

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**SÍNTESE DE PRECURSORES DE HETEROCICLOS E
SISTEMAS CÍCLICOS NITROGENADOS**

Vitor Alcantara Fernandes da Silva*

Dissertação apresentada como parte dos requisitos
para obtenção do título de MESTRE EM
QUÍMICA, área de concentração: QUÍMICA
ORGÂNICA.

Orientador: Prof. Dr. Márcio Weber Paixão

* bolsista FAPESP

São Carlos - SP
2018



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Química

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado do candidato Vitor Alcântara Fernandes da Silva, realizada em 23/03/2018:

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Márcio Weber Paixão', written over a horizontal line.

Prof. Dr. Márcio Weber Paixão
UFSCar

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Igor Dias Jurberg', written over a horizontal line.

Prof. Dr. Igor Dias Jurberg
UNICAMP

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Timothy John Brocksom', written over a horizontal line.

Prof. Dr. Timothy John Brocksom
UFSCar

Agradecimentos

A Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), ao Departamento de Química e ao Programa de Pós-Graduação em Química pelo suporte na conclusão deste curso de mestrado;

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela bolsa de estudo concedida (processo número 2016/14560-6) e também a CAPES e CNPq pelo aporte financeiro;

Ao professor Márcio Weber Paixão pelo incentivo e orientação ao longo do desenvolvimento deste projeto de pesquisa e confecção deste documento;

Aos colegas do LSPN – CerSusChem pelo compartilhamento do conhecimento, colaboração coletiva e companheirismo no cotidiano de laboratório;

Aos professores da UFSCar pelo conhecimento compartilhado e contribuição para minha formação acadêmica;

Aos colegas e colaboradores Msc. Bianca Taeko Matsuo, Msc. Gustavo Piva da Silva, Dr. José Tiago Menezes Correia, Dra. Marília Simão dos Santos e Dr. Eduardo Henrique Guimarães da Cruz pelo auxílio na execução de experimentos importantes para conclusão deste projeto de pesquisa;

Aos queridos amigos e familiares por todo o apoio e suporte emocional que foram de grande importância para que esse trabalho pudesse ser concluído.

Lista de Tabelas

TABELA 1.1 – Avaliação das condições reacionais	21
TABELA 2.1 – Otimização da reação de Michael organocatalisada	67

Lista de Esquemas

ESQUEMA 1.1 – Síntese de piridinas a partir de β -clorovinilcetonas	5
ESQUEMA 1.2 – Reação entre hidrazinas e β -clorovinilcetonas para formação de pirazóis	5
ESQUEMA 1.3 – Síntese de 2 <i>H</i> -piran-2-onas utilizando β -cloroenonas como precursores	6
ESQUEMA 1.4 – Metodologia empregando β -cloroenonas como material de partida para síntese de pirróis altamente substituídos	7
ESQUEMA 1.5 – Abordagem que por meio de uma sequencia de reações – Adição-Eliminação-S _N Ar – permite a obtenção de 4-quinolinas	7
ESQUEMA 1.6 – Síntese de cromonas e tiocromonas	8
ESQUEMA 1.7 – Esquema geral da metodologia mais utilizada para síntese de β -halovinilcetonas	9
ESQUEMA 1.8 – Mecanismo da reação de Friedel-Crafts para obtenção de β -clorovinilcetonas	10
ESQUEMA 1.9 – Síntese de β -clorovinilcetonas por Huang <i>et al.</i>	11
ESQUEMA 1.10 – Estratégia empregando FeBr ₂ para síntese de β -cloroenonas	11
ESQUEMA 1.11 – Exemplos de metodologias de síntese de β -halovinilcetonas mediadas por metais de transição	12
ESQUEMA 1.12 – Esquema geral de reação de acoplamento para síntese de β -cloroenonas	13
ESQUEMA 1.13 – Metodologia de hidrobromação de inonas por Kishi <i>et al.</i>	15
ESQUEMA 1.14 – Principais métodos para hidroiadação de inonas	15
ESQUEMA 1.15 – Hidrohalogenação de inonas empregando DMPU/HX como fonte de HX	16

ESQUEMA 1.16 – Proposta de metodologia de β -halogenação de inonas	17
ESQUEMA 1.17 – Esquema geral da reação de hidrohalogenação de inonas	19
ESQUEMA 1.18 – Possível mecanismo da metodologia proposta	20
ESQUEMA 1.19 – Síntese de β -clorovinilcetonas (2a-t). As reações foram realizadas em uma escala de 0,15 mmol, usando 2 equiv. de TMSCl e 2 equiv. de $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ em 0,4 ml de 2-MeTHF. Os rendimentos reportados são isolados. ^a Reação utilizando 1,6 equiv. de $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$	25
ESQUEMA 1.20 – Síntese de β -bromovinilcetonas (3a-i). As reações foram realizadas em uma escala de 0,15 mmol, usando 2 equiv. de TMSCl e 2 equiv. de $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ em 0,4 ml de 2-MeTHF. Os rendimentos reportados são isolados	26
ESQUEMA 1.21 – Reação de hidroiadação não ocorre nas condições reacionais pré-estabelecidas	28
ESQUEMA 1.22 – Síntese de β -iodovinilcetonas (3a-e). As reações foram realizadas em uma escala de 0,15 mmol, usando 2 equiv. de TMSCl e 2 equiv. de $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ em 0,4 ml de 2-MeTHF. Os rendimentos reportados são isolados	29
ESQUEMA 1.23 – Avaliação da adição de outras espécies nucleofílicas	30
ESQUEMA 1.24 – Avaliação da reatividade frente a outros aceptores de Michael	30
ESQUEMA 1.25 – Síntese de aldeídos β -halo- α,β -insaturados (3a-c). As reações foram realizadas em uma escala de 0,15 mmol, usando 2 equiv. de TMSCl e 2 equiv. de $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ em 0,4 ml de 2-MeTHF. Os rendimentos reportados são isolados	31
ESQUEMA 1.26 – Avaliação da quimiosseletividade do método	32

ESQUEMA 1.27 – Reação com 5,0 mmol provando a escalabilidade do método	32
ESQUEMA 1.28 – Reação realizada sob condições de micro-ondas	33
ESQUEMA 1.29 – Cálculo da Economia Atômica da reação modelo	35
ESQUEMA 1.30 – Cálculo do Fator E para a reação modelo	35
ESQUEMA 1.31 – Metodologia desenvolvida para síntese de β -halovinilcetonas	37
ESQUEMA 2.1 – Síntese de tetraidroquinolinas a partir de álcoois homoalílicos com a utilização de vanádio	42
ESQUEMA 2.2 – Síntese de tetraidroquinolinas via hidrogenação assimétrica a partir de quinolinas	43
ESQUEMA 2.3 – Metodologia sequencial de ozonólise-redução-redução aminativa	43
ESQUEMA 2.4 – Reação de Mannich catalisada com complexo de Ródio	44
ESQUEMA 2.5 – Reação enantiosseletiva e organocatalisada aza-Michael	44
ESQUEMA 2.6 – Processo em tandem Michael-Mannich	45
ESQUEMA 2.7 – Reação organocatalisada de Povarov	46
ESQUEMA 2.8 – Principais modos de funcionalizações dos amino organocatalisadores	47
ESQUEMA 2.9 – Amina secundária catalisando a α -funcionalização de aldeídos	48
ESQUEMA 2.10 – Ciclo catalítico de hidrogenação de piridinas com ácido fosfórico quirais	49
ESQUEMA 2.11 – Síntese organocatalisada de tetraidropiridinas e azadecalinonas	49
ESQUEMA 2.12 – Introdução de diversidade estrutural através de uma U-4CR (acoplamento), seguida de ciclização (emparelhamento)	52

ESQUEMA 2.13 – Comparação entre as reações de Passerini (P-3CR) e Ugi (U-4CR)	53
ESQUEMA 2.14 – Modificações na reação de Ugi para desenvolvimento de novas metodologias para síntese de heterociclos	54
ESQUEMA 2.15 – Mecanismo da reação de Ugi	55
ESQUEMA 2.16 – Mecanismo da reação de Ugi-Smiles	56
ESQUEMA 2.17 – Síntese de pirrodilinas via reação de Friedel-Crafts/Ugi	57
ESQUEMA 2.18 – Síntese de 2-benzazepinas via uma reação de Mannich organocatalisada–SAW (Staudinger aza-Wittig)–Ugi–Joullié	57
ESQUEMA 2.19 – Síntese one-pot de hidroquinolin-6-onas utilizando organocatálise e MCR	58
ESQUEMA 2.20 – Metodologia proposta para síntese de 1,2,3,4-Tetrahydroquinolinas	63
ESQUEMA 2.21 – Mecanismo reacional da nova metodologia proposta para a síntese dos intermediários hemicetais	64
ESQUEMA 2.22 – Síntese assimétrica de tetrahydroxantenos por Rueping <i>et al.</i>	65
ESQUEMA 2.23 – Mecanismo da reação tipo Ugi-Smiles	66
ESQUEMA 2.24 – Síntese do substrato	66
ESQUEMA 2.25 – Formação de produto colateral 13	68
ESQUEMA 2.26 – Proposta inicial e nova abordagem síntese para síntese dos hemicetais	69
ESQUEMA 2.27 – Síntese enantiosseletiva do composto 14	70
ESQUEMA 2.28 – Reação tipo Ugi-Smiles-3-Componentes-4-Centros (U-4C-3CR)	70
ESQUEMA 2.29 – Síntese divergente de grande variedade de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas	71

Lista de Figuras

FIGURA 1.1 – Exemplos de opióides (em vermelho, o grupo farmacofórico)	1
FIGURA 1.2 – Exemplos de compostos heterocíclicos	2
FIGURA 1.3 – Síntese de diversas classes de compostos heterocíclicos a partir de β -clorovinilcetonas	4
FIGURA 1.4 – Subprodutos gerados por reações paralelas	13
FIGURA 1.5 – Cristalografia de Raios-X do composto 3e	27
FIGURA 1.6 – RMN ^1H do substrato 1d (azul), do produto 2d após extração (verde) e após purificação por cromatografia (vermelho)	34
FIGURA 2.1 – Número de publicações sobre tetraidroquinolinas entre 2000-2017, segundo a base de dados do SciFinder [®] . Pesquisado por “tetrahydroquinolines” e realizada em 24 de dezembro de 2017	40
FIGURA 2.2 – Fármacos que contém a estrutura tetraidroquinolina (destacada em vermelho)	41
FIGURA 2.3 – Obtenção de diferentes estruturas por meio da combinação de MCRs com reações de ciclização	51
FIGURA 5.1 – Espectro de RMN ^1H do composto 1a (400 MHz, CDCl_3)	109
FIGURA 5.2 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 1a (100 MHz, CDCl_3)	109
FIGURA 5.3 – Espectro de RMN ^1H do composto 1b (400 MHz, CDCl_3)	110
FIGURA 5.3 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 1b (100 MHz, CDCl_3)	110
FIGURA 5.5 – Espectro de RMN ^1H do composto 1c (400 MHz, CDCl_3)	111
FIGURA 5.6 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 1c (100 MHz, CDCl_3)	111
FIGURA 5.7 – Espectro de RMN ^1H do composto 1d (400 MHz, CDCl_3)	112
FIGURA 5.8 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 1d (100 MHz, CDCl_3)	112
FIGURA 5.9 – Espectro de RMN ^1H do composto 1e (400 MHz, CDCl_3)	113
FIGURA 5.10 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 1e (100 MHz, CDCl_3)	113
FIGURA 5.11 – Espectro de RMN ^1H do composto 1f (400 MHz, CDCl_3)	114
FIGURA 5.12 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 1f (100 MHz, CDCl_3)	114
FIGURA 5.13 – Espectro de RMN ^1H do composto 1g (400 MHz, CDCl_3)	115

FIGURA 5.14 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 1g (100 MHz, CDCl_3)	115
FIGURA 5.15 – Espectro de RMN ^1H do composto 1h (400 MHz, CDCl_3)	116
FIGURA 5.16 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 1h (100 MHz, CDCl_3)	116
FIGURA 5.17 – Espectro de RMN ^1H do composto 1i (400 MHz, CDCl_3)	117
FIGURA 5.18 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 1i (100 MHz, CDCl_3)	117
FIGURA 5.19 – Espectro de RMN ^1H do composto 1j (400 MHz, CDCl_3)	118
FIGURA 5.20 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 1j (100 MHz, CDCl_3)	118
FIGURA 5.21 – Espectro de RMN ^1H do composto 1k (400 MHz, CDCl_3)	119
FIGURA 5.22 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 1k (100 MHz, CDCl_3)	119
FIGURA 5.23 – Espectro de RMN ^1H do composto 1l (400 MHz, CDCl_3)	120
FIGURA 5.24 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 1l (100 MHz, CDCl_3)	120
FIGURA 5.25 – Espectro de RMN ^1H do composto 1m (400 MHz, CDCl_3)	121
FIGURA 5.26 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 1m (100 MHz, CDCl_3)	121
FIGURA 5.27 – Espectro de RMN ^1H do composto 1n (400 MHz, CDCl_3)	122
FIGURA 5.28 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 1n (100 MHz, CDCl_3)	122
FIGURA 5.29 – Espectro de RMN ^1H do composto 1o (400 MHz, CDCl_3)	123
FIGURA 5.30 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 1o (100 MHz, CDCl_3)	123
FIGURA 5.31 – Espectro de RMN ^1H do composto 1p (400 MHz, CDCl_3)	124
FIGURA 5.32 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 1p (100 MHz, CDCl_3)	124
FIGURA 5.33 – Espectro de RMN ^1H do composto 1q (400 MHz, CDCl_3)	125
FIGURA 5.34 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 1q (100 MHz, CDCl_3)	125
FIGURA 5.35 – Espectro de RMN ^1H do composto 1r (400 MHz, CDCl_3)	126
FIGURA 5.36 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 1r (100 MHz, CDCl_3)	126
FIGURA 5.37 – Espectro de RMN ^1H do composto 1s (400 MHz, CDCl_3)	127
FIGURA 5.38 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 1s (100 MHz, CDCl_3)	127
FIGURA 5.39 – Espectro de RMN ^1H do composto 1t (400 MHz, CDCl_3)	128
FIGURA 5.40 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 1t (100 MHz, CDCl_3)	128
FIGURA 5.41 – Espectro de RMN ^1H do composto 1u (400 MHz, CDCl_3)	129
FIGURA 5.42 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 1u (100 MHz, CDCl_3)	129

FIGURA 5.43 – Espectro de RMN ^1H do composto 1v (400 MHz, CDCl_3)	130
FIGURA 5.44 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 1v (100 MHz, CDCl_3)	130
FIGURA 5.45 – Espectro de RMN ^1H do composto 2a (400 MHz, CDCl_3)	131
FIGURA 5.46 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2a (100 MHz, CDCl_3)	131
FIGURA 5.47 – Espectro de RMN ^1H do composto 2b (400 MHz, CDCl_3)	132
FIGURA 5.48 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2b (100 MHz, CDCl_3)	132
FIGURA 5.49 – Espectro de RMN ^1H do composto 2c (400 MHz, CDCl_3)	133
FIGURA 5.50 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2c (100 MHz, CDCl_3)	133
FIGURA 5.51 – Espectro de RMN ^1H do composto 2d (400 MHz, CDCl_3)	134
FIGURA 5.52 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2d (100 MHz, CDCl_3)	134
FIGURA 5.53 – Espectro de RMN ^1H do composto 2e (400 MHz, CDCl_3)	135
FIGURA 5.54 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2e (100 MHz, CDCl_3)	135
FIGURA 5.55 – Espectro de RMN ^1H do composto 2f (400 MHz, CDCl_3)	136
FIGURA 5.56 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2f (100 MHz, CDCl_3)	136
FIGURA 5.57 – Espectro de RMN ^1H do composto 2g (400 MHz, CDCl_3)	137
FIGURA 5.58 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2g (100 MHz, CDCl_3)	137
FIGURA 5.59 – Espectro de RMN ^1H do composto 2h (400 MHz, CDCl_3)	138
FIGURA 5.60 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2h (100 MHz, CDCl_3)	138
FIGURA 5.61 – Espectro de RMN ^1H do composto 2i (400 MHz, CDCl_3)	139
FIGURA 5.62 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2i (100 MHz, CDCl_3)	139
FIGURA 5.63 – Espectro de RMN ^1H do composto 2j (400 MHz, CDCl_3)	140
FIGURA 5.64 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2j (100 MHz, CDCl_3)	140
FIGURA 5.65 – Espectro de RMN ^1H do composto 2k (400 MHz, CDCl_3)	141
FIGURA 5.66 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2k (100 MHz, CDCl_3)	141
FIGURA 5.67 – Espectro de RMN ^1H do composto 2l (400 MHz, CDCl_3)	142
FIGURA 5.68 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2l (100 MHz, CDCl_3)	142
FIGURA 5.69 – Espectro de RMN ^1H do composto 2m (400 MHz, CDCl_3)	143
FIGURA 5.70 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2m (100 MHz, CDCl_3)	143
FIGURA 5.71 – Espectro de RMN ^1H do composto 2n (400 MHz, CDCl_3)	144

FIGURA 5.72 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2n (100 MHz, CDCl_3)	144
FIGURA 5.73 – Espectro de RMN ^1H do composto 2o (400 MHz, CDCl_3)	145
FIGURA 5.74 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2o (100 MHz, CDCl_3)	145
FIGURA 5.75 – Espectro de RMN ^1H do composto 2p (400 MHz, CDCl_3)	146
FIGURA 5.76 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2p (100 MHz, CDCl_3)	146
FIGURA 5.77 – Espectro de RMN ^1H do composto 2q (400 MHz, CDCl_3)	147
FIGURA 5.78 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2q (100 MHz, CDCl_3)	147
FIGURA 5.79 – Espectro de RMN ^1H do composto 2r (400 MHz, CDCl_3)	148
FIGURA 5.80 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2r (100 MHz, CDCl_3)	148
FIGURA 5.81 – Espectro de RMN ^1H do composto 2s (400 MHz, CDCl_3)	149
FIGURA 5.82 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2s (100 MHz, CDCl_3)	149
FIGURA 5.83 – Espectro de RMN ^1H do composto 2t (400 MHz, CDCl_3)	150
FIGURA 5.84 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 2t (100 MHz, CDCl_3)	150
FIGURA 5.85 – Espectro de RMN ^1H do composto 3a (400 MHz, CDCl_3)	151
FIGURA 5.86 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3a (100 MHz, CDCl_3)	151
FIGURA 5.87 – Espectro de RMN ^1H do composto 3b (400 MHz, CDCl_3)	152
FIGURA 5.88 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3b (100 MHz, CDCl_3)	152
FIGURA 5.89 – Espectro de RMN ^1H do composto 3c (400 MHz, CDCl_3)	153
FIGURA 5.90 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3c (100 MHz, CDCl_3)	153
FIGURA 5.91 – Espectro de RMN ^1H do composto 3d (400 MHz, CDCl_3)	154
FIGURA 5.92 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3d (100 MHz, CDCl_3)	154
FIGURA 5.93 – Espectro de RMN ^1H do composto 3e (400 MHz, CDCl_3)	155
FIGURA 5.94 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3e (100 MHz, CDCl_3)	155
FIGURA 5.95 – Espectro de RMN ^1H do composto 3f (400 MHz, CDCl_3)	156
FIGURA 5.96 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3f (100 MHz, CDCl_3)	156
FIGURA 5.97 – Espectro de RMN ^1H do composto 3g (400 MHz, CDCl_3)	157
FIGURA 5.98 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3g (100 MHz, CDCl_3)	157
FIGURA 5.99 – Espectro de RMN ^1H do composto 3h (400 MHz, CDCl_3)	158
FIGURA 5.100 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3h (100 MHz, CDCl_3)	158

FIGURA 5.100 – Espectro de RMN ^1H do composto 3i (400 MHz, CDCl_3)	159
FIGURA 5.102 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 3i (100 MHz, CDCl_3)	159
FIGURA 5.103 – Espectro de RMN ^1H do composto 4a (400 MHz, CDCl_3)	160
FIGURA 5.104 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 4a (100 MHz, CDCl_3)	160
FIGURA 5.105 – Espectro de RMN ^1H do composto 4b (400 MHz, CDCl_3)	161
FIGURA 5.106 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 4b (100 MHz, CDCl_3)	161
FIGURA 5.107 – Espectro de RMN ^1H do composto 4c (400 MHz, CDCl_3)	162
FIGURA 5.108 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 4c (100 MHz, CDCl_3)	162
FIGURA 5.109 – Espectro de RMN ^1H do composto 4d (400 MHz, CDCl_3)	163
FIGURA 5.110 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 4d (100 MHz, CDCl_3)	163
FIGURA 5.111 – Espectro de RMN ^1H do composto 4e (400 MHz, CDCl_3)	164
FIGURA 5.112 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 4e (100 MHz, CDCl_3)	164
FIGURA 5.113 – Espectro de RMN ^1H do composto 5 (400 MHz, CDCl_3)	165
FIGURA 5.114 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 5 (100 MHz, CDCl_3)	165
FIGURA 5.115 – Espectro de RMN ^1H do composto 7a' (400 MHz, CDCl_3)	166
FIGURA 5.116 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 7a' (100 MHz, CDCl_3)	166
FIGURA 5.117 – Espectro de RMN ^1H do composto 7a (400 MHz, CDCl_3)	167
FIGURA 5.118 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 7a (100 MHz, CDCl_3)	167
FIGURA 5.119 – Espectro de RMN ^1H do composto 7b' (400 MHz, CDCl_3)	168
FIGURA 5.120 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 7b' (100 MHz, CDCl_3)	168
FIGURA 5.121 – Espectro de RMN ^1H do composto 7b (400 MHz, CDCl_3)	169
FIGURA 5.122 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 7b (100 MHz, CDCl_3)	169
FIGURA 5.123 – Espectro de RMN ^1H do composto 8a (400 MHz, CDCl_3)	170
FIGURA 5.124 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 8a (100 MHz, CDCl_3)	170
FIGURA 5.125 – Espectro de RMN ^1H do composto 8b (400 MHz, CDCl_3)	171
FIGURA 5.126 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 8b (100 MHz, CDCl_3)	171
FIGURA 5.127 – Espectro de RMN ^1H do composto 8c (400 MHz, CDCl_3)	172
FIGURA 5.128 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 8c (100 MHz, CDCl_3)	172
FIGURA 5.129 – Espectro de RMN ^1H do composto 11 (400 MHz, CDCl_3)	173

FIGURA 5.130 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 11 (100 MHz, CDCl_3)	173
FIGURA 5.131 – Espectro de RMN ^1H do composto 12 (400 MHz, CDCl_3)	174
FIGURA 5.132 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 12 (100 MHz, CDCl_3)	174
FIGURA 5.133 – Espectro de RMN ^1H do composto 13 (400 MHz, CDCl_3)	175
FIGURA 5.134 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 13 (100 MHz, CDCl_3)	175
FIGURA 5.135 – Espectro de RMN ^1H do composto 14 (400 MHz, Acetona- d^6)	176
FIGURA 5.136 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 14 (100 MHz, Acetona- d^6)	176
FIGURA 5.137 – Espectro de RMN ^1H do composto 15 (100 MHz, $\text{DMSO-}d^6$)	177
FIGURA 5.138 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 15 (100 MHz, $\text{DMSO-}d^6$)	177

Resumo

SÍNTESE DE PRECURSORES DE HETEROCICLOS E SISTEMAS CÍCLICOS NITROGENADOS

As β -halovinilcetonas são importantes precursores sintéticos para obtenção de uma grande variedade de sistemas heterocíclicos. A grande maioria das metodologias já reportadas para síntese destes precursores consistem em reações catalisadas por metais de transição. No entanto, estes protocolos apresentam algumas limitações, como o baixo controle estereoquímico e regioquímico, além de serem restritas a natureza do halogênio empregado (apenas a síntese de β -clorovinilcetonas já foi reportada). Tendo em vista esse panorama, bem como a necessidade de se desenvolver metodologias mais sustentáveis, este trabalho teve por objetivo o design e desenvolvimento de um protocolo de adição de halogênios a inonas, dessa forma, sistemas carbonílicos β -halo- α,β -insaturados puderam ser preparados de forma regio e estereosseletiva, e em bons rendimentos.

Abstract

SYNTHESIS OF PERCURSORS OF HETEROCYCLES AND NITROGENATED CYCLIC SYSTEMS

β -halovinyl ketones are valuable and versatile synthetic intermediates for the synthesis of precious bioactive molecules. Majority of the already described methodologies for the synthesis of these versatile building blocks have focused on transition-metal catalyzed reactions. However, these protocols show some key limitations, as the low stereo- and regiocontrol and the halogen nature (methods only applied to β -chlorovinyl ketones). Considering their high synthetic potential, as well as the need of the development of new sustainable methodologies, this work's main goal was the design and development of a protocol that allows the addition of halogens to ynones for a serene access to β -chlorovinyl ketones. Therefore, it was developed a highly efficient metal-free hydrohalogenation of ynones to obtain β -halo- α,β -insaturated carbonyl systems with high regio- and stereoselectivity and excellent yields.

Súmarío

1. Síntese β-Halovinilcetonas: versáteis precursores de sistemas heterocíclicos	1
1.1. Introdução	1
1.1.1. Importância de Compostos Heterocíclicos	1
1.1.2. β -Halovinilcetonas	3
1.1.3. Metodologias sintéticas para obtenção de -haloenonas	9
1.1.3.1. Síntese com ativação por ácidos de Lewis	9
1.1.3.2. Síntese via reações de acoplamento catalisadas por metais de transição	12
1.1.3.3. Síntese com formação <i>in situ</i> de HX	14
1.2. Objetivos	17
1.3. Resultados e Discussão	19
1.3.1. Design da metodologia	19
1.3.2. Otimização das condições reacionais para síntese de -clorovinilcetonas	20
1.3.3. Escopo Reacional	23
1.3.4. Experimentos Complementares	32
1.4. Conclusão	37
2. Combinação de Reações Organocatalisada e Multicomponente Visando a Síntese de Tetraidroquinolinas Substituídas	39
2.1. Introdução	39
2.1.1. 1,2,3,4-Tetraidroquinolinas	39
2.1.2. Metodologias de Síntese de Tetraidroquinolinas Quirais	42
2.1.3. Organocatálise	46
2.1.4. Reações Multicomponente (MCR)	50
2.1.5. Reação de Ugi e Ugi-Smiles	52
2.1.6. Síntese de Sistemas Cíclicos Nitrogenados Através da Combinação de Reações Organocatalisadas seguidas de MCRs	56

2.2. Objetivos	61
2.3. Resultados e Discussão	63
2.3.1. Proposta	63
2.3.2. Síntese do Material de partida	66
2.3.3. Otimização da catálise via enamina	66
2.3.4. Nova proposta sintética	68
2.3.5. Resultados iniciais da nova abordagem	69
2.4. Conclusão	71
3. Referências	73
4. Sessão Experimental	85
4.1. Informações Gerais	85
4.2. Procedimento para a síntese das inonas	85
4.2.1. Procedimento geral A	85
4.2.2. Procedimento Geral B	87
4.2.3. Procedimento para síntese da(E)-1,5-difenilpent-1-en-4-in-3-ona (11)	92
4.3. Procedimento para síntese do benzil 3-fenilpropiolato 5	93
4.4. Procedimentos para síntese dos aldeídos propargílicos	94
4.4.1. Procedimento para síntese do 3-(4-nitrofenil)propiolaldeído (7a)	94
4.4.2. Procedimento para síntese do 3-(4-bromofenil)propiolaldeído (7b)	95
4.5. Procedimento geral para as reações de hidrohalogenações das inonas	96
4.6. Procedimento para a síntese do 2-(hidróxi(fenil)metil)fenol	106
4.7. Procedimento geral para a otimização da reação organocatalisada	106
4.8. Procedimento da organocatálise via ion imínio	107
4.9. Procedimento da reação multicomponente	108
5. Anexos	109

1. Síntese β -Halovinilcetonas: versáteis precursores de sistemas heterocíclicos

1.1. Introdução

1.1.1. Importância de Compostos Heterocíclicos

A química medicinal teve seu início a partir do isolamento e purificação de princípios ativos de plantas, tecidos de animais, micro-organismos e seus produtos de fermentação.¹ Embora muitos destes compostos estarem associados por suas propriedades terapêuticas, ao realizar a análise estrutural dessas substâncias, observa-se que moléculas com atividades similares apresentam também semelhanças estruturais, como ocorre na classe dos opióides (FIGURA 1.1). A fração da molécula essencial para as interações biológicas destes compostos é denominada farmacóforo ou grupo farmacofórico portanto se modificada pode reduzir ou eliminar a atividade farmacológica.

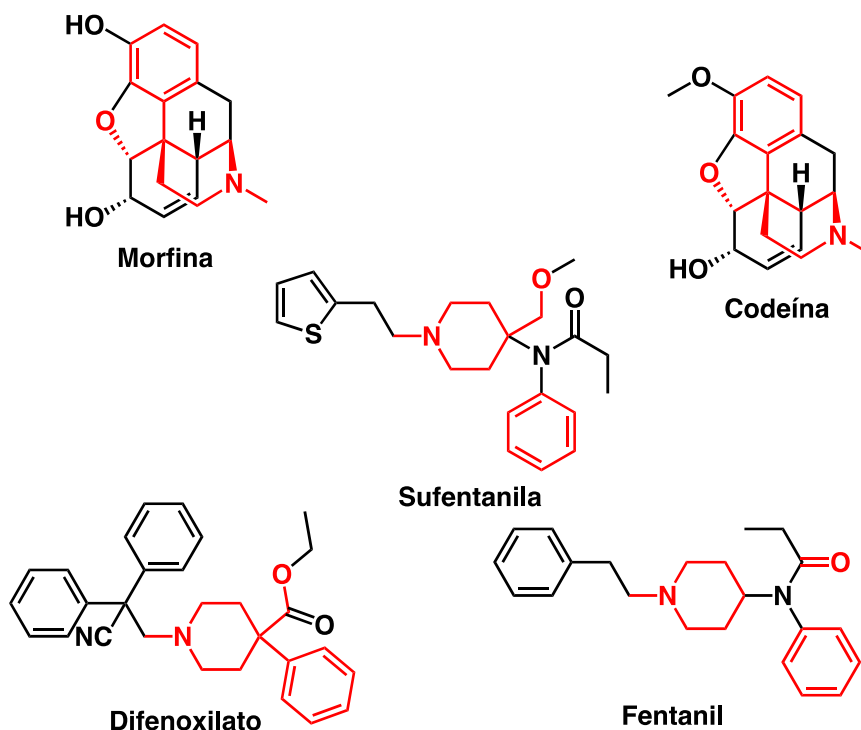


FIGURA 1.1 – Exemplos de opióides (em vermelho, o grupo farmacofórico).

¹ M.S. Saini, A. Kumar, J. Dwivedi e R. Singh, *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 2013, 4, 66.

Segundo a IUPAC,² farmacóforo é definido como “*um conjunto de características estéricas e eletrônicas necessárias para o melhor reconhecimento molecular por um alvo biológico específico, assim, ativando (ou bloqueando) a resposta biológica desejada*”. Dentre os mais importantes grupos farmacofóricos se destacam os compostos heterocíclicos. Essa classe de substâncias é caracterizada por serem compostos cíclicos que contem átomos de pelo menos dois elementos diferentes em seus anéis,³ como por exemplo, quinolinas, indóis, pirrolidinas, furanos, oxazóis e tiazóis (FIGURA 1.2).

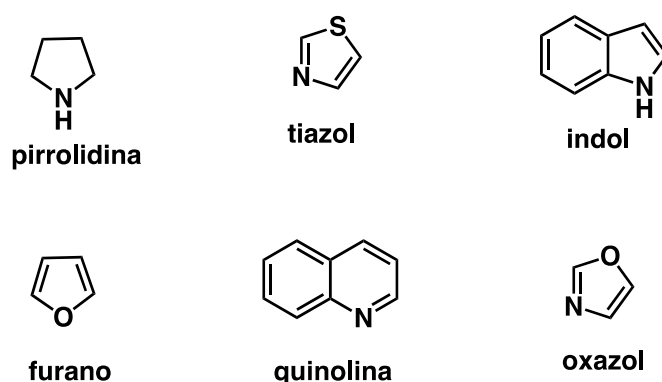


FIGURA 1.2 – Exemplos de compostos heterocíclicos.

Compostos heterocíclicos são frequentemente encontrados no organismo de seres vivos, principalmente em biomoléculas como clorofila, hemoglobina, diversas enzimas e vitaminas, além de na estrutura do DNA e RNA.⁴

Os compostos heterocíclicos são considerados uma das classes mais importantes de substâncias orgânicas, devido a ampla atividade biológica que estas substâncias possuem como, por exemplo, atividade antioxidante,⁵ fungicida,⁶

² C.G. Wermuth, C.R. Ganellin, P. Lindberg, L.A. Mitscher, *Pure and Applied Chemistry*, 1998, **70**, 1129.

³ <https://goldbook.iupac.org/html/H/H02798.html>

⁴ A. Al-Mulla, *Der Pharma Chemica*, 2017, **9**, 141.

⁵ (a) A.C. Sauer, J.G. Leal, S.T. Stefanello, M.T.B. Leite, M.B. Souza, F.A.A. Soares, O.E.D. Rodrigues e L. Dornelles, *Tetrahedron Lett.*, 2016, **58**, 87; (b) M. Bellam, M. Gundluru, S. Sarva e S. Chadive, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2017, **53**, 173.

⁶ (a) M. Molnar, V. Pavić, B. Šarkanj, M. Čačić, D. Vuković e J. Klenkar, *Heterocycl. Commun.*, 2017, **23**, 1; (b) C. Chitra, S. Sudarsan, S. Sakthivel, S. Guhanathan, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2017, **95**, 363; (c) H.I. Wahbi, C.Y. Ishak, A. Khalid e T. Adlan, *Int. J. Pharm. Phytopharmacol. Res.*, 2014, **4**, 13.

herbicida,⁷ bactericida⁸ e no tratamento de diversas doenças.⁹ Vários compostos heterocíclicos são encontrados em princípios ativos naturais, materiais orgânicos, agroquímicos e fármacos, sendo que nestas duas últimas classes 70% dos compostos apresentam pelo menos um anel heterocíclico.¹⁰

Um dado bastante relevante, é que cerca de 20 milhões de substâncias químicas são conhecidas, sendo quase 50% destas possuidoras de um sistema heteroaromático.¹¹ Como inúmeras combinações entre átomos de carbono, hidrogênio e heteroátomos podem ser propostas – levando a compostos com diferentes propriedades físicas, químicas e biológicas – os produtos naturais com atividades biológicas destacada tem servido de inspiração na busca de novos princípios ativos.¹² Devido a todas essas propriedades, há grande interesse no desenvolvimento de metodologias sintéticas para a obtenção de novos compostos heterocíclicos.¹³

1.1.2. β -Halovinilcetonas

As β -halovinilcetonas são importantes e versáteis precursores sintéticos para obtenção de uma grande variedade de sistemas heterocíclicos.¹⁴

⁷ (a) S.F. Ana, B. Luminita, *Mol. Divers.*, 2017, **21**, 437; (b) W. Wang, Y. Zhou, H. Peng, H. He e X. Lu, *J. Fluor. Chem.*, 2017, **193**, 8.

⁸ (a) A.F. Abbass, E.H. Zimam, *Int. J. ChemTech Res.*, 2016, **9**, 206; (b) Y. Deng, C. Sun, D.K. Hunt, C. Fyfe, C.L. Chen, T.H. Grossman, J.A. Sutcliffe e X.Y. Xiao, *J. Med. Chem.*, 2017, **60**, 2498; (d) S. Narsimha, K. Battula e N.V. Reddy, *Synth. Commun.*, 2017, **47**, 928.

⁹ (a) S. M. Gomha, M. A. El-Hashash, M. M. Edrees e E. Ezz El-Arab, *J. Heterocycl. Chem.*, 2017, **54**, 2686; (b) G. Ferrand, H. Dumas, J.C. Depin e Y. Quentin, *Eur. J. Med. Chem.*, 1996, **31**, 273; (c) Z. Zhang e B. Yu, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 6309; (d) Y. Thigulla, T.U. Kumar, P. Trivedi, B. Ghosh e A. Bhattacharya, *Chem. Sel.*, 2017, **9**, 2722.

¹⁰ Bioactive Heterocyclic Compound Classes: Agrochemicals; Lamberth, C., Dinges, J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2012.

¹¹ A.T. Balaban, D.C. Oniciu e A.R. Katritzky, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 2777.

¹²(a) M.A.P. Martins, W. Cunico, C.M.P. Pereira, A.F.C. Flores, H.G. Bonacorso, e N. Zanatta, *Curr. Org. Synth.* 2004, **1**, 39; (b) S.V. Druzhinin, E.S. Balenkova, e V.G. Nenajdenko, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 7753; (c) M.A.P. Martins, C.P. Frizzo, D.N. Moreira, N. Zanatta e H.G. Bonacorso, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 2015.

¹³ (a) M.A.P. Martins, C. P. Frizzo, D. N. Moreira, L. Buriol e P. Machado, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 4140; (b) N. Isambert, M. del M. S. Duque, J.-C. Plaquevent, Y. Genisson, J. Rodriguez e T. Constantieux, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 1347; (c) U. K. Sharma, N. Sharma, D. D. Vachhani and E. V. Van der Eycken, *Chem. Soc. Rev.*, 2015, **44**, 1836.

¹⁴ (a) F.T. Luo, J.H. Lai e J.C. Shaeh, *Acad. Sin.*, 1987, **34**, 23; (b) F.T. Luo e L.C. Hsieh, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 9585; (c) R. Hua, S. Onozawa e M. Tanaka, *Chem. Eur. J.*, 2005, **11**, 3621; (d) M.P.

Em especial, as β -clorovinilcetonas¹⁵ são amplamente empregadas na síntese de compostos bioativos (FIGURA 1.3).

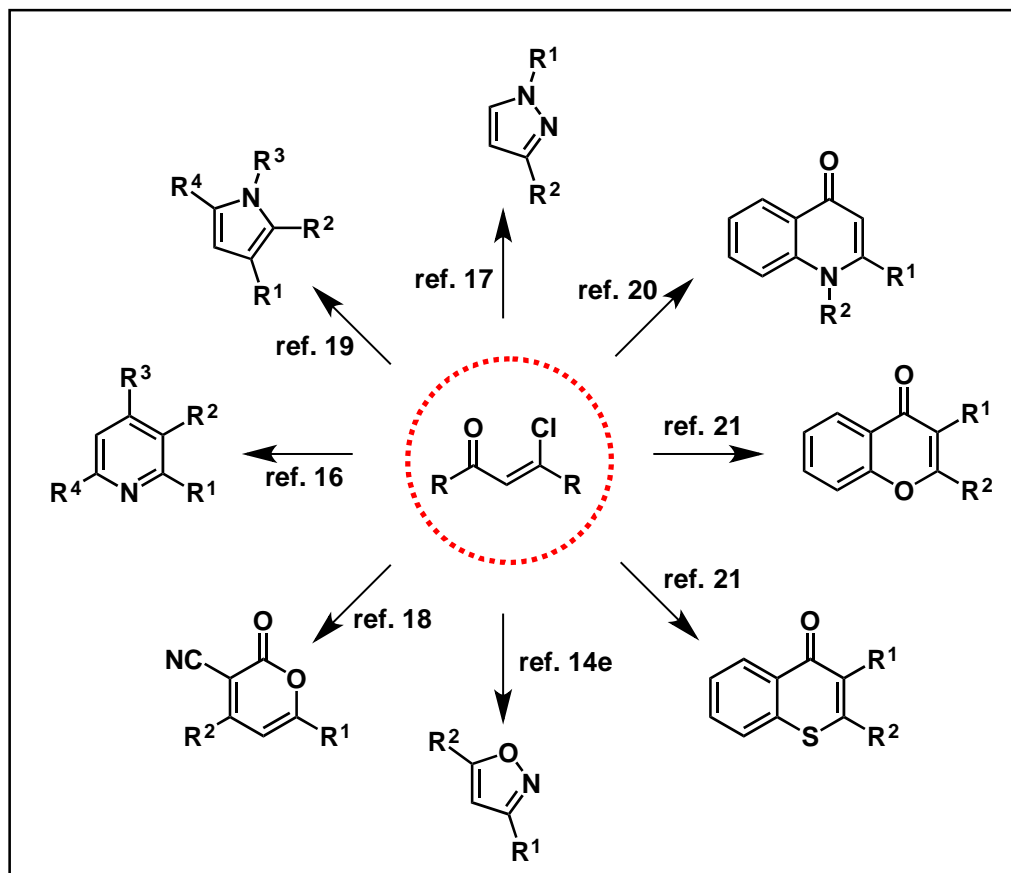


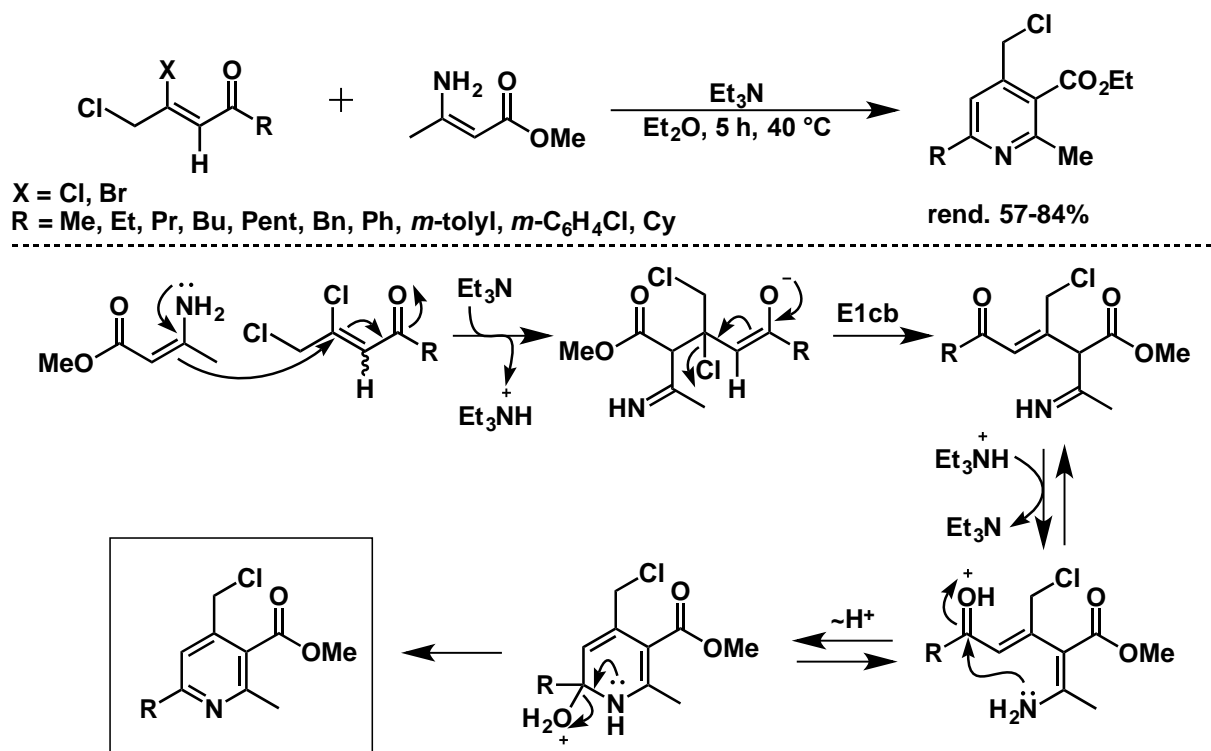
FIGURA 1.3 – Síntese de diversas classes de compostos heterocíclicos a partir de β -clorovinilcetonas.

Em 2005, Gadzhili e colaboradores reportaram uma interessante metodologia para a síntese de piridinas tetrassubstituídas através da reação entre β -clorovinilcetonas e β -enamino ésteres em meio básico (ESQUEMA 1.1). Nessa sequência de reações, primeiramente ocorre uma adição conjugada da enaminona ao sistema α,β -insaturado da clorocetona com posterior eliminação do cloreto. Após a restituição da enaminona via um equilíbrio tautomérico, ocorre a formação intramolecular de uma imina fornecendo a piridinas tetrassubstituídas.¹⁶

Doyle, A.H. Devia, K.E. Bassett, J.W. Terpstra e S.N. Mahapatro, *J. Org. Chem.* 1987, **52**, 1619; (e) J. W. Pavlik, J.A. Lowell e V. Ervithayasuporn, *J. Heterocyclic Chem.*, 2005, **42**, 1253.

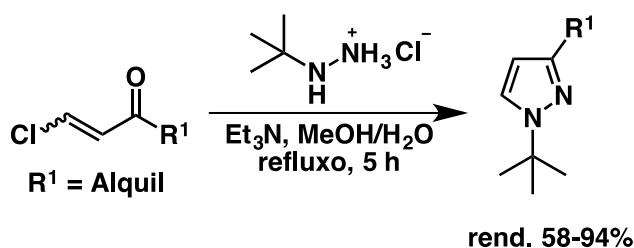
¹⁵ A. E. Pohland and W. R. Benson, *Chem. Rev.*, 1966, **66**, 161.

¹⁶ R.A., Gadzhili, A.G. Aliev, R.A. Nadzhafova e R.I. Ibragimov, *Chem Heterocycl Compd*, 2005, **41**, 1009.



ESQUEMA 1.1 – Síntese de piridinas a partir de β -clorovinilcetonas.

Uma outra classe interessante de compostos heterocíclicos que pode ser acessada por meio destes precursores são os pirazóis. Em 2015, Kobelevskaya e colaboradores obtiveram uma grande coleção de pirazóis 1,3-dissubstituídos em bons rendimentos a partir da reação de β -clorovinilcetonas e hidrocloreto de hidrazinas alifáticas (ESQUEMA 1.2).¹⁷



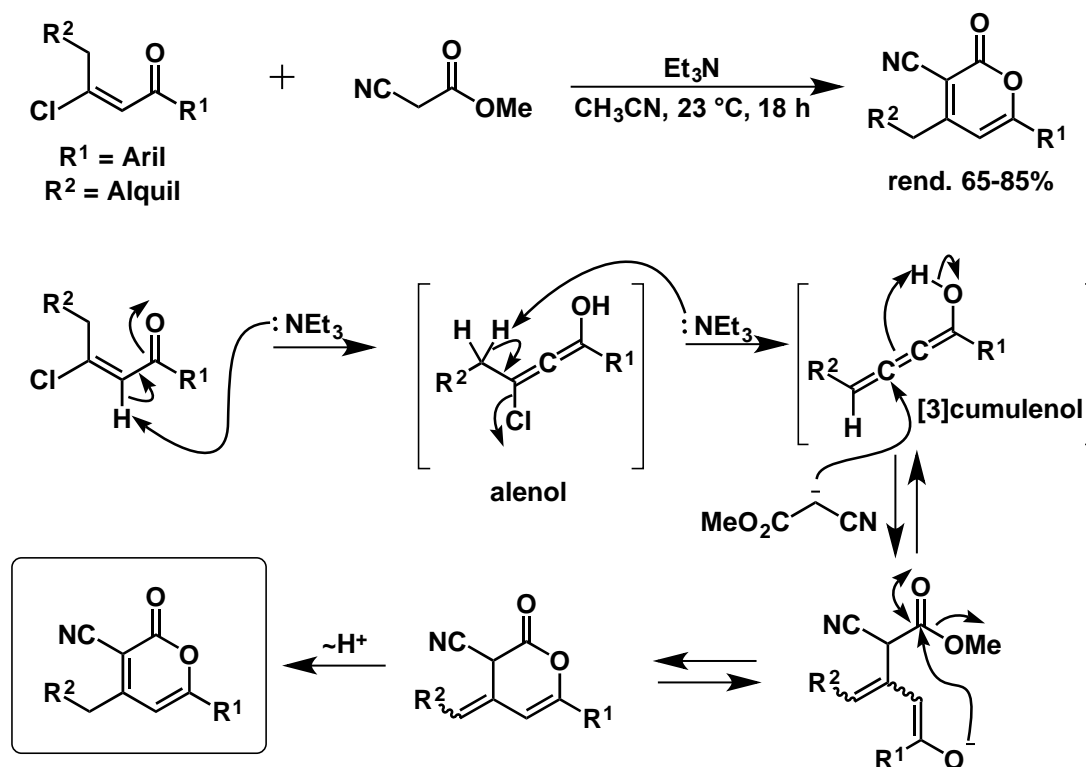
ESQUEMA 1.2 – Reação entre hidrazinas e β -clorovinilcetonas para formação de pirazóis.

No mesmo ano, Oh *et al.* desenvolveram uma interessante metodologia para síntese de 2H-piran-2-onas (ESQUEMA 1.3).¹⁸ A reação inicia-se pela desprotonação do carbono α -carbonílico da β -clorovinilcetona resultando na formação do alenol – este, sofre a desprotonação na posição γ , gerando um

¹⁷ V.A. Kobelevskaya, L.I. Larina, A.V. Popov, E.V. Rudyakova e G.G. Levkovskaya, *Russ. J. Org. Chem.*, 2015, **51**, 231.

¹⁸ H.Y. Kim e K. Oh, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 6254.

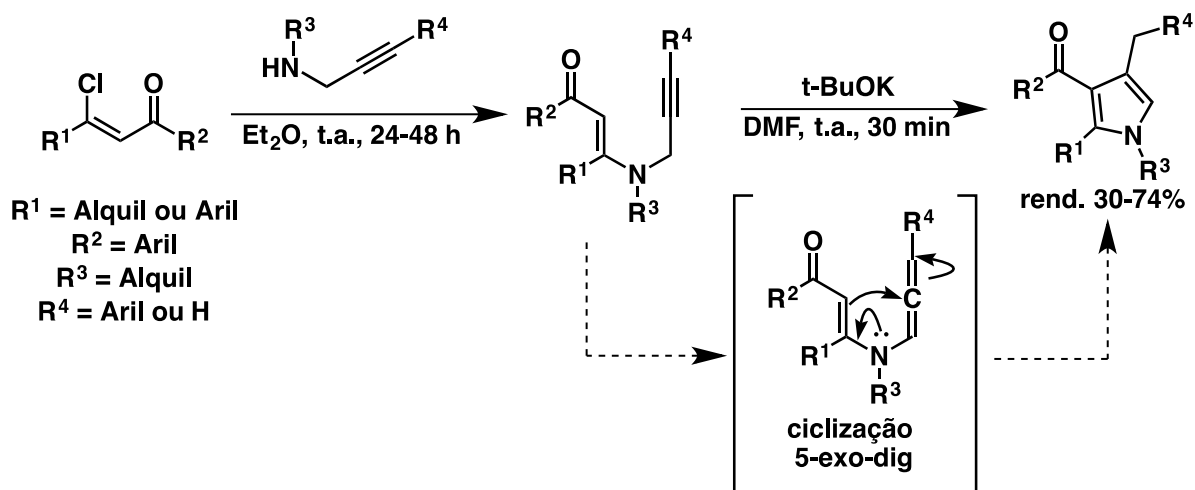
intermediário [3]cumulenol. Na sequência, o intermediário formado sofre uma adição nucleófica – na posição β – pelo carbânion resultante da desprotonação do α -ciano-éster. Como consequência da proximidade entre o enol e éster presentes no intermediário, ocorre uma reação de lactonização, para fornecer 2*H*-piran-2-onas em bons rendimentos.



ESQUEMA 1.3 – Síntese de 2*H*-piran-2-onas utilizando β -cloroenonas como precursores.

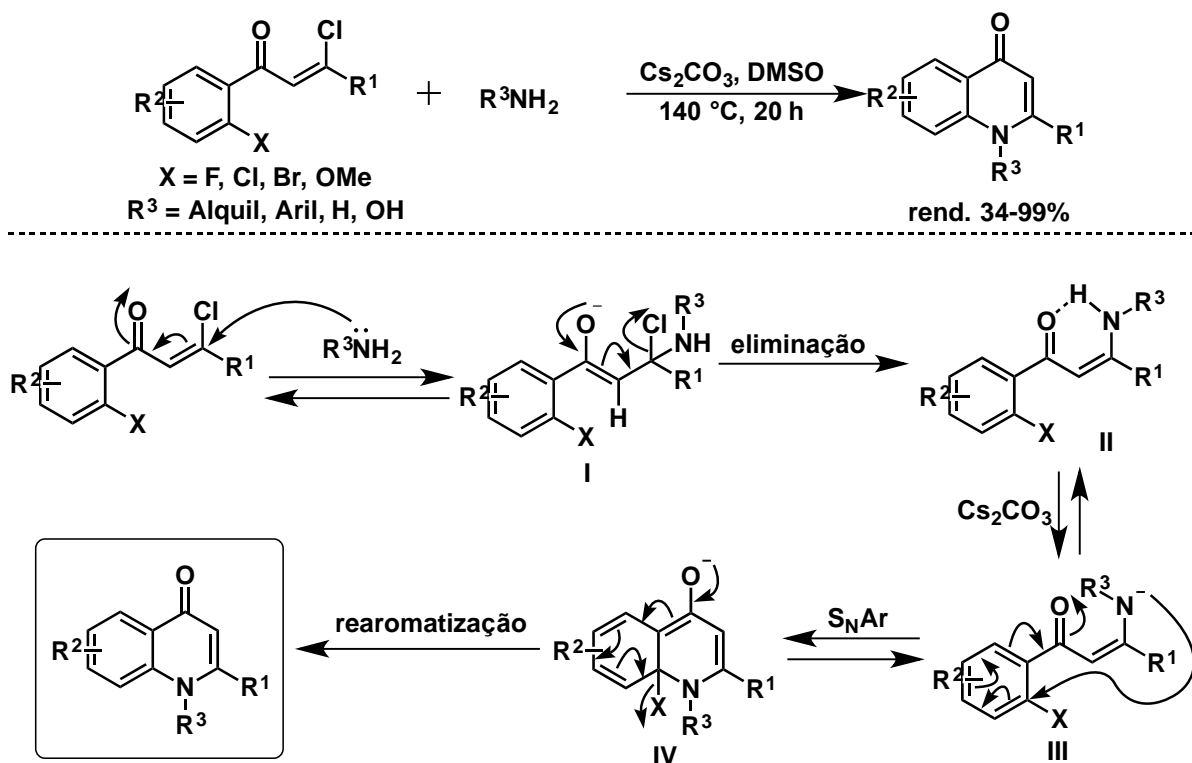
Outra metodologia de destaque, foi desenvolvida e reportada por Zhang e colaboradores. Neste trabalho os sistemas β -halo- α,β -insaturados foram submetidas a uma reação de substituição nucleofílica, na posição β , com uma amina propargílica e, em seguida, estes intermediários foram empregados em uma reação de ciclização intramolecular do tipo 5-exo-dig – promovida por base – para obtenção de pirróis tetrassubstituídos (ESQUEMA 1.4).¹⁹

¹⁹ X. Yang, Y. Wang, F. Hu, X. Kan, C. Yang, J. Liu, P. Liue Q. Zhang, *RSC Adv.*, 2016, **6**, 68454.



ESQUEMA 1.4 – Metodologia empregando β -cloroenonas como material de partida para síntese de pirróis altamente substituídos.

Em 2017, Wang e colaboradores reportaram uma abordagem distinta para síntese de 4-quinolonas (ESQUEMA 1.5).²⁰



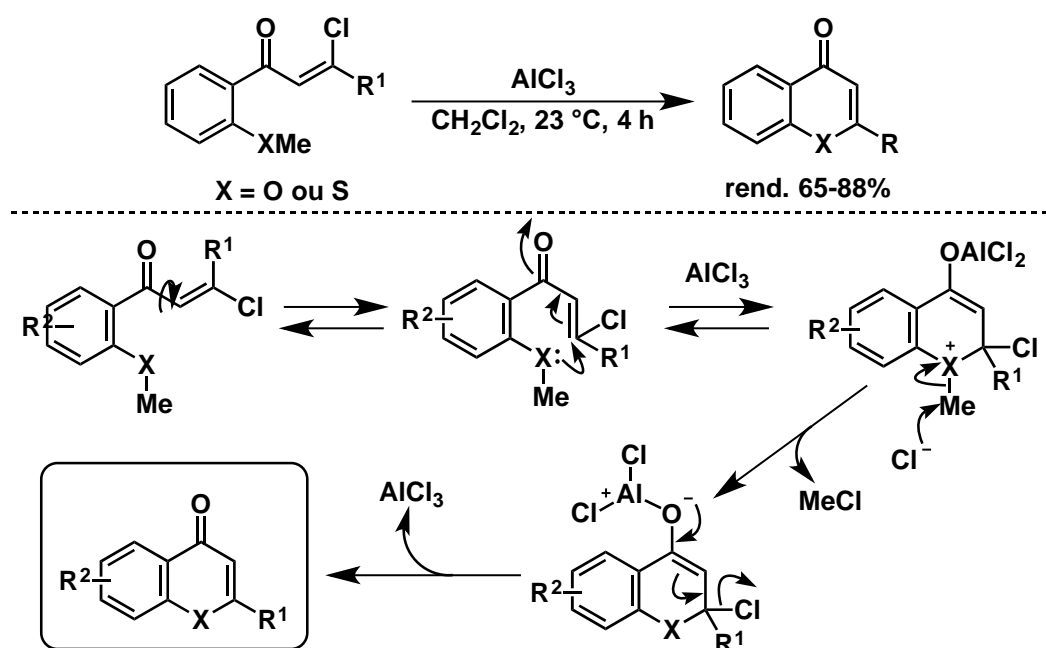
ESQUEMA 1.5 – Abordagem que por meio de uma sequencia de reações – Adição-Eliminação-S_NAr – permite a obtenção de 4-quinolinas.

Esta reação tem início com o ataque nucleofílico da amina a β -cloroenonas, formando assim, o intermediário I. Na sequencia, pela eliminação

²⁰ D. Wang, P. Sun, P. Jia, J. Peng, Y. Yue e C. Chen, *Synthesis*, 2017, **49**, 4309.

do cloreto, a β -enaminacetona II é gerada. Em seguida, ocorre uma desprotonação da enamina – provocada pela presença de Cs_2CO_3 – que ataca o anel aromático – realizando uma ciclização intramolecular – para formar o intermediário IV. E, finalmente, após a rearomatização do sistema devido a eliminação de X, o produto 4-quinolona é obtido.

Recentemente, foi reportado por Oh *et al.*, a síntese de cromonas e tiocromonas em excelentes rendimentos químicos a partir destes versáteis precursores (ESQUEMA 1.6).²¹ Neste caso, a formação do precursor é realizada *in situ* por meio da reação do cloreto de acila com um alquino terminal. Em um segundo momento, ocorre a ativação do ácido de Lewis ao sistema carbonílico, então o grupo XMe realiza uma adição conjugada ao sistema α,β -insaturado ativado. Em seguida, ocorre a remoção da metila – a partir de uma reação de substituição nucleofílica do íon oxônio (ou tônio) e, por fim, através da eliminação do cloreto as cromonas ou tiocromonas são formadas.



ESQUEMA 1.6 – Síntese de cromonas e tiocromonas.

²¹ H.Y. Kim, E. Song e K. Oh, *Org. Lett.*, 2017, **19**, 312.

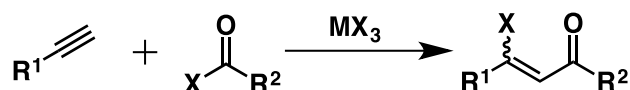
1.1.3. Metodologias sintéticas para obtenção de β -haloenonas

Devido a versatilidade desses precursores, existem diversas metodologias sintéticas partindo de diferentes substratos e passando por mecanismos reacionais distintos. Entretanto apesar desta grande variedade de procedimentos descritos, os mesmos podem ser categorizados, basicamente, em três classes de reações, que serão descritas em mais detalhes a seguir:

1. Ativação com ácidos de Lewis;
2. Reações de acoplamento mediadas por metais de transição;
3. Formação *in situ* de HX

1. Síntese com ativação por ácidos de Lewis

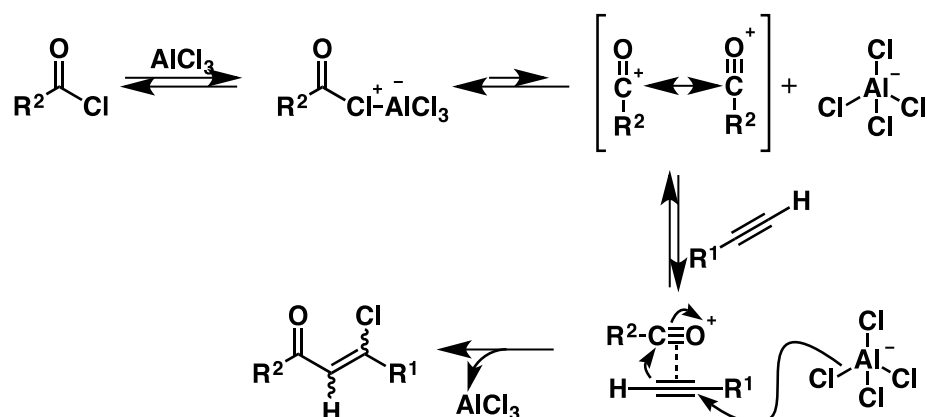
As metodologias mais difundidas para síntese desta classe de compostos envolvem a aplicação de ácidos de Lewis (sais de haletos metálicos, MX_3) para ativação do haleto de acila (ESQUEMA 1.7).



ESQUEMA 1.7 – Esquema geral da metodologia mais utilizada para síntese de β -halovinilcetonas.

Apesar destes procedimentos empregarem condições reacionais muito similares, os mecanismos reacionais ocorrem de maneira distinta e, estão diretamente associados a natureza do ácido de Lewis ($AlCl_3$, $GaCl_3$ e $FeBr_2$) empregado. Dentre todas as condições apresentadas, a reação mais clássica é a ativação por cloreto de alumínio ($AlCl_3$), conhecida como “*reação de Friedel-*

Crafts”.²² Metodologias que utilizam esta abordagem são frequentes, mesmo em trabalhos recentes (ESQUEMA 1.8).²³



ESQUEMA 1.8 – Mecanismo da reação de Friedel-Crafts para obtenção de β -clorovinilcetonas.

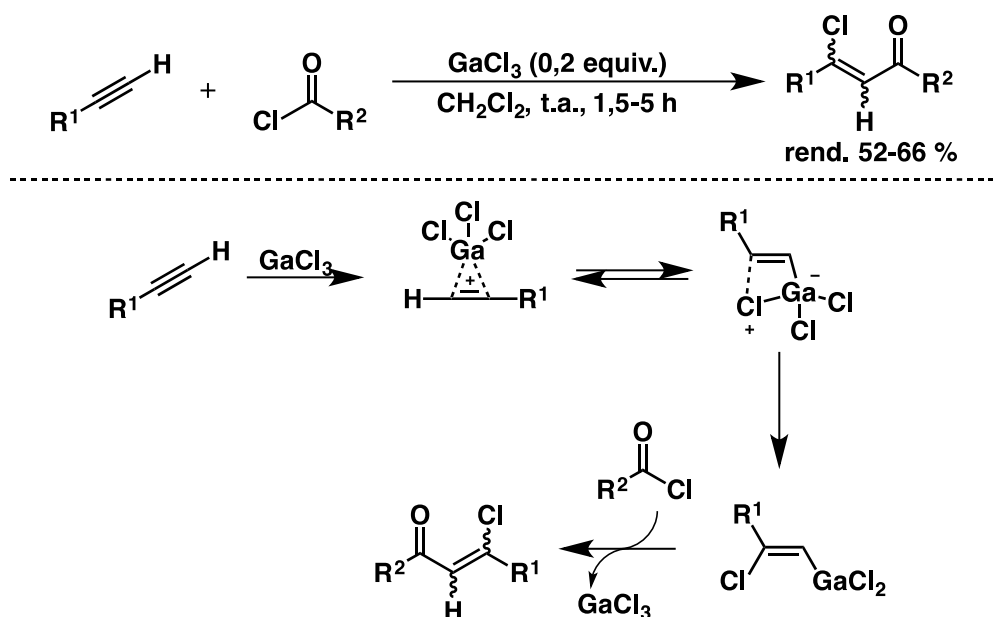
Contudo, em 2006, Huang *et al.* demonstraram que cloreto de gálio (GaCl_3) também pode ser empregado como catalisador ácido para essa transformação. Empregando as condições ótimas diversas β -cloroenonas alifáticas e aromáticas foram obtidas com bons rendimentos (ESQUEMA 1.9).²⁴

Segundo o mecanismo proposto pelos autores, inicialmente ocorre uma interação entre o ácido de Lewis e o acetileno – formando um intermediário catiônico ativado – este, sofre ataque nucleofílico de um dos átomos de cloro do GaCl_3 , sendo esta a principal diferença da clássica reação de Friedel-Crafts que atua ativando o cloreto de acetila. Em seguida, o aduto reage com o cloreto numa reação de simples troca, formando a β -clorovinilcetona.

²² H. Martens, F. Janssens e G. Hoornaert, *Tetrahedron*, 1975, **31**, 177.

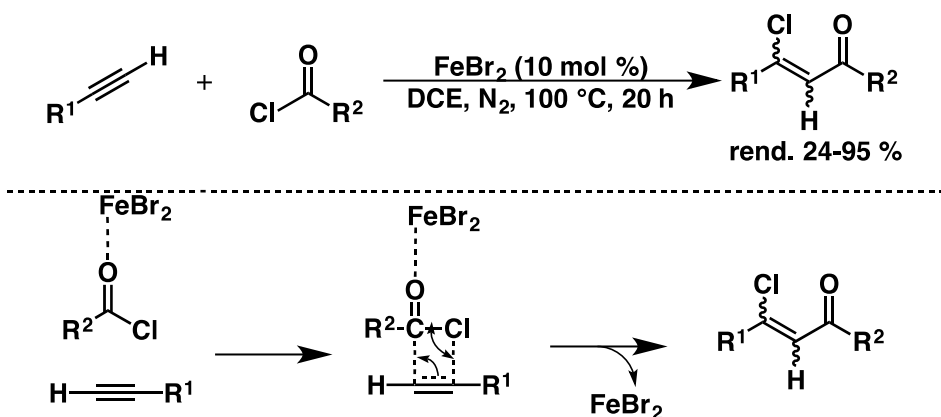
²³ (a) K. Oh, H. Kim, F. Cardelli, T. Bwititi e A.M. Martynow, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 2432; (b) H. Y. Kim, J.-Y. Li e K. Oh, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 11132; (c) J. Zhang, L. Liu, J. Duan, L. Gu, B. Chen, T. Sun e Y. Gong, *Adv. Synth. Catal.*, 2017, **359**, 4348.

²⁴ H. Zhou, C. Zeng, L. Ren, W. Liao e X. Huang, *Synlett*, 2006, **20**, 3504.



ESQUEMA 1.9 – Síntese de β -clorovinilcetonas por Huang et al.

Outro trabalho de destaque na literatura, foi reportado por Wang e colaboradores, no qual uma metodologia que emprega FeBr_2 para síntese de β -cloro- e β -bromoenonas foi desenvolvida. O grande diferencial desta abordagem está no modo de ativação no cloreto de acila. Segundo os estudos realizados pelos autores, diferentemente do mecanismo de uma reação de Friedel-Crafts, o cloreto de acila é ativado por meio de uma interação entre o ácido de Lewis e o oxigênio carboxílico, tornando o substrato mais eletrofílico e, portanto, mais susceptível a reação com o acetileno (ESQUEMA 1.10).²⁵



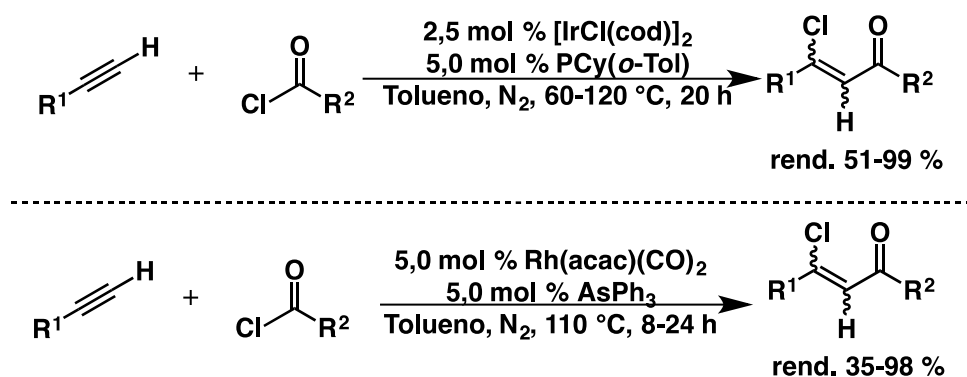
ESQUEMA 1.10 – Estratégia empregando FeBr_2 para síntese de β -cloroenonas.

²⁵B. Wang, S. Wang, P. Li e L. Wang, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 5891.

Em todos os exemplos anteriores, pode ser notado que o halogênio incorporado no produto é oriundo do haleto de acila. Esta é a principal limitação destas metodologias, sendo eficiente para reações de hidrocloreção, contudo, dificultadas devido a baixa estabilidade dos brometos e iodetos de acila, Portanto, a síntese de β -bromo- e β -iodoenonas, por meio destas metodologias, não são abordagens eficientes.

2. Síntese via reações de acoplamento catalisadas por metais de transição

Outra abordagem utilizada na síntese destes importantes precursores passa pelo emprego de reações de acoplamento cruzado catalisadas por complexos metálicos. As principais metodologias reportadas empregam catalisadores de irídio ou ródio para realizar esta transformação química (ESQUEMA 1.11).²⁶



ESQUEMA 1.11 – Exemplos de metodologias de síntese de β -halovinilcetonas mediadas por metais de transição.

A maior desvantagem destas metodologias está relacionada com as possíveis reações paralelas (FIGURA 1.4), as quais geram subprodutos em quantidade significativa, dificultando o processo de purificação e prejudicam o rendimento químico da reação.

²⁶ (a) T. Iwai, T. Fujihara, J. Terao e Y. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 1268; (b) T. Iwai, T. Fujihara, J. Terao e Y. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 6668.

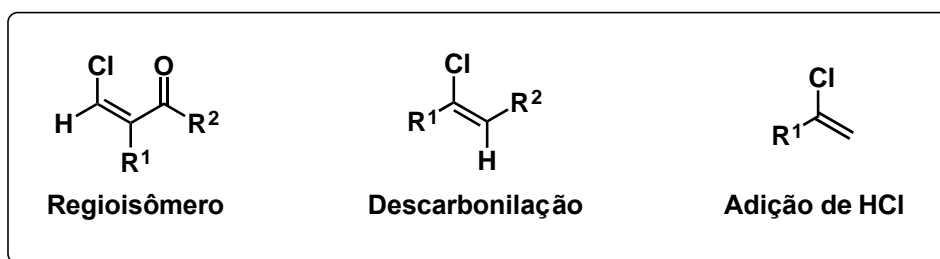
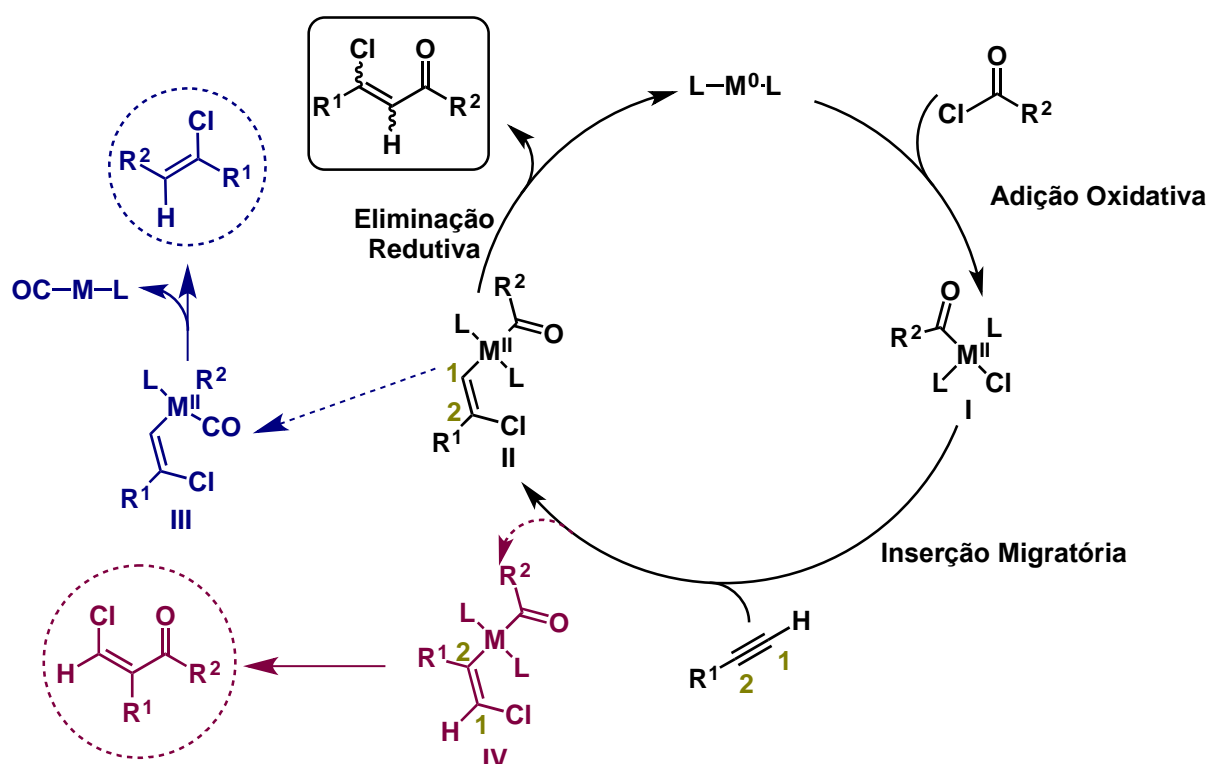


FIGURA 1.4 – Subprodutos gerados por reações paralelas.

A formação destes subprodutos é evidenciada quando se analisa o mecanismo desta transformação (ESQUEMA 1.12).



ESQUEMA 1.12 – Esquema geral de reação de acoplamento para síntese de β -cloroenonas.

Primeiramente, ocorre a adição oxidativa do cloreto de ácido ao centro metálico, gerando o intermediário I, que através de uma inserção migratória do alquino terminal, gera o intermediário II. Posteriormente, o produto desejado é fornecido após a etapa de eliminação redutiva. Entretanto, se o intermediário I, ao invés de seguir o curso reacional descrito, sofresse uma descarbonilação via um mecanismo de inserção migratória, seria formado o intermediário III, que, após a etapa de eliminação redutiva, dá origem ao produto de descarbonilação. Um outro subproduto é formado quando ocorre inversão na orientação do alquino terminal

no momento da inserção migratória, dando origem ao intermediário IV, que realiza uma eliminação redutiva, formando o regioisômero do produto desejado.

3. Síntese com formação *in situ* de HX

Conforme mencionado anteriormente, a síntese de β -bromo- e β -iodoenonas não é possível a partir das metodologias já citadas neste trabalho. Uma possível alternativa sintética para obtenção destas classes de compostos seria a hidrohalogenação de inonas empregando ácidos de halogênios (HX).

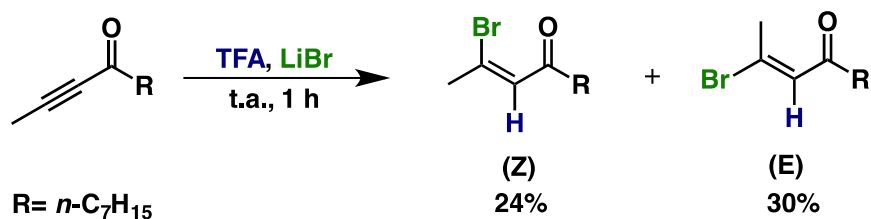
Embora existam soluções comerciais de HX (por exemplo, Et₂O/HCl, H₂O/HCl, isopropanol/HCl, AcOH/HBr, H₂O/HBr), estas estão em baixa concentração (caso Et₂O/HCl) ou são preparadas em solventes próticos, o que diminui a nucleofilicidade do ácido, além da possibilidade do solvente competir com HX na reação de adição nucleofílica conduzindo à formação de produtos colaterais. Estes fatores justificam os baixos rendimentos químicos observados quando estes reagentes são utilizados.²⁷

Portanto, para contornar essa problemática, a alternativa encontrada para realizar a síntese destes compostos é a geração *in situ* de HX (X = Br, I) em solventes apróticos, assim evitando a reação competitiva de solvólise e aumentando reatividade de HX.

O principal método de formação *in situ* de HBr é a partir do emprego de um sal de brometo e um ácido de Brønsted forte, conforme pode ser visto no exemplo do ESQUEMA 1.13, em que ácido trifluoroacético (TFA) foi utilizado juntamente com brometo de lítio (LiBr) com o objetivo de sintetizar β -bromovinilcetonas.²⁸

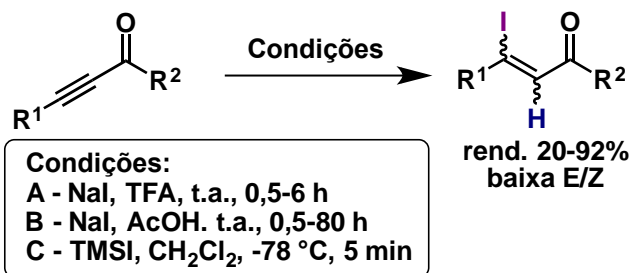
²⁷ (a) L.F. Chelpanova e L.N. Mashlyakovskii, *Zh. Obshch. Khim.*, 1966, **2**, 602; (b) P.J. Kerr, S.M. Pyke, A.D. Ward, *Aust. J. Chem.*, 2008, **61**, 350; (c) A.O. Shchukin e A.V. Vasilyev, *Appl. Catal. A*, 2008, **336**, 140.

²⁸ W. Yan, Z. Li e Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 6219.



ESQUEMA 1.13 – Metodologia de hidrobromação de inonas por Kishi *et al.*

Com relação a formação *in situ* de HI, a diferença está no uso dos reagentes empregados. Segundo trabalho publicado por Taniguchi *et al.*, ácidos fracos também podem ser utilizados, como por exemplo o ácido acético, para esta reação ou, ainda, pode-se empregar TMSI como fonte de iodeto (ESQUEMA 1.14).²⁹



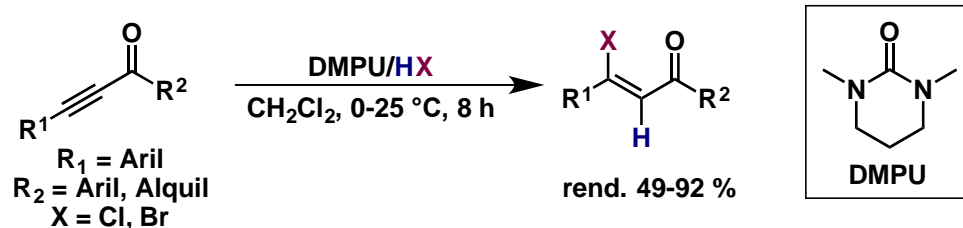
ESQUEMA 1.14 – Principais métodos para hidroiadação de inonas.

Apesar destas metodologias serem de grande importância para reações de hidrohalogenação, os protocolos já reportados apresentam pouca tolerância a outros grupos funcionais. Adicionalmente, as condições reacionais empregadas são drásticas e, fornecem o produto de interesse em baixa estereosseletividade e baixos rendimentos químicos. Dentro deste contexto, com a ideia de eliminar essas limitações, foi desenvolvido recentemente por Hammond *et al.*, uma metodologia que emprega a associação de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetraidro-2-pirimidinona (DMPU) e HX como fonte de halogênio (ESQUEMA 1.15).³⁰

²⁹M. Taniguchi, S. Kobayashi, M. Nakagawa, T. Hin e Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**,4763.

³⁰X. Zeng, Z. Lu, S. Liu, G.B. Hammond e B. Xu, *J. Org. Chem.*, 2017, **82**, 13179.

Neste trabalho, a metodologia apresentada mostrou-se tolerante a diversos grupos funcionais e, com isso, foi possível obter uma grande quantidade de β -cloro e β -bromovinilcetonas com ótimos rendimentos e boa estereosseletividade. Contudo, uma limitação desse protocolo, é sua aplicação na síntese de β -dialquílicas (R^1 e R^2 = alquil) e de β -iodovinilcetonas alifáticas, devido a instabilidade do reagente DMPU-HI.

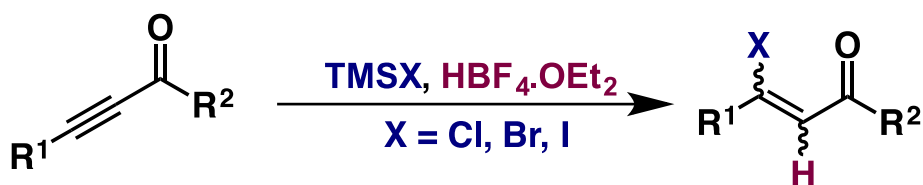


ESQUEMA 1.15 – Hidrohalogenação de inonas empregando DMPU/HX como fonte de HX.

1.2. Objetivos

Como mencionado anteriormente, a grande maioria das metodologias já reportadas para síntese destes precursores empregam reações catalisadas por metais de transição de custo elevado e difícil manipulação. Ainda, estes protocolos apresentam algumas limitações, como o baixo controle estereoquímico, formação de regioisômeros e natureza do halogênio empregado (restrito a síntese de β -clorovinilcetonas).

A partir deste panorama, bem como, da necessidade do emprego de processos mais sustentáveis, este trabalho teve por objetivo desenvolver uma metodologia abrangente, que permitisse a adição de halogênios a inonas de forma regio- e estereosseletiva em condições reacionais mais brandas.

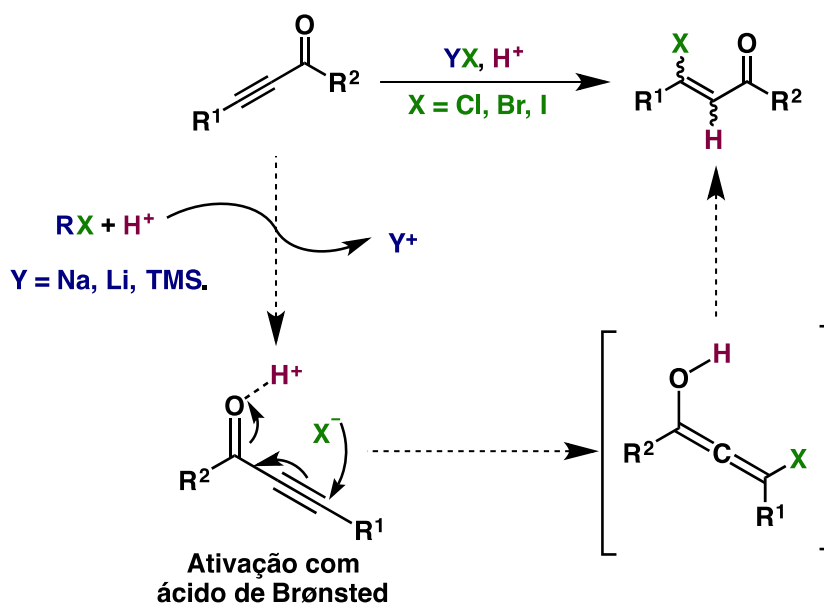


ESQUEMA 1.16 – Proposta de metodologia de β -halogenação de inonas.

1.3. Resultados e Discussão

1.3.1. Design da metodologia

Conforme apresentado anteriormente, principalmente nas reações de hidrobromação e hidroiadação, boa parte das metodologias já descritas empregam condições reacionais distintas para gerar uma espécie nucleofílica dos respectivos haletos ou ocorre a formação *in situ* de HX (X = Cl, Br ou I, ESQUEMA 1.17).



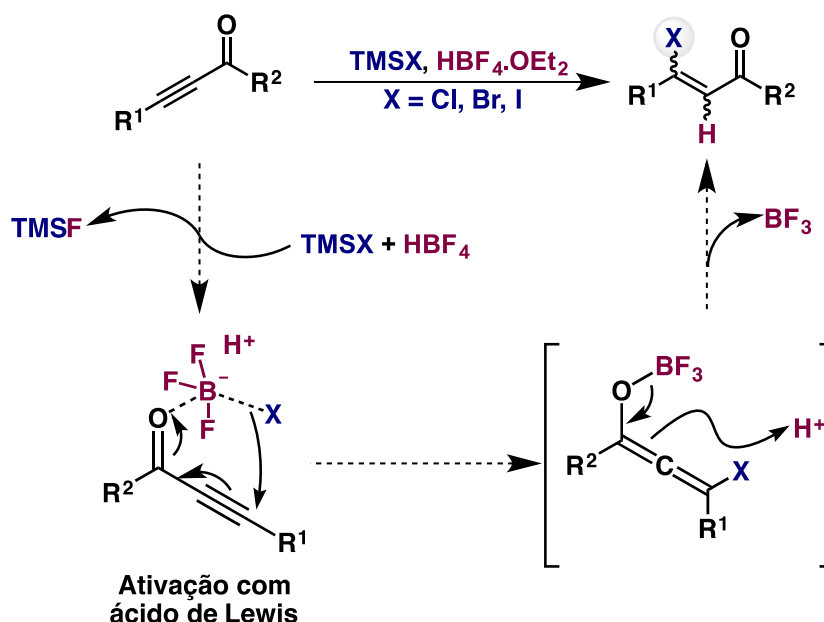
ESQUEMA 1.17 – Esquema geral da reação de hidrohalogenação de inonas.

O método mais clássico para a formação *in situ* de HX é por meio de uma reação de solvólise, empregando halotrimetilsilanos (TMSX) na presença ácidos de Brønsted ou solventes próticos.³¹ Associado a estes relatos, sais de flúor também podem ser empregados para ativar compostos de silício – essa ativação ocorre através da formação de uma ligação silício e flúor de alta energia (135 kcal/mol). Desta forma, o ácido fluorídrico (HF) surgiria como um reagente interessante para a geração *in situ* de HCl, HBr e HI. No entanto, decorrente de

³¹(a) I.S. Semenova, V.N. Yarovenko, K.S. Levchenko, M.M. Krayushkin, *Russ. Chem. Bull.*, 2013, **62**, 1022; (b) W. Yan, Z. Li e Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 6219; (c) N.G. Kundu, L.N. Choudhuri e B.J. Das, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1989, **1**, 1165; (d) N.G. Kundu e L.N. Chaudhuri, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1991, **1**, 1677.

sua conhecida periculosidade, reatividade e difícil manuseio, o ácido tetrafluorobórico (HBF_4) aparece como uma alternativa sustentável e com reatividade similar.

O HBF_4 , além de ser um reagente com menor quantidade de riscos associados – quando comparado com o HF – pode desenvolver um papel importante no desenvolvimento da reação, uma vez que como subproduto da formação de HX , obtém-se trifluoreto de boro (BF_3), que pode atuar como um ácido de Lewis, ativando a inona durante o ataque nucleofílico do haleto (ESQUEMA 1.18). Com isso forma-se um intermediário aleno, que sofre uma protonação, fornecendo o produto de interesse, as β -halovinilcetonas.



ESQUEMA 1.18 – Possível mecanismo da metodologia proposta.

1.3.2. Otimização das condições reacionais para síntese

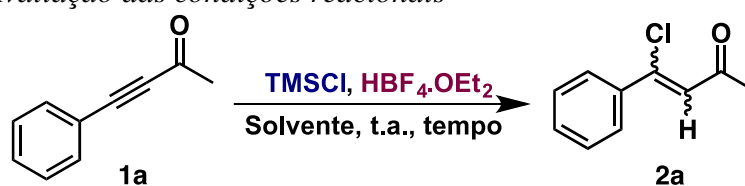
de β -clorovinilcetonas

Os estudos para síntese de β -clorovinilcetonas foram iniciados pela avaliação de alguns parâmetros reacionais (como estequiometria e características do solvente) na busca da condição reacional ótima. As reações foram monitoradas

por cromatografia em camada delgada (CCD) e as razões estereoisoméricas foram calculadas por meio de análise de cromatografia gasosa hifenada a um detector de massas (CG- MS), sendo os produtos isolados e quando necessário purificados por meio de técnicas de cromatografia em coluna.

Inicialmente, utilizou-se a 4-fenil-3-butin-2-ona (**1a**), clorotrimetilsilano (TMSCl) e o ácido tetrafluorobórico complexado com éter etílico (HBF₄.OEt₂) como sistema padrão para o estudo de otimização das condições reacionais (TABELA 1.1).

TABELA 1.1 – Avaliação das condições reacionais



Entrada ^a	Solvente	HBF ₄ .OEt ₂ (equiv.)	Tempo (h)	Rend. (%) ^b	Z/E ^c
1 ^d	DCM	0.5	4	40	86:14
2 ^d	DCM	1.1	4	Traços	-
3	DCM	1.1	4	60	89:11
4 ^e	DCM	-	4	-	-
5 ^f	DCM	-	22	-	-
6	EtOAc	1.1	4	48	86:14
7	MeCN	1.1	6	50	91:9
8	TFE	1.1	4	55	93:7
9	EtOH	1.1	4	Traços	-
10	DMSO	1.1	24	Traços	-
11	GVL	1.1	4	62	90:10
12	2-MeTHF	1.1	22	66	84:16
13	2-MeTHF	1.6	20	90	99:1

^aAs reações foram realizadas com a inona (1,0 equiv), TMSCl (2,0 equiv) e HBF₄.OEt₂ (de 0,5 a 1,6 equiv) no solvente indicado ([c] = 0,375 mol.L⁻¹). ^bTodos os rendimentos entre parênteses são rendimentos isolados após coluna cromatográfica com sílica gel. ^cAs razões estereoisoméricas foram determinadas por análise de GC-MS. ^dReação utilizando 1,0 equiv. de TMSCl. ^e Reação utilizando TBAF (1,1 equiv) e ácido benzóico (1,1 equiv). ^f Reação realizada com CsF (1,1 equiv) e ácido benzóico (1,1 equiv).

Quando a reação foi conduzida com 0,5 equivalente de $\text{HBF}_4\cdot\text{OEt}_2$ e 1 equivalente de TMSCl como fonte de cloreto em diclorometano (DCM) como solvente, obteve-se o produto desejado (**2a**) em 40% de rendimento com boa razão estereoisomérica em favor do estereoisômero Z após 4h de reação (TABELA 1.1, entrada 1).

