

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

**“Exploração da Organocatálise na Síntese de  
Intermediários de Compostos com Potencial  
Biológico”**

**João Guilherme de Moraes Pontes\***

Dissertação apresentada como  
parte dos requisitos para  
obtenção do título de MESTRE  
EM QUÍMICA, área de  
concentração: Química Orgânica.

**Orientador: Prof. Dr. Márcio Weber Paixão**  
**\* Bolsista CNPq**

**São Carlos - SP**  
**2013**

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

P814eo Pontes, João Guilherme de Moraes.  
Exploração da organocatálise na síntese de  
intermediários de compostos com potencial biológico / João  
Guilherme de Moraes Pontes. -- São Carlos : UFSCar, 2013.  
144 f.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São  
Carlos, 2013.

1. Síntese orgânica. 2. Organocatálise. 3. Reações de  
adição. 4. Compostos bioativos. I. Título.

CDD: 547.2 (20<sup>a</sup>)

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

---

*Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a defesa de dissertação de Mestrado Acadêmico do candidato João Guilherme de Moraes Pontes, realizada em 28 de março de 2013:*



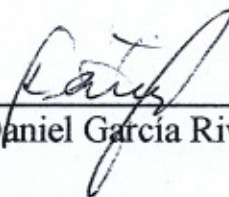
---

Prof. Dr. Marcio Weber Paixão



---

Prof. Dr. Cristiano Raminelli



---

Prof. Dr. Daniel Garcia Rivera

***Dedico este trabalho a minha família, a qual  
sempre me apoiou nos estudos e sempre  
esteve presente em minha vida.***

“A vida é como andar de bicicleta. Para manter o equilíbrio, é preciso se manter em movimento.”  
(Albert Einstein)

## AGRADECIMENTOS

- A Deus.
- Aos meus pais João Cezario de Pontes e Maria Madalena Lima de Moraes Pontes pela educação, carinho e incentivo que sempre prestaram e à minha irmã Carolina de Moraes Pontes por sempre estar ao lado.
- Ao professor Dr. Márcio Weber Paixão pela orientação, ensino e atenção prestada.
- À professora Dra. Arlene Gonçalves Corrêa pelos ensinamentos e discussões.
- Aos colegas do Laboratório de Síntese de Produtos Naturais.
- A todos os meus amigos e em especial àqueles em que tive o privilégio de conhecer durante a minha graduação e que estão presentes em minha vida até hoje.
- À Luciana Vizotto e a Marina Denadai, por auxiliarem nos espectros de RMN e massas, respectivamente.
- Aos técnicos e professores do Departamento de Química.
- Ao CNPq pela bolsa concedida.

## LISTA DE ABREVIATURAS

COSY = Correlação espectroscópica

rd = Relação diastereoisomérica

ee = Excesso enantiomérico

HMBC = Correlação Heteronuclear de Múltipla Ligação

HOMO = Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia

HSQC = Correlação Heteronuclear Única Quântica

$J$  = Constante de acoplamento

LUMO = Orbital Molecular Desocupado de Menor Energia

MO = Micro-ondas

$m/z$  = Relação massa/carga

NOE = Efeito Nuclear Overhauser

NOESY = Espectroscopia de Efeito Nuclear Overhauser

RMN  $^{13}\text{C}$  = Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

RMN  $^1\text{H}$  = Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

t.a. = Temperatura ambiente

THF = Tetrahidrofurano

TMS = Tetrametilsilano

$\delta$  = Deslocamento químico

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** - Adição de Michael usando o nucleófilo **10** a diferentes nitroolefinas.

52



## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> - Adição de Michael com diferentes espécies nucleofílicas.	
<b>Esquema 2</b> - Mecanismo da reação de Friedel-Crafts catalisada por ácido de Brønsted.	5
<b>Esquema 3</b> - Exemplo de catálise por transferência de fase.	5
<b>Esquema 4</b> - Reação dominó Michael-Michael-aldol.	6
<b>Esquema 5</b> - Ciclo catalítico da reação aldol-Michael-Michael.	6
<b>Esquema 6</b> - Mecanismo da adição do malonato de dietila a chalcona.	9
<b>Esquema 7</b> - Adição enantiosseletiva de indol à nitroolefina catalisada por tiouréia.	11
<b>Esquema 8</b> - Proposta de interação entre a tiouréia e um receptor de Michael.	12
<b>Esquema 9</b> - Síntese de squaramida quiral.	15
<b>Esquema 10</b> - Adição de indol a nitroolefina catalisada por silanodiol.	17
<b>Esquema 11</b> - Adição de Michael com diferentes espécies nucleofílicas.	20
<b>Esquema 12</b> - Adição do derivado da imina-glicina a diferentes nitroolefinas.	21
<b>Esquema 13</b> - Diastereoisômeros do organocatalisador bifuncional <b>1</b> .	21
<b>Esquema 14</b> - Análise retrossintética do organocatalisador <b>1</b> .	25
<b>Esquema 15</b> - Primeira etapa da síntese do organocatalisador bifuncional <b>1</b> .	26
<b>Esquema 16</b> - Segunda etapa da síntese do organocatalisador bifuncional <b>1</b> .	26
<b>Esquema 17</b> - Adição da 2-hidroxil-1,4-naftoquinona <b>6</b> ao <i>trans</i> - $\beta$ -nitroestireno <b>2a</b> catalisada pelo organocatalisador bifuncional <b>1</b> .	44
<b>Esquema 18</b> - Transformações sintéticas do aduto 2-hidroxi-3-(2-nitro-1-feniletil)-1,4-di-hidronaftaleno-1,4-diona.	45
<b>Esquema 19</b> - Adição da 2,4-difeniloxazol-5(4H)-ona <b>7</b> ao <i>trans</i> - $\beta$ -nitroestireno <b>2a</b> catalisada pelo organocatalisador bifuncional <b>1</b> .	45
<b>Esquema 20</b> - Exemplo de transformações sintéticas do 4-(2-nitro-1-feniletil)-2,4-difenil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-ona.	46
<b>Esquema 21</b> - Adição da <i>tert</i> -butil-2-oxaindolinona-1-carboxilato <b>8</b> ao <i>trans</i> - $\beta$ -nitroestireno <b>2a</b> catalisada pelo organocatalisador bifuncional <b>1</b> .	47

<b>Esquema 22</b> - Síntese da (+)-fisostigmina a partir de um derivado do oxaindol.	47
<b>Esquema 23</b> - Adição da 2-oxociclopentano-carboxilato de etila <b>9</b> ao <i>trans</i> - $\beta$ -nitroestireno <b>2a</b> catalisada pelo organocatalisador bifuncional <b>1</b> .	48
<b>Esquema 24</b> - Intermediários que podem ser gerados a partir do nucleófilo <b>9</b> .	49
<b>Esquema 25</b> - Adição da <i>tert</i> -butil <i>N</i> -(difenilmetileno) glicina <b>10</b> ao <i>trans</i> - $\beta$ -nitroestireno <b>2a</b> catalisada pelo organocatalisador bifuncional <b>1</b> .	50
<b>Esquema 26</b> - Exemplos de transformações sintéticas a partir do <i>tert</i> -butil-2-(difenilmetileneamino)-4-nitro-3-fenilbutanoato.	51

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Modos de ativação em organocatálise.	4
<b>Figura 2</b> - Coeficientes orbitales para o LUMO do propenal.	8
<b>Figura 3</b> - Auto-associação das uréias e tiouréias.	11
<b>Figura 4</b> - Estruturas das guanidinas comercialmente disponíveis.	13
<b>Figura 5</b> - Conformação planar da squaramida estabilizada pelo par de elétrons não ligante e seus diastereoisômeros.	14
<b>Figura 6</b> - Dualidade aceptora / doadora de ligação de hidrogênio na squaramida.	14
<b>Figura 7</b> - Estrutura do silanodiol.	16
<b>Figura 8</b> - Auto-associação das moléculas de silanodiol e sua acidez.	16
<b>Figura 9</b> - Estrutura do organocatalisador que foi planejada, desenvolvida e estudada.	23
<b>Figura 10</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ do catalisador bifuncional em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz a temperatura ambiente.	27
<b>Figura 11</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do catalisador bifuncional em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz.	28
<b>Figura 12</b> - Espectro de COSY do organocatalisador bifuncional em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.	30
<b>Figura 13</b> - Espectro de HSQC do organocatalisador bifuncional em $\text{CDCl}_3$ a 100 e 400 MHz.	32
<b>Figura 14</b> - Espectro de HMBC do organocatalisador bifuncional em $\text{CDCl}_3$ a 100 e 400 MHz.	34
<b>Figura 15</b> - Espectro de NOE do catalisador bifuncional com a irradiação no hidrogênio na posição 1.	36
<b>Figura 16</b> - Espectro de NOE do catalisador bifuncional com a irradiação nos hidrogênios na posição 3.	37
<b>Figura 17</b> - Espectros de RMN $^1\text{H}$ do organocatalisador bifuncional a diferentes concentrações em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz..	39
<b>Figura 18</b> - Espectros de RMN $^1\text{H}$ do organocatalisador bifuncional a 13 mM nas temperaturas de $50^\circ\text{C}$ , $25^\circ\text{C}$ e $0^\circ\text{C}$ , respectivamente em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.	41

<b>Figura 19</b> - Isômeros conformacionais e/ou configuracionais do organocatalisador bifuncional.	42
<b>Figura 20</b> - Nucleófilos empregados na adição de Michael usando o <i>trans</i> -1-fenil-2-nitroeteno como aceptor.	44
<b>Figura 21</b> - Proposta de estado de transição da adição do nucleófilo <b>10</b> à nitroolefina na presença do catalisador <b>1</b> .	53
<b>Figura 22</b> - Proposta de ciclo catalítico do organocatalisador bifuncional mediando a adição de Michael.	54

## RESUMO

### “Exploração da Organocatálise na Síntese de Intermediários de Compostos com Potencial Biológico”

Nas últimas décadas o emprego de pequenas moléculas atuando como catalisador vem se destacando como uma excelente ferramenta para a síntese de novas moléculas que possuem potencial aplicação biológica.

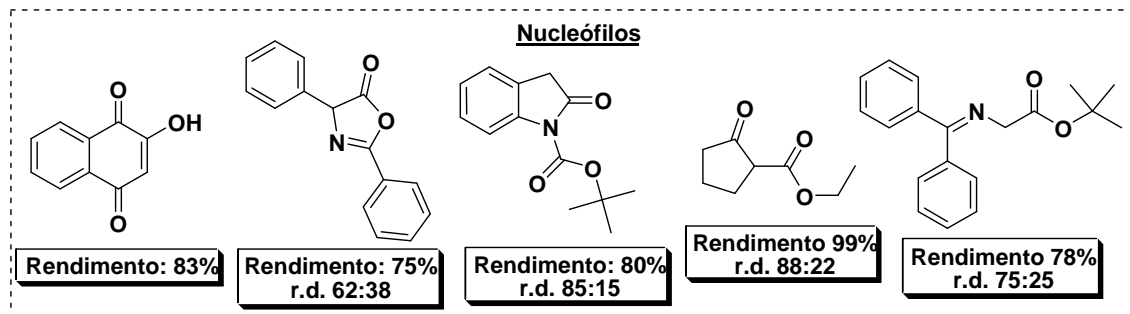
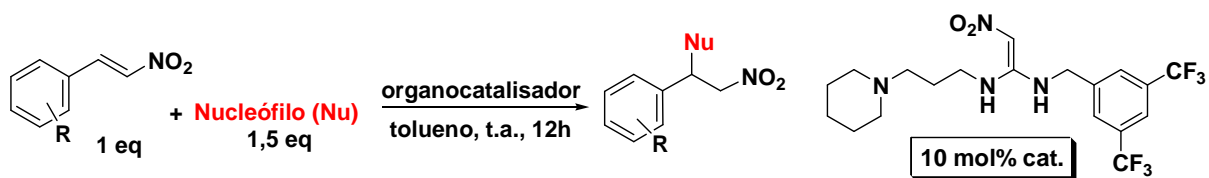
Esse novo modelo de catálise traz alguns avanços aos métodos convencionais como, por exemplo, facilidade na manipulação e armazenagem do catalisador, uma vez que na maioria dos casos trata-se de compostos estáveis à atmosfera e a umidade; redução de custos, energia e resíduos químicos gerados.

Os organocatalisadores podem interagir com os substratos por diferentes modos de ativação, um deles, através de interações não-covalentes como a ligação doadora de hidrogênio que vêm sendo amplamente estudada empregando-se catalisadores do tipo: uréias, tiouréias, guanidinas, squaramidas e silanodióis.

Neste trabalho é apresentado o núcleo 1,1-diamina-nitroetileno como uma nova classe de organocatalisador a ser explorada em reações de adição de Michael, cuja ativação do aceptor no estado de transição se dá através de ligações doadoras de hidrogênio.

A relativa facilidade na síntese e manuseio desses compostos, devido a não necessidade de condições inertes ou anidras juntamente com o baixo custo da matéria prima habilita esta nova classe como uma potencial ferramenta a ser considerada e trabalhada na área da organocatálise.

Neste estudo realizamos a caracterização do organocatalisador bifuncional através das técnicas de RMN 1D e 2D. A aplicação deste catalisador nas reações de Michael, com diferentes classes de nucleófilos e derivados de nitroolefinas levaram a bons rendimentos reacionais e boas relações diastereoisoméricas, conforme mostrado no Esquema 1.



ESQUEMA 1 - Adição de Michael com diferentes espécies nucleofílicas.

## ABSTRACT

### **“Exploitation of Organocatalysis in the Synthesis of Intermediates of Compounds with Biological Potential”**

In recent decades the use of small molecules acting as catalyst has emerged as a powerful tool to the synthesis of new molecules which have potential biological application.

This new model of catalysis provides others advantages to conventional methods, for example, easy handling and catalyst storage, since in most cases the catalyst are stable compounds to air and moisture; cost, energy and chemical waste reduction.

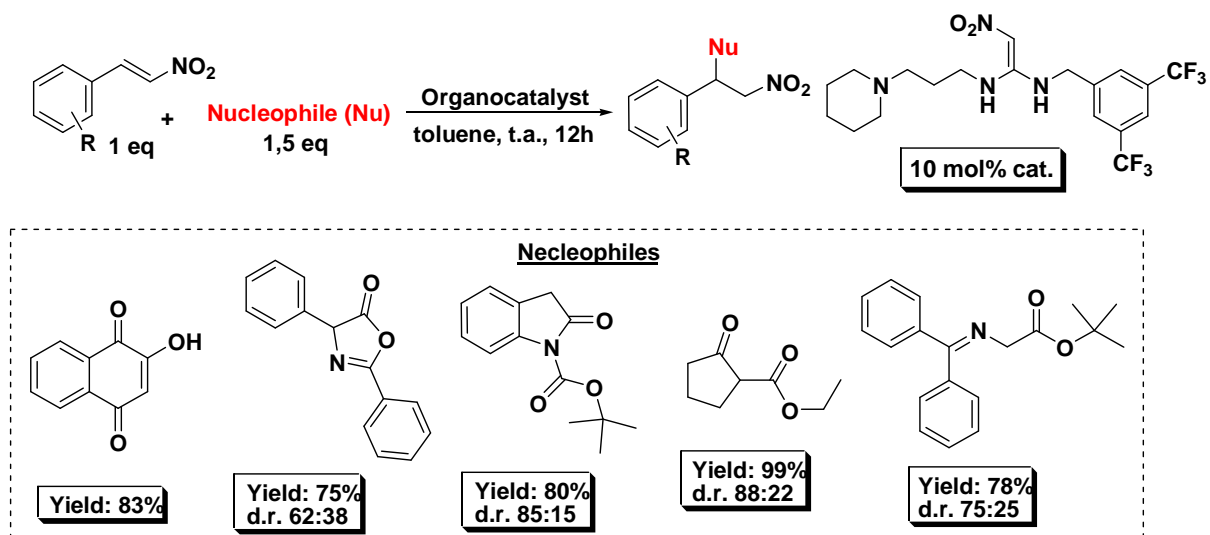
The Organocatalysts can interact with substrates by different modes of activation, one of these, through non-covalent interactions such as hydrogen bond which has been extensively studied employing the following catalysts: ureas, thioureas, guanidines, squaramides and silanediols.

Herein we is reported the 1,1-diamine-nitroethylene scaffold as a new class of organocatalyst to be explored in Michael addition reactions, which activate the acceptor in the transition state through hydrogen bonds donation.

The relative easy synthesis and handling of these compounds, due no need of inert or anhydrous conditions together with the low cost of raw materials enables this new class as a potential tool to be considered and worked in the area of organocatalysis.

The application of theses catalyst in the Michael additions has led to good yields and diastereoisomeric ratio.

In this study we characterized the bifunctional organocatalyst using 1D and 2D NMR techniques. The application of this catalyst in Michael reactions with different classes of nucleophiles and nitroolefins, led to the desired products in good reaction yields and d.r., as shown in Scheme 1.



SCHEME 1 - Michael addition with various nucleophilic species.



# SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Organocatálise	2
1.2. Reação de Michael	7
1.3. Reação de Friedel-Crafts	9
1.4. Organocatálise não-covalente via ligação de hidrogênio	10
2. OBJETIVOS	19
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	22
3.1. Síntese do organocatalisador e caracterização	23
3.2. Estudo das interações do organocatalisador	38
3.3. Adição de Michael	43
4. PARTE EXPERIMENTAL	56
4.1. Aspectos gerais	57
4.2. Síntese das nitroolefinas ( <b>2a</b> - <b>2i</b> )	58
4.3. Síntese do 2,4-difeniloxazol-5(4H)-ona ( <b>7</b> )	61
4.4. Síntese do <i>tert</i> -butil-2-oxaindolinona-1-carboxilato ( <b>8</b> )	62
4.5. Síntese do <i>tert</i> -butil-2-[(difenilmetilideno)]amino]-acetato ( <b>10</b> )	62
4.6. Síntese do intermediário nitroceteno <i>N,S</i> -acetal ( <b>4</b> )	63
4.7. Síntese do organocatalisador bifuncional ( <b>1</b> )	64
4.8. Adição de Michael	64
5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	72
6. REFERÊNCIAS	74
7. ESPECTROS OBTIDOS PARA OS COMPOSTOS SINTETIZADOS	80

# **INTRODUÇÃO**

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1- Organocatálise

Reações catalisadas desempenham um importante papel para a sociedade, sendo uma atividade que fortalece a economia global. Estima-se que mais de 90% dos produtos químicos derivam de processos catalíticos oriundos de diferentes indústrias como, por exemplo, de química fina, petrolífera, agrícola, de polímeros, eletrônica e farmacêutica.<sup>1</sup>

Entre os benefícios que a catálise traz para a indústria de química fina podemos ressaltar a redução de custos, economia de tempo operacional e menor geração de resíduos. Estas características fazem da catálise uma forte colaboradora dentro dos princípios da química verde, uma vez que permite a elaboração de rotas sintéticas mais curtas e com a formação de produtos de maior complexidade estrutural.<sup>1</sup>

Nesse contexto a organocatálise tem surgido como uma eficiente ferramenta para a síntese rápida de novas moléculas. A importância e a aplicação da organocatálise encontram-se na busca de melhorias na eficiência química; possibilidade de novas combinações de substratos; desenvolvimento de novos catalisadores e na síntese de produtos naturais e de compostos que apresentem relevância biológica ou farmacêutica.<sup>2</sup>

Apesar da organocatálise estar estritamente vinculada ao conceito de síntese assimétrica para muitos pesquisadores, não são apenas as moléculas quirais que possuem importância comercial. A síntese de compostos acirais mediados pela organocatálise vem abrindo a possibilidade de obtenção de novos esqueletos densamente funcionalizados e de intermediários para a síntese de produtos naturais.<sup>3</sup>

Esse campo de pesquisa está no seu início e ainda tem muito a ser explorado, pois só agora os pesquisadores estão começando a pensar na organocatálise como uma ferramenta a ser usada em estratégias sintéticas.<sup>3</sup>

Um organocatalisador é uma molécula relativamente pequena e livre de metal que ativa o substrato e desta forma, acelera a velocidade da reação.<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> Busacca, C. A.; Fandrick, D. R.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1825.

<sup>2</sup> Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4638.

<sup>3</sup> Renzi, P.; Bella, M. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6881.

<sup>4</sup> Marqués-López, E.; Herrera, R. P.; Christmann, M. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 1138.

Um dos critérios de classificação de reações organocatalisadas está relacionado com os estados de transição das reações e podem ser classificadas como “covalente” ou “não-covalente”.<sup>4</sup>

Quando a interação é do tipo covalente, o organocatalisador necessariamente formará uma ligação covalente com o substrato durante o mecanismo reacional.<sup>4</sup> A interação covalente entre o organocatalisador e o substrato ocorre entre o átomo de uma molécula com outra de baixo peso molecular, possuindo alta estabilidade cinética e alta energia de ligação (35 a 135 kcal mol<sup>-1</sup>).<sup>5</sup>

Já as interações não-covalentes podem ser do tipo: eletrostáticas, van der Waals, ligação de hidrogênio,  $\pi$ - $\pi$ ,  $\pi$ -cátion e  $\pi$ -ânion e são compreendidas como sendo a interação entre moléculas que possuem pesos moleculares mais elevados e que apresentam baixa energia de ligação (2 a 20 kcal mol<sup>-1</sup>).<sup>5,6</sup> Semelhantes interações são fundamentais em determinados processos biológicos como, por exemplo, a interação entre as proteínas ou as que ocorrem na expressão e transferência de informações genéticas.<sup>5</sup>

Dentre os tipos de interações não-covalentes existentes, a *ligação de hidrogênio* foi a que mais se destacou devido a sua grande importância tanto na natureza quanto para as nossas vidas.<sup>5</sup>

Ao que diz respeito sobre o modo de ativação do substrato pelo organocatalisador, são reconhecidos cinco das principais *espécies reativas* envolvidas na organocatálise, sendo que cada uma dessas pode participar de diversos tipos de reação.<sup>7</sup> Entre os modos genéricos de ativação que são conhecidos temos: catálise via enamina, catálise via ligação de hidrogênio, catálise via íon imínio, catálise SOMO e catálise por contra íons. Esses modos de ativação são apresentados na Figura 1.<sup>7</sup>

---

<sup>5</sup> Prins, L. J.; Reinhoudt, D. N.; Timmerman, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2382.

<sup>6</sup> Alemán, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890.

<sup>7</sup> Macmillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *18*, 304.

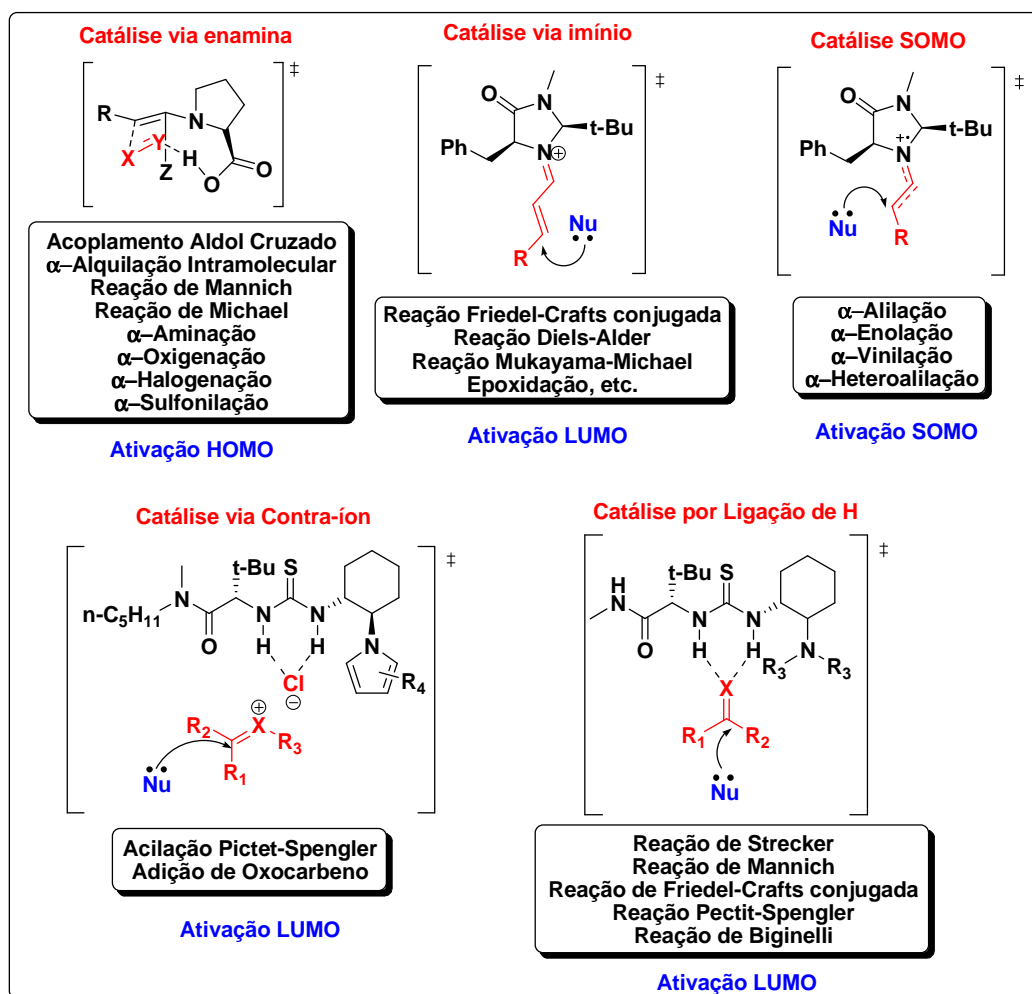


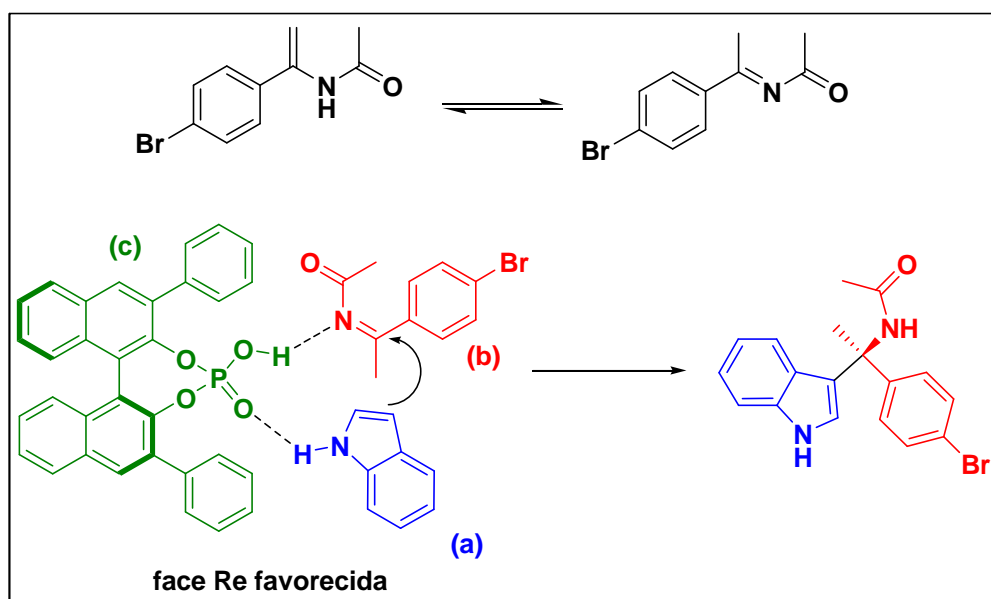
FIGURA 1 - Modos de ativação em organocatálise.

Outro critério de classificação de métodos organocatalíticos diz respeito ao mecanismo de catálise, essas podem ser classificadas em:<sup>8</sup>

1- Catálise mediada pelas propriedades ácidas e/ou básicas do catalisador. O Esquema 2 exemplifica esta classificação com a adição do indol (a) à  $\alpha$ -aril enamida (b) catalisada por um ácido de Brønsted (c).<sup>9</sup>

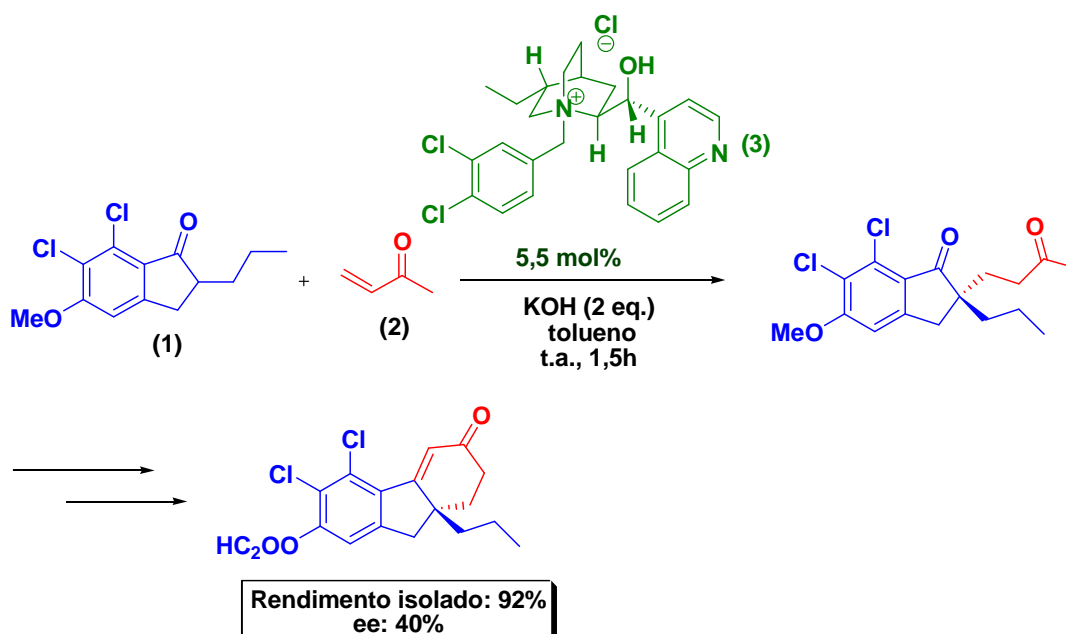
<sup>8</sup> Dalako, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3726.

<sup>9</sup> Jia, Y. X.; Zhong, J.; Zhu, S. F.; Zhang, C. M.; Zhou, Q. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5565.



ESQUEMA 2 - Mecanismo da reação de Friedel-Crafts catalisada por ácido de Brønsted.

2- Através da reação por transferência de fase, onde o catalisador forma um complexo com o substrato e este é transferido da fase orgânica para outra fase (por exemplo, a fase aquosa) na qual a reação ocorre. Um exemplo de adição de Michael mediado por um catalisador de transferência de fase é mostrado no Esquema 3.<sup>10</sup>



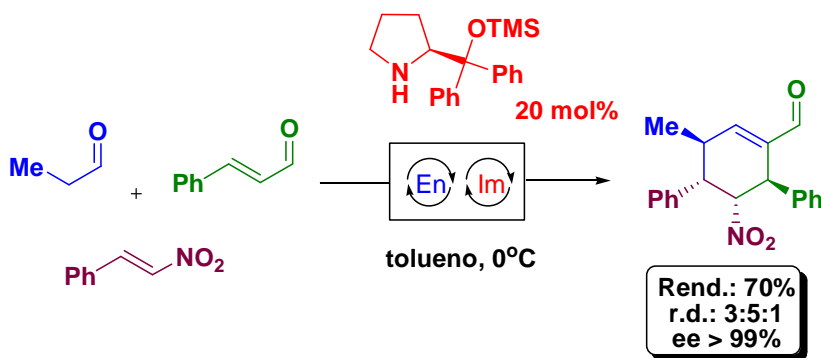
ESQUEMA 3 - Exemplo de catálise por transferência de fase.

<sup>10</sup> (a) Howell, G. P. *Org. Process. Res. Dev.* **2012**, *16*, 1258. (b) Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, DOI: 10.1002/anie.201206835.

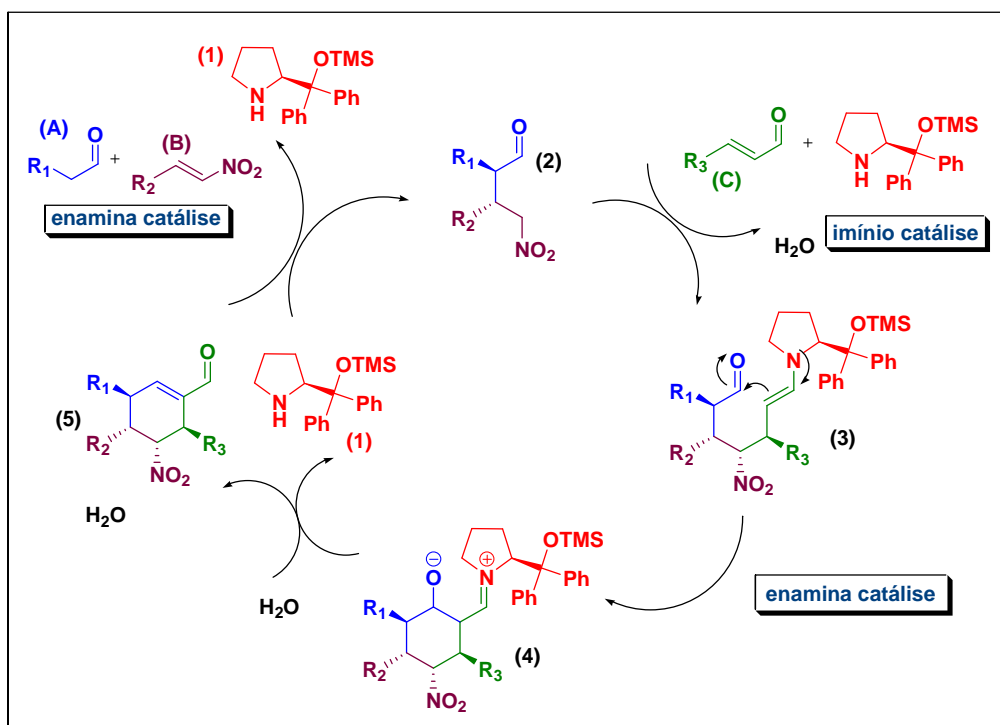
A cetona (**1**) é adicionada à metil-vinil-cetona (**2**) pelo derivado da cinchonina (**3**) para formar o aduto de Michael, que é um intermediário a um candidato a fármaco para ser usado no tratamento de edema cerebral.<sup>10</sup>

3- As moléculas orgânicas formam intermediários reativos com o catalisador através de interações covalentes, sendo que o catalisador é consumido e regenerado a cada ciclo catalítico;<sup>2</sup>

Um exemplo desta última classificação é a aminocatálise com a formação do íon imínio e da enamina no ciclo catalítico. O Esquema 5 mostra a proposta de ciclo catalítico da reação Michael-Michael-aldol (Esquema 4) para a formação do ciclohexeno carbaldeído utilizando catalisador derivado da prolina.<sup>2</sup>



ESQUEMA 4 - Reação dominó Michael-Michael-aldol.



ESQUEMA 5 - Ciclo catalítico da reação aldol-Michael-Michael.

Essa reação é constituída de três componentes: um aldeído (**A**), uma nitroolefina (**B**) e um aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado (**C**). Na primeira etapa o catalisador **1** ativa o aldeído **A** formando a enamina que é adicionada ao nitroalceno **B** seletivamente, sendo este um acceptor de Michael muito reativo. O catalisador **1** ativa mais rapidamente um aldeído do que um aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado e isso explica a quimiosseletividade da reação.<sup>11</sup>

Após a hidrólise da enamina é formado o intermediário **2** e o catalisador **1** é restituído o qual prontamente ativa o aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado **C** formando o íon imínio que sofre a adição conjugada na presença de **2**, na sequência o intermediário **3** faz uma condensação aldólica intramolecular via o intermediário **4** que sofre hidrólise para regenerar o catalisador e liberar o produto final **5**.<sup>11</sup>

As reações em dominó assimétricas geram novas ligações C-C e novos estereocentros, sendo uma ferramenta poderosa para uma alta *eficiência química* na reação. Neste exemplo foram formadas três novas ligações C-C e quatro novos estereocentros em um mesmo balão reacional.<sup>2</sup>

Como vantagens deste sistema do tipo *one-pot* podemos citar: a não necessidade de isolamento do intermediário e também a diminuição do número de etapas reacionais. Desta forma, metodologias de proteção e desproteção de grupos funcionais são evitadas, tornando o processo mais rápido, barato, com menor perda no rendimento e menos prejudicial ao meio ambiente.<sup>2</sup>

## 1.2- Reação de Michael

A formação de novas ligações C-C é de grande importância e interesse na área da Síntese Orgânica. Devido a isso há um grande interesse em novas metodologias e aumento no número de pesquisas em reações de adição.<sup>12</sup>

Mais especificamente a “*Adição Conjugada*” de nucleófilos de carbono a alcenos eletrodeficientes foi estudada há mais de um século e até hoje pesquisas sobre esse assunto continuam sendo realizadas.<sup>13</sup>

Os primeiros estudos a respeito das Adições Conjugadas foram feitos através do preparo de carbânions estabilizados em solventes polares com derivados  $\beta$ -dicarbonílicos em meio moderadamente básico.<sup>13</sup>

<sup>11</sup> Enders, D.; Hüttl, M. R. M.; Grondal, C.; Raabe, G. *Nature* **2006**, *15*, 861.

<sup>12</sup> Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.

<sup>13</sup> Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933.



Atualmente as adições conjugadas (ou 1,4-adição) de qualquer nucleófilo a sistema  $\pi$  ativado é conhecido como sendo uma *Adição de Michael* ou *Reação de Michael*, devido ao estudo sistemático que Arthur Michael fez com carbânions estabilizados e sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados.<sup>14</sup>

Em um típico acceptor conjugado, a maior deficiência em elétrons é no carbono carbonílico ao invés de ser no carbono  $\beta$ , no entanto, pela análise dos “Orbitais Moleculares de Fronteira”, pode ser observado que o coeficiente do LUMO é maior no carbono  $\beta$ . Então, nucleófilos moles com coeficientes similares, tais como: enolatos, carbânions estabilizados, reagentes de cobre, radicais livres, enaminas e uma grande variedade de heteronucleófilos adicionam-se ao carbono  $\beta$ .<sup>15</sup>

Para ilustrar o maior coeficiente LUMO no carbono  $\beta$  de um acceptor conjugado, a Figura 2 mostra os coeficientes orbitales para o LUMO do propenal.<sup>15</sup>

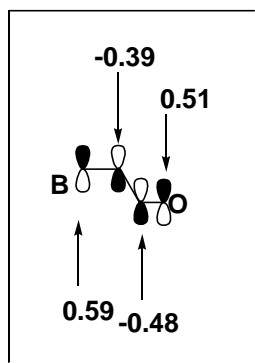


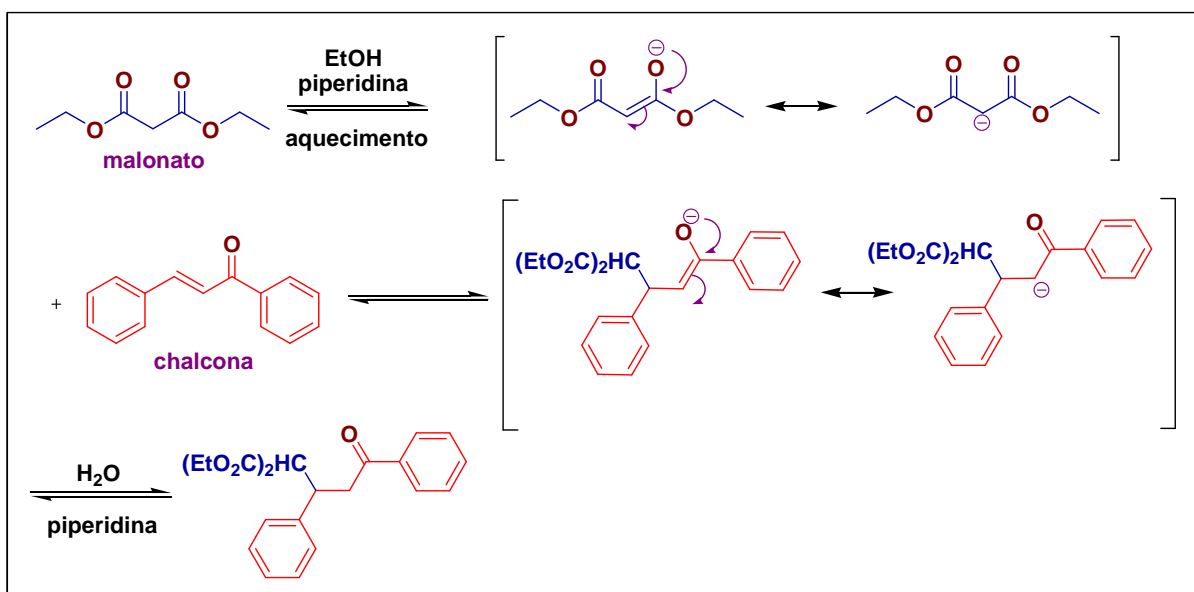
FIGURA 2 - Coeficientes orbitales para o LUMO do propenal.

O mecanismo que foi proposto por Ingold para a Reação de Michael é mostrado no Esquema 6.<sup>16</sup>

<sup>14</sup> Kürti, L.; Czakó, B. “Strategic Applications of Named Reaction in Organic Synthesis”; EUA: Elsevier Academic Press, 2005.

<sup>15</sup> Perlmutter, P. “Conjugate additions reactions in Organic Synthesis”; Grã Bretanha: Pergamon Press, 1992.

<sup>16</sup> Mattos, M. C.; Marzorati, L. *Quím. Nova*, **1999**, 22, 710.



ESQUEMA 6 - Mecanismo da adição do malonato de dietila a chalcona.

Na primeira etapa da reação o hidrogênio ácido do dietil-malonato é abstraído pela base piperidina formando o ânion enolato que é estabilizado por efeito mesomérico. Na segunda etapa, que é a etapa determinante do processo, o carbânion formado ataca o carbono  $\beta$  do Aceptor de Michael formando um intermediário aniônico que logo em seguida irá abstrair um próton do meio reacional para dar origem ao Aduto de Michael.<sup>16</sup>

### 1.3- Reação de Friedel-Crafts

A adição de substratos aromáticos a alcenos deficientes em elétrons deve ser considerada como uma alquilação do tipo Friedel-Crafts e é uma das reações chave na química orgânica sintética para a formação de uma nova ligação C-C.<sup>17</sup>

Estas reações podem ser aceleradas pelo uso de quantidades catalíticas de ácido de Brønsted ou Lewis que ativam os aceptores de Michael.<sup>18</sup>

A diferenciação da alquilação de Friedel-Crafts com a reação de Michael é que nesta última a base é regenerada no meio reacional, sendo necessário apenas uma quantidade catalítica da base.<sup>12</sup> Quando não se utiliza catalisador nessa reação, onde a nitroolefina é usada como Aceptor de Michael, essa ocorre bem lentamente e com baixa conversão a produto.<sup>18</sup>

<sup>17</sup> Volz, N.; Clayden, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 12148.

<sup>18</sup> Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9608.

#### 1.4- Organocatálise não-covalente via ligação de hidrogênio

As interações intermoleculares fortes contendo ligação X-H (X= contra-íon) com aceptores de prótons foram observadas pela primeira vez no início do século IXX pela descoberta de Faraday de hidratos de cloro e pelas investigações que Nernst fez sobre as moléculas contendo grupos hidroxilas. Posteriormente outros pesquisadores reconheceram o novo modo de interação molecular e Steiner definiu essa como:<sup>19</sup>

*“Uma interação X-H---A é chamada ‘ligação de hidrogênio’ e se constitui como uma ligação localizada e que atua como doadora de próton para A”.*<sup>19</sup>

A mudança na densidade eletrônica que ocorre na formação da ligação de hidrogênio é mais sutil do que a que ocorre na formação de uma ligação covalente. Através da espectroscopia de RMN <sup>1</sup>H é possível verificar mudança de sinal para um valor de campo magnético menor, devido à diminuição da densidade eletrônica do próton da ligação de H.<sup>19</sup>

Mais recentemente os catalisadores que vêm ganhando maior atenção na comunidade científica são os que interagem com o substrato através deste modo de ativação.<sup>4</sup>

Atualmente as principais classes de organocatalisadores de ligação de hidrogênio a serem destacados são: uréias, tiouréias,<sup>20</sup> guanidinas,<sup>21</sup> squaramidas<sup>6</sup> e silanodióis.<sup>22</sup>

As tiouréias quirais são unidades estruturais importantes na organocatálise, pois essas ativam o eletrófilo através de duas ligações de hidrogênio paralelas, o que permite um maior direcionamento e uma orientação bem definida na coordenação com os pares de elétrons não ligantes da carbonila, do que se fosse apenas com uma ligação de hidrogênio.<sup>23</sup>

São diversas as aplicações em que as tiouréias podem ser inseridas e são várias as reações que podem ser catalisadas por essas. Recentemente as tiouréias vêm ganhando destaque no uso de reconhecimento de ânions, abrindo possibilidade

<sup>19</sup> Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520.

<sup>20</sup> Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299.

<sup>21</sup> Ishikawa, T.; Isobe, T. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 552.

<sup>22</sup> Schafer, A. G.; Wieting, J. M.; Mattson, A. E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5228.

<sup>23</sup> Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576.

de interconectar as áreas da organocatálise não-covalente com a catálise enzimática e reconhecimento molecular.<sup>24</sup>

No geral, as tiouréias atuam como organocatalisadores não-covalentes interagindo mais fortemente com as ligações doadoras de hidrogênio no estado de transição do que as respectivas uréias análogas, devido ao fato da acidez das primeiras ( $pK_a = 21,0$ ) ser maior que das últimas ( $pK_a = 26,9$ ), gerando assim um estado de transição mais rígido e mais estável energeticamente. A Figura 3 ilustra a auto-associação das uréias e tiouréias.<sup>25</sup>

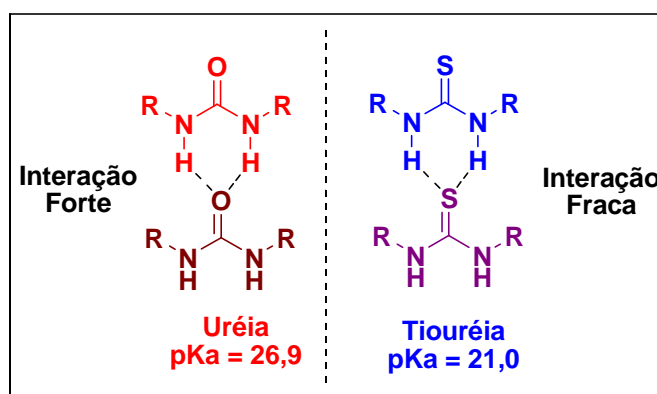
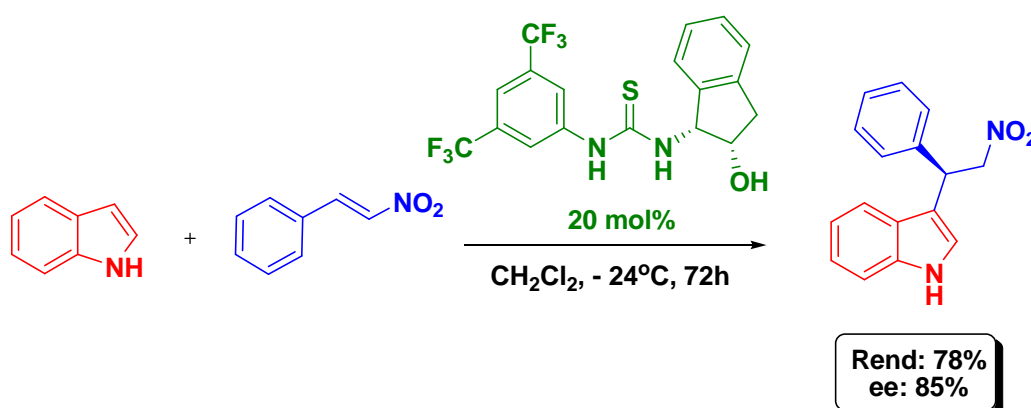


FIGURA 3 - Auto-associação das uréias e tiouréias.

Um exemplo do emprego da tiouréia é apresentado no Esquema 7 em uma reação Friedel-Crafts. Após a otimização das condições reacionais dessa reação foi obtido em alta conversão e com bom controle enantiosseletivo.<sup>23,26</sup>



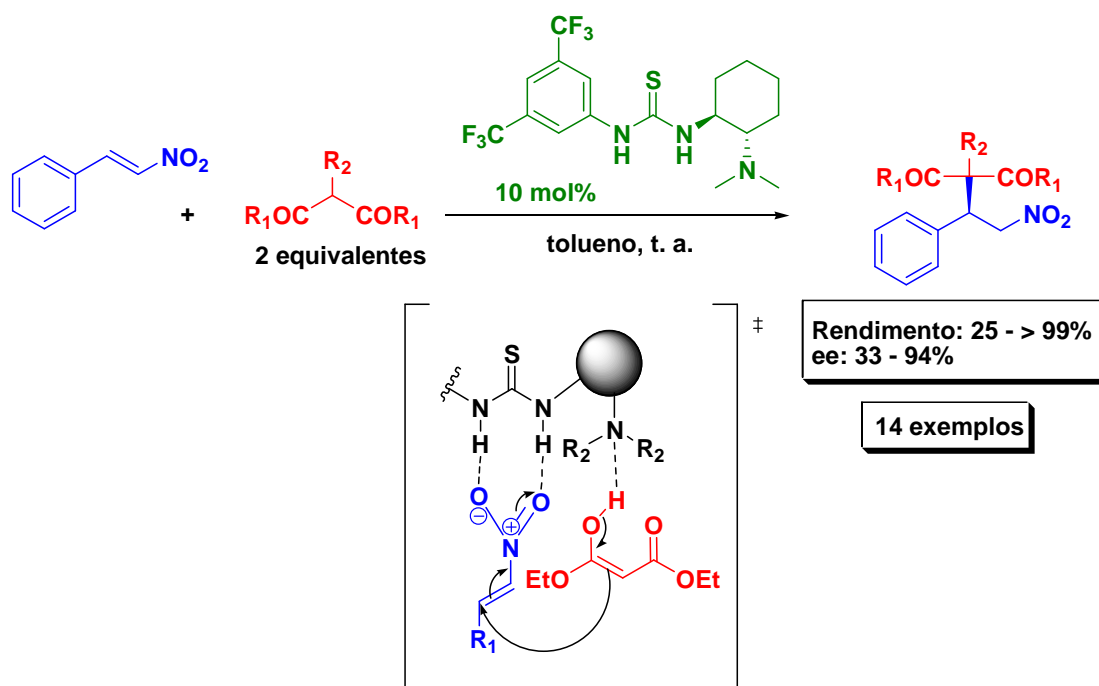
ESQUEMA 7 - Adição enantiosseletiva de indol à nitroolefina catalisada por tiouréia.

<sup>24</sup> Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187.

<sup>25</sup> Bordwell, F. G.; Algrim, D. J.; Harrelson Jr., J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5903.

<sup>26</sup> Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 11, 1701.

Outro exemplo mostrado no Esquema 8, ilustra uma proposta geral de interação entre a tiouréia, nitroolefina e um beta-dicarbonílico através de uma ativação dual, onde há o aumento da eletrofilicidade do composto nitro pelas ligações de hidrogênio e simultaneamente há o aumento do caráter nucleofílico do outro composto pela ligação de hidrogênio formada com a amina terciária.<sup>27</sup>



ESQUEMA 8 - Proposta de interação entre a tiouréia e um receptor de Michael.

Outra classe de compostos que vem chamando a atenção da comunidade é a guanidina e seus derivados. Essa pode ser classificada como uma base orgânica semelhante às aminas e amidinas, porém a guanidina possui o seu caráter básico mais acentuado, devido a alta estabilização do seu ácido conjugado, o que faz essa ser classificada também como uma super-base. A Figura 4 ilustra a estrutura das guanidinas comercialmente disponíveis.<sup>28</sup>

<sup>27</sup> Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127,119.

<sup>28</sup> (a) Isobe, T.; Fukuda, K.; Araki, Y.; Ishikawa, T. *Chem. Commun.* **2001**, 3, 243. (b) Fu, X.; Tan, C. H. *Chem Commun.* **2011**, 47, 8210.

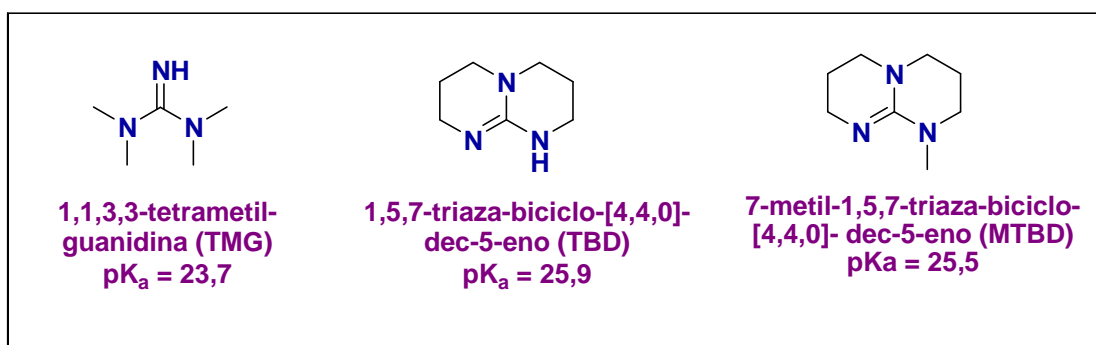


FIGURA 4 - Estruturas das guanidinas comercialmente disponíveis.

A guanidina apresenta como uma das suas principais vantagens, a diversidade de seus derivados que podem ser sintetizados. Essa variedade de organocatalisadores que são conhecidos na literatura é consequência da facilidade de modelagem estrutural que a guanidina apresenta podendo ser inserido até cinco centros assimétricos que estarão ligados aos três átomos de nitrogênio do composto ampliando seu uso na síntese assimétrica.<sup>29</sup>

A guanidina pode interagir com o substrato através do modo mono-funcional (apenas um substrato sendo ativado no estado de transição) ou bifuncional (dois substratos que são ativados no estado de transição) e a ativação pode ocorrer através de uma, duas ou multi-ligações doadoras de hidrogênio. No entanto, mais estudos cinéticos e teóricos ainda precisam ser realizados para uma melhor compreensão do mecanismo de atuação deste catalisador.<sup>28b</sup>

O que vem a limitar o emprego das guanidinas perante aos outros organocatalisadores é a dificuldade de manipulação desses compostos devido à sua forte basicidade e também pela falta de procedimentos laboratoriais simples que dificultam o seu uso em síntese assimétrica.<sup>29</sup>

O terceiro organocatalisador a ser apresentado é a squaramida e essa forma uma importante classe no processo de reconhecimento molecular devido a sua estrutura conformacional rígida, o que permite que esse composto interaja como acceptor de espécies dotadas de carga negativa semelhante aos carboxilatos e nitratos, através da ligação doadora de hidrogênio.<sup>6</sup>

Apesar da grande semelhança nas propriedades entre as squaramidas e as demais amidas, pode-se distinguir as primeiras pela rigidez e planaridade do anel

<sup>29</sup> Isobe, T.; Ishikawa, T. *Chem Eur. J.* **2002**, *08*, 552.

ciclo-butadienediona que apresentam duas carbonilas coplanares, assim como as duas aminas no mesmo plano, como mostrado na Figura 5.<sup>30</sup>

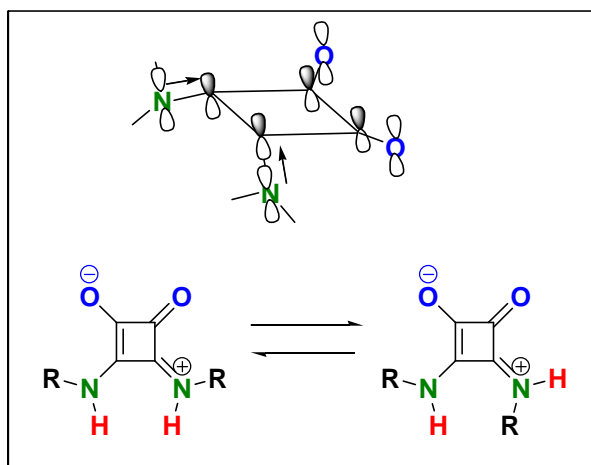


FIGURA 5 - Conformação planar da squaramida estabilizada pelo par de elétrons não ligante e seus diastereoisômeros.

Além de poderem atuar com suas ligações doadoras de hidrogênio, uma das características do seu desempenho como organocatalisador e que diferencia essa classe de compostos das uréias e tiouréias, é o fato das carbonilas presentes em sua estrutura poderem atuar como aceptores de cátions e de ligações doadoras de hidrogênio de outras moléculas, conforme é apresentado na Figura 6.<sup>6</sup>

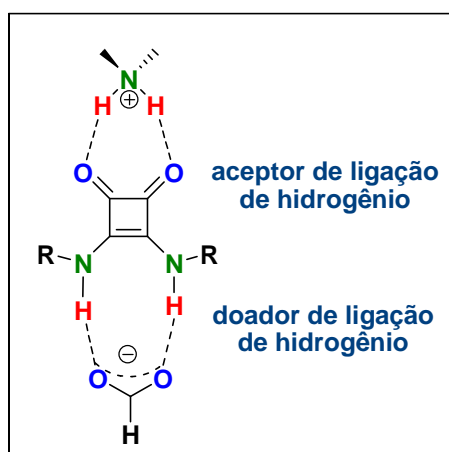


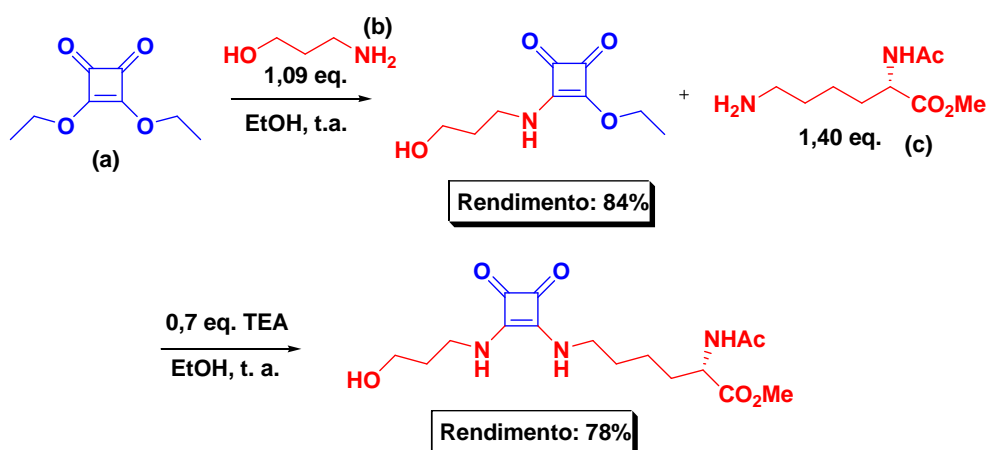
FIGURA 6 - Dualidade aceptora / doadora de ligação de hidrogênio na squaramida.

<sup>30</sup> Storer, R. I.; Aciro, C.; Jones, L. H. *Chem Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2330.

O fato da squaramida atuar tanto na doação de ligação de hidrogênio e ao mesmo tempo servir como acceptor de cátions e prótons é conhecido como formação da ligação ditópica da squaramida e essa leva não só a uma melhora no rendimento reacional como também a uma melhora na indução e velocidade do produto formado.<sup>6</sup>

Embora a tiouréia possua excelente afinidade no reconhecimento de ânions, sua habilidade no reconhecimento de cátions é mais limitada em relação às squaramidas, pois as tiouréias apresentam um único acceptor de ligação de hidrogênio enquanto que as squaramidas apresentam dois aceptores na sua estrutura e também porque nas squaramidas há um aumento do caráter aromático do anel de quatro membros mediante a complexação com os cátions e ânions na ligação ditópica.<sup>6</sup>

O Esquema 9 mostra o processo de síntese de uma squaramida quiral.<sup>30</sup>



ESQUEMA 9 - Síntese de squaramida quiral.

Apesar das grandes vantagens da catálise das squaramidas, as suas rotas sintéticas não são muito viáveis financeiramente, pois o preço do dietil-squarato (a) que é o material de partida para o preparo desses catalisadores é muito elevado, tornando o processo caro.<sup>30</sup>

A última classe de organocatalisador a ser apresentada incorpora o silanodiol. Mais recentemente esse vem sendo introduzido como uma nova classe de organocatalisador não-covalente na ativação de nitroalcenos em reações de adição conjugada. A estrutura do silanodiol é apresentada na Figura 7.<sup>22</sup>



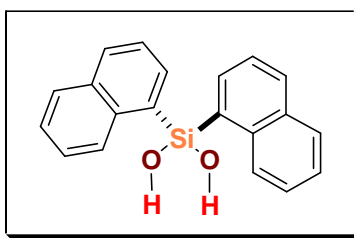


FIGURA 7 - Estrutura do silanodiol.

O silício como elemento químico possui propriedades periódicas próximas em relação ao carbono. As distâncias das ligações Si-C e Si-O são aumentadas em 25% em relação às análogas ligações de carbono, em consequência a ligação doadora de hidrogênio provinda de SiO-H torna-se mais ácida do que CO-H.<sup>31</sup>

O modo de ativação dos substratos catalisados pelo silanodiol é diferente aos dos outros organocatalisadores - que possibilitam a formação de duas ligações de hidrogênio (como as tiouréias) - pois em soluções de concentração igual ou superior a 0,4 mol.L<sup>-1</sup> as moléculas de silanodiol se auto-associam através de ligações de hidrogênio formando dímeros conforme a Figura 8:<sup>32</sup>

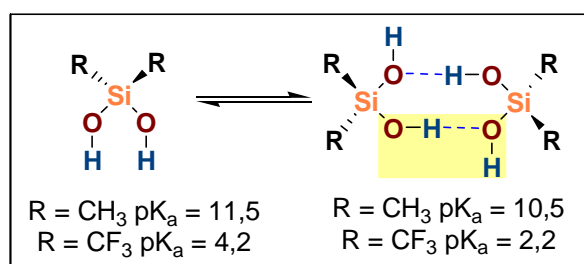


FIGURA 8 - Auto-associação das moléculas de silanodiol e sua acidez.

O complexo dimérico do silanodiol chamou a atenção para um novo modo de ativação de substratos a ser explorado em novos modelos de organocatalisadores. Esse modo de ativação é baseado nas *ligações de hidrogênio cooperativas* ou *ligação de hidrogênio de polarização assistida*, que são ligações de hidrogênio ligadas sequencialmente em uma cadeia (-X-H- - -Y-H- conforme destacado em amarelo na Figura 8) onde ambas torna-se mais fortes e há um aumento na polarizabilidade do conjunto.<sup>32,33</sup>

<sup>31</sup> Nielsen, L.; Skrydstrup, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13145.

<sup>32</sup> Tran, N. T.; Wilson, S. O.; Franz, A. K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 186.

<sup>33</sup> Steiner, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 48.

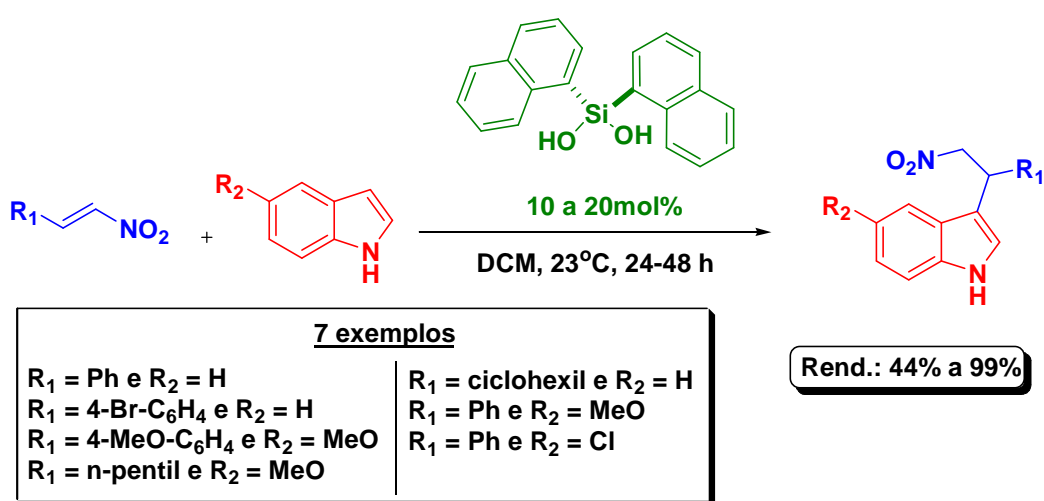
O silanodiol na sua forma dimérica faz a ativação dos ânions, dos compostos carbonílicos e das nitroolefinas através de uma única ligação de hidrogênio entre o substrato e o complexo. Quando nas concentrações necessárias para a auto-associação do silanodiol, seu dímero é a espécie predominante na solução em relação ao seu monômero, devido à maior acidez da primeira.<sup>32</sup>

Mais especificamente as nitroolefinas só podem ser ativadas quando o silanodiol estiver na sua forma complexada, sendo que as reações de adição de Michael em condições livres de solvente apresentaram melhor atividade catalítica.<sup>31</sup>

A atividade catalítica dos silanodióis tem dependência direta com a concentração do organocatalisador, com os substituintes ligados ao silício que afetarão na solubilidade dos compostos, com a temperatura reacional e com a facilidade ao acesso na formação do dímero cíclico que contribuirá para o aumento da acidez.<sup>32</sup>

Além dessas restrições, cabe mencionar que o procedimento para a síntese dos silanodióis é dispendiosa economicamente, sendo mais barato apenas que o modo de preparo das squaramidas, e também o seu preparo necessita de quatro etapas sintéticas em condições anidras e atmosfera de nitrogênio. Além disso, o produto final apresenta um rendimento global de apenas 18%.<sup>22</sup>

O Esquema 10 mostra a diversidade de adutos de Michael que podem ser formados variando-se a natureza do substituinte tanto no acceptor quanto no doador de Michael, obtendo-se bons rendimentos reacionais.<sup>21</sup>



ESQUEMA 10 - Adição de indol a nitroolefina catalisada por silanodiol.

Os menores rendimentos que foram obtidos (44% e 48%) foram obtidos quando empregados substituintes volumosos na nitroolefina semelhantes ao *n*-pentil e ciclo-hexil. Neste caso, o melhor rendimento foi observado quando foi utilizado o grupo metoxila como grupo doador de elétrons ao anel aromático no indol, favorecendo a atuação de doador de Michael no mecanismo.<sup>21</sup>

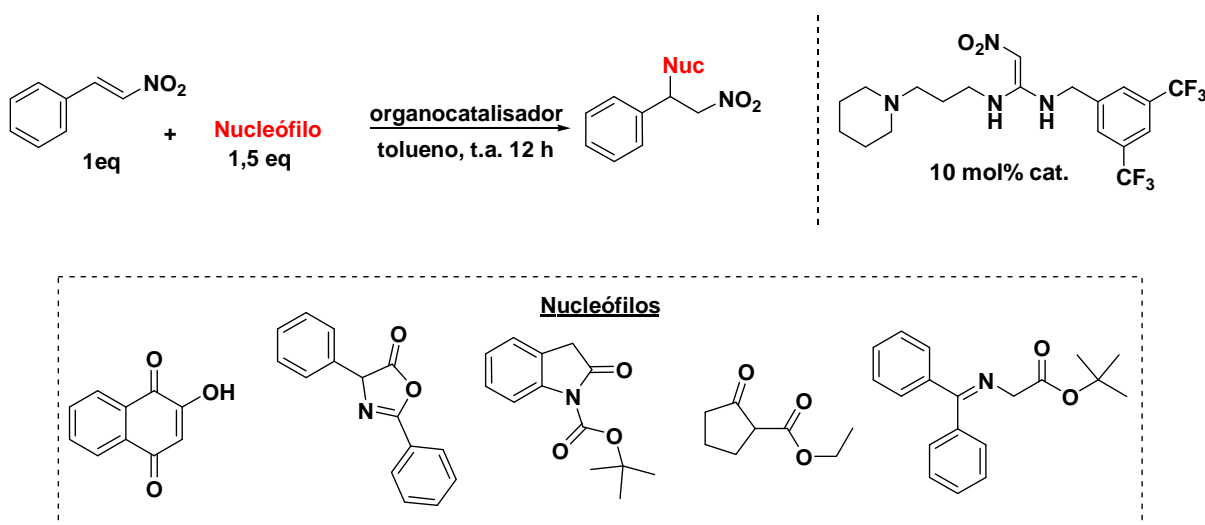
# **OBJETIVOS**

## 2. OBJETIVOS

Este trabalho foi planejado como uma complementação de resultados previamente obtidos por nosso grupo no desenvolvimento de uma nova classe de organocatalisadores baseada no núcleo 1,1-diamino-2-nitroetileno. Esta classe mostrou-se bastante efetiva em reações do tipo Friedel-Crafts entre uma nitroolefina e um indol.

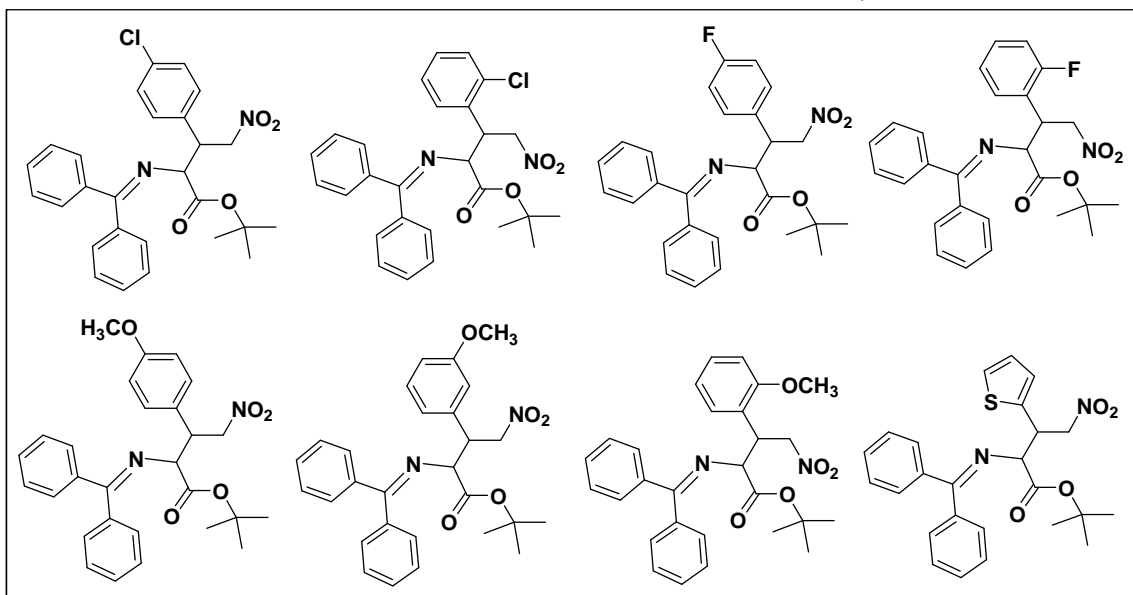
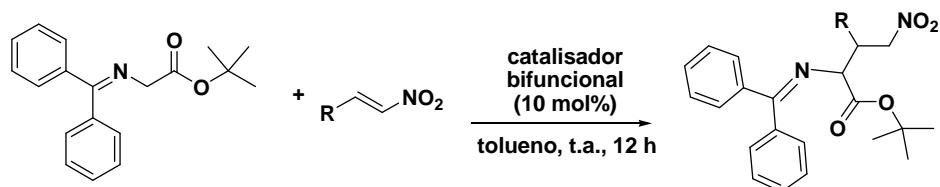
Desta forma com a intenção de ampliar a aplicação desta nova classe de organocatalisadores e considerando a importância biológica dos adutos formados esse projeto tem por objetivo:

- Sintetizar diferentes adutos de Michael através da adição de diferentes classes de espécies nucleofílicas ao *trans*-1-fenil-2-nitroeteno mediadas por um organocatalisador bifuncional.



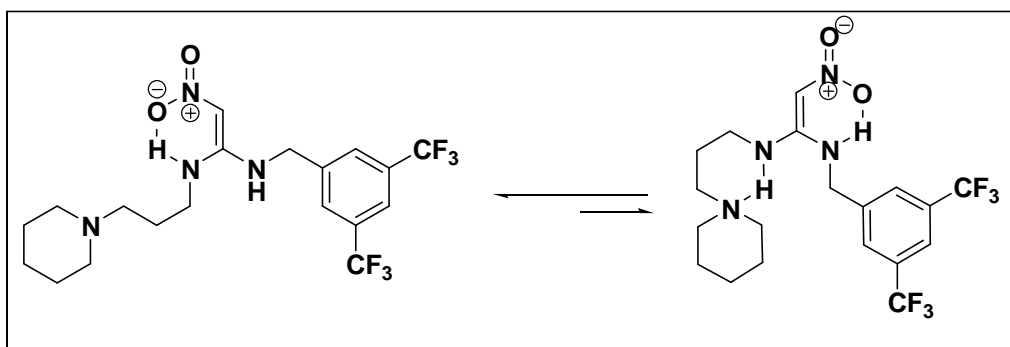
ESQUEMA 11 - Adição de Michael com diferentes espécies nucleofílicas.

