

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

**ORGANOCATÁLISE ASSIMÉTRICA E SISTEMAS VINÍLOGOS:
ADIÇÃO DE 1,3-OXAZOLINA-2-TIONAS A ALDEÍDOS
 α,β -INSATURADOS**

Bianca Taeko Matsuo

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

Orientador: Prof. Dr. Márcio Weber Paixão

Co-Orientadora: Prof. Dra. Arlene Gonçalves Correa

***Bolsista CAPES**

São Carlos-SP

2017



Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Bianca Taeko Matsuo, realizada em 16/03/2017:

A handwritten signature in blue ink, reading 'Márcio Weber Paixão'.

Prof. Dr. Márcio Weber Paixão
UFSCar

A handwritten signature in blue ink, reading 'Timothy John Brocksom'.

Prof. Dr. Timothy John Brocksom
UFSCar

A handwritten signature in blue ink, reading 'André Luiz Meleiro Porto'.

Prof. Dr. André Luiz Meleiro Porto
IQSC/USP

À minha família e aos amigos.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e irmãos pelo incentivo, paciência e apoio para que mais esta etapa da minha vida fosse concluída;

Ao professor Márcio W. Paixão pela confiança e por me orientar desde o início da minha graduação, sempre de forma motivante e com grande contribuição para o meu crescimento profissional;

À professora Arlene G. Correa pela orientação ao longo destes anos;

À doutora Sandrina Silva, pela amizade, incentivo, supervisão e enorme contribuição para o desenvolvimento dos trabalhos realizados durante o meu mestrado;

À doutora Carol Guimarães, pela amizade, conhecimentos compartilhados, contribuições científicas e a preocupação e sempre boa vontade em ajudar;

Ao doutor Alexander F. de La Torre pelos ensinamentos e contribuições na pesquisa durante o meu mestrado;

À Universidade Federal de São Carlos, que me permitiu crescimento pessoal e profissional, proporcionando excelência na minha formação acadêmica;

Ao Departamento de Química-UFSCar e a todo o seu corpo docente pela difusão do conhecimento;

Aos amigos e colegas de trabalho do LSPN;

Aos familiares e amigos que sempre me incentivaram;

À todos que de forma direta ou indiretamente contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho;

À CAPES pela bolsa concedida.

Lista de Abreviaturas e Símbolos

OxT: 1,3-oxazolina-2-tiona

OzT: 1,3-oxazolidina-2-tiona

TFE: trifluoroetanol

THF: tetra-hidrofurano

DCM: diclorometano

MeOH: metanol

EtOH: etanol

KSCN: isotiocianato de potássio

CSA: ácido canforsulfônico

HOMO: orbital molecular ocupado de maior energia (do inglês, *highest occupied molecular orbital*)

LUMO: orbital molecular desocupado de menor energia (do inglês, *lowest unoccupied molecular orbital*)

SOMO: orbital molecular ocupado por um único elétron (do inglês, *singly occupied molecular orbital*)

TMS: trimetilsilil

CLAE: cromatografia líquida de alta eficiência

RMN: ressonância magnética nuclear

UV: ultra-violeta

IV: infravermelho

m-CPBA: ácido *meta*-cloroperbenzóico

e.e.: excesso enantiomérico

r.d.: razão diastereoisomérica

DCV: dicroísmo circular vibracional

DCE: dicroísmo circular eletrônico

α : rotação ótica

J: constante de acoplamento

δ : deslocamento químico

Lista de Tabelas

TABELA 1.1 - Dados de caracterização dos compostos de OxT em sua forma tiona em solução. a) Em DMSO-*d*₆. b) d= dubleto, q= quarteto. c) Em 95% EtOH. d) Em clorofórmio..... 23

TABELA 3.1 - Avaliação do solvente reacional. Todas as reações foram realizadas com **94a** (0,15 mmol) e 2 equiv. de **109a** em 0,15 mL de solvente. A redução foi realizada com 2 equiv. de NaBH₄ em 1 mL de MeOH durante 30 min. ^a Rendimento isolado. ^b Determinado por análise de CLAE em coluna quiral. ^c Reação com 20 mol% de catalisador. ^d Reação com 5 mol% de catalisador. ^e Reação a 25 °C. ^f Reação a 4 °C..... 41

TABELA 3.2 - Todas as reações foram realizadas com **94a** (0,15 mmol) e 2 equiv. de **109a** em 0,15 mL de tolueno. A redução foi realizada com 2 equiv. de NaBH₄ em 1 mL de MeOH durante 30 min. ^a Rendimento isolado. ^b Determinado por análise de CLAE em coluna quiral..... 42

TABELA 3.3 - Avaliação do escopo reacional da adição de OxT-substituídas a aldeídos α,β -insaturados. Todas as reações foram realizadas com **94a** (0,15 mmol) e 2 equiv. de **109a** em 0,15 mL de tolueno. A redução foi realizada com 2 equiv. de NaBH₄ em 1 mL de MeOH durante 30 min..... 43

TABELA 3.4 - Avaliação da temperatura reacional. Todas as reações foram realizadas com **94a** (0,15 mmol) e 2 equiv. de **113a** em 0,15 mL de solvente. ^a Rendimento isolado. ^b Determinado por análise de CLAE em coluna quiral após redução com 2 equiv. de NaBH₄ em 1 mL de MeOH durante 30 min. ^c Reação com 10 mol% de catalisador. ^d Concentração do meio reacional de 0,5 M..... 51

TABELA 3.5 - Avaliação dos organocatalisadores. Todas as reações foram realizadas com **94a** (0,15 mmol) e 2 equiv. de **113a** em 0,15 mL de tolueno. ^a Rendimento isolado. ^b Determinado por análise de CLAE em coluna quiral após redução com 2 equiv. de NaBH₄ em 1 mL de MeOH durante 30 min. 52

TABELA 3.6 - Avaliação do escopo reacional. Todas as reações foram realizadas com **94a** (0,15 mmol) e 2 equiv. de **113a** em 0,15 mL de tolueno. ^a Rendimento isolado. ^b Determinado por análise de CLAE em coluna quiral após redução com 2 equiv. de NaBH₄ em 1 mL de MeOH durante 30 min..... 53

Lista de Esquemas

- ESQUEMA 1.1 - Exemplos dos avanços iniciais da organocatálise que contribuíram para a conceitualização deste novo campo da síntese assimétrica. 3
- ESQUEMA 1.2 - Estabelecimento dos modos de ativação via íon imínio e enamina pelos grupos dos professores MacMillan e List, respectivamente. 4
- ESQUEMA 1.3 - Funcionalização de aldeídos e aldeídos α,β -insaturados através da aminocatálise e principais organocatalisadores empregados. E = eletrófilo. Nu = nucleófilo. 7
- ESQUEMA 1.4 - Ciclo catalítico para α,β -funcionalização enantiosseletiva de aldeídos α,β -insaturados. As etapas reacionais podem estar em equilíbrio. Nu = nucleófilo. 8
- ESQUEMA 1.5 - Formação do intermediário hemiaminal facilitada pela transferência de prótons com um aditivo. 9
- ESQUEMA 1.6 - Conformações dos íon-imínios formados a partir da condensação entre organocatalisadores diarilprolinol TMS-protégidos e bloqueio estérico da face Re do sistema π do íon imínio. R = TMS. sc = sinclinal. ap = antiperiplanar. 10
- ESQUEMA 1.7 - a) Níveis de energia genéricos de uma espécie carbonílica α,β -insaturada em comparação com o íon imínio correspondente, ambos em relação aos níveis de energia do butadieno e a diferença energética em relação ao orbital HOMO genérico de uma espécie nucleofílica. b) Sítios de reatividade do íon imínio formado, evidenciados pelos maiores coeficientes orbitales do LUMO. 11
- ESQUEMA 1.8 - Adições de Michael organocatalisadas de oxindóis a diferentes classes de espécies aceptoras reativas. 13

ESQUEMA 1.9 - Exemplos da exploração de oxazolonas em reações de adição de Michael organocatalisadas com diferentes sistemas aceptores.	14
ESQUEMA 1.10 - Adição seletiva de sililóxi furanos a aldeídos α,β -insaturados com o catalisador de MacMillan.	16
ESQUEMA 1.11 - Adição vinílica enantiosseletiva organocatalisada de γ -butenólídeos a espécies α,β -insaturadas.	17
ESQUEMA 1.12 - Exemplos de reações de adição vinílica enantiosseletiva organocatalisada de γ -butirolactamas a espécies α,β -insaturadas.	19
ESQUEMA 1.13 - Estudos de comparação dos sítios de reatividade das espécies de OxT e OzT. À direita estão os resultados empregando-se as OzTs correspondentes sob as mesmas condições reacionais.	22
ESQUEMA 1.14 - Equilíbrio tautomérico tiona-tiol nas espécies de OxT.....	23
ESQUEMA 1.15 - Aplicação das OxTs em reações de acoplamento cruzado.	24
ESQUEMA 1.16 - Estudos para o emprego de OxTs como um novo nucleófilo em reações de adição de Michael assimétricas.	25
ESQUEMA 2.1 - Exploração do centro nucleofílico C-5 para a construção de derivados assimétricos de OxT.....	29
ESQUEMA 3.1 - Síntese das OxTs de partida 94a-c através da condensação com isotiocianato de potássio em meio ácido.	33
ESQUEMA 3.2 - Síntese da 2-hidroxiacetofenona 93b	34

ESQUEMA 3.3 - Rota sintética empregada para a obtenção da OxT 94d	34
ESQUEMA 3.4 - Mecanismo reacional para a formação das OxT em meio ácido a partir de α -hidroxicetonas e isotiocianato.	35
ESQUEMA 3.5 - Mecanismo reacional para a formação da espiro-bis-OzT <i>E</i>	35
ESQUEMA 3.6 - Rota sintética para a preparação da OxT 94e ancorada à estrutura de carboidrato.....	36
ESQUEMA 3.7 - Brominólise da ligação O-Sn para oxidação seletiva de 1,2-dióis. 36	
ESQUEMA 3.8 - Formação da OxT 104 a partir de 103' reportada na literatura sem a formação do produto colateral de oxazinationa.	37
ESQUEMA 3.9 - Síntese não eficiente das OxTs substituídas segundo a metodologia empregada.	38
ESQUEMA 3.10 - Formas protoméricas existentes para os compostos derivados de 1,3-oxazolinatonas.	38
ESQUEMA 3.11 - Possíveis trajetórias de aproximação do nucleófilo em uma adição 1,4 aos íons imínio (<i>E</i>) e (<i>Z</i>). a) Maior repulsão estérica entre os grupos volumosos R e R' na aproximação ao íon imínio (<i>Z</i>). b) No íon imínio (<i>E</i>) a repulsão estérica é diminuída devido à maior distância entre os grupos R e R'.....	45
ESQUEMA 3.12 – Parâmetros chave na determinação da configuração absoluta via DCV.....	47
ESQUEMA 3.13 - Preparação do substrato S-substituído a partir da OxT 94a	54

ESQUEMA 3.14 - A não reatividade do substrato S-substituído é uma evidência da importância da forma enólica para esta transformação.....	54
ESQUEMA 3.15 - Mecanismo para a reação de Michael entre OxT e aldeídos α,β -insaturados.....	55
ESQUEMA 3.16 - Derivatizações do aduto aldeído 114a em reações de epoxidação e a obtenção do núcleo oxazolidínico 119a . a) H ₂ O ₂ (1,2; 3,0 ou 4,0 equiv.) em etanol. b) <i>m</i> -CPBA (3 equiv.) em DCM.	56
ESQUEMA 3.17 - Possível mecanismo para a formação do núcleo oxazolidínico através da extrusão do enxofre na presença de <i>m</i> -CPBA.....	57

Lista de Figuras

FIGURA 1.1 - A organocatálise em números. Número de publicações nos últimos anos com a palavra-chave *Organocatálise*, segundo a base de dados Reaxys (em dezembro de 2016).* Vale ressaltar que a pesquisa não se refere à totalidade das publicações envolvendo o termo “organocatálise”, uma vez que são estimadas mais de 7000 citações na mesma base de dados utilizada. Os números do gráfico indicam a grande exploração deste campo da síntese assimétrica ao longo das últimas décadas..... 5

FIGURA 1.2 - Principais modos de ativação da organocatálise para síntese enantiosseletiva. *E*= eletrófilo. *Nu*= nucleófilo. *So*= somófilo. HOMO= *highest occupied molecular orbital*. SOMO= *singly-occupied molecular orbitals*. LUMO= *lowest unoccupied molecular orbital*..... 6

FIGURA 1.3 - A reatividade vinílica na posição γ 15

FIGURA 1.4 - Sítios de reatividade nos componentes da reação de Michael levando a possível formação de regioisômeros..... 15

FIGURA 1.5 - Exemplos de representantes com potenciais atividades biológicas, revelando um interessante campo de exploração para esta classe de compostos.. 21

FIGURA 3.1 - Espectro de RMN ^1H para o composto 4-metiloxazol-2(3*H*)-tiona **94a** em DMSO-*d*₆..... 39

FIGURA 3.2 – Estruturas, energias livres de Gibbs relativas (referenciado a Conf1, $G = -695011.5657$ kcal / mol) e população de Boltzmann (%) dos sete confôrmeros de menor energia para o compostos (*S*)-110a no nível wB97XD / PCM (MeOH) / 6-311G (d, p)..... 48

FIGURA 3.3 – a) Comparação dos espectros experimentais de IV e DCV do (**S**)-110a em metanol-*d*₄ (traço em preto) com os dados calculados [wB97XD/PCM (MeOH)/6-311G (d,p)] (traço em vermelho) para os confôrmeros de menor energia identificados para (**S**)-110a. b) Comparação dos espectros experimentais de dicroísmo circular eletrônico (DCE) e DCV do (**S**)-110a em metanol-*d*₄ (traço em preto) com os dados calculados [CAM-B3LYP/PCM(MeOH)/TZVP//wB97XD/PCM(MeOH)/6-311G(d,p)] (traço em vermelho) para os confôrmeros de menor energia identificados para (**S**)-110a.....49

FIGURA 7.1 - Espectro de RMN de ^1H do composto 94a.	87
FIGURA 7.2 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 94a.....	87
FIGURA 7.3 - Espectro de RMN de ^1H do composto 94b.	88
FIGURA 7.4 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 94b.	88
FIGURA 7.5 - Espectro de RMN de ^1H do composto 98.....	89
FIGURA 7.6 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 98.	89
FIGURA 7.7 - Espectro de RMN de ^1H do composto 99.....	90
FIGURA 7.8 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 99.....	90
FIGURA 7.9 - Espectro de RMN de ^1H do composto 94d.....	91
FIGURA 7.10 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 94d.	91
FIGURA 7.11 - Espectro de RMN de ^1H do composto 115.....	92
FIGURA 7.12 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 115.	92
FIGURA 7.13 - Espectro de RMN de ^1H do composto 102.....	93
FIGURA 7.14 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 102.	93
FIGURA 7.15 - Espectro de RMN de ^1H do composto 103.....	94
FIGURA 7.16 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 103.	94
FIGURA 7.17 - Espectro de RMN de ^1H do composto 94e.....	95

FIGURA 7.18 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 94e.	95
FIGURA 7.19 - Espectro de RMN de ^1H do composto 110a.....	96
FIGURA 7.20 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 110a.	96
FIGURA 7.21 - Espectro de RMN de ^1H do composto 110b.....	97
FIGURA 7.22 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 110b.	97
FIGURA 7.23 - Espectro de RMN de ^1H do composto 110c.....	98
FIGURA 7.24 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 110c.....	98
FIGURA 7.25 - Espectro de RMN de ^1H do composto 110d.....	99
FIGURA 7.26 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 110d.	99
FIGURA 7.27 - Espectro de RMN de ^1H do composto 110e.....	100
FIGURA 7.28 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 110e.	100
FIGURA 7.29 - Espectro de RMN de ^1H do composto 110f.....	101
FIGURA 7.30 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 110f.	101
FIGURA 7.31 - Espectro de RMN de ^1H do composto 110g.....	102
FIGURA 7.32 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 110g.	102
FIGURA 7.33 - Espectro de RMN de ^1H do composto 110h.....	103
FIGURA 7.34 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 110h.	103

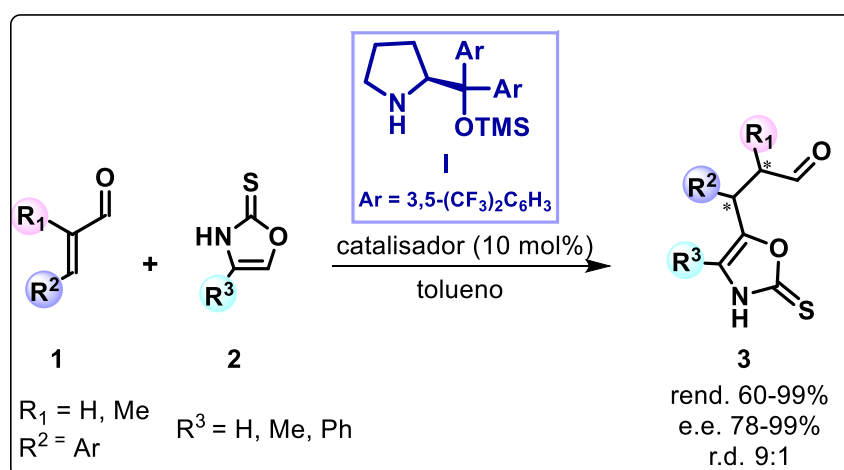
FIGURA 7.35 - Espectro de RMN de ^1H do composto 110i.....	104
FIGURA 7.36 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 110i.....	104
FIGURA 7.37 - Espectro de RMN de ^1H do composto 110j.....	105
FIGURA 7.38 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 110j.....	105
FIGURA 7.39 - Espectro de RMN de ^1H do composto 110k.....	106
FIGURA 7.40 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 110k.....	106
FIGURA 7.41 - Espectro de RMN de ^1H do composto 114a.....	107
FIGURA 7.42 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 114a.	107
FIGURA 7.43 - Espectro de RMN de ^1H do composto 114b.....	108
FIGURA 7.44 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 114b.	108
FIGURA 7.45 - Espectro de RMN de ^1H do composto 114c.....	109
FIGURA 7.46 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 114c.....	109
FIGURA 7.47 - Espectro de RMN de ^1H do composto 119.....	110
FIGURA 7.48 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 119.	110
FIGURA 7.49 - Espectro de RMN de ^1H do composto 120a.....	111
FIGURA 7.50 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 120a.	111
FIGURA 7.51 - Cromatograma do composto 110a.....	112

FIGURA 7.52 - Cromatograma do composto 110b.....	113
FIGURA 7.53- Cromatograma do composto 110c.....	114
FIGURA 7.54 - Cromatograma do composto 110d.....	115
FIGURA 7.55 - Cromatograma do composto 110e	116
FIGURA 7.56 - Cromatograma do composto 110f.....	117
FIGURA 7.57 - Cromatograma do composto 110g.....	118
FIGURA 7.58 - Cromatograma do composto 110h.....	119
FIGURA 7.59 - Cromatograma do composto 110i.....	120
FIGURA 7.60 - Cromatograma do composto 110j.....	121
FIGURA 7.61 - Cromatograma do composto 114a.....	122
FIGURA 7.62 - Cromatograma do composto 114b.....	123
FIGURA 7.63 - Cromatograma do composto 114c.....	124

Resumo

Organocatálise Assimétrica e Sistemas Vinílicos: Adição de 1,3-Oxazolina-2-Tionas a Aldeídos α,β -Insaturados

O emprego de moléculas orgânicas em transformações estereosseletivas surgiu como uma poderosa ferramenta para a construção de esqueletos quirais de forma eficiente e complementando os métodos já existentes. Atualmente, uma grande variedade de reações empregando métodos organocatalíticos (Diels–Alder e cicloadições em geral, reações aldólicas de Mannich e Michael, epoxidação, α -halogenação, aminação, entre outras) tem sido desenvolvida para a formação de novas ligações C-C sendo importante para o contínuo avanço deste campo da catálise assimétrica a aplicação de novas metodologias, catalisadores e substratos. Neste trabalho, explorou-se a reatividade das 1,3-oxazolina-2-tionas como doadores de Michael em reações de adição conjugada organocatalisadas a aldeídos α,β -insaturados. Através do emprego do organocatalisador de Jørgensen foi possível obter os sistemas heterocíclicos de interesse com rendimentos elevados e excesso enantiomérico de até 99% com uma razão diastereoisomérica de 9:1.

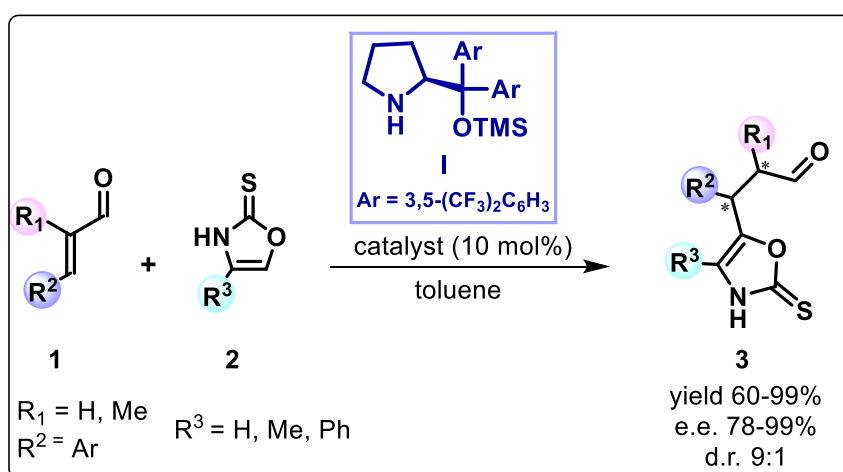


Adição vinílica de Michael organocatalisada de 1,3-oxazolina-2-tionas a aldeídos α,β -insaturados.

Abstract

Asymmetric Organocatalysis and Vinylogous System: Addition of 1,3-Oxazoline-2-Thiones to α,β -Unsaturated Aldehydes

The use of organic molecules in stereoselective transformations has emerged as a powerful tool for the efficient construction of chiral skeletons and complementing existing methods. Currently, a great variety of reactions using organocatalytic methods (Diels-Alder and cycloadditions in general, Mannich and Michael aldol reactions, epoxidation, α -halogenation, amination, among others) has been developed for the formation of new C-C bonds, being important for the continuous advances of this field of asymmetric catalysis the application of new methodologies, catalysts and substrates. In this work, we explored the reactivity of 1,3-oxazoline-2-thiones scaffolds as Michael donors in organocatalyzed conjugated reactions to α,β -unsaturated aldehydes. By using the Jørgensen organocatalyst it was possible to obtain the functionalized heterocyclic compounds in high yield with ee up to 99% and 9:1 d.r.



Organocatalyzed vinylogous Michael addition of 1,3-oxazoline-2-thiones to α,β -unsaturated aldehydes.

Sumário

1 - INTRODUÇÃO	1
1.1 - Princípios da Organocatálise Enantiosseletiva e a Síntese Assimétrica	1
1.1.1 - Os Modos de Ativação	6
1.1.2 - Aminocatálise: Aspectos Mecanísticos	7
1.2 - Reações de Adição de Michael de Heterocíclicos Organocatalisadas	12
1.2.1 - As Adições de Michael Vinílogas de Heterocíclicos	14
1.2.2 - A Classe das 1,3-Oxazolina-2-Tionas	20
2 - OBJETIVOS	29
3 - RESULTADOS – APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO	33
3.1 - Síntese dos Materiais de Partida de OxT	33
3.2 - Estudos de Otimização para a Adição a Aldeídos α,β -Insaturados	39
3.3 - Estudos de Otimização para a Adição a Aldeídos α,β -Insaturados α,α - Dissubstituídos	49
4 - SEÇÃO EXPERIMENTAL	61
4.1 - Materiais e Métodos	61
4.1.1 - ASPECTOS GERAIS	61
4.2 - Procedimentos Experimentais	62
4.2.1 - Procedimento Geral 1: Preparação das Oxazolina-2(3 <i>H</i>)- Tionas	62
4.2.2 - Procedimento Geral 2: Preparação das Oxazolina-2(3 <i>H</i>)- Tionas	66
4.2.3 - Procedimento Geral 3: Adição 1,4 de Oxazolina-2(3 <i>H</i>)-Tionas a Aldeídos α,β - Insaturados α,α -Dissubstituídos	70
4.2.4 - Modificações Estruturais dos Substratos	71
5 – CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	75
6 - REFERÊNCIAS	77
7 - ANEXOS	87

INTRODUÇÃO

1 - Introdução

1.1 - Princípios da Organocatálise Enantiosseletiva e a Síntese Assimétrica

Recentemente, a comunidade científica voltou-se para o desenvolvimento de novas metodologias de catálise assimétrica mediadas por moléculas orgânicas na ausência de metais denominada organocatálise enantiosseletiva. Esta metodologia vem recebendo especial destaque, uma vez que o entendimento dos métodos de ativação e indução de estereosseletividade permitem a criação e modulação destas novas espécies catalíticas, capazes de realizarem diferentes transformações químicas.

Desde o reconhecimento da relação entre reatividade química e o arranjo espacial das moléculas, a área da síntese estereosseletiva vem recebendo grande atenção, tanto no ambiente acadêmico bem como no setor industrial, especialmente naquele relacionado à produção farmacêutica.

É evidente a importância desta área na indústria farmacêutica; cerca de 56% dos fármacos comercializados são compostos quirais,¹ dentre os quais aqueles aprovados em sua forma enantiomericamente pura vem crescendo largamente desde a década de 80. Atualmente, existe um rígido controle da composição enantiomérica destes, uma vez que pode-se modular a eficiência do fármaco em termos da atividade desejada e a ocorrência de efeitos colaterais.

Tratando-se de possíveis candidatos a fármacos, a síntese estereosseletiva é de extrema importância uma vez que os enantiômeros são distinguidos ao entrar em contato com o sistema biológico e, portanto, podem apresentar diferentes atividades farmacológicas/ tóxicas (exceto quando ambos os enantiômeros possuem a mesma bioatividade, ou um dos mesmos não interfere na relação concentração-resposta e não causa efeitos colaterais); além de apresentarem diferentes farmacocinéticas que estão intimamente relacionadas com os processos de absorção, distribuição e excreção.²

Uma das maneiras de se introduzir quiralidade a uma molécula se dá através da utilização de um sistema capaz de transferir tal quiralidade a um substrato pró-quiral. Dentre as abordagens descritas para esse fim, a catálise assimétrica está entre

as mais aplicadas. Neste contexto, a catálise assimétrica é basicamente composta de três pilares principais: catálise metálica, biocatálise e organocatálise.

A catálise metálica é considerada uma importante ferramenta para a síntese assimétrica e teve um grande progresso a partir da hidrogenação catalítica de olefinas empregando ródio (o processo Monsanto é um dos exemplos mais conhecidos). A catálise mediada por metais consiste na utilização de complexos contendo um centro metálico principal e ligantes quirais, responsáveis pela indução da estereosseletividade durante a transformação química.

Inicialmente, as difosfinas foram as espécies mais empregadas, porém os avanços nesta área revelaram novos ligantes (mono e multidentados) contendo átomos de P, N, O, entre outros; os quais podem ser agrupados em algumas classes estruturais como derivados de biaril (binaftil, BINOL, BINAP), bisoxazolininas e tartaratos (Taddols). Ainda, pode-se incluir aqueles não C_2 -simétricos como as ferrocenilfosfinas, fosfinoxazolininas e derivados de cinchona alcaloides.³ Esforços são realizados neste campo para o design de ligantes quirais efetivos, de elevada eficiência catalítica e seletividade; além da compreensão mecanística destes complexos no ciclo reacional.

A biocatálise é outro ponto de referência dentre as ferramentas sintéticas disponíveis para a obtenção de compostos enantiomericamente puros. O emprego de enzimas isoladas e/ou células tem desempenhado um importante papel no desenvolvimento de rotas sintéticas alternativas para processos orgânicos já conhecidos.

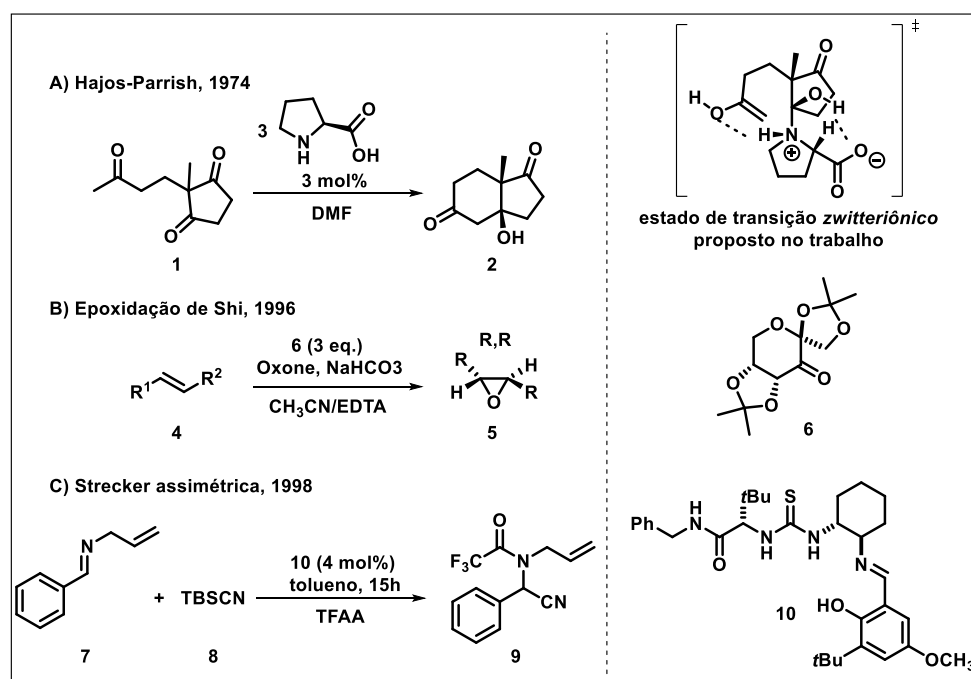
As enzimas hidrolases, redox, liases e transferases são as mais comumente empregadas e permitem o acesso a diferentes classes de transformações químicas como, por exemplo, acilação de álcoois e aminas, reações de hidrólise (de ésteres, amidas, nitrilas, hidantoínas, entre outros), formação de ligações C-C (hidrocianação e reações aldólicas) e reações de redução e oxidação.⁴

O maior campo de aplicação das biotransformações assimétricas se encontra na síntese de intermediários farmacêuticos. Neste setor há um grande controle do processo⁵ em relação a: 1. Alcançar concentrações de produto comparáveis a processos químicos de pelo menos 50-100 g/L 2. O custo da enzima expresso em grama de produto/grama (ou atividade por unidade) do biocatalisador (deve ser ao menos 1000 para enzimas e 15 para um sistema celular – neste ponto, a imobilização

é um aspecto importante para recuperação do catalisador) 3. Garantir que o produto não contenha traços de materiais biológicos não desejados.

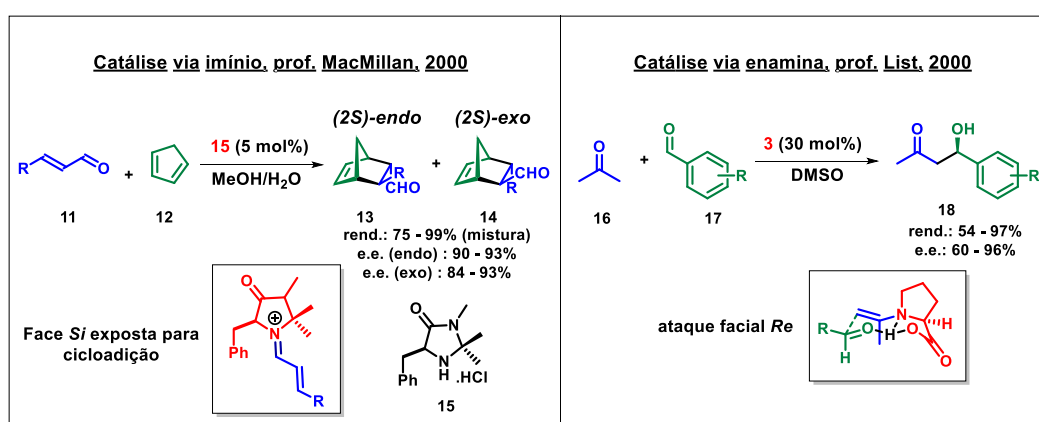
A organocatálise, por sua vez, se tornou uma vertente da síntese assimétrica somente há cerca de duas décadas, embora moléculas orgânicas venham sendo aplicadas como catalisadores há mais de um século. O seu rápido desenvolvimento, segundo o professor David MacMillan, grande visionário da organocatálise, pode ser atribuído a três fatores principais:⁶

1. Conceitualização: seria o estabelecimento dos conceitos da organocatálise como um campo individual da síntese assimétrica, os quais puderam ser expandidos para diferentes classes de reações pois, inicialmente, os trabalhos que vinham empregando moléculas orgânicas como catalisadores tratavam das transformações químicas em si e não identificaram o campo da catálise que estava em ascensão por trás dessas transformações. Dentre os exemplos mais reconhecidos, podemos citar a reação de Hajos-Parrish (ESQUEMA 1.1, A); uma reação aldol assimétrica catalisada por *L*-prolina para a síntese de núcleos derivados de esteroides (o mecanismo inicialmente proposto envolvia a adição da prolina *zwitteriônica* a um dos grupos carbonilas do anel ciclopentadiona da tricetona empregada).⁷



ESQUEMA 1.1 - Exemplos dos avanços iniciais da organocatálise que contribuiram para a conceitualização deste novo campo da síntese assimétrica.

Os trabalhos de epoxidação do grupo do professor Shi⁸ (ESQUEMA 1.1, B) e da reação de Strecker assimétrica (ESQUEMA 1.1, C) pelo grupo do professor Jacobsen⁹ são citados como marcos importantes que começaram a mudar a visão dessa classe de moléculas emergentes como catalisadores. Mas foi apenas em 2000 que o termo organocatálise foi concebido pelo professor MacMillan e, posteriormente, estabelecido pelos trabalhos de catálise via enamina e íon imínio reportados pelos grupos dos professores List¹⁰ e MacMillan,¹¹ respectivamente (ESQUEMA 1.2). Desta forma, o termo organocatálise permitiu a identificação deste novo campo; atraindo novos pesquisadores devido às vantagens (que seria o segundo fator) e os modos de ativação efetivos e bem estabelecidos (o terceiro fator).



ESQUEMA 1.2 - Estabelecimento dos modos de ativação via íon imínio e enamina pelos grupos dos professores MacMillan e List, respectivamente.

2. Assim como os outros campos da catálise apresentam suas vantagens individuais, dentre as vantagens associadas com o emprego de organocatalisadores podemos citar as reações sem a necessidade de atmosfera inerte, utilização de solventes sem necessidade de tratamento prévio, o custo e a estabilidade destas moléculas orgânicas em relação às espécies metálicas e enzimas empregadas como biocatalisadores (o que representa economia dos custos e tempo), estão disponíveis como enantiômeros puros e são acessíveis para preparação.

3. A identificação dos modos genéricos de ativação permitiu que eles fossem utilizados como uma plataforma para o planejamento de diferentes reações enantiosseletivas. Exemplo disso são as mais de 130 reações orgânicas descritas através de poucos modos de ativação. Podemos citar as reações de condensações aldólicas, Mannich, aminação, fluoração de aldeídos, Baylis–Hillman, cicloadições, epoxidação, ciclopropanação, entre outras.

Apesar de ter vivido a sua “era de ouro” nos primeiros anos da última década, a organocatálise, devido aos seus sólidos fundamentos e eficiência, ainda é um importante (e em crescimento) tópico de investigação para reações assimétricas (FIGURA 1.1)

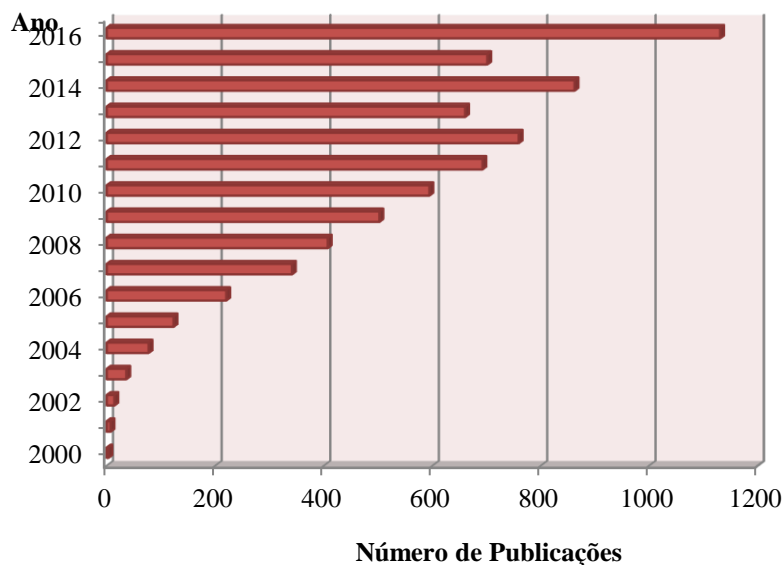


FIGURA 1.1 - A organocatálise em números. Número de publicações nos últimos anos com a palavra-chave *Organocatálise*, segundo a base de dados Reaxys (em dezembro de 2016). * Vale ressaltar que a pesquisa não se refere à totalidade das publicações envolvendo o termo “organocatálise”, uma vez que são estimadas mais de 7000 citações na mesma base de dados utilizada. Os números do gráfico indicam a grande exploração deste campo da síntese assimétrica ao longo das últimas décadas.

Em relação aos métodos de indução de assimetria, pode-se afirmar que existe um balanço entre as reações catalisadas por metais e aquelas por sistemas orgânicos. Os complexos metálicos apresentam uma grande diversidade molecular e estrutural e as reatividades químicas são vastamente exploradas através da modulação com diferentes ligantes. Por outro lado, existem os problemas relacionados com o seu alto custo, toxicidade, tratamento dos resíduos metálicos e a contaminação final do produto, onde mesmo traços metálicos podem ser cruciais para comprometer a efetividade de determinada molécula e são rigidamente controlados, como para alguns fármacos.

Em alguns casos, busca-se desenvolver sistemas orgânicos que possam desempenhar papel similar ao dos metais em relação à catálise. Novos avanços têm sido alcançados com o desenvolvimento de novos organocatalisadores, especialmente planejados para determinadas reações, além disso, tais moléculas podem ser ancoradas em suportes sólidos para permitir a sua reutilização. No geral,

podemos afirmar que a organocatálise surgiu como uma poderosa ferramenta para complementar os outros métodos já existentes.

1.1.1 - Os Modos de Ativação

Um modo genérico de ativação pode ser definido como uma interação organizada e previsível da espécie catalisador com o grupo funcional a sofrer a transformação, de modo a facilitar/permitir tal processo de forma estereosseletiva.⁶ Os modos de ativação amplamente empregados até os dias atuais foram descritos entre os anos de 2000-2007; envolvendo as catálises via enamina,¹⁰ íon imínio,¹¹ SOMO,¹² via ligação de hidrogênio¹³ e contra-íon¹⁴ (FIGURA 1.2)

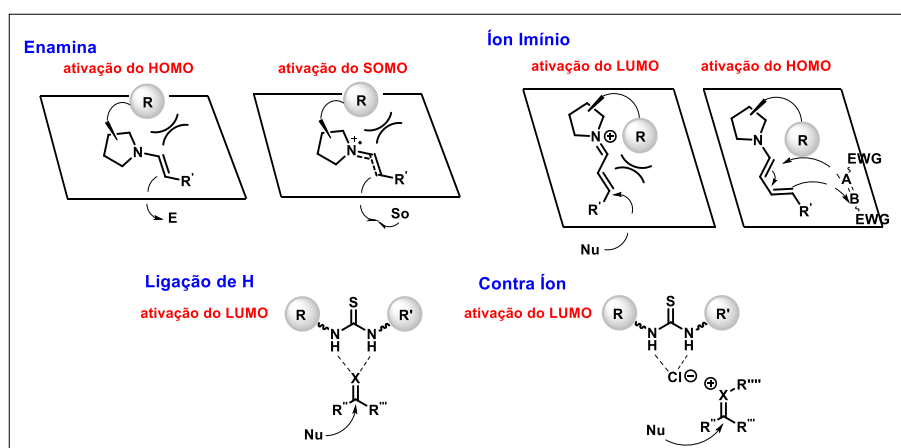


FIGURA 1.2: Principais modos de ativação da organocatálise para síntese enantiosseletiva. *E*= eletrófilo. *Nu*= nucleófilo. *So*= somófilo. HOMO= *highest occupied molecular orbital*. SOMO= *singly occupied molecular orbitals*. LUMO= *lowest unoccupied molecular orbital*.

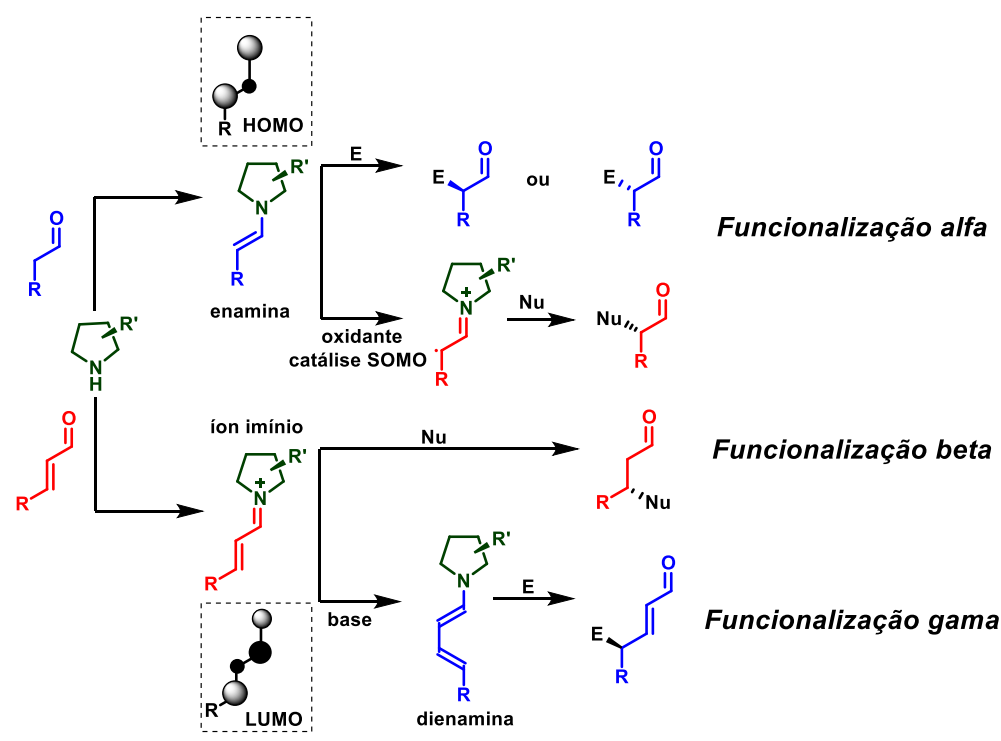
Em relação a estes modos de ativação, pode-se classificá-los de acordo com a formação de um estado de transição covalente ou não covalente durante a interação entre catalisador e o substrato. Os modos de ativação covalentes dizem respeito às classes de catalisadores envolvendo aminas primárias e secundárias, com a formação de intermediários enamina, di- e tri-enaminas ou íon imínio para a ativação do substrato.

Os modos de ativação não covalentes incluem as espécies que ativam os substratos via ligação de hidrogênio e interações eletrostáticas, por exemplo, os catalisadores derivados de tiuréias, cinchona alcaloides e *taddols* e sais de amônio quaternários quirais.

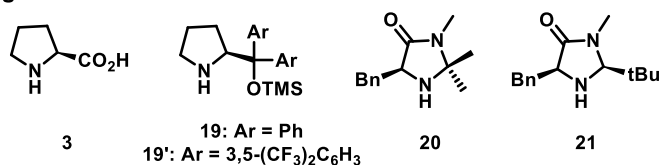
Nesta discussão, foram enfatizados os modos de ativação covalentes envolvendo aminas secundárias quirais para a transformação estereosseletiva de aldeídos; tópico envolvido no desenvolvimento deste trabalho.

1.1.2 - Aminocatálise: Aspectos Mecanísticos

Através da utilização de aminas secundárias quirais é possível realizar a funcionalização de aldeídos e aldeídos α,β -insaturados nas posições α e β ou γ , respectivamente. Tais funcionalizações envolvem metodologias com a possibilidade de modificações da espécie carbonílica com o emprego de eletrófilos ou nucleófilos (ESQUEMA 1.3).¹⁵

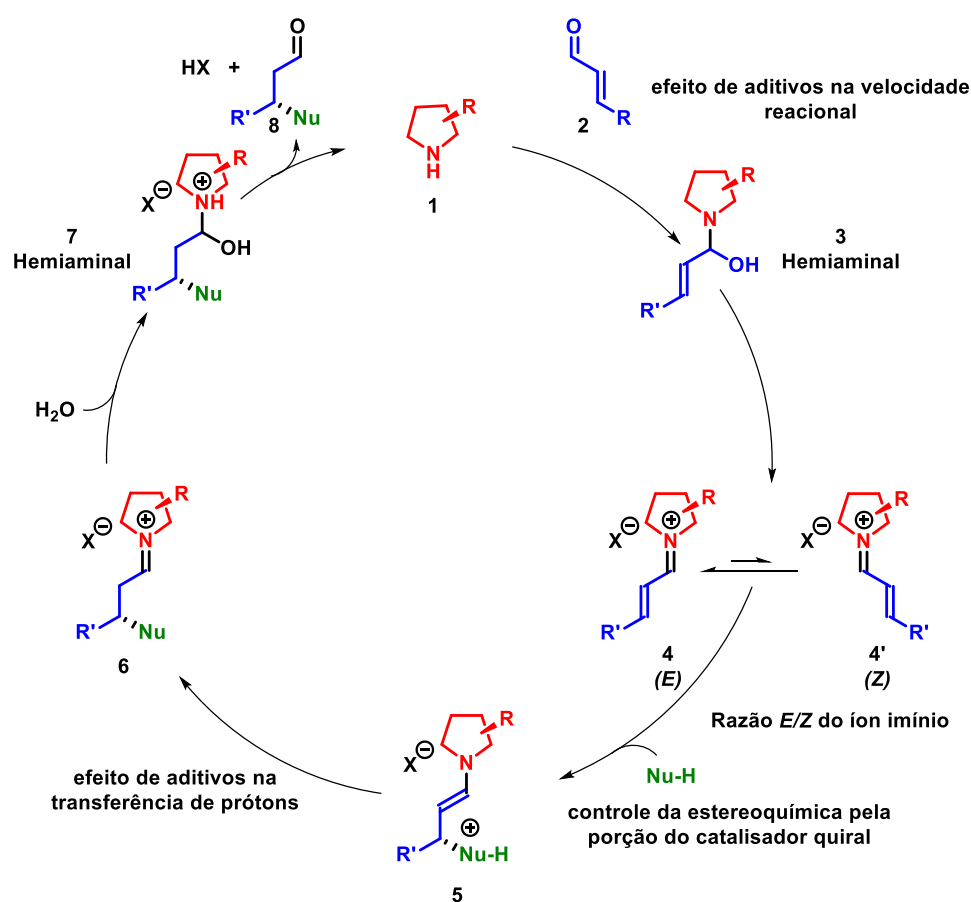


Exemplos de Organocatalisadores:



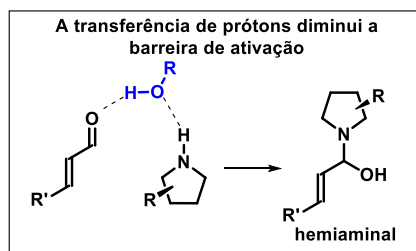
ESQUEMA 1.3 - Funcionalização de aldeídos e aldeídos α,β -insaturados através da aminocatálise e principais organocatalisadores empregados. E= eletrófilo. Nu= nucleófilo.

Durante o desenvolvimento deste trabalho, explorou-se a β -funcionalização enantiosseletiva de aldeídos α,β -insaturados empregando-se aminas secundárias quirais como ferramenta para indução de assimetria. Se tratando dos aspectos gerais envolvidos, o ciclo mecanístico (ESQUEMA 1.4)¹⁵ envolve a formação do intermediário reativo íon imínio e, ao contrário da catálise via enamina, o princípio de ativação deste intermediário está na diminuição da energia de LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) do aldeído α,β -insaturado.



ESQUEMA 1.4 - Ciclo catalítico para a β -funcionalização enantiosseletiva de aldeídos α,β -insaturados. As etapas reacionais podem estar em equilíbrio. Nu = nucleófilo.

Inicialmente, ocorre o ataque nucleofílico do par de elétrons do átomo de nitrogênio da porção pirrolidina do catalisador 1 no carbono carbonílico do aldeído α,β -insaturado 2, levando à formação do hemiaminal 3, a qual pode ser assistida pela transferência de prótons por aditivos ou água (ESQUEMA 1.5). A eliminação de água leva ao íon imínio correspondente, sendo o de configuração (*E*) estericamente mais favorável e a espécie mais reativa frente ao ataque nucleofílico no carbono β .



ESQUEMA 1.5 - Formação do intermediário hemiaminal facilitada pela transferência de prótons com um aditivo.

De acordo com estudos teóricos e experimentais, fortes evidências sustentam a hipótese de formação em diferentes solventes de ambos os íons imínio, **4-(E)** e **4'-(Z)**, a partir da condensação entre aldeídos e diferentes organocatalisadores derivados de aminas secundárias,¹⁶ uma vez que a barreira de ativação entre ambos é suficientemente baixa para permitir a interconversão até -30 °C, e, portanto, estas espécies existem em equilíbrio à temperatura ambiente.

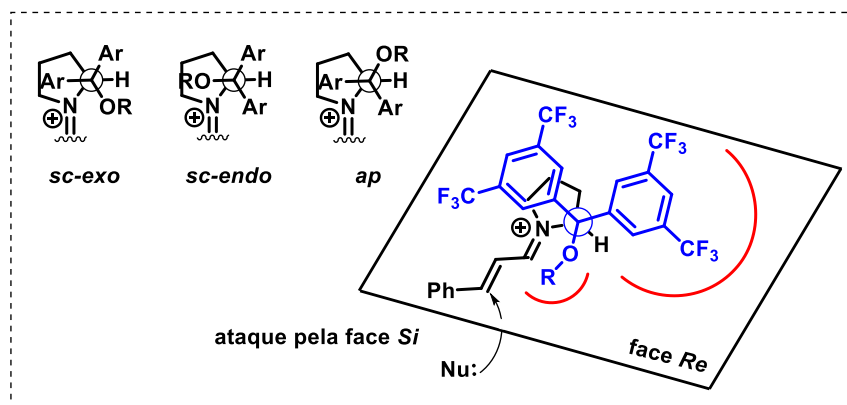
A próxima etapa do ciclo catalítico envolve o ataque do nucleófilo no carbono β com a formação da enamina correspondente **5**. O controle da taxa de formação dos íons imínio *E/Z* é importante, pois, nesta etapa, o ataque do nucleófilo levaria a produtos com estereosseletividade oposta.

Nesta etapa ocorre o controle estereoquímico reacional devido ao catalisador quiral que contém geralmente um grupo substituinte volumoso R. Nos catalisadores de diarilprolinol éteres, o grupo no C-2 do anel pirrolidina bloqueia estericamente uma das faces do intermediário íon imínio e direciona o ataque do nucleófilo pela face oposta, menos impedida. Além disso, este grupo volumoso substituinte assegura a configuração (*E*) do íon imínio formado.

