

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

**DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIAS
SUSTENTÁVEIS PARA A SÍNTESE DE
TETRAIDROQUINOLINAS: O USO DE HEMIACETAIS
COMO INDUTORES DE ASSIMETRIA**

Karina de Souza Quaglio*

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

Orientador: Prof. Dr. Marcio Weber Paixão

***Bolsista CAPES**

São Carlos – SP

2021



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

Folha de Aprovação

Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Karina de Souza Quaglio, realizada em 29/09/2021.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Márcio Weber Paixão (UFSCar)

Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab (UFSCar)

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke (UFRGS)

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Química.

Agradecimentos

Aos meus pais e irmão, pelo apoio, suporte e incentivo de correr atrás dos meus sonhos e de melhores condições de vida.

Ao meu tio Anderson que, mesmo de longe, sempre me apoia, incentiva e aconselha.

Ao Márcio, pela orientação, por me mostrar o mundo incrível que é a síntese orgânica e por me fazer enxergar um potencial que, muitas vezes, eu esqueço que possuo.

Ao doutorando Vitor (Barata), por todos os conhecimentos ensinados, pela tutoria e acompanhamento, sem os quais eu não teria chegado até aqui.

Aos amigos e colegas do MWP Group e do DQ-UFSCar, que fizeram esses anos de mestrado serem mais leves e produtivos.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

À GSK, CNPQ e FAPESP pelo fomento à pesquisa em nosso laboratório.

À UFSCar e ao Departamento de Química.

Lista de tabelas

TABELA 3.1. Estudo de otimização da reação organocatalisada. Análise dos solventes e catalisadores	53
TABELA 3.2. Estudo de otimização da reação organocatalisada. Análise dos cocatalisadores	54
TABELA 3.3. Estudo de otimização da reação organocatalisada. Análise da estequiometria catalisador/cocatalisador e de outras bases inorgânicas como cocatalisadores	55
TABELA 3.4. Estudo de otimização da reação organocatalisada. Organocatálise em micro-ondas	56
TABELA 3.5. Organocatálise realizada com o material de partida cuja hidroxila foi protegida com TIPS	61
TABELA 3.6. Organocatálise utilizando o catalisador 46a	63
TABELA 3.7. Estudo de otimização da reação multicomponente. Análise dos solventes e da estequiometria da reação	67
TABELA 3.8. Estudo de otimização da reação multicomponente. Análise da influência da temperatura, tempo e concentração dos reagentes	68

Lista de figuras

Figura 1.1. Fármacos aprovados pela FDA até 2012. Figura adaptada da referência 4	3
Figura 1.2. 27 <i>N</i> -heterociclos com maior presença em fármacos. Figura adaptada da referência 4	4
Figura 1.3. Estrutura das 1,2,3,4-tetraidroquinolinas e 5,6,7,8-tetraidroquinolinas	5
Figura 1.4. 1,2,3,4-tetraidroquinolinas com atividade biológica	6
Figura 1.5. Estrutura dos catalisadores mais utilizados na organocatálise	19
Figura 1.6. Isômeros E e Z do íon imínio	21
Figura 1.7. Os doze princípios da Química Verde	35
Figura 1.8. 1) Indóis em alcaloides. 2) Estruturas de fármacos contendo o indol em sua estrutura. 3) Outros compostos conhecidos contendo indol em sua estrutura	39
Figura 1.9. Posições passíveis de funcionalização no indol	40
Figura 3.1. Possíveis nucleófilos para a organocatálise	52
Figura 3.2. Catalisadores utilizados no <i>screening</i> de catalisadores	53
Figura 3.3. Quebra da ligação O-TMS de catalisadores de difenilprolinolsilil éter por diferentes cocatalisadores em DMSO- d_6	58
Figura 3.4. Cromatogramas e espectros de massas dos brutos das reações da Tabela 3.5. a) Entrada 1. b) Entrada 2. c) Relações massa/carga esperadas para o hemiacetal e para o aduto de Michael <i>O</i> -protegido	62
Figura 3.5. Desdobramento de sinais característico dos hidrogênios metilênicos do composto 19	64
Figura 3.6. Desdobramento de sinais característico de um dos hidrogênios em centro quiral do composto 19	65
Figura 7.1. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto 14	83
Figura 7.2. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) do composto 14	84

Figura 7.3. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto 45	84
Figura 7.4. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO) do composto 19	85
Figura 7.5. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) do composto 19	85
Figura 7.6. Espectro de massas (ESI) m/z do composto 19	86
Figura 7.7. Cromatograma do composto 19. Coluna ACQUITY UPC ² Trefoil Cell: regime isocrático, CO_2/MeOH (65:35), $\lambda = 218$ nm, $\tau_{\text{maj}} = 2,98$ min, $\tau_{\text{min}} = 3,24$ min	86
Figura 7.8. Espectro de massas (ESI) m/z do composto 19	87
Figura 7.9. Cromatograma do composto 19. Coluna ACQUITY UPC ² Trefoil Cell: regime isocrático, CO_2/MeOH (65:35), $\lambda = 218$ nm, $\tau_{\text{maj}} = 2,96$ min, $\tau_{\text{min}} = 3,27$ min	87
Figura 7.10. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 49	88
Figura 7.11. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) do composto 49	88
Figura 7.12. Cromatograma do composto 49 – obtido a partir do hemiacetal racêmico. Coluna Viridis BEH: regime isocrático, $\text{CO}_2/i\text{PrOH}$ (80:20), $\lambda = 218$ nm, $\tau_{\text{maj}} = 3,07$ min, $\tau_{\text{min}} = 3,50$ min	89
Figura 7.13. Cromatograma do composto 49. Tabela 3.7 entrada 4 (r.d. 74:26)	89
Figura 7.14. Espectro de massas (ESI) m/z do composto 51	90
Figura 7.15. Espectro de massas (ESI) m/z do composto 53	90

Lista de esquemas

Esquema 1.1. Obtenção de tetraidroquinolinas através da reação multicomponente de Povarov	7
Esquema 1.2. Obtenção de THQs através de hidrogenação parcial de quinolinas sob pressão atmosférica	8
Esquema 1.3. Obtenção de tetraidroquinolina através de redução de quinolina via transferência de hidrogênio	8
Esquema 1.4. Transferência de hidrogênio assimétrica em quinolinas 4-substituídas catalisada por ácido fosfórico quiral	9
Esquema 1.5. Síntese de tetraidroquinolina quiral através de alquilação tipo-Friedel-Crafts redutiva intramolecular	10
Esquema 1.6. Primeira síntese de tetraidroquinolina quiral através de reação em cascata com transferência de hidreto e fechamento de anel organocatalisada e enantiosseletiva	11
Esquema 1.7. Proposta de metodologia de síntese de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas feita por nosso grupo de pesquisa	12
Esquema 1.8. Funcionalizações possíveis de aldeídos e aldeídos α,β -insaturados	17
Esquema 1.9. Diminuição da energia do LUMO na catálise via íon imínio.....	18
Esquema 1.10. Ativação de carbonilas com amins primárias e secundárias ...	19
Esquema 1.11. Mecanismo geral para catálise de aldeídos α,β -insaturados com amins secundárias	20
Esquema 1.12. Ataque do nucleófilo no íon imínio	22
Esquema 1.13. Síntese de sistemas butenolídeos através de uma reação de Mukaiyama-Michael organocatalisada e enantiosseletiva	23
Esquema 1.14. Reação de adição-aminação conjugada organocatalisada seguida de reação multicomponente	24

Esquema 1.15. Reação tandem Michael-aldol organocatalisada e enantiosseletiva para síntese de tiocromenos quirais	24
Esquema 1.16. Reação de Passerini de 3 componentes	28
Esquema 1.17. Componentes típicos de uma U-4CR	28
Esquema 1.18. Mecanismo da U-4CR	30
Esquema 1.19. Reação de Ugi-Smiles	32
Esquema 1.20. Indução assimétrica nas reações de Ugi	33
Esquema 1.21. Exemplo de controle do substrato na reação de Ugi.....	34
Esquema 1.22. Síntese de epóxidos através de epoxidação organocatalisada assimétrica/Passerini-3CR	37
Esquema 1.23. Aziridinação organocatalisada seguida de reação de Passerini .	38
Esquema 3.1. Uso de hemiacetais para obtenção de anéis piperidínicos com altas enantio- e diasterosseletividades	44
Esquema 3.2. Uso de hemiacetais para obtenção de tetraidropiridinas com altas enantio- e diasterosseletividades	45
Esquema 3.3. Projeto: obtenção de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas através de uma adição de Michael organocatalisada seguida de uma reação de Ugi-4C-3CR	46
Esquema 3.4. Mecanismo proposto para a adição de Michael organocatalisada	47
Esquema 3.5. Mecanismo proposto para a reação de Ugi-Smiles	48
Esquema 3.6. Cálculos de DFT realizados em trabalho anterior de nosso grupo de pesquisa. Valores de energia correspondem à diferença de energia entre o composto e os reagentes (ΔE , kcal/mol)	50
Esquema 3.7. Síntese do aldeído α,β -insaturado	51
Esquema 3.8. Alquilação de Friedel-Crafts organocatalisada	52
Esquema 3.9. Tentativa de uma nova metodologia visando a obtenção do mesmo núcleo hemiacetal	57
Esquema 3.10. Quebra da ligação O-TMS pela porção <i>p</i> -nitrofenol presente na estrutura do aldeído α,β -insaturado	60

Esquema 3.11. Proteção da hidroxila do fenol com o grupo protetor TIPS (triisopropilsilil)	60
Esquema 3.12. Proteção da hidroxila do catalisador com grupos de silício mais estáveis	63
Esquema 3.13. Reação multicomponente partindo do hemiacetal racêmico. Razão diastereoisomérica do bruto reacional determinada por UPC ² /PDA	66
Esquema 3.14. Síntese do hemiacetal para etapa multicomponente	66
Esquema 3.15. Uso da terc-butilamina e da (<i>R</i>)-(+)- α -metilbenzilamina na reação de Ugi-Smiles	67

Lista de gráficos

Gráfico 1.1. Número de publicações sobre compostos heterociclos entre 2010-2021, segundo a base de dados do SciFinder®. Palavra-chave: “heterocycles”. Pesquisa realizada em 04 de julho de 2021	2
Gráfico 1.2. Número de publicações sobre organocatálise entre 2000-2021, segundo a base de dados do SciFinder®. Palavra-chave: “organocatalysis”. Pesquisa realizada em 04 de julho de 2021	15

Resumo

DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIAS SUSTENTÁVEIS PARA A SÍNTESE DE TETRAIDROQUINOLINAS: O USO DE HEMIIACETAIS COMO INDUTORES DE ASSIMETRIA

Compostos heterocíclicos constituem a mais importante classe de composto orgânicos da atualidade, estando presentes em compostos farmacêuticos, produtos naturais, vitaminas e apresentando diferentes atividades biológicas. Em especial, os *N*-heterociclos estão presentes em 59% dos medicamentos aprovados pela FDA (*Food and Drug Administration*). Nesse contexto, as tetraidroquinolinas (THQ) tem recebido destaque devido à vasta presença em produtos naturais com atividade biológica e em agentes terapêuticos farmacologicamente relevantes, motivo pelo qual o desenvolvimento de novas metodologias de síntese dessa classe de compostos é um interessante alvo de pesquisa. Inspirados por relatos da literatura e pela lacuna existente na obtenção de THQs com alta diversidade estrutural e controle estereoquímico, este projeto de mestrado visa o desenvolvimento de um protocolo para sintetizar derivados de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas diastereoisomericamente enriquecidas e com alta diversidade estrutural através de uma adição de Michael organocatalisada seguida de uma reação de Ugi-Smiles. O objetivo é, portanto, sintetizar um substrato com dois dos grupos funcionais da reação de Ugi, visando controlar a diastereosseletividade da Ugi-4C-3CR através de uma abordagem intramolecular.

Palavras-chave: tetraidroquinolinas, organocatálise, adição de Michael, reação multicomponente, reação de Ugi-Smiles

Abstract

DEVELOPMENT OF SUSTAINABLE METHODOLOGIES FOR THE SYNTHESIS OF TETRAHYDROQUINOLINES: THE USE OF HEMIACETALS AS ASYMMETRY INDUCTORS

Heterocyclic compounds constitute the most important class of organic compounds today, being present in pharmaceutical compounds, natural products, vitamins, and presenting different biological activities. In particular, N-heterocycles are present in 59% of drugs approved by the FDA (Food and Drug Administration). In this context, tetrahydroquinolines (THQ) have been highlighted due to their vast presence in natural products with biological activity and in pharmacologically relevant therapeutic agents, which is why the development of new synthesis methodologies for this class of compounds is a research target of interest. Inspired by literature reports and by the existing gap in obtaining THQs with high structural diversity and stereochemical control, this master's project aims to develop a protocol to synthesize diastereomerically enriched and highly diverse 1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives through an organocatalyzed Michael addition followed by an Ugi-Smiles reaction. Therefore the objective is to synthesize a substrate with two of the functional groups of the Ugi reaction, aiming to control the diastereoselectivity of Ugi-4C-3CR through an intramolecular approach.

Keywords: tetrahydroquinolines, organocatalysis, Michael addition, multicomponent reactions, Ugi-Smiles reaction

Sumário

1. Introdução	1
1.1. 1,2,3,4-tetraidroquinolinas	5
1.2. Metodologias de síntese de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas.....	6
1.3. Síntese Assimétrica e Organocatálise.....	12
1.4. Aminocatálise	16
1.5. Reações de Michael organocatalisadas	22
1.6. Reações Multicomponentes.....	25
1.7. IMCRs – A reação de Ugi	27
1.8. A Química Verde no desenvolvimento de metodologias mais sustentáveis	35
1.9. Indol.....	38
2. Objetivos	41
3. Resultados e discussão.....	42
3.1. Proposta	42
3.2. Síntese do material de partida	51
3.3. Síntese do hemiacetal	51
3.4. Reação Multicomponente.....	65
4. Conclusão.....	70
5. Referências.....	71
6. Sessão experimental.....	77
6.1. Informações gerais.....	77
6.2. Procedimento para síntese do aldeído α,β -insaturado ((<i>E</i>)-5-nitro-2-hidroxi-cinamaldeído).....	78
6.3. Procedimento para a proteção da hidroxila do material de partida	79

6.4.	Procedimento para síntese do hemiacetal racêmico	80
6.5.	Procedimento para síntese do hemiacetal assimétrico	80
6.6.	Procedimento para a reação multicomponente	81
7.	Anexos	83

1. Introdução

Heterociclos são compostos cíclicos constituídos por dois ou mais átomos diferentes, sendo os heterociclos orgânicos constituídos majoritariamente de átomos de carbono.¹ Esses compostos constituem a mais importante, maior e variada classe de compostos orgânicos da atualidade. Por apresentarem atividade biológica¹ – antifúngica, anti-inflamatória, antioxidante, bactericida, entre muitas outras –, os heterociclos estão presentes em mais de 85% das espécies químicas biologicamente ativas,² como fármacos, agroquímicos, produtos naturais, enzimas e vitaminas.¹ Devido a sua vasta aplicação na química medicinal e no descobrimento de novos compostos farmacêuticos, além de aplicações na agroindústria, o desenvolvimento de novas tecnologias para síntese de heterociclos é um campo de pesquisa em alta e tem recebido muita atenção dos pesquisadores nos últimos tempos (**Gráfico 1.1**).^{1,3} Ainda, a necessidade de metodologias verdes e sustentáveis vem crescendo nos últimos anos, tendo em vista o possível (e provável) esgotamento dos combustíveis fósseis e o aquecimento global. Nesse sentido, metodologias utilizando organocatálise e reações multicomponentes têm recebido bastante atenção.