Com o objetivo de aumentar o rendimento da reação, passamos a avaliar a estequiometria dos reagentes utilizados. Através desse estudo, foi possível verificar a influência do $\text{HBF}_4\cdot\text{OEt}_2$. Aumentando a quantidade para 1,1 equivalentes, ocorreu o consumo total do material de partida – observado por análise de GC-MS – no entanto, apenas traços do produto de interesse foi obtido (TABELA 1.1, entrada 2). Apesar da queda no rendimento químico, este resultado mostra a necessidade de se empregar quantidades estequiométricas do $\text{HBF}_4\cdot\text{OEt}_2$ para que haja consumo total do material de partida. Nesse sentido, em um segundo momento a reação foi executada empregando 1,1 equivalentes de $\text{HBF}_4\cdot\text{OEt}_2$ e 2 equivalentes de TMSCl , sendo o produto desejado obtido com um aumento considerável de rendimento (TABELA 1.1, entrada 3).

A fim de verificar a necessidade do uso exclusivo do $\text{HBF}_4\cdot\text{OEt}_2$ para a transformação estudada, foram alterados tanto a natureza do ácido empregado quanto a fonte de fluoreto (TABELA 1.1, entradas 4 e 5). Contudo, nenhuma das alternativas utilizadas – ácido benzoico e fluoreto de tetrabutílamônio (TBAF) ou fluoreto de cério (CsF) – se mostraram eficientes para transformação desejada, uma vez que não foi possível detectar formação do produto de interesse. Estes resultados indicam que o ácido de Lewis (BF_3) gerado *in situ* pela reação do $\text{HBF}_4\cdot\text{OEt}_2$ com o TMSCl possui papel fundamental na ativação do substrato, possibilitando a adição a tripla ligação.

Em seguida, a influência do solvente empregado na transformação química foi investigada (TABELA 1.1, entradas 6-12). Os resultados mostram que o rendimento químico sofre uma pequena queda em solventes polares (TABELA 1.1, entradas 6-8), como por exemplo, quando acetato de etila

(AcOEt), acetonitrila (MeCN) e trifluoroetanol (TFE) foram empregados. No entanto, quando solventes polares nucleofílicos, como etanol (EtOH) e dimetilsulfóxido (DMSO) a reação desejada não se processa, sendo observada apenas a formação de traços do produto (TABELA 1.1, entradas 9 e 10). Em contrapartida, solventes de baixa polaridade derivados da biomassa como γ -valerolactona (GVL) e 2-metiltetraidrofurano (2-MeTHF) se mostraram bons meios reacionais para esta transformação (TABELA 3.1, entradas 11 e 12, respectivamente) com rendimentos superiores aos obtidos em DCM. Finalmente, após um pequeno aumento na quantidade de $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$, utilizando o 2-MeTHF como solvente, foi possível obter o produto desejado com 90% de rendimento (TABELA 1.1, entrada 13).

Com base nos resultados obtidos nos experimentos realizados nesta etapa de otimização, pode-se concluir que o $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ é fundamental para o prosseguimento desta transformação e, a natureza do solvente empregado influencia diretamente na seletividade da reação, uma vez que em solventes apolares o produto é formado em grande quantidade, enquanto que em meios muito polares, apesar do consumo do material de partida o produto desejado não é obtido em quantidade significativa, o que já era esperado, uma vez que estes solventes podem competir com o halogênio na reação de adição nucleofílica a tripla ligação da inona.

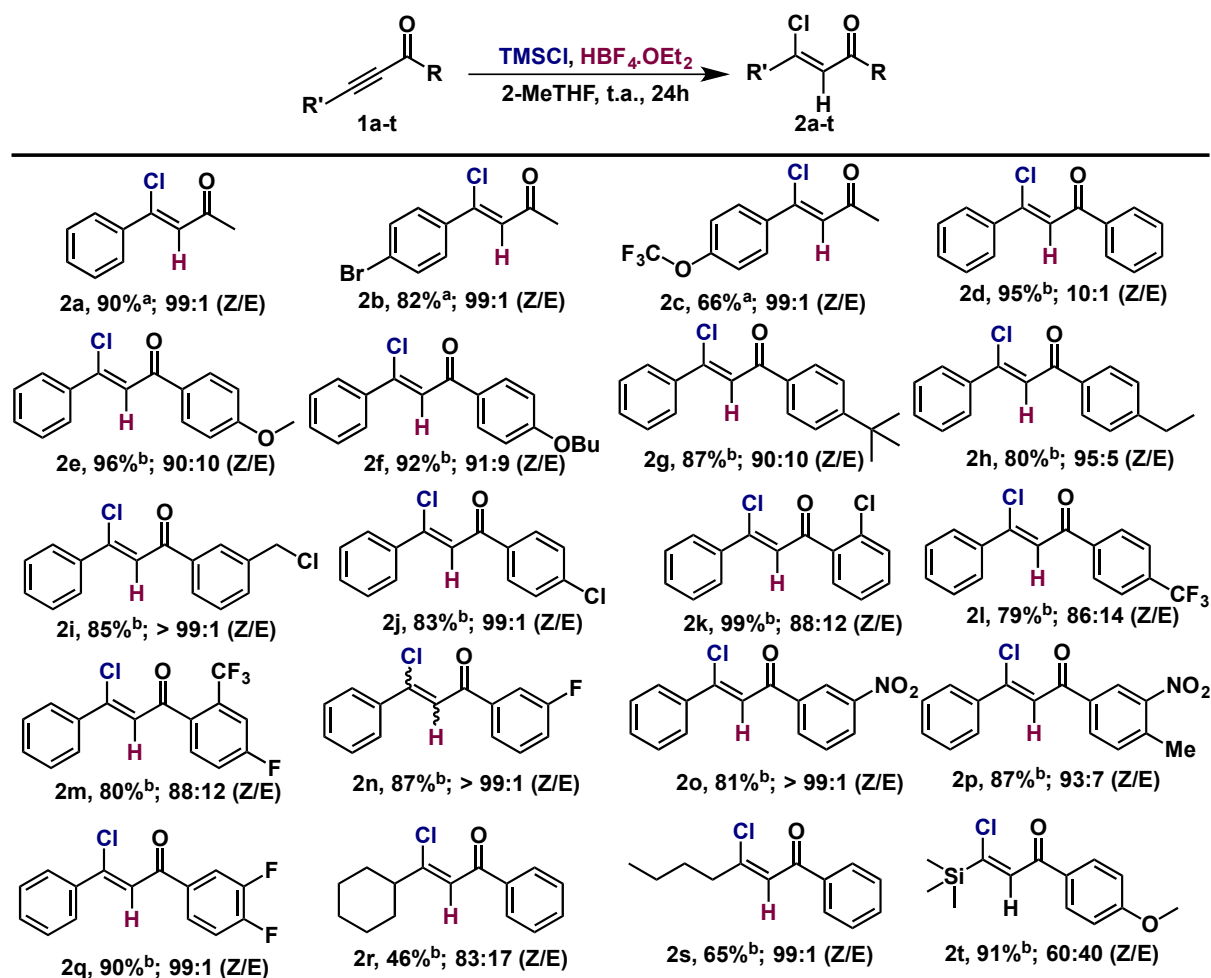
1.3.3. Escopo Reacional

Tendo em mãos as condições reacionais otimizadas, foi iniciada a investigação do escopo do método, com objetivo de averiguar as limitações do protocolo desenvolvido. Neste sentido, planejamos a aplicação da metodologia na obtenção de uma série de β -clorocetonas α, β -insaturadas (ou β -clorovinilcetonas) substituídas frente a uma grande diversidade de substratos baseados em inonas tanto aromáticas quanto alifáticas (ESQUEMA 3.3). Para isso, foram preparados

substratos com diferentes grupos doadores e retiradores de elétrons na porção aromática de suas estruturas.

De uma forma geral, a metodologia desenvolvida pôde ser aplicada para diversos substratos com características eletrônicas distintas, onde devemos destacar a aplicação tanto de substratos alifáticos quanto aromáticos com resultados de rendimento e estereosseletividade de ótimos a moderados (46-99% e Z/E 60:40 a 99:1 em favor do estereoisômero Z, ESQUEMA 1.19). Primeiramente, o método foi aplicado a substratos contendo metila e anéis aromáticos *p*-substituídos nas posições 1 e 4, respectivamente, fornecendo as β -cloroenonas com rendimentos de bons a ótimos com alta estereosseletividade (compostos **2a-2c**, ESQUEMA 1.19).

Quando a 1,3-difenilprop-2-in-1-ona (**1d**) foi submetida às condições reacionais se observou, por GC-MS, que não houve consumo total do substrato. Esse comportamento pode ser explicado pela menor reatividade de cetonas aromáticas α,β -insaturadas frente a reações de adição conjugada quando comparadas com seus análogos alifáticos. Decorrente desta diferença de reatividade, a quantidade de $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ foi aumentada para 2 equivalentes, fornecendo o produto desejado com 95% de rendimento (composto **2d**, ESQUEMA 1.19), posteriormente, esta condição foi utilizada para todos os outros substratos aromáticos. A fim de verificar a extensão da influência de fatores eletrônicos sob esta reação, foram utilizados substratos substituídos com anéis aromáticos, que apresentam diferentes padrões de substituições (*orto*, *meta* e *para*) e propriedades eletrônicas (desde grupo fortemente doadores, como metóxi até grupo altamente retiradores como nitro), em ambas as posições (R^1 e R^2), contudo não foi observada alteração significativa, fornecendo diversas β -clorovinilcetonas com rendimentos e estereosseletividade de bons a excelentes (compostos **2f-2r**, ESQUEMA 1.19).



ESQUEMA 1.19 – Síntese de β -clorovinilcetonas (2a-u). ^aAs reações foram realizadas em uma escala de 0,15 mmol, usando 1,6 equiv. de TMSCl e 2 equiv. de $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ em 0,4 ml de 2-MeTHF. Os rendimentos reportados são isolados. ^bReação utilizando 2,0 equiv. de $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$.

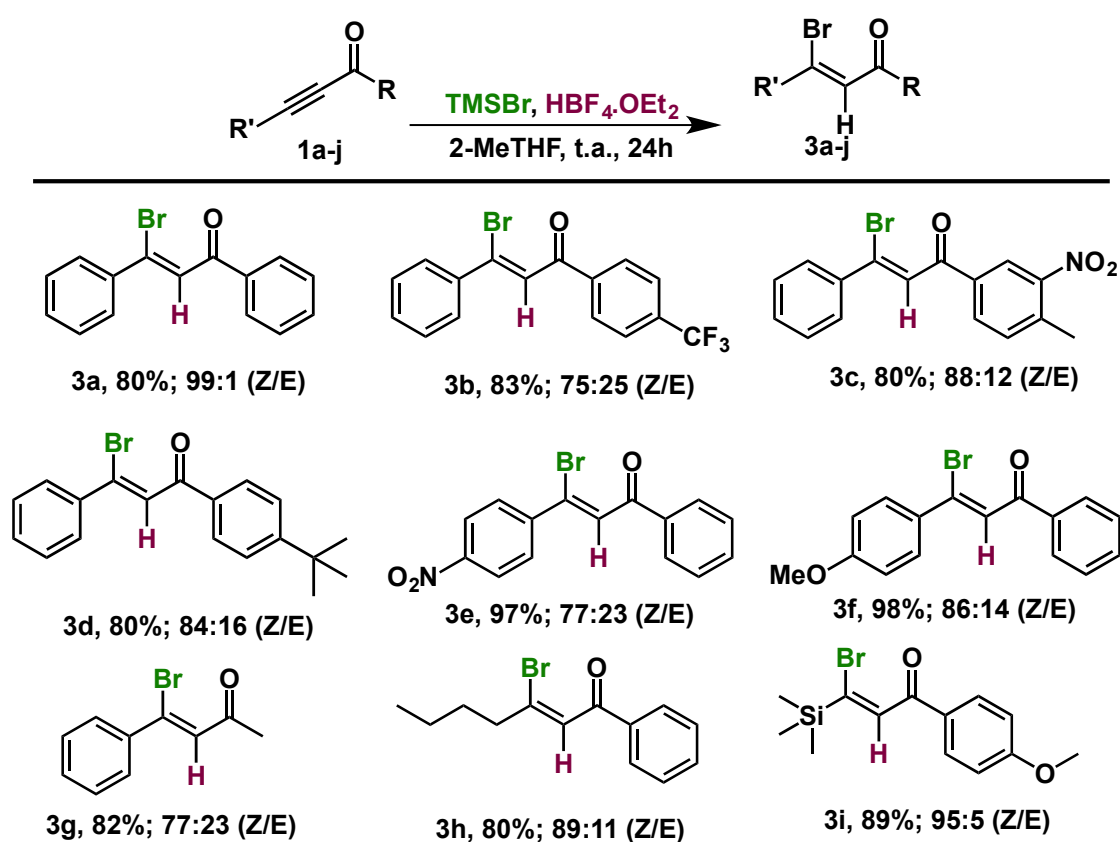
Em seguida, avaliou-se inonas com grupos alquílicos ligados ao carbono sp de sua estrutura, apesar de não haver grande mudança com relação a estereosseletividade, um considerável decréscimo do rendimento químico foi observado na obtenção dos produtos desejados (compostos **2r** e **2s**, ESQUEMA 1.19).

Por fim, o composto **2t**, que segundo a literatura³² é de difícil acesso via metodologias convencionais devido a labilidade do grupo TMS, foi sintetizado a partir da inona **1t** sob as mesmas condições reacionais com bom

³²T. Kashiwabara, K. Fuse, R. Hua e M. Tanaka, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 5469.

rendimento, apesar da baixa estereosseletividade (91% e Z/E 60:40, composto **2t**, ESQUEMA 1.19).

Almejando ampliar a aplicabilidade da metodologia, a 1,3-difenilprop-2-in-1-ona (**1d**) foi submetida frente às condições reacionais otimizadas, porém desta vez com o objetivo de realizar uma reação de hidrobromação – neste sentido foi realizada a troca de TMSCl por TMSBr. O resultado obtido foi satisfatório, fornecendo o produto β -bromovinilcetona (**3a**) em 80% de rendimento e boa estereosseletividade (Z/E 99:1, ESQUEMA 1.20).



ESQUEMA 1.20 – Síntese de β -bromovinilcetonas (**3a-i**). As reações foram realizadas em uma escala de 0,15 mmol, usando 2 equiv. de TMSCl e 2 equiv. de HBF₄.OEt₂ em 0,4 ml de 2-MeTHF. Os rendimentos reportados são isolados.

A partir deste resultado, realizou-se uma extensão da metodologia para reações de hidrobromação, mantendo bons rendimentos e controle estereoquímico (80-98%, Z/E 77:23 a 99:1, ESQUEMA 1.20). Similar aos resultados obtidos nas reações de hidroclicação, não foi observada uma grande dependência das propriedades eletrônicas dos anéis aromáticos. A reação de

hidrobromação se mostrou abrangente para uma gama de substratos contendo grupos retiradores (compostos **3d** e **3f**, ESQUEMA 1.20) e doadores de elétrons (compostos **3b** e **3e**, ESQUEMA 1.20), sendo os produtos obtidos em bons rendimentos independente da natureza do substituinte. Contudo, diferentemente das reações com o TMSCl, estas reações se mostraram igualmente eficientes para substratos com cadeias alifáticas (composto **3h**, ESQUEMA 1.20).

A estereoquímica da dupla ligação foi determinada para o composto **3e** através de cristalografia de raios X e, a partir do resultado obtido pode-se afirmar que o majoritariamente obtido é o (Z)-3-bromo-3-(4-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (FIGURA 1.5). Por analogia e comparando dados de RMN, a geometria dos demais produtos foi atribuída Z.

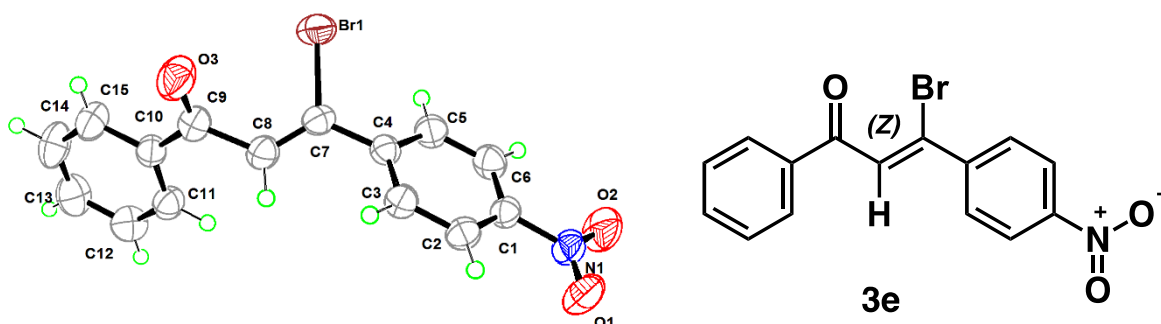
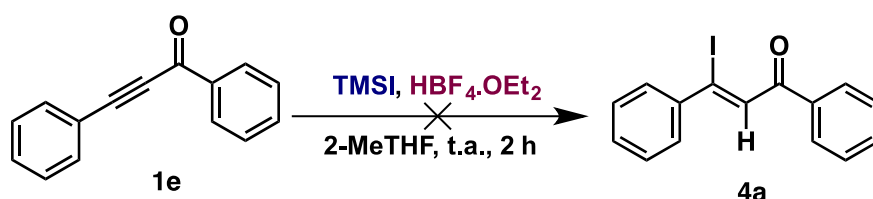


FIGURA 1.5 – *Cristalografia de Raios-X do composto 3e, confirmando a geometria Z da dupla ligação.*

Ainda com o objetivo de verificar as limitações do método desenvolvido, o substrato modelo 1,3-difenilprop-2-en-1-ona (**1d**) foi submetido a condição reacional ótima, já empregada para síntese de β -bromo- e clorovinilcetonas (ESQUEMAS 1.19 e 1.20). Após um período reacional de 2 h, pôde ser verificado total consumo do material de partida, no entanto, uma mistura complexa de produtos foi observada e, após análise de GC-MS não foi possível

detectar o produto desejado, 3-iodo-1,3-difenilprop-2-en-1-ona (**4a**, ESQUEMA 1.21).

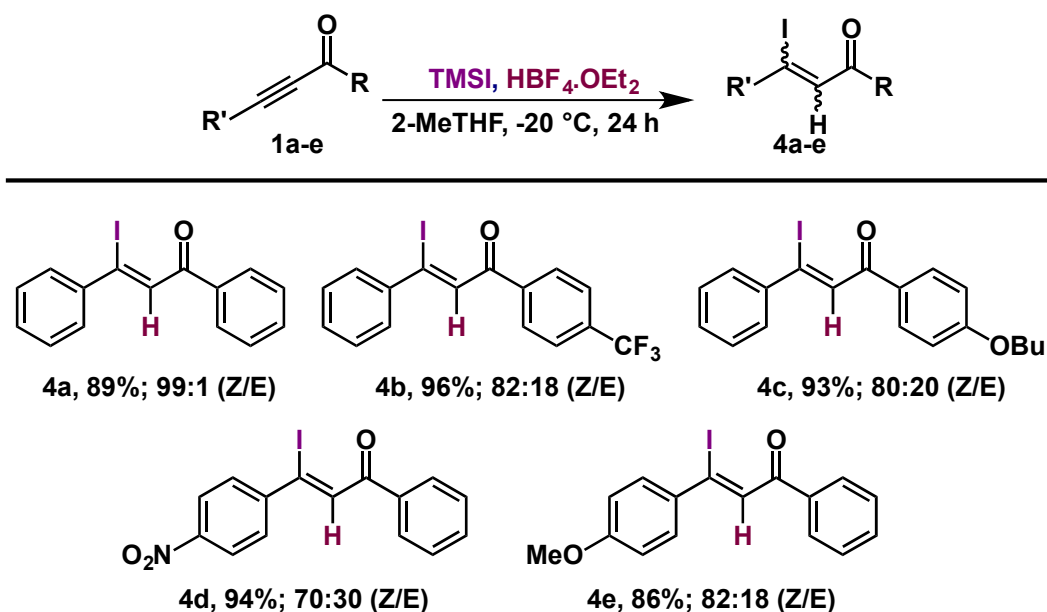


ESQUEMA 1.21 – Reação de hidroiadação não ocorre nas condições reacionais pré-estabelecidas.

As prováveis explicações para esse resultado podem ser atribuídas a baixa estabilidade térmica do iodotrimetilsilano (TMSI) – segundo o fabricante deve ser armazenando a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ³³ – e a estabilidade fotoquímica do produto formado, uma vez que este composto apresenta uma ligação fraca entre os átomos de carbono e iodo – $57,4\text{ kJ/mol}$ ³⁴ – que pode ser homoliticamente clivada pela ação da luz visível. Para evitar esse comportamento indesejado, a reação foi conduzida no escuro e a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após estas modificações, foi possível obter a β -iodocetona α,β -insaturada (**4a**) com 89% de rendimento e razão estereoisomérica de 99:1. Portanto esta condição modificada foi adotada para sintetizar uma pequena variedade de derivados aromáticos iodados com bons resultados de rendimento e diastereosseletividade (86-96% e Z/E 70:30 até 99:1, ESQUEMA 1.22).

³³<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/195529?lang=pt®ion=BR>

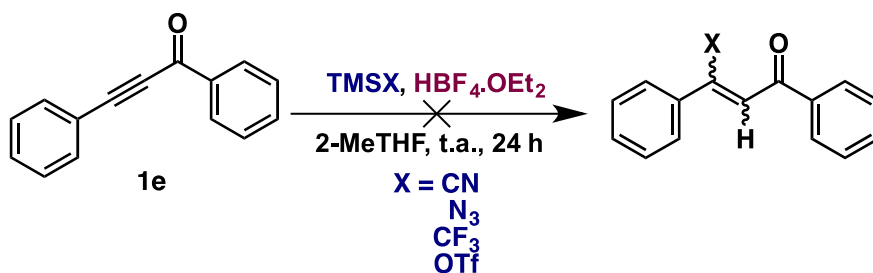
³⁴ T.L. Brown, H.E. LeMay Jr., Bruce. E. Bursten, J. A. Burdge, Química, a Ciência Central, Tradução da 9ª Edição Americana, Prentice Hall, São Paulo, 2005.



ESQUEMA 1.22 – Síntese de β -iodovinilcetonas (3a-e). As reações foram realizadas em uma escala de 0,15 mmol, usando 2 equiv. de TMSI e 2 equiv. de $\text{HBF}_4\cdot\text{OEt}_2$ em 0,4 ml de 2-MeTHF. Os rendimentos reportados são isolados.

De maneira similar a metodologia se mostrou robusta frente às diferentes propriedades eletrônicas dos substratos (substituintes doadores e retiradores de elétrons em diferentes posições dos anéis aromáticos), este comportamento pode ser observado decorrente da baixa variação da estereosseletividade e rendimento químico dos produtos obtidos. Um pequeno decréscimo na estereosseletividade do processo foi observado quando um grupo fortemente retirador de elétrons é inserido no sistema aromático ligado ao carbono sp (composto **4d**, Z/E 70:30, ESQUEMA 1.22).

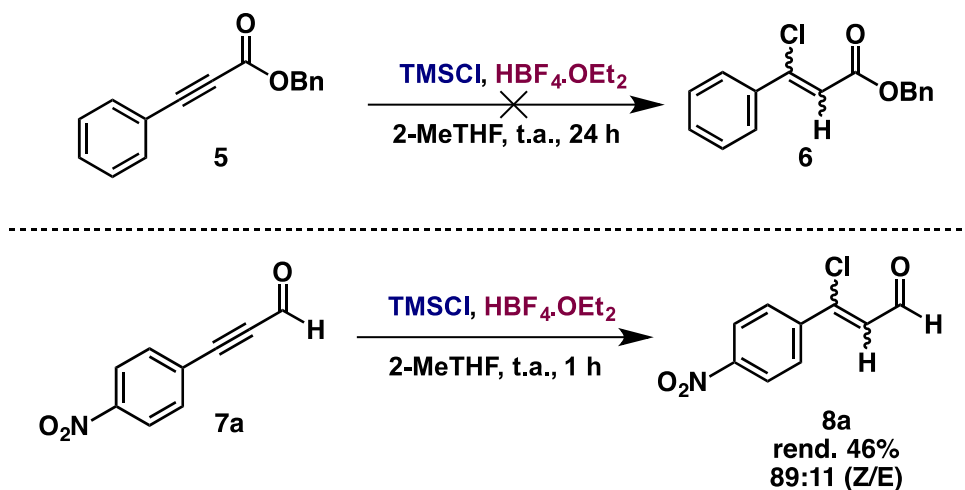
Inspirados por estes resultados, decidimos expandir a abrangência desta metodologia, em especial, visando a adição de outras espécies nucleofílicas. Neste sentido, TMSCN, TMSN₃, TMSCF₃ e TMSOTf foram submetidos as condições reacionais otimizadas (ESQUEMA 1.23). Contudo, a formação dos produtos desejados não foi detectada. Por meio destes resultados pode-se concluir que a reação é favorecida na presença de nucleófilos com alta polarizabilidade (casos dos halogênios, o que explicaria a alta reatividade do iodo quando comparado com o cloro), enquanto que não ocorre para nucleófilos de carga concentrada.



ESQUEMA 1.23 – Avaliação da adição de outras espécies nucleofílicas.

Ainda, com a intenção de estudar reatividade de diferentes aceptores frente a reação de halogenação, avaliamos o emprego dos substratos X contendo um éster benzílico conjugado ao carbono sp, bem como, seu análogo contendo um sistema carbonílico – aldeído.

A metodologia desenvolvida não se mostrou eficiente para conversão do éster propargílico (**5**) no β -cloro éster α,β -insaturado (**6**). No entanto, quando o aldeído **7a** foi empregado, o produto desejado (**8a**) foi obtido em rendimento moderado e boa estereosseletividade (ESQUEMA 1.24).

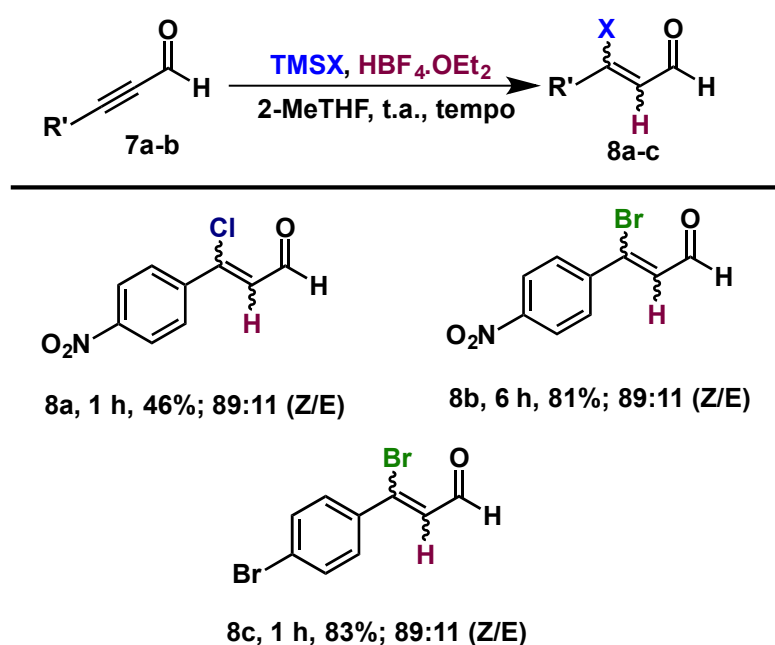


ESQUEMA 1,24 – Avaliação da reatividade frente a outros aceptores de Michael.

Uma vez que a reação não se procede para sistemas carboxílicos (caso do éster) e ocorre com sistemas carbonílicos (aldeídos e cetonas) pode-se concluir que a conjugação entre o sistema carbonílico (ou carboxílico) e a tripla ligação é um fator determinante para a ocorrência da reação desenvolvida. Esta observação está de acordo com o esperado para reações conjugadas e explica a

não ocorrência de reação para o éster, pois é um sistema menos reativo frente a esta classe de reações.³⁵

Incentivado por esse resultado positivo, realizou a síntese de alguns aldeídos aromáticos α,β -insaturados β -halogenados com rendimentos de moderados a bons e alta diastereosseletividade (46-83% e Z/E 75:25 a 89:11, ESQUEMA 1.25). Através desse estudo, foi verificado que as reações de halogenação de aldeídos propargílicos aromáticos se processam mais rapidamente do que as análogas com cetonas. Esse comportamento pode ser atribuído pela maior reatividade de aldeídos do que as respectivas cetonas.

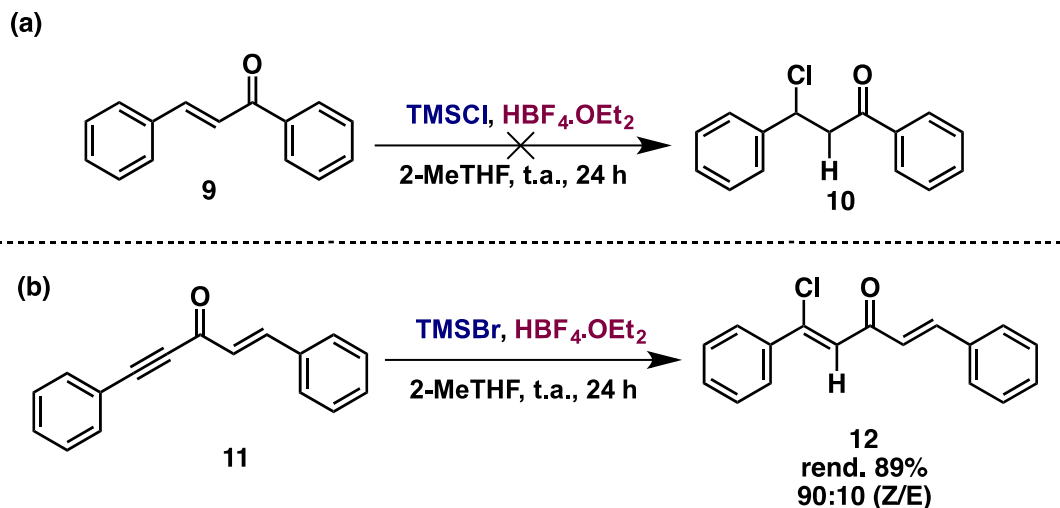


ESQUEMA 1.25 – Síntese de aldeídos β -halo- α,β -insaturados (3a-c). As reações foram realizadas em uma escala de 0,15 mmol, usando 2 equiv. de TMSX e 2 equiv. de $\text{HBF}_4\cdot\text{OEt}_2$ em 0,4 ml de 2-MeTHF. Os rendimentos reportados são isolados.

Por fim, a metodologia desenvolvida foi aplicada frente a chalconas como aceptores de Michael. Neste sentido, a chalcona **9** foi escolhida como substrato modelo para a realização deste experimento. No entanto, após 24 h de reação todo material de partida pode ser recuperado (ESQUEMA 1.26a). Ainda

³⁵Clayden, J.; Greeves, N. and Warren, S. Organic Chemistry, 2Th edition Ed. Oxford University Press. 2012.

com o objetivo de estudar a quimiosseletividade do método, o substrato **11** foi submetido as mesmas condições reacionais obtendo-se o produto **12** com 89% de rendimento (ESQUEMA 1.26b).

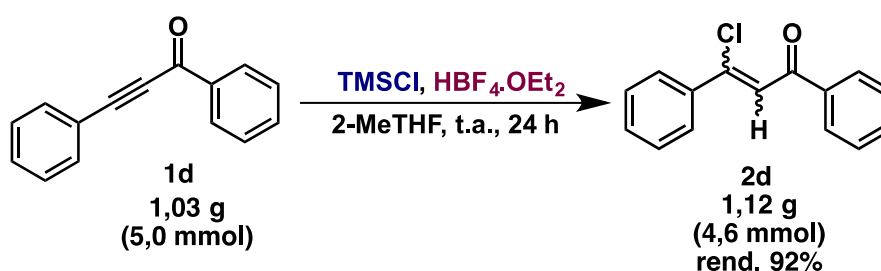


ESQUEMA 1.26 – Avaliação da quimiosseletividade do método.

1.3.4. Experimentos Complementares

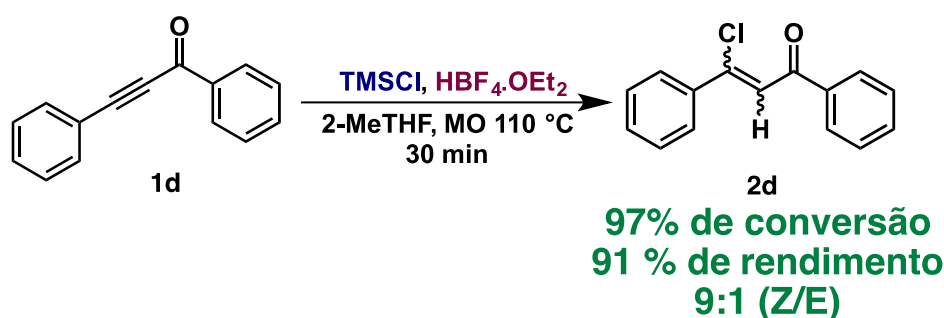
Após os estudos de aplicações da metodologia, alguns ensaios foram realizados com o objetivo de confirmar a escalabilidade da reação e, a possibilidade de tornar esta metodologia mais sustentável. Como reação modelo para estes experimentos foi escolhida a hidroclicação do substrato **1d**.

Desta forma, empregando 1,03 g de substrato **1d** (5,0 mmol), sob as mesmas condições reacionais descritas no capítulo anterior. Gratificamente, o produto clorado foi obtido em 92% de rendimento químico, mostrando, que a reação pode ser escalonada sem perda de eficiência.



ESQUEMA 1.27 – Reação com 5,0 mmol provando a escalabilidade do método.

Com o objetivo de diminuir o tempo reacional, o substrato **1d** foi submetido as condições de concentração e proporção dos reagentes das reações anteriores, porém, neste caso, utilizando radiação de micro-ondas (MO) como fonte alternativa de aquecimento. O uso de micro-ondas para promover reações tem tido muito destaque, além de ser constantemente associado como um método mais sustentável quando comparado com o aquecimento convencional.³⁶ Essa característica decorre que promove reações químicas de forma mais eficiente e tempos reacionais mais curtos.³⁷ Sob as condições reacionais descritas no esquema abaixo, foi possível obter o produto com rendimento comparável (91%, ESQUEMA 1.28) ao obtido pelo método convencional com apenas 30 minutos de reação.



ESQUEMA 1.28 – *Reação realizada sob condições de micro-ondas.*

Como anteriormente observado, a metodologia desenvolvida é altamente seletiva. Assim, passamos a verificar a possibilidade do produto ser obtido em alta pureza após um processo de extração líquido-líquido (empregando apenas água e acetato de etila) e desta forma, é evitada a tradicional purificação por coluna cromatográfica.

Conforme pode ser observado na FIGURA 1.6, onde espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) do substrato **1d** (a), produto **2d** após extração (b) e purificação por coluna cromatográfica (c) são apresentados, não há sinais referentes ao material de partida no espectro do

³⁶ (a) J.D. Moseley e C.O. Kappe, *Green Chem.*, 2011, **13**, 794; (b) A. Dastan, A. Kulkarni e B. Török, *Green Chem.*, 2012, **14**, 17.

³⁷ M. Pizzetti, *La Chimica & L'Industria. Società Chimica Italiana*, 2012, **4**, 78.

produto após uma simples extração. Ainda, não é observada diferença significativa entre os espectros do composto purificado por diferentes métodos, portanto pode-se concluir que, neste caso, não se faz necessária a purificação por cromatografia e a partir de uma simples extração líquido-líquido obtém-se o produto com grau de pureza satisfatório.

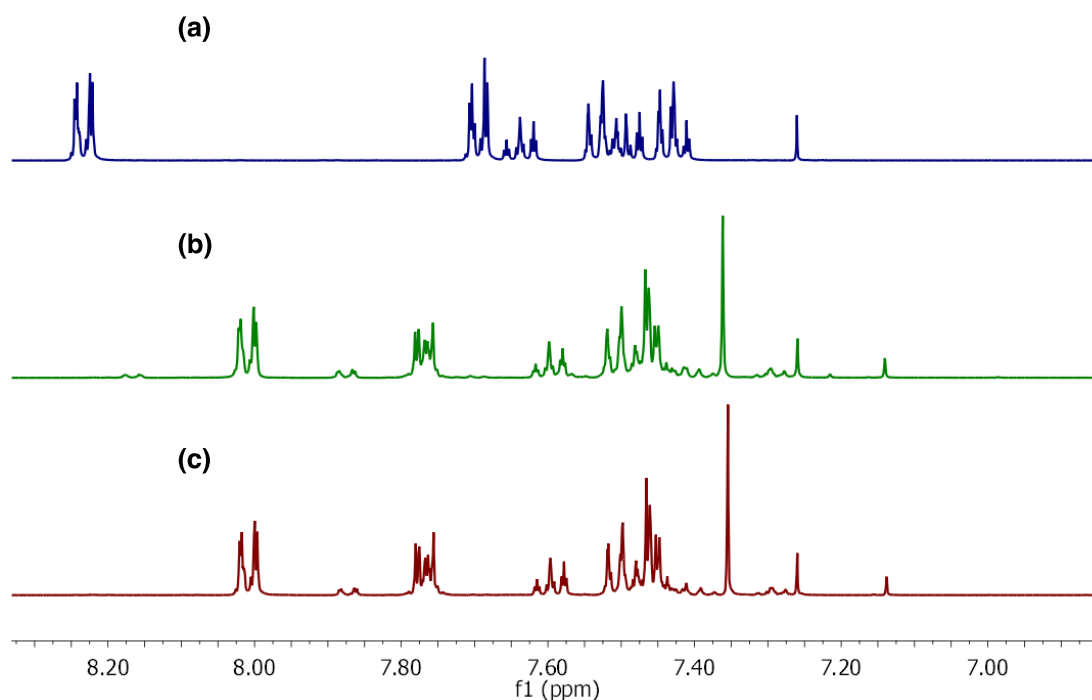


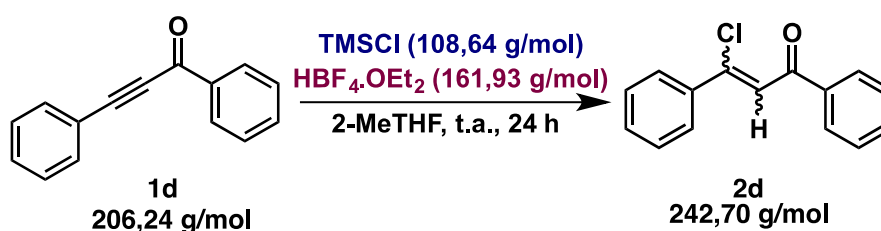
FIGURA 1.6– RMN^1H do substrato *1d* (a, azul), do produto *2d* após extração (b, verde) e após purificação por cromatografia (c, vermelho).

Por fim, métricas de química verde³⁸ – Economia Atômica (EA), Fator E e Intensidade Mássica (IM) – foram utilizadas afim de determinar o grau de sustentabilidade da metodologia desenvolvida. O cálculo de economia atômica é feito pela divisão da massa molecular do produto pela soma das massas molares dos reagentes utilizados:

$$Economia\ Atômica = \frac{MM_{produto}}{MM_{reagentes}}$$

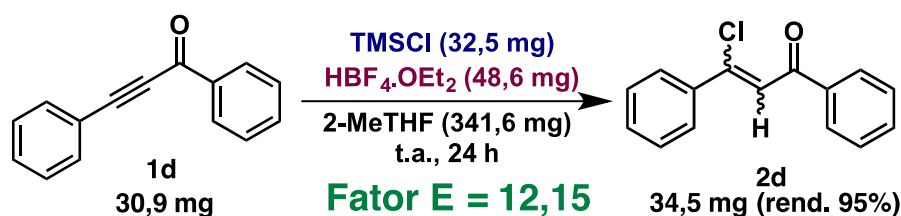
³⁸ R.A. Sheldon, *Green Chem.*, 2017, **19**, 18.

Aplicando a fórmula da equação acima à reação do substrato **1d**, obtém-se uma eficiência atômica de 51% (ESQUEMA 3.13).



ESQUEMA 1.29 – Cálculo da Economia Atômica da reação modelo.

O resultado deste cálculo mostra, em porcentagem, a eficiência de uma reação química. Contudo esta métrica oferece uma resposta apenas teórica, uma vez que não considera fatores como solvente e reagentes utilizados na etapa de purificação. Por outro lado, o Fator E é uma das métricas mais utilizadas na indústria farmacêutica por ser mais completa, levando em conta todos os componentes – reagentes, solventes e auxiliares – envolvidos na reação, além do rendimento químico da reação. Desta forma, o Fator E pode ser calculado pela divisão da massa de resíduos – considera-se a massa total de matéria utilizada menos a massa do produto – e a massa de produto formado, sendo assim para a reação do substrato **1d**, obtemos um Fator E igual a 12,15 (ESQUEMA 3.14). Este valor é relativamente baixo quando comparado ao fator E comumente observado na indústria da química fina (entre 5 e 50),³⁹ então pode-se dizer que o processo é bastante eficiente.



³⁹ R. A. Sheldon, *Chem. Ind.*, 1992, 903.

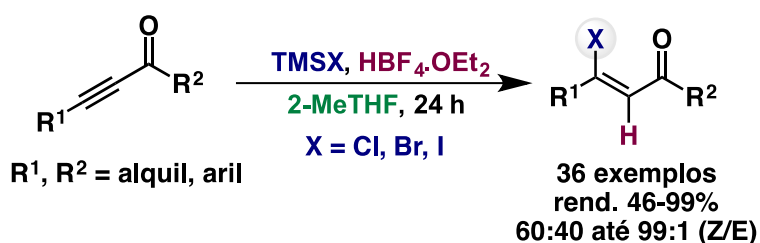
Também foi realizado o cálculo da Intensidade Mássica (MI) para os diferentes processos de purificação (cromatografia e extração) afim de comparar a diferença de eficiência entre os dois métodos de purificação estudados. O cálculo de MI é realizado dividindo a massa total dos componentes (desde a reagentes até químicos utilizados na purificação) pela massa de produto obtido. Observando os resultados dos cálculos, é possível afirmar que o processo que utiliza extração (MI = 330) como etapa de purificação gera quatro vezes menos resíduos do que o processo convencional por coluna cromatográfica (MI = 1360).

1.4. Conclusão

Uma metodologia altamente eficiente, estereo- e regioseletiva de hidrohalogenação de inonas e inals foi desenvolvida, por meio da qual foi possível sintetizar, em condições reacionais mais brandas, uma grande quantidade de compostos (40 no total) com características eletrônicas distintas. As β -halovinilcetonas obtidas podem ser utilizadas como importantes precursores para síntese de heterocíclicos, reações de acoplamento cruzado ou reações fotoquímicas.

Por meio da análise dos espectros de ^1H RMN conclui-se que a metodologia desenvolvida não necessita de purificação por coluna cromatográfica e apenas uma extração líquido-líquido apresenta grau de pureza relativamente alto, qualidade desejável para reações de síntese de precursores.

A eficiência da metodologia foi avaliada frente a métricas de química verde, que auxiliaram na comparação entre os diferentes processos de purificação e na comparação com outros processos da indústria de química fina.



ESQUEMA 1.31 – Metodologia desenvolvida para síntese de β -halovinilcetonas.

2. Combinação de Reações Organocatalisada e Multicomponente

Visando a Síntese de Tetraidroquinolinas Substituídas

2.1. Introdução

2.1.1. 1,2,3,4-Tetraidroquinolinas

Compostos heterocíclicos nitrogenados encontram-se entre os arcabouços moleculares amplamente encontrados em produtos farmacêuticos. De acordo com o banco de dados das drogas aprovadas pelo FDA (Food and Drug Administration) nos Estados Unidos, 640 fármacos apresentam heterocíclicos nitrogenados em sua estrutura (59% do total).⁴⁰

Neste contexto, as tetraidroquinolinas, em particular, são componentes estruturais comumente encontradas em diversos produtos naturais biologicamente ativos e agentes terapêuticos.⁴¹ Devido à importância destes compostos na descoberta de novos medicamentos, o desenvolvimento de novas metodologias para a síntese de derivados tetraidroquinolínicos figura como um campo proeminente. Esta afirmação pode ser evidenciada pelo elevado número de publicações científicas nesse campo no período de 2000-2017 (FIGURA 2.1).

⁴⁰ E. Vitaku, D.T. Smith e J.T. Njardarson, *J. Med. Chem.*, 2014, **57**, 10257.

⁴¹ V. Sridharan, P. A. Suryavanshi e J. C. Menéndez, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 7157.

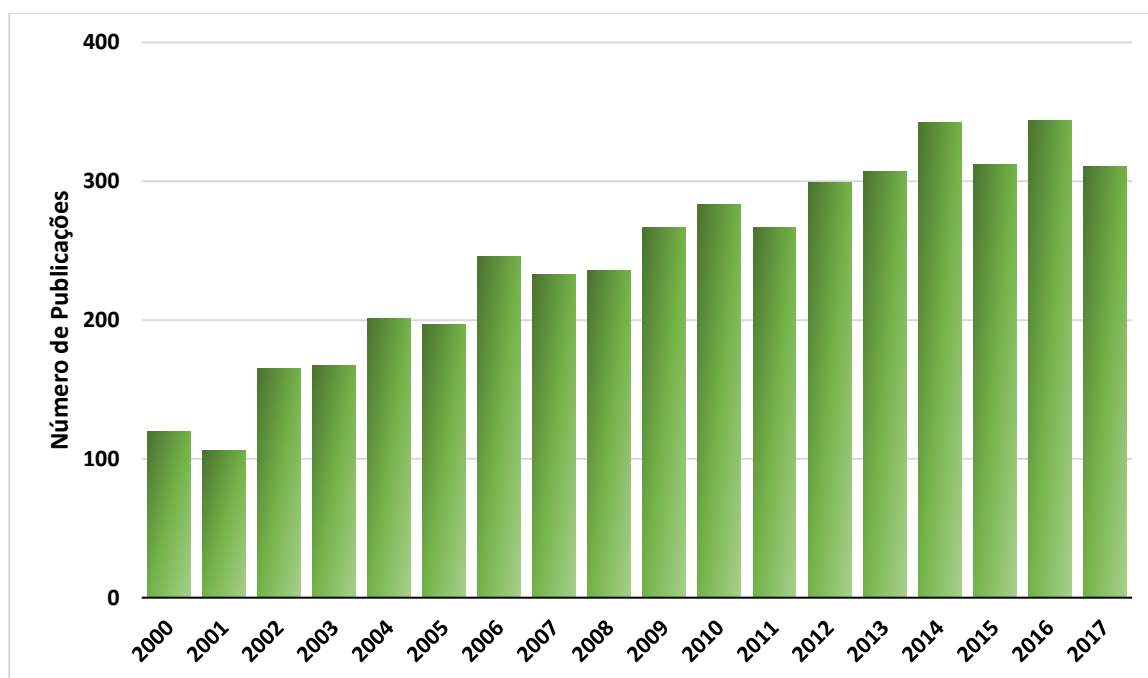


FIGURA 2.1 – Número de publicações sobre tetraidroquinolinas entre 2000-2017, segundo a base de dados do SciFinder[®]. Pesquisado por “tetrahydroquinolines” e realizada em 24 de dezembro de 2017.

As tetraidroquinolinas presentes em estruturas de produtos naturais apresentam arquiteturas químicas de baixa a alta complexidade. Por exemplo, são encontradas moléculas simples como o antibiótico helquinolina (**1**),⁴² bem como, a cuspareína (**2a**) e a galipeína (**2b**) que apresentam atividade antibacteriana e citotóxica respectivamente.⁴³ Como exemplo de sistemas mais complexos, podemos citar a (+)-aspernomina (**3**), um potente agente citotóxico⁴⁴ e a (-)-isoschizogalina (**4**), um agente antibiótico (FIGURA 2.2).⁴⁵

⁴² R.N. Asolkar, D. Schroeder, R. Heckmann, S. Lang, I. Wagner-Doebler e H. Laatsch, H., *J. Antibiot.*, 2004, **57**, 17.

⁴³ G. Satyanarayana, D. Pflaesterer e G. Helmchen, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 6877.

⁴⁴ G.M. Staub, J.B. Gloer, D.T. Wicklow e P.J. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 1015.

⁴⁵ N.A. Magomedov, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 2509.

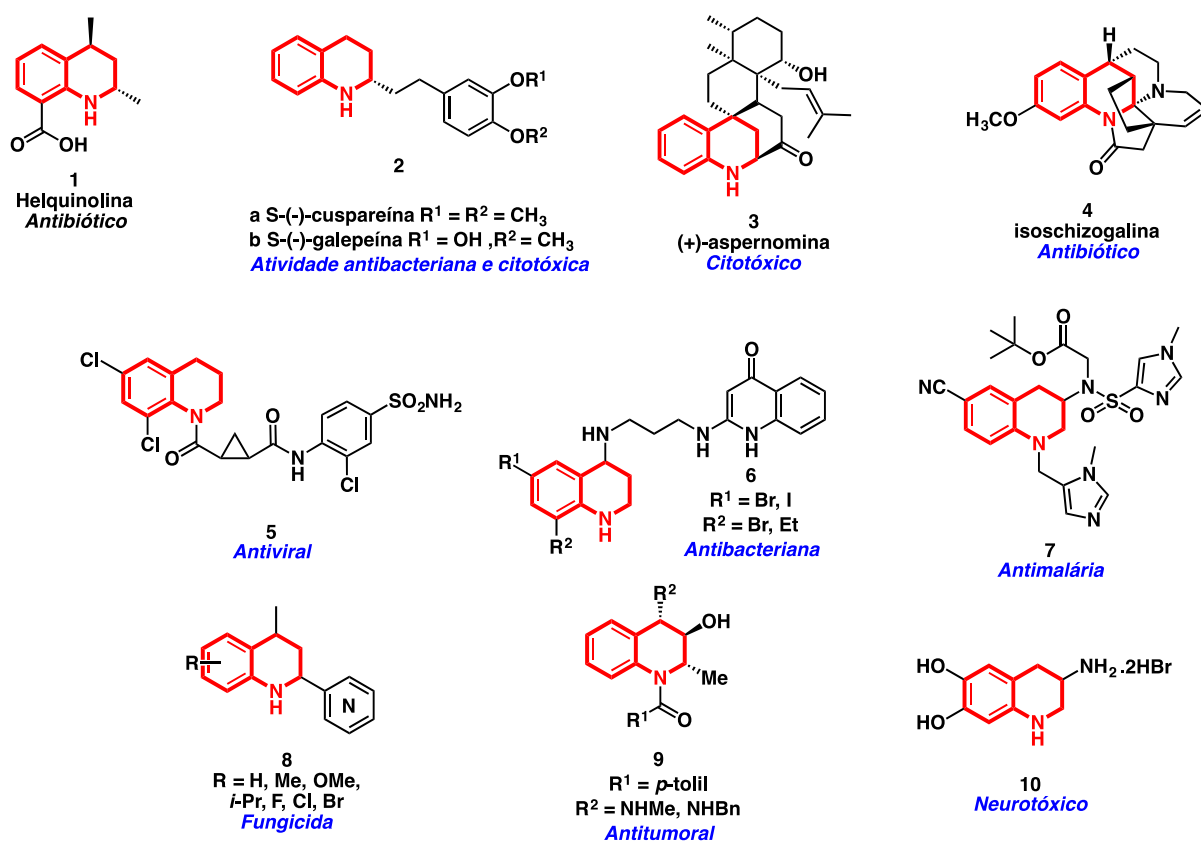


FIGURA 2.2 – Fármacos que contêm a estrutura tetraidroquinolina (destacada em vermelho).

Além dos exemplos já apresentados, podemos também destacar uma variedade de compostos sintéticos, os quais, apresentam propriedades biológicas, como por exemplo, atividade antiviral (5),⁴⁶ antibacteriana (6),⁴⁷ antimalária (7),⁴⁸ fungicida (8),⁴⁹ antitumoral (9)⁵⁰ e neurotóxico (10).⁵¹

⁴⁶ D.-S. Su, J.J. Lim, E. Tinney, B.-L. Wan, M.B. Young, K.D. Anderson, D. Rudd, V. Munshi, C. Bahnck, P.J. Felock *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 5119.

⁴⁷ (a) R.L. Jarvest, J.M. Berge, V. Berry, H.F. Boyd, M.J. Brown, J.S. Elder, A.K. Forrest, A.P. Fosberry, D.R. Gentry, M.J. Hibbs, D.D. Jaworski, P.J. O'Hanlon, A.J. Pope, S. Rittenhouse, R.J. Sheppard, C. Slater-Radosti, e A. Worby, *J. Med. Chem.*, 2002, **45**, 1959; (b) R.L. Jarvest, S.A. Armstrong, J.M. Berge, P. Brown, J.S. Elder, M.J. Brown, R.C.B. Copley, A.K. Forrest, D.W. Hamprecht, P.J. O'Hanlon, S. Rittenhouse e D.R. Witty, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, **14**, 3937.

⁴⁸ L. Nallan, K.D. Bauer, P. Bendale, K. Rivas, K. Yokoyama, C.P. Horney, P.P. Rao, D. Floyd, L.J. Lombardo, D.K. Williams *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2005, **48**, 3704.

⁴⁹ (a) J. M. Urbina, J. C. G. Cortes, A. Palma, S. N. Lopez, S. A. Zacchino, R. D. Enriz, J. C. Ribas e V. V. Kouznetzov, *Bioorg. Med. Chem.*, 2000, **8**, 691; (b) L.Y. Vargas, M.V. Castelli, V.V. Kouznetzov, J.M. Urbina, S. N. Lopez, M. Sortino, R.D. Enriz, J.C. Ribas, e S. Zacchino, *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, **11**, 1531; (c) F.D. Suvire, M. Sortino, V.V. Kouznetzov, L.Y. Vargas, S.A. Zacchino, U.M. Cruz, e R.D. Enriz, *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, **14**, 1851.

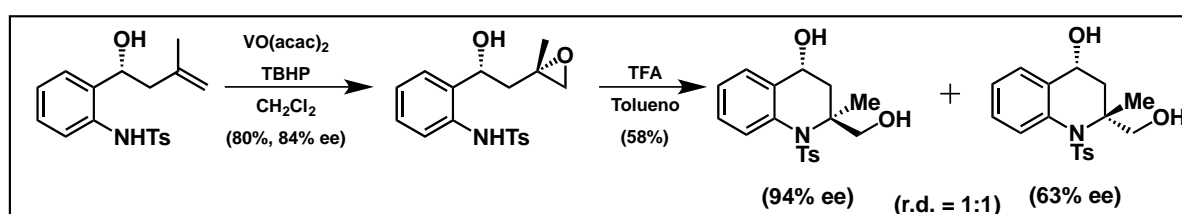
⁵⁰ R. Hiessböck, C. Wolf, E. Richter, M. Hitzler, P. Chiba, M. Kratzel e G. Ecker, *J. Med. Chem.*, 1999, **42**, 1921.

⁵¹ R.J. Lewis, C.A. Francis, R.E. Lehr e C.L. Blank, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 5345.

2.1.2. Metodologias de Síntese de Tetraidroquinolinas

Quirais

Decorrente do interesse nesta classe de compostos, um grande número de trabalhos, os quais relatam sua síntese já se encontram reportados na literatura. A maioria das metodologias emprega catálise metálica em alguma etapa de seu procedimento. Como, por exemplo, a síntese dessa classe de compostos empregando álcoois homoalílicos na presença de vanádio, seguida de uma adição conjugada (ESQUEMA 2.1).⁵²

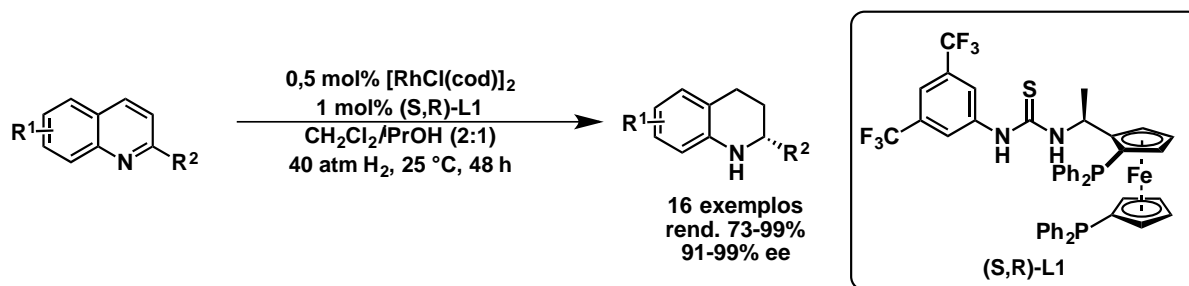


ESQUEMA 2.1 – Síntese de tetraidroquinolinas a partir de álcoois homoalílicos com a utilização de vanádio.

Outra metodologia usualmente utilizada na síntese de tetraidroquinolinas enantiomericamente enriquecidas é a hidrogenação assimétrica de derivados quinolínicos. Um exemplo dessa abordagem pode ser evidenciada no trabalho desenvolvido por Zhang e colaboradores – onde, um complexo metálico de ródio e uma fosfina quiral foram empregados, fornecendo o núcleo tetraidroquinolínico em bons resultados (ESQUEMA 2.2).⁵³

⁵² J.-Y. Goujon, F. Zammattio, J.-M. Chretien e I Beudet, I., *Tetrahedron*, 2004, **60**, 4037.

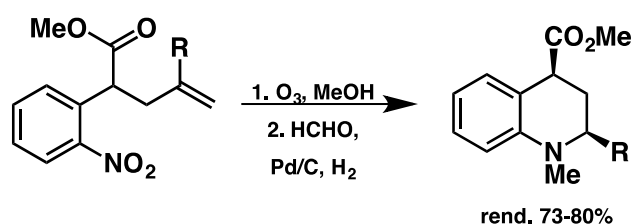
⁵³ J. Wen, R. Tan, S. Liu, Q. Zhao e X. Zhang, *Chem. Sci.*, 2016, **7**, 3047.



ESQUEMA 2.2 – Síntese de tetraidroquinolinas via hidrogenação assimétrica a partir de quinolinas.

Apesar dos excelentes resultados esse procedimento se mostrou limitado a síntese de derivados monossustituídos, mais especificamente as 1,2,3,4-tetraidroquinolinas 2-substituídas.

Também é possível acessar esse importante esqueleto químico, através de um processo que envolve várias etapas – por meio de uma sequencia de reações, a qual inicia com uma reação de ozonólise (*para introdução do sistema carbonílico*), seguida da redução quimiosseletiva do grupo nitro e posterior redução da imina gerada pela condensação da anilina com o grupo carbonílico da cadeia lateral, por fim, na presença de paraformaldeído ocorre uma aminação reductiva da tetraidroquinolina. Entretanto esse procedimento é pouco flexível e não possibilita a síntese de tetraidroquinolinas com maior diversidade estrutural.⁵⁴

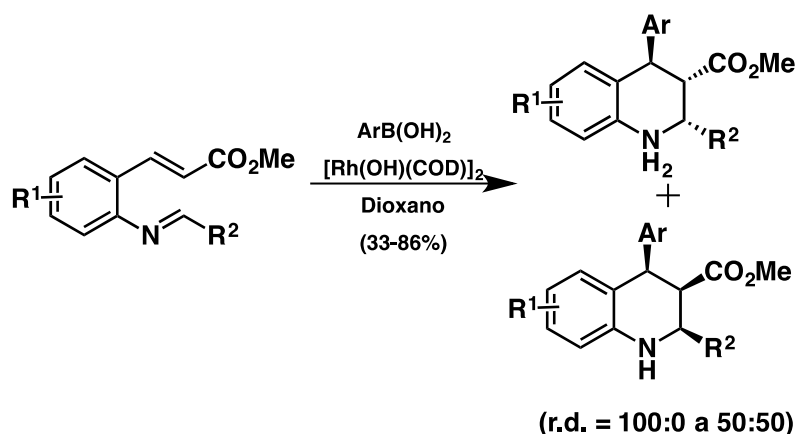


ESQUEMA 2.3 – Metodologia sequencial de ozonólise-redução-redução aminativa.

Destaca-se também na literatura, o trabalho publicado por Youn *et al.* Nesta metodologia sequencial e diastereosseletiva, os autores empregam uma reação de Michael seguida de uma Mannich catalisada com ródio para a síntese de tetraidroquinolinas (**19**).⁵⁵

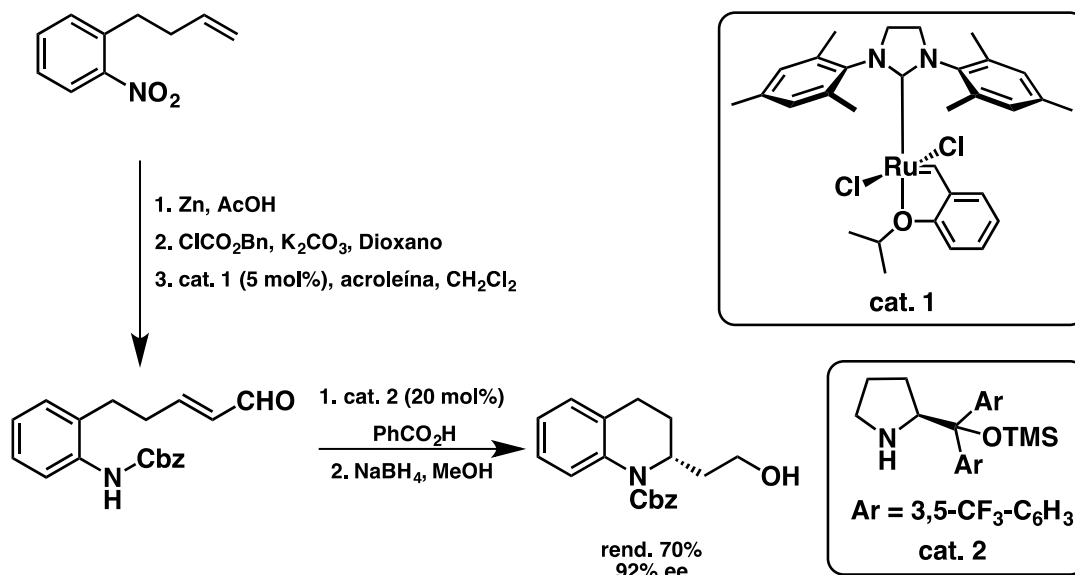
⁵⁴ R.A. Bunce, D.M. Herron, L.B. Johnson e S.V. Kotturi, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 2822.

⁵⁵ S.W. Youn, J.-H. Song, D.-I. Jung, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 5658.



ESQUEMA 2.4 – Reação de Mannich catalisada com complexo de Ródio.

Complementar aos métodos anteriores, grande atenção vem sendo depositada no desenvolvimento de métodos organocatalíticos para síntese deste bloco estrutural de maneira enantiosseletiva. Nesse contexto, Fustero *et al* descreveram a síntese via uma sequência de reações, sendo que a última envolve uma reação intramolecular de aza-Michael empregando aminas secundárias como organocatalisadores.⁵⁶

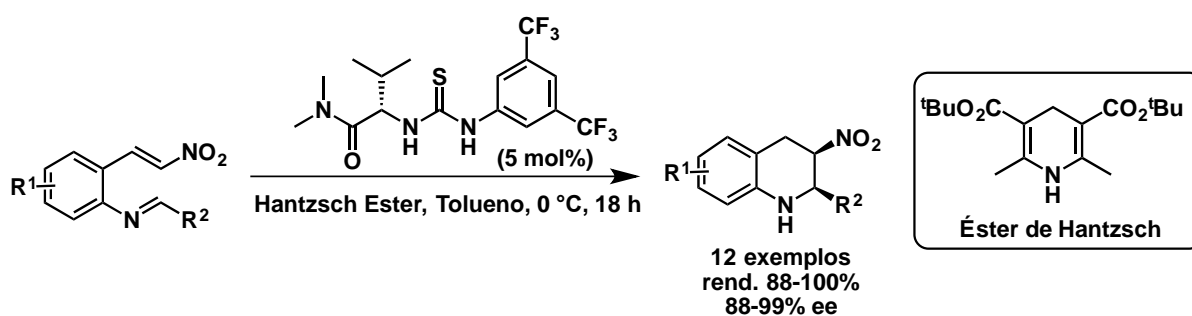


ESQUEMA 2.5 – Reação enantiosseletiva e organocatalisada aza-Michael.

⁵⁶ S. Fustero, J. Moscardo, D. Jimenez, M.D. Perez-Carrion, M. Sanchez-Rosello, C. del Pozo, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 9868.

Essa metodologia permitiu acessar o núcleo tetraidroquinolínico em ótimos rendimentos e enantiosseletividade. A tetraidroquinolina obtida foi posteriormente manipulada e possibilitou a síntese enantiosseletiva da (*S*)-(+)-angustereína, um produto natural com potencial atividade antimalária.⁵⁷

Posteriormente, foi desenvolvida uma metodologia empregando organocatálise não covalente para síntese de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas dissustituídas.⁵⁸ Este método se procede através de reações sequenciais – primeiramente, ocorre uma adição 1,4 de hidreto organocatalisada a um nitroestireno seguida de uma reação de Mannich intramolecular (ESQUEMA 2.6).



ESQUEMA 2.6 – Processo em tandem Michael-Mannich.

O emprego da reação de Povarov,⁵⁹ uma reação multicomponente de aza-Diels Alder, é bastante presente na literatura para a síntese desses heterocíclicos. Esta abordagem é muito interessante, porque obtém-se a formação de três ligações químicas em apenas uma única etapa reacional, conferindo maior complexidade estrutural ao produto formado. A reação de Povarov pode ser catalisada por uma grande variedade de reagentes, como por exemplo, ácidos de Lewis, de Brønsted ou sais metálicos.⁶⁰ Recentemente, foi publicado um trabalho em que se emprega um ácido fosfórico quiral (**A**) como catalisador na presença de anilinas substituídas, um aldeído e uma enamina possibilitando a síntese de

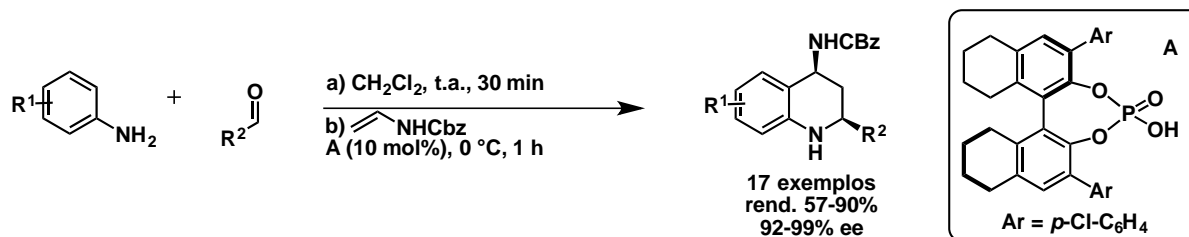
⁵⁷ I. Jacquemond-Collet, F. Benoit-Vical, M.A. Valentin, E. Stanislas, M. Mallie, I. Fouraste, *Planta Medica*, 2002, **68**, 68.

⁵⁸ J.C. Anderson, J.P. Barham e C.D. Rundell, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 4090.

⁵⁹ L.S. Povarov, *Russ. Chem. Rev.*, 1967, **36**, 656.

⁶⁰ V. V. Kouznetsov, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 2721.

uma pequena biblioteca de compostos contendo o núcleo tetraidroquinolínico (ESQUEMA 2.7).⁶¹



ESQUEMA 2.7 – Reação organocatalisada de Povarov.

Embora exista um grande número de metodologias já reportadas para a síntese de tetraidroquinolinas; abordagens estereosseletivas para construção de sistemas polissubstituídos ainda se encontram restritas.

Desta forma, fica evidente a necessidade do desenvolvimento de novas metodologias que complementem essa demanda. Assim, abordagens orientadas pela diversidade estrutural, com alta economia atômica, e, em poucas etapas reacionais é motivo de interesse para diferentes áreas do conhecimento.

2.1.3. Organocatálise

A escolha da classe de compostos para a realização de estudos de fenômenos biológicos é de suma importância tanto na biologia química contemporânea quanto em química medicinal.⁶² Por isso, torna-se necessário o desenvolvimento de metodologias que permitam, de forma simples e eficiente, a obtenção de substâncias com alto valor agregado.⁶³ Nessa linha, assegurar diversidade molecular e complexidade estrutural torna-se uma necessidade contínua para o desenvolvimento de novas metodologias e abordagens sintéticas. Para esse fim, abordagens organocatalíticas vêm tomando posição de destaque.

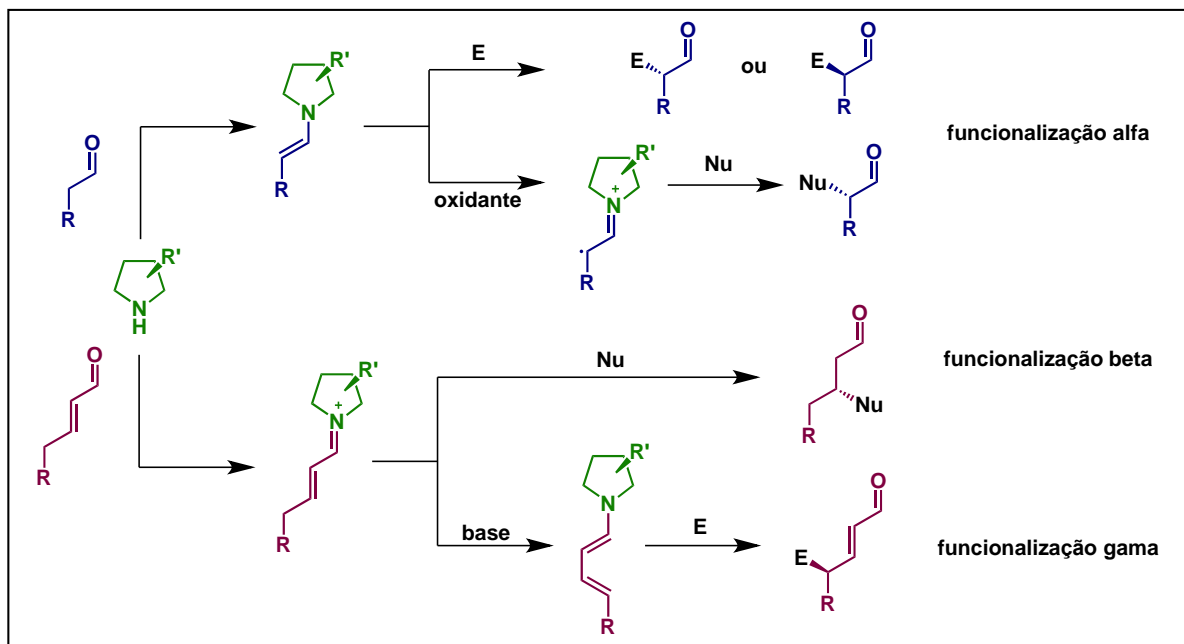
Dentre o portfólio de organocatalisadores desenvolvidos, aminas secundárias quirais estão sendo amplamente utilizadas para funcionalizações de

⁶¹ H. Liu, G. Dagousset, G. Masson, P. Retailleau e J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 4598.

⁶² R.S. Bon, e H. Waldmann, *Acc. Chem. Res.*, 2010, **43**, 1103.

⁶³ V. Farina, J.T. Reeves, C.H. Senanayake e J.J. Song, *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 2734.

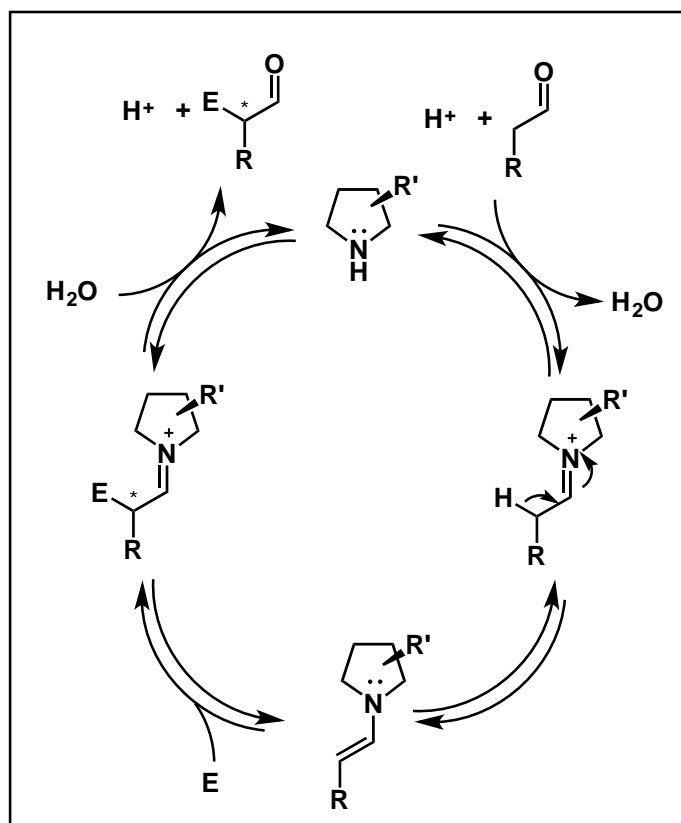
compostos carbonílicos nas posições α , β e γ de aldeídos e aldeídos α,β -insaturados (ESQUEMA 2.8).⁶⁴



ESQUEMA 2.8 – Principais modos de funcionalizações dos amino organocatalisadores.

A inserção enantiosseletiva de diferentes espécies eletrofílicas na posição α de sistemas carbonílicos é uma abordagem muito versátil para a formação de novas ligações C-C e C-heteroátomo.

⁶⁴ C.A. Busacca, K.R. Fandrick, J.J. Song e C.H. Senanayake, *Adv. Synth. Catal.*, 2011, **353**, 1825.

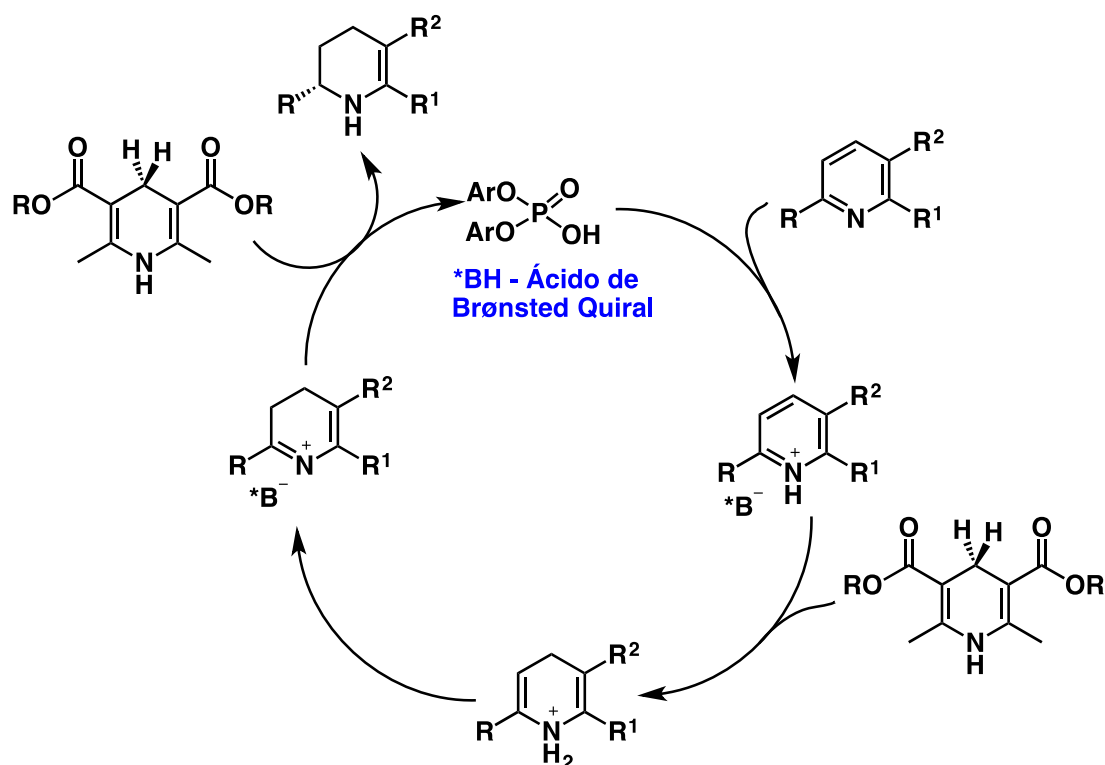


ESQUEMA 2.9 – Amina secundária catalisando a α -funcionalização de aldeídos.

O ciclo catalítico inicia-se com a condensação do catalisador (amina secundária quiral) e o aldeído, formando um íon imínio. O íon imínio aumenta a acidez dos hidrogênios α , facilitando assim a desprotonação levando a formação de uma enamina nucleofílica. Este intermediário pode reagir com a espécie eletrofílica (E), regenerando um íon imínio. Por fim, a hidrólise do íon imínio libera o produto α funcionalizado e o organocatalisador, que pode, então, realizar um novo ciclo catalítico (ESQUEMA 2.9).⁶⁵

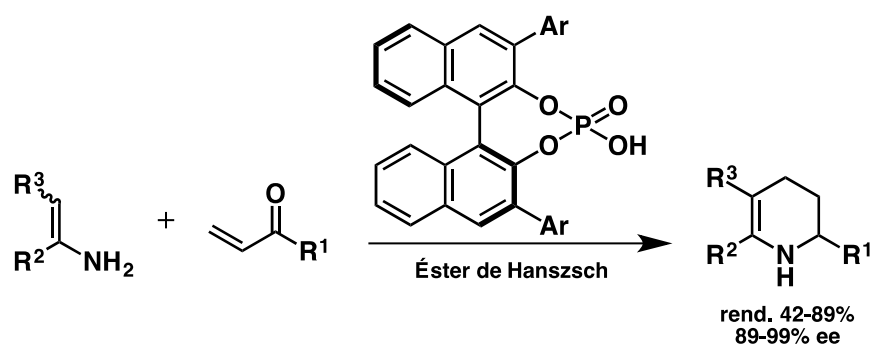
Recentemente, catalisadores baseados em Ácidos de Brønsted, como por exemplo, ácidos fosfóricos quirais, tem sido empregados em síntese assimétrica – o contra íon fosfato quiral formado atua como um intermediário induzindo elevados níveis de estereosseletividade (ESQUEMA 2.10).

⁶⁵ S. Bertelsen, K.A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 2178.



ESQUEMA 2.10 – Ciclo catalítico de hidrogenação de piridinas com ácido fosfórico quiral.

É conhecido na literatura que catalisadores baseados em Ácidos de Brønsted quirais são eficientes na ativação de iminas⁶⁶ e carbonilas funcionalizadas.⁶⁷ Um exemplo deste tipo de metodologia, pode ser visto na síntese de tetraidropiridinas e azadecalinas através de um processo organocatalisado em cascata (ESQUEMA 2.11).⁶⁸



ESQUEMA 2.11 – Síntese organocatalisada de tetraidropiridinas e azadecalinas.

⁶⁶ M. Rueping, C. Azap, E. Sugiono e T. Theissmann, *Synlett*, 2005, 2367.

⁶⁷ M. Rueping, W. Ieawsuwan, A.P. Antonchick e B.J. Nachtsheim, *Angew. Chem.*, 2007, **119**, 2143.

⁶⁸ M. Rueping e A.P. Antonchick, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 5836.

2.1.4. Reações Multicomponente (MCR)

Reações Multicomponente são definidas como reações em que três ou mais reagentes, de maneira *one-pot*, reagem por meio de várias etapas sequenciais para formar um produto que contenha - essencialmente - todos os átomos dos materiais de partida (com exceção de produtos de condensação, como H₂O, HCl, or MeOH).

Recentemente, a combinação de uma reação multicomponente (MCR) seguida de outras transformações é uma abordagem que tem se mostrado bastante promissora e poderosa na obtenção de coleções de moléculas com diversidade estrutural e complexidade molecular.⁶⁹ Naturalmente, as MCRs de escolha devem ser versáteis para que quaisquer combinações de grupos funcionais possam ser incorporados nos produtos da reação, assim criando uma vasta diversidade estrutural.⁷⁰

Nos anos 2000, Schreiber introduziu o conceito de DOS (*Diversity-Oriented Synthesis*).⁷¹ Este conceito envolve geralmente sequências curtas de reações (3 a 5 passos). Na DOS, a semelhança com o produto natural é referente à complexidade molecular, como por exemplo, estereocentros, o número e tipo de anéis ao invés de semelhança total com os análogos naturais. Schreiber afirma que para abordar alvos “não clássicos”, os compostos não devem ser muito semelhantes aos produtos naturais, uma vez que a maioria destes age apenas sobre alvos biológicos comuns.⁷²

Uma estratégia muito eficaz para aumentar a diversidade estrutural sem desenvolver novas MCRs é a combinação de MCRs existentes com reações de ciclização. Utiliza-se uma estratégia conhecida por construção/acoplamento/emparelhamento afim de obter-se maior variedade

⁶⁹ A. Dömling, *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 17.

⁷⁰ J.D. Sunderhaus *et al.*, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 4223.

⁷¹ S.L. Schreiber, *Science*, 2000, **287**, 1964.

⁷² S.L. Schreiber, *Nature*, 2009, **457**, 153.

estrutural.⁷³

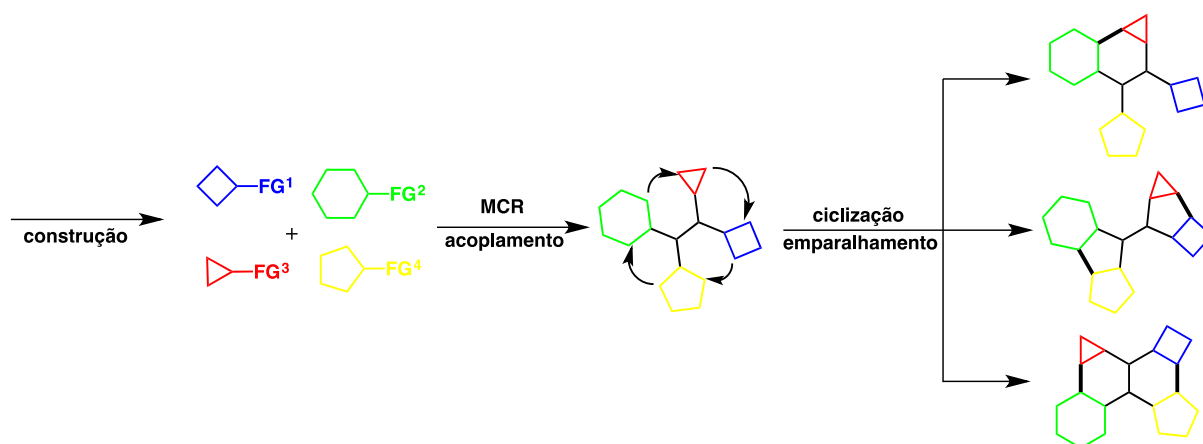
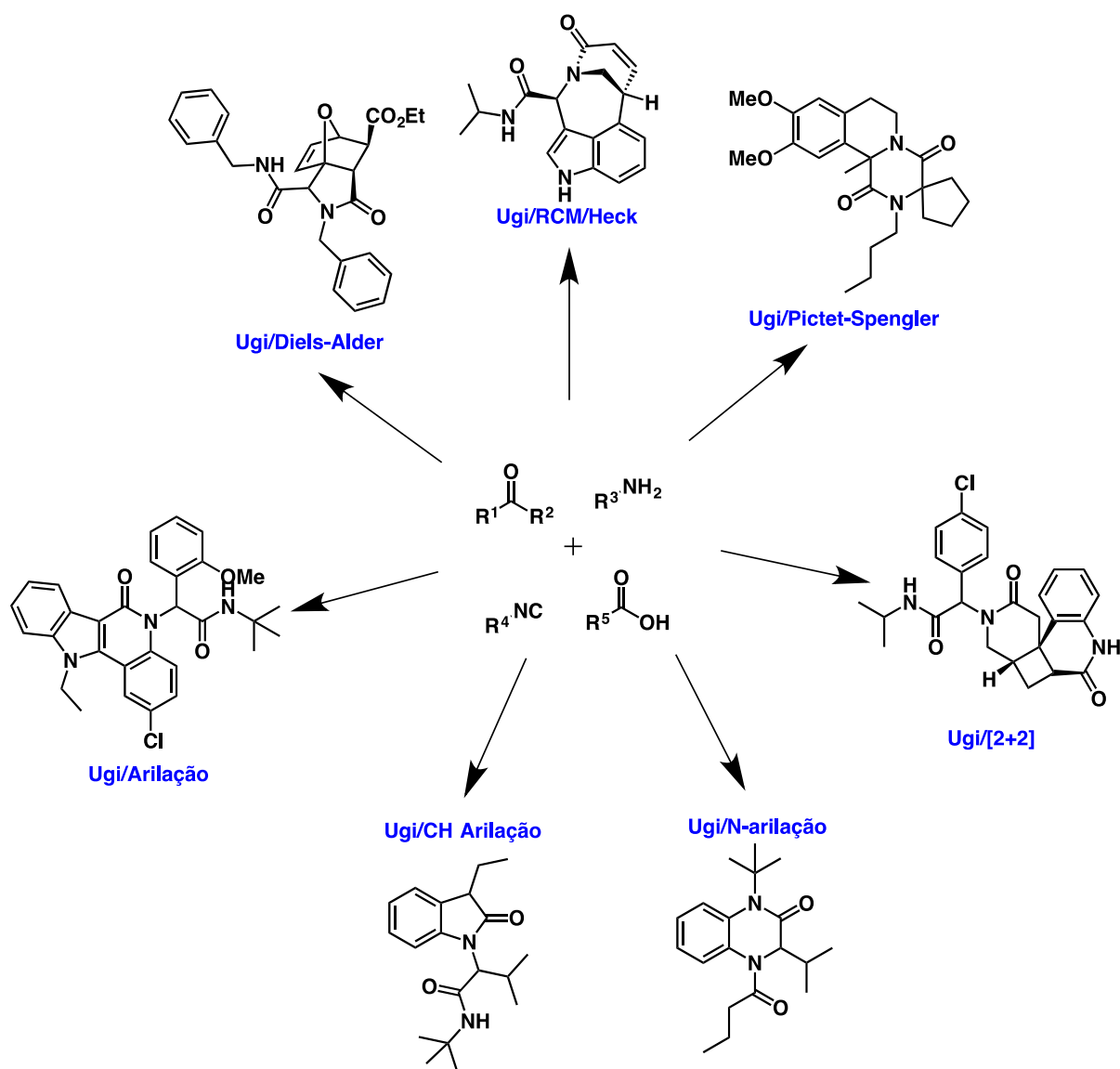


FIGURA 2.3 – Obtenção de diferentes estruturas por meio da combinação de MCRs com reações de ciclização.

Como um exemplo da eficiência desta abordagem, temos a reação de Ugi com quatro componentes (U-4CR)⁷⁴ combinada com diferentes metodologias de ciclização, tal para a síntese de uma grande variedade de compostos heterocíclicos nitrogenados (ESQUEMA 2.12).

⁷³ (a) T.E. Nielsen e S.L. Schreiber, *Angew. Chem.*, 2008, **120**, 52; (b) J.D. Sunderhaus, S.F. Martin, *Chem. Eur. J.*, 2009, **15**, 1300; (c) U.K. Sharma, N. Sharma, D.D. Vachhania e E.V. Van der Eycken, *Chem. Soc. Rev.*, 2015, **44**, 1836.

⁷⁴ (a) I. Ugi, *Angew. Chem.*, 1959, **71**, 386; (b) I. Ugi, *Angew. Chem.*, 1962, **74**, 9; (c) S. Marcaccini *et al.*, *Nat. Protoc.*, 2007, **2**, 632.



ESQUEMA 2.12 – Introdução de diversidade estrutural através de uma U-4CR (acoplamento), seguida de ciclização (emparelhamento).⁷⁵

2.1.5. Reação de Ugi e Ugi-Smiles

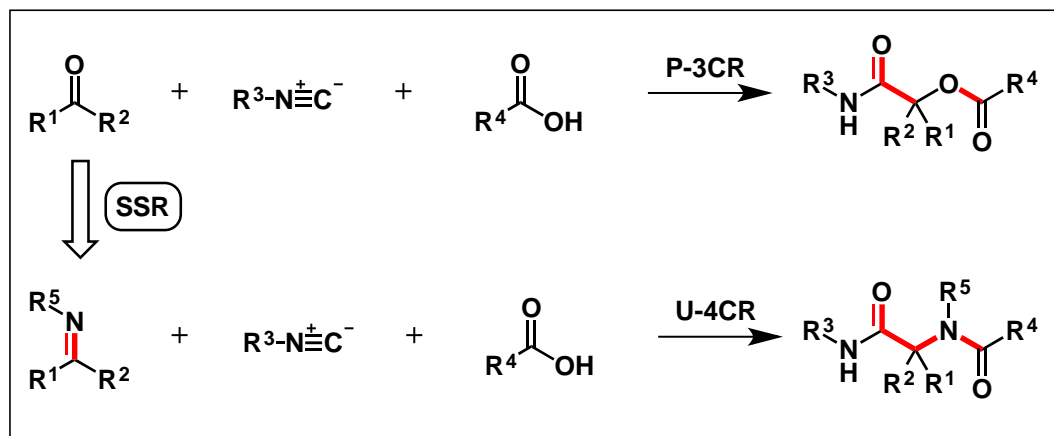
A reação de Ugi foi desenvolvida por Ivan Karl Ugi em 1959⁷⁶ por meio da modificação de um dos componentes reacionais da reação de Passerini (P-3CR), a primeira reação multicomponente baseada em isonitrila reportada.⁷⁷ A modificação realizada para desenvolvimento desta nova reação foi a troca do

⁷⁵ (a) E. Ruijter, R. Scheffelaar e R.V.A. Orru, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 6234; (b) T.J. Brocksom, A.L. Desiderá, L.C. Alves e K.T. de Oliveira, *Current Organic Synthesis*, 2015, **12**, 496.

⁷⁶ (a) I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, e C. Steinbruckner, *Angew. Chem.*, 1959, **71**, 386; (b) I. Ugi e C. Steinbruckner, *Angew. Chem.*, 1960, **72**, 267-268; (c) I. Ugi, *Angew. Chem.*, 1962, **74**, 9.

⁷⁷ M. Passerini e L. Simone, *Gazz. Chim. Ital.*, 1921, **51**, 126.

componente aldeído, utilizado na reação original, por uma imina que é gerada no meio reacional pela adição de uma amina primária. Desta forma, trata-se de uma reação de quatro componentes (multicomponente), denominada então como U-4CR (ESQUEMA 2.13).



ESQUEMA 2.13 – Comparação entre as reações de Passerini (P-3CR) e Ugi (U-4CR).

