipo 1,6 em cetonas conjugadas	18
Esquema 21: Reação em cascata via aminocatálise em cetonas poli-insaturadas	18
Esquema 22: Ativação de compostos carbonílicos por ácido de Lewis e ligação de hidrogênio	19
Esquema 23: Ligação de hidrogênio catalisando abertura de epóxidos	19
Esquema 24: Tiouréia assimétricas catalisando iminas	20
Esquema 25: Silanodiol catalisando adição de indol a nitroolefina	21
Esquema 26: Silanodiol em versão assimétrica	22

Esquema 27: Análise retróssintética dos organocatalisadores.....	26
Esquema 28: Síntese dos organocatalisadores	26
Esquema 29: Modo de ativação proposto por Schreiner.....	38
Esquema 30: Equilíbrio conformacional existente na ativação de nitrolefinas	41
Esquema 31: Equilíbrio conformacional existente na ativação.....	44
Esquema 32: Planejamento da síntese de versão assimétrica de novos organocatalisadores	45
Esquema 33: Obtenção do intermediário 23	46
Esquema 34: Tentativa de obtenção da versão assimétrica	46
Esquema 35: Representação do impedimento estérico	47
Esquema 36: Influência por impedimento estérico	47
Esquema 37: Obtenção do intermediário 24	48
Esquema 38: Obtenção da versão assimétrica do catalisador	48
Esquema 39: Aplicação da versão assimétrica em adições conjugadas do tipo 1,4	49
Esquema 40: Reação aminocatalisada em cascata	52
Esquema 41: Reação em cascata via adição de Michael 1,6 empregando cetonas	53
Esquema 42: Reação em cascata via adição de Michael 1,6 empregando aldeídos	53
Esquema 43: Análise retróssintética de aldeídos α - β - γ - δ insaturados.....	54
Esquema 44: Rota sintética para a obtenção de aldeídos α - β - γ - δ insaturados....	54
Esquema 45: Diferentes aldeídos α - β - γ - δ insaturados sintetizados.....	55
Esquema 46: Avaliação de diferentes nucleófilos em adição de Michael 1,6.....	58
Esquema 47: Avaliação de diferentes nucleófilos em adição de Michael 1,6.....	59
Esquema 48: Avaliação de diferentes nucleófilos em adição de Michael 1,6.....	60
Esquema 49: Catálise em meio ácido e básico na síntese de espiro-ciclopropano	61
Esquema 50: Síntese de espiro-ciclopropano via organocatálise	62
Esquema 51: Síntese de espiro-ciclopropano via organocatálise.....	62
Esquema 52: Síntese de diferentes oxindóis.....	63

Esquema 53: Avaliação de diferentes catalisadores	64
Esquema 54: Derivatizações one-pot.....	68
Esquema 55: Efeito do substituinte em β na regioseletividade.....	72
Esquema 56: Proposta do ciclo catalítico para obtenção de espiro-ciclopropano	80

Lista de Figuras

Figura 1: Catalisadores covalentes	5
Figura 2: Catalisadores não covalente	5
Figura 3: Organocatalisadores por ligação de hidrogênio	20
Figura 4: Catalisadores empregados em ativação de eletrófilos	25
Figura 5: Espectro de RMN ^1H do composto 1e em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz	27
Figura 6: Espectro de RMN ^{13}C do composto 1e em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz	28
Figura 7: Espectro de RMN-2D HSQC do catalisador 1e em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz	29
Figura 8: Espectro de RMN ^1H do composto 22h em CDCl_3 a 400 MHz.....	36
Figura 9: Espectro de RMN ^{13}C do composto 22h em CDCl_3 a 100 MHz	37
Figura 10: Ligação de hidrogênio intramolecular presente nos organocatalisadores.	39
Figura 11: Novos organocatalisadores sintetizados	40
Figura 12: (a) Espectro do catalisador 1c ; (b) Mistura do catalisador 1c e nitroolefina (1:1); (c) Mistura do catalisador 1c e nitroolefina (1:2).....	42
Figura 13: Expansão de (a) Espectro do catalisador 1c ; (b) Mistura do catalisador 1c e nitroolefina (1:1); (c) Mistura do catalisador 1c e nitroolefina (1:2).....	43
Figura 14: Expansão de (a) Espectro do catalisador 1c ; (b) Mistura do catalisador 1c e nitroolefina (1:1); (c) Mistura do catalisador 1c e nitroolefina (1:2).....	44
Figura 15: Espectro de RMN ^1H do composto 29a em CDCl_3 a 500 MHz	56
Figura 16: Espectro de RMN ^{13}C do composto 29a em CDCl_3 a 125 MHz	57
Figura 17: Espiro-ciclopropanos com atividade biológica.....	63
Figura 18: Espectro de RMN de ^1H da mistura reacional	65
Figura 19: Irradiação do sinal em 10.3 ppm	66
Figura 20: Irradiação do sinal em 9.0 ppm	67
Figura 21: Irradiação do sinal em 10.5 ppm	68
Figura 22: Determinação da configuração absoluta pela análise de Raio-X do cristal do composto 31d	75
Figura 23: Espectro de RMN ^1H do composto 31a em CDCl_3 a 400 MHz.....	77

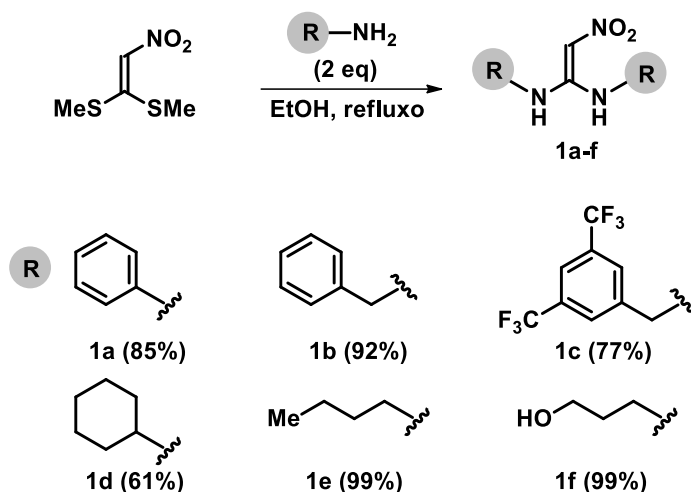
Figura 24: Espectro de RMN ^{13}C do composto **31a** em CDCl_3 a 100 MHz 78

Figura 25: Cromatogramas do composto **31a** na forma assimétrica e racêmica.. 79

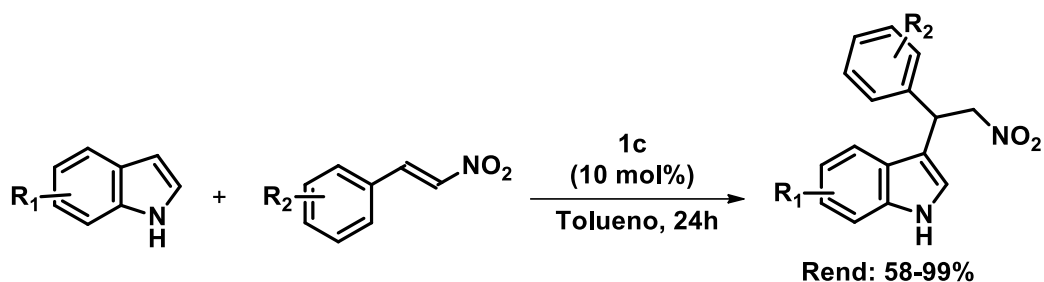
Resumo

Reações de Adição Conjugada de Indóis e Oxindóis Empregando Organocatálise

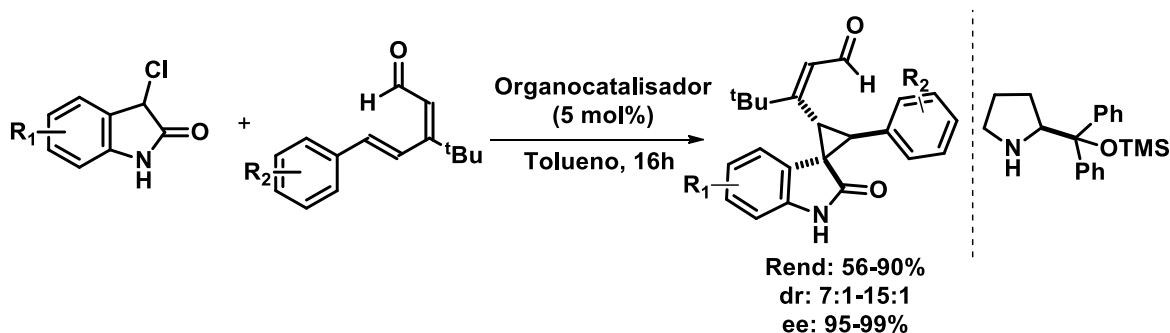
A organocatálise emergiu como uma poderosa ferramenta sintética e com isso acelerou o surgimento de novos métodos para obtenção de moléculas tanto simétrica como assimétrica. Além disso, o emprego de pequenas moléculas orgânicas, como os derivados de aminoácidos, uréias, tiouréias e esquaramidas vêm ganhando cada vez mais proeminência. No presente trabalho, foram planejados e sintetizados novos organocatalisadores doadores de ligação de Hidrogênio e posteriormente sua atividade catalítica foi avaliada em adições conjugadas do tipo 1,4 de indóis à nitroolefinas. Efetivamente, a rota sintética para a obtenção dos novos organocatalisadores foi extremamente curta, fornecendo o produto em apenas uma única etapa sintética em excelentes rendimentos.



Em um primeiro momento, vários parâmetros reacionais foram avaliados, como por exemplo, solventes, quantidade de catalisador e estequiometria. A melhor condição foi empregando o catalisador (**1c**) que forneceu o aduto de Michael em até 99% de rendimento.



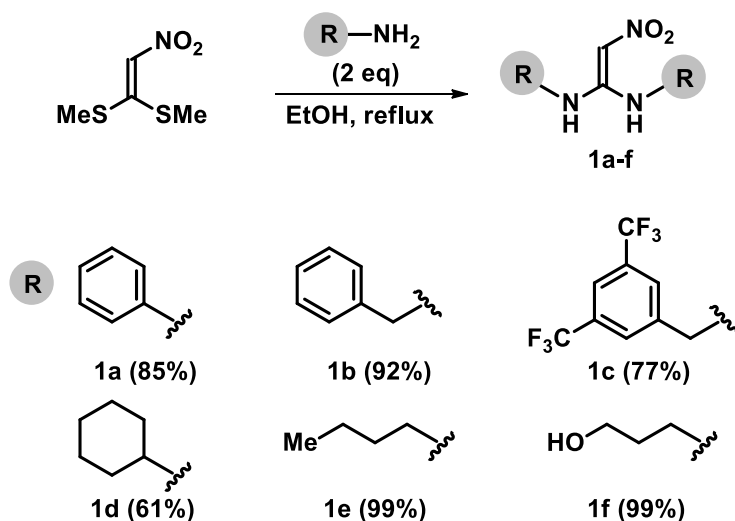
Em outra vertente, catalisadores derivados de aminoácidos, principalmente a *L*-prolina, vêm sendo bastante usados no desenvolvimento de novas metodologias sintéticas, visando a obtenção de moléculas enantiomericamente puras. O emprego destes catalisadores em reações em cascata apresenta uma grande vantagem, pois se obtêm moléculas de alta complexidade com múltiplos centros estereogênicos em uma única etapa sintética. Neste contexto, o catalisador derivado da *L*-prolina (1j) foi empregado em reações de adições de Michael do tipo 1,6 seguida de uma reação de substituição nucleofílica (S_N2) intramolecular, fornecendo os espiro-ciclopropanos com excelente diastereo e enantiosseletividade.



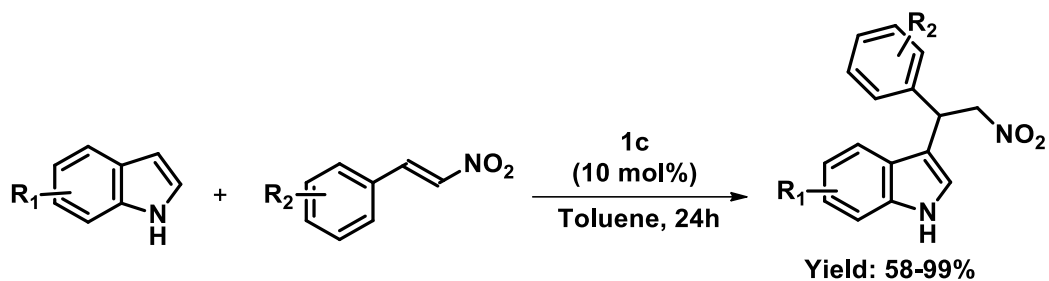
Abstract

Conjugate Addition Reactions of Indoles and Oxindoles Employing Organocatalysis

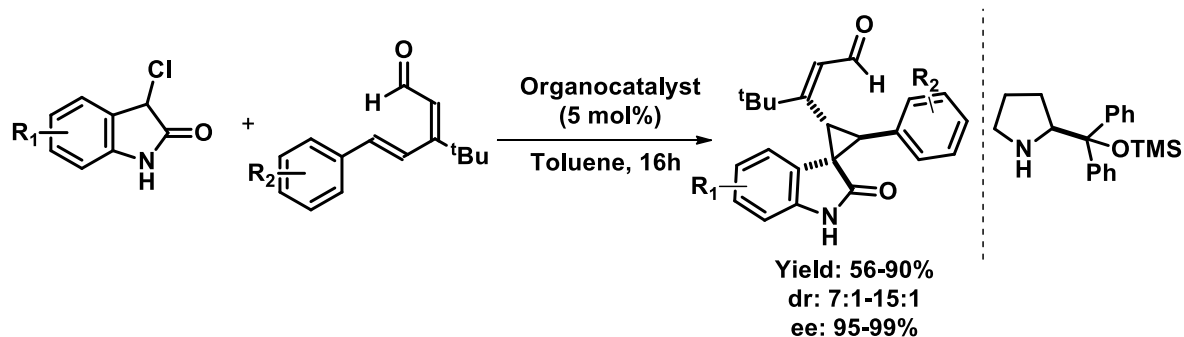
Organocatalysis has emerged as a powerful synthetic tool which accelerated the development of new methods to obtain symmetric and asymmetric molecules. Furthermore, the use of small organic molecules such as amino acids derivatives, ureas, thioureas and squaramides are the leading characters in this area. In the present work, we designed a new class of organocatalysts, acting as hydrogen bond donors activation mode and subsequently catalytic activity was evaluated in the Michael addition type reactions of indoles to nitrostyrene. The synthetic route for obtaining the organocatalysts was extremely short, providing the product in just a single synthetic step in excellent yields.



Firstly, several reaction parameters were evaluated, such as solvents, amount of catalyst and stoichiometry. The best condition was using the catalyst **1c** that provided the product in 99% yield.



On the other hand, catalysts derived from amino acids, especially *L*-proline, have been widely used in the development of new synthetic methodologies to obtain enantiomerically pure molecules. The use of these catalysts in cascade reactions has a significant advantage, furnishing highly complexed molecules with multiple stereogenic centers in a single step. In this context, the catalyst derived from *L*-proline was used in 1,6 Michael additions followed by a nucleophilic substitution (S_N2) intramolecular reaction, providing spiro cyclopropanes with excellent diastereo and enantioselectivity.



Sumário

Agradecimentos	VI
Lista de Abreviaturas.....	VII
Lista de Esquemas.....	IX
Resumo	XIV
Abstract	XVI
1. Introdução	1
1.1 Organocatálise	1
1.2 Organocatálise Assimétrica.....	2
1.3 Métodos de ativação em Organocatálise	5
1.4 Aminocatálise.....	6
1.4.1 Enamina	6
1.4.2 Íon imínio.....	10
1.4.3 Dienamina	14
1.4.4 Trienamina	15
1.4.5 Adição conjugada 1,6.....	17
1.4.6 Ligação de hidrogênio	19
2. Objetivos	23
3. Apresentação e Discussão dos Resultados	24
Capítulo 1: <i>1,1-Diamino-2-nitroetileno: uma nova classe de organocatalisador não-covalente</i>	25
3.1 Preparação dos organocatalisadores.....	26
3.2 Aplicação dos catalisadores em adições de indóis a nitroolefinas	30
3.3 Determinação do modo de ativação.....	38
3.4 Síntese assimétrica de novos organocatalisadores	45
4 Considerações finais e perspectivas	50
4.1 Planejamento e síntese do aldeído α - β - γ - δ -insaturado.....	53
5.2 Avaliação de diferentes nucleófilos	57
5.3 Determinação de rotâmeros	65
6.0 Considerações finais e perspectivas	81
7.1- Materiais e Métodos.....	83
7.1.1- Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	83
7.1.2- Espectrometria de Massas de Alta Resolução.....	83
7.1.3-Cromatografia líquida de alta eficiência	83

7.1.4- Micro-ondas	84
7.1.5- Rotaevaporadores.....	84
7.1.6- Polarímetro.....	84
7.1.7- Ponto de fusão	84
7.1.8- Solventes e reagentes.....	84
7.2- Procedimento experimental.....	85
7.2.1-Preparação dos catalisadores 1a-1f.....	85
7.3-Procedimento geral para síntese dos catalisadores alquilados 1g e 1h.....	88
7.4-Procedimento geral para síntese dos intermediários 23 e 24	89
7.5-Procedimento geral para síntese do catalisadore alquilados 1i	90
7.6-Procedimento geral para adição de indoís a nitroolefinas.....	91
7.7-Procedimento geral para obtenção dos aldeídos 29a-g	96
7.8-Procedimento geral para obtenção do 3-cloro oxindol 30a-f.....	99
7.9-Procedimento geral para síntese de espiro-ciclopropano assimétrico 31a-l	101
8.0 Referências	109
9.0 Espectros Seleccionados	116
Anexos	174

Introdução

1. Introdução

1.1 Organocatálise

O termo organocatálise pode ser definido como o uso de moléculas orgânicas, de baixo peso molecular e compostas predominantemente de C,H, O, N, S e P, sendo capazes de acelerar reações químicas.¹ Uma das muitas vantagens que a organocatálise apresenta, é o uso em sistemas não inertes, sendo possível a realização de reações em solventes alternativos.² A ausência de traços metálicos também é de suma importância, obtendo-se compostos de alto valor agregado sem a presença de metais. Geralmente, os organocatalisadores são derivados de fontes naturais, como aminoácidos, alcaloides, açúcares, entre outros, sendo relativamente de baixo custo.³ Todos esses fatores apresentados pela organocatálise, concordam com os princípios da Química Verde e conduzem ao emprego cada vez maior desta abordagem na síntese de compostos de importância biológica. Desta forma, o emprego destas metodologias pode levar à obtenção de compostos tanto simétricos como assimétricos. ⁴

¹ Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel, T.; Gschwend, B.; Bertelsen, S.; Jørgensen, K.A. *Chem. Commun*, **47**, 632, **2011**.

² Mikami, K.; Lautens, M. New Jersey: John Wiley & Sons. 418, **2007**.

³ Macmillan, D.W.C. *Nature*, **455**, 304, **2008**.

⁴ Renzi, P.; Bella, M. *Chem. Comm*, **48**, 6881, **2012**.

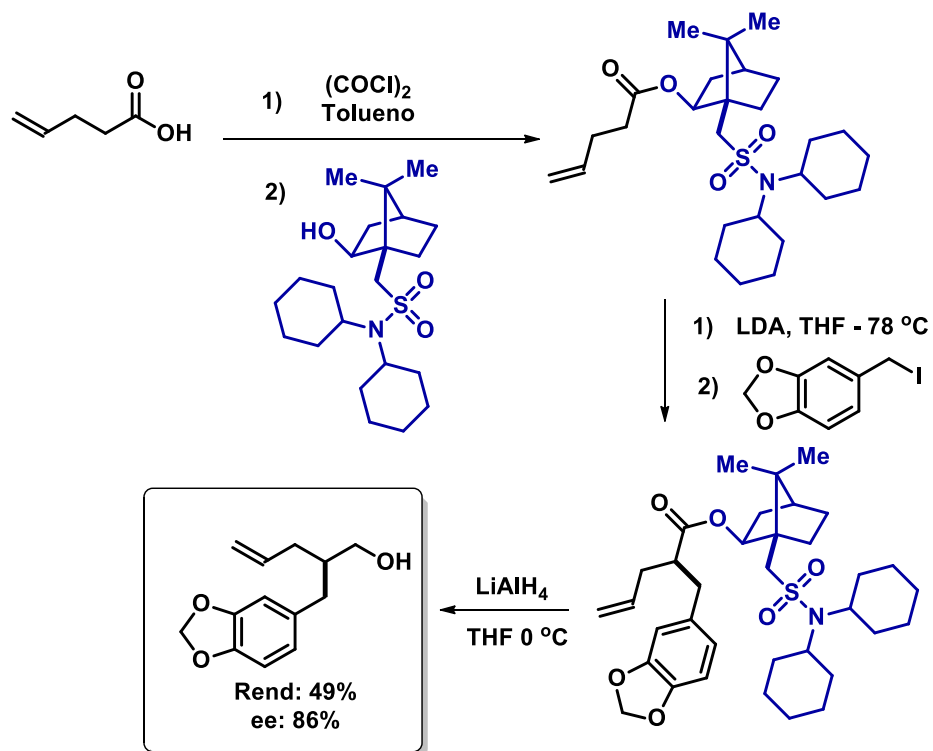
1.2 Organocatálise Assimétrica

A quiralidade é um dos maiores fenômenos da natureza, e a assimetria molecular, em particular, tem tomado espaço crucial na ciência e na tecnologia. O enantiomerismo, em nível molecular, é essencial para todos os organismos vivos, uma vez que a maioria das interações dos mesmos com compostos químicos envolve algum tipo de quiralidade. A obtenção de compostos de maneira assimétrica vem sendo amplamente exploradas devido a esta diferenciação de atividade que os respectivos enantiômeros possuem. Esta diferenciação agrega altos valores em produtos enriquecidos enantiomericamente em diversos campos, principalmente farmacêutico, levando o químico orgânico sintético a desenvolver novas abordagens para obtenção de compostos com elevada pureza enantiomérica.⁵

Por muitos anos, umas das abordagens sintéticas para transferência de quiralidade, foi o emprego de auxiliares quirais. Uma aplicação destes auxiliares quirais é na síntese assimétrica de álcool que é um precursor na síntese de lignanas naturais que apresentam atividade biológica (Esquema 1).⁶

⁵ Ojima, I. 3ª ed. New Jersey, John Wiley, 998. **2010**.

⁶ Filho, H. C.; Lima Filho, U. F.; Costa, P. R. R. *Tetrahedron:Asymm.* 5, 1219, **1994**.



Esquema 1: Emprego de auxiliares quirais

A etapa primordial na formação do centro estereogênico consiste de formação do enolato de lítio e o centro estereogênico presente no auxiliar bloqueia uma das faces do enolato formado, sendo o ataque ao haleto alquílico ocorrendo predominantemente por apenas uma das faces. Uma das desvantagens desta metodologia é que se exige etapas de inserção e remoção destes auxiliares quirais, bem como o uso de quantidade estequiométrica. Em face às desvantagens e com o surgimento da organocatálise, o emprego de auxiliares quirais caiu em desuso, havendo poucos relatos recentemente.

Com o advento da organocatálise, surge uma nova ferramenta que tem como umas das principais vantagens o uso em quantidades catalíticas e a economia de etapas sintéticas, pois agora não é necessário fazer etapas de inserção e remoção, como nas metodologias empregando auxiliares quirais. Em poucos anos a Organocatálise surge como um dos pilares na catálise assimétrica, devido a sua eficiência e ampla aplicabilidade, sendo os outros pilares a catálise metálica e a biocatálise.⁷

⁷ Berkessel, A.; Groger, H. From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis. Germany, Wiley-VCH, **2005**.

1.3 Métodos de ativação em Organocatálise

A Organocatálise possui dois métodos gerais de ativação, estes classificados como covalente e não-covalente.⁸ No primeiro caso, o intermediário é formado por uma ligação covalente entre o substrato e o catalisador durante o ciclo catalítico. Exemplos típicos são as reações aldólicas e adições conjugadas de nucleófilos de carbono e heteroátomo à sistemas conjugados na presença de aminocatalisadores. Organocatalisadores que ativam por este modo de ativação são apresentados abaixo (Figura 1).

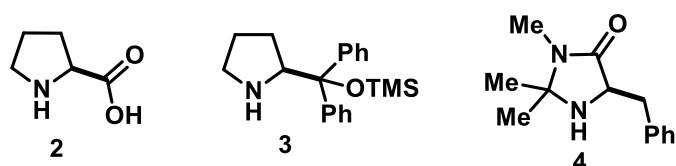


Figura 1: Catalisadores covalentes

Já o método de ativação não-covalente ocorre por meio de ligações de hidrogênio ou formação de pares iônicos. Exemplos típicos para catálise por ligação de hidrogênio são as reações de cicloadição, ou formação de pares iônicos quirais, formado comumente na catálise por transferência de fase. Alguns exemplos são mostrados abaixo (Figura 2).⁹

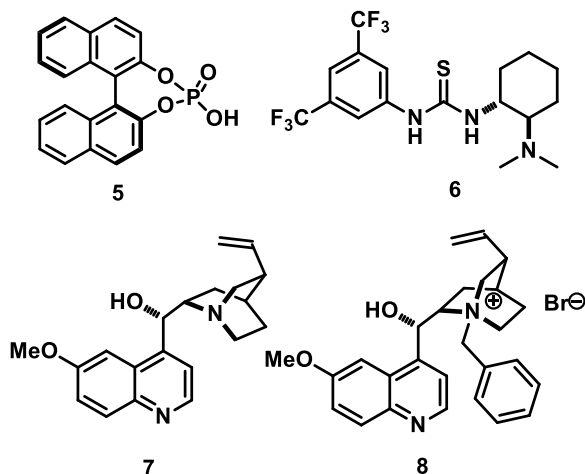


Figura 2: Catalisadores não covalente

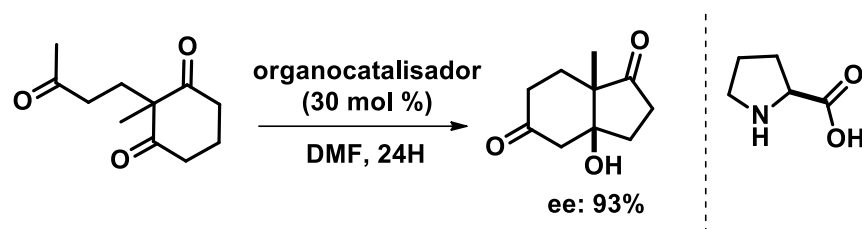
⁸ List, B. *Topics in Current Chemistry: Asymmetric Organocatalysis*. New York: Spring, **2010**.

⁹ Alemán, J.; Silvia Cabrera, S. *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 774, **2013**.

1.4 Aminocatálise

1.4.1 Enamina

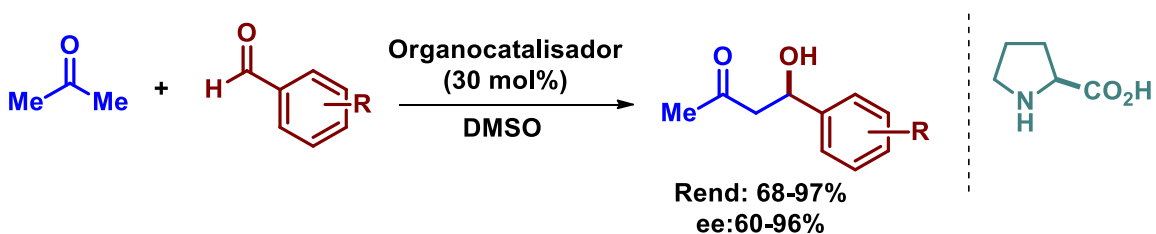
O emprego de pequenas moléculas orgânicas, especificamente, aminoácidos, na síntese assimétrica foi descoberta primeiramente na década de 70 por Rudolf, que empregando quantidades catalíticas de *L*-prolina, obteve o produto aldol intramolecular em 93% de excesso enantiomérico.¹⁰



Esquema 2: Primeiro exemplo de organocatálise

Entretanto, a aplicação de aminoácidos para ativação de compostos carbonílicos, foi “redescoberta” 30 anos depois por List e Barbas, que empregaram *L*-prolina em reações do tipo Aldol e Mannich.¹¹

Barbas primeiramente descreveu o uso de vários aminoácidos como catalisador em reações de Aldol. Dentre os aminoácidos avaliados, a *L*-prolina foi o mais eficiente, fornecendo o produto de Aldol em bons rendimentos químicos e enantiosseleção.

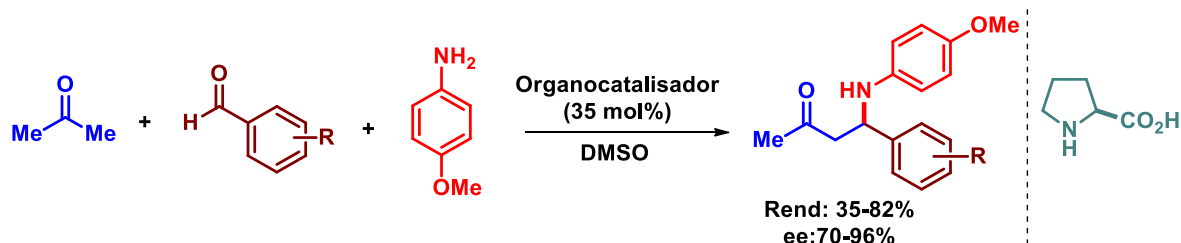


Esquema 3: Prolina catalisando reação de Aldol

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

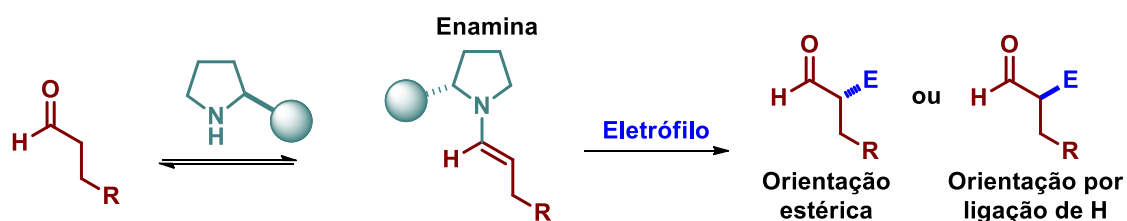
¹¹ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* 122, 2395, **2000**. b) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* 122, 9336, **2000**.

Na sequência, List descreveu o uso da *L*-prolina como catalisador em reação tri-componente, para obtenção do produto de Mannich. Estes produtos foram obtidos em elevados rendimentos químicos e enantiosseletividade (Esquema 4).



Esquema 4: Prolina catalisando reação de Manich

Em geral, compostos carbonílicos na presença de aminas secundárias são facilmente funcionalizados na posição α mediante uma espécie eletrofílica. Este mecanismo é conhecido e passa por um intermediário enamina (Esquema 5).¹²

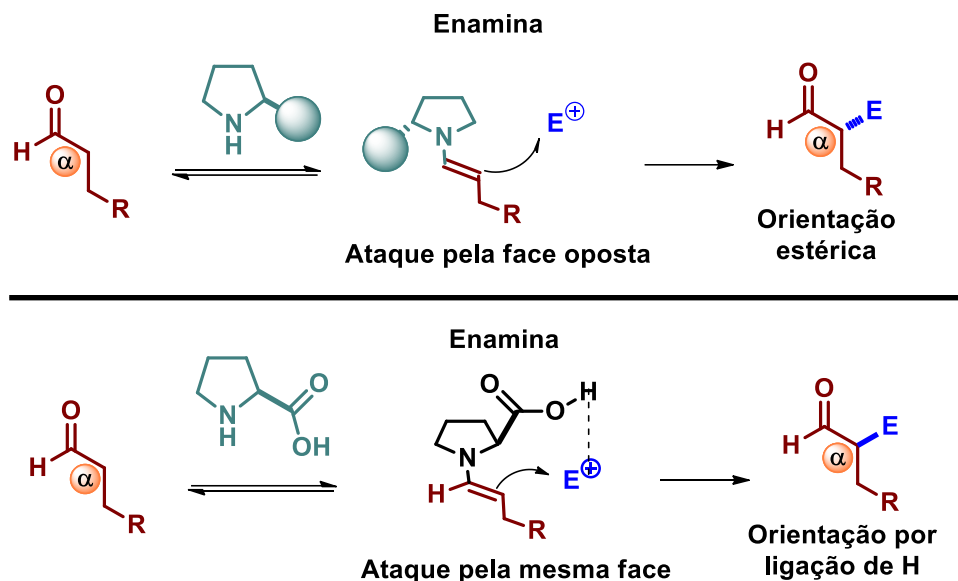


Esquema 5: Funcionalização via Enamina

A funcionalização na posição α pode fornecer ambos os enantiômeros de maneira enriquecida. Isto deve-se ao fato que após a formação do intermediário enamina, a orientação do eletrófilo é extremamente dependente de orientação estérica ou orientação por ligação de hidrogênio. Quando não há no catalisador um átomo doador de ligação de hidrogênio, o eletrófilo será atacado pela face oposta ao centro quiral presente no organocatalisador, entretanto, quando há átomos doadores de ligação de hidrogênio, o eletrófilo será atacado pela mesma

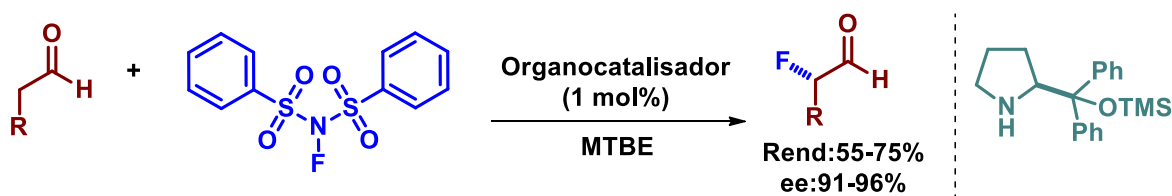
¹² Reetz, M.T.; List, B.; Jaroch, S.; Weinmann, H. *Organocatalysis*. Ernst Schering Foundation Symposium Proceedings **2007**.

face do centro quiral presente do organocatalisador, conforme representado No esquema 6.¹³



Esquema 6: Orientações estérica e por ligação de H via enamina

Com os trabalhos pioneiros desenvolvidos por Barbas e List bem como a elucidação do ciclo catalítico, diversas metodologias sintéticas para funcionalização de compostos carbonílicos na posição α foram desenvolvidas. Em 2005, Jørgensen descreveu a inserção de fluoro na posição α em aldeídos.¹⁴ Empregando apenas 1 mol% do catalisador difenilprolinol, diferentes aldeídos foram funcionalizados, fornecendo os produtos em bons rendimentos químicos e excelente enantiosseletividade (Esquema 7).

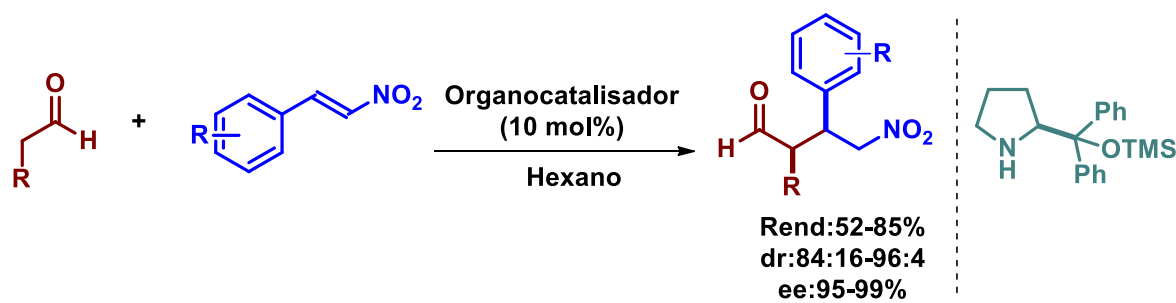


Esquema 7: Fluoração na posição α de aldeídos

¹³ Jensen, K.; Dickmeiss, G.; Jiang, H.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A. *Accounts of Chemical Research*, 2, 248, **2012**.

¹⁴ Marigo, M.; Fielenbach, D.; Braunton, A.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* 44, 3703, **2005**.

Em 2001, Hayashi desenvolveu uma metodologia sintética para formação de ligação C-C enantiosseletiva na posição α de aldeídos empregando nitroolefinas. Neste trabalho, o uso de 10 mol% do catalisador difenilprolinol levou à formação dos adutos de Michael em bons rendimentos químicos e elevados níveis de diastereosseletividade e enantiosseletividade, (Esquema 8).¹⁵

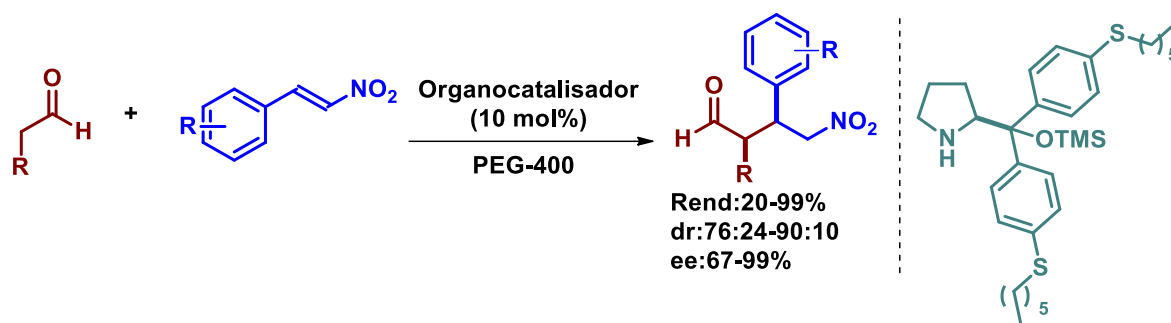


Esquema 8: Reação de adição conjugada de aldeídos à nitroolefinas

Recentemente, nosso grupo de pesquisa desenvolveu um novo sistema catalítico, que permite com que a reação de adição conjugada de aldeídos à nitroolefinas se processe em solventes alternativos. A inserção de cadeias alquílicas no anel aromático do catalisador e o uso de solventes não tóxicos, como etanol, melhora significativamente o desempenho, quando se compara os valores de rendimento e enantiosseletividade com os catalisadores já descritos. Cabe ressaltar ainda que, neste caso, o catalisador foi empregado em 10 mol% e o solvente utilizado foi PEG-400, permitindo a reutilização do catalisador. Os produtos foram obtidos em excelente rendimento químico e elevados níveis de diastereosseletividade e enantiosseletividade (Esquema 9).¹⁶

¹⁵ Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **44**, 4212, **2005**.

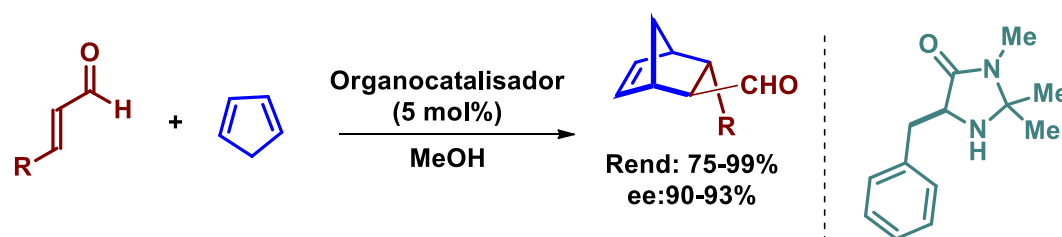
¹⁶ Feu, K. S.; Torre, A. F.; Silva, S.; Moraes Junior, M. A. F.; Corrêa, A. G.; Paixão M. W. *Green Chem.*, **16**, 3169, **2014**.



Esquema 9: Reação de adição conjugada de aldeídos à nitroolefinas

1.4.2 Íon imínio

Em 2000 MacMillan desenvolveu um novo método de ativação em organocatálise, entretanto, empregando compostos carbonílicos insaturados. Esta abordagem visa a funcionalização na posição β , usando como catalisador derivado imidazolidinona.¹⁷ Aldeídos α - β -insaturados na presença de ciclopentadieno e 5 mol% do catalisador, levou ao respectivo produto de Diels-Alder em bons rendimentos químicos e excelente controle da estereosseletividade.

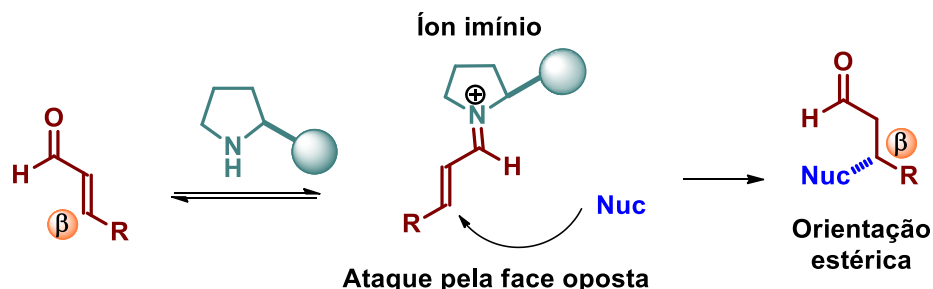


Esquema 10: Funcionalização via íon imínio

Com o trabalho pioneiro desenvolvido por MacMillan e colaboradores foi possível elucidar o ciclo catalítico para funcionalizações na posição β de compostos carbonílicos. Após a condensação do catalisador ao aldeído α - β -insaturado ocorre a formação do íon imínio que é a etapa determinante para a transferência de quiralidade. O ataque do nucleófilo na posição β ocorrerá pela

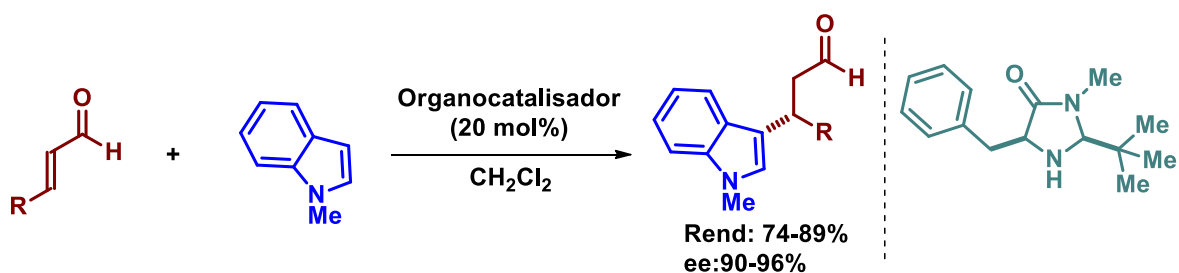
¹⁷ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 122, 4243, 2000.

face oposta ao centro quiral presente no catalisador, devido ao impedimento estérico (Esquema 11).



Esquema 11: Funcionalização via íon imínio

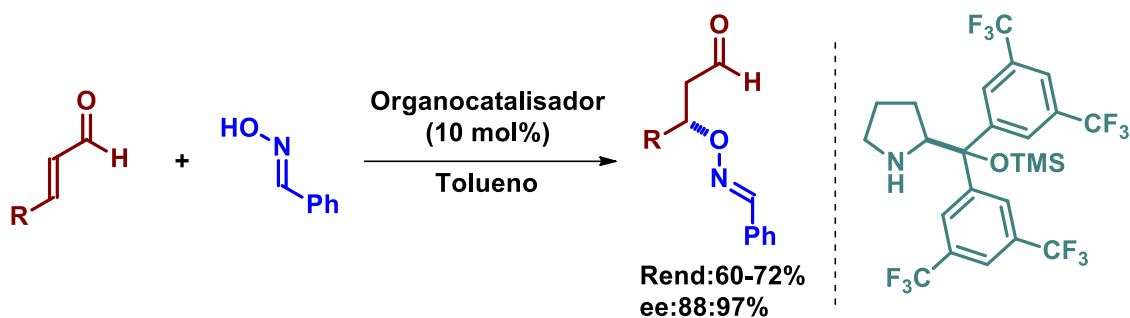
Diversas metodologias sintéticas para funcionalização de compostos carbonílicos na posição β foram desenvolvidas após o trabalho relatado por MacMillan. Em 2002, MacMillan novamente desenvolveu uma metodologia sintética para reações conjugadas assimétricas de indóis a aldeídos α - β -insaturados na presença de 20 mol% de catalisador. Esta abordagem sintética se mostrou eficiente fornecendo os produtos em bons rendimentos químicos e enantiosseletividade.¹⁸



Esquema 12: Adição conjugada assimétrica de indol a enal

¹⁸ Austin, J. F.; Macmillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 124, 1173, 2002.

Em 2007 Jørgensen descreveu uma metodologia sintética para adição de oximas a aldeídos α - β -insaturados. Esta abordagem permite a adição enantiosseletiva de nucleófilos de oxigênio na posição β utilizando 10 mol% de catalisador. Diferentes oximas foram empregadas como espécie nucleofílica e cabe salientar que após a adição da oxima, esta pode ser facilmente clivada levando ao respectivo álcool.¹⁹

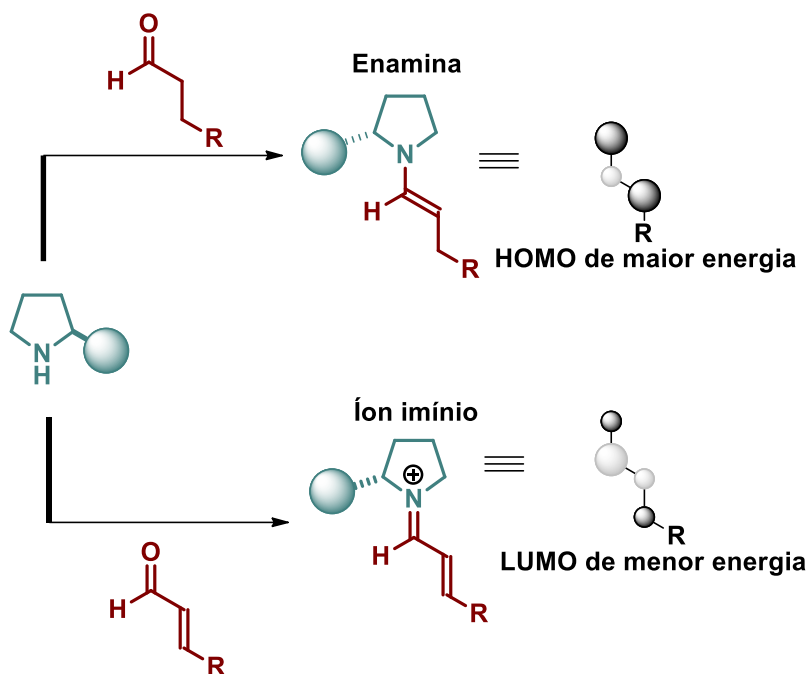


Esquema 13: Adição conjugada assimétrica de oximas à enal

Em ambos os modos de ativação, após a condensação do aminocatalisador com o substrato, ocorre uma variação de energia dos orbitais de fronteira dos sistemas. Especificamente, nas funcionalizações na posição α de aldeídos alifáticos, o intermediário enamina, apresenta maior energia do HOMO (Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia) se comparado ao aldeído. Essa diferença de energia favorece a reação do aldeído com uma espécie eletrofílica. Já no íon imínio, após a condensação do aminocatalisador em aldeídos α - β -insaturados, ocorre uma diminuição da energia do LUMO (Orbital Molecular Desocupado de Menor Energia) possibilitando funcionalizar a posição β na presença de uma espécie nucleofílica (Esquema 14).²⁰

¹⁹ Bertelsen, S.; Diner, P.; Johansen, R. L.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 129, 1536, **2007**.

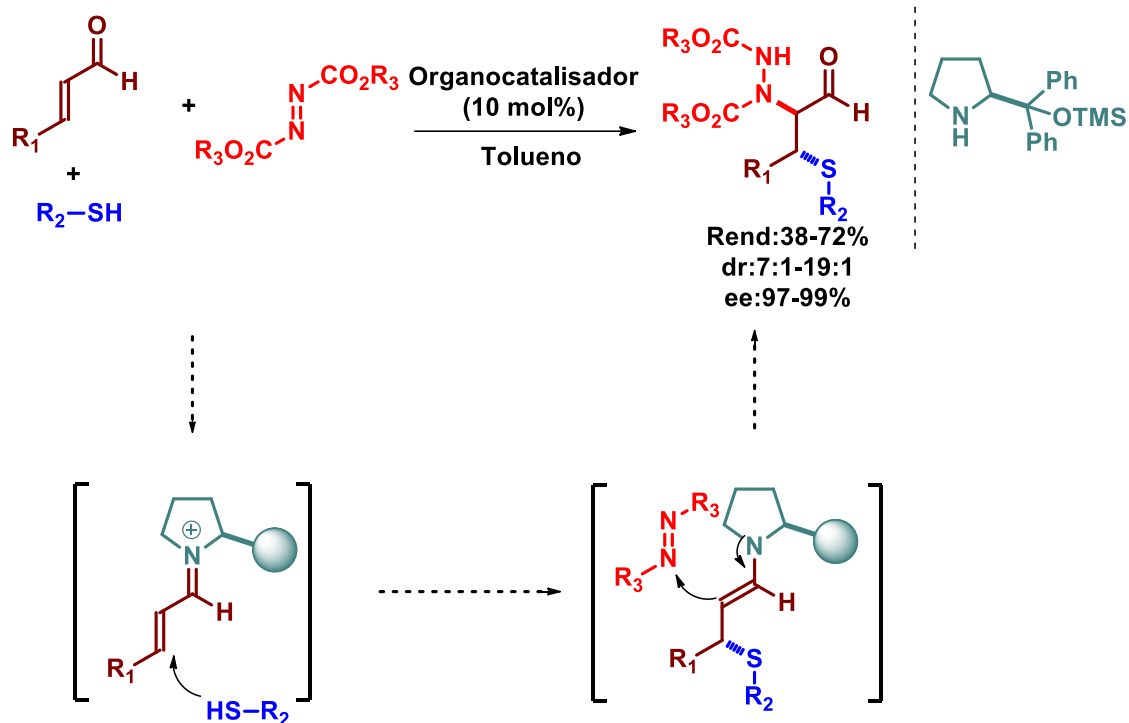
²⁰ Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel, T.; Gschwend, B.; Bertelsen, S.; Jørgensen, K.A. *Chem. Commun.*, 47, 632, **2011**.



Esquema 14: Ativação de aldeídos por aminocatálise

A elucidação dos ciclos catalíticos bem como seus intermediários possibilitou a funcionalização das posições α e β em uma única etapa sintética. Em 2005, Jørgensen e colaboradores desenvolveram metodologia para funcionalização em ambas as posições. Neste exemplo os autores desenvolveram uma metodologia para a adição de organo enxofre na posição β e nitrogênio na posição α . Os produtos foram obtidos em bons rendimentos químicos e elevados níveis de diastereosseletividade e enantioseletividade, conforme mostrado no Esquema 15.²¹

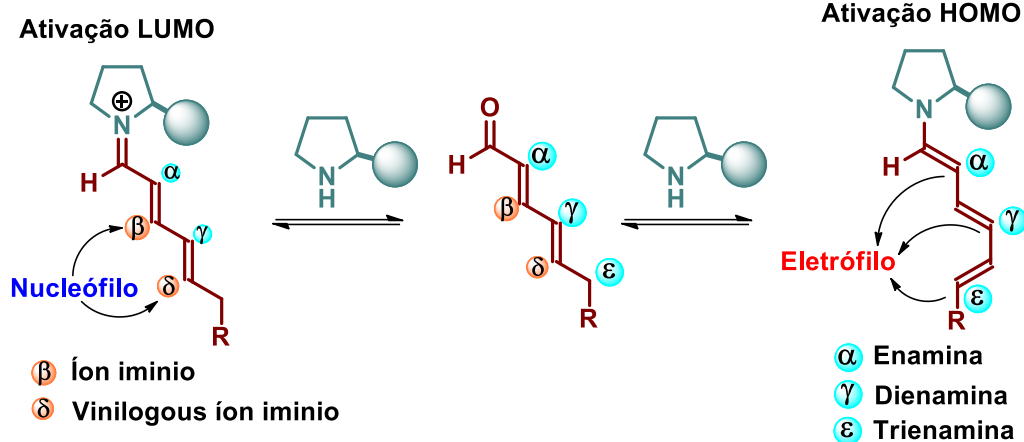
²¹ Marigo, M.; Schulte, T.; Franzen, J.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 127, 15710, 2005.



Esquema 15: Reação em cascata via aminocatálise

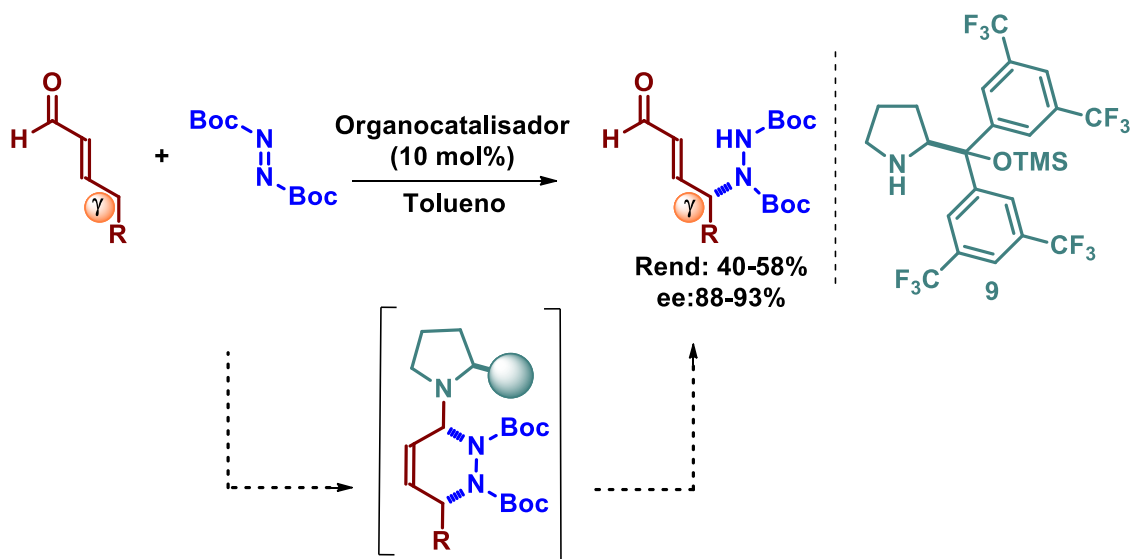
1.4.3 Dienamina

Diversas reações assimétricas empregando enamina e íon imínio, para funcionalização de compostos carbonílicos foram reportadas nos últimos anos, entretanto, a descoberta de novos modos de ativação se fez necessário. Neste contexto, surge o Princípio de Fuson, que permite funcionalizações de sistemas policonjugados e a elucidação de novos métodos de ativação.



Esquema 16: Princípio de Fuson e a descoberta de novos modos de ativação

Neste contexto, em 2007 Jørgensen e colaboradores desenvolveram um novo modo de ativação para compostos α - β -insaturados, sendo possível a funcionalização na posição γ . Este novo modo de ativação permite a inserção de espécies eletrofílicas na presença de aminocatalisadores. Esta abordagem passa por um intermediário cíclico, fornecendo o composto funcionalizado na posição γ com excelente enantiosseletividade. Os produtos foram obtidos em moderados rendimentos químicos e elevado nível de enantiosseleção (Esquema 17).²²

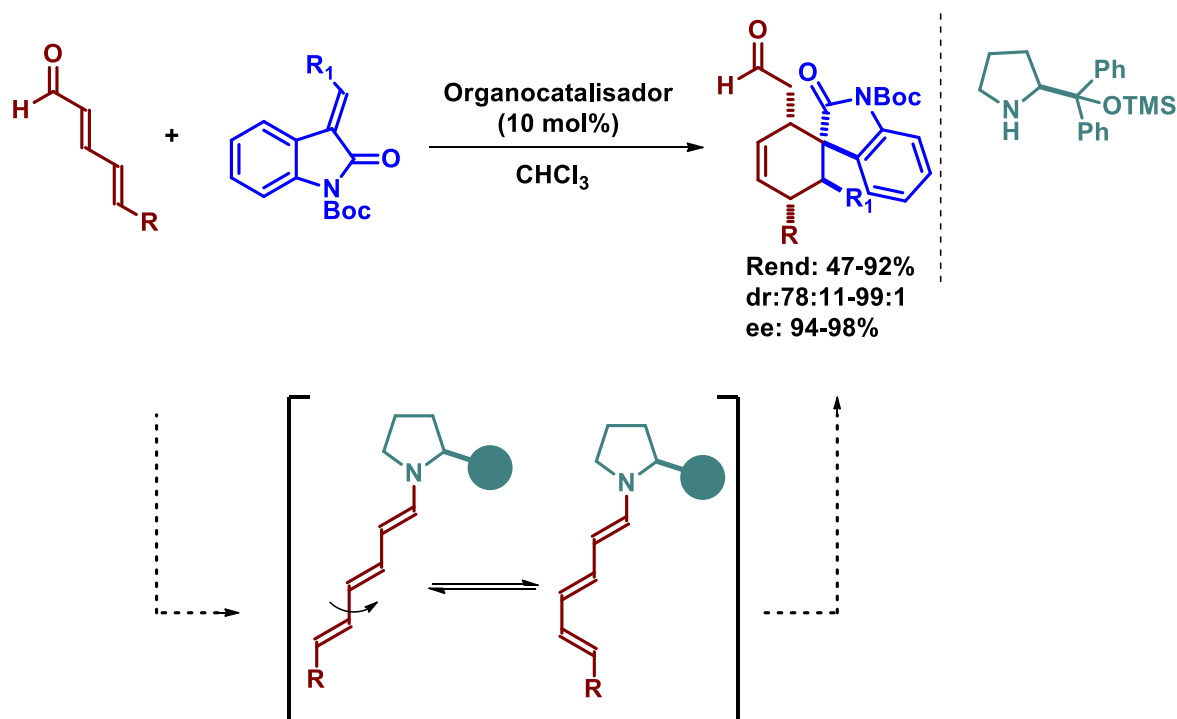


Esquema 17: Primeiro exemplo de γ funcionalização por aminocatálise

1.4.4 Trienamina

²² Bertelsen, S.; Marigo, M.; Brandes, S.; Dinér, P.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 128, 12973, 2006.

A extensão da conjugação, ou seja, o emprego de compostos poli-insaturados foi empregado na organocatálise em 2011, pelo grupo do Prof. Jørgensen. Neste trabalho pioneiro, o aldeído policonjugado na presença de 10 mol% de catalisador, foi funcionalizado nas posições β e ϵ na presença de um dienófilo, conforme mostrado na Esquema 18. Os produtos foram obtidos em altos níveis de rendimentos químicos e enantiosseletividade.²³



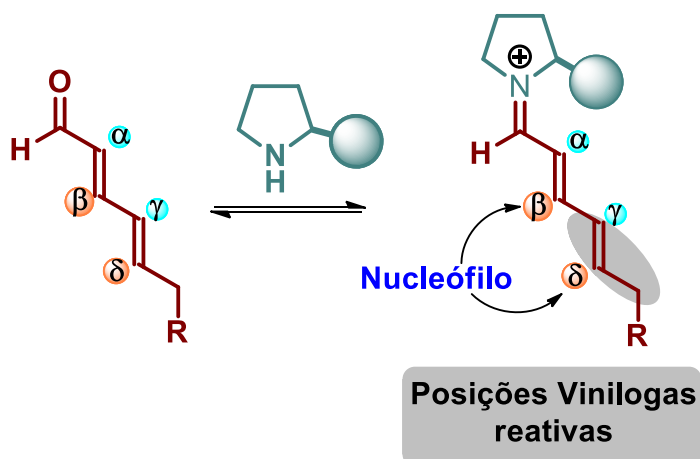
Esquema 18: Trienamina na funcionalização de compostos poli-insaturados

²³ Jia, Z. H.; Jiang, H.; Li, Q.; Yin, X.; Grouleff, J.; Chen, Y.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 133, 5053, 2011.

1.4.5 Adição conjugada 1,6

Após os trabalhos pioneiros desenvolvidos por Jørgensen e colaboradores explorando os modos de ativação dienaminas e trienaminas, diferentes metodologias sintéticas foram reportadas funcionalizando diferentes compostos carbonílicos α - β -insaturados na presença de espécies eletrofílicas ou diferentes dienófilos. Entretanto, a funcionalização na posição δ empregando não mais espécies eletrofílicas e sim nucleofílicas ainda é pouco explorada. Neste contexto, Vinilogenous íon imínio surge como um novo modo de ativação, sendo primeiramente reportada por Fuson²⁴ em 1935, entretanto, sua aplicação em organocatálise assimétrica foi reportada apenas a poucos anos.²⁵

Princípio de reatividade em Vinilogenous

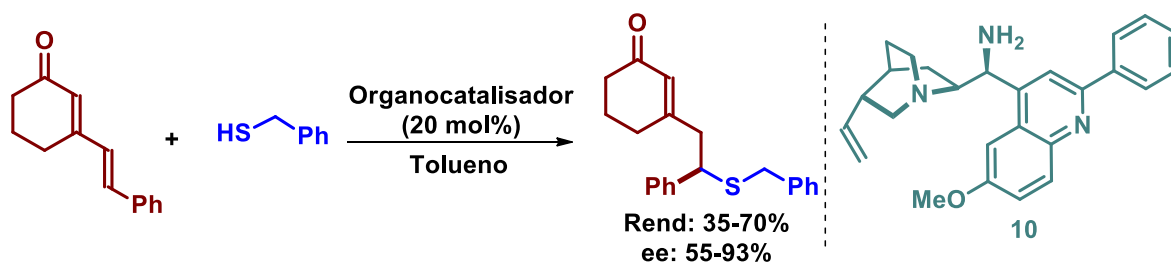


Esquema 19: Reatividade em sistemas carbonílicos insaturados por Vinilogenous

²⁴ Fuson, R. C. *Chem. Rev.* 16, 1, 1935.

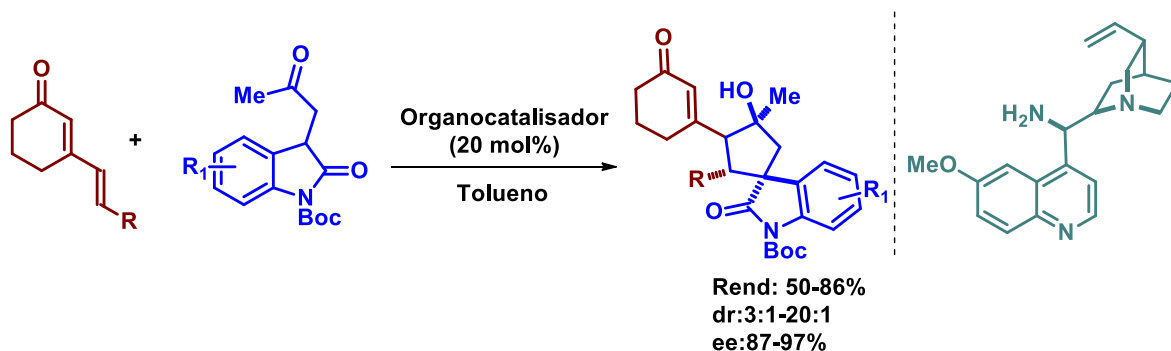
²⁵ Para review ver a) Jurberg, I. D.; Chatterjee, I.; Tannert, R.; Melchiorre, P. *Chem. Commun.* 49, 4869, 2013. b) Martin J. Lear, M. J.; Hayashi, Y. *ChemCatChem*, 12, 3499, 2013.

O trabalho pioneiro na funcionalização em δ usando espécies nucleofílicas foi reportado por Melchiorre e colaboradores em 2012. Neste trabalho, cetonas poli-insaturadas foram funcionalizadas na posição δ empregando nucleófilos de enxofre. Os adutos de Michael foram obtidos em excelentes rendimentos e excelente controle da estereosseletividade e regioseletividade.²⁶



Esquema 20: Adição de Michael do tipo 1,6 em cetonas conjugadas

Em 2013 o mesmo grupo desenvolveu uma metodologia sintética para obtenção de espiro-ciclopentanos. Esta abordagem explora a reação de adição conjugada de Michael do tipo 1,6 e posterior reação de Aldol intramolecular. Cetonas poli-insaturadas foram funcionalizadas na presença de 20 mol% de organocatalisador, fornecendo os produtos em bons rendimentos químicos e excelente controle da diastereosseletividade e enantiosseletividade, conforme mostrado no Esquema 21.²⁷



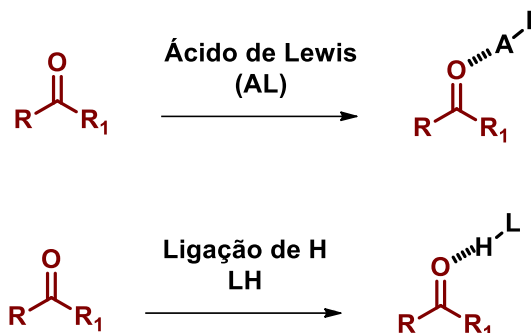
Esquema 21: Reação em cascata via aminocatalise em cetonas poli-insaturadas

²⁶ Tian, X.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 51, 6439, **2012**.

²⁷ Tian, X.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* 52, 5360, **2013**.

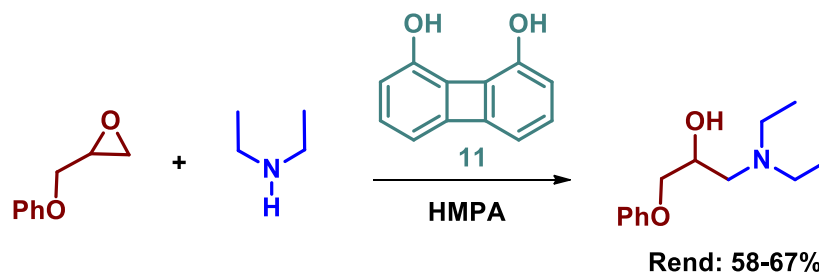
1.4.6 Ligação de hidrogênio

Compostos doadores de ligação de hidrogênio são empregados em síntese orgânica, sendo seu modo de ativação equivalente aos ácidos de Lewis, conforme mostrado no Esquema 22.



Esquema 22: Ativação de compostos carbonílicos por ácido de Lewis e ligação de hidrogênio

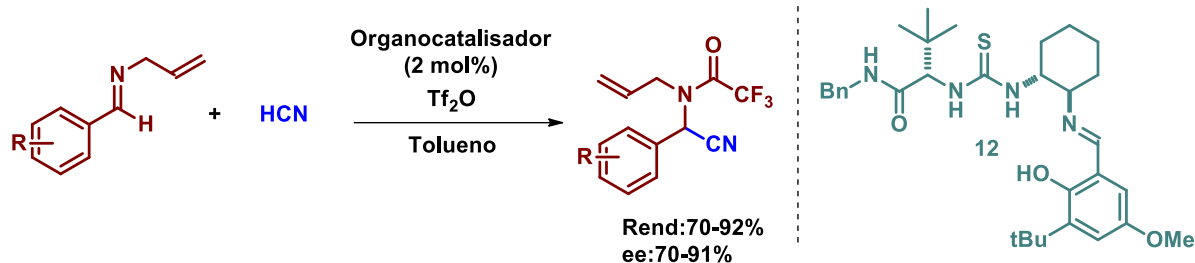
A introdução de compostos doadores de ligação de hidrogênio como catalisadores em reações orgânicas foi primeiramente reportada em 1984 por Hine e colaboradores. Neste trabalho, compostos doadores de ligação de hidrogênio foram usados em quantidades estequiométricas e catalisaram a abertura de epóxidos por nucleófilos de Nitrogênio, fornecendo os produtos em bons rendimentos químicos (Esquema 23).²⁸



Esquema 23: Ligação de hidrogênio catalisando abertura de epóxidos

²⁸ Hine, J.; Anh, K.; Galucci, J. C.; Linden, S. M.; *J. Am. Chem. Soc.* 106, 7980, 1984.

Entretanto, uma versão catalítica assimétrica foi desenvolvida somente em 1998, por Jacobsen e colaboradores. Neste estudo os autores observaram que tiouréias quirais em quantidades catalíticas, promoveram a adição de cianetos a iminas levando a formação dos produtos em bons rendimentos químicos e elevado excesso enantiomérico (Esquema 24).²⁹



Esquema 24: Tiouréia assimétricas catalisando iminas

Após este relato, vários outros catalisadores derivados de uréias, tiouréias e esquamidas, foram sintetizados e aplicados nas mais diferentes reações, como Michael, Friedel-Crafts, Mannich, entre outras.³⁰

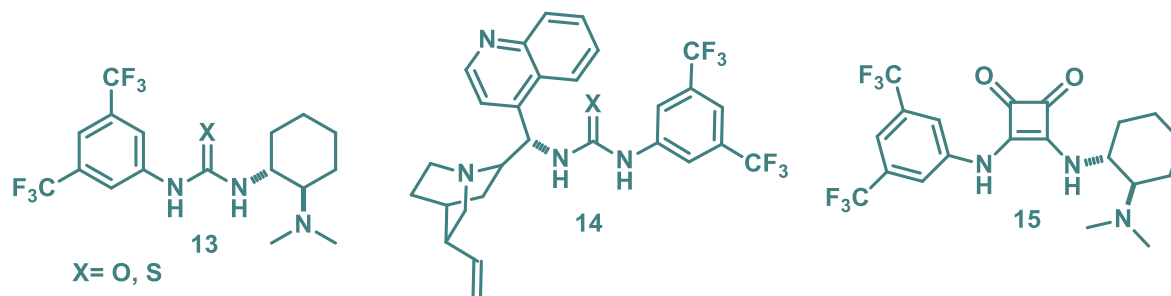
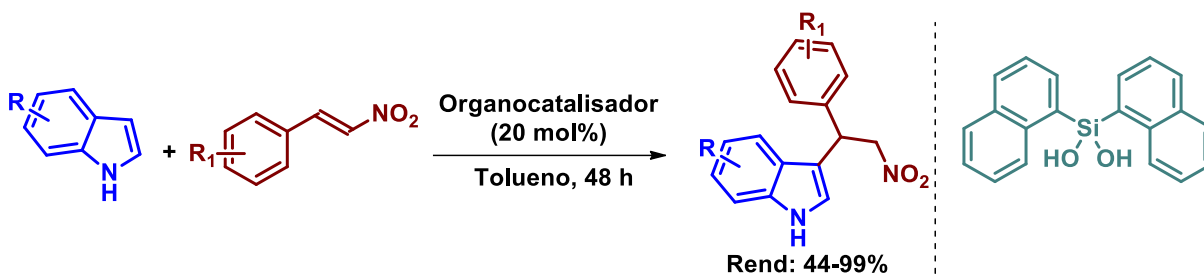


Figura 3: Organocatalisadores por ligação de hidrogênio

²⁹ Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* 120, 4901, **1998**.

³⁰ Narayanaperumal, S.; Rivera, D. G.; Da Silva, R. C.; Paixão, M. W. *ChemCatChem*, 5, 2756, **2013**.

Recentemente, Mattson e colaboradores desenvolveram uma nova classe de organocatalisador por ligação de hidrogênio. Os silanodióis foram sintetizados e sua atividade catalítica foi avaliada em reações de adição conjugadas de indol à nitroolefinas, Esquema 25.³¹ Esta nova classe de catalisador se mostrou bastante eficiente, entretanto sua preparação é bastante longa, em termos de números de etapas sintéticas, sendo que alguns desses novos catalisadores foram obtidos após 6 etapas, em rendimento global de aproximadamente 35%.

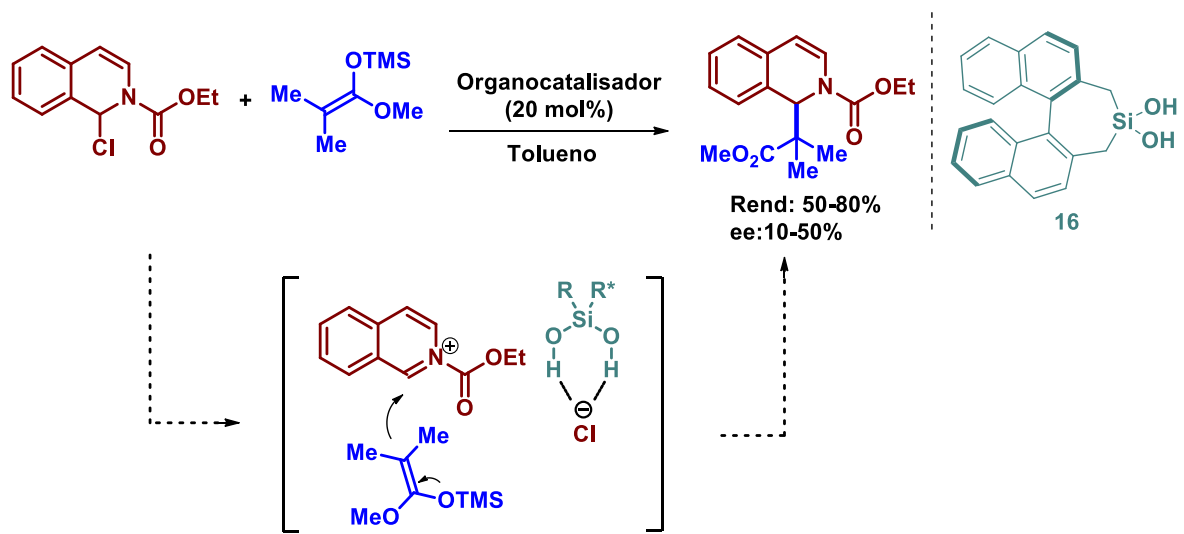


Esquema 25: Silanodiol catalisando adição de indol a nitroolefina

A versão assimétrica foi recentemente desenvolvida pelo mesmo grupo e aplicados em reações de adição de éteres de silício em carbonos eletrofílicos, conforme mostrado no Esquema 26.³² Entretanto, apesar de bons rendimentos químicos o excessos enantioméricos não ultrapassaram 50%.

³¹ Schafer, A. G.; Wieting, J. M.; Mattson, A. E. *Org. Lett.*, 13, 5228, **2011**.

³² Schafer, A. G.; Wieting, J. M.; Fisher, T. J.; Mattson, A. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* 43, 11321, **2013**.



Esquema 26: Silanodiol em versão assimétrica

2. Objetivos

Em vista da importância que a organocatálise exerce atualmente no cenário mundial e da lacuna ainda existente, no que diz respeito ao desenvolvimento de novos organocatalisadores e na descoberta de novas metodologias, bem como novos modos de ativação, o presente projeto tem por objetivos:

- Desenvolvimento de novos organocatalisadores não covalente e avaliação da atividade catalítica em reações conjugadas de adição de indol à nitroolefinas.
- Desenvolvimento de uma nova abordagem sintética para reações em cascatas via adição de Michael do tipo 1,6.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

A seguir serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Para situar o leitor, esta tese está dividida na seguinte forma:

Capítulo 1: Serão apresentados o planejamento e obtenção dos novos organocatalisadores não covalentes, bem como sua aplicabilidade em reações de adição conjugada.

Capítulo 2: Serão discutidos os resultados referentes a uma nova metodologia sintética para obtenção de moléculas com alta complexidade estrutural.

Após a apresentação dos resultados referentes a estes 2 capítulos, serão descritos os procedimentos experimentais e apresentados os espectros de RMN selecionados e cromatogramas.

Capítulo 1: 1,1-Diamino-2-nitroetileno: uma nova classe de organocatalisador não-covalente

Nossa equipe de pesquisa iniciou suas atividades no Departamento de Química da UFSCar em 2010 e nossos interesses estão centrados em síntese simétrica e assimétrica, tendo como ênfase, principalmente, o desenvolvimento de novos organocatalisadores e novas metodologias sintéticas.^{33,34,35} Entretanto, os trabalhos do grupo sempre foram focados no desenvolvimento de catalisadores que atuam pelo modo de ativação covalente, ficando, desta forma a necessidade de desenvolver uma nova classe de organocatalisador doador de ligação de hidrogênio.

A síntese desta nova classe de organocatalisadores foi planejada na habilidade de hidrogênios ácidos terem um papel importante na ativação de diversos eletrófilos. Uma grande variedade de organocatalisadores que atuam por ligação de hidrogênio já é descrita (Figura 4), conforme comentado anteriormente. Focamos no planejamento de uma nova classe de organocatalisadores onde a rota sintética para a obtenção destes fosse extremamente curta e empregando materiais de partidas disponíveis a baixo custo.

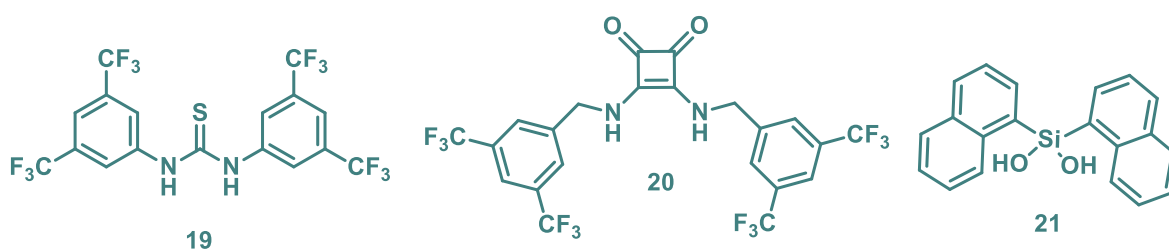


Figura 4: Catalisadores empregados em ativação de eletrófilos

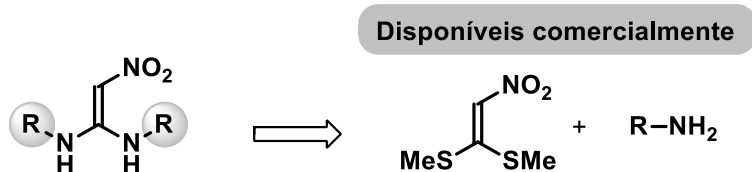
³³Deobald, A. M.; Corrêa, A. G.; Rivera, D. G.; Paixão, M. W. *Org. Biomol. Chem.* 10, 768, **2012**.

³⁴Feu, K. S.; Deobald, A. M.; Narayanaperumal, S.; Corrêa, A. G.; Paixão, M. W. *Eur. J. Org. Chem.* 5917, **2013**.

³⁵Torre, A. F.; Rivera, D. G.; Ferreira, M. A. B.; Correa, A. G.; Paixão, M. W. *J. Org. Chem.* 78, 10221, **2013**.

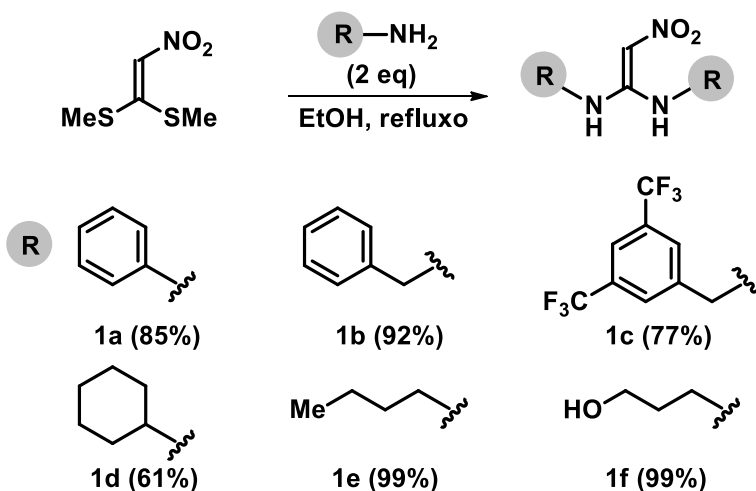
3.1 Preparação dos organocatalisadores

A rota sintética para obtenção destes organocatalisadores que atuam por ligação de hidrogênio, já descritos é longa em alguns casos e os materiais de partida são de elevado preço. Em virtude disto, planejamos uma nova classe de organocatalisador, conforme pode ser visualizado na análise retrossintética abaixo (Esquema 27).



Esquema 27: Análise retrossintética dos organocatalisadores

Analisando a proposta de síntese, partido no nitroacetal que é disponível comercialmente, planejamos realizar a adição de diferentes aminas, obtendo-se assim os organocatalisadores em apenas uma única etapa sintética. Inicialmente aminas aromáticas e alifáticas foram empregadas como espécies nucleófilas na obtenção dos catalisadores. Em todos os casos os catalisadores foram obtidos em excelentes rendimentos.



Esquema 28: Síntese dos organocatalisadores

A título de exemplo será discutido a atribuição dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear (^1H e ^{13}C) para o catalisador **1e** como o representante dessa classe de compostos. No espectro de RMN de ^1H , pode ser observado um tripleto com deslocamento químico de 0.89 ppm (6H) referente aos hidrogênios das metilas, dois sinais largos na região compreendida entre 1.31 ppm e 1.48 ppm (8H). Na região compreendida entre 3.08 ppm e 3.20 ppm (4H) pode se observar largos sinais referente aos hidrogênios metilênicos próximos a dupla ligação. Um singlete em 6.49 ppm pode ser observado e atribuído ao próton olefínico próximo ao nitrogênio. Outros dois singletos em 7.14 ppm e 10.08 ppm são observados e atribuídos aos 2 átomos de hidrogênios ligado diretamente aos átomos de nitrogênios.

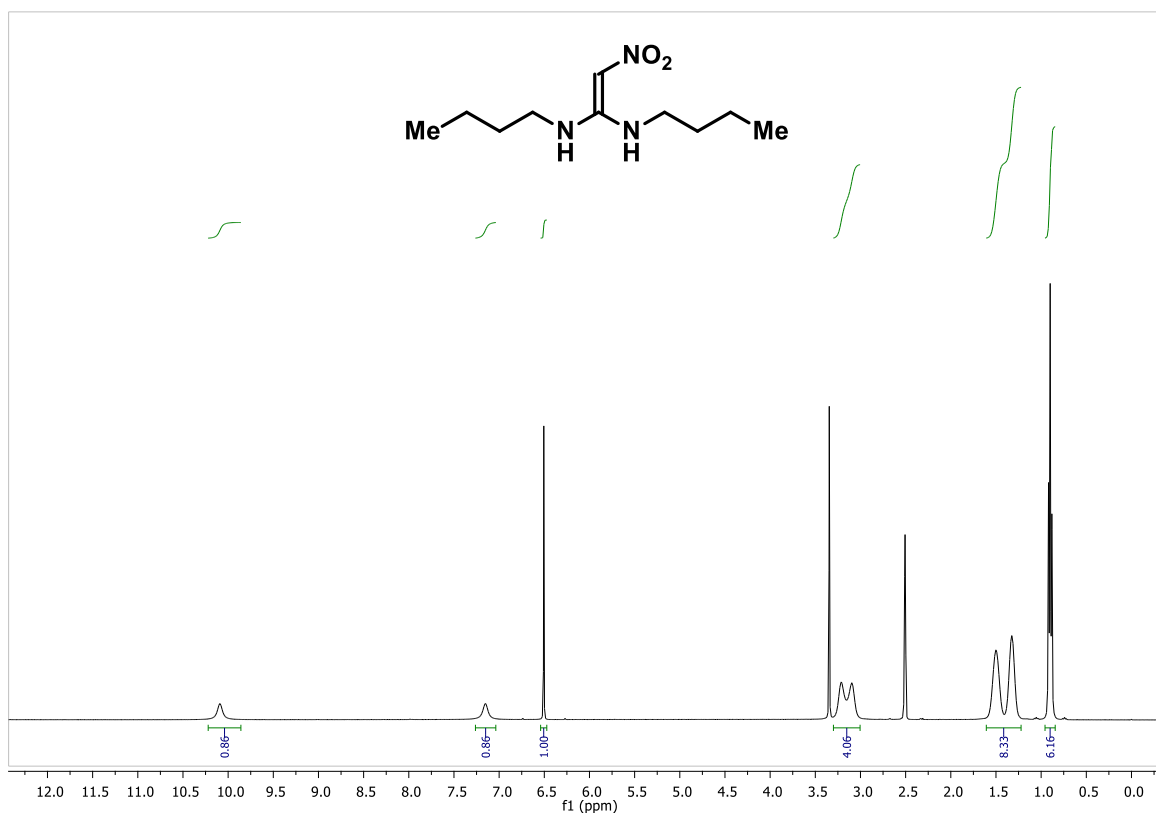


Figura 5: Espectro de RMN ^1H do composto **1e** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz

No espectro de RMN ^{13}C por sua vez, observa-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula. Em um deslocamento químico de 155.5 ppm encontra-se o carbono quaternário referente ao carbono sp^2 adjacente aos átomos

de nitrogênios da amina. Em um deslocamento químico de 96.9 ppm, encontra-se o sinal referente ao carbono adjacente ao grupo funcional nitro. Adicionalmente, 4 sinais com deslocamento químico de 41.2 ppm, 31.0 ppm, 30.2 ppm e 19.3 ppm pode ser observado e são atribuídos ao carbonos metilênicos, respectivamente. Em um deslocamento químico de 13.5 ppm pode se observar um sinal referente as metila. Todos esses sinais corroboram para a estrutura proposta.

