

Pedro Rafael Dias Simões

SÍNTESE DE TIAZOLIDINAS QUIRAIS PARA REAÇÕES ALDÓLICAS ASSIMÉTRICAS

Mestrado em Química
Departamento de Química
FCTUC

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Pedro Rafael Dias Simões

SÍNTESE DE TIAZOLIDINAS QUIRAIS PARA REAÇÕES ALDÓLICAS ASSIMÉTRICAS

Dissertação apresentada para provas de Mestrado em Química, Área de
especialização em Química Avançada e Industrial

Orientação: Professora Doutora Dina Maria Bairrada Murtinho

Setembro 2016

Universidade de Coimbra

Agradecimentos

Terminada mais uma etapa, gostaria de agradecer a quem de uma forma ou de outra contribuiu para o meu sucesso ao longo deste período:

Especialmente à Professora Doutora Dina Maria Bairrada Murtinho pela oportunidade de realizar o meu estágio de mestrado em química avançada no Grupo de Orgânica, pela ajuda, orientação, disponibilidade e conhecimento que me transmitiu ao longo destes anos.

À Professora Doutora Maria Elisa da Silva Serra pela disponibilidade para me ajudar e apoio ao longo deste trabalho.

À D. Lurdes por toda a boa disposição e ajuda.

Ao Mestre Pedro Cruz pela colaboração nos estudos de RMN.

A todas as pessoas do Grupo de Orgânica pelo tempo e dedicação no sentido de me orientar, bem como todos os bons momentos passados. Um especial obrigado aos meus companheiros de mestrado, Américo, César, Márcia, Nélia, Ricardo, Sara e Victória pela companhia e bons momentos dentro e fora do laboratório.

A todos os meus amigos, por todas as vivências ao longo destes anos. Coimbra não teria o mesmo encanto sem os momentos, histórias e risadas que proporcionaram.

E claro, um grande obrigado a toda a minha família, em especial aos meus pais, Arminda Dias e Vitor Simões, que me proporcionaram a realização desta formação e ter conhecido pessoas fantásticas.

Um grande obrigado a todos

*“Keep your eyes on the stars and
your feet on the ground”*

Franklin Delano Roosevelt

Índice

Abreviaturas.....	ix
Resumo.....	xi
Abstract.....	xiii
1. Introdução.....	1
1.1 Compostos quirais.....	1
1.2 Síntese enantiosseletiva.....	3
1.3 Organocatálise.....	5
1.4 Reações aldólicas.....	8
1.4.1 Reações aldólicas intramoleculares.....	8
1.4.2 Reações aldólicas intermoleculares.....	12
1.4.3 Uso de aditivos em reações aldólicas intermoleculares.....	16
1.4.4 Catalisadores utilizados em reações aldólicas intermoleculares.....	18
2. Resultados e discussão.....	25
2.1 Síntese de organocatalisadores.....	25
2.2 Reações de organocatálise.....	38
3. Conclusão.....	61
4. Experimental.....	65
4.1 Materiais e métodos.....	65
4.1.1 Aparelhagem utilizada.....	65
4.1.2 Reagentes e secagem de solventes.....	66
4.2 Síntese dos organocatalisadores.....	67
4.3 Procedimento geral para as reações aldólicas.....	82
5. Referências.....	83

Abreviaturas

Durante o trabalho são utilizadas as seguintes abreviaturas:

RMN ^1H - ressonância magnética nuclear protónica

RMN ^{13}C - ressonância magnética nuclear de carbono 13

TLC- cromatografia de camada fina do inglês "thin layer chromatography"

ee- excesso enantiomérico

(Boc) $_2$ O- dicarbonato de di-*t*-butilo

THF- tetra-hidrofurano

DMF- dimetilformamida

DMSO- dimetilsulfóxido

DFT- Teoria do funcional da densidade

IV- espectroscopia de Infravermelho

p. f.- ponto de fusão

Na descrição dos espectros de ressonância magnética nuclear são utilizadas as seguintes abreviaturas:

aprox.- aproximadamente

d- dubleto

dd- duplo dubleto

m- multipletto

q- quarteto

s- singuleto

sl- singuleto largo

t- tripleto

Resumo

A organocatálise é uma área de investigação em grande crescimento nos últimos anos pois possui várias vantagens relativamente à utilização de catalisadores metálicos, nomeadamente a não utilização de metais e a possibilidade de efetuar as reações em condições não inertes e não anidras.

Neste trabalho, foram preparados vários derivados de tiazolidinas quirais, partindo da L-cisteína, por reação do grupo ácido com várias aminas, formando amidas. Foram introduzidas diferentes funcionalizações, tais como tioureias e sulfonamidas, bem como grupos com diferentes volumes de modo a controlar o impedimento estéreo dos diferentes organocatalisadores.

Os organocatalisadores sintetizados foram ensaiados em reações aldólicas intermoleculares entre a acetona e o *p*-nitrobenzaldeído, sendo obtidas conversões até 50% e *ee* até 69%. Para além disso, foram testados vários aditivos quirais e não quirais em reações aldólicas, com o objetivo de melhorar a eficiência dos vários organocatalisadores. Na sua maioria, os aditivos possuem grupos ácido, capazes de formar pontes de hidrogénio com os organocatalisadores e substrato, que permitem melhorar os resultados de conversão e excesso enantiomérico das reações aldólicas. Um dos aditivos que se revelou mais promissor foi o ácido (*S*)-(+)-mandélico, que, em conjugação com o organocatalisador (*R*)-*N*-((*S*)-feniletil)-1,3-tiazolidina-4-carboxamida, permitiu obter conversões até 97% e *ee* até 52%. A reação aldólica foi ainda estendida ao estudo de outros substratos aromáticos para além do *p*-nitrobenzaldeído. O melhor resultado foi obtido com o *p*-bromobenzaldeído com uma conversão de 22% e um *ee* de 89%, utilizando a (*R*)-*N*-[2-(3-feniltioureído)fenil]-1,3-tiazolidina-4-carboxamida.

Foi ainda efetuada uma tentativa de racionalização dos resultados obtidos com os vários aditivos com base nos pKa dos diferentes ácidos e nos possíveis estados de transição formados no decurso da reação de catálise.

Abstract

Organocatalysis is a growing area of research in recent years because it has several advantages over the use of metal catalysts, in particular the absence of metals and the possibility of carrying out the reactions in non-inert and non-anhydrous conditions.

In this work, several chiral thiazolidine derivatives were prepared, starting from L-cysteine by reacting the acid group with various amines to form amides. Different functionalities were introduced, such as sulfonamides and thioureas as well as groups with different volumes so as to control the steric hindrance of the different organocatalysts.

The organocatalysts synthesized were tested in intermolecular aldol reactions between acetone and *p*-nitrobenzaldehyde, giving conversions up to 50% and *ee* up to 69%. In addition, we tested several chiral and achiral additives in the aldol reactions in an attempt to improve the efficiency of the organocatalysts. Most of the additives have acid groups capable of forming hydrogen bonds with both the substrate and organocatalysts, which could improve the conversions and enantiomeric excesses of the aldol reactions. One of the additives that proved most promising was (*S*)-(+)-mandelic acid, which, in conjunction with organocatalyst (*R*)-*N*-((*S*)-phenylethyl)-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, afforded conversions up to 97% and *ee* up to 52%. The aldol reaction was also extended to the study of other aromatic substrates in addition to *p*-nitrobenzaldehyde. The best result was obtained with *p*-bromobenzaldehyde, a conversion of 22% and an *ee* of 89% using (*R*)-*N*-[2-(3-phenylthioureide)phenyl]-1,3-thiazolidine-4-carboxamide as organocatalyst.

We also tried to rationalize the results obtained with various additives based on their pKa and structures of the catalytic reaction.

Capítulo 1

Introdução

1.1- Compostos quirais

A quiralidade mantém um estreito elo com a vida. A homoquiralidade biológica usa apenas um dos enantiómeros, muitas vezes ignorando o outro e, outras vezes, a presença do enantiómero errado pode levar a consequências mais ou menos graves. Por exemplo, as proteínas animais e vegetais apenas utilizam um dos enantiómeros como bloco de construção, os L-aminoácidos. Por outro lado, os açúcares presentes no DNA e RNA são enantiómeros *R*. Contudo, a origem desta dissimetria biológica permanece um mistério até à data. Assim, a quiralidade é um dos conceitos mais importantes na indústria farmacêutica moderna, devido à diferente atividade biológica que dois enantiómeros de um fármaco podem ter, mas também noutras indústrias como a alimentar e das fragrâncias, pois um enantiómero pode ter paladar ou aroma diferente do outro. Esta estereosseletividade de fármacos quirais advém tanto da farmacodinâmica como da farmacocinética envolvida, que pode ser diferente devido à diferente orientação espacial de dois enantiómeros.¹

O caso mais famoso de um fármaco cujos enantiómeros possuem atividade

distinta é o da talidomida, que foi usada como um sedativo durante a década de 60, administrado a mulheres grávidas para combater o enjoo matinal. Este era vendido como mistura racémica, onde o enantiómero *S* tem o efeito pretendido, ou seja, combate o enjoo matinal enquanto o enantiómero *R* causa deformações no feto. Na figura 1.1, podemos observar os dois enantiómeros da carvona. Enquanto o enantiómero *R*, composto (a) pode ser encontrado no óleo de hortelã, o *S*, composto (b) está presente no óleo das sementes do cominho. A forma diferenciada como os dois enantiómeros interagem com os receptores presentes nas células nervosas do nariz humano dá origem a diferentes odores.²

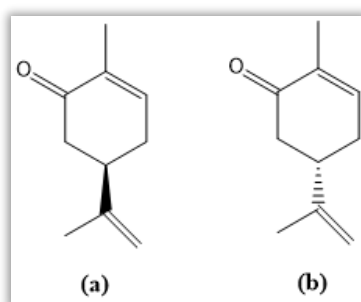


Figura 1.1- As duas formas enantioméricas da carvona

A quiralidade de uma molécula pode advir de vários fatores, tais como a presença de carbonos assimétricos, heteroátomos quirais, eixos de quiralidade, planos de quiralidade ou helicidade. Muitos compostos quirais de interesse podem ser obtidos da natureza. Contudo, a maior parte tem que ser sintetizado, daí o grande interesse em novas estratégias de síntese que permitam obter compostos quirais com bons rendimentos e bons excessos enantioméricos. O excesso enantiomérico é determinado pela seguinte expressão:

$$ee = \frac{(R-S)}{(R+S)} \times 100$$

Se o número de moles de *R* e *S* for igual, então o excesso enantiomérico é zero e estamos na presença de uma mistura racémica.³

1.2- Síntese enantiosseletiva

Aminoácidos opticamente ativos tais como a alanina e a isovalina podem estar presentes em meteoritos carbonáceos com um excesso enantiomérico de 15% do enantiômero L. De acordo com os estudos realizados por Pizzarello e Weber, estes aminoácidos conseguem catalisar a dimerização aldólica de glicolaldeído, bem como a reação entre o glicolaldeído e formaldeído produzindo derivados açucarados.⁴ A prolina, o aminoácido natural mais eficiente em reações aldólicas, praticamente não existe em meteoritos. Contudo, prolina opticamente ativa pode ser produzida em nuvens interestelares através de fotólise assimétrica, indicando que a prolina também pode ter sido transportada para a Terra.⁵

Em 1894, Hermann Emil Fisher introduziu o conceito de indução assimétrica, quando descreveu a formação seletiva de D-glucose por parte de plantas devido à influência de substâncias opticamente ativas presentes na clorofila. Para além disso, Fisher foi responsável pela primeira síntese enantiosseletiva, em resultado dos seus estudos de transformação de açúcares.⁶ Contudo, muitas vezes, a primeira síntese enantiosseletiva é atribuída a Willy Marckwald, 10 anos mais tarde, quando este promoveu a descarboxilação do ácido 2-etil-2-metilalónico e obteve um ligeiro excesso enantiomérico do produto levógiro do ácido 2-metilbutírico.⁷

A síntese enantiosseletiva, ou síntese assimétrica, pode ser definida como um método de conversão de um substrato não quiral num produto quiral. Esta assimetria é consequência das diferentes interações intermoleculares que existem nos estados de transição das moléculas envolvidas, conduzindo a configurações com energias também diferentes, e assim formando preferencialmente um estereoisómero em vez do outro. A figura **1.2** mostra como as diferenças nas energias de Gibbs para a formação de dois enantiómeros na presença de um determinado catalisador quiral, permitem obter preferencialmente um dos enantiómeros.

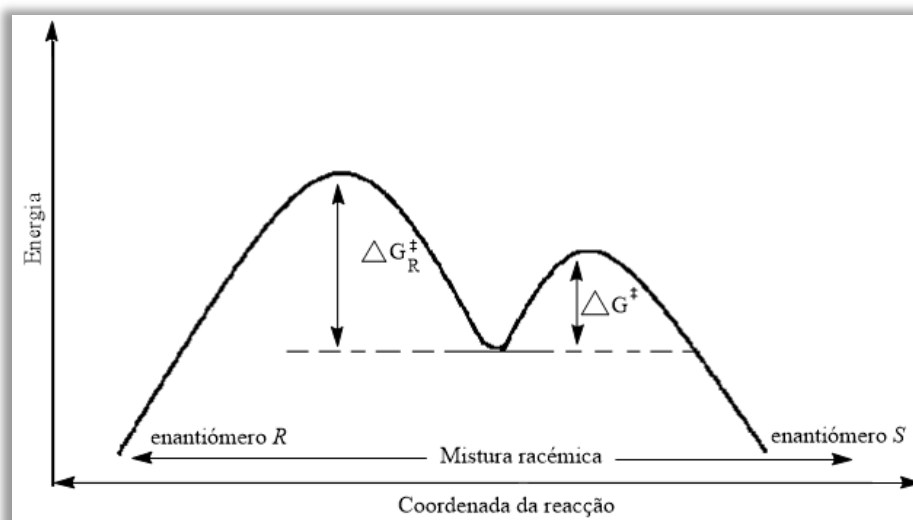


Figura 1.2- Reação catalisada por um catalisador quiral

Por outro lado, se as energias de Gibbs para a transformação dos dois enantiómeros forem iguais, para um determinado catalisador, iremos obter uma mistura racémica (figura 1.3).⁸

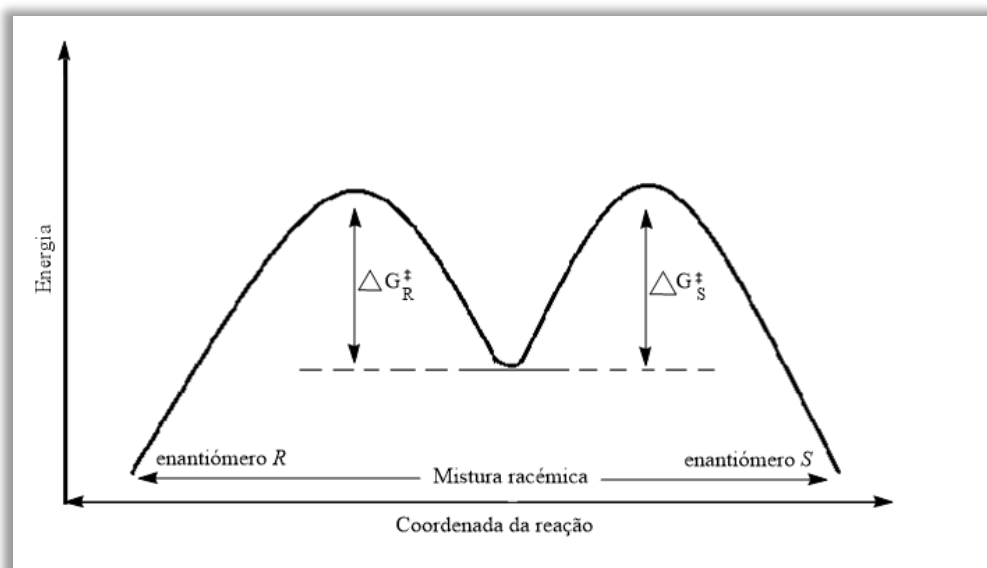
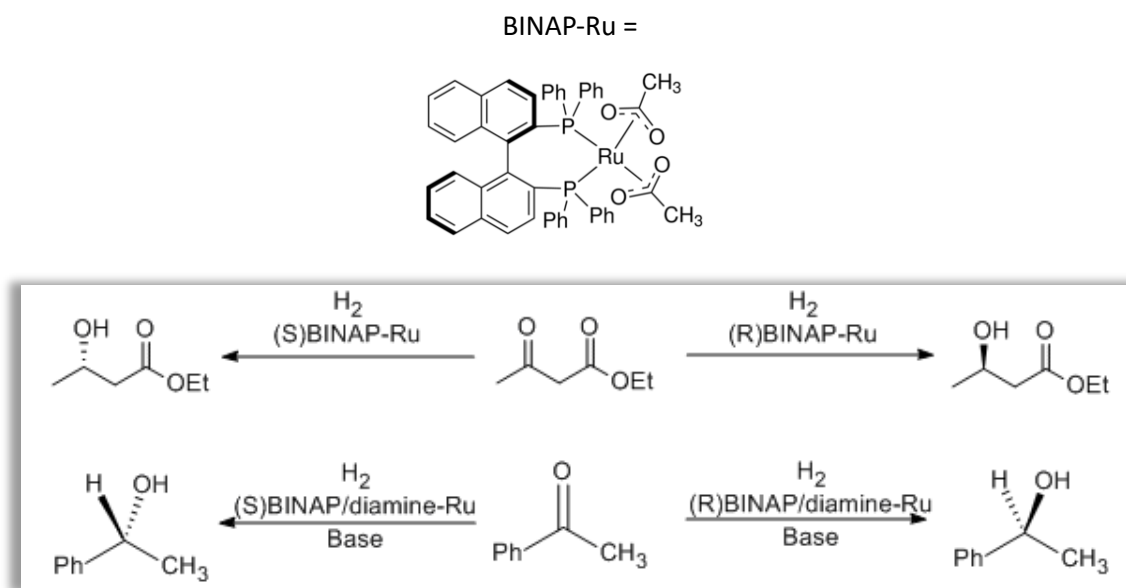


Figura 1.3- Reação catalisada por um catalisador aquiral

No último século têm sido publicados muitos estudos com o objetivo de melhorar os métodos de obtenção de enantiómeros puros. Uma das estratégias com maior desenvolvimento nos últimos anos consiste na utilização de catalisadores quirais para

indução de quiralidade. Como exemplo pode citar-se a reação de hidrogenação de cetonas, aldeídos e iminas, que valeu o prémio Nobel a Ryoji Noyori e a William Knowles, em 2001 (esquema 1.1). Os catalisadores utilizados na hidrogenação assimétrica de Noyori são complexos de rutênio e a configuração do catalisador é que define a configuração do produto. Atualmente, este tipo de hidrogenação é amplamente usada na preparação de vários medicamentos tais como o agente antibacteriano levofloxina e o antibiótico carbapenem.⁹



Esquema 1.1

1.3- Organocatálise

Até à década de 90, a catálise assimétrica era definida como "uma reação na presença de um catalisador enantiomericamente puro, que pode ser uma enzima ou um complexo organometálico, usada para produzir grandes quantidades de um composto opticamente ativo a partir de um precursor que pode ser quiral ou aquiral". A ascensão da catálise utilizando metais de transição levou ao esquecimento da organocatálise durante várias décadas. Contudo, com o passar dos anos, esta visão foi

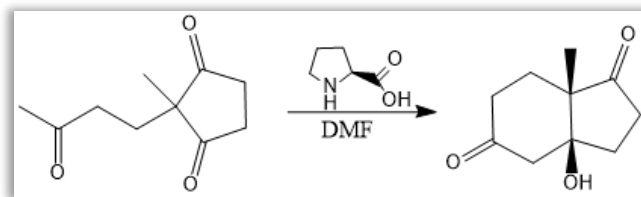
significativamente alterada e, atualmente, a catálise assimétrica assenta em 3 pilares: biocatálise, catálise usando complexos organometálicos e organocatálise.¹⁰

Os organocatalisadores têm particular interesse devido ao facto de apresentarem diversas vantagens relativamente aos catalisadores organometálicos convencionais. A ausência de um metal é desde logo uma vantagem relevante, quer em termos de custo, pois alguns dos metais utilizados são caros, quer em termos ambientais, já que estes são geralmente tóxicos. Para além disso, as condições de reação costumam ser mais atrativas, pois, regra geral, os organocatalisadores são ativos mesmo na ausência de temperaturas e pressões elevadas. A presença de água no meio reaccional pode também não afetar a atividade destes catalisadores e, em alguns casos, pode ser benéfica. Para além disso, em muitas reações de organocatálise podem ser utilizadas condições aeróbias.¹¹

Podem distinguir-se essencialmente 4 tipos de organocatalisadores: bases de Lewis, ácidos de Lewis, bases de Brønsted e ácidos de Brønsted. Estes catalisadores iniciam o seu ciclo catalítico doando ou aceitando eletrões de um substrato ou estado de transição. Os organocatalisadores mais utilizados são bases de Lewis, de que são exemplo as aminas e os carbenos, ao passo que os ácidos de Lewis são menos utilizados. Um conceito relativamente novo é o da utilização de ácidos e bases de Brønsted como organocatalisadores. É esperado que este subgrupo de catalisadores rivalize em termos de atividade com os catalisadores preparados a partir de metais de transição.¹²

Um dos primeiros resultados promissores na área da organocatálise enantiosseletiva foi obtido em 1970 e ficou conhecido como a reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechart (esquema **1.2**). Utilizou-se um aminoácido natural como catalisador, a (S)-prolina, tendo-se obtido conversões até 52% e excessos enantioméricos até 74%. Esta reação é ainda hoje muito utilizada na síntese de vários esteróides.¹³

Mesmo assim, os catalisadores organometálicos dominaram as décadas seguintes. Contudo, no ano de 2000, Barbas III estudou vários organocatalisadores em catálise assimétrica, sobretudo derivados da prolina em reações aldólicas. Os resultados obtidos por Barbas III redespertaram o interesse na organocatálise que estava



Esquema 1.2

esquecida nas últimas décadas, desencadeando um crescimento enorme do número de publicações nesta área da síntese assimétrica nos anos seguintes, com muitos dos organocatalisadores desenvolvidos a terem por base a (*S*)-prolina. Regra geral, as percentagens de conversão e excessos enantioméricos são mais elevados para organocatalisadores com estruturas mais rígidas, sobretudo em torno do centro quiral.¹⁴

Os organocatalisadores mais encontrados na literatura podem ser agrupados em várias classes, de acordo com a tabela 1.1.

Tabela 1.1- Exemplos de organocatalisadores encontrados na literatura

Tipos de organocatalisadores	Exemplos
Bases de Lewis	
Ácidos de Brønsted	
Aminoácidos naturais e derivados	
Ureias e tioureias	
Guanidinas	

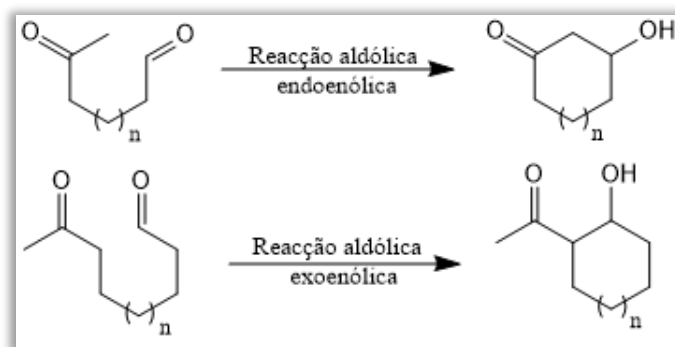
1.4- Reações aldólicas

As reações aldólicas são das reações de formação de ligações C-C mais importantes e utilizadas em síntese orgânica. As reações aldólicas combinam a adição nucleofílica, quando catalizadas por ácidos, com a enolização, que pode ser catalisada quer por ácidos quer por bases. Assim, as reações aldólicas podem ser catalisadas por ácidos e bases de Brønsted e de Lewis.⁸

As reações aldólicas podem ser divididas em intramoleculares e intermoleculares, que serão explicadas detalhadamente em seguida.