Dados experimentais de cristalografia de raios-X e cálculos DFT sugerem que a ligação C-C entre o grupo substituinte R (diarilmetóximetil ou diaril sililóximetil) e o anel pirrolidina destes organocatalisadores adota preferencialmente a conformação *sc-exo*, sendo esta ≥ 3.2 kcal/mol mais estável do que a *sc-endo*. Dessa forma, grande parte do bloqueio facial *Re* deve-se ao grupo TMS (trimetilsilil) e não aos anéis benzênicos dos grupos aril. Estudos sugerem que a adição de várias espécies nucleofílicas a diferentes íons imínio pela face menos impedida apresenta uma diminuição da barreira de ativação de cerca de 1.8 - 9.2 kcal.mol⁻¹.

Por outro lado, na presença de *meta*-substituintes em um dos anéis aril (como 3,5-(CF₃)₂C₆H₃, no caso do catalisador de Jorgensen), são estes substituintes os maiores responsáveis pelo impedimento estérico de uma das faces do sistema π do

íon imínio, característica que explica os ótimos resultados alcançados com este organocatalisador (ESQUEMA 1.6).^{17,15}

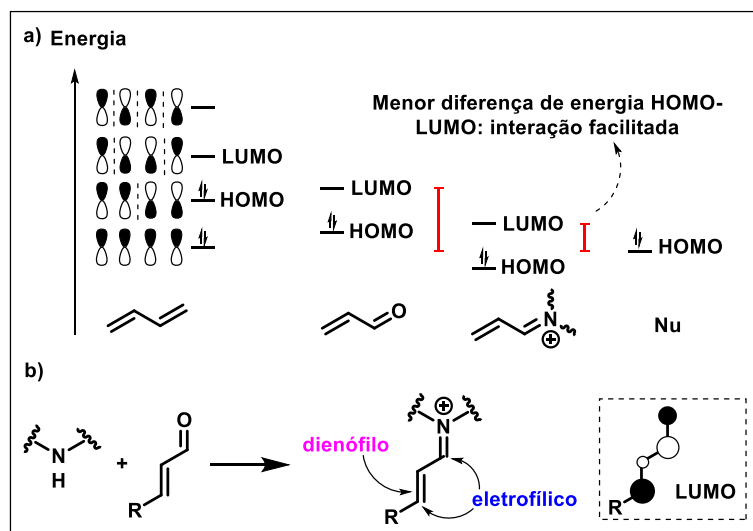


ESQUEMA 1.6 - Conformações dos íon-imínios formados a partir da condensação entre organocatalisadores diarilprolinol TMS-protetidos. Bloqueio estérico da face *Re* do sistema π do íon imínio. R = TMS. *sc* = sinclinal. *ap* = antiperiplanar.

Seguindo o ciclo mecanístico, a protonação da enamina **5** leva à formação do íon imínio **6**, etapa que pode ter sua velocidade influenciada pela presença, novamente, de aditivos ou água, os quais facilitam a transferência de prótons no equilíbrio tautomérico enamina-íon imínio.

Por fim, a última etapa envolve a hidrólise do íon imínio pelo ataque de uma molécula de água ao mesmo, levando a um segundo intermediário hemiacetal **7**. A partir desta espécie, ocorre então a liberação do produto aldeído final β -funcionalizado **8** e da amina secundária quiral **1**, a qual estará disponível novamente para entrar no ciclo reacional.

O princípio de ativação envolvido neste mecanismo está centrado na formação *in situ* do intermediário reativo íon-imínio a partir da reação de condensação entre o organocatalisador e a espécie carbonílica α,β -insaturada. O íon imínio leva a uma diminuição da energia de LUMO do sistema eletrofílico, de forma semelhante às ativações de sistemas carbonílicos via ácidos de Lewis e Bronsted (ESQUEMA 1.7).



ESQUEMA 1.7 - a) Níveis de energia genéricos de uma espécie carbonílica α,β -insaturada em comparação com o íon imínio correspondente, ambos em relação aos níveis de energia do butadieno e a diferença energética em relação ao orbital HOMO de uma espécie nucleofílica genérica. b) Sítios de reatividade do íon imínio formado, evidenciados pelos maiores coeficientes orbitais do LUMO.

Tal diminuição energética torna o sistema mais eletrofílico e altamente reativo frente a adições nucleofílicas, como adições conjugadas e reações pericíclicas, uma vez que os orbitais de fronteira das espécies envolvidas (HOMO do nucleófilo e LUMO do eletrófilo) estarão, desta forma, mais próximos em energia levando a interações mais fortes e favorecendo a transformação.

Embora muitos avanços tenham sido feitos na área, ainda continua aberta a exploração de novas reações, processos e aplicações da organocatálise e este campo permanece em crescente desenvolvimento, com novas metodologias empregando, por exemplo, reações *one-pot*, multicomponentes, em cascata, tandem e novos aparatos, como reações em micro-ondas, moinhos de bola,¹⁸ em fluxo¹⁹ e métodos fotoquímicos,²⁰ foto-redox²¹ e eletroquímicos.²²

Em resumo, se há uma década os avanços da organocatálise foram descritos ainda em uma fase não muito madura do campo,²³ hoje pode-se afirmar que os seus conceitos bem estabelecidos ao lado de investigações teóricas profundas permitiram um desenvolvimento essencial desta área da síntese assimétrica, a qual se tornou uma ferramenta indispensável na construção de moléculas orgânicas de forma enantiosseletiva através das mais variadas classes de reações.²⁴

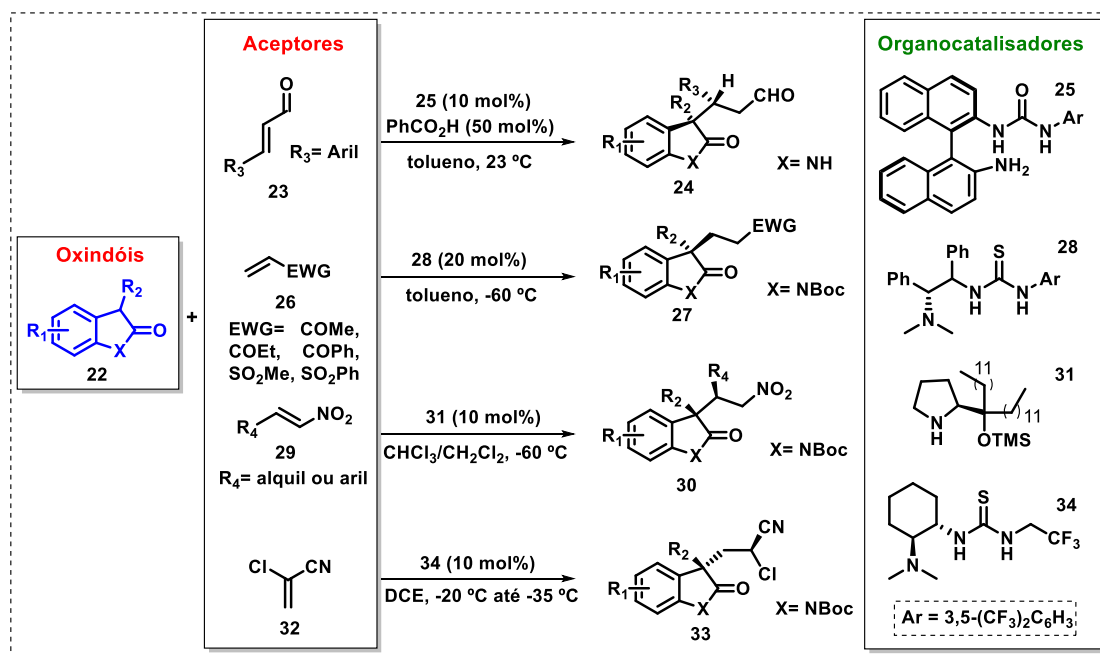
1.2 - Reações de Adição de Michael de Heterocíclicos Organocatalisadas

O rápido desenvolvimento de métodos organocatalíticos, incluindo diferentes modos de ativação e catalisadores empregados, permitiu uma ampla expansão da sua aplicabilidade, por exemplo, em reações de Diels–Alder e cicloadições em geral, reações aldólicas, Mannich e Michael, epoxidação, α -halogenação, aminação, entre outras.

Dentre essas, a reação de Michael é uma ferramenta extremamente útil na construção de novas ligações C-C e C-heteroátomo, tornando-se especialmente interessante com o desenvolvimento de sistemas organocatalíticos, bem como novos substratos e abordagens sintéticas, como as reações intramoleculares e vinílogas.

Neste contexto, novas estratégias foram desenvolvidas para a funcionalização de sistemas heterocíclicos, os quais aparecem em posição de destaque, em especial, no campo da química medicinal, uma vez que tais unidades estruturais apresentam inúmeras aplicações biológicas – cerca de 59% dos fármacos aprovados pela FDA (do inglês, *Food and Drug Administration*) contém pelo menos um anel heterocíclico nitrogenado, dos quais 59% são compostos de anéis de seis membros, 39% de anéis de cinco membros e os anéis fundidos representam 14%.²⁵

Diferentes espécies doadoras eceptoras de Michael vêm sendo empregadas visando à preparação de moléculas mais complexas funcionalizadas através da organocatálise. Indóis e oxindóis são frequentemente utilizados nestas reações de adição com diferentes sistemas aceptores, por exemplo, aldeídos α,β -insaturados,²⁶ alcenos terminais ativados,²⁷ nitrolefinas,²⁸ cloroacrilonitrila,²⁹ entre outros³⁰ (ESQUEMA 1.8).

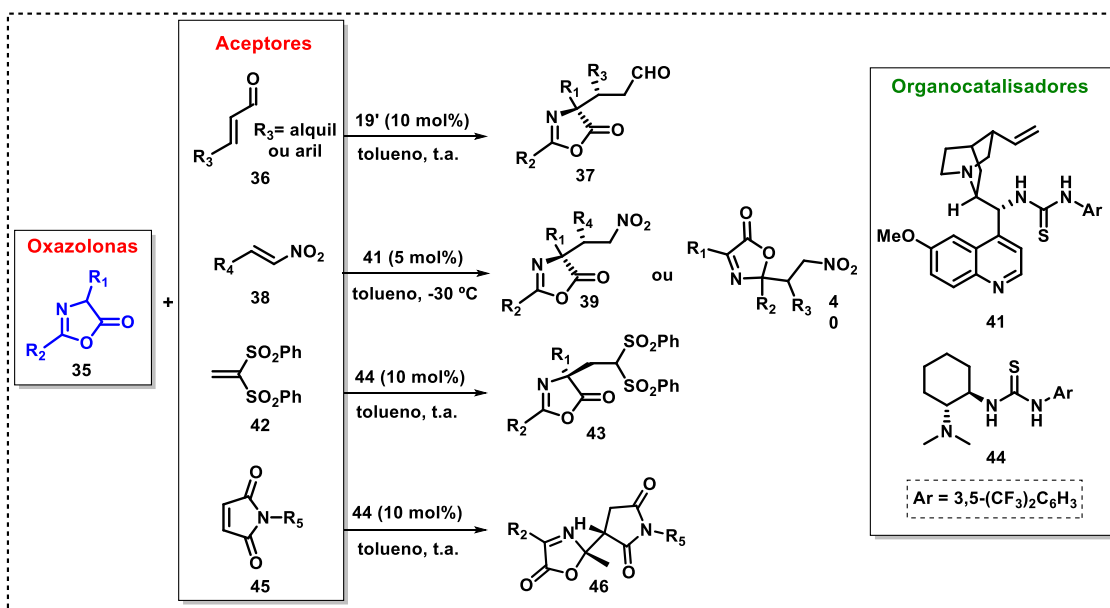


ESQUEMA 1.8 - Adições de Michael organocatalisadas de oxindóis a diferentes classes de espécies aceptoras reativas.

Tais compostos e seus derivados são reconhecidos devido à sua importância em química medicinal, especialmente aqueles contendo carbonos estereogênicos na posição C-3, tendo apresentado respostas biológicas como antivirais, antifúngicos, antiproliferativos, anticâncer, anti-inflamatório, entre outras.³¹

Ainda, tratando-se da química dos heterocíclicos, as oxazolonas apresentam-se como plataformas que permitem acesso a outras interessantes unidades estruturais, como aminoácidos, oxazóis, β -lactamas, pirróis, imidazolininas, pirrolinas e imidazóis e, portanto, são um alvo bastante explorado em *diversity oriented synthesis*.³²

A adição conjugada organocatalisada deste heterocíclico a diferentes sistemas aceptores ativados, através da exploração da reatividade do C-4 do núcleo oxazolona, abriu uma nova rota de exploração para a síntese enantiosseletiva de derivados de aminoácidos quaternários quirais. Graças ao seu elevado potencial como bloco construtor, as oxazolonas têm sido funcionalizadas de forma simples e eficiente com diferentes substratos, como aldeídos α,β -insaturados,³³ nitroestirenos,³⁴ fenil sulfonil etileno³⁵ e maleimidias³⁶ (ESQUEMA 1.9).



ESQUEMA 1.9 - Exemplos da exploração de oxazolonas em reações de adição de Michael organocatalisadas com diferentes sistemas aceptores.

1.2.1 As adições de Michael Vinílogas de Heterocíclicos

Uma das abordagens sintéticas que vem sendo explorada para a funcionalização de heterocíclicos, contribuindo para a contínua expansão das reações de adição de Michael, é a classe de reação envolvendo adições do tipo *vinílogo*.

O princípio de vinílogo, ou chamado de princípio de Fuson, foi definido em 1934 por Reynold C. Fuson³⁷ e engloba o conceito de transmissão de efeitos eletrônicos através de uma cadeia de um sistema conjugado. Nestes tipos de sistema, a influência de um grupo funcional pode ser propagada ao longo da cadeia através das ligações duplas e estender a reatividade nucleofílica ou eletrofílica para um ponto mais remoto da molécula.

Uma espécie enolato, componente chave em diversas transformações químicas orgânicas, pode ser empregada como um dienolato estendido em compostos carbonílicos α,β -insaturados γ -enolizáveis, como um nucleófilo de quatro carbonos e ser capaz de reagir em sua posição γ ao invés da α (FIGURA 1.3).

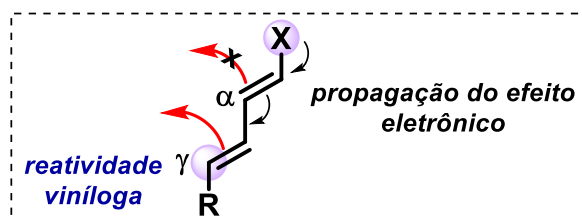


FIGURA 1.3 - A reatividade viníloga na posição γ .

As reações vinílogas consideradas clássicas de Aldol³⁸ e Mannich³⁹ já são bem estabelecidas, neste sentido, um grande avanço em relação às metodologias estereo e regioseletivas já se encontram reportadas. Por outro lado, a reação viníloga de Michael ainda permanece pouco explorada em comparação às anteriores, sendo uma potencial fonte de compostos altamente valiosos.

Nas reações conjugadas do tipo viníloga, além de apresentarem os desafios comuns de estereosseletividade, ainda existe o problema no controle da regioseletividade, uma vez que, se tratando de dienolatos como espécies nucleofílicas de quatro carbonos, existem dois sítios de reatividade (α e γ) e há, ainda, dois sítios reacionais extras quando empregados aceptores possíveis de sofrerem adições do tipo 1,2 ou 1,4 (FIGURA 1.4).⁴⁰

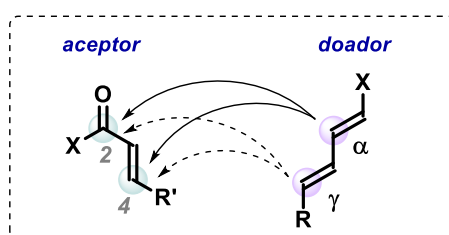


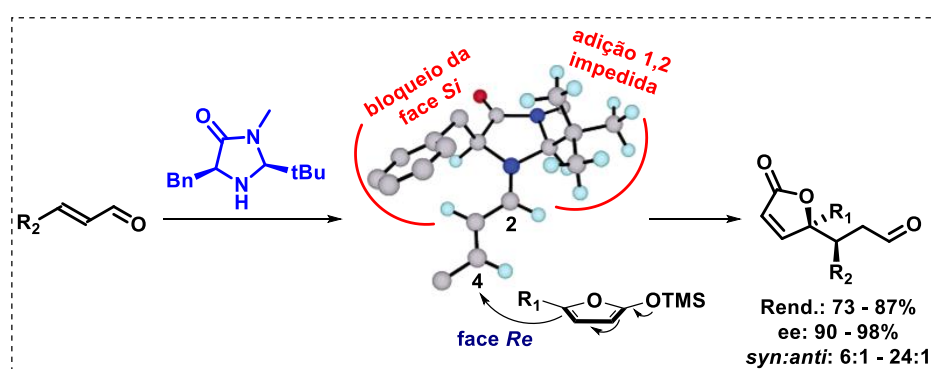
FIGURA 1.4 - Sítios de reatividade nos componentes da reação de Michael levando a possível formação de regioisômeros.

Destacando-se a exploração da reatividade de alguns heterocíclicos de cinco membros na posição 5; muitas destas espécies vêm sendo empregadas como doadores em reações de adição de Michael vinílogas organocatalisadas a uma ampla gama de receptores.

Um dos trabalhos que chamou a atenção para a utilização destes compostos heterocíclicos em reações deste tipo foi o publicado em 2003 pelo grupo do prof. MacMillan, pois, além de apresentar a primeira reação de Mukaiyama-Michael viníloga também evidenciou, logo nos primeiros anos da organocatálise, a importância do design dos organocatalisadores para se alcançar a reatividade e seletividade desejadas.⁴¹

Através da catálise via íon imínio foi possível o acesso a γ -butenólídeos assimétricos provenientes do controle da adição 1,4 de sililóxi furanos a aldeídos α,β -insaturados, uma vez que tal metodologia vinha empregando ácidos de Lewis quirais para a ativação do sistema carbonílico, os quais promoviam seletivamente a adição do tipo 1,2.

O catalisador escolhido foi uma imidazolidinona quiral, a qual teve um papel chave devido ao bloqueio efetivo da face *Si* pelo grupo substituinte benzílico, direcionando o ataque nucleofílico pela face oposta *Re*. Adicionalmente, o grupo substituinte volumoso *tert*-butil previne qualquer adição 1,2 levando exclusivamente ao produto de adição 1,4 desejado (ESQUEMA 1.10).



ESQUEMA 1.10 - Adição seletiva de sililóxi furanos a aldeídos α,β -insaturados com o catalisador de MacMillan.

Presente em diversos produtos naturais, a privilegiada estrutura dos γ -butenólídeos é alvo de interesses sintéticos e derivatizações. Do ponto de vista da economia atômica, a metodologia descrita por MacMillan não seria a mais favorável. Outros trabalhos, em seguida, descreveram a adição vinílica enantiosseletiva organocatalisada direta de γ -butenólídeos a espécies α,β -insaturadas (ESQUEMA 1.11).

Inspirados pelos trabalhos dos grupos dos professores MacMillan e Trost, sobre a primeira adição de butenólídeos a nitroalcenos empregando um catalisador de zinco,⁴² o grupo do professor Li reportou a primeira adição direta assimétrica organocatalisada de butenólídeos a chalconas.⁴³ Para esta transformação foi empregado o catalisador de diamina quiral **52**, o qual ativa a espécie chalcona através de um intermediário di-imínio levando à seletividade *syn* dos adutos de Michael **50** com configuração *S* no carbono γ e bons rendimentos de até 78%, r.d. > 9:1 e e.e. de até 99%.

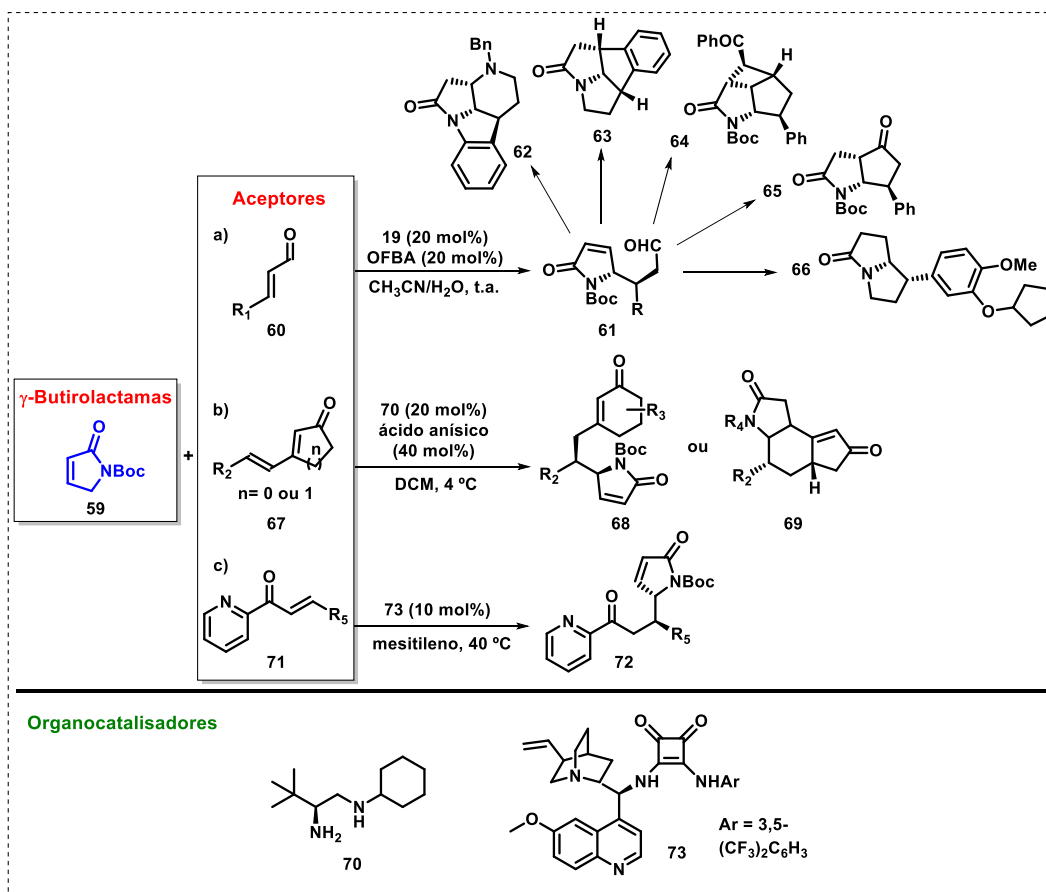
bloqueiam uma das faces de aproximação, auxiliando a indução da enantiosseletividade.

Ainda, fora reportado na literatura o acesso direto a butenólídeos α,γ -funcionalizados através da reação de adição enantiosseletiva de α -tiofuranonas a nitroalcenos conjugados empregando o catalisador de guanidina **58**,⁴⁶ permitindo a obtenção dos compostos *syn* **57** com bons rendimentos de 61-93%, r.d. de 98:2 e e.e. entre 82-94% (ESQUEMA 1.11c).

Outras metodologias encontram-se reportadas para a adição dos mais variados tipos de sistemas heterocíclicos via vinílico a sistemas insaturados. Ao lado da família dos derivados de butenólídeos, outra classe de compostos de estrutura privilegiada é a de γ -butirolactamas, presente em produtos naturais, como (+)-*lactacystin*, *palmyrrolinone* e *21-O-deacetylcytochalasin Q*,⁴⁷ e podem ser considerados como intermediários sintéticos de grande relevância para aplicações medicinais.

Em 2010 foi reportada a primeira adição enantiosseletiva de *N*-Boc γ -butirolactamas a aldeídos α,β -insaturados empregando-se o organocatalisador **19** via íon imínio.⁴⁸ As pequenas moléculas obtidas **61** (rendimentos de 42-89%, r.d. de 1.5:1-20:1 e e.e. entre 79-98%) se mostraram valiosos esqueletos para a construção de estruturas mais elaboradas derivadas de produtos naturais e fármacos enantio enriquecidos, os quais apresentam sistemas policíclicos e anéis fundidos **62-66** (ESQUEMA 1.12a).

Após as publicações de adições a enonas α,β -insaturadas em 2011⁴⁹ e a primeira adição dupla vinílica 1,6 do tipo Michael de alquilideno lactonas a espécies do tipo 2,4-dienal pelo grupo do professor Jørgensen em 2013,⁵⁰ foi relatada a dupla adição vinílica de Michael entre butirolactamas α,β -insaturadas e dienonas cíclicas impedidas β -substituídas **67**,⁵¹ com bons a excelentes rendimentos, diastereo e enantiosseletividade (45-95%, 4:1-19:1 e 83-94%, respectivamente) revelando a aplicabilidade da ativação vinílica via organocatálise (ESQUEMA 1.12b).



ESQUEMA 1.12 - Exemplos de reações de adição vinílica enantiosseletiva organocatalisada de γ -butirolactamas a espécies α,β -insaturadas.

Para estas transformações foi utilizado o organocatalisador **70** derivado de *L*-*tert*-leucine, o qual participa de fortes interações de ligação de hidrogênio com a butirolactama desprotonada e desprotegida e leva à formação do íon imínio com o grupo carbonila da enona empregada através da porção de amina primária do catalisador. Para os substratos de pentadienona, acredita-se que ocorra uma sequência em cascata de adição dupla vinílica de Michael/isomerização, resultando nos produtos cíclicos **69** observados.

Como último exemplo, mais recentemente fora reportado a adição vinílica organocatalisada a 2-enoilpiridinas **71** (ESQUEMA 1.12c).⁵² Tal transformação foi mediada pelo catalisador bifuncional quiral de amino esquaramida **73**, o qual participa da catálise com a desprotonação da γ -butirolactama α,β -insaturada para gerar o enolato, e, simultaneamente, permite as ligações de hidrogênio entre a porção esquaramida do catalisador e o substrato de enoilpiridina, ativando-o e direcionando-

o para o ataque da butirolactama enolato, gerando os adutos de Michael **72** de forma estereosseletiva (rendimentos de 53-99%, r.d. \geq 99: 1 e e.e. entre 90-99%).

Além destes esqueletos heterocíclicos, outros sistemas têm sido alvo de investigações em reações de adição do tipo viníloga de Michael organocatalisadas, como, por exemplo, nitroisoxazóis,⁵³ estirilisoaxazóis,⁵⁴ pirazolinonas,⁵⁵ cumarinas,⁵⁶ alquilideno oxindóis,⁵⁷ entre outros.

Ao longo dos anos, a organocatálise tem se revelado uma ferramenta versátil e eficaz para uma ampla variedade de classes reacionais, dentre elas, as reações de ativação de substratos vinílogos para adição a substratos insaturados. A reação de adição de Michael enantiosseletiva, neste contexto, se mostra uma grande aliada da organocatálise na construção de estruturas mais complexas e de grande potencial sintético e medicinal, como é o caso dos heterocíclicos. Apesar de amplamente estudada, esta classe de reação de adição ainda continua a se expandir e está alcançando uma ampla gama de aplicações, através da utilização de novos substratos aceptores e doadores, bem como sistemas catalíticos e metodologias.

1.2.2 - A Classe das 1,3-Oxazolina-2-Tionas

As 1,3-oxazolina-2-tionas, abreviadas como OxT, apresentam uma composição estrutural bastante simples, mas ao mesmo tempo complexa. Estas pequenas moléculas possuem diferentes sítios reativos, os quais podem ser explorados seletivamente em reações orgânicas para obtenção de derivados heterocíclicos altamente funcionalizados. Alguns representantes desta classe de compostos (**74-78**) vêm se postulando como potenciais inibidores enzimáticos, fúngicos e bacterianos (FIGURA 1.5).⁵⁸

Estudos acerca da utilização das OxT em síntese orgânica foram, até o momento, pouco explorados quando comparados com o emprego dos seus análogos não aromáticos. No entanto, sistemas análogos como, por exemplo, as 1,3-oxazolidina-2-tionas (OzT), destacam-se devido ao seu papel como auxiliadores quirais e na química de açúcares.

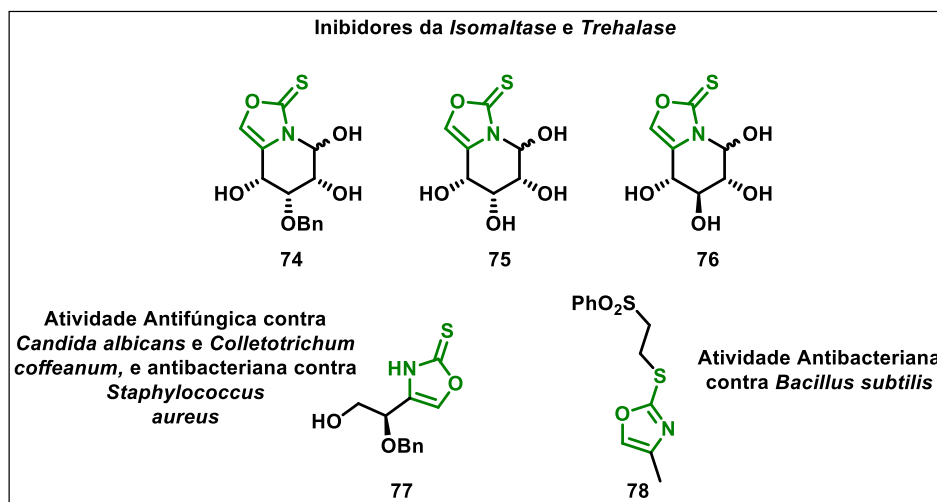


FIGURA 1.5 - Exemplos de representantes com potenciais atividades biológicas, revelando um interessante campo de exploração para esta classe de compostos.

Na química de açúcares, as OxT e OzT têm sido ancoradas seletivamente em estruturas de carboidratos para a síntese de estruturas híbridas análogas à nucleosídeos,⁵⁹ permitindo, por exemplo, a obtenção de ceto-hexoses biomiméticas para o estudo dos efeitos de interação nos *GLUTs* (do inglês, *glucose transporters*),⁶⁰ os quais compõe uma família de proteínas isoméricas biológicas transportadoras de glicose.

Devido à semelhança estrutural com as OzT, além do interesse no desenvolvimento de metodologias sintéticas para funcionalização das OxT, este sistema heterocíclico é também empregado como um versátil ligante em catálise assimétrica⁶¹ e está presente em algumas estruturas com potencial biológico, como as destacadas anteriormente.

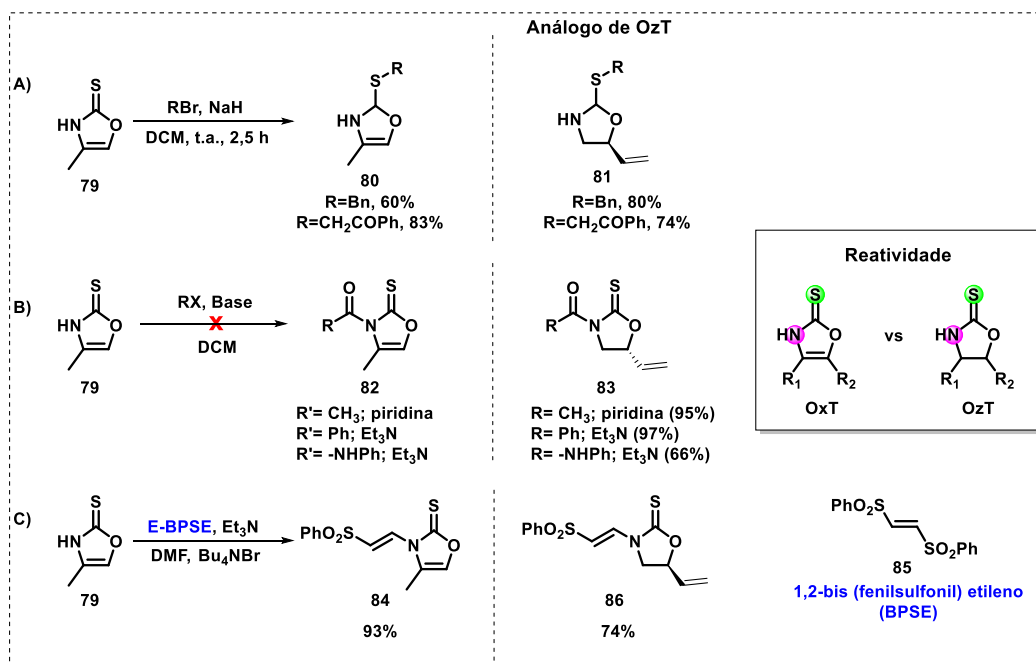
Existem poucas referências na literatura em relação às metodologias sintéticas para a obtenção de OxT,⁶² bem como em relação às suas aplicações em síntese orgânica e abordagens do seu tautomerismo tiona-tiol.

Os dois sítios nucleofílicos reativos explorados até o momento nas OxT são os átomos de enxofre e nitrogênio, sendo reportadas reações de funcionalizações como alquilação do enxofre e acilação do nitrogênio (ESQUEMA 1.4).⁶³ Uma vez que a reatividade destes centros é pouco estudada, foram realizados estudos de comparação em relação aos seus análogos de OzT e, em muitos casos, as reatividades de ambas as moléculas mostraram-se similares.

Embora simplista para explicar a diferença de reatividade em relação à nucleofilicidade dos átomos de enxofre e nitrogênio; a teoria de ácidos e bases

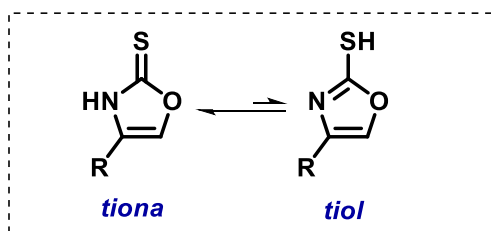
duros/moles tem sido utilizada, uma vez que espera-se que o átomo de enxofre seja uma base mais mole em comparação ao nitrogênio; reagindo, por exemplo, facilmente com eletrófilos do tipo R-Br, de forma análoga às OzT (ESQUEMA 1.13a).

Por outro lado, ao se avaliar a reatividade do sítio nitrogenado observa-se um comportamento diferente do esperado em relação aos seus análogos saturados; os quais reagem facilmente com eletrófilos “duros” como cloretos de acila e anidridos carboxílicos (ESQUEMA 1.13b). Resultados prévios reportados na literatura indicam que o átomo de nitrogênio nas OxT é menos nucleofílico, e somente reage de forma seletiva, sem mistura de regioisômeros com o produto de S-alkilação, com eletrófilos com grupos fortemente retiradores de elétrons, como, por exemplo, na reação de adição de Michael com bis-(fenilsulfonil)etileno (ESQUEMA 1.13c).



ESQUEMA 1.13 - Estudos de comparação dos sítios de reatividade das espécies de OxT e OzT. À direita estão os resultados empregando-se as OzTs correspondentes sob as mesmas condições reacionais.

Baseados nestes experimentos é possível concluir que a diferença marcante entre estas duas espécies em termos de reatividade se dá pela menor nucleofilicidade no átomo de nitrogênio das OxT. O par de elétrons livre do nitrogênio é deslocalizado e no equilíbrio tautomérico existem duas espécies de tiona e tiol (ESQUEMA 1.14). Embora a forma de tiol assumira um caráter pseudo-aromático, não foi reportado na literatura o isolamento desta.



ESQUEMA 1.14 - Equilíbrio tautomérico tiona-tiol nas espécies de OxT.

Dados espectroscópicos de oxazolina-2-tionas, bem como os seus derivados de 4-metil e 4,5-dimetil, confirmam que estes compostos existem em solução na forma de tionas (TABELA 1.1).⁶⁴ Nota-se, especialmente, a ausência de absorções na faixa entre 2600-2500 cm^{-1} , característica das bandas de absorção de estiramento S-H.

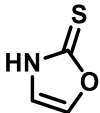
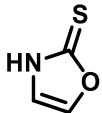
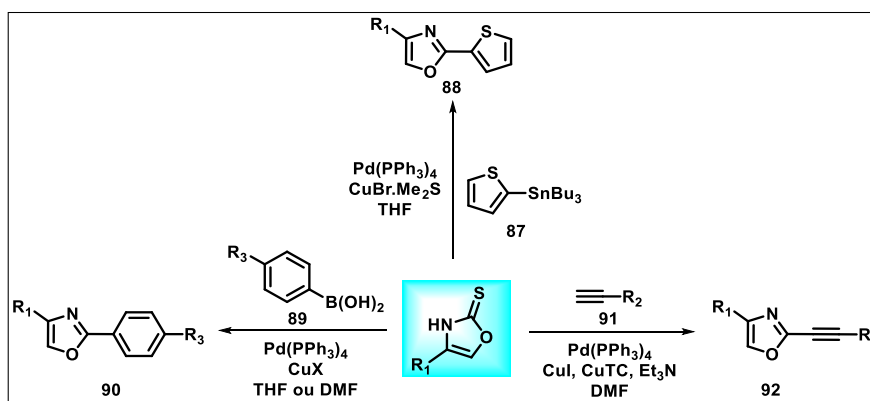
Composto		
Ponto de Fusão (°C)	147	150-152
RMN (δ ppm; J Hz) ^{a,b}	12.88 (1H), 7.73 (d, 1H, J=1.8), 7.34 (d, 1H, J= 1.8)	12.82 (1H), 7.44 (q, 1H, J= 1.4), 3.70 (d, 3H, J= 1.4)
U.v. [$\lambda_{\text{máx.}}$ (log ϵ)] ^c	268 (4,17); 211 (3,64)	271 (4,19); 209 (3,65)
I.V. (cm^{-1}) ^d	3445, 3165, 3105, 2755, 1595, 1490, 1463	3400, 3160, 2745, 2660, 1660, 1500, 1456

TABELA 1.1 - Dados de caracterização dos compostos de OxT em sua forma tiona em solução. a) Em DMSO- d_6 . b) d= duplete, q= quarteto. c) Em 95% EtOH. d) Em clorofórmio.

Em relação ao campo de aplicação dos derivados de OxTs em reações de síntese orgânica, a exploração da reatividade quimiosseletiva para S-alkilações tem sido objeto de estudo em trabalhos envolvendo reações de acoplamento cruzado (ESQUEMA 1.15). Estes tionocarbamatos cíclicos, ao lado dos seus análogos de OzTs, comportam-se como eficientes espécies reativas para a formação de novas ligações C-C através de uma abordagem inédita de dessulfurização catalisadas por espécies de Cu (I) em reações de acoplamento de Sonogashira.⁶⁵ Além disso, sob irradiação de micro-ondas ou aquecimento térmico, espécies de 2-ariloxazóis ou 2-ariloxazolininas puderam ser obtidas com ótimos resultados em estudos envolvendo tais heterocíclicos em acoplamentos de Stille e Suzuki.⁶⁶

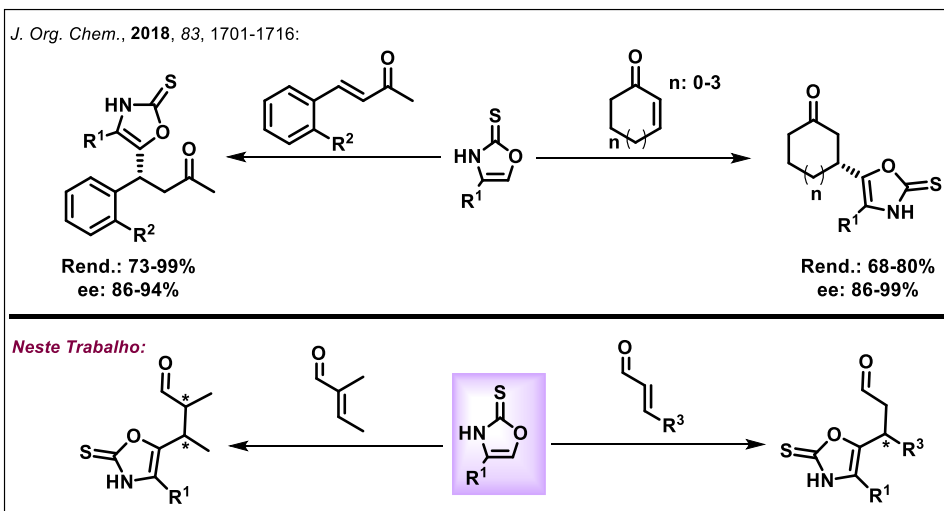


ESQUEMA 1.15 - Aplicação de OXTs em reações de acoplamento cruzado

Embora muitos esforços tenham sido feitos para o entendimento da reatividade deste pequeno e complexo heterocíclico, bem como para a elaboração de derivados funcionalizados, é evidente que a sua aplicação direta como substrato em reações orgânicas permanece pouco explorada. Dentre as quais, os sítios reativos de enxofre e nitrogênio, como exemplificados anteriormente, vêm sendo o foco principal de investigação a respeito da intrigante reatividade destes sistemas.

Mais recentemente, nosso grupo de pesquisa iniciou a investigação da reatividade deste sistema heterocíclico visando à formação estereosseletiva de novas ligações C-C. Neste sentido, nossos estudos demonstraram o potencial das espécies de OxT como C-nucleófilo em reações de adição de Michael organocatalisadas envolvendo cetonas cíclicas e acíclicas⁶⁷ (ESQUEMA 1.16).

A contínua exploração sobre os modos de preparação, reatividade e aplicação desta classe de heterocíclico vem revelando a natureza diversa destas pequenas moléculas e nesta linha nos tornamos interessados em prosseguir com os estudos para a síntese de derivados assimétricos para ampliação do emprego de tais espécies doadoras e seu estabelecimento como um novo nucleófilo na síntese orgânica, evidenciando um campo a ser explorado para a construção de novas ligações C-C de maneira eficiente e seletiva.

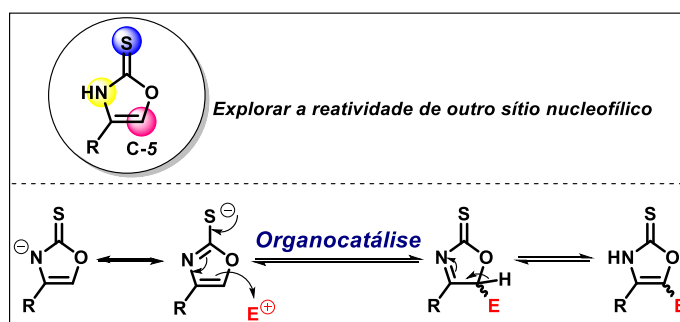


ESQUEMA 1.16 – Expansão dos estudos para o emprego de OxT como C-nucleófilo em reações de adição de Michael assimétricas.

OBJETIVOS

2 – Objetivos

Se tratando das reações de adição de Michael enantiosseletivas, existe um terceiro sítio de reatividade nas moléculas de oxazolina-2-tionas que permanece inexplorado e tem potencial nucleofílico para atuar como o doador de Michael em transformações para formação de novas ligações C-C de forma assimétrica. O carbono C-5 nucleofílico seria capaz de se adicionar a diferentes sistemas carbonílicos α,β -insaturados e permitir a criação de centros estereogênicos de forma simultânea através do emprego da organocatálise ().



ESQUEMA 2.1 - Exploração do centro nucleofílico C-5 para a construção de derivados assimétricos de OXT.

Neste trabalho, visamos o desenvolvimento metodológico para síntese de derivados assimétricos deste heterocíclico através da aplicação da organocatálise em reações de adição conjugada de Michael a aldeídos α,β -insaturados e α,α -dissubstituídos. Estes permanecem pouco explorados na literatura como potenciais aceptores de Michael.

RESULTADOS – APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO

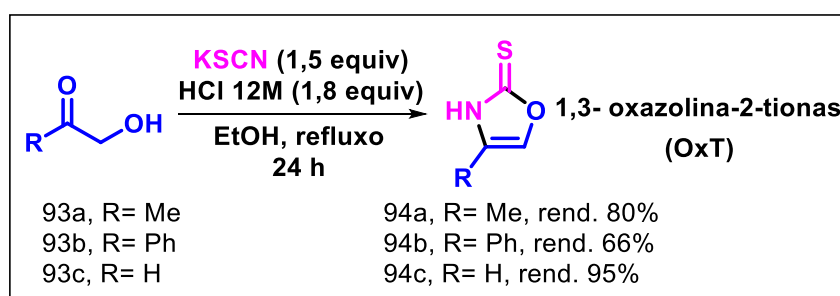
3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo foram apresentados e discutidos os resultados obtidos ao longo do desenvolvimento deste projeto. A seção inicia-se com as metodologias empregadas para a síntese dos materiais de partida utilizados ao longo do trabalho e, em seguida, serão apresentados os estudos de otimização referentes às reações de adição de Michael organocatalisadas entre as 1,3-oxazolina-2-tionas (OxTs) e os aldeídos α,β -insaturados.

3.1 - Síntese dos Materiais de Partida de OxT

Embora a classe de compostos de 1,3-oxazolina-2-tionas (OxTs) exiba um simples esqueleto estrutural (o que não a torna menos complexa em termos de reatividade) existem poucos métodos reportados na literatura⁶² para a sua preparação. Estes envolvem, por exemplo, reações de condensação com ácido tiocianico ou isotiocianato, condensação entre aminocetonas e tiosfogenos e rearranjos sigmatrópicos [3,3] de tiocianatos propargílicos.

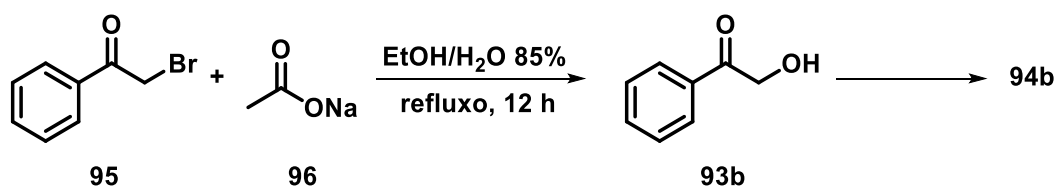
Como objetiva-se estudar o carbono nucleofílico C-5, o qual mecanisticamente se adicionaria via vinílico ao sistema insaturado, iniciou-se a síntese das OxTs 4-substituídas empregando-se a metodologia desenvolvida pelo grupo do professor Rollin. Para este fim, os autores empregam isotiocianato de potássio (KSCN) na presença de ácido clorídrico, em etanol ou água como solvente (ESQUEMA 3.2).⁶⁸



ESQUEMA 3.1 - Síntese das OxTs de partida **94a-c** através da condensação com isotiocianato de potássio em meio ácido.

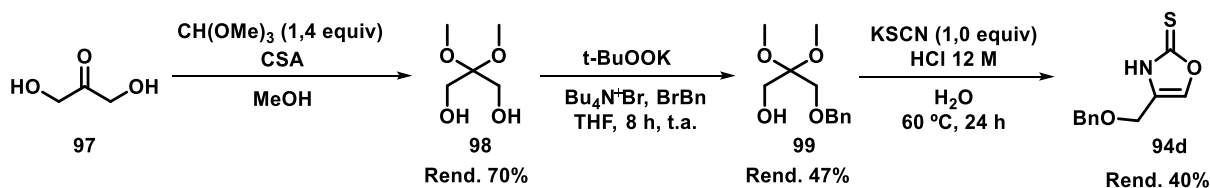
Para a preparação da 4-metiloxazol-2(3*H*)-tiona **94a** emprega-se como material de partida a 1-hidroxi-2-propanona comercialmente disponível **93a** na presença de 1,5 equivalentes de isotiocianato de potássio em meio ácido alcoólico. Sob condições de refluxo e por um período reacional de 24 horas, a OxT **94a** pôde ser obtida com rendimento de 80%. Similarmente, a OxT **94c** foi obtida com 95% de rendimento empregando como material de partida o dímero de glicolaldeído comercial.

Para a síntese de **94b** empregou-se a mesma metodologia a partir da 2-hidroxiacetofenona **93b**, a qual foi preparada a partir da 2-bromoacetofenona **95** e formiato de sódio e, em seguida, foi empregada diretamente na reação de síntese da OxT (ESQUEMA 3.3).



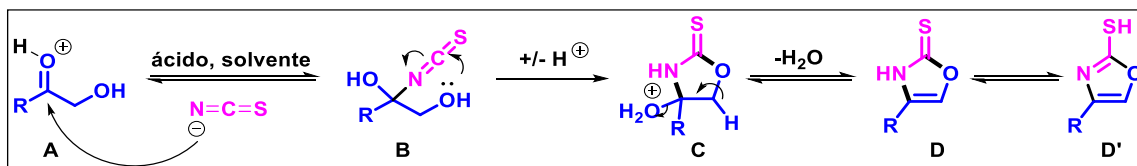
ESQUEMA 3.2 - Síntese da 2-hidroxiacetofenona **93b**.

A OxT **94d**, por sua vez, foi obtida a partir do monoálcool benzilado **99**, o qual foi preparado a partir da 1,3-dihidroxicetona comercialmente disponível **97** (ESQUEMA 3.4). A 1,3-dihidroxicetona foi convertida no diol **98** com 70% de rendimento na presença de trimetil ortoformiato e ácido canforsulfônico em metanol. Em seguida, foi realizada uma pequena modificação do procedimento experimental previamente reportado⁶⁹ para obtenção do composto **99** com 47% de rendimento, através da *O*-alquilação seletiva do composto **98** na presença de *tert*-butóxido de potássio, brometo de tetrabutilamônio e brometo de benzila em THF. Finalmente, a OxT **94d** substituída pôde ser obtida com 40% de rendimento, similarmente à literatura, empregando-se a metodologia padrão descrita em meio ácido aquoso.



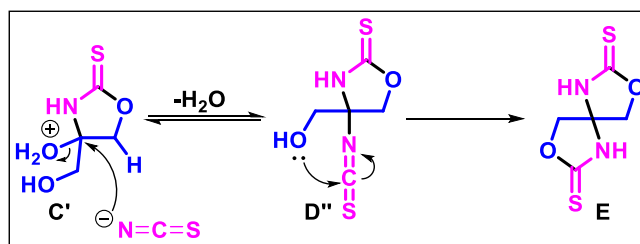
ESQUEMA 3.3 - Rota sintética empregada para a obtenção da OxT **94d**.

Em relação aos aspectos mecanísticos da formação das OxTs segundo esta metodologia, inicialmente o sistema carbonílico da α -hidroxicetona **A** é ativado em meio ácido, com subsequente adição nucleofílica da espécie tiocianato, levando ao intermediário de isotiocianato **B**. A ciclização intramolecular produz um intermediário de 1,3-oxazolidina-2-tiona **C**, que em meio ácido sofre eliminação de uma molécula de água e fornece a OxT **D**, a qual está em equilíbrio tautomérico com a espécie **D'** (ESQUEMA 3.5).



ESQUEMA 3.4 - Mecanismo reacional para a formação das OxTs em meio ácido a partir de α -hidroxicetonas e isotiocianato.

Neste procedimento para a preparação de **94d**, inicialmente foi necessário realizar uma proteção seletiva através de uma reação de *O*-benzilação. Esta condição se faz necessário para evitar a reação competitiva de formação de espiro-bis-OzT quando empregada diretamente a 1,3-dihidroxicetona **97**. Além disso, reporta-se que a OxT com a hidroxila livre é pouco estável. Neste caso, a partir do intermediário **C'**, a eliminação de água é dirigida pelo ataque do íon tiocianato, seguida de uma ciclização intramolecular levando à formação da bis-OzT **E** (ESQUEMA 3.6).