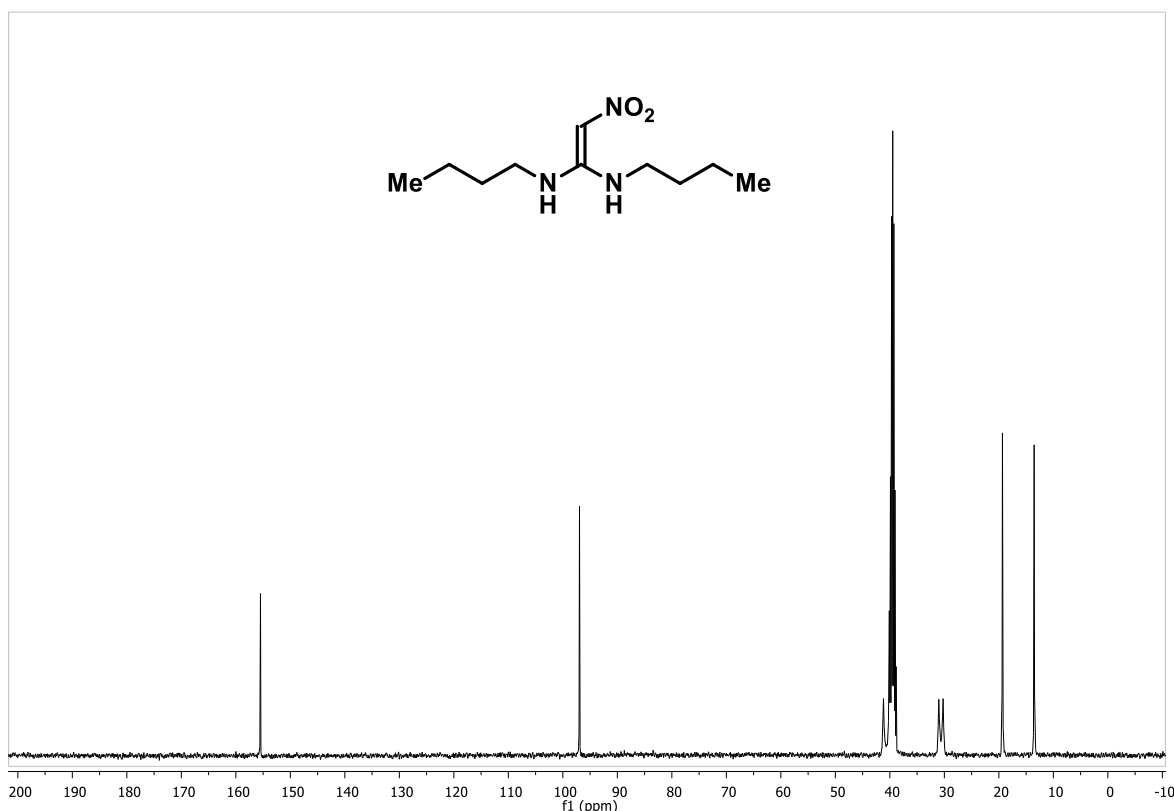


Figura 6: Espectro de RMN ^{13}C do composto **1e** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz

Adicionalmente, foram realizados experimentos de RMN em duas dimensões, a fim de confirmar as atribuições efetuadas a partir dos espectros de hidrogênio e carbono-13. No espectro de RMN-2D HSQC, um experimento heteronuclear, são observados acoplamentos carbono-hidrogênio, à distância de uma ligação. Observa-se que o sinal apresentado no espectro de RMN ^1H com sinal em 0.89 ppm apresenta correlação com o sinal no espectro de RMN ^{13}C 13.5 ppm. Da mesma maneira, observar-se correlação dos sinais no espectro de

RMN ^1H na faixa de 1.31ppm, 1.48 ppm e 3.20 ppm referente aos hidrogênios metilênicos com os sinais no espectro de RMN ^{13}C em 19.3 ppm, 30.2 ppm e 41.2 ppm, respectivamente. Por fim, o sinal no espectro de RMN ^1H em 6.49 ppm referente a hidrogênio olefínico, apresenta correlação ao sinal no espectro de RMN ^{13}C em 96.9 ppm. Essas correlações corroboram as atribuições realizadas anteriormente, com base nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C , confirmando a estrutura do catalisador sintetizado.

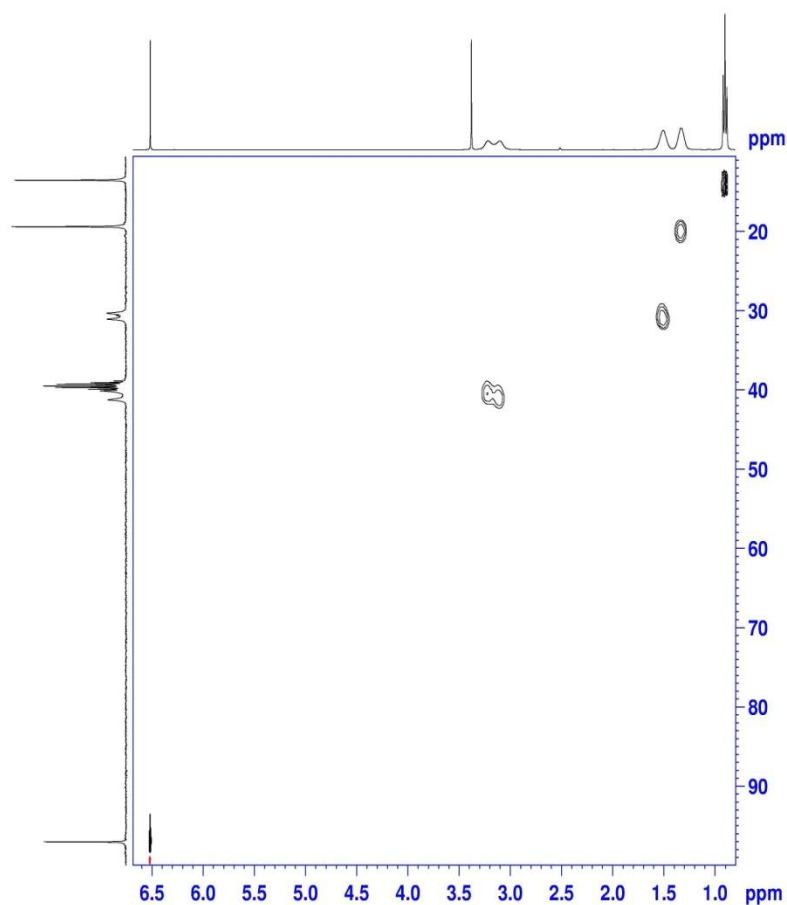
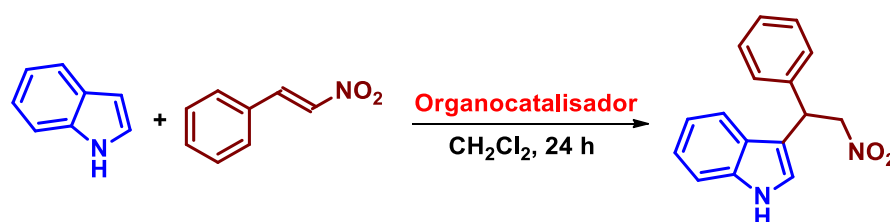


Figura 7: Espectro de RMN-2D HSQC do catalisador **1e** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz

3.2 Aplicação dos catalisadores em adições de indóis a nitroolefinas

Com os organocatalisadores em mãos, passamos a avaliar suas atividades catalíticas em reações de adição de indol a nitroolefinas e os resultados obtidos serão discutidos neste tópico. Inicialmente, nossos esforços foram focados na identificação da melhor condição reacional. Para tanto, empregamos como reagentes indol e nitroolefina na presença de 10 mol% dos organocatalisadores e usando diclorometano como solvente a temperatura ambiente, conforme mostrado na Tabela 1.

Tabela 1: Avaliação dos organocatalisadores frente à adição de indol a nitroolefina.^a



Entrada	Catalisador (10 mol %)	Solvente	Rendimento (%) ^b
1	-	CH ₂ Cl ₂	11
2	1a	CH ₂ Cl ₂	82
3	1b	CH ₂ Cl ₂	79
4	1c	CH₂Cl₂	86
5	1d	CH ₂ Cl ₂	72
6	1e	CH ₂ Cl ₂	79
7	1f	CH ₂ Cl ₂	76
8	20	CH ₂ Cl ₂	70
9	19	CH ₂ Cl ₂	58

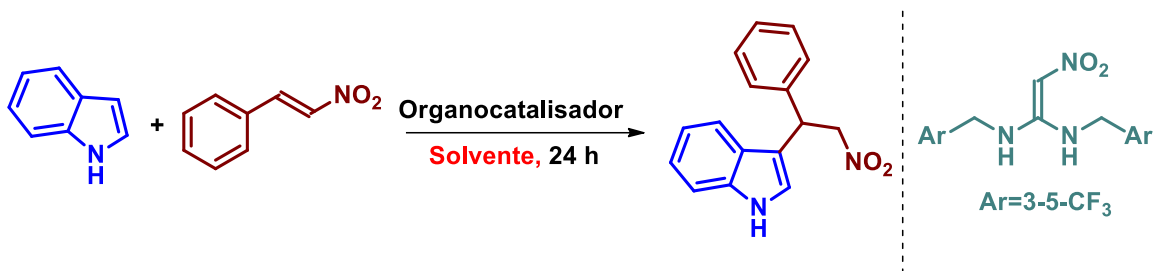
^a Reação foi realizada usando nitroolefina (0.25 mmol), indol (0.375 mmol) em 0.2 mL de solvente.

^b Rendimento do produto após purificação

Quando a reação foi conduzida na ausência de catalisador, o rendimento reacional foi de apenas 11% após 24 horas, evidenciando que este tipo de reação não se processa eficientemente, necessitando de um catalisador para que o aduto de Michael seja obtido em bons rendimentos (**Entrada 1**). Com os catalisadores sintetizados derivados de aminas aromáticas **1a**, **1b** e **1c**, os adutos de Michael foram obtidos em excelentes rendimentos químicos. O catalisador derivado na anilina se mostrou eficiente, fornecendo o produto em 82% de rendimento após 24 horas (**Entrada 2**). Já no catalisador derivado da benzilamina houve um pequeno decréscimo no rendimento, sendo o produto obtido em 79% de rendimento (**Entrada 3**). Entretanto, com a inserção de grupos fortemente retirados de elétrons, como o CF₃, houve um acréscimo no rendimento químico, sendo o produto obtido em 86% de rendimento (**Entrada 4**). Os catalisadores derivados de aminas alifáticas **1d**, **1e** e **1f** se mostraram menos eficiente em relação aos derivados de aminas aromáticas. O catalisador derivado da butilamina forneceu o produto em 72% de rendimento após 24 horas (**Entrada 5**). Quando empregado catalisadores com anéis alifáticos, houve um ligeiro acréscimo no rendimento, quando comparado com o organocatalisador **1d**, fornecendo o produto em 79% de rendimento (**Entrada 6**). Já quando de empregou-se catalisador derivado de aminoetanol o produto foi obtido em 76% de rendimento (**Entrada 7**). Para efeito de comparação desta nova classe de catalisador com os já descritos na literatura para este tipo de reação e ativação, esquaramida e tiourea foram empregadas nas mesmas condições reacionais, e o produto foi obtido em 70% e 58% de rendimento, respectivamente (**Entradas 8 e 9**). Cabe salientar que outros catalisadores como uréia, tiouréia, esquaramidas e silanodióis, possuem rota sintética com muitas etapas e elevado custo no material de partida. Entretanto, os catalisadores empregados em nosso estudo possuem apenas uma etapa sintética, material de partida relativamente barato, podendo levar à obtenção de pequenas bibliotecas de catalisadores e testa-lo em diferentes tipos de reações químicas.

Sendo o catalisador **1c** o mais eficiente na reação de adição de indol à nitroolefinas, outros parâmetros, como solvente, estequiometria e quantidade de catalisador foram avaliados e estão mostrados na tabela 2.

Tabela 2: Avaliação de solventes e estequiometria em adição de indol a nitroolefina.^a



Entrada	Quantidade de catalisador	Solvente	Rendimento ^b (%)
1	10 mol%	CH ₂ Cl ₂	86
2	10 mol%	Hexano	73
3	10 mol%	THF	26
4	10 mol%	CHCl ₃	85
5	10 mol%	Tolueno	91
6	5 mol%	Tolueno	71
7 ^c	10 mol%	Tolueno	81
8 ^d	10 mol%	Tolueno	45

^a Reação foi realizada usando nitroolefina (0.25 mmol), indol (0.375 mmol) em 0.2 mL de solvente.

^b Rendimento do produto após purificação.

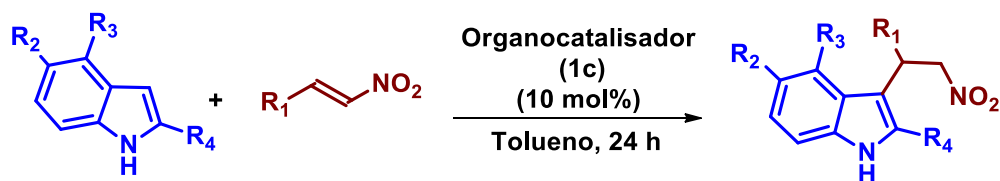
^c Reação foi realizada usando nitroolefina (0.25 mmol), indol (0.25 mmol) em 0.2 mL de solvente.

^d Reação foi realizada usando nitroolefina (0.375 mmol), indol (0.25 mmol) em 0.2 mL de solvente.

De uma maneira geral, quando solventes clorados (CH_2Cl_2 e CHCl_3) foram avaliados na presença do catalisador **1c**, o produto foi obtido em 86% e 85% de rendimento respectivamente (**Entradas 1 e 4**). Quando empregando solvente de menor constante dielétrica, como hexano, houve uma queda no rendimento de 86% para 73% (**Entrada 2**). Entretanto, quando se fez uso de solvente com constante dielétrica maior, como o THF, houve uma grande queda de rendimento, obtendo o produto em apenas 26% de rendimento (**Entrada 3**). Já quando se fez o uso de Tolueno como solvente, houve um acréscimo no rendimento reacional, fornecendo o produto em 91% de rendimento (**Entrada 5**). Esta melhora no resultado, pode ser explicado devido as interações π stacking no estado de transição entre os reagentes e o tolueno. Quando a quantidade de catalisador foi reduzida a 5 mol% a reação se processou lentamente e o produto foi obtido em 71% após 48h (**Entrada 6**). Em todos os casos as reações foram realizadas empregando 1.5 equivalente de indol como espécie nucleofílica. Quando se realizou a reação, empregando 1.0 equivalente de indol, o produto foi obtido em 58% de rendimento (**Entrada 7**). Já quando empregou-se a nitroolefina como reagente em excesso, o aduto de Michael foi obtido em apenas 45% de rendimento (**Entrada 8**).

Com a melhor condição reacional estabelecida, estenderam-se os estudos no sentido de verificar a influência do uso de diferentes indóis e nitroolefinas, utilizando-se o catalisador de melhor desempenho, **1c** a 10 mol% e Tolueno como solvente. Os resultados estão sumarizados a seguir na Tabela 3.

Tabela 3: Adição conjugada de indóis a diferentes nitroolefinas^a



Entrada	R ₁	R ₂ /R ₃ /R ₄	Produto	Rendimento ^b (%)
1	Ph	H/H/H	22a	91
2	4-Br-C ₆ H ₄	H/H/H	22b	85
3	4-Cl-C ₆ H ₄	H/H/H	22c	91
4	2-Cl-C ₆ H ₄	H/H/H	22d	85
5	4-MeO-C ₆ H ₄	H/H/H	22e	80
6	3-MeO-C ₆ H ₄	H/H/H	22f	73
7	2-MeO-C ₆ H ₄	H/H/H	22g	65
8	Ph	OMe/H/H	22h	99
9	Ph	Me/H/H	22i	90
10	Ph	Br/H/H	22j	85
11	Ph	Cl/H/H	22k	70
12	Ph	H/H/Me	22l	99
13	Pent	OMe/H/H	22m	58

^a Reação foi realizada usando nitroolefina (0.25 mmol), indol (0.375 mmol) em 0.2 mL de solvente.

^b Rendimento do produto após purificação.

De maneira geral, os adutos de Michael foram obtidos em bons rendimentos. O aumento na densidade eletrônica proveniente da metoxila do anel aromático nas nitroolefinas resultou em um pequeno decréscimo no rendimento reacional (**Entradas 5, 6 e 7**). No caso da nitroolefina com o grupo funcional metoxila na posição *orto*, o rendimento foi de 65%. Isso pode ser explicado devido à posição *orto* estar vizinha ao sítio reativo, diminuindo a carga parcial positiva por efeito doador de elétrons do grupo metoxila. Entretanto, com aumento na densidade eletrônica nos anéis indólicos os adutos de Michael foram obtidos com rendimentos de 99%, 90% e 99%, respectivamente (**Entradas 8, 9 e 12**). Com substituintes que diminuem a densidade eletrônica no indol, o aduto de Michael foi obtido em 70% de rendimento (**Entrada 11**). Já quando empregou nitroolefina alifática o produto foi obtido em apenas 58% de rendimento químico (**Entrada 13**).

Todos os adutos de Michael foram devidamente caracterizados, e a título de exemplo será discutido a atribuição dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C para o composto **22h** como o representante dessa classe (**Entrada 8**). No espectro de RMN de ^1H , pode se observar um singlete com um deslocamento químico de 3.76 ppm (3H) referente a metoxila no anel indólico. Em 4.91 ppm e 5.03 ppm, observam-se dois duplos-dubletos (dd, $J=12.4$, 8.5 Hz, 1H) e (dd, $J=12.3$, 8.5 Hz, 1H) referente aos hidrogênios diastereotópicos na posição α ao grupo nitro. Um tripleto em 5.13 ppm (t, $J=8.1$ Hz, 1H) pode ser observado e é atribuído ao hidrogênio ligado ao carbono estereogênico. Na região compreendida entre 6.83 ppm e 6.86 ppm, pode se observar multipletos (2H) pertencente aos hidrogênios do anel aromático. Um duplete com deslocamento químico de 6.98 ppm (d, $J=2.3$ Hz, 1H) e multipletos na faixa de 7.20-7.34 ppm são encontrados e atribuídos aos anéis aromáticos, totalizando 9 hidrogênios. Um singlete largo em 8.09 ppm (1H) característicos de NH do sistema indólico. No total foram encontrados 16 hidrogênios, que corroboram para a estrutura proposta.

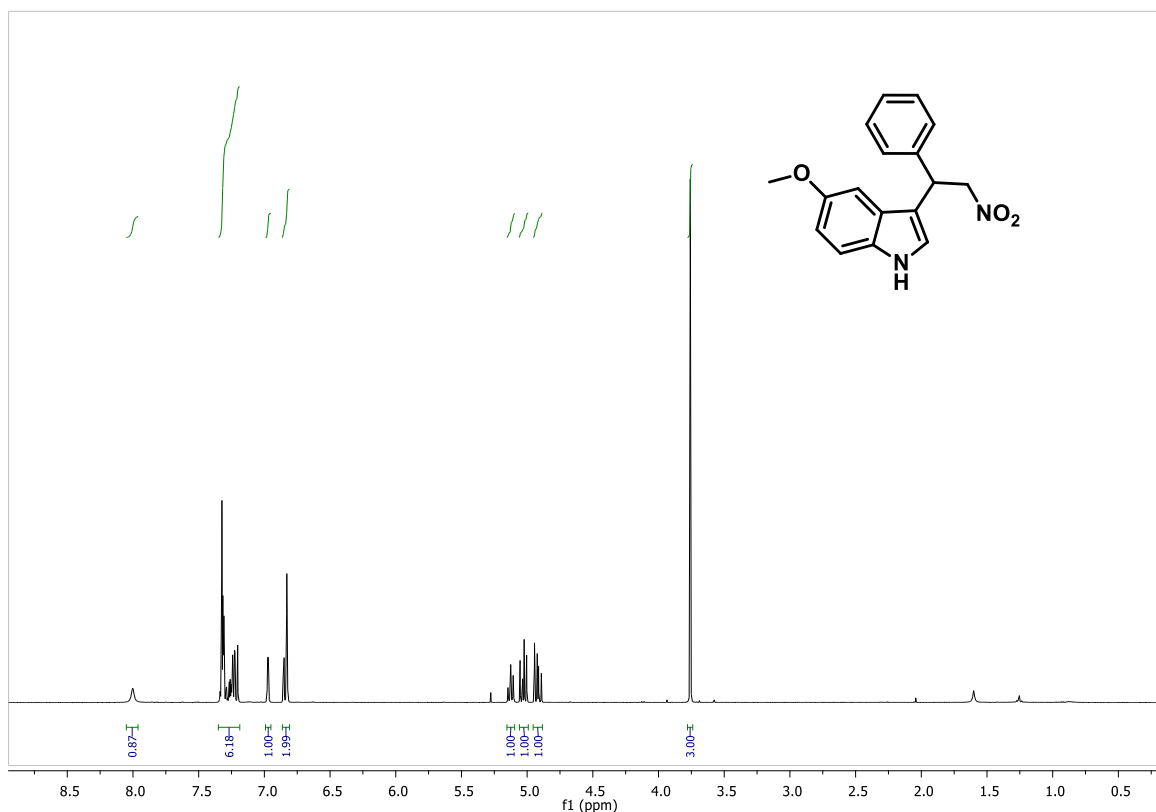


Figura 8: Espectro de RMN ^1H do composto **22h** em CDCl_3 a 400 MHz

No espectro de RMN ^{13}C por sua vez, observam-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula. Em 41.5 ppm encontra-se o sinal referente carbono estereogênico. Em 55.8 ppm é observado um sinal típico de carbono de metoxila e em 79.5 ppm encontra-se um sinal referente ao carbono ligado ao grupo nitro. Foram observados também 12 sinais na faixa entre 100.0 ppm e 154.2 ppm que foram atribuídos aos carbonos aromáticos. No total foram observados 15 sinais que corroboram para a estrutura proposta.

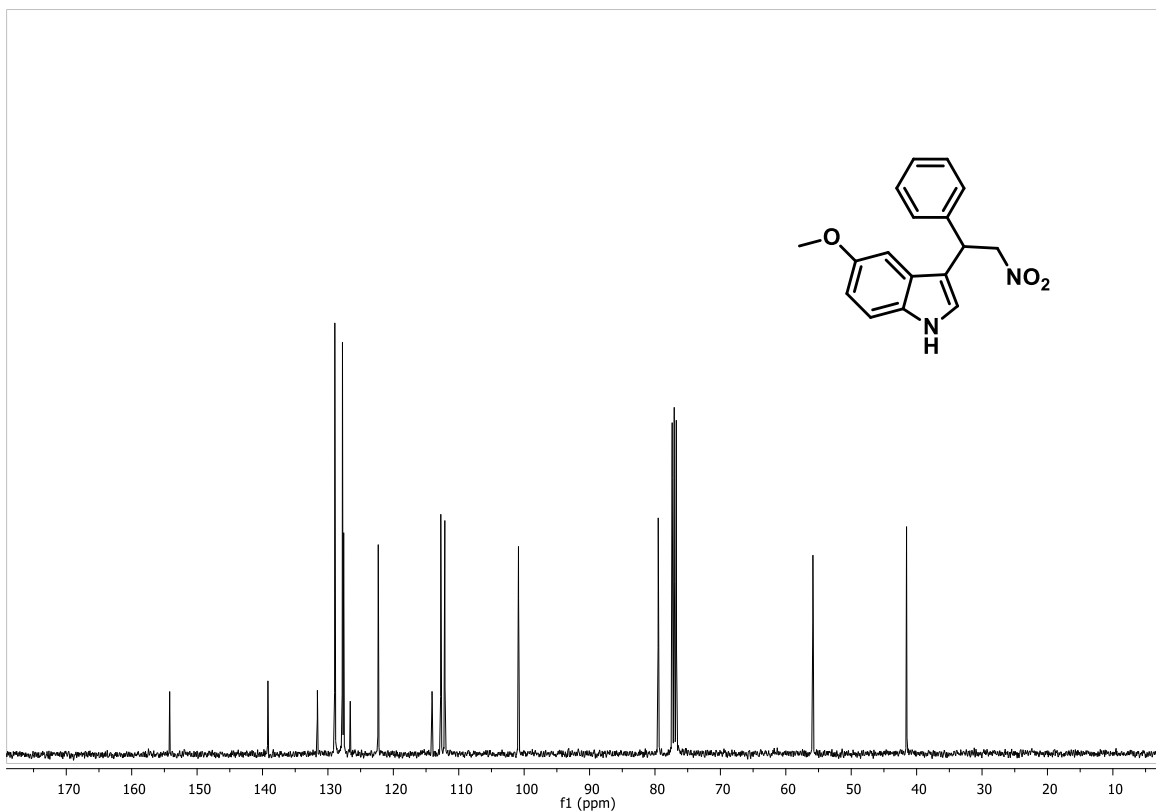
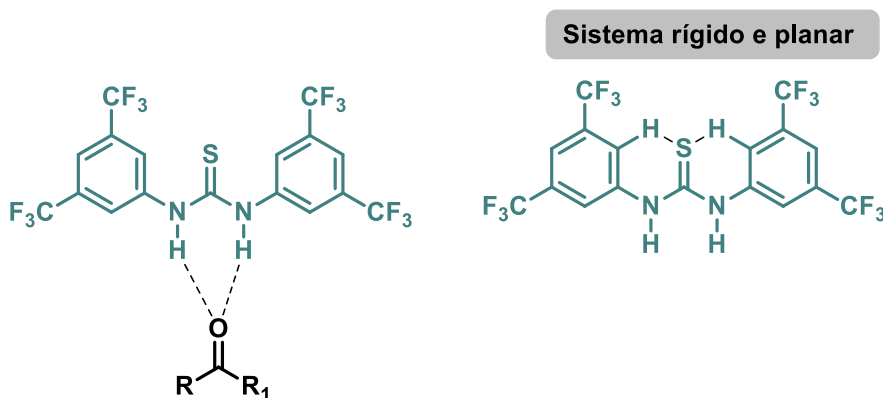


Figura 9: Espectro de RMN ¹³C do composto **22h** em CDCl₃ a 100 MHz

3.3 Determinação do modo de ativação

Em catálise via ligação de hidrogênio, é conhecido que os catalisadores ativam os eletrófilos por interação dos hidrogênios ácidos presentes nos catalisadores com sítios aceptores de ligação de hidrogênio em sistemas deficientes em elétrons. O primeiro a propor este modo de ativação, foi o grupo do Prof. Dr. Schreiner que demonstrou através de estudos teóricos e experimentais, a interação existente entre os catalisadores e substratos. Devido a presença de grupos fortemente retiradores nas posições 3-5 do anel aromático, os hidrogênios em *orto*, ficam levemente polarizados, facilitando a interação com os pares de elétrons do enxofre, permitindo então, que o sistema fique bastante rígido e aumentando assim a acidez dos átomos de hidrogênio (Esquema 29).³⁶



Esquema 29: Modo de ativação proposto por Schreiner

³⁶ (a) Schreiner, P. R.; Wittkopp, A.; *Org. Lett.* 2, 217, **2002**. (b) Schreiner, P. R.; Wittkopp, A.; *Chem. Eur. J.* 9, 407, **2003**.

Analisando os dados de RMN de ^1H dos catalisadores obtidos, pode se observar 2 singletos bem distintos em 7.14 ppm e 10.08 ppm, respectivamente. Esses sinais foram atribuídos aos hidrogênios nos NH, entretanto há uma grande diferença de deslocamento química entre eles. Em 1932, Manley e colaboradores observaram por análises de RMN de ^1H a presença de uma ligação de hidrogênio intramolecular, formando um pseudo-anel de 6 membros.³⁷ Esta ligação de hidrogênio intramolecular foi observada pelo nosso grupo na análise de Raio-X do cristal do organocatalisador **1a** (Figura 10).

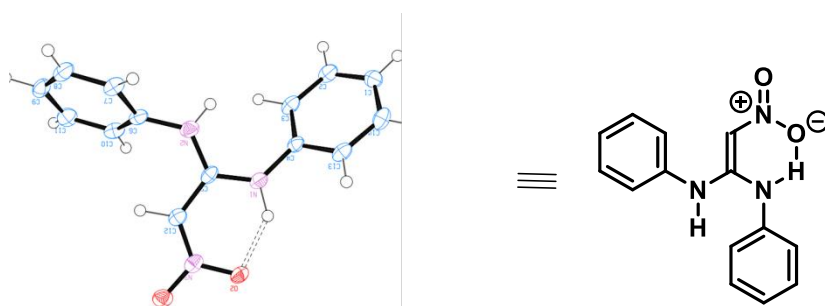


Figura 10: Ligação de hidrogênio intramolecular presente nos organocatalisadores.

Devido à presença desta ligação de hidrogênio intramolecular, este novo sistema catalítico, pode ser doador de apenas um átomo para ativação de substratos deficientes em elétrons, não sendo semelhante ao modelo proposto por Schreiner.

³⁷Manley, P. W.; Quast, U.; *Journal of Medicinal Chemistry*, **12**, 2329, 1992.

Para avaliarmos a importância dos átomos de hidrogênio neste sistema catalítico, alguns experimentos foram realizados. Primeiramente, foram sintetizados, 2 novos catalisadores, um mono-alquilado **1g** e outro bi-alquilado **1h** (Figura 11).

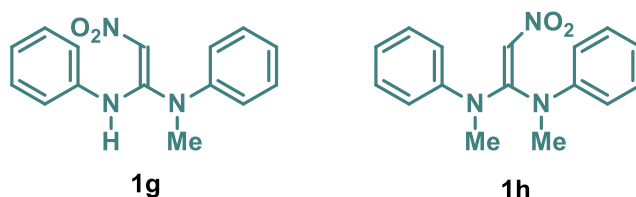
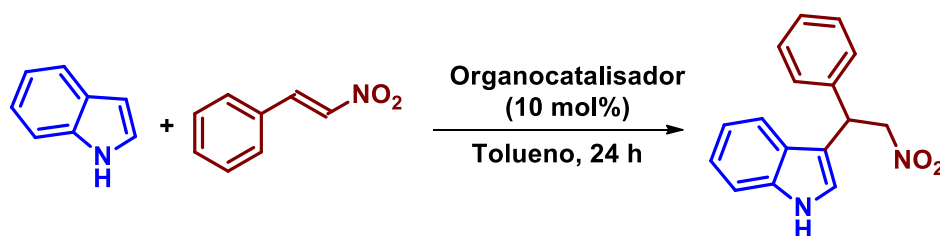


Figura 11: Novos organocatalisadores sintetizados

De posse destes novos organocatalisadores eles foram avaliados na reação de indol a nitroolefina e os resultados estão sumarizados na **Tabela 4**.

Tabela 4: Adição conjugada de indóis a diferentes nitroolefinas^a



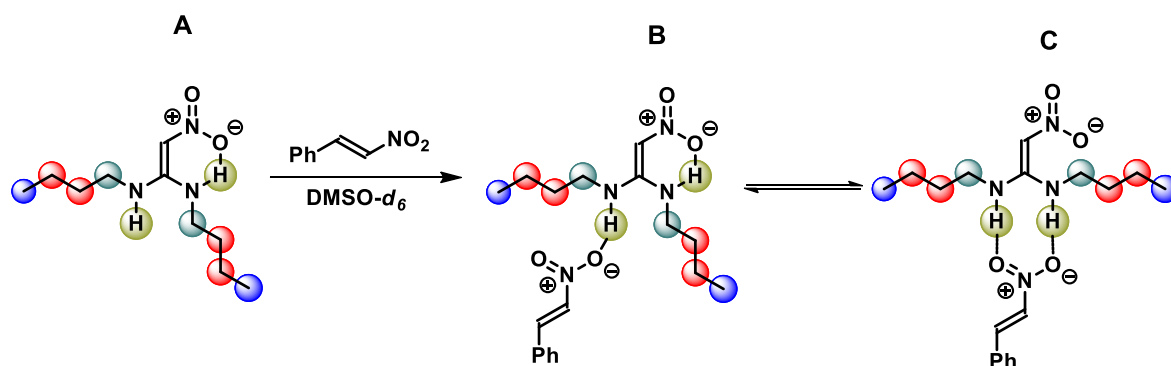
Entrada	Catalisador	Rendimento ^b (%)
1	1g	36
2	1h	13
3	-	11

^a Reação foi realizada usando nitroolefina (0.25 mmol), indol (0.375 mmol) em 0.2 mL de solvente.

^b Rendimento do produto após purificação.

Quando se empregou o catalisador mono-alkilado **1g** o produto foi obtido em 36% de rendimento após 24 horas (**Entrada 1**). Entretanto, quando se usou o catalisador bi-alkilado **1h** o produto foi obtido em apenas 13% de rendimento (**Entrada 2**). Este rendimento obtido é semelhante ao da reação na ausência de catalisador (**Entrada 3**). Esses resultados indicam que para este sistema catalítico atuar e fornecer os produtos em bons rendimentos é necessário que os 2 átomos de hidrogênio estejam atuando na ativação na nitroolefina (**Tabela 3**).

Para esclarecer o modo de ativação deste novo sistema catalítico, se é doador de 1 ou 2 átomos de hidrogênios, experimentos em RMN de ^1H foram realizados empregando o catalisador **1c** na presença de nitroolefina. Baseado nestes estudos acredita-se que exista um equilíbrio entre ambas as espécies conformacionais contendo a ligação de hidrogênio intramolecular e que na presença de nitroolefina, ocorra formação do confômero sem a presença da ligação de hidrogênio bidentado **C** (Esquema 30).



Esquema 30: Equilíbrio conformacional existente na ativação de nitroolefinas

Inicialmente, espectro de RMN de ^1H do catalisador **1c** na ausência de nitroolefina foi obtido e todos os sinais já foram discutidos anteriormente. Quando adicionou-se 1.0 equivalente e 2.0 equivalentes de nitroolefina, houve surgimento de novos sinais (Figura 12).

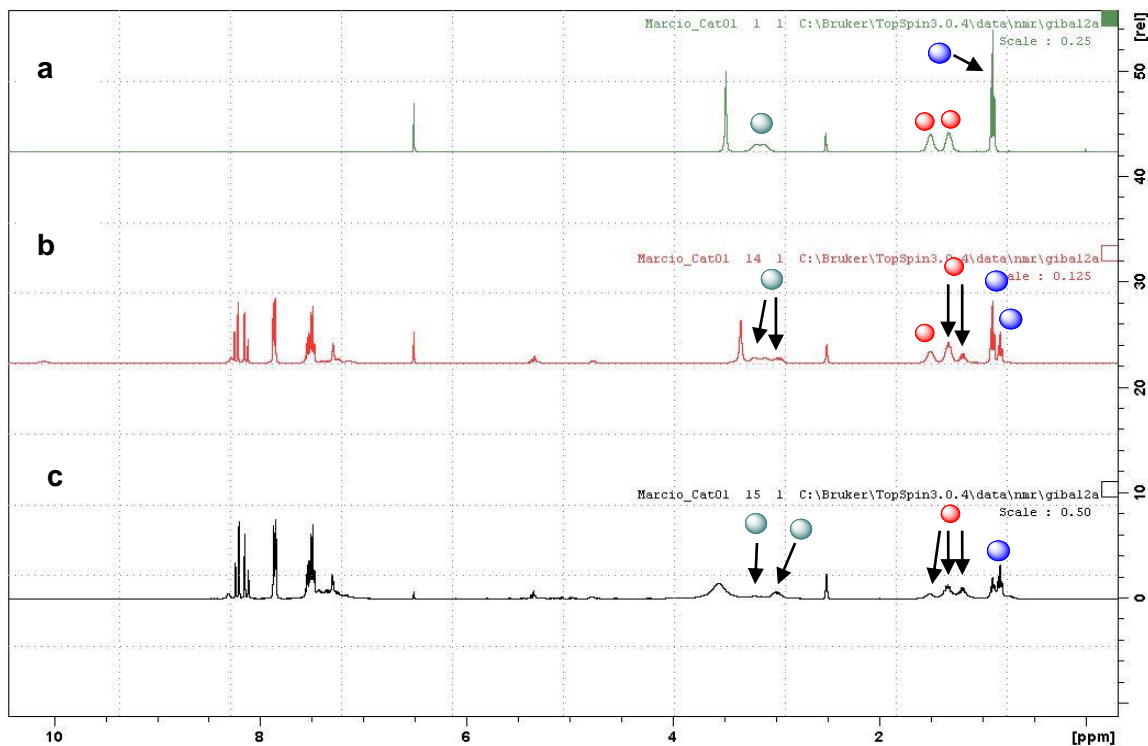


Figura 12: (a) Espectro do catalisador **1c**; (b) Mistura do catalisador **1c** e nitroolefina (1:1); (c) Mistura do catalisador **1c** e nitroolefina (1:2).

Desta forma, com a adição de 1.0 equivalente de nitroolefina, o tripleto com deslocamento químico de 0.89 ppm (6H) no espectro (a) se desdobra em 2 tripletos, conforme observado no espectro (b), entretanto, com a adição de 2.0 eq de nitroolefina, o novo tripleto apresenta-se com uma área maior, conforme observado com espectro (c). Outra mudança observada foi referente aos hidrogênios metilênicos. Inicialmente, multipletos na região compreendida entre 1.31 ppm e 1.48 ppm (8H) pode ser observado no espectro (a), porém, com adição de nitroolefina, há o aparecimento de novos sinais, conforme observado na Figura 12 e na expansão dos espectros na Figura 13.

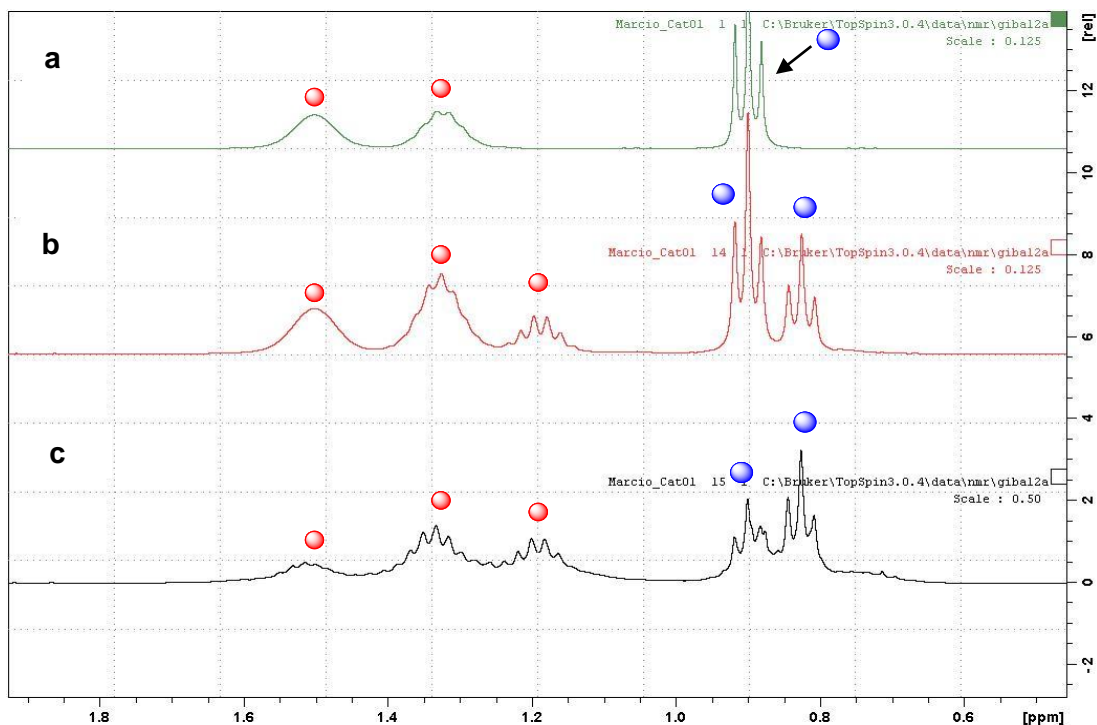


Figura 13: Expansão de (a) Espectro do catalisador **1c**; (b) Mistura do catalisador **1c** e nitroolefina (1:1); (c) Mistura do catalisador **1c** e nitroolefina (1:2).

Outra região que se observa o aparecimento de novos sinais é na que se refere aos NH. Em 7.14 ppm e 10.08 ppm pode-se observar os singletos que foram atribuídos aos NH presente no catalisador. Entretanto, com a adição de nitroolefina, pode-se verificar nesta região o aparecimento de novos sinais, conforme mostrado na expansão dos espectros (Figura 14).

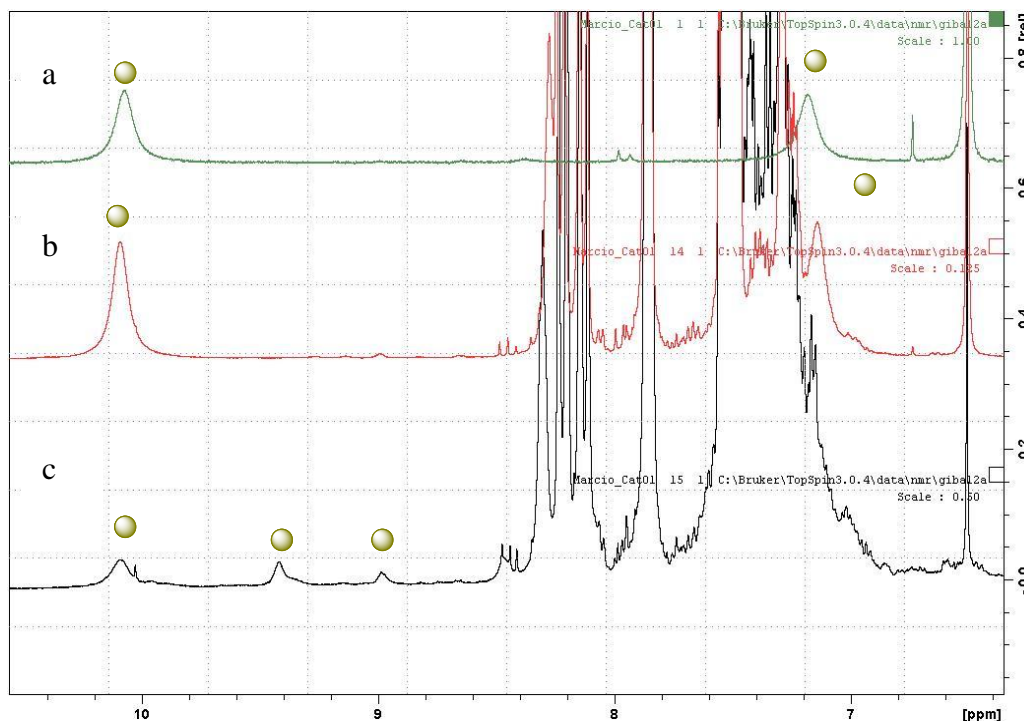
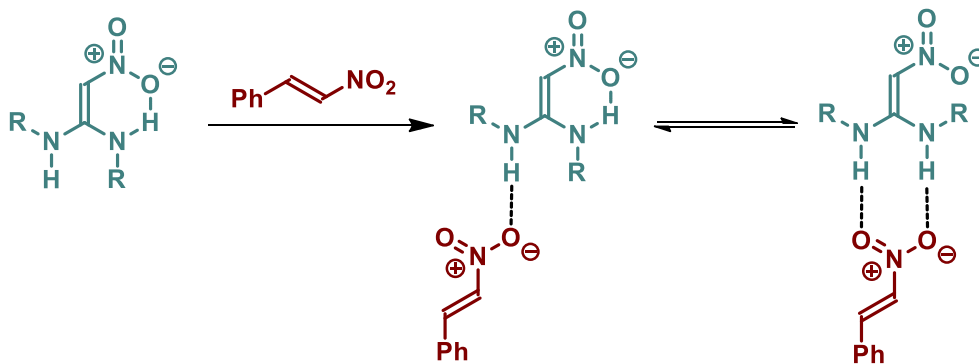


Figura 14: Expansão de (a) Espectro do catalisador **1c**; (b) Mistura do catalisador **1c** e nitroolefina (1:1); (c) Mistura do catalisador **1c** e nitroolefina (1:2).

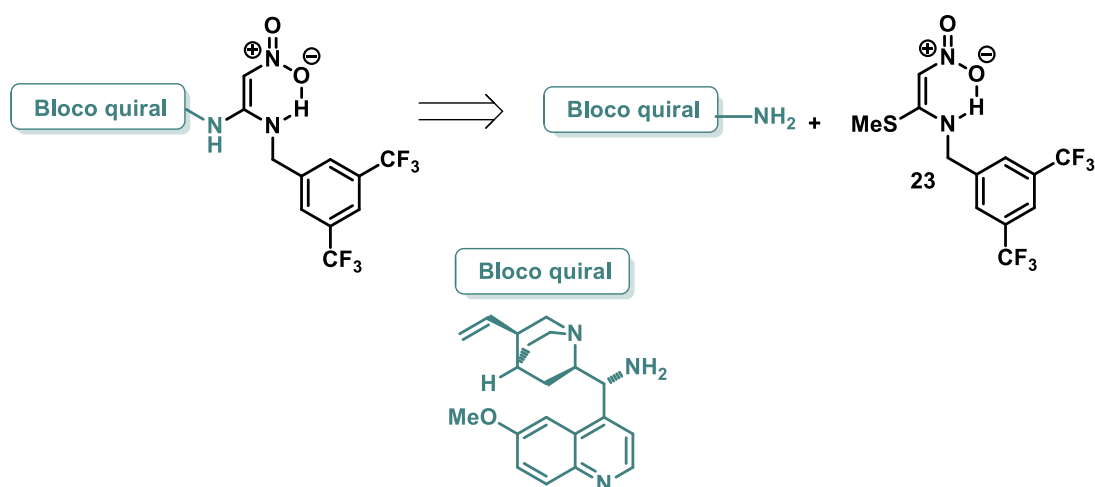
Todas essas informações corroboram para que haja um equilíbrio existente de ambos os confômeros do catalisador na presença de nitroolefina e que tal equilíbrio seja deslocado dependendo da quantidade de nitroolefina presente no meio reacional. Sendo assim, esta nova classe de organocatalisador, apesar de apresentar uma ligação de hidrogênio intramolecular, a ativação ocorre pela interação de ambos os hidrogênios (Esquema 31).



Esquema 31: Equilíbrio conformacional existente na ativação

3.4 Síntese assimétrica de novos organocatalisadores

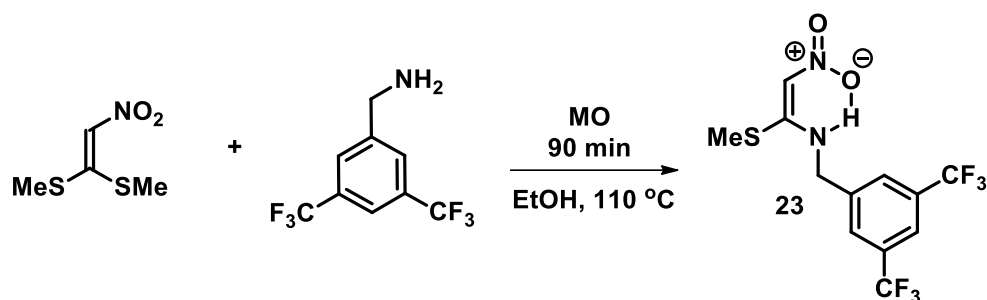
Tendo em vista a eficiência catalítica desta nova classe de organocatalisadores na adição de indóis a nitroolefinas, e a possibilidade em obter novos catalisadores de maneira fácil, planejou-se a síntese de uma versão assimétrica e sua posterior aplicação em reações de adição conjugadas de Michael (Esquema 32). Elegeu-se a amina secundária derivada da quinidina como bloco quiral, devido a sua aplicabilidade em várias transformações química assimétrica.³⁸



Esquema 32: Planejamento da síntese de versão assimétrica de novos organocatalisadores

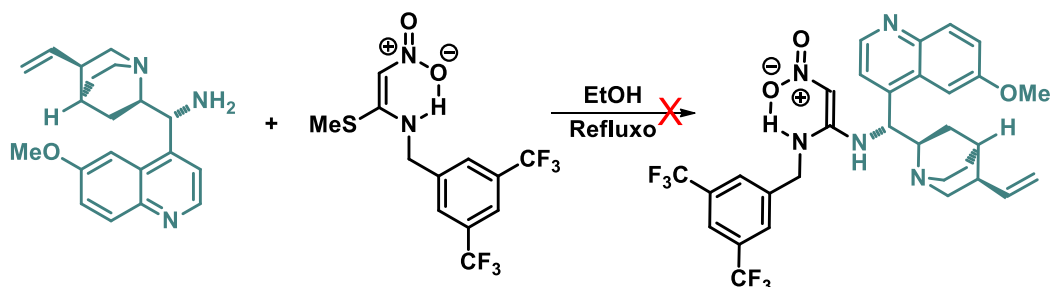
O intermediário **23** foi obtido pela reação do nitroacetato com a correspondente benzilamina, empregando EtOH como solvente e sob irradiação de micro-ondas em 91% de rendimento (Esquema 33).

³⁸Melchiorre, P.; *Angewandte Chemie International Edition*. 39, 9748, 2012.



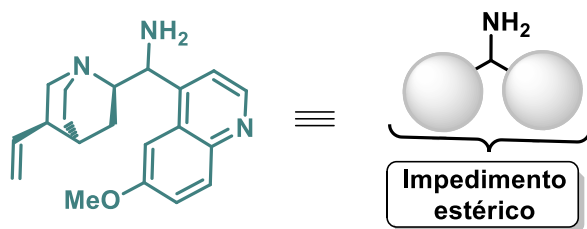
Esquema 33: Obtenção do intermediário 23

Com este intermediário em mãos, realizou a reação com a amina derivada da quinidina, para a obtenção da versão assimétrica desta nova classe de organocatalisador. Entretanto, não houve formação de produto após 24 horas empregando EtOH como solvente sob refluxo. Com tempos reacionais maiores (48h à 72h) a mistura reacional se decompôs completamente formando uma mistura complexa.



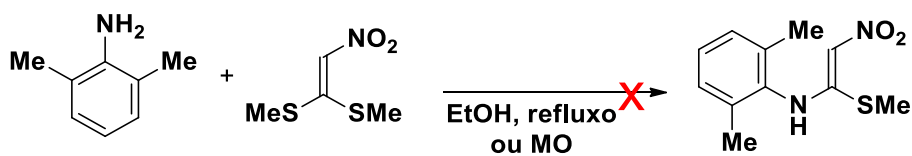
Esquema 34: Tentativa de obtenção da versão assimétrica

Ao analisar a estrutura da amina derivada da quinidina, observa-se que a amina secundária está ligada a dois grupos volumosos, e que estes grupos podem impedir o ataque nucleofílico ao nitroacetato.



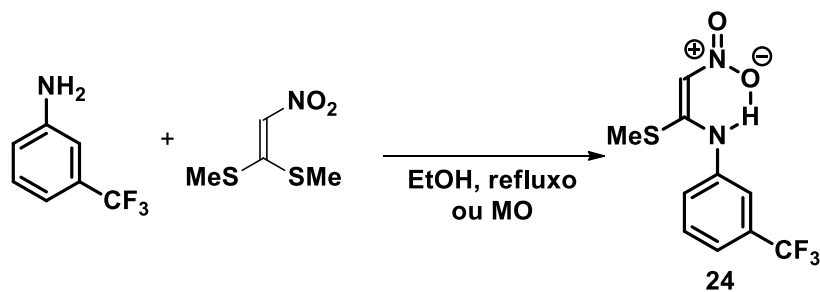
Esquema 35: Representação do impedimento estérico

Para se comprovar se o impedimento estérico influenciava no sistema reacional, uma anilina substituída nas posições 2 e 6 foi empregada na reação com o nitroacetato, em condições de refluxo e micro-ondas. Após 36h de reação não houve formação de produto, o que corrobora para o efeito estérico nas aminas (Esquema 36).



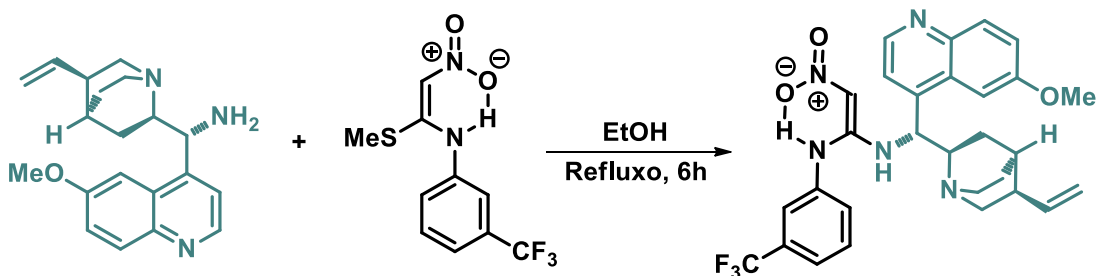
Esquema 36: Influência por impedimento estérico

Ainda na síntese da versão assimétrica do catalisador, optou-se em substituir a benzilamina por anilina com grupos fortemente retiradores de elétrons, afim de tornar o sistema mais reativo. Empregando-se uma anilina monosubstituída na posição *meta* com CF₃ o produto desejado foi obtido em 51% de rendimento após 48h em EtOH a refluxo ou 5 horas sob irradiação micro-ondas a 110 °C.



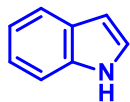
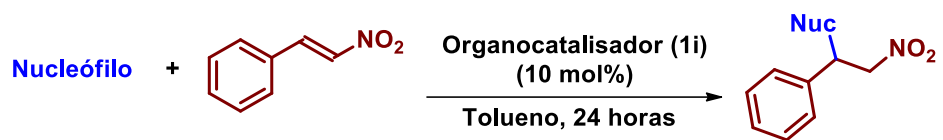
Esquema 37: Obtenção do intermediário **24**

De posse do intermediário **24**, a reação com amina derivada da quinidina foi realizada, em EtOH sob refluxo, fornecendo a versão assimétrica do catalisador **1i** em 75% de rendimento (Esquema 38).

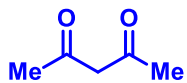


Esquema 38: Obtenção da versão assimétrica do catalisador

Com o catalisador em mãos, elegeu-se a adição de indóis e dicetonas à nitroolefinas na presença de 10 mol% do catalisador **1i**. A reação foi realizada a temperatura ambiente e os adutos de Michael foram obtidos em excelentes rendimentos químicos e moderados excessos enantioméricos. Cabe salientar que estas reações foram realizadas sem qualquer otimização prévia.



Rend: 99%
 ee: 36%



Rend: 99%
 ee: 44%

Esquema 39: Aplicação da versão assimétrica em adições conjugadas do tipo 1,4

4 Considerações finais e perspectivas

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, é possível fazer algumas generalizações frente às reações estudadas.

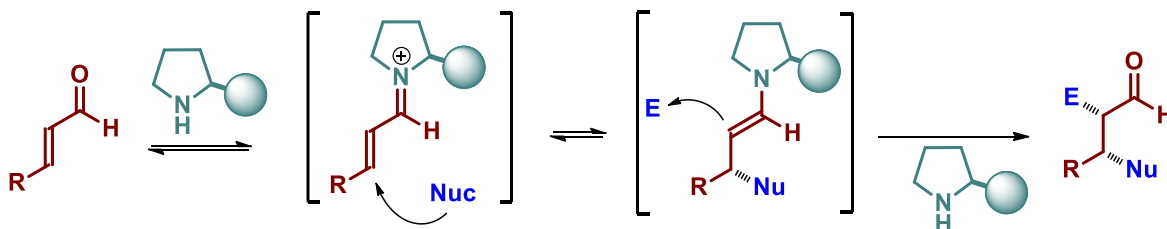
- ✓ Foi sintetizado uma nova classe de organocatalisadores simétricos, os quais mostraram alta eficiência em adições de indóis à nitroolefinas, fornecendo os adutos de Michael em excelentes rendimentos.
- ✓ O modo de ativação desta nova classe de organocatalisadores foi esclarecido parcialmente por técnica de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H .
- ✓ Versão assimétrica foi desenvolvida e quando aplicados em reações de Michael do tipo 1,4, os adutos foram obtidos em excelentes rendimentos e baixos valores de excesso enantiomérico. Esta versão precisa ser refinada para obtenção de compostos enantiomericamente enriquecidos.

Dado o sucesso obtido com esta nova classe de organocatalisador nas adições de indóis a nitroolefinas, é pertinente considerar-se que as mesmas possuem um grande potencial para estudos futuros na área de catálise, onde poderiam atuar como ativadores por ligação de hidrogênio em diferentes substratos deficientes em elétrons. Por último, cabe ressaltar que os resultados aqui apresentados para a defesa desta tese resultou na publicação de um artigo no periódico *Tetrahedron*, (da Silva. R. C.; Sangi, D. P.; Corrêa. A. G.; Paixão, M. W.; *1,1-Diamino-2-nitroethylenes as excellent hydrogen bond donor organocatalysts in the Michael addition of carbon-based nucleophiles to β -nitrostyrenes*. *Tetrahedron*, 69, p.9007, 2013) bem como um convite para

apresentação deste artigo na Asymmetric Synthesis Conference, realizada em Fevereiro de 2014 em Málaga na Espanha

4 Capítulo 2: Emprego de reações em cascata na síntese de moléculas complexas

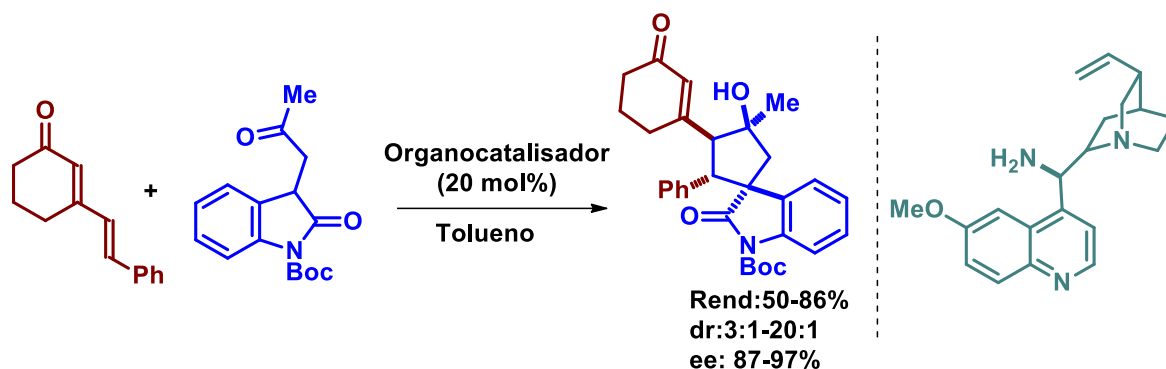
Reação em cascata é uma excelente ferramenta na obtenção de moléculas complexas e polifuncionalizadas em apenas uma etapa sintética.³⁹ A obtenção de compostos enantiomericamente puros aplicando reações em cascatas foi exaustivamente estudada empregando compostos carbonílicos α - β -insaturados, ficando excipiente a descoberta de novos modos de ativação. A extensão da insaturação, como dienal surgiu como uma possibilidade de um novo modo de ativação. Um dos trabalhos pioneiros empregando compostos α - β - γ - δ -insaturados e reações em cascatas assimétricas, foi desenvolvida pelo grupo do Prof. Melchiorre.⁴⁰ Neste trabalho, cetona α - β - γ - δ -insaturada foram funcionalizada nas posições γ - δ , fornecendo o espiro-oxindol com excelente controle enantiomérico. O mecanismo desta reação se processa por adição de Michael do tipo 1,6 seguido de condensação aldólica. (Esquemas 40 e 41)



Esquema 40: Reação aminocatalisada em cascata

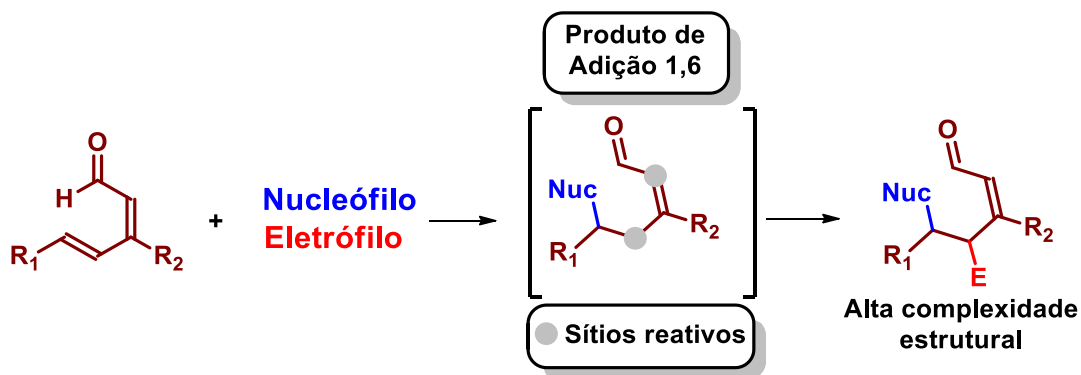
³⁹ Para Revisões, ver: (a) Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D.; *Nature Chemistry*, 2, 167, **2010**. (b) Ramachary, D. B.; Jain, S.; *Org. Biomol. Chem.* 9, 1277, **2011**.

⁴⁰ T. Xu.; Melchiorre, P.; *Angewandte Chemie*, 20, 5360, **2013**.



Esquema 41: Reação em cascata via adição de Michael 1,6 empregando cetonas

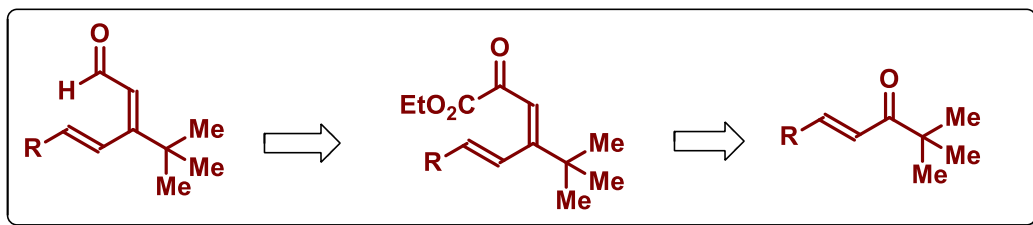
Em vista dos resultados obtidos na funcionalização de cetonas α - β - γ - δ -insaturadas, fica evidente a possibilidade de se desenvolver novas metodologias sintéticas em cascatas empregando aldeídos. Este novo substrato, na presença de aminas secundárias quirais, permite a funcionalização nas posições γ - δ , passando pelo aduto de Michael 1,6 (Esquema 42).



Esquema 42: Reação em cascata via adição de Michael 1,6 empregando aldeídos

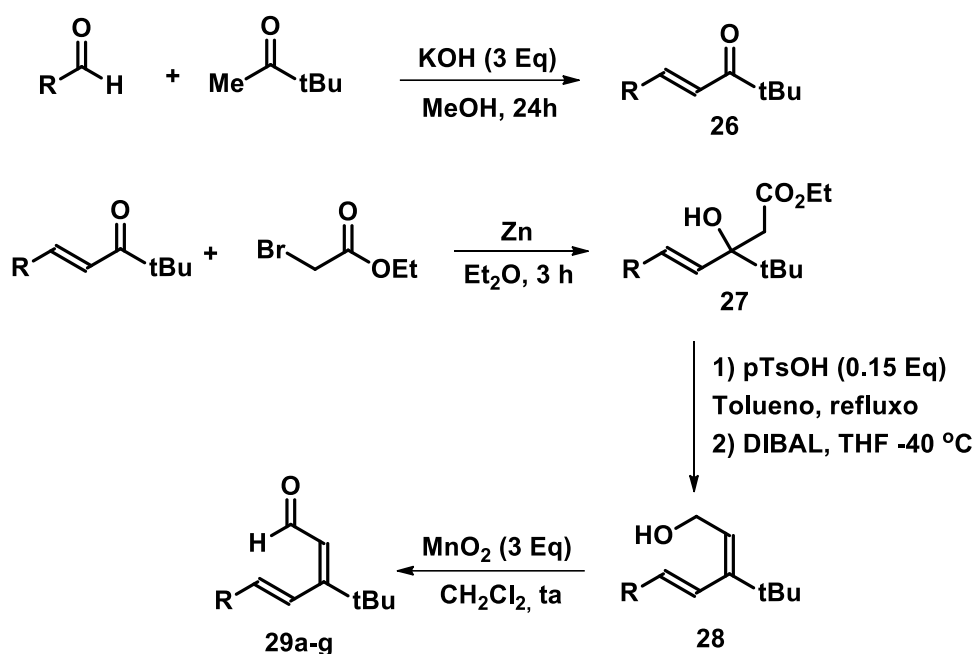
4.1 Planejamento e síntese do aldeído α - β - γ - δ -insaturado

Inicialmente, tendo em vista o desenho estrutural deste novo aldeído, foi proposta uma análise retrossintética, conforme mostrado na **Figura 43**: Este novo substrato, pode ser sintetizado através da redução e posterior oxidação do éster e este por sua vez, pode ser obtido através da adição de α -halo-éster em cetonas α - β -insaturados.



Esquema 43: Análise retróssintética de aldeídos α - β - γ - δ insaturados

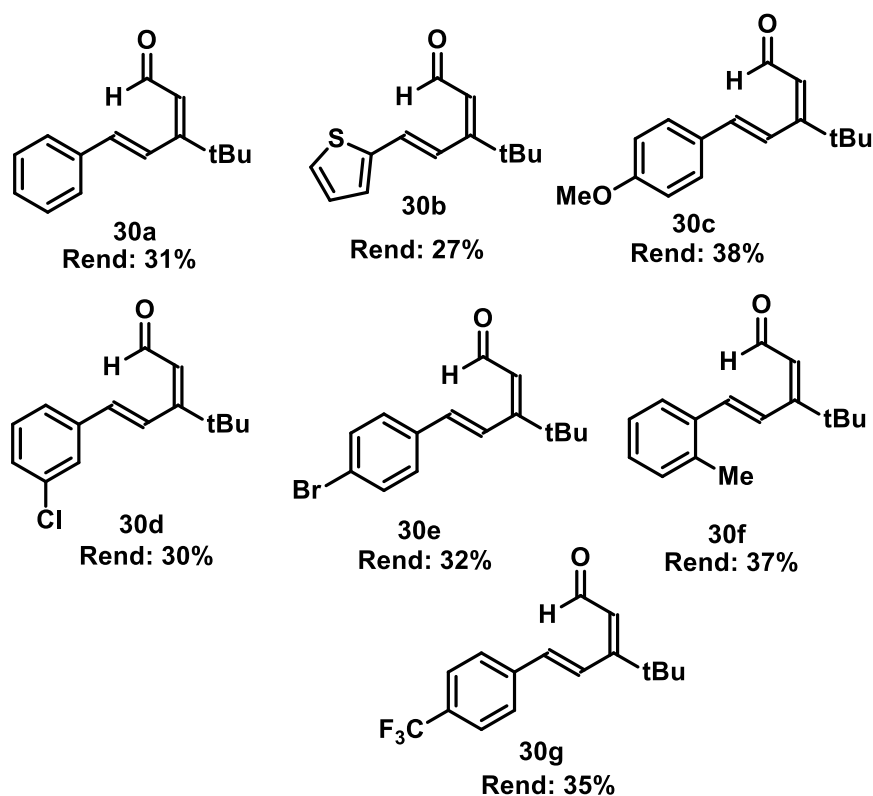
Com a análise retróssintética estabelecida, os novos aldeídos foram obtidos em uma rota sintética (Esquema 44).



Esquema 44: Rota sintética para a obtenção de aldeídos α - β - γ - δ insaturados

Primeiramente, o tratamento de aldeídos aromáticos e a respectiva cetona em meio básico, forneceu a enona **26** em rendimento quantitativo. A posterior adição de α -bromo acetato de etila na presença de zinco, seguido de eliminação em meio ácido, forneceu o respectivo éster. A redução do éster com DIBAL e posterior oxidação com MnO_2 , forneceram os aldeídos **29a-g** em 5 etapas sintéticas em bons rendimentos globais (Esquema 45). Cabe salientar que os

intermediários foram usados sem purificação prévia, sendo analisados por RMN de ^1H e em todos os casos os intermediários apresentaram elevada pureza.



Esquema 45: Diferentes aldeídos α - β - γ - δ insaturados sintetizados

A título de exemplo será discutido a atribuição dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C para o composto derivado do benzaldeído **29a** como o representante desta classe. No espectro de RMN de ^1H , pode se observar um singlete com deslocamento químico de 1.21 ppm (9H) atribuído as metilas do *t*Bu. Na região compreendida entre 6.16 ppm e 6.86 ppm, observa se 3 dubletos (1H cada dubleto) que se refere aos prótons olefínicos. Na região dos aromáticos, pode-se encontrar multipletos (5H) e finalmente na região de aldeídos, encontra-se um dubleto com deslocamento químico de 9.78 ppm (1H) que é atribuído ao próton do aldeído.

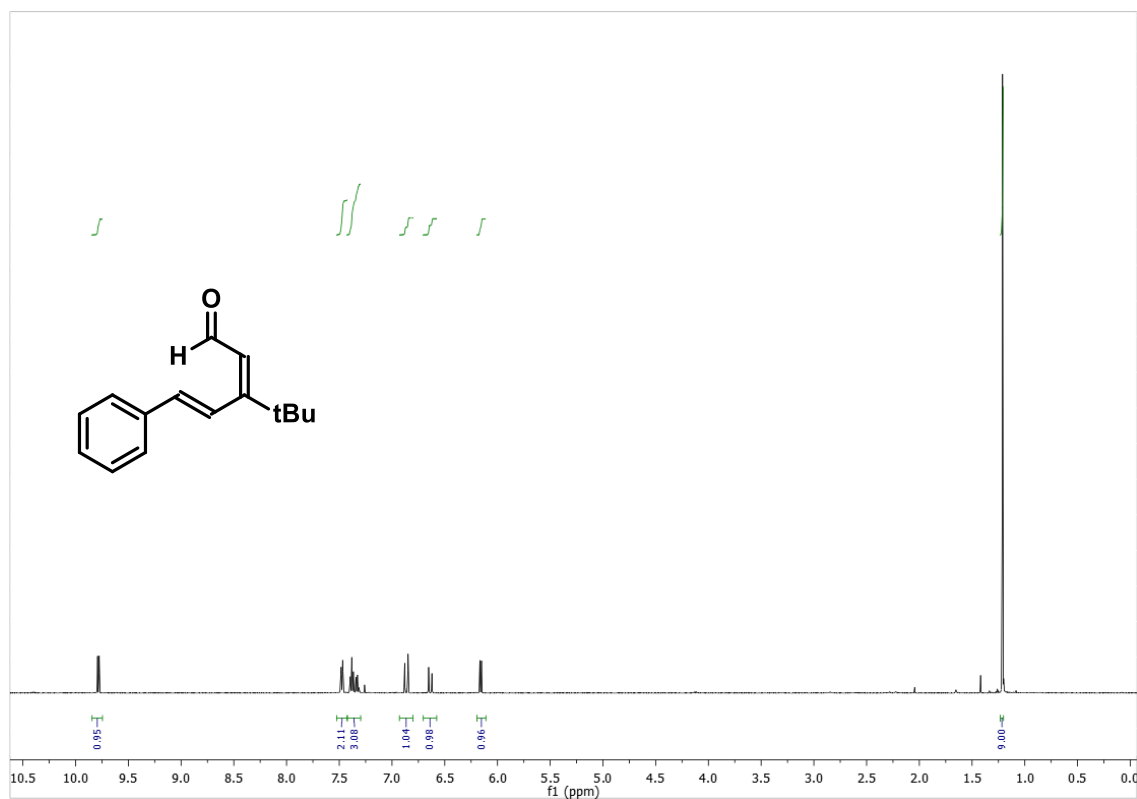


Figura 15: Espectro de RMN ¹H do composto **29a** em CDCl₃ a 500 MHz

Já no espectro de RMN de ¹³C por sua vez, observam-se os sinais referentes a todos os carbonos do composto. Em 29.6 ppm e 37.5 ppm, encontram-se os sinais que são atribuídos às metilas do tBu e ao carbono quaternário, respectivamente. Na região compreendida entre 123.0 ppm e 172.0 ppm encontram-se 8 sinais que são atribuídos aos carbonos aromáticos e aos carbonos olefínicos. Finalmente em 194.2 ppm pode-se observar um sinal que é atribuído a carbonila do aldeído. Todos esses sinais corroboram para a estrutura proposta.

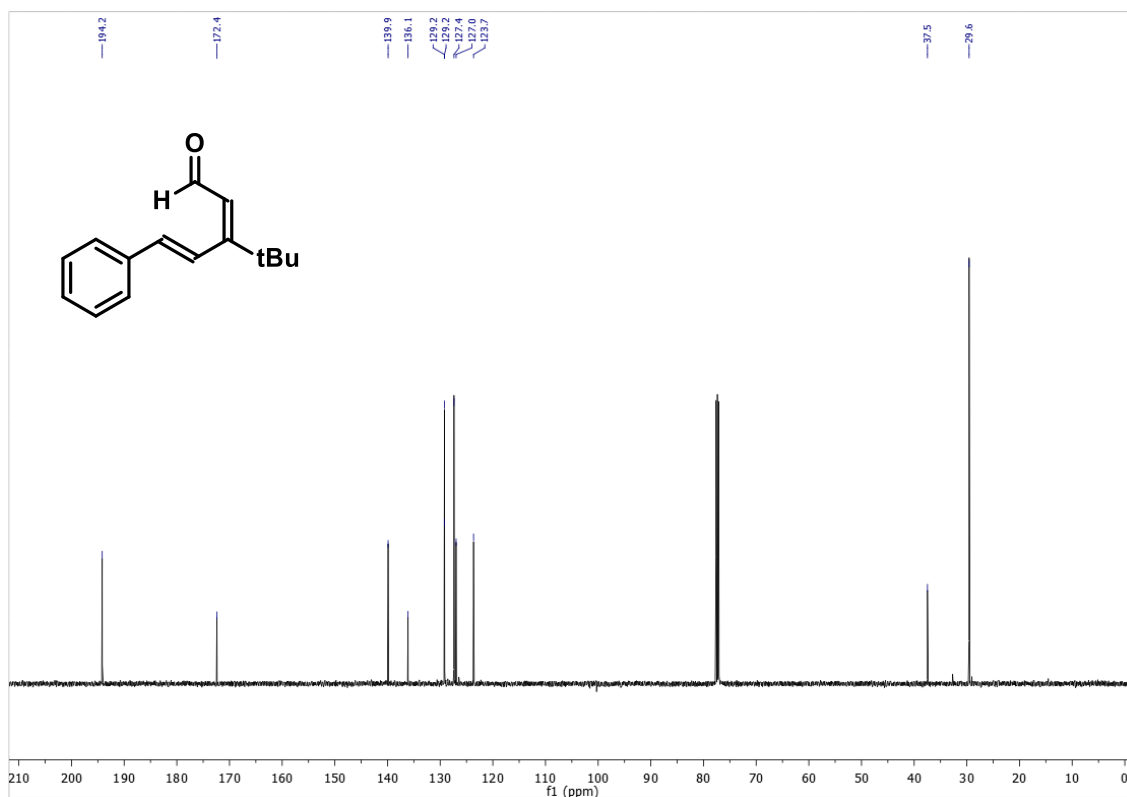
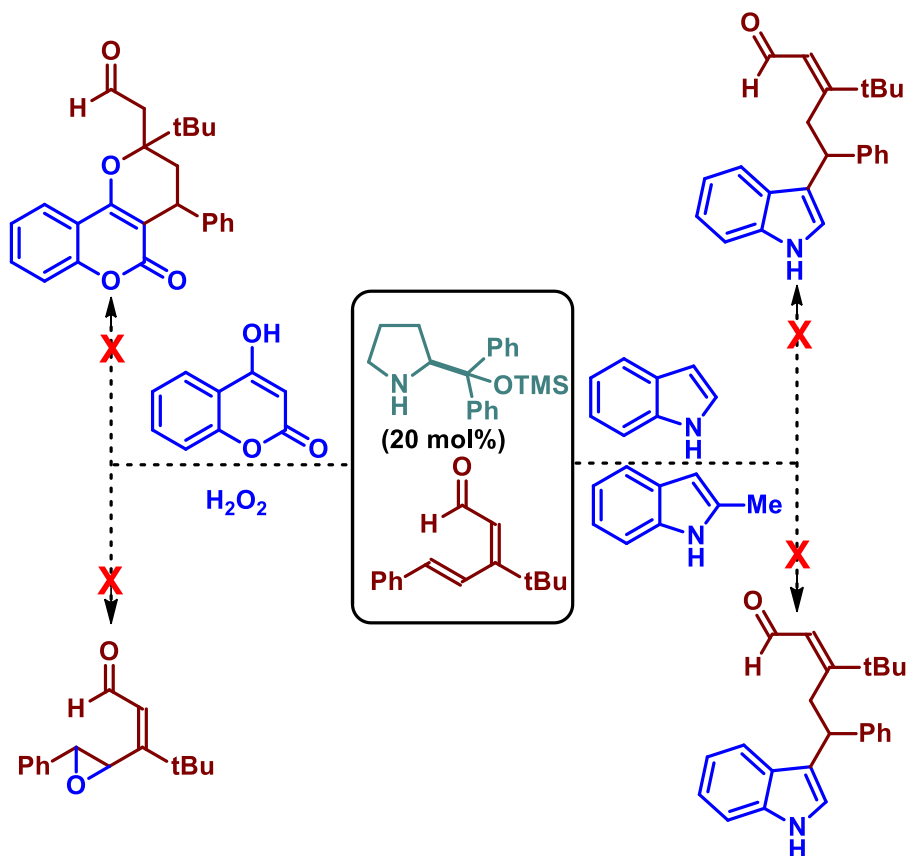


Figura 16: Espectro de RMN ¹³C do composto **29a** em CDCl₃ a 125 MHz

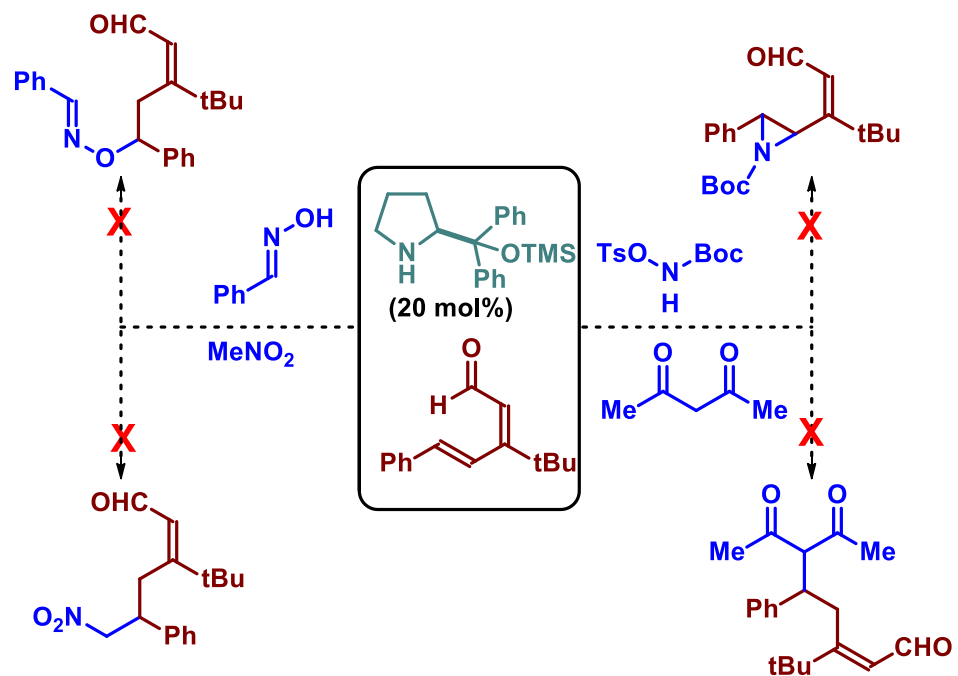
5.2 Avaliação de diferentes nucleófilos

De posse dos aldeídos, uma série de nucleófilos foi avaliada na tentativa de obter o adutos de Michal do tipo 1,6. Inicialmente, tentou-se a dição de indóis, 3-hidroxi-cumarinas e peróxido de hidrogênio na presença de 20 mol% de catalisador e de 20 mol% PhCO₂H em tolueno a temperatura ambiente. Entretanto, após 48 horas, análise de RMN de ¹H da mistura reacional não se observa a formação de produto. A reação também foi realizada a 50 °C e após 48 horas não houve formação dos produtos desejados.