1.4.1- Reações aldólicas intramoleculares

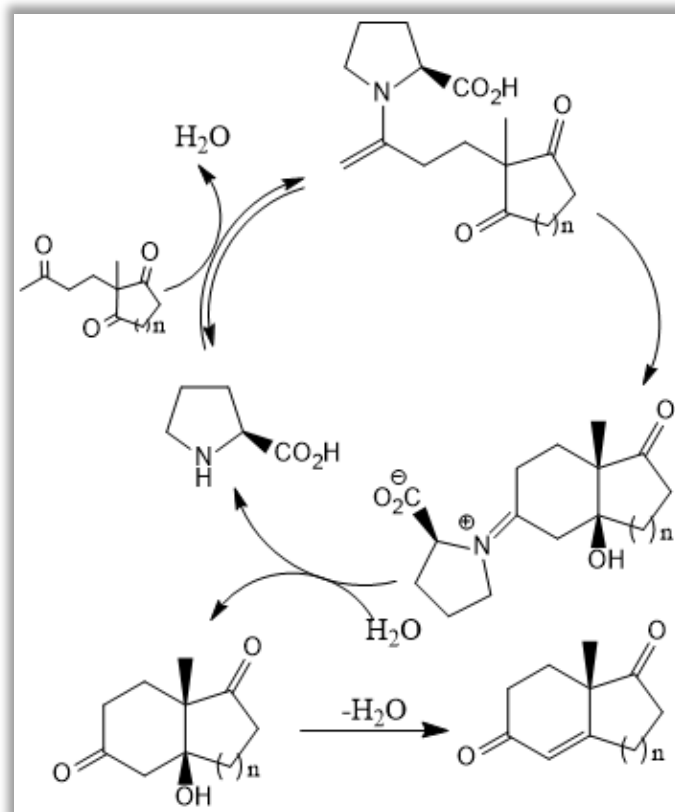
Existem 2 tipos de reações aldólicas intramoleculares denominadas endoenólicas e exoenólicas, dependendo do tipo de ciclização observada. Segundo as regras de Baldwin a formação do enol pode ser controlada cinética ou termodinamicamente, conduzindo à formação do produto endo ou exo, respetivamente (esquema 1.3).¹⁵



Esquema 1.3

A reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechart, já mencionada anteriormente como um dos primeiros exemplos da catálise enantiosseletiva, é uma reação aldólica do tipo 6-endoenólica. O esquema 1.4 mostra o ciclo catalítico atualmente aceite para esta

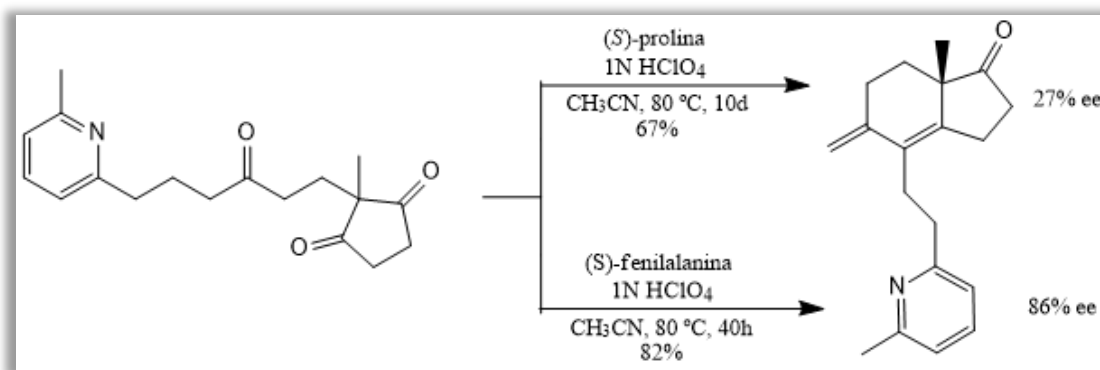
reação catalisada pela (*S*)-prolina. A forma como a enamina formada reage com o grupo carbonilo foi objeto de acesa discussão.¹³



Esquema 1.4

O catalisador de eleição para as reações endoenólicas assimétricas é a prolina. Contudo, o uso de aminoácidos contendo aminas primárias tais como a fenilalanina pode ser vantajoso, sobretudo quando os substratos não são cetonas metílicas. Por exemplo, Danishefsky *et al.* conseguiram um aumento de excesso enantiomérico de produto desejado de 27% para 86% quando foi usada a fenilalanina, em vez da prolina, na ciclização da tricetona apresentada no esquema 1.5.¹⁶

Em 2005, Davies, Smith *et. al* descobriram que a (1*R*, 2*S*)-cispentacina (figura 1.4) um aminoácido quiral, poderia catalisar a reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechart, tendo sido obtidos excessos enantioméricos superiores aos obtidos quando a mesma reação é catalizada pela (*S*)-prolina (90% ee).¹⁷



Esquema 1.5

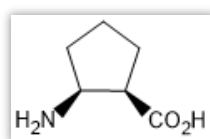
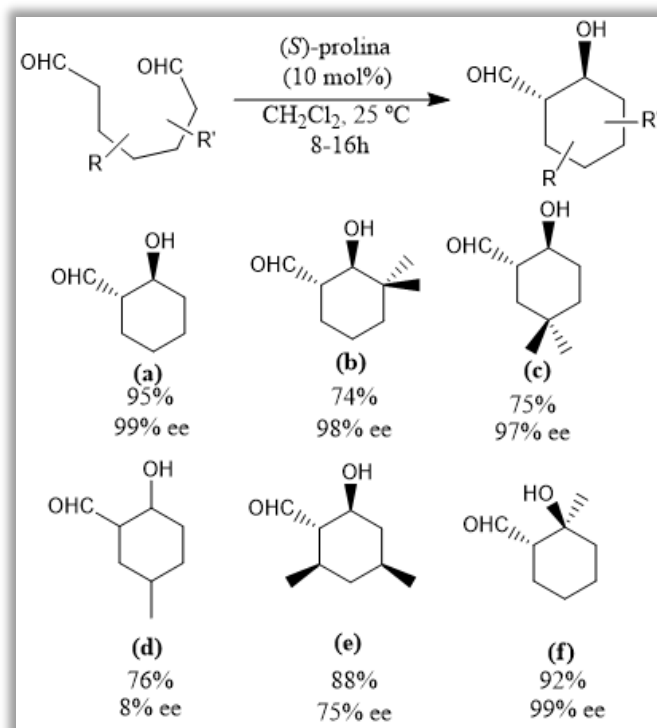


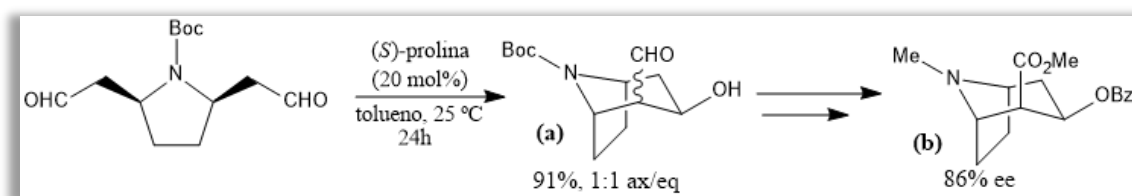
Figura 1.4- A $(1R, 2S)$ -cis-pentacina

As reações aldólicas do tipo exoenólicas não-assimétricas já são conhecidas há várias décadas. Contudo, as primeiras reações exoenólicas assimétricas só foram



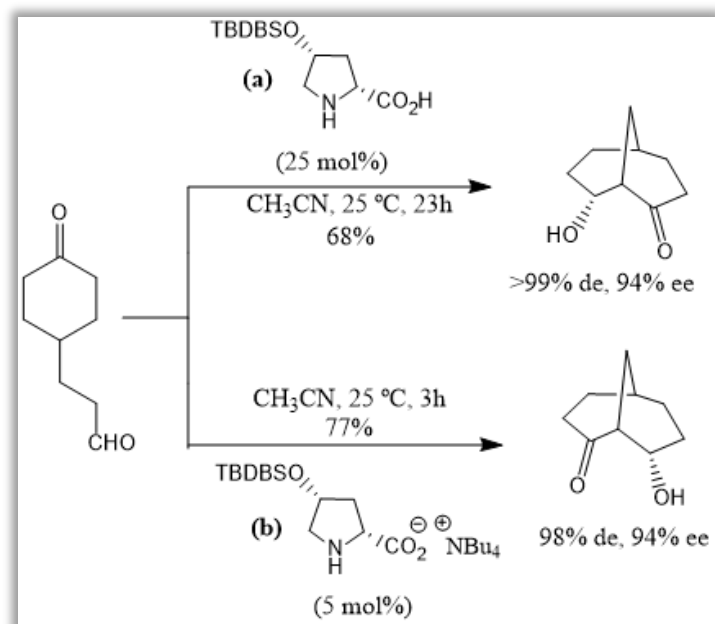
Esquema 1.6

descobertas em 2003. List *et. al* verificaram que vários dialdeídos aquirais derivados do heptanal, na presença de (*S*)-prolina, originavam os produtos *anti*, com elevada enantiosseletividade (esquema 1.6). Podem ser usados diferentes heptanodiais nesta reação tendo-se verificado que a presença de apenas um substituinte na posição 4 tem um efeito desfavorável na estereosseletividade da cicloaldolização, composto **(d)** esquema 1.6.¹⁸ Os substratos usados nesta reação não estão limitados a dialdeídos, pois os cetoaldeídos também podem ser usados.¹⁹ A reação 6-exoenólica catalisada pela (*S*)-prolina tem sido usada na dessimetrização do meso-dialdeído. O composto **(a)** do esquema 1.7, que é um intermediário importante na síntese da cocaína, pode ser obtido com um rendimento de 91%, usando tolueno como solvente e 20 mol% de (*S*)-prolina, à temperatura ambiente (esquema 1.7)²⁰



Esquema 1.7

Em 2005, Iwabuchi *et al.* efetuaram uma reação exoenólica utilizando um cetoaldeído para a síntese da eno-8-hidroxibiciclo[3.3.1]nonan-2-ona (esquema 1.8). Os derivados da prolina **(a)** e **(b)** demonstraram ser catalisadores altamente eficientes para esta reação assimétrica (ee de 94%). A maior atividade catalítica do sal **(b)** quando comparada com o ácido livre pode dever-se ao facto da amina deste composto apresentar maior nucleofilicidade.²¹

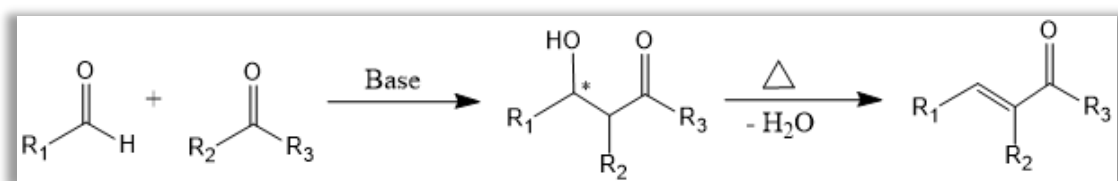


Esquema 1.8

1.4.2- Reações aldólicas intermoleculares

As reações aldólicas intermoleculares serão o foco do nosso trabalho, pelo que será dada particular atenção a estas. As reações aldólicas intermoleculares consistem, normalmente, na reação entre um aldeído e uma cetona, na presença de uma base, conduzindo à formação de uma β -hidroxicetona. A temperatura da reação é importante pois, se for suficientemente elevada, conduz à formação de um alceno, por eliminação de uma molécula de água, via condensação de Mannich (esquema 1.9).

A primeira reação aldólica assimétrica catalisada por uma amina foi desenvolvida por List *et. al* em 2000, utilizando como catalisador a (*S*)-prolina.



Esquema 1.9

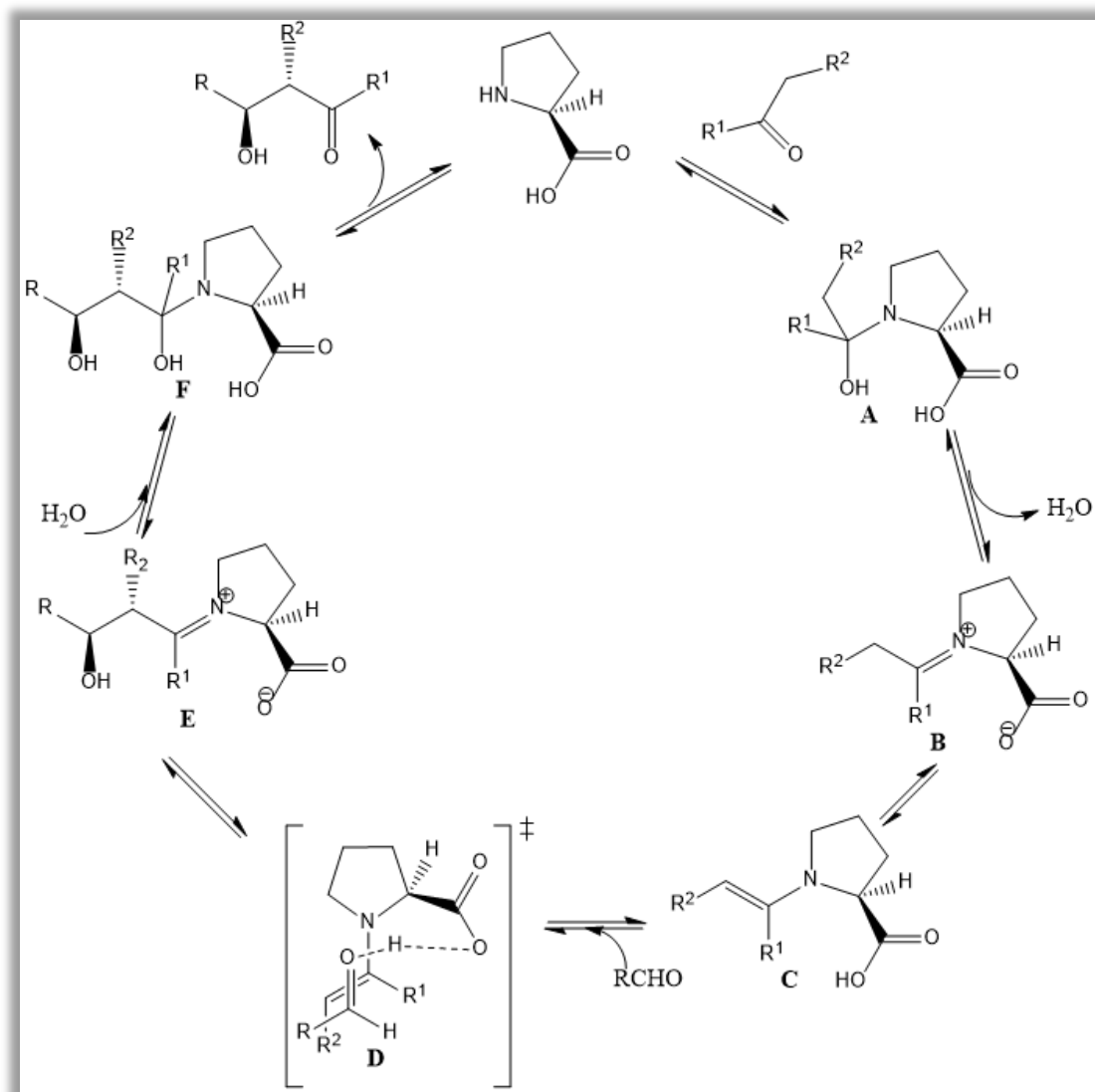
A β -hidroxicetona formada a partir da reação aldólica possui um centro quiral, o qual pode ser de enorme interesse. Caso a base utilizada não permita ter controlo da estereosseletividade da reação, esta levará à formação de uma mistura racémica. Se se pretender ter controlo estereosseletivo sobre a reação, é necessário utilizar uma base quiral que, se for suficientemente ativa, permitirá obter preferencialmente um dos estereoisómeros.

Regra geral, os organocatalisadores mais eficientes nas reações aldólicas têm de ser capazes de formar pontes de hidrogénio e possuir, pelo menos, um átomo de azoto disponível para reagir. Aminoácidos contendo aminas primárias demonstraram ser catalisadores pouco eficientes nas reações aldólicas intermoleculares, mesmo sabendo que, por exemplo, a fenilalanina é um bom catalisador na reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechart. A maior parte das bases utilizadas nas reações aldólicas são derivados da prolina, um aminoácido natural. Outros aminoácidos contendo aminas secundárias foram testados nas reações aldólicas, como por exemplo a *N*-metil-valina, que demonstrou ser completamente ineficiente, nas condições de reação convencionais. Várias piperidinas foram também ensaiadas, mas mostraram, igualmente, uma eficiência muito baixa nestas reações. Outros catalisadores que se mostram eficientes nestas reações são as tiazolidinas, tal como descrito por Barbas III e colaboradores.¹⁴⁻¹⁵

O facto de os organocatalisadores mais eficientes em reações aldólicas terem normalmente átomos de azoto disponíveis para reagir e serem capazes de formar pontes de hidrogénio, serviram de base à proposta mecanística apresentada no esquema **1.10**.¹⁴ Sem um átomo de azoto disponível para reagir, como podemos observar, a formação da enamina não é possível. A possibilidade de o organocatalisador formar pontes de hidrogénio através do grupo ácido da prolina com o aldeído facilita o ataque ao grupo carbonilo e a consequente formação do aldol. A formação do produto *anti* deve-se ao ataque preferencial da enamina ao carbonilo pela face *Re*. Posteriormente, ocorre a hidrólise do produto da adição aldólica e a prolina é regenerada, possibilitando o reinício do ciclo catalítico. Os intermediários **A**, **C**, **D** e **F** puderam ser interceptados e caracterizados através de espetrometria de massa com ionização por eletrospray.²² O facto de este ciclo não estar de acordo com o mecanismo proposto para a reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechart, levou à reformulação deste último. Estudos de

teoria do funcional da densidade (DFT) efetuados por Houk foram muito importantes para caracterizar os estados de transição e cálculos posteriores concordantes com os resultados experimentais vieram confirmar o mecanismo proposto.²³

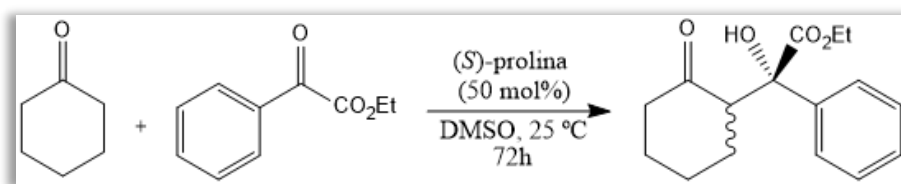
As condições experimentais usadas nas reação aldólicas parecem variar muito de catalisador para catalisador, não sendo, neste momento, possível prever que condições são mais favoráveis para um determinado organocatalisador. Contudo, na maior parte dos casos, o solvente com o qual se obtêm melhores resultados é a acetona, que também funciona como substrato. Outras cetonas como a ciclo-pentanona, ciclo-hexanona e a butanona são também utilizadas como substratos. Como aldeídos, costumam ser utilizados benzaldeído e derivados deste.



Esquema 1.10

Um resultado particularmente interessante foi obtido utilizando ciclo-hexanona, isobutiraldeído ou benzaldeído, numa reação aldólica catalisada pela (*S*)-prolina. Os cálculos DFT de Houk para a determinação da estereosseletividade da reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechart, foram aplicados na reação aldólica intermolecular da ciclo-hexanona com estes dois aldeídos e verificou-se existir uma concordância entre os resultados experimentais e as previsões teóricas. Estes resultados vieram, uma vez mais, confirmar o mecanismo anteriormente proposto.²⁴

Na literatura não existem muitos exemplos de bons resultados obtidos em reações aldólicas intermoleculares de cetonas dadoras com cetonas ativadas aceitadoras. Contudo, Maruoka *et al.* obteve bons resultados utilizando a ciclo-hexanona e o fenilgloxalato de etilo, na presença de (*S*)-prolina como catalisador, com *ee* superiores a 96% (esquema 1.11).²⁵



Esquema 1.11

Também foi demonstrada a possibilidade de utilização de acetona e α -ceto-ácidos, utilizando o derivado da prolinamida da figura 1.5 como catalisador, tendo-se obtido boas conversões e enantiosseletividades. Contudo, ficou demonstrado que, após o segundo ciclo catalítico, a eficiência do catalisador baixa drasticamente.²⁶

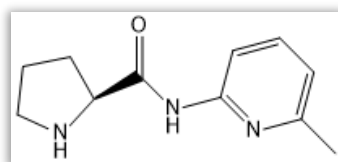
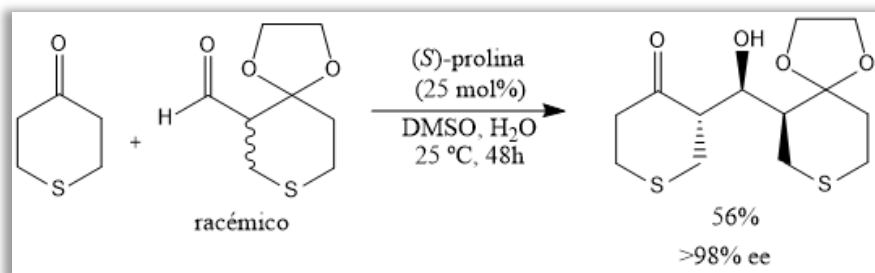


Figura 1.5- Derivado da prolinamida usado na reação aldólica entre a acetona e α -ceto-ácidos

Uma outra aplicação das reações aldólicas estereosseletivas que ainda não foi mencionada é a possibilidade de conseguir resolução cinética de uma mistura racémica

de um aldeído, utilizando a (*S*)-prolina como catalisador, como demonstrado no esquema 1.12. Os resultados obtidos por Ward *et. al* mostram que este método é muito limitado a aldeídos específicos e a conversões relativamente baixas, o que restringe a aplicação da reação aldólica na resolução de misturas racémicas.²⁷



Esquema 1.12

1.4.3- Uso de aditivos nas reações aldólicas intermoleculares

Um dos objetivos do nosso trabalho era averiguar de que forma alguns aditivos influenciam a conversão e os *ee* das reações aldólicas em comparação com outros aditivos ou na ausência destes.

O mecanismo de ação dos aditivos em reações aldólicas ainda não é perfeitamente compreendido. Acredita-se que é formada uma rede de pontes de

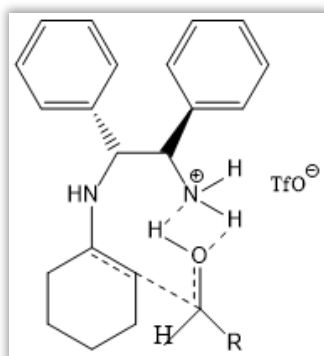


Figura 1.6- Proposta para o estado de transição de reações aldólicas na presença de aditivos

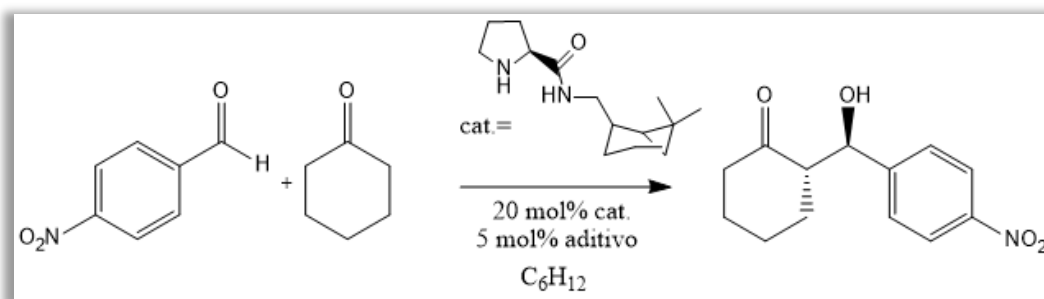
hidrogénio entre o catalisador, o aditivo utilizado e o substrato, no estado de transição,

pelo menos em solventes não-polares. Esta ideia é suportada pelos resultados teóricos utilizando DFT obtidos por Houk *et al.*, já mencionados anteriormente (figura 1.6).²³

A forma como um aditivo vai influenciar a eficiência de uma reação aldólica, para um determinado organocatalisador, é difícil de prever. Alguns estudos efetuados apontaram que o uso de ácidos fracos e aminas terciárias tinham pouca influência na reação aldólica, ao passo que a presença de água em quantidades catalíticas tinha um efeito razoavelmente benéfico, quer em termos de reatividade quer em termos de estereosseletividade.²⁸ Contudo, à medida que os estudos se foram alargando, percebeu-se que o efeito não era assim tão linear e depende muito do conjunto de variáveis do meio reacional.²⁹⁻³⁰

De entre os aditivos mais utilizados em reações aldólicas destacam-se: água, ácidos e alcoóis, incluindo dióis, trióis e mesmo tetraóis.²⁸⁻²⁹

Kumar *et al.* testaram vários aditivos em reações aldólicas intermoleculares, nas condições apresentadas no esquema 1.13. Os aditivos testados neste trabalho foram ácidos e alcoóis, com os resultados representados na tabela 1.2.³¹



Esquema 1.13

Através da tabela 1.2, é possível concluir que, para as condições indicadas, o melhor aditivo é o ácido benzoico, com uma conversão de 94% e um *ee* de 93%. Os restantes aditivos, resultaram em conversões e *ee* mais baixos quando comparado à reação na ausência de aditivo, com a exceção do TFA que melhorou ligeiramente a conversão.

