

JULIANA CRISTINA GOMES

NOVOS CATALISADORES BIFUNCIONAIS PARA A REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

CAMPINAS 2014



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS INSTITUTO DE QUÍMICA

JULIANA CRISTINA GOMES

NOVOS CATALISADORES BIFUNCIONAIS PARA A REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

ORIENTADOR: PROF. DR. FERNANDO ANTONIO SANTOS COELHO

TESE DE DOUTORADO APRESENTADA AO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP PARA O OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTORA EM CIÊNCIAS.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA POR JULIANA CRISTINA GOMES, E ORIENTADA PELO PROF. DR. FERNANDO ANTONIO SANTOS COELHO"

Assinatura do Orientador

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP

G585n	Gomes, Juliana Cristina, 1983- Novos catalisadores bifuncionais para a reação de Morita-Baylis-Hillman / Juliana Cristina Gomes. – Campinas, SP : [s.n.], 2014.
	Orientador: Fernando Antonio Santos Coelho. Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de
	1. Morita-Baylis-Hillman. 2. Organocatálise. 3. Enonas cíclicas. 4. Isatinas. 5. Aldeídos. I. Coelho, Fernando Antonio Santos. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Ouímica. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Г

Titulo em outro idioma: New bifunctional catalysts for the Morita-Baylis-Hillman reaction Palavras-chave em inglês: Morita-Baylis-Hillman Organocatalysis Cyclic enones Isatins Aldehydes Área de concentração: Química Orgânica Titulação: Doutora em Ciências Banca examinadora: Fernando Antonio Santos Coelho [Orientador] Sérgio Pinheiro Marcus Cesar Mandolesi Sá Igor Dias Jurberg Simon Bernhard Cämmerer Data de defesa: 26-09-2014 Programa de Pós-Graduação: Química

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho (Orientador)

Prof. Dr. Sérgio Pinheiro (IQ-UFF)

Prof. Dr. Marcus Cesar Mandolesi Sá (DQ-UFSC)

Prof. Dr. Igor Dias Jurberg (IQ-UNICAMP)

Prof. Dr. Simon Bernhard Cämmerer (IQ-UNICAMP)

Este exemplar corresponde à redação final da Tese de Doutorado defendida pela aluna JULIANA CRISTINA GOMES, aprovada pela Comissão Julgadora em 26 de Setembro de 2014.

tauch

7

Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho (Presidente da Banca)

Dedico esta tese ao meu pai que já não está mais presente, mas que esteve presente até os meus 16 anos me incentivando e apoiando em todos os momentos. Obrigada pelo carinho e, sobretudo, pelo Amor. Você foi um pai maravilhoso e sei que onde quer que você esteja está torcendo por mim.

Dedico esta tese à minha mãe, pelo apoio, carinho, pelas orações, pelo Amor e por todo o incentivo para que esta data se tornasse realidade. Obrigada por tudo!

Dedico esta tese à minha irmã, que mesmo distante sempre esteve presente na minha vida. Obrigada pelos conselhos, pelo Amor, pelo exemplo e por toda sua ajuda; nada disso seria possível sem você!

AGRADECIMENTOS

À Deus;

Ao Prof. Fernando Coelho, pela oportunidade, apoio, confiança, pela paciência e pela disponibilidade em todos os momentos para esclarecer dúvidas e discutir assuntos sobre esse trabalho. Saiba que o admiro muito pela pessoa e profissional que é e por sua experiência de vida.

Ao Prof. Albert Moyano, pela oportunidade, pela paciência, pela disponibilidade em todos os momentos para esclarecer dúvidas e discutir assuntos sobre esse trabalho e pela gentileza. Moltes gràcies Albert !

Às amigas Marília e Rosi pela amizade e pelos conselhos e por toda ajuda. Saiba que vocês são grandes amigas.

Ao amigo Manoel, pela colaboração nesse projeto de doutorado. Obrigada por toda sua ajuda!

Ao amigo Renan Galaverna por ajudar com os espectros de massas.

Aos amigos, Bruno Viachã, Rodrigo, Daniara, Ralph, Capretz, Lucimara, Gilmar, Érica, pelas conversas e momentos de descontração, são pessoas realmente especiais;

Aos demais colegas do Laboratório de Síntese de Produtos Naturais e Fármacos da UNICAMP;

Aos demais colegas dos laboratórios dos Prof.(s) Carlos Roque Duarte Correia, Ronaldo Aloise Pilli e Luiz Carlos Dias;

Aos professores Igor Dias Jurberg, Paulo José Samenho Moran e Simon Berhnard Cammerer pelas contribuições no exame de qualificação deste trabalho;

Aos professores e colaboradores, Prof. Marcos Nogueira Eberlin (Laboratório de Espectrometria de Massas), e Carme Rovira (Universidade de Barcelona, cálculos teóricos)

Aos técnicos e funcionários do IQ-UNICAMP;

À CNPq pela bolsa de doutorado

À CAPES pela bolsa de doutorado sandwich.

JULIANA CRISTINA GOMES

1. Formação Acadêmica

2010-2014 Doutorado em Química Universidade Estadual de Campinas -UNICAMP- Campinas (SP) com período sanduíche em Universitat de Barcelona (Orientador : Albert Moyano Baldore) Título: Novos catalisadores bifuncionais para a reação de Morita-Baylis-Hillman Orientador: Prof. Dr. Fernando Antônio Santos Coelho Bolsista CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

2008-2010 Mestrado em Química Universidade Estadual de Campinas -UNICAMP- Campinas (SP). Título: Morita-Baylis-Hillman na Síntese de Antitumorais Orientador: Prof. Dr. Fernando Antônio Santos Coelho Bolsista CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

2004-2008 Graduação em Bacharelado em Química Tecnológica. Universidade Estadual Paulista - UNESP- Araraquara (SP).

2. Produção Científica

2.1. Publicações em revistas

Gomes, J. C.; Sirvent, J.; Moyano, A.; Rodrigues Jr, M. T.; Coelho, F. "Aqueous Morita-Baylis-Hillman Reaction of Unprotected Isatins with Cyclic Enones." *Organic Letters* **2013**, *15*, 5838.

De Miranda, A. S.; Gomes, J. C.; Rodrigues Jr, M. T.; Costa, I. C. R.; Almeida, W. P.; Lopes, R. O.; Miranda, L. S. M.; Coelho, F.; De Souza, R. O. M. A. "Kinetic resolution of 5*H*-pyrrolo[1,2-a]imidazol-7-ol, 6,7-dihydro under continuous flow conditions: An intermediate for chiral ionic liquids synthesis. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic.*" **2013**, *91*, 77.

Gomes, J. C.; Rodrigues Jr, M. T.; Moyano, A.; Coelho, F. "Efficient Catalysis of Aqueous Morita–Baylis–Hillman Reactions of Cyclic Enones by a Bicyclic Imidazolyl Alcohol." *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, 6861.

Rodrigues Jr, M. T.; Gomes, J. C.; Smith, J.; Coelho, F. "Simple and highly diastereoselective access to 3,4-substituted tetrahydro-1,8-naphthyridines from Morita–Baylis–Hillman adducts." Tetrahedron Letters **2010**, *51*, 4988.

2.2. Trabalhos apresentados em congressos

Gomes, J. C.; Sirvent, J.; Moyano, A.; Rodrigues Jr, M. T.; Coelho, F. "Aqueous Morita-Baylis-Hillman Reaction of Unprotected Isatins with Cyclic Enones." In 5th ORCA Meeting, 2013, Alicante, Spain

Gomes, J. C.; Rodrigues Jr, M. T.; Moyano, A.; Coelho, F. "Efficient Catalysis of Aqueous Morita–Baylis–Hillman Reactions of Cyclic Enones by a Bicyclic Imidazolyl Alcohol." In 13th Tetrahedron Symposium, 2012, Amsterdam, Holand.

RESUMO: NOVOS CATALISADORES BIFUNCIONAIS PARA A REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) é um método atrativo para a formação de ligação carbono-carbono. Esta transformação tem atraído a atenção devido ao fato dela ser seletiva (quimio-, regio-, diastereo-, e enantio-) e ser também um método com alta economia de átomos, convertendo substratos simples em produtos polifuncionalizados de grande versatilidade sintética. Entretanto, apesar de suas inúmeras vantagens, essa reacão possui vários inconvenientes tais como baixas velocidades, rendimentos moderados, alta concentração de catalisador nucleofílico e o uso de solventes orgânicos, o que dificulta a sua utilização industrial. Dessa maneira, fica claro a necessidade da busca de novos catalisadores e metodologias eficientes, tanto em termos de rendimentos e velocidades reacionais, quanto em termos de versatilidade, para que possa ser aplicada a uma ampla variedade de substratos. Neste trabalho foi demonstrado o uso de um novo catalisador, um álcool derivado imidazólico bicíclico, para reações de MBH com enonas cíclicas. Esse novo catalisador funcionou eficientemente em um protocolo ecologicamente amigável, no gual as reações de MBH procederam em meio aquoso e com uma quantidade catalítica de dodecil sulfato de sódio (SDS), sem a necessidade de co-solventes orgânicos. Além disso, foi demonstrado que esse álcool imidazólico bicíclico é o único catalisador para reações de MBH aquosas entre isatinas não protegidas e enonas cíclicas, fornecendo núcleos 3-hidroxi-2-oxoindóis substituídos. Esse catalisador também pôde ser resolvido e aplicado na versão assimétrica dessa reação. Outros derivados imidazólicos foram sintetizados e também testados em MBH.

ABSTRACT: NEW BYFUNCTIONAL CATALYST TO MORITA-BAYLIS-HILLMAN REACTION

The Morita-Baylis-Hillman reaction is an attractive method for the construction of carbon-carbon bonds. This transformation has attracted attention due to the fact that it is (chemo, regio-, diastereomeric and enantiomeric) selective and also a method with high atom economy, converting simple substrates in poly-functionalized products of great synthetic versatility. Despite its interesting benefits, the MBH reaction suffers from several drawbacks, such as low reaction rates, moderate yields, high concentration of the nucleophilic catalyst, poor reactivities of β -substituted activated olefins and of cyclic enones, and use of hazardous organic solvents, that have hampered its industrial utilization. Thus, it is clear the need to search for new catalysts and efficient methodologies, both in terms of yields, reaction rates, and versatility, so that it can be applied to a wide variety of substrates. This work demonstrated the use of a new catalyst, an alcohol bicyclic imidazole derivative, for reactions with cyclic enones MBH. Thus, it is clear the necessity of finding new catalysts and efficient methodologies, both in terms of yields, reaction speeds, and in terms of versatility, so that it can be applied to a wide variety of substrates. This work demonstrated the use of a new catalyst, an alcohol bicyclic imidazole derivative, for reactions with cyclic enones MBH. This new catalyst worked effectively in ecofriendly conditions, where the MBH reactions proceeded in an aqueous medium with a catalytic amount of sodium dodecyl sulfate (SDS), without organic co-solvents. Furthermore, it was shown the imidazole bicyclic alcohol is the only catalyst for MBH reactions in aqueous medium between unprotected isatins and cyclic enones, providing 3-hydroxy-2-substituted oxoindoles cores. This catalyst could also be resolved and applied to the asymmetric version of this reaction. Other imidazole derivatives were synthesized and also tested in MBH.

SUMÁRIO

LISTA DE ESQUEMAS XXV
LISTA DE TABELAS
LISTA DE FIGURAS XXXI
1. INTRODUÇÃO 1
1.1. Considerações Gerais sobre a reação de Morita-Baylis-Hillman 1
1.2. Origem e evolução da reação de MBH 3
1.3. Catalisadores e sistemas catalíticos utilizados até o momento na reação de
Morita-Baylis-Hillman
2. OBJETIVOS 17
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO 19
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO 19 3.1. Catálise da reação de MBH de enonas cíclicas pelo DPI 10 em meio aquoso.
 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO 19 3.1. Catálise da reação de MBH de enonas cíclicas pelo DPI 10 em meio aquoso. 19 3.1.1. Testes preliminares e ajustes das condições reacionais 22 3.1.2. Mecanismo da reação de MBH. 32 3.2. Expansão da metodologia – Síntese de núcleos 2-oxoindóis 3-hidroxisubstituídos. 38 3.3. Resolução cinética de 10 e sua aplicação em MBH. 46
 RESULTADOS E DISCUSSÃO
 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.4.2. Síntese do catalisador álcool imidazólico 84 e suas aplicações em MBH61
3.5. Investigação mecanística da reação de MBH com enonas cíclicas em meio
aquoso através de espectrometria de massas e cálculos teóricos
4. CONCLUSÃO 85
5. PARTE EXPERIMENTAL E SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE ¹ H E DE RMN DE ¹³ C
5.1. Parte Experimental - Considerações Gerais
5.2. Parte Experimental referente à seção 3.1
5.2.1. Preparação do 6,7-Dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazol-7-ol (10) ³⁶ 95
5.2.2. Preparação dos adutos de Morita-Baylis-Hillman (27, 29, 31, 33, 39 ,
41)
5.2.3. Preparação dos adutos de Morita-Baylis-Hillman (28, 30, 32, 38, 40, 42,
43 , 44)106
5.3. Parte experimental referente à seção 3.2 117
5.3.1. Preparação dos adutos de Morita-Baylis-Hillman (55-60) 118
5.3.2. Preparação dos adutos de Morita-Baylis-Hillman (61-66) 127
5.4. Parte experimental referente as seções 3.3 e 3.4 137
5.4.1. Preparação do 7-Cloro-6,7-diidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-1-ium
(76)
5.4.2. Preparação do 7-Azida-6,7-diidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol (75) 141
5.4.3. Preparação do 6,7-Diidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-7-ilamina (80) 143
5.4.4. Preparação do 1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-3-(6,7-diidro-5H-pirrol[1,2-
a]imidazol-7-il)-tiourea (74)145
5.4.5. Preparação do 1-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-etanona (86)
5.4.6. Preparação do 1-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-etanol (84) 149

5.5. Parte experimental referente à seção 3.51	51
5.5.1. Estudos de espectrometria de massas da reação de MBH entre isati	ina 49
e 2-cicloexenona 22 utilizando o álcool imidazólico bicíclico (DPI) 10	сото
catalisador1	53
5.5.2. Estudos de espectrometria de massas da reação de MBH entre isati	na 49
e 2-cicloexenona 22 utilizando o imidazol 11 como catalisador 1	65
5.5.3. Estudos de espectrometria de massas da reação de MBH entre isati	na 49
e 2-ciclopentenona 21 utilizando o álcool imidazólico bicíclico (DPI) 10	сото
catalisador1	75
5.5.4. Estudos de espectrometria de massas da reação de MBH entre isati	ina 49
e 2-ciclopentenona 21 utilizando o imidazol 11 como catalisador1	86

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Escopo geral da reação de MBH 1
Esquema 2: Primeiro relato da reação de MBH
Esquema 3: A reação de Baylis-Hillman 4
Esquema 4: Reação de Rauhut –Currier 4
Esquema 5: Azóis como catalisadores em MBH9
Esquema 6: N-metil morfolina e N-metil piperidina como catalisadores em MBH. 9
Esquema 7: Guanidina como catalisador em MBH10
Esquema 8: Prolina suportada em resina como catalisador em MBH 10
Esquema 9: Ferrocenilaquilfosfina como catalisador em MBH
Esquema 10: PTA como catalisador em MBH 11
Esquema 11: Reação de MBH nas condições de Hatakeyama
Esquema 12: Reação de MBH entre isatina substituída 7 e acrilato de benzila 8.14
Esquema 13: Rearranjo de Steglich catalisado por 1015
Esquema 14: Imidazol como catalisador em reações de MBH
Esquema 15: Reação de MBH catalisada pelo imidazol 11 em meio aquoso básico.
Esquema 16: Uso de surfactantes como uma condição necessária em algumas
reações aquosas de MBH 21
reações aquosas de MBH 21 Esquema 17: <i>N</i> -alquilimidazóis como catalisadores em MBH
reações aquosas de MBH
reações aquosas de MBH
reações aquosas de MBH
reações aquosas de MBH
reações aquosas de MBH.21Esquema 17: N-alquilimidazóis como catalisadores em MBH.21Esquema 18: Sistema binário de guanidina e azol como catalisador em MBH22Esquema 19: Preparação do DPI 10.23Esquema 20: Formação do álcool imidazólico bicíclico 10.23Esquema 21: Primeira proposta mecanística para a reação de MBH.33Esquema 22: Evidência estrutural para o mecanismo da reação de MBH.34
reações aquosas de MBH
reações aquosas de MBH
reações aquosas de MBH.21Esquema 17: N-alquilimidazóis como catalisadores em MBH.21Esquema 18: Sistema binário de guanidina e azol como catalisador em MBH22Esquema 19: Preparação do DPI 10.23Esquema 20: Formação do álcool imidazólico bicíclico 10.23Esquema 21: Primeira proposta mecanística para a reação de MBH.33Esquema 22: Evidência estrutural para o mecanismo da reação de MBH.34Esquema 23: Interceptação dos intermediários III e V da reação de MBH através daespectrometria de massas com ionização por eletrospray.34Esquema 24: Recentes propostas para o mecanismo da reação de MBH.36

Esquema 26: Reacão de Morita-Baylis-Hillman entre isatina 49 e 2-cicloexenona 22 catalisada pelo álcool imidazólico 10, em meio aguoso. a) Reação em tempo inicial e b) Reação após conversão completa...... 41 Esquema 28: Uso do imidazol 11 como catalisador em reações aguosas de MBH entre **Esquema 30:** Tentativa de obtenção do análogo de **10** enantiomericamente puro.47 Esquema 31: Mecanismo de adição de Michael do imidazol ao crotonaldeído 67.47 Esquema 33: Proposta mecanística para a síntese assimétrica do derivado Estratégia sintética para a obtenção do catalisador 10 Esquema 34: Esquema 35: Tentativas de oxidação do álcool 10. 50 **Esquema 36:** Síntese da cetona **72**......50 **Esquema 39:** Reação teste com o catalisador 10 enantiomericamente puro..... 53 Esquema 46: Mecanismo de hidrogenação da azida 75 catalisada por Pd/C..... 58

Esquema 52: Mecanismo proposto para a síntese de 86
Esquema 53: Síntese do catalisador 84
Esquema 54: Mecanismo de redução do acilimidazol 86
Esquema 55: Reação de MBH entre a isatina 49 e 2-cicloexenona 22 catalisada pelo
DPI 10 , monitorada por ESI-MS(/MS)67
Esquema 56: Fragmentação do intermediário m/z 368 pela perda de uma molécula de
CO
Esquema 57: Reação de MBH entre a isatina 49 e 2-cicloexenona 22 catalisada pelo
imidazol 11 , monitorada por ESI-MS(/MS)
Esquema 58: Reação de MBH entre a isatina 49 e 2-cicloexenona 22 catalisada pelo
DPI 10 monitorada por ESI-MS(/MS) 153
Esquema 59: Reação de MBH entre a isatina 49 e 2-cicloexenona 22 catalisada pelo
imidazol 11 monitorada por ESI-MS(/MS)165
Esquema 60: Reação de MBH entre a isatina 49 e 2-ciclopentenona 22 catalisada
pelo DPI 10 monitorada por ESI-MS(/MS) 175
Esquema 61: Reação de MBH entre a isatina 49 e 2-ciclopentenona 21 catalisada
pelo imidazol 11 monitorada por ESI-MS(/MS)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Rendimentos e excessos enantioméricos da reação de Hatakeyama.	13
Tabela 2: A reação de MBH catalisada pelo álcool 10.	24
Tabela 3: Optimização das condições da reação de MBH com o catalisador 10	26
Tabela 4: Optimização da reação de MBH.	27
Tabela 5: Protocolo sustentável para a reação de MBH em água na presença de	o novo
catalisador 10	29
Tabela 6: Resultados obtidos com a reação de Morita-Baylis-Hillman entre is	satinas
substituídas e não protegidas e cicloenonas, em meio aquoso, na presença do	álcool
imidazólico 10	42
Tabela 7: Testando a eficiência do catalisador 74 na reação de MBH entre a	isatina
49 e a ciclopentenona 22.	60
Tabela 8: Testando a eficiência do catalisador 84 em diferentes solventes	64
Tabela 9: Escopo da reação aquosa de Morita-Baylis-Hillman de isatinas	s não-
protegidas com enona cíclicas 21, 22 utilizando como catalisador o álcool 84	65

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Aplicações dos adutos de MBH na síntese de produtos naturais e fármacos.
Figura 2: Evolução da Reação de MBH5
Figura 3: Catalisadores utilizados até o momento em reações de MBH
Figura 4: Catalisadores mais empregados na reação de MBH
Figura 5: Aminocatalisadores mais usados na reação de MBH
Figura 6: Catalisador quiral usado em reações assimétricas de MBH 12
Figura 7: Possível papel exibido pelo meio micelar no mecanismo da reação de MBH.
Figura 8: Interceptação dos intermediários de McQuade e Agarwall através da
espectrometria de massas com ionização por eletrospray
Figura 9: Produtos naturais e fármacos com núcleos 3-hidroxi-2-oxindóis substituídos.
Figura 10: Proposta do papel exercido por 10 no mecanismo da reação 45
Figura 11: ESI(+)-MS da reação de MBH entre a isatina 49 e 2-cicloexenona 22
catalisada pelo DPI 10 a (A) t = 0, (B) t = 10, (C) t = 40 min
Figura 12: ESI-MS/MS do intermediário <i>m/z</i> 239 69
Figura 13: ESI(+)-MS da reação de MBH entre a isatina 49 e a 2-cicloexenona 22
catalisada pelo imidazol 11 a (a) $t = 0$, (b) $t = 10$, (c) $t = 30$ min
Figura 14: ESI-MS/MS do intermediário <i>m/z</i> 183
Figura 15: ESI(+)-MS da reação de MBH entre a isatina 49 e 2-ciclopentenona 22
catalisada pelo DPI 10 \dot{a} (a) t = 0, (b) t = 20, (c) t = 50 min
Figura 16: ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina 49 e 2-ciclopentenona 22
catalisada pelo imidazol 11 a (a) $t = 10$, (b) $t = 20$, (c) $t = 4h30$ min
Figura 17: ESI-MS/MS do intermediário <i>m/z</i> 169
Figura 18: Energia em Kcal.mol ⁻¹ obtida computacionalmente para a etapa de adição
de Michael do imidazol 11 a 2-ciclohexenona 22

Figura 26: Energia em Kcal.mol⁻¹ obtida computacionalmente para a etapa de adição aldólica que ocorre entre o intermediário betaína e a isatina, para a reação de MBH entre a isatina 49 e 2-cicloexenona **22** utilizando o DPI **10** como catalisador..... 81

reação de MBH. 83

1. Introdução

1.1. Considerações Gerais sobre a reação de Morita-Baylis-Hillman

A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH)^{1,2} pode ser definida, de um modo geral, como uma reação de condensação entre carbonos eletrofílicos sp^2 (aldeídos ou iminas) e a posição α de uma olefina contendo grupos retiradores de elétrons tais como acrilatos, cetonas α , β -insaturadas e aldeídos ou cetonas ativadas. Catalisada, geralmente, por uma amina terciária ou fosfina, levando à formação de uma nova ligação σ C-C (Esquema 1).



Esquema 1: Escopo geral da reação de MBH.

Esta transformação apresenta características que evidenciam sua vantagem como método sintético, tais como, ser regio- e quimiosseletiva. Do ponto de vista estrutural

¹*Para revisões sobre a reação de Morita–Baylis–Hillman, veja*: (a) Ciganek, E. *Org. React.* **1997**, *51*, 201. (b) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811. (c) Singh, V.; Batra, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4511. (d) Mansilla, J.; Saá, J. M. *Molecules* **2010**, *15*, 709. (e) Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447. (f) Shi, M.; Wang, F.-J.; Zhao, M.-X.; Wei, Y. *The Chemistry of the Morita–Baylis–Hillman Reaction*, RSC Publishing: Cambridge, UK, 2011. (f) Basavaiah, D.; Veeraraghavaiah, G. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 68. (g) Liu, T. Y.; Xie, M.; Chen, Y. C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4101.