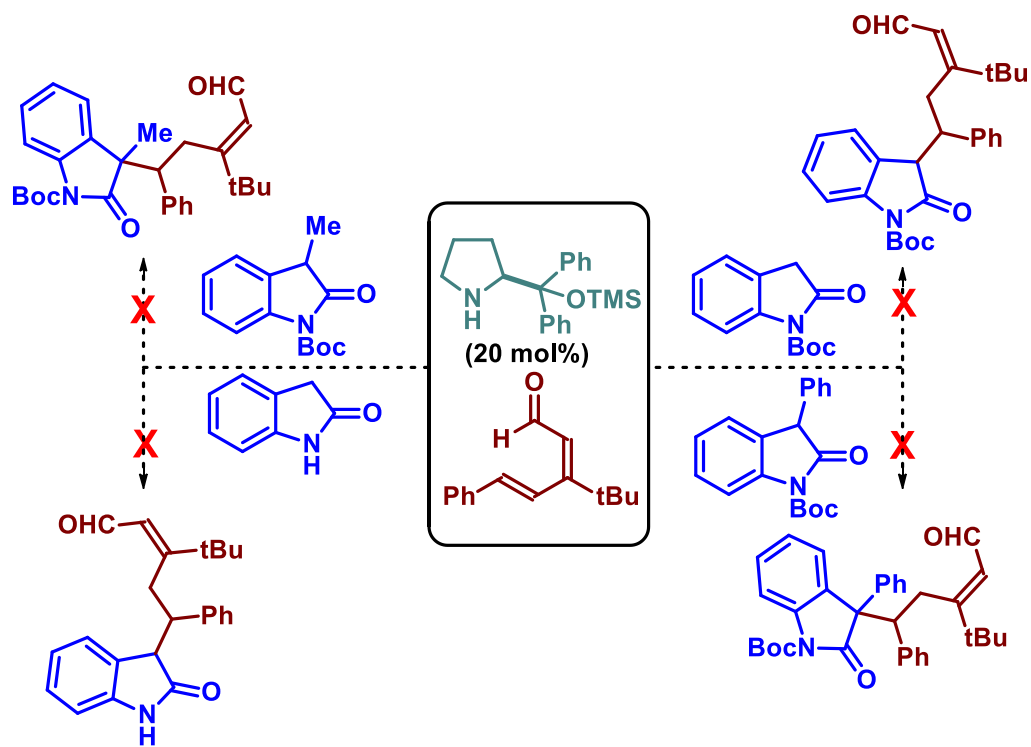
Esquema 46: Avaliação de diferentes nucleófilos em adição de Michael 1,6

Tentou-se também, a síntese de aziridinas, adição de nitrometano, dicetonas e oximas, na presença de 20 mol % de catalisador e de 20 mol % PhCO₂H em tolueno a temperatura ambiente e a 50 °C, entretanto após 48 horas, na análise de RMN de ¹H da misturas reacionais não foram observados os produtos.



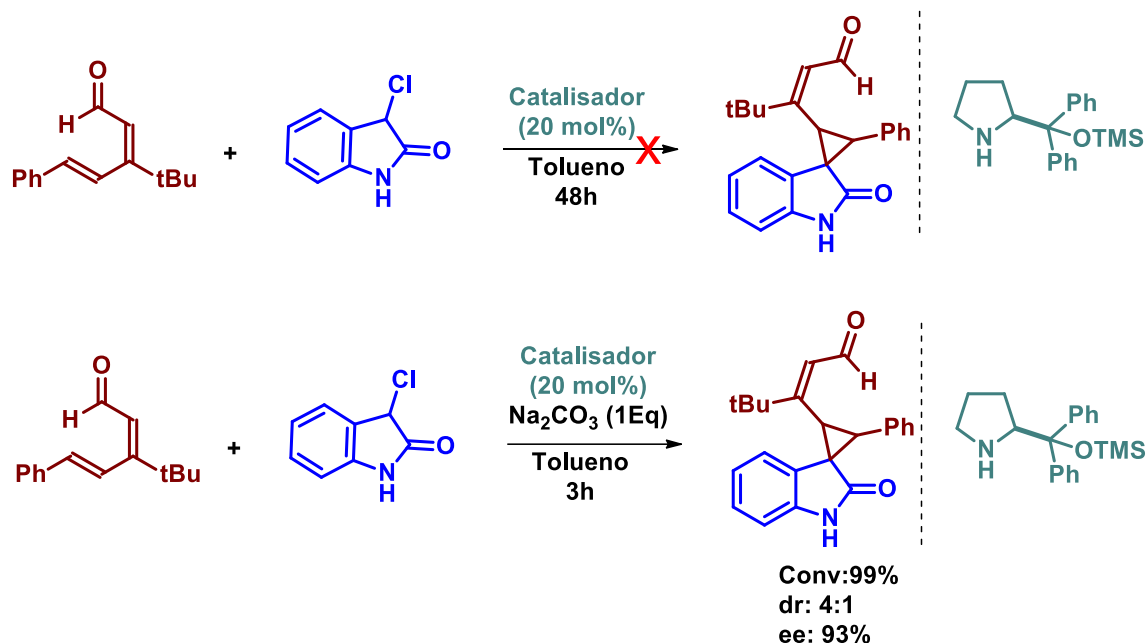
Esquema 47: Avaliação de diferentes nucleófilos em adição de Michael 1,6

Oxindol e oxindois substituídos na posição 3 com grupos alquílicos também foram avaliados, na presença de 20 mol% de catalisador e de 20 mol% PhCO₂H em tolueno a temperatura ambiente e 50 °C e após 48 horas, também não houve formação do produto.



Esquema 48: Avaliação de diferentes nucleófilos em adição de Michael 1,6

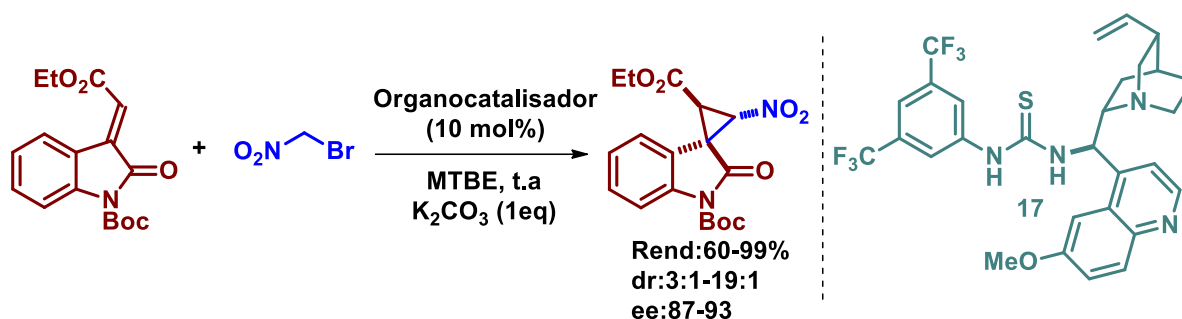
Quando se fez o emprego do oxindol com substituinte cloro na posição 3, na presença de 20 mol% de catalisador e de 20 mol% PhCO₂H em tolueno a temperatura ambiente e a 50 °C, não houve formação de produto. Entretanto, quando houve a substituição do ácido benzoico por 1 equivalente de carbonato de sódio, o espiro-ciclopropano foi obtido em 96% de excesso enantiomérico.



Esquema 49: Cátalise em meio ácido e básico na síntese de espiro-ciclopropano

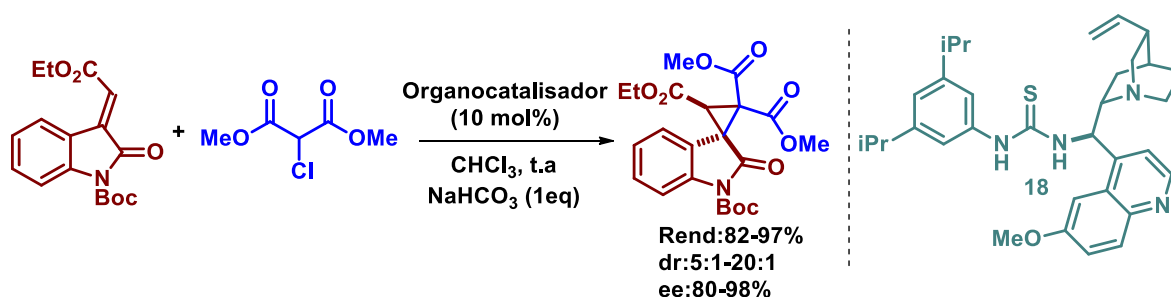
Em virtude da classe de composto obtido, foi realizado um levantamento bibliográfico sobre a síntese de espiro-ciclopropanos empregando organocatálise, bem como sua importância no campo da química medicinal. Existem atualmente poucos métodos para sintetizar espiro-ciclopropanos via organocatálise. O grupo do Prof. Bartoli empregando tiouréias quirais foi o primeiro a obter ciclopropanos assimétricos. Bromo-nitrometano foi empregado como nucleófilo em uma adição de Michael do tipo 1,4 e posteriormente a reação do tipo S_N2, forneceu os espiros com excesso enantiomérico de 98%, conforme mostrado na figura 17.⁴¹

⁴¹ Pesciaoli, F.; Righi, P.; Mazzanti, A.; Bartoli, G.; Bencivenni, G. *Chem. Eur. J.* 17, 2842, 2011.



Esquema 50: Síntese de espiro-ciclopropano via organocatálise

Malkov e colaboradores usando a mesma estratégia, entretanto, mudando apenas a espécie nucleofílica empregando α -cloro malonatos, os produtos foram obtidos com excelente enantioselectividade. A reação se processa pelo mesmo mecanismo da abordagem desenvolvida anteriormente por Bertoli.⁴²



Esquema 51: Síntese de espiro-ciclopropano via organocatálise

A aplicação desta classe de compostos é bastante relevante, sendo de suma importância na descoberta de moléculas bioativas. A título de exemplo, espiro-ciclopropanos apresentam atividade anticancerígenas e são inibidores da HIV protease.⁴³

⁴² Noole, A.; Sucman, N. S.; Kabeshov, M. A.; Kanger, T.; Macaev, F.; Malkov, A. V.; *Chem. Eur. J.* 18, 14929, 2012.

⁴³ a) U.S. Patent WO 2010/115279A1, 2010; b) U.S. Patent WO 2012/048411A1, 2012.

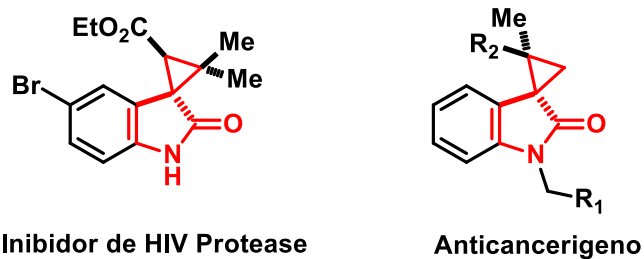
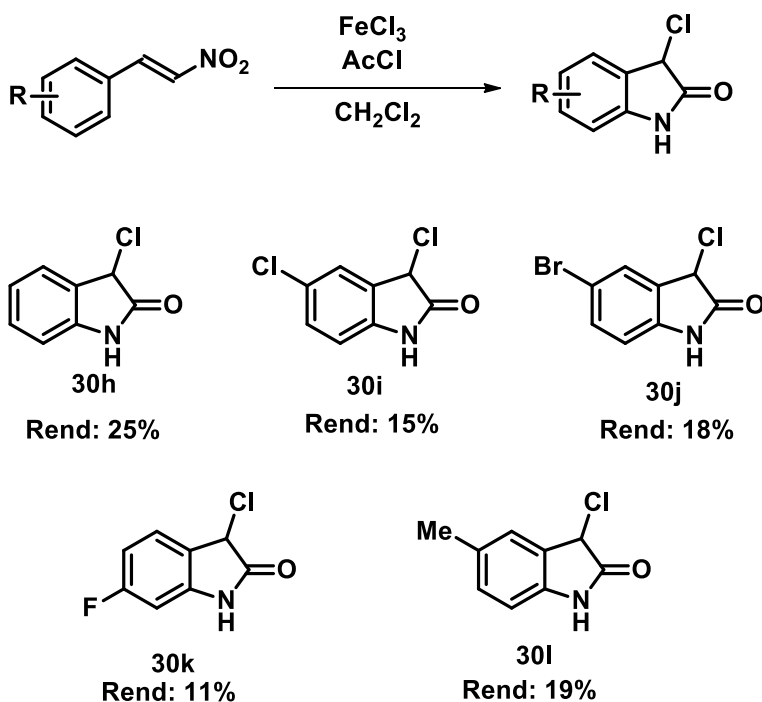


Figura 17: Espiro-ciclopropanos com atividade biológica

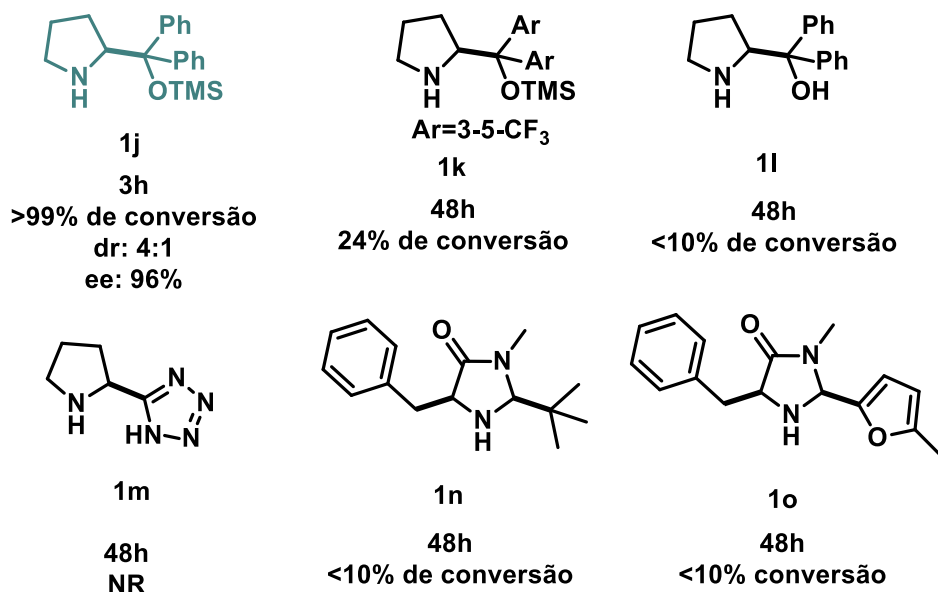
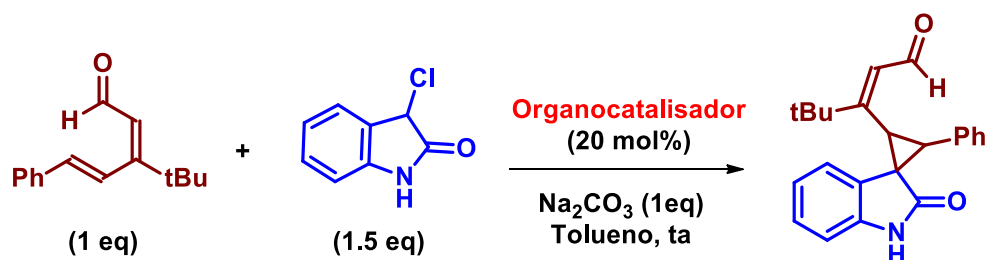
Efetivamente, a síntese de diferentes 3-cloro-oxindóis foi realizada empregando a respectiva nitroolefina na presença de FeCl_3 e cloreto de acetila. Cabe salientar que os rendimentos para este tipo de reação são extremamente baixos, devido a formação de vários subprodutos.⁴⁴



Esquema 52: Síntese de diferentes oxindóis

⁴⁴ Guillaumel. J.; Demerseman. P.; Clavel. J.-M.; Royer, R. *J. Heterocyclic Chem.* 17, 1531, 1980.

Após a escolha e síntese do oxindol substituído com cloro na posição 3, que leva à formação de espiro-ciclopropanos, diferentes catalisadores foram avaliados. Inicialmente, a reação foi realizada em tolueno a temperatura ambiente e empregando 20 mol% de catalisador na presença de 1.0 equivalente de carbonato de sódio.



Esquema 53: Avaliação de diferentes catalisadores

O catalisador **1j** apresentou alta atividade catalítica com conversão dos materiais de partida em produto superior a 99% e excesso enantiomérico de 93%. O mesmo catalisador, porém agora sem o grupo de proteção no oxigênio **1l**, apresentou conversão menor que 10%, similarmente, os catalisadores **1n** e **1o** apresentaram baixa atividade catalítica. Já o catalisador contendo a subunidade tetrazólica **1m** não promoveu a conversão dos materiais de partida em produto, após 48 horas.

5.3 Determinação de rotâmeros

Ao analisar a região de baixo campo no espectro de RMN de ^1H da mistura reacional, observou-se a presença de 3 dubletos, um minoritário com deslocamento químico de 10.5 ppm e 2 majoritários de mesma área em 10.2 ppm e 9.0 ppm, respectivamente, sugerindo a presença de 3 diastereoisômeros. Entretanto, por análise de cromatografia líquida de alta eficiência empregando coluna de fase estacionária quiral, pode se observar a presença de apenas 2 diastereoisômeros, e não 3 diastereoisômeros, conforme notado anteriormente pela análise de RMN de ^1H da mistura reacional.

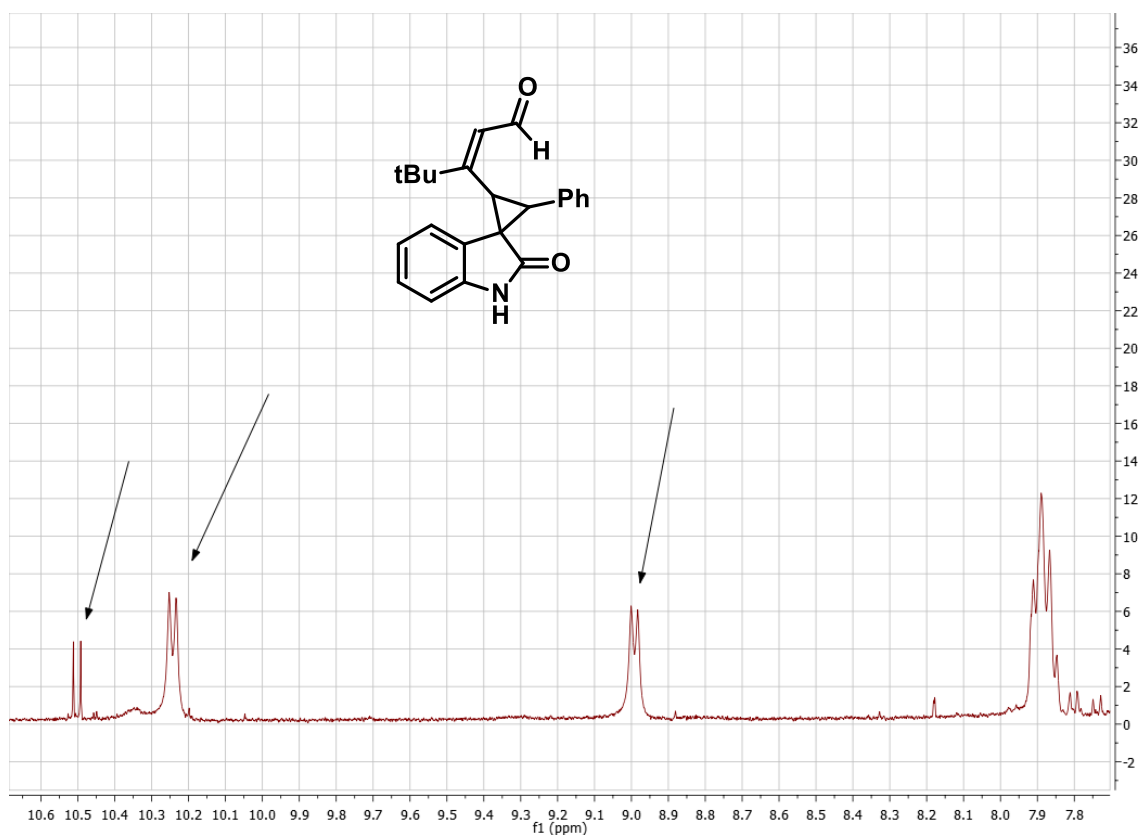


Figura 18: Espectro de RMN de ^1H da mistura reacional

Sabendo que 2 dos sinais observados no espectro de RMN não são diastereoisômeros, acreditou-se que estes sinais seriam rotâmeros, devido a influência do grupo volumoso *t*Bu. Para diferenciar diastereoisômeros de rotâmeros, experimentos de NOESY foram realizados. Este consiste na irradiação de um determinado sinal e quando há presença de rotâmeros, seus sinais ficam em mesma fase que o sinal irradiado. Isto se deve ao fato de rotâmeros serem o mesmo composto, entretanto apresentando diferentes conformações, que podem ser visualizadas em experimentos de RMN de ^1H .⁴⁵

Primeiramente, irradiou-se o sinal em 10.3 ppm e o sinal com deslocamento químico de 9.0 ppm ficou na mesma fase do sinal irradiado.

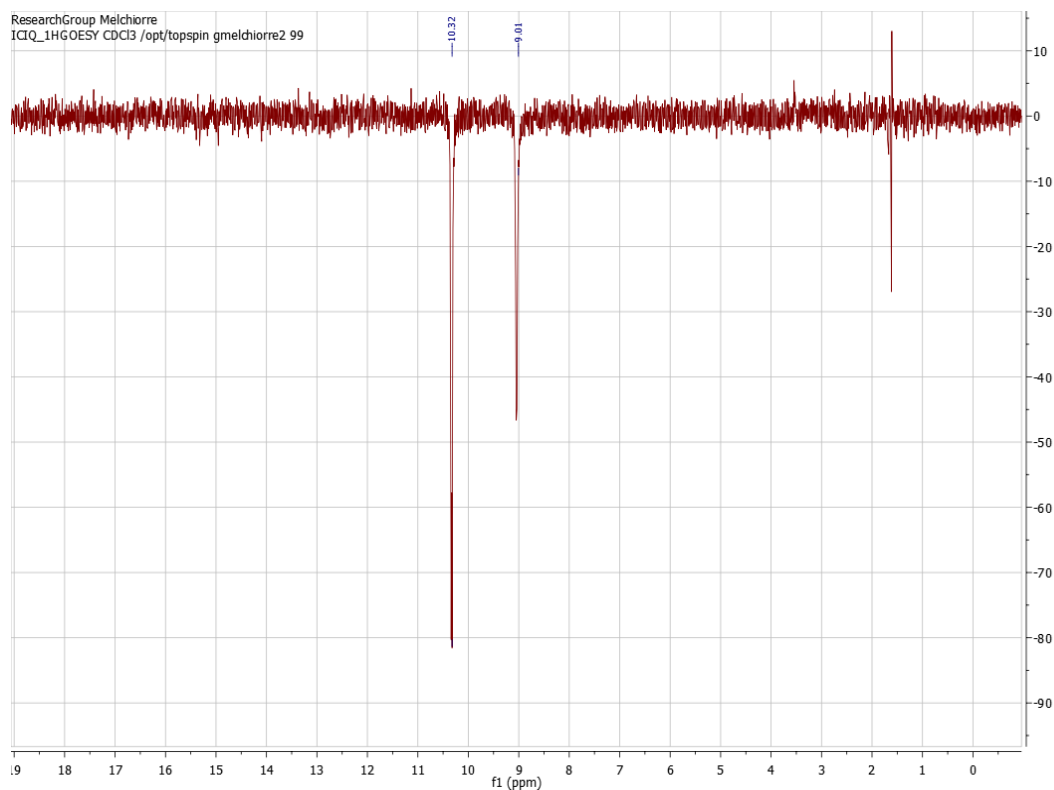


Figura 19: Irradiação do sinal em 10.3 ppm

⁴⁵ Para discussão sobre rotamêros, ver: Hu, D. X.; Grice, P.; Ley, S. T. *J. Org. Chem.* 77, 5198, 2012.

O mesmo efeito foi observado quando se irradiou o sinal em 9.0 ppm, o sinal em 10.3 ppm apareceu na mesma fase.

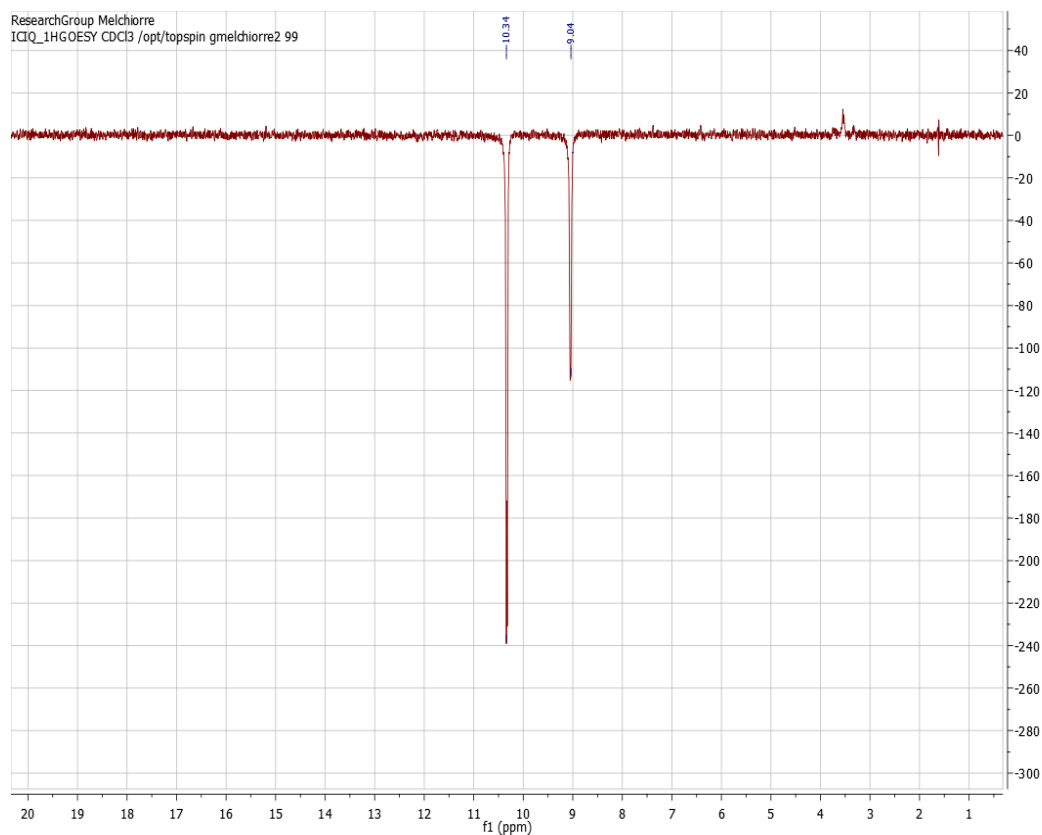


Figura 20: Irradiação do sinal em 9.0 ppm

Estes resultados corroboram que os sinais em com deslocamento químico de 9.0 ppm e 10.3 ppm são pertencentes ao mesmo composto, sendo portanto rotâmeros e não diastereoisômeros. Já quando se irradiou o sinal minoritário em 10.5 ppm, pode-se observar somente este sinal na fase, sendo este diastereoisômero dos sinais em δ 9.0 ppm e δ 10.3 ppm, (Figura 60).

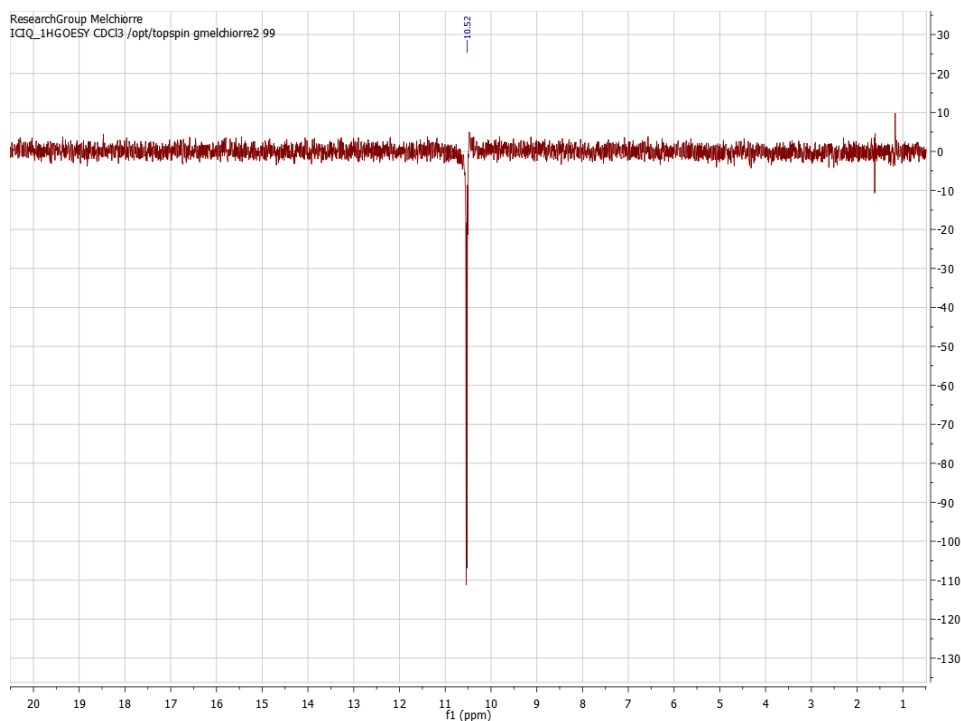
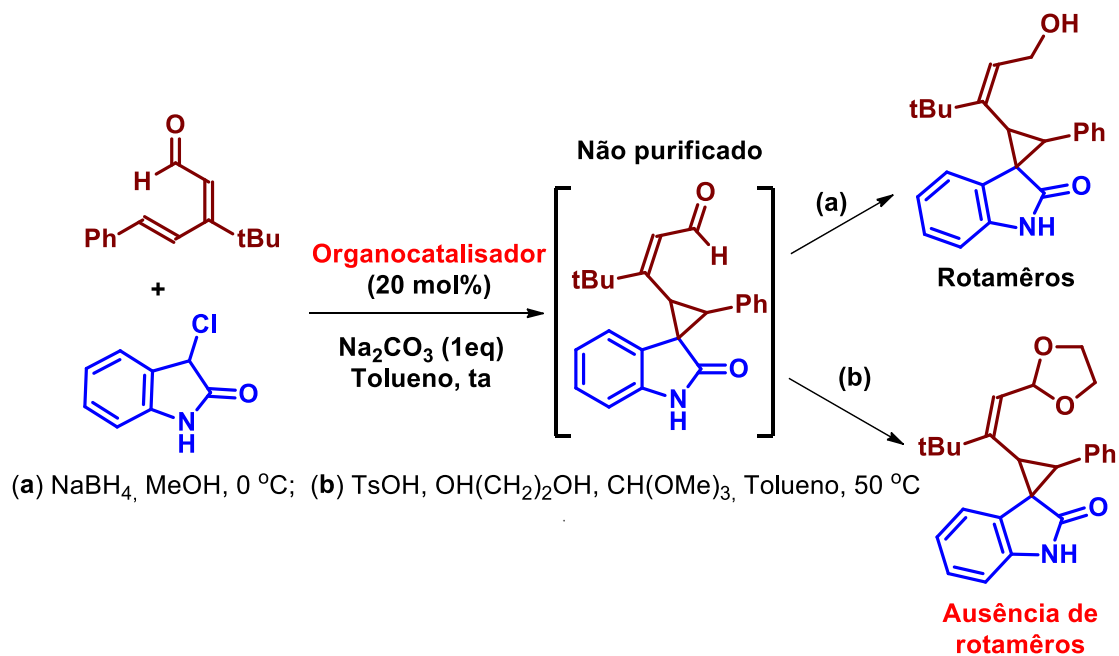


Figura 21: Irradiação do sinal em 10.5 ppm

Na tentativa de amenizar a presença de rotamêros, algumas transformações químicas one-pot foram realizadas (Esquema 54).



Esquema 54: Derivatizações one-pot

Inicialmente, após o aldeído ser totalmente consumido na mistura reacional, foi adicionado NaBH₄ em metanol a 0 °C e o respectivo álcool foi obtido, porém na análise de RMN de ¹H, constatou a presença de rotâmeros. Entretanto, quando se obteve o acetal, na presença de etilenoglicol e ácido *p*-tolueno-sulfônico, não se observou a presença de rotâmeros na análise de RMN de ¹H.

Após solucionar a presença dos rotâmeros, diferentes solventes foram avaliados, e os resultados estão na Tabela 5:

Tabela 5: Avaliação de diferentes solventes^a



Entrada	Solvente	Tempo (h)	Conv (%) ^b	dr ^b	ee (%) ^c
1	Tolueno	3	>99	4:1	96
2	CH ₂ Cl ₂	24	15	-	-
3	CHCl ₃	24	85	2.5:1	95
4	THF	24	53	3:1	95
5	MeCN	24	<10	-	-

^a Reação foi realizada usando aldeído (0.1 mmol), oxindol (0.15 mmol) em 0.2 mL de solvente.

^b Determinado por RMN de ¹H da mistura reacional.

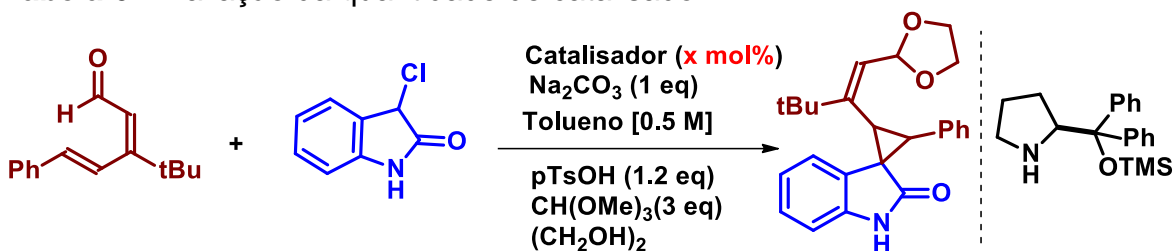
^c Determinado por HPLC usando fase estacionária quiral.

Avaliando a Tabela 5, é possível obter algumas informações a respeito da influência do solvente na síntese de espiro-ciclopropanos. Inicialmente a reação foi realizada em tolueno como solvente e após 3 horas, houve 99% de conversão e o produto obtido teve relação diastereoisomérica de 4:1 e excesso enantiomérico de 96% (**Entrada 1**). Quando se fez o uso de diclorometano, houve somente 15% de conversão (**Entrada 2**). Já quando empregou-se clorofórmio como solvente houve um significativo acréscimo na conversão e o produto foi obtido com relação diastereoisomérica de 2.5:1 e excesso enantiomérico de 95% (**Entrada 3**). Em solvente etéreo, como o THF, houve um decréscimo na conversão, entretanto a relação diastereoisomérica foi de 3:1 e excesso enantiomérico de 95%

(**Entrada 4**). Em solvente de elevada constante dielétrica, como acetonitrila, houve uma baixa taxa de conversão (**Entrada 5**).

Com o melhor solvente estabelecido (**Entrada 1**), passamos a avaliar a quantidade de catalisador, conforme mostrado na Tabela 6:

Tabela 6: Avaliação da quantidade de catalisador.^a



Entrada	Catalisador (X mol%)	Tempo (h)	Conv ^b (%) ^b	dr ^b	ee (%) ^c
1	20	3	>99	4:1	96
2	10	12	>99	12:1	98
3	5	16	>99	11:1	99

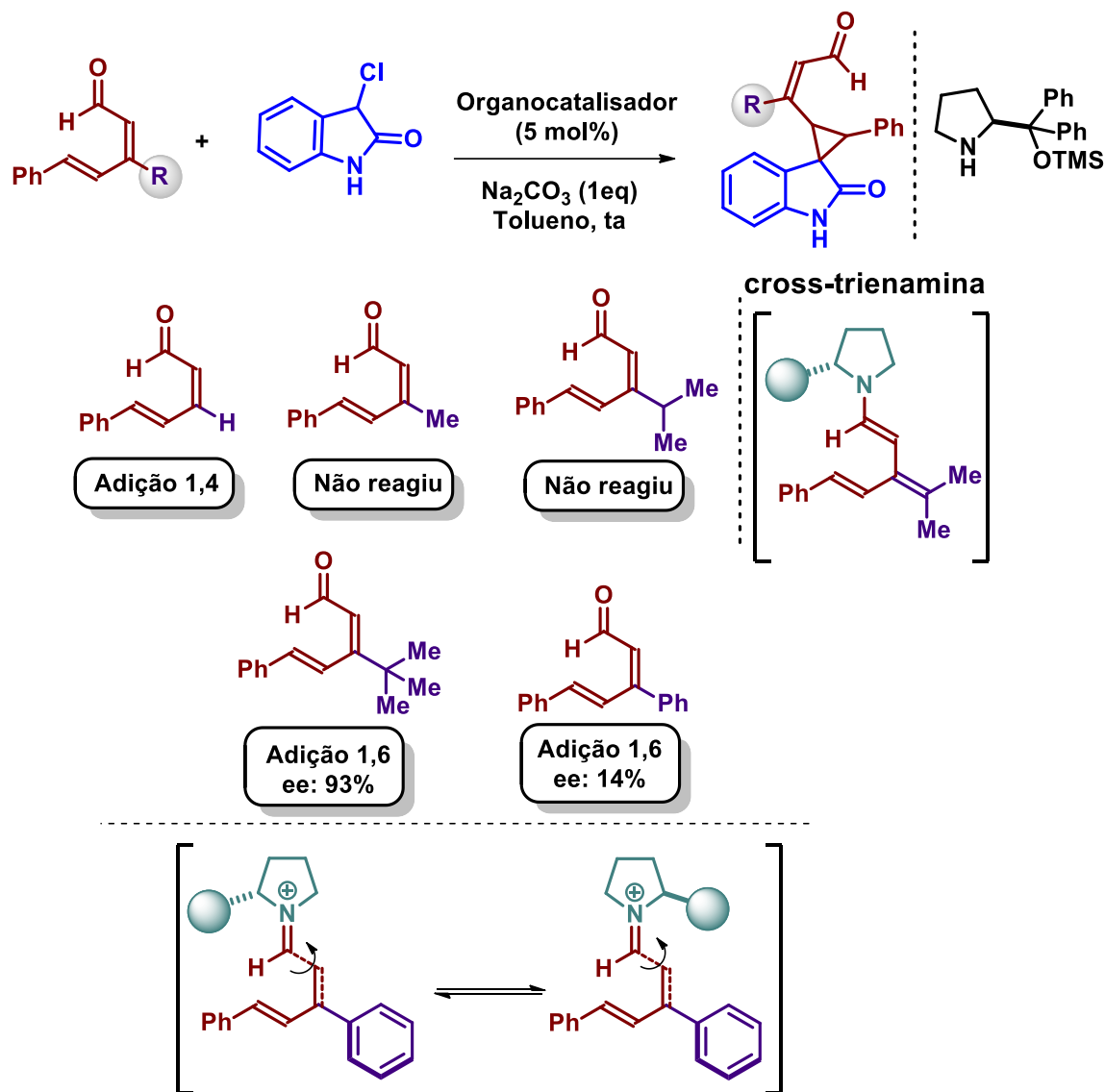
^a Reação foi realizada usando aldeído (0.1 mmol), oxindol (0.15 mmol) em 0.2 mL de solvente.

^b Determinado por RMN de ¹H da mistura reacional.

^c Determinado por HPLC usando fase estacionária quiral.

Quando a reação foi conduzida na presença de 20 mol% de catalisador, a taxa de conversão foi maior que 99% e o produto obtido com relação diastereoisomérica de 4:1 e excesso enantiomérico de 96% (**Entrada 1**). Quando a carga de catalisador foi reduzida a 10 mol%, a taxa de conversão dos materiais de partida em produto se mostrou inalterada, porém houve significativo acréscimo na relação diastereoisomérica 12:1 e o excesso enantiomérico foi de 98% (**Entrada 2**). Já quando a quantidade de catalisador empregada foi de apenas 5 mol%, o produto foi obtido com relação diastereoisomérica de 11:1 e excesso enantiomérico de 99% (**Entrada 3**).

Com a condição ótima em mãos, e a fim de estudar a influência na regioseletividade exercida pelo substituinte na posição β , alguns experimentos foram realizados.



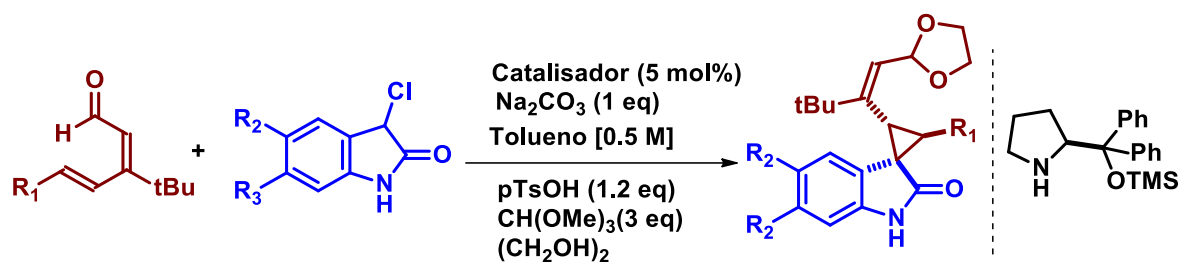
Esquema 55: Efeito do substituinte em β na regioseletividade

Inicialmente, a reação para obtenção de espiro-ciclopropanos foi realizada com aldeído tendo o hidrogênio como substituinte na posição β . O produto obtido foi exclusivamente derivado da adição de Michael 1,4. Quando houve a inserção de grupos alquílicos, como metil e isopropil, a reação não se processou. Isto se deve ao fato de tais grupos conterem hidrogênios enolizáveis e como há presença

de base no meio reacional, o modo de ativação não é mais via vinilogenous íon imínio e sim cross-trienamina. Adicionalmente, avaliou-se a presença de grupo volumoso como tBu e um sistema aromático, ambos na posição β do aldeído. Quando o substituinte é o tBu, o produto obtido é exclusivamente de adição de Michael do tipo 1,6, com excelente excesso enantiomérico. Entretanto, quando o substituinte na posição β é um anel aromático, o produto é de adição de Michael do tipo 1,6, porém com baixo controle na enantiosseletividade. Isto pode ser explicado pelo fato de que, quando o substituinte é um anel aromático, pode ocorrer uma rotação entre as ligações, devido a isomerização deste aldeído nas condições reacionais fazendo que o centro estereogênico presente no catalisador, responsável pelo bloqueio de uma das faces fique longe do sítio reativo, fazendo com que a espécie nucleofílica ataque em ambas as faces da ligação π , conforme mostrado no Esquema 55. Esta rotação não é observada quando o substituinte é tBu, e isso se deve ao fato de ser um grupo volumoso. Estes resultados corroboram para a importância do substituinte na posição β na regiosseletividade.

Com a melhor condição reacional estabelecida, estenderam-se os estudos no sentido de se verificar a influência do uso de diferentes substituintes tanto no aldeído como no oxindol. Os resultados estão sumarizados a seguir na Tabela 7.

Tabela 7: Escopo reacional para síntese de espiro-ciclopropanos.^a



Entrada	R ¹	R ²	R ³	Produto	Rendimento ^b (%) ^b	d.r. ^c	ee ^d (%) ^d
1	Ph	H	H	31a	80	11:1	99
2	4-MeOPh	H	H	31b	68	9:1	96
3	2-MePh	H	H	31c	91	10:1	97
4	4-BrPh	H	H	31d	76	10:1	96
5 ^e	4-BrPh	H	H	31e	52	6:1	99
6	3-ClPh	H	H	31f	60	13:1	94
7	2-thienyl	H	H	31g	71	10:1	99
8	4-CF ₃ Ph	H	H	31h	58	7:1	94
9	Ph	Br	H	31i	60	11:1	95
10	Ph	Cl	H	31j	56	15:1	94
11	Ph	H	F	31k	61	9:1	94
12	Ph	Me	H	31l	63	7:1	95

^a Reação foi realizada usando aldeído (0.1 mmol), oxindol (0.15 mmol) em 0.2 mL de solvente.

^b Rendimento de um único diastereoisômero após purificação em coluna cromatográfica.

^c Determinado por RMN de ¹H da mistura reacional.

^d Determinado por HPLC usando fase estacionária quiral.

^e Reação realizada em escala de 1 mmol.

De maneira geral, os espiro-ciclopropanos foram obtidos em bons rendimentos, excelente controle da diastereo e enantiosseletividade, na presença de 5 mol% de catalisador e com tempo reacional de 16 horas. O aumento da densidade eletrônica no anel aromático do aldeído resultou em alteração no rendimento químico, porém o excesso enantiomérico se manteve elevado (**Entradas 2 e 3**). No caso do aldeído contendo substituinte metoxila na posição *para*, o ciclopropano foi obtido em 68% de rendimento, relação diastereoisomérica de 9:1 e excesso enantiomérico de 96% (**Entrada 2**). Já quando o substituinte no aldeído foi o grupo metila na posição *orto*, houve um aumento no rendimento químico, sendo o produto obtido em 91% e com excesso enantiomérico de 97% (**Entrada 3**). Quando os substituintes no anel aromático foram retiradores da densidade eletrônica, também houve pequena alteração no rendimento químico, sendo os rendimentos químicos obtidos em 76%, 60% e 58%, e os excessos enantioméricos de 96%, 94% e 94%, respectivamente (**Entradas 4, 6 e 8**). Quando a reação foi realizada na escala de 1 mmol, houve uma diminuição do rendimento químico, quando comparado com o mesmo substituinte, sendo o produto obtido em 52%, porém com um pequeno acréscimo no excesso enantiomérico de 99% (**Entrada 5**). Quando foram avaliados os efeitos dos substituintes no oxindol, observa-se pouca variação no rendimento químico e no excesso enantiomérico (**Entradas 9, 10, 11 e 12**). A configuração absoluta e relativa foi confirmada por análise de Raio-X do cristal obtido do produto **31d** (**Entrada 4**).

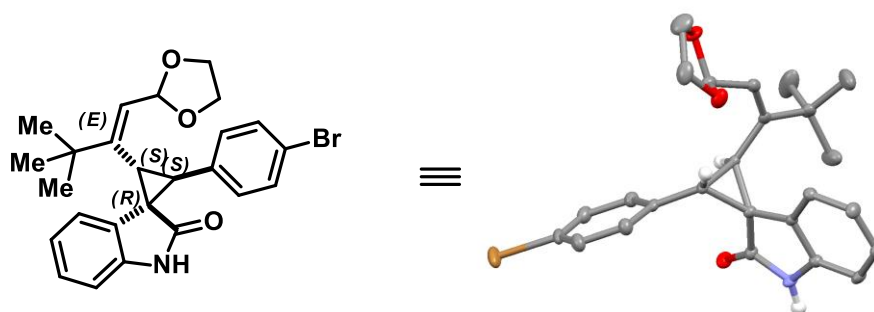


Figura 22: Determinação da configuração absoluta pela análise de Raio-X do cristal do composto **31d**

Todos os produtos foram devidamente caracterizados, e a título de exemplo será discutido a atribuição dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C para o composto **31a** como o representante dessa classe. No espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H , pode-se observar um singlete com deslocamento químico de δ 0.89 ppm (9H) que é referente aos hidrogênios do *t*Bu. Os sinais típicos do ciclopropanos podem ser encontrados em 3.24 ppm (d, $J = 9.2$ Hz, 1H) e 3.97 ppm (d, $J = 9.3$ Hz, 1H) e nesta região, observa-se também 2 multipletos em 3.88 ppm (2H) e 4.15 ppm (2H) que é atribuído aos hidrogênios do acetal. Em 5.80 ppm, encontra-se um singlete (2H) que é atribuído ao hidrogênio olefínico e ao hidrogênio do acetal. Dubletos pertencentes aos hidrogênios aromáticos do oxindol, podem ser encontrados em 6.84 ppm (d, $J = 7.8$, Hz, 1H), 7.03 ppm (d, $J = 7.6$, Hz, 1H) e um multiplete em 7.26 ppm (2H). Já os demais hidrogênios aromáticos podem ser encontrados como um multiplete em 7.43 ppm (5H). O hidrogênio do NH, pode ser claramente observado em 8.03 ppm, na forma de um singlete. No total foram encontrados 27 hidrogênios, que corroboram para a estrutura proposta.

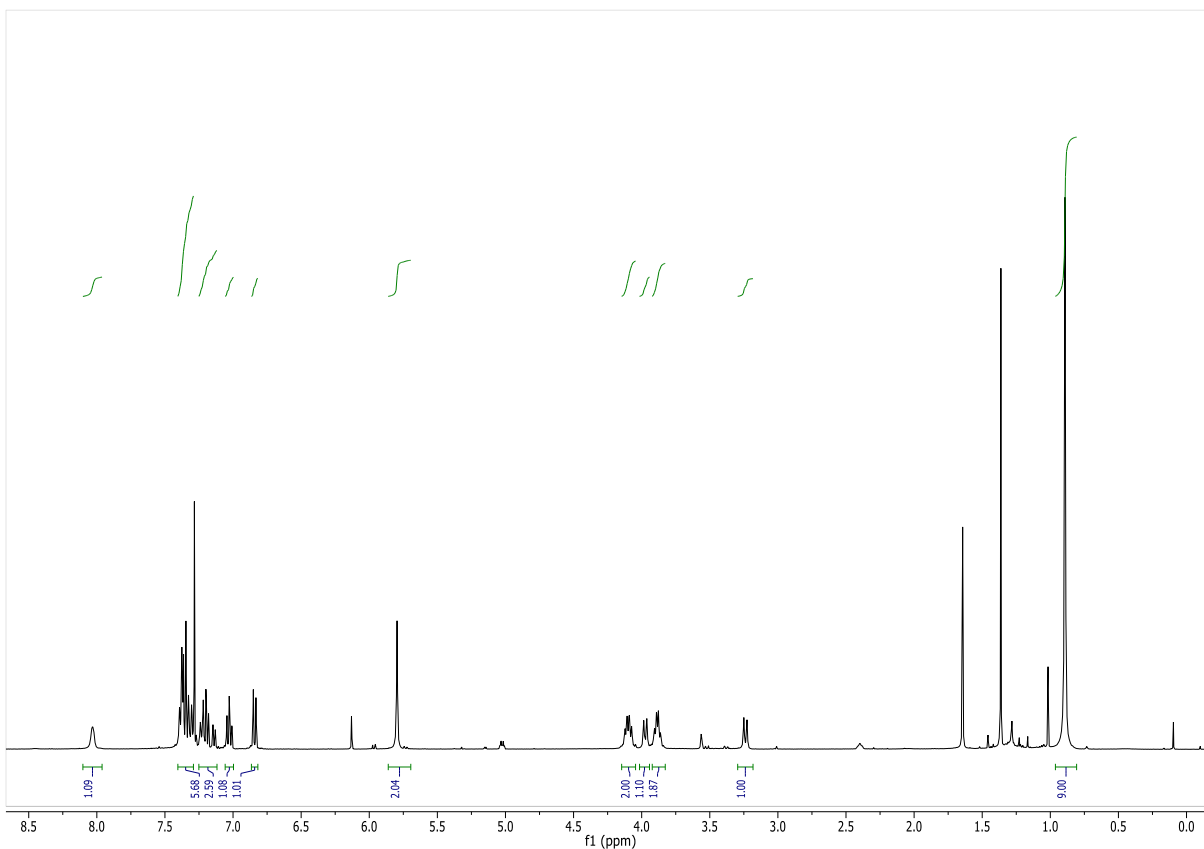


Figura 23: Espectro de RMN ^1H do composto **31a** em CDCl_3 a 400 MHz

No espectro de RMN de ^{13}C por sua vez, observam-se os sinais referentes a todos os carbonos do composto. No total, 21 sinais no espectro de RMN de ^{13}C corroboram para a estrutura proposta.

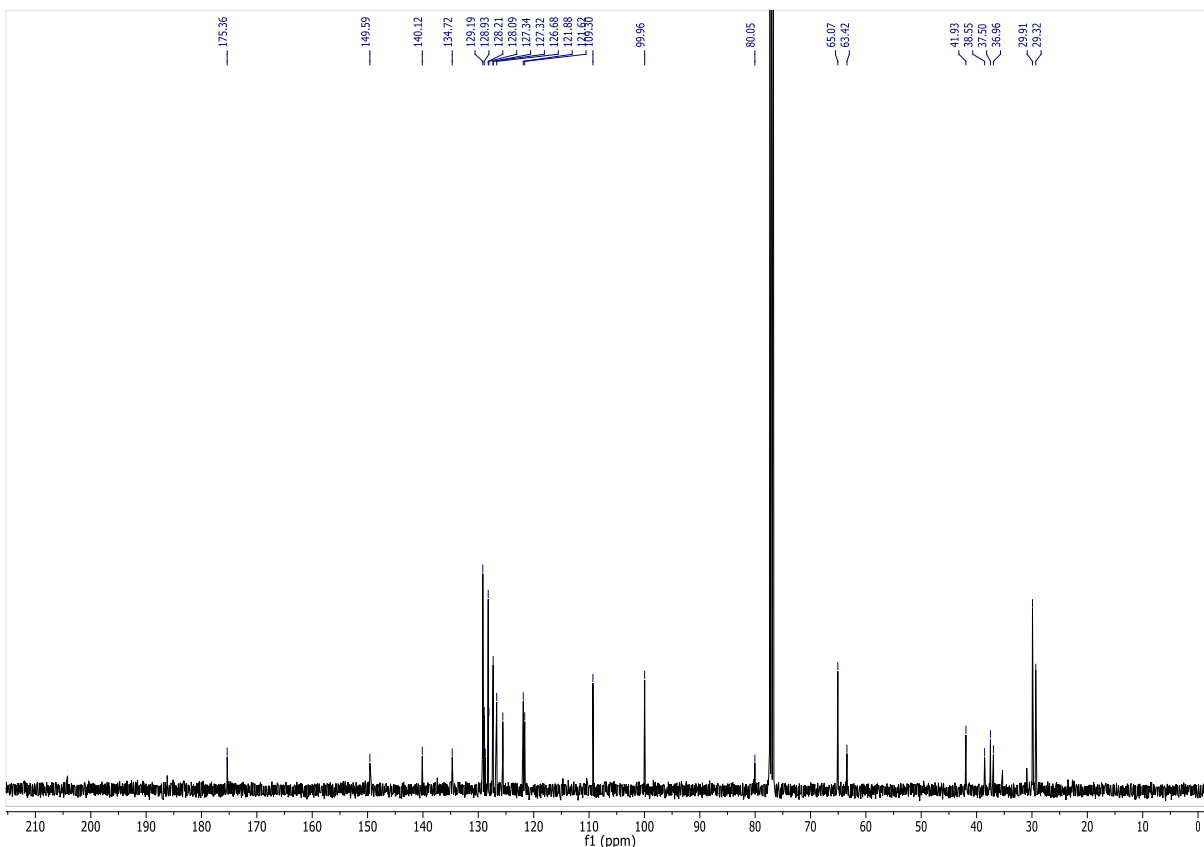


Figura 24: Espectro de RMN ^{13}C do composto **31a** em CDCl_3 a 100 MHz

Os excessos enantioméricos dos espiro-ciclopropanos quirais foram determinados por comparação com os respectivos padrões racêmicos, utilizando-se CLAE com coluna quiral CHIRALCEL IC®. Empregou-se como fase móvel uma mistura de hexano:isopropanol e um detector de UV visível com um comprimento de onda de 254 nm. Na Figura 67, pode se observar os cromatogramas do espiro-ciclopropano assimétrico que foi obtido na condição reacional ótima e o cromatograma do padrão racêmico.

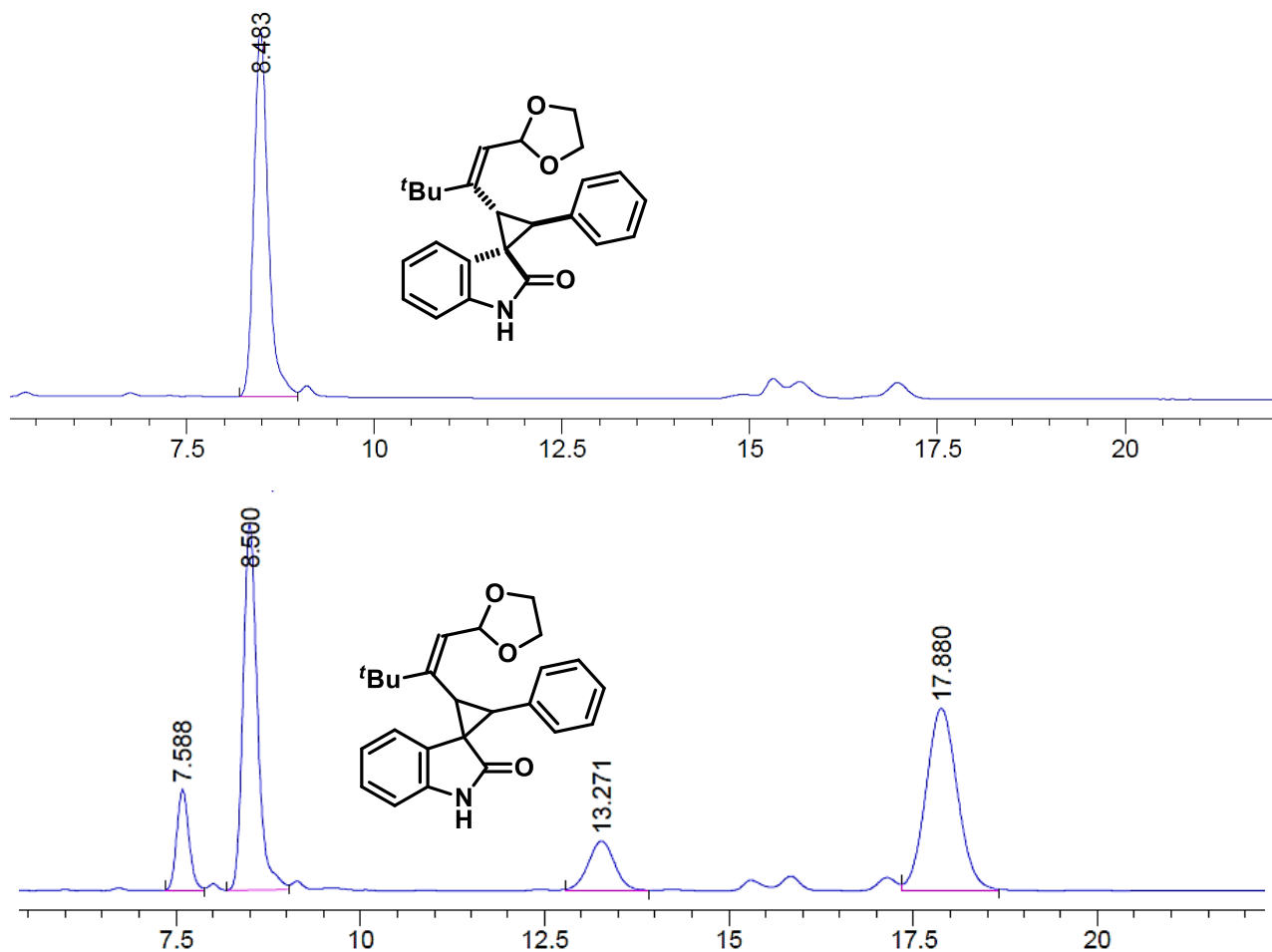
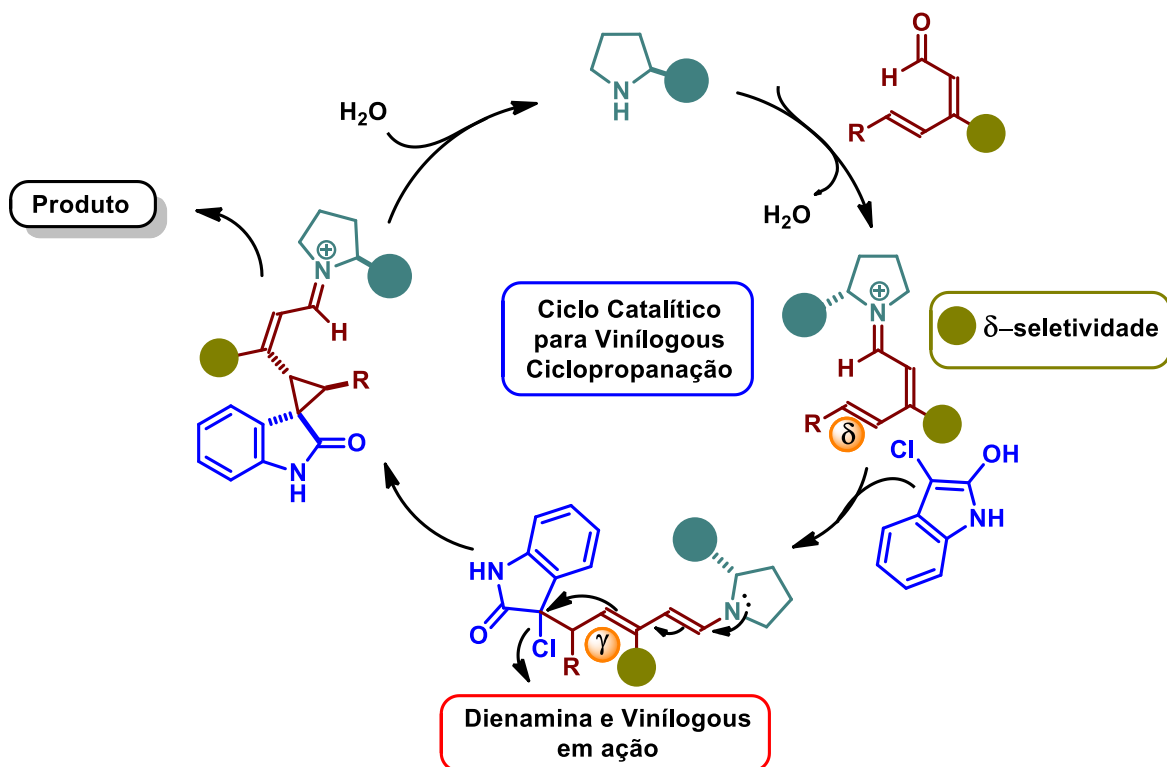


Figura 25: Cromatogramas do composto **31a** na forma assimétrica e racêmica

Quando se empregou a condição ótima para a reação de espirociclopropanação, o produto foi obtido com perfeito controle da estereoquímica. Com base nestes resultados, foi realizada uma proposta mecanística (Esquema 57).



Esquema 56: Proposta do ciclo catalítico para obtenção de espiro-ciclopropano

Inicialmente, o catalisador se liga covalentemente ao aldeído, levando a formação do intermediário vinilogenous íon imínio e posterior eliminação de água. Em seguida, o 3-cloro-oxindol na presença de base, leva a formação do respectivo enolato e este se adiciona via Michael 1,6 com excelente controle da regioseletividade. Após a adição 1,6, é gerado outro intermediário reativo dienamina que promove a reação de S_N2 intramolecular, gerando então a formação do espiro-ciclopropano, que após a hidrólise, leva à formação do produto regenerando o catalisador para iniciar um novo ciclo catalítico.

6.0 Considerações finais e perspectivas

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, é possível fazer algumas generalizações frente às reações estudadas.

- ✓ Foi desenvolvida uma nova abordagem sintética para a síntese de espiro-ciclopropano via organocatálise. Estes compostos foram obtidos com excelente controle da diastereo e enansiossetelividade e em bons rendimentos.
- ✓ A regioseletividade 1,6 é governada pelo substituinte na posição β no aldeído sintetizado neste trabalho. Na ausência deste substituinte, o composto é obtido via adição de Michael 1,4.
- ✓ Expansão deste modo de ativação para outros tipos de substratos será extremamente interessante, devido aos poucos trabalhos na literatura sobre o tema em foco.

Dado o sucesso obtido desta nova metodologia sintética, cabe ressaltar que os resultados aqui apresentados para a defesa desta tese resultaram na publicação de um artigo no periódico *Asian Journal Organic Chemistry* (da Silva. R. C. Indranil Chatterjee.; Paixão. M. W.; Melchiorre. P.; Synthesis of Cyclopropane Spirooxindoles by means of a Vinylogous Organocatalytic Cascade.; *Asian J. Org. Chem.* **2014**, 3, p.466).

PARTE EXPERIMENTAL

7 PARTE EXPERIMENTAL

7.1- Materiais e Métodos

7.1.1- Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos nos espectrômetros Bruker modelo AVANCE III 9,4 Tesla, que operaram na frequências de 400 MHz e 500 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) foram relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e de RMN ^{13}C . Entre parênteses as multiplicidades (s = singleto, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, td = tripleto de dubletos, m = multiplete), o número de hidrogênios foi deduzido da integral relativa, e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

7.1.2- Espectrometria de Massas de Alta Resolução.

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho Bruker BioApex 70e (Bruker Daltonics, Billerica, EUA), operando em modo ESI (Íon Electron Spray Ionization).

7.1.3-Cromatografia líquida de alta eficiência

Os excessos enantioméricos foram determinados empregando cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), em um aparelho Shimadzu, bomba tipo LC-10ATVp, detector UV-vis modelo: 10AVP com controladora modelo SCL – 10 AVP.

7.1.4- Micro-ondas

O aparelho utilizado foi o modelo CEM- Discover Collmate.

7.1.5- Rotaevaporadores

Para remoção dos voláteis, foram utilizados roetavapores Büchi R-215; R-205 e R-200, equipados com uma bomba de alto-vácuo OAKLON modelo WP 15-1.

7.1.6- Polarímetro

As análises de rotação óptica dos compostos quirais foram realizadas em um polarímetro Perkin-Elmer 241

7.1.7- Ponto de fusão

O aparelho utilizado foi o modelo MQAPF-301, marca Micro Química indústria e companhia LTDA.

7.1.8- Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁴⁶ Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

As placas de cromatografia em camada delgada utilizadas foram da marca: Merck; Sílica Gel/UV254 (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, solução de KMnO_4 , luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

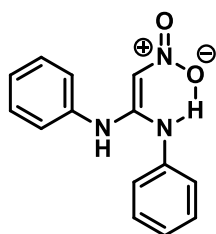
⁴⁶PERRIN, D.D; ARMAREGO, W.L.F. "*Purification of Laboratory Chemicals*", 3ªed. England: Pergamon Press plc.1960. 390.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, sílica gel 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

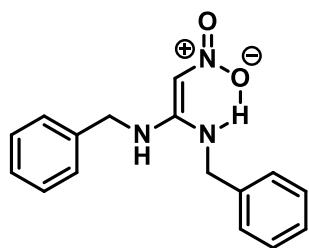
7.2- Procedimento experimental

7.2.1-Preparação dos catalisadores 1a-1f

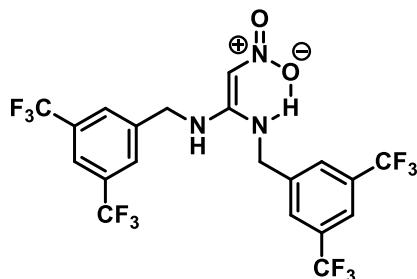
A uma solução de nitrotioacetal (1.5 mmol) em EtOH (5 mL) foi adicionado a respectiva amina (3 mmol). A mistura reacional permaneceu sob refluxo por 48h e então o solvente foi removido e o resíduo purificado por cromatografia flash, eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (60:40).



1a: Rendimento 85%; Sólido amarelo; P.F. 160-161 °C; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.31 (s, 1H); 7.19-7.38 (m, 10H); 10.40 (s, 1H).; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 100.5; 124.4; 126.1; 129.3; 136.4; 153.6 ppm. HRMS ($\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculado: 256.1086; encontrado: 256.1079.

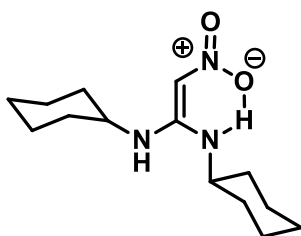


1b: Rendimento 92% Sólido amarelo; P.F. 203-205 °C; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.35 (s, 2H); 4.62 (s, 2H); 6.40 (s, 1H), 7.20-7.44 (m, 10H); 8.01 (s, 1H); 10.4 (s, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 44.1; 44.3; 97.8; 126.6 (br 2x); 127.3 (br 4x); 128.1; 128.6 (br 3x); 155.8 ppm. HRMS ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculado: 284.1399; encontrado: 284.1395.



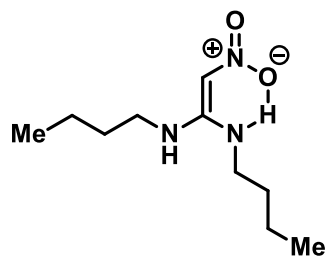
1c: Rendimento 77%; Sólido amarelo; P.F 97-99 °C; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 4.52 (s, 2H); 4.79 (s, 2H); 6.56 (s, 1H); 7.75-8.09 (m, 7H); 10.56 (s, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 43.0; 43.3; 97.7; 121.1; 121.8; 124.5; 129.8; 130.1; 130.4; 130.8; 141.3; 155.7 ppm. HRMS ($\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_{12}\text{N}_3\text{O}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$:

calculado: 556.0894; encontrado: 556.0882



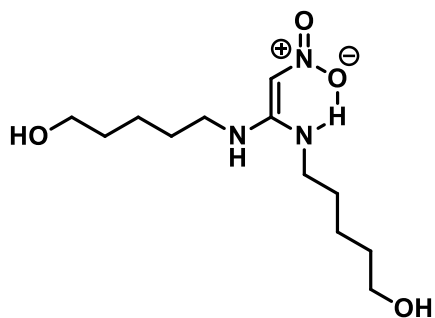
1d: Rendimento 61%; Sólido amarelo; P.F 197-199 °C; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.06-1.78 (m, 22H); 6.56 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).; RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 23.6 (br); 24.4; 24.9; 31.9; 32.4;

97.2; 153.5 ppm. HRMS ($\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculado: 268.2025; encontrado: 268.2026.



1e: Rendimento 99%; Sólido amarelo; P.F. 80-82 °C; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0.89 (t, $J=7,4$ Hz, 6H); 1.31 (sext, $J=7,4$ Hz, 4H); 1.31-1.48 (m, 8H), 3.08-3.20 (m, 4H); 6.49 (s, 1H); 7.14 (s, 1H); 10.08 (s, 1H).; RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13.5; 19.3.7; 30.2; 31.0 41.2; 96.9; 155.5

ppm. HRMS ($\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculado: 216.1712; encontrado: 216.1707.

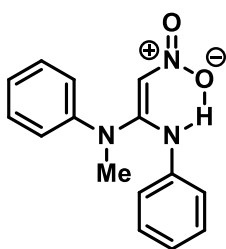


1f: Rendimento 99%; Óleo marron; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1.31-1.50 (m, 16H); 3.07-3.19 (m, 2H); 6.49 (s, 1H); 7.15 (s, 1H); 10.07 (s, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 22.7; 28.1; 28.8; 32.0; 40.4; 41.5; 97.0; 155.4.; HRMS ($\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$) $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculado:

276.1923; encontrado: 276.1918.

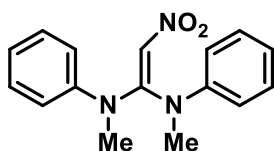
7.3-Procedimento geral para síntese dos catalisadores alquilados **1g** e **1h**

A uma solução do catalisador **1a** (0,2 mmol) em acetona (3 mL) a temperatura ambiente, foram adicionados K_2CO_3 (1 mmol) e CH_3I (0.2 mmol para o catalisador **1g** e 1 mmol para o catalisador **1h**). A mistura reacional foi agitada por 12 horas. Após este período, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia com sílica *flash*, eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila.



1g: Rendimento 11%; Óleo amarelo; RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 3.80 (s, 3H); 6.83 (s, 2H); 6.87-7.02 (m, 6H); 7.25-7.75 (m, 5H); 9.42 (s, 1H).; RMN de ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ 54.5; 106.9; 119.3; 121.2; 122.5; 122.8; 128.6; 128.8; 139.8; 143.7; 148.8.; HRMS ($C_{15}H_{15}N_3O_2$) $[M+H]^+$:

calculado: 270.1164; encontrado: 270.1184

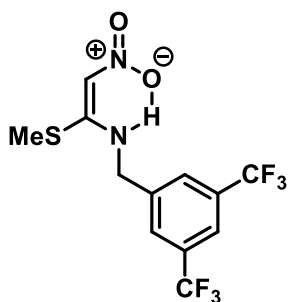


1h: Rendimento 44%; Sólido amarelo; P.F. 56-57 °C; RMN de 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 3.27 (s, 6H); 6.78 (s, 1H); 6.85-7.38 (m, 10H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ 54.3;

100.9 120.9; 124.9; 126.2; 128.8; 144.2; 147.0; 149.3.; HRMS ($C_{16}H_{17}N_3O_2$) $[M+H]^+$: calculado: 284.1399; encontrado: 284.1403

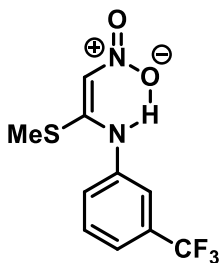
7.4-Procedimento geral para síntese dos intermediários 23 e 24

A uma solução do nitroetenoacetato (1,5 mmol) em EtOH (3 mL), foi adicionado a respectiva amina (1,5 mmol) e a mistura reacional foi submetida a irradiação em microondas a uma potencia de 70W e temperatura de 110 °C por 90 minutos. Após este periodo, o solvente foi removido e o resíduo purificado por cromatografia *flash*, eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila.



23: Rendimento 91%; Sólido amarelo; P.F. 123-124 °C. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2.47 (s, 3H); 4.78 (d, $J=6.45$ Hz, 2H); 6.62 (s, 1H); 7.77 (s, 2H); 7.86 (s, 1H); 10.79 (s, 1H).; RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 14.5; 47.1; 107.5; 121.6; 122.2; 122.3; 122.4; 124.3; 127.4; 131.9; 132.2; 132.6; 132.9; 138.6; 164.5. HRMS ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$:

calculado: 360,0367; encontrado: 360,0351.

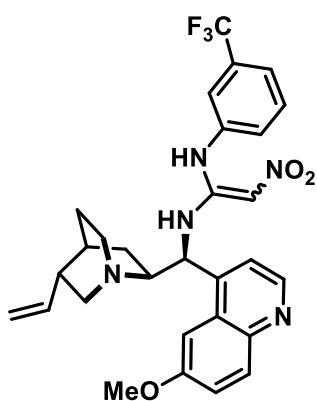


24: Rendimento 51%; Sólido amarelo; P.F. 109-110 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2.42 (s, 3H); 6.71 (s, 1H); 7.60-7.63 (m, 4H); 11.79 (br s, 1H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 14.7; 108.6; 123.0; 124.7; 129.2; 130.1; 131.8; 132.2; 136.8; 162.6. HRMS ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$) $[\text{M}+\text{H}]^+$:

calculado: 279,0415; encontrado: 279,0428.

7.5-Procedimento geral para síntese do catalisadore alquilados 1i

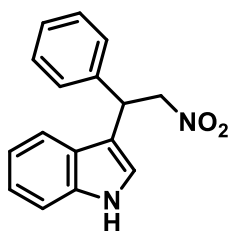
A uma solução do intermediário 24 (0,36 mmol) em EtOH (5 mL) foi adicionado a amina quiral derivado da quinidina (0.36 mmol). A mistura reacional permaneceu sob refluxo por 12h e então o solvente foi removido e o resíduo purificado por cromatografia *flash*, eluindo-se com uma mistura de acetato de etila/MeOH (95:5).



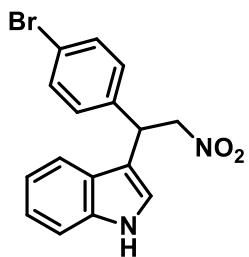
1i: Rendimento 75%; Sólido amarelo; P.F. 187-188 °C; $[\alpha]_D = -1,212^\circ$ (c = 0,0057g/mL em MeOH. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.99-0.81 (m, 1H), 1.27 (m, 4H), 1.65 (m, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 5.15-4.88 (m, 2H), 5.92 - 5.72 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.77-7.08 (m, 9H), 7.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO) δ 24.9, 26.1, 26.6, 38.2, 40.5, 54.0, 55.5, 77.1, 100.9, 102.0, 114.8, 121.6, 122.1, 126.3, 131.5, 140.9, 144.1, 147.5, 153.8, 157.5. HRMS ($\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$) $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculado: 554,2379; encontrado: 554,2409.

7.6-Procedimento geral para adição de indóis a nitroolefinas.

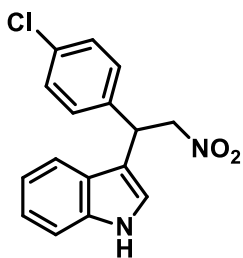
Em um vial contendo 0.2 mL de tolueno, foram adicionados nitrolefina (0.25 mmol), indol (0.375 mmol) e o respectivo catalisador (10 mol %, 0.025 mmol) permanecendo sob agitação por 24 horas. Após este período, o solvente foi removido e o e o resíduo purificado por cromatografia com sílica *flash*, eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila.



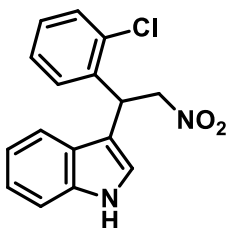
22a: Rendimento 91%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.98 (dd, $J=12.4$; 8.5 Hz, 1H); 5.10 (dd; $J=12.4$; 7.8 Hz; 1H); 5.24 (t, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.05 (d, $J=2.0$ Hz; 1H); 7.11 (t, $J=6.8$ Hz, 1H); 7.27 (t, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.30-7.37 (m, 6H); 7.47 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.09 (br, s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 41.5; 79.6; 111.5; 114.4; 118.9; 119.9; 121.6; 122.7; 127.6; 127.8; 128.9; 136.5; 139.2.



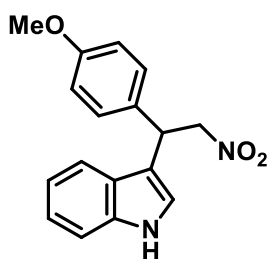
22b: Rendimento 85%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.90 (dd, $J=12.4$; 8.5 Hz, 1H); 5.05 (dd, $J=12.6$; 7.5 Hz, 1H); 5.15 (t, $J=8.7$ Hz, 1H); 7.01 (dd, $J=2.6$, 0.8 Hz, 1H), 7.08 (td, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.19-7.23 (m, 3H); 7.35-7.41 (m, 2H); 7.44 (d, $J=8.5$ Hz, 2H); 8.13 (br, s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 41.0; 79.2; 111.5; 113.9; 118.4; 120.1; 121.5; 122.9; 125.9; 129.5; 130.5; 132.1; 136.5; 138.3.



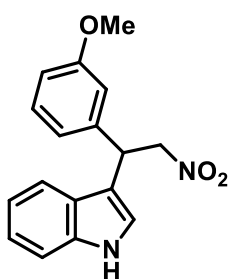
22c: Rendimento 91%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.90 (dd, $J=13.0, 8.5$ Hz, 1H); 5.05 (dd, $J=12.9, 7.5$ Hz, 1H); 5.16 (t, $J=8,7$ Hz, 1H); 7.01 (d, $J=2.3$ Hz, 1H); 7.08 (t, $J=8.6$ Hz, 1H); 7.21 (t, $J=8.3$ Hz, 1H); 7.25-7.30 (m, 4H); 7.36 (d, $J=8.1$ Hz, 1H); 7.40 (d, $J=7.9$ Hz, 1H); 8.12 (br s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 40.9; 79.3; 111.5; 114.0; 118.8; 120.1; 121.5; 122.9; 125.9; 129.1 (br 2x); 133.4; 136.5; 137.7.



22d: Rendimento 85%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.93-5.03 (m, 2H); 5.74 (t, $J=9.0$ Hz, 1H); 7.05-7.22 (m, 6H); 7.35 (dt, $J=8.3, 1.2$ Hz, 1H); 7.42-7.44 (m, 2H); 8.13 (br s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 38.0; 77.7; 111.4; 113.3; 118.9; 120.1; 122.0; 122.8; 126.2; 127.3; 128.8; 129.0; 130.2; 133.9; 136.5 (br 2x).

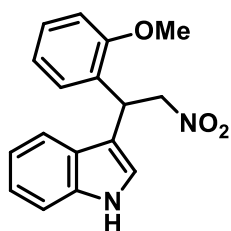


22e: Rendimento 80%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.76 (s, 3H); 4.89 (dd, $J=12.4, 8.3$ Hz, 1H); 5.03 (dd, $J=12.7, 7.5$ Hz, 1H); 5.13 (t, $J=8.8$ Hz, 1H); 6.84 (dd, $J=8.7, 2.2$ Hz, 2H); 7.00 (dd, $J=2.5, 0.8$ Hz, 1H); 7.07 (td, $J=7.6, 1.0$ Hz, 1H); 7.19 (td, $J=8.2, 1.2$ Hz, 1H); 7.24 (dd, $J=8.5, 1.8$ Hz, 2H); 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 1H); 7.43 (d, $J=8.1$ Hz, 1H) RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 40.9; 55.2; 79.8; 111.2; 114.3; 114.8; 119.0; 119.9; 121.4; 122.7; 126.1; 128.8; 131.2; 136.5; 158.9.



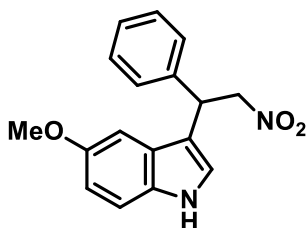
22f: Rendimento 73%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.73 (s, 3H); 4.89 (dd, $J=12.3$; 8.1 Hz, 1H); 5.01 (dd, $J=12.6$; 7.7 Hz, 1H); 5.14 (t, $J=9.1$ Hz; 1H), 6.76-7.08 (m, 5H), 7.20 (m, 2H); 7.30 (d, $J=8.1$ Hz, 1H); 7.45 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 41.6; 55.2; 79.5; 111.4; 112.6; 114.1; 114.2; 118.9; 119.9; 120.1; 121.7; 122.7; 129.9;

136.5; 140.9; 159.9.



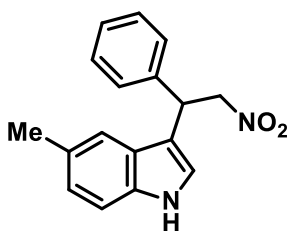
22g: Rendimento 65%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.91 (s, 3H); 4.95-5.05 (m, 2H); 5.59 (dd, $J=8.9$, 6.7 Hz, 1H); 6.83 (t, $J=8.4$ Hz, 1H); 6.92 (d, $J=7.0$ Hz, 1H); 7.05-7.25 (m, 5H); 7.35 (d, $J=8.3$ Hz, 1H); 7.46 (d, $J=7.1$ Hz, 1H); 8.09 (br s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 35.5; 55.8; 78.1; 110.8;

111.3; 114.0; 119.1; 119.8; 120.8; 121.9; 122.5; 126.6; 127.2; 128.7; 128.9; 136.6; 156.6.

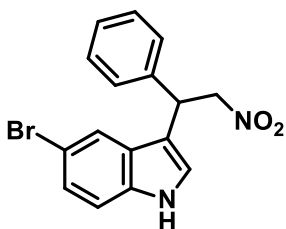


22h: Rendimento 99%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.76 (s, 3H); 4.91 (dd, $J=12.4$, 8.5 Hz, 1H); 5.03 (dd, $J=11.9$, 7.7 Hz, 1H); 5.13 (t, $J=8.1$ Hz, 1H); 6.83 (br s, 1H); 6.86 (d, $J=2.5$ Hz, 1H); 6.98 (d, $J=2.3$ Hz, 1H); 7.20-7.34 (m, 6H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 41.5; 55.8;

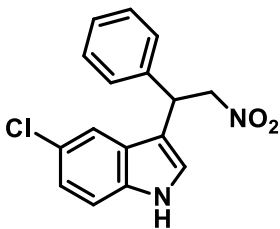
79.5; 100.0; 112.1; 112.8; 114.1; 122.3; 126.6; 127.6; 127.8; 128.9; 131.6; 139.1; 154.2.