¹ Katritzky, A. R., Ramsden, C. A., Scriven, E. F. V., Taylor, R. J. K. *Comprehensive heterocyclic chemistry III*, **2008**, *14*, 1.

² Jampilek, J. *Molecules*, **2019**, *24*, 21, 3839-3842.

³ Sridharan, V.; Suryavanshi, P. A.; Menéndez, J. C. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 7157-7259.

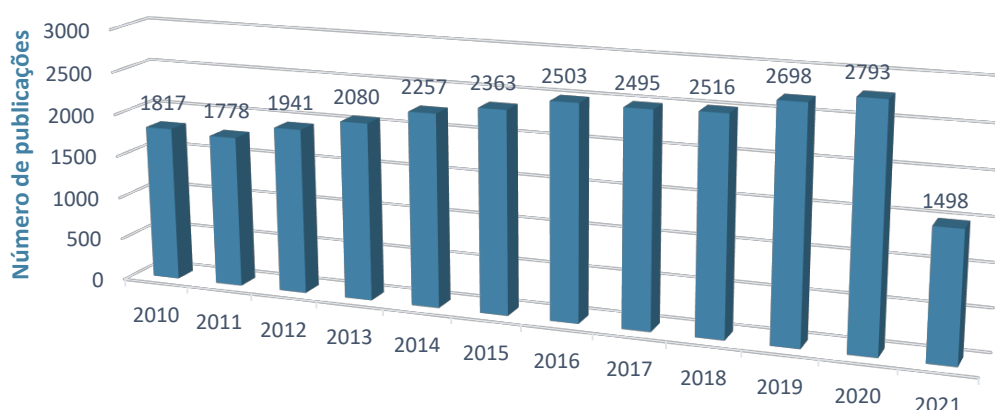


Gráfico 1.1. Número de publicações sobre compostos heterociclos entre 2010-2021, segundo a base de dados do SciFinder[®]. Palavra-chave: “heterocycles”. Pesquisa realizada em 04 de julho de 2021.

Dentre os compostos heterociclos, ressalta-se a importância daqueles que contêm pelo menos um átomo de nitrogênio, os chamados *N*-heterociclos (ou heterociclos nitrogenados). Segundo levantamento feito pelo grupo de Njardarson⁴ em 2014, 640 fármacos aprovados FDA (*Food and Drug Administration*, agência regulatória dos Estados Unidos) possuem *N*-heterociclos em sua estrutura, o que representa 59% dos fármacos compostos por pequenas moléculas estruturalmente únicas (**Figura 1.1**). Também foi realizado o levantamento dos 27 *N*-heterociclos mais encontrados em fármacos, cujo resultado está descrito na **Figura 1.2**. Essa extensa presença em fármacos é o motivo do nosso interesse em estudar estratégias de síntese de *N*-heterociclos.

⁴ Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2014**, 57, 24, 10257–10274.

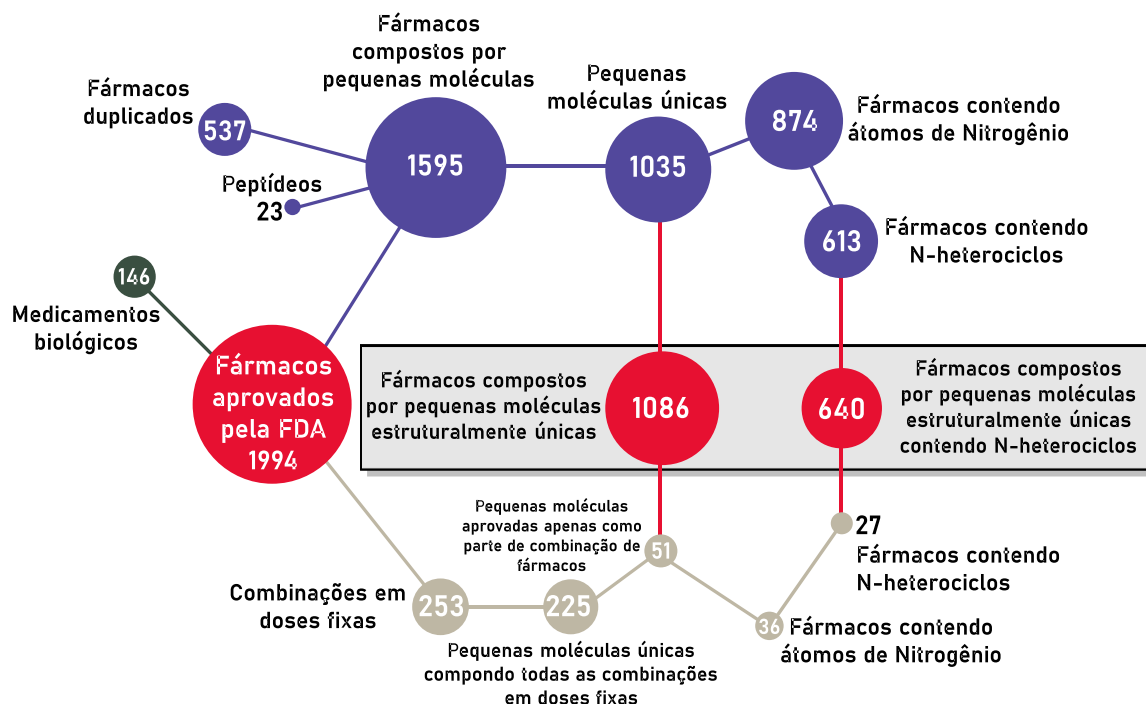


Figura 1.1. Fármacos aprovados pela FDA até 2012. Figura adaptada da referência 4.

O *design* e a síntese de novos candidatos a fármacos enfrentam o desafio de explorar todo o vasto espaço químico e biológico existente. Para superar esse desafio, diversas metodologias que se complementam foram desenvolvidas, como por exemplo a *Diversity-Oriented Synthesis* (DOS)⁵ e a *Biology-Oriented Synthesis* (BIOS)⁶, cujos focos são, respectivamente, o acesso rápido a bibliotecas de compostos com ênfase na diversidade estrutural e na atividade biológica. Mais recentemente, uma técnica que tem ganhado espaço é a síntese de produtos pseudo-naturais, desenvolvida pelo grupo do professor Waldmann.⁷ Os produtos naturais são uma classe de compostos biologicamente relevantes utilizados como inspiração no *design* de novos compostos biologicamente ativos. Tendo em vista que os fragmentos desses produtos

⁵ Schreiber, S. L. *Nature*, **2009**, 457, 153-154.

⁶ Nören-Müller, A.; Ivan Reis-Correa, Jr, Prinz, H; Rosenbaum, C.; Saxena, K.; Schwalbe, H. J.; Vestweber, D.; Cagna, G.; Schunk, S.; Schwarz, O.; Schiewe, H.; Waldmann, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2006**, 103, 28, 10606-10611.

⁷ Karageorgis, G.; Reckzeh, E. S.; Ceballos, J.; Schwalfenberg, M.; Sievers, S.; Ostermann, C.; Pahl, A; Ziegler, S.; Waldmann, H. *Nat. Chem.* **2018**, 10, 1103-1111.

naturais retêm as propriedades originais dos compostos,⁸ os mesmos podem ser utilizados na síntese de novos produtos com atividade biológica e possíveis candidatos a fármacos, os produtos pseudo-naturais.⁹ Nesse contexto, é vantajoso partir de fragmentos de produtos naturais para sintetizar moléculas com alta diversidade e complexidade estrutural.

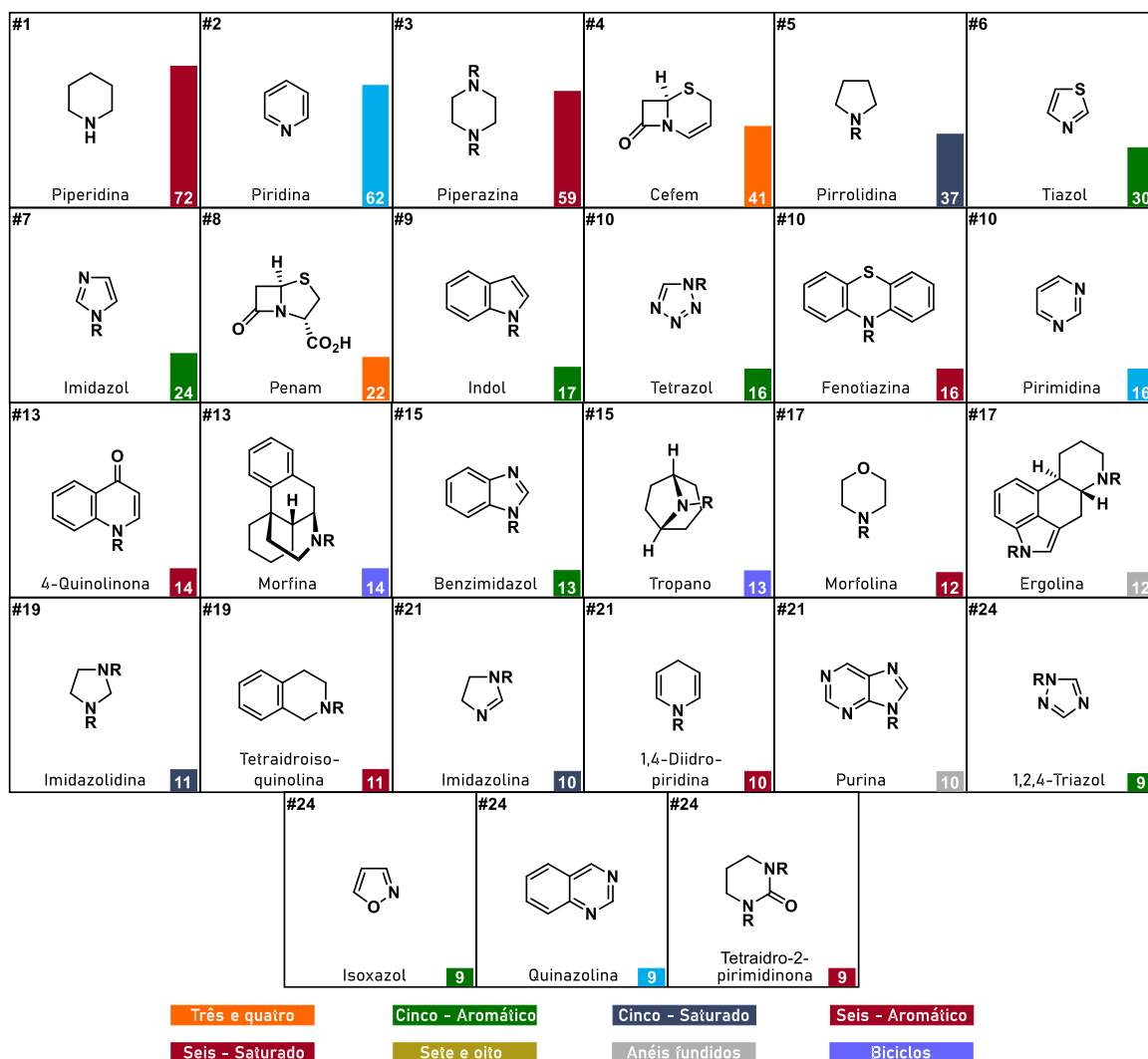


Figura 1.2. 27 *N*-heterociclos com maior presença em fármacos. Figura adaptada da referência 4.

⁸ Over, B.; Wetzel, S.; Grütter, C.; Nakai, Y.; Renner, S.; Rauh, D.; Waldmann, H. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 21–28.

⁹ Karageorgis, G.; Foley, D. J.; Laraia, L.; Brakmann, S.; Waldmann, H. *Angew.Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 15705–15723.

1.1. 1,2,3,4-tetraidroquinolinas

Nesse contexto, um grupo de heterociclos nitrogenados que tem recebido destaque são as tetraidroquinolinas (THQ), vastamente encontradas em produtos naturais com atividade biológica e em agentes terapêuticos farmacologicamente relevantes.³ Há dois sistemas possíveis para as THQs:¹⁰ as 1,2,3,4-tetraidroquinolinas, que serão abordadas no presente trabalho, e as 5,6,7,8-tetraidroquinolinas. Ambas as estruturas estão representadas na **Figura 1.3** a seguir.



Figura 1.3. Estrutura das 1,2,3,4-tetraidroquinolinas e 5,6,7,8-tetraidroquinolinas.¹⁰

Os compostos na **Figura 1.4** são exemplos de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas com atividade biológica. A Apernigerina (**1**),^{11a} um produto natural isolado da *Aspergillus niger*, apresentou promissora atividade inseticida, herbicida e fungicida. Outros heterociclos também demonstraram atividade antimicobacteriana (**2**),^{11b} atividade antiparasita, com toxicidade contra epimastigotes e amastigotes do *Trypanosoma cruzi* (**3**),^{11c,d,e} atividade antitumoral (**4**) e boa citotoxicidade frente células cancerígenas humanas^{11f} e

¹⁰ Muthukrishnan, I.; Sridharan, V.; Menéndez, J. C. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 8, 5057–5191.

