

Compostos Tiazolidina-Imidazol como Organocatalisadores

Pedro H. V. Vontobel*, Paulo H. Schneider
 Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
 RS, Brasil

* pedro.vontobel@gmail.com

INTRODUÇÃO

A obtenção de fragmentos e/ou moléculas quirais é um desafio na síntese orgânica moderna e vem atraindo o interesse de diversos setores da indústria, em especial da farmacêutica. Desta necessidade surgiu a catálise assimétrica que tem como um dos objetivos o controle estereoquímico em reações.

Dentre as diversas metodologias em catálise assimétrica, destaca-se a organocatálise pela ausência de átomos metálicos no meio catalítico e que, de modo geral, faz uso de moléculas de baixo peso molecular, estáveis ao ar e água, de baixo custo e de fácil obtenção na natureza.^[1,2] Esses aspectos tornam a organocatálise um excelente método para conciliar a síntese assimétrica com a química verde.^[3]

Neste projeto utilizamos uma rota sintética simples, envolvendo quatro ou cinco etapas reacionais, partindo de *L*-aminoácidos para obter uma nova classe de organocatalisadores bifuncionais. Os catalisadores foram obtidos com rendimentos globais entre 38% à 55%.

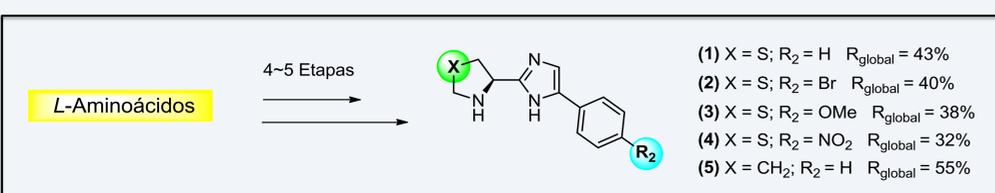


Figura 1. Organocatalisadores sintetizados a partir de *L*-aminoácidos.

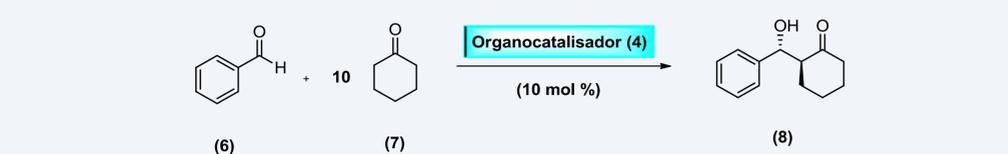
RESULTADOS E DISCUSSÃO

A eficiência dos catalisadores foi testada a partir da reação de adição aldólica entre benzaldeído e ciclohexanona. As razões diastereoisoméricas (*r.d.*) e os excessos enantioméricos (*e.e.*) foram quantificados por ¹H-RMN e CLAE quiral, respectivamente.

Inicialmente foi otimizado o solvente reacional, onde verificou-se que o *brine* levou a melhores resultados, frente aos outros solventes (tabela I, entradas 2-5). Isso se deve ao efeito *salting out*, que gera micro regiões concentradas nos substratos orgânicos e catalisador, assim favorecendo a cinética reacional. Temperaturas baixas foram necessárias para garantir melhor controle da indução assimétrica (tabela I, entradas 1 e 2). O tempo da reação também afetou drasticamente os rendimentos (tabela 1, entradas 5-7).

Para melhorar os rendimentos, foi estudado o emprego de aditivos ácidos para compensar a baixa nucleofilicidade do catalisador (tabela II) assim melhorando os rendimentos por facilitar a condensação entre o catalisador e a cetona.

Tabela I. Otimização de temperatura, solvente e tempo reacional da reação aldólica organocatalisada.



Entrada	Temp. (°C)	Solvente	Tempo (h)	Rend. (%)	<i>e.e.</i> (%)	<i>r.d.</i>
1	t.a.	Ciclohexanona	120	47	74	2:1
2	0	Ciclohexanona	120	30	95	6:1
3	0	CH ₂ Cl ₂	120	32	93	5:1
4	0	H ₂ O	120	31	94	8:1
5	0	NaCl _(sat)	120	51	97	>19:1
6	0	NaCl _(sat)	96	30	85	>19:1
7	0	NaCl _(sat)	72	22	94	>19:1

(a) Reações realizadas com 0,5 mmol de benzaldeído, 10 equivalentes de ciclohexanona, 0,5 mL de solvente.