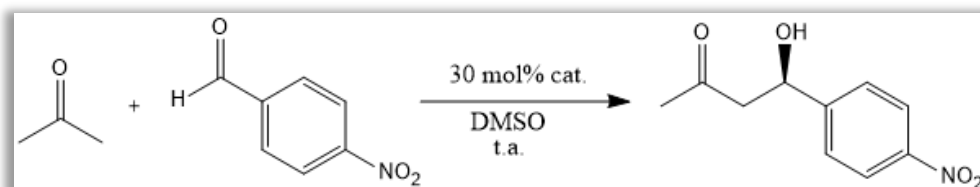
Tabela 1.2- Aditivos testados em reações aldólicas com as condições apresentadas no esquema

1.13

Entrada	Aditivo	Tempo de reacção (h)	Conversão (%)	ee (%)
1	-	36	83	88
2	Ácido acético	24	74	81
3	Ácido fórmico	24	78	76
4	Ácido benzoico	24	94	93
5	TFA	36	85	86
6	2-naftol	36	75	80
7	PhOH	36	83	82

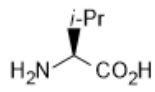
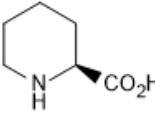
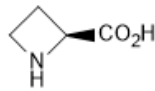
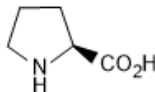
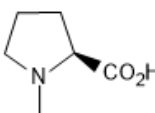
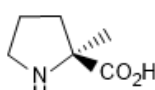
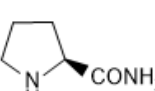
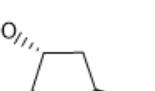
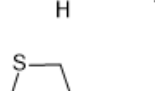
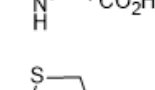
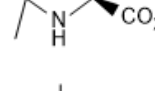
14.4- Catalisadores utilizados em reações aldólicas intermoleculares

Ao longo das duas últimas décadas têm sido utilizados muitos aminoácidos como organocatalisadores, para além da prolina, em reações aldólicas intermoleculares utilizando acetona e *p*-nitrobenzaldeído como substratos. A tabela 1.2 apresenta alguns desses resultados.¹⁴



Esquema 1.14

Tabela 1.3- Aminoácidos testados em reações aldólicas intramoleculares

Entrada	Catalisador	% Conversão	% ee
1		<10	-
2		<10	-
3		55	40
4		60	76
5		<10	-
6		26	61
7		80	20
8		85	78
9		67	73
10		<10	-
11		60	86

Aminoácidos acíclicos (entradas 1 e 2) demonstraram não ser cataliticamente ativos nas condições de reação aldólica convencionais. Dos aminoácidos cíclicos

estudados, a prolina (entrada 4) é claramente o organocatalisador que apresenta melhores resultados. Tal como foi demonstrado nos trabalhos desenvolvidos por Barbas III, as tiazolidinas mostraram ser organocatalisadores bastante interessantes para utilizar em reações aldólicas, com resultados semelhantes aos obtidos com a (*S*)-prolina. A tiazolidina derivada da *D*-penicilamina (entrada 11), que já tinha mostrado bons resultados em reações de Mannich assimétricas desenvolvidas por List *et al.*, foi também explorada em reações aldólicas com outros substratos, obtendo-se conversões razoáveis e *ee* muito bons (figura 1.7).

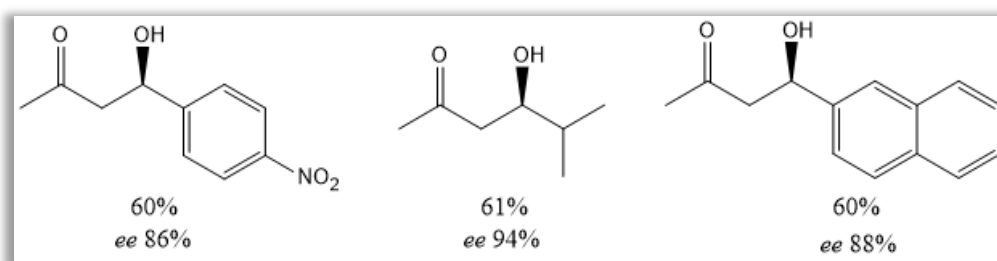


Figura 1.7- Resultados obtidos para a reação aldólica com vários substratos

Com base nos resultados obtidos por Barbas III e provada a superior eficiência dos derivados da prolina e das tiazolidinas em reações aldólicas em comparação com outros organocatalisadores, desenvolveram-se muitos outros derivados destas duas moléculas, com diferentes níveis de acidez do grupo NH e diferentes níveis de controlo estéreo, tirando partido da facilidade de síntese deste anel e aproveitando a versatilidade do grupo ácido para introduzir outros grupos funcionais.

Kumar *et. al* sintetizaram vários derivados dos dois enantiómeros da prolina por reação com a *cis*-mirtanilamina e testaram estes organocatalisadores em reações aldólicas utilizando diferentes condições reaccionais, estequiometrias, substratos e aditivos (figura 1.8). Em relação aos solventes ensaiados, o que apresentou melhor conversão (83%) e excesso enantiomérico (88%) foi a acetona. Em relação aos aditivos testados, apenas o ácido benzóico conseguiu melhorar os resultados, tendo-se obtido 94% de conversão e 93% de excesso enantiomérico. Os restantes aditivos testados resultaram em resultados muito semelhantes ou até um pouco inferiores aos obtidos sem aditivos.³¹

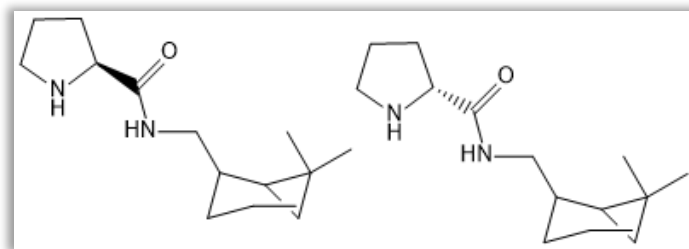


Figura 1.8- Derivados da prolina por reação com a *cis*-mirtanilamina

Singh *et. al* sintetizaram vários organocatalisadores derivados da prolina, por reação com aminas quirais, obtendo assim várias prolinamidas diastereoisoméricas que foram posteriormente testadas em reações aldólicas (figura 1.9). Mais uma vez, o melhor solvente para esta reação foi a acetona, com conversões de 88% e excessos enantioméricos superiores a 99%. Foram também testados vários ácidos como aditivos. Os aditivos que demonstraram ser mais eficientes para este tipo de reação foram o ácido benzóico e o ácido acético, com conversões acima dos 99% e excessos enantioméricos superiores a 95%. O efeito da temperatura nas reações aldólicas também foi testado e verificou-se que um aumento desta diminui o tempo de reação mas com decréscimo no excesso enantiomérico. Para além disso, foram testados outros aldeídos como substratos tendo-se verificado que o *p*-nitrobenzaldeído é o mais ativo neste tipo de reação, de entre os vários derivados do benzaldeído, e que grupos desativadores do anel tornam o aldeído mais reativo ao passo que grupo ativadores do anel têm um efeito contrário. O organocatalisador **(b)**, figura 1.9, revelou continuar a ser bastante ativo após vários ciclos catalíticos, com um decréscimo de conversão e excesso enantiomérico pouco superior a 10% após 6 ciclos.³²

Mais tarde, Singh *et al.* também sintetizaram várias *N*-arilprolinamidas, com vários substituintes no anel que foram testados na reação aldólica entre a isatina e a acetona (esquema 1.15). Foram testados vários aditivos e os melhores resultados foram obtidos para o ácido acético, ácido benzóico, ácido trifluoracético e *p*-nitrofenol. Estes autores também verificaram que a diminuição da temperatura de reação se traduz num aumento do excesso enantiomérico. A escolha destes substratos em particular deveu-se

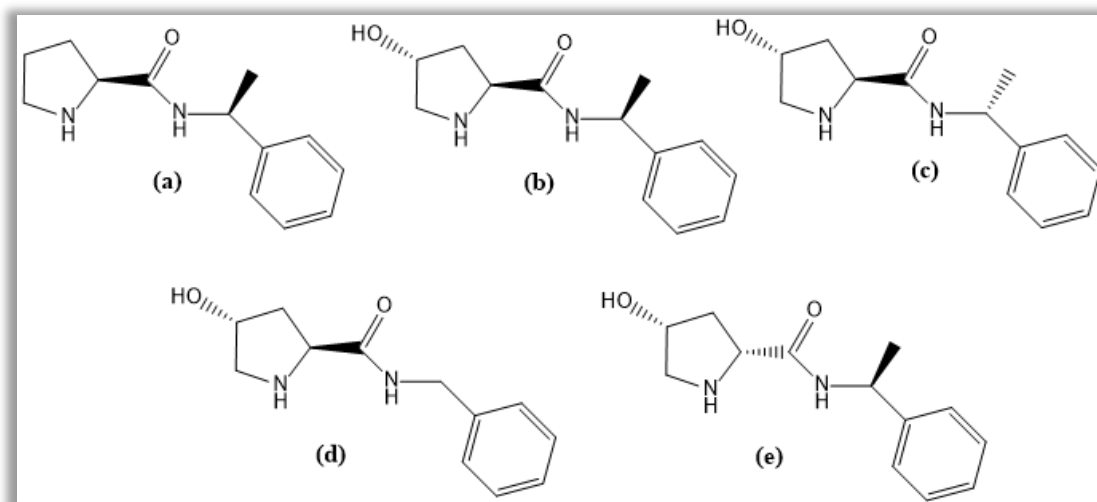
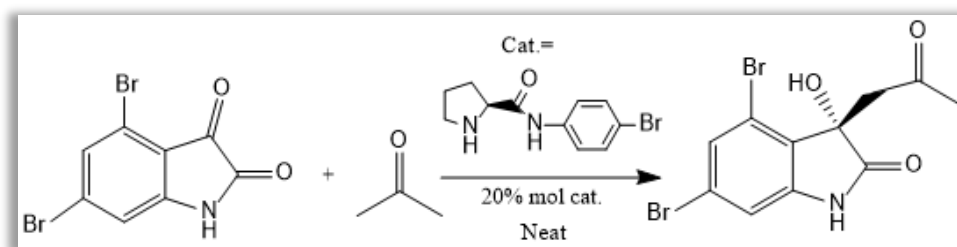


Figura 1.9- Diastereoisómeros derivados da prolina

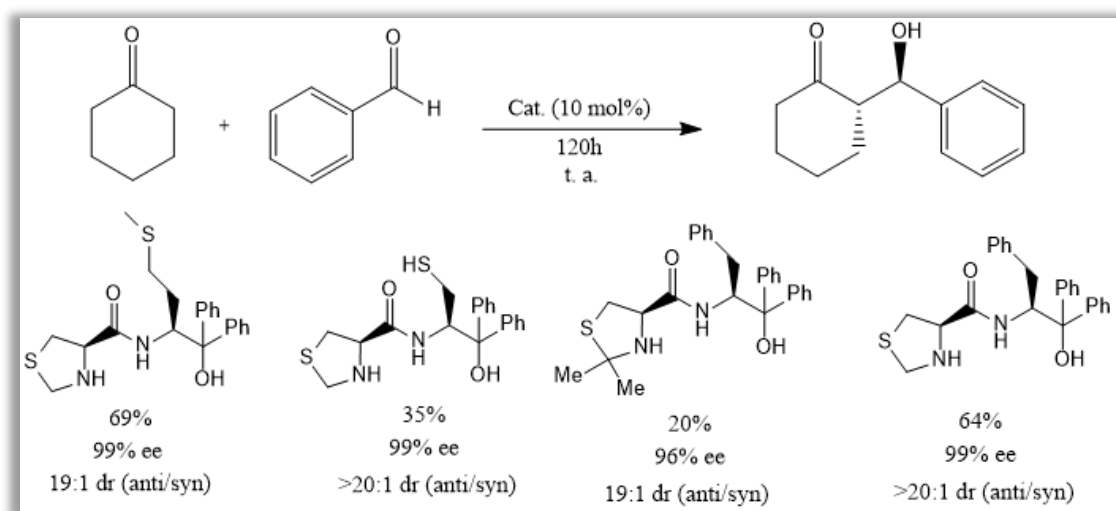
ao interesse em estudar outras formas de obtenção da (*S*)-convolutamidina, um conhecido anti-inflamatório. Nas condições descritas foi possível obter o produto com uma conversão de 99% e *ee* de 61%.³³



Esquema 1.15

Schneider *et al.* sintetizaram vários organocatalisadores por reação de tiazolidinas com L-aminoácidos que foram testados em reações aldólicas entre a ciclohexanona e derivados do benzaldeído e cujas condições foram otimizadas (esquema 1.16). Os melhores resultados foram obtidos para tempos de reação até 120h de reação, temperatura ambiente e 10 mol% de catalisador. Em termos de solvente, os melhores resultados foram obtidos quando se utilizou água ou ciclohexanona (como solvente e substrato). A reação foi estendida a aldeídos derivados do benzaldeído, onde se verificou que aldeídos com grupos dadores na posição *para*, tais como grupos metilo e metoxilo, conduziram a uma diminuição acentuada na conversão mas a bons excessos enantioméricos. Para aldeídos com substituintes halogenados no anel foram

conseguidas boas conversões e excessos enantioméricos. O uso de aldeídos aromáticos com grupos desativadores fortes, tais como ciano e nitro levaram a uma grande diminuição do tempo de reação, para apenas 24h, com conversões e excessos enantioméricos perto de 99%.³⁴



Esquema 1.16

Capítulo 2

Resultados e discussão

2.1- Síntese de organocatalisadores

Neste capítulo serão descritos os vários organocatalisadores sintetizados ao longo do trabalho com o objetivo de serem testados em reações aldólicas.

O composto de partida para a síntese dos organocatalisadores foi a L-cisteína, que é um aminoácido não essencial. A sua cadeia lateral tiol participa em várias reações enzimáticas como nucleófilo. O grupo tiol é também susceptível à oxidação, originando a cistina, que é um bloco estrutural importante em muitas proteínas. A L-cisteína pode ser sintetizada a partir da homocisteína e da serina.³⁵

A L-cisteína, por reação de condensação com aldeídos ou cetonas, origina a respetiva tiazolidina. As tiazolidinas são anéis saturados de 5 membros com 2 heteroátomos, um de enxofre e outro de azoto, nas posições 1 e 3, respetivamente. O anel é relativamente rígido e possui um centro quiral, o que contribui para que sejam

compostos interessantes para catálise enantiosseletiva. A reversibilidade desta reação, por hidrólise, faz com que, muitas vezes, se tenha que proteger o átomo de azoto do anel antes de avançar para a introdução de outros grupos funcionais. A reação inversa à síntese das tiazolidinas origina os compostos de partida.

Neste trabalho, e tomando proveito da reatividade das tiazolidinas, foram introduzidas várias funcionalidades no grupo ácido da tiazolidina de modo a obter estruturas adequadas à sua utilização como organocatalisadores.

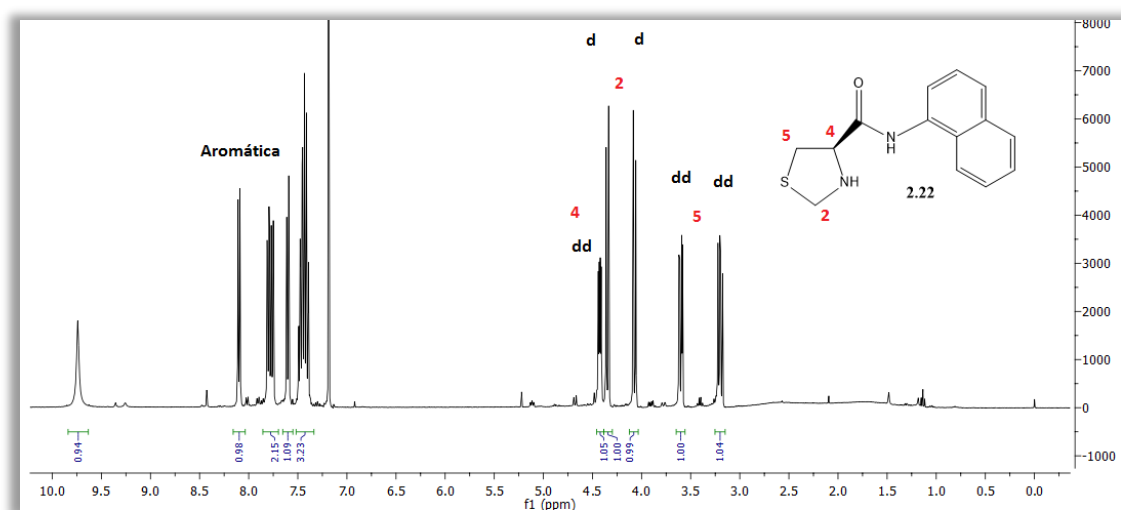
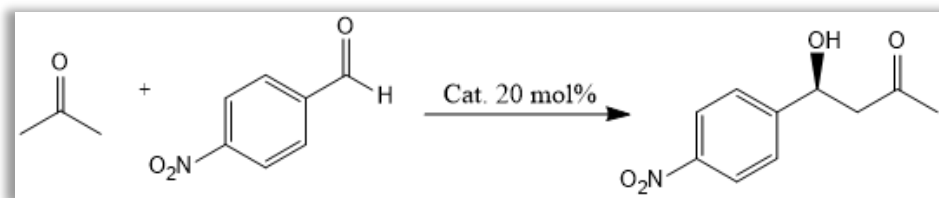


Figura 2.1- Espectro de RMN ¹H de um derivado da tiazolidina

A figura 2.1 ilustra como podemos identificar e acompanhar a integridade do anel tiazolidínico ao longo dos vários passos de síntese, por RMN de próton, uma vez que este anel pode sofrer hidrólise sob determinadas condições e abrir. Esta figura apresenta um dos derivados da tiazolidina preparados no nosso trabalho. O anel tiazolidínico, em condições normais, apresenta 5 picos característicos representados na figura 2.1 com os números 2, 4 e 5. Os picos numerados como 2, dois dupletos, são atribuídos aos prótons da posição 2 do anel, um sistema AB, em resultado do ambiente químico diferente como consequência do centro quiral. Os picos 5 correspondem aos prótons na posição 5 do anel que se desdobram em dois duplos dupletos, um sistema ABX, devido ao centro quiral e por acoplamento com o próton vizinho. Por fim, os picos

4 são atribuídos ao próton na posição 4 do anel, que assume a forma de um duplo duplete. Entre 7.3 e 8.3 existe um conjunto de picos correspondente aos prótons aromáticos do grupo naftilo.



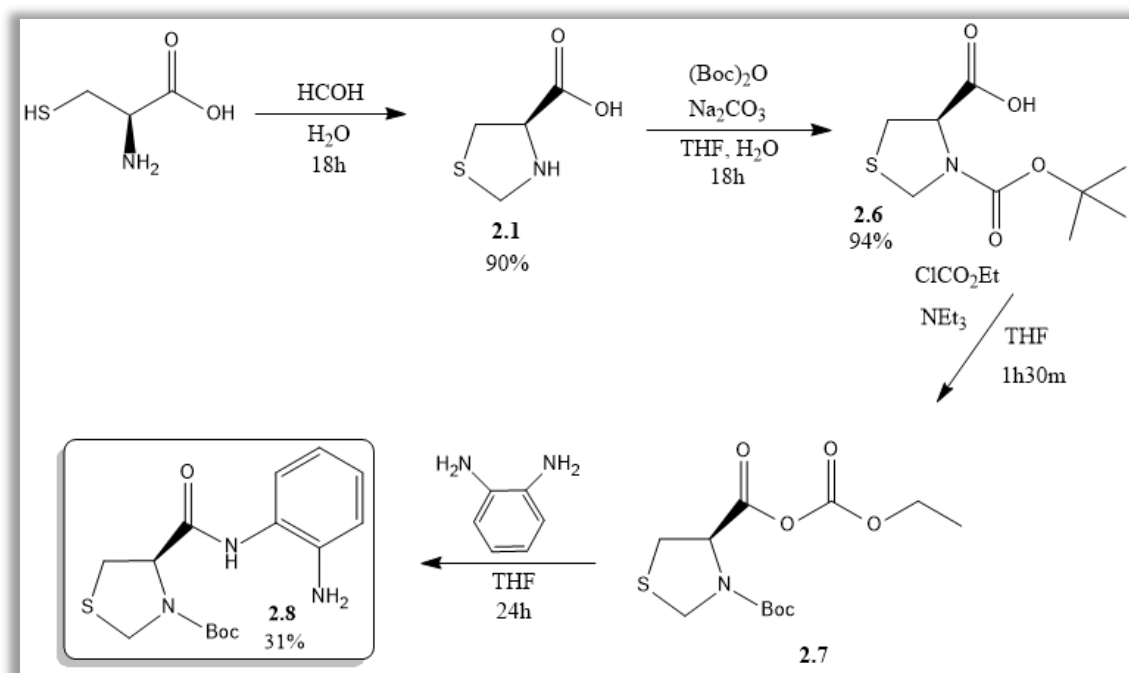
Esquema 2.1

Tabela 2.1- Resultados obtidos por List *et al.* na reação aldólica com vários organocatalisadores

Organocatalisadores	Conversão	ee
 2.1	67%	73%
 2.2	66%	86%
 2.3	<10%	-
 2.4	<10%	-
 2.5	<5%	-

Como descrito anteriormente na parte introdutória do trabalho, já foram testados vários organocatalisadores com diferentes substituintes no anel tiazolidínico em reações aldólicas intermoleculares. A tabela **2.1** apresenta os resultados obtidos com alguns desses organocatalisadores, desenvolvidos por List *et al.*, e ensaiados na reação aldólica entre a acetona e o *p*-nitrobenzaldeído, em DMSO, à temperatura ambiente (esquema **2.1**). Como é possível observar na tabela **2.1**, as tiazolidinas **2.1** e **2.2**, sem substituintes na posição 2 do anel, são as que apresentam melhores resultados nas reações aldólicas, com conversões até 67% e excessos enantioméricos até 86%.³⁰ Com base nos resultados obtidos por List *et al.*, foram sintetizados neste trabalho vários organocatalisadores sem substituintes na posição 2 do anel tiazolidínico.

