

L-Prolina e seus Derivados na Reação de Morita-Baylis-Hillman: uma (RE)visão Geral

L-proline and its Derivatives in the Morita-Baylis-Hillman Reaction: A General (RE)view

Renato C. Silva Lessa *,^a

^aUniversidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Outeiro São João Batista, CEP 24020-141, Niterói-RJ, Brasil.

*E-mail: renatolessa@id.uff.br

Recebido: 14 de Julho de 2020

Aceito: 9 de Fevereiro de 2021

Publicado online: 24 de Março de 2021

Since its first publication in the end of 1960s, Morita-Baylis-Hillman (MBH) reaction represented an important achievement to synthetic chemistry. The obtainable products are multifunctionalized, serving as an important building block for more complex molecular frameworks, and the aza version (aza-MBH) enabled the synthesis of derivatives with nitrogenated functions. However, the challenging behind those reactions is the asymmetric version. So, this article purpose is to discuss L-proline and its derivatives applications in asymmetric MBH and aza-MBH reaction and show the obtainable products structural diversity.

Keywords: Green chemistry; asymmetric catalysis; amine catalyst

1. Prólogo

Os primeiros relatos da reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) datam de 1968, por parte de Morita¹ e colaboradores, e de 1972, por parte de Baylis e Hillman.² Em seus trabalhos o processo da adição de compostos carbonílicos α,β -insaturados **1** à aldeídos **2a** foi reportado como uma estratégia útil, versátil e promissora para formação de ligações C-C do tipo σ , de modo a obter os adutos **3a**. (Esquema 1). Sendo a diferença entre as metodologias, os catalisadores empregados. No trabalho de Morita e colaboradores, fosfinas, e no de Baylis e Hillman, aminas terciárias.

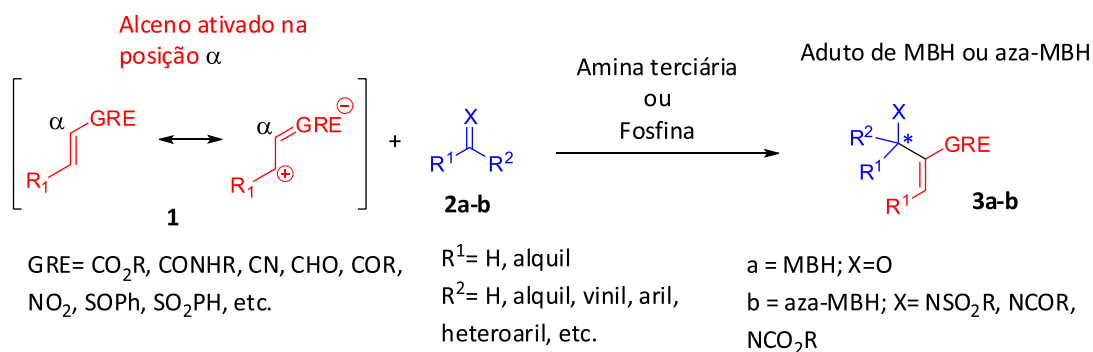
Desde então, a reação de MBH é objeto de estudo e interesse pela química orgânica sintética^{2,3} devido a características como: (i) facilidade para trabalhar em grandes escalas molares, (ii) reagentes simples e fáceis de se obter comercialmente, (iii) produtos multifuncionalizados, denominados adutos de MBH, (iv) alta eficiência atômica, (v) condições reacionais brandas e (vi) possibilidade de ocorrer sob condições de organocatálise, enquadrando-se na classificação de química verde.⁴⁻⁶

Uma importante variação nesta reação resultou em sua versão complementar, que emprega iminas ativadas **2b** como substratos, conhecida como aza-MBH (Esquema 1). Possibilitando a obtenção de compostos α -metilênicos- β -aminocarbonílicos **3b** ao invés dos α -metilênicos- β -hidroxycarbonílicos **3a** da versão clássica.⁸

2. A Barreira Assimétrica

Apesar de todas as vantagens oferecidas pela reação de MBH e aza-MBH, um grande desafio que se perpetua desde sua descoberta é o desenvolvimento de estratégias assimétricas.^{5,6,8,9} Elas podem envolver o uso de alcenos ou alcinos ativados quirais **4a-g** (Figura 1), eletrófilos quirais **5a-g** (Figura 2) e catalisadores quirais **6a-f** (Figura 3).^{10,11} No entanto, o maior desafio concentra-se na aquisição de catalisadores. Principalmente dos que possam ser aplicados a uma extensa variedade de substratos.

A dificuldade envolvendo a versão assimétrica destas reações reside no complexo mecanismo reacional. De acordo com estudos computacionais teóricos,^{12a,b} apesar dos adutos **3a-b** formados conterem apenas um centro assimétrico, durante o processo reacional os vários estados de transição e intermediários formados, contendo mais de um centro assimétrico, tornam a



Esquema 1. Representação genérica das reações de MBH e aza-MBH. C* representa o centro quiral formado na reação. GRE = grupo retirador de elétrons

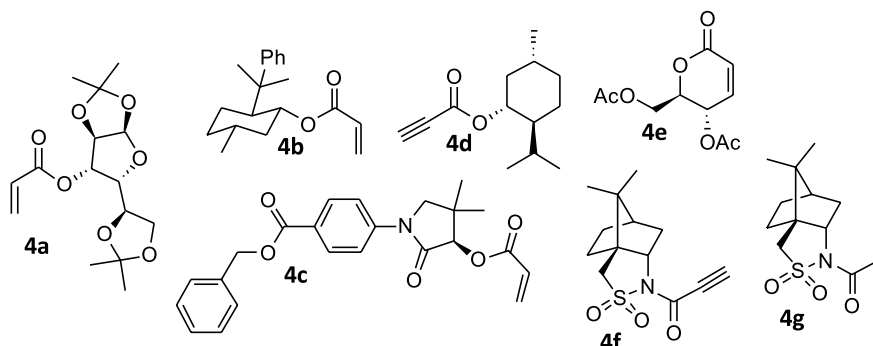


Figura 1. Exemplos de alcenos e alcinos ativados quirais **4a-g**, empregados como estratégia assimétrica nas reações MBH e aza-MBH

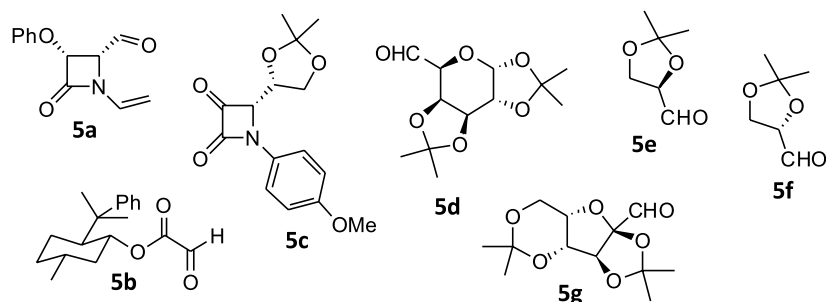


Figura 2. Exemplos de eletrófilos quirais **5a-g** empregados como estratégia assimétrica nas reações MBH e aza-MBH

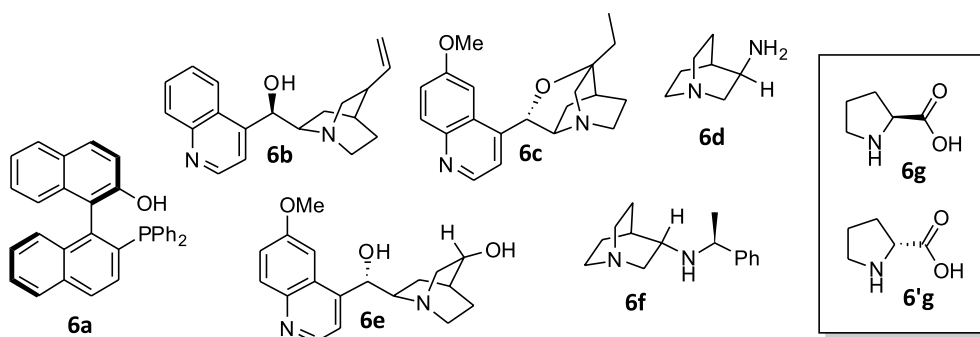
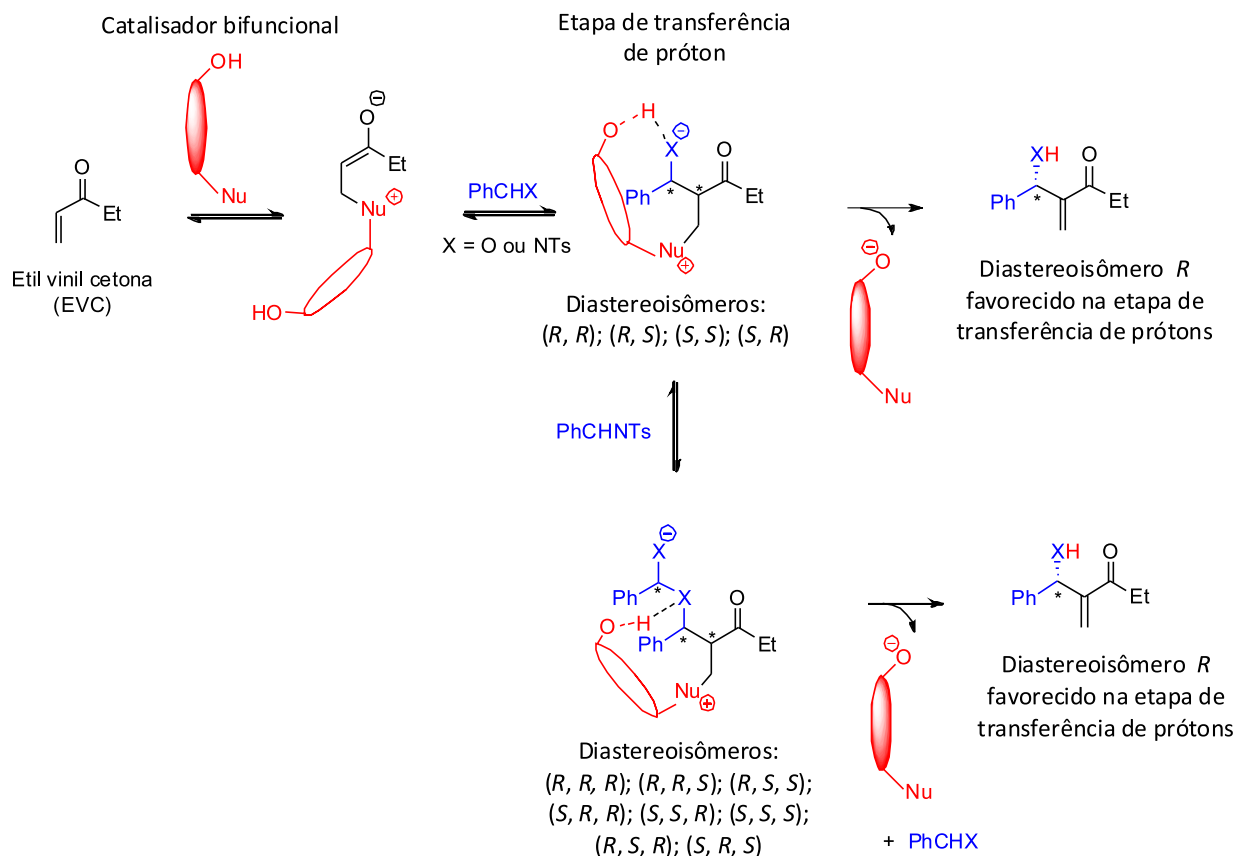


Figura 3. Exemplos de catalisadores quirais **6a-g** empregados como estratégia assimétrica nas reações MBH e aza-MBH, com destaque aos enantiômeros L-prolina **6g** e D-prolina **6'g**

versão assimétrica das reações de MBH e aza-MBH muito complexas. Ainda, foi estabelecido que ao almejar bons resultados enantioméricos, por via de catálise assimétrica, o catalisador empregado deve ser capaz de discriminar dois ou três centros estereogênicos simultaneamente (Esquema 2).

Além disso, o processo reacional deveria ser feito em presença de espécies capazes de atuar como doadoras de prótons, como o metanol ou o próprio catalizador por exemplo. Dado que os isômeros formados durante o processo reacional têm afinidades distintas a protonação, durante a



Esquema 2. Mecanismo genérico para uma reação exemplo de MBH (X=O) ou aza-MBH (X=NTs) onde o catalisador discrimine entre dois e três centros estereogênicos (C*) e favoreça a formação do aduto com estereoquímica R, adaptado e simplificado das referências **12b-e**

etapa de transferência de próton, apenas o isômero mais favorável a acepção do íon ficaria em excesso na solução final. Enquanto os demais, em sua maioria, reverteriam aos precursores sintéticos ou não reagiriam.

2.1. L-prolina e derivados como catalisadores

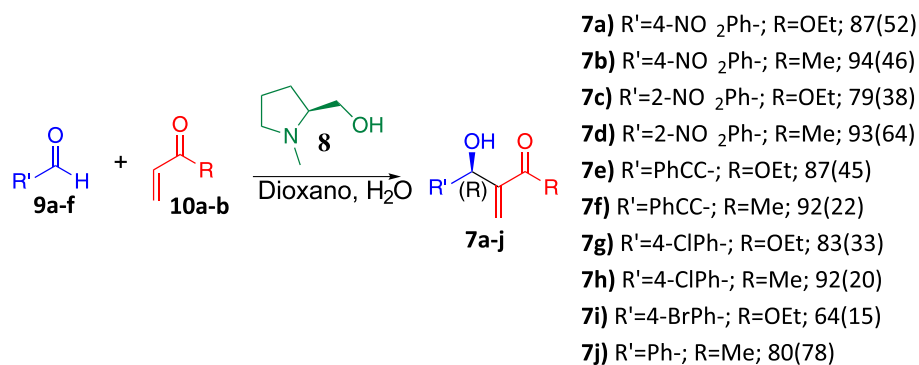
Com base nos dados apresentados, estratégias assimétricas para as reações de MBH e aza-MBH envolvendo a L-prolina **6g**, seu enantiômero **6'g** e derivados, como catalisadores é uma opção sintética viável de ser explorada. Além de ser um catalisador quiral, o grupo funcional ácido carboxílico é capaz de auxiliar na etapa de transferência de prótons, dispensando a necessidade de solventes próticos. Ainda, a prolina se destaca por: (i) não ser tóxica, (ii) poder ser reutilizada, (iii) ser obtida em ambas as formas enantioméricas, possibilitando sínteses enantiocomplementares, e (iv) ter um baixo custo e ser um aminoácido de ocorrência natural, destacando-se como um catalisador verde.^{13,14,15} Desta forma, a prolina é aceita como a enzima mais simples na natureza.¹⁵

Baseando-se nesses princípios, em 2004, Krishna e colaboradores obtiveram sucesso na síntese assimétrica dos derivados α -metilênicos- β -hidroxicarbonílicos **7a-j** (Esquema 3).¹⁶ Ao utilizarem o *N*-metilprolinol **8** como

catalisador assimétrico na reação de MBH entre diferentes aldeídos **9a-j** e compostos α,β -insaturados **10a-b**, os produtos **7a-j** foram obtidos com rendimentos entre 64-94 % e excessos enantioméricos entre 15-78 %. Estes resultados, apesar de promissores, refletem a dificuldade em encontrar um catalisador assimétrico que seja aplicável à uma ampla variedade de substratos com excelente aproveitamento.