Sendo assim, a reação de Ugi é definida como a combinação entre um aldeído, uma amina primária, uma isonitrila e um ácido carboxílico formando um único produto de condensação. Por meio desta simples inserção de um reagente, foi possível aumentar a complexidade estrutural do produto formado. Atualmente, a reação de Ugi encontra-se como uma importante e poderosa ferramenta sintética, permitindo a obtenção de uma grande variedade de compostos de forma *one-pot* e sob condições reacionais brandas.⁷⁸

As primeiras aplicações e mais importantes aplicações desta reação em síntese foi no acoplamento de peptídeos e síntese de α -aminoácidos.⁷⁹ A tendência observada nos trabalhos mais recentes, baseia-se em modificações na reação original de forma a obter diferentes classes de substâncias. Diversas metodologias já desenvolvidas utilizam esta estratégia para síntese de compostos heterocíclicos,⁸⁰ como por exemplo, o trabalho publicado recentemente por

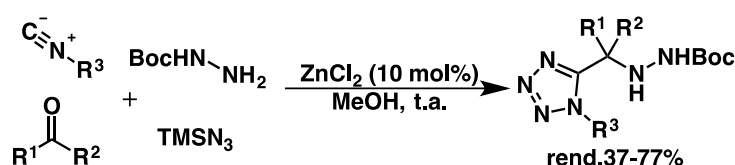
⁷⁸ *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, L. Kurti e B. Czako, Elsevier Academic Press, 2005.

⁷⁹ (a) I. Ugi, *Rec. Chem. Prog.*, 1969, **30**, 289; (b) G. Dyker, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1997, **36**, 1700.

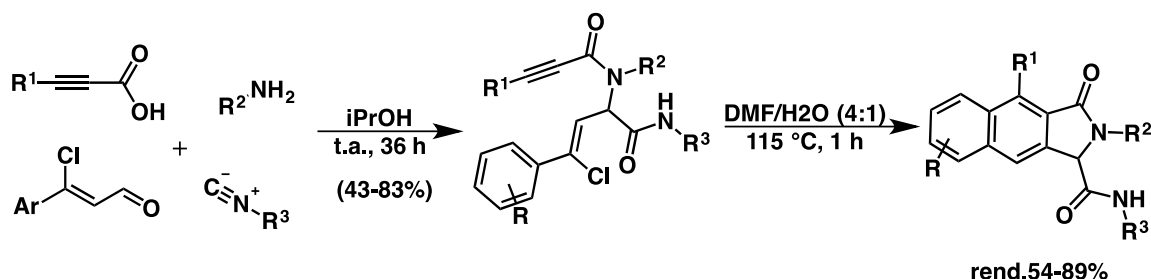
⁸⁰ (a) I. Ugi, A. Domling e B. Werner, *J. Heterocycl. Chem.*, 2000, **37**, 647; (b) S. Nerdinger e B. Beck, *Chemtracts*, 2003, **16**, 233; (c) J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 1133.

Dömling e colaboradores que, por meio da troca de um dos componentes – ácido carboxílico por azida – foi possível obter uma grande variedade de tetrazóis com rendimentos de bons a moderados (ESQUEMA 2.14a).⁸¹ Outra estratégia para síntese de heterocíclicos através da reação de Ugi e, dentro deste contexto, foi descrita por Van der Eycken e colaboradores, a qual descreve modificações posteriores do produto obtido pela reação de Ugi (ESQUEMA 2.14b). Desta forma, por meio de uma reação de Diels-Alder, benzoisoidolinonas foram formadas com bons rendimentos e alta diversidade estrutural.⁸²

(a) Dömling



(b) Van der Eycken



ESQUEMA 2.14 – Modificações na reação de Ugi para desenvolvimento de novas metodologias para síntese de heterociclos.

Por ser uma reação amplamente empregada em química combinatória e na busca por novos compostos bioativos,⁸³ há grande interesse no estudo do mecanismo desta reação. Dentro deste contexto, Neto e colaboradores empregaram ESI/MS-MS para acumular evidências experimentais sobre o mecanismo desta reação.⁸⁴ Este estudo apresenta dois possíveis caminhos

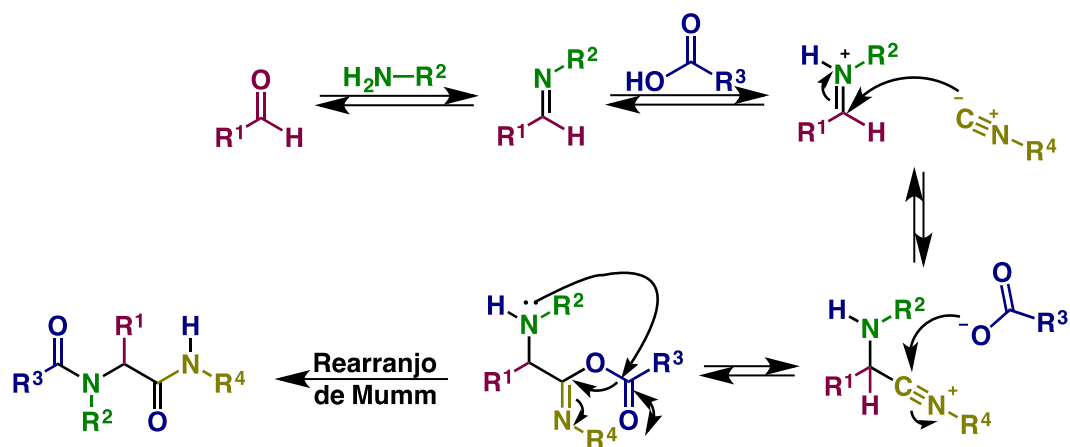
⁸¹ P. Patil, J. Zhang, K. Kurpiewska, J. Kalinowska-Thüscik e A. Dömling, *Synthesis*, 2016, **48**, 1122.

⁸² J. Huang, X. Du, K. Van Hecke, E.V. Van der Eycken, O.P. Pereshivko, V.A. Peshkov, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, 4379.

⁸³ A. Domling, *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, 1998, **1**, 1; (b) C. Hulme e V. Gore, *Curr. Med. Chem.*, 2003, **10**, 51.

⁸⁴ G.A. Medeiros, W.A. da Silva, G.A. Bataglion, D.A.C. Ferreira, H.C.B. de Oliveira, M.N. Eberlin e B.A.D. Neto, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 338.

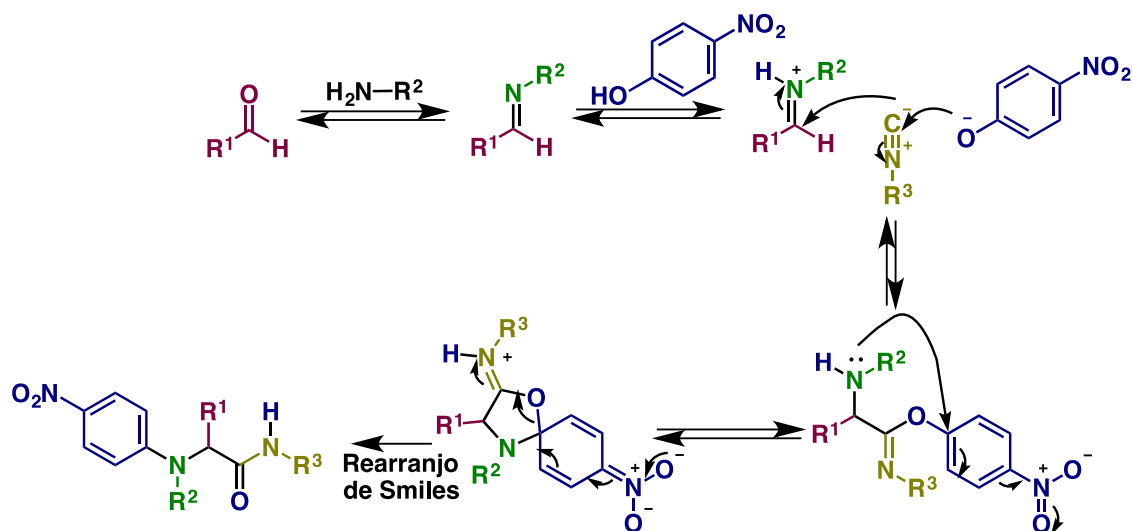
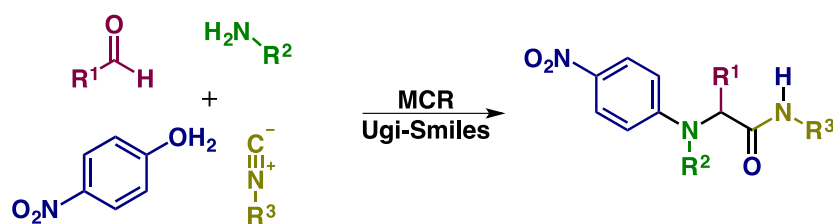
reacionais – um se inicia com o ataque nucleofílico do ácido carboxílico e por meio da detecção dos intermediários, a proposta mais consistente é o mecanismo em que ocorre primeiramente um ataque nucleofílico da isonitrila no íon imínio formado (ESQUEMA 2.15).



ESQUEMA 2.15. Mecanismo da reação de Ugi.

Dentre as modificações feitas na reação de Ugi, a mais notória foi a reportada por El Kaïm *et al*, a qual substitui o componente ácido carboxílico da reação clássica por um fenol com um grupo retirador de elétrons. Essa modificação altera a última etapa do mecanismo reacional – um rearranjo de Mumm – para um rearranjo de Smiles, dando origem a reação conhecida como Ugi-Smiles (ESQUEMA 2.16).⁸⁵

⁸⁵L. El Kaïm, L. Grimaud e J. Oble, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 7961.

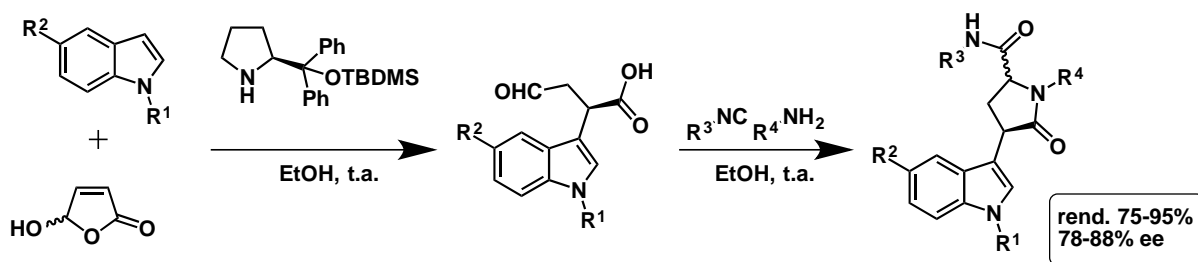


ESQUEMA 2.16 – Mecanismo da reação de Ugi-Smiles.

2.1.6. Síntese de Sistemas Cíclicos Nitrogenados Através da Combinação de Reações Organocatalisadas Seguidas de MCRs

Como já citado, as reações multicomponentes clássicas - como, por exemplo, as reações de Ugi e Passerini - tem como uma desvantagem o baixo controle do curso estereoquímico. Entretanto as variações intramoleculares mostram-se promissoras. Essa característica pode ser observada na síntese de pirrodilinas via reação de Friedel-Crafts organocatalisada seguida por uma reação multicomponente de Ugi.⁸⁶

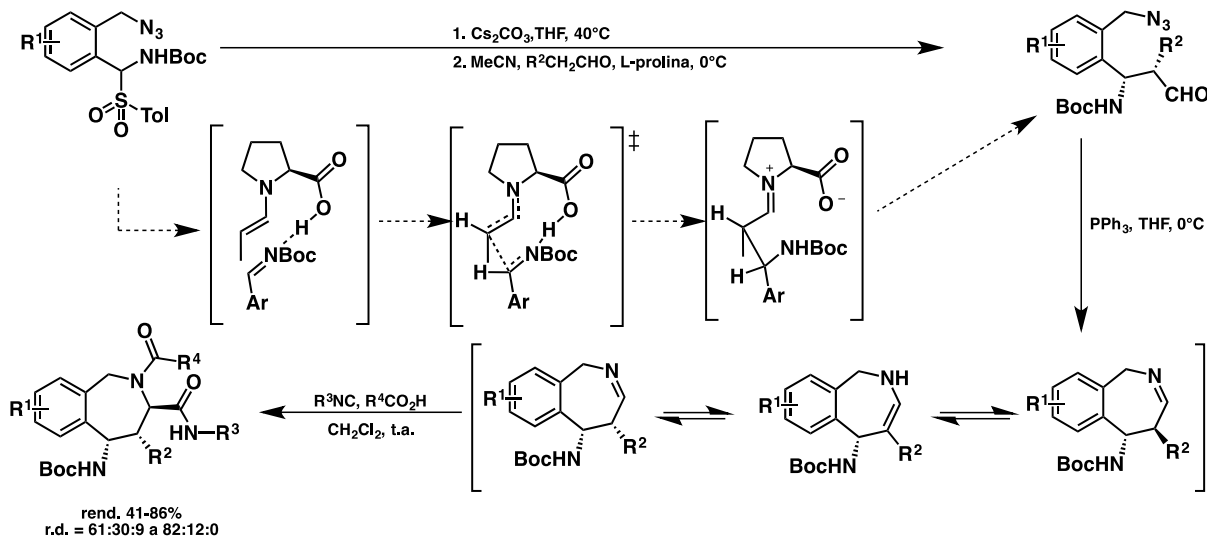
⁸⁶ E. Riguet, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 8143.



ESQUEMA 2.17. Síntese de pirrodilinas via reação de Friedel-Crafts/Ugi.

A combinação destas duas metodologias demonstrou ser eficiente, em uma primeira etapa, introduzem quiralidade à molécula com uma reação organocatalisada, em seguida a complexidade e diversidade estrutural é aumentada por meio de uma reação multicomponente.

Nos últimos anos, um trabalho interessante foi publicado por Banfi *et al.*, pela combinação de reações multicomponente com organocatalíticas. O trabalho relata a síntese de 2-benzazepinas via uma reação de Mannich organocatalisada e uma reação de Staudinger aza-Wittig–Ugi–Joullié.⁸⁷



ESQUEMA 2.18 – Síntese de 2-benzazepinas via uma reação de Mannich organocatalisada–SAW (Staudinger aza-Wittig)–Ugi–Joullié.

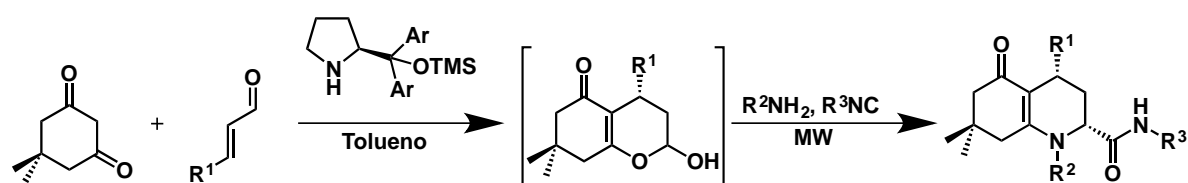
As boas diastereosseletividade e enantiosseletividade, além da variedade de compostos que foram sintetizados neste trabalho são resultados que

⁸⁷ L. Moni, A. Basso, L. Banfi, A. Galatini, M. Spallarossa e R. Riva, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 339.

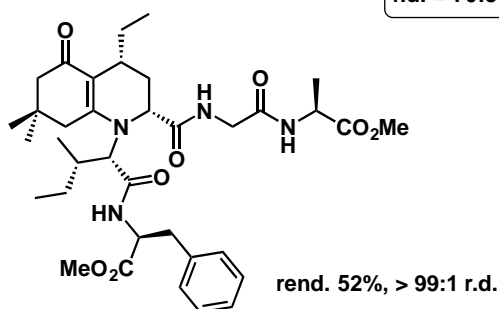
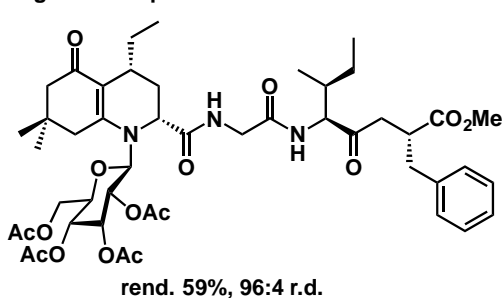
evidenciam a eficiência das combinações destas metodologias.

Graças à possibilidade de se utilizar organocatálise via enamina e/ou íon imínio, onde, aldeídos são frequentemente empregados, a funcionalização ocorre na posição α (aldeídos saturados) ou β (aldeídos insaturados) dos sistemas carbonílicos. A grande vantagem dessa metodologia é que mesmo após a adição, a função aldeído persiste intacta, e, então, pode ser futuramente oxidada, reduzida ou funcionalizada. Contudo, estes aldeídos quirais funcionalizados são interessantes materiais de partida para reações multicomponente.⁸⁸

Em um trabalho publicado recentemente, foi reportada uma metodologia que combina uma reação organocatalisada com uma MCR na síntese de anéis piperidínicos com alta estereosseletividade.⁸⁹ Esse trabalho envolve uma adição conjugada de compostos dicarbonílicos a aldeídos α,β -insaturados, seguida de uma reação multicomponente intramolecular de três componentes e quatro centros (ESQUEMA 2.19).



Alguns exemplos sintetizados:



rend. 52-75%
94-97% ee
r.d. = 70:30 a >99:1

ESQUEMA 2.19 – Síntese one-pot de hidroquinolin-6-onas utilizando organocatálise e MCR.

Os dados fornecidos pelo ESQUEMA 2.19 mostram que, de um ponto de vista sintético, esta abordagem pode ser considerada um protocolo para obtenção de hidroquinolin-6-onas enantiomericamente enriquecidas - integrando

⁸⁸ L. Banfi, A. Basso, L. Moni, R. Riva, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014,1989.

⁸⁹ R. Echmendía, A.F. De La Torre, J.L. Monteiro, M. Pila, A.G. Corrêa, B. Westermann, D.G. Rivera, M.W. Paixão, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 7621.

até quatro fragmentos moleculares em uma única estrutura. A possível variação dos componentes da reação leva a grande nível de diversidade molecular.

2.2. Objetivos

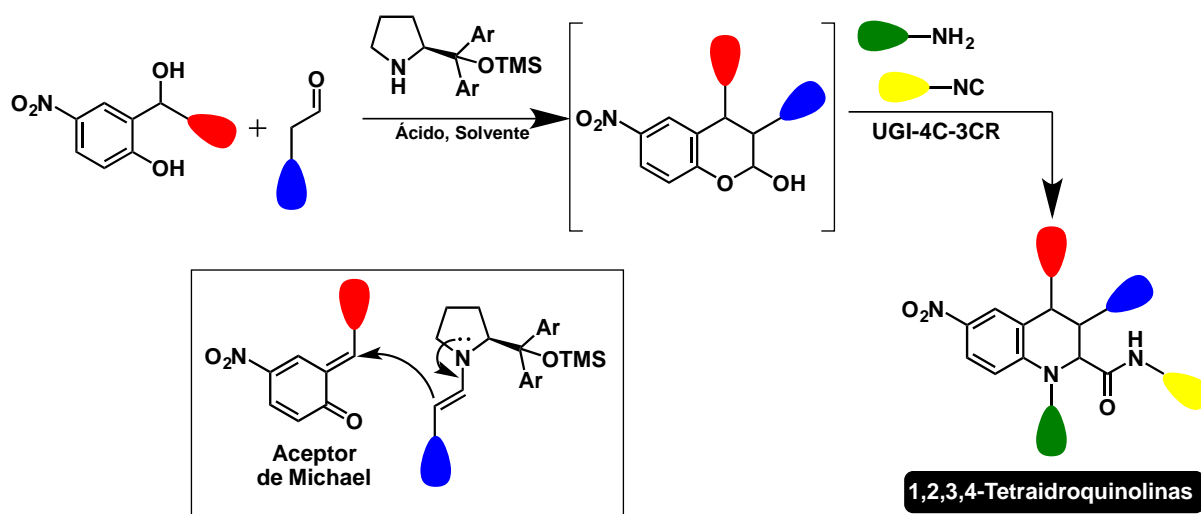
Devido à necessidade do desenvolvimento de metodologias que permitam de maneira rápida, econômica e eficiente a construção de compostos de elevado valor agregado, os principais objetivos deste sub-projeto são:

- ❖ Desenvolver uma nova metodologia para síntese de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas, com alta diversidade estrutural e potencial aplicação como inibidores de sistemas biológicos;
- ❖ Empregar o conceito de “*Natural Product Inspired Diversity Oriented Synthesis*” através da combinação de métodos organocatalíticos e reações multicomponente;

2.3. Resultados e Discussão

2.3.1. Proposta

A metodologia proposta nesse projeto baseia-se na combinação de uma reação de Michael organocatalisada e uma reação multicomponente do tipo Ugi-Smiles-3-Componentes-4-Centros (Ugi-4C-3CR). Almejando obter uma variedade de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas polissubstituídas com elevado grau de diversidade estrutural de maneira *one-pot* (ESQUEMA 2.20).

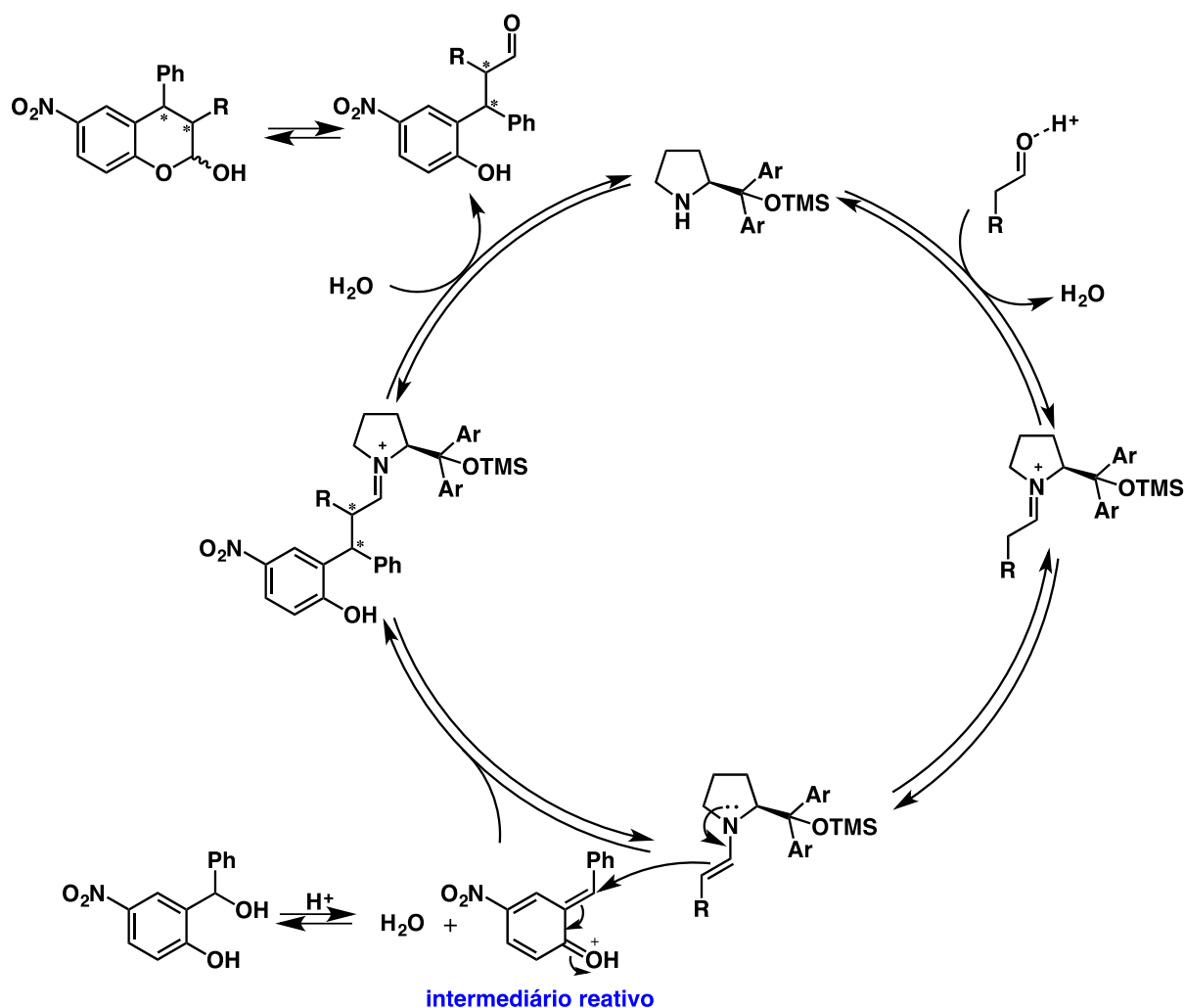


ESQUEMA 2.20 – Metodologia proposta para síntese de 1,2,3,4-Tetraidroquinolinas.

A primeira etapa reacional – reação organocatalítica – processa-se com a formação de uma enamina que reage com um aceptor de Michael, gerado *in situ*, por meio de uma adição conjugada (ESQUEMA 2.21).

Cabe salientar que a aplicação destes intermediários reativos já se encontra descrita na literatura, sendo bastante empregada em reações de cicloadição [4+2], contudo os exemplos como aceptores de Michael ainda são escassos.⁹⁰

⁹⁰ J. Zhou, M.-L. Wang, X. Gao, G.-F. Jiang e Y.-G. Zhou, *Chem. Commun.*, 2017, **53**, 3531; (b) K. Gebauer, F. Reuß, M. Spanka e C. Schneider, *Org. Lett.*, 2017, **19**, 4588.



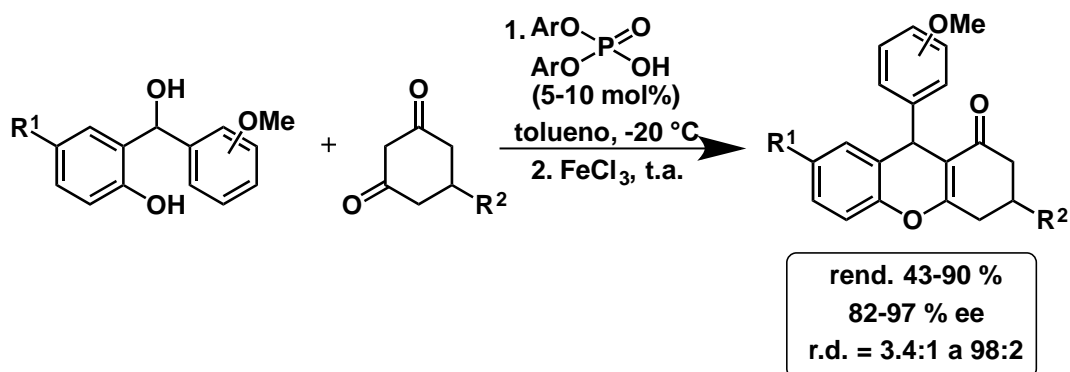
ESQUEMA 2.21 – Mecanismo reacional da nova metodologia proposta para a síntese dos intermediários hemicetais.

Recentemente, vários relatos foram reportados, em especial, destacam-se a adição conjugada com enamidas,⁹¹ compostos dicarbonílicos,⁹² além de reações de Friedel-Crafts com indóis e naftóis⁹³ empregando organocatálise não covalente. Neste contexto, um trabalho interessante foi reportado por Rueping *et al.* – nesta metodologia, os intermediários são gerados *in situ* e reagem com compostos dicarbonílicos, tendo como finalidade a síntese tetrahydroxantenos (ESQUEMA 2.22). Diferentemente das metodologias até então reportadas, a estratégia adotada visa avaliar o controle do curso estereoquímico através do emprego da organocatálise via enamina.

⁹¹ S. Saha e C. Schneider, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 648.

⁹² O. El-Sepelgy, S. Haseloff, S.K. Alamsetti e C. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 7923.

⁹³ S. Saha, S.K. Alamsetti e C. Schneider, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 1461.

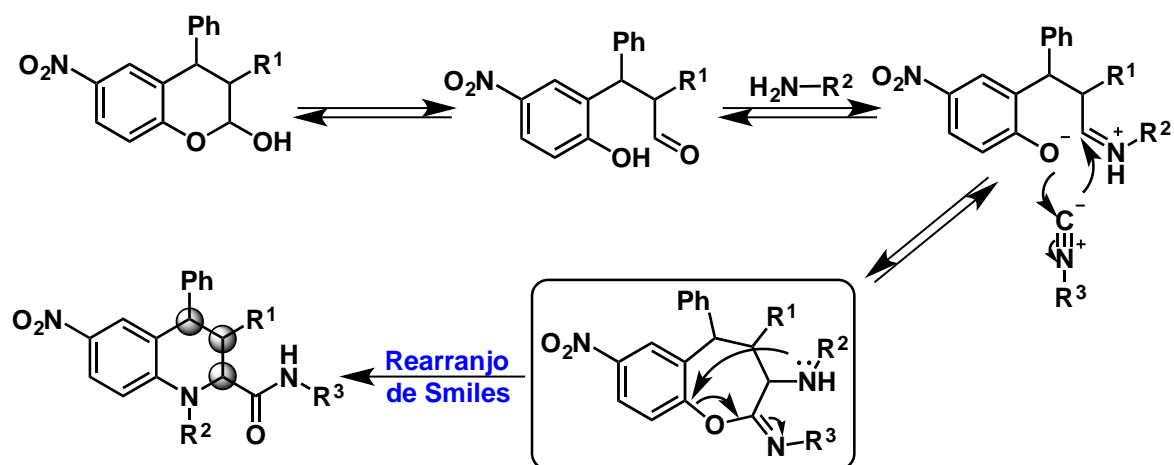


ESQUEMA 2.22 – Síntese assimétrica de tetrahidroxantenos por Rueping et al.

Na segunda etapa reacional da proposta, visando aumentar a complexidade e diversidade estrutural dos produtos formados, o hemicetal foi submetido a uma reação multicomponente tipo Ugi-Smiles-3-Componentes-4-Centros.

Em relação ao mecanismo desta reação, primeiramente ocorrerá a pré-formação da imina pela condensação entre amina e o aldeído. Na sequência, o fenol protonará a imina, formando um íon imínio (*a presença de um grupo retirador de elétrons, neste caso o grupo nitro, aumenta a acidez do hidrogênio fenólico, facilitando essa protonação*). Em seguida, ocorre a adição do oxigênio do fenolato ao carbono da isonitrila, que ataca o íon imínio formado. Por fim, ocorre, um ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio da amina ao carbono do anel benzílico, esta etapa reacional é conhecida como rearranjo do tipo Smiles, levando à formação da tetrahydroquinolina (ESQUEMA 2.23).

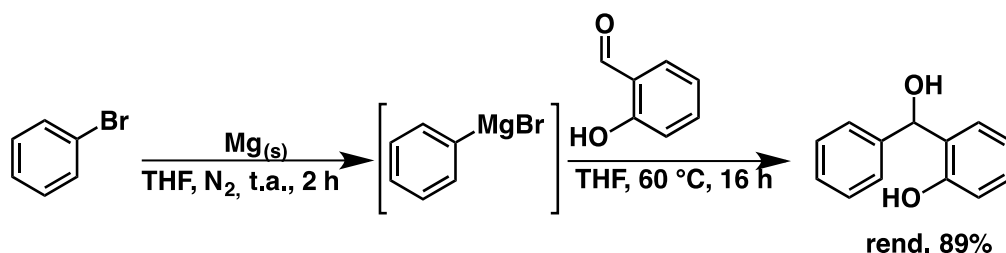
Esta reação tem como fator importante o rearranjo de Smiles ser uma etapa irreversível. O mecanismo desta reação mostra que o grupo nitro tem duas importantes funções: desencadear ativação da imina (pela protonação) e facilitar o rearranjo de Smiles, que é a etapa chave da reação.



ESQUEMA 2.23 – Mecanismo da reação tipo Ugi-Smiles.

2.3.2. Síntese do Material de partida

O trabalho foi iniciado pela preparação do material de partida, o qual foi posteriormente empregado como modelo na otimização da etapa organocatalisada. O substrato foi sintetizado por meio de uma reação de Grignard entre o brometo de fenilmagnésio gerado *in situ* – a partir de magnésio metálico e bromobenzeno – e o salicilaldeído em THF (ESQUEMA 2.24), conforme metodologia já descrita na literatura,⁹⁴ desta forma, foi possível obter o substrato com bom rendimento.



ESQUEMA 2.24 – Síntese do substrato.

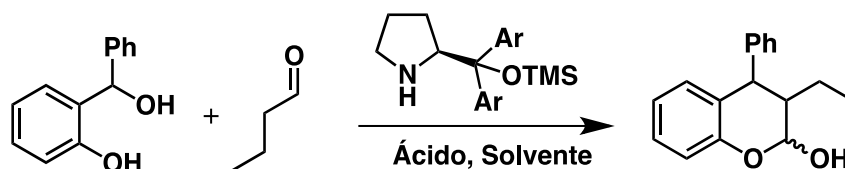
2.3.3. Otimização da catálise via enamina

Com o material de partida em mãos, iniciou-se a investigação da

⁹⁴M.P. Storz, G. Allegretta, B. Kirsch, M. Empting e R.W. Hartmann, *Org. Biomol. Chem.*, 2014, **12**, 6094.

etapa organocatalisada. Primeiramente, avaliamos o efeitos de diferentes parâmetros nas condições reacionais, tais como solvente, ácido, temperatura, e quantidade de aldeído. Para isto, utilizou-se como reação modelo o substrato sintetizado, butiraldeído e o catalisador de Jørgensen (TABELA 2.1).

TABELA 2.1 - Otimização da reação de Michael organocatalisada

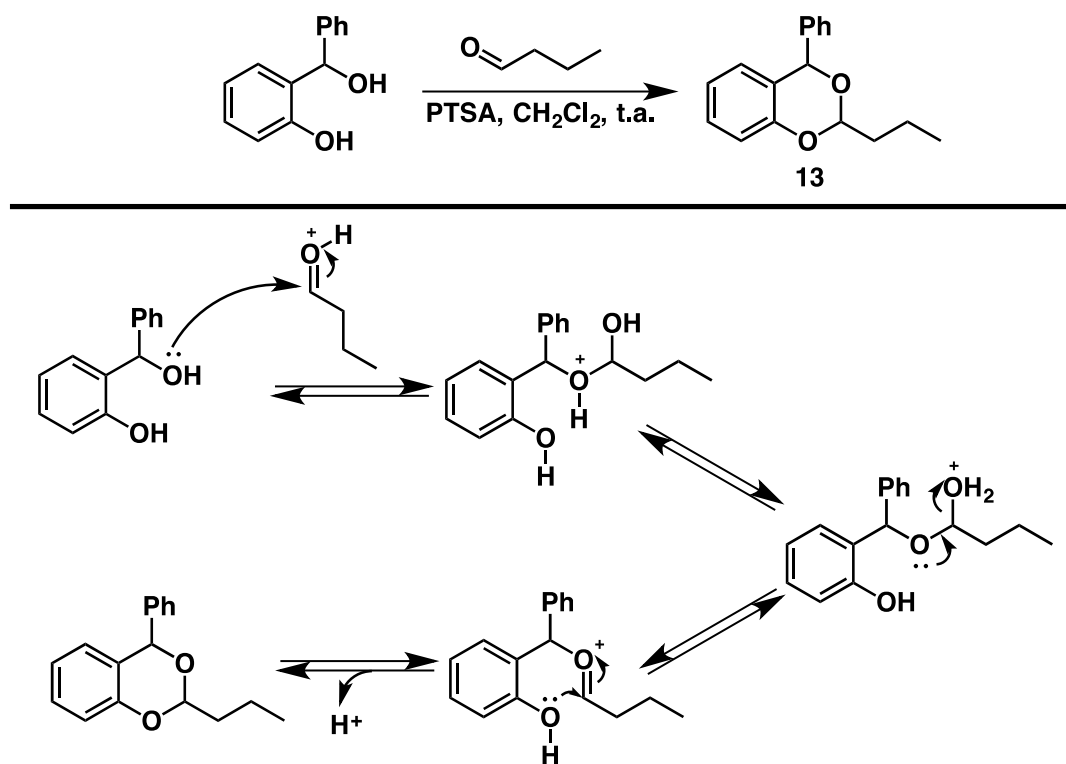


Entrada ^a	Eq. de aldeído	Solvente	Ácido	t (h)	T (°C)	Rend. (%)
1	1,2	CHCl ₃	PhCOOH	63	t.a.	-
2	1,2	CHCl ₃	3,5-NO ₂ PhCOOH	93	t.a.	-
3	1,2	CHCl ₃	PhCOOH	63	60	-
4	1,2	tolueno	3,5-NO ₂ PhCOOH	24	60	Traços ^b
5	1,2	tolueno	PhCOOH	12 0	t.a.	-
6	2,0	tolueno	3,5-NO ₂ PhCOOH	5	60	Traços ^b
7 ^c	2,0	CH ₂ Cl ₂	3,5-NO ₂ PhCOOH	22	t.a.	Traços ^b
8	2,0	CH ₂ Cl ₂	PTSA	2	t.a.	53% ^d

(a) Condições reacionais: 0,2 mmol do carbinol, catalisador de Jørgensen (20 mol%), co-catalisador ácido (40 mol%), 1,0 mL de solvente; (b) Detectado por GC/MS; (c) Após 20h aqueceu-se a reação e após 1h adicionou-se PTSA (20 mol%); (d) Detectado por RMN.

Os resultados obtidos indicam que a força do ácido é um fator determinante para a ocorrência de reação, uma vez que os ácidos benzóicos (TABELA 2.1, entradas 1 a 6) não demonstraram nenhuma reatividade, utilizou-

se um ácido mais forte, o ácido *p*-toluenosulfônico (PTSA). Neste caso (TABELA 2.1, entrada 8), pode-se obter um rendimento razoável (53%), entretanto, após isolamento e caracterização por RMN, verificou-se que o composto obtido é isômero do produto desejado, sendo este formado por meio da reação de cetalização do substrato, dando origem ao composto **13** (ESQUEMA 2.25). Sendo assim, esta abordagem não se mostrou eficaz para síntese dos hemicetais de interesse, uma vez que o ácido ativa o aldeído em detrimento do substrato.

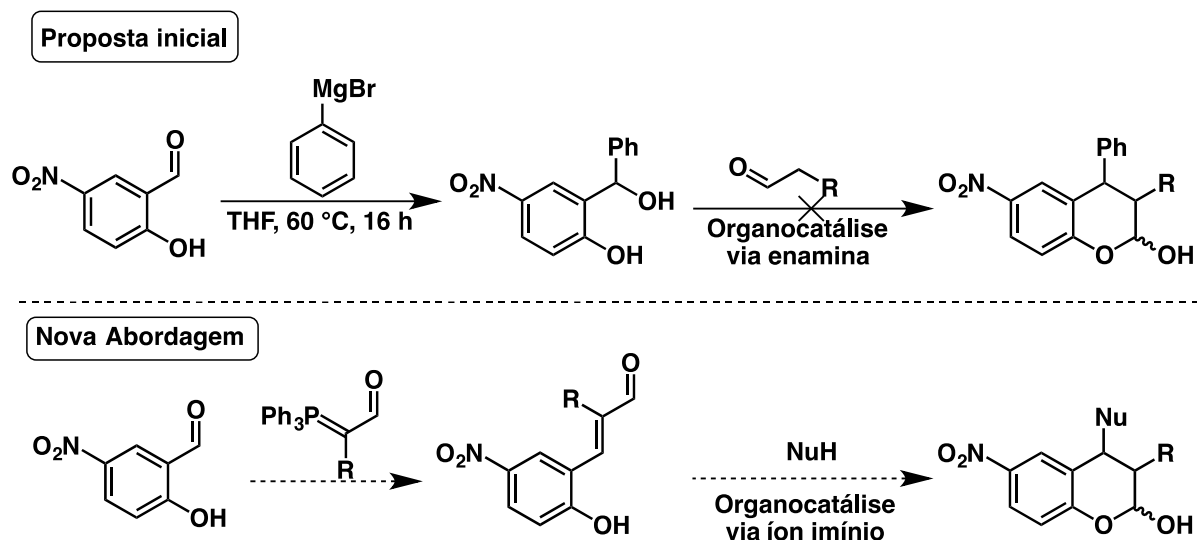


ESQUEMA 2.25 – Formação de produto colateral 13.

2.3.4. Nova proposta sintética

Uma vez que a proposta inicial não se mostrou eficiente para síntese do hemicetal, realizou-se uma nova análise retrossintética com o objetivo de obter a mesma classe de hemicetais. Para esse fim e através de uma adição de Michael organocatalisada a 5-nitro-2-hidroxicinamaldeídos⁹⁵ os mesmos núcleos poderiam ser obtidos (ESQUEMA 2.26).

⁹⁵L. Lyu, M.Y. Jin, Q. He, H. Xie, Z. Bian e J. Wang, *Org. Biomol. Chem.*, 2016,**14**, 8088.



ESQUEMA 2.26 – Proposta inicial e nova abordagem síntese para síntese dos hemicetais.

2.3.5. Resultados iniciais da nova abordagem

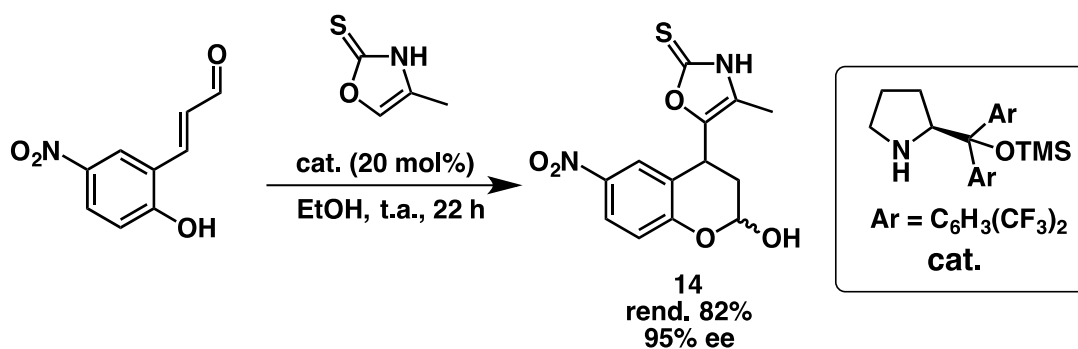
Com a nova proposta sintética elaborada, elegeu-se como nucleófilo para o início dos estudos a 4-metil-1,3-oxazolina-2-tiona. A escolha deste composto é justificada pelo interesse de nosso grupo de pesquisa em estudar a reatividade deste nucleófilo frente a diferentes sistemas reacionais. Alguns desses estudos já foram tema de dissertação de mestrado,⁹⁶ tese de doutorado⁹⁷ e recentemente teve um trabalho publicado.⁹⁸

As condições reacionais empregadas para esta reação foram semelhantes ao protocolo desenvolvido por outro trabalho do nosso grupo de pesquisa – o qual teve como tema: adição enantiosseletiva destes nucleófilos a aldeídos α,β -insaturados – e, felizmente, foi possível, por meio de pequenas alterações na metodologia, sintetizar o hemicetal **14** com bons rendimento e enantiosseletividade (ESQUEMA 2.27).

⁹⁶ MATSUO, B.T. Organocatálise Assimétrica e Sistemas Vinílicos: Adição de 1,3-Oxazolina-2-Tionas a Aldeídos α, β -Insaturados. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, 2017. Dissertação de mestrado.

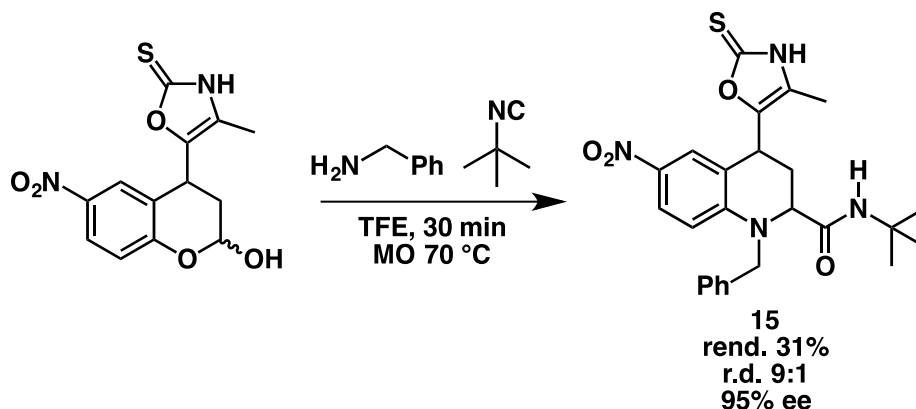
⁹⁷ POZZI, L.V.S., Reações de Adição Conjugadas de 1,3-Oxazolin-2-Tionas Empregando Organocatálise. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, 2016. Tese de doutorado.

⁹⁸ S. Silva, B.T. Matsuo, R.C. da Silva, L.V. Pozzi, A.G. Correa, P. Rollin, J. Zukerman-Schpector, M.A.B. Ferreira e M.W. Paixão, *J. Org. Chem.*, 2018, **83**, 1701.



ESQUEMA 2.27 – Síntese enantiosseletiva do composto 14.

Após a síntese do hemiacetal, verificou-se a reatividade deste frente à reação multicomponente e, conforme ESQUEMA 2.28, foi possível sintetizar, sob condições reacionais já utilizadas pelo nosso grupo de pesquisa em outro trabalho, o núcleo 1,2,3,4-tetraidroquinolínico **15**. Apesar do baixo rendimento, este resultado se mostrou muito interessante, uma vez que houve a formação do produto com excelentes resultados de estereosseletividade (r.d. 9:1 e 95% ee).

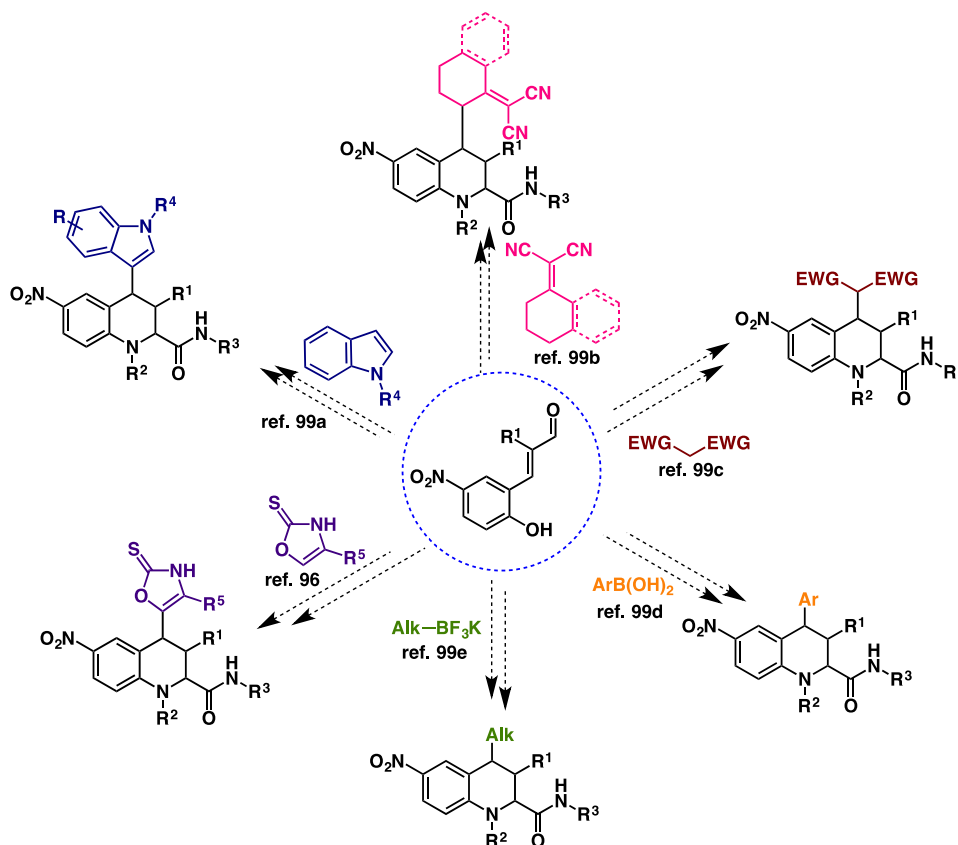


ESQUEMA 2.28 – Reação tipo Ugi-Smiles-3-Componentes-4-Centros (U-4C-3CR).

2.4. Conclusão

A partir dos resultados obtidos no trabalho, pode-se concluir que a proposta inicial não se mostrou eficiente para transformação desejada, uma vez que apenas o produto de acetalização foi obtido.

A nova estratégia sintética se mostrou uma alternativa promissora para obtenção enantiosseletiva de tetraidroquinolinas com alto grau de complexidade e diversidade estrutural. Este trabalho, apesar de em estágio inicial, abre possibilidade de diversas funcionalizações, uma vez que existem diversos protocolos para adição de nucleófilos a aldeídos α,β -insaturados que podem ser empregados afim de expandir a variedade estrutural dos produtos formados (ESQUEMA 2.29).⁹⁹



ESQUEMA 2.29. Síntese divergente de grande variedade de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas.

⁹⁹ (a) S.H. Gwon, S. Kim, S.-G. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2011, **32**, 4163; (b) J.-W. Xie, L. Yue, D. Xue, X.-L. Ma, Y.-C. Chen, Y. Wu, J. Zhu, J.-G. Deng, *Chem. Commun.*, 2006, 1563; (c) Y. Lee, S.W. Seo, S.-G. Kim, *Adv. Synth. Catal.*, 2011, **353**, 2671; (d) K.-S. Choi e S.-G. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 5203; (e) S. Lee e D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 15438.

3. Referências

- [1] SAINI, M.S.; KUMAR, A.; Dwivedi, J. & Singh, R., “A review: biological significances of heterocyclic compounds” *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, **4** : 66, 2013.
- [2] WERMUTH, C.G.; GANELLIN, C.R.; LINDBERG, P.; MITSCHER, L.A. “Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998)” *Pure and Applied Chemistry*, **70** : 1129, 1998.
- [3] IUPAC GOLD BOOK – HETEROCYCLIC COMPOUNDS. IUPAC. Disponível em: <<https://goldbook.iupac.org/html/H/H02798.html>>. Acesso em: 08 de fev. 2018.
- [4] AL-MULLA, A. “A Review: Biological Importance of Heterocyclic Compounds” *Der Pharma Chemica*, **9** : 141, 2017.
- [5] (a) SAUER, A.C.; LEAL, J.G.; STEFANELLO, S.T.; LEITE, M.T.B.; SOUZA, M.B.; SOARES, F.A.A.; RODRIGUES, O.E.D. & DORNELLES, L., “Synthesis and antioxidant properties of organosulfur and organoselenium compounds derived from 5-substituted-1,3,4-oxadiazole/thiadiazole-2-thiols” *Tetrahedr. Lett.*, **58** : 87, 2016; (b) BELLAM, M.; GUNDLURU, M.; SARVA, S. & CHADIVE, S. “Synthesis and antioxidant activity of some new N-alkylated pyrazole-containing benzimidazoles” *Chem. Heterocycl. Compd.*, **53** : 173, 2017.
- [6] (a) MOLNAR, M.; PAVIC, V.; SARKANJ, B.; CACIC, M.; VUKOVIC, D. & KLENKAR, J. “Mono-and bis-dipicolinic acid heterocyclic derivatives—thiosemicarbazides, triazoles, oxadiazoles and thiazolidinones as antifungal and antioxidant agents” *Heterocycl. Commun.*, **23** : 35, 2017; (b) CHITRA, C.; SUDARSAN, S.; SAKTHIVEL, S. & GUHANATHAN, S. “Indole-3-acetic acid/diol based pH-sensitive biological macromolecule for antibacterial, antifungal and antioxidant applications” *Int. J. Biol. Macromol.*, **95** : 363, 2017; (c) WAHBI, H.I.; ISHAK, C.Y.; KHALID, A. & ADLAN, T. “Inverse virtual screening of some new pyrazolo-[1,5-a]pyrimidine; 4,6-dihetarylpyrimidin-2-amine and ethyl 2-oxo-4,6-di(hetar-2-yl)cyclohex-3-encarboxylate heterocyclic

compounds from 1,3-dihetaryl-2-propen-1-one” *Int. J. Pharm. Phytopharmacol. Res.*, **4** : 13, 2014.

[7] (a) ANA, S.F. & LUMINITA, B., *Mol. Divers.*, **21** : 437, 2017; (b) WANG, W.; ZHOU, Y.; PENG, H.; HE, H. & LU, X. “Synthesis and herbicidal activity of α -[(substituted phenoxybutyryloxy or valeryoxy)]alkylphosphonates and 2-(substituted phenoxybutyryloxy)alkyl-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaphosphinan-2-one containing fluorine” *J. Fluor. Chem.*, **193** : 8, 2017.

[8] (a) ABBASS, A.F. & ZIMAM, E.H. “Synthesis, characterization and study biological activity of some new pyrimidine and 1,2,3,4-tetrazole derivatives based on sulfadiazine” *Int. J. ChemTech Res.*, **9** : 206, 2016; (b) DENG, Y.; SUN, C.; HUNT, D.K.; FYFE, C.; CHEN, C.L.; GROSSMAN, T.H.; SUTCLIFFE, J.A. & XIAO, X.Y. “Heterocyclyl tetracyclines. 1. 7-trifluoromethyl-8-pyrrolidinyltetracyclines: potent, broad spectrum antibacterial agents with enhanced activity against *pseudomonas aeruginosa*” *J. Med. Chem.*, **60** : 2498, 2017; (d) NARSIMHA, S.; BATTULA, K. & REDDY, N.V. “Design, synthesis, and biological evaluation of novel substituted imidazo[2,1-a]isoindole derivatives as antibacterial agents” *Synth. Commun.*, **47** : 928, 2017.

[9] (a) GOHMA, S. M.; EL-HASHASH, M. A.; EDREES, M. M. & EL-ARAB, E.E. “Synthesis, characterization, and molecular docking of novel bis-thiazolyl thienothiophene derivatives as promising cytotoxic antitumor drug” *J. Heterocycl. Chem.*, **54** : 2686, 2017; (b) FERRAND, G.; DUMAS, H.; DEPIN, J.C. & QUENTIN, Y. “Synthesis and potential antiallergic activity of new pteridinones and related compounds” *Eur. J. Med. Chem.*, **31** : 273, 1996; (c) ZHANG, Z. & YU, B. “Total synthesis of the antiallergic naphtho- α -pyrone tetraglucoside, cassiaside C₂, isolated from *Cassia* seeds” *J. Org. Chem.*, **68** : 6309, 2003.

[10] LAMBERTH, C. & DINGES, J. (eds) *Bioactive Heterocyclic Compound Classes: Agrochemicals*, Wiley-VCH: Weinheim, 2012.

[11] BALABAN, A.T.; ONICIU, D.C. & KATRITZKY, A.R. “Aromaticity as a cornerstone of heterocyclic chemistry” *Chem. Rev.*, **104** : 2777, 2004.

- [12] (a) MARTINS, M.A.P.; CUNICO, W.; PEREIRA, C.M.P.; FLORES, A.F.C.; BONACORSO, H.G. & ZANATTA, N. "4-Alkoxy-1,1,1-trichloro-3-alken-2-ones: Preparation and applications in heterocyclic synthesis" *Curr. Org. Synth.*, **1** : 391, 2004; (b) DRUZHININ, S.V.; BALENKOVA, E.S. & NENAJDENKO, V.G. "Synthesis of 1,1,1-trifluorobut-3-yn-2-ones and their reactions with N-nucleophiles" *Tetrahedron*, **63** : 7753, 2007; (c) MARTINS, M.A.P.; FRIZZO, C.P.; MOREIRA, D.N.; ZANATTA, N. & BONACORSO, H.G. "Ionic liquids in heterocyclic synthesis" *Chem. Rev.*, **108** : 2015, 2008.
- [13] (a) MARTINS, M.A.P.; FRIZZO, C. P.; MOREIRA, D. N. BURIOL, L. & MACHADO, P. "Solvent-free heterocyclic synthesis" *Chem. Rev.*, **109** : 4140, 2009; (b) ISAMBERT, N.; DUQUE, M.M.S.; PLAQUEVENT, J.-C.; GENISSON, Y.; RODRIGUEZ, J. & CONSTANTIEUX, T. "Multicomponent reactions and ionic liquids: a perfect synergy for eco-compatible heterocyclic synthesis" *Chem. Soc. Rev.*, **40** : 1347, 2011; (c) SHARMA, U. K.; SHARMA, N.; VACHHANI, D. D. & VAN DER EYCKEN, E. V. "Metal-mediated post-Ugi transformations for the construction of diverse heterocyclic scaffolds" *Chem. Soc. Rev.*, **44** : 1836, 2015.
- [14] (a) LUO, F.T. & HSIEH, L.C. "Novel chlorotrimethylsilane catalyzed stereoselective deconjugation of β -bromo (or iodo) substituted α,β -unsaturated acyclic ketone" *Tetrahedron Lett.*, **35** : 9585, 1994; (b) HUA, R.; ONOZAWA, S. & TANAKA, M. "Rhodium-catalyzed nondecarbonylative addition reaction of $\text{ClCOCOC}_2\text{H}_5$ to alkynes" *Chem. Eur. J.*, **11** : 3621, 2005; (c) DOYLE, M.P.; DEVIA, A.H.; BASSETT, K.E.; TERPSTRA, J.W. & MAHAPATRO, S.N. "Unsymmetrical alkenes by carbene coupling from diazirine decomposition in the presence of diazo compounds" *J. Org. Chem.*, **52** : 1619, 1987; (d) PAVLIK, J. W.; LOWELL, J.A. & ERVITHAYASUPORN, V. "Synthesis of 3-phenyl-5-(trifluoromethyl)isoxazole and 5-phenyl-3-(trifluoromethyl)isoxazole" *J. Heterocyclic Chem.*, **42** : 1253, 2005.

- [15] POHLAND, A. E. & BENSON, W.R. “ β -Chlorovinyl Ketones” Chem. Rev., **66** : 161, 1966.
- [16] GADZHILI, R.A.; ALIEV, A.G.; NADZHAFOVA, R.A. & IBRAGIMOV, R.I. “Interaction of 3-Chloro-2-halopropenyl Ketones with β -Aminocrotonic Acid Ethyl Ester” Chem Heterocycl Compd, **41** : 1009, 2005.
- [17] KOBELEVSKAYA, V.A.; LARINA, L.I.; POPOV, A.V.; RUDYAKOVA, E.V. & LEVKOVSKAYA, G.G. “Synthesis and structure of 1-*tert*-butyl-substituted 3(5)-alkylpyrazoles from 2-chlorovinyl ketones” Russ. J. Org. Chem., **51** : 231, 2015.
- [18] KIM, H.Y. & OH, K. “1,3-dienones and 2H-pyran-2-ones from soft α -vinyl enolization of β -chlorovinyl ketones: Defined roles of Brønsted and Lewis base” Org. Lett., **17** : 6254, 2015.
- [19] YANG, X.; WANG, Y.; HU, F.; KAN, X.; YANG, C.; LIU, J.; LIU, P. & ZHANG, Q. “Base-promoted intramolecular cyclization of N-alkyl, N-propargylic β -enaminones for the synthesis of polysubstituted pyrroles” RSC Adv., **6** : 68454, 2016.
- [20] WANG, D.; SUN, P.; JIA, P.; PENG, J.; YUE, Y. & CHEN, C. “Transition-metal-free one-pot tandem synthesis of 4-quinolone and 4H-thiochromen-4-one derivatives through sequential nucleophilic addition–elimination– S_NAr reaction” Synthesis, **49** : 4309, 2017.
- [21] KIM, H.Y.; SONG, E. & OH, K. “A One-Pot Synthesis of Pyranone and Pyrrole Derivatives from β -Chlorovinyl Ketones via Direct Conjugate Addition Approach” Org. Lett., **19** : 312, 2017.
- [22] MARTENS, H.; JANSSENS, F. & HOORNAERT, G. “Stereochemistry and mechanism of acylation of acetylenes” Tetrahedron, **31** : 177, 1975.
- [23] (a) OH, K.; KIM, H.; CARDELLI, F.; BWITITI, T. & MARTYNOW, A.M. “Synthesis of cyclic thioethers through tandem C(sp³)–S and C(sp²)–S bond formations from α,β -dichloro vinyl ketones” J. Org. Chem., **73** : 2432, 2008; (b) KIM, H. Y.; LI, J.-Y. & OH, K. “Studies on elimination pathways of β -halovinyl

ketones leading to allenyl and propargyl ketones and furans under the action of mild bases” J. Org. Chem., **77** : 11132, 2012; (c) ZHANG, J.; LIU, L.; DUAN, J.; GU, L.; CHEN, B.; SUN, T. & GONG, Y. “Stereoselective one-pot sequential dehydrochlorination/trans-hydrofluorination reaction of β -chloro- α,β -unsaturated aldehydes or ketones: Facile access to (Z)- β -fluoro- β -arylenals/ β -fluoro- β -arylenones” Adv. Synth. Catal., **359** : 4348, 2017.

[24] ZHOU, H.; ZENG, C.; REN, L.; LIAO, W. & HUANG, X. “GaCl₃-Catalyzed chloroacylation of alkynes: A simple, convenient and efficient method to β -chlorovinyl ketones” Synlett, **20** : 3504, 2006.

[25] WANG, B.; WANG, S.; LI, P. & WANG, L. “Iron-catalyzed regio- and stereoselective addition of acid chlorides to alkynes” Chem. Commun., **46** : 5891, 2010.

[26] (a) IWAI, T.; FUJIHARA, T.; TERAOKA, J. & TSUJI, Y. “Iridium-catalyzed addition of aroyl chlorides and aliphatic acid chlorides to terminal alkynes” J. Am. Chem. Soc., **134** : 1268, 2012; (b) IWAI, T.; FUJIHARA, T.; TERAOKA, J. & TSUJI, Y. “Iridium-catalyzed addition of acid chlorides to terminal alkynes” J. Am. Chem. Soc., **131** : 6668, 2009.

[27] (a) KERR, P.J.; PYKE, S.M. & WARD, A.D. “Synthesis, and cyclization to Aurones and Flavones, of alkoxy-substituted aryl, arylalkynyl ketones” Aust. J. Chem., **61** : 350, 2008; (b) SHCHUKIN, A.O. & VASILYEV, A.V. “Different reactivities of acetylene carbonyl compounds under the catalysis by Bronsted superacids and Lewis acids” Appl. Catal. A, **336** : 140, 2008.

[28] YAN, W.; LI, Z. & KISHI, Y. “Selective activation/coupling of polyhalogenated nucleophiles in Ni/Cr-mediated reactions: Synthesis of C1–C19 building block of Halichondrin Bs” J. Am. Chem. Soc., **137** : 6219, 2015.

[29] TANIGUCHI, M.; KOBAYASHI, S.; NAKAGAWA, M.; HIN, T. & KISHI, Y. “ β -Halovinyl ketones: Synthesis from acetylenic ketones” Tetrahedron Lett., **27** : 4763, 1986.

- [30] ZENG, X.; LU, Z.; LIU, S.; HAMMOND, G.B. & XU, B. “Metal-free, regio-, and stereo-controlled hydrochlorination and hydrobromination of ynones and ynamides” *J. Org. Chem.*, **82** : 13179, 2017.
- [31] (a) SEMENOVA, I.S.; YAROVENKO, V.N.; LEVCHENKO, K.S. & KRAYUSHKIN, M.M. “Synthesis of 1,3-thioxoketones from salicylaldehyde” *Russ. Chem. Bull.*, **62** : 1022, 2013; (b) KUNDU, N.G.; CHOUDHURI, L.N. & DAS, B.J. “A general procedure for the synthesis of dimethoxypyrimidines and uracils with highly functionalised C-5 substituents” *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1** : 1165, 1989; (c) KUNDU, N.G. & CHAUDHURI, L.N. “Synthesis of dimethoxypyrimidines and uracils with novel C-5 substituents” *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1** : 1677, 1991.
- [32] KASHIWABARA, T.; FUSE, K.; HUA, R. & TANAKA, M. “Rhodium-complex-catalyzed addition reactions of chloroacetyl chlorides to alkynes” *Org. Lett.*, **10** : 5469, 2008.
- [33] IODOTRIMETHYLSILANE 97%. SIGMA-ALDRICH. Disponível em: <<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/195529?lang=pt®ion=BR>>. Acesso em: 08 de fev. de 2018.
- [34] BROWN, T.L.; LEMAY JR., H.E.; BURSTEN, B.E. & BURDGE, J. A. *Química, a Ciência Central, Tradução da 9ª Edição Americana*, Prentice Hall, São Paulo, 2005.
- [35] CLAYDEN, J.; GREEVES, N. & WARREN, S. *Organic Chemistry*, 2a ed Oxford, Oxford University Press. 2012.
- SHRIVER, D. F.; ATKINS, P. W. & LANGFORD, C. H. *Inorganic Chemistry*. 2a ed. Oxford, Oxford University Press, 1994. p. 133
- [36] (a) MOSELEY, J.D. & KAPPE, C.O. “A critical assessment of the greenness and energy efficiency of microwave-assisted organic synthesis” *Green Chem.*, **13** : 794, 2011; (b) DASTAN, A.; KULKARNI, A. & TÖRÖK, B. “Environmentally benign synthesis of heterocyclic compounds by combined microwave-assisted heterogeneous catalytic approaches” *Green Chem.*, **14** : 17, 2012.

- [37] PIZZETTI, M. "Heterogeneous catalysis under microwave heating" *La Chimica & L'Industria. Società Chimica Italiana*, **4** : 78, 2012.
- [38] SHELDON, R.A. "The E factor 25 years on: the rise of green chemistry and sustainability" *Green Chem.*, **19** : 18, 2017.
- [39] SHELDON, R. A. "Organic Synthesis - Past, Present and Future" *Chem. & Ind.*, 903, 1992.
- [40] VITAKU, E.; SMITH, D. T.; NJARDARSON, J. T. *J. Med. Chem.*, **57** : 10257, 2014.
- [41] SRIDHARAN, V.; SURYAVANSHI, P. A.; MENÉNDEZ, J. C. *Chem. Rev.* **111**: 7157, 2011.
- [42] ASOLKAR, R.N.; SCHROEDER, D.; HECKMANN, R.; LANG, S.; WAGNER-DOEBLER, I.; LAATSCH, H. *J. Antibiot.* **57**: 17, 2004.
- [43] SATYANARAYANA, G.; PFLAESTERER, D.; HELMCHEN, G. *Eur. J. Org. Chem.*, **34**: 6877, 2011.
- [44] STAUB, G. .; GLOER, J.B.; WICKLOW, D.T.; DOWD, P.F. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**: 1015, 1992.
- [45] MAGOMEDOV, N.A. *Org. Lett.*, **5**: 2509, 2003.
- [46] SU, D.-S.; LIM, J.J.; TINNEY, E.; WAN, B.-L.; YOUNG, M.B.; ANDERSON, K.D.; RUDD, D.; MUNSHI, V.; BAHNCK, C.; FELOCK, P.J.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**: 5119, 2009.
- [47] (a) JARVEST, R. L.; BERGE, J. M.; BERRY, V.; BOYD, H.F.; BROWN, M.J.; ELDER, J. S.; FORREST, A. K.; FOSBERRY, A. P.; GENTRY, D. R.; HIBBS, M. J.; JAWORSKI, D. D.; O'HANLON, P. J.; POPE, A. J.; RITTENHOUSE, S.; SHEPPARD, R. J.; SLATER-RADOSTI, C.; WORBY, A. *J. Med. Chem.*, **45**: 1959, 2002; (b) JARVEST, R. L.; ARMSTRONG, S. A.; BERGE, J. M.; BROWN, P.; ELDER, J. S.; BROWN, M. J.; COPLEY, R. C. B.; FORREST, A. K.; HAMPRECHT, D. W.; O'HANLON, P. J.; RITTENHOUSE, S.; WITTY, D. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**: 3937, 2004.

- [48] NALLAN, L.; BAUER, K.D.; BENDALE, P.; RIVAS, K.; YOKOYAMA, K.; HORNEY, C.P.; RAO, P.P.; FLOYD, D.; LOMBARDO, L.J.; WILLIAMS, D.K.; et al. *J. Med. Chem.*, **48**: 3704, 2005.
- [49] (a) URBINA, J. M.; CORTES, J. C. G.; PALMA, A.; LOPEZ, S. N.; ZACCHINO, S. A.; ENRIZ, R. D.; RIBAS, J. C.; KOUZNETZOV, V. V. *Bioorg. Med. Chem.*, **8**: 691, 2000; (b) VARGAS, L.Y.; CASTELLI, M.V.; KOUZNETZOV, V.V.; URBINA, J.M.; LOPEZ, S. N.; SORTINO, M.; ENRIZ, R. D.; RIBAS, J. C.; ZACCHINO, S. *Bioorg. Med. Chem.*, **11**: 1531, 2003; (c) SUVIRE, F. D.; SORTINO, M.; KOUZNETZOV, V. V.; VARGAS, L. Y.; ZACCHINO, S. A.; CRUZ, U. M.; ENRIZ, R. D. “” *Bioorg. Med. Chem.*, **14**: 1851, 2006.
- [50] HIESSBÖCK, R.; WOLF, C.; RICHTER, E.; HITZLER, M.; CHIBA, P.; KRATZEL, M.; ECKER, G. “” *J. Med. Chem.*, **42**: 1921, 1999.
- [51] LEWIS, R. J.; FRANCIS, C. A.; LEHR, R. E.; BLANK, C. L. *Tetrahedron*, **56**: 5345, 2000.
- [52] GOUJON, J.-Y.; ZAMMATTIO, F.; CHRETIEN, J.-M.; BEAUDET, I. *Tetrahedron*, **60**: 4037, 2004.
- [53] WEN, J.; TAN, R.; LIU, S.; ZHAO, Q. & ZHANG, X. *Chem. Sci.* **7**: 3047, 2016.
- [54] BUNCE, R. A.; HERRON, D. M.; JOHNSON, L. B.; KOTTURI, S. V. J. *Org. Chem.*, **66**: 2822, 2001.
- [55] YOUN, S. W.; SONG, J.-H.; JUNG, D.-I. *J. Org. Chem.*, **73**: 5658, 2008.
- [56] FUSTERO, S.; MOSCARDO, J.; JIMENEZ, D.; PEREZ-CARRION, M. D.; SANCHEZ-ROSELLO, M.; DEL POZO, C. *Chem. Eur. J.*, **14**: 9868, 2008.
- [57] JACQUEMOND-COLLET, I.; BENOIT-VICAL, F.; VALENTIN, M. A.; STANISLAS, E.; MALLIE, M.; FOURASTE, I. “” *Planta Medica*, **68**: 68, 2002.
- [58] ANDERSON, J.C.; BARHAM, J.P. & RUNDELL, C.D. *Org. Lett.*, **17**: 4090, 2015.
- [59] POVAROV, L. S. *RUSS. Chem. Rev.*, **36**: 656, 1967.

- [60] KOUZNETSOV, V. V. *Tetrahedron*, **65**: 2721, 2009.
- [61] LIU, H. ;DAGOUSSET, G.; MASSON,G.; RETAILLEAU, P. & ZHU J. J. *Am. Chem. Soc.*, **131**: 4598, 2009.
- [62] BON, R.S.; WALDMANN, H. *Acc. Chem. Res.*, **43**: 1103, 2010.
- [63] FARINA, V.; REEVES, J. T.; SENANAYAKE, C. H.; SONG, J. J. *Chem. Rev.*, **106**: 2734, 2006.
- [64] BUSACCA, C. A.; FANDRICK, K. R.; SONG, J. J.; SENANAYAKE, C. H. *Adv. Synth. Catal.*, **353**: 1825, 2011.
- [65] BERTELSEN, S.; JORGENSEN, K. A. *Chem. Soc. Rev.*, **38**: 2178, 2009.
- [66] RUEPING, M.; AZAP, C.; SUGIONO, E.; THEISSMANN, T. *Synlett*, **15** : 2367, 2005.
- [67] RUEPING, M.; IEAWSUWAN, W.; ANTONCHICK, A. P.; NACHSHEIM, B.J. *Angew. Chem.*, **119** : 2143, 2007.
- [68] RUEPING, M. & ANTONCHICK, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47** : 5836, 2008.
- [69] DÖMLING, A. *Chem. Rev.*, **106**: 17, 2006.
- [70] SUNDERHAUS, J.D. et al. *Org. Lett.*, **9**: 4223, 2007.
- [71] SCHREIBER, S. L. *Science*, **287**: 1964, 2000.
- [72] SCHREIBER, S. L. *Nature*, **457**: 153, 2009.
- [73] (a) NIELSEN, T. E.; SCHREIBER, S. L. *Angew. Chem.*, **120**: 52, 2008; (b) SUNDERHAUS, J. D.; MARTIN, S. F. *Chem. Eur. J.*, **15**: 1300, 2009.
- [74] (a) UGI, I. *Angew. Chem.*, **71**: 386, 1959; (b) UGI, I. *Angew. Chem.*, **74**: 9, 1962; (c) MARCACCINI, S. et al. *Nat. Protoc.*, **2**: 63, 2007.
- [75] (a) RUIJTER, E.; SCHEFFELAAR, R; ORRU, R. V. A. *Angew. Chem.*, **50**: 6234, 2011; (b) BROCKSOM, T. J.; DESIDERÁ, A.L.; ALVES, L.C.; DE OLIVEIRA, K.T. *Current Organic Synthesis*, **12**: 496, 2015.
- [76] (a) UGI, I.; MEYR, R., FETZER, U. & STEINBRUCKNER, C. *Angew. Chem.* **71** : 386, 1959; (b) UGI, I. & STEINBRUCKNER, C. *Angew. Chem.* 1960, **72** : 267, 1960; (c) UGI, I. *Angew. Chem.* **74** : 9, 1962.

- [77] PASSERINI, M.; SIMONE, L. *Gazz. Chim. Ital.*, **51**: 126, 1921.
- [78] KURTI, L. & CZAKÓ, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier Academic Press, 2005.
- [79] (a) UGI, I. *Rec. Chem. Prog.* **30** : 289, 1969; (b) WESTINGER, B., FLECK, C., GOEBEL, M., HERRMANN, R., KARL, R., LOHBERGER, S., REIL, S., SIGLMUELLER, F. & UGI, I. *Chemistry of Peptides and Proteins* 59, 1993; (c) DYKER, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **36** : 1700, 1997.
- [80] (a) UGI, I., DOMLING, A. & WERNER, B. *J. Heterocycl. Chem.* **37** : 647, 2000; (b) UGI, I.; WERNER, B. & DOMLING, A. *Targets in Heterocyclic Systems* **4** : 1, 2000; (c) NERDINGER, S. & BECK, B. *Chemtracts*, **16** : 233, 2003; (d) ZHU, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **7** : 1133, 2003.
- [81] PATIL, P.;ZHANG, J.; KURPIEWSKA, K.; KALINOWSKA-TŁUŚCIK, J. & DÖMLING, A. *Synthesis*, **48** : 1122, 2016.
- [82] HUANG, J.; DU, X.; VAN HECKE, K.; VAN DER EYCKEN, E.V.; PERESHIVKO, O.P. & PESHKOV, V.A. *Eur. J. Org. Chem.*, **30** : 4379, 2017.
- [83] DOMLING, A. *Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening*, **1** : 1, 1998; (b) HULME, C. & GORE, V. *Curr. Med. Chem.*, **10** : 51, 2003.
- [84] MEDEIROS, G.A.; DA SILVA, W.A.; GIOVANA, A.; BATAGLION,B.; DAVI, A. C.; FERREIRA,A.; HEIBBE, C. B.; EBERLIN, M.N. & NETO, B.A. *D. Chem. Commun.*, **50** : 338, 2014.
- [85] EL KAÏM, L.; GRIMAUD, L. & OBLE, J. *Angew. Chem.*, **44**: 7961, 2005
- [86] RIGUET, E. *J. Org. Chem.*, **76**: 8143, 2011.
- [87] MONI, L.; BASSO, A.; BANFI, L.; GALATINI, A.; SPALLAROSSA, M.; RIVA, R. *J. Org. Chem.*, **79**: 339, 2014.
- [88] BANFI, L.; BASSO, A.; MONI, L.; RIVA, R. *Eur. J. Org. Chem.* 1989, 2014.
- [89] ECHEMENDÍA, R.; DE LA TORRE, A. F.; MONTEIRO, J. L. ; PILA, M. ; CORRÊA, A. G. ; WESTERMANN, B. ; RIVERA, D. G. ; PAIXÃO, M. W. *Angew. Chem. Int.Ed.*, **54** : 7621, 2015.

- [90] ZHOU, J. WANG, M.-L. GAO, X.; JIANG, G.-F. & ZHOU, Y.-G. *Chem. Commun.*, **53** : 3531, 2017; (b) CHIANG, Y. KRESGE, A.J. & ZHU, Y. *Org. Lett.*, **19** : 4588, 2017.
- [91] SAHA, S. & SCHNEIDER, C. *Org. Lett.* 2015, 17, 648–651.
- [92] EL-SEPELGY, O.; HASELOFF, S.; ALAMSETTI, S. K. & SCHNEIDER, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53** : 7923, 2017.
- [93] SAHA, S.; ALAMSETTI, S.K. & SCHNEIDER, C. *Chem. Commun.*, **51** : 1461, 2015.
- [94] STORZ, M.P.; ALLEGRETTA, G.; KIRSCH, B.; EMPTING, M. & HARTMANN, R. W. *Org. Biomol. Chem.*, **12** : 6094, 2014.
- [95] LYU, L.; JIN, M.Y.; HE, Q. XIE, H. BIAN, Z. & WANG, J. *Org. Biomol. Chem.* **14** : 8088, 2016.
- [96] MATSUO, B.T. *Organocatálise Assimétrica e Sistemas Vinílogos: Adição de 1,3-Oxazolinas-2-Tionas a Aldeídos α , β -Insaturados*. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, 2017. Dissertação de mestrado.
- [97] POZZI, L.V.S., *Reações de Adição Conjugadas de 1,3-Oxazolininas-2-Tionas Empregando Organocatálise*. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, 2016. Tese de doutorado.
- [98] RIESCO-DOMÍNGUEZ, A.; VAN DE WIEL, J.; HAMLIN, T.A.; VAN BEEK, B.; LINDELL, S.D. ; BLANCO-ANIA, D.; BICKELHAUPT, F.M. & RUTJES, F.P. J. T. *J. Org. Chem.*, **83** : 1701, 2018.
- [99] (a) SUNG-HYUK, G.; SHIN-AE, K. & SUNG-GON, K. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **32** : 4163, 2011; (b) XIE, J.-W.; YUE, L.; XUE, D.; MA, X.-L.; CHEN, Y.-C.; WU, Y.; ZHU, J.; DENG, J.-G. *Chem. Commun.* 1563, 2006; (c) LEE, Y.; SEO, S.W. & KIM, S.G. *Adv. Synth. Catal.* 2011, 353, 2671 – 2675 (d) CHOI, K.-S. & KIM, S.-G. *Tetrahedron Letters* **51** : 5204, 2010; (e) Lee, S. & MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **129** : 15438, 2007.
- [100] KIM, B.R.; LEE, H.-G.; KANG, S.-B.; JUNG, K.-J.; SUNG, G. H.; KIM, J.-J.; LEE, S.-G. & YOON, Y.-J. “Synthesis of β -ketonitriles, α,β -alkynones and

biscabinols from esters using tert-butoxide-assisted C(O)–C (i.e., acyl–C) coupling under ambient conditions” *Tetrahedron*, 69 : 10331, 2013.

[101] FRISCOURT, F. & BOONS, G.-J. “One-pot three-step synthesis of 1,2,3-Triazoles by copper-catalyzed cycloaddition of azides with alkynes formed by a sonogashira cross-coupling and desilylation” *Org. Letters*, 12 : 4936, 2010.

[102] PRAMANIK, M.M.D.; KANT, R. & RASTOGI, N. “Synthesis of 3-carbonyl pyrazole-5-phosphonates via 1,3-dipolar cycloaddition of Bestmann–Ohira reagent with ynones” *Tetrahedron*, 70 : 5214, 2014.

[103] LEE, Y.; MOTOYAMA, Y.; TSUJI, K.; YOON, S.-H.; MOCHIDA, I. & NAGASHIMA, H. “(Z)-Selective partial hydrogenation of internal alkynes by using palladium nanoparticles supported on nitrogen-doped carbon nanofiber” *ChemCatChem*, 4 : 778, 2012.

[104] A. NOWAK-KRÓL, A.; KOSZARNA, B.; YOO, S.Y.; CHROMIŃSKI, J.; WĘCŁAWSKI, M.K.; LEE, C.-H. & GRYKO, D.T. “Synthesis of trans-A2B2-Porphyrins bearing phenylethynyl substituents” *J. Org. Chem.*, 76 : 2627, 2011.

[105] WANG, X.; ZHOU, Y.; QIU, L.; YAO, R.; ZHENG, Y.; ZHANG, C.; BAO, X. & XU, X. “Enantioselective Carbene Cascade: An Effective Approach to Cyclopentadienes and Applications in Diels–Alder Reactions” *Adv.Synth. Catal.*, 358 : 1571, 2016.

4. Sessão Experimental

4.1. Informações Gerais

Todos os solventes e reagentes utilizados foram devidamente secos ou destilados antes de sua utilização. As vidrarias utilizadas foram secas em forno e arrefecidas até temperatura ambiente.

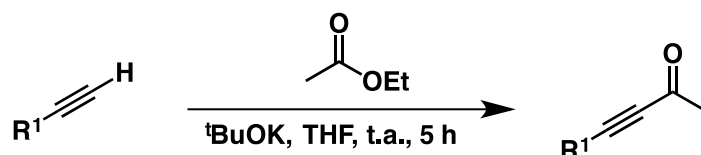
As reações foram monitoradas por CCD e reveladas por meio de lâmpada dupla de UV e, com soluções etanólicas de permanganato de potássio ou vanilina. A cromatografia em camada delgada analítica (CCD) foi efetuada utilizando folhas de alumínio de gel de sílica.

Os rendimentos apresentados referem-se a rendimentos isolados, após purificação cromatográfica. As purificações foram realizadas empregando coluna cromatográfica preenchida com sílica gel 60 (malha 230- 400).

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN ¹H e RMN ¹³C) foram registrados em um espectrômetro Bruker ARX 400 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Para indicar a multiplicidade dos sinais utilizou-se a seguinte abreviação: s (singlete), d (dublete), t (triplete), q (quadruplete), m (multiplete).

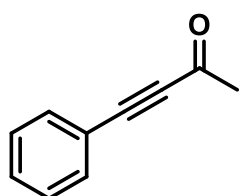
4.2. Procedimento para a síntese das inonas

4.2.1. Procedimento geral A¹⁰⁰



¹⁰⁰B.R. Kim, H.-G. Lee, S.-B. Kang, K.-J. Jung, G. H. Sung, J.-J. Kim, S.-G. Lee e Y.-J. Yoon, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 10331.

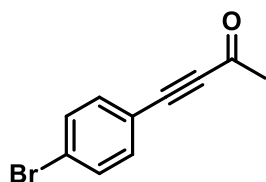
Sob uma solução de *tert*-butóxido de potássio (2 equiv.) em THF (1,4 M), foi gotejada uma solução do alquino terminal em THF, e em seguida 1,1 equiv. de acetato de etila foi adicionado por um minuto a temperatura ambiente. Esta mistura reacional permaneceu em agitação por 5 h à temperatura ambiente. A reação foi finalizada com adição de água (10 mL). A mistura foi colocada em uma mistura de acetato de etila (20 mL) e gelo (10 g). A fase orgânica foi separada e seca sob sulfato de sódio anidro (NaSO₄). O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo obtido purificado por cromatografia com sílica gel (EtOAc/Hexano), fornecendo as 4-substituídas but-3-in-2onas (**1a-c**).



4-fenilbut-3-in-2-ona (1a): O composto foi obtido na forma de um óleo incolor com 29% (296 mg) de rendimento isolado.

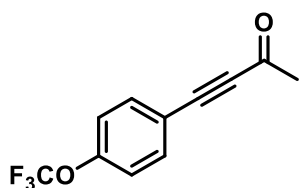
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (ddd, *J* = 6,9, 3,4 e 1,7 Hz, 2H), 7,49 – 7,43 (m, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 2,45 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 184,6, 133,0, 130,7, 128,6, 119,9, 90,3, 88,3, 32,7.



4-(4-bromofenil)but-3-in-2-ona (1b): O composto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 36% (110 mg) de rendimento isolado.

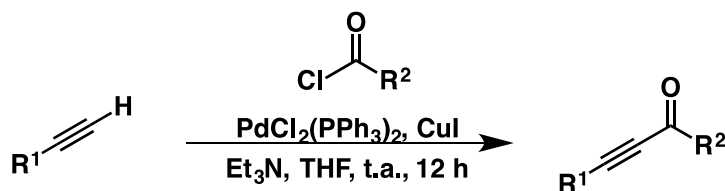
RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃)δ 7,55 – 7,51 (m, 3H), 7,45 – 7,40 (m, 3H), 2,45 (s, 4H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 184,3, 134,3, 132,0, 125,6, 118,8, 89,0, 88,8, 32,7.



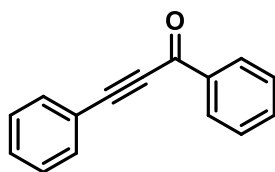
4-(4-(trifluorometoxi)fenil)but-3-in-2-ona (1c): O composto foi obtido na forma de um óleo amarelo com 39% (145 mg) de rendimento isolado.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 – 7,59 (m, 2H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 2,46 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 184,3, 150,7, 134,7, 121,6, 120,9, 118,5, 88,7, 88,3, 32,7.

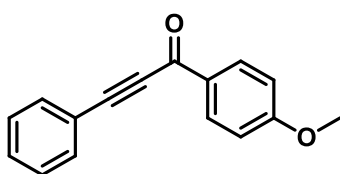
4.2.2. Procedimento Geral B¹⁰¹



Em um balão de fundo redondo contendo uma solução de cloreto de acila (1,1 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (1 mol%), iodeto cuproso (2 mol%) e trietilamina (1,1 equiv) em THF (0,5 M) foi adicionado o alquino terminal (1,0 equiv). A mistura reacional permaneceu agitando à temperatura ambiente por 12 h. Em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi, então, purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando uma mistura de AcOEt/Hexano, fornecendo, assim, as 1,3-dissubstituídas prop-2-in-1-onas (**1d-v**).

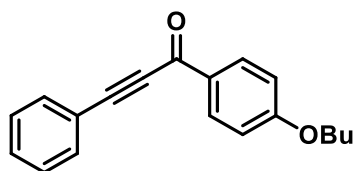


1,3-difenil-fenilprop-2-in-1-ona (1d): O composto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 53% (879 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,26 – 8,20 (m, 2H), 7,70 (ddd, *J* = 6,8, 3,5 e 1,8 Hz, 2H), 7,66 – 7,61 (m, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 2H), 7,49 (ddt, *J* = 8,9, 6,4 e 1,5 Hz, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 178,0, 136,9, 134,1, 133,1, 130,8, 129,6, 128,7, 128,6, 120,2, 93,1, 86,9.

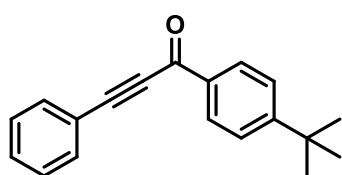


1-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-in-1-ona (1e): O composto foi obtido na forma de um sólido branco com 95% (673 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,22 – 8,17 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,70 – 7,65 (m, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 2H), 7,02 – 6,96 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 176,7, 164,5, 133,0, 132,0, 130,6, 130,4, 128,7, 120,4, 113,9, 92,3, 87,0, 55,6.

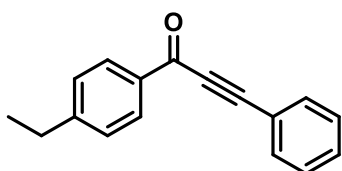
¹⁰¹F. Friscourt e G.-J. Boons, *Org. Letters*, 2010, **12**, 4936.



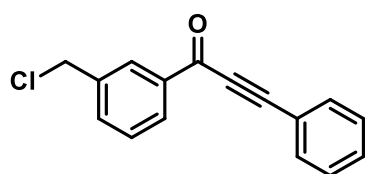
1-(4-butoxifenil)-3-fenilprop-2-in-1-ona (1f): O composto foi obtido na forma de um sólido marrom com 51% (564 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,18 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,67 (dd, *J* = 8,2 e 1,5 Hz, 2H), 7,50 – 7,36 (m, 3H), 6,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,05 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,86 – 1,75 (m, 2H), 1,51 (dq, *J* = 14,7, 7,4 Hz, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 176,6, 164,2, 132,9, 132,0, 130,5, 130,1, 128,6, 120,4, 114,3, 92,2, 87,0, 68,1, 31,1, 19,2, 13,8.



1-(4-(*tert*-butil)fenil)-3-fenilprop-2-in-1-ona (1g): O composto foi obtido na forma de um óleo amarelo com 66% (692 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,67 (dd, *J* = 8,2 e 1,5 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,49 – 7,35 (m, 3H), 1,35 (s, 9H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 177,7, 158,1, 134,6, 133,0, 130,7, 129,6, 128,7, 125,6, 120,3, 92,6, 87,1, 35,3, 31,1.

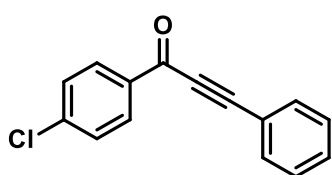


1-(4-etilfenil)-3-fenilprop-2-in-1-ona (1h): O composto foi obtido na forma de um óleo amarelo com 82% (578 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,17 – 8,12 (m, 2H), 7,71 – 7,65 (m, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,74 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 177,8, 151,4, 134,9, 133,0, 130,8, 130,7, 129,8, 128,7, 128,4, 128,2, 120,3, 92,6, 87,0, 29,1, 15,2.

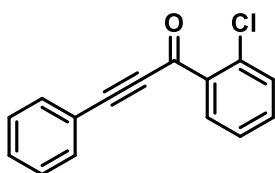


1-(3-(clorometil)fenil)-3-fenilprop-2-in-1-ona (1i): O composto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 48% (337 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,23 (td, *J* = 1,8 e 0,5 Hz, 1H), 8,21 – 8,17 (m, 1H), 7,72 – 7,65 (m, 3H), 7,56 – 7,53 (m, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 4,67

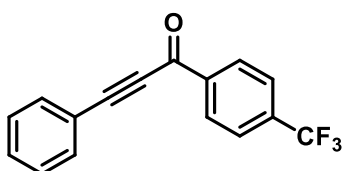
(s, 2H). **RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 177,4, 138,2, 137,4, 134,0, 133,1, 131,0, 129,6, 129,3, 129,2, 128,7, 120,0, 93,6, 86,8, 45,4.