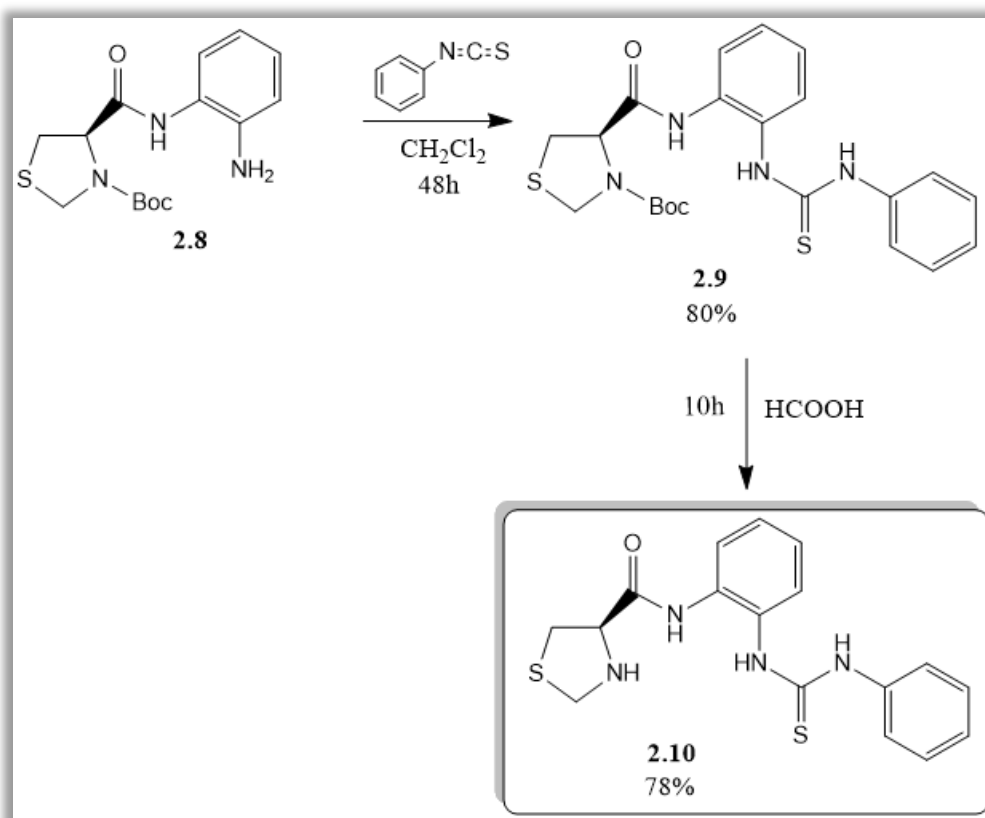
Este trabalho iniciou-se com preparação do composto **2.8**, utilizando a rota sintética descrita no esquema **2.2**, e que serve de intermediário para a síntese dos compostos **2.10** e **2.12**.



Esquema 2.2

A rota sintética inicia-se com a reação da L-cisteína com formaldeído, em meio aquoso, obtendo-se a tiazolidina **2.1**, na forma de um sólido que precipita do meio reacional, com um rendimento de 90%. No segundo passo desta sequência sintética é

efetuada a proteção do grupo amina da tiazolidina com $(\text{Boc})_2\text{O}$, usando uma mistura de THF e água como solvente, na presença de Na_2CO_3 e à temperatura ambiente. Obteve-se o composto **2.6** com um rendimento de 94%. O composto **2.7** é gerado *in situ*, por reação de **2.6** com cloroformato de etilo, na presença de trietilamina, usando THF seco como solvente, à temperatura ambiente e em atmosfera inerte. Consecutivamente, por reação do composto **2.7** com *o*-diaminobenzeno, durante 24h em THF, e após recristalização em éter e hexano, obteve-se o composto **2.8**, com um rendimento de 31%, sob a forma de um sólido castanho claro. O composto **2.8** foi utilizado como intermediário na síntese de outros compostos, cuja síntese se descreve em seguida. A reatividade do grupo amina do anel aromático deste composto facilita a introdução de outros grupos funcionais na tiazolidina, com características adequadas à sua utilização em reações de organocatálise.



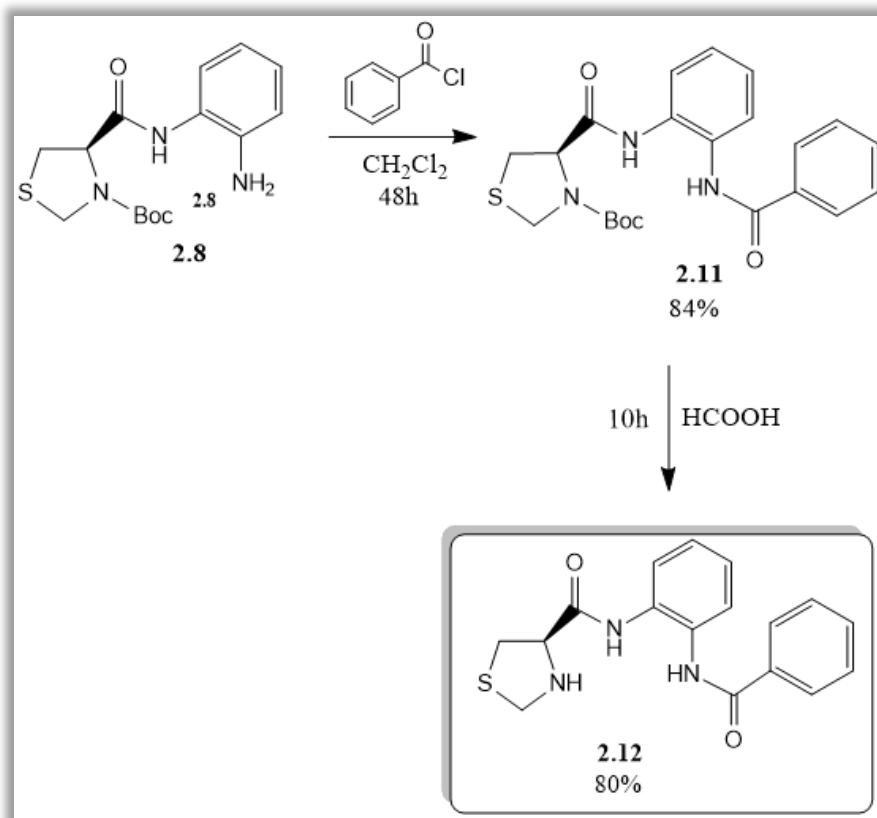
Esquema 2.3

As tioureias já demonstraram ser eficientes em vários tipos de reações de catálise, nomeadamente em reações aldólicas intermoleculares, reações de Henry, adições de Michael, alquilações de Friedel-Craft e reações de Strecker.³⁶ No grupo de investigação de química orgânica também já foram sintetizadas diversas tioureias de base tiazolidina que foram estudadas em reações aldólicas intermoleculares, com resultados promissores³⁷. De entre as tioureias sintetizadas destaca-se a tioureia **2.10**, também sintetizada neste trabalho com o intuito de completar alguns estudos efetuados. A síntese da tioureia **2.10** é efetuada em dois passos (esquema **2.3**), partindo de **2.8**. No primeiro passo é efetuada a reação da amina **2.8** com isotiocianato de fenilo, em CH₂Cl₂ à temperatura ambiente, durante 48h, obtendo-se o composto **2.9**. O composto **2.9** é purificado por coluna cromatográfica em sílica gel, usando acetato de etilo/hexano 1:1 como eluente, e é obtido com um rendimento de 80%. O segundo passo consiste na desproteção do grupo amina da tiazolidina, usando ácido fórmico concentrado. Após a adição de base até pH=7, seguida de extração para solvente orgânico e evaporação, obteve-se o organocatalisador **2.10**, sob a forma de um sólido branco. A utilização de ácido fórmico para a desproteção tem como base estudos anteriormente feitos no grupo de investigação, onde se observou que ácidos mais fortes, como HCl ou ácido trifluoracético conduzem à hidrólise da tiazolidina.³⁷

Com o objetivo de tentar racionalizar a influência do grupo tioureia nas reações aldólicas intermoleculares, foi sintetizada uma amida derivada da tiazolidina, **2.12** (esquema **2.4**). Enquanto a tioureia possui dois grupos NH capazes de estabelecer pontes de hidrogénio com os substratos, a amida possui apenas um, o que pode influenciar a reação de catálise. Para além disso, a menor eletronegatividade do enxofre em relação ao oxigénio afeta a acidez dos hidrogénios ligados ao azoto, o que também pode influenciar os resultados das reações de catálise.

A amida **2.12** foi preparada utilizando uma abordagem sintética semelhante à descrita para **2.10**. Partindo do composto **2.8**, por reação com cloreto de benzoílo em CH₂Cl₂ e à temperatura ambiente, obteve-se o composto **2.11** com um rendimento de 84%, após coluna cromatográfica em sílica gel utilizando acetato de etilo/hexano 1:1 como eluente. Por fim, procedeu-se à desproteção da tiazolidina utilizando as condições

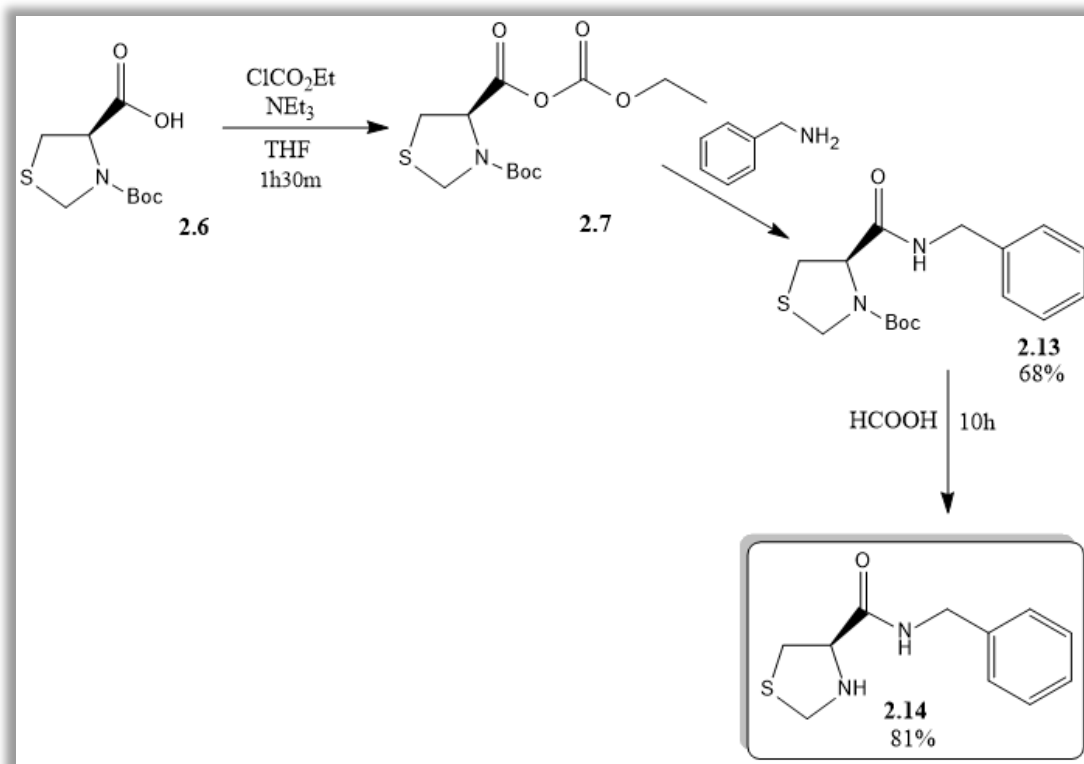
anteriormente descritas. Obteve-se um sólido branco, **2.12**, com um rendimento de 80%, cuja estrutura foi confirmada por RMN protónico.



Esquema 2.4

Para além dos organocatalisadores **2.10** e **2.12** foram ainda sintetizados organocatalisadores mais simples, com menos grupos capazes de estabelecer pontes de hidrogénio. Se atendermos à estrutura dos catalisadores utilizados por List *et al.* (tabela **2.1**), verificamos que tiazolidinas mais simples permitem obter bons resultados em reações aldólicas assimétricas. Assim, sintetizou-se o organocatalisador **2.14** (esquema **2.5**) partindo do composto **2.6**.

O organocatalisador **2.14** foi preparado a partir da tiazolidina **2.6** e de benzilamina. O anidrido **2.7** foi preparado *in situ* por reação da tiazolidina **2.6** com cloroformato de etilo, na presença de trietilamina. Por reação do composto **2.7** com a benzilamina obtém-se o composto **2.13**, com um rendimento de 68%, após coluna

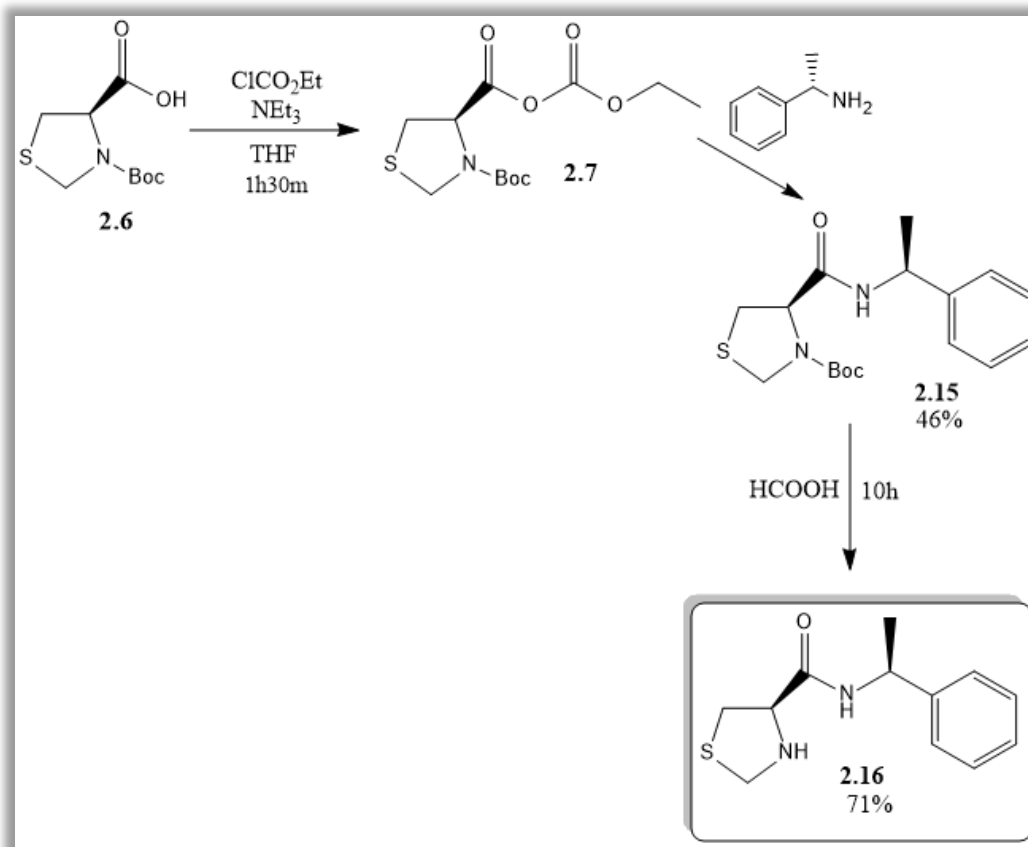


Esquema 2.5

cromatográfica em sílica gel utilizando acetato de etilo/hexano 1:2 como eluente. A desproteção da tiazolidina **2.13** é efetuada com ácido fórmico concentrado e, após isolamento, origina o organocatalisador **2.14**, um sólido amarelo, com um rendimento de 81%.

Todos os catalisadores anteriormente descritos possuem apenas um centro quiral. Com o objetivo de estudar a influência da presença de um outro centro quiral na estereosseletividade das reações aldólicas, foram também sintetizados os organocatalisadores **2.16** e **2.18**, derivados da (*R*) e (*S*)-feniletilamina.

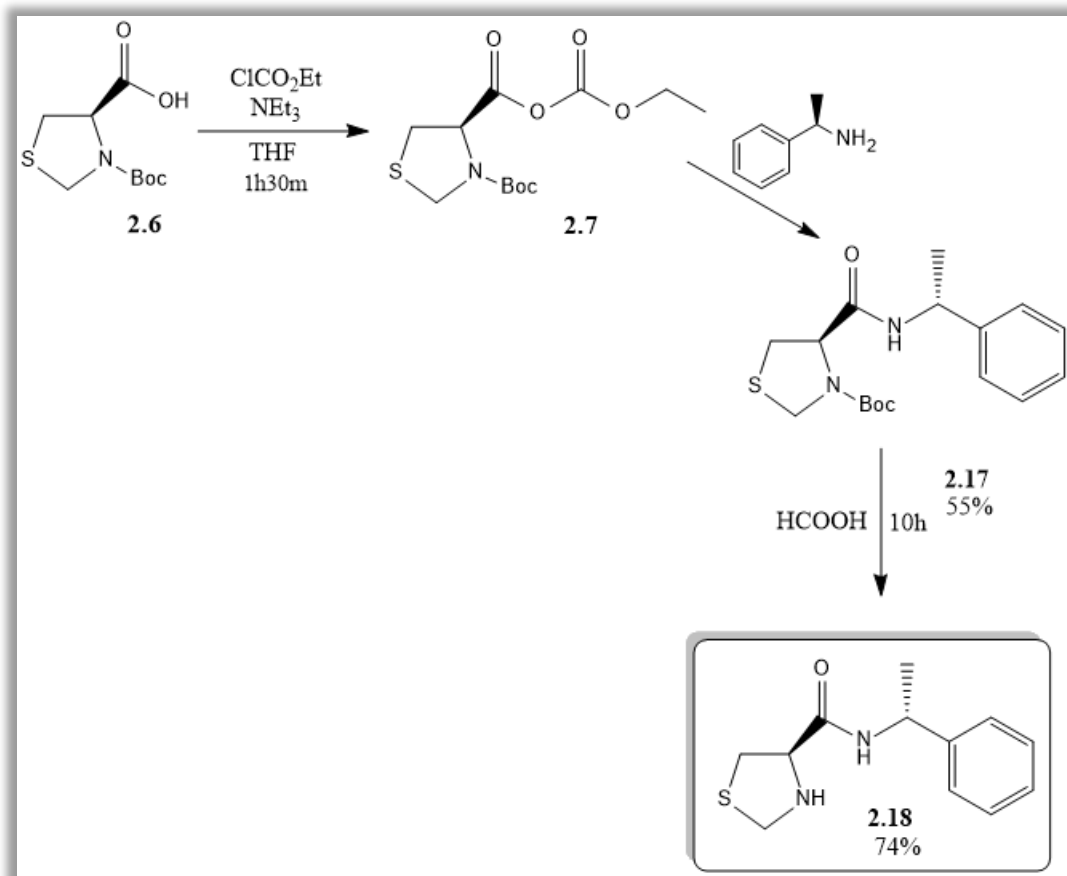
A rota sintética para a preparação dos organocatalisadores **2.16** e **2.18** encontra-se descrita nos esquemas **2.6** e **2.7**, respectivamente. Partindo novamente de **2.6**, é preparado **2.7** *in situ* por reação com cloroformato de etilo. Reação subsequente com (*S*) ou (*R*)-feniletilamina permite obter **2.15** e **2.17**, respectivamente, após isolamento.



Esquema 2.6

Análise por RMN de próton dos produtos obtidos permitiu verificar que enquanto o composto **2.17** se encontrava praticamente puro, o composto **2.15** apresentava algumas impurezas, pelo que foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando acetato de etilo/hexano 1:2 como eluente. O composto **2.15** foi obtido com um rendimento de 46% e o composto **2.17** com um rendimento de 55%.

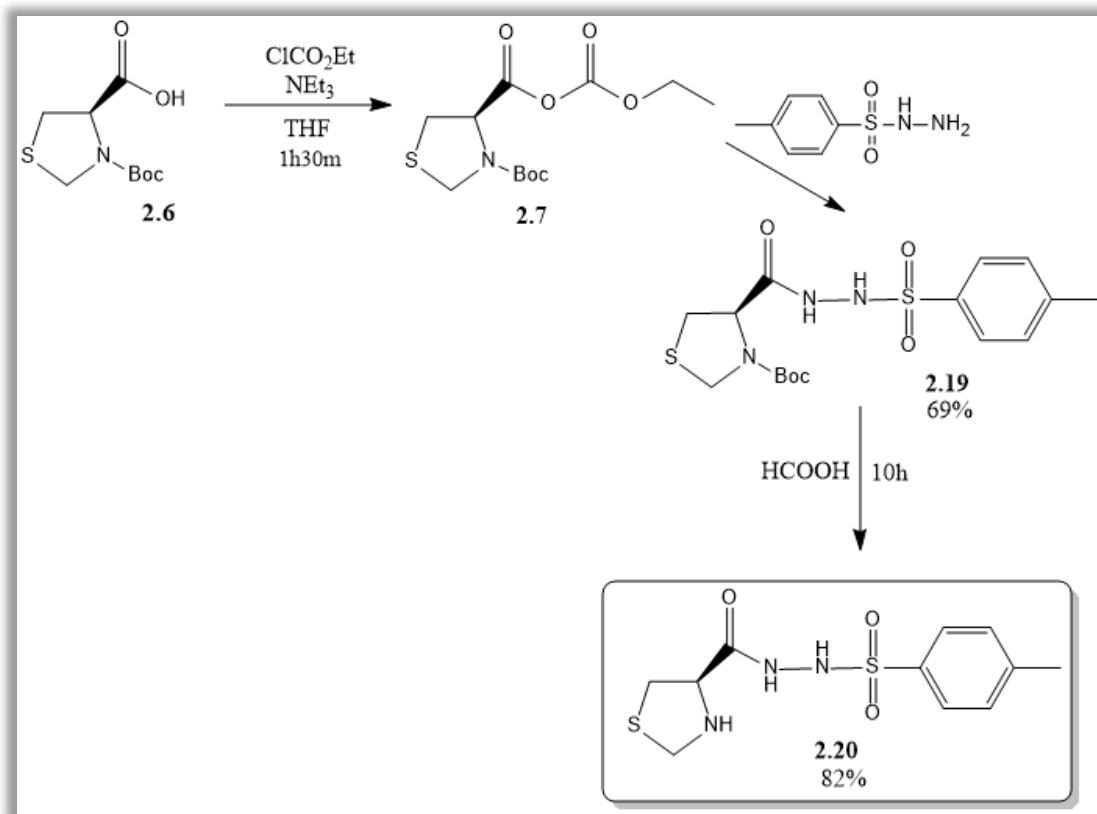
A desproteção da tiazolidina **2.15** permitiu obter, após isolamento, o organocatalisador **2.16** com um rendimento de 46%. No caso do organocatalisador **2.18**, após desproteção e isolamento, foi necessário purificar o composto por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando acetato de etilo/hexano 3:1 como eluente, sendo isolado como um sólido branco, com um rendimento de 74%.



Esquema 2.7

Na literatura encontram-se vários exemplos de reações assimétricas catalisadas por sulfonamidas, tais como di-hidroilações assimétricas de Sharpless e alcoólise enantiosseletiva, com bons resultados.³⁸⁻³⁹ Assim, pensou-se que seria interessante sintetizar o organocatalisador **2.20**, uma sulfonamida, aproveitando uma vez mais a reatividade do grupo ácido da tiazolidina para introduzir este grupo funcional.