Ainda nesse trabalho,¹⁶ foi mencionado que a síntese enantiocomplementar, através do *N*-metilprolinol provindo do isômero D-prolina **6'g**, era capaz de fornecer os adutos de MBH em sua estereoquímica enantiocomplementar (*S*). A proposta mecanística dada, de acordo com o posterior estudo teórico^{12b}, evidencia o papel da hidroxila, presente na função álcool de **8**, como grupamento doador de prótons e peça chave na definição estereoquímica dos produtos. Onde o produto majoritário seria proveniente do intermediário **7'j-A** com maior proximidade entre o oxigênio do alcóxido e o hidrogênio da hidroxila, favorecendo a etapa de transferência de próton (Figura 4).

Ainda em 2004, Hayashi e colaboradores investigaram um derivado diamina quiral **11** da L-prolina frente a reação de MBH entre diferentes aldeídos **12a-i** e a enona **13**.¹⁷ Os adutos de MBH **14a-i** foram obtidos com rendimentos entre 40-78 % e excessos enantioméricos entre 44-75 % (Esquema 4). Neste trabalho foi evidenciado um



Esquema 3. Resultados obtidos por Krishna e colaboradores ao empregar o *N*-metilprolinol **8** para versão assimétrica da reação de MBH.¹⁶ Rendimento (excesso enantiomérico) em porcentagem.

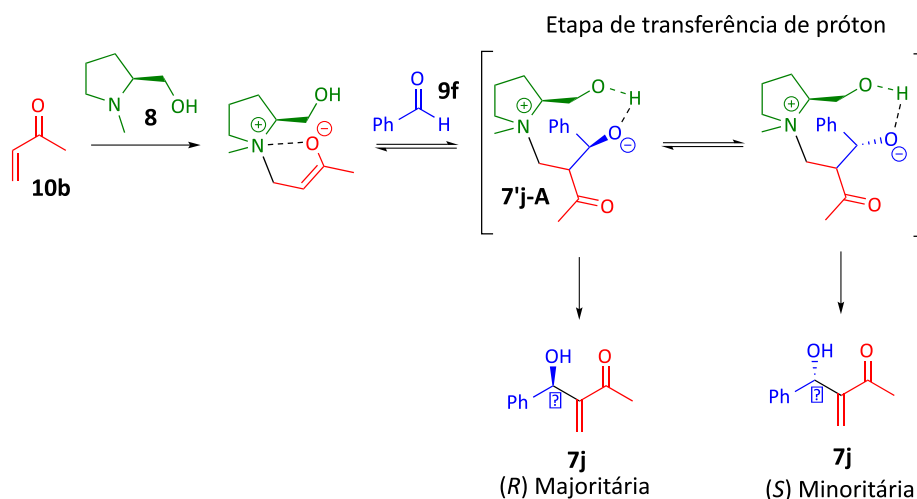
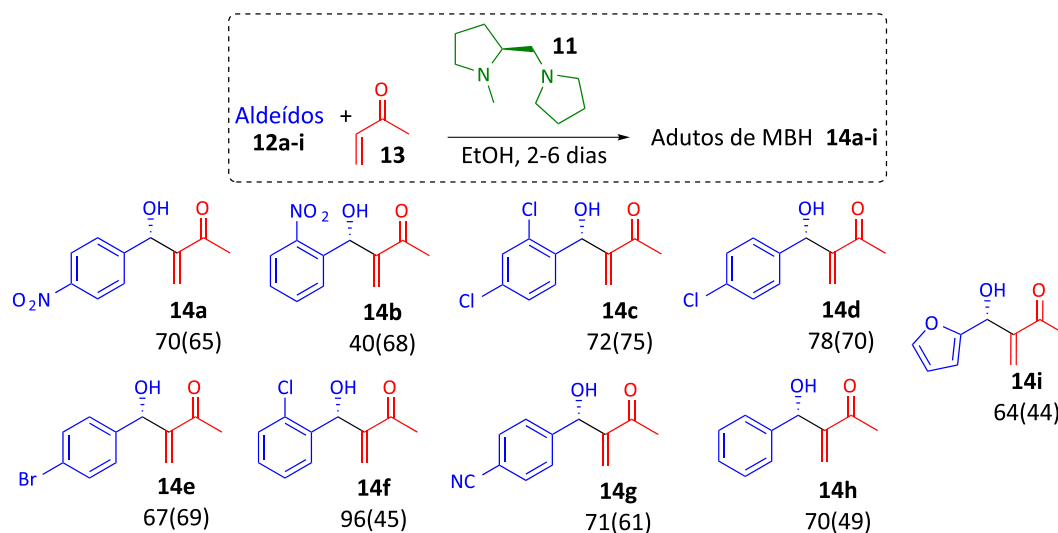


Figura 4. Proposta mecânica, elaborada por Krishna e colaboradores, para justificar a configuração (R) preferencial do carbono quiral C*.¹⁶



Esquema 4. Utilização da (S)-1-metil-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidina (**11**) na reação assimétrica de MBH, por Hayashi e colaboradores.¹⁷ Rendimento (excesso enantiomérico) em porcentagem

catalisador, derivado da L-prolina, onde o grupamento transferidor de próton foi substituído por um segundo grupamento amina terciária. Interessantemente, apesar da substituição do grupamento ácido responsável por parte da enantiosseletividade reacional, por um segundo grupamento

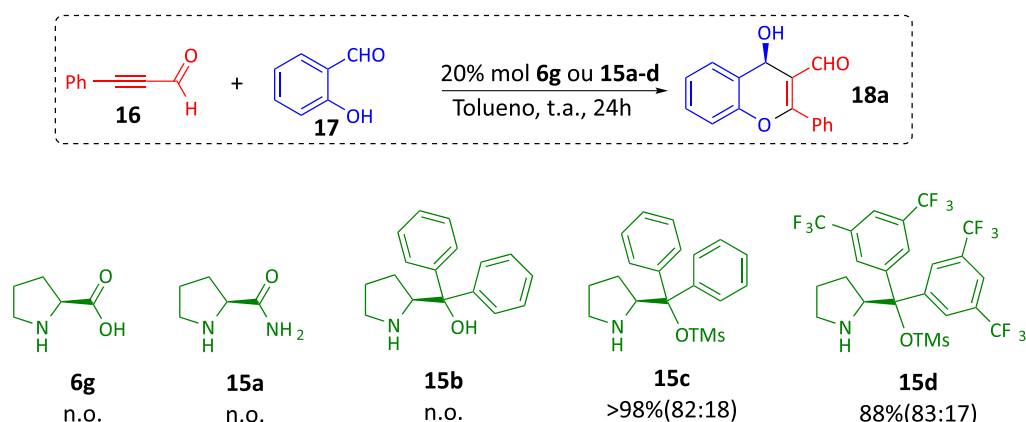
básico, a enantiosseletividade ainda foi observada com a utilização de etanol, que atua como doador de prótons durante o processo reacional. E com ótimos resultados. Abrindo espaço para o teste de novos catalisadores, derivados da L-prolina, que não sejam restritos a existência

de uma função com hidrogênio ácido. Apesar do mecanismo não ter sido elucidado, foi observado que solventes polares próticos, como etanol e propanol, passaram a impor uma grande influência sobre o excesso enantiomérico obtido em relação aos polares apróticos, como DMF, DMSO e CH_2Cl_2 , e apolares, como tolueno e hexano.

A funcionalidade catalítica evidenciada para o derivado **11**, desprovido de grupamentos doadores de próton, levou a um importante avanço na catálise assimétrica das reações de MBH, conforme apontado no trabalho de Alemán e colaboradores em 2011.¹⁸ Foi evidenciado que dentre os catalisadores **6g** e **15a-d**, os silil derivados **15c-d** conseguiram catalisar, com bons resultados em seletividade e rendimento, uma reação tandem oxa-Michael/MBH intramolecular entre o alcino **16** e o aldeído aromático **17**, fornecendo o composto bicíclico **18a** (Esquema 5). Ainda no mesmo trabalho, o promissor catalisador **15d** foi

aplicado com sucesso para a mesma reação, empregando outros substratos e em meio de diclorometano, fornecendo os novos compostos bicíclicos **18b-m** (Figura 5).

Em outro trabalho, Alemán e colaboradores conseguiram evidenciar o mesmo potencial do catalisador **15d** frente a reações tandem oxa-Michael/aza-MBH intramolecular entre o alcino **19** e a imina aromática **20**, fornecendo os compostos bicíclicos **21a** (majoritário) e **22** (minoritário) (Esquema 6).¹⁹ Ainda no mesmo trabalho, o escopo reacional também foi expandido com sucesso para diferentes substratos, fornecendo os derivados **21b-h** (Figura 6). O mecanismo catalítico proposto para as reações tandem envolve a formação de um intermediário alenamina quiral **23** entre as etapas catalíticas (Figura 7). Diferentemente do processo clássico envolvendo alcenos (Figura 4), a estereoquímica não é definida durante a etapa de conjugação entre os compostos insaturados. A etapa de controle



Esquema 5. Resultados obtidos por Alemán e colaboradores com os catalisadores **6g** e **15a-d** nas reações tandem oxa-Michael/MBH intramolecular.¹⁸ Rendimento (proporção R:S) das reações são dados abaixo de cada respectivo catalizador empregado; n.o. = não observado

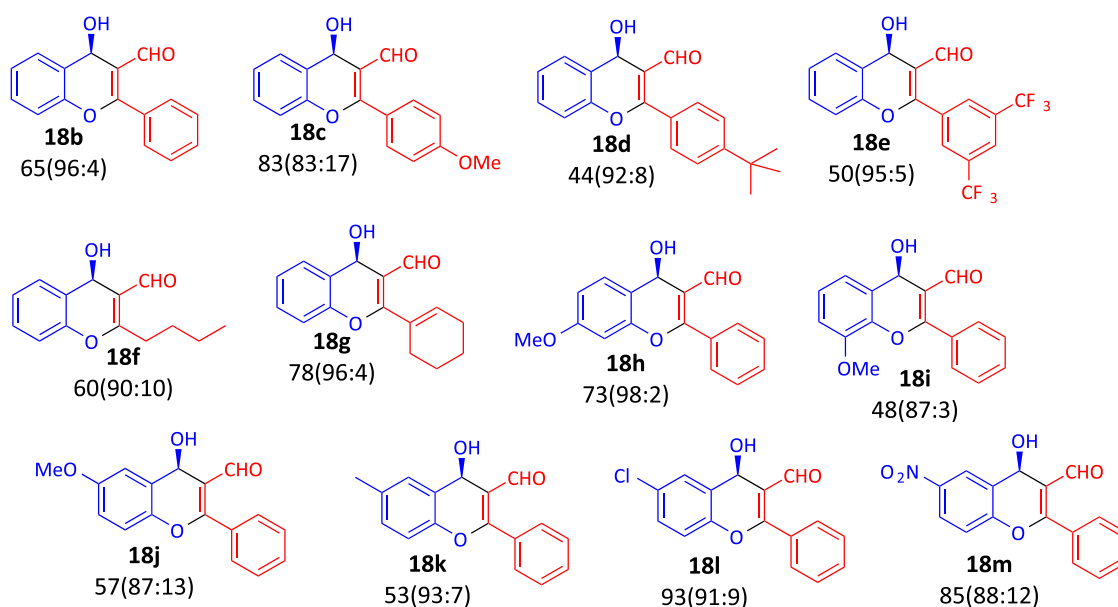
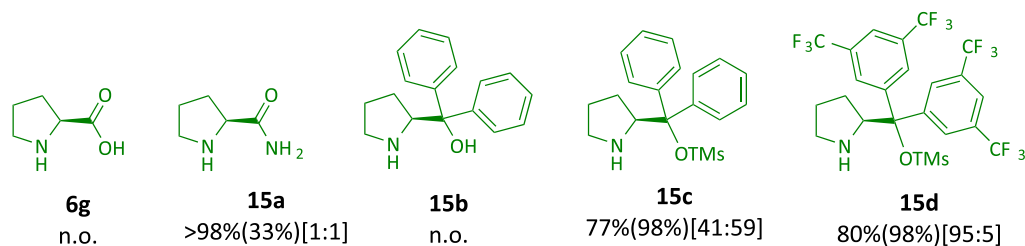
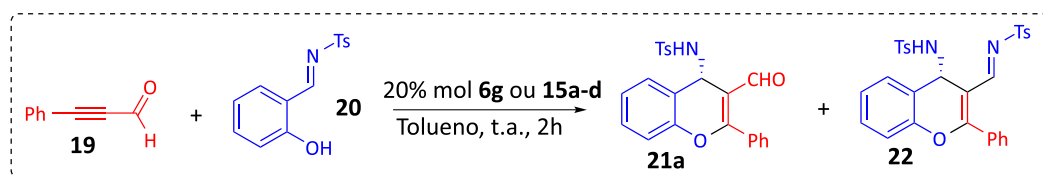


Figura 5. Compostos bicíclicos **18b-m** obtidos por Alemán e colaboradores ao empregarem o catalisador **15d** na mesma reação com diferentes substratos e usando diclorometano como solvente.¹⁸ Rendimento % (proporção R:S)



Esquema 6. Resultados obtidos por Alemán e colaboradores com os catalisadores **6g** e **15a-d** nas reações tandem oxa-Michael/aza-MBH intramolecular condizentes com o produto **21a**.¹⁹ Conversão (excesso enantiomérico)[proporção **21a:22**] das reações são dados abaixo de cada respectivo catalizador empregado; n.o. = não observado

