

REAÇÕES DE ORGANOCATÁLISE COM AMINAS QUIRAIS. ASPECTOS MECANÍSTICOS E APLICAÇÕES EM SÍNTESE ORGÂNICA

Giovanni W. Amarante e Fernando Coelho*

Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, CP 6154, 13084-971 Campinas – SP, Brasil

Recebido em 23/6/08; aceito em 26/8/08; publicado na web em 12/2/09

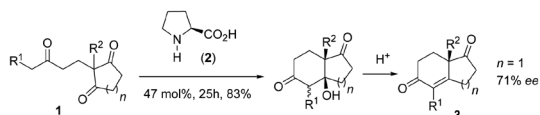
ORGANOCATALYSIS REACTIONS WITH CHIRAL AMINES. MECHANISTIC ASPECTS AND USE ON ORGANIC SYNTHESIS. The philosophy of organocatalysis is based on the utilization of organic compounds to catalyze organic transformations without the intervention of metals. This area has attracted much attention of the synthetic chemistry community on the last years, which can be confirmed by the explosion of published papers dealing with this subject. Phosphorus compounds, urea and thiourea derivatives, alkaloids, guanidine derivatives, for example, have already been used as organocatalysts. In this review we have focused on the use of chiral amines as organocatalyst. We have also chosen some outstanding examples to demonstrate the potentiality of this strategy in the synthesis of natural products and biologically active compounds.

Keywords: organocatalysis; amines; asymmetric synthesis.

INTRODUÇÃO

A organocatálise por definição consiste em um processo no qual moléculas orgânicas, de baixo peso molecular (compostas normalmente por C, H, O, N, S e P), catalisam reações orgânicas, sem necessitar da presença de qualquer traço de metal.¹ Em especial, na síntese assimétrica, essa forma de catálise se apresenta como uma poderosa ferramenta para a preparação de substâncias complexas de forma seletiva.

Os primeiros relatos de uma transformação enantiosseletiva baseada nesse conceito foram descritos nos anos 70, em trabalhos independentes, por Hajos e Parrish¹ e por Eder, Sauer e Wiechert (Esquema 1).² Esses autores descreveram uma reação de anelação de Robinson assimétrica da cetona **1** catalisada pela (*S*)-prolina **2** levando à enona **3**. Apesar dos bons resultados obtidos, tanto em rendimento quanto em excesso enantiomérico, essa transformação ficou esquecida na literatura por 30 anos.



Esquema 1. Reação aldol organocatalisada com amina quiral 2

Esse esquecimento talvez seja devido ao grande interesse despertado, no início dos anos 80, pelas reações catalisadas por metais.² No início dos anos 2000 essa estratégia foi revisitada por Barbas III e List que, baseados em estudos realizados na década de 90 sobre a atuação de aldolases e anticorpos na biossíntese de carboidratos, relataram os primeiros exemplos de produtos de adição aldólica provenientes de uma reação intermolecular catalisada pela prolina.² A partir deste marco, vários grupos de pesquisa se debruçaram com mais atenção sobre essa estratégia de catálise e nos últimos anos novos catalisadores, que atuam de diversas maneiras, em diferentes reações, vêm sendo desenvolvidos.³ O interesse pela organocatálise

deve-se principalmente a algumas vantagens, tais como a baixa toxicidade dos produtos químicos empregados, a baixa sensibilidade dos catalisadores à presença de oxigênio atmosférico, a simplicidade operacional e o baixo custo da maioria dos catalisadores de origem natural ou sintética.^{3,4} Além disso, os produtos oriundos de reações catalisadas por compostos orgânicos, por não apresentarem contaminação por metal, despertam o interesse da indústria farmacêutica, de perfumes e fragrâncias e da indústria química em geral. O interesse da comunidade química no assunto pode ser facilmente comprovado pela explosão recente de publicações que tratam do tema. Uma consulta no SciFinder utilizando *organocatalysis* como palavra chave mostra a evolução desse tema nos últimos anos (Figura 1).⁵

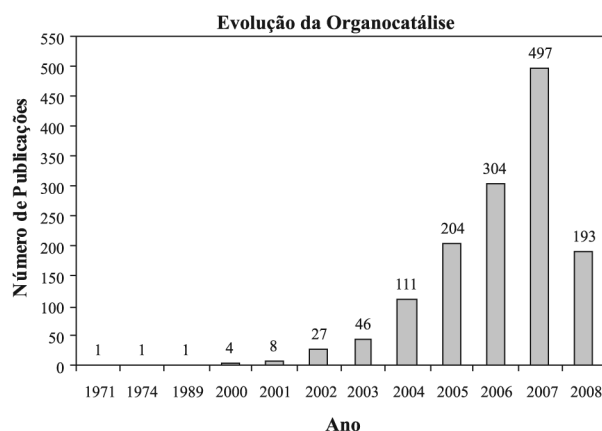


Figura 1. A evolução da organocatálise nos últimos anos

Várias substâncias orgânicas vêm sendo desenvolvidas com o objetivo de serem utilizadas como organocatalisadores. Derivados de fósforo, guanidinas, uréias, alcalóides, entre outras, vêm sendo utilizados com sucesso em inúmeras transformações químicas.

Nessa revisão a nossa atenção está focada na utilização de aminas quirais como organocatalisadores. A nossa escolha baseia-se no fato de que muitas aminas são produtos naturais abundantes ou podem ser sintetizadas com alguma facilidade. Além disso, e principalmente,

*e-mail: coelho@iqm.unicamp.br

forneem os produtos desejados com excelente grau de estereosseletividade. Abordaremos algumas das principais reações catalisadas por amins quirais, principalmente por amins secundárias cíclicas, cinchonas e derivados, dando ênfase às reações de formação de ligações C-C, dentre elas a reação de adição aldólica, de Mannich, adições conjugadas, cicloadições, alquilações, reação de Morita-Baylis-Hillman e, ainda, alguns exemplos de reações dominó. Serão discutidos também detalhes mecanísticos e aplicações em síntese orgânica, utilizando exemplos que cobrem a literatura entre os anos de 2000 a 2008.

ORGANOCATÁLISE COM AMINAS QUIRAIS: PRINCIPAIS REAÇÕES

Reação aldol

A reação aldol é uma das reações mais utilizadas em química orgânica para a formação de novas ligações carbono-carbono. A primeira reação aldol enantiosseletiva, utilizando amins quirais, foi descrita na década de 70 (Esquema 1).^{1,2} Essa reação levou à formação de cetonas bicíclicas quirais, que foram utilizadas como substratos para a síntese de produtos naturais complexos.⁶

Devido à relevância destes resultados, Parish e Eder propuseram dois mecanismos distintos para racionalizar a estereosseletividade obtida no processo.^{1,2} A primeira proposta envolve a adição nucleofílica da prolina **2** na cetona **1** e a subsequente formação de um enol, que pode assumir um arranjo espacial cíclico estabilizado por ligações de hidrogênio (Figura 2).

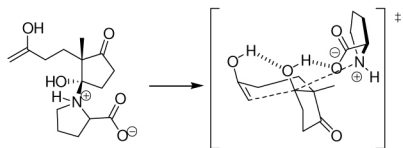


Figura 2. Estado de transição envolvendo formação do intermediário carbinolamina

Alternativamente, os autores avaliaram uma outra proposta na qual um intermediário enamina atuaria como nucleófilo na formação da ligação C-C, com concomitante transferência de hidrogênio para a ligação (N-H-O), conduzindo a um derivado enamínio no estado de transição (Figura 3).

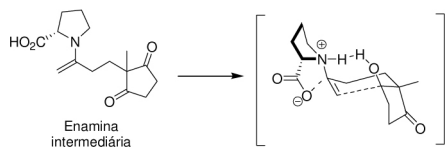


Figura 3. Estado de transição envolvendo formação do derivado enamínio

Apesar dessas propostas explicarem os resultados obtidos, Agami e colaboradores sugeriram uma terceira alternativa na qual duas moléculas de prolina **2** participam do estado de transição dessa reação. A proposta de Agami baseou-se em estudos cinéticos de efeitos não-lineares, que evidenciaram que a reação se processava com uma cinética de segunda ordem com relação à prolina (Figura 4).⁷

Essas três propostas mecanísticas ficaram sem contestação até final da década de 90 quando List e Barbas III demonstraram, pela primeira vez, que a catálise com prolina **2** também podia ser aplicada em versões intermoleculares das reações aldólicas.^{2,8} Esses pesquisadores foram encorajados a otimizar esses resultados, devido ao interesse prévio do grupo de Barbas III em compreender o mecanismo biológico das enzimas aldolases comparado ao uso da prolina.⁹ Assim,

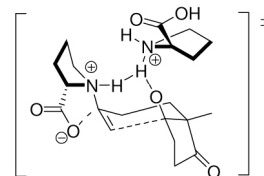
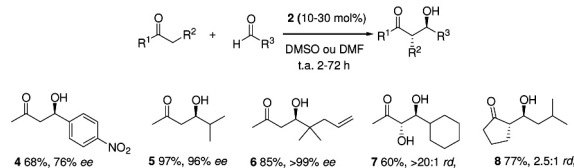


Figura 4. Estado de transição contendo duas moléculas de prolina

List e Barbas III descreveram a síntese dos produtos de condensação aldólica (**4-8**), obtidos por reações entre aldeídos e cetonas, alifáticas e aromáticas, catalisados pela (*S*)-prolina **2** (Esquema 2).^{2,8}



Esquema 2. Resultados obtidos por List e Barbas III

Diante dos resultados obtidos, List e Barbas III propuseram um novo mecanismo para essa transformação, como alternativa àqueles propostos por Parrish-Eder e Agami. Neste mecanismo é ressaltada a presença da enamina intermediária **10**, proveniente do ion imínio **9**, atuando como nucleófilo. Além disso, pode-se notar a atuação da prolina como *co*-catalisador, devido à presença da porção ácido carboxílico que age como ácido de Brønsted realizando uma ligação de hidrogênio entre a carbonila do aldeído e o grupo carboxila da prolina, estabilizando o estado de transição **11** (Figura 5). A eficiência da prolina como catalisador pôde ser comprovada em experimentos variando o tamanho do anel com outras amins quirais cíclicas. Constatou-se que os melhores resultados eram obtidos com anel de cinco membros (prolina) devido a maior reatividade da enamina intermediária.

Posteriormente, List e Houk realizaram estudos cinéticos e cálculos teóricos para sustentar esta proposta mecanística.¹⁰ Os dados de cinética foram obtidos de experimentos utilizando água enriquecida com ¹⁸O. Esses estudos evidenciaram a participação da água no mecanismo e a comprovação dessa observação foi feita através de CG-EM, que permitiu a interceptação e caracterização dos intermediários da reação marcados com o isótopo ¹⁸O.