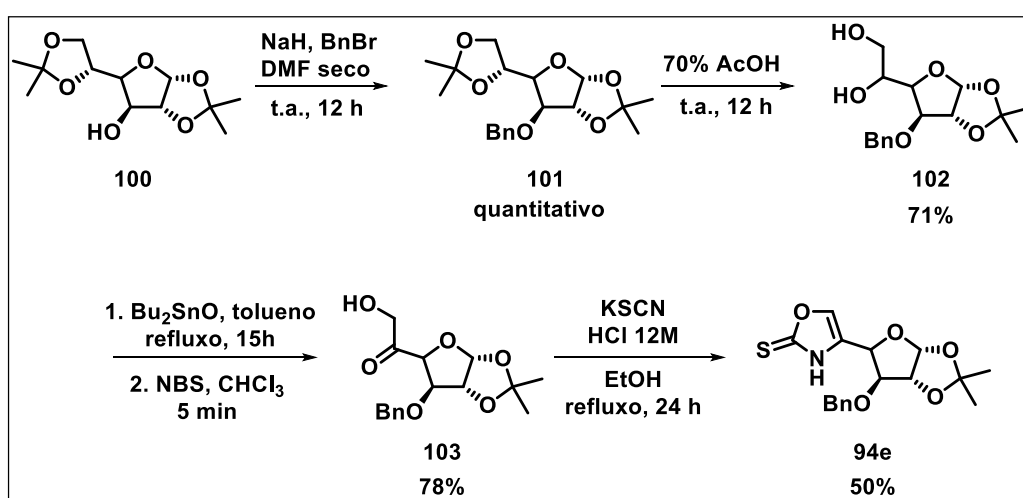


ESQUEMA 3.5 - Mecanismo reacional para a formação da espiro-bis-OzT **E**.

Ainda foi preparado um exemplo de OxT mais complexo envolvendo a ancoragem a um esqueleto estrutural de carboidrato partindo-se do reagente comercialmente disponível 1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- α -*D*-glucofuranose **100**. O interesse na utilização destes esqueletos se dá pela possível aplicação destes derivados de OxT como pseudo *C*-nucleosídeos.^{59,60}

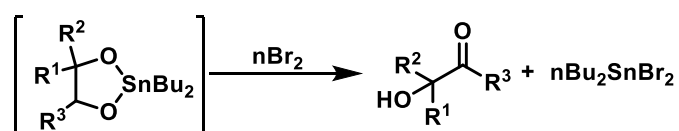
Inicialmente a proteção do grupo 3-hidroxil foi realizada através de uma reação de benzilação com brometo de benzila e hidreto de sódio em DMF anidro, obtendo-se **101** quantitativamente. A clivagem da porção isopropilideno foi, em seguida, conduzida em meio ácido fornecendo o diol intermediário **102** com 71% de rendimento.

A síntese do precursor final se deu através da oxidação seletiva da posição 5 com óxido de dibutil estanho em tolueno seguido de *N*-bromosuccinamida em clorofórmio, sendo esta reação alcançada em apenas 5 minutos; fornecendo o 5-ceto açúcar **103** com 78% de rendimento. Finalmente, a OxT **94e** pôde ser obtida com 50% de rendimento através da metodologia padrão com KSCN em etanol (ESQUEMA 3.6).



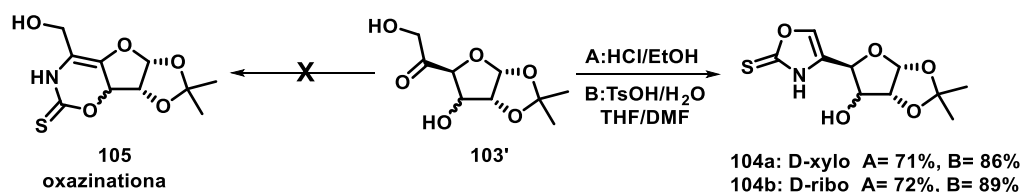
ESQUEMA 3.6 - Rota sintética para a preparação da OxT **94e** ancorada à estrutura de carboidrato.

O tratamento de compostos derivados de *O*-dibutil estanho com bromo leva à formação regioespecífica dos ceto-álcoois correspondentes, uma vez que as ligações *O*-Sn em éteres de dibutil estanho são sensíveis à brominólise (ESQUEMA 3.7). Esta metodologia é comumente empregada para a oxidação seletiva de açúcares contendo 1,2-dióis.⁷⁰



ESQUEMA 3.7 - Brominólise da ligação *O*-Sn para oxidação seletiva de 1,2-dióis.

Inicialmente, avaliou-se a obtenção da OxT derivada da glucofuranose **100**, de forma direta, ou seja, sem a necessidade de etapa adicional de proteção, uma vez que se encontra reportado na literatura que a hidroxila livre em C-3 não influenciaria a reação de condensação com KSCN, permitindo acesso à OxT correspondente sem a formação do possível produto colateral de oxazinationa **105** (ESQUEMA 3.8).

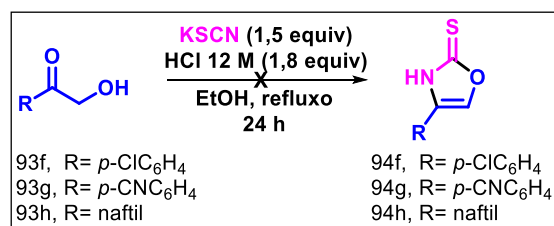


ESQUEMA 3.8 - Formação da OXT **104** a partir de **103'** reportada na literatura sem a formação do produto colateral de oxazinationa.

Porém, empregando as metodologias A e B não foi possível a obtenção da OxT de interesse **104**. Inicialmente a reação foi conduzida sob a metodologia B, com ácido *p*-toluenosulfônico em uma mistura de solventes THF/DMF sob refluxo. Após 24 h, foi observada total degradação do material de partida e, portanto, a mesma reação foi repetida em duas diferentes temperaturas: um experimento foi conduzido a 80 °C e outro a 90 °C. Porém, após 24 h de reação não foi observada nenhuma conversão do material de partida **103'** empregado. O mesmo ocorreu quando a metodologia A com o sistema HCl/EtOH foi avaliada.

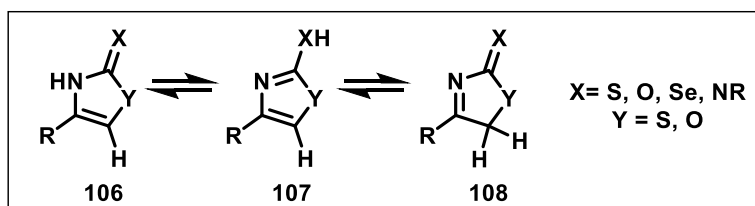
Embora o método geral empregado seja de fácil manipulação e possuindo materiais de partida comercialmente disponíveis; alguns problemas foram encontrados na obtenção dos derivados de OxT com diferentes padrões de substituição. Em muitos casos não foi observada a re-aromatização do sistema, obtendo-se assim as OzT correspondentes, noticiou-se a formação de produtos indesejados ou não houve conversão do material de partida.

Ainda, a metodologia empregada mostrou-se restrita em relação à síntese de outros derivados de OxT substituídas, levando-nos a certa limitação, posteriormente, nos estudos de escopo reacional (ESQUEMA 3.9).



ESQUEMA 3.9 - Síntese não eficiente das OXTs substituídas segundo a metodologia empregada.

Embora as espécies de 1,3-oxazolin-2(1H)-tionas apresentem uma composição estrutural simples, são muito interessantes do ponto de vista da reatividade do seu sistema. Tais compostos apresentam um potencial tautomerismo da forma tiona-tiol, o qual pode ser explorado em diferentes estudos químicos. Em estudos sobre as formas protoméricas de derivados heterocíclicos similares geralmente apenas as espécies tautoméricas dos tipos **106** e **107** são levadas em consideração, uma vez que a forma **108** nunca foi reportada (ESQUEMA 3.10).⁷¹



ESQUEMA 3.10 - Formas protoméricas existentes para os compostos derivados de 1,3-oxazolin-2(1H)-tionas.

Estudos na literatura concluem que estas estruturas encontram-se preferencialmente na suas formas tiona de acordo com dados de RMN, UV e IV.⁶⁴ Utilizando-se a 4-metiloxazol-2(3H)-tione **94a** como representativa da classe de moléculas sintetizadas, de acordo com os deslocamentos químicos no RMN, sugere-se que os compostos preparados estão sob esta mesma forma (FIGURA 3.2).

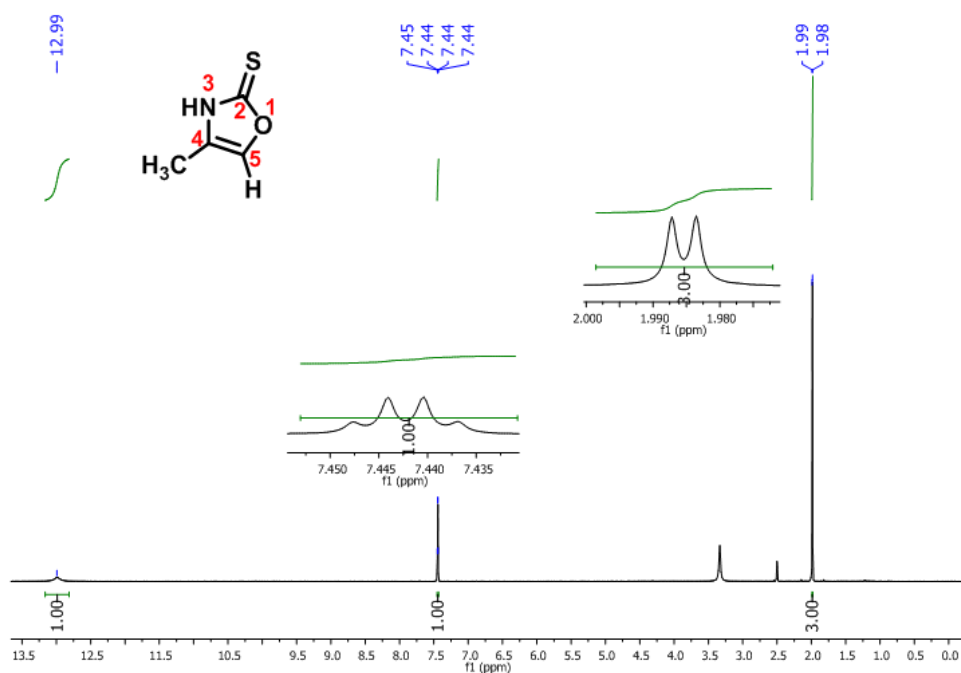


FIGURA 3.1 - Espectro de RMN de ^1H para o composto 4-metiloxazol-2(3H)-tiona **94a** em $\text{DMSO-}d_6$.

No espectro de RMN de ^1H pode-se observar um dubleto em 1.99 ppm ($J=1.46$ Hz) referente ao grupo metila em C-4; um quarteto em 7.44 ppm ($J=1.46$ Hz) proveniente do próton no C-5 e um sinal característico da forma tiona NH em 12.99 ppm. Ainda, obtemos a mesma confirmação a partir da interpretação do espectro de RMN de ^{13}C , no qual pode ser identificado o sinal característico do C-2 (C=S) em 178.14 ppm.

Como mencionado anteriormente, as reações de adição de Michael estereosseletivas são excelentes ferramentas para a formação de novas ligações C-C. Neste contexto, os esforços deste trabalho foram focados na avaliação da reatividade destas moléculas derivadas de OxT como nucleófilos em reações de adição. Através da metodologia empregada objetivou-se direcionar a reatividade para o átomo do carbono (que até o momento não havia sido estudado e vêm sendo alvo de investigação em outro trabalho em nosso grupo), o qual seria capaz de se adicionar a diferentes sistemas α,β -insaturados para a formação de um ou mais centros estereogênicos através do emprego da organocatálise.

3.2 – Estudos de Otimização para a Adição a Aldeídos α,β -Insaturados

Neste trabalho, os derivados de OxT foram empregados como espécies nucleofílicas em reações de adição de Michael. A grande maioria da literatura emprega espécies nucleofílicas ativas, pré- ou rapidamente enolizadas, como por exemplo, silil enol éteres, enamidas, nitroalcanos e compostos 1,3-dicarbonílicos.

Desta forma, iniciaram-se os estudos na busca da melhor condição reacional. Efetivamente, para a reação entre a 4-metiloxazol-2(3*H*)-tiona **94a** e o *trans*-cinamaldeído **109a** foram avaliados diferentes solventes (TABELA 3.1), empregando-se o organocatalisador de amina secundária quiral de Jørgensen **19'** (10 mol%) a – 20 °C. O produto foi obtido na sua forma reduzida, decorrente de sua baixa estabilidade na forma oxidada e facilidade de identificação via CLAE (cromatografia líquida de alta eficiência).

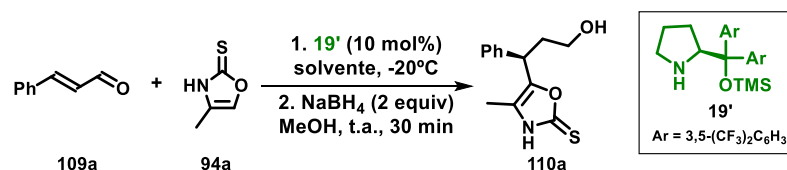
O produto desejado **110a** foi obtido com excelente rendimento (98 e 78%), porém com baixa ou moderada enantiosseletividades em solventes polares como etanol, diclorometano e THF (54, 69 e 53%, respectivamente) (TABELA 3.1, entradas 1-3).

Uma vez que em solventes polares não foram observados resultados satisfatórios, em especial em relação ao excesso enantiomérico, avaliou-se o comportamento reacional deste sistema frente a um solvente apolar. Para tanto, tolueno foi escolhido como o solvente reacional e o produto foi fornecido com excelente rendimento (99%) e enantiosseletividade (90%) (TABELA 3.1, entrada 4). Com base neste resultado, outras condições reacionais foram avaliadas mantendo-se tolueno como solvente reacional – observou-se então uma melhora no e.e. quando a quantidade de catalisador foi aumentada para 20 mol%, fornecendo o produto **109a** com excelentes resultados (99% de rendimento e 99% de e.e.) em apenas 30 minutos de reação (TABELA 3.1, entrada 5). Por outro lado, com a diminuição da quantidade de catalisador para 5 mol%, o produto de adição foi produzido em e.e. inferior (95%) e com o dobro do tempo reacional em comparação com a entrada 4 (TABELA 3.1, entrada 6).

Tendo estes resultados, em seguida foi avaliado o efeito da temperatura. Foi observado um decréscimo no tempo reacional quando a reação foi realizada à temperatura ambiente. No entanto, o produto desejado foi obtido com um significativo decréscimo em termos de estereosseletividade com apenas 63% de e.e. (TABELA 3.1, entrada 7). Realizando a reação em uma temperatura intermediária de 4°C

(TABELA 3.1, entrada 8), o rendimento permaneceu elevado (99%) e foi noticiada uma pequena diminuição no e.e. (95%) quando comparada com a entrada 5 (99%). Adicionalmente, empregando-se essa condição, o tempo reacional pôde ser reduzido pela metade em relação à condição apresentada na entrada 4.

Embora a condição reacional da entrada 5 forneça os melhores resultados em relação ao rendimento, o e.e. e o tempo reacional; optou-se em escolher a condição reacional apresentada na entrada 8 como sendo a condição ótima, uma vez que apenas a metade da carga catalítica foi empregada e uma pequena diminuição em relação ao e.e foi observada.

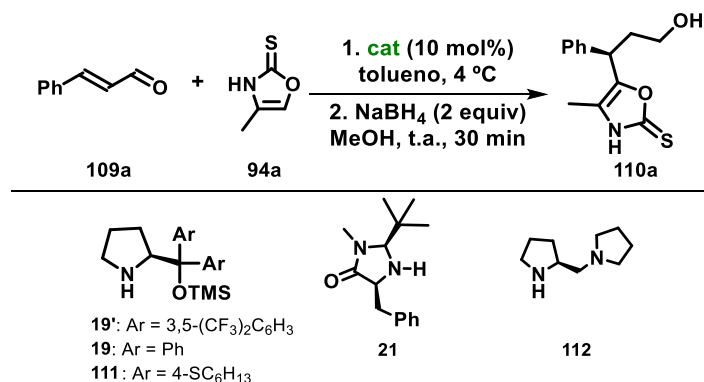


entrada	solvente	t (h)	rend. ^a (%)	e.e. ^b (%)
1	EtOH	1.5	98	54
2	DCM	4	98	69
3	THF	24	78	53
4	tolueno	2	99	90
5 ^c	tolueno	30 min	99	99
6 ^d	tolueno	4	99	95
7 ^e	tolueno	10min	99	63
8^f	tolueno	1	99	95

TABELA 3.1 - Avaliação do solvente reacional. Todas as reações foram realizadas com **94a** (0,15 mmol) e 2 equiv. de **109a** em 0,15 mL de solvente. A redução foi realizada com 2 equiv. de NaBH₄ em 1 mL de MeOH durante 30 min. ^a Rendimento isolado. ^b Determinado por análise de CLAE em coluna quiral. ^c Reação com 20 mol% de catalisador. ^d Reação com 5 mol% de catalisador. ^e Reação a 25 °C. ^f Reação a 4 °C.

Com a condição reacional inicialmente investigada, foram avaliadas as atividades catalíticas de diferentes organocatalisadores (TABELA 3. 2). Empregando-se os organocatalisadores **19** e **111**⁷² derivados do aminoácido *L*-prolina, a reação decorreu de forma eficiente com bons a excelentes rendimentos (77 e 99%, respectivamente), mas foram observadas diminuições significativas em relação ao e.e., 78 e 72%, respectivamente (TABELA 3. 2, entradas 2 e 3). Relação semelhante foi noticiada para o catalisador **112** (TABELA 3. 2, entrada 4), com o qual o rendimento do produto final foi diminuído por cerca da metade (48%) e o e.e. decresceu para 77%.

Por fim, o catalisador **21** não foi eficiente para esta transformação, não fornecendo o produto desejado. Este resultado pode estar associado à problemas de solubilidade desta espécie no meio reacional (TABELA 3. 2, entrada 5).



entrada	catalisador	t (h)	rend. ^a (%)	e.e. ^b (%)
1	19'	1	99	95
2	19	45 min	77	78
3	111	45 min	99	72
4	112	1	48	77
5	21	120	-	-

TABELA 3.2 - Todas as reações foram realizadas com **94a** (0,15 mmol) e 2 equiv. de **109a** em 0,15 mL de tolueno. A redução foi realizada com 2 equiv. de NaBH₄ em 1 mL de MeOH durante 30 min. ^a Rendimento isolado. ^b Determinado por análise de CLAE em coluna quiral.

Com a condição reacional ótima em mãos, o escopo da reação de adição de Michael entre as OxT e aldeídos α,β -insaturados aromáticos com diferentes padrões de substituição e características eletrônicas foi avaliado. Empregando-se diferentes substituintes no anel aromático do aldeído e no esqueleto da OxT, foi observado que a reação procede com moderado a excelentes resultados (rendimentos de 60 - 90% e e.e. entre 78 - 99%).

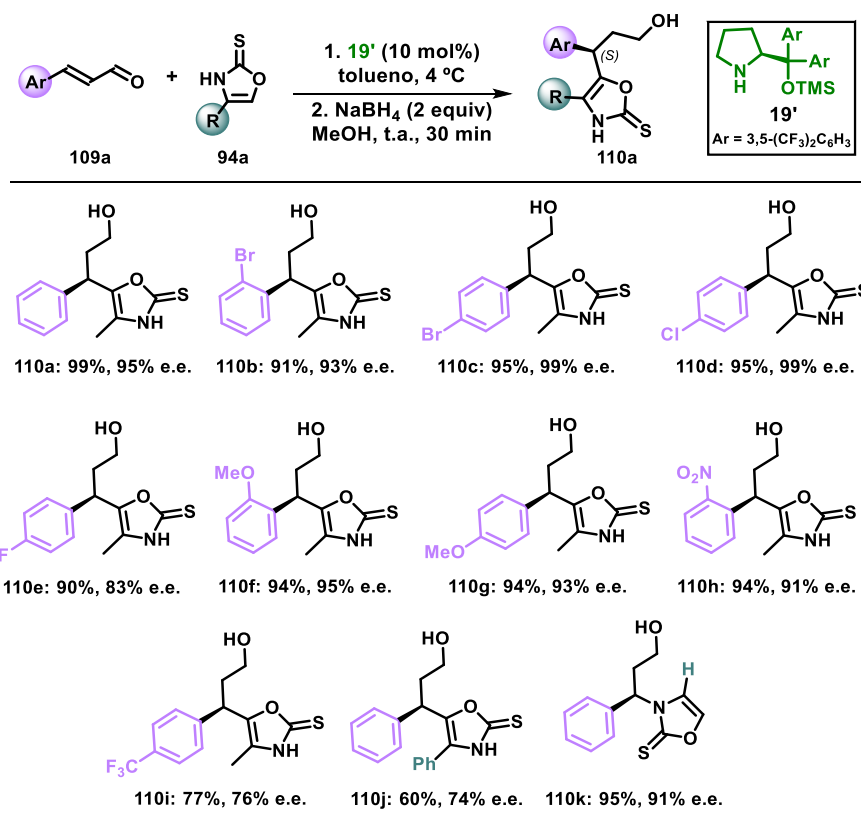


TABELA 3.3 - Avaliação do escopo reacional da adição de OxT-substituídas e aldeídos α,β -insaturados. Todas as reações foram realizadas com **94** (0,15 mmol) e 2 equiv. de **109a** em 0,15 mL de tolueno. A redução foi realizada com 2 equiv. de NaBH_4 em 1 mL de MeOH durante 30 min.

Aldeídos contendo átomo de halogênio no anel aromático forneceram os produtos desejados com excelentes rendimentos e excessos enantioméricos (**110b-110e**). Quando grupos doadores como, por exemplo, metoxila estavam presentes nas posições *orto* e *para* do anel aromático, foi observado que os produtos **110f** e **110g** ainda puderam ser obtidos em elevados rendimento e excesso enantiomérico. Ainda, a presença do grupo retirador nitro no anel aromático revelou não influenciar a efetividade da reação desenvolvida, sendo o produtos **110h** obtido com praticamente a mesma seletividade e rendimento. Entretanto, para o produto trifluorometil-substituído **110i** observou-se um decréscimo nos valores de rendimento e e.e.

Em relação às OxTs 4-substituídas, foi observada uma diminuição no rendimento reacional bem como em relação ao e.e. (60% e 78%, respectivamente) partindo-se da 4-feniloxazol-2(3*H*)-tiona **94b** e o *trans*-cinamaldeído **109a** (produto **110j**). Tais resultados podem ser atribuídos ao fator estérico entre os substituintes

fenila de ambos os substratos durante a aproximação do nucleófilo para o ataque ao sistema α,β -insaturado.

Curiosamente, quando se empregou a OxT **94c** sem substituinte na posição C-4, foi observada a formação do produto de *N*-adição **110k** e mantiveram-se os ótimos resultados (95% de rendimento e 91% de e.e.) obtidos anteriormente. A mesma quimiosseletividade para *N*-adição já havia sido noticiada anteriormente nas reações de adição das espécies de OxT às cetonas α,β -insaturadas em estudo no nosso grupo.⁶⁷

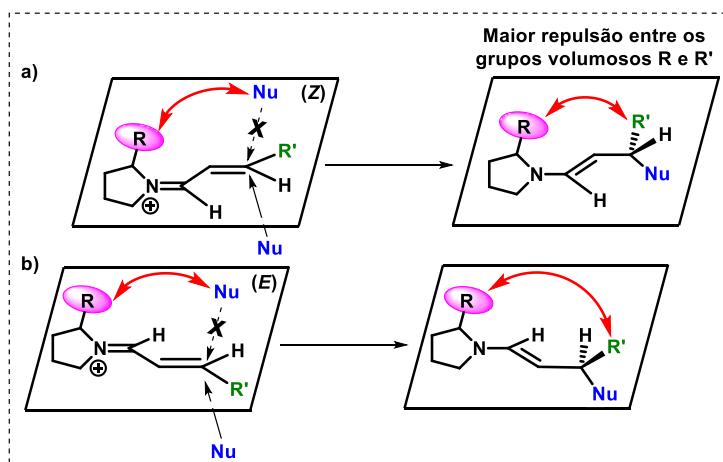
A avaliação da influência dos grupos substituinte presentes nas OxTs tem se mostrado um fator limitante devido à restrição da metodologia empregada para obtenção dos seus derivados 4-substituídos. Porém os dados preliminares obtidos até o momento revelam que os compostos de OxT atuam como ótimos nucleófilos em reações de adição conjugada enantiosseletivas, sendo os produtos de interesse obtidos com elevados e.e. de 78-99%, e abrem um novo campo de exploração para a síntese assimétrica de derivados destes compostos orgânicos.

Em relação à origem da enantiosseletividade em reações de adição conjugada com os catalisadores derivados de aminas secundárias quirais, o diastereoisômero (*E*) do íon imínio, que está sob condições de equilíbrio com a sua respectiva forma (*Z*), reage mais rapidamente frente aos nucleófilos. Esta conclusão se dá pelo fato de, por exemplo, estudos indicarem que as taxas (*E*)/(*Z*) dos íons imínio com diferentes contra-íons em acetona variam de 92:8 a 93:7 para o catalisador de diarilprolinol **19'**.¹⁶ Através destes resultados foi possível concluir que, se as velocidades de adição a ambos os diastereoisômeros (*E*) e (*Z*) fossem as mesmas, a razão enantiomérica (r.e.) deveria ser essa mesma razão diastereoisomérica (r.d.) encontrada para os íons-imínio, e o valor do e.e. seria entre 84 e 86%.

A repulsão durante o ataque nucleofílico ao sistema α,β - insaturado explicaria essa diferença de reatividade. Tratando-se de adições conjugadas no C- β do íon imínio, considera-se que a trajetória de aproximação do nucleófilo não estaria muito próxima dos grupos substituintes **R** volumosos nas posições 2 ou 2 e 5 da porção pirrolidina do catalisador e, portanto, não deveria ser esta, a princípio, a grande responsável pela origem da diferença de reatividade entre os isômeros (*E*) e (*Z*) do íon imínio.

Porém, o ataque nucleofílico pelo lado oposto do átomo de carbono trigonal β acceptor leva a uma piramidalização deste sistema, transpondo o grupo **R'** mais

volumoso do C- β para cima e o efeito repulsivo entre este grupo e o grupo substituinte volumoso no anel pirrolidina do catalisador deve ser a maior contribuição para o efeito repulsivo durante a aproximação do nucleófilo. Este efeito estérico é mais acentuado no estereoisômero (*Z*) em relação à espécie (*E*) devido à maior proximidade entre os grupos **R** do catalisador e **R'** do sistema insaturado (ESQUEMA 3.11).¹⁶



ESQUEMA 3.11 - Possíveis trajetórias de aproximação do nucleófilo em uma adição 1,4 aos íons imínio (*E*) e (*Z*). a) Maior repulsão estérica entre os grupos volumosos R e R' na aproximação ao íon imínio (*Z*). b) No íon imínio (*E*) a repulsão estérica é diminuída devido à maior distância entre os grupos R e R'.

Determinação da configuração absoluta por dicróismo circular vibracional

A configuração absoluta do aduto de Michael obtido foi determinada através de métodos espectroscópicos empregando-se a técnica de dicróismo circular vibracional (DCV). Tais análises foram realizadas com a colaboração do Prof. Dr. João M. Batista Jr., da Universidade Federal de São Paulo.

O produto **110a** é obtido como um óleo incolor e derivatizações químicas seriam necessárias para o crescimento de um cristal para a análise da configuração absoluta via cristalografia de raio-X, método mais comumente empregado pelos químicos na área da catálise assimétrica. Entretanto, devido à instabilidade dos produtos obtidos diretamente da reação de adição de Michael, bem como à desafios encontrados na derivatização química dos mesmos e subsequente cristalização, optou-se em determinar a natureza do centro estereoquímico via dicróismo circular vibracional.

A técnica de DCV é uma ferramenta alternativa poderosa e bastante útil para a determinação de configurações absolutas de pequenas moléculas orgânicas e estruturas mais complexas. Embora a sua aplicação ainda seja pouco explorada na

área da síntese orgânica assimétrica, a indústria farmacêutica a adota como método de escolha nas atribuições das configurações absolutas de uma grande variedade de fármacos, uma vez que esta técnica não necessita de cromóforos específicos, derivatização química ou técnicas de recristalização, o que representa economia de custos e tempo operacional. Validando a sua aplicação e importância, a técnica de DCV foi considerada em 2016 reconhecida como método padrão para atribuições de configurações absolutas na Farmacopéia dos EUA (USP 39-NF34, Capítulos 728 e 1728).

De forma geral, a fim de se interpretar os resultados obtidos com a colaboração do Prof. Dr. João M. Batista Jr., apresenta-se a seguir o conceito geral da técnica,⁷² bem como a discussão dos espectros obtidos para a determinação do centro estereogênico de **110a**.

A medida espectroscópica utilizada mede a absorbância diferencial da luz circularmente polarizada (esquerda/ direita) durante transições vibracionais. O resultado é um espectro para um determinado enantiômero da molécula orgânica, o qual apresenta uma banda negativa ou positiva para cada um dos modos vibracionais. De forma oposta, o enantiômero correspondente apresentaria um espectro invertido com as bandas com sinais opostos. Para a conclusão do estudo, faz-se necessária as medidas computacionais dos espectros de IV e DCV e, por comparação, pode-se então atribuir a natureza do centro estereoquímico da estrutura investigada.

Os aspectos práticos deste experimento estão descritos no ESQUEMA 3.12. Para a confiabilidade do resultado é básico que os dados de IV e DCV recolhidos sejam de alta qualidade e, uma vez que os mesmos são métodos pouco sensíveis, geralmente uma concentração de cerca de 10-100 mM do composto em análise se faz necessária. Neste sentido, é importante que o solvente de escolha não interaja fortemente com a amostra para evitar sobreposições das bandas do soluto. Ressalta-se também que preferencialmente sejam analisados compostos com ao menos 70% de excesso enantiomérico para uma interpretação ideal dos dados.

EXPERIMENTAL	TEÓRICO
Dados de IV e DCV de alta qualidade; compostos isolados com >70% ee; solvente adequado (CDCl ₃ , CCl ₄ , ACN- <i>d</i> ₃ , DMSO- <i>d</i> ₆)	Estrutura química determinada; análise conformacional da molécula; refinamento estrutural por <i>DFT</i> ; determinação da distribuição conformacional

ESQUEMA 3.12 – Parâmetros chave na determinação da configuração absoluta via DCV.

Em relação aos estudos teóricos, inicialmente é evidente que seja necessária a confirmação da estrutura química em questão (RMN, espectrometria de massas). A partir da mesma, são calculados os modelos em 3 dimensões e realizada uma análise conformacional da molécula (geralmente pelo algoritmo Monte Carlo ou simulações de dinâmica molecular). Neste estágio podem ser considerados fatores externos como o solvente, agregações e ligações de hidrogênio, por exemplo. Em seguida, a partir do modelo de menor energia, é definido um conjunto de estruturas de acordo com um limite de energia, o qual passa por um refinamento final (via *DFT*, do inglês, *density functional theory*).

Finalmente, as diferenças relativas de energia e os espectros vibracionais podem, então, ser calculados. Para o cálculo da distribuição conformacional (os fatores de Boltzmann de todos os confôrmeros) pode-se usar a energia livre de Gibbs ΔG_{298K} . Essas populações são então usadas para calcular os espectros finais de V e VCD.

Para a análise do composto **110a** em questão, os dados pertinentes descritos acima estão representados na FIGURA 3.2.

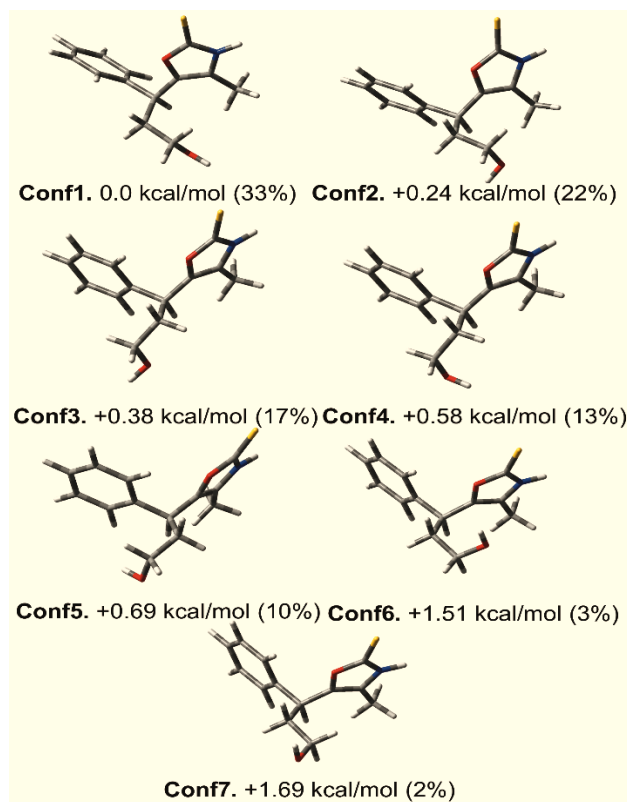


FIGURA 3.2 – Estruturas, energias livres de Gibbs relativas (referenciado a Conf1, $G = -695011.5657$ kcal / mol) e população de Boltzmann (%) dos sete confôrmeros de menor energia para o compostos **(S)-110a** no nível wB97XD / PCM (MeOH) / 6-311G (d, p).

De acordo com as comparações doS espectros de IV, DCV, UV e DCV (FIGURA 3.3) para o composto **(S)-110a**, pôde-se confirmar a estereoquímica do aduto de Michael, a qual foi também assumida para as demais estruturas obtidas na avaliação do escopo reacional.

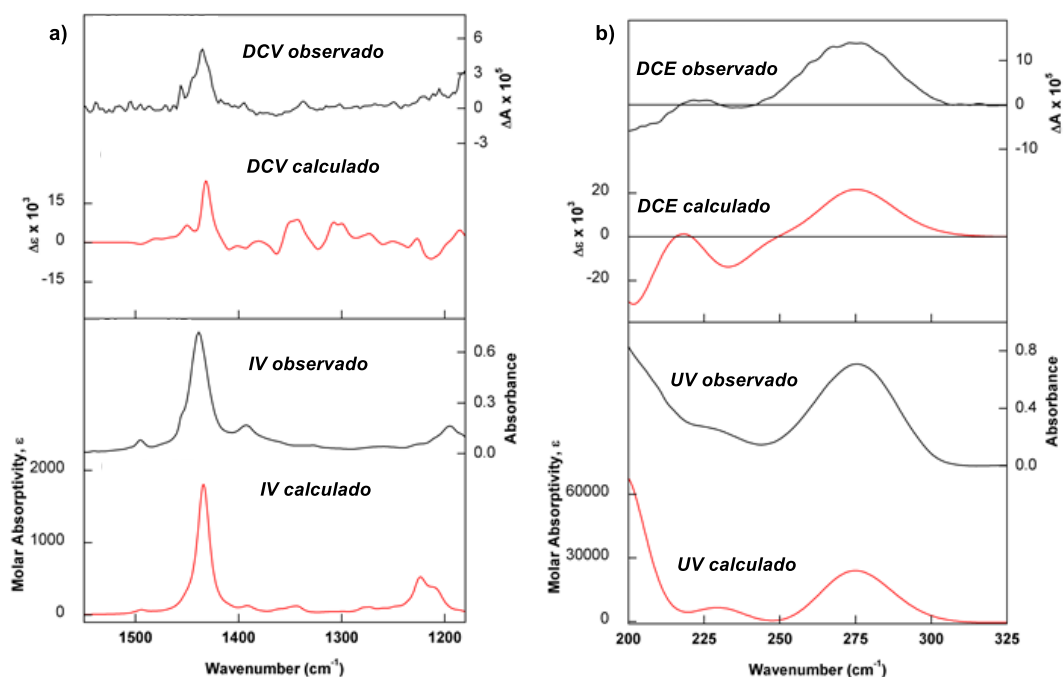


FIGURA 3.3 – a) Comparação dos espectros experimentais de IV e DCV do **(S)-110a** em metanol-*d*₄ (traço em preto) com os dados calculados [wB97XD/PCM (MeOH)/6-311G (d,p)] (traço em vermelho) para os conformêros de menor energia identificados para **(S)-110a**. b) Comparação dos espectros experimentais de dicroísmo circular eletrônico (DCE) e DCV do **(S)-110a** em metanol-*d*₄ (traço em preto) com os dados calculados [CAM-B3LYP/PCM(MeOH)/TZVP//wB97XD/PCM(MeOH)/6-311G(d,p)] (traço em vermelho) para os conformêros de menor energia identificados para **(S)-110a**.

3.3 – Estudos de Otimização para a Adição a Aldeídos α,β -Insaturados α,α -Dissubstituídos

Ao longo do desenvolvimento deste trabalho, e com a intenção de se avaliar a abrangência desta metodologia, realizou-se a avaliação de aldeídos α,β -insaturados substituídos na posição alfa, uma vez que devido ao significativo impedimento estérico e a menor reatividade, exemplos de aldeídos α,α -dissubstituídos como potenciais eletrófilos em reações de adições conjugadas são ainda bastante limitados e pouco explorados.

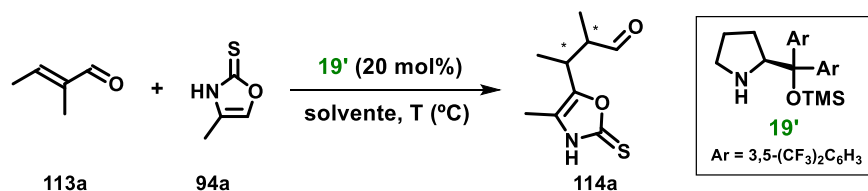
A maior contribuição da organocatálise está baseada no desenvolvimento de novos modos de ativação, bem como novos catalisadores, que permitem acessar transformações de compostos carbonílicos variados. Aminas secundárias quirais são amplamente empregadas em reações enantiosseletivas de transformações de aldeídos, porém apresentam certa restrição em relação a aldeídos mais impedidos estericamente, como é o caso daqueles α,β -insaturados α,α -dissubstituídos.

Como modelo reacional para tal estudo, escolheu-se o aldeído tíglico **113a** como acceptor de Michael na reação com a 4-metiloxazol-2(3*H*)-tiona **94^a**. Com base nos resultados anteriores, iniciou-se a otimização deste sistema com a condição reacional ótima alcançada para os aldeídos α,β -insaturados (TABELA 3.3). A 4 °C e empregando-se 20 mol% do organocatalisador **19'**, o aduto de interesse **114a** pôde ser obtido com moderados resultados de 60% de rendimento, 87% de e.e. e 7:3 de r.d. (TABELA 3.3, entrada 1).

Em busca de melhores resultados em relação à estereosseletividade desta transformação, a temperatura reacional foi diminuída para -20 °C e observou-se um aumento do e.e. e da r.d. (98% e 9:1, respectivamente), enquanto o rendimento reacional manteve-se praticamente o mesmo (TABELA 3.3, entrada 2). Com os resultados insatisfatórios em relação ao rendimento, o tempo reacional foi avaliado para esta transformação a -20°C, e embora a reação seja lenta e alcance a máxima conversão após 5 dias, esta foi a melhor condição encontrada fornecendo o produto de interesse com 87% de rendimento e com os excelentes resultados anteriores em relação ao e.e. e a r.d. (TABELA 3.3, entrada 3).

Além disso, foram avaliadas outras condições reacionais como a quantidade de catalisador e a concentração do meio reacional. Quando a carga catalítica foi diminuída pela metade, foram noticiados resultados inferiores tanto em relação ao rendimento (53%) quanto ao e.e. (95%) e a r.d. (4:1) (TABELA 3.3, entrada 4). A alteração da concentração do meio reacional de 1,0 M para 0,5 M também não forneceu melhores resultados, e foi observada uma diminuição principalmente da r.d. (TABELA 3.3, entrada 5). Adicionalmente, foi constatado que a diminuição da carga catalítica para uma quantidade inferior a 10 mol%, como 5 mol% e 2,5 mol%, não permite a formação do produto desejado.

A partir destes resultados, avaliou-se o efeito do solvente polar TFE (TABELA 3.3, entrada 6), fornecendo o produto desejado com excelente rendimento (95%), observando-se uma diminuição tanto do e.e. (90%) quanto da r.d. (8:2).



entrada	T (°C)	solvente	t (h)	rend. ^a (%)	e.e. ^b (%)	r.d.
1	4	Tolueno	48	60	87	7:3
2	-20	Tolueno	48	56	98	9:1
3	-20	Tolueno	5d	87	99	9:1
4 ^c	-20	Tolueno	5d	53	95	4:1
5 ^d	-20	Tolueno	5d	80	94	4:1
6	-20	TFE	5d	95	90	4:1

TABELA 3.4 - Avaliação da temperatura reacional. Todas as reações foram realizadas com **94a** (0,15 mmol) e 2 equiv. de **113a** em 0,15 mL de solvente. ^a Rendimento isolado. ^b Determinado por análise de CLAE em coluna quiral após redução com 2 equiv. de NaBH₄ em 1 mL de MeOH durante 30 min. ^c Reação com 10 mol% de catalisador. ^d Concentração do meio reacional de 0,5 M.

Para um maior controle dos resultados de otimização em relação ao tempo reacional, os rendimentos foram avaliados ao longo de 5 dias empregando-se 5 reações controle sob as mesmas condições reacionais. Ao longo deste período, calculou-se o rendimento de cada reação controle/dia via RMN através da utilização do padrão interno de 1,2,3-trimetóxi-benzeno (GRÁFICO 3.2).

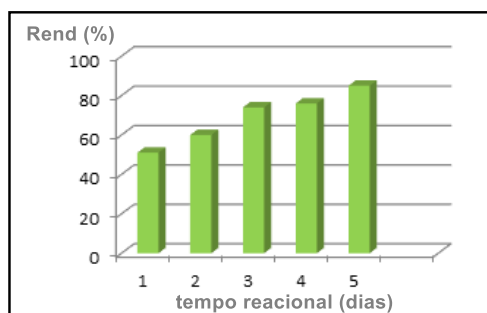


GRÁFICO 3.1 - Estudos de otimização para o tempo reacional para a transformação entre **94a** (0,15 mmol) e 2 equiv. de **113a** em 0,15 mL de tolueno a -20 °C.

Os rendimentos reacionais variaram de 51%-85% do primeiro ao quinto dia, com uma pequena variação durante os dias 3-4, quando os rendimentos reacionais variaram de 74 para 76%, respectivamente.

Para a nossa surpresa, foi possível se obter o aduto desejado com excelentes resultados a partir da otimização empregando-se o organocatalisador de amina secundária **19'**, uma vez que apenas catalisadores derivados de aminas primárias têm

sido reportados na literatura para promover de forma eficiente a transformação de grupos carbonílicos mais impedidos,^{29d} por exemplo, em reações de funcionalizações de aldeídos α,α -dissubstituídos com elevada enantiosseletividade.^{73, 74, 75, 76, 77, 78, 79.}

Em seguida, também foi avaliado o papel do organocatalisador nesta transformação, utilizando-se diferentes catalisadores derivados de amins quirais (TABELA 3.4). Novamente, os catalisadores derivados da prolina (**19'**, **19** e **116**) revelaram ser os melhores sistemas catalíticos para este modelo reacional (entradas 1, 2 e 5); sendo o catalisador **19'** inicialmente empregado o que forneceu os melhores resultados em termos de rendimento e estereosseletividade (87% de rendimento, 99% de e.e. e r.d. de 9:1) e os resultados referentes ao catalisador **116**, seu enantiômero, permitiu uma confirmação da reprodutibilidade em relação a eficiência da metodologia e sua estereosseletividade. Os catalisadores **21** e **115** não foram capazes de fornecer o produto de interesse (entradas 3 e 4, respectivamente).

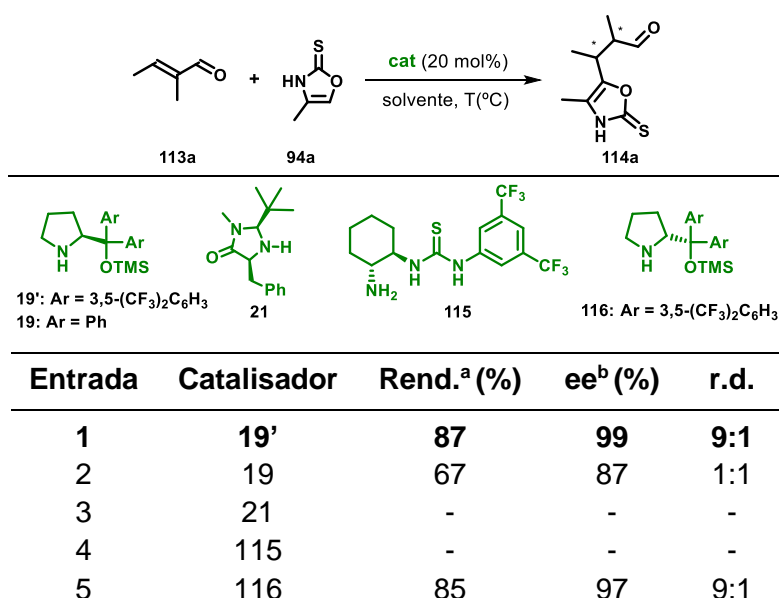


TABELA 3.5 - Avaliação dos organocatalisadores. Todas as reações foram realizadas com **94a** (0,15 mmol) e 2 equiv. de **113a** em 0,15 mL de tolueno. ^a Rendimento isolado. ^b Determinado por análise de CLAE em coluna quiral após redução com 2 equiv. de NaBH₄ em 1 mL de MeOH durante 30 min.

Após os estudos da condição reacional ótima, iniciou-se uma breve avaliação do escopo da transformação (TABELA 3.5). Resultados preliminares indicaram que esta reação é limitada em relação ao aldeído tíglico **113a**, uma vez que outros aldeídos aromáticos e alifáticos α,α -dissubstituídos foram preparados e testados nesta reação, mas nenhum foi capaz de reagir para obtenção dos adutos **114** de interesse.

A reação empregando-se a 4-feniloxazol-2(3*H*)-tiona **94b** forneceu o produto **114b** com uma diminuição em relação ao rendimento (78%) e e.e. (88%), mantendo a r.d. de 9:1. A OxT 4-((benziloxi)metil)oxazol-2(3*H*)-tiona **94d**, por outro lado, manteve os resultados próximos daqueles obtidos na otimização, fornecendo o produto **114c** com 82% de rendimento, 97% de e.e. e r.d. de 9:1.

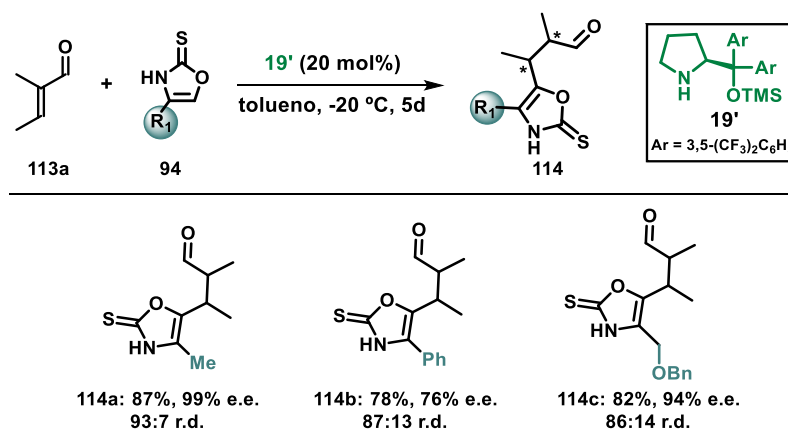


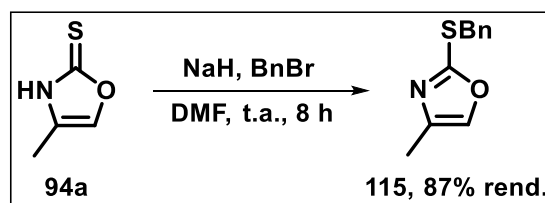
TABELA 3.6 - Avaliação do escopo reacional. Todas as reações foram realizadas com **94** (0,15 mmol) e 2 equiv. de **113a** em 0,15 mL de tolueno. ^a Rendimento isolado. ^b Determinado por análise de CLAE em coluna quiral após redução com 2 equiv. de NaBH₄ em 1 mL de MeOH durante 30 min.

Neste estudo, novamente, houve uma limitação da expansão do escopo reacional devido às dificuldades encontradas para a síntese das OxT substituídas e, além disso, o aceptor de Michael tem sido limitado até o momento ao aldeído tíglico como já mencionado.

Planeja-se então continuar os estudos de otimização e preparação dos materiais de partida para tornar esta síntese assimétrica mais abrangente para outros substratos, pois estes resultados preliminares apresentam mais uma vez o potencial da classe de compostos derivados de OxT como novos nucleófilos para a síntese orgânica assimétrica.

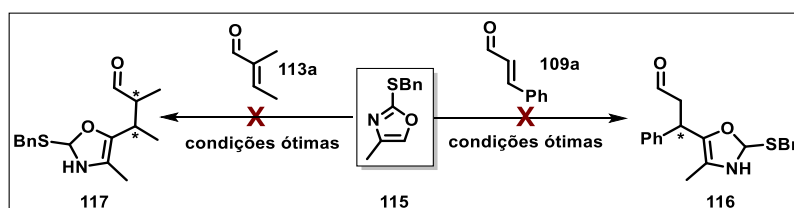
O emprego de OxT como nucleófilos em reações de adição conjugada de Michael a aldeídos tem apresentado maior restrição em relação ao escopo reacional. Porém, resultados desenvolvidos no grupo indicam também a aplicabilidade destes nucleófilos em reações de adição conjugada a cetonas cíclicas e aromáticas, como citado anteriormente.⁷²

Com o objetivo de se avaliar aspectos mecanísticos desta transformação, o substrato *S*-substituído **115** foi preparado a partir do OxT **94a** na presença de hidreto de sódio e brometo de benzila (ESQUEMA 3.12).



ESQUEMA 3.13 - Preparação do substrato *S*-substituído a partir da OxT **94a**.

Na reação a partir deste substrato *S*-substituído **115** com os eletrófilos estudados **109a** e **113a**, sob as condições reacionais ótimas, nenhum dos produtos de interesse **116** e **117**, respectivamente, foram observados (ESQUEMA 3.13). Este fato sugere que a forma enólica da OxT é crítica para a reação proceder, pois é difícil para os substratos *S*-substituídos produzirem as espécies ativas através da tautomerização.⁸⁰

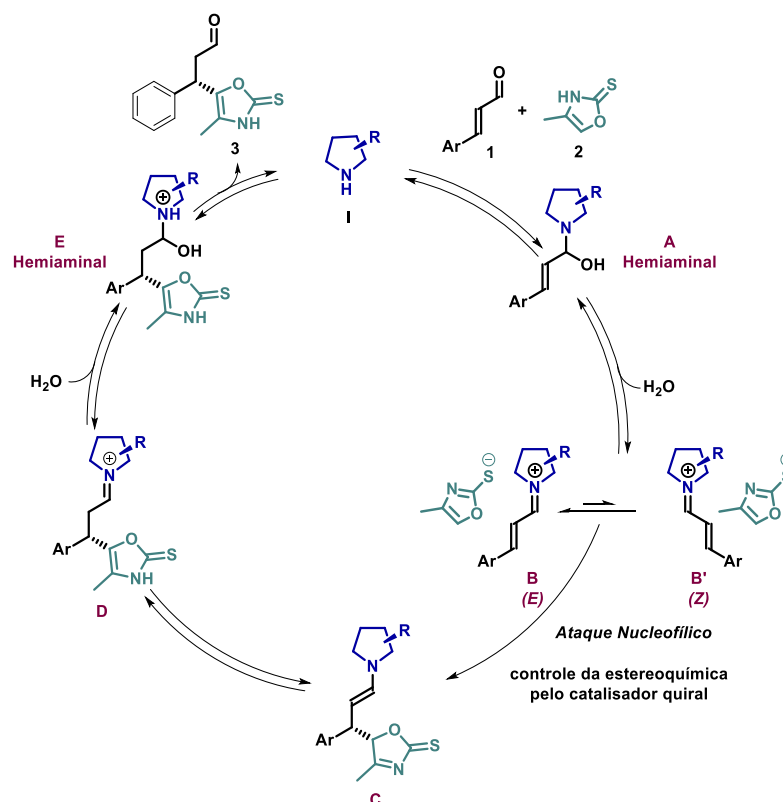


ESQUEMA 3.14 - A não reatividade do substrato *S*-substituído é uma evidência da importância da forma enólica para esta transformação.