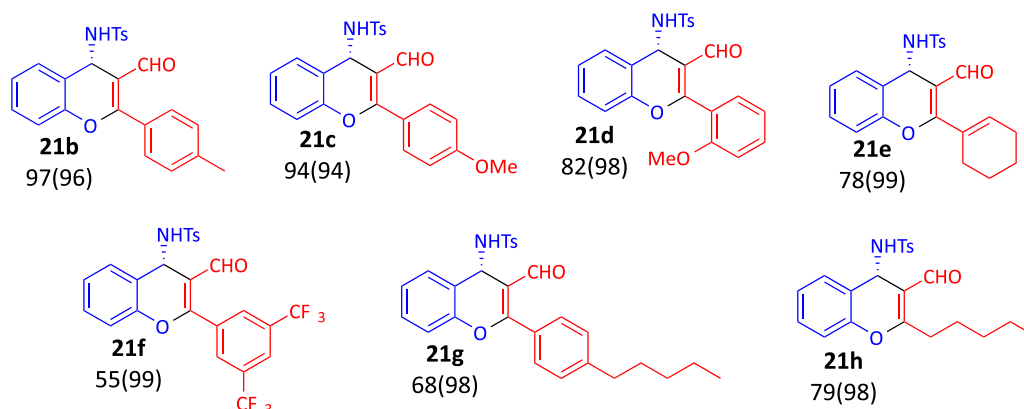


Figura 6. Derivados **21b-h** obtidos por Alemán e colaboradores ao empregarem o catalisador **15e** na mesma reação com diferentes substratos.¹⁹ Rendimento % (excesso enantiomérico %) apresentados abaixo de cada derivado

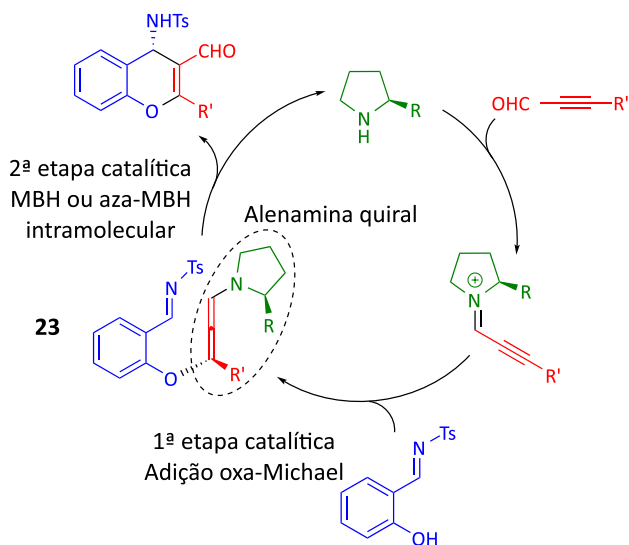
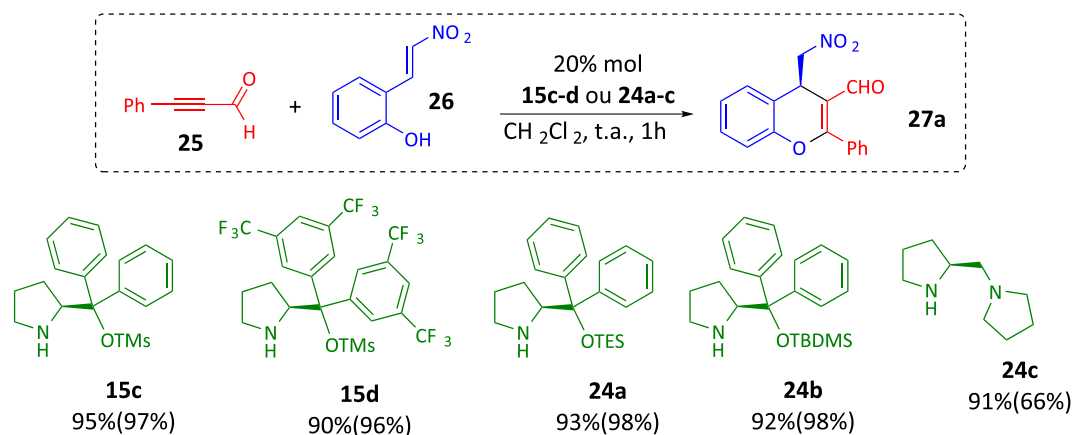


Figura 7. Mecanismo catalítico proposto para reações tandem oxa-Michael/aza-MBH intramolecular desenvolvidas por Alemán e colaboradores, adaptado da referência 19

estereoquímico ocorre durante a segunda etapa catalítica, após a formação do íon alenamina **23**.

Expandindo os compostos heterocíclis obtíveis pela estratégia previamente descrita, de reações catalíticas em cascata, Zhang e colaboradores exploraram, em um primeiro momento, o potencial catalítico de cinco catalisadores (**15c-d**, **24a-c**) derivados da L-prolina frente ao alcinal **25** e o nitroalceno **26**, produzindo o composto heterocíclico **27a** sob diferentes rendimentos e excessos enantioméricos (Esquema 7).²⁰ Após uma breve etapa de testes sob as mesmas condições reacionais entre os catalisadores, onde evidenciou-se o melhor desempenho em termos de rendimento e excesso enantiomérico para o catalisador **24b**, expandiram os substratos reacionais para obter diversos novos compostos heterocíclicos **27b-o** (Figura 8).

Os compostos bicíclicos **18a-m** e **21a-h** sintetizados por Alemán^{18,19} e colaboradores (Esquemas 5 e 6; Figuras 5 e 6) e **27a-o** por Zhang²⁰ e colaboradores (Esquema 7; Figura 8) tratam-se de derivados do 4*H*-cromeno **28** (Figura 9), ou, 4*H*-1-benzopirano, segundo nomenclatura IUPAC. Esses heterocíclis e seus derivados sintéticos são de grande interesse pela química medicinal devido as suas potenciais atividades biológicas,²¹ como: antienzimática,²²



Esquema 7. Comparação entre diferentes catalisadores (**15c-d**, **24a-c**) derivados da L-prolina **6g** na reação tandem oxa-Michael/aza-MBH intramolecular, por Zhang e colaboradores.²⁰ Rendimento % (excesso enantiomérico %) das reações está expresso abaixo dos respectivos catalisadores empregados

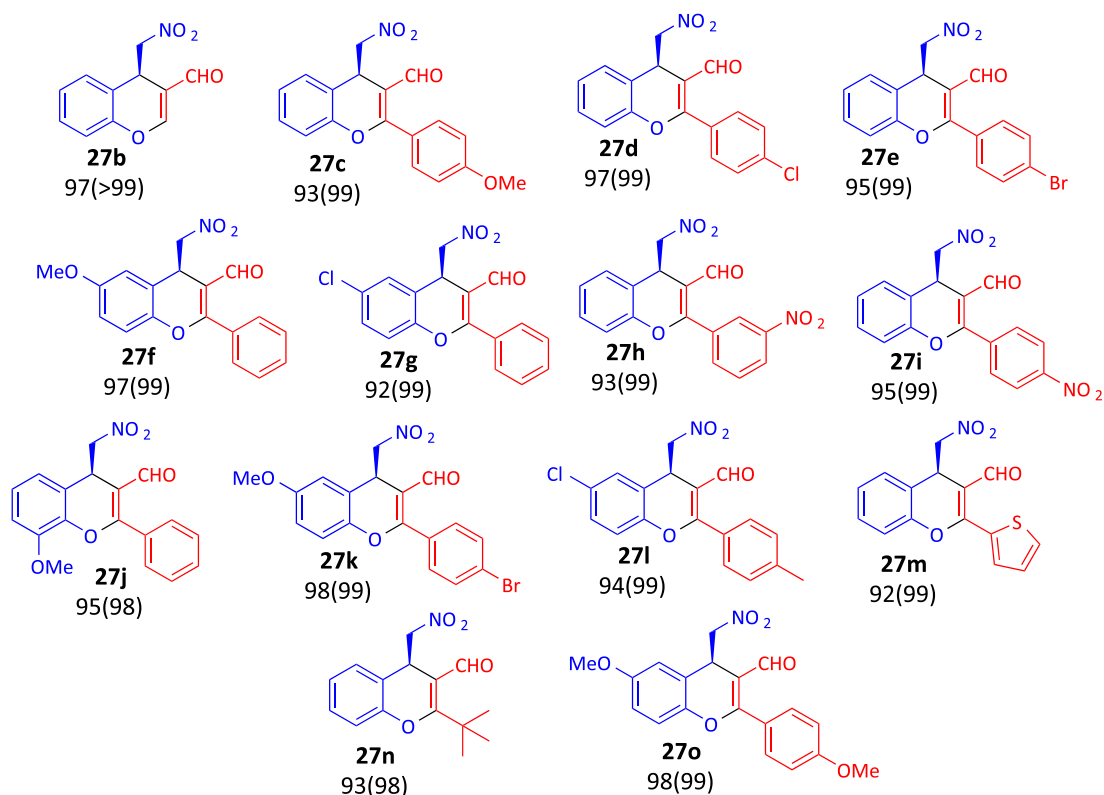


Figura 8. Resultados da aplicação do catalisador **24b** para a obtenção dos adutos **27b-o** por Zhang e colaboradores.²⁰ Rendimento % (excesso enantiomérico %) apresentados abaixo de cada derivado

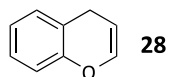


Figura 9. Estrutura molecular do 4H-cromeno

antiprotozoária,²³ antitumoral,²⁴ antibacteriana²⁴ e antidiabética.²⁵ Justificando o interesse pela síntese de novos derivados de cromeno. Apesar das metodologias sintéticas em cascata desenvolvidas terem representado um grande avanço para indústria sintético medicinal na primeira década do segundo milênio, novas metodologias²⁶⁻²⁸ foram desenvolvidas para sintetizar estes compostos através de

estratégias de química verde, *one-pot*, multicomponentes, em menos de uma hora e que não envolvem a reação de MBH ou aza-MBH.

2.2. L-prolina e Derivados na Estratégia de Bicatálise

Apesar do sucesso do aminocatalisador **6g** e seus derivados em catalisar assimetricamente as reações de MBH e aza-MBH, a incorporação de catalisadores auxiliares ao escopo reacional permitiu expandir a aplicabilidade e eficiência destas reações. Conforme evidenciado

nos estudos teóricos de Duarte e colaboradores,²⁹ na estratégia de bicatálise (Esquema 8), a etapa inicial de adição da L-prolina **6g**, ao substrato eletrofílico **29** é procedida da adição da segunda base de Lewis **30** levando aos estados de transição **31a** (DG = 115,08 kJ/mol) de conformação estrutural anti e **31b** (DG = 139,03 kJ/mol) de conformação estrutural sin menos estável devido a maior tensão estérea entre as moléculas possibilitadas a realizarem mais uma interação intermolecular do tipo ligação de hidrogênio. Ambos os intermediários derivados **32a-b** terão conformação estrutural anti e energias de formação similares. No entanto, **32a** (DG = 59,29 kJ/mol) ainda será pouco mais favorável que **32b** (DG = 60,50 kJ/mol). Dentre os intermediários **33a-d** possíveis de serem formados em sequência, **33a** (DG = 117,22 kJ/mol) será termodinamicamente desfavorável por ter o grupamento volumoso (imidazol) em axial mesmo tendo a menor distância $d_{\text{H-O}}$ (2,347 Å) que favorecerá sua ciclização. O intermediário **33d** (DG = 120,84 kJ/mol) tem a maior distância $d_{\text{H-O}}$ (2,412 Å) calculada devido a torção causada na estrutura anelar para que o imidazol assumira a posição equatorial, formando uma estrutura de bote torcido e alcançando a maior energia de formação dentre os intermediários. O intermediário **33c** (DG = 97,90 kJ/mol) é de fato, por si só, o mais estável com a segunda menor distância $d_{\text{H-O}}$ (2,378 Å) e imidazol em posição equatorial. No entanto, o caminho energético para sua formação é o menos favorecido em suas etapas prévias. Isto leva o intermediário **33b** (DG = 107,14 kJ/mol), de similar distância $d_{\text{H-O}}$ (2,382 Å) e imidazol em posição equatorial, a ser o intermediário preferido termodinamicamente. Justificando a preferência pela formação do isômero (**R**)-**34** na reação cocatalisada.

Já no processo não cocatalisado (Esquema 9), a etapa inicial leva aos intermediários **35a** (DG = 27,06 kJ/mol) de conformação estrutural anti, termodinamicamente mais favorável com uma menor energia de formação, e **35b** (DG = 28,81 kJ/mol) de conformação estrutural sin, menos favorável termodinamicamente com uma maior energia de formação. Dentre os estados de transição **36a-d** possíveis de serem formados em sequência, **36c** (DG = 112,51 kJ/mol) e **36d** (DG = 104,39 kJ/mol) possuem as maiores energias de formação e são os menos favorecidos devido a conformação estrutural sin que resulta nas maiores distâncias $d_{\text{H-O}}$ (3,214 Å e 3,101 Å, respectivamente). Em contrapartida, os estados de transição de conformação estrutural anti **36a** (DG = 98,49 kJ/mol) e **36b** (DG = 94,86 kJ/mol) possuem as menores energias de formação porque são mais favorecidos pelas menores distâncias $d_{\text{H-O}}$ (2,373 Å e 2,386 Å, respectivamente). No entanto, ao final, o caminho energético mais favorável será aquele que resulta na formação do isômero (**S**)-**34**.