- Ampliar o escopo desta reação pela adição de derivado da imina-glicina a diferentes nitroolefinas.



ESQUEMA 12 - Adição do derivado da imina-glicina a diferentes nitroolefinas.

- Estudar as interações inter e intramolecular das ligações de hidrogênio do catalisador bifuncional e sua agregação em diferentes concentrações e temperaturas através de análise por RMN.



ESQUEMA 13 - Diastereoisômeros do organocatalisador bifuncional 1.

# **APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados que foram obtidos no presente trabalho, sendo que na primeira parte será focada a síntese, caracterização e estudo da configuração do organocatalisador bifuncional, já na segunda parte serão discutidas as interações intra e inter-moleculares do organocatalisador baseando-se em espectros de RMN  $^1\text{H}$  a diferentes concentrações e temperaturas e por fim na terceira parte será discutida a aplicação deste organocatalisador nas reações de Michael cujos produtos formados poderão ser futuramente manipulados de modo a formar compostos com potencial aplicação biológica.

#### 3.1- Síntese do organocatalisador e caracterização.

Um dos focos de pesquisa do grupo de Síntese de Produtos Naturais da UFSCar é o estudo do desenvolvimento de novos organocatalisadores que intermediem reações já descritas na literatura e que levem a formação de produtos que possuam algum potencial biológico, ou que sejam blocos construtores para esses.

Dentre os tipos de organocatalisadores estudados pelo grupo estão: os aminocatalisadores, catalisadores de transferência de fase e os catalisadores não-covalente, sendo a pesquisa e desenvolvimento neste último tipo de catalisador o objetivo principal deste trabalho.

A Figura 9 mostra a estrutura do organocatalisador **1** derivado do 1,1-diamino-2-nitroetileno que foi proposta para esse estudo.

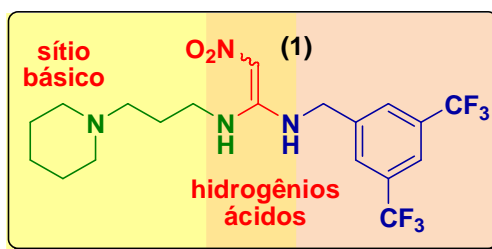


FIGURA 9 - Estrutura do organocatalisador que foi planejada, desenvolvida e estudada.



A estrutura do 1,1-diamino-2-nitroetileno (destacada de laranja na Figura 9) foi escolhida como o sítio catalítico, aproveitando-se do formato Y que é encontrado em organocatalisadores derivados das uréias e tiouréias (com aminas secundárias) e do acceptor bidentado (grupo nitro) que são apropriados como doadores de prótons por ligação de hidrogênio e aceptores de ligações de hidrogênio, respectivamente.<sup>24</sup>

A finalidade do substituinte trifluorometil ligado nas posições meta do anel aromático da amina é o de aumentar a acidez das ligações de hidrogênio do catalisador, um dos sítios que é usado na ativação do substrato das reações.

Muitos catalisadores possuem o grupo 3,5-bis(trifluorometil)fenil que foi primeiramente introduzido como estrutura chave nas tiouréias em 2002, pois geralmente traz efeitos benéficos na atividade do organocatalisador, aumentando sua polaridade, polarizabilidade, acidez e interações  $\pi$ - $\pi$ , através do grupo aril polarizado.<sup>34</sup>

Já a amina ligada ao grupo piperidina foi escolhida para poder ser aproveitada a amina terciária como um segundo sítio catalítico usado na ativação de substratos como será melhor detalhado posteriormente. E também, por se tratar de um grupo volumoso o que ajuda a evitar a dimerização da molécula.<sup>20,35</sup>

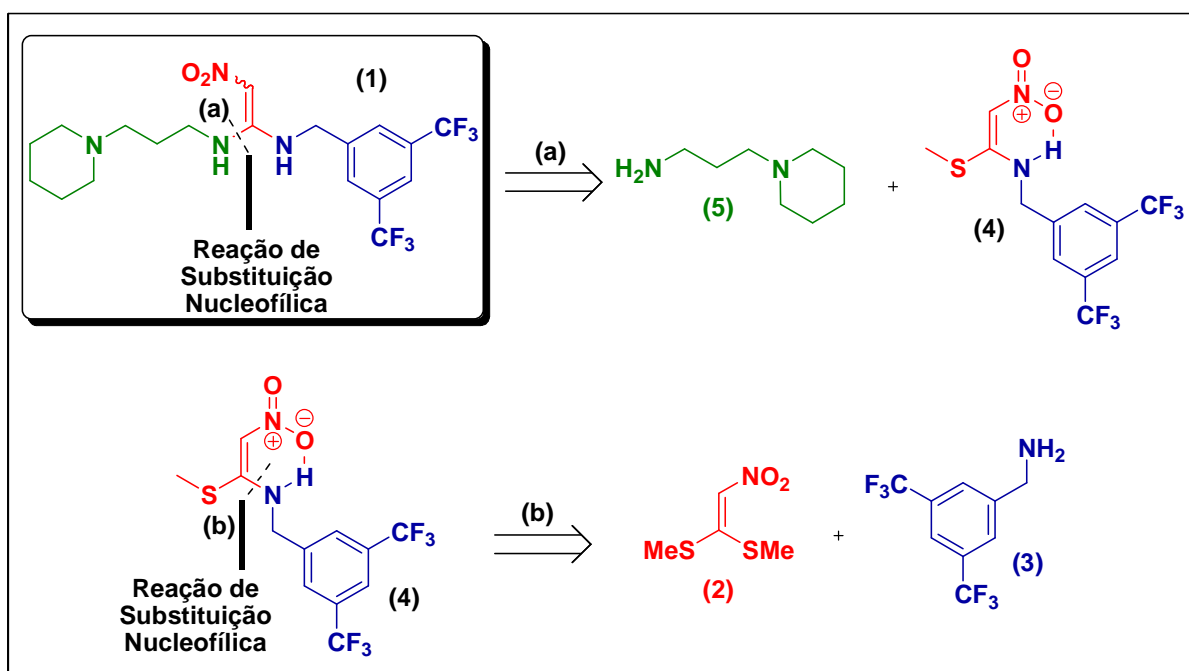
Com a estrutura do organocatalisador planejada iniciou-se a pesquisa a partir da análise retrossintética do composto planejado baseando-se em reações já descritas na literatura. O Esquema 14 apresenta a análise retrossintética do organocatalisador bifuncional.<sup>36</sup>

---

<sup>34</sup> Lippert, K. M.; Hof, K.; Gerbig, D.; Ley, D.; Hausmann, H.; Guenther, S.; Schreiner, P. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 30, 5919.

<sup>35</sup> Jang, H. B.; Rho, H. S.; Oh, J. S.; Nam, E. H.; Park, S. E.; Bae, H. Y.; Song, C. E. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3918.

<sup>36</sup> (a) Sangi, D. P.; Corrêa, A. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 795. (b) He, H.; Liu, M.; Zheng, Z.; Liu, Y.; Xiao, J.; Su, R.; Hu, C.; Li, J.; Li, S. *Molecules* **2006**, 11, 391.

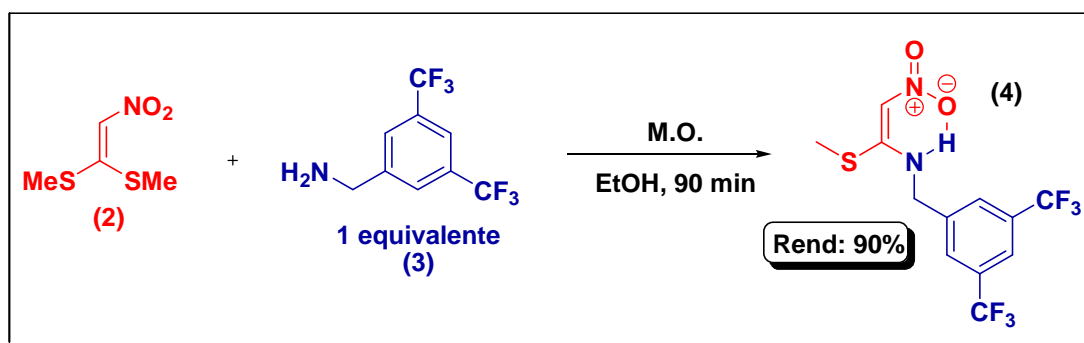


ESQUEMA 14 - Análise retróssintética do organocatalisador **1**.

A desconexão (a) representada no Esquema 14 é oriunda do ataque nucleofílico de **5** ao centro eletrofílico de **4**, sendo esta etapa feita em solvente polar prótico para favorecer a substituição. A desconexão (b) trata-se também de um ataque nucleofílico de **3** a **2**, onde é levado em consideração a quantidade equimolar dos materiais de partida para evitar o ataque nucleofílico nos dois lados da molécula. O ataque nucleofílico da amina **3** é feito na primeira etapa para favorecer o ataque da amina **5** na segunda etapa, pela maior eletrofilicidade do intermediário **4** em relação a **1**.

A partir da análise retróssintética fez-se a primeira etapa da síntese entre o 1,1-bis-(metilsulfanil)-2-nitroetileno **2** com a [3,5-bis(trifluorometil)fenil]metanamina **3**.

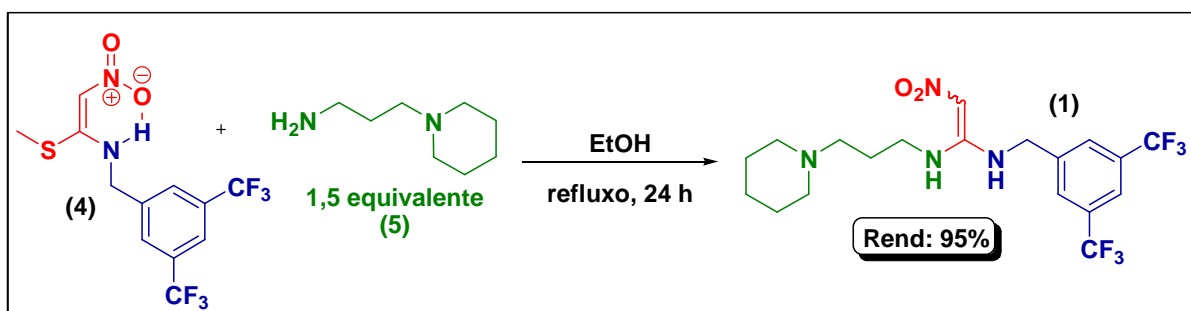
A primeira etapa foi realizada em 90 minutos via irradiação de micro-ondas, para a obtenção do intermediário nitroceteno *N,S*-acetal **4**, como mostrado no Esquema 15.



ESQUEMA 15 - Primeira etapa da síntese do organocatalisador bifuncional **1**.

Foi determinado através da técnica de NOE, que a configuração do derivado do nitroceteno *N,S*-acetal (o 4-metoxi-*N*-[1-(metiltio)-2-nitroetilen]-benzenamina) possui a geometria *E*, para o diastereoisômero majoritário, permitindo a orientação intramolecular da ligação de hidrogênio. É provável então, que os demais derivados do intermediário **4** possuam a mesma geometria.<sup>36a</sup>

A segunda etapa seguiu com a reação entre o intermediário **4** com 1,5 equivalentes da 3-(1-pirimidil)propilamina **5** em refluxo por 24 h para obtenção do organocatalisador bifuncional **1**, como mostrado no Esquema 16.



ESQUEMA 16 - Segunda etapa da síntese do organocatalisador bifuncional **1**.

Pode-se destacar alguns aspectos positivos na síntese e emprego dos derivados do 1,1-diamino-2-nitroetilen como: a não necessidade do uso de sistemas inertes e anidros, a relativa facilidade no manuseio laboratorial, o baixo custo dos reagentes e a sua alta estabilidade frente à umidade o que facilita ainda mais o seu armazenamento.

O procedimento de síntese do catalisador bifuncional apresentou apenas duas etapas sintéticas com bom rendimento global.

Os espectros de RMN <sup>1</sup>H (Figura 10), RMN <sup>13</sup>C (Figura 11), COSY (Figura 12), HSQC (Figura 13), HMBC (Figura 14) e NOE (Figuras 15 e 16) foram usados a

fim de caracterizar o organocatalisador bifuncional e esses espectros serão brevemente discutidos.

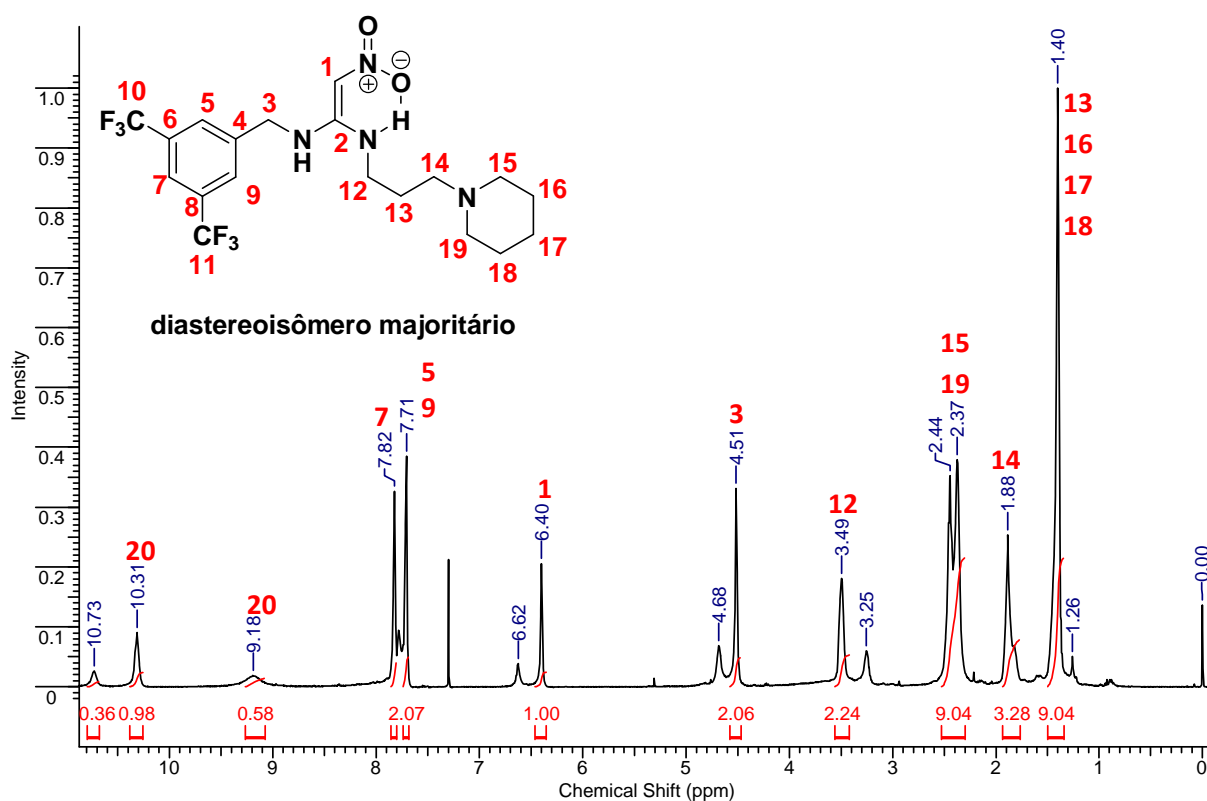


FIGURA 10 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do catalisador bifuncional em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz a temperatura ambiente.

Os dois singletos largos na região entre 10,50 a 9,00 ppm referem-se aos hidrogênios das aminas. Os singletos na região por volta entre 7,83 ppm a 7,70 ppm com integração de 1 e 2, respectivamente, referem-se aos hidrogênios aromáticos. O singlete com integração de 1 que aparece na região entre 7,00 ppm a 6,00 ppm é condizente com o hidrogênio ligado ao alceno na posição 1. O singlete em 4,51 ppm com integração de 2 refere-se aos hidrogênios ligados ao C3 e o singlete encontrado em 3,49 ppm com integração de 2 refere-se aos prótons ligados ao C12. Por fim, os três multipletos encontrados entre 2,50 ppm a 1,35 ppm totaliza os 14 hidrogênios ligados à cadeia alquílica e no anel pirimidina (C13 a C19).

Os sinais de menor intensidade em 10,73; 6,62; 4,68, 3,25 e 1,26 ppm correspondem aos isômeros conformacionais e/ou configuracionais minoritários, de menor estabilidade, do organocatalisador e esses serão melhores discutidos na seção 3.2.

Através do espectro de RMN  $^1\text{H}$  é possível ter uma breve noção dos grupos funcionais presentes na molécula através dos valores de deslocamento químico. É possível também ser verificado a proporção da quantidade de prótons presentes em cada carbono através dos valores de integração de cada sinal e o ambiente químico no qual o próton encontra-se inserido, pois através da multiplicidade dos sinais pode-se ter uma noção de quais prótons encontram-se acoplados.

A fim de complementar ainda mais a caracterização costuma-se fazer também a análise pelo RMN  $^{13}\text{C}$ , a Figura 11 mostra o respectivo espectro do organocatalisador bifuncional.

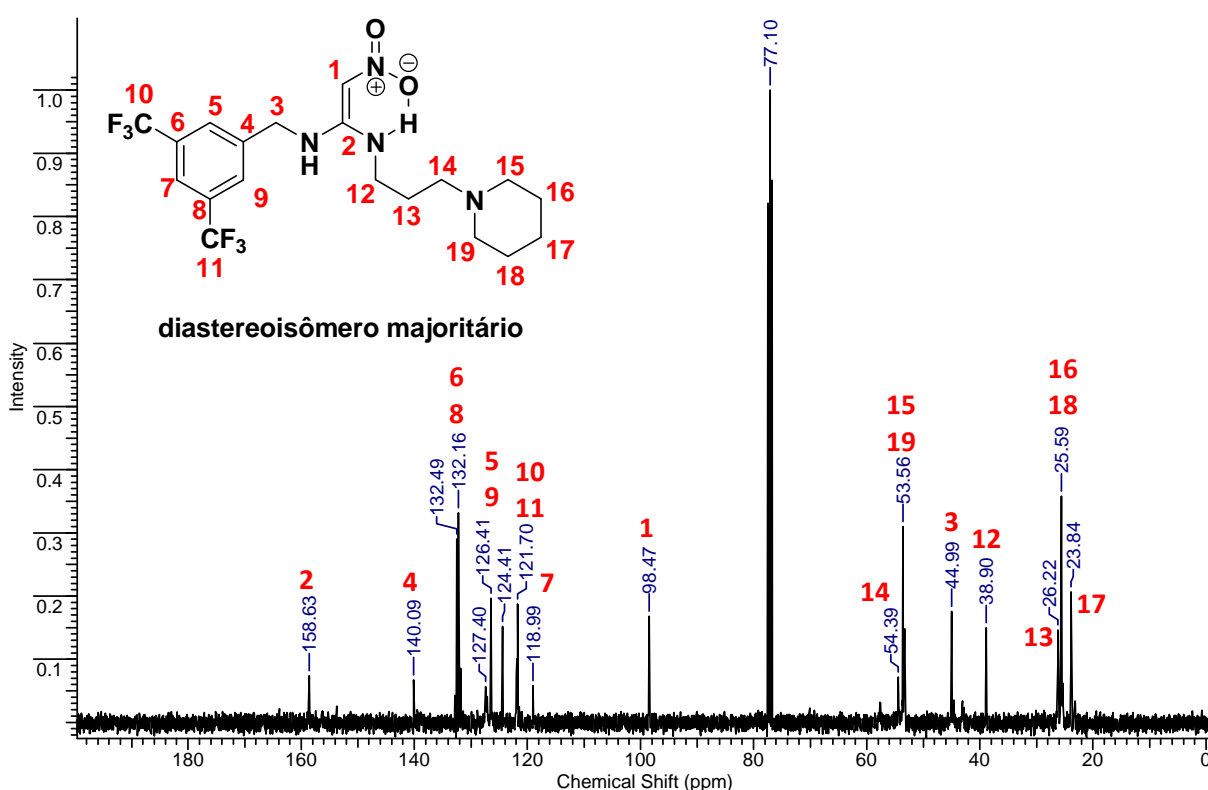


FIGURA 11 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do catalisador bifuncional em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

A faixa compreendida entre 110 a 175 ppm aproximadamente encontram-se os sinais referentes aos carbonos do anel aromático e entre 100 a 160 ppm os dois sinais referem-se a carbonos insaturados  $\text{sp}^2$  do C1 e C2 (98,4 ppm e 158,6 ppm, respectivamente).

É possível de ser verificado também sinal de quarteto característico ( $J = 272,5$  Hz) referente aos carbonos C10 e C11, ou seja, àqueles que encontram-se ligados diretamente aos átomos de fluor (127,1; 124,4; 121,7 e 118,9 ppm) e do quarteto característico ( $J = 33,1$  Hz) de C6 e C8 (132,8; 132,4; 132,1 e 131,8 ppm).

Na região de campo alto (baixa frequência) do espectro encontram-se os sinais dos carbonos saturados hibridizados em  $sp^3$  que não encontram-se ligados a nenhum heteroátomo eletronegativo (oxigênio, nitrogênio, enxofre, etc.) referentes à cadeia alquílica da amina, compreendendo uma faixa aproximada de 10 a 60 ppm.

Por fim, a região entre 30 a 65 ppm abrange os sinais dos carbonos ligados ao átomo de nitrogênio dos C3, C12, C14, C15 e C19.

Pelo espectro de RMN  $^{13}C$  é possível se ter uma noção da quantidade de carbonos presentes na estrutura através da quantidade de sinais que aparecem no espectro, levando-se em consideração a quantidade de carbonos que são equivalentes quimicamente. É possível também obter informações a respeito dos grupos funcionais ou ambiente químico a qual cada carbono encontra-se inserido, através dos valores de deslocamento químico.

A caracterização do organocatalisador foi feita também através de espectros bidimensionais e esses são utilizados de forma a complementar as informações obtidas nos espectros de 1D (RMN  $^1H$  e RMN  $^{13}C$ ), possibilitando um mapeamento estrutural mais preciso de moléculas complexas através de relações escalares ( $^nJ_{H,H}$ ,  $^nJ_{C,H}$ ,  $^nJ_{C,C}$ ) e espaciais (H-H- ou H-C-NOE).<sup>37</sup>

A partir da técnica de COSY é possível determinar correlações entre acoplamentos geminais e vicinais ( $^{2-3}J_{H,H}$ ) dos átomos de hidrogênio, ou seja, hidrogênios que encontram-se ligados no mesmo átomo de carbono, ou no átomo vizinho, respectivamente. A partir dessa técnica é possível discernir a multiplicidade dos sinais do espectro de RMN  $^1H$  e também permite a verificação de acoplamento entre átomos de hidrogênio ligados a longa distância ( $^{4-6}J_{H,H}$ ).<sup>37</sup>

---

<sup>37</sup> Kaiser, C. R. *Quim. Nova*; **2000**, 23, 231.

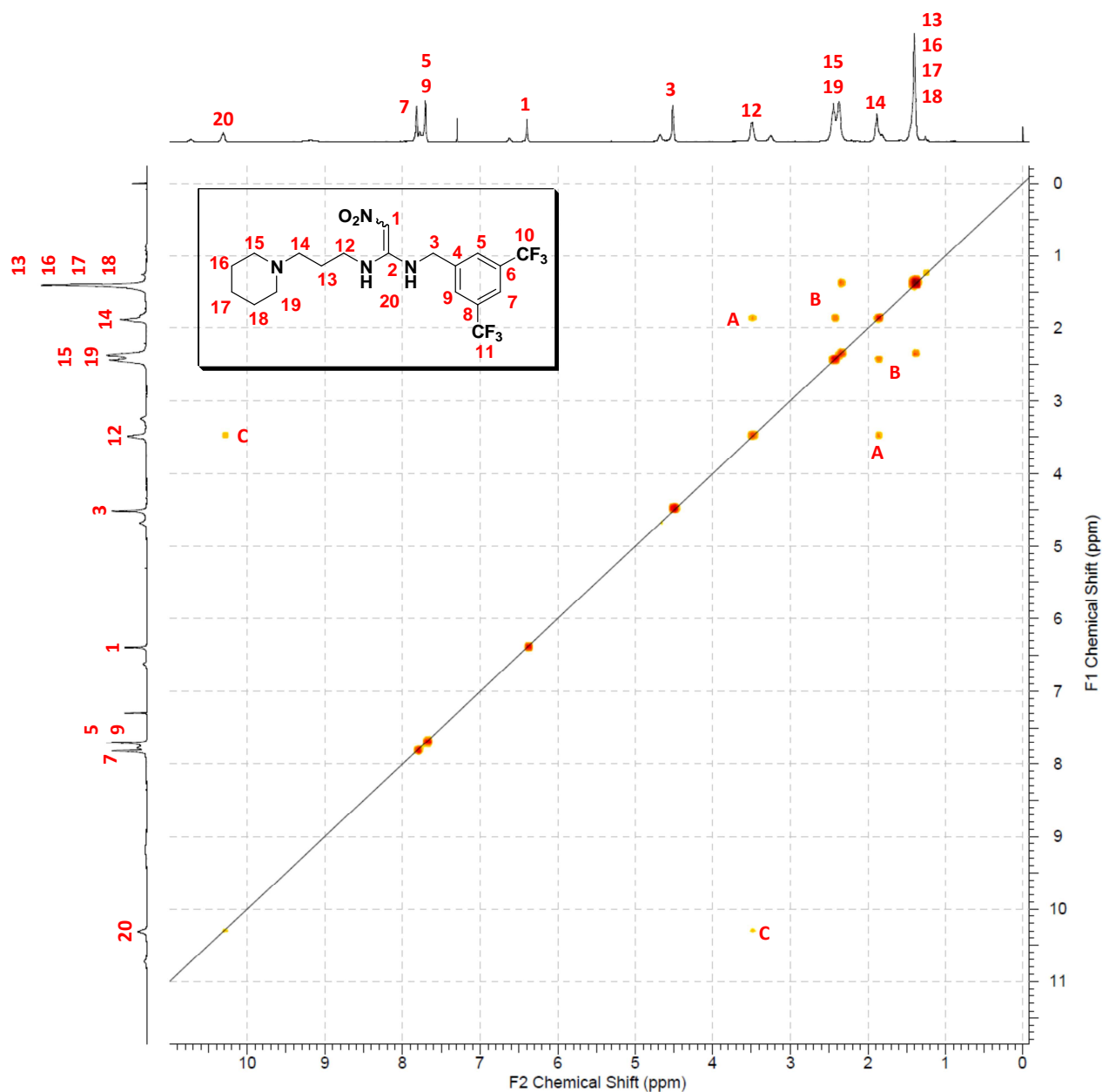


FIGURA 12 - Espectro de COSY do organocatalisador bifuncional em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

Pode ser verificado as seguintes correlações no espectro de COSY apresentado na Figura 12:

- A: Relaciona o acoplamento entre os hidrogênios na posição 14 (em 1,88 ppm) com aqueles na posição 12 (em 3,49 ppm);
- B: Relaciona os hidrogênios ligados ao anel nas posições 15 e 19 em 2,37 ppm com os hidrogênios nas posições 14, 16, 17 e 18 em 1,40 ppm e 1,88 ppm;
- C: Relaciona o hidrogênio da amina (posição 20) em 10,31 ppm com os hidrogênios ligados no C12 em 3,49 ppm.

Através das informações contidas no espectro de COSY é possível uma melhor compreensão da formação dos largos multipletos em 1,40 ppm e 1,80 ppm, uma vez que essa técnica permite a distinção de acoplamentos a longas distâncias, como é o caso dos acoplamentos ocorridos entre os prótons nas posições 12 e 14 e entre o próton 14 com aqueles nas posições 15 e 19, algo que até então não era possível de ser evidenciado apenas pelos espectros de RMN unidimensional.

Outra informação contida no espectro de COSY é a existência do acoplamento do hidrogênio da amina secundária com o carbono alquílico vizinho (C12), o que permite a cogitação preferencial da geometria da molécula, algo que será melhor esclarecido com a técnica de NOESY.

O espectro de HSQC ou HETCOR correlaciona um espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  com um espectro de RMN  $^1\text{H}$  que encontram-se dispostos no eixo da vertical (dimensão F1) e da horizontal (dimensão F2), respectivamente. A partir desse é possível ter uma noção a quais átomos de hidrogênio os átomos de carbono encontram-se diretamente ligados.<sup>38</sup>

---

<sup>38</sup> Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R. "Introduction to spectroscopy"; EUA: Brooks / Cole; 2009.



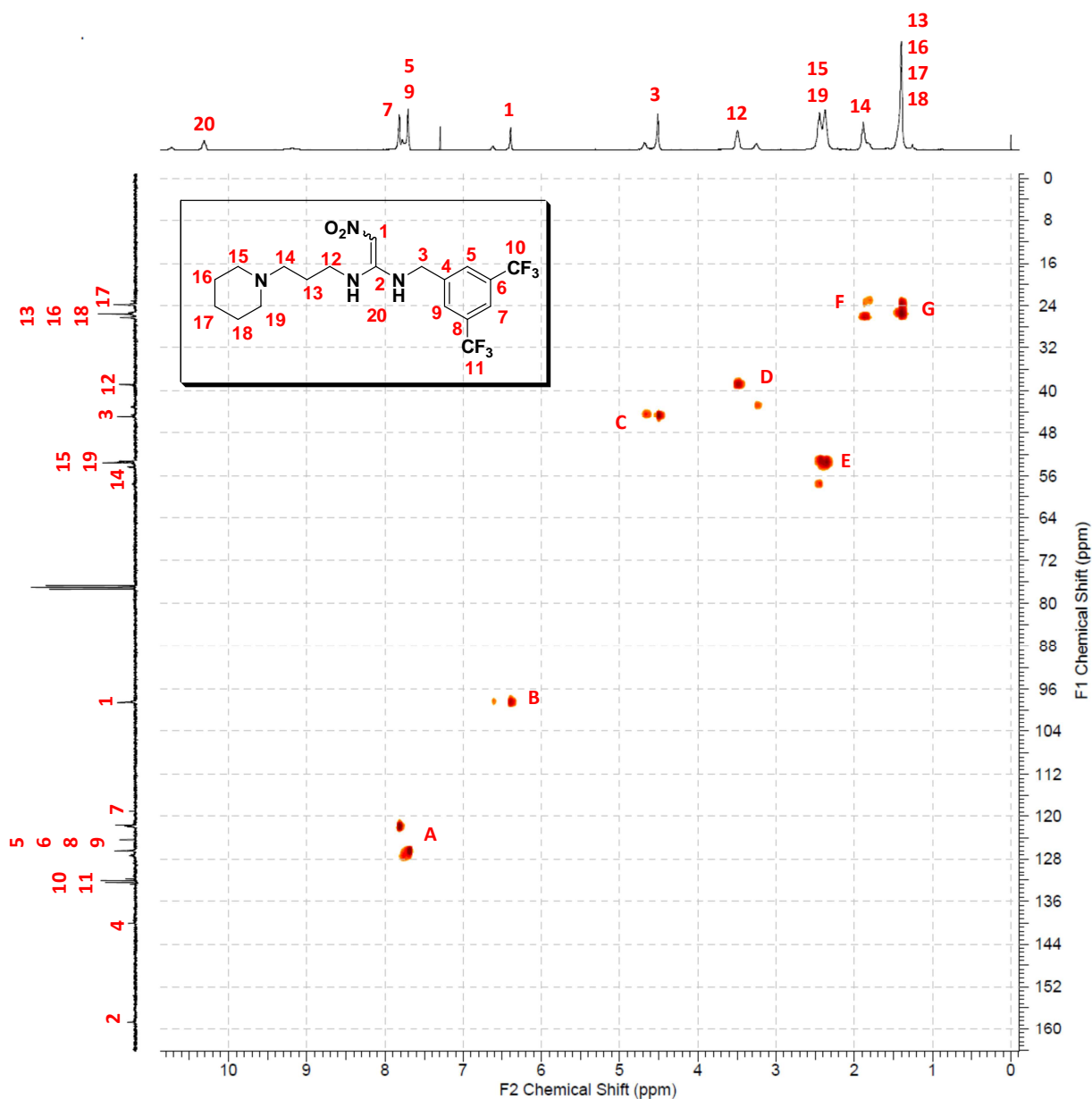


FIGURA 13 - Espectro de HSQC do organocatalisador bifuncional em  $\text{CDCl}_3$  a 100 e 400 MHz.

Pode ser verificado as seguintes correlações entre os sinais cruzados dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ :

A: Uma aproximação dos dois singletos aromáticos (5, 7 e 9 em 7,82 ppm e 7,71 ppm) com os respectivos carbonos do anel (120 a 135 ppm);

B: O C1 (98,4 ppm) com o átomo de hidrogênio ligado diretamente a esse carbono (o singlete em 6,40 ppm);

C: O singlete integrado em 2 com deslocamento químico de 4,51 ppm referente aos prótons ligados ao C3 (44,9 ppm);

D: O sinal em 3,49 ppm referente aos dois hidrogênios ligados ao C12 (em 44,9 ppm);

E: O multipeto na região de 2,37 ppm refere-se aos hidrogênios que estão ligados diretamente aos carbonos C15 e C19 (53,5 ppm);

F e G: Os prótons localizados na região de menor deslocamento químico (1,88 ppm e 1,40 ppm) ligados aos carbonos da extremidade da cadeia (C13 a C19, na região de 25,5 ppm).

De modo geral, as correlações encontradas no espectro de HSQC estão coerentes com a estrutura do organocatalisador. Sendo essa uma técnica empregada para validar ainda mais as conexões entre os átomos existentes na estrutura e auxiliando também na verificação da hibridização ( $sp$ ,  $sp^1$ ,  $sp^2$  e  $sp^3$ ) dos átomos, dando ainda mais suporte na elucidação do composto.

No entanto, nem sempre com apenas essas técnicas já descritas é possível de se determinar a estrutura exata de um composto, necessitando de detalhes que levem a uma visão mais global da molécula e isso torna-se possível com a análise de HMBC.

A técnica de HMBC permite correlacionar os sinais do espectro de RMN  $^1H$  com os sinais do espectro de RMN  $^{13}C$  dos átomos de hidrogênio ligados à longa distância dos átomos de carbono, com até duas ou três distância de ligação. Sendo esse um espectro que fornece mais outras informações para caracterização do composto, diferente das outras técnicas aqui já descritas, no entanto, algumas vezes essa técnica pode vir a gerar espectros complexos e de difícil interpretação.<sup>39</sup>

---

<sup>39</sup> Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. "Spectrometric identification of organic compounds"; New York: John Wiley & Sons. Inc.; 2005.

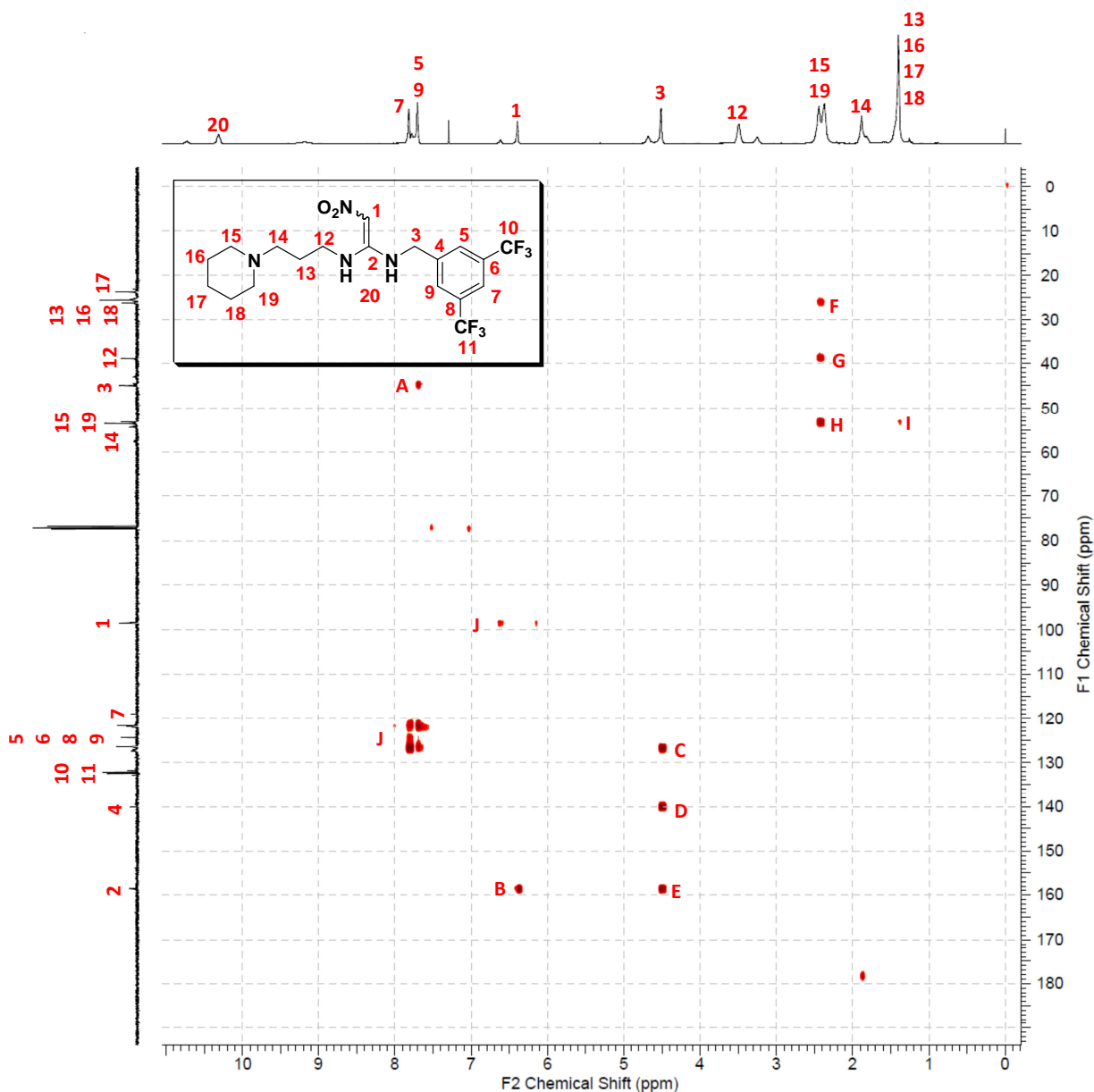


FIGURA 14 - Espectro de HMBC do organocatalisador bifuncional em  $\text{CDCl}_3$  a 100 e 400 MHz.

Pelo espectro de HMBC apresentado na Figura 14 é possível fazer as seguintes correlações:

- A: Correlaciona o sinal dos hidrogênios aromáticos (5 e 9 em 7,71 ppm) com o C3 (44,9 ppm), que encontra-se a três ligações de distância;
- B: Correlaciona o sinal referente ao hidrogênio da olefina (6,40 ppm), ligado ao C1, com o C2 (158,6 ppm), que está a duas ligações de distância;
- C, D e E: Correlaciona o singlete (em 4,51 ppm) referente aos dois hidrogênios ligados ao C3 com o C5 e C9 (132,1 ppm - a três ligações de distância),

ao C4 (140 ppm - duas ligações de distância) e C2 (158,6 ppm - três ligações de distância), respectivamente.

- F, G, H e I: Correlaciona o sinal (2,37 ppm) dos hidrogênios ligados ao C15 e C19 com os C16, C17 e C18 (duas e três ligações de distância), C12 (38,9 ppm) e o C14 (54,3 ppm - três ligações distantes), respectivamente.

Os picos J são referentes a correlações já visualizadas no espectro de HSQC nos itens (A) e (B), respectivamente.

As correlações encontradas no espectro de HMBC ajudam a corroborar ainda mais a estrutura do organocatalisador, fornecendo mais informações que o espectro de HSQC. A partir desse espectro pode-se ter uma maior confiabilidade da estrutura da molécula e uma maior certeza na conectividade entre os átomos.

Enquanto que a técnica de COSY fornece apenas alguns sinais de acoplamentos à longa distância entre os átomos de hidrogênio, o espectro de HMBC presta também informações acerca de ligações de hidrogênios e de carbonos à longa distância.

A partir dessa técnica, por exemplo, pode-se afirmar que na estrutura a cadeia alquílica é maior do lado grupo pirimidina e sem ramificações, uma vez que há informações de acoplamento entre os prótons ligados ao C3 com os carbonos do anel (C5 e C9) e o C2.

No entanto, a orientação do grupo nitro na molécula não foi possível de ser estabelecida a partir das técnicas que já foram descritas, sendo que essa informação só pode ser obtida a partir do espectro de NOE.

A Espectroscopia do Efeito Nuclear Overhauser (NOESY) é uma técnica utilizada em RMN, onde é irradiado fortemente um determinado núcleo na sua frequência de ressonância e é detectado uma perda de acoplamento (desacoplamento) em todos os núcleos que estiverem acoplados ao núcleo irradiado.<sup>39</sup>

A intensidade do sinal do átomo de carbono ligado diretamente ao átomo de hidrogênio é realçado quanto mais átomos de hidrogênio estiverem ligados ao carbono, de modo não linear, sendo esse efeito conhecido como Efeito Nuclear Overhauser e o grau do aumento na intensificação do sinal como Aumento no Efeito Nuclear Overhauser.<sup>38</sup>

O efeito no sinal do átomo observado, ou seja no núcleo não irradiado, pode ser positivo ou negativo dependendo da natureza do átomo. No caso de <sup>13</sup>C

interagindo com  $^1\text{H}$  o efeito é positivo, a irradiação do átomo de hidrogênio aumenta o sinal de carbono.<sup>38</sup>

O intuito do experimento de NOE no organocatalisador bifuncional é o de verificar à qual núcleo o átomo de hidrogênio que está ligado ao alceno está sendo acoplado e assim poder ser determinado a orientação do grupo nitro – disposto em direção ao grupo 3,5-bis-(trifluormetil)-fenil ou em direção ao grupo pirimidina.

A Figura 15 mostra o espectro de NOE em que foi irradiado o núcleo de hidrogênio ligado ao carbono  $\text{sp}^2$  geminal ao grupo nitro e a Figura 16 mostra o espectro de NOE em que a irradiação foi feita nos prótons do metileno da cadeia alquílica que está entre a amina e o anel aromático.

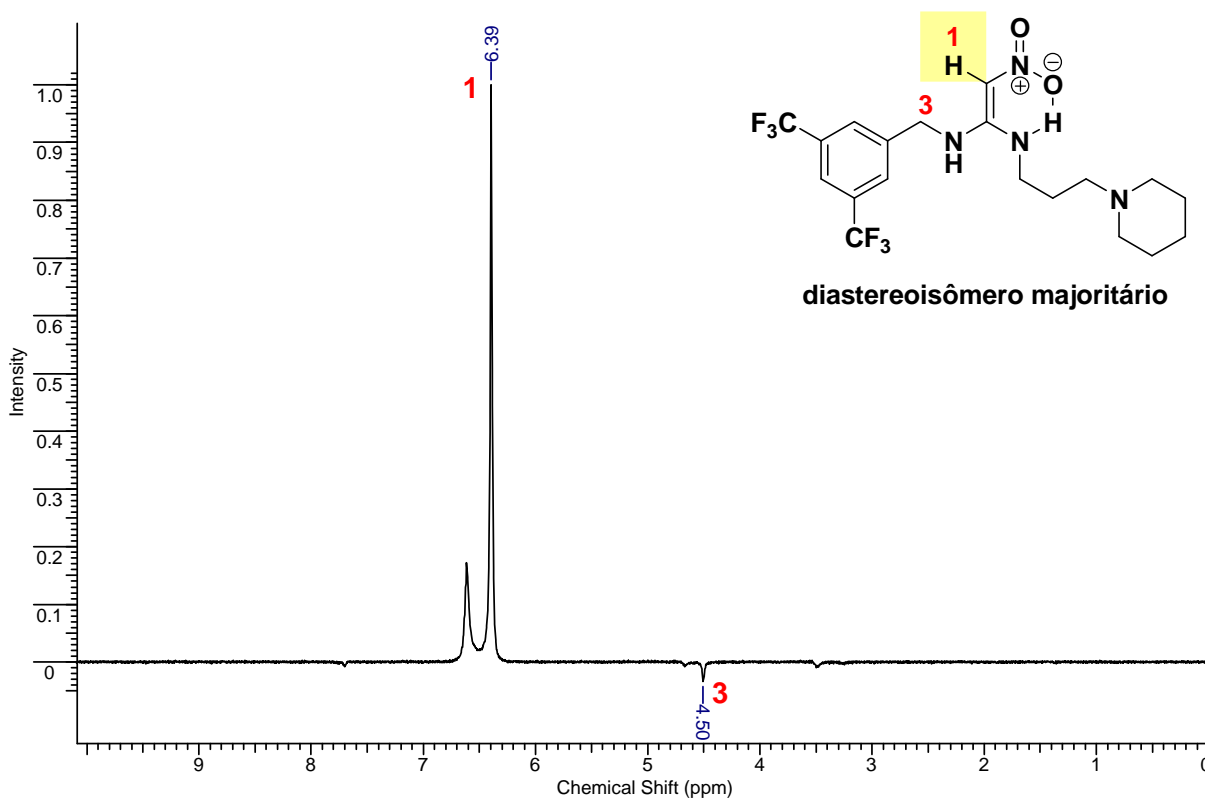


FIGURA 15 - Espectro de NOE do catalisador bifuncional com a irradiação no hidrogênio na posição 1.

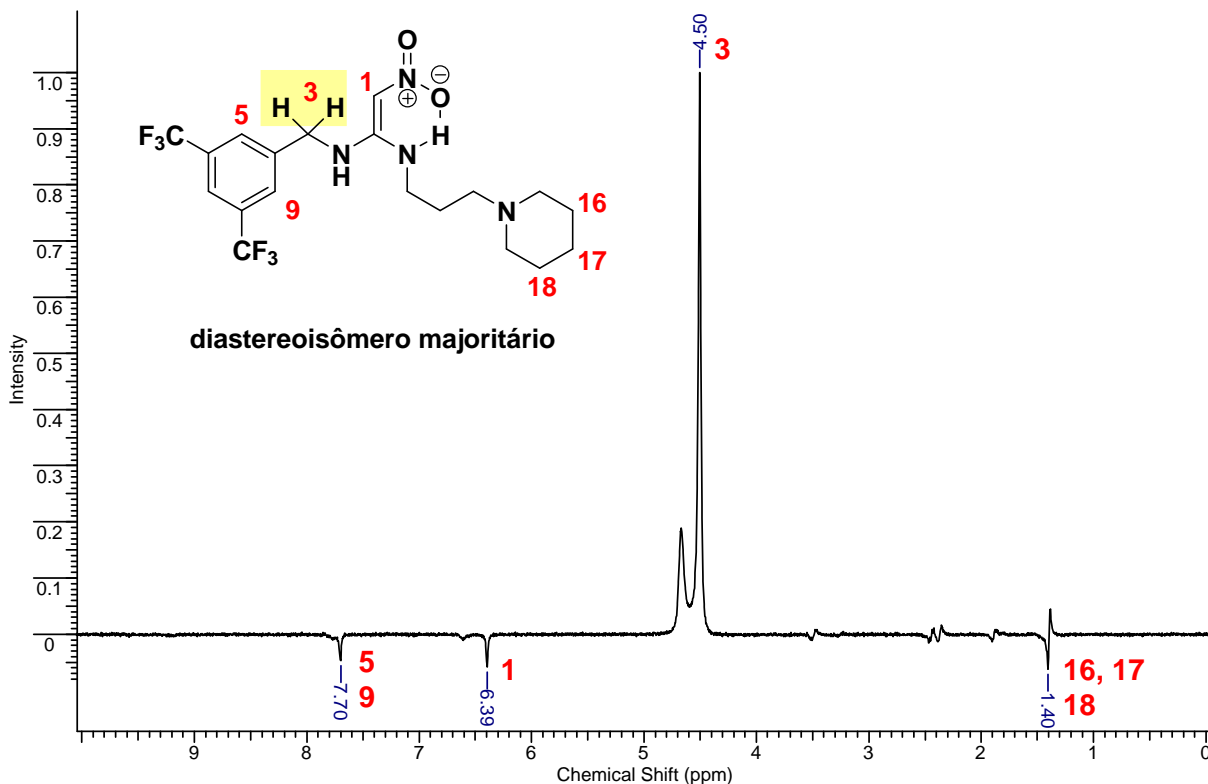


FIGURA 16 - Espectro de NOE do catalisador bifuncional com a irradiação nos hidrogênios na posição 3.

Através dos espectros de NOE pode-se determinar a geometria da dupla ligação do catalisador. No espectro da Figura 15 houve uma intensificação do sinal do hidrogênio 1 quando este foi irradiado e uma diminuição do sinal em 4,50 ppm, que é referente aos prótons ligados ao C3. Essa diminuição na intensidade do sinal corresponde ao desacoplamento ocorrido entre esses hidrogênios durante a irradiação, o que confirma que o grupo nitro está voltado em direção ao grupo pirimidina, para o diastereoisômero majoritário.

Por sua vez o espectro da Figura 16 vem a confirmar essa geometria, pois quando foi irradiado os hidrogênios na posição 3 pode-se verificar a diminuição de intensidade dos sinais em 7,70 ppm e 6,69 ppm referentes aos hidrogênios aromáticos e ao H1, respectivamente.

Pelo sistema de Cahn-Ingold-Prelog, que determina a ordem de prioridade dos substituintes em alcenos para determinação da nomenclatura *E* e *Z*, pode-se estabelecer a geometria *E* para o composto em questão, uma vez que o H1 tem menor prioridade ao grupo nitro e o grupo com anel pirimidina tem menor prioridade em relação ao grupo 3,5-bis-(trifluormetil)-fenil e os respectivos grupos de menores prioridades encontram-se dispostos espacialmente em lados opostos.

É válido lembrar que a energia total de uma molécula está diretamente relacionada com a sua geometria. Muito das conversões e/ou retenções que ocorrem na geometria de uma molécula, como a mudança na orientação do grupo nitro que ocorreu entre o intermediário *N*-acetal-nitroceteno **4** e o organocatalisador **1**, são classificados como efeitos estereoeletrônicos, onde uma determinada geometria é preferida em relação à outra afim de favorecer uma maior estabilidade entre as interações e adotar uma menor energia.<sup>40</sup>

Entre os ajustamentos que ocorrem na molécula para o favorecimento de uma determinada geometria estão: rotação no eixo de uma ligação, repulsão entre pares de elétrons não-ligantes, ajuste nos ângulos e comprimento de ligações, formação de interações como a ligação de hidrogênio e a dipolo-dipolo.<sup>40</sup>

### 3.2 - Estudo das interações do organocatalisador

Foi realizado um estudo de auto-associação do organocatalisador bifuncional, ou seja, o modo como ocorre a interação intermolecular entre as próprias moléculas do catalisador.

O fenômeno da auto-associação dos organocatalisadores, faz com que as espécies monomérica e dimérica atuem de modo distintos na catálise, e a formação de cada uma dessas espécies dependem de algumas variáveis reacionais tais como: concentração, temperatura e solvente usado.<sup>35</sup>

A importância do estudo da auto-associação do catalisador é que esse fenômeno acaba afetando a eficiência do catalisador bifuncional, e em casos mais gerais acaba também afetando a sua enantiosseletividade, por isso normalmente é estudado a faixa de concentração e a temperatura em que o catalisador encontra-se na sua forma monomérica.<sup>35</sup>

Foram feitos os espectros de RMN <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub> a temperatura ambiente nas seguintes concentrações: 37, 55, 73, 92, 110, 128, 147 e 183 mM, porém a diferença nos deslocamentos químico dos sinais foram praticamente inexistentes, como pode ser visto na Figura 17, que representa os espectros em cada uma dessas concentrações.

---

<sup>40</sup> Carey, F. A. "Advanced Organic Chemistry", Nova York e Londres: Plenum Press; 1990, 802p.

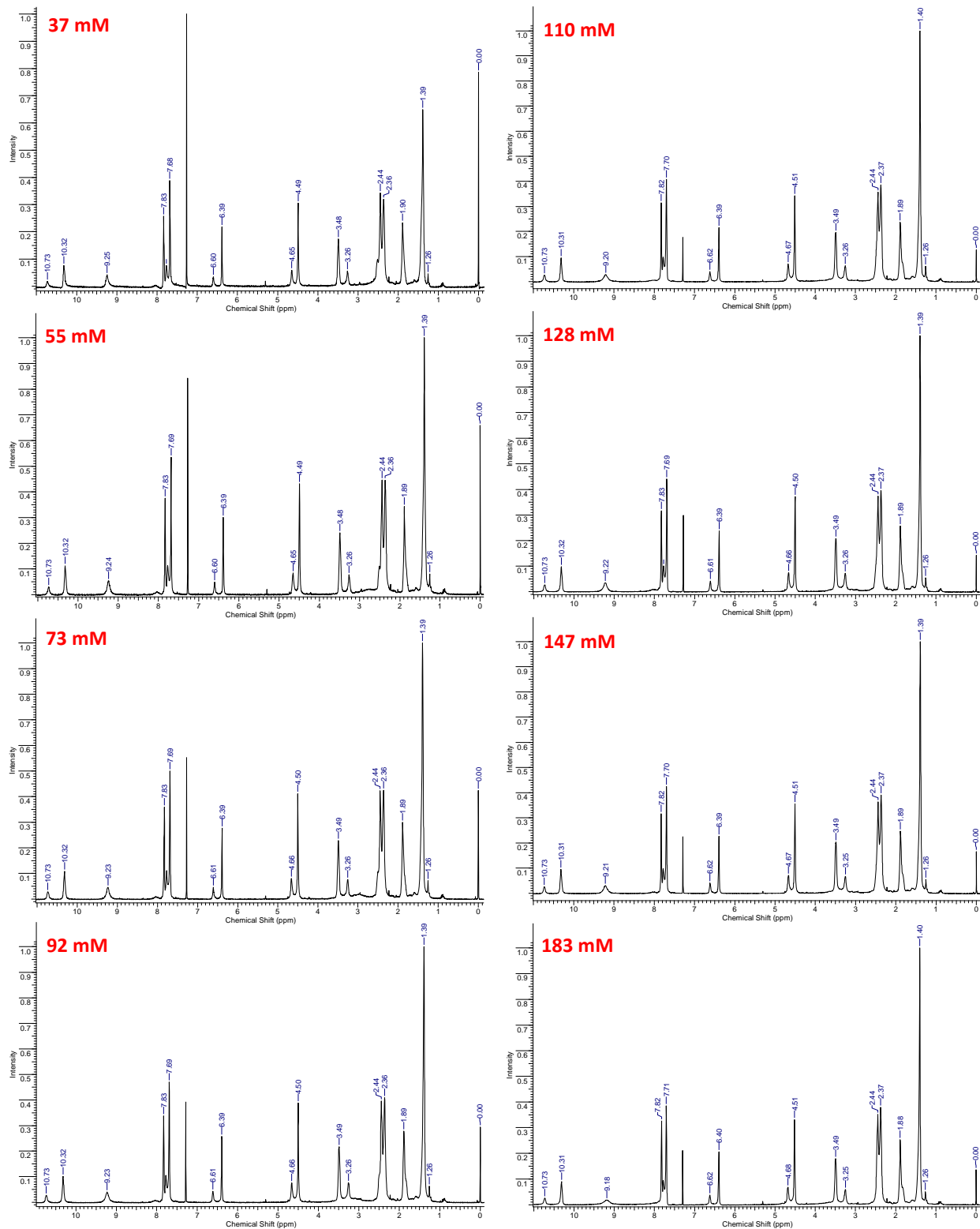


FIGURA 17 - Espectros de RMN <sup>1</sup>H do organocatalisador bifuncional a diferentes concentrações em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



Através da análise dos espectros do organocatalisador a diferentes concentrações que foram apresentados na Figura 17, pode-se observar a similaridade dos sinais ao que diz respeito aos valores de deslocamento químico. Isso indica que não houve a formação de dímero do catalisador nas condições que foram estudadas.

Como a densidade eletrônica do próton envolvido na ligação de hidrogênio é diminuída quando esta é formada, espera-se um deslocamento químico do seu respectivo sinal no espectro em direção à uma região de campo magnético mais baixo, sendo que a magnitude desse deslocamento está relacionado com a força da ligação de hidrogênio.<sup>5</sup>

Como não foi verificada diferenças no valor de deslocamento químico dos sinais referentes aos hidrogênios da amina secundária nos espectros, pode-se afirmar que não houve a formação de dímeros nessas condições que foram estudadas. Até mesmo nas condições em que a solução estava mais concentrada, onde era de se esperar um favorecimento na formação das interações intermoleculares, a formação de dímero não foi observada.

A própria estrutura e tamanho da molécula do organocatalisador favoreceram a formação de interações do tipo ligação de hidrogênio intramoleculares ao invés de intermoleculares.

Foram feitos também espectros de RMN <sup>1</sup>H a diferentes temperaturas (50°C, 25°C e 0°C) em uma concentração mais diluída (13 mM), sendo que a escolha da concentração da amostra (13 mM) foi baseada no estudo desenvolvido por Schreiner e colaboradores, que fez estudos de interações moleculares semelhantes, utilizando o derivado da tiouréia como catalisador. Na Figura 18 estão representados esses espectros.<sup>34</sup>

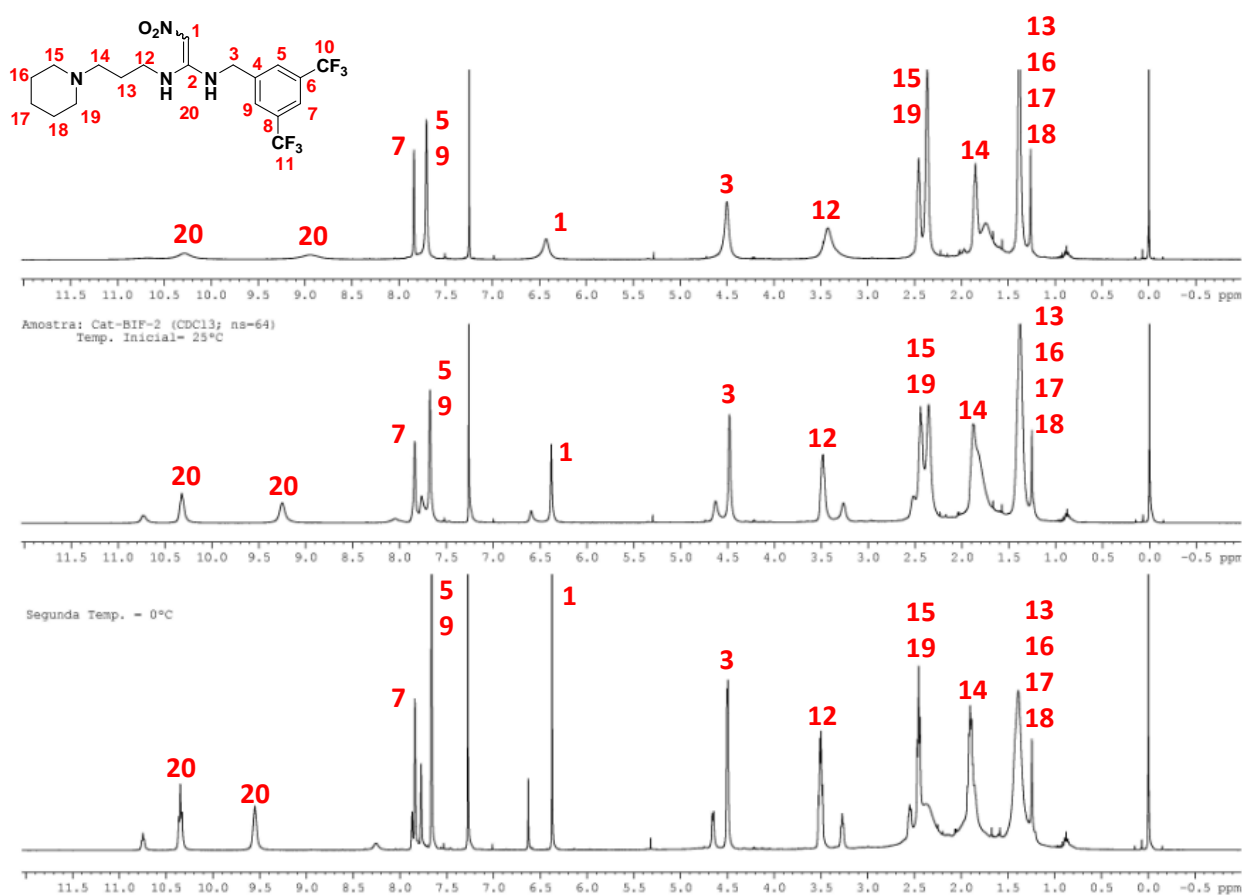


FIGURA 18 - Espectros de RMN  $^1\text{H}$  do organocatalisador bifuncional a 13mM nas temperaturas de  $50^\circ\text{C}$ ,  $25^\circ\text{C}$  e  $0^\circ\text{C}$ , respectivamente em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz..

Analisando a Figura 18 pode-se observar, no geral, uma diminuição na intensidade e alargamento dos singletos do espectro realizado a  $50^\circ\text{C}$ . Já no espectro feito a baixa temperatura ocorre o inverso – uma sutil intensificação dos sinais junto com seu estreitamento.

Quando dois sinais agudos à baixa temperatura fundem-se em um único sinal largo a temperaturas mais elevadas e nenhum “vale” existe entre esses dois sinais é quando ocorre o fenômeno chamado de *coalescência* e a temperatura em que esta ocorre é denominada de *temperatura de coalescência*. Nos espectros da Figura 18, pode-se observar esse fenômeno nos sinais de 1, 3, 5, 9, 12 e 20.<sup>41</sup>

Da mesma forma é usado o termo *descoalescência* para denominar o fenômeno, onde um sinal é “dividido” em dois ou mais sinais quando a amostra de

<sup>41</sup> Oki, M. “Application of dynamic NMR spectroscopy to organic chemistry”; Estados Unidos: Wiley-VCH; 1985.

RMN é submetida a mudança de temperatura, assim como ocorre nos sinais de 14, 15 e 19.<sup>41</sup>

Com base nos espectros apresentados na Figura 18 pode-se dizer que a diferença nos valores de deslocamentos químicos não foram tão acentuadas nos espectros analisados nas temperaturas de 0°C e 25°C. A maior diferença de deslocamento químico foi observada no espectro feito na temperatura de 50°C.

Os deslocamentos para a região de campo magnético baixo no sinal do próton da amina foi observado com a diminuição da temperatura - 10,27 ppm que se desloca para 10,32 ppm que se desloca para 10,35 ppm, nas temperaturas de 50°C, 25°C e 0°C, respectivamente (ver esses espectros mais detalhados na seção de anexos – páginas 106 e 107).

No que diz respeito à variação de temperatura, pode-se afirmar que a formação de ligações de hidrogênios são favorecidas em temperaturas mais baixas como a 0°C, uma vez que o espectro de RMN <sup>1</sup>H referente a essa temperatura foi o que indicou um deslocamento químico do próton da amina para uma região do espectro de campo magnético mais baixo.

Nos espectros de RMN <sup>1</sup>H de 0°C e 25°C pode ser observado também, pelo desdobramento dos sinais (1, 3, 5, 9, 12 e 20), a existência de isômeros que estão representados na Figura 19.

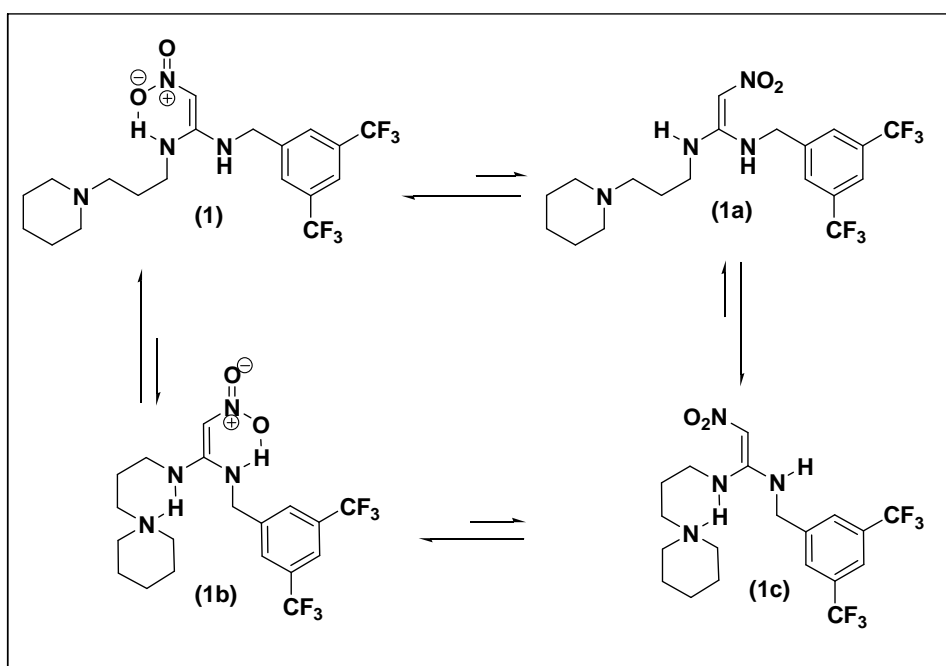


FIGURA 19 - Isômeros conformacionais e/ou configuracionais do organocatalisador bifuncional.

As duas espécies **1** e **1c** participam na ativação dos substratos durante a reação, sendo que a primeira ativa a nitroolefina com as duas ligações doadoras de hidrogênio e a segunda espécie apenas com uma ligação doadora de hidrogênio. A ativação do aceptor de Michael através de **1** é a mais efetiva.

O Nitroetilenodiamina possui grande potencial para exibir isômeros conformacional e configuracional (oito possíveis conformações), devido ao equilíbrio tautomérico existente entre a nitroenamina e o ácido iminonitrônico, resultando em uma rotação restrita entre os carbonos  $sp^2$ .<sup>42</sup>

As conformações em que os substituintes encontram-se eclipsados ou que apresenta efeitos estéricos entre os substituintes são desfavoráveis energeticamente, sendo que conforme é indicado na literatura o composto existe predominantemente com a configuração mais estabilizada pela ligação de hidrogênio entre o grupo nitro e o grupo amina, sendo que a ligação de hidrogênio será formada preferencialmente com alquilamino ao invés do arilamino em nitroetilenodiaminas como foi constatado quando feito esse estudo em solvente de DMSO  $d^6$  a 25°C.<sup>42</sup>

### 3.3- Adição de Michael

Após a síntese do organocatalisador bifuncional, os nossos esforços foram concentrados para estender a aplicabilidade da reação de Michael testando doadores de Michael. A Figura 20 apresenta os nucleófilos que foram escolhidos para serem usados na adição.

---

<sup>42</sup> Manley, P. W.; Quast, U. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2327.

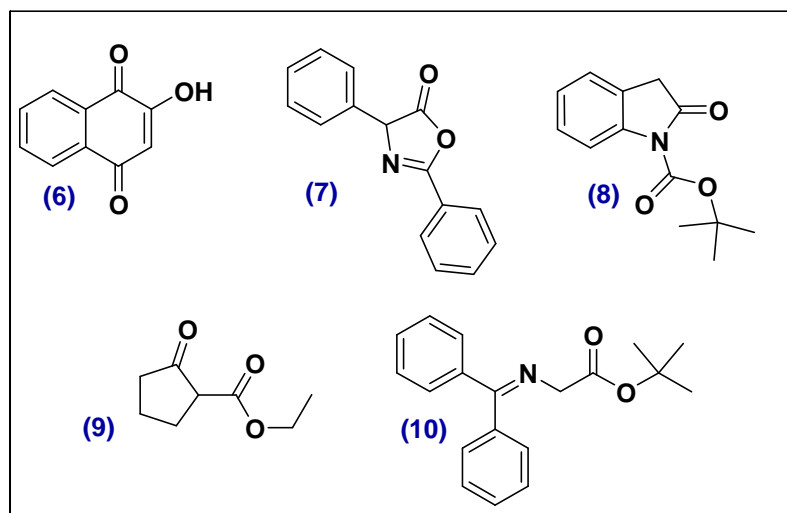
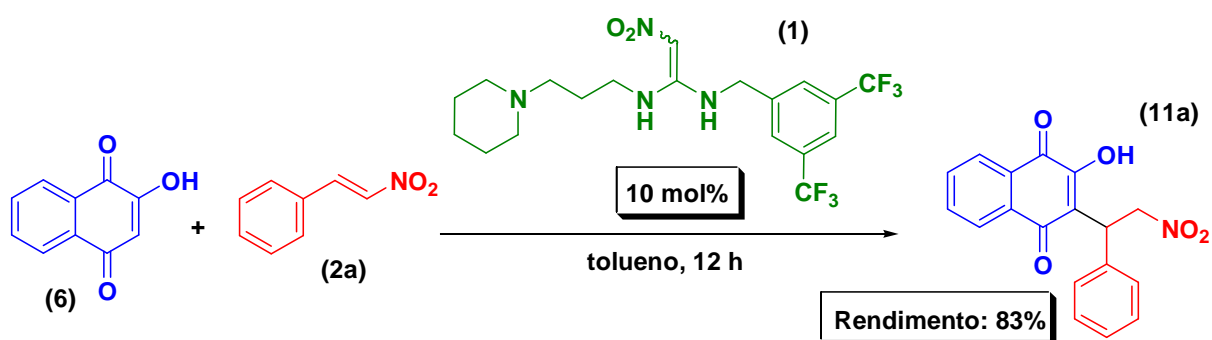


FIGURA 20 - Nucleófilos empregados na adição de Michael usando o *trans*-1-fenil-2-nitroeteno como aceptor.

Das diferentes classes de nucleófilos que foram sintetizados para serem testados na adição de Michael, cada um desses tiveram uma razão em especial para a sua escolha.

A 2-hidroxil-1,4-naftoquinona **6** foi usada nesse estudo, pois é de conhecimento que quinonas e naftoquinonas são importantes unidades estruturais em vários produtos naturais, além disso, essas classes de compostos atuam em vários processos regulatórios celulares.<sup>43</sup>

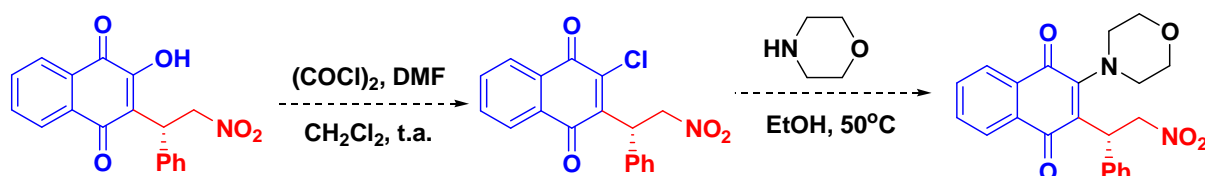
A adição de Michael empregando o nucleófilo **6** está representada no Esquema 17.



ESQUEMA 17 - Adição da 2-hidroxil-1,4-naftoquinona **6** ao *trans*- $\beta$ -nitroestireno **2a** catalisada pelo organocatalisador bifuncional **1**.

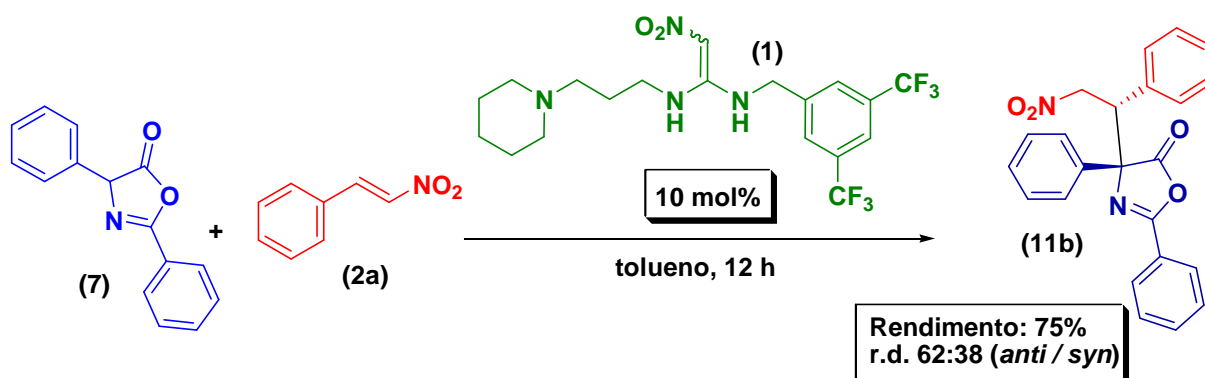
<sup>43</sup> Yang, W.; Du, D. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1241.