Cálculos teóricos realizados por Houk e colaboradores em nível B3LYP/6-31G(d) corroboraram a proposta mecanística de List e Barbas III (Figura 5).¹¹ Os resultados mostraram uma maior estabilidade do estado de transição do tipo Zimmerman-Traxler de nove membros de **11**, apresentando-se como o de menor energia em relação àqueles discutidos por Eder-Parrish e Agami. A partir dos dados de cálculos foi possível também justificar a estereoquímica da reação, já

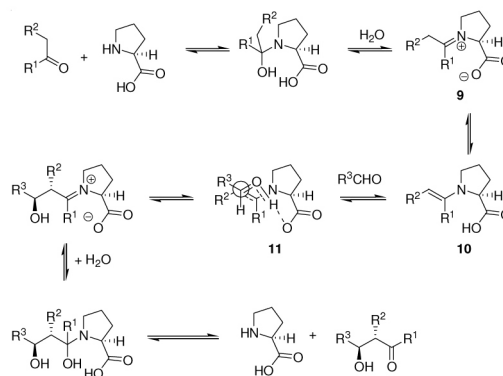


Figura 5. Mecanismo proposto por List e Barbas III

que inúmeras aproximações foram analisadas, porém, aquela onde o aldeído se aproxima com o substituinte em posição pseudoequatorial da enamina (*E*) se mostrou o arranjo de menor energia (Figura 6). Esta aproximação conduz ao produto de adição aldólica 1,2-*anti* majoritariamente e os resultados são condizentes com os dados experimentais obtidos (Esquema 2, composto 7).

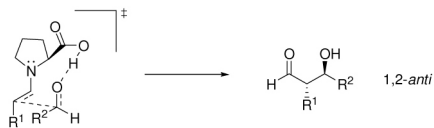
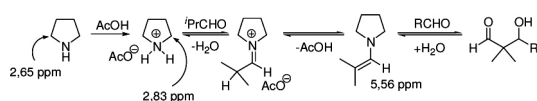


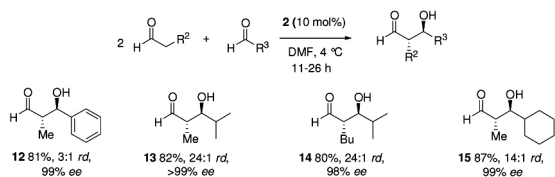
Figura 6. Aproximação mais favorecida entre aldeído e a enamina (*E*)

Barbas III e colaboradores ainda realizaram um experimento de RMN ^1H para complementar os estudos mecanísticos,¹² onde foi avaliada a reação entre isobutiraldeído em presença de uma pirrolidina e ácido acético. Quando o aldeído foi adicionado a uma solução de pirrolidina e ácido acético em $\text{DMSO-}d_6$, observou-se, após 5 min, o aparecimento de um sinal de absorção em 5,56 ppm, correspondente ao hidrogênio da enamina intermediária (Esquema 3).



Esquema 3. Experimento de RMN ^1H em $\text{DMSO-}d_6$

Todos estes resultados publicados pelos grupos de List, Barbas III e Houk sobre o mecanismo da reação aldol impulsionaram vários grupos de pesquisa a desenvolverem novas metodologias e catalisadores. Como exemplo, pode-se citar o grupo de MacMillan que relatou o acoplamento entre aldeídos, até então inédito, em altos excessos diastereo- e enantioméricos (Esquema 4).¹³ O sucesso dessa metodologia foi garantido com a introdução de uma modificação experimental que consiste na adição lenta do aldeído acceptor (recebe o ataque da enamina) no meio reacional, contornando problemas de reações laterais, tais como, homoacoplamento e reações cruzadas. O método foi estendido para aldeídos aromáticos e alifáticos, cíclicos e acíclicos.



Esquema 4. Síntese de produtos aldol entre aldeídos

Diante da importância da geração de centros quaternários em síntese orgânica, Barbas III e colaboradores estudaram reações envolvendo aldeídos α,α -disubstituídos. Estas reações não se processavam com bons resultados quando catalisadas pela prolina 2.¹⁴ Diante dessa limitação, esses autores realizaram uma busca (*screening*) por outras aminas quirais (Figura 7). Os melhores resultados foram obtidos com a amina 19, utilizando-se como aditivos os ácidos trifluorometanosulfônico e trifluoroacético (TFA).

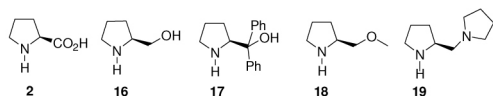
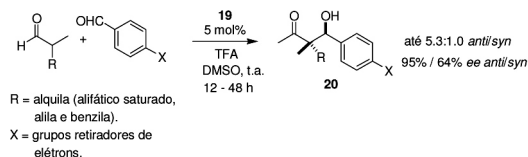


Figura 7. Screening com aminas quirais

Baseados nos resultados obtidos neste estudo, os autores efetuaram a síntese de vários derivados aldol como 20, α,α -disubstituídos, catalisados pela amina 19, com bons rendimentos e moderados excessos enantioméricos (Esquema 5).



Esquema 5. Preparação dos adutos aldol 20

O mecanismo para essa transformação é semelhante ao proposto para formação dos produtos aldol 1,2-*anti*, porém no estado de transição do tipo Zimmerman-Traxler de nove membros, a *co*-catálise observada anteriormente, devido à presença da porção ácida, passa a ser efetuada pelo sal de amônio quaternário formado na presença de TFA (Figura 8).

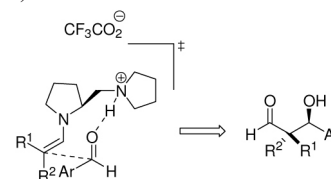
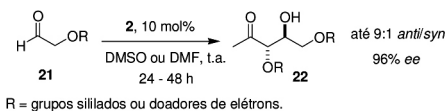


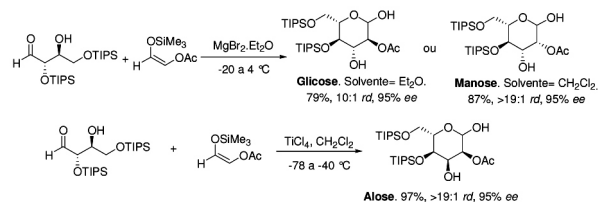
Figura 8. Estado de transição para obtenção dos produtos aldol com amina 19

Visando desenvolver uma nova metodologia para a preparação de carboidratos, MacMillan e colaboradores descreveram os primeiros exemplos de reações de adição aldólica com α -oxaldeídos catalisadas por (*S*)-prolina 2.¹⁵ Os derivados aldólicos 22 foram obtidos pela dimerização de α -oxaldeídos 21, em altos excessos enantioméricos (Esquema 6). Os melhores resultados foram obtidos com os derivados eteratos e sililados e quando testado o grupo acetato (retirador de elétrons) não se observou a formação do produto almejado, mostrando a sensibilidade do método aos efeitos eletrônicos.



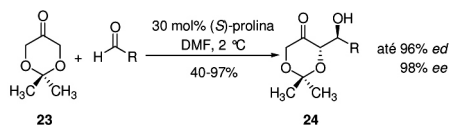
Esquema 6. Dimerização aldol organocatalítica de α -oxaldeídos

Em seguida, MacMillan aplicou estes resultados na síntese diastereo- e enantiosseletiva de carboidratos (Esquema 7).¹⁶ A substância 22 (R=TIPS) foi então acoplada com um silil enol éter em presença de um ácido de Lewis, seguida de uma ciclização intramolecular para fornecer diferentes açúcares com eficiência e rapidez. Vale ressaltar que feitos os ajustes experimentais, tais como troca de solventes (éter etílico/diclorometano) ou ácido de Lewis, foram obtidos diferentes tipos de carboidratos com altos rendimentos e completo controle da estereoquímica. Esta estratégia simples permitiu a preparação de vários piranosídeos, naturais ou não-naturais, que eram difíceis de serem obtidos através das rotas sintéticas convencionais.



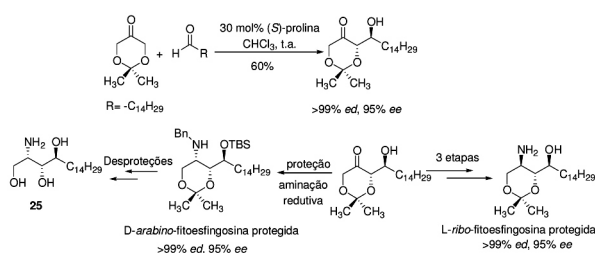
Esquema 7. Síntese estereosseletiva de açúcares

Enders e Grondal, motivados pelos resultados descritos por MacMillan, exploraram o uso catalítico da prolina frente a α,α' -diidroxicetonas com intuito de preparar compostos poliidroxilados.¹⁷ Com base nesta estratégia, os autores relataram a síntese de novos produtos de adição aldólica **24**, derivados de dioxanonas **23**, em altos excessos diastereo- e enantioméricos (Esquema 8).



Esquema 8. Produtos aldol obtidos à partir de dioxanonas **23**

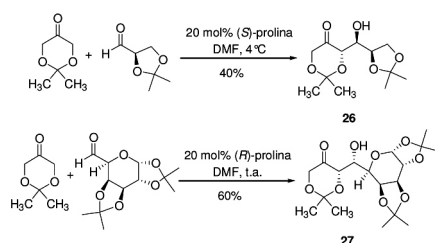
Estes resultados foram empregados posteriormente na síntese de esfingóides que são subunidades de esfingolípídeos, constituintes importantes da membrana celular relacionados com o processo de regulação celular. A metodologia permitiu o acesso a fitoesfingosinas protegidas em altos excessos diastereo- e enantioméricos, além da síntese total da *D*-arabino-fitoesfingosina **25**, produto natural de grande importância fisiológica (Esquema 9).¹⁸



Esquema 9. Síntese dos esfingóides

Barbas III e colaboradores, interessados em mapear o funcionamento biológico de aldolases, exploraram também as reações envolvendo diidroxicetonas (dioxanonas) e suas variantes.¹⁹

Nesta oportunidade, os autores relataram a síntese do acetônio protegido da *D*-Tagatose **26** e do *Higher Carbon Sugar* **27**, obtidos como únicos diastereoisômeros.¹⁹ Esses resultados permitiram a esses autores proporem a (*S*)-prolina como um mímico funcional da Tagatose aldolase e a (*R*)-prolina da Tuculose aldolase, enzimas envolvidas na biossíntese desses carboidratos (Esquema 10).



Esquema 10. Síntese de produtos aldol derivados de açúcares

Tendo em vista a limitação dos métodos catalisados por aminoácidos cíclicos para obtenção de compostos de adição aldólica 1,2-*anti*, recentemente Barbas III relatou um método elegante para obtenção destes compostos com estereoquímica 1,2-*syn*.²⁰ A estratégia adotada foi a substituição de aminoácidos cíclicos por acíclicos, uma vez que a formação da enamina (*Z*) a partir de aminoácidos cíclicos seria desfavorecida por tensão alílica.^{1,3} Os testes preliminares com cinco catalisadores distintos evidenciaram melhores resultados com os aminoácidos acíclicos **30** e **31** (Figura 9).