O ciclo catalítico para estas transformações (ESQUEMA 3.14) envolve os conceitos da catálise via íon imínio previamente discutidos. Inicialmente, a espécie reativa de íon imínio **B** é formada pela condensação entre o catalisador de amina secundária **I** e o aldeído α,β -insaturado **1**. A espécie tiona de OxT está em equilíbrio com o seu tautômero tiol, induzindo um ataque vinílico do C-5 ao carbono β do íon imínio, levando à formação da enamina **C**.

A enamina está em equilíbrio tautomérico com o íon imínio **D** correspondente; o qual pode ter sua formação auxiliada pela transferência de próton do sistema oxazolinico levando à rearomatização do sistema. Por fim, a hidrólise do íon imínio

permite a liberação do produto de interesse **3** e a eliminação do catalisador de amina **I** secundária no ciclo catalítico.



ESQUEMA 3.15 - Mecanismo para a reação de Michael entre OxTs e aldeídos α,β -insaturados.

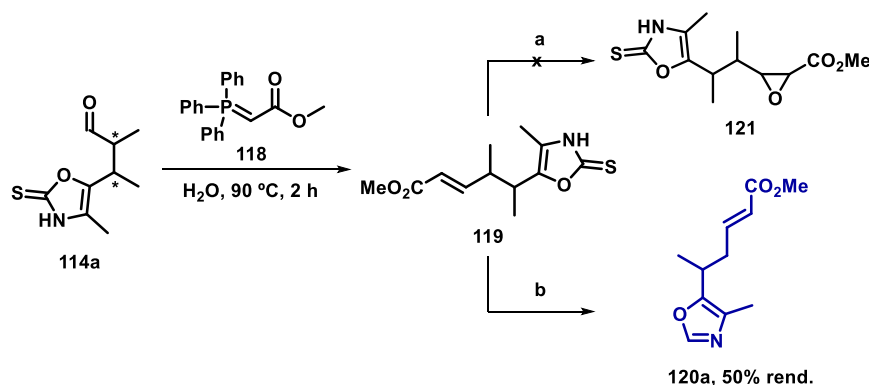
Avaliando a possibilidade de realizar transformações dos adutos de Michael obtidos, foi observado que o núcleo oxazolidínico pode ser facilmente convertido no núcleo oxazólico, outro esqueleto importante encontrado em diferentes compostos bioativos.

Ao lado das oxazolininas, a classe dos compostos de oxazóis recebeu maior destaque a partir da década de 80, quando diversos produtos naturais marinhos principalmente provenientes de esponjas foram isolados e seus metabólitos secundários revelaram conter derivados de mono, bis e tris oxazóis.⁸² A rica e diversa gama de atividades biológicas, tais como antitumoral, bacteriana, viral e malarial associadas a este núcleo heterocíclico tornaram a síntese de estruturas derivadas mais complexas um interessante campo de exploração na química orgânica.

Alguns dos seus métodos de preparação incluem reações de adição de isonitrilas a iminas⁸³ e aldeídos,⁸⁴ oxidação de oxazolininas, emprego de peptídeos precursores (serina/treonina)⁸⁵ e reações de ciclização, por exemplo, de amidas

acetilênicas catalisadas por metais de transição,⁸⁶ e reação de cicloadição [3+2] fotocatalisada a partir de aziridinas.⁸⁷

Empregando metodologias descritas na literatura,^{88,89} o aduto de adição **114a** pôde ser transformado no seu derivado carbonílico α,β -insaturado **119**. Em seguida, o mesmo foi submetido a condições para a epoxidação do seu sistema insaturado na presença de peróxido de hidrogênio (a) e *m*-CPBA (b) (ESQUEMA 3.15)

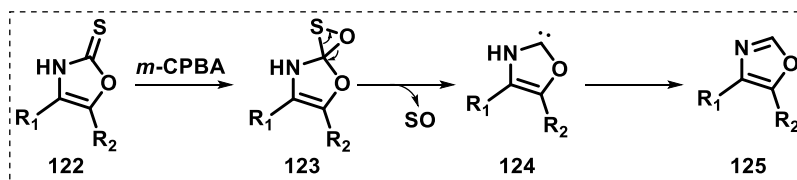


ESQUEMA 3.16 - Derivatizações do aduto aldeído **114a** em reações de epoxidação e a obtenção do núcleo oxazolidínico **119**. a) H₂O₂ (1,2; 3,0 ou 4,0 equiv) em etanol. b) *m*-CPBA (3,0 equiv) em DCM.

Empregando-se H₂O₂ como agente oxidante não foi alcançada a transformação desejada no epóxido correspondente **121**; por outro lado, a síntese do núcleo oxazólico **120a** foi observada com 50% de rendimento quando utilizou-se 3,0 equivalentes de *m*-CPBA em DCM, levando à desulfurização do aduto de Michael **114a** através da oxidação do enxofre no anel heterocíclico da OXT.

Do ponto de vista da economia atômica, a transformação do núcleo da OXT no oxazol correspondente diretamente a partir de **114a** seria uma ferramenta ainda mais viável para a construção de oxazóis assimétricos. Porém, de forma interessante, esta reação tem se mostrado possível apenas após a transformação da função aldeído e até o momento não obtivemos resultados satisfatórios e esta reação está sob investigação.

Em relação aos aspectos mecanístico desta transformação, possivelmente a reação proceda através de um intermediário de oxitiirana **123**,⁹⁰ que leva à formação do carbeno **124** seguido da extrusão do átomo de enxofre para fornecer o oxazol **125** (ESQUEMA 3.16).



ESQUEMA 3.17 - Possível mecanismo para a formação do núcleo oxazolidínico através da extrusão do enxofre na presença de m -CPBA.

Uma das perspectivas desta transformação pode ser baseada na reavaliação de tais condições experimentais para expandir o escopo dessa transformação e permitir a obtenção de oxazóis assimétricos, os quais são pouco explorados na literatura, diretamente a partir da oxazolona funcionalizada, representando um modo versátil para a conversão entre estas duas estruturas de grande relevância estrutural a partir de uma metodologia simples.

SEÇÃO EXPERIMENTAL

4 - Seção Experimental

4.1 - Materiais e Métodos

4.1.1 - Aspectos Gerais

Os reagentes comerciais foram obtidos a partir da Sigma-Aldrich, os quais foram utilizados sem necessidade de purificação prévia. Os solventes secos foram tratados conforme recomendado e os outros solventes empregados foram obtidos de fontes comerciais.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos a 400 MHz e 100 MHz, respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) para ^1H e ^{13}C foram reportados em ppm em relação aos solventes (CHCl_3 : 7,26 ppm para ^1H e 77,16 ppm para ^{13}C ; $\text{DMSO-}d_6$: 2,50 ppm para ^1H e 39,52 ppm para ^{13}C). As constantes de acoplamento (J) foram reportadas em Hz. As abreviações abaixo foram utilizadas para indicar a multiplicidade: s, singleto; sl, singleto largo; d, dubleto; t, tripleto; q, quadrupeto; qui, quintupeto; m, multipeto e dd, duplo dubleto.

Os rendimentos químicos se referem aos compostos puros após purificação cromatográfica. As reações foram monitoradas por cromatografia de camada delgada (CCD) e visualizadas em lâmpada UV, I_2 e soluções de KMnO_4 e vanilina. Para as cromatografias em coluna *flash* foi empregada sílica gel 60 (230-400 mesh).

A espectrometria de massas de alta resolução (HRMS, do inglês *high resolution mass spectroscopy*) foi realizada com ionização por elétron spray (ESI - *Hybrid linear ion trap-orbitrap* FT-MS e QqTOF/MS – Microtof – QII).

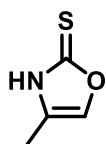
A cromatografia líquida de alta eficiência foi realizada em um aparato com uma bomba LC-10AT, detector SPD-10AUV-Vis, controlador de sistema SCL-10A usando a coluna Chiralpak AS-H (4.6 mm \varnothing x 250 mL, tamanho de partícula de 5 μm) da Daicel Chemical Ind. LTD com fase móvel de Hexano/ iPrOH (90:10) a 1 mL.min $^{-1}$ por 100 min, $\lambda = 254$ nm. Os estereoisômeros foram assinalados conforme comparação com dados da literatura,⁹¹ onde (*) corresponde ao sinal majoritário quando detectada uma mistura de diastereoisômeros.

4.2 - Procedimentos Experimentais

4.2.1 - Procedimento Geral 1: Preparação das Oxazolina-2(3H)-tionas⁶⁹

A uma solução de α -hidroxiacetona (1,00 mmol) e KSCN (1,50 mmol) em etanol (4,00 mL) a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ foi adicionada cuidadosamente uma solução de HCl 12 M (0,15 mL, 1,80 mmol). A mistura reacional foi agitada sob refluxo durante 24 h. Após extração com acetato de etila (3 x 7 mL), as fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução saturada de NaHCO_3 , água e solução saturada de NaCl respectivamente. Em seguida, a fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada no vácuo e o bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna (Hexano/Acetato de etila 7:3).

4-metiloxazol-2(3H)-tiona

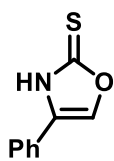


Composto 94a: Rendimento: 80%. PF: $148,6\text{-}149,1\text{ }^{\circ}\text{C}$. 1-hidróxiopropan-2-ona (2,00 g, 27,00 mmol), KSCN (3,94 g, 40,50 mmol), 12 M HCl (4,05 mL, 48,60 mmol) reagiram em etanol (85 mL) de acordo com o procedimento geral 1 para fornecer o composto como um sólido amarelo.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,99 (sl, 1H, NH), 7,44 (q, $J = 1,44$, 1H), 1,99 (d, $J = 1,44$, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 178,1, 133,1, 126,5, 7,9.

4-feniloxazol-2(3H)-tiona

Uma solução de 2'-bromoacetofenona (0,80 g, 4,00 mmol) e formiato de sódio (1,70 g, 25,00 mmol) em 10 mL de solução de etanol 85% foi mantida sob agitação sob refluxo durante 12 h. Em seguida, a mistura reacional foi lavada com água e a fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada sob vácuo. A α -hidróxiacetona resultante (2-hidroxi-1-feniletan-1-ona) (0,54 g, 4,00 mmol) foi empregada sem purificação adicional.



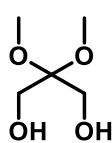
Composto 94b: Rendimento: 66%. PF: $163,0\text{-}163,6\text{ }^{\circ}\text{C}$. 2-hidróxi-1-feniletan-1-ona) (0,54 g; 4,00 mmol), KSCN (0,58 g, 6,00 mmol), 12 M HCl (0,60 mL, 7,20 mmol) reagiram em etanol (16 mL) de acordo com o

procedimento geral 1 para fornecer o composto como um sólido amarelo. $^1\text{H RMN}$

(400 MHz, CDCl₃) δ 12,42 (sl, 1H, NH), 7,55 (s, 1H); 7,52 – 7,41 (m, 5H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 179,4; 132,0; 1312,0; 130,0; 129,6; 125,5; 124,7.

2,2-dimetoxipropano-1,3-diol

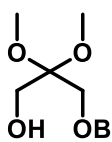
1,3-hidroxiacetona (5,00 g, 27,70 mmol) foi dissolvida em 50 mL de MeOH anidro. Depois se adicionou trimetil ortoformiato (4,25 mL, 38,80 mmol) e CSA (0,032 g, 0,14 mmol) e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 15 h. O quench da reação foi feito com trietilamina e evaporou-se o solvente sob vácuo. Purificou-se o bruto reacional por cromatografia em coluna (Hexano/Acetato de etila 2:8) para obter o composto sob a forma de um óleo incolor.



Composto 98: Rendimento: 70%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,70 (s, 4H), 3.33 (s, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.30 (s, 6H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 100,1, 62,1, 48,9.

3-(benziloxi)-2,2-dimetoxipropan-1-ol

Tratou-se uma solução de *tert*-butóxido de potássio (1,30 g, 12,00 mmol) em THF (45 mL) a 0 °C com uma solução do composto **98** (1,62 g, 12,00 mmol) em THF (45 mL) e agitou-se a solução resultante durante 30 minutos. Depois se adicionou Bu₄NBr (0,40 g, 1,23 mmol) e BrBn (1,20 mL, 10,80 mmol) e a mistura reacional foi agitada durante 8 h. Após extração com acetato de etila (3 x 50 mL), as fases orgânicas foram lavadas com água, solução saturada de NaCl e secas com MgSO₄. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna (Hexano/Acetato de etila 7:3) fornecendo composto como um óleo incolor.

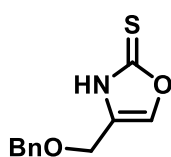


Composto 99: Rendimento: 47%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 – 7,29 (m, 5H); 4,58 (s, 2H); 3,70 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,27 (s, 6H), 1,95 (sl, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 137,7, 128,6, 128,1, 100,0, 73,8, 68,6, 61,78, 48,7.

4-((benziloxi)metil)oxazol-2(3H)-tiona

A uma solução do álcool **99** (0,24 g, 1,00 mol) e KSCN (0,097 g, 1,00 mmol) em H₂O (28 mL), sob agitação a -5 °C, foi adicionada uma solução de HCl 12 M (0,15

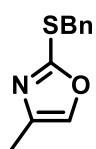
mL) cuidadosamente. A mistura reacional foi agitada a 60 °C durante 24 h e depois resfriada por tratamento com banho de gelo. Após extração com acetato de etila (3 x 50 mL), as fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução saturada de NaHCO₃, água e solução saturada de NaCl respectivamente. Em seguida, a fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada em vácuo e o bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna (Hexano/Acetato de etila 7:3) para proporcionar composto como óleo laranja.



Composto 94d: Rendimento: 40%. Composto **99** (0,24 g, 1,00 mmol), KSCN (0,097 g, 1,00 mmol), 12 M HCl (0,15 mL, 1,80 mmol) em H₂O (28 mL) a 60 °C durante 24 h de acordo com o procedimento geral 1 para fornecer o composto como um óleo laranja. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,23 (sl, 1H, NH), 7,18 (t, *J* = 1,01, 1H); 7,40 – 7,30 (m, 5H), 4,55 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 1,01, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 189,5, 136,7, 128,8, 128,5, 128,41, 128,2, 128,0, 78,7, 66,7.

2-(benziltio)-4-metiloxazol

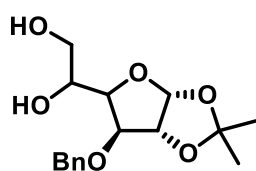
A uma solução de composto **94a** (0,11 g, 1,00 mmol) em DMF anidro (4,6 mL) a -5 °C, adicionou-se cuidadosamente uma dispersão de NaH 60% em óleo mineral (0,06 g, 1,50 mmol). Após 15 min, adicionou-se brometo de benzila (0,13 mL, 1,09 mmol) à solução e agitou-se a mistura reacional durante 8 h à temperatura ambiente. Extraíu-se com acetato de etila (3 x 5 mL), lavou-se as fases orgânicas com água e solução saturada de NaCl, respectivamente, e secou-se com MgSO₄. Após filtração e concentração sob vácuo, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (Hexano/ Acetato de etila 1:1) para fornecer o composto como um óleo incolor.



Composto 115: Rendimento: 87%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39 – 7,24 (m, 6H), 4,38 (s, 2H), 2,15 (d, *J* = 1,31, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 159,4, 137,9, 136,5, 135,9, 129,1, 128,8, 127,8, 37,0, 11,7.

1-((3*aR*,6*S*,6*aR*)-6-(benziloxi)-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)etano-1,2-diol

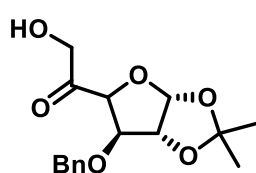
A uma solução de 1,2,5,6-di-O-isopropilideno- α -D-glucofuranose (3,90 g, 15,00 mmol) em DMF anidro (32,5 mL) a -5 °C foi adicionada NaH 60% em dispersão em óleo (0,54 g, 22,48 mmol). Agitou-se a mistura reacional até liberação completa de H₂, depois se adicionou gota a gota BnBr (2,70 mL, 22,48 mmol). A reação foi agitada durante 12 h à temperatura ambiente. Após extração com acetato de etila (3 x 50 mL), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, solução saturada de NaCl e finalmente secas com MgSO₄. Após filtração e concentração sob vácuo, o óleo amarelo obtido foi dissolvido numa solução aquosa de AcOH a 70%. A reação foi agitada por 12 h à temperatura ambiente. Em seguida, o resíduo foi co-evaporado com tolueno (3x), concentrado sob vácuo e purificado por cromatografia em coluna (Hexano/Acetato de etila 3:7) fornecendo o composto como um óleo incolor.



Composto 102: Rendimento: 71%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39 – 7,29 (m, 5H), 5,93 (d, J = 3,80, 1H), 4,73 (d, J = 11,83, 1H), 4,63 (d, J = 3,80, 1H), 4,55 (d, J = 11,80, 1H), 4,14 – 4,09 (m, 2H), 4,04 – 4,00 (m, 1H), 3,81 (dd, J = 11,42; 3,50, 1H), 3,69 (dd, J = 11,46; 5,52, 1H), 2,31 (sl, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,32 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 137,3, 128,8, 128,4, 128,0, 112,0, 105,3, 82,2, 82,1, 80,1, 72,3, 69,4, 64,5, 26,8, 26,4.

1-((3aR,6R,6aR)-6-(benziloxi)-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3d][1,3]dioxol-5-il)-2-hidroxi-tan-1-ona

A uma solução do composto **102** (1,24 g, 4,00 mmol) em tolueno (30 mL) adicionou-se óxido de dibutil estanho (1,09 g, 4,40 mmol). A mistura foi agitada sob refluxo durante 12 h utilizando um aparelho Dean-Stark. Em seguida, o solvente foi evaporado e o resíduo foi seco em vácuo durante 30 min. O bruto reacional foi dissolvido em CHCl₃ anidro (30 mL) e adicionou-se NBS (0,78 g, 4,40 mmol). A solução foi agitada durante 5 min. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (Hexano/Acetato de etila 3:7) para fornecer o composto como um sólido branco.

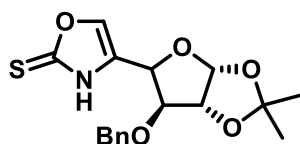


Composto 103: Rendimento: 78%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 – 7,29 (m, 3H), 7,21 – 7,18 (m, 2H), 6,05 (d, J = 3,53, 1H), 4,82 (d, J = 3,63, 1H), 4,59 (d, J = 3,54, 1H), 4,57 (d, J = 11,71, 1H), 4,50 – 4,44 (m, 3H), 2,50 (sl, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,32 (s, 3H). ¹³C

RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 208,3, 136,7, 128,7, 128,4, 127,8, 112,8, 106,2, 84,7, 83,58, 81,9, 72,8, 68,4, 27,1, 26,4.

4-((3aR,6S,6aR)-6-(benziloxi)-2,2-dimetiltetra-hidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)oxazol 2(3H)-tiona

A uma solução de composto **103** (0,97 g, 3,00 mmol) e KSCN (0,45 g, 4,70 mmol) em etanol (13 mL) a -5 °C adicionou-se cuidadosamente uma solução de HCl 12 M (0,5 mL). A mistura reacional foi agitada sob refluxo durante 24 h. Após extração com acetato de etila (3 x 50 mL), as fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução saturada de NaHCO₃, água e solução saturada de NaCl respectivamente. Em seguida, a fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada em vácuo e o bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna (Hexano/Acetato de etila 7:3) para proporcionar o composto sob a forma de um sólido branco.



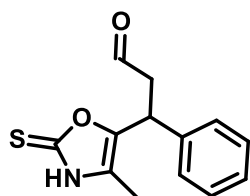
Composto 94e: Rendimento: 50%. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31 – 7,24 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,16 – 7,14 (m, 2H), 5,91 (d, *J* = 3,70, 1H), 4,95 (d, *J* = 2,59, 1H), 4,62 (d, *J* = 3,70, 1H), 4,59 (d, *J* = 11,88, 1H), 4,39 (d, *J* = 11,71, 1H), 3,96 (d, *J* = 3,11, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,27 (s, 3H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 179,3, 136,1, 134,8, 129,0, 128,7, 128,3, 125,8, 112,5, 104,9, 82,8, 82,1, 72,7, 71,8, 26,9, 26,2.

4.2.2 - Procedimento Geral 2: Adição 1,4 de Oxazolina-2(3H)-tionas a aldeídos α,β-insaturados.

Em um vial pequeno, o aldeído α,β-insaturado (0,3 mmol, 2 equiv.) e o catalisador **19'** (0,015 mmol, 10 mol%) foram dissolvidos em 0,15 mL de tolueno. A solução foi agitada a 4 °C por 30 minutos e, em seguida, adicionou-se a 1,3-oxazolina-2-tiona (OXT) (0,15 mmol, 1 equiv.). A mistura reacional foi então agitada a 4 °C durante 24 h. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna (Hexano/Acetato de etila) para fornecer o produto desejado. A fim de facilitar a separação enantiomérica em CLAE em coluna quiral, a redução do aldeído foi então realizada à temperatura ambiente, utilizando NaBH₄ (2 equiv.) em 1 mL de MeOH. Após agitação durante 30 min, adicionou-se solução saturada de NH₄Cl, seguida por extração com DCM (2x), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, solução saturada de NaCl e finalmente seca com Na₂SO₄ anidro. Após filtração e

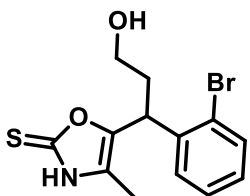
concentração sob vácuo, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (Hexano/Acetato de etila), fornecendo os álcoois correspondentes.

3-(4-metil-2-tioxo-2,3-dihidrooxazol-5-il)-3-phenylpropanal



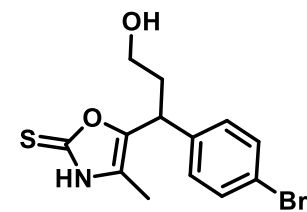
Composto 110a: Rendimento: 99%, 95% e.e. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11,42 (s, 1H, NH), 7,28 – 7,22 (m, 4H), 7,21 – 7,16 (m, 1H), 4,06 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3,53 (t, $J=5,7$ Hz, 2H), 2,29 – 2,21 (m, 1H), 2,17 – 2,11 (m, 1H), 1,95 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177,1, 146,9, 140,1, 129,0, 127,8, 127,4, 120,9, 60,0, 37,9, 36,1, 8,1. HRMS calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{MH}]^+$ 250,0896, encontrado 250,0901.

5-(1-(2-bromofenil)-3- hidroxipropil)- 4-metil oxazol-2(3H)-tiona



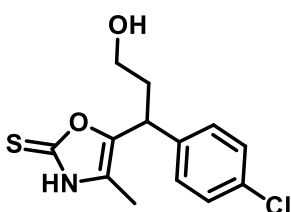
Composto 110b: Rendimento: 91%, 93% e.e. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11,22 (sl, 1H, NH), 7,33 – 7,30 (m, 4H), 4,11 (t, $J=7,84$, 1H), 3,59 (t, $J=6,01$, 2H), 2,35 – 2,26 (m, 1H), 2,23 – 2,16 (m, 1H), 2,01 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177,4, 146,9, 140,2, 129,5, 129,0, 128,0, 127,8, 127,4, 120,8, 60,0, 38,0, 36,2, 8,2. HRMS: calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2\text{S}$ $[\text{MH}]^+$ 327,9929, encontrado 328,0001.

5-(1-(4-bromofenil)-3-hidroxipropil)-4-metil oxazol-2(3H)-tiona



Composto 110c: Rendimento: 95%, 99% e.e. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11,65 (sl, 1H, NH), 7,43 (d, $J=8,40$, 2H), 7,18 (d, $J=8,40$, 2H), 4,09 (t, $J=7,80$, 1H), 3,57 (t, $J=5,90$, 2H), 2,30 – 2,22 (m, 1H), 2,17 – 2,10 (m, 1H), 2,01 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177,2, 146,3, 139,2, 132,1, 129,5, 121,2, 59,7, 37,3, 36,0, 8,2. HRMS: calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2\text{S}$ $[\text{MH}]^+$ 327,9929, encontrado 328,0001. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3,44$ (c 0,68, AcOEt).

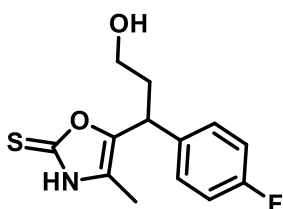
5-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-4-metil oxazol-2(3H)-tiona



Composto 110d: Rendimento: 95%, 99% e.e. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11,39 sl, 1H, NH), 7,30 – 7,23 (m, 4H), 4,14 – 4,05 (m, 1H), 3,58 (t, $J=5,80$, 2H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,18 – 2,11 (m, 1H), 2,03 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177,4, 146,4, 138,7, 133,3, 129,2, 121,1, 59,7, 37,2, 36,1, 8,2. HRMS:

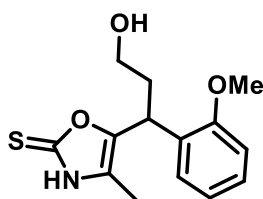
calcd. para $C_{13}H_{14}ClNO_2S$ $[MH]^+$ 284,0507, encontrado 284,0511. $[\alpha]_D^{20} = +52.2$ (c 0,19, AcOEt).

5-(1-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-4-metiloxazol-2(3H)-tiona



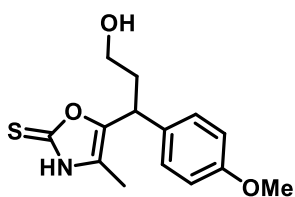
Composto 110e: Rendimento: 90%, 83% e.e. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,50 (sl, 1H, NH), 7,17 – 7,14 (m, 2H), 6,91 – 7,85 (m, 2H), 4,03 – 3,98 (m, 1H), 3,46 (t, $J = 5,9$, 2H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 2,07 – 1,97 (m, 1H), 1,93 (s, 1H), 1,90 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 177,4, 146,7, 135,9, 129,4 (d, $J = 8,0$), 120,9, 115,9 (d, $J = 21,4$), 59,8, 37,1, 36,3, 8,2. HRMS: calcd. para $C_{13}H_{15}FNO_2S$ $[MH]^+$ 267,0729, encontrado 268,0802.

5-(3-hidroxi-1-(2-metoxi fenil)propil)-4-metil oxazol-2(3H)-tiona



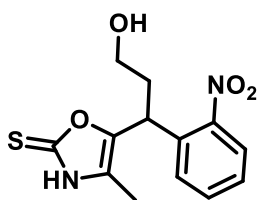
Composto 110f: Rendimento: 94%, 95% e.e. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,76 (sl, 1H, NH), 7,38 (d, $J = 6,70$, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 6,95 (dd, $J = 7,50, 6,70$, 1H), 6,87 – 6,85 (m, 1H), 4,68 – 4,59 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,58 (t, $J = 6,10$, 2H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,21 – 2,13 (m, 1H), 2,04 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 177,4, 156,4, 147,1, 128,4, 128,2, 121,4, 120,6, 110,6, 60,3, 55,7, 35,3, 29,8, 8,2. HRMS: calcd. para $C_{14}H_{17}NO_3S$ $[MH]^+$ 280,1002, encontrado 280,1006. $[\alpha]_D^{20} = +4,08$ (c 0,25, AcOEt).

5-(3-hidroxi-1-(4-metoxi fenil)propil)-4-metil oxazol-2(3H)-tiona



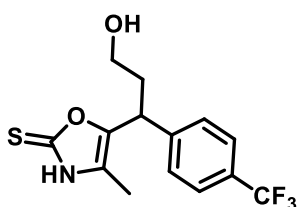
Composto 110g: Rendimento: 94%, 93% e.e. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,23 (sl, 1H, NH), 7,22 (d, $J = 8,50$, 2H), 6,85 (d, $J = 8,50$, 2H), 4,11 – 4,04 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,58 (t, $J = 6,00$, 2H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,99 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 177,3, 158,9, 147,3, 132,2, 128,9, 120,5, 114,4, 60,0, 55,5, 37,2, 36,3, 8,2. HRMS: calcd. para $C_{14}H_{17}NO_3S$ $[MH]^+$ 280,1002, encontrado 280,1006. $[\alpha]_D^{20} = +1,50$ (c 0,16, AcOEt).

5-(3-hidroxi-1-(2-nitrofenil)propil)-4-metil oxazol-2(3H)-tiona



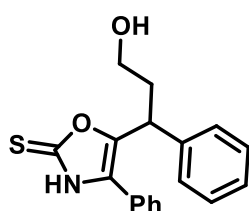
Composto 110h: Rendimento: 94%, 91% e.e. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11,25 (sl, 1H, NH), 7,79 – 7,75 (m, 2H), 7,63 – 7,59 (m, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 4,87 (dd, $J= 6,90, 8,60$, 1H), 3,56 (t, $J= 6,10$, 2H), 2,39 – 2,28 (m, 1H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 2,11 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177,7, 149,4, 144,7, 134,2, 133,5, 130,1, 128,2, 124,5, 122,5, 59,6, 36,5, 31,5, 8,2. HRMS: calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{MH}]^+$ 295,0747, encontrado 295,0763. $[\alpha]_{\text{D}^{20}} = +26,1$ (c 0,28, AcOEt).

5-(3-hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-metiloxazol-2(3H)-tiona



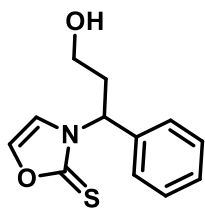
Composto 110i: Rendimento: 77%, 76% e.e.. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11,48 (sl, 1H, NH), 7,57 (d, $J= 8,1$, 2H), 7,44 (d, $J= 8,1$, 2H), 4,21 (t, $J= 8,3$, 1H), 3,59 (t, $J= 5,9$, 2H), 2,35 – 2,27 (m, 1H), 2,22 – 2,14 (m, 1H), 2,05 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177,5, 145,8, 144,2, 128,2, 126,0 (q, $J= 3,5$), 121,5, 59,6, 37,6, 36,0, 8,2. HRMS: calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{MH}]^+$ 318,0697, encontrado 318,0761.

5-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-4-fenil oxazol-2(3H)-tiona



Composto 110j: Rendimento: 60%, 78% e.e. Cinamaldeído (37.7 μL , 0,30 mmol) e a OXT **94b** (26,50 mg, 0,15 mmol) em tolueno (0,15 mL) de acordo com o procedimento geral 2 para fornecer o composto como um óleo incolor. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11,66 (sl, 1H, NH), 7,43–7,39 (m, 10H), 4,36 (t, $J= 7,72$, 1H), 3,59 (t, $J= 5,73$, 2H), 2,39–2,31 (m, 1H), 2,26–2,18 (m, 1H), 1,25 (s, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177,8, 146,8, 140,3, 129,7, 129,5, 129,2, 128,8, 128,3, 127,8, 127,5, 127,4, 60,0, 38,4, 36,9. HRMS: calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{MH}]^+$ 311,0980, encontrado 311,1052. $[\alpha]_{\text{D}^{20}} = +21,5$ (c 0,26, AcOEt).

3-(3-hidroxi-1-fenilpropil)oxazol-2(3H)-tiona

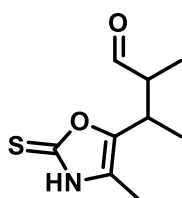


Composto 110k: Rendimento: 99%, 95% e.e. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7k46 – 7k34 (m, 5H), 7k26 (s, 1H), 6k67 (d, $J = 1\text{k}70$, 1H), 6.16 (dd, $J = 4\text{k}00$, $11\text{k}50$, 1H), 3k82 – 3k75 (m, 1H), 3k56 – 3k48 (m, 1H), 2.46 (dddd, $J = 4.00$, $5\text{k}10$, $8\text{k}80$, $10\text{k}30$, 1H), 2,22 – 2,14 (m, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 178,9, 137,3, 136,3, 129,4, 129,2, 127,6, 116,2, 57,8, 57,4, 35,5. HRMS: calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{MH}]^+$ 236,0740, encontrado 236,0743. $[\alpha]_{\text{D}^{20}} = -1,5$ (c 0,11, AcOEt).

4.2.3 - Procedimento Geral 3: Adição 1,4 de Oxazolina-2(3H)-tionas a aldeídos α,β -insaturados α,α -dissubstituídos.

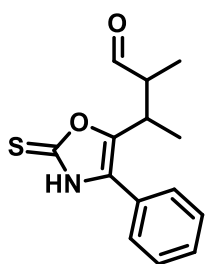
Em um pequeno vial, dissolveu-se o aldeído α -ramificado, α,β -insaturado (0,3 mmol, 2 equiv.) e o catalisador **19'** (0,03 mmol, 20 mol%) em 0,15 mL de tolueno. A solução foi agitada $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 minutos e, em seguida, adicionou-se a 1,3-oxazolina-2-tiona (OxT) (0,15 mmol, 1 equiv.). A mistura reacional foi então agitada a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 dias. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna (Hexano/Acetato de etila) para se obter o produto desejado. A fim de facilitar a separação enantiomérica em CLAE em coluna quiral, a redução do aldeído foi então realizada à temperatura ambiente, utilizando-se NaBH_4 (2 equiv.) em 1 mL de MeOH. Após agitação durante 30 min, adicionou-se solução saturada de NH_4Cl , seguida por extração com DCM (2x), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, solução saturada de NaCl e finalmente seca com Na_2SO_4 . Após filtração e concentração sob vácuo, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (Hexano/Acetato de etila) para fornecer os álcoois correspondentes.

2-metil-3-(4-metil-2-tioxo-2,3-dihidro oxazol-5-il)butanal



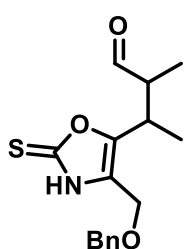
Composto 114a: Rendimento: 87%, 99% e.e., 9:1 r.d. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11,61 (sl, 1H, NH), 9,63* (d, $J = 1,36$, 1H), 3,09 (qui, $J = 7,28$, 1H), 2,76 – 2,64 (m, 1H), 2,09* (s, 3H), 1,25* (d, $J = 7,20$, 3H), 1,17* (d, $J = 7,28$, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 202,8, 177,2*, 147,5*, 120,7*, 49,7*, 30,2*, 15,5*, 11,3*, 8,2. HRMS: calcd. para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{MH}]^+$ 200,0739, encontrado 200,0744. $[\alpha]_{\text{D}^{20}} = -31,4$ (c 0,19, AcOEt).

2-metil-3-(4-fenil-2-tioxo-2,3-dihidro oxazol-5-il)butanal



Composto 114b: Rendimento: 78%, 88% e.e., 9:1 r.d. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11,61 (brs, 1H, NH); 9,65* (d, $J = 1,17$, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 5H), 3,41 – 3,27 (m, 1H), 2,85 – 2,78 (m, 1H), 1,30* (d, $J = 7,12$, 3H), 1,23* (d, $J = 7,30$, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 202,7*, 177,7, 147,9*, 129,7*, 129,5*, 128,9, 127,4, 125,3*, 49,5*, 30,7*, 16,2*, 11,2*. HRMS: calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{MH}]^+$ 262,0896, encontrado 262,0898. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12,7$ (c 0,17, AcOEt).

3-(4-((benziloxi)metil)-2-tioxo-2,3-dihidro oxazol-5-il)-2-metil butanal

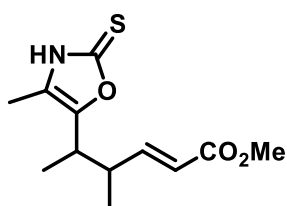


Composto 114c: Rendimento: 82%, 97% e.e., 9:1 r.d. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,62 (sl, 1H, NH); 9,59* (d, $J = 1,04$, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 5H), 4,55* (d, $J = 1,93$, 2H), 4,34* (d, $J = 3,36$, 2H), 3,12 – 3,04 (m, 1H), 2,76 – 2,64 (m, 1H), 1,24* (d, $J = 7,21$, 3H), 1,16* (d, $J = 7,34$, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 202,5, 178,2, 148,9, 136,8, 128,8*, 128,4*, 128,2*, 121,6, 73,0*, 59,8*, 49,5, 30,2, 15,4, 11,2. HRMS: calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{MH}]^+$ 307,1242, encontrado 308,1308. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41,2$ (c 0,31, AcOEt).

4.2.4 - Modificações Estruturais dos Substratos

Metil(E)-4-metil-5-(4-metil-2-tioxo-2,3-dihidrooxazol-5-il)hex-2-enoato⁸⁸

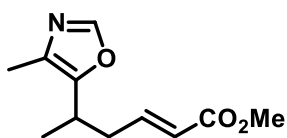
Uma solução da ilida **118** (1,5 mmol) e do composto aldeído **114a** (1,0 mmol) em 5 mL de água foi agitada 2 h a 90 °C. Em seguida, a mistura reacional foi levada à temperatura ambiente, extraída com DCM, seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (Hexano/Acetato de etila 7: 3) para fornecer o composto como um óleo incolor.



Composto 119: Rendimento: 50%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11,45 (sl, 1H, NH), 6,81 – 6,75 (m, 1H), 5,76 (d, $J = 15,63$, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,83 – 2,54 (m, 2H), 2,06 – 2,03 (m, 3H), 1,25 (d, $J = 7,04$, 3H), 1,10 – 1,03 (m, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 177,1, 167,0, 151,1, 147,7, 121,3, 51,7, 40,9*, 35,4*, 17,0*, 16,0*, 8,2*.

Metil (*E*)-5-(4-metiloxazol-5-il)hex-2-enoato

A uma solução do composto **119** (1,0 mmol) em 25 mL de DCM seco adicionou-se *m*-CPBA 77% (3,0 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 20 h à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se solução saturada de NaHSO₃, extraiu-se com DCM (3x), lavou-se com solução saturada de NaHCO₃, água e solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (Hexano/Acetato de etila 1:1) para fornecer o composto como um óleo incolor.



Composto 120a: Rendimento: 50%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69* (s, 1H), 6,82 – 6,76 (dd, *J*= 8,29, 15,64, 1H), 5,71 (dd, *J*= 1,07, 15,70, 1H), 3,70* (s, 3H), 2,92 – 2,74 (m, 1H), 2,60 – 2,49 (m, 1H), 2,10* (s, 3H), 1,24* (d, *J*= 7,19, 3H), 1.05 (d, *J*= 6,83, 3H) ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 167,0, 152,3, 151,5, 149,1, 148,61, 130,6, 121,0, 51,6, 42,0, 17,4, 16,5, 11,5.

CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

5 - Conclusão e Perspectivas

Neste trabalho, foi explorada a classe de compostos de 1,3-oxazolina-2-tionas como nucleófilos em reações de adições assimétricas a aldeídos α,β -insaturados seletivamente através da sua posição C-5, a qual tem sua reatividade estudada pela primeira vez em adições; permitindo a obtenção de derivados deste núcleo heterocíclico de reconhecida importância medicinal.

Os resultados obtidos até o momento evidenciam a aplicabilidade deste novo C-nucleófilo, sendo possível a formação dos produtos correspondentes com excelentes resultados com rendimentos de 60 - 99%, e.e. entre 78 - 99% e r.d. de 9:1.

Os resultados preliminares tratando-se da adição aos aldeídos α,β -insaturados α,α -dissubstituídos abre caminho para uma reavaliação das condições ótimas reacionais nesta transformação a fim de se expandir a aplicabilidade desta metodologia.

Além disso, conclui-se que seria interessante o estudo de uma síntese mais eficiente para as 1,3-oxazolininas-2-tionas e seus derivados, pois a obtenção destes compostos substituídos se mostrou outro fator limitante para o desenvolvimento do trabalho apresentado.

Os resultados indicaram uma interessante transformação direta dos núcleos oxazolidínicos, obtidos após a reação de adição de Michael, permitindo a obtenção de forma eficiente de outra classe de heterocíclicos importante; os oxazóis assimétricos. Visando a preparação de substratos mais complexos, a oxazolina 94e derivada da 1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- α -*D*-glucofuranose poderá ter sua atividade avaliada sob o protocolo desenvolvido.

A fim de se elucidar a natureza reativa do sistema heterocíclico das OxT, cálculos teóricos poderão ser realizados para sustentar a hipótese de adição viníloga aos sistemas α,β -insaturados e para a compreensão da origem da quimiosseletividade das reações envolvendo as espécies de OxT.

Por fim, ainda deseja-se submeter tais compostos a testes de atividade biológica, dada a reconhecida bioatividade de algumas moléculas pertencentes a esta classe.

Após a conclusão destes estudos, pretende-se submeter o trabalho para publicação.

6 - Referências

- ¹ NGUYEN, L. A.; HE, H.; HUY, C. P. Chiral drugs: An overview. *Int J Biomed Sci.*, **2**, 85, 2006.
- ² FDA. Development of New Stereoisomeric Drugs. Disponível em <<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm122883.htm>>. Acesso em: julho/2016.
- ³ JACOBSEN, E. N., PFALTZ, A.; YAMAMOTO, H. **Comprehensive Asymmetric Catalysis**. Nova Iorque: Springer, 2000. 1381 p.
- ⁴ OJIMA, I. **Catalytic Asymmetric Synthesis**. 3. ed. Nova Jersey: John Wiley & Sons, 2010. Capítulo 6, Enzyme - Catalyzed Asymmetric Synthesis, 269-339.
- ⁵ POLLARD, D. J.; WOODLEY, J. M. Biocatalysis for pharmaceutical intermediates: The future is now. *Trends in Biotechnology*, **25**, 66, 2007.
- ⁶ MACMILLAN, D. W. C. The advent and development of organocatalysis. *Nature*, **455**, 304, 2008.
- ⁷ HAJOS, Z. G.; PARRISH, D. R. Asymmetric synthesis of optically active polycyclic organic compounds. German patent DE 2102623 (1971). HAJOS, Z. G.; PARRISH, D. R. Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry. *J. Org. Chem.*, **39**, 1615, 1974.
- ⁸ TU, Y.; WANG, Z. X.; SHI, Y. An efficient asymmetric epoxidation method for *trans*-olefins mediated by a fructose-derived ketone. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 9806, 1996.
- ⁹ SIGMAN, M. S.; JACOBSEN, E. N. Schiff base catalysts for the asymmetric strecker reaction identified and optimized from parallel synthetic libraries. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 4901, 1998.
- ¹⁰ LIST, B.; LERNER, R. A.; BARBAS, C. F. III. Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2395, 2000.
- ¹¹ AHRENDT, K. A.; BORTHS, C. J.; MACMILLAN, D. W. C. New strategies for organic catalysis: The first highly enantioselective organocatalytic Diels–Alder reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4243, 2000.
- ¹² JANG, H.; HONG, J.; MACMILLAN, D. W. C. Enantioselective organocatalytic singly occupied molecular orbital activation: The enantioselective α -enolation of aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 7004, 2007.
- ¹³ WENZEL, A. G.; JACOBSEN, E. N. Asymmetric catalytic Mannich reactions catalyzed by urea derivatives: enantioselective synthesis of β -aryl- β -amino acids. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 12964, 2002.
- ¹⁴ RAHEEM, I.; THIARA, P. S.; PETERSON, E. A.; JACOBSEN, E. N. Enantioselective Pictet–Spengler type cyclizations of hydroxylactams: H-bond donor catalysis by anion binding. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 13404, 2007.

¹⁵ NIELSEN, M.; WORGULL, D.; ZWEIFEL, T.; GSCHWEND, B.; BERTELSEN, S.; JØRGENSEN, K. A. Mechanisms in aminocatalysis. *Chem. Commun.*, **47**, 632, 2011.

¹⁶ SEEBACH, D.; GILMOUR, R.; GROSELJ, U.; DENIAU, G.; SPARR, C.; EBERT, M.-O.; BECK, A. K. Stereochemical models for discussing additions to α,β -unsaturated aldehydes organocatalyzed by diarylprolinol or imidazolidinone derivatives – is there an (*E*)/(*Z*)-dilemma?. *Helv. Chim. Acta*, **93**, 603, 2010.

¹⁷ GROSELJ, U.; SEEBACH, D.; BADINE, D. M.; SCHWEIZER, W. B.; BECK, A. K. Structures of the reactive intermediates in organocatalysis with diarylprolinol ethers. *Helv. Chim. Acta*, **92**, 1225, 2009.

¹⁸ Para alguns exemplos, veja: a) RODRÍGUEZ, B.; RANTANEN, T.; BOLM, C. Solvent-free asymmetric organocatalysis in a ball mill. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 6924, 2006. b) RODRÍGUEZ, B.; BRUCKMANN, A.; BOLM, C. A highly efficient asymmetric organocatalytic aldol reaction in a ball mill. *Chem. Eur. J.*, **13**, 4710, 2007. c) HERNÁNDEZ, J. G.; JUARISTI, E. Asymmetric aldol reaction organocatalyzed by (*S*)-proline-containing dipeptides: improved stereoselection under solvent-free conditions. *J. Org. Chem.*, **76**, 1464, 2011.

¹⁹ ATODIRESEI, I.; VILA, C.; RUEPING, M. Asymmetric organocatalysis in continuous flow: opportunities for impacting industrial catalysis. *ACS Catal.*, **5**, 1972, 2015.

²⁰ RAVELLI, D.; FAGNONI, M.; ALBINI, A. Photoorganocatalysis. What for? *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 97, 2013.

²¹ Para alguns exemplos, veja: a) FIDALY, K.; CEBALLOS, C.; FALGUIÈRES, A.; VEITIA, M. S.-I.; GUY, A.; FERROUD, C. Visible light photoredox organocatalysis: a fully transition metal-free direct asymmetric α -alkylation of aldehydes. *Green Chem.*, **14**, 1293, 2012. b) TERRETT, J. A.; CLIFT, M. D.; MACMILLAN, D. W. C. Direct β -alkylation of aldehydes via photoredox organocatalysis. *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 6858, 2014. c) WELIN, E. R.; WARKENTIN, A. A.; CONRAD, J. C.; MACMILLAN, D. W. C. Enantioselective α -alkylation of aldehydes by photoredox organocatalysis: rapid access to pharmacophore fragments from β -cyanoaldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 9668, 2015.

²² HO, X.-H.; MHO, S.-I.; KANG, H.; JANG, H.-Y. Electro-organocatalysis: Enantioselective α -alkylation of aldehydes. *Eur. J. Org. Chem.*, **23**, 4436, 2010.

²³ a) DONDONI, A.; MASSI, A. Asymmetric organocatalysis: from infancy to adolescence. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 4638, 2008. b) List, B. The ying and yang of asymmetric aminocatalysis. *Chem. Commun.*, 819, 2006.

²⁴ Para alguns artigos selecionados de revisão, veja: a) ALEMÁN, J.; CABRERA, S. Applications of asymmetric organocatalysis in medicinal chemistry. *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 774, 2013. b) DALKO, P. I.; MOISAN, L. Enantioselective organocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, 3726, 2001. c) DALKO, P. I.; MOISAN, L. In the golden age of organocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 5138, 2004. d) Melchiorre, P. Cinchona-based primary amine catalysis in the asymmetric functionalization of carbonyl compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 9748, 2012. e) SERDYUK, O.V.; HECKEL, C.

M.; TSOGOEVA, S. B. Bifunctional primary amine-thioureas in asymmetric organocatalysis. *Org. Biomol. Chem.*, **11**, 7051, 2013.

²⁵ VITAKU, E.; SMITH, D. T.; NJARDARSON, J. T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals. *J. Med. Chem.*, **57**, 10257, 2014.

²⁶ GALZERANO, P.; BENCIVENNI, G.; PESCIAIOLI, F.; MAZZANTI, A.; GIANNICHI, B.; SAMBRI, L.; BARTOLI, G.; MELCHIORRE, P. Asymmetric iminium ion catalysis with a novel bifunctional primary amine thiourea: controlling adjacent quaternary and tertiary stereocenters. *Chem.–Eur. J.*, **15**, 7846, 2009.

²⁷ LI, X.; XI, Z-G.; LUO, S.; CHENG, J. P. Asymmetric Michael addition reaction of 3-substituted-*N*-*boc* oxindoles to activated terminal alkenes catalyzed by a bifunctional tertiary-amine thiourea catalyst. *Org. Biomol. Chem.*, **8**, 77, 2010.

²⁸ 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, 2012.

²⁹ LI, X.; LUO, S. Z.; CHENG, J. P. Asymmetric conjugate addition of oxindoles to 2-chloroacrylonitrile: A highly effective organocatalytic strategy for simultaneous construction of 1,3-nonadjacent stereocenters leading to chiral pyrroloindolines. *Chem. –Eur. J.*, **16**, 14290, 2010.

³⁰ Para uma revisão de adições de Michael assimétricas organocatalisadas, veja: ZHANG, Y.; WANG, W. Recent advances in organocatalytic asymmetric Michael reactions. *Catal. Sci. Technol.*, **2**, 42, 2012.

³¹ RUDRANGI, S. R. S.; BONTHA, V. K.; MANDA, V. R.; BETHI, S. Oxindoles and their pharmaceutical significance - An overview. *Asian J. Research Chem.*, **4**, 335, 2011.

³² FISK, J. S.; MOSEY, R. A.; TEPE, J. T. The diverse chemistry of oxazol-5-(4*H*)-ones. *Chem. Soc. Rev.*, **36**, 1432, 2007.

³³ CABRERA, S.; REYES, E.; ALEMÁN, J.; MILELLI, A.; KOBELGAARD, S.; JØRGENSEN, K. A. Organocatalytic asymmetric synthesis of α,α -disubstituted α -amino acids and derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 12031, 2008.

³⁴ ALEMÁN, J.; MILELLI, A.; CABRERA, S.; REYES, E.; JØRGENSEN, K. A. Asymmetric 1,4-addition of oxazolones to nitroalkenes by bifunctional cinchona alkaloid thiourea organocatalysts: synthesis of α,α -disubstituted α -amino acids. *Chem.–Eur. J.*, **14**, 10958, 2008.

³⁵ ALBA, A. N. R.; COMPANYÓ, X.; VALERO, G.; MOYANO, A.; RIOS, R. Enantioselective organocatalytic addition of oxazolones to 1,1-bis(phenylsulfonyl)ethylene: a convenient asymmetric synthesis of quaternary α -amino acids. *Chem.–Eur. J.*, **16**, 5354, 2010.