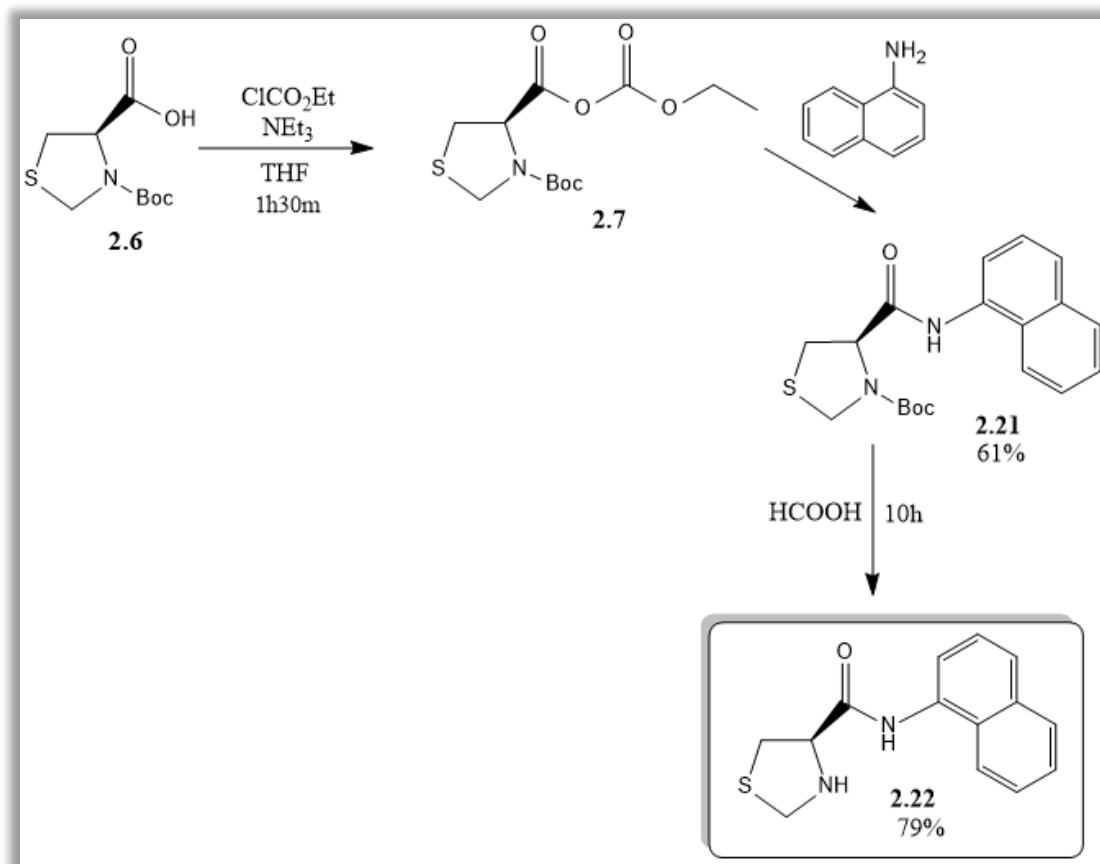
O composto **2.19** foi sintetizado por reação do composto **2.7**, preparado *in situ*, com a *p*-toluenossulfonil-hidrazina, em THF, à temperatura ambiente. Após recristalização em éter/hexano foi possível obter o composto **2.19** com um rendimento de 69%. A tiazolidina foi desprotegida com ácido fórmico concentrado e, após neutralização com NaHCO_3 , o composto **2.20** precipita durante o processo de extração com CH_2Cl_2 . O produto foi isolado por filtração e obtido com um rendimento de 82%.



Esquema 2.8

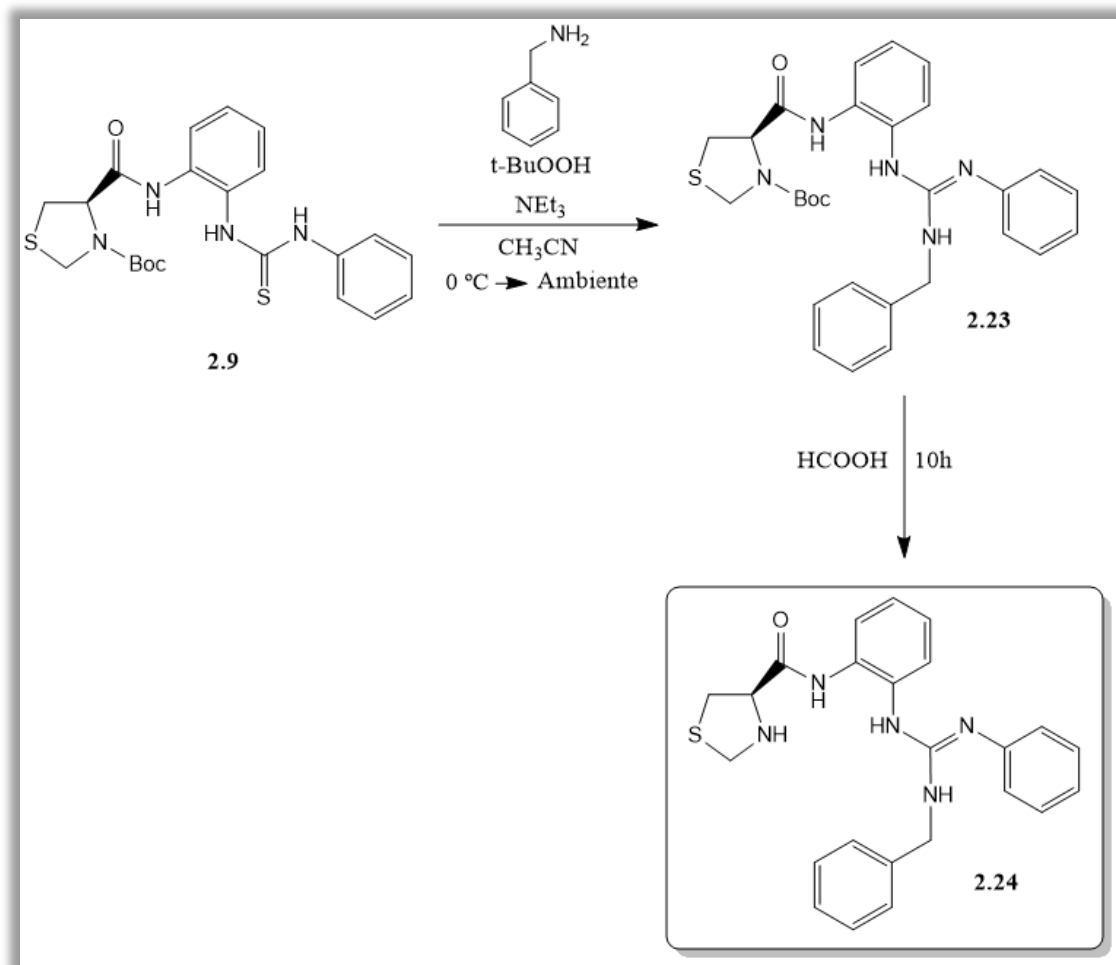
Na literatura, encontram-se muitos exemplos de reações cujos organocatalisadores tiram partido do elevado impedimento estérico e da rigidez do grupo naftilo, que estão, normalmente, associados a bons excessos enantioméricos. Assim, foi também sintetizado o organocatalisador **2.22**, que apresenta na sua estrutura um grupo naftilo, e cuja rota sintética se encontra no esquema **2.9**.

Esta rota sintética iniciou-se novamente com a síntese *in situ* do anidrido **2.7**, partindo da tiazolidina **2.6**, por reação com o cloroformato de etilo na presença de trietilamina. Por reação deste com a 1-naftilamina, obteve-se o composto **2.21** com um rendimento de 61%, após coluna cromatográfica em sílica gel utilizando acetato de etilo/hexano 1:2 como eluente. O organocatalisador **2.22** foi obtido sob a forma de um sólido bege, com um rendimento de 79%, após desproteção de **2.21**.



Esquema 2.9

Na literatura encontram-se vários exemplos de reações catalisadas por guanidinas, que são conhecidas por serem bases muito fortes, sendo mesmo, por vezes, designadas por super-bases, com excelentes resultados. Como exemplos de reações que podem ser catalisadas por guanidinas podemos mencionar reações de Strecker e a obtenção de amidas a partir de ésteres e aminas primárias.⁴⁰⁻⁴¹ Com o objetivo de testar a eficiência de compostos deste tipo nas reações aldólicas, tentou-se sintetizar o composto **2.24**, partindo do organocatalisador **2.9**. Na literatura encontra-se descrito um método de síntese de guanidinas a partir de tioureias e de aminas, utilizando *t*-BuOOH⁴². Neste trabalho foi utilizado este mesmo método para tentar sintetizar a guanidina **2.24** (esquema **2.10**). Assim, fez-se reagir o composto **2.9** com benzilamina, na presença de *t*-butil-hidroperóxido e trietilamina, em acetonitrilo e à temperatura ambiente. Após isolamento e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel,

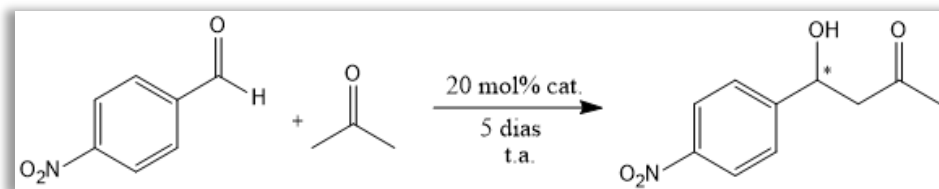


Esquema 2.10

usando AcOEt/Hex 1:1 como eluente, foi obtida a guanidina com um rendimento muito baixo, o que não permitiu avançar com a sequência sintética. A análise por RMN de próton das restantes frações isoladas permitiu concluir que ocorreu degradação do reagente de partida, com possível abertura do anel tiazolidínico. Por limitação de tempo não foi possível explorar outras vias de síntese alternativas.

2.2- Reações de organocatálise

Os organocatalisadores cuja síntese foi descrita no capítulo anterior foram testados em reações aldólicas intermoleculares. Um dos objetivos do trabalho era testar a forma como alguns aditivos, nomeadamente ácidos, influenciam a eficiência destes organocatalisadores na reação aldólica em termos de conversão e excesso enantiomérico. Assim, foram usadas condições catalíticas optimizadas num trabalho anterior do grupo de investigação³⁷ e alguns aditivos referidos na literatura, com vista a obtenção de melhores conversões e excessos enantioméricos. As conversões das reações aldólicas foram determinadas por RMN ¹H e os excessos enantioméricos por polarimetria, depois de isolar o produto através de coluna cromatográfica em sílica gel. O eluente escolhido para isolar o produto foi acetato de etilo/hexano, sendo que a proporção destes variou ligeiramente consoante o organocatalisador.



Esquema 2.11

Nas reações aldólicas entre o *p*-nitrobenzaldeído e a acetona, utilizando catalisadores de base tiazolidina, verificou-se que a utilização de 10 mol% de catalisador conduz a conversões mais baixas do que 20 mol%. Um maior aumento da percentagem de catalisador origina, também, uma diminuição da conversão.³⁷

Quanto ao solvente escolhido, vários trabalhos da literatura referem que a utilização da acetona como solvente e substrato apresenta melhores resultados em termos de conversão e enantiosseletividades do que a utilização de outros solventes. Assim, neste trabalho, utilizou-se quase sempre a acetona como solvente, excepto nos

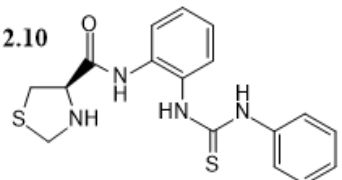
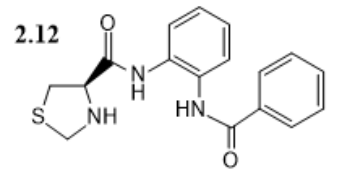
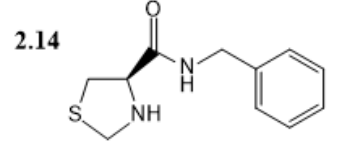
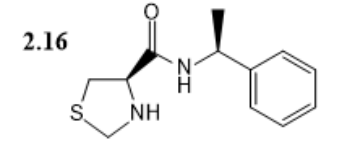
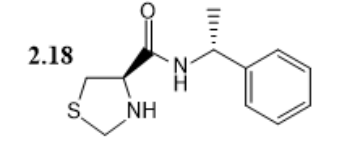
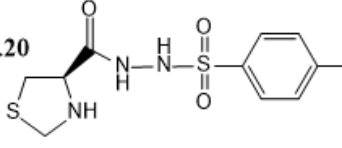
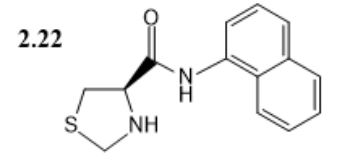
casos em que o organocatalisador apresenta uma solubilidade muito baixa neste solvente.

As reações aldólicas intermoleculares organocatalisadas podem apresentar tempos de reação bastante longos e encontra-se descrito que estas podem demorar até 5 dias, à temperatura ambiente, para obter conversões razoáveis.³⁴ Por norma, as reações são seguidas por TLC ou por RMN de próton a fim de determinar o período de tempo a partir do qual já não se observa um aumento significativo da percentagem de conversão.^{12, 37} Como se verificou que as reações com os organocatalisadores derivados das tiazolidinas eram lentas, optou-se por tempos de reação de 5 dias, à temperatura ambiente.

Os vários organocatalisadores sintetizados foram ensaiados em reações aldólicas intermoleculares utilizando as condições referidas no esquema **2.11**, na ausência de aditivo. Utilizou-se 1 mmol de *p*-nitrobenzaldeído como substrato e 2ml de acetona como solvente, excepto no caso em que a solubilização do organocatalisador não estava a ser completa. Os resultados obtidos na ausência de aditivos, com os vários organocatalisadores sintetizados e nas condições acima referidas, encontram-se na tabela **2.2**.

O organocatalisador **2.10** (entrada 1) foi o que apresentou resultados mais promissores na reação aldólica estudada, na ausência de aditivos, com uma percentagem de conversão do substrato de 50% e um *ee* de 69% do enantiómero *R*. O organocatalisador **2.12** permitiu obter uma conversão de 25% do substrato mas a determinação do *ee* por polarimetria revelou estarmos na presença de uma mistura racémica. O composto **2.14** mostrou ser ligeiramente mais ativo do que o anterior, com uma percentagem de conversão de 32% do aldeído, mas o produto foi novamente obtido sob a forma de um racemato. Os organocatalisadores diastereoisoméricos **2.16** e **2.18** apresentaram ambos conversões baixas do substrato, 12% e 5%, respetivamente. Como a quantidade de produto isolado não era suficiente para determinar a sua rotação óptica, o seu *ee* não foi determinado. O organocatalisador **2.20** mostrou ser mais ativo do que os dois anteriores, originando uma percentagem de conversão de 20% do *p*-nitrobenzaldeído, mas ainda assim insuficiente para poder ser medido o excesso

Tabela 2.2- Resultados obtidos com os organocatalisadores de base tiazolidina nas reações aldólicas intermoleculares na ausência de aditivos.

Entrada	Organocatalisador	Conversão (%)	ee (%)
1	<p>2.10</p> 	50	69 (<i>R</i>)
2	<p>2.12</p> 	25	Racémico
3	<p>2.14</p> 	32	Racémico
4	<p>2.16</p> 	12	-
5	<p>2.18</p> 	5	-
6	<p>2.20</p> 	20	-
7	<p>2.22</p> 	1	-

enantiomérico por polarimetria. Este composto revelou possuir uma solubilidade muito baixa em acetona, pelo que se utilizou uma mistura 50:50 de acetona/diclorometano, como solvente. O organocatalisador **2.22** foi o que revelou ser o menos ativo nestas

condições, apresentando uma percentagem de conversão quase nula do substrato. Como a solubilidade deste composto em acetona era baixa, utilizou-se um volume maior, 4 ml.

Tendo em consideração os resultados pouco promissores obtidos com a maioria dos organocatalisadores sintetizados, em termos de conversão e excesso enantiomérico, tentou-se melhorar a sua eficiência nas reações aldólicas através do uso de aditivos. Estudos anteriores revelaram que alguns compostos podem modificar o estado de transição do ciclo catalítico, baixando a energia de ativação para a formação do produto e assim aumentar a eficiência do organocatalisador. Na literatura, os compostos mais utilizados para este fim são normalmente ácidos orgânicos e, mais raramente, alcoóis. Como exemplos de aditivos podem ser referidos o ácido benzóico, o ácido acético, o ácido trifluoracético (TFA) e o fenol.³¹ A percentagem de aditivo usada nas reações aldólicas pode variar consoante o organocatalisador, mas a percentagem mais usada é 10 mol% e foi essa a usada nos nossos estudos.

Considerando que os melhores resultados em termos de *ee* foram obtidos com o organocatalisador **2.10**, decidiu-se testar o efeito de um conjunto de aditivos na reação aldólica entre o *p*-nitrobenzaldeído e a acetona na presença deste composto. Os resultados obtidos são apresentados na tabela **2.4**.

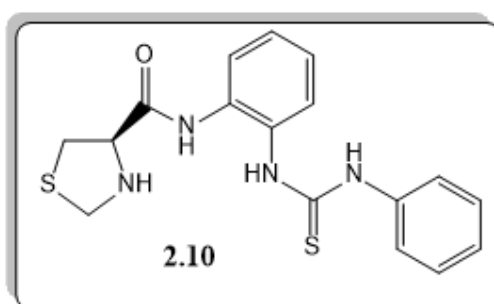


Tabela 2.4- Resultados obtidos para as reações aldólicas com o organocatalisador **2.10** na presença de aditivos

Entrada	Aditivo	Conversão (%)	ee (%)
1	Sem aditivo	50	69 (<i>R</i>)
2	Ácido benzóico	66	25 (<i>R</i>)
3	Ácido acético	51	26 (<i>R</i>)
4	Ácido (1 <i>R</i>)-(-)-10-canforsulfônico	25	Racémico
5	Ácido (1 <i>S</i>)-(+)-10-canforsulfônico	8	-
6	Ácido (i <i>S</i>)-(+)-mandélico	69	43 (<i>R</i>)
7	Ácido <i>p</i> -nitrobenzóico	60	34 (<i>R</i>)

O organocatalisador **2.10**, na ausência de aditivo permitiu obter uma conversão de 50% para o substrato e um excesso enantiomérico de 69%, como anteriormente referido. A utilização de ácido benzóico como aditivo resultou num aumento da conversão para 66% mas numa diminuição do *ee* obtido para 25%. Um outro aditivo muito usado na literatura nas reações aldólicas é o ácido acético que também foi ensaiado neste trabalho. Com este aditivo, a conversão foi da mesma ordem de grandeza da obtida na ausência deste, enquanto que o *ee* obtido baixou significativamente, para 26%. Depois de testar estes ácidos aquirais nas reações aldólicas catalisadas pelo organocatalisador **2.10**, decidiu-se verificar que efeito poderia ter a utilização de ácidos quirais. Alguns autores referem a utilização de aditivos quirais, tais como ácido L-tartárico e 1,1'-bi-2-naftol em reações aldólicas organocatalisadas⁴³⁻⁴⁴. Assim, decidiu-se ensaiar os dois enantiómeros do ácido 10-canforsulfônico como aditivo. Utilizando o enantiómero (1*R*)-(-) observou-se uma

diminuição significativa da percentagem de conversão, para 25%, e o produto da reação aldólica foi obtido sob a forma de uma mistura racêmica. Com o outro enantiômero deste aditivo, o ácido (1*S*)-(-)-10-canforsulfônico, verificou-se que a conversão obtida foi ainda mais baixa, 8%, pelo que não foi medido o excesso enantiomérico. Testou-se ainda outro ácido quiral, o ácido (5)-(+)-mandélico, observando-se neste caso um aumento da conversão para 69% e um *ee* de 43% do enantiômero *R*. Para além do ácido benzóico, também se encontra descrito na literatura a utilização do ácido *p*-nitrobenzóico, que, como se sabe, difere do primeiro pela presença de um grupo fortemente sacador de elétrões no anel pelo que é um ácido mais forte do que o ácido benzóico. Comparando estes dois aditivos, verificou-se que na presença do ácido *p*-nitrobenzóico a conversão diminui para 60% mas o excesso enantiomérico obtido é superior ao obtido com o ácido benzóico (34% vs 25%, respetivamente).

A análise dos resultados da tabela **2.4** permite concluir que para o organocatalisador **2.10**, a utilização de aditivos não melhora os resultados obtidos. Embora, em alguns casos tenha sido possível melhorar a conversão, o excesso enantiomérico nunca atingiu os valores obtidos na ausência de aditivo.

Tal como foi referido anteriormente, um dos objetivos deste trabalho era estudar de forma mais sistemática a influência dos aditivos nas reações aldólicas catalisadas por organocatalisadores de base tiazolidina, pelo que se apresentam na tabela **2.5** os resultados obtidos com o organocatalisador **2.12**, na reação aldólica entre o *p*-nitrobenzaldeído e a acetona, sem aditivo e na presença de vários aditivos.

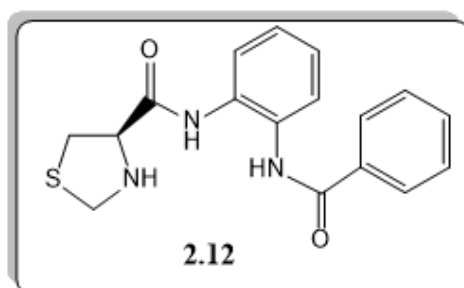


Tabela 2.5- Resultados obtidos para as reações aldólicas com o organocatalisador **2.12** na presença de aditivos

Entrada	Aditivo	Conversão (%)	ee (%)
1	Sem aditivo	25	Racémico
2	Ácido benzóico	93	42 (<i>R</i>)
3	Ácido acético	98	41 (<i>R</i>)
4	Ácido (1 <i>R</i>)-(-)-10-canforsulfônico	42	16 (<i>R</i>)
5	Ácido (<i>S</i>)-(+)-mandélico	87	48 (<i>R</i>)
6	Ácido (<i>R</i>)-(-)-mandélico	85	52 (<i>R</i>)

O organocatalisador **2.12**, na ausência de aditivo, permitiu obter uma percentagem de conversão de 25% do *p*-nitrobenzaldeído, obtendo-se o produto da reação aldólica intermolecular sob a forma de uma mistura racémica. Quando se utilizou ácido benzóico como aditivo, a conversão aumentou para 93% e o produto da reação aldólica foi obtido com um excesso enantiomérico de 42% do enantiómero *R*. De entre as várias reações de catálise efetuadas com os organocatalisadores de base tiazolidina e na presença de aditivos, esta foi a única em que se observou a formação de uma percentagem apreciável de produto secundário, cuja estrutura é apresentada na figura **2.2**. Através da análise do espectro de RMN¹H foi possível confirmar a presença deste produto e determinar que 12% do *p*-nitrobenzaldeído tinha sido convertido no produto de eliminação, figura **2.2**. A utilização do ácido acético como aditivo conduziu a resultados semelhantes aos anteriores, obtendo-se uma conversão ligeiramente superior, 98%, e um *ee* muito semelhante para o produto, 41%. Para além dos ácidos aquirais acima referidos foram, também, ensaiados vários ácidos quirais como aditivos.

Com o ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfônico obteve-se uma conversão de 42% e um *ee* de 16% do enantiômero *R*. Quando se testaram os dois enantiômeros do ácido mandélico como aditivos, os resultados obtidos foram muito semelhantes independentemente da configuração do enantiômero utilizado. Com o ácido (5*S*)-(+)-mandélico obteve-se uma conversão de 87% e um *ee* de 48% do enantiômero *R*. Para o ácido (1*R*)-(-)-mandélico obteve-se 85% de conversão e 52% de *ee* para o produto *R* da reação aldólica.

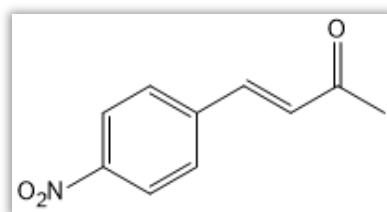


Figura 2.2- Produto de eliminação da β-hidroxicetona

A utilização de aditivos em reações aldólicas catalisadas por **2.12** permitiu melhorar significativamente os resultados em termos de conversão e excesso enantiomérico, em relação aos obtidos na ausência destes. Desta forma, e tendo em conta os resultados obtidos com os organocatalisadores **2.10** e **2.12**, ficou provado que organocatalisadores com pequenas diferenças estruturais podem apresentar resultados significativamente diferentes em relação à presença de aditivos.

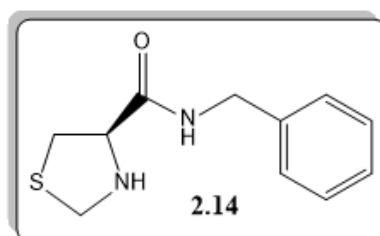


Tabela 2.6- Resultados obtidos para as reações aldólicas com o organocatalisador **2.14** na presença de aditivos

Entrada	Aditivo	Conversão (%)	ee (%)
1	Sem aditivo	32	Racémico
2	Ácido benzóico	>99	24 (S)
3	Ácido (R)-(-)-mandélico	80	25 (S)
4	Ácido (S)-(+)-mandélico	76	23 (S)
5	Ácido (1R,3S)-(+)-canfórico	76	28 (S)
6	4- <i>t</i> -butilfenol	15	-

O organocatalisador **2.14** foi também testado em reações aldólicas intermoleculares na presença de vários aditivos (tabela **2.6**). Para este composto e sem aditivo, foi obtida uma percentagem de conversão de 32% do substrato e o produto foi obtido sob a forma de uma mistura racémica. Utilizando ácido benzóico como aditivo, obteve-se conversão completa do reagente e o produto foi obtido com um excesso enantiomérico de 24% do enantiómero S. Os dois enantiómeros do ácido mandélico, (R) e (S) mostraram uma eficiência muito semelhante para esta reação e com este organocatalisador. As conversões obtidas foram de 80% e 76% e os excessos enantioméricos de 25% e 23%, respetivamente. Como com os dois organocatalisadores anteriores o ácido (1R)-(+)-canforsulfónico conduziu a conversões baixas do reagente, decidiu-se para este organocatalisador testar o ácido (1R,3S)-(+)-canfórico na expectativa de obter melhores resultados. Assim, na presença do ácido (1R,3S)-(+)-canfórico obteve-se uma percentagem de conversão de 76% para o *p*-nitrobenzaldeído e o produto da reação aldólica foi obtido com um ee e 28%.