Como podem ser observados no Esquema 11, os resultados são satisfatórios, com altos rendimentos e excessos diastereo- e enan-

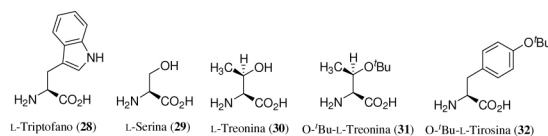
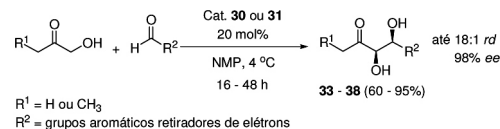


Figura 9. Catalisadores testados na reação aldol

tioméricos e constituem os primeiros exemplos de produtos aldol 1,2-*syn* provenientes de um processo catalisado por aminoácidos. Os melhores resultados foram obtidos em presença de eletrófilos reativos (R^2 = grupo retirador de elétrons) e quando uma pequena porção de água foi adicionada à reação.



Esquema 11. Reações aldol catalisadas por **30** e **31**

O mecanismo para essa transformação é análogo ao proposto para obtenção do produto aldol 1,2-*anti*, porém neste caso observa-se o favorecimento na formação do intermediário enamina (*Z*) **39**, estabilizado por ligação de hidrogênio e no estado de transição **40** são formadas duas ligações de hidrogênios que contribuem para sua estabilidade (Figuras 10a e b). Estes aspectos podem, a princípio, justificar a estereoquímica observada na obtenção dos produtos de adição aldólica 1,2-*syn* (**33-38**).

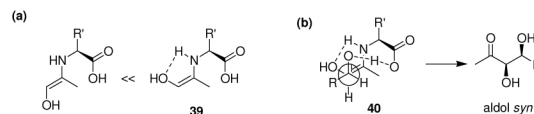
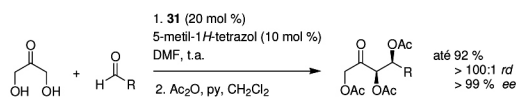


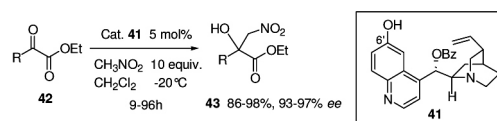
Figura 10. (a) Formação da enamina **39**. (b) Estado de transição **40**

Recentemente Barbas III e colaboradores demonstraram a viabilidade desta estratégia, empregando o aminoácido **31** no acoplamento entre aldeídos e diidroxicetonas desprotegidas. Altos excessos enantio- e diastereoisoméricos foram alcançados para os produtos de adição aldólica 1,2-*syn* (Esquema 12).²¹



Esquema 12. Acoplamento aldol 1,2-*syn* com diidroxicetonas desprotegidas

Outra classe de amins quirais bastante explorada em reações aldol organocatalisadas são as cinchoninas, tanto de origens naturais quanto derivados sintéticos. Em 2006, Deng e colaboradores descreveram um método elegante para obtenção de nitroaldóis (como por exemplo, **43**) contendo um centro quaternário, a partir de α -cetoésteres **42**, empregando como catalisador o derivado benzoilado da cinchona **41** (Esquema 13).²²



Esquema 13. Obtenção de nitroaldol **43** via catálise com cinchonídeo **41**

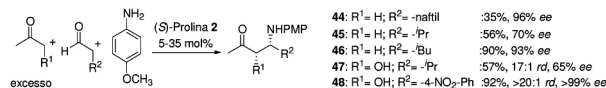
Estudos têm sido realizados para elucidar o mecanismo dessa transformação; atualmente acredita-se que o nitrogênio terciário do sistema norbornano presente em **41** esteja atuando como base e a

hidroxila da posição 6' atue realizando uma ligação de hidrogênio no estado de transição. Recentemente, o grupo de Zhao, em trabalho independente, relatou uma extensão dessa metodologia para a síntese de α -hidroxifosfonatos.²³

A reação de Mannich

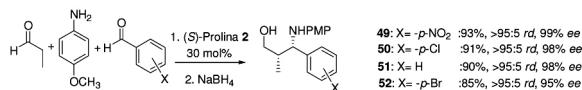
A reação de Mannich é um dos primeiros exemplos de uma reação multicomponente descrita na literatura.²⁴ Essa reação envolve a participação de uma substância carbonilada não enolizável, uma segunda substância carbonilada enolizável e uma amina levando à formação de um derivado β -amino carbonilado. Essa reação gera dois novos centros assimétricos. Os primeiros relatos envolvendo a reação de Mannich assimétrica catalisada por aminas quirais surgiram com o advento dos estudos sobre o mecanismo da reação aldol via o intermediário enamina.

List e colaboradores, visando estender o emprego da (*S*)-prolina 2 como catalisador, decidiram investigar as iminas como substratos e descreveram uma versão da reação de Mannich entre cetonas, aldeídos e *p*-anisidina.²⁵ As β -ceto-aminas (**44-48**) foram obtidas com bons excessos diastereo- e enantioméricos e rendimentos de moderados a altos (Esquema 14).



Esquema 14. Reação de Mannich catalisada por prolina 2

Concomitantemente, os grupos de Barbas III²⁶ e Hayashi²⁷ explorando essa metodologia, em trabalhos independentes, relataram os primeiros exemplos para reação de Mannich utilizando somente aldeídos. Os produtos 1,2-*syn* (**49-52**) foram obtidos com altos rendimentos e excessos diastereo- e enantioméricos (Esquema 15).



Esquema 15. Reação de Mannich descrita por Hayashi

O mecanismo proposto para essa transformação é análogo ao mecanismo para reação aldol, porém pode ser observado que a estereoquímica dos produtos (**44-52**) 1,2-*syn* se mostrou contrária aos produtos aldol (1,2-*anti*). Baseando-se nos resultados experimentais de List, Barbas III e Hayashi, Houk e colaboradores investigaram essa inversão de estereosseletividade entre as reações aldol e Mannich.²⁸ Os estudos evidenciaram que para o estado de transição Mannich a face preferencial para aproximação da enamina (*E*) é a face *si* da imina. Neste estado de transição, o grupo PMP (*p*-metoxifenila) ligado ao nitrogênio da imina posiciona-se distante da pirrolidina, minimizando interações desfavoráveis não-ligantes e facilitando a ligação de hidrogênio N-H-O (Figura 11). Diante disso, o grupo R ligado à imina assume uma posição pseudoaxial, contrária a observada no estado de transição aldol.

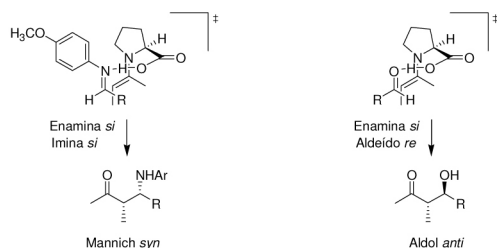


Figura 11. Estereosseletividade facial Mannich vs. Aldol

Visto a alta relevância destes resultados tanto para reações de adição aldólica quanto para a reação de Mannich, a metodologia envolvendo o uso de prolina como catalisador foi estendida para a formação de novas ligações C-N e C-O, utilizando como eletrófilos azodicarboxilatos e nitrosobenzeno. Estes sistemas fornecem produtos de reações de α -aminação²⁹ e α -oxiaminação³⁰ assimétricas, respectivamente. A formação desses produtos foi racionalizada, assumindo um estado de transição cíclico do tipo Zimmerman-Traxler (sem metal) semelhante ao mostrado para as reações de adição aldólica e Mannich (Figura 12).

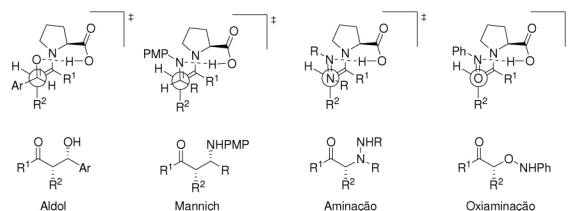
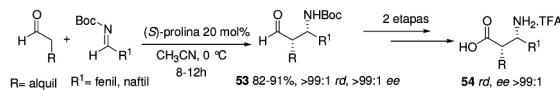


Figura 12. Estados de transição envolvendo (*S*)-prolina: uma extensão a aminação e a oxiaminação

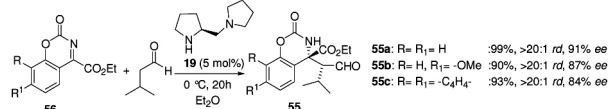
É interessante notar que no estado de transição que conduz ao produto de oxiaminação, a enamina (*E*) vai reagir com o oxigênio do grupo nitroso e esta seletividade foi associada à maior basicidade do nitrogênio que está comprometido na formação da ligação de hidrogênio.

Recentemente, List³¹ e Córdova³² descreveram um protocolo para a reação de Mannich substituindo o grupo *N*-PMP por *N*-Boc, uma vez que o primeiro requer condições fortemente oxidativas para a sua remoção, resultando em baixos rendimentos. Esta metodologia permitiu o acesso rápido a α,β -alquil- β -amino-ácidos, tal como, **54** com altos rendimentos e excessos diastereo- e enantioméricos, sendo as etapas de oxidação e remoção do Boc, realizadas em 96 e 97% de rendimentos, respectivamente (Esquema 16).



Esquema 16. Síntese de β -aminoácidos quirais via reação de Mannich

O grupo de Jorgensen explorando também a reação de Mannich assimétrica descreveu a síntese de novos derivados de aminoácidos **55a-c** contendo um centro quaternário.³³ Utilizaram um acoplamento entre cetiminas **56** e isobutiraldeído, catalisado pela diamina quiral **19**. Os derivados de aminoácidos **55a-c** foram obtidos com altos rendimentos e bons excessos diastereo- e enantioméricos (Esquema 17).



Esquema 17. Síntese de aminoácidos quirais a partir de cetiminas

Os aminoácidos não proteínogênicos derivados de **55** são alvos de grande importância em sistemas biológicos, devido a maior resistência destes tipos de aminoácidos à degradação metabólica, quando comparada com aqueles que possuem centros terciários. Além disso, apresentam uma boa atividade inibidora de aldose redutases, sendo, portanto, potenciais protótipos para o desenho de novos fármacos para o tratamento de diabetes.³⁴

O mecanismo para essa transformação difere do proposto para reação de Mannich, pois a reação se processa em meio neutro, impossibilitando uma ligação de hidrogênio entre o par de elétrons do átomo de nitrogênio da cetimina e o intermediário enamina. Diante

disso, uma aproximação antiperiplanar da face *si* da imina na face *si* da enamina (*E*) minimiza repulsões estéricas e explica a estereoquímica dos produtos **55a-c** (Figura 13).