Desta forma, o aduto de Michael **11a** pode ser transformado em naftoquinonas substituídas por anéis heterocíclicos como a morfolina (Esquema 18), sendo essa uma alternativa versátil na pesquisa de novos blocos construtores sintéticos.<sup>43</sup>



ESQUEMA 18 - Transformações sintéticas do aduto 2-hidroxi-3-(2-nitro-1-feniletil)-1,4-di-hidronaftaleno-1,4-diona.

Outra adição de Michael realizada foi empregando a 2,4-difeniloxazol-5(4H)-ona **7**, conforme mostrado no Esquema 19.



ESQUEMA 19 - Adição da 2,4-difeniloxazol-5(4H)-ona **7** ao *trans*- $\beta$ -nitroestireno **2a** catalisada pelo organocatalisador bifuncional **1**.

O rendimento obtido nesta reação está de acordo com os valores já relatados na literatura para essa classe de nucleófilo e, por comparação com os dados espectroscópicos, foi deduzido como diastereoisômero majoritário aquele com estereoquímica *anti*.<sup>44</sup>

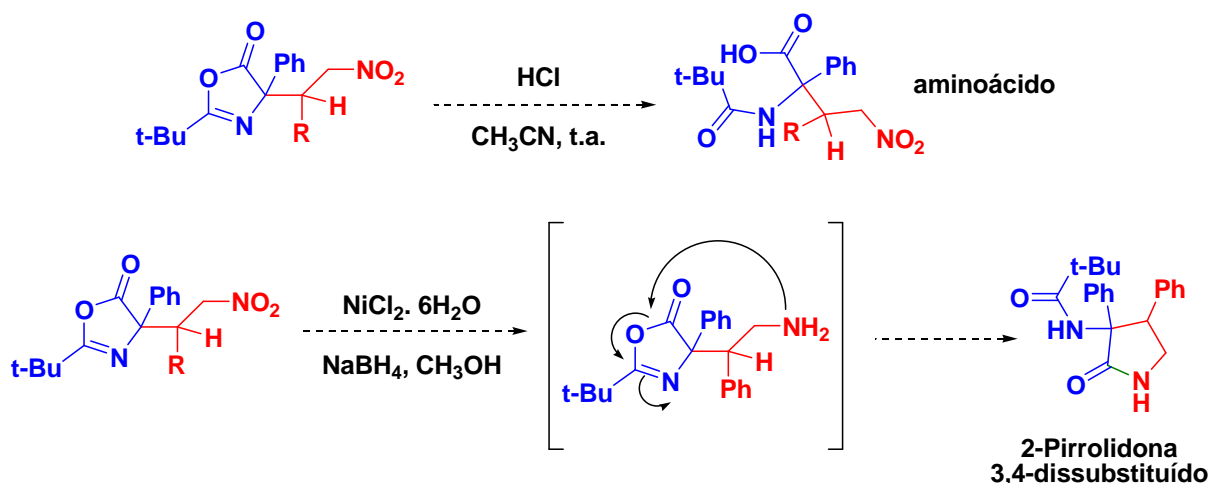
A química de peptídeos é de grande interesse para síntese orgânica, bioquímica e química farmacêutica. A síntese de novos aminoácidos não naturais é

<sup>44</sup> Alemán, J.; Milleli, A.; Cabrera, S.; Reyes, E.; Jørgensen, K. A. *Chem Eur. J.* **2008**, *14*, 10958.

uma das bases da química de peptídeos, sendo que durante o século passado uma série de metodologias foi explorada para a síntese de aminoácidos com diferentes tipos de formação de ligações C-H, C-N e C-C.<sup>45</sup>

Desta forma **7**, assim como os outros derivados da oxazolil-lactamas, podem ser considerados como aminoácidos mascarados. É comum encontrar o emprego das oxazolil-lactamas como fonte de eletrófilos, porém há poucos exemplos dessa classe atuando como espécie nucleofílica em reações de formação de novas ligações C-C.<sup>44</sup>

Assim a inserção de derivados da oxazolil-lactamas a nitroolefinas gera compostos com dois novos centros, sendo um quaternário, e com uma diversidade funcional (molécula contendo grupos: nitro, imina e éster), sendo importante para a química orgânica sintética, pois essa pode vir a ser utilizada em diferentes outras reações como mostra o Esquema 20.<sup>45</sup>



ESQUEMA 20 - Exemplo de transformações sintéticas do 4-(2-nitro-1-feniletil)-2,4-difenil-4,5-di-hidro-1,3-oxazol-5-ona.

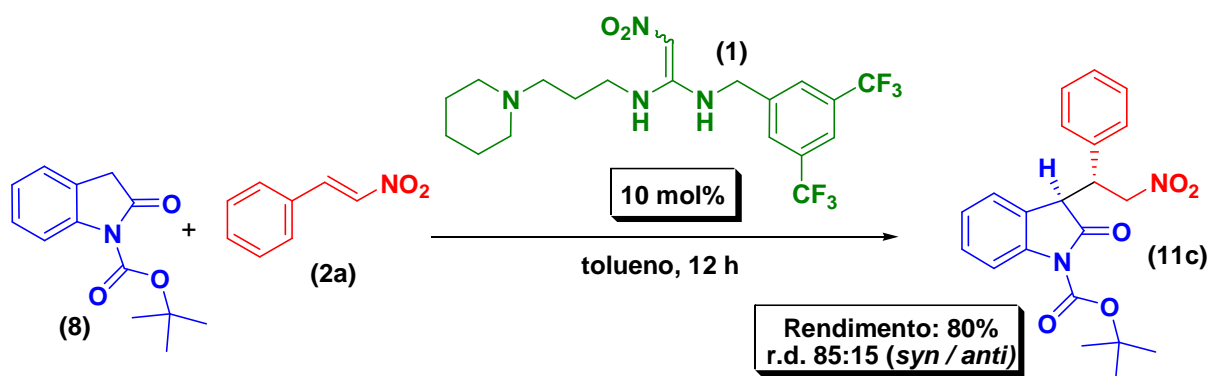
Em uma mesma linha de raciocínio, para síntese de compostos com possível aplicação biológica, o *tert*-butil-2-oxaindolinona-1-carboxilato **8** foi escolhido como espécie nucleofílica devido a unidade estrutural do oxaindol. Esta unidade está presente em uma diversidade de produtos naturais e alcalóides sintéticos que apresentam atividades biológicas e farmacológicas, tendo maior destaque nas suas propriedades antitumorais.<sup>46</sup>

<sup>45</sup> Li, W.; Liu, H.; Du, D. M. *Synlett*. **2009**, 6, 925.

<sup>46</sup> Wang, C.; Yang, X.; Enders, D. *Chem Eur. J.* **2012**, 18, 4832.

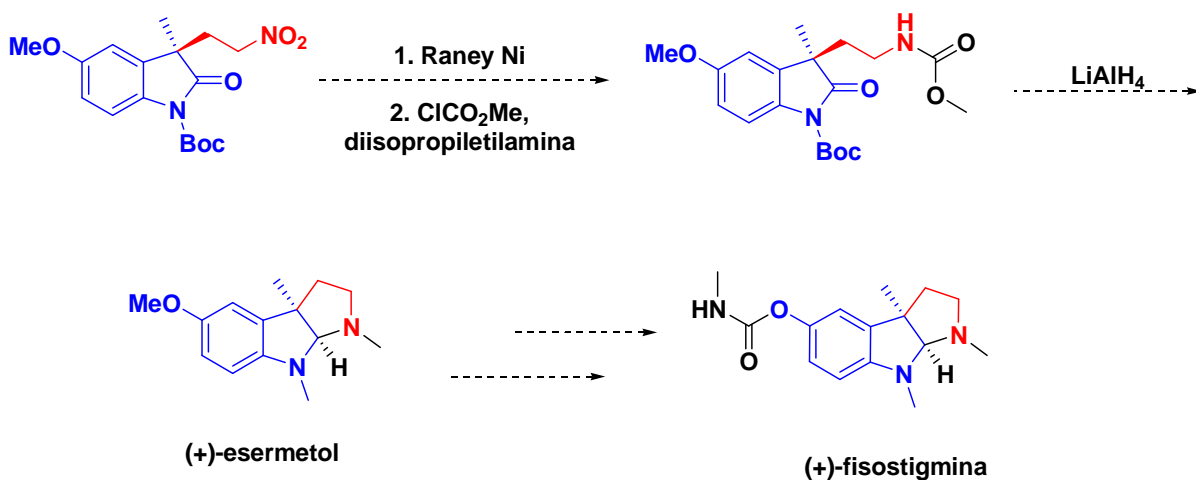
Mais especificamente, o interesse em particular na adição de Michael de oxaindóis a nitroolefinas é devido à facilidade na conversão desses adutos em alcaloides e seus derivados.<sup>46</sup>

O Esquema 21 mostra a adição de Michael empregando **8** mediado pelo organocatalisador bifuncional **1**.



ESQUEMA 21 - Adição da *tert*-butil-2-oxaindolinona-1-carboxilato **8** ao *trans*- $\beta$ -nitroestireno **2a** catalisada pelo organocatalisador bifuncional **1**.

O Esquema 22 mostra a síntese da (+)-fisostigmina a partir de um derivado do oxaindol. A (+)-fisostigmina é uma substância inibidora da acetil-colinesterase e é frequentemente usada em estudos de comportamento de mecanismos que atuam no sistema nervoso central.<sup>47</sup>

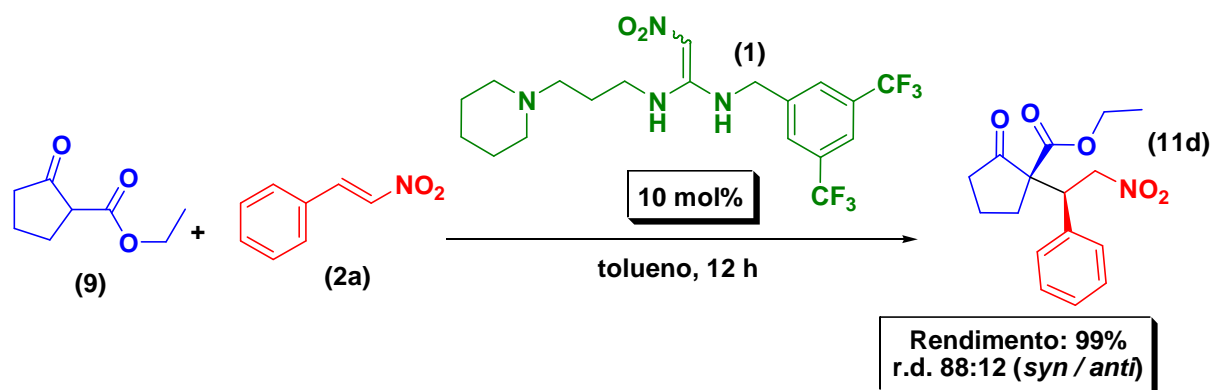


ESQUEMA 22 - Síntese da (+)-fisostigmina a partir de um derivado do oxaindol.

<sup>47</sup> (a) Bui, T.; Syed S.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8758. (b) Rosecrans, J. A.; Domino, E. F. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1974**, *2*, 67.



A fim de demonstrar a abrangência deste sistema catalítico o 2-oxociclopentano-carboxilato de etila **9** foi empregado, pois essa molécula mostrou-se como sendo um nucleófilo adequado nas reações de adição estereosseletiva de Michael.<sup>48</sup> O Esquema 23 representa a adição de **9** à nitroolefina mediada pelo organocatalisador **1** que foi desenvolvido pelo nosso grupo.



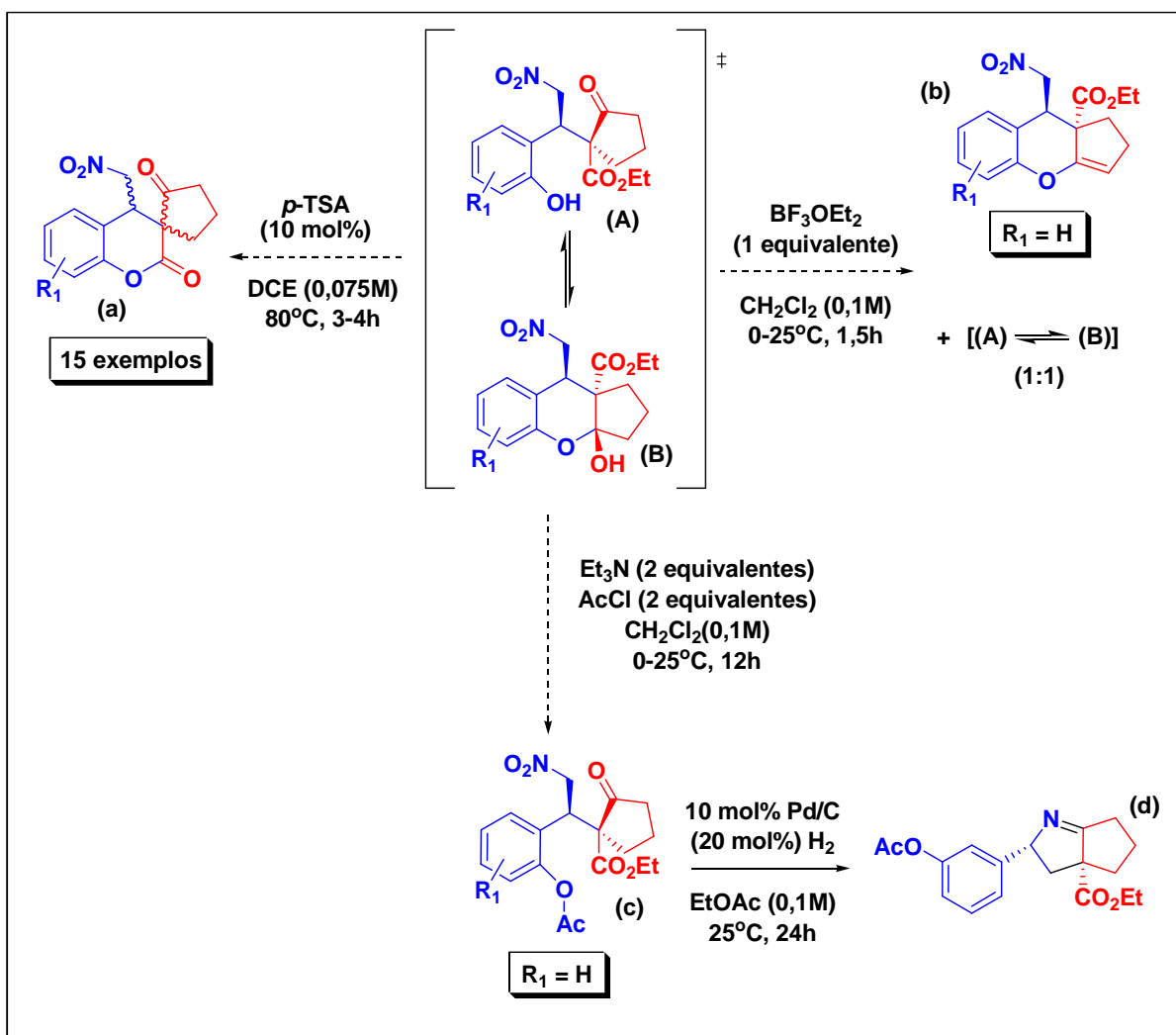
ESQUEMA 23 - Adição da 2-oxociclopentano-carboxilato de etila **9** ao *trans*- $\beta$ -nitroestireno **2a** catalisada pelo organocatalisador bifuncional **1**.

O produto foi obtido com excelente rendimento e um bom controle diastereosseletivo com um doador de Michael bastante empregado na literatura para esse tipo de reação e que é facilmente disponível na pesquisa. Comparando os valores das constantes de acoplamento ( $J$ ) dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  com a literatura, pôde-se inferir os sinais de maior intensidade como sendo referentes ao diastereoisômero *syn*.<sup>48</sup>

O Esquema 24 apresenta alguns intermediários de compostos que possuem alguma atividade biológica.<sup>49</sup>

<sup>48</sup> Min, C.; Han, X.; Liao, Z.; Wu, X.; Zhou, H. B.; Dong, C. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2715.

<sup>49</sup> (a) Chauhan, P.; Chimini, S. S. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3203. (b) Ramachary, D. B.; Madhavachary, R.; Prasad, M. S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 5825.

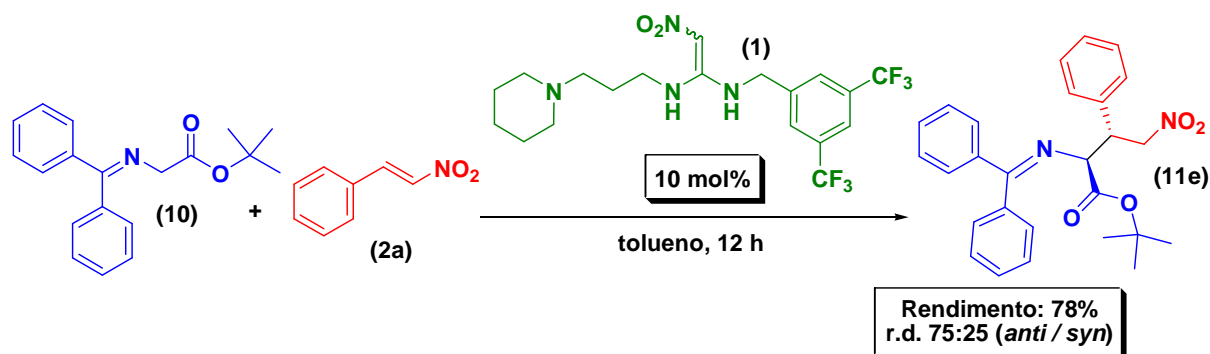


ESQUEMA 24 - Intermediários que podem ser gerados a partir do nucleófilo 9.

Os compostos (a), (b), (c) e (d), são moléculas que possuem potenciais para serem estruturas candidatas no desenvolvimento de novos fármacos, pois possuem propriedades anti-isquêmicas, anti-hipertensivas, espasmolíticas para vasos sanguíneos, bloqueadoras do canal de potássio e também da transcriptase reversa do vírus HIV-1, o que enfatiza ainda mais as reações de Michael-lactonização nas indústrias farmacêuticas e desenvolve a unidade 3,4-di-hidro-cumarina substituída, sendo esta encontrada em vários produtos naturais.<sup>49b</sup>

Por fim o éster *tert*-butil *N*-(difenílmetileno) glicina **10** é considerado um bloco construtor sintético que através da sua alquilação originam vários  $\alpha$ -aminoácidos enantioméricamente puros.<sup>50</sup> A adição de Michael empregando **10** que foi estudada está representada no Esquema 25.

<sup>50</sup> Li, Q.; Ding, C. H.; Hou, X. L.; Dai, L. X.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1080.



ESQUEMA 25 - Adição da *tert*-butil *N*-(difenilmetileno) glicina **10** ao *trans*- $\beta$ -nitroestireno **2a** catalisada pelo organocatalisador bifuncional **1**.

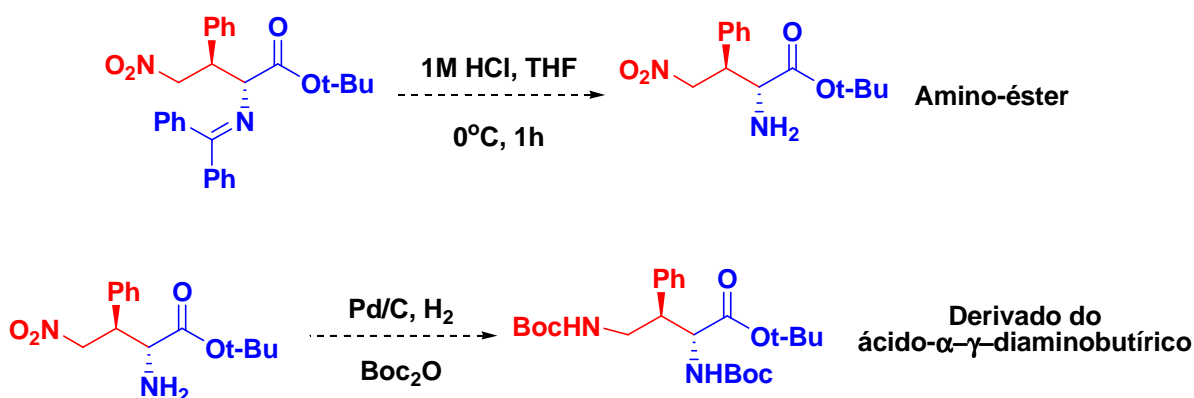
Para um meio organocatalisado, o aduto **11e** teve um bom rendimento comparado com reações já relatadas anteriormente. Por comparação dos dados espectroscópicos de RMN  $^1\text{H}$ , inferiu-se estereoquímica *anti* para o diastereoisômero majoritário.<sup>45,50</sup>

As primeiras publicações sobre a síntese de glicina protegida ocorreu em 1978 por O'Dornnell e colaboradores que tinham por objetivo fazer a alquilação de uma base de Schiff derivada do ester-etil-glicina e benzofenona, tendo este maior estabilidade frente aos demais derivados de ester-glicina e compostos carbonílicos até então sintetizados.<sup>51</sup>

Então o estudo sobre esses compostos cresceu. Os derivados da glicina protegidos pela benzofenona são muito usados na síntese orgânica como equivalentes de ânions glicina para a síntese de aminoácidos não naturais com um ou dois diferentes modos de substituição na posição  $\alpha$  através da ligação C-C.<sup>45</sup>

Um exemplo de transformação sintética que pode ser feita no aduto **11e** está mostrada no Esquema 26.<sup>50</sup>

<sup>51</sup> O'Dornnell, M. J.; Boniece, J. M.; Earp, S. E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 30, 2641.



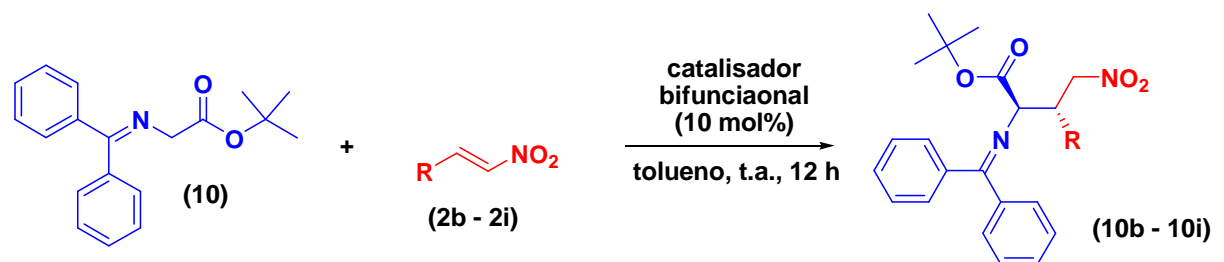
ESQUEMA 26 - Exemplos de transformações sintéticas a partir do *tert*-butil-2-(difenilmetileneamino)-4-nitro-3-fenilbutanoato.

Entre as cinco reações de Michael com as diferentes classes nucleofílicas que foram empregadas, o melhor rendimento e relação diastereoisomérica que foi obtido, foi utilizando o nucleófilo **9**, no entanto, quando foram empregadas as outras classes de nucleófilo na reação, também foram obtidos ótimos rendimentos e bons controles diastereoisoméricos, o que indica a abrangência de compostos que podem ser utilizados como substrato na reação de Michael que podem ser ativados pelo organocatalisador bifuncional.

A fim de estudar a natureza dos grupos (elétron-doador e elétron-retirador) ligados ao anel aromático da nitroolefina foi selecionado um dos nucleófilos para o estudo da reação. No caso, o nucleófilo **10** foi o escolhido devido à importância da síntese de novos aminoácidos não naturais conforme já foi discutido anteriormente.

Os valores dos rendimentos e relações diastereoisoméricas dos adutos obtidos na adição do nucleófilo **10** a diferentes nitroolefinas (**2b** - **2h**) estão apresentados na Tabela 1.

TABELA 1 - Adição de Michael usando o nucleófilo **10** a diferentes nitroolefinas.<sup>a</sup>



Entrada	Nitroolefina	R	Aduto	Rendimento	r.d. ( <i>anti</i> / <i>syn</i> )
1	<b>2b</b>	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>10b</b>	61%	78:22
2	<b>2c</b>	<i>o</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>10c</b>	60%	75:25
3	<b>2d</b>	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>10d</b>	62%	67:33
4	<b>2e</b>	<i>o</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>10e</b>	56%	71:29
5	<b>2f</b>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>10f</b>	65%	74:26
6	<b>2g</b>	<i>m</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>10g</b>	55%	69:31
7	<b>2h</b>	<i>o</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>10h</b>	66%	73:27
8	<b>2i</b>	2-tiofenil	<b>10i</b>	40%	67:33

<sup>a</sup> Reações foram conduzidas, usando: nitroestireno (0,25 mmol), nucleófilo **10** (0,375 mmol) em 0,2 mL de tolueno.

Analisando a Tabela 1, pode ser verificado moderados valores de rendimentos dos produtos e bom controle diastereosseletivo, sendo que a diferença entre esses valores não é muito grande, independentemente da natureza do substituinte e sua posição no anel aromático – átomos/grupos eletroretiradores ou eletrodoadores.

De modo geral, a formação do aduto de Michael no espectro de RMN <sup>1</sup>H pode ser verificada pelo desaparecimento dos dois sinais de dubletos entre 7,00 a 8,00 ppm referente aos hidrogênios ligados aos carbonos sp<sup>2</sup> das nitroolefinas e pelo aparecimento de sinais de duplo dubleto e multipletos na região entre 4,00 a 6,00 ppm referente aos hidrogênios ligados aos carbonos onde ocorreu a formação da nova ligação σ na adição da nitroolefina ao nucleófilo (ver espectro dos adutos de Michael a partir da página 113 na seção de anexos).

Com o uso do **organocatalisador bifuncional 1** nas adições de Michael dos nucleófilos **6** a **10** ao *trans*-1-fenil-2-nitroetileno foi possível a obtenção dos adutos de Michael com excelentes rendimentos e bons controles diastereosseletivos.

No caso desta nova classe de organocatalisadores, a acidez de Brønsted é encontrada nas duas ligações doadoras de hidrogênio dos prótons das aminas secundárias e a basicidade de Lewis é decorrente do par de elétrons não-ligante do nitrogênio da amina terciária que forma o anel de seis membros.

O catalisador bifuncional atua no estado de transição das reações de adição ativando a nitroolefina (aceptor de Michael) e o nucleófilo (doador de Michael) ao mesmo tempo. A Figura 21 representa o estado de transição da adição do nucleófilo **10** à nitroolefina catalisada pelo organocatalisador **1**.

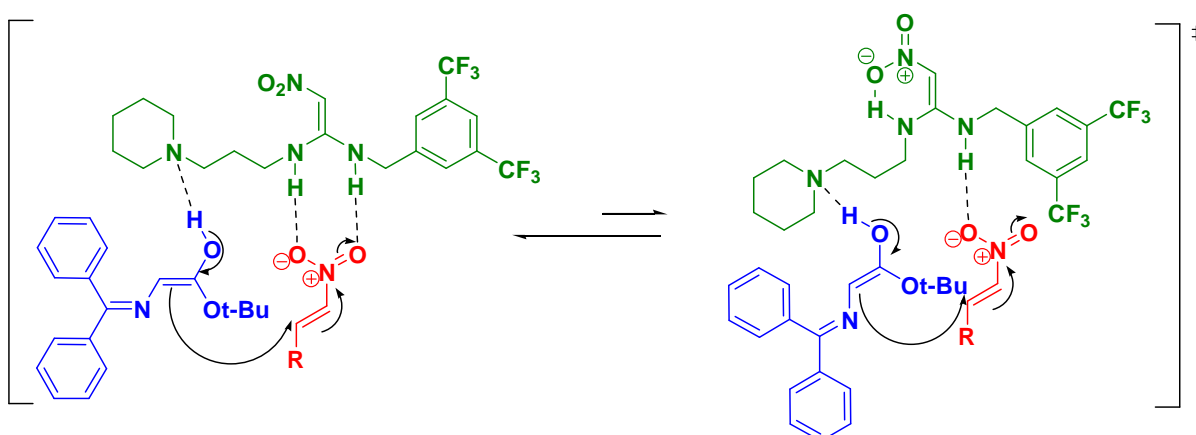


FIGURA 21 - Proposta de estado de transição da adição do nucleófilo **10** à nitroolefina na presença do catalisador **1**.

As ligações doadoras de hidrogênio formadas entre os hidrogênios ácidos do catalisador e os oxigênios do grupo nitro da nitroolefina aumentam a eletrofilicidade do acceptor de Michael, diminuindo a energia do orbital LUMO. Simultaneamente, o nitrogênio da amina terciária do catalisador interage com o próton ligado ao sítio mais reativo do nucleófilo aumentando a energia do orbital HOMO e também a sua nucleofilicidade. Isso possibilita a diminuição do intervalo energético entre os orbitais dos materiais de partida e facilita a formação do produto.

No caso do nucleófilo **10** o sítio mais reativo é o carbono  $\alpha$  onde são encontrados os hidrogênios mais ácidos da molécula, devido ao efeito de indução da carbonila.

A Figura 22 mostra o ciclo catalítico do organocatalisador **1** mediando a adição do nucleófilo derivado da imina-glicina **10** ao *trans*- $\beta$ -nitroestireno **2a**.

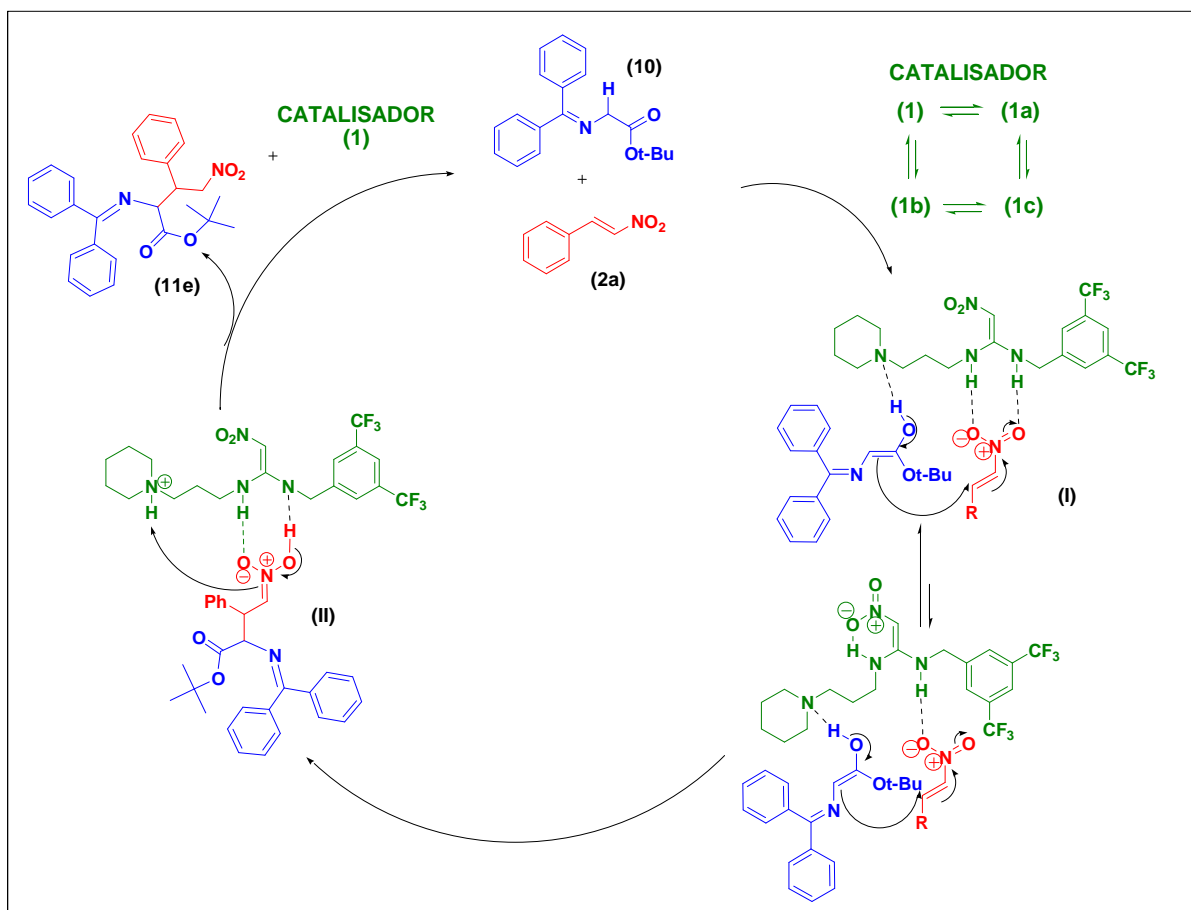
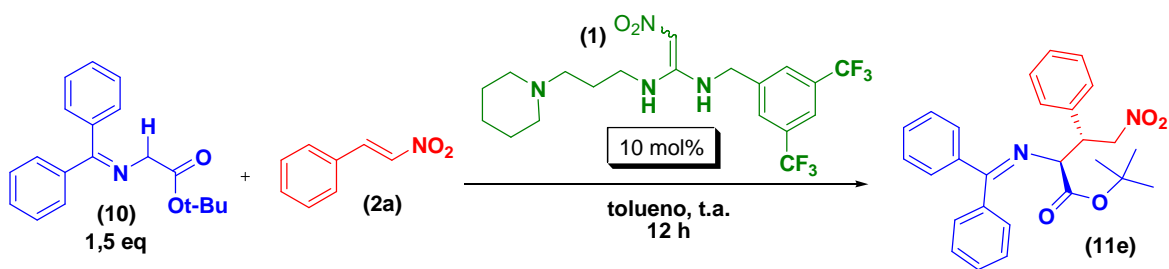


FIGURA 22 - Proposta de ciclo catalítico do organocatalisador bifuncional mediando a adição de Michael.

O catalisador **1** na sua espécie majoritária ativa os substratos conforme já descrito na Figura 22, sendo esta a etapa mais lenta da reação. Dessa forma o catalisador assiste ao ataque nucleofílico de **10** ao **2a** e a consequente formação da ligação C-C.

Em (II) a carga negativa delocalizada no átomo de oxigênio do grupo nitro imediatamente retorna formando a ligação com o nitrogênio e o par de elétrons  $\pi$  da ligação C=N abstrai o próton do meio reacional formando o produto **11e**, completando assim o mecanismo da adição de Michael.

As relações diastereoisoméricas dos adutos de Michael foram obtidas através da razão entre as áreas de integração dos sinais de cada diastereoisômero no espectro de RMN  $^1\text{H}$ . Como cada um dos adutos sintetizados possuem dois centros estereogênicos, esses podem vir a ter no máximo quatro diastereoisômeros (R,R), (S,S), (R,S) e (S,R), sendo que os isômeros (R,R) e (S,S) são enantiômeros entre si (diastereoisômeros *syn*) e os outros dois (R,S) e (S,R) também formam outro par de enantiômeros (*anti*).

Os diastereoisômeros possuem propriedades químicas e físicas distintas, mesmo que essas diferenças venham a ser muito pequenas. Já os enantiômeros possuem quase todas as propriedades físicas idênticas (a única propriedade física que difere é o sentido de rotação do plano da luz polarizada) e por isso não são separados na coluna cromatográfica convencional, e sim fazendo-se uso da coluna quiral.<sup>52</sup>

Desta forma é esperado que no espectro de RMN, os sinais dos diastereoisômeros tenham deslocamentos químicos próximos e que os sinais dos enantiômeros tenham o mesmo deslocamento químico.

A determinação do diastereoisômero majoritário (*syn* ou *anti*) é possível através de técnicas de Espectroscopia de Raio-X ou de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). Para os adutos cujos centros estereogênicos não são centros quaternários, essa determinação pode ser feita também através do espectro de RMN  $^1\text{H}$  através de comparação dos valores de constante de acoplamento ( $J$ ) dos sinais com os valores que já foram descritos na literatura.

Como se trata de um catalisador aquiral não foi feita a comparação dos valores das relações diastereoisoméricas dos adutos formados com aqueles já descritos na literatura, pois nesses trabalhos foram utilizados catalisadores quirais derivados da tiouréia,<sup>53</sup> squaramida<sup>43</sup> e guanidina,<sup>54</sup> e pelo fato desses serem quirais acabam por influenciar ainda mais, positivamente, na indução de assimetria dos produtos.

---

<sup>52</sup> Constantino, M. G.; "Química Orgânica - Curso Básico Universitário"; Rio de Janeiro: LTC; 2005.

<sup>53</sup> Zhou, W. M.; Liu, H.; Du, D. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2817.

<sup>54</sup> Yu, Z.; Liu, X.; Zhou, L.; Lin, L.; Feng, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5195.



# **PARTE EXPERIMENTAL**

## 4. PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1. Aspectos gerais

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram registrados em um espectrômetro Bruker modelo AVANCE III 9,4 Tesla, que opera nas frequências de 200 MHz a 400 MHz e 50 a 100 MHz, respectivamente. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno tetrametilsilano (TMS) e as constantes de acoplamento ( $J$ ) foram expressas em Hertz (Hz). As multiplicidades foram representadas como: d = dubleto, dd = duplo dubleto, m = multiplete, s = singlete, sl = singlete largo, t = tripleto, q = quadruplete, quint = quintuplete. Para as misturas diastereoisoméricas, os dados de RMN foram descritos para os diastereoisômeros majoritários.

Os espectros de massas foram obtidos em um cromatógrafo a gás acoplado ao espectrômetro de massa da marca Shimadzu GC-MS QP2010S, equipado com coluna capilar HP-5 de 30 m x 0,25 mm revestida com filme de 0,11 $\mu\text{m}$ , já os espectros de alta resolução foram obtidos de um aparelho Bruker BioApex 70e (Bruker Daltonics, Billerica, EUA), operando em modo ESI (Electron Spray Ionization).

Para as medidas de ponto de fusão foi usado um aparelho modelo MQAPF-301 da marca Micro Química Indústria e Companhia LTDA.

As reações feitas sob irradiação de micro-ondas foram realizadas em um aparelho da marca CEM Discover Collmate.

Para a remoção de voláteis foi utilizado rota-evaporador de marca Büchi R-215; R-205 e R-200, equipados com uma bomba de alto-vácuo modelo WP 15-1.

Os solventes foram purificados e secos antes de serem usados, conforme técnicas usuais.<sup>55</sup> Os demais reagentes foram obtidos da Aldrich Co. e utilizados sem purificação prévia.

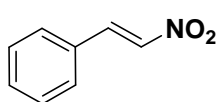
Nas separações feitas por cromatografia em coluna utilizou-se sílica gel 60 (230-400 mesh ASTM – MERCK) e as análises cromatográficas em camada delgada foram efetuadas empregando-se placas comerciais Merck; Sílica Gel/UV254 (0,20 mm) e foram reveladas em luz ultravioleta (254 nm), cuba de iodo, solução de permanganato de potássio ou solução vanilina em ácido sulfúrico e etanol.

---

<sup>55</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. "Purification of Laboratory Chemicals"; Great Britain: Pergamon Press; 1989.

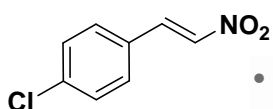
## 4.2. Síntese das nitroolefinas (2a - 2i)<sup>56</sup>

Em um balão de duas bocas munido de um condensador de refluxo e agitação magnética, dissolveu-se o aldeído (20 mmol) em 1,0 mL de ácido acético. Em seguida adicionou-se nitrometano (40 mmol) seguido por acetato de amônio (3,3 mmol). A reação foi submetida à refluxo por 4 h e então verteu-se a mistura em água e gelo. Extraíu-se a mistura com diclorometano e concentrou-se a solução sob vácuo. Por fim, adicionou-se hexano e resfriou-se a solução para formação de precipitado. Filtrou-se a mistura e lavou-se o precipitado com etanol para fornecer o produto puro.



**2a** - Rendimento: 95%; sólido amarelo; p.f. = 57-59°C;  
p.f. (lit.) = 55-58°C; CAS: 5153-67-3.

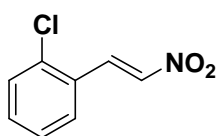
C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>; M.M. = 149,15; RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  = 7,98 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H); 7,60 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H); 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,50-7,42 (m, 3H); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  = 139,0 (CH); 137,0 (CH); 133,6 (C, Ar); 132,1 (CH, Ar); 130,0 (CH, Ar); 129,3 (CH, Ar); 129,1 (CH, Ar); 128,4 (CH, Ar); E. M. (intensidade relativa %) *m/z*: 149 (38); 132 (14); 102 (52); 91 (45); 78 (14); 77 (100); 65 (21); 51 (58).



**2b** - Rendimento: 96%; sólido amarelo escuro; p.f. = 113°C;  
p.f. (lit.) = 112-116°C; CAS: 706-07-0.

C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClNO<sub>2</sub>; M.M. = 183,59; RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  = 7,95 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H); 7,58 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H); 7,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,45 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  = 138,3 (CH); 137,6 (CH); 130,2 (2x CH, Ar); 129,7 (2x CH, Ar); 128,7 (C, Ar); 127,3 (C, Ar); E. M. (intensidade relativa %) *m/z*: 183 (20); 166 (3); 148 (23); 136 (67); 127 (16); 125 (49); 111 (12); 101 (91); 100 (20); 89 (34); 75 (100); 63 (26); 51 (45).

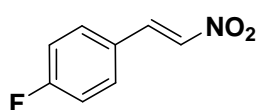
<sup>56</sup> Funganti, C.; Sacchetti, A. *J. Mol. Catal. B Enzym.*, **66**: 276, 2010.



**2c** - Rendimento: 76%; sólido amarelo; p.f. = 46-47°C.

p.f. (lit.) = 45-49°C; CAS: 3156-34-1.

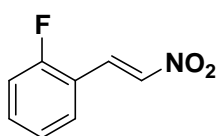
$C_8H_6ClNO_2$ ; M.M. = 183,59; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,38 (d,  $J$  = 13,7 Hz, 1H); 7,66-7,56 (m, 2H); 7,49 (d,  $J$  = 9,3 Hz; 1H); 7,43 (t,  $J$  = 7,9 Hz, 1H); 7,35 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 1H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 138,8 (CH); 136,0 (C, Ar); 135,0 (CH); 132,8 (CH, Ar); 130,7 (CH, Ar); 128,6 (CH, Ar); 128,5 (C, Ar); 127,4 (CH, Ar); E. M. (intensidade relativa %)  $m/z$ : 183 (26); 148 (58); 136 (50); 127 (6); 118 (66); 101 (100); 89 (23); 75 (81); 63 (15); 51 (37).



**2d** - Rendimento: 65%; sólido amarelo claro; p.f. = 100-102°C.

p.f. (lit.) = 99-102°C; CAS: 706-08-1.

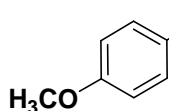
$C_8H_6FNO_2$ ; M.M. = 167,14; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,97 (d,  $J$  = 13,7 Hz, 1H); 7,59-7,52 (m, 3H); 7,16 (t,  $J$  = 8,3 Hz; 2H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 166,1 (d,  $J$  = 255,2 Hz, C, Ar); 137,8 (CH); 136,8 (CH); 131,3 (d,  $J$  = 9,1 Hz; 2x CH, Ar); 126,2 (d,  $J$  = 3,0 Hz; C, Ar); 116,8 (d,  $J$  = 21,8 Hz; 2x CH, Ar); E. M. (intensidade relativa %)  $m/z$ : 167 (23); 150 (8); 120 (90); 109 (60); 101(100); 95 (30); 84 (27); 75 (77); 63 (13); 57 (12); 51 (22).



**2e** - Rendimento: 90%; sólido laranja; p.f. = 57-58°C.

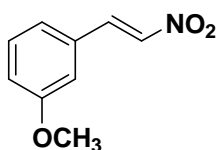
p.f. (lit.) = 55-57°C; CAS: 399-25-7.

$C_8H_6FNO_2$ ; M.M. = 167,14; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,03 (d,  $J$  = 13,7 Hz, 1H); 7,74 (d,  $J$  = 13,9 Hz, 1H); 7,53-7,45 (m, 2H); 7,23 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 1H); 7,22-7,15 (m, 1H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 163,1 (d,  $J$  = 256,7 Hz; C, Ar); 139,4 (d,  $J$  = 11,2 Hz; CH, Ar) 132,4 (CH); 131,3 (CH); 125,0 (d,  $J$  = 3,0 Hz; CH, Ar); 133,7 (d,  $J$  = 9,0 Hz; CH, Ar); 118,4 (d,  $J$  = 12,0 Hz; C, Ar); 116,5 (d,  $J$  = 21,8 Hz; CH, Ar); E. M. (intensidade relativa %)  $m/z$ : 167 (27); 150 (18); 120 (66); 109 (91); 101(100); 95 (14); 83 (25); 75 (79); 63 (12); 57 (8); 51 (28).



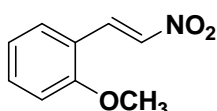
**2f** - Rendimento: 84%; sólido marrom; p.f. = 86-87°C.  
p.f. (lit.) = 86-88°C; CAS: 5576-97-6.

$C_9H_9NO_3$ ; M.M. = 179,17; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,96 (d,  $J$  = 13,4 Hz, 1H); 7,54-7,50 (m, 3H); 6,97 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H); 3,87 (s, 3H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 162,9 (C, Ar); 139,0 (CH); 135,0 (CH); 131,1 (2x CH, Ar); 122,5 (C, Ar); 114,8 (2x CH, Ar); 55,5 ( $CH_3$ ); E. M. (intensidade relativa %)  $m/z$ : 179 (42); 132 (100); 121 (22); 117 (23); 103 (13); 96 (20); 89 (44); 77 (45); 63 (27); 51 (18).



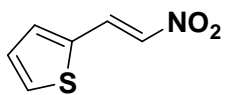
**2g** - Rendimento: 69%, sólido marrom; p.f. = 90-92°C.  
p.f. (lit.) = 91-95°C; CAS: 3179-09-7.

$C_9H_9NO_3$ ; M.M. = 179,17; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,95 (d,  $J$  = 13,7 Hz, 1H); 7,58 (d,  $J$  = 13,7 Hz, 1H); 7,36 (t,  $J$  = 7,7 Hz, 1H); 7,12 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H); 7,05-7,02 (m, 2H); 3,84 (s, 3H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 160,1 (C, Ar); 139,0 (CH); 137,3 (CH); 131,3 (C, Ar); 130,4 (CH, Ar); 121,7 (CH, Ar); 117,9 (CH, Ar); 113,9 (CH, Ar); 55,4 ( $CH_3$ ); E. M. (intensidade relativa %)  $m/z$ : 179 (72); 132 (66); 121 (22); 118 (34); 108 (12); 102 (54); 95 (11); 89 (98); 77 (100); 66 (12); 63 (82); 53 (31); 51 (45).



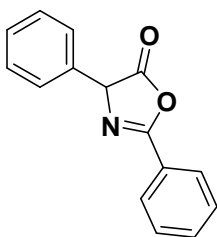
**2h** - Rendimento: 80%; sólido marrom claro; p.f. = 48-50°C.  
p.f. (lit.) = 46-50°C; CAS: 3316-24-3.

$C_9H_9NO_3$ ; M.M. = 179,17; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,11 (d,  $J$  = 13,7 Hz, 1H); 7,88 (d,  $J$  = 13,7 Hz, 1H); 7,45 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 2H); 7,01 (m, 2H); 3,94 (s, 3H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 159,4 (C, Ar); 138,2 (CH); 135,4 (CH); 133,4 (CH, Ar); 132,4 (CH, Ar); 121,0 (CH, Ar); 119,1 (C, Ar); 111,3 (CH, Ar); 55,6 ( $CH_3$ ); E. M. (intensidade relativa %)  $m/z$ : 179 (45); 131 (55); 118 (58); 105 (39); 102 (54); 96 (12); 89 (75); 79 (34); 77 (100); 66 (12); 63 (51); 53 (10); 51 (43).



**2i** - Rendimento: 75%; sólido marrom escuro; p.f. = 79-81°C.  $C_6H_5NO_2S$ ; M.M. = 155,17; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,13 (d,  $J$  = 13,4 Hz, 1H); 7,55 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H); 7,49-7,44 (m, 2H); 7,14 (t,  $J$  = 4,0 Hz, 1H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 135,3 (CH); 134,5 (CH); 133,7 (C); 132,0 (CH); 131,5 (CH); 128,8 (CH); E. M. (intensidade relativa %)  $m/z$ : 155 (37); 112 (61); 97 (25); 84 (94); 83 (50); 69 (50); 65 (100); 58 (35); 51 (25).

### 4.3. Síntese do 2,4-difenil-oxazolin-5-ona (7)<sup>57</sup>



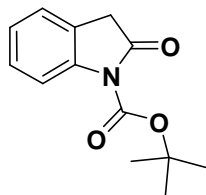
Em um balão de uma boca munido de agitação magnética foi adicionado NaOH 2 mol.L<sup>-1</sup> (50 mL) e fenil glicina (3,0 g, 19,85 mmols). Resfriou-se a solução à 0°C em banho de gelo e adicionou-se cloreto de benzoila (3,07 g, 21,83 mmols, 1,1 equivalente) gota-a-gota durante 20 min. A solução foi então agitada à temperatura ambiente durante 2 h. Em seguida, adicionou-se gotas de HCl 2 mol.L<sup>-1</sup> (pH 5 a 6) e extraiu-se a mistura com acetato de etila. Secou-se com MgSO<sub>4</sub> e concentrou-se a solução sob vácuo.

A uma solução do produto obtido (4,5 g, 17,63 mmols) em 15 mL de diclorometano seco foi adicionado anidrido acético (3,3 mL) gota-a-gota. Agitou-se por 2 h a reação e filtrou-se em um funil de separação contendo 50 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio.

Extraiu-se a oxazolona em diclorometano e secou-se com MgSO<sub>4</sub> e concentrou-se a solução sob vácuo obtendo-se o produto como um sólido amarelo claro. Rendimento: 81%; sólido amarelo claro; p.f. = 104-106°C.  $C_{15}H_{11}NO_2$ ; M.M. = 237,25; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,14 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 4H); 7,67 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 2H); 7,52 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 4H); 5,28 (s, 1H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 162,3 (C, C=O); 162,2 (C); 134,5 (CH, Ar); 133,6 (C, Ar); 132,3 (C, Ar); 130,5 (2x CH, Ar); 130,1 (CH, Ar); 130,0 (CH, Ar); 128,8 (2x CH, Ar); 128,7 (CH, Ar); 128,4 (CH, Ar); 128,2 (CH, Ar).

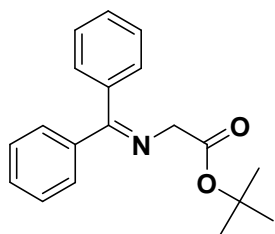
<sup>57</sup> Dietrich, J.; Gokhale, V.; Wang, X.; Hurley, L. H.; Flynn, G. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 292.

#### 4.4. Síntese do *tert*-butil-2-oxaindolinona-1-carboxilato (8)<sup>58</sup>



Em um balão de duas bocas munido de um condensador de refluxo e de agitação magnética aqueceu-se uma mistura de 2-indolinona (0,4 g, 3 mmols) e di-*tert*-butil-dicarbonato (1,64 g, 7,5 mmols) em THF (12 mL) a 70°C por 12 h. Filtrou-se a mistura e concentrou-se sob vácuo. Purificou-se o produto bruto através de coluna cromatográfica (eluente: hexano:acetato de etila, 9:1) e obteve-se o produto como um sólido acinzentado. Rendimento: 77%; sólido cinza; p.f. = 65-67°C. C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>; M.M. = 233,26; RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  = 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,43 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,30 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,13 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 5,22 (s, 1H); 3,58 (s, 1H); 1,42 (s, 9H); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  = 163,1 (C, C=O); 140,2 (C, O-C=O); 129,8 (CH, Ar); 128,1 (C, Ar); 125,5 (CH, Ar); 124,2 (CH, Ar); 123,0 (C, Ar); 115,1 (CH, Ar); 84,0 (C, *t*-Bu); 36,5 (CH<sub>2</sub>); 27,7 (3x CH<sub>3</sub>, *t*-Bu).

#### 4.5. Síntese do *tert*-butil-2-[(difenilmetilideno)]amino]acetato (10)<sup>59</sup>



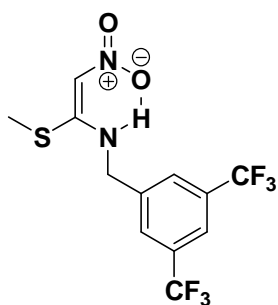
Em um balão de uma boca munido de agitação magnética dissolveu-se o *tert*-butil-2-bromoacetato (0,74 mL, 5 mmols) em 4,5 mL de acetonitrila. Adicionou-se imina benzofenona (0,83 mL, 5 mmol, 1 equivalente) e diisopropiletilamina (0,87 mL, 5 mmols, 1 equivalente) a essa solução. A reação foi submetida a refluxo durante 12 h e então, diluiu-se em 45 mL de diclorometano. Lavou-se a fase orgânica duas vezes com água e uma vez com solução salina. Coletou-se a fase orgânica e removeu-se o solvente sob vácuo. O produto foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: hexano:acetato de etila 9:1 com 1% de trietilamina) e obteve-se o produto como um sólido branco. Rendimento: 77%; sólido branco; p.f. = 110-112°C. p.f. (lit.) = 114-115°C; CAS: 81477-94-3. C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>; M.M. = 295,38; RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  = 7,82-7,79 (m, 1H); 7,67-7,65 (m, 2H); 7,48-7,43 (m, 3H); 7,34-7,30 (m, 2H); 7,19-7,16 (m, 2H); 4,12 (sl, 2H); 1,46 (s, 9H); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  = 171,4 (C, O-C=O); 169,7 (C, Ph<sub>2</sub>-C=N); 139,3 (C, Ar), 137,5

<sup>58</sup> Arizpe, A.; Sayago, F. J.; Jiménez, A. I.; Ordoñez, M.; Cativiela, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 16, 3074.

<sup>59</sup> Kumar, S.; Ramachandran, U. *Tetrahedron*; **2005**, 61, 7022.

(C, Ar), 136,1 (CH, Ar); 132,3 (CH, Ar); 130,2 (CH, Ar); 130,0 (CH, Ar); 128,6 (CH, Ar); 128,5 (CH, Ar); 128,2 (2x CH, Ar); 127,9 (CH, Ar); 127,6 (CH, Ar); 80,9 (C, *t*-Bu); 56,2 (CH<sub>2</sub>); 28,0 (3x CH<sub>3</sub>, *t*-Bu); E. M. (intensidade relativa %) *m/z*: 194 (49); 165 (7); 91 (100); 57 (25).

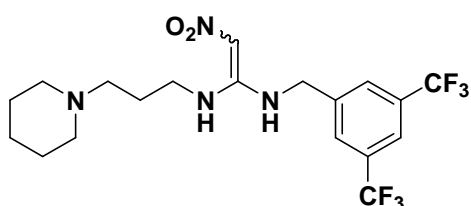
#### 4.6. Síntese do intermediário nitroceteno *N,S*-acetal (**4**)<sup>36a</sup>



Adicionou-se o 1,1-bis-(metilsulfanil)-2-nitroetileno (1,0 mmol), a [3,5-bis(trifluorometil)fenil]metanamina (1,0 mmol) e etanol (5,5 mL) a um tubo de vidro que foi devidamente tampado. Irradiou-se micro-ondas durante 90 min a 110°C e a 70W. Purificou-se o *N,S*-acetal nitroceteno através de coluna cromatográfica empregando-se hexano:acetato de etila (razão 4:1) como eluente, obtendo-se o {[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}[1-(Metilsulfanil)-2-nitroetenil]amina como um sólido branco. Rendimento: 90%; sólido branco; p.f. = 79-82°C. C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S; M.M. = 360,28; RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  = 7,85 (sl, 1H); 7,75 (s, 2H); 6,61 (s, 1H); 4,78 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H); 2,46 (s, 2H); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  = 164,8 (C); 156,4 (C, Ar); 138,4 (2x CH, Ar); 132,3 (q, *J* = 30,1 Hz); 127,4 (q, *J* = 257,5 Hz, 2x CF<sub>3</sub>); 122,0 (q, *J* = 33,1 Hz); 107,3 (CH, Ar); 98,5 (CH); 47,2 (CH<sub>2</sub>); 14,4 (CH<sub>3</sub>); E. M. (intensidade relativa %) *m/z*: 312 (9); 227 (100); 177 (10).



#### 4.7. Síntese do organocatalisador bifuncional (1)<sup>36b</sup>

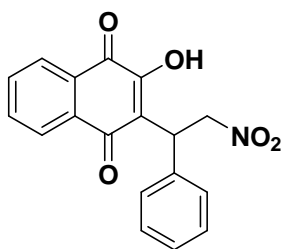


Em um balão de duas bocas munido de um condensador de refluxo e de agitação magnética, refluxou-se por 24h uma mistura de 3,5-bis-(trifluorometil)-N-[1-(Metiltio)-2-nitroetenil]-

benzenamina (1mmol) e etanol (15 mL) contendo 1,5 equivalentes de 3-(1-piperidinil)propilamina. Após este período reacional, resfriou-se à temperatura ambiente e concentrou-se a solução sob vácuo. Purificou-se o produto bruto por coluna cromatográfica para fornecer o correspondente [(E)-1-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)metil)amina)-2-nitroetenil][(3-(piperidinil)-propil)amina como um sólido branco. Rendimento: 95%; sólido branco; p.f. = 143-145°C; C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>; M.M. = 454,41; RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  = 10,31 (sl, 1H); 9,18 (sl, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,71 (s, 2H); 6,40 (s, 1H); 4,51 (s, 2H); 3,49 (sl, 2H); 2,44-2,37 (m, 4H); 1,94-1,84 (m, 2H); 1,40 (sl, 8H); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  = 158,6 (C); 140,0 (C, Ar); 132,4 (q, J = 33,1 Hz, 2x C, Ar); 126,4 (2x CH, Ar); 124,4 (q, J = 272,5 Hz, 2x CF<sub>3</sub>); 121,8 (CH, Ar); 98,4 (CH); 53,5 (2x CH<sub>2</sub>); 53,2 (CH<sub>2</sub>); 44,9 (CH<sub>2</sub>); 38,9 (CH<sub>2</sub>); 26,2 (CH<sub>2</sub>); 25,5 (2x CH<sub>2</sub>); 23,8 (CH<sub>2</sub>).

#### 4.8. Adição de Michael<sup>43</sup>

Em um vial munido de barra magnética adicionou-se a nitroolefina (0,17 mmol), o nucleófilo (0,25 mmol) e o catalisador (0,017 mmol) em 0,13 mL de tolueno. Agitou-se por 12h a mistura reacional e concentrou-se sob vácuo. Purificou-se o produto bruto por cromatografia flash em sílica gel eluindo-se em hexano: acetato de etila (7:3), obtendo-se então o produto desejado.



**11a** - Rendimento: 83%; sólido laranja, p.f. 152-154°C.

$C_{18}H_{13}NO_5$ ; M.M. = 323,30; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,02

(d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H); 7,96 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H); 7,68 (t,  $J$  = 7,5 Hz,

1H); 7,60 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H); 7,38 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 2H); 7,25-7,15

(m, 3H); 5,41 (dd,  $J^1$  = 9,1 Hz,  $J^2$  = 13,1 Hz, 1H); 5,24 (t,  $J$  =

6,9 Hz, 1H); 5,06 (dd,  $J^1$  = 6,7 Hz,  $J^2$  = 13,1 Hz, 1H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  =

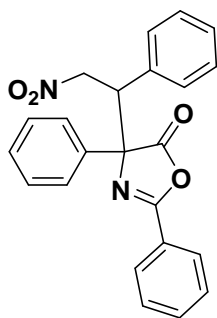
183,7 (C, C=O); 181,2 (C, C=O); 153,3 (C); 137,5 (C, Ar); 135,4 (2x CH, Ar); 133,3

(C, Ar); 132,6 (C, Ar); 129,0 (2x CH, Ar); 128,2 (2x CH, Ar); 127,8 (CH, Ar); 127,2

(CH, Ar); 126,3 (CH, Ar); 120,7 (C); 76,3 ( $CH_2$ ); 39,6 (CH); E. M. (-) (intensidade

relativa %)  $m/z$ : 322.2 ( $[M-H]^-$ , 100); 275.1; E. M. (+) (intensidade relativa %)  $m/z$ :

346.1  $[C_{18}H_{13}NO_5 + Na]^+$ .



**11b** - Rendimento: 75%; rd = 62:38 (*anti/syn*); sólido branco, p.f. =

127-129°C;  $C_{23}H_{18}N_2O_4$ ; M.M. = 386,40; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)

$\delta$  = 8,10 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 2H); 7,59-7,54 (m, 2H); 7,51-7,39 (m, 8H);

7,26-7,12 (m, 3H); 5,12-5,02 (m, 1H); 4,56-4,47 (m, 2H); RMN  $C^{13}$

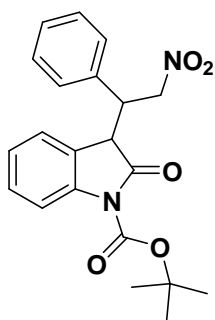
( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 176,1 (C, C=O); 162,5 (C); 139,0 (C, Ar);

135,4 (C, Ar); 133,2 (CH, Ar); 132,7 (C, Ar); 129,3 (CH, Ar); 129,2

(CH, Ar); 129,1 (CH, Ar); 129,0 (CH, Ar); 128,8 (CH, Ar); 128,7 (CH, Ar); 128,6 (CH,

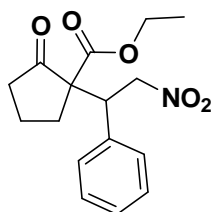
Ar); 128,4 (CH, Ar); 128,3 (CH, Ar); 128,0 (CH, Ar); 126,3 (CH, Ar); 126,2 (CH, Ar);

126,0 (CH, Ar); 125,1 (CH, Ar); 76,1 (C); 75,3 ( $CH_2$ ); 52,6 (CH).



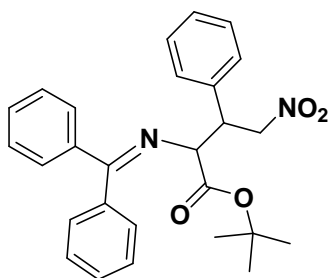
**11c** - Rendimento: 80%; rd = 85:15 (*syn/anti*); óleo azul.

$C_{21}H_{22}N_2O_5$ ; M.M. = 382,41; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,69 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H); 7,16-7,09 (m, 5H); 7,04-7,01 (m, 2H); 6,61 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 1H); 5,11 (dd,  $J^1$  = 7,9 Hz,  $J^2$  = 13,9 Hz, 1H); 4,90 (dd,  $J^1$  = 9,1 Hz,  $J^2$  = 13,1 Hz, 1H); 4,02 (dd,  $J^1$  = 7,9 Hz,  $J^2$  = 14,9 Hz, 1H); 3,90 (d,  $J$  = 3,7 Hz, 1H); 1,57 (s, 9H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 174,0 (C, C=O); 148,5 (C, Ar); 140,1 (C, O-C=O); 135,2 (C, Ar); 134,1 (C, Ar); 128,8 (CH, Ar); 128,7 (CH, Ar); 128,5 (CH, Ar); 128,0 (CH, Ar); 124,8 (CH, Ar); 124,3 (CH, Ar); 124,0 (CH, Ar); 123,9 (CH, Ar); 114,9 (CH, Ar); 84,5 (C, *t*-Bu); 75,7 ( $CH_2$ ); 48,7 (CH); 45,4 (CH); 28,0 (3x  $CH_3$ , *t*-Bu).

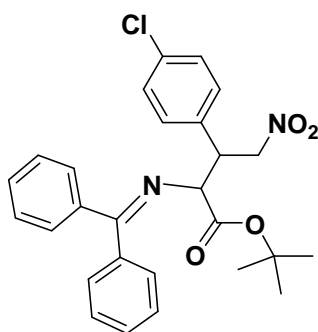


**11d** - Rendimento: 99%; rd = 88:12 (*syn/anti*); óleo laranja.

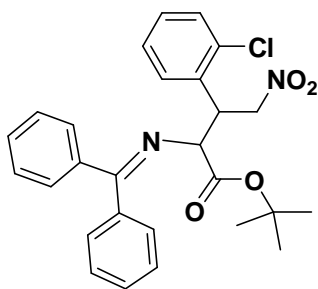
$C_{16}H_{19}NO_5$ ; M.M. = 305,33; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,31-7,26 (m, 3H); 7,25-7,23 (m, 2H); 5,14 (dd,  $J^1$  = 3,9 Hz,  $J^2$  = 13,7 Hz, 1H); 5,00 (dd,  $J^1$  = 11,0 Hz,  $J^2$  = 13,7 Hz, 1H); 4,20 (m, 2H); 4,07 (q,  $J^1$  = 3,7 Hz,  $J^2$  = 10,8 Hz, 1H); 2,39-2,27 (m, 2H); 2,04-1,88 (m, 3H); 1,84-1,76 (m, 1H); 1,25 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 212,3 (C, C=O); 169,3 (C, O-C=O); 135,3 (C, Ar); 129,3 (2x CH, Ar); 128,8 (2x CH, Ar); 128,2 (CH, Ar); 76,4 ( $CH_2$ ); 62,4 (C); 62,2 ( $CH_2$ , O- $CH_2$ - $CH_3$ ); 46,2 (CH); 37,9 ( $CH_2$ ); 31,2 ( $CH_2$ ); 19,3 ( $CH_2$ ); 13,9 ( $CH_3$ , O- $CH_2$ - $CH_3$ ); E. M. (+) (intensidade relativa %)  $m/z$ : 344.1 [ $C_{16}H_{19}NO_5 + K$ ] $^+$ ; 327.8 [ $C_{16}H_{19}NO_5 + Na$ ] $^+$ .



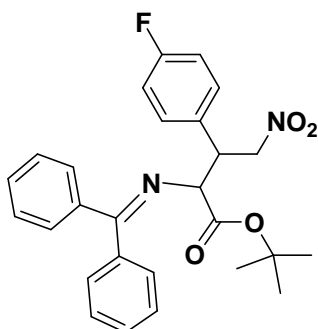
**11e** - Rendimento: 78%; rd = 75:25 (*anti/syn*); óleo amarelo.  $C_{27}H_{28}N_2O_4$ ; M.M. = 444,52; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,81 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 7,43 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 2H); 7,41-7,37 (t,  $J$  = 7,2 Hz; 2H); 7,32-7,26 (m, 2H); 7,23-7,22 (m, 1H); 7,21-7,15 (m, 4H); 6,81-6,78 (m, 2H); 4,17 (d,  $J$  = 4,5 Hz, 1H); 4,02 (dd,  $J^1$  = 4,9 Hz,  $J^2$  = 9,1 Hz, 1H); 3,95-3,92 (m, 1H); 3,88-3,83 (m, 1H); 1,34 (s, 9H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 170,5 (O-C=O); 168,9 (C,  $Ph_2C=N$ ); 142,7 (C, Ar); 141,9 (C, Ar); 137,5 (C, Ar); 130,7 (CH, Ar); 130,0 (CH, Ar); 129,1 (CH, Ar); 128,7 (CH, Ar); 128,5 (CH, Ar); 128,2 (CH, Ar); 127,9 (CH, Ar); 127,8 (CH, Ar); 127,7 (CH, Ar); 127,4 (CH, Ar); 126,9 (CH, Ar); 125,6 (CH, Ar); 82,3 (C, *t*-Bu); 66,1 ( $CH_2$ ); 59,1 (CH); 46,8 (CH); 27,8 (3x  $CH_3$ , *t*-Bu); E. M. (+) (intensidade relativa %)  $m/z$ : 483.2 [ $C_{27}H_{28}N_2O_4 + K$ ] $^+$ ; 467.4 [ $C_{27}H_{28}N_2O_4 + Na$ ] $^+$ ; 445.5 [ $C_{27}H_{28}N_2O_4 + H$ ] $^+$ .



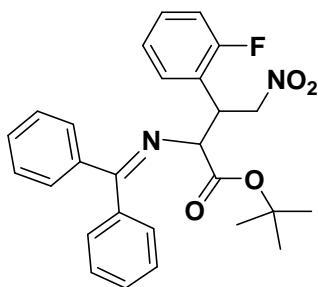
**10b** - Rendimento: 61%; rd = 78:22 (*anti/syn*); óleo amarelo.  $C_{27}H_{27}ClN_2O_4$ ; M.M. = 478,97; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,79 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 2H); 7,49-7,35 (m, 8H); 7,17-7,14 (m, 2H); 6,71 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 2H); 4,80-4,71 (m, 2H); 4,34-4,26 (m, 1H); 4,00-3,97 (m, 1H); 1,37 (s, 9H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 170,2 (O-C=O) 142,5 ( $Ph_2C=N$ ); 136,1 (C, Ar); 133,7 (C, Ar); 132,4 (C, Ar); 130,0 (C, Ar); 129,8 (CH, Ar); 129,3 (2x CH, Ar); 129,2 (2x CH, Ar); 128,9 (2x CH); 128,6 (2x CH); 128,2 (CH, Ar); 127,9 (CH, Ar); 127,8 (CH, Ar); 126,8 (CH, Ar); 125,5 (CH, Ar); 81,0 (C, *t*-Bu); 66,1 ( $CH_2$ ); 58,2 (CH); 55,7 (CH); 28,1 (3x  $CH_3$ , *t*-Bu); E. M. (+) (intensidade relativa %)  $m/z$ : 479.2 [ $C_{27}H_{27}ClN_2O_4 + H$ ] $^+$ .



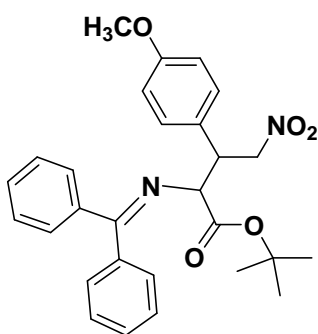
**10c** - Rendimento: 60%; rd = 75:25 (*anti/syn*); óleo amarelo.  
 $C_{27}H_{27}ClN_2O_4$ ; M.M. = 478,97; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,77 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 2H); 7,49 - 7,24 (m, 10H); 7,20-7,11 (m, 2H); 6,32-6,26 (m, 1H); 6,02 (d,  $J$  = 4,0 Hz, 1H); 4,70-4,67 (m, 1H); 3,99 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H); 1,36 (s, 9H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 170,1 (C, O-C=O); 170,0 (C,  $Ph_2C=N$ ); 142,2 (CH, Ar); 141,3 (CH, Ar); 135,3 (C, Ar); 135,0 (C, Ar); 134,5 (C, Ar); 130,6 (CH, Ar); 129,9 (C, Ar); 129,5 (CH, Ar); 129,0 (CH, Ar); 128,7 (CH, Ar); 128,5 (CH, Ar); 128,3 (CH, Ar); 128,2 (CH, Ar); 127,8 (CH, Ar); 127,6 (CH, Ar); 127,0 (CH, Ar); 126,7 (CH, Ar); 125,3 (CH, Ar); 80,9 ( $CH_2$ ); 77,7 (C, *t*-Bu); 65,1 (CH); 55,7 (CH); 28,0 (3x  $CH_3$ , *t*-Bu); E. M. (+) (intensidade relativa %)  $m/z$ : 479.3 [ $C_{27}H_{27}ClN_2O_4$  +  $H$ ] $^+$ .



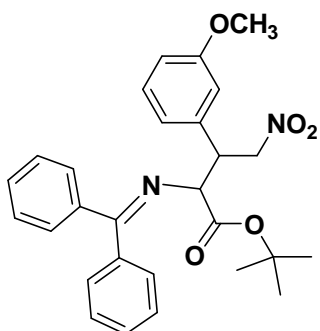
**10d** - Rendimento: 62%; rd = 67:33 (*anti/syn*); óleo amarelo.  
 $C_{27}H_{27}FN_2O_4$ ; M.M. = 462,51; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,79 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H); 7,50-7,38 (m, 5H); 7,33-7,13 (m, 4H); 6,88 (t,  $J$  = 8,8 Hz, 1H); 6,77-6,74 (m, 1H); 4,03-3,99 (m, 1H); 3,84 (d,  $J$  = 9,4 Hz, 1H); 3,53 (s, 2H); 1,37 (s, 9H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 169,3 (C,  $Ph_2C=N$ ); 169,1 (C, O-C=O); 160,0 (d,  $J$  = 247,7 Hz, CF); 141,6 (C, Ar); 140,7 (C, Ar); 136,5 (C, Ar); 132,3 (d,  $J$  = 3,0 Hz); 129,0 (CH, Ar); 128,6 (CH, Ar); 128,5 (CH, Ar); 128,1 (CH, Ar); 127,5 (CH, Ar); 127,2 (CH, Ar); 126,9 (CH, Ar); 126,7 (CH, Ar); 125,8 (2x CH, Ar); 124,5 (2x CH, Ar); 114,6 (d,  $J$  = 21,8 Hz); 81,4 (C, *t*-Bu); 80,0 ( $CH_2$ ); 65,1 (CH); 54,7 (CH); 27,1 (3x  $CH_3$ , *t*-Bu); E. M. (+) (intensidade relativa %)  $m/z$ : 463.3 [ $C_{27}H_{27}FN_2O_4$  +  $H$ ] $^+$ .