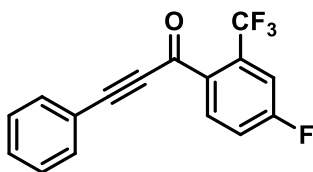
1-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-ona (1j): O composto foi obtido na forma de um sólido branco com 95% (686 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,19 – 8,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,69 (ddd, $J = 6,9, 3,4$ e 1,7 Hz, 2H), 7,53 – 7,47 (m, 3H), 7,46 – 7,40 (m, 2H). **RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 176,7, 140,7, 135,3, 133,1, 131,0, 130,9, 129,0, 128,8, 119,9, 93,6, 86,6.



1-(2-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-ona (1k): O composto foi obtido na forma de um óleo amarelo com 92% (664 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,11 – 8,05 (m, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 2H), 7,51 – 7,45 (m, 3H), 7,44 – 7,37 (m, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 176,8, 135,9, 133,6, 133,4, 133,1, 132,5, 131,6, 131,0, 128,7, 126,8, 120,0, 94,0, 88,3.

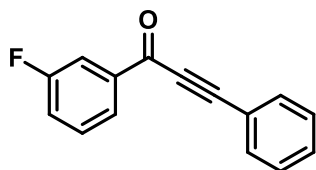


3-fenil-1-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-in-1-ona (1l): O composto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 53% (361 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,25 (dd, $J = 8,8, 0,8$ Hz, 2H), 7,71 (dd, $J = 8,8, 0,6$ Hz, 2H), 7,62 (dd, $J = 8,3$ e 1,4 Hz, 2H), 7,48 – 7,40 (m, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 2H). **RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 176,7, 139,4, 135,3, 133,2, 131,2, 129,8, 128,8, 125,7, 123,6, 119,7, 94,5, 86,6.

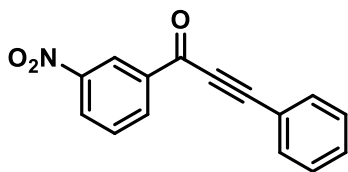


1-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-3-fenilprop-2-in-1-ona (1m): O composto foi obtido na forma de um sólido marrom com 72% (842 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,20 (dd, $J = 8,5$ e 5,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,3$ e 1,4 Hz, 2H), 7,54 – 7,46 (m, 2H), 7,44 – 7,35 (m, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)**

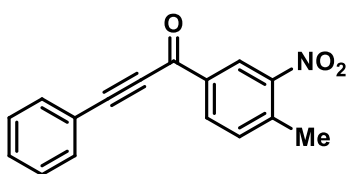
δ 175,9, 165,4, 162,9, 134,5 (d, $J = 9,0$ Hz, 1C), 133,1, 131,2, 128,7, 123,7, 121,0, 119,6, 118,6 (d, $J = 21,3$ Hz, 1C), 115,6 (dq, $J = 25,4$ e $5,8$ Hz, 1C), 94,4, 87,8.



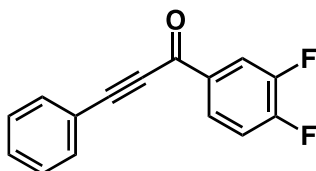
1-(3-fluorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-ona (1n): O composto foi obtido na forma de um sólido laranja com 81% (545 mg) de rendimento isolado. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,03 (ddd, $J = 7,7, 1,5$ e $1,1$ Hz, 1H), 7,88 (ddd, $J = 9,2, 2,5$ e $1,5$ Hz, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 2H), 7,54 – 7,47 (m, 2H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,33 (tdd, $J = 8,2, 2,7$ e $1,0$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 176,6, 162,8 (d, $J = 248,3$ Hz, 1C), 139,0 (d, $J = 6,4$ Hz, 1C), 133,2, 131,0, 130,3 (d, $J = 7,8$ Hz, 1C), 128,8, 125,4 (d, $J = 2,3$ Hz, 1C), 121,1 (d, $J = 21,6$ Hz, 1C), 119,8, 115,8 (d, $J = 22,8$ Hz, 1C), 93,7, 86,6.



1-(3-nitrofenil)-3-fenilprop-2-in-1-ona (1o): O composto foi obtido na forma de um sólido marrom com 88% (663 mg) de rendimento isolado. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 9,05 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,56 – 8,44 (m, 2H), 7,77 – 7,71 (m, 3H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 2H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 187,3, 148,5, 146,1, 139,3, 136,9, 134,1, 131,2, 130,0, 128,8, 127,4, 127,3, 123,4, 119,9.

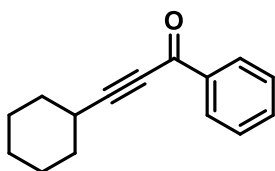


1-(4-metil-3-nitrofenil)-3-fenilprop-2-in-1-ona (1p): O composto foi obtido na forma de um sólido bege com 24% (256 mg) de rendimento isolado. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,81 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 8,0$ e $1,8$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,3$ e $1,4$ Hz, 2H), 7,56 – 7,51 (m, 2H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 2,71 (s, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 175,4, 149,33, 139,6, 136,0, 133,4, 133,3, 132,7, 131,3, 128,8, 126,0, 119,5, 94,8, 86,2, 20,8.

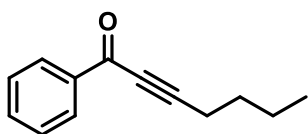


1-(3,4-difluorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-ona (1q): O composto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 78% (190 mg) de rendimento isolado. **RMN ^1H (400 MHz,**

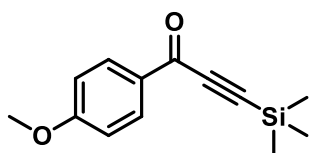
CDCl_3) δ 8,09 – 7,94 (m, 2H), 7,68 (ddd, $J = 6,9, 3,4$ e $1,7$ Hz, 2H), 7,54 – 7,47 (m, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,36 – 7,27 (m, 1H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 175,2, 154,3 (dd, $J = 258,7$ e $13,0$ Hz, 1C), 150,4 (dd, $J = 251,3$ e $13,2$ Hz, 1C), 134,0 (dd, $J = 3,7$ e $3,5$ Hz, 1C), 133,1, 131,1, 128,8, 126,7 (dd, $J = 7,6$ e $3,2$ Hz, 1C), 119,7, 118,4 (d, $J = 18,6$ Hz, 1C), 117,6 (d, $J = 18,1$ Hz, 1C), 94,0, 86,2.



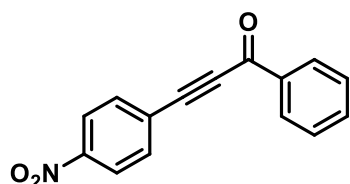
3-ciclohexil-1-fenilprop-2-in-1-ona (1r): O composto foi obtido na forma de um óleo amarelo com 94% (501 mg) de rendimento isolado. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,17 – 8,11 (m, 2H), 7,62 – 7,55 (m, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 2,75 – 2,64 (m, 1H), 1,92 (dd, $J = 9,5$ e $3,4$ Hz, 2H), 1,83 – 1,73 (m, 2H), 1,69 – 1,53 (m, 3H), 1,40 (qd, $J = 9,9$ e $5,0$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 178,3, 137,0, 133,8, 129,5, 128,5, 100,4, 79,6, 31,7, 29,4, 25,6, 24,7.



1-fenil-2-pent-2-in-1-ona (1s): O composto foi obtido na forma de um óleo amarelo com 91% (422 mg) de rendimento isolado. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,16 – 8,11 (m, 2H), 7,63 – 7,55 (m, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 2,51 (dd, $J = 9,6$ e $4,6$ Hz, 2H), 1,67 (dddd, $J = 8,7, 7,1, 6,4$ e $0,6$ Hz, 2H), 1,57 – 1,45 (m, 2H), 0,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 178,2, 137,0, 133,8, 129,5, 128,5, 96,8, 79,7, 29,8, 22,1, 18,9, 13,5.

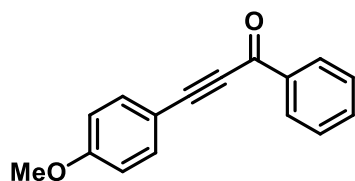


1-(4-metoxifenil)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona (1t): O composto foi obtido na forma de um óleo amarelo com 89% (414 mg) de rendimento isolado. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,15 – 8,07 (m, 2H), 7,00 – 6,92 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 0,32 – 0,30 (s, 9H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 177,0, 165,2, 132,7, 130,6, 114,5, 100,6, 100,2, 56,2, 0,0.



3-(4-nitrofenil)-1-fenilprop-2-in-1-ona (1u): O

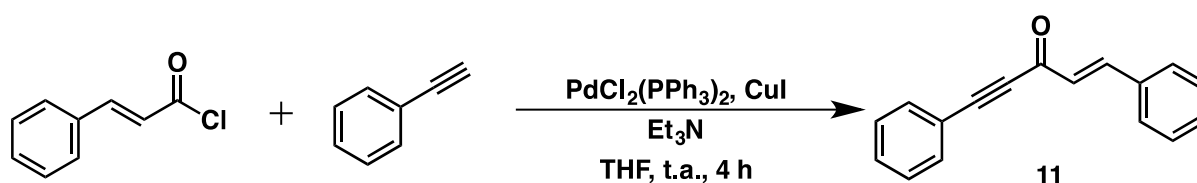
composto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 33 % (174,0 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H). **RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 177.38, 148.51, 136.37, 134.69, 133.69, 129.65, 128.84, 126.78, 123.84, 89.85, 89.22. 89.22.



3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-in-1-ona (1v): O

composto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 66% (627 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,15 (dd, *J* = 8,4 e 1,3 Hz, 2H), 7,60 – 7,52 (m, 3H), 7,44 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H). **RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 178,1, 161,8, 137,1, 135,2, 133,9, 129,5, 128,6, 114,5, 111,9, 94,4, 86,9, 55,5.

4.2.3. Procedimento para síntese da(E)-1,5-difenilpent-1-en-4-in-3-ona (11)¹⁰²



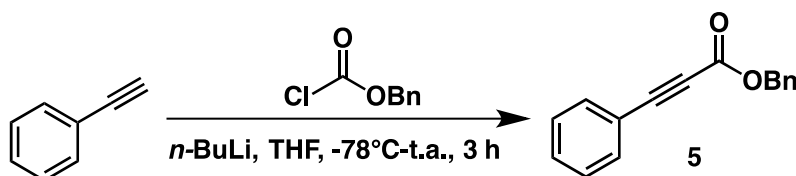
Em um balão de fundo redondo contendo uma mistura de cloreto de cinamoíla (366,5 mg, 2,2 mmol, 1,1 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (28,1 mg, 0,04 mmol, 2 mol%), iodeto cuproso (15,2 mg, 0,08 mmol, 4 mol%) e trietilamina (0,306 mL, 2,2 mmol, 1,1 equiv) em THF anidro (5mL) foi adicionado o alquino terminal (0,220 mL, 2,0 mmol, 1,0 equiv). A mistura reacional permaneceu agitando à temperatura ambiente por 4 h. Em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi, então, purificado por coluna cromatográfica de sílica gel

¹⁰² M.M.D. Pramanik, R. Kant e N. Rastogi, *Tetrahedron*, 2014, **70**, 5214.

utilizando uma mistura de Hexano/AcOEt, fornecendo (*E*)-1,5-difenilpent-1-en-4-in-3-ona (**11**) na forma de um sólido amarelo escuro (325 mg, 70%). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,92 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H). 7,68 – 7,65 (m, 2H), 7,63 – 7,59 (m, 2H), 7,51 – 7,40 (m, 6H), 6,88 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 178,4, 148,5, 134,2, 133,1, 131,3, 130,8, 129,2, 128,9, 128,8, 128,7, 120,3, 91,7, 86,7.

4.3. Procedimento para síntese do benzil 3-fenilpropiolato

5¹⁰³



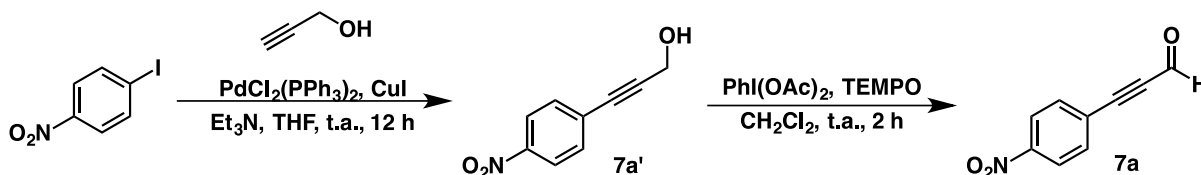
A uma solução de fenilacetileno (0,549 mL, 5,00 mmol, 1,0 equiv.) em THF anidro (10 mL) a -78 °C foi adicionado *n*-BuLi (2,10 mL, 2,5 M em hexano, 5,25 mmol, 1,05 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob agitação por 30 min a -78 °C. Em seguida, fenilcloroformiato (0,785 mL, 5,50 mmol, 1,1 equiv.) foi adicionado e a reação foi aquecida até temperatura ambiente sob agitação por 2,5 h. Após o término da reação, 50 mL de água gelada foi adicionada e extraída com Et₂O (3 x 50 mL). A fase orgânica foi, então, lavada com solução saturada de cloreto de sódio (50 mL), seca sob sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia com sílica gel (Hexano/EtOAc) fornecendo benzil 3-fenilpropiolato (802 mg, 68%) como óleo incolor. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,57 (dd, *J* = 8,3 e 1,4 Hz, 2H), 7,45 – 7,32 (m, 8H), 5,26 (s, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 153,9, 134,9, 133,0, 130,7, 128,7, 128,6, 128,5, 128,4, 119,6, 86,8, 80,5, 67,7.

¹⁰³ Y. Lee, Y. Motoyama, K. Tsuji, S.-H. Yoon, I. Mochida e H. Nagashima, *ChemCatChem*, 2012, 4, 778.

4.4. Procedimentos para síntese dos aldeídos propargílicos

4.4.1. Procedimento para síntese do 3-(4-

nitrofenil)propiolaldeído (7a)¹⁰⁴



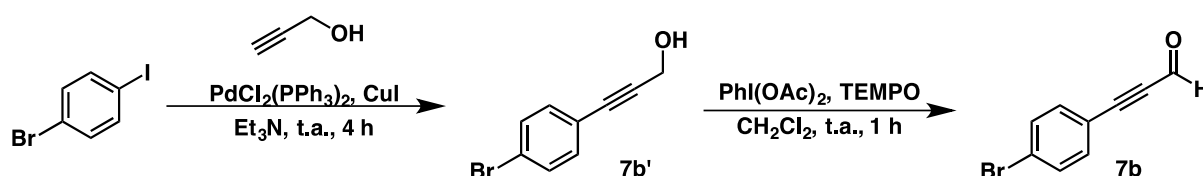
Cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (42,1 mg, 0,06 mmol, 1,5 mol%) foi adicionada a uma solução de álcool propargílico (0,257 mL, 4,4 mmol, 1,1 equiv), 1-iodo-4-nitrobenzeno (996 mg, 4,0 mmol, 1,0 equiv), trietilamina (0,613 mL, 4,4 mmol, 1,1 equiv) e iodeto cuproso (11,4 mg, 0,015 mmol, 1,5 mol%) em THF anidro (12 mL). A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 12 h e, em seguida, foi filtrada em uma pequena camada de sílica gel. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia com sílica gel (Hexano/AcOEt) fornecendo o 3-(4-nitrofenil)prop-2-in-1-ol (7a') na forma de um sólido marrom (678 mg, 87%). **RMN¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,12 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 4,47 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 1,76 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H). **RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 147,2, 132,4, 129,4, 123,6, 92,5, 83,8, 51,5.

A uma solução contendo TEMPO (40,6 mg, 0,26 mmol, 10 mol%) e o 3-(4-nitrofenil)prop-2-in-1-ol (464 mg, 2,62 mmol, 1 equiv) em diclorometano (2,6 mL) foi adicionado bisacetoxi-iodobenzeno (928 mg, 2,88 mmol, 1,1 equiv). A mistura reacional permaneceu sob agitação por 2 h. Em seguida, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia com sílica gel (Hexano/AcOEt) fornecendo o produto desejado 3-(4-nitrofenil)propiolaldeído (7a) como um sólido vermelho (314 mg, 68%). **RMN**

¹⁰⁴ A. Nowak-Król, B. Koszarna, S.Y. Yoo, J. Chromiński, M.K. Węclawski, C.-H. Lee, e D.T. Gryko, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 2627.

^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,47 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H). RMN^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 176,1, 148,8, 133,9, 126,0, 123,9, 90,8, 90,6.

4.4.2. Procedimento para síntese do 3-(4-bromofenil)propionaldeído (7b)¹⁰⁵



Cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (14,1 mg, 0,02 mmol, 1,0 mol%) foi adicionada a uma solução de álcool propargílico (0,128 mL, 2,2 mmol, 1,1 equiv), 1-bromo-4-iodobenzeno (565,8 mg, 2,0 mmol, 1,0 equiv) e iodeto cuproso (7,6 mg, 0,04 mmol, 2,0 mol%) em trietilamina (8 mL). A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 4 h e, em seguida, foi filtrada em uma pequena camada de Celite. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia com sílica gel (Hexano/AcOEt) fornecendo o 3-(4-bromofenil)prop-2-in-1-ol (7b') na forma de um sólido marrom (417,8 mg, 99%). RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 1.71 (sl, 1H). RMN^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 133.27, 131.76, 122.95, 121.61, 88.46, 84.82, 51.76.

A uma solução contendo TEMPO (15,6 mg, 0,1 mmol, 10 mol%) e o 3-(4-bromofenil)prop-2-in-1-ol (211 mg, 1,00 mmol, 1 equiv) em diclorometano (1 mL) foi adicionado bisacetoxi-iodobenzeno (354,3 mg, mmol, 1,1 equiv). A mistura reacional permaneceu sob agitação por 1 h. Em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia com sílica gel (Hexano/AcOEt) fornecendo o produto desejado 3-

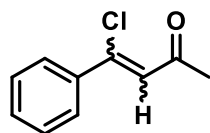
¹⁰⁵X. Wang, Y. Zhou, L. Qiu, R. Yao, Y. Zheng, C. Zhang, X. Bao e X. Xu, *Adv.Synth. Catal.* 2016, **358**, 1571.

(4-bromofenil)propionaldeído (**7b**) como um sólido amarelo (165 mg, 79%). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 9,41 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 176,7, 134,7, 132,3, 126,4, 118,5, 93,7, 89,2.

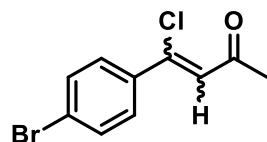
4.5. Procedimento geral para as reações de hidrohalogenações das inonas



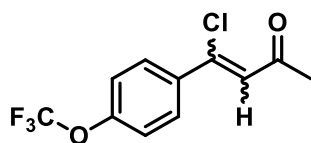
Em um vial de 5 mL contendo uma solução das inonas (0,15 mmol, 1 equiv.) em 2-MeTHF (0,4 mL), foram adicionados HBF₄.OEt₂ (82,4 μL, 0,30 mmol, 50%, 2 equiv) e TMSX (X = Cl, Br ou I, 0,3 mmol, 1,6 equiv ou 2 equiv). A mistura reacional permaneceu em agitação à temperatura ambiente por 24 h. Após o consumo completo do material de partida (detectado por GC-MS), o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia com sílica gel (Hexano/EtOAc, 9:1 v/v).



4-cloro-4-fenilbut-3-en-2-ona (2a): O composto foi obtido na forma de um óleo amarelo com 90% (24 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 – 7,66 (m, 2H), 7,46 – 7,39 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 2,48 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 196,7, 143,0, 137,3, 130,7, 128,7, 127,3, 124,8, 31,9.

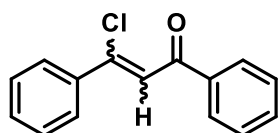


4-(4-bromofenil)-4-clorobut-3-en-2-ona (2b): O composto foi obtido na forma de um sólido marrom com 82% (32 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H**(400 MHz, CDCl₃)δ 7.47 (s, 4H), 6.68 (s, 1H), 2.40 (s, 3H). **RMN¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 196,4, 141,7, 136,2, 131,9, 128,8, 125,2, 125,0, 31,8.



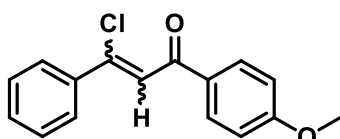
4-cloro-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)but-3-en-2-ona (2c):

O composto foi obtido na forma de um óleo vermelho com 66% (26 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,75 – 7,69 (m, 2H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 2,48 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 196,3, 150,8, 141,2, 135,8, 129,0, 125,3, 120,8, 31,8.



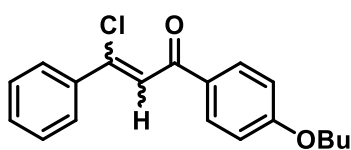
3-cloro-1,3-difenilprop-2-en-1-ona (2d):

O composto foi obtido na forma de um óleo amarelo com 95% (34 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,03 – 7,97 (m, 2H), 7,79 – 7,73 (m, 2H), 7,63 – 7,56 (m, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 7,46 – 7,43 (m, 3H), 7,35 (s, 1H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 189,9, 143,3, 137,8, 137,4, 133,3, 130,6, 128,8, 128,7, 127,2, 121,5.



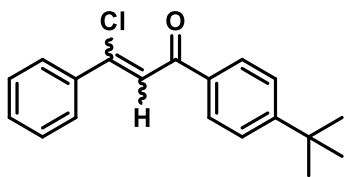
3-cloro-1-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (2e):

O composto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 96% (39 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,02 – 7,96 (m, 2H), 7,77 – 7,71 (m, 2H), 7,46 – 7,40 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 6,99 – 6,93 (m, 2H), 3,87 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 188,8, 163,9, 141,9, 137,4, 131,2, 130,4, 128,7, 127,1, 122,1, 114,0, 55,5.



1-(4-butoxifenil)-3-cloro-3-fenilprop-2-en-1-ona (2f):

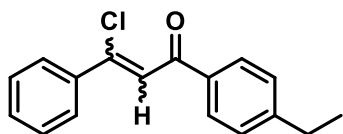
O composto foi obtido na forma de um óleo amarelo com 92% (43 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,97 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,74 (dd, *J* = 6,7 e 3,0 Hz, 2H), 7,46 – 7,39 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,03 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,84 – 1,73 (m, 2H), 1,51 (dt, *J* = 14,9 e 7,4 Hz, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 188,8, 163,5, 141,7, 137,4, 131,1, 130,3, 128,6, 128,1, 127,1, 122,1, 114,4, 68,0, 31,1, 19,2, 13,8.



1-(4-(*tert*-butil)fenil)-3-cloro-3-fenilprop-2-en-1-ona

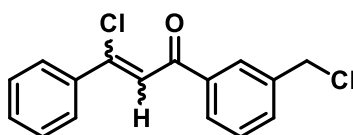
(2g): O composto foi obtido na forma de um óleo amarelo com 87% (39 mg) de rendimento isolado. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,77

– 7,73 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 3,5$ Hz, 3H), 7,33 (s, 1H), 1,35 (s, 9H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 189,5, 157,2, 142,6, 137,4, 135,1, 130,4, 128,7, 128,7, 127,2, 125,7, 121,8, 35,2, 31,1.



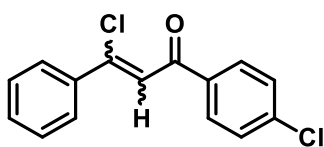
3-cloro-1-(4-etilfenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (2h):

O composto foi obtido na forma de um óleo amarelo com 80% (32 mg) de rendimento isolado. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,17 – 8,12 (m, 2H), 7,71 – 7,65 (m, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 2,74 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,28 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 189,6, 150,5, 142,6, 137,4, 135,4, 130,4, 129,0, 128,7, 128,3, 127,2, 121,9, 29,0, 15,2.



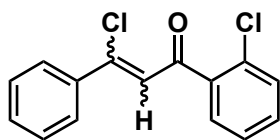
3-cloro-1-(3-(clorometil)fenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (2i):

O composto foi obtido na forma de um óleo amarelo com 85% (37 mg) de rendimento isolado. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,00 (td, $J = 1,8$ e 0,5 Hz, 1H), 7,96 – 7,92 (m, 1H), 7,78 – 7,74 (m, 2H), 7,64 – 7,60 (m, 1H), 7,49 (dd, $J = 6,8$ e 2,9 Hz, 1H), 7,48 – 7,43 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 4,63 (s, 2H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 189,2, 143,9, 138,3, 137,2, 133,3, 130,7, 129,2, 128,7, 128,7, 128,6, 127,2, 121,2, 45,5.



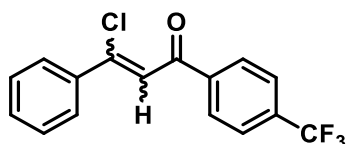
3-cloro-1-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (2j):

O composto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 83% (34 mg) de rendimento isolado. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,97 – 7,90 (m, 2H), 7,79 – 7,71 (m, 2H), 7,49 – 7,42 (m, 5H), 7,29 (s, 1H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 188,7, 143,9, 139,8, 137,2, 136,1, 130,7, 130,1, 129,1, 128,8, 127,2, 121,0.



3-cloro-1-(2-clorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (2k): O

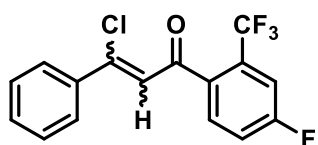
composto foi obtido na forma de um óleo amarelo com 99% (41 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,74 (dd, *J* = 8,0 e 1,7 Hz, 2H), 7,59 (ddd, *J* = 7,5, 1,5 e 0,8 Hz, 1H), 7,46 – 7,34 (m, 6H), 7,23 (s, 1H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 190,5, 144,6, 139,6, 137,3, 132,1, 130,9, 130,3, 130,0, 128,8, 128,7, 127,4, 127,2, 123,5.



3-cloro-3-fenil-1-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-

1-ona (2l): O composto foi obtido na forma de um óleo amarelo com 79% (42 mg) de rendimento isolado.

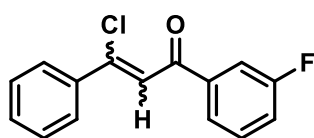
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,68 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 7,44 – 7,33 (m, 3H), 7,27 (s, 1H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 188,7, 145,1, 140,6, 137,1, 133,2, 131,0, 129,8, 128,9, 127,3, 125,8 (q, *J* = 3,5 Hz, 1C), 120,6.



3-cloro-1-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-3-fenilprop-

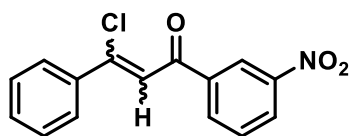
2-en-1-ona (2m): O composto foi obtido na forma de um óleo amarelo com 80% (39 mg) de rendimento isolado.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 2H), 7,59 (dd, *J* = 8,5, 5,3 Hz, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 4H), 7,33 (td, *J* = 8,1, 3,4 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 190,5, 164,3, 161,8, 146,5, 136,8, 131,3, 130,8 (d, *J* = 8,5 Hz, 1C), 128,8, 128,1, 127,4, 123,0, 118,9 (d, *J* = 21,2 Hz, 1C), 114,7 (dq, *J* = 25,7 e 5,1 Hz, 1C).

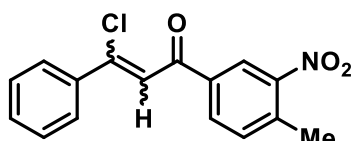


3-cloro-1-(3-fluorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (2n):

O composto foi obtido na forma de um óleo amarelo com 87% (34 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,79 – 7,74 (m, 3H), 7,70 – 7,65 (m, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 4H), 7,31 (s, 1H), 7,31 – 7,25 (m, 1H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 188,4, 163,0 (d, *J* = 248,4 Hz, 1C), 144,4, 140,0 (d, *J* = 6,1 Hz, 1C), 137,2, 130,8, 130,4 (d, *J* = 7,7 Hz, 1C), 128,8, 127,2, 124,3 (d, *J* = 2,4 Hz, 1C), 120,8, 120,3 (d, *J* = 21,5 Hz, 1C), 115,3 (d, *J* = 22,4 Hz, 1C).

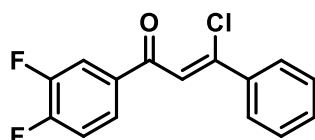


3-cloro-1-(3-nitrofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (2o): O composto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 81% (35 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃)** δ 8,78 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,43 (ddd, *J* = 8,2, 2,3 e 1,1 Hz, 1H), 8,35 – 8,30 (m, 1H), 7,81 – 7,76 (m, 2H), 7,71 (dd, *J* = 9,6 e 6,3 Hz, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 3H), 7,37 (s, 1H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 187,3, 148,5, 146,1, 139,3, 136,9, 134,1, 131,2, 130,0, 128,8, 127,4, 127,3, 123,3, 119,9.



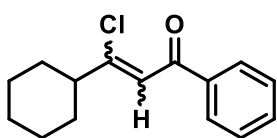
3-cloro-1-(4-metil-3-nitrofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (2p): O composto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 87% (40 mg) de rendimento isolado.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 8,0 e 1,8 Hz, 1H), 7,80 – 7,74 (m, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 4H), 7,34 (s, 1H), 2,68 (s, 3H). **RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 187,1, 149,4, 145,5, 138,8, 136,9, 136,9, 133,5, 132,4, 131,0, 128,8, 127,3, 124,8, 120,0, 20,7.



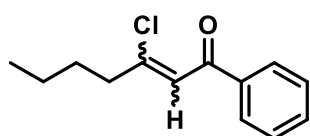
3-cloro-1-(3,4-difluorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (2q): O composto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 90% (38 mg) de rendimento isolado. **RMN**

¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (ddd, *J* = 10,6, 7,6, 2,1 Hz, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 3H), 7,52 – 7,41 (m, 3H), 7,32 – 7,23 (m, 2H). **RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 187,3, 153,8 (dd, *J* = 257,6 e 12,9 Hz, 1C), 150,5 (dd, *J* = 251,5 e 12,9 Hz, 1C), 144,6, 137,0, 134,8 (t, *J* = 3,6 Hz, 1C), 130,9, 128,8, 127,2, 125,7 (dd, *J* = 7,1 e 3,3 Hz, 1C), 120,4, 117,9 (d, *J* = 18,3 Hz, 1C), 117,7 (d, *J* = 18,0 Hz, 1C).

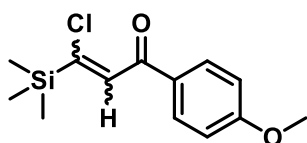


3-cloro-3-ciclohexil-1-fenilprop-2-en-1-ona (2r): O composto foi obtido na forma de um óleo laranja com 46% (17 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ

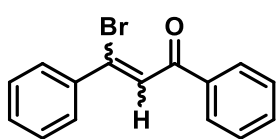
7,94 – 7,90 (m, 2H), 7,50 – 7,43 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 3,73 (tt, *J* = 11,4 e 3,3 Hz, 1H), 1,83 – 1,70 (m, 5H), 1,57 (dd, *J* = 11,7, 3,5 Hz, 2H), 1,44 – 1,34 (m, 2H), 1,27 – 1,17 (m, 1H). **RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 188,7, 138,2, 133,0, 128,6, 128,3, 122,4, 42,6, 30,6, 25,6, 21,6.



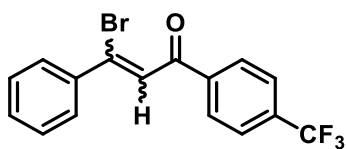
3-cloro-1-fenilept-2-en-1-ona (2s): O composto foi obtido na forma de um óleo laranja com 65% (22 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,95 – 7,89 (m, 2H), 7,59 – 7,53 (m, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 3,03 – 2,92 (m, 2H), 1,76 – 1,60 (m, 2H), 1,49 – 1,33 (m, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 188,6, 157,8, 138,2, 133,0, 128,7, 128,3, 123,3, 36,2, 29,9, 22,1, 13,8.



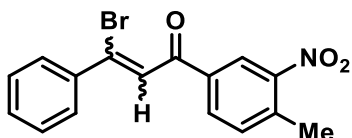
3-cloro-1-(4-metoxifenil)-3-(trimetilsilil)prop-2-en-1-ona (2t): O composto foi obtido na forma de um óleo amarelo com 98% (40 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,97 – 7,90 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 6,98 – 6,91 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 0,30 – 0,28 (m, 9H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 188,6, 164,7, 160,3, 138,5, 131,8, 131,2, 114,8, 56,4, 0,0.



3-bromo-1,3-difenilprop-2-en-1-ona (3a): O composto foi obtido na forma de um óleo amarelo com 80% (34 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,74 – 7,68 (m, 2H), 7,60 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,9 Hz, 3H), 7,46 – 7,40 (m, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 190,5, 139,2, 137,2, 134,2, 133,5, 130,4, 128,8, 128,8, 128,6, 128,0, 125,62.



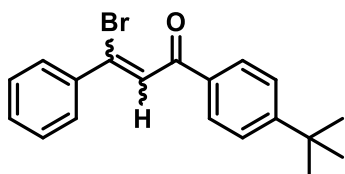
3-bromo-3-fenil-1-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (3b): O composto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 83% (44 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,73 – 7,70 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (dd, *J* = 5,1, 1,9 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 189,3, 140,1, 139,0, 136,1, 130,7, 130,2, 129,1, 128,7, 128,2, 128,1, 125,8, 124,6.



3-bromo-3-(4-metil-3-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-

ona (3c): O composto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 80% (42 mg) de rendimento isolado. **RMN**

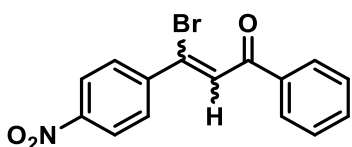
¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,0 e 1,8 Hz, 1H), 7,75 – 7,69 (m, 2H), 7,52 – 7,41 (m, 5H), 2,69 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 187,8, 149,4, 138,9, 138,8, 136,6, 136,4, 133,5, 132,5, 130,8, 128,7, 128,1, 124,9, 124,1, 20,7.



3-bromo-1-(4-(*tert*-butil)fenil)-3-fenilprop-2-en-1-

ona (3d): O composto foi obtido na forma de um óleo amarelo com 80% (41 mg) de rendimento isolado.

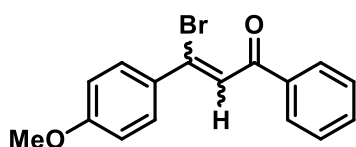
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (dd, *J* = 6,5 e 3,0 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,37 – 7,30 (m, 3H), 1,25 (s, 9H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 190,2, 157,4, 139,3, 134,6, 133,6, 128,8, 128,8, 128,6, 128,0, 125,8, 125,6, 35,2, 31,1.



3-bromo-3-(4-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-

one (3e): O composto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 97% (48 mg) de rendimento isolado. **RMN**

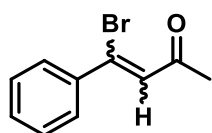
¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 8,01 (dd, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 2H), 7,91 – 7,84 (m, 3H), 7,60, 7,57 – 7,49 (m, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 190,2, 144,8, 136,4, 134,0, 131,3, 130,2, 129,6, 128,9, 128,8, 123,8, 123,4.



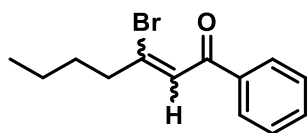
3-bromo-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-

ona (3f): O composto foi obtido na forma de um óleo amarelo com 98% (48 mg) de rendimento isolado.

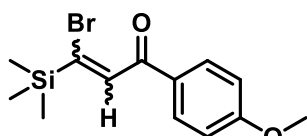
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (dd, *J* = 8,4 e 1,3 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,61 – 7,55 (m, 1H), 7,52 – 7,48 (s, 3H), 6,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 190,2, 161,4, 137,7, 134,8, 133,3, 131,5, 130,8, 129,7, 128,7, 123,4, 113,9, 55,5.



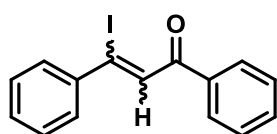
4-bromo-4-phenilbut-3-en-2-ona (3g): O composto foi obtido na forma de um óleo marrom com 82% (27,7 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,42 – 7,19 (m, 5H), 6,92 (s, 1H), 2,37 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 196,7, 139,4, 133,7, 130,4, 128,6, 128,2, 128,0, 31,8.



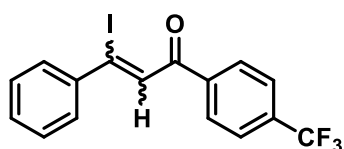
3-bromo-1-(4-(*terc*-butil)fenil)hept-2-en-1-ona (3h):O composto foi obtido na forma de um óleo amarelo com 80% (32 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,92 – 7,87 (m, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 5,76 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,12 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,85 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 195,6, 136,4, 133,9, 133,4, 128,7, 128,4, 118,5, 50,5, 33,6, 21,6, 13,7.



3-bromo-1-fenil-3-(trimetilsilil)prop-2-en-1-ona (3i): O composto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 89% (42 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,78 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 0,15 (s, 9H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 193,4, 166,1, 140,3, 139,2, 133,7, 131,0, 116,1, 57,6, 0,0.

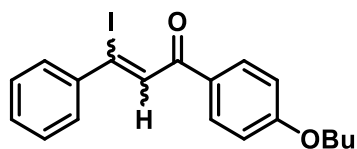


3-iodo-1,3-difenilprop-2-en-1-ona (4a): O composto foi obtido na forma de um óleo marrom com 89% (45 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,01 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,65 – 7,56 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,39 (m, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 190,5, 143,2, 138,7, 137,0, 133,5, 131,6, 130,0, 128,8, 128,7, 128,5, 113,3.



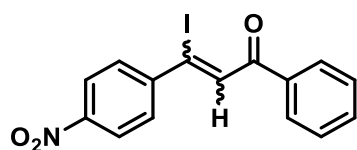
3-iodo-3-fenil-1-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (4b): O composto foi obtido na forma de um óleo marrom com 96% (58 mg) de rendimento isolado. **RMN**

^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.66 – 7.59 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 4H). RMN^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 189,2, 143,1, 139,9, 138,0, 130,4, 129,1, 128,9, 128,8, 128,6, 128,2, 125,8, 115,5.



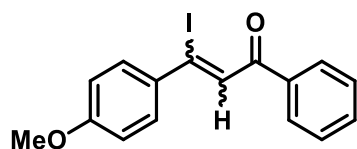
1-(4-butoxifenil)-3-iodo-3-fenilprop-2-en-1-ona (4c):

O composto foi obtido na forma de um óleo marrom com 93% (56 mg) de rendimento isolado. RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,63 – 7,58 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 3H), 6,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,04 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,84 – 1,73 (m, 2H), 1,56 – 1,44 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 189,6, 163,6, 143,2, 139,0, 132,3, 131,2, 129,8, 128,7, 128,5, 114,4, 111,6, 68,0, 31,1, 19,2, 13,8.



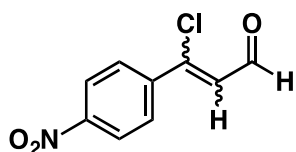
3-iodo-3-(4-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona

(4d): O composto foi obtido na forma de um óleo amarelo com 94% (53 mg) de rendimento isolado. RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,27 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,01 (dd, $J = 8,4$ e 1,3 Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,64 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H). RMN^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 190,4, 149,0, 148,3, 139,8, 136,3, 129,6, 129,0, 128,9, 128,8, 123,7, 108,5.

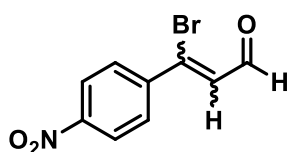


3-iodo-3-(4-metoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona

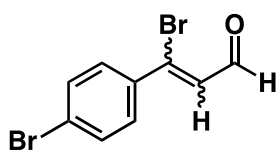
(4e): O composto foi obtido na forma de um óleo marrom com 86% (47 mg) de rendimento isolado. RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 3H), 6,90 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H). RMN^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 190,2, 161,2, 135,6, 133,3, 130,5, 129,4, 128,7, 128,6, 127,0, 113,8, 92,4, 55,4.



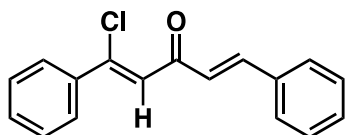
3-cloro-3-(4-nitrofenil)acrilaldeído (8b): O composto foi obtido na forma de um óleo laranja com 46% (14 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 10,25 (d, *J* = 6,6, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,9, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,9, 2H), 6,75 (d, *J* = 6,7, 1H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 190,6, 141,4, 133,9, 130,6, 128,2, 126,8, 124,1.



3-bromo-3-(4-nitrofenil)acrilaldeído (8b): O composto foi obtido na forma de um sólido vermelho com 81% (31 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 10,08 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,87 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 192,8, 149,3, 143,3, 141,1, 129,8, 129,0, 124,0.



3-bromo-3-(4-bromofenil)acrilaldeído (8c): O composto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 83% (36 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 10,05 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 4H), 6,77 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 193,5, 143,5, 136,5, 132,2, 129,6, 127,8, 126,5.



(1Z,4E)-1-cloro-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona (12): O composto foi obtido na forma de um óleo laranja com 89% (36 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,77 – 7,72 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 16,0, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 2H), 7,50 – 7,36 (m, 6H), 7,04 – 7,02 (m, 2H). **RMN ¹³C (MHz, CDCl₃)** δ 188,6, 144,1, 143,0, 137,40, 134,57, 130,72, 130,62, 129,01, 128,7, 128,5, 127,27, 127,1, 123,6.

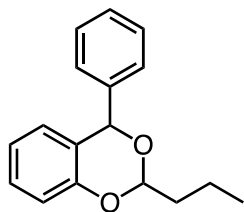
4.6. Procedimento para a síntese do 2-(hidróxi(fenil)metil)fenol

Em condições anidras, em um balão de fundo redondo de duas vias (100 mL), munido de um condensador de refluxo foi adicionado uma solução de bromobenzeno (8.43 mL, 80 mmol) em THF anidro (10 ml), gota a gota, a uma solução de magnésio (80 mmol), cristais de I₂ em THF anidro (20 ml). Após a adição, o sistema foi refluxado (60°C) por 1 h. Na sequência, uma solução do aldeído **1a** (2,44 g, 2,15 mL, 20 mmol) em THF anidro (30 mL) foi adicionado lentamente a mistura. Após adição, o sistema foi mantido sob refluxo por 16 h. Após esse período, adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl até pH neutro a 0 °C. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila até não se verificar mais a presença do composto orgânico na fase aquosa. As fases orgânicas foram combinadas, secas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas em um sistema com pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia com sílica gel, usando como eluente hexano/acetato de etila (4/1, v/v), fornecendo o 2-(hidróxi(fenil)metil)fenol na forma de um sólido branco em 89% (3,56 g, 17,8 mmol) de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, Acetona-d₆)** δ 8,65 (s, 1H), 7,52 – 7,38 (m, 2H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,26 – 7,17 (m, 2H), 7,08 (ddd, *J* = 8.1, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 6,87 – 6,72 (m, 2H), 6,12 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H).

4.7. Procedimento geral para a otimização da reação organocatalisada

Em um vial (5 mL) munido de uma barra magnética, butiraldeído (22 µL, 0,4 mmol, 2 equiv.), o co-catalisador ácido (0,08 mmol, 40 mol%) e o catalisador de Jørgensen (24,4 mg, 0,04 mmol, 20 mol%) foram dissolvidos em 1 mL de solvente. Após 5 minutos, adicionou-se o substrato (40 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.), sob agitação magnética, e a mistura reacional foi submetida a aquecimento. Após o término da reação, indicado por CCD, a mistura reacional

foi concentrada por um sistema com pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia com sílica gel, usando como eluente hexano/acetato de etila (4/1, v/v).



2-etil-4-fenil-4*H*-benzo[d][1,3]dioxina (**13**): A síntese foi realizada de acordo com o procedimento geral descrito, sendo o produto obtido na forma de um óleo amarelo em 53% (27 mg, 0,11 mmol) de rendimento (conforme Entrada 8, Tabela

1). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,42 – 7,27 (m, 5H), 7,16 – 7,10 (m, 1H), 6,88 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 6,78 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,30 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 1,94 – 1,80 (m, 2H), 1,67 – 1,48 (m, 2H), 0,98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 153,26, 140,57, 128,58, 128,23, 126,98, 125,04, 120,91, 116,58, 36,63, 16,99, 13,95.

4.8. Procedimento da organocatálise via ion imínio

Em um vial (10 mL) munido com uma barra magnética, dissolveu-se o 5-nitro-2-hidroxi-cinamaldeído (38,6 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.), e o catalisador de Jørgensen (24 mg, 0,04 mmol, 20 mol%) em EtOH (2 mL). Após 5 minutos, adicionou-se a 4-metil-1,3-oxazolina-2-tiona (23 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.), deixou-se a reação, sob agitação, a temperatura ambiente por 22 horas. Após o término da reação, indicado por CCD, a mistura reacional foi concentrada em um sistema com pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia com sílica gel, empregando hexano/acetato de etila (1:1, v/v) como eluente, fornecendo o produto hemicetal **14** na forma de um óleo amarelo com 82% de rendimento (50,4 mg). **RMN ¹H (400 MHz, Acetona-d₆)** δ 11,60 (sl, 1H), 7,94 (dt, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,86 (dt, *J* = 9.0, 3.3 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4,53 – 4,30 (m, 1H), 3,97 (qt, *J* = 25.7, 12.8 Hz, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,16 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 1,90 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H). **RMN ¹³C (100 MHz, Acetona-d₆)** δ 178,19, 157,77, 142,32, 140,90, 123,8, 123,6, 123,2, 122,1, 117,7, 91,4, 30,9, 26,7, 6,7.

4.9. Procedimento da reação multicomponente

Em um tubo de micro-ondas, dissolveu-se o hemicetal (46 mg, 0,4 mmol, 1 equiv.) e benzilamina (16,5 μ L, 0,15 mmol, 1 equiv.) em TFE (0,4 mL). Após 10 minutos sob agitação a temperatura ambiente, adicionou-se a tert-butilisonitrila (17 μ L, 0,15 mmol, 1 equiv.), na sequência, a reação foi submetida a aquecimento sob condições de aquecimento por micro-ondas a 70 °C por 20 minutos. Em seguida, a mistura reacional foi concentrada em sistema com pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel, empregando hexano/acetato de etila (1/1, v/v) como eluente, sendo o produto tetrahydroquinolínico **15** obtido como um óleo amarelo escuro em 31 % de rendimento (22,3 mg). **RMN ¹H (400 MHz, DMSO)** δ 7,94 – 7,88 (m, 1H), 7,51 (dd, $J = 2,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 10,0, 4,6$ Hz, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 3H), 6,65 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,88 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 4,30 (t, $J = 4,3$ Hz, 1H), 4,25 (dd, $J = 11,5, 4,7$ Hz, 1H), 2,38 – 2,16 (m, 2H), 2,00 (t, $J = 4,5$ Hz, 3H), 1,27 – 1,23 (m, 8H). **RMN ¹³C (100 MHz, DMSO)** δ 177,1, 169,9, 150,5, 142,9, 136,5, 135,7, 128,7, 127,2, 126,4, 124,8, 123,5, 123,1, 120,2, 110,9, 60,1, 53,6, 50,4, 30,1, 29,3, 28,2, 7,5.

5. Anexos

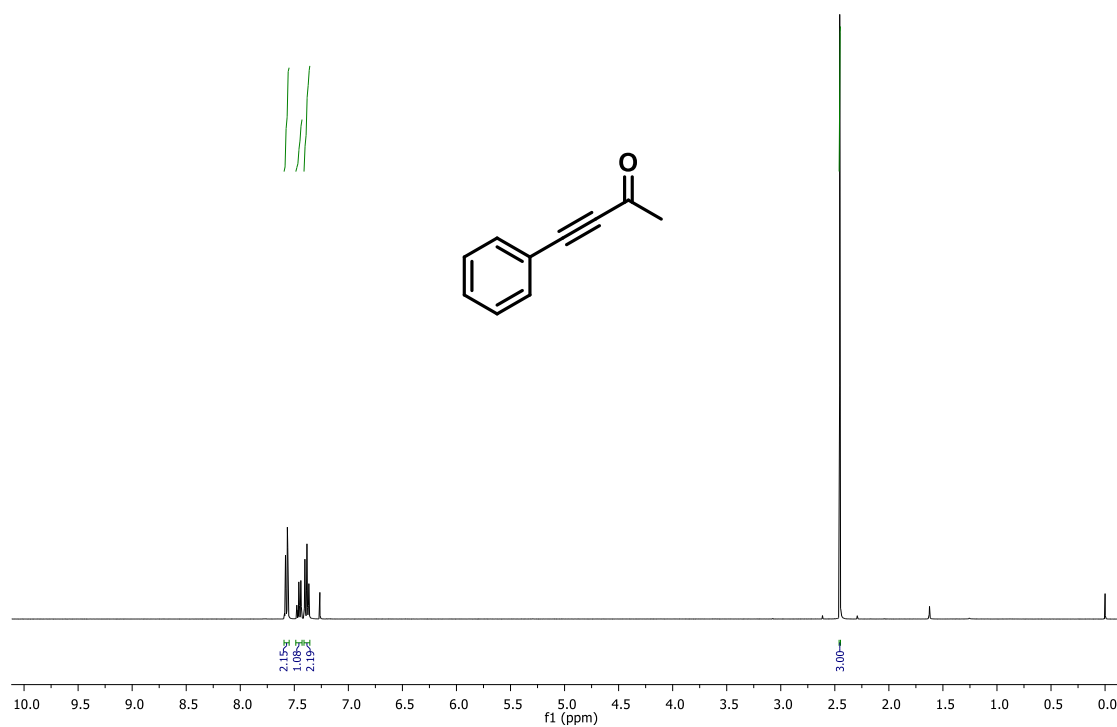


FIGURA 5.1 – Espectro de RMN ^1H do composto **1a** (400 MHz, CDCl_3).

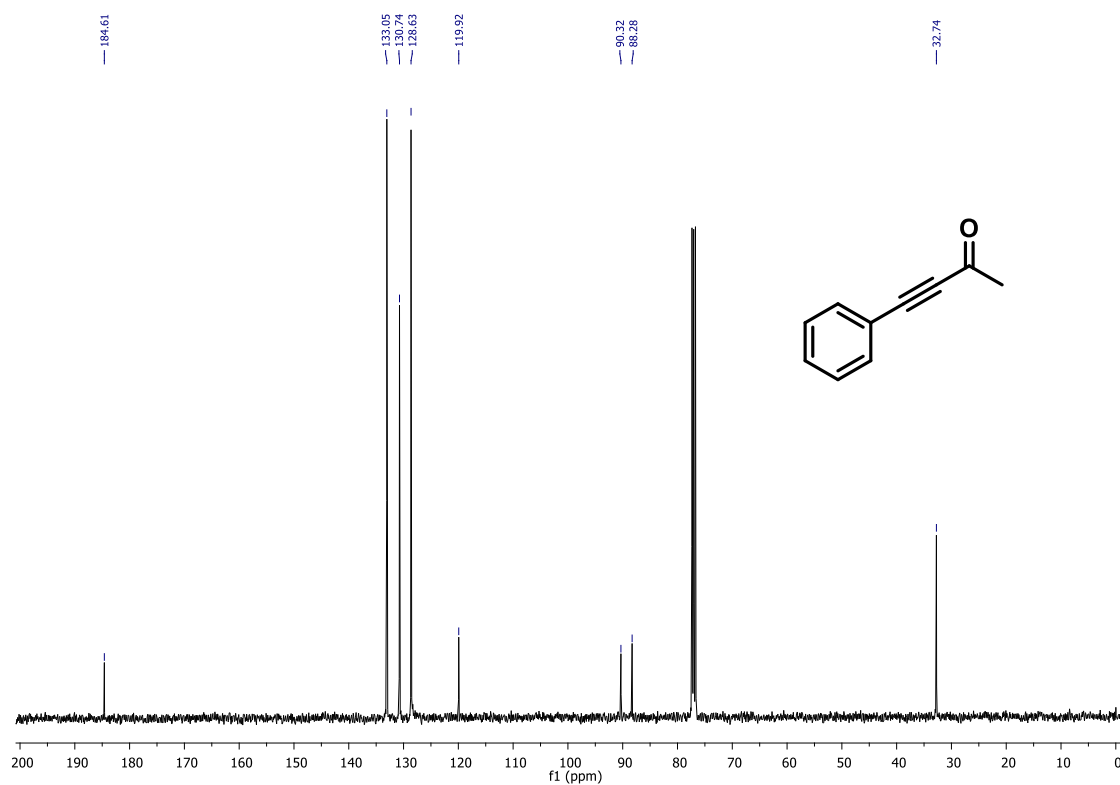


FIGURA 5.2 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **1a** (100 MHz, CDCl_3).

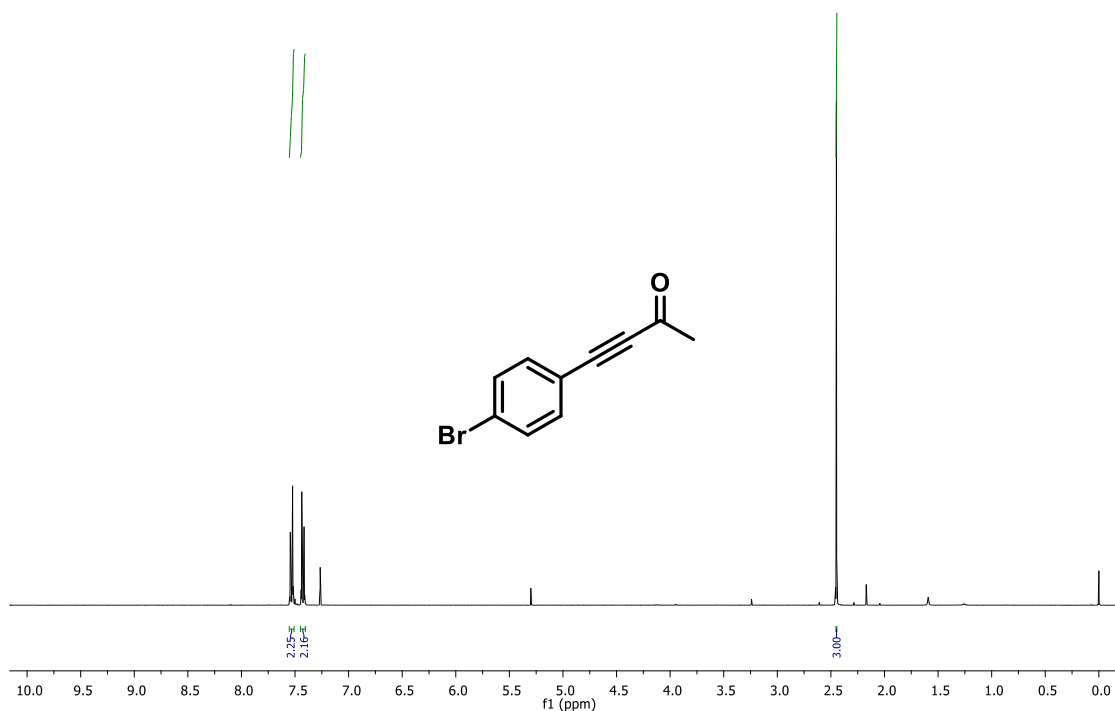


FIGURA 5.3 – Espectro de RMN ^1H do composto **1b** (400 MHz, CDCl_3).

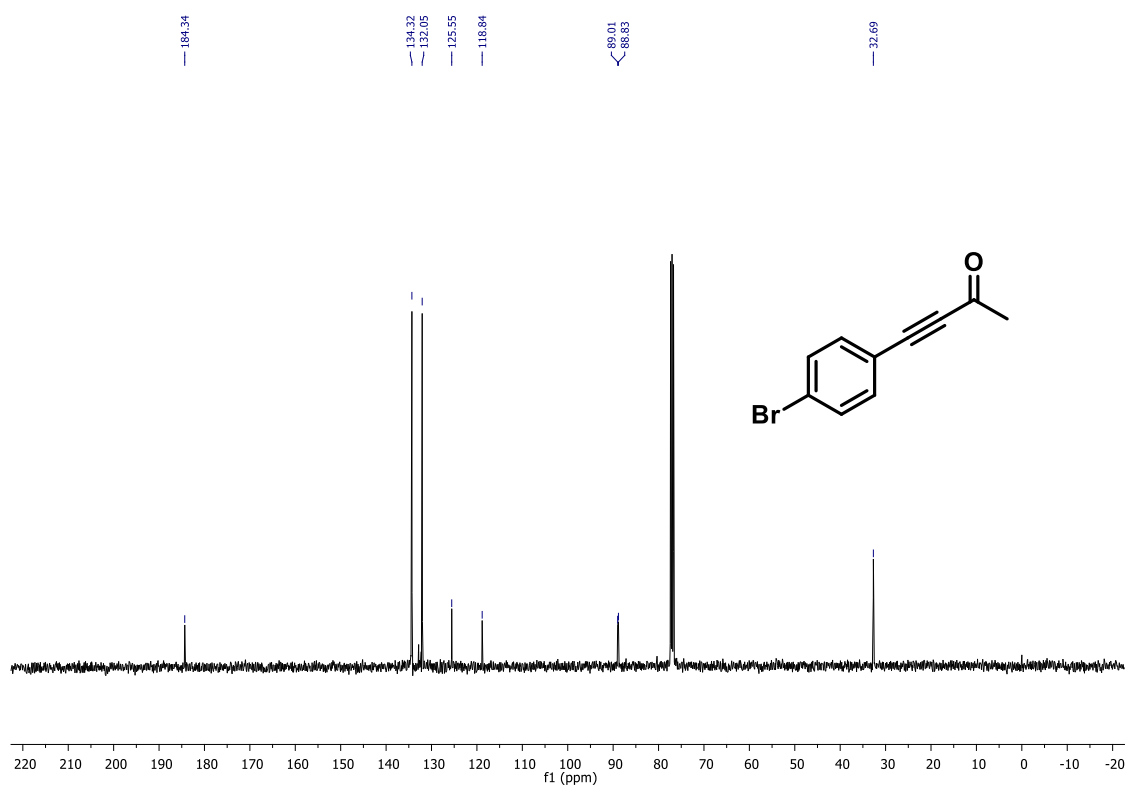


FIGURA 5.4 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **1b** (100 MHz, CDCl_3).

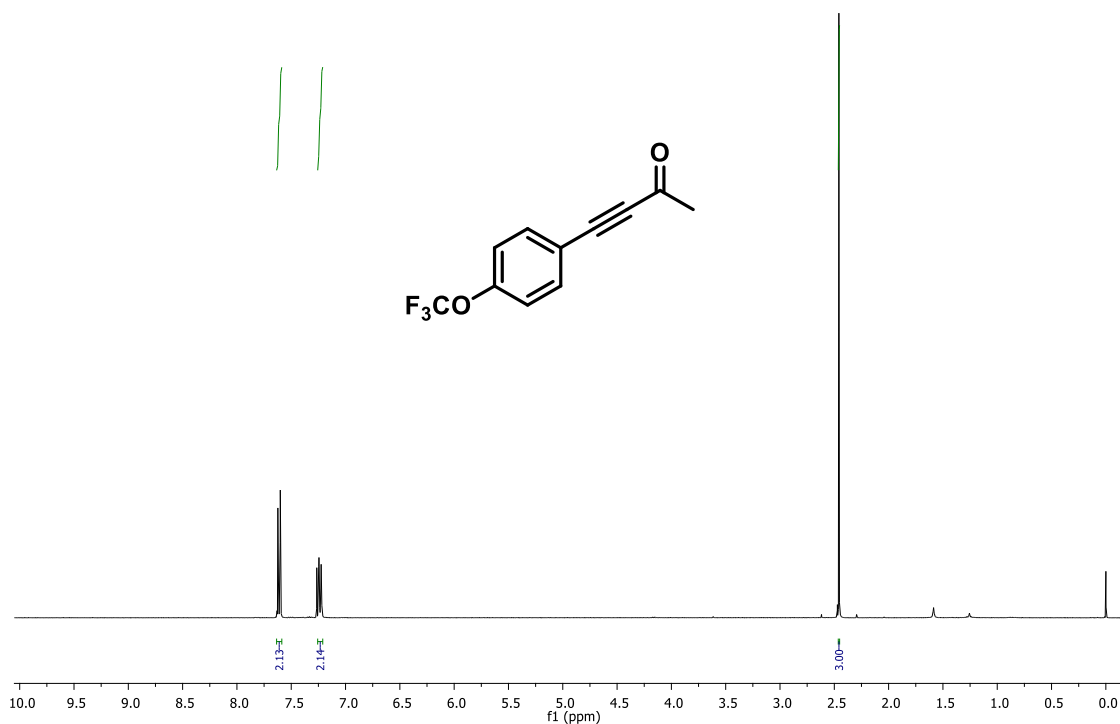


FIGURA 5.5 – Espectro de RMN ^1H do composto **1c** (400 MHz, CDCl_3).

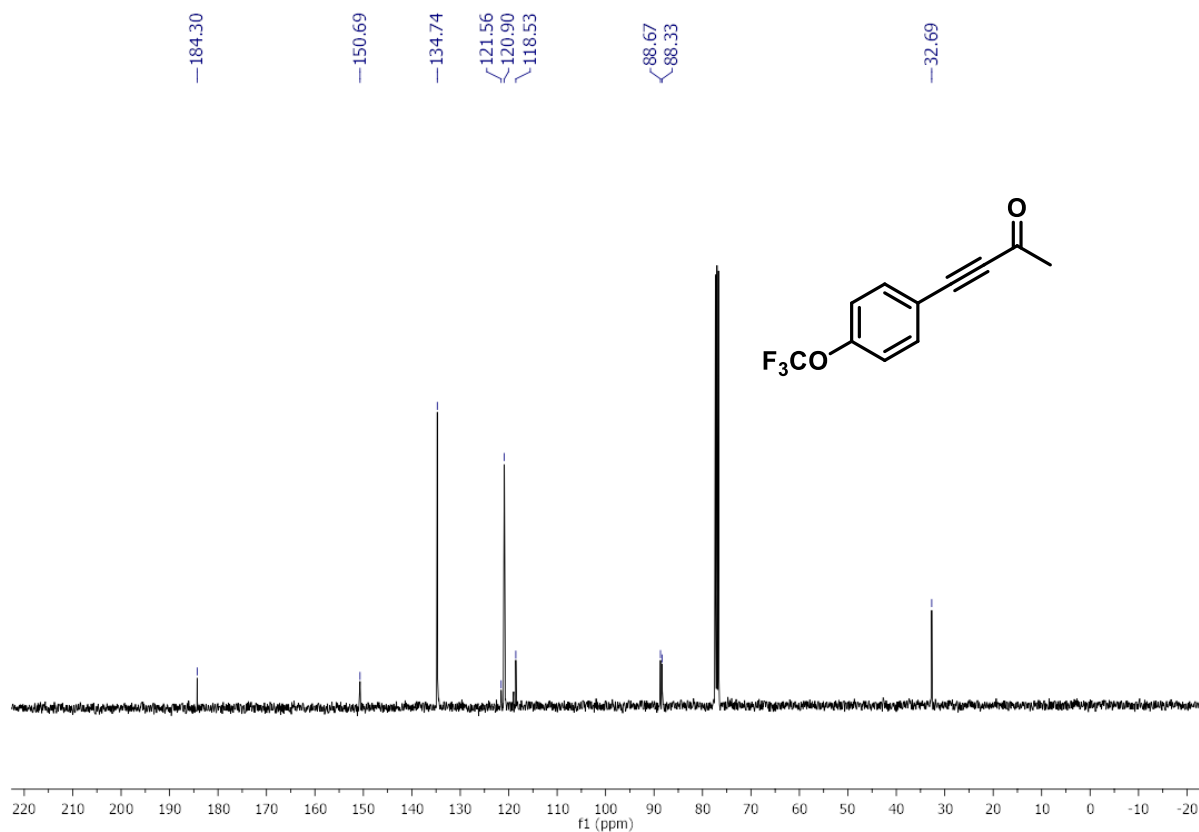


FIGURA 5.6 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **1c** (100 MHz, CDCl_3).

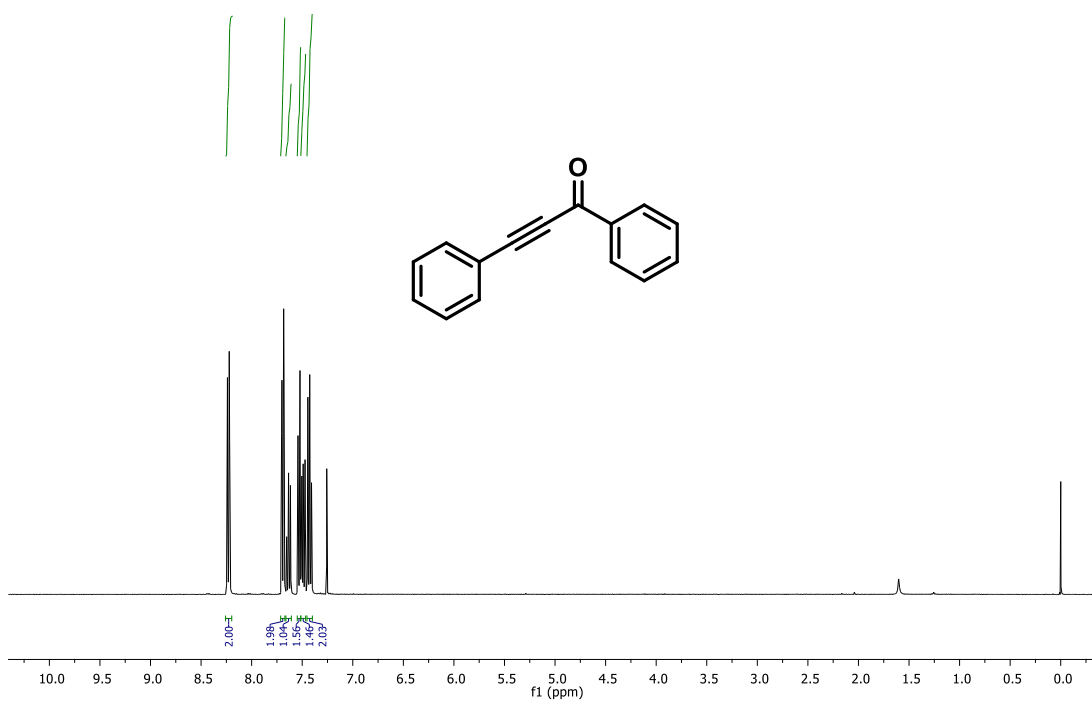


FIGURA 5.9 – Espectro de RMN ^1H do composto **1d** (400 MHz, CDCl_3).

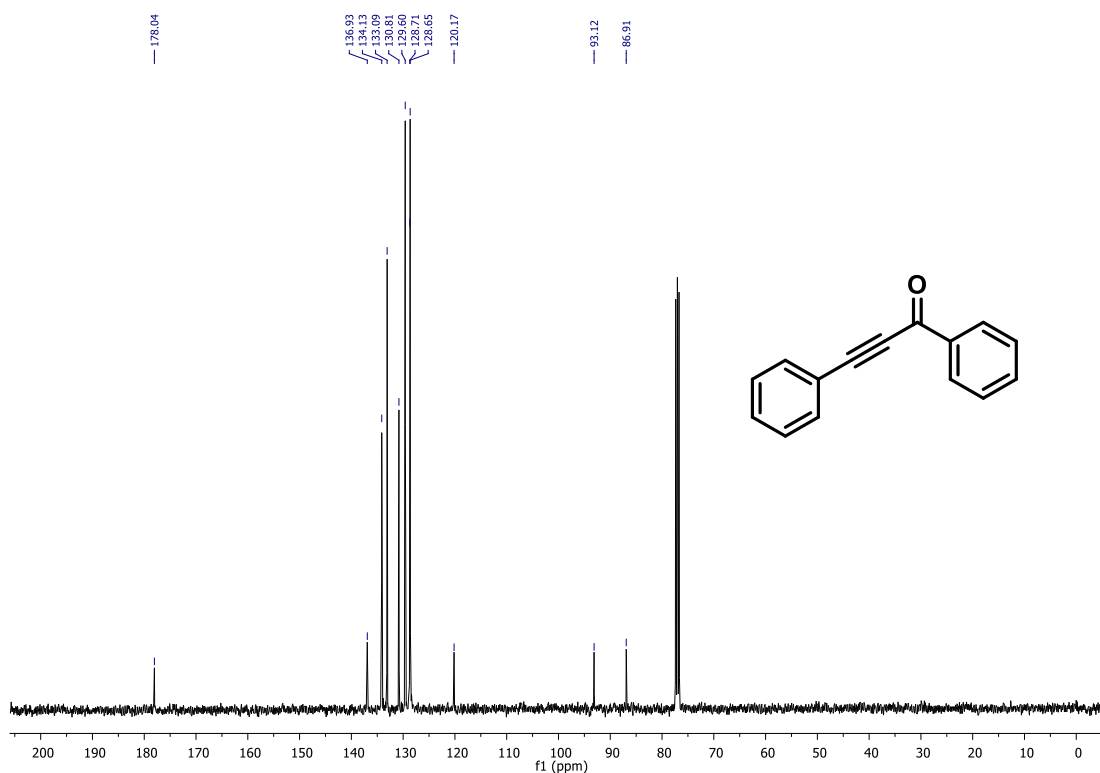


FIGURA 5.10 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **1d** (100 MHz, CDCl_3).

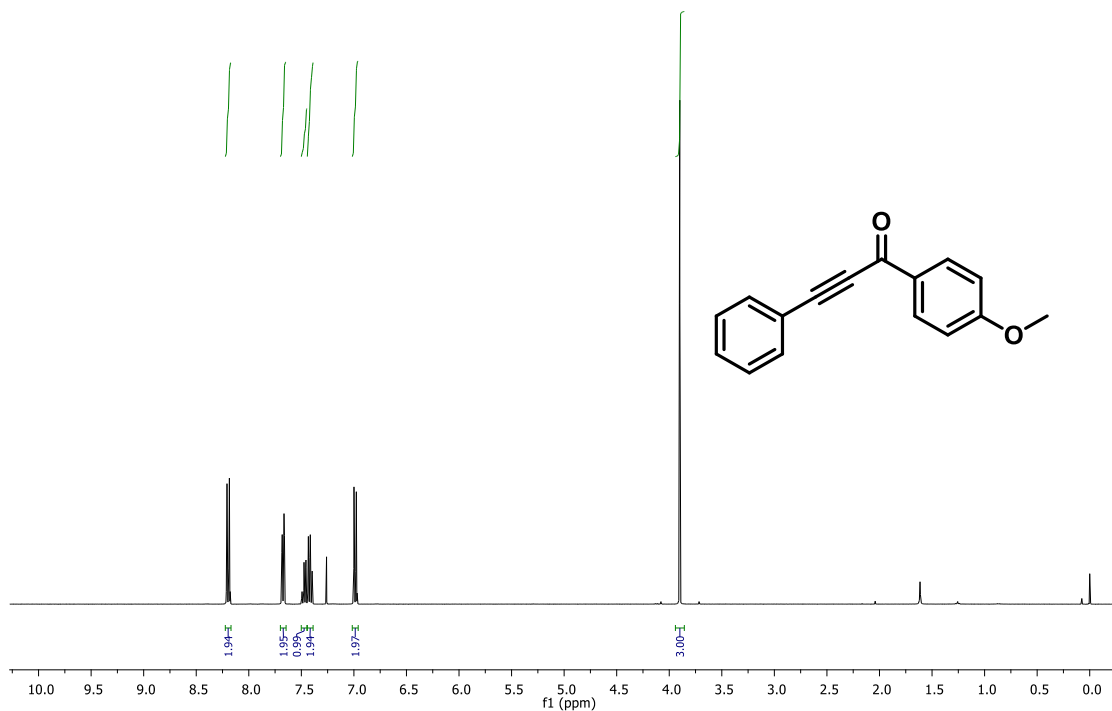


FIGURA 5.11 – Espectro de RMN ^1H do composto **1e** (400 MHz, CDCl_3).

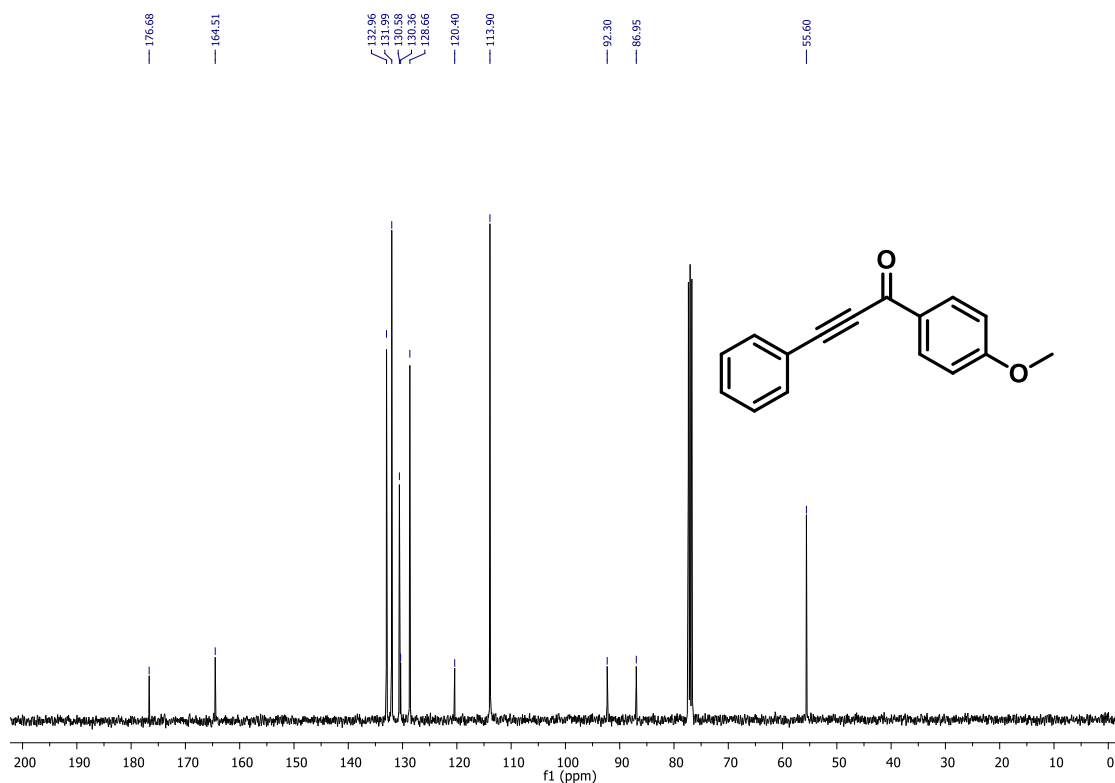


FIGURA 5.12 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **1e** (100 MHz, CDCl_3).

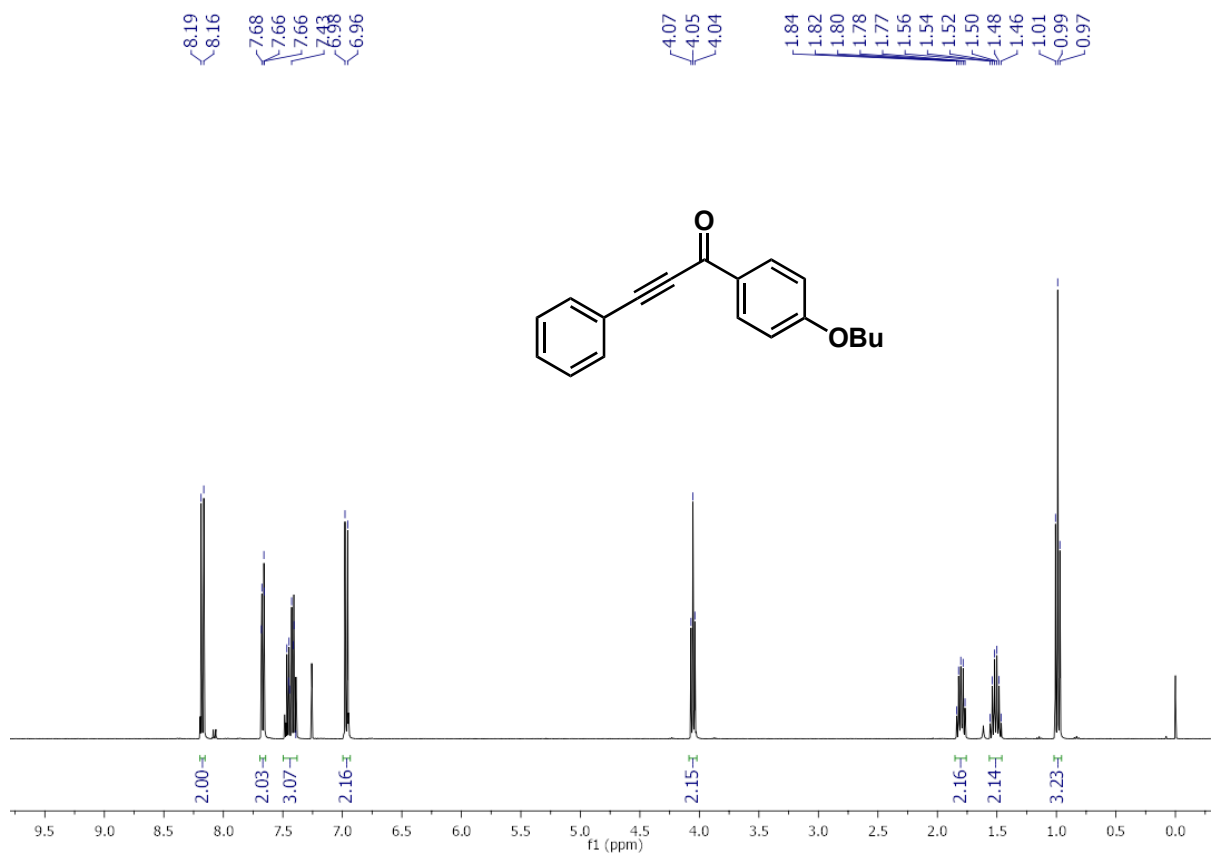


FIGURA 5.13 – Espectro de RMN ¹H do composto **1f** (400 MHz, CDCl₃).

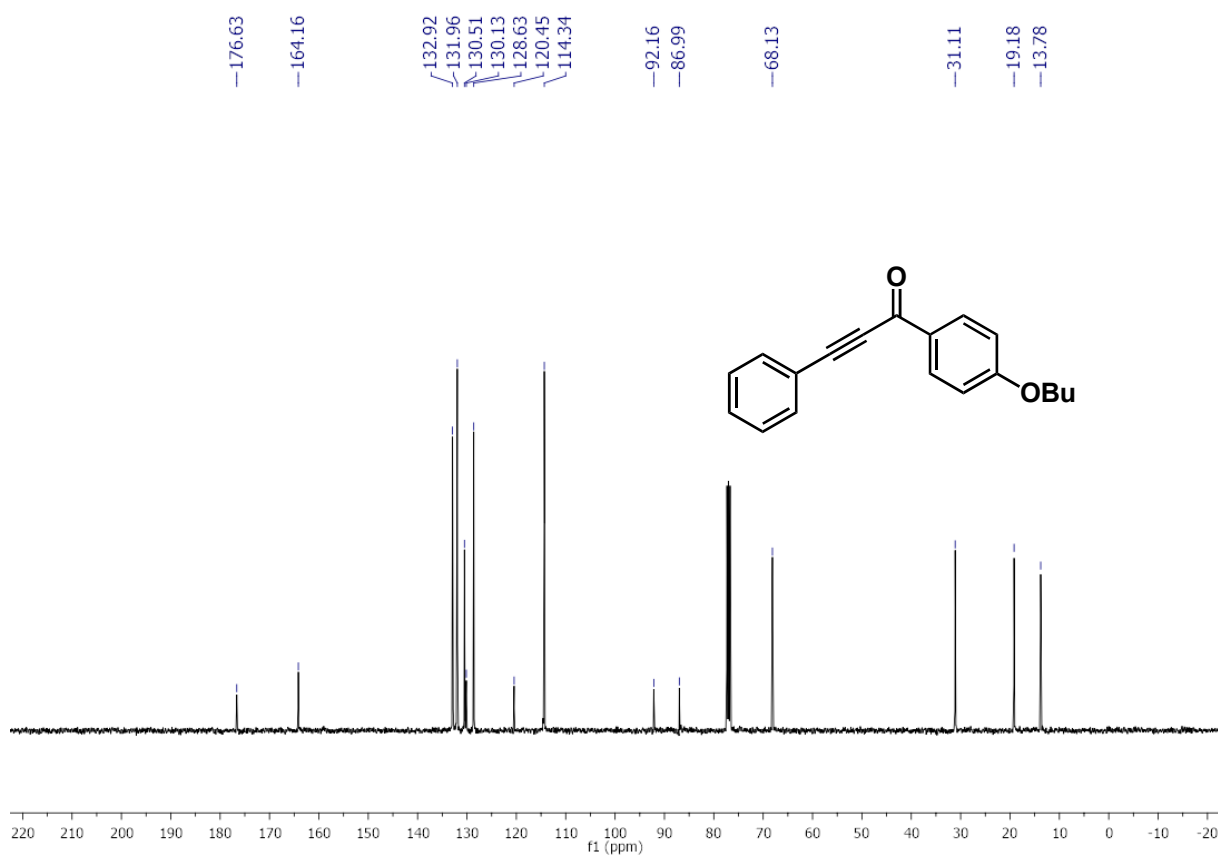


FIGURA 5.14 – Espectro de RMN ¹³C do composto **1f** (100 MHz, CDCl₃).

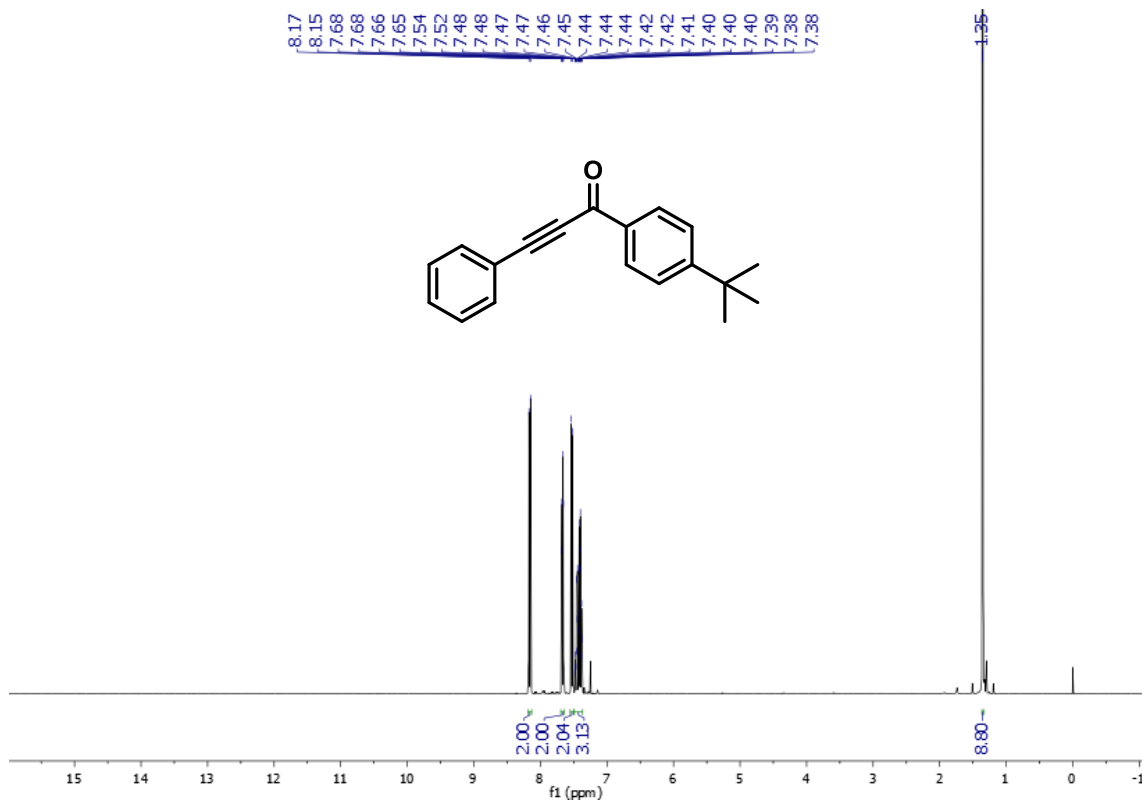


FIGURA 5.15 – Espectro de RMN ¹H do composto **1g** (400 MHz, CDCl₃).

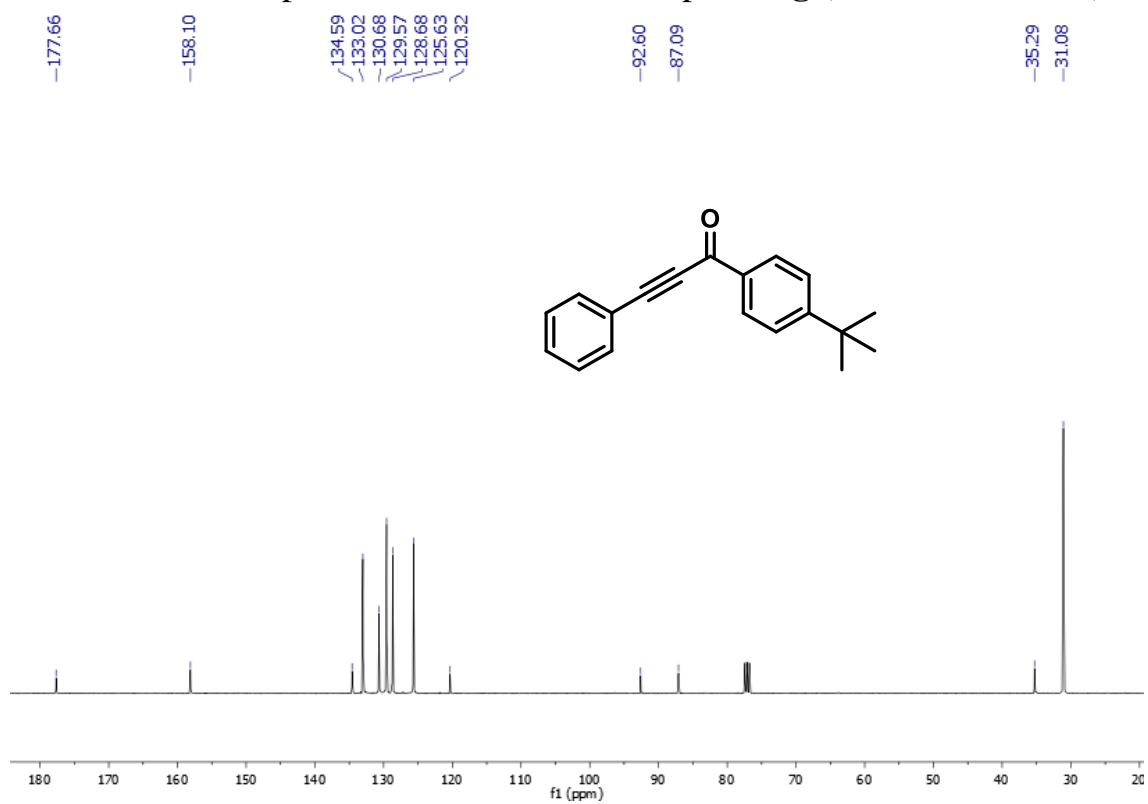


FIGURA 5.16 – Espectro de RMN ¹³C do composto **1g** (100 MHz, CDCl₃).

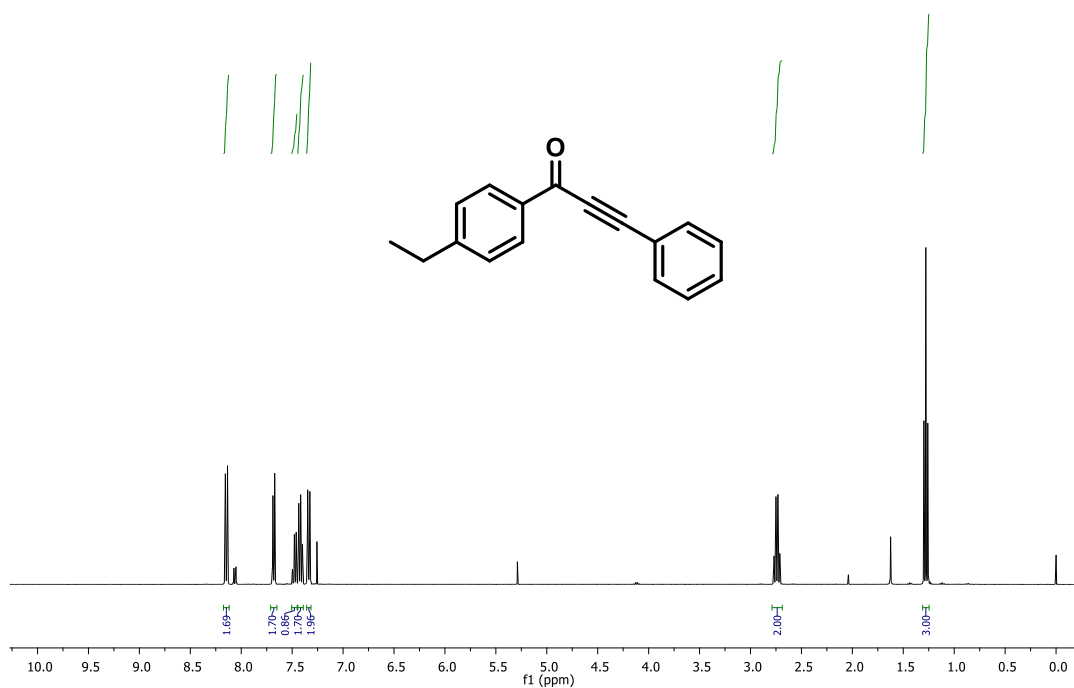


FIGURA 5.17 – Espectro de RMN ^1H do composto **1h** (400 MHz, CDCl_3).