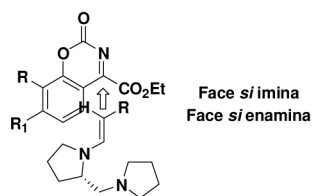
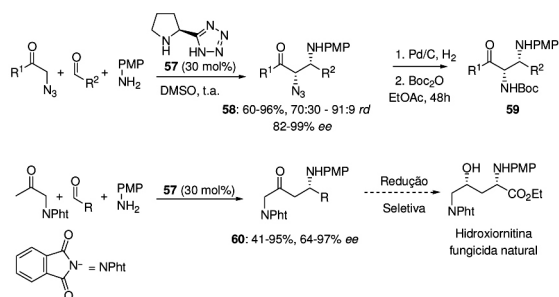


Figura 13. Aproximação antiperiplanar entre a enamina e a cetimina

Uma variante da reação de Mannich foi descrita por Barbas III empregando a pirrolidina quirais **57**, como catalisador. Neste trabalho, os autores descrevem a síntese das 1,2- e 1,4-diaminas quirais **58** e **60**, obtidas pela condensação de enaminas com azidocetonas ou ftalimidocetonas, respectivamente (Esquema 18).³⁵



Esquema 18. Síntese de compostos diaminados **58** e **60**

As reações onde os substituintes R e R² são derivados arila exigiram longos tempos reacionais (16-120 h), devido à estabilização por conjugação da enamina nucleofílica com o grupo arila. Ainda, grupos R¹ maiores também acarretaram queda na reatividade por questões de impedimento estérico. Uma simples hidrogenação de **58** (R¹ = Ph, R² = CO₂Et) na presença de Pd/C conduziu a um composto quirais 1,2-diaminado **59** de grande importância biológica, como por exemplo, na síntese de complexos derivados do agente anti-tumoral cisplatina. Os azidocompostos quirais **58** podem ser vistos também como substratos interessantes para diversificação em reações Click.³⁶ Já o derivado de **60** (R = CO₂Et) pode ser transformado na hidroxiorritina, um fungicida de origem natural, através de uma reação de redução seletiva.

O mecanismo para obtenção dos azidocompostos **58** passa por um estado de transição semelhante ao proposto por List e Houk (Figura 12). Particularmente, a desprotonação na posição α-azido e conseqüente formação da enamina mais substituída são favorecidas também pela estabilização por ressonância com o grupo azido. Já a formação das 1,4-diaminas **60** passa por um estado de transição **61**, onde a enamina formada preferencialmente é a menos substituída, por questão de impedimento estérico (Figura 14). A regioespecificidade do processo foi controlada pelo substituinte em posição α, no caso, azido (1,2-diaminas) ou ftalimido (1,4-diaminas).

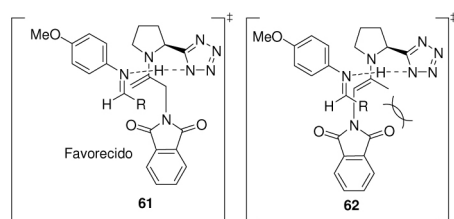
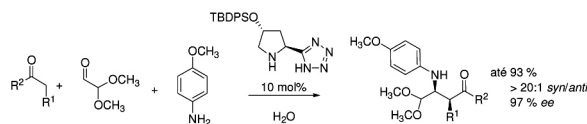


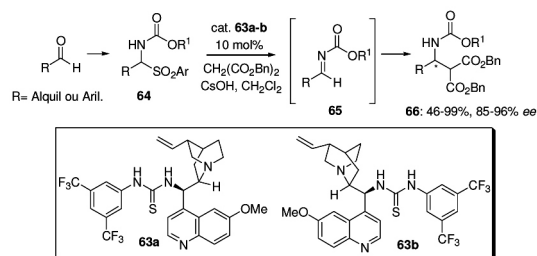
Figura 14. Estado de transição para formação de **60**

Hayashi e colaboradores publicaram uma extensão desta metodologia empregando como catalisador um derivado oxigenado de **57** (Esquemas 18 e 19). Essa modificação permitiu que as reações fossem realizadas na presença de água e sem adição de solvente orgânico. Os produtos desta reação de Mannich foram obtidos em altos excessos enantio- e diastereoisoméricos e com excelentes rendimentos (Esquema 19).³⁷



Esquema 19. Reação de Mannich em presença de água

Empregando como catalisadores os derivados **63a-b** do alcalóide cinchona, Deng e colaboradores desenvolveram um método que permitiu a síntese de alquil e aril β-aminoácidos protegidos **66**, utilizando aldeídos alifáticos e aromáticos (Esquema 20).³⁸ As alquil iminas **65** foram preparadas *in situ* a partir de α-amido-sulfonas **64**. Este novo protocolo permitiu a obtenção de **66** com altos excessos enantioméricos para os dois enantiômeros, dependendo do catalisador utilizado **63a** ou **63b**. A instabilidade no manuseio de **65** está associada à facilidade com que essas iminas sofrem tautomerização espontânea, sendo inviável o seu isolamento.



Esquema 20. Síntese de alquil e aril β-aminoácidos protegidos **66**

Reações de adição de Michael, cicloadições [4 + 2] e adição 1,3-dipolar

Não só a reação de adição aldólica foi alvo para as estratégias de organocatálise introduzidas por List e Barbas III. Outras reações orgânicas, tais como, as adições conjugadas, cicloadições e adições 1,3-dipolar também foram alvos dessa estratégia e os resultados obtidos vêm sendo publicados concomitantemente. No caso das reações de cicloadição, os resultados pioneiros foram relatados por MacMillan, que utilizou um catalisador quirais, derivado de imidazolidinona, em reações de Diels-Alder, adições 1,3-dipolar e em adições conjugadas.³⁹

Antes de discutirmos os recentes avanços envolvendo estas reações, faz-se necessária uma análise prévia da dupla reatividade de sistemas carbonilados frente a amins secundárias cíclicas. Conforme visto para as reações de adição aldólica e Mannich, um intermediário enamina é formado na reação, atuando como nucleófilo. Em sistemas carbonilados α,β-insaturados um intermediário imínio se forma preferencialmente, favorecendo aproximações de nucleófilos e reações pericíclicas. Esta dupla reatividade pode ser compreendida em termos dos orbitais moleculares de fronteira (Figura 15).

Uma análise do diagrama qualitativo de energia evidencia que na formação da enamina a partir de um sistema carbonilado, os orbitais moleculares de fronteira sofrem um aumento de energia por indução do nitrogênio alquilado. Em contraste, os orbitais H.O.M.O (Orbital Molecular Ocupado de mais alta Energia) e L.U.M.O (Orbital Molecular Desocupado de mais baixa energia) do composto carbonilado α,β-insaturado diminuem em energia com a formação do imínio, uma

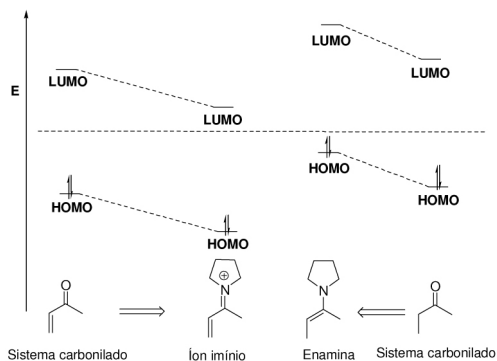
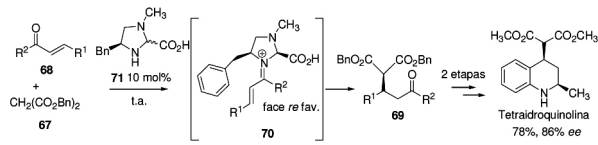


Figura 15. Diagrama qualitativo de energia dos orbitais HOMO e LUMO do íon imínio vs. enamina

vez que o nitrogênio nesta condição está deficiente eletronicamente. Sendo assim, a enamina reage preferencialmente como nucleófilo com o H.O.M.O de maior energia e o íon imínio como eletrófilo com o L.U.M.O de menor energia.⁴⁰

Jorgensen, explorando a reatividade do íon imínio em adições conjugadas, relatou os primeiros exemplos de adição de malonatos, como **67**, a enonas α,β -insaturadas, como **68**, catalisada pela imidazolidina **71** (Esquema 21).⁴¹ Esta metodologia permitiu o acesso a γ -ceto-ésteres **69** em bons rendimentos (58-99%) e excessos enantioméricos (77-99%). Nesta oportunidade, diferentes grupos R^1 foram testados e os melhores resultados foram aqueles utilizando derivados arila, contendo grupos doadores ou retiradores de elétrons.

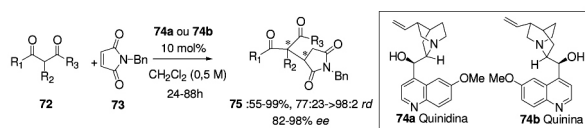


Esquema 21. Síntese de γ -ceto-ésteres **69**

O mecanismo para essa transformação se processa através da formação do íon imínio intermediário **70**, onde a face *re* da enona é a preferencial para a aproximação do malonato, uma vez que é a face oposta aos grupos volumosos presentes na pirrolidina. Os produtos γ -ceto-ésteres **69** foram empregados em sínteses totais, como por exemplo, na preparação enantiosseletiva da tetraidroquinolina.

A construção de centros quaternários de forma enantiosseletiva é alvo de intensas pesquisas em organocatálise, conforme visto para as reações de adição aldólica e Mannich. Em adições conjugadas pode-se citar o grupo de Bartoli, que descreveu um método muito elegante para a síntese de moléculas altamente funcionalizadas contendo dois centros estereogênicos, sendo que um deles é quaternário e substituído apenas por carbonos.⁴²

Esta metodologia consiste na adição conjugada estereosseletiva de substâncias 1,3-dicarbonilados, tais como **72**, a maleimida **73**, catalisada pelos alcalóides da classe das cinchonas (**74a-b**), que são classificados como pseudoenantiômeros (Esquema 22). O uso destes alcalóides permitiu o acesso às duas formas enantioméricas de **75**.