- ³⁶ ALBA, A. N. R.; VALERO, G.; CALBET, T.; FONT-BARDÍA, M.; MOYANO, A.; RIOS, R. Enantioselective organocatalytic addition of azlactones to maleimides: A highly stereocontrolled entry to 2,2-disubstituted-2*H*-oxazol-5-ones. *Chem.–Eur. J.*, **16**, 9884, 2010.
- ³⁷ FUSON, R. C. The principle of vinylogy. *Chem. Rev.*, **16**, 1, 1935.
- ³⁸ Para revisões, veja: a) DENMARK, S. E.; HEEMSTRA, J. R.; BEUTNER, G. L. Catalytic, enantioselective, vinylogous aldol reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 4682, 2005. b) KALESSE, M.; CORDES, M.; SYMKENBERGA, G.; LUA, H-H. The vinylogous Mukaiyama aldol reaction (VMAR) in natural product synthesis. *Nat. Prod. Rep.*, **31**, 563, 2014. c) PANSARE, S. V.; PAUL, E. K. The organocatalytic vinylogous aldol reaction: recent advances. *Chem. Eur. J.*, **17**, 8770, 2011.
- ³⁹ Para revisões, veja: a) BUR, S. K.; MARTIN, S. F. Vinylogous Mannich reactions: selectivity and synthetic utility. *Tetrahedron.*, **57**, 3221, 2001. b) ROSELLÓ, M. S.; DEL POZO, C.; FUSTERO, S. A decade of advance in the asymmetric vinylogous Mannich reaction. *Synthesis*, **48**, A, 2016.
- ⁴⁰ SCHNEIDER, C.; ABELS, F. Catalytic, enantioselective vinylogous Michael reactions. *Org. Biomol. Chem.*, **12**, 3531, 2014.
- ⁴¹ BROWN, S. P.; GOODWIN, N. C.; MACMILLAN, D. W. C. The first enantioselective organocatalytic Mukaiyama-Michael reaction: a direct method for the synthesis of enantioenriched γ -butenolide architecture. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 1192, 2003.
- ⁴² TROST, B. M.; HITCE, J. Direct asymmetric Michael addition to nitroalkenes: vinylogous nucleophilicity under dinuclear zinc catalysis. *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 4572, 2009.
- ⁴³ WANG, J.; QI, C.; GE, Z.; CHENG, T.; LI, R. Efficient direct asymmetric vinylogous Michael addition reactions of γ -butenolides to chalcones catalyzed by vicinal primary-diamine salts. *Chem. Commun.*, **46**, 2124, 2010.
- ⁴⁴ ZHANG, Y.; YU, C.; JI, Y.; WANG, W. Diastereo- and enantioselective organocatalytic direct conjugate addition of γ -butenolide to chalcones. *Chem. Asian J.*, **5**, 1303, 2010.
- ⁴⁵ HUANG, H. C.; YU, F.; JIN, Z. C.; LI, W. J.; WU, W. B.; LIANG, X. M.; YE, J. X. Asymmetric vinylogous Michael reaction of α,β -unsaturated ketones with γ -butenolide under multifunctional catalysis. *Chem. Commun.*, **46**, 5957, 2010.
- ⁴⁶ TERADA, M.; ANDO, K. Enantioselective direct vinylogous Michael addition of functionalized furanones to nitroalkenes catalyzed by an axially chiral guanidine base. *Org. Lett.*, **13**, 2026, 2011.
- ⁴⁷ WANG, Z.-H.; WU, Z.-J.; YUE, D.-F.; YOU, Y.; XU, X.-Y.; ZHANG, X.-M.; YUAN, W.-C. Enantioselective synthesis of chiral α,β -unsaturated γ -substituted butyrolactams by organocatalyzed direct asymmetric vinylogous Michael addition of α,β -unsaturated γ -butyrolactam to 2-enoylpyridines. *Org. Biomol. Chem.*, **14**, 6568, 2016.

-
- ⁴⁸ FENG, X.; CUI, H. L.; XU, S.; WU, L.; CHEN, Y. C. Organocatalytic direct vinylogous Michael addition of α,β -unsaturated γ -butyrolactam to α,β -unsaturated aldehydes and an illustration to scaffold diversity synthesis. *Chem.–Eur. J.*, **16**, 10309, 2010.
- ⁴⁹ ZHANG, Y.; SHAO, Y. L.; XU, H. S.; WANG, W. Organocatalytic direct asymmetric vinylogous Michael reaction of an α,β -unsaturated γ -butyrolactam with enones. *J. Org. Chem.*, **76**, 1472, 2011.
- ⁵⁰ DELL'AMICO, L.; ALBRECHT, L.; NAICKER, T.; POULSEN, P. H.; JØRGENSEN, K. A. Beyond classical reactivity patterns: shifting from 1,4- to 1,6-additions in regio- and enantioselective organocatalyzed vinylogous reactions of olefinic lactones with enals and 2,4-dienals *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 8063, 2013.
- ⁵¹ GU, X.; GUO, T.; DAI, Y.; FRANCHINO, A.; FEI, J.; ZOU, C.; DIXON, D. J.; YE, J. Direct catalytic asymmetric doubly vinylogous Michael addition of α,β -unsaturated γ -butyrolactams to dienones. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 10249, 2015.
- ⁵² WANG, Z.-H.; WU, Z.-J.; YUE, D.-F.; YOU, Y.; XU, X.-Y.; ZHANG, X.-M.; YUAN, W.C. Enantioselective synthesis of chiral α,β -unsaturated γ -substituted butyrolactams by organocatalyzed direct asymmetric vinylogous Michael addition of α,β -unsaturated γ -butyrolactam to 2-enoylpyridines. *Org. Biomol. Chem.*, **14**, 6568, 2016.
- ⁵³ ZHANG, Y.; WEI, B.; LIN, H.; CUI, W.; ZENG, X.; FAN, X. Organocatalyzed asymmetric vinylogous Michael reactions of 3,5-dialkyl-substituted 4-nitroisoxazoles: A direct method for the synthesis of chiral isoxazole derivatives. *Adv. Synth. Catal.*, **357**, 1299, 2015.
- ⁵⁴ BASCHIERI, A.; BERNARDI, L.; RICCI, A.; SURESH, S.; ADAMO, M. F. A. Catalytic asymmetric conjugate addition of nitroalkanes to 4-nitro-5-styrylisoxazoles. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 9342, 2009.
- ⁵⁵ RASSU, G.; ZAMBRANO, V.; PINNA, L.; CURTI, C.; BATTISTINI, L.; SARTORI, A.; PELOSI, G.; CASIRAGHI, G.; ZANARDI, F. Direct and enantioselective vinylogous Michael addition of α -alkylidenepyrazolinones to nitroolefins catalyzed by dual cinchona alkaloid thioureas. *Adv. Synth. Catal.*, **356**, 2330, 2014.
- ⁵⁶ HUANG, X.; WEN, Y. H.; ZHOU, F. T.; CHEN, C.; XU, D. C.; XIE, J. W. Organocatalytic and direct asymmetric vinylogous Michael addition of 3-cyano-4-methylcoumarins to α,β -unsaturated ketones. *Tetrahedron Letters*, **51**, 6637, 2010.
- ⁵⁷ a) ZHONG, Y.; MA, S.; XU, Z.; CHANG, M.; WANG, R. Organocatalytic asymmetric vinylogous Michael addition of 3-alkylidene oxindoles to α -substituted β -nitroacrylates: facile construction of a chiral all-carbon quaternary center. *RSC Adv.*, **4**, 49930, 2014.
b) ZHENG, C.; WANG, H. F.; CHEN, W. Q.; CHEN, W. X.; CHEN, F. E. Organocatalytic asymmetric vinylogous Michael addition of 3-(2-oxoindolin-3-ylidene)butanoates to nitroalkenes using bifunctional cinchona-based squaramide. *Asian J. Org. Chem.*, **4**, 619, 2015.
- ⁵⁸ SILVA, S.; SILVA, F. V. M.; JUSTINO, J.; RAUTER, A. P.; ROLLIN, P.; TATIBOUËT, A. Synthesis and antimicrobial evaluation of oxazole-2(3H)-thione and 2-alkylsulfanyl-1,3-oxazole derivatives. *Heterocycles*, **88**, 1013, 2014.

⁵⁹ a) LECONTE, N.; SILVA, S.; TATIBOUET, A.; RAUTER, A. P.; ROLLIN, P. Aromatic or chiral heterocycle – balance between 1,3-oxazoline-2-tionas and 1,3-oxazolidine-2-tionas. *Synlett.*, 301, 2006. b) GIRNIENE, J.; APREMONT, G.; TATIBOUET, A.; SACKUS, A.; ROLLIN, P. Small libraries of fused quinazolinone-sugars. Access to quinazolinone nucleosides. *Tetrahedron*, **60**, 2609, 2004. c) TATIBOUET, A.; LAWRENCE, S.; ROLLIN, P.; HOLMAN, G. D. Selective formation of 1,3-oxazolidine-2-tionas on ketohexose templates. *Synlett*, 1945, 2004. d) TATIBOUËT, A.; SIMAO, A. C.; ROLLIN, P. Fused 1,3-oxazolidine-2-tionas on Ketohexose Backbones: Functional modulation processes. *Letters in Organic Chemistry*, **2**, 47, 2005.

⁶⁰ GIRNIENE, J.; TATIBOUET, A.; SACKUS, A.; YANG, J.; HOLMAN, G. D.; ROLLIN, P. Inhibition of the *D*-fructose transporter protein GLUT5 by fused-ring glyco-1,3-oxazolidin-2-tionas and -oxazolidin-2-ones. *Carbohydrate Research*, **338**, 711, 2003.

⁶¹ MCMANUS, H. A.; GUIRY, P. J. Recent developments in the application of oxazoline-containing ligands in asymmetric catalysis. *Chem. Rev.*, **104**, 4151, 2004.

⁶² a) GONZALEZ-ROMERO, C.; MARTINEZ-PALOU, R.; JIMENEZ-VAZQUEZ, H. A.; FUENTES, A.; JIMENEZ, F.; TAMARIZ, J. Short and efficient synthesis of 3-substituted 4-oxazolin-2-tionas and their reactivity. *Heterocycles*, **71**, 305, 2007. b) BANERT, K.; GROTH, S.; HÜCKSTÄDT, H.; LEHMANN, J.; SCHOLTT, J.; VROBEL, K. Rearrangement reactions; 12: [1] Synthesis and reactions of isothiocyanate substituted allenes. *Synthesis*, **10**, 1423, 2002. c) BOBOSIK, V.; PIKLETOVA, A.; MARTVON, A. Synthesis and stability of 2-oxoisothiocyanates. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **48**, 3421, 1983. d) GUIMON, C.; PFISTER-GUILLOUZO, G. Electronic structure of sulphur compostos—VII photoelectron spectra of thiocarbonyl heterocycles. *Tetrahedron*, **30**, 3831, 1974. e) LACASSE, G.; MUCOWKI, J. M. Five-membered heterocyclic tionas. part ii. oxazole-2-tiona. *Can. J. Chem.*, **50**, 3082, 1972. f) BRADSHER, C. K.; JONES, W. Thiazolo[2,3-b]oxazolium cation. A new aromatic system. *J. Org. Chem.*, **32**, 2079, 1967. g) GOMPPER, R. Untersuchungen in der azolreihe ii: darstellung und eigenschaften von oxazoltionan-(2). *Eur. J. Inorg. Chem.*, **89**, 1762, 1956.

⁶³ GIRNIENE, J.; TARDY, S.; TATIBOUËT, A.; SAČKUS, A.; ROLLIN, P. Regioselective *N*-vinylation of cyclic thionocarbamates through a vinyl bis-sulfone methodology. *Tetrahedron Letters*, **45**, 6443, 2004.

⁶⁴ LACASSE, G.; MUCHOWSKI, J. M. FIVE-MEMBERED HETEROCYCLIC TIONAS. PART II. OXAZOLE-2-TIONA. *Canadian Journal of Chemistry*, **50**, 3082, 1972.

⁶⁵ SILVA, S.; SYLLA, B.; SUZENET, F.; TATIBOUET, A.; RAUTER, A. P.; ROLLIN, P. Oxazolinetionas and oxazolidinetionas for the first copper-catalyzed desulfurative cross-coupling reaction and first Sonogashira applications. *Org. Lett.*, **10**, 853, 2008.

⁶⁶ SILVA, S.; TARDY, S.; ROUTIER, S.; SUZENET, F.; TATIBOUËT, A.; RAUTER, A. P.; ROLLIN, P. 1,3-Oxazoline- and 1,3-oxazolidine-2-tionas as substrates in direct modified Stille and Suzuki cross-coupling. *Tetrahedron Letters*, **49**, 5583, 2008.

⁶⁷ POZZI, L. V. S. **Reações de Adição Conjugada de 1,3-Oxazolin-2-Tionas Empregando Organocatálise**. 2016. Tese (Doutorado em Química Orgânica) –

Centro de Ciências Exatas e Tecnologia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos. Tese não publicada.

⁶⁸ SILVA, S.; SILVA, F. V. M.; JUSTINO, J.; RAUTER, A. P.; ROLLIN, P.; TATIBOUËTA, A. Synthesis and antimicrobial evaluation of oxazole-2(3*H*)-thione and 2-alkylsulfanyl-1,3-oxazole derivatives. *Heterocycles*, **88**, 1013, 2014.

⁶⁹ Silva, S. I. R. M., **Carbohydrate-based 1,3-oxazoline-2-thiones as original bioactive structures. Synthesis and reactivity**. 2008. 357 f. Tese (Doutorado em Química Orgânica) – Departamento de Química e Bioquímica, Universidade de Lisboa, 2008.

⁷⁰ SERGE, D.; THIEFFRY, A. The brominolysis reaction of stannylene derivatives: A regiospecific synthesis of carbohydrate-derived hydroxy-ketones. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1**, 1568, 1979

⁷¹ METZGER, J. V. Thiazole and its derivatives part two: General introduction to o. **The Chemistry of heterocyclic compounds**. Nova Iorque: John Wiley & Sons, Inc., 1979. p. 1-9.

⁷² DEOBALD, A. M.; CORRÊA, A. G.; RIVERA, D. G.; PAIXÃO, M. W. Organocatalytic asymmetric epoxidation and tandem epoxidation/Passerini reaction under eco-friendly reaction conditions. *Org. Biomol. Chem.*, **10**, 7681, 2012.

⁷³ MERTEN, C.; GOLUB, T. P.; KREIENBORG, N. M. Absolute configurations of synthetic molecular scaffolds from vibrational CD spectroscopy. *J. Org. Chem.*, **84**, 8797, 2019.

⁷⁴ BAI, J. F.; PENG, L.; WANG, L.-L.; WANG, L. X.; XU, X. Y. Chiral primary amine thiourea promoted highly enantioselective Michael reactions of isobutylaldehyde with maleimides. *Tetrahedron*, **66**, 8928, 2010.

⁷⁵ GALZERANO, P.; PESCIAIOLI, F.; MAZZANTI, A.; BARTOLI, G.; MELCHIORRE, P. Asymmetric organocatalytic cascade reactions with α -substituted α,β -unsaturated aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 7892, 2009.

⁷⁶ MIURA, T.; NISHIDA, S.; MASUDA, A.; TADA, N.; ITOH, A. Asymmetric Michael additions of aldehydes to maleimides using a recyclable fluorinated thiourea organocatalyst. *Tetrahedron Lett.*, **52**, 4158, 2011.

⁷⁷ LIFCHITS, O.; REISINGER, C. M.; LIST, B. Catalytic asymmetric epoxidation of α -branched enals. *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 10227, 2010.

⁷⁸ AVILA, A.; CHINCHILLA, R.; NÁJERA, C. Enantioselective Michael addition of α,α -disubstituted aldehydes to maleimides organocatalyzed by chiral primary amine-guanidines. *Tetrahedron: Asymmetry*, **23**, 1625, 2012.

⁷⁹ YU, F.; JIN, Z.; HUANG, H.; YE, T.; LIANG, X.; YE, J. A highly efficient asymmetric Michael addition of α,α -disubstituted aldehydes to maleimides catalyzed by primary amine thiourea salt. *Org. Biomol. Chem.* **8**, 4767, 2010.

- ⁸⁰ WU, S.; LI, Y.; ZHANG, Y.; FANG, K.; DONG, G.; LIU, N.; MIAO, Z.; YAO, J.; WANG, W.; ZHANG, W.; SHENG, C. S. Enantioselective organocatalytic Michael addition of isorhodanines to α,β -unsaturated aldehydes. *Org. Biomol. Chem.*, **14**, 3926, 2016.
- ⁸¹ YEH, V. S. C. Recent advances in the total syntheses of oxazole-containing natural products. *Tetrahedron*, **60**, 11995, 2004.
- ⁸³ YUE, T.; WANG, M. X.; WANG, D. X.; MASSON, G.; ZHU, J. Brønsted acid catalyzed enantioselective three-component reaction involving the addition of isocyanides to imines. *Angew. Chem.*, **121**, 6845, 2009.
- ⁸⁴ a) YUE, T.; WANG, M. X.; WANG, D. X.; MASSON, G.; ZHU, J. Catalytic asymmetric passerini-type reaction: chiral aluminum-organophosphate-catalyzed enantioselective α -addition of isocyanides to aldehydes. *J. Org. Chem.*, **74**, 8396, 2009. b) MIHARA, H.; XU, Y.; SHEPHERD, N. E.; MATSUNAGA, S.; SHIBASAKI, M. A Heterobimetallic Ga/Yb-schiff base complex for catalytic asymmetric α -addition of isocyanides to aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 8384, 2009. c) WANG, S.; WANG, M. X.; WANG, D. X.; ZHU, J. Asymmetric lewis acid catalyzed addition of isocyanides to aldehydes – synthesis of 5-amino-2-(1-hydroxyalkyl)oxazoles. *Eur. J. Org. Chem.*, 4076, 2007. d) WANG, S. X.; WANG, M. X.; WANG, D. X.; ZHU, J. Chiral salen-aluminum complex as a catalyst for enantioselective α -addition of isocyanides to aldehydes: asymmetric synthesis of 2-(1-hydroxyalkyl)-5-aminooxazoles. *Org. Lett.*, **9**, 3615, 2007.
- ⁸⁵ PHILLIPS, A. D.; UTO, Y.; WIPF, P.; RENO, M. J.; WILLIAMS, D. R. Synthesis of functionalized oxazolines and oxazoles with dast and deoxo-fluor. *Org. Lett.*, **2**, 1165, 2000.
- ⁸⁶ SENADI, G. C.; HU, W. P.; HSIAO, J. S.; VANDAVASI, J.K.; CHEN, C. Y.; WANG, J. J. Facile, selective, and regiocontrolled synthesis of oxazolines and oxazoles mediated by ZnI_2 and $FeCl_3$. *Org. Lett.*, **14**, 4478, 2012.
- ⁸⁷ ZENG, T. T.; XUAN, J.; DING, W.; WANG, K.; LU, L. Q.; XIAO, W. J. [3 + 2] Cycloaddition/oxidative aromatization sequence via photoredox catalysis: one-pot synthesis of oxazoles from 2*H*-azirines and aldehydes. *Org. Lett.*, **17**, 4070, 2015.
- ⁸⁸ DAMBACHER, J.; ZHAO, W.; EL-BATTA, A.; ANNESS, R.; JIANG, C.; BERGDAHL, M. Water is an efficient medium for Wittig reactions employing stabilized ylides and aldehydes. *Tetrahedron Letters*, **46**, 4473, 2005.
- ⁸⁹ NYHLÉN, J.; ERIKSSON, L.; BACKVALL, J. E. Synthesis and optical resolution of an allenic acid by diastereomeric salt formation induced by chiral alkaloids. *Chirality*, **20**, 47, 2008.
- ⁹⁰ MARRIÈRE, E.; CHEVRIE, D.; METZNER, P. First synthesis of sulfines by direct oxidation of xanthates. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1**, 2019, 1997.
- ⁹¹ GOTOH, H.; OKAMURA, D.; ISHIKAWA, H.; HAYASHI, Y. Diphenylprolinol silyl ether as a catalyst in an asymmetric, catalytic, and direct Michael reaction of nitroethanol with α,β -unsaturated aldehydes. *Org. Lett.*, **11**, 4056, 2009.

ANEXOS

7 - ANEXOS

7.1 - Espectros de Ressonância Magnética Nuclear

4-metil oxazol-2(3H)-tiona

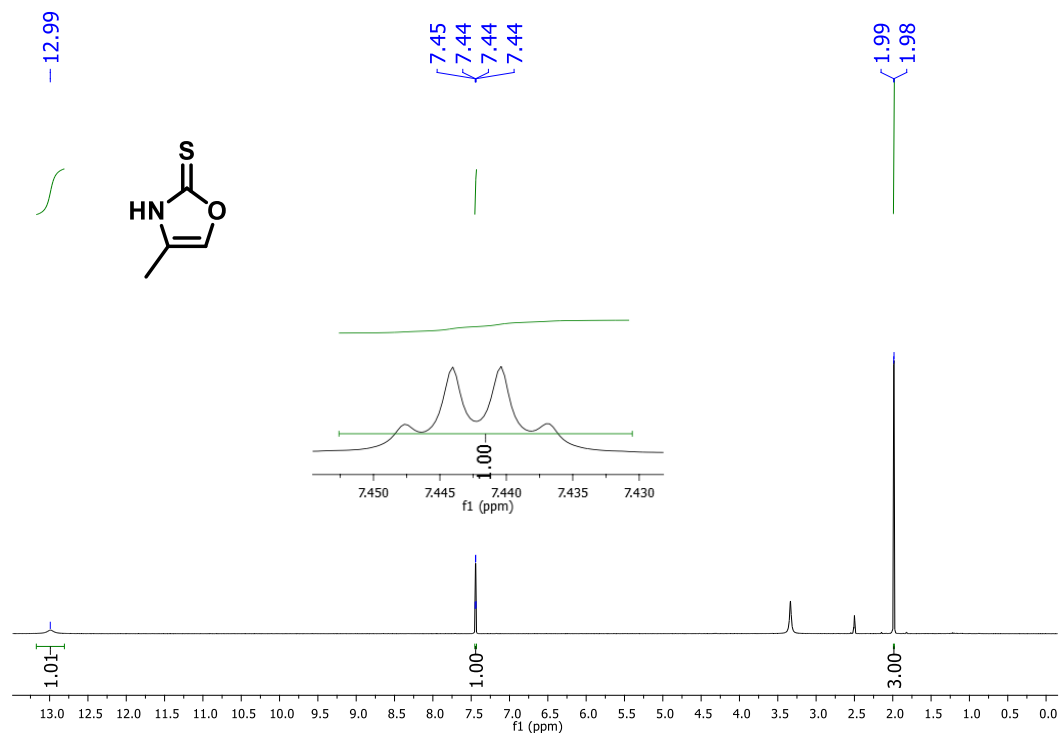


FIGURA 7.1 - Espectro de RMN de ¹H do composto **94a**.

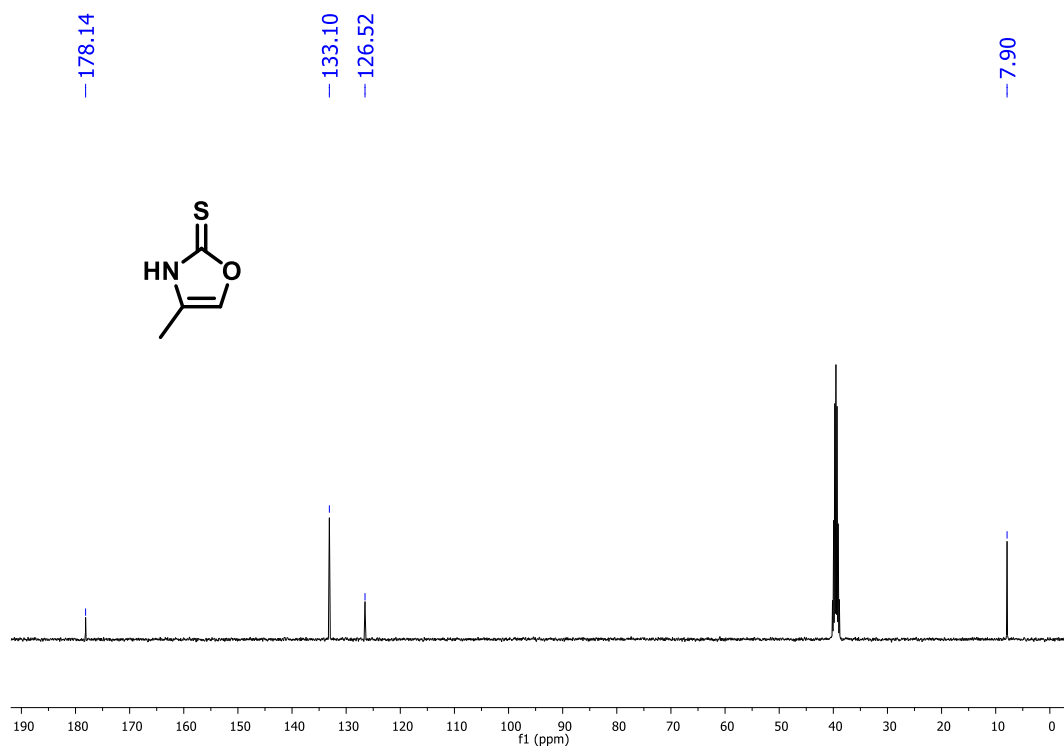


FIGURA 7.2 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **94a**.

4-feniloxazol-2(3H)-tiona

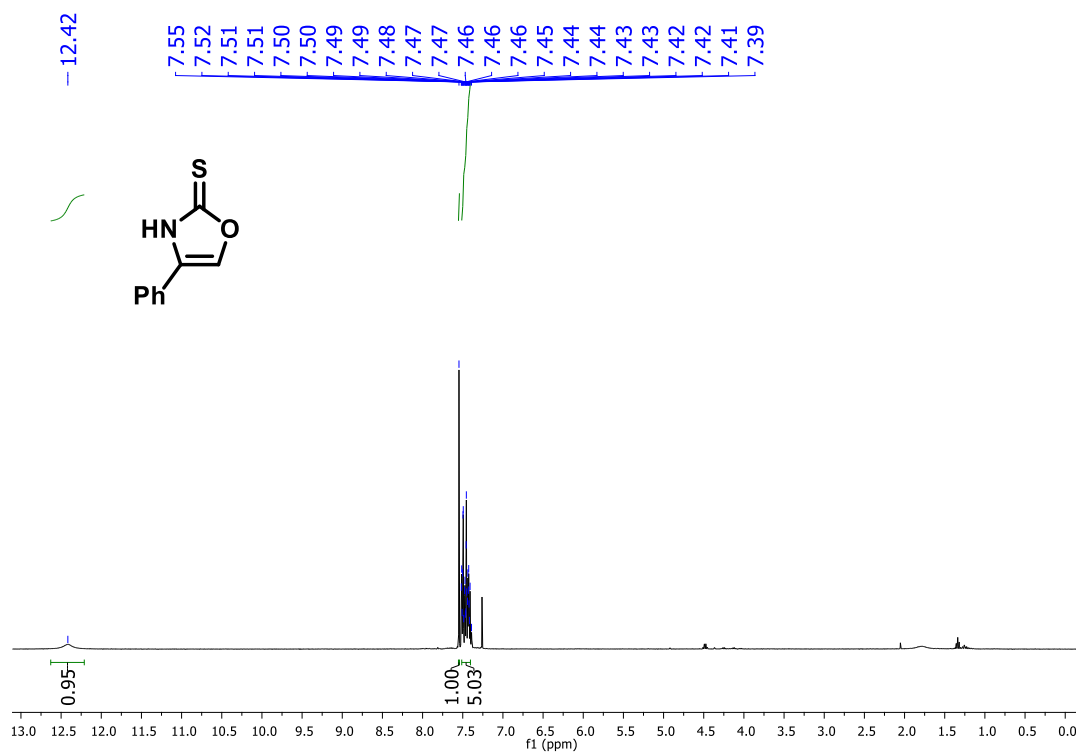


FIGURA 7.3 - Espectro de RMN de ^1H do composto **94b**.

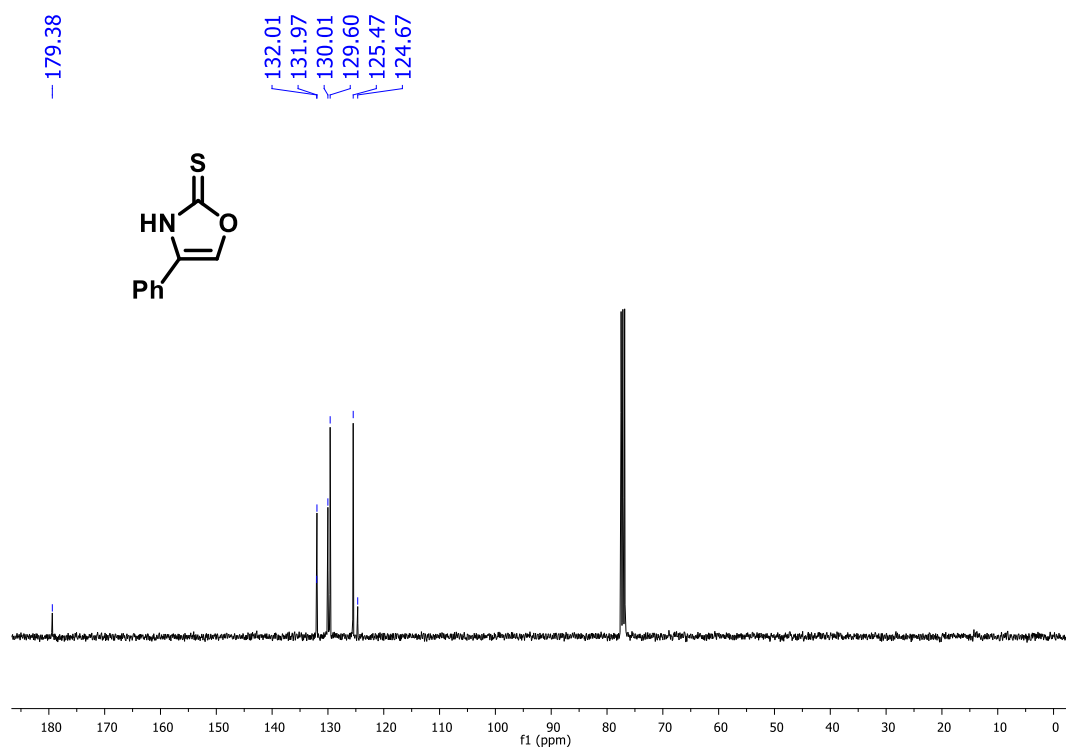


FIGURA 7.4 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **94b**.

2,2-dimetoxipropano-1,3-diol

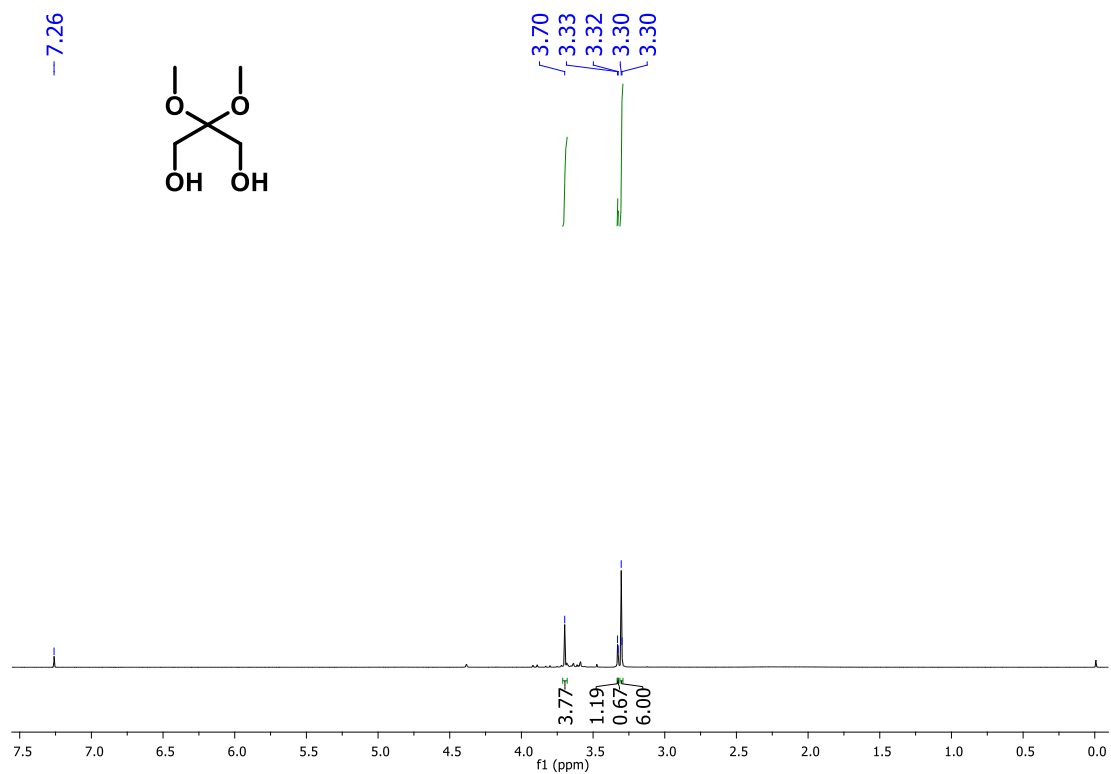


FIGURA 7.5 - Espectro de RMN de ¹H do composto **98**.

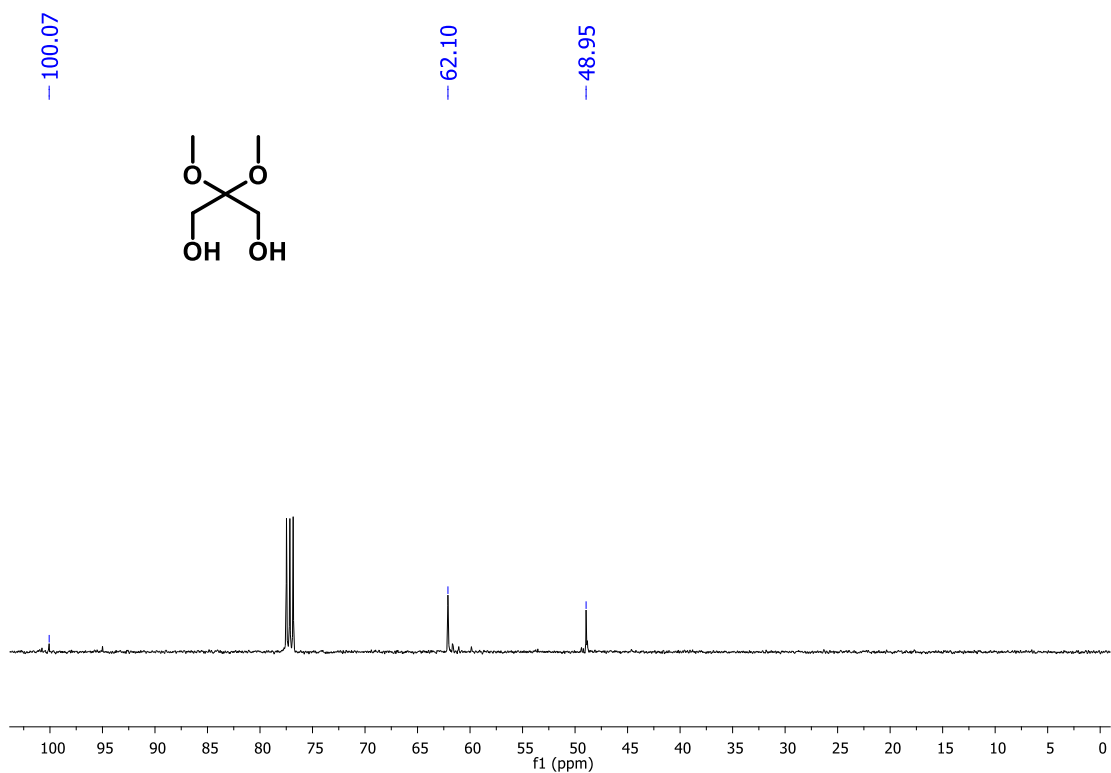


FIGURA 7.6 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **98**.

3-(benziloxi)-2,2-dimetoxipropan-1-ol

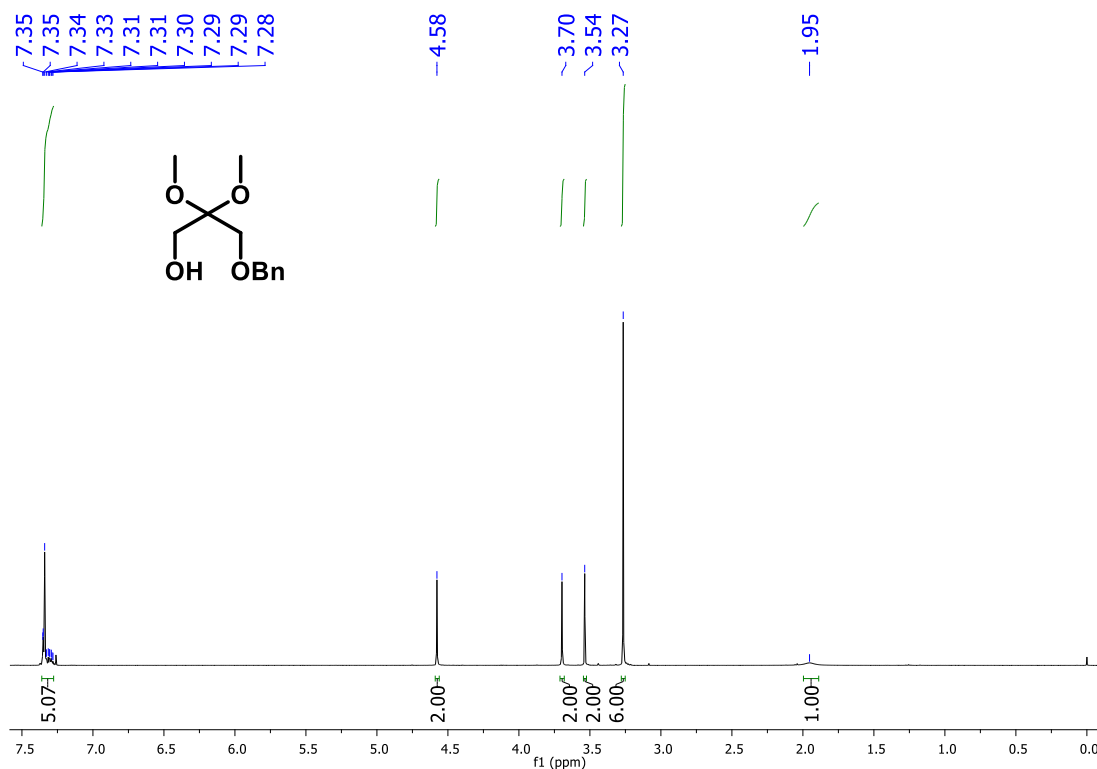


FIGURA 7.7 - Espectro de RMN de ¹H do composto **99**.

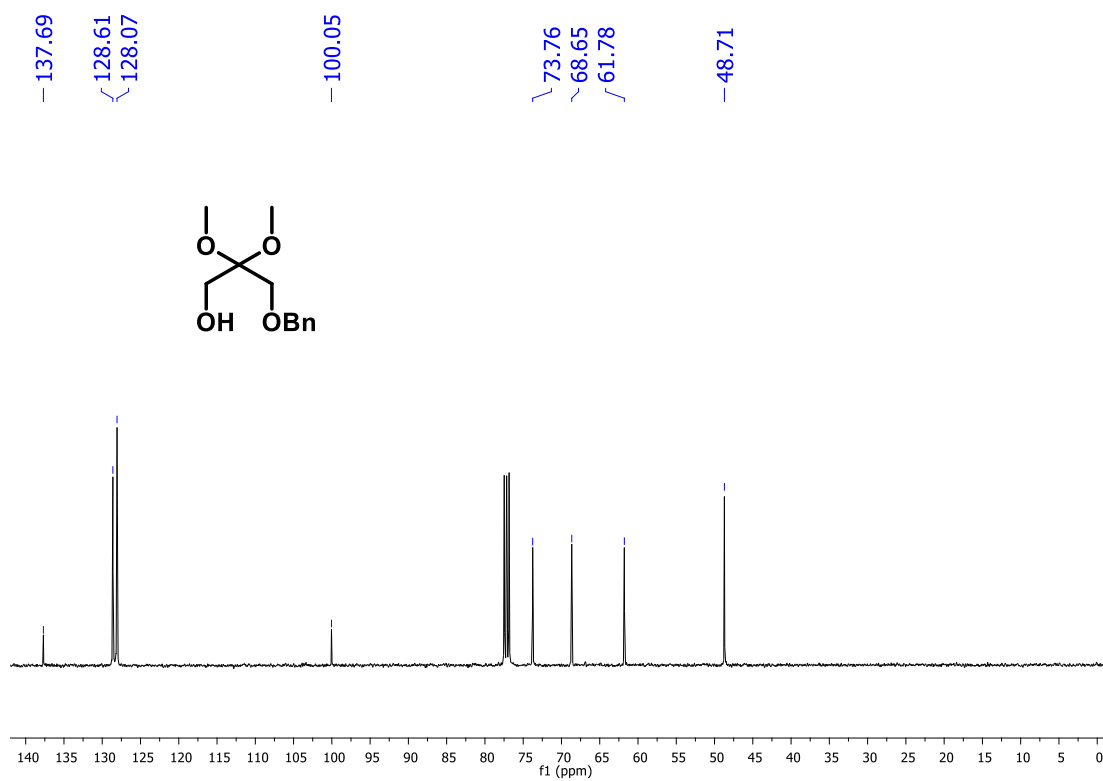


FIGURA 7.8 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **99**.

4-((benzilóxi)metil)oxazol-2(3H)-tiona

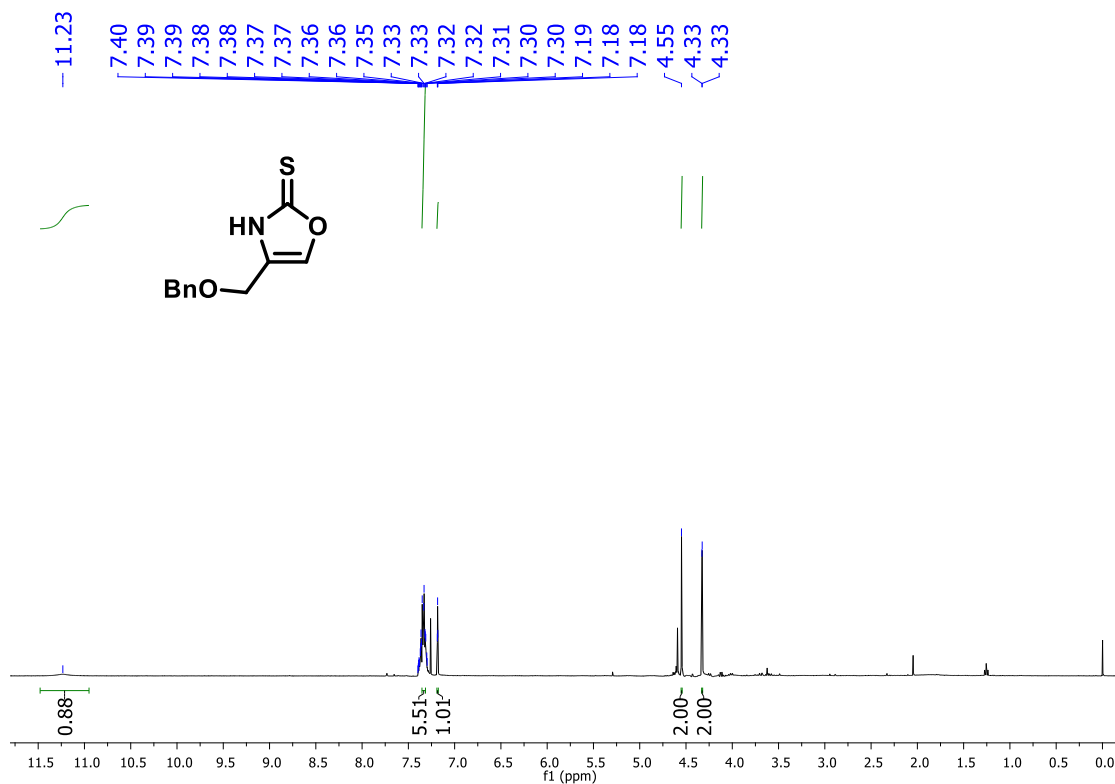


FIGURA 7.9 - Espectro de RMN de ¹H do composto **94d**.

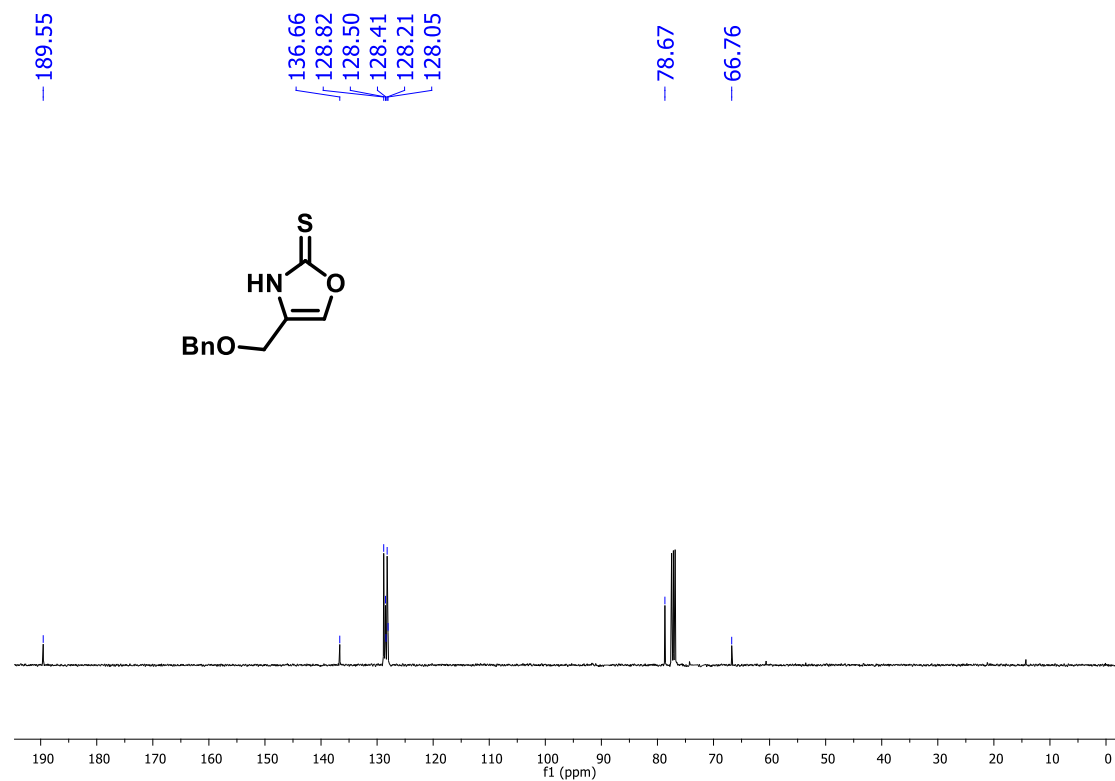


FIGURA 7.10 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **94d**.

2-(benziltio)-4-metiloxazol

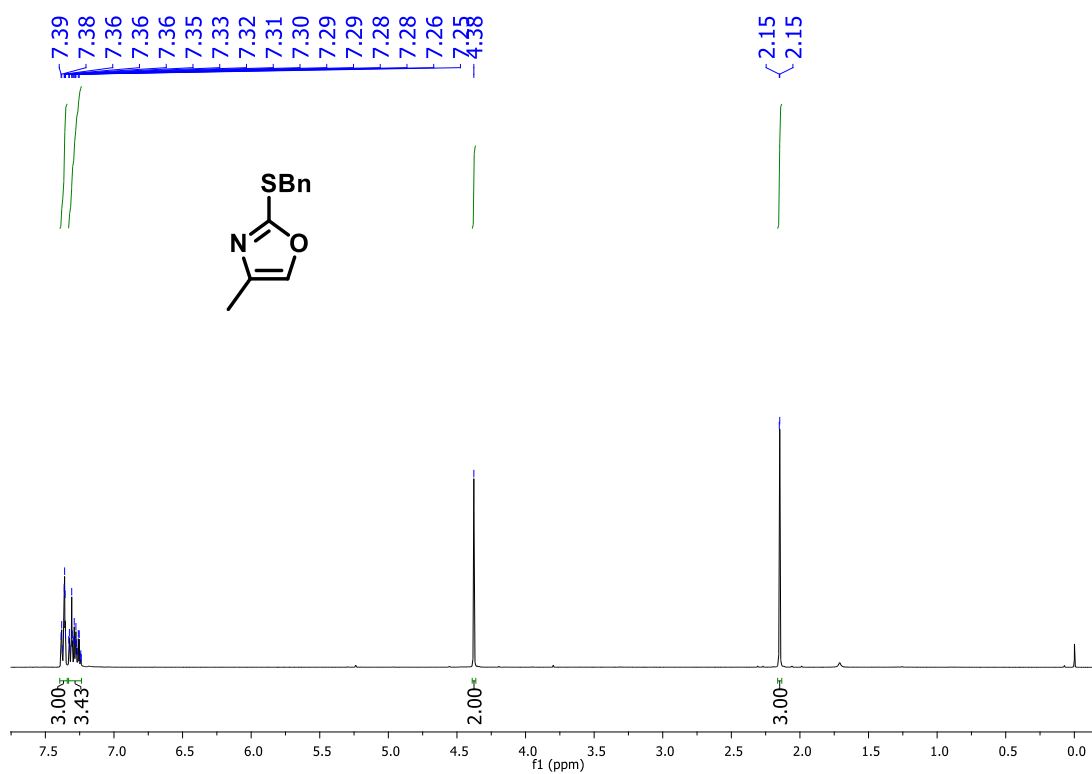


FIGURA 7.11 - Espectro de RMN de ^1H do composto **115**.

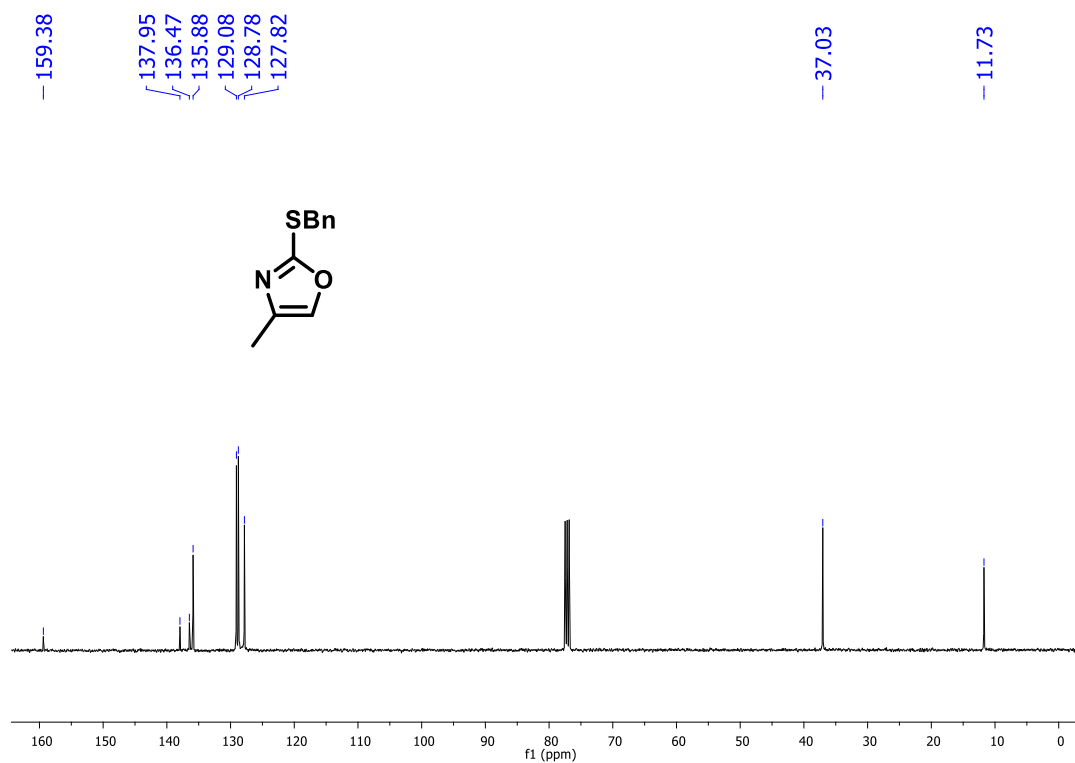


FIGURA 7.12 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **115**.