²Para aplicação dos adutos de MBH na síntese de produtos naturais, veja: (a) Reddy, R. L.; Saravanan, P.; Corey, E. J. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 6230. (b) Paioti, P. H. S.; Coelho, F. Tetrahedron Lett.
2011, 52, 6180. (c) Kumar, V.; Das, P.; Ghosal. P.; Shaw, A. K. Tetrahedron 2011, 67, 4539. (d) Luna-Freire, K. R.; Tormena, C. F.; Coelho, F. Synlett 2011, 2059. (e) Reddy, Y. S.; Kadigachalam, P.; Basak, R. K.; J, A. P.; Vankar, Y. D. Tetrahedron Lett. 2012, 53, 132.

seus adutos são moléculas polifuncionalizadas de grande interesse sintético e podem ser preparados em condições reacionais brandas. Além disso, essa reação é uma transformação eficiente no que diz respeito à economia de átomos, todos os átomos presentes nos reagentes de partida são incorporados no produto.

A presença de três grupos funcionais contíguos em uma única molécula de aduto os transformam em interessantes substratos para a síntese total de fármacos e moléculas biologicamente ativas.¹ A síntese do (+) Efaroxan,³ Cloranfenicol e derivados,⁴ Captopril,⁵ Bupropion,⁶ e outros,⁷ são alguns exemplos recentes descritos em nosso grupo de pesquisa (Figura 1).



Figura 1: Aplicações dos adutos de MBH na síntese de produtos naturais e

fármacos.

³Silveira, G. P. C.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6477.

⁴(a) Coelho, F.; Rossi, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2797. (b) Mateus, C. R.; Coelho, F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 386.

⁵Feltrin, M. P.; Almeida, W. P. Synth. Commun. **2003**, *33*, 7, 1141.

⁶Amarante, G. W.; Rezende, P.; Cavallaro, M.; Coelho, F. Tetrahedron Lett. 2008, 49, 3744.

⁷(a) Amarante, G. W.; Cavallaro, M.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2597. (b) Amarante, G.; Benassi, M.; Pascoal, R. N.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4370. (c)Trazzi, G.; André, M. F.; Coelho, F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2175. (d) Pirovani, R. V.; Ferreira, B. R. V.; Coelho, F. *Synlett* **2009**, 2333. (e) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 937.
1.2. Origem e evolução da reação de MBH

A reação de MBH é conhecida desde 1968, quando Ken-ichi Morita⁸ reportou, em uma patente, a reação entre um aldeído e uma olefina ativada na presença de tricicloexilfosfina como catalisador. A reação forneceu um produto polifuncionalizado de baixo rendimento (Esquema 2).



Esquema 2: Primeiro relato da reação de MBH.

Alguns anos mais tarde, Anthony Baylis e Melville E. D. Hillman⁹ reportaram essa mesma reação, mas utilizando uma amina terciária como catalisador. A reação foi realizada entre alquenos ativados tais como ésteres α,β -insaturados, amidas, nitrilas e cetonas, e uma variedade de aldeídos sob catálise de aminas terciárias como, por exemplo, 1,4-diazobiciclo[2.2.2]octano (DABCO), indolizina ou quinuclidina (Esquema 3). Essa reação se mostrou mais vantajosa do que a reação descrita por Morita, uma vez que fornecia melhores rendimentos e devido ao fato de aminas serem menos tóxicas do que fosfinas.

⁸ Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1968, 41, 2815.

⁹ Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. German Patent, 2155113, 1972 (*Chem. Abstr.*, 1972, 77, 34174q).



Esquema 3: A reação de Baylis-Hillman.

A idéia inicial de Morita foi inspirada em uma patente publicada por Rauhut e Currier¹⁰ em 1963, na qual eles descreveram a reação de dimerização de alcenos ativados sob catálise de uma fosfina terciária (Esquema 4). Esse processo se inicia com uma reação de adição 1,4, seguida por uma nova adição de Michael do enolato formado a uma segunda molécula de olefina. O produto de dimerização é formado após um etapa de transferência de próton.



Esquema 4: Reação de Rauhut – Currier.

Curiosamente, essa reação foi esquecida na literatura por mais de uma década. Em 1982, Drewes e Emslie¹¹ reportaram pela primeira vez a reação entre acrilato de etila e acetaldeído, sob a influência de DABCO como catalisador. Em 1983, Hoffmann e Rabe¹² reportaram uma interessante reação entre metil/*t*-butil acrilatos e vários aldeídos, sob catálise de DABCO, para fornecer os correspondentes adutos α -

¹⁰(a) Rauhut, M.; Currier, H. *U. S. Patent 3,074,999*, 1963. (b) *Para revisão sobre a reação de Rauhut e Currier, ver:* Aroyan, C. E.; Dermenci, A.; Miller, S. J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4069.

¹¹(a) Drewes, S. E.; Emslie, N. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,* **1982**, 2079. (b) Drewes, S. E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4653.

¹²Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. Angew. Chem. Int. Ed. 1983, 22, 795.

hidroxialquilacetato acrilatos. Reportagens subseqüentes de Perlmuter,¹³ Basavaiah,¹⁴ Villeiras,¹⁵ Isaacs,¹⁶ e Knochel,¹⁷ mudaram o destino dessa reação, transformando-a em uma ferramenta interessante na construção de ligações carbono-carbono.

Atualmente, sua importância é evidenciada pelo número de artigos que têm aparecido na literatura. Uma pesquisa feita no banco de dados da Web of Science¹⁸ utilizando a relação ano de publicação *vs* número de artigos revelou que em 1988 apenas um artigo foi publicado e esse número evolui muito nos últimos anos e atualmente algo em torno de 300 artigos por ano tratam desse tema (Figura 2).



Figura 2: Evolução da Reação de MBH.

¹³Perlmutter, P.; Teo, C. C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5951.

¹⁴Basavaiah, D.; Gowriswari, V. V. L. Tetrahedron Lett. 1986, 27, 2031.

¹⁵Amri, H.; Villieras, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4307.

¹⁶Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5007.

¹⁷Auvray, P.; Knochel, P.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5095.

¹⁸Banco de dados Web of Science acessado 24 de maio de 2014.

Esses números, associados com os dois requerimentos importantes discutidos anteriormente, que são a economia de átomos e a geração de grupos funcionais, qualificam-na para estar na lista das reações sintéticas mais eficientes em química orgânica.

1.3. Catalisadores e sistemas catalíticos utilizados até o momento na reação de Morita-Baylis-Hillman

Significantes desenvolvimentos têm sido reportados nos últimos anos com relação a catalisadores e sistemas catalíticos usados para realizar várias reações de MBH entre diferentes eletrófilos e inúmeros alquenos ativados. Vários catalisadores orgânicos, tais como aminas terciárias e fosfinas, assim como ácidos de Lewis e bases fortes têm se mostrado capazes de catalisar a reação de MBH (Figura 3).^{1,8,9,19}

¹⁹(a) Taniguchi, M.; Hino, T.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4767. (b) Hill, J. S.; Isaacs, N. S. Tetrahedron Lett. 1986, 27, 5007. (c) Ameer, F.; Drewes, S. E.; Freese, S.; Kaye, P. T. Synth. Commun. 1988, 18, 495. (d) Hwu, J. R.; Hakimelahi, G. H.; Chou, C.-T. Tetrahedron Lett. 1992, 33, 6469. (e) Nakagawa, K.; Makino, M.; Kita, Y. Eur. Patent Appl. EP 669,312, 1995. Chem. Abstr. 1995, 123, 285218v. (f) Rezgui, F.; El Gaied, M. M. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5965. (g) Kataoka, T.; Iwama, T.; Tsujiyama, S. Chem. Commun. 1998, 197. (h) Basavaiah, D.; Krishnamacharyulu, M.; Rao, A. J. Synth. Commun. 2000, 30, 2061. (i) Li, G.; Wei, H.-X.; Gao, J. J.; Caputo, T. D. Tetrahedron Lett. 2000, 41, 1. (i) Leadbeater, N. E.; van der Pol. C. J. Chem. Soc., Perkin Trans, 1 2001, 2831, (k) Gatri, R.; Gaïed, M. M. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 7835. (I) Luo, S.; Zhang, B.; He, J.; Janczuk, A.; Wang, P. G.; Cheng, J. P. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 7369. (m) Aggarwal, V. K.; Emme, I.; Fulford, S. Y. J. Org. Chem. 2003, 68, 692. (n) Karur, S.; Hardin, J.; Headley, A.; Li, G. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 2991. (o) Krishna, P. R.; Sekhar, E. R.; Kannan, V. Synthesis 2004, 857. (p) Luo, S.; Mi, X.; Xu, H.; Wang, P. G.; Cheng, J.-P. J. Org. Chem. 2004, 69, 8413. (g) Krishna, P. R.; Sekhar, E. R.; Kannan, V. Synthesis 2004, 857. (r) Lee, K. Y.; Kim, J. N. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 5485. (s) Luo, S.; Cheng, J-P. J. Org. Chem. 2004, 69, 555. (t) Pereira, S. I.; Adrio, J.; Silva, A. M. S.; Carretero, J. C. J.Org. Chem. 2005, 70, 10175. (u) Zhao, S.-H.; Chen, Z.-B. Synth. Commun. 2005, 35, 3045. (v) He, Z.; Tang, X.; Chen, Y.; He, Z. Adv. Synth. Catal. 2006, 348, 413. (x) Dordonne, S.; Crousse, B.; Delpon-Bonnet, D.; Legros, J. Chem. Comm. 2011, 47, 5855. (z) Selig, P.; Turockin, A.; Raven, W. Synlett 2013, 24, 2535.



Figura 3: Catalisadores utilizados até o momento em reações de MBH.

Dentre todos os catalisadores reportados até o momento, 47% são aminas terciárias (Figura 4), sendo DABCO, DMAP e DBU as aminas mais empregadas como promotoras para essa reação (Figura 5), de acordo com uma pesquisa feita pela Web of Science.²⁰ Vários estudos têm sido descritos, nos quais essas aminas são usadas como catalisadores nas reações de MBH.²¹

²⁰ Banco de dados Web of Science acessado 24 de maio de 2014.

²¹Para alguns exemplos recentes do uso dessas bases em reações de MBH, veja: (a) Zhao, G., Liu, W. Org. Biomol. Chem. 2014, 12, 832. (b) Kandhasamy, S.; Ramachandiran, K.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. J. Chem. Sci. 2013, 125, 967. (c) Zhang, L. R.; Zhang, X.; Zou, J. Z. J. Chem. Res. 2012, 7, 418. (d) Zhao, Q-Y.; Lian, Z.; Wei, Y.; Shi, M. Tetrahedron 2012, 68, 4899.



Figura 4: Catalisadores mais empregados na reação de MBH.



Figura 5: Aminocatalisadores mais usados na reação de MBH.

O 4-diazobiciclo[2.2.2]octano (DABCO) foi a primeira amina utilizada como catalisador nas reações de MBH por Baylis e Hillman em 1972⁹ e atualmente, vários sistemas catalíticos têm sido desenvolvidos na sua presença, assim como a descoberta de novos catalisadores derivados de DABCO.^{19x}

Aminas cíclicas do tipo azol também têm se mostrado eficientes na catálise de MBH entre aldeídos aromáticos/alifáticos e alquenos cíclicos ativados. Desde a descoberta do imidazol como promotor para essas reações,^{19k,I}, essas aminas têm sido bastante exploradas. Recentemente, Cheng e colaboradores^{19s,22} usaram vários tipos de azóis

²²Luo, S.; Mi, X.; Wang, P. G.; Cheng, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5171.

como catalisadores para esse tipo de reação e obtiveram bons rendimentos sendo que o imidazol (**2a**) e os triazóis (**2c**) e (**2d**) foram os melhores catalisadores para essa reação (Esquema 5).



Esquema 5: Azóis como catalisadores em MBH.

Aminas do tipo *N*-metilmorfolina (NMM)^{19u} e *N*-metilpiperidina (NMP)^{19o} também apresentaram bom potencial catalítico para a reação de MBH entre aldeídos aromáticos/alifáticos e acrilatos de etila e metila (Esquema 6).



Esquema 6: *N*-metilmorfolina e *N*-metilpiperidina como catalisadores em MBH.

Atualmente, guanidinas e prolina²³ também estão sendo usadas como catalisadores para a reação de MBH. Recentemente, Raven e colaboradores^{19z}

²³(a) Cabrera, S.; Aleman, J.; Bolze, P.; Bertelsen, S.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 121. (b) Shah, J.; Yacob, Z.; Bunge, A.; Liebscher. J. *Synlett* **2010**, 2079.

²³(a) Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219.
(b) Shi, M.; Xu, Y-M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1195. (c) Salie, K.; Ayako, N.; Tomoyuki, E.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3103.

reportaram o uso de uma guanidina para a reação de MBH entre alenoatos e aldeídos cíclicos e acíclicos, com bons rendimentos (Esquema 7).



Esquema 7: Guanidina como catalisador em MBH.

Kudo e colaboradores²⁴ também obtiveram bons resultados em reações de MBH intramoleculares com o uso da *L*-prolina suportada em resina como catalisador (Esquema 8).



Esquema 8: Prolina suportada em resina como catalisador em MBH.

Fosfinas terciárias estão em segundo lugar dentre os catalisadores mais usados em MBH e são mais empregadas na versão assimétrica dessa reação.²⁵

Desde seu uso descrito por Morita em 1968⁸, esses catalisadores têm sido bastante explorados. O uso de ferrocenilalquilfosfinas²⁶ e 1,3,5-triaza-7-fosfadamantano

²⁴ Akagawa, K.; Sakamoto, S.; Kudo, K. *Synlett* **2011**, 817.

²⁵ Para alguns exemplos do uso de fosfinas como catalisadores, veja: (a) Takizawa, S.; Remond, R.;
Arteaga, F. A.; Yoshida, Y.; Sridharan, V.; Bayardon, J.; Juge, S.; Sasai, H. *Chem. Commun.* 2013, *49*,
8392. (b) Wang, Y.; Jaunet, A.; Geoffroy, P.; Miesh, M. *Org. Lett.* 2013, *15*, 6198. (c) Xu, X.; Wang, C.;
Zhou, Z.; Tang, X.; He, Z.; Tang, C. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 4487. (d) Xu, Y.-M.; Shi, M. *J. Org. Chem.* 2004, *69*, 417. (e) Ito, H.; Takenaka, Y.; Fukunishi, S.; Iguchi, K. *Synthesis* 2005, 3035.
²⁶Pereira, S. I.; Adrio, J.; Silva, A. M. S.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* 2005, *70*, 10175.

(PTA)²⁷ como catalisadores em reações de MBH são alguns exemplos recentes do uso de fosfinas em MBH (Esquema 9 e 10).



Esquema 9: Ferrocenilaquilfosfina como catalisador em MBH.



Esquema 10: PTA como catalisador em reações de MBH.

²⁷(a) He, Z.; Tang, X.; Chen, Y.; He, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 413. (b) Tang, X.; Zhang, B.; He, Z.; Gao, R.; He, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2007.

Vários outros sistemas catalíticos em que se usam ácidos de Lewis, tais como TiCl₄, Et₂AIX, e bases fortes (como NaOMe) também têm sido descritos²⁸.

Apesar das suas inúmeras vantagens, essa reação possui vários inconvenientes, tais como baixas velocidades reacionais, rendimentos moderados, alta concentração de catalisador nucleofílico, pobres reatividades de olefinas ativadas β -substituídas e enonas cíclicas e o uso de solventes orgânicos, o que dificulta sua utilização industrial.

Além disso, o desenvolvimento de uma versão assimétrica é ainda um desafio para o químico orgânico. Poucas aminas quirais foram capazes de catalisar a versão assimétrica de MBH (Figura 3), tais como, quinina, quinidina, cinchonidina e retronecina,²⁹ mas com excessos enantioméricos baixos, entre 10 e 40%. A amina (1), derivada de DABCO (Figura 6), foi a que promoveu melhores excessos enantioméricos, mas somente na reação entre o 4-nitrobenzaldeído e metilvinilcetona, empregando-se 5 Kbar de pressão (*ee* 47%).³⁰



Figura 6: Catalisador quiral usado em reações assimétricas de MBH.

²⁸(a) Shi, M.; Lui, X-G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1043. (b) Kantam, M. L.; Chakrapani, L.; Choudary, B. M. *Synlett* **2008**, 1946. (c) Luo, S.; Mi, X.; Xu, H.; Wang, P. G.; Cheng, J. P. *J. Org.Chem.* **2004**, *69*, 8413. (d) Basavaiah, D.; Sreenivasulu, B.; Rao, A. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5983. (e) Patra, A.; Batra, S.; Joshi, B. S.; Roy, R.; Kundu, D.; Bhaduri, A. P. *J. Org.Chem.* **2002**, *67*, 5783. (f) Shi, M.; Xu, Y. M.; Zhao, G. L.; Wu, X. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3666. (g) Shi, M.; Xu, Y-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 696. (h) Shi, M.; Jiang, J-K.; Li, C. Q. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 127. (i) Pei, W.; Wei, H-X.; Li, G. *Chem. Commun.* **2002**, 2412. (j) Shi, M.; Xu, Y. M. *Chem. Commun.* **2001**, 1876. (k) Li, G.; Wei, H-X.; Gao, J. J.; Caputo, T. D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1.

²⁹(a) Gilbert, A.; Heritage, T. W.; Isaacs, N. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 969. (b) Drewes, S. E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653.

³⁰(a) Oishi, T.; Hirama, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 639. (b) Oishi, T.; Oguri, H.; Hirama, M.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1241. (c) Markó, I. E.; Giles, P. R.; Hindley, N. J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1015.

O melhor catalisador desenvolvido até o momento foi descrito por Hatakeyama.³¹ A amina (2) (Esquema 11) é um derivado da quinidina e fornece rendimentos moderados e altas seletividades. Entretanto, esse catalisador é ainda dependente da estrutura do substrato, apenas um único acrilato altamente ativado como o hexafluoroisopropilacrilato (4) é usado com alguns aldeídos de uma maneira altamente enantiosseletiva. O processo é uma resolução e parte do produto se transforma em um produto cíclico não desejável (6) de baixo excesso enantiomérico (Tabela 1).



Esquema 11: Reação de MBH nas condições de Hatakeyama.

R	Rendimento (%)		<i>e.e</i> . (%)		
	Éster 5	Dioxanona 6	Éster 5	Dioxanona 6	
Ph	57	-	95 (<i>R</i>)	-	
Et	40	-	97 (<i>R</i>)	-	
<i>i</i> -Pr	51	18	99 (<i>R</i>)	85 (<i>S</i>)	
Hex	31	23	99 (<i>R</i>)	76 (<i>S</i>)	
<i>t</i> -Bu	0	0		-	

Tabela 1: Rendimentos e excessos enantioméricos da reação de Hatakeyama.

³¹(a) Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219.
(b) Shi, M.; Xu, Y-M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1195. (c) Salie, K.; Ayako, N.; Tomoyuki, E.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3103.

Recentemente, Lu e colaboradores³² estenderam o uso desses catalisadores na síntese de adutos de MBH formados a partir da reação entre a *N*-metilisatina (**7**) e uma variedade de acrilatos. Essas reações procederam eficientemente com altos rendimentos e excelentes enantiosseletividades (Esquema 12).



Esquema 12: Reação de MBH entre isatina substituída 7 e acrilato de benzila 8.

O uso de cocatalisadores quirais também forneceu resultados significativos na catálise assimétrica da reação de MBH. Mather e Connon³³ foram os primeiros a usarem tiouréias para acelerar as reações de MBH promovidas por DABCO. Recentemente, vários outros sistemas derivados de tiouréias³⁴ e derivados do BINOL³⁵ têm sido descritos. Porém, esses métodos também têm sido limitados a poucos substratos.

Dessa maneira, fica claro a necessidade da busca de novos catalisadores e metodologias eficientes, tanto em termos de rendimentos, velocidades reacionais e

³² Zhong, F.; Chen, G.; Lu, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 82.

³³ Maher, D. J.; Connon, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1301.

³⁴ (a) Berkessel, A.; Roland, K.; Neudo, M. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4195. (b) Lattanzi, A. *Synlett* **2007**, 2106. (c) Wang, J.; Li, H.; Yu, X.; Zu, L.; Wang, W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4293. (d) Liu, X-G.; Shi, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1043. (e) Sohtome, Y.; Takemura, N.; Takagi, R.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9423.

 ³⁵ (a) McDougal, N. T.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, *125*, 12094. (b) McDougal, N. T.;
 Trevellini, W. L.; Rodgen, S. A.; Kliman, L. T.; Schaus, S. E. *Adv. Synth. Catal.* 2004, *346*, 1231. (c)
 Matsui, K.; Takizawaand, S.; Sasai, H. *Tetrahedron Lett.* 2005, *46*, 1943.

versatilidade quanto em termos de assimetria, para que possa ser aplicada a uma ampla variedade de substratos.

Assim sendo, esse projeto teve por objetivo desenvolver novos catalisadores bifuncionais para a reação de MBH. Recentemente, Zhang e colaboradores³⁶ utilizaram um novo catalisador, o derivado imidazólico (**10**) (Esquema 13), no rearranjo de Steglich de azalactonas *O*-aciladas para seus isômeros *C*-acilados. O 6,7-diidro-5*H*-pirrol[1,2]imidazol (**10**) (abreviado como DPI) pode ser facilmente sintetizado, resolvido e utilizado na catálise assimétrica dessas reações (Esquema 13), fornecendo os isômeros C-acilados em excelentes excessos enantioméricos.



Esquema 13: Rearranjo de Steglich catalisado por (10).

Esse catalisador nos inspirou, pois apresenta em sua estrutura um nitrogênio terciário básico e uma hidroxila em posição adequada para poder participar da etapa da transferência de próton da reação de MBH. Além disso, o desenvolvimento de catalisadores eficientes para essa reação constitui um desafio para essa área de pesquisa.

³⁶ Zhang, W.; Jia, J.; Xie, F.; Zhang, Z. J. Am. Chem. Soc. **2010**, *132*, 15939.

2. Objetivos

Diante da estrutura do catalisador (**10**), um derivado imidazólico que pode ser usado em reações de MBH e também atuar como um catalisador bifuncional, com um centro agindo como uma base de Lewis e outro como ácido de Brønsted, propusemos este projeto de doutorado que teve por objetivo:

- 1) Testar o catalisador (10) nas reações de MBH com diferentes substratos.
- 2) Ajustar as melhores condições reacionais para a maior eficiência e funcionalidade na catálise das reações de MBH.
- 3) Aplicar o catalisador (10), enantiomericamente puro, na catálise assimétrica da reação de MBH.
- 4) Testar derivados de (10) na catálise da reação de MBH.

3. Resultados e Discussão

3.1. Catálise da reação de MBH de enonas cíclicas pelo DPI (10) em meio aquoso.

Ciclopentenonas e cicloexenonas são interessantes eletrófilos para a reação de MBH porque fornecem adutos que podem ser prontamente transformados em heterociclos. Entretanto, enonas cíclicas são aceptores de Michael relativamente pobres e apresentam baixa reatividade para o protocolo usualmente empregado nessa reação. Para contornar esse problema, várias estratégias têm sido desenvolvidas³⁷, a maioria delas envolvendo o uso de ácidos de Lewis (TiCl₄, Et₂AI) ou bases fortes (NaOMe) como co-catalisadores.

Em 2002, El Gaied e colaboradores^{38a} e Cheng e colaboradores^{38b}, investigando reações de MBH com enonas cíclicas, descreveram o uso de imidazol (**11**) como catalisador para essas reações. Os dois grupos de pesquisa encontraram que em uma mistura de THF-H₂O (1:1), os adutos de MBH entre 2-ciclopentenona e formaldeído ou aldeídos aromáticos poderiam ser formados em bons rendimentos e em tempos reacionais razoáveis, entretanto, uma quantidade equimolar de imidazol era necessária (Esquema 14).