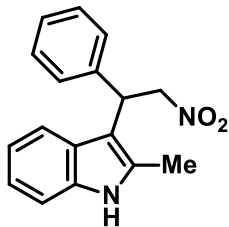
22i: Rendimento 90%; RMN de ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.40 (s, 3H); 4.93 (dd, $J=12.7$, 8.7 Hz, 1H); 5.03 (dd, $J=12.7$, 7.4 Hz, 1H); 5.15 (t, $J=9.1$ Hz, 1H); 6.94 (d, $J=2.9$ Hz, 1H); 7.02 (dd, $J=8.1$, 1.4 Hz, 1H); 7.22-7.85 (m, 7H); 7.97 (br, s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 21.5; 41.5; 79.6; 111.1; 113.9; 118.4; 121.8; 124.4, 126.4; 127.5; 127.8; 128.9; 134.8; 139.3.



22j: Rendimento 85%; RMN de ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.91 (dd, $J=12.6$, 7.9 Hz, 1H); 5.00 (dd, $J=12.6$, 8.1 Hz, 1H); 5.11 (t, $J=9.1$ Hz, 1H); 7.01 (d, $J=2.0$ Hz, 1H); 7.19 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 7.24-7.34 (m, 6H); 7.53 (d, $J=1.6$ Hz, 1H); 8.16 (br, s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 41.3; 79.4; 112.9; 113.4; 114.0; 121.5; 122.8; 125.7; 127.7; 127.8; 129.1; 135.1; 138.7.

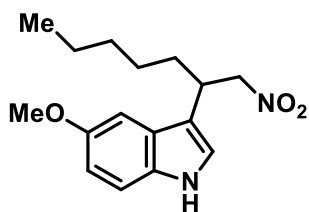


22k: Rendimento 70%; RMN de ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.91 (dd, $J=11.9$; 7.7 Hz, 1H); 5.01 (dd, $J=12.6$; 8.2 Hz, 1H); 5.11 (t, $J=8.6$ Hz; 1H); 7.05 (d, $J=2.5$ Hz, 1H); 7.12 (dd, $J=9.1$, 2.0 Hz, 1H); 7.20-7.34 (m, 6H); 7.37 (d, $J=2.1$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 41.4; 79.4; 112.4; 114.1; 118.5; 122.9; 123.1; 125.7; 127.2; 127.7; 127.8; 129.1; 134.8; 138.7.



22l: Rendimento 99%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2.40 (s, 3H); 5.11 (dd, $J=10.2, 7.0$ Hz, 1H), 5.15-5.26 (m, 2H); 7.02 (td, $J=8.6, 1.0$ Hz, 1H); 7.11 (td, $J=8.2, 1.2$ Hz, 1H); 7.20-7.38 (m, 7H); 7.89 (br s, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 12.1; 40.4; 78.6; 108.9; 110.7; 118.6; 119.8; 121.4; 126.9; 127.1;

127.4; 128.8; 132.8; 135.4; 139.5.

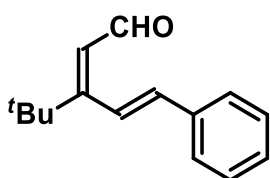


22m: Rendimento 58%; RMN de ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.83 (t, $J=8.9$ Hz, 3H); 1.21-1.33 (m, 6H); 1.72-1.88 (m, 2H); 3.71-3.79 (m, 1H); 3.88 (s, 3H); 4.57-4.68 (m, 2H); 6.88 (dd, $J=9.4, 2.4$ Hz, 1H); 7.03 (dd, $J=13.6, 2.3$ Hz, 2H); 7.26 (d, $J=5.9$ Hz, 1H); 8.0 (br s, 1H). RMN

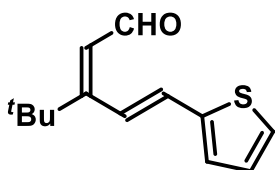
de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 13.6; 22.1; 26.4; 31.2; 32.0; 35.8; 55.6; 80.2; 100.4; 111.8; 112.1; 113.6; 122.2; 126.4; 131.3; 153.8.

7.7-Procedimento geral para obtenção dos aldeídos 29a-g

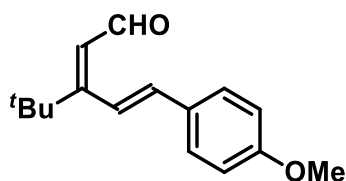
O respectivo álcool (8 mmol) foi adicionado a uma solução de diclorometano a temperatura ambiente contendo MnO₂ (24 mmol) como agente oxidante. A mistura reacional permaneceu sob agitação por 12 horas. Decorrido este tempo, a mistura reacional foi filtrada em Celite e o solvente foi removido. O resíduo remanescente foi purificado por cromatografia com sílica *flash*, eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila.



29a: Rendimento 96%; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9.78 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.42-7.30 (m, 3H), 6.86 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.21 (s, 9H). RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 194.2, 172.4, 139.9, 136.1, 129.2, 129.2, 127.4, 127.0, 123.7, 37.5, 29.6. HRMS (C₁₅H₁₉O) [M+H]⁺: calculado 215.1430, encontrado 215.1433

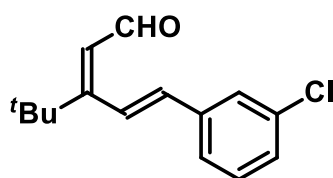


29b: Rendimento 91%; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.15- 6.97 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.20 (s, 9H). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 193.9, 171.7, 141.3, 132.8, 128.5, 128.2, 126.9, 126.4, 123.0, 37.5, 29.6. HRMS (C₁₃H₁₇OS) [M+H]⁺: calculado 221.0995, encontrado 221.1000



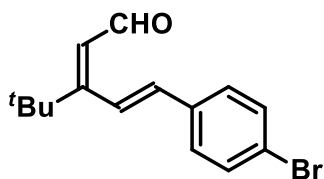
29c: Rendimento 90%; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9.74 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 2H), 6.97-6.83 (m, 2H), 6.72 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.19 (s, 9H).

RMN de ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 194.0, 172.5, 160.4, 139.5, 128.7, 128.7, 126.4, 121.2, 114.4, 55.5, 37.2, 29.4. HRMS ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2 + \text{Na}$) $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculado 267.1356, encontrado 267.1356.



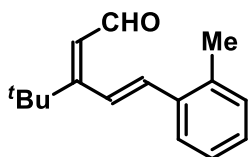
29d: Rendimento 85%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.47-7.46 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 3H), 6.86 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.21 (s, 9H) ppm. RMN de

^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 193.6, 171.4, 137.8, 137.6, 134.9, 130.1, 128.8, 127.0, 126.7, 125.4, 124.8, 37.2, 29.2 ppm. HRMS ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClO} + \text{Na}$) $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculado 271.0860, encontrado 271.0862.

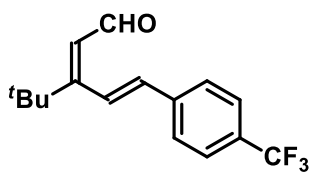


29e: Rendimento 89%; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 9.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.20 (s, 9H) ppm. RMN de ^{13}C

(100 MHz, CDCl_3): δ 193.6, 171.6, 138.2, 134.6, 132.0, 128.5, 126.8, 124.1, 122.9, 37.2, 29.2 ppm. HRMS ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrO} + \text{Na}$) $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculado 315.0355, encontrado 315.0351.



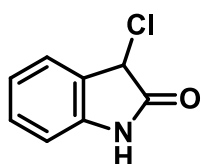
29f: Rendimiento 95%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9.82 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 3H), 6.86 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.22 (s, 9H) ppm. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 193.8, 172.4, 137.6, 136.4, 135.1, 130.7, 128.7, 126.6, 126.3, 125.9, 124.8, 37.1, 29.2, 19.9 ppm. HRMS ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O} + \text{Na}$) $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculado 251.1406, encontrado 251.1406.



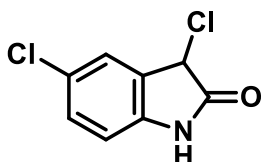
29g: Rendimiento 85%; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9.80 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.62-7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.24 (s, 9H). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 193.4, 171.2, 139.0, 137.6, 127.1, 127.0, 125.9, 125.8, 125.8, 37.1, 29.18 ppm. HRMS ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}+\text{Na}$) $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculado 305,1129, encontrado 305,1120.

7.8-Procedimento geral para obtenção do 3-cloro oxindol 30a-f

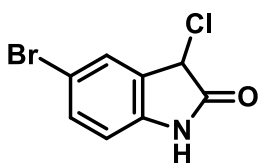
A respectiva nitroolefina (5 mmol) foi dissolvida em 10 mL de DCM a 0 °C, e em seguida foram adicionados cloreto de acetila (10 mmol) e FeCl₃ (10 mmol). O meio reacional permaneceu em agitação a 0 °C por 12 horas. Decorrido este tempo, adicionou-se 30 mL de solução de AcOH [1M] extraiu-se 3 vezes com DCM. As fases orgânicas foram combinadas e previamente secas com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo remanescente foi purificado por cromatografia com sílica *flash*, eluindo-se com DCM fornecendo os respectivos 3-cloro-oxindol.



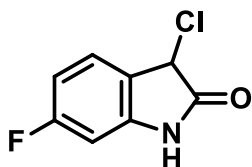
30h: Rendimento 25%; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.76 (s, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.88 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H). RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.6, 142.8, 130.7, 126.9, 126.0, 122.7, 110.5, 52.6.



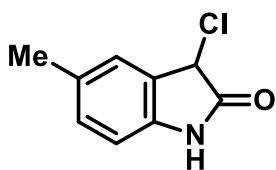
30i: Rendimento 15%; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.89 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H). RMN de ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 173.3, 141.7, 130.6, 128.9, 126.6, 126.1, 112.1, 52.1 ppm



30j: Rendimento 18%; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.91 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H). RMN de ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.2, 142.1, 133.4, 129.3, 128.8, 114.2, 112.6, 52.1 ppm



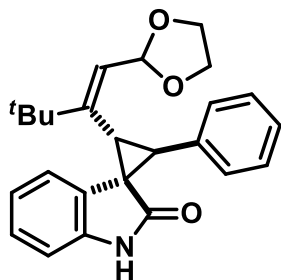
30k: Rendimento 11%; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.46-7.30 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.73 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 174.0, 164.8, 162.44, 144.4, 130.5, 127.7, 122.8, 115.9, 109.3, 109.1, 99.0, 98.7, 52.0 ppm.



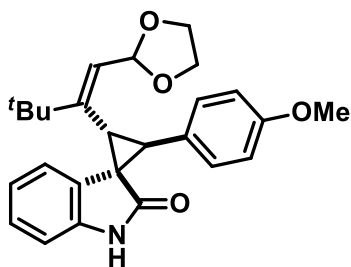
30l: Rendimento 19%; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.66 (s, 1H), 7.23-7.13 (m, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 2.25 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 173.6, 140.2, 131.9, 131.0, 126.9, 126.5, 110.3, 52.7, 20.9 ppm.

7.9-Procedimento geral para síntese de espiro-ciclopropano assimétrico 31a-I

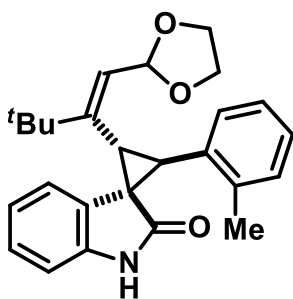
Em um vial contendo 0.2 mL de tolueno, adicionou-se o aldeído (0.1 mmol), 3-cloro-oxindol (0.15 mmol), o respectivo catalisador (5 mol %, 0.05 mmol) e Na_2CO_3 (0.1 mmol) permanecendo em agitação por 16 horas. Após este período, análise de RMN de ^1H da mistura reacional indicou total conversão. Em seguida para a formação do acetal, adicionou-se 0.2 mL de etileno glicol, trimetil ortoformato (0.3 mmol) e *p*-TsOH (0.12 mmol). A mistura reacional permaneceu em agitação por 30 minutos a 50 °C. A reação foi diluída em 2 mL de éter etílico e em seguida adicionou-se 4 mL de solução saturada de NaHCO_3 . Em seguida, extraiu-se 3 vezes com éter etílico. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo remanescente foi purificado por cromatografia *flash*, eluindo-se com DCM/éter etílico (98:2) fornecendo os respectivos espiro-ciclopropanos.



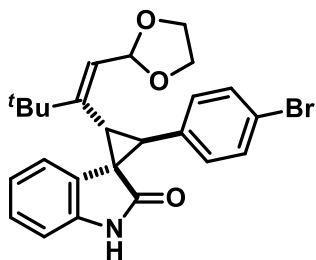
31a: Rendimento 80%; Relação diastereoisomérica de 11:1 determinada por RMN de ^1H da mistura reacional bruta; δ majoritário 3.24 (d), δ minoritário 3.39 ppm (d). HPLC: Chiralpak IC, hexano/isopropanol 90:10; 0.8 mL/min, $t_R = 8.5$ min, $t_R = 17.8$ min. $[\alpha]_D^{27} = -29.7$ (c = 0.74, CHCl_3). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.43-7.30 (m, 5H), 7.26-7.10 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.97 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 0.89 (s, 8H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 175.3, 149.5, 140.1, 134.7, 129.1, 128.9, 128.7, 128.2, 128.0, 125.5, 121.8, 121.6, 109.3, 99.9, 65.0 (2x), 41.9, 38.5, 37.5, 36.9, 29.9 ppm. HRMS ($\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_3 + \text{Na}$) $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculado: 412,1889 encontrado: 412.1883



31b: Rendimento 68%; Relação diastereoisomérica de 9:1 determinada por RMN de ^1H da mistura reacional bruta; δ majoritário 3.20 (d), δ minoritário 3.31 ppm (d). HPLC: Chiralpak IC hexano/isopropanol 80:20; 0.8 mL/min, $t_{\text{R}} = 16.9$ min, $t_{\text{R}} = 50.1$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -5.18$ ($c = 0.14$ CHCl_3). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 3H), 7.24-7.13 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.92-6.77 (m, 2H), 5.78 (s, 2H), 4.19-3.98 (m, 2H), 3.90 (d, $J = 9.3$, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 0.89 (s, 9H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 175.6, 158.8, 149.7, 130.2, 129.2, 128.9, 127.8, 126.5, 125.5, 121.8, 121.5, 113.6, 109.3, 99.9, 65.1 (2x), 55.2, 41.6, 38.6, 37.6, 36.9, 29.9 ppm. HRMS ($\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_4 + \text{Na}$) $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculado: 442,1994, encontrado: 442.1989.

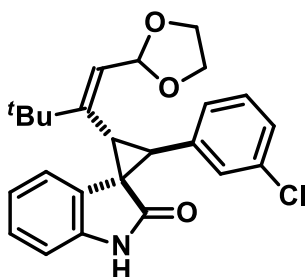


31c: Rendimento 91%; Relação diastereoisomérica de 9:1 determinada por RMN de ^1H da mistura reacional bruta; δ majoritário 3.25 (d), δ minoritário 3.35 ppm (d). HPLC: Chiralpak IC column: 90:10 hexano/isopropanol, 0.8 mL/min, $t_{\text{R}} = 6.5$ min, $t_{\text{R}} = 12.5$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -17.47$ ($c = 0.56$, CHCl_3). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 7.32-7.19 (m, 4H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.93-3.81 (m, 3H), 3.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 0.90 (s, 9H). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 175.4, 149.6, 140.0, 138.1, 133.7, 130.4, 129.7, 128.9, 127.4, 126.7, 125.9, 125.8, 125.6, 123.3, 122.0, 121.5, 109.3, 99.8, 65.1, 65.0, 40.7, 38.0, 37.4, 36.9, 29.9, 19.3 ppm. HRMS ($\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_3 + \text{Na}$) $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculado: 426,2045, encontrado: 426.2040

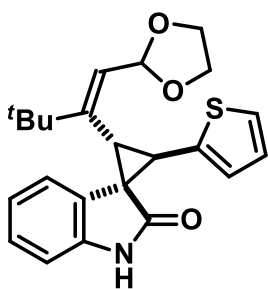


31d: Rendimento 76%; Relação diastereoisomérica de 9:1 determinada por RMN de ^1H da mistura reacional bruta; δ majoritário 3.25 (d), δ minoritário 3.35 ppm (d). HPLC: Chiralpak IC: hexano/isopropanol 90:10; 0.8 mL/min, $t_{\text{R}} = 8.1$ min, $t_{\text{R}} = 29.0$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -27.25$ (c = 0.61, CHCl_3). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 4H), 7.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.88- 6.84 (m, 1H), 5.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.88 (m, 3H), 3.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 0.89 (s, 9H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 175.2, 149.3, 140.0, 133.7, 131.3, 130.8, 128.7, 126.9, 125.7, 122.0, 121.6, 121.3, 109.4, 99.9, 65.0 (2x), 41.0, 37.3, 36.9, 29.9 ppm. HRMS ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BrNO}_3 + \text{Na}$) $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculado:490,0994, encontrado: 490.0988

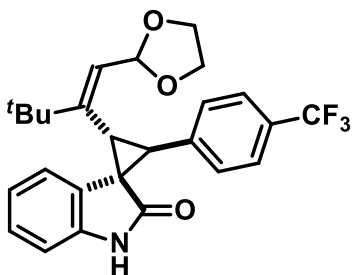
31e: Escala de 1 mmol: Rendimento 52%; Relação diastereoisomérica de 6:1 determinada por RMN de ^1H da mistura reacional bruta; HPLC: Chiralpak IC: hexano/isopropanol 90:10; 0.8 mL/min, $t_{\text{R}} = 8.1$ min, $t_{\text{R}} = 29.0$ min.



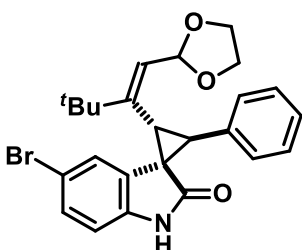
31f: Rendimento 60%; Relação diastereoisomérica de 13:1 determinada por RMN de ^1H da mistura reacional bruta; δ majoritário 3.25 (d), δ minoritário 3.31 ppm (d). HPLC: Chiralpak IC: hexano/isopropanol 90:10; 0.8 mL/min, $t_R = 6.3$ min, $t_R = 13.7$ min. $[\alpha]_D^{26} = -20.37$ ($c = 0.44$, CHCl_3). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12-8.04 (s, 1H), 7.37 (q, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.27-7.18 (m, 5H), 7.03 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 0.89 (s, 9H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 175.1, 149.2, 140.1, 136.7, 134.0, 129.3, 128.7, 127.5, 127.3, 126.9, 125.7, 122.0, 121.6, 109.4, 99.9, 65.1, 41.0, 38.5, 37.3, 36.9, 29.9 ppm. HRMS ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3 + \text{Na}$) $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculado:446,1499, encontrado: 446.1493



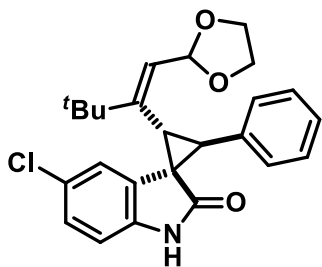
31g: Rendimento 71%; Relação diastereoisomérica de 10:1 determinada por RMN de ^1H da mistura reacional bruta; δ majoritário 3.23 (d), δ minoritário 3.35 ppm (d). HPLC: Chiralpak IC: hexano/isopropanol 90:10; 0.8 mL/min; $t_R = 10.3$ min, $t_R = 23.1$ min. $[\alpha]_D^{26} = -16.08$ ($c = 0.48$, CHCl_3). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.18-4.06 (m, 2H), 4.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.21 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 0.89 (s, 9H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 174.8, 149.2, 140.1, 137.7, 128.4, 126.8, 125.7, 124.7, 121.9, 121.6, 109.4, 99.9, 65.0 (2x), 39.1, 38.9, 36.8, 36.4, 29.9 ppm. HRMS ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S} + \text{Na}$) $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculado:418,1453, encontrado: 418.1447



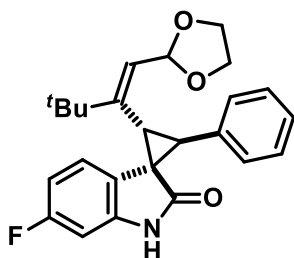
31h: Rendimento 58%; Relação diastereoisomérica de 7:1 determinada por RMN de ^1H da mistura reacional bruta; δ majoritário 3.25 (d), δ minoritário 3.37 ppm (d). HPLC: Chiralpak IC: hexano/isopropanol 90:10; 0.8 mL/min $t_{\text{R}} = 5.4$ min, $t_{\text{R}} = 9.8$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -29.55$ (c = 0.60, CHCl_3). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (s, 1H), 7.63-7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.04 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 5.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.99 (d, $J = 9.5$ Hz 1H), 3.95-3.83 (m, 2H), 3.24 ($J = 9.0$ Hz 1H), 0.89 (s, 9H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 175.2, 149.1, 140.1, 138.8, 129.5, 129.6, 127.0, 125.8, 125.6, 122.0, 121.7, 109.5, 99.9, 65.1 (2x), 40.9, 38.6, 37.3, 36.9, 29.8 ppm. RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -62.80 ppm. HRMS ($\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_3 + \text{Na}$) $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculado: 480,1762, encontrado: 480.1757.



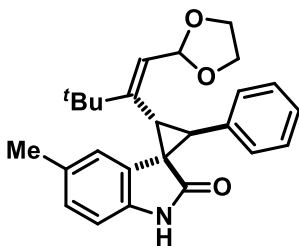
31i: Rendimento 60%; Relação diastereoisomérica de 11:1 determinada por RMN de ^1H da mistura reacional bruta; δ majoritário 3.25 (d), δ minoritário 3.39 ppm (d). HPLC: Chiralpak IC: hexano/isopropanol 90:10; 0.8 mL/min, $t_{\text{R}} = 6.7$ min, $t_{\text{R}} = 12.2$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -26.57$ (c = 0.54, CHCl_3). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (s, 1H), 7.44-7.27 (m, 7H), 6.74-6.69 (m, 1H), 5.89-5.75 (m, 2H), 4.17-4.08 (m, 2H), 4.03 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.26 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 0.90 (s, 9H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 175.4, 148.4, 140.1, 139.2, 133.3, 131.2, 129.4, 128.9, 127.4, 126.2, 114.6, 112.0, 110.9, 99.8, 65.1, 64.9, 42.2, 38.5, 37.9, 36.9, 29.9 ppm. HRMS ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BrNO}_3 + \text{Na}$) $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculado: 490,0994, encontrado: 490.0988.



31j: Rendimento 56%; Relação diastereoisomérica de 15:1 determinada por RMN de ^1H da mistura reacional bruta; δ majoritário 3.26 (d), δ minoritário 3.34 ppm (d). HPLC: Chiralpak IC: hexano/isopropanol 96:04; 0.8 mL/min $t_R = 12.5$ min, $t_R = 28.7$ min. $[\alpha]_D^{26} = -14.32$ ($c = 0.38$, CHCl_3). RMN de ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 7.43-7.26 (m, 7H), 6.83-6.71 (m, 1H), 5.88-5.71 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 4.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.94-3.83 (m, 2H), 3.26 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 0.90 (s, 9H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 175.3, 148.5, 138.6, 130.9, 130.4, 129.2, 128.2, 127.5, 126.6, 126.2, 122.1, 111.5, 110.2, 99.8, 65.0 (2x), 42.2, 38.6, 37.8, 36.9, 29.8 ppm. HRMS ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3 + \text{Na}$) $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculado: 446,1499, encontrado: 446.1493



31k: Rendimento 56%; Relação diastereoisomérica de 9:1 determinada por RMN de ^1H da mistura reacional bruta; δ majoritário 3.21 (d), δ minoritário 3.31 ppm (d). HPLC Chiralpak IC: Hexano/DCM/EtOH 67:30:3; 1.0 mL/min, $t_R = 6.3$ min, $t_R = 7.2$ min. $[\alpha]_D^{26} = -20.62$ ($c = 0.64$, CHCl_3). RMN de ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (s, 1H), 7.39-7.29 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 6H), 6.72 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 5.78 (m, 2H), 4.15-4.04 (m, 2H), 3.96 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.92-3.84 (m, 2H), 3.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 0.90 (s, 9H). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 175.8, 163.2, 161.2, 149.3, 134.4, 129.1, 128.2, 127.4, 125.7, 124.4, 122.5, 108.1, 99.8, 97.9, 65.1, 65.0, 41.6, 38.1, 37.4, 36.9, 29.8 ppm. RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -114.4 ppm. HRMS ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FNO}_3 + \text{Na}$) $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculado: 430,1794, encontrado: 430.1789.



31I: Rendimento 63%; Relação diastereoisomérica de 7:1 determinada por RMN de ^1H da mistura reacional bruta; δ majoritário 3.22 (d), δ minoritário 3.34 ppm (d). HPLC: Chiralpak IB: hexano/isopropanol 90:10; 0.8 mL/min; $t_R = 5.9$ min, $t_R = 6.7$ min. $[\alpha]_D^{26} = -29.21$ ($c = 0.71$, CHCl_3). RMN de ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (s, 1H), 7.41-7.31 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.96- 3.81 (m, 3H), 3.22 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 0.90 (s, 9H). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 175.6, 149.8, 140.3, 138.0, 133.6, 130.5, 128.9, 127.5, 126.7, 125.8, 123.3, 122.0, 109.1, 99.6, 65.1, 65.0, 40.7, 38.0, 37.4, 36.9, 30.0, 19.0 ppm. HRMS ($\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_3 + \text{Na}$) $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculado: 426,2045, encontrado: 426.2044.

Referências

8.0 Referências

1. NIELSEN, M.; WORGULL, D.; ZWEIFEL, T.; GSCHWEND, B.; BERTELSEN, S.; JØRGENSEN, K.A. "Mechanisms in aminocatalysis". *Chem. Commun*, **47**, 632, 2011.
2. MIKAMI, K.; LAUTENS, M. *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*. New Jersey: John Wiley & Sons, 2007.
3. MACMILLAN, D.W.C. "The advent and development of organocatalysis". *Nature*, **455**, 304, 2008.
4. RENZI, P.; BELLA, M.; Non-asymmetric organocatalysis; *Chem. Comm*, **48**, 6881, 2012.
5. OJIMA, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*. 3^a ed. New Jersey, John Wiley, 2010.
6. FILHO, H. C.; LIMA FILHO, U. F.; COSTA, P. R. R.; Enantioselective synthesis of (R)-(+)- β -piperonyl- γ -butyrolactone. *Tetrahedron: Asymm.* **5**, 1219, 1994.
7. BERKESSEL, A.; GROGER, H.; *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*. Germany, Wiley-VCH, 2005.
8. LIST, B. *Topics in Current Chemistry: Asymmetric Organocatalysis*. New York: Springer, **291**, 456, 2010.
9. ALEMÁN, J.; SILVIA CABRERA, S.; Applications of Asymmetric Organocatalysis in Medicinal Chemistry, *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 774, 2013.
10. EDER, U.; SAUER, G.; WIECHERT, R.; *New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **10**, 496, 1971.

11. LIST, B.; LERNER, R. A.; BARBAS, C. F.; *Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions*. J. Am. Chem. Soc. 122, p.2395; 2000. b) LIST, B.; *The Direct Catalytic Asymmetric Three Component Mannich Reaction*. J. Am. Chem. Soc. **122**, 9336, 2000.
12. REETZ, M.T.; LIST, B.; JAROCH, S.; WEINMANN, H. *Organocatalysis*. Ernst Schering Foundation Symposium Proceedings **2**, 340, 2007.
13. JENSEN, K.; DICKMEISS, G.; JIANG, H.; ALBRECHT, L.; JØRGENSEN, K. A.; *The Diarylprolinol Silyl Ether System: A General Organocatalyst*. Accounts of Chemical Research **45**, 248, 2012.
14. Marigo, M.; Fielenbach, D.; Braunton, A.; Jørgensen, K. A. *Enantioselective Formation of Stereogenic Carbon-Fluorine Centers by a Simple Catalytic Method*. Angew. Chem., Int. Ed. **44**, 3703, 2005.
15. Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Diphenylprolinol Silyl Ethers as Efficient Organocatalysts for the Asymmetric Michael Reaction of Aldehydes and Nitroalkenes*. Angew. Chem., Int. Ed., **44**, 4212, 2005.
16. FEU, K. S.; DE LA TORRE, A. F.; SILVA, S.; MORAES JUNIOR, M. A. F.; CORRÊA A. G.; AND. PAIXÃO M. W.; *Polyethylene glycol (PEG) as a reusable solvent medium for an asymmetric organocatalytic Michael addition. Application to the synthesis of bioactive compounds*. Green Chem. **16**, 3169, 2014.
17. AHRENDT, K. A.; BORTHS, C. J.; MACMILLAN, D. W. C.; *New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction*. J. Am. Chem. Soc. **122**, 4243, 2000
18. AUSTIN, J. F.; MACMILLAN, D. W. C.; *Enantioselective Organocatalytic Indole Alkylations. Design of a New and Highly Effective Chiral Amine for Iminium Catalysis*. J. Am. Chem. Soc. **124**, 1173, 2002.

19. BERTELSEN, S.; DINER, P.; JOHANSEN, R. L.; JØRGENSEN, K. A. Asymmetric Organocatalytic β -Hydroxylation of α - β -Unsaturated Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 1536, 2007.
20. NIELSEN, M.; WORGULL, D.; ZWEIFEL, T.; GSCHWEND, B.; BERTELSEN, S.; JØRGENSEN, K. A. "Mechanisms in aminocatalysis". *Chem. Commun.* **47**, 632, 2011.
21. MARIGO, M.; SCHULTE, T.; FRANZ, J.; JØRGENSEN, K. A. Asymmetric Multicomponent Domino Reactions and Highly Enantioselective Conjugated Addition of Thiols to α , β -Unsaturated Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 15710, 2005.
22. BERTELSEN, S.; MARIGO, M.; BRANDES, S.; DINER, P.; JØRGENSEN, K. A.; Dienamine Catalysis: Organocatalytic Asymmetric γ -Amination of α - β -Unsaturated Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 12973, 2006.
23. JIA, Z. H.; JIANG, H.; LI, J. L.; LI, Q.; YIN, X.; GROULEFF, J.; CHEN, Y.; JØRGENSEN, K. A. Trienamines in Asymmetric Organocatalysis: Diels-Alder and Tandem Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 5053, 2011.
24. FUSON, R. C.; The Principle of Vinylogy. *Chem. Rev.* **16**, 1, 1935.
25. Para review see a) JURBERG, I. D.; CHATTERJEE, I.; TANNERT, R.; MELCHIORRE, P.; When Asymmetric Aminocatalysis Meets Vinylogy Principle. *Chem. Commun.* **49**, 4869, 2013. b) MARTIN, J. LEAR, M. J.; HAYASHI, Y. Remote 1,6-Stereocontrol by Iminium-mediated Organocatalytic Events. *ChemCatChem.* **12**, 3499, 2013.
26. TIAN, X.; MELCHIORRE, P.; Aminocatalytic Enantioselective 1,6 Additions of Alkyl Thiols to Cyclic Dienones: Vinylogous Iminium Ion Activation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, 6439, 2012.

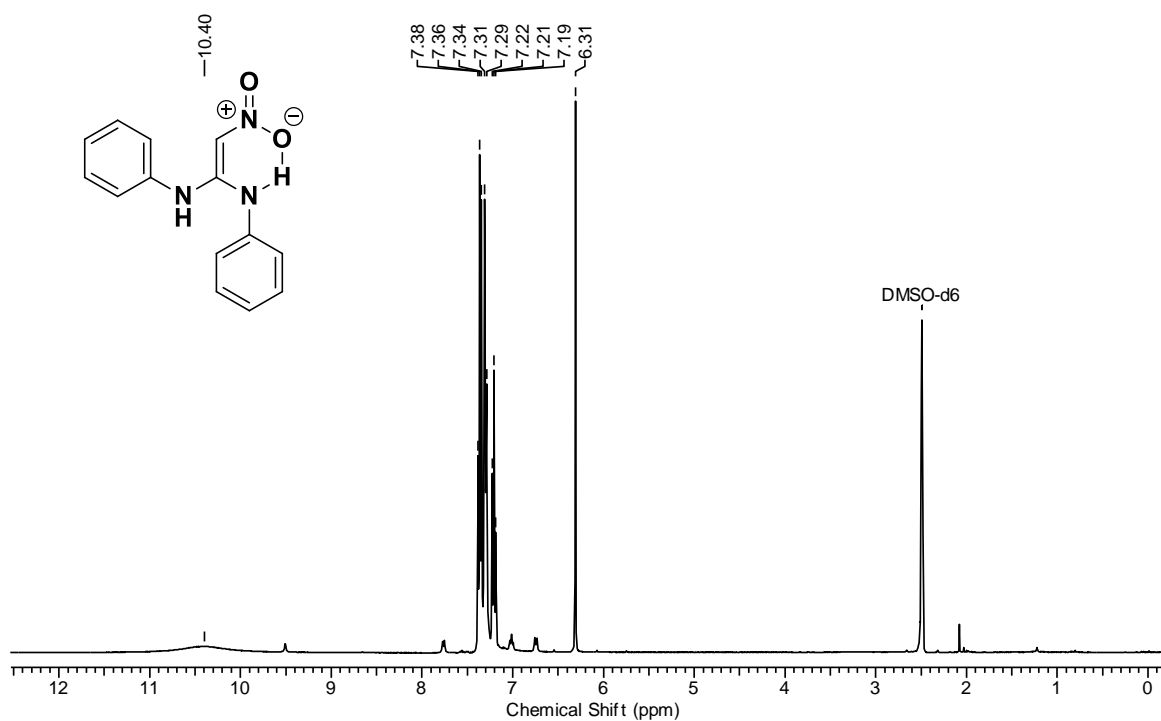
27. TIAN, X.; MELCHIORRE, P.; Aminocatalytic Enantioselective 1,6 Additions of Alkyl Thiols to Cyclic Dienones: Vinylogous Iminium Ion Activation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, 6439, 2012.
28. HINE, J.; ANH, K.; GALUCCI, J. C.; LINDEN, S. M.; 1,8-Biphenylenediol Is a Double-Hydrogen-Bonding Catalyst for Reaction of an Epoxide with a Nucleophile. *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 7980, 1984.
29. SIGMAN, M. S.; JACOBSEN, E. N.; Schiff Base Catalysts for the Asymmetric Strecker Reaction Identified and Optimized from Parallel Synthetic Libraries, *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 4901, 1998.
30. NARAYANAPERUMAL, S.; RIVERA, D. G.; DA SILVA, R. C.; PAIXÃO, M. W.; Terpene-Derived Bifunctional Thioureas in Asymmetric Organocatalysis. *ChemCatChem.* **5**, 2756, 2013.
31. SCHAFFER, A. G.; WIETING, J. M.; MATTSON, A. E.; Silanediols: A New Class of Hydrogen Bond Donor Catalysts. *Org. Lett.* **13**, 5228, 2011.
32. SCHAFFER, A. G.; WIETING, J. M.; FISHER, T. J.; MATTSON, A. E.; Chiral Silanediols in Anion-Binding Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition*, **43**, 11321, 2013.
33. DEOBALD, A. M.; CORRÊA, A. G.; RIVERA, D. G.; PAIXÃO, M. W. Organocatalytic asymmetric epoxidation and tandem epoxidation/Passerini reaction under eco-friendly reaction conditions. *Org. Biomol. Chem.* **10**, 768, 2012.
34. FEU, K. S.; DEOBALD, A. N.; NARAYANAPERUMAL, S.; CORRÊA, A. G.; PAIXÃO, M. W.; An Eco-Friendly Asymmetric Organocatalytic Conjugate Addition of Malonates to α,β -Unsaturated Aldehydes: Application on the Synthesis of Chiral Indoles. *Eur. J. Org. Chem.* 5917, 2013.

35. DE LA TORRE, A. F.; RIVERA, D. G.; FERREIRA, M. A. B.; CORREA, A. G.; PAIXÃO, M. W. Multicomponent Combinatorial Development and Conformational Analysis of Prolyl Peptide–Peptoid Hybrid Catalysts: Application in the Direct Asymmetric Michael Addition. *J. Org. Chem.* **78**, 10221, 2013.
36. (a) SCHREINER, P. R.; WITTKOPP, A.; H-Bonding Additives Act Like Lewis Acid Catalysts; *Org. Lett.* **2**, 217, 2002. (b) SCHREINER, P. R.; WITTKOPP, A.; Metal-Free, Noncovalent Catalysis of Diels Alder Reactions by Neutral Hydrogen Bond Donors in Organic Solvents and in Water. *Chem. Eur. J.* **9**, 407, 2003.
37. MANLEY, P. W.; QUAST, U.; Structure-Activity Studies of Potassium Channel Opening in Pinacidil-Type Cyanoguanidines, Nitroethenediamines, Thioureas, and Ureas. *Journal of Medicinal Chemistry*, **12**, 2329, 1992.
38. MELCHIORRE, P.; Cinchona-based Primary Amine Catalysis in the Asymmetric Functionalization of Carbonyl Compounds. *Angewandte Chemie International Edition*. **39**, 9748, 2012.
39. Para Reviews, ver (a) GRONDAL, C.; JEANTY, M.; ENDERS, D.; Organocatalytic cascade reactions as a new tool in total synthesis. *Nature Chemistry*, **2**, 167, 2010. (b) RAMACHARY, D. B.; JAIN, S.; Sequential one-pot combination of multi-component and multicatalysis cascade reactions: an emerging technology in organic synthesis. *Org. Biomol. Chem.* **9**, 1277, 2011.
40. XU, T.; MELCHIORRE, P.; Control of Remote Stereochemistry in the Synthesis of Spirocyclic Oxindoles: Vinylogous Organocascade Catalysis. *Angewandte Chemie*, **20**, 5360, 2013.
41. PESCIAIOLI, F.; RIGHI, P.; MAZZANTI, A.; BARTOLI, G.; BENCIVENNI, G. Organocatalytic Michael–Alkylation Cascade: The Enantioselective Nitrocyclopropanation of Oxindoles. *Chem. Eur. J.* **17**, 2842, 2011.

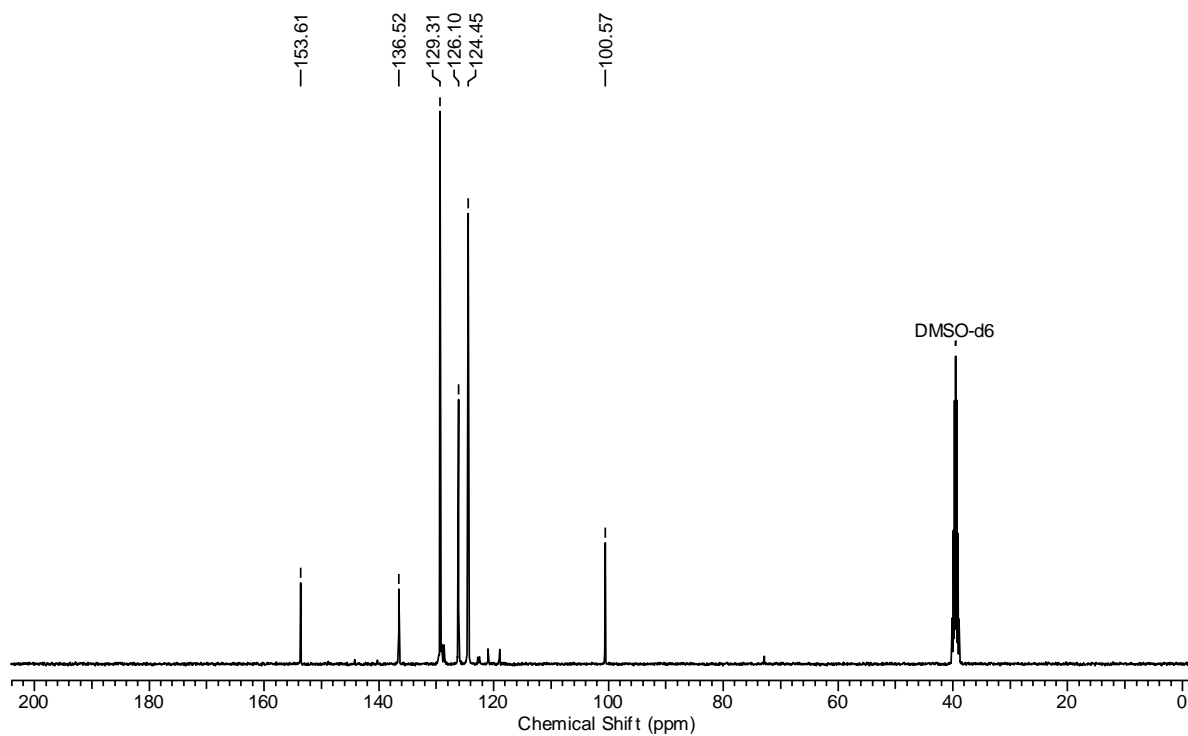
42. NOOLE, A.; SUCMAN, N. S.; KABESHOV, M. A.; KANGER, T.; MACAEV, F.; MALKOV, A. V.; Highly Enantio and Diastereoselective Generation of Two Quaternary Centers in Spirocyclopropanation of Oxindole Derivatives. *Chem. Eur. J.* **18**, 14929, 2012.
43. a) U.S. Patent WO 2010/115279A1, 2010; b) U.S. Patent WO 2012/048411A1, 2012.
44. GUILLAUMEL, J.; DEMERSEMAN, P.; CLAVEL, J.-M.; ROYER, R. J. *Heterocyclic Chem.* **17**, 1531, 1980.
45. Hu, D. X.; Grice, P.; Ley, S. T. Rotamers or Diastereomers? An Overlooked NMR Solution. *J. Org. Chem.* **77**, 5198, 2012.
46. PERRIN, D.D; ARMAREGO, W.L.F. "*Purification of Laboratory Chemicals*", 3^oed. England: Pergamon Press plc. 390, 1960.

Espectros e Cromatogramas seleccionados

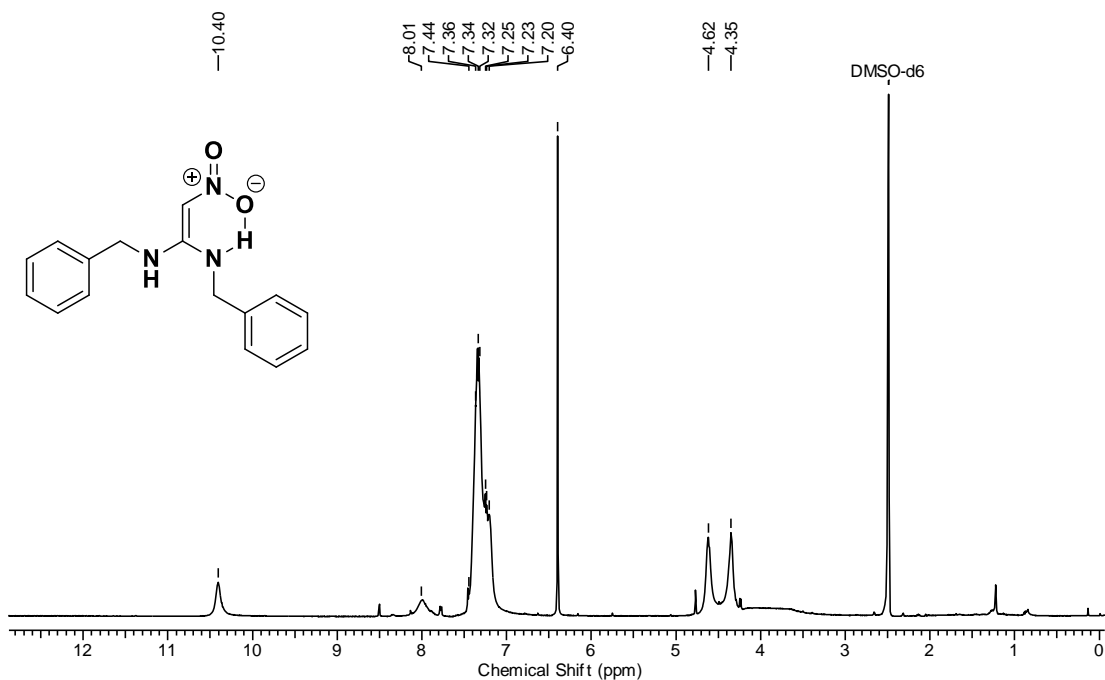
9.0 Espectros Seleccionados



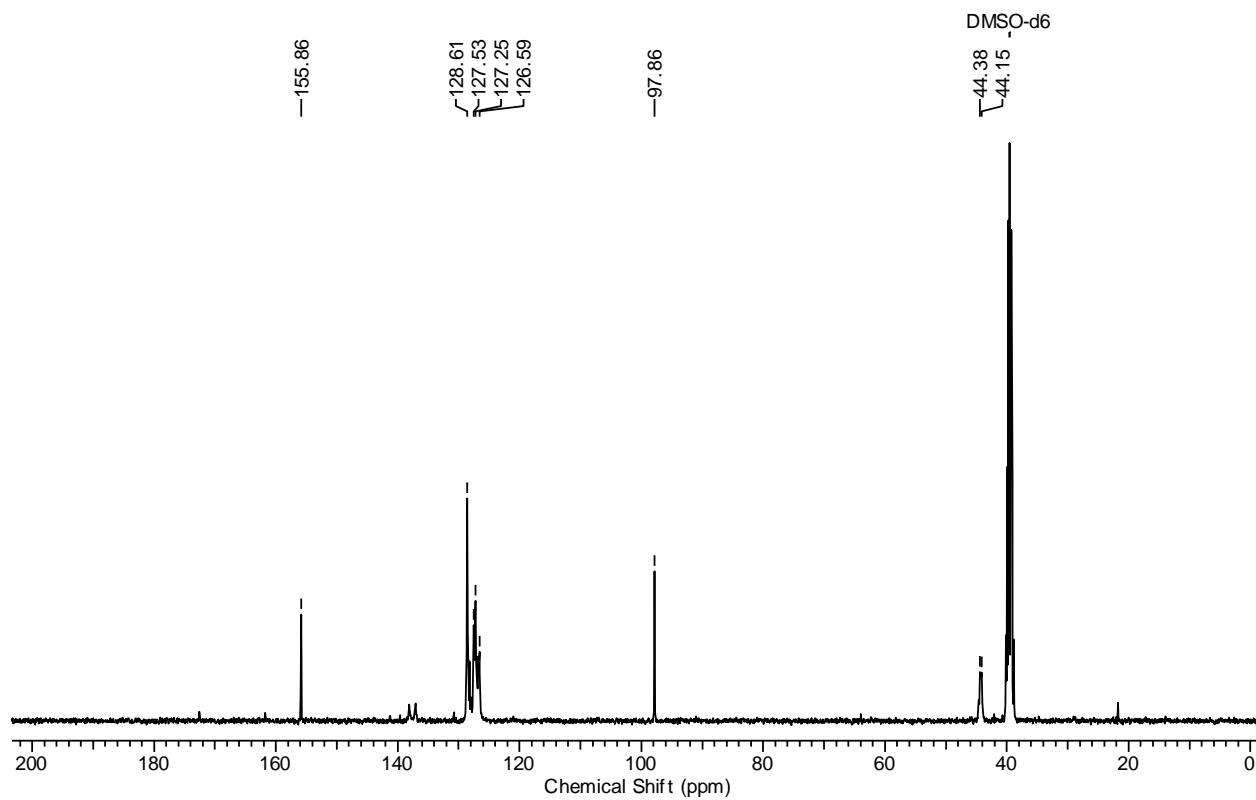
Espectro de RMN de ^1H do composto **1a** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



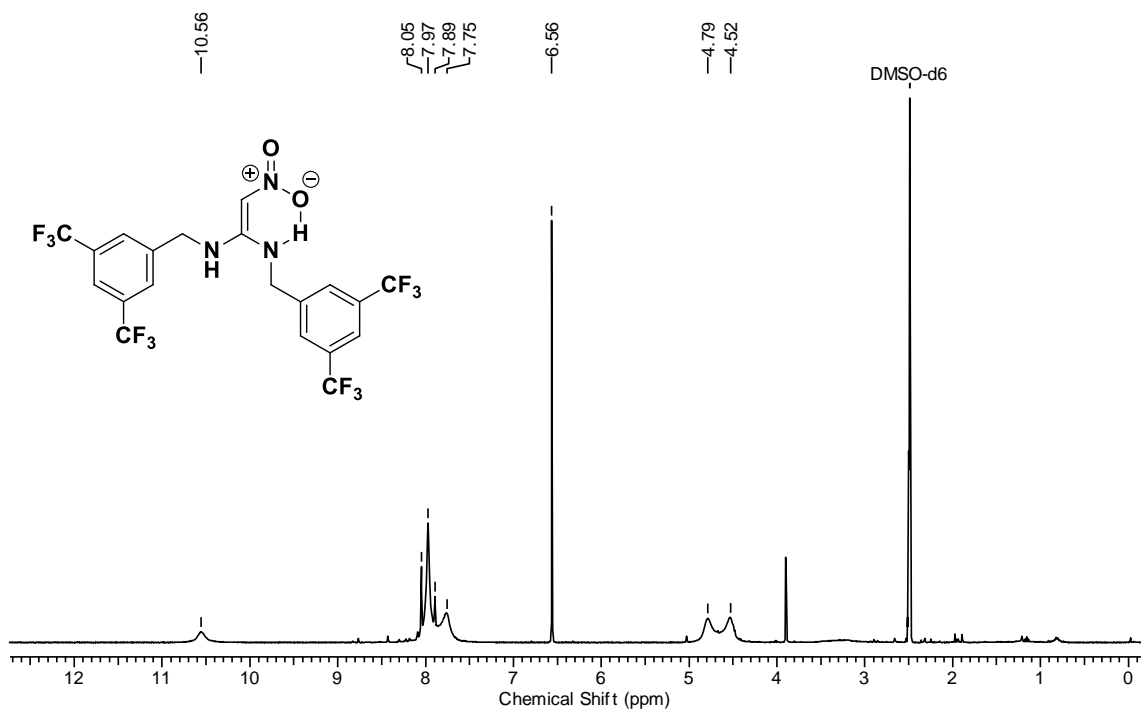
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **1a** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



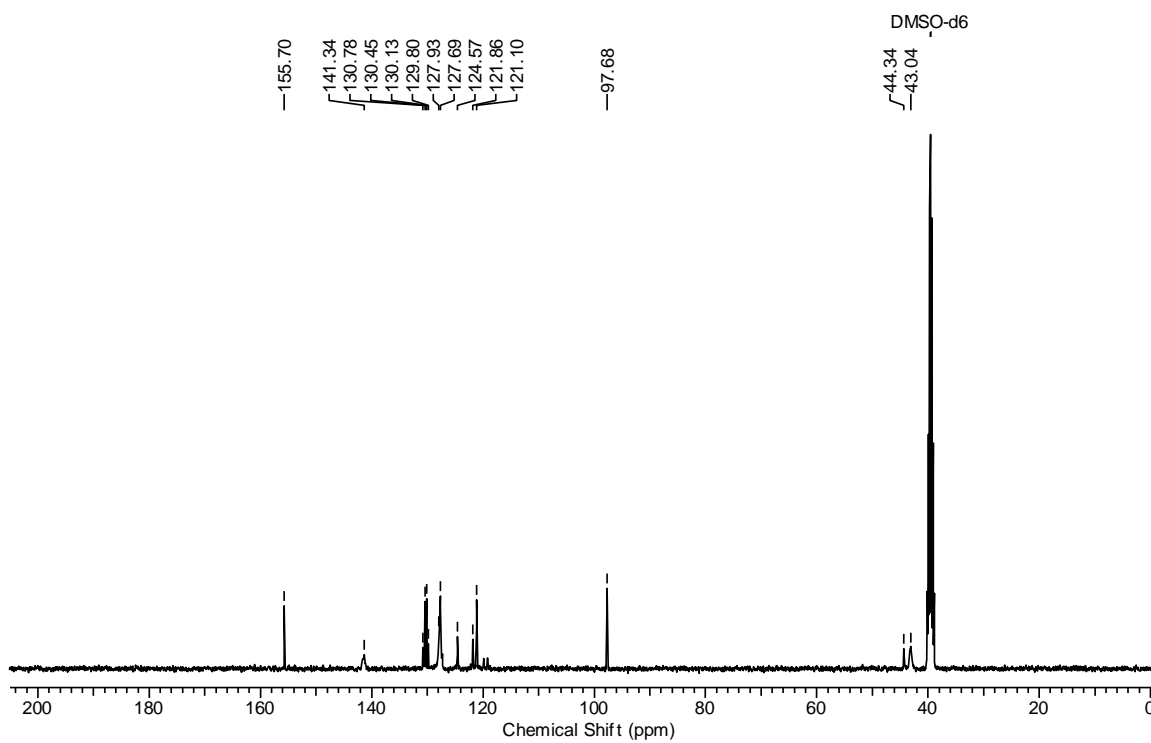
Espectro de RMN de ^1H do composto **1b** (400 MHz, DMSO- d_6)



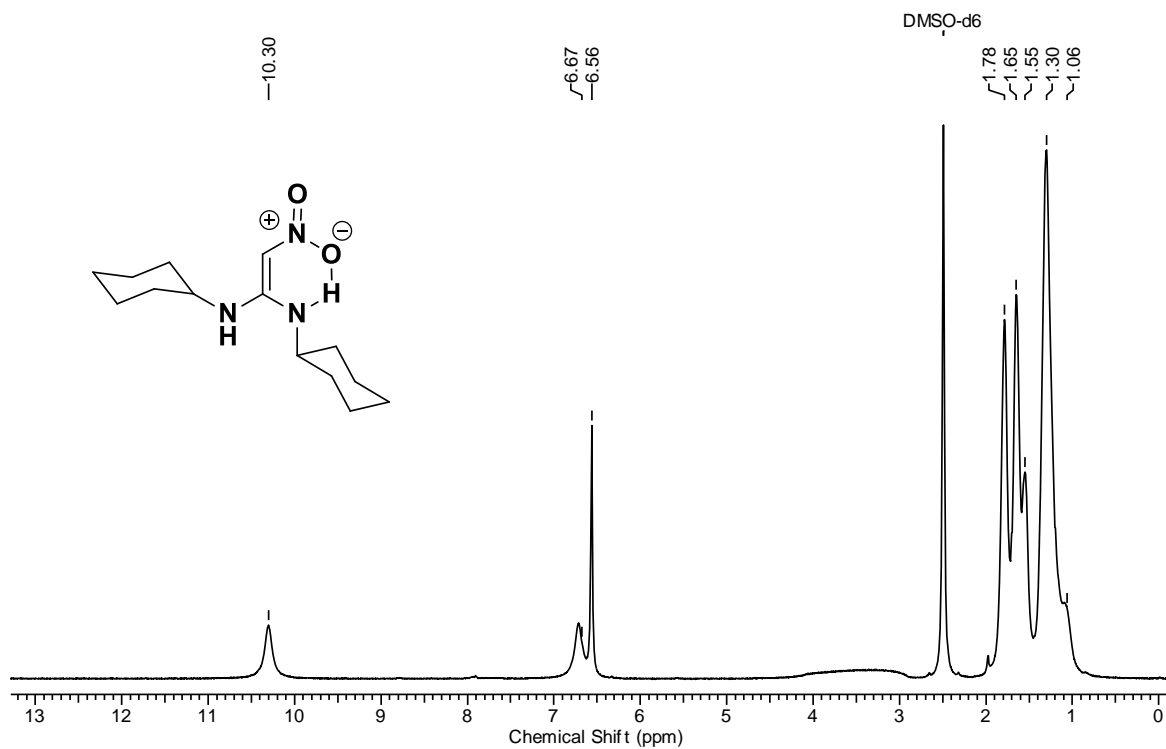
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **1b** (100 MHz, DMSO- d_6)



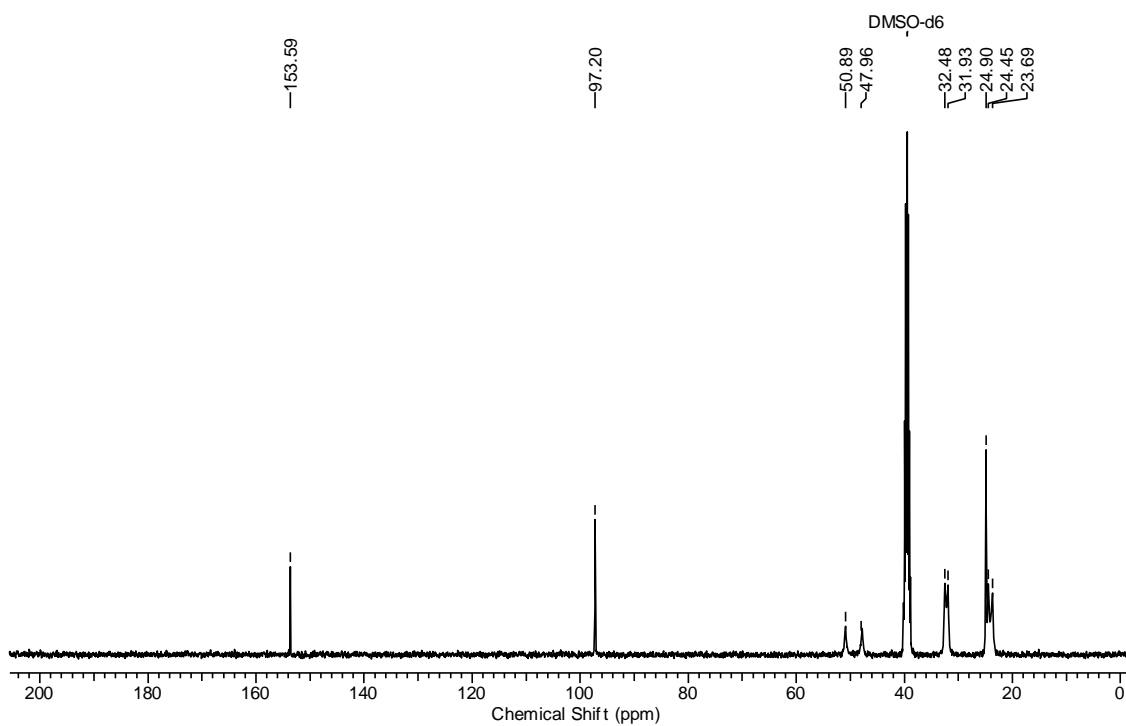
Espectro de RMN de ^1H do composto **1c** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



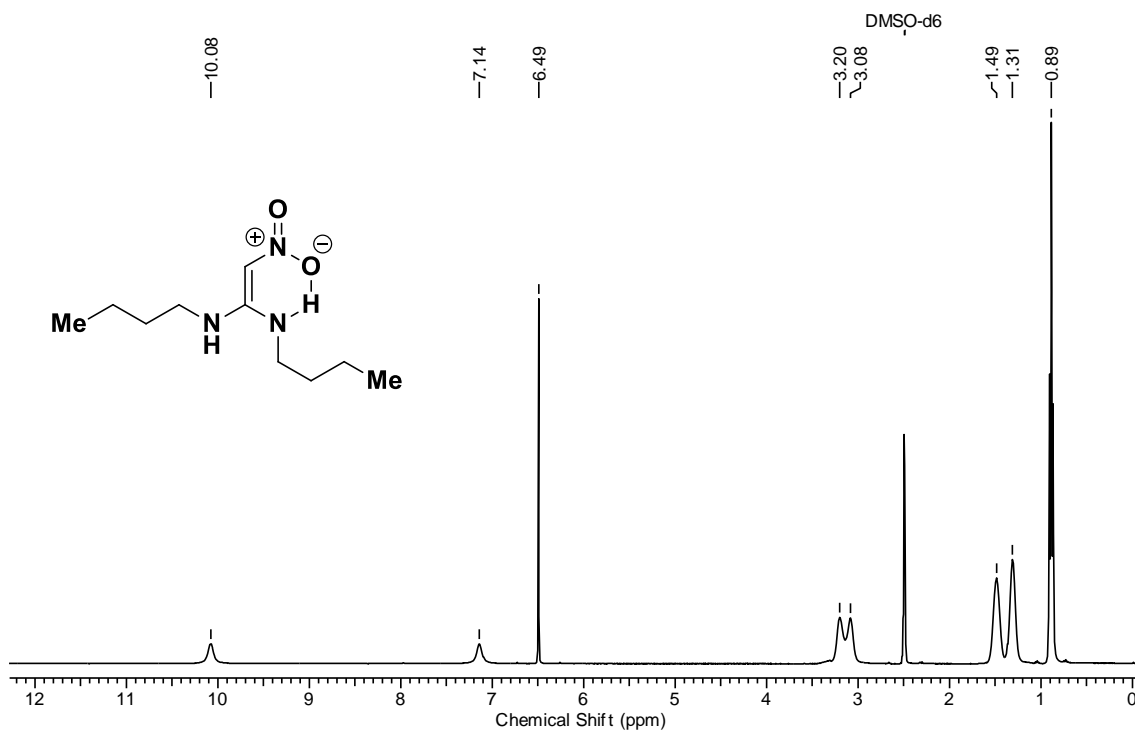
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **1c** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



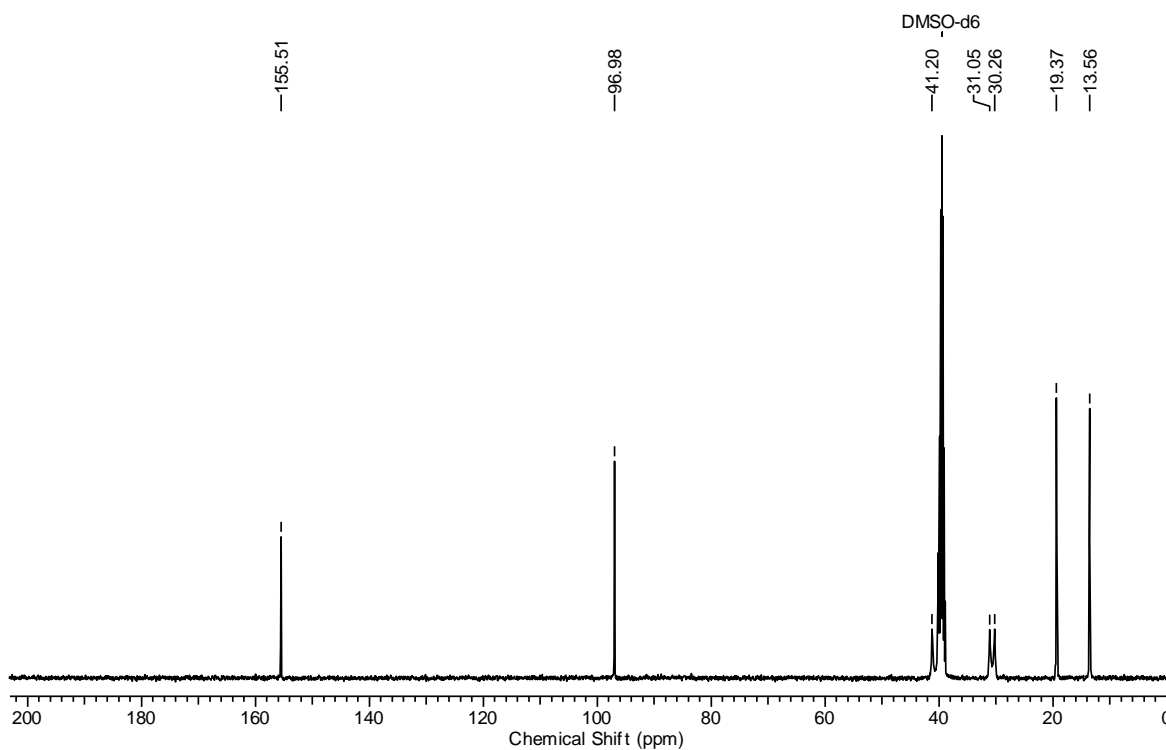
Espectro de RMN de ¹H do composto **1d** (400 MHz, DMSO-*d*₆)



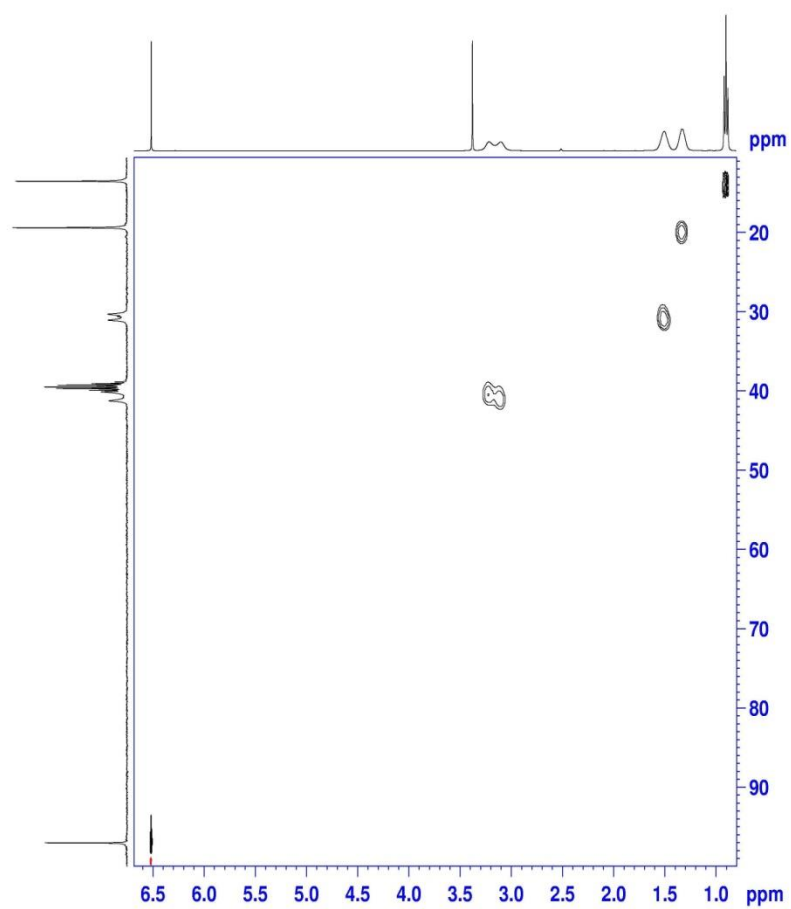
Espectro de RMN de ¹³C do composto **1d** (100 MHz, DMSO-*d*₆)



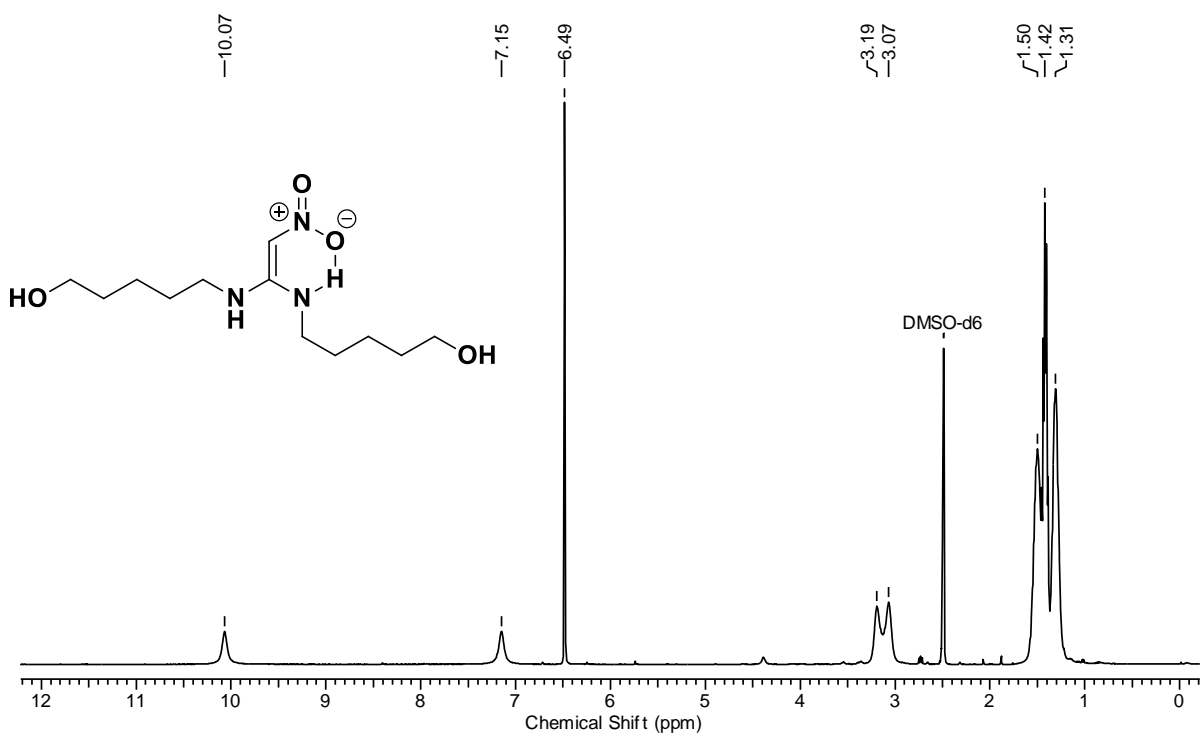
Espectro de RMN de ¹H do composto **1e** (400 MHz, DMSO-d₆)



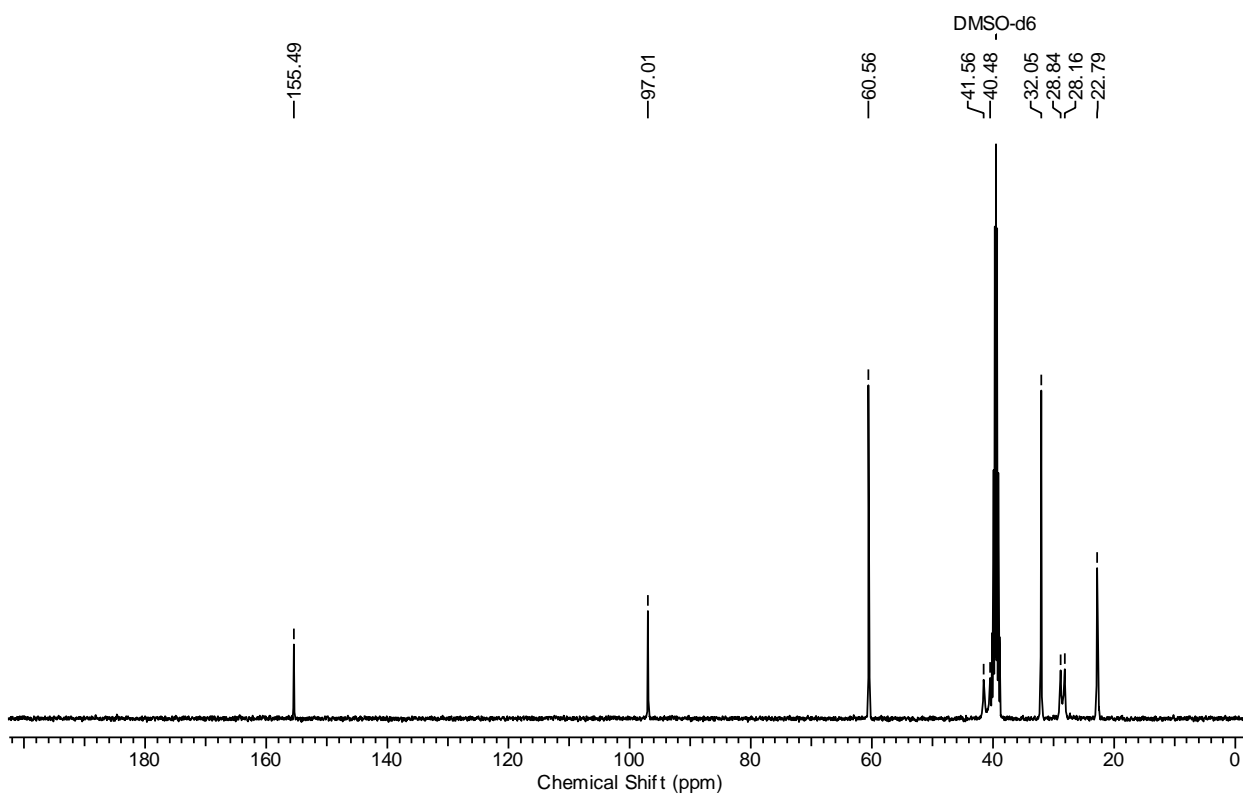
Espectro de RMN de ¹³C do composto **1e** (100 MHz, DMSO-d₆)



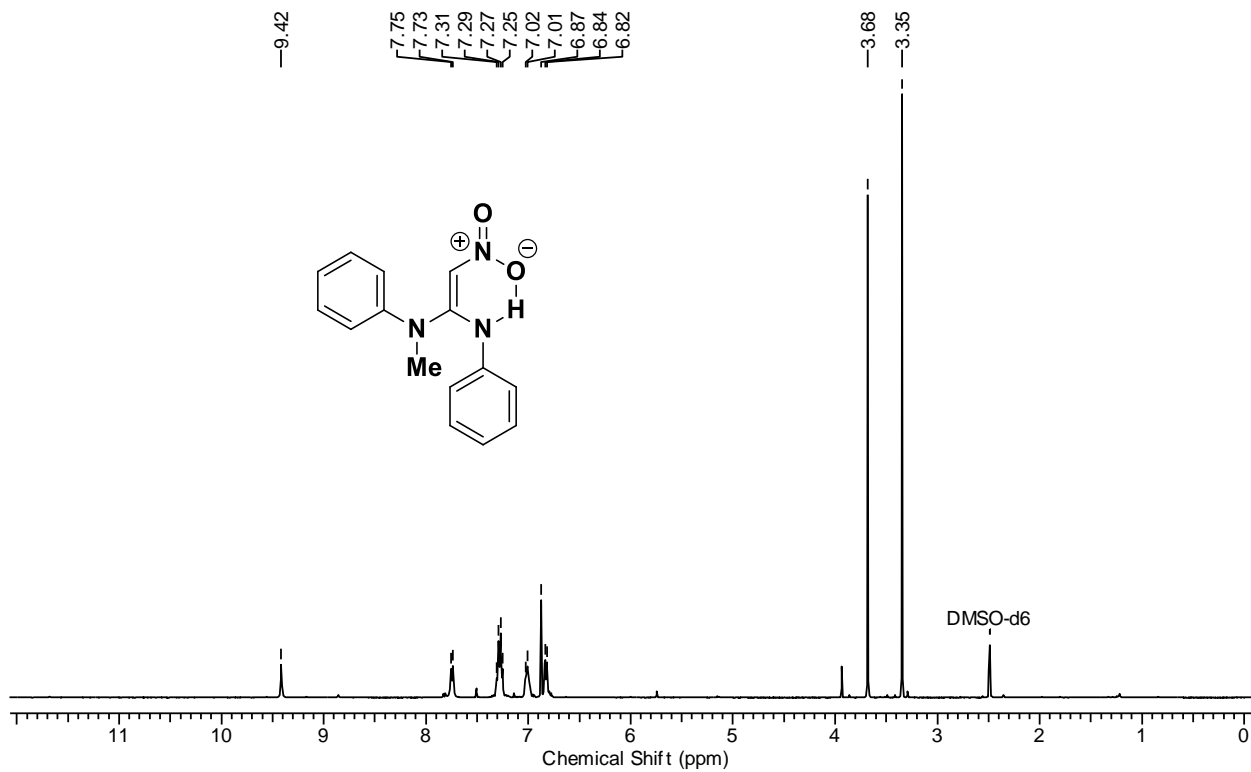
Espectro de ^1H - ^{13}C HSQC do composto **1e** (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



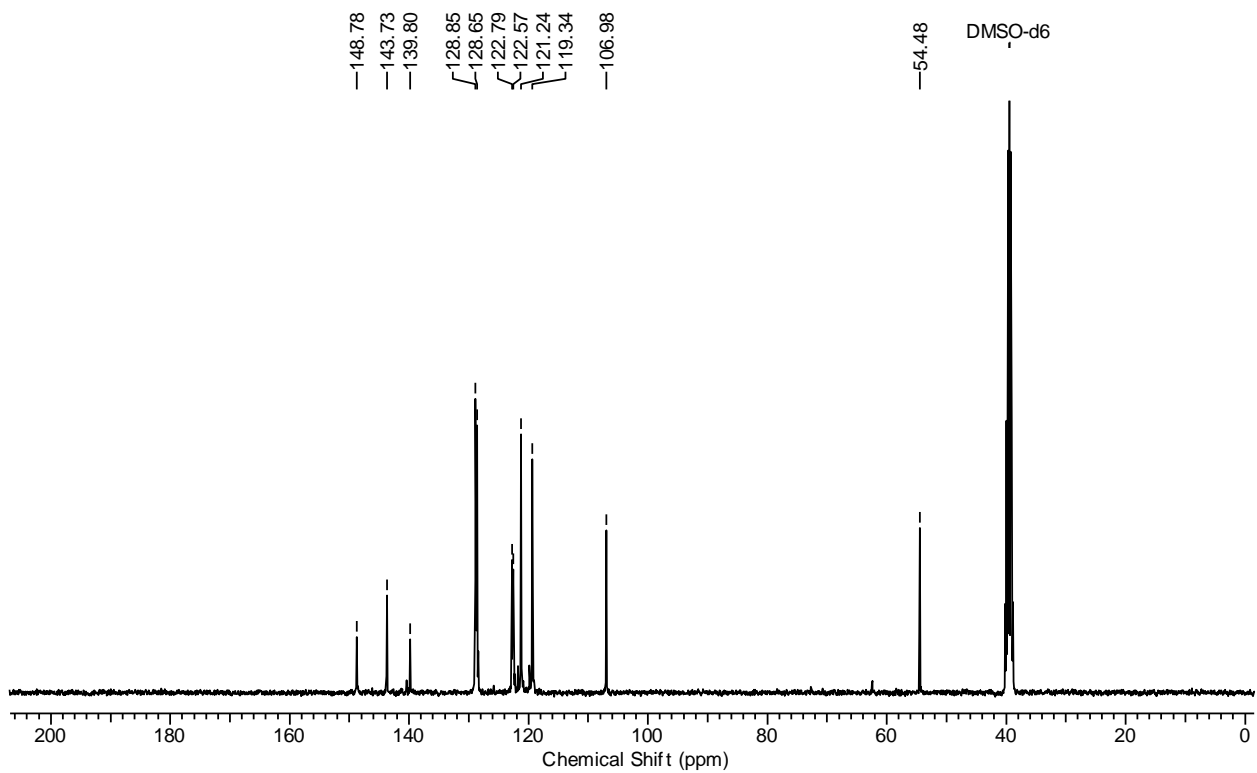
Espectro de RMN de ¹H do composto **1f** (400 MHz, DMSO-*d*₆)



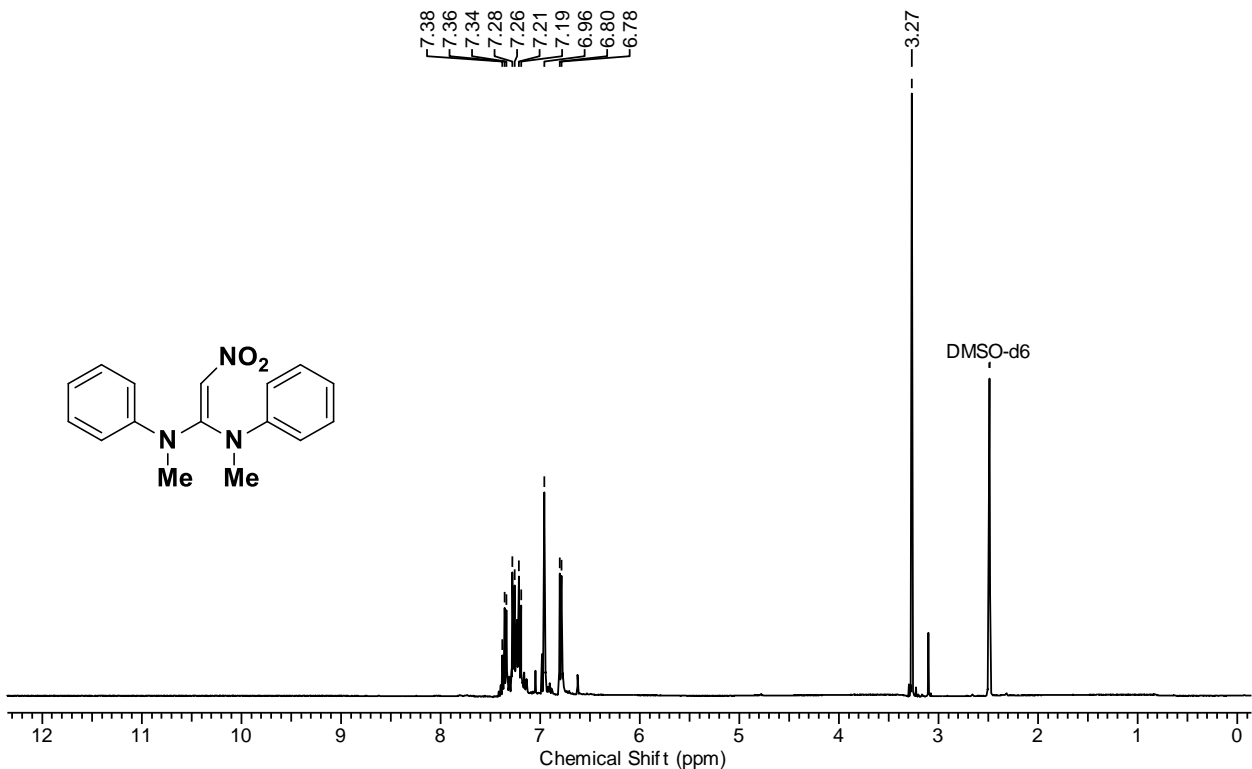
Espectro de RMN de ¹³C do composto **1f** (100 MHz, DMSO-*d*₆)



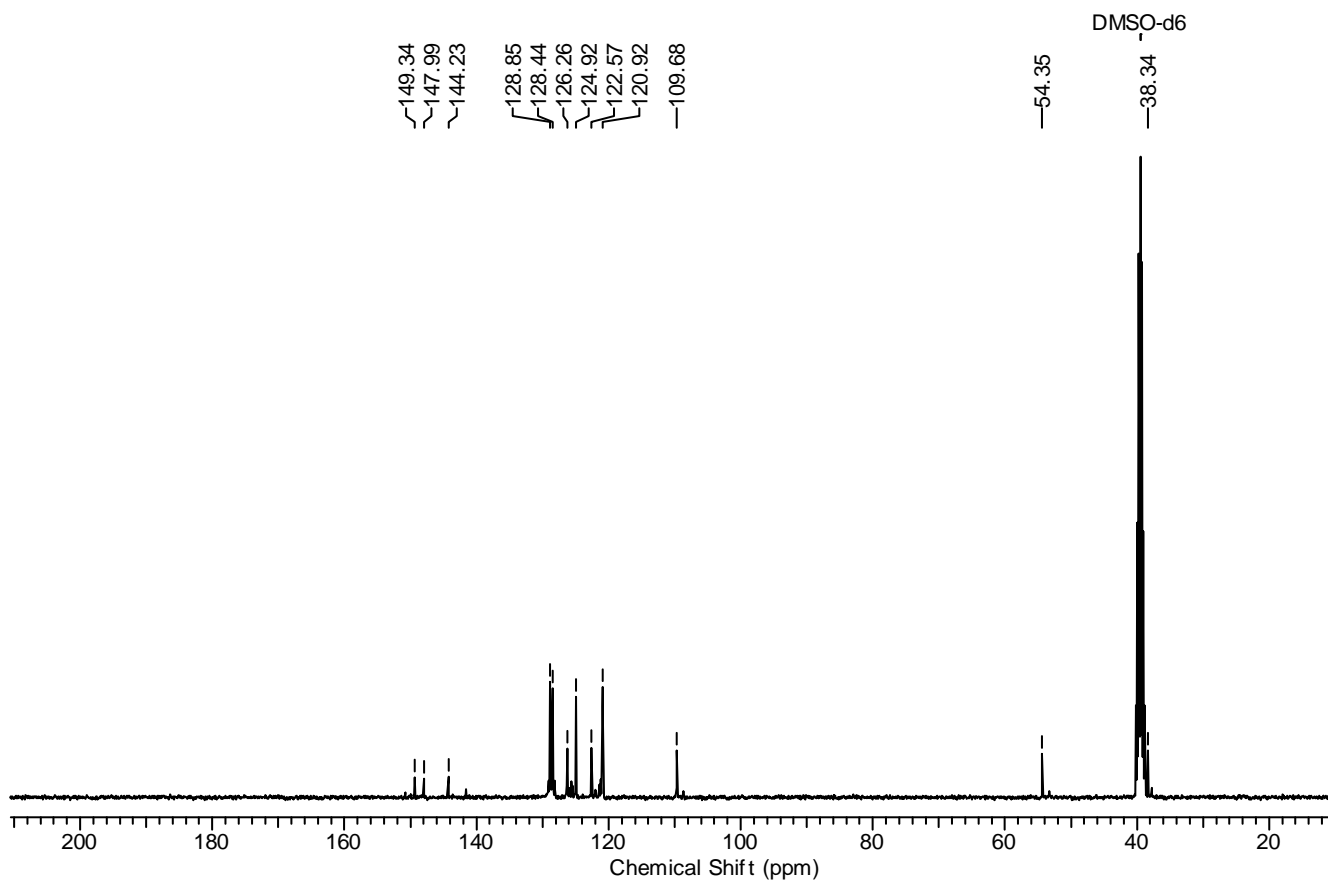
Espectro de RMN de ¹H do composto **1g** (400 MHz, DMSO-*d*₆)