¹¹ a) Wu, Q.; Li, Y.; Yang, X.; Ling, Y. *Youji Huaxue*, **2012**, *32*, 1498–1502. b) Kumar, A.; Srivastava, S.; Gupta, G.; Chaturvedi, V.; Sinha, S.; Srivastava, R. *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 65–71. c) Fonseca-Berzal, C.; Merchan-Arenas, D. R.; Romero-Bohórquez, A. R.; Escario, J. A.; Kouznetsov, V. V.; Gomez-Barrio, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4851–4856. d) Romero-Bohórquez, A. R.; Escobar-Rivero, P.; Leal, S. M.; Kouznetsov, V. V. *Lett. Drug Des. Discovery* **2012**, *9*, 802–808. e) Wu, Q.; Li, Y.; Yang, X.; Ling, Y. *Youji Huaxue*, **2012**, *32*, 1498–1502. f) Lam, K.-H.; Lee, K. K.-H.; Gambari, R.; Wong, R. S.-M.; Cheng, G. Y.-M.; Tong, S.-W.; Chan, K.-W.; Lau, F.-Y.; Lai, P. B.-S.; Wong, W.-Y.; *Phytomedicine*, **2013**, *20*, 166–171. g) Cole, A. G.; Metzger, A.; Brescia, M. R.; Qin, L.-Y.; Appell, K. C.; Brain, C. T.; Hallett, A.; Ganju, P.; Denholm, A. A.; Wareing, J. R.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 119–122. h) 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.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5119–5123. i) Zhang, J.; Zhan, P.; Wu, J.; Li, Z.; Jiang, Y.; Ge, W.; Pannecouque, C.; De Clercq, E.; Liu, X. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4366–4376.

propriedades antivirais (5), atuando como inibidor alostérico da HIV-1 transcriptase reversa.^{11g,h,i}

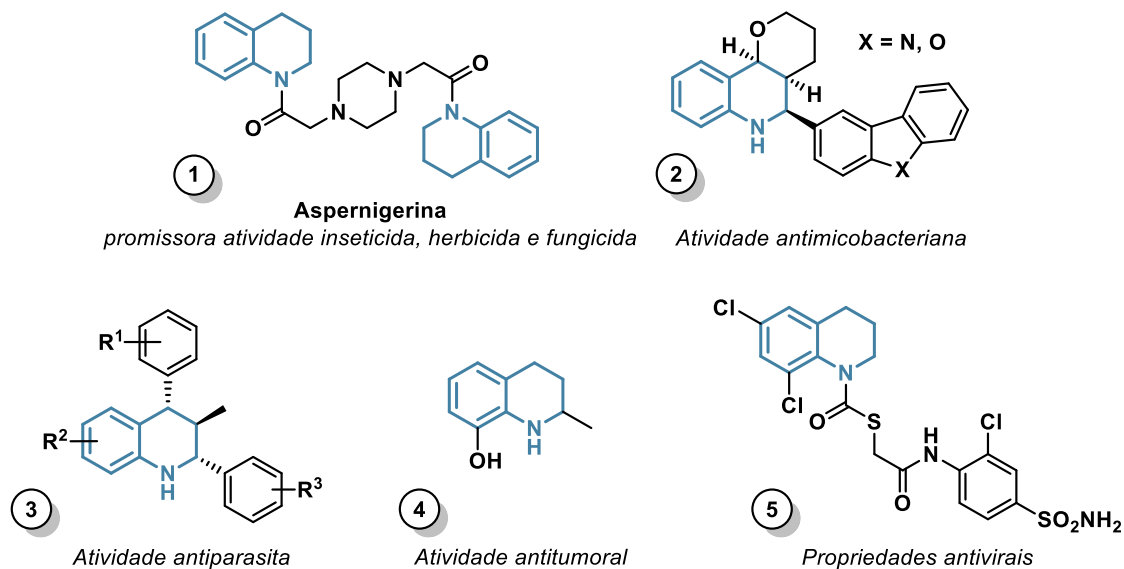
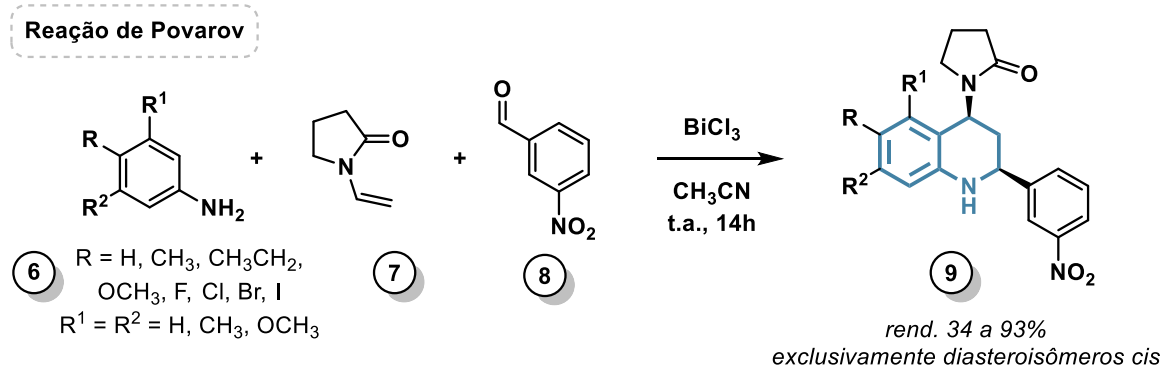


Figura 1.4. 1,2,3,4-tetraidroquinolinas com atividade biológica.¹⁰

1.2. Metodologias de síntese de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas

Diante das relevantes atividades biológicas exibidas pelas THQs, há um grande número de trabalhos reportados na literatura para a síntese dessa classe de compostos. Em 2006, Kouznetsov reportou a obtenção de 1,2,3,4-THQs 2 e 4 substituídas através de uma reação de Povarov (**Esquema 1.1**).¹²

¹² Kouznetsov, V. V., Bohórquez, A. R. R., Saavedra, L. A., & Medina, R. F. *Molecular Diversity*, **2006**, *10*, 1, 29–37.



Esquema 1.1. Obtenção de tetraidroquinolinas através da reação multicomponente de Povarov.¹²

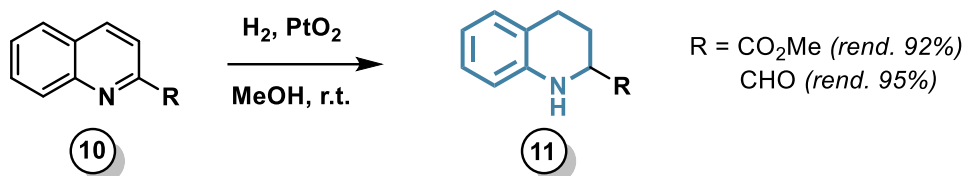
A reação de Povarov é uma reação multicomponente que faz uso de anilinas **6**, alcenos ricos em elétrons **7** e aldeídos **8**. A obtenção dessas tetraidroquinolinas é realizada através de uma metodologia diastereosseletiva na presença de um catalisador ambientalmente amigável, o cloreto de bismuto (III), sob condições brandas de reação.

Outra metodologia clássica para obtenção de tetraidroquinolinas consiste na hidrogenação parcial de quinolinas com H_2 e dióxido de platina, como demonstrado por Vecchietti em 1991 (**Esquema 1.2**).¹³ Excelentes rendimentos são obtidos quando se utiliza substituintes retiradores de elétrons na posição 2 do heterociclo, como um éster ou um aldeído. Nesses casos, a hidrogenação ocorre sob condições brandas de reação, à temperatura ambiente e sob pressão atmosfera.¹⁴

¹³ Vecchietti, V.; Clarke, G. D.; Colle, R.; Giardina, G.; Petrone, G.; Sbacchi, M. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1991**, *34*, 8, 2624–2633.

¹⁴ Nagata, R.; Tanno, N.; Kodo, T.; Ae, N.; Yamaguchi, H.; Nishimura, T.; Kato, T. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1994**, *37*, 23, 3956–3968.

Hidrogenação parcial de quinolinas



Esquema 1.2. Obtenção de THQs através de hidrogenação parcial de quinolinas sob pressão atmosférica.¹³

No entanto, essa metodologia não funciona bem sem grupos retiradores de elétrons na posição 2, sendo necessário o uso de reatores para colocar alta pressão de H₂. Para evitar esse uso de reatores, é possível realizar a redução de quinolinas através de transferência de hidrogênio, utilizando uma mistura de ácido fórmico e trietilamina na presença de um catalisador de paládio.¹⁵ No trabalho reportado por Chenault¹⁶ foi possível obter a tetraidroquinolina **13**, com uma metila na posição 2, com 85% de rendimento (**Esquema 1.3**).

Redução de quinolinas via transferência de hidrogênio



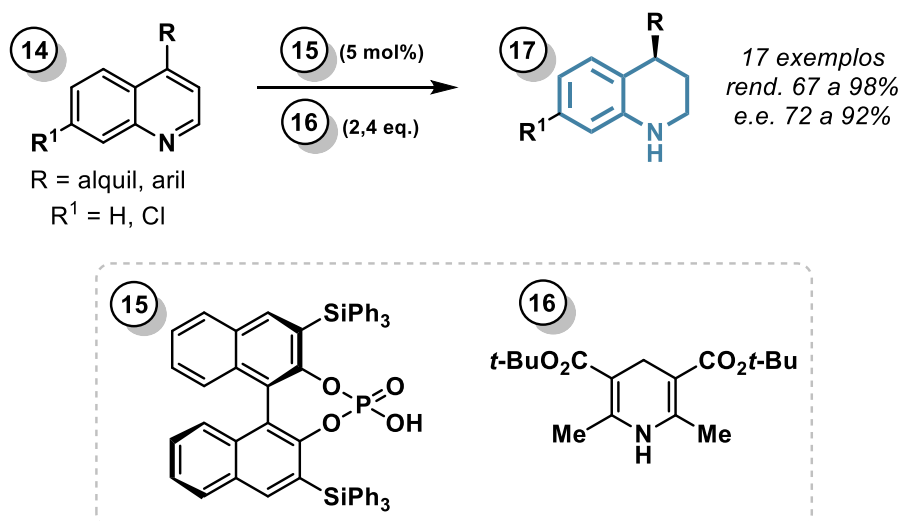
Esquema 1.3. Obtenção de tetraidroquinolina através de redução de quinolina via transferência de hidrogênio.¹⁶

Apesar de eficientes, esses métodos de hidrogenação parcial e redução de quinolinas não são métodos enantiosseletivos. Como uma evolução da redução de quinolinas para obtenção de tetraidroquinolinas, em 2011 o grupo do professor Rueping reportou a hidrogenação assimétrica de quinolinas 4-

¹⁵ Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Rachwal, B. *Tetrahedron*. **1996**, *52*, 48, 15031-15070.

¹⁶ Bouyssou, P.; Le Goff, C.; Chenault, I. J. *Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 895-898.

substituídas catalisada pelo ácido fosfórico quiral **15** (**Esquema 1.4**).¹⁷ O éster de Hantzsch **16** foi utilizado como fonte de hidreto, uma vez que essa reação de redução ocorre via transferência de hidrogênio.



Esquema 1.4. Transferência de hidrogênio assimétrica em quinolinas 4-substituídas catalisada por ácido fosfórico quiral.¹⁷

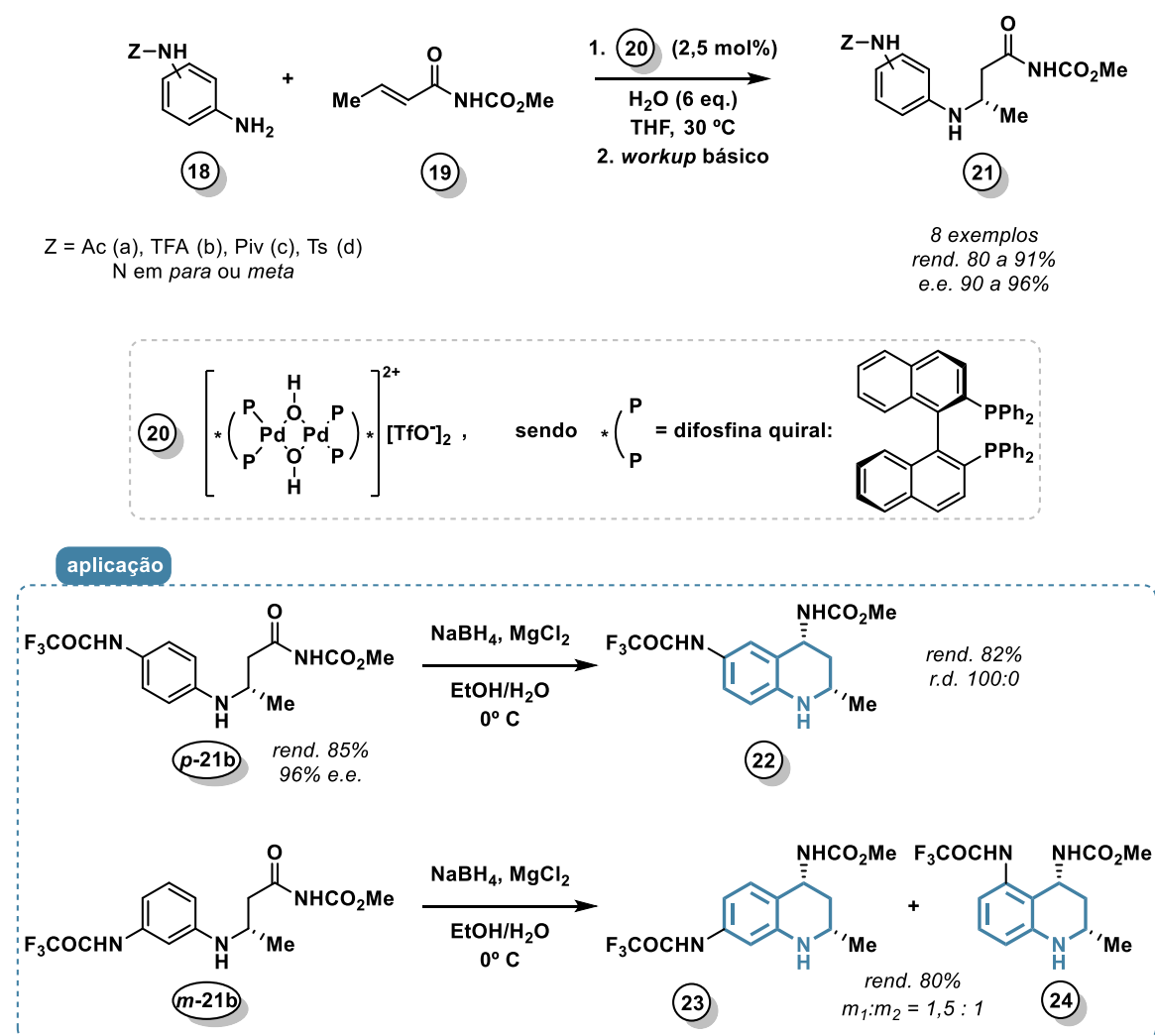
A metodologia desenvolvida por Rueping está inserida no contexto da organocatálise. Os ácidos fosfóricos quirais são catalisadores que atuam através da ativação não-covalente do substrato, além de serem os responsáveis pela indução de assimetria no produto observado. Portanto, para síntese de THQs quirais, os métodos mais utilizados envolvem o uso de um catalisador quiral, como na metodologia de Rueping, ou a utilização de um material de partida enantiomericamente enriquecido.¹⁸ O uso de metais de transição é frequente nessas metodologias, como na síntese mostrada a seguir.

Em 2016, Hii e colaboradores reportaram a síntese do composto **21** através de uma reação aza-Michael enantiosseletiva catalisada por paládio na

¹⁷ Rueping, M.; Theissmann, T.; Stoeckel, M.; Antonchick, A. P. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2011**, *9*, 19, 6844-6850.

¹⁸ Para reviews sobre metodologias de síntese de THQs, ver referências 3 e 10.

presença de um complexo quiral de difosfina e Pd(II) (**Esquema 1.5**).¹⁹ Visando mostrar uma aplicação dessa síntese, foi escolhido o TFA como substituinte Z e realizada uma alquilação redutiva intramolecular tipo-Friedel-Crafts utilizando borohidreto de sódio e cloreto de magnésio em uma mistura de etanol e água para obtenção da tetraidroquinolina quiral **22**. Apesar dos bons resultados obtidos com o isômero *para*-substituído (***p*-21b**), a utilização dos isômeros *meta*-substituídos (***m*-21b**) levou à formação de uma mistura de regioisômeros a partir das substituições em *meta* **23** e *orto* **24**.