³⁷(a) Li, G.; Wei, H-X.; Gao, J. J.; Caputo, T. D. *Tetrahedron Lett.* 2000, *41*, 1. (b) Shi, M.; Xu, Y. M. *Chem. Commun.* 2001, 1876. (c) Pei, W.; Wei, H-X.; Li, G. *Chem. Commun.* 2002, 2412. (d) Shi, M.; Jiang, J. K.; Li, C-Q. *Tetrahedron Lett.* 2002, *43*, 127. (e) Shi, M.; Xu, Y. M. *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 696. (f) Shi, M.; Xu, Y. M.; Zhao, G. L.; Wu, X. F. *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 3666. (g) Patra, A.; Batra, S.; Joshi, B. S.; Roy, R.; Kundu, D.; Bhaduri, A. P. *J. Org. Chem.* 2002, *67*, 5783. (h) Basavaiah, D.; Sreenivasulu, B.; Rao, A. J. *J. Org. Chem.* 2003, *68*, 5983. (c) Luo, S.; Mi, X.; Xu, H.; Wang, P. G.; Cheng, J. P. *J. Org. Chem.* 2004, *69*, 8413. (i) Shi, M.; Lui, X-G. *Org. Lett.* 2008, *10*, 1043. (j) Kantam, M. L.; Chakrapani, L.; Choudary, B. M. *Synlett* 2008, 1946.

³⁸(a) Gatri, R.; Gaïed, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7835. (b) Luo, S.; Zhang, B.; He, J.; Janczuk, A.; Wang, P.G.; Cheng, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7369. (c) Luo, S.; Wang, P. G.; Cheng, J. P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 555.



Esquema 14: Imidazol como catalisador em reações de MBH.

Posteriormente, Cheng e colaboradores^{38c} observaram a dependência direta entre o pH e a velocidade dessa reação e concluíram que as reações são muito mais rápidas em solução de bicarbonato de sódio 1mol.L⁻¹ do que em água destilada (Esquema 15).



Esquema 15: Reação de MBH catalisada pelo imidazol (11) em meio aquoso básico.

Uma reavaliação feita por Williams e colaboradores³⁹ das condições reacionais usadas por El Gaied, mostrou que o uso de solução aquosa de NaHCO₃ sem um cosolvente orgânico não é uma condição suficiente para a catálise imidazólica, sendo que um surfactante deve ser adicionado à mistura aquosa para se obter velocidades reacionais razoáveis. Por exemplo, a reação de MBH entre o formaldeído (**12**) e a enona (**13**) (Esquema 16). A reação não funcionou apenas na presença de solução de NaHCO₃, sendo necessário adicionar um surfactante, tal como o brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB) para que houvesse reação.

³⁹(a) Porzelle, A.; Williams, C. M.; Schwartz, B. D.; Gentle, I. R. *Synlett* **2005**, 2923. (b) Schwartz, B. D.; Porzelle, A.; Jack, K. S.; Faber, J. M.; Gentle, I. R.; Williams, C. M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1148. (c) Pawar, B.; Padalkar, V.; Phatanguare, K.; Nirmalkar, S.; Chaskar, A. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1641.



Esquema 16: Uso de surfactantes como uma condição necessária em algumas reações aquosas de MBH.

Por outro lado, Asano e Matsubara⁴⁰ encontraram que *N*-alquilimidazóis **15** podem promover eficientemente a reação de MBH sob condições aquosas e em quantidades catalíticas (20 mol%), mas a enona acíclica mais reativa (metil vinil cetona **16**) deve ser usada como material de partida (Esquema 17).



Esquema 17: *N*-alquilimidazóis como catalisadores em MBH.

Recentemente, um sistema binário de guanidina e azol foi usado por Tereda e colaboradores⁴¹ para catalisar a reação de MBH com cicloalquenonas (Esquema 18).

⁴⁰(a) Asano, K.; Matsubara, S. *Synlett.* **2009**, 35. (b) Asano, K.; Matsubara, S. *Synthesis* **2009**, 3219. ⁴¹Terada, M.; Fukuchi, S.; Amagi, K.; Nakano, M.; Ube, H. *Chem- CatChe.* **2012**, *4*, 963.



Esquema 18: Sistema binário de guanidina e azol como catalisador em MBH.

Portanto, em vista desses precedentes e da dificuldade de se realizar reações de MBH com enonas cíclicas, decidimos inicialmente testar o 6,7-diidro-5*H*-pirrol[1,2a]imidazol (DPI, **10**) como catalisador para essas reações. Os adutos de MBH obtidos a partir das enonas cíclicas (2-ciclopentenona e 2-cicloexenona) são matéria prima para uma série bastante variada de heterociclos.⁴²

Essa parte do trabalho teve como objetivo avaliar o catalisador (**10**) como um novo catalisador em reações de MBH e ajustar as melhores condições reacionais entre aldeídos aromáticos ou alifáticos e cetonas cíclicas α , β -insaturadas.

3.1.1. Testes preliminares e ajustes das condições reacionais

O álcool (**10**) foi facilmente preparado através da metodologia utilizada por Zhang e colaboradores,¹⁸ a qual é uma modificação da metodologia descrita por Weintraub em 1987.⁴³ Então uma mistura de imidazol (**11**) e acroleína (**18**) (Esquema 19) foi refluxada em 1,4-dioxano com uma quantidade catalítica de ácido acético (0,7 equiv.) por 24 h, para fornecer (**10**), em 81% de rendimento, após a purificação cromatográfica.

⁴²Para do uso de adutos de MBH a partir de enonas cíclicas, veja: (a) Mhasni, O.; Rezgui, F. Tetrahedron. 2011, 67, 6322.; (b) Darses, S.; Gendrineau, T.; Genet, J-P. Org. Lett. 2010, 12, 308. (c) Chen, Y-J.; Liu, L.; Wang, D.; Wu, C. Tetrahedron. Lett. 2009, 50, 3786.

⁴³Wientraub, P. M.; Tiernan, P. L.; Huffman, J. C. J. Heterocycl. Chem. 1987, 24, 561.



Esquema 19: Preparação do DPI 10.

A reação ocorre inicialmente através da adição de Michael do nitrogênio imidazólico N(3) sobre o sistema α , β -insaturado da acroleína (**18**) (Esquema 20) seguida por uma ciclização intramolecular. Segundo Weintraub⁴³, duas rotas de ciclização são possíveis (caminho **a** ou **b**, esquema 20). Entretanto, apenas a formação do produto proveniente do caminho **a**, o álcool (**10**), é observada.



Esquema 20: Formação do álcool imidazólico bicíclico (10).

Com o catalisador em mãos, partimos para os testes iniciais, sendo testada a metodologia convencional, que usa acrilato de metila como solvente e 1,0 equiv. da amina (**10**) como catalisador. Os aldeídos selecionados foram o 3-cloro-benzaldeído, o 2-tiofenobenzaldeído e o 4-cloro-benzaldeído. A reação foi deixada em agitação magnética, a temperatura ambiente por 5 dias e o acompanhamento da reação foi feito por cromatografia em camada delgada (CCD). Entretanto, não foi observado o consumo dos materiais de partida e a formação dos adutos de MBH correspondentes. Adicionamos então um líquido iônico, tal como 3-butil-imidazoliumhexafluorfosfato ([bmim]PF₆) como aditivo e a reação foi sonicada por 8 h durante 3 dias. Já é conhecido há algum tempo que líquidos iônicos aceleram as reações de MBH,⁴⁴ porém

⁴⁴(a) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8609. (b) Masunari, A.; Ishida, E.; Trazzi, G.; Almeida, W. P.; Coelho, F. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2127. (c) Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E. C. S.; Rossi, R. C.; Silveira, G. P. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437.

novamente não foi observada a evolução da reação. Decidimos então mudar as condições reacionais e com base em estudos realizados com catalisadores imidazólicos,^{38c} optamos por usar um meio básico como meio reacional com o objetivo de evitarmos a protonação do DPI (**10**) e consequentemente, aumentarmos a eficiência da etapa da adição de Michael. Cicloenonas, tais como a 2-ciclopentenona (**21**) e a 2-cicloexenona (**22**), foram usadas como eletrófilos. Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 2. Os adutos de MBH (**27-33**) foram preparados reagindo os aldeídos (**23-26**) com a 2-ciclopentenona (**21**) e a 2-cicloexenona (**22**), para fornecer os correspondentes adutos de MBH em rendimentos moderados (Tabela 2).



28.	30.	32
,	•••,	-

Entrada	Aldeído	Cetona	Aduto de	Tempo	Rendimento ^a
			MBH	(h)	(%)
1	23: 0 H CI	21	27	48	88
2	23: 0 H Cl	22	28	48	63

3	24: 0 H N CI	21	29	24	54
4	24: 0 H N CI	22	30	48	73
5	25: 0 H N CI	21	31	72	43 ^b
6	25: 0 H N CI	22	32	72	49 ^b
7	26: O H OCH ₃	21	33	360	42 ^b

Condições experimentais: 1 equiv. de aldeído, 2 equiv. de enona cíclica, 0,65 equiv. de *rac*-**10**, 1 mL de THF e 1 mL de solução de NaHCO₃. a) Refere-se aos rendimentos dos produtos isolados e purificados. b) Aldeído foi recuperado nestas reações.

Em todos os casos, os correspondentes adutos de MBH foram isolados em rendimentos moderados. Quando a quantidade de catalisador utilizado nessas reações foi diminuída, empregando-se 0,3 equivalentes de (**10**), foi observada uma diminuição significativa no rendimento (29% contra 88% nas condições da entrada 1) para o aduto (**27**). Neste caso também foi observada a formação de um subproduto proveniente da reação aldólica competitiva na posição α da enona.

Os rendimentos moderados obtidos nessas reações, associados com a necessidade de usar solução aquosa de NaHCO₃, conduziram a investigação de novas condições reacionais com o objetivo de encontrar um protocolo mais eficiente.

Dessa maneira, foi inicialmente testada a remoção da solução de NaHCO₃ do meio reacional e, então, várias misturas de solventes foram avaliadas, incluindo o uso de

solventes próticos. É bem conhecido que a velocidade da reação de MBH pode ser fortemente acelerada na presença de solventes próticos.⁴⁵

Para realizar estes testes, a reação entre o 3-clorobenzaldeído e a 2ciclopentenona foi selecionada como modelo. Foi usado inicialmente 0,65 equivalentes da amina (**10**) e uma mistura de solventes, na qual a quantidade de água foi gradativamente variada. Outros solventes polares, tais como MeOH e DMF também foram testados (Tabela 3).

Existem relatos que a presença de surfactantes como aditivos pode ter efeito benéfico para a reação de MBH em água.³⁹ Isto nos motivou a avaliar também o possível efeito do uso de surfactantes na velocidade das reações catalisadas pelo álcool imidazólico bicíclico (**10**). Os resultados estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3: Optimização das condições da reação de MBH com o catalisador (10).

	$ \begin{array}{c c} & & & & \\ $	OH (0,65 equiv.) lopentenona Solvente	
Entrada	Condições	Tempo (dias)	Rendimento (%)
1	THF/H ₂ O (1: 4)	6	77
2	THF/H ₂ O (1: 1)	6	46
3	THF/H ₂ O (4: 1)	6	21
4	H ₂ O	9	-
5	MeOH	6	32
6	DMF	6	-
7	DMF/H ₂ O (1: 4)	6	75
8	H ₂ O/ [bmim]PF ₆	6	77
9	H ₂ O/ SDS (10 mol%)	3	83

⁴⁵(a) Aggarwal, V. K.; Dean, D. K.; Mereu, A.; Williams. R. *J. Org. Chem.* 2002, *67*, 510. (b) Souza, R. O. M. A.; Pereira, V. L.; Esteves, P. M.; Vasconcellos, M. L. A. A. *Tetrahedron Lett.* 2008, *49*, 5902. (c) Davies, H. J.; Ruda, A. M.; Tomkinson, N. C. O. *Tetrahedron Lett.* 2007, *48*, 1461. (d) Yamada, Y. M. A.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* 2000, *41*, 2165.

Tanto o rendimento quanto a velocidade da reação mostraram uma forte dependência em relação ao solvente. A reação ocorre na presença de uma mistura THF:H₂O, entretanto quando a quantidade de água é menor do que 20% v/v na mistura, o rendimento reacional diminui drasticamente (entradas 1-3). Aparentemente, o oposto ocorre quando THF é trocado por DMF (entrada 7). Curiosamente a reação não funcionou quando água ou DMF foram usados como únicos solventes (entradas 4 e 6). Na mistura H₂O/líquido iônico (entrada 8) a reação também funcionou, entretanto, um aumento significativo tanto no rendimento quanto na velocidade da reação foram observados quando uma mistura de água e dodecil sulfato de sódio (SDS) foram usados (entrada 9).

Este último resultado é muito estimulante, pois mostra que é possível realizar esta reação sem a presença de NaHCO₃ ou qualquer outro co-solvente orgânico. Buscando estabelecer um protocolo mais eficiente para esta reação, mais alguns surfactantes foram testados. Os resultados estão resumidos na Tabela 4.

Entrada	Condições ^{a,b}	Tempo	Rendimento ^c	
		(dias)	(%)	
1	H ₂ O/SDS (10mol%)	3	83	
2	H ₂ O/CTAB (10mol%)	4	81	
3	H ₂ O/TRITON – X100 (10mol%)	4	52	

Tabela 4: Optimização da reação de MBH.

a) CTAB denota cetyltrimethylammonium bromide; b) Triton-X100 denota Polietileno glicol *p*-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenil éter; c) Os rendimentos referem-se aos produtos isolados e purificados.

A mistura de H₂O e SDS ainda é o melhor meio para esta reação. Assim, decidimos utilizá-la como padrão para novas reações. No nosso ponto de vista, o aumento no rendimento e da velocidade pode ser explicado da seguinte maneira: na presença de uma solução aquosa micelar, os compostos insolúveis em água se alinham no interior do núcleo hidrofóbico das micelas. Neste ambiente não-polar, o grupo hidroxila do catalisador bifuncional (**10**) pode estabilizar o intermediário zwiteriônico gerado após a adição de Michael da base de Lewis sobre uma olefina ativada, por meio de ligações

de hidrogênio. Em seguida, o internediário zwiteriônico passa para a interface polar das micelas onde os últimos passos da reação de MBH ocorrem (Figura 7).



Figura 7: Possível papel exibido pelo meio micelar no mecanismo da reação de MBH.

O agrupamento das moléculas reagentes na interface micelar aumenta o número de colisões entre elas, diminuindo a energia de ativação necessária para formação do aduto e aumentando, conseqüentemente, o rendimento e a velocidade global da reação de MBH. Além disso, a estabilização do intermediário zwiteriônico na fase micelar deve contribuir para aumentar a velocidade tanto da etapa de adição aldólica quanto da etapa de transferência de próton.⁴⁶

Com o objetivo de testar a generalidade desse protocolo, várias reações de MBH foram feitas utilizando aldeídos alifáticos e aromáticos ativados/desativados. Os resultados estão resumidos na tabela 5.

⁴⁶(a) Shairgojray, B. A.; Dar, A. A.; Bhat, B. A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2391. (b) Pawar, B.; Padalkar, V.; Phatangare, K.; Nirmalkara, S.; Chaskar, A. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1641.

2-ciclopentenona 21 ١N 27, 29, 31, 33, 39, 41 (±)-**10** òH R SDS/H₂O 10 mol% 23-26; 34-37 OH 0 2-cicloexanona 22 28, 30, 32, 38, 40, 42, 43, 44 Entrada Aldeído Cetona Aduto Tempo Rendimento (h) (%) de MBH 27 83 1 21 72 23: 0 ĊL 2 22 28 21 78 23: 0 ĊL 3 29 72 96 21 24: 0 CI 4 22 24: 30 144 98 0 Н 5 31 21 71 21 0 25: Н CI

Tabela 5: Protocolo sustentável para a reação de MBH em água na presença donovo catalisador (**10**).

6	25: 0 H N CI	22	32	72	85
7	26: 0 H OCH ₃	21	33	72	85
8	26: O H OCH ₃	22	38	21	69
9	34: 0 0 ₂ N H	21	39	72	91
10	34 : O ₂ N H	22	40	144	76
11	35: H	21	41	21	66
12	35: H	22	42	72	58
13	36: O H	22	43	22	92
14	37: 0 , , H ₃ C [−] S [×] ₀	22	44	72	86

Condições experimentais: 1,0 equiv. de aldeído, 2,0 equiv. de enona cíclica, 0,65 equiv. de *rac*-**10**, 10 mol% de SDS, 2 mL de H₂O. a) Rendimentos dos produtos isolados e purificados.

A formação dos adutos de MBH (**27-33**; **38-44**) foi comprovada por meio da análise dos espectros de absorção na região do IV e dos espectros de RMN de ¹H e de RMN de ¹³C. No espectro de IV de (**31**) observa-se o aparecimento do sinal de absorção em 3431 cm⁻¹ correspondente ao estiramento do grupo hidroxila (-OH) e o aparecimento do sinal de absorção em 1687 cm⁻¹, referente ao estiramento do grupo carbonila (C=O) da cetona α , β -insaturada.

Analisando-se o espectro de RMN de ¹H de (**31**), observa-se o desaparecimento do sinal acima de 10 ppm referente ao hidrogênio do aldeído de partida e o aparecimento de dois multipletos nas regiões entre 2,42-2,51 e 2,51-2,61 ppm, correspondentes aos quatro hidrogênios saturados da ciclopentenona, dois dubletos em 4,37 ppm e 6,38 ppm, que correspondem aos hidrogênios do grupo hidroxila e ao hidrogênio carbinólico, respectivamente, e os sinais correspondentes aos hidrogênios aromáticos na região de 7-8 ppm. Já no espectro de RMN de ¹³C, observa-se o desaparecimento do sinal em 190 ppm referente ao carbono da carbonila do aldeído de partida e o aparecimento de um sinal em 209 ppm correspondente a carbonila da cetona, bem como o aparecimento de um sinal de absorção em 65 ppm referente ao carbono carbinólico (CH-OH). Esses dados confirmam sem ambiguidade a obtenção do aduto desejado.

Em resumo, as reações de MBH usando este novo catalisador funcionaram muito bem, fornecendo os adutos desejados em bons rendimentos (de 58 a 98%) e em tempos reacionais razoáveis (21 h a 144 h). É interessante notar que mesmo eletrófilos desativados, tais como 3-metoxibenzaldeído (**26**) e benzaldeído (**36**) forneceram os adutos em 69 e 92% de rendimento, respectivamente (veja as entradas 8 e 13). Também é notável o caso do propanal, que fornece os adutos em rendimentos razoáveis com ambas as enonas cíclicas (entradas 11 e 12). Este protocolo não requer qualquer controle de pH, tanto que o uso de NaHCO₃ ou soluções tampão é evitado. Além disso, esta reação de MBH pôde ser realizada em um ambiente ecologicamente amigável, onde nenhum co-solvente orgânico foi necessário.

Portanto, nesta primeira parte do trabalho, foi demonstrado o potencial do álcool imidazólico bicíclico (**10**) como um novo catalisador livre de fósforo para a reação de MBH entre aldeídos aromáticos e alifáticos com cetonas cíclicas α , β -insaturadas. O

álcool (**10**) é fácil de ser preparado, mesmo em grande escala, usando reagentes químicos baratos, como por exemplo, imidazol e acroleína, e não requer o uso adicional de co-catalisadores doadores de ligação de hidrogênio.

Além disso, foi demonstrado que esse novo catalisador funciona eficientemente em meio aquoso e com uma quantidade catalítica de dodecil sulfato de sódio (SDS), sem a necessidade de co-solventes orgânicos. Sob as condições estabelecidas nesse trabalho, a reação de MBH organocatalisada pôde ser realizada usando um protocolo ecologicamente amigável para fornecer adutos com grande versatilidade sintética.

Com isso, concluímos o primeiro e segundo objetivos desse projeto, a avaliação do catalisador (**10**) em reações de MBH e a optimização das condições reacionais para sua maior eficiência. Os bons resultados obtidos até aqui foram reunidos e submetidos à publicação. O artigo foi aceito e publicado, sendo capa do fascículo em dezembro de 2012 no *European Journal of Organic Chemistry.*⁴⁷

3.1.2. Mecanismo da reação de MBH

O mecanismo inicialmente proposto para a reação de MBH envolve quatro etapas (Esquema 21).⁴⁸ Na primeira etapa, ocorre uma adição de Michael do catalisador (amina terciária I ^{*}ou fosfina) ao sistema α , β -insaturado (II), gerando *o* zwitterion (III). A condensação aldólica entre (III) e o aldeído (IV) gera o alcóxido (V), que sofre uma transferência de próton, em um estado de transição cíclico de quatro membros, para fornecer o enolato (VI). Neste estágio, ocorre a eliminação da base levando ao produto α -hidroxi- β -metileno carbonilado (VII, aduto de MBH), com regeneração do catalisador (I), que volta ao ciclo catalítico.

Este mecanismo mostrado no esquema 21 foi proposto inicialmente por Hoffmann e Rabe.^{48a} Hill e Isaacs^{48b} sustentaram essa proposta em um experimento de cinética, em que não foi observado um efeito cinético isotópico primário significatico para a

⁴⁷Gomes, J. C.; Rodrigues Jr., M. T.; Moyano, A.; Coelho, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6861.

⁴⁸(a) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 795. (b) Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 285.

^{*} Por convenção, intermediários da reação de MBH serão tratados por algarismos romanos.

abstração do próton α -carbonílico, na etapa de transferência de próton (KIE^{τ} = 1,03 ± 0,1, usando acrilonitrila como nucleófilo para a reação de MBH). Além deste dado, ficou constatado também que ocorria um aumento de dipolo na etapa de adição aldólica devido a uma separação de cargas. Por isto, esta etapa foi considerada a etapa lenta da reação (Esquema 21, etapa 2).



Esquema 21: Primeira proposta mecanística para a reação de MBH.

A única evidência experimental que suportava essa proposta foi gerada por Drewes e colaboradores,⁴⁹ que isolaram e caracterizaram por raio-X, o sal (**48**), resultante da adição 1,4 de DABCO à dupla exocíclica do derivado cumarínico (**47**) (Esquema 22).

Visando contribuir na elucidação deste mecanismo, nosso grupo de pesquisa utilizou pioneiramente a espectrometria de massas com ionização por eletrospray para estudar a reação de MBH. Neste estudo os intermediários (III) e (V) (Esquema 23, intermediários **3a** (III) e **6a** (IV)) foram devidamente interceptados e caracterizados em suas formas protonadas.⁵⁰

^{^v} Do inglês: Kinetic Isotope Effect.

 ⁴⁹ Drewes, S. E.; Najamela, O. L.; Emslie, N. D.; Field, J. S. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2807.
 ⁵⁰Santos, L. S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4330.



Esquema 22: Evidência estrutural para o mecanismo da reação de MBH.



Esquema 23: Interceptação dos intermediários (III) e (V) da reação de MBH através da espectrometria de massas com ionização por eletrospray.

Durante a realização da reação de MBH observa-se, dependendo da concentração de aldeído, a formação de uma dioxanona (Esquema 24). A formação dessa substância permaneceu por muitos anos sem explicação, já que o mecanismo

proposto por Isaacs, Hill e Hoffmann não permitia racionalizar adequadamente a obtenção desse produto. Recentemente, o mecanismo da reação de MBH foi revisto por McQuade e Aggarwal. O grupo de McQuade ⁵¹re-avaliando o experimento de cinética, realizado por Hill e Isaacs, observou uma não linearidade desta reação com relação ao aldeído, verificando que a reação é de segunda ordem com relação ao aldeído. Neste experimento também foi possível observar um efeito isotópico cinético primário significativo (KIE - k_H/k_D = 5,2 ± 0,6 em DMSO) para a abstração do próton em posição α -carbonila (intermediário **V**, ver Esquema 24), indicando a importância desta etapa para o ciclo catalítico da reação. Esses resultados são contrários aqueles descritos por Isaacs e Hill, que encontra um valor para o efeito isotópico cinético muito baixo (k_H/k_D = 1,03 ± 0,1) para a mesma etapa de abstração de hidrogênio.