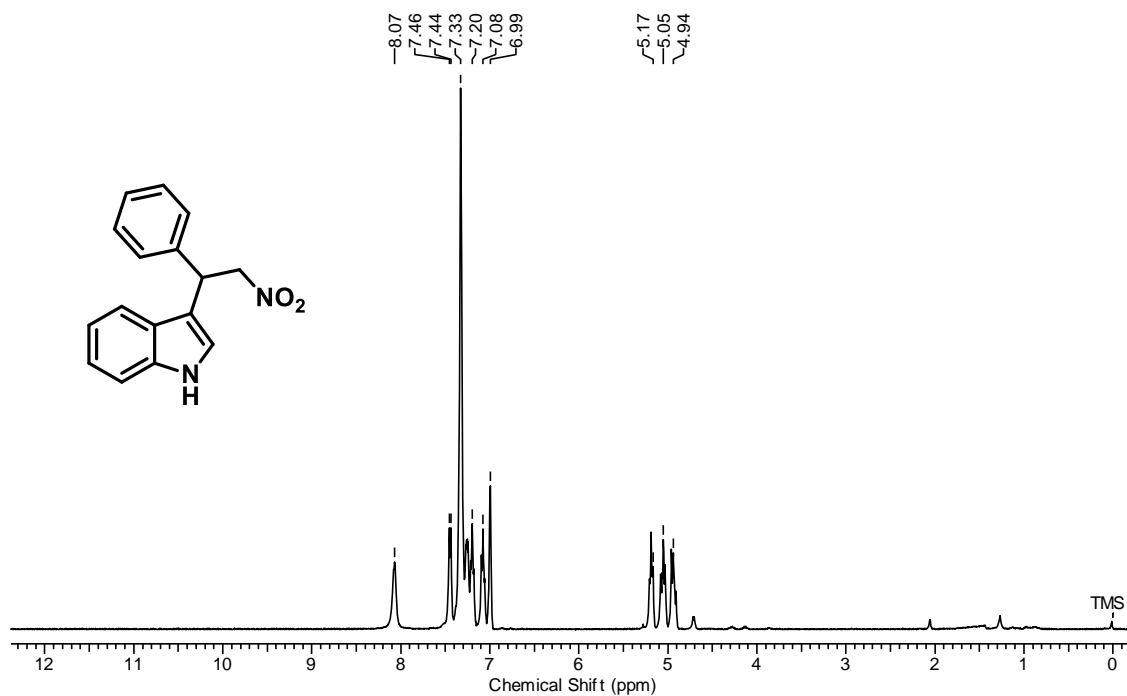
Espectro de RMN de ¹³C do composto **1g** (100 MHz, DMSO-*d*₆)



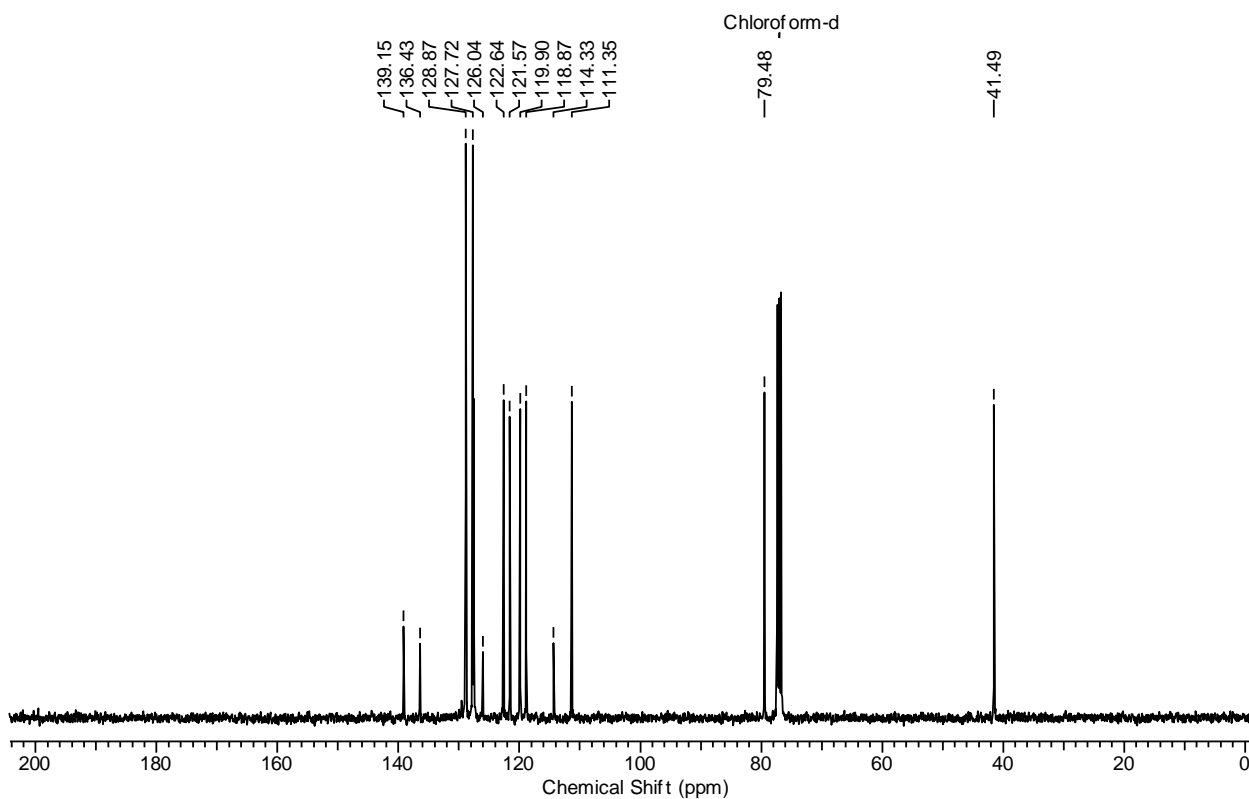
Espectro de RMN de ¹H do composto **1h** (400 MHz, DMSO-*d*₆)



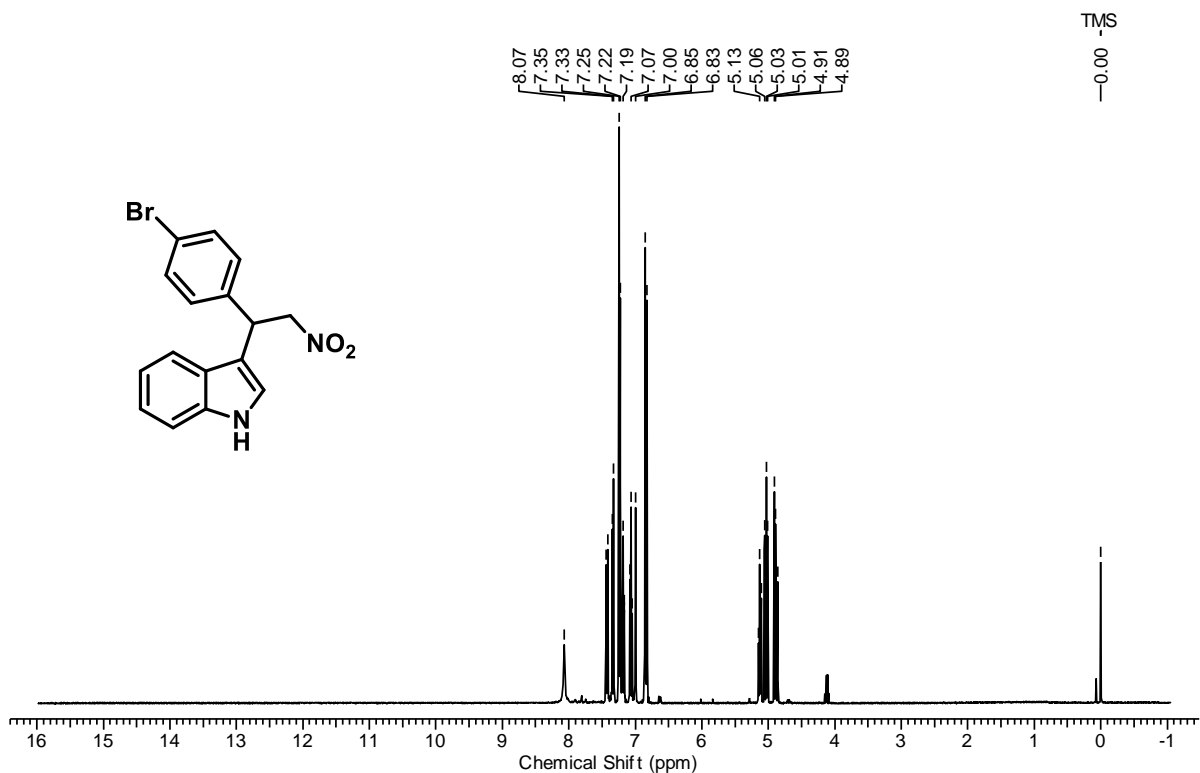
Espectro de RMN de ¹³C do composto **1h** (100 MHz, DMSO-*d*₆)



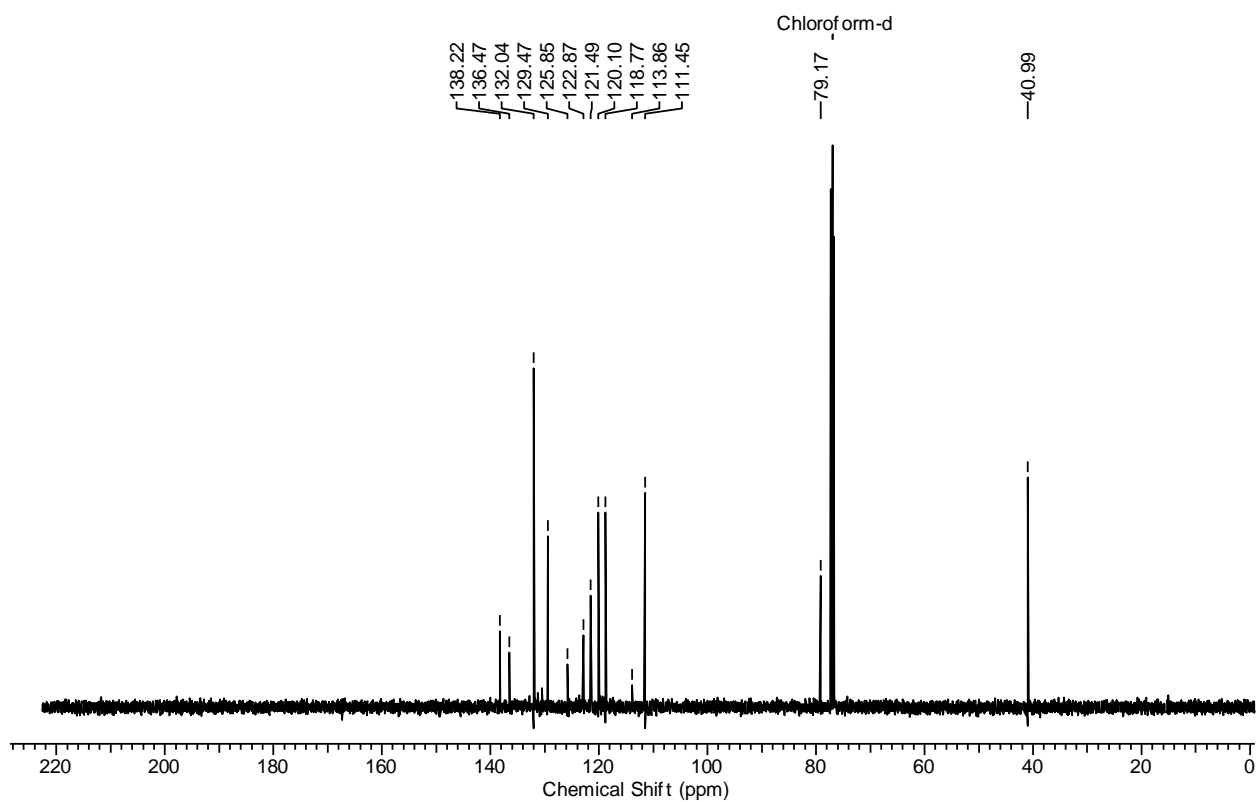
Espectro de RMN de ¹H do composto **22a** (400 MHz, CDCl₃)



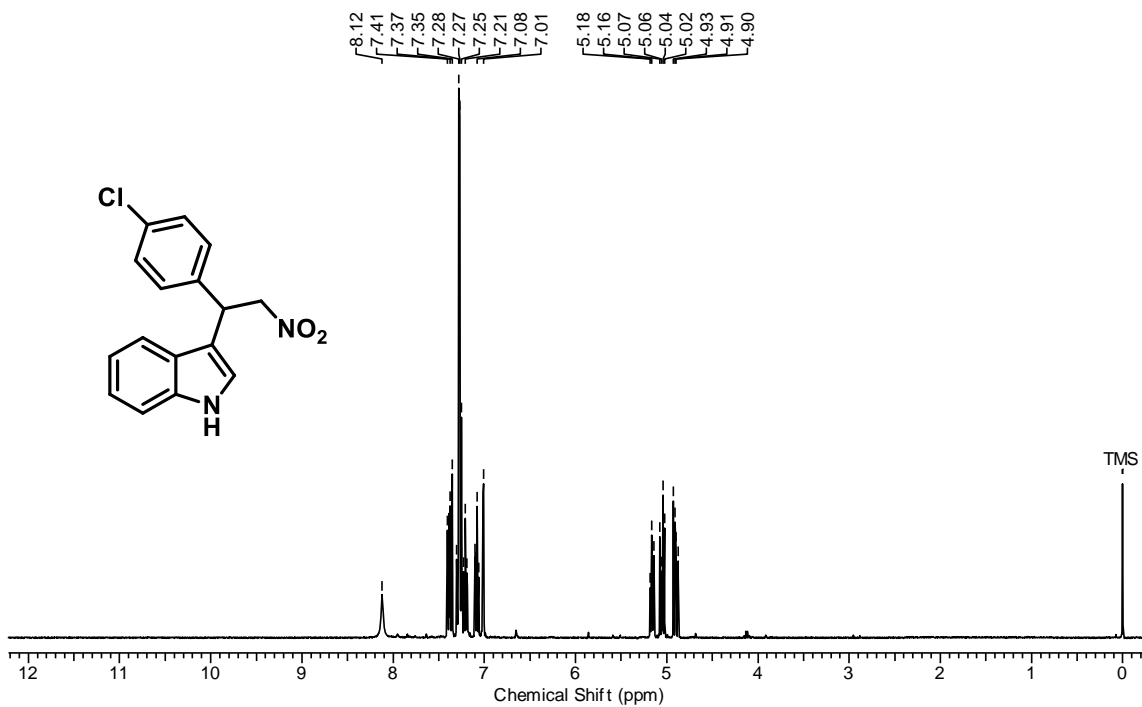
Espectro de RMN de ¹³C do composto **22a** (100 MHz, CDCl₃)



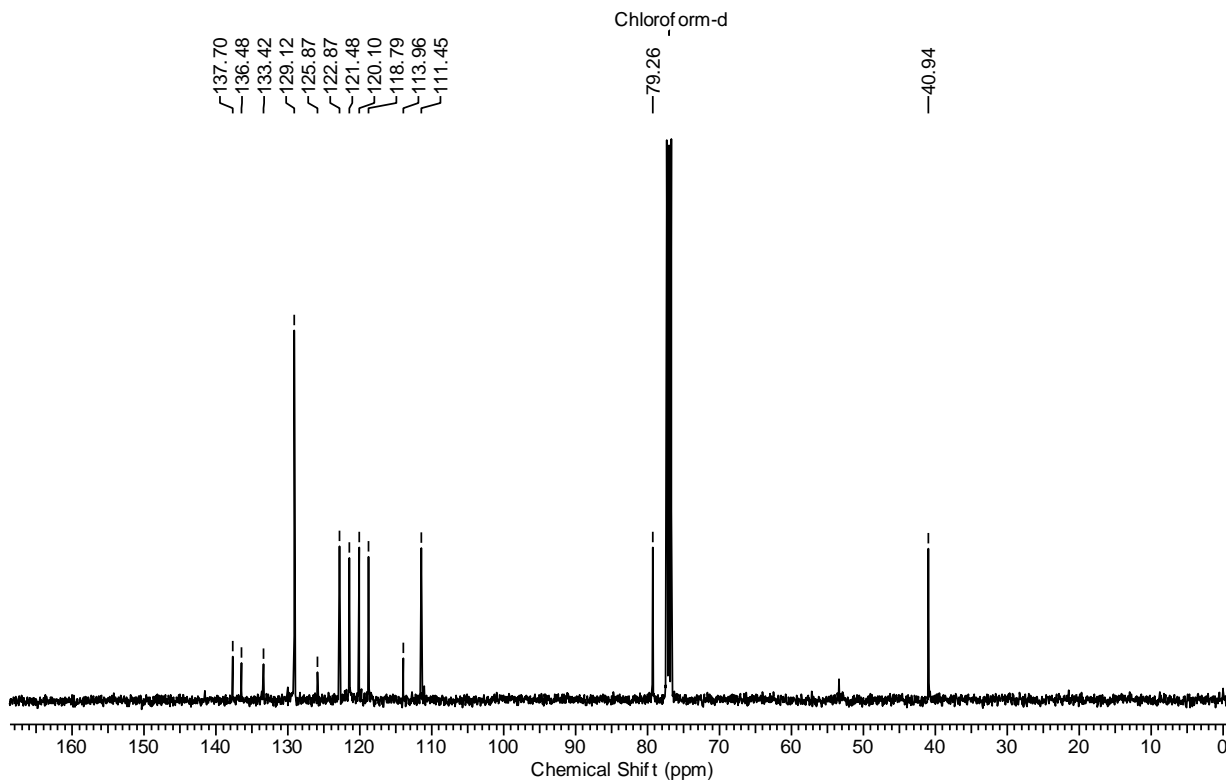
Espectro de RMN de ^1H do composto **22b** (400 MHz, CDCl_3)



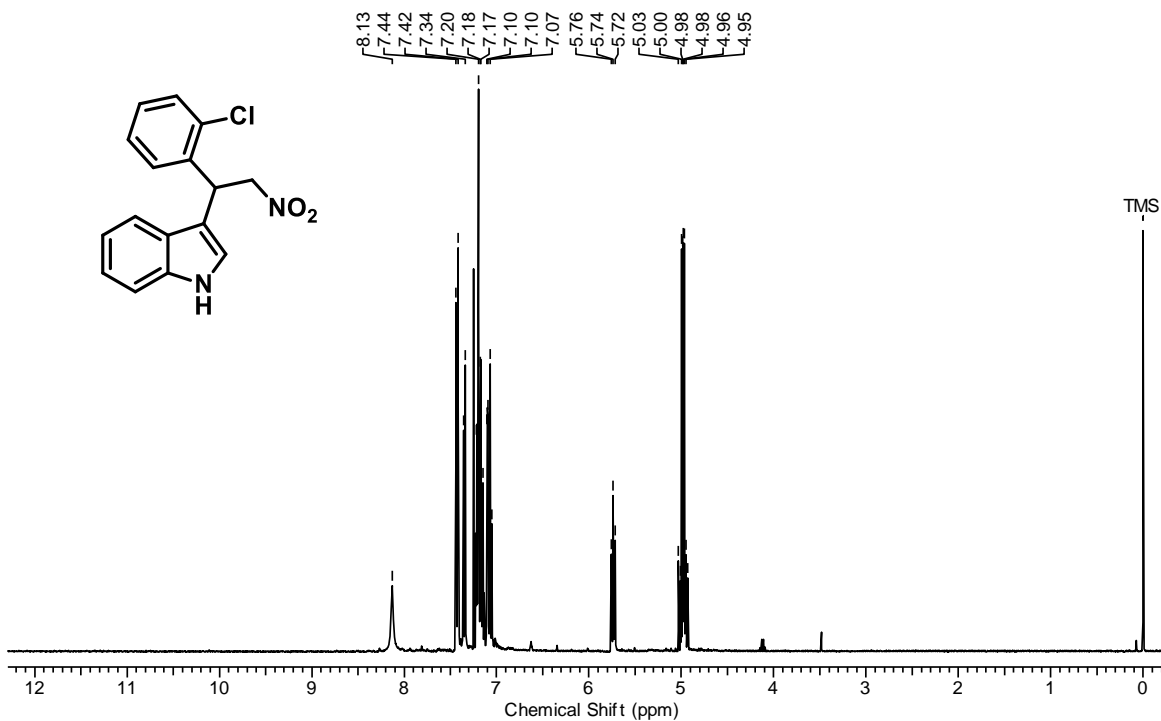
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **22b** (100 MHz, CDCl_3)



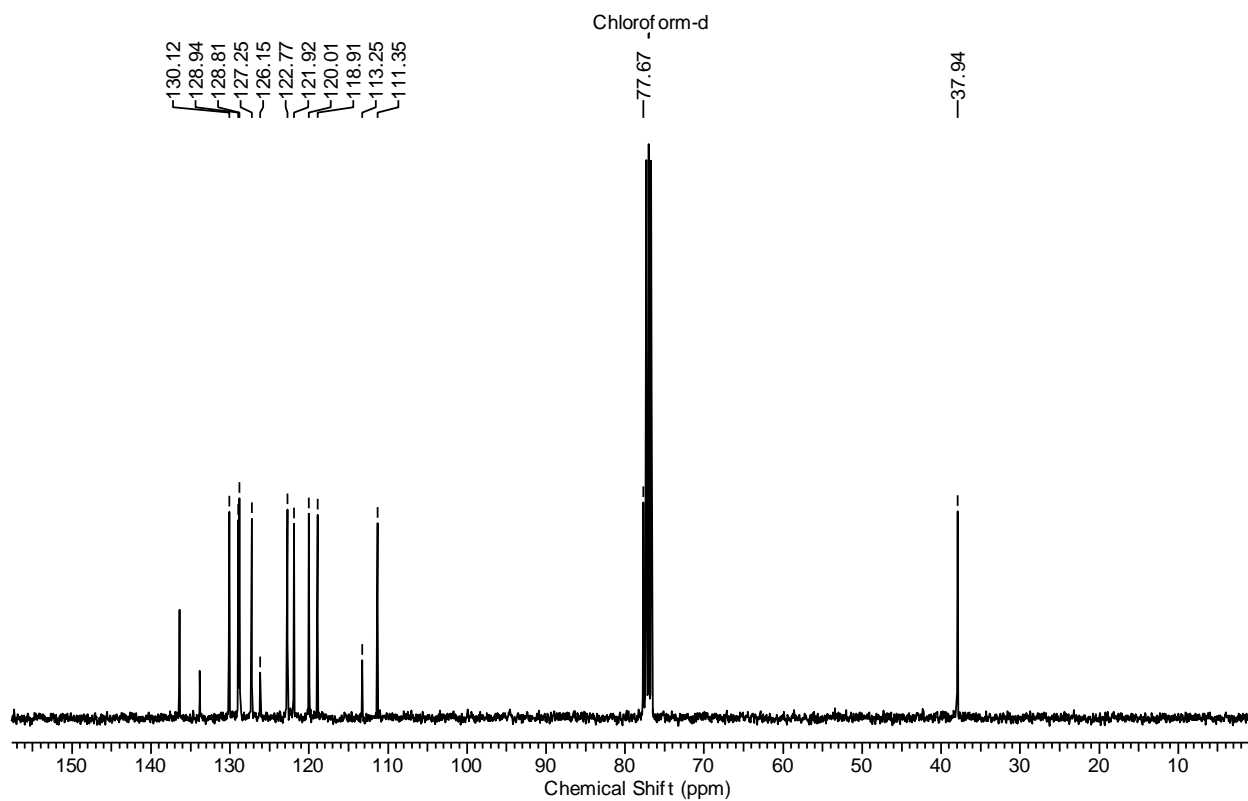
Espectro de RMN de ¹H do composto **22c** (400 MHz, CDCl₃)



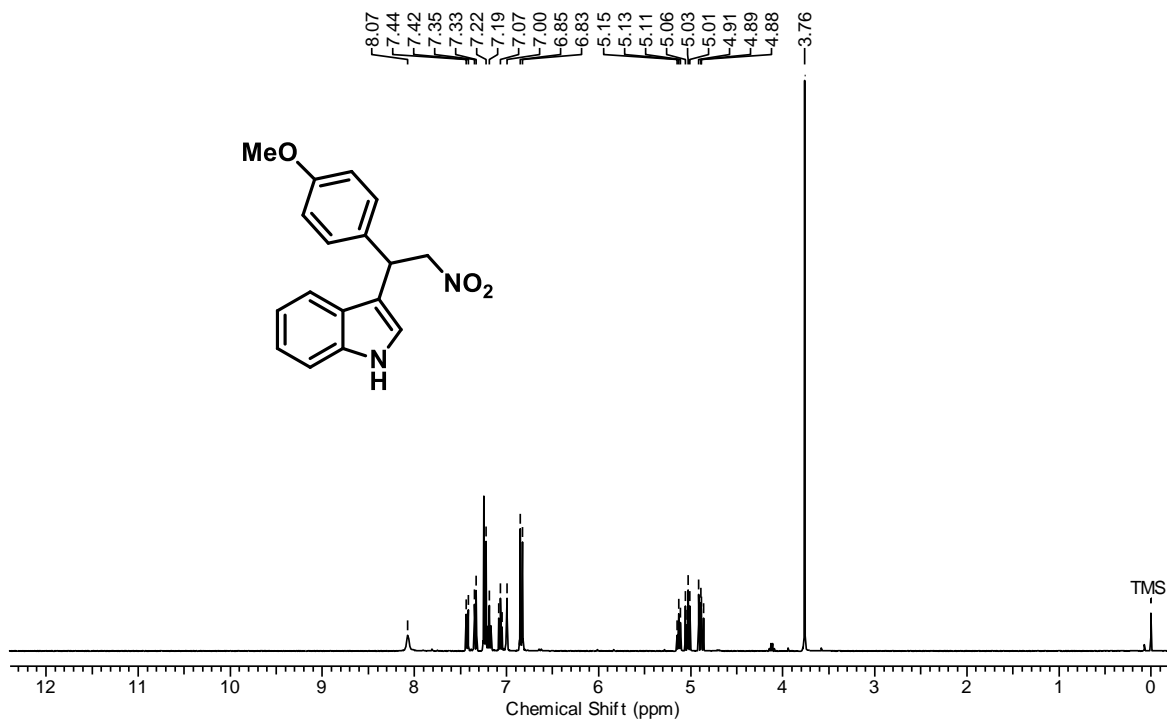
Espectro de RMN de ¹³C do composto **22c** (100 MHz, CDCl₃)



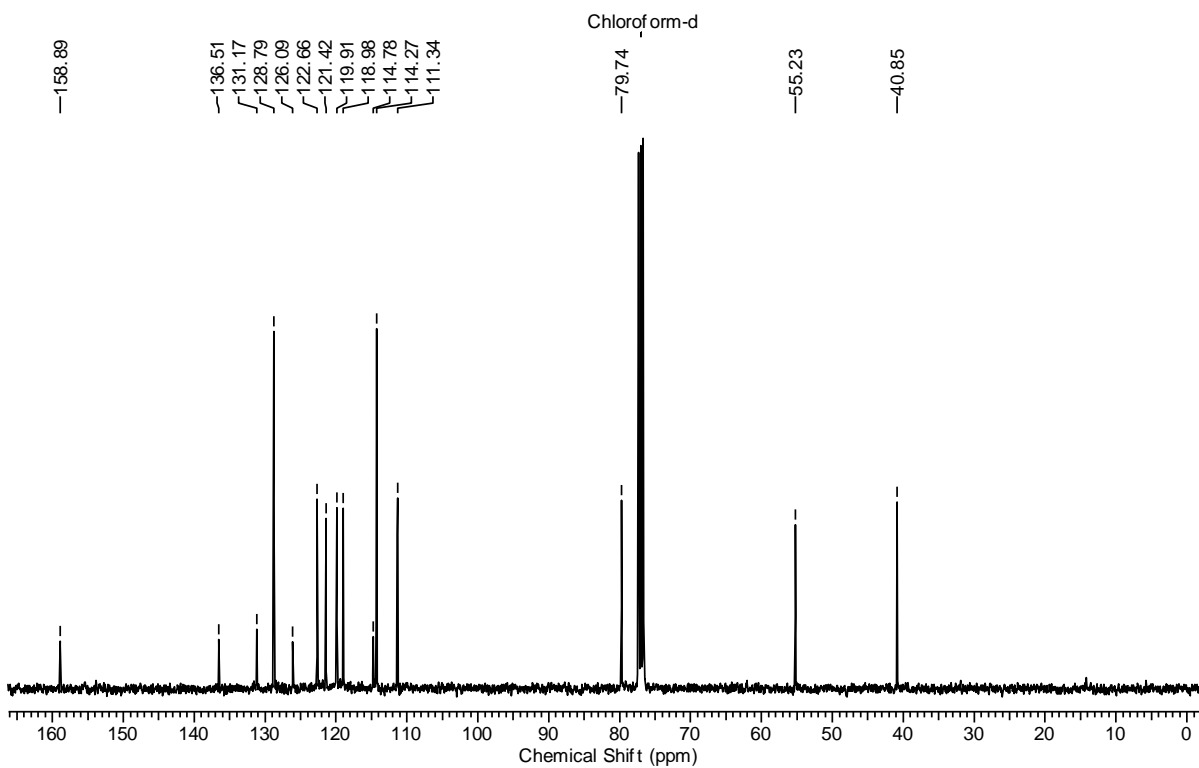
Espectro de RMN de ¹H do composto **22d** (400 MHz, CDCl₃)



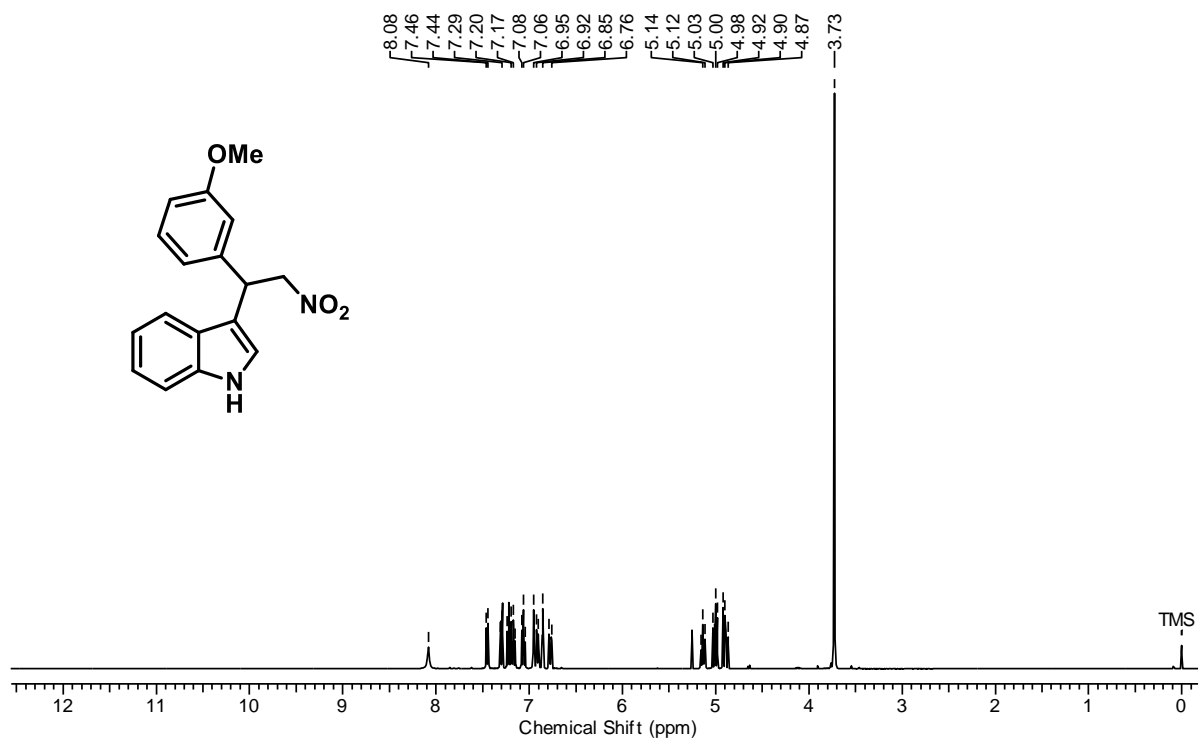
Espectro de RMN de ¹³C do composto **22d** (100 MHz, CDCl₃)



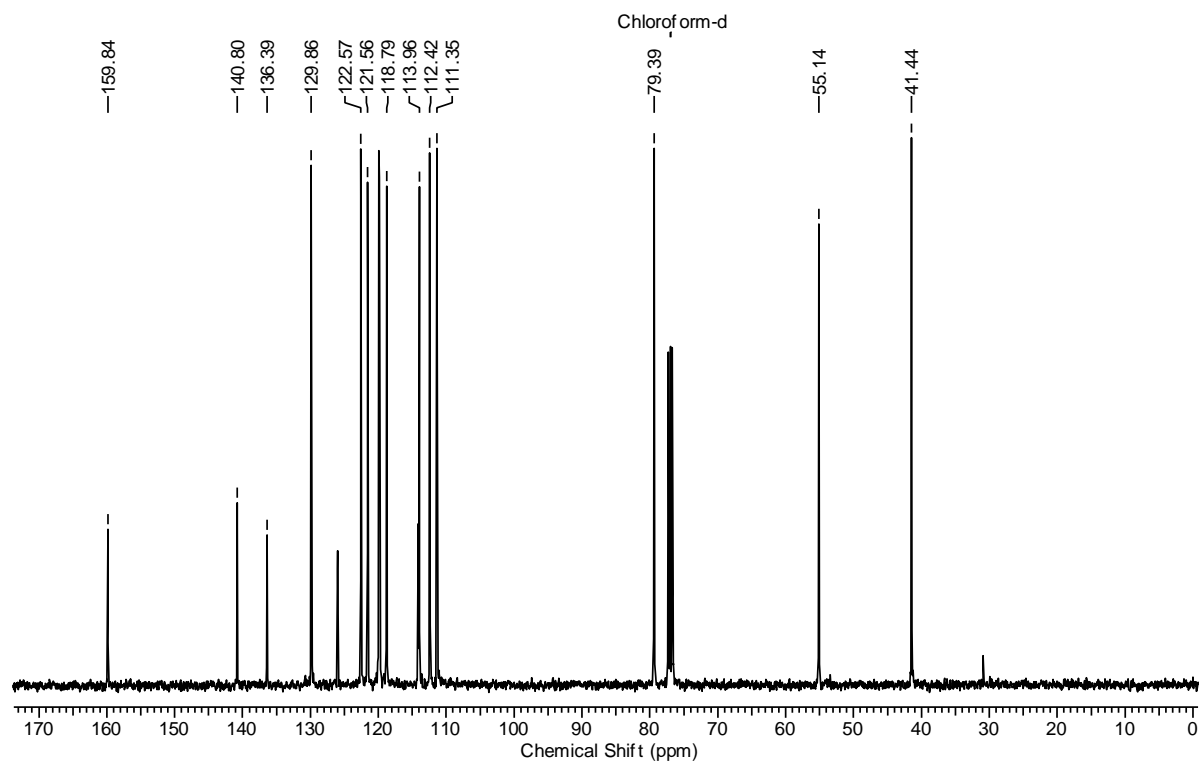
Espectro de RMN de ¹H do composto **22e** (400 MHz, CDCl₃)



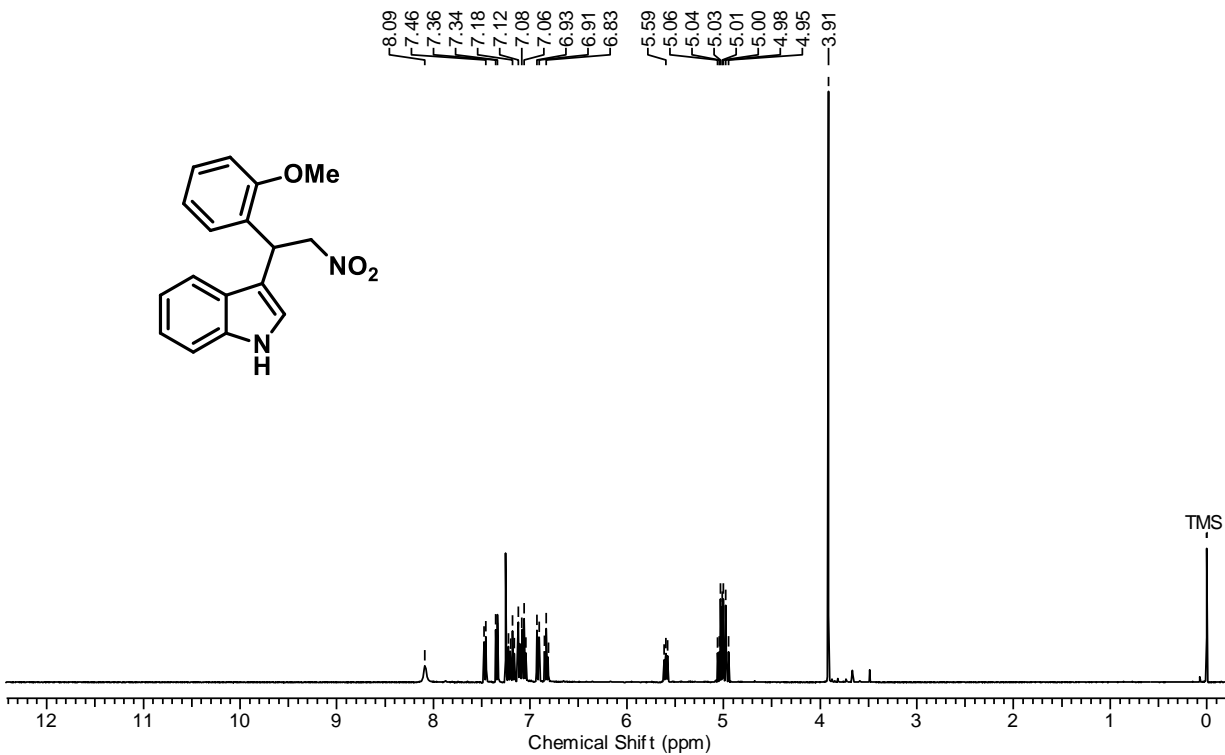
Espectro de RMN de ¹³C do composto **22e** (100 MHz, CDCl₃)



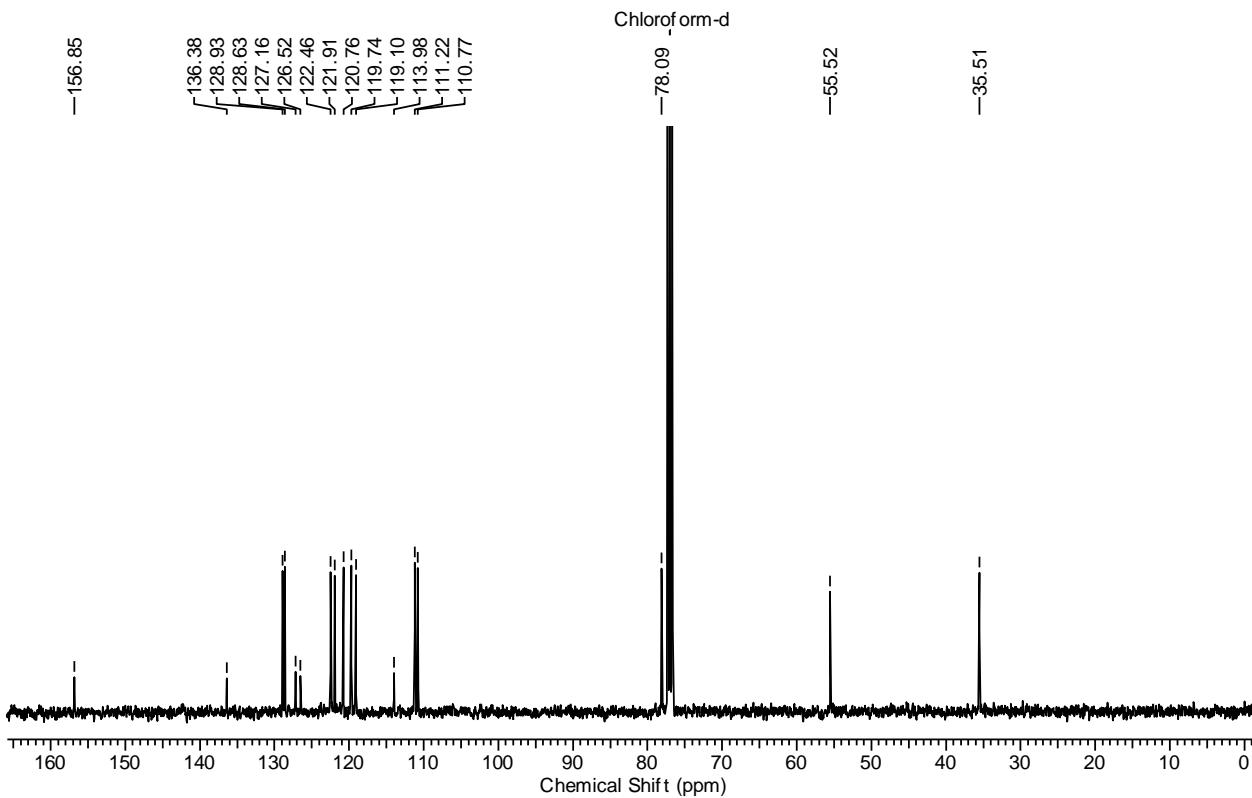
Espectro de RMN de ¹H do composto **22f** (400 MHz, CDCl₃)



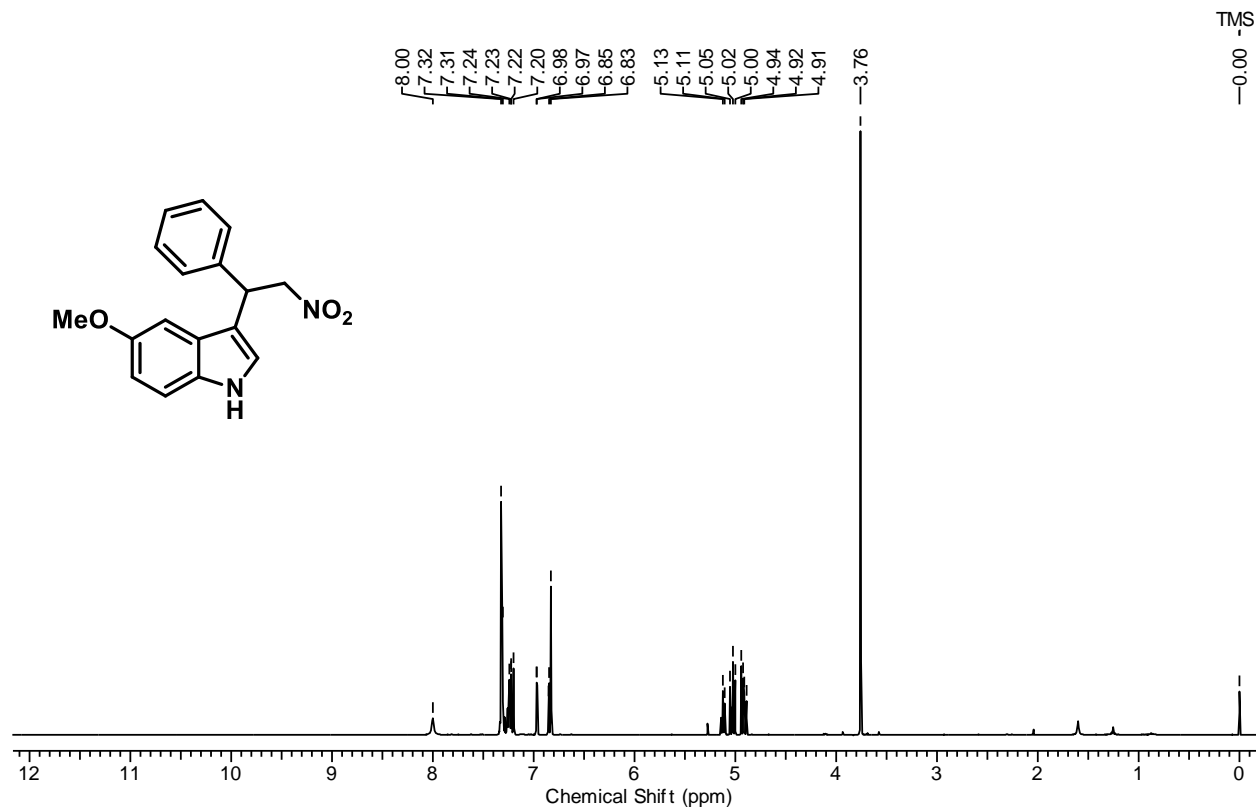
Espectro de RMN de ¹³C do composto **22f** (100 MHz, CDCl₃)



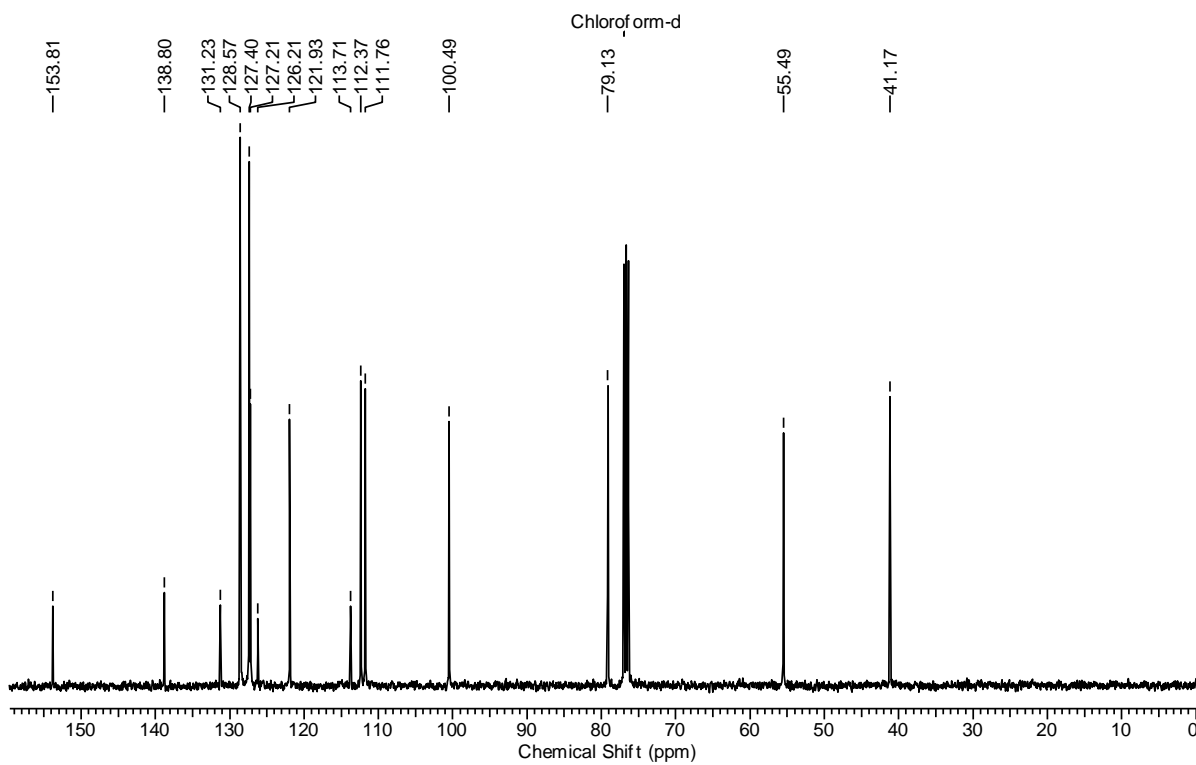
Espectro de RMN de ¹H do composto **22g** (400 MHz, CDCl₃)



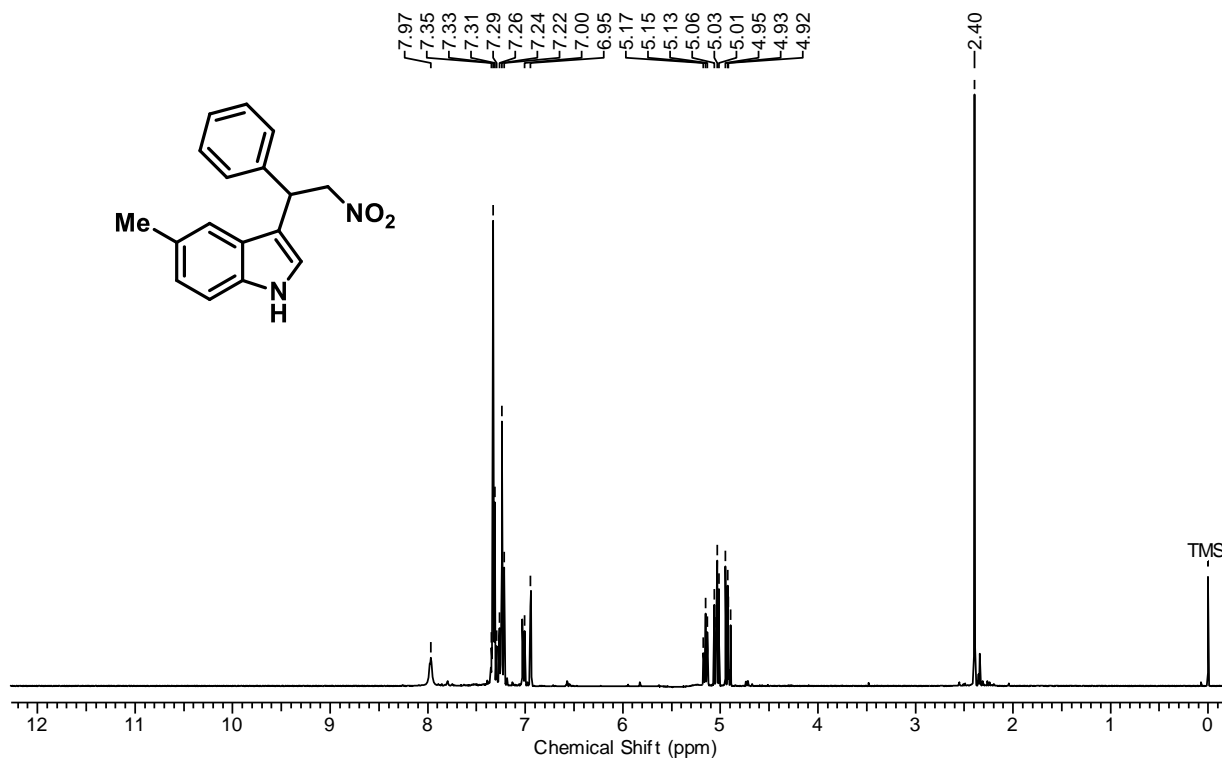
Espectro de RMN de ¹³C do composto **22g** (100 MHz, CDCl₃)



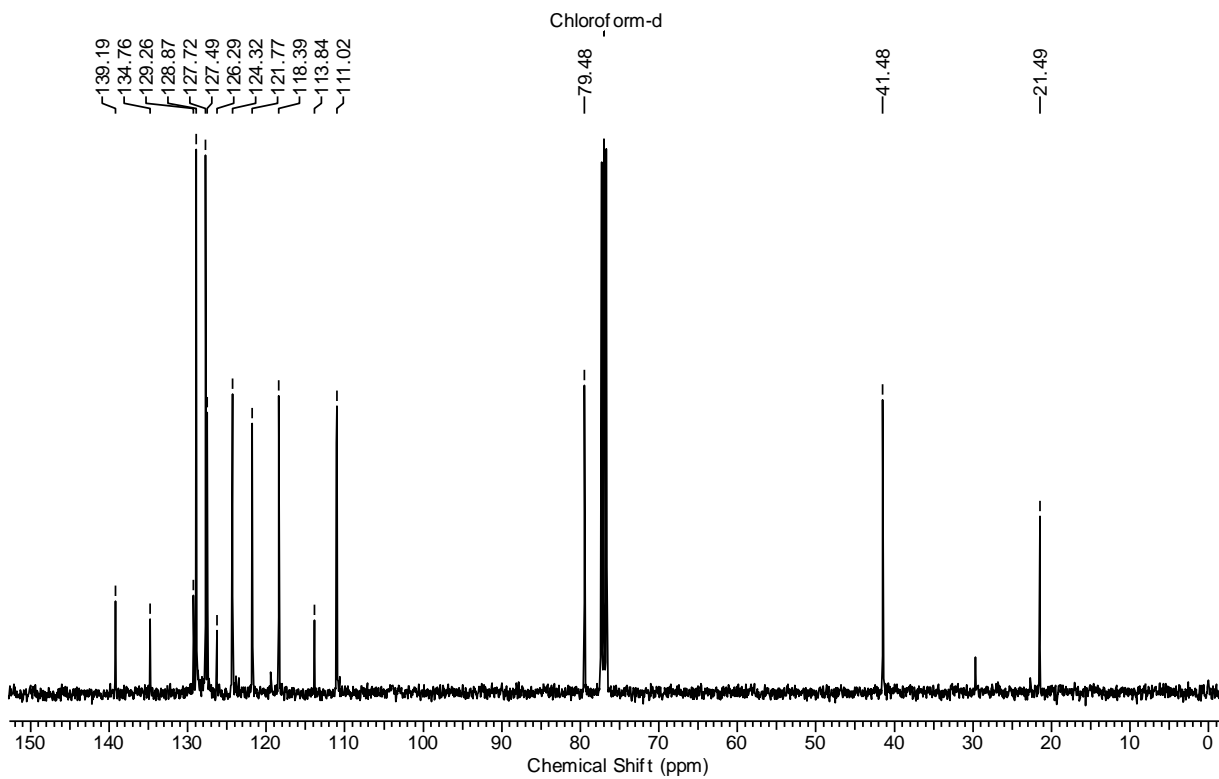
Espectro de RMN de ¹H do composto **22h** (400 MHz, CDCl₃)



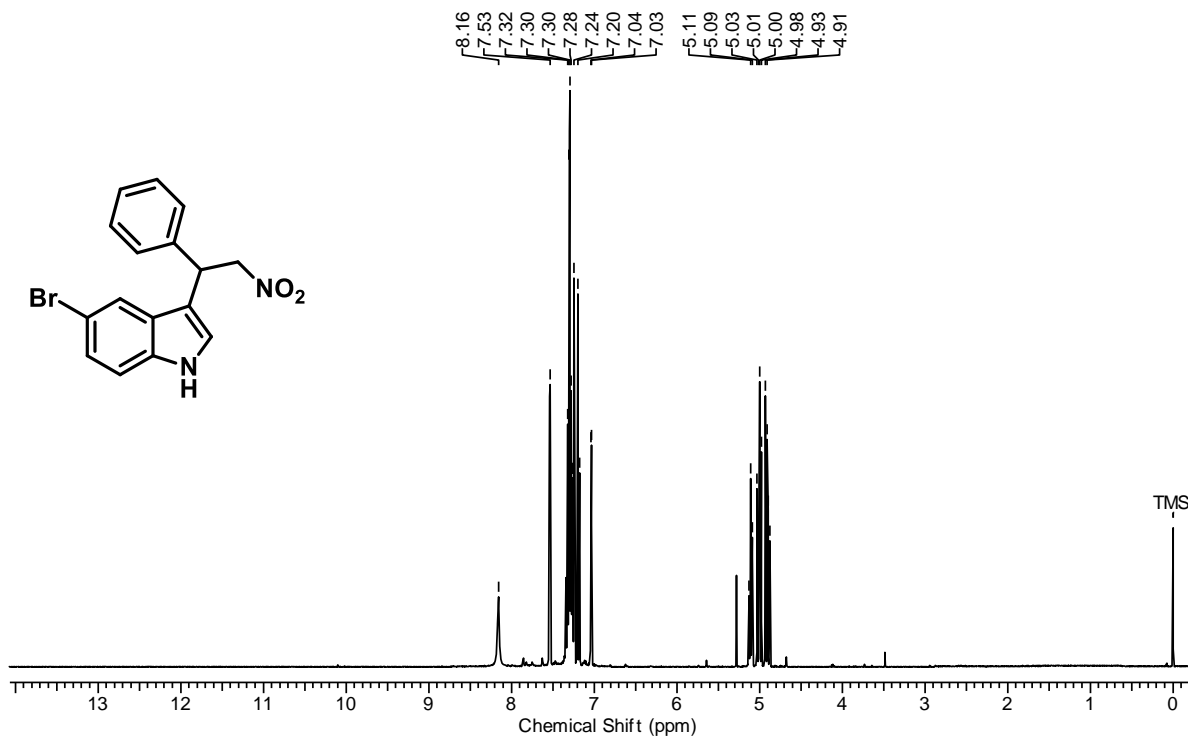
Espectro de RMN de ¹³C do composto **22h** (100 MHz, CDCl₃)



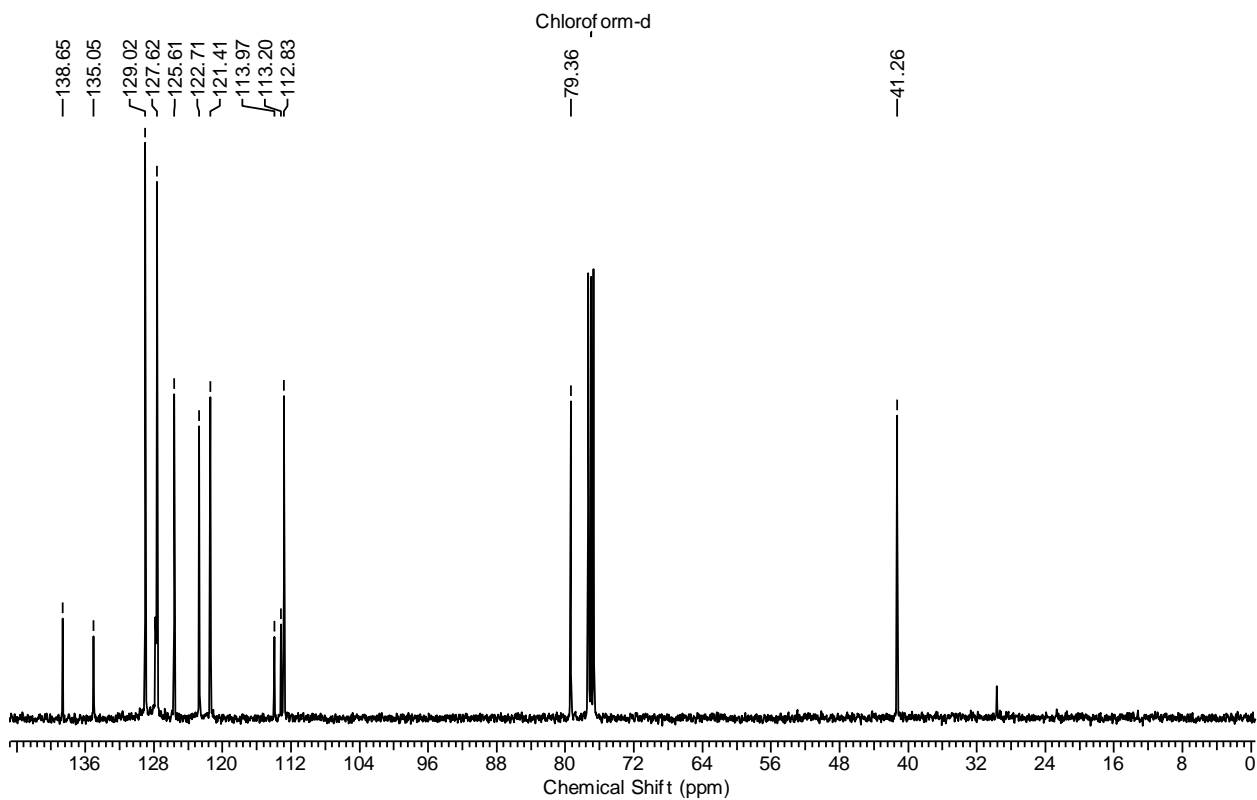
Espectro de RMN de ¹H do composto **22i** (400 MHz, CDCl₃)



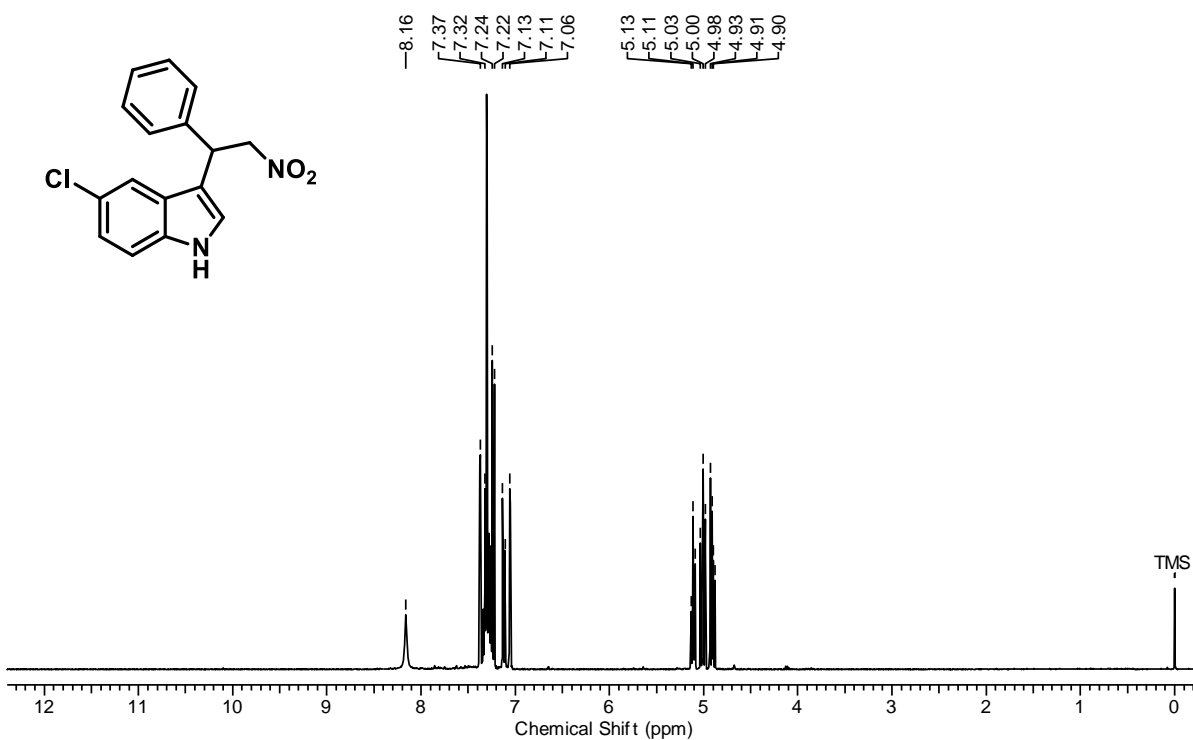
Espectro de RMN de ¹³C do composto **22i** (100 MHz, CDCl₃)



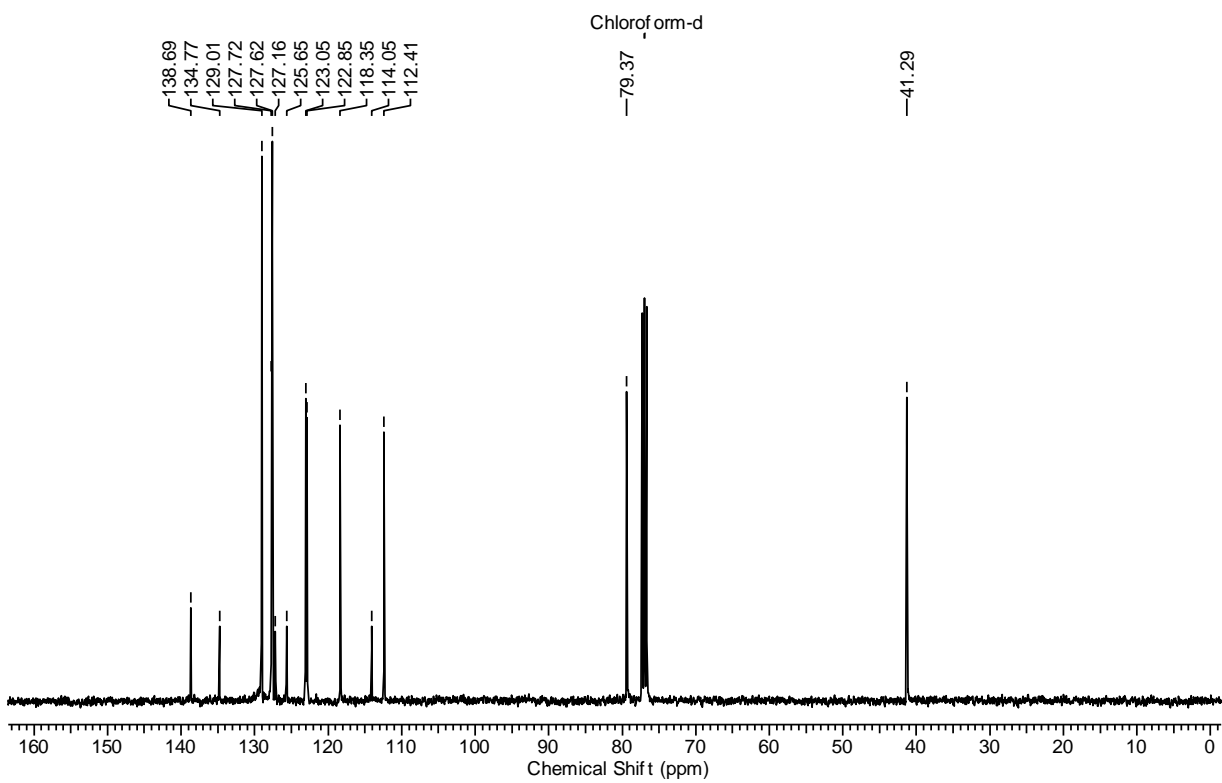
Espectro de RMN de ¹H do composto **22j** (400 MHz, CDCl₃)



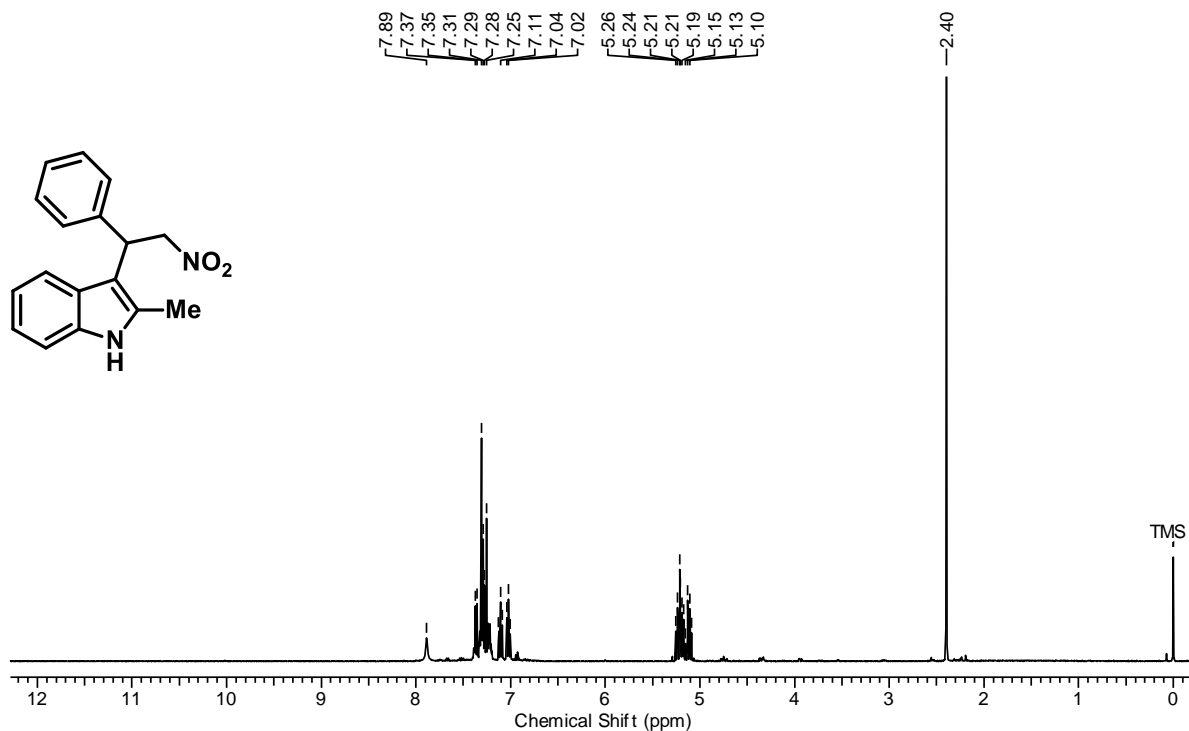
Espectro de RMN de ¹³C do composto **22j** (100 MHz, CDCl₃)



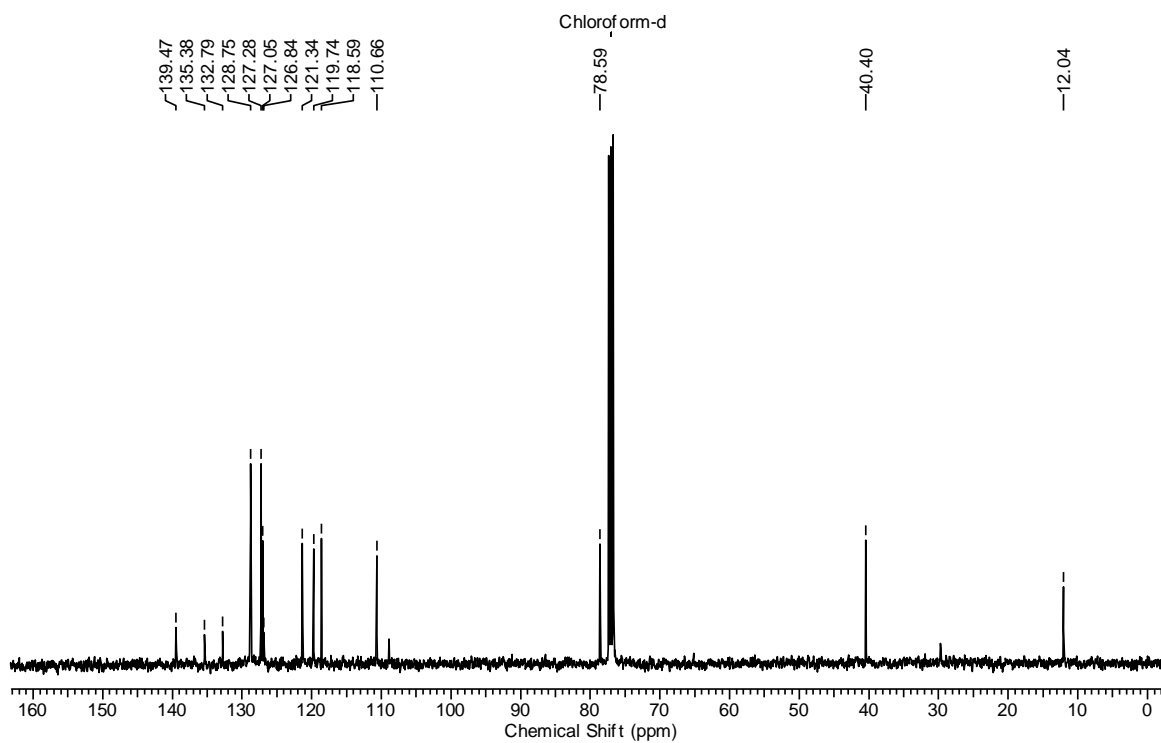
Espectro de RMN de ¹H do composto **22k** (400 MHz, CDCl₃)



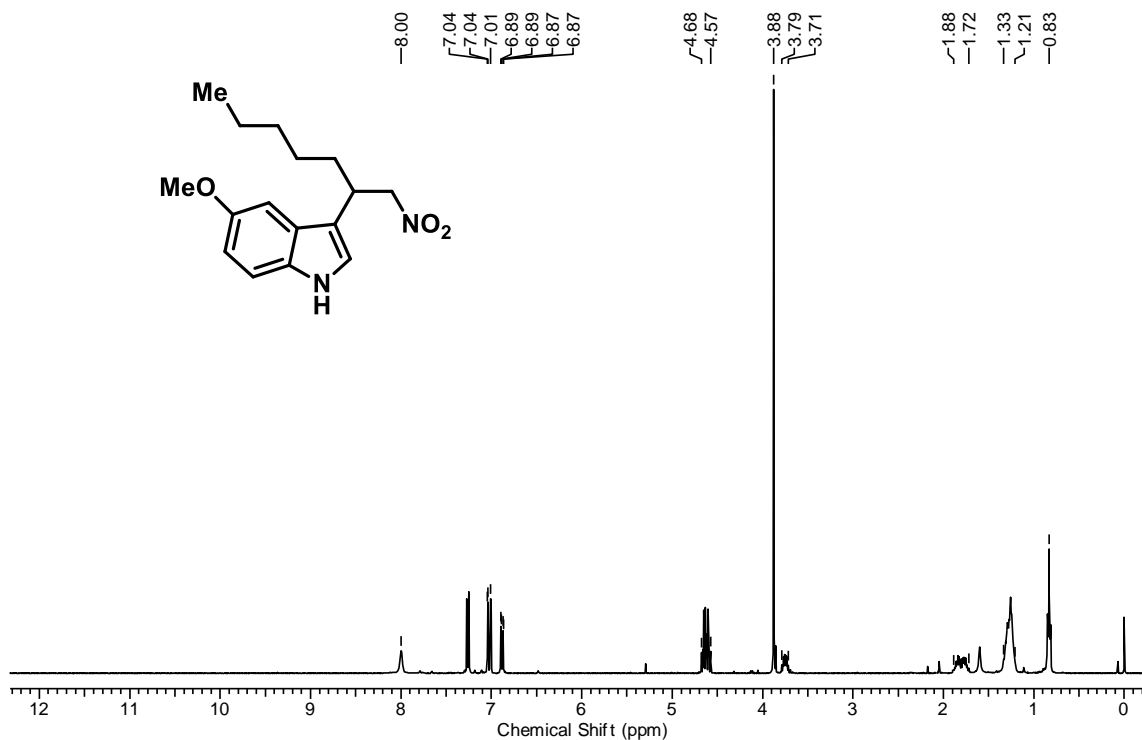
Espectro de RMN de ¹³C do composto **22k** (100 MHz, CDCl₃)



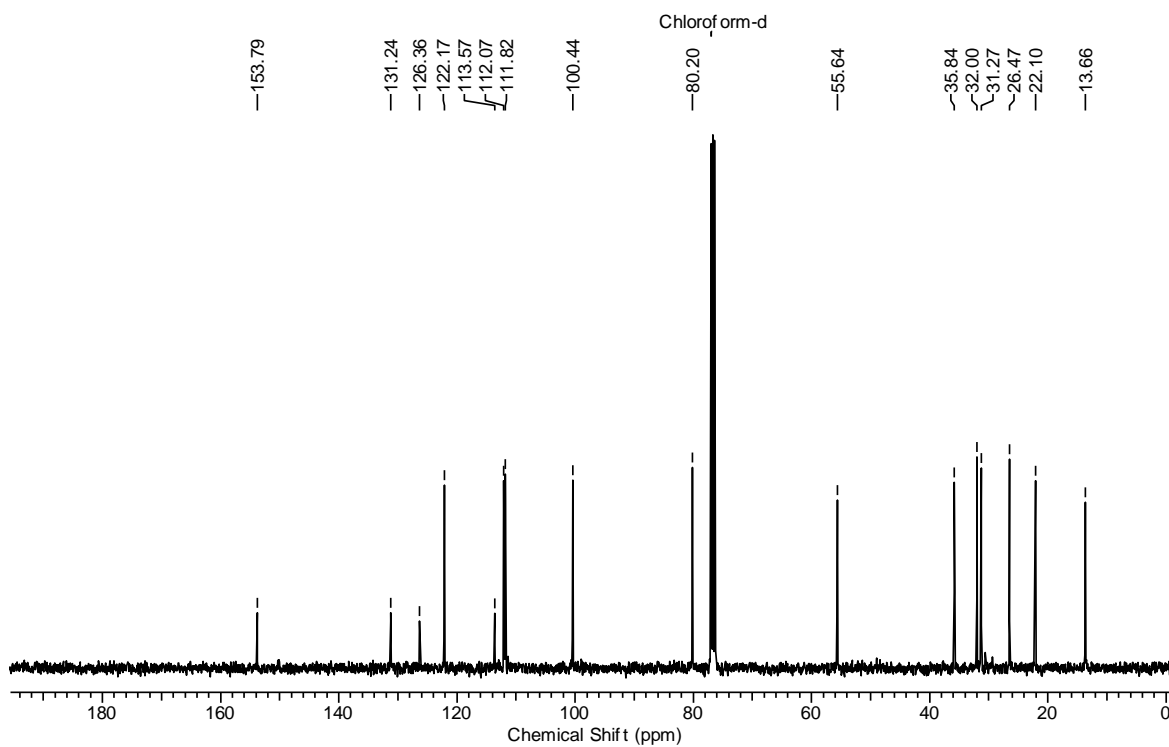
Espectro de RMN de ¹H do composto **22I** (400 MHz, CDCl₃)



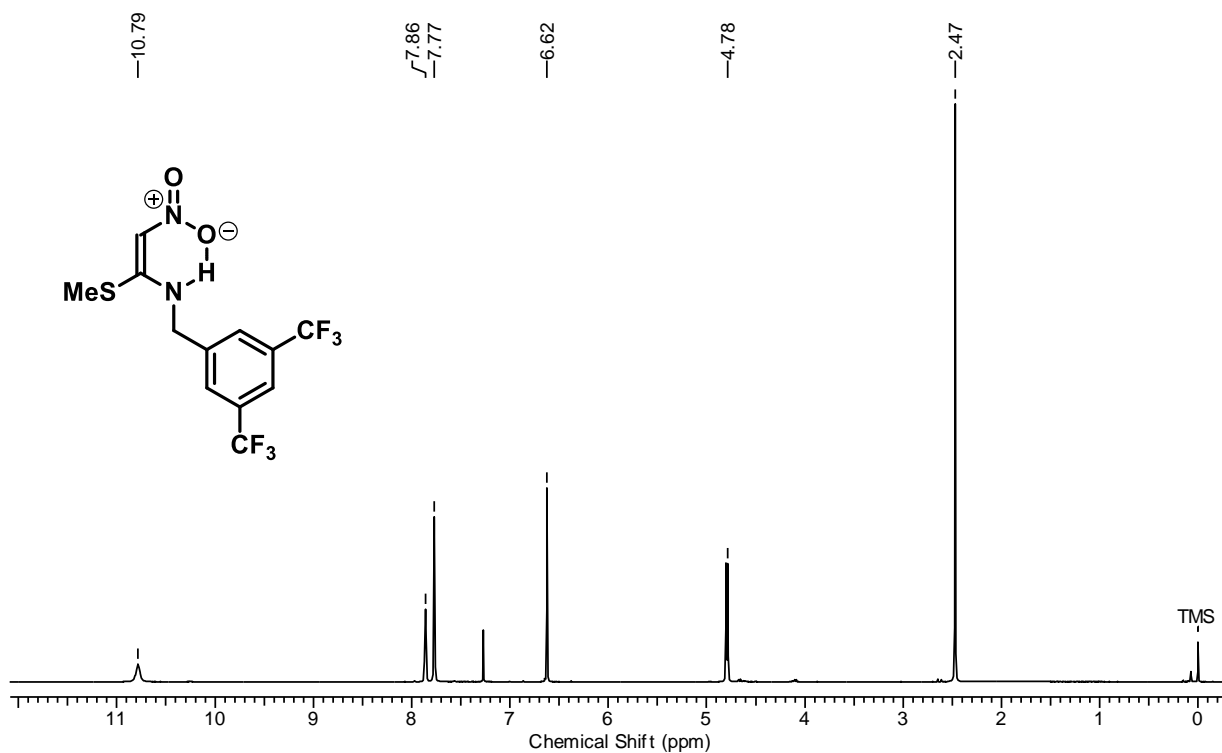
Espectro de RMN de ¹³C do composto **22I** (100 MHz, CDCl₃)