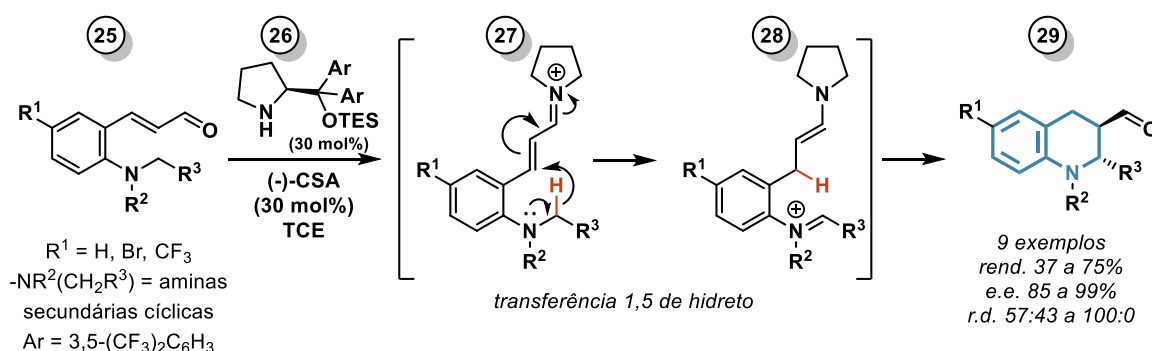


Esquema 1.5. Síntese de tetraidroquinolina quiral através de alquilação tipo-Friedel-Crafts redutiva intramolecular.¹⁹

¹⁹ Barron, B. J.; Wong, W.-T.; Chiu, P.; Hii, K. K. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4189–4194.

Essa metodologia consistiu, portanto, na utilização de uma catálise metálica para obtenção de um composto enantiomericamente enriquecido, que foi utilizado como material de partida para a síntese da tetraidroquinolina.

Outros tipos de organocatálise também podem ser empregados na síntese enantiosseletiva dessa classe de compostos. Em 2010, o grupo do professor Kim reportou a primeira reação de transferência 1,5 de hidreto seguida de fechamento de anel organocatalisada (**Esquema 1.6**).²⁰ A amina secundária **26** se condensa com um derivado de cinamaldeído **25**, formando o íon imínio **27**, que auxilia na transferência de hidreto. As tetraidroquinolinas **29** foram obtidas com moderados rendimentos e altas enantiosseletividades após hidrólise do íon imínio e subsequente ciclização.



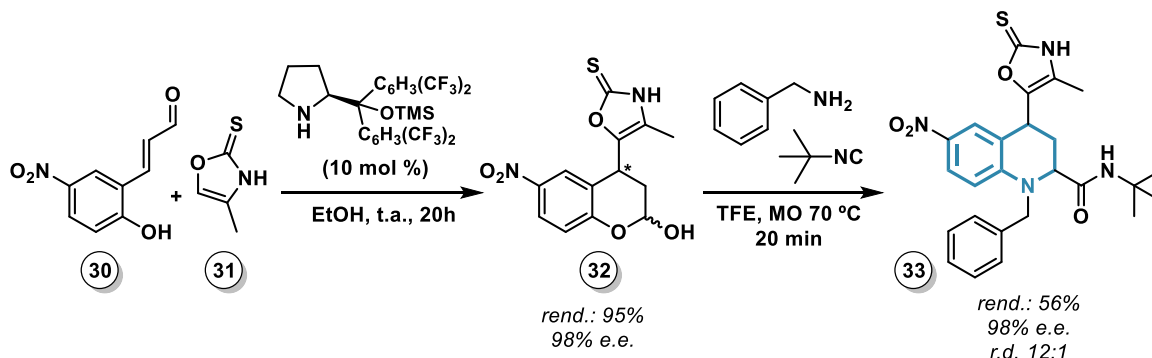
Esquema 1.6. Primeira síntese de tetraidroquinolina quiral através de reação em cascata com transferência de hidreto e fechamento de anel organocatalisada e enantiosseletiva.²⁰

Diante dos bons resultados obtidos em metodologias organocatalíticas e multicomponentes, em 2018 nosso grupo de pesquisa propôs uma nova metodologia para a síntese de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas por meio de uma reação de Michael organocatalisada seguida de uma reação multicomponente do tipo Ugi-Smiles-3-Componentes-4-Centros (Ugi-4CR), de maneira sequencial e *one-pot*.²¹ Os resultados preliminares estão descritos no

²⁰ Kang, Y. K.; Kim, S. M.; Kim, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11847–11849.

²¹ Da Silva, V. A. F. Síntese de Heterociclos e Compostos Cíclicos Nitrogenados. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, **2018**. Dissertação de mestrado.

Esquema 1.7. A metodologia utilizada nessa síntese baseou-se em condições reacionais já utilizada em outros trabalhos pelo nosso grupo de pesquisa.²²



Esquema 1.7. Proposta de metodologia de síntese de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas feita por nosso grupo de pesquisa.²¹

O desenvolvimento de novas metodologias de síntese de tetraidroquinolinas e o uso dessas estruturas no descobrimento de novos fármacos ainda é um tópico de pesquisa em alta nos dias atuais, dada sua presença em compostos tanto naturais quanto não naturais com relevantes propriedade biológicas. Em especial, a síntese dessa classe de compostos utilizando reações multicomponentes é de grande interesse dos pesquisadores, uma vez que essas reações apresentam economia atômica e alta eficiência de síntese.¹⁰

1.3. Síntese Assimétrica e Organocatálise

O ponto chave de toda síntese orgânica é a eficiência, que pode ser definida como a obtenção de uma molécula-alvo através de blocos de construção prontamente disponíveis em poucas etapas sintéticas, com o menor desperdício

²² Matsuo, B.T. Organocatálise Assimétrica e Sistemas Vinílicos: Adição de 1,3-Oxazolona-2- Tionas a Aldeídos α , β -Insaturados. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, 2017. Dissertação de mestrado.

possível de recursos, reagentes e menor produção de subprodutos.²³ A eficiência pode ser dividida em duas grandes subcategorias: seletividade e economia atômica.

A síntese assimétrica, cujo objetivo é a obtenção de compostos enantiomericamente puros, é a área da síntese orgânica que explora a obtenção de seletividade nas reações desenvolvidas. Esse é um ramo de pesquisa que está em rápida evolução e que vem atraindo atenção dos pesquisadores nas últimas três ou quatro décadas.^{24,25} A exploração da síntese assimétrica se desenvolve em um contexto de necessidade de rotas para obtenção de moléculas bioativas enantiomericamente puras.²⁴ Os enantiômeros de um mesmo medicamento podem apresentar comportamentos distintos nos nossos organismos,²⁶ uma vez que suas interações com o sítio ativo das moléculas ocorrem de maneiras diferentes.²⁷ Isso porque o corpo, tanto humano quanto animal, é quiral. Há casos em que esse comportamento pode ser benéfico, como no do medicamento Methorphan, enquanto para outros compostos um dos enantiômeros é completamente prejudicial para o organismo, como é o caso da talidomida.²⁶ Por essa razão, são crescentes as pesquisas voltadas à síntese assimétrica de compostos bioativos, de forma a suprir essa demanda da sociedade.²⁵

A síntese assimétrica baseia-se em três pilares: biocatálise, catálise metálica e organocatálise.^{28,29} A biocatálise consiste na catálise de reações orgânicas através da utilização de enzimas, visando principalmente a obtenção de compostos quirais que sejam possíveis candidatos a fármacos.³⁰ A utilização da bioinformática e de modelos computacionais permite, nos dias atuais, o

²³ *Transition Metals for Organic Synthesis*, Vol. 1, 2nd Edition. Edited by M. Beller and C. Bolm. Federal Republic of Germany. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. **2004**.

²⁴ Vega-Peñaloza, A.; Paria, S.; Bonchio, M.; Dell'Amico, L.; Companyó, X. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6058-6072.

²⁵ Ahad, A.; Farooqui, M. *Sci. Revs. Chem. Commun.* **2015**, *5*, 3, 93-103.

²⁶ Porta, R.; Benaglia, M.; Puglisi, A. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1, 2-25.

²⁷ Plotkaa, J. M.; Marek, B.; Morrison, C.; Namieśnika, J. *Trends in Analytical Chemistry.* **2014**, *56*, 74-89.

²⁸ Finelli, F. G. G.; Miranda, L. S. M.; Souza, R. O. M. A. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3708-3722.

²⁹ List, B. *Chemical Reviews*, **2007**, *107*, 12, 5413-5415.

³⁰ Wu, S.; Snajdrova, R.; Moore, J. C.; Baldenius, K.; Bornscheuer, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *60*, 88-119.

desenvolvimento da biocatálise através da descoberta de novas variantes de enzimas passíveis de serem utilizadas nos processos biocatalíticos.³¹

A catálise metálica é realizada por complexos de metais de transição, nos quais há um centro metálico ao qual os ligantes quirais se coordenam. A escolha correta do metal de transição e dos ligantes utilizados fornece uma combinação de efeitos estéricos e eletrônicos que podem conduzir a um melhor controle da reatividade e, portanto, da seletividade de reações orgânicas.²³ A catálise metálica foi responsável pelo crescimento expressivo da catálise assimétrica na década de 1960, quando a hidrogenação enantiosseletiva de olefinas catalisada por ródio descoberta por William Knowles levou ao desenvolvimento do famoso processo Monsanto³² – o que, três décadas depois, lhe rendeu o Prêmio Nobel de Química 2001³³, junto aos químicos Ryoji Noyori e K. Barry Sharpless –, atraindo a atenção dos pesquisadores da época e reforçando o potencial do uso de catalisadores quirais na síntese assimétrica.³⁴

O termo *organocatálise* foi cunhado por MacMillan no início dos anos 2000 visando denominar uma forma de catálise que utiliza moléculas orgânicas como catalisadores através de uma metodologia livre de metais. A catálise utilizando moléculas orgânicas já era conhecida a mais de um século³⁵ quando MacMillan cunhou o termo *organocatálise* no início dos anos 2000.³⁶ Os primeiros catalisadores utilizados integravam o *chiral pool*³⁷ – uma coleção de blocos de construção quirais fornecidos em abundância pela natureza –, como açúcares e aminoácidos,^{38,39} como a prolina.⁴⁰ Por muito tempo, no entanto, essa

³¹ Renata, H.; Wang, Z. J.; Arnold, F. H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 11, 3351–3367.

³² Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Commun.* **1968**, 1445–1446.

³³ Press release. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2021. Sun. 22 Aug 2021. <<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2001/press-release/>>

³⁴ Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Nova Iorque: Springer, 2000. 1381 p.

³⁵ Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 8, 2178–2189.

³⁶ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.

³⁷ Brill, Z. G.; Condakes, M. L.; Ting, C. P.; Maimone, T. J. *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 18, 11753–11795.

³⁸ Schneider, J. F.; Ladd, C. L.; Bräse, S. Chapter 5: Proline as an Asymmetric Organocatalyst in Sustainable Catalysis: Without Metals or Other Endangered Elements, Part 1, **2015**, 79–119.

³⁹ Dalko, P. I. *Asymmetric Organocatalysis: A New Stream in Organic Synthesis*. **2007**

técnica foi considerada ineficiente e limitada em escopo,³⁵ até que os primeiros trabalhos de List,⁴¹ Barbas⁴² e MacMillan⁴³ alavancaram esse ramo de pesquisa, consolidando a organocatálise como terceiro pilar da síntese assimétrica.^{28,29} Apesar da “era de ouro”³⁵ da organocatálise ter sido no início dos anos 2000, essa ainda é uma técnica amplamente empregada e com muito potencial a ser explorado, motivo pelo qual ela é o foco deste trabalho.

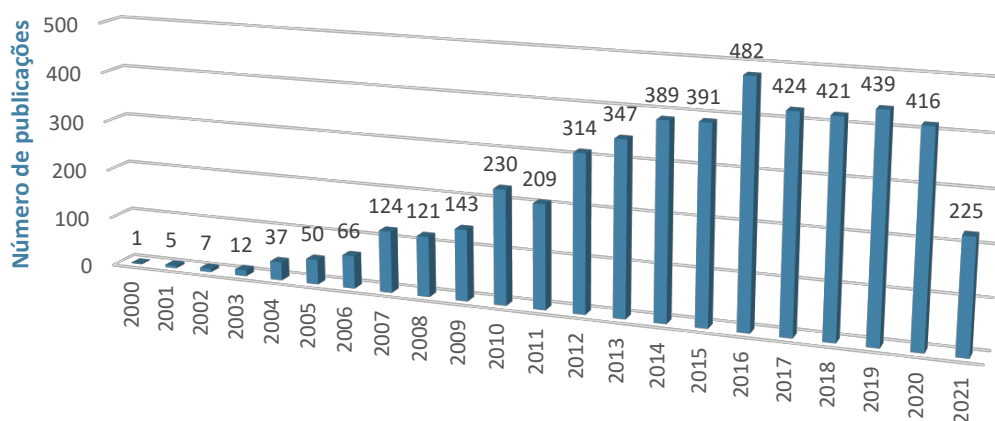


Gráfico 1.2. Número de publicações sobre organocatálise entre 2000-2021, segundo a base de dados do SciFinder®. Palavra-chave: “organocatalysis”. Pesquisa realizada em 04 de julho de 2021.

Esse ramo da síntese assimétrica vem se destacando nos últimos anos devido a vantagens como a robustez, a facilidade no manuseio e a baixa toxicidade. Ainda, a organocatálise é uma metodologia mais sustentável, já que não utiliza metais de transição.²⁸

⁴⁰ a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 12, 1615-1621. (b) Eder, U.; Sauer G.; Wiechert, R. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1971**, *10*, 496-497.

⁴¹ a) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 10, 2395–2396. b) List, B. *Synlett*, **2001**, *11*, 1675–1686.

⁴² a) Ramachary, D. B.; Chowdari, N. S.; Barbas, C. F. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 6743-6746. b) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 580-591. c) Thayumanavan, R.; Tanaka F.; Barbas, C. F. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3541- 3544. 7

⁴³ Mangion, I. K.; Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6722-6724.

Os catalisadores utilizados na organocatálise são denominados organocatalisadores e, assim como as enzimas e os alguns dos complexos metálicos, são quirais. Há diversas vantagens associadas ao seu uso. Os organocatalisadores são estáveis ao ar e à umidade, motivo pelo qual as organocatálises, em geral, não necessitam de atmosfera inerte ou do uso de solventes secos.^{44,45} Além de serem comercialmente disponíveis por um preço menor do que o de catalisadores metálicos, a síntese desses organocatalisadores é acessível. Como desvantagens, os catalisadores são moléculas orgânicas e podem, portanto, ser desativados pelas condições químicas da reação, como presença de ácido ou base, apresentando baixo *turnover* e sendo necessárias altas cargas de catalisador.

A capacidade dos organocatalisadores de interagirem com diferentes tipos de substratos tornam seu uso ainda mais atrativo. A ativação e a enantioindução pode ser realizada de duas formas: covalentemente, como a aminocatálise, ou não covalentemente, por meio de catalisadores de transferência de fase, ou doadores/aceptores de ligações de hidrogênio.⁴⁴ Esse projeto de mestrado teve como foco a utilização da aminocatálise via íon imínio, que será descrita em mais detalhes no próximo tópico.