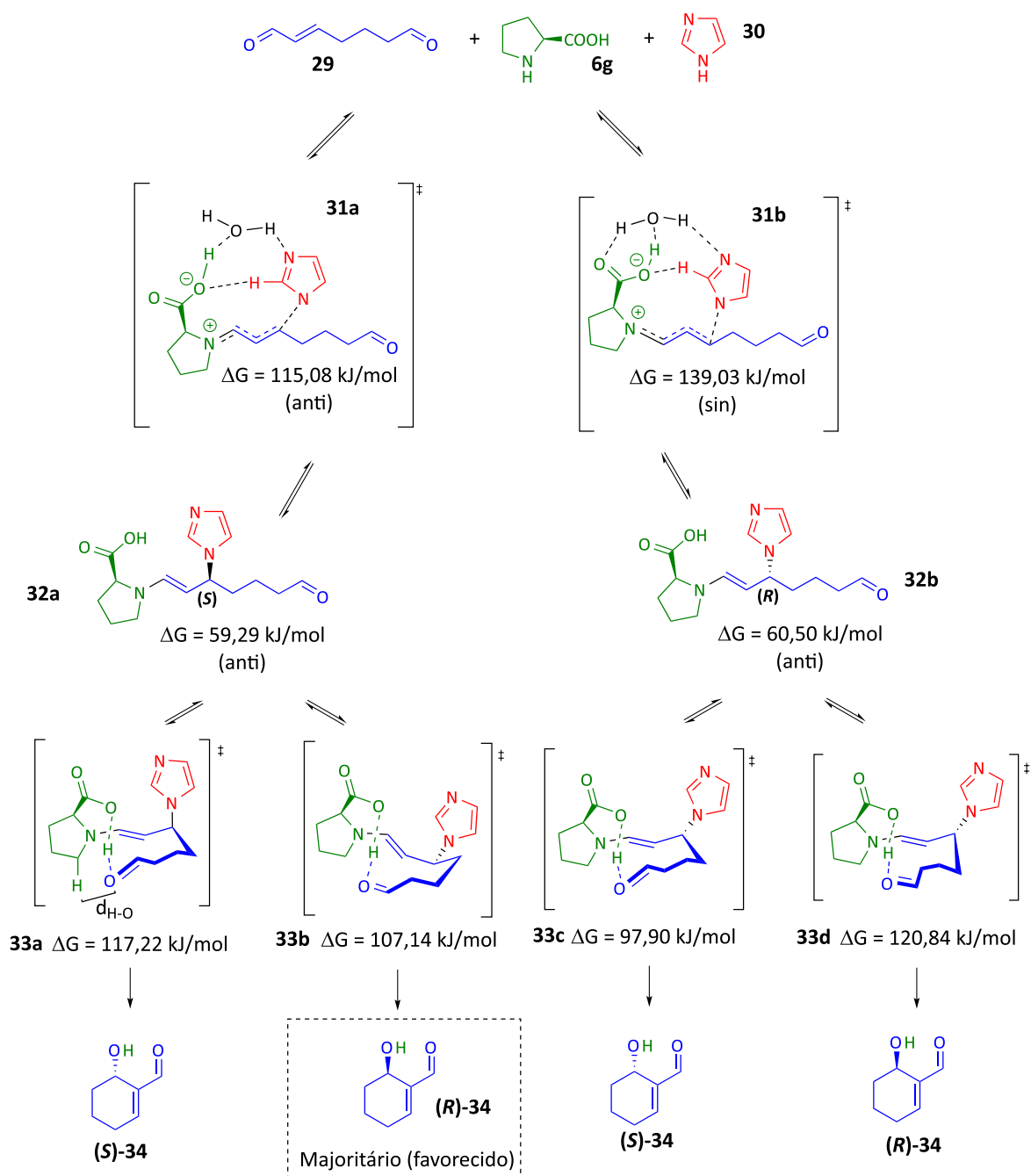
É interessante ressaltar que a utilização de um cocatalisador não significa obter um produto com a mesma configuração estereoquímica, de uma reação sem o cocatalisador, em maiores rendimentos. A adição do imidazol **30** resultou na obtenção majoritária do isômero complementar (**R**)-**34** ao invés do isômero (**S**)-**34** da reação sem o imidazol, de acordo com os resultados experimentais obtidos por Chen e colaboradores (Esquema 10).³⁰ Ainda, o uso da forma enantiocomplementar D-prolina **6'g** permitiu o obter os produtos enantiocomplementares. Cabe destacar também que o uso do cocatalisador aproximadamente dobrou a enantiosseletividade reacional.

Em um exemplo de bicatálise onde a estereoquímica não foi invertida e a L-prolina **6g** atuou como cocatalisador, Oh e colaboradores empregaram **6g** em conjunto com o *N*-óxido **37** na reação de MBH entre a enona **13** e o 2-nitro-benzaldeído **38** para obtenção do aduto de MBH **39a** (Tabela 1).³¹ Duas observações levaram a concluir o papel secundário da L-prolina **6g** na eficiência catalítica: (i) ela não apresenta potencial catalítico quando empregada sozinha (Reação II) e (ii) o aumento de sua concentração reduziu a pureza ótica dos produtos obtidos até se estabilizar em torno de 30 % de excesso enantiomérico (Reações III, VIII-XI). Isto levou a possibilidade de verificar a eficiência do, já empregado em outras reações, imidazol **30** como cocatalisador (Reação XII). No entanto, este demonstrou-se inviável ao não apresentar mudanças quando comparado a reação não cocatalisada (Reação I).

Estes resultados foram expandidos a outros substratos sob as mesmas condições reacionais, fornecendo os derivados **39b-g** em excelentes purezas óticas (Figura 10).

No mecanismo reacional proposto (Esquema 11) foi evidenciada a funcionalidade dupla do *N*-óxido, primeiro em ativar o alceno e depois se tornar um excelente grupo de saída, assumindo a posição equatorial no intermediário *N,O*-hemiacetal. Além disso, a disposição espacial do intermediário cíclico de seis membros é tal que todos os substituintes volumosos se encontram em posição equatorial, termodinamicamente favorável, favorecendo um produto com centro assimétrico de configuração *R*.³¹

Da mesma forma, Tang e colaboradores exploraram o potencial da L-prolina **6g** como cocatalisador em conjunto com a amina quiral (-)-**40** na proporção otimizada de 3:1, respectivamente, frente a diferentes aldeídos **41a-g** e a enona **13**.^{32a} Obtendo os adutos de MBH **42a-g** com centro quiral de estereoquímica *R* (Esquema 12). Ainda no mesmo trabalho, foi investigado o papel dos catalisadores enantiocomplementares D-prolina **6'g** e (+)-**40** na reação (Tabela 2). Observou-se que os enantiômeros da prolina (**6g** e **6'g**) eram os responsáveis pela conformação do centro quiral dos adutos e que o enantiômero (+)-**40** aumentava



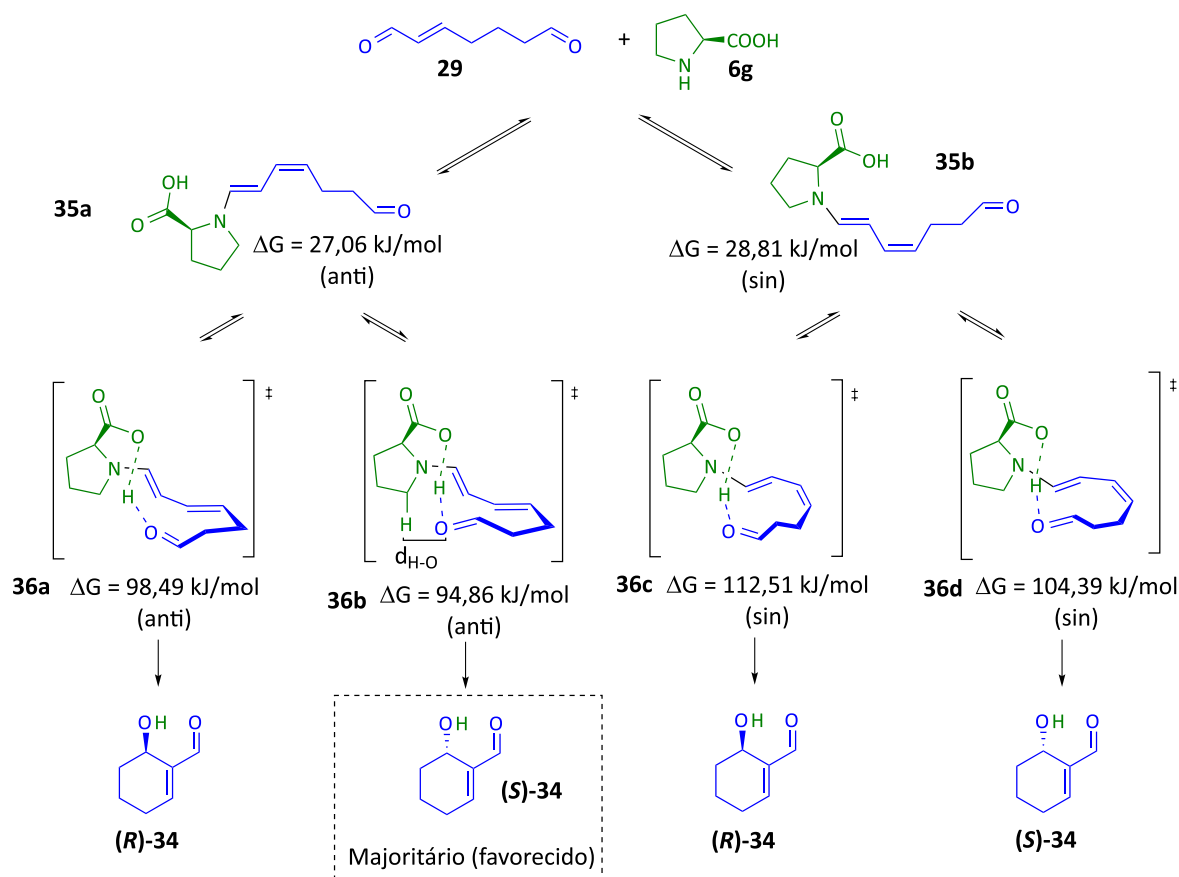
Esquema 8. Mecanismo simplificado e adaptado de Duarte e colaboradores para a reação intramolecular do enal **29** catalisada pela L-prolina **6g**, em presença do imidazol **30** como cocatalisador.²⁹ Energia livre de Gibbs (ΔG) calculadas para reação à 25 °C

de forma sutil os rendimentos e excessos enantioméricos dos adutos obtidos por **6'g** (Reações II-IV).

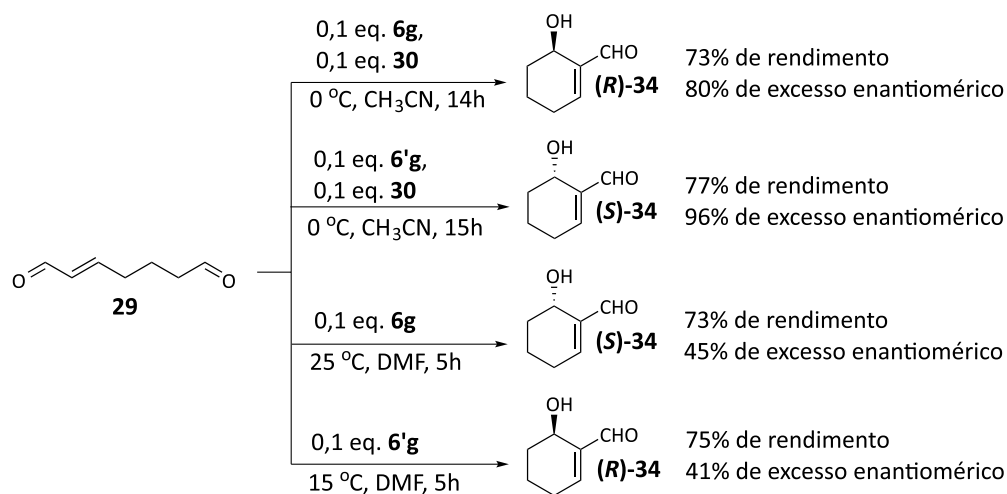
A proposta para a antiestereoseletividade do sistema L-prolina (**6g**)/amina quiral **40(-)** envolve dois cenários possíveis, **A** e **B**, durante o processo reacional (Figura 11).^{32b} O produto de estereoquímica favorecida (*R*) é proveniente de uma aproximação do aldeído de modo que ocorra a menor repulsão estérea espacial entre seu grupamento aril (Ar) e as metilas presentes no átomo de azoto de **40(-)**. Isto leva a um ataque nucleofílico da enamina pela face *re* do aldeído (cenário **A**). No cenário **B** a aproximação entre os compostos

é desfavorecida devido ao maior impedimento estéreo espacial proporcionado pelos volumosos grupamentos, desfavorecendo o produto de estereoquímica (*S*) proveniente do ataque nucleofílico da enamina pela face *si* do aldeído.

No trabalho de Utsumi e colaboradores, o sistema bicatalítico otimizado consistido de L-prolina **6g** e imidazol **30** na proporção de 10:3, respectivamente, foi aplicado com sucesso em uma reação de aza-MBH (Tabela 3).³³ A reação entre os aldeídos α,β -insaturados **43a-d** e as iminas **44a-b** formaram os adutos de aza-MBH (**S**)-**45a-e**, altamente funcionalizados, em suas configurações *E* e *Z*.



Esquema 9. Mecanismo simplificado e adaptado de Duarte e colaboradores para a reação intramolecular do enal **29** catalisada pela L-prolina **6g**.²⁹ Energia livre de Gibbs (ΔG) calculadas para reação à 25 °C

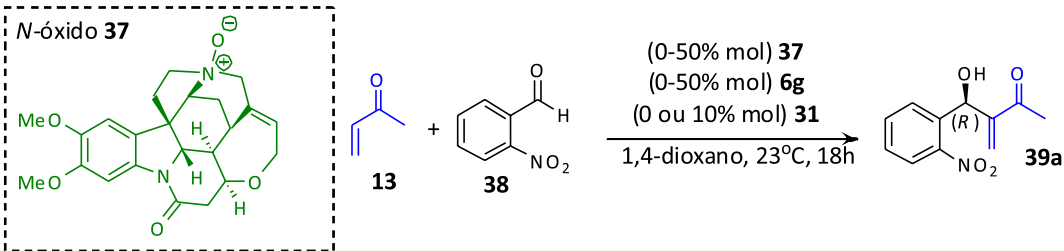


Esquema 10. Adutos **(R)-34** e **(S)-34** da reação intramolecular de MBH utilizando as metodologias de catalise apenas pela L-prolina **6g** ou D-prolina **6'g** e cocatalisadas pelo imidazol **30**, obtidos por Chen e colaboradores³⁰

Expandindo o elenco de eletrófilos utilizáveis nas reações de aza-MBH, Cíhalová e colaboradores empregaram a α -amidosulfona **46** em conjunto ao aldeído α,β -insaturado **47**.³⁴ O sistema bicatalítico foi otimizado dentre um elenco de cinco aminocatalizadores **6g**, **15b-c**, **24c** e **48** utilizando DABCO como cocatalizador para obter o produto **49a** (Esquema 13). Ao evidenciarem a melhor eficiência de