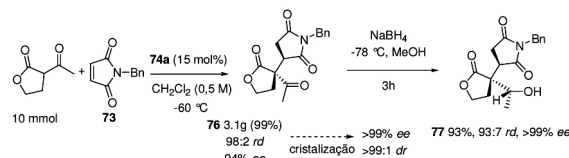


Esquema 22. Síntese estereosseletiva de **75**

Os produtos de adição **75** foram preparados com bons rendimentos e com alto controle da estereoquímica. Estudos cinéticos indicaram que

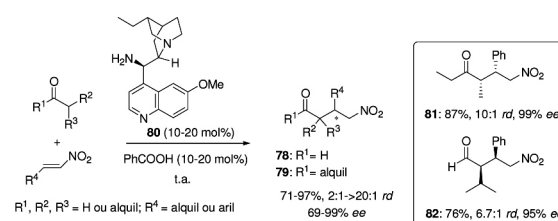
a reação é de primeira ordem com relação aos reagentes e, além disso, modificações na estrutura do catalisador mostraram que a hidroxila secundária é fundamental para as altas seletividades, pois pode estar envolvida em ligação de hidrogênio no estado de transição.

Um exemplo em escala de multigramas foi efetuado e o aduto de adição **76** foi obtido com uma alta pureza ótica, seguida de uma redução quimiosseletiva para fornecer **77** com três centros estereogênicos consecutivos (Esquema 23). Feitos os ajustes experimentais, esse exemplo mostra o potencial em adotar métodos organocatalisados na indústria farmacêutica para a preparação de fármacos de maior complexidade, cuja estrutura contenha centros quirais.



Esquema 23. Síntese de **77** em escala de multigramas

Os nitroalcenos vêm sendo bastante explorados como substratos para adições conjugadas, principalmente devido à alta reatividade dessas substâncias como eletrófilos. O grupo de Connon,⁴³ além de outros,⁴⁴ relatou recentemente a adição enantiosseletiva de aldeídos e cetonas a alquil e aril nitroalcenos, conduzindo aos respectivos aldeídos **78** e às cetonas do tipo **79**. A catálise foi efetuada pela diamina **80**, sendo o primeiro exemplo de um derivado de cinchona **80** atuando como intermediário enamina em reações de Michael organocatalisadas (Esquema 24).



Esquema 24. Preparação de aldeídos e cetonas quirais **78** e **79**

A metodologia mostrou-se bastante tolerante a vários grupos alquila e arila e uma seletividade *syn* foi observada na formação dos produtos, sendo a configuração (*S,S*) obtida para cetonas e (*R,R*) para aldeídos (Esquema 24, compostos **81** e **82**). Para justificar a inversão na estereoquímica frente aos substratos foram propostos dois estados de transição (**83** e **84**), onde o intermediário enamina (*E*) se aproxima preferencialmente pelas faces *re* e *si* do nitrocomposto, respectivamente (Figura 16). Este arranjo minimiza interações estéricas entre os resíduos alquílicos e os substituintes do catalisador.

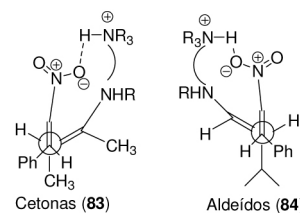
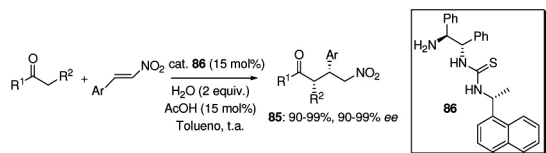


Figura 16. Aproximação mais favorável para cetonas e aldeídos

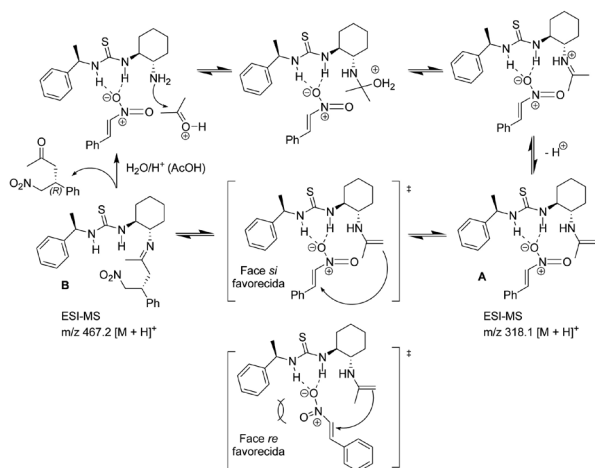
A adição de ácido benzóico como *co*-catalisador foi fundamental para a eficiência das reações, pois a ligação de hidrogênio formada entre o nitrogênio do sal quaternário de amônio e o grupo nitro de certa forma impediu a polimerização dos substratos nitroolefínicos, observada sem a adição do ácido.

Os catalisadores baseados em derivados de tiouréia também são utilizados intensamente em pesquisas envolvendo as reações de adições tipo Michael.⁴⁵ Recentemente, Tsogoeva descreveu a síntese enantiosseletiva de γ -nitroketonas **85** a partir de cetonas, catalisada por um derivado quiral de tiouréia **86** (Esquema 25).⁴⁶



Esquema 25. Síntese enantiosseletiva de γ -nitroketonas **85**

A proposta mecanística para esta transformação está apresentada no Esquema 26 e consiste na formação da enamina **87**, proveniente de um ataque nucleofílico da amina primária do catalisador no aldeído. O derivado nitro é ancorado no catalisador através de ligações de hidrogênio envolvendo um oxigênio e os dois hidrogênios ácidos da tiouréia, facilitando a aproximação preferencial pela face *si* do derivado nitro que justifica a estereoquímica do produto **85**.

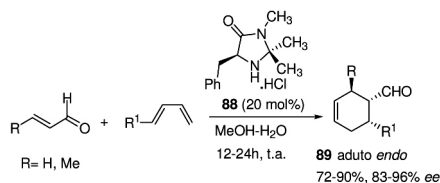


Esquema 26. Mecanismo proposto para reação de formação de **85**

A conformação que permitiria uma aproximação pela face *re* do nitrocomposto é de maior energia, devido à repulsão eletrônica entre o oxigênio do grupo nitro e o resíduo fenil. Essa proposta mecanística foi suportada por cálculos teóricos, que indicaram a complexação por apenas um oxigênio do grupo nitro, e por espectrometria de massas com ionização por *electrospray*, que permitiu a interceptação e caracterização dos intermediários **A** e **B**.

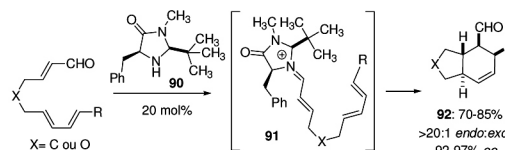
As reações de cicloadição organocatalisadas também assumem posição de destaque entre as reações de formação de novas ligações C-C e metodologias baseadas em catálise utilizando-se moléculas orgânicas foram desenvolvidas simultaneamente com as reações de adição aldólica, Mannich e adições conjugadas.

MacMillan, explorando a reatividade dos íons imínio, descreveu um método utilizando como catalisador a imidazolidinona **88**, para obtenção enantiosseletiva de adutos *endo* **89** (Esquema 27).³⁹



Esquema 27. Reação de Diels-Alder para formação de **89**

Esses resultados estimularam o desenvolvimento de uma nova imidazolidinona **90** baseada em **88**. Esse novo catalisador foi considerado como sendo de “segunda geração”. MacMillan utilizou essa nova imidazolidinona para relatar os primeiros exemplos de reações de Diels-Alder intramolecular organocatalisadas.⁴⁷ Esta versão forneceu os cicloadutos **92** em altas seletividades (> 20:1 *endo:exo*, 92-97% *ee*) gerando quatro centros estereogênicos, simultaneamente (Esquema 28).

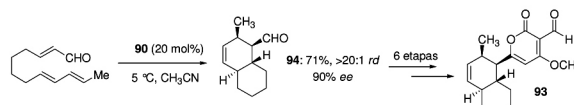


Esquema 28. Versão intramolecular para reação de Diels-Alder organocatalisada

O sucesso desta metodologia deve-se à formação do intermediário imínio **91**, que provoca uma diminuição de energia do LUMO do dienófilo facilitando a reação com o dieno e, à reversibilidade na formação do íon imínio.

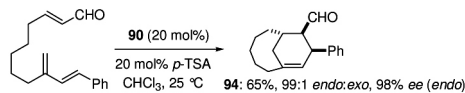
A origem da estereosseletividade neste processo pode ser explicada basicamente por dois aspectos: altos níveis de controle na geometria do íon imínio **91**, o isômero *E* é formado para evitar interações desfavoráveis entre a olefina e o grupo *tert*-butila e, os grupos benzila e *tert*-butila presentes na estrutura do catalisador bloqueiam a face *si* do substrato olefina, expondo a face *re* para a reação.

Essa metodologia foi aplicada em síntese total, como por exemplo, na síntese da Solanapirona D **93**, um metabólito de origem marinha. A síntese foi descrita em seis etapas a partir do cicloaduto **94**, sendo que todos os centros estereogênicos contidos na estrutura do produto natural foram criados e controlados na etapa de cicloadição (Esquema 29). Em uma abordagem anterior, o composto Solanapirona D **93** foi obtido em 19 etapas.⁴⁸ Na estratégia descrita por MacMillan, utilizando uma reação de Diels-Alder organocatalítica, a síntese foi finalizada em 7 etapas.



Esquema 29. Síntese total da Solanapirona D **93**

Visando demonstrar a aplicabilidade da imidazolidinona **90** como catalisador para reação de Diles-Alder, MacMillan empregou-a em estudos que tinham como objetivo a preparação de anéis superiores. Dessa forma, a síntese estereosseletiva do composto **94** foi realizada utilizando uma reação de Diels-Alder intramolecular com substrato tipo II (Esquema 30).⁴⁷ Esta metodologia permitiu o acesso a anéis complexos, com alto controle da estereoquímica.



Esquema 30. Obtenção do biciclo **94** a partir do substrato Tipo II

Jorgensen também explorou reações de cicloadição empregando um organocatalisador. A pirrolidina quiral **95** foi utilizada como catalisador em uma reação Hetero-Diels-Alder (HDA) enantiosseletiva com demanda inversa de elétrons.⁴⁹ Cicloadutos, tais como **96**, foram preparados em bons rendimentos e altos excessos enantioméricos (Esquema 31).

Um ciclo catalítico foi proposto para essa transformação (Figura 17). Inicialmente observa-se a formação da enamina **A** que, por indução do nitrogênio terciário, deixa a olefina (dienófilo) rica em

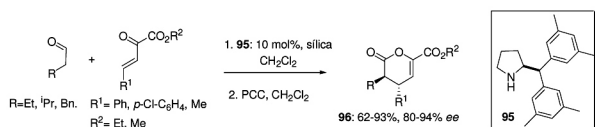
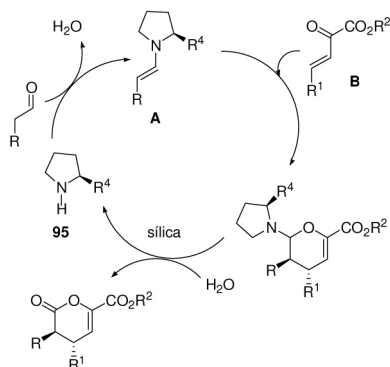
Esquema 31. Síntese enantiosseletiva dos cicloadutos **96**

Figura 17. Ciclo catalítico para reação HDA

elétrons para reagir com o dieno eletrodeficiente **B**. O aduto formado sofre uma hidrólise em presença de sílica, regenerando o catalisador **95**, que volta a atuar no ciclo catalítico.