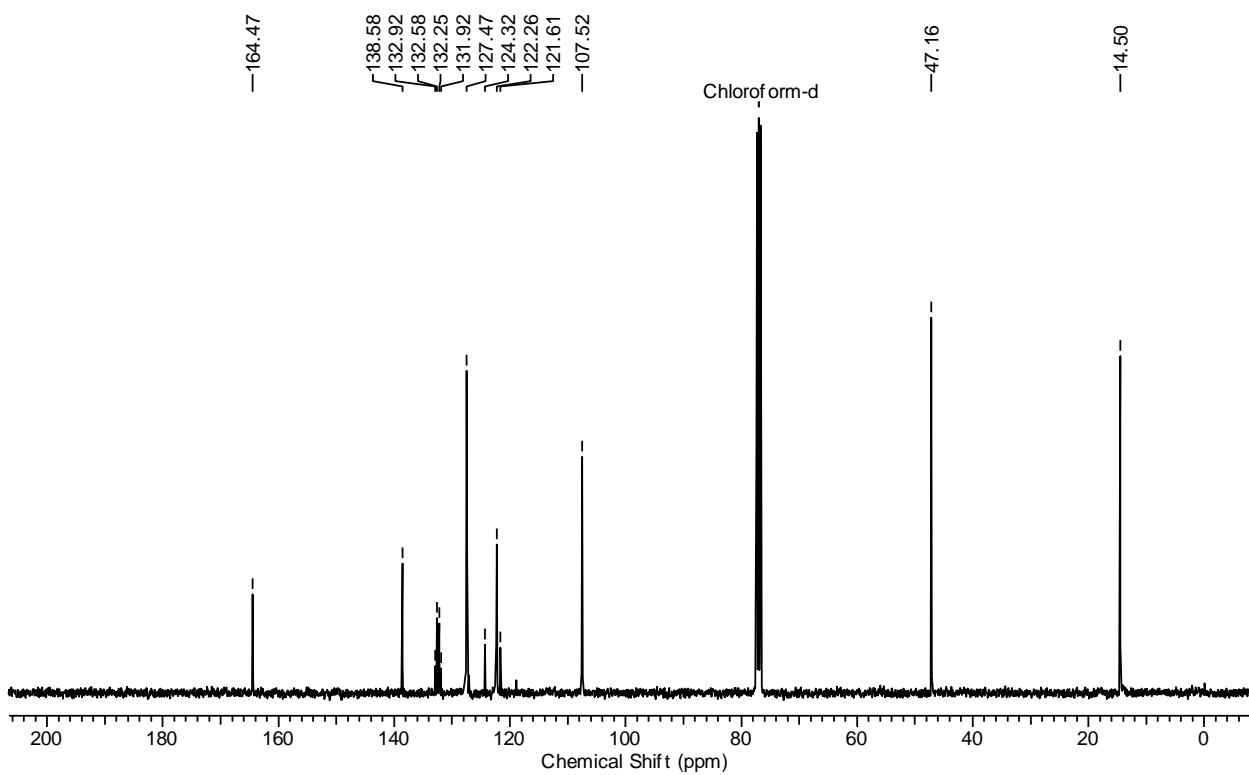
Espectro de RMN de ^1H do composto **22m** (400 MHz, CDCl_3)



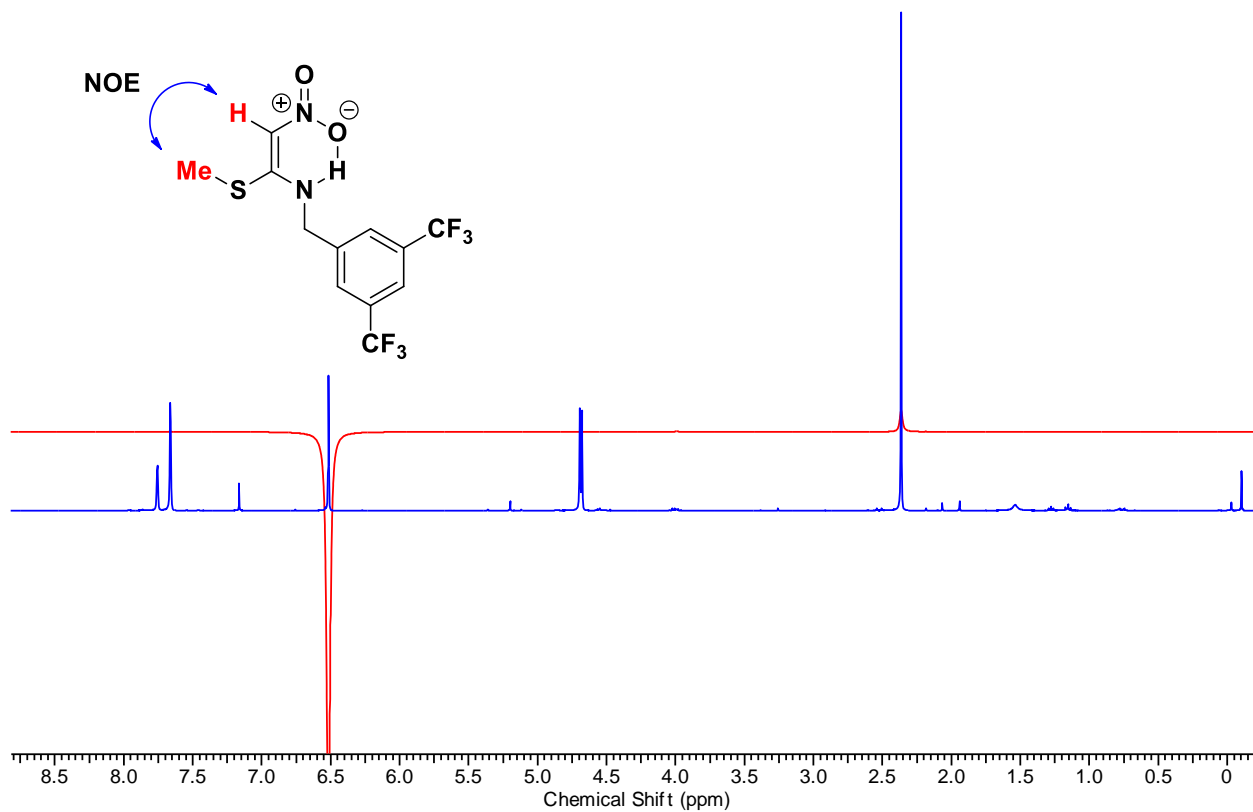
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **22m** (100 MHz, CDCl_3)



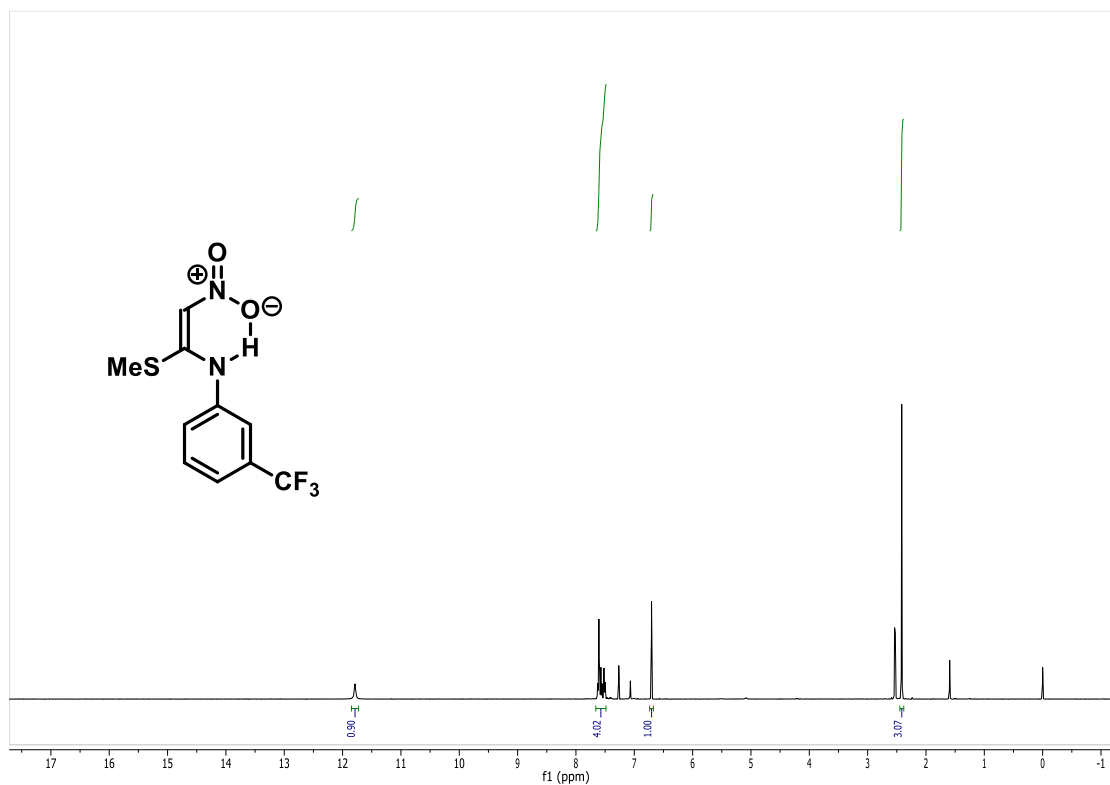
Espectro de RMN de ^1H do composto **23** (400 MHz, CDCl_3)



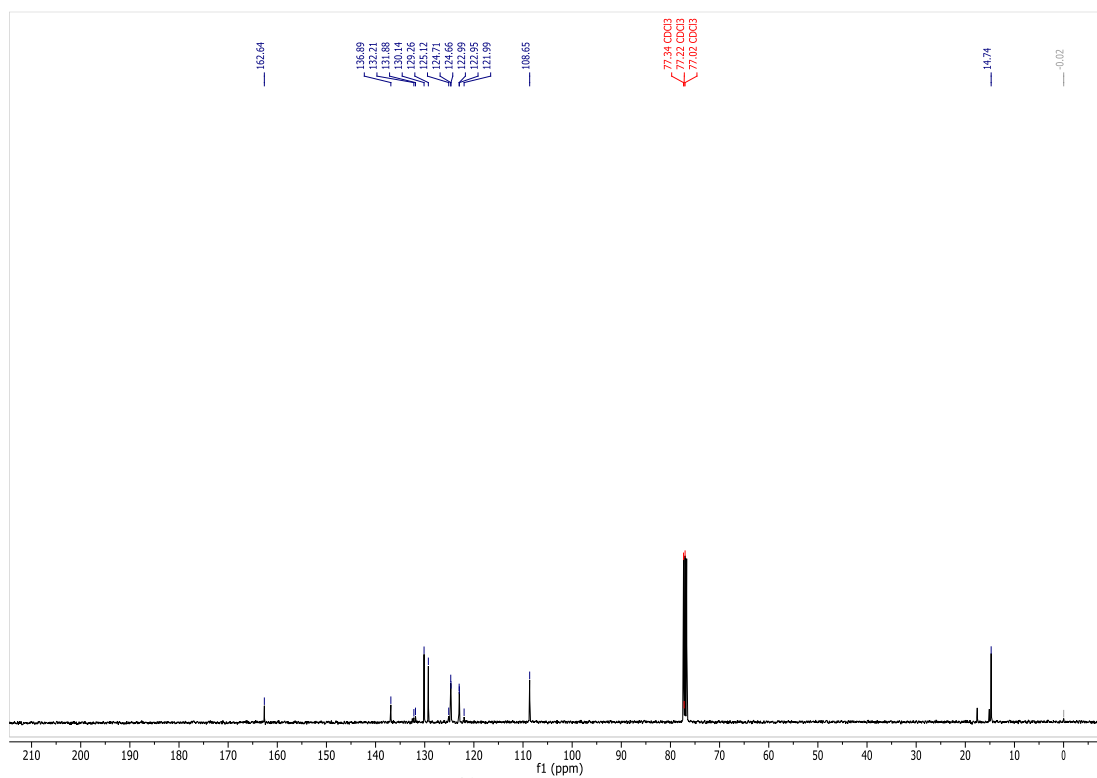
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **23** (100 MHz, CDCl_3)



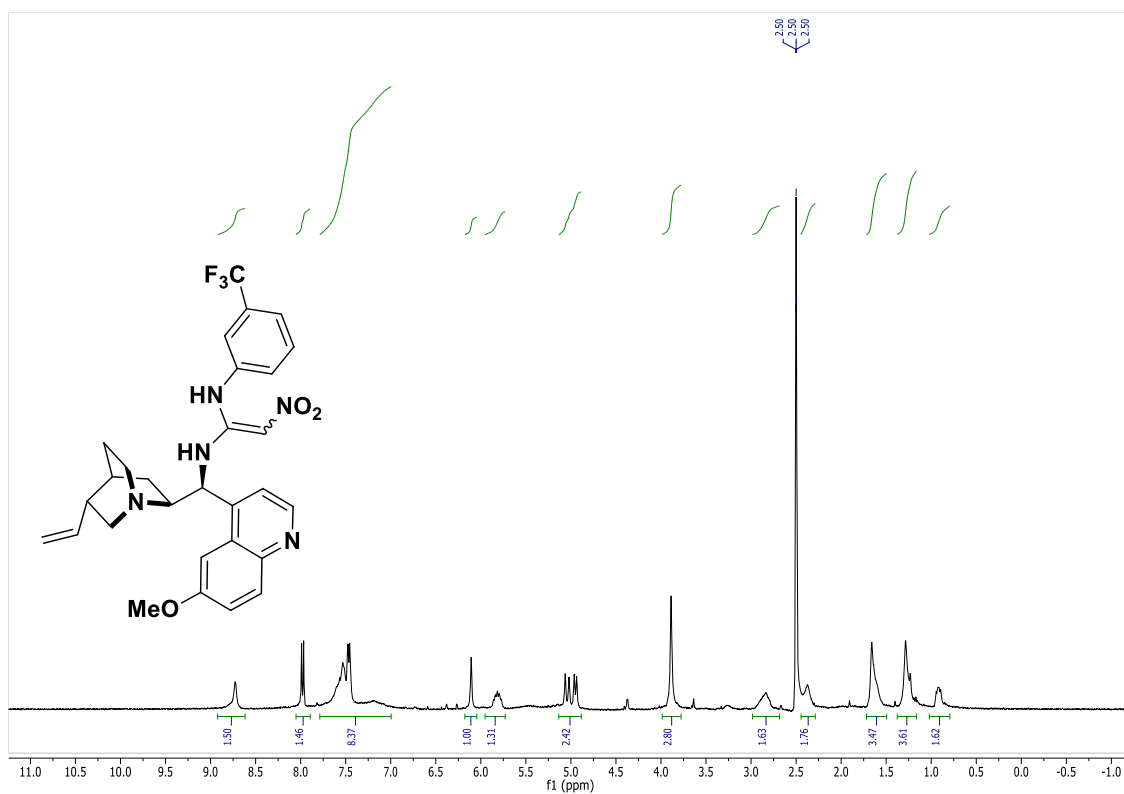
Espectro de RMN de ¹H e NOE do composto **23** (400 MHz, CDCl₃)



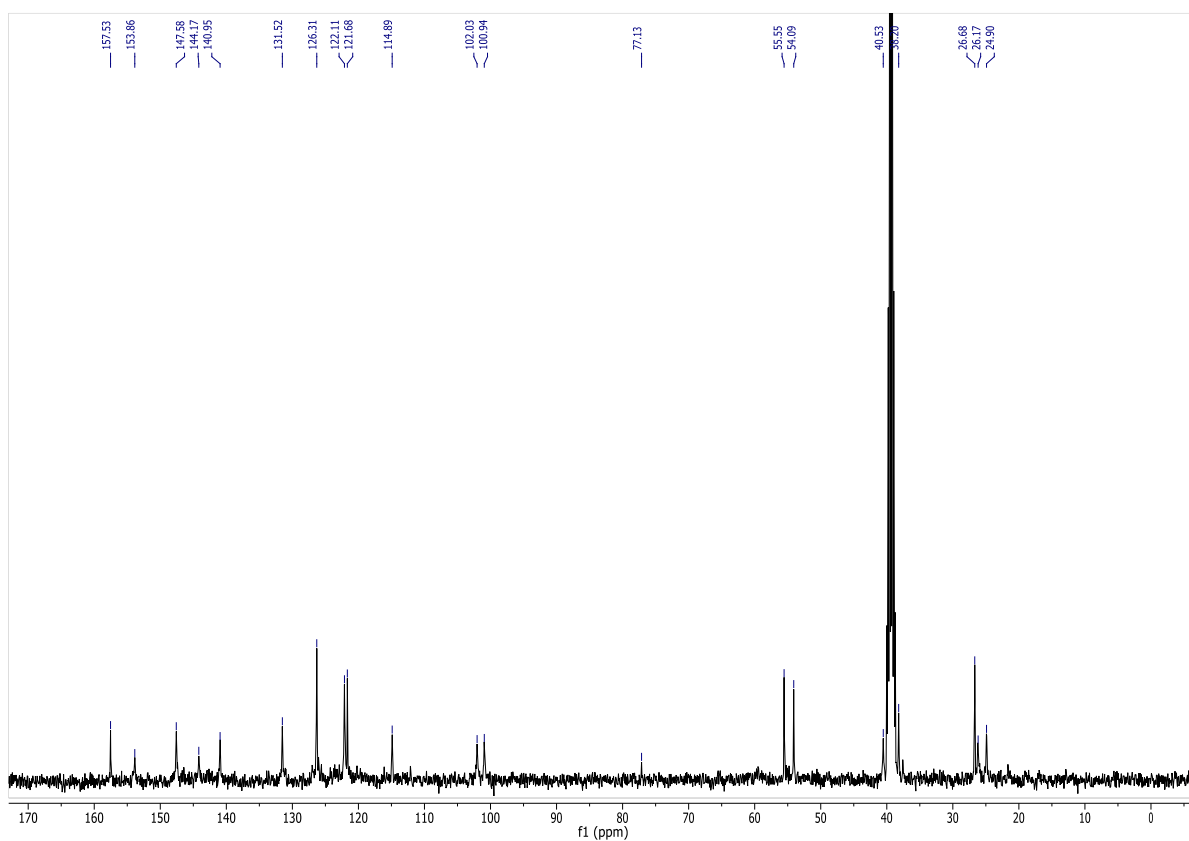
Espectro de RMN de ^1H do composto **24** (400 MHz, CDCl_3)



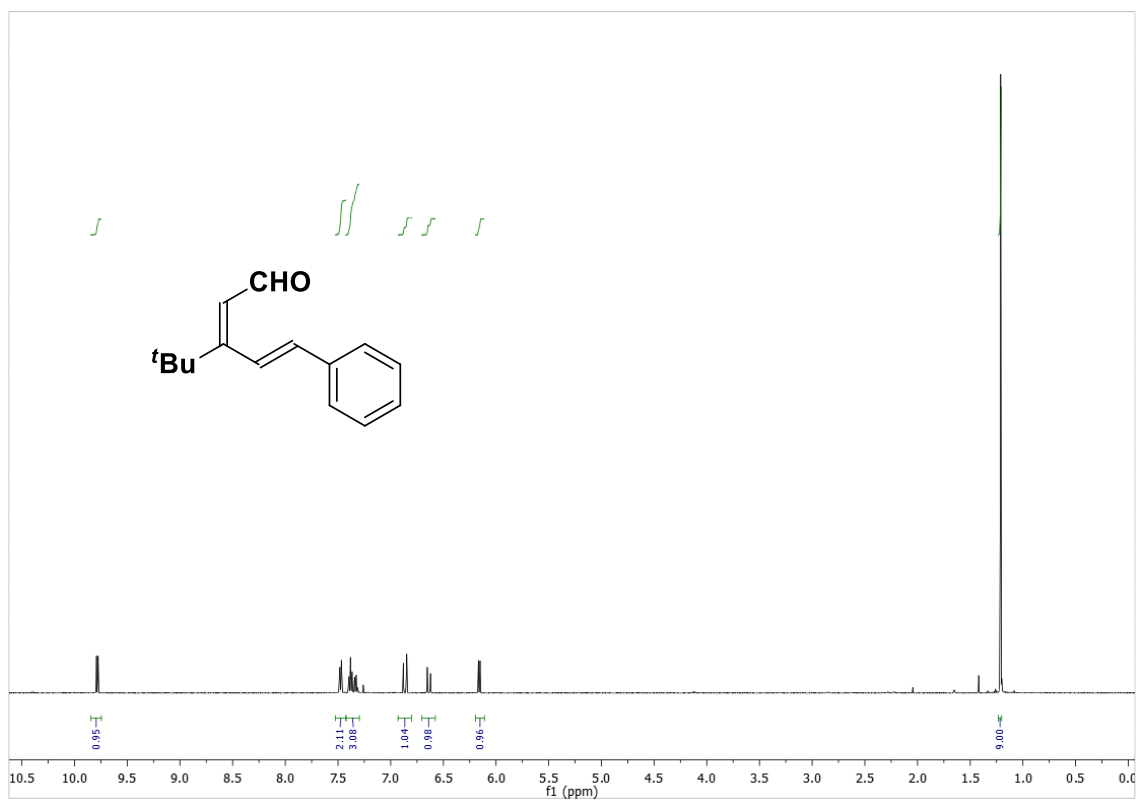
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **24** (100 MHz, CDCl_3)



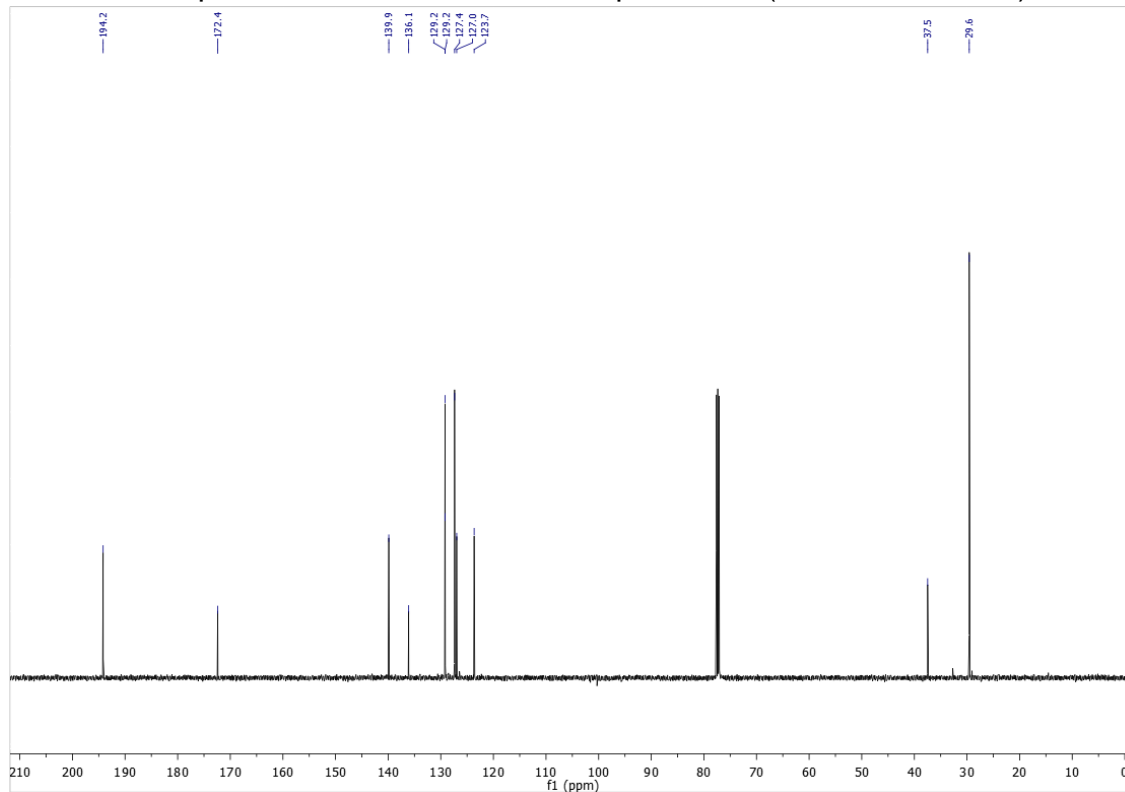
Espectro de RMN de ¹H do composto **1i** (400 MHz, DMSO-*d*₆)



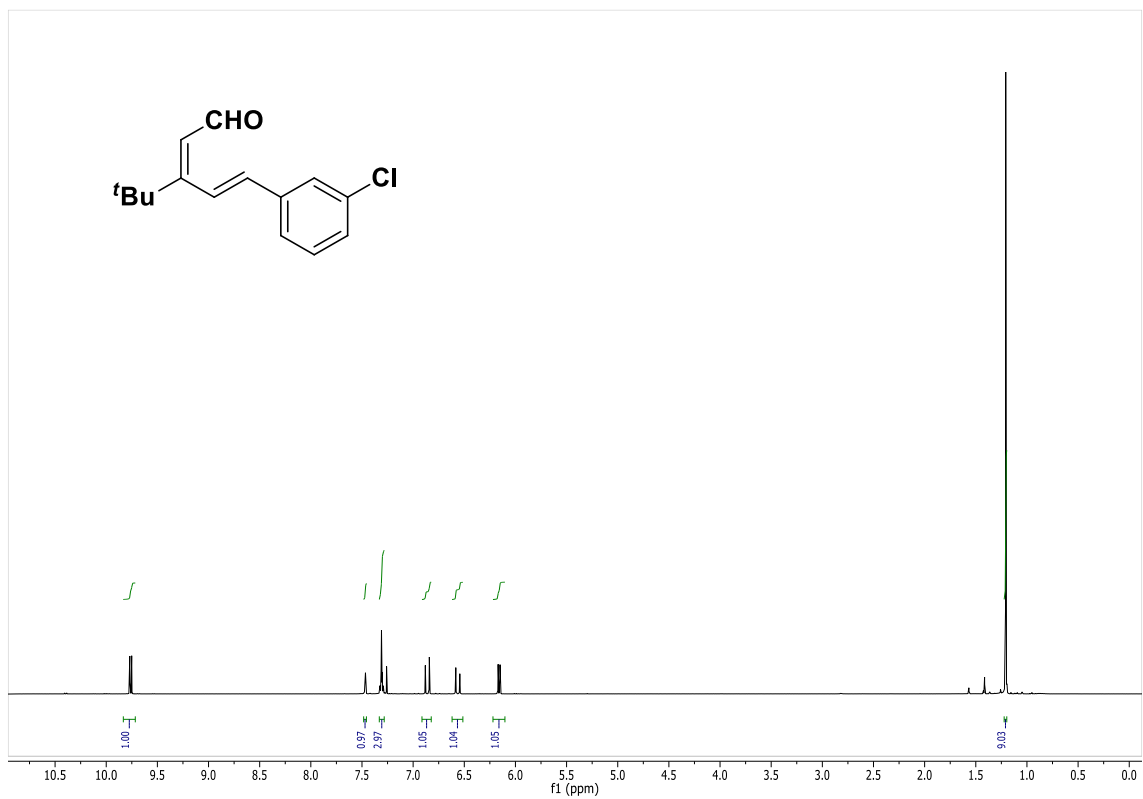
Espectro de RMN de ¹³C do composto **1i** (100 MHz, DMSO-*d*₆)



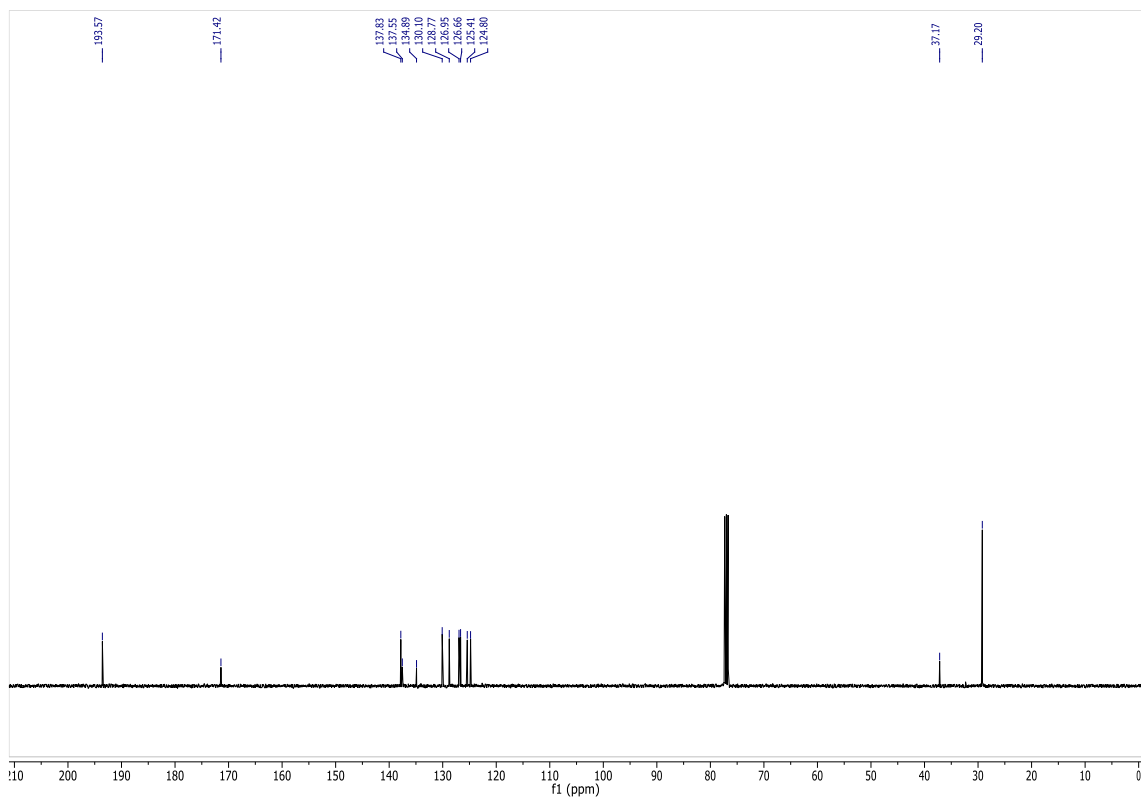
Espectro de RMN de ¹H do composto **30a** (500 MHz, CDCl₃)



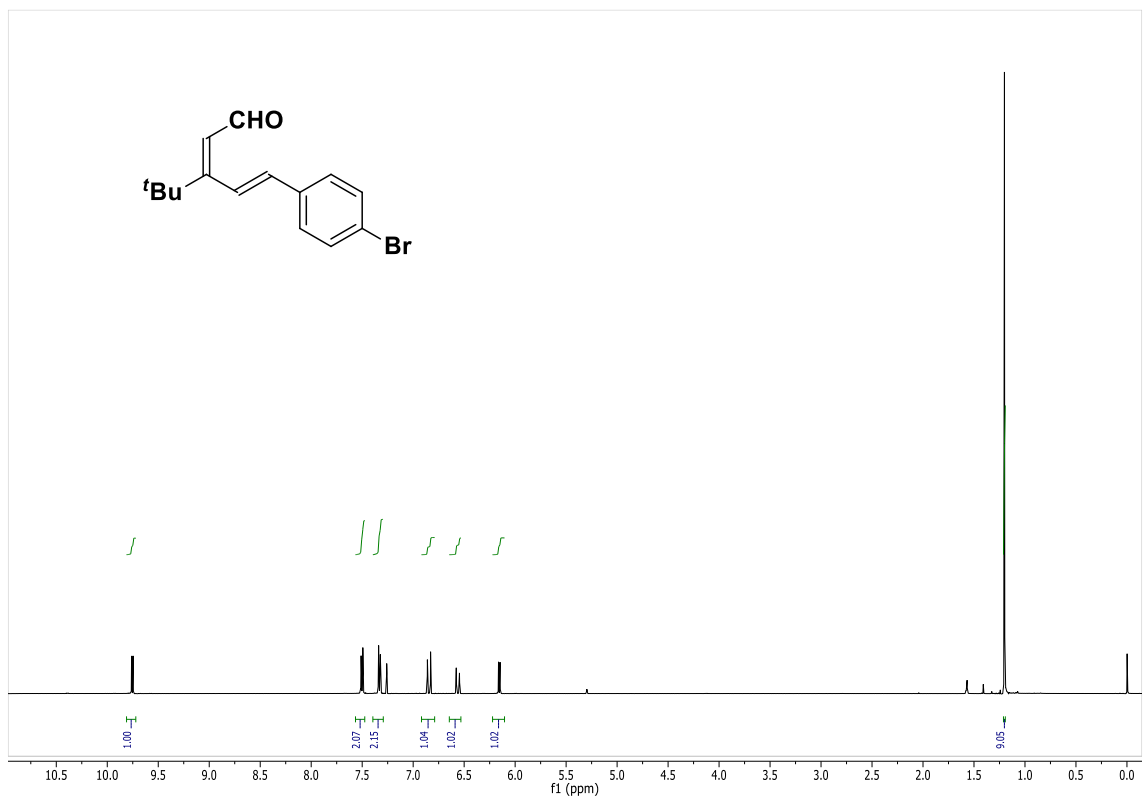
Espectro de RMN de ¹³C do composto **30a** (125 MHz, CDCl₃)



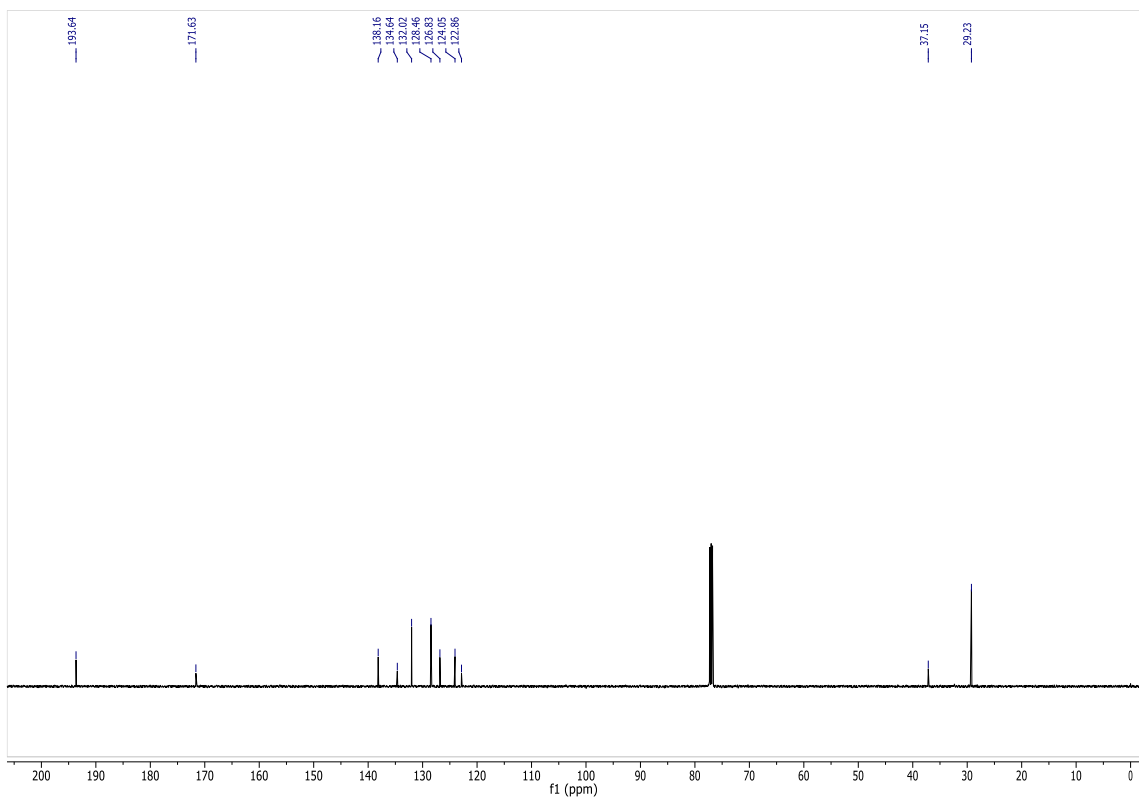
Espectro de RMN de ^1H do composto **30d** (400 MHz, CDCl_3)



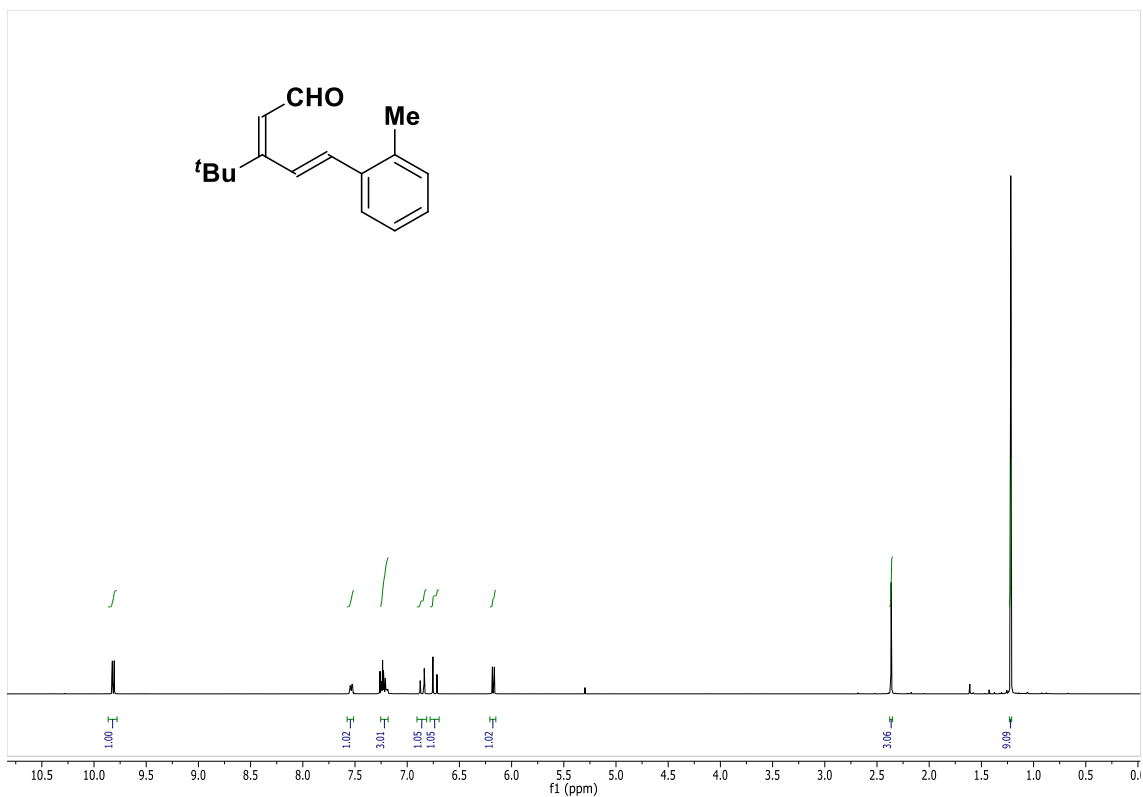
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **30d** (125 MHz, CDCl_3)



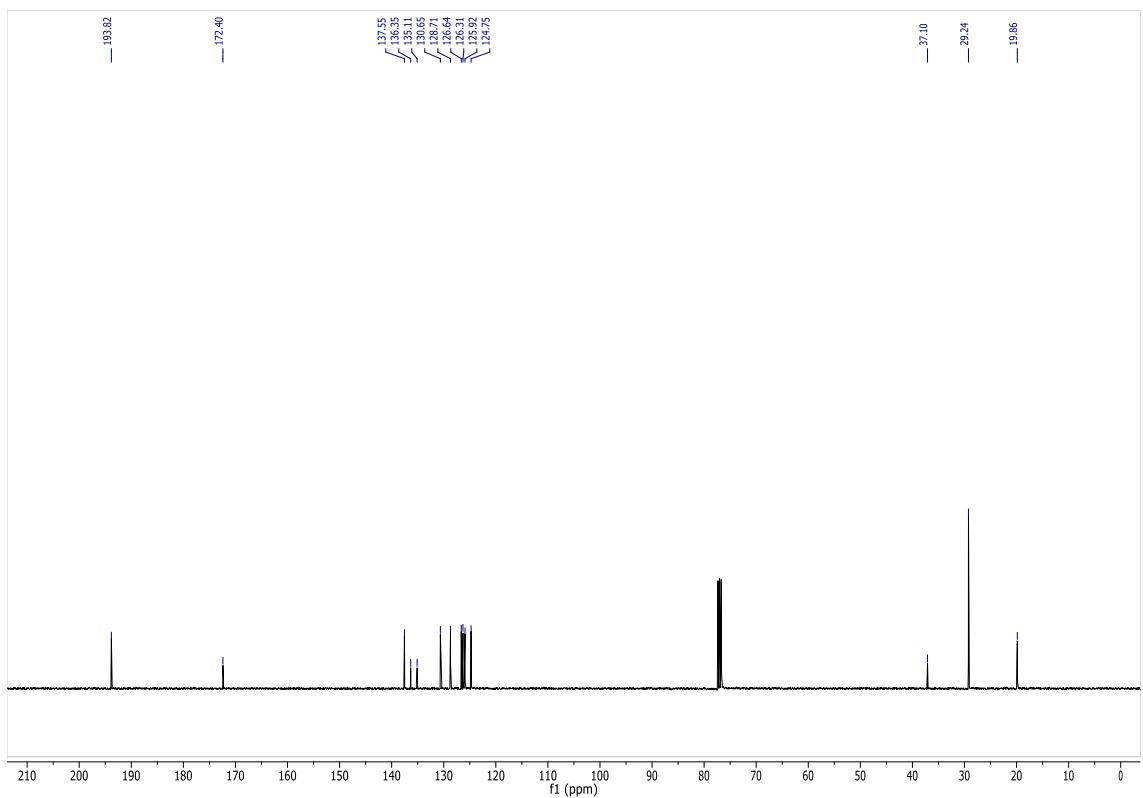
Espectro de RMN de ¹H do composto **30e** (500 MHz, CDCl₃)



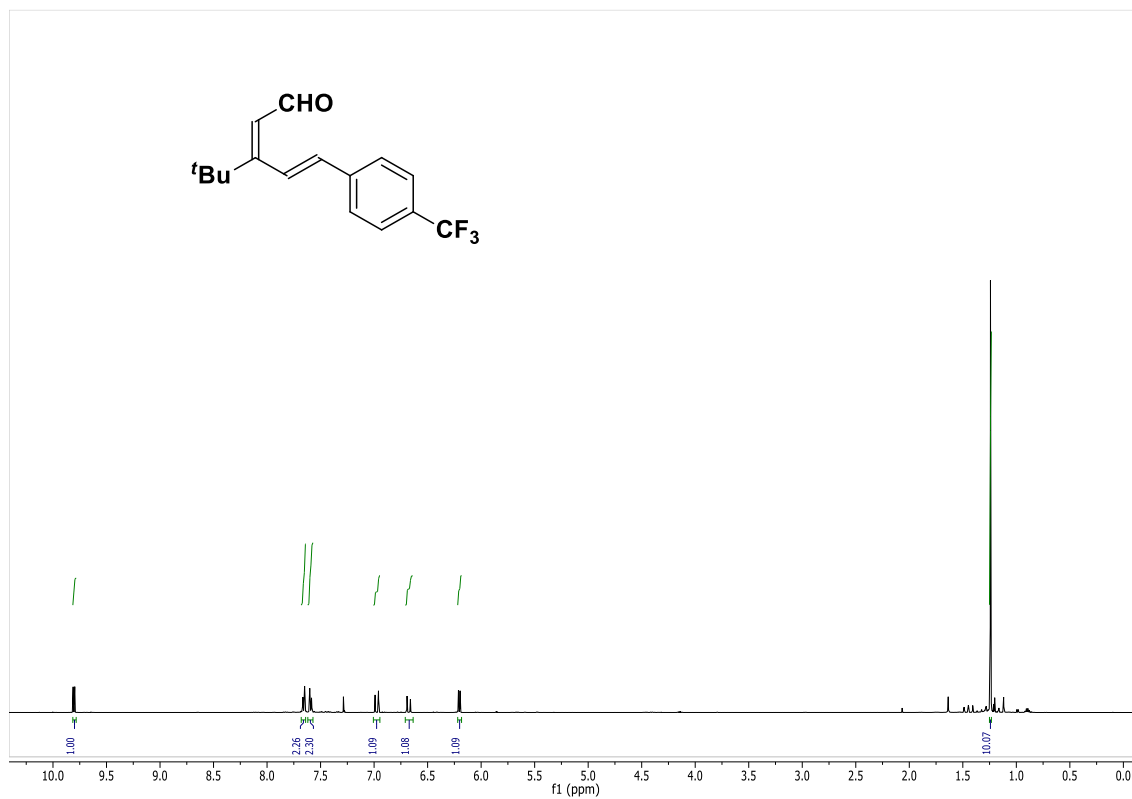
Espectro de RMN de ¹³C do composto **30e** (125 MHz, CDCl₃)



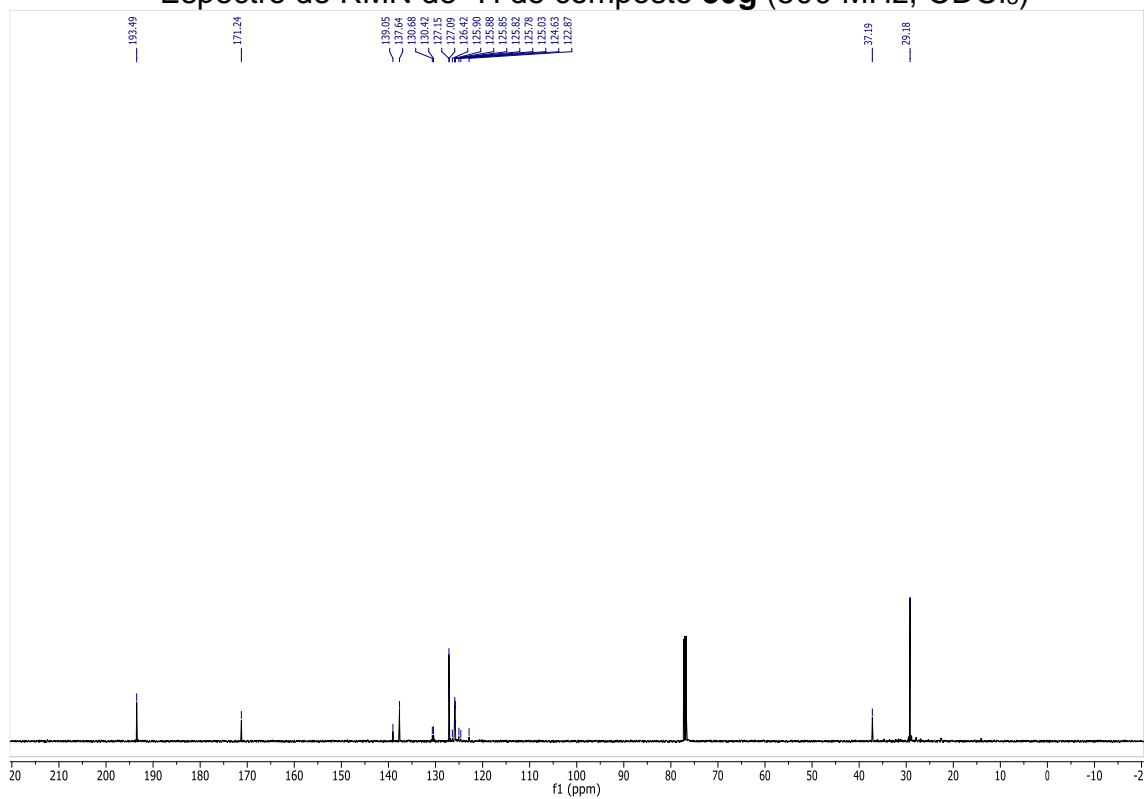
Espectro de RMN de ¹H do composto **30f** (400 MHz, CDCl₃)



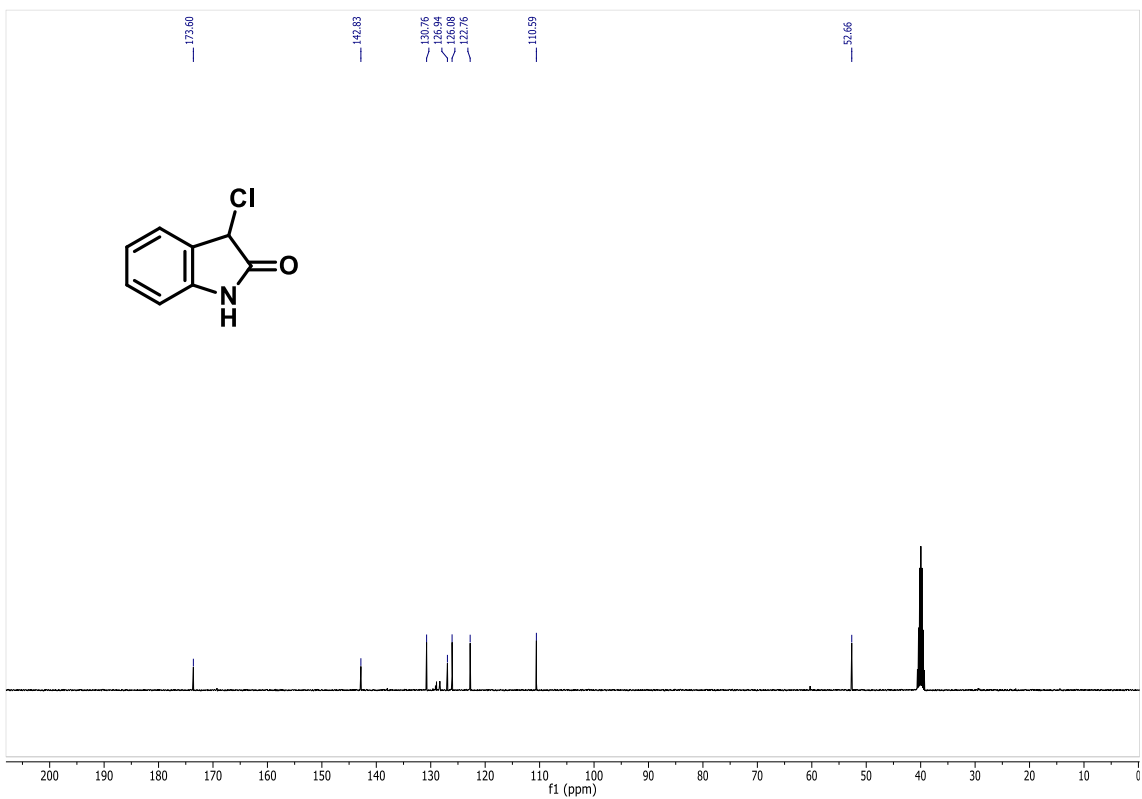
Espectro de RMN de ¹³C do composto **30f** (100 MHz, CDCl₃)



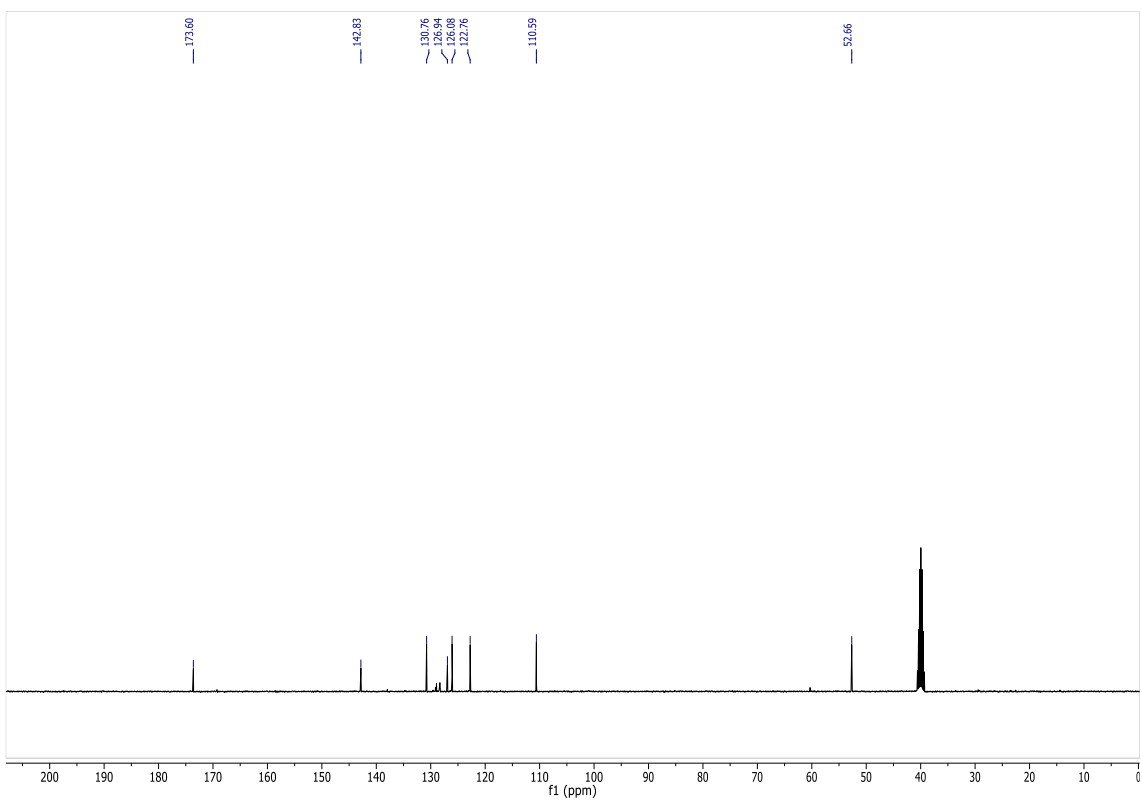
Espectro de RMN de ¹H do composto **30g** (500 MHz, CDCl₃)



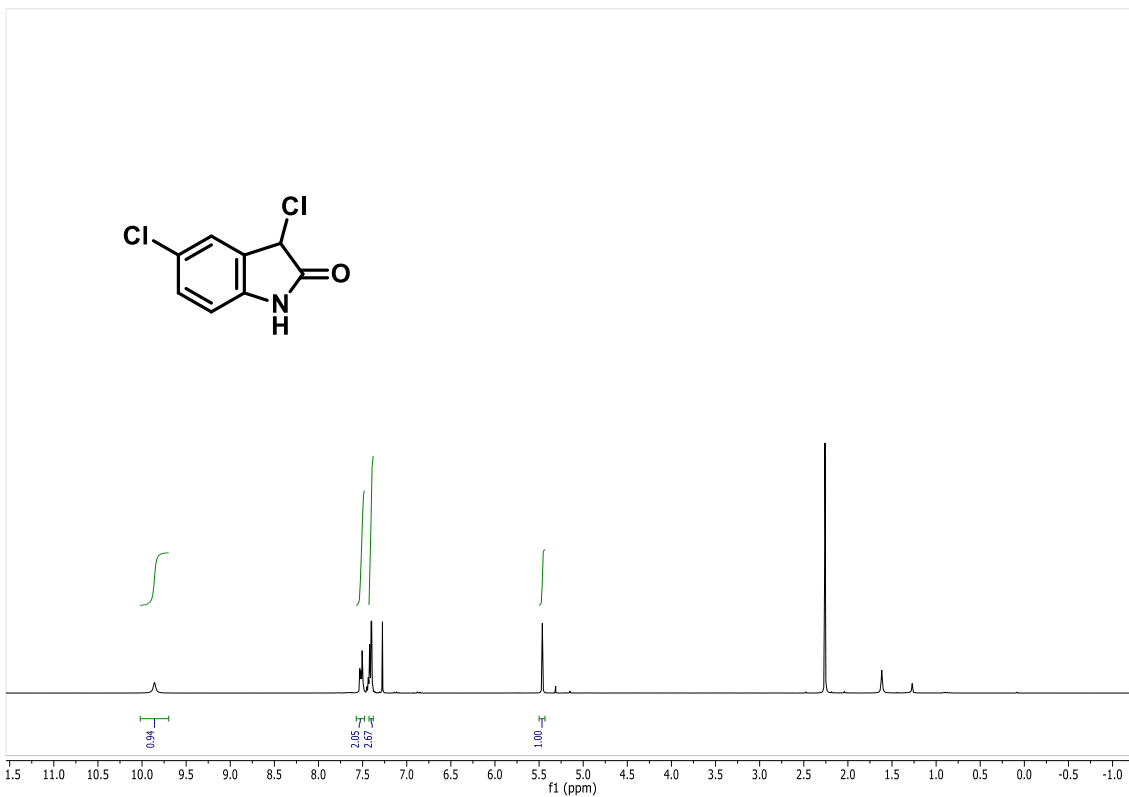
Espectro de RMN de ¹³C do composto **30g** (125 MHz, CDCl₃)



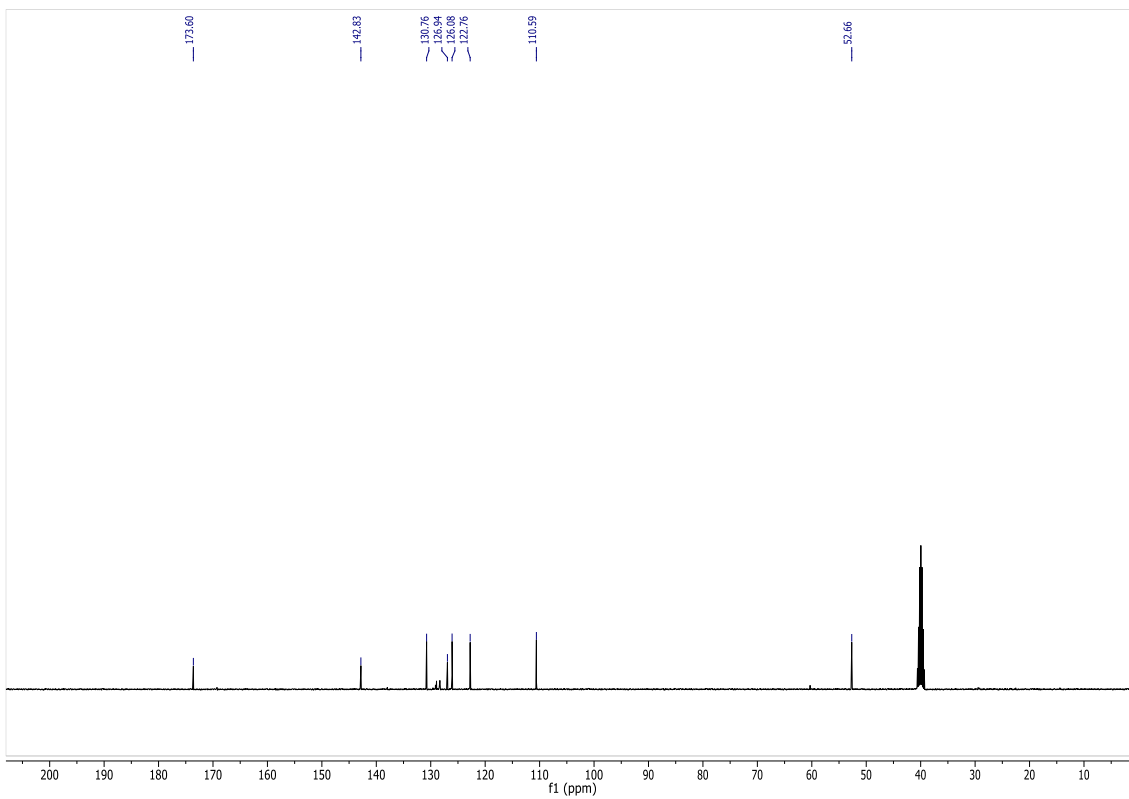
Espectro de RMN de ¹H do composto **30h** (400 MHz, DMSO-*d*₆)



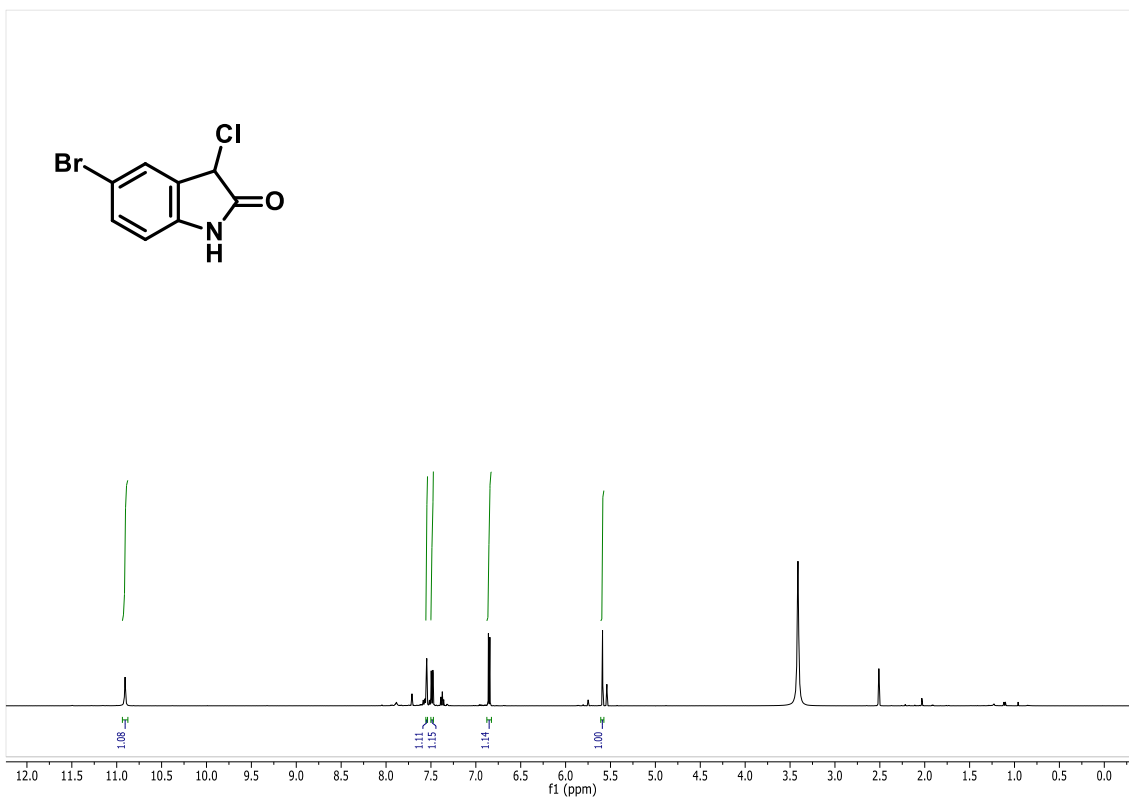
Espectro de RMN de ¹³C do composto **30h** (100 MHz, DMSO-*d*₆)



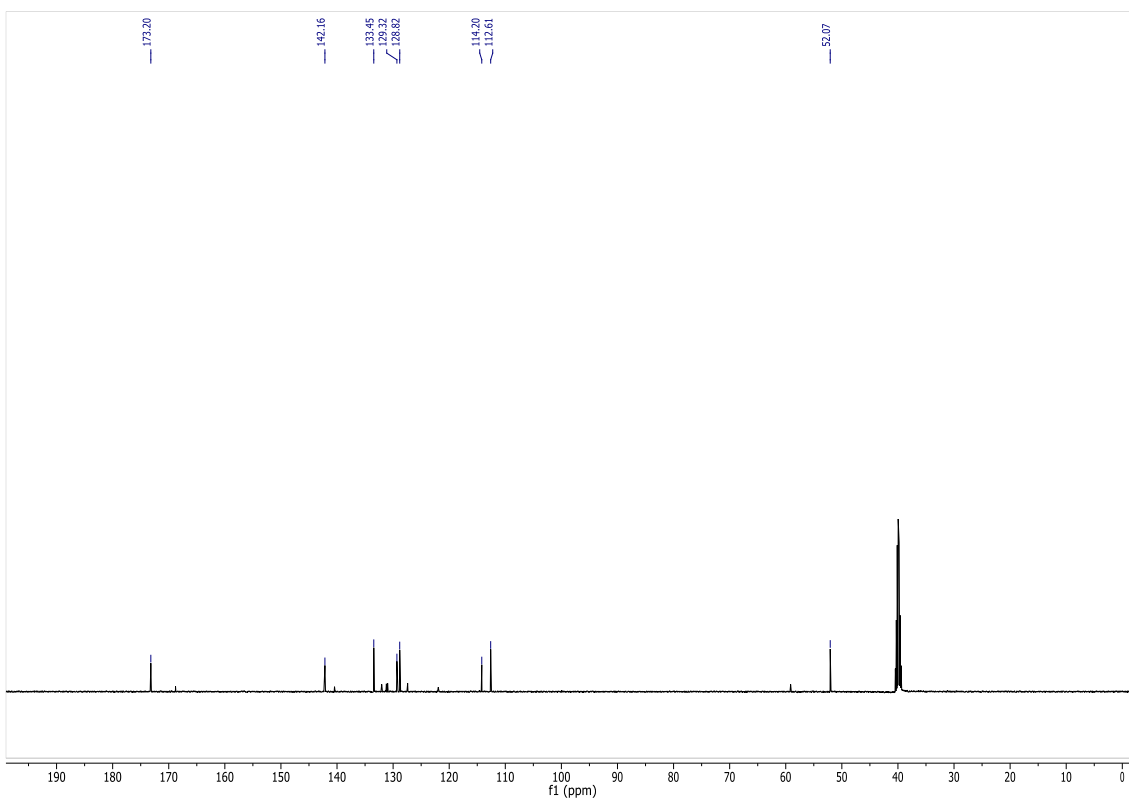
Espectro de RMN de ^1H do composto **30i** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



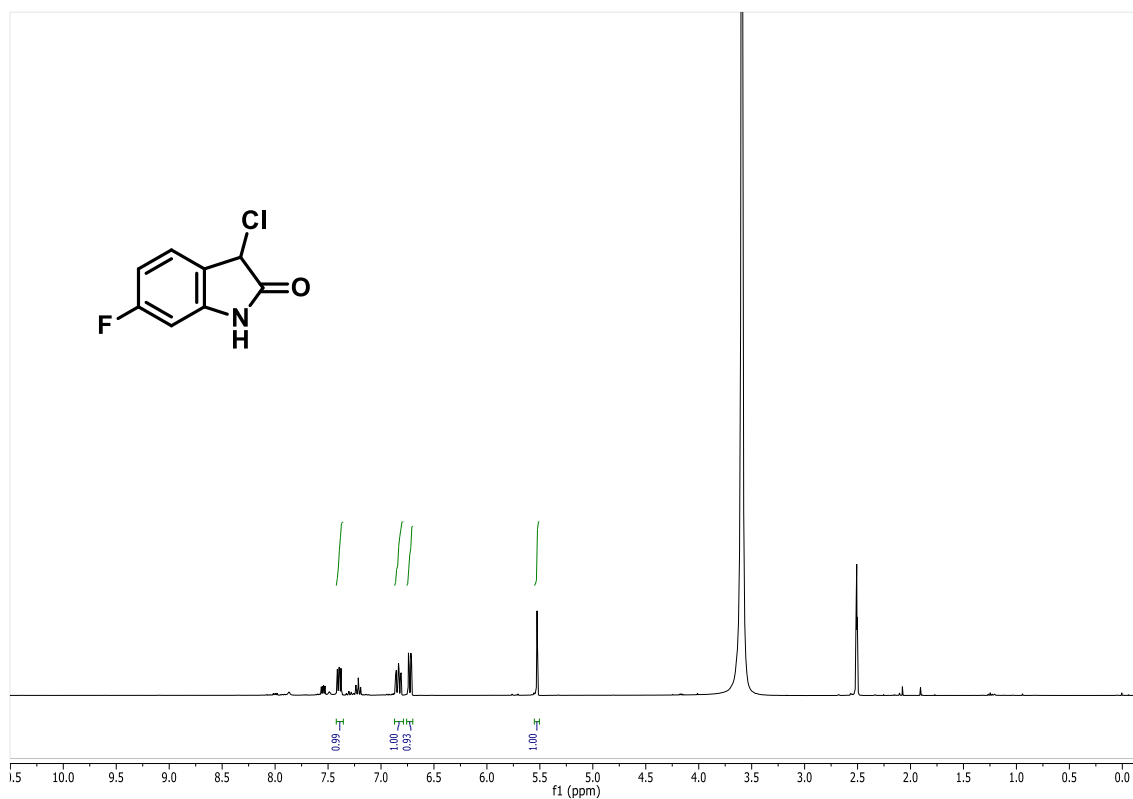
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **30i** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



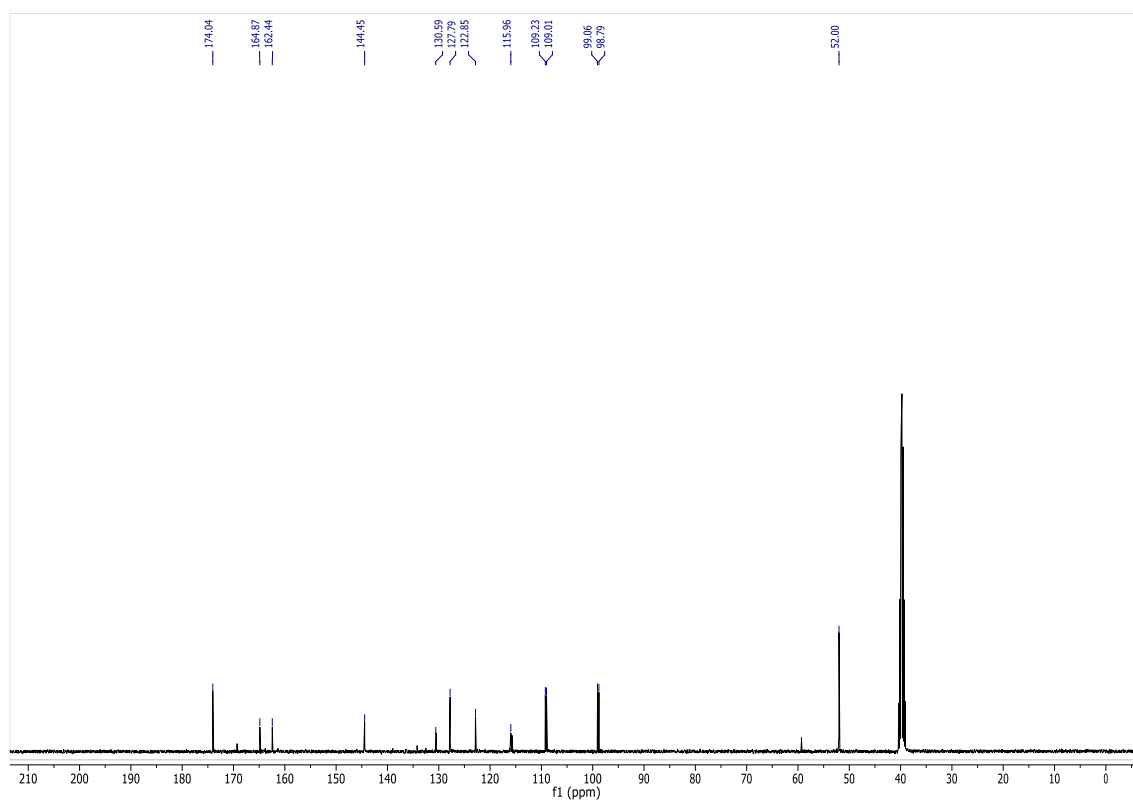
Espectro de RMN de ^1H do composto **30j** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



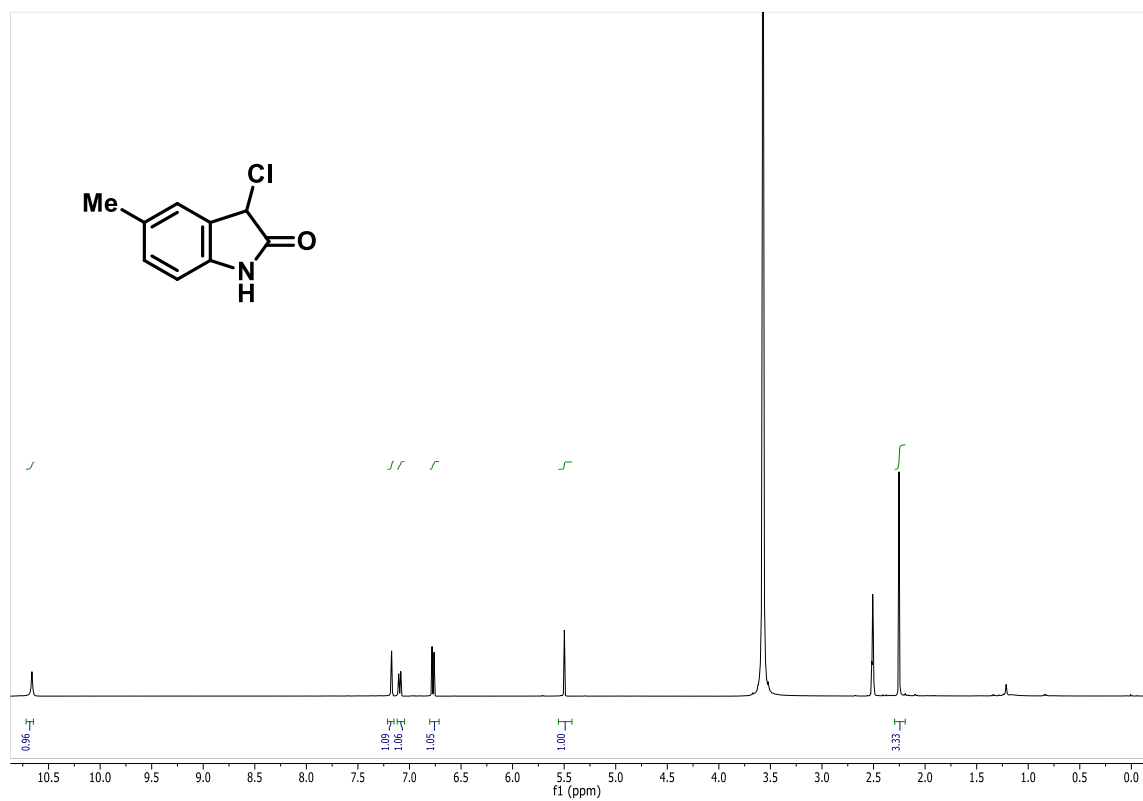
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **30j** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



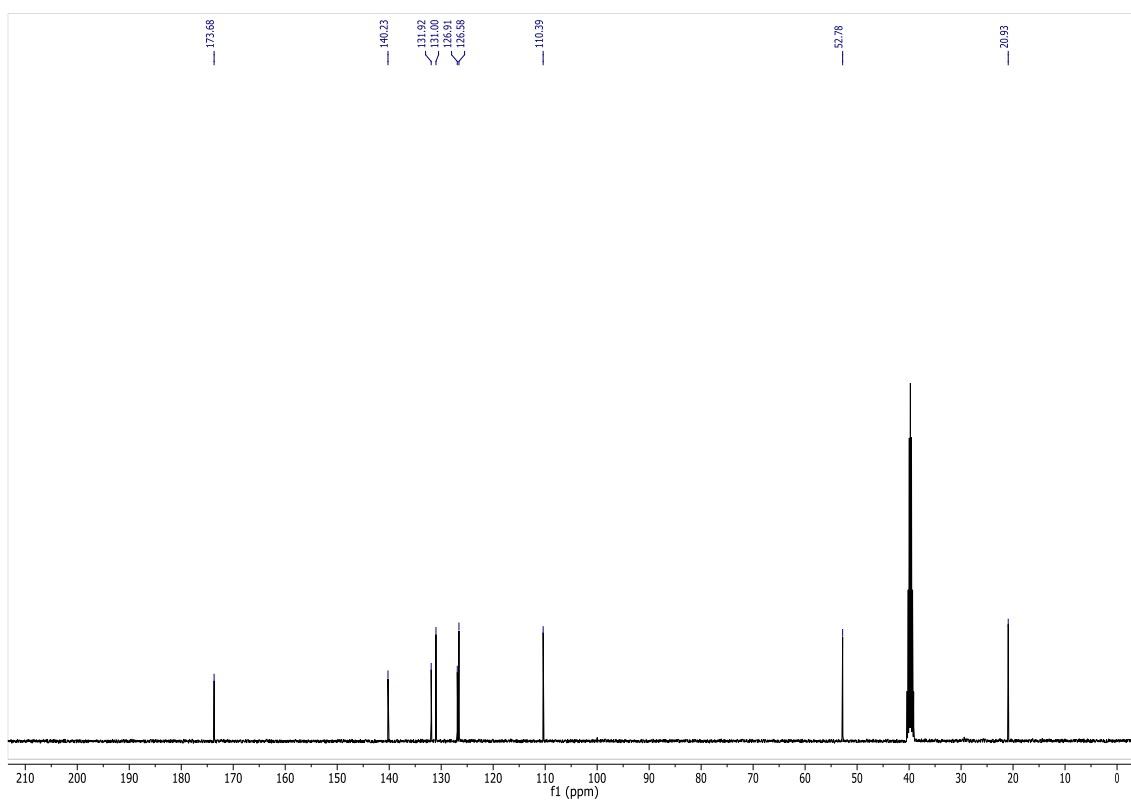
Espectro de RMN de ^1H do composto **30k** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



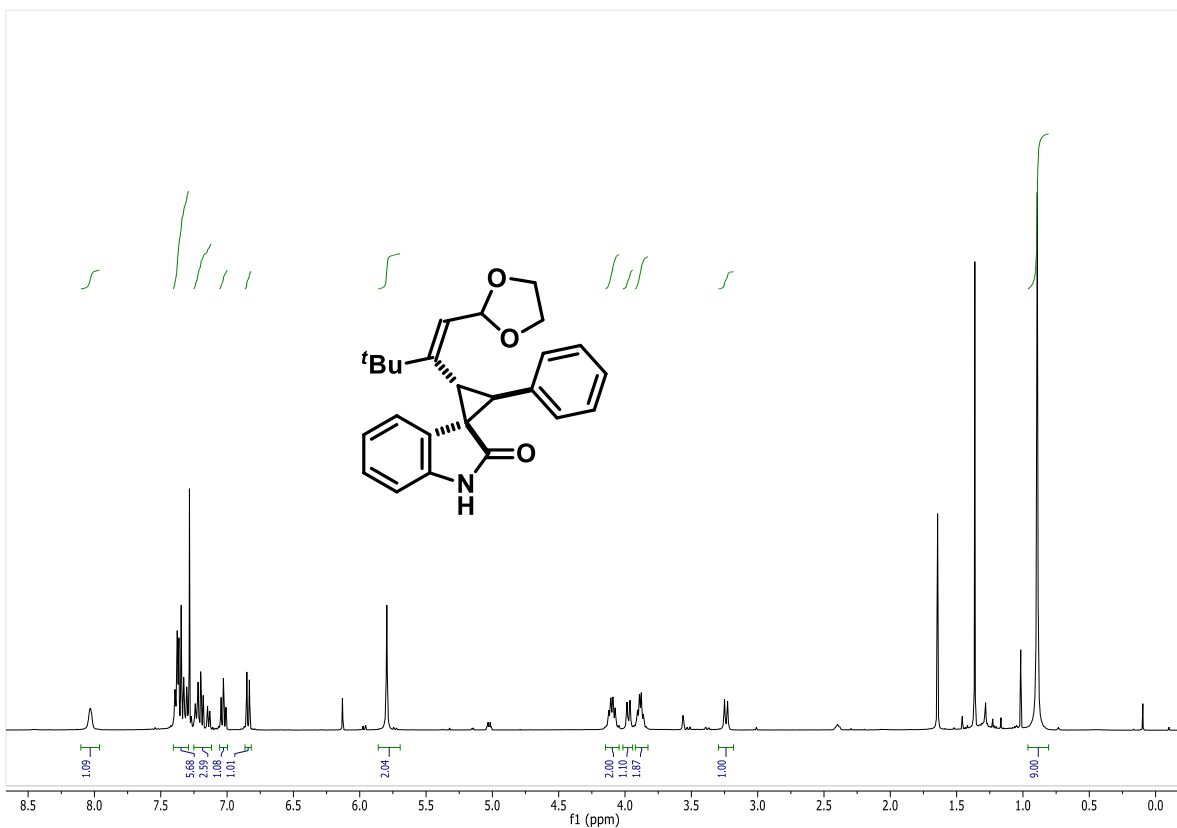
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **30k** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



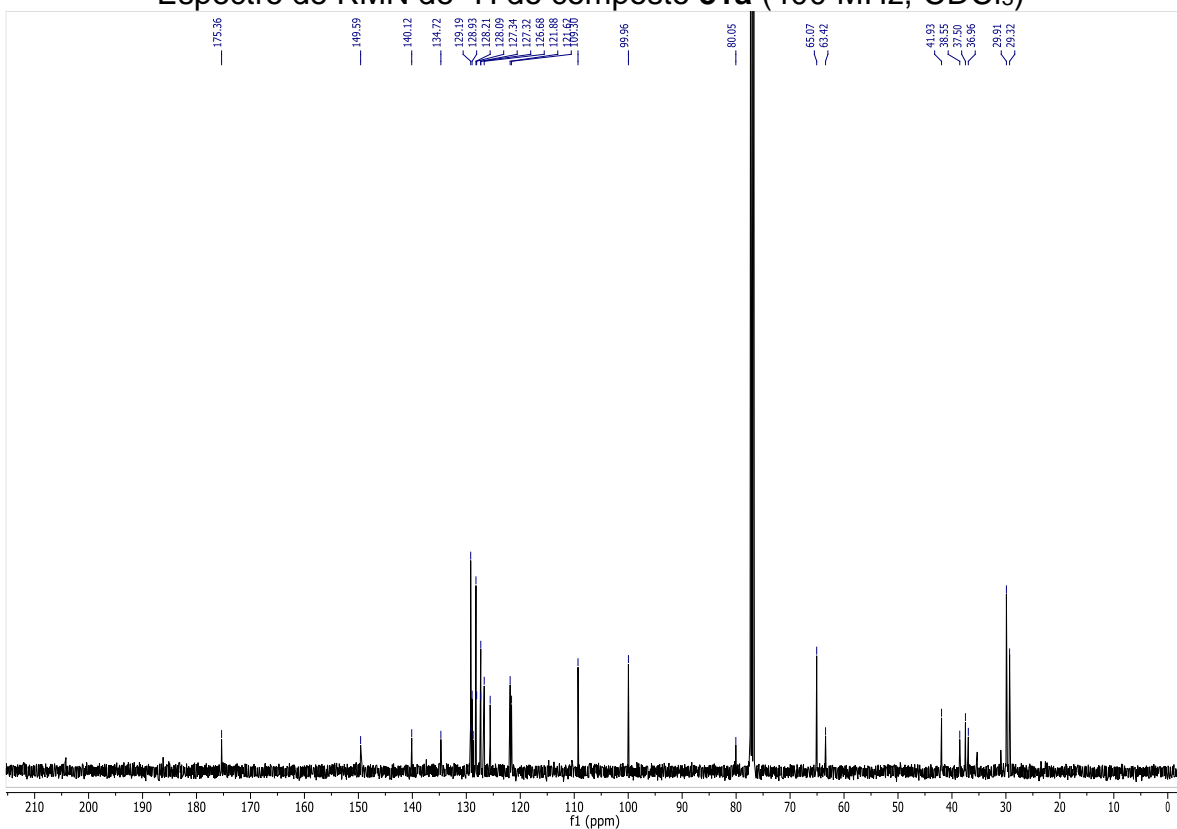
Espectro de RMN de ¹H do composto **30I** (400 MHz, DMSO-*d*₆)



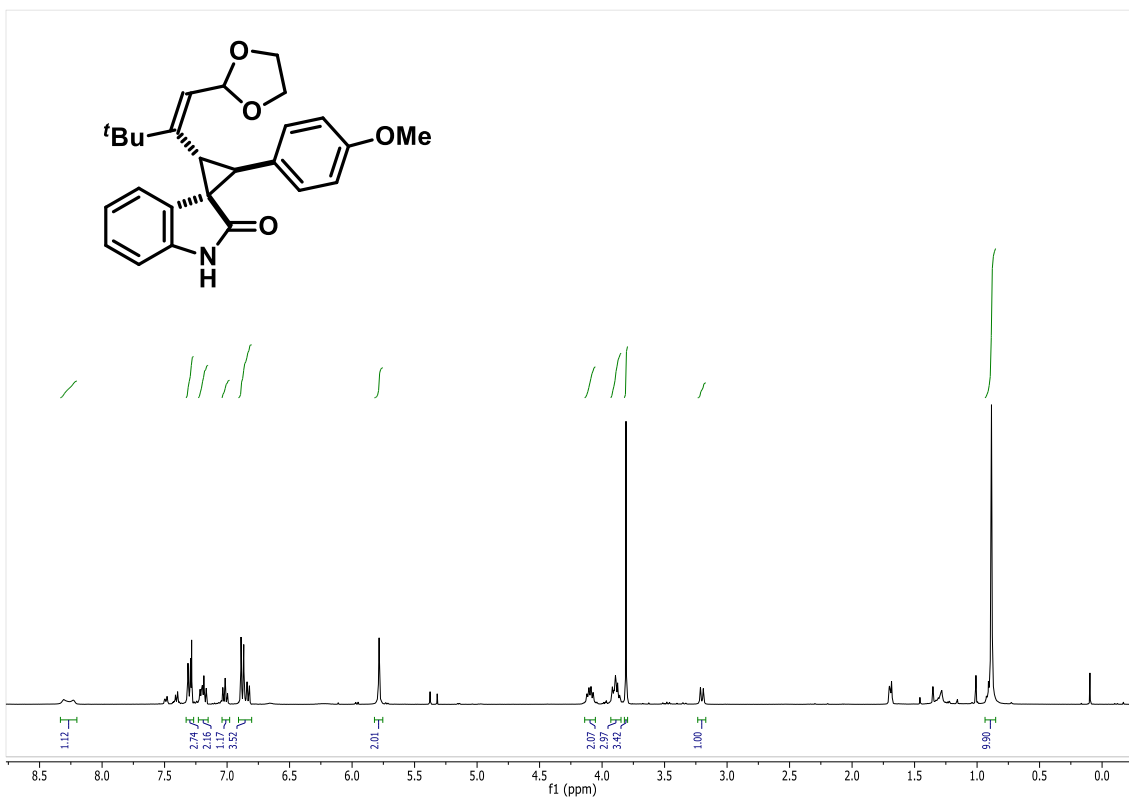
Espectro de RMN de ¹³C do composto **30I** (100 MHz, DMSO-*d*₆)