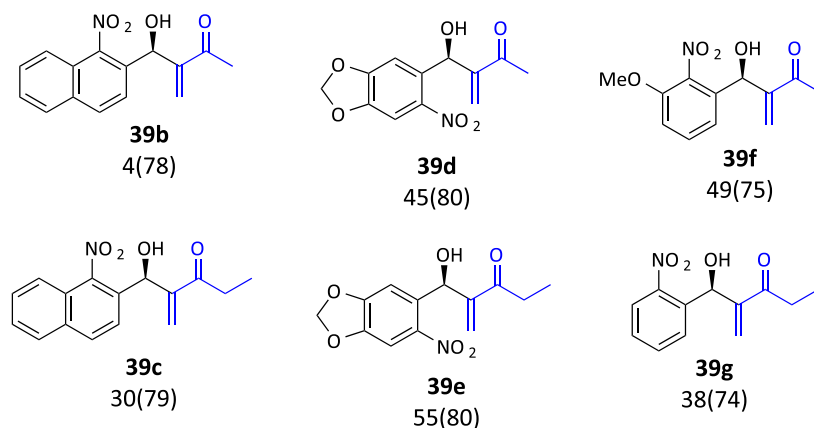
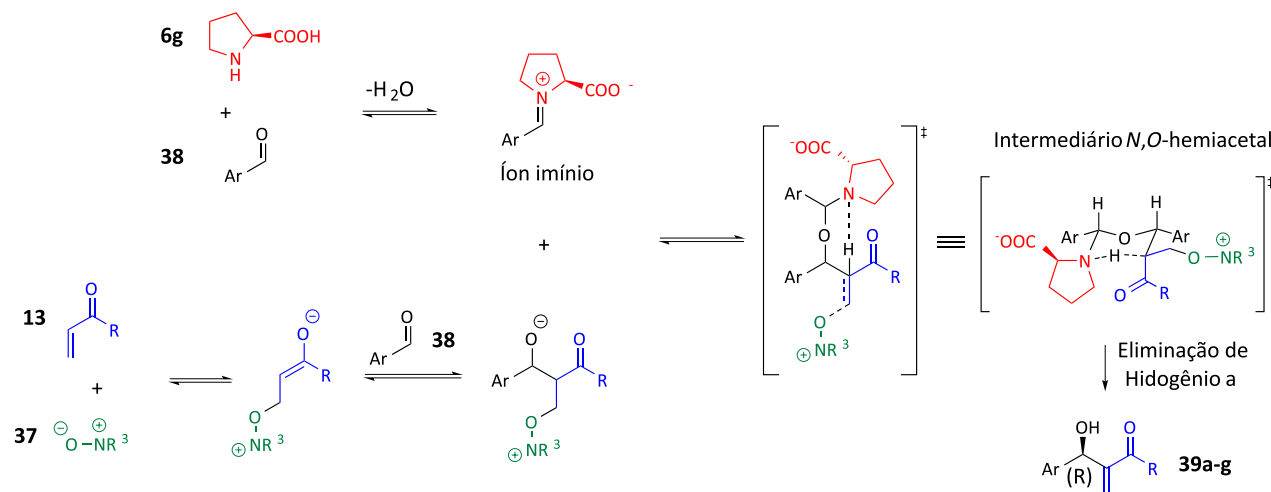
6g expandiram o escopo reacional para outros substratos, obtendo os adutos de aza-MBH **49b-i** (Figura 12).

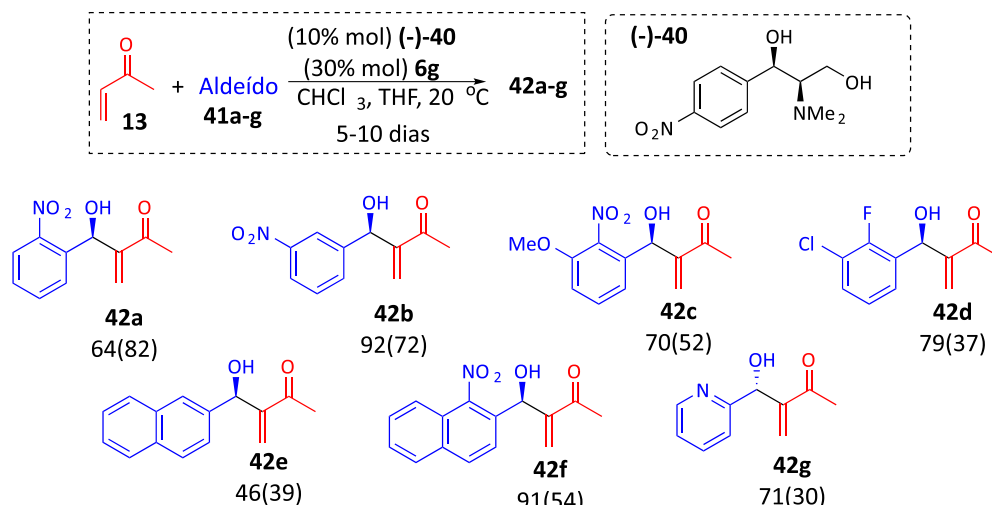
A preferência pelo regioisômero *E* em relação ao *Z* parece ser exclusivamente proveniente de fatores estereo espaciais dos substituintes, de acordo com a proposta mecanística, uma vez que na etapa onde a olefina é formada (Eliminação β) não há interferência de nenhum

Tabela 1. Resultados da bicatálise empregando L-prolina e N-óxido **37** na reação de MBH entre a enona **13** e o 2-nitro-benzaldeído **38** para obter o aduto **39a**³¹


Reação	N-óxido (% mol)	L-prolina (% mol)	Imidazol (% mol)	e.e. (%)
I	10	-	-	8
II	-	10	-	n.c.
III	10	10	-	57
IV	20	10	-	62
V	30	10	-	82
VI	40	10	-	83
VII	50	10	-	85
VIII	10	20	-	40
IX	10	30	-	34
X	10	40	-	27
XI	10	50	-	32
XII	10	-	10	8

n.c. = não catalisou

**Figura 10.** Adutos de MBH **39b-g** sintetizados por Oh e colaboradores empregando diferentes nitroaldeídos e cetonas α,β -insaturadas nas condições descritas na Tabela 1.³¹ Rendimento % (excesso enantiomérico %) das reações apresentados abaixo dos respectivos produtos**Esquema 11.** Mecanismo reacional proposto para utilização conjunta da L-prolina (**6g**) e do N-óxido **37**, adaptado da referência **31**



Esquema 12. Adutos de MBH **42a-g** obtidos por Tang e colaboradores empregando a L-prolina **6g** como cocatalizador.^{32a} Rendimento % (excesso enantiomérico %) apresentado abaixo dos respectivos adutos

Tabela 2. Análise da influência da estereoquímica dos catalisadores (-)-**40**, (+)-**40** e cocatalisadores L-prolina **6g**, D-prolina **6'g** sobre o rendimento e conformação enantiomérica do aduto de MBH **42a**^{32a}

Reação	Sistema bicatalítico ^a	Rendimento (%)	e.e. (%)	Conformação do C*
I	(-)-40/L-prolina	64	82	R
II	(-)-40/D-prolina	58	10	S
III	(+)-40/L-prolina	74	69	R
IV	(+)-40/D-prolina	60	14	S

^a Proporção de 3:1 entre prolina e aminocatalisador quiral

agente catalítico sob a regioquímica. Diferentemente, a estereoquímica R é derivada da menor repulsão estéreo

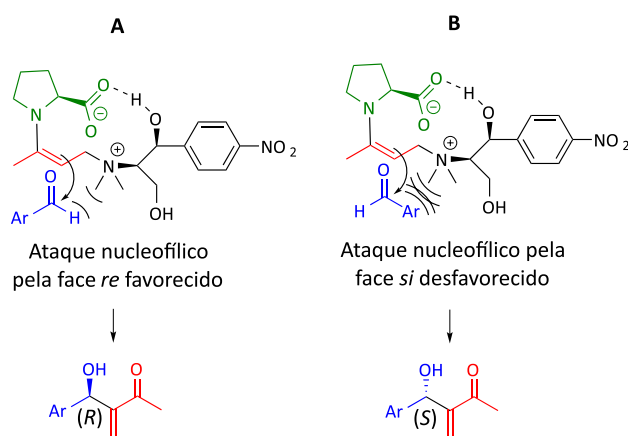
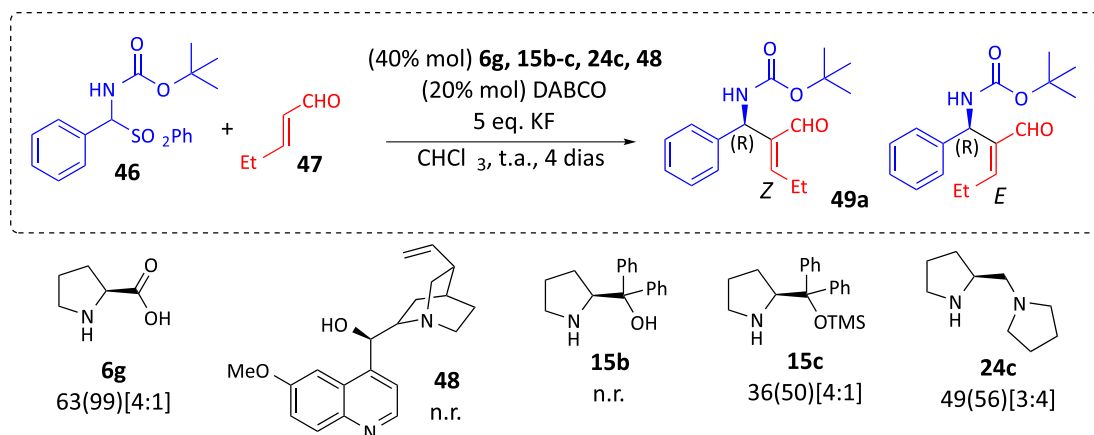


Figura 11. Possíveis cenários reacionais, **A** e **B**, propostos como justificativa para a enantioselectividade do sistema L-prolina (**6g**)/amina quiral **40(-)**. Adaptado da referência **32b**

espacial entre o composto β -amino carbonílico, formado *in situ*, e a enamina quando ocorre o ataque nucleofílico da enamina na face *si* do composto β -amino carbonílico (Esquema 14).³⁴ Esta abordagem também é válida para o caso apresentado na Tabela 3, no entanto o ataque

Tabela 3. Adutos de aza-MBH **45a-e** obtidos por Utsumi e colaboradores empregando um sistema bicatalítico consistido de L-prolina **6g** e imidazol **30**³³

Produto	R1	R2	e.e. (%)	E:Z	Rendimento (%)
45a	Me	Et	98	17:1	70
45b	Me	iPr	99	16:1	68
45c	Et	Et	99	10:1	58
45d	nPr	Et	97	8:1	50
45e	iPr	Et	98	4:1	40



Esquema 13. Screening do melhor aminocatalisador a ser empregado em um sistema bicatalítico com DABCO na reação de aza-MBH para obter o derivado **49a**.³⁴ Rendimento % (excesso enantiomérico %) [proporção E:Z] das reações apresentadas abaixo dos respectivos catalisadores

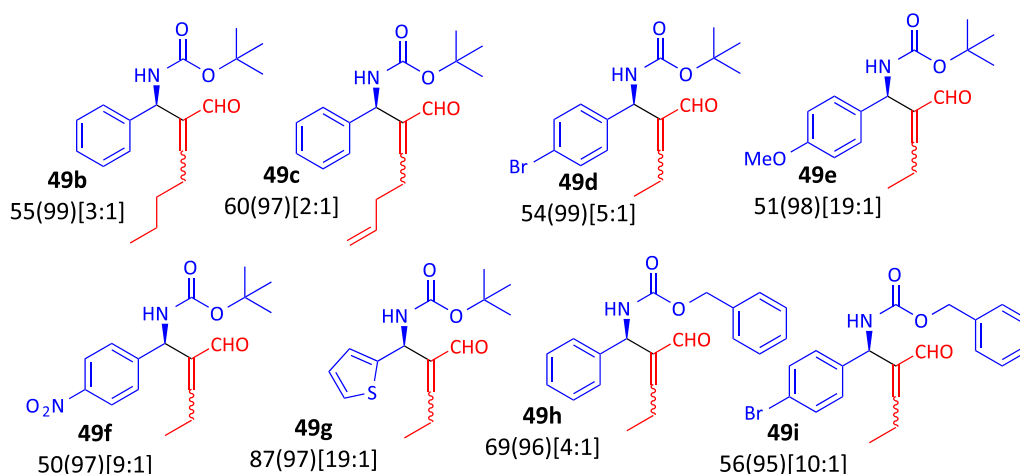
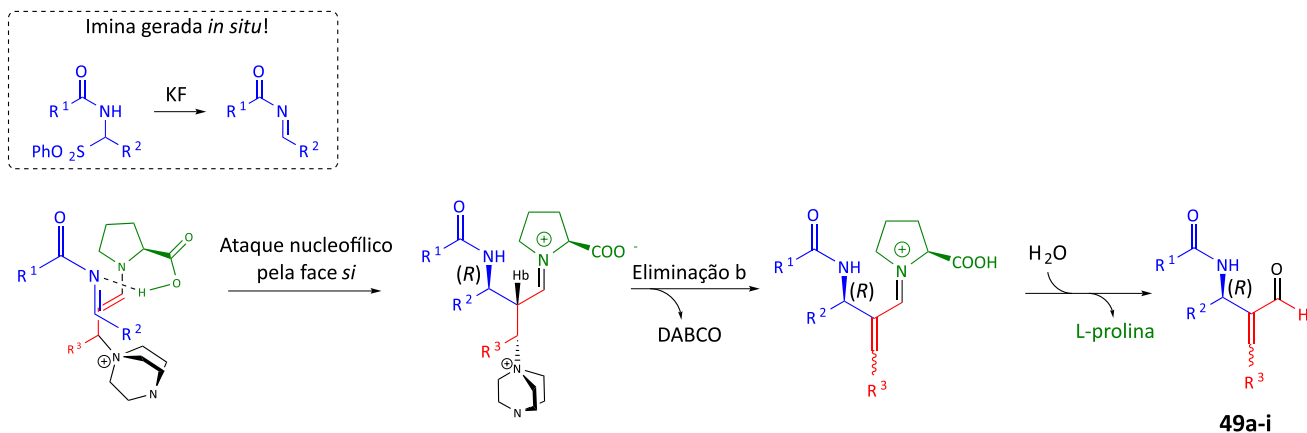


Figura 12. Adutos de aza-MBH **49b-i** sintetizados por Cíhalová e colaboradores empregando diferentes α -amidossulfonas e aldeídos α,β -insaturados nas condições descritas no Esquema 13 com a L-prolina **6g** como catalisador.³⁴ Rendimento % (excesso enantiomérico %) [proporção E:Z] das reações apresentadas abaixo dos respectivos produtos



Esquema 14. Representação da etapa mecânica proposta onde há a formação da olefina e consequentemente, dos regioisômeros E/Z. Adaptado da referência 34

nucleofílico da enamina ocorre pela face *re* do composto β -amino carbonílico, que proporciona a menor repulsão estereo espacial, originando produtos de estereoquímica *S*.