Segundo os autores, a estereoquímica observada na formação dos produtos foi justificada pelo estado de transição apresentado na Figura 18. A seletividade é governada pelos substituintes arila da enamina que bloqueiam a face *si* do alceno, permitindo a aproximação do dieno pela face *re*.

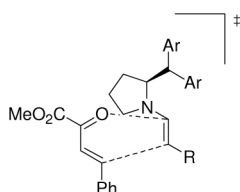
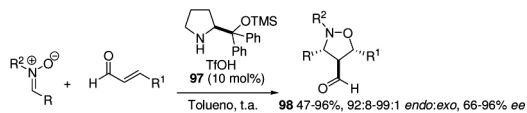


Figura 18. Seletividade endo para a reação HDA

A reação de cicloadição 1,3-dipolar é uma estratégia bastante utilizada para síntese de heterociclos. Recentemente, o grupo de Nevalainen propôs a síntese enantiosseletiva de heterociclos utilizando a pirrolidina modificada **97** como catalisador.⁵⁰ Neste trabalho, os cicloadutos **98** foram obtidos a partir da condensação entre aldeídos α,β -insaturados e nitronas, em altas enantiosseletividades (Esquema 32).

Esquema 32. Síntese de heterociclos **98** por adição 1,3-dipolar

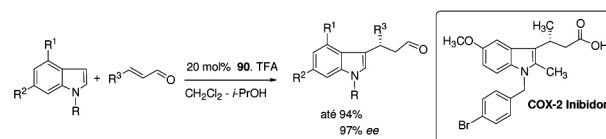
Diante da estereosseletividade obtida experimentalmente foi proposta uma aproximação pela face *si* de um intermediário imínio (*E*) como sendo de menor energia e isto se deve ao fato das fenilas e o substituinte sililado do imínio se posicionarem de modo a bloquear a aproximação da nitrona pela face *re*.

Alquilações

Assim como as reações do tipo aldol, Mannich, adições conjugadas e cicloadições, as reações de alquilação são também utilizadas como estratégia para a criação de uma nova ligação C-C. Sendo assim, organocatalisadores também vêm sendo utilizados nessas reações, com

o intuito de se obter compostos quirais com altas seletividades.

Baseado no conceito de ativação por íon imínio, MacMillan e colaboradores relataram um método elegante para a alquilação enantiosseletiva de indóis, empregando a imidazolidinona **90** como catalisador e TFA (ácido trifluoroacético) como *co*-catalisador.⁵¹ Nesta estratégia os produtos de alquilação foram obtidos em altos rendimentos e excessos enantioméricos. Uma aplicação direta desta metodologia foi descrita na síntese enantiosseletiva de um potente inibidor de COX-2, que foi executada com 87% de *ee* e 82% de rendimento para duas etapas (Esquema 33).



Esquema 33. Alquilação enantiosseletiva de indóis

Recentemente, MacMillan estendeu o uso deste catalisador para alquilação seletiva de aldeídos, ainda restrita na literatura. O sucesso da metodologia deve-se a um novo conceito de catálise baseado em uma ativação via S.O.M.O (Orbital Molecular de Mais Alta Energia Ocupado por um elétron) (Figura 19).⁵²

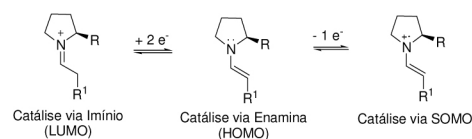
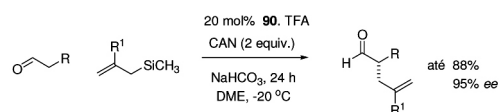


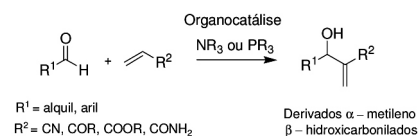
Figura 19. Novo conceito de catálise via ativação pelo SOMO

O catalisador **90** em presença de um meio oxidante permitiu a obtenção de α -alquil-aldeídos quirais em altos rendimentos e excessos enantioméricos (Esquema 34). Esta metodologia foi ainda estendida para α -heteroarilação, ciclização de olefinas e α -vinilação de aldeídos.⁵³

Esquema 34. α -Alquilação de aldeídos

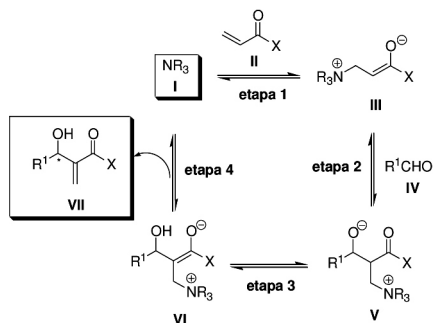
Reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH): desenvolvimento de versões assimétricas

A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH), conhecida desde 1968,⁵⁴ também está incluída na classe de reações utilizadas na formação de uma nova ligação carbono-carbono. Essa transformação apresenta uma das maiores eficiências de átomos entre as reações orgânicas conhecidas na atualidade, além de ser um exemplo de uma reação organocatalítica. Essa reação que consiste em uma condensação entre carbonos eletrofílicos de uma substância carbonilada (geralmente, um aldeído) e a posição α de uma olefina ativada (derivado acrílico) por grupos retiradores de elétrons, catalisada por uma amina terciária ou fosfina, leva à formação de uma nova ligação σ C-C em um produto altamente funcionalizado, de grande potencialidade sintética (Esquema 35).⁵⁵



Esquema 35. Esquema geral para a reação de MBH

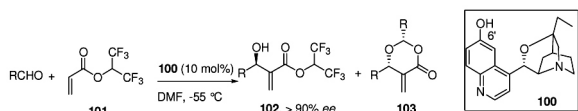
O mecanismo mais aceito para as reações de MBH envolve quatro etapas (Esquema 36).⁵⁶ Na primeira, ocorre uma adição de Michael do catalisador (amina terciária **I** ou fosfina) ao sistema α,β -insaturado **II**, gerando o *zwitterion* **III**. A condensação aldólica entre **III** e o aldeído **IV** gera o alcóxido **V**, que sofre uma transferência de próton, fornecendo o enolato **VI**. Neste estágio, a decomposição deste intermediário gera o produto β -hidroxi- α -metileno carbonilado **VII**, com regeneração do catalisador **I**.



Esquema 36. Mecanismo geral da reação de MBH

Esforços vêm sendo realizados visando o desenvolvimento de uma versão assimétrica geral para essa reação. Quatro estratégias vêm sendo exploradas com sucesso relativo: uso de um acrilato quirial, uso de um aldeído quirial, uso do meio reacional quirial ou, então, o uso de uma base (amina ou fosfina) quirial. Dessas quatro possíveis abordagens somente aquela que utiliza uma base quirial é que tem dado os melhores resultados.

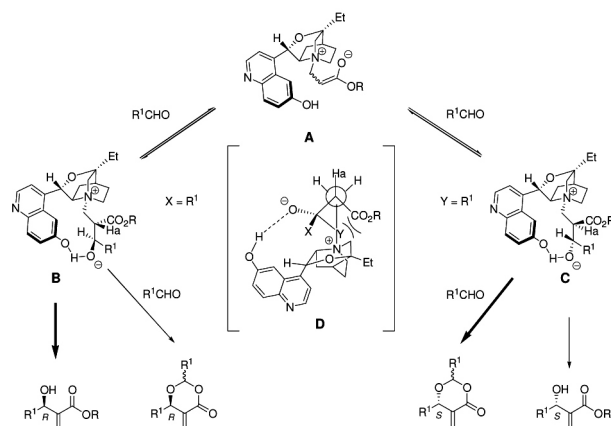
Em se tratando do uso de aminas quirais, Drewes⁵⁷ e Markó,⁵⁸ em trabalhos independentes, relataram resultados promissores. Esses autores evidenciaram que a presença de um grupo OH livre na estrutura de catalisadores derivados de aminas quirais estabiliza o intermediário oxi-ânion **V** (Esquema 36), sendo crucial para indução assimétrica. A partir desse precedente, o grupo de Hatakeyama descreveu um método elegante para a preparação de adutos de MBH, como **102**, em altas enantiosseletividades.⁵⁹ A metodologia consistiu no emprego da β -isocupreidina (β -ICD) **100**, proveniente da quinidina **74a**, no acoplamento entre o alceno ativado **101** e aldeídos, alifáticos e aromáticos (Esquema 37).



Esquema 37. Reação de MBH assimétrica catalisada por β -ICD **100**

O mecanismo proposto para essa reação evidencia a importância da hidroxila da posição 6' da β -ICD no processo catalítico, além de explicar a estereoquímica dos adutos **102** (Esquema 38).

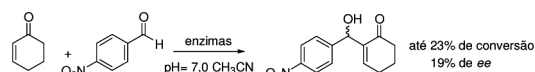
Segundo o mecanismo proposto, ocorre inicialmente uma adição de Michael da β -ICD no alceno ativado **101** para fornecer os enolatos (*E/Z*) representados por **A**. Estes enolatos reagem com o aldeído (RCHO) para formar uma mistura complexa de diastereoisômeros cujos intermediários mais estáveis estão representados por **B** e **C**, que são estabilizados por ligação de hidrogênio intramolecular entre o oxi-ânion e o OH da posição 6' da β -ICD. Além disso, estas duas conformações **B** e **C** possuem requisitos estereoeletrônicos para subsequentes reações E2 ou E1cb. Entretanto, a conformação **C** sofre severas interações estereas entre o éster e o grupo R, representado em **D**, dificultando a eliminação. Este efeito proporciona uma reação entre **C** e outra molécula de aldeído para formação da dioxanona **103**. Por outro lado, a conformação **B** sofre rápida eliminação para conduzir ao



Esquema 38. Mecanismo da reação de MBH assimétrica catalisada por β -ICD **100**

aduto de MBH **102**. Pelo mecanismo pode-se perceber também que todos os intermediários coexistem em equilíbrio, caracterizando este método como uma resolução química. Essa metodologia só funciona com o acrilato ativado **101**. Com outros acrilatos a seletividade obtida foi muito baixa. A possibilidade de se utilizar um único acrilato é uma severa limitação para a utilização geral dessa metodologia.