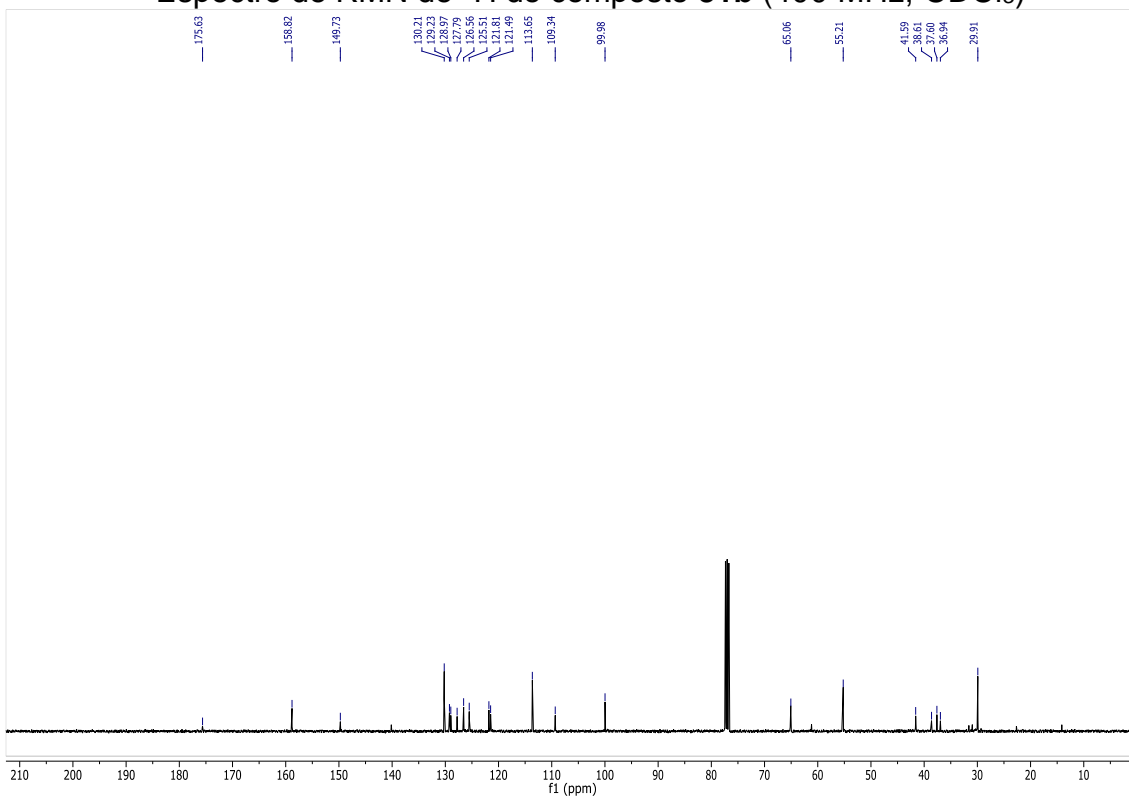
Espectro de RMN de ^1H do composto 31a (400 MHz, CDCl_3)



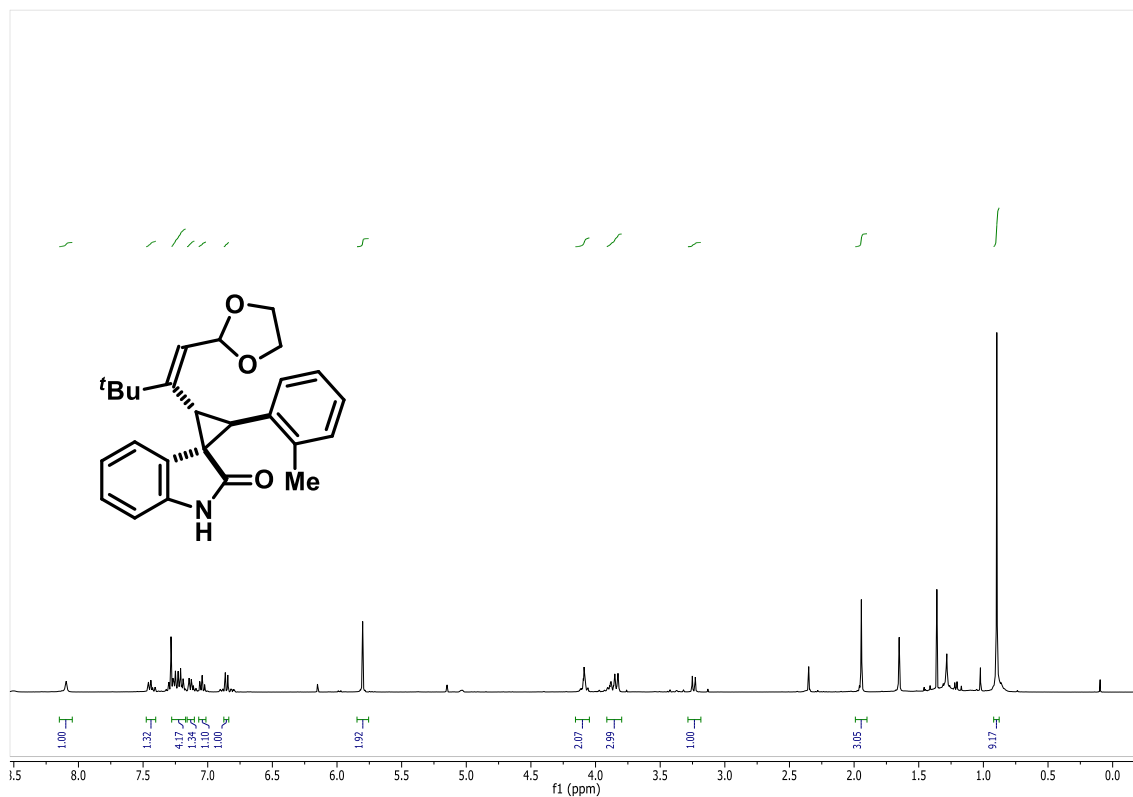
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 31a (100 MHz, CDCl_3)



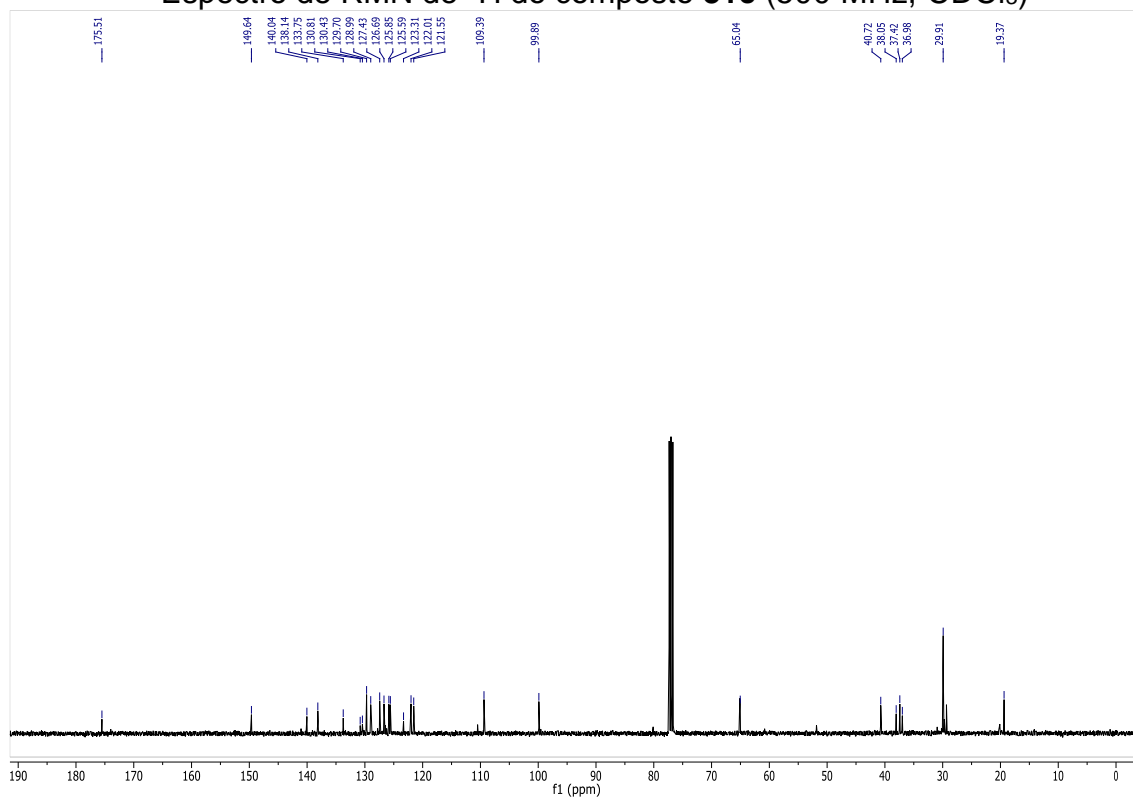
Espectro de RMN de ^1H do composto **31b** (400 MHz, CDCl_3)



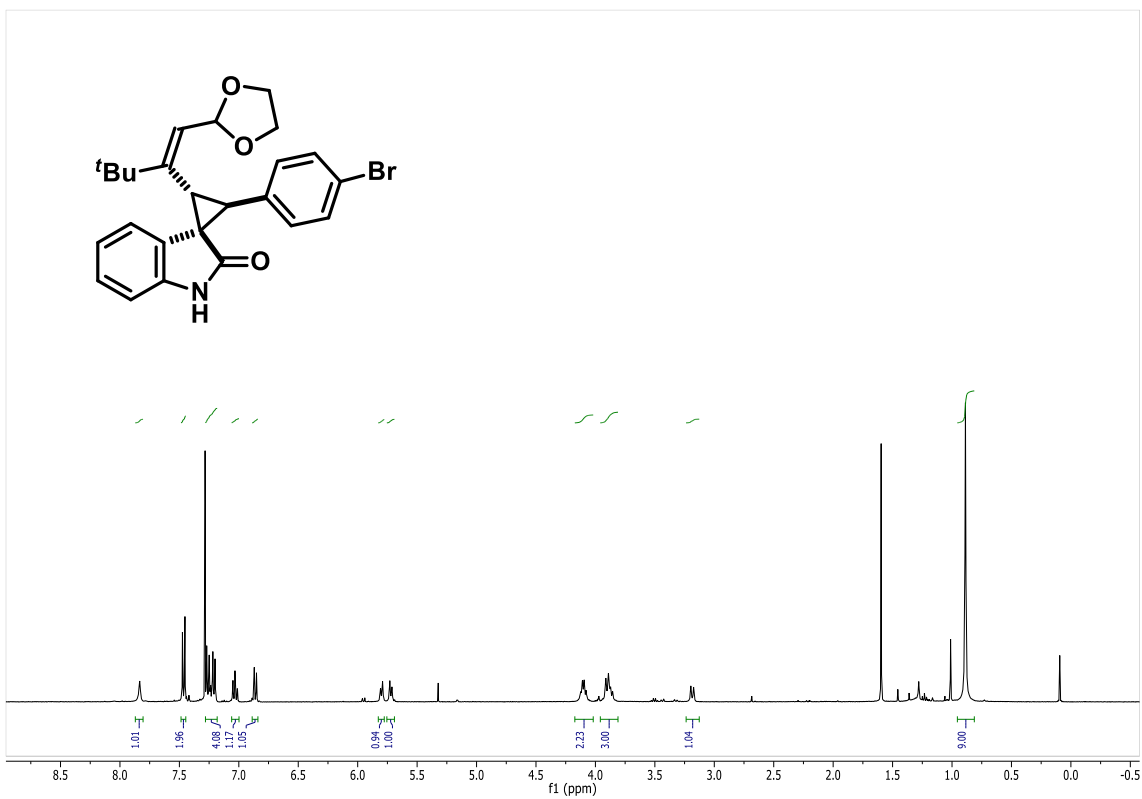
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **31b** (100 MHz, CDCl_3)



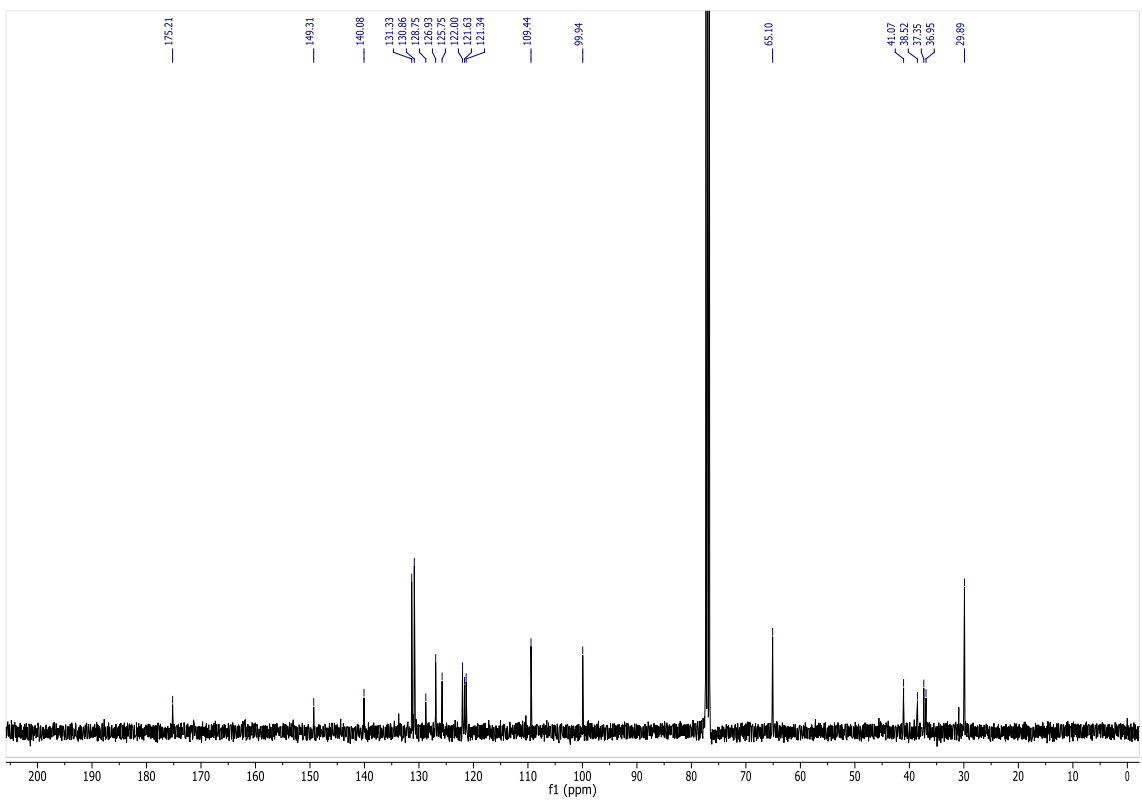
Espectro de RMN de ^1H do composto **31c** (500 MHz, CDCl_3)



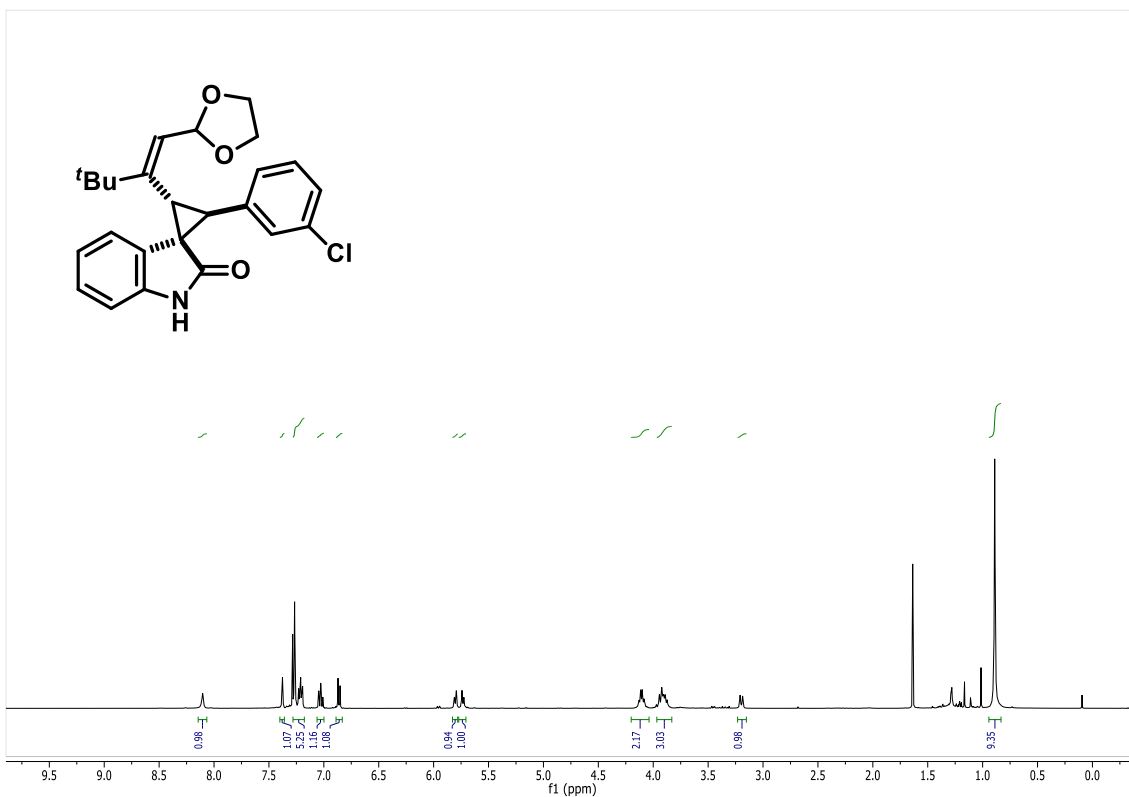
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **31c** (125 MHz, CDCl_3)



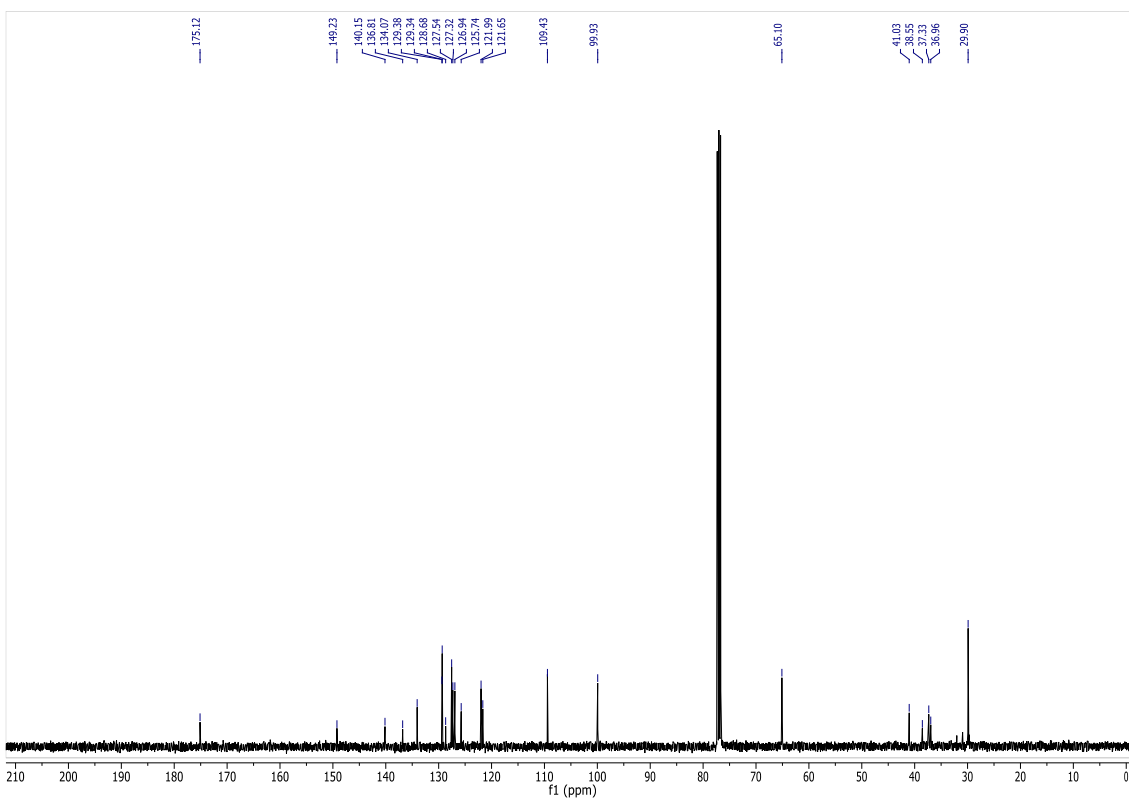
Espectro de RMN de ^1H do composto **31d** (400 MHz, CDCl_3)



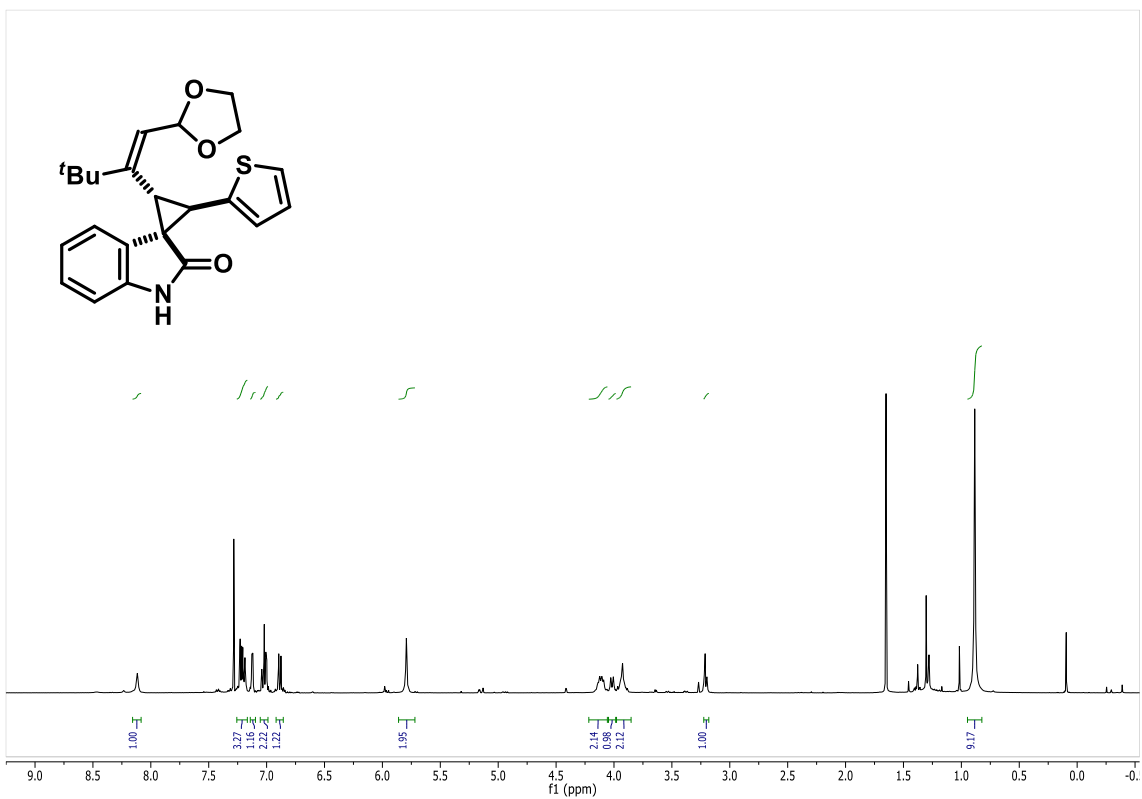
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **31d** (100 MHz, CDCl_3)



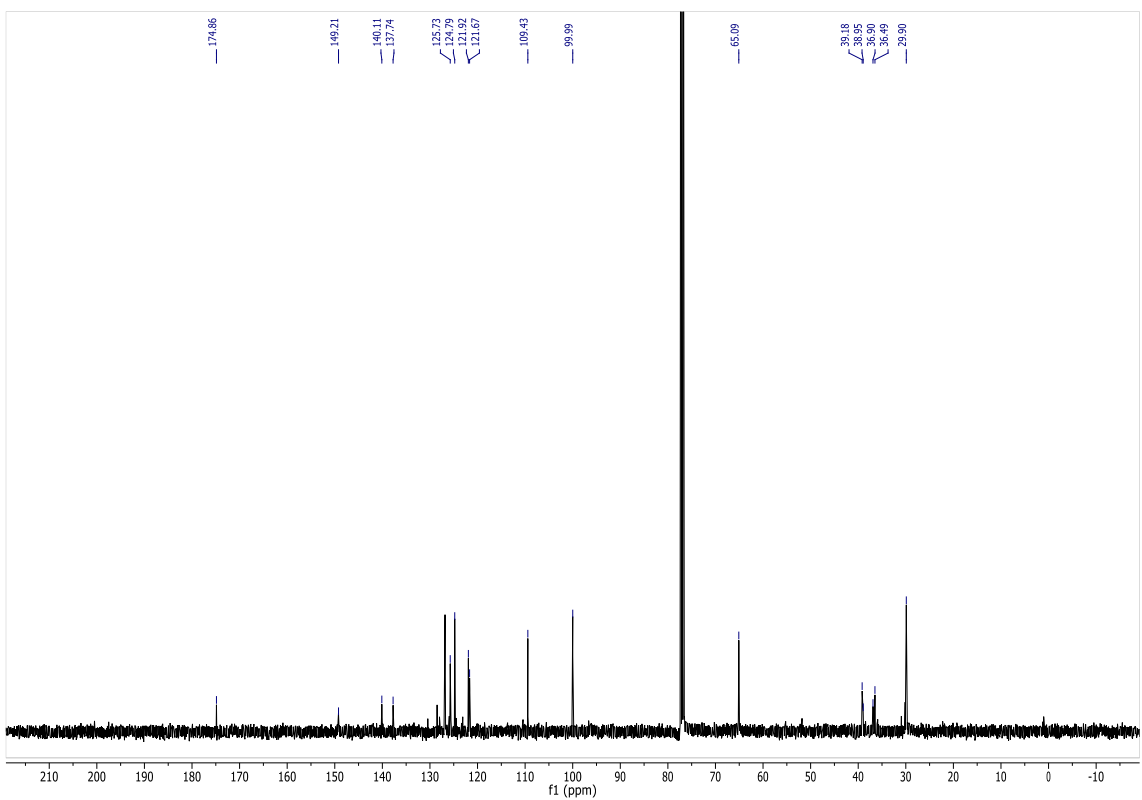
Espectro de RMN de ^1H do composto **31d** (400 MHz, CDCl_3)



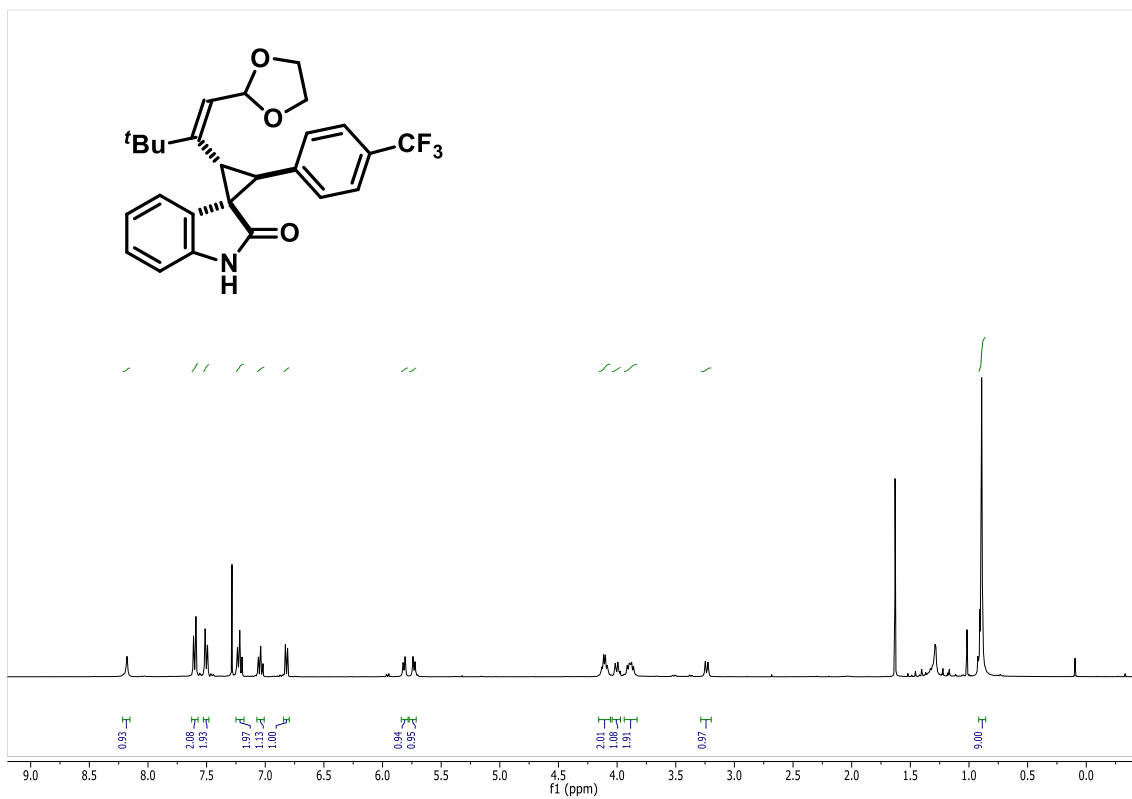
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **31e** (100 MHz, CDCl_3)



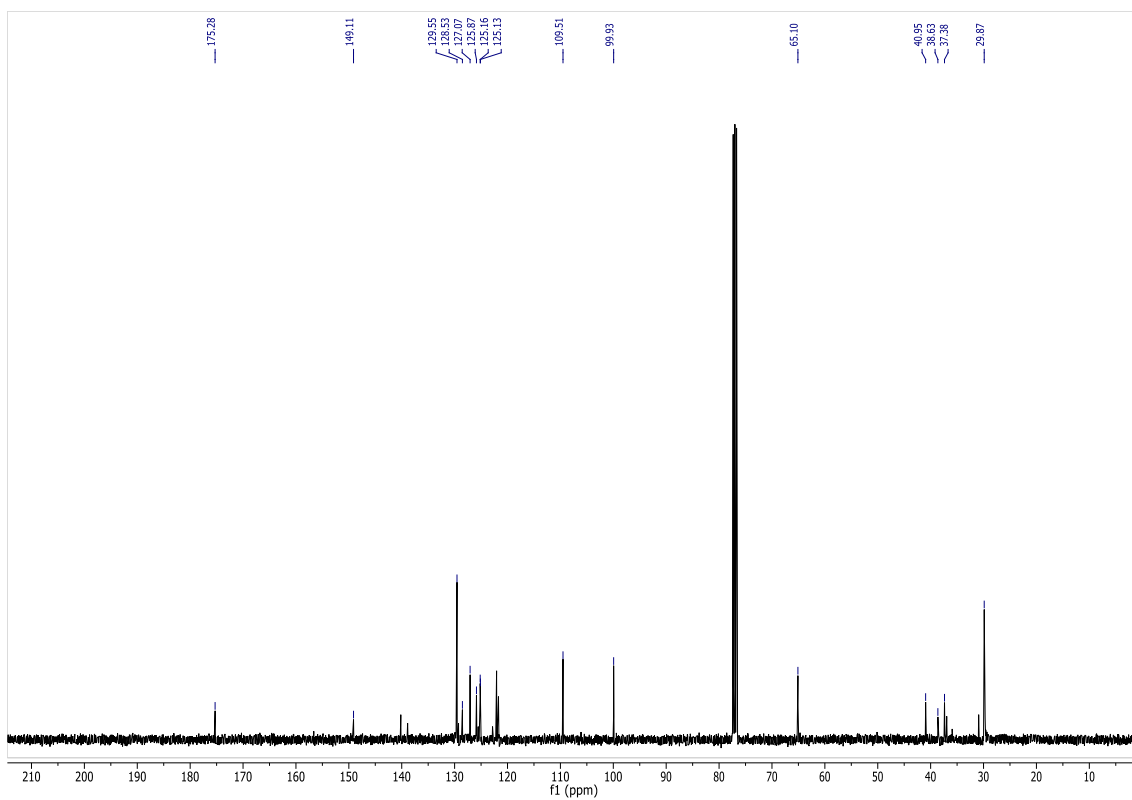
Espectro de RMN de ^1H do composto **31g** (400 MHz, CDCl_3)



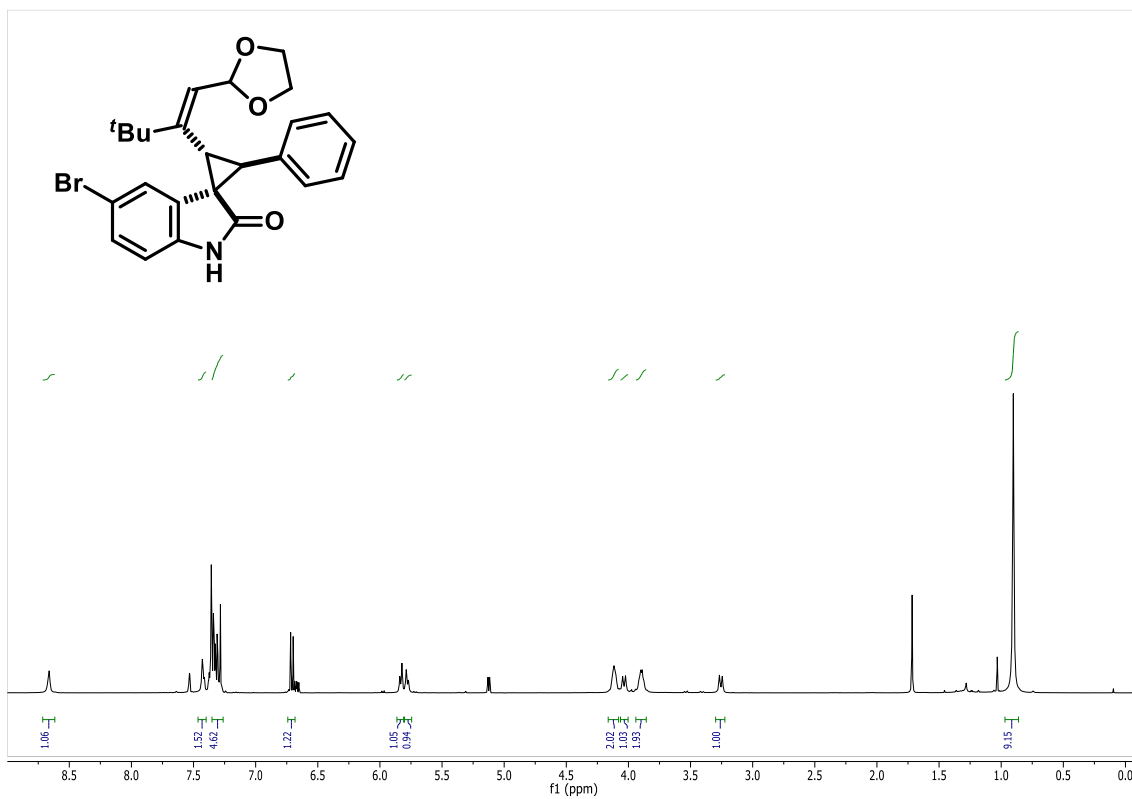
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **31g** (100 MHz, CDCl_3)



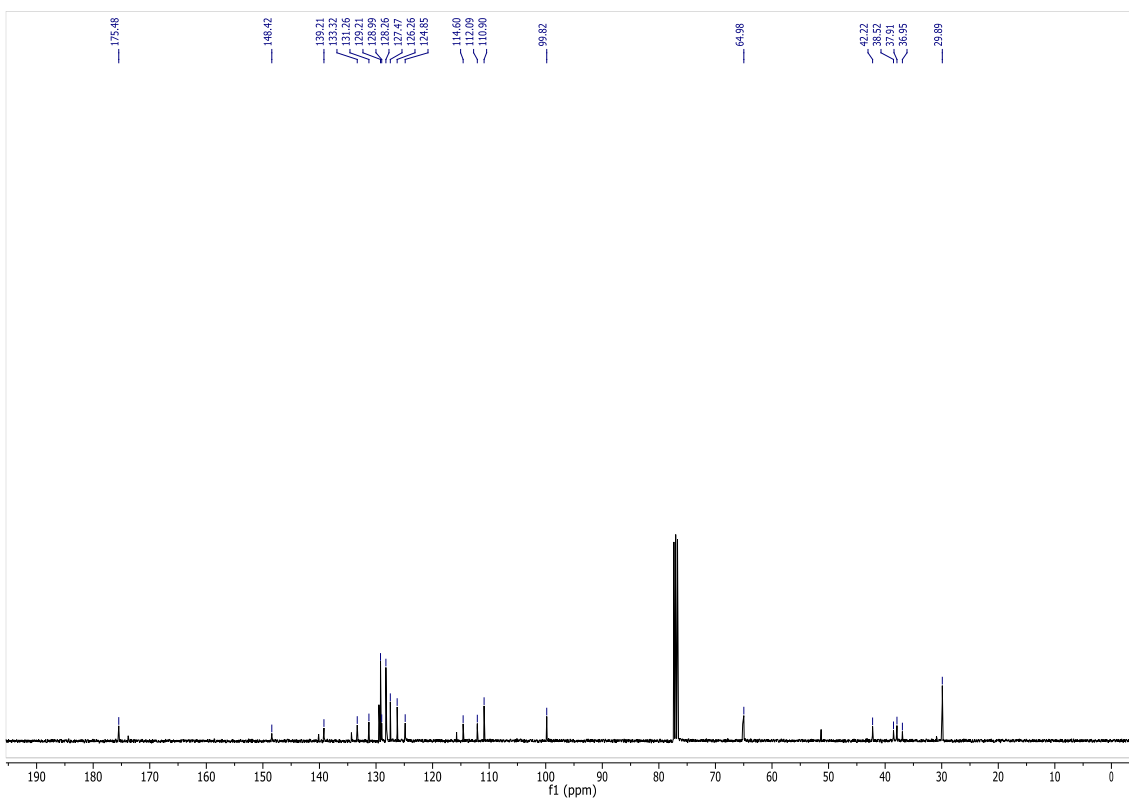
Espectro de RMN de ¹H do composto **31h** (400 MHz, CDCl₃)



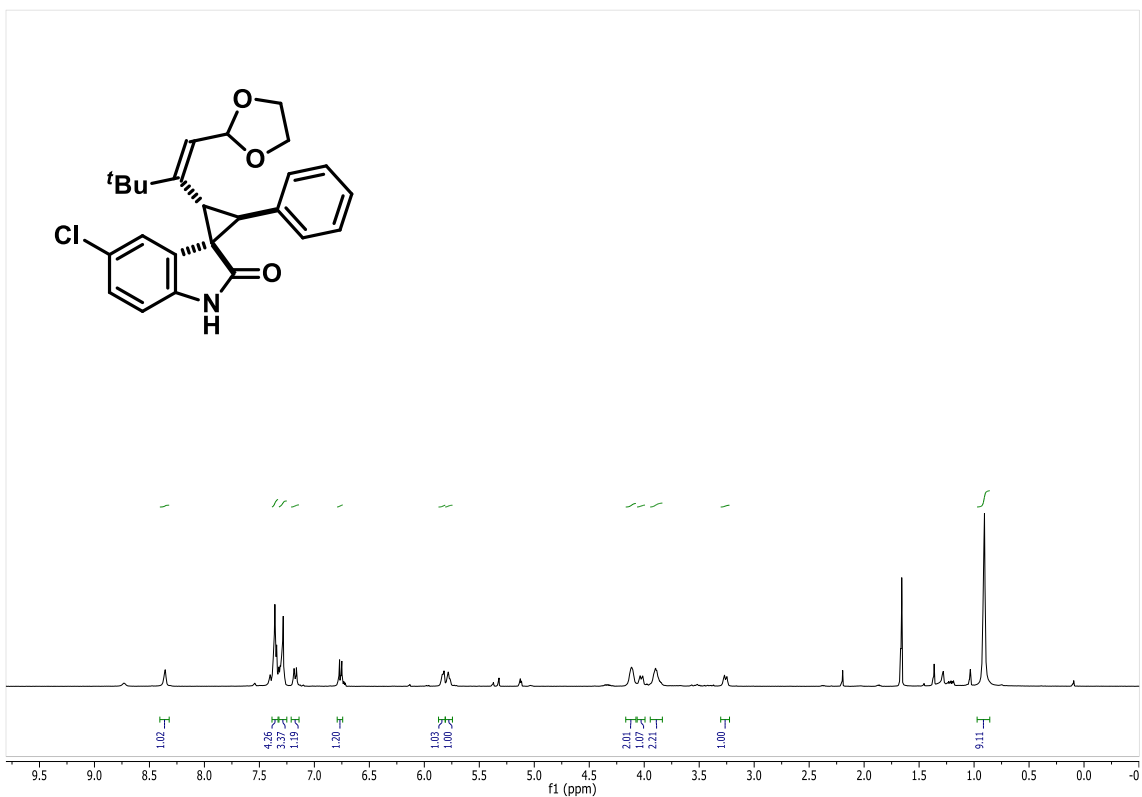
Espectro de RMN de ¹³C do composto **31h** (100 MHz, CDCl₃)



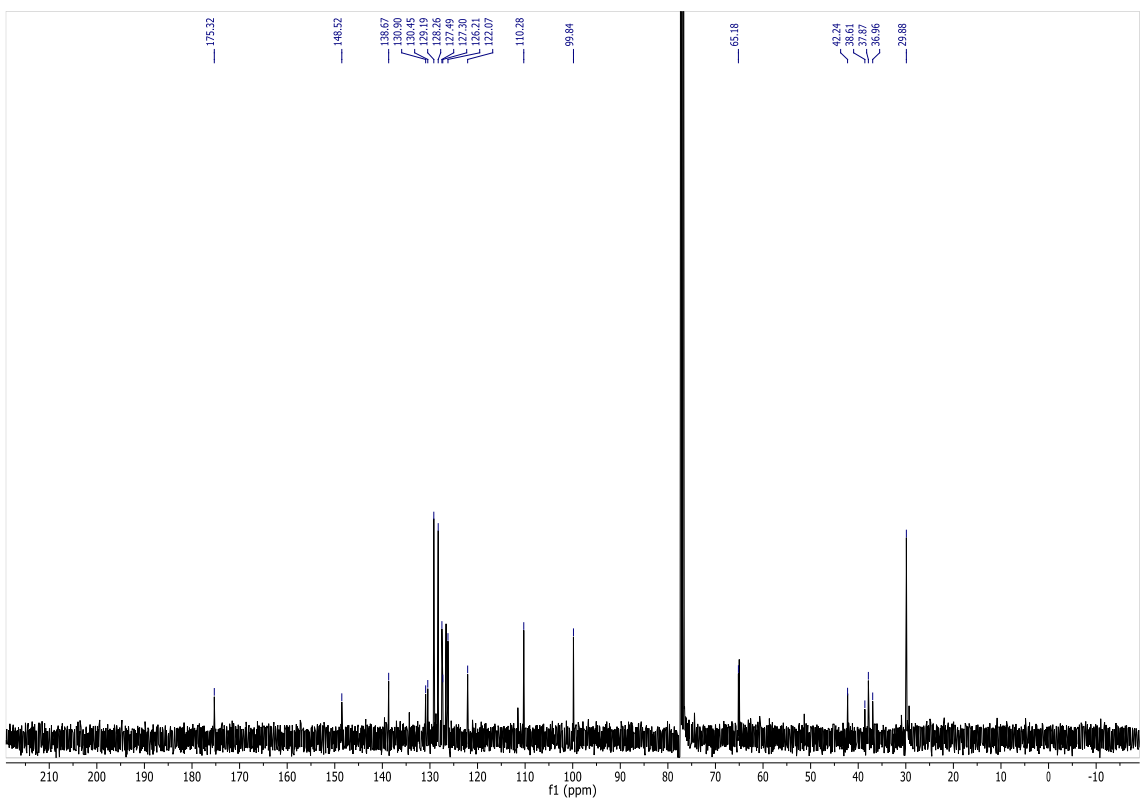
Espectro de RMN de ^1H do composto **31i** (400 MHz, CDCl_3)



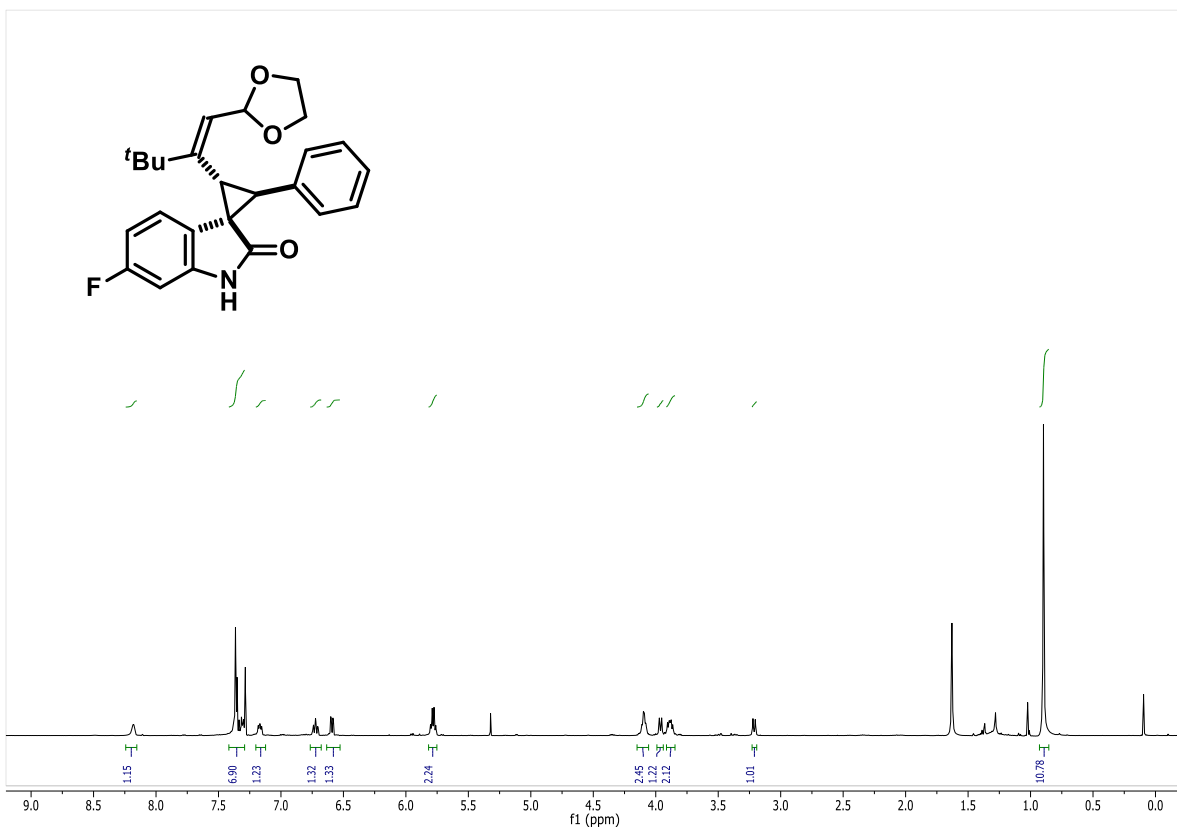
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **31i** (100 MHz, CDCl_3)



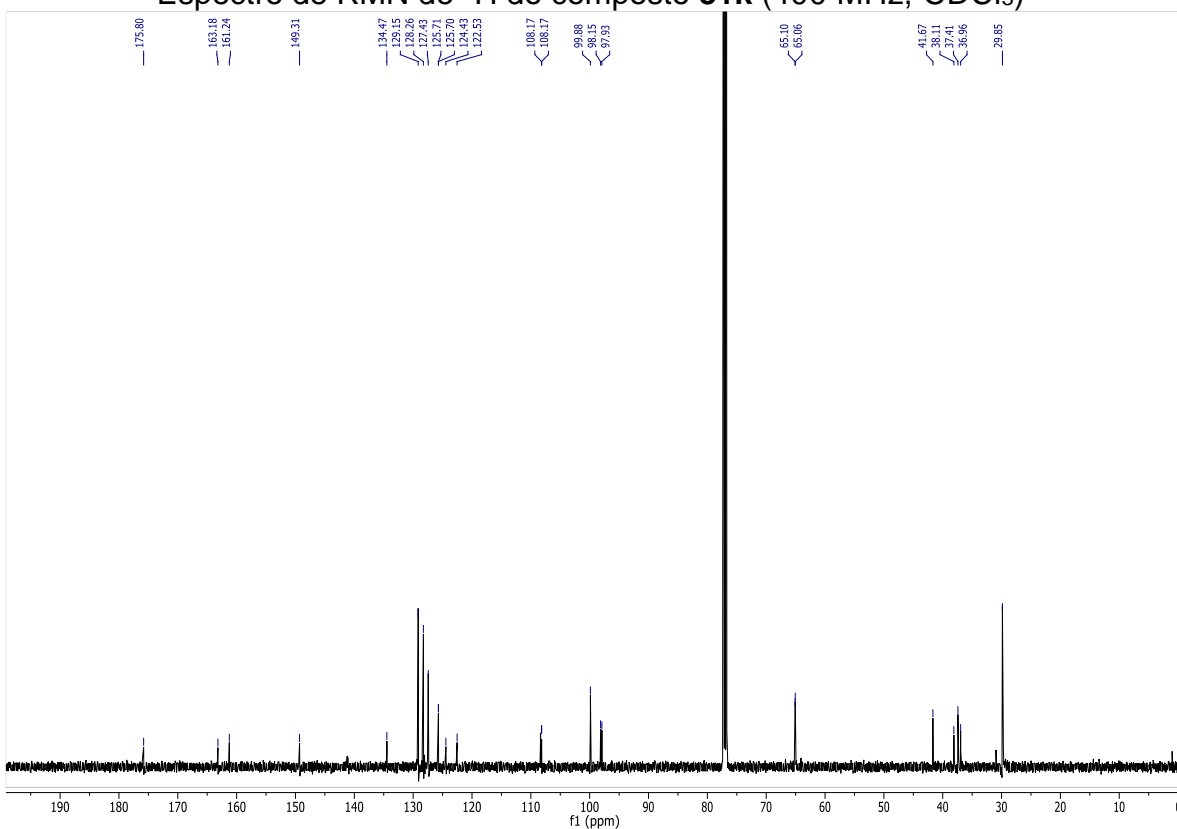
Espectro de RMN de ^1H do composto **31j** (400 MHz, CDCl_3)



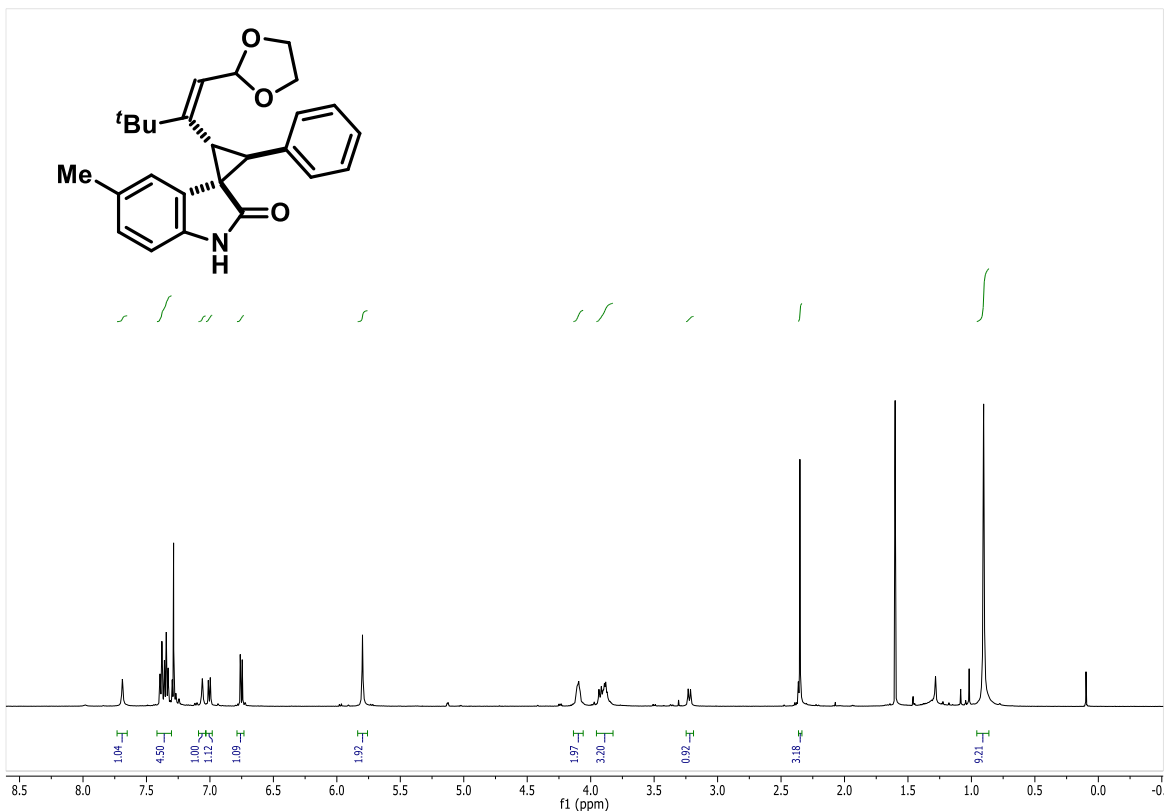
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **31j** (100 MHz, CDCl_3)



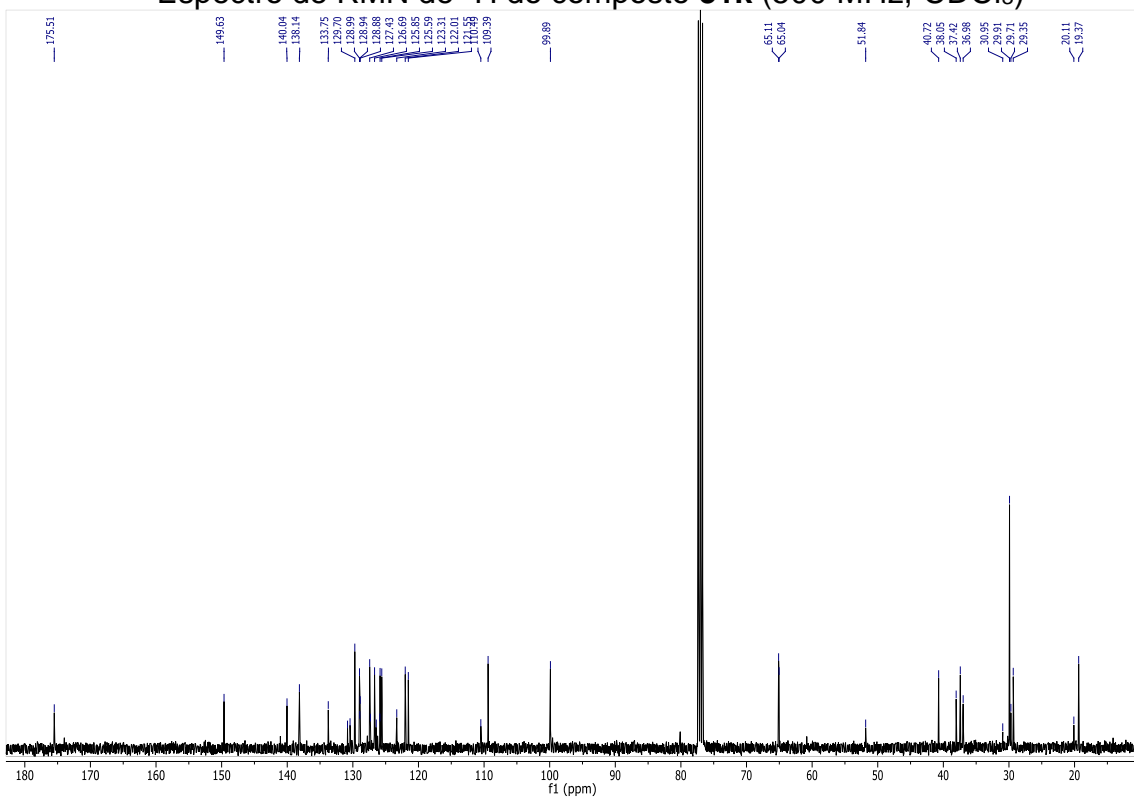
Espectro de RMN de ¹H do composto 31k (400 MHz, CDCl₃)



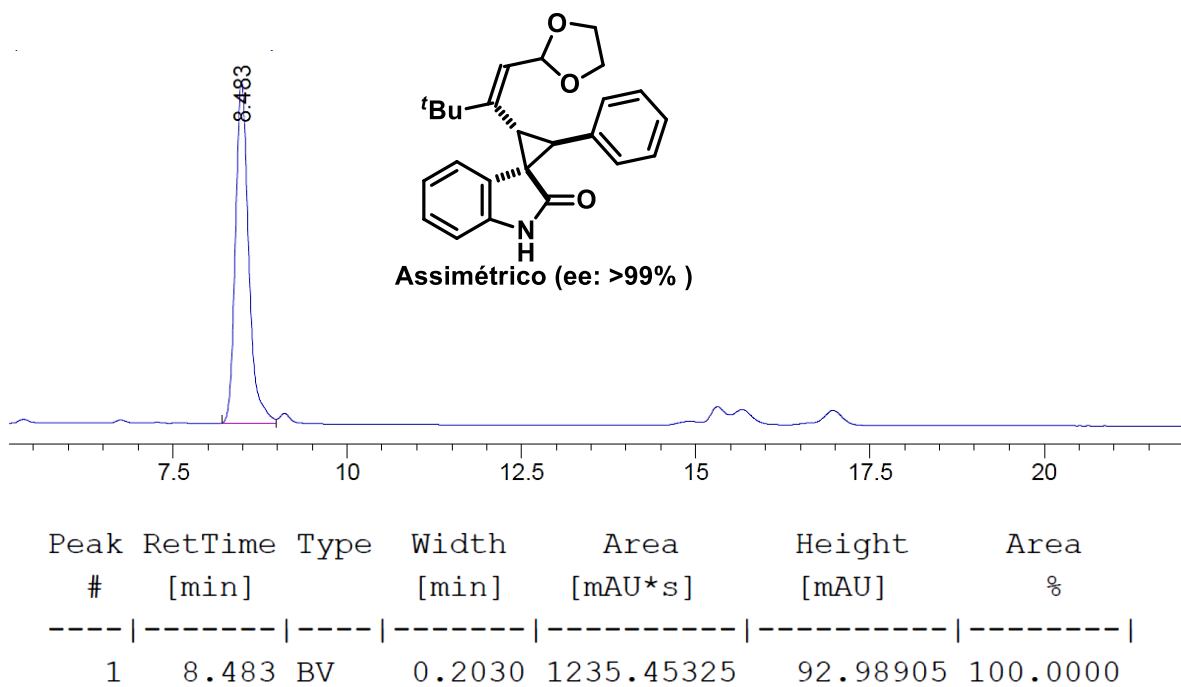
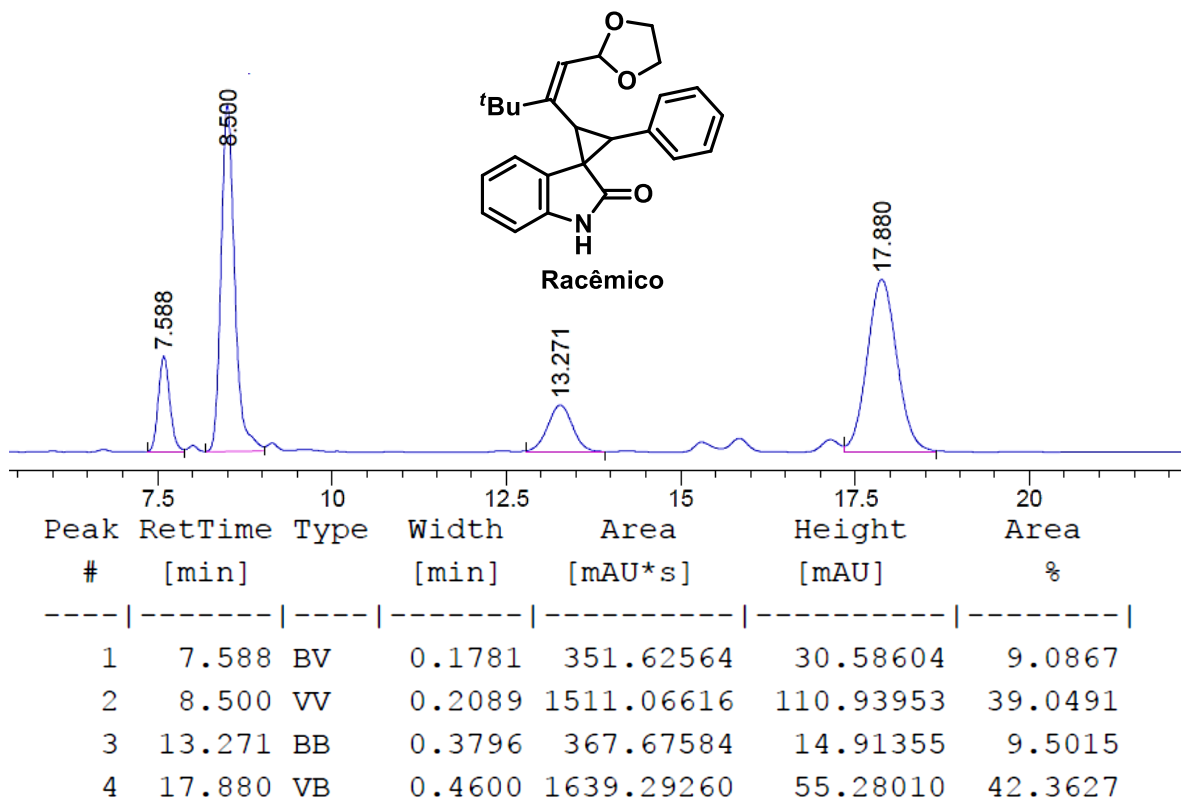
Espectro de RMN de ¹³C do composto 31k(100 MHz, CDCl₃)

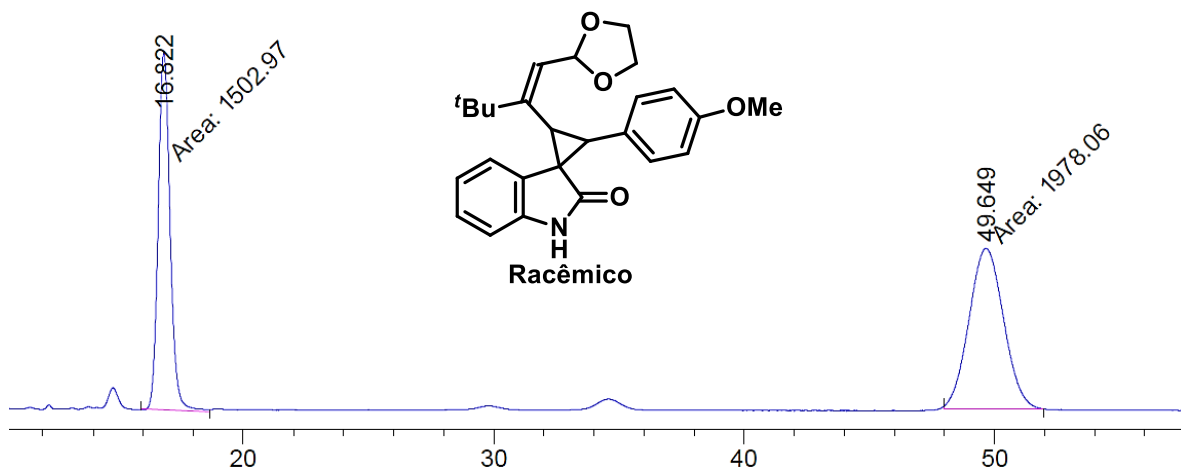


Espectro de RMN de ^1H do composto **31k** (500 MHz, CDCl_3)

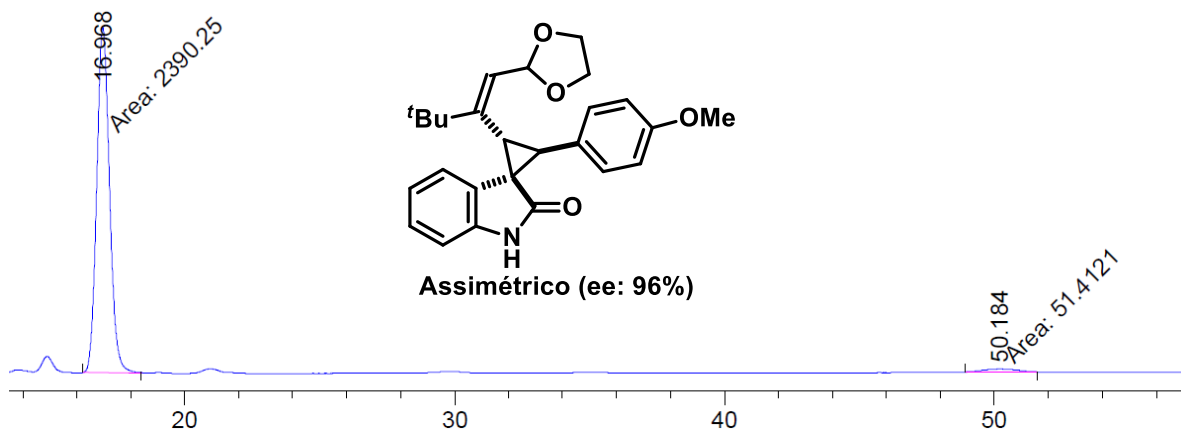


Espectro de RMN de ^{13}C do composto **31k** (125 MHz, CDCl_3)

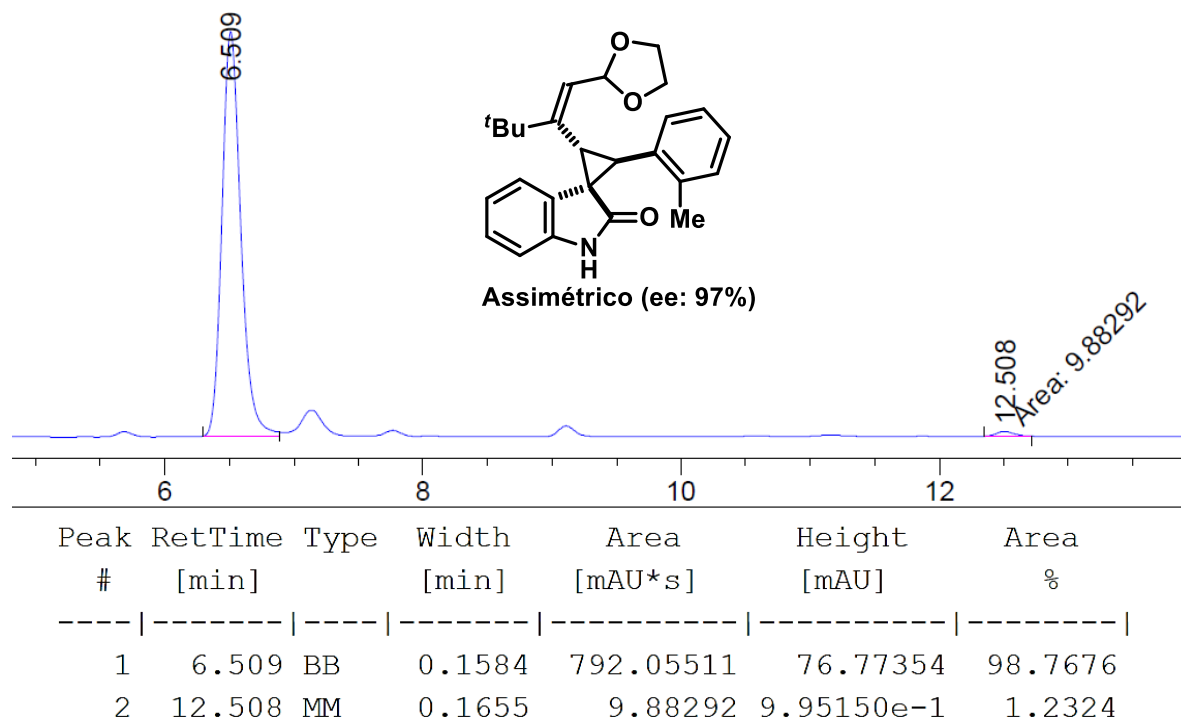
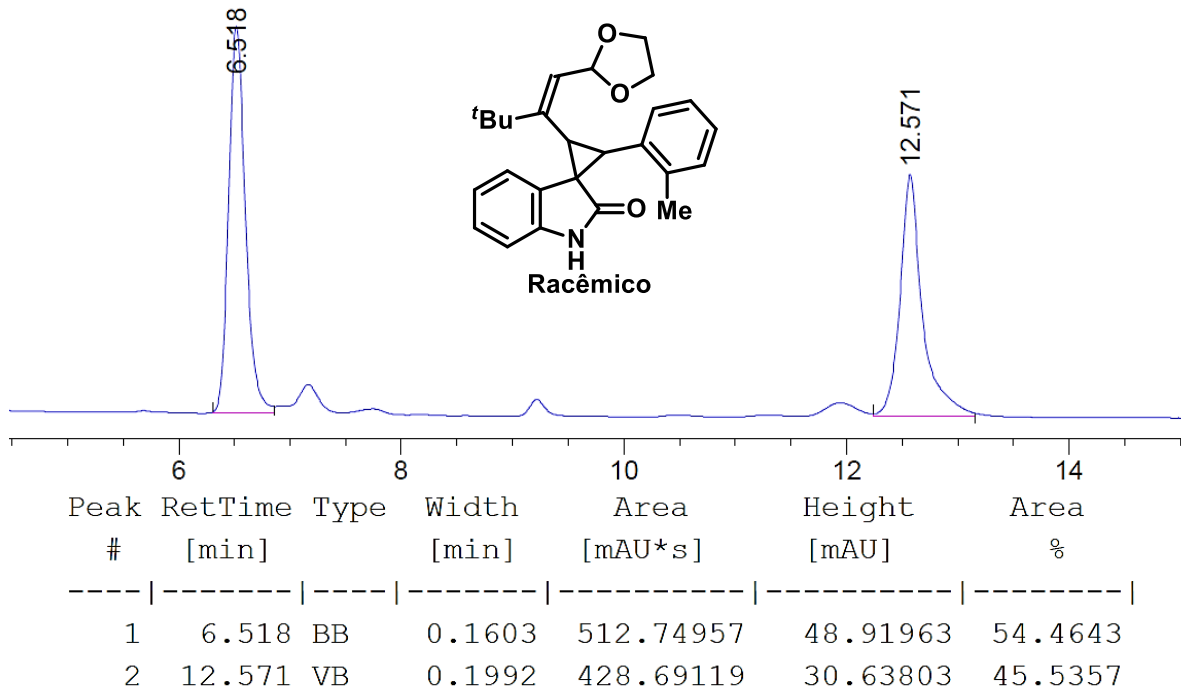


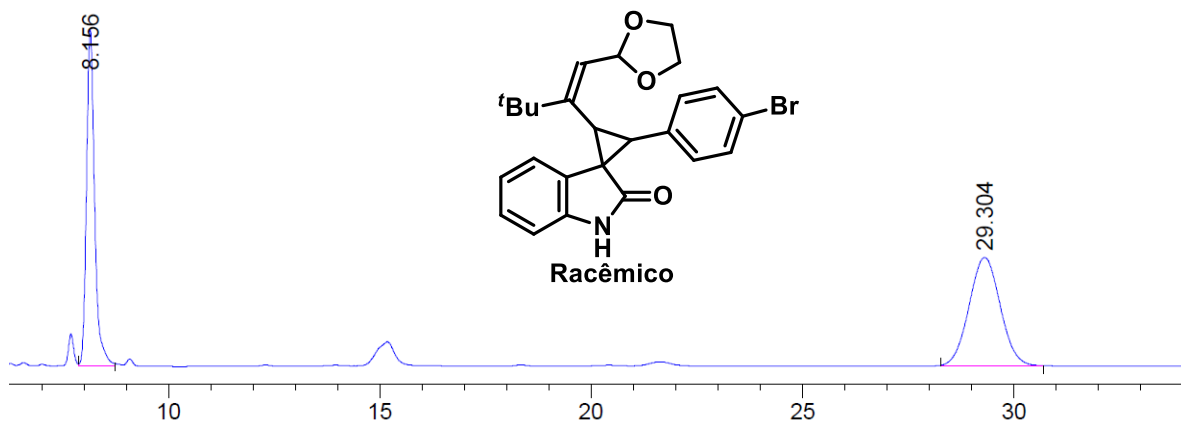


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	16.822	MM	0.5471	1502.96985	45.78222	43.1760
2	49.649	MM	1.6053	1978.06018	20.53642	56.8240

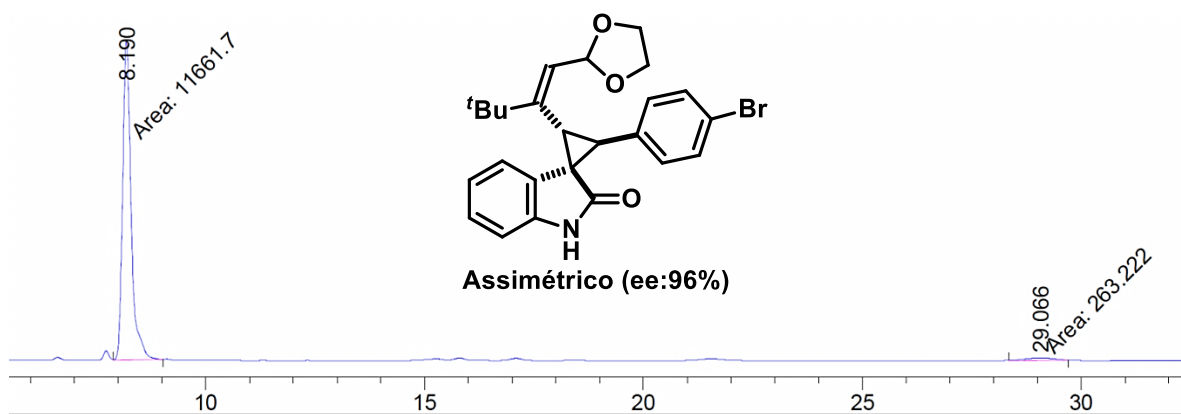


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	16.968	MM	0.5473	2390.25049	72.78773	97.8944
2	50.184	MM	1.3813	51.41210	6.20332e-1	2.1056

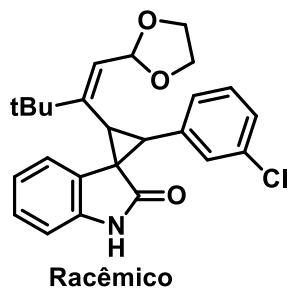
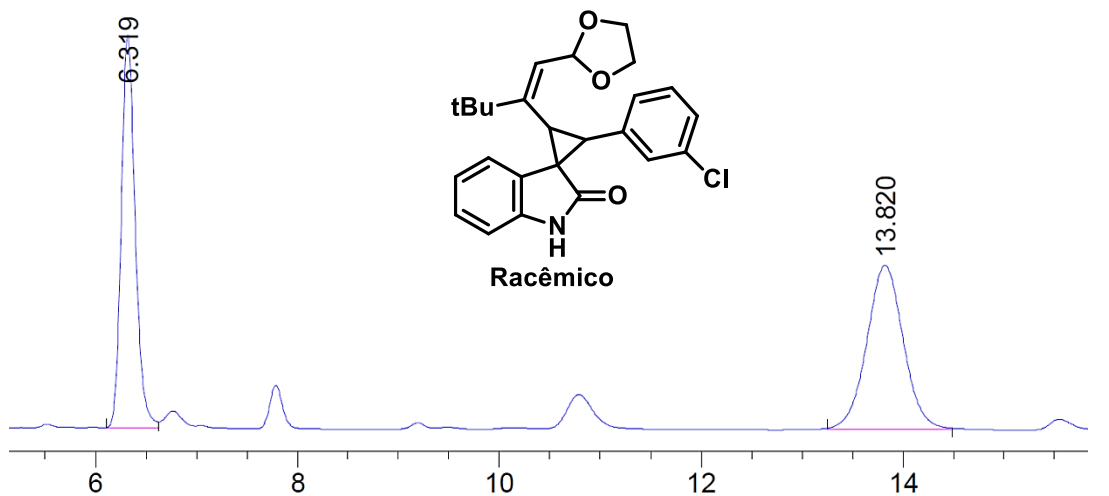




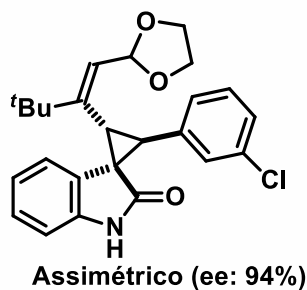
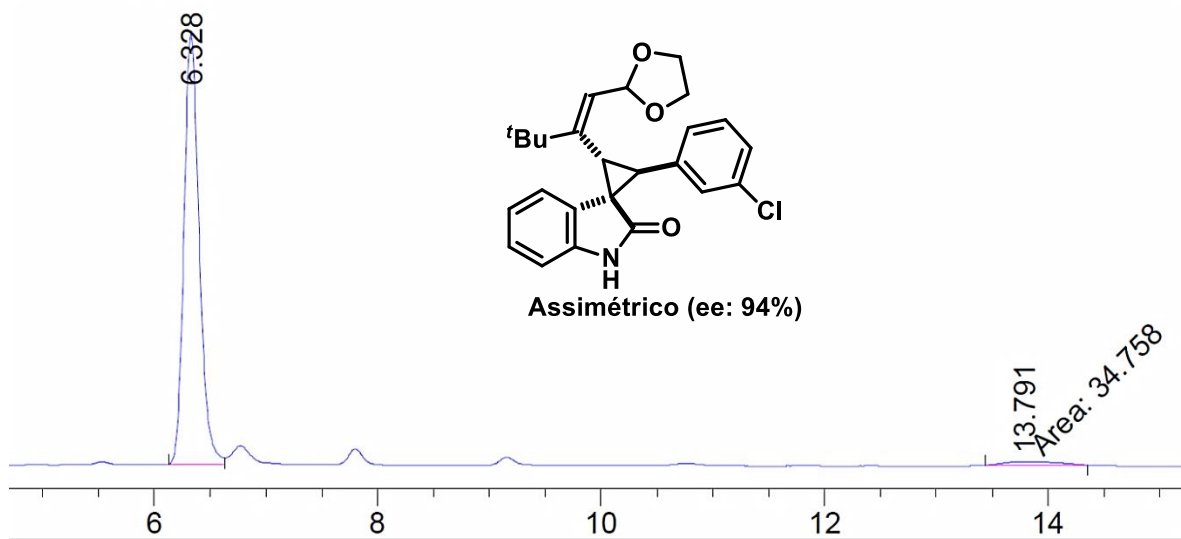
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	8.156	VB	0.2039	1342.04004	100.40204	44.7035
2	29.304	BB	0.8068	1660.05042	32.34334	55.2965



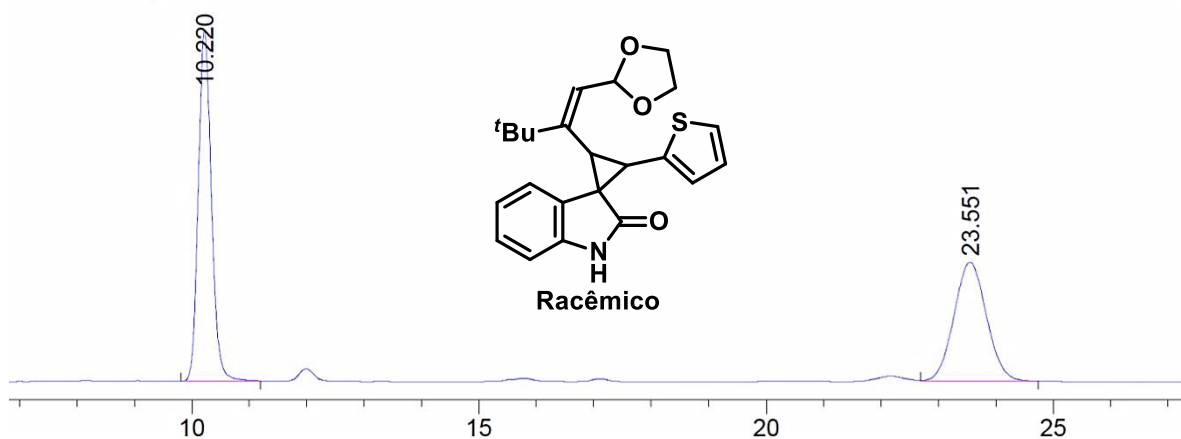
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	8.190	MM	0.2249	1.16617e4	864.32770	97.7927
2	29.066	MM	0.7339	263.22156	5.97776	2.2073



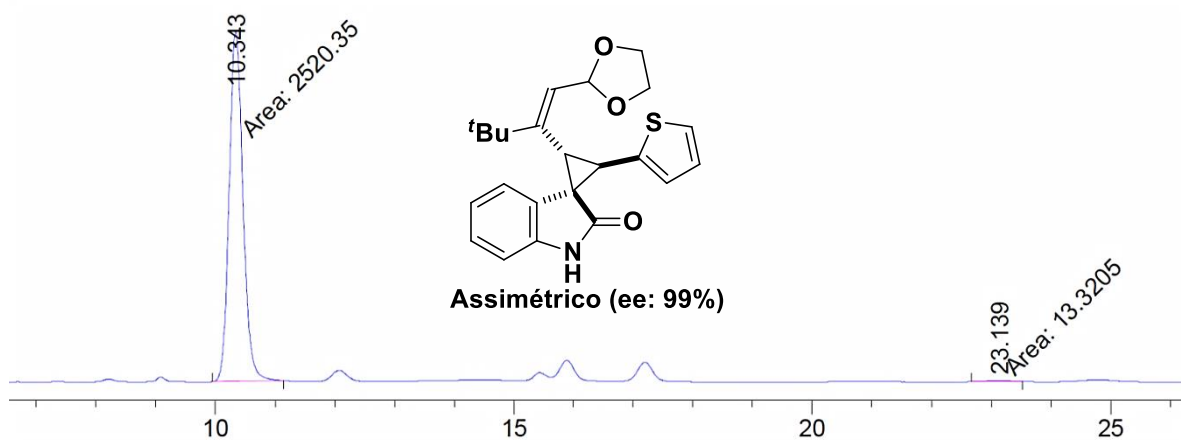
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	6.319	BV	0.1458	1248.39392	130.30402	47.5573
2	13.820	BB	0.3884	1376.63611	54.55421	52.4427