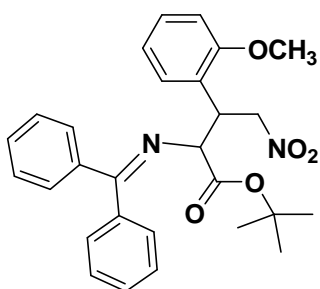
**10e** - Rendimento: 56%; rd = 71:29 (*anti/syn*); óleo amarelo.  $C_{27}H_{27}FN_2O_4$ ; M.M. = 462,51; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,10 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 6H); 7,61 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 3H); 7,48 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 5H); 4,82-4,79 (m, 2H); 4,37-4,33 (m, 1H); 4,16-4,07 (m, 1H); 1,44 (s, 9H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 170,2 (C, O-C=O); 170,1 (C,  $Ph_2C=N$ ); 160,0 (d,  $J$  = 246,9 Hz); 142,7 (C, Ar); 141,6 (C, Ar); 137,6 (C, Ar); 132,4 (CH, Ar); 130,0 (CH, Ar); 129,5 (d,  $J$  = 9,0 Hz); 129,0 (2x CH, Ar); 128,9 (CH, Ar); 128,5 (CH, Ar); 128,3 (2x CH, Ar); 127,8 (CH, Ar); 126,9 (CH, Ar); 125,7 (CH, Ar); 124,4 (d,  $J$  = 3,0 Hz); 115,6 (d,  $J$  = 21,0 Hz); 82,4 (C, *t*-Bu); 81,0 ( $CH_2$ ); 64,7 (CH); 55,8 (CH); 28,1 (3x  $CH_3$ , *t*-Bu); E. M. (+) (intensidade relativa %)  $m/z$ : 463.3 [ $C_{27}H_{27}FN_2O_4 + H$ ] $^+$ .



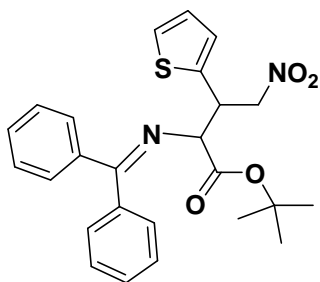
**10f** - Rendimento: 65%; rd = 74:26 (*anti/syn*); óleo amarelo.  $C_{28}H_{30}N_2O_4$ ; M.M. = 474,55; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,79 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 2H); 7,51-7,37 (m, 6H); 7,32-7,22 (m, 4H); 7,04-6,94 (m, 2H); 4,11 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H); 4,01-3,97 (m, 1H); 3,89-3,77 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 1,37 (s, 9H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 170,5 (C, C=O); 170,2 (C,  $Ph_2C=N$ ); 159,0 (C, C-O $CH_3$ , Ar); 142,7 (C, Ar); 141,9 (C, Ar); 138,9 (C, Ar); 135,4 (CH, Ar); 133,3 (CH, Ar); 128,9 (2x CH, Ar); 128,4 (2x CH, Ar); 127,7 (CH, Ar); 127,6 (CH, Ar); 126,8 (2x CH, Ar); 125,5 (2x CH, Ar); 114,8 (CH, Ar); 114,0 (CH, Ar); 82,2 (C, *t*-Bu); 81,0 ( $CH_2$ ); 66,2 (CH); 58,5 (C, O- $CH_3$ ); 55,7 (CH); 28,1 (3x  $CH_3$ , *t*-Bu); E. M. (+) (intensidade relativa %)  $m/z$ : 497.3 [ $C_{28}H_{30}N_2O_4 + Na$ ] $^+$ ; 475.3 [ $C_{28}H_{30}N_2O_4 + H$ ] $^+$ .



**10g** - Rendimento: 55%; rd = 69:31 (*anti/syn*); óleo marrom.  $C_{28}H_{30}N_2O_4$ ; M.M. = 474,55; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,83-7,78 (m, 4H); 7,59-7,56 (m, 1H); 7,50-7,43 (m, 5H); 7,20-7,07 (m, 2H); 6,76-6,72 (m, 1H); 6,44 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H); 4,13-4,10 (m, 1H); 3,99-3,96 (m, 1H); 3,86-3,77 (m, 2H); 3,52 (s, 3H); 1,37 (s, 9H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 170,4 (C,  $Ph_2C=N$ ); 170,1 (C,  $C=O$ ); 159,8 (C,  $C-OCH_3$ , Ar); 142,6 (C, Ar); 139,1 (C, Ar); 137,5 (C, Ar); 132,3 (CH, Ar); 130,0 (2x CH, Ar); 129,6 (CH, Ar); 129,1 (CH, Ar); 128,5 (CH, Ar); 128,2 (2x CH, Ar); 127,8 (CH, Ar); 126,8 (CH, Ar); 125,4 (CH, Ar); 120,5 (CH, Ar); 117,9 (CH, Ar); 112,1 (CH, Ar); 82,3 (C, *t*-Bu); 81,0 ( $CH_2$ ); 66,4 (CH); 55,9 (CH); 55,7 (C,  $O-CH_3$ ); 28,1 (3x  $CH_3$ , *t*-Bu); E. M. (+) (intensidade relativa %)  $m/z$ : 475.3 [ $C_{28}H_{30}N_2O_4 + H$ ] $^+$ .



**10h** - Rendimento: 66%; rd = 73:27 (*anti/syn*); óleo marrom.  $C_{28}H_{30}N_2O_4$ ; M.M. = 474,55; RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 7,79 (d,  $J$  = 6,9Hz, 2H); 7,70-7,56 (m, 2H); 7,49-7,15 (m, 8H); 7,02-6,92 (m, 1H); 6,85-6,68 (m, 1H); 4,90-4,85 (m, 1H); 4,68-4,59 (m, 1H); 4,40-4,36 (m, 1H); 4,12-4,05 (m, 1H); 3,54 (s, 3H); 1,46 (s, 9H); RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 170,9 (C,  $C=O$ ); 170,2 (C,  $Ph_2C=NH$ ); 157,1 (C,  $C-OCH_3$ , Ar); 143,2 (C, Ar); 137,6 (C, Ar); 135,5 (C, Ar); 132,4 (CH, Ar); 130,0 (2x CH, Ar); 128,8 (CH, Ar); 128,7 (CH, Ar); 128,3 (2x CH, Ar); 128,1 (CH, Ar); 127,6 (CH, Ar); 127,0 (2x CH, Ar); 125,9 (CH, Ar); 120,4 (CH, Ar); 111,4 (CH, Ar); 82,0 (C, *t*-Bu); 81,0 ( $CH_2$ ); 62,4 (CH); 55,5 (C,  $O-CH_3$ ); 53,3 (CH); 28,1 (3x  $CH_3$ , *t*-Bu); E. M. (+) (intensidade relativa %)  $m/z$ : 475.3 [ $C_{28}H_{30}N_2O_4 + H$ ] $^+$ .



**10i** - Rendimento: 40%; rd = 67:33 (*anti/syn*); óleo marrom escuro; C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S; M.M. = 450,55; RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  = 7,82 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H); 7,63-7,56 (m, 2H); 7,49 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,39-7,30 (m, 2H); 7,20-6,90 (m, 5H); 5,13-5,03 (m, 1H); 4,86-4,70 (m, 2H); 4,68-4,58 (m, 1H); 1,47 (s, 9H); RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  = 196,7 (Ph<sub>2</sub>C=N); 170,2 (O-C=O); 141,8 (C, Ar); 140,6 (C, Ar); 137,6 (C); 134,7 (CH); 132,4 (2x CH, Ar); 130,0 (2x CH, Ar); 129,1 (CH, Ar); 128,6 (CH, Ar); 128,3 (2x CH, Ar); 127,7 (CH, Ar); 126,8 (CH, Ar); 126,0 (CH); 125,5 (CH); 82,6 (C, *t*-Bu); 67,4 (CH<sub>2</sub>); 53,5 (CH); 42,6 (CH); 27,9 (3x CH<sub>3</sub>, *t*-Bu).



# **CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS**

## 5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Diante dos objetivos propostos neste trabalho pode ser afirmado que foi possível atingir os seguintes resultados neste estudo:

Foi realizada a síntese de um novo organocatalisador não-covalente bifuncional em excelente rendimento em apenas duas etapas reacionais a partir de matérias primas comercialmente disponíveis e de baixo custo.

O organocatalisador foi caracterizado usando as técnicas de RMN 1D (RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ ) e RMN 2D (COSY, HSQC, HMBC e NOESY), sendo que através da técnica de NOESY pode-se definir a configuração relativa do composto.

Relatou-se também a interação intramolecular do organocatalisador em uma solução de 13 mM em  $\text{CDCl}_3$  em uma faixa de temperatura entre  $0^\circ\text{C}$  a  $50^\circ\text{C}$ , onde pode ser observado que a formação das ligações de hidrogênio intermoleculares são favorecidas em temperaturas mais baixas, como a de  $0^\circ\text{C}$ .

Os adutos de Michael que foram obtidos na adição de diferentes classes de nucleófilos de carbono às nitroolefinas apresentaram rendimentos de moderados a bons e boas relações diastereoisoméricas na condição reacional selecionada. Foi realizada a caracterização dos materiais de partida e dos adutos usando as técnicas de RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , espectrometria de massas e medida dos pontos de fusão.

Os resultados deste trabalho serão submetidos para publicação e o Grupo de Pesquisa continuará investigando os organocatalisadores de ligação doadora de hidrogênio e estudando também futuras aplicações desses em reações assimétricas.

## **REFERÊNCIAS**

## 6. REFERÊNCIAS

1. BUSACCA, C. A.; FANDRICK, D. R.; SONG, J. J.; SENANAYAKE, C. H. "The Growing Impact of Catalysis in the Pharmaceutical Industry". *Adv. Synth. Catal.*, **353**, 1825-1864, 2011.
2. DONDONI, A.; MASSI, A. "Asymmetric Organocatalysis: From Infancy to Adolescence". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 4638-4660, 2008.
3. RENZI, P.; BELLA, M. "Non-asymmetric organocatalysis". *Chem. Commun.*, **48**, 6881-6896, 2012.
4. MARQUÉS-LÓPEZ, E.; HERRERA, R. P.; CHRISTMANN, M. "Asymmetric organocatalysis in total synthesis – a trial by fire". *Nat. Prod. Rep.*, **27**, 1138, 2010.
5. PRINS, L. J.; REINHOUDT, D. N.; TIMMERMAN, P. "Noncovalent Synthesis Using Hydrogen Bonding". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, 2382-2426, 2001.
6. ALEMÁN, J.; PARRA, A.; JIANG, H.; JØRGENSEN, K. A. "Squaramides: Bridging from Molecular Recognition to Bifunctional Organocatalysis". *Chem. Eur. J.*, **17**, 6890-6899, 2011.
7. MACMILLAN, D. W. C. "The advent and development of organocatalysis". *Nature*, **18**, 304-308, 2008.
8. DALKO, P. I.; MOISAN, L. "Enantioselective Organocatalysis". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, 3726-3748, 2001.
9. JIA, Y. X.; ZHONG, J.; ZHU, S. F.; ZHANG, C. M.; ZHOU, Q. L. "Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioselective Friedel–Crafts Reaction of Indoles and  $\alpha$ -Aryl Enamides: Construction of Quaternary Carbon Atoms". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 5565-5567, 2007.
10. (a) HOWELL, G. P. "Asymmetric and Diastereoselective Conjugate Addition Reactions: C–C Bond Formation at Large Scale". *Org. Process. Res. Dev.*, **16**, 1258-1272, 2012.  
(b) SHIRAKAWA, S.; MARUOKA, K. "Recent Developments in Asymmetric Phase-Transfer Reactions". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 2013 (DOI: 10.1002/anie.201206835).
11. ENDERS, D.; HÜTTL, M. R. M.; GRONDAL, C.; RAABE, G. "Control of four stereocentres in a triple cascade organocatalytic reaction". *Nature*, **15**, 861-863, 2006.
12. DOYLE, A. G.; JACOBSEN, E. N. "Small-Molecule H-Bond Donors in Asymmetric Catalysis". *Chem. Rev.*, **107**, 5713-5743, 2007.
13. BALLINI, R.; BOSICA, G.; FIORINI, D.; PALMIERI, A.; PETRINI, M. "Conjugate Additions of Nitroalkanes to Electron-Poor Alkenes: Recent Results". *Chem. Rev.*, **105**, 933-971, 2005.

14. KÜRTI, L.; CZAKÓ, B. “*Strategic Applications of Named Reaction in Organic Synthesis*”. EUA: Elsevier Academic Press, 2005, 758 p.
15. PERLMUTTER, P. “*Conjugate additions reactions in Organic Synthesis*”, Grã Bretanha: Pergamon Press, 1992, 373 p (Tetrahedron Organic Chemistry Series, Volume 9).
16. MATTOS, M. C.; MARZORATI, L. “Aspectos Mecanísticos da Adição de Michael”. *Quím. Nova*, **22**, 710-714, 1999.
17. VOLZ, N.; CLAYDEN, J. “The Urea Renaissance”. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 12148-12155, 2011.
18. BANDINI, M.; EICHHOLZER, A. “Catalytic Functionalization of Indoles in a New Dimension”. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 9608-9644, 2009.
19. TAYLOR, M. S.; JACOBSEN, E. N. “Asymmetric Catalysis by Chiral Hydrogen-Bond Donors”. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 1520-1543, 2006.
20. TAKEMOTO, Y. “Recognition and activation by ureas and thioureas: stereoselective reactions using ureas and thioureas as hydrogen-bonding donors”. *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 4299-4306, 2005.
21. ISHIKAWA, T.; ISOBE, T. “Modified Guanidines as Chiral Auxiliaries”. *Chem. Eur. J.*, **8**, 552-557, 2002.
22. SCHAFER, A. G.; WIETING, J. M.; MATTSON, A. E. “Silanediols: A New Class of Hydrogen Bond Donor Catalysts”. *Org. Lett.*, **13**, 5228-5231, 2011.
23. HERRERA, R. P.; SGARZANI, V.; BERNARDI, L.; RICCI, A. “Catalytic Enantioselective Friedel–Crafts Alkylation of Indoles with Nitroalkenes by Using a Simple Thiourea Organocatalyst”. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 6576-6579, 2005.
24. ZHANG, Z.; SCHREINER, P. R. “(Thio)urea organocatalysis-What can be learnt from anion recognition?”. *Chem. Soc. Rev.*, **38**, 1187-1198, 2009.
25. BORDWELL, F. G.; ALGRIM, D. J.; HARRELSON JR., J. A. “The relative ease of removing a proton, a hydrogen atom, or an electron from carboxamides versus thiocarboxamides”. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 5903-5904, 1988.
26. TSOGOEVA, S. B. “Recent Advances in Asymmetric Organocatalytic 1,4-Conjugate Additions”. *Eur. J. Org. Chem.*, **11**, 1701-1716, 2007.
27. OKINO, T.; HOASHI, Y.; FURUKAWA, T.; XU, X.; TAKEMOTO, Y. “Enantio- and Diastereoselective Michael Reaction of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroolefins Catalyzed by a Bifunctional Thiourea”. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 119-125, 2005.
28. a-) ISOBE, T.; FUKUDA, K.; ARAKI, Y.; ISHIKAWA, T. “Modified guanidines as chiral superbases: the first example of asymmetric silylation of secondary alcohols”. *Chem. Commun.*, **3**, 243-244, 2001.

b-) FU, X.; TAN, C. H. "Mechanistic considerations of guanidine-catalyzed reactions". *Chem Commun.*, **47**, 8210-8222, 2011.

29. ISOBE, T.; ISHIKAWA, T. "Modified Guanidines as Chiral Auxiliaries". *Chem Eur. J.*, **08**, 552-557, 2002.

30. STORER, R. I.; ACIRO, C.; JONES, L. H. "Squaramides: physical properties, synthesis and applications". *Chem Soc. Rev.*, **40**, 2330-2346, 2011.

31. NIELSEN, L.; SKRYDSTRUP, T. "Sequential C-Si Bond Formations from Diphenylsilane: Application to Silanediol Peptide Isostere Precursors". *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 13145-13151, 2008.

32. TRAN, N. T.; WILSON, S. O.; FRANZ, A. K. "Cooperative Hydrogen-Bonding Effects in Silanediol Catalysis". *Org. Lett.*, **14**, 186-189, 2012.

33. STEINER, T. "The Hydrogen Bond in the Solid State". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 48-76, 2002.

34. LIPPERT, K. M.; HOF, K.; GERBIG, D.; LEY, D.; HAUSMANN, H.; GUENTHER, S.; SCHREINER, P. R. "Hydrogen-Bonding Thiourea Organocatalysts: The Privileged 3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl Group". *Eur. J. Org. Chem.*, **30**, 5919-5927, 2012.

35. JANG, H. B.; RHO, H. S.; OH, J. S.; NAM, E. H.; PARK, S. E.; BAE, H. Y.; SONG, C. E. "DOSY NMR for monitoring self-aggregation of bifunctional organocatalysts: increasing enantioselectivity with decreasing catalyst concentration". *Org. Biomol. Chem.*, **8**, 3918-3922, 2010.

36. SANGI, D.; P.; CORRÊA, A.; G. "Microwave-Assisted Synthesis of Nitroketene N,S-Arylaminoacetals". *J. Braz. Chem. Soc.*, **21**, 795-799, 2010.

b-) HE, H.; LIU, M.; ZHENG, Z.; LIU, Y.; XIAO, J.; SU, R.; HU, C.; LI, J.; LI, S. "Synthesis and Analgesic Activity Evaluation of Some Agmatine Derivatives". *Molecules*, **11**, 393-402, 2006.

37. KAISER, C. R. "RMN 2D: Detecção inversa e gradiente de campo na determinação estrutural de compostos orgânicos". *Quim. Nova*, **23**, 231-236; 2000.

38. PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. "Introduction to spectroscopy"; EUA: Brooks / Cole; 2009, 745p.

39. SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. "Spectrometric identification of organic compounds", Nova York: John Wiley & Sons. Inc.; 2005, 502p.

40. CAREY, F. A. "Advanced Organic Chemistry"; Nova York e Londres: Plenum Press; 1990, 802p. (Part A: Structure and Mechanisms, 3ª edição).

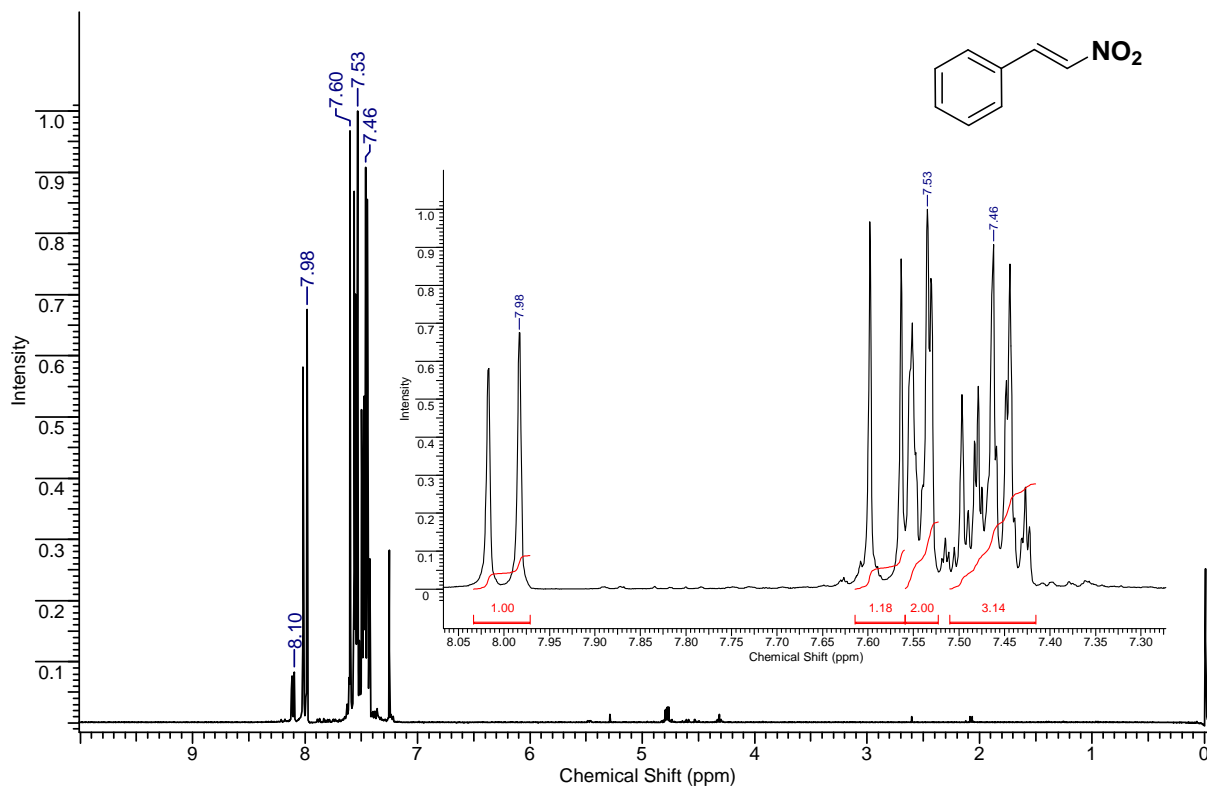
41. OKI, M. "Application of dynamic NMR spectroscopy to organic chemistry"; Estados Unidos: Wiley-VCH; 1985, 423p. (Methods in stereochemical analysis, Volume 4).

42. Manley, P. W.; Quast, U. "Structure-Activity Studies of Potassium Channel Opening in Pinacidil-Type Cyanoguanidines, Nitroethenediamines, Thioureas and Ureas". *J. Med. Chem.*, **35**, 2327-2340, 1992.
43. YANG, W.; DU, D. "Chiral Squaramide-Catalyzed Highly Enantioselective Michael Addition of 2-Hydroxy-1,4-naphthoquinones to Nitroalkenes". *Adv. Synth. Catal.*, **353**, 1241-1246, 2011.
44. ALEMÁN, J.; MILLELI, A.; CABRERA, S.; REYES, E.; JØRGENSEN, K. A. "Asymmetric 1,4-Addition of Oxazolones to Nitroalkenes by Bifunctional Cinchona Alkaloid Thiourea Organocatalysts: Synthesis of  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted  $\alpha$ -Amino Acids". *Chem Eur. J.*, **14**, 10958-10966, 2008.
45. LI, W.; LIU, H.; DU, D. M. "Mild Michael Addition of Glycine Imines to Aromatic Nitroalkenes Catalyzed by DBU with LiOTf as an Additive". *Synlett*, **6**, 925-928, 2009.
46. WANG, C.; YANG, X.; ENDERS, D. "Asymmetric Michael Addition of *N*-Boc-Protected Oxindoles to Nitroalkenes Catalyzed by a Chiral Secondary Amine". *Chem Eur. J.*, **18**, 4832-4835, 2012.
47. a-) BUI, T.; SYED, S.; BARBAS, C. F. "Thiourea-Catalyzed Highly Enantio- and Diastereoselective Additions of Oxindoles to Nitroolefins: Application to the Formal Synthesis of (+)-Physostigmine". *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 8758-8759, 2009.
- b-) ROSECRANS, J. A.; DOMINO, E. F. "Comparative Effects of Physostigmine and Neostigmine on Acquisition and Performance of a Conditioned Avoidance Behavior in the Raf". *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **2**, 67-72, 1974.
48. MIN, C.; HAN, X.; LIAO, Z.; WU, X.; ZHOU, H. B.; DONG, C. "C3-Symmetrical Cinchonine-Squaramide as New Highly Efficient, and Recyclable Organocatalyst for Enantioselective Michael Addition". *Adv. Synth. Catal.*, **353**, 2715-2720, 2011.
49. a-) CHAUHAN, P.; CHIMNI, S. S. "Facile Construction of Vicinal Quaternary and Tertiary Stereocenters via Regio- and Stereoselective Organocatalytic Michael Addition to Nitrodienes". *Adv. Synth. Catal.*, **353**, 3203-3212, 2011.
- b-) RAMACHARY, D. B.; MADHAVACHARY, R.; PRASAD, M. S. "Observation of neighboring ortho-hydroxyl group participation in organocatalytic asymmetric sequential Michael-lactonization reactions: synthesis of highly substituted chiral spirodihydrocoumarins". *Org. Biomol. Chem.*, **10**, 5825-5829, 2012.
50. LI, Q.; DING, C. H.; HOU, X. L.; DAI, L. X. "Diastereo- and Enantioselective Synthesis of  $\alpha,\gamma$ -Diaminobutyric Acid Derivatives via Cu-Catalyzed Asymmetric Michael Reaction". *Org. Lett.*, **12**, 1080-1083, 2010.
51. O'DORNELL, M. J.; BONIECE, J. M.; EARP, S. E. "The synthesis of amino acids by phase-transfer reactions". *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2641-2644, 1978.
52. CONSTANTINO, M. G.; "Química Orgânica - Curso Básico Universitário"; Rio de Janeiro: LTC; 2005; 546p (Volume 2).

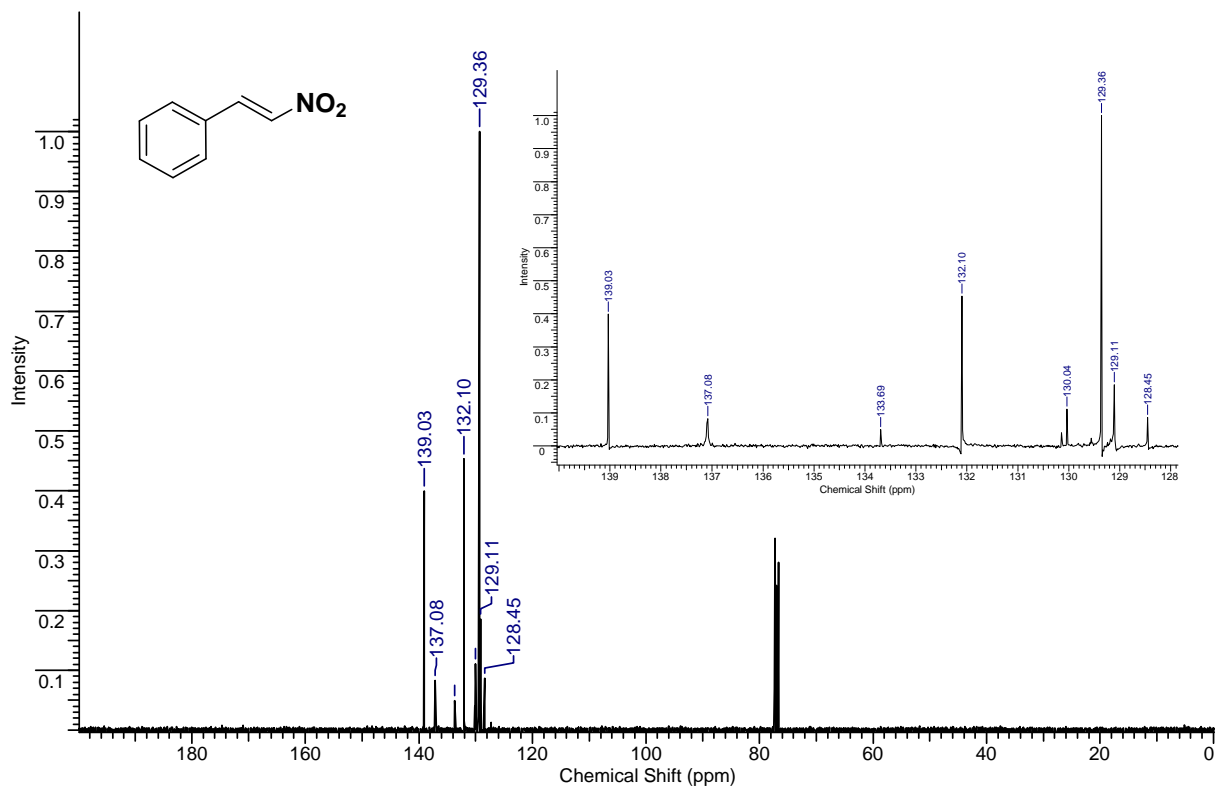
53. ZHOU, W. M.; LIU, H.; DU, D. M. "Organocatalytic Highly Enantioselective Michael Addition of 2-Hydroxy-1,4-naphthoquinones to Nitroalkenes". *Org. Lett.*, **10**, 2817-2820, 2008.
54. YU, Z.; LIU, X.; ZHOU, L.; LIN, L.; FENG, X. "Bifunctional Guanidine via an Amino Amide Skeleton for Asymmetric Michael Reactions of  $\beta$ -Ketoesters with Nitroolefins: A Concise Synthesis of Bicyclic  $\beta$ -Amino Acids". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 5195-5198, 2009.
55. PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. "*Purification of Laboratory Chemicals*"; Great Britain: Pergamon Press; 1989, 391p. (terceira edição).
56. FUNGANTI, C.; SACCHETTI, A. "Biocatalytic enantioselective approach to 3-aryl-2-nitropropanols: Synthesis of enantioenriched (R)-5-methoxy-3-aminochroman, a key precursor to the antidepressant drug Robalzotan". *J. Mol. Catal. B Enzym.*, **66**, 276-284, 2010.
57. DIETRICH, J.; GOKHALE, V.; WANG, X.; HURLEY, L. H.; FLYNN, G. A. "Application of a novel [3+2] cycloaddition reaction to prepare substituted imidazoles and their use in the design of potent DFG-out allosteric B-Raf inhibitors". *Bioorg. Med. Chem.*, **18**, 292-304, 2010.
58. ARIZPE, A.; SAYAGO, F. J.; JIMÉNEZ, A. I.; ORDÓÑEZ, M.; CATIVIELA, C. "Stereodivergent Synthesis of Two Novel  $\alpha$ -Aminophosphonic Acids Characterised by a *cis*-Fused Octahydroindole System". *Eur. J. Org. Chem.*, **16**, 3074-3081, 2011.
59. KUMAR, S.; RAMACHANDRAN, U. "Cinchona alkaloid phase-transfer catalysts revisited: influence of substituted aryl groups on the enantioselectivity of glycine ester enolate alkylation". *Tetrahedron*, **61**, 7022-7028, 2005.



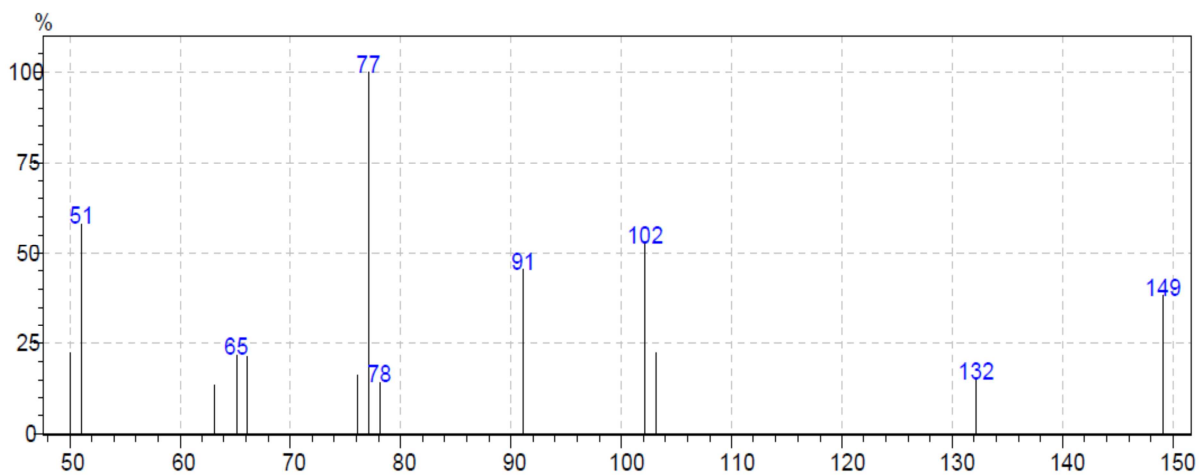
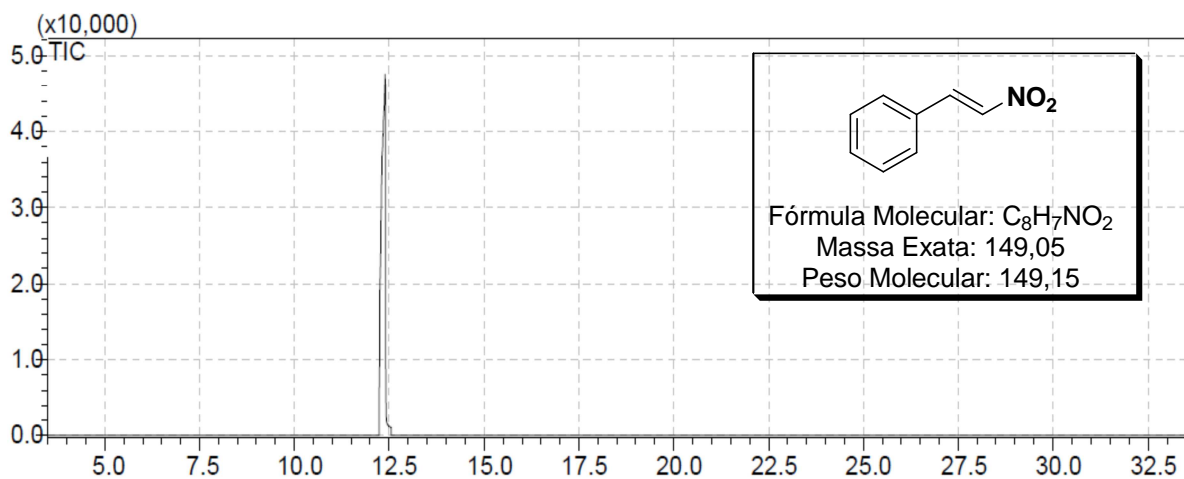
# **ESPECTROS OBTIDOS PARA OS COMPOSTOS SINTETIZADOS**



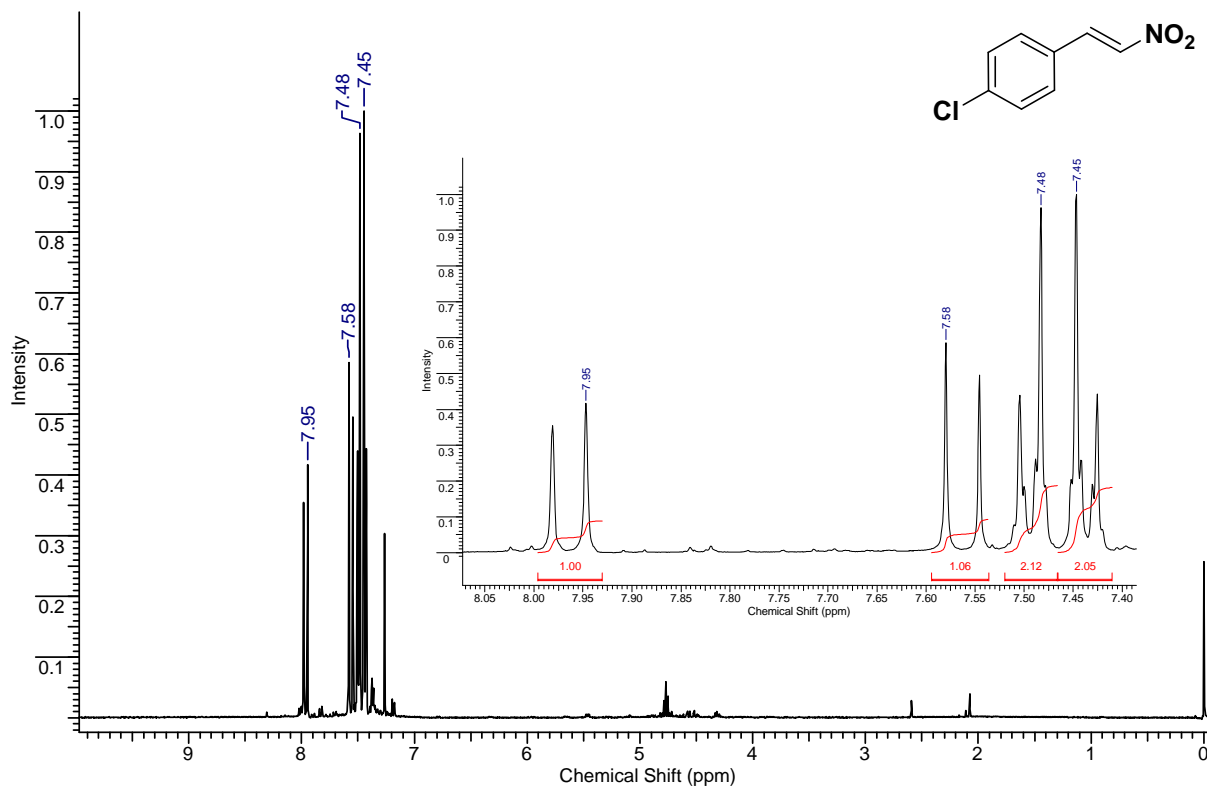
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.



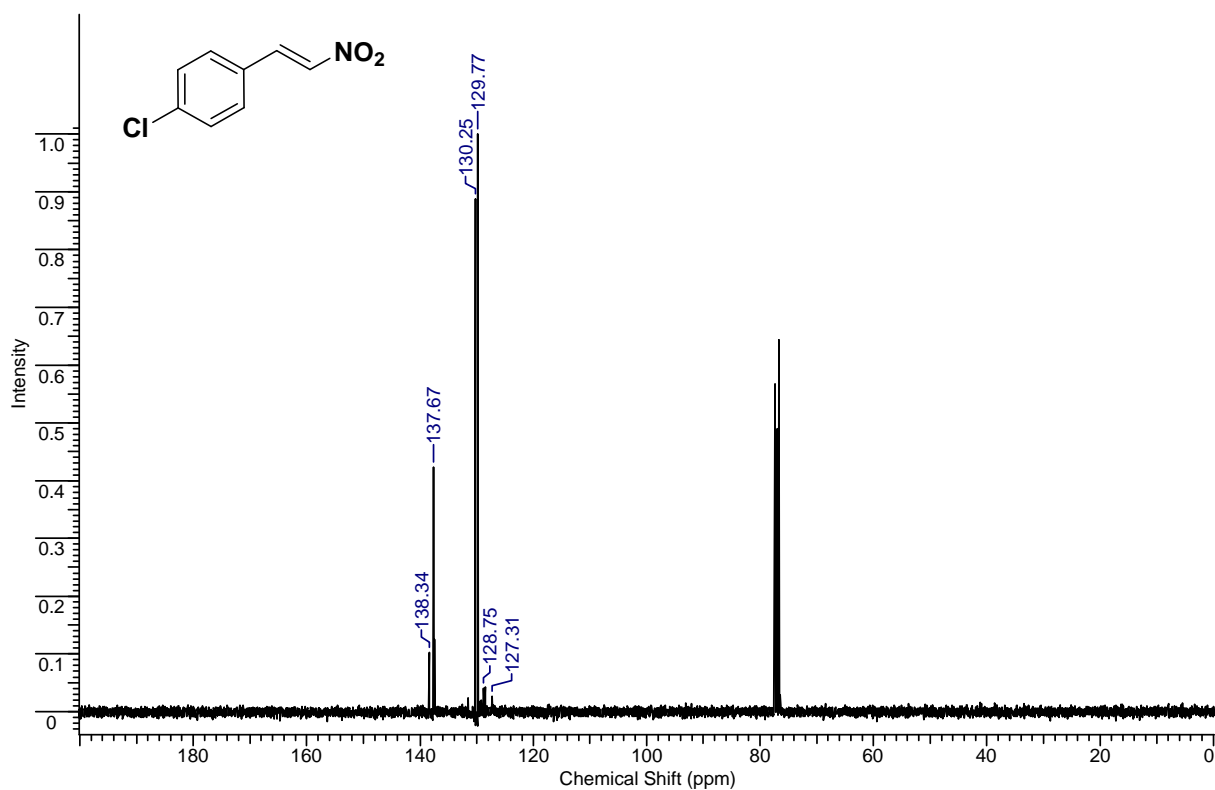
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.



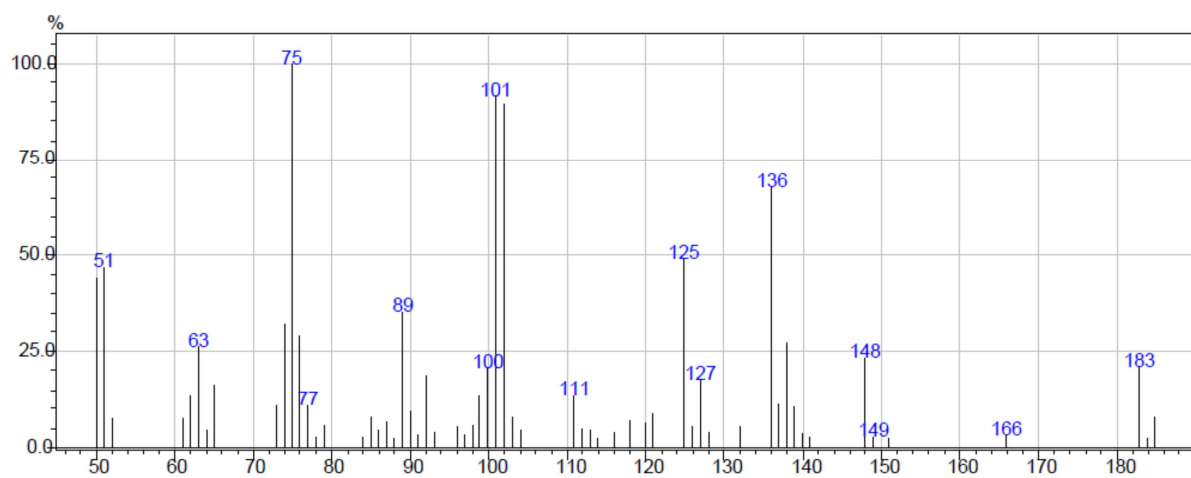
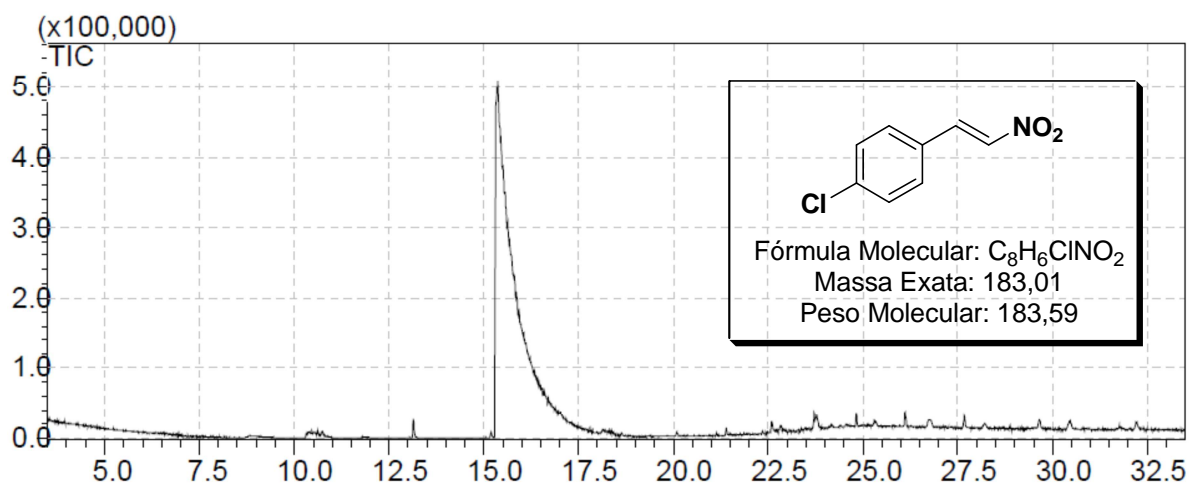
Cromatograma e Espectro de Massas do composto **2a**



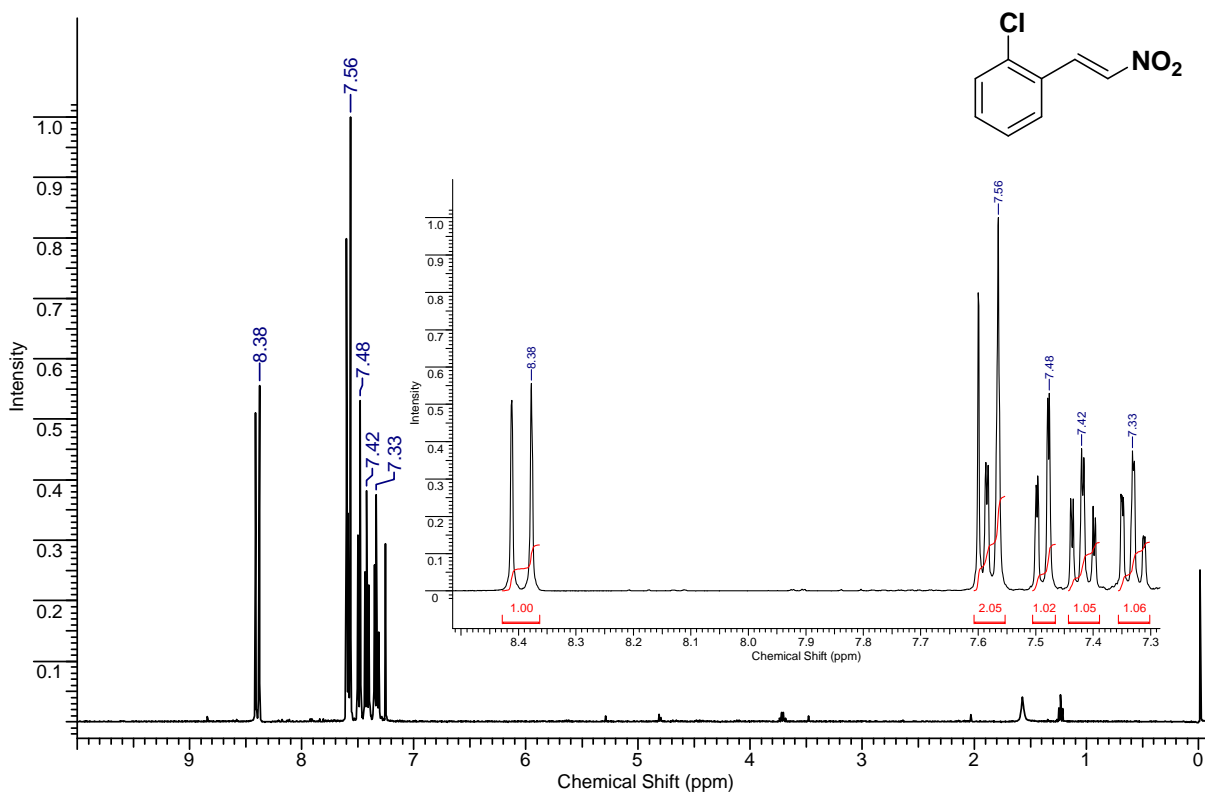
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **2b** em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz.



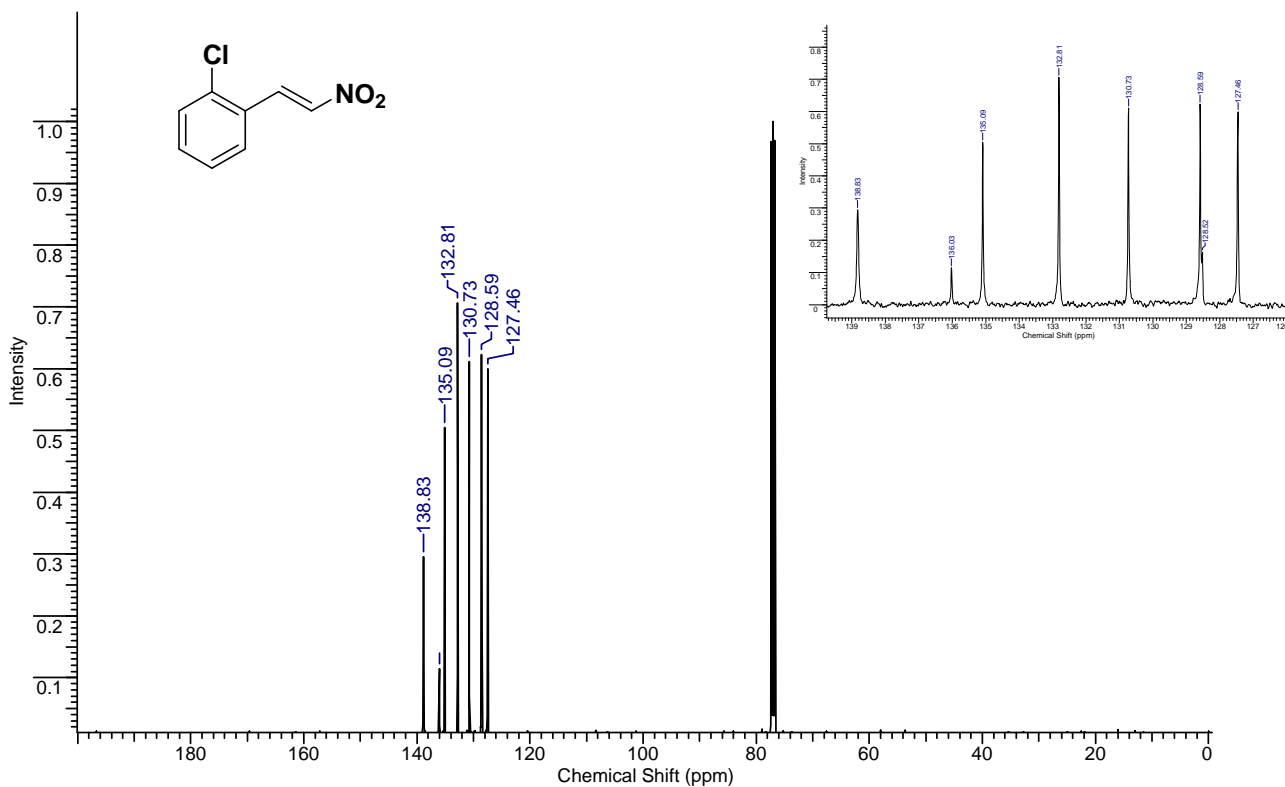
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **2b** em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz.



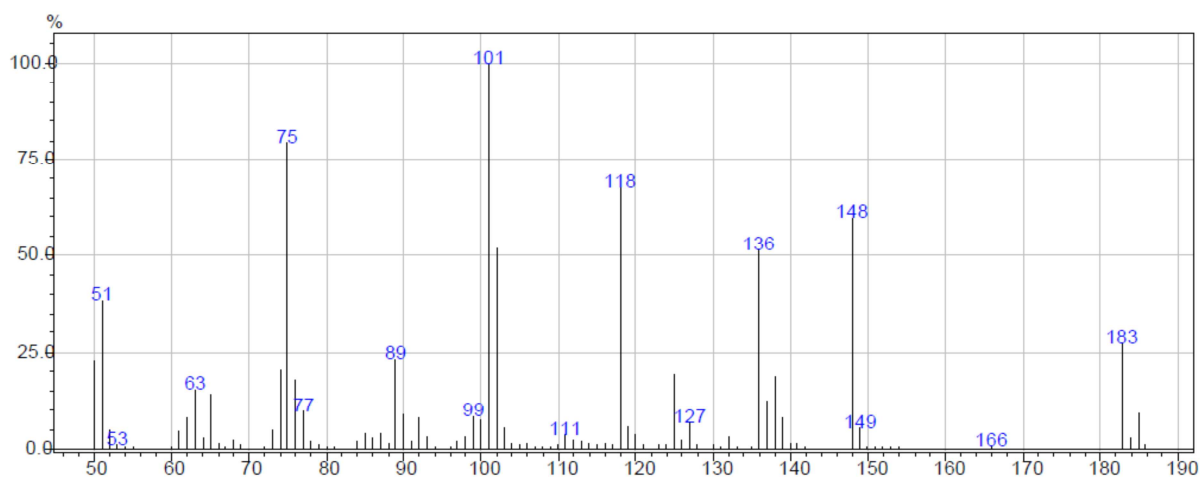
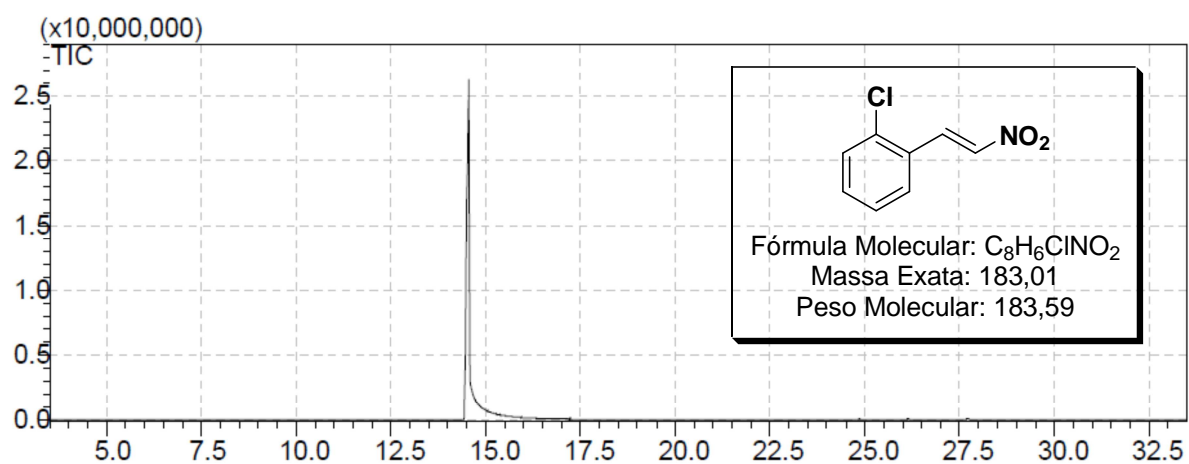
Cromatograma e Espectro de Massas do composto **2b**



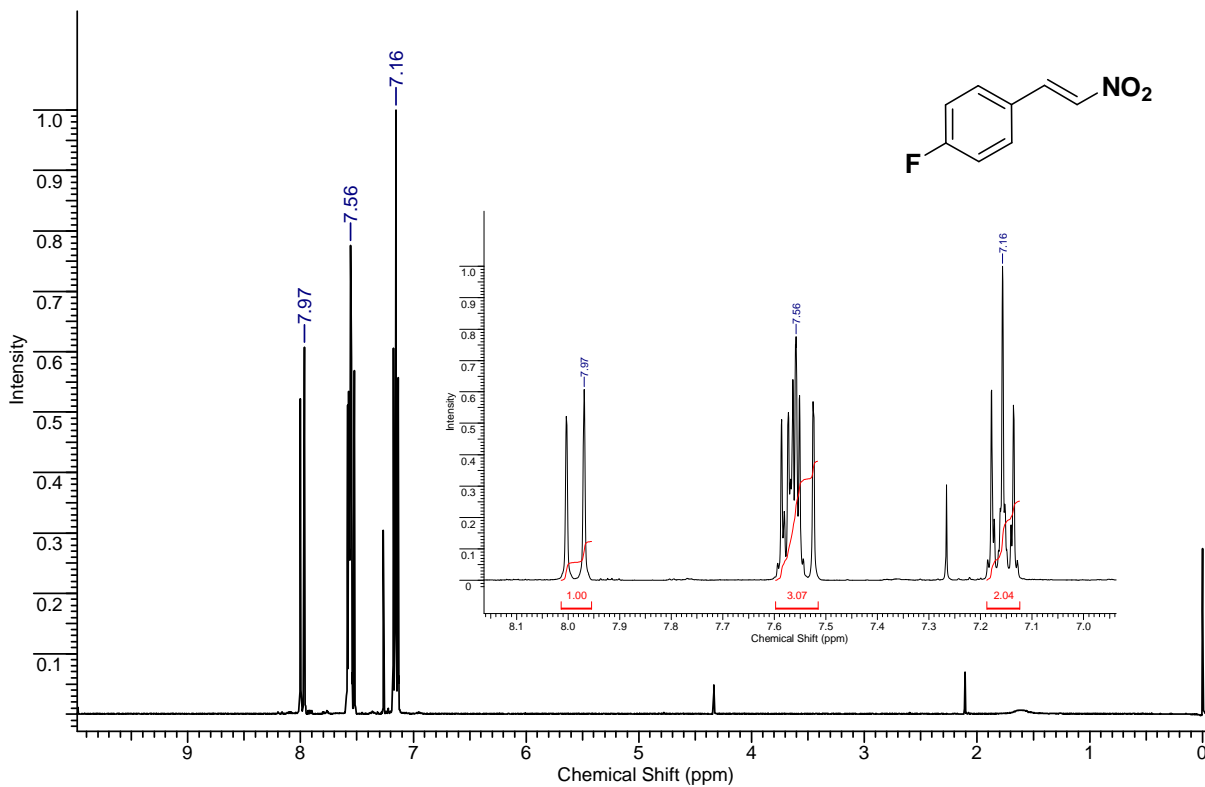
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.



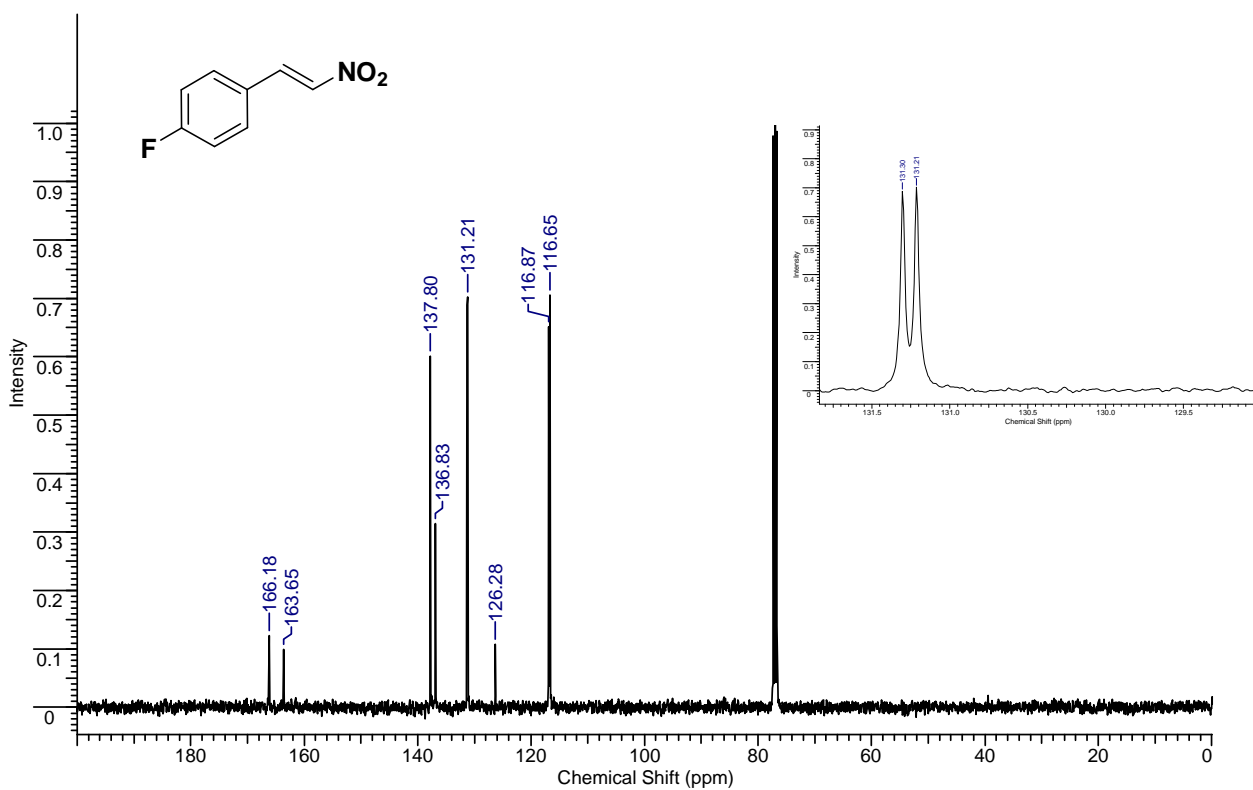
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.



Cromatograma e Espectro de Massas do composto **2c**.

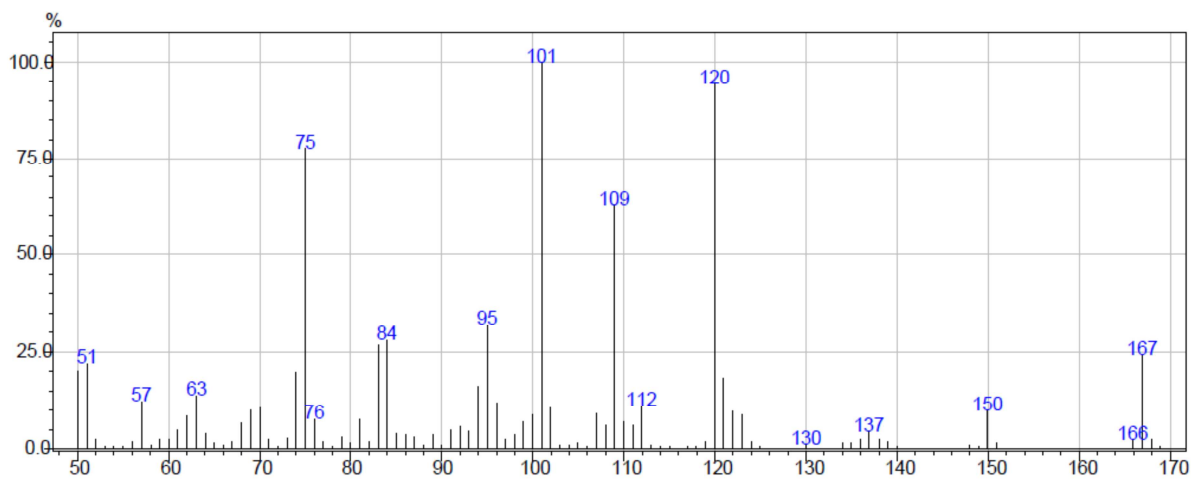
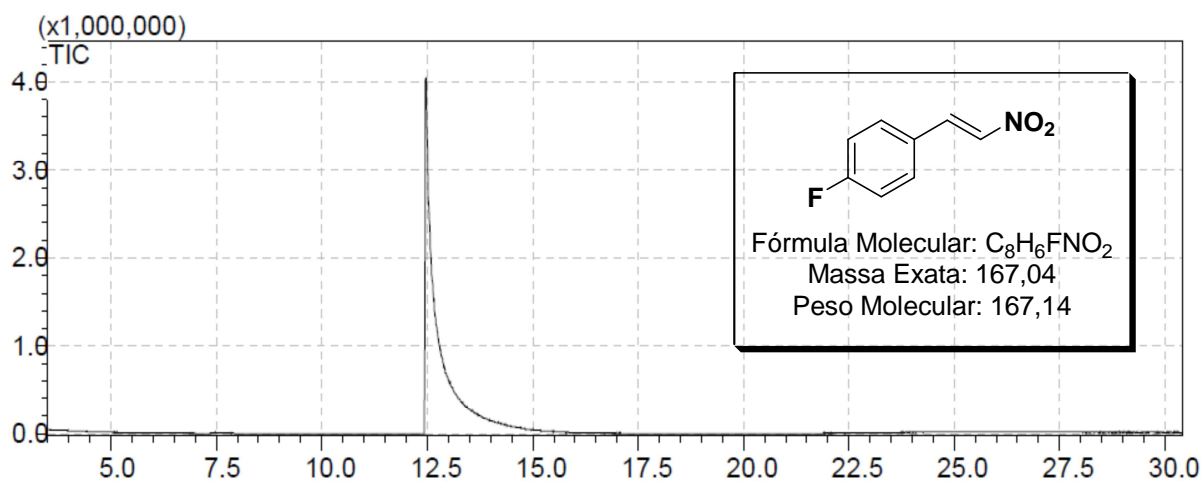


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

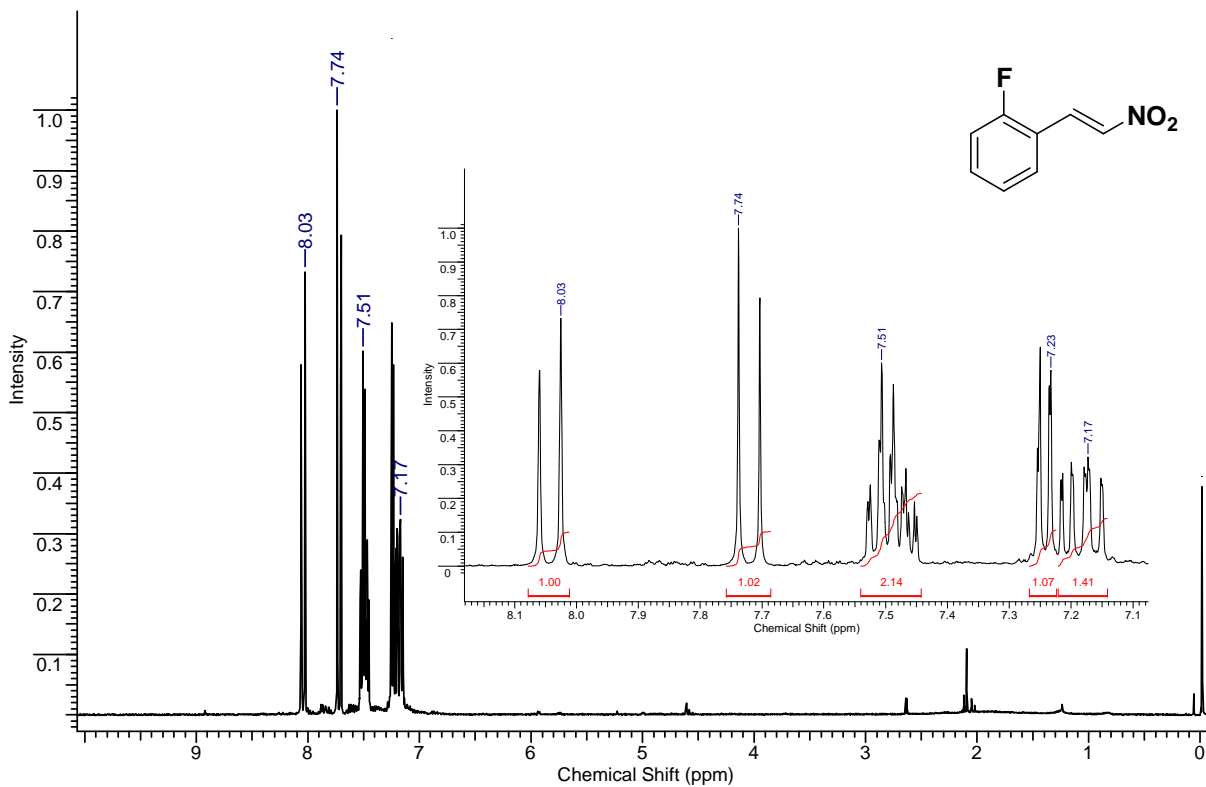


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

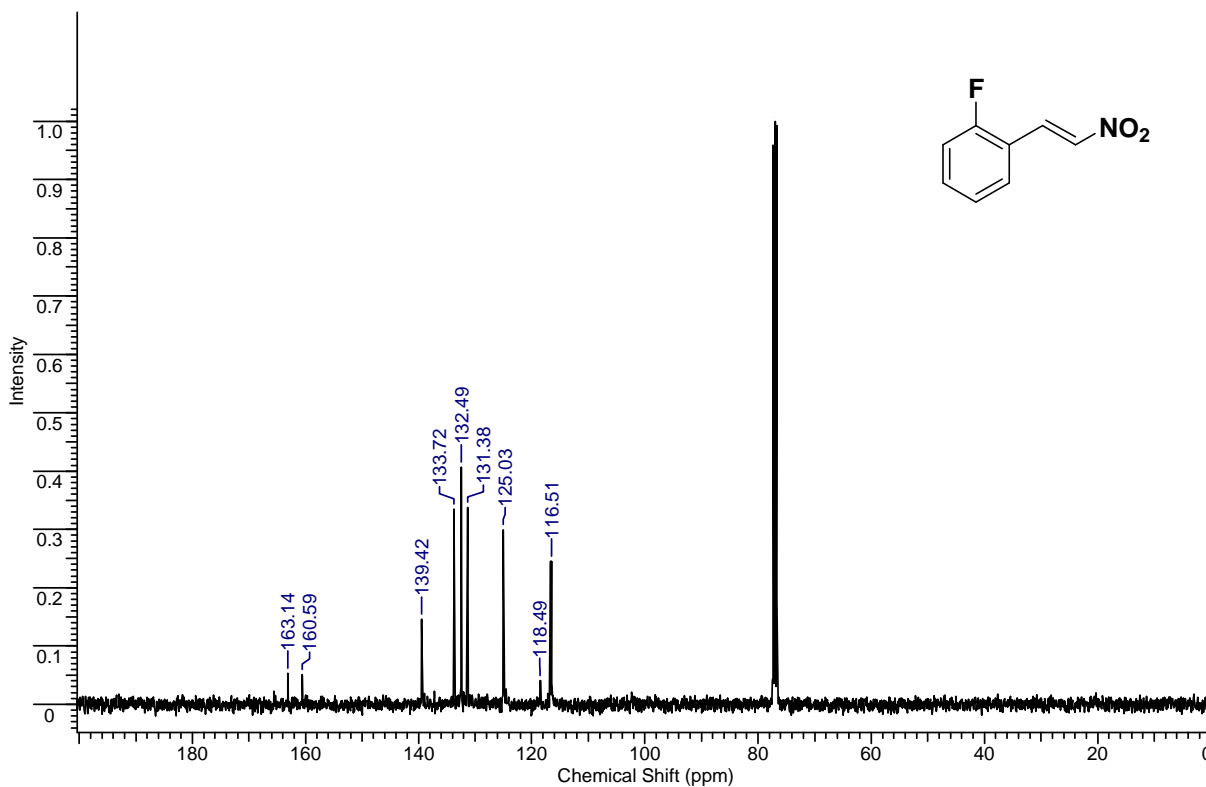




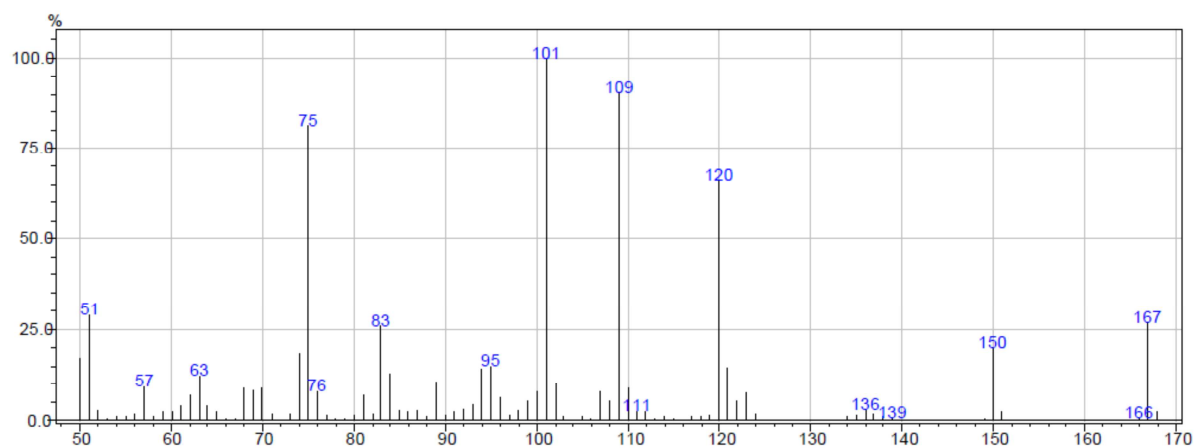
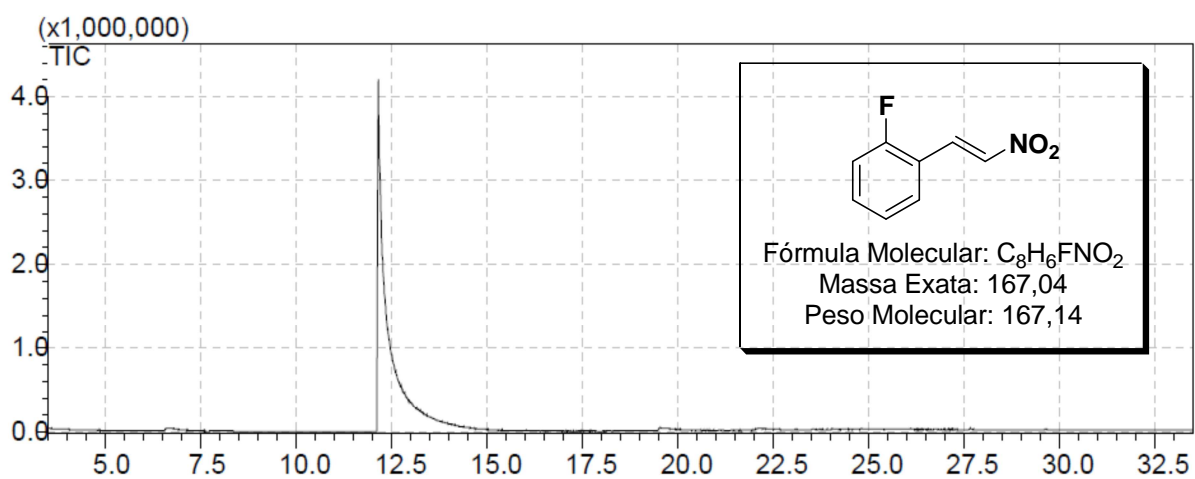
Cromatograma e Espectro de Massas do composto **2d**.



