

Síntese e avaliação de novos organocatalisadores quirais em reações de Henry enantiosseletivas

Bruna L. Papa^{1*} (IC), Priscila M. Arruda¹ (PG), Alessandra A. G. Fernandes¹ (IC), André F. Rodrigues-Oliveira¹ (PG), Diogo Oliveira-Silva¹ (PQ), Elisângela Vinhati¹ (PQ), Alessandro Rodrigues¹ (PQ)

¹ Departamento de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal de São Paulo, Diadema, SP, Brasil

*e-mail: bruna_papa@hotmail.com

Palavras Chave: organocatálise, reações de Henry, cinchona, tiouréia

Abstract

Synthesis and evaluation of new chiral organocatalysts in enantioselective Henry reactions.

Organocatalysts based on Cinchona alkaloids have been synthesized and evaluated for enantioselective Henry reactions.

Introdução

Shibasaki¹ em 1992 descreveu a primeira versão enantiosseletiva da reação de Henry - ou nitroaldol. Desde então esta reação tem despertado interesse considerável na comunidade científica. Continuamente várias metodologias envolvendo novos organocatalisadores para a reação de Henry enantiosseletiva surgem na literatura. Apesar desse crescente avanço esta reação via organocatálise representa um grande desafio, pois o seu controle estereoquímico é difícil. Assim, o objetivo desse trabalho é desenvolver novos catalisadores orgânicos quirais baseados nos alcaloides de Cinchona.

Resultados e Discussão

Um dos organocatalisadores mais efetivos para a reação de Henry foi descrito por Hiemstra e colaboradores^{2,3} o qual representou um excelente referencial para a elaboração do organocatalisador I.

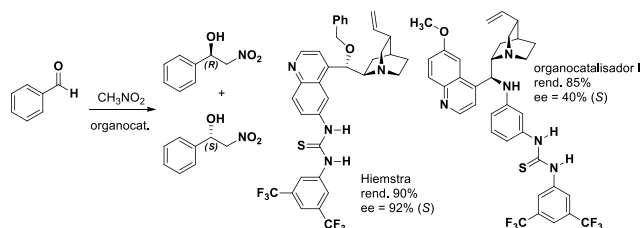


Figura 1. Reação de Henry organocatalisada

Para sua síntese foram necessárias 4 etapas, obtendo o organocatalisador I com 28,7% de rendimento global. O organocatalisador I foi utilizado na reação de Henry (Figura 1) e os resultados da otimização podem ser observados na Tabela 1. A eficiência não esperada na reação de Henry do organocatalisador I pode estar relacionada à livre rotação das ligações sigma envolvendo o alcalóide-plataforma-tiouréia o que pode afastar os grupos ativos tiouréia e nitrogênio quinuclidínico do organocatalisador, de maneira que, o aldeído e o nitronato não apresentem uma proximidade ideal para o ataque preferencial em uma das faces da carbonila. Uma alternativa é a síntese de organocatalisadores que apresentem mais de uma porção ácida ou básica o que aumentará a probabilidade de que o organocatalisador assuma uma

Tabela 1. Resultados obtidos com o organocatalisador I na reação de Henry^[a]

Teste	Quant. de organocat.	Solvente	T(°C)	ee (%) ^[b]	Conv.(%) ^[c]
1	10 mol%	THF	t.a.	40	85
2	10 mol%	Tolueno	t.a.	28	66
3	20 mol%	THF	4	21	19
4	20 mol%	THF	t.a.	17	38
5	20 mol%	THF	-20	15	7
6	10 mol%	DCM	t.a.	10	79
7	10 mol%	MeOH	t.a.	10	12
8	10 mol%	MeNO ₂	t.a.	7	67
9	10 mol%	MeOH	t.a.	5	62
10	5 mol%	THF	t.a.	4	91
11	10 mol%	MeCN	t.a.	1	33

[a] As reações foram feitas utilizando-se benzaldeído (0,5 mmol), nitrometano (5 mmol) em 5 mL de solvente durante 168 h. [b] Determinado por HPLC utilizando coluna quiral CHIRALCEL® OD-H, hexano/isopropanol 85:15, 0,8 mL/min, 215 nm. [c] Determinada por RMN ¹H.

conformação ideal. A rota sintética do organocatalisador I e desses organocatalisadores mencionados (II e III) estão apresentadas na Figura 2.

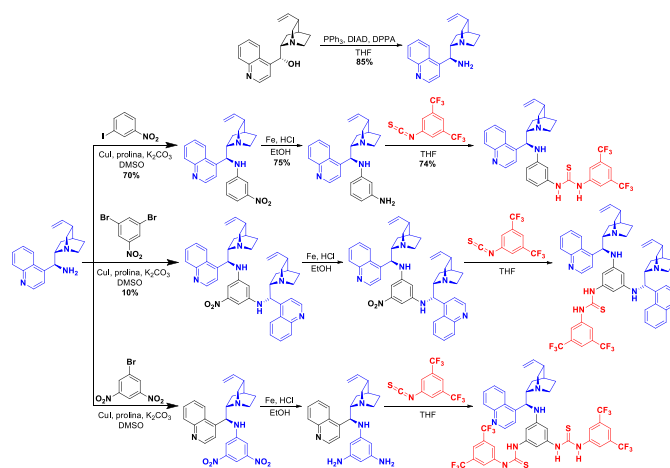


Figura 2. Rotas sintéticas do organocatalisadores I, II e III.

Conclusões

A síntese dos organocatalisadores II e III estão em andamento. Após a finalização das sínteses de II e III estes serão aplicados na reação de Henry com o nitrometano e benzaldeído para otimização das condições reacionais para posterior aplicação em derivados do benzaldeído.

Agradecimentos

À FAPESP, pelo financiamento (Proc. 13/10073-5) e pelas bolsas (A.A.F.G. Proc. 13/20478-2; B.L.P. 2015/12518-0) e à CAPES (P.M.A.).

¹ Sasai, H.; Suzuki, T.; Arai, S.; Arai, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418-4420

² Hammar, P.; Marcelli, T.; Hiemstra, H.; Himo, F. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2537-2548

³ Marcelli, T.; van der Hass, R. N. S.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 929-931