Baseados nesses novos dados, McQuade sugeriu um novo mecanismo para a etapa de eliminação. Segundo este, a reação ocorre como previsto por Isaacs, Hill e Hoffmann até a etapa de formação do intermediário (V, Esquema 24). Segundo McQuade, o alcóxido resultante da adição aldólica do aza-enolato (III, Esquema 24) ao aldeído é incapaz de agir como base intramolecular, devido as restrições de natureza geométrica (formação de um intermediário cíclico de 4 membros). Assim, McQuade propõe uma nova interpretação para este mecanismo, o qual envolvia agora uma segunda molécula de aldeído (Esquema 24, etapa IVa). Nesta interpretação, o alcóxido formado na etapa de condensação aldólica realiza um ataque nucleofílico sobre a carbonila de uma segunda molécula de aldeído, levando à formação de um hemiacetal (VIII) que pode sofrer agora uma transferência de próton por um estado de transição cíclico de seis membros (VIII, Esquema 24), de menor energia comparado ao obtido pela proposta inicial. Assim, a adição aldólica não é a etapa lenta da reação, e sim a etapa de eliminação (Esquema 24).

Este arranjo estrutural representado pelo estado de transição (VIII, Esquema 24) se decompõe para a formação do intermediário (IX), que perde uma molécula de

⁵¹(a) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 47. (b) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980.

aldeído para fornecer o aduto de MBH (**VII**) ou sofre uma reação no grupo carbonílico que conduz a dioxanona, isolada como subproduto.

O grupo de Aggarwal,⁵² também interessado na elucidação deste mecanismo realizou experimentos de cinética e constatou que a reação é de segunda ordem em relação ao aldeído, como mostrado por McQuade, mas somente em seu início (≤ 20% de conversão). Neste experimento, os autores monitoraram o valor de KIE durante todo o processo de reação (até 10% de conversão). Aggarwal observou que em conversões maiores havia uma perda no efeito cinético isotópico primário, sugerindo uma inversão de catálise.



Esquema 24: Recentes propostas para o mecanismo da reação de MBH.

Buskens e *colaboradores*,⁵³ investigando a versão *aza* desta reação, em que se utiliza iminas como eletrófilos, sugeriram que a aceleração desta reação em presença de agentes doadores de hidrogênio no meio reacional, devia-se ao fato de que estes doadores de prótons estivessem auxiliando na etapa de transferência de próton. Outro

⁵²(a) Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1706. (b) Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15513.

⁵³Buskens, P.; Klankermayer, J.; Leitner, W. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 16762.

trabalho também nesta linha foi descrito por Xia *e colaboradores* ⁵⁴ que utilizaram dados de cinética de reação e cálculos teóricos para estudar um processo em que água promovia transferência [1,2] de próton.

Aggarwal, somando os resultados obtidos por cinética e os trabalhos relatados na literatura, buscou entender como solventes próticos aceleram a reação de MBH. A hipótese mais aceita foi a ocorrência de uma protonação do aldeído na etapa de adição aldólica. Entretanto, se isso for verdade, como poderíamos justificar esta protonação se um enolato fosse formado na etapa de adição de Michael. A princípio, este enolato seria protonado preferencialmente e seria estabilizado, o que, consequentemente, diminuiria a sua reatividade.

Outro fator analisado foi o efeito da base (DABCO). Aggarwal considerou a possibilidade de catálise dupla da base, que atuaria no ciclo, auxiliando também a etapa de transferência de próton. Esta hipótese foi descartada, uma vez que o efeito cinético isotópico primário obtido para uma catálise dupla da base foi baixo.

Diante das evidências, Aggarwal concorda com McQuade no que diz respeito à etapa lenta do processo, a etapa de transferência de próton, porém devido a perda observada no efeito cinético isotópico primário, propõe que após 20% de conversão a reação se torna autocatalítica. Aparentemente, o aduto de MBH (**VII**, Esquema 24) ou qualquer outra fonte de próton, podendo, então, assistir a etapa de transferência de próton via um intermediário cíclico de seis membros (Esquema 24, etapa IVb). Esta constatação explica o efeito da aceleração na reação de MBH em presença de solventes próticos e como estes atuam na etapa lenta da reação.

Recentemente, nosso grupo de pesquisa em estudos utilizando espectrometria de massas evidenciou estruturalmente a presença das duas espécies (propostas por McQuade e Aggarwal – Figura 8) no ciclo catalítico da reação de MBH, essas evidências nos levaram a propor que essa reação apresenta um caráter dualístico, ou

⁵⁴Xia, Y.; Liang, Y.; Chen, Y.; Wang, M.; Jiao, L.; Huang, F.; Liu, S.; Li, Y.; Yu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3470.

seja, opera através de dois intermediários diferentes, o que é função do estágio em que se encontra.⁵⁵



Figura 8: Interceptação dos intermediários de McQuade e Agarwall através da espectrometria de massas com ionização por eletrospray.

Diante do exposto, é claro que uma elucidação completa do mecanismo da reação de MBH ainda não está reportada na literatura. Grupos de pesquisa têm voltado esforços neste sentido, com o intuito de generalizar uma condição para a reação e, principalmente, uma vertente assimétrica.

3.2. Expansão da metodologia – Síntese de núcleos 2-oxoindóis 3-hidroxisubstituídos.

Compostos 3-hidroxi-2-oxindóis substituídos possuem núcleos estruturais privilegiados que apresentam grande potencial biológico, e estão presentes em muitos produtos naturais e fármacos (Figura 9).⁵⁶ Vários esforços têm sido devotados para a preparação desses compostos⁵⁷.

⁵⁵Amarante, G. W.; Milagre, H. M. S.; Vaz, B. V. G.; Ferreira, B. R. V.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3031.

⁵⁶Para revisões, veja: (a) Peddibhotla, S. Curr. Bioact. Cmpd. 2009, 5, 20. (b) Galliford, C. V.; Scheidt, K. A. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 8478. (c) Marti, C.; Carreira, E. M. Eur. J. Org. Chem. 2003, 2209.
⁵⁷Revisões recentes selecionadas: (a) Moyano, A.; Company, X. In Studies in Natural products Chemistry; Atta-ur-Rahman, Ed.; 2013. Vol. 40 pp 71. (b) Shen, K.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. Chem. Sci. 2012, 3, 327. (c) Zhou, F.; Liu, Y.-L.; Zhou, J. Adv. Synth. Catal. 2010, 352, 1381. Para exemplos recentes, veja: (a) Xiao, Z.-K.; Yin, H.-Y.; Shao, L.-X. Org. Lett. 2013, 15, 1254. (b) Ren, Q.; Huang, J.; Wang, L.; Li, W.; Liu, H.; Jiang, X.; Wang, J. Am. Chem. Soc. Catal. 2012, 2, 2622. (c) Lu, S.; Poh, S.


Figura 9: Produtos naturais e fármacos com núcleos 3-hidroxi-2-oxindóis substituídos.

Os métodos de preparação geralmente envolvem o uso de oxoindóis ou de isatinas como material de partida. Tomando um exemplo de síntese a partir de oxoindóis, recentemente Shao e colaboradores⁵⁸ reportaram a síntese desses tipos de núcleos através de um α -arilação de oxoindóis com cloretos de arila seguida de uma oxidação do hidrogênio em posição 3 do oxoindol, com ar atmosférico (Esquema 25).





B.; Siau, W.-Y.; Zhao, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1731. (d) Saidalimu, I.; Fang, X.; He, X.-P.; Liang, J.; Yang, X.; Wu, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5566. (e) Cassani, C.; Melchiorre, P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5590. (f) Kumar, A.; Chimni, S. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4780. ⁵⁸Xiao, Z-K.; Yin, H-Y.; Shao, L-X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1254.

Devido a grande disponibilidade da isatina, a adição nucleofílica à esses compostos é um método eficiente para a preparação de núcleos 3-hidroxi-2-oxoindóis substituídos.⁵⁹ Vários exemplos têm sido descritos utilizando essa metodologia, a maioria deles envolvendo produtos de adição aldólica e adutos de MBH.⁶⁰ Dessa maneira, a reação de MBH pode ser considerada uma boa alternativa para a construção desses núcleos.

Tanto na síntese racêmica⁶¹ quanto na síntese assimétrica⁶², tem sido realizada sob catálise de aminas terciárias ou fosfinas. Esses procedimentos, entretanto, são restritos ao uso de alquenos elétron-deficientes altamente reativos (acrilatos, acroleína, metil vinil cetona, maleimidas) e frequentemente requerem o uso de isatinas *N*-protegidas, e geralmente são realizados em meio não-aquoso e anidro. Além disso, há apenas duas comunicações de reações de MBH com isatinas e enonas cíclicas que envolvem o uso de bases de Lewis fortes (50 mol% metóxido de sódio em metanol anidro)⁶³ ou ácidos de Lewis fortes (100 mol% de tetracloreto de titânio em diclorometano anidro)⁶⁴ como promotores.

Com base nesses precedentes e com os bons resultados obtidos nas reações de MBH utilizando como catalisador o derivado imidazólico bicíclico (**10**),⁴⁷ vislumbramos a possiblidade de utilizar o álcool imidazólico (**10**) como catalisador para a reação

⁶⁴Basavaiah, D.; Roy, S.; Das, U. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6612.

⁵⁹*Para revisões sobre química da isatina, veja:* (a) Singh, G. S.; Desta, Z. Y. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104. (b) Flores, M.; Peña, J.; Garcia-Garcia, P.; Garrido, N. M.; Diez, D. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 1957.

⁶⁰Para alguns exemplos de síntese de núcleos 3-hidroxi-20xoindóis a partir de isatinas, veja: (a) Kumar,
A.; Chimni, S. S. Eur. J. Org. Chem. 2013, 4780. (b) Saidalimu, I.; Fang, X.; He, X-P.; Liang, J.; Yang,
X.; Wu, F. Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 5566. (c) Shen, K.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. Chem. Sci. 2012, 3, 327.

⁶¹(a) Garden, S. J.; Skakle, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1969. (b) Chung, Y. M.; Im, Y. J.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 1651. (c) Rad-Mogadham, K.; Youseftabar-Miri, L. *ARKIVOC*. **2011**, *xi*, 43. (d) Khalafi-Nezhad, A.; Mohammadi, S. *Synthesis* **2012**, *44*, 1725. (e) Zhao, Q.-Y.; Lian, Z.; Wei, Y.; Shi, M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4899.

⁶²(a) Guan, X.-Y.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Eur. J.* 2010, *16*, 13617. (b) Liu, Y.-L.; Wang, B.-L.; Cao, J.-J.; Chen, L.; Zhang, Y.-X.; Wang, C.; Zhou, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, *132*, 15176. (c) Zhong, F.; Chen, G.-Y.; Lu, Y. *Org. Lett.* 2011, *13*, 82. (d) Wang, C.-C.; Wu, X.-Y. *Tetrahedron* 2011, *67*, 2974. (e) Qian, J.-Y.; Wang, C.-C.; Sha, F.; Wu, X.-Y. *RSC Advances* 2012, *2*, 6042. (f) Duan, Z.; Zhang, Z.; Qian, P.; Han, J.; Pan, Y. *RSC Advances* 2013, *3*, 10127. (g) Chauhan, P.; Chimni, S. S. Asian. *J. Org. Chem.* 2013, *2*, 586. (h) Pearson, A. J.; Panda, S.; Bunge, S. D. *J. Org. Chem.* 2013, *78*, 9921.

⁶³Luo, S.; Mi, X.; Xu, H.; Wang, P. G.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8413.

direta de MBH entre isatinas não protegidas e enonas cíclicas em condições brandas e ecologicamente amigáveis.

Assim sendo, essa parte do trabalho teve por objetivo a síntese de núcleos 3hidroxi-2-oxindóis substituídos através da reação de MBH entre isatinas não protegidas e enonas cíclicas, utilizando o álcool imidazólico (**10**), como catalisador, nas condições anteriormente pré-estabelecidas.⁴⁷

Então, empregando-se a metodologia previamente desenvolvida para aldeídos⁴⁷ (0,65 equiv. do **10**, 0,1 equiv. de SDS, água, t.a., Tabela 5), a isatina (**49**) foi tratada com 2–cicloexenona (**22**, 2,0 equiv) para fornecer o aduto de MBH (**55**), em rendimentos em torno de 90% (Esquema 26).



Esquema 26: Reação de Morita-Baylis-Hillman entre isatina (49) e 2-cicloexenona
(22) catalisada pelo álcool imidazólico (10), em meio aquoso. a) Reação em tempo inicial e b) Reação após conversão completa.

O progresso da reação foi facilmente monitorado, já que a solução inicialmente de cor laranja-avermelhado (ou suspensão) foi gradualmente se transformando em uma mistura heterogênea branca, da qual o aduto (**55**) foi isolado por filtração. Nestas

condições, quando utilizado 0,65 equiv. de catalisador (**10**), a reação se completou em apenas 1 h, e com isso, a quantidade de (**10**) foi diminuída. Experimentos adicionais mostraram que empregando-se 0,3 e 0,1 equiv. os tempos necessários para a conversão completa foram de 2 h e de 4 h, respectivamente, com rendimento do aduto de MBH isolado não sendo afetado.

Com objetivo de testar o escopo desse procedimento, foi examinada a reação entre uma série de isatinas aril-substituídas não protegidas (**49-54**) com 2-cicloexenona (**22**) e 2-ciclopentenona (**21**), sob catálise com 0,1 equiv. de (**10**). Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Resultados obtidos com a reação de Morita-Baylis-Hillman entre isatinas substituídas e não protegidas e cicloenonas, em meio aquoso, na presença do álcool imidazólico (**10**).





Entrada	Isatina	R ₁	R ₂	R₃	Cetona	Tempo (h)ª	Aduto de MBH	Rendimento (%) ⁶
1	49	Н	Н	Н	22	4	55	91
2	50	Н	Me	Н	22	5	56	87
3	51	Н	OMe	Н	22	6	57	85
4	52	CI	Н	Н	22	22	58	85
5	53	Н	Br	Н	22	8	59	79
6	54	Н	Н	Br	22	3	60	85

7	49	Н	Н	Н	21	4	61	86
8	50	Н	Me	Н	21	3	62	88
9	51	Н	OMe	Н	21	2	63	82
10	52	CI	Н	Η	21	15	64	72
11	53	Н	Br	Н	21	6	65	94
12	54	Н	Н	Br	21	5	66	73

Condições experimentais: 1 equiv. de isatina, 2 equiv. de enona cíclica, 0.10 equiv. de *rac*-**10**, 10 mol% de SDS, 2 mL de H₂O. a) Tempo necessário para o consumo total da isatina. b) Rendimentos dos produtos isolados após filtração.

A formação dos adutos de MBH (**55-66**) foi comprovada por meio da análise do espectro de absorção na região do IV e dos espectros de RMN de ¹H e de RMN de ¹³C.

Analisando-se o espectro no infravermelho de (**56**), observa-se o aparecimento da banda de absorção em 3314 cm⁻¹, correspondente ao estiramento do grupo hidroxila (-OH), bem como o aparecimento da banda de absorção em 1688 cm⁻¹, referente ao estiramento do grupo carbonila (C=O) do grupamento cetona α , β -insaturada .

No espectro de RMN de ¹H de (**56**) observa-se o aparecimento de dois multipletos nas regiões entre 2,19-2,32 e 2,56-2,67 ppm, correspondentes aos quatro hidrogênios saturados da ciclopentenona, dois dubletos em 6,80 ppm e 6,99 ppm e dois tripletos em 6,86 ppm e 7,17 ppm, correspondentes aos hidrogênios aromáticos, assim como um tripleto em 7,91 ppm que corresponde ao hidrogênio do sistema α , β -insaturado da ciclopentenona. Já no espectro de RMN de ¹³C, observa-se o aparecimento de um sinal em 209 ppm, correspondente a carbonila da cetona, além do sinal em 109 ppm referente ao carbono carbinólico (CH-OH).

Como pode ser visto, os adutos de MBH (55-66) foram obtidos em todos os exemplos, com rendimentos bons à excelentes. Algumas tendências envolvendo reatividade são bem aparentes. Em primeiro lugar, as reações envolvendo a 2-

ciclopentenona (**21**, entradas 7-12 na Tabela 6) são, geralmente, um pouco mais rápidas do que aquelas realizadas com a 2-cicloexenona (**22**, entradas 1-6). Segundo, a natureza retiradora ou doadora de elétrons do grupamento aromático nos derivados de isatina não têm um efeito significativo na velocidade de adição, e apenas nos casos das reações com a 4-cloroisatina (**52**) os tempos reacionais são mais longos do que 8 h (entradas 4 e 10, Tabela 6), o que provavelmente se deve ao efeito estérico ao redor do grupamento carbonila. A reação de MBH pode ser realizada sem SDS como aditivo, mas nesse caso a eficiência do processo é diminuída, levando a rendimentos mais baixos, como por exemplo o aduto isatina-cicloexenona (**55**, esquema 27).



Esquema 27: Reação de MBH na ausência de surfactante.

É importante ressaltar que para aldeídos, a reação de MBH não funciona na ausência de SDS (ou na ausência de outros surfactantes tais como brometo de cetiltrimetilamônio ou Triton X-100).

O emprego do álcool imidazólico bicíclico (**10**) como um catalisador para esse processo foi muito vantajoso uma vez que o imidazol (**11**), que vem sendo descrito como promotor da reação de MBH em sistemas aquosos é um catalisador pobre mesmo quando usado em uma quantidade de 65 mol%, para a reação de MBH entre a isatina (**49**) e 2-cicloexenona (**22**, Esquema 28).



Esquema 28: Uso do imidazol (11) como catalisador em reações aquosas de MBH entre isatina (49) e 2-cicloexenona (22).

Por outro lado, o álcool imidazólico (**10**) não foi capaz de catalisar a reação em solventes não aquosos, tais como diclorometano, *N*,*N*-dimetilformamida (no qual ambos reagentes são muito solúveis) ou metanol. Desde que em meio aquoso o passo determinante da velocidade da reação não pode ser o passo de transferência de próton do carbono para o oxigênio no aduto, acredita-se que o grupo hidroxila em (**10**) possa ajudar na estabilização do intermediário betaína resultante da adição de Michael do catalisador nucleofílico sobre o alqueno ativado (Figura 10), como discutido na seção anterior⁴⁷.



Figura 10: Proposta do papel exercido por (10) no mecanismo da reação.

Em resumo, foi mostrado que o catalisador álcool bicíclico imidazólico (**10**) é o único catalisador para a reação aquosa de MBH entre isatinas não-protegidas e enonas cíclicas, fornecendo os núcleos 3-hidroxi-2-oxindóis substituídos de uma maneira extremamente simples, eficiente e em condições ecologicamente amigáveis. Esse trabalho foi publicado no final de 2013 na revista *Organic Letters*.⁶⁵

⁶⁵Gomes, J. C.; Sirvent, J.; Moyano, A.; Rodrigues Jr., M. T.; Coelho, F. Org. Lett. 2013, 15, 5838.

3.3. Resolução cinética de (10) e sua aplicação em MBH.

Ajustadas as condições reacionais, partimos para o terceiro objetivo deste projeto, que visava avaliar o perfil do catalisador (**10**) em versões assimétricas da reação de MBH. Optamos por realizar um estudo visando a obtenção do catalisador (**10**) enantiomericamente puro.

Inicialmente, tentamos a resolução descrita por Zhang e colaboradores³⁶ utilizando um agente de resolução tal como o ácido tartárico (Esquema 29). Entretanto, não obtivemos sucesso e, em uma comunicação pessoal, os autores admitiram um elevado grau de dificuldade nesta resolução.⁶⁶



Esquema 29: Tentativa de resolução de (10) com ácido tartárico.

Dessa maneira, outras tentativas de obtenção do catalisador (10) enantiopuro foram realizadas, tais como a síntese assimétrica de (10) com aminas quirais como catalisadores. Em uma primeira abordagem, designamos uma estratégia baseada na adição assimétrica organocatalítica de imidazóis a enáis (Esquemas 30 e 31). A ciclização ácido induzida dos adutos deveria favorecer a formação de um dos

⁶⁶Contato pessoal, por e-mail, realizado entre o Prof. Zhang e o Prof. Fernando Coelho. Nesse e-mail, o Prof. Zhang admitiu que o processo de resolução desse catalisador é trabalhoso e um pouco diferente do que está descrito na publicação do JACS (referência 36).

diastereoisômeros na mistura, que poderiam ser separados por cristalização ou por cromatografia para fornecer os diidropirroloimidazóis (**70**) enantiopuros. Então uma mistura de imidazol (**11**) e crotonaldeído (**67**) foi refluxada em 1,4-dioxano com uma quantidade catalítica de ácido acético (0,7 equiv.) e (S)-(–)- α , α -difenil-2-pirrolidinametanol trimetilsilil éter (**69**, 0,1 equiv.) por 24 h. Entretanto, não obtivemos sucesso devido a fácil polimerização do crotonaldeído (**67**, esquema 30).









Outra alternativa testada foi a utilização de um catalisador amina quiral tal como o catalisador de McMillan (71), na reação direta entre acroleína (18) e imidazol (11) (Esquema 32). Então, uma mistura de imidazol (11) e acroleína (18) foi refluxada em

1,4-dioxano com uma quantidade catalítica de ácido acético (0,7 equiv.) e catalisador de McMillan (**71**, 0,1 equiv.) por 24 h. Entretanto, foi observado formação do produto desejado apenas na sua forma racêmica.



Esquema 32: Tentativa de síntese do catalisador (10) enantiopuro.

Em vista desses resultados propusemos que a formação do intermediário imínio ocorre após a adição de Michael do imidazol (11) à acroleína (18) e com isso, apesar de ocorrer a catálise na primeira etapa de adição de Michael através da formação do íon imínio, a segunda etapa é comprometida pela hidrólise do íon imínio antes da reação de ciclização (Esquema 33), levando à formação do racemato (10) e não do produto enantiomericamente puro.



Esquema 33: Proposta mecanística para a tentativa de síntese assimétrica do derivado imidazólico (10) utilizando catalisador de MacMillan (71).

Então hipotetizamos que talvez a redução microbiológica do produto oxidado de (**10**) pudesse ser uma alternativa mais eficiente (Esquema 34).



Esquema 34: Estratégia sintética para a obtenção do catalisador (**10**) enantiomericamente puro.

Weintraub descreveu a oxidação de (**10**) utilizando MnO₂ em CH₂Cl₂ à temperatura ambiente por 24 h para fornecer a cetona (**57**) em 8% de rendimento.⁴³ Devido a esse baixo rendimento relatado decidimos avaliar outros métodos de oxidação. Existe um grande número de metodologias para oxidar alcoóis secundários em cetonas. Optamos por testar inicialmente os oxidantes: clorocromato de piridinium (PCC), dicromato de piridium (PDC) e ácido 2-iodoxibenzóico (IBX). Entretanto, em nenhum dos casos houve reação, sendo o material de partida recuperado, mesmo quando temperaturas elevadas foram empregadas, como por exemplo, quando foi usado IBX (Esquema 35).



Esquema 35: Tentativas de oxidação do álcool (10).

Dessa maneira, decidimos optimizar a metodologia utilizada por Weintraub,⁴³ que utilizava MnO₂ como agente oxidante. Inicialmente, tentamos aumentar o tempo reacional de 24 h para 3 dias, nas mesmas condições reacionais descritas por ele. Entretanto, não observamos evolução, sendo recuperado ao final da reação apenas traços do produto com rendimento de 12%, similar ao rendimento descrito no artigo.⁴³ Em seguida empregamos tolueno como solvente e a reação foi mantida em refluxo por 3 dias. Nessas condições, a cetona (**72**) foi obtida em 32% de rendimento após purificação cromatográfica (Esquema 36).



Esquema 36: Síntese da cetona (72).

Embora esse rendimento ainda fosse baixo, decidimos dar seqüência ao trabalho com os testes de redução microbiológica, já que essa estratégia seria abandonada caso a redução não funcionasse.

Os testes de redução microbiológica foram realizados em colaboração com o Prof. Rodrigo O. M. A. de Souza da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Os microrganismos testados foram: *Saccharomyces cerevisiae*, *Hansenula sp.*, *Geotrichum candidum*, *Kluyveromyces marxianus*, *Dekera sp.*, *Aspergillus niger* e *Candida utilis*. Estes microrganismos pertencem à Coleção do Departamento de Engenharia Bioquímica (DEB) da Escola de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro (EQ – UFRJ). Os microrganismos foram escolhidos para esse trabalho em virtude de estudos anteriores do grupo do Prof. Rodrigo em que os mesmos foram utilizados e apresentaram bons resultados.