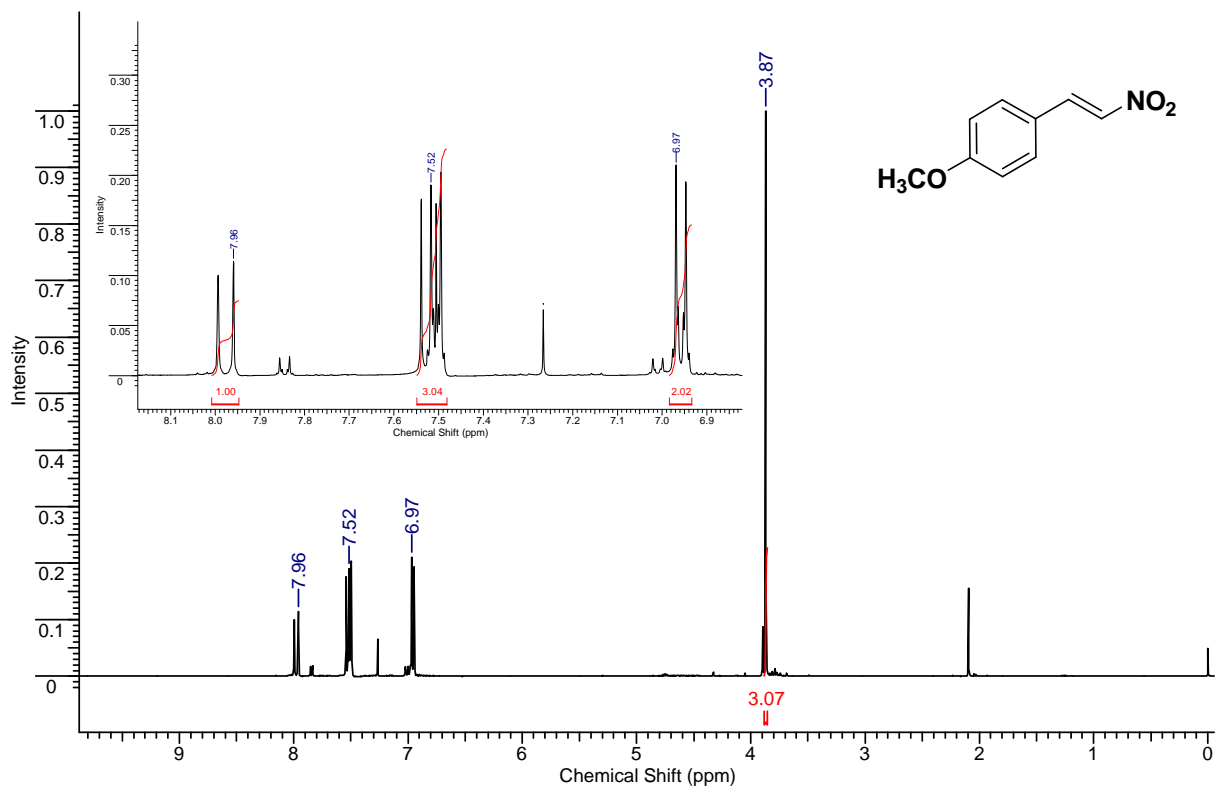
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **2e** em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz.



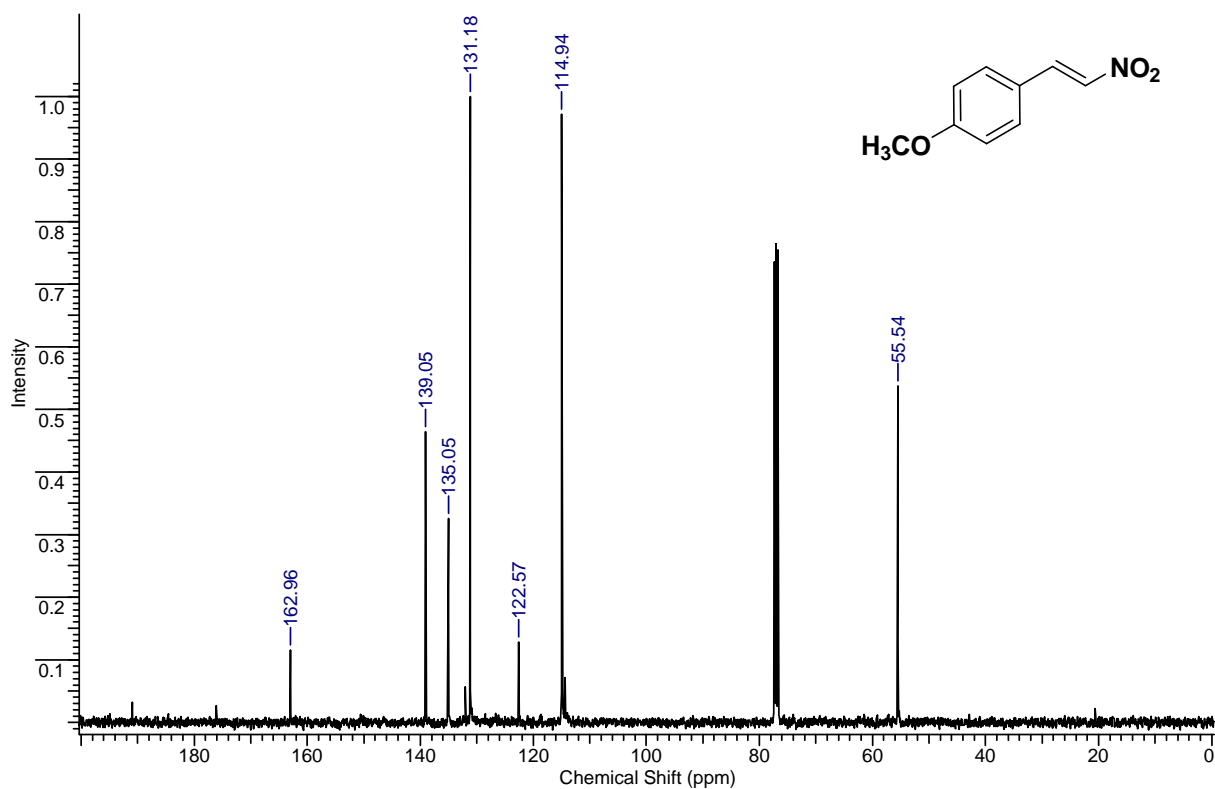
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **2e** em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz.



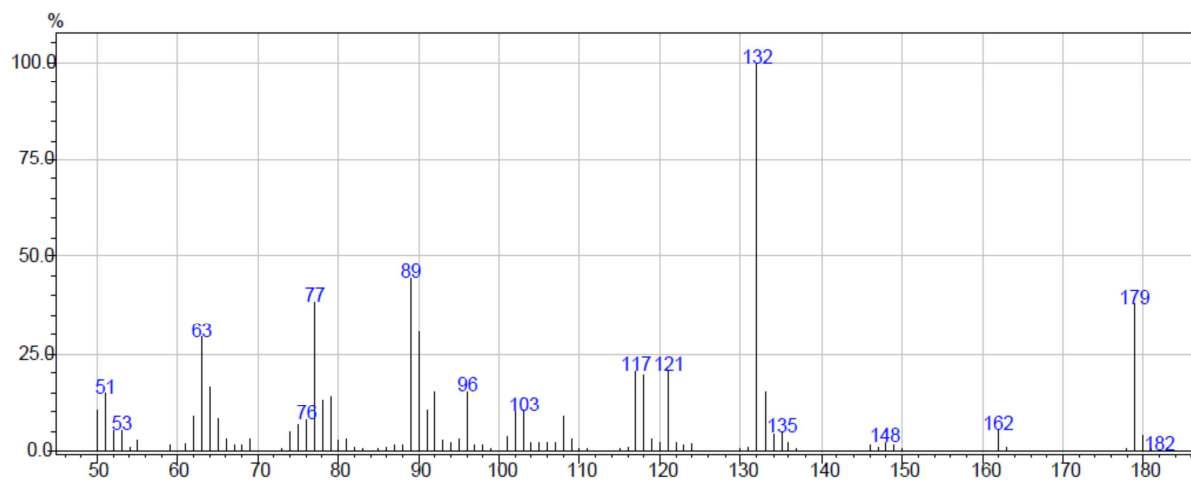
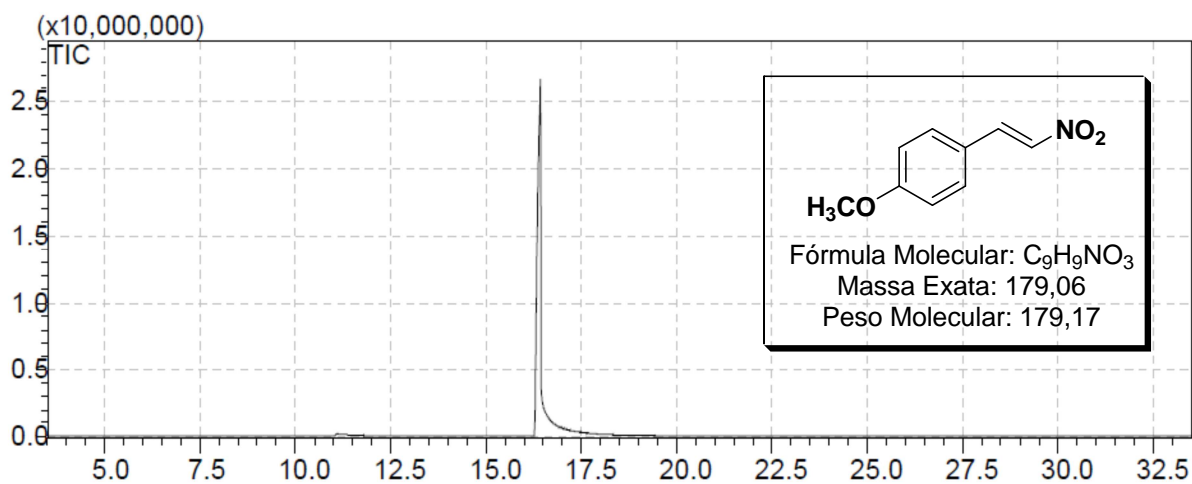
Cromatograma e Espectro de Massas do composto **2e**.



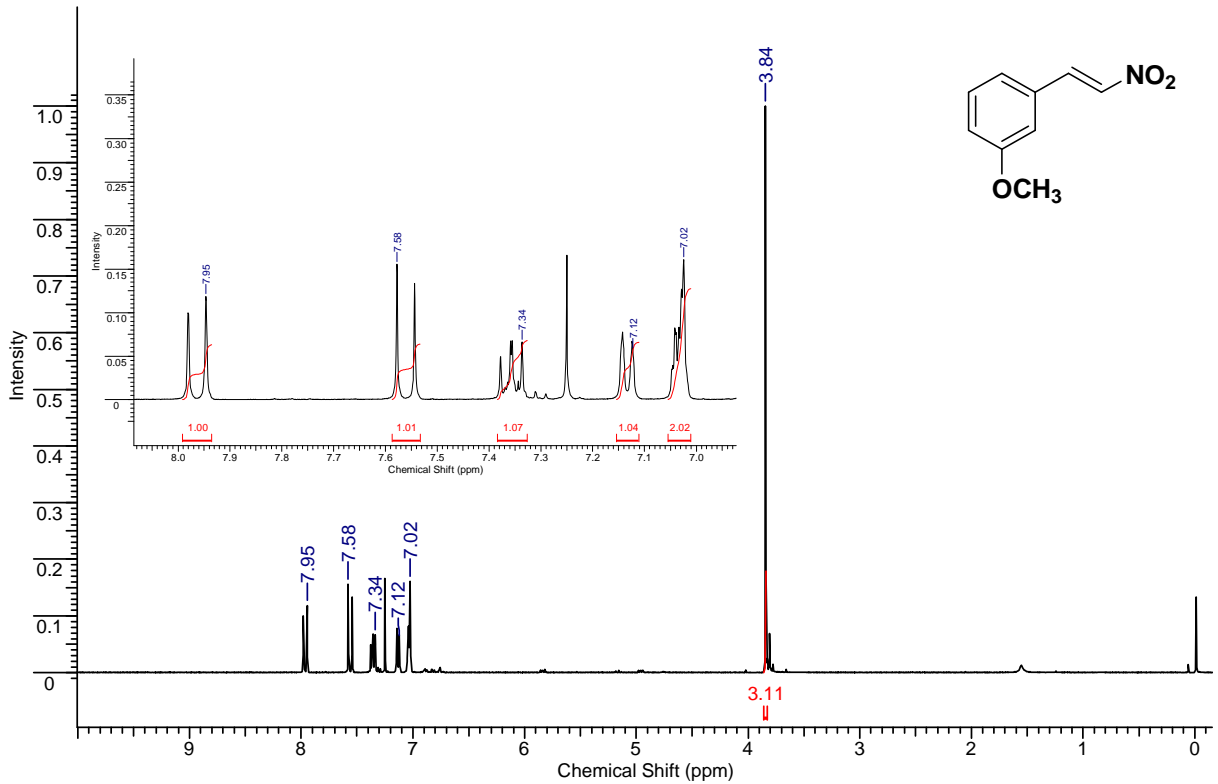
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2f** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.



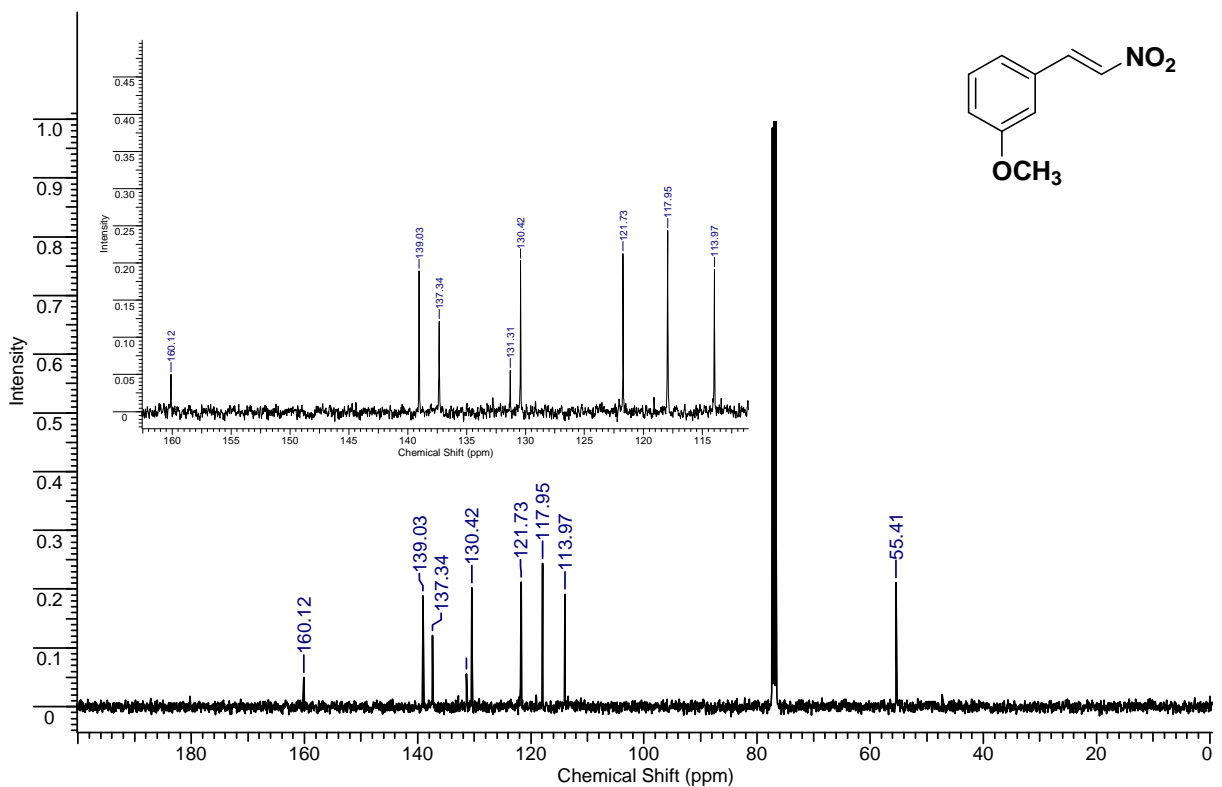
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.



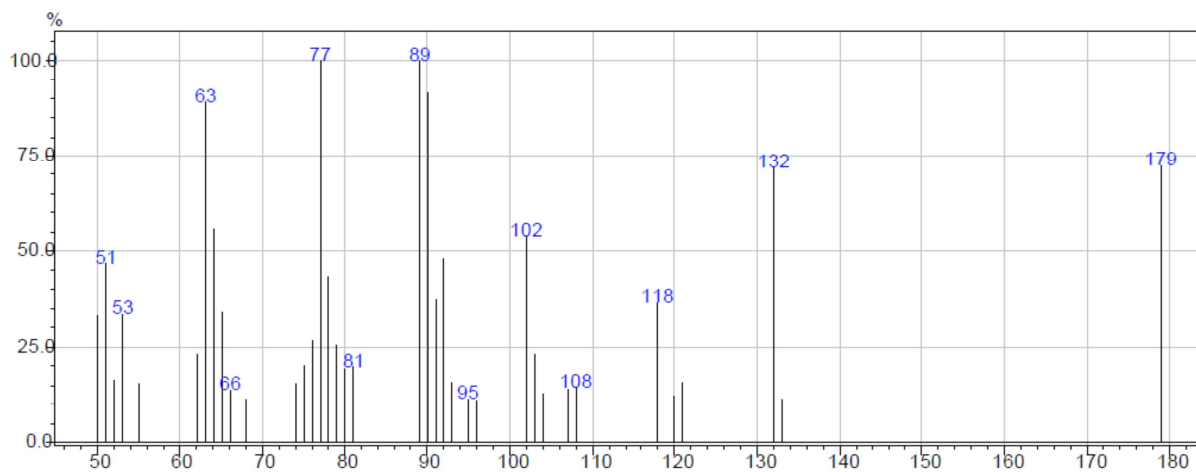
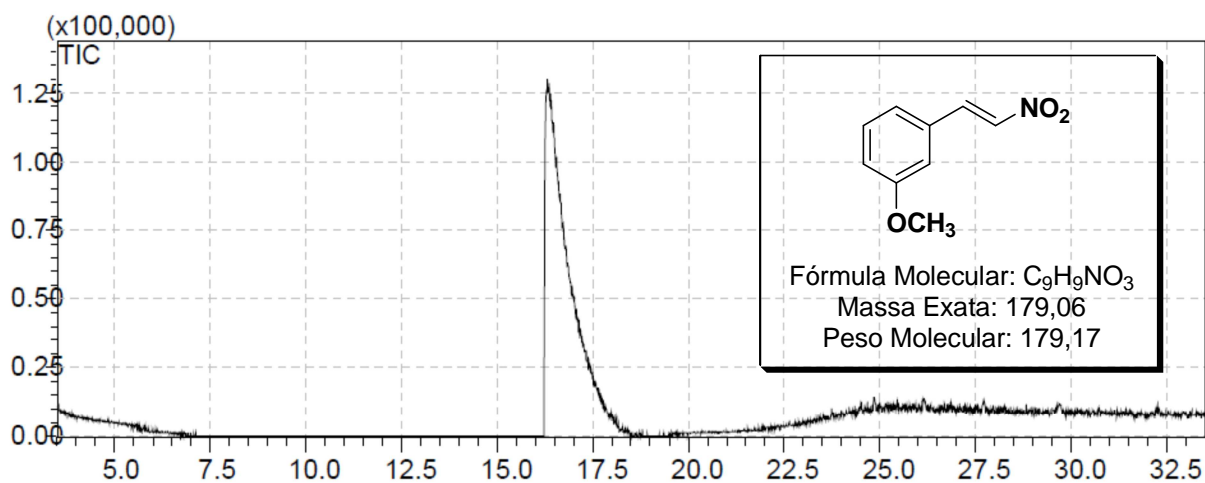
Cromatograma e Espectro de Massas do composto **2f**.



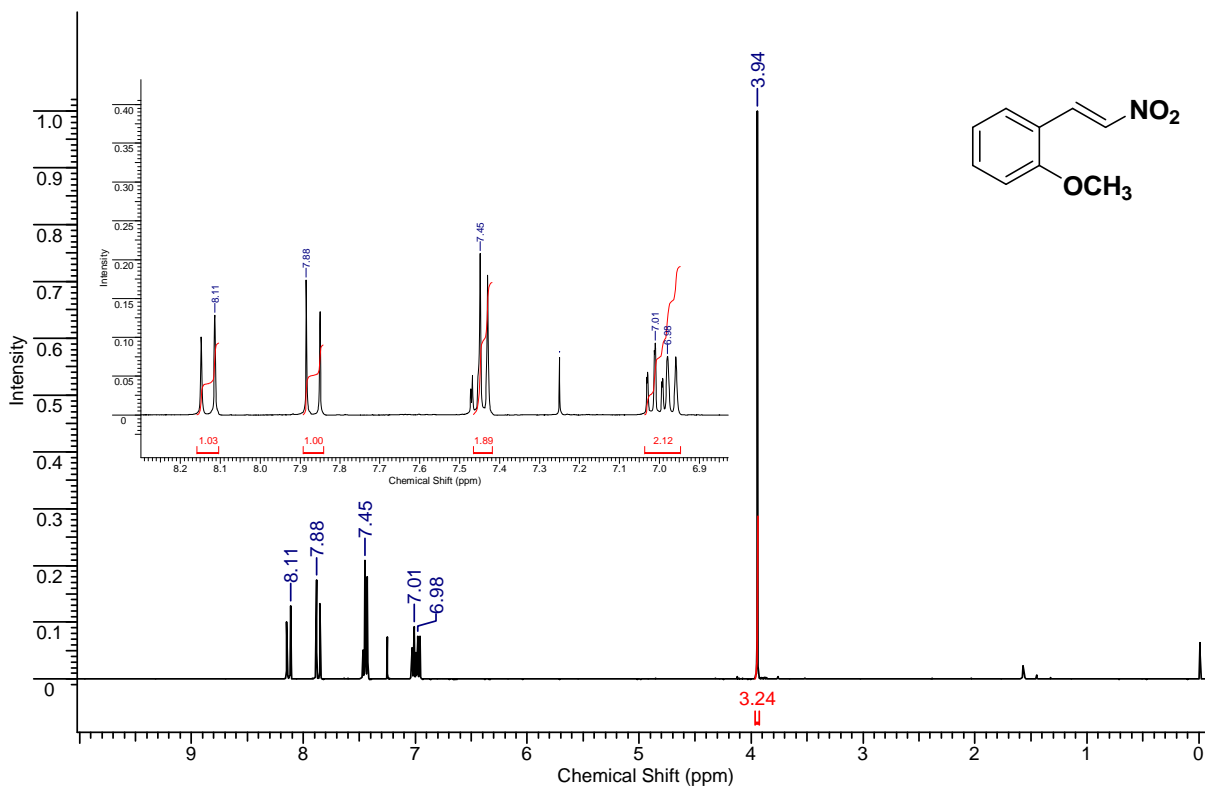
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **2g** em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz.



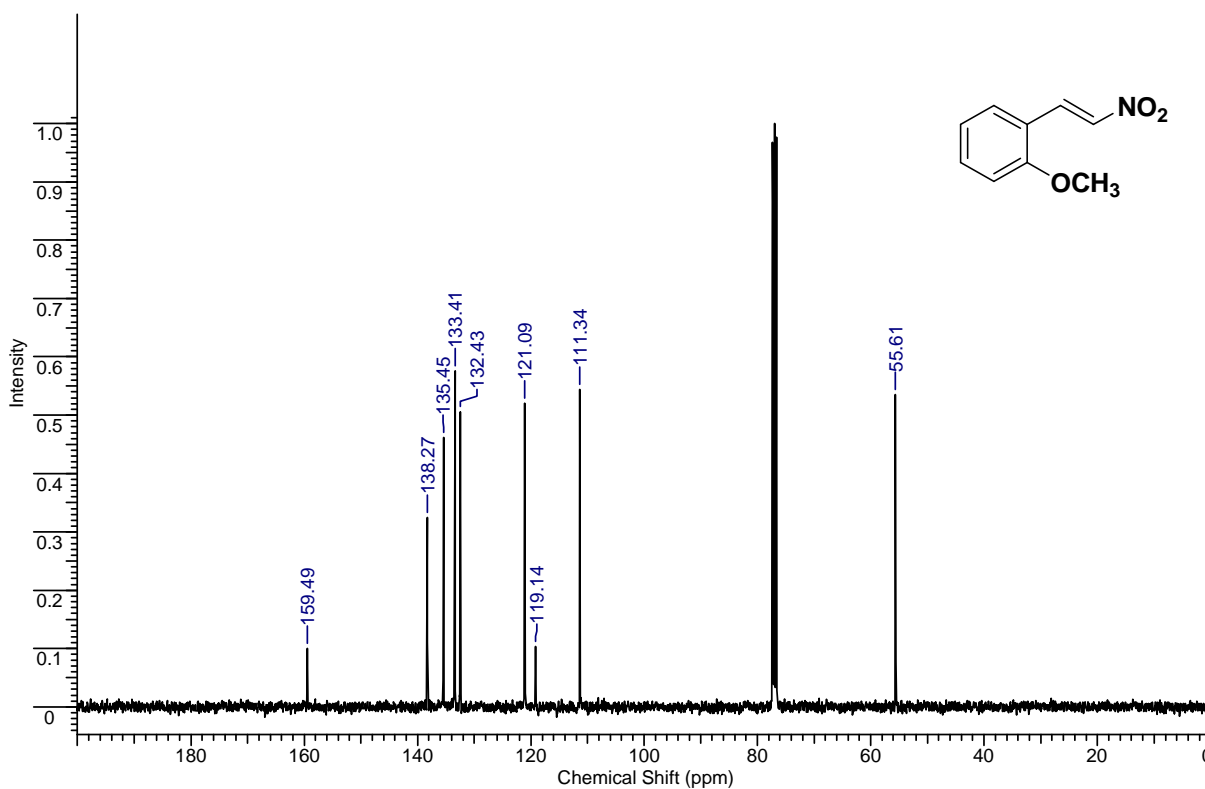
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **2g** em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz.



Cromatograma e Espectro de Massas do composto **2g**.

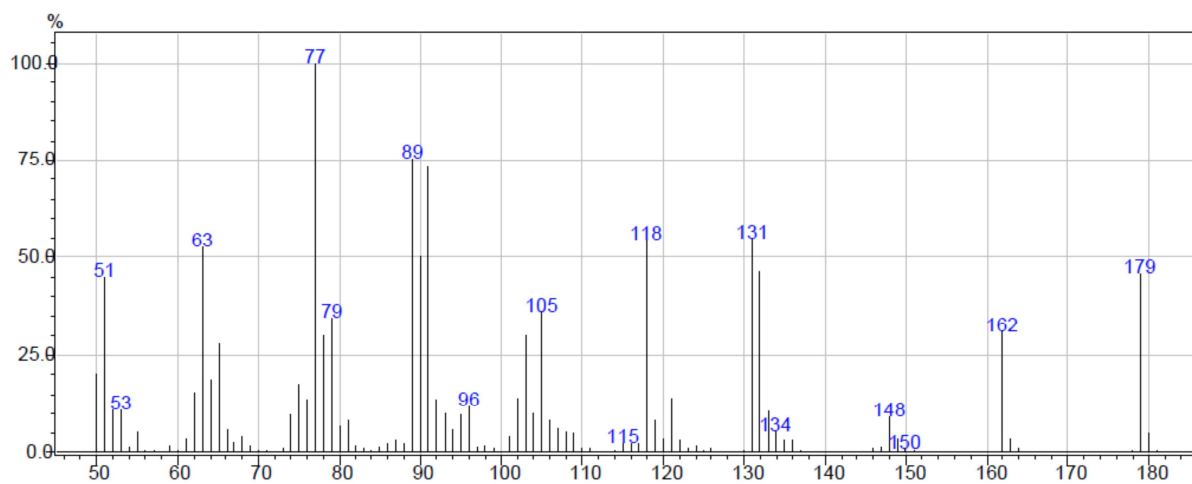
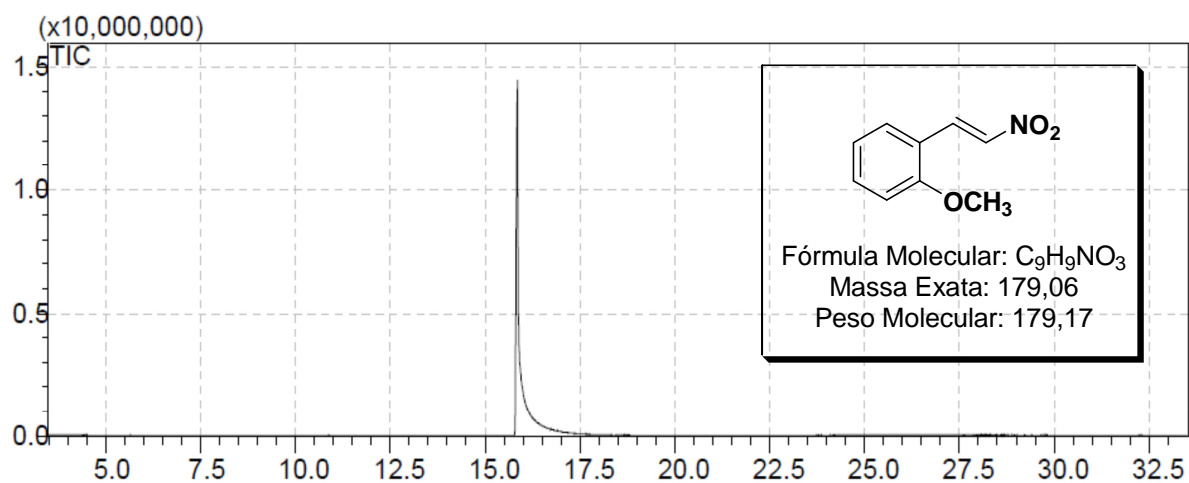


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2h** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

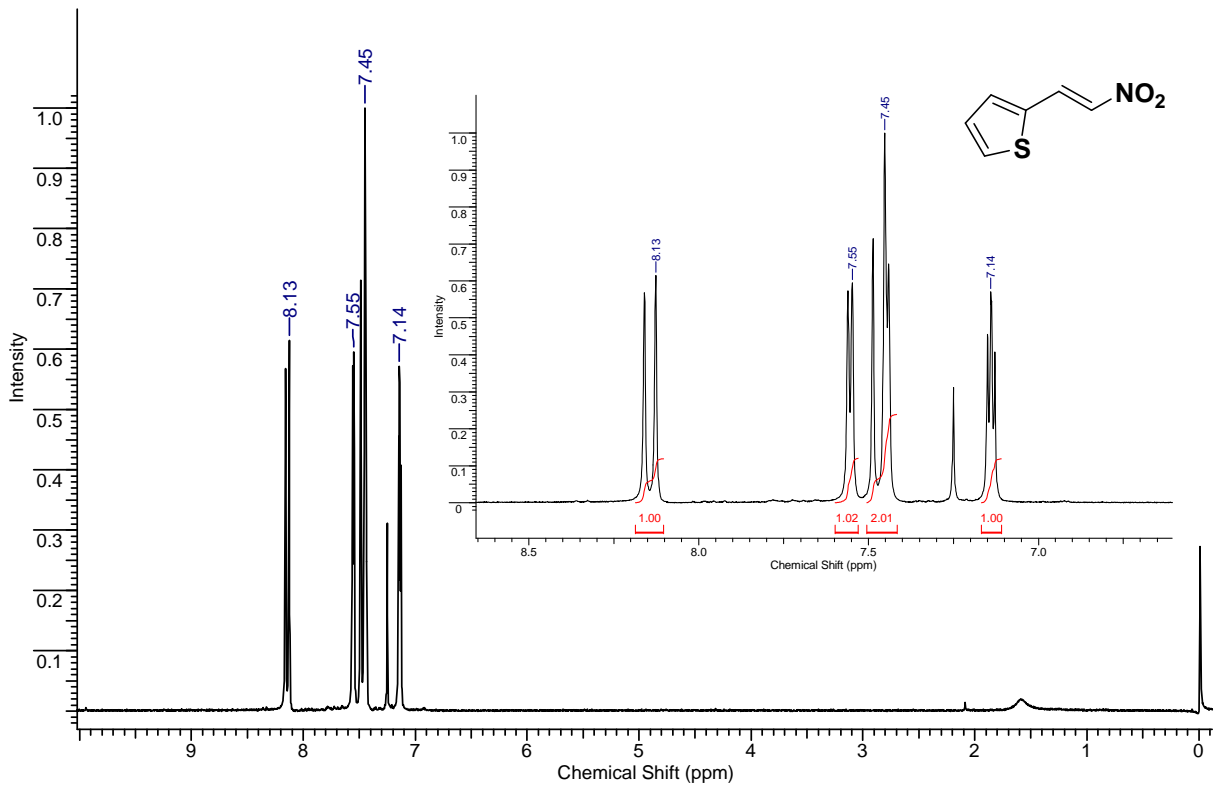


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2h** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

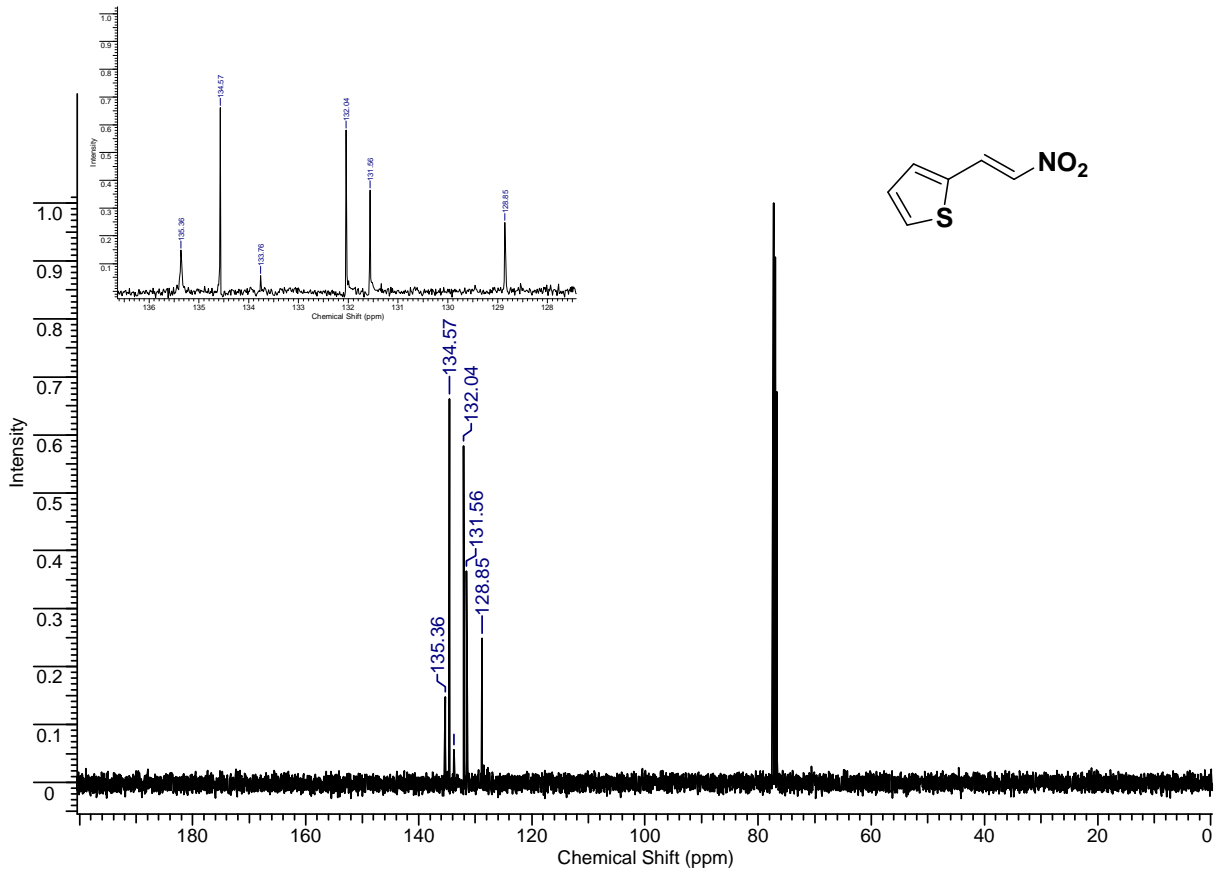




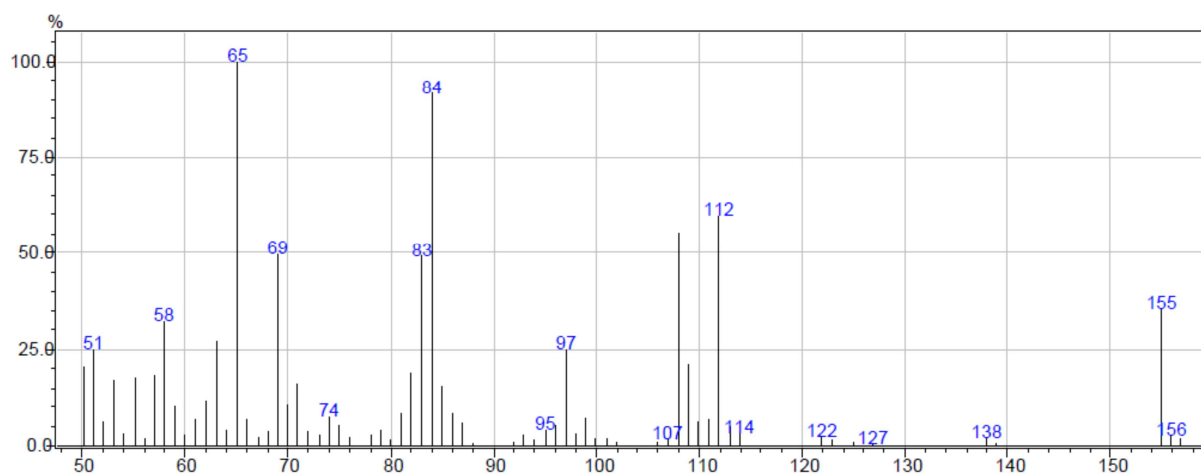
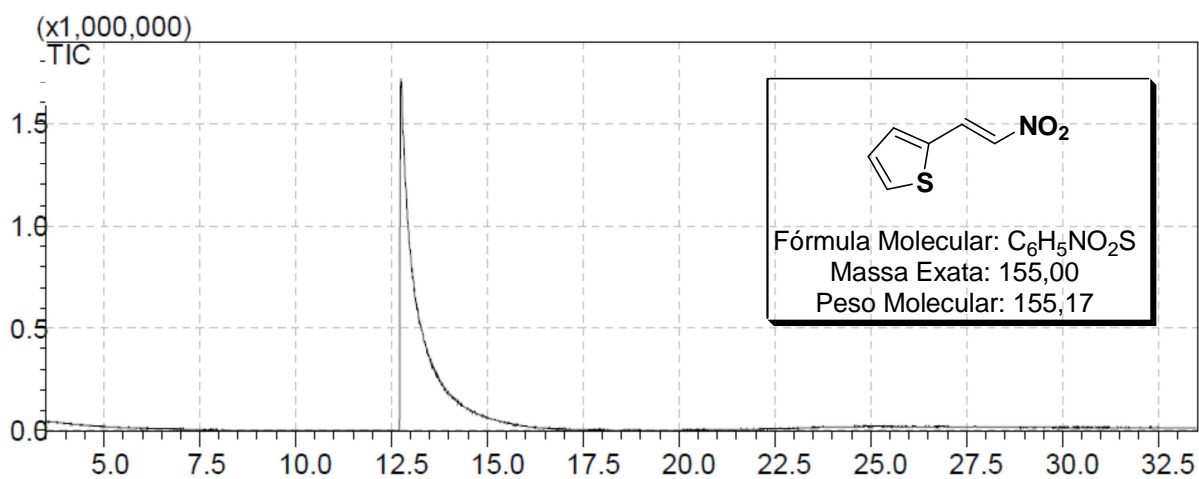
Cromatograma e Espectro de Massas do composto **2h**.



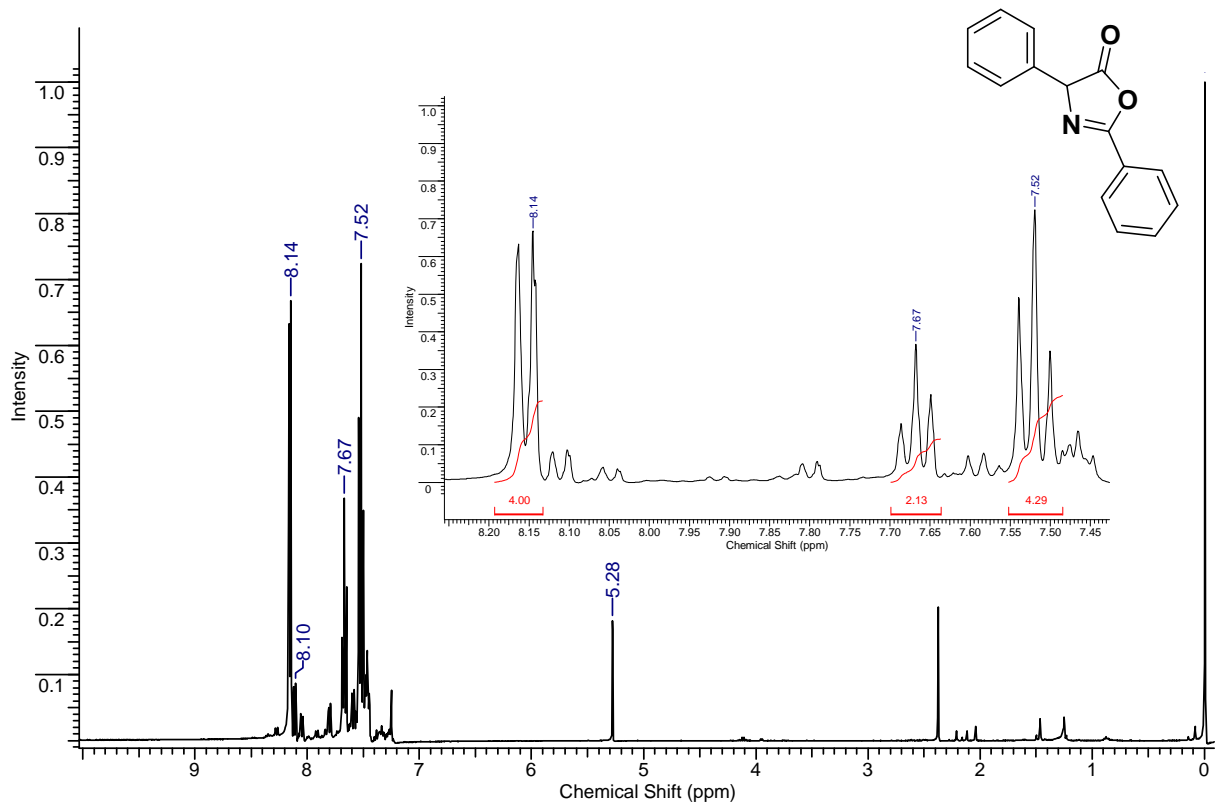
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2i** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.



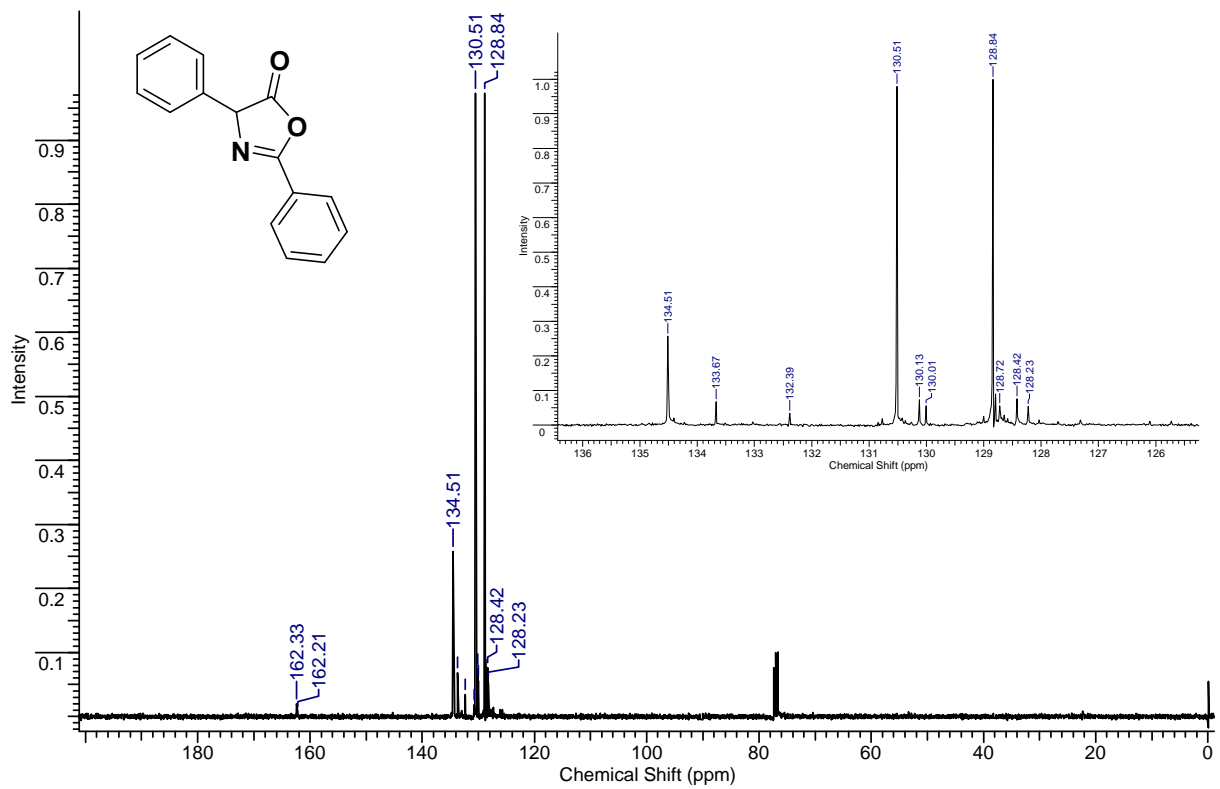
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2i** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.



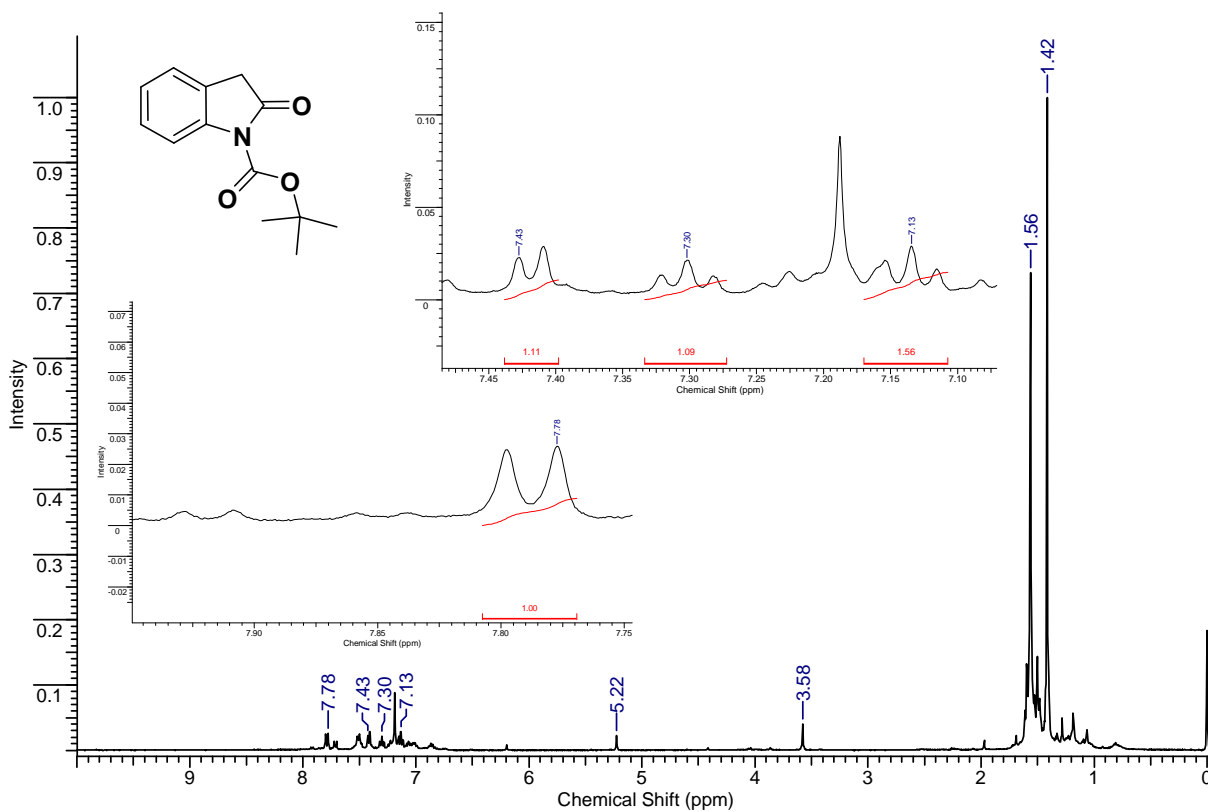
Cromatograma e Espectro de Massas do composto **2i**.



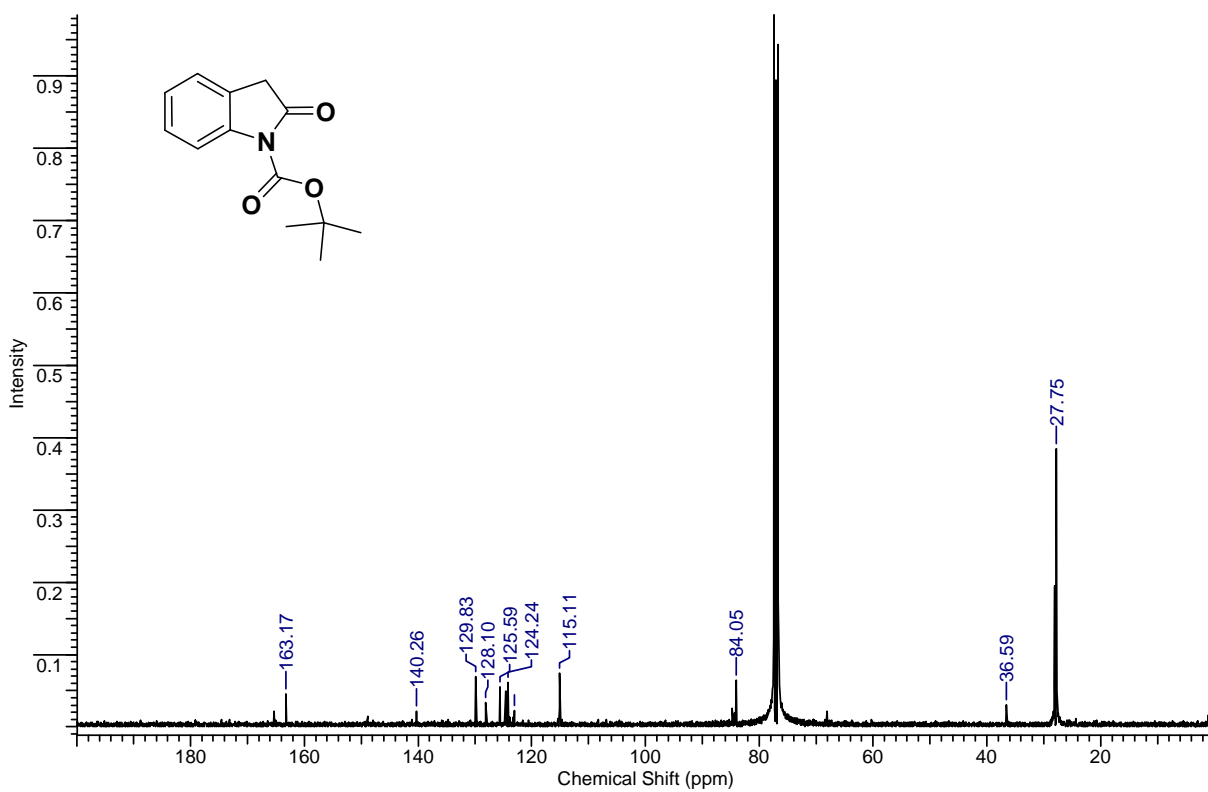
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 7 em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz.



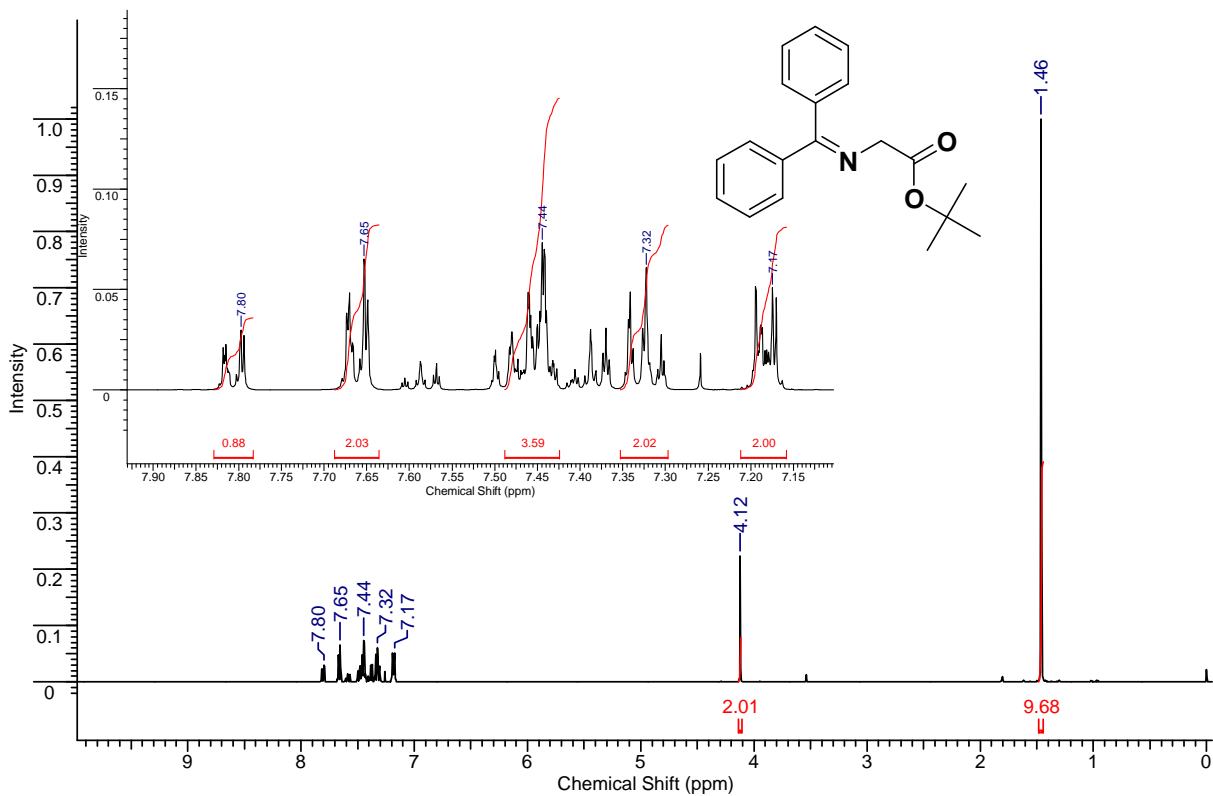
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 7 em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz.



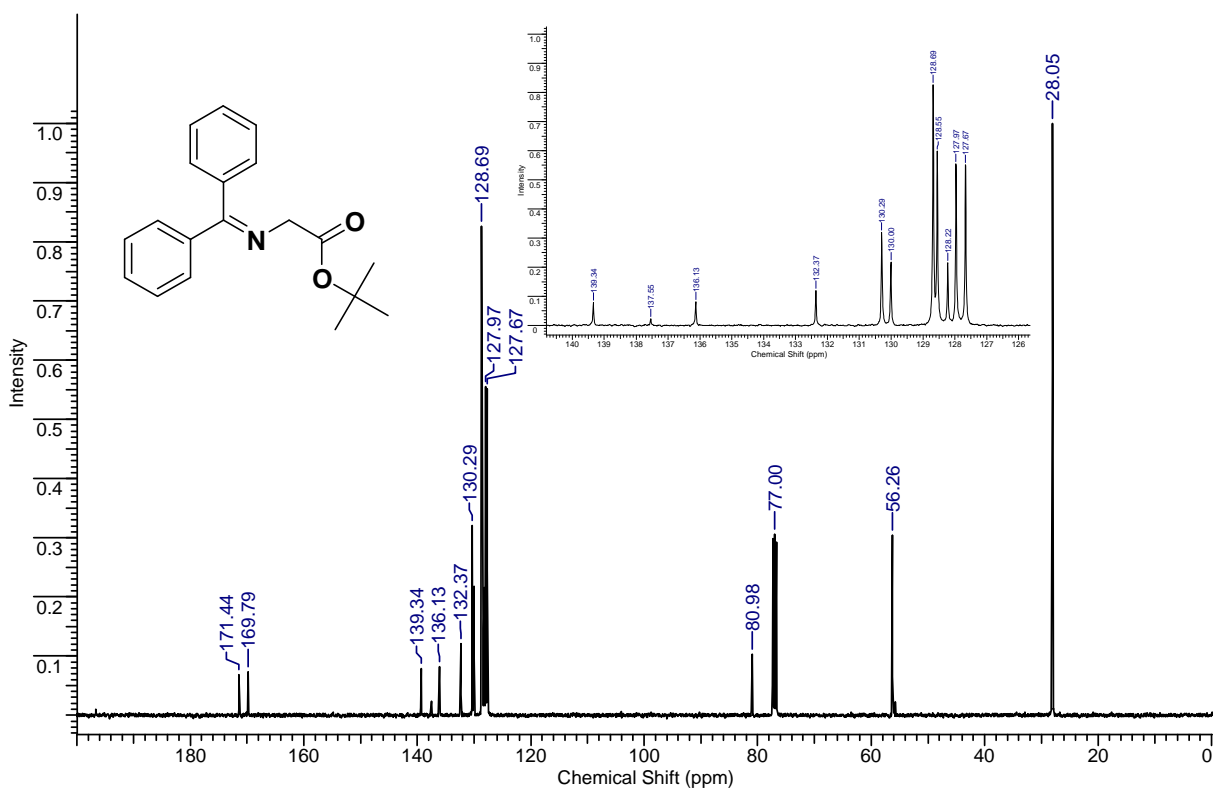
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **8** em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz.



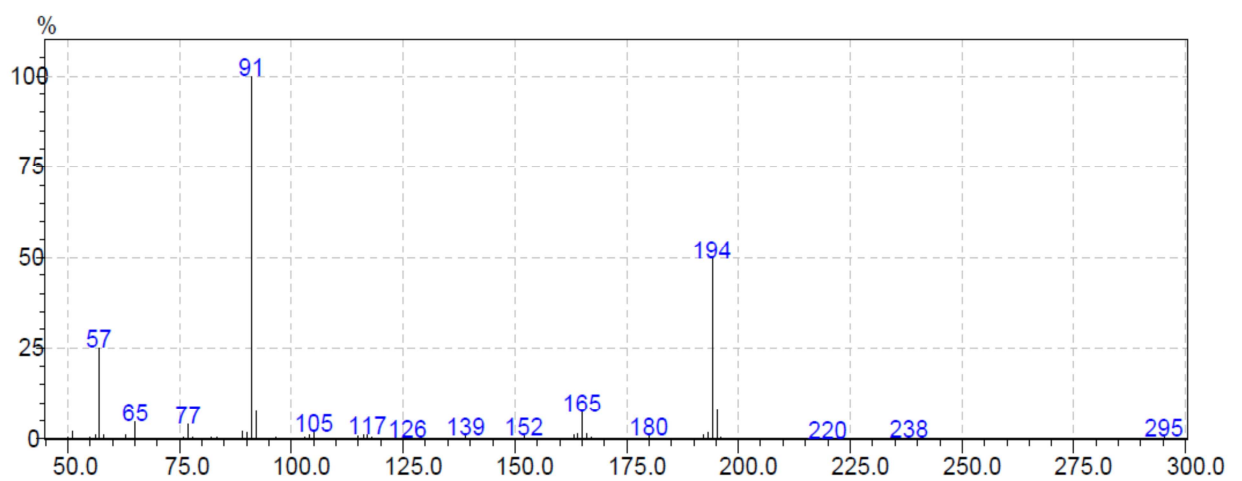
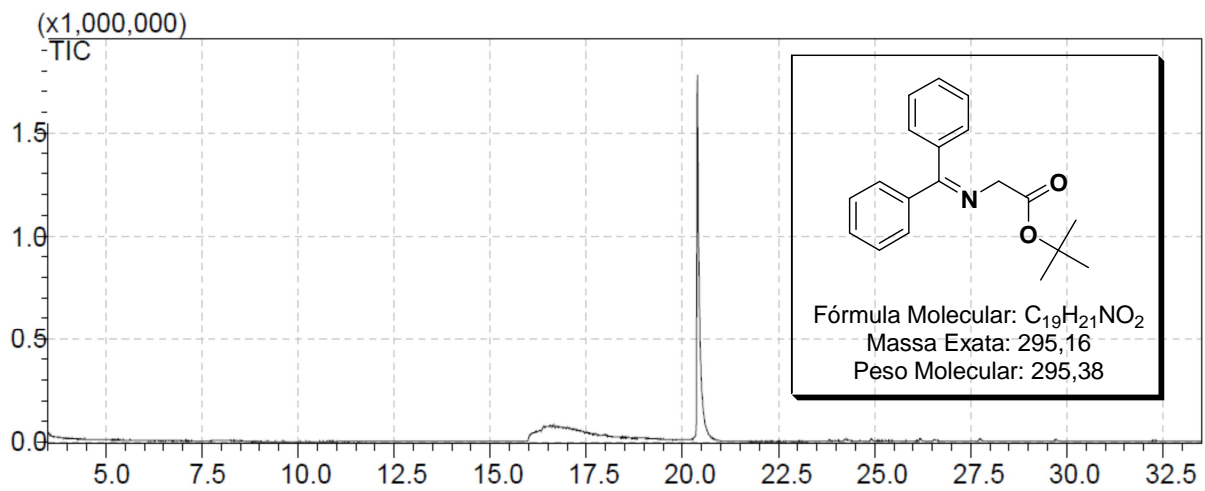
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **8** em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz.



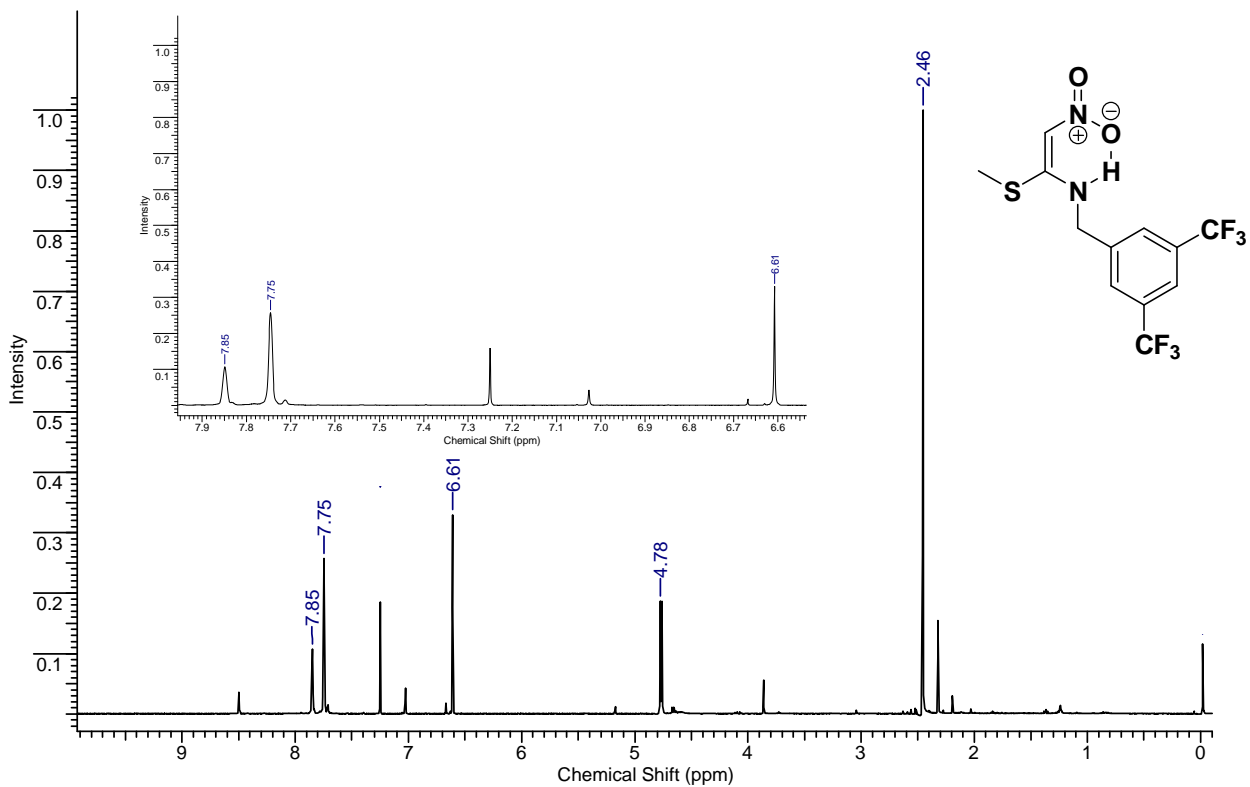
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **10** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.



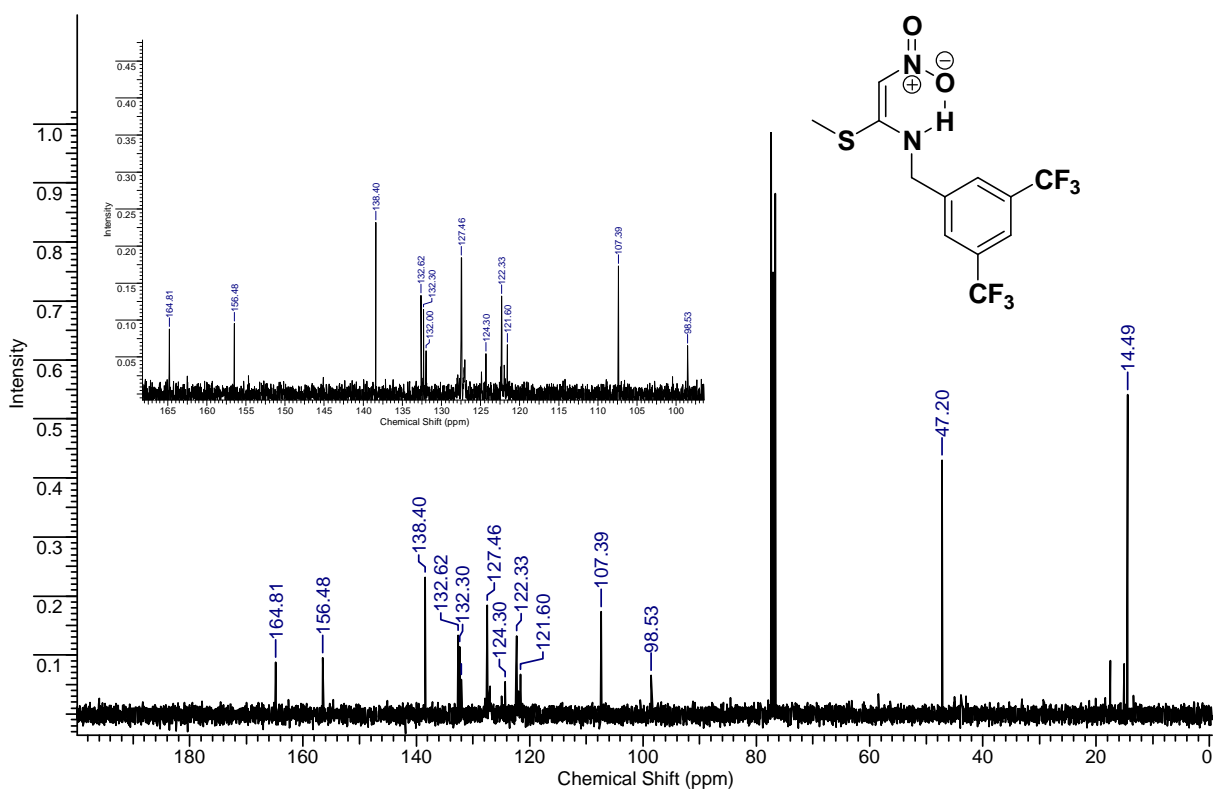
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **10** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.



Cromatograma e Espectro de Massas do composto **10**.