1.4. Aminocatálise

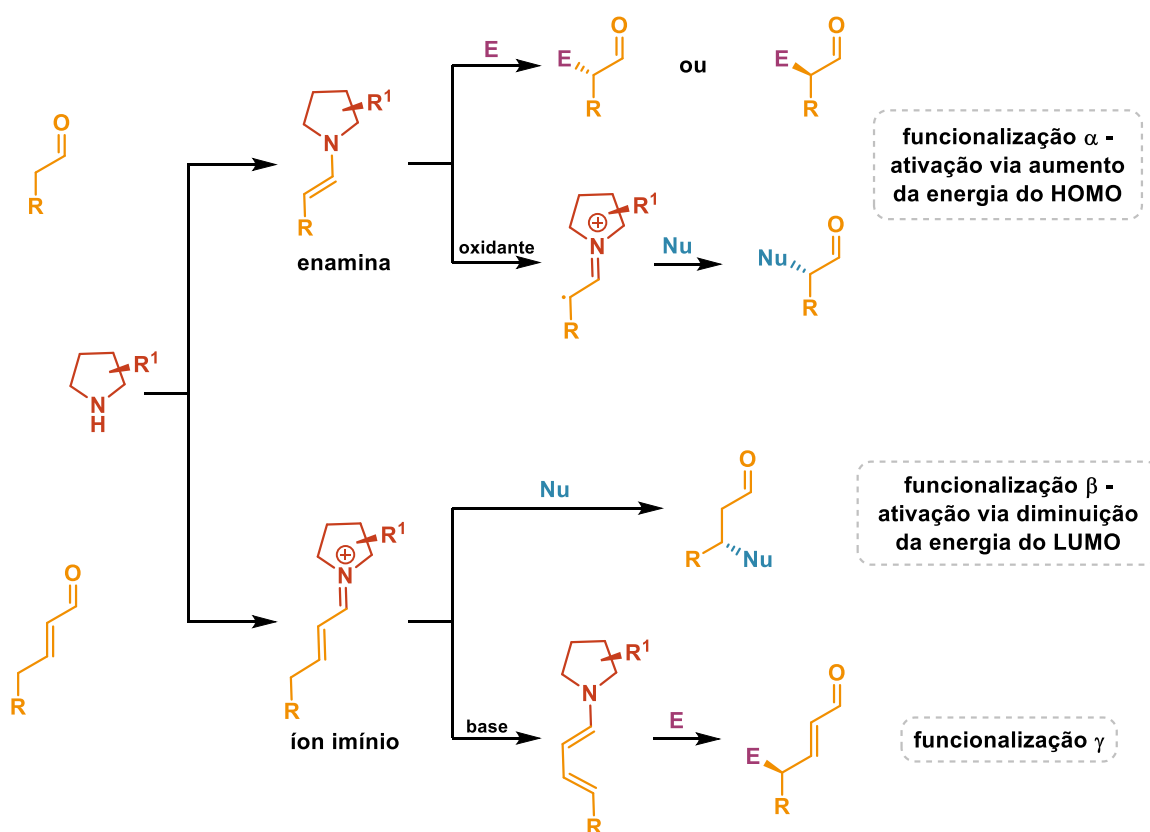
O conceito de aminocatálise foi reportado pela primeira vez no ano 2000 pelo grupo de MacMillan³⁶ e em 2001 por Benjamin List^{41b}. A aminocatálise consiste na catálise de reações orgânicas via aminas, a partir da formação reversível de íons imínio ou de enaminas.⁴⁶

⁴⁴ Gasperi, T.; Orsini, M.; Vetica, F.; Figueiredo, R. M. *Organocatalytic Asymmetric Multicomponent Reactions. Multicomponent Reactions*, **2015**, 16–71.

⁴⁵ Cozzi, F. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1367 – 1390.

⁴⁶ Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel, T.; Gschwend, B.; Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 2, 632–649.

A aminocatálise é utilizada na funcionalização assimétrica de compostos carbonílicos. No **Esquema 1.8** são abordadas de forma geral a ativação via aminocatálise e a funcionalização das posições α , β e γ de aldeídos e de aldeídos α,β -insaturados.⁴⁶ No caso dos aldeídos α,β -insaturados, há dois caminhos possíveis: a inserção de um eletrófilo na posição γ ou a inserção de um nucleófilo na posição β ,⁴⁶ sendo essa última nosso alvo de interesse.

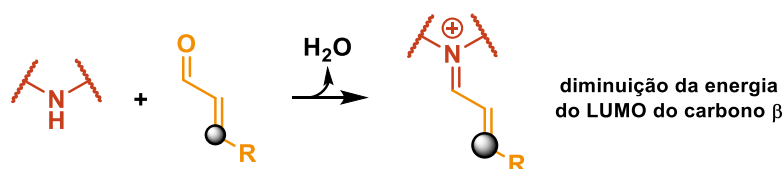


Esquema 1.8. Funcionalizações possíveis de aldeídos e aldeídos α,β -insaturados.⁴⁶

Quando comparada aos outros métodos de ativação de carbonilas, a aminocatálise apresenta uma vantagem: o íon imínio é mais eletrofílico do que os aldeídos e cetonas correspondentes,^{46,47} como mostrado no **Esquema 1.9**. Isso porque a catálise via íon imínio baseia-se na diminuição da energia do LUMO (do inglês, *lowest unoccupied molecular orbital*),⁴⁷ facilitando o ataque de um

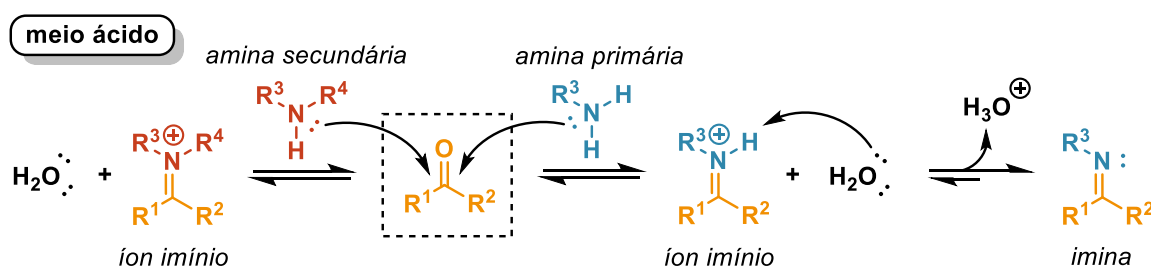
⁴⁷ Erkkila, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416–5470.

nucleófilo na posição β do íon imínio. A eletrofilicidade dos catalisadores é definida pela natureza dos substituintes,⁴⁶ sendo esses os princípios que levamos em conta na escolha do nosso catalisador.



Esquema 1.9. Diminuição da energia do LUMO na catálise via íon imínio.⁴⁷

Dada a possibilidade de se utilizar aminas como catalisadores, o próximo passo era definir quais aminas seriam mais adequadas na catálise. Reações entre carbonilas (aldeídos e cetonas) e aminas primárias, cujos produtos são iminas, já haviam sido reportadas no século XIX, em 1864, por Hugo Schiff.⁴⁸ Para a aminocatálise, no entanto, a formação de iminas não é interessante uma vez que essas são espécies neutras e estáveis. Aminas primárias podem, portanto, ser utilizadas na aminocatálise, sendo as mais adequadas em reações com cetonas, que são mais estericamente impedidas que aldeídos. Já a utilização de aminas secundárias leva apenas à formação de íons imínio, sendo, portanto, as mais adequadas à aminocatálise.⁴⁷ Ambas as situações estão mostradas no **Esquema 1.10**.



Esquema 1.10. Ativação de carbonilas com aminas primárias e secundárias.⁴⁷

⁴⁸ Schiff, H. *Liebigs Ann.* **1864**, *131*, 118-119.

Quanto à escolha da amina que será empregada como catalisador, comumente são utilizados anéis de 5 ou 6 membros contendo a amina, como derivados de prolina, de morfolina e de imidazolidinonas. Os catalisadores mais conhecidos são os de MacMillan,³⁶ de Jørgensen,⁴⁹ de Hayashi⁵⁰ e seus derivados, cujas estruturas são mostradas na **Figura 1.5**. O *design* desses catalisadores é pensado tendo em vista os aminoácidos prontamente disponíveis na natureza, uma vez que esses foram vastamente utilizados nas primeiras metodologias organocatalisadas.⁵¹

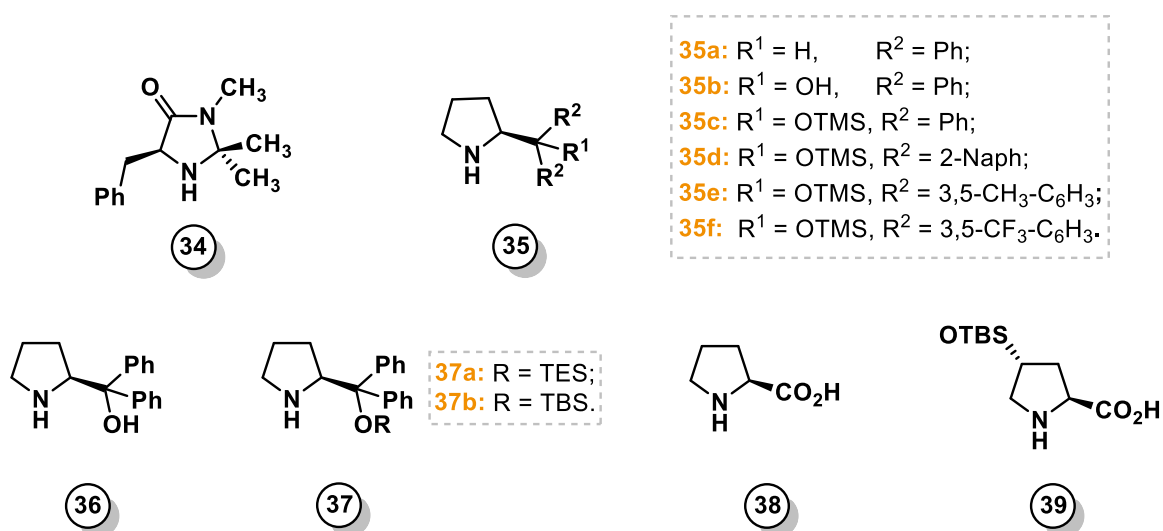


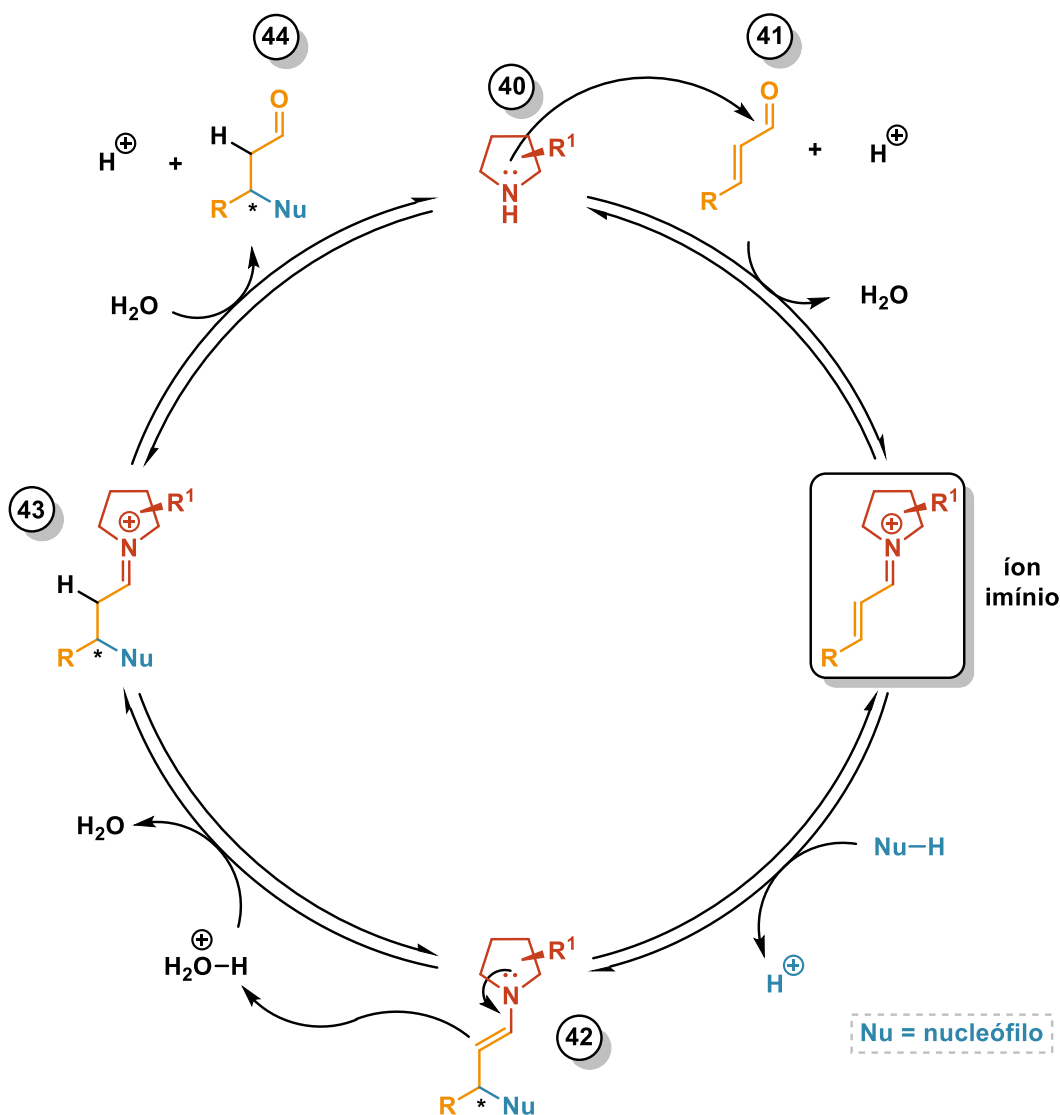
Figura 1.5. Estrutura dos catalisadores mais utilizados na organocatálise.^{46,47}

O mecanismo geral para a catálise via íon imínio está representado no **Esquema 1.11**.

⁴⁹ Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794–797.

⁵⁰ Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212–4215.

⁵¹ Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 12, 5471–5569.



Esquema 1.11. Mecanismo geral para catálise de aldeídos α,β -insaturados com aminas secundárias.⁴⁶

Inicialmente, o catalisador **40**, uma amina secundária, se condensa com o aldeído α,β -insaturado **41**, formando o íon imínio.^{35,52} Observações experimentais indicam que utilizar cocatalisadores, como ácidos, aumentam a velocidade de reação, uma vez que esses podem atuar ativando a carbonila, além de auxiliar na etapa de eliminação da água e, conseqüentemente, na formação do íon imínio.⁴⁶ Como o catalisador utilizado é quiral, pode haver formação de dois isômeros desse íon, E e Z.⁵² A reatividade e estrutura desses isômeros será

⁵² Dinér, P.; Nielsen, M.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1983–1987.

discutida mais adiante. A funcionalização β ocorre, então, através da adição conjugada do nucleófilo ao íon imínio, originando a enamina β -funcionalizada **42**. Essa enamina é protonada, formando um segundo íon imínio **43**. A etapa final consiste na hidrólise do íon imínio,⁴⁶ formando o produto β -substituído⁵³ **44** e reconstituindo tanto o catalisador quanto o cocatalisador.⁴⁶

Quanto aos isômeros do íon imínio, foram realizados estudos tanto computacionais quanto experimentais com a finalidade de determinar a reatividade dos mesmos.⁵² Ambas as estruturas são mostradas na **Figura 1.6**.