1-((3a*R*,6*S*,6a*R*)-6-(benzilóxi)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)etano-1,2-diol

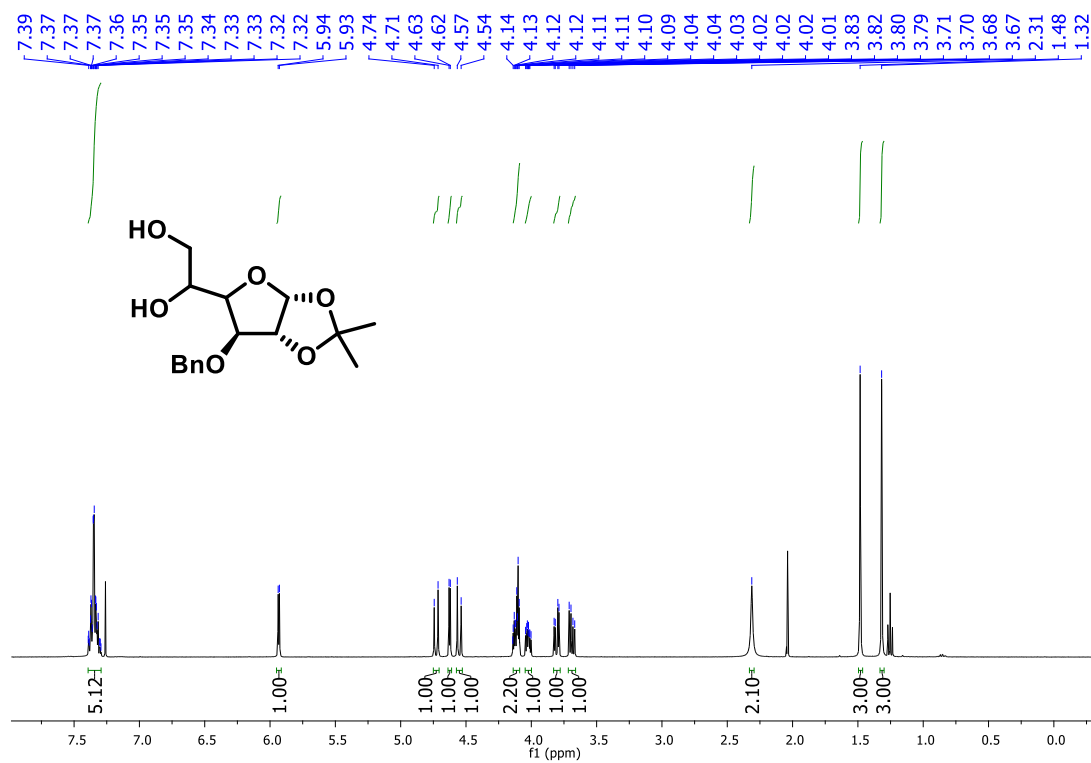


FIGURA 7.13 - Espectro de RMN de ¹H do composto **102**.

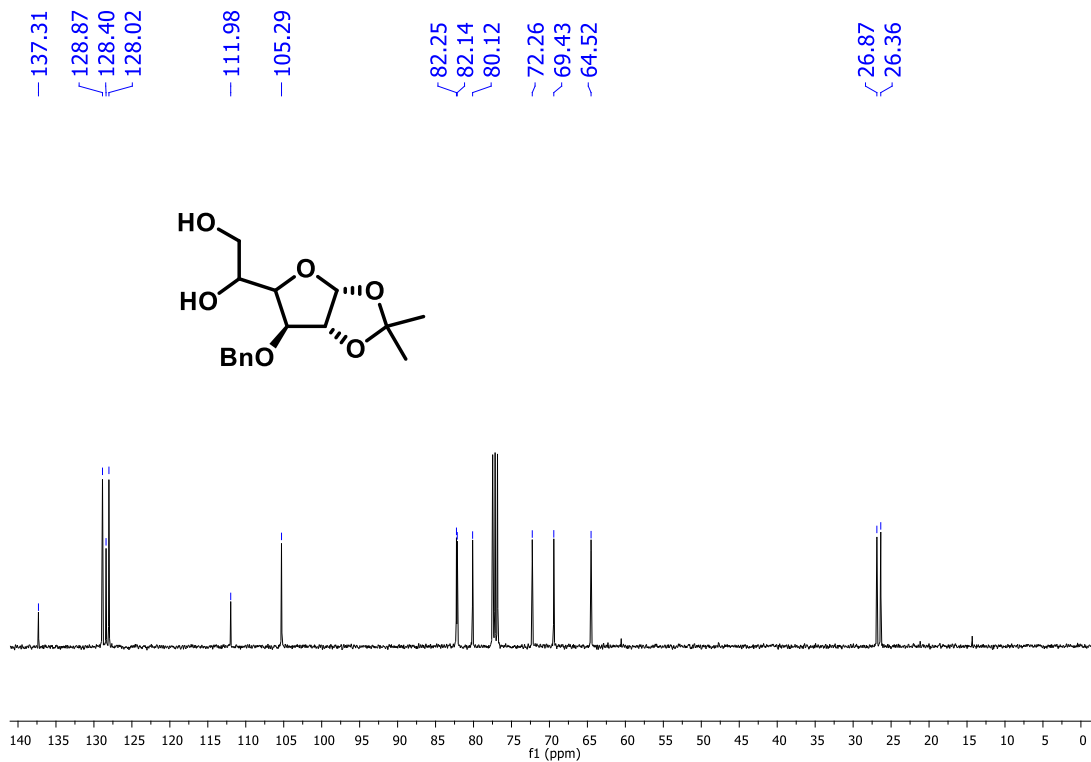


FIGURA 7.14 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **102**.

1-((3aR,6R,6aR)-6-(benzilóxi)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)-2-hidroxietan-1-ona

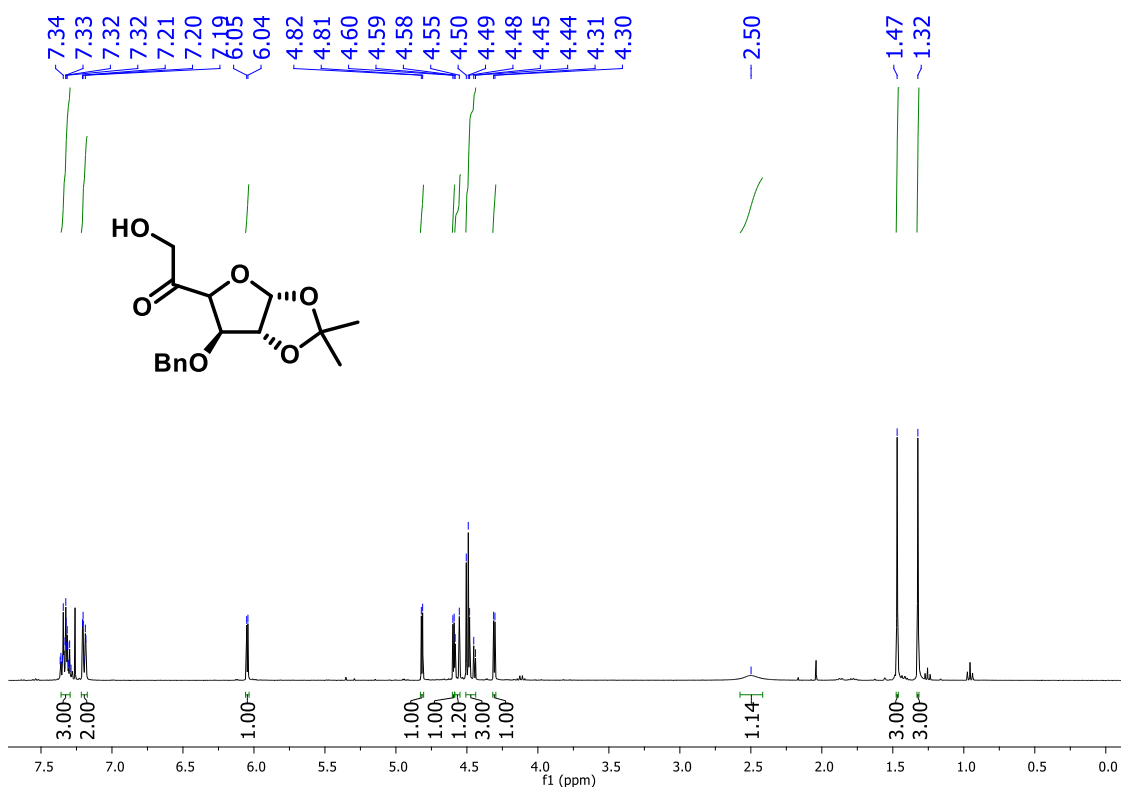


FIGURA 7.15 - Espectro de RMN de ¹H do composto **103**.

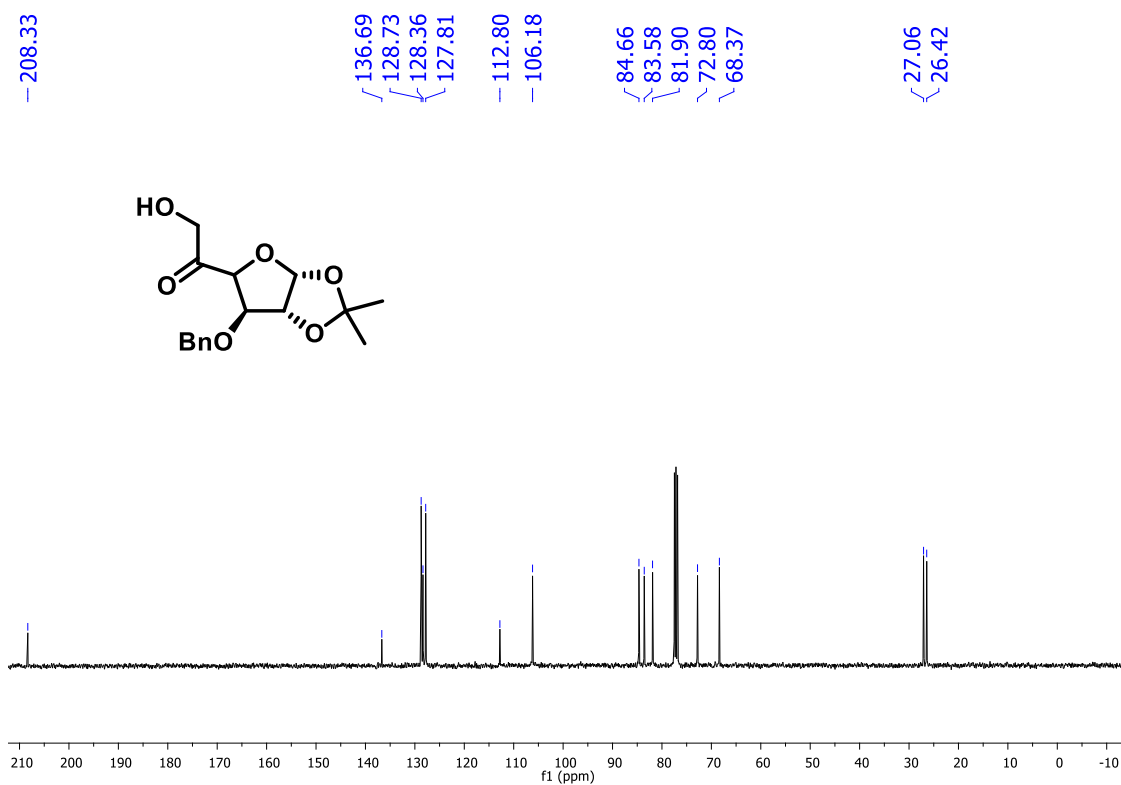


FIGURA 7.16 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **103**.

4-((3aR,6S,6aR)-6-(benzilóxi)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)oxazol 2(3H)-tiona

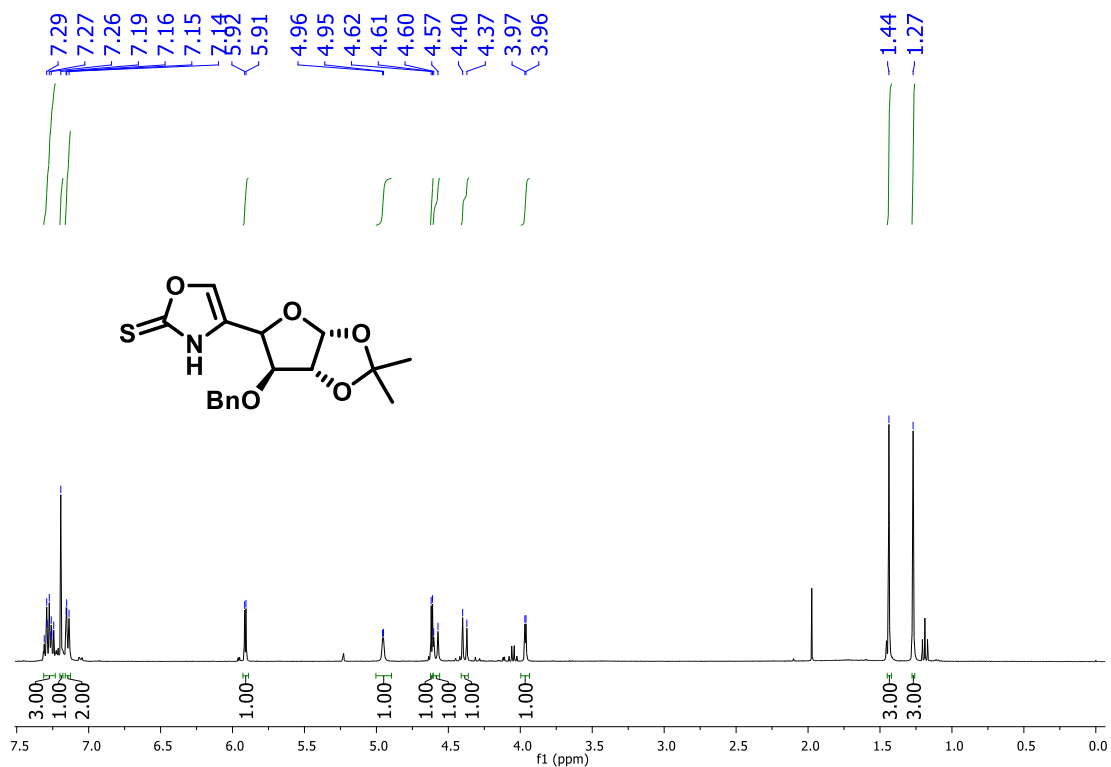


FIGURA 7.17 - Espectro de ^1H do composto **94e**.

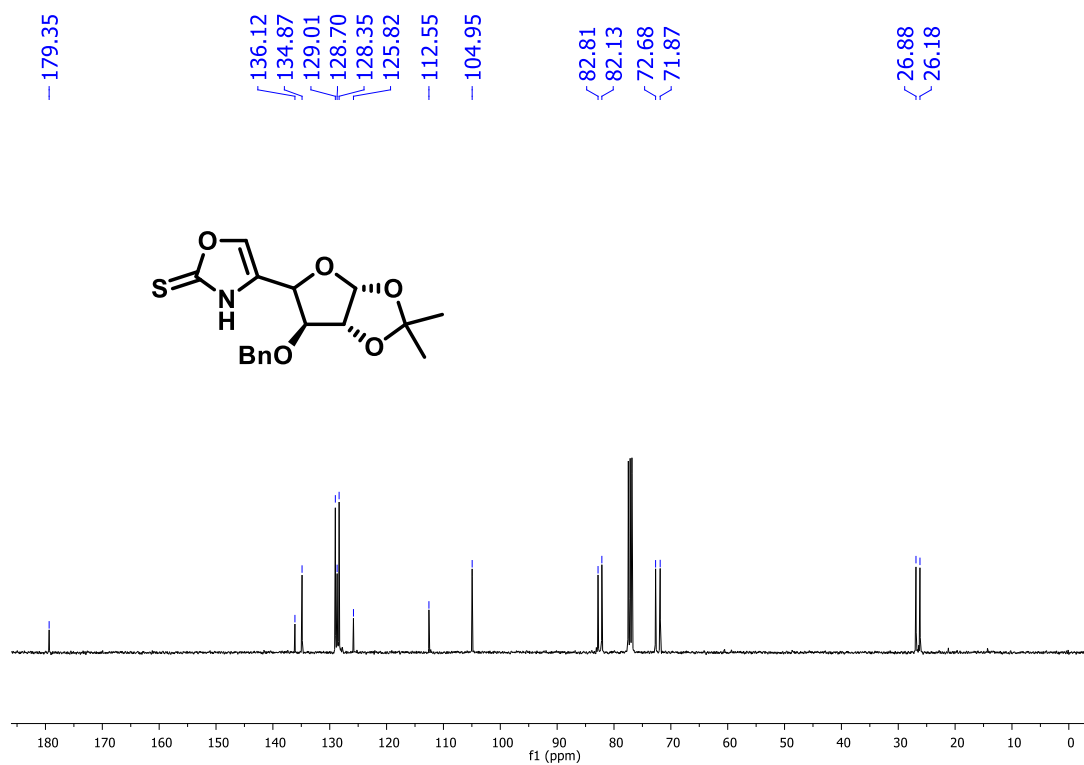


FIGURA 7.18 - Espectro de ^{13}C do composto **94e**.

3-(4-metil-2-tioxo-2,3-dihidroxazol-5-il)-3-fenilpropanal

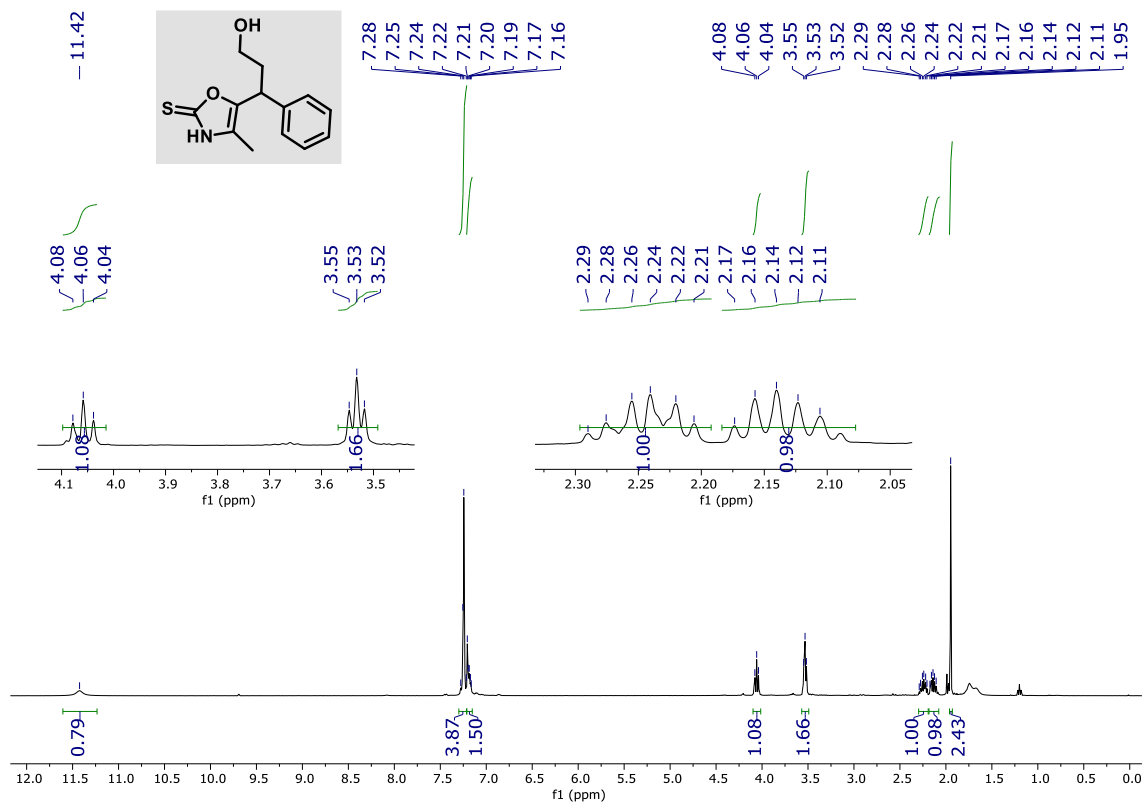


FIGURA 7.19 - Espectro de RMN de ¹H do composto **110a**.

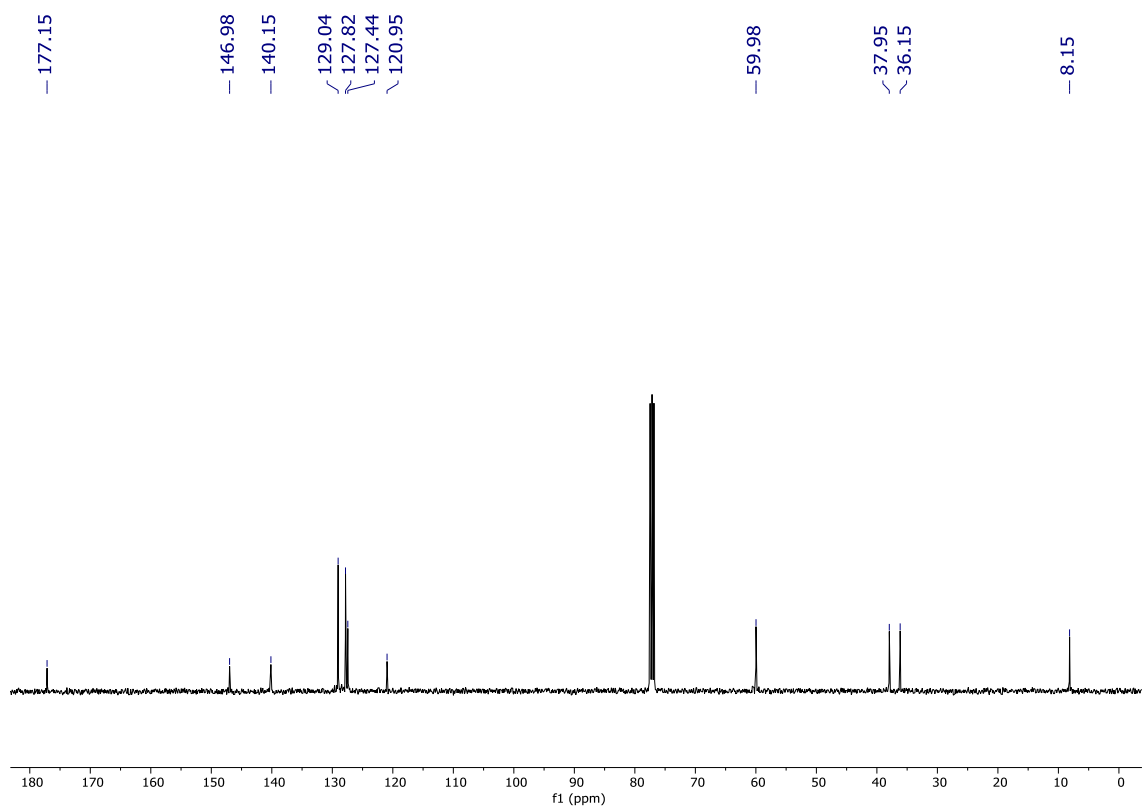


FIGURA 7.20 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **110a**.

5-(1-(2-bromofenil)-3-hidroxiopropil)-4-metil oxazol-2(3H)-tiona

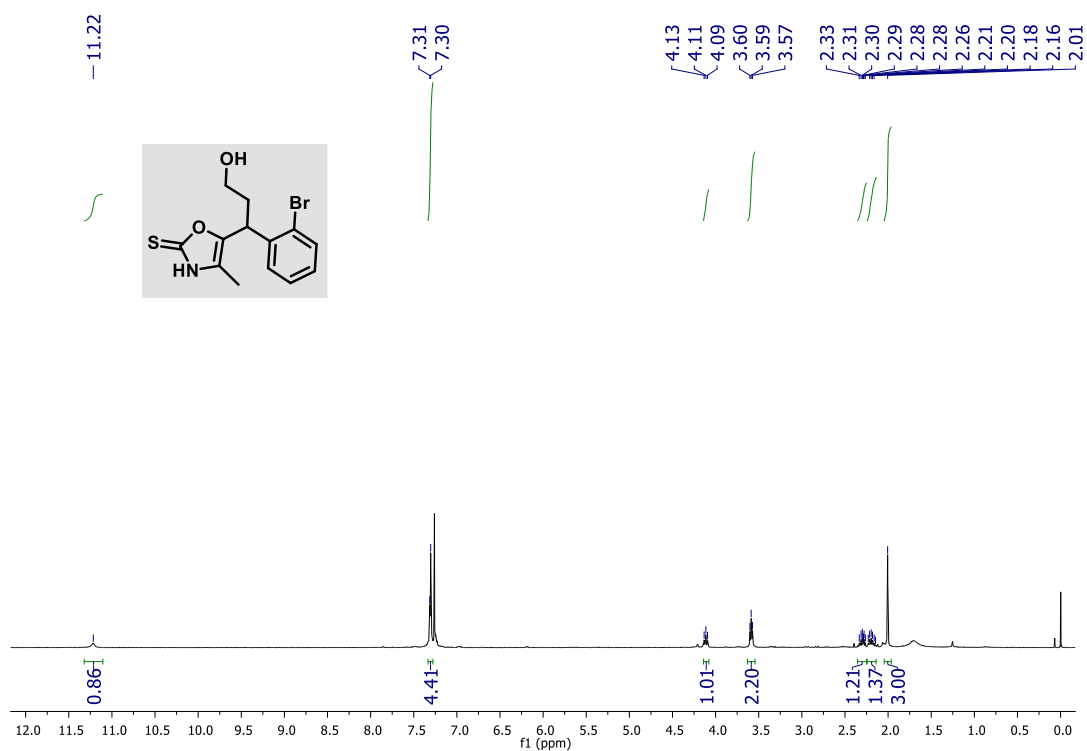


FIGURA 7.21 - Espectro de RMN de ¹H do composto **110b**.

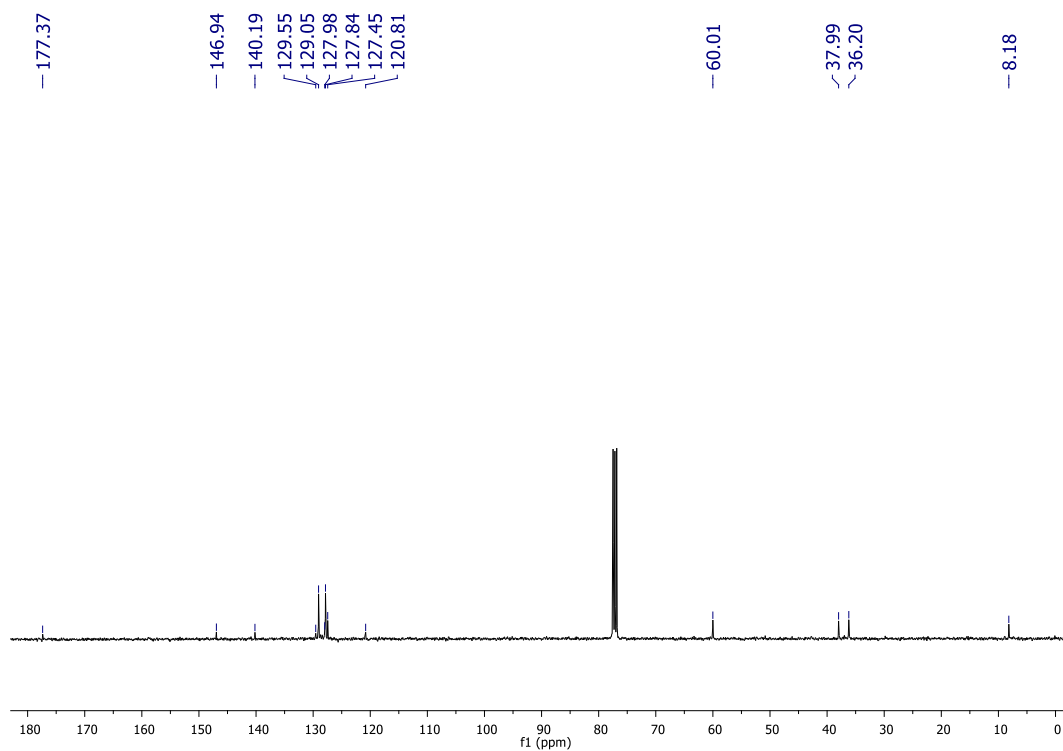


FIGURA 7.22 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **110b**.

5-(1-(4-bromofenil)-3-hidroxiopropil)-4-metil oxazol-2(3H)-tiona

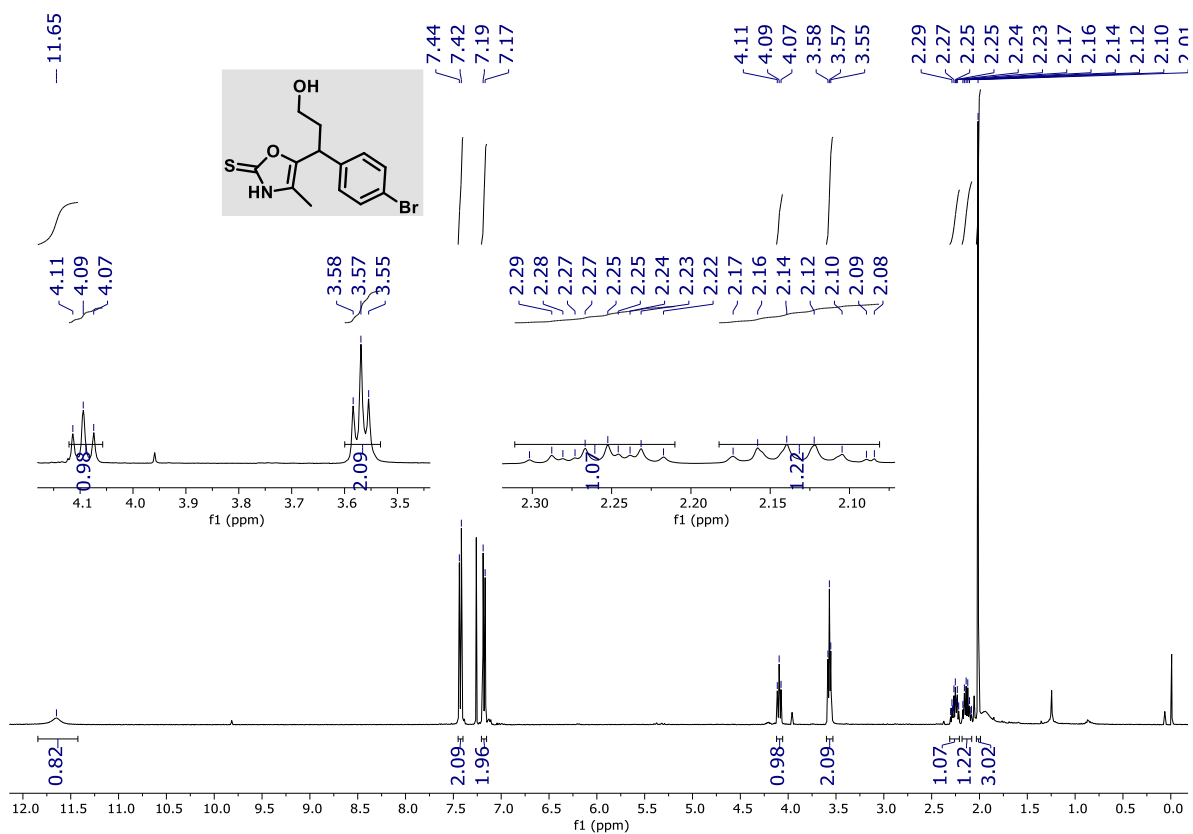


FIGURA 7.23 - Espectro de RMN de ¹H do composto 110c.

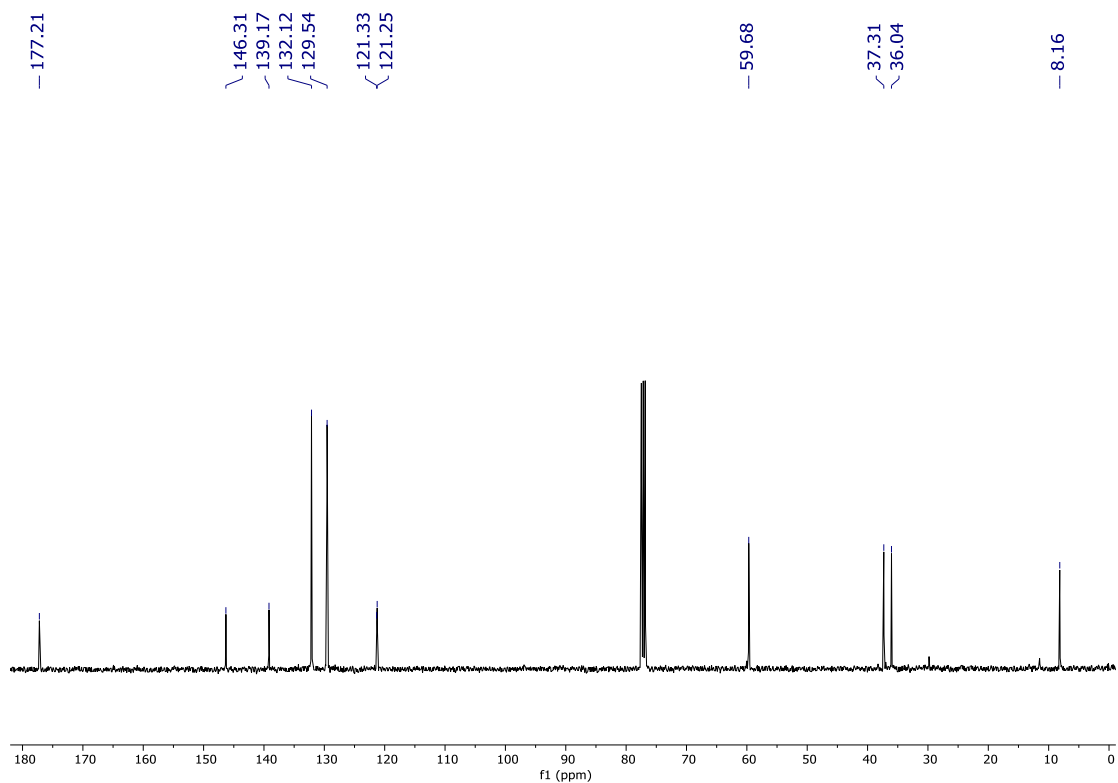


FIGURA 7.24 - Espectro de ¹³C do composto 110c.

5-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropil)-4-metil oxazol-2(3H)-tiona

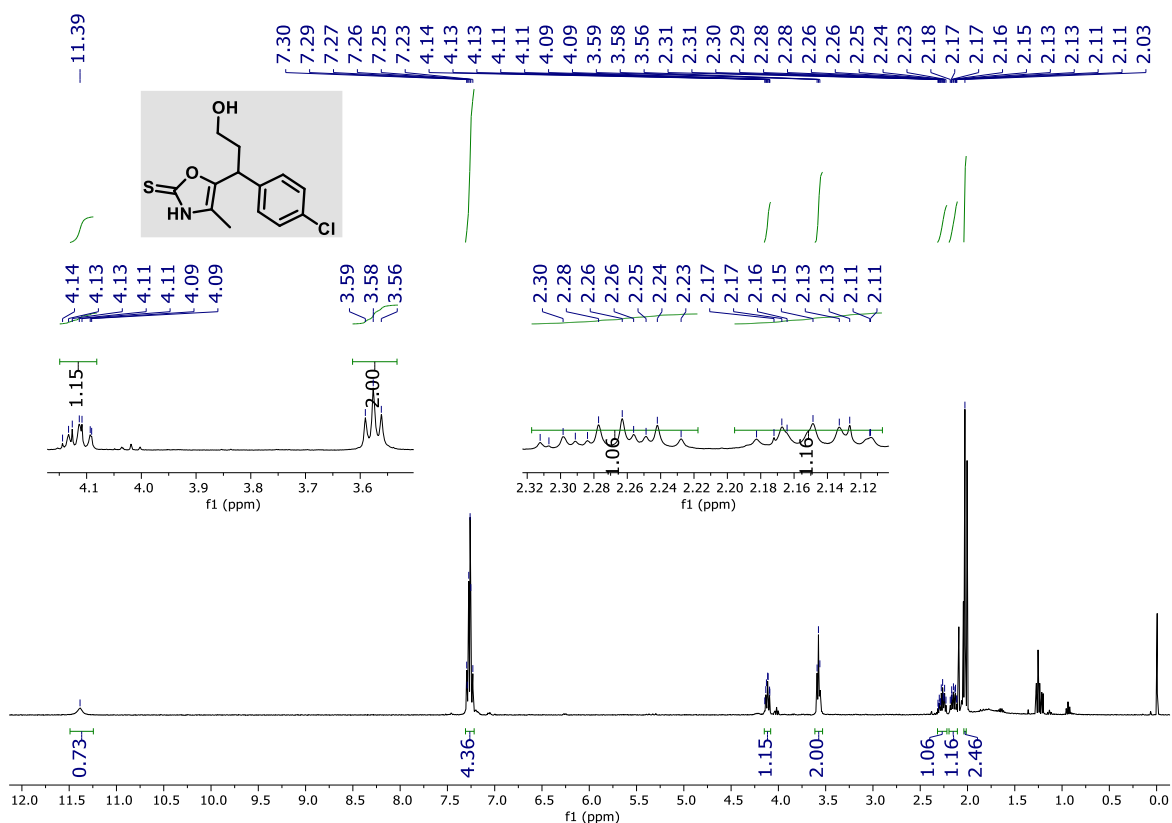


FIGURA 7.25 - Espectro de RMN de ¹H do composto 110d.

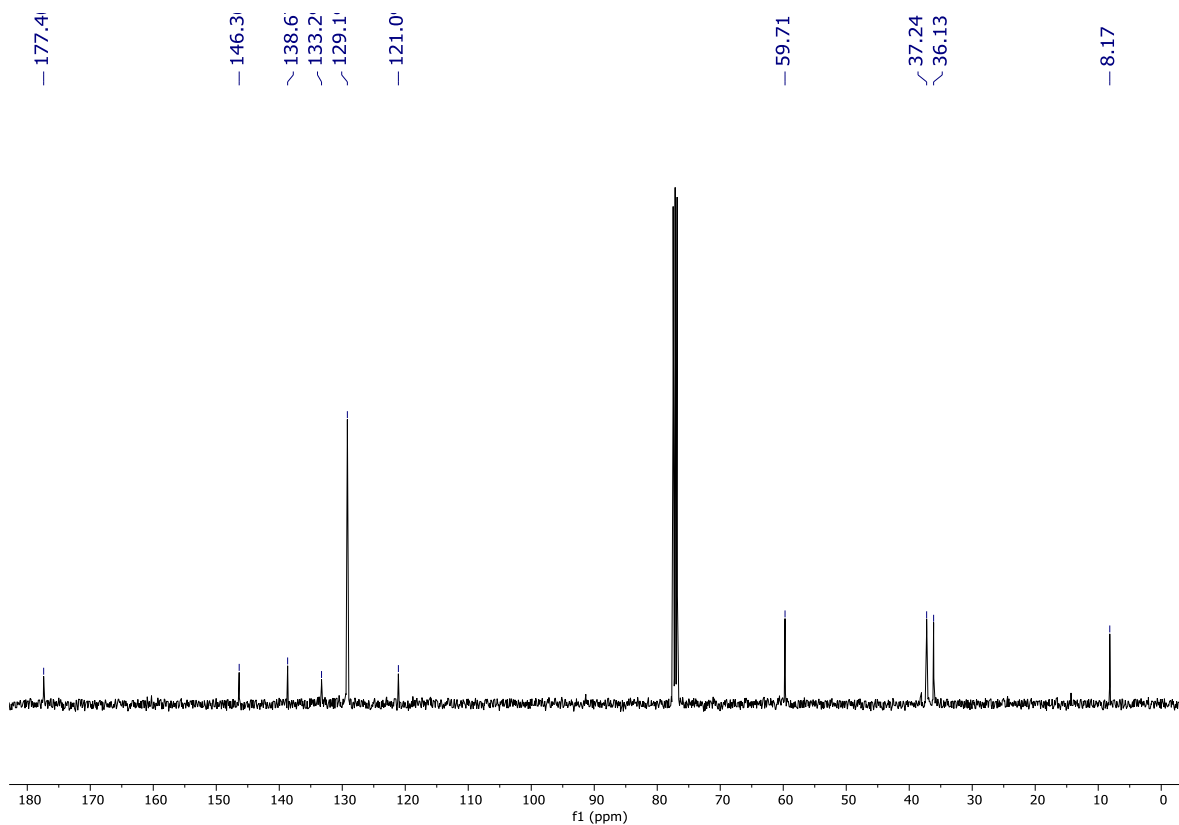


FIGURA 7.26 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 110d.

5-(1-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-4-metiloxazol-2(3H)-tiona

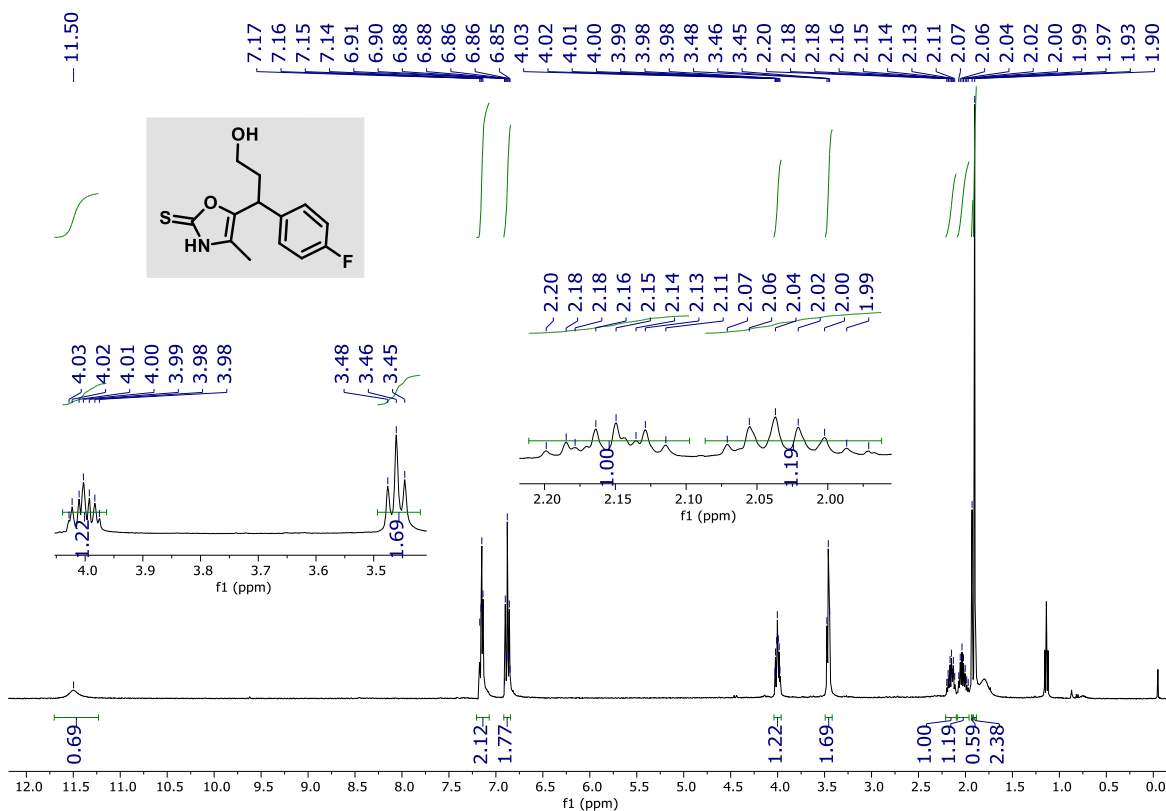


FIGURA 7.27 - Espectro de RMN de ¹H do composto 110e.

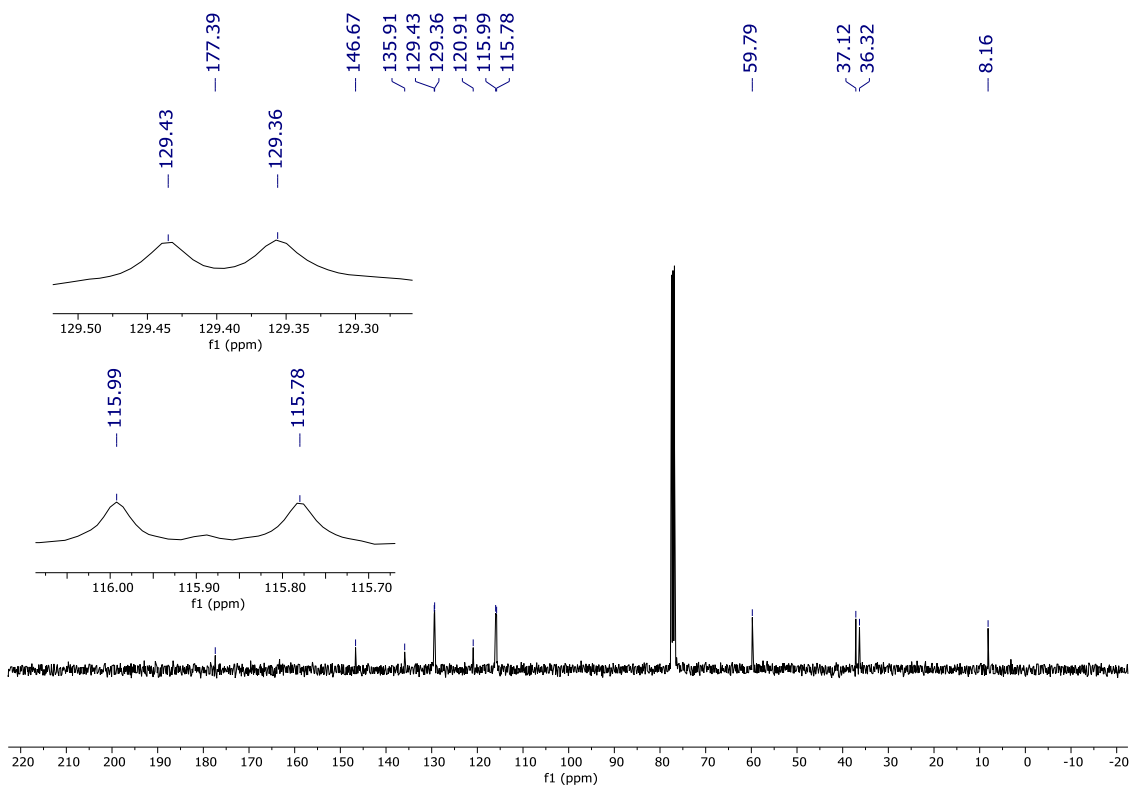


FIGURA 7.28 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 110e.

5-(3-hidroxi-1-(2-metóxi fenil)propil)-4-metil oxazol-2(3H)-tiona

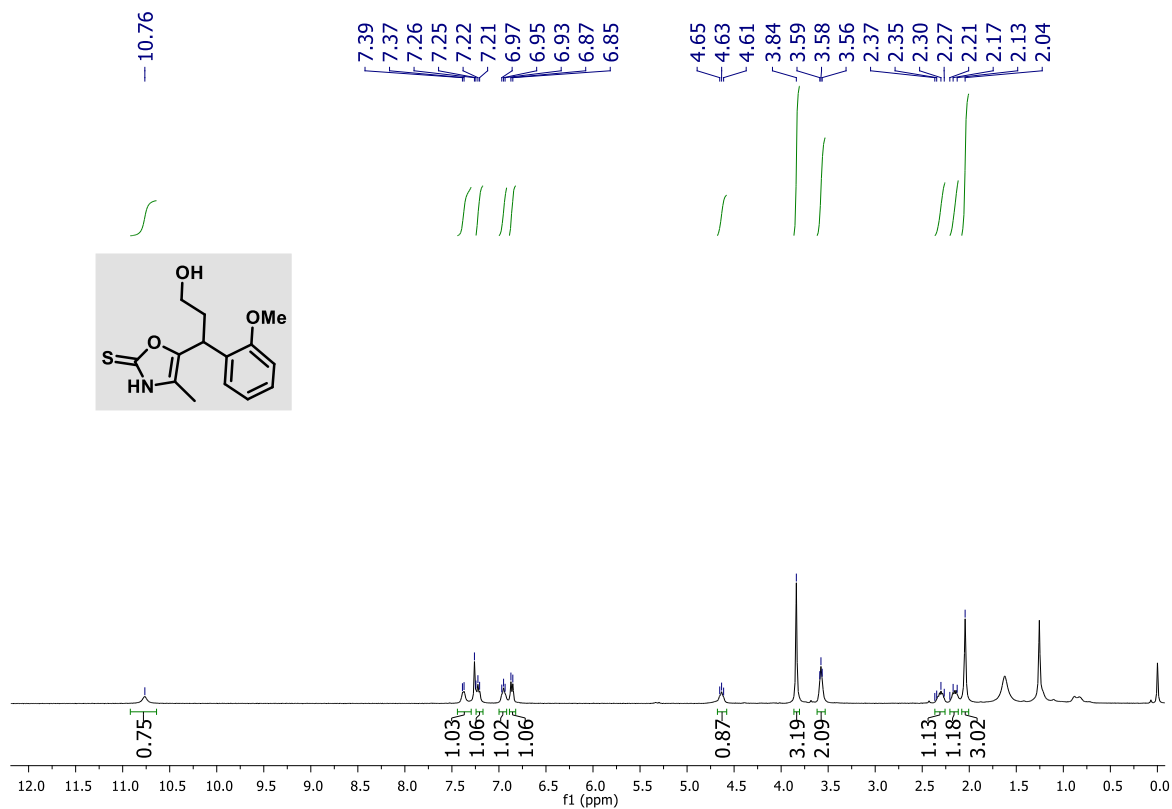


FIGURA 7.29 - Espectro de RMN de ^1H do composto **110f**.