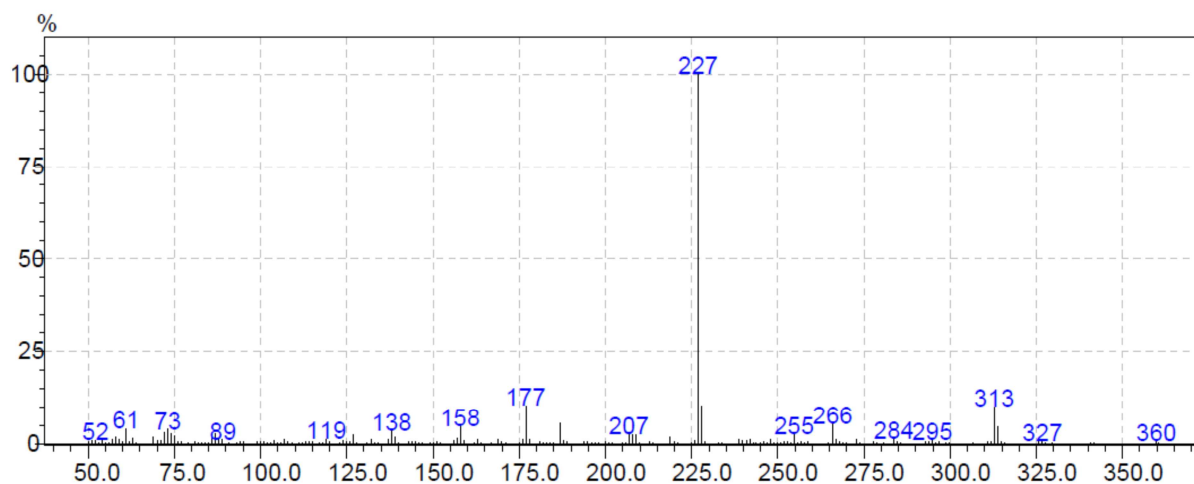
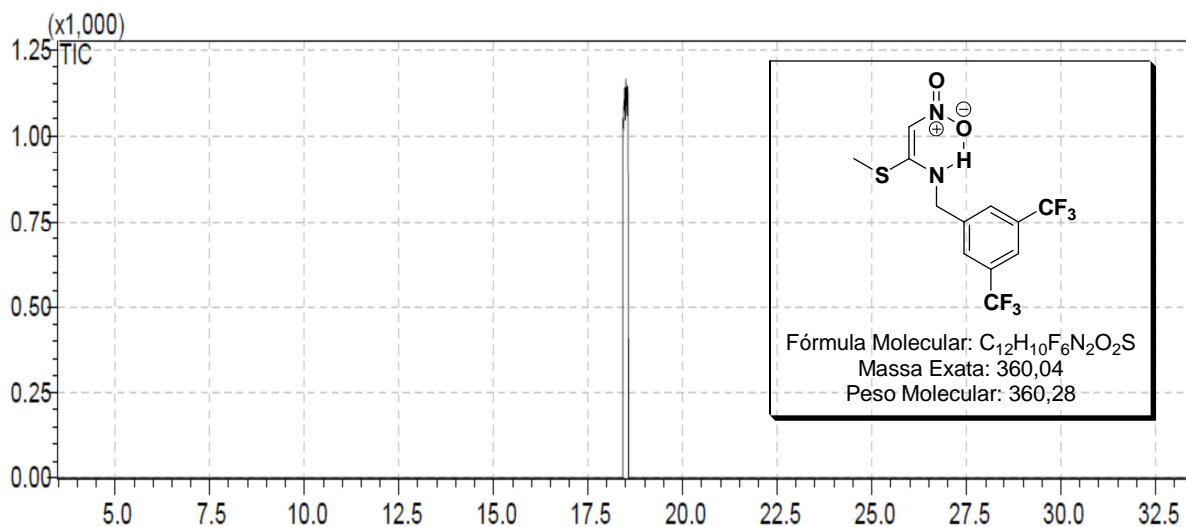


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

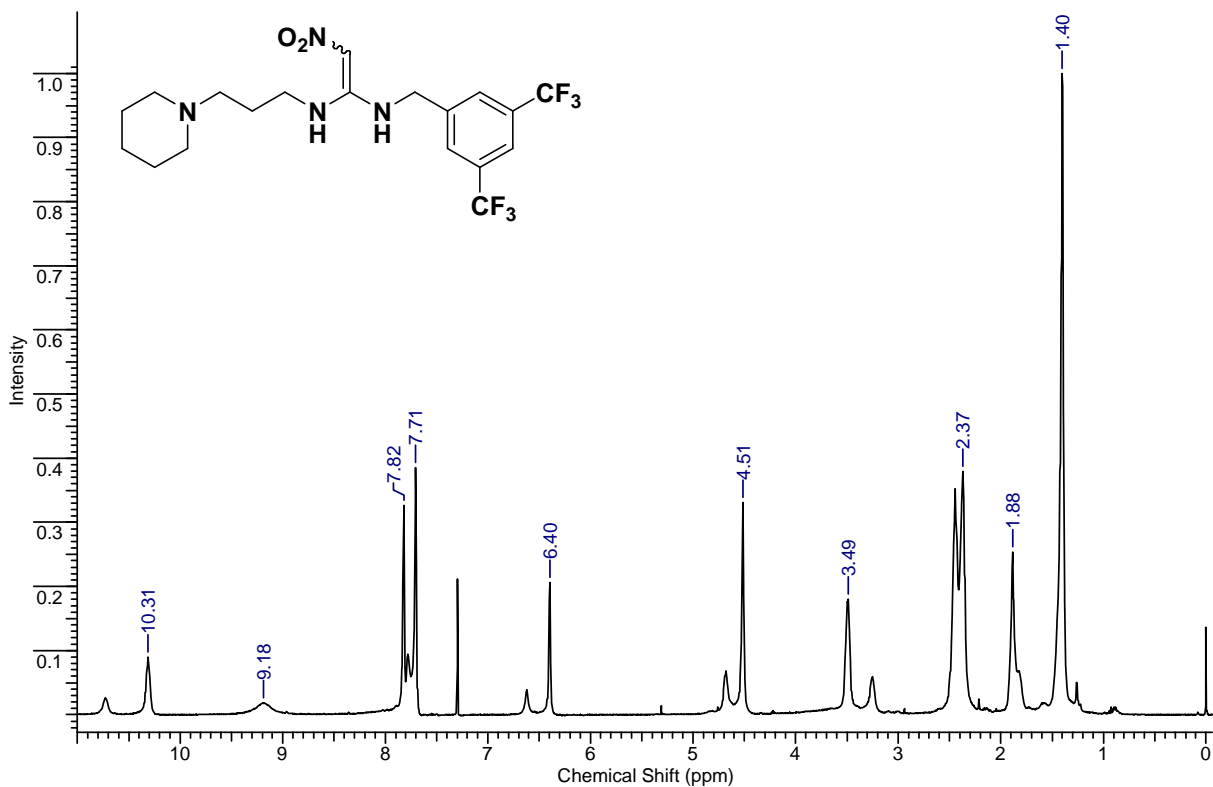


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

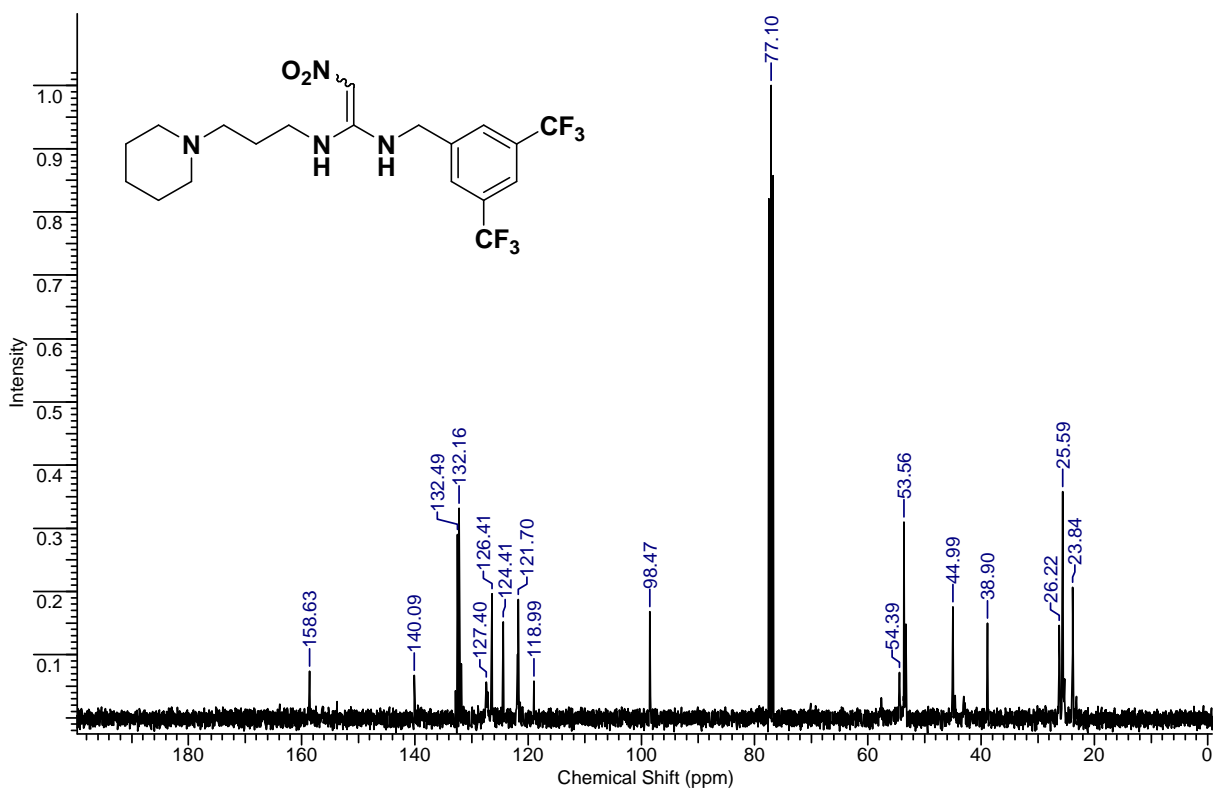




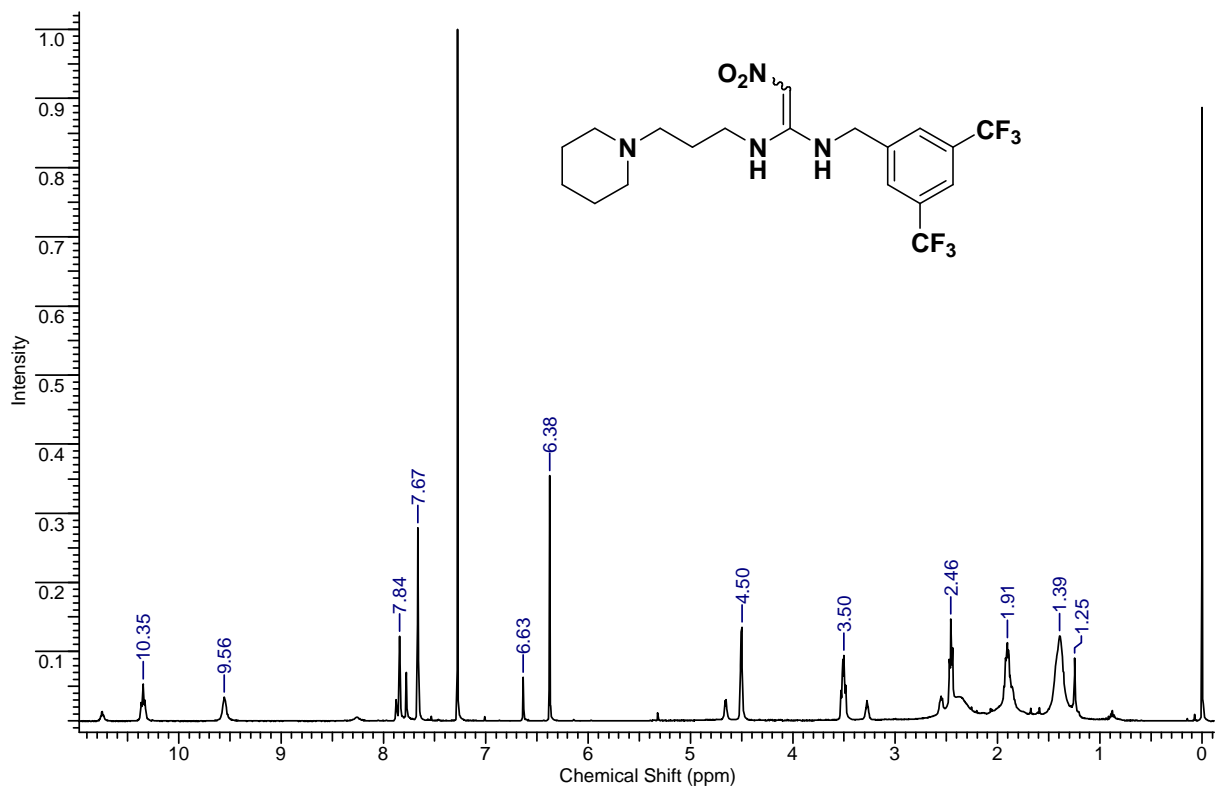
Cromatograma e Espectro de Massas do composto **3**.



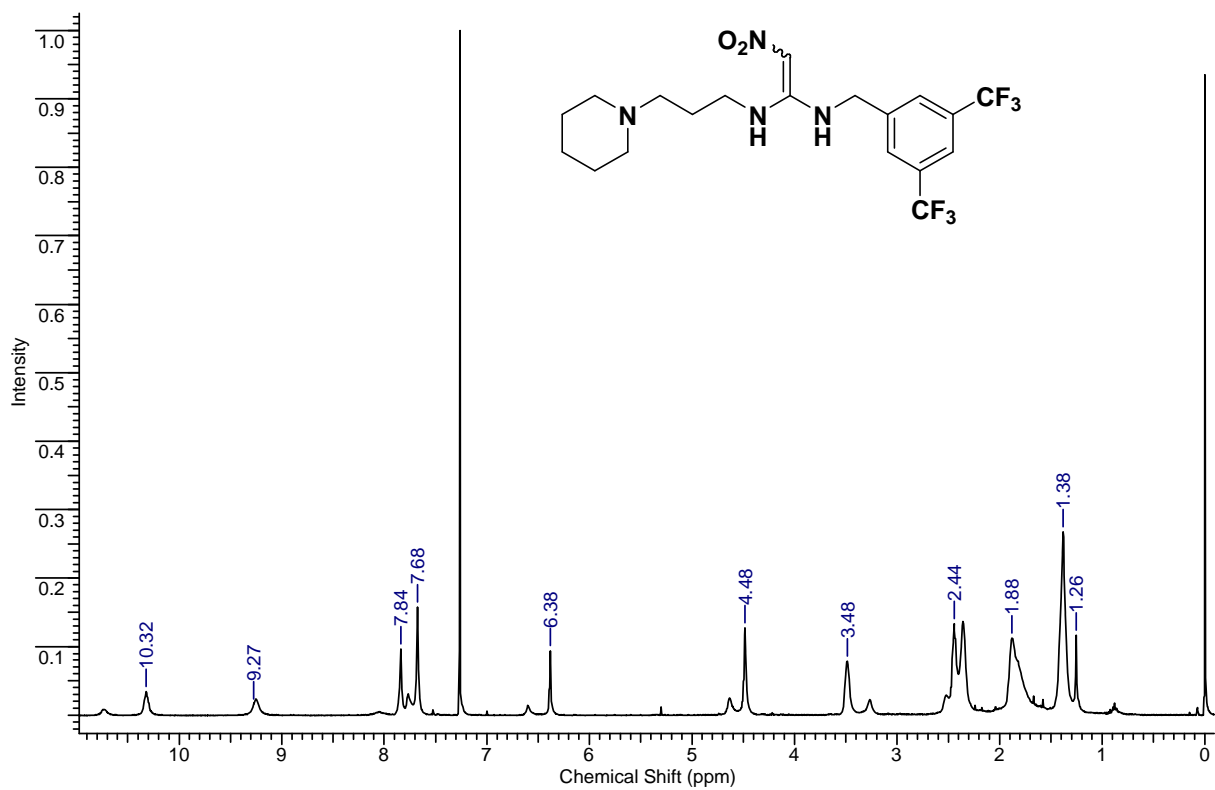
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **5** em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz, 180mM a t.a.



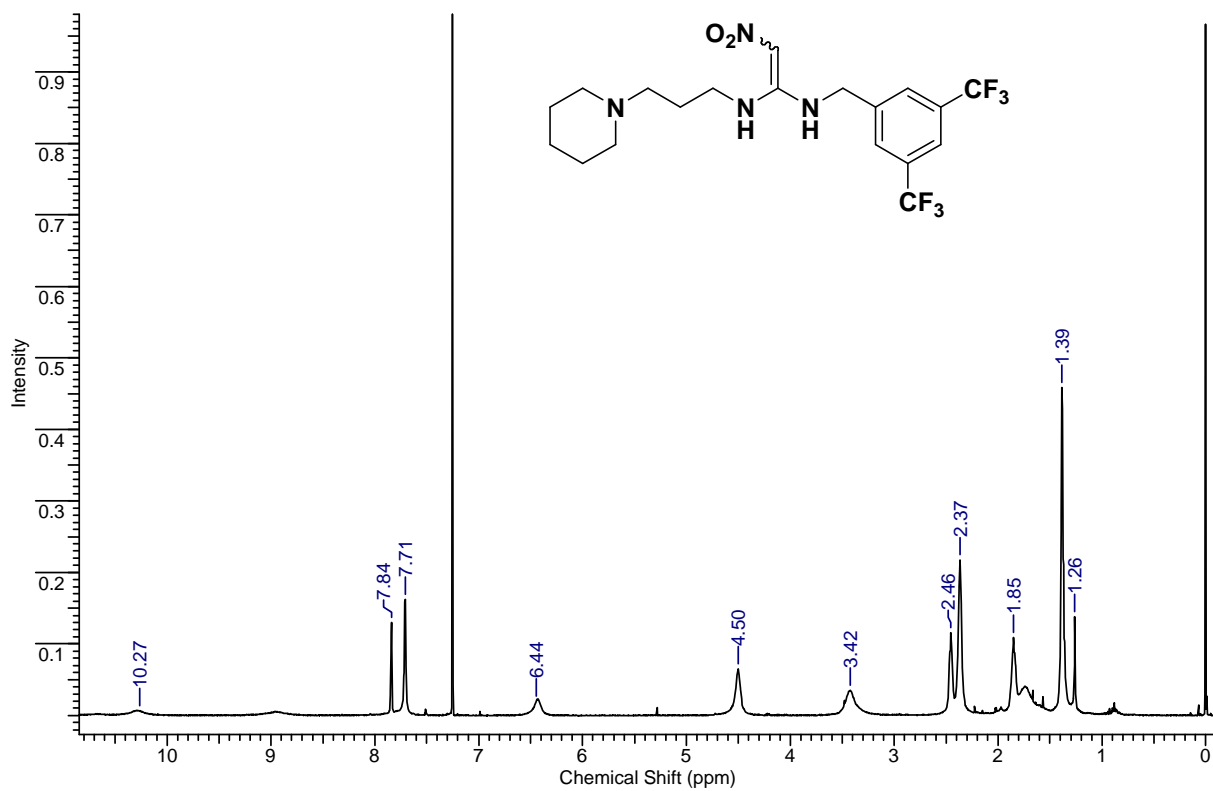
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **5** em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz, 180mM a t.a.



Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz, 13mM a  $0^\circ\text{C}$ .

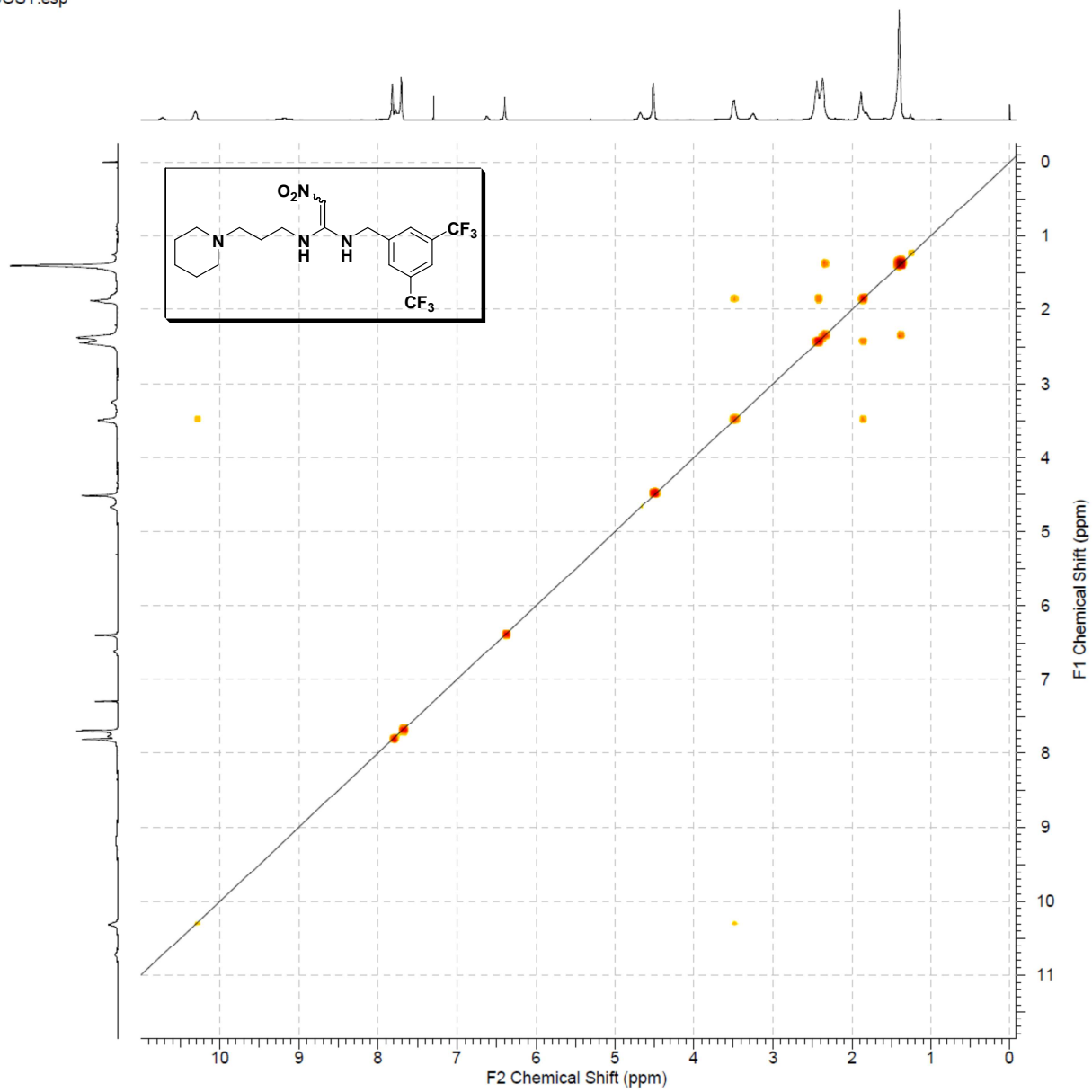


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz, 13mM a  $25^\circ\text{C}$ .



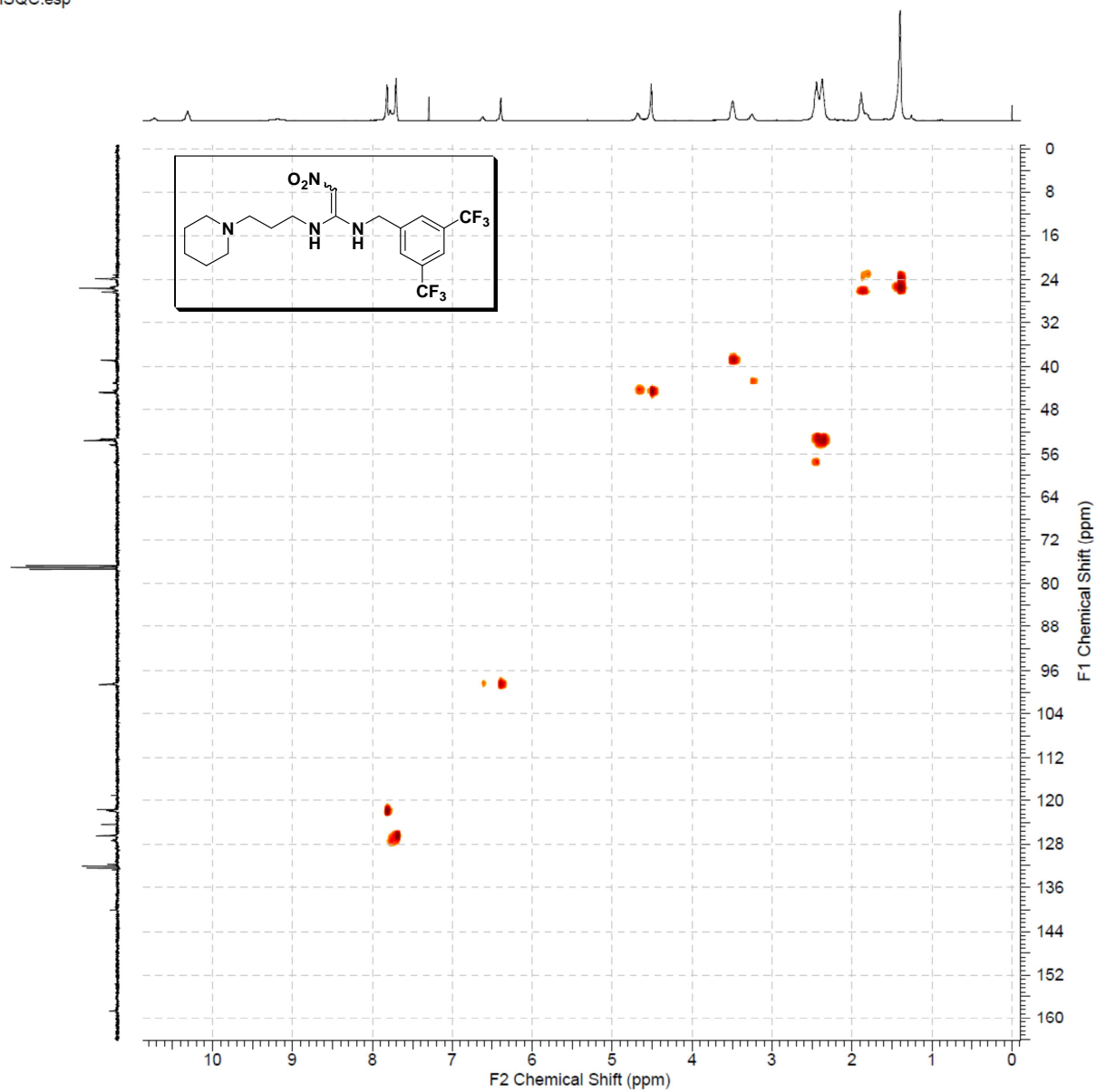
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz, 13mM a  $50^\circ\text{C}$ .

COSY.esp



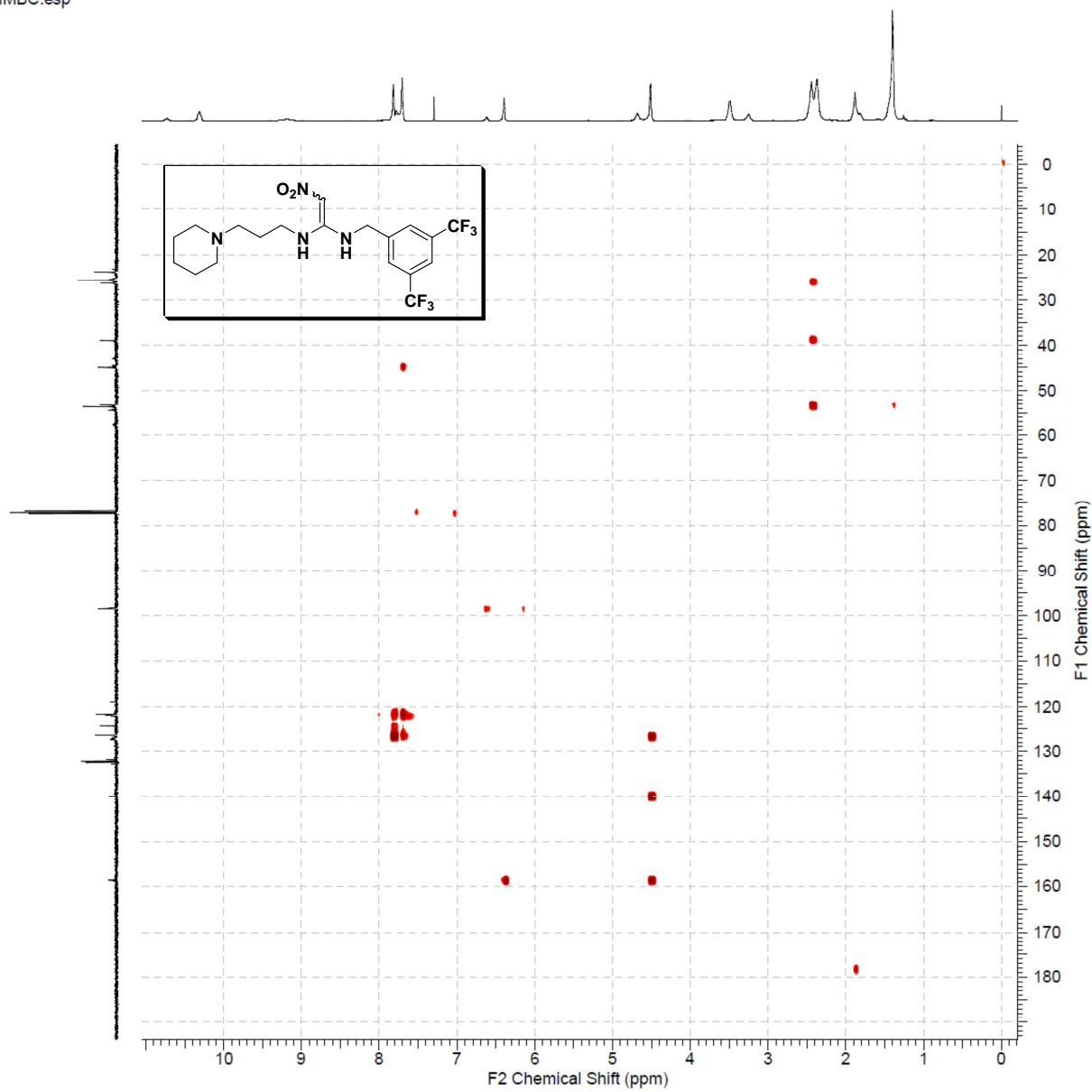
Espectro de COSY do composto **5** em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz.

HSQC.esp

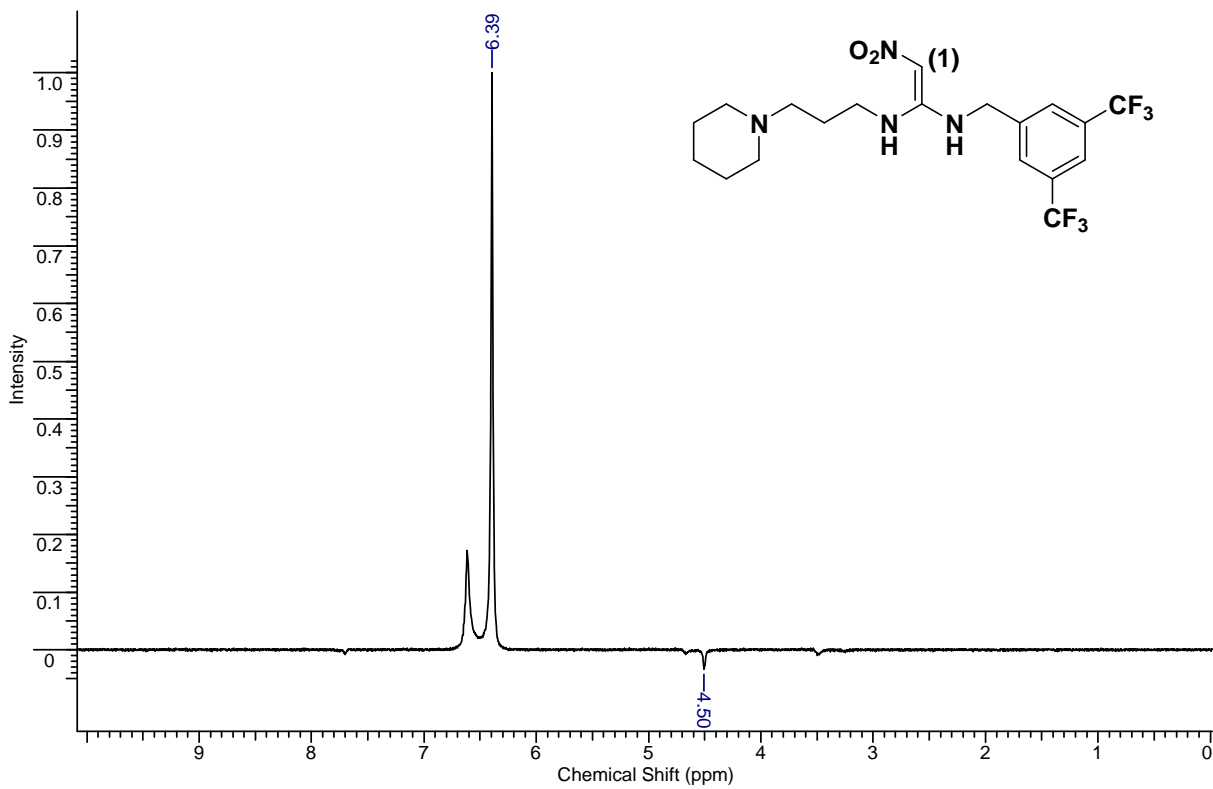


Espectro de HSQC do composto **5** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 e 400MHz.

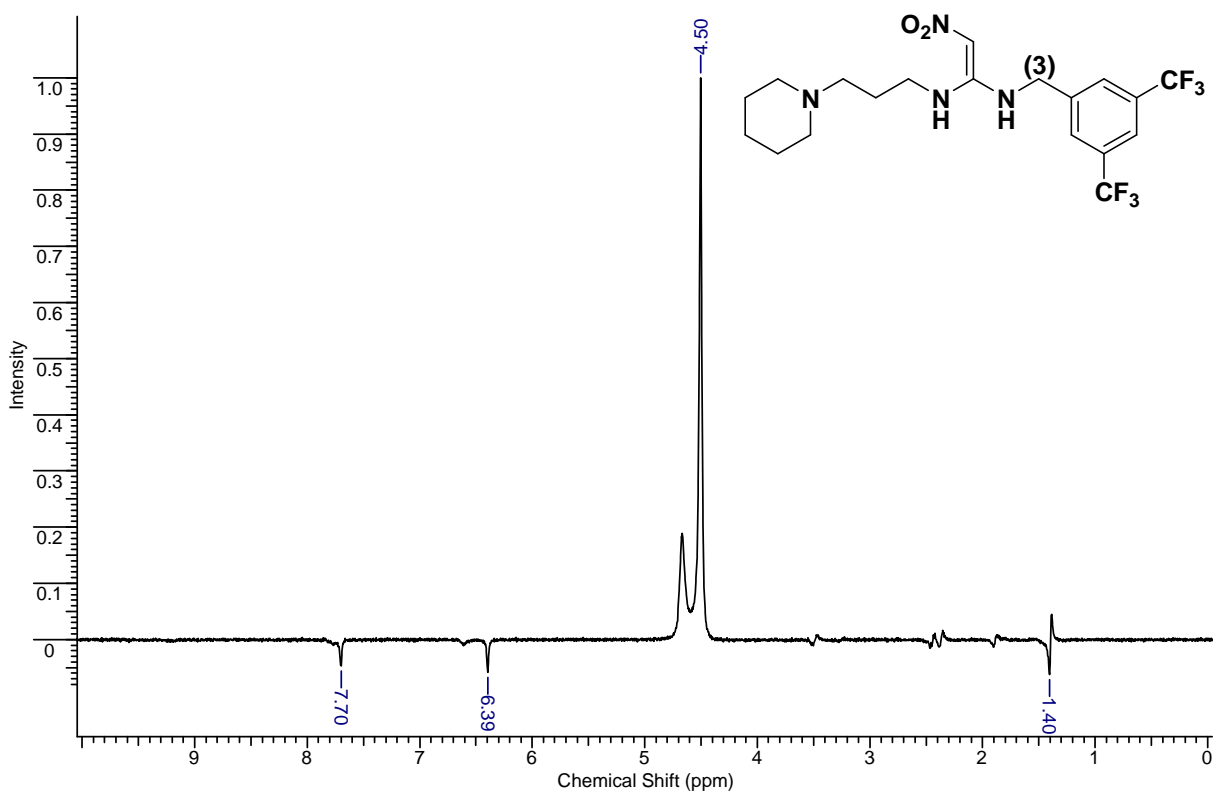
HMBC.esp



Espectro de HMBC do composto **5** em CDCl<sub>3</sub> a 100 e 400MHz.

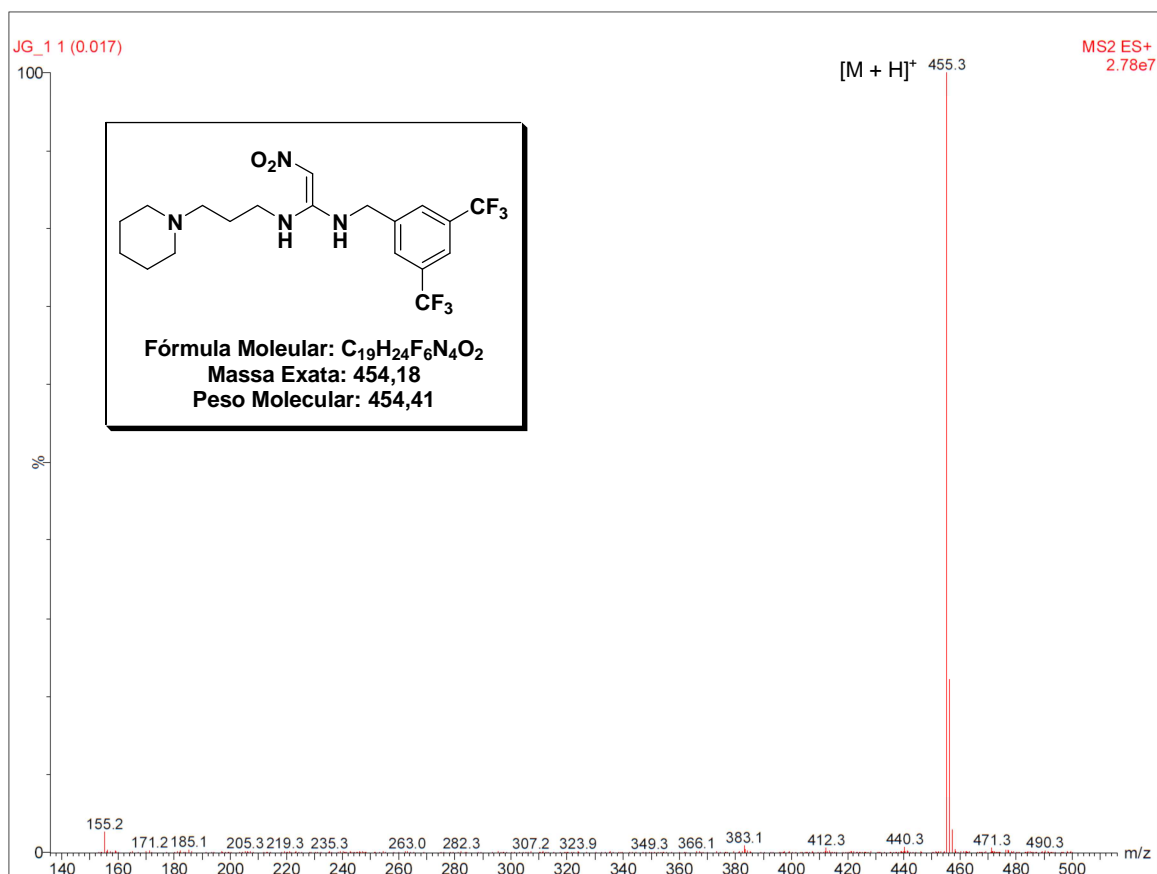


Espectro de NOE do composto **5** em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz irradiado no H (1).

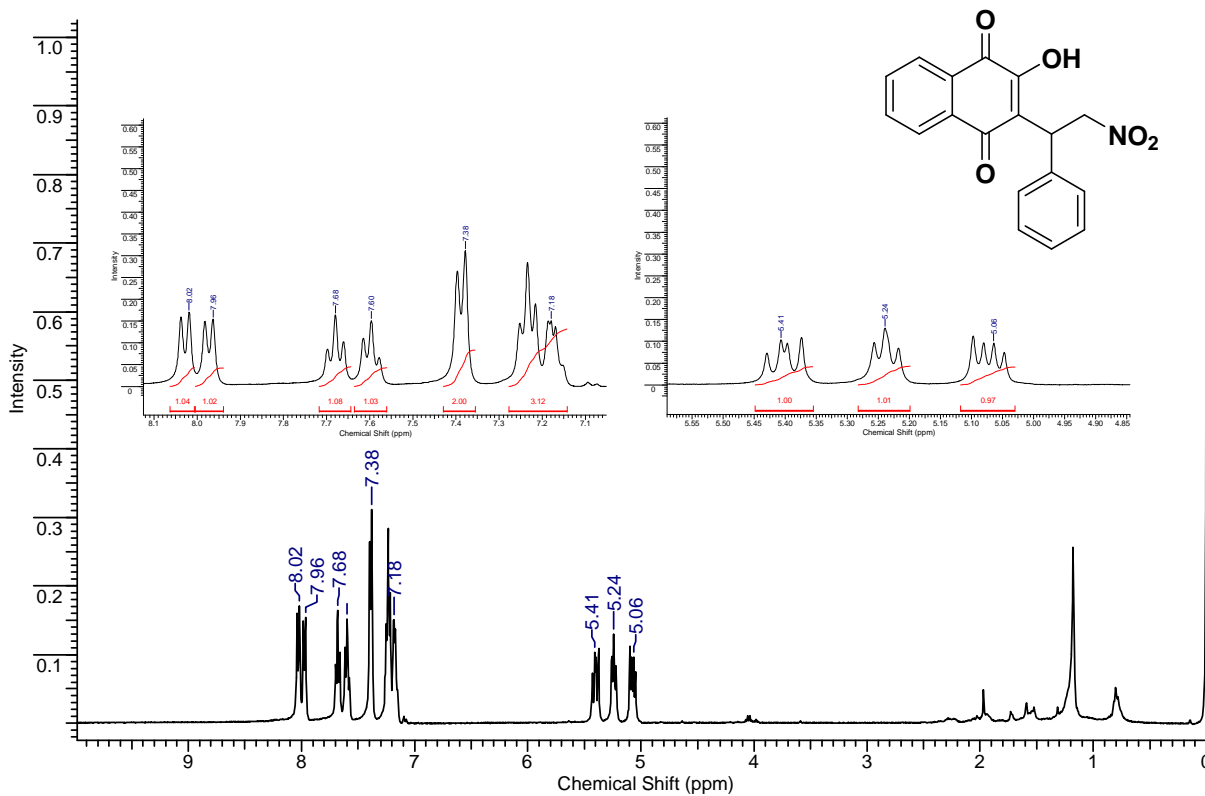


Espectro de NOE do composto **5** em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz irradiado no H (3).

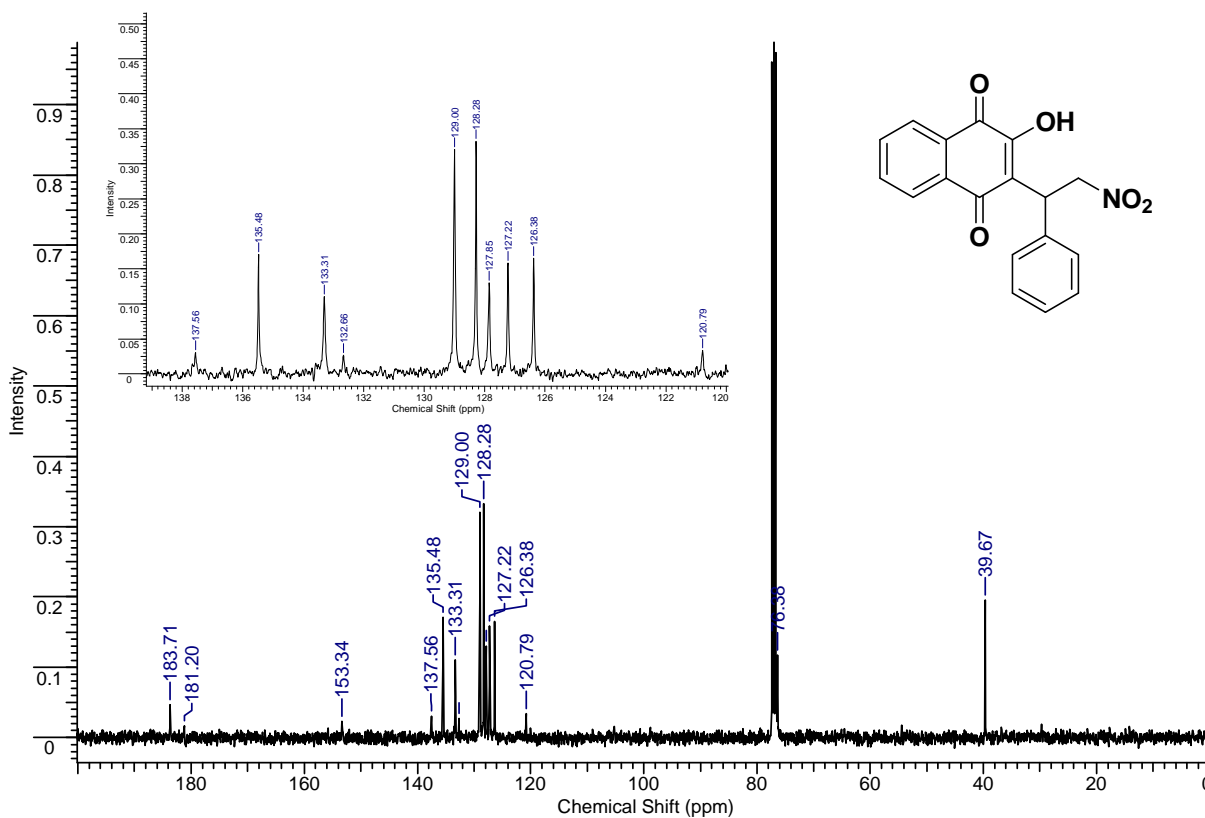




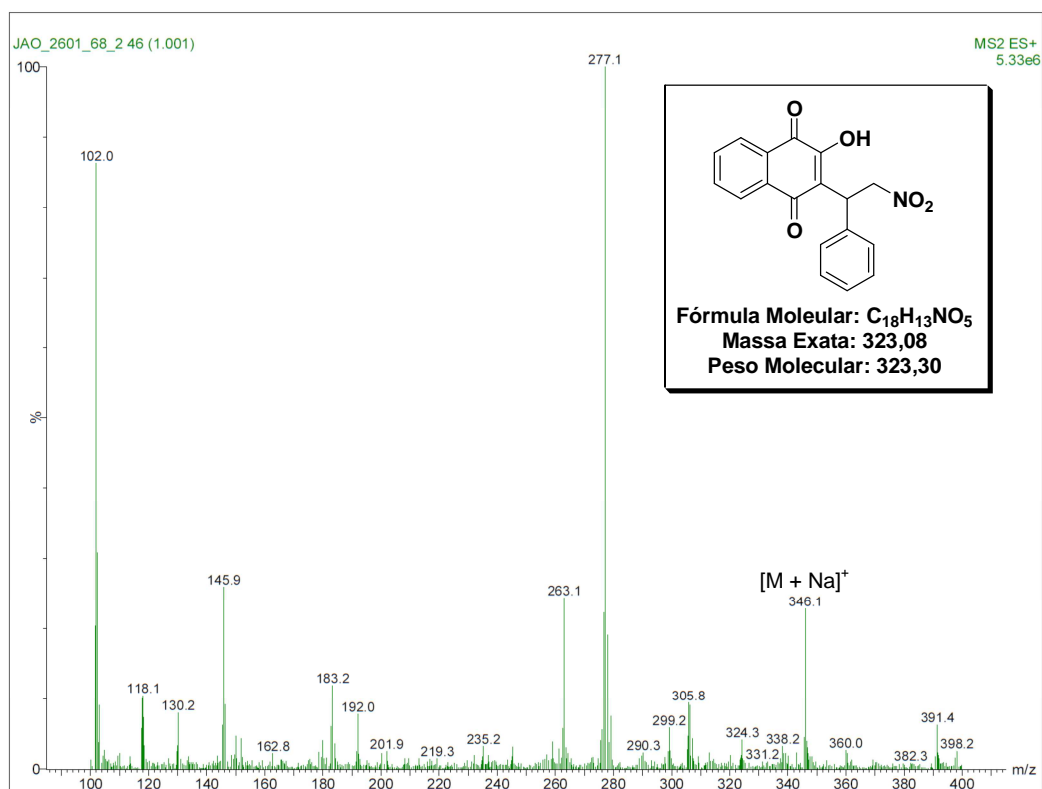
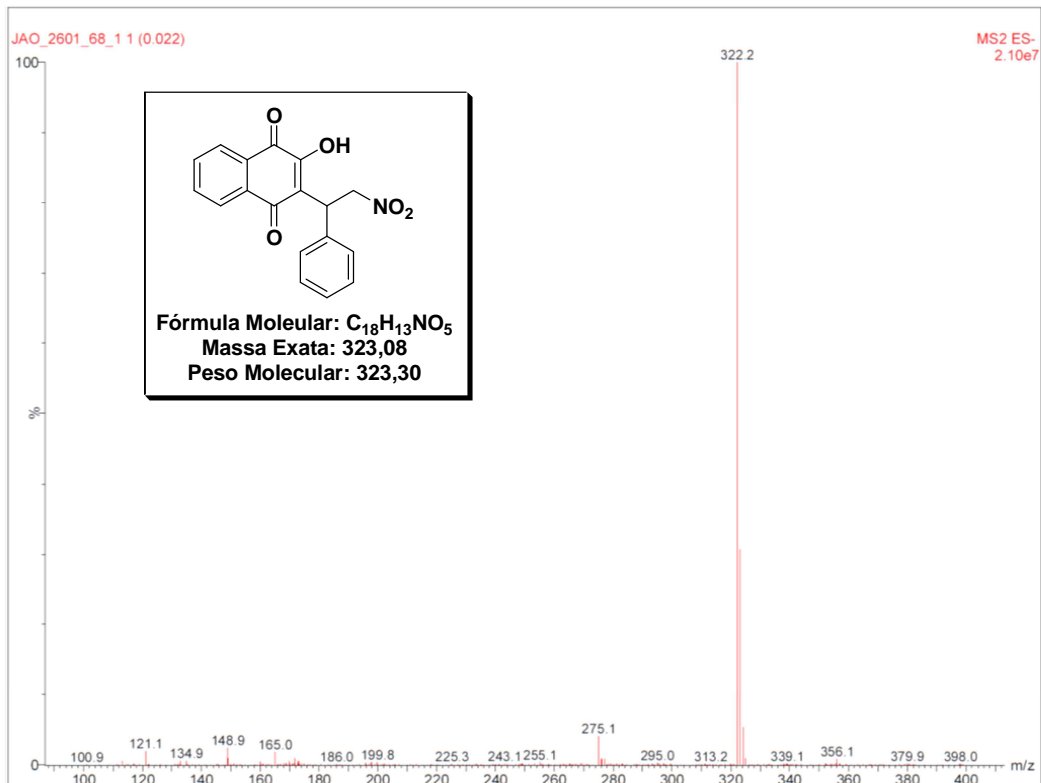
Espectro de Massas no modo positivo do composto 1.

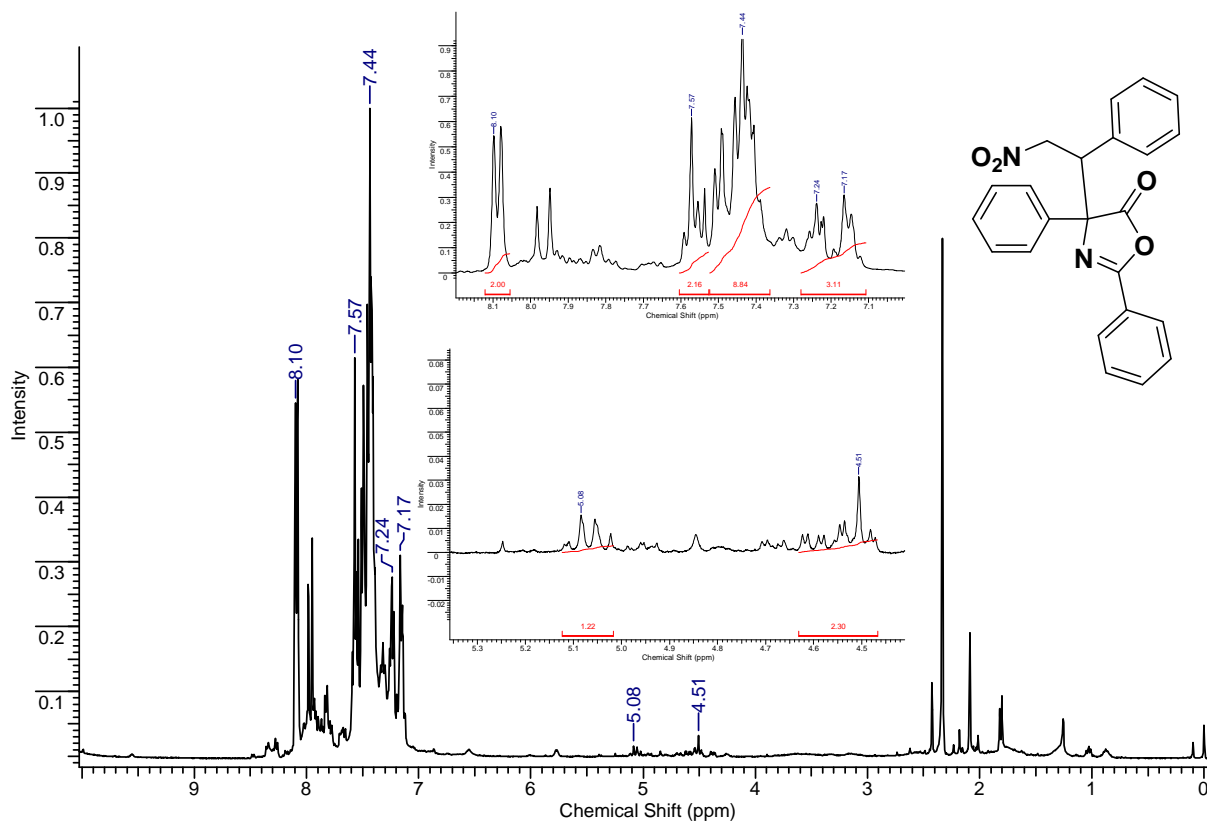


Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 11a em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz.

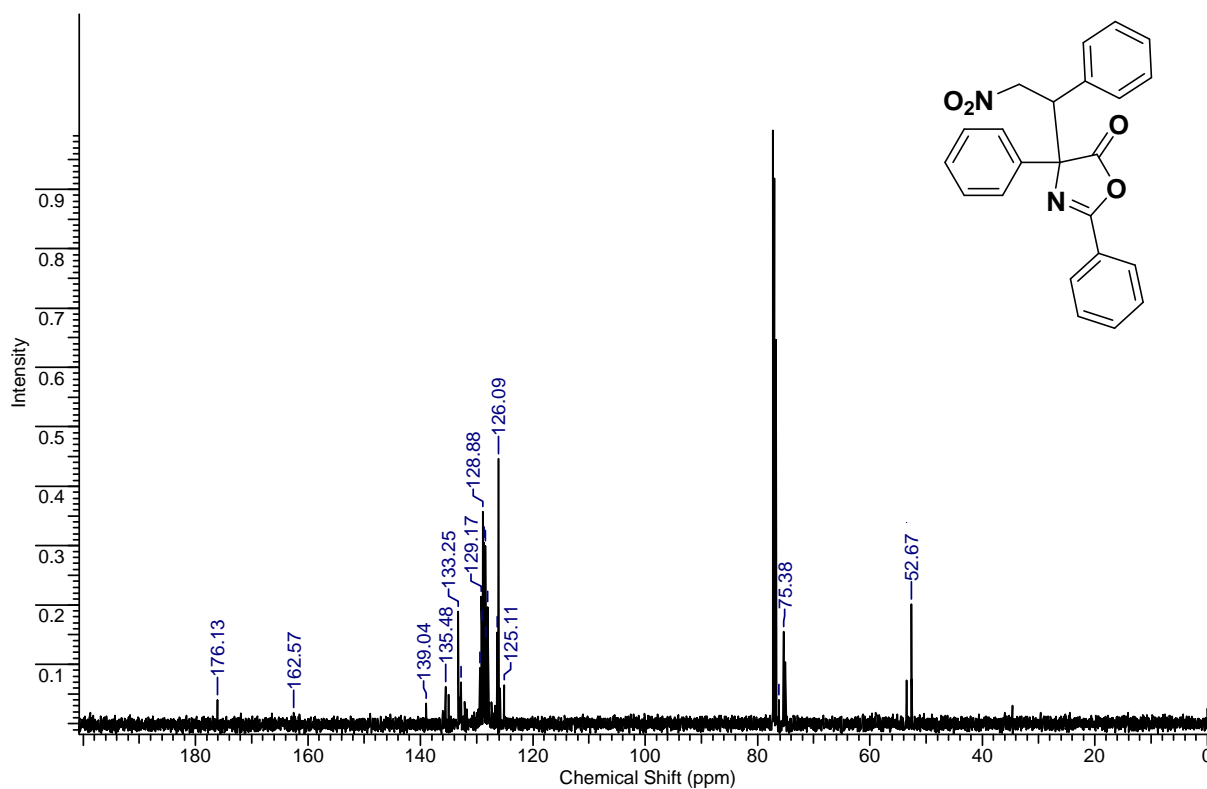


Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto 11a em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz.

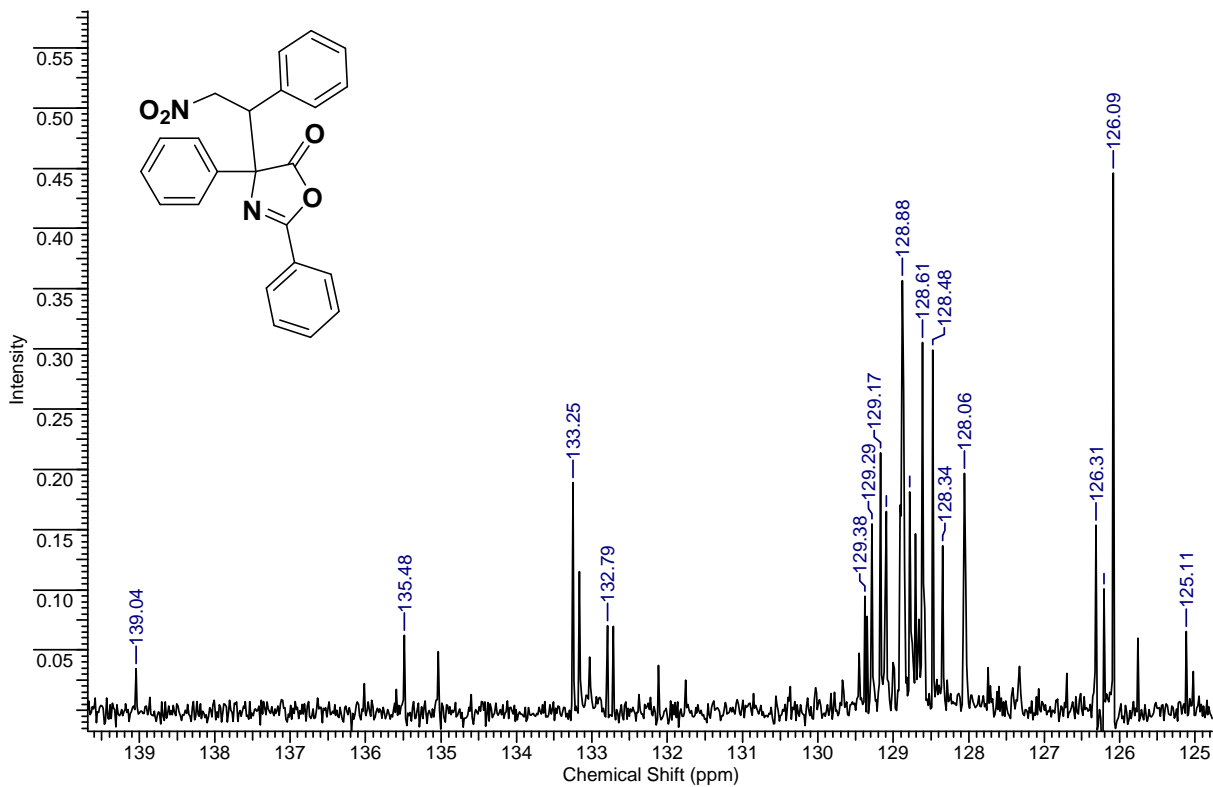




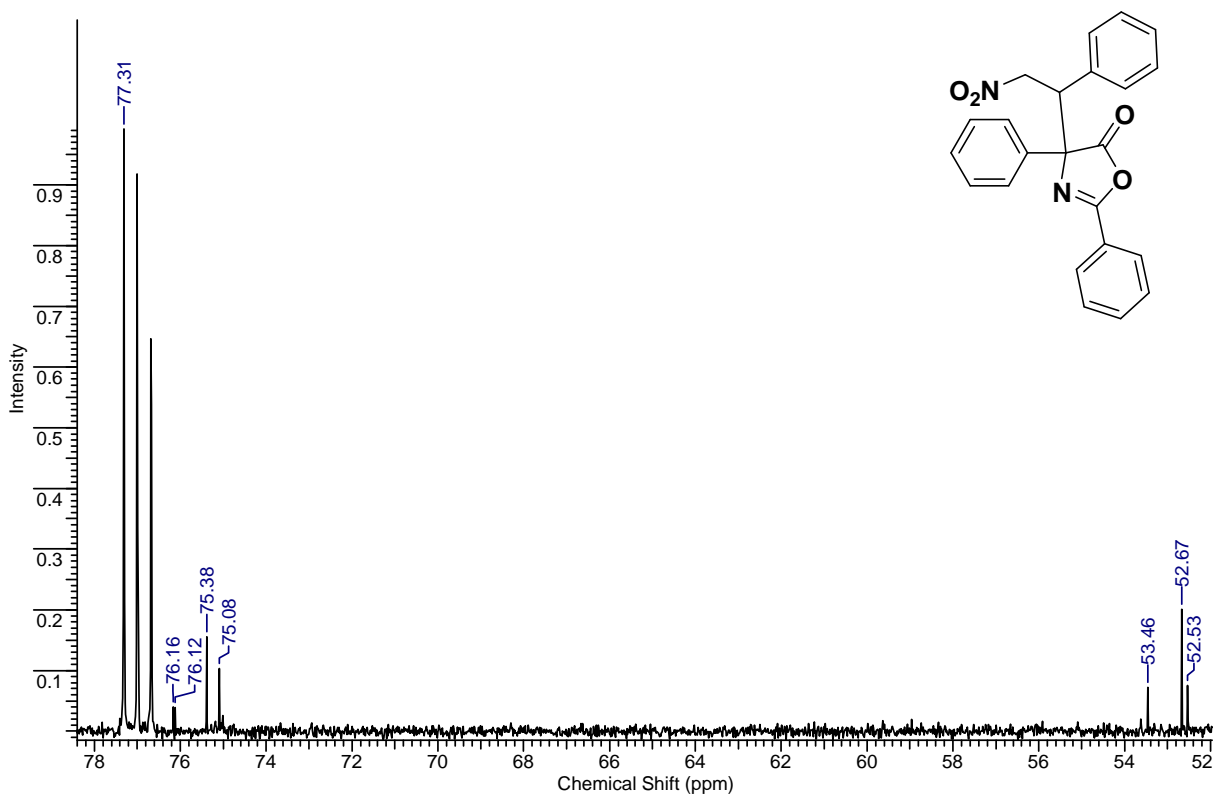
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **11b** em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz.



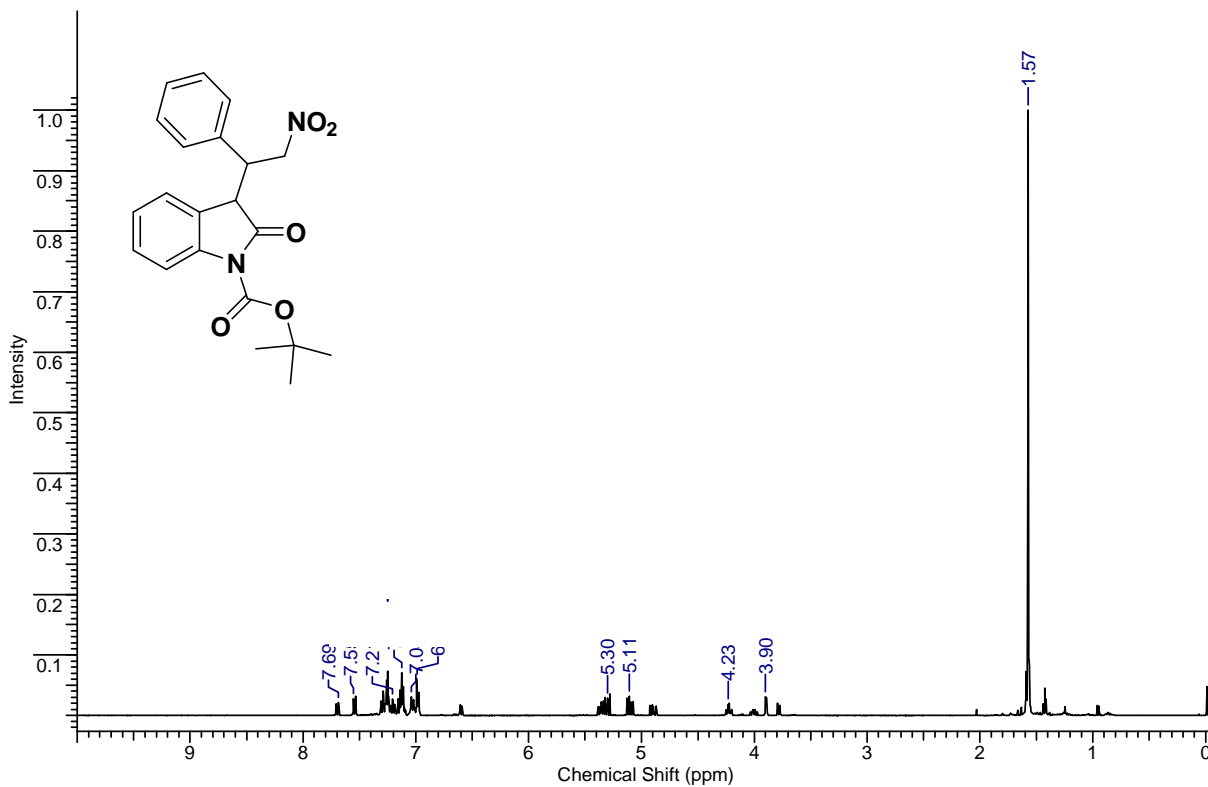
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **11b** em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz.



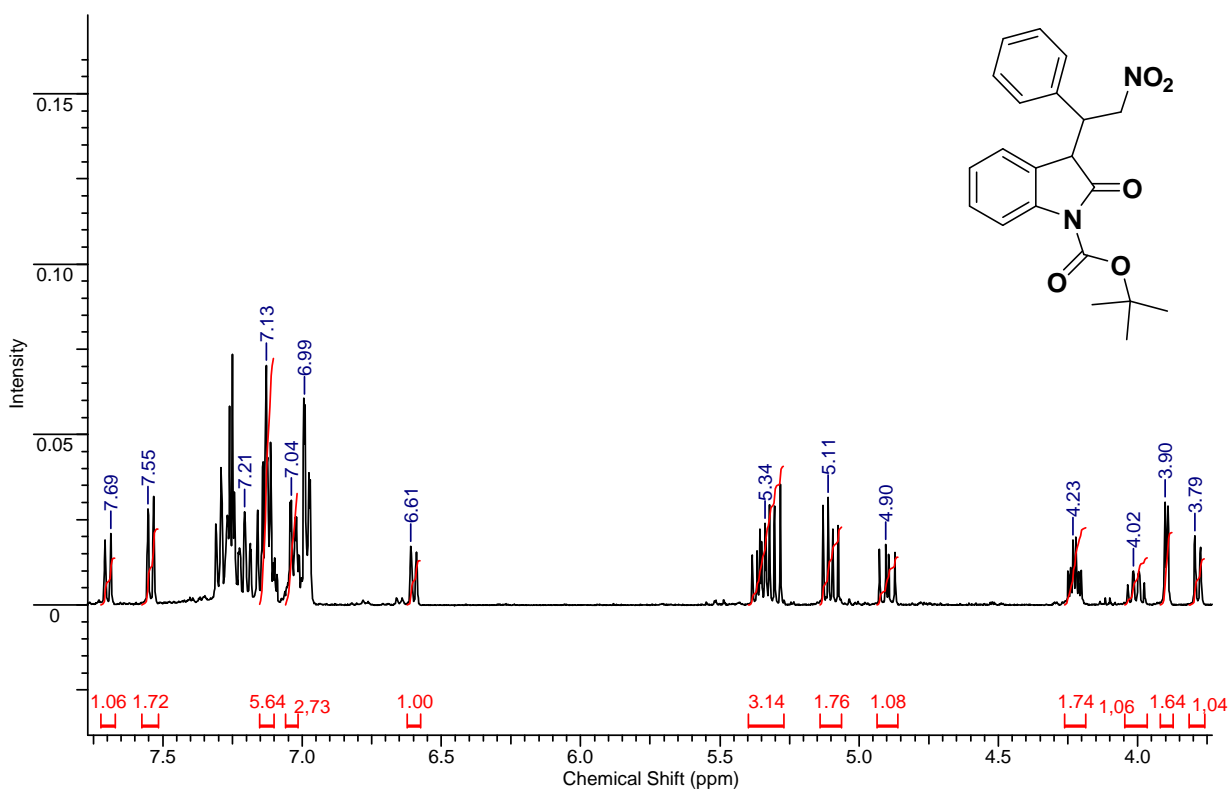
Ampliação da região entre 140,0 ppm a 124,0 ppm.



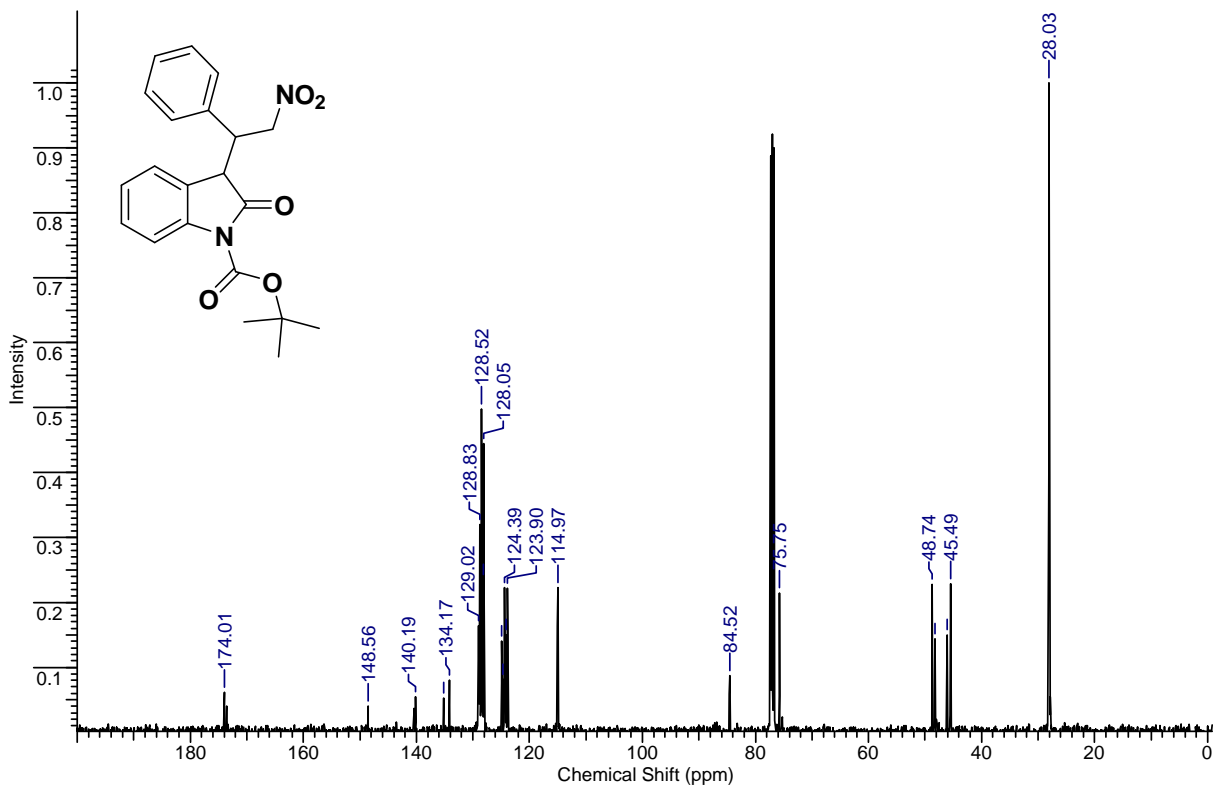
Ampliação da região entre 78,0 a 52,0 ppm - sinais dos diastereoisômeros (76,1; 75,0; 53,4 e 52,5 ppm).



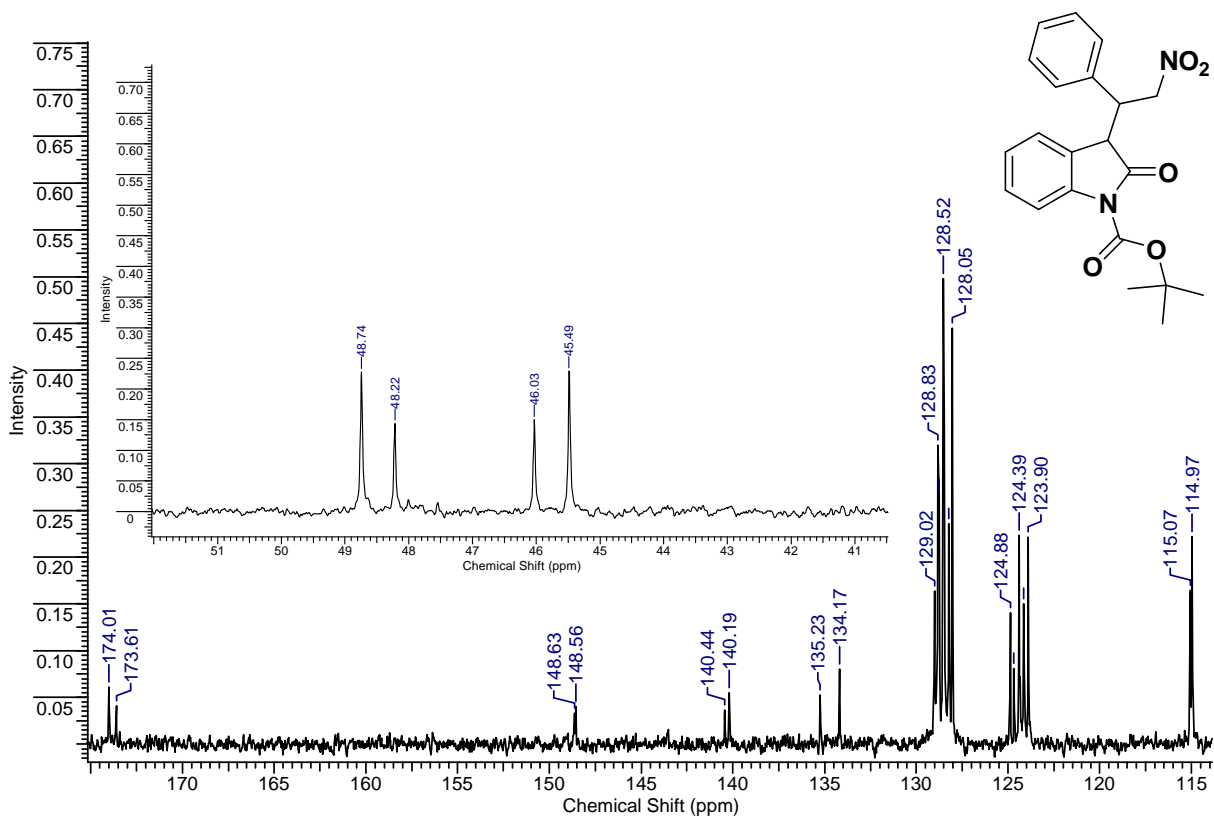
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **11c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.