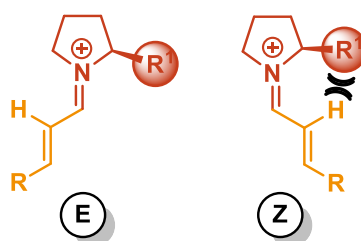
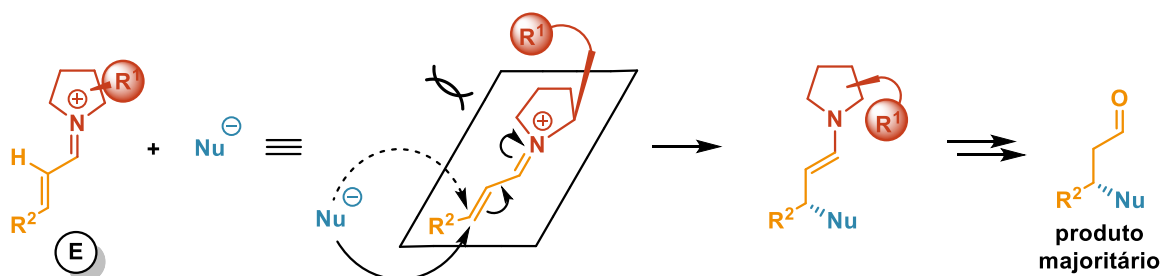


Figura 1.6. Isômeros *E* e *Z* do íon imínio.⁴⁶

A partir dos cálculos realizados, foi possível concluir que a conformação *E* é mais favorável ao íon imínio, visto que ela evita a repulsão estérica entre o hidrogênio do carbono α ao íon imínio e o grupo R^1 do catalisador quiral.⁵² No entanto, a conformação do íon imínio não é a única responsável pela enantiosseletividade observada, sendo necessário observar por qual face o nucleófilo se adiciona, como mostrado no **Esquema 1.12**.⁴⁶



Esquema 1.12. Ataque do nucleófilo no íon imínio.⁴⁶

⁵³ Alza, E.; Sayalero, S.; Kasaplar, P.; Almaşi, D.; Pericàs, M. A. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 11585 – 11595.

Estando a aproximação do nucleófilo pela face de cima impedida pelo grupo R¹ do catalisador, o nucleófilo ataca o íon imínio pela face de baixo, explicando, portanto, a origem do produto majoritário observado.⁴⁶ A determinação das faces *Re* e *Si* depende do grupo R² do íon imínio, enquanto para determinar se é formado majoritariamente o produto R ou S deve-se considerar tanto o grupo R² quanto o nucleófilo que se adiciona.

1.5. Reações de Michael organocatalisadas

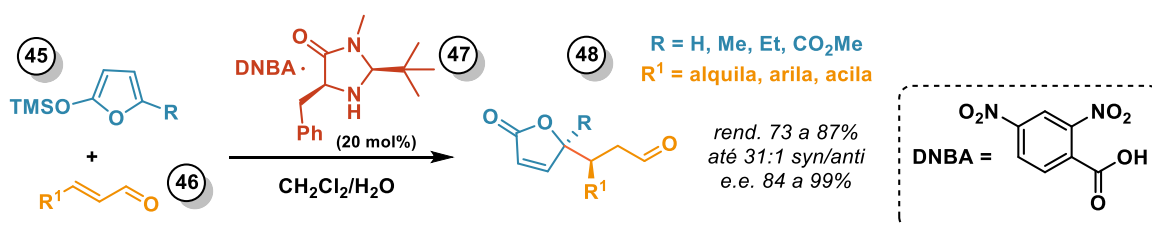
A formação de ligações carbono-carbono é uma importante ferramenta que permite a obtenção de moléculas complexas e de blocos de construção de interesse na síntese orgânica. Dentre as reações mais conhecidas, pode-se citar as reações aldólicas, de alquilação, de acoplamento, a reação de Grignard, Diels-Alder, Wittig, adição de Michael, entre outras.⁵⁴ Em especial, a reação de adição de Michael figura como uma poderosa e versátil ferramenta para formação de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo.⁵⁵ Nessa reação, um doador de Michael (o nucleófilo) se adiciona a um acceptor de Michael (um alceno eletrofílico, como acrilatos ou aldeídos e cetonas α,β -insaturados), através de uma adição conjugada no carbono β do eletrófilo. Como essa é uma reação em equilíbrio e a adição conjugada requer mais energia, a presença de uma espécie que abaixe a energia do estado de transição via catálise, como uma base ou um ácido, desloca o equilíbrio no sentido da formação do produto, favorecendo a adição de Michael. Ainda, o uso de solventes próticos auxiliam nas etapas de transferências de prótons, apesar de seu uso não ser obrigatório.⁵⁴

⁵⁴ Carruthers, W.; Coldham, I. *Modern Methods of Organic Synthesis*, **1971**, 1–104.

⁵⁵ Zhang, Y.; Wang, W. *Catal. Sci. Technol.*, **2012**, 2, 1, 42–53.

Em geral, ácidos de Lewis são utilizados como catalisadores nas reações de Michael. Com o avanço no desenvolvimento de novas rotas para a obtenção de compostos enantiomericamente puros, a organocatálise emerge como uma técnica versátil e poderosa para indução de assimetria nas reações de Michael, permitindo, assim, o desenvolvimento de metodologias que fornecem, de maneira estereocontrolada, variadas classes de compostos com alta diversidade estrutural.^{54,55}

A utilização de aldeídos α,β -insaturados em reações de Michael organocatalisadas tem sido relatada com sucesso na literatura nos últimos anos. A primeira reação de Mukaiyama-Michael organocatalisada e enantiosseletiva foi reportada pelo grupo de MacMillan⁵⁶ em 2003 (**Esquema 1.13**). Através dessa metodologia foi possível a obtenção de sistemas butenolídeos a partir da adição de 2-siloxifuranos a aldeídos α,β -insaturados utilizando imidazolidinonas como organocatalisadores, com rendimentos excelentes e 86 a 97% de excesso enantiomérico.



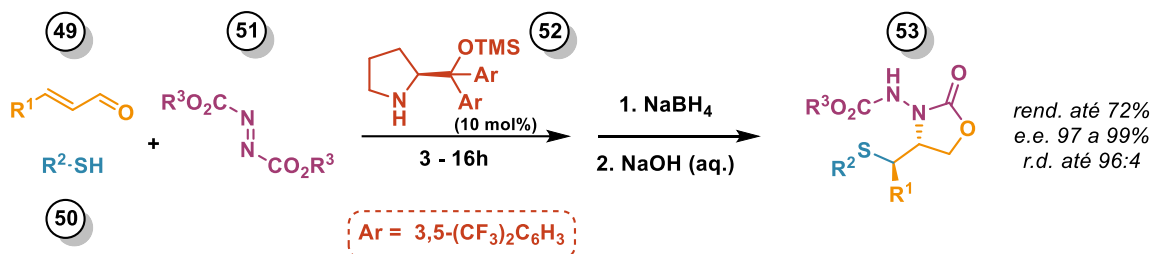
Esquema 1.13. Síntese de sistemas butenolídeos através de uma reação de Mukaiyama-Michael organocatalisada e enantiosseletiva.⁵⁶

Dois anos mais tarde, o grupo de Jørgensen⁵⁷ reportou a síntese de moléculas com dois centros quirais adjacentes e alta variedade estrutural utilizando catalisadores derivados de prolina e tiois como doadores de Michael,

⁵⁶ Brown, S. P.; Goodwin, N. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192–1194.

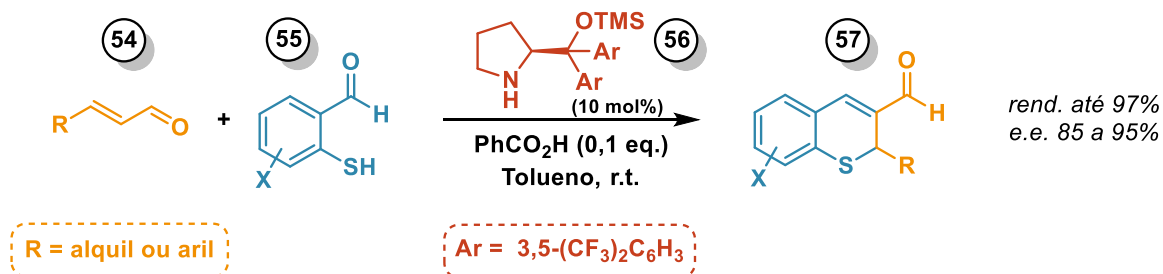
⁵⁷ Marigo, M.; Schulte, T.; Franzén, J.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15710–15711.

com rendimentos de moderados a bons e alta enantiosseletividade (**Esquema 1.14**).



Esquema 1.14. Reação de adição-aminação conjugada organocatalisada seguida de reação multicomponente.⁵⁷

Ainda, a reação de Michael também permite a obtenção de compostos heterociclos. Wang *et al.*⁵⁸ reportou a síntese de tiocromenos através de uma reação *tandem* Michael-aldol através da utilização de aldeídos α,β -insaturados, 2-mercaptobenzaldeídos e catalisador derivado de prolina, com bons rendimentos e enantiosseletividade (**Esquema 1.15**).



Esquema 1.15. Reação *tandem* Michael-aldol organocatalisada e enantiosseletiva para síntese de tiocromenos quirais.⁵⁸

Dessa forma, a reação de adição de Michael organocatalítica se apresenta como uma importante ferramenta para construção de moléculas complexas e de interesse nos campos da síntese e dos fármacos. Apesar de muito estudada, a reação de adição de Michael ainda possui muito potencial para ser

⁵⁸ Wang, W.; Li, H.; Wang, J.; Zu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10354–10355.

explorado, uma vez que novos aceptores e doadores de Michael podem ser descobertos, além da exploração do uso de outras classes de catalisadores.⁵⁹

1.6. Reações Multicomponentes

Em 1994, Ugi, Dömling e Hörl⁶⁰ nomearam as reações *one-pot* nas quais três ou mais reagentes dão origem a um produto que contenha a maioria dos átomos presentes nos materiais de partida: reações multicomponentes (MCR).^{60,61} Essas reações se tornaram uma importante ferramenta para introdução de complexidade e diversidade química, já que com um pequeno conjunto de materiais de partida, além da combinação da MCR com outros tipos de reações, é possível construir uma grande variedade de compostos.^{61,62} Esses compostos podem tanto ser submetidos à avaliação biológica quanto serem utilizados na síntese de polímeros, por isso o interesse na utilização dessa estratégia.

As reações multicomponentes são diversas e diferem nos mecanismos reacionais e nos componentes utilizados.⁶³ A ciclização é uma estratégia bastante utilizada para a funcionalização dessas moléculas e permite a obtenção de heterociclos a partir de compostos comerciais em poucas etapas.⁶² Ainda, realizar variações na estrutura dos materiais de partida utilizados permite alta diversidade estrutural nas moléculas obtidas.⁶⁴

Há diversas vantagens associadas à utilização de reações multicomponentes. É observado um aumento nos rendimentos obtidos quando comparado aos métodos tradicionais de síntese, que necessitam de isolamento e purificação entre uma etapa e outra, apresentando-se como uma alternativa útil

⁵⁹ Malkar, R. S.; Jadhav, A. L.; Yadav, G. D. *Innovative catalysis in Michael addition reactions for C-X bond formation. Molecular Catalysis*, **2020**, *485*, 110814, 1-17.

⁶⁰ Ugi, I.; Dömling, A. e Hörl, W. *Endeavour*, **1994**, *18*, 3, 115.

⁶¹ Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083.

⁶² Sunderhaus, J. D.; Dockendorff, C.; Martin, S. F. *Organic Letters*, **2007** *9*, 21, 4223.

⁶³ Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent reactions*, **2005**, Wiley: Weinheim.

⁶⁴ Dömling, A. *Chemical Reviews*, **2006**, *106*, 1, 17-89.

frente às sínteses em múltiplas etapas sequenciais.⁶⁰ As MCRs apresentam alta economia atômica e alta convergência, uma vez que a maioria dos átomos presentes no material de partida compõem o produto, evitando assim a formação de subprodutos.^{60,61} Ainda, as reações multicomponentes se apresentam compatíveis com o uso de solventes verdes e reagentes não perigosos, como aminas primárias e secundárias, aldeídos, cetonas e ácidos carboxílicos, além da utilização de condições brandas de reação.⁶⁵ Mesmo o uso de isocianetos (isonitrilas) não implica em perda desse status *eco-friendly*, uma vez que, apesar do odor desagradável e pungente desses compostos, o transporte, armazenamento e manuseio das isonitrilas não necessita de precauções especiais. Por fim, seus resíduos são facilmente destruídos com *workup* ácido.⁶⁵ Com todas essas características, as MCRs e, inclusive, as IMCRs (reações multicomponentes baseadas em isonitrilas) apresentam-se como uma metodologia sustentável.

Ademais, apesar de ser *one-pot*, não necessariamente todos os componentes devem ser adicionados de uma só vez no frasco reacional.^{66,67} O pesquisador pode determinar uma sequência de etapas que melhor lhe convenha. É possível, por exemplo, a realização de uma pré-mistura de dois componentes para, após um determinado período de tempo, realizar a adição do terceiro componente.⁶⁷ As reações com uma etapa final irreversível são particularmente favorecidas nesse caso, uma vez que conduzem à formação do produto após uma etapa de equilíbrio.⁶⁶

Há uma vasta quantidade de reações multicomponentes conhecidas, como as reações de Mannich, Hantzsch, Biginelli, Petasis, Strecker, entre outras.⁶⁸ Em particular, uma grande e relevante classe de MCRs são as reações

⁶⁵ Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Green Chem.*, **2014**, 16(6), 2958–2975.

⁶⁶ Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3168-3210.

⁶⁷ Bremner, W. S.; Organ, M. G. *J. Comb. Chem.* **2007**, 9, 14-16.

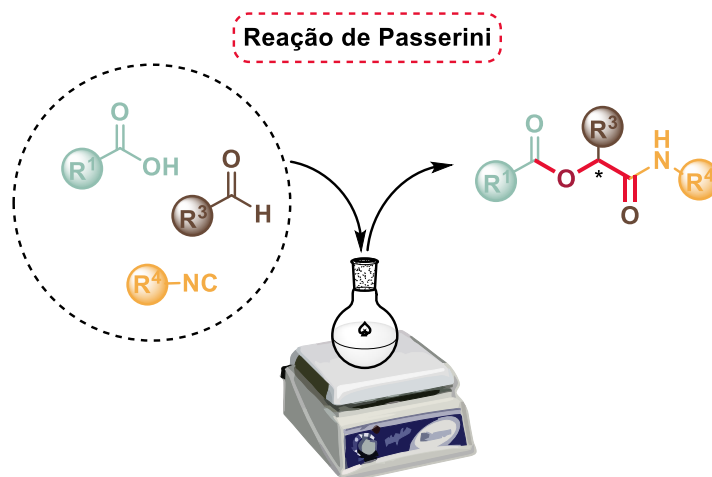
⁶⁸ Alvim, H. G. O.; da Silva Júnior, E. N.; Neto, B. A. D. (2014). *RSC Adv.*, **2014**, 4, 97, 54282–54299.

multicomponentes baseadas em isonitrilas,⁶⁶ que serão abordadas em mais detalhes no próximo tópico.

1.7. IMCRs – A reação de Ugi

As isonitrilas, também conhecidas como isocianetos, são uma classe especial de compostos, uma vez que é a única classe de compostos orgânicos estáveis que possui um carbono divalente, ou seja, um carbono com carga.⁶⁶ Essa característica confere às isonitrilas uma reatividade especial, por isso o interesse em sua utilização.