Uma abordagem mais moderna e diferente das quatro mais comumente utilizadas no desenvolvimento de versões assimétricas para a reação de Morita-Baylis-Hillman foi descrita recentemente por Reetz.⁶⁰ Estes autores utilizaram, pela primeira vez, enzimas para catalisar essa reação. Os resultados preliminares mostraram baixas porcentagens de conversão e de enantiosseletividades, porém a relevância destes estudos está relacionada com a abertura de novas perspectivas para testes de outras enzimas e planejamento de novos catalisadores à base de moléculas orgânicas (Esquema 39).



Esquema 39. Primeiros exemplos do uso de enzimas em reações de MBH

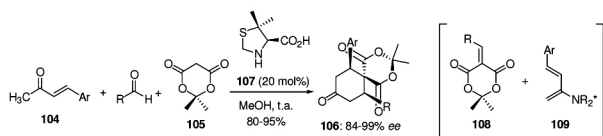
Reações dominó

As reações dominó organocatalisadas surgiram com o advento da organocatálise principalmente no que diz respeito aos aspectos mecanísticos, como por exemplo, a dupla reatividade das aminas secundárias, ora atuando como intermediário tipo enamina, ora como íon imínio, permitindo promover vários tipos de reações através de diferentes modos de atuação.

Em sua maioria, as reações dominó são caracterizadas por mimetizar processos biológicos. Essa característica é responsável pela grande versatilidade destas reações em síntese, já que, de maneira geral, economizam no número de etapas necessárias para a preparação de esqueletos complexos, bem como na purificação de intermediários. A eficiência de um processo dominó está relacionada com o número de novas ligações C-C formadas, centros estereogênicos e complexibilidade molecular.⁶¹

Barbas III e colaboradores, explorando reações dominó organocatalisadas, descreveram um método bastante elegante para a preparação de anéis espiro, empregando uma reação assimétrica dominó Knoevenagel/Diels-Alder. Substâncias espiro, como **106**, foram obtidas em altos rendimentos e excessos enantioméricos, a partir da enona **104**, aldeídos variados e o ácido de Meldrum **105** (Esquema 40).⁶²

Analisando esta reação multicomponente observamos que, inicialmente, ocorre uma reação de Knoevenagel entre o aldeído e o

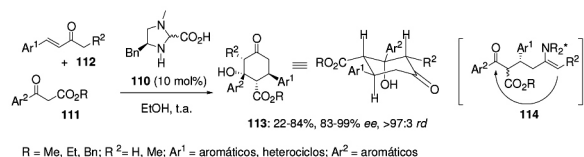


Esquema 40. Obtenção dos espiro compostos **106**

ácido de Meldrum **105** para formar a olefina **108**. Em uma segunda etapa, a amina quiral **107** ativa a enona **104** na forma de enamina **109** que promove a reação de Diels-Alder. Os produtos espiro **106** são obtidos após hidrólise e liberação do catalisador para atuar em um novo ciclo catalítico.

Baseado em dados de cristalografia de raios-X e em cálculos teóricos (AM1) foi proposto um estado de transição para a reação de Diels-Alder que justifica a sua estereosseletividade. Uma aproximação pela face *si* da olefina se mostrou de menor energia, além da constatação de uma ligação de hidrogênio entre a porção ácido carboxílico e a carbonila do ácido de Meldrum. Esta metodologia foi posteriormente estendida para versões mais elaboradas, utilizando quatro componentes e para reações heterodominó.⁶³

O grupo de Jorgensen, utilizando a imidazolidina **110** como catalisador, descreveu os primeiros exemplos para uma reação de Michael/aldol entre β -ceto-ésteres **111** e cetonas α,β -insaturadas **112**.⁶⁴ Nesta metodologia foram obtidas cicloexanonas opticamente ativas **113** contendo até quatro novos centros estereogênicos, em altas estereosseletividades (Esquema 41).

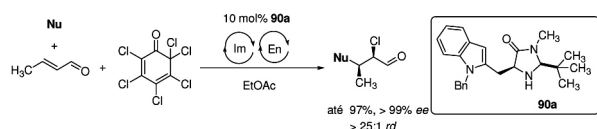


Esquema 41. Síntese das cicloexanonas quirais **113**

A reação se processa com uma reação de Michael intermolecular entre **111** e **112**, conduzindo ao intermediário enamina **114** que promove uma reação de adição aldólica intramolecular. A estereosseletividade do processo é assegurada nesta etapa (aldol), onde os substituintes mais volumosos vão ocupar preferencialmente as posições equatoriais e este posicionamento se dá em relação ao centro previamente definido na reação de Michael.

A imidazolidina neste processo atua como ativador imínio/enamina e como base na abstração de próton. Uma extensão desta metodologia foi descrita utilizando-se derivados sulfonil-acetofenonas ao invés de β -ceto-ésteres.⁶⁵

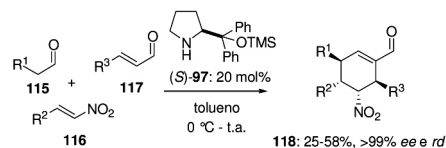
Recentemente, MacMillan e colaboradores combinando os conceitos de ativação via imínio e enamina, empregaram um catalisador derivado de imidazolidinona para preparar compostos enantiopuros de maior complexidade. Para tal, aldeídos α,β -insaturados foram colocados em presença de um eletrófilo e um nucleófilo para fornecer compostos carbonilados em altos rendimentos e seletividades (Esquema 42).⁶⁶



Esquema 42. Catálise orgânica em cascata

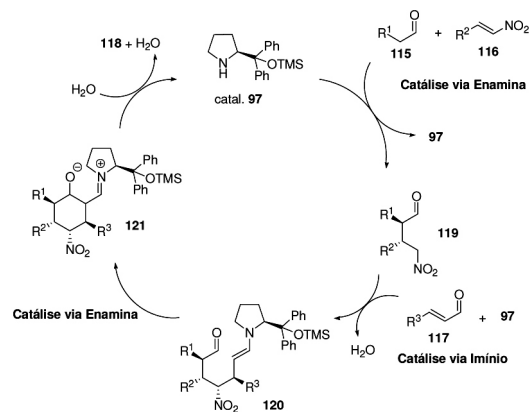
Enders e colaboradores explorando a catálise com pirrolidinas relataram um método eficiente para obtenção de cicloexenos *tetra*-

substituídos.⁶⁷ Estes compostos foram obtidos a partir de uma reação dominó Michael/Michael/aldol com controle na formação de quatro centros assimétricos consecutivos. A reação ocorreu na presença de três componentes: o aldeído **115**, o nitroaleno **116** e o aldeído α,β -insaturado **117** e sob catálise da amina secundária **97**. Como resultado desta mistura, os compostos **118** foram obtidos em altas seletividades (Esquema 43).



Esquema 43. Síntese estereosseletiva de **118**

O mecanismo para essa reação pode ser visualizado pelo ciclo catalítico (Esquema 44). Inicialmente o catalisador **97** ativa o aldeído **115** na forma de enamina que se adiciona seletivamente ao nitrocomposto **116**. O produto da condensação ao sofrer hidrólise conduz ao intermediário **119**. Em seguida, o aldeído **117** é ativado na forma do seu íon imínio, que sofre então uma adição de Michael seletiva do intermediário **119**. O resultado desse acoplamento é a enamina **120** que, através de uma reação de adição aldólica intramolecular, gera o imínio **121**. Este, após sofrer uma hidrólise, conduz ao produto **118**, liberando a pirrolidina **97** para atuar em um novo ciclo catalítico.



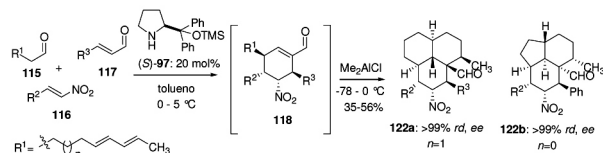
Esquema 44. Ciclo catalítico para formação de **118**

A quimiosseletividade do processo é justificada pela maior reatividade de nitroalenos em relação a aldeídos α,β -insaturados, em adições de Michael. Deste modo, a enamina formada na primeira etapa do ciclo catalítico reage mais rapidamente com o nitrocomposto **116** comparado ao aldeído **117**. Além disso, pode-se observar que o produto final **118** também é um aldeído α,β -insaturado, porém, por questões de impedimento estereo o aldeído **117** reage preferencialmente via imínio.

O alto controle da estereoquímica deve-se inicialmente à primeira adição de Michael, a qual se processa com excelentes diastereo- e enantioseletividades. Na etapa seguinte esta seletividade é mantida ou enriquecida devido à interação estérea favorável entre os intermediários imínio, formado pela reação entre o aldeído **117**, o catalisador **97** e o aldeído **119**.

Visando estender o escopo dessa reação, Enders substituiu o substituinte R^1 do aldeído **115** por um dieno conjugado, com o objetivo de realizar uma versão dominó, que incluía agora uma reação de cicloadição [4+2] intramolecular.⁶⁸ Nas condições experimentais iniciais o produto de cicloadição foi isolado em quantidades mínimas, porém com a introdução de um ácido de Lewis (Me_2AlCl) os cicloadutos **122a-b** foram obtidos em rendimentos comparados e

em altas seletividades (Esquema 45). Esta metodologia permitiu a síntese de moléculas cíclicas de alta complexidade, contendo até oito centros estereogênicos.



Esquema 45. Síntese estereosseletiva dos triciclos **122**

De posse dos dados de RMN e de cristalografia de raios-X foi possível propor estados de transição que justificam o completo controle da estereoquímica na formação dos produtos **122a-b** (Figura 20). Uma análise da proposta dos estados de transição mostra que uma aproximação *endo* é favorecida em ambos os casos ($n = 0$ ou 1), pois minimiza interações não-ligantes entre os grupos fenila e nitro.

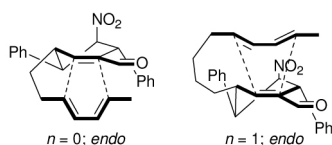


Figura 20. Estados de transição que justificam a estereoquímica de **122**

CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Desde o seu ressurgimento em 2000, a organocatálise vem se mostrando como uma alternativa eficiente para as reações catalisadas por metais, na preparação de biomoléculas, fármacos e produtos naturais complexos. Em poucos anos de estudos foi possível mimetizar processos enzimáticos com a síntese de substâncias de ocorrência natural, como por exemplo, os carboidratos.

Os catalisadores utilizados são de baixo custo, disponíveis comercialmente ou facilmente preparados em ambas as formas enantioméricas. Além disso, a ausência de um metal como centro catalítico evita completamente o problema tecnológico causado pela purificação de produtos farmacológicos contaminados com traços de metais.⁶⁹ Além do mais, a ausência de um metal responde pela baixa toxicidade associada aos processos organocatalisados. Em sua maioria, as reações organocatalisadas não requerem atmosferas inertes, solventes anidros e altas temperaturas (existem vários exemplos, nos quais as reações são efetuadas a temperatura ambiente).