Recentemente, Menkudle e colaboradores expandiram o elenco de cocatalisadores viáveis de serem utilizados nas

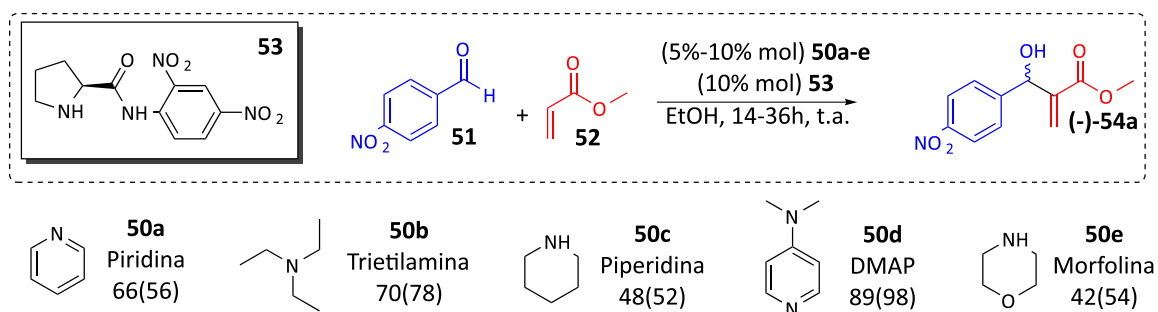
reações assimétricas de MBH.³⁵ Em seu trabalho, a eficiência de diferentes bases de Lewis **50a-e** foi analisada na reação do 4-nitrobenzaldeído **51** com o acrilato de metila **52**, utilizando o catalisador assimétrico **53**, para obter o aduto de MBH (-)-**54a** que desviou a luz plano polarizada no sentido

anti-horário (Esquema 15). O promissor resultado obtido utilizando DMAP **50d** foi expandido para outros substratos, fornecendo novos adutos de MBH (-)-**54b-j** que também desviaram a luz plano polarizada no sentido anti-horário em excelentes rendimentos e excessos enantioméricos (Figura 13).

Em outro trabalho recente, Pendalwar e colaboradores investigaram a influência de ácidos de Bronsted **55a-d** como cocatalisadores na reação de cascata catalítica oxa-Michael/MBH intramolecular entre o aldeído aromático **17** e o aldeído α,β -insaturado **56** (Esquema 16).³⁶ A síntese do derivado quiral de cromeno (-)-**57a**, que desviou a luz plano polarizada no sentido anti-horário, obteve os melhores

resultados utilizando o ácido **55a** em conjunto ao derivado **58** da L-prolina.

Foi observado, durante esta etapa de *screening* inicial, que os cocatalisadores **55b-d** reduziram o rendimento e excesso enantiomérico da reação não cocatalisada. É interessante notar então que, dado o pKa de **55d** ser 0,18 e o pKa dos ácidos nitrobenzóicos **55a-c** variarem entre 3-4, de acordo com o padrão de substituição, a concentração de íons H_3O^+ no meio reacional demonstrou-se um fator importante a ser considerado.^{37a,b} Então, o processo devidamente otimizado foi realizado empregando-se novos substratos, fornecendo os derivados quirais de cromeno (-)-**57b-j**, que também desviaram a luz plano polarizada no sentido anti-horário (Figura 14).



Esquema 15. *Screening* efetuado por Menkudle e colaboradores para encontrar o melhor cocatalisador a ser empregado na reação assimétrica de MBH.³⁵ Rendimento % (excesso enantiomérico %) das reações são dados à direita dos respectivos cocatalisadores empregados

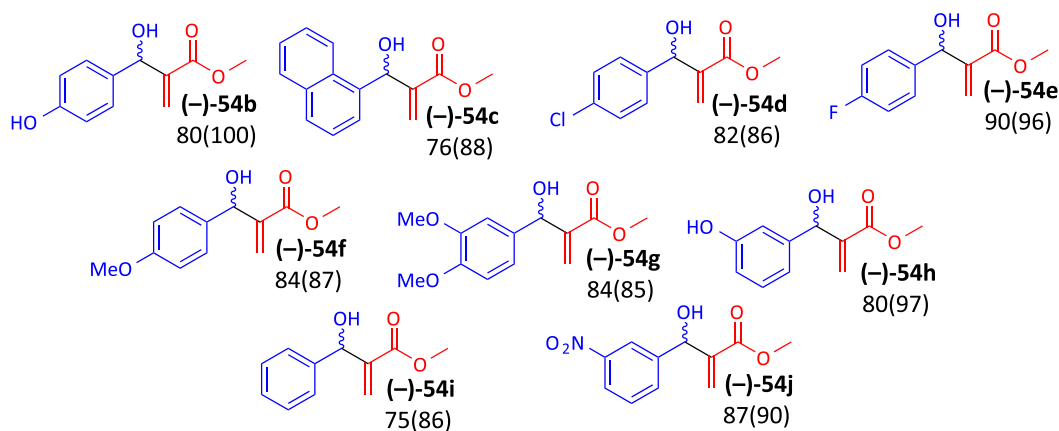
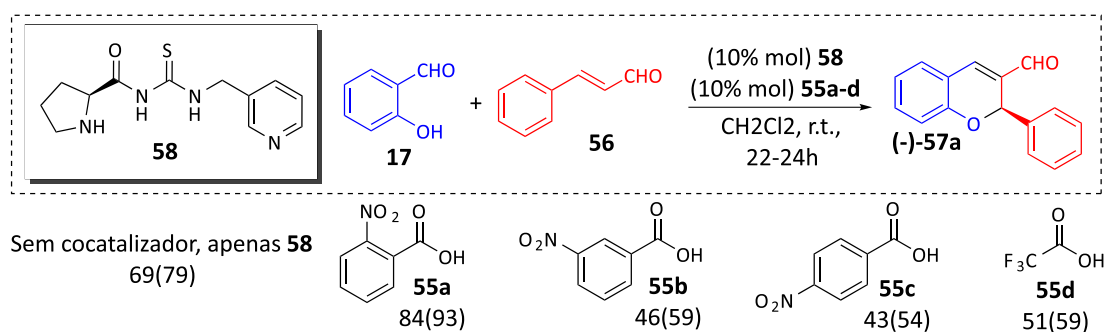


Figura 13. Aplicação da condição bicatalisada otimizada, por Menkudle e colaboradores, descrita no Esquema 15, para outros substratos fornecendo os novos adutos de MBH (-)-**54b-j**.³⁵ Rendimento % (excesso enantiomérico %) abaixo dos respectivos produtos



Esquema 16. *Screening* do melhor cocatalisador para a reação dominó com vistas a otimização do processo sintético do derivado de cromeno (-)-**57a**, por Pendalwar e colaboradores.³⁶ Rendimento % (excesso enantiomérico %) das reações encontram-se abaixo do respectivo cocatalisador empregado

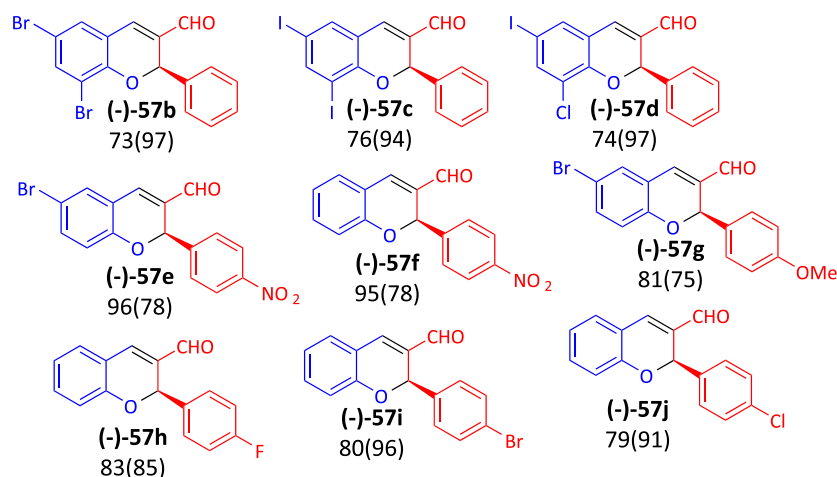


Figura 14. Aplicação da condição bicatalisada otimizada, por Pendalwar e colaboradores, descrita no Esquema 16, para outros substratos fornecendo os novos adutos de MBH (-)-57b-j.³⁶ Rendimento % (excesso enantiomérico %) abaixo dos respectivos produtos

Apesar de ainda não haver uma proposta para o mecanismo reacional do Esquema 15 pode-se inferir inicialmente que há uma similaridade no papel deste sistema catalítico com os demais, onde o cocatalisador atue como um ativador do composto α,β -insaturado. Agora, acerca de ambos os sistemas catalíticos (Esquema 15 e 16), de acordo com os padrões catalíticos vistos até o momento, é correto suspeitar que todos os sítios doadores de ligação de hidrogênio (-NH) de **53** e **58** participem na definição da estereoquímica reacional.^{36,37c} Isto justificaria em parte a necessidade de um controle de pH adequado para o melhor desempenho de **58**, visto que favoreceria a manutenção de todos os átomos de azoto com os devidos hidrogênios.

Em uma proposta diferenciada, Ramachary e colaboradores aplicaram com sucesso a reação de MBH à diferentes enonas cíclicas **59a-b** e nitroolefinas **60a-f**, expandindo o elenco de produtos obtíveis por esta reação, empregando um sistema bicatalítico com o catalisador (**S**)-**61** e a tioureia **62** (Figura 15).³⁸ No mesmo trabalho, os produtos destacados **63i-j**, enantiocomplementares a **63a-b**, respectivamente, foram sintetizados empregando o catalisador enantiocomplementar (**R**)-**61**, derivado da D-prolina **6'g**. Os resultados experimentais demonstraram que, nestes casos específicos, a definição da estereoquímica do carbono quiral C* foi independente da estereoquímica do catalisador empregado, uma vez que este centro quiral reteve a configuração (*S*) e houve apenas inversão da estereoquímica de C[#]. Além disso, uma proposta mecanística (Esquema 17) apontou que uma interação intermolecular do tipo ligação de hidrogênio entre o catalisador (**S**)-**61** e a nitroolefina favorece o caminho reacional seguido pelo estado de transição TS-1, que resulta no favorecimento de uma estereoquímica (*S*) no carbono C[#].³⁸ Ainda na proposta, pôde ser evidenciado que o catalisador não participa da enantiosseletividade do centro assimétrico C* e que esta

estaria associada a fatores estruturais intrínsecos dos produtos formados, como interações intermoleculares CH-p entre os substituintes das nitroolefinas e o grupamento metil provindo das enonas.

3. O Interesse pelos Produtos das Reações Assimétricas de MBH e Aza-MBH

Os produtos das reações de MBH e aza-MBH, também denominados adutos, apresentam estruturas químicas altamente funcionalizadas. Tal característica os torna um importante bloco sintético, devido a fácil utilização do aduto como equivalente sintético para produção de estruturas moleculares mais complexas.³⁹⁻⁴⁴ Esta particularidade é especialmente explorada pela a indústria sintético medicinal na síntese de diferentes compostos bioativos.^{50,51} No entanto, cabe destacar que, recentemente, Xavier e colaboradores reportaram a promissora atividade vasorrelaxante de diferentes adutos de MBH **64a-c** derivados do eugenol, um potente agente vasorrelaxante (Figura 16).⁵¹ Expandindo a fronteira da química conhecida acerca destes importantes produtos multifuncionalizados e estabelecendo novas oportunidades para a química medicinal.

4. L-prolina e MBH, além do Papel de Catalisador de Adutos

Apesar da vasta aplicabilidade da L-prolina, e seus derivados, como catalisadores para a formação de adutos assimétricos de MBH e aza-MBH, Almeida e colaboradores, diferentemente, empregaram o derivado *N*-Boc-prolinal como eletrófilo para formar o aduto **65** almejado (Esquema 18).⁵² Na análise retrossintética (Esquema 18) a desconstrução de ambas ligações N-C da Dolastina 10 permitiu observar o precursor sintético β -metóxi- γ -aminoácido Dap. As desconstruções seguintes

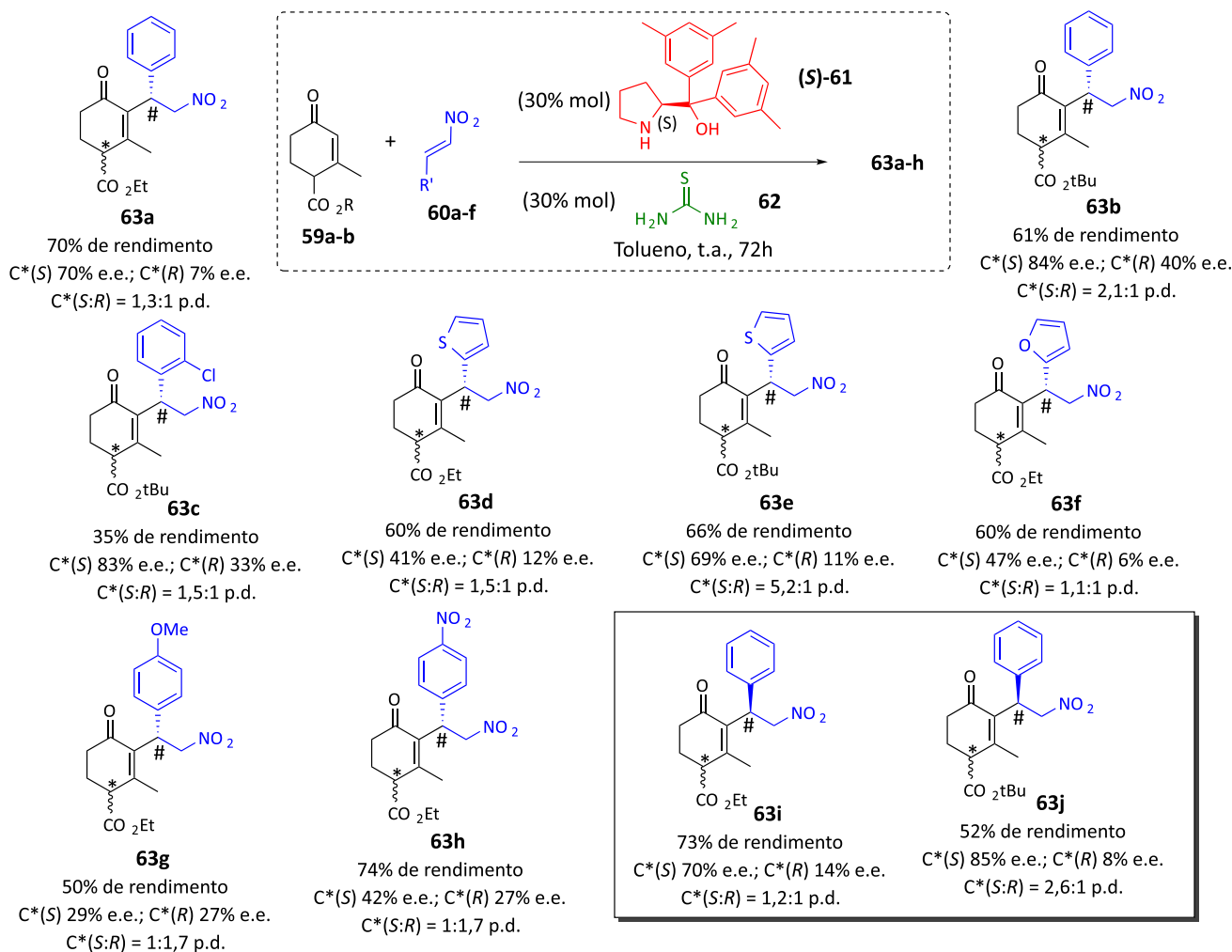


Figura 15. Novos derivados **63a-j** provenientes da reação de MBH entre diferentes enonas cíclicas **59a-b** e nitroolefinas **60a-f**.³⁸
e.e. = excesso enantiomérico. p.d. = proporção diastereotópica

no Dap, envolvendo as ligações C-H_a e O-Me, permitiram evidenciar o aduto de MBH **65** ao levarem a uma olefina e uma hidroxila respectivamente. Por fim, a desconstrução da ligação C(sp²)-C(sp³) em **65** levou aos materiais de partida N-Boc-prolina e acrilato de metila **52**.