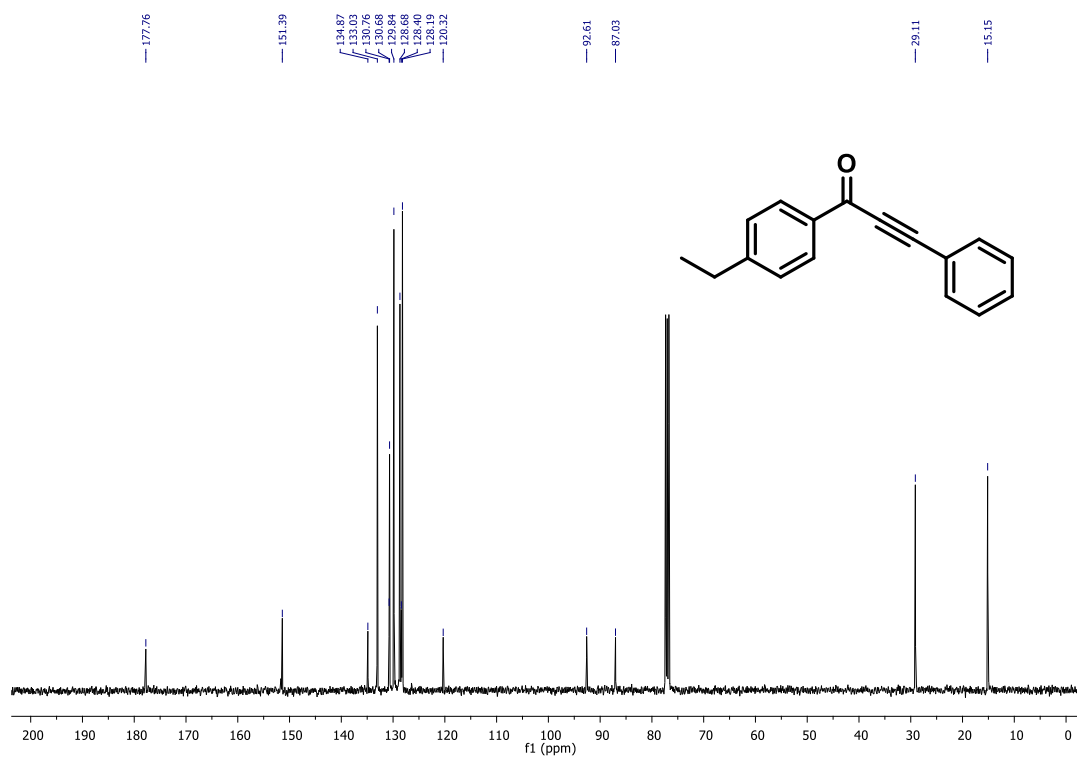


FIGURA 5.18 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **1h** (100 MHz, CDCl_3).

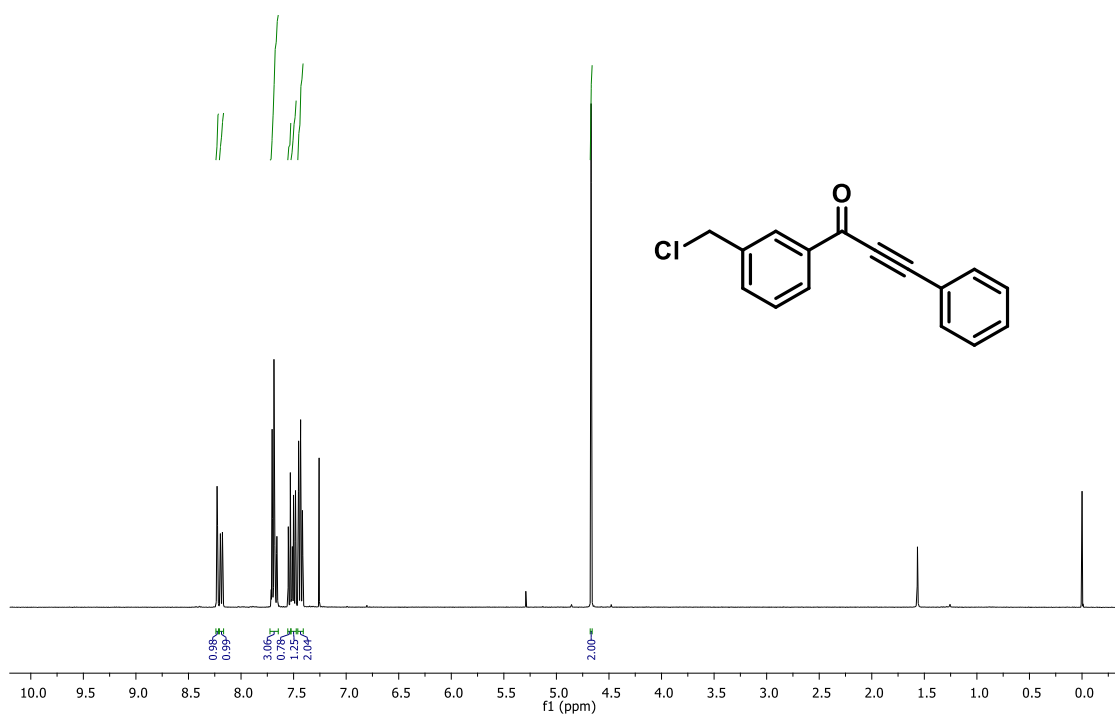


FIGURA 5.19 – Espectro de RMN ^1H do composto **1i** (400 MHz, CDCl_3).

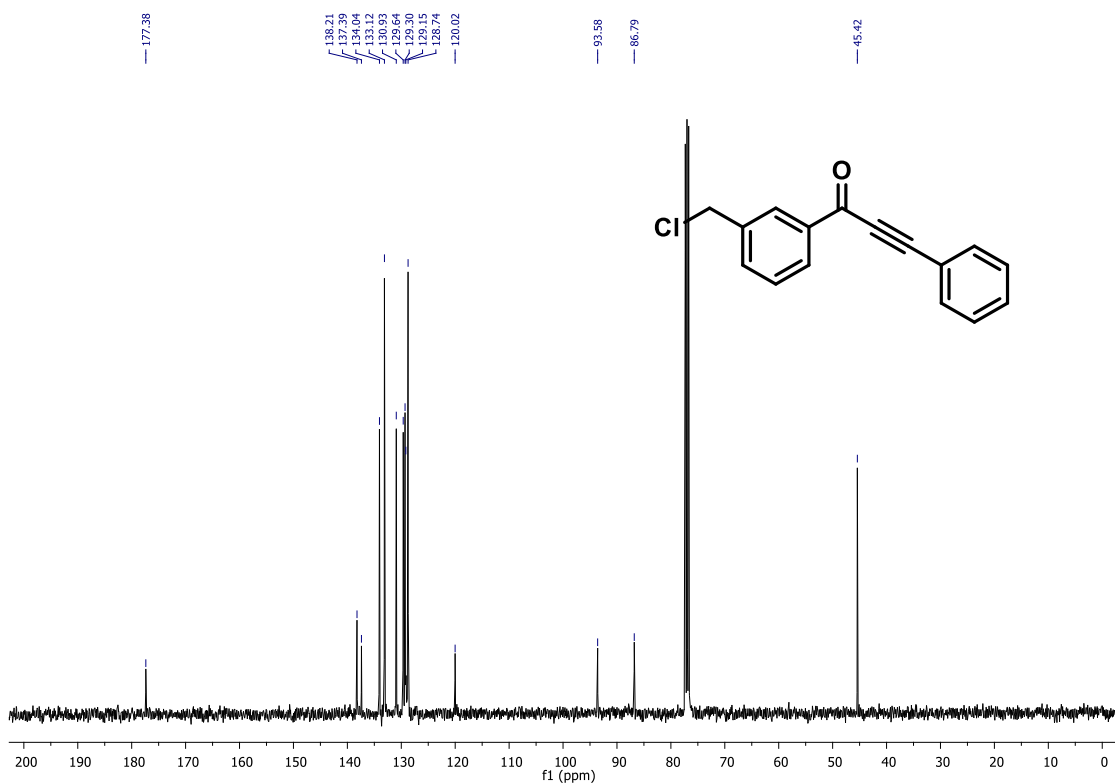


FIGURA 5.20 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **1i** (100 MHz, CDCl_3).

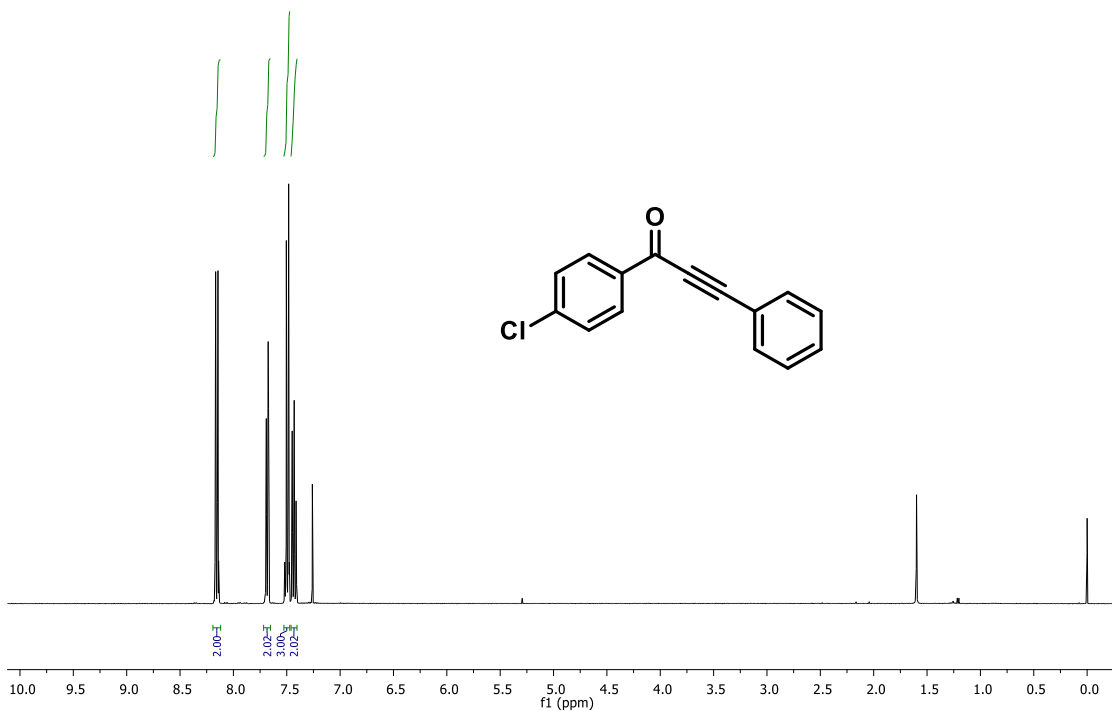


FIGURA 5.21 – Espectro de RMN ¹H do composto **1j** (400 MHz, CDCl₃).

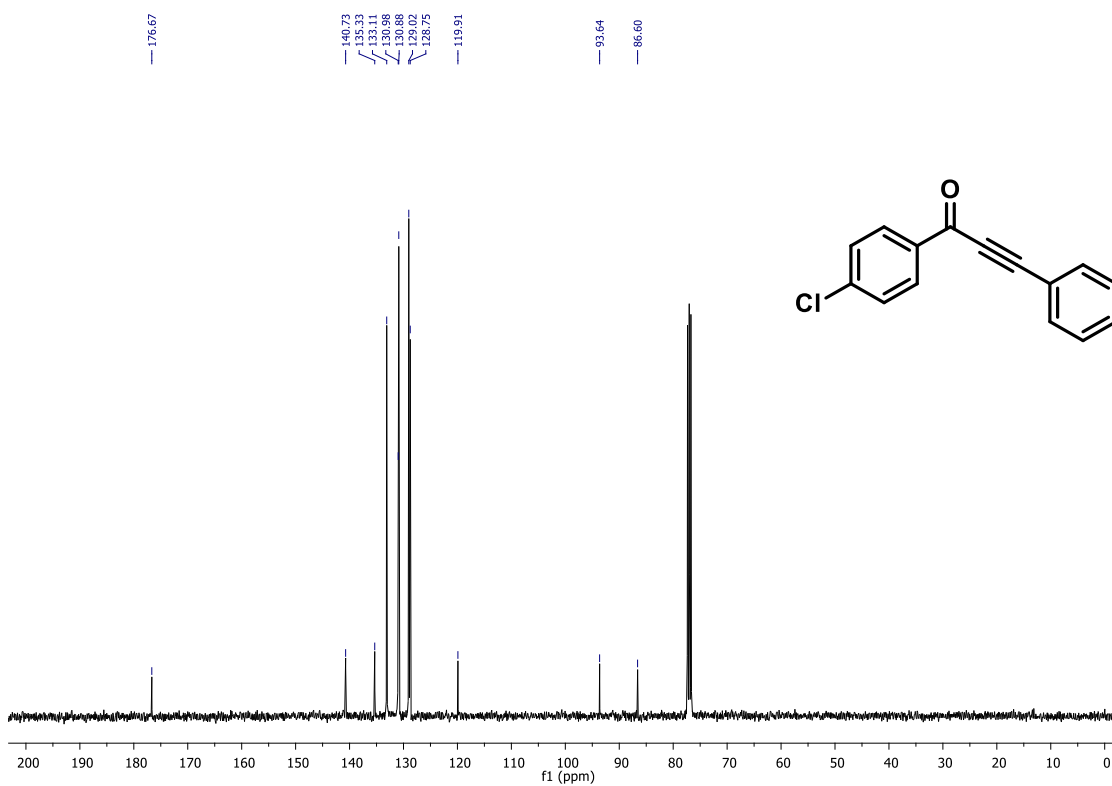


FIGURA 5.22 – Espectro de RMN ¹³C do composto **1j** (100 MHz, CDCl₃).

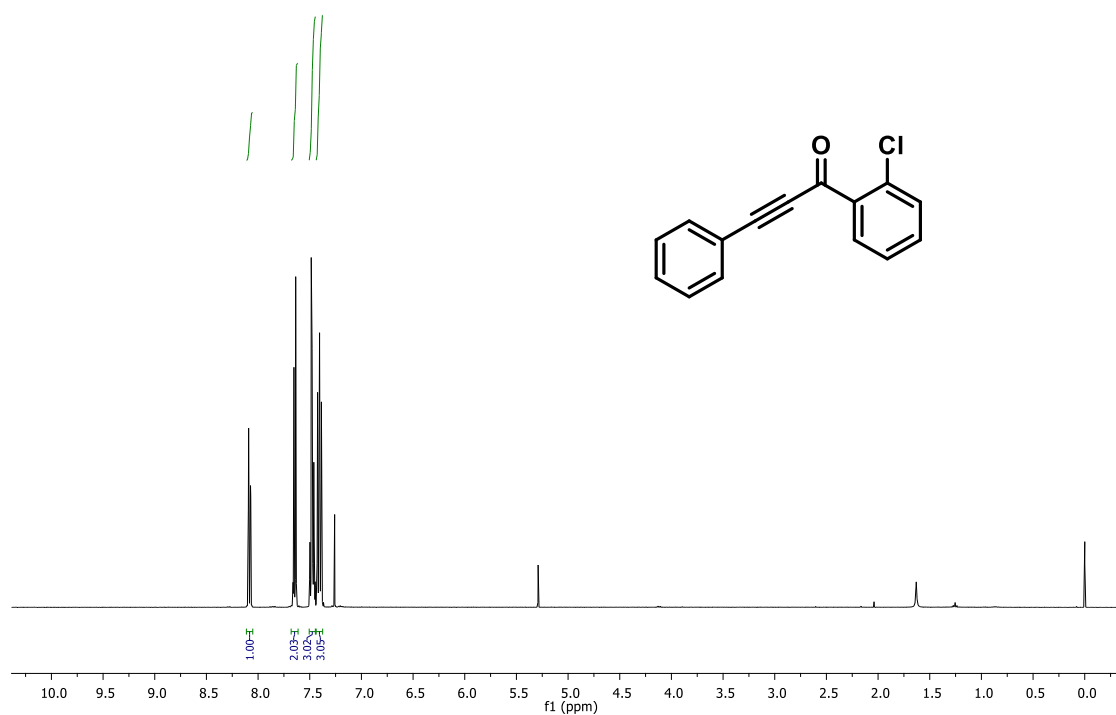


FIGURA 5.23 – Espectro de RMN ^1H do composto **1k** (400 MHz, CDCl_3).

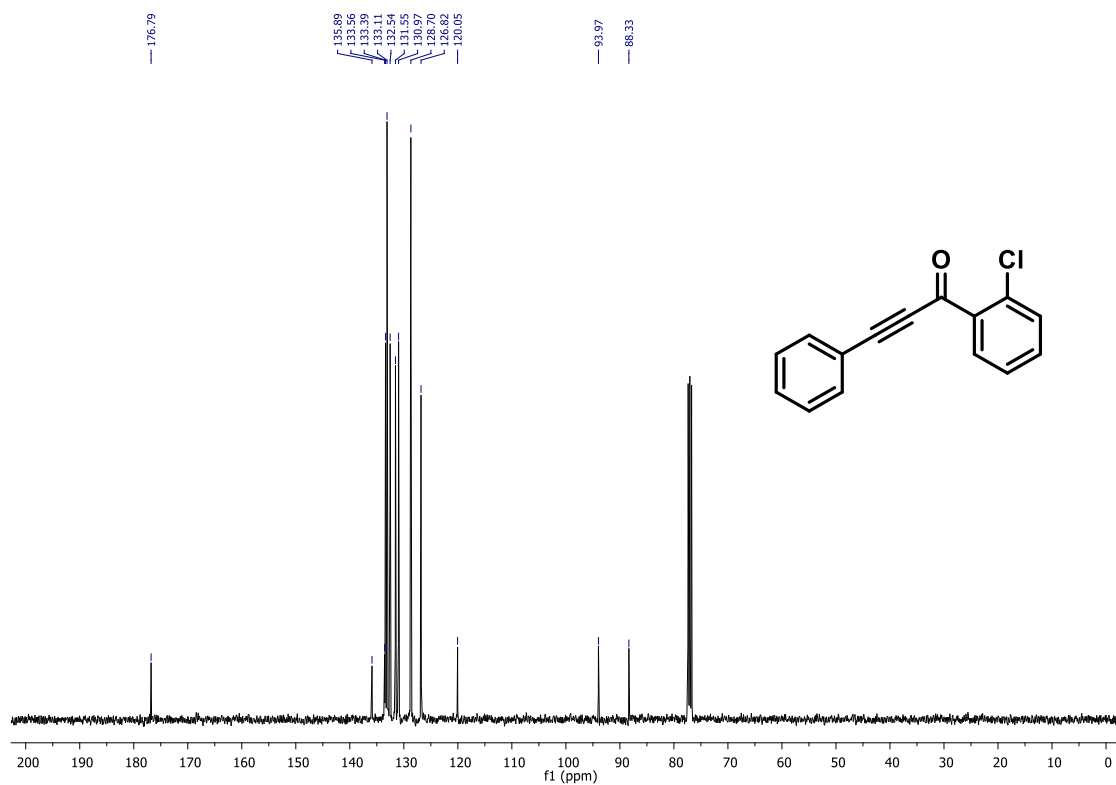


FIGURA 5.24 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **1k** (100 MHz, CDCl_3).

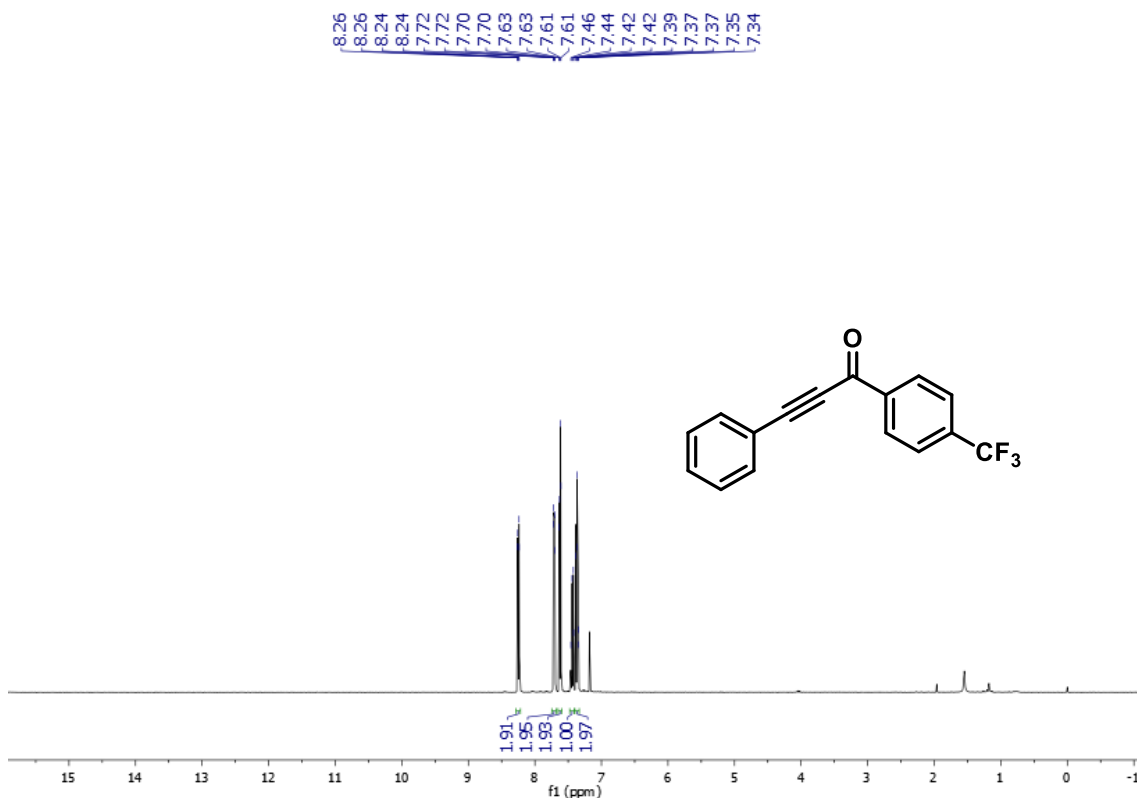


FIGURA 5.25 – Espectro de RMN ^1H do composto **11** (400 MHz, CDCl_3).

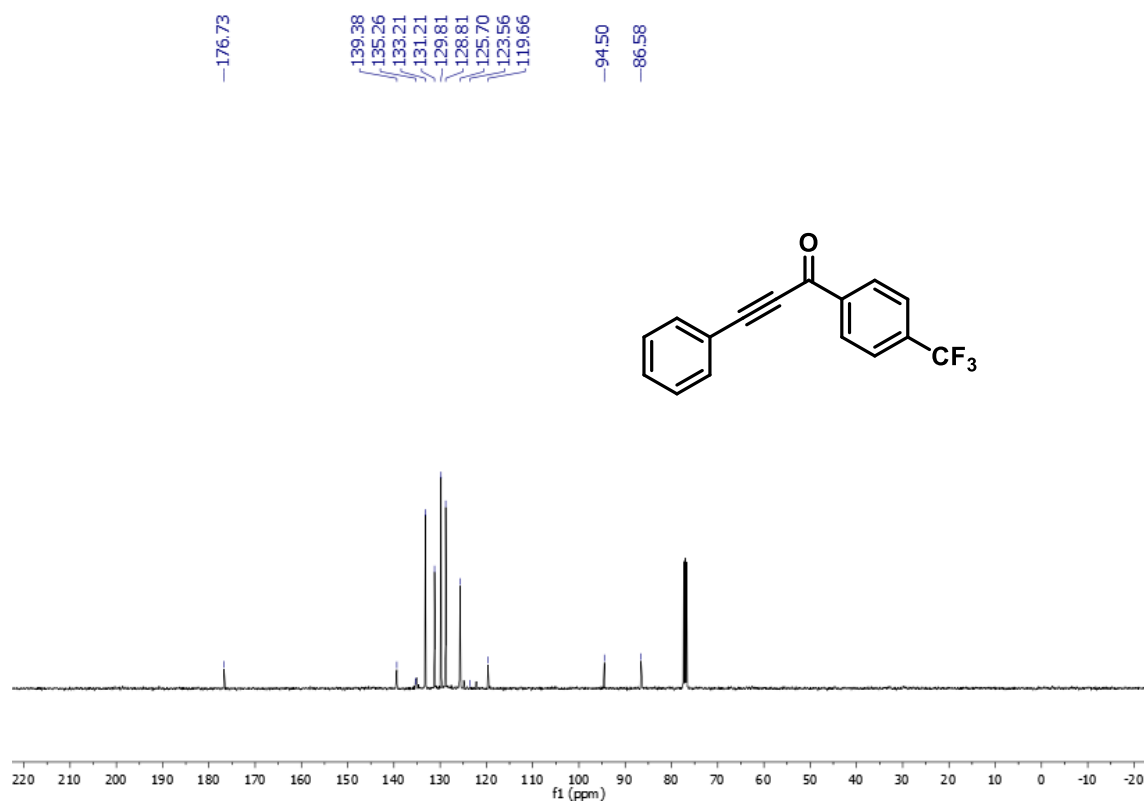


FIGURA 5.26 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **11** (100 MHz, CDCl_3).

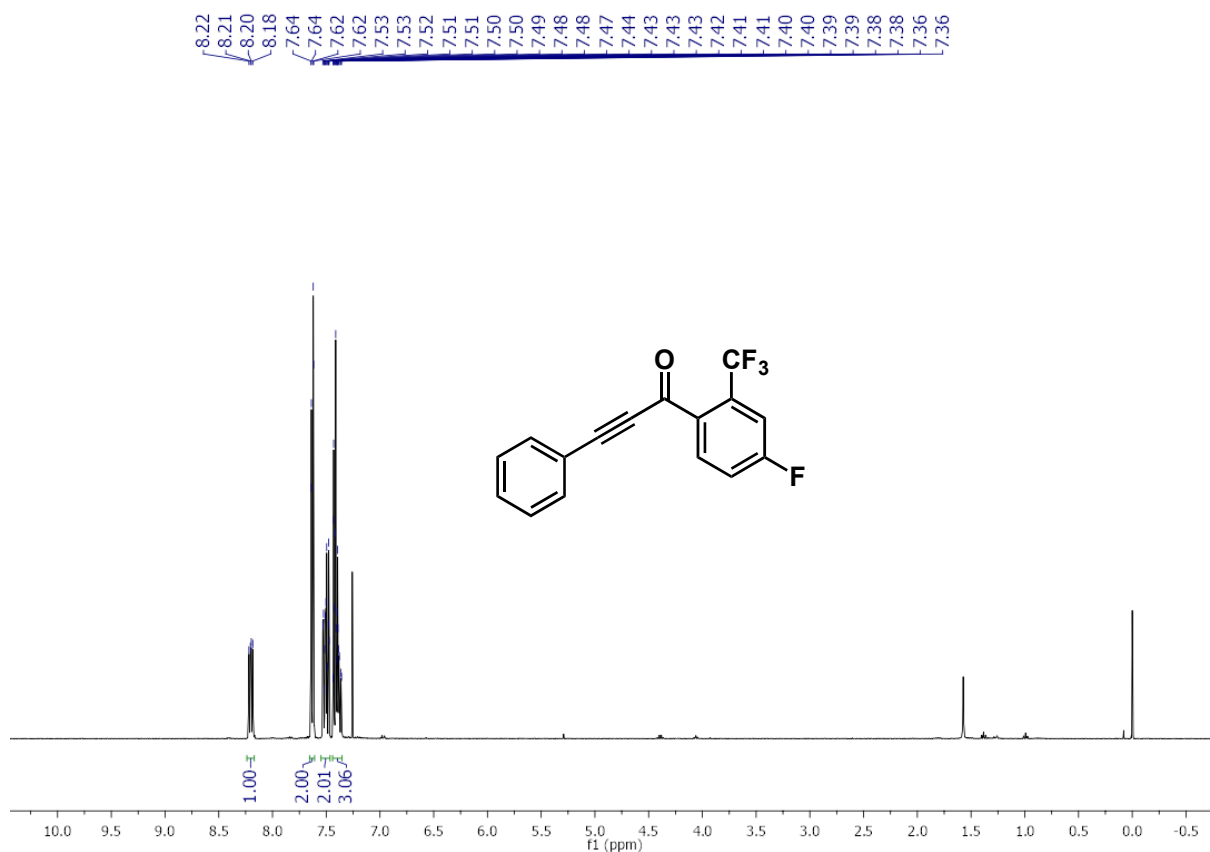


FIGURA 5.27 – Espectro de RMN ^1H do composto **1m** (400 MHz, CDCl_3).

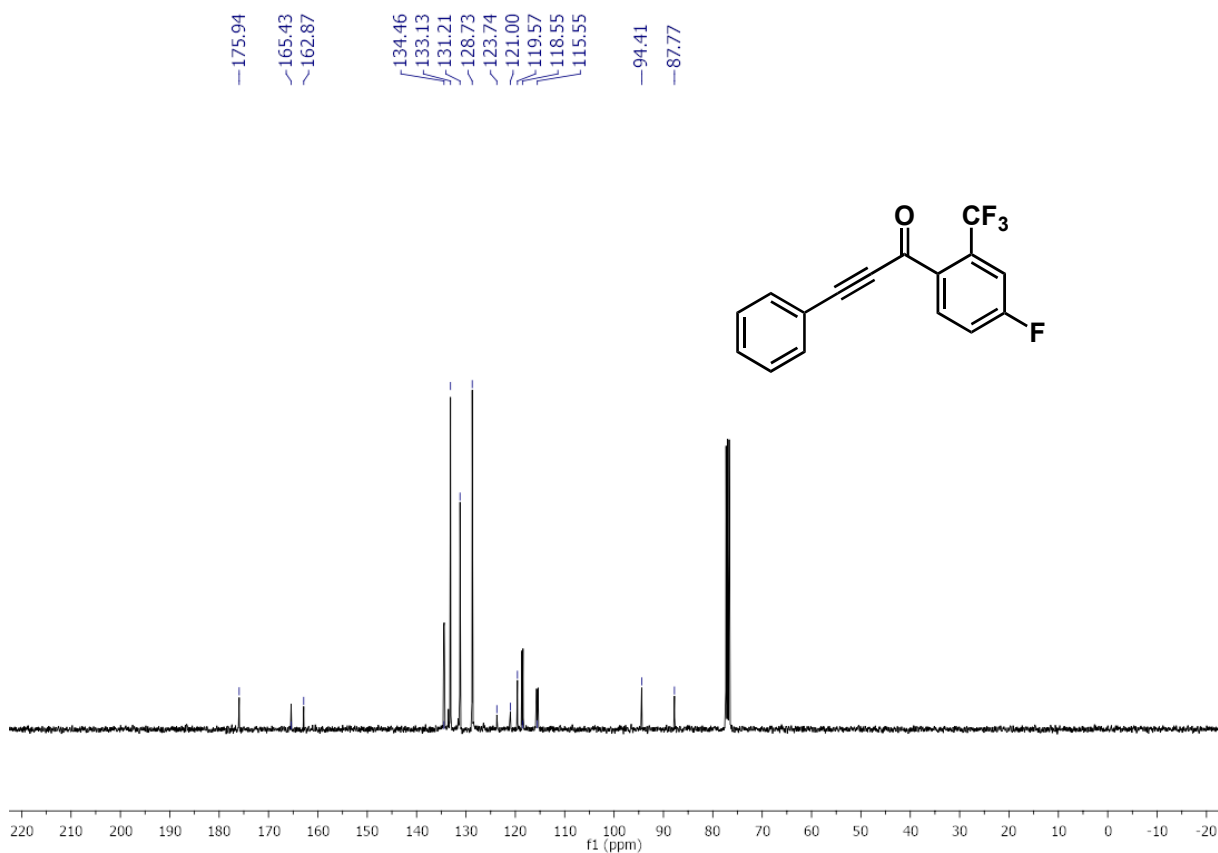


FIGURA 5.28 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **1m** (100 MHz, CDCl_3).

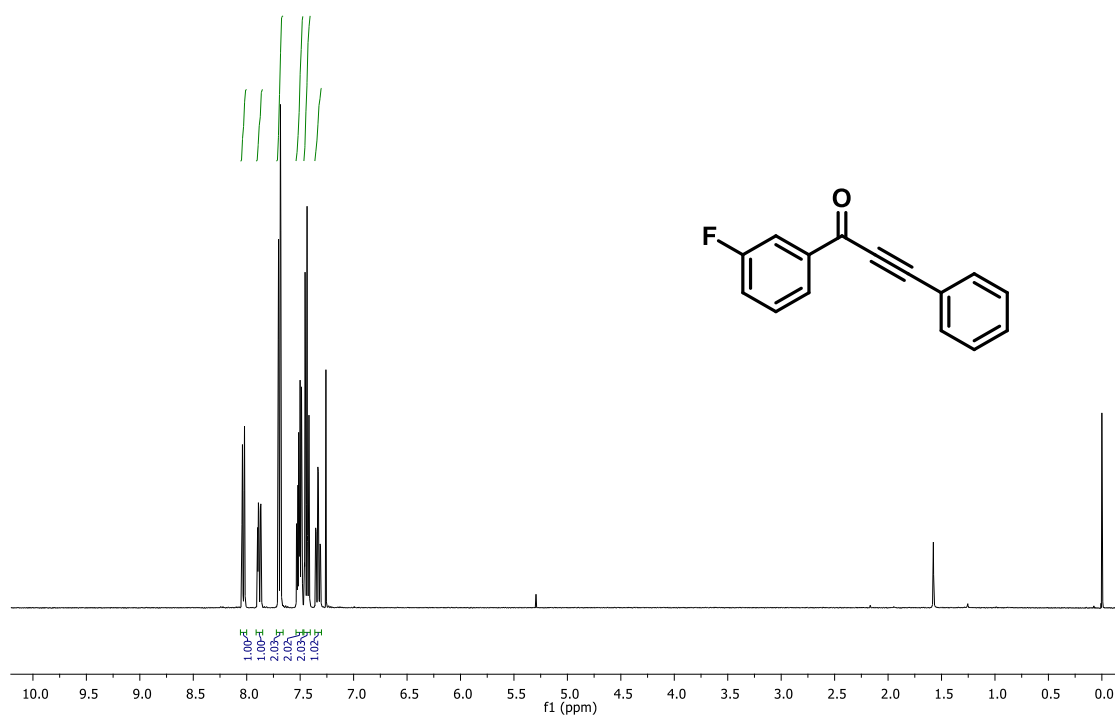


FIGURA 5.29 – Espectro de RMN ^1H do composto **1n** (400 MHz, CDCl_3).

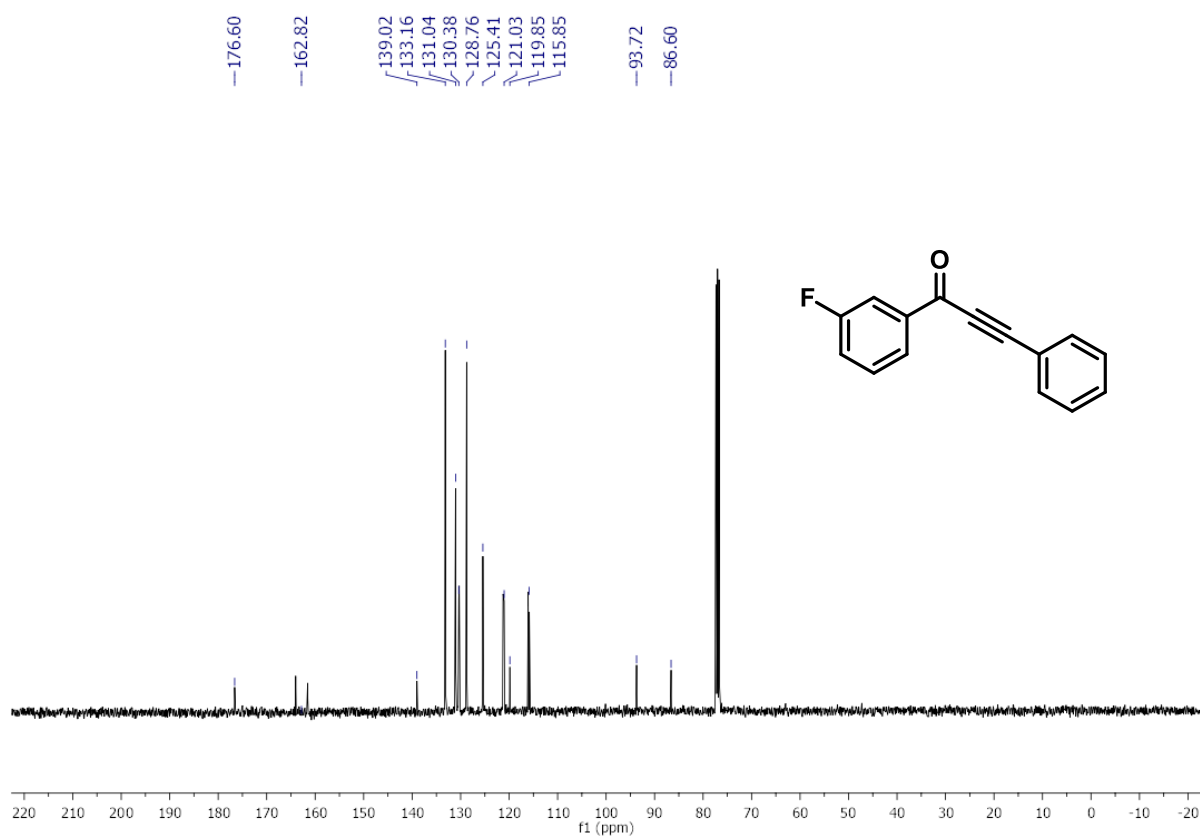


FIGURA 5.30 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **1n** (100 MHz, CDCl_3).

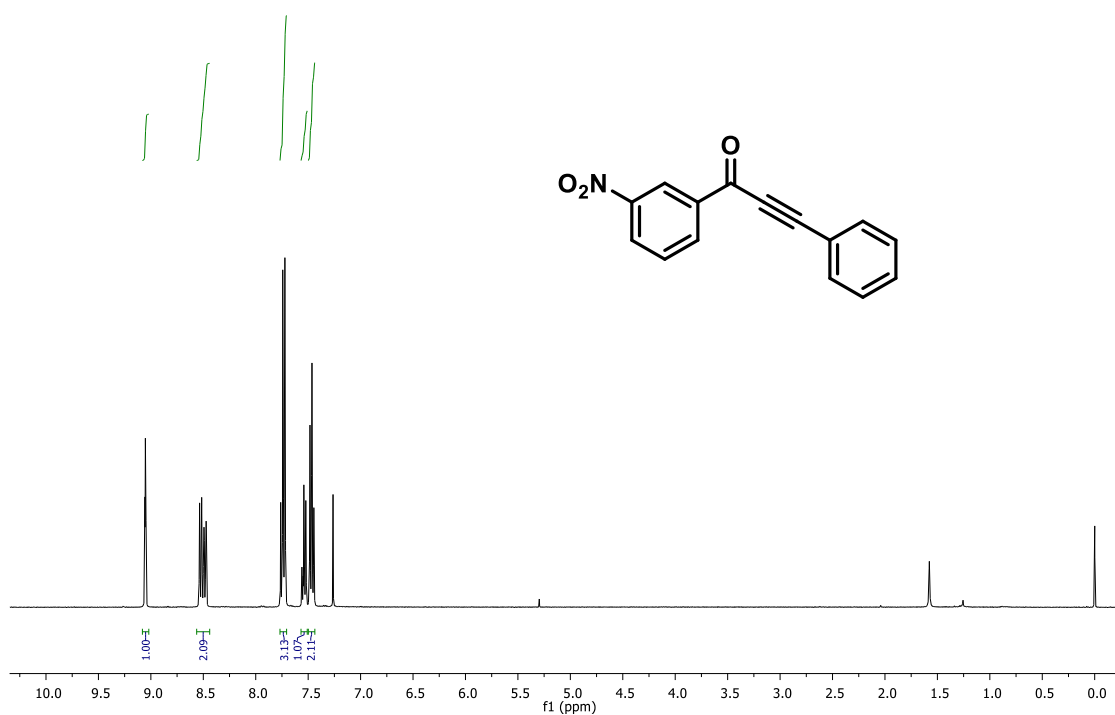


FIGURA 5.31 – Espectro de RMN ^1H do composto **1o** (400 MHz, CDCl_3).

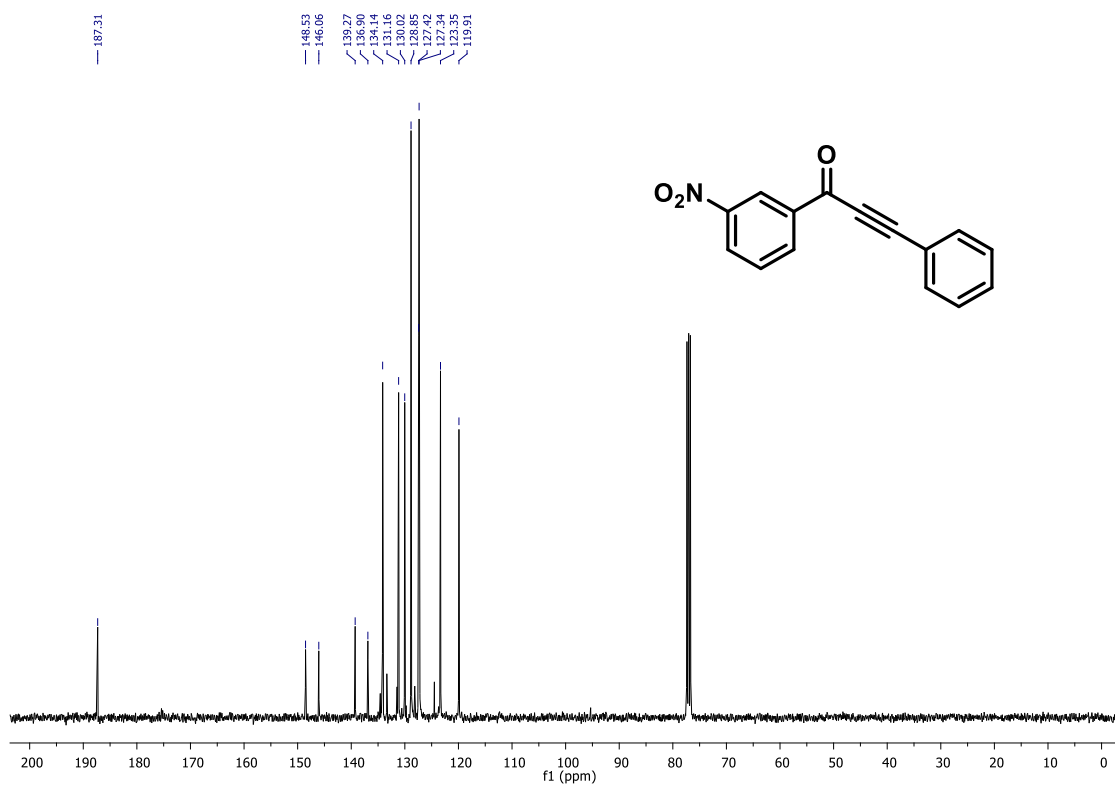


FIGURA 5.32 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **1o** (100 MHz, CDCl_3).

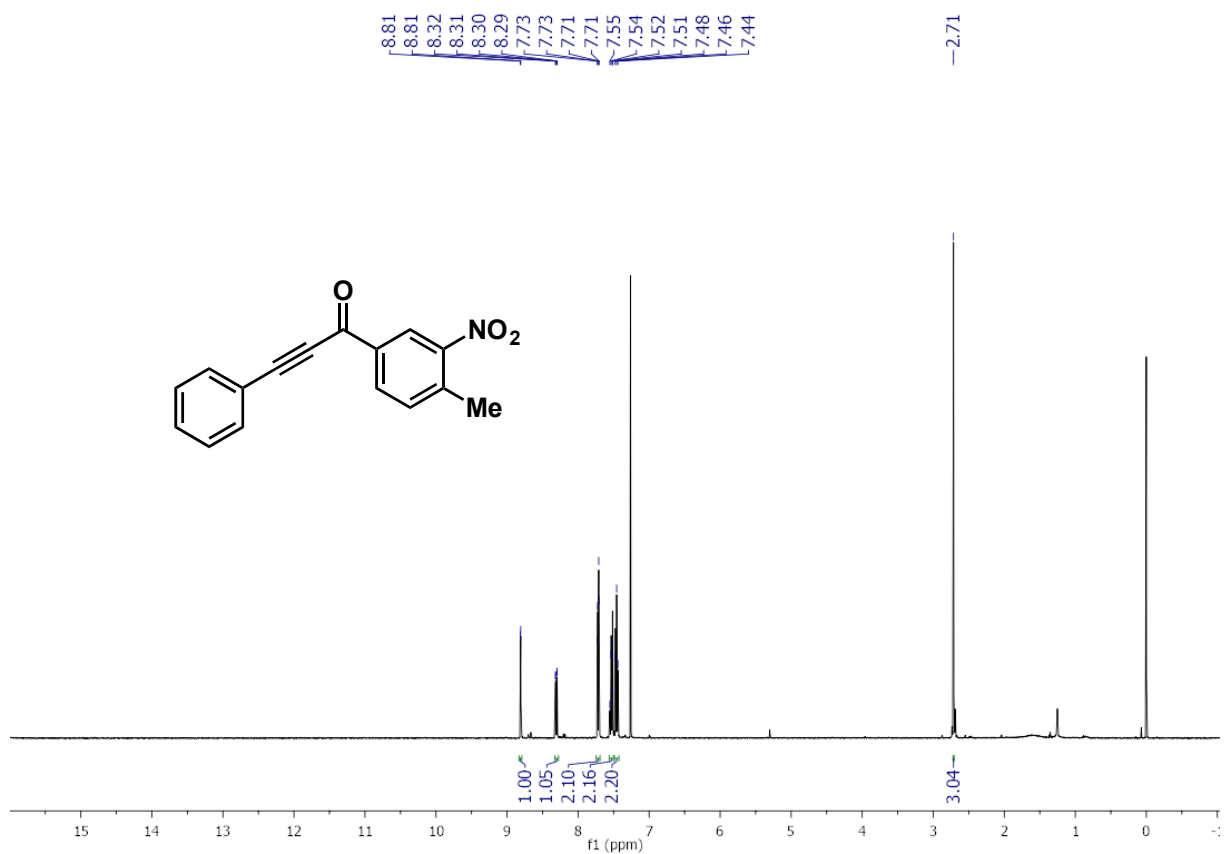


FIGURA 5.33 – Espectro de RMN ^1H do composto **1p** (400 MHz, CDCl_3).

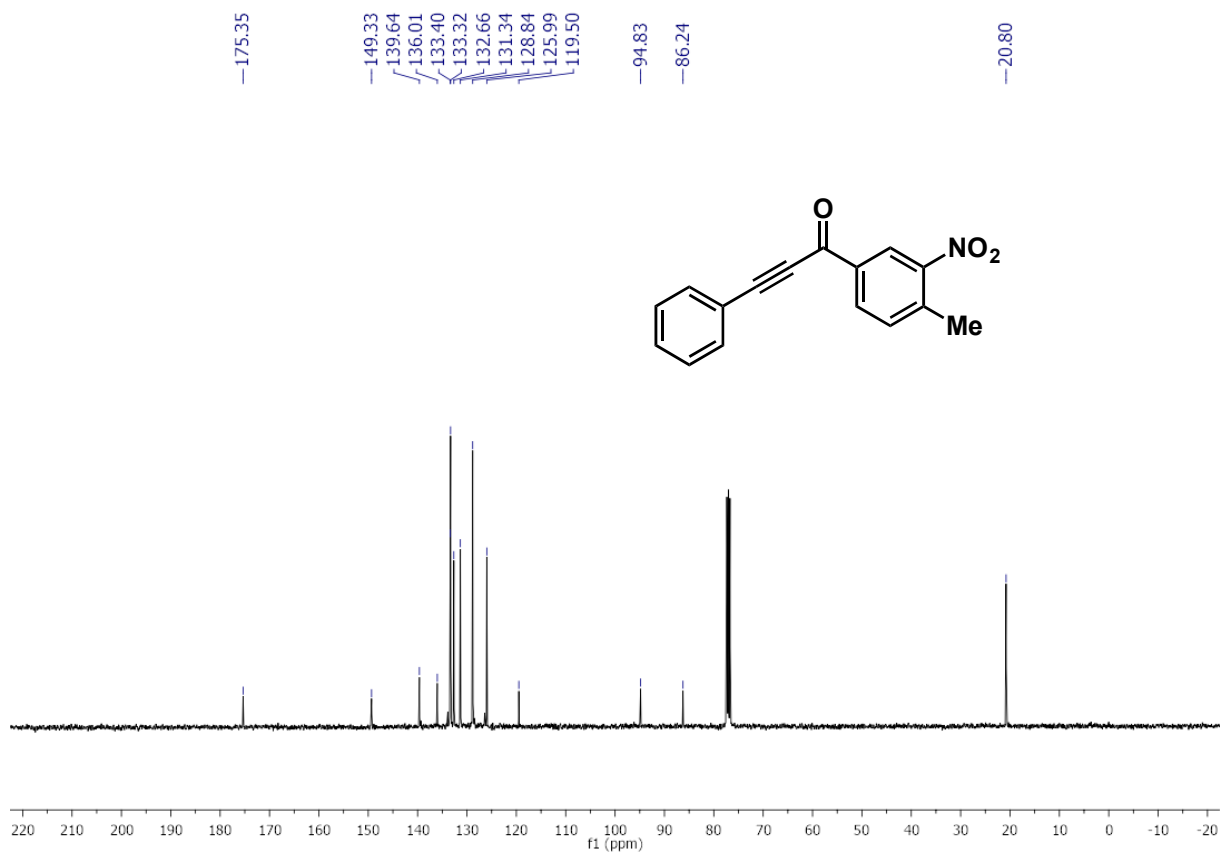


FIGURA 5.34 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **1p** (100 MHz, CDCl_3).

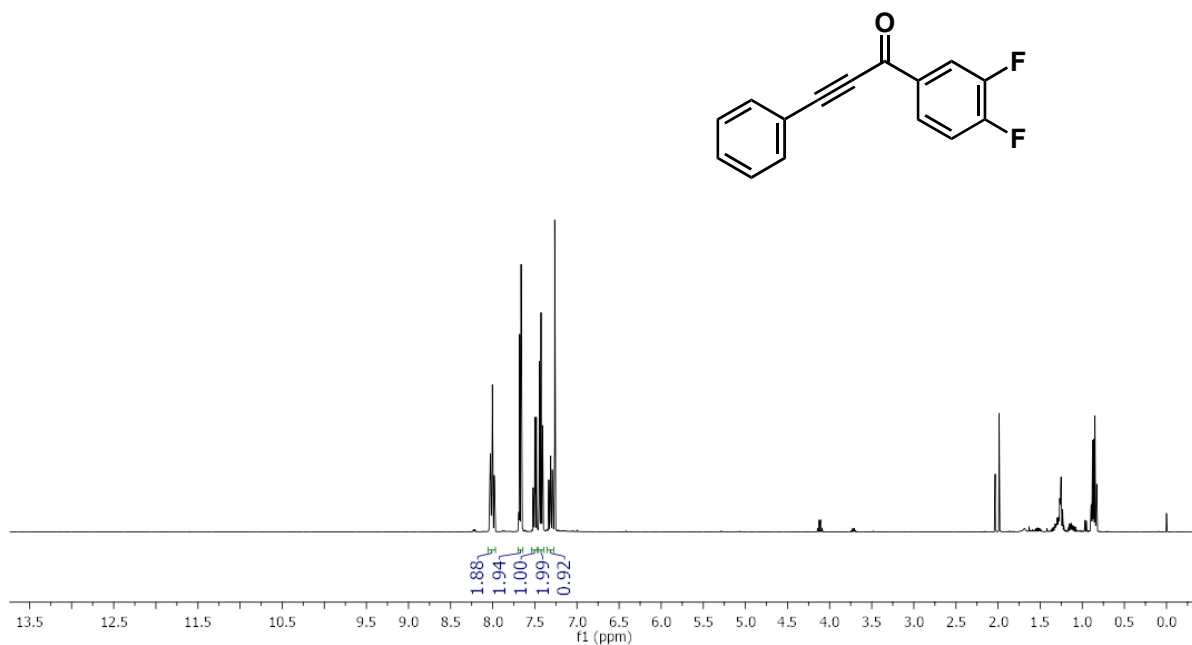


FIGURA 5.35 – Espectro de RMN ¹H do composto **1q** (400 MHz, CDCl₃).

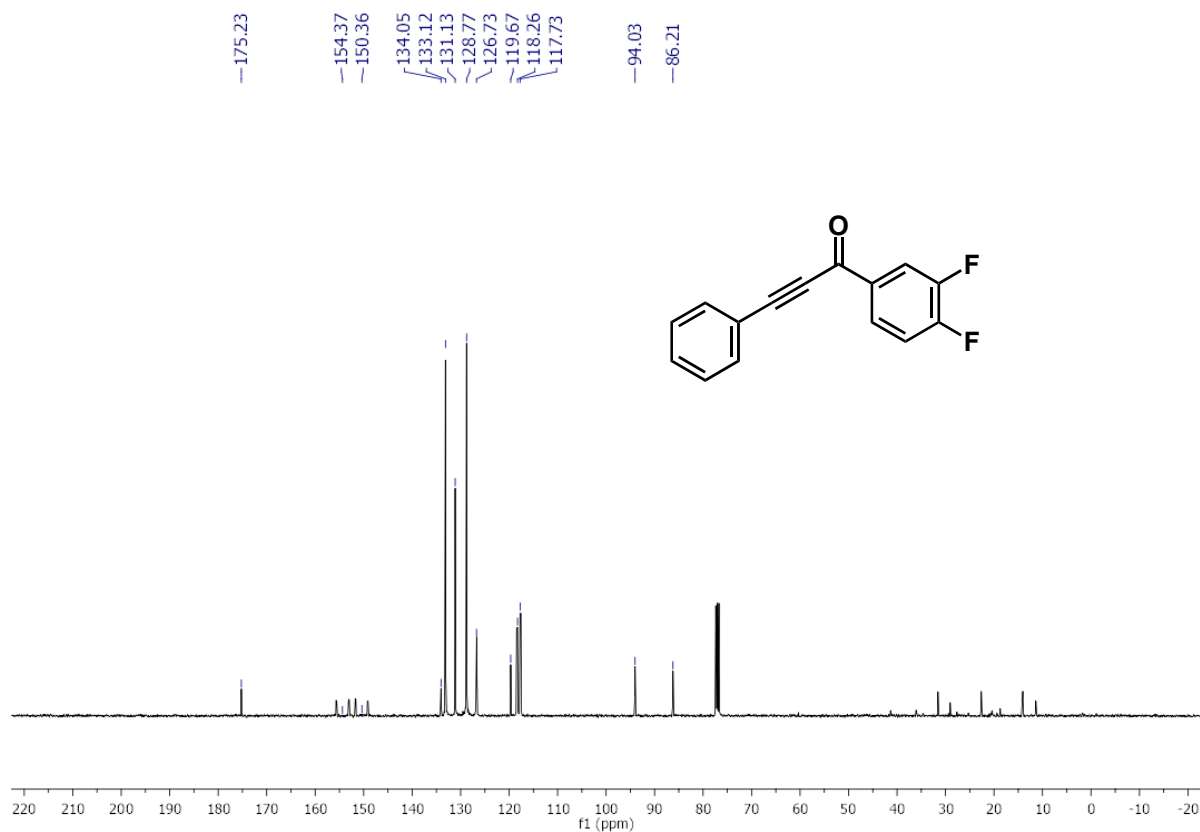


FIGURA 5.36 – Espectro de RMN ¹³C do composto **1q** (100 MHz, CDCl₃).

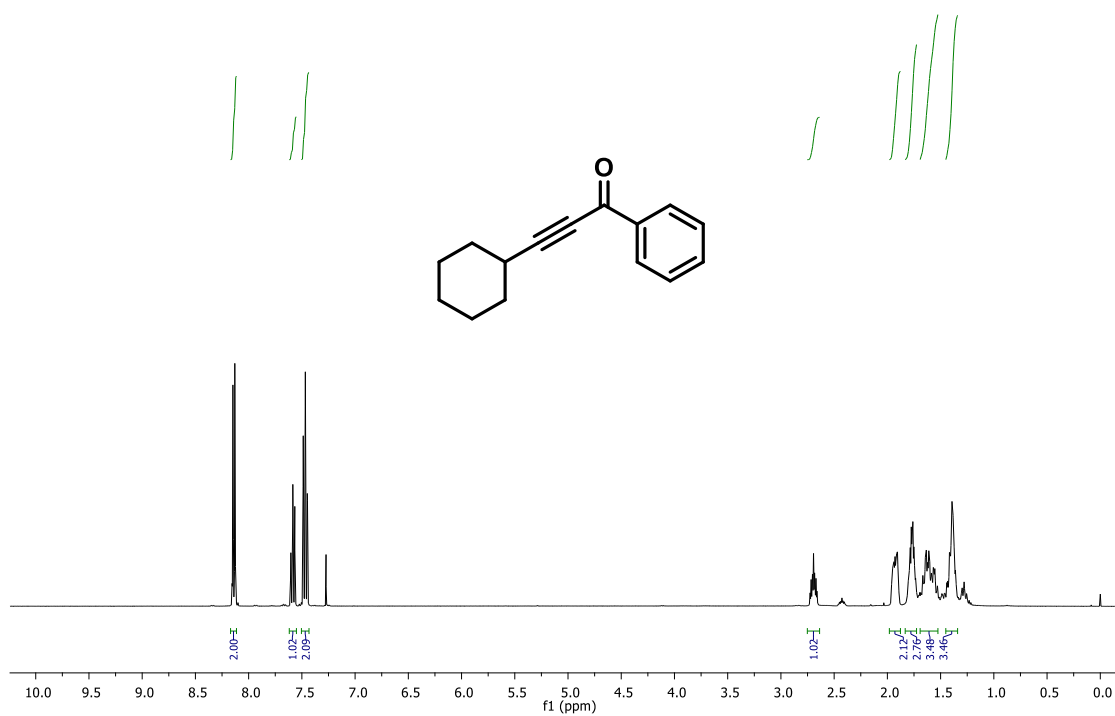


FIGURA 5.37 – Espectro de RMN ¹H do composto **1r** (400 MHz, CDCl₃).

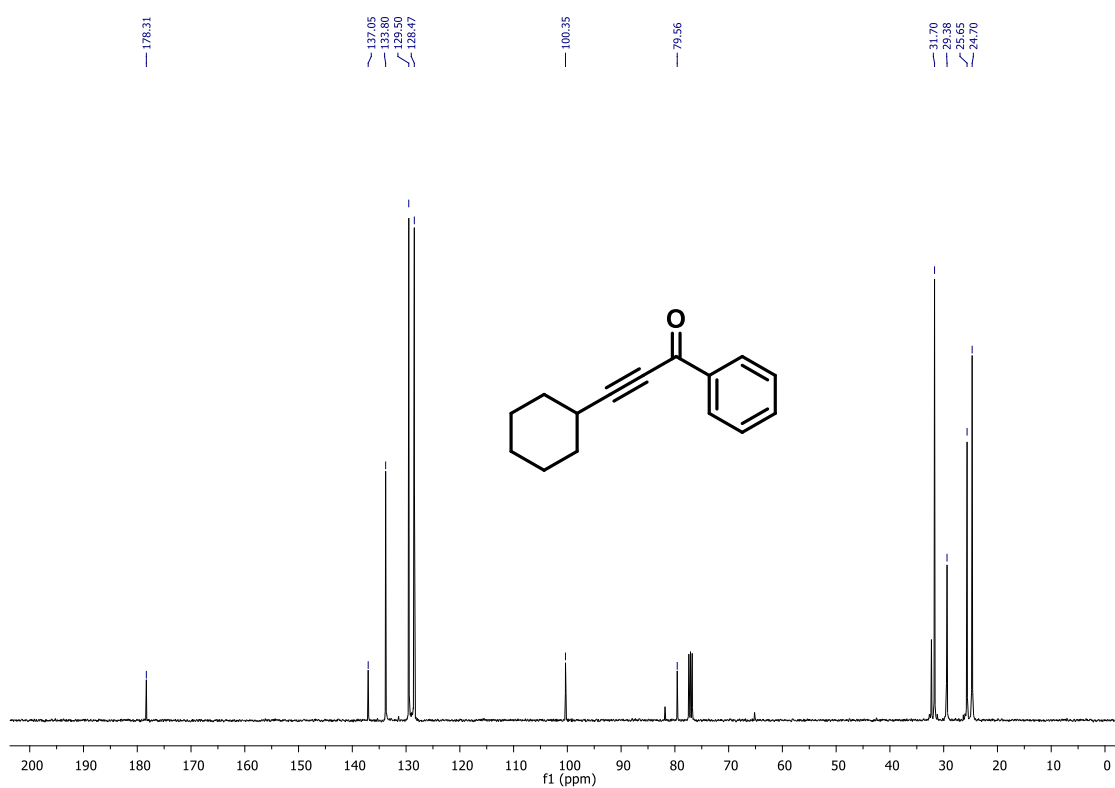


FIGURA 5.38 – Espectro de RMN ¹³C do composto **1r** (100 MHz, CDCl₃).

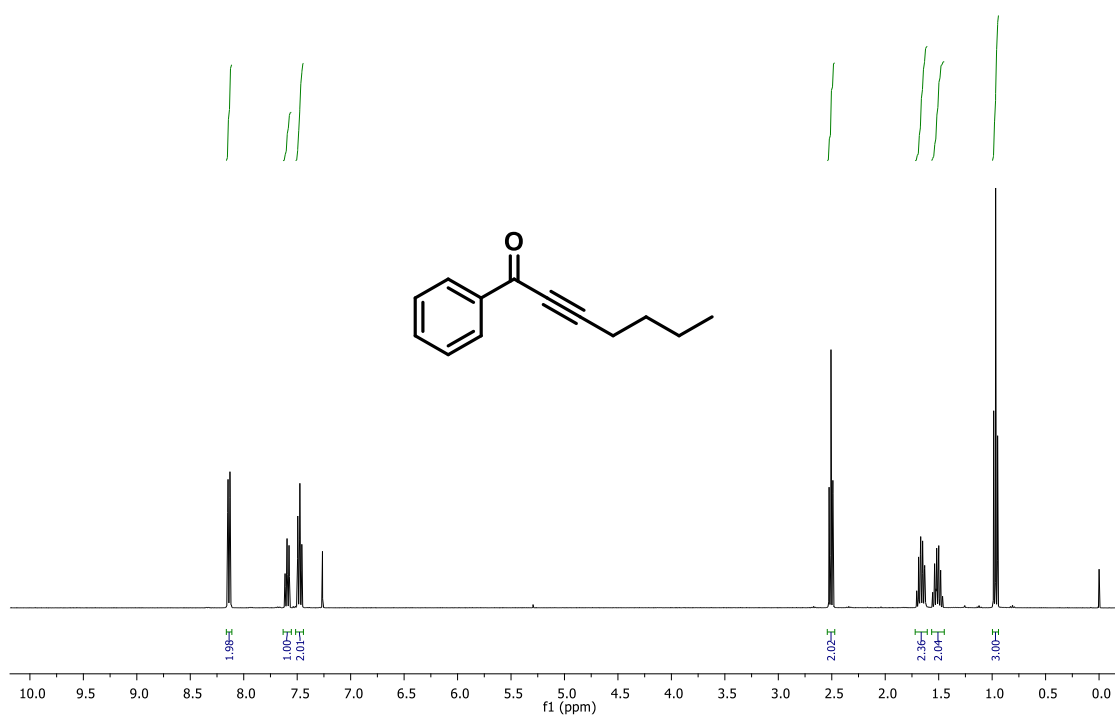


FIGURA 5.39 – Espectro de RMN ^1H do composto **1s** (400 MHz, CDCl_3).

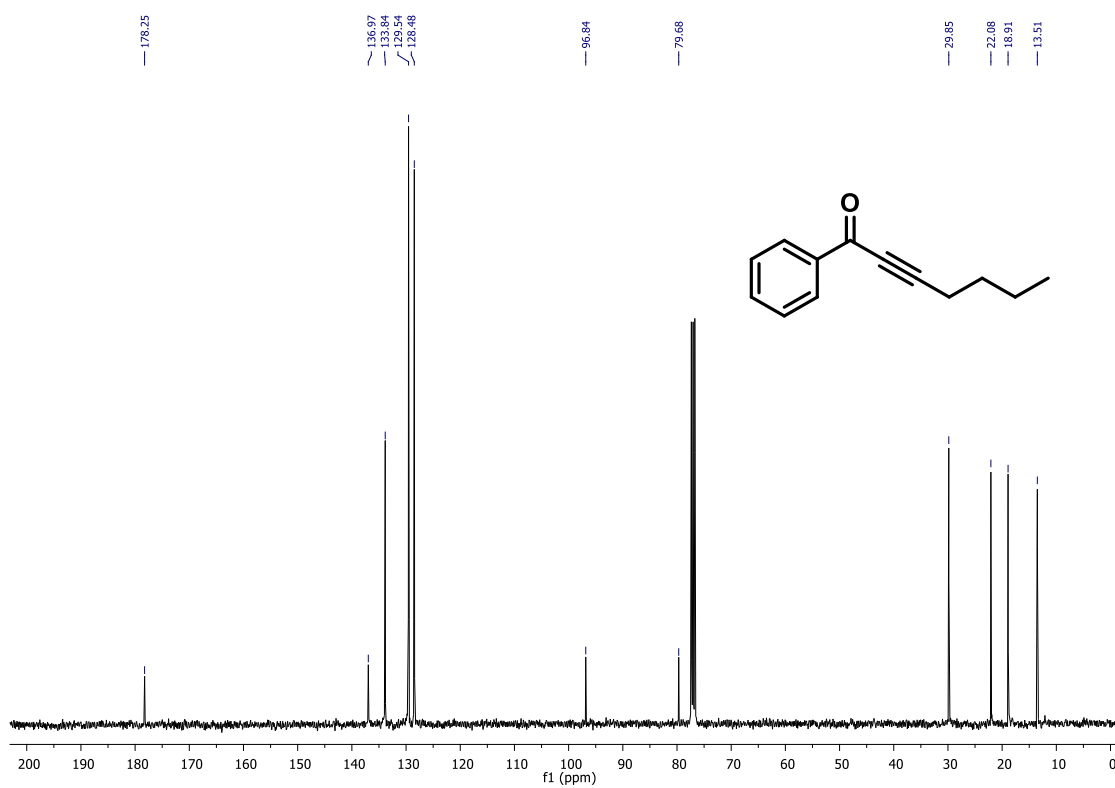


FIGURA 5.40 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **1s** (100 MHz, CDCl_3).

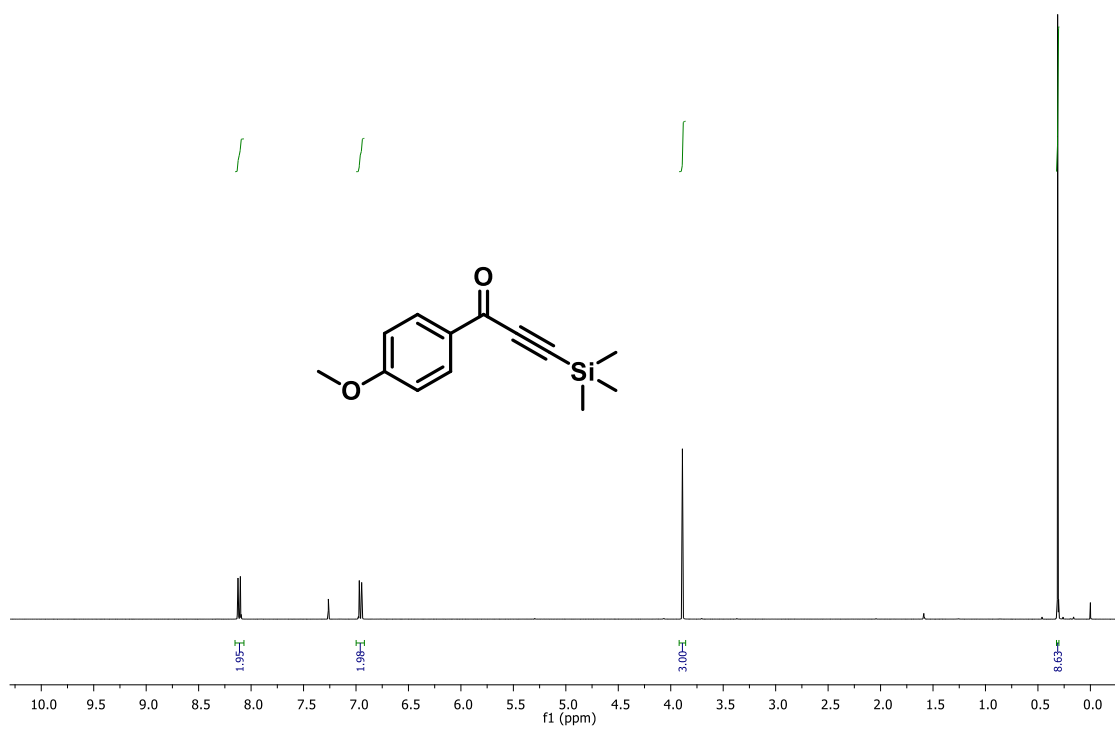


FIGURA 5.41 – Espectro de RMN ^1H do composto **1t** (400 MHz, CDCl_3).

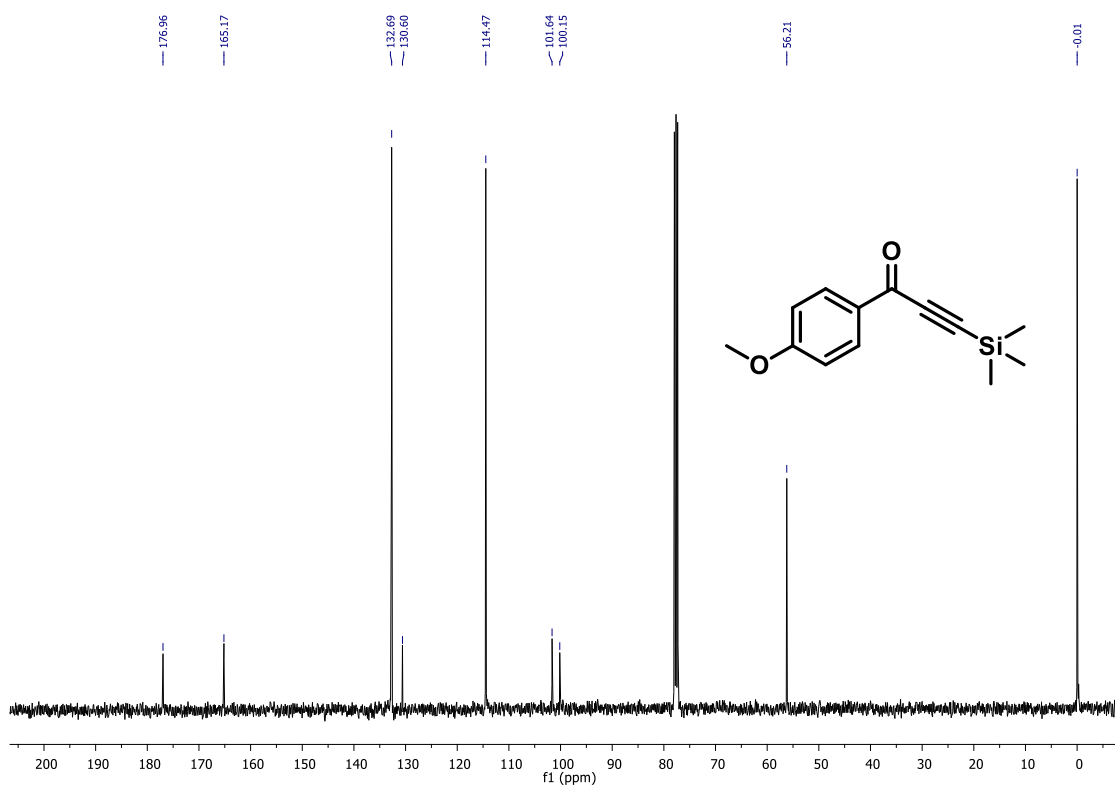


FIGURA 5.42 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **1t** (100 MHz, CDCl_3).

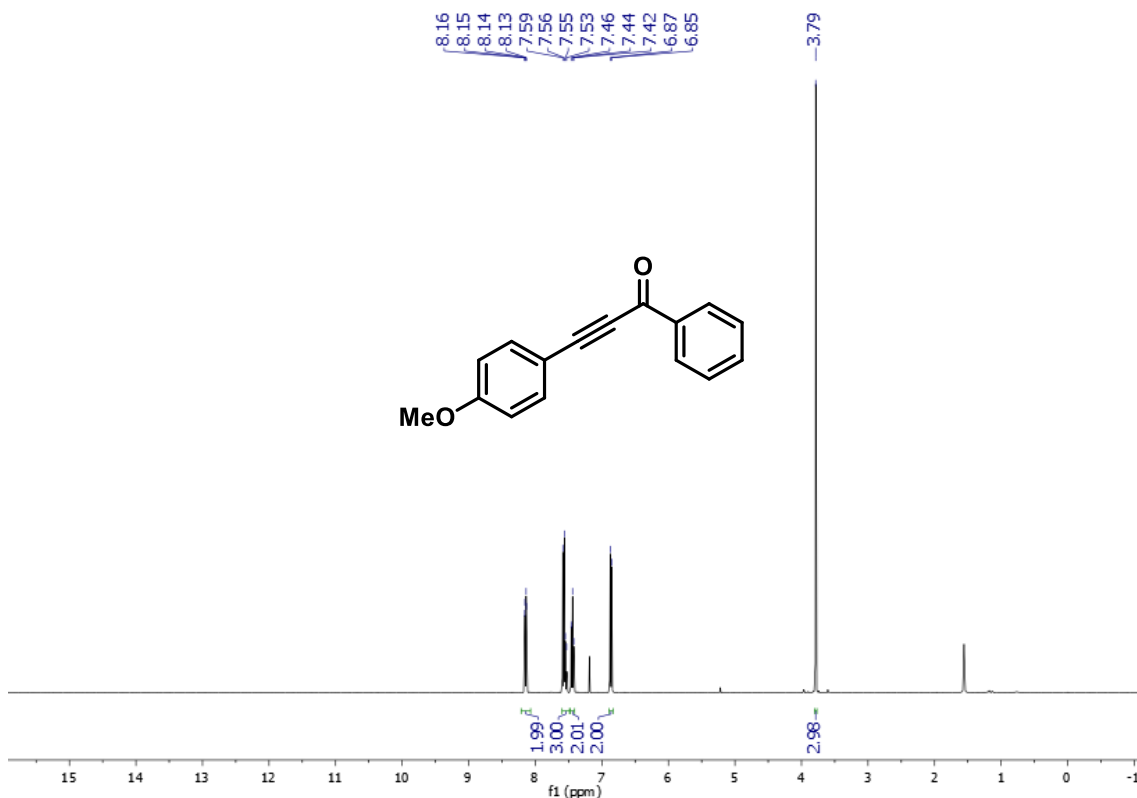


FIGURA 5.43 – Espectro de RMN ¹H do composto **1u** (400 MHz, CDCl₃).

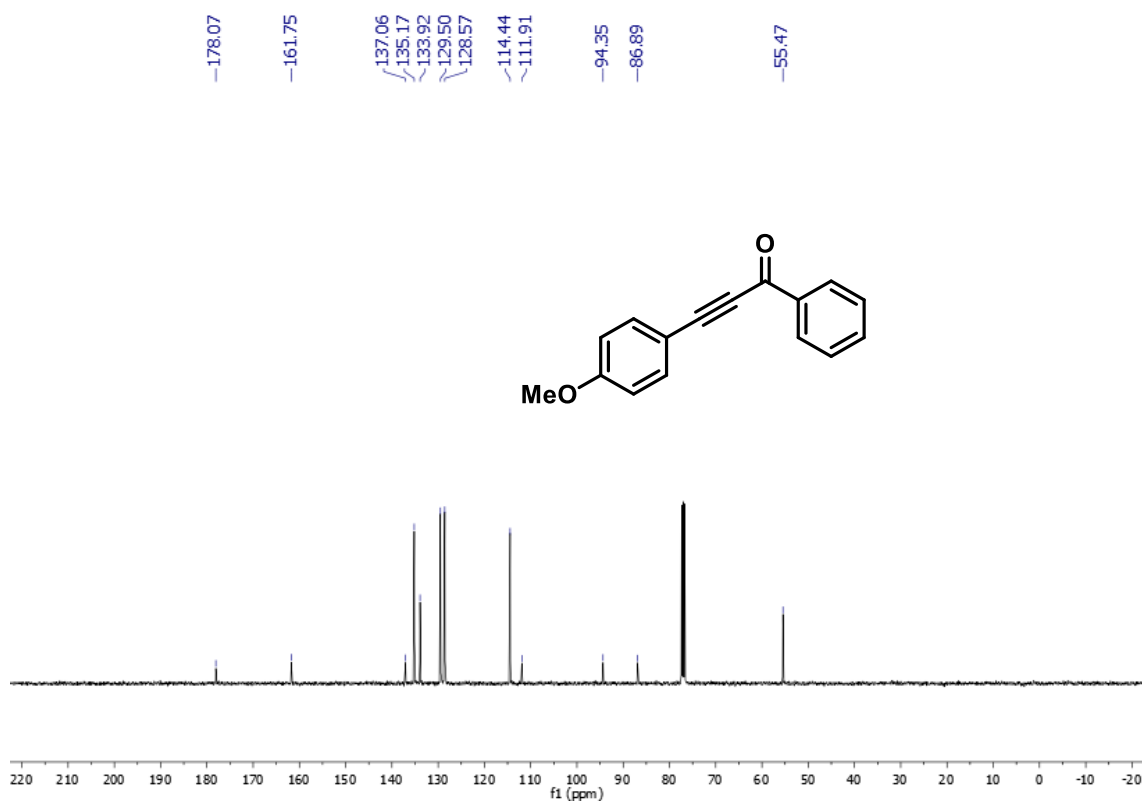


FIGURA 5.44 – Espectro de RMN ¹³C do composto **1u** (100 MHz, CDCl₃).

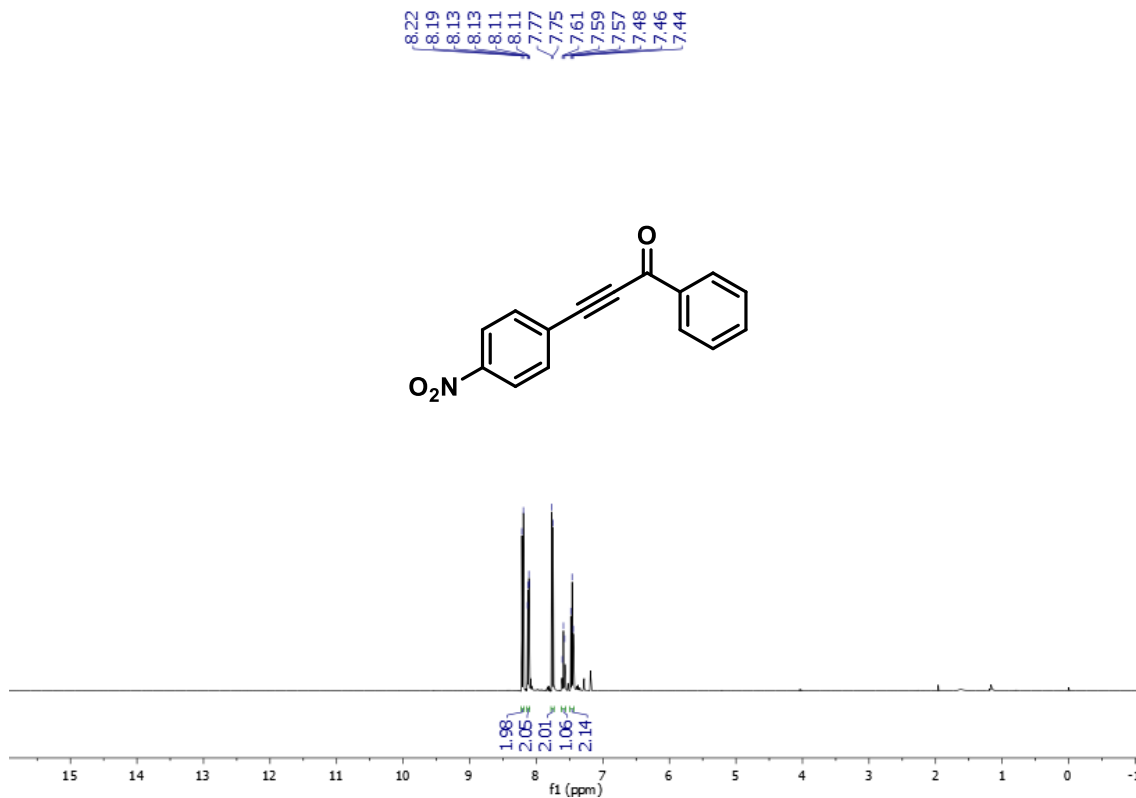


FIGURA 5.45 – Espectro de RMN ¹H do composto **1v** (400 MHz, CDCl₃).

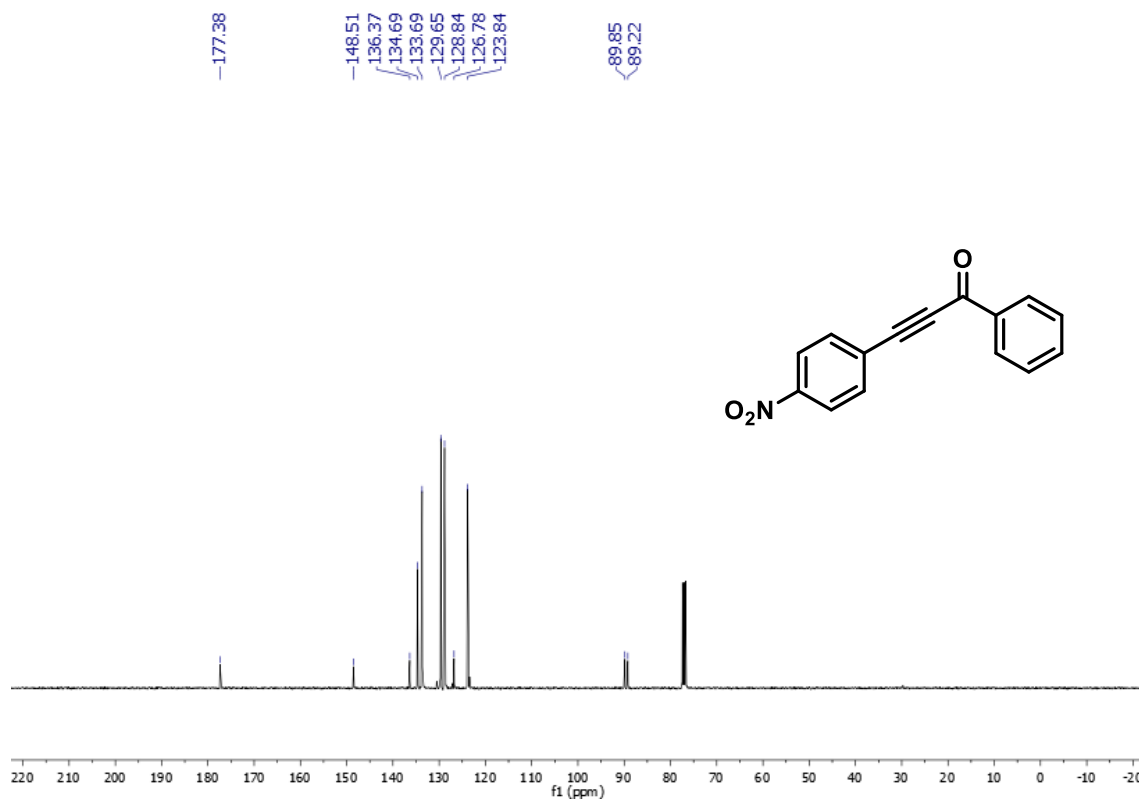


FIGURA 5.46 – Espectro de RMN ¹³C do composto **1v** (100 MHz, CDCl₃).

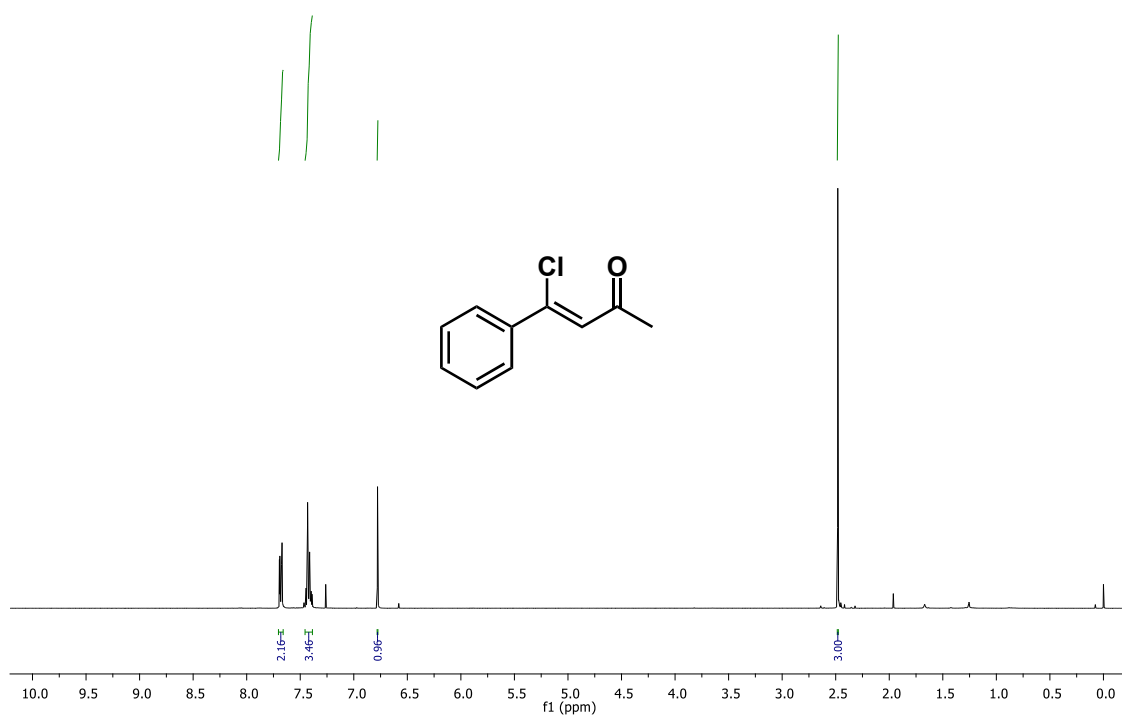


FIGURA 5.47 – Espectro de RMN ¹H do composto **2a** (400 MHz, CDCl₃).

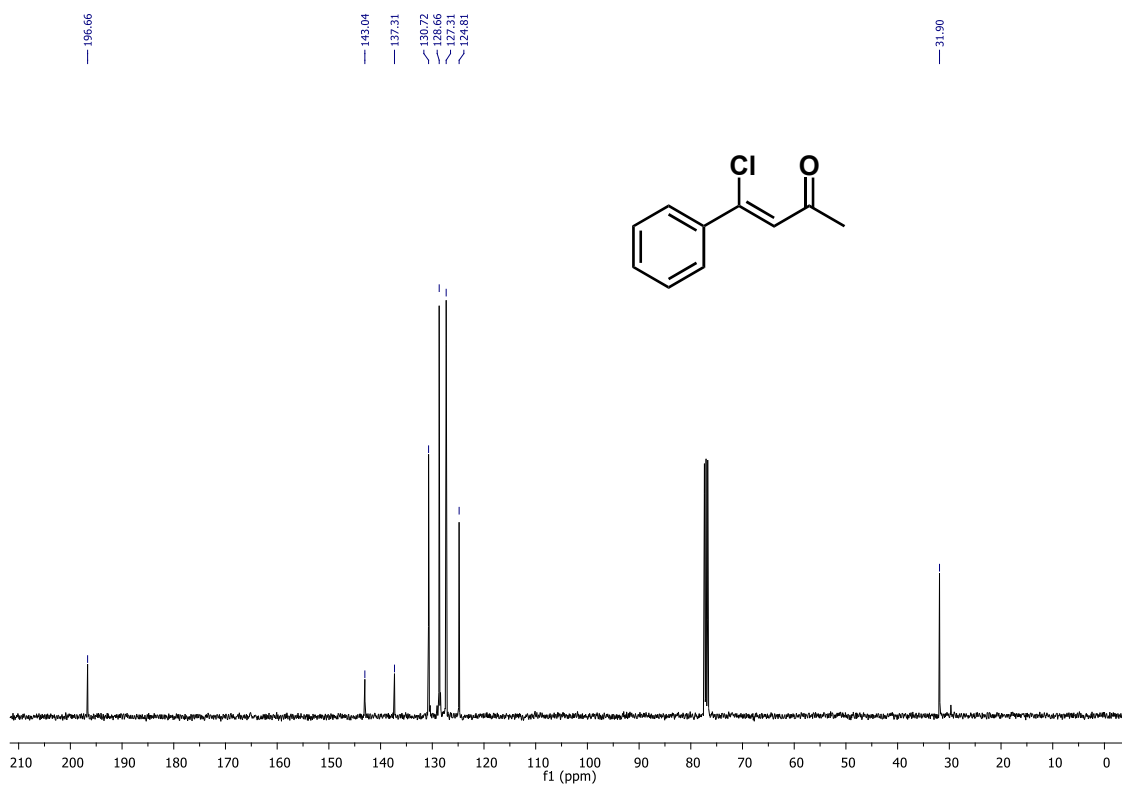


FIGURA 5.48 – Espectro de RMN ¹³C do composto **2a** (100 MHz, CDCl₃).

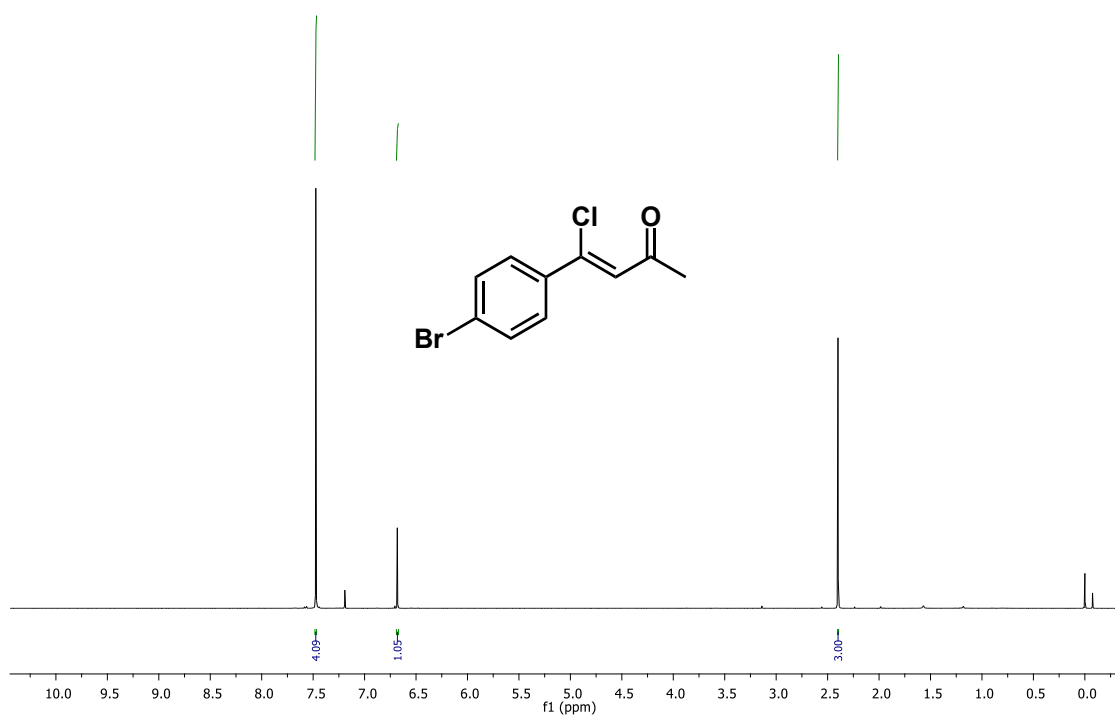


FIGURA 5.49 – Espectro de RMN ^1H do composto **2b** (400 MHz, CDCl_3).