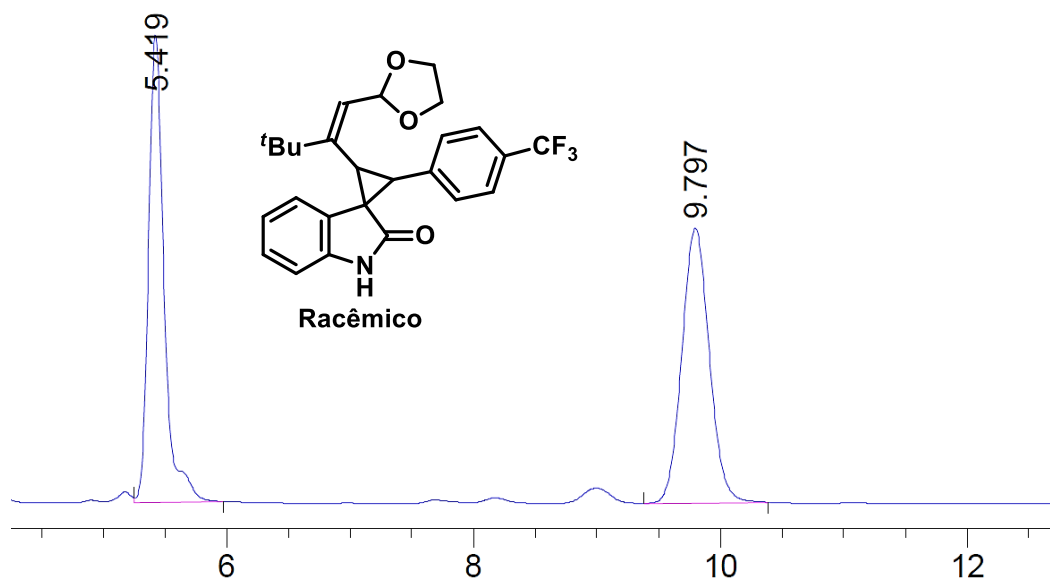
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	6.328	BV	0.1443	1068.91345	113.10758	96.8507
2	13.791	MM	0.5596	34.75803	1.03523	3.1493



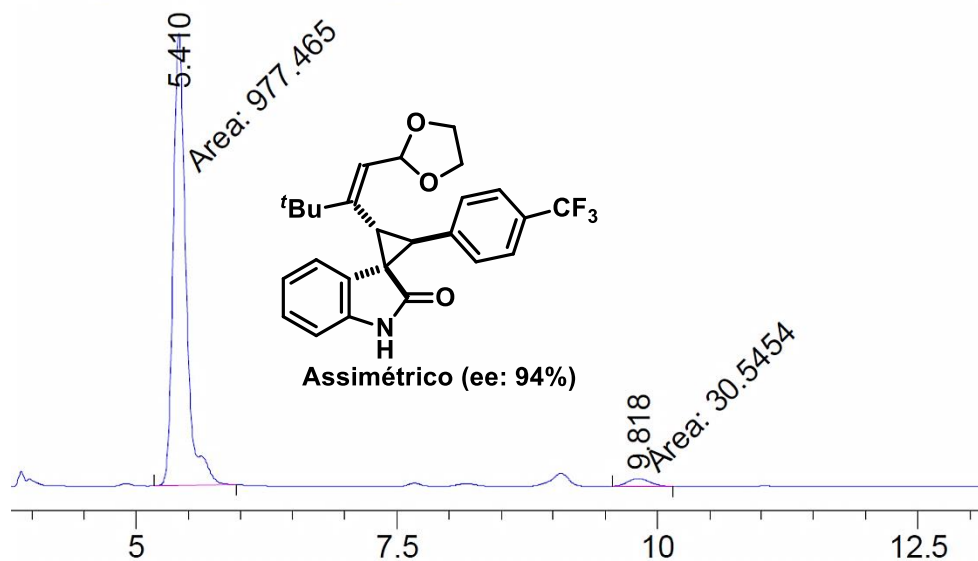
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	10.220	BB	0.2448	1.49986e4	946.98950	54.1190
2	23.551	VB	0.6152	1.27155e4	321.65768	45.8810



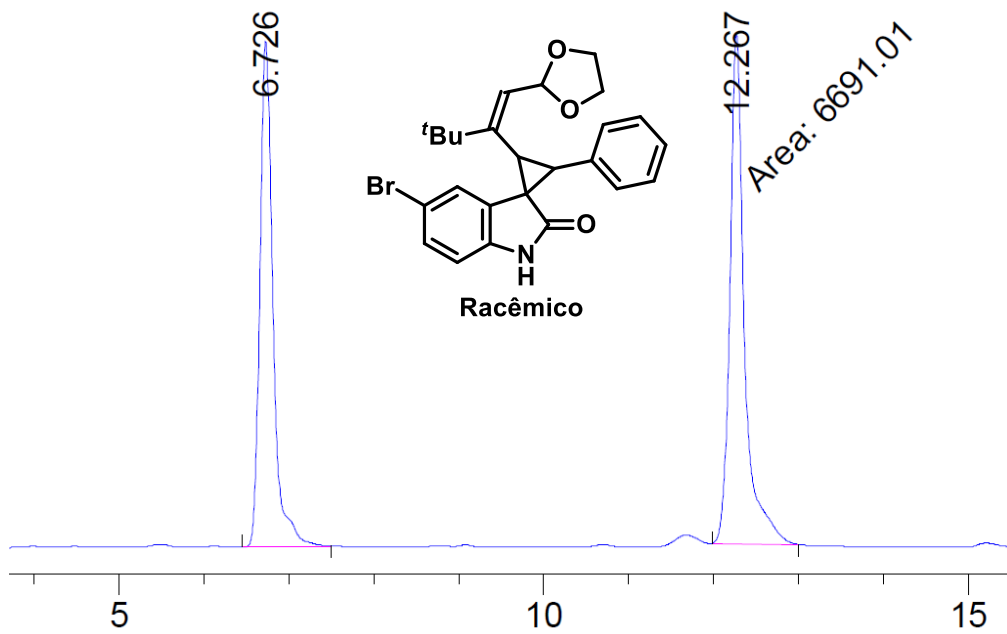
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	10.343	MM	0.2685	2520.35498	156.45740	99.4743
2	23.139	MM	0.5003	13.32049	4.43790e-1	0.5257



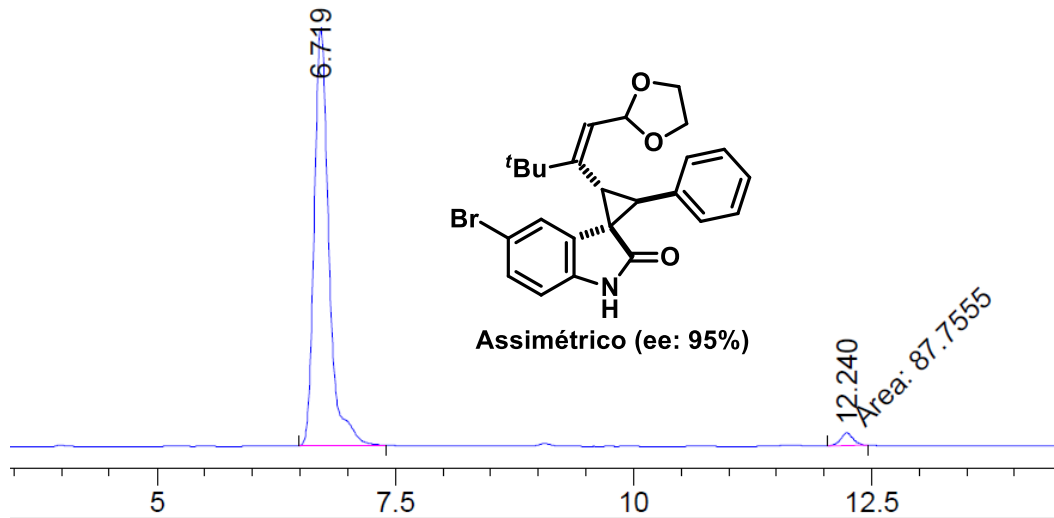
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.419	VB	0.1341	2654.36206	303.44568	48.9313
2	9.797	VB	0.2411	2770.31104	178.49040	51.0687



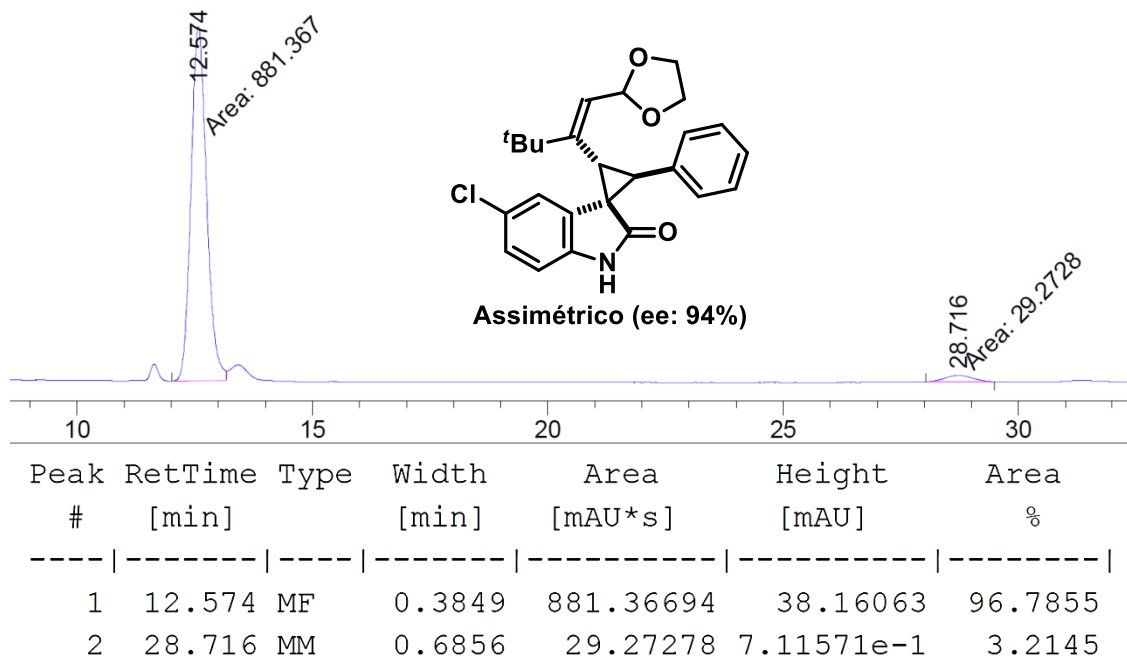
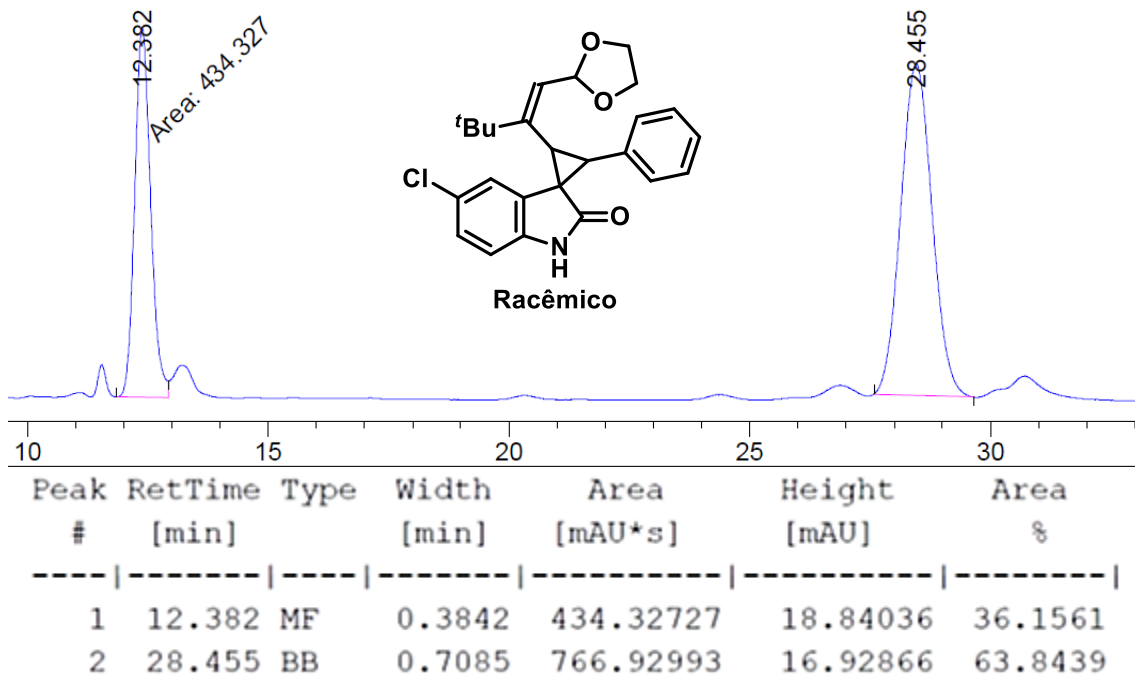
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.410	MM	0.1429	977.46545	114.03925	96.9697
2	9.818	MM	0.2559	30.54537	1.98951	3.0303

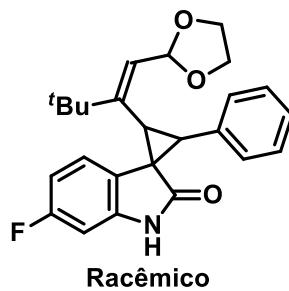
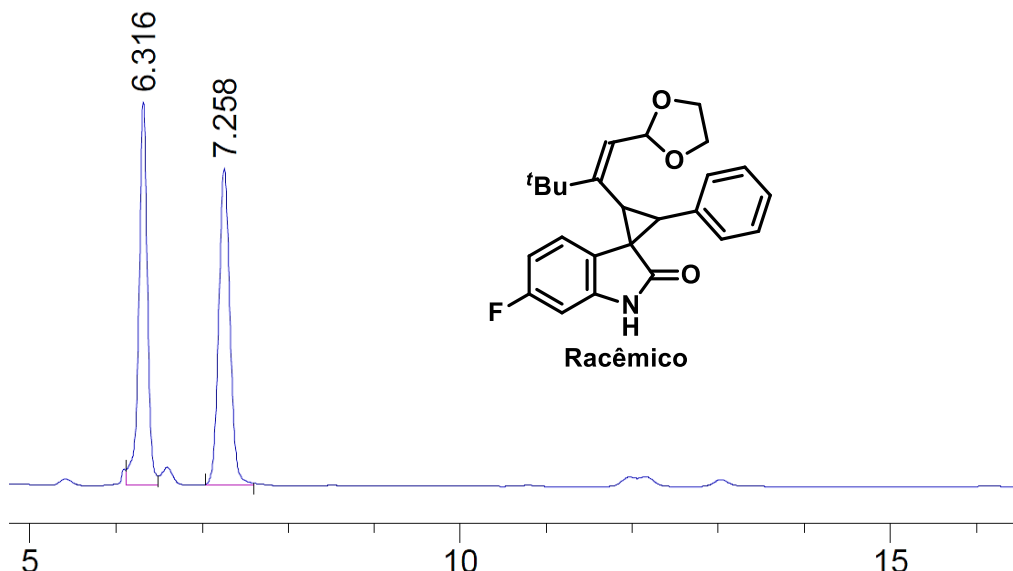


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	6.726	VB	0.1637	6020.51855	558.65466	47.3627
2	12.267	MM	0.1981	6691.00781	562.90369	52.6373

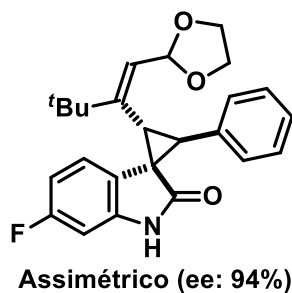
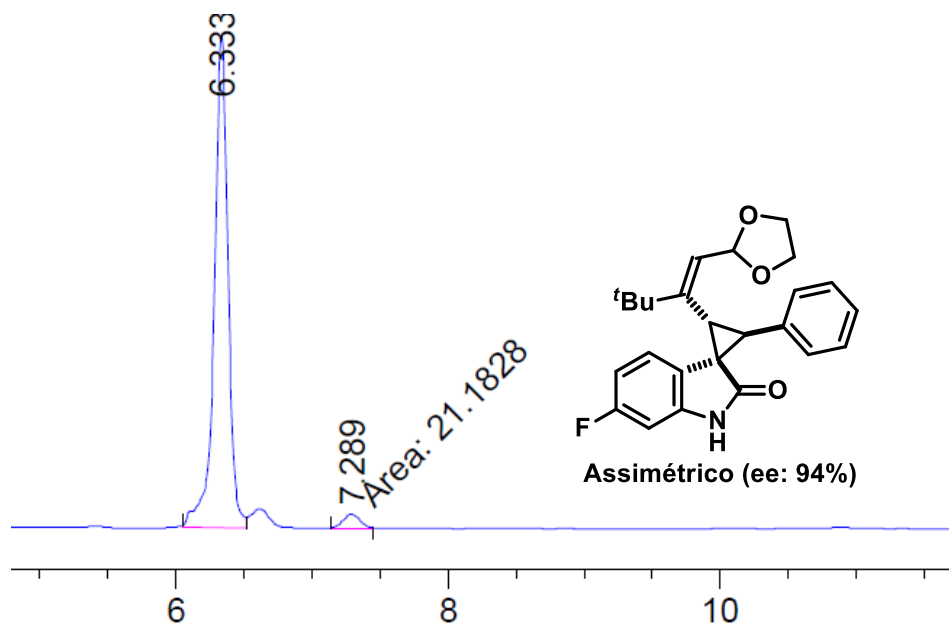


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	6.719	BB	0.1637	3562.88354	330.74643	97.5962
2	12.240	MM	0.1479	87.75552	9.88650	2.4038

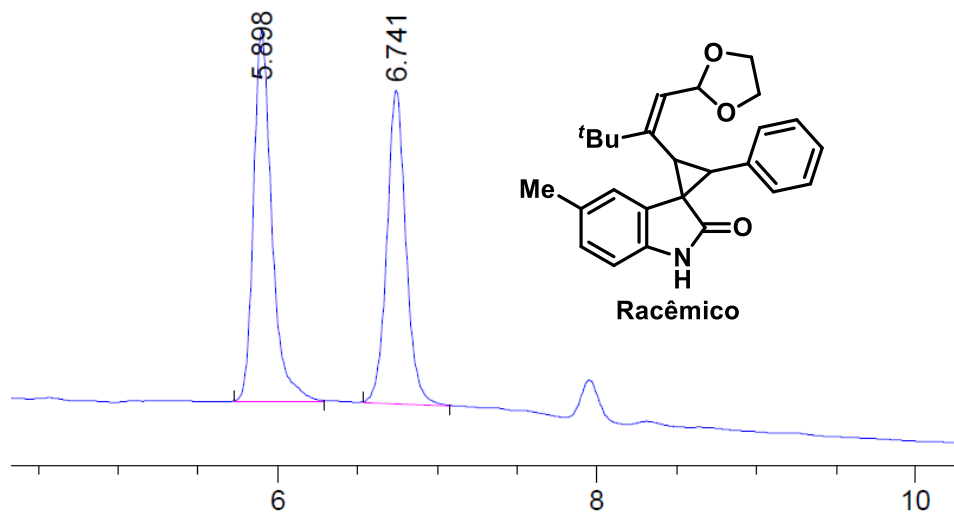




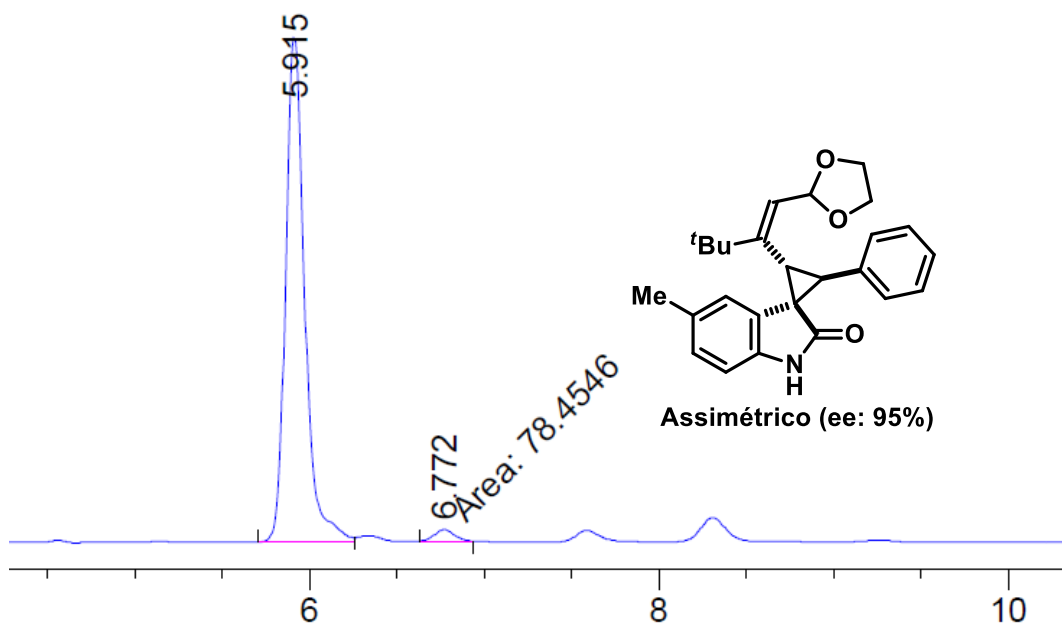
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	6.316	VV	0.1045	585.04865	84.83635	47.9713
2	7.258	BB	0.1416	634.53070	70.10174	52.0287



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	6.333	BV	0.1072	640.45190	89.81408	96.7984
2	7.289	MM	0.1404	21.18278	2.51546	3.2016



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.898	BB	0.1211	513.43201	64.33418	53.1819
2	6.741	BB	0.1271	451.99435	54.32736	46.8181



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.915	BV	0.1145	3007.71704	396.44327	97.4579
2	6.772	MM	0.1411	78.45462	9.26393	2.5421

Anexos



1,1-Diamino-2-nitroethylenes as excellent hydrogen bond donor organocatalysts in the Michael addition of carbon-based nucleophiles to β -nitrostyrenes



Rodrigo C. da Silva^a, Gustavo P. da Silva^a, Diego P. Sangi^{a,b}, João G. de M. Pontes^a, Antônio G. Ferreira^a, Arlene G. Corrêa^{a,*}, Márcio W. Paixão^{a,*}

^a Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brazil

^b Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal Fluminense, 27213-145 Volta Redonda, RJ, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 June 2013

Received in revised form 14 August 2013

Accepted 16 August 2013

Available online 23 August 2013

Keywords:

Organocatalysis

Hydrogen-bond donor

Michael addition

1,1-Diamino-2-nitroethylenes

β -Nitrostyrenes

ABSTRACT

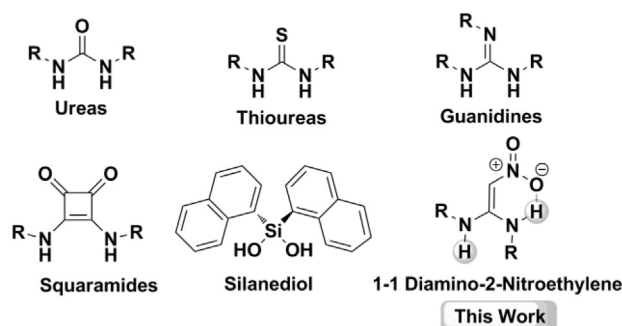
A new class of hydrogen bond donor catalysts based on the 1,1-diamino-2-nitroethylene scaffold has been introduced for the activation of *trans*- β -nitrostyrenes toward reactions with a range of carbon-based nucleophiles, affording the corresponding adducts in excellent yields. Importantly, this new set of organocatalysts is easily prepared from commercially available starting materials in mild reaction conditions.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Over the past few years, organocatalysis has been widely studied, developed, and employed for the synthesis of novel organic molecules in the fine chemicals industry.¹ This new concept has rapidly become a complementary method to classical strategies employed in synthetic organic chemistry for the construction of carbon–carbon and carbon–heteroatom bonds.² Among the range of reactions promoted by organocatalysts, the conjugate addition of carbon-based nucleophiles to electron-deficient alkenes is recognized as one of the most powerful and atom-economical synthetic tools for the construction of densely functionalized compounds from simple precursors.³ In this context, various electrophilic species have been examined, and recent efforts have been devoted to the application of nitroalkenes as suitable Michael acceptors.⁴ This can be rationalized by the strong electron-withdrawing property of the nitro group, which also represents a highly useful reactive handle for further synthetic manipulations into a variety of building blocks, such as amines, acids, oximes, and others.⁵ Small molecules capable of activating α,β -unsaturated carbonyls or

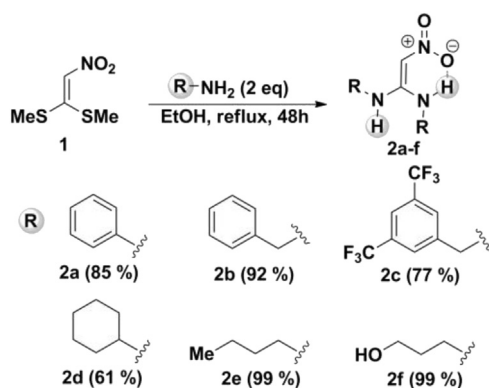
related compounds through double hydrogen-bonding interactions have emerged as a powerful alternative to metal catalysis. Among the series of molecular architectures that have proven to be effective as hydrogen-bond donors are urea, thiourea, guanidines, and squaramide-derived catalysts.⁶ Hence, many useful transformations and elegant reaction sequences have been developed employing these frameworks.^{7,8} Very recently, Franz and Mattson independently introduced a new class of catalyst, namely silanediols, which also operates through hydrogen bonding⁹ (Scheme 1).



Scheme 1. Hydrogen-bonding catalysts.

* Corresponding authors. Tel.: +55 16 33518075; fax: +55 16 33518350; e-mail addresses: agcorrea@ufscar.br (A.G. Corrêa), mwpaixao@ufscar.br (M.W. Paixão).

Owing to the success of hydrogen-bonding catalysis, the pursuit of new and efficient catalytic systems, providing excellent yields at low catalyst loading and under mild reaction conditions, still stands as a significant challenge. As part of our ongoing research program toward the development of practical catalytic synthetic methods,¹⁰ herein we disclose the synthesis of a new class of hydrogen-bonding organocatalysts and their catalytic performance in Michael additions of C-based nucleophiles to nitroalkenes. Initially, a series of 1,1-diamino-2-nitroethylene catalysts **2a–f** was readily prepared from *L,L*-bis(methylthio)-2-nitroethene (**1**) and different amines, which are commercially available, inexpensive starting materials, without the need of inert or dry conditions (Scheme 2),¹¹ hence greatly enhancing the applicability of this new type of organocatalysts.



Scheme 2. General synthesis of organocatalysts **2a–f**.

2. Results and discussion

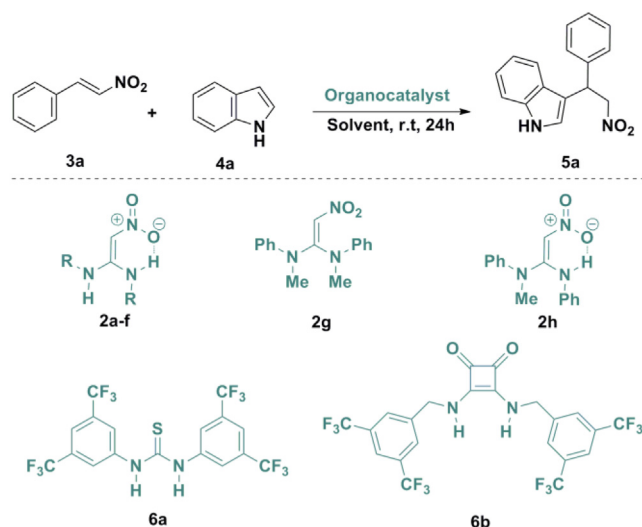
With these novel hydrogen-bond donors in hand, screening studies were initiated to find a proof of concept for their application in hydrogen-bonding catalysis. The addition of indole (**4a**) to *trans*- β -nitrostyrene (**3a**) was chosen as a model reaction for catalyst screening in CH_2Cl_2 at room temperature for 24 h and 10 mol % of catalyst loading. After screening a variety of hydrogen-bond donor catalysts based on the 1,1-diamino-2-nitroethylene core, it was discovered that organocatalyst **2c** showed the best activity, leading to the addition product in 86% yield (entry 3, Table 1). This result clearly indicates that the CF_3 substituent on the aromatic ring is important for the efficient conversion. Unfortunately, a slight erosion in the chemical yield was observed when decreasing the catalyst loading to 5 mol % (entry 7). By comparing our catalytic system with conventional thiourea and squaramide catalysts (**6a–b**), the superiority of 1,1-diamino-2-nitroethylene **2c** was manifested, providing higher yield of the desired product, after 24 h using CH_2Cl_2 and toluene, respectively (86% vs 58% and 66%, entries 3 vs 8 and 15).^{9d}

For further optimization of the reaction conditions, we turned to address the solvent effect in the catalyst efficacy. From the nonpolar solvents investigated, which are all generally suitable for hydrogen-bonding catalysis, it was found that ethereal solvents like THF had a negative influence on the activity of organocatalyst **2c**, whereas the use of toluene led to an improvement in the reaction yield (entries 9–12).

Finally, the effect of the reaction stoichiometry was examined. When equimolar amounts of indole and nitroalkene were used, the isolated yield dropped from 91% to 81% (entry 12 vs 13). The use of an excess of Michael acceptor (1.5 equiv) had a negative influence on the reaction course, furnishing the desired product in 45% yield (entry 14).

Table 1

Catalytic Michael addition reaction of indole **4a** with *trans*- β -nitrostyrene **3a** in the presence of organocatalysts **2a–f** under different reaction conditions^a



Entry	Catalyst (10 mol %)	Solvent	Yield (%) ^b
1	2a	CH_2Cl_2	82
2	2b	CH_2Cl_2	79
3	2c	CH_2Cl_2	86
4	2d	CH_2Cl_2	72
5	2e	CH_2Cl_2	79
6	2f	CH_2Cl_2	76
7 ^c	2c	CH_2Cl_2	71
8 ^d	6a	CH_2Cl_2	58
9	2c	Hexane	73
10	2c	THF	26
11	2c	CHCl_3	85
12	2c	Toluene	91
13 ^e	2c	Toluene	81
14 ^f	2c	Toluene	45
15	6b	Toluene	66
16	—	Toluene	11
17	2g	Toluene	13
18	2f	Toluene	36

^a Unless otherwise specified, reactions were conducted using: *trans*- β -nitrostyrene **3a** (0.25 mmol), indole **4a** (0.375 mmol) in 0.2 mL of solvent.

^b Yields of the isolated product.

^c Reaction was performed using 5 mol % of the catalyst **2c**.

^d See Ref. 9d.

^e Reaction was performed using *trans*- β -nitrostyrene **3a** (0.25 mmol), indole **4a** (0.25 mmol) in 0.2 mL of solvent.

^f Reaction was performed using *trans*- β -nitrostyrene **3a** (0.375 mmol), indole **4a** (0.25 mmol) in 0.2 mL of solvent.

In order to investigate the mode of action with this new class of organocatalyst, the activity of catalysts **2g** and **2h** was examined. As expected, when the di-methylated organocatalyst **2g** was evaluated, no hydrogen-bonding catalysis can take place, as the chemical yield matches the background rate (entries 16 vs 17). On the other hand, organocatalyst **2h**, having a single hydrogen bonding capability, which can also engage in an intramolecular hydrogen bonding,^{11b} exhibits catalytic activity, albeit with lower reactivity (entry 18). In order to better investigate the mode of action with nitroethenediamine, we performed an NMR binding study. ¹H and ¹³C NMR spectra of organocatalyst **2e** and mixtures (1:1 and 1:2) of **2e** with nitroolefin were recorded at ambient temperature in $\text{DMSO}-d_6$ on a 400-MHz liquid NMR spectrometer. We found that the corresponding ¹H NMR spectra of **2e** from a 2:1 mixture of **2e** and nitroolefin showed the appearance of two new peaks with large changes in the chemical shifts for the NH protons. Furthermore, several other signals of the **2e** side chain were split due to its complexation with the nitroolefin (Fig. 1).

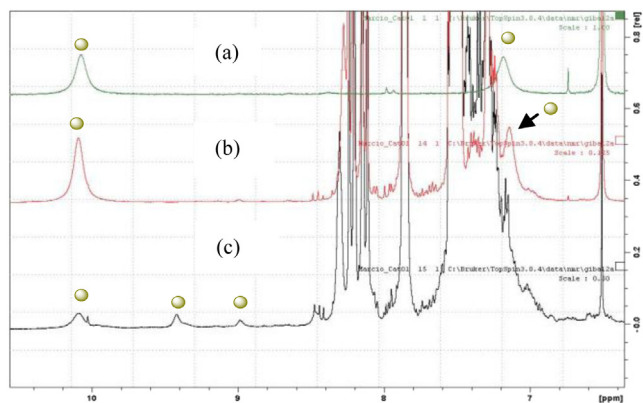


Fig. 1. Expanded region of sections of the ^1H NMR spectra in $\text{DMSO}-d_6$. (a) Free catalyst **2e**; (b) mixture of catalyst **2e** and nitroolefin **3a** (1:1); (c) mixture of catalyst **2e** and nitroolefin **3a** (1:2).

The ^{13}C NMR clearly indicates the complex formation in favor of a two hydrogen-bonding contributor, once both methylene carbon atoms next to the nitrogen showed a significant downfield shift over 3 ppm (Fig. 2). Therefore, based on the results obtained using catalysts **2g** and **2h** with the NMR studies our hypothesis is that there are two hydrogen-bonding contributors in the reaction equilibria. Although, the single hydrogen-bonding interaction cannot be fully excluded, the dual hydrogen-bonding interactions with the substrate seem to be the most effective behavior for this catalytic system (Scheme 3).

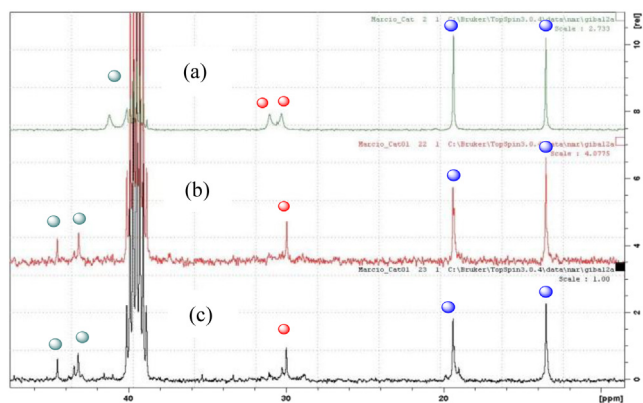
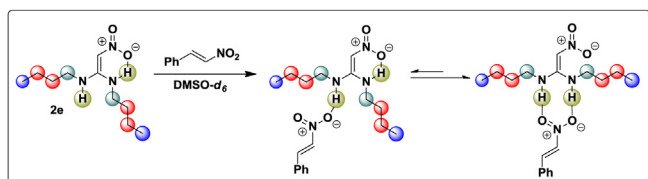


Fig. 2. Expanded region of sections of the ^{13}C NMR spectra in $\text{DMSO}-d_6$. (a) Free catalyst **2e**; (b) mixture of catalyst **2e** and nitroolefin **3a** (1:1); (c) mixture of catalyst **2e** and nitroolefin **3a** (1:2).



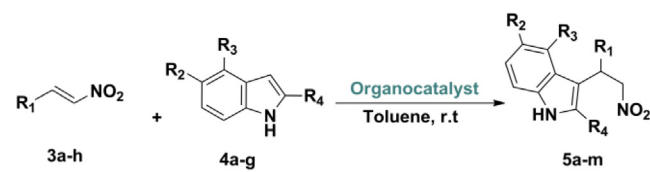
Scheme 3. The complex formation in favor of a two hydrogen-bonding contributor.

Having established the optimal conditions, the scope of the Michael addition was explored with a variety of nitroalkenes and indoles in the presence of organocatalyst **2c**. The results shown in Table 2 demonstrate the versatility of this novel class of hydrogen bond donor catalyst for this transformation. A number of

nitroalkenes bearing either electron-donating or electron-withdrawing substituents at the aromatic ring were successfully applied in the nucleophilic addition (entries 2–8) with excellent results. However, when 4-bromo- β -nitrostyrene was employed, 48 h of reaction were required to achieve high yield (entry 3). In general, the electronic nature and steric properties of the substituents at the aromatic ring of the Michael acceptor have little effect on the reactivity of this catalytic system (entries 5–8). Taking into account that the indole skeleton is considered a privileged pharmacophore, widely applied in the pharmaceutical chemistry, we then turned our attention to the evaluation of a range of indoles in the presence of this catalytic system. Fortunately, we were able to demonstrate that the described Michael addition is unbiased toward substitution on the indole nucleophiles. Having an electron-donating substituent at the 5-position on the indole ring was well tolerated, furnishing the desired addition products **5h** and **5i** in 99% and 90% yield, respectively (Table 2, entries 9 and 10).

Table 2

Michael addition of indoles (**4a–g**) to nitroalkenes (**3a–h**) catalyzed by organocatalyst **2c**^a



Entry	R ₁	R ₂ /R ₃ /R ₄	Product	Yield (%) ^b
1	Ph	H/H/H	5a	91
2	4-Br-C ₆ H ₄	H/H/H	5b	70
3 ^c	4-Br-C ₆ H ₄	H/H/H	5b	85
4	4-Cl-C ₆ H ₄	H/H/H	5c	91
5	2-Cl-C ₆ H ₄	H/H/H	5d	85
6	4-MeO-C ₆ H ₄	H/H/H	5e	80
7	3-MeO-C ₆ H ₄	H/H/H	5f	73
8	2-MeO-C ₆ H ₄	H/H/H	5g	65
9	Ph	OMe/H/H	5h	99
10	Ph	Me/H/H	5i	90
11	Ph	Br/H/H	5j	85
12	Ph	Cl/H/H	5k	70
13	Ph	H/H/Me	5l	99
14	Pent	OMe/H/H	5m	58
15	C ₈ H ₉	H/H/H	5n	87

^a Unless otherwise specified, reactions were conducted using *trans*- β -nitrostyrene **3a–h** (0.25 mmol), indole **4a–g** (0.375 mmol) in 0.2 mL of solvent.

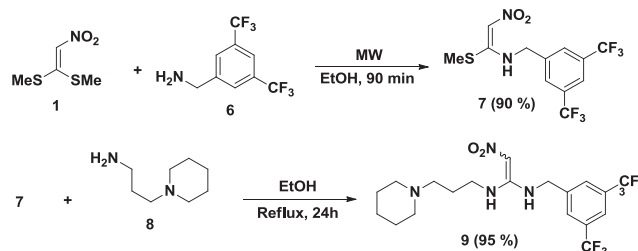
^b Yields of the isolated product.

^c Reaction was conducted for 48 h.

Furthermore, electron-deficient nucleophiles in the context of a 5-halogen (Br and Cl) substituted indole could also be included as reaction partners; however, a slight variation in terms of yield was observed (entries 11 and 12). Such halogenated indole adducts proved to be valuable synthons, as they can be further elaborated using organometallic technologies. Incorporation of an alkyl substituent at the C(2)-indole position reveal that electronic and steric modification of the indole ring can be accomplished with a positive influence on the reaction performance, giving the corresponding addition product in 99% yield (entry 13).

To our delight, the reactions of *trans*- β -nitrostyrene bearing β -alkyl substituents (**5h** and **5i**) afforded the product in good to excellent chemical yield (Table 2, entry 14 and 15). Moreover, the applicability of this new type of hydrogen-bonding scaffold could be successfully extended utilizing a set of different carbon-based nucleophiles. Unfortunately, under the same protocol applied before, the addition of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**10a**) to *trans*- β -nitrostyrene (**3a**) completely failed. To circumvent this problem we explored the highly modular nature and easy synthesis of this new class of hydrogen-bond donor to fine-tuning the catalytic activity. Therefore, we

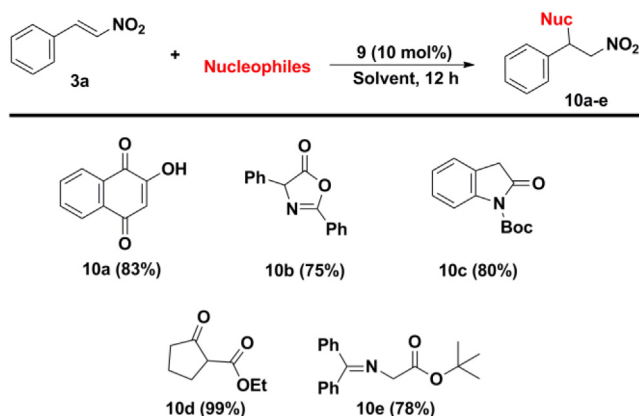
designed and synthesized a novel bifunctional organocatalyst **9** based on the 1,1-diamino-2-nitroethylene core (Scheme 4).¹²



Scheme 4. General synthesis of organocatalyst **9**.

We then applied the bifunctional organocatalyst (**9**) as a promoter in the Michael addition of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**10a**) to 1-phenyl-2-nitroethene (**3a**) in toluene as solvent. To our delight the desired product was afforded in excellent yield (83%).¹³

Encouraged by these results and the particular importance of non-natural amino acids,¹⁴ the reactivity of oxazolone **10b** and glycine imine **10e** with hydrogen-bond donor system was also evaluated.¹⁵ The α,α -disubstituted and α -monosubstituted amino acids were obtained in good yields and diastereoselectivities (**10b**: 75% yield, dr=62:38/**10e**: 78% yield, dr=75:25). Furthermore, 1,3-dicarbonyl compounds¹⁶ reacted smoothly with β -nitrostyrene to afford the desired product in quantitative yield with a diastereomeric ratio of 88:22. Despite the usefulness and versatility of oxindoles as building blocks in a number of natural alkaloids and in many pharmaceuticals,¹⁷ the focus was posed on the addition of this nucleophile. Notably, the oxindole **10c** underwent Michael addition in 80% yield and 85:15 dr (Scheme 5).

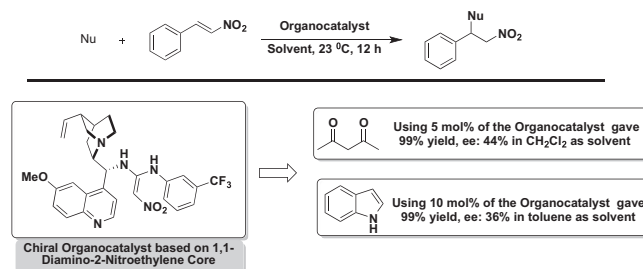


Scheme 5. Addition of a range of C-based nucleophiles to *trans*- β -nitrostyrene (**3a**). Reactions were conducted using *trans*- β -nitrostyrene **3a** (0.25 mmol), carbon-based nucleophile (0.375 mmol), organocatalyst **9** (10 mol %) in toluene (0.2 mL).

Moreover, we turned our attention to the chiral version of this new class of hydrogen bond donor organocatalyst, based on the 1,1-diamino-2-nitroethylene core. Preliminary studies have revealed that cinchona-derived organocatalyst **9b** effectively catalyzed the Michael addition of 2,4-pentanedione and indole (**4a**) to *trans*- β -nitrostyrene (**3a**), giving the desired products in excellent yields and promising enantioselectivities (44% and 36% ee), respectively (Scheme 6).

3. Conclusion

In summary, a novel class of hydrogen bond donor organocatalyst was designed, synthesized, and successfully applied to promoting the addition of several carbon-based nucleophiles to



Scheme 6. Preliminary applications of the chiral organocatalyst, based on the 1,1-diamino-2-nitroethylene core.

nitroalkenes, under mild reaction conditions. Remarkably, its modular nature and easy synthesis allows the preparation of a wide range of organocatalysts, especially with regard to the chiral environment. Ongoing efforts towards the fine-tuning of this chiral hydrogen bond donor organocatalyst are under evaluation and will be reported in due course.

4. Experimental section

4.1. General remarks

Reactions were monitored by thin-layer chromatography using UV light to visualize the course of reaction. Purification of products was carried out by flash chromatography on silica gel. Mass spectra and high-resolution mass spectra (HRMS) were recorded using electrospray ionization (ESI). Chemical yields refer to pure isolated substances. ¹H and ¹³C NMR spectra were obtained using deuterated solvents (CDCl₃ and DMSO-*d*₆) in a Bruker Avance III spectrometer. Chemical shifts are reported in parts per million from tetramethylsilane with the solvent as the internal standard. The following abbreviations were used to designate chemical shift multiplicities: s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, h=heptet, m=multiplet, br=broad. Reagents were purchased from Aldrich Chemical Company and used as received.

4.1.1. General procedure for the synthesis of organocatalysts 2a–f. To a solution of 1,1-bis(methylthio)-2-nitroethylene (1.5 mmol) in ethanol (5 mL) was added the respective amines (3 mmol). The reaction was refluxed for 48 h and then the solvent was removed to give a residue, which was purified by column chromatography on silica gel (60:40 hexane/EtOAc) to provide the organocatalysts **2a–f**. Spectral data of the products prepared are listed below.

4.1.1.1. 2-Nitro-*N,N'*-diphenylethene-1,1-diamine (2a). 85% yield; Yellow solid; mp 160–161 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.31 (s, 1H); 7.19–7.38 (m, 10H); 10.40 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 100.5; 124.4; 126.1; 129.3; 136.4; 153.6; HRMS (C₁₄H₁₃N₃O₂) [M+H]⁺: calcd: 256.1086; found: 256.1079.

4.1.1.2. *N,N'*-Dibenzyl-2-nitroethene-1,1-diamine (2b). 92% yield; Yellow solid; mp 203–205 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.35 (s, 2H); 4.62 (s, 2H); 6.40 (s, 1H); 7.20–7.44 (m, 10H); 8.01 (s, 1H); 10.4 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 44.1; 44.3; 97.8; 126.6 (br 2 \times); 127.3 (br 4 \times); 128.1; 128.6 (br 3 \times); 155.8; HRMS (C₁₆H₁₈N₃O₂) [M+H]⁺: calcd: 284.1399; found: 284.1395.

4.1.1.3. *N,N'*-Bis(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-2-nitroethene-1,1-diamine (2c). 77% yield; Yellow solid; mp 97–99 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.52 (s, 2H); 4.79 (s, 2H); 6.56 (s, 1H); 7.75–8.09 (m, 7H); 10.56 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 43.0; 43.3; 97.7; 121.1; 121.8; 124.5; 129.8; 130.1; 130.4; 130.8;

141.3; 155.7; HRMS (C₂₀H₁₃F₁₂N₃O₂) [M+H]⁺: calcd: 556.0894; found: 556.0882.

4.1.1.4. *N,N'*-Dicyclohexyl-2-nitroethene-1,1-diamine (**2d**). 61% yield; Yellow solid; mp 197–199 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.06–1.78 (m, 22H); 6.56 (s, 1H); 6.67 (s, 1H); 10.30 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 23.6 (br); 24.4; 24.9; 31.9; 32.4; 97.2; 153.5; HRMS (C₁₄H₂₅N₃O₂) [M+H]⁺: calcd: 268.2025; found: 268.2026.

4.1.1.5. *N,N'*-Dibutyl-2-nitroethene-1,1-diamine (**2e**). 99% yield; Yellow solid; mp 80–82 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.89 (t, *J*=7.4 Hz, 6H); 1.31 (sext, *J*=7.4 Hz, 4H); 1.31–1.48 (m, 8H); 3.08–3.20 (m, 4H); 6.49 (s, 1H); 7.14 (s, 1H); 10.08 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.5; 19.3.7; 30.2; 31.0; 41.2; 96.9; 155.5; HRMS (C₁₀H₂₂N₃O₂) [M+H]⁺: calcd: 216.1712; found: 216.1707.

4.1.1.6. 5,5'-((2-Nitroethene-1,1-diyl)bis(azanediy))bis(pentan-1-ol) (**2f**). 99% yield; Brown liquid; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.31–1.50 (m, 16H); 3.07–3.19 (m, 2H); 6.49 (s, 1H); 7.15 (s, 1H); 10.07 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 22.7; 28.1; 28.8; 32.0; 40.4; 41.5; 97.0; 155.4; HRMS (C₁₂H₂₆N₃O₄) [M+H]⁺: calcd: 276.1923; found: 276.1918.

4.1.2. *General procedure for the synthesis of compound 7*. To a solution of 1,1-bis(methylthio)-2-nitroethylene (**1**) (1.5 mmol) in ethanol (3 mL) was added 3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine (**6**) (1.5 mmol) and irradiated during 90 min in a CEM Discovery[®] focused microwave oven at 110 °C and 70 W. Then the solvent was removed to give a residue, which was further purified using column chromatography on silica gel (75:25 hexane/EtOAc).²

4.1.2.1. (*E*)-*N*-(3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl)-1-(methylthio)-2-nitroethenamine (**7**). 91% yield; Yellow solid; Mp 123–124 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.47 (s, 3H); 4.78 (d, *J*=6.45 Hz, 2H); 6.62 (s, 1H); 7.77 (s, 2H); 7.86 (s, 1H); 10.79 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.5; 47.1; 107.5; 121.6; 122.2; 122.3; 122.4; 124.3; 127.4; 131.9; 132.2; 132.6; 132.9; 138.6; 164.5; HRMS (C₁₂H₁₁F₆N₂O₂) [M+H]⁺: calcd: 360.0367; found: 360.0398.

4.1.3. *General procedure for the synthesis of organocatalysts 9*. A 25 mL round-bottomed flask was charged with EtOH (3 mL), and compounds **7** (1 mmol) and **8** (1 mmol, 0.159 mL) at reflux for 24 h. After this time, the solvent was removed to give a residue, which was further purified using column chromatography on silica gel (75:25 EtOAc/MeOH).

4.1.3.1. (*E*)-*N*-(3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl)-2-nitro-*N*-(3-(*pi*-peridiny)propyl)ethene-1,1-diamine (**9**). 99% yield; Mp 51–52 °C; *dr*=8:2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (m, 6H); 1.89 (m, 2H); 2.44 (m, 6H); 3.49 (m, 2H); 4.49 (s, 2H); 6.39 (s, 1H); 7.69 (m, 3H); 9.22 (s, 1H); 10.32 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 23.4; 24.8; 25.0; 39.4 (br); 43.7 (br); 53.7; 55.1; 98.1; 119.1; 120.9; 121.0; 121.1; 121.8; 124.5; 127.1 (br); 127.2; 131.1; 131.4; 131.8; 132.1; 156.4; HRMS (C₁₉H₂₅F₆N₄O₂) [M+H]⁺: calcd: 455.1882; found: 455.1881. The NMR data were described to major diastereomer.

4.1.4. *General procedure for the synthesis of compound 2g and 2h*. To a solution of compound **2a** (0.2 mmol) in acetone (3 mL) was added K₂CO₃ (1 mmol) and iodomethane (for synthesis of compound **2g** was used 1 mmol and for **2h** was used 0.2 mmol). After stirring for 12 h, the reaction mixture was concentrated, and the residue was purified using column chromatography on silica gel (85:15 hexane/EtOAc) to afford the product **2g** and **2h**.

4.1.4.1. *N,N'*-Dimethyl-2-nitro-*N,N'*-diphenylethene-1,1-diamine (**2g**). 44% yield; Yellow solid; mp 56–57 °C; ¹H NMR (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 3.27 (s, 6H); 6.78 (s, 1H); 6.85–7.38 (m, 10H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 54.3; 100.9; 120.9; 124.9; 126.2; 128.8; 144.2; 147.0; 149.3; HRMS (C₁₆H₁₇N₃O₂) [M+H]⁺: calcd: 284.1399; found: 284.1403.

4.1.4.2. *N-Methyl-2-nitro-N,N'*-diphenylethene-1,1-diamine (**2h**). 11% yield; Yellow oil; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.80 (s, 3H); 6.83 (s, 2H); 6.87–7.02 (m, 6H); 7.25–7.75 (m, 5H); 9.42 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 54.5; 106.9; 119.3; 121.2; 122.5; 122.8; 128.6; 128.8; 139.8; 143.7; 148.8; HRMS (C₁₅H₁₅N₃O₂) [M+H]⁺: calcd: 270.1164; found: 270.1184.

4.1.5. *General procedure for diamino-2-nitroethylene catalyzed nucleophilic addition to nitrostyrene*. To a vial containing a magnetic stir bar was added nitrostyrene (0.25 mmol), nucleophile (0.375 mmol), the catalyst (0.025 mmol), and the solvent (0.2 mL). After confirming the disappearance of starting material by TLC analysis, the reaction mixture was straight purified by flash chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate to afford the product. All spectral data match with those previously reported (see [Supplementary data](#)).

4.1.5.1. *General procedure for the synthesis of (E)-N-(1-(methylthio)-2-nitrovinyl)-3(trifluoromethyl)aniline was the same reported for the preparation of compound 7*. 51% yield; Yellow solid; mp 109–110 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.42 (s, 3H); 6.71 (s, 1H); 7.60–7.63 (m, 4H); 11.79 (br s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.7; 108.6; 123.0; 124.7; 129.2; 130.1; 131.8; 132.2; 136.8; 162.6; HRMS (C₁₀H₁₀F₃N₂O₂S) [M+H]⁺: calcd: 279.0415; found: 279.0428.

4.1.6. *General procedure for the synthesis of chiral organocatalysts*. To a solution of (*E*)-*N*-(1-(methylthio)-2-nitrovinyl)-3(trifluoromethyl)aniline (0.36 mmol) in ethanol (8 mL) was added the respective 9-amino-9-deoxyquinine (0.36 mmol). The reaction was refluxed for 12 h and then the solvent was removed to give a residue, which was purified by column chromatography on silica gel (95:5 EtOAc/MeOH) to provide the organocatalysts in 75% yield; Yellow solid; mp 188–189 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.99–0.81 (m, 1H); 1.27 (m, 4H); 1.65 (m, 3H); 2.38 (m, 2H); 2.85 (m, 1H); 3.90 (s, 3H); 5.15–4.88 (m, 2H); 5.92–5.72 (m, 1H); 6.12 (s, 1H); 7.77–7.08 (m, 9H); 7.99 (d, *J*=9.2 Hz, 1H); 8.74 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 24.9; 26.1; 26.6; 38.2; 40.5; 54.0; 55.5; 77.1; 100.9; 102.0; 114.8; 121.6; 122.1; 126.3; 131.5; 140.9; 144.1; 147.5; 153.8; 157.5; HRMS (C₂₉H₃₁F₃N₅O₃) [M+H]⁺: calcd: 554.2379; found: 554.2409.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge FAPESP (09/07281-0) and CNPq (INCT-Catálise and INBEQMeDI) for financial support. R.C.S., and D.P.S. thanks FAPESP, while J.G.P.M. cordially acknowledge CNPq for their fellowships.

Supplementary data

Copies of ¹H NMR, ¹³C NMR spectra of all unknown compounds are available as Supplementary data. Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2013.08.040>.

References and notes

- (a) Lópes-Marques, E.; Herrera, R. P.; Christmann, M. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1138; (b) Vaxelaire, C.; Winter, P.; Christmann, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3605; (c) Busacca, C. A.; Fandrick, D. R.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1825.
- For recent reviews on organocatalysis, see: (a) List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413 (special issue on organocatalysis); (b) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem., Int.*

- Ed. **2008**, 47, 4638; (c) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, 455, 304; (d) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 6138; (e) Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D. *Nat. Chem.* **2010**, 2, 167; (f) Xu, L.-W.; Li, L.; Shi, Z.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 243; (g) Albrecht, L.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 8492.
3. (a) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 299; (b) Tsogoev, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701; (c) Enders, D.; Wang, C.; Liebich, J. X. *Chem.—Eur. J.* **2009**, 15, 11058.
4. For selected examples on the organocatalytic conjugated addition to nitrostyrenes, see: (a) Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Bernadi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 6576; (b) Ganesh, M.; Seidel, D. J. *Am. Chem. Soc.* **2008**, 131, 16464; (c) Bui, T.; Syed, S.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8758; (d) Nugent, T. C.; Shoaib, M.; Shoaib, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 52; (e) Lin, J.; Tian, H.; Jiang, Y. J.; Huang, W. B.; Zheng, L. Y.; Zhang, S. Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 1434; (f) Albrecht, L.; Dickmeiss, G.; Acosta, F. C.; Rodríguez-Esrich, C.; Davis, R. L.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2543.
5. Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: New York, NY, 2001, p 392.
6. (a) Yamamoto, H.; Cheon, C. H. *Chem. Commun.* **2011**, 3043; (b) Alemán, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Chem.—Eur. J.* **2011**, 17, 6890; (c) Storer, R. I.; Aciro, C.; Jones, L. H. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 2330; (d) Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187; (e) Yu, J.; Shi, F.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 1156; (f) Schenker, S.; Zamfir, A.; Freund, M.; Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2209; (g) Rueping, D.; Nachtsheim, B. J.; Leawsuwan, W.; Iuliana Atodiresei, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 50, 6706.
7. (a) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672; (b) Liu, Y. L.; Shi, T. D.; Zhou, F.; Zhao, X. L.; Wang, X.; Zhou, J. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3826; (c) Bae, H. Y.; Some, S.; Lee, J. H.; Kim, J. H.; Song, M. J.; Lee, S.; Zhang, Y. J.; Song, C. E. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3196; (d) Hara, N.; Nakamura, S.; Funahashi, Y.; Shibata, N. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2976; (e) Asano, K.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1620; (f) Kimmel, K. L.; Weaver, J. D.; Ellman, J. A. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 121.
8. (a) Isobe, T.; Fukuda, K.; Ishikawa, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1729; (b) Kitani, Y.; Kumamoto, T.; Isobe, T.; Fukuda, K.; Ishikawa, T. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1653; (c) Terada, M.; Ube, H.; Yaguchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1558; (d) Ryoda, A.; Yajima, N.; Haga, T.; Kumamoto, T.; Nakanishi, W.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 133; (e) Uyeda, C.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9228; (f) Zhang, G.; Kumamoto, T.; Heima, T.; Ishikawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3927; (g) So, S. S.; Burkett, J. A.; Mattson, A. E. *Org. Lett.* **2011**, 13, 716; (h) Terada, M.; Ando, K. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2026; (i) Uyeda, C.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5062; (j) So, S. S.; Auvil, T. J.; Garza, V. J.; Mattson, A. E. *Org. Lett.* **2012**, 14, 444.
9. (a) Liu, M.; Tran, N. T.; Franz, A. K.; Lee, J. K. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7186; (b) Schafer, A. G.; Wieting, J. M.; Mattson, A. E. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5228; (c) Tran, T. N.; Min, T.; Franz, A. K. *Chem.—Eur. J.* **2011**, 17, 9897; (d) Tran, N. T.; Wilson, S. O.; Franz, A. K. *Org. Lett.* **2012**, 14, 186.
10. (a) Paixão, M. W.; Godoi, M.; Rhoden, C. R. B.; Westermann, B.; Wessjohann, L. A.; Lüdtke, D. S.; Braga, A. L. J. *Mol. Catal. A Chem.* **2007**, 261, 120; (b) Schwab, R. S.; Galetto, F. Z.; Azeredo, J. B.; Braga, A.; Lüdtke, D. S.; Paixão, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5094; (c) Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Lüdtke, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, 19, 813; (d) Godoi, M.; Paixão, M. W.; Braga, A. L. *Dalton Trans.* **2011**, 40, 11347.
11. (a) He, H.; Liu, M.; Zheng, Z.; Liu, Y.; Xiao, J.; Su, R.; Hu, C.; Li, J.; Li, S. *Molecules* **2006**, 11, 393; (b) Manley, P. W.; Quast, U. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2327.
12. For reviews on bifunctional catalysis, see: (a) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S.; Kumagai, N. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 1117; (b) Breslow, R. *J. Mol. Catal.* **1994**, 91, 161; (c) Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2187; (d) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 4566; (e) Sangi, D. P.; Corrêa, A. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 795.
13. Yang, W.; Du, D. M. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1241.
14. Martinek, T. A.; Fülöp, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 687.
15. For a selected examples on the application of these carbon base nucleophiles see: (a) Cabrera, S.; Reyes, E.; Alemán, J.; Milelli, A.; Kobbelgaard, S.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12031; (b) Alemán, J.; Milelli, A.; Cabrera, S.; Reyes, E.; Jørgensen, K. A. *Chem.—Eur. J.* **2008**, 14, 10958; (c) Alba, A. N. R.; Valero, G.; Calbet, T.; Bardía, M. F.; Moyano, A.; Rios, R. *Chem.—Eur. J.* **2010**, 16, 9884; (d) Alba, A. N. R.; Rio, R. *Asian J. Chem.* **2011**, 6, 720; (e) Kano, T.; Kumano, T.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2023; (f) Wang, Y.-G.; Kumano, T.; Kano, T.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2027.
16. Jiang, H.; Paixão, M. W.; Monge, D.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2775.
17. (a) Galzerano, P.; Bencivenni, G.; Pescioli, F.; Mazzanti, A.; Giannichi, B.; Sambri, L.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Chem.—Eur. J.* **2009**, 32, 7846; (b) Liu, X.; Li, Y.-M.; Peng, F.-Z.; Wu, S.-T.; Li, Z.-O.; Sun, Z.-W.; Zang, H.-B.; Shao, Z.-H. *Org. Lett.* **2011**, 13, 6160; (c) Tan, B.; Torres-Hernández, G.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12354; (d) Tan, B.; Candeias, N. R.; Barbas, C. F., III. *Nat. Chem.* **2011**, 3, 473.

DOI: 10.1002/ajoc.201400014

Synthesis of Cyclopropane Spirooxindoles by means of a Vinylogous Organocatalytic Cascade

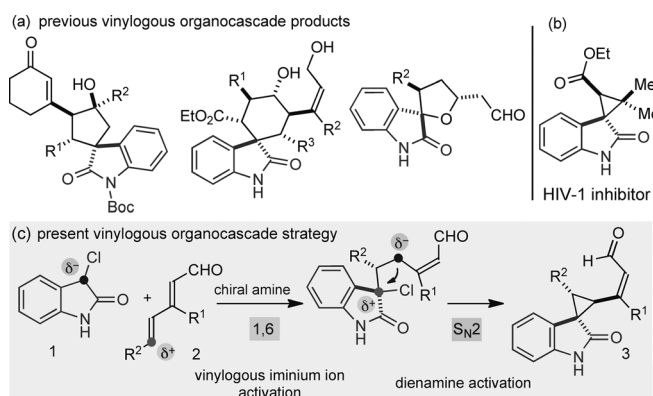
Rodrigo César da Silva,^[a, b] Indranil Chatterjee,^[a] Eduardo Escudero-Adán,^[a] Marcio Weber Paixão,^[b] and Paolo Melchiorre*^[a, c]

Abstract: The stereoselective construction of spirooxindolic cyclopropane derivatives is achieved by means of a vinylogous cascade reaction that successfully integrates a vinylogous iminium ion/dienamine tandem sequence. The chemistry capitalizes upon a rare example of asymmetric 1,6-addition to 2,4-dienals, which proceeds with exclusive δ -site selectivity.

Cascade reactions provide reliable and effective means for rapidly generating complex molecules in a single step.^[1] Major progress within this research field has been mainly dictated by the application of asymmetric aminocatalysis,^[2] because of the ability of chiral aminocatalysts to integrate mechanistically distinct modes of carbonyl compound activation in a single sequence. The iminium ion/enamine activation sequence serves as the enabling approach to highly efficient cascade reactions.^[3] The strategy is based on the conjugate addition of a nucleophile to α,β -unsaturated aldehydes or ketones, followed by the α -functionalization of the resulting saturated carbonyls. The synthetic potential of this approach has also enabled the synthesis of stereochemically dense spirocyclic oxindole derivatives,^[4] which are important frameworks featured in a number of complex molecules that have interesting biological activities.^[5] Generating such intricate scaffolds with a high control over the three-dimensional structure continues to provide a stimulating target for method development.

Recently, we have further expanded the synthetic potential of organocascade catalysis by including vinylogous reac-

tivity^[6] as a new design principle for conceiving unprecedented asymmetric domino reactions. This approach has resulted in the development of organocatalytic vinylogous cascade reactions for the rapid synthesis of complex spirocyclic oxindole compounds while selectively forging multiple stereocenters at distant positions from the catalyst's point of action.^[7] Specifically, we devised effective methods to easily access, in a single step, highly enantioenriched cyclopentane,^[8a] cyclohexane,^[8b] and tetrahydrofuran spirooxindole derivatives (Scheme 1 a).^[8c] Herein, we describe a vi-



Scheme 1. (a) Spirocyclic oxindoles previously synthesized in our laboratories using vinylogous cascade strategies. (b) A biologically active cyclopropane spirooxindole. (c) The proposed design plan for accessing cyclopropane spirooxindoles by means of vinylogous organocascade catalysis: 1,6-addition/intramolecular S_N2 -alkylation sequence driven by vinylogous iminium ion/dienamine activation.

nylogous organocascade approach for the direct preparation of cyclopropane spirooxindoles, which are useful scaffolds that have been intensively studied because of their biological activity as powerful inhibitors of HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase (NNRTIs, Scheme 1 b).^[9]

Our strategy, depicted in Scheme 1 c, is based on a rare example of asymmetric 1,6-addition to linear 2,4-dienals **2** proceeding with complete δ -site selectivity.^[10] The key to the development of the reaction was a steering group positioned at the β -dial position. Congruently with findings recently elucidated during our research studies,^[8b-c] this substitution pattern is essential for achieving highly predictable reaction outcomes. The chemistry also capitalizes upon the dual reactivity character of 3-chlorooxindole (**1**). This sub-

[a] R. César da Silva, Dr. I. Chatterjee, Dr. E. Escudero-Adán, Prof. Dr. P. Melchiorre
ICIQ—Institute of Chemical Research of Catalonia
Avenida Països Catalans 16, 43007 Tarragona (Spain)
Fax: (+34) 977-920-224
E-mail: pmelchiorre@iciq.es

[b] R. César da Silva, Prof. Dr. M. Weber Paixão
Departamento de Química
Universidade Federal de São Carlos
São Carlos, SP, 97105-900 (Brazil)

[c] Prof. Dr. P. Melchiorre
ICREA—Institutió Catalana de Recerca i Estudis Avançats
Passeig Lluís Companys 23-08010 Barcelona (Spain)

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ajoc.201400014>.

strate, as nicely demonstrated by Malkov, Kanger, and co-workers,^[11] may first act as a nucleophile to then generate an electrophilic center; the chloride serves as a chemical handle for an intramolecular S_N2-type substitution. Although alternative organocatalytic approaches are available for the direct synthesis of cyclopropane spirooxindoles,^[12] the vinylogous nature of our strategy provides for the creation of a spiro moiety within product **3** adorned with three contiguous stereocenters and a preserved α,β-unsaturated carbonyl system.

We examined the feasibility of the proposed vinylogous cascade strategy by treating *N*-unprotected chlorooxindole (**1a**) with (*E,E*)-hexa-2,4-dienal (**2a**). The explorative studies, detailed in Table 1, were performed in the presence of

selective pathway (Table 1, entry 1). Only the typical Michael addition product **4** was detected. This result is consonant with the established catalytic profile of amine **A**, which is not generally able to induce a 1,6-addition manifold when activating unbiased dienals.^[14]

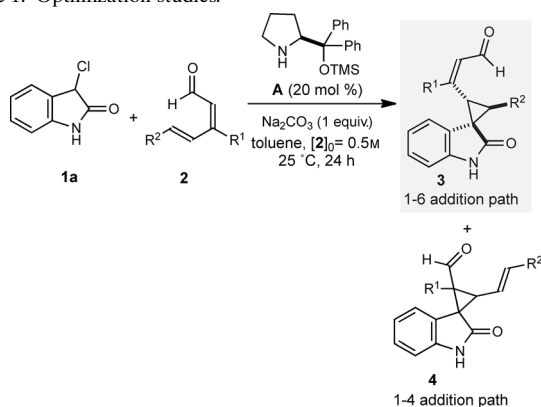
We then considered the possibility of structurally modifying the scaffold of the enal **2** so as to direct the nucleophilic attack of **1a** exclusively toward a 1,6-addition manifold. Inspired by our previous studies,^[8b,c] we reasoned that the steric bias of a β substituent on the dienal **2** could suppress the competing Michael addition pathway. The installation of alkyl substituents bearing an enolizable hydrogen atom (methyl, *n*-propyl, and *isopropyl*) at the β position of **2** resulted in the inhibition of the process, as the starting substrates remained completely unreacted (Table 1, entries 2–4). The presence of a phenyl moiety at the β position, however, did allow the desired switch of the reactivity towards an exclusive 1,6-addition pathway (Table 1, entry 5). Although complete δ-site selectivity was secured, the reaction proceeded with low levels of both relative and absolute stereocontrol. When the phenyl at the β-carbon atom was replaced with a sterically encumbered *tert*-butyl group, a much higher stereoselectivity was obtained (Table 1, entry 6) and the product **3a** was formed in a 12:1 d.r. and 96% *ee*.

The increased selectivity can be rationalized on the basis of the steric prominence of the *tert*-butyl group, which, acting as a topologically dominant element, can ensure molecular preorganization of the catalytically active vinylogous iminium-ion intermediate, formed upon condensation of the 2,4-dienal substrate **2** with the aminocatalyst **A**.^[8c,15] Further optimization studies revealed that both Na₂CO₃ and the chiral aminocatalyst **A** are necessary for the reaction to occur (Table 1, entries 7 and 8). The reactivity of the system allowed us to reduce the catalyst loading down to 5 mol %, still preserving the efficiency and the selectivity of the process (Table 1, entry 9). These conditions were selected to evaluate the scope of the vinylogous cascade.

As highlighted in Table 2, there appears to be significant tolerance for structural and electronic variations of both substrates to access a variety of complex spirocyclopropane oxindoles with good diastereomeric ratio, a high optical purity, and exquisite site selectivity. The products were isolated as the acetal **5** (directly prepared through a one-pot procedure from the corresponding aldehydes **3**), as the spectroscopic and HPLC analyses of **3** were complicated by the presence of rotamers (details can be found in the Supporting Information). It is of synthetic relevance that a simple chromatographic purification on silica gel afforded the isolation of the pure major diastereomer of **5**.

Concerning the δ-position of the dienal substrate **2**, different substitution patterns at the aromatic moiety were well-tolerated regardless of their electronic properties and position on the phenyl ring (Table 2, entries 1–6). A heteroaryl group could be included in the final product as shown for the thienyl-substituted adduct **5f** (Table 2, entry 7). The method is amenable for synthetically useful purposes, as

Table 1. Optimization studies.^[a]

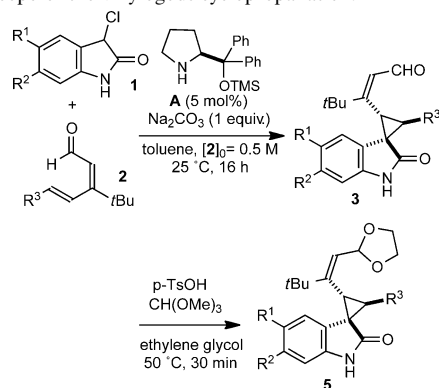


Entry	R ¹	R ²	Product	Yield ^[b]	d.r. ^[c]	<i>ee</i> [%] ^[d]
1	H	Me	4	58 %	n.d.	n.d.
2	Me	Ph	–	0	–	–
3	<i>i</i> Pr	Ph	–	0	–	–
4	<i>t</i> -butyl	<i>n</i> -propyl	–	0	–	–
5	Ph	Ph	3	41	1.1:1	14
6 ^[e]	<i>t</i> -butyl	Ph	3a	75	12:1	98
7 ^[f]	<i>t</i> -butyl	Ph	–	0	–	–
8 ^[g]	<i>t</i> -butyl	Ph	–	0	–	–
9 ^[h]	<i>t</i> -butyl	Ph	3a	81	11:1	99

[a] Reactions carried out on a 0.05 mmol scale with **1** (1.5 equiv.), Na₂CO₃ (1 equiv.), and amine **A** (20 mol %). [b] Yield of isolated product. [c] Determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture. [d] The enantiomeric excess was determined upon formation of the corresponding acetal of type **5** (see Table 2), synthesized by treating **3a** in ethylene glycol with trimethyl orthoformate and *p*-toluenesulfonic acid (*p*-TsOH). *ee* value refers to the major diastereoisomer, as determined by HPLC analysis on a chiral stationary phase. [e] 10 mol % of the catalyst **A** was used. [f] Reaction performed in the absence of Na₂CO₃ and with benzoic acid (20 mol %) instead. [g] Reaction performed in the absence of the chiral amine **A**. [h] 5 mol % of the catalyst **A** was used. n.d. = not determined; TMS = trimethylsilyl.

Na₂CO₃ as a base (1 equiv.), which was used to neutralize the HCl generated during the S_N2-cyclization process. The commercially available diphenyl prolinol silyl ether catalyst **A** was selected as the catalyst of choice because of its well-known ability to activate α,β-unsaturated aldehydes toward asymmetric transformations.^[13] The reaction did indeed proceed with high reactivity, but followed an exclusive β-site-

Table 2. Scope of the vinylogous cyclopropanation.^[a]



entry	R ¹	R ²	R ³	5	yield [%] ^[b]	d.r. ^[c]	ee [%] ^[d]
1	H	H	Ph	a	81	11:1	99
2	H	H	4-MeO-C ₆ H ₄	b	68	9:1	96
3	H	H	2-Me-C ₆ H ₄	c	91	10:1	97
4	H	H	4-Br-C ₆ H ₄	d	76	10:1	96
5 ^[e]	H	H	4-Br-C ₆ H ₄	d	52	6:1	98
6	H	H	3-Cl-C ₆ H ₄	e	60	13:1	94
7	H	H	2-thienyl	f	71	10:1	99
8	H	H	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	g	58	7:1	92
9	Br	H	Ph	h	60	11:1	98
10	Cl	H	Ph	i	56	15:1	94
11	H	F	Ph	j	61	9:1	94
12	Me	H	Ph	k	63	7:1	94

[a] Reactions carried out on a 0.1 mmol scale with **1** (1.5 equiv.), Na₂CO₃ (1 equiv), and catalyst **A** (5 mol%). All the 2,4-dienals **2** used had a *E/E* configuration of the olefins. Both the yield and the enantiomeric excess are given on the acetal **5**, as the spectroscopic and HPLC analyses of aldehyde adducts **3** are complicated by the presence of rotamers. Acetals **5** were synthesized by a one-pot procedure, adding ethylene glycol (0.2 mL), trimethyl orthoformate (0.3 mmol) and *p*-TsOH (0.12 mmol) to the reaction mixture, and stirring at 50 °C for 30 min. [b] Yield of the single, major diastereoisomer of the acetal derivatives **5** isolated after purification on silica gel. [c] Determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture. [d] Determined by HPLC analysis on a chiral stationary phase. [e] 1 mmol scale reaction.

a high efficiency was maintained when running the reaction on a 1 mmol scale (compare Table 2, entries 4 and 5). As a limitation of the system, replacing the *tert*-butyl moiety at the δ-position with an aliphatic substituent or a trimethylsilyl group resulted in a complete loss of reactivity. As for the scope of the chlorooxindole, a range of derivatives **1** is compatible with the catalytic system, as substrates with different substituents at the C5 and C6 positions (Table 2, entries 9–12) performed well under the reaction conditions.

Crystals from the major diastereomer of compound **5d** (Table 2, entry 4) were suitable for X-ray crystallographic analysis. This established the stereochemical outcome of the vinylogous cascade while securing the absolute configuration of the three stereogenic centers adorning the cyclopropyl ring (Figure 1).^[16]

In conclusion, we have developed an organocatalytic vinylogous cascade reaction that yields valuable spirooxindolic cyclopropane derivatives. The chemistry is operationally simple, is performed at room temperature, and leads to the one-step formation of highly enantioenriched complex

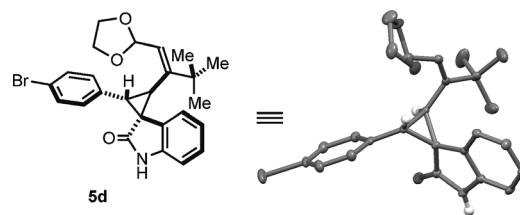


Figure 1. X-ray structure of compound **5d** showing the spatial arrangement of the substituents in the newly formed cyclopropane ring (some hydrogens of the molecule have been removed for clarity). ORTEP drawing at 50% probability.^[16]

frameworks. The cascade follows a 1,6-addition/intramolecular S_N2-alkylation sequence driven by vinylogous iminium-ion/dienamine activation. Key to reaction development was the ability to control the δ-site selectivity of the asymmetric 1,6-addition to linear 2,4-dienals by positioning a steering group within the β-dienal architecture.

Experimental Section

All the reactions were carried out in toluene (synthesis grade) without any precautions to exclude air and moisture (open-air chemistry on the benchtop). An ordinary vial equipped with a Teflon-coated stirrer bar and a plastic screw cap was charged with (*S*)-(-)-*α,α*-diphenyl-2-pyrrolidinemethanol trimethylsilyl ether (catalyst **A**, 0.005 mmol, 1.6 mg, 5 mol%) and toluene (0.2 mL, 0.5 M). The reaction was started by the sequential addition of the dienal **2** (0.1 mmol), the 3-chlorooxindole derivative **1** (0.15 mmol), and Na₂CO₃ (10.6 mg, 0.1 mmol). The mixture was stirred for 16 h at ambient temperature (water bath thermostated at 25 °C). The mixture (still at 25 °C) was then diluted with ethylene glycol (0.2 mL). Trimethyl orthoformate (0.3 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (0.12 mmol) were sequentially added, the vial sealed and immersed in an oil bath (thermostated at 50 °C). After 30 min stirring, the crude mixture was diluted with Et₂O and treated with saturated aqueous NaHCO₃. The resulting mixture was extracted with Et₂O (3 × 10 mL), then the combined organic phases were dried over MgSO₄ and filtered. The solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was analyzed by ¹H NMR spectroscopy to determine the d.r. of the vinylogous cascade reaction. The acetal product **5** was isolated by flash column chromatography.

Acknowledgements

Research support from the Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ) Foundation, the Spanish Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO, grant CTQ2010-15513), and the European Research Council (ERC Starting Grant no. 278541-ORGA-NAUT to P.M.) is gratefully acknowledged. R.C.d.S. is grateful to the Capes, CNPq, and FAPESP (0907281-0), Brazil, for their support.

Keywords: alkenes • cascade reactions • iminium ions • organocatalysis • spiro compounds

[1] a) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7292; b) L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.

- [2] a) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1590; b) A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Synlett* **2007**, 1477; c) C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167; d) H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 237; e) R. Tannert, A. Moran, P. Melchiorre, in *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications* (Ed.: P. I. Dalko), Wiley-VCH, Weinheim, **2013**, chap. 42, pp. 1285.
- [3] For the pioneering studies that established the possibility of integrating iminium-ion and enamine activation modes into more elaborate reaction sequences, see: a) Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051; b) M. Marigo, T. Schulte, J. Franzen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15710. For another landmark report, see: c) D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, *441*, 861.
- [4] For a review on the stereocontrolled synthesis of spirooxindoles, see: a) N. R. Ball-Jones, J. J. Badillo, A. K. Franz, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5165. For selected organocascade strategies, see: b) G. Bencivenni, L.-Y. Wu, A. Mazzanti, F. Pesciaioli, M.-P. Song, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7200; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7336; c) B. Tan, N. R. Candeias, C. F. Barbas, III., *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 473; d) G. Bergonzini, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 971; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 995. For selected examples of asymmetric catalytic cycloaddition approaches, see: e) B. M. Trost, N. Cramer, S. M. Silverman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12396; f) B. Tan, G. Hernandez-Torres, C. F. Barbas, III., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12354; g) Y. Liu, M. Nappi, E. Arceo, S. Vera, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15212.
- [5] a) C. V. Galliford, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8902; b) K. Kumar, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3224; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3272; c) M. M. C. Lo, C. S. Neumann, S. Nagayama, E. O. Perlstein, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16077; d) M. Rottmann, et al., *Science* **2010**, *329*, 1175.
- [6] a) R. C. Fuson, *Chem. Rev.* **1935**, *16*, 1. For an overview of vinylogous reactivity in aminocatalysis, see: b) E. Arceo, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5290; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5384.
- [7] For reviews highlighting the difficulties of controlling remote stereocenters, see: a) J. Clayden, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 817; b) H. Jiang, Ł. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2287; c) I. D. Jurberg, I. Chatterjee, R. Tannert, P. Melchiorre, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4869.
- [8] a) X. Tian, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5360; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5468; b) I. Chatterjee, D. Bastida, P. Melchiorre, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3124; c) M. Silvi, I. Chatterjee, Y. Liu, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10780; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10980.
- [9] a) Y. He, T. Jiang, K. L. Kuhen, D. A. Ellis, B. Wu, T. Y.-H. Wu, B. Bursulaya, *PCT Int. Appl. WO 2004/037247*, **2004**; b) T. Jiang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2105.
- [10] Inducing a 1,6-addition manifold generally requires the vinylogous iminium-ion activation of biased cyclic polyunsaturated carbonyl compounds, see: a) X. Tian, Y. Liu, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6439; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6545; b) K. M. Halskov, T. Naicker, M. E. Jensen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6382. For a notable exception, see: c) L. Dell'Amico, Ł. Albrecht, T. Naicker, P. H. Poulsen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8063.
- [11] A. Noole, I. Järving, F. Werner, M. Lopp, A. Malkov, T. Kanger, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4922. See also Refs. [12 b,c].
- [12] a) F. Pesciaioli, P. Righi, A. Mazzanti, G. Bartoli, G. Bencivenni, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2842; b) A. Noole, N. S. Sucman, M. A. Kabeshov, T. Kanger, F. Macaev, A. V. Malkov, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14929; c) A. Noole, M. Oseka, T. Pehk, M. Öeren, I. Järving, M. R. J. Elsegood, A. V. Malkov, M. Lopp, T. Kanger, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 829; d) X. Dou, Y. Lu, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8315.
- [13] For a review, see: a) K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, Ł. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248. For the pioneering studies, see: b) M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 804; c) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4284.
- [14] Y. Hayashi, D. Okamura, S. Umemiya, T. Uchimaru, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 959.
- [15] For precedents on the ability of the *tert*-butyl moiety to bias the geometry of polyunsaturated enals or imines, see: a) L. Ernst, H. Hopf, N. Krause, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 398; b) A. R. De Lera, W. Reischl, W. H. Okamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4051.
- [16] CCDC 966807 contains the supplementary crystallographic data for compound **5d**. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Received: January 18, 2014

Revised: February 17, 2014

Published online: March 12, 2014