Todos os microorganismos passaram por um cultivo prévio durante 48 horas, em agitação de 150 rpm em shaker e temperatura de 30 °C. O meio de crescimento foi composto por: glicose (1 g), extrato de lêvedo (0,5 g), peptona de carne (0,5 g), sulfato de amônio (0,1 g) e sulfato de magnésio hepta-hidratado (0,1 g), em um volume final de 100 mL. O pH do meio foi ajustado entre 6,0 e 7,0. Decorridas 48 horas, o meio foi centrifugado e as células foram utilizadas diretamente para a biotransformação. As células centrifugadas foram adicionadas ao meio de redução o qual contém: glicose (5 g), cloreto de magnésio (0,1 g) em um volume final de 100 mL. Após 30 minutos da adição dos microrganismos, foi adicionado ao meio o substrato (50 mg do álcool 10 diluído em 1 mL de etanol 96%). A reação prosseguiu por 24 horas a 30°C, sob agitação de 150 rpm em shaker. Decorridas as 24 horas, o meio foi novamente centrifugado para a separação das células e a fase líquida foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica obtida foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada à secura em rota-vapor. O produto obtido foi analisado por cromatografia gasosa, entretanto não houve o consumo do material de partida e a formação do produto desejado (Esquema 37).



Esquema 37: Tentativa de redução microbiológica do álcool (10).

Concomitantemente aos testes de redução microbiológica do produto oxidado de (**10**), ainda no laboratório do Prof. Rodrigo foram realizados testes de resolução enzimática de (**10**) (Esquema 38) e, dessa maneira, foi possível resolver o DPI (**10**) com elevado grau de pureza enantiomérica. A resolução enzimática foi realizada na presença de Novozyme 435 em acetonitrila à 35 °C por 7 horas fornecendo (*R*)-**10** em 46% de rendimento e um excesso enantiomérico maior que 95%. O álcool (*R*)-**10** e o produto acetilado (**73**) foram separados por coluna cromatográfica. Essa resolução foi publicada na revista *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*⁶⁷.



Esquema 38: Resolução enzimática de (**10**).

Em seguida uma reação de MBH entre o *p*-nitrobenzaldeído (**35**) e 2ciclopentenona (**21**) foi realizada nas mesmas condições reacionais anteriormente descritas^{47,65}, mas agora utilizando o catalisador enantiomericamente puro (*R*) -**10**. Então, o *p*-nitrobenzaldeído (**35**) foi colocado na presença de (*R*)- **10** e 2ciclopentenona (**21**), em um mistura de H₂O/SDS (10 mol%) por 72 h (Esquema 39). Entretanto, não observamos nenhum excesso enantiomérico nesse processo. Uma possível explicação para essa falta de seletividade pode estar relacionada ao fato

⁶⁷De Miranda, A.; Gomes, J. C.; Rodrigues Jr, M. T.; Costa, I. C. R.; Almeida, W. P.; Lopes, R.; Miranda, L. S. M.; Coelho, F. C.; Souza, R. O. M. A. *J. Mol. Cat. B: Enzymatic* **2013**, *91*, 77.

dessas reações ocorrerem em meio aquoso e, dessa maneira, moléculas de água também estarem participando da etapa de transferência de próton.



Esquema 39: Reação teste com o catalisador (10) enantiomericamente puro. Com a avaliação do perfil do catalisador (10) em versões assimétricas da reação de MBH, concluímos o terceiro objetivo deste trabalho. Embora não tivemos sucesso na obtenção dos adutos enantiomericamente puros através da catálise de *(R)* –10, foi possível descrever um novo método de resolução para o álcool (10), mais eficiente do que o único método de resolução, descrito até o momento (por Zang³⁶, utilizando ácido tartárico.

3.4. Síntese de outros catalisadores e suas aplicações em MBH e outras reações

3.4.1. Síntese do derivado tiouréia do álcool (**10**).

Derivados de tiouréias são populares catalisadores de ligação de hidrogênio e têm sido utilizados com sucesso em uma grande variedade de transformações organocatalíticas⁶⁸. Em particular, para as reações de MBH, esses catalisadores têm se mostrado cada vez mais promissores e são utilizados principalmente como co-catalisadores em reações assimétricas de MBH⁶⁹.

⁶⁸(a) Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* 2003, *32*, 289. (b) Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* 2005, *3*, 4299. (c) Connon, S. J. *Chem. Eur. J.* 2006, *12*, 5418. (d) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem.* 2006, *118*, 1550. *Angew. Chem.Int. Ed.* 2006, *45*, 1520. (e) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* 2007, *107*, 5713. (f) Connon, S. J. *Chem. Commun.* 2008, 2499. (g) Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc.Rev.* 2009, *38*, 1187. (h) Kotke, M.; Schreiner, P. R em *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis* (Ed.: P. M. Pihko), 1st ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2009, pp. 141–351. (i) Hof, K.; Lippert, K. M.; Schreiner, P. R. em *Science of Synthesis – Asymmetric Organocatalysis (Vol. 2) – Brønsted Base and Acid Catalysis, and Additional Topics* (Ed.: K. Maruoka), Thieme, Stuttgart, 2011, pp. 297.
⁶⁹ Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Rev.* 2013, *113*, 6659.

As vantagens na utilização deste tipo de catalisador podem ser atribuídas à facilidade na sua preparação (uma reação de condensação entre a subunidade amina e um isotiocianato), a fácil recuperação e reutilização em outras reações. Além disso, são catalisadores essencialmente orgânicos, possuindo uma menor toxicidade se comparada aos processos mediados por metais de transição e também não deixam traços nos produtos por ele catalisados.

Em vista dessas características benéficas, propusemos uma estratégia sintética para a síntese do derivado tiouréia (**74**) a partir do álcool (**10**). No nosso entender, a tiouréia (**74**) poderia ser obtida utilizando a análise retrossintética mostrada no Esquema 40.



Esquema 40: Análise retrossintética para a síntese de (74).

Por essa análise, a tiouréia (**74**) poderia ser obtida a partir da azida (**75**) utilizando uma reação de redução catalisada por Pd/C seguida de uma reação de adição nucleofílica ao isotiocianato. A azida (**75**), por sua vez, poderia ser obtida através de uma reação de substitução nucleofílica S_N2 no cloridrato (**76**), preparado a partir do álcool (**10**), através de uma reação de substituição nucleofílica.

Sendo assim, iniciamos nosso trabalho preparando o cloridrato (**76**, Esquema 41). A reação foi efetuada de acordo com a metodologia descrita por Weitraub,⁴³ em que o álcool (**10**) foi colocado na presença de SOCl₂, à temperatura ambiente. A mistura permaneceu sob agitação magnética por 20 minutos e 5 minutos sob refluxo. A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada, sendo ao final, o SOCl₂ foi evaporado, o produto redissolvido em etanol 99% e tratado com carvão ativo por mais 1 hora. O cloridrato (**76**) foi obtido após filtração em celite sob pressão reduzida e

evaporação da solução etanólica até a secura em rota-vapor, com rendimento do produto bruto de 82%.



Esquema 41: Síntese do cloridrato (76).

A reação ocorre por um mecanismo de adição nucleofílica ao SOCl₂ seguido de uma substituição nucleofílica $S_N 2$, sendo o grupo de saída o SO₂Cl presente em (**79**, Esquema 42).



Esquema 42: Mecanismo da reação de formação do cloridrato (76).

O cloridrato (**76**) foi caracterizado pela análise dos espectros de RMN de ¹H e de RMN de ¹³C.

No espectro de RMN de ¹H de (**76**), observou-se o aparecimento de um dubleto de dubletes em 5,84 ppm referente ao hidrogênio do carbono ligado ao cloro, deslocamento químico de campo mais baixo do que o encontrado para o hidrogênio carbinólico presente em (**10**). Os outros sinais seguem presentes: um multipleto em 2,73-2,84 ppm, um quinteto em 3,32 ppm e um multipleto em 4,25-4,46 ppm, referentes ao hidrogênios do anel não aromático, e um singleto na região de 7,75 ppm referente aos dois hidrogênios aromáticos do anel imidazólico. No espectro de RMN de ¹³C de (**76**) observou-se o deslocamento químico de campo mais baixo do carbono ligado ao cloro (46,57 ppm) quando ao comparado ao carbono carbinólico presente em (**10**).

Em seguida, o cloridrato (**76**) foi colocado na presença de acetona e azida de sódio, sob agitação magnética por 18 h, para fornecer a azida (**75**) em 59% de rendimento (Esquema 43).



Esquema 43: Síntese da azida (76).

A reação ocorre por um mecanismo de substituição nucleofílica S_N2, sendo o grupo de saída o íon cloreto (Esquema 44).



Esquema 44: Mecanismo de formação da azida (75).

A azida (**75**) foi devidamente caracterizada pela análise de seu espectro na região do IV e dos espectros de RMN de ¹H e RMN de ¹³C. No espectro de IV observou-se o aparecimento da banda de absorção em 2100 cm⁻¹, referente ao estiramento –N=N=N do grupamento azida.

No espectro de RMN de ¹H de (**75**) observou-se o aparecimento de um dubleto de dubletes em 4,86 ppm referente ao hidrogênio do carbono ligado a azida. Esse deslocamento químico de campo mais alto do que o encontrado para o hidrogênio pertencente ao carbono ligado ao cloro presente em (**76**), devido ao maior efeito de blindagem exercido pelo grupo azida. Os outros sinais seguem presentes, com pequenas variações: um dubleto de dubletos de tripletos em 2,48 ppm, um dubleto de dubletos em 3,94 ppm e um dubleto de tripletos 4,07 ppm, referentes aos hidrogênios do anel não aromático e dois dubletos em 6,90 ppm e 7,12 ppm, referentes aos hidrogênios imidazólicos. No espectro de RMN de ¹³C de (**75**) observou-se o deslocamento químico de campo mais alto do carbono ligado a azida (43,00 ppm) quando ao comparado ao carbono ligado ao cloro (46,57 ppm), presente em (**76**).

Seguindo a estratégia sintética mostrada no esquema 43, a azida (**75**) foi dissolvida em metanol e colocada em um reator na presença de Pd/C 10 mol%, à 4 atm de pressão por 24 h. Ao final, a reação foi filtrada em celite à pressão reduzida e a solução tratada com carvão ativo por 1 hora. A amina (**80**) foi obtida, após filtração em celite sob pressão reduzida e evaporação da solução metanólica até a secura em rota-vapor, com rendimento do produto bruto > 95% (Esquema 45).



Esquema 45: Síntese da amina (80).

A redução da azida ocorre por um mecanismo de hidrogenação catalisado por paládio (Esquema 46) e está apresentado no esquema abaixo. Na presença do catalisador metálico, a ligação H-H na molécula de H₂ é clivada e cada átomo de hidrogênio é absorvido pela superfície metálica do catalisador. O mesmo acontece com a azida. Em seguida, um átomo de hidrogênio é transferido para o nitrogênio da azida formando uma ligação N-H. Neste ponto, o nitrogênio é absorvido novamente pela superfície metálica e em seqüência um segundo átomo de hidrogênio é transferido para o nitrogênio é uma molécula de N₂ é gerada.





A amina (**80**) foi devidamente caracterizada pela análise de seu espectro na região do IV e dos espectros de RMN de ¹H e RMN de ¹³C. No espectro de IV observou-se o aparecimento da banda de absorção em 3400-3000 cm⁻¹, referente ao estiramento – N-H do grupamento amina.

No espectro de RMN de ¹H de (**80**) observou-se o aparecimento de um dubleto de dubletes em 4,11 ppm, referente ao hidrogênio do carbono ligado a amina. Esse deslocamento químico é de campo mais alto do que o encontrado para o hidrogênio pertencente ao carbono ligado a azida presente em (**75**), devido ao maior efeito de blindagem exercido pelo grupo amina. Os outros sinais seguem presentes, com pequenas variações: quatro multipletos em 2,04-2,16 ppm, 2,68-2,78 ppm, 3,75-3,83 ppm e 3,94-4,02 ppm, referentes aos hidrogênios do anel não aromático e dois singletos em 6,87 ppm e 6,99 ppm, referentes aos hidrogênios imidazólicos. No espectro de RMN de ¹³C de (**80**) observou-se o deslocamento químico de campo mais

alto do carbono ligado a amina (42,78 ppm) quando ao comparado ao carbono ligado a azida (43,0 ppm), presente em (**75**).

Por fim, com a amina (**80**) em mãos, foi realizado o último passo da síntese para a obtenção da tiouréia (**74**). A amina (**80**) foi colocada na presença 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato (**81**) em tolueno por 4 horas, fornecendo após purificação cromatográfica, a tiouréia (**55**) em 63% de rendimento (Esquema 47).



Esquema 47: Síntese da tiouréia (74).

A reação ocorre por um mecanismo de adição nucleofílica como apresentado no esquema abaixo (Esquema 48).



Esquema 48: Mecanismo de síntese da tiouréia (74).

A tiouréia (**74**) foi devidamente caracterizada pela análise de seus espectros de RMN de ¹H e RMN de ¹³C.

No espectro de RMN de ¹H de (**74**) observa-se o aparecimento de dois singletos em 7,54 ppm e 8,12 ppm, referentes aos três hidrogênios benzênicos, dois singletos largos em 8,87 ppm e 10,32 ppm referentes aos hidrogênios dos dois grupamentos amina. Observou-se também o aparecimento de um multiplete em 5,91-6,08 ppm referente ao hidrogênio do carbono ligado a tiouréia, deslocamento químico de campo mais baixo do que o encontrado para o hidrogênio do carbono ligado a amina presente em (**80**), isso se deve ao maior efeito de blindagem exercido pelo grupo amina. Os outros sinais seguem presentes, com pequenas variações: dois multipletes em 2,42-2,58 ppm e 3,25-3,38 ppm, referentes aos hidrogênios do anel não aromático e dois singletos em 6,91 ppm e 7,03 ppm, referentes aos hidrogênios imidazólicos. No espectro de RMN de ¹³C de (**74**) observou-se o aparecimento um sinal em 180,84 ppm, referente ao grupamento tiocarbonil (C=S).

Feita a síntese da tiouréia (74), partimos para a sua aplicação em MBH. A reação entre a isatina (49) e a 2-ciclopentenona (22) foi tomada como modelo. Assim, a isatina (49) foi colocada na presença da 2-ciclopentenona (22) e 0,3 equiv. de catalisador (74) e diferentes solventes foram testados (Tabela 7). Entretanto, em nenhum dos casos houve reação, sendo o material de partida totalmente recuperado.

Tabela 7: Testando a eficiência do catalisador (74) na reação de MBH entre a isatina(49) e a ciclopentenona (21).



Entrada	Condições	Tempo (dias)	Rendimento (%)
1	THF	2	-
2	CH ₂ Cl ₂	2	-
3	DMF	2	-
4	Tolueno	2	-
5	MeOH	2	-

aplicação do catalisador (74), também foi testada em reações do tipo Michael (Esquema 49). Para esse caso específico, estávamos interessados em expandir o

escopo de aplicações desses catalisadores para além da reação de MBH. Assim, o malonato de etila (81) foi colocado na presença do nitro estireno (82), em tolueno, por 7 dias. A mesma reação foi feita utilizando como eletrófilo a 2-ciclopentenona (22). Entretanto, não observamos qualquer reação, sendo o material de partida totalmente recuperado em ambos os casos. A reação foi repetida utilizando refluxo por 24 h, entretanto houve a formação de uma mistura complexa de produtos de difícil separação cromatográfica.



Esquema 49: Aplicação da tiouréia (**74**) em reações de Michael.

3.4.2. Síntese do catalisador álcool imidazólico (84) e suas aplicações em MBH

Ainda, seguindo com a exploração de derivados imidazólicos como promotores para a reação de MBH, outro catalisador derivado imidazólico (84) foi sintetizado e testado. A análise retrossintética proposta para a síntese de (84) está mostrada no esquema 50 abaixo.



Esquema 50: Análise retrossintética para a síntese do álcool (84).

Por essa análise, o álcool (84) poderia ser obtido a partir do *N*-metil imidazol comercial (85) utilizando uma reação de acetilação por meio da litiação seguida do

armadilhamento do derivado litiado com acetato de etila. Após a formação do acilimidazol, uma redução com NaBH₄ levaria a formação do álcool (**84**) desejado.

Iniciamos a síntese de (84) com a preparação do acilimidazol (86, Esquema 51). A metodologia de Smith⁷⁰ foi selecionada como método de preparo. Então, o *N*-metilimidazol (85) foi colocado na presença de *n*-BuLi, em THF à -78 °C por 30 min. Em seguida, foi adicionado acetato de etila e a reação foi deixada *overnight,* fornecendo o intermediário (86) em 82% de rendimento.



Esquema 51: Síntese do acilimidazol (86).

A reação ocorre por um mecanismo de adição nucleofílica do *N*-metilimidazol litiado (87) ao acetato de etila (88), seguida da eliminação de íon etóxido presente em (88). O mecanismo está apresentado no esquema 52.



Esquema 52: Mecanismo proposto para a síntese de (86).

A formação do acilimidazol (**86**) foi comprovada por meio da análise do espectro na região do IV e pelos espectros de RMN de ¹H e de RMN de ¹³C. No espectro de IV de (**86**) observou-se o aparecimento de uma banda de absorção em 1680 cm⁻¹ atribuída ao estiramento da carbonila (C=O) da cetona.

No espectro de RMN de ¹H de (**86**) observou-se o aparecimento de um singleto em 2,52 ppm, correspondente aos três hidrogênios da metila terminal α -carbonila. Os

⁷⁰Daves, D. H.; Hall, J.; Smith, E. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1991**, 2691.

outros sinais são referentes aos hidrogênios do metilimidazol: um singleto em 3,96 ppm referente à metila ligada ao nitrogênio, e dois singletos em 7,04 e 7,30 ppm, correspondentes aos hidrogênios imidazólicos. No espectro de RMN de ¹³C de (**86**) observou-se o sinal em 205,28 ppm, referente à carbonila da cetona presente em (**86**).

Feita a síntese de (**86**), demos seqüência a estratégia sintética mostrada no esquema 53. Então, o acilimidazol (**86**) foi colocado em presença de NaBH₄, em metanol por 4 h para fornecer o álcool (**84**) após purificação cromatográfica com um rendimento de 79% (Esquema 53).



Esquema 53: Síntese do catalisador (84).

O mecanismo de redução do acilimidazol (**86**) com NaBH₄ ocorre em dois passos. No primeiro passo, há a adição de um íon hidreto ao grupo carbonila, levando a formação do alcóxido (**90**). Em um segundo passo, este é protonado pelo solvente prótico, levando a formação do álcool (**84**, Esquema 54).



Esquema 54: Mecanismo de redução do acilimidazol (86).

Com o álcool (84) em mãos, partimos para a sua aplicação em MBH. A reação entre a isatina (49) e a 2-ciclopentenona (22) foi tomada como modelo e alguns solventes foram testados (Tabela 8). Os resultados encontrados são similares aos observados

para o catalisador (**10**), sendo que em solventes orgânicos não houve reação. O meio H₂O/SDS foi o melhor meio reacional encontrado. Entretanto foi possível notar uma menor eficiência desse catalisador quando comparado ao catalisador (**10**). Após 24 h de reação, o aduto (**55**) foi obtido com 60% de rendimento (Entrada 4, tabela 8).

Tabela 8: Testando a eficiência do catalisador (84) em diferentes solventes.



Com objetivo de testar o escopo desse procedimento, foi examinada a reação entre a isatina (49) e uma série de isatinas aril-substituídas não protegidas (31-33; 35) com 2-cicloexenona 8 e 2-ciclopentenona (7), sob catálise com 0,65 equiv. de (56) (Tabela 9). **Tabela 9:** Escopo da reação aquosa de Morita-Baylis-Hillman de isatinas nãoprotegidas com enona cíclicas (**21**, **22**) utilizando como catalisador o álcool (**84**).



Entrada	Isatina	R ₁	Enona	Tempo (h)	Aduto	Rendimento
					de MBH	(%) ^c
1	49	Η	22	67	55	56
2	50	Me	22	70	56	41 ^b
3	51	OMe	22	138	57	45 ^b
4	53	Br	22	142	59	41 ^b
5	49	Η	21	24	61	60
6	50	Me	21	4	62	51
7	51	OMe	21	41	63	72
8	53	Br	21	22	65	71

Condições experimentais: a) 1 equiv. de isatina, 2 equiv. de enona cíclica, 0,65 equiv. de *rac*-**84**, 10 mol% de SDS, 2 mL de H₂O. b) Não houve consumo total do material de partida, sendo alguma isatina recuperada ao final de cada reação. c) Rendimentos dos produtos isolados após filtração, com exceção dos adutos **56**, **57** e **59** (entradas 2 - 4).

A formação dos adutos de MBH (**55-57** e **59; 61-63** e **65**) foi comprovada por meio da análise dos espectros de RMN de ¹H e de RMN de ¹³C. E os seus respectivos espectros foram discutidos na seção 3.2.

Como pode ser notado, o catalisador (84) se mostrou menos eficiente que o catalisador (10). Uma quantidade maior de catalisador, assim como tempos reacionais maiores são necessários para que a reação se complete.

3.5. Investigação mecanística da reação de MBH com enonas cíclicas em meio aquoso através de espectrometria de massas e cálculos teóricos.

O principal objetivo dessa parte do trabalho foi combinar cálculos computacionais, baseados na teoria de densidade funcional de carga (DFT) e estudos de espectrometria de massas para investigar o mecanismo de catálise da reação de MBH entre a 2-cicloexenona (22)/2-ciclopentenona (21) e a isatina (49), catalisada tanto pelo DPI (10), quanto pelo imidazol (11). Esses estudos ainda estão em andamento e têm como meta explicar os seguintes fatores:

- 1) Porque o DPI (10) é mais eficiente do que o imidazol.
- 2) Qual o papel do grupo hidroxila presente em (10).
- 3) Qual o papel da água utilizada como solvente no mecanismo da reação.

Nos trabalhos anteriores discutidos nas seções 3.1 e 3.2 fizemos as seguintes propostas mecanísticas:

- Na seção 3.1, propusemos que o grupo hidroxila do catalisador bifuncional (**10**) poderia estabilizar o intermediário zwitteriônico, gerado após a etapa de adição de Michael. A estabilização desse intermediário poderia contribuir no aumento da velocidade tanto na etapa de adição aldólica quanto na etapa de transferência de próton, colaborando consequentemente, para aumentar a velocidade e o rendimento global da reação de MBH. Isso aconteceria no interior da micela, onde a H₂O presente como solvente não poderia interferir na ligação de hidrogênio intramolecular.

Na seção 3.2, nós propusemos que a estabilização do intermediário zwiteriônico era atribuída à formação de um complexo catalisador-água gerado por ligação de hidrogênio entre o grupo hidroxila presente em (10) e uma molécula de água externa.
Isso explicaria porque as reações de MBH entre isatinas e enonas cíclicas poderiam ocorrer sem a presença de surfactante, se os reagentes fossem solúveis em água.

Dessa maneira, os estudos mecanísticos confirmariam ou não as propostas sugeridas e poderiam ajudar na compreensão do mecanismo de catálise do DPI **10** nessas reações. Os cálculos teóricos ainda estão em andamento, entretanto discutiremos abaixo os dados coletados até o momento.

- Aspectos Gerais dos dados coletados por espectrometria de massas

Os estudos de espectrometria de massas foram realizados em colaboração com o Prof. Dr. Marcos Eberlin, do Laboratório de Espectrometria de Massas do IQ-Unicamp. Todos os espectros de massa foram feitos no equipamento 6500 Series accurate-Mass Quadrupole Time-of-flight (Q-TOF) LC/MS e as análises realizadas utilizando uma fonte ESI no modo positivo nas seguintes condições: voltagem do capilar: 2500 V; fragmentador: 280 V; nebulizador: 30 psi; temperatura do gás: 280 °C; fluxo do gás: 12L.min⁻¹. Todos os espectros foram processados via Software MassHunter Qualitative Analysis, versão B.06.00.