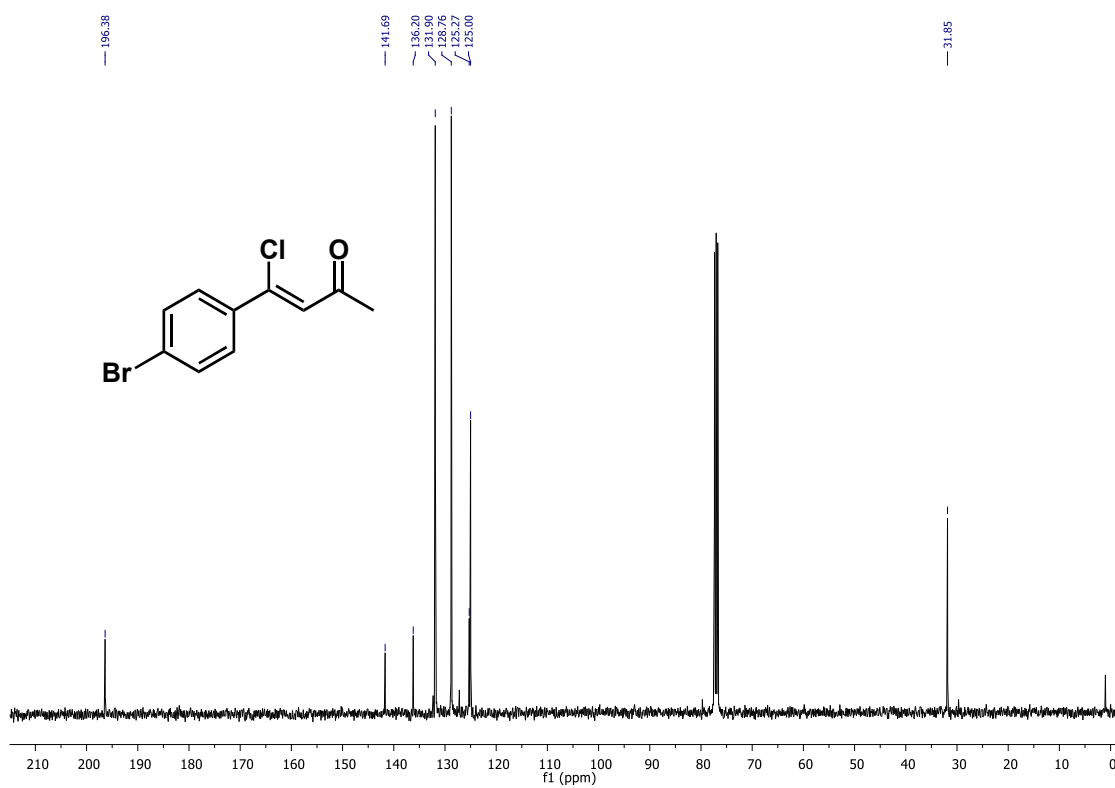


FIGURA 5.50 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2b** (100 MHz, CDCl_3).

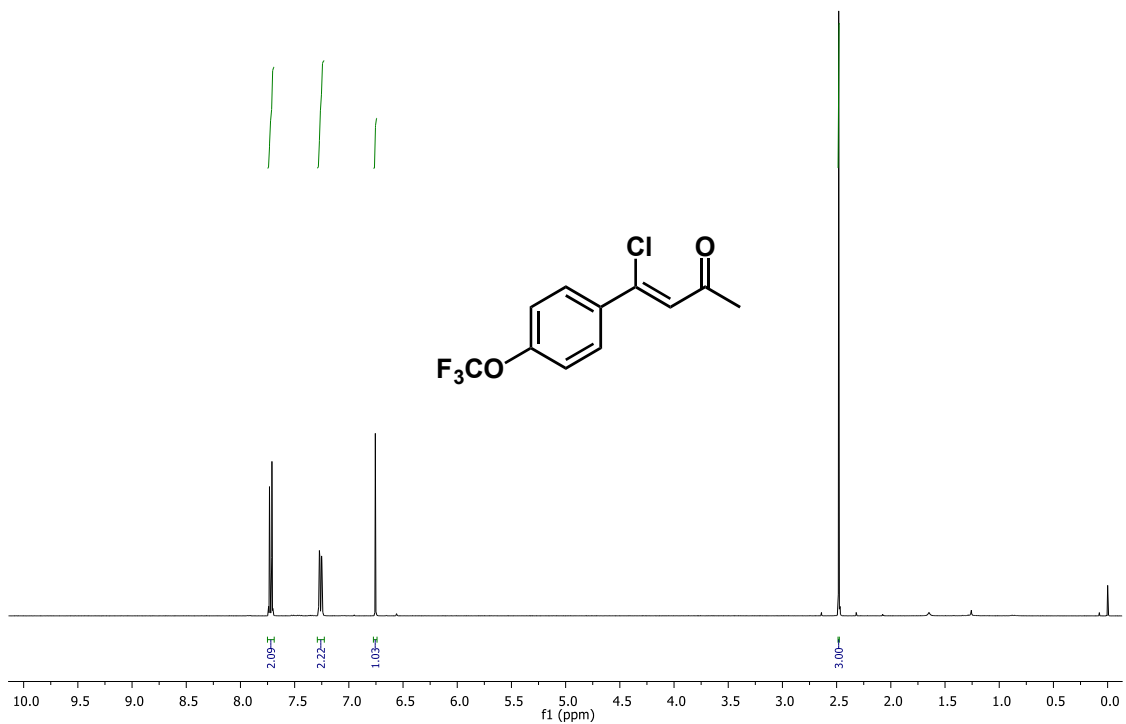


FIGURA 5.51 – Espectro de RMN ^1H do composto **2c** (400 MHz, CDCl_3).

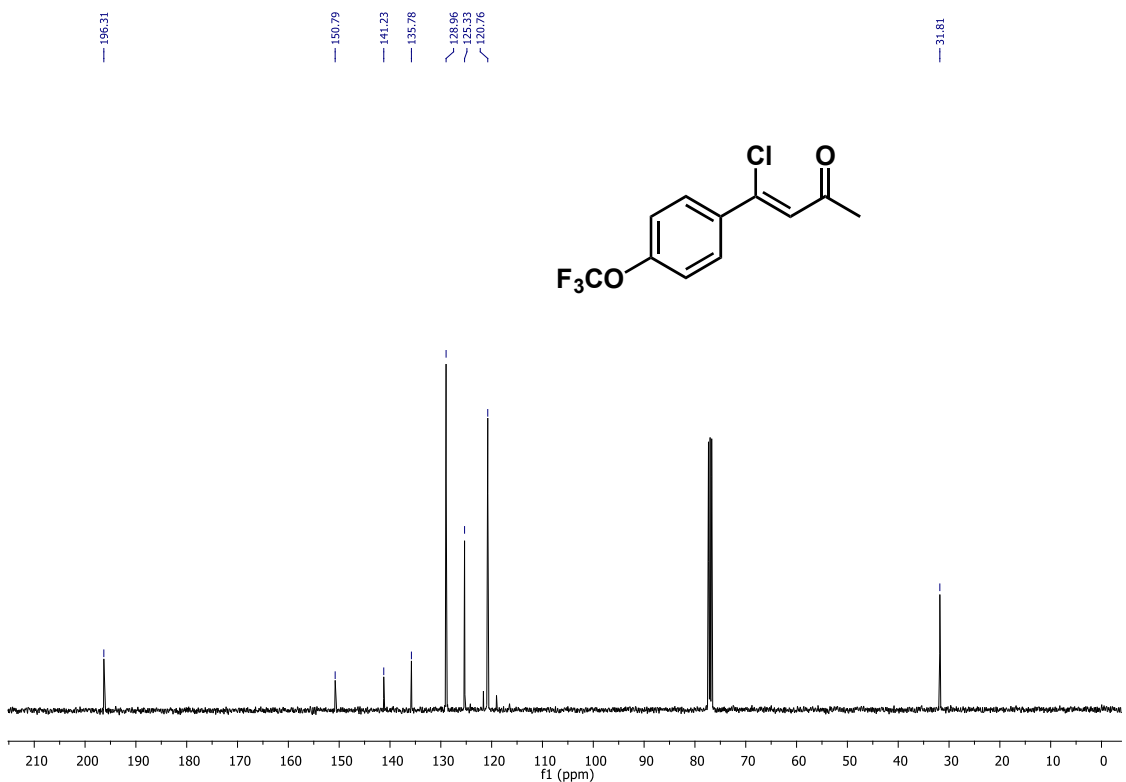


FIGURA 5.52 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2c** (100 MHz, CDCl_3).

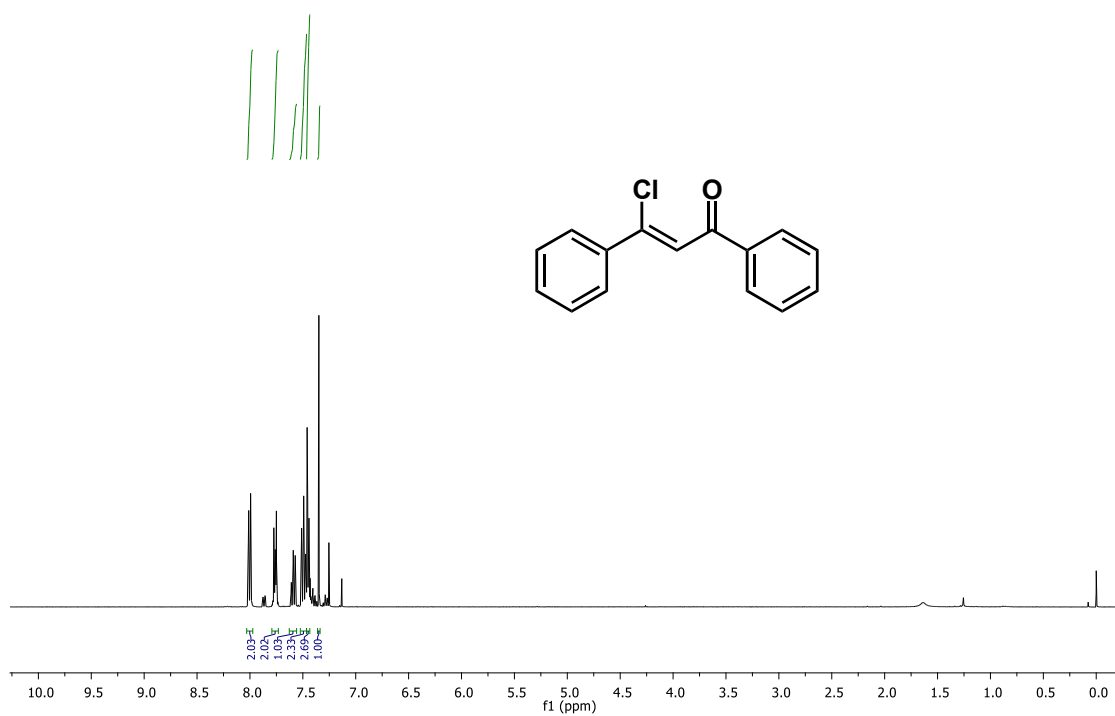


FIGURA 5.53 – Espectro de RMN ^1H do composto **2d** (400 MHz, CDCl_3).

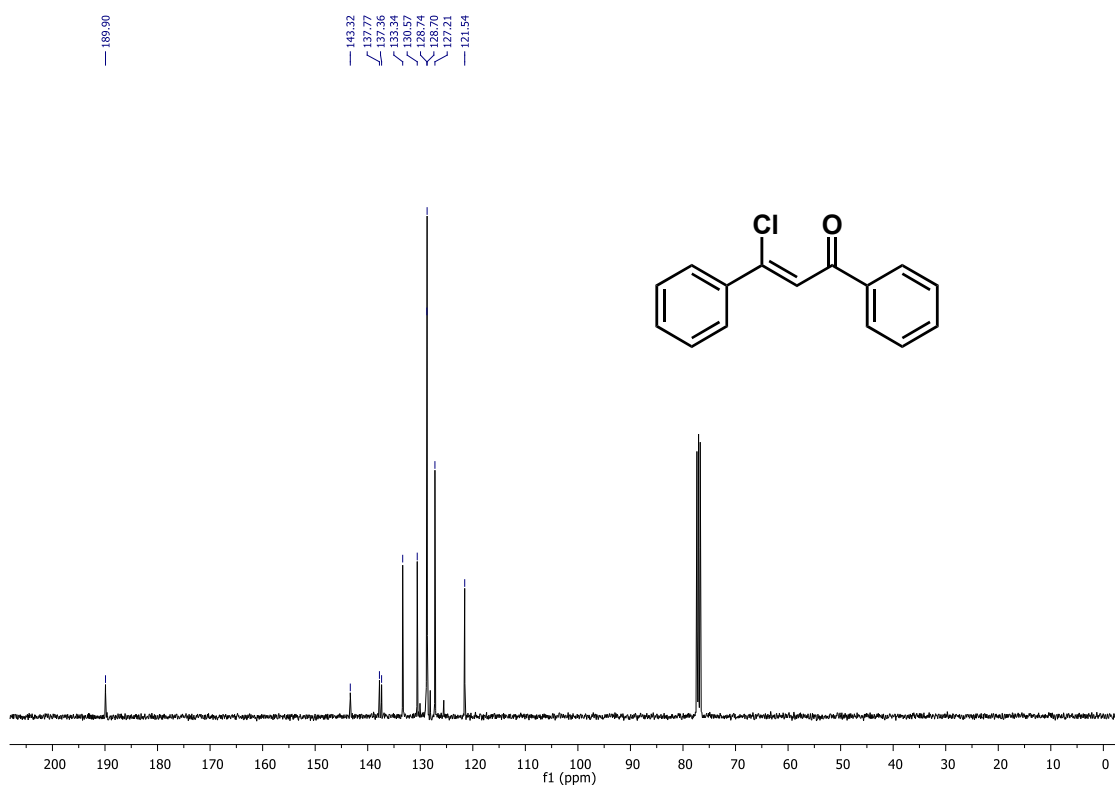


FIGURA 5.54 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2d** (100 MHz, CDCl_3).

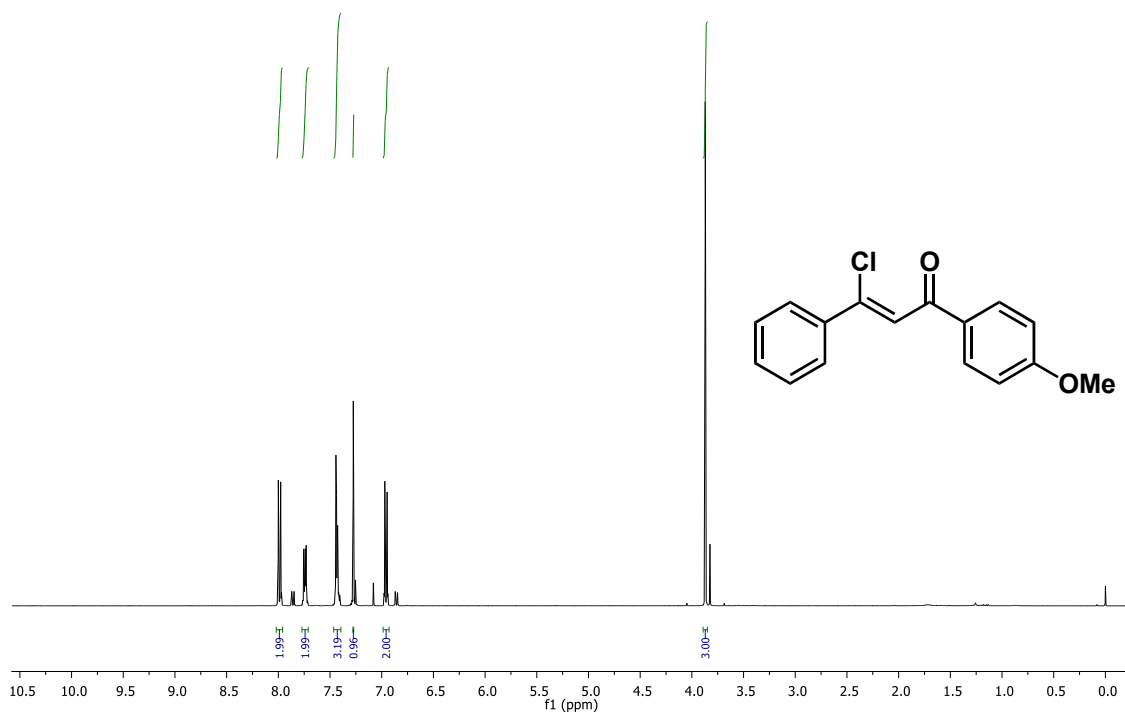


FIGURA 5.55 – Espectro de RMN ^1H do composto **2e** (400 MHz, CDCl_3).

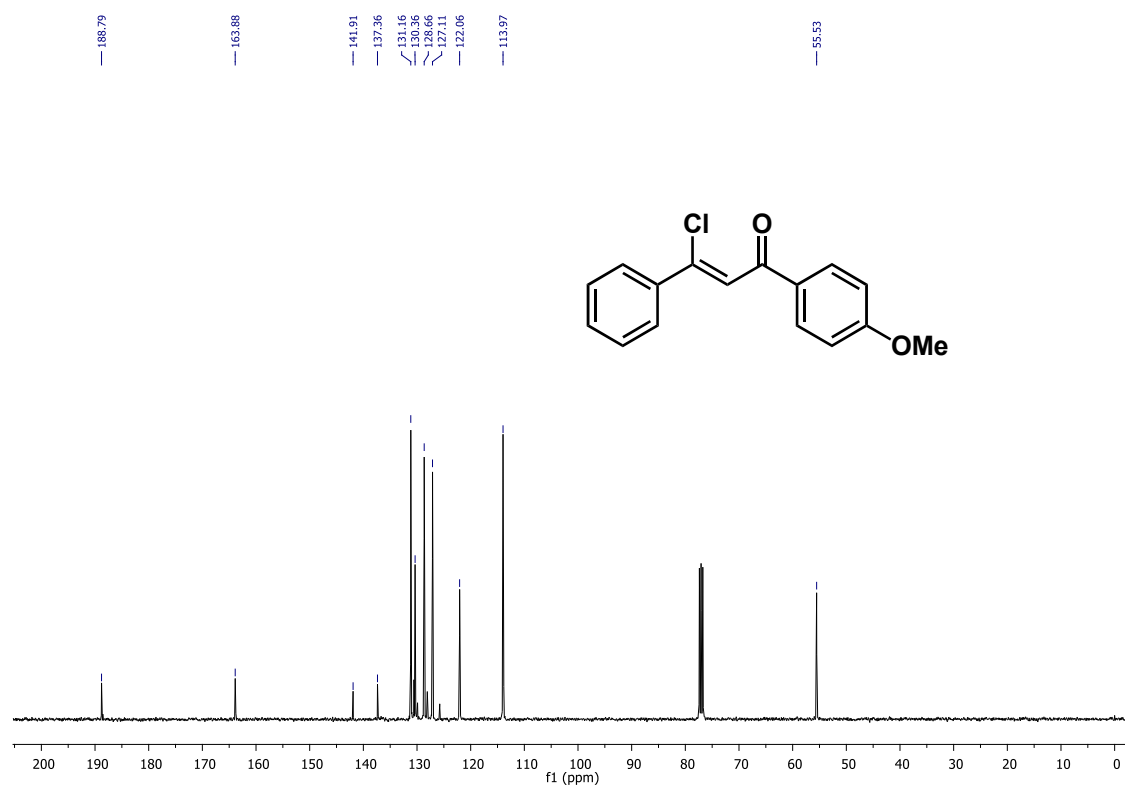


FIGURA 5.56 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2e** (100 MHz, CDCl_3).

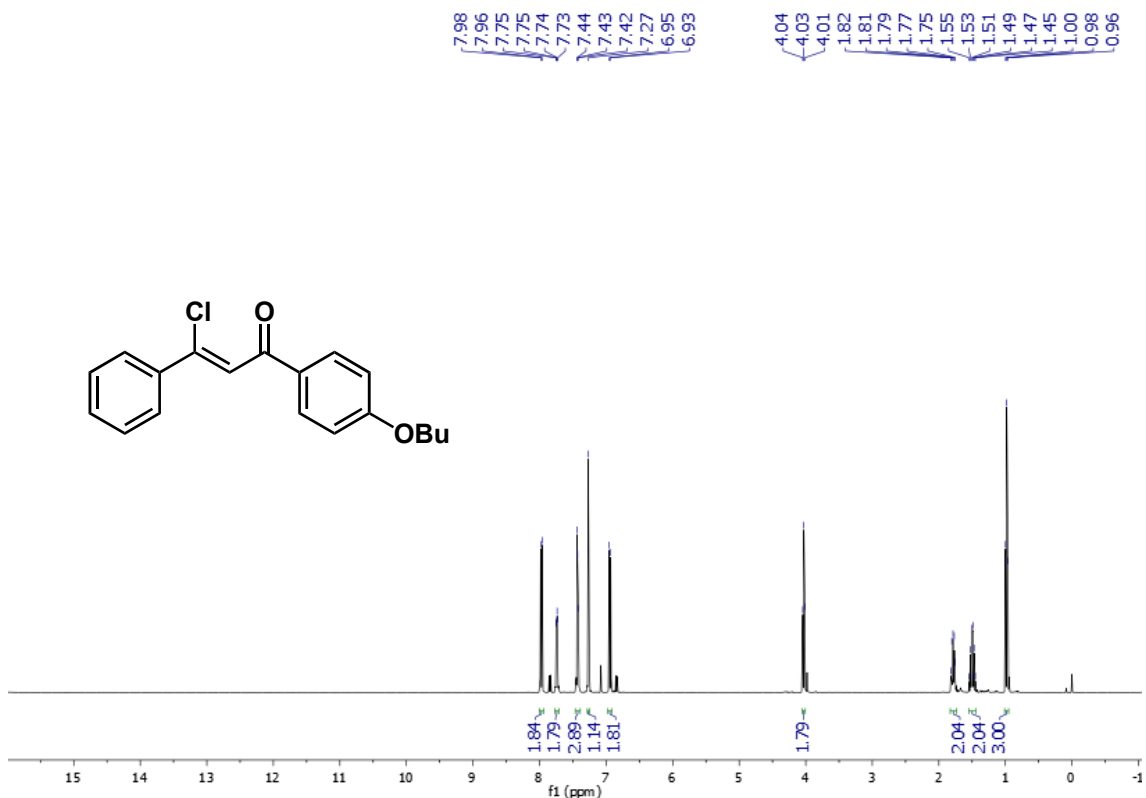


FIGURA 5.57 – Espectro de RMN ¹H do composto **2f** (400 MHz, CDCl₃).

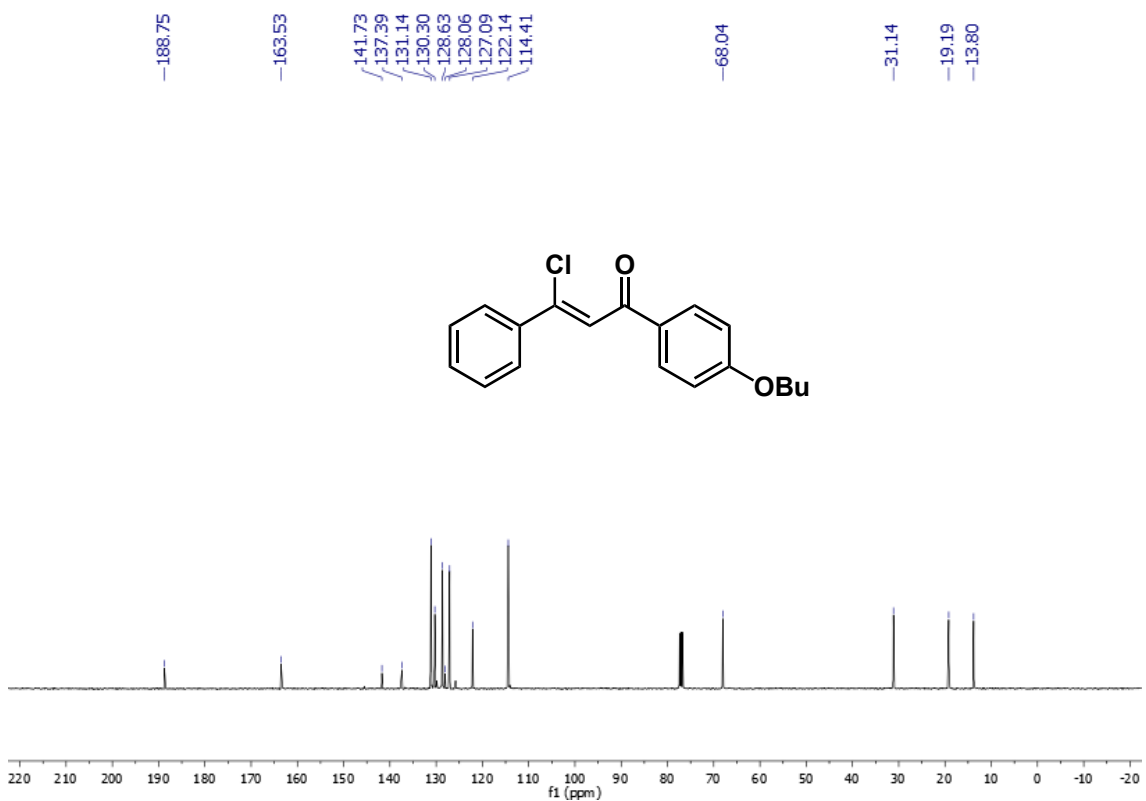


FIGURA 5.58 – Espectro de RMN ¹³C do composto **2f** (100 MHz, CDCl₃).



FIGURA 5.59 – Espectro de RMN ¹H do composto **2g** (400 MHz, CDCl₃).

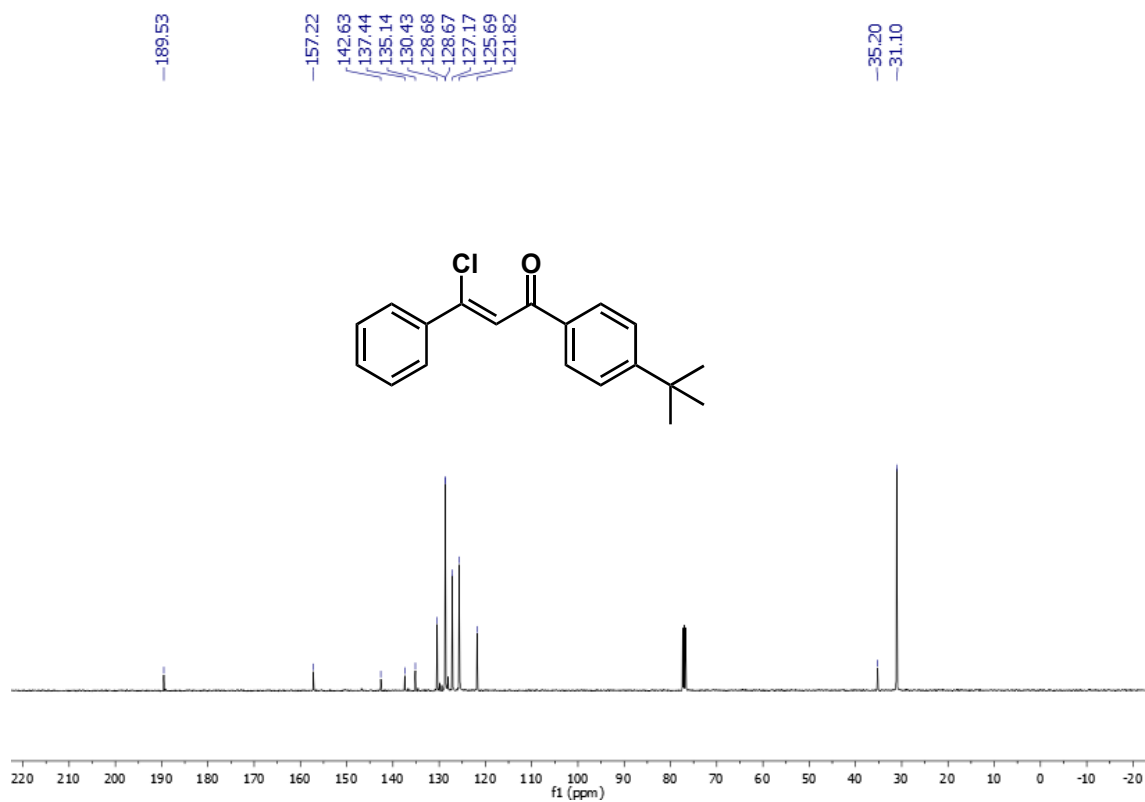


FIGURA 5.60 – Espectro de RMN ¹³C do composto **2g** (100 MHz, CDCl₃).

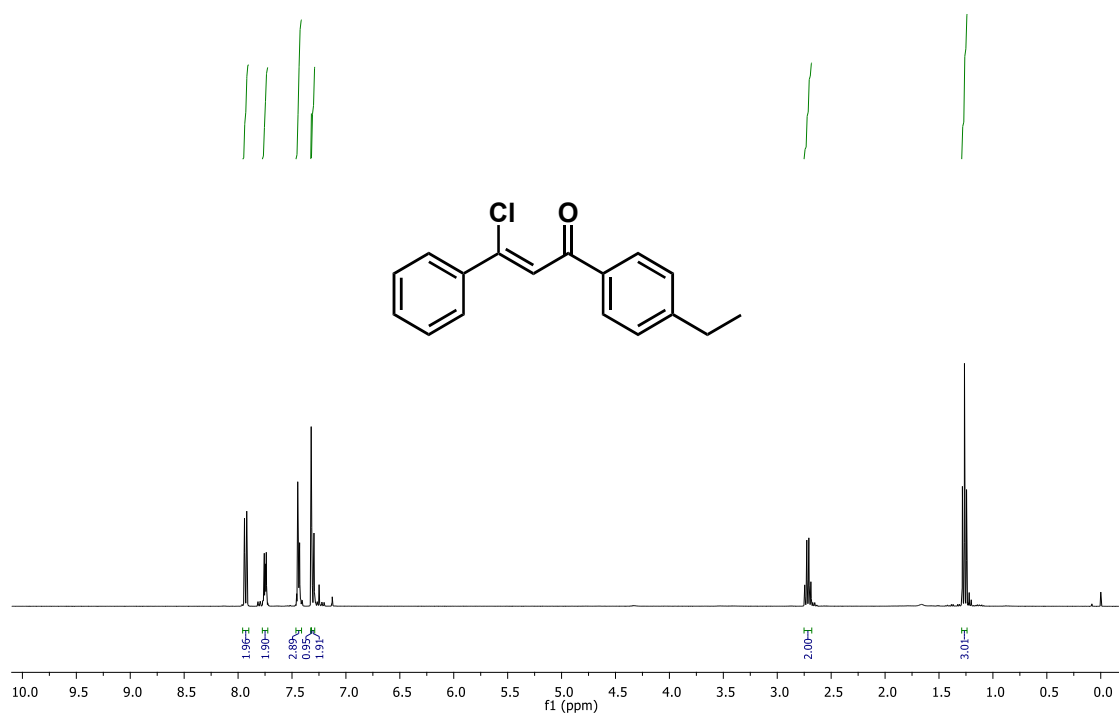


FIGURA 5.61 – Espectro de RMN ^1H do composto **2h** (400 MHz, CDCl_3).

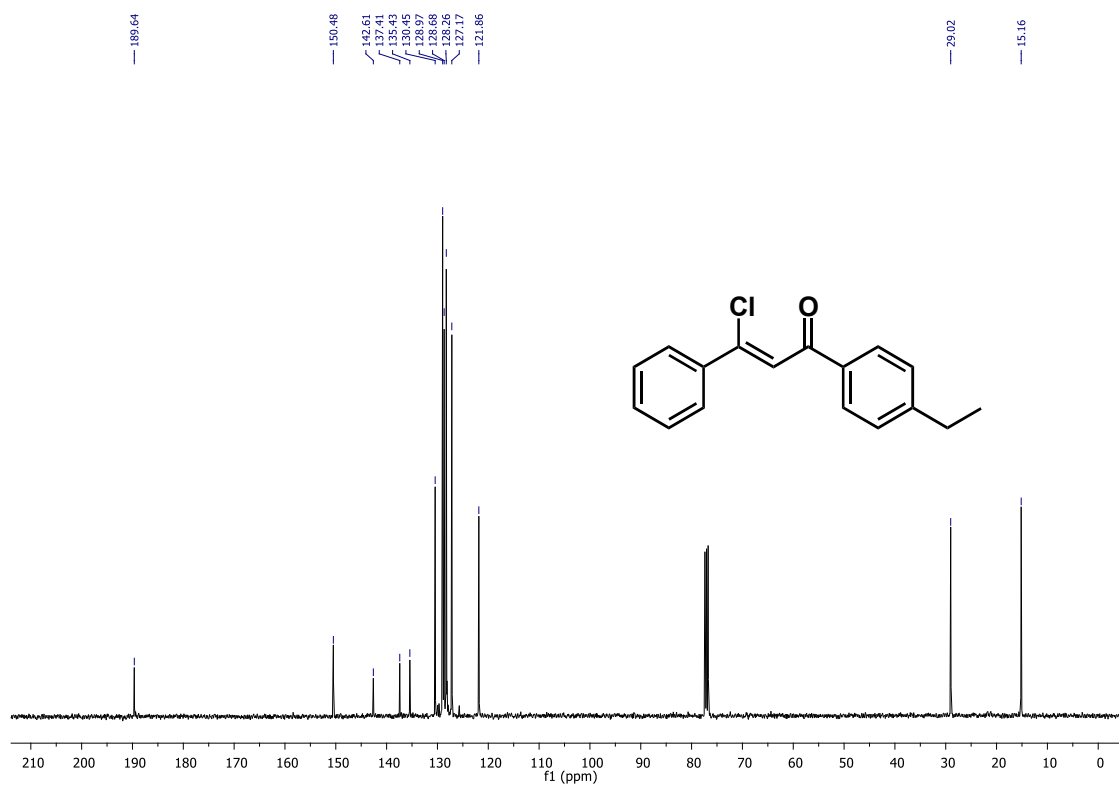


FIGURA 5.62 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2h** (100 MHz, CDCl_3).

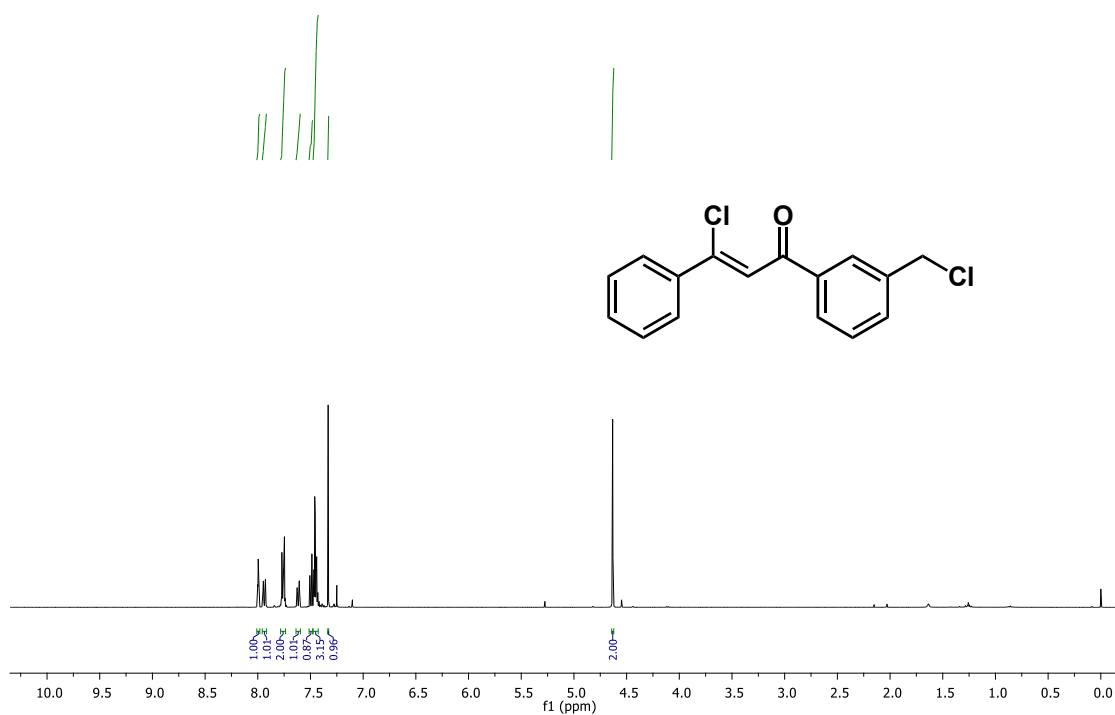


FIGURA 5.63 – Espectro de RMN ^1H do composto **2i** (400 MHz, CDCl_3).

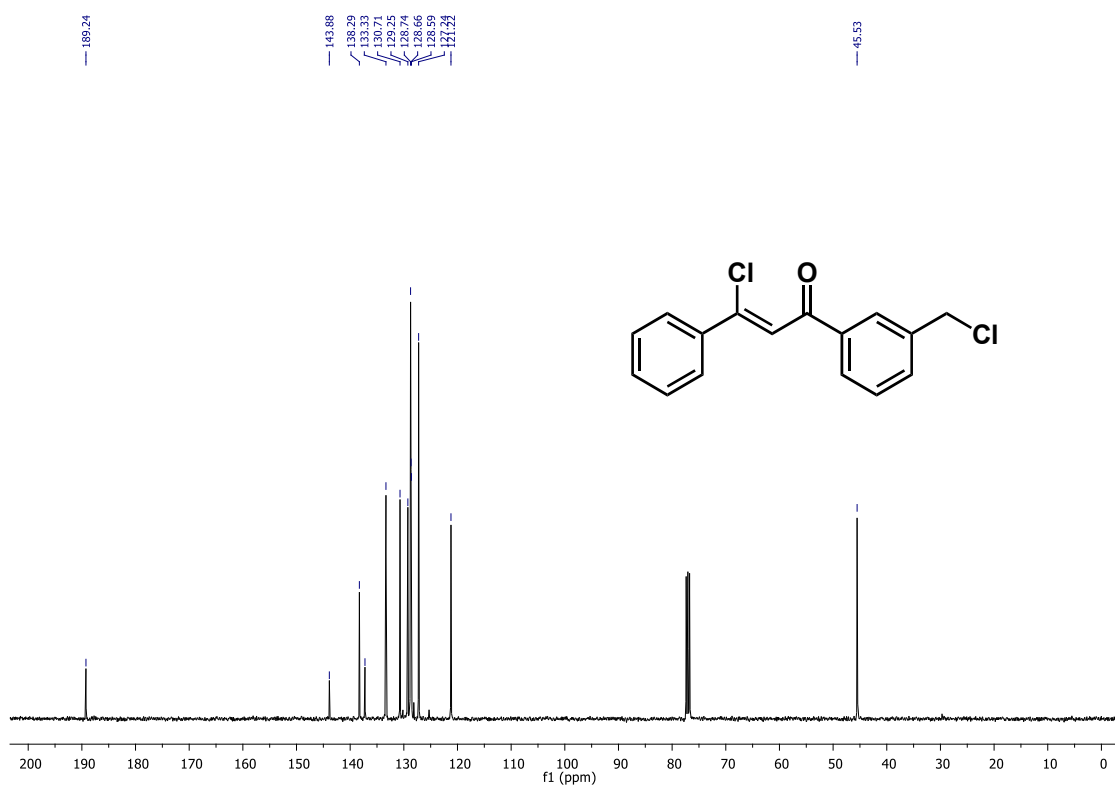


FIGURA 5.64 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2i** (100 MHz, CDCl_3).

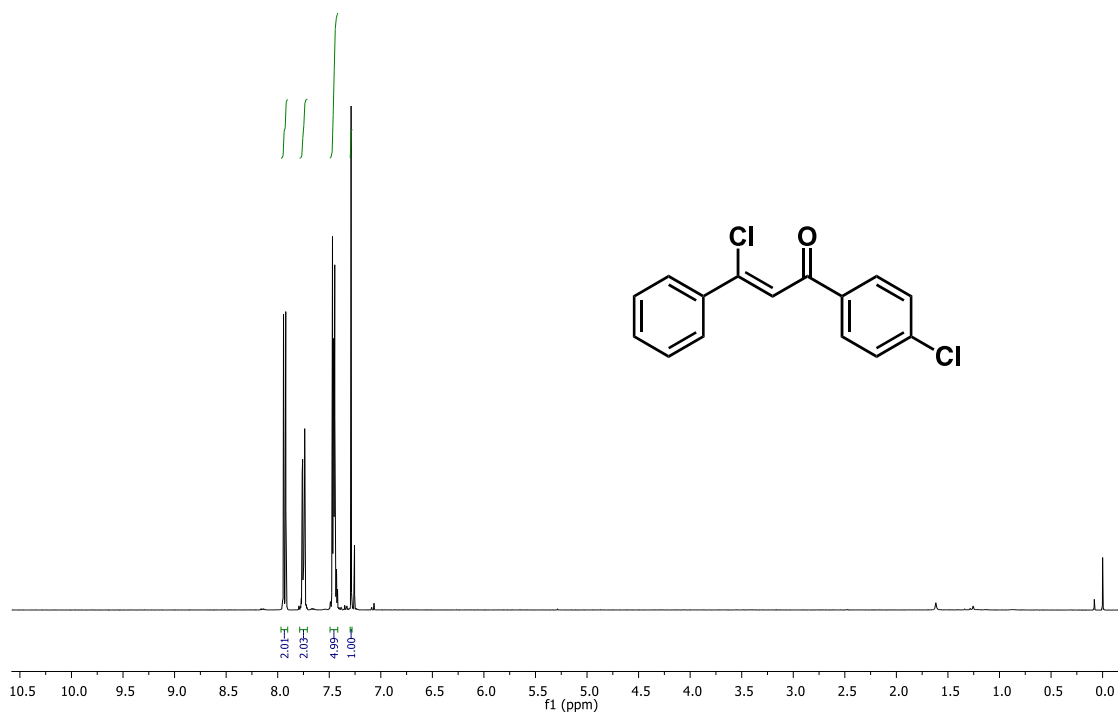


FIGURA 5.65 – Espectro de RMN ^1H do composto **2j** (400 MHz, CDCl_3).

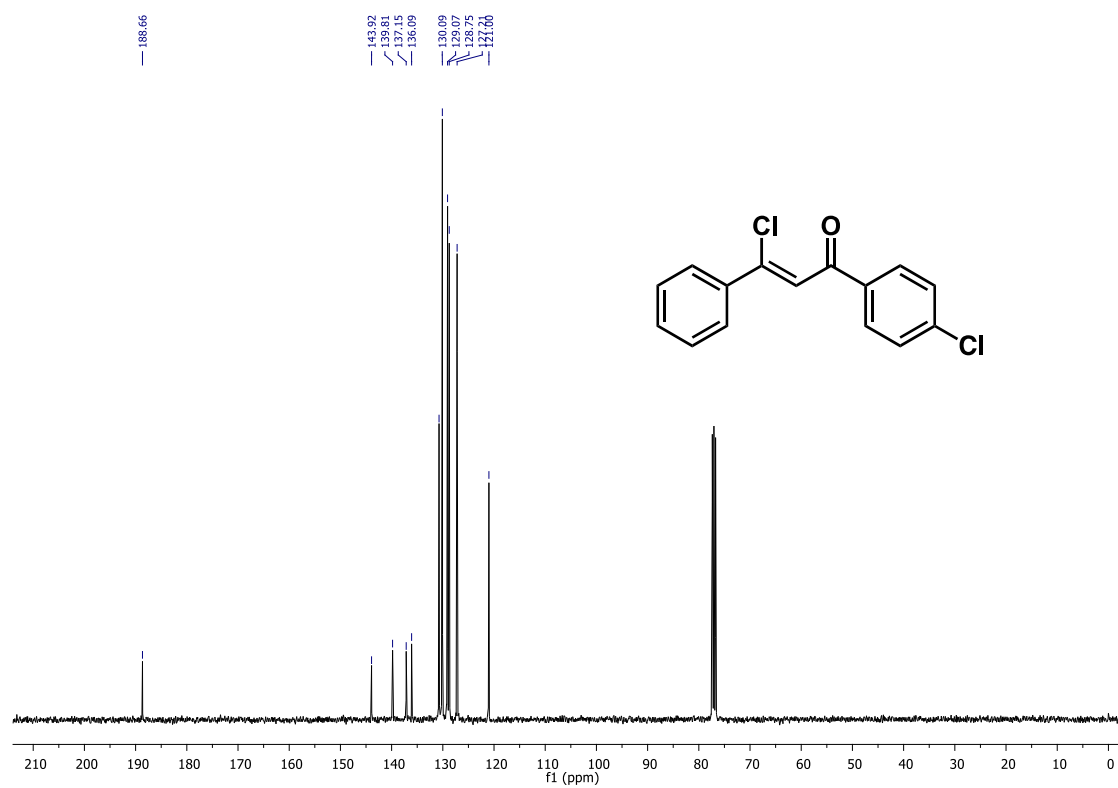


FIGURA 5.66 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2j** (100 MHz, CDCl_3).

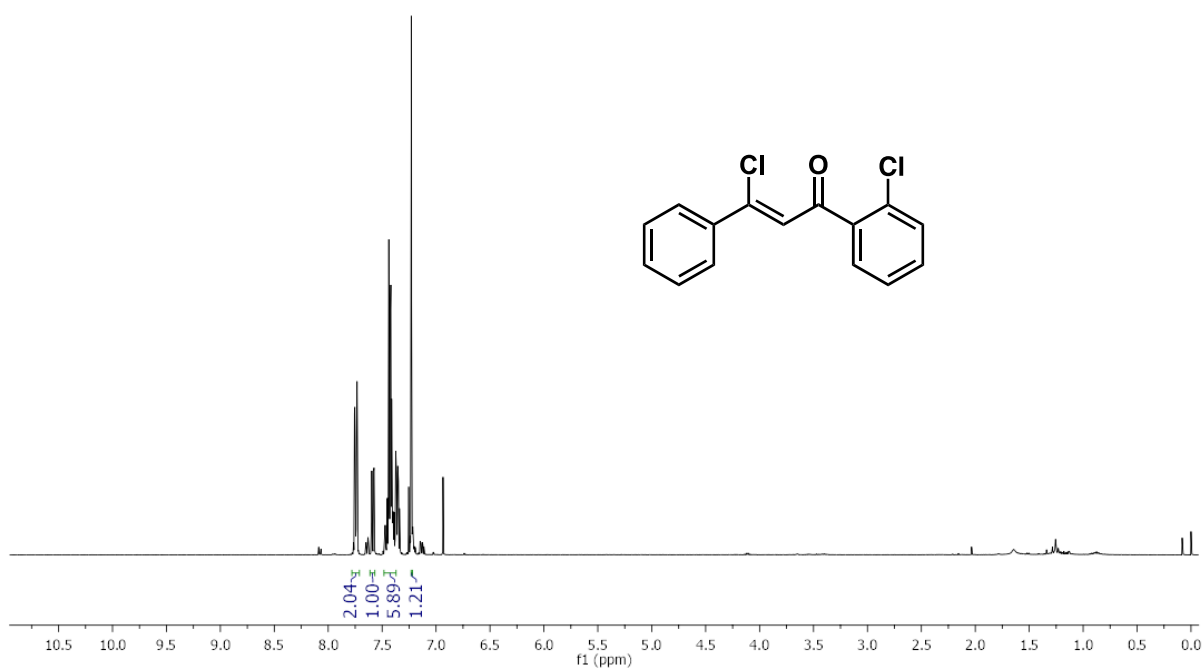


FIGURA 5.67 – Espectro de RMN ^1H do composto **2k** (400 MHz, CDCl_3).

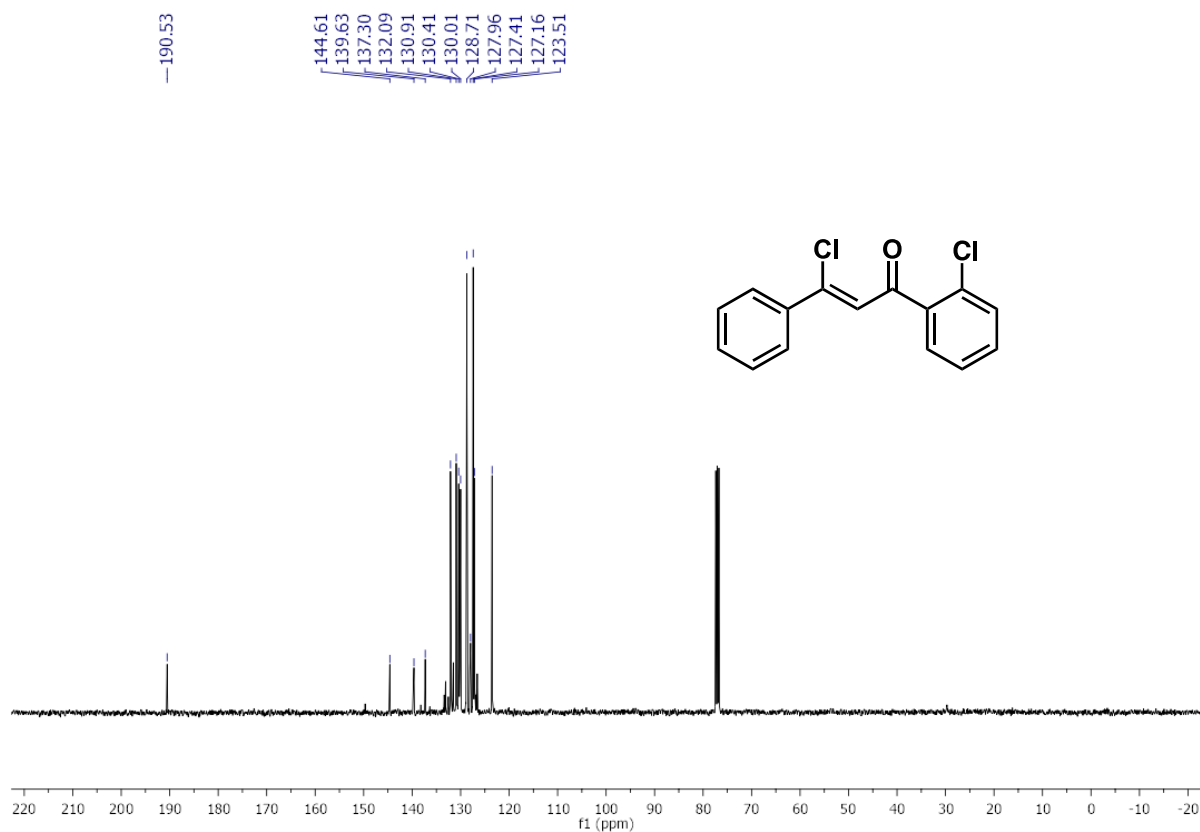


FIGURA 5.68 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2k** (100 MHz, CDCl_3).

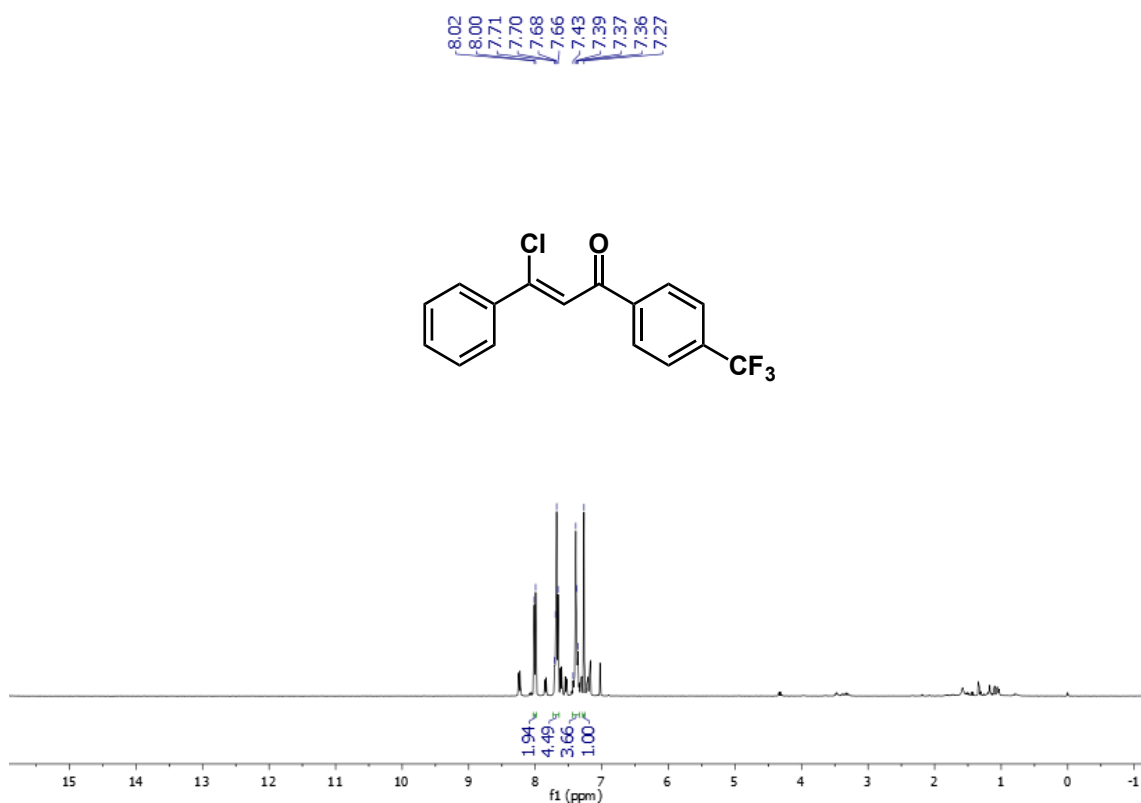


FIGURA 5.69 – Espectro de RMN ¹H do composto **2I** (400 MHz, CDCl₃).

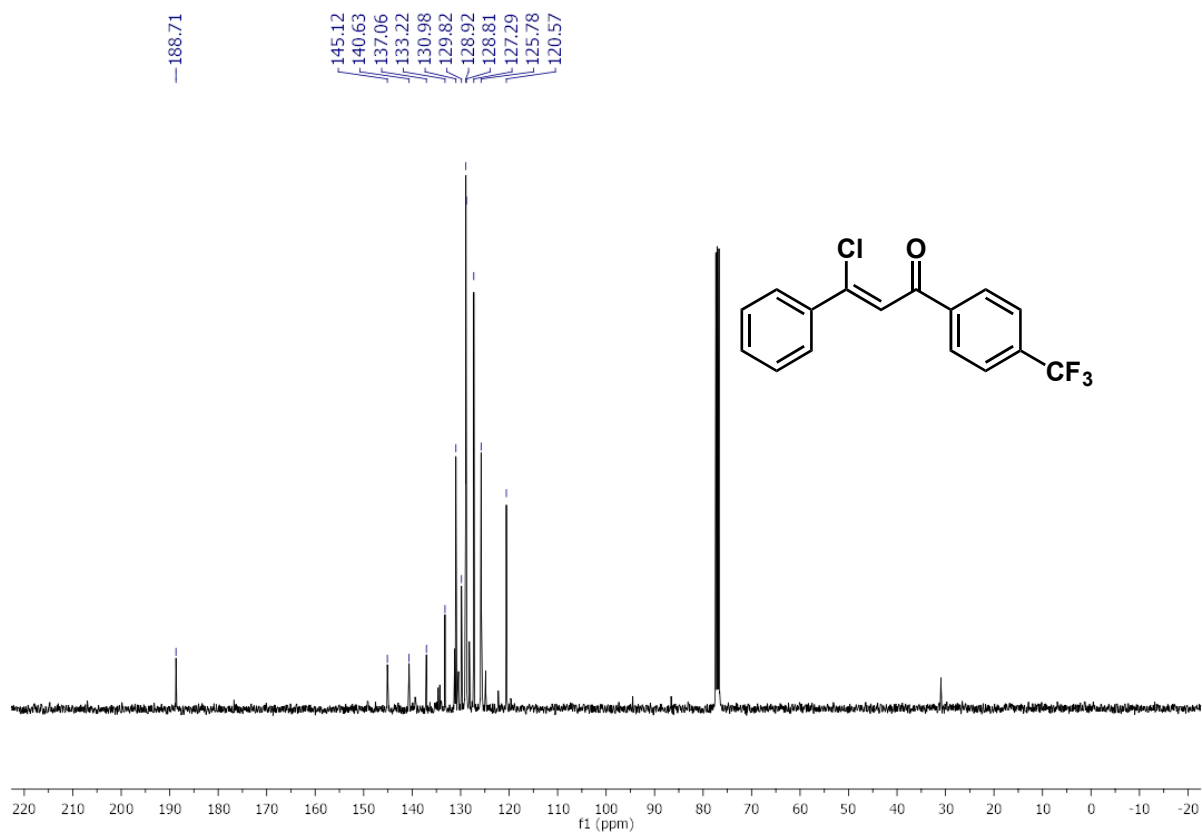


FIGURA 5.70 – Espectro de RMN ¹³C do composto **2I** (100 MHz, CDCl₃).

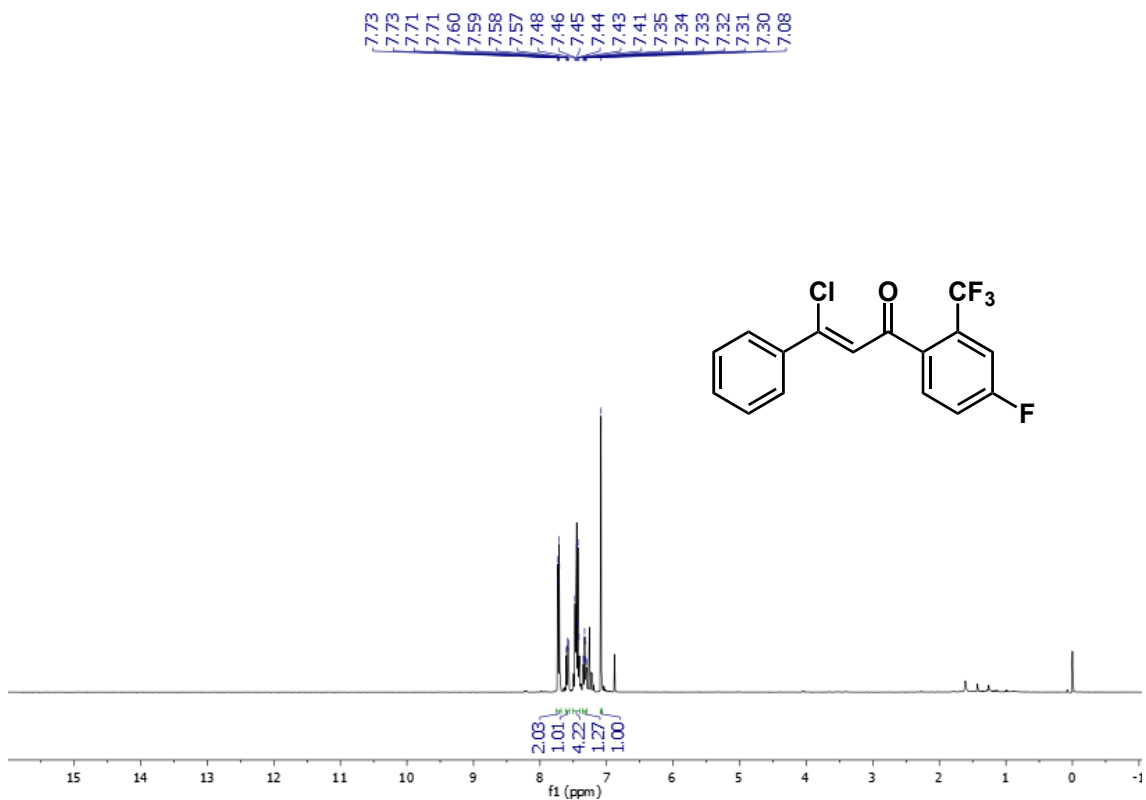


FIGURA 5.71 – Espectro de RMN ¹H do composto **2m** (400 MHz, CDCl₃).

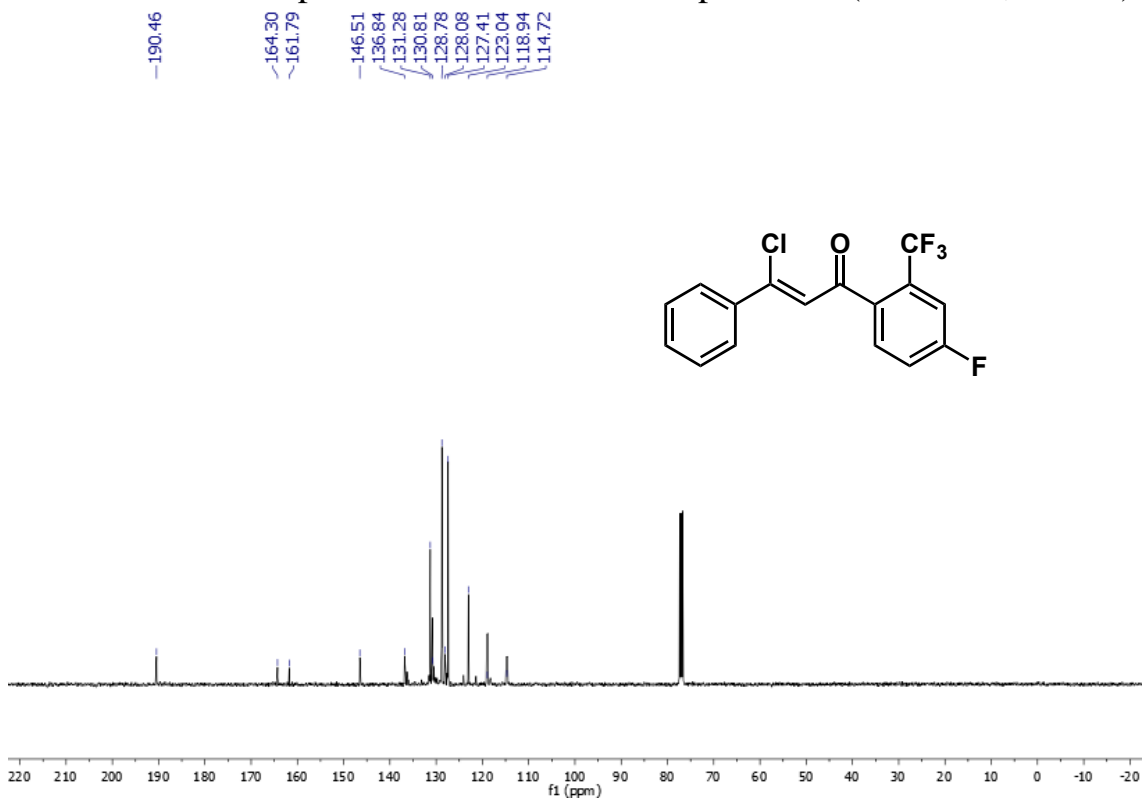


FIGURA 5.72 – Espectro de RMN ¹³C do composto **2m** (100 MHz, CDCl₃).

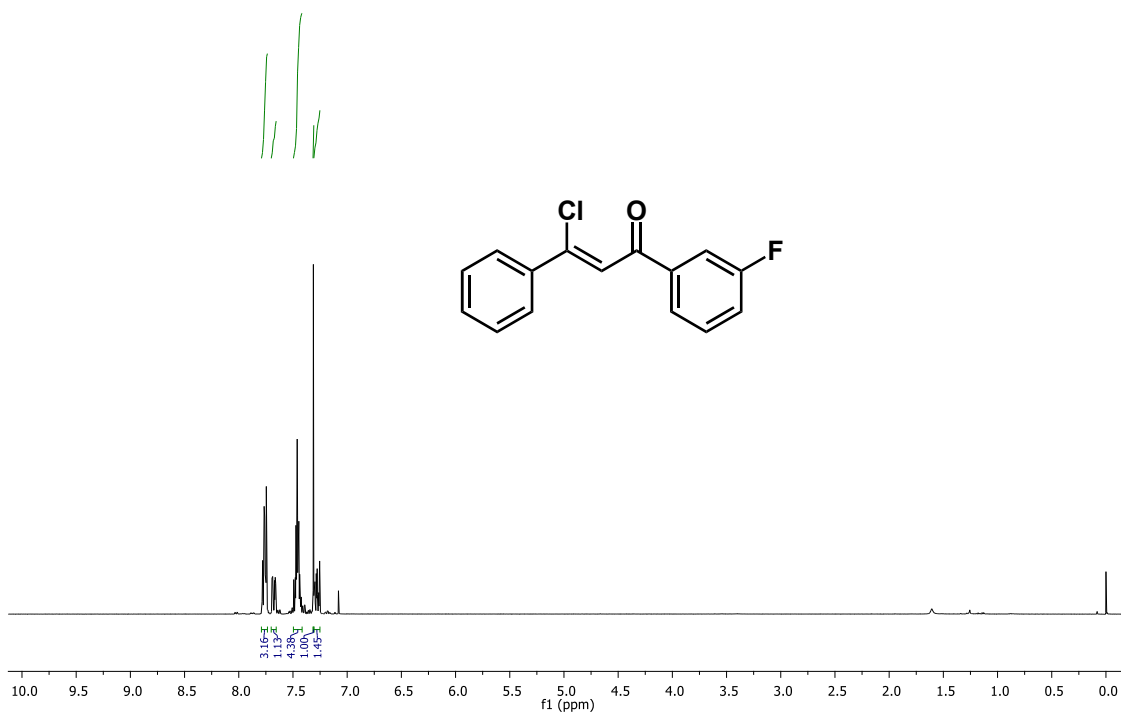


FIGURA 5.73 – Espectro de RMN ¹H do composto **2n** (400 MHz, CDCl₃).

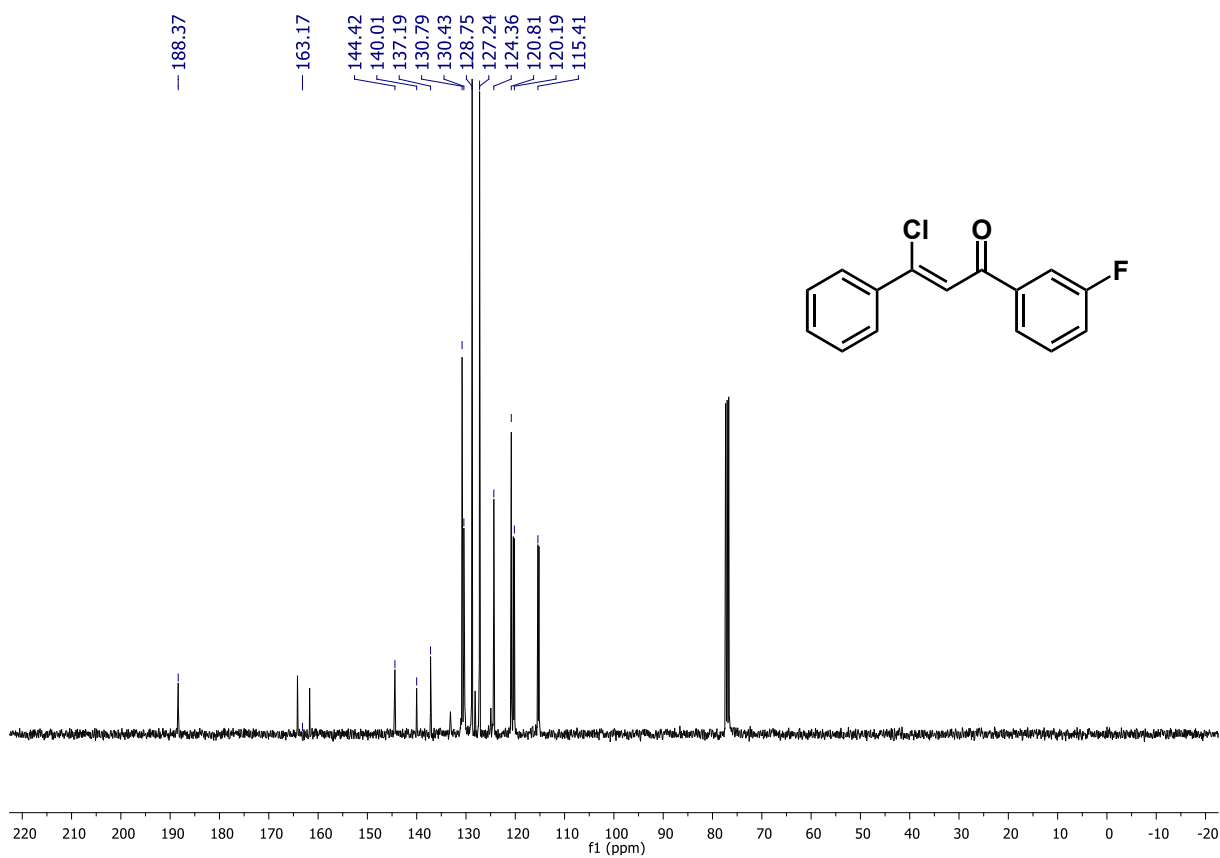


FIGURA 5.74 – Espectro de RMN ¹³C do composto **2n** (100 MHz, CDCl₃).

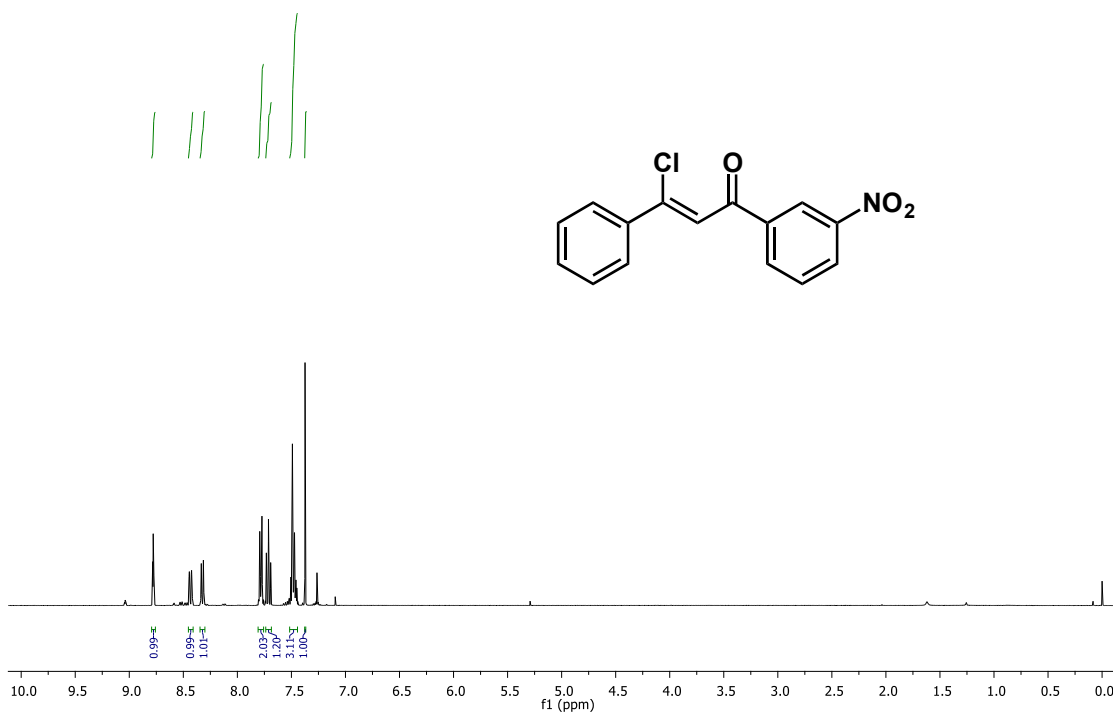


FIGURA 5.75 – Espectro de RMN ^1H do composto **2o** (400 MHz, CDCl_3).

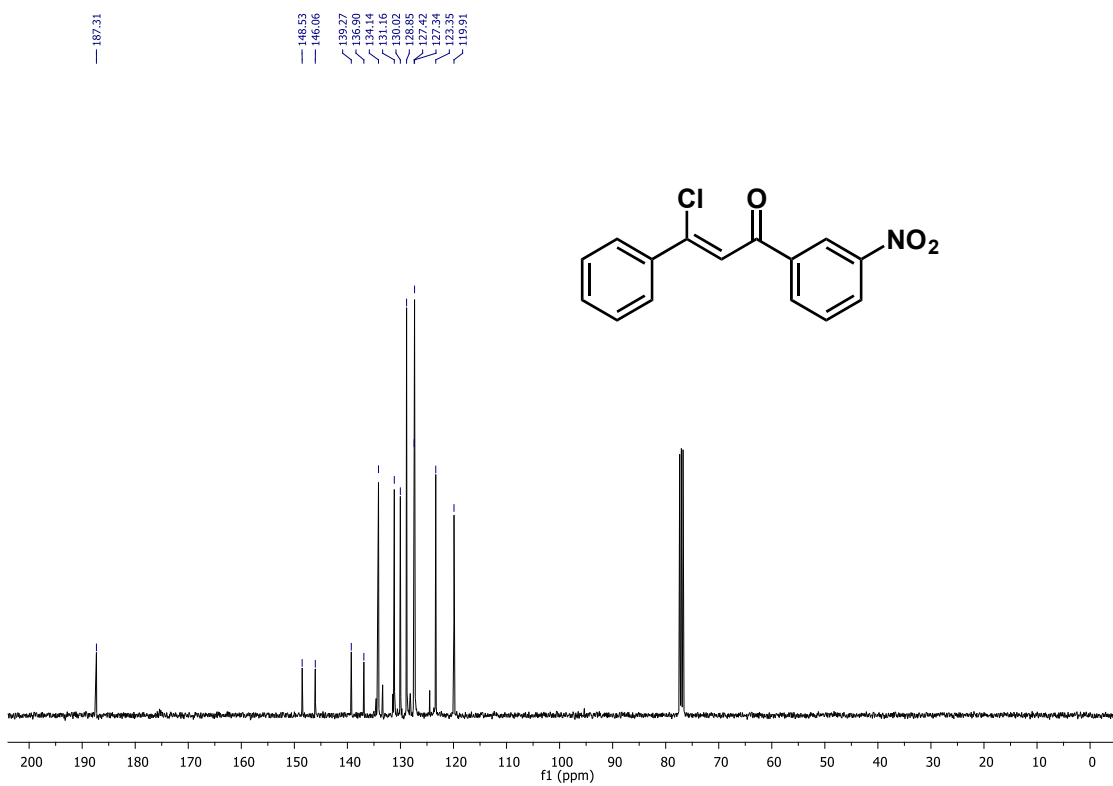


FIGURA 5.76 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2o** (100 MHz, CDCl_3).

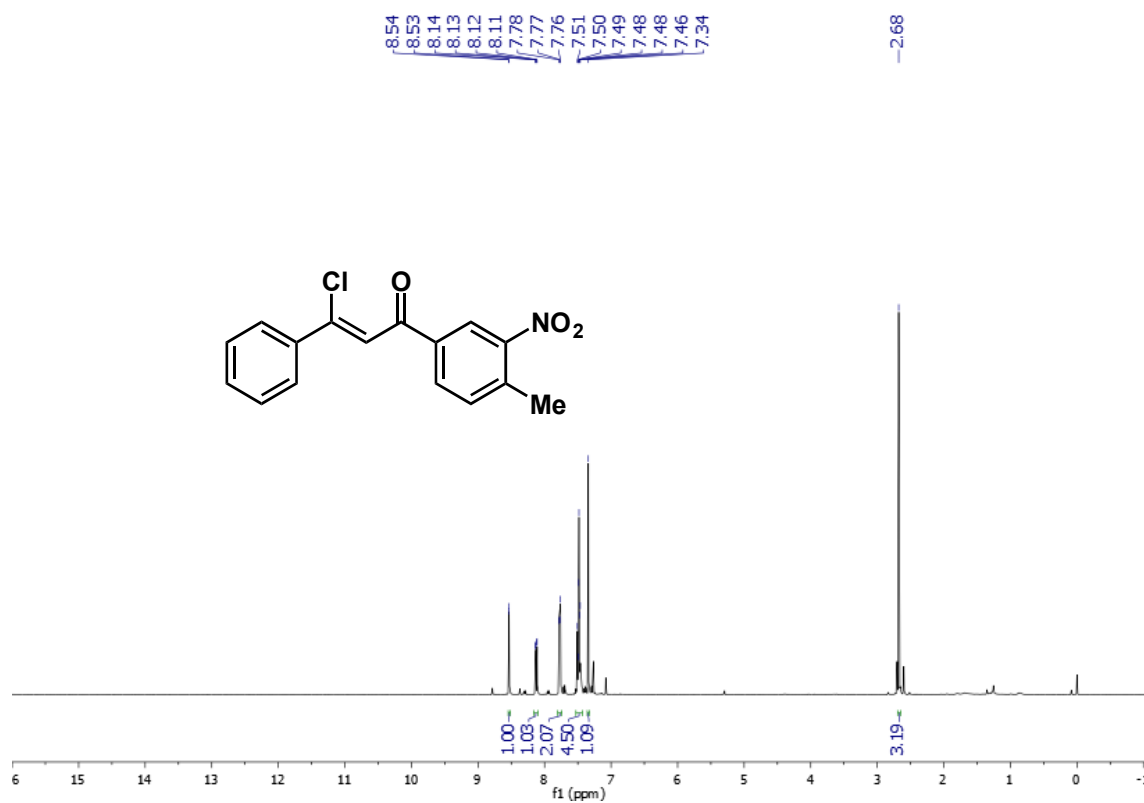


FIGURA 5.77 – Espectro de RMN ¹H do composto **2p** (400 MHz, CDCl₃).

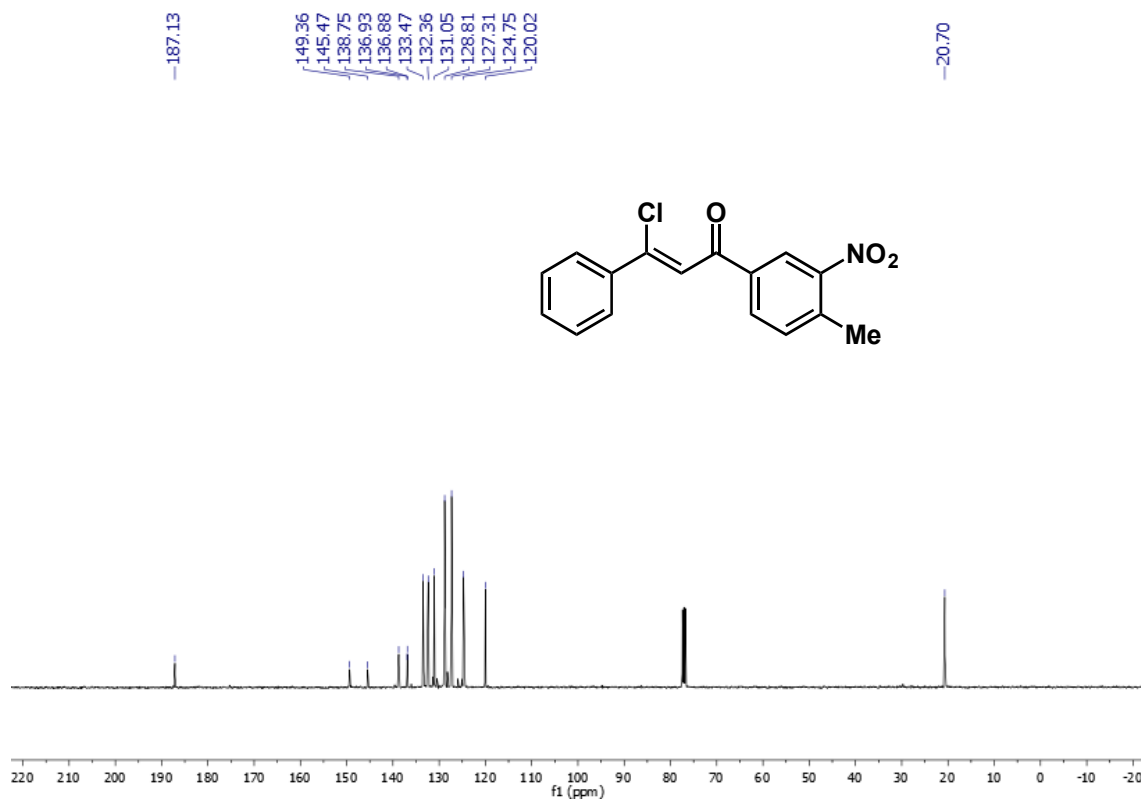


FIGURA 5.78 – Espectro de RMN ¹³C do composto **2p** (100 MHz, CDCl₃).

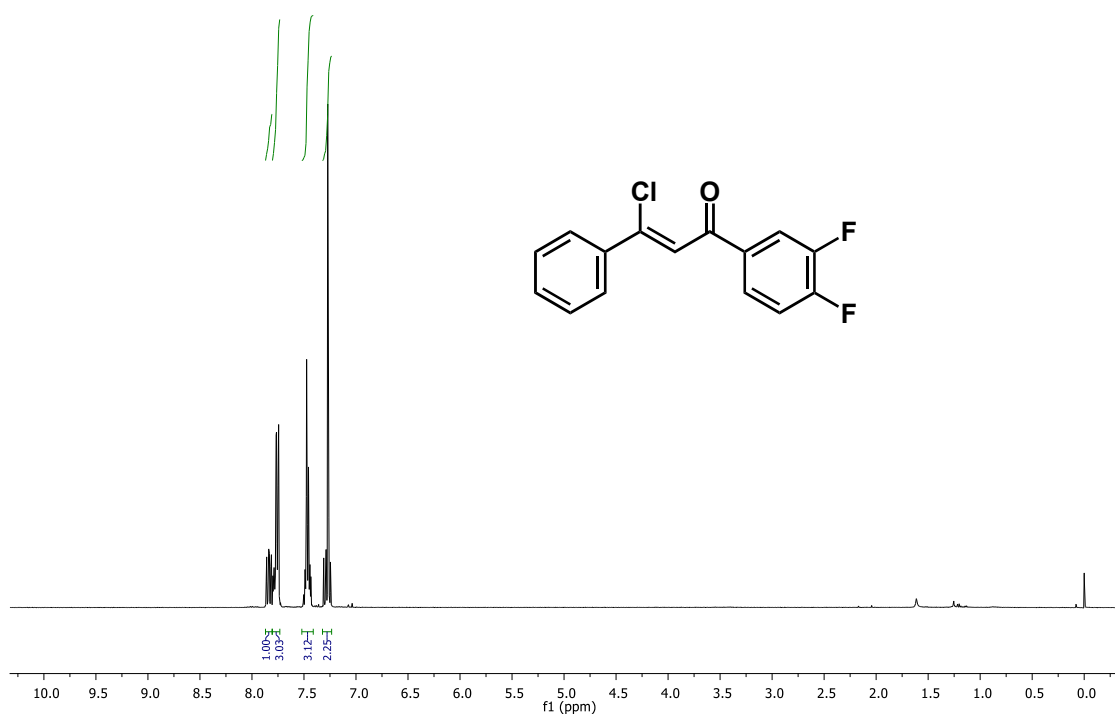


FIGURA 5.79 – Espectro de RMN ^1H do composto **2q** (400 MHz, CDCl_3).

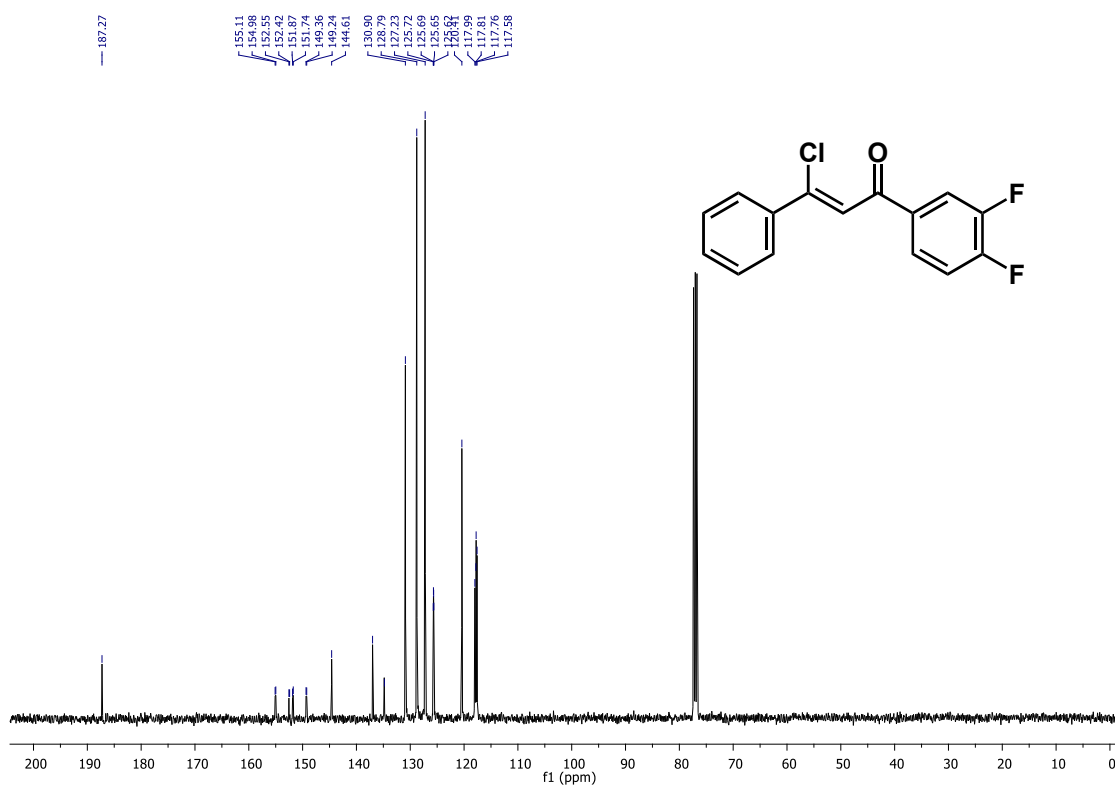


FIGURA 5.80 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2q** (100 MHz, CDCl_3).

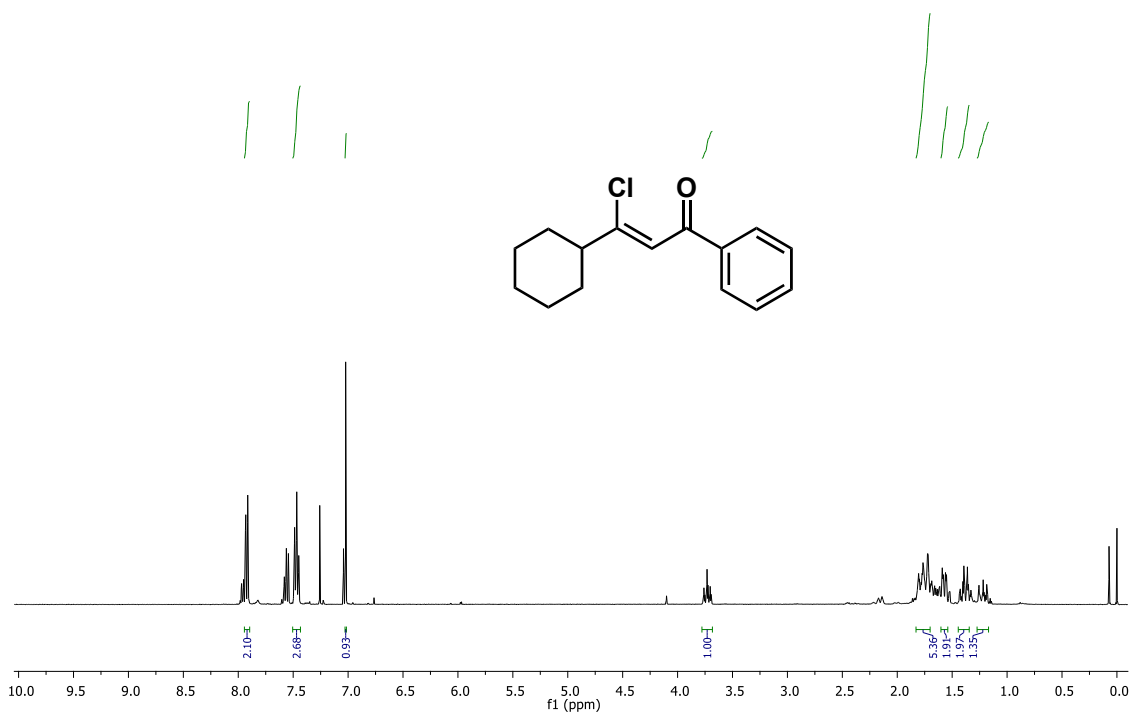


FIGURA 5.81 – Espectro de RMN ^1H do composto **2r** (400 MHz, CDCl_3).