Apesar da grande versatilidade das reações catalisadas por moléculas orgânicas, ainda existem alguns desafios a serem contornados. A maioria das reações descrita até o presente momento utiliza grande quantidade de catalisador, algo em torno de 10 a 20 mol%, que é uma quantidade grande quando comparada com os métodos catalisados, por exemplo, por metais de transição (algumas reações utilizam 0,01 mol%). Essas reações também utilizam solventes orgânicos, o que pode restringir o seu uso como uma alternativa de química sustentada. Apesar desses problemas, que poderão ser contornados em breve, essa forma de catalisar reações orgânicas pode trazer para a nossa realidade diária a mesma eficiência que observamos na catálise enzimática de processos biológicos.

Pelo exposto, as metodologias empregando organocatálise com aminas quirais apresentam enorme potencial para aplicação em processos industriais, na obtenção de fármacos quirais em altos rendimentos e em altas seletividades. Muito provavelmente presenciaremos o desenvolvimento de novas tecnologias baseadas nessa estratégia, que apresenta um enorme campo para crescimento e inovação tecnológica.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem ao Prof. L. C. Dias pelas discussões.

REFERÊNCIAS

- Alexakis, A.; *Chimia* **2007**, *61*, 212; Hajos, Z. G.; Parrish, D. R.; *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615; Hajos, Z. G.; Parrish, D. R.; *Patente Alemã DE 2,102,623*, **1978** (CA, **1978**, 88, 62529).
- Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1971**, *10*, 496; Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R.; *Patente Alemã DE 2014757*, **1971** (CA, **1972**, 76, 14180); Lohray, B. B.; *Curr. Science* **2001**, *81*, 1519; List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- Para revisões em reações organocatalíticas, ver: Dalko, P. I.; Moisan, L.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138; Dondoni, A.; Massi, A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638; Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C.; McNally, A.; Vo, N. T.; *Drug Disc. Today* **2007**, *12*, 8; List, B.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413 (número especial inteiramente dedicado à Organocatálise); Houk, K. N.; List, B.; *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 487 (número especial inteiramente dedicado à organocatálise assimétrica); Richmond, J. P.; *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1007 (número especial inteiramente dedicado à organocatálise); Kocovsky, P.; Malkov, A. V.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 243 (número especial inteiramente dedicado ao uso de organocatálise em síntese orgânica).
- List, B.; Yang, J. W.; *Science* **2006**, *313*, 1584.
- SciFinder - www.scifinder.com, acessada em Maio de 2008.
- Danishefsky, S. J.; Cain, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4975.
- Agami, C.; Meynier, F.; Puchot, C.; Guilhem, J.; Pascard, C.; *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1031.
- Notz, W.; List, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386.
- Zhong, G.; Hoffman, T.; Lerner, R. A.; Danishefsky, S. J.; Barbas III, C. F.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2481; Zhong, G.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3738.
- Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16; Martin, H.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475.
- Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911; Alleman, C.; Gordillo, R.; Clemente, F. R.; Cheong, P. H-Y.; Houk, K. N.; *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558.
- Mase, N.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4369.
- Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798.
- Mase, N.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2420.
- Northrup, A. B.; Mangion, I. K.; Hetteche, F.; MacMillan, D. W. C.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152.
- Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C.; *Science* **2004**, *305*, 1752.
- Enders, D.; Grondal, C.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1210.
- Enders, D.; Palecek, J.; Grondal, C.; *Chem. Commun.* **2006**, 655.
- Suri, J. F.; Mitsumori, S.; Albertshofer, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3822.
- Ramasasthy, S. S. V.; Zhang, H.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 288.
- Ramasasthy, S. S. V.; Albertshofer, K.; Utsumi, N.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5572.
- Li, H.; Wang, B.; Deng, L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 732.
- Mandal, T.; Samanta, S.; Zhao, C-G.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 943.
- Mannich, C.; Krosche, W.; *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647; Para algumas revisões sobre essa reação veja: Kleinmann, E. F. Em *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., eds.; Pergamon Press: New York, 1991, vol. 2, chapter 4.1; Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044; Kobayashi, S.; Ishitani, H.;

- Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069; Denmark, S.; Nicaise, O. J.-C. Em *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., eds.; Springer: Berlin, 1999, vol. 2, p. 93; *Enantioselective Synthesis of α -Amino Acids*; Juaristi, E., ed.; Weinheim: Berlin, 1997; Bergmeier, S. C.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2561; Córdova, A.; *Acc. Chem. Res.* **2004**, *24*, 102; Pellissier, H.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2143; Friestad, G. K.; Mathies, A. K.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2541.
25. List, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336; List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827.
26. Notz, W.; Tanaka, F.; Watanabe, S.; Chowdari, N. S.; Turner, J. M.; Thayumanavan, R.; Barbas III, C. F.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9624.
27. Hayashi, Y.; Tsuboi, W.; Ashimine, I.; Urushima, T.; Shoji, M.; Sakai, K.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3677.
28. Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1249.
29. Bøgevig, A.; Juhl, K.; Kumaragurubaran, N.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790; List, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656.
30. Zhong, G. A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4247.
31. Yang, J. W.; Stadler, M.; List, B.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 609.
32. Vesely, J.; Rios, R.; Ibrahim, I.; Córdova, A.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 421.
33. Zhuang, W.; Saaby, S.; Jørgensen, K. A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4476.
34. Hotta, N.; Touota, T.; Matsuoka, K.; Shigeta, Y.; Kikkawa, R.; Kaneko, T.; Takahashi, A.; Sugimura, K.; Koike, Y.; Ishii, J.; Sakamoto, N.; *Diabetes Care* **2001**, *24*, 1776.
35. Chowdari, N. S.; Ahmad, M.; Albertshofer, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2839.
36. Wu, P.; Feldman, A. K.; Nugent, A. K.; Hawker, C. J.; Scheel, A.; Voit, B.; Pyun, J.; Fréchet, J. M. J.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928.
37. Hayashi, Y.; Urushima, T.; Aratake, S.; Okano, T.; Obi, K.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 21.
38. Song, J.; Shih, H.-W.; Deng, L.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 603.
39. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243; Jen, W. S.; Wiener, J. J. M.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874; Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172.
40. List, B.; *Chem. Commun.* **2006**, 819.
41. Halland, N.; Aburel, P. S.; Jørgensen, K. A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *43*, 661.
42. Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Cavalli, A.; Locatelli, M.; Mazzanti, A.; Ricci, P.; Sambri, L.; Melchiorre, P.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4966.
43. McCooey, S. H.; Connon, S. J.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 599.
44. Albertshofer, K.; Thayumanavan, R.; Utsumi, N.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 693; Mase, N.; Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2527; Reyes, E.; Vicário, J. L.; Badía, D.; Carrilo, L.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6135; Xue, D.; Chen, Y.-C.; Wang, Q.-W.; Cun, L.-F.; Zhu, J.; Deng, J.-G.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5293; Wang, J.; Li, H.; Zu, L.; Wang, W.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1391.
45. Wang, J.; Li, H.; Duan, W.; Zu, L.; Wang, W.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4713; Cao, Y.-J.; Lai, Y.-Y.; Wang, X.; Li, Y.-J.; Xiao, W.-J.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 21; Tsogoeva, S. B.; Wei, S.; *Chem. Commun.* **2006**, 1451; Liu, K.; Cui, H.-F.; Nie, J.; Dong, K.-Y.; Li, X.-J.; Ma, J.-A.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 923.
46. Wei, S.; Yalalov, D. A.; Tsogoeva, S. B.; Schmatz, S.; *Catal. Today* **2007**, *121*, 151.
47. Wilson, R. M.; Jen, W. S.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11616.
48. Hagiwara, H.; Kobayashi, K.; Miya, S.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Ando, M.; Okamoto, T.; Kobayashi, M.; Yamamoto, I.; Ohtsubo, S.; Kato, M.; Uda, H.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5969.
49. Juhl, K.; Jørgensen, K. A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1498.
50. Chow, S. S.; Nevalainen, M.; Evans, C. A.; Johannes, C. W.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 277.
51. Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172.
52. Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.-B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C.; *Science* **2007**, *316*, 582; Jang, H. Y.; Hong, J. B.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004.
53. Kim, H.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 398.
54. Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815; Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D.; DE 2155113, 1972 (*CA* **1972**, *77*, 434174); Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001; Ciganek, E.; *Organic Reactions* **1997**, vol. 51, cap. 2, p. 201-350; Almeida, W. P.; Coelho, F.; *Quim. Nova* **2000**, *23*, 98; Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Satyanarayana, T.; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811.
55. Para alguns exemplos do uso de adutos de Morita-Baylis-Hillman na síntese de produtos naturais e fármacos, ver: Amarante, G. W.; Rezende, P.; Cavallaro, M.; Coelho, F.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3744; Silveira, G. P. C.; Coelho, F.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6477; Coelho, F.; Rossi, R. C.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2797; Mateus, C. R.; Coelho, F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 386; Masunari, A.; Trazzi, G.; Ishida, E.; Coelho, F.; Almeida, W. P.; *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2127; Almeida, W. P.; Coelho, F.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 937.
56. Hill, J. S.; Isaacs, N. S.; *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 285; Silva, L. S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; Eberlin, M. N.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4330; Santos, L. S.; da Silveira Neto, B. A.; Consorti, C. S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; Eberlin, M. N.; Dupont, J.; *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, *19*, 731.
57. Drewes, S. E.; Freese, S. D.; Emslie, N. D.; Roos, G. H. P.; *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1565.
58. Markó, I. E.; Giles, P. R.; Hindley, N. J.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1015.
59. Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219; Nakano, A.; Kawahara, S.; Akamatsu, S.; Morokuma, K.; Nakatani, M.; Iwabuchi, Y.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 381.
60. Reetz, M. T.; Mondière, R.; Carballeira, J. D.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1679.
61. Enders, D.; Grondal, C.; Hüttl, M. R. M.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570.
62. Ramachary, D. B.; Chowdari, N. S.; Barbas III, C. F.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4233.
63. Ramachary, D. B.; Barbas III, C. F.; *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5323; Ramachary, D. B.; Anebousevly, K.; Chowdari, N. S.; Barbas III, C. F.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5838.
64. Halland, N.; Aburel, P. S.; Jørgensen, K. A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1272.
65. Pulkkinen, J.; Aburel, P. S.; Halland, N.; Jørgensen, K. A.; *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1077.
66. Huang, Y.; Walji, A. M.; Larsen, C. H.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051; Walji, A. M.; MacMillan, D. W. C. *Synlett* **2007**, 1477.
67. Enders, D.; Hüttl, M. R. M.; Grondal, C.; Raabe, G.; *Nature* **2006**, *441*, 861.
68. Enders, D.; Hüttl, M. R. M.; Runsink, J.; Raabe, G.; Wendt, B.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 467.
69. *Catalysis of Organic Reactions*, 1st ed., Marcel Dekker: New York, 1988, cap. 18.