Iniciamos a investigação mecanística monitorando a reação de MBH entre a isatina (**49**) e a 2-cicloexenona (**22**), utilizando DPI (**10**) como catalisador (Esquema 55). Alíquotas foram retiradas do meio reacional (1 mL) e diluídas em 1 mL de CH₃CN-H₂O (1:1), sendo os dados de MS coletados em seguida.



Esquema 55: Reação de MBH entre a isatina (49) e 2-cicloexenona (22) catalisada pelo DPI (10), monitorada por ESI-MS(/MS).

A figura 11 mostra o ESI(+)-MS da reação com DPI (**10**) a t = 0 min, t = 10 min e t = 40 min. Após 40 min de reação é possível detectar todos os intermediários conhecidos para a reação de MBH, tais como: o intermediário zwiteriônico (m/z 221), formado após a etapa de adição de Michael do catalisador (**10**) à 2-cicloexenona (**22**); o aza-enolato (m/z 368), o aduto de MBH (m/z 266), o intermediário proposto por

Aggarwal (m/z 611) e o intermediário proposto por McQuade (m/z 515). Nesse estudo, interceptamos um novo intermediário de m/z 239 que corresponde ao intermediário zwiteriônico complexado a uma molécula de água, indicando a participação da água utilizada como solvente na estabilização do intermediário zwiteriônico.



Figura 11: ESI(+)-MS da reação de MBH entre a isatina (49) e 2-cicloexenona (22) catalisada pelo DPI (10) a (A) t = 0, (B) t = 10, (C) t = 40 min.

O espectro de ESI-MS/MS para o íon m/z 239 (Figura 12) mostra como fragmento principal uma perda neutra de H₂O, confirmando a identidade do íon m/z 239 como o intermediário zwiteriônico hidratado.



Figura 12: ESI-MS/MS do intermediário *m/z* 239.

Outra observação interessante é feita sobre o intermediário aldol m/z 368 que aparece em uma intensidade muita pequena apenas aos 40 minutos de reação, o que é incomum ao que geralmente é encontrado para as reações de MBH. Uma explicação para isso é que esse íon sofre fragmentação facilmente, perdendo uma molécula de CO e levando a formação do intermediário m/z 340 (Esquema 56).



Esquema 56: Fragmentação do intermediário *m/z* 368 pela perda de uma molécula de CO.

Após esse monitoramento, iniciamos os trabalhos visando monitorar por MS a reação de MBH entre a isatina (**49**) e a 2-cicloexenona (**22**), utilizando agora o imidazol (**11**) como catalisador (Esquema 57). Alíquotas da reação foram retiradas do meio

reacional (1 mL) e diluídas em 1 mL de CH₃CN-H₂O (1:1), sendo os dados de MS coletados em seguida, de maneira igual à executada para a reação com DPI (**10**).



Esquema 57: Reação de MBH entre a isatina (49) e 2-cicloexenona (22) catalisada pelo imidazol (11), monitorada por ESI-MS(/MS).

A figura 13 mostra o ESI(+)-MS da reação com imidazol em diferentes tempos (t = 0 min, t = 10 min e t = 30 min). De forma análoga ao que foi encontrada para a reação catalisada pela DPI (**10**), após os primeiros minutos de reação foi possível detectar todos os intermediários já relatados para a reação de MBH, tais como: o intermediário zwiteriônico de m/z 221, formado após a etapa de adição de Michael imidazol à 2-cicloexenona (**22**); o aza-enolato de m/z 368; o aduto de MBH sodiado de m/z 266 e o intermediário de m/z 611 (Aggarwal). Não fomos capazes de interceptar o intermediário de m/z 183, correspondente ao intermediário zwiteriônico complexado a uma molécula de água. A interceptação desse intermediário é um indicativo da participação de uma molécula de água externa na estabilização do intermediário zwiteriônico com imidazol.



Figura 13: ESI(+)-MS da reação de MBH entre a isatina (49) e a 2-cicloexenona (22) catalisada pelo imidazol (11) a (a) t = 0, (b) t = 10, (c) t = 30 min.

O espectro de ESI-MS/MS para o íon m/z 183 (Figura 14) mostra como fragmento principal uma perda neutra de H₂O, confirmando a identidade do intermediário m/z 183 como o intermediário zwiteriônico hidratado.



Figura 14: ESI-MS/MS do intermediário m/z 183.

O mesmo monitoramento foi repetido para as reações de MBH em que a 2ciclopentenona (**21**) foi utilizada como eletrófilo. Os resultados encontrados foram similares às reações anteriores. Todos os intermediários previamente interceptados para a reação foram encontrados e caracterizados nesse experimento (Figuras 15 e 16). Entretanto, não observamos o aparecimento do intermediário betaína hidratado para a reação com DPI (**10**), indicando que talvez a água externa não participe do mecanismo da reação. Já para a reação com imidazol, esse intermediário (m/z 169) foi encontrado após 300 minutos de reação (Figura 17).



Figura 15: ESI(+)-MS da reação de MBH entre a isatina (49) e 2-ciclopentenona (22) catalisada pelo DPI (10) á (a) t = 0, (b) t = 20, (c) t = 50 min.



Figura 16: ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina (**49**) e 2-ciclopentenona (**22**) catalisada pelo imidazol (**11**) a (a) t = 10, (b) t = 20, (c) t = 4h30 min.

O espectro de ESI-MS/MS para o íon m/z 169 (Figura 17) mostra como fragmento principal uma perda neutra de H₂O, confirmando a identidade do intermediário m/z 169 como o intermediário betaína hidratado.



Figura 17: ESI-MS/MS do intermediário *m/z* 169.

De modo geral, os experimentos de massas interceptaram os intermediários já relatados para a reação de MBH, reunindo evidências mais robustas sobre o mecanismo dessas reações catalisadas por (**10**). Também foi possível interceptar, em todos os casos estudados, um novo intermediário correspondente a betaína hidratada. A única exceção foi para a reação com 2-ciclopentenona (**21**) e DPI (**10**). Esse resultado sugere a participação da água externa no mecanismo da reação. Esses dados suportariam os cálculos teóricos discutidos abaixo.

- Aspectos Gerais dos dados coletados nos cálculos teóricos

Os cálculos teóricos foram realizados em colaboração com a Profª.Drª Carme Rovira, da Universidade de Barcelona. A estratégia teórica que está sendo empregada é a seguinte: realizar cálculos para o perfil global da reação com a teoria DFT funcional
Mo62X/6-311++G^{**} e empregar modelos contínuos do solvente para os catalisadores DPI (**10**) e imidazol (**11**).

Todos os intermediários e estados de transição foram caracterizados para a catálise da reação de MBH entre a isatina (**49**) e a 2-cicloexenoa (**22**), utilizando o imidazol (**11**) como catalisador, em meio aquoso, empregando-se o modelo contínuo de solvente ("água implícita"). Como esperado, a adição do imidazol (**11**) à 2-ciclohexenona (**22**) para formar o primeiro intermediário betaína é endotérmica, com alta barreira energética (**18**,0 kcal mol⁻¹, Figura **18**).



Figura 18: Energia em Kcal.mol⁻¹ obtida computacionalmente para a etapa de adição de Michael do imidazol (11) a 2-cicloexenona (22).

Cálculos também foram realizados para essa etapa com a inclusão de uma molécula de água externa ao sistema. Era esperado uma maior estabilização do intermediário de Michael hidratado quando comparado ao intermediário análogo sem água, devido aos resultados observados nos estudos de espectrometria de massas em que o intermediário betáina hidratado (m/z 183) é encontrado. Entretanto, nenhuma estabilização especial foi encontrada para esse intermediário (Figura 19).

Imidazole: implicit/explicit water



Figura 19: Energia em Kcal.mol⁻¹ obtida computacionalmente para a etapa de adição de Michael do imidazol (11) à 2-ciclohexenona (22), incluindo uma molécula de água externa ao sistema.

Em seguida, depois da formação de um complexo com a isatina (**49**, Figura 20), o intermediário betaína passa pela segunda etapa da reação de MBH, consistindo na etapa de adição aldólica em que se adiciona à carbonila da isatina (**49**). Este passo é exotérmico, com baixa barreira energética.



Figura 20: Energia em Kcal.mol⁻¹ obtida computacionalmente para a etapa de adição de adição aldólica que ocorre entre a isatina (**49**) e o intermediário betaína.

O estado de transição para a transferência de próton direta do C para O tem uma energia de ativação extremamente alta. Foi necessário incluir uma molécula de água através do modelo contínuo de solvente ("água explicita com solvente implícito"- Figura 22) com o objetivo de obter uma barreira energética razoável (está de acordo com os cálculos prévios de McQuade e Aggarwal). Ainda assim, a energia de ativação é de 18,9 Kcal.mol⁻¹. É possível notar também a natureza assimétrica do estado de transição cíclico de 6 membros (Figura 22). Igualmente não esperado, esta transferência de próton do C para o O é exotérmica. Após a transferência de próton, uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o oxigênio do enolato e o grupo hidroxila é formada (Figura 21).



Figura 21: Energia em Kcal.mol⁻¹ obtida computacionalmente para a etapa de transferência de próton calculada com uma molécula de água externa.

O passo final, que envolve a regeneração do catalisador e a formação do aduto de MBH não foi necessário levar em conta uma água externa, já que a barreira energética é moderada para essa etapa (11,3 Kcal.mol⁻¹) e o processo é ligeiramente exotérmico (Figura 22).



Figura 22: Energia em Kcal.mol⁻¹ obtida computacionalmente para a etapa final da reação de MBH.

Cálculos teóricos foram feitos também para as reações com a 2-ciclopentenona (21), entretanto ainda não tivemos acesso aos resultados. Um resultado muito preliminar dos estudos teóricos para a reação com a 2-ciclopentenona (21) e DPI (10) mostrou uma barreira energética muito alta para o intermediário betaína hidratado quando comparada ao intermediário análogo sem água, apenas fazendo uma ligação de hidrogênio intramolecular. Esse dado preliminar ratifica o resultado observado no espectro de massas para essa reação, em que esse intermediário hidratado não foi observado.

Em resumo, empregando o imidazol (**11**) como catalisador, as energias de ativação mais altas, 18,0 e 18,9 Kcal.mol⁻¹, correspondem respectivamente à etapa de adição de Michael do catalisador a ciclohexenona (**22**) e à etapa de transferência de próton do átomo de carbono para átomo de oxigênio, em que uma molécula de água é necessária.

Os mesmos cálculos foram empregados na reação utilizando o DPI (**10**) como catalisador. Os resultados parecem ser mais interessantes. Com relação ao primeiro passo, a energia de ativação é mais alta (19,6 Kcal.mol⁻¹), provavelmente por causa da ligação de hidrogênio menos eficiente do grupo hidroxila do catalisador e o oxigênio do substrato. Mas a reação é um pouco menos endotérmica (Figura 23).



Figura 23: Energia em Kcal.mol⁻¹ obtida computacionalmente para a etapa de adição de Michael do DPI (10) à ciclohexenona (22).

A energia de estabilização por ligação de hidrogênio entre o oxigênio do enolato e o grupo hidroxila do DPI (**10**) é da ordem de 3 Kcal.mol⁻¹, como estimado pelas energias relativas dos dois confôrmeros do intermediário betaína apresentadas na figura 24 abaixo.



Figura 24: Energias relativas dos confôrmeros do intermediário betaína em Kcal.mol⁻ ¹, obtidas computacionalmente.

Essa barreira energética encontrada de 19,6 Kcal.mol⁻¹ é similar a barreira energética encontrada para a mesma etapa utilizando imidazol (**11**) como catalisador (**18**,9 kcal.moL⁻¹), indicando que o catalisador DPI (**10**) tem eficiência menor ou igual

ao imidazol. Isso não condiz com os resultados experimentais observados em que (**10**) se mostra mais eficiente do que o imidazol (**11**). Além disso, nos resultados obtidos nos estudos de espectrometria de massas, o intermediário hidratado é encontrado (*m/z* 239), indicando que ele está presente no mecanismo da reação. Dessa maneira, foram realizados cálculos para essa etapa com a inclusão de uma molécula de água ao sistema. Os cálculos mostraram que a inclusão de uma molécula de água nessa etapa diminui significativamente a barreira energética (de 19,6 kcal.moL⁻¹ para 17,8 Kcal.moL⁻¹, Figura 25). Além disso, a reação se torna muito menos endotérmica (de 5,3 Kcal.moL¹ para 2,1 Kcal.moL⁻¹, Figura 25). O intermediário resultante é **exatamente** igual ao proposto no trabalho discutido na seção 3.2.



Figura 25: Energia em Kcal.mol⁻¹ obtida computacionalmente para a etapa de adição de Michael do DPI (10) à ciclohexenona (22), com a adição de uma molécula de água externa.

Similarmente ao resultado obtido quando o imidazol foi utilizado como catalisador, o passo de adição aldólica após a formação do complexo com a isatina (**49**) é exotérmico e quase sem barreira energética (menor do que 1 Kcal.moL⁻¹, Figura 26).



Figura 26: Energia em Kcal.mol⁻¹ obtida computacionalmente para a etapa de adição aldólica que ocorre entre o intermediário betaína e a isatina, para a reação de MBH entre a isatina (**49**) e 2-cicloexenona (**22**) utilizando o DPI (**10**) como catalisador.

O intermediário resultante, entretanto, é um confôrmero instável e a rotação sobre a ligação C-N leva à um intermediário muito mais estável (quase 5 Kcal.mol⁻¹), no qual o grupo hidroxila em (**10**) faz uma ligação de hidrogênio com o oxigênio do alcóxido e não o oxigênio da cetona (Figura 27).



Figura 27: Energias em Kcal.mol⁻¹ obtidas computacionalmente para os conformeros do intermediário formado após a adição aldólica, na reação de MBH entre a isatina (49) e a 2-cicloexenona (22) utilizando o DPI (10) como catalisador.

Considerando a transferência de próton do átomo de carbono para o átomo de oxigênio, o grupo hidroxila de (**10**) é capaz de efetuar esta transferência com energia de ativação similar à energia do mesmo intermediário com imidazol complexado a uma molécula de água (18,5 Kcal.moL⁻¹ *vs* 19,7 Kcal.moL¹, comparar Figura 28 com Figura 19). O processo é termoneutro e o estado de transição é novamente não simétrico.



Figura 28: Energia em Kcal.mol⁻¹ obtida computacionalmente para a etapa de transferência de próton.

A inclusão de uma água ao sistema nessa etapa aumenta a barreira energética (21,9 Kcal.moL⁻¹, Figura 29) como esperado devido à formação de um estado de transição cíclico de 8 membros.



Figura 29: Energia em Kcal.mol⁻¹ obtida computacionalmente para a etapa de transferência de próton incluindo uma molécula de água externa.

Após a etapa de transferência de próton, o passo final ocorre com uma barreira moderada de energia (11,9 Kcal.moL⁻¹), similar a barreira energética encontrada quando o imidazol é utilizado como catalisador (Figura 30).



Figura 30: Energia em Kcal.mol⁻¹ obtida computacionalmente para a etapa final da reação de MBH.

Em resumo, os estudos de massa permitiram interceptar e caracterizar todos os intermediários para as duas reações de MBH catalisadas por (**10**) pelo imidazol (**11**). Um novo intermediário, em que uma molécula de água está incorporada no produto formado após a adição aldólica, foi interceptado nas duas reações estudadas. Embora os cálculos teóricos não estejam ainda finalizados, os dados preliminares permitem evidenciar que a estabilização do intermediário betaína hidratado na reação de MBH com o catalisador (**10**) é maior do que na reação catalisada por imidazol. Essa observação, talvez, possa ser uma das justificativas para maior eficiência de (**10**) quando comparado ao imidazol. Entretanto, alguns pontos ainda não estão com o catalisador DPI (**10**) é mais estável na presença de uma molécula de água, como seria a etapa de transferência de próton? Já que a água não poderia auxiliar nessa transferência (estado de transição cíclico de 8 membros). Dessa maneira, estudos teóricos estão sendo realizados no intuito de tentar encontrar um estado de

transição de menor energia para a etapa de transferência de próton. Por exemplo, um estado de transição no qual o grupo hidroxila do catalisador DPI (**10**) esteja auxiliando na transferência, mas a estrutura seja estabilizada por uma molécula de água externa (Figura 31)



Figura 31: Próxima estrutura a ser caracterizada por cálculos teóricos.

Além disso, estudos teóricos devem ser realizados para elucidar outra questão aberta: se de fato a transferência de próton ocorre com o auxílio do grupo hidroxila presente em (**10**), porque esta reação não funciona em outros solventes, mesmo em solventes próticos como metanol? Dessa maneira, as próximas metas são:

- ✓ Localizar o estado de transição de energia mais baixa para a etapa de transferência de próton assistida por uma molécula de água externa, na reação de MBH entre a isatina (49), 2-ciclohexenona (23) e DPI (10).
- ✓ Realizar os cálculos com outros solventes. Dependendo dos resultados, estudos de espectrometria de massas em metanol também serão realizados

4. Conclusão

Foi demonstrado de forma clara a eficiência de um novo catalisador para a reação de MBH com cicloenonas. Essas reações funcionam em água com elevada eficiência. As reações funcionam com aldeídos alifáticos e aromáticos como componentes eletrofílicos e cicloenonas como componentes nucleofílicos.

O catalisador desenvolvido nesse trabalho é o único conhecido, até o presente momento, que funciona na reação de isatinas não protegidas em meio aquoso. A metodologia reúne várias características que a qualificam como uma transformação ambientalmente sustentada, a saber: funciona em água; à temperatura ambiente; pode não requerer, dependendo do substrato, etapas de purificação cromatográfica; não tem metal como eventual contaminante; tem uma boa economia de átomos.

Além dessas vantagens experimentais, essa reação fornece produtos altamente funcionalizados de grande valor agregado, que podem ser utilizados como substrato para a síntese de produtos e heterociclos mais sofisticados.

Algumas variações estruturais foram introduzidas em (**10**), dando origem a (**74**), entretanto ele não foi capaz de catalisar as reações testadas até o momento. O catalisador (**84**) funcionou adequadamente nas reações envolvendo isatina e cicloenonas em meio aquoso, embora a sua performance seja inferior aquele mostrado pelo catalisador (**10**).

O álcool imidazólico (**10**) foi resolvido, mas, nas condições testadas, não induziu assimetria nos adutos obtidos.

Um estudo de monitoramento por espectro de massas do mecanismo dessa reação foi executado. Os dados obtidos reúnem evidências que deve permitir a elucidação completa do mecanismo dessa reação. Estudos de cálculos, ainda não finalizados, também devem contribuir junto aos dados de espectrometria de massas para a elucidação do motivo desse novo catalisador funcionar muito bem em água.

Novas perspectivas para o uso desse catalisador em outras reações de Morita-Baylis-Hillman estão em andamento.

85

5. Parte Experimental e Seção de Espectros de RMN de ¹H e de RMN de ¹³C.

5.1. Parte Experimental - Considerações Gerais

A reação envolvendo reagentes sensíveis à umidade (tópico 3.4.2) foi realizada sob atmosfera inerte de nitrogênio em balão previamente flambado. O solvente anidro utilizado, tetraidrofurano (THF), foi tratado previamente, seguindo procedimento específico,⁷¹ imediatamente antes do uso. O THF foi refluxado com hidreto de cálcio e destilado sob sódio metálico/benzofenona por algumas horas antes do uso. Os aldeídos e as isatinas utilizados nas reações de MBH são comerciais e foram adquiridos da Aldrich Chemical Company, Inc. ou Acros. Os demais reagentes foram obtidos de fornecedores especializados sendo usados sem tratamento prévio, com exceção da acroleína que foi previamente destilada antes do uso. As reações de MBH foram realizadas apenas sob agitação magnética.

As purificações dos produtos foram realizadas em coluna de sílica gel (70-230 mesh), e o acompanhamento das reações foi realizado por cromatografia de camada delgada (CCD) em cromatoplacas Merck, utilizando solução reveladora de fosfomolibdato de amônio 5% em etanol e lâmpada de UV.

As caracterizações por espectroscopia de RMN de ¹H e RMN de ¹³C foram realizadas nos espectrofotômetros BRUKER 250 operando a 250 MHz para ¹H e 62,5 MHz para ¹³C; Varian Mercury 400 operando a 400 MHz para ¹H e 100MHz para ¹³C. Os deslocamentos químicos foram expressos em ppm, tendo como padrão interno tetrametilsilano, clorofórmio, ácido trifluoroacético ou dimetilsulfóxido deuterado.

Os espectros de hidrogênio são apresentados na seguinte ordem: deslocamento, multiplicidade (s, simpleto; d, dupleto; dd, duplo dupleto; td, duplo tripleto; q, quarteto; dq, duplo quarteto; qu, quinteto; m, multipleto; sl, simpleto largo; hept, hepteto), a constante de acoplamento (*J*) em Hertz (Hz).

Os espectros de absorção no infravermelho (IV) expressos em cm⁻¹, foram obtidos em espectrofotômetro de FT-IR Nicolet Impact 410 e FT-IR Nicolet 6700.

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um aparelho Micromass (Manchester-UK) instrumento Q-TOF de configuração ESI-Qq TOF com resolução de 5.000 e 50.0 ppm de precisão no analisador de massas TOF.

⁷¹Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2^a Ed., Pergamon Press, **1987**.

Os espectros de massas referentes à seção de estudos mecanísticos foram feitos no equipamento 6500 Series accurate-Mass Quadrupole Time-of-flight (Q-TOF) LC/MS e as análises realizadas utilizando uma fonte ESI no modo positivo nas seguintes condições: voltagem do capilar: 2500 V; fragmentador: 280 V; nebulizador: 30 psi; temperatura do gás: 280 °C; fluxo do gás: 12L.min⁻¹. Todos os espectros foram processados via Software MassHunter Qualitative Analysis, versão B.06.00.

A nomenclatura dos compostos foram fornecidas pelos programas ACD/Name 1.0 (<u>www.acdlabs.com</u>) e ChemDraw e não corresponde obrigatoriamente a nomenclatura oficial da IUPAC.

5.2. Parte Experimental referente à seção 3.1

5.2.1. Preparação do 6,7-Dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazol-7-ol (10)36



Em um balão de 250 mL contendo 6,52 g (1,0 equiv., 96 mmol) de imidazol comercial 11 dissolvido em 1,4-dioxano (100 mL) foi adicionado 0,40 mL de ácido acético (6,8 mmol, 7 mol%), 9,8 mL (1,5 equiv., 146,8 mmol) de acroleína. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 36 h e monitorada por CCD até que a reação não apresentasse mais evolução. Após o término da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto redissolvido em metanol quente (50 mL). Em seguida, 1g de sílica gel foi adicionada à essa solução e o solvente foi evaporado. O resíduo bruto com sílica foi aplicado na coluna cromatográfica e purificado utilizando como sistema eluente acetato de etila:metanol até 70:30, para fornecer 9,63 g de 10, na forma de um sólido branco em 81% de rendimento . 81% de rendimento. Sólido branco. Ponto de fusão: 152-154 °C. IV (Filme, v_{máx}): 1094, 1319, 1442, 1519, 1596, 2749, 2839, 3096 cm⁻¹. *RMN de* ¹*H* (250 *MHz, CDCl₃*), δ (*ppm*): 0,81-0,96 (m, 1H), 1,31-1,49 (m, 1H), 1,74-1,81 (m, 1H), 2,37-2,50 (m, 1H), 2,55-2,69 (m, 1H), 3,49 (dd, *J* = 3,11 e 7,15 Hz, 1H), 5,504 (s, 2H). *RMN de* ¹³*C* (62,5 *MHz*, *CDCl*₃), δ (*ppm*): 36,99; 42,64; 64,55; 115,04; 132,09; 155,14. EMAR (ESI): *m*/*z* calculado para C₆H₉N₂O [M + H]⁺: 125,0600. Encontrado: 125,0695.