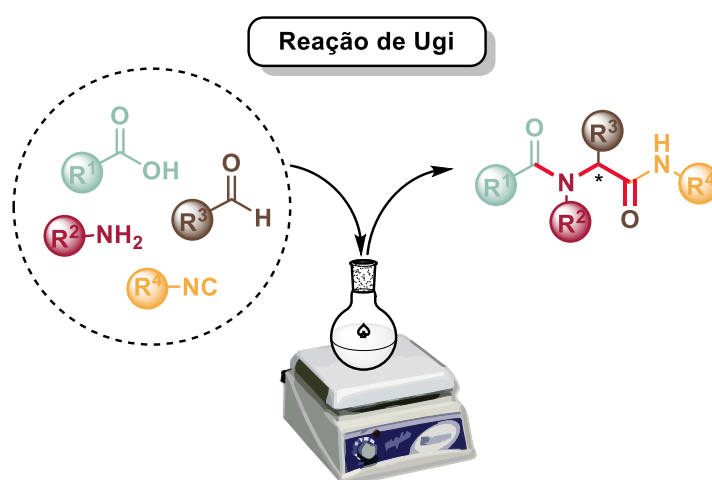
A primeira reação multicomponente utilizando isonitrilas foi descrita por Passerini em 1921 (**Esquema 1.16**).⁶⁹ Os materiais de partida utilizados são um ácido carboxílico, um aldeído e uma isonitrila, portanto, essa reação é conhecida como P-3CR (do inglês, Passerini – *Three Component Reaction*). Geralmente, a reação de Passerini é realizada em altas concentrações e utiliza solventes apróticos.⁶⁹ O uso de solventes apróticos em vez de polares próticos sugere que a reação de Passerini ocorre via mecanismo não-iônico.



Esquema 1.16. Reação de Passerini de 3 componentes.

⁶⁹ a) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.*, **1921**, *51*, 126-129. b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.*, **1921**, *51*, 181-188.

Em 1959, Ugi⁷⁰ descreveu a MCR que ficou conhecida como U-4CR. Essa reação figura como uma evolução (do ponto de vista da complexidade estrutural) da reação de Passerini, uma vez que utiliza os mesmos materiais de partida (um ácido carboxílico, um aldeído e uma isonitrila), além de uma amina como quarto componente (**Esquema 1.17**). Juntas, as reações de Ugi e de Passerini compõem uma classe especial de reações multicomponentes: as IMCRs, reações multicomponentes de isonitrilas.



Esquema 1.17. Componentes típicos de uma U-4CR.

A U-4CR pode ser realizada tanto em solução aquosa quanto em fase sólida e utiliza como solvente álcoois com baixo peso molecular, como metanol, etanol ou trifluoretanol. Também é possível a utilização de solventes polares apróticos ou meio aquoso, no entanto, os solventes próticos são capazes de estabilizar intermediários polares através de ligações de hidrogênio, além de, provavelmente, favorecer a formação da imina e do íon imínio na primeira etapa da reação.⁷¹ A reação procede melhor em altas concentrações de substrato, além de apresentar aumento de rendimento quando é realizada a pré-condensação da

⁷⁰ Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbruckner, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1959**, *71*, 386-388.

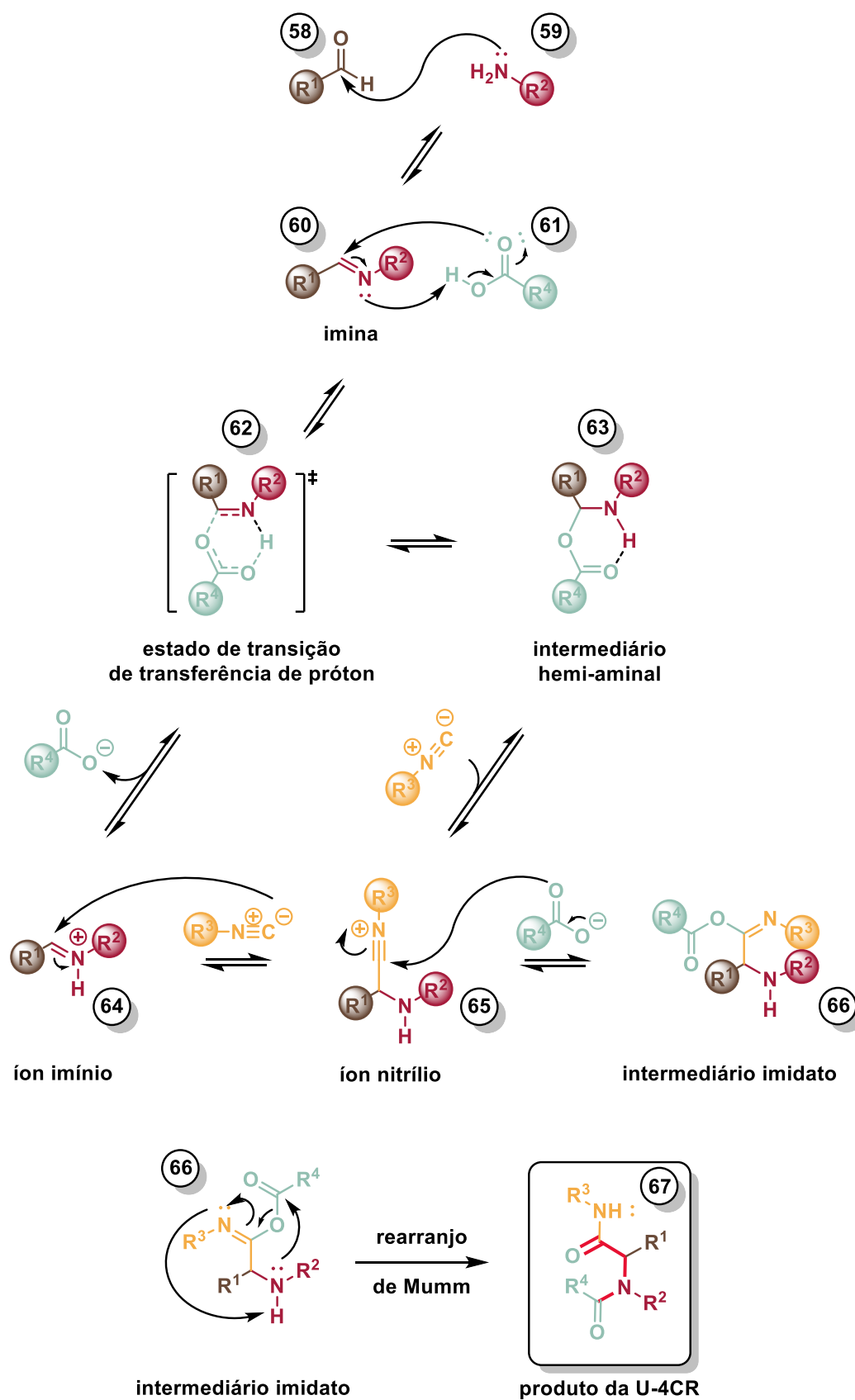
⁷¹ Madej, A.; Paprocki, D.; Koszelewski, D.; Zadło-Dobrowolska, A.; Brzozowska, A.; Walde, P.; Ostaszewski, R. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 33344–33354.

amina com o componente carbonílico. Ainda, o uso de radiação micro-ondas tem implicado em aumento na velocidade desta reação.⁶⁶

Quanto aos mecanismos reacionais, as MCRs geralmente apresentam mais de uma possibilidade de caminho reacional acontecendo ao mesmo tempo.⁶⁸ Apesar de distintos, os caminhos costumam ser convergentes,⁷² ou seja, o mesmo produto é obtido, independente do caminho reacional seguido. Ainda, acredita-se que essas reações aconteçam a partir de uma série de reações bimoleculares,⁷³ uma vez que, segundo a teoria da colisão, a interação simultânea entre 3 espécies é bastante improvável, diminuindo, conseqüentemente, a velocidade da reação. O **Esquema 1.18** descreve dois possíveis caminhos reacionais para a reação de Ugi.

⁷² Rocha, R. O.; Rodrigues, M. O.; Neto, B. A. D. *ACS Omega*, **2020**, *5*, 2, 972–979.

⁷³ Brauch, S.; van Berkelaer, S. S.; Westermann, B. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 4948-4962.



Esquema 1.18. Mecanismo da U-4CR.⁷²

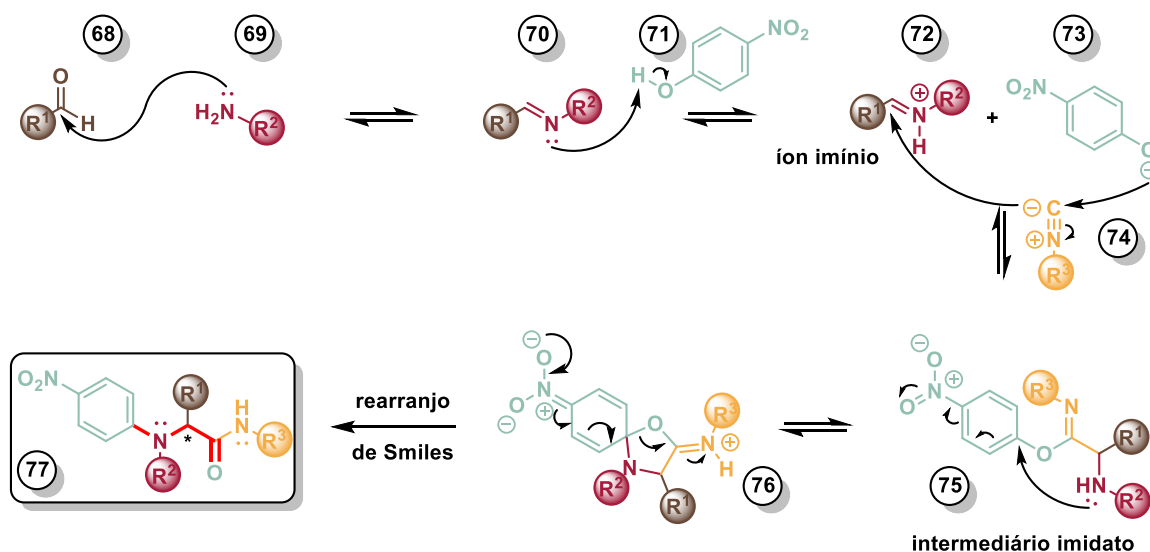
Na primeira etapa da reação, o aldeído **58** se condensa com a amina **59**, formando uma imina **60**.^{66,68,72} Após a protonação da imina pelo ácido **61** presente no meio, dois mecanismos possíveis são aceitos.⁷² No primeiro deles, a partir do estado de transição **62** é obtido o íon imínio **64**, que é mais eletrofílico que a imina, uma vez que a ligação C=N está ativada.⁶⁶ No segundo, há formação de um intermediário hemiaminal **63**. Independente do intermediário formado, a reação converge para formação do intermediário imidato **66** através da adição da isonitrila e do ânion do ácido ao hemiaminal e ao íon imínio. Na etapa final, o imidato sofre um rearranjo de Mumm, no qual ocorre a transferência de um grupo acila (R-C=O), e, assim, é obtido o produto da U-4CR.^{66,68,72} Visando elucidar o mecanismo dessa reação, Neto e colaboradores utilizaram ESI/MS-MS para identificar a formação dos intermediários reacionais.⁷⁴ Com esse estudo foi possível concluir que a proposta mais plausível é a da formação do íon nitrílio a partir do ataque da isonitrila no íon imínio, uma vez que o intermediário hemiaminal não foi observado no experimento.

Dada a aplicabilidade da reação de Ugi, desde sua descoberta foram feitas modificações nessa reação, sendo a mais notória delas a realizada por Kaim *et al.* em 2005, na qual o ácido carboxílico foi substituído por um fenol com um grupo retirador de elétrons.⁷⁵ Essa substituição leva a uma modificação na etapa final da reação de Ugi – o rearranjo de Mumm é substituído por um rearranjo de Smiles, no qual ocorre uma substituição nucleofílica aromática intramolecular⁷⁶ –, motivo pelo qual essa reação ficou conhecida como reação de Ugi-Smiles (**Esquema 1.19**).

⁷⁴ Medeiros, G. A.; da Silva, W. A.; Bataglioni, G. A.; Ferreira, D. A. C.; de Oliveira, H. C. B.; Eberlin, M. N.; Neto, B. A. D. *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 3, 338–340.

⁷⁵ El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 48, 7961–7964.

⁷⁶ Kurti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, **2005**.



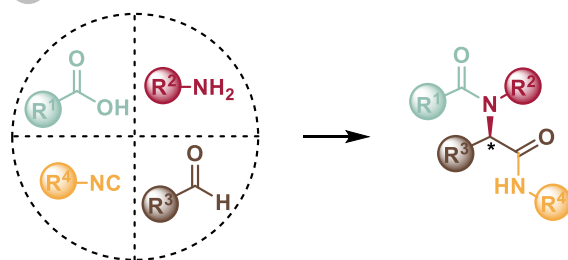
Esquema 1.19. Reação de Ugi-Smiles.⁷⁵

Como mostrado no **Esquema 1.19**, o produto de Ugi gerado pela U-4CR possui um novo estereocentro. Uma das desvantagens bem conhecida das IMCRs é o baixo controle da estereoquímica desse novo estereocentro. Portanto, em geral os produtos obtidos na U-4CR compõem uma mistura racêmica.^{77,78} Nesse sentido, e considerando a necessidade de rotas sintéticas para obtenção de compostos enantiopuros, maneiras de contornar a baixa estereosseletividade da reação de Ugi são bons alvos de pesquisa. Até o momento, há 2 modos de induzir assimetria nas reações de Ugi:⁷⁸ via controle do substrato ou via catálise assimétrica (**Esquema 1.20**).

⁷⁷ Lambruschini, C.; Moni, L.; Banfi, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 25, 3766-3778.

⁷⁸ Zhang, J.; Yu, P.; Li, S.-Y.; Sun, H.; Xiang, S.-H.; Wang, J.; Houk, K. N.; Tan, B. *Science*, **2018**, 361, eaas8707.

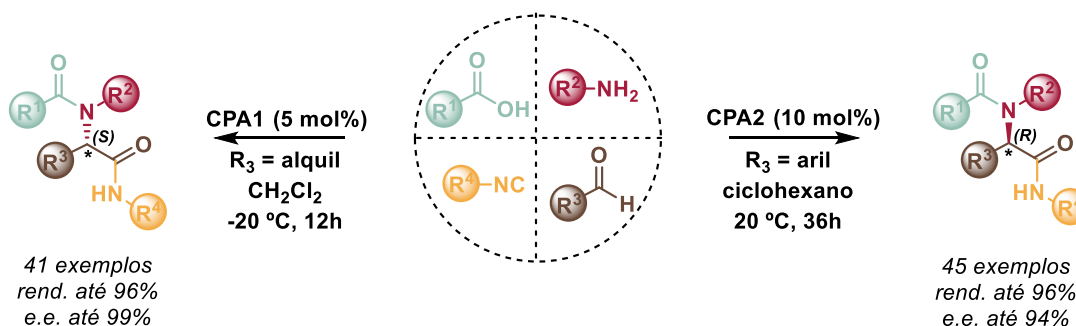
I Controle do Substrato



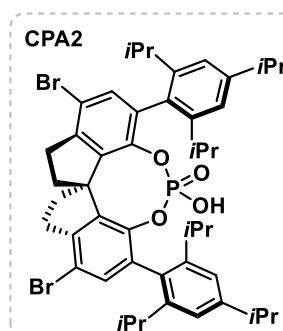
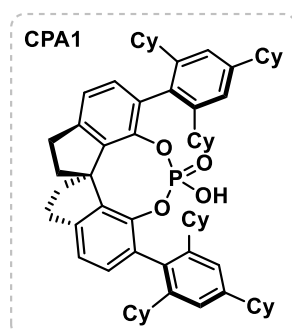
Uso de substratos enantiopuros;
Materiais de partida em quantidade estequiométrica;
Diastereosseletividade de baixa a moderada.