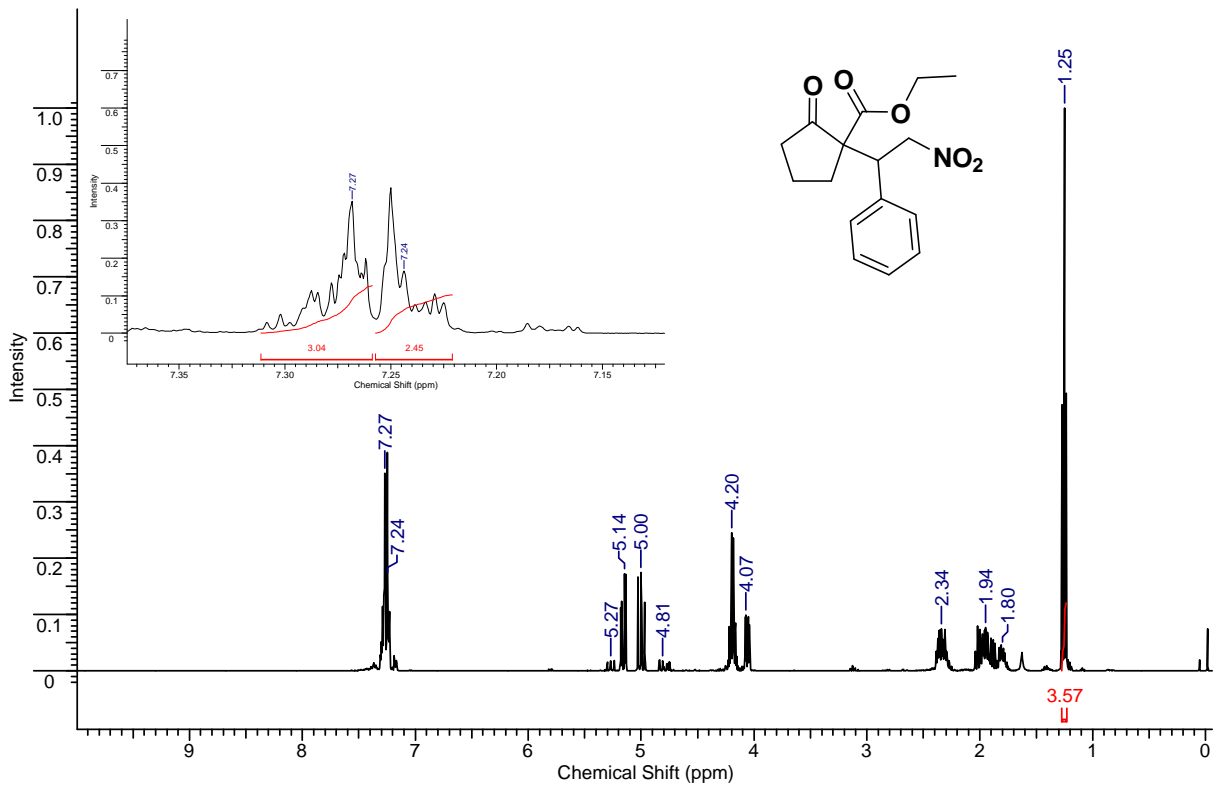
Ampliação das regiões entre 8,00 a 3,50 ppm - sinais dos diastereoisômeros (7,55; 5,34; 4,23 e 3,79 ppm).



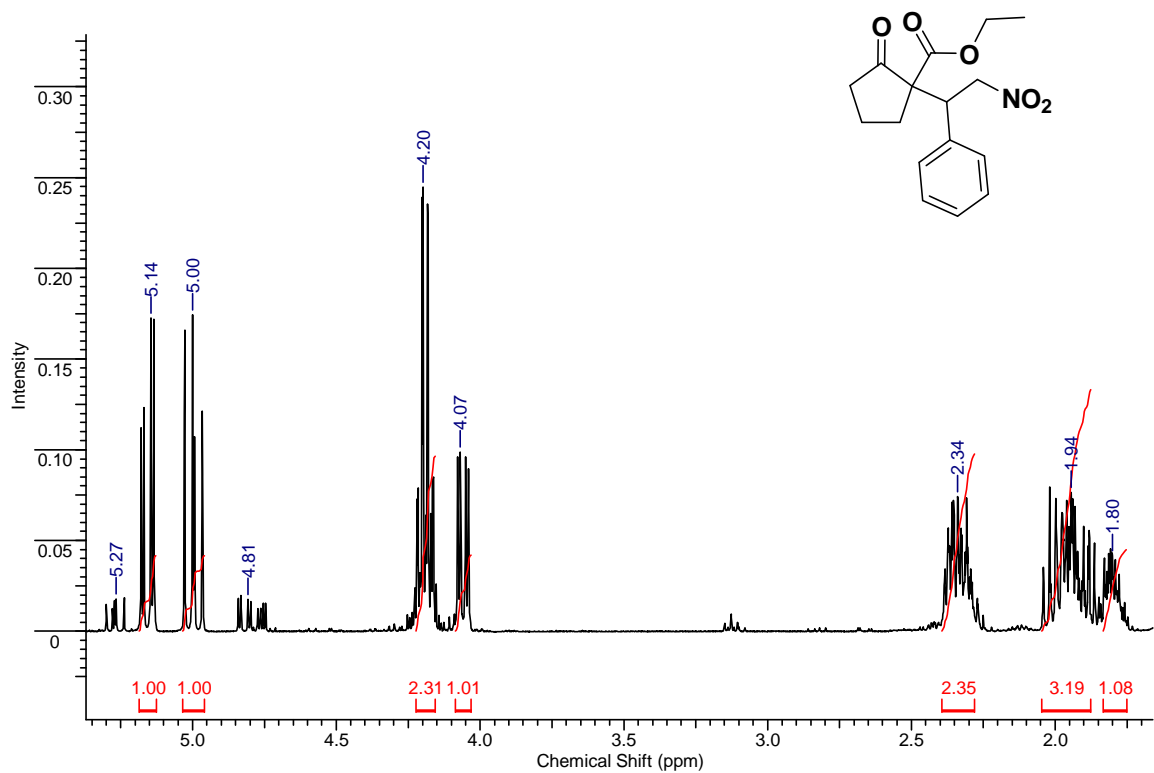
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **11c** em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz.



Ampliação da região entre 174,0 a 114,9 ppm e 52 a 41 ppm - sinais dos diastereoisômeros (173,6, 148,6, 140,4, 115, 48,2 e 46,0 ppm).

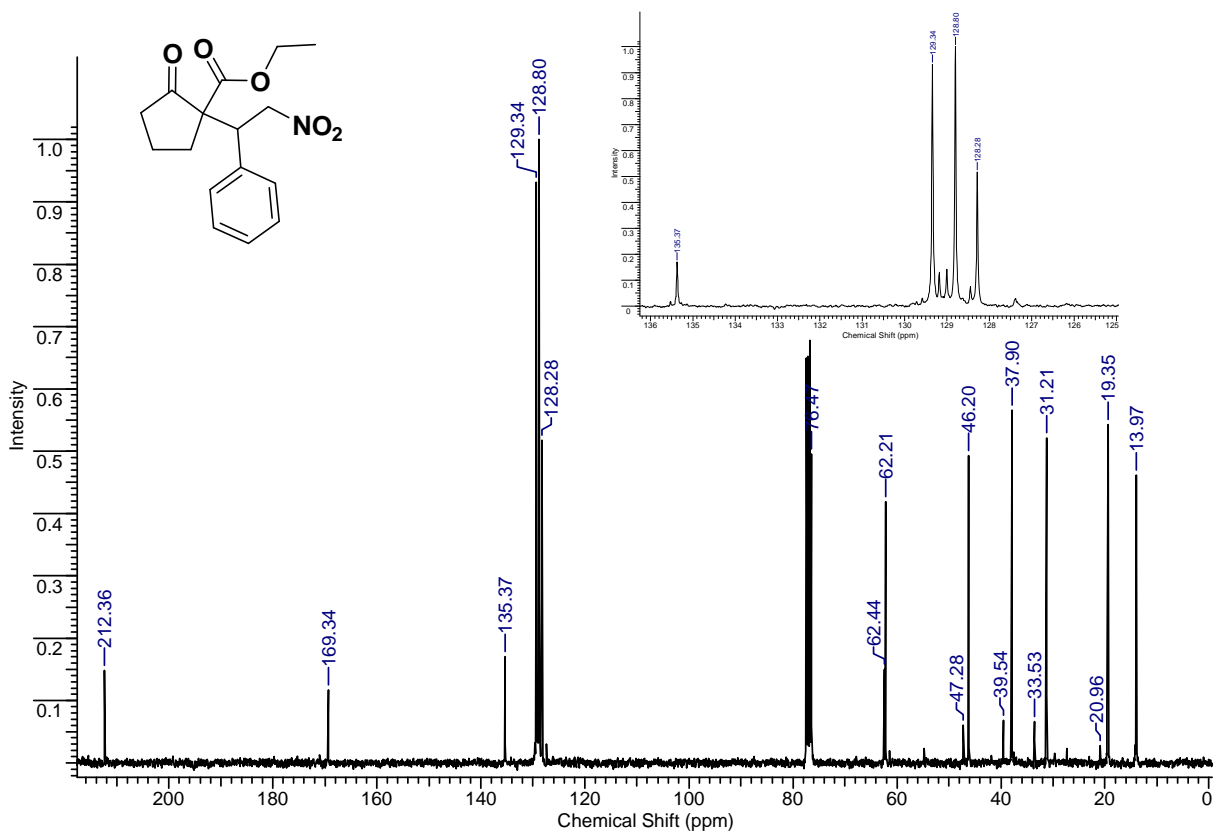


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **11d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

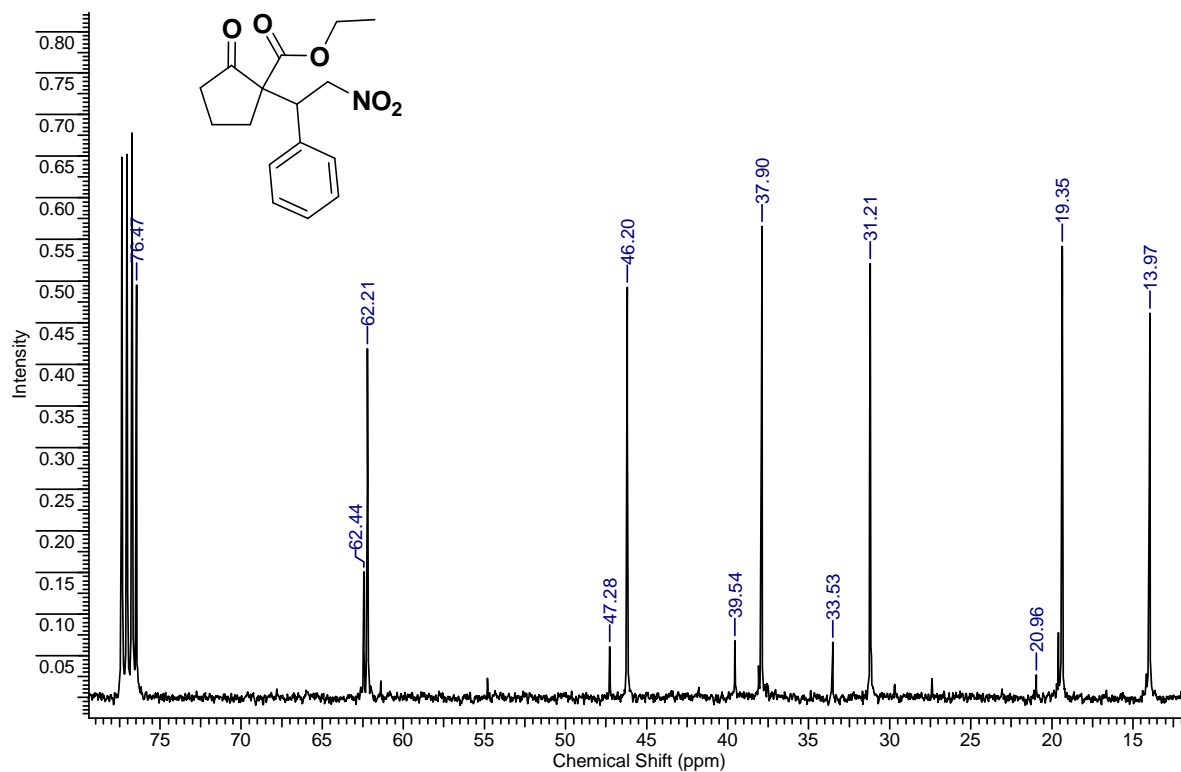


Ampliação da região entre 5,30 ppm a 1,75 ppm.

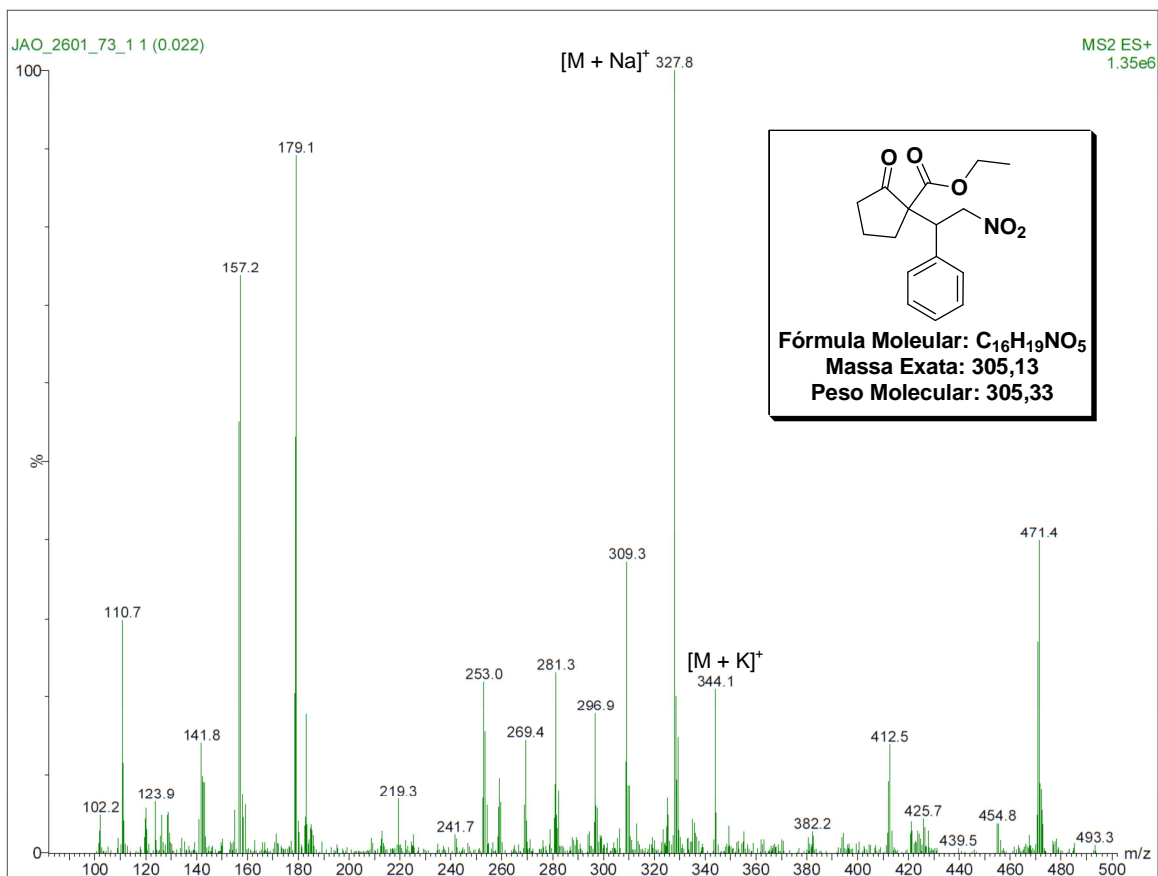




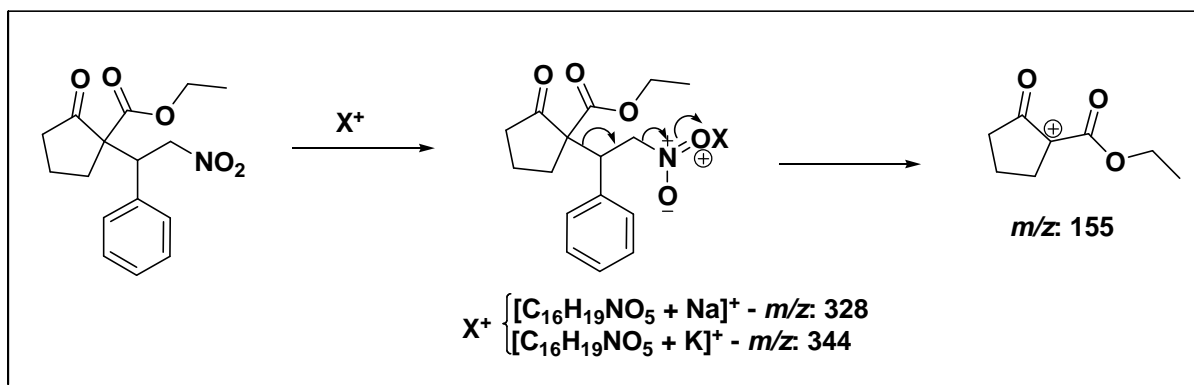
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **11d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.



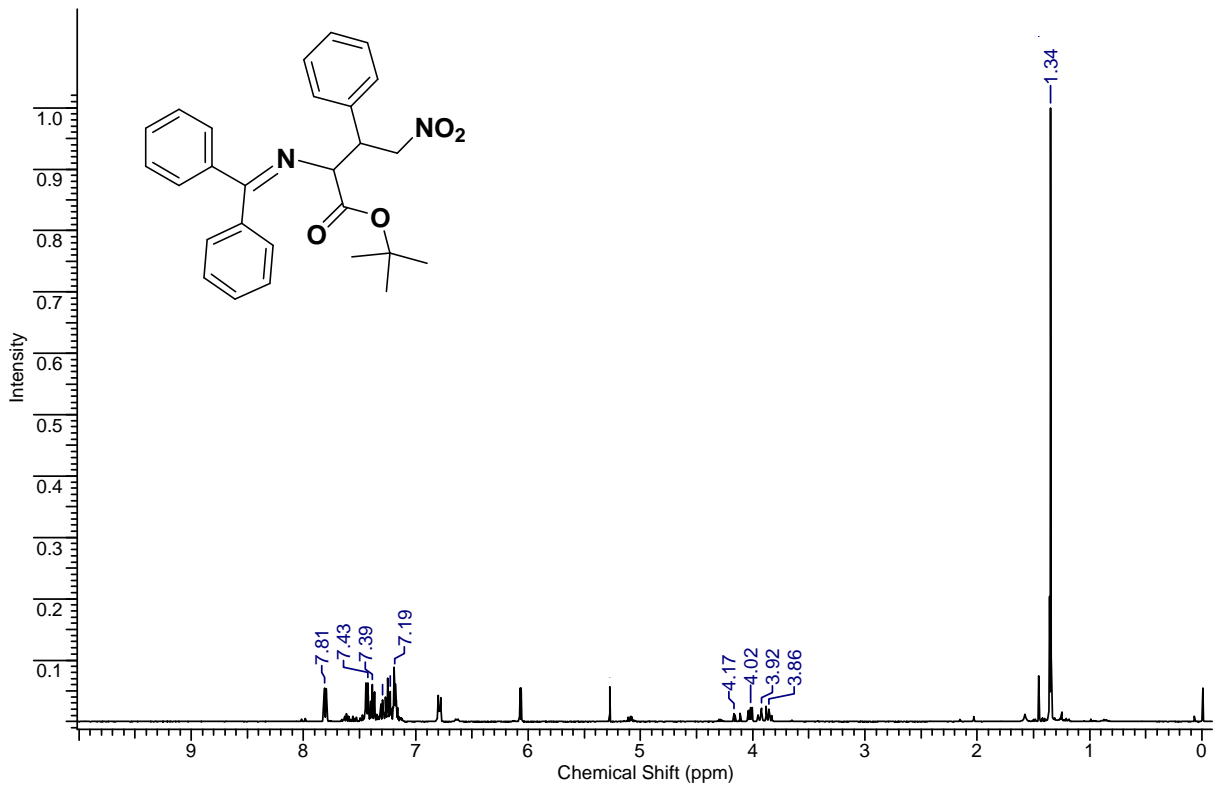
Ampliação da região entre 80,0 a 12,0 ppm - sinais dos diastereoisômeros (47,2, 39,5, 33,5 e 20,9 ppm).



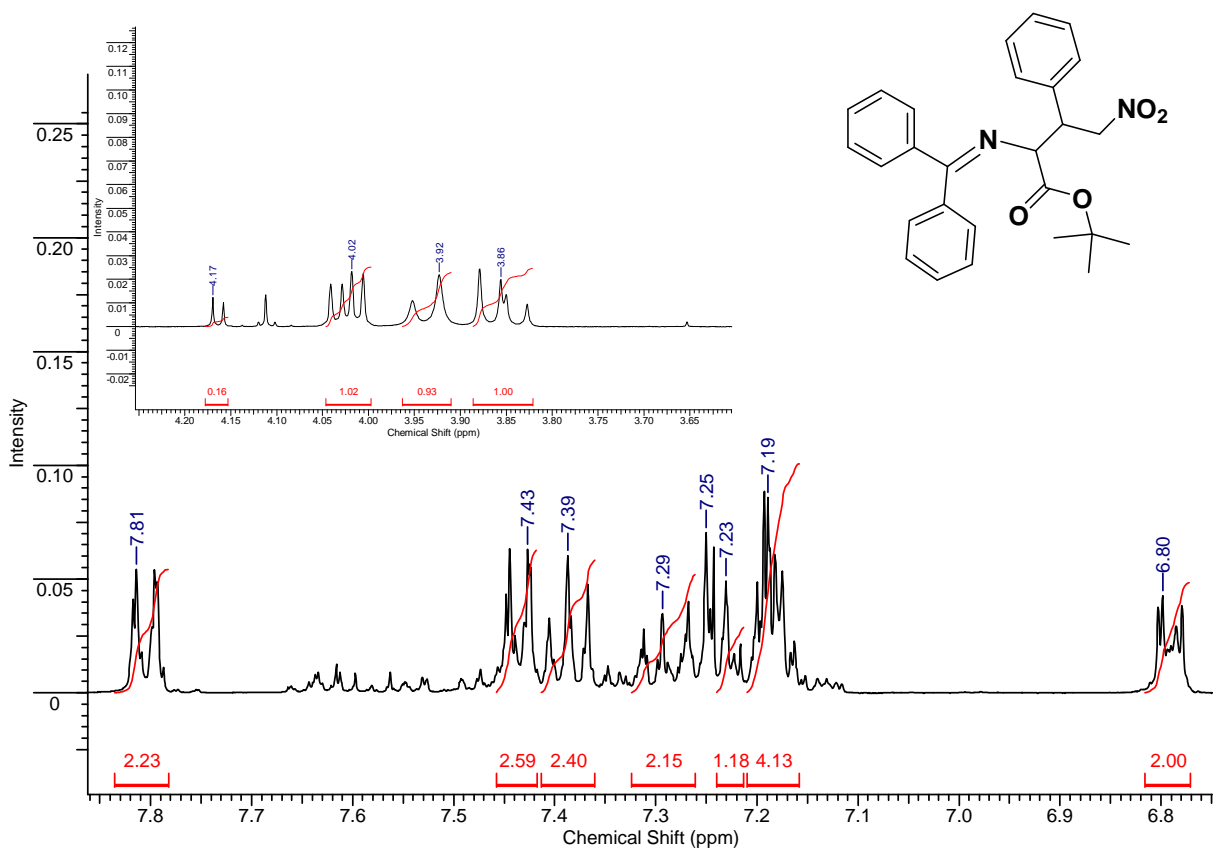
Espectro de Massas no modo positivo do composto **11d**.



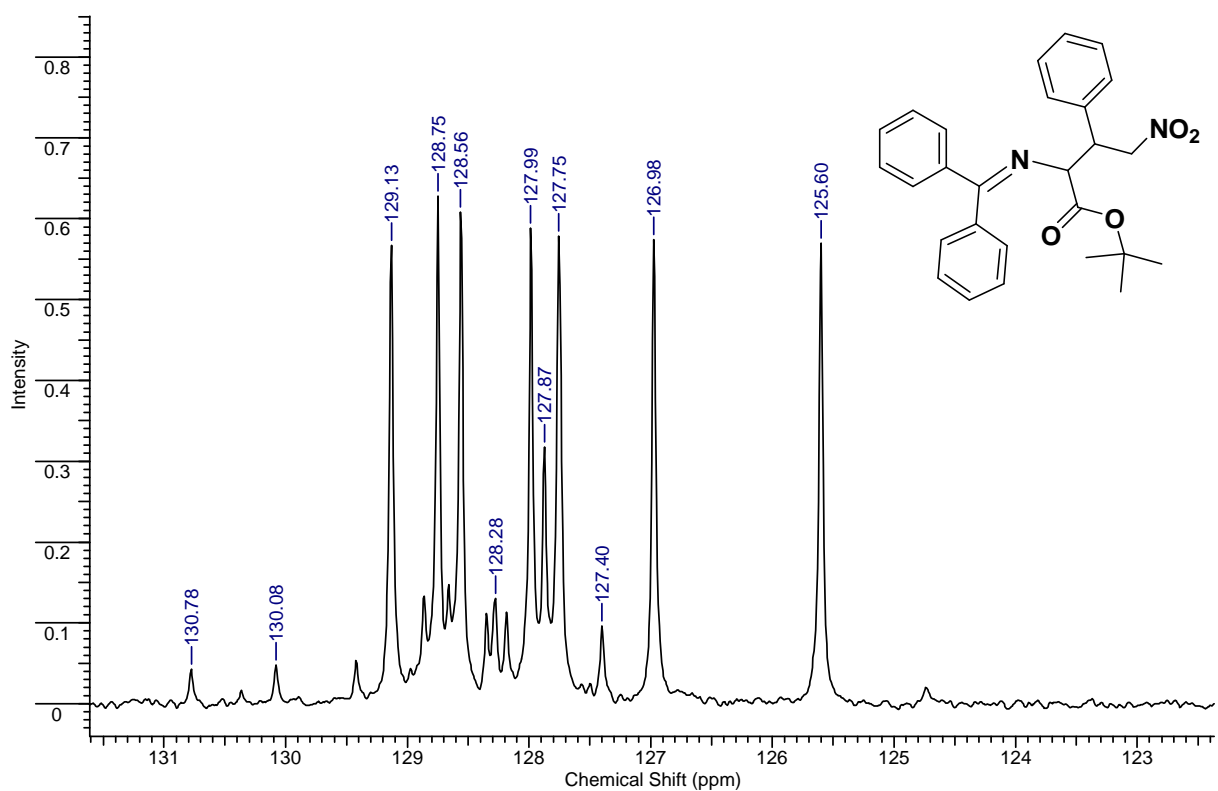
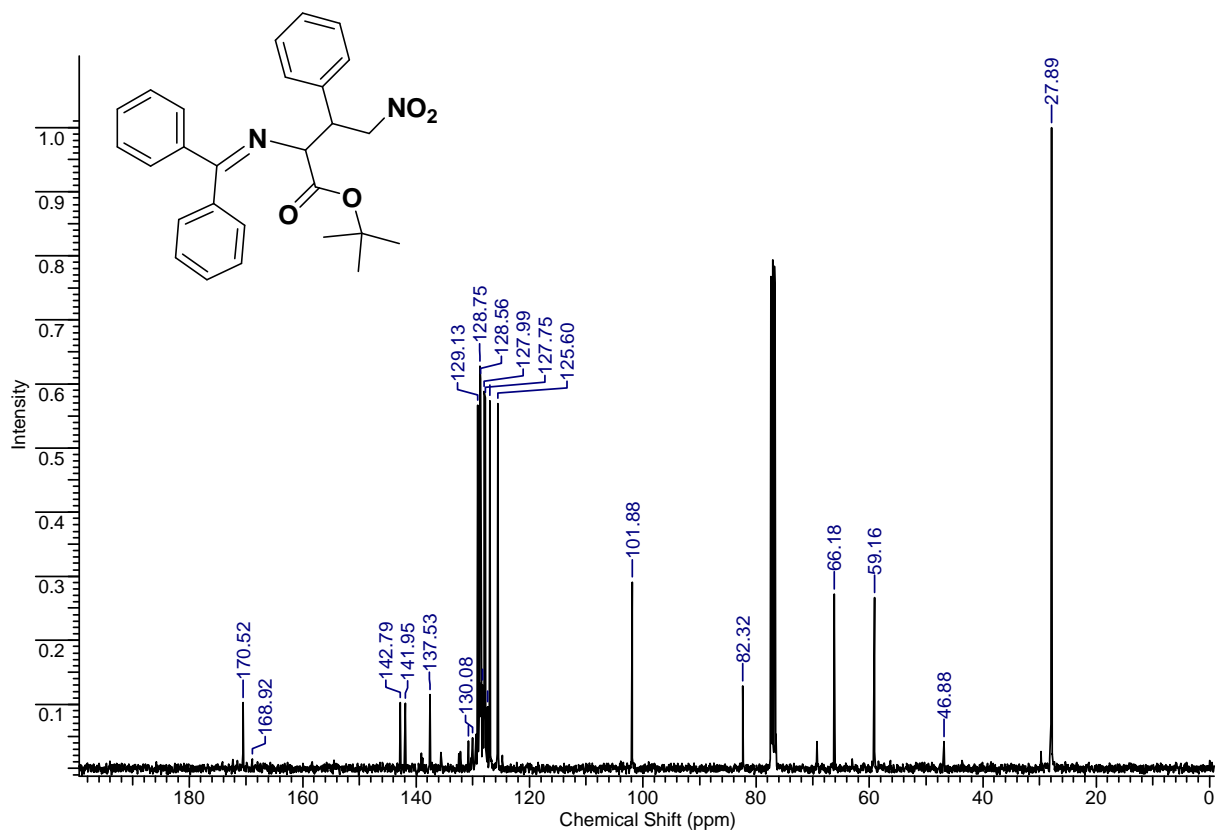
Proposta de fragmentação para o composto **11d**.

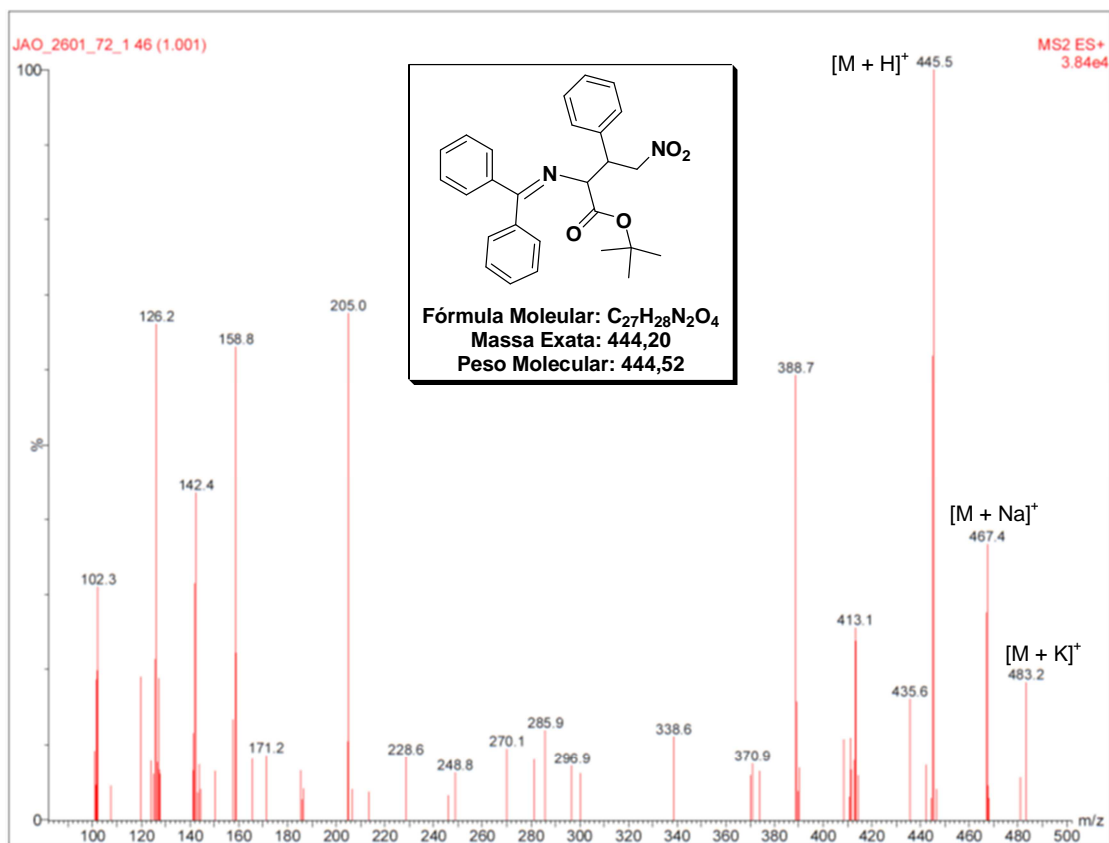


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **11e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

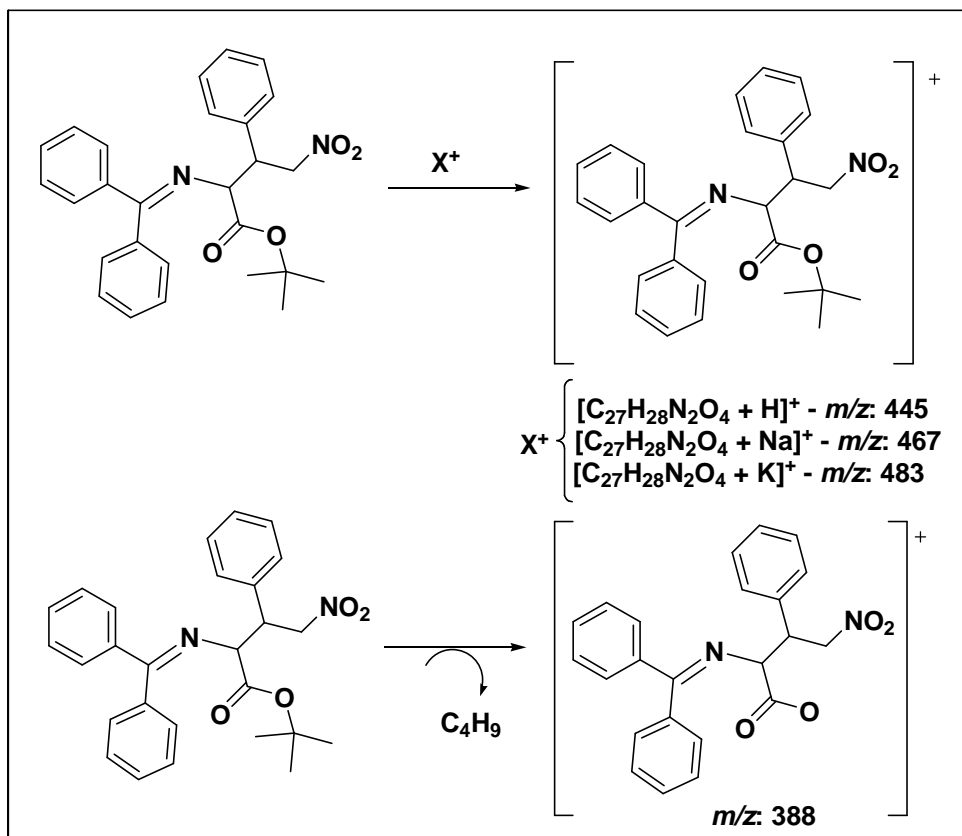


Ampliação das regiões entre 7,90 a 6,70 ppm e 4,25 a 3,60 ppm.

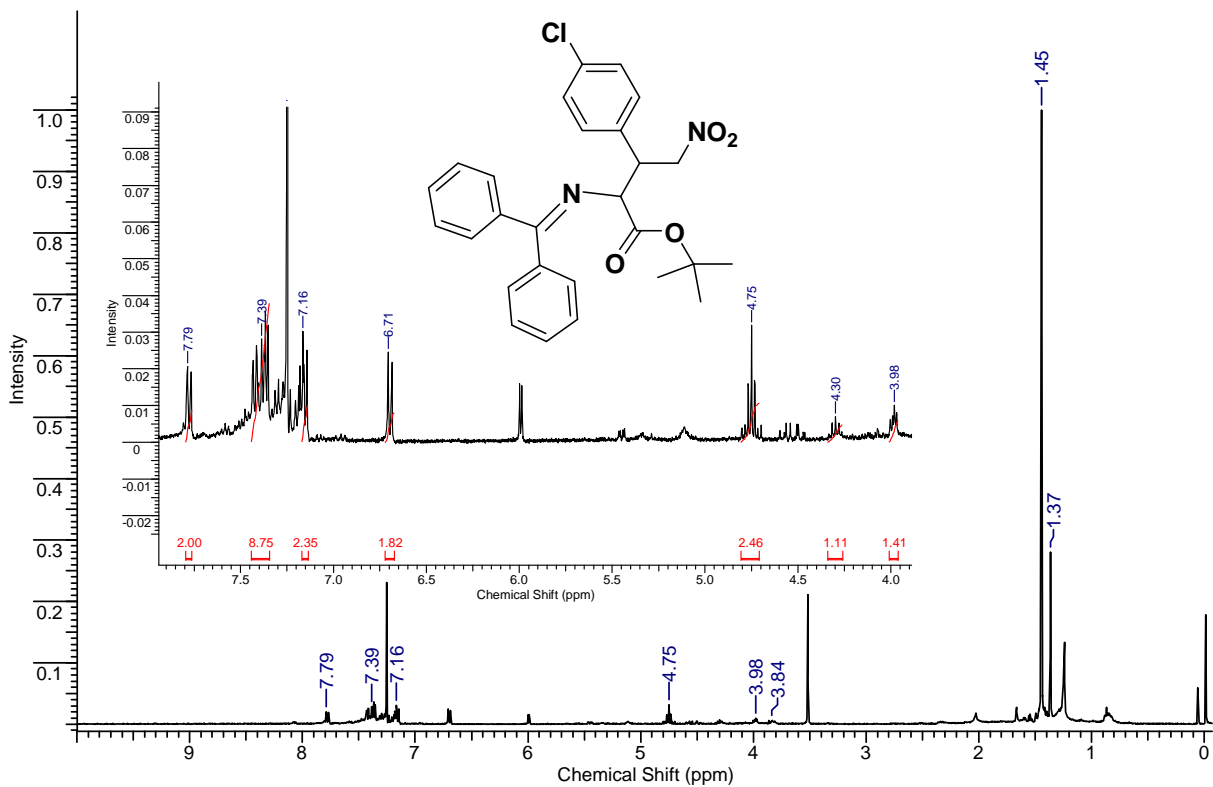




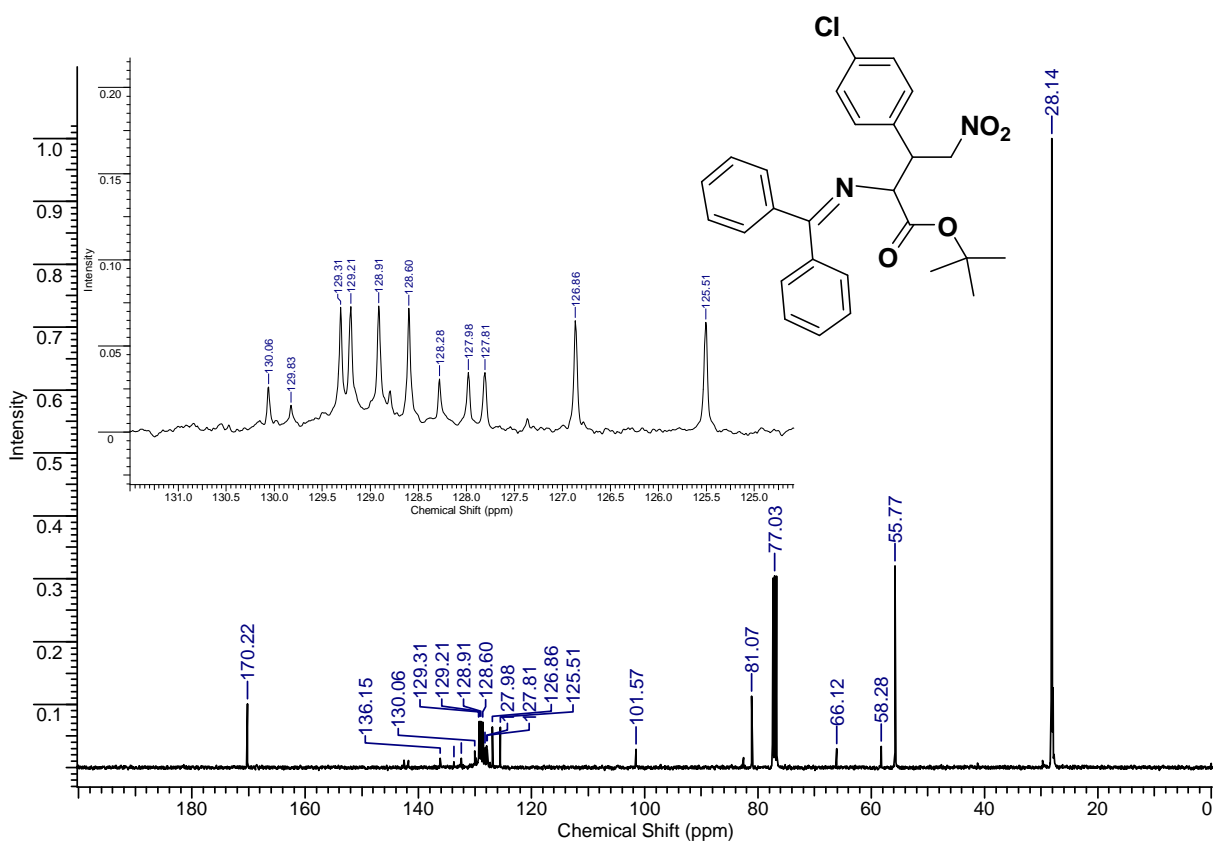
Espectro de Massas no modo positivo do composto **11e**.



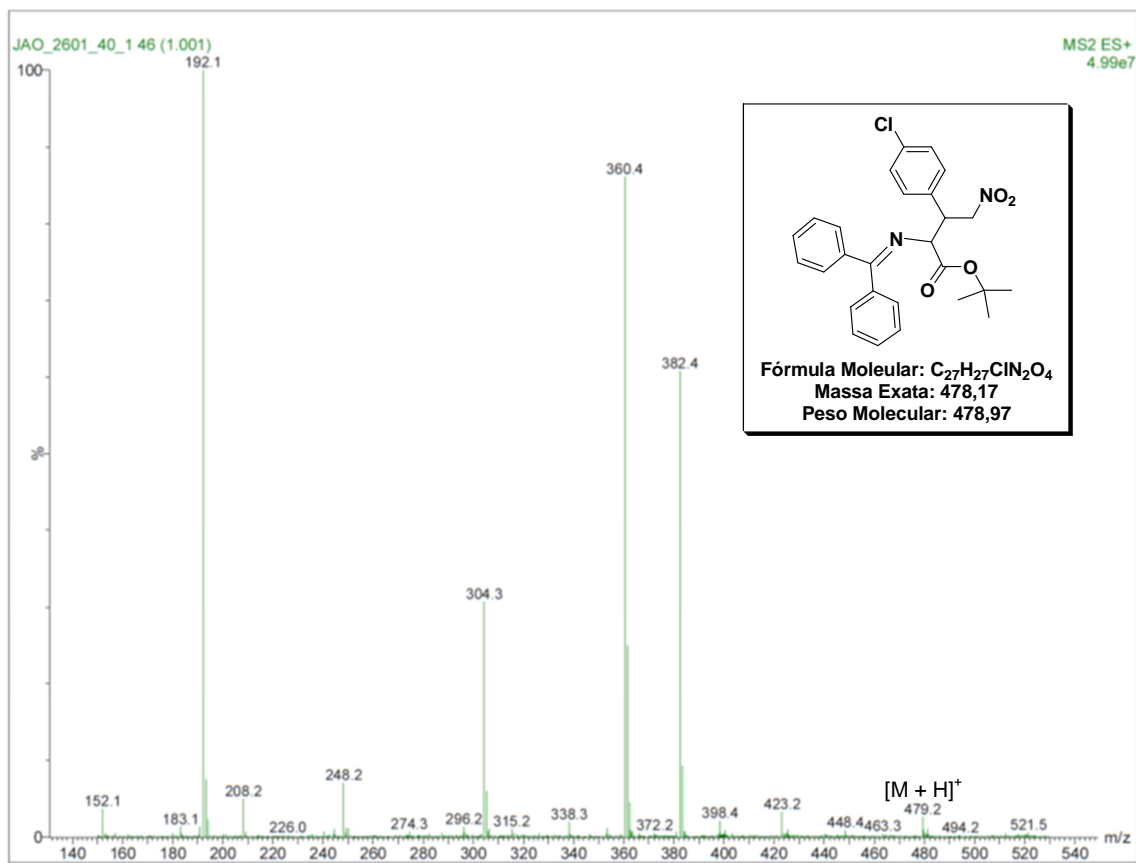
Proposta de fragmentação para o composto **11e**.



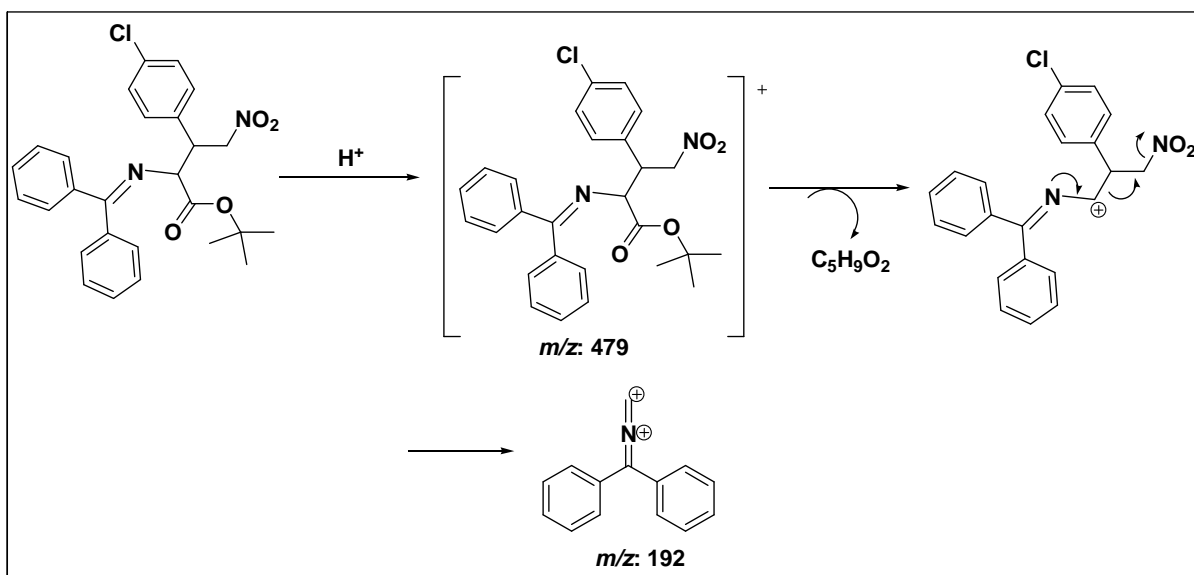
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **10b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.



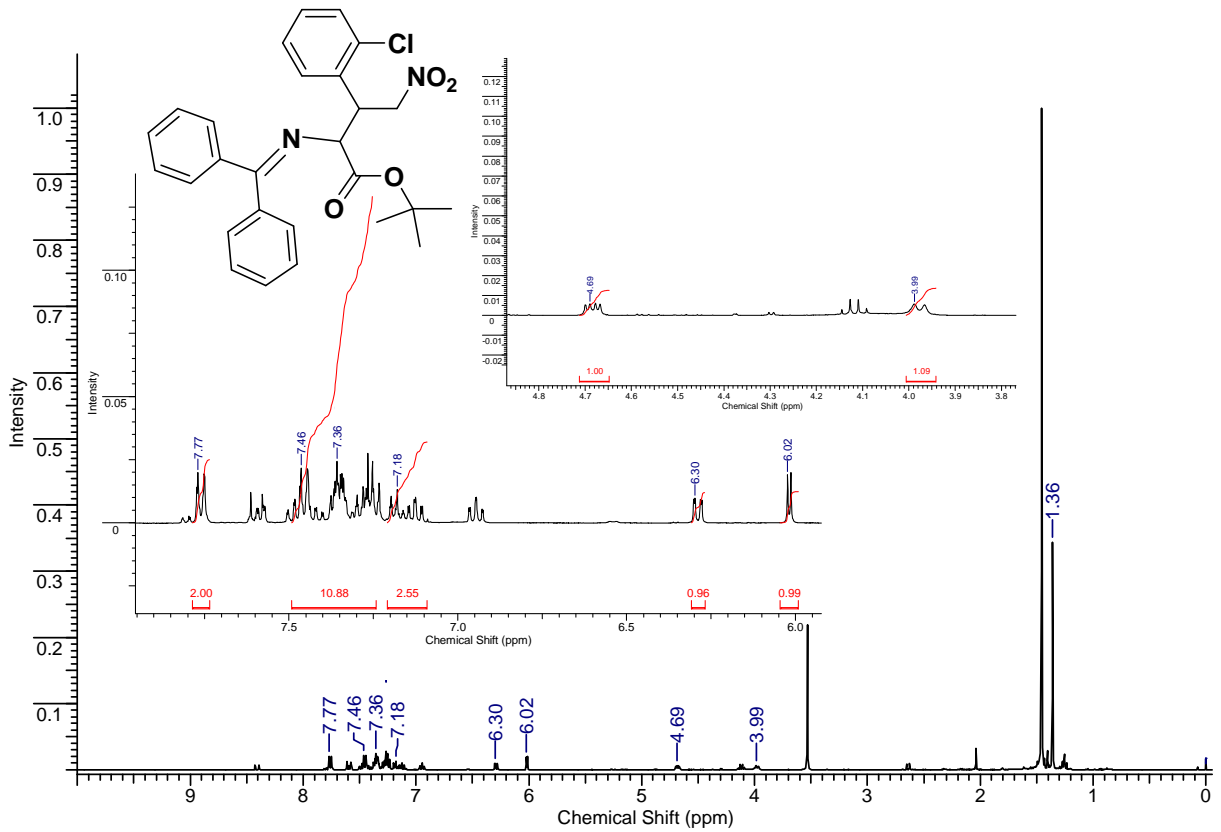
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **10b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.



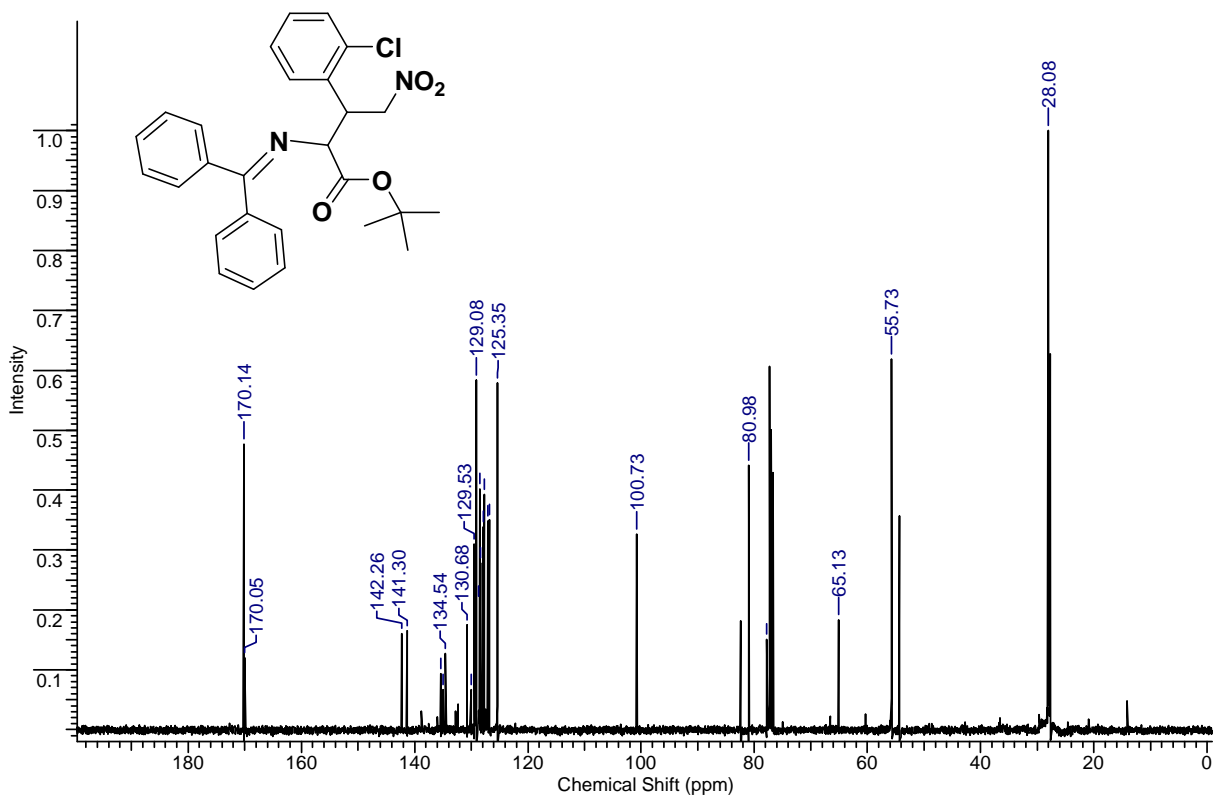
Espectro de Massas no modo positivo do composto **10b**.



Proposta de fragmentação do composto **10b**.

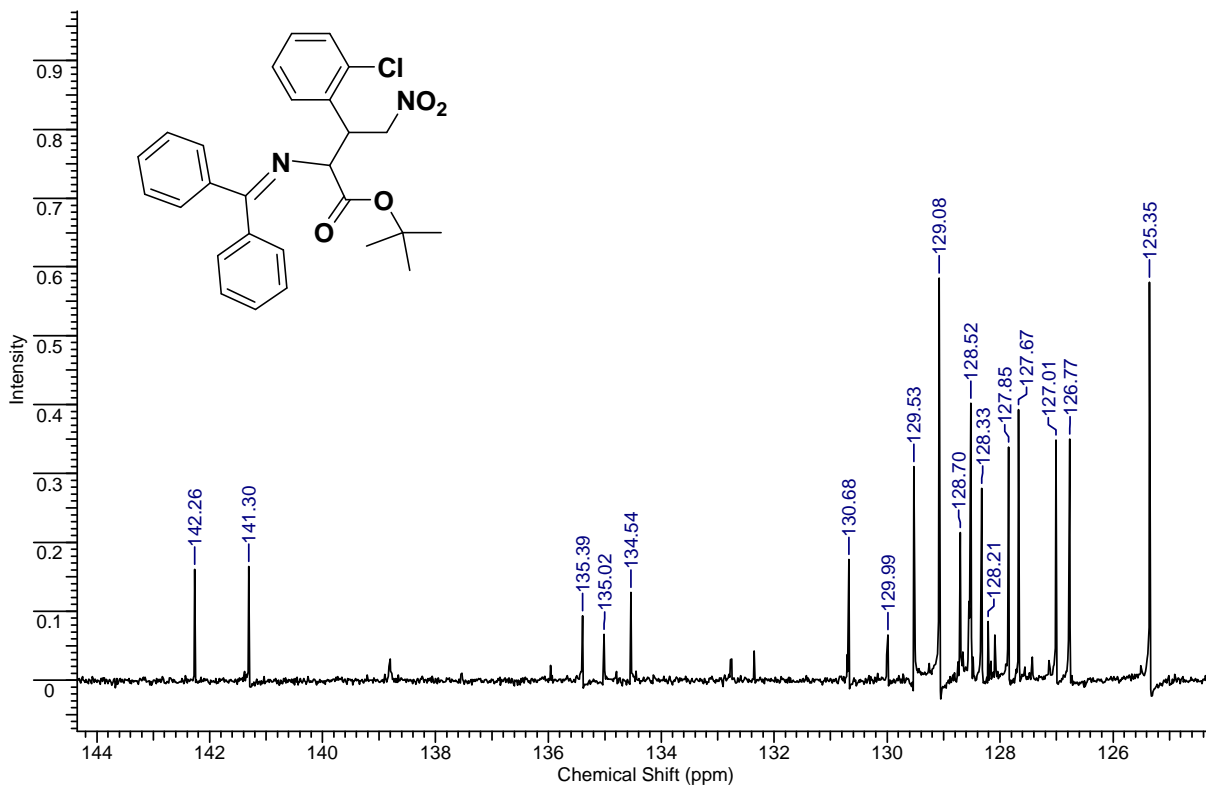


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **10c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.

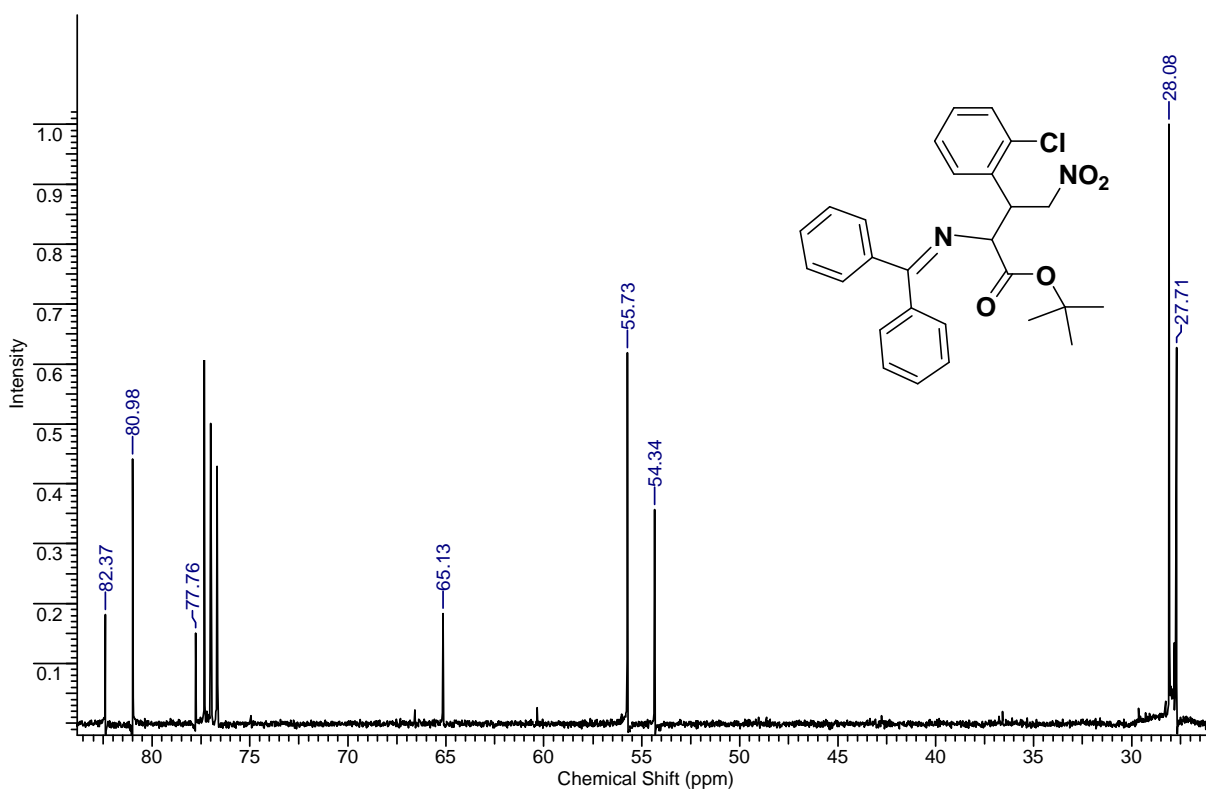


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **10c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

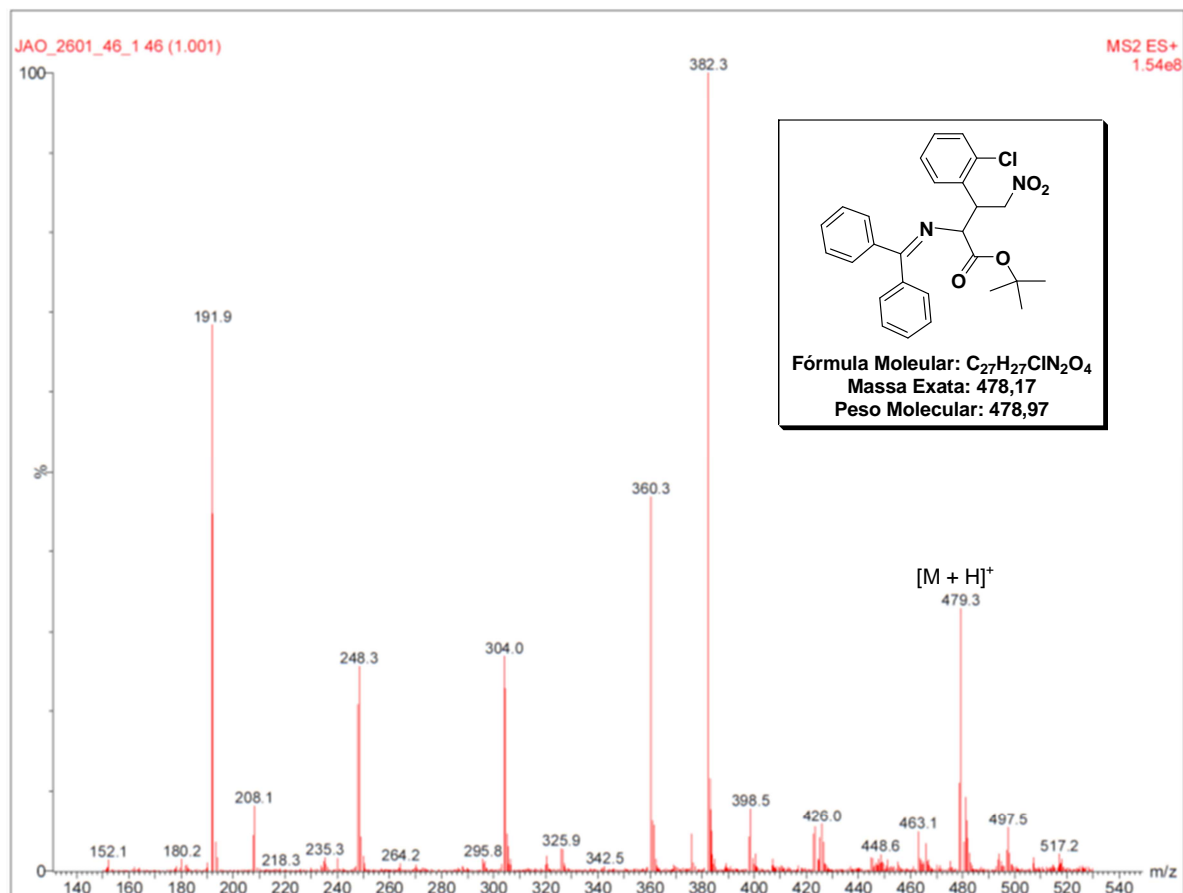




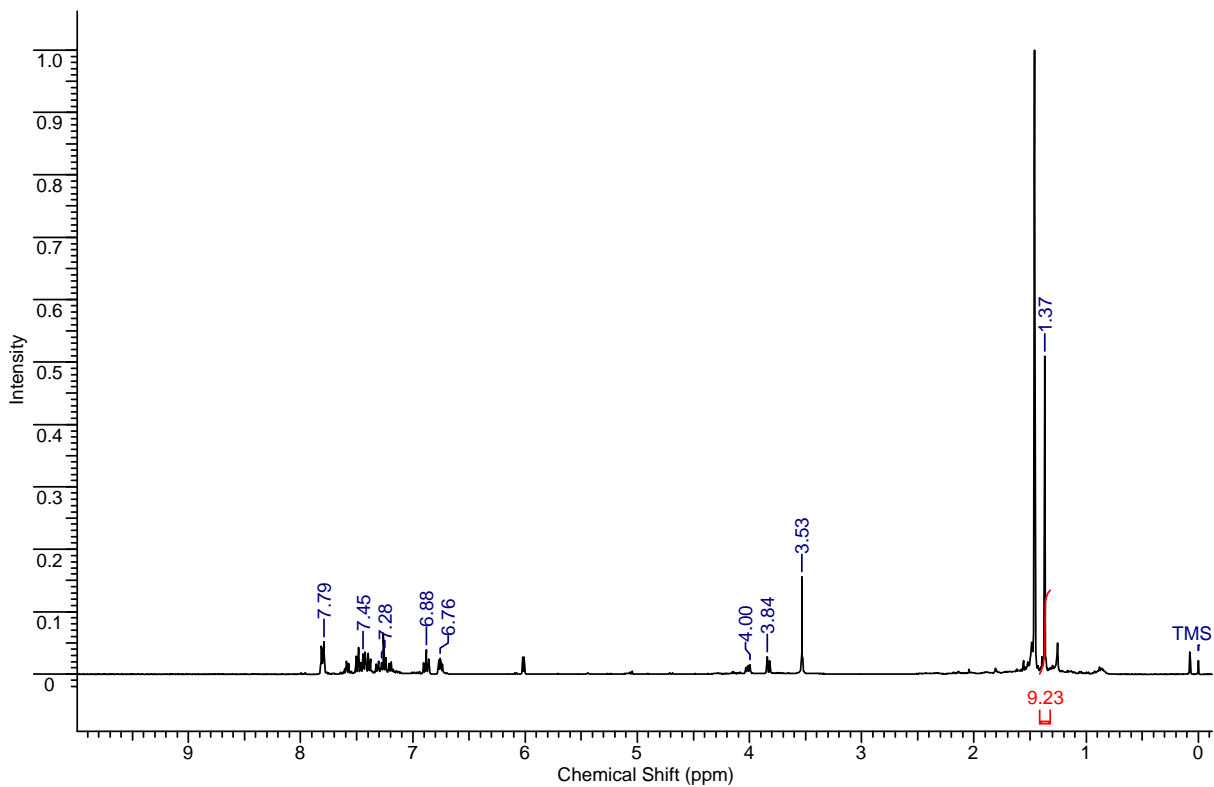
Ampliação da região entre 144,0 a 123,0 ppm.



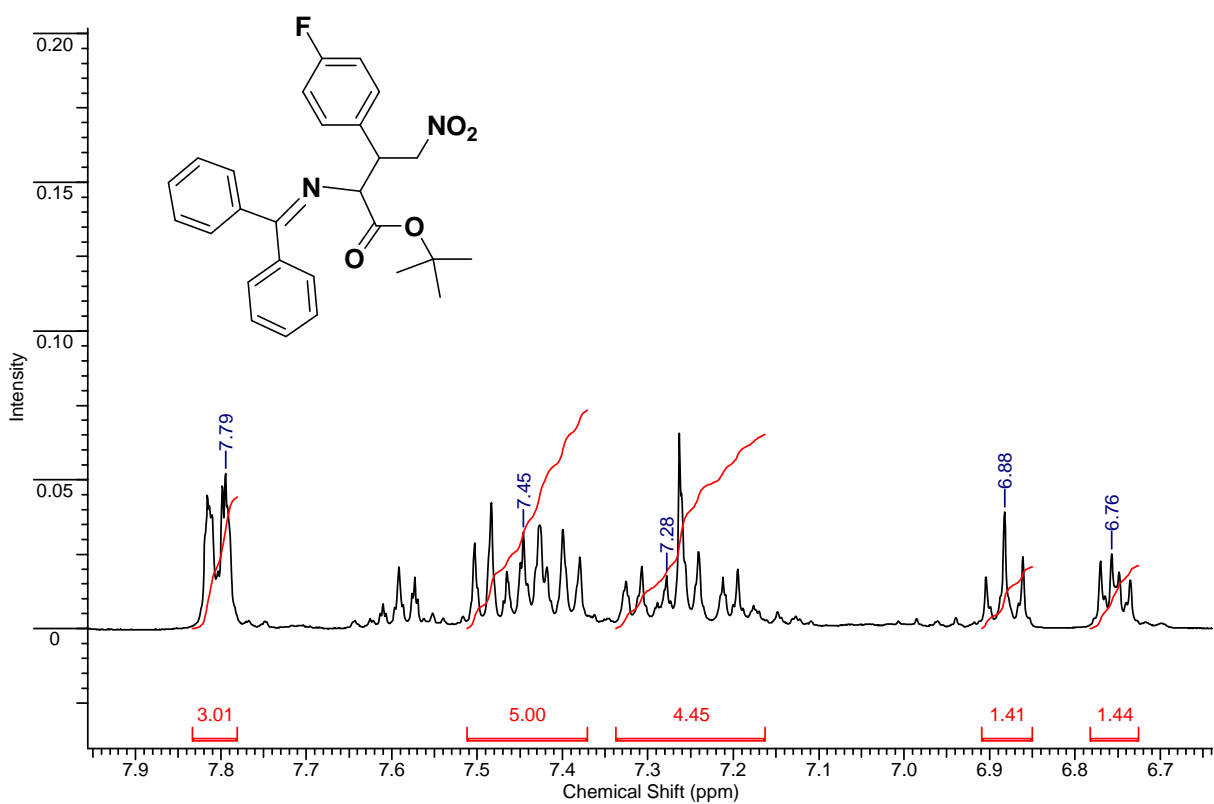
Ampliação da região entre 83,0 a 26,0 ppm - sinais dos diastereoisômeros (82,3, 54,3 e 27,7 ppm).



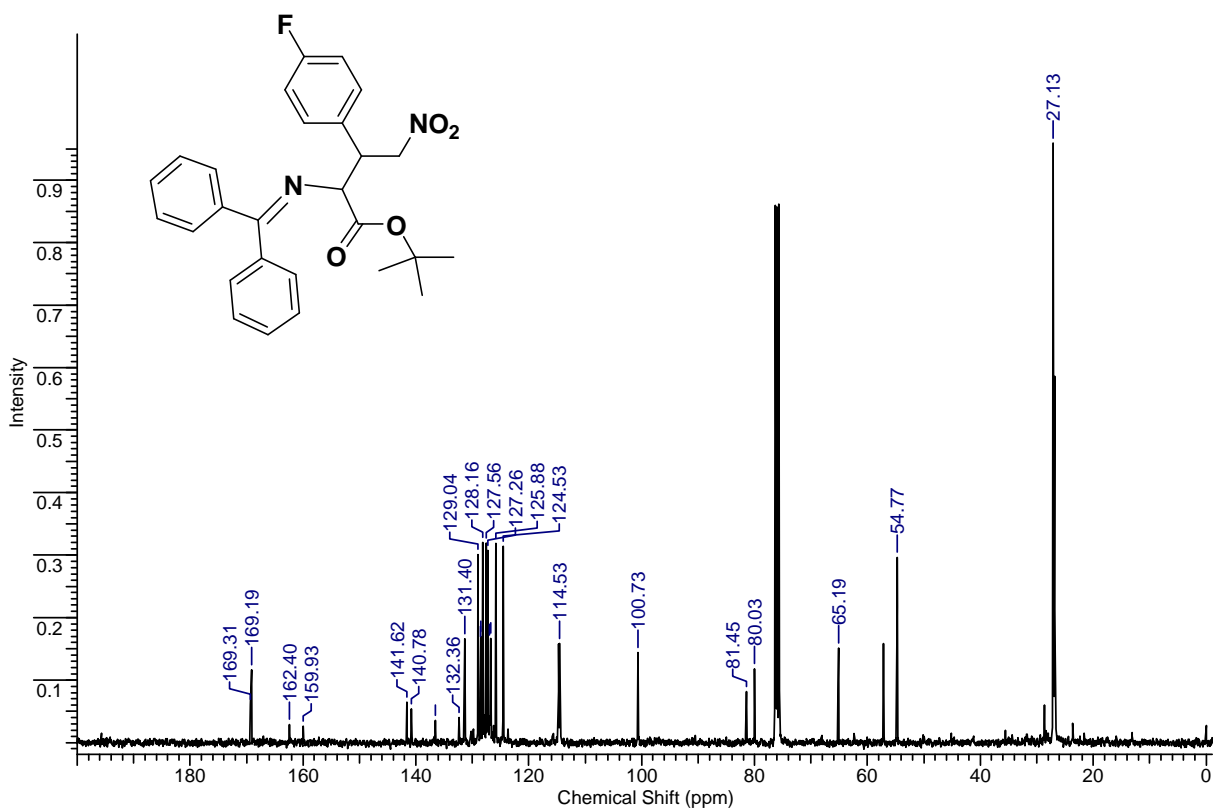
Espectro de Massas no modo positivo do composto **10c**.