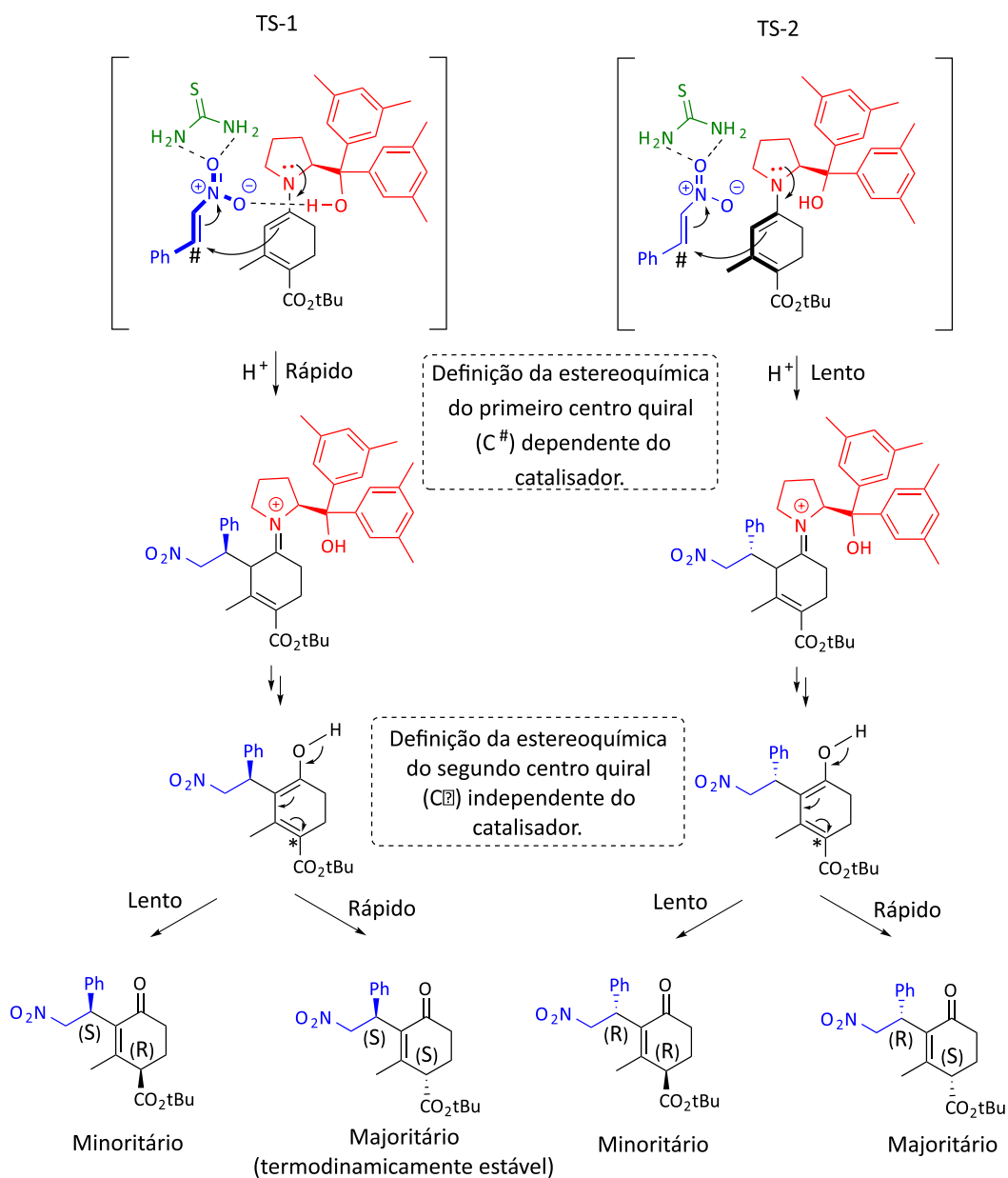
Já, em 2016 uma importante modificação em adutos de MBH, efetuada por Ngo e colaboradores, foi reportada.⁵³ A substituição alílica assimétrica no centro quiral do, já formado, aduto de MBH **66** foi realizada, em excelentes rendimentos e excessos enantioméricos, utilizando os catalisadores **67** e **68**, derivados da L-prolina **6g**, para produzir os derivados sulfonados **68a-b** e nitrogenado **69** (Esquema 19).

5. Conclusão

Desde a sua primeira publicação, no final da década de 1960, a reação de MBH se destacou como estratégia sintética devido à alta funcionalização de seus produtos. Aliada a praticidade dos reagentes facilmente obtíveis, condições

reacionais brandas e metodologias escalonáveis à grandes proporções molares devido à alta eficiência atômica, a reação de MBH ainda foi ampliada à substratos nitrogenados, conhecida como a versão aza-MBH e fornecendo os respectivos adutos contendo funções nitrogenadas.

No entanto, apesar da grande versatilidade sintética apresentada pelos adutos, a dificuldade para atingir o controle estereoquímico sempre foi um desafio. As diversas propostas empregando ambas as formas enantioméricas da prolina e seus derivados, neste artigo descritas, demonstram-se uma opção viável, fornecendo ótimos resultados em termos de rendimento (>80 %), pureza ótica (>95 %) e variedade de substratos aplicáveis (nitroolefinas, enonas cíclicas, alcinos, iminas aromáticas, aldeídos aromáticos e etc). Além disso, este aminocatalisador ainda possui muito potencial a ser explorado, que vai além de servir como catalisador ou cocatalisador assimétrico nas reações assimétricas de MBH e aza-MBH. Por exemplo, atuando como um dos reagentes ou sendo unido a estrutura de outros catalisadores, de modo a atuarem em conjunto como uma



Esquema 17. Mecanismo reacional proposto evidenciando a formação dos dois centros assimétricos e suas preferências. Adaptado e simplificado da referência 38

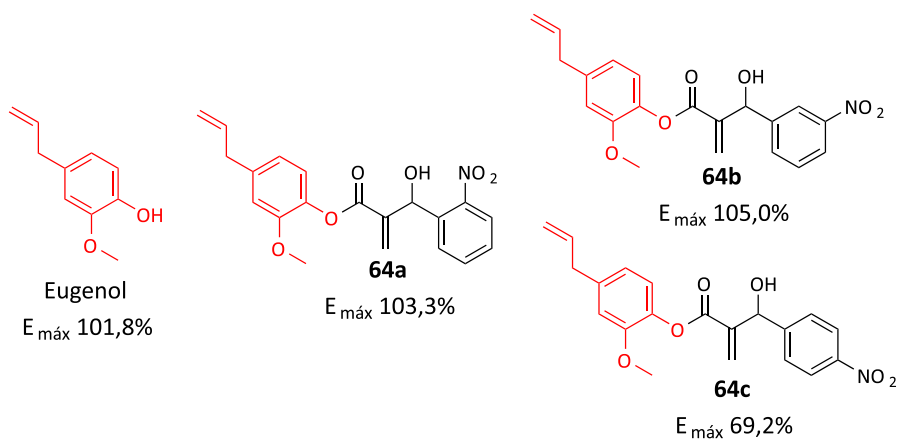
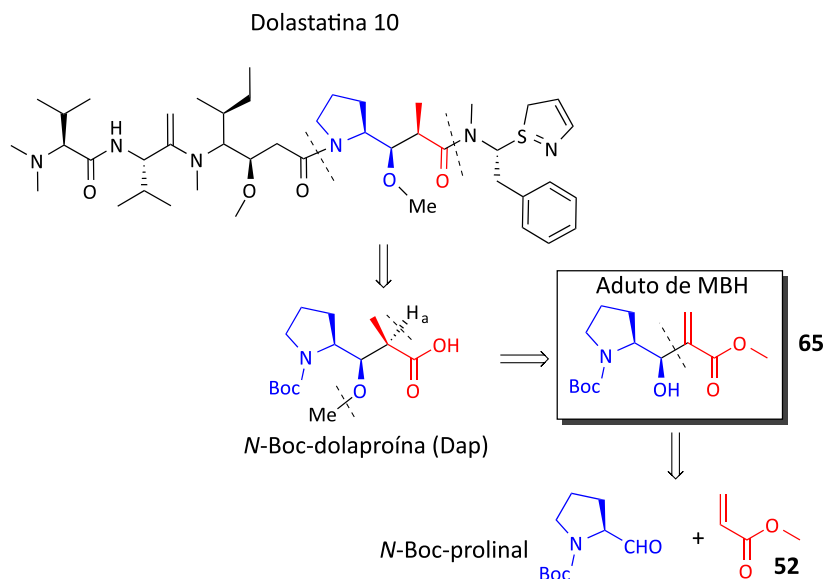
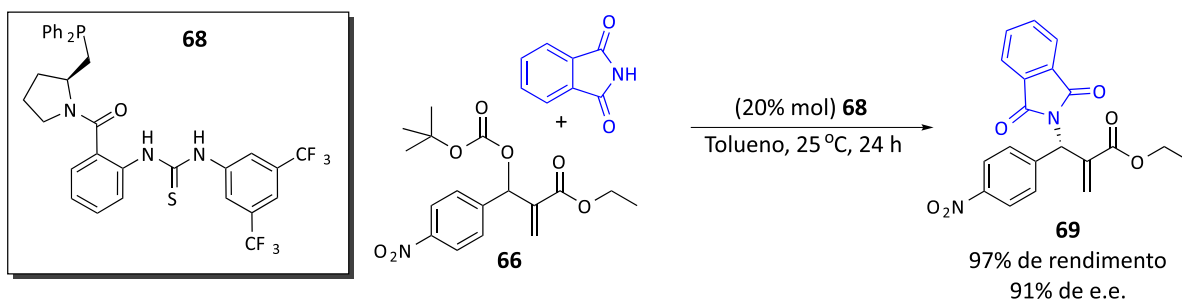
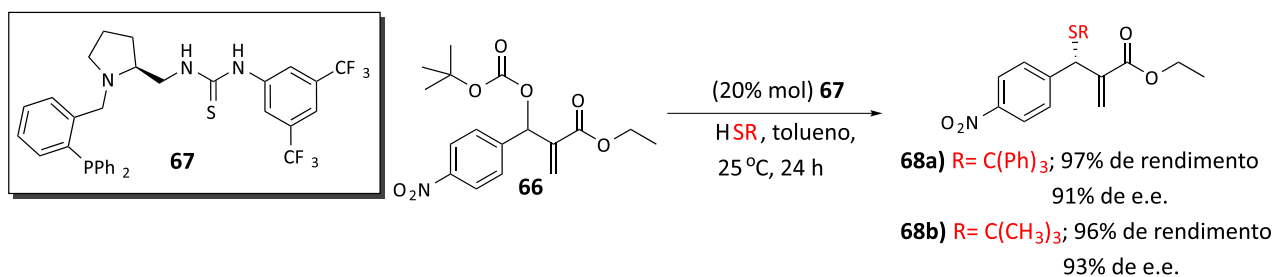


Figura 16. Adutos de MBH 64a-c que apresentaram atividade vasorrelaxante superior ao eugenol, sintetizados por Xavier e colaboradores⁵¹



Esquema 18. Análise retrosintética para o preparo do β -metóxi- γ -aminoácido Dap, utilizando o aduto de MBH **65** obtido através de uma reação de MBH entre o *N*-Boc-prolinal e o acrilato de metila **52**⁵²



Esquema 19. Substituição alílica assimétrica no centro quiral do aduto de MBH **66**, produzindo os derivados sulfonados **68a-b** e nitrogenado **69**⁵³

única peça catalítica, possibilitando modificações estruturais do tipo substituição alílica assimétrica em adutos de MBH e aza-MBH de forma enantiosseletiva.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. O autor agradece a FAPERJ e CNPq pelas bolsas estudantis e auxílios destinados a pesquisa. E também ao Professor Dr. Fernando de Carvalho da Silva, pelos ensinamentos nas aulas de Oficina de Textos Científicos. À Professora Dra. Anna Claudia Cunha, pelos incansáveis conselhos

para minha formação científica. À Professora Dra. Marcela Cristina de Moraes, por estar sempre me motivando a acreditar no meu potencial.