Na literatura encontram-se vários trabalhos em que se refere à utilização de álcoois como aditivos em reações aldólicas, com bons resultados.³²⁻³⁴ Assim, decidiu-se ensaiar o 4-*t*-butilfenol como aditivo, na presença do organocatalisador **2.14**, tendo-se obtido uma conversão de apenas 15%, pelo que não se determinou o excesso enantiomérico.

Os aditivos testados em reações aldólicas usando o organocatalisador **2.14** permitiram melhorar significativamente a eficiência deste. Ao contrário dos organocatalisadores **2.10** e **2.12**, o produto maioritário da reação aldólica apresenta configuração *S*.

Na tabela **2.7** são apresentados os resultados obtidos para o organocatalisador **2.16**, na presença de aditivos. Na ausência de qualquer aditivo, o organocatalisador **2.16** mostrou ser muito pouco eficiente em reações aldólicas, apresentando uma conversão de apenas 12% para o substrato. Contudo, quando se utilizou o ácido benzóico como aditivo, a conversão aumentou significativamente, para 95%, embora o *ee* tenha sido de apenas 14%. A utilização do ácido acético como aditivo originou uma conversão de 43% e um *ee* de 37% do produto *S*. Com o ácido (*R*)-(-)-mandélico obteve-se numa conversão de 56% e um *ee* de 22%. O melhor resultado para este organocatalisador foi obtido quando se utilizou o ácido (*S*)-(+)-mandélico como aditivo. Nestas condições, a conversão do substrato foi de 97% e o excesso enantiomérico do produto foi de 50%.

Para o organocatalisador **2.16**, o uso de aditivos permitiu melhorar significativamente a eficiência deste. É importante salientar que, tal como o organocatalisador **2.14**, as reações aldólicas catalisadas pelo **2.16** também resultaram num excesso enantiomérico do produto *S*.

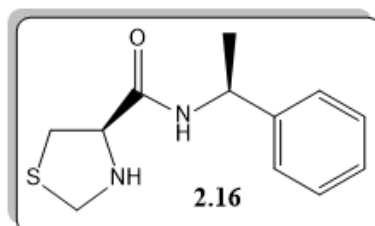


Tabela 2.7- Resultados obtidos para as reações aldólicas com o organocatalisador **2.16** na presença de aditivos

Entrada	Aditivo	Conversão (%)	ee (%)
1	Sem aditivo	12	-
2	Ácido benzóico	95	14 (S)
3	Ácido acético	43	37 (S)
4	Ácido (R)-(-)-mandélico	56	22 (S)
5	Ácido (S)-(+)-mandélico	97	50 (S)

Na tabela **2.8** são apresentados os resultados obtidos com o organocatalisador **2.18**, um diastereoisômero do organocatalisador **2.16**, na presença de vários aditivos.

O organocatalisador **2.18**, na ausência de aditivo, apresentou uma conversão muito baixa, de apenas 5%, pelo que não foi possível determinar o excesso enantiomérico. Quando se utilizou o ácido benzóico como aditivo, a conversão do reagente aumentou significativamente, para 76% e foi determinado um ee de 15% para o produto de configuração *S*. A utilização de ácido acético como aditivo conduziu à obtenção de uma conversão de apenas 5%, igual à apresentada por **2.18** na ausência de aditivos. A utilização do ácido (S)-(+)-mandélico permitiu obter uma conversão de 57% e um excesso de 20% do produto *R*, enquanto seu enantiômero, o ácido (R)-(-)-mandélico, resultou numa percentagem de conversão maior, 78%, e num ee de 37% do enantiômero *S*.

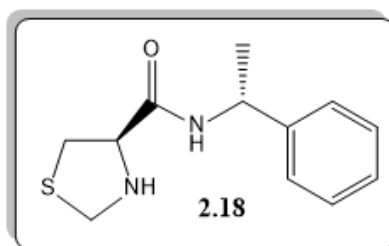


Tabela 2.8- Resultados obtidos para as reações aldólicas com o organocatalisador **2.18** na presença de aditivos

Entrada	Aditivo	Conversão (%)	ee (%)
1	Sem aditivo	5	-
2	Ácido benzóico	76	15 (<i>S</i>)
3	Ácido acético	5	-
4	Ácido (<i>R</i>)-(-)-mandélico	78	37 (<i>S</i>)
5	Ácido (<i>S</i>)-(+)-mandélico	57	20 (<i>R</i>)

Com a exceção do ácido acético, que até revelou ser um bom aditivo para outros organocatalisadores, o uso de aditivos permitiu melhorar significativamente as conversões obtidas com catalisador **2.18**, o que permitiu desde logo determinar o excesso enantiomérico. É importante salientar que utilizando o ácido benzóico e o ácido (*R*)-(-)-mandélico como aditivos (entradas **2** e **4**), obteve-se maioritariamente o produto de configuração *S* da reação aldólica, enquanto o ácido (*S*)-(+)-mandélico (entrada **5**) originou o produto de configuração *R*. Este é um resultado interessante, uma vez que, com base nos resultados obtidos e apresentados na tabela **2.8**, se pode afirmar que os aditivos usados nas reações aldólicas também podem afetar a configuração absoluta do produto maioritário obtido na reação aldólica. Por norma, a configuração do produto

depende essencialmente do organocatalisador e das interações que este estabelece com o substrato.

Na tabela 2.9 são apresentados os resultados obtidos para o organocatalisador 2.20 em reações aldólicas, na presença de aditivos.

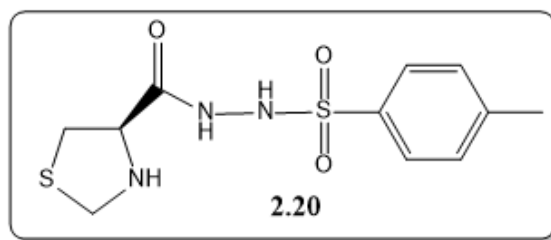


Tabela 2.9- Resultados obtidos para as reações aldólicas com o organocatalisador **2.20** na presença de aditivos

Entrada	Aditivo	Conversão (%)	ee (%)
1	Sem aditivo	20	-
2	Ácido benzóico	7	-
3	Ácido acético	5	-
4	Ácido (1 <i>R</i>)-(-)-10-canforsulfônico	22	-
5	4- <i>t</i> -butilfenol	7	-
6	Ácido (1 <i>S</i>)-(+)-mandélico	22	-

Na ausência de aditivo, o organocatalisador **2.20** originou uma conversão de apenas 20% do substrato, pelo que não foi possível isolar produto suficiente para determinar o excesso enantiomérico. À semelhança do que foi efetuado com os outros

organocatalisadores, foram também testados vários aditivos com o organocatalisador **2.20**. Com o ácido acético, ácido benzóico e o 4-*t*-butilfenol observou-se uma diminuição da percentagem de conversão, não tendo sido possível determinar o excesso enantiomérico. Os ácidos quirais ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfónico e ácido (1*S*)-(+)-mandélico, conduziram a um aumento ligeiro de conversão, para 22%, ainda assim insuficiente para determinar o excesso enantiomérico.

Para o organocatalisador **2.20**, o uso de aditivos não melhorou a conversão obtida, tendo até, em alguns casos, diminuído, pelo que não foi possível determinar o excesso enantiomérico.

A tabela **2.10** mostra os resultados obtidos com o organocatalisador **2.22** em reações aldólicas, na presença de três aditivos diferentes.

De todos os organocatalisadores sintetizados, o organocatalisador **2.22** foi o que apresentou uma conversão mais baixa para a reação aldólica na ausência de aditivos, de apenas 1%. A utilização do ácido benzóico como aditivo aumentou a conversão para 10%, ainda assim não suficiente para determinar o excesso enantiomérico. Quando se utilizou o ácido (1*R*)-(-)-mandélico como aditivo observou-se um aumento da conversão para 31% e um excesso enantiomérico de 45% do enantiómero *S*. Já o ácido (1*S*)-(+)-mandélico aumentou a conversão para 25%, e foi obtido um ee de 33% do produto *S*.

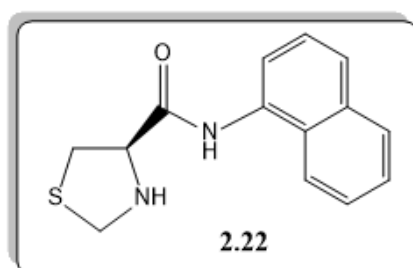


Tabela 2.10- Resultados obtidos para as reações aldólicas com o organocatalisador **2.22** na presença de aditivos

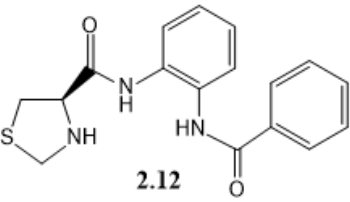
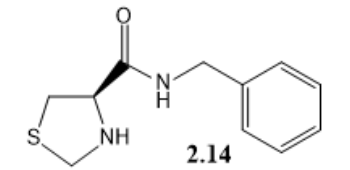
Entrada	Aditivo	Conversão (%)	ee (%)
1	Sem aditivo	1	-
2	Ácido benzóico	10	-
3	Ácido (<i>R</i>)-(-)-mandélico	31	45 (<i>S</i>)
4	Ácido (<i>S</i>)-(+)-mandélico	25	33 (<i>S</i>)

O uso de aditivos nas reações aldólicas catalisadas pelo composto **2.22** mostrou ser possível melhorar a conversão obtida e determinar o excesso enantiomérico do produto.

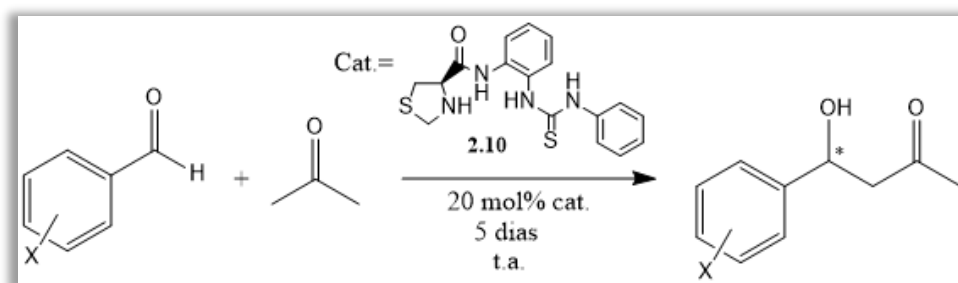
A temperatura desempenha um papel importante nas reações aldólicas intermoleculares. Como descrito na literatura, regra geral, uma diminuição da temperatura da reação de catálise costuma resultar em conversões mais baixas, mas com aumento do excesso enantiomérico. Com os organocatalisadores **2.12** e **2.14** que resultaram em conversões quase completas, experimentou-se baixar a temperatura da reação para 0 °C (tabela **2.11**).

Os resultados da tabela **2.11** permitem concluir que uma diminuição da temperatura de reação para 0 °C conduz a um ligeiro aumento do excesso enantiomérico, mas a uma diminuição da percentagem de conversão para quase metade.

Tabela 2.11- Resultados obtidos para as reações aldólicas com os organocatalisadores **2.12** e **2.14** à temperatura de 0 °C.

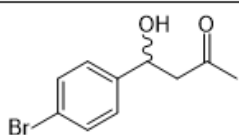
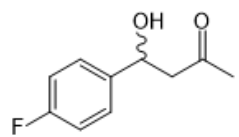
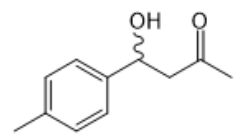
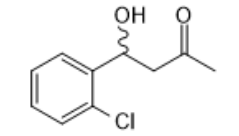
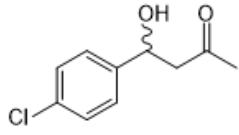
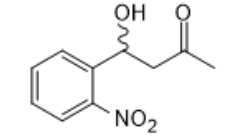
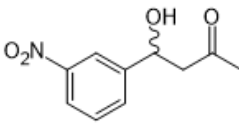
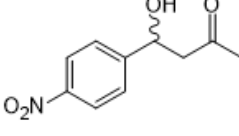
Organocatalisador	Aditivo (10 mol%)	Conversão à t. a. (%)	ee à t. a. (%)	Conversão a 0 °C (%)	ee a 0 °C (%)
 2.12	Ácido acético	98	41 (<i>R</i>)	44	49 (<i>R</i>)
 2.14	Ácido benzóico	> 99	24 (<i>S</i>)	62	32 (<i>S</i>)

Para além do *p*-nitrobenzaldeído foram também ensaiados outros substratos derivados do benzaldeído em reações aldólicas intermoleculares. Foram usadas as condições experimentais anteriormente descritas, ou seja, 5 dias de tempo de reação, temperatura ambiente e 20 mol% de organocatalisador (esquema **2.13**). O organocatalisador escolhido foi o **2.10**, na ausência de aditivo, pois foi o que, nas condições descritas, apresentou melhor excesso enantiomérico, 69% e uma conversão de 50% (tabela **2.3**, entrada 1).



Esquema 2.13

Tabela 2.11- Resultados obtidos com diferentes substratos na reação aldólica intermolecular na presença do organocatalisador **2.10**

Entrada	Produtos	Conversão (%)	ee (%)
1		22	89 (<i>R</i>)
2		6	-
3		7	-
4		39	60 (<i>R</i>)
5		10	-
6		5	-
7		19	65 (<i>S</i>)
8		50	69 (<i>R</i>)

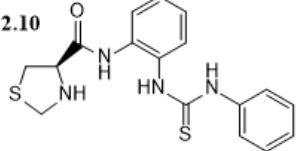
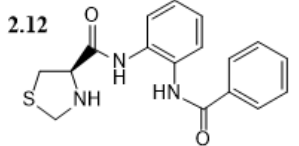
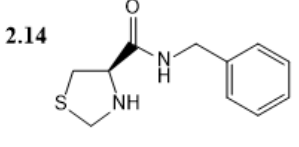
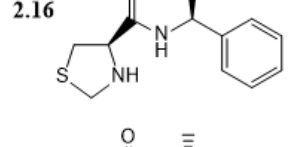
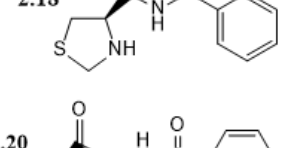
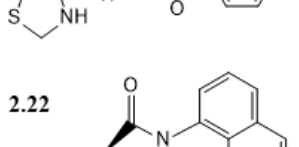
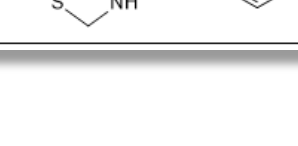
A tabela **2.11** mostra os resultados obtidos na reação aldólica intermolecular entre a acetona e vários aldeídos aromáticos utilizando o organocatalisador **2.10**. O melhor resultado foi obtido com o *p*-bromobenzaldeído, com uma conversão de 22% e um ee de 89% do enantiômero *R*. A utilização de outros aldeídos aromáticos contendo halogênios em posições *para* como o *p*-cloro e o *p*-fluorbenzaldeído originam

conversões baixas de 10 e 6%, respetivamente. Também a presença de um grupo metilo, em posição *para* (entrada 3), ou de um nitro em posição *orto* (entrada 6), no anel aromático originam conversões baixas (7 e 5%, respetivamente) na reação aldólica com a acetona. Utilizando *p*-clorobenzaldeído como substrato foi possível obter o produto da reação aldólica com um *ee* de 60% do produto *R*, para uma conversão de 39%. Para o *m*-nitrobenzaldeído obteve-se uma conversão de apenas 19% e um *ee* de 65% de produto *S*.

De salientar que as conversões obtidas para os vários substratos com o organocatalisador **2.10** foram, de forma geral, baixas. A melhor conversão foi obtida com o *p*-nitrobenzaldeído, 50%. Em termos de excesso enantiomérico, o melhor resultado foi obtido com o *p*-bromobenzaldeído, 89% para o enantiómero *R*. É importante salientar que para o *m*-nitrobenzaldeído foi obtido como produto maioritário da reação aldólica o enantiómero *S*, com um *ee* de 65%.

A tabela **2.12** apresenta um resumo dos melhores resultados obtidos com os organocatalisadores sintetizados neste trabalho nas reações aldólicas intermoleculares entre o *p*-nitrobenzaldeído e a acetona. A análise da tabela permite concluir que apenas com o organocatalisador **2.10** e **2.20**, o uso de aditivos não foi benéfico em termos de conversão e excesso enantiomérico. Para os restantes organocatalisadores, os aditivos levaram ao aumento significativo das percentagens de conversão do reagente. Em relação ao excesso enantiomérico, observaram-se aumentos significativos no caso dos organocatalisadores **2.12** e **2.14**. No caso dos organocatalisadores **2.16**, **2.18** e **2.22** não podemos concluir se o uso de aditivos conduziu a um aumento do excesso enantiomérico pois, na ausência deste, as conversões foram muito baixas, não permitindo isolar o produto em quantidade suficiente para a determinação do *ee* por polarimetria.

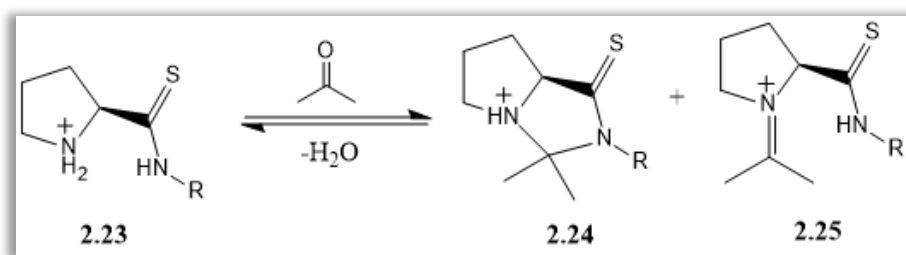
Tabela 2.12- Resumo dos resultados obtidos com os vários organocatalisadores na reação aldólica intermolecular do *p*-nitrobenzaldeído e acetona

Organocatalisador	Aditivo	Conversão sem aditivo (%)	<i>ee</i> sem aditivo (%)	Conversão com aditivo (%)	<i>ee</i> com aditivo (%)
<p>2.10</p>  <p>1</p>	-	50	69 (<i>R</i>)	-	-
<p>2.12</p>  <p>2</p>	Ácido (<i>R</i>)-(-)-mandélico	25	Racémico	85	52 (<i>R</i>)
<p>2.14</p>  <p>3</p>	Ácido benzóico	32	Racémico	>99	24 (<i>S</i>)
<p>2.16</p>  <p>4</p>	Ácido (<i>S</i>)-(+)-mandélico	12	-	97	50 (<i>S</i>)
<p>2.18</p>  <p>5</p>	Ácido (<i>R</i>)-(-)-mandélico	5	-	78	37 (<i>R</i>)
<p>2.20</p>  <p>6</p>	Ácido (<i>S</i>)-(+)-mandélico	20	-	22	-
<p>2.22</p>  <p>7</p>	Ácido (<i>R</i>)-(-)-mandélico	1	-	31	45 (<i>S</i>)

Os resultados obtidos para os vários organocatalisadores demonstraram que estes podem catalisar as reações aldólicas de forma estereosseletiva, nomeadamente na presença de alguns aditivos. É também de salientar que diferentes substituintes no grupo ácido da tiazolidina podem resultar na formação das β -hidroxicetonas quirais com configurações opostas. Um outro resultado interessante foi obtido com o catalisador

2.18 em que a utilização do ácido (S)-(+)-mandélico como aditivo conduziu à formação do produto da reação com configuração oposta à obtida com os outros aditivos.

Como foi mencionado anteriormente, os trabalhos de Houk *et al.* sugeriram que os aditivos influenciam o estado de transição, através da sua facilidade em fazer pontes de hidrogénio.²³ Contudo, outros trabalhos sugerem que o aditivo pode não intervir unicamente no estado de transição bicíclico mas também na formação do ião iminium, **2.25**, resultante da reação da cetona com o anel tiazolidinico. Isto foi suportado pelo trabalho desenvolvido por Gryko *et al.*, em que sintetizaram uma tioamida derivada da prolina, **2.23**, que testaram em reações aldólicas, na presença de vários aditivos. Estes autores também observaram que o organocatalisador e a acetona formam a imidazolidimetiona **2.24**, que não tem a capacidade de prosseguir o ciclo catalítico. Por outras palavras, quanto menor a formação deste subproduto, maior a eficiência do organocatalisador, sobretudo ao nível da conversão. Através do uso de ácidos como aditivos, estes autores verificaram que existe uma correlação entre as percentagens de **2.23**, **2.24** e **2.25** no meio reacional e o pKa do aditivo ácido. Para o organocatalisador **2.23**, a faixa de pKa's dos ácidos que conduziu a melhores conversões situou-se entre 0 e 2. De uma forma geral, ácidos de pKa acima de 2 conduziram a conversões piores, com maior formação da imidazolidimetiona, ao passo que ácidos de pKa abaixo de zero dificultam ou mesmo inviabilizam a formação do ciclo catalítico para a reação aldólica intermolecular. Contudo, foi encontrada uma exceção, o ácido tricloroacético, cujo pKa é de 0,65 mas não permite a formação do ião iminium.⁴⁴



Esquema 2.14

Os resultados que obtivemos para os aditivos testados em reações aldólicas também sugerem que existe uma faixa de pKa dos ácidos que conduz a melhores conversões, para os organocatalisadores estudados (tabela 2.13). Para conseguir tirar conclusões mais precisas, seria necessário efetuar ensaios com outros aditivos, mas podemos tentar situar a faixa de pKa óptima algures entre 3.0 e 4.5, para estes organocatalisadores. Podemos especular que os aditivos com pKa situado na zona 3.0-4.5 levem a uma maior formação do ião iminium, por reação da acetona com o grupo amina do anel tiazolidínico, em detrimento da formação da imidazolidimetiona, ao mesmo tempo que desloca a reação no sentido direto. À medida que nos afastamos desta zona de pKa é possível que a percentagem de formação do ião iminium diminua, quer por formação da imidazolidimetiona, normal para pKa's mais altos, quer pelo deslocamento da reação no sentido inverso, o que ocorre para pKa's mais baixos. Seria interessante fazer mais ensaios com aditivos com pKa situado entre 1.0-3.0 e 4.5 e 10.0 para ter um quadro mais abrangente. Mesmo para os organocatalisadores cuja percentagem de conversão não melhorou com os aditivos testados, poderia ser encontrada uma faixa de pKa's que melhorasse as conversões e, possivelmente, o excesso enantiomérico.

Tabela 2.13- Pka dos aditivos usados

Aditivo	pKa
Ácido benzóico	4.20
Ácido acético	3.75
Ácido mandélico	3.14
Ácido canforsulfónico	1.20
Ácido (1 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)-(+)-canfórico	4.35
Ácido <i>p</i> -nitrobenzóico	3.41
4- <i>tert</i> -butilfenol	10.16

Foi observado que o organocatalisador utilizado na reação aldólica pode influenciar a configuração absoluta do produto. Isto deve-se à capacidade dos organocatalisadores criarem estados de transição de energia de Gibbs diferente consoante o modo como o aldeído coordena com o organocatalisador, levando à formação preferencial deste de um dos enantiómeros do produto.