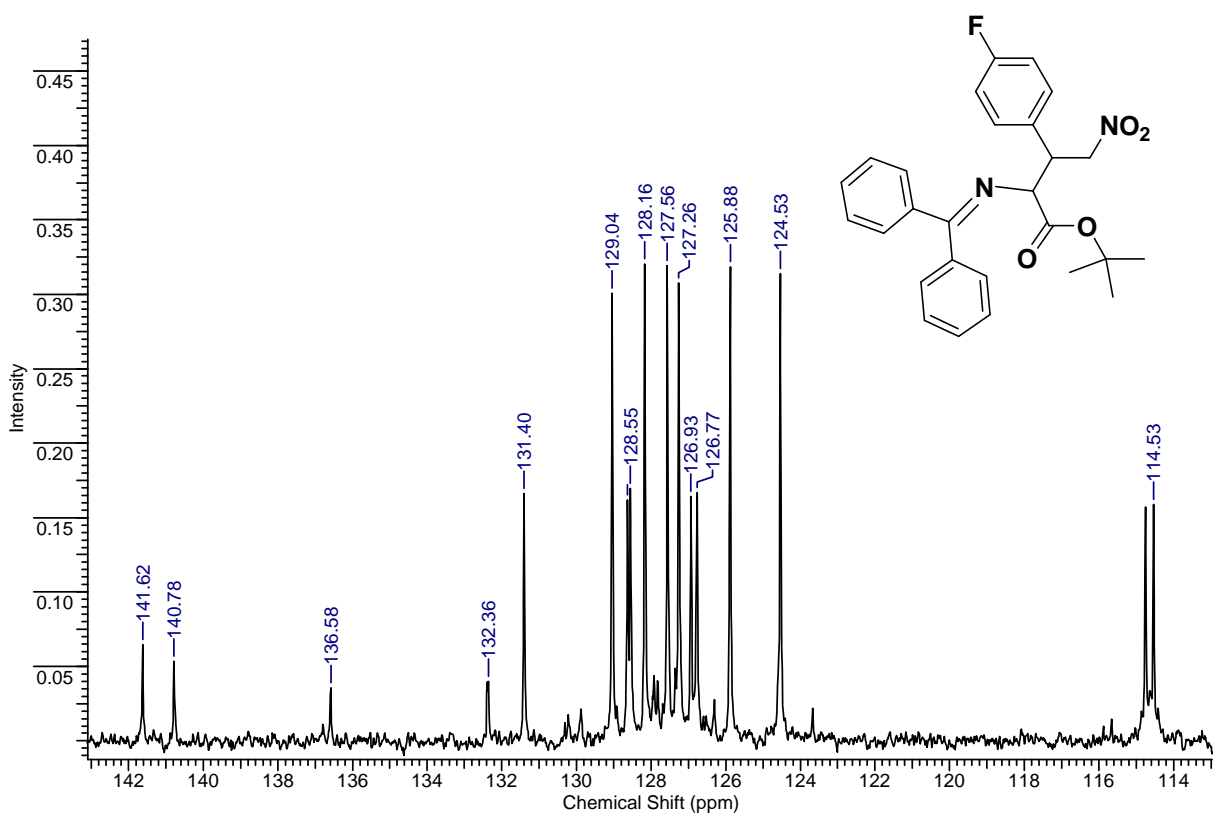
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **10d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.



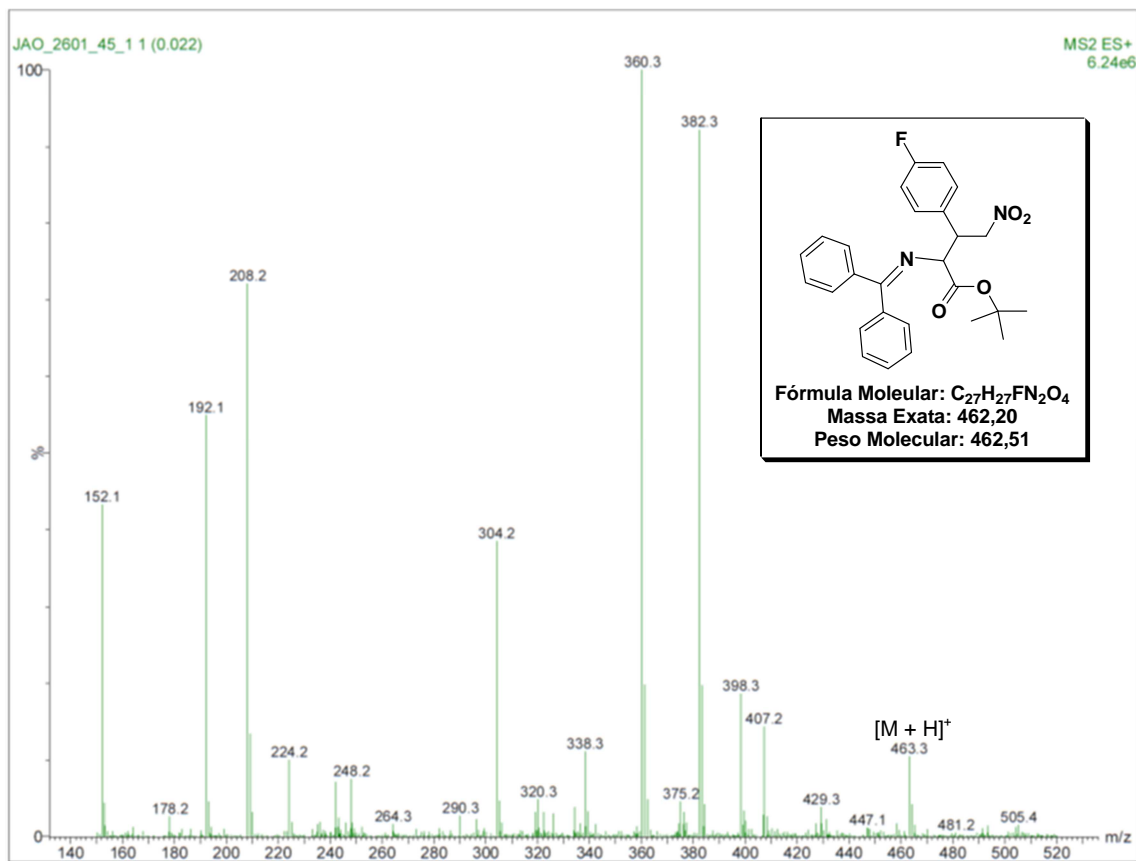
Ampliação da região de 8,0 a 6,5 ppm.



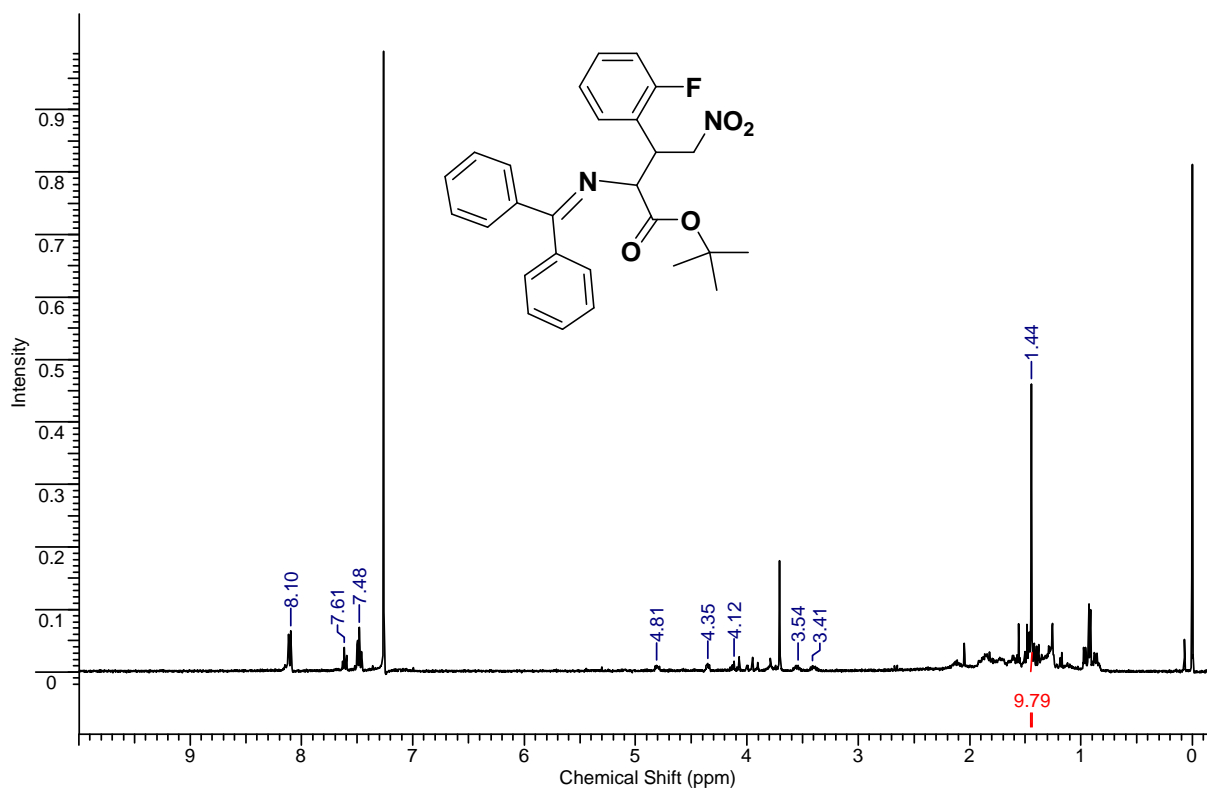
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **10d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.



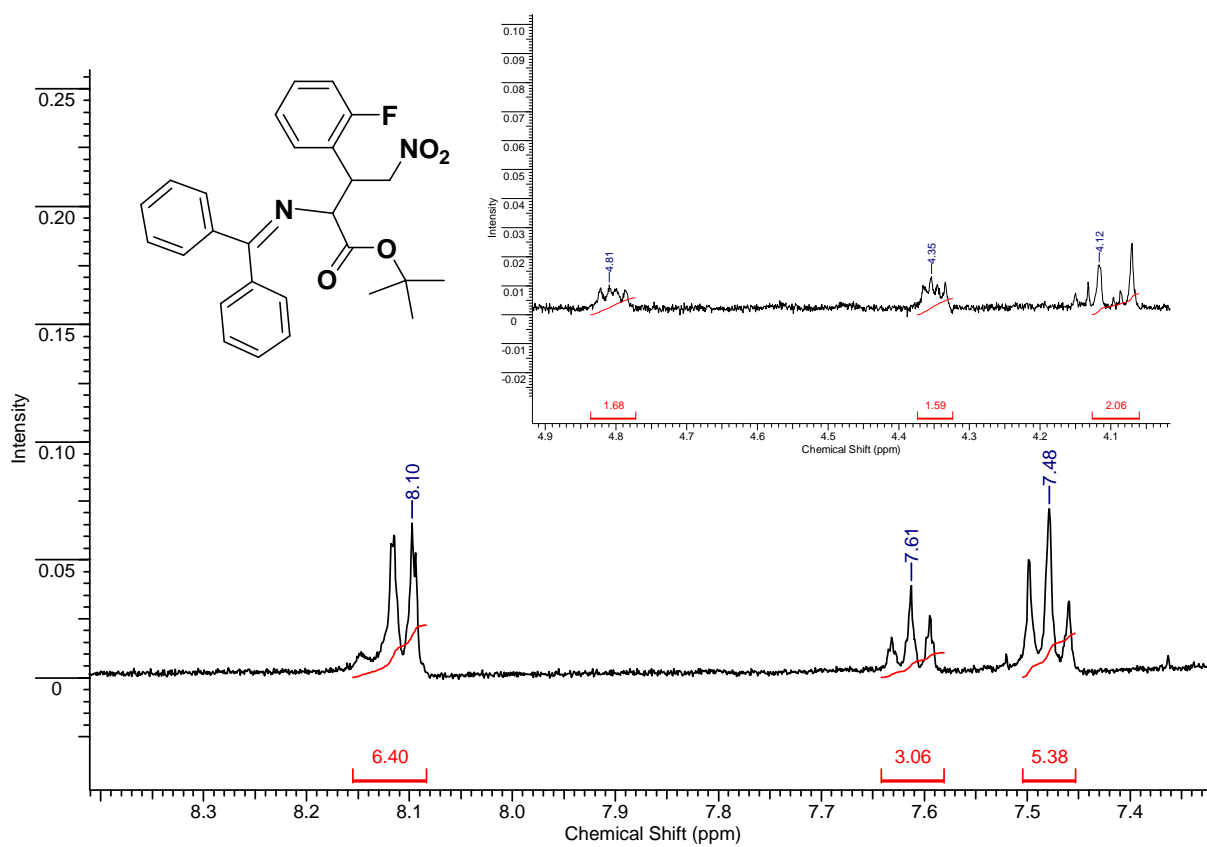
Ampliação da região de 145,0 a 114,0 ppm.



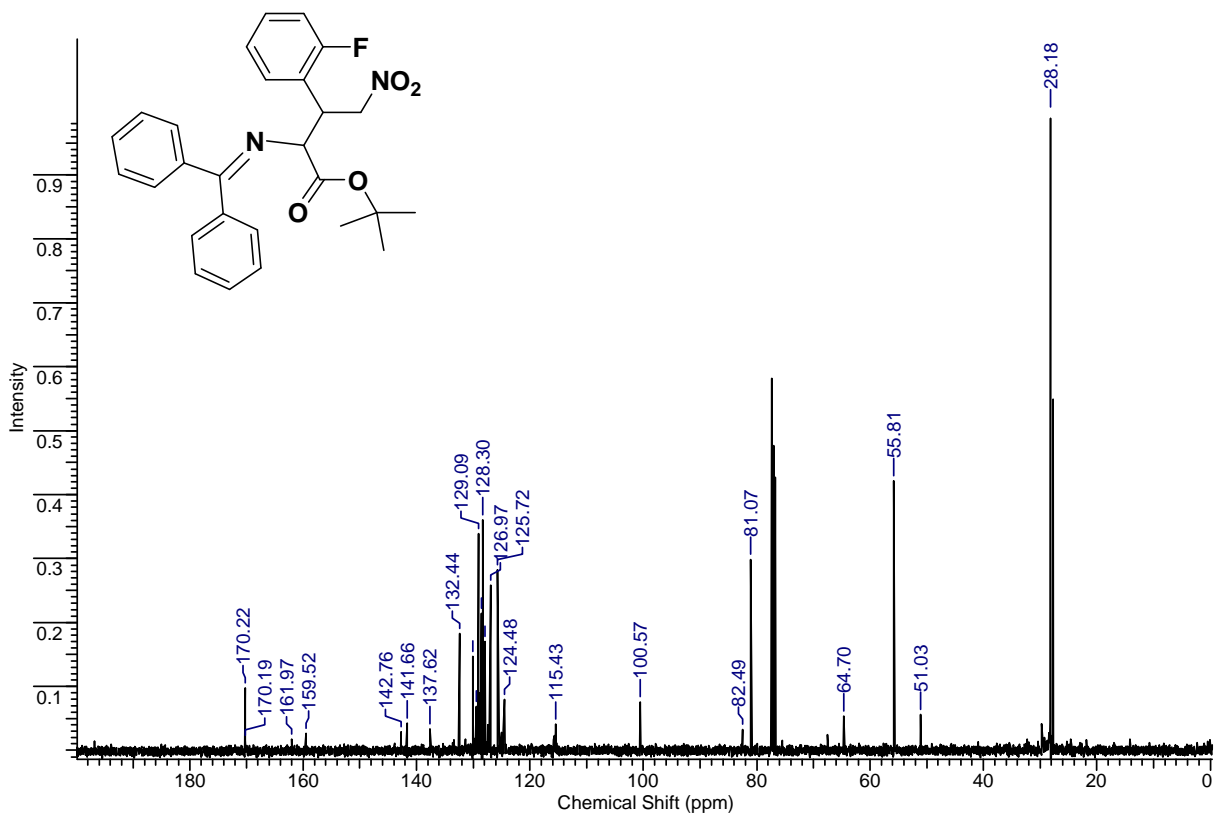
Espectro de Massas no modo positivo do composto **10d**.



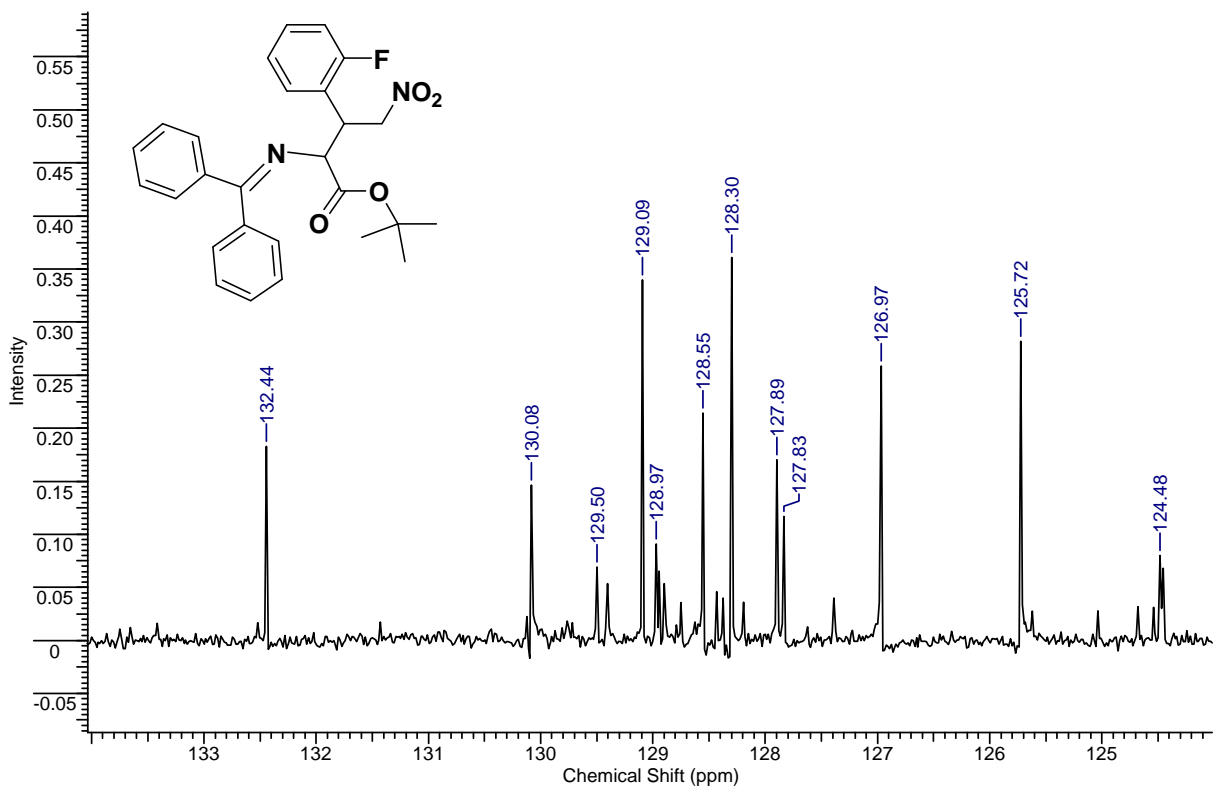
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **10e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.



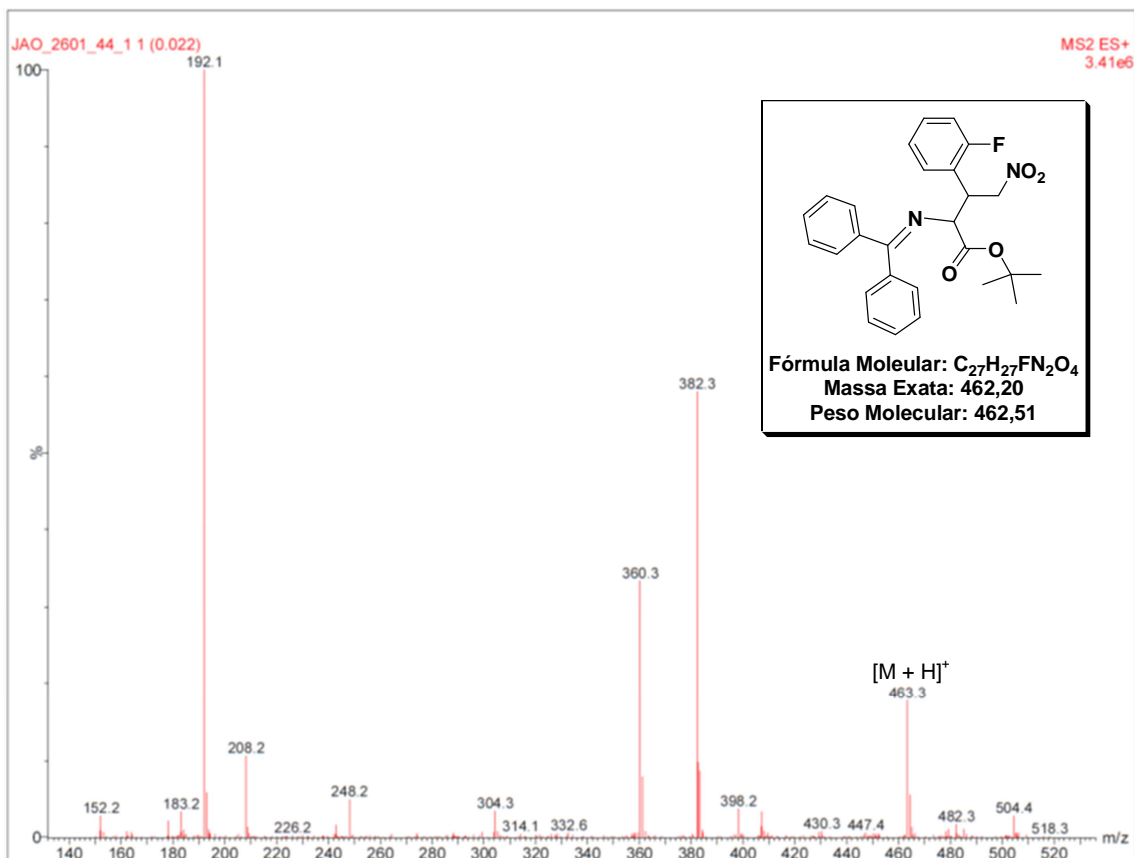
Ampliação das regiões entre 8,50 a 7,30 ppm e 4,90 a 4,00 ppm.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **10e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

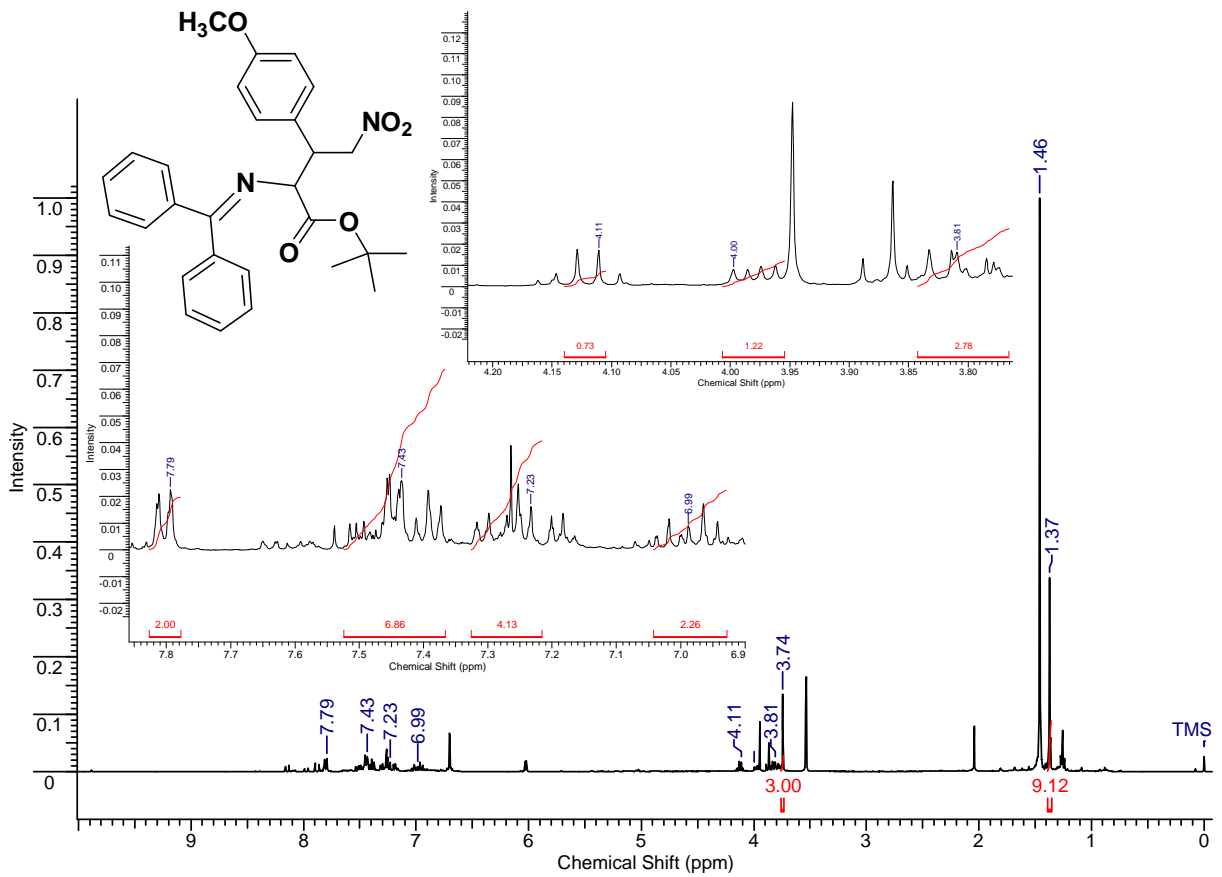


Ampliação da região entre 135,0 a 124,0 ppm.

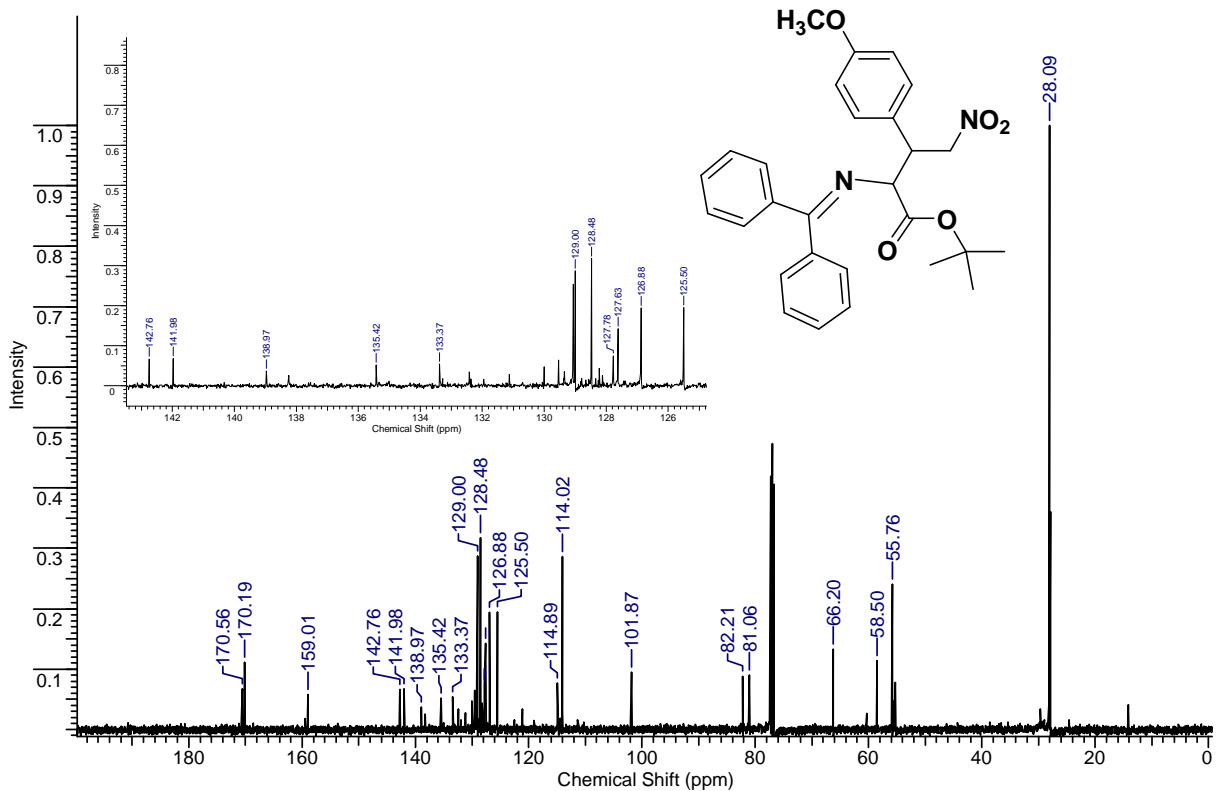


Espectro de Massas no modo positivo do composto **10e**.

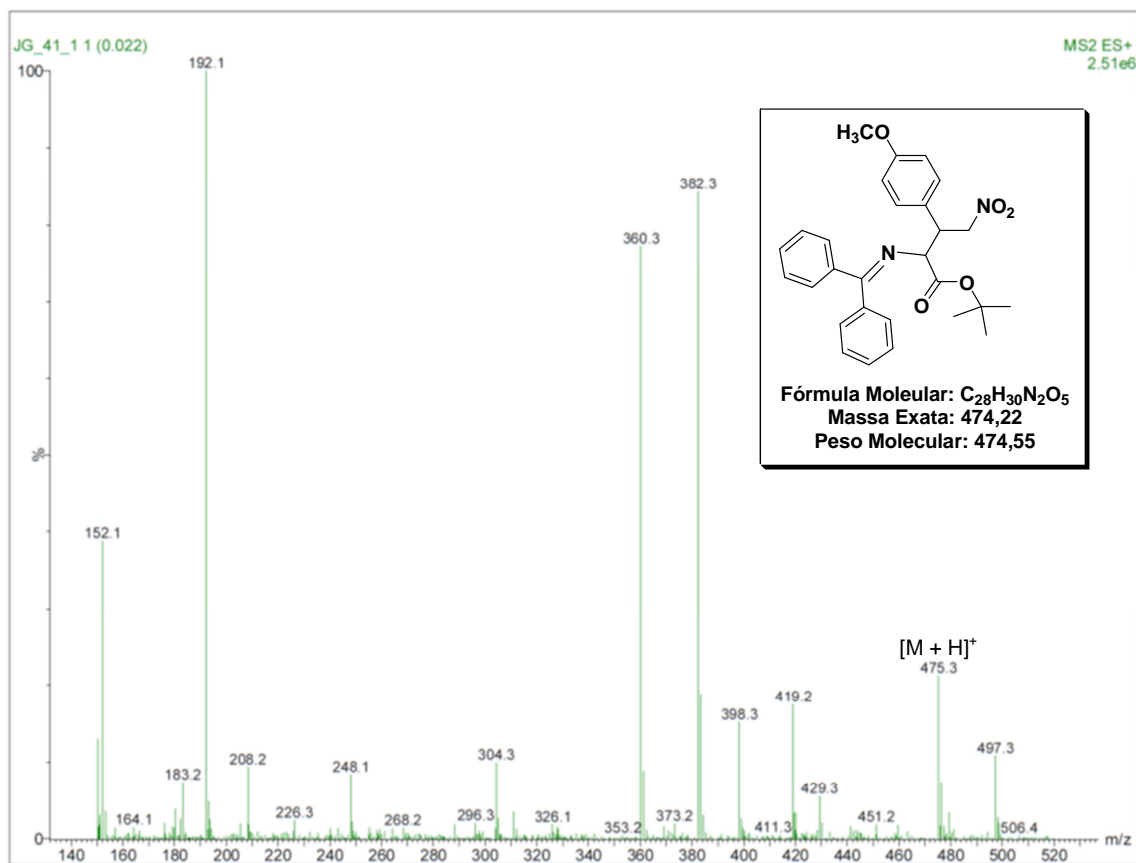




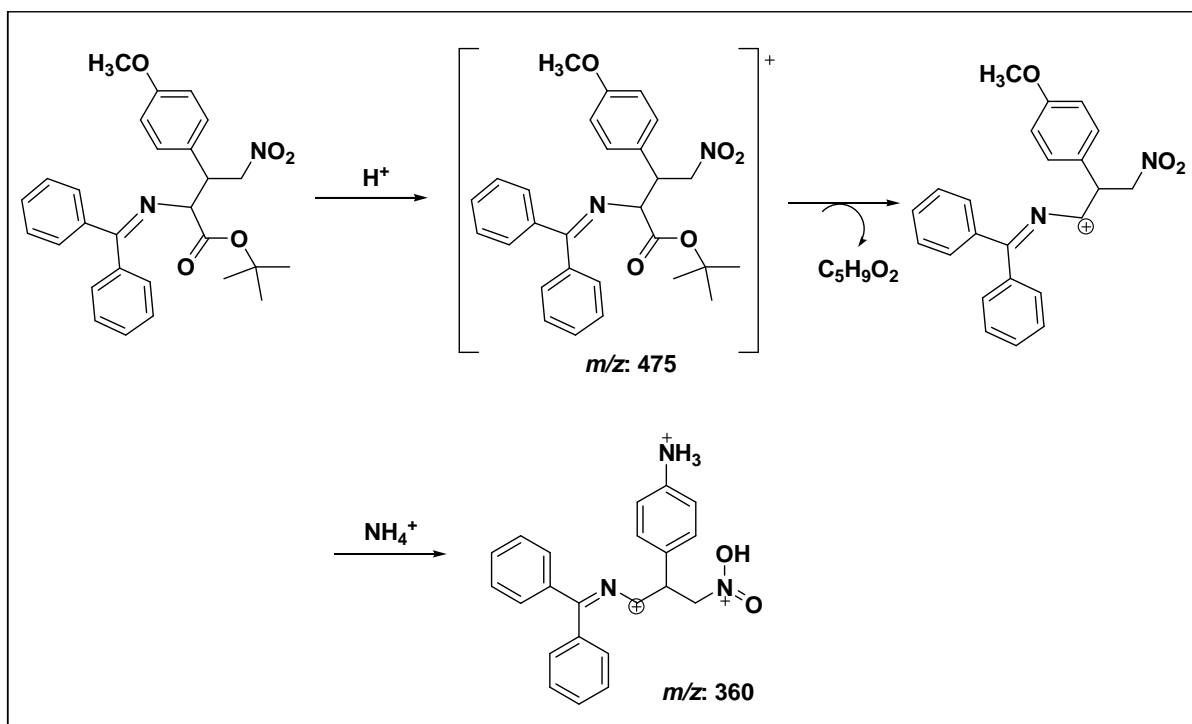
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **10f** em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz.



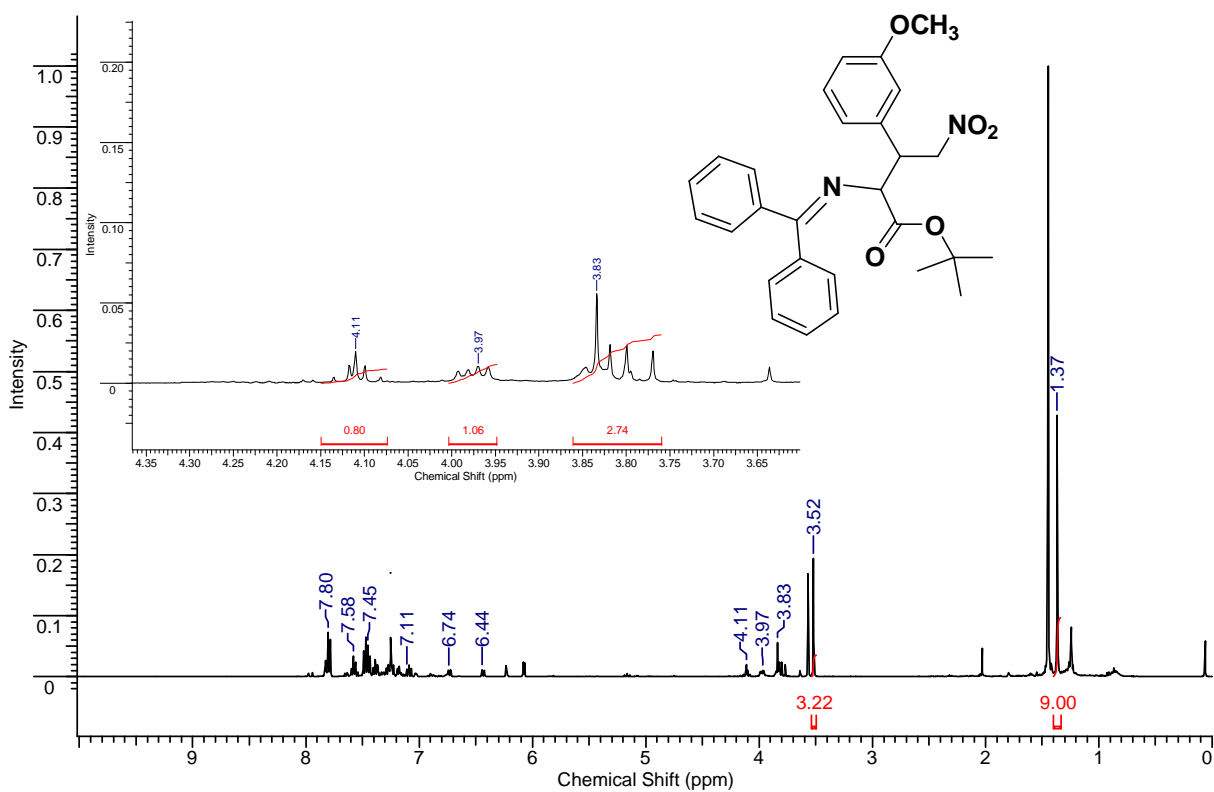
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **10f** em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz.



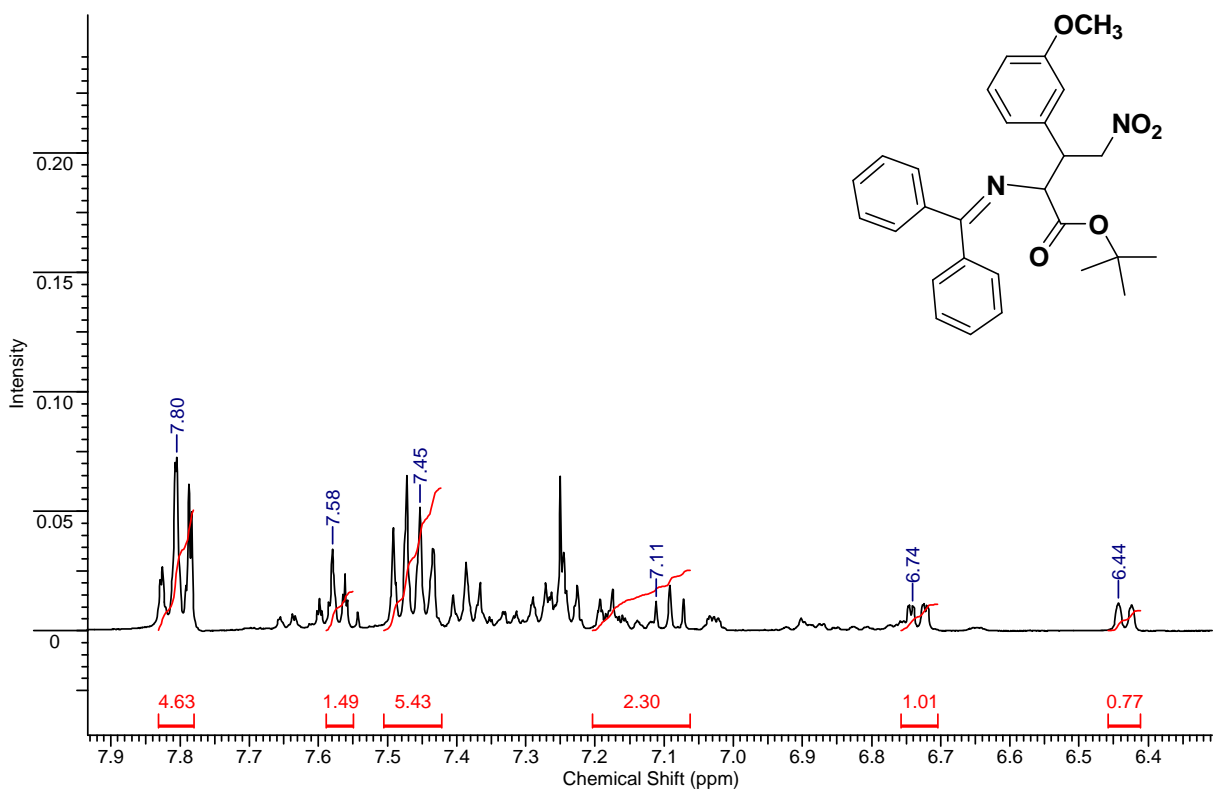
Espectro de Massas no modo positivo do composto **10f**.



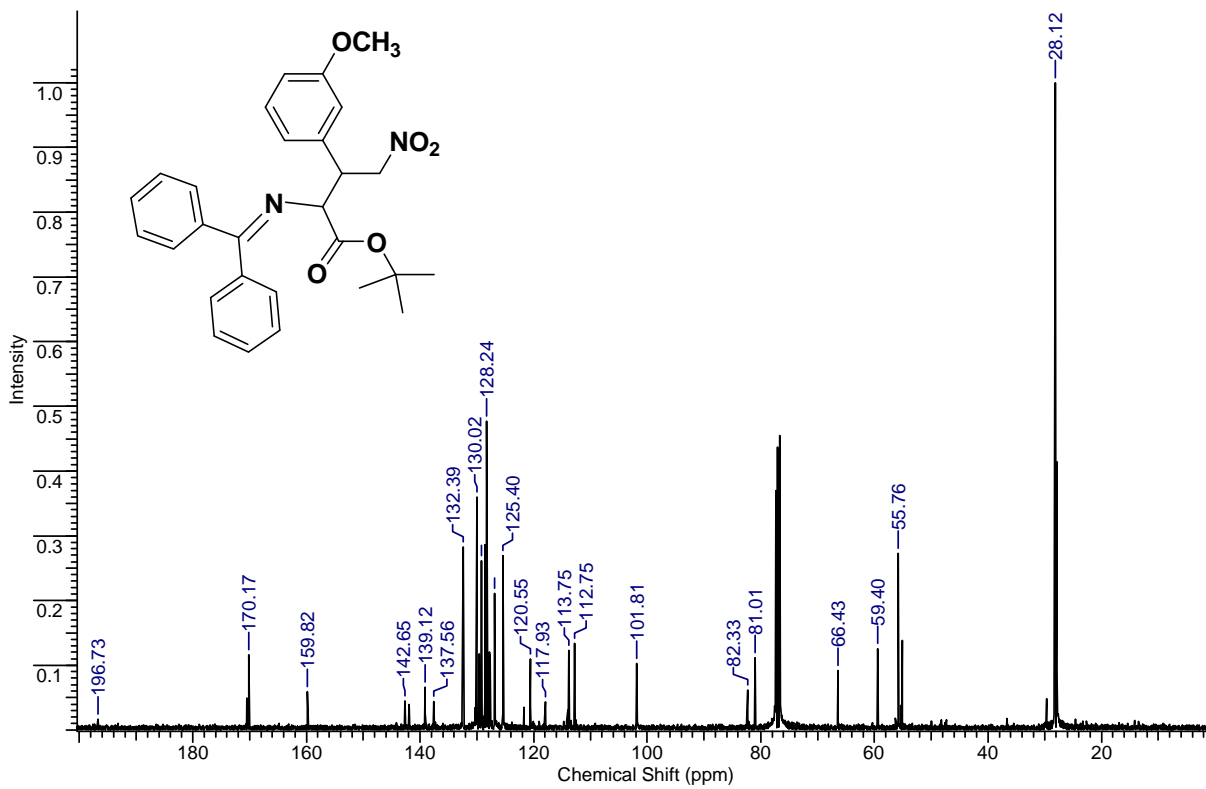
Proposta de fragmentação para o composto **10f**.



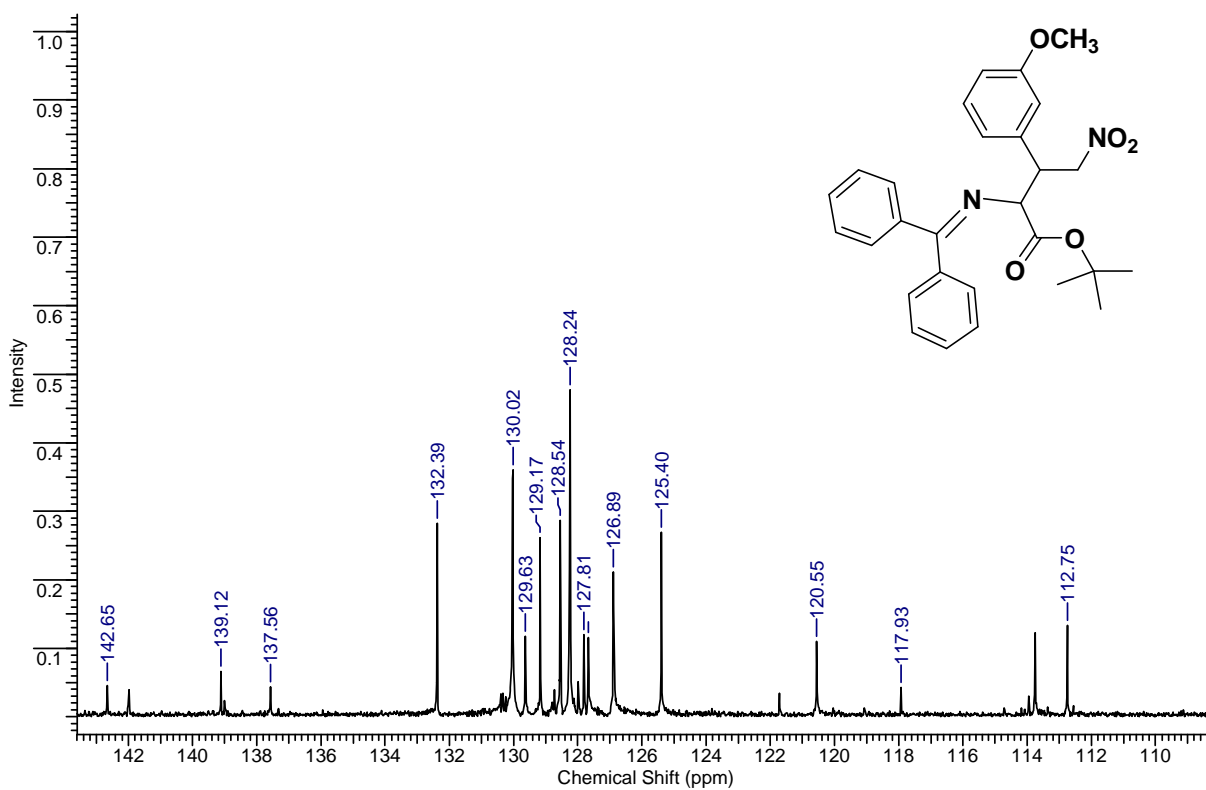
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **10g** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.



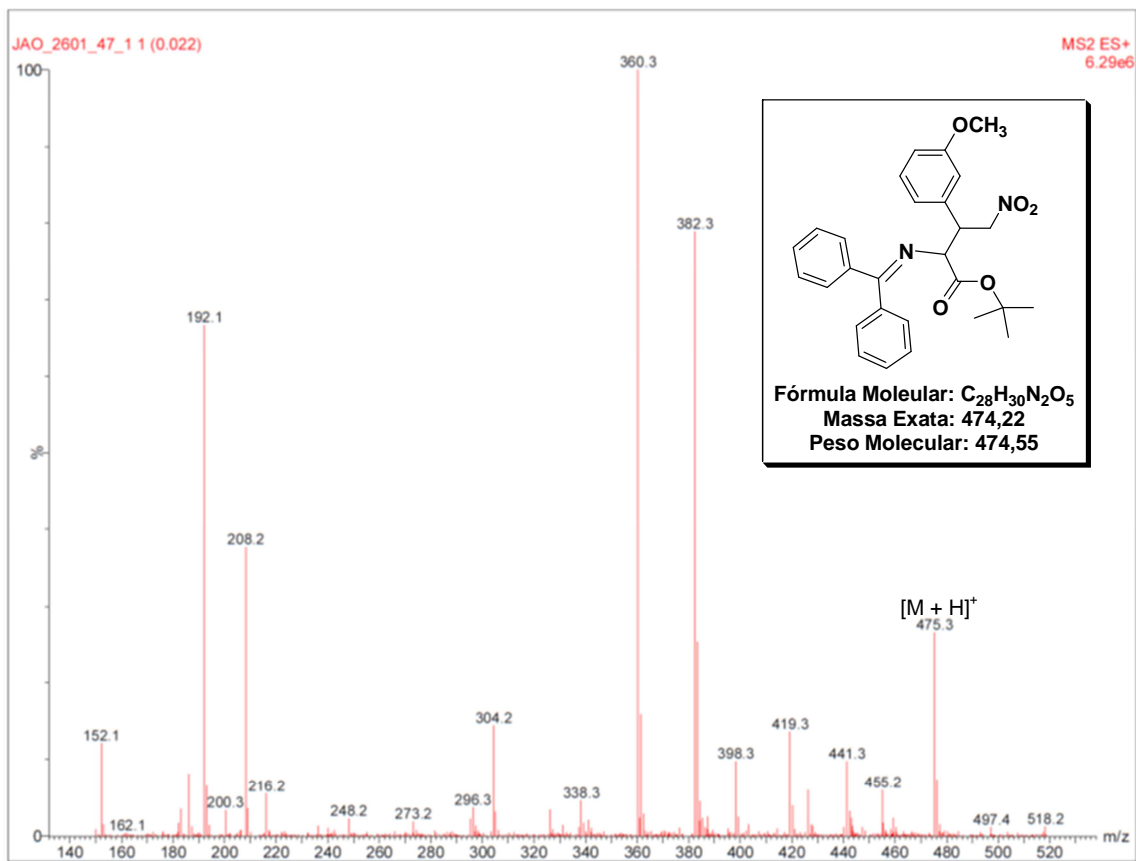
Ampliação da região entre 7,95 a 6,30 ppm.



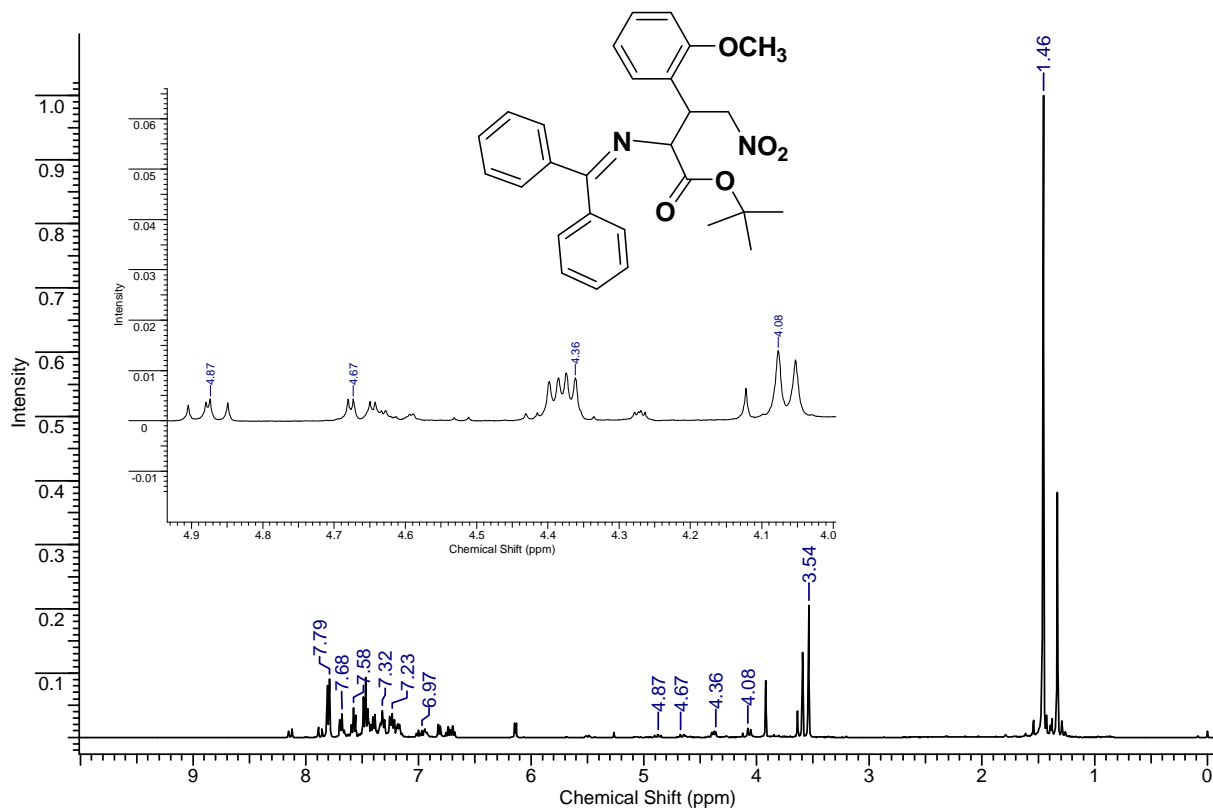
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **10g** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.



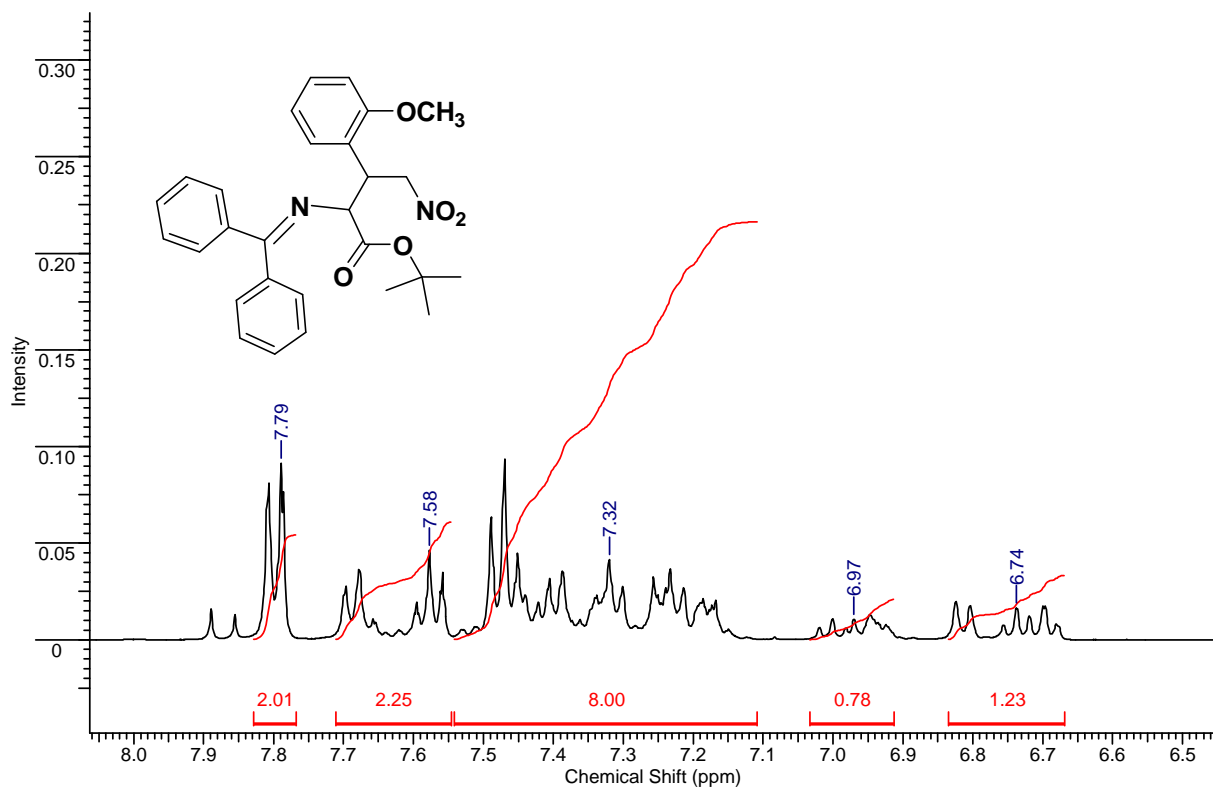
Ampliação da região entre 143,0 a 110,0 ppm.



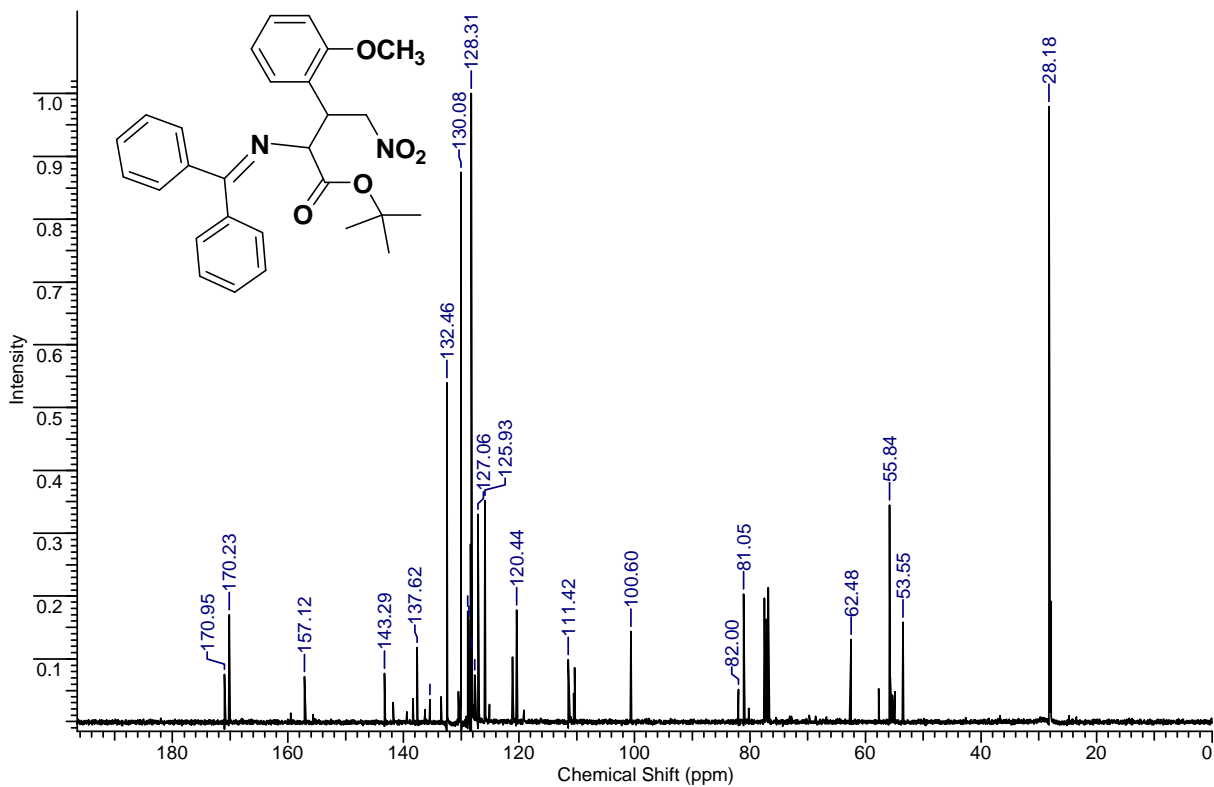
Espectro de Massas no modo positivo do composto **10g**.



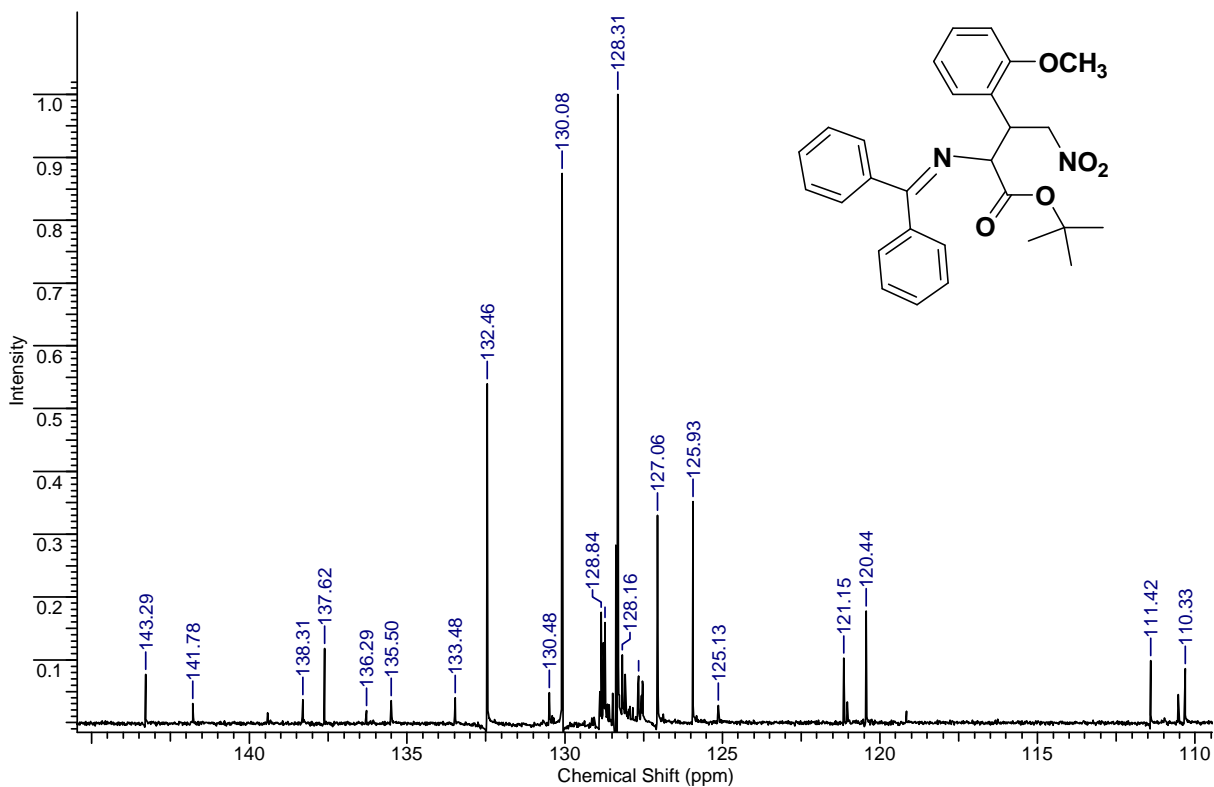
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **10h** em  $\text{CDCl}_3$  a 400MHz.



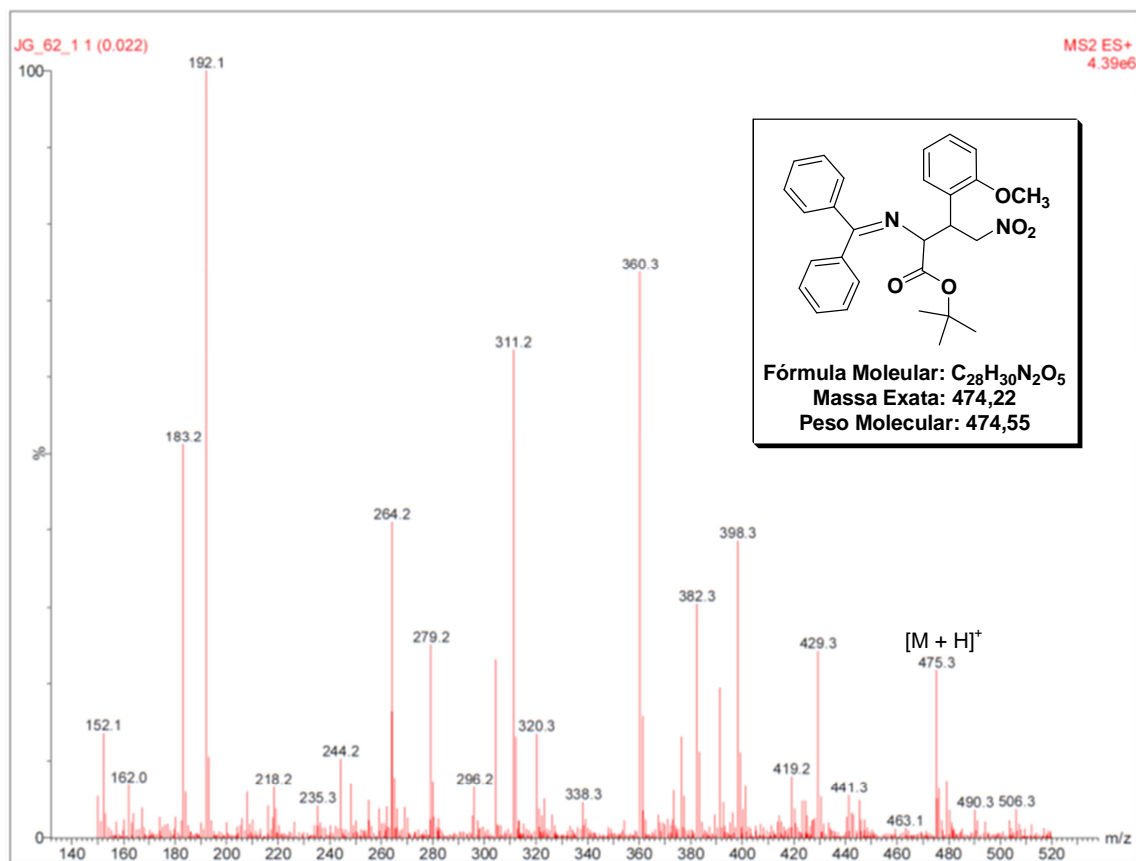
Ampliação da região entre 8,10 a 6,50 ppm.



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **10h** em  $\text{CDCl}_3$  a 100MHz.

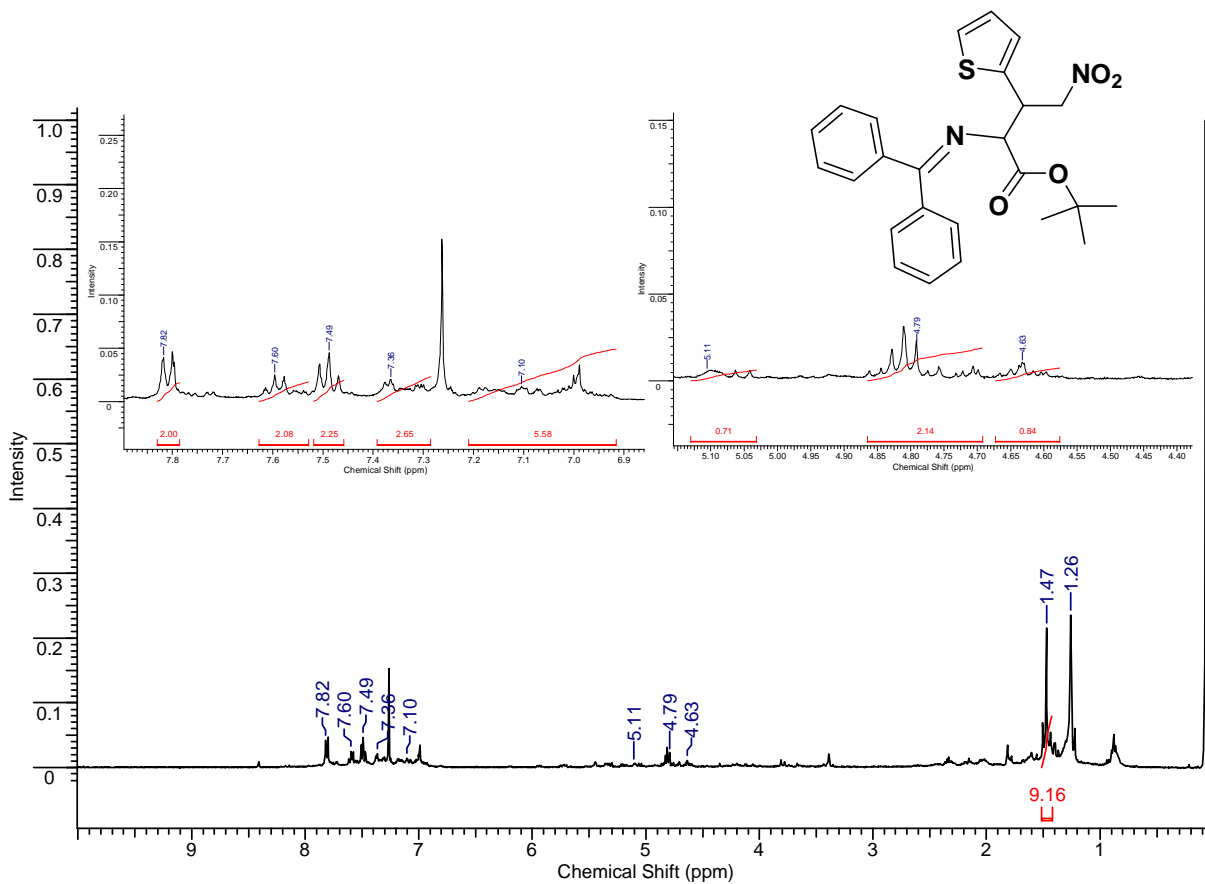


Ampliação da região entre 145,0 a 110,0 ppm - sinais de diastereoisômeros (141,7; 138,3; 136,2; 130,4; 125,1; 121,1 e 110,3 ppm)

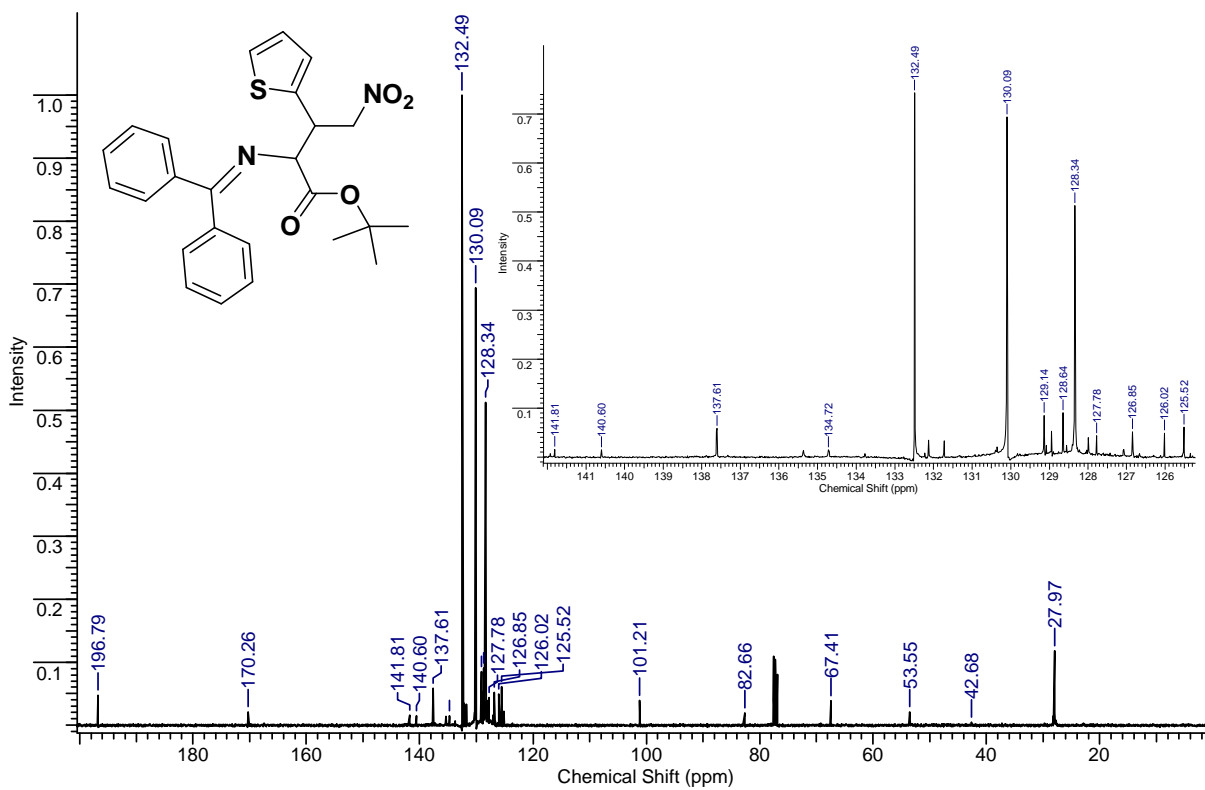


Espectro de Massas no modo positivo do composto **10h**.





Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **10i** em CDCl<sub>3</sub> a 400MHz.



Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **10i** em CDCl<sub>3</sub> a 100MHz.