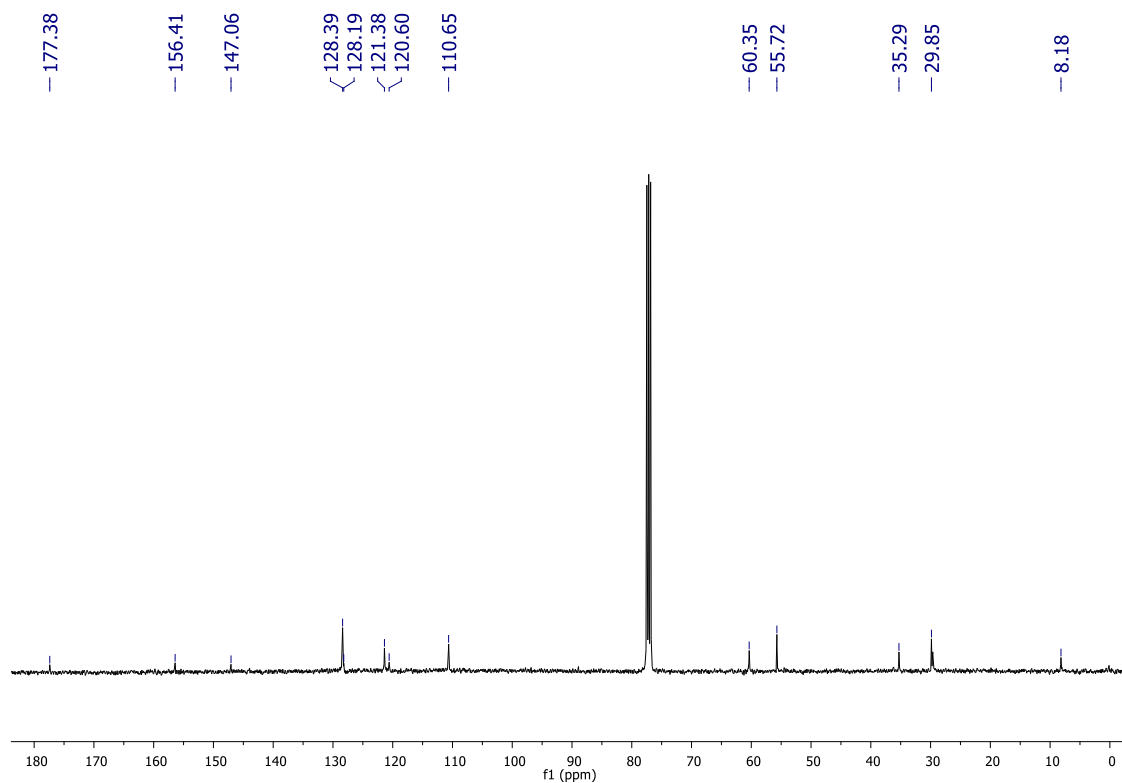
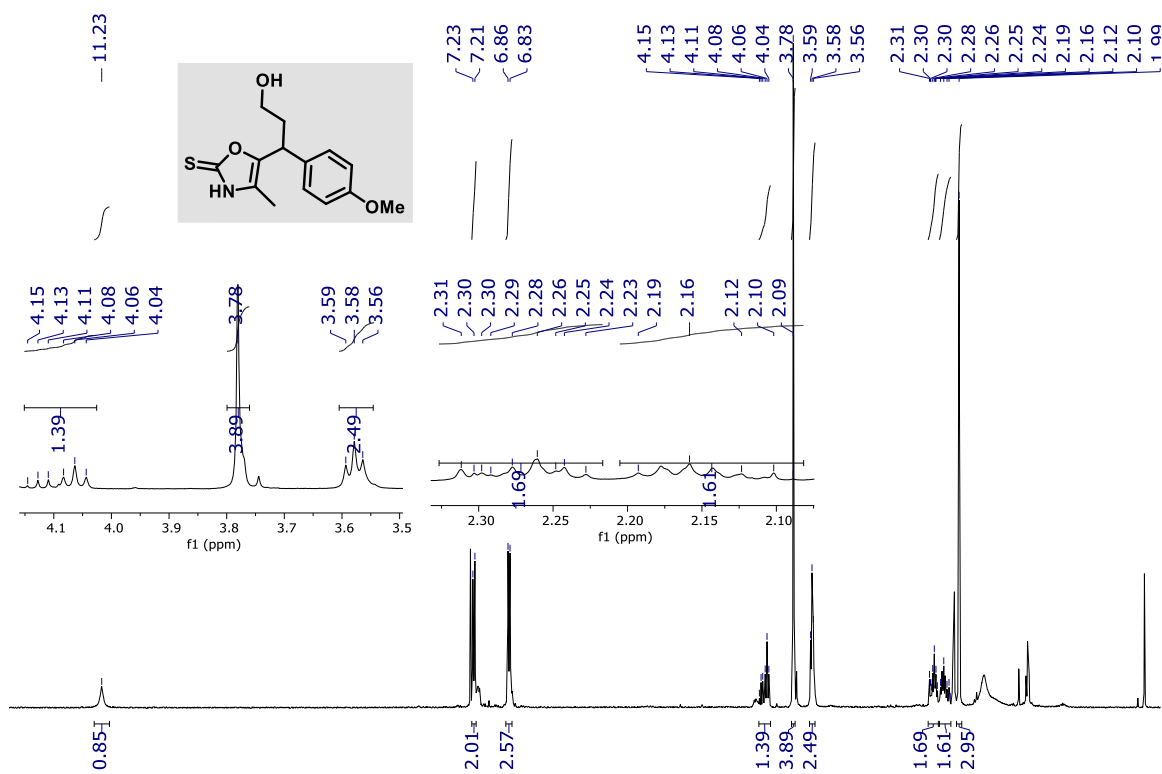


FIGURA 7.30 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **110f**.

5-(3-hidróxi-1-(4-metoxi fenil)propil)-4-metil oxazol-2(3H)-tiona



1: FIGURA 7.31 - Espectro de RMN de ¹H do composto **110g**.

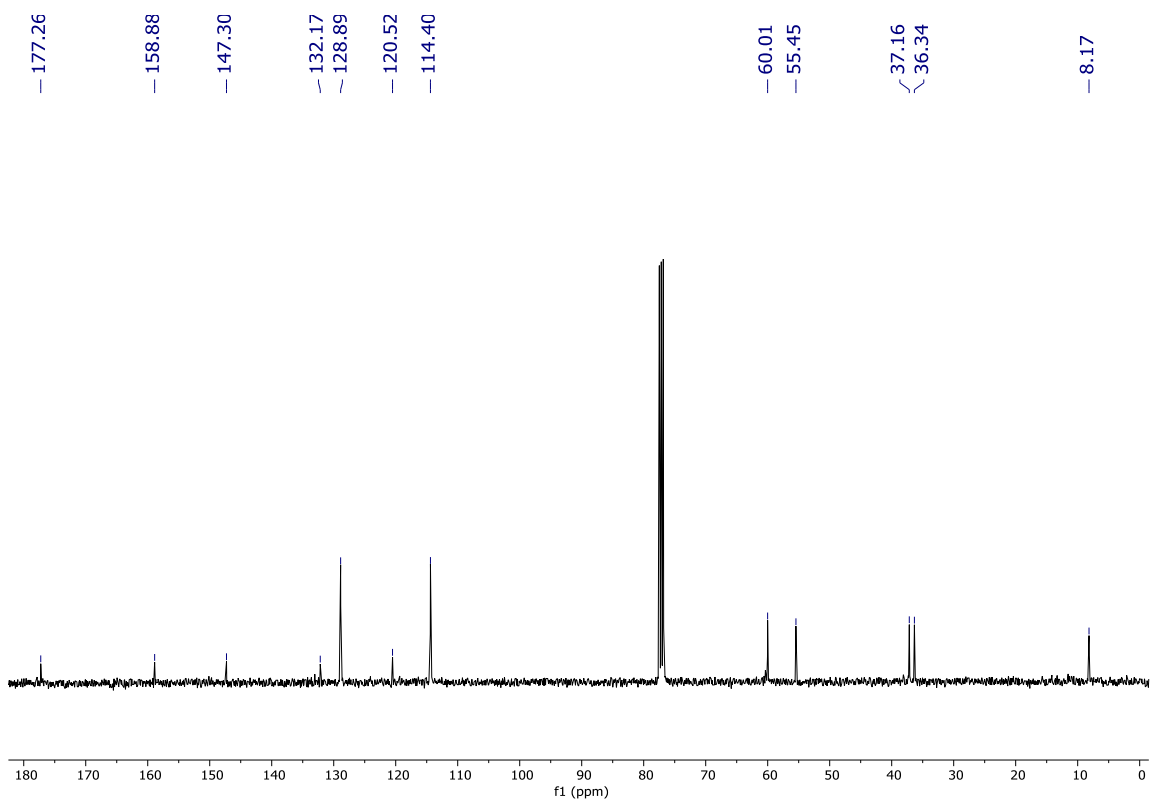
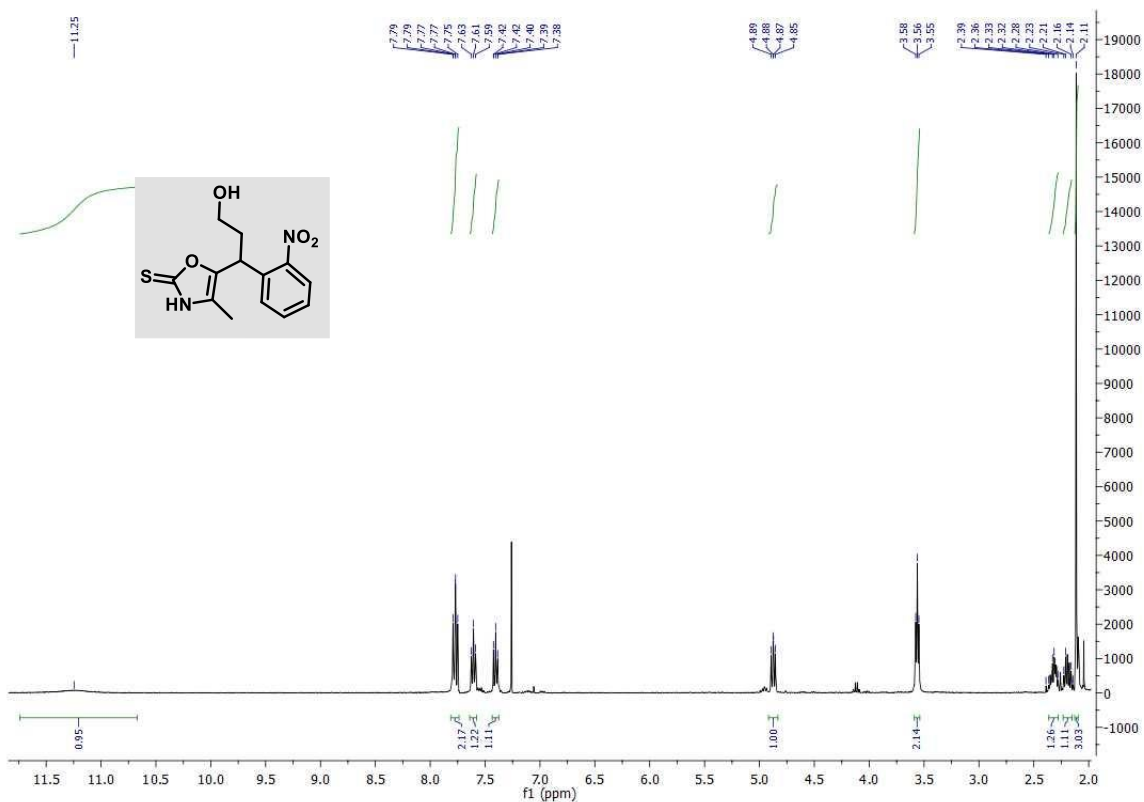


FIGURA 7.32 - Espectro de ¹³C do composto **110g**.

5-(3-hidroxi-1-(2-nitrofenil)propil)-4-metil oxazol-2(3H)-tiona



7.33 - Espectro de RMN de ^1H do composto **110h**.

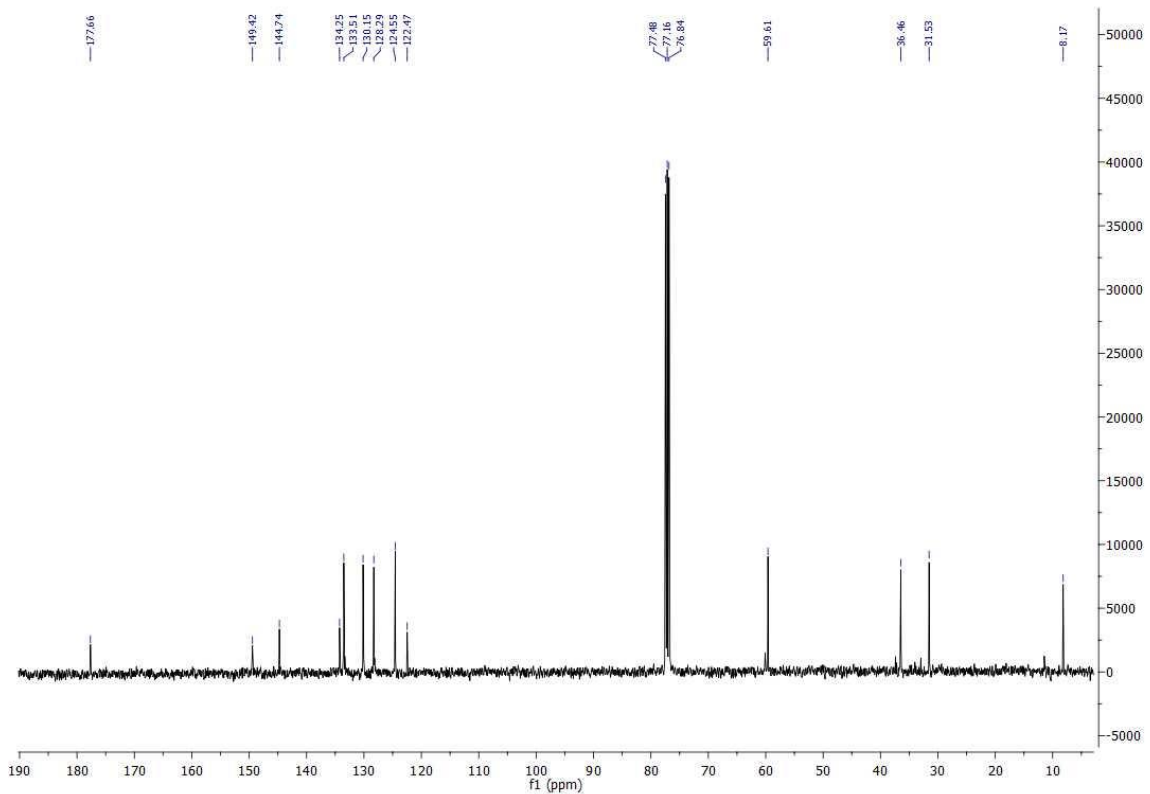
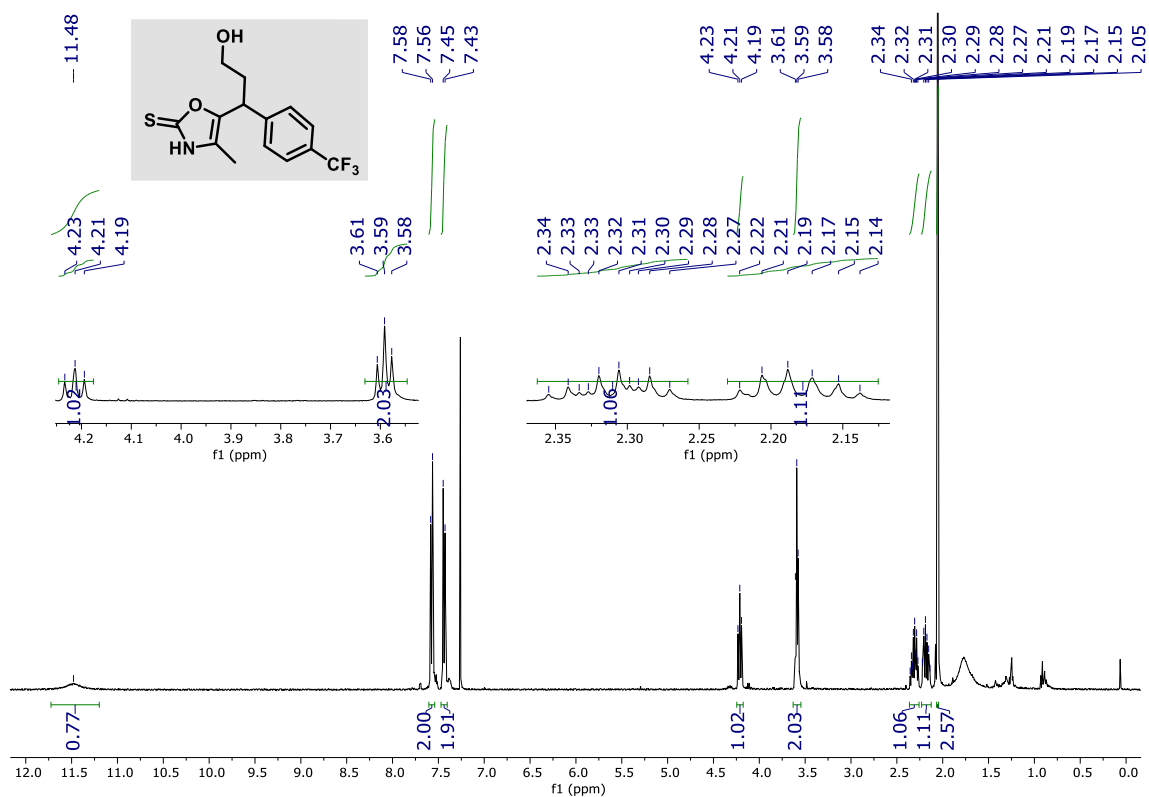


FIGURA 7.34 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **110h**.

5-(3-hidroxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)-4-metiloxazol-2(3H)- tiona



7.35 - Espectro de RMN de ¹H do composto 110i.

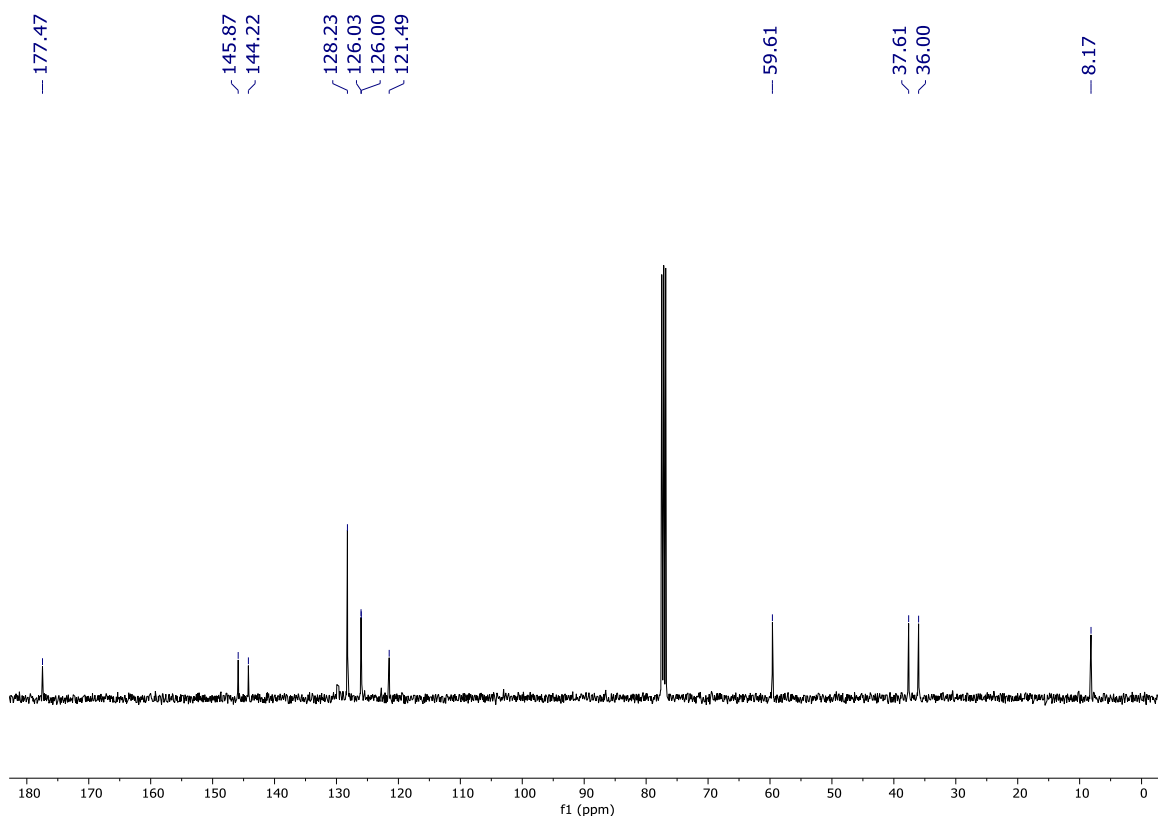


FIGURA 7.36 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 110i.

5-(3-hydroxi-1-fenilpropil)-4-fenil oxazol-2(3H)-tiona

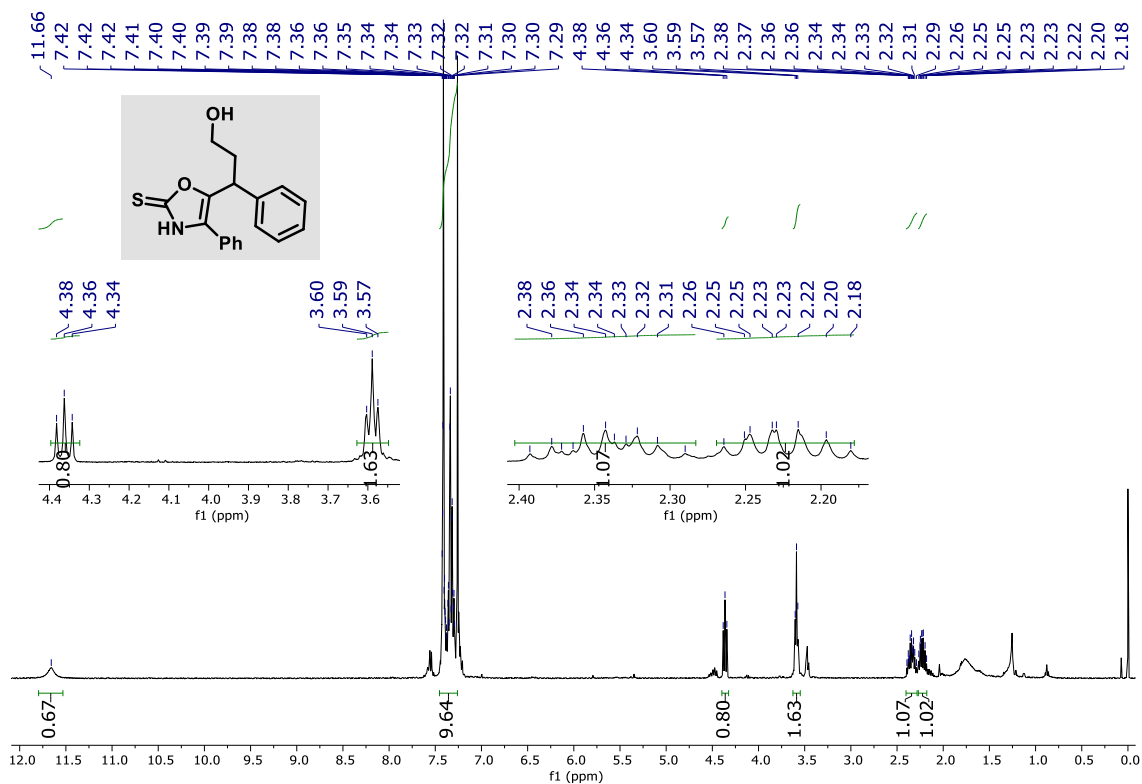


FIGURA 7.37 - Espectro de RMN de ^1H do composto **110j**.

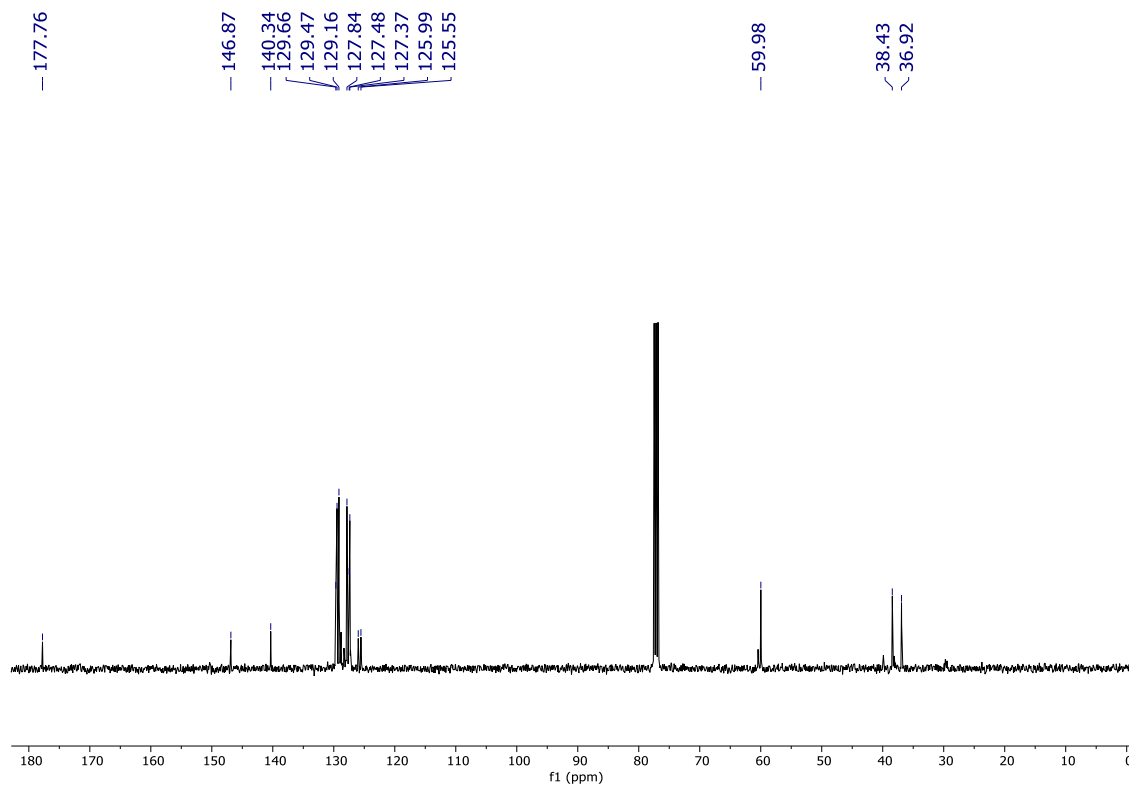


FIGURA 7.38 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **110j**.

3-(3-hidróxi-1-fenilpropil)oxazol-2(3H)-tiona

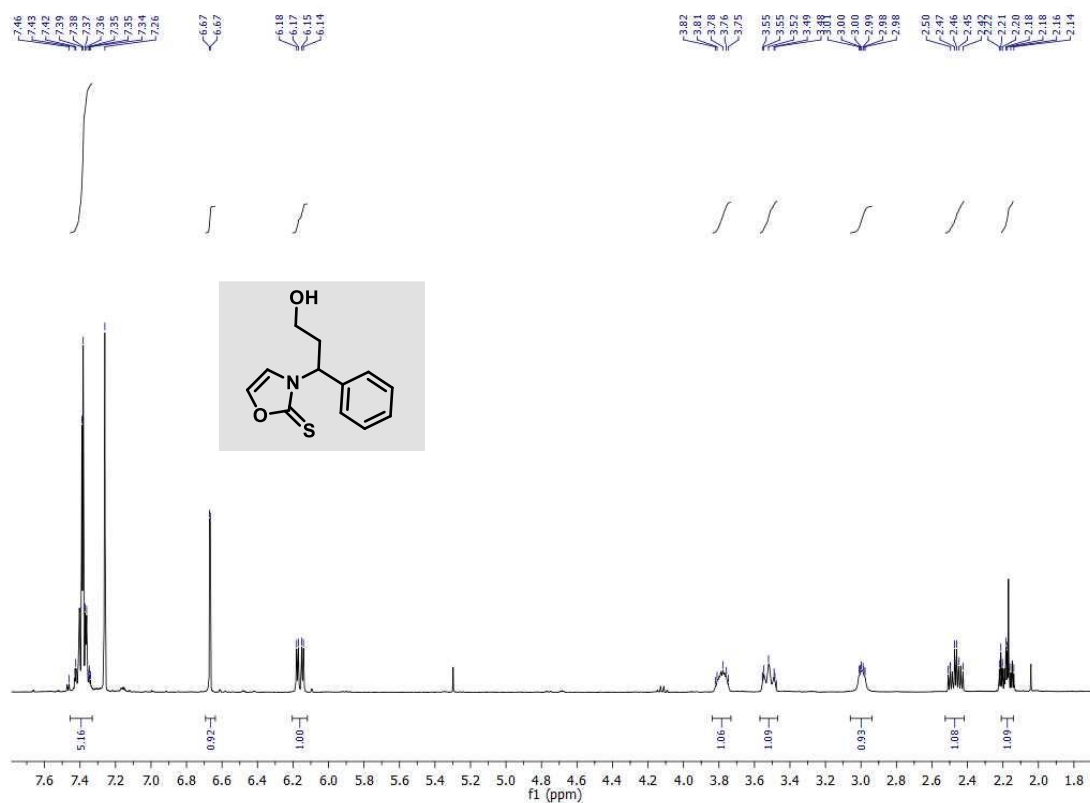


FIGURA 7.39 - Espectro de RMN de ¹H do composto **110k**.

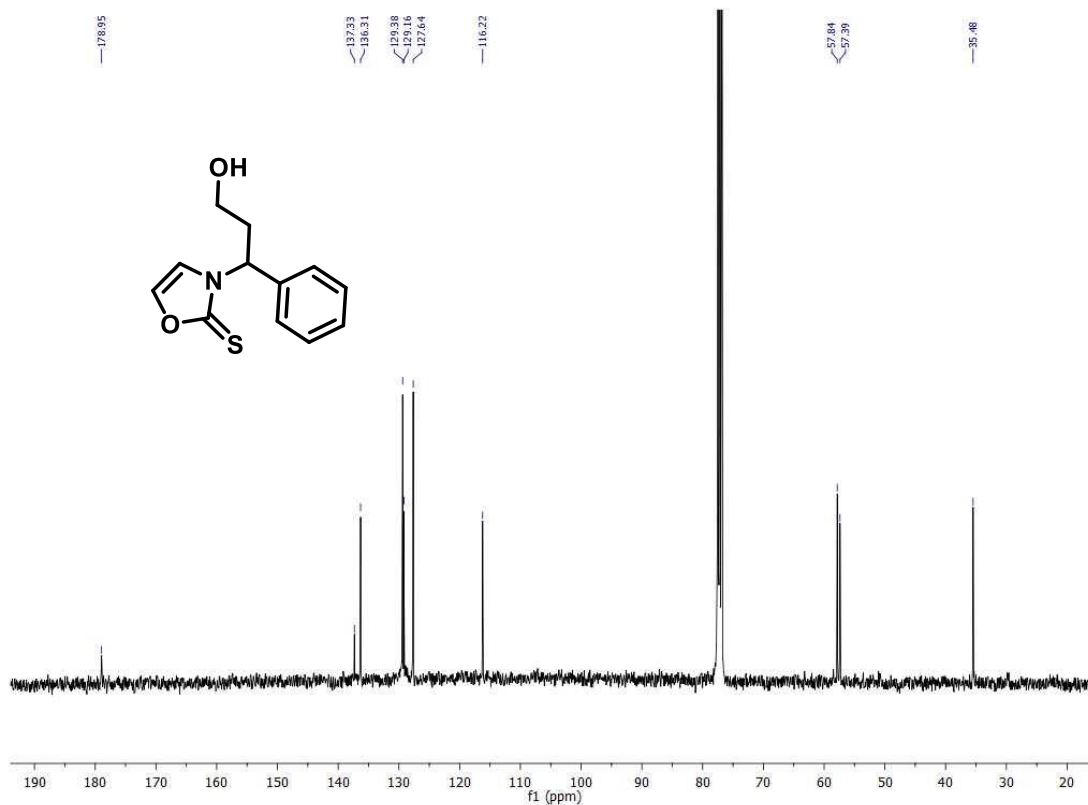


FIGURA 7.40 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **110k**.

2-metil-3-(4-metil-2-tioxo-2,3-dihidro oxazol-5-il)butanal

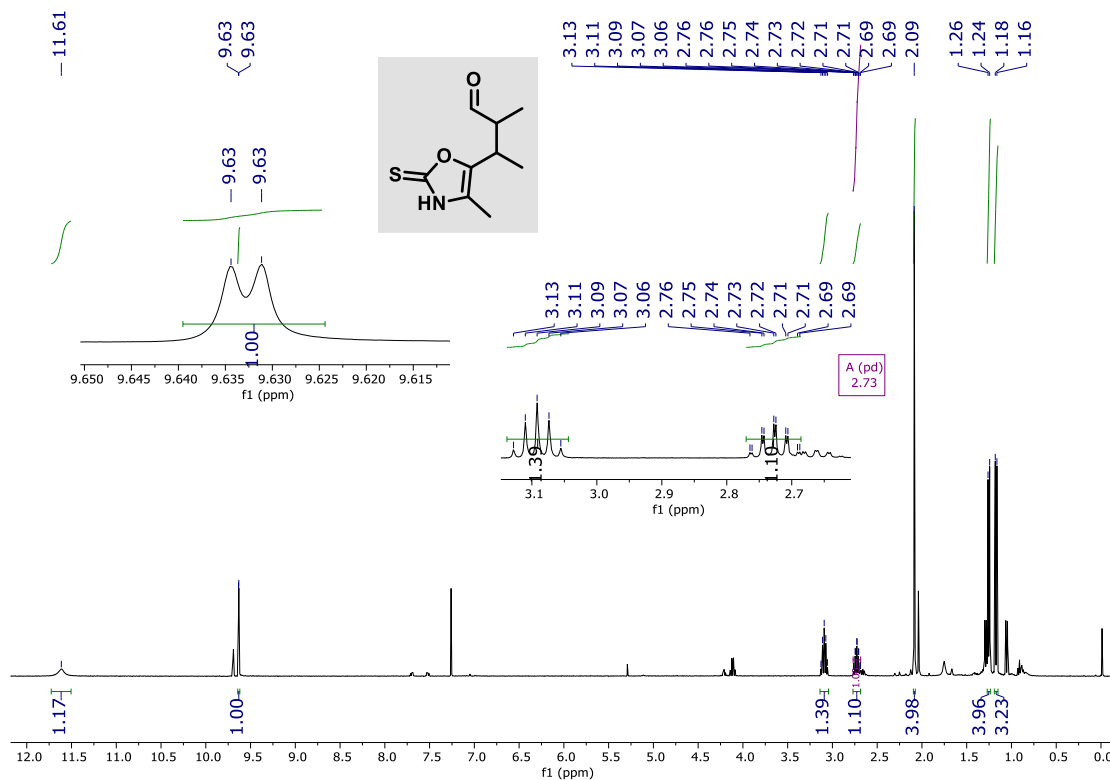


FIGURA 7.41 - Espectro de RMN de ¹H do composto 114a.

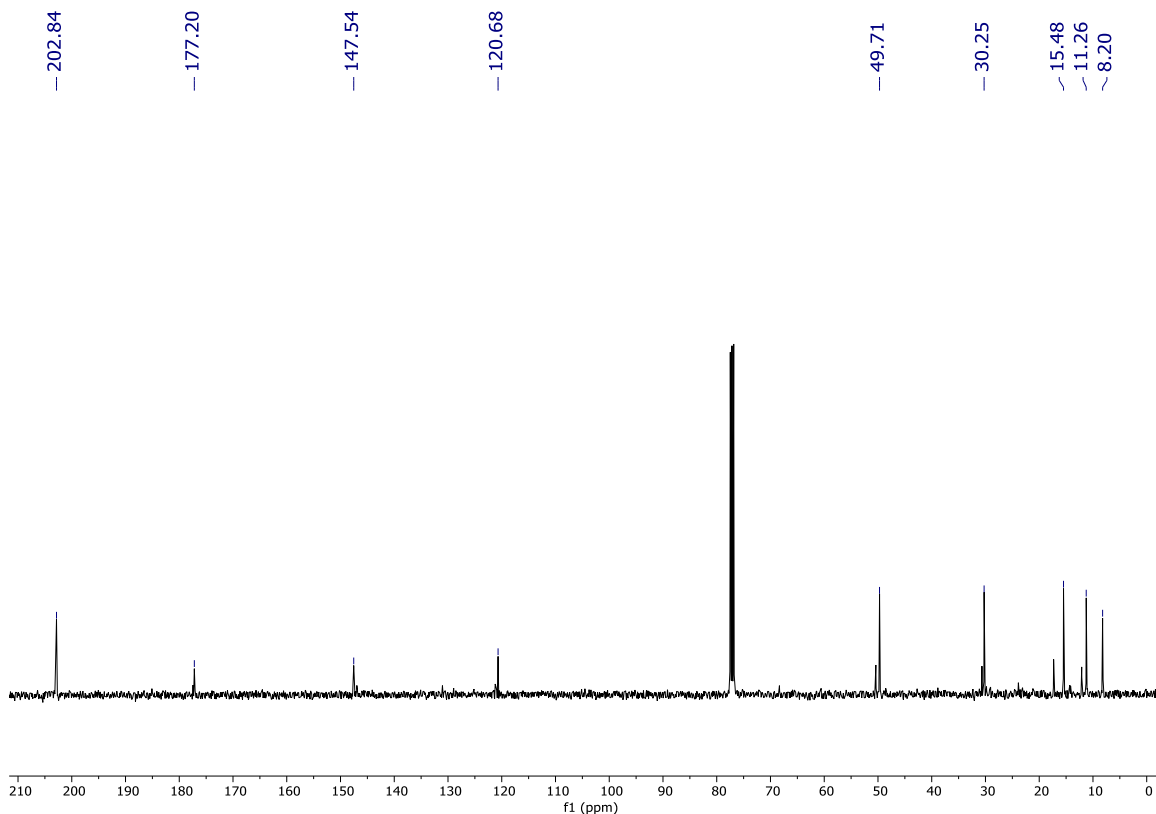


FIGURA 7.42 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 114a.

2-metil-3-(4-fenil-2-tioxo-2,3-dihidro oxazol-5-il)butanal

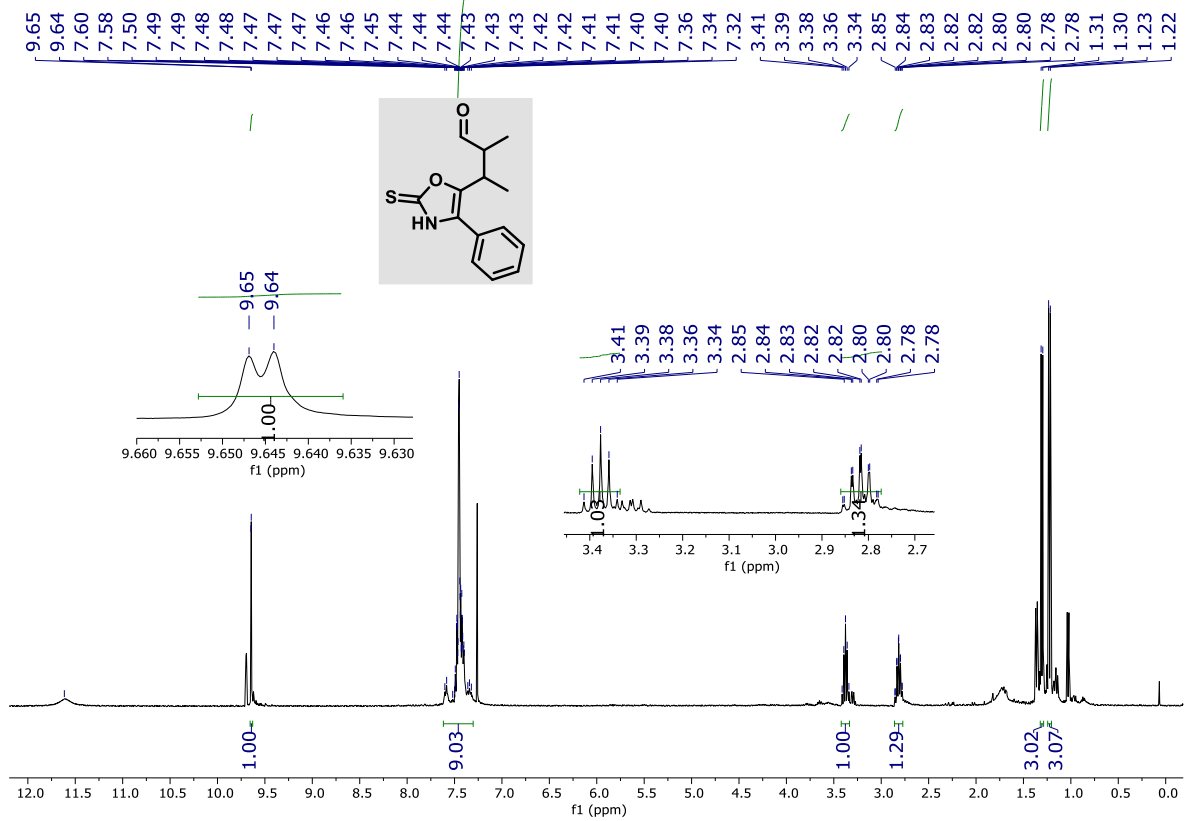


FIGURA 7.43 - Espectro de RMN de ¹H do composto **114b**.

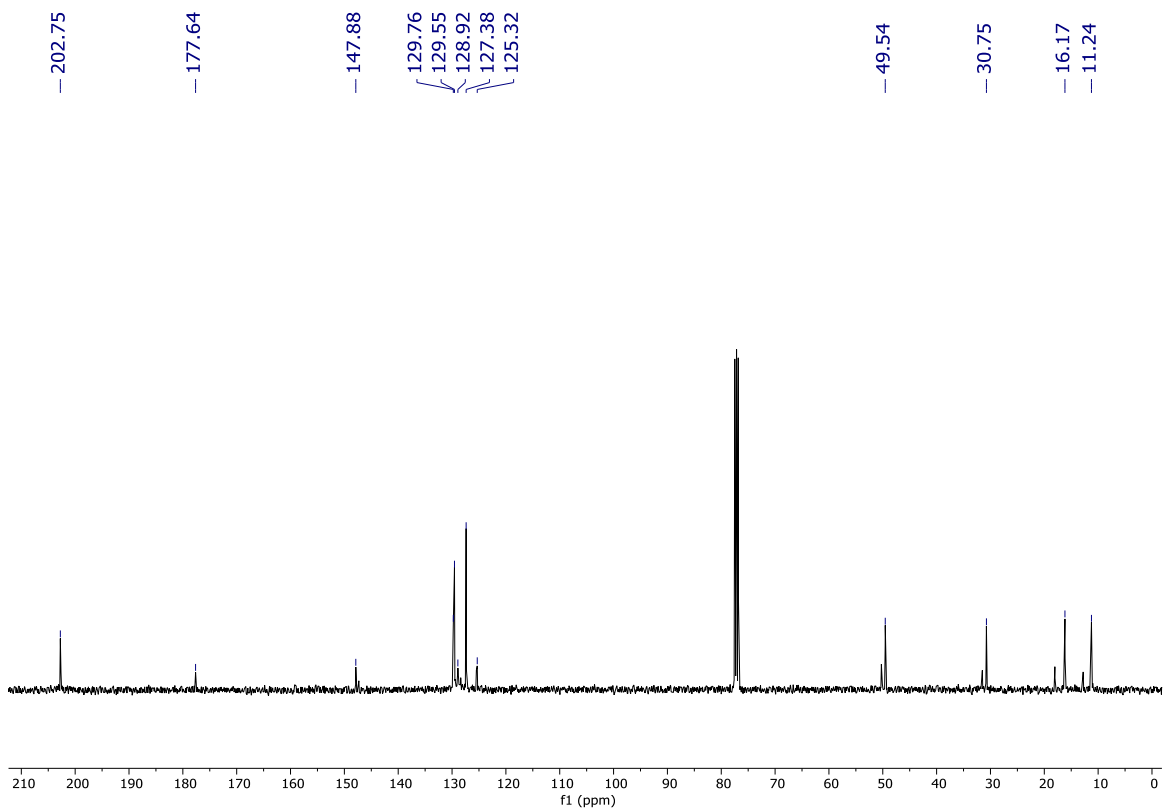


FIGURA 7.44 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **114b**.

3-(4-((benziloxi)metil)-2-tioxo-2,3-dihidro oxazol-5-il)-2-metil butanal

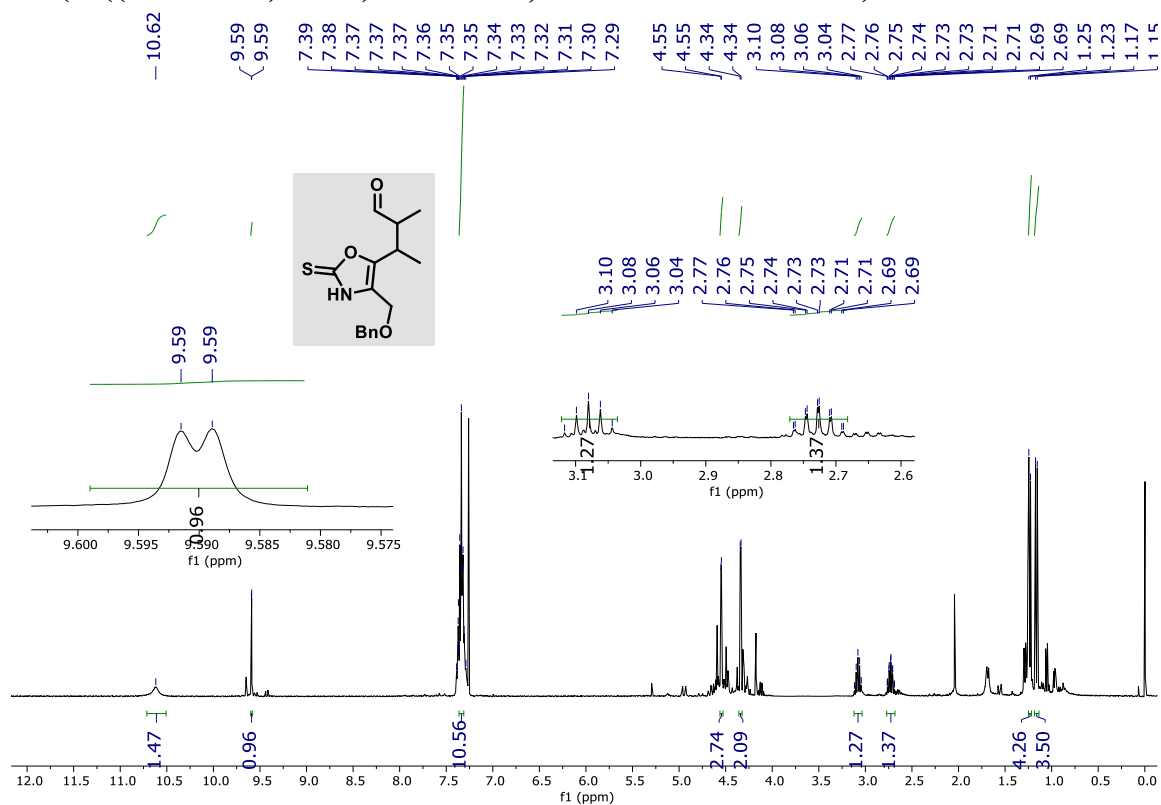


FIGURA 7.45 - Espectro de RMN de ¹H do composto 114c.

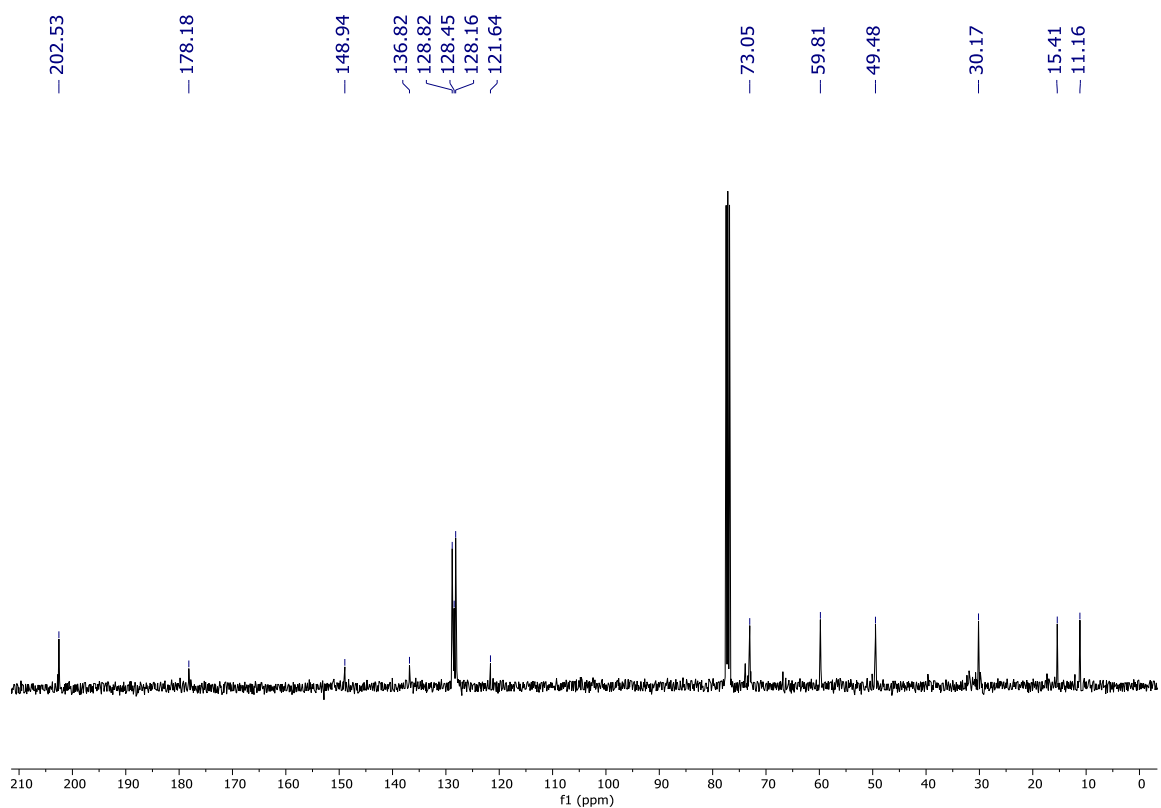


FIGURA 7.46 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 114c.

Metil(*E*)-4-metil-5-(4-metil-2-tioxo-2,3-dihidrooxazol-5-yl)hex-2-enoato

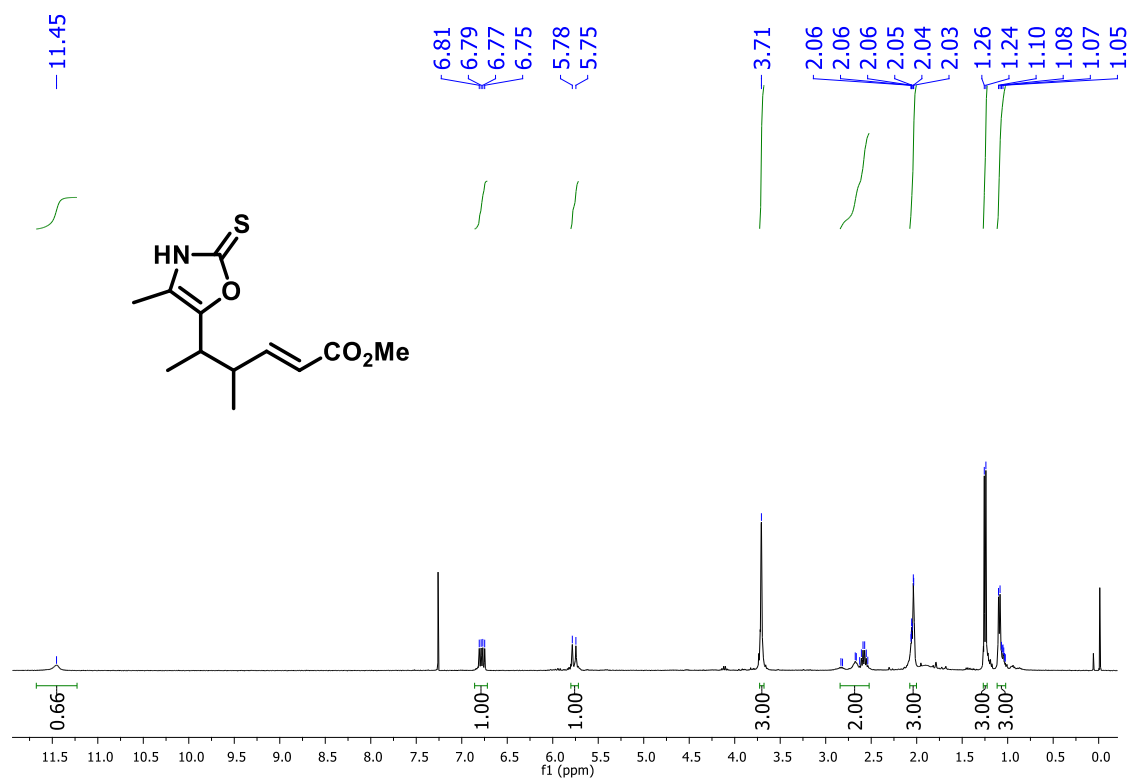


FIGURA 7.47 - Espectro de RMN de ^1H do composto **119**.