Uma solução de aldeído **23-26**; **34-35** (2 mmol) em uma mistura de H₂O (2 mL) e SDS (10 mol%) foi adicionado 2-ciclopentenona **21** (4 mmol, 2 equiv.) e o catalisador **10** (1,3 mmol, 0,65 equiv.). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente e monitorada por CCD. Após o término da reação, a fase aquosa foi lavada com acetado de etila (3x10 mL). A fase

orgânica foi separada em funil de separação, seca com sulfato de sódio e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de sílica normal utilizando como sistema eluente hexano: acetato de etila até 50:50. Os adutos de MBH (**27**, **29**, **31**, **33**, **41**) foram obtidos com rendimentos de bons a excelentes.

2-[(3-Clorofenil)(hidroxi)metil]ciclopent-2-en-1-ona (**27**)⁷²: 83% de rendimento. Óleo viscoso. *IV (Filme, v_{máx}):* 1079, 1438, 1500, 1576, 1632, 1687, 2916, 3055, 3414 cm⁻¹. *RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm):* 2,37–2,45 (m, 2H), 2,53–2,62 (m, 2H), 3,82 (d, *J* = 4,48 Hz, 1H), 5,48 (d, *J* = 4,38 Hz, 1H), 7,19–7,38 (m, 5H). *RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃), δ (ppm):* 26,72; 35,18; 68,95; 124,55; 126,42; 127,89; 129,72; 134,33; 143,53; 147,26; 159,82; 209,43. EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₂H₁₁ClNaO₂ [M + Na]⁺: 245,0448. Encontrado: 245,0316.

2-[(2-Cloropiridin-3-il)(hidroxi)metil]ciclopent-2-en-1-ona (**29**): 96% de rendimento. Óleo viscoso. *IV (Filme, v_{máx}):* 1080, 1375, 1444, 1507, 1569, 1682, 2950, 3384 cm⁻¹. *RMN de* ¹*H (250 MHz, CDCl₃), \delta (ppm):* 2,43–2,47 (m, 2H), 2,57–2,60 (m, 2H), 4,37 (d, J = 4,77 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 4,25 Hz, 1H), 7,19–7,20 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 4,75, 7,65 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 1,82, 7,65 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 1,92, 4,72 Hz, 1H). *RMN de* ¹³*C*

⁷² Shi, M.; Liu, X. G. Org. Lett. 2008, 10, 1043.

(62.5 MHz, CDCl₃), δ *(ppm):* 26,74; 35,06; 65,76; 122.91; 135,76; 137,06; 144,75; 148,61; 148,91; 160,67; 209,85. EMAR (ESI): *m*/*z* calculado para C₁₁H₁₀ClNO₂ [M + H]⁺: 137,0966. Encontrado: 137,0919.

2-[(2-Cloroquinolin-3-il)(hidroxi)metil]ciclopent-2-en-1-ona (*31*): 71% de rendimento. Sólido branco. *Ponto de fusão:* 158 – 160 °C. *IV (Filme, v_{máx}):* 1048, 1433, 1491, 1584, 1617, 1687, 2910, 3046, 3431 cm⁻¹. *RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm):* 2,42–2,51 (m, 2H), 2,51–2,61 (m, 2H), 4,51 (d, *J* = 4,75 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 4,48 Hz, 1H), 7,16–7,23 (m, 1H), 7,53 (ddd, *J* = 1,06; 7,97; 7,97 Hz, 1 H), 7,69 (ddd, *J* = 1,38; 6,98; 6,98 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 0,78; 8,06 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 0,81; 8,39 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H). *RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃), δ (ppm):* 26,75; 35,06; 65,69; 127,24; 127,81; 128,05; 130,49; 133,21; 136,69; 145,31; 146,98; 148,59; 160,92; 209,62. EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₅H₁₂CINO₂ [M + H]⁺: 276,0610. Encontrado: 276,0641.

2-[Hidroxi(3-metoxifenil)metil]ciclopent-2-en-1-ona (**33**): 85% de rendimento. Óleo viscoso. *IV (Filme, v_{máx}):* 1048, 1451, 1486, 1590, 1693, 2836, 2916, 3408 cm⁻¹. *RMN de* ¹*H (250 MHz, CDCl₃), \delta (ppm):* 2,39–2,46 (m, 2H), 2,53–2,61 (m, 2H), 3,62 (d, *J* = 4,18 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 5,51 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 6,78–6,84 (m, 1 H), 6,90–6,96 (m, 2H), 7,20–7,30 (m, 2H). *RMN de* ¹³*C (62,5 MHz, CDCl₃), \delta(ppm):* 26,63; 35,22; 55,22; 69,67; 111,77; 113,32; 118,60; 129,47; 143,06; 147,61; 159,55; 159,72; 209,57. EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₃H₁₄ClNO₃ [M + H]⁺: 200,0837. Encontrado: 200,0824.

2-[Hidroxi(4-nitrofenil)metil]ciclopent-2-en-1-ona (**39**)⁷³: 91% de rendimento. Sólido branco. *Ponto de fusão:* 136–139 °C. *IV (Filme, v_{máx}):* 1037, 1428, 1489, 1605, 1700, 2927, 3332 cm⁻¹. *RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃),* δ (*ppm):* 2,44–2,49 (m, 2H), 2,60–2,64 (m, 2H), 3,71 (d, *J* = 4,37 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 2,30 Hz, 1H), '7,29–7,33 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,81 Hz, 2H), 8,2 (d, *J* = 8,81 Hz, 1H). *RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃),* δ (*ppm):* 26,81; 35,12; 68,94; 123,69; 127,07; 146,69; 147,45; 148,53; 159,86; 209,26. EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₂H₁₁NNaO₂ [M + Na]⁺: 256,0580. Encontrado: 256,0614.

⁷³ Shi, M.; Xu, Y. M.; Zhao, G. L.; Wu, X. F. Eur. J. Org. Chem. 2002, 3666.

2-(1-Hidroxipropil)ciclopent-2-en-1-ona (*41*)⁷⁴: 66% de rendimento. Óleo viscoso. *IV* (*Filme,* $v_{máx}$): 963, 1048, 1243, 1438, 1687, 2940, 2970, 3432 cm⁻¹. *RMN de* ¹*H* (*250 MHz, CDCl₃*), δ (*ppm*): 0,95 (t, *J* = 7,50 Hz; 3H), 1,60–1,79 (m, 2H), 2,41–2,48 (m, 2H), 2,57–2,66 (m. 2H), 2,83 (d, *J* = 5,65 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 5,65; 11,56 Hz, 1H), 7,43–7,47 (m, 1H). *RMN de* ¹³*C* (*62,5 MHz, CDCl₃*), δ (*ppm*): 9,74; 26,58; 28,74; 35,24; 69,14; 147,50; 157,99; 210,07. EMAR (ESI): *m*/*z* calculado para C₈H₁₂NaO₂ [M + Na]⁺: 163,0730. Encontrado: 163,0745.

⁷⁴ Guerra, K. P.; Afonso, C. A. M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2562.















Uma solução de aldeído **23-26**; **34-37** (2 mmol) em uma mistura de H₂O (2 mL) e SDS (10 mol%) foi adicionado 2-ciclohexenona **21** (4 mmol, 2 equiv.) e o catalisador **10** (1,3 mmol, 0,65 equiv.). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente e monitorada por CCD. Após o término da reação, a fase aquosa foi lavada com acetado de etila (3x 10mL). A fase

orgânica foi separada em funil de separação, seca com sulfato de sódio e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de sílica normal utilizando como sistema eluente hexano: acetato de etila até 50:50. Os adutos de MBH (**28**, **30**, **32**, **38**, **40**, **42**, **43**, **44**) foram obtidos com rendimentos de bons à excelentes.

2-[(3-Clorofenil)(hidroxi)metil]ciclohex-2-en-1-ona (**28**)³: 78% de rendimento. Óleo viscoso. *IV (Filme, v_{máx}):* 1026, 1375, 1415, 1586, 1683, 2913, 2953, 3372. *RMN de* ¹*H (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm):* 1,91–2,05 (m, 2H), 2,35–2,48 (m, 4H), 3,54 (d, *J* = 5,72 Hz, 1H), 5,49 (d, *J* = 5,25 Hz, 1H), 6,76 (t, *J* = 4,03 Hz, 1H), 7,18–7,29 (m, 3H), 7,32–7,37 (m, 1H). *RMN de* ¹³*C (62,5 MHz, CDCl₃), δ (ppm):* 22,43; 25,73; 38,47; 71,90; 124,61; 126,53; 127,56; 129,54; 134,23; 140,56; 143,95; 147,68; 200,20. EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₃H₁₃ClNaO₂ [M + Na]⁺: 259,0496. Encontrado: 259.0508.

2-[(2-Cloropiridin-3-il)(hidroxi)metil]ciclohex-2-en-1-ona (**30**)⁷⁵: 98% de rendimento. Óleo viscoso. *IV (Filme, v_{máx}):* 977, 1026, 1375, 1406, 1567, 1672, 2897, 2940, 3372 cm⁻¹ *RMN de* ¹*H (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm):* 1,89–2,00 (m, 2 H), 2,30–2,36 (m, 2 H), 2,40–2,46 (m, 2 H), 4,19 (d, J = 4,97 Hz, 1 H), 5,80 (d, J = 4,56 Hz, 1 H), 6,57 (t, J =

⁷⁵Kataoka, T.; Iwama, T.; Tsujiyama, S.; Iwamura, T.; Watanabe, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11813.

4,34 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J = 4,68, 7,61 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 1,57; 7,78 Hz, 1 H), 8,26 (dd, J = 1,77; 4,71 Hz, 1 H). *RMN de* ¹³*C* (62,5 *MHz, CDCl₃*), δ (*ppm*): 22,35; 25,75; 38,32; 68,20; 68,25; 122,70; 135,88; 137,44; 138,69; 148,35; 148,48; 149,28; 200,16. EMAR (ESI): *m*/*z* calculado para C₁₂H₁₂CINaO₂ [M + Na]⁺: 260,0404. Encontrado: 260,0408.

2-[(2-Cloroquinolin-3-il)(hidroxi)metil]ciclohex-2-en-1-ona (**32**)⁷⁶: 85% de rendimento. Sólido branco. *Ponto de fusão:* 128-130 °C. *IV (Filme, v_{máx}):* 1080, 1322, 1491, 1681, 2906, 2941, 3332 cm⁻¹. *RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm):* 1,90–2,04 (m, 2H), 2,26–2,38 (m, 2H), 2,42–2,53 (m, 2H), 4,16 (d, *J* = 4,84 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 4,61 Hz, 1H), 6,56 (t, *J* = 4,10 Hz, 1H), 7,52 (ddd, *J* = 1,00, 8,12, 8,12 Hz, 1H), 7,69 (ddd, *J* = 1,39; 6,97; 6,97 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 0,81; 8,19 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 0,82; 8,58 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H). RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃), *δ (ppm):* 22,39; 25,80; 38,33; 68,10; 127,17; 127,21; 127,77; 128,05; 130,36; 133,18; 137,06; 139,25; 146,91; 148,59; 148,99; 200,14. EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₆H₁₄CINNaO₂[M + Na]⁺: 310,0605. Encontrado: 310,0583.

2-[Hidroxi(3-metoxifenil)metil]ciclohex-2-en-1-ona (**38**)⁴: 69% de rendimento. Óleo viscoso. *IV (Filme, v_{máx}):* 1051, 1457, 1503, 1589, 1601, 1686, 2888, 2945, 3398 cm⁻¹. *RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm):* 1,90–2,04 (m, 2H), 2,31–2,47 (m, 4H), 3,58 (d, J = 5,25 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 5,51 (d, J = 5,09 Hz, 1H), 6,72–6,82 (m, 2H), 6,86–6,94 (m, 2H), 7,18–7,27 (m, 1H). *RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃), δ (ppm):* 22,48; 25,73; 38,51; 55,19; 72,14; 111,99; 112,89; 118,77; 129,26; 140,93; 143,46; 147,47; 159,60; 200,31. EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₄H₁₆NaO₃ [M + Na]⁺: 255,0992. Encontrado: 255,1009.

2-[Hidroxi(4-nitrofenil)metil]ciclohex-2-en-1-ona (**40**)⁷⁷: 76% de rendimento. Sólido branco. *Ponto de fusão:* 96-98 °C. *IV (Filme, v_{máx}):* 1080, 1322, 1491, 1681, 2903, 3043,

⁷⁶ Lee, K. Y.; Gong, J. H.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 659.

⁷⁷ Berkessel, A.; Roland, K.; Neudörfl, J. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4195.

3439 cm⁻¹. *RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃),* δ (*ppm):* 1,99 (qt, *J* = 6,09 Hz, 2H), 2,34–2,49 (m, 4H), 3,61 (d, *J* = 5,87 Hz, 1H), 5,60 (d, *J* = 5,69 Hz, 1H), 6,83 (t, *J* = 4,09 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,54 Hz, 2H), 8,16 (d, *J* = 8,83 Hz, 2H). *RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃),* δ (*ppm):* 22,36; 25,77; 38,40; 71,88; 123,49; 127,12; 140,20; 147,20; 148,16; 149,38; 200,04. EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₃H₁₃NNaO₄ [M + Na]⁺: 270,0737. Encontrado: 270,0748.

2-(1-Hidroxipropil)ciclohex-2-en-1-ona (42): 58% de rendimento. Óleo viscoso. *IV* (*Filme,* $v_{máx}$): 970, 1177, 1365, 1456, 1513, 1604, 1657, 2873, 2922, 3445 cm⁻¹. *RMN de* ¹*H* (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0,89 (t, J = 7,40 Hz, 3H), 1,63 (qt, J = 6,89 Hz, 2H), 1,97 (qt, J = 6,38 Hz, 2H), 2,34–2,46 (m. 4H), 2,94 (d, J = 7,16 Hz, 1H), 4,20 (q, J = 6,76 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 4,17 Hz, 1H). *RMN de* ¹³*C* (62,5 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 10,33; 22,56; 25,65; 29,13; 38,70; 72,96; 140,57; 145,92; 200,62. EMAR (ESI): *m*/*z* calculado para C₉H₁₄O₂ [M + H]⁺: 137,0966. Encontrado: 137,0977.

2-[Hidroxi(fenil)metil]ciclohex-2-en-1-ona (43)⁶: 92% de rendimento. Óleo viscoso. *IV* (*Filme, v_{máx}*): 1018, 1243, 1371, 1657, 2818, 2867, 2946, 3019, 3427 cm⁻¹. *RMN de* ¹*H* (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,89–2,03 (m, 2H), 2,30–2,46 (m, 4H), 3,61 (d, *J* = 5,19 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* = 4,98 Hz, 1H), 6,75 (t, *J* = 4,12 Hz, 1H), 7,19–7,37 (m, 5H). *RMN de* ¹³*C* (62,5 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 22,49; 25,73; 38,52; 72,18; 126,45; 127,41; 128,26; 141,08; 141,82; 147,31; 200,27. EMAR (ESI): *m*/*z* calculado para C₁₃H₁₄NaO₂ [M + Na]⁺: 225,0886. Encontrado: 225,0880.

2-[Hidroxi(4-metilsulfonilfenil)metil]ciclohex-2-en-1-ona (44): 86% de rendimento. Óleo viscoso. *IV (Filme, v_{máx}):* 963, 1024, 1085, 1140, 1304, 1395, 1590, 1663, 2873, 2928, 3025, 3481 cm⁻¹. *RMN de* ¹*H (250 MHz, CDCl₃), \delta (ppm):* 1,96 (qt, *J* = 6,18 Hz, 2H), 2,35–2,45 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 3,72 (d, *J* = 5,77 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* = 5,66 Hz, 1H), 6,84 (t, *J* = 4,04 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,13 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,40 Hz, 2H). *RMN de* ¹³*C (62,5 MHz, CDCl₃), \delta (ppm): 22,36; 25,73; 38,39; 44,45; 71,55; 127,30; 139,27; 140,29; 148,00; 148,58; 199,90. EMAR (ESI): <i>m/z* calculado para C₁₄H₁₆O₄S [M + H]⁺: 303,0679. Encontrado: 303,0667.
















5.3. Parte experimental referente à seção 3.2



Isatina **49-54** (1,0 equiv., 2.0 mmol), enona cíclica (2- cicloexenona **22**; 2 equiv., 4.0 mmol) e catalisador **10** (0,1 equiv., 0.20 mmol) foram colocados em um balão de 10 mL contendo solução aquosa de SDS (0,20 mmol em 2mL de água deionizada) e a reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente. O progresso da reação foi visualizado facilmente pela conversão gradual da solução inicialmente laranja-avermelhada em uma mistura branca

heterogênea (Figura 32). O consumo total da isatina de partida foi confirmado por cromatografia em camada delgada. Quando a reação foi completada (de 2 à 22 h, veja Tabela 6), o aduto de MBH foi isolado por filtração sob pressão reduzida com funil de placa sinterizada. O precipitado formado foi, subseqüentemente, lavado com hexano (3x 10 mL) e mantido sob pressão reduzida até a obtenção de massa constante. Os produtos **55-60**, isolados dessa maneira, foram obtidos com pureza >95%, verificado por RMN de ¹H. Entretanto, uma purificação pode ser realizada por coluna cromatográfica (silica gel, eluição com uma mistura hexano-acetato com gradiente de 90:10 para 50:50).



Figura 32: Reação de Morita-Baylis-Hillman entre isatina 49 e 2-cicloexenona 22 catalisada pelo álcool imidazólico 6, em meio aquoso. a) Reação em tempo inicial e
b) Reação após conversão completa.

3-Hidroxi-3-(6-oxociclohex-1-en-1-il)-2-oxindol (*55*): 91% de rendimento. Sólido branco. *Ponto de fusão*: 239-241°C. *IV (Filme, v_{máx}):* 1650, 1702, 3186 cm⁻¹. *RMN de* ¹*H (400 MHz, d*⁶-*DMSO/D*₂*O), δ (ppm):* 1,77-1,90 (m, 2H), 2,11-2,23 (m, 2H), 2,42-2,49 (m, 2H), 6,73-6,89 (m, 3H), 7,14 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 4,09, 1H) ppm. *RMN de* ¹³*C (100 MHz, d*⁶-*DMSO), δ (ppm):* 22,83; 25,60; 38,36; 74,74; 109,73; 121,37; 123,43; 129,23; 132,86; 139,01; 143,58; 147,82; 178,04; 196,96. EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₄H₁₂BrNNaO₃ [M + Na]⁺: 266,0788. Encontrado: 266,0788.

3-Hidroxi-5-metil-3-(6-oxociclohex-1-en-1-il)-2-oxindol (*56*): 87% de rendimento. Sólido branco. Ponto de fusão: 197-200°C. *IV (Filme, v_{máx}):* 1675, 1697, 3386 cm⁻¹. *RMN de* ¹*H (400 MHz, d⁶-DMSO/D₂O), \delta (ppm):* 1,78-1,90 (m, 2H), 2,12-2,22 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,42-2,50 (m, 2H), 6,64-6,70 (m, 2H), 6,93 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 4,1 Hz, 1H). *RMN de* ¹³*C (100 MHz, d⁶-DMSO), \delta (ppm):* 21,04; 22,83; 25,60; 38,38; 74,85; 109,49; 124,10; 129,38; 130,09; 132,91; 139,07; 141,09; 147,75; 178,08; 196,98. EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₅H₁₅NNaO₃ [M + Na]⁺: 280,0944. Encontrado: 280,0941.

3-Hidroxi-5-metoxi-3-(6-oxociclohex-1-en-1-il)-2-oxindol (*57*): 85% de rendimento. Sólido branco. Ponto de fusão: 220-222°C. *IV (Filme, v_{máx}):* 1670, 1697, 3243, 3429 cm⁻¹. *RMN de ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO/D*₂*O), δ (ppm):* 1,75-1,95 (m, 2H), 2,10-2,25 (m, 2H), 2,40-2,55 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,45-6,48 (m, 2H), 6,64-6,70 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 8 Hz, 1H). *RMN de ¹³C (100 MHz, d⁶-DMSO), δ (ppm):* 22,82; 25,62; 38,40; 55,82; 75,17; 110,03; 110,77; 113,45; 134,13; 136,82; 138,90; 147,95; 154,86; 177,99; 197,02. EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₅H₁₅NNaO₄ [M + Na]⁺: 296,0893. Encontrado: 296,0895.

4-Cloro-3-hidroxi-3-(6-oxociclohex-1-en-1-il)-2-oxindol (**58**): 85% de rendimento. Sólido branco. Ponto de fusão: 250-253°C. *IV (Filme, v_{máx}):* 1668, 1703, 3300 cm⁻¹ *RMN de ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO/D₂O), δ (ppm):* 1,77-1,92 (m, 2H), 2,14-2,25 (m, 2H), 2,40-2,55 (m, 2H), 6,71-6,82 (m, 2H), 7,14 (t, *J* = 7,96 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 4,13 Hz, 1H). *RMN de ¹³C (100 MHz, d⁶-DMSO), δ (ppm):* 22,93; 25,74; 38,29; 75,21; 108,75; 122,43; 128,63; 130,12; 130,81; 136,90; 145,54; 150,33; 177,17; 197,15. EMAR (ESI): *m*/*z* calculado para C₁₄H₁₂ClNNaO₃ [M + Na]⁺: 300,0398; Encontrado: 300,0400.

5-Bromo-3-hidroxi-3-(6-oxociclohex-1-en-1-il)-2-oxindol (**59**): 79% de rendimento. Sólido branco. Ponto de fusão: 213-215°C. *IV (Filme, v_{máx}):* 1670, 1698, 3242 cm⁻¹. *RMN de ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO/D₂O), δ (ppm):* 1,78-1,89 (m, 2H), 2,10-2,24 (m, 2H), 2,40-2,47 (m, 2H), 6,79 (t, *J* = 7,70 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 6,68 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,02, 1H), 7,48 (t, *J* = 4,16 Hz, 1H). *RMN de ¹³C (100 MHz, d⁶-DMSO), δ (ppm):* 22,74; 25,61; 38,24; 74,68; 111,79; 113,02; 126,21; 131,89; 135,32; 138,32; 142,88; 148,76; 177,53; 197,19. EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₄H₁₂BrNNaO₃ [M + Na]⁺: 343,9893. Encontrado: 343,9892.

7-Bromo-3-hidroxi-3-(6-oxociclohex-1-en-1-il)-2-oxindol (**60**): 85% de rendimento. Sólido branco. *Ponto de fusão:* 206-208°C. *IV (Filme, v_{máx}):* 1664, 1721, 3274 cm⁻¹. *RMN de ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO/D₂O), δ (ppm):* 1,79-1,90 (m, 2H), 2,12-2,16 (m, 2H), 2,43-2,48 (m, 2H), 6,79 (t, *J* = 7,70 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 1,10; 7,29 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 1,10, 4,05 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 4,20 Hz, 1H). *RMN de ¹³C (100 MHz, d⁶-DMSO), δ* (*ppm):* 22,77; 25,61; 38,23; 75,45; 102,17; 122,50; 123,25; 132,14; 134,73; 138,54; 142,92; 148,48; 177,77; 197,16. EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₄H₁₂BrNNaO₃ [M + Na]⁺: 343,9893. Encontrado: 343,9891.



Espectro de RMN de ¹H (d⁶-DMSO, 400 MHz) do aduto 55.



Espectro de RMN de ¹³C (*d*⁶-DMSO, 100 MHz) do aduto 55.



Espectro de RMN de ¹H (*d*⁶-DMSO, 400 MHz) do aduto 56.



Espectro de RMN de ¹³C (*d*⁶-DMSO, 100 MHz) do aduto 56.



Espectro de RMN de ¹H (*d*⁶-DMSO, 400 MHz) do aduto 57.





Espectro de RMN de ¹H (*d*⁶-DMSO, 400 MHz) do aduto 58.





Espectro de RMN de ¹H (*d*⁶-DMSO, 400 MHz) do aduto 59.



Espectro de RMN de ¹³C (*d*⁶-DMSO, 100 MHz) do aduto 59.



Espectro de RMN de ¹H (*d*⁶-DMSO, 400 MHz) do aduto **60**.



Espectro de RMN de ¹³C (*d*⁶-DMSO, 100 MHz) do aduto **60**.



