

Catálise orgânica estereosseletiva para reações de adição do tipo Michael de nitrometano em cianoésteres α,β -insaturados

Naila M. Ferreira (IC) *, Andrews L. S. Teixeira (PG), Alessandro Rodrigues (PQ)

Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, Campus Diadema. E-mail: naila.magalhaes@unifesp.br

Palavras Chave: Organocatálise, reação de Michael, catálise estereosseletiva, síntese orgânica.

Abstract

Stereoselective organic catalysis in Michael addition reactions of nitromethane to α,β -unsaturated cyanoesters.

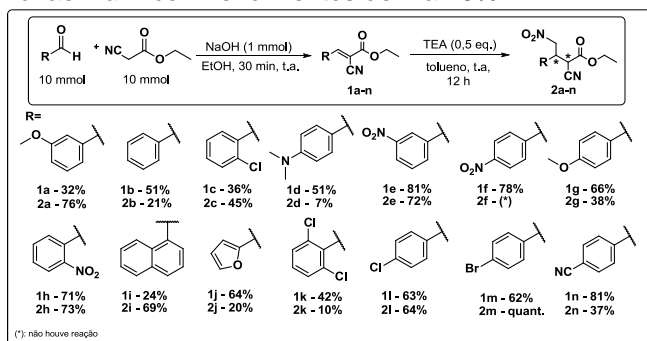
Organocatalysts based on Cinchona alkaloids have been synthesized and evaluated for stereoselective Michael addition reactions.

Introdução

A reação de adição do tipo Michael possui vasta utilização em síntese orgânica, porém ainda não há relatos na literatura quanto a reações estereosseletivas utilizando cianoésteres α,β -insaturados (**1a-n**) e nitrometano (**Esquema 1**). O aduto de Michael **2** possui ampla funcionalização, e a partir de reações de descarboxilação, redução ou ciclização, pode gerar precursores de compostos de interesse, com atividade biológica como agentes antitumorais¹.

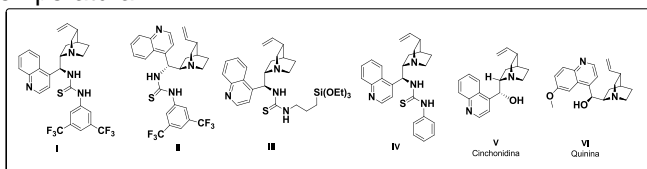
Resultados e Discussão

A primeira etapa envolveu a preparação², via reação do tipo Knoevenagel, de 14 compostos α,β -insaturados (**1a-n**) com rendimentos de 24 a 81% (**Esquema 1**). Com o objetivo de obter os padrões para determinação de ee por HPLC, realizou-se a síntese racêmica³ dos adutos de Michael **2a-n** com rendimentos de 7 a 76%.



Esquema 1.

Paralelamente, sintetizou-se os organocatalisadores **I-IV** (**Esquema 2**) a partir dos alcaloides do grupo cinchona³. Posteriormente, realizou-se experimentos visando a otimização das condições reacionais da adição de Michael entre o nitrometano e o composto modelo **1b** (**Tabela 1**). Os parâmetros investigados envolveram o catalisador, efeito da natureza do solvente e temperatura.



Esquema 2. Organocatalisadores testados

Tabela 1. Otimização da reação de Michael

Entrada	Cat.	Solvente	rd ^c	ee (%) ^c maj (min)
1 ^a	I	DCM	52:45	44 (23)
2 ^a	I	CHCl ₃	51:49	50 (31)
3 ^a	I	THF	59:41	26 (20)
4 ^a	I	Xileno	53:47	29 (16)
5 ^a	I	Et ₂ O	55:45	47 (33)
6 ^a	I	CH ₃ CN	54:46	28 (11)
7 ^a	I	AcOEt	54:46	41 (26)
8 ^b	I	DCM	61:39	10 (4)
9 ^b	II	DCM	59:38	8 (4)
10 ^b	III	DCM	58:42	2 (1)
11 ^b	IV	DCM	59:38	9 (3)
12 ^b	VI	DCM	58:39	8 (3)
13 ^b	V	DCM	58:42	5 (2)

^a dados obtidos a 0 °C; ^b dados obtidos a t.a. ^c razão diastereoisomérica e excesso enantiomérico determinados por HPLC quiral

Os resultados preliminares indicaram que o controle diastereoisomérico é limitado, tanto na versão racêmica quanto na aplicação dos organocats. **I-VI**. O efeito da temperatura influencia significativamente na enantiosseletividade da reação. A temperatura ambiente os valores de ee foram muito baixos, por outro lado, foram melhores a 0 °C. O solvente também influenciou nos resultados de ee, sendo o CHCl₃ o mais promissor

Conclusões

A síntese e as caracterizações (p.f., CG/EM, IV e RMN de ¹H e ¹³C) dos compostos α,β -insaturados **1a-n**, adutos racêmicos de Michael **2a-n** e organocats. **I-IV** foram realizadas. Com a finalidade de obter estereosseletividade mais pronunciada estão sendo investigados outros parâmetros na reação modelo. Após a etapa de otimização, será avaliado o escopo da metodologia frente a variação estrutural dos compostos α,β -insaturados. Pretende-se determinar a configuração absoluta do isômero majoritário da reação em estudo para auxiliar na proposição de um modelo de enantiodiferenciação via modelagem molecular.

Agradecimentos

FAPESP (13/10073-5), CAPES, CNPq-PIBIC e UNIFESP

¹ Lebarbier, C.; Carreaux, F.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6233.

² Zhang, M.; Zhang, A.; Deng, Z. *J. Chem. Res-S.* **2005**, *1*, 69.

³ Komura, K.; Mishima, Y.; Koketsu, M. *Appl. Catal. A-Gen.* **2012**, *445-446*, 128.

⁴ a) Vakulya, B.; Varga, S.; Csampai, A.; Soos, T., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967; b) Wong, R.; Dolman, S. J., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3969; c) Frazier, K. M.; Swager, T. M., *Anal. Chem.* **2013**, *85*, 7154.