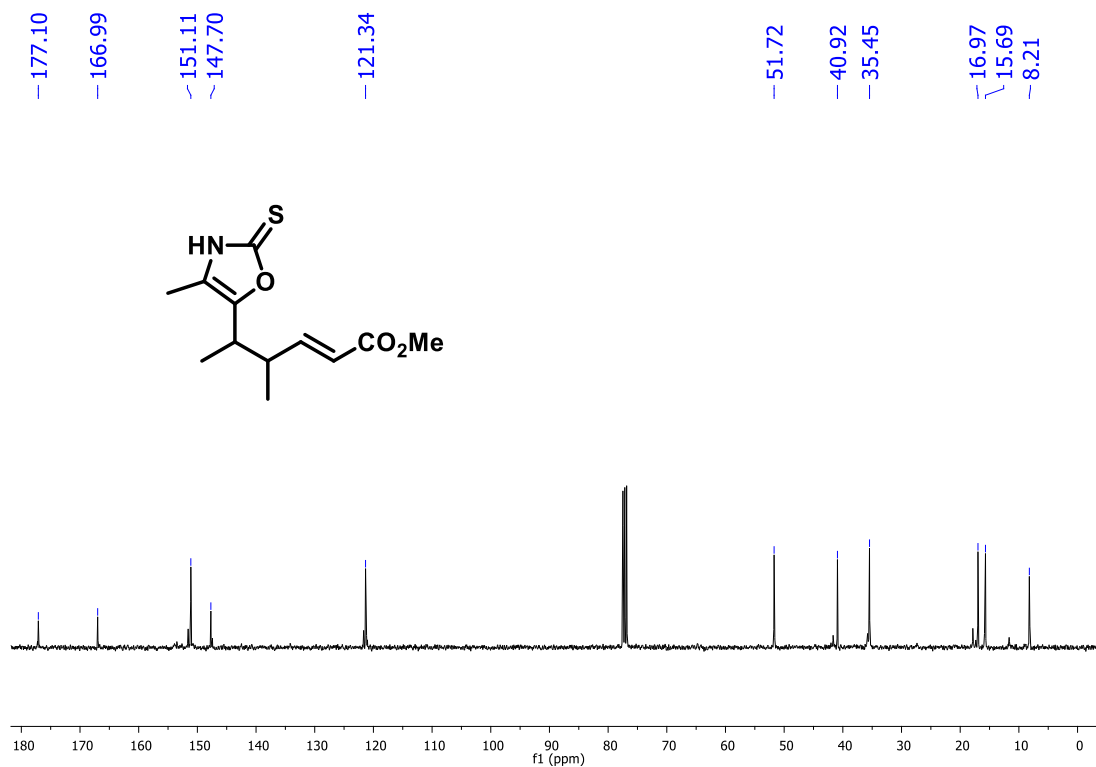


FIGURA 7.48- Espectro de RMN de ^{13}C do composto **119**.

Metil (*E*)-5-(4-metiloxazol-5-il)hex-2-enoato

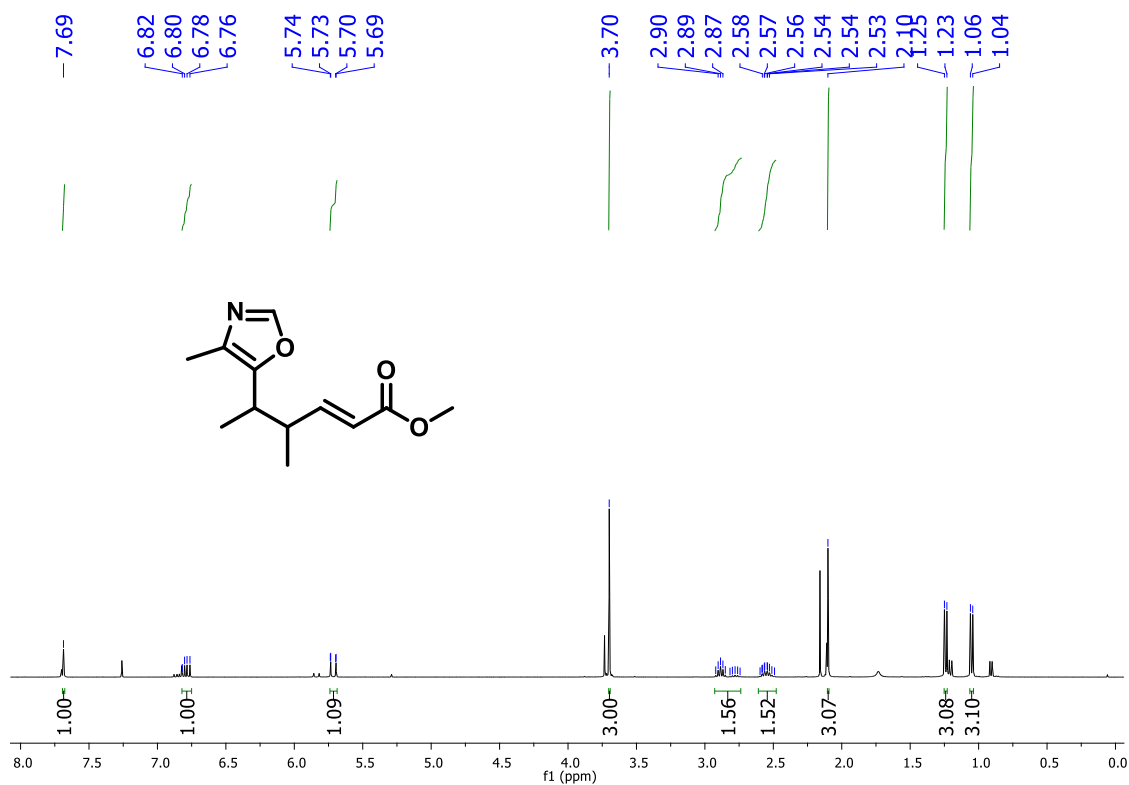


FIGURA 7.49 - Espectro de RMN de ¹H do composto **120a**.

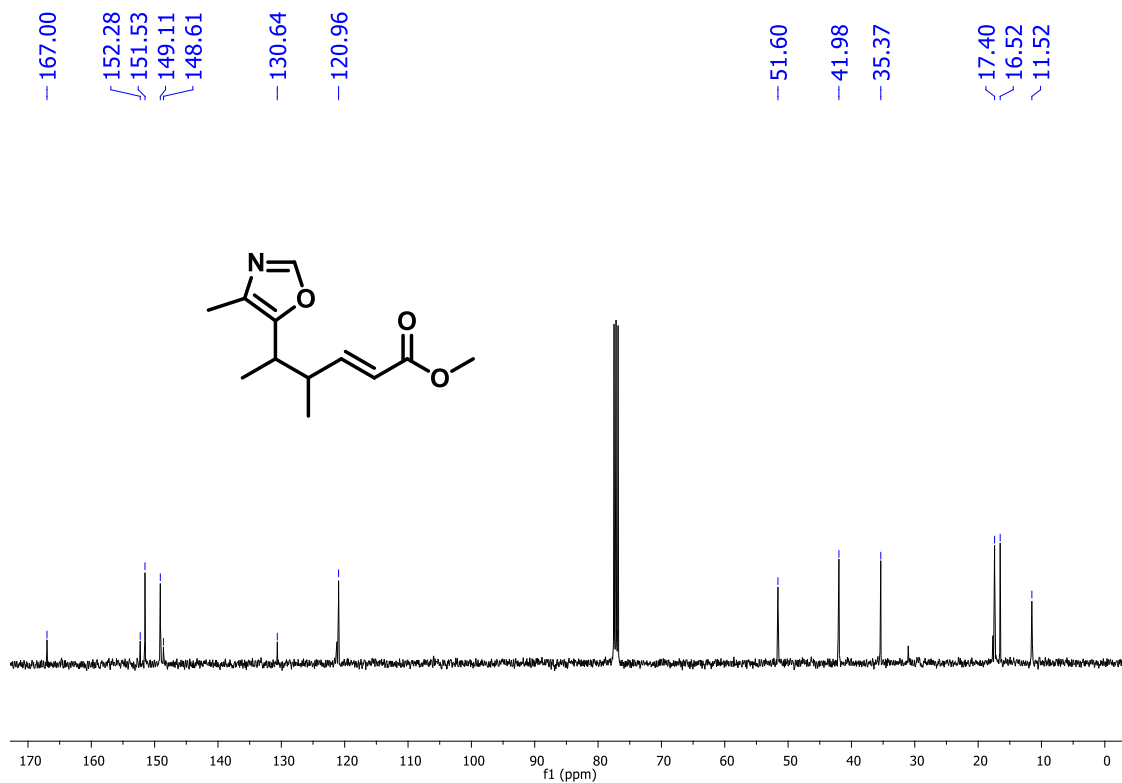
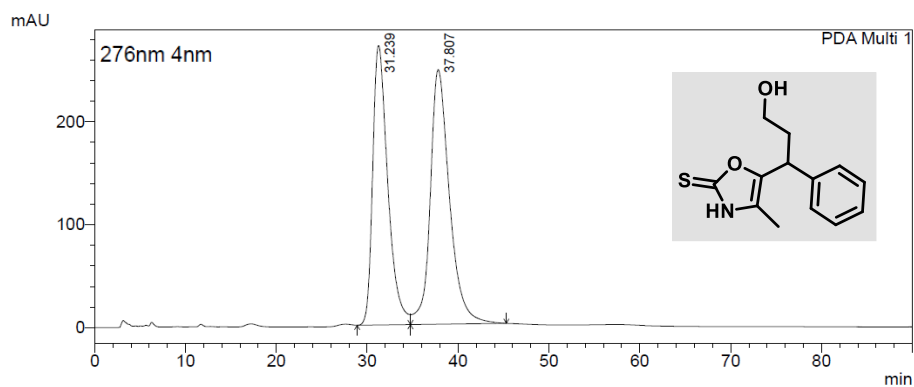


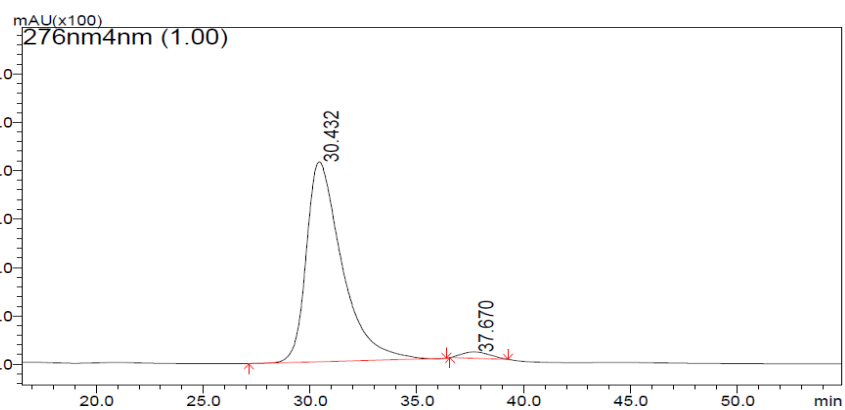
FIGURA 7.50 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **120a**.

7.2 – Cromatogramas



PDA Ch1 276nm 4nm

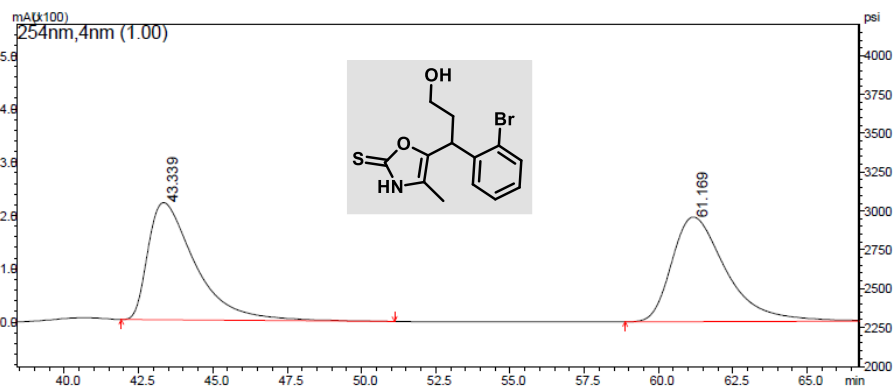
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	31.239	31423070	271677	46.208	52.335
2	37.807	36580339	247429	53.792	47.665
Total		68003409	519106	100.000	100.000



PDA Ch1 276nm 4nm

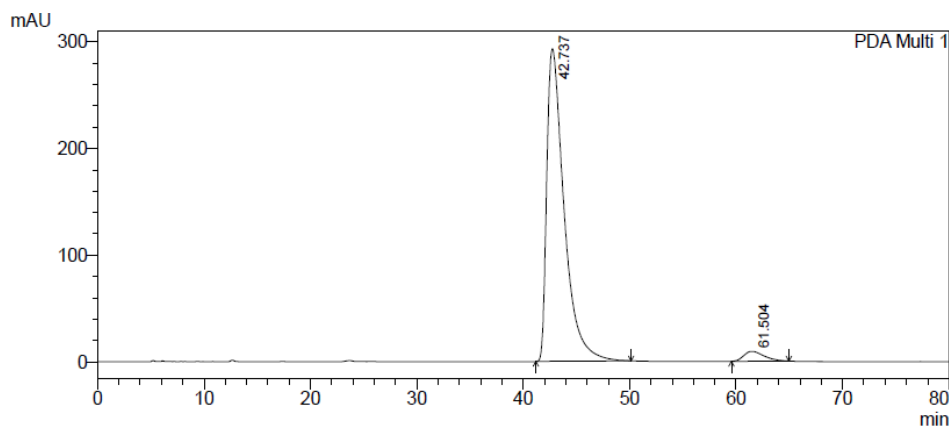
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	30.432	47655553	412074	97.502	97.015
2	37.670	1221131	12680	2.498	2.985
Total		48876684	424754	100.000	100.000

FIGURA 7.51 – Cromatograma do composto **110a**. Coluna Chiralpak IC: 90:10 hexane/iPrOH, 1,0 mL/min., $\lambda = 276$ nm $t_{\text{minor}} = 30,4$ min, $t_{\text{major}} = 37,7$ min.



PDA Ch1 254nm 4nm

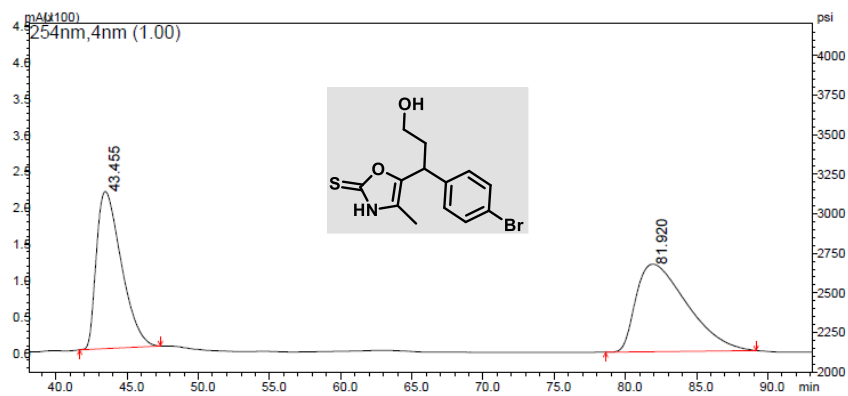
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	43.339	24382258	220128	49.157	52.852
2	61.169	25218907	196371	50.843	47.148
Total		49601165	416498	100.000	100.000



PDA Ch1 254nm 4nm

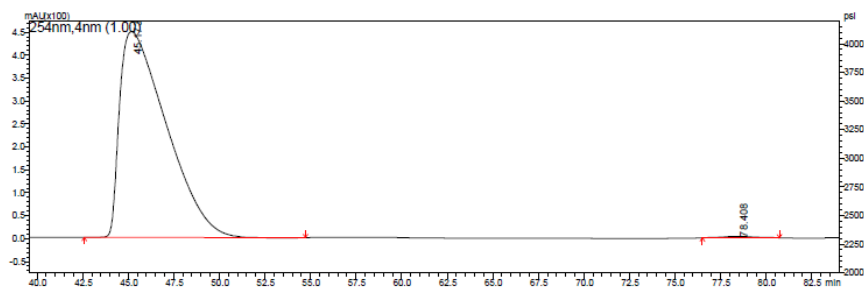
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	42.737	33179883	293253	96.415	96.923
2	61.504	1233888	9310	3.585	3.077
Total		34413771	302563	100.000	100.000

FIGURA 7.52 – Cromatograma do composto **110b**. Coluna Daicel Chiralpak AS-H: 90:10 hexane/iPrOH, 1,0 mL/min., $\lambda = 254 \text{ nm}$ $\tau_{\text{minor}} = 42,7 \text{ min}$, $\tau_{\text{major}} = 61,5 \text{ min}$.



PDA Ch1 254nm 4nm

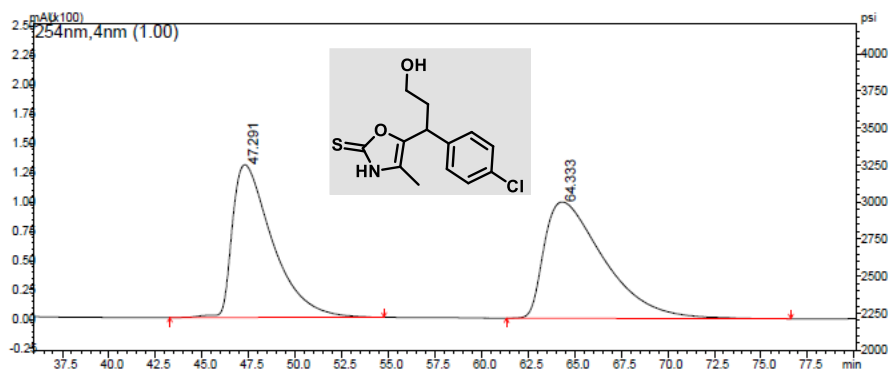
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	43.455	26365536	216183	46.793	64.218
2	81.920	29980019	120458	53.207	35.782
Total		56345555	336641	100.000	100.000



PDA Ch1 254nm 4nm

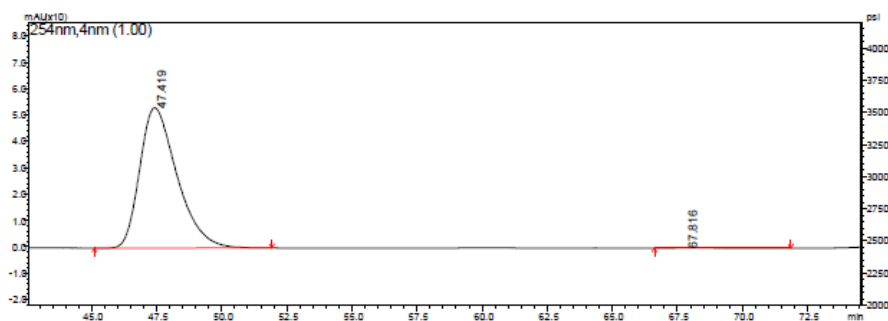
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	45.173	80020899	448917	99.496	99.376
2	78.408	404990	2818	0.504	0.624
Total		80425888	451735	100.000	100.000

FIGURA 7.53 – Cromatograma do composto **110c**. Coluna Daicel Chiralpak AS-H: 90:10 hexane/iPrOH, 1,0 mL/min., $\lambda = 254 \text{ nm}$ $\tau_{\text{minor}} = 45,1 \text{ min}$, $\tau_{\text{major}} = 78,4 \text{ min}$.



PDA Ch1 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	47.291	19582660	130101	47.030	56.793
2	64.333	22056406	98980	52.970	43.207
Total		41639066	229081	100.000	100.000



PDA Ch1 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	47.419	5308807	53204	99.774	99.882
2	67.816	12029	63	0.226	0.118
Total		5320836	53267	100.000	100.000

FIGURA 7.54 – Cromatograma do composto **110d**. Coluna Daicel Chiralpak AS-H: 90:10 hexane/iPrOH, 1,0 mL/min., $\lambda = 254 \text{ nm}$ $\tau_{\text{minor}} = 47,4 \text{ min}$, $\tau_{\text{major}} = 67,8 \text{ min}$.

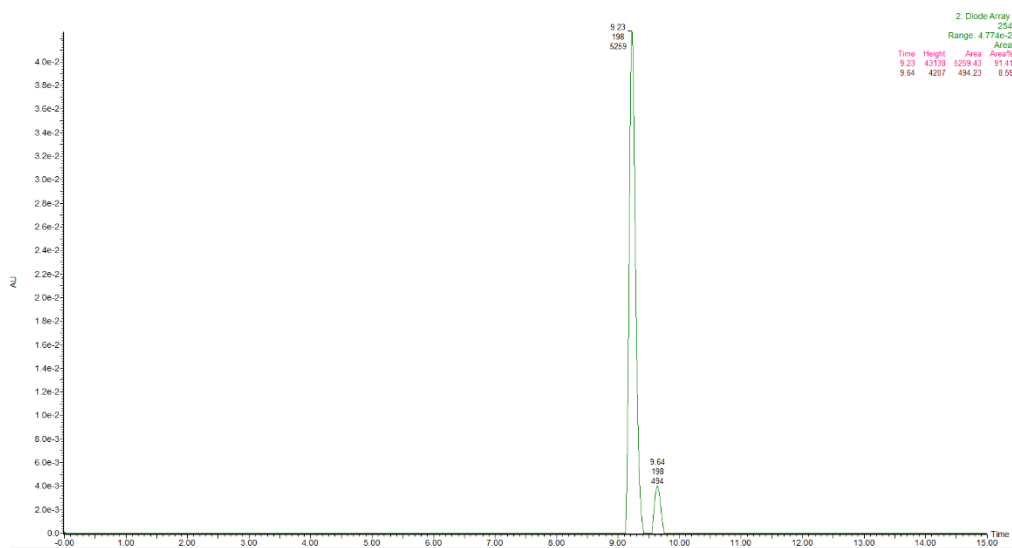
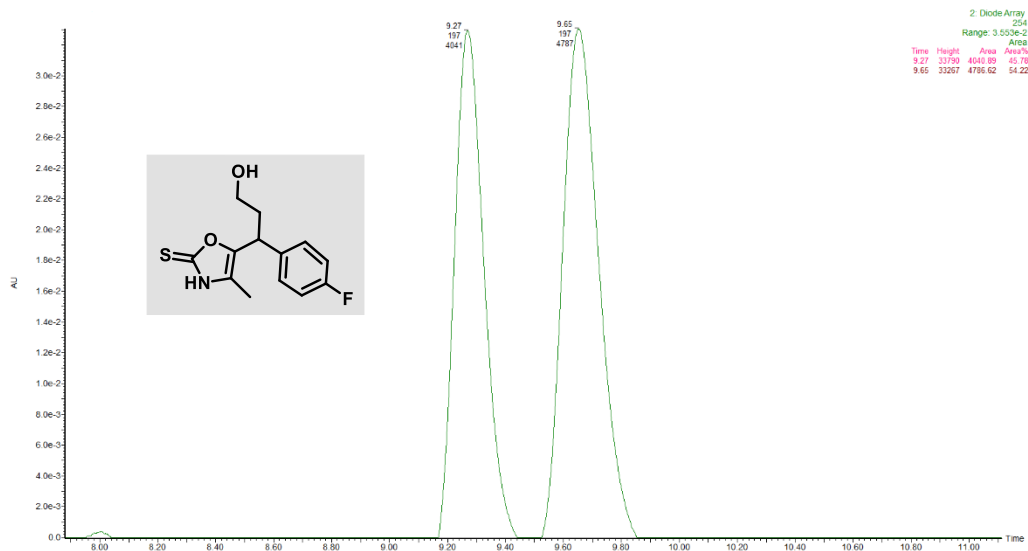
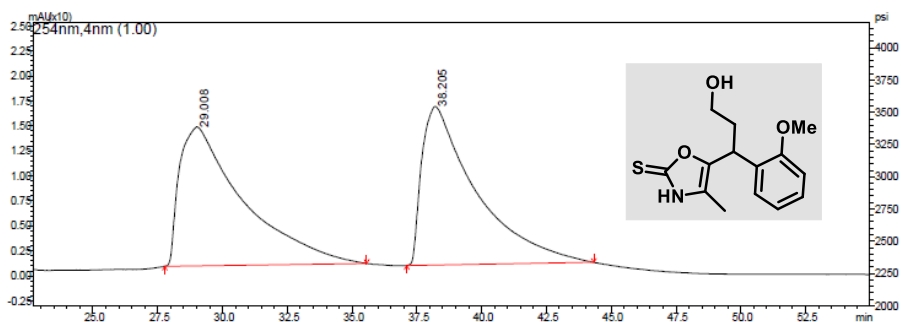
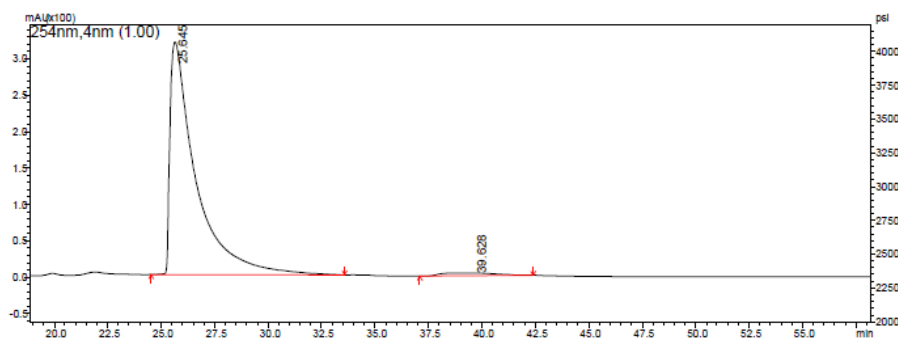


FIGURA 7.55 – Cromatograma do composto **110e**. Coluna ACQUITY UPC² Trefoil CEL1 OD: inicial: 100% CO₂, 5 – 7 min: 90:10 CO₂/MeOH, 7 – 15 min: 100% CO₂; 1,0 mL/min., λ = 254 nm τ_{minor} = 9,64 min, τ_{major} = 9,23 min.



PDA Ch1 254nm 4nm

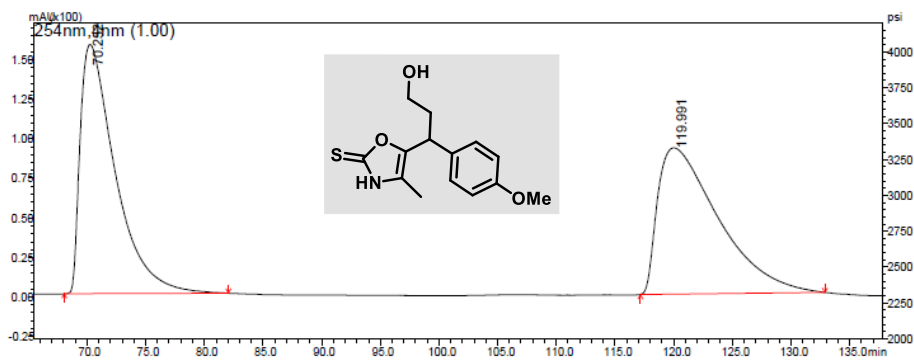
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	29.008	2363700	13902	50.603	46.726
2	38.205	2307329	15850	49.397	53.274
Total		4671029	29752	100.000	100.000



PDA Ch1 254nm 4nm

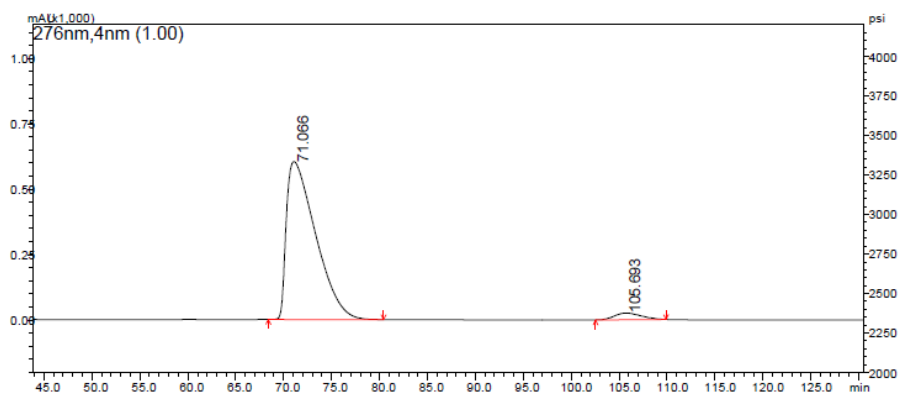
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	25.645	26895222	319759	97.445	98.800
2	39.628	705164	3884	2.555	1.200
Total		27600386	323642	100.000	100.000

FIGURA 7.56 – Cromatograma do composto **110f**. Coluna Daicel Chiralpak AS-H: 90:10 hexane/iPrOH, 1,0 mL/min., $\lambda = 254 \text{ nm}$ $\tau_{\text{minor}} = 25,6 \text{ min}$, $\tau_{\text{major}} = 39,6 \text{ min}$.



PDA Ch1 254nm 4nm

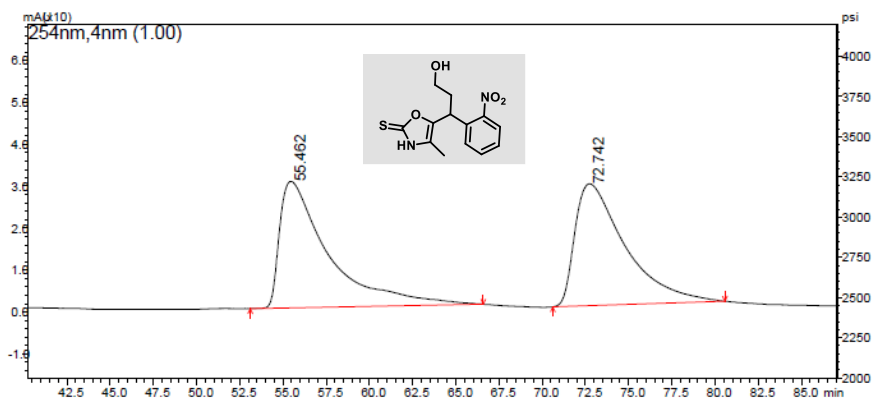
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	70.252	32767573	157603	49.604	63.022
2	119.991	33290762	92472	50.396	36.978
Total		66058335	250075	100.000	100.000



PDA Ch1 276nm 4nm

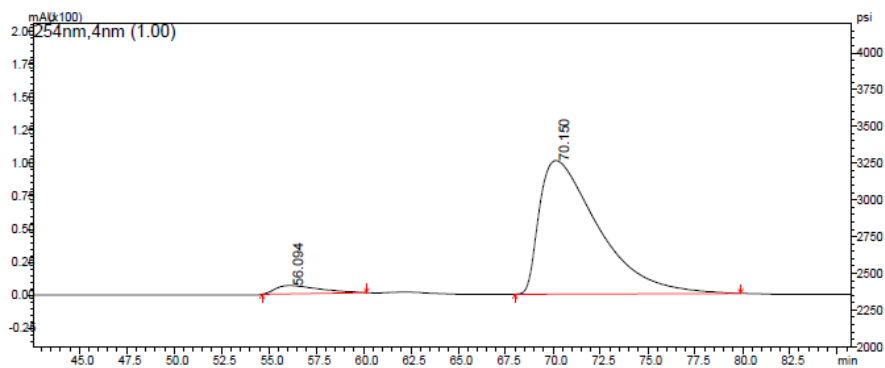
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	71.066	128332347	604543	96.308	95.981
2	105.693	4920149	25312	3.692	4.019
Total		133252496	629855	100.000	100.000

FIGURA 7.57 – Cromatograma do composto **110g**. Coluna Daicel Chiralpak AS-H: 90:10 hexane/iPrOH, 1,0 mL/min., $\lambda = 254 \text{ nm}$ $\tau_{\text{minor}} = 71,1 \text{ min}$, $\tau_{\text{major}} = 105,7 \text{ min}$.



PDA Ch1 254nm 4nm

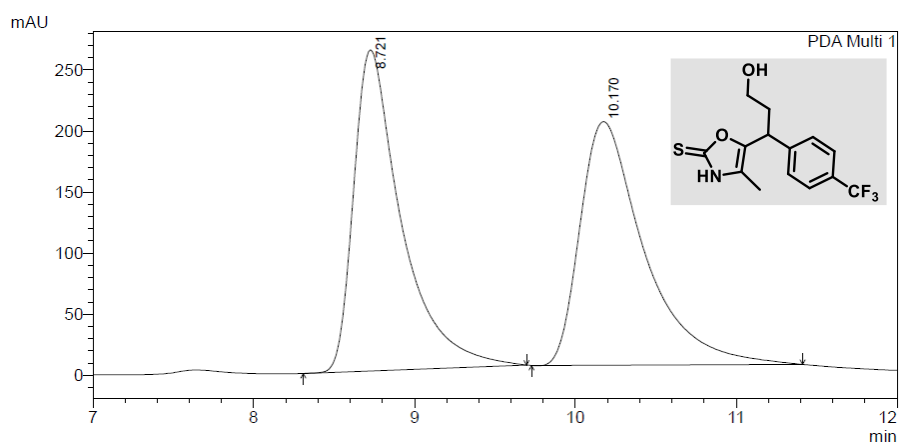
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	55.462	5948798	30174	50.311	50.944
2	72.742	5875351	29055	49.689	49.056
Total		11824148	59229	100.000	100.000



PDA Ch1 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	56.094	1001313	6297	4.366	5.861
2	70.150	21935446	101144	95.634	94.139
Total		22936759	107441	100.000	100.000

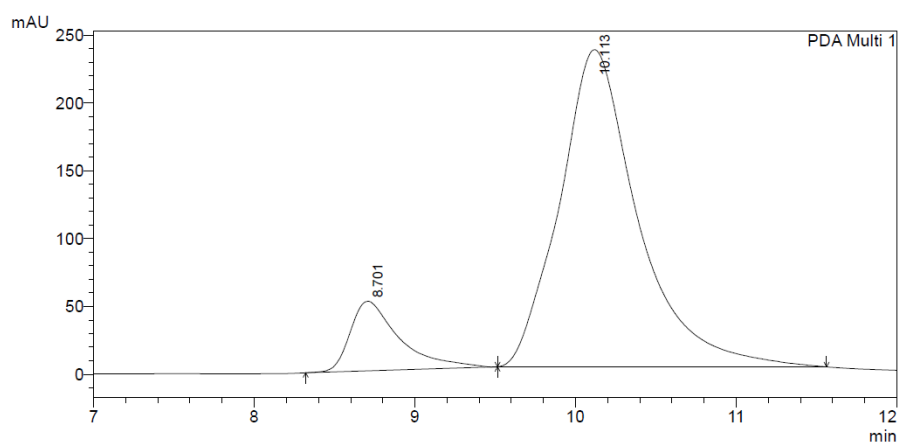
FIGURA 7.58 – Cromatograma do composto **110h**. Coluna Daicel Chiralpak AS-H: 90:10 hexane/iPrOH, 1,0 mL/min., $\lambda = 254 \text{ nm}$ $\tau_{\text{minor}} = 56,1 \text{ min}$, $\tau_{\text{major}} = 70,1 \text{ min}$.



PeakTable

PDA Ch1 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	8.721	5422029	262752	49.522	56.856
2	10.170	5526658	199387	50.478	43.144
Total		10948687	462139	100.000	100.000

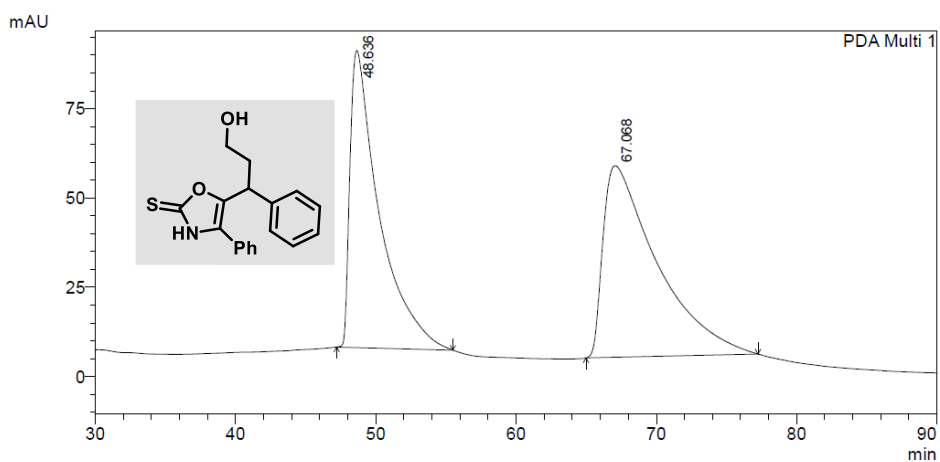


PeakTable

PDA Ch1 254nm 4nm

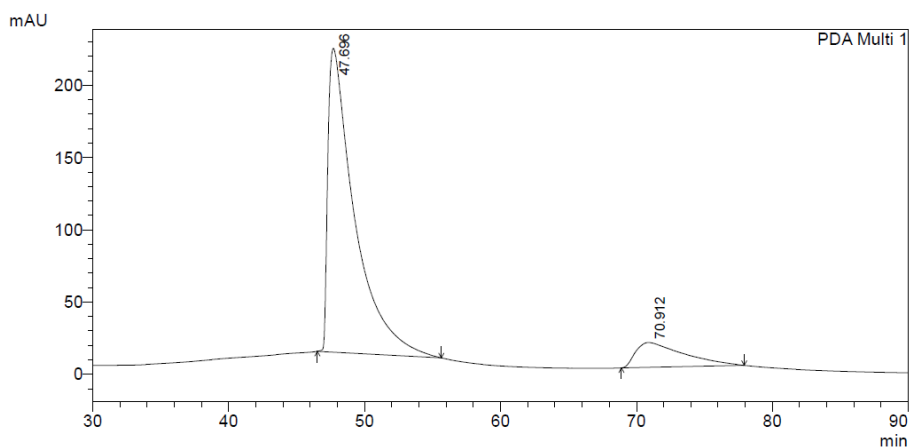
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	8.701	1090556	51366	12.099	18.012
2	10.113	7922745	233805	87.901	81.988
Total		9013302	285171	100.000	100.000

FIGURA 7.59 – Cromatograma do composto **110i**. Coluna Daicel Chiralpak AS-H: 90:10 hexane/iPrOH, 1,0 mL/min., $\lambda = 254 \text{ nm}$ $\tau_{\text{minor}} = 8,7 \text{ min}$, $\tau_{\text{major}} = 10,1 \text{ min}$.



PeakTable

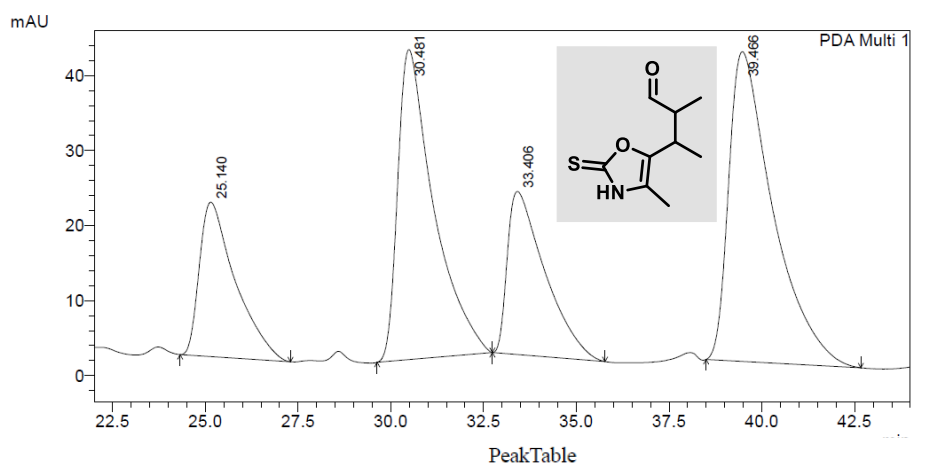
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	48.636	12021129	83149	45.572	60.791
2	67.068	14357278	53629	54.428	39.209
Total		26378407	136777	100.000	100.000



PeakTable

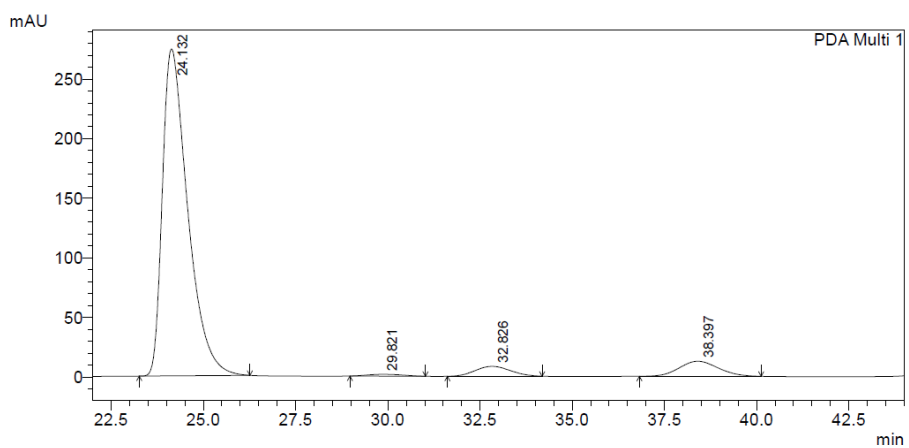
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	47.696	28631616	210241	87.240	92.454
2	70.912	4187820	17161	12.760	7.546
Total		32819436	227402	100.000	100.000

FIGURA 7.60 – Cromatograma do composto **110j**. Coluna Daicel Chiralpak AS-H: 90:10 hexane/iPrOH, 1,0 mL/min., $\lambda = 254 \text{ nm}$ $\tau_{\text{minor}} = 70,9 \text{ min}$, $\tau_{\text{major}} = 47,7 \text{ min}$.



PDA Ch1 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	25.140	1385792	20582	15.169	16.472
2	30.481	2788201	41342	30.520	33.087
3	33.406	1533803	21735	16.789	17.395
4	39.466	3427768	41291	37.521	33.046
Total		9135564	124950	100.000	100.000

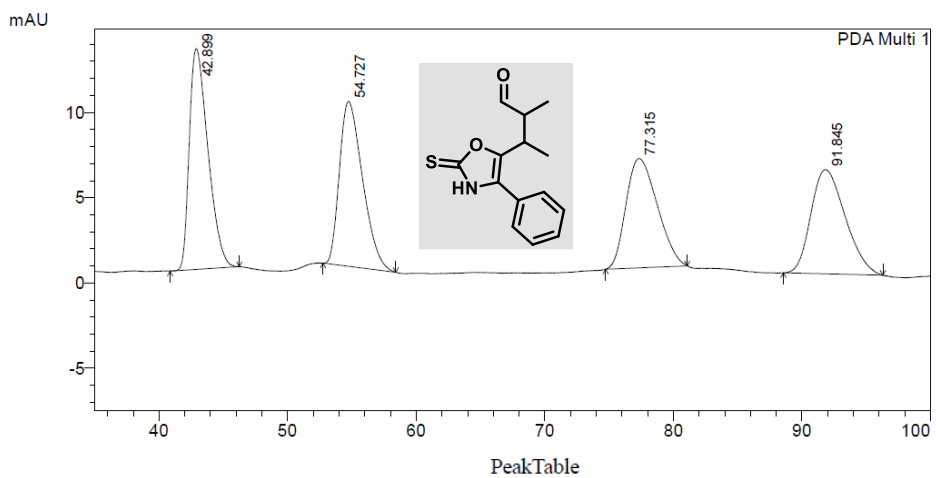


PeakTable

PDA Ch1 254nm 4nm

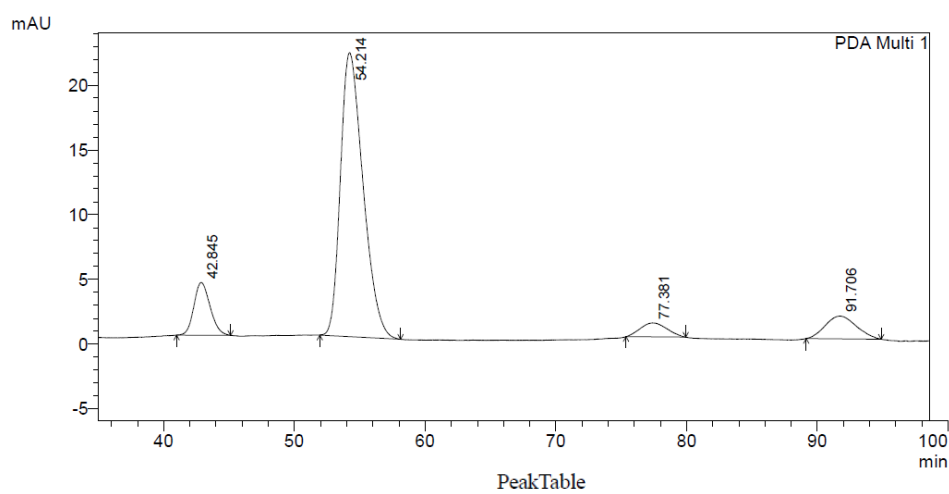
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	24.132	13095224	274210	89.141	92.415
2	29.821	105744	1583	0.720	0.534
3	32.826	556977	8298	3.791	2.797
4	38.397	932509	12626	6.348	4.255
Total		14690454	296717	100.000	100.000

FIGURA 7.61 – Cromatograma do composto **114a**. Coluna Daicel Chiralpak AD-H: 90:10 hexane/iPrOH, 0,8 mL/min., $\lambda = 254 \text{ nm}$ $\tau_{\text{minor}} = 32,8 \text{ min}$, $\tau_{\text{major}} = 24,1 \text{ min}$.



PDA Ch1 254nm 4nm

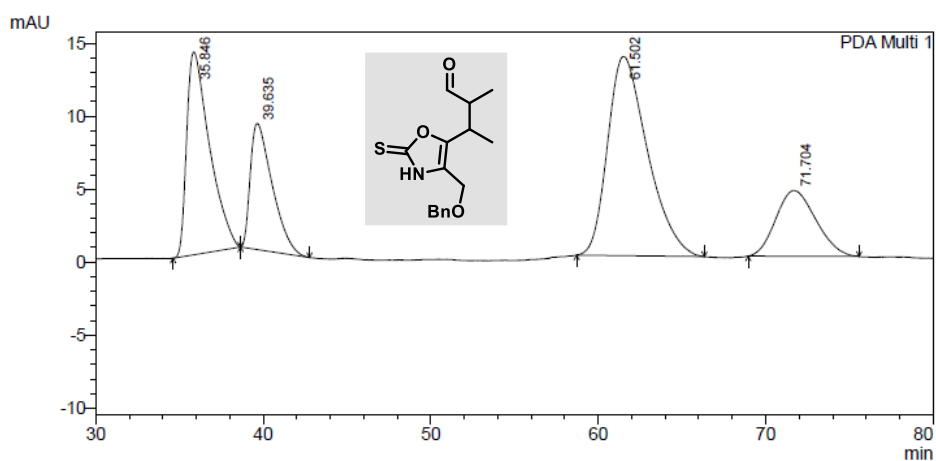
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	42.899	1304512	12953	27.529	36.835
2	54.727	1210833	9682	25.552	27.533
3	77.315	1086939	6416	22.937	18.244
4	91.845	1136435	6114	23.982	17.387
Total		4738720	35164	100.000	100.000



PDA Ch1 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	42.845	352973	4081	10.279	14.144
2	54.214	2640017	21932	76.879	76.021
3	77.381	150497	1075	4.383	3.728
4	91.706	290509	1762	8.460	6.107
Total		3433995	28850	100.000	100.000

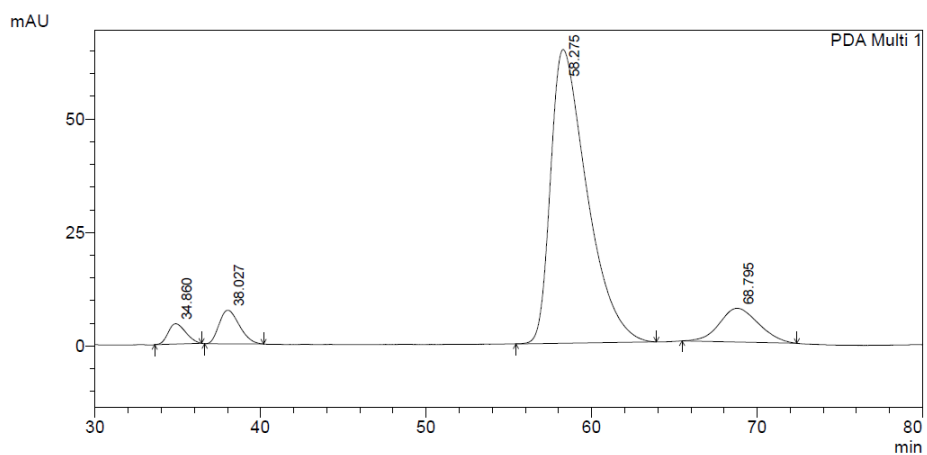
FIGURA 7.62 – Cromatograma do composto **114b**. Coluna Daicel Chiralpak AS-H: 90:10 hexane/iPrOH, 0,8 mL/min., $\lambda = 254 \text{ nm}$ $\tau_{\text{minor}} = 42,8 \text{ min}$, $\tau_{\text{major}} = 54,2 \text{ min}$.



PeakTable

PDA Ch1 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	35.846	1321265	13909	25.810	34.151
2	39.635	787558	8646	15.384	21.229
3	61.502	2263114	13662	44.209	33.544
4	71.704	747230	4511	14.597	11.077
Total		5119167	40728	100.000	100.000



PeakTable

PDA Ch1 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	34.860	331691	4497	2.750	5.351
2	38.027	631520	7422	5.235	8.832
3	58.275	9875725	64681	81.868	76.975
4	68.795	1224054	7429	10.147	8.841
Total		12062990	84029	100.000	100.000

FIGURA 7.63 – Cromatograma do composto **114c**. Coluna Daicel Chiralpak AS-H: 90:10 hexane/iPrOH, 1,0 mL/min., $\lambda = 254 \text{ nm}$ $\tau_{\text{minor}} = 34,9 \text{ min}$, $\tau_{\text{major}} = 58,3 \text{ min}$.