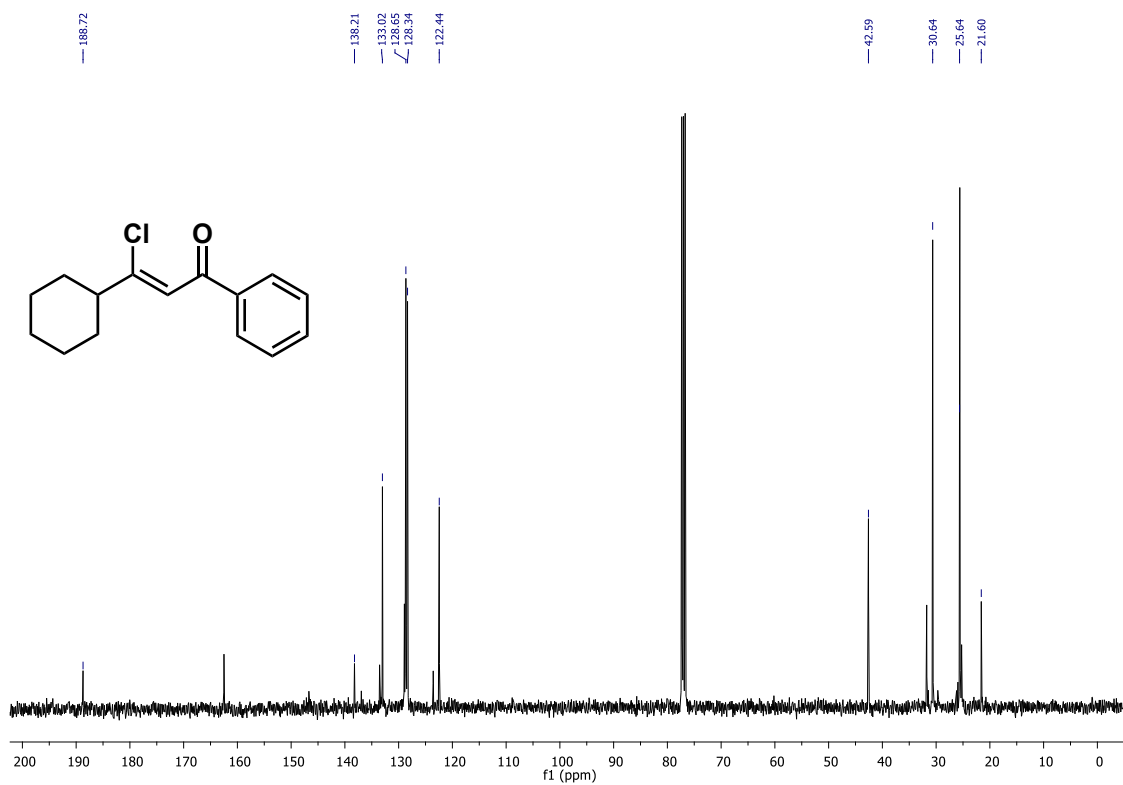


FIGURA 5.82 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2r** (100 MHz, CDCl_3).

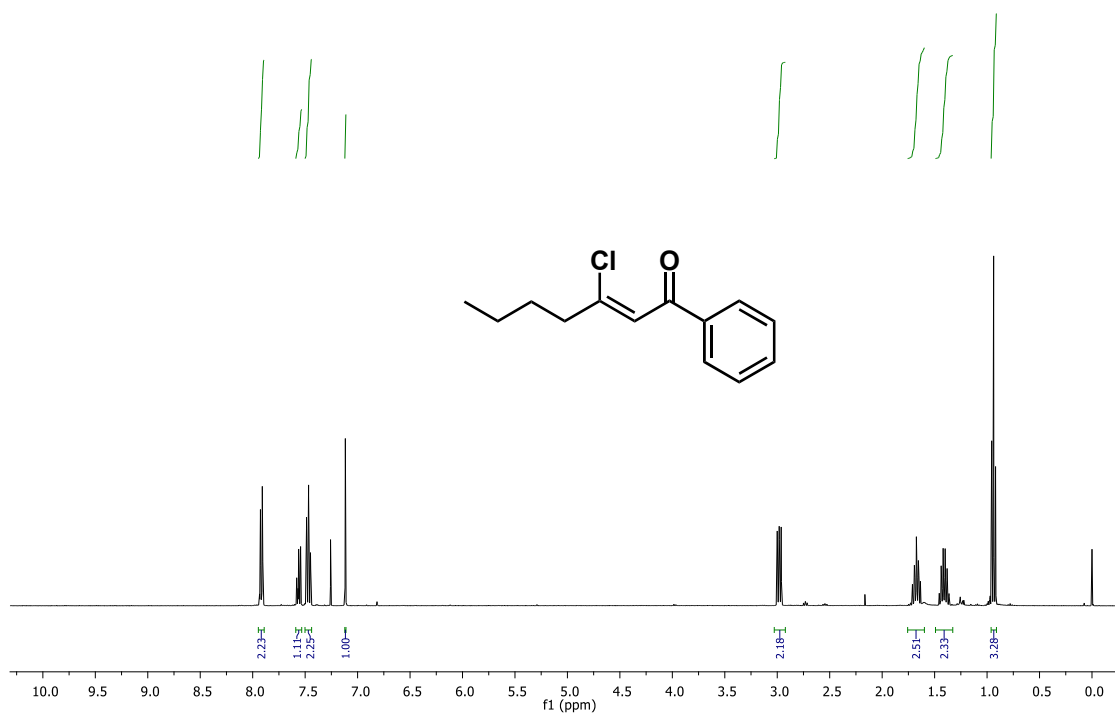


FIGURA 5.83 – Espectro de RMN ^1H do composto **2s** (400 MHz, CDCl_3).

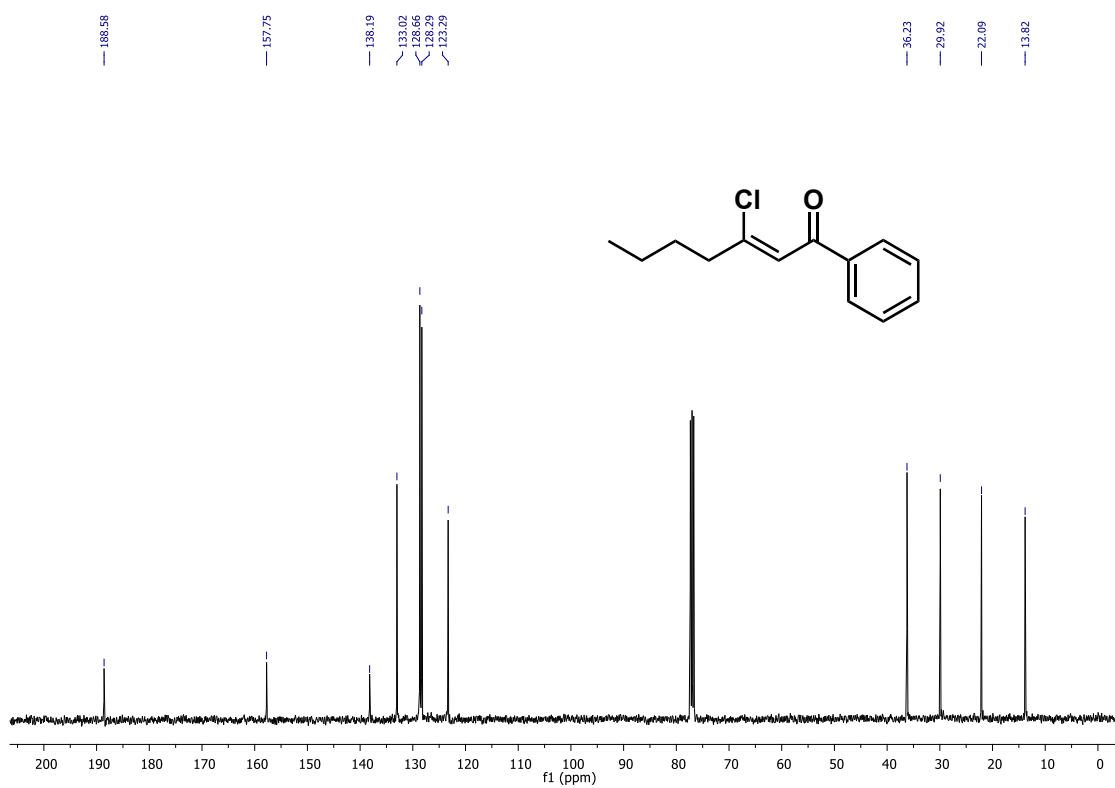


FIGURA 5.84 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2s** (100 MHz, CDCl_3).

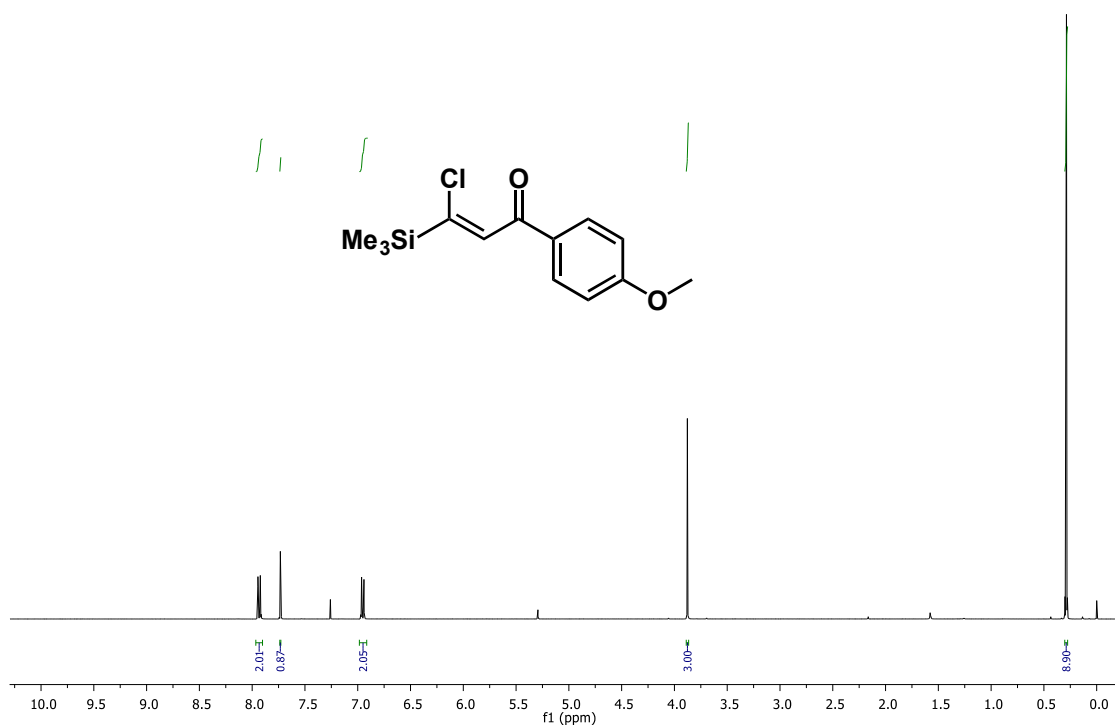


FIGURA 5.85 – Espectro de RMN ^1H do composto **2t** (400 MHz, CDCl_3).

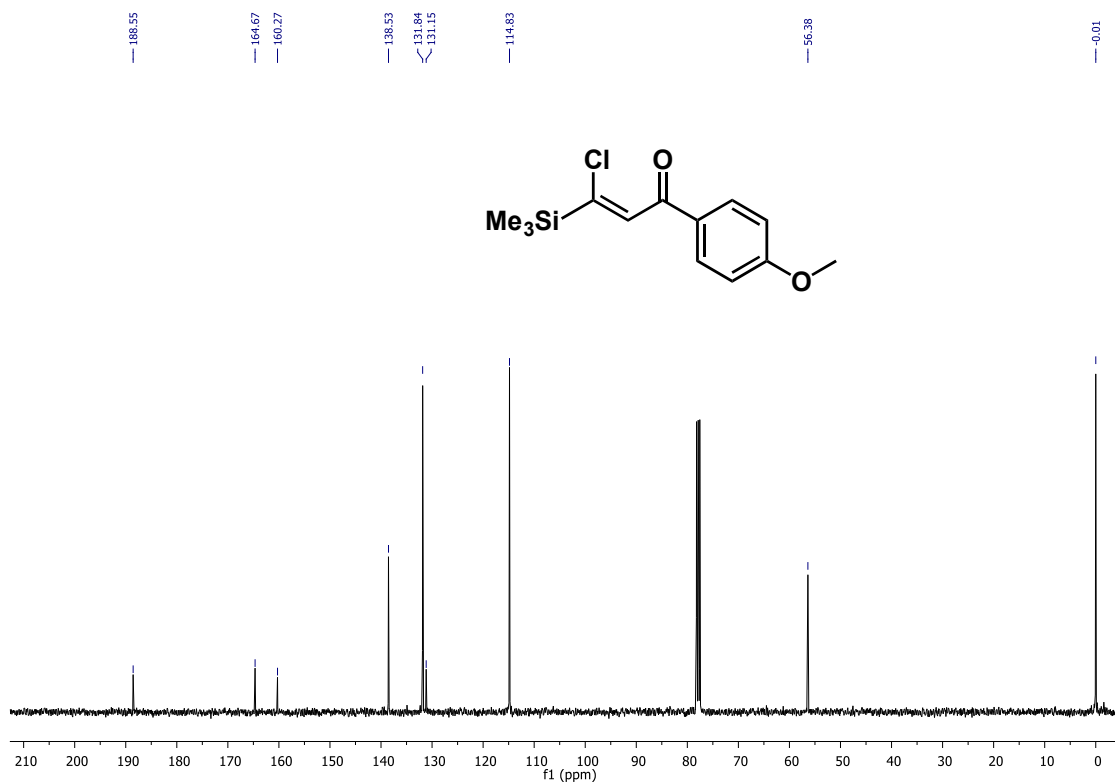


FIGURA 5.86 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **2t** (100 MHz, CDCl_3).

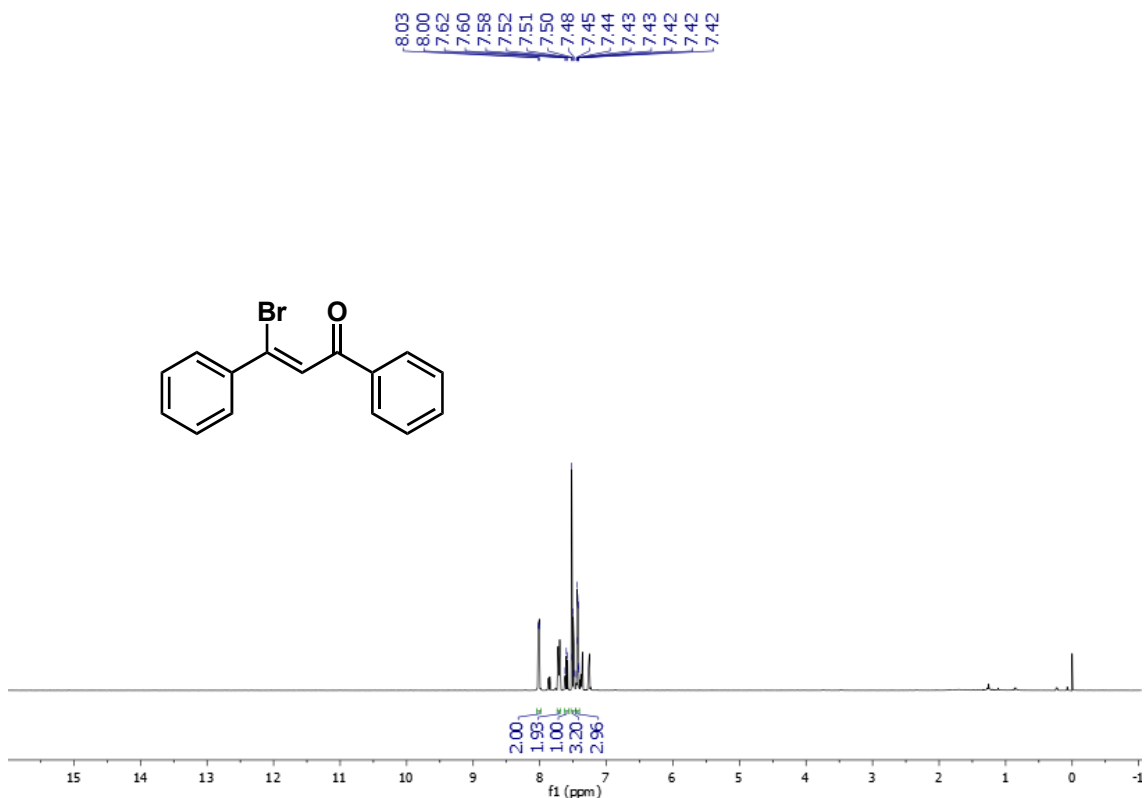


FIGURA 5.87 – Espectro de RMN ¹H do composto **3a** (400 MHz, CDCl₃).

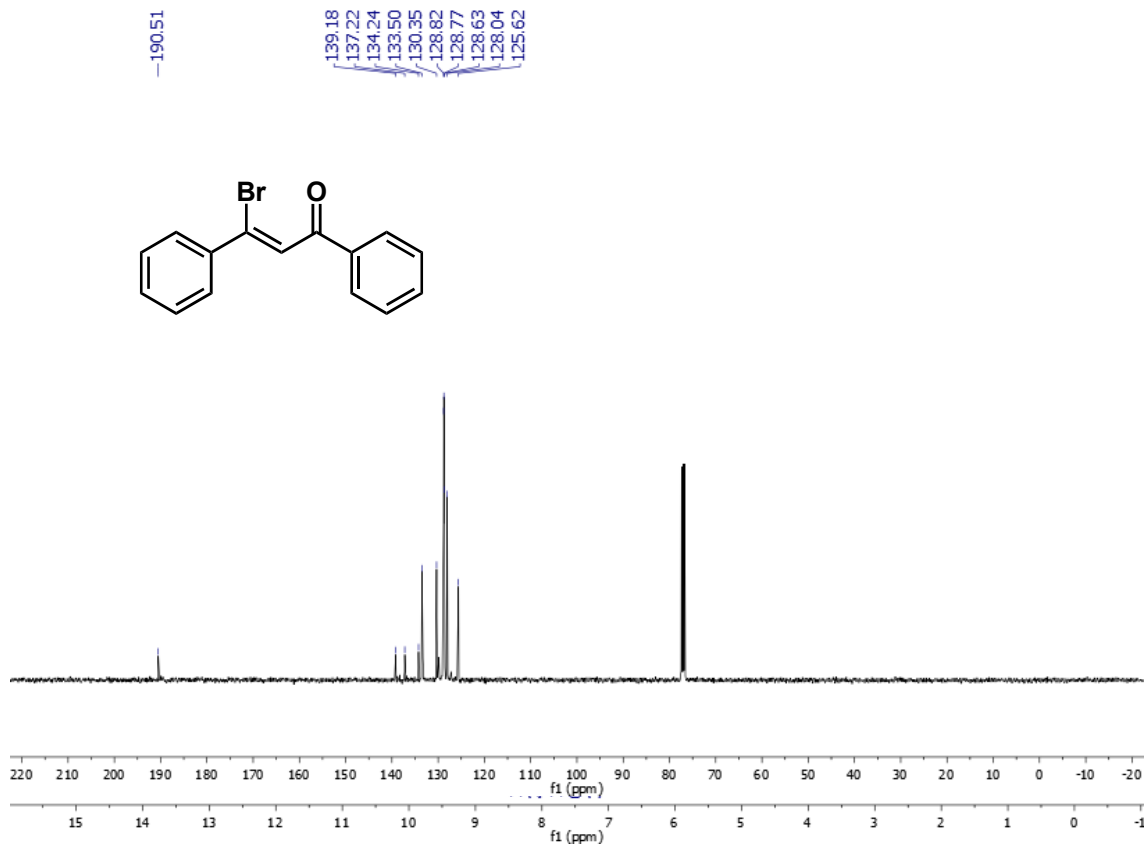


FIGURA 5.88 – Espectro de RMN ¹³C do composto **3a** (100 MHz, CDCl₃).

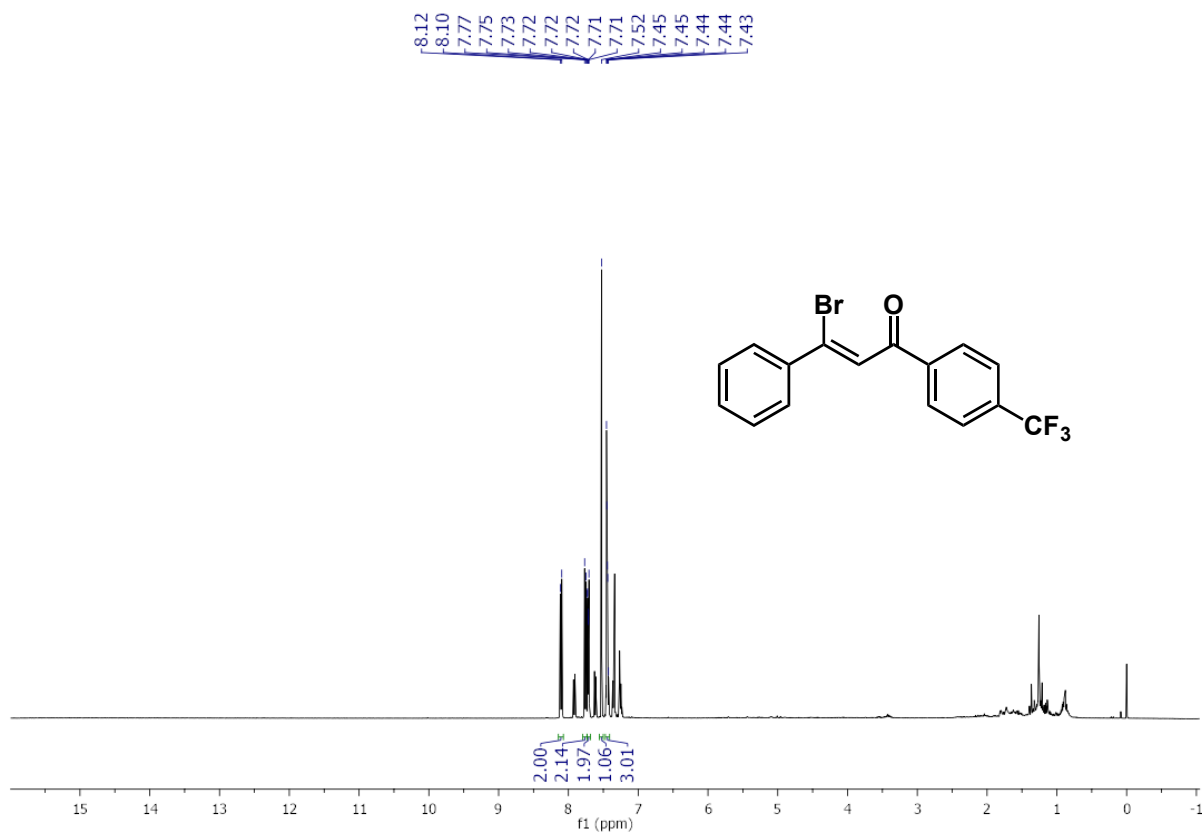


FIGURA 5.89 – Espectro de RMN ¹H do composto **3b** (400 MHz, CDCl₃).

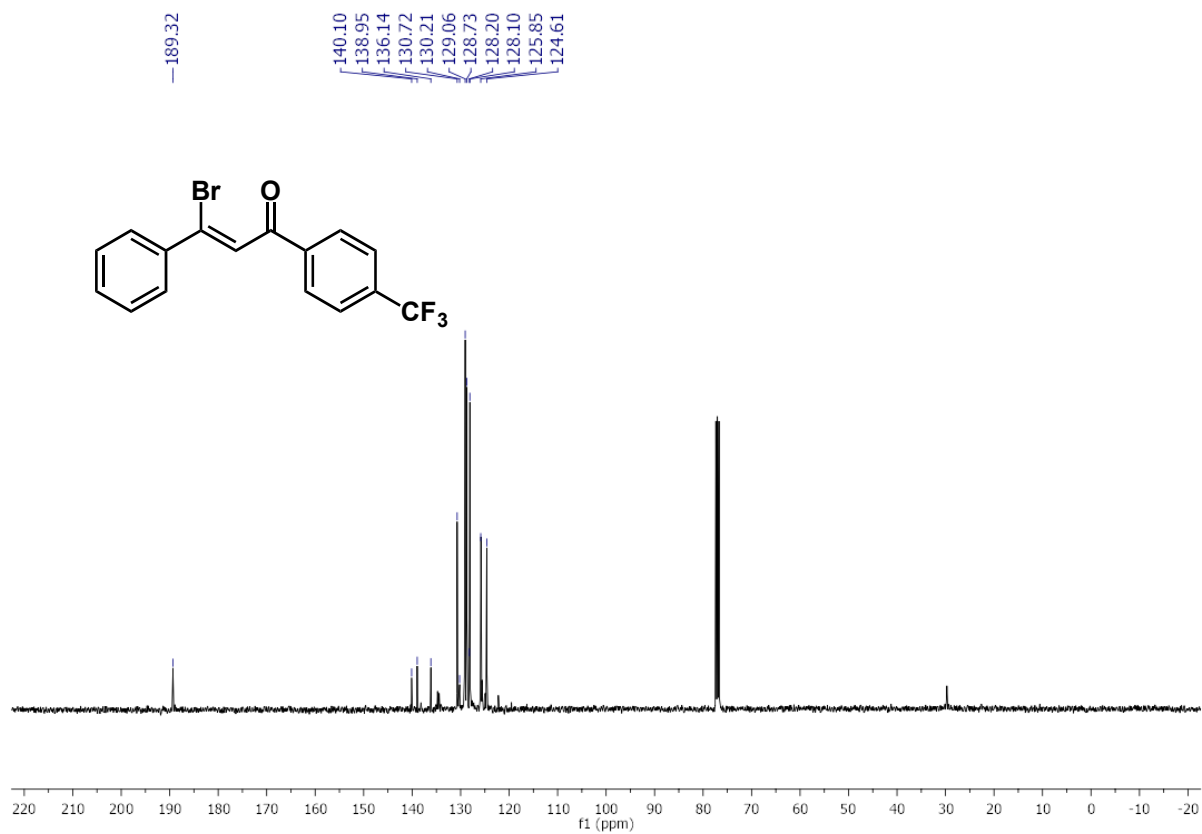


FIGURA 5.90 – Espectro de RMN ¹³C do composto **3b** (100 MHz, CDCl₃).

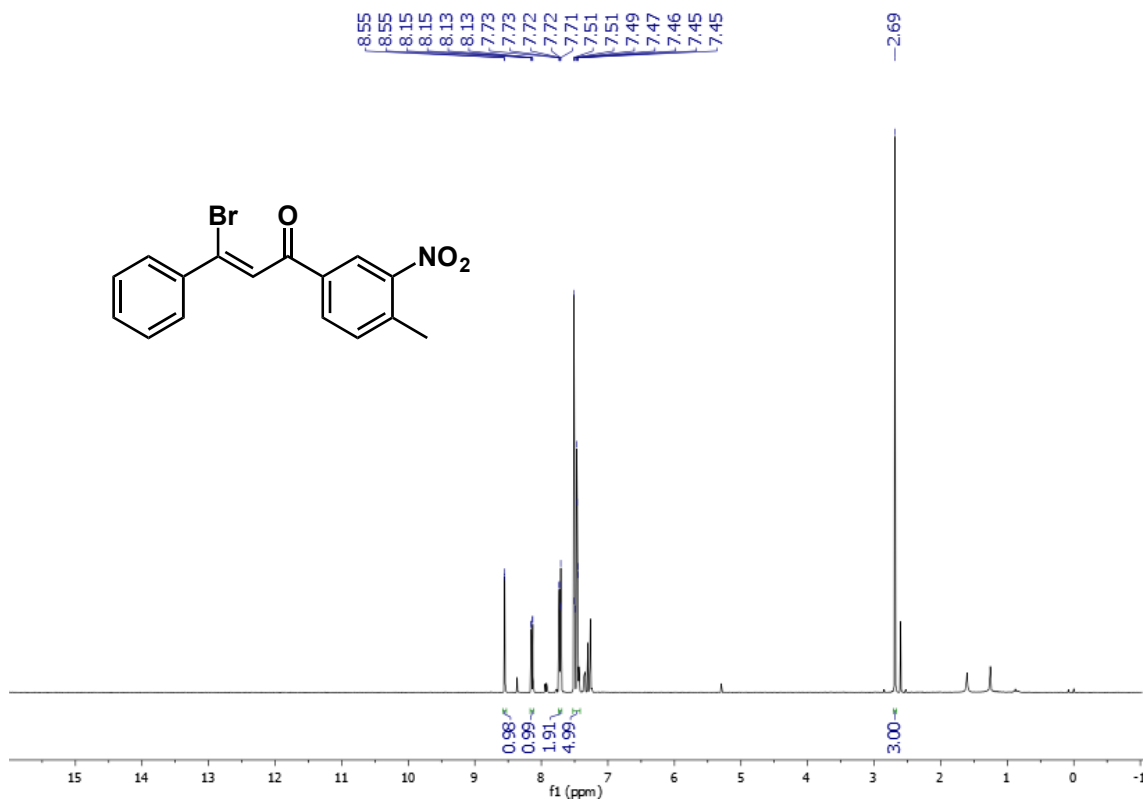


FIGURA 5.91 – Espectro de RMN ¹H do composto **3c** (400 MHz, CDCl₃).

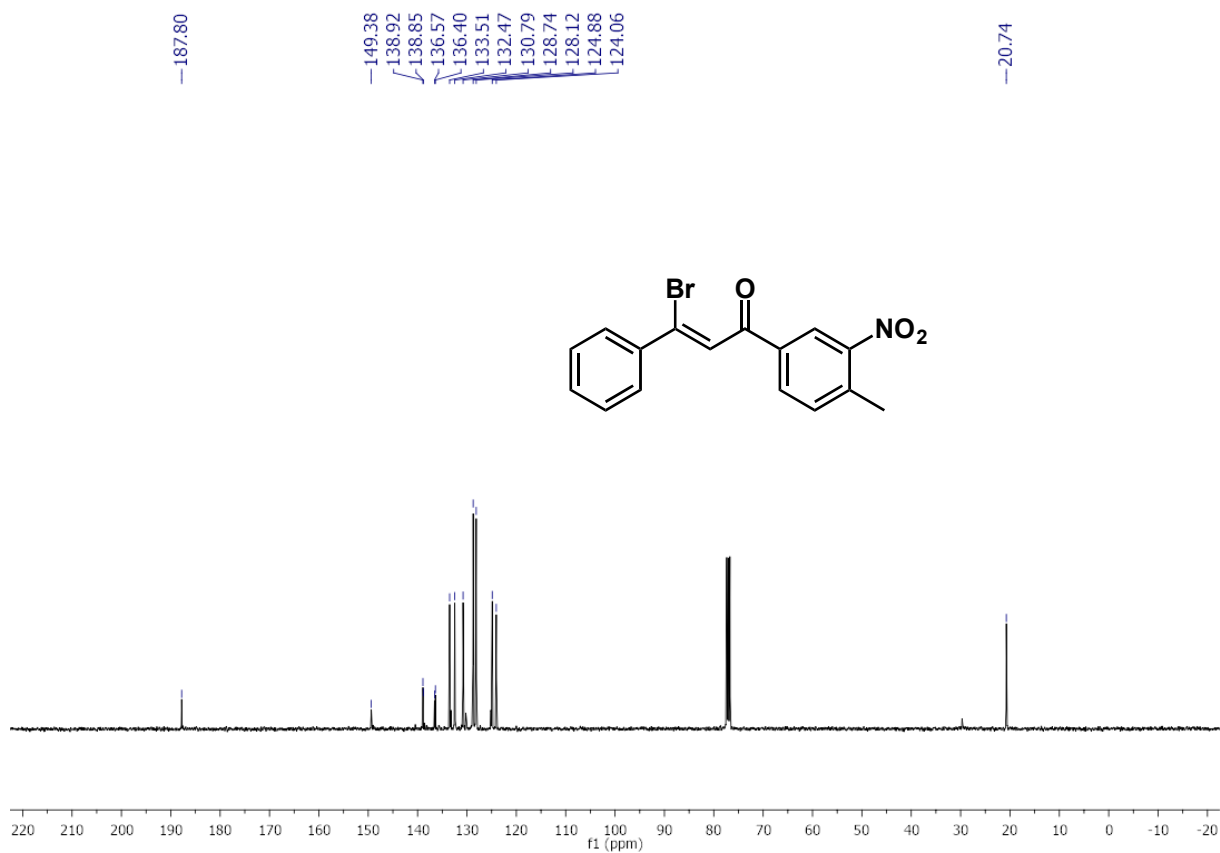


FIGURA 5.92 – Espectro de RMN ¹³C do composto **3c** (100 MHz, CDCl₃).

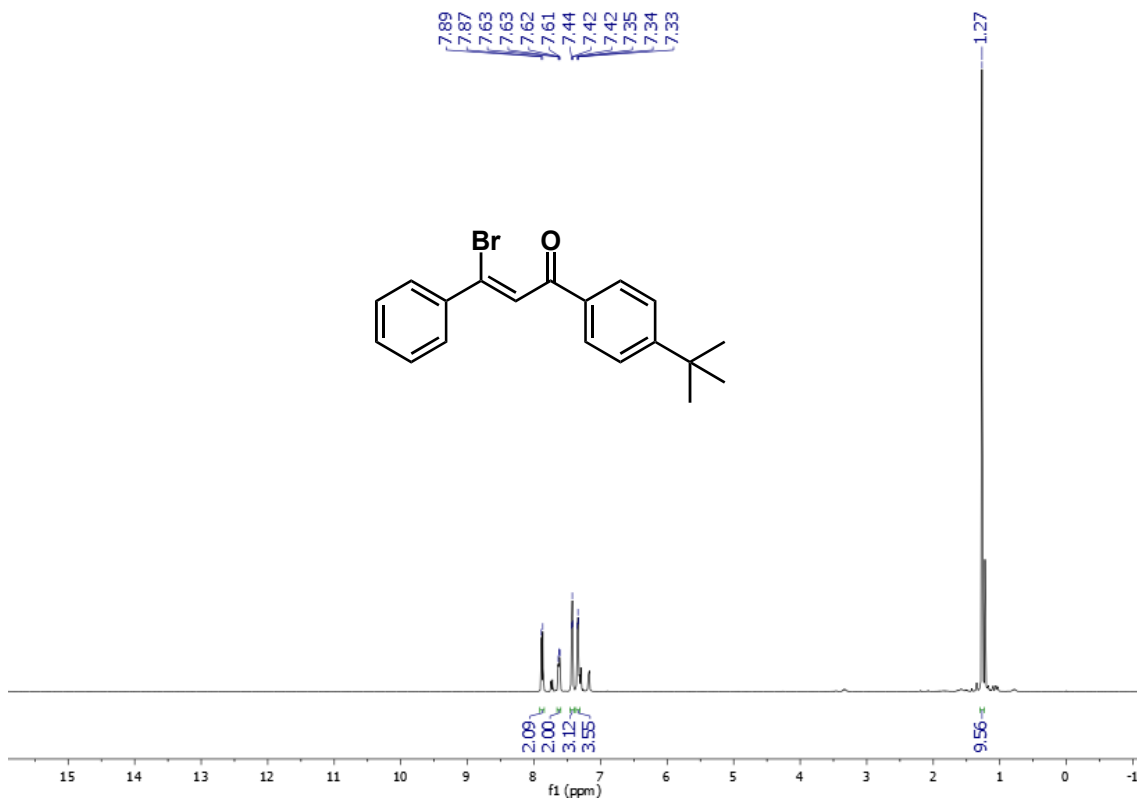


FIGURA 5.93 – Espectro de RMN ^1H do composto **3d** (400 MHz, CDCl_3).

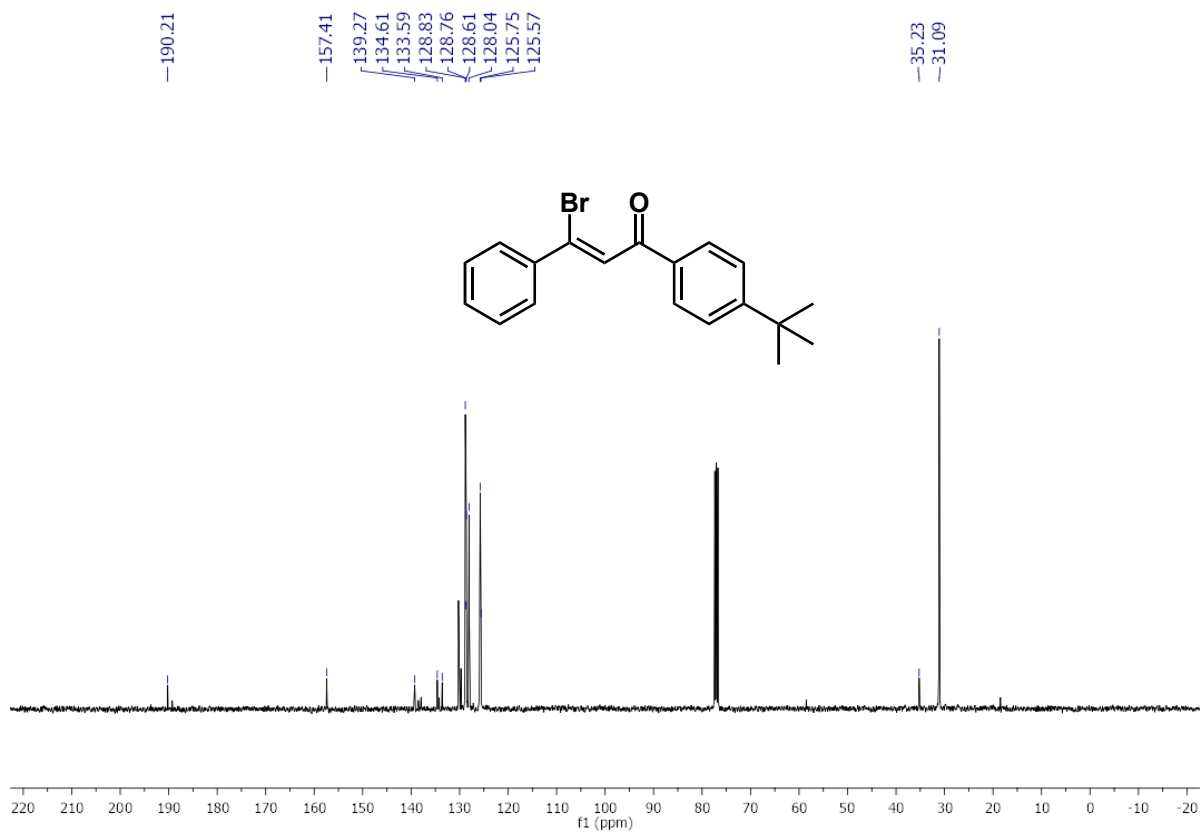


FIGURA 5.94 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3d** (100 MHz, CDCl_3).

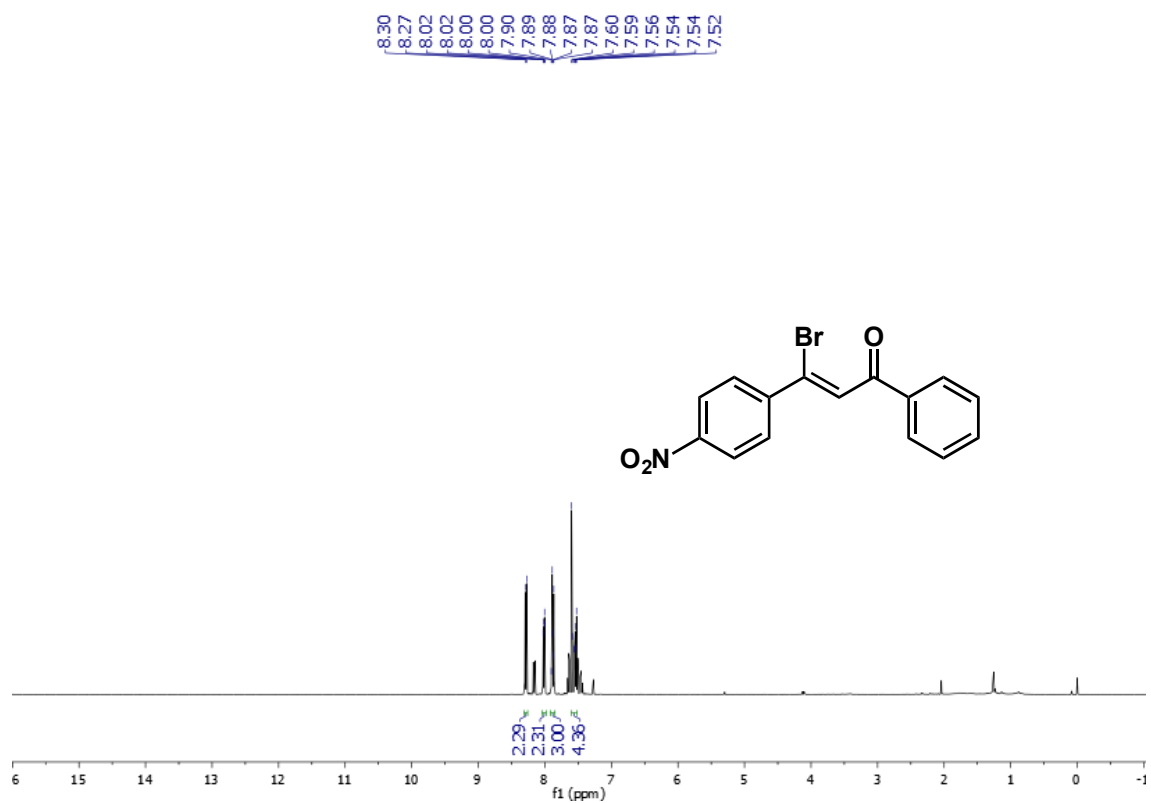


FIGURA 5.95 – Espectro de RMN ¹H do composto **3e** (400 MHz, CDCl₃).

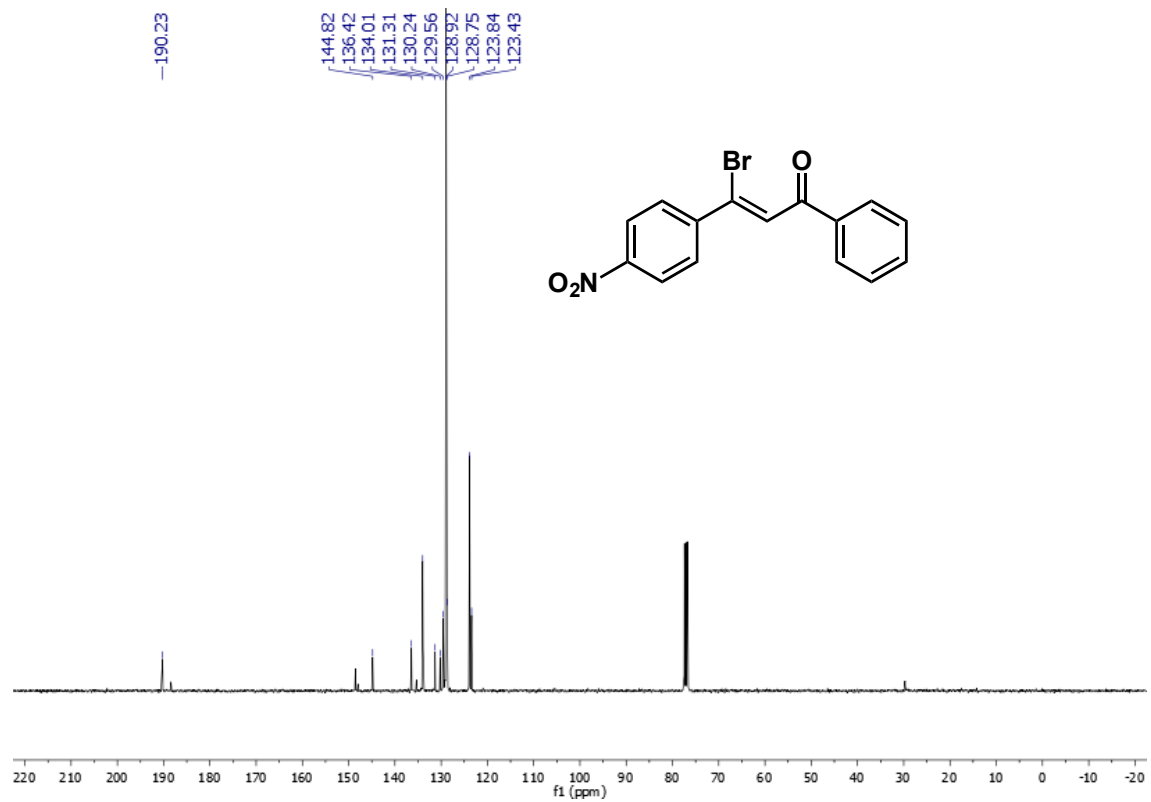


FIGURA 5.96 – Espectro de RMN ¹³C do composto **3e** (100 MHz, CDCl₃).

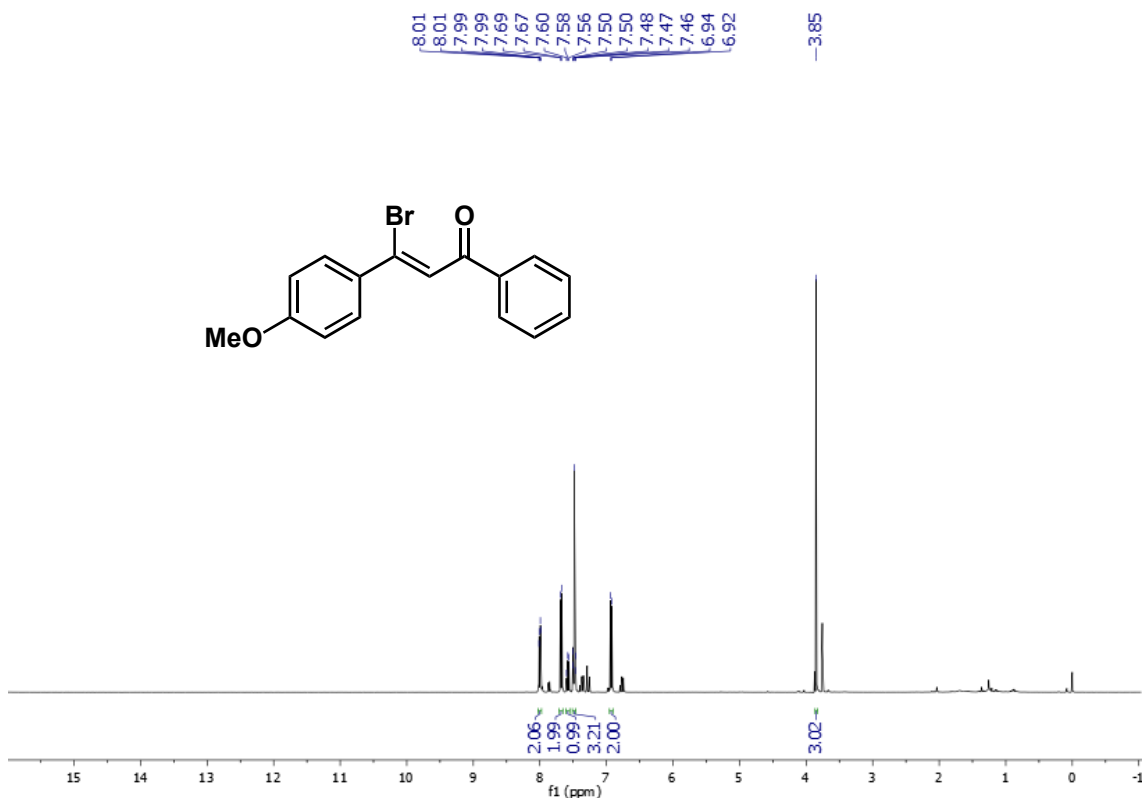


FIGURA 5.97 – Espectro de RMN ¹H do composto **3f** (400 MHz, CDCl₃).

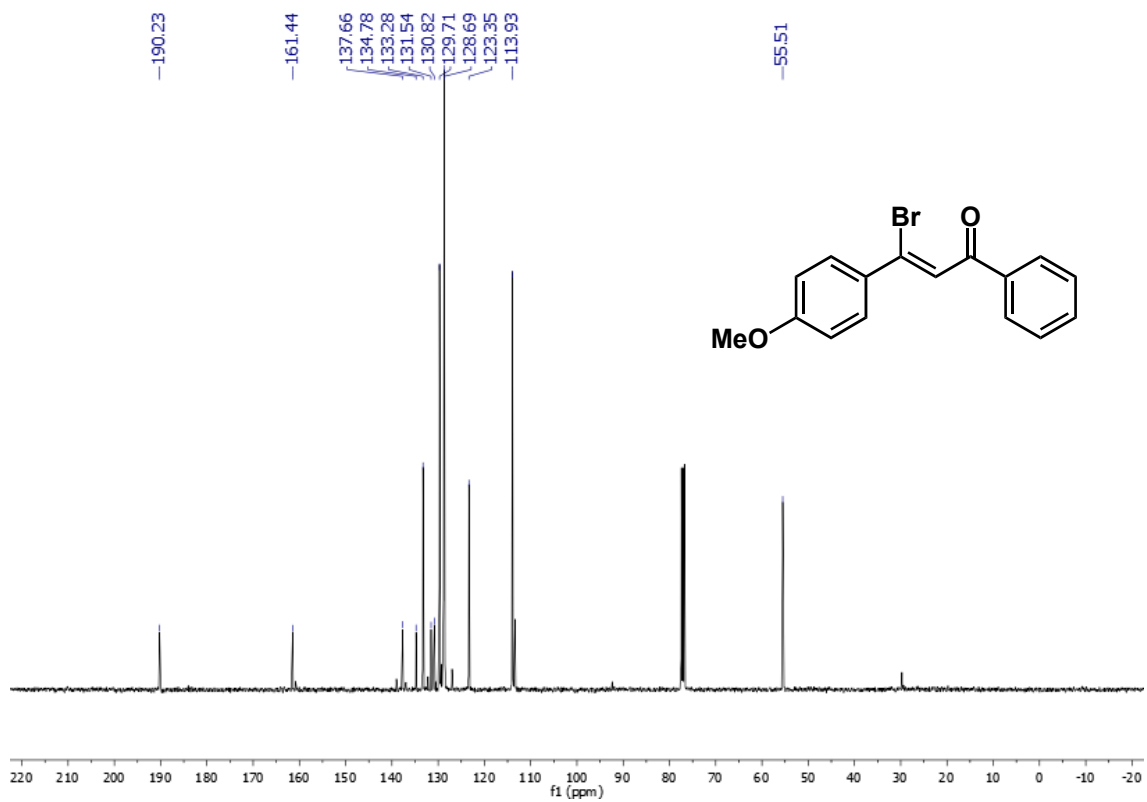


FIGURA 5.98 – Espectro de RMN ¹³C do composto **3f** (100 MHz, CDCl₃).

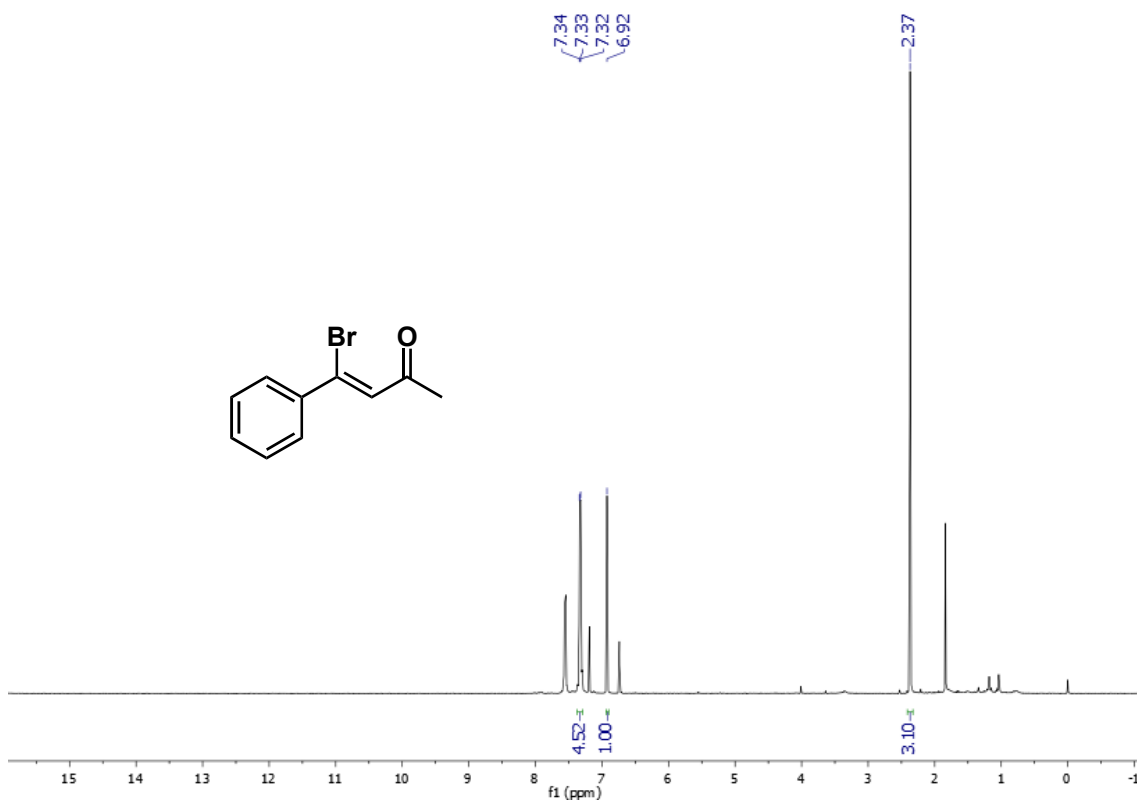


FIGURA 5.99 – Espectro de RMN ^1H do composto **3g** (400 MHz, CDCl_3).

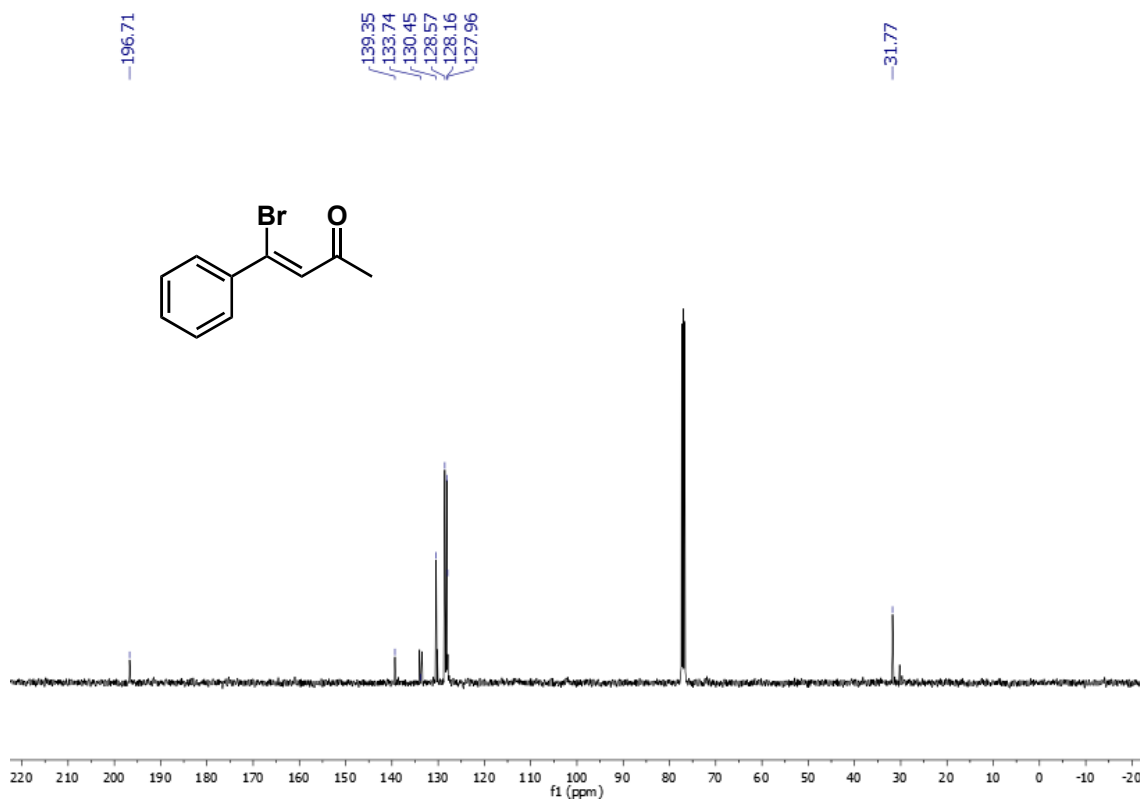


FIGURA 5.100 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **3g** (100 MHz, CDCl_3).

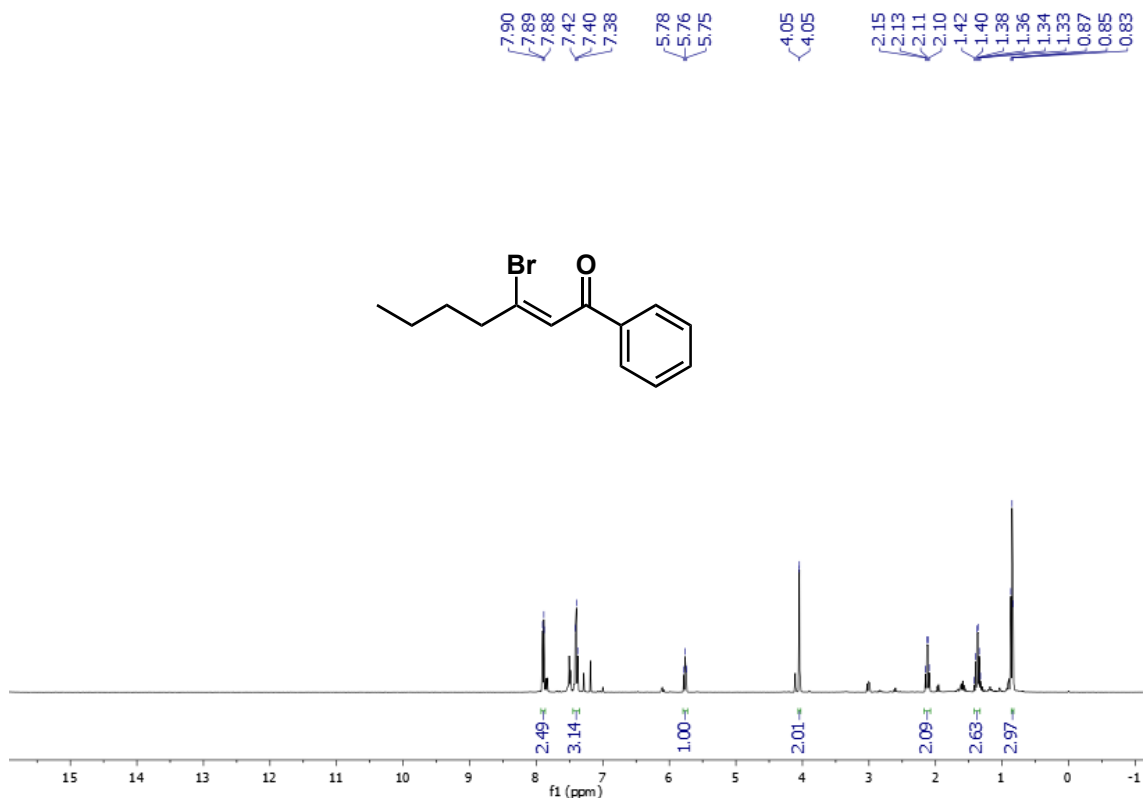


FIGURA 5.101 – Espectro de RMN ¹H do composto **3h** (400 MHz, CDCl₃).

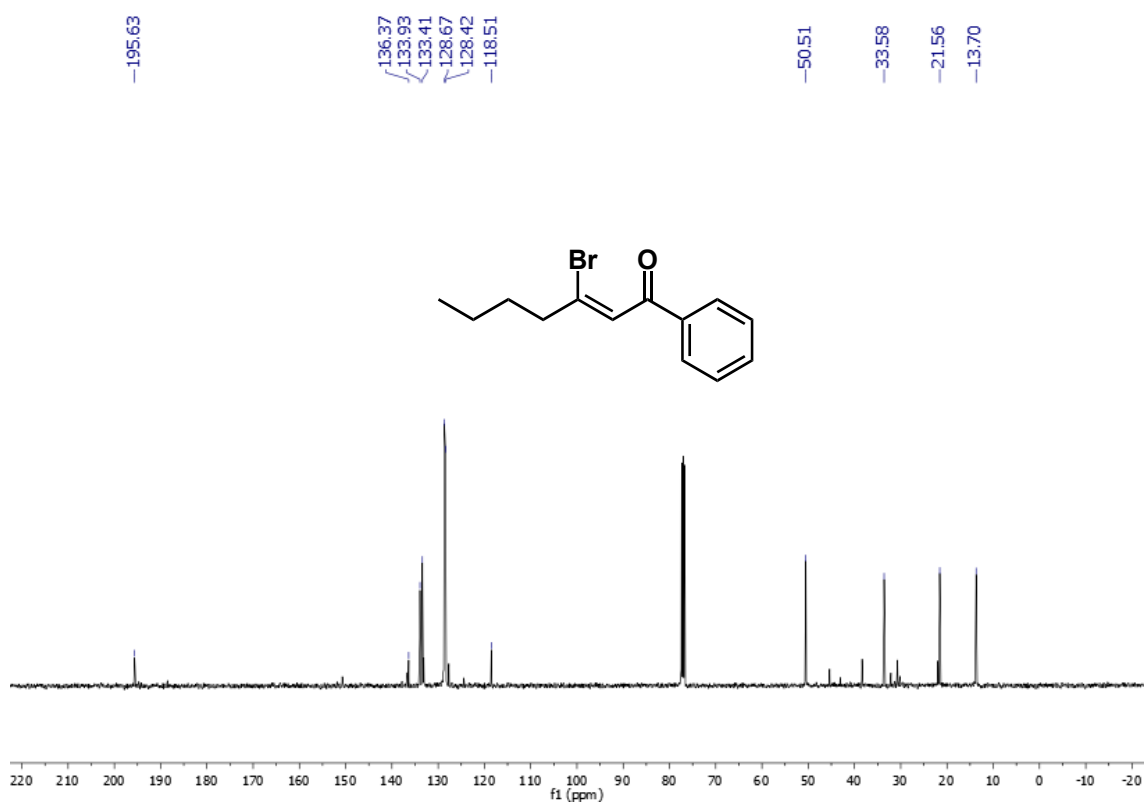


FIGURA 5.102 – Espectro de RMN ¹³C do composto **3h** (100 MHz, CDCl₃).

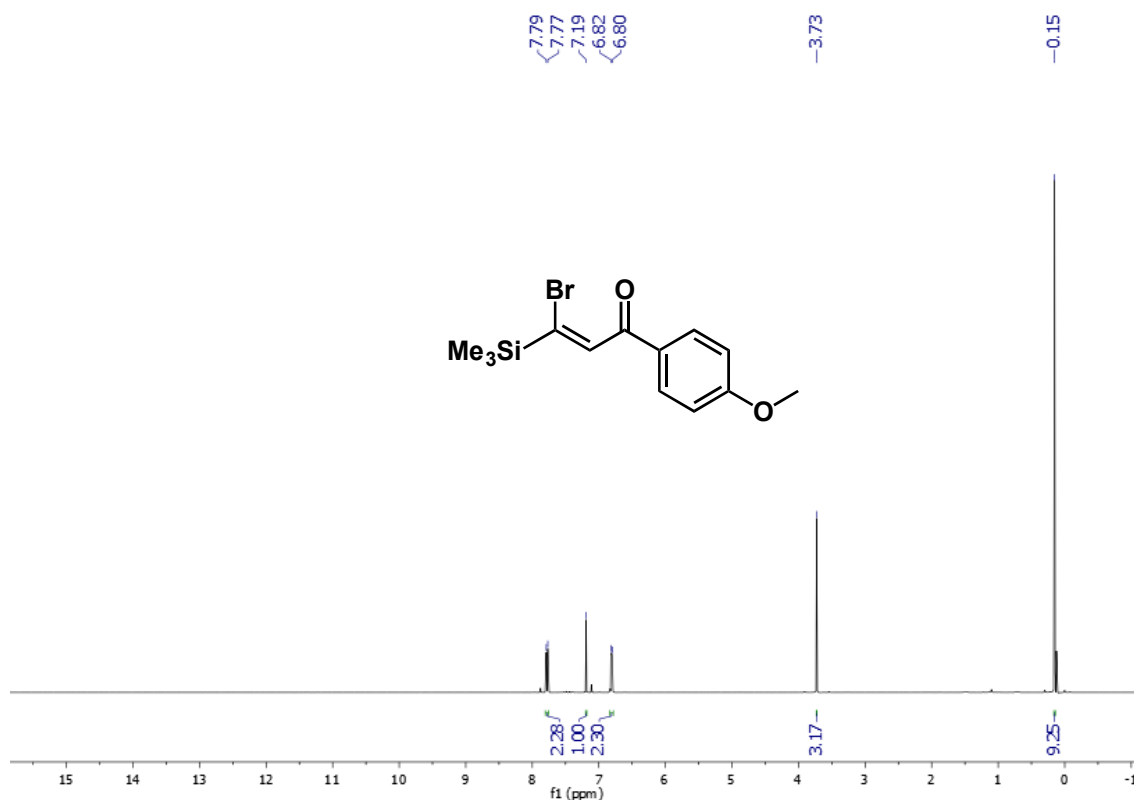


FIGURA 5.103 – Espectro de RMN ¹H do composto **3i** (400 MHz, CDCl₃).

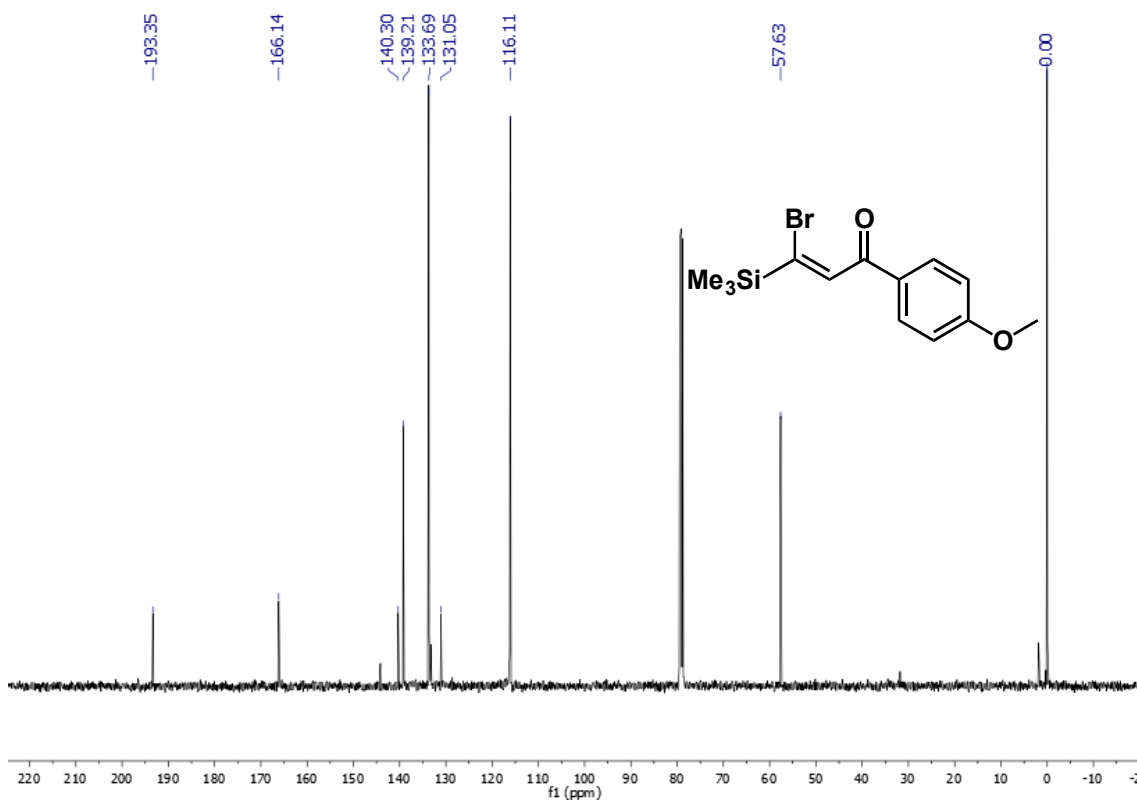


FIGURA 5.104 – Espectro de RMN ¹³C do composto **3i** (100 MHz, CDCl₃).

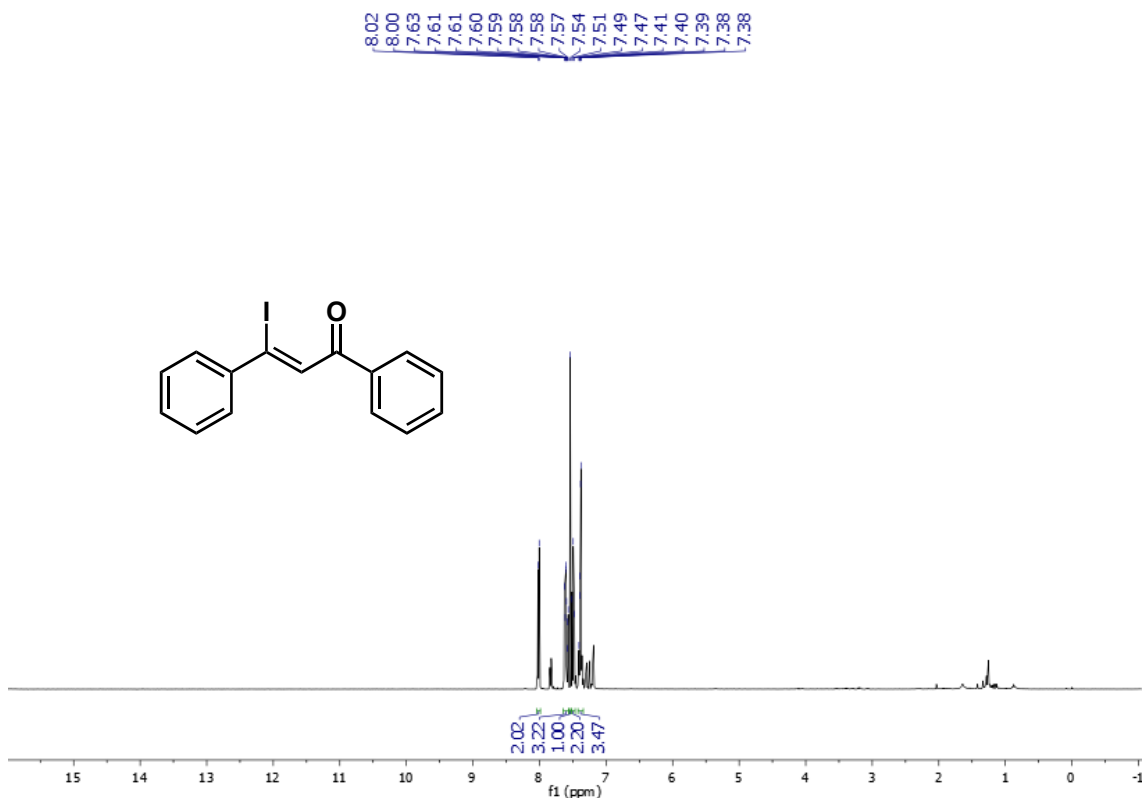


FIGURA 5.105 – Espectro de RMN ^1H do composto **4a** (400 MHz, CDCl_3).

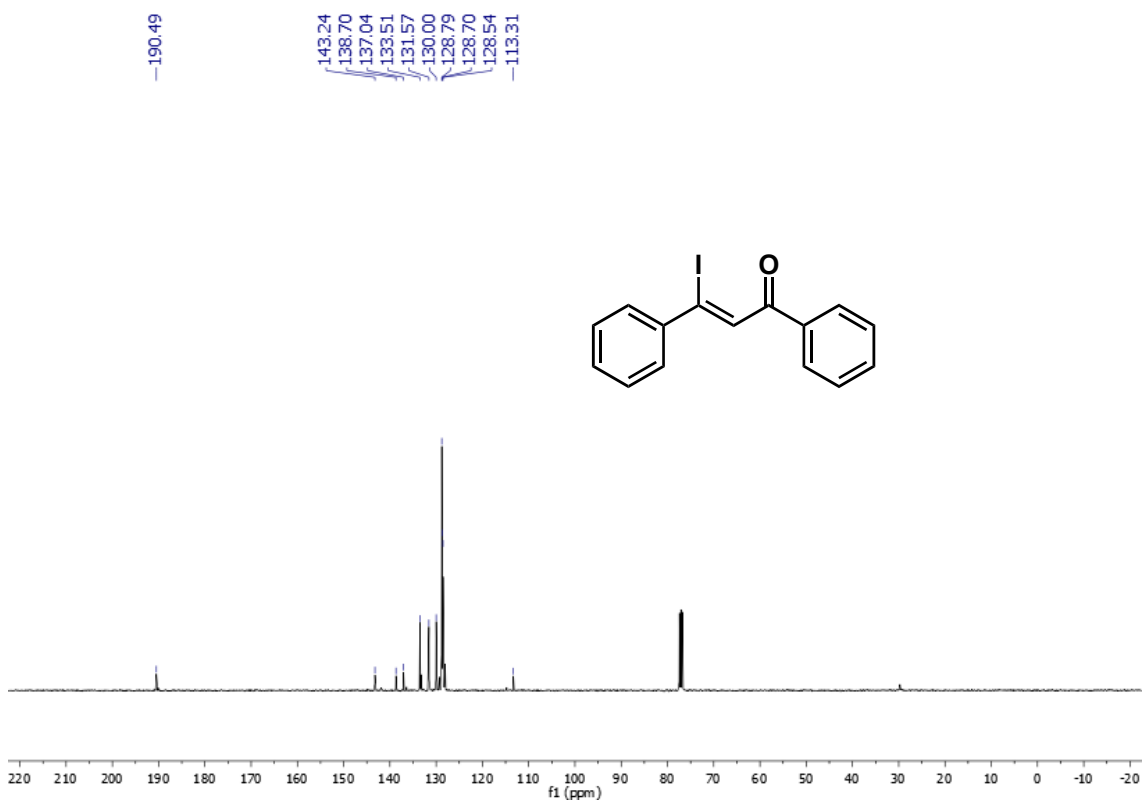


FIGURA 5.106 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **4a** (100 MHz, CDCl_3).

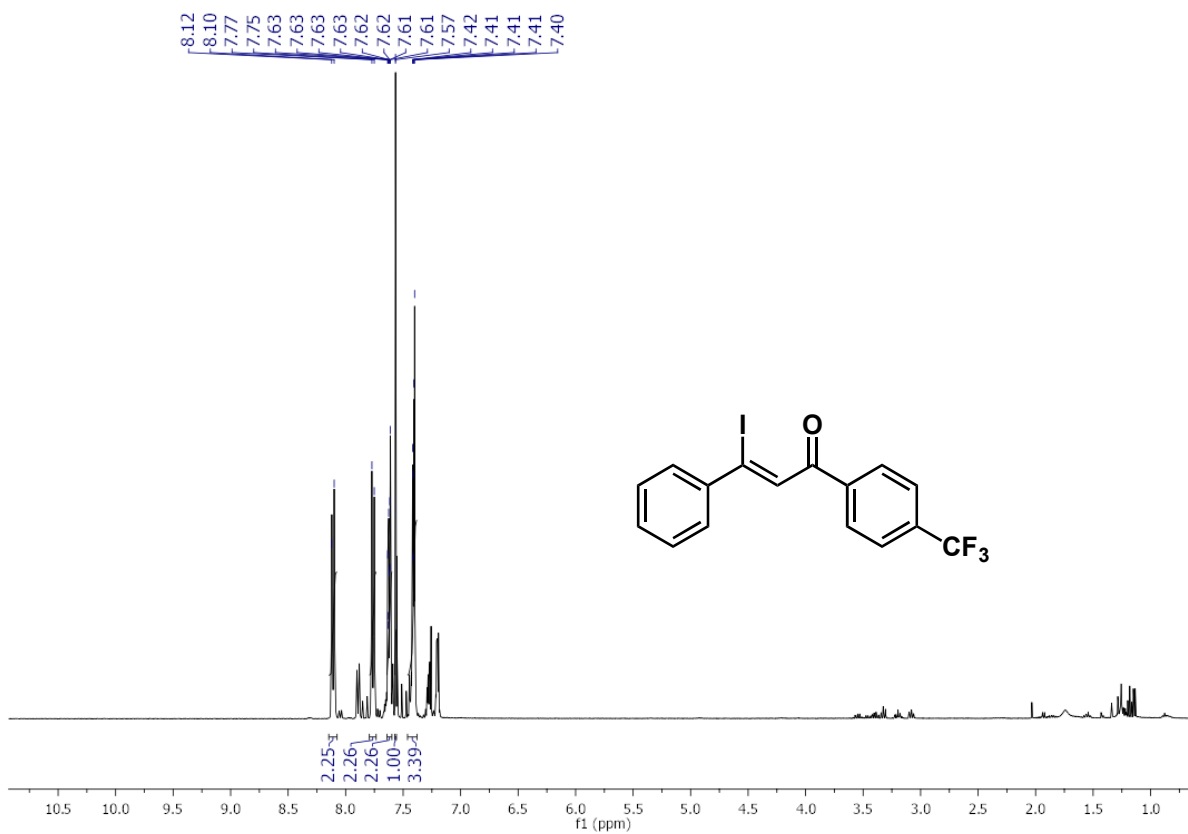


FIGURA 5.107 – Espectro de RMN ^1H do composto **4b** (400 MHz, CDCl_3).

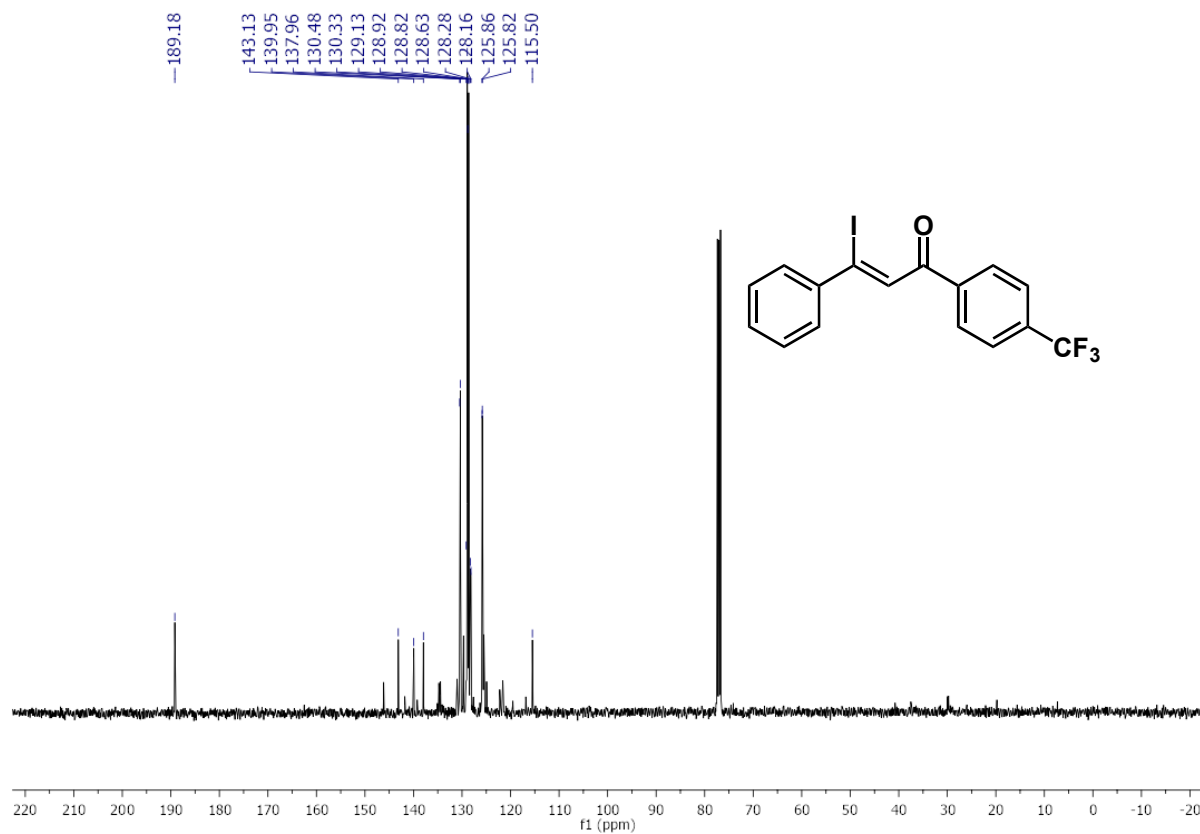


FIGURA 5.108 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **4b** (100 MHz, CDCl_3).

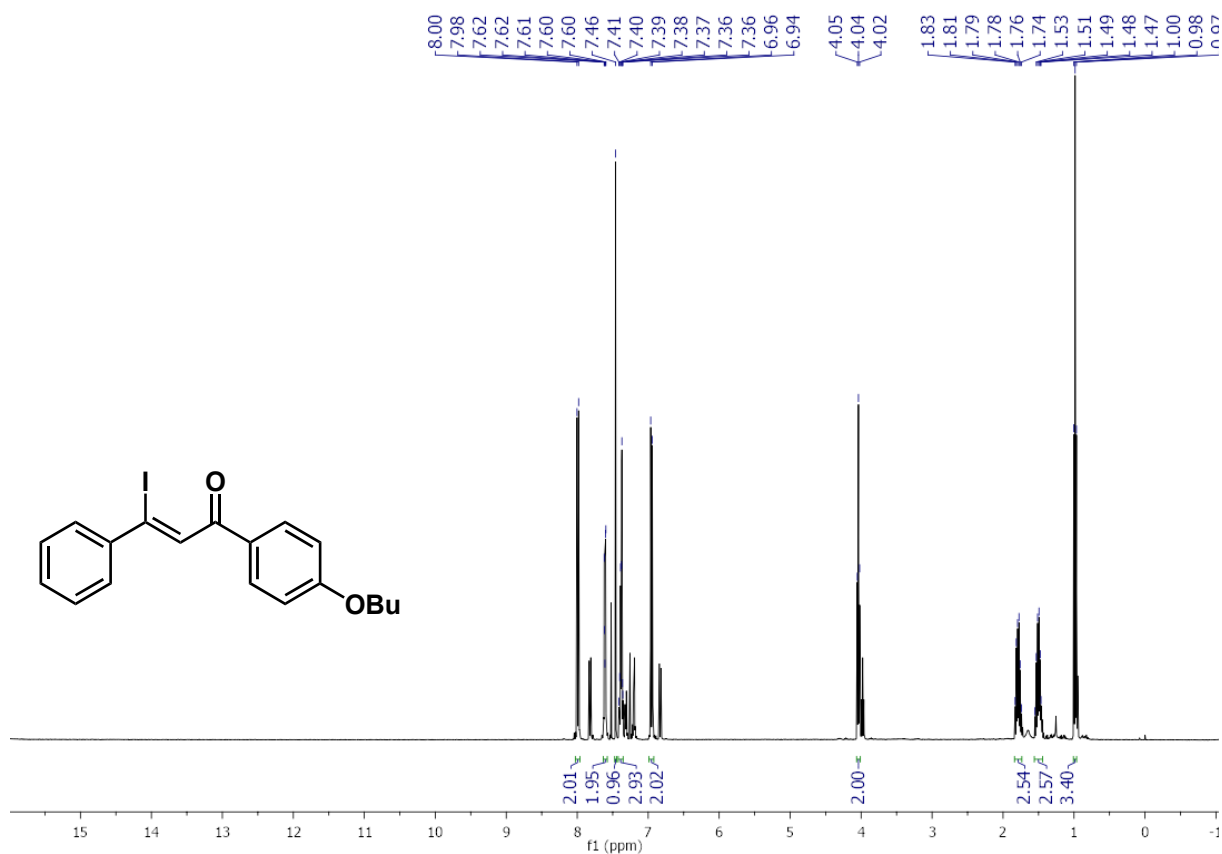


FIGURA 5.109 – Espectro de RMN ¹H do composto **4c** (400 MHz, CDCl₃).

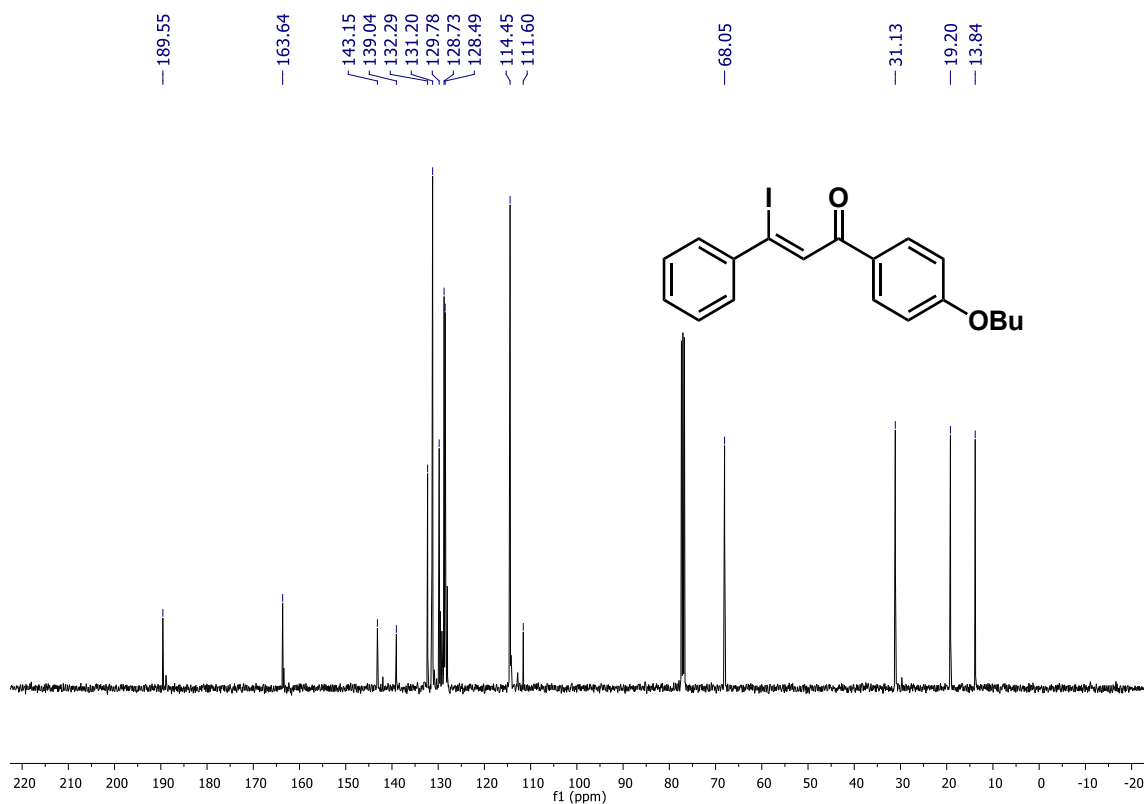


FIGURA 5.110 – Espectro de RMN ¹³C do composto **4c** (100 MHz, CDCl₃).

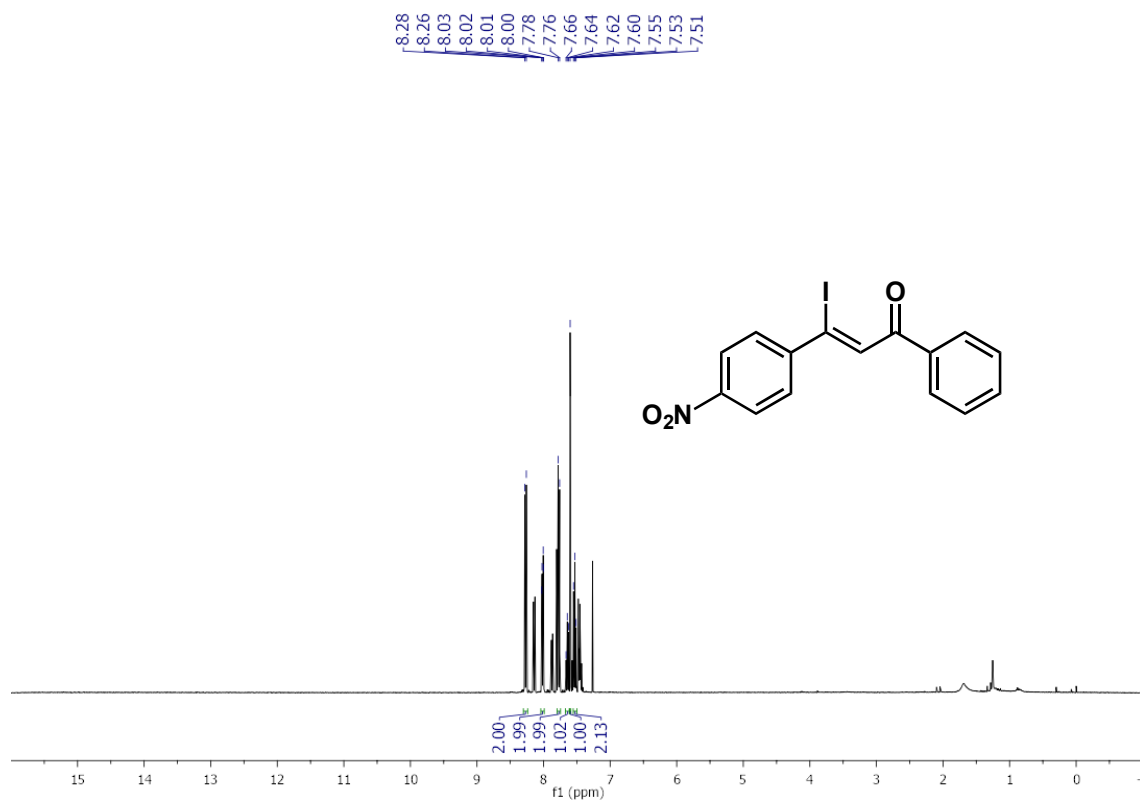


FIGURA 5.111 – Espectro de RMN ¹H do composto **4d** (400 MHz, CDCl₃).