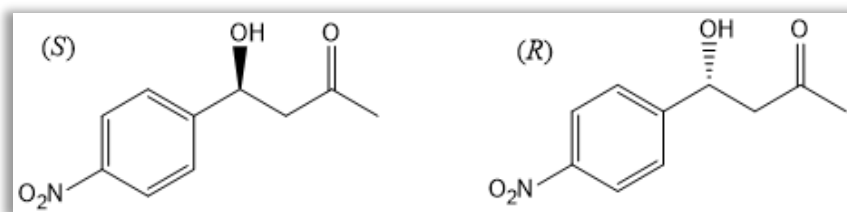


Figura 2.3- Os enantiómeros da β -hidroxicetona obtidos na reação aldólica do *p*-nitrobenzaldeído

A obtenção preferencial do produto *R* em reações aldólicas usando organocatalisadores derivados da prolina ou de tiazolidinas é o mais usual. Foi o que se observou quando se utilizaram os organocatalisadores **2.10** e **2.12**. A figura **2.4** mostra um possível esboço do estado de transição para o organocatalisador **2.10**, na ausência de aditivo, utilizando acetona e *p*-nitrobenzaldeído como substratos, que mostrou resultar na formação preferencial do produto *R* da adição aldólica.

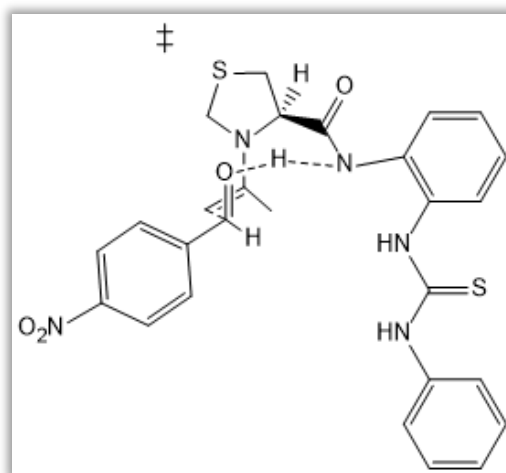


Figura 2.4- Estado de transição proposto para o organocatalisador **2.10** na ausência de aditivo utilizando acetona e *p*-nitrobenzaldeído como substratos

Contudo, para vários organocatalisadores ensaiados na presença de aditivos, foi observada a formação do produto *S* da reação aldólica. Isto pode ser justificado por a reação aldólica se dar pelo ciclo catalítico mas provavelmente através de um estado de transição diferente do da figura 2.4. Teriam de ser efetuados outros estudos para poder sugerir um estado de transição com outro grau de certeza. Contudo, de acordo com os resultados obtidos, este terá de ser influenciado pelo aditivo utilizado. Alguns trabalhos sugerem que o aditivo poderá coordenar simultaneamente com o organocatalisador e com o aldeído⁴³. O estado de transição da figura 2.5 constitui uma proposta que pode justificar a influência do aditivo no estado de transição. Este pode interagir com o organocatalisador e ao mesmo tempo ativar o aldeído, facilitando a reação aldólica. O resultado obtido com o organocatalisador 2.18 (tabela 2.8, entrada 5) sugere que o aditivo pode influenciar a configuração do produto.

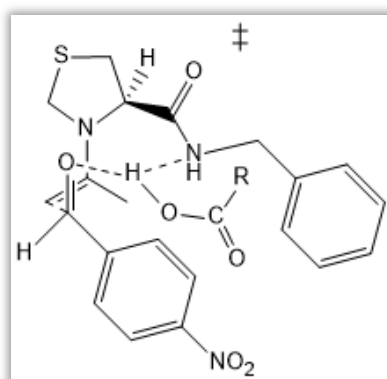


Figura 2.5- Estado de transição proposto para o organocatalisador 2.18 na presença de aditivo ácido utilizando acetona e *p*-nitrobenzaldeído como substratos

A utilização de cálculos teóricos, como DFT, poderiam ajudar a compreender os estados de transição através do cálculo das energias associadas. Desta forma, também poderia ser possível relacionar o pKa, o impedimento estereoquímico do organocatalisador e a estereoquímica do aditivo ácido com as enantiosseletividades observadas.

Capítulo 3

Conclusão

Este trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de novos organocatalisadores quirais para reações aldólicas intermoleculares. Avaliou-se ainda a forma como alguns aditivos influenciam a conversão e a enantiosseletividade das reações aldólicas.

Foram desenvolvidas várias sequências sintéticas para a preparação de tiazolidinoamidas quirais partindo da L-cisteína e do formaldeído. Por reação do grupo ácido das tiazolidinas com *o*-diaminobenzeno foi possível sintetizar organocatalisadores com diferentes funcionalidades, tais como tioureia e acilo, e por reação com *p*-toluenosulfonil-hidrazina, uma sulfonamida, com bons rendimentos. Foram ainda sintetizados organocatalisadores mais simples por reação das tiazolidinas com várias aminas, benzilamina, 1-naftilamina e (*R*) e (*S*)-feniletilamina, de modo a obter catalisadores com diferentes volumes estéreos e com centros quirais adicionais.

Os organocatalisadores quirais sintetizados foram ensaiados em reações aldólicas entre a acetona e o *p*-nitrobenzaldeído. Alguns dos organocatalisadores

apresentaram conversões muito baixas, na ausência de aditivo. Foi, assim, estudado o efeito de vários aditivos não quirais como o ácido acético, ácido benzóico, TFA, 4-*t*-butilfenol e ácido *p*-nitrobenzóico e alguns aditivos quirais como os ácidos (1*R*)-(-) e (1*S*)-(+)-10-canforsulfônico, ácidos (S)-(+) e (R)-(-)-mandélico e ácido (1*R*,3*S*)-(+)-canfórico. Com a adição de aditivos, as conversões melhoraram significativamente para a maior parte dos organocatalisadores, o que sugere que estes podem facilitar a formação da enamina, por reação da tiazolidina com a acetona. Contudo, o uso de aditivos não mostrou melhorar a eficiência do organocatalisador derivado da tioureia, que apresentou uma conversão de 50% e um excesso enantiomérico de 69% do enantiómero *R* na reação aldólica entre o *p*-nitrobenzaldeído e a acetona. O melhor resultado com aditivos foi obtido com o derivado da tiazolidina derivada da (S)-feniletilamina, com uma conversão de 97% e um *ee* de 50%, na presença do ácido (S)-(+)-mandélico.

A configuração do produto da reação aldólica varia consoante o organocatalisador utilizado, o que sugere a formação de estados de transição com características diferentes. Para além dos organocatalisadores, também o aditivo pode determinar a formação preferencial de um dos enantiómeros na reação aldólica. Com base na literatura, foram sugeridos possíveis estados de transição favoráveis à formação deste enantiómeros.

Para além do *p*-nitrobenzaldeído, foram ainda ensaiados outros derivados do benzaldeído nas reações aldólicas utilizando o organocatalisador derivado da tioureia. Regra geral, as conversões baixaram significativamente, quando comparadas com as obtidas para o *p*-nitrobenzaldeído. No entanto, nos casos em que foi possível medir o excesso enantiomérico, este apresentou valores entre 60 e 89%. É importante referir que quando se utilizou *m*-nitrobenzaldeído como substrato foi obtido o enantiómero *S* do produto, enquanto os restantes produtos apresentam configuração *R*.

A faixa de pKa dos aditivos ensaiados não foi muito alargada, variando entre 1,20 e 10,16. Assim, em trabalhos futuros seria interessante testar aditivos com outros pKa's que permitissem determinar com maior precisão a faixa de pKa que melhora a eficiência dos organocatalisadores testados. Seria, também, interessante efetuar alguns estudos que ajudassem a compreender de que forma o aditivo pode influenciar a configuração

do produto da reação aldólica. Cálculos de DFT poderiam permitir determinar as energias dos estados de transição mais favoráveis para cada par organocatalisador/aditivo e desta forma elucidar o mecanismo pelo qual se processam estas reações. Estes estudos seriam ainda úteis para modelar a estrutura das tiazolidinas de forma a obter organocatalisadores mais estereosseletivos.

Neste trabalho foi ainda tentada a preparação de guanidinas derivadas de tiazolidinas, sem sucesso. Seria interessante preparar um organocatalisador deste tipo, uma vez que as guanidinas quirais têm apresentado resultados bastante promissores em catálise assimétrica. Novas estratégias de síntese podem ser desenvolvidas para este fim.

Capítulo 4

Experimental

Neste capítulo descrevem-se os procedimentos experimentais usados na síntese dos compostos descritos nos capítulos anteriores, assim como os procedimentos utilizados nas reações de catálise enantiosseletiva. Também se descreve o equipamento utilizado para a caracterização desses mesmos compostos bem como os métodos de secagem dos solventes usados.

4.1- Materiais e Métodos

4.1.1- Aparelhagem Utilizada

Cromatografia

Quando as reações foram acompanhadas por TLC utilizaram-se placas de sílica 60 F 254, com suporte de alumínio. Para as cromatografias em coluna utilizou-se gel de sílica 60 (0,040-0,063 mm) fornecido pela Merck ou Fluka.

Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos no espectrômetro Bruker Avance III operando a 400 MHz (^1H) ou a 100 MHz (^{13}C), utilizando TMS como padrão interno. Os desvios químicos são referidos em ppm, e as constantes de acoplamento, J, em Hz.

Pontos de Fusão

Os pontos de fusão foram medidos recorrendo a um medidor de pontos de fusão FALC (método de capilar aberto).

Infravermelho

Os espectros de infravermelho foram obtidos num espectrofotômetro Perkin-Elmer 1720X FTIR ou num espectrofotômetro Agilcut Technologies Cory 630 FTIR com ATR. Para os primeiros foram utilizadas pastilhas de KBr para os sólidos e os óleos foram analisados utilizando pastilhas de KBr como suporte.

Polarimetria

A rotação óptica dos compostos quirais foi determinada num polarímetro Optical Activity AA-5.

4.1.2- Reagentes e secagem de solventes

THF, Éter Etílico, Hexano

Foram secos por refluxo, na presença de fios de sódio e benzofenona, sendo posteriormente destilados.

Clorofórmio e Diclorometano

Foram refluxados na presença de CaCl_2 e destilados.

Acetato de Etilo

Foi refluxado durante 3 horas na presença de carbonato de potássio e de seguida destilado.

Acetona

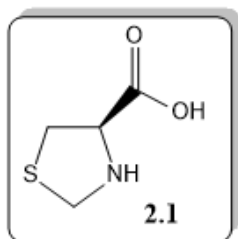
Foi refluxada durante 3 horas na presença de carbonato de potássio e destilada.

1-Naftilamina

Foi purificada por recristalização em etanol a quente.

4.2- Síntese dos Organocatalisadores

Ácido (*R*)-1,3-tiazolidina-4-carboxílico



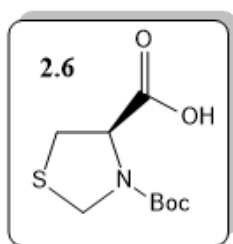
Num balão de fundo redondo colocar 40 mmol de L-cisteína (4.86 g) e 20 ml de H_2O . Adicionar 44 mmol de uma solução de formaldeído a 37% (3.6 ml). Deixar reagir sob agitação, à temperatura ambiente durante uma noite.

Filtrar o sólido e lavar com éter etílico. O produto obtido é um sólido branco.

Rendimento: 90%

RMN ^1H (ppm) (400 MHz, CD_3OD): δ 3.25 (dd, 1H, $J=6.0$ Hz, $J=11.2$ Hz); 3.37 (dd, 1H, $J=7.2$ Hz, $J=11.2$ Hz); 4.17-4.21 (m, 1H); 4.25 (d, 1H, $J=9.8$ Hz); 4.40 (d, 1H, $J=9.8$ Hz).

Ácido (*R*)-3-(*t*-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-4-carboxílico

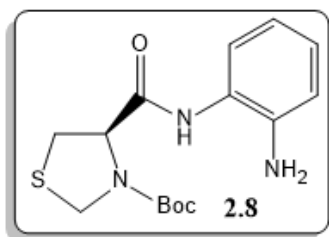


Num balão de fundo redondo colocar 20 mmol da tiazolidina **2.1** (2.66 g), 40 ml de THF e 20 ml de H_2O . Em gelo, adicionar 22 mmol de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (4.76 g) e 12 mmol de Na_2CO_3 (1.28 g). Deixar reagir sob agitação, à temperatura ambiente durante uma noite.

Adicionar uma solução de NaHSO_4 1M até $\text{pH}=1$ e extrair com diclorometano. Secar com Na_2SO_4 anidro, filtrar e evaporar o solvente. O produto, um sólido branco, é cristalizado com éter etílico.

Rendimento: 94%

RMN ^1H (ppm) (400 MHz, CDCl_3): δ 1.49 (s, 9H); 2.27-2.31 (m, 2H); 4.43-4.48 (m, 3H); 7.78 (s, 1H).

(R)-N-(2-Aminofenil)-3-(*t*-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-4-carboxamida

Num balão de duas tubuladuras, equipado com funil de adição e septum, colocar 10 mmol da tiazolidina **2.6** (2.33 g), 10 mmol de NEt_3 (1.4 ml) e 35 ml de THF.

Colocar no funil de adição uma solução de 10 mmol de *o*-diaminobenzeno (1.08 g) em 10 ml de THF. Arrefecer em gelo e colocar sob atmosfera inerte. Com seringa adicionar, 10 mmol de cloroformato de etilo (1.5 ml). Deixar reagir sob agitação, à temperatura ambiente durante 1h30. Adicionar gota à gota a solução de amina e deixar reagir durante 24 horas.

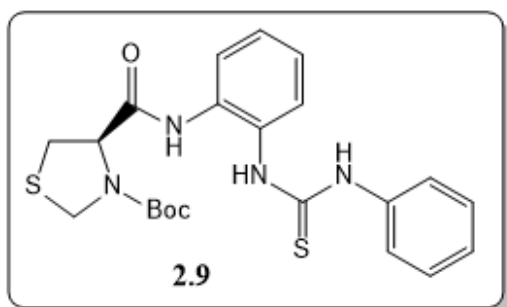
Evaporar o solvente. Dissolver em CH_2Cl_2 e lavar com H_2O . Secar com Na_2SO_4 anidro, filtrar e evaporar o solvente. Obtém-se um óleo que é cristalizado com éter etílico para dar um sólido branco.

Rendimento: 31%

RMN ^1H (ppm) (400 MHz, CDCl_3): δ 1.51 (s, 9H); 3.16-3.39 (m, 1H); 3.40-3.62 (m, 1H); 3.83 (sl, 2H); 4.34-4.57 (m, 1H); 4.58-4.71 (m, 1H); 4.72-4.93 (m, 1H); 6.75-6.81 (m, 2H); 7.02- 7.09 (m, 1H); 7.24-7.27 (m, 1H); 8.07 (sl, 1H)

RMN ^{13}C (ppm) (CDCl_3): δ 28.33; 49.87; 63.48; 82.38; 117.36; 119.22; 123.21; 125.51; 127.37; 140.68, 168.91.

(R)-N-[2-(3-Feniltioureído)fenil]-3-(t-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-4-carboxamida



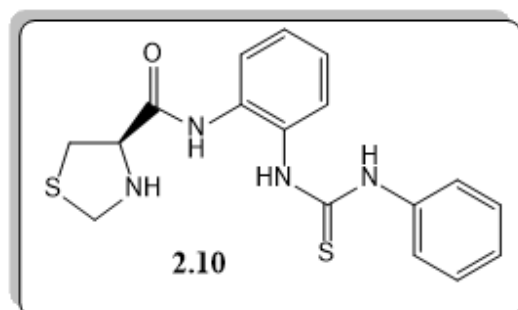
Num balão de fundo redondo de duas tubuladuras colocar 10 mmol (3.23 g) da amina **2.8** e 60 ml de CH₂Cl₂ seco. Adicionar gota a gota com seringa 11 mmol (1.32 ml) de isotiocianato de fenilo. Deixar reagir sob agitação, em atmosfera inerte, e à temperatura ambiente durante 48 horas.

Evaporar o solvente. Obtém-se um óleo que é purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, usando como eluente acetato de etilo/hexano 1:1. O produto obtido é um sólido amarelo.

Rendimento: 80%

RMN ¹H (ppm) (400 MHz, CDCl₃): δ 1.50 (s, 9H); 3.10-3.35 (m, 2H); 4.47-4.80 (m, 2H); 4.81-4.97 (m, 1H); 7.15-7.32 (m, 4H); 7.37-7.49 (m, 4H); 7.62 (d, 1H, J=8.0 Hz) 8.01 (s, 1H); 8.29 (sl, 1H); 9.06 (s, 1H).

(R)-N-[2-(3-Feniltioureído)fenil]-1,3-tiazolidina-4-carboxamida



Num balão de fundo redondo colocar 4 mmol

da tiazolidina **2.9** (1.83 g). Arrefecer em gelo e com funil de adição adicionar lentamente 16 ml de HCOOH. Deixar aquecer lentamente até à temperatura ambiente. Deixar reagir sob agitação, à temperatura ambiente durante 10 horas.

Neutralizar com NaHCO₃ até pH=7 e extrair com diclorometano. Secar com Na₂SO₄ anidro, filtrar e evaporar o solvente. Obtém-se um sólido que é lavado várias vezes com éter etílico, obtendo-se um sólido amarelo.

Rendimento: 70%

$[\alpha]_D^{20} = +25$ (c1; CH₂Cl₂)

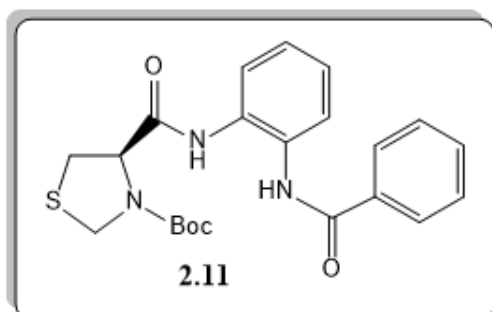
Ponto de fusão: 78-80 °C

RMN ¹H (ppm) (400 MHz, CDCl₃): δ 2.61 (sl, 1H); 3.10 (dd, 1H, J=8.0 Hz; J= 11.0 Hz); 3.42 (dd, 1H, J=3.8 Hz, J= 11.0 Hz); 4.05 (d, 1H, J= 10.0 Hz); 4.25-4.32 (m, 2H); 7.20- 7.30 (m, 1H); 7.31-7.38 (m, 4H); 7.41-7.47 (m, 3H); 7.71-7.73 (m, 1H); 7.81 (s, 1H); 7.95 (s, 1H); 9.45 (s, 1H).

RMN ¹³C (ppm) (CDCl₃): δ 34.12; 52.42; 65.21; 116.97; 118.41; 122.96; 124.29; 125.09; 126.23; 127.51; 127.72; 128.66; 133.16; 135.76; 139.50; 169.30; 179.53.

IV (cm⁻¹): 692, 758, 1261, 1313, 1448, 1522, 1670, 3267.

(R)-N-[2-(3-Fenilcarboxamida)fenil]-3-(*t*-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-4-carboxamida



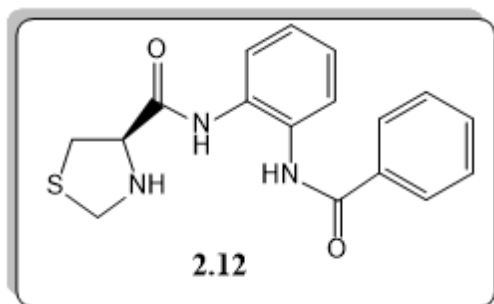
Num balão de fundo redondo de duas tubuladuras colocar 10 mmol (3.23 g) da amina **2.8** e 60 ml de CH₂Cl₂ seco. Adicionar gota a gota com seringa 12 mmol (1.68 ml) de cloreto de benzoílo. Deixar reagir sob agitação, em atmosfera inerte, e à temperatura ambiente durante 48 horas.

Evaporar o solvente. Obtém-se um óleo que é purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, usando como eluente acetato de etilo/hexano 1:1. O produto obtido é um sólido branco.

Rendimento: 84%

RMN ¹H (ppm) (400 MHz, CDCl₃): δ 1.43 (s, 9H); 3.15-3.6 (m, 2H); 4.24-4.45 (m, 1H); 4.56 (d, 1H, J=8.0 Hz); 4.75-4.97 (m, 1H); 7.22-7.24 (m, 1H); 7.27-7.31 (m, 1H); 7.47-7.49 (m, 4H); 7.70 (s, 1H); 7.96-7.97 (m, 2H); 8.72 (sl, 1H); 8.93 (s, 1H).

(R)-N-[2-(3-Fenilcarboxamida)fenil]-1,3-tiazolidina-4-carboxamida



Num balão de fundo redondo colocar 4 mmol da tiazolidina **2.11** (1.71 g). Arrefecer em gelo e com funil de adição adicionar lentamente 16 ml de HCOOH. Deixar aquecer lentamente até à temperatura ambiente. Deixar reagir sob agitação, à temperatura ambiente durante 10 horas.

Neutralizar com NaHCO₃ até pH=7 e extrair com diclorometano. Secar com Na₂SO₄ anidro, filtrar e evaporar o solvente. Obtém-se um sólido que é lavado várias vezes com éter etílico, para dar um sólido branco.

Rendimento: 80%

$[\alpha]_D^{20} = -10$ (c1; CH₂Cl₂)

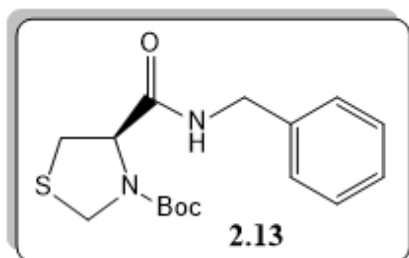
Ponto de fusão: 158-160 °C

RMN ¹H (ppm) (400 MHz, CDCl₃): δ 2.61 (sl, 1H); 3.19 (dd, 1H, J=8.90 Hz, J= 12.0 Hz); 3.54 (dd, 1H, J=4.0 Hz, J= 12 Hz); 3.98 (d, 1H, J= 9.8 Hz); 4.26 (d, 1H, J=9.8 Hz); 4.38 (dd, 1H, J=4.0 Hz, J= 8.0 Hz) 7.20-7.24 (m, 1H); 7.29-7.32 (m, 2H); 7.48-7.58 (m, 3H); 7.80-7.82 (m, 1H); 7.94-7.96 (m, 2H); 9.07 (s, 1H); 9.39 (s, 1H).

RMN ^{13}C (ppm) (CDCl_3): δ 35.27; 53.34; 66.10; 124.48; 126.10; 126.24; 126.90; 127.38; 128.74; 129.54; 131.22; 131.98; 134.13; 165.75; 170.73.

IV (cm^{-1}): 686, 747, 1256, 1320, 1507, 1644, 3283.

(R)-N-Benzil-3-(*t*-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-4-carboxamida



Num balão de duas tubuladuras, equipado com funil de adição e septum, colocar 10 mmol da tiazolidina **2.6** (2.33 g), 10 mmol de NEt_3 (1.4 ml) e 35 ml de THF.

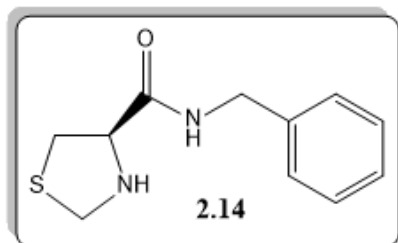
Colocar no funil de adição uma solução de 10 mmol de benzilamina (1.09 ml) em 10 ml de THF. Arrefecer em gelo e colocar sob atmosfera inerte. Com seringa adicionar, 10 mmol de cloroformato de etilo (1.5 ml). Deixar reagir sob agitação, à temperatura ambiente durante 1h30. Adicionar gota à gota a solução de amina e deixar reagir durante 24 horas.

Evaporar o solvente. Dissolver em CH_2Cl_2 e lavar com H_2O . Secar com Na_2SO_4 anidro, filtrar e evaporar o solvente. Obtém-se um óleo que é purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel utilizando acetato de etilo/hexano 1:1 como eluente, para dar um sólido amarelo.

Rendimento: 68%

RMN ^1H (ppm) (400 MHz, CDCl_3): δ 1.50 (s, 9H); 3.14-3.16 (m, 1H); 3.51-3.54 (m, 1H); 3.89 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz); 4.12-4.20 (m, 2H); 4.30-4.38 (m, 2H); 7.20-7.327 (m, 2H); 7.28-7.34 (m, 3H).