Referências Bibliográficas

- Ken-ichi, M.; Zennosuke, S.; Hiromitsu, H.; A Tertiary Phosphine-catalyzed Reaction of Acrylic Compounds with Aldehydes. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1968**, *41*, 2815. [CrossRef]
- Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D.; Patente Alemã 2155113, **1972** (Chem. Abst. 1972, 77, 34174q)
- Fernandes, F. S.; Rodrigues Júnior, M. T.; Zeoly, L. A.; Conti, C.; Angolini, C. F. F.; Eberlin, M. N.; Coelho, F.; Vinyl-1,2,4-

- oxadiazoles Behave as Nucleophilic Partners in Morita-Baylis-Hillman Reactions. *Journal of Organic Chemistry* **2018**, *83*, 15118. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Bharadwaj, K. C.; Chemoselective and Highly Rate Accelerated Intramolecular Aza-Morita-Baylis-Hillman Reaction. *Journal of Organic Chemistry* **2018**, *83*, 14498. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 5. Wei, Y.; Shi, M.; Recent Advances in Organocatalytic Asymmetric Morita-Baylis-Hillman/aza-Morita-Baylis-Hillman Reactions. *Chemical Reviews* **2013**, *113*, 6659. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 6. Pellissier, H.; Recent developments in the asymmetric organocatalytic Morita-Baylis-Hillman reaction. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2831. [[CrossRef](#)]
 7. Basavaiah, D.; Veeraraghavaiah, G.; The Baylis-Hillman reaction: a novel concept for creativity in chemistry. *Chemical Society Reviews* **2012**, *41*, 68. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 8. Masson, G.; Housseman, C.; Zhu, J.; The enantioselective Morita-Baylis-Hillman reaction and its aza counterpart. *Angewandte Chemie - International Edition* **2007**, *46*, 4614. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 9. Mansilla, J.; Saá, J. M.; Enantioselective, organocatalytic Morita-Baylis-Hillman and Aza-Morita-Baylis-Hillman reactions: stereochemical issues. *Molecules* **2010**, *15*, 709. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 10. Basavaiah, D.; Rao, K. V.; Reddy, R. J.; The Baylis-Hillman reaction: a novel source of attraction, opportunities, and challenges in synthetic chemistry. *Chemical Society Reviews* **2007**, *36*, 1581. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 11. Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S.; Recent contributions from the Baylis-Hillman reaction to organic chemistry. *Chemical Reviews* **2010**, *110*, 5447. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 12. a) Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N.; Mechanism of the Morita-Baylis-Hillman reaction: A computational investigation. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 15513. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] b) Dong, L.; Qin, S.; Su, Z.; Yang, H.; Hu, C.; Computational investigation on the mechanism and the stereoselectivity of Morita-Baylis-Hillman reaction and the effect of the bifunctional catalyst *N*-methylprolinol. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2010**, *8*, 3985. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] c) Regiani, T.; Santos, V. G.; Godoi, M. N.; Vaz, B. G.; Eberlin, M. N.; Coelho, F.; On the mechanism of the aza-Morita-Baylis-Hillman reaction: ESI-MS interception of a unique new intermediate. *Chemical Communications* **2011**, *47*, 6593. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] d) Matsui, K.; Takizawa, S.; Sasai, H.; Bifunctional Organocatalysts for Enantioselective aza-Morita-Baylis-Hillman Reaction. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 3680. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] e) Wang, J.; Li, H.; Yu, X.; Zu, L.; Wang, W.; Chiral binaphthyl-derived amine-thiourea organocatalyst-promoted asymmetric Morita-Baylis-Hillman reaction. *Organic Letters* **2005**, *7*, 4293. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 13. Schneider, J. F.; Ladd, C. L.; Bräse, S.; *Em Sustainable Catalysis: Without Metals or Other Endangered Elements, Part I*; North, M., ed.; Royal Society of Chemistry, 2016, cap. 5. [[CrossRef](#)]
 14. Amarante, G. W.; Coelho, F.; Reações de organocatálise com aminas quirais. Aspectos mecanísticos e aplicações em síntese orgânica. *Química Nova* **2009**, *32*, 469. [[CrossRef](#)]
 15. Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G.; Asymmetric aminocatalysis - Gold rush in organic chemistry. *Angewandte Chemie - International Edition* **2008**, *47*, 6138. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 16. Krishna, P. R.; Kannan, V.; Reddy, P. V. N.; *N*-Methylprolinol catalysed asymmetric Baylis-Hillman reaction. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2004**, *346*, 603. [[CrossRef](#)]
 17. Hayashi, Y.; Tamura, T.; Shoji, M.; The chiral diamine mediated asymmetric Baylis-Hillman reaction. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2004**, *346*, 1106. [[CrossRef](#)]
 18. Alemán, J.; Alvarado, C.; Marcos, V.; Núñez, A.; Ruano, J. L. G.; Synthesis of 4-hydroxy-4*H*-chromenes by reaction of salicylic aldehydes with alkynals catalyzed by silyl prolinol ethers. *Synthesis* **2011**, *12*, 1840. [[CrossRef](#)]
 19. Alemán, J.; Núñez, A.; Marzo, L.; Marcos, V.; Alvarado, C.; Ruano, J. L. G.; Asymmetric synthesis of 4-amino-4*H*-chromenes by organocatalytic oxa-Michael/aza-Baylis-Hillman tandem reactions. *Chemistry - A European Journal* **2010**, *16*, 9453. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 20. Zhang, X.; Zhang, S.; Wang, W.; Iminium-Allenamine Cascade Catalysis: One-Pot Access to Chiral 4*H*-Chromenes by a Highly Enantioselective Michael-Michael Sequence. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49*, 1481. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 21. Ghorbani-Vaghei, R.; Toghræi-Semiromi, Z.; Karimi-Nami, R.; One-pot synthesis of 4*H*-chromene and dihydropyrano[3,2-*c*] chromene derivatives in hydroalcoholic media. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2011**, *22*, 905. [[CrossRef](#)]
 22. Times LT StdDige, N. C.; Mahajan, P. G.; Raza, H.; Hassan, M.; Vanjare, B. D.; Hong, H.; Lee, K. H.; Latip, J.; Seo, S.-Y.; Synthesis and characterization of new 4*H*-chromene-3-carboxylates ensuring potent elastase inhibition activity along with their molecular docking and chemoinformatics properties. *Bioorganic Chemistry* **2020**, *100*, 103906. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 23. Batista Jr., J. M.; Lopes, A. A.; Ambrósio, D. L.; Regasini, L. O.; Kato, M. J.; Bolzani, V. S.; Cicarelli, R. M. B.; Furlan, M.; Natural chromenes and chromene derivatives as potential anti-trypanosomal agents. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* **2008**, *31*, 538. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 24. Assirey, E.; Alsaggaf, A.; Naqvi, A.; Moussa, Z.; Okasha, R. M.; Afifi, T. H.; Abd-El-Aziz, A. S.; Synthesis, biological assessment, and structure activity relationship studies of new flavanones embodying chromene moieties. *Molecules* **2020**, *25*, 544. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 25. Dinparast, L.; Hemmati, S.; Alizadeh, A. A.; Zengin, G.; Kafil, H. S.; Bahadori, M. B.; Dastmalchi, S.; An efficient, catalyst-free, one-pot synthesis of 4*H*-chromene derivatives and investigating their biological activities and mode of interactions using molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure* **2020**, *1203*, 127426. [[CrossRef](#)]

26. Dalooe, T. S.; Behbahani, F. K.; A green route for the synthesis of 2-amino-5,10-dioxo-4-aryl-5,10-dihydro-4*H*-benzo[g]chromene-3-carbonitriles using L-proline as a basic organocatalyst. *Polycyclic Aromatic Compounds* **2020**. [CrossRef]
27. Gracious, S. N.; Kerru, N.; Maddila, S.; van Zyl, W. E.; Jonnalagadda, S. B.; Facile one-pot green synthesis of 2-amino-4*H*-benzo[g]chromenes in aqueous ethanol under ultrasound irradiation. *Synthetic Communications* **2020**, *50*, 1960. [CrossRef]
28. Mohammadzadeh, A.; Marjani, A. P.; Zamani, A.; A novel biopolymer-based nanomagnetic catalyst for the synthesis of 4*H*-pyran and tetrahydro-4*H*-chromene derivatives. *South African Journal of Chemistry* **2020**, *73*, 55. [Link]
29. Duarte, F. J. S.; Cabrita, E. J.; Frenking, G.; Santos, A. G.; Density functional study of proline-catalyzed intramolecular Baylis-Hillman reactions. *Chemistry - A European Journal* **2009**, *15*, 1734. [CrossRef] [PubMed]
30. Chen, S.-H.; Hong, B.-C.; Su, C.-F.; Sarshar, S.; An unexpected inversion of enantioselectivity in the proline catalyzed intramolecular Baylis-Hillman reaction. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 8899. [CrossRef]
31. Oh, K.; Li, J.-Y.; Ryu, J.; Brucine *N*-oxide-catalyzed Morita-Baylis-Hillman reaction of vinyl ketones: a mechanistic implication of dual catalyst system with proline. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2010**, *8*, 3015. [CrossRef] [PubMed]
32. a) Tang, H.; Gao, P.; Zhao, G.; Zhou, Z.; He, L.; Tang, C.; (1*R*,2*R*)-(-)-2-Dimethylamino-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propanediol/*l*-proline cocatalyzed enantioselective Morita-Baylis-Hillman reaction. *Catalysis Communications* **2007**, *8*, 1811. [CrossRef]
b) Tang, H.; Zhao, G.; Zhou, Z.; Gao, P.; He, L.; Tang, C.; Chiral tertiary amine/*l*-proline cocatalyzed enantioselective Morita-Baylis-Hillman (MBH) reaction. *European Journal of Organic Chemistry* **2008**, *2008*, 126. [CrossRef]
33. Utsumi, N.; Zhang, H.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F.; A way to highly enantiomerically enriched aza-Morita-Baylis-Hillman-type products. *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46*, 1878. [CrossRef] [PubMed]
34. Číhalová, S.; Remeš, M.; Císařová, I.; Veselý, J.; Highly enantioselective aza-Baylis-Hillman-type reaction of α,β -unsaturated aldehydes with in situ generated *N*-Boc- and *N*-Cbz-imines. *European Journal of Organic Chemistry* **2009**, *2009*, 6277. [CrossRef]
35. Menkudle, M. S.; Pandalwar, S. S.; Goswami, S. V.; Jadhav, W. N.; Bhusare, S. R.; Asymmetric Baylis-Hillman reaction catalyzed by pyrrolidine based organocatalyst. *SN Applied Sciences* **2020**, *2*, 672. [CrossRef]
36. Pandalwar, S. S.; Chakrawar, A. V.; Bhusare, S. R.; Enantioselective organocatalytic synthesis of the chiral chromenes by domino oxo-Michael-aldol reaction. *Chinese Chemical Letters* **2018**, *29*, 942. [CrossRef]
37. a) Solomons, W. G.; Fryhle, C. B.; *Química Orgânica, Volume 1*, 10a. ed., LTC: Rio de Janeiro, 2013. b) Costa, P.; Ferreira, V. F.; Esteves, P.; Mário, V.; *Ácidos e Bases em Química Orgânica*, 1a. ed., Artmed: Porto Alegre, 2005. c) Thorat, P. B.; Goswami, S. V.; Khade, B. C.; Bhusare, S. R.; Synthesis and application of proline based organocatalyst for highly enantioselective aldol reaction by hydrogen bonding. *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, 6083. [CrossRef]
38. Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Direct organocatalytic asymmetric approach to Baylis-Hillman-type products through a push-pull dienamine platform. *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, *2011*, 2599. [CrossRef]
39. Huang, W.-Y.; Anwar, S.; Chen, K.; Morita-Baylis-Hillman (MBH) reaction derived nitroallylic alcohols, acetates and amines as synthons in organocatalysis and heterocycle synthesis. *The Chemical Record* **2017**, *17*, 363. [CrossRef] [PubMed]
40. Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T.; Recent advances in the Baylis-Hillman reaction and applications. *Chemical Reviews* **2003**, *103*, 811. [CrossRef] [PubMed]
41. Chandrasekhar, S.; Mallikarjun, K.; Pavankumarreddy, G.; Rao, K. V.; Jagadeesh, B.; Enantiopure cycloalkane fused tetrahydropyrans through domino Michael-ketalizations with organocatalysis. *Chemical Communications* **2009**, *2009*, 4985. [CrossRef] [PubMed]
42. Chen, P.; Chen, Z.-C.; Li, Y.; Ouyang, Q.; Du, W.; Chen, Y.-C.; Auto-tandem cooperative catalysis using phosphine/palladium: reaction of Morita-Baylis-Hillman carbonates and allylic alcohols. *Angewandte Chemie* **2019**, *131*, 4076. [CrossRef] [PubMed]
43. Pierrot, D.; Marek, I.; Synthesis of enantioenriched vicinal tertiary and quaternary carbon stereogenic centers within an acyclic chain. *Angewandte Chemie - International Edition* **2020**, *59*, 36. [CrossRef] [PubMed]
44. Lin, A.; Mao, H.; Zhu, X.; Ge, H.; Tan, R.; Zhu, C.; Cheng, Y.; Organocatalytic asymmetric C-S bond formation: synthesis of α -methylene- β -mercapto esters with simple alkyl thiols. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2011**, *353*, 3301. [CrossRef]
45. de Carvalho e Silveira, G. P.; Coelho, F.; Enantioselective synthesis of 2-ethyl-2,3-dihydrobenzofuran carboxylic acid, direct precursor of (+)-efaroxan, from a Baylis-Hillman adduct. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 6477. [CrossRef]
46. Mateus, C. R.; Coelho, F.; An alternative approach to aminodiols from Baylis-Hillman adducts. Stereoselective synthesis of chloramphenicol, fluoramphenicol and thiamphenicol. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2005**, *16*, 386. [CrossRef]
47. Reddy, E. K.; Remya, C.; Sajith, A. M.; Dileep, K. V.; Sadasivan, C.; Anwar, S.; Functionalised dihydroazo pyrimidine derivatives from Morita-Baylis-Hillman acetates: synthesis and studies against acetylcholinesterase as its inhibitors. *RSC Advances* **2016**, *6*, 77431. [CrossRef]

48. Coelho, F.; Rossi, R. C.; An approach to oxazolidin-2-ones from the Baylis-Hillman adducts. Formal synthesis of a chloramphenicol derivative. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 2797. [[CrossRef](#)]
49. Amarante, G. W.; Rezende, P.; Cavallaro, M.; Coelho, F.; Acyloins from Morita-Baylis-Hillman adducts: an alternative approach to the racemic total synthesis of bupropion. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 3744. [[CrossRef](#)]
50. Masunari, A.; Ishida, E.; Trazzi, G.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; An alternative route to the synthesis of lignans intermediates. *Synthetic Communications* **2001**, *31*, 2127. [[CrossRef](#)]
51. Xavier, F.J.S.; Lima Júnior, C.G.; Vasconcellos, M.L.A.A.; Oliveira, R. G.; Silva, F.P.L.; Castro, A. C.; Araújo, P.V.G.; Braga, V.A.; França-Silva, M. S.; Atividade Vasorrelaxante de Adutos de Morita-Baylis-Hillman Derivados do Eugenol em Artéria Mesentérica Superior de Ratos Normotensos. *Revista Virtual de Química* **2019**, *11*, 1277. [[CrossRef](#)]
52. Almeida, W. P.; Coelho, F.; An easy and stereoselective synthesis of *N*-Boc-dolaproine via the Baylis-Hillman reaction. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 937. [[CrossRef](#)]
53. Ngo, T.-T.-D.; Nguyen, T.-H.; Bournaud, C.; Guillot, R.; Toffano, M.; Vo-Thanh, G.; Phosphine-Thiourea-Organocatalyzed Asymmetric C–N and C–S Bond Formation Reactions. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2016**, *5*, 895. [[CrossRef](#)]