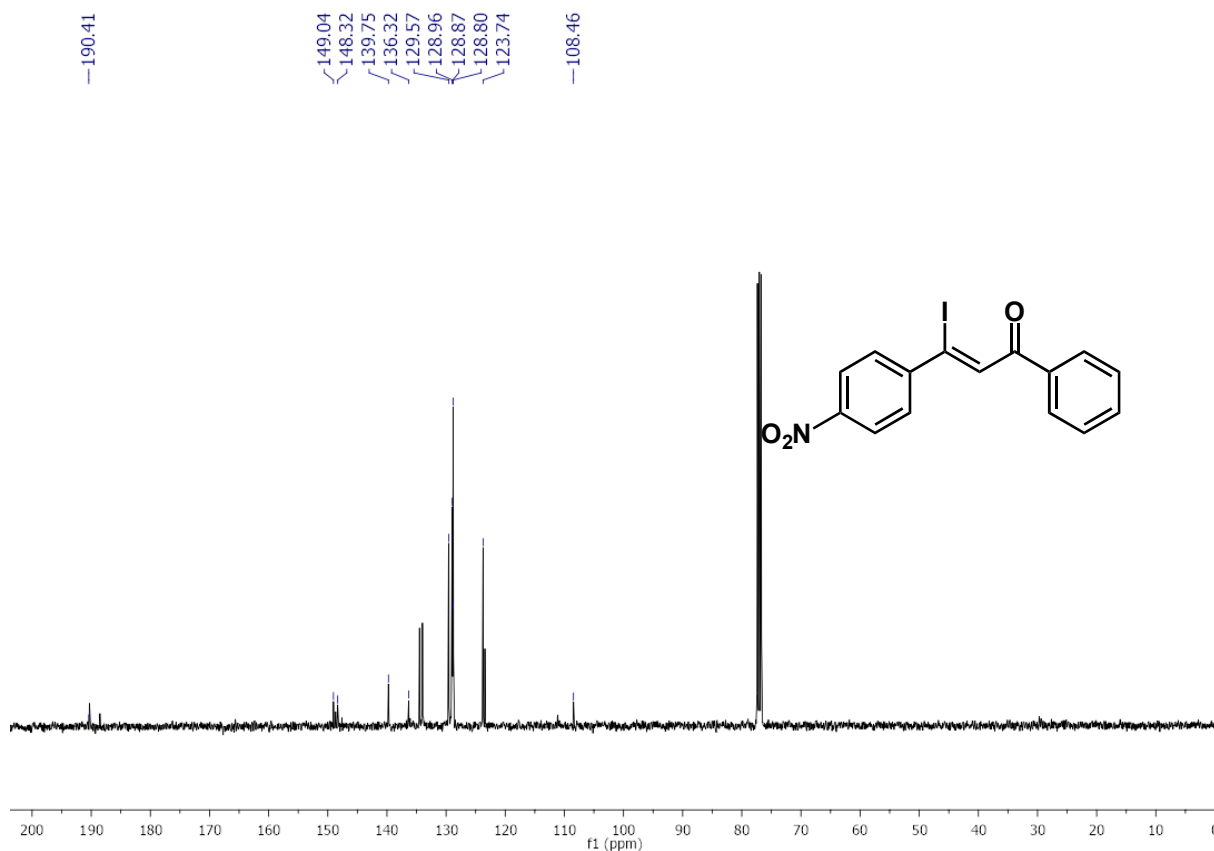


FIGURA 5.112 – Espectro de RMN ¹³C do composto **4d** (100 MHz, CDCl₃).

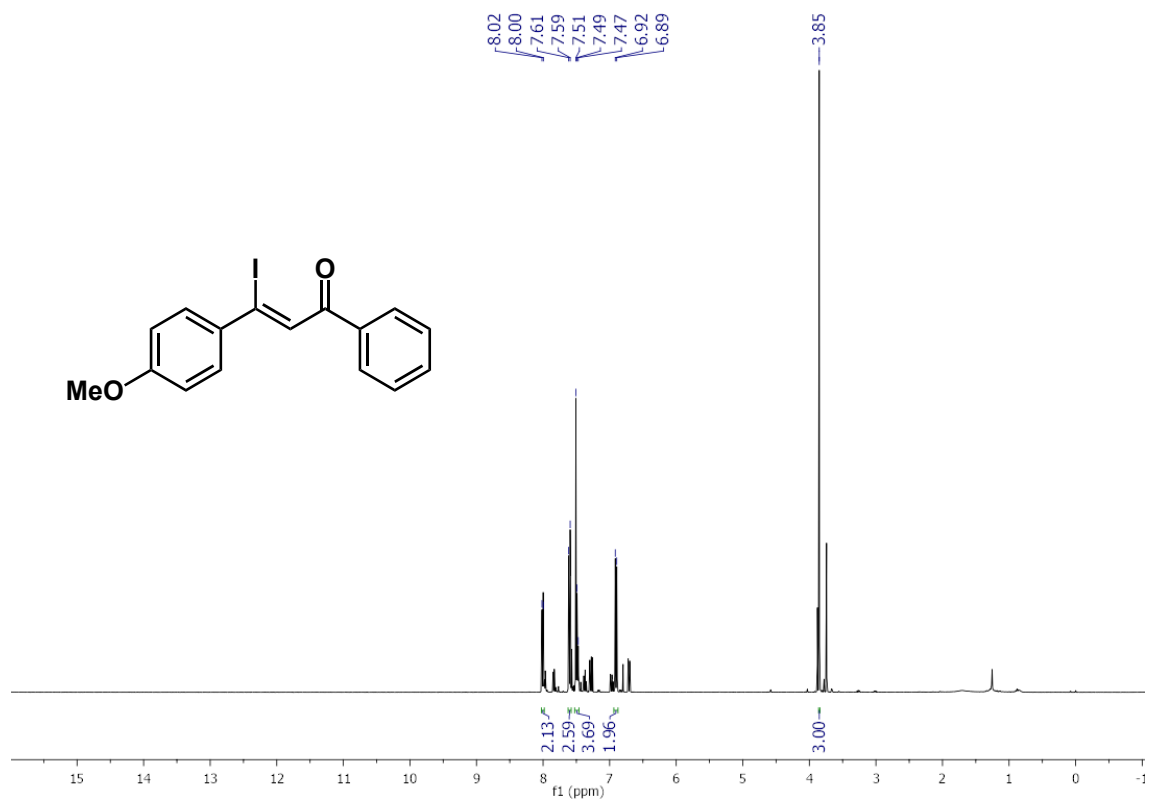


FIGURA 5.113 – Espectro de RMN ^1H do composto **4e** (400 MHz, CDCl_3).

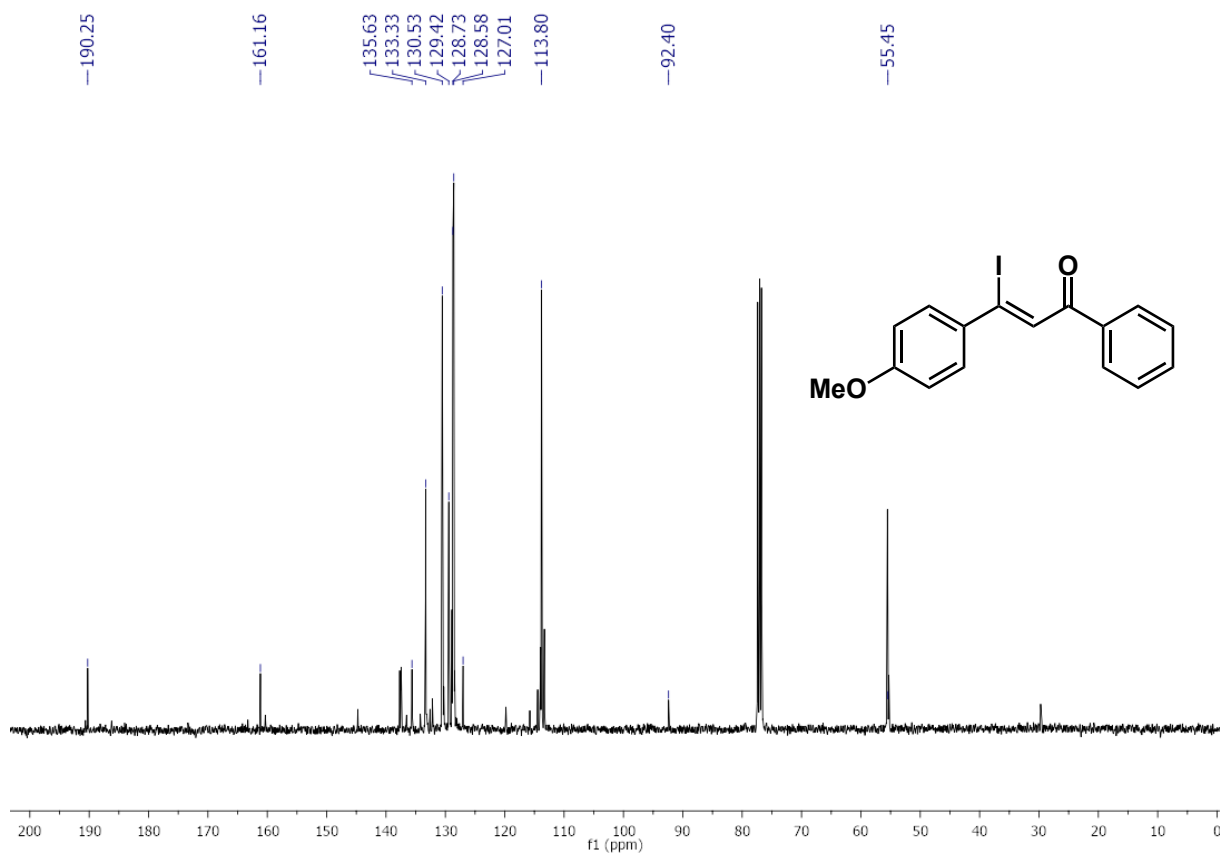


FIGURA 5.114 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **4e** (100 MHz, CDCl_3).

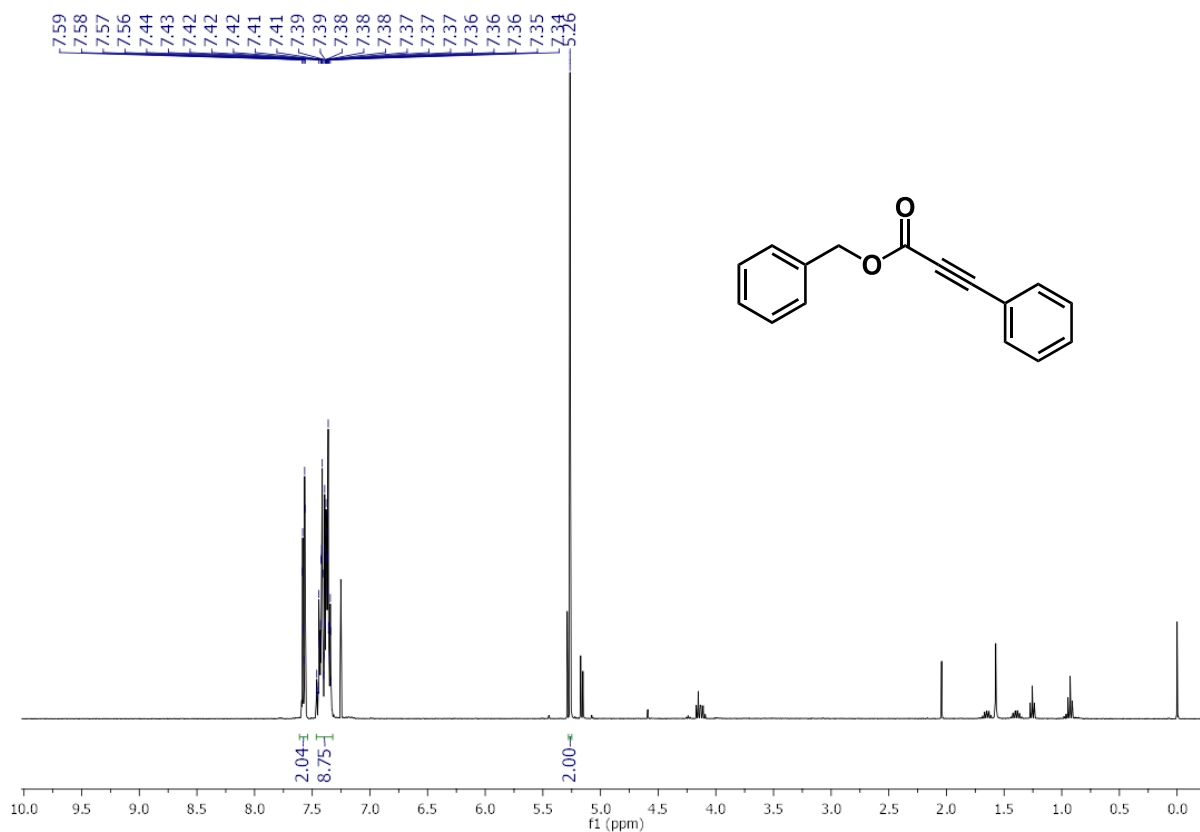


FIGURA 5.115 – Espectro de RMN ^1H do composto **5** (400 MHz, CDCl_3).

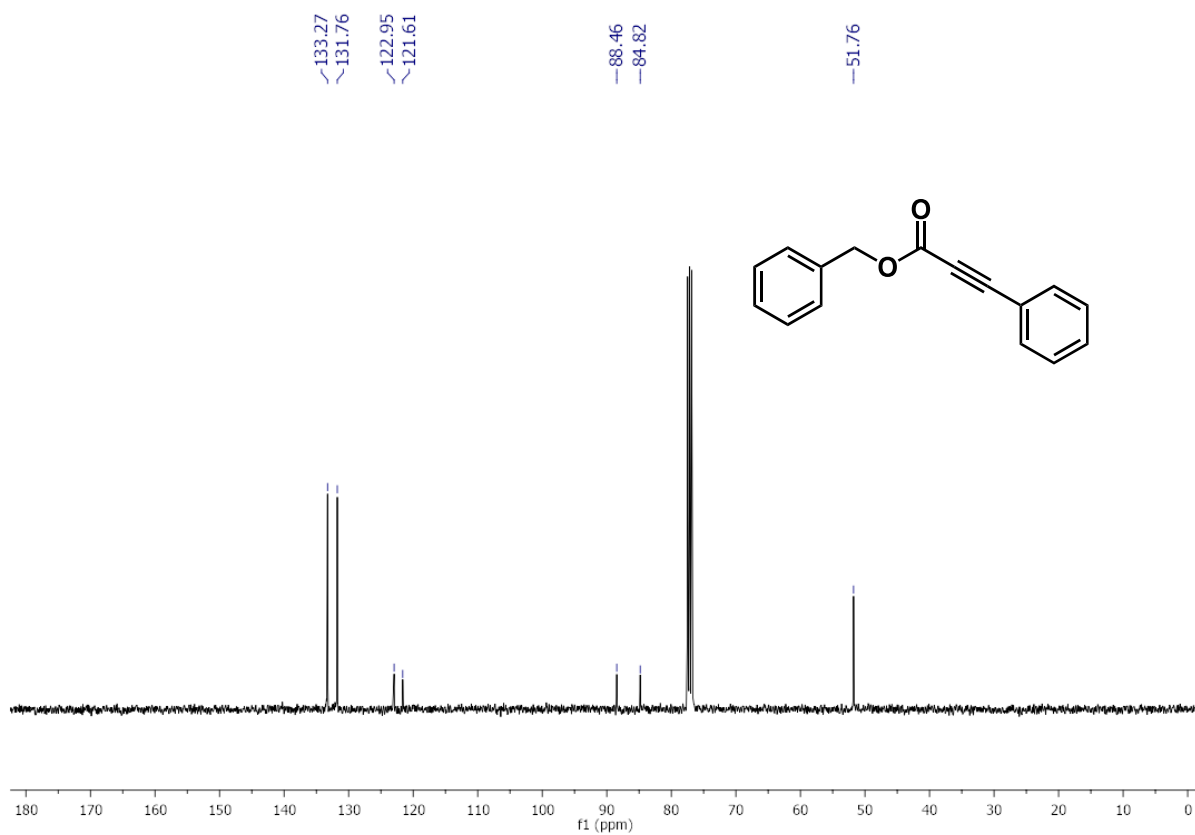


FIGURA 5.116 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **5** (100 MHz, CDCl_3).

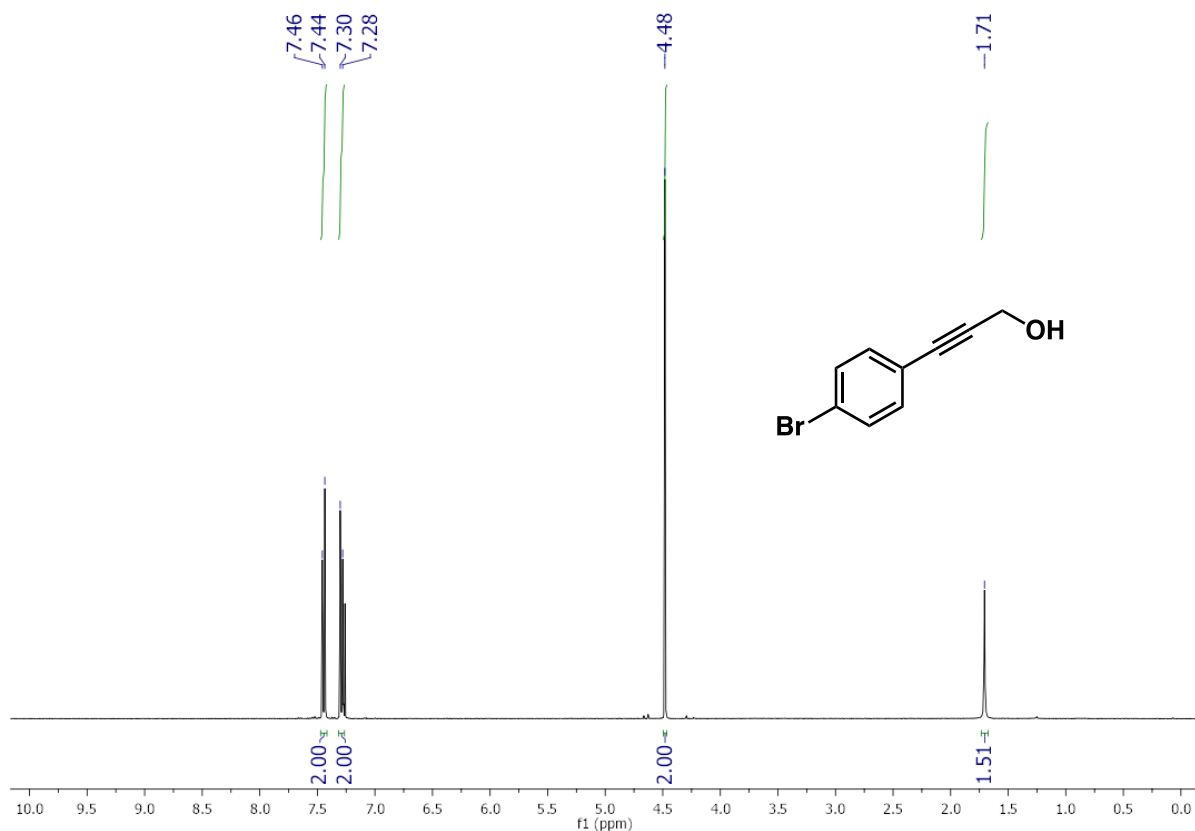


FIGURA 5.117 – Espectro de RMN ^1H do composto **7a'** (400 MHz, CDCl_3).

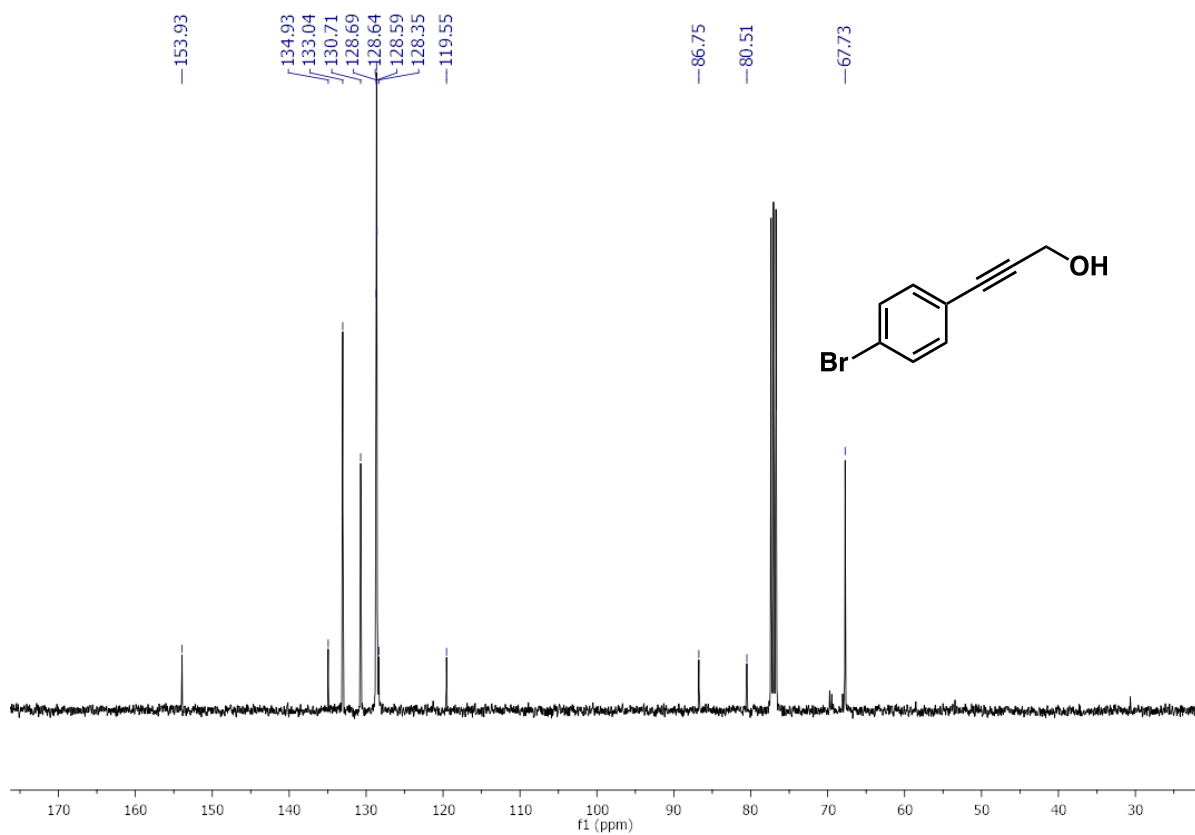


FIGURA 5.118 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **7a'** (100 MHz, CDCl_3).

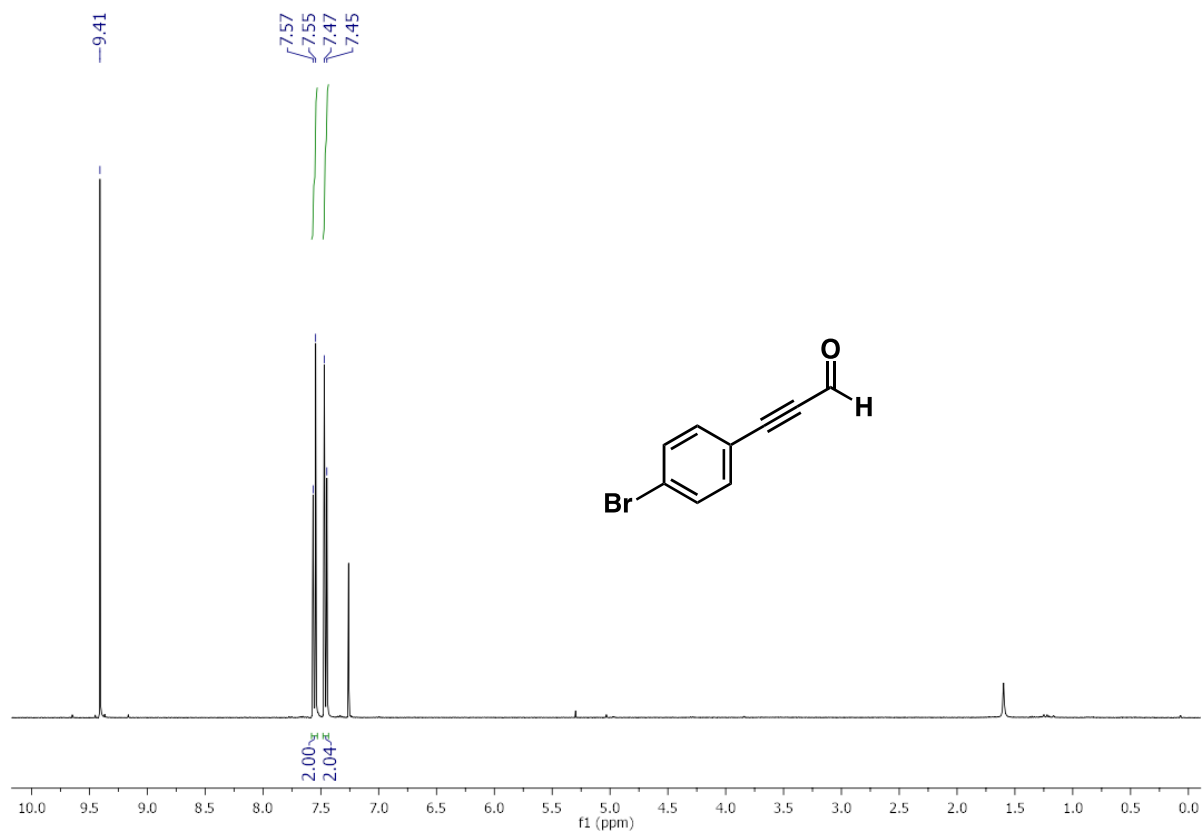


FIGURA 5.119 – Espectro de RMN ^1H do composto **7a** (400 MHz, CDCl_3).

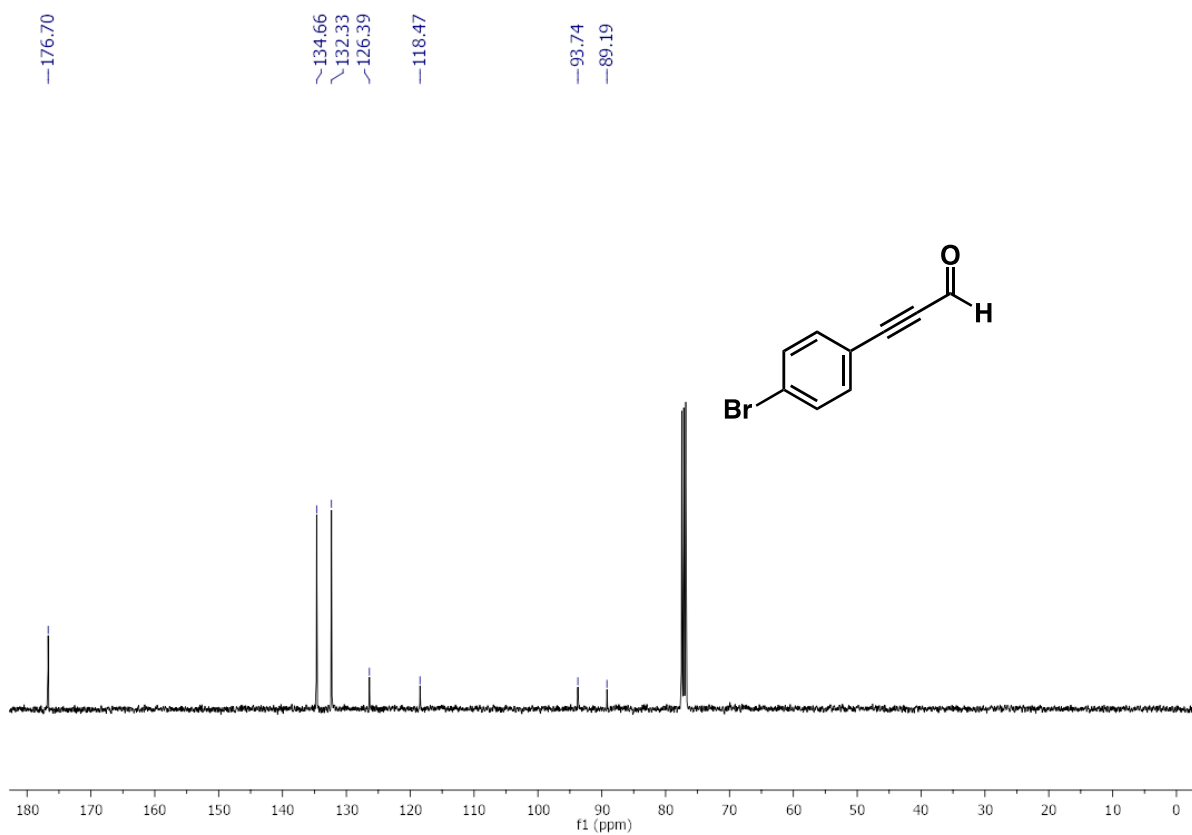


FIGURA 5.120 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **7a** (100 MHz, CDCl_3).

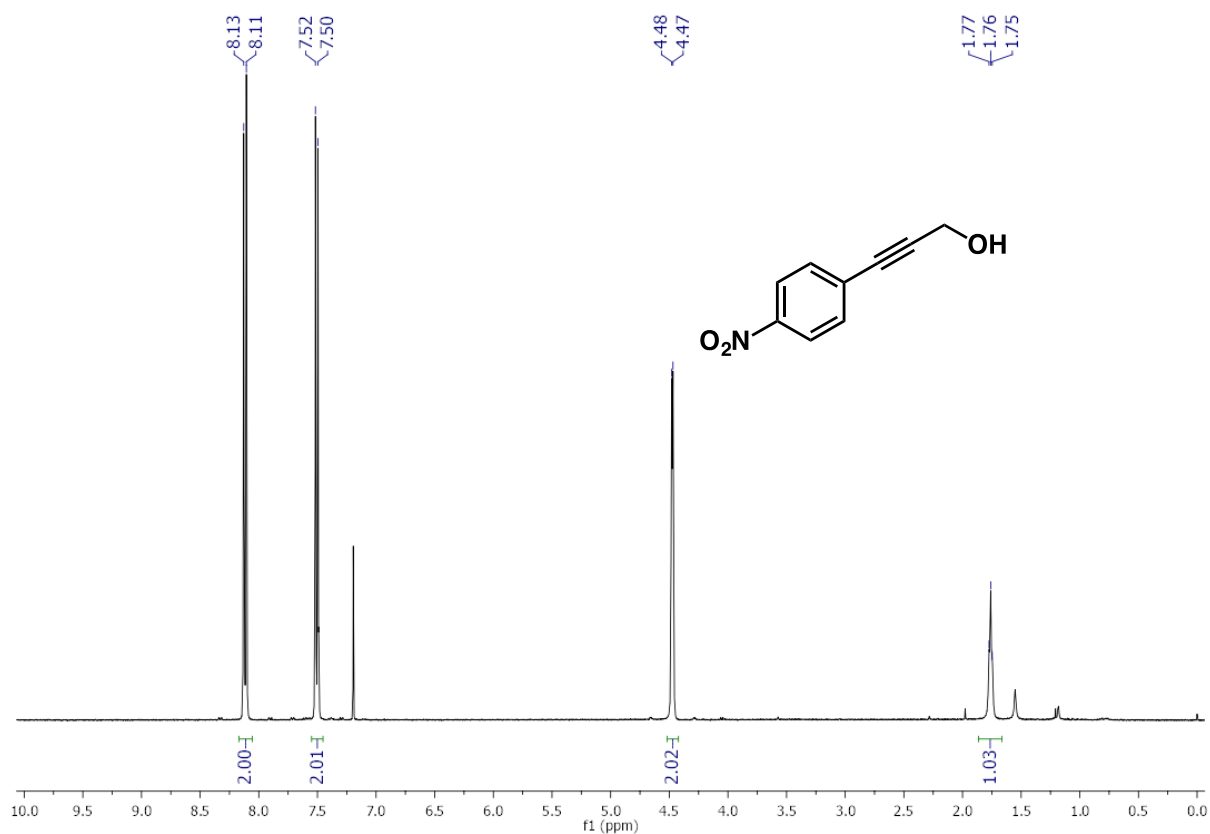


FIGURA 5.121 – Espectro de RMN ^1H do composto **7b'** (400 MHz, CDCl_3).

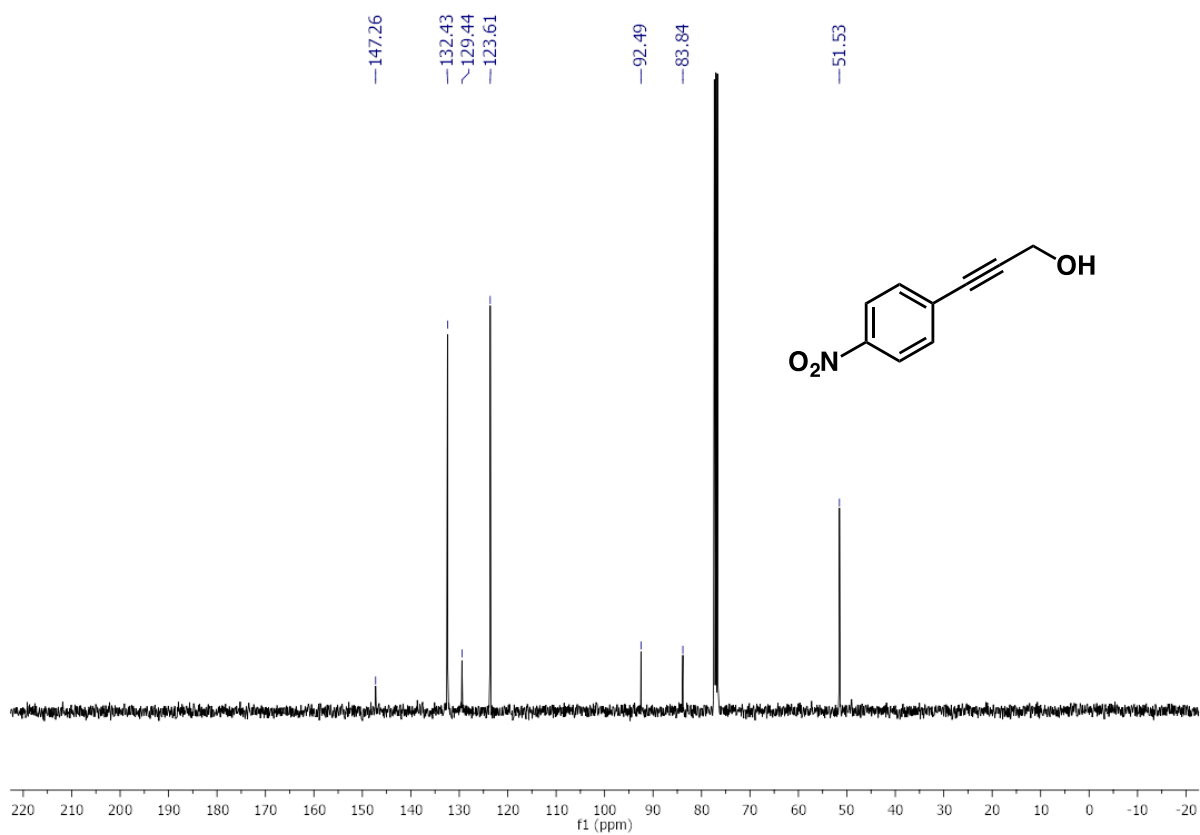


FIGURA 5.122 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **7b'** (100 MHz, CDCl_3).x

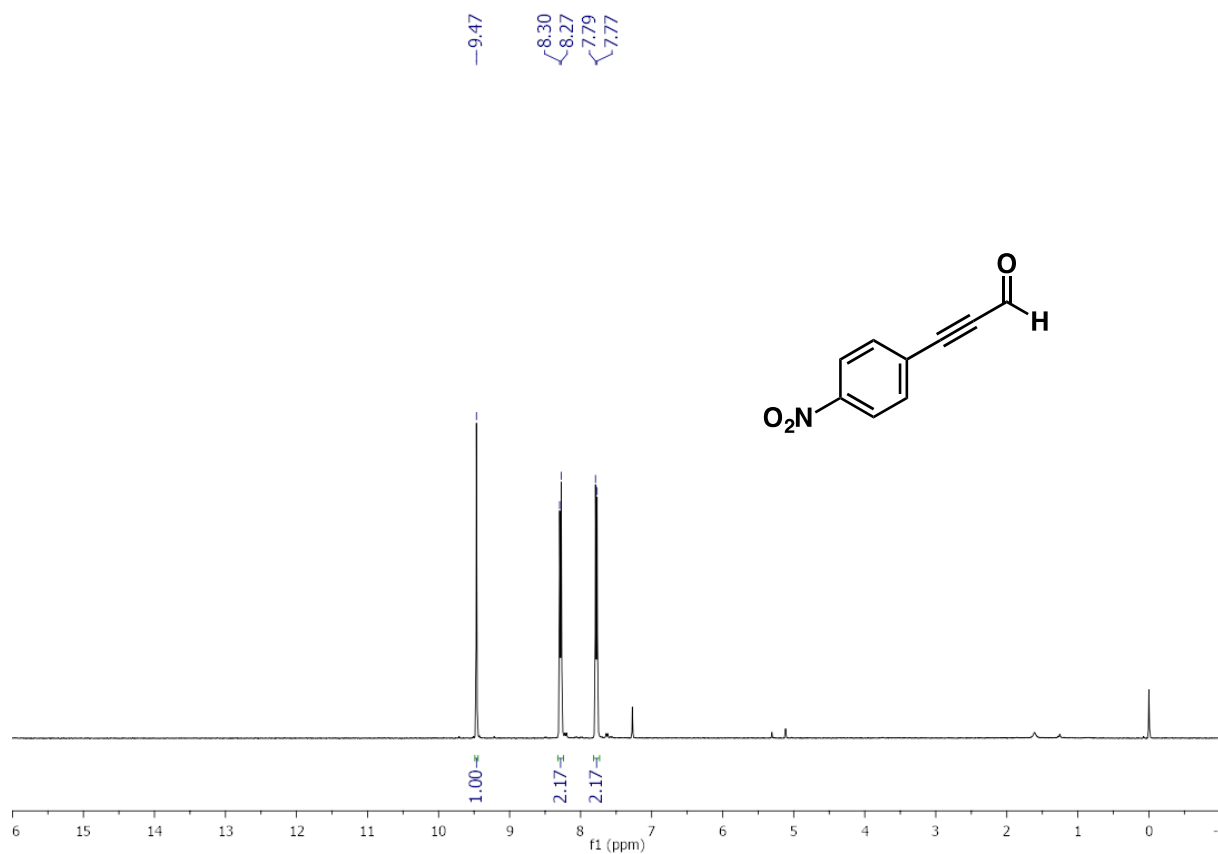


FIGURA 5.123 – Espectro de RMN ¹H do composto **7b** (400 MHz, CDCl₃).

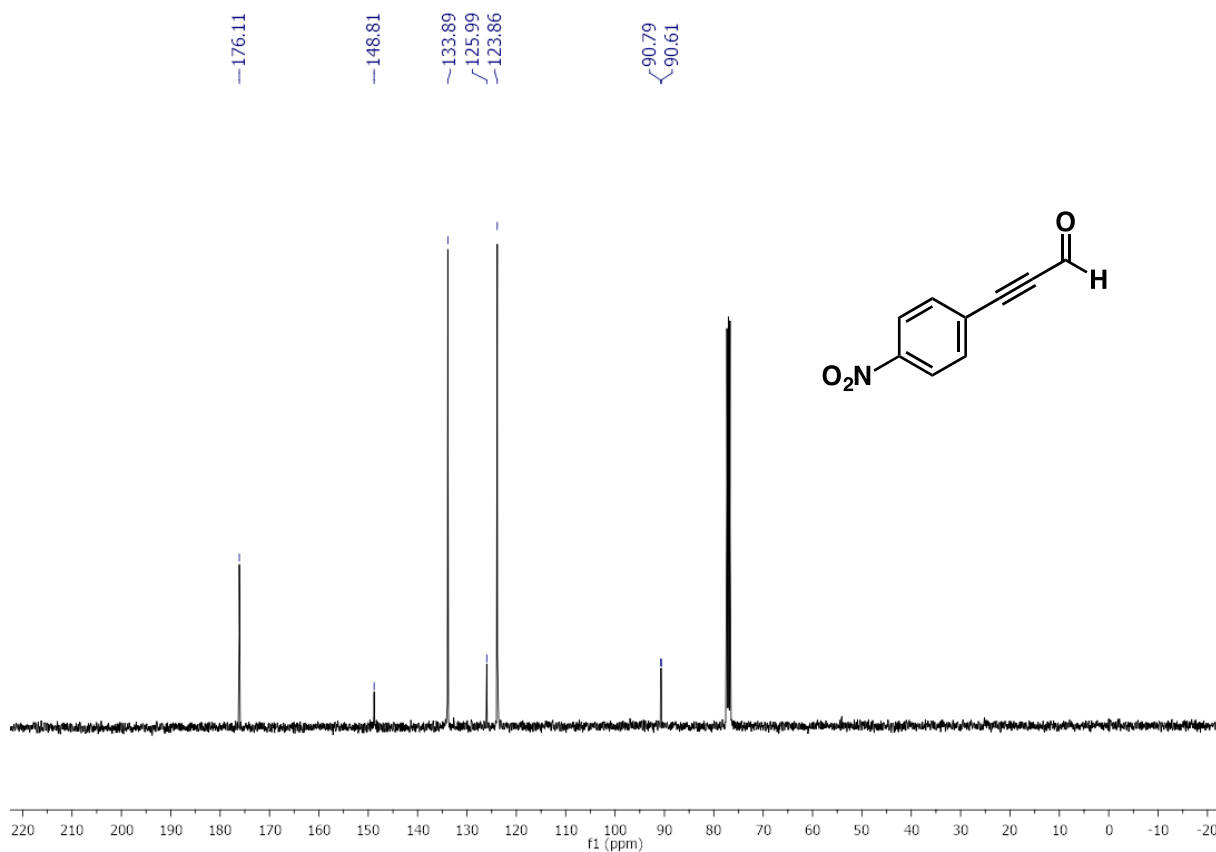


FIGURA 5.124 – Espectro de RMN ¹³C do composto **7b** (100 MHz, CDCl₃).

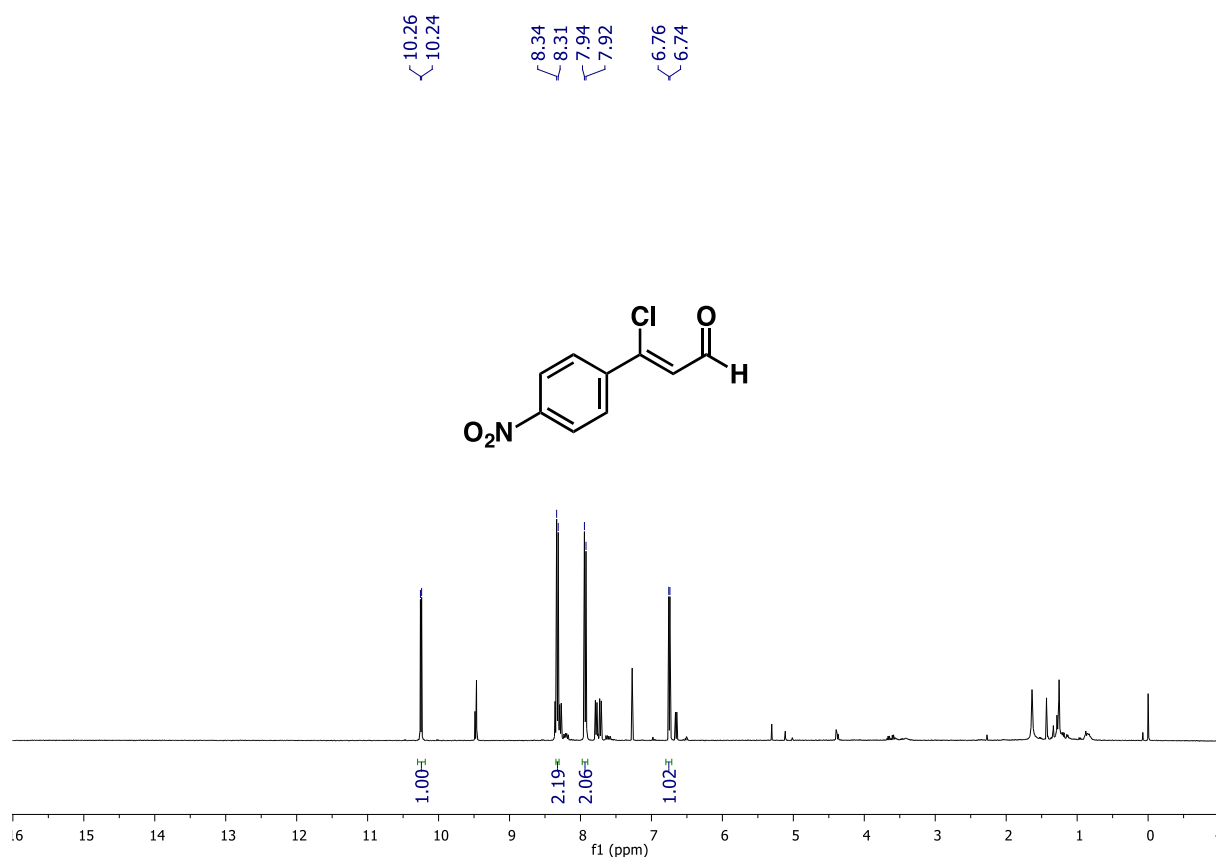


FIGURA 5.125 – Espectro de RMN ^1H do composto **8a** (400 MHz, CDCl_3).

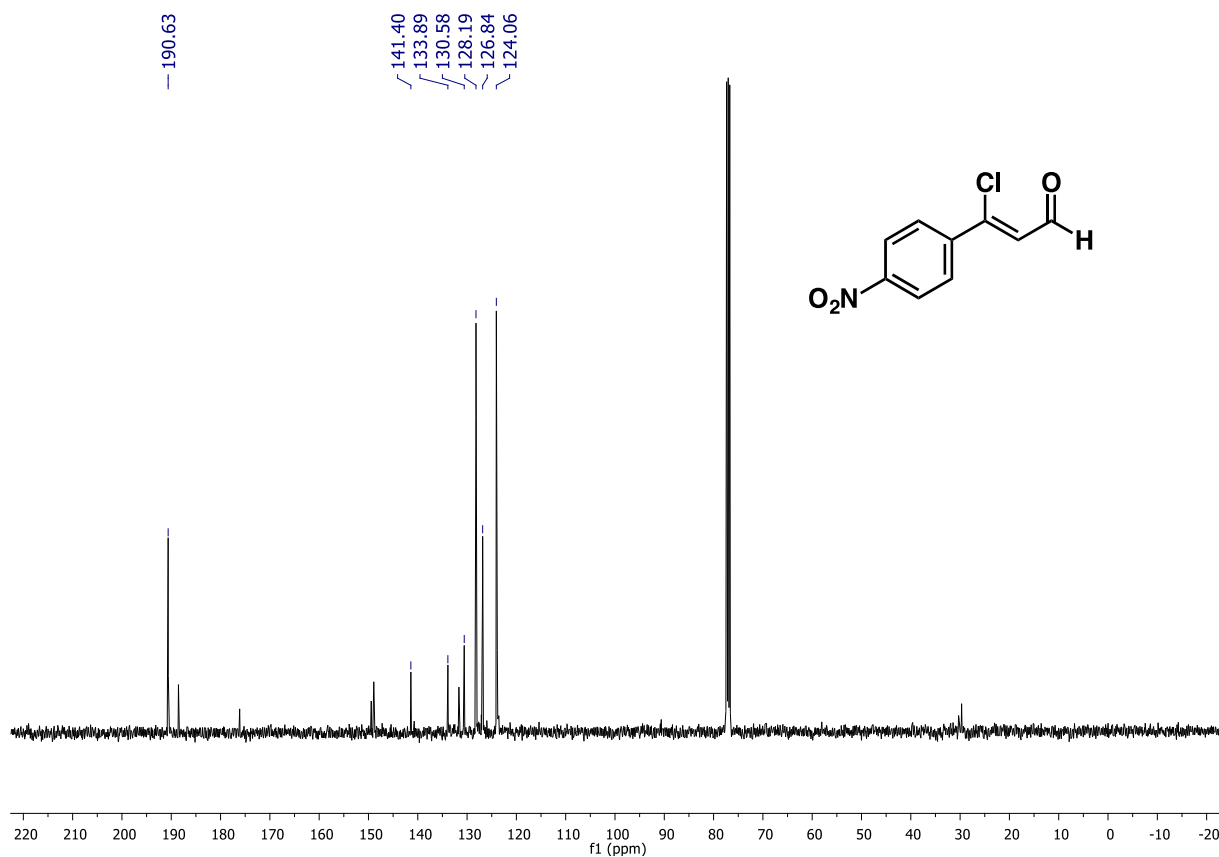


FIGURA 5.126 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **8a** (100 MHz, CDCl_3).

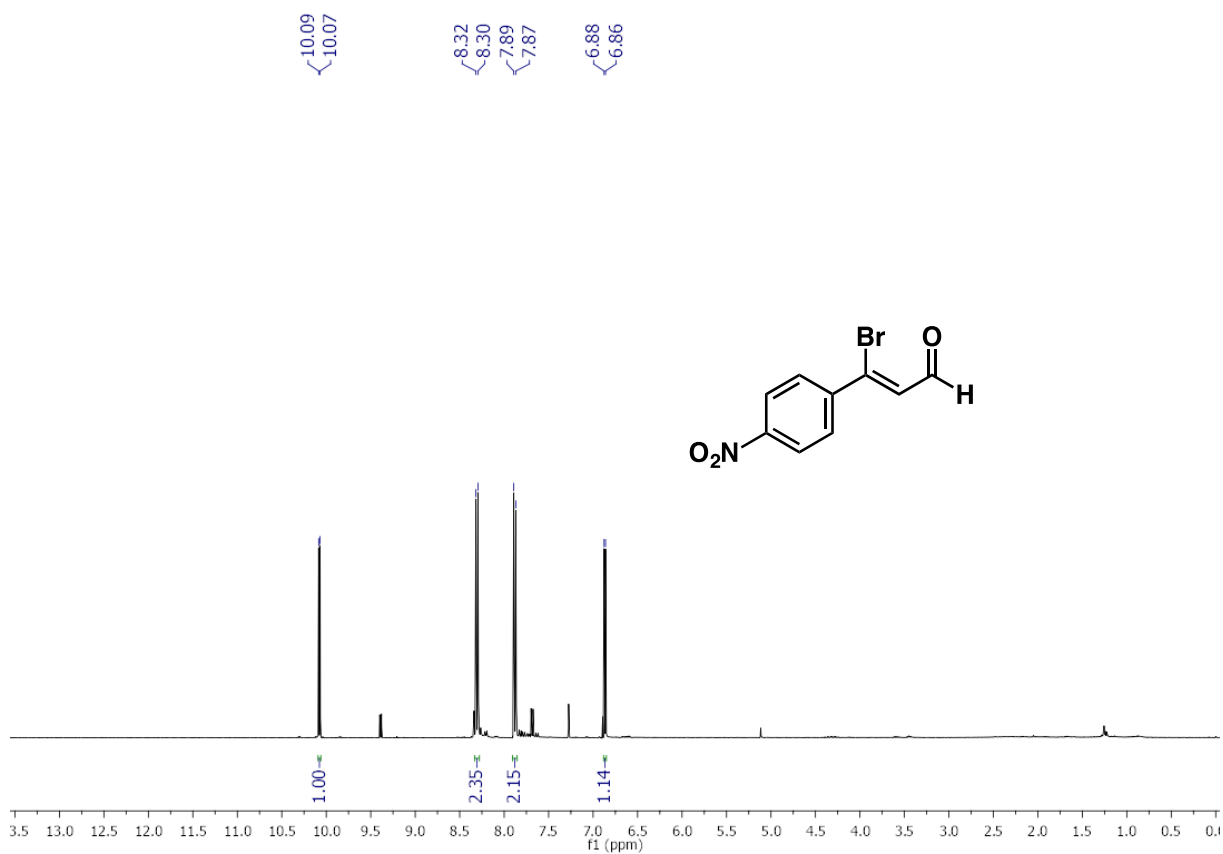


FIGURA 5.127 – Espectro de RMN ^1H do composto **8b** (400 MHz, CDCl_3).



FIGURA 5.128 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **8b** (100 MHz, CDCl_3).

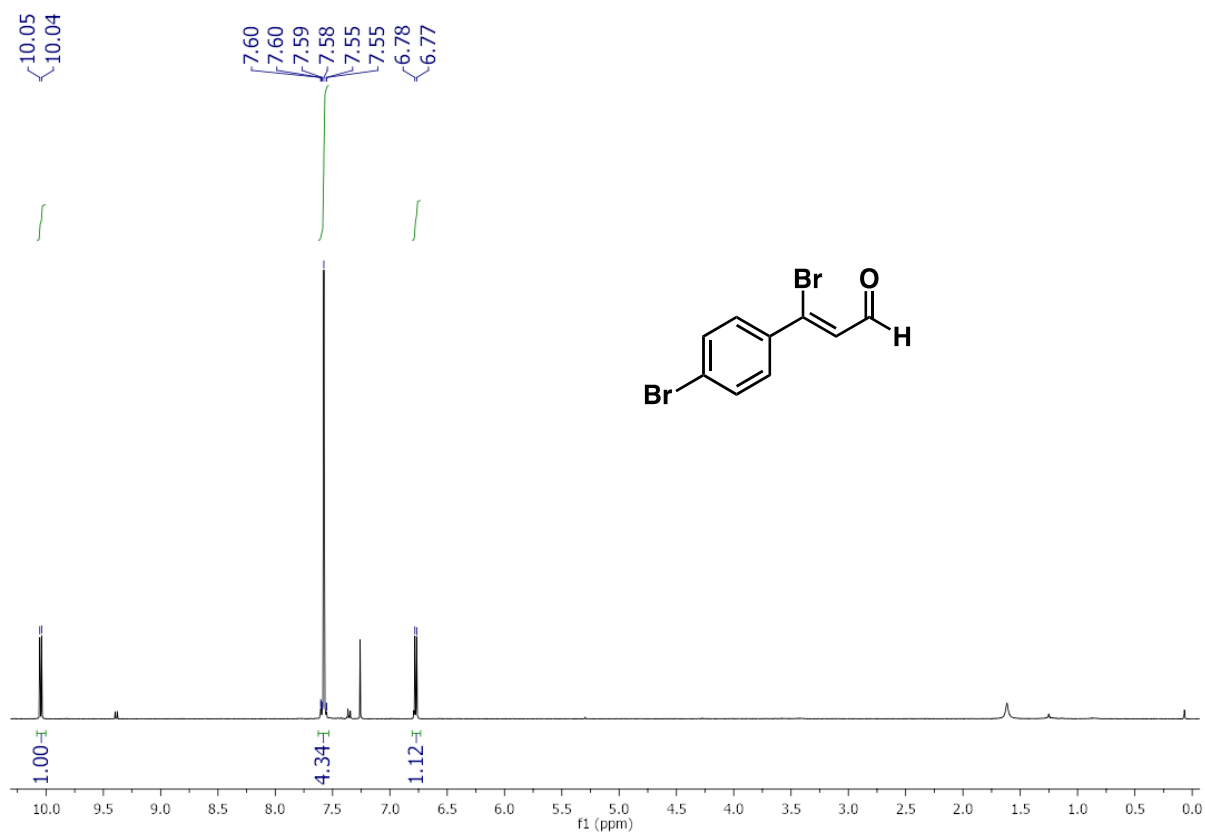


FIGURA 5.129 – Espectro de RMN ^1H do composto **8c** (400 MHz, CDCl_3).

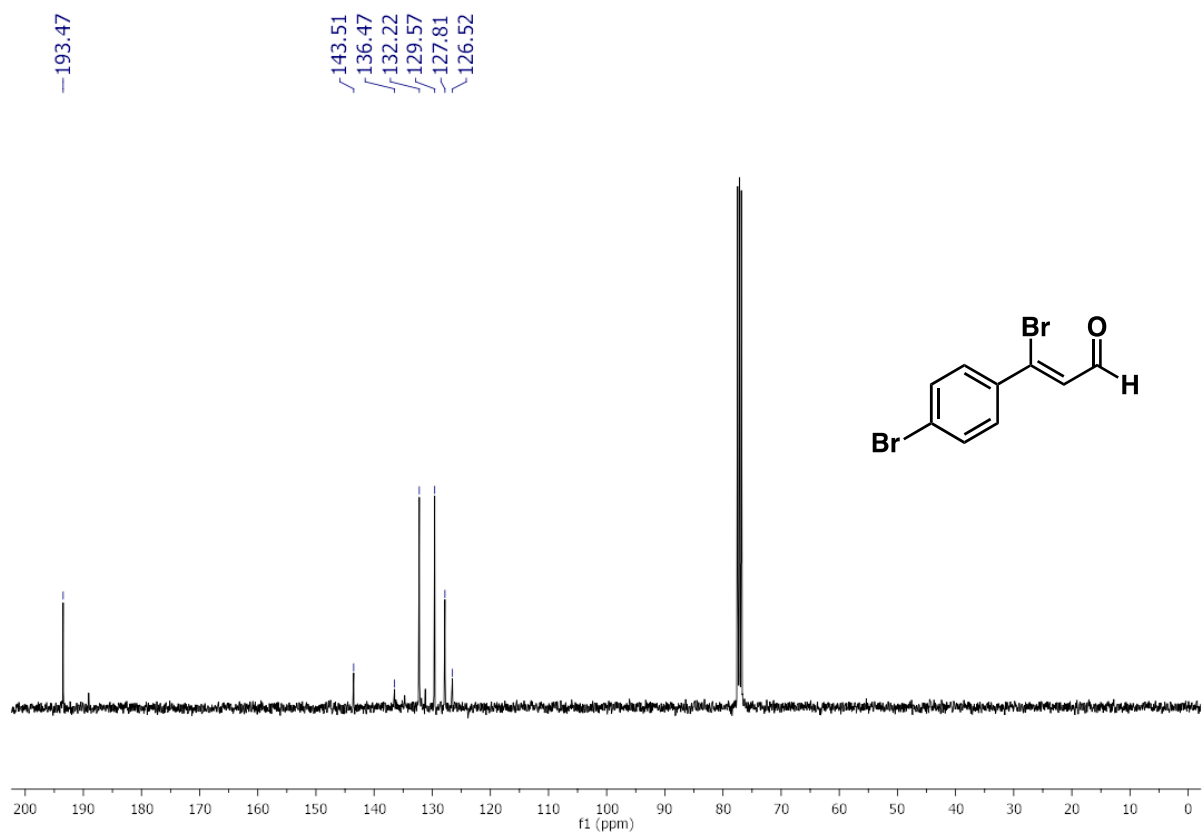


FIGURA 5.130 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **8c** (100 MHz, CDCl_3).

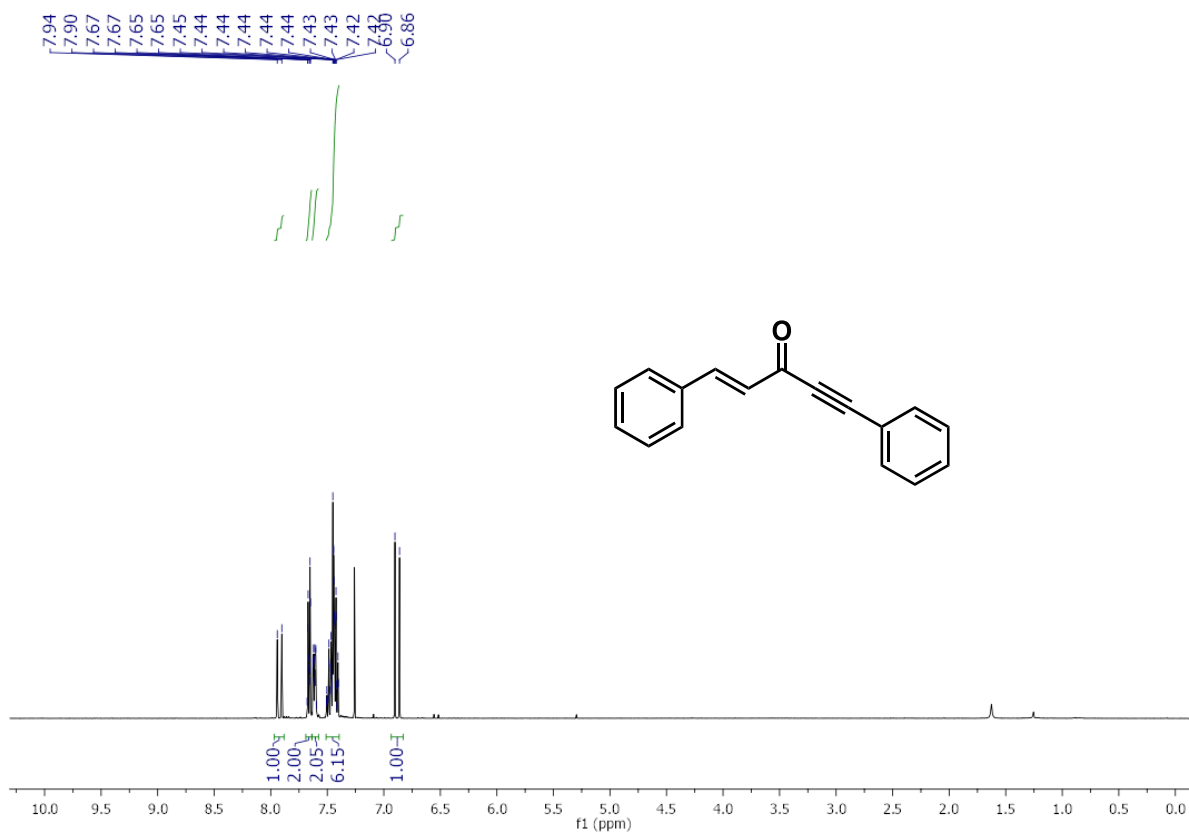


FIGURA 5.131 – Espectro de RMN ¹H do composto **11** (400 MHz, CDCl₃).

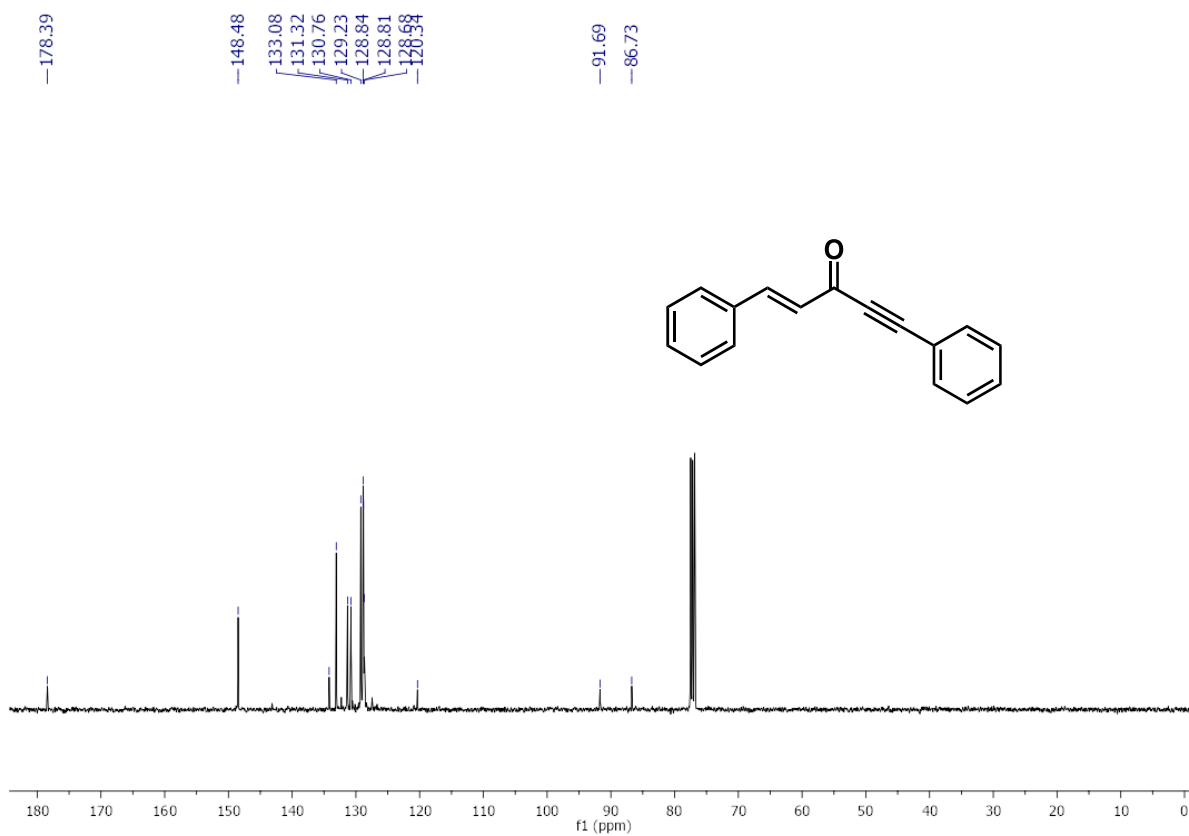


FIGURA 5.132 – Espectro de RMN ¹³C do composto **11** (100 MHz, CDCl₃)

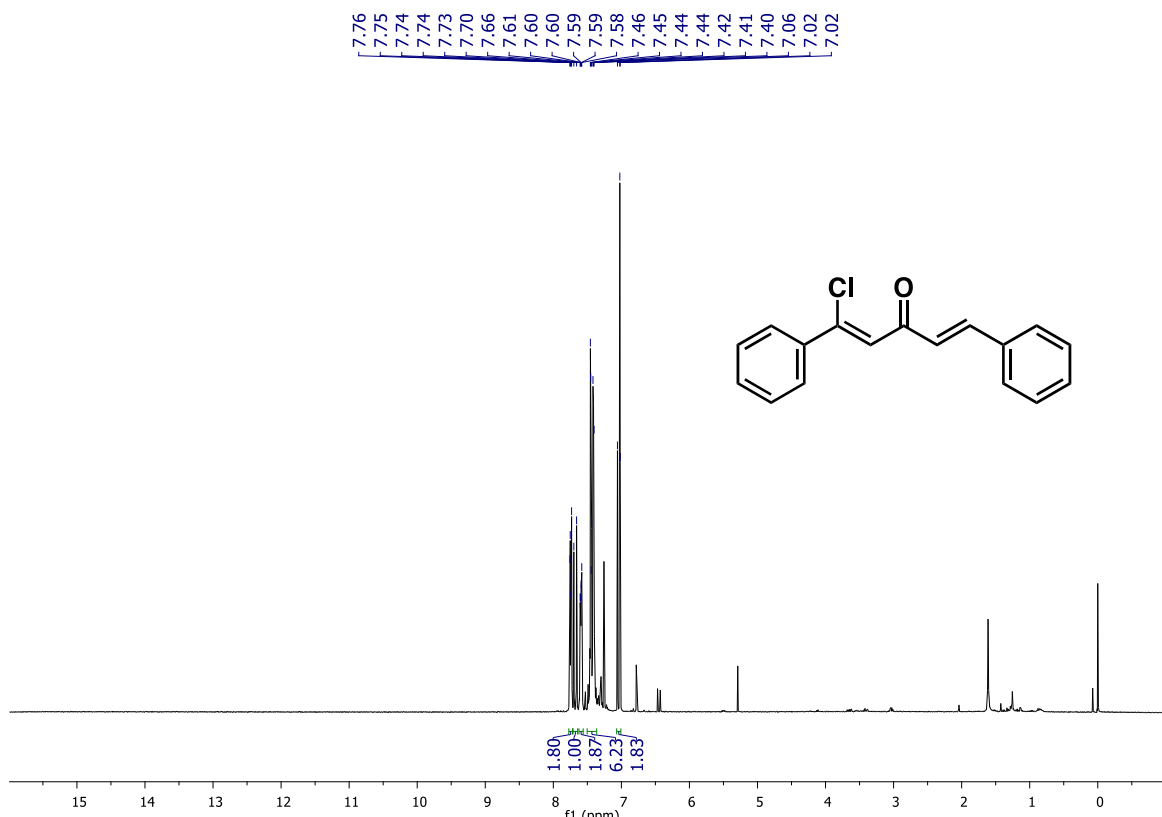


FIGURA 5.133 – Espectro de RMN ^1H do composto **12** (400 MHz, CDCl_3).

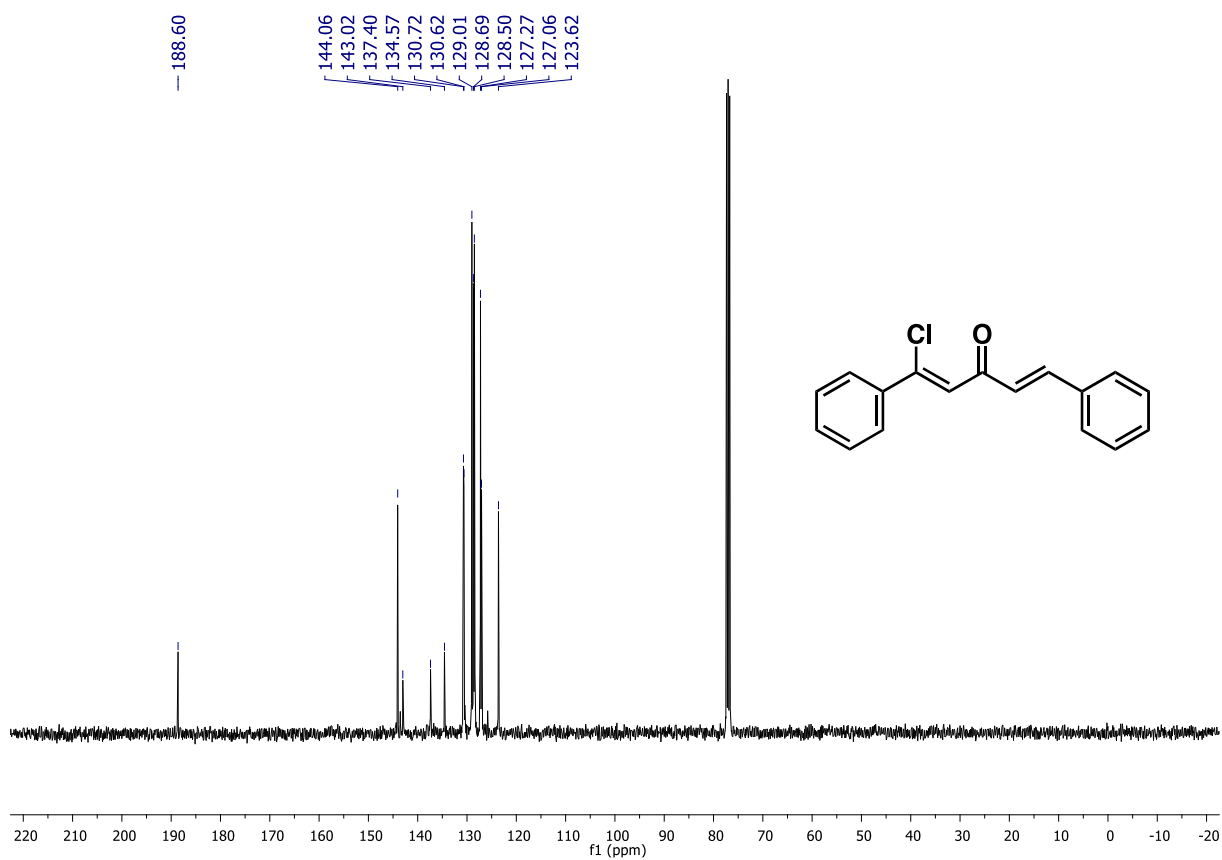


FIGURA 5.134 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **12** (100 MHz, CDCl_3).

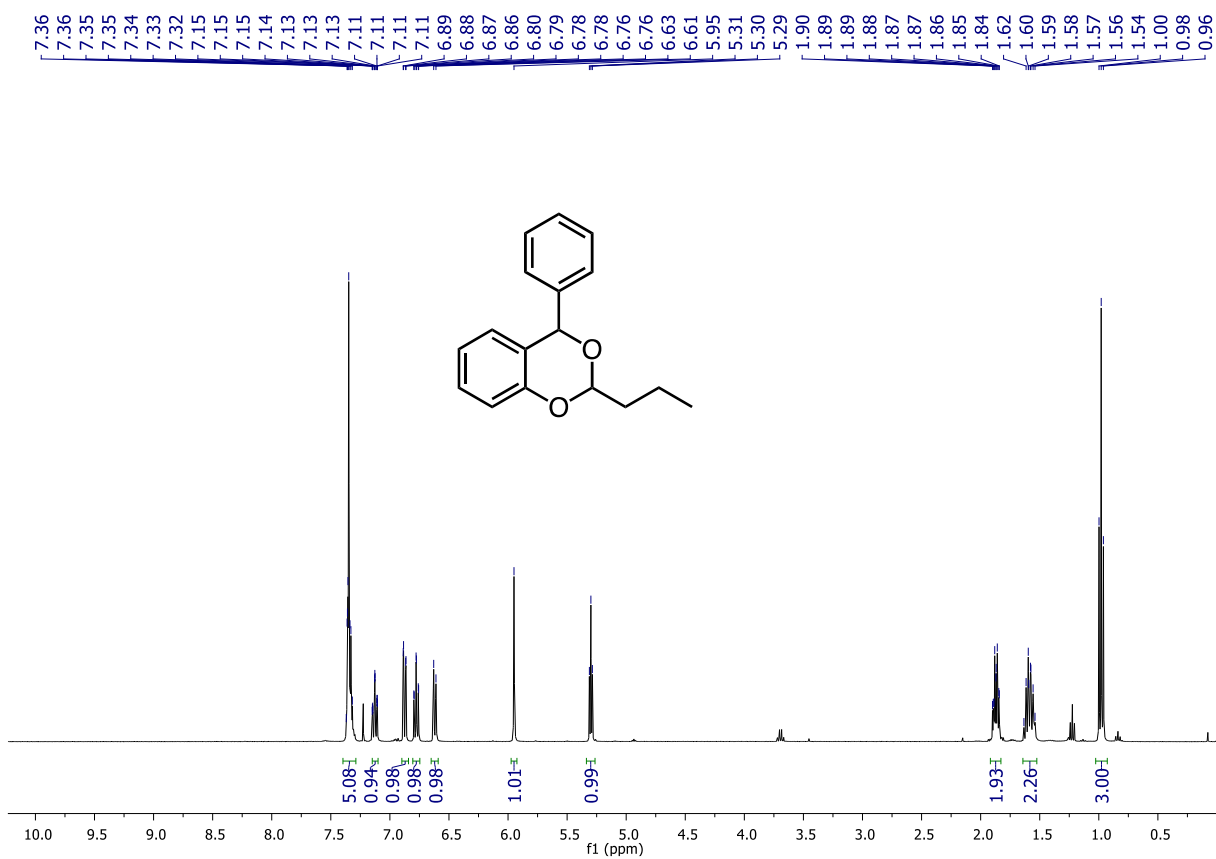


FIGURA 5.135 – Espectro de RMN ¹H do composto **13** (400 MHz, CDCl₃).

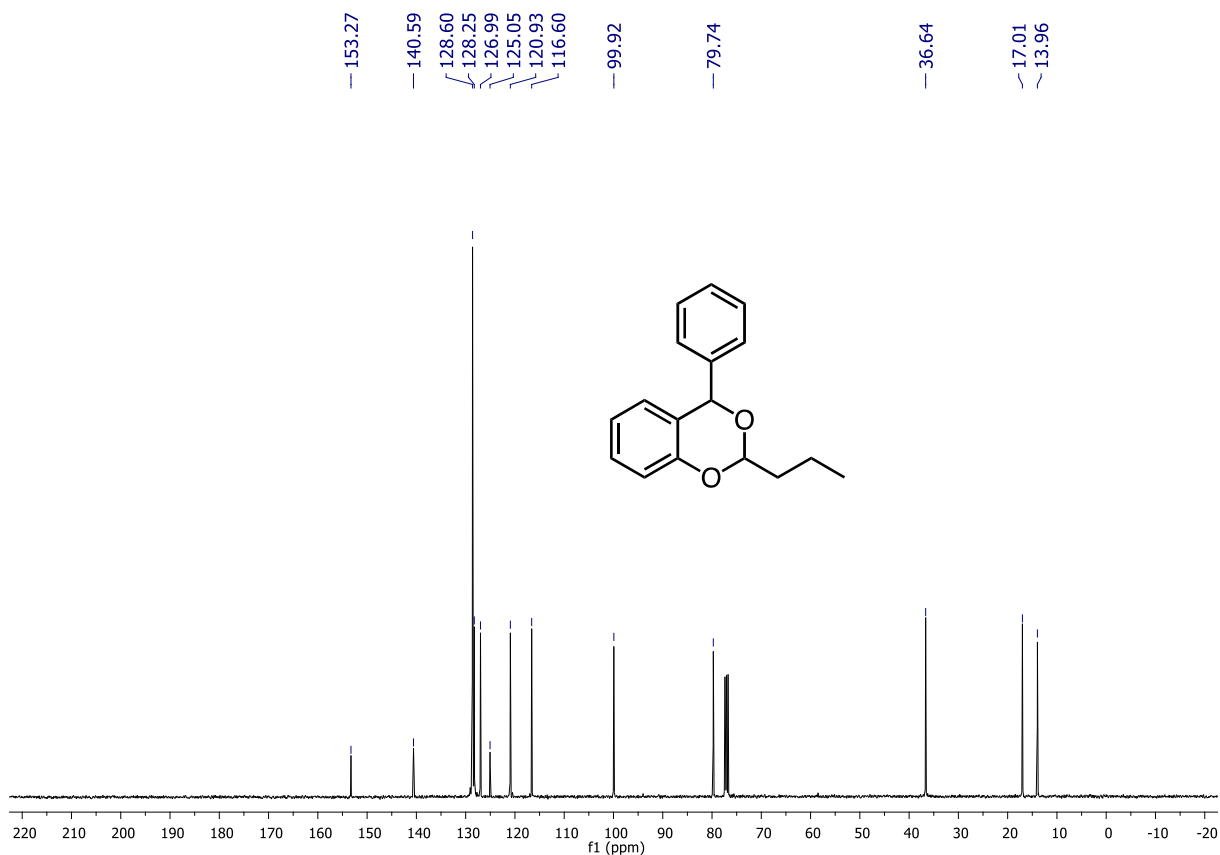


FIGURA 5.136 – Espectro de RMN ¹³C do composto **13** (100 MHz, CDCl₃).

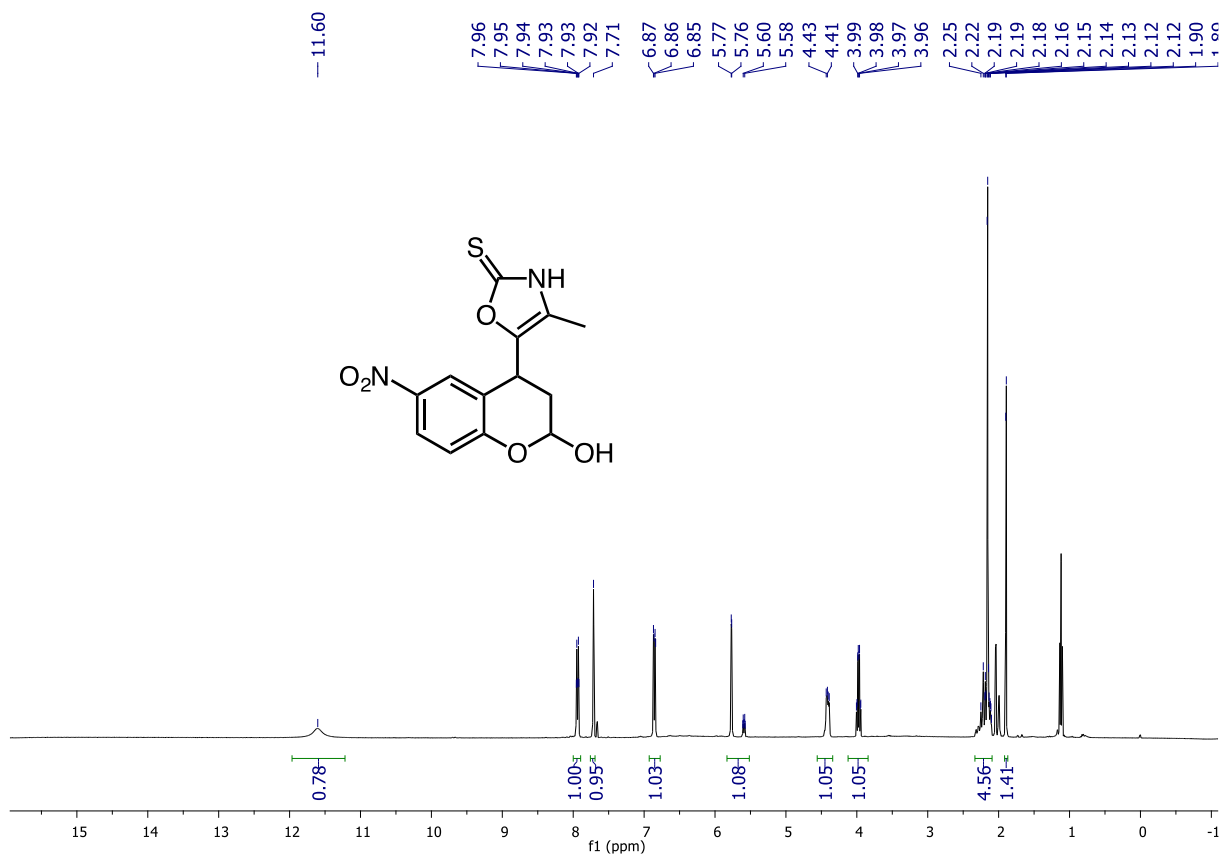


FIGURA 5.137 – Espectro de RMN ^1H do composto **14** (400 MHz, acetona- d_6).

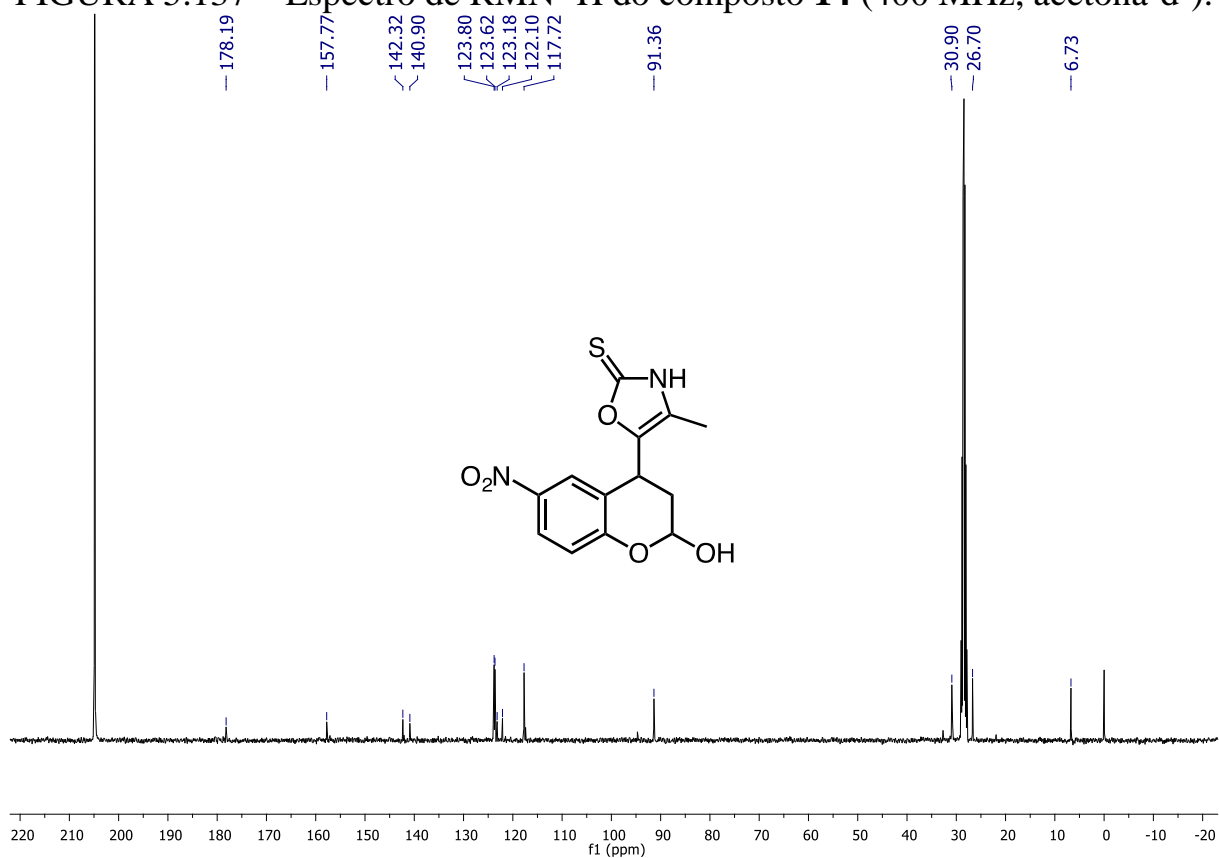


FIGURA 5.138 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **14** (100 MHz, acetona- d_6).

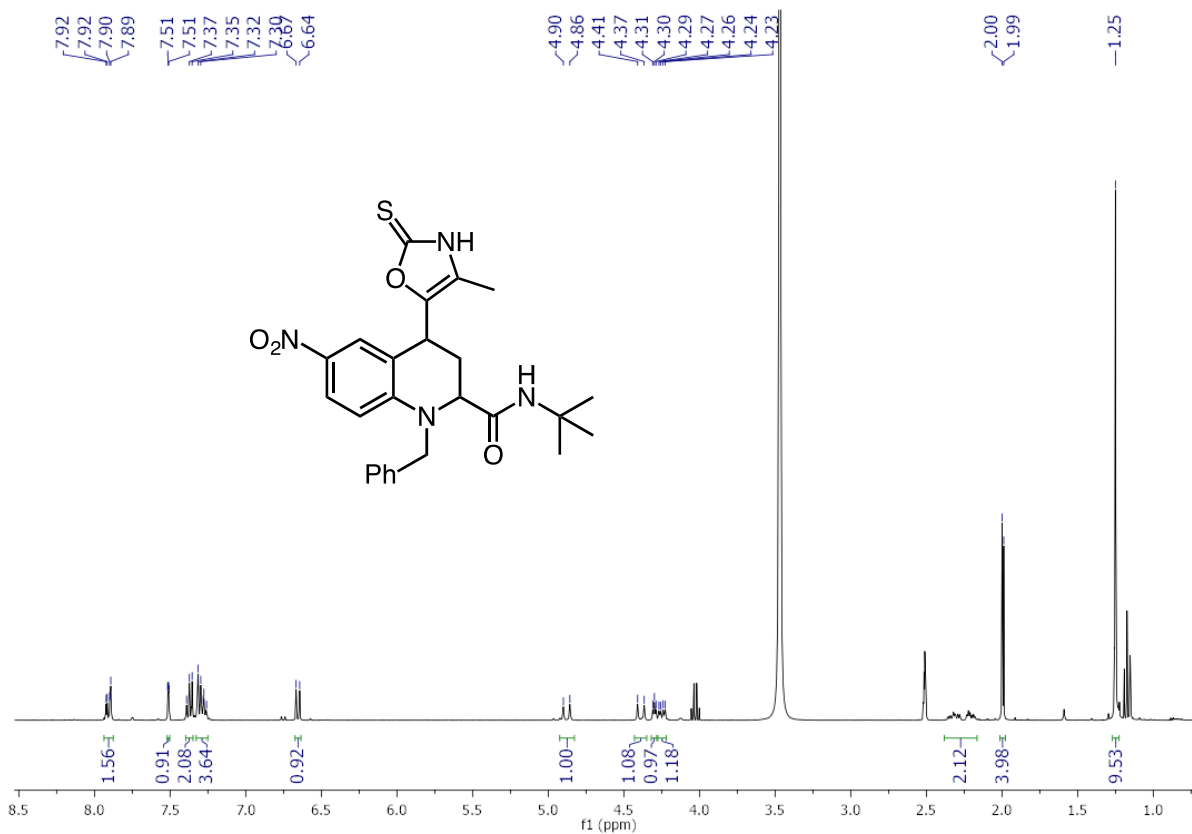


FIGURA 5.139 – Espectro de RMN ¹H do composto **15** (400 MHz, DMSO).

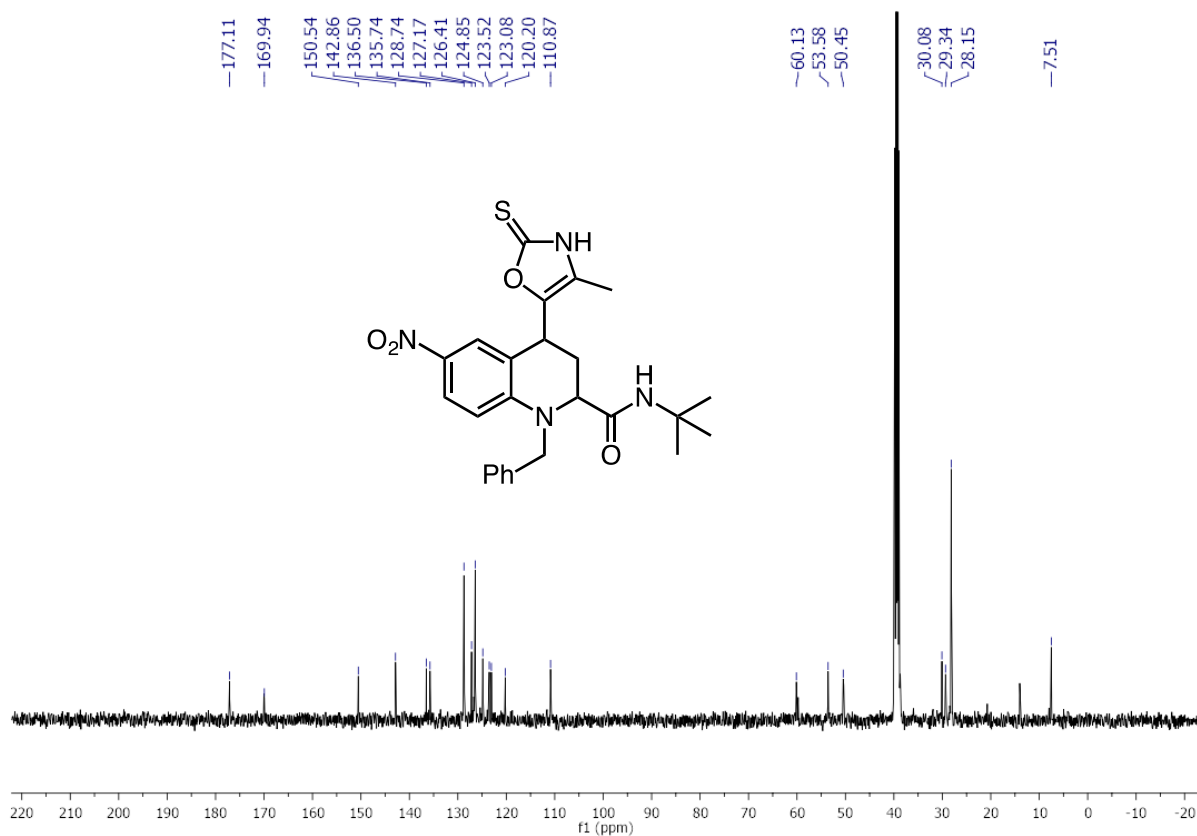


FIGURA 5.140 – Espectro de RMN ¹³C do composto **15** (100 MHz, DMSO).