Tabela II. Influência de aditivos ácidos no meio reacional.

Entrada	6 (mol %)	7 (eq.)	Aditivo	Rend. (%)	<i>e.e.</i> (%)	<i>r.d.</i>
1	10	10	HCl	40	>99	14:1
2	10	10	TFA	61	>99	11:1
3	10	10	PhCOOH	81	>99	>19:1

(a) Reações realizadas com 0,5 mmol de benzaldeído, 10 equivalentes de ciclohexanona, 0,5 mL de NaCl_(sat) a 0 °C.

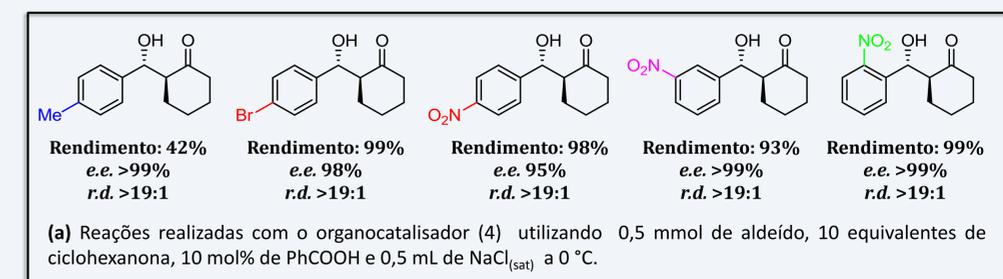
Avaliou-se por último a influência dos diferentes substituintes dos catalisadores sintetizados. Os grupos retiradores de elétrons em R₂ catalisaram a reação mais eficientemente frente aos que continham grupos doadores (tabela III, entradas 1-4). Esses resultados servem como forte evidência de que a bifuncionalidade do catalisador esta associada a acidez do hidrogênio do anel imidazólico. Também verificou-se que a presença de um heteroátomo no anel de cinco membros afeta a conformação desse, assim modificando o estado de transição da reação aumentando a estereosseletividade do produto.

Tabela III. Avaliação dos organocatalisadores na reação de adição aldólica.

Entrada	Catalisador	Rend. (%)	<i>e.e.</i> (%)	<i>r.d.</i>
1	1	45	96	8:1
2	2	70	>99	18:1
3	3	34	97	>19:1
4	4	81	>99	>19:1
5	5	20	77	5:1

(a) Reações realizadas com 0,5 mmol de benzaldeído, 10 equivalentes de ciclohexanona, 10 mol% de PhCOOH e 0,5 mL de NaCl_(sat) a 0 °C durante 120h.

Tendo a reação otimizada, partiu-se para a variação do escopo reacional, utilizado outros aldeídos com grupos doadores/retiradores de elétrons nas posições *orto*, *meta* e *para*. A metodologia provou-se eficiente para os grupos retiradores de densidade eletrônica; contudo, para em grupos doadores apesar de manter a estereosseletividade apresentou queda no rendimento.



(a) Reações realizadas com o organocatalisador (4) utilizando 0,5 mmol de aldeído, 10 equivalentes de ciclohexanona, 10 mol% de PhCOOH e 0,5 mL de NaCl_(sat) a 0 °C.

Figura 2. Ampliação do escopo de aldeídos na reação de adição aldólica

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Foi possível demonstrar o potencial de indução assimétrica dos organocatalisadores sintetizados nas reações de adição aldólica, sendo que o organocatalisador (4) levou aos melhores resultados. O anel tiazolidínico na estrutura também foi crucial para a estereosseletividade da reação, devido a fatores conformacionais. A versatilidade do organocatalisador (4) sera testada em reações de adição conjugada e multicomponentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] McMillan, D. W. C., *Nature* **2008**, 455, 304
 [2] Melchiorre, P; Marigo, M; Carlone, A; Bartoli, G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6138
 [3] Schreiner, P.R; Wende, R.C., *Green Chem.*, 2012, **14**, 1821

AGRADECIMENTOS