Isatina **49-54** (2,0 mmol), enona cíclica (2ciclopentenona **21**; 4,0 mmol) e catalisador **10** (0,20 mmol) foram colocados em um balão de 10 mL contendo solução aquosa de SDS (0,20 mmol em 2 mL de água deionizada) e a reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente. O progresso da reação foi visualizado facilmente pela conversão gradual da solução inicialmente laranjaavermelhada em uma mistura branca heterogênea (Figura 32). O consumo total da isatina de partida

foi confirmado por cromatografia em camada delgada. Quando a reação foi completada (de 2 à 22 h, veja Tabela 6), o aduto de MBH foi isolado por filtração sob pressão reduzida com funil de placa sinterizada. O precipitado formado foi subsequentemente lavado com hexano (3x10mL) e mantido sob pressão reduzida até a obtenção de massa constante. Os produtos **61-66**, isolados dessa maneira, foram obtidos com pureza >95%, verificado por RMN de ¹H. Entretanto, uma purificação pode ser realizada por coluna cromatográfica (silica gel, eluição com uma mistura hexano-acetato com gradiente de 90:10 para 50:50).

3-Hidroxi-3-(5-oxociclopent-1-en-1-il)-2-oxindol (*61*): 86% de rendimento. Sólido branco. *Ponto de fusão:* 222-225°C. *IV (Filme, v_{máx}):* 1616, 1688, 3314 cm⁻¹. *RMN de* ¹*H (400 MHz, d⁶-DMSO/D₂O), \delta (ppm):* 2,19-2,32 (m, 2H), 2,56-2,67 (m, 2H), 6,80 (d, J = 7.68 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 7,49 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,86 Hz, 1H), 7,17 (dt, J = 8,24 Hz, 1H,) 7,9 (t, J = 2,69 Hz, 1H). *RMN de* ¹³*C (100 MHz, d⁶-DMSO), \delta (ppm):* 26,79; 35,50; 74,32; 109,97; 121,82; 124,41; 129,68; 131,41; 143,22; 146,20; 161,23; 177,08; 206,21. EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₃H₁₁NNaO₃ [M + Na]⁺: 252,0631. Encontrado: 252,0630.

3-Hidroxi-5-metil-3-(5-oxociclopent-1-en-1-il)-2-oxindol (*62*): 88% de rendimento. Sólido branco. *Ponto de fusão:* 230-233°C. *IV (Filme, v_{máx}):* 1675, 1697, 3371 cm⁻¹ *RMN de ¹H (400 MHz, d⁶-DMSO/D₂O), δ (ppm):* 2,15 (s, 3H), 2,21-2,29 (m, 2H), 2,56-2,63 (m, 2H), 6,67 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,41 Hz, 1H), 7,89 (t, *J* = 2,60 Hz, 1H). *RMN de ¹³C (100 MHz, d⁶-DMSO), δ (ppm):* 21,01; 26,79; 35,53; 74,44; 109,73; 125,02; 129,85; 130,62; 131,47; 140,76; 146,33; 161,16; 177,11; 206,23. EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₄H₁₃NNaO₃ [M + Na]⁺: 266,0788. Encontrado: 266,0789.

3-Hidroxi-5-metoxy-3-(5-oxociclopent-1-en-1-il)-2-oxindol *(63)*: de rendimento. Sólido branco. *Ponto de fusão:* 218-200°C. *IV (Filme, v_{máx}):* 1675, 1698, 3386 cm⁻¹. *RMN de* ¹*H (400 MHz, d⁶-DMSO/D₂O), δ (ppm):* 2,22-2,31 (m, 2H), 2,56-2,64 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 6,61 (s, 1H), 6,73 (m, 2H), 7,89 (s, 1H). *RMN de* ¹³*C (100 MHz, d⁶-DMSO), δ (ppm):* 26,80; 35,55; 55,85; 74,74; 110,33; 111,50; 114,14; 132,64; 136,42; 146,08; 155,14; 161,37; 176,99; 206,24. EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₄H₁₃NNaO₄ [M + Na]⁺: 282,0737. Encontrado: 282,0739.

4-Cloro-3-hidroxi-3-(5-oxociclopent-1-en-1-il)-2-oxindol (*64*): 72% de rendimento. Sólido branco. *Ponto de fusão:* 248-250°C. *IV (Filme, v_{máx}):* 1692, 1704, 3321 cm⁻¹. *RMN de* ¹*H (400 MHz, d⁶-DMSO/D₂O), \delta (ppm):* 2,28 (s, 2H), 2,63 (s, 2H), 6,87-6,75 (m, 2H), 7,19 (t, *J* = 7,97 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H). *RMN de* ¹³*C (100 MHz, d⁶-DMSO), \delta (ppm):* 26,94; 35,46; 74,73; 109,04; 122,65; 127,18; 130,61; 131,38; 144,04; 145,30; 163,69; 176,24; 206,17. EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₃H₁₁CINO₃ [M + H]⁺: 264,0422. Encontrado: 264,0418.

5-Bromo-3-hidroxi-3-(5-oxociclopent-1-en-1-il)-2-oxindol (*65*): 94% de rendimento. Sólido branco. *Ponto de fusão:* 223-225°C. *IV (Filme, v_{máx}):* 1616, 1696, 3236 cm⁻¹ *RMN de* ¹*H (400 MHz, d⁶-DMSO/D₂O), \delta (ppm):* 1,78-1,90 (m, 2H), 2,16-2,26 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,21, 1H), 7,49 (s, 1H). *RMN de* ¹³*C* (*100 MHz, d⁶-DMSO), \delta (ppm): 26,95; 35,50; 74,24; 112,05; 113,44; 127,20; 132,37;* 133,81; 142,53; 145,44; 162,06; 176,58; 206,39. EMAR (ESI): *m*/*z* calculado para C₁₃H₁₀BrNNaO₃ [M + Na]⁺: 329,9736. Encontrado: 329,9730.

7-Bromo-3-hidroxi-3-(5-oxociclopent-1-en-1-il)-2-oxindol (*66*): 73% de rendimento. Sólido branco. *Ponto de fusão:* 199-203°C. *IV (Filme, v_{máx}):* 1692, 1721, 3214, 3486 cm⁻¹. *RMN de* ¹*H* (400 MHz, d⁶-DMSO/D₂O), δ (ppm): 2,19-2,33 (m, 2H), 2,59-2,65 (m, 2H), 6,84 (t, *J* = 7,75 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,32 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,15 Hz, 1H), 7,92-7,96 (m, 1H). *RMN de* ¹³*C* (100 MHz, d⁶-DMSO), δ (ppm): 26,95; 35,46; 75,03; 102,34; 123,48; 123,64; 132,59; 133,28; 142,64; 145,71; 161,77; 176,84; 206,29. EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₃H₁₀BrNNaO₃ [M + Na]⁺: 329,9736. Encontrado: 329,9736.



Espectro de RMN de ¹H (*d*⁶-DMSO, 400 MHz) do aduto 61.





Espectro de RMN de ¹H (*d*⁶-DMSO, 400 MHz) do aduto 62.



Espectro de RMN de ¹³C (*d*⁶-DMSO, 100 MHz) do aduto **62**.



Espectro de RMN de ¹H (*d*⁶-DMSO, 400 MHz) do aduto 63.





Espectro de RMN de ¹H (*d*⁶-DMSO, 400 MHz) do aduto 64.





Espectro de RMN de ¹H (*d*⁶-DMSO, 400 MHz) do aduto 65.



Espectro de RMN de ¹³C (*d*⁶-DMSO, 100 MHz) do aduto 65.



Espectro de RMN de ¹H (*d*⁶-DMSO, 400 MHz) do aduto 66.



Espectro de RMN de ¹³C (*d*⁶-DMSO, 100 MHz) do aduto 66.

5.4. Parte experimental referente as seções 3.3 e 3.4

5.4.1. Preparação do 7-Cloro-6,7-diidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-1-ium (76)78



Um balão de 25 mL de duas bocas foi conectado a um condensador de refluxo. Foi então adicionado 2 mL (30 equiv.) de SOCl₂. Em seguida, um funil de adição de sólidos foi adaptado à segunda junta do balão e o álcool **10** (500 mg, 4 mmol, 1,0 equiv.) foi adicionado,

lentamente. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 20 min, sendo então colocada em refluxo por mais 5 minutos. Após o término da reação, o SOCl₂ foi removido sob pressão reduzida e o bruto redissolvido em álcool etílico com de 300 mg de carvão ativo. Essa mistura permaneceu sob agitação magnética por 1 h. Em seguida, a mistura foi filtrada em Celite, em pressão reduzida, utilizando um funil de placa sinterizada. A solução foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo colocado em uma bomba de vácuo onde foi deixado até a obtenção de massa constante. Não foi realizada coluna cromatográfica do produto, sendo o produto **76** obtido como um sólido branco acinzentado com rendimento do produto bruto > 90%. *IV (Filme, vmáx):* 2589, 1300 cm⁻¹; *RMN de ¹H (d⁶-DMSO, 400MHz), \delta (ppm): 2,73-2,84 (m, 1H), 3,34 (qu, J = 7,26, 1H), 4,25-4,46 (m, 2H), 5,84 (dd, <i>J* = 2,23 e 7,34, 1H), 7,75 (s, 2H). *RMN de ¹³C (d⁶-DMSO, 62,5MHz), \delta (ppm): 38,57; 46,57; 49,19; 119,39; 125,56; 149,04.*

⁷⁸ Wientraub, P. M.; Tiernan, P. L.; Huffman, J. C. J. Heterocycl. Chem. **1987**, 24, 561.



Espectro de RMN de ¹H (*d*⁶-DMSO, 400 MHz) do cloridrato **76**.



5.4.2. Preparação do 7-Azida-6,7-diidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol (75)



Em um balão de 100 mL contendo uma solução do cloridrato **75** (2,0g, 13 mmol) em acetona (60 mL), à temperatura ambiente, adicionou-se lentamente, utilizando-se um funil de adição de sólidos, 1,30 g (1,5

equiv., 20 mmol) de NaN₃. A reação foi mantida sob agitação magnética por 18 h, sendo monitorada por CCD. Após o término da reação, a acetona foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo dissolvido em acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (3 x 50 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente hexano: acetato de etila até 70:30), para fornecer 1,22 g da azida **75**, na forma de um óleo incolor, em 59% de rendimento. *IV (Filme, v_{máx}):* 2100, 1282, 731 cm⁻¹. *RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm)*: 2,48 (ddt, *J* = 13,89; 7,50 e 3,24, 1H), 2,89 (dddd, *J* = 13,89; 8,6; 7,62 e 7,33, 1H), 3,94 (ddd, *J* = 10,77; 8,6 e 3,53, 1H), 4,07 (dt, *J* = 10,78 e 7,33, 1H), 4,86 (dd, *J* = 7,62 e 2,85, 1H), 6,90 (d, *J* = 3,1Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 3,18 Hz, 1H). *RMN de ¹³C (CDCl₃, 62,5 MHz), δ (ppm)*: 34,6; 43,0; 55,0; 115,4; 134,6; 151,3. EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₆H₈N₅ [M + H]⁺: 150,0774. Encontrado: 150,0776.



Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) da azida 75.



5.4.3. Preparação do 6,7-Diidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-7-ilamina (80)



adicionados 16 mg (15 mol%) de Pd/C 10 mol%, sendo então o reator conectado a um manômetro, evacuado e preenchido com nitrogênio, sendo procedimento repetido mais três vezes. Então foi injetado, esse sequencialmente, 10 mL de metanol anidro, e 450 mg da azida 75 dissolvida previamente em metanol anidro. Essa mistura permaneceu em agitação magnética durante 24 h à temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio. Após o término da reação, a mistura reacional foi filtrada em celite em um funil de placa sinterizada e à solução filtrada foi adicionado carvão ativo. Essa mistura permaneceu sob agitação magnética por 1 h, sendo em seguida filtrada novamente em celite em um funil de placa sinterizada. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, fornecendo a amina **80** como um óleo viscoso com um rendimento bruto > 95%. $IV(Filme, v_{max})$: 3389, 1640, 1530 cm⁻¹. *RMN de* ¹*H* (*d*⁶-DMSO, 400 MHz), δ (ppm): 2,04-2,16 (m, 1H), 2,68-2,78 (m, 1H), 3,75-3,83 (m, 1H), 3,94-4,02 (m, 1H), 4,11 (dd, J =, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,99 (s, 1H). RMN de ${}^{13}C$ (d⁶-DMSO, 100MHz), δ (ppm): 37,65; 42,78; 47,49; 115,03; 132,56; 150,65. EMAR (ESI): *m*/*z* calculado para C₆H₁₀N₃ [M + H]⁺: 124,0869. Encontrado: 124,0872.

Em um reator de vidro de 100 mL contendo agitador magnético foram



Espectro de RMN de ¹H (*d*⁶-DMSO, 400 MHz) da amina 80.



Espectro de RMN de ¹³C (*d*⁶-DMSO, 100 MHz) da amina 80.

5.4.4. Preparação do 1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-3-(6,7-diidro-5H-pirrol[1,2a]imidazol-7-il)-tiourea (**74**)



Em um balão de 50mL contendo uma solução da amina **80** (100 mg, 1 equiv., 0,84 mmol) em tolueno anidro (20 mL), sob atmosfera de nitrogênio e à temperatura ambiente, foi adicionado 3,5bis(trifluorometil)fenil isotiocianato (0,17 mL, 1,1

equiv., 0,92 mmol). A reação foi mantida sob agitação magnética, por 24 h, sendo monitorada por CCD. Após o término da reação, o tolueno foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo dissolvido em acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (3 x 50 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado em coluna cromatográfica de gel de silica (eluente acetato de etila:metanol até 80:20), para fornecer 201 mg da tiouréia **74**, na forma de um óleo incolor, em 63% de rendimento. *RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm)*: 2,42-2,58 (m, 1H), 3,25-3,38 (m, 1H), 3,94-4,16 (m, 2H), 5,91-6,08 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,87 (s, 2H), 10,32 (s, 1H); *RMN de ¹³C (CDCl₃, 62,5MHz), δ (ppm)*: 35,38; 42,99; 50,12; 116,32; 121,49; 122,74; 125,83; 130,26 (q, *J* = 34,10Hz); 133,34; 142,21; 152,13; 180,84. EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₁₅H₁₃F₆N₄S [M + H]⁺: 395,0760. Encontrado: 395,0761.

145



Espectro de RMN de ¹³C (*d*⁶-DMSO, 62,5 MHz) da tiouréia **74**.


Em um balão de 50 mL contendo uma solução do *N*-metilimidazol comercial (500 mg, 6,1 mmol) em tetraidrofurano anidro (25 mL), sob atmosfera de nitrogênio, a -78 °C, adicionou-se lentamente uma solução de *n*-BuLi (DIBAL-H) (solução 1 mol.L⁻¹ em hexano, 2,91 mL,

6,4 mmol). A reação foi mantida sob agitação magnética, à -78 °C, por 30 minutos. Em seguida, acetato de etila (0,84 mL, 8,4 mmol), previamente secado, foi adicionado à mistura reacional. Após seu término, o excesso de *n*-Buli foi eliminado adicionando-se uma solução saturada de NH₄Cl (5mL) e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi dissolvido em acetato de etila (50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (3 x 50 ml), seca sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica (eluente hexano: acetato de etila até 70:30) para fornecer 620 mg do derivado **86**, na forma de um óleo incolor viscoso, em 82% de rendimento.*IV (Filme, v_{máx}):* 1100, 1248, 1354, 1403, 1467, 1680, 2955, 3109, 3444 cm⁻¹. *RMN de ¹H (d*⁶-Acetona, *250MHz), \delta (ppm):* 2,52 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 7,04 (s, 1H), 7,30 (s, 1H). *RMN de ¹³C (d*⁶-DMSO, *100MHz), \delta (ppm):* 26,08; 35,23; 127,37; 128,57; 205,28. EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₆H₁₀N₃ [M + H]⁺: 124,0869. Encontrado: 124,0872.

⁷⁹ Daves, D. H.; Hall, J.; Smith, E. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1991**, 2691.



5.4.6. Preparação do 1-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-etanol (84)



Em um balão de 100 mL contendo uma solução do acilimidazol **86** (500 g, 4 mmol) em metanol (15 mL), à 0 °C, adicionou-se, NaBH₄ (457 mg, 12 mmol). A reação foi mantida sob agitação magnética, por 4 h, sendo monitorada por CCD. Após o término da reação, o excesso

de NaBH₄ foi eliminado adicionando-se uma solução saturada de NH₄Cl (5 mL) e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo dissolvido em acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (3 x 50 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado em coluna cromatográfica de gel de silica (eluente hexano: acetato de etila até 70:30), para fornecer o álcool **84**, na forma de um óleo incolor, com um rendimento do produto bruto > 90%. *IV (Filme, v_{máx}):* 3186, 1520, 1410, 1050, 750 cm⁻¹. *RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm)*: 1,50 (d, *J* = 6,67Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 4,82 (q, *J* = 6,67Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 1,03Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 1,07Hz, 1H). *RMN de ¹³C (CDCl₃, 62,5MHz), δ (ppm)*: 21,69; 32,91; 62,58; 121,47; 126,12; 150,20. EMAR (ESI): *m/z* calculado para C₆H₁₁N₂O [M + H]⁺: 127,0866. Encontrado: 127,0868.



Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do álcool 84.



5.5. Parte experimental referente à seção 3.5

5.5.1. Estudos de espectrometria de massas da reação de MBH entre isatina **49** e 2cicloexenona **22** utilizando o álcool imidazólico bicíclico (DPI) **10** como catalisador.

A reação de MBH entre isatina **49**, a 2-cicloexenona **22**, utilizando DPI **10** como catalisador (Esquema 58) foi feita nas condições reacionais descritas na seção experimental 5.3.1 e alíquotas foram retiradas do meio reacional (1 mL) e diluídas em 1 mL de CH₃CN-H₂O (1:1), sendo os dados de MS coletados em seguida.



Esquema 58: Reação de MBH entre a isatina 49 e 2-cicloexenona 22 catalisada pelo DPI 10 monitorada por ESI-MS(/MS).



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina 49 e 2-ciclohexenona 22 catalisada pelo

DPI **10** a (a) t = 0 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclohexenona **22** catalisada pelo DPI **10** a (a) t = 10 min.



ESI(+)-MS ampliado da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclohexenona **22** catalisada pelo DPI **10** a (a) t = 10 min.



ESI(+)-MS ampliado da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclohexenona **22** catalisada pelo DPI **10** a (a) t = 10 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina 49 e 2-ciclohexenona 22 catalisada pelo

DPI **10** a (a) t = 20 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclohexenona **22** catalisada pelo DPI **10** a (a) t = 30 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina 49 e 2-ciclohexenona 22 catalisada pelo

DPI 10aá (a) t = 40 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclohexenona **22** catalisada pelo DPI **10** a (a) t = 10 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina 49 e 2-ciclohexenona 22 catalisada pelo

DPI **10** a (a) t = 50 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclohexenona **22** catalisada pelo DPI **10** a (a) t = 60 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclohexenona **22** catalisada pelo DPI **10** a (a) t = 3h30 min.

•ESI-MS(/MS)







ESI-MS/MS do intermediário m/z 368.



ESI-MS/MS do intermediário m/z 515.



ESI-MS/MS do intermediário m/z 611.

5.5.2. Estudos de espectrometria de massas da reação de MBH entre isatina **49** e 2cicloexenona **22** utilizando o imidazol **11** como catalisador

A reação de MBH entre isatina **49**, a 2-cicloexenona **22**, utilizando imidazol **11** como catalisador (Esquema 59) foi feita nas condições reacionais descritas na seção experimental 3.2 e alíquotas foram retiradas do meio reacional (1 mL) e diluídas em 1 mL de CH₃CN-H₂O (1:1), sendo os dados de MS coletados em seguida.



Esquema 59: Reação de MBH entre a isatina 49 e 2-cicloexenona 22 catalisada pelo imidazol 11 monitorada por ESI-MS(/MS).



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclohexenona **22** catalisada pelo imidazol **11** a (a) t = 0 min.



ESI(+)-MS ampliado da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclohexenona **22** catalisada pelo imidazol **11** a (a) t = 0 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclohexenona **22** catalisada pelo imidazol **11** a (a) t = 10 min.



ESI(+)-MS ampliado da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclohexenona **22** catalisada pelo imidazol **11** a (a) t = 10 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclohexenona **22** catalisada pelo imidazol **11** a (a) t = 20 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclohexenona **22** catalisada pelo imidazol **11** a (a) t = 30 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclohexenona **22** catalisada pelo imidazol **11** a (a) t = 40 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclohexenona **22** catalisada pelo imidazol **11** a (a) t = 50 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina 49 e 2-ciclohexenona 22 catalisada pelo

imidazol **11** a (a) t = 60 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclohexenona **22** catalisada pelo imidazol **11** a (a) t = 4h30 min.

•ESI-MS(/MS)



ESI-MS/MS do intermediário m/z 183.



ESI-MS/MS do intermediário *m/z* 555.

 5.5.3. Estudos de espectrometria de massas da reação de MBH entre isatina 49 e 2ciclopentenona 21 utilizando o álcool imidazólico bicíclico (DPI) 10 como catalisador

A reação de MBH entre isatina **49**, a 2-ciclopentenona **21**, utilizando DPI **10** como catalisador (Esquema 60) foi feita nas condições reacionais descritas na seção experimental 3.2.2 e alíquotas foram retiradas do meio reacional (1 mL) e diluídas em 1 mL de CH₃CN-H₂O (1:1), sendo os dados de MS coletados em seguida.



Esquema 60: Reação de MBH entre a isatina 49 e 2-ciclopentenona 22 catalisada pelo DPI 10 monitorada por ESI-MS(/MS).



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclopentenona **21** catalisada pelo DPI **10** a (a) t = 0 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclopentenona **21** catalisada pelo DPI 10 a (a) t = 10 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclopentenona **21** catalisada pelo DPI **10** a (a) t = 20 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclopentenona **21** catalisada pelo DPI **10** a (a) t = 30 min.



ESI(+)-MS ampliado da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclopentenona **21** catalisada pelo DPI **10** a (a) t =30 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclopentenona **21** catalisada pelo DPI **10** a (a) t = 40 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclopentenona **21** catalisada pelo DPI **10** a (a) t = 50 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclopentenona **21** catalisada pelo DPI **10** a (a) t = 60 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclopentenona **21** catalisada pelo DPI **10** a (a) t = 3h30 min.

•ESI-MS(/MS)






ESI-MS/MS do intermediário *m/z* 583.



ESI-MS/MS do intermediário m/z 501.

5.5.4. Estudos de espectrometria de massas da reação de MBH entre isatina **49** e 2ciclopentenona **21** utilizando o imidazol **11** como catalisador.

A reação de MBH entre isatina **49**, a 2-ciclopentenona **21**, utilizando imidazol **11** como catalisador (Esquema 61) foi feita nas condições reacionais descritas na seção experimental 3.2.2 e alíquotas foram retiradas do meio reacional (1 mL) e diluídas em 1 mL de CH₃CN-H₂O (1:1), sendo os dados de MS coletados em seguida.



Esquema 61: Reação de MBH entre a isatina 49 e 2-ciclopentenona 21 catalisada pelo imidazol 11 monitorada por ESI-MS(/MS).



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclopentenona **21** catalisada pelo imidazol **11** a (a) t = 10 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclopentenona **21** catalisada pelo imidazol **11** a (a) t = 20 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclopentenona **21** catalisada pelo imidazol **11 a** (a) t = 30 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclopentenona **21** catalisada pelo imidazol **11 a** (a) t = 40 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclopentenona **21** catalisada pelo imidazol **11 a** (a) t = 50 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclopentenona **21** catalisada pelo imidazol **11** a (a) t = 75 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclopentenona **21** catalisada pelo imidazol **11** a (a) t = 3h30 min.



ESI(+)-MS da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclopentenona **21** catalisada pelo imidazol **11** a (a) t = 4h30 min.



ESI(+)-MS ampliado da reação de MBH entre isatina **49** e 2-ciclopentenona **21** catalisada pelo imidazol **11** a (a) t = 4h30 min.

•ESI-MS(/MS)



ESI-MS/MS do intermediário m/z 169.









ESI-MS/MS do intermediário *m/z* 399.



ESI-MS/MS do intermediário m/z 445.



ESI-MS/MS do intermediário m/z 230.