(R)-N-Benzil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida



Num balão de fundo redondo colocar 4 mmol da tiazolidina **2.13** (1.29 g). Arrefecer em gelo e com funil de adição adicionar lentamente 16 ml de HCOOH. Deixar aquecer lentamente até à temperatura ambiente. Deixar reagir sob agitação, à temperatura ambiente durante 10 horas.

Neutralizar com NaHCO₃ até pH=7 e extrair com diclorometano. Secar com Na₂SO₄ anidro, filtrar e evaporar o solvente. Obtém-se um sólido que é lavado várias vezes com éter etílico, para dar um sólido amarelo.

Rendimento: 81%

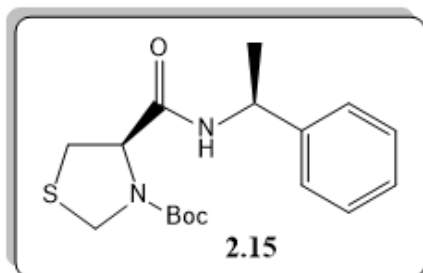
$[\alpha]_D^{20} = -30.45$ (c1; CH₂Cl₂)

Ponto de fusão: 40-42 °C

RMN ¹H (ppm) (400 MHz, CDCl₃): δ 3.16 (dd, 1H, J=8.0 Hz; J= 12.0 Hz); 3.51 (dd, 1H, J=4.0 Hz, J= 12.0 Hz); 3.94 (d, 1H, J= 12.0 Hz); 4.18-4.23 (m, 2H); 4.39-4.50 (m, 2H); 7.25- 7.30 (m, 2H); 7.32-7.36 (m, 3H); 8.21 (sl, 1H)

RMN ¹³C (ppm) (CDCl₃): δ 35.01; 43.9; 53.64; 127.57; 127.90; 128.99; 137.99; 170.48.

IV (cm⁻¹): 686, 710, 826, 1545, 1642, 3285.

(R)-N-((S)-Feniletil)-3-(t-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-4-carboxamida

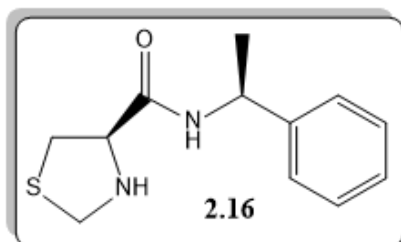
Num balão de duas tubuladuras, equipado com funil de adição e septum, colocar 10 mmol da tiazolidina **2.6** (2.33 g), 10 mmol de NEt_3 (1.4 ml) e 35 ml de THF.

Colocar no funil de adição uma solução de 10 mmol de (S)-feniletilamina (1.27 ml) em 10 ml de THF. Arrefecer em gelo e colocar sob atmosfera inerte. Com seringa adicionar, 10 mmol de cloroformato de etilo (1.5 ml). Deixar a reagir sob agitação, à temperatura ambiente durante 1h30. Adicionar gota à gota a solução de amina e deixar reagir durante 24 horas.

Evaporar o solvente. Dissolver em CH_2Cl_2 e lavar com H_2O . Secar com Na_2SO_4 anidro, filtrar e evaporar o solvente.

Rendimento: 46%

RMN ^1H (ppm) (400 MHz, CDCl_3): δ 1.39 (s, 9H); 1.49 (d, 3H, $J=8.0$ Hz); 3.23-3.25 (m, 1H); 3.40-3.42 (m, 1H); 4.37 (d, 1H, $J=10.0$ Hz); 4.65 (d, 1H, $J=10.0$ Hz); 4.12 (q, 1H, $J=8.0$ Hz); 5.12-5.15 (m, 1H); 7.24-7.5 (m, 5H).

(R)-N-((S)-Feniletil)-1,3-tiazolidina-4-carboxamida

Num balão de fundo redondo colocar 4 mmol da tiazolidina **2.15** (1.35 g). Arrefecer em gelo e com funil de adição adicionar lentamente

16 ml de HCOOH. Deixar aquecer lentamente até à temperatura ambiente. Deixar reagir sob agitação, à temperatura ambiente durante 10 horas.

Neutralizar com NaHCO₃ até pH=7 e extrair com diclorometano. Secar com Na₂SO₄ anidro, filtrar e evaporar o solvente. Obtém-se um sólido que é purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando acetato de etilo/hexano 3:1 como eluente para dar um sólido amarelo.

Rendimento: 71%

$[\alpha]_D^{20} = -118.18$ (c1; CH₂Cl₂)

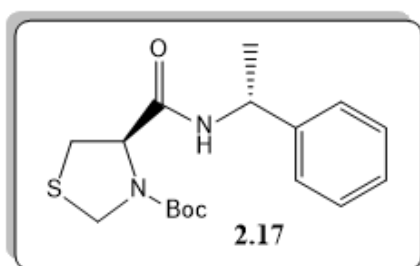
Ponto de fusão: 86-87 °C

RMN ¹H (ppm) (400 MHz, CDCl₃): δ 1.46-1.48 (d, 3H, J=6.8 Hz); 3.09 (dd, 1H, J=7.6 Hz, J=10.8 Hz); 3.38 (dd, 1H, J=4.4 Hz, J=10.8 Hz); 3.99 (d, 1H, J=10.0 Hz); 4.07-4.10 (m, 1H); 4.22 (d, 1H, J=10.0 Hz); 5.04-5.10 (m, 1H); 7.26-7.43 (m, 5H); 8.07 (s, 1H).

RMN ¹³C (ppm) (CDCl₃): δ 21.79; 35.36; 48.62; 53.21; 66.16; 126.14; 127.63; 128.95; 142.94; 169.70.

IV (cm⁻¹): 701, 755, 974, 1245, 1510, 1646, 2927, 3335.

(R)-N-((R)-Feniletil)-3-(t-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-4-carboxamida



Num balão de duas tubuladuras, equipado com funil de adição e septum, colocar 10 mmol da tiazolidina **2.6** (2.33 g), 10 mmol de NEt₃ (1.4 ml) e 35 ml de THF.

Colocar no funil de adição uma solução de 10 mmol de (R)-feniletilamina (1.27 ml) em 10 ml de THF. Arrefecer em gelo e colocar sob atmosfera inerte. Com seringa adicionar, 10 mmol de cloroformato de etilo (1.5 ml). Deixar reagir sob agitação, à temperatura

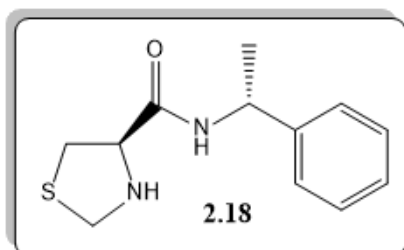
ambiente durante 1h30. Adicionar gota à gota a solução de amina e deixar reagir durante 24 horas.

Evaporar o solvente. Dissolver em CH₂Cl₂, e lavar com H₂O. Secar com Na₂SO₄ anidro, filtrar e evaporar o solvente. Obtém-se um óleo que é purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando acetato de etilo/hexano 1:2 como eluente, para dar um óleo.

Rendimento: 55%

RMN ¹H (ppm) (400 MHz, CDCl₃): δ 1.48 (s, 9H); 1.50 (d, 3H, J=7.2 Hz); 3.21-3.23 (m, 1H); 3.42-3.50 (m, 1H); 4.31-4.32 (m, 1H); 4.61-4.69 (m, 2H); 5.12-5.15 (m, 1H); 7.26-7.33 (m, 5H).

(R)-N-((S)-Feniletil)-1,3-tiazolidina-4-carboxamida



Num balão de fundo redondo colocar 4 mmol da tiazolidina **2.17** (1.35 g). Arrefecer em gelo e com funil de adição adicionar lentamente 16 ml de HCOOH. Deixar aquecer lentamente até à temperatura ambiente. Deixar reagir sob agitação, à temperatura ambiente durante 10 horas.

Neutralizar com NaHCO₃ até pH=7 e extrair com diclorometano. Secar com Na₂SO₄ anidro, filtrar e evaporar o solvente, obtendo-se um óleo.

Rendimento: 74%

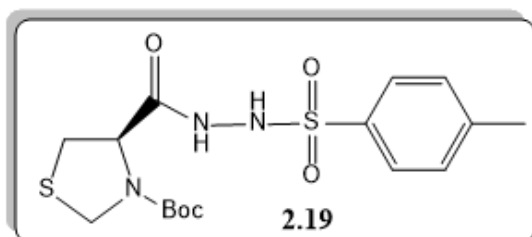
$[\alpha]_D^{20} = -26.91$ (c1; CH₂Cl₂)

RMN ¹H (ppm) (400 MHz, CDCl₃): δ 1.50 (d, 3H, J=6.8); 3.12 (dd, 1H, J=7.6 Hz, J= 10.8 Hz); 3.40 (dd, 1H, J=4.4 Hz, J= 10.8 Hz); 3.59 (sl, 1H); 3.87 (d, 1H, J= 9.8 Hz); 4.14-4.16 (m, 1H); 4.19 (d, 1H, J=9.8 Hz); 5.05-5.14 (m, 1H); 7.20- 7.30 (m, 1H); 7.24-7.40 (m, 5H); 8.03 (s, 1H).

RMN ^{13}C (ppm) (CDCl_3): δ 21.63; 35.15; 48.39; 53.52; 66.04; 125.78; 127.58; 128.62; 142.88; 169.83.

IV (cm^{-1}): 697, 760, 1366, 1511, 1652, 2954, 3290.

(R)-N-(Tosil-hidrazinil)-3-(t-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-4-carboxamida



Num balão de duas tubuladuras colocar 10

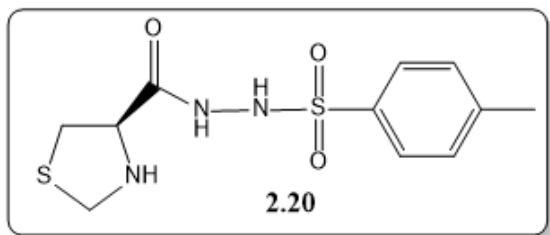
mmol da tiazolidina **2.6** (2.33 g), 10 mmol de NEt_3 (1.4 ml) e 35 ml de THF. Colocar num funil de adição uma solução de 10 mmol de *p*-tuluenosulfonil hidrazina (1.86 g) em 10 ml de THF. Em atmosfera inerte e em gelo, adicionar com seringa 10 mmol de cloroformato de etilo (1,15 ml).

Deixar reagir sob agitação, à temperatura ambiente durante 1h30. Adicionar gota à gota a solução de amina e deixar reagir durante 24 horas.

Evaporar o solvente. Dissolver em CH_2Cl_2 , e lavar com H_2O . Secar com Na_2SO_4 anidro, filtrar e evaporar o solvente. O produto obtido é um óleo que cristaliza em éter etílico.

Rendimento: 69%

RMN ^1H (ppm) (400 MHz, CDCl_3): δ 1.48 (s, 9H); 2,42 (s, 3H); 2.81-2.97 (m, 1H); 2.99-3.14 (m, 1H); 4.23-4.36 (m, 1H); 4.45-4.66 (m, 2H); 7.29 (d, 2H, $J=8.0$ Hz); 7.80 (d, 2H, $J=8.0$ Hz); 8.88 (s, 1H)

(R)-N-(tosil-hidrazinil)-1,3-tiazolidina-4-carboxamida

Num balão de fundo redondo colocar 4

mmol da tiazolidina **2.19** (1,6 g). Colocar em gelo e com funil de adição adicionar lentamente 16 ml de HCOOH. Aquecer lentamente até à temperatura ambiente. Deixar reagir sob agitação à temperatura ambiente durante 10 horas.

Neutralizar com NaHCO₃ até pH=7 e extrair com diclorometano. Secar com Na₂SO₄ anidro, filtrar e evaporar o solvente. Obtém-se um óleo que é cristalizado com acetona/hexano, para dar um sólido branco.

Rendimento: 82%

$[\alpha]_D^{20} = -43.48$ (c1.38; EtOH)

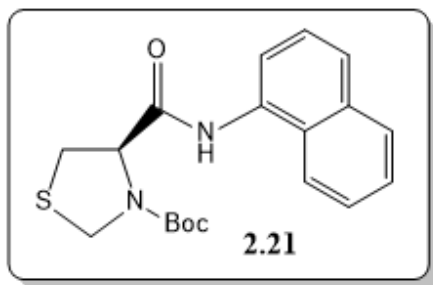
Ponto de fusão: 162-164 °C

RMN ¹H (ppm) (400 MHz, CDCl₃): δ 2.42 (s, 3H); 2.75-2.87 (m, 1H); 3.03-3.15 (m, 1H); 3.79-3.86 (m, 1H); 3.99-4.14 (m, 1H); 4.36-4.55 (m, 1H); 6.73 (s, 1H); 7.27 (d, 2H, J=8.0 Hz); 7.79 (d, 1H, J=8.0 Hz).

RMN ¹³C (ppm) (CDCl₃): δ 28.83; 57.06; 60.34; 80.08; 127.66; 129.19; 136.83; 143.37; 161.36.

IV (cm⁻¹): 650, 1080, 1255, 1525, 1655, 2929, 3329.

(R)-N-(1-Naftil)-3-(t-butoxicarbonil)-1,3-tiazolidina-4-carboxamida



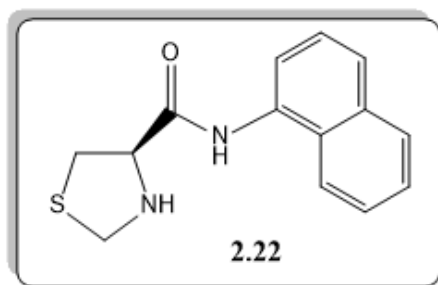
Num balão de duas tubuladuras, equipado com funil de adição e septum, colocar 10 mmol da tiazolidina **2.6** (2.33 g), 10 mmol de NEt_3 (1.4 ml) e 35 ml de THF.

Colocar no funil de adição uma solução de 10 mmol de 1-naftilamina (1.43 g) em 10 ml de THF. Arrefecer em gelo e colocar sob atmosfera inerte. Com seringa adicionar, 10 mmol de cloroformato de etilo (1.5 ml). Deixar reagir sob agitação, à temperatura ambiente durante 1h30. Adicionar gota à gota a solução de amina e deixar reagir durante 24 horas.

Evaporar o solvente. Dissolver em CH_2Cl_2 e lavar com H_2O . Secar com Na_2SO_4 anidro, filtrar e evaporar o solvente. Obtém-se um óleo que é purificado através de coluna cromatográfica em sílica gel utilizando acetato de etilo/hexano 1:2 como eluente para dar um sólido castanho.

Rendimento: 61%

RMN ^1H (ppm) (400 MHz, CDCl_3): δ 1.55 (s, 9H); 3.21-3.38 (m, 1H); 3.56-3.78 (m 1H); 4.38-4.58 (m, 1H); 4.71 (d, 1H, $J=9.2$ Hz); 4.87-5.06 (m, 1H); 7.46-7.54 (m, 3H); 7.68-7.70 (m, 1H); 7.85-7.89 (m, 1H); 7.93-8.01 (m, 1H); 8.06-8.19 (m, 1H); 9.26 (s, 1H).

(R)-N-(1-Naftil)-1,3-tiazolidina-4-carboxamida

Num balão de fundo redondo colocar 4 mmol da tiazolidina **2.21** (1.43 g). Arrefecer em gelo e com funil de adição adicionar lentamente 16 ml de HCOOH. Deixar aquecer lentamente até à temperatura ambiente. Deixar reagir sob agitação, à temperatura ambiente durante 10 horas.

Neutralizar com NaHCO₃ até pH=7 e extrair com diclorometano. Secar com Na₂SO₄ anidro, filtrar e evaporar o solvente. Obtém-se um sólido que é lavado várias vezes com éter etílico, obtendo-se um sólido castanho.

Rendimento: 79%

$[\alpha]_D^{20} = +65.66$ (c1; CH₂Cl₂)

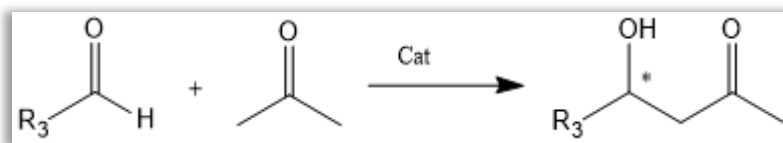
Ponto de fusão: 105-107 °C

RMN ¹H (ppm) (400 MHz, CDCl₃): δ 3.20 (dd, 1H, J=8.0 Hz, J= 11.2 Hz); 3.60 (dd, 1H, J=4.0 Hz, J= 11.2 Hz); 4.07 (d, 1H, J= 10.2 Hz); 4.35 (d, 1H, J=10.2); 4.23 (dd, 1H, J= 4.0 Hz, J=8.0 Hz); 7.39-7.49 (m, 3H); 7.60 (d, 1H, J=8.0 Hz); 7.75-7.81 (m, 2H); 8.10 (d, 1H, J=8.0 Hz); 9.74 (s, 1H).

RMN ¹³C (ppm) (CDCl₃): δ 35.11; 53.53; 66.63; 118.77; 120.04; 125.22; 125.93; 125.98; 126.23; 126.34; 128.92; 131.86; 134.14; 169.39.

IV (cm⁻¹): 766, 927, 1544, 1652, 3255

4.3- Procedimento geral para as reações aldólicas



Num balão de fundo redondo de 10 ml colocar o catalisador em 2 ml de solvente, adicionar 4 mmol de acetona e o aditivo (caso exista). Deixar a agitar durante 15 minutos. Adicionar 1 mmol de aldeído. Controlar a reação por TLC até ao consumo do aldeído. Caso a conversão não seja completa, deixar a reação durante 120h. Purificar por cromatografia em coluna de gel de sílica usando o eluente apropriado para remover o catalisador (usualmente misturas de AcOEt/Hex 1:2, 1:3 ou 1:4). A conversão é determinada por RMN ^1H e o excesso enantiomérico por polarimetria.

Capítulo 5

5- Referências bibliográficas

1. G. Wagnière, On Chirality and the Universal Asymmetry: Reflections on Image and Mirror Image, Wiley, **2007**
2. L. Bren, Frances Oldham Kelsey: FDA Medical Reviewer Leaves Her Mark on History, *PubMed*, **2001**
3. A. M. R. Gonsalves, M. E. S. Serra e M. E. S. Eusébio, Estereoquímica, Imprensa da Universidade de Coimbra University press, pp. 25-88, **2011**
4. E. B. Bauer, *Chem. Soc. Rev.*, vol. **41**, pp. 3153-3167, **2012**
5. S. Pizzarello e A. L. Weber, *Science*, vol. 303, pp. 1151, **2004**
6. J. J. Lucier, *J. Org. Chem.*, pp. 8-14, **1993**
7. Koskinen e M.P. Ari., Asymmetric synthesis of natural products (Segunda edição), Hoboken, Wiley, pp. 28-29, **2013**
8. C. H. Heathcock, In Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon Press: New York, Vol. 2, pp. 133-238, **1991**

9. M. Kitamura, T. Ohkuma, S. Inoue, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, T. Ohta, H. Takaya e R. Noyori, *J. Org. Chem.*, pp. 629-631, **1988**
10. E. A. C. Davie, S. M. Mennen, Y. Xu, e S. J. Miller, *Chemical Reviews*, vol. 107, pp. 5759–5812, **2007**
11. I. R. Shaikh, *Journal of Catalysts*, vol. 2014, **2014**
12. F. Tanaka e C. F. Barbas, In *Enantioselective Organocatalysis*, Wiley-VCH: Weinheim, pp. 19-55, **2007**
13. Z. G. Hajos e D. R. Parrish, *J. Org. Chem.*, vol. 39, pp. 1615-1621, **1974**
14. B. List, R. A. Lerner e C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 122, pp. 2395-2396, **2000**
15. B. List e R. Mahrwald, In *Modern Aldol Reactions*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim vol. 1, pp. 161, **2004**
16. S. J. Danishefsky e P. J. Cain, *Am. Chem. Soc.*, vol. 98, pp. 4975-4982, **1976**
17. S. G. Davies, R. L. Sheppard e A. D. Smith, Thomson, *J. E. Chem. Commun.*, pp. 3802-3804, **2005**
18. C. Pidathala, L. Hoang, N. Vignola e B. List, *Angew. Chem. Int.*, vol. 42, pp. 2785-2788, **2003**
19. V. Spiliotis, D. Papahatjis e N. Ragoussis, *Tetrahedron Lett.*, vol. 31, pp. 1615-1616, **1990**
20. D. M. Mans, W. H. Pearson, *Org. Lett.*, vol. 6, pp. 3305-3308, **2004**
21. N. Itagaki, M. Kimura, T. Sugahara e Y. Iwabuchi, *Org. Lett.*, vol. 7, pp. 4185-4188, **2005**
22. C. Marquez e J. Metzger, *Chem. Commun.*, pp. 1539-1541, **2006**
23. S. Bahmanyar e K. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 123, pp. 12911-12912, **2003**
24. L. Hoang, S. Bahmanyar, K. Houk e B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 125, pp. 16-17, **2003**
25. O. Tokuda, T. Kano, W. G. Gao, T. Ikemoto e K. Maruoka, *Org. Lett.*, vol. 7, pp. 5103-5105, **2005**
26. Z. Tang, L. F. Cun, X. Cui, A. Q. Mi, Y. Z. Jiang e L. Z. Gong, *Org. Lett.*, vol. 8, pp. 1263-1266, **2006**
27. D. E. Ward, V. Jheengut e O. Akinnusi, *Org. Lett.*, vol. 7, pp. 1181-1184, **2005**

28. P. M. Pikhov, K. M. Laurikainen, A. Usano, A. I. Nyberg e J. A. Kaavi, *Tetrahedron*, vol. 62, pp. 317-328, **2006**
29. A. Córdova, W. Zou, P. Dziedzic, I. Ibrahim, E. Reyes e Y. Xu, *Chem-Eur. J.*, vol. 12, pp. 5383-5397, **2006**
30. K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui e C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 123, pp. 5260-5267, **2001**
31. T. Kumar, R. Shekhar, K. Sunder e R. Vadaparathi, *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 16, pp. 543-547, **2015**
32. S. Singh e G. Yadav, *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 26, pp. 1156-1166, **2015**
33. S. Singh e G. Yadav, *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 27, pp. 123-129, **2016**
34. P. Schneider, T. Silva, C. Jacoby e R. Rambo, *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 26, pp. 632-637, **2015**
35. H. B. F. Dixon, A. C. Bowden, C. Liébecq, K. L. Loening, G. P. Moss, J. Reedijk, S. F. Velick e J. F. G. Vliegthart, *Pure Appl. Chem.*, vol. 56, pp. 595-624, **1984**
36. H. Miyabe, S. Tuchida, M. Yamauchi e Y. Takemoto, *Synthesis*, vol. 19, pp. 3295-3300, **2006**
37. R. Félix, Síntese de novos organocatalisadores quirais para reações assimétricas, Tese de Mestrado, Universidade de Coimbra, **2015**
38. M. H. Junttila e O. O. E. Hormi, *J. Org. Chem.*, vol. 74, pp. 3038-3047, **2009**
39. S. E. Park, E. H. Nam, H. B. Jang, J. S. Oh, S. Some, Y. S. Lee e C. E. Song, *Advanced Synthesis & Catalysis*, vol. 352, pp. 2211-2217, **2010**
40. J. Li, W. Y. Jiang, K. L. Han, G. Z. He, C. Li, *J. Org. Chem.*, vol. 68, pp. 8786-8789, **2003**
41. R. K. Ujjinamatada, R. S. Hosmane, *Tetrahedron Lett.*, vol. 46, pp. 6005-6009, **2005**
42. H. Esteves, Â. Fátima, R. P. Castro, J. R. Sabino, F. Macedo e T.O. Brito, *Tetrahedron Letters*, vol. 56, pp. 6872-6874, **2015**
43. L. Sutar e N. N. Joshi, *Synthetic Communications*, vol. 44, pp. 352-360, **2014**
44. D. Gryko, M. Zimnicka e R. Lipinski, *J. Org. Chem.*, vol. 72, pp. 964-970, **2007**