Fontes de quiralidade:

II Catálise Assimétrica



Uso de reagentes comerciais, flexibilidade na escolha do catalisador, diversidade estrutural.

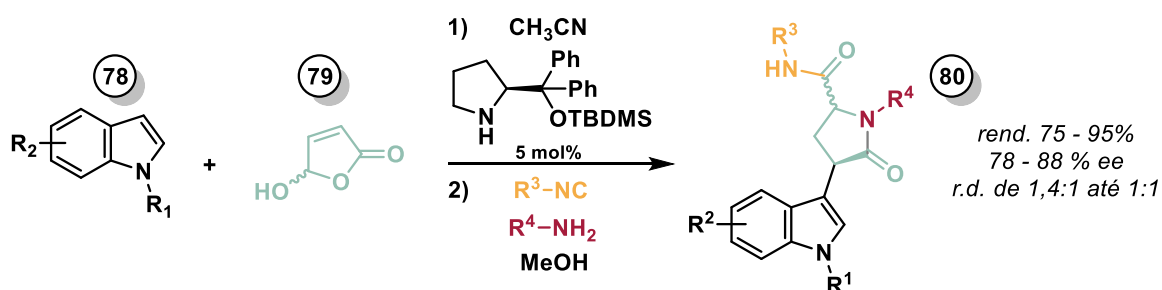


Esquema 1.20. Indução assimétrica nas reações de Ugi.⁷⁸

Em 2018, Zhang et al. reportou a primeira – e única, até o momento – reação de Ugi organocatalisada (**Esquema 1.20, II**).⁷⁸ Foram utilizados um ácido carboxílico, uma amina, uma isonitrila e um aldeído como componentes da reação e ácidos fosfóricos quirais como catalisadores. Com essa metodologia enantiosseletiva foi possível a obtenção de uma biblioteca de 86 compostos com configuração R ou S, com rendimentos de até 96% e até 99% de excesso enantiomérico. Esse método permite o uso de reagentes comerciais, existe uma

flexibilidade na escolha do catalisador e é possível alcançar diversidade estrutural.

Como exemplo de como contornar a baixa estereosseletividade da reação de Ugi a partir do controle do substrato, Riguet reportou a síntese de um intermediário quiral que induziu estereosseletividade no produto final (**Esquema 1.21**).⁷⁹ Nesse estudo, derivados de indóis sofreram uma alquilação de Friedel Crafts enantiosseletiva seguida de uma reação de Ugi-4-centros-3-componentes. Apesar dos bons rendimentos, de 75 a 95%, e dos bons excessos enantioméricos, de 78 a 88%, os produtos obtidos apresentaram baixas razões diastereoisoméricas, de 1,4 pra 1 até 1 pra 1.



Esquema 1.21. Exemplo de controle do substrato na reação de Ugi.⁷⁹

Apesar de muito estudada, a reação de Ugi ainda apresenta muito potencial para ser explorado, dada sua alta aplicabilidade em síntese orgânica, em especial, na busca por novos fármacos com alta diversidade estrutural.⁶⁸

⁷⁹ Riguet, E. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8143–8150.

1.8. A Química Verde no desenvolvimento de metodologias mais sustentáveis

Em 1998, Anastas e Warner formularam os 12 princípios da química verde.⁸⁰ Esses princípios, mostrados na **Figura 1.7**, levam em conta não só a eficiência sintética, como rendimento e número de etapas reacionais, mas também aspectos como a geração de resíduos e o uso de reagentes perigosos.⁶⁵

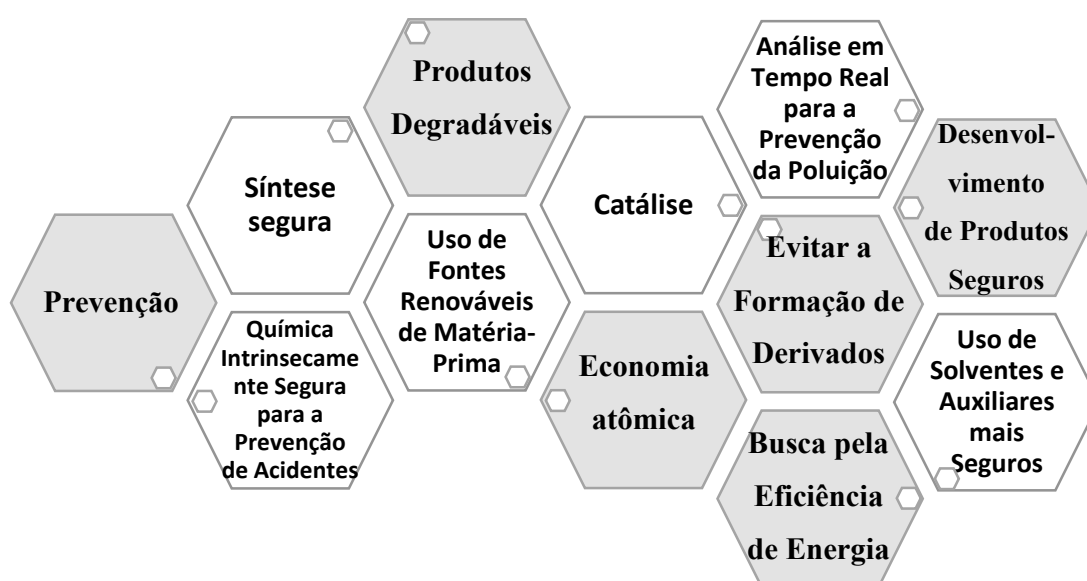


Figura 1.7. Os doze princípios da Química Verde.⁶⁵

Solventes orgânicos são tópicos recorrentes quando se fala sobre Química Verde. Segundo a GlaxoSmithKline (GSK), cerca de 80% da massa total consumida para síntese de um composto farmacêutico refere-se aos solventes utilizados, sem ser considerada a água gasta no processo.⁸¹ Esses números, no entanto, não se referem apenas às etapas reacionais em si, mas

⁸⁰ Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, 1998.

⁸¹ Jiménez-González, C.; Curzons, A. D.; Constable, D. J.; Cunningham, V. L. *The International Journal of Life Cycle Assessment*; Dordrecht; 2004, 9, 2, 114-121.

também à quantidade de intermediários a serem isolados, o que reflete na quantidade de solvente utilizada.⁸² Ainda, os solventes estão associados a uma parte significativa dos problemas de toxicidade de reações químicas e ao gasto de energia desses processos.⁶⁵ Nesse contexto, estratégias como reações multicomponentes e sínteses *one-pot* ganham notoriedade, visto que diminuem a necessidade de isolamento de intermediários.⁸³

Em reações químicas, o solvente tem papel de destaque, podendo influenciar no mecanismo reacional, na velocidade e na seletividade da reação.⁶⁵ No que se refere às etapas da síntese, a escolha do solvente deve levar em conta três fatores principais: suas propriedades, sua fonte e seu descarte.⁸³ Portanto, é preferível o uso de solventes que não sejam inflamáveis nem corrosivos, atentando-se às propriedades como a toxicidade e a periculosidade. Levando em consideração a poluição ao meio-ambiente, ou seja, o descarte do solvente, diversos solventes clorados tiveram seu uso banido.⁸⁴ Nesse contexto, solventes como etanol, um produto natural de baixo custo, biodegradável e derivado da biomassa,^{83,84} surgem como uma interessante alternativa a solventes não ambientalmente amigáveis, como dimetil sulfóxido (DMSO), tolueno e diclorometano. Essa substituição, no entanto, deve levar em consideração a natureza dos solventes em questão (polares, próticos ou não, ou apolares), para que não haja prejuízo na troca realizada.

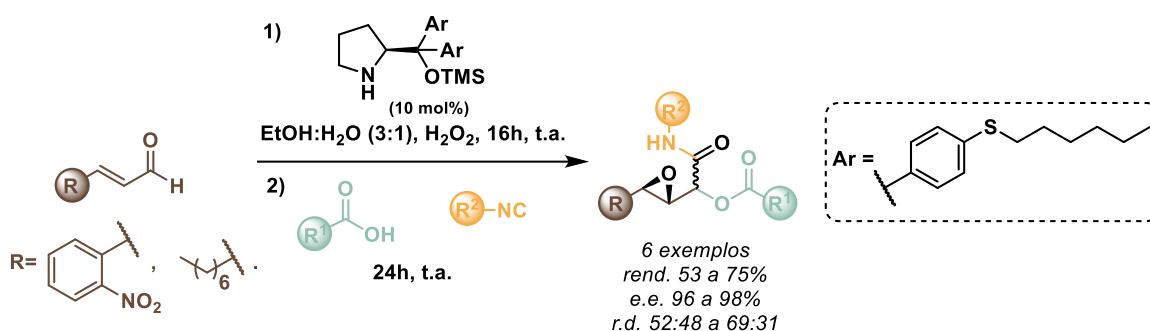
Felizmente, a versatilidade das reações multicomponentes também inclui o uso de solventes verdes, sendo compatíveis com solventes como água, líquidos iônicos, biossolventes e polímeros de polietileno glicol (PEGs). Ainda, características como obtenção de produtos de alto peso molecular, geralmente no estado sólido, facilitam a purificação e isolamento dos mesmos, conferindo às MCRs a característica de reações verdes.⁶⁵

⁸² Curzons, A. D.; Constable, D. J. C.; Mortimera, D. N. Cunningham, V. L. *Green Chemistry*, **2001**, 3, 1, 1–6.

⁸³ Welton, T. *Proc. R. Soc. A*, **2015**, 471, 2183, 1-26.

⁸⁴ Sheldon, R. A. *Green Chem.*, **2005**, 7, 267–278.

Em 2012, nosso grupo de pesquisa reportou a síntese de epóxidos altamente funcionalizados através de organocatálise assimétrica e subsequente reação multicomponente de maneira *one-pot* (**Esquema 1.22**).⁸⁵ Foi utilizado como material de partida aldeídos α,β -insaturados, peróxido de hidrogênio como oxidante e um organocatalisador derivado de prolina. A reação foi conduzida em solventes verdes, numa proporção de etanol:água 3:1.

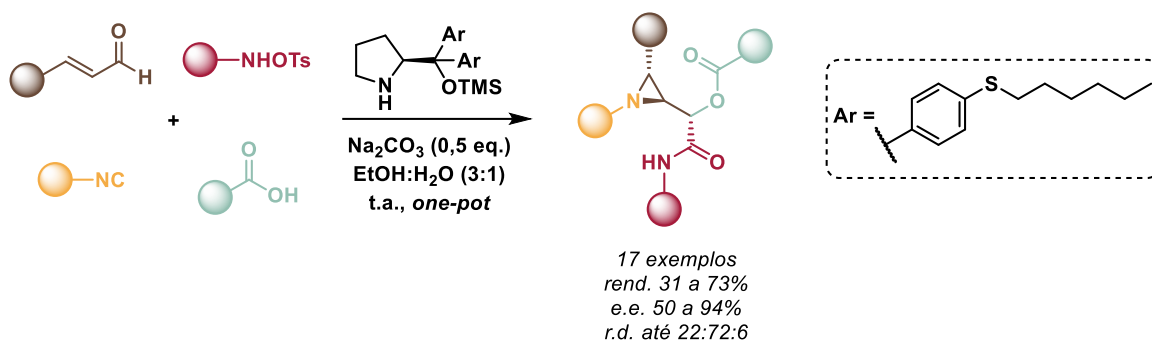


Esquema 1.22. Síntese de epóxidos através de epoxidação organocatalisada assimétrica/Passerini-3CR.⁸⁵

Uma vez reportado que peptidomiméticos contendo aziridina em suas estruturas atuam como potentes inibidores da cisteína protease, o desenvolvimento de metodologias sustentáveis e estereosseletivas para essa classe de compostos tornou-se alvo de interesse dos pesquisadores. Nesse contexto, nosso grupo de pesquisa reportou a síntese assimétrica verde e *one-pot* de 17 aziridinas- α -aciloxicarboxamidas altamente funcionalizadas através de uma organocatálise seguida de uma reação multicomponente (**Esquema 1.23**).⁸⁶ Nesse trabalho também foi utilizada a mistura de solventes verdes etanol:água 3:1, tendo sido obtidos estereosseletividade e rendimentos de bons a moderados (31 a 73%).

⁸⁵ Deobald, A. M.; Corrêa, A. G.; Rivera, D. G.; Paixão, M. W. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 7681-7684.

⁸⁶ dos Santos, D. A.; da Silva, A. R.; Ellena, J.; da Silva, C. C. P.; Paixão, M. W.; Corrêa, A. G. *Synthesis*, **2020**, *52*, 7, 1076-1086.



Esquema 1.23. Aziridinação organocatalisada seguida de reação de Passerini.⁸⁶

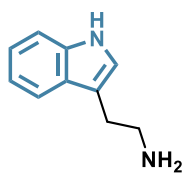
O desenvolvimento de metodologias sustentáveis de síntese já vem sendo explorado no nosso grupo de pesquisa nos últimos anos e continua sendo de nosso interesse, motivo pelo qual nossos trabalhos são desenhados considerando os princípios da Química Verde.

1.9. Indol

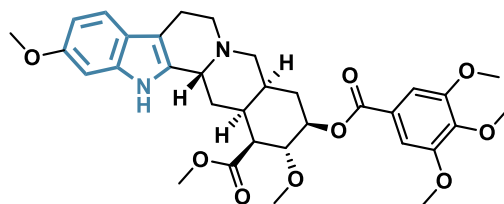
O indol é tido como um dos heterociclos mais promissores no descobrimento de novas drogas, diante da variada atividade biológica e da vasta aplicação na química medicinal de seus derivados. Este composto pode ser encontrado na estrutura de alcaloides e de fármacos comerciais, atuando como antipsicótico, anti-inflamatório, anti-HIV, anticonvulsivante, antidiabético, antimalárico, neurotransmissor, no abaixamento da pressão arterial, contra enxaqueca e em quimioterapia, dentre outras aplicações.⁸⁷ Exemplos selecionados estão mostrados na **Figura 1.8**.

⁸⁷ Thanikachalam, P. V.; Maurya, R. K.; Garg, V.; Monga, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *180*, 562-612.

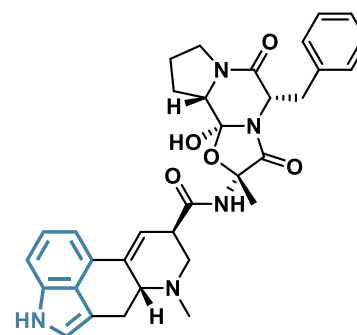
I Indol em alcaloides



Triptamina
neurotransmissor

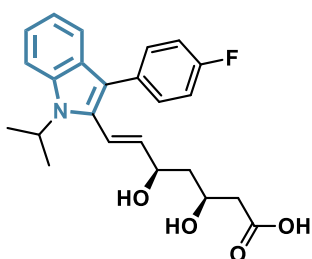


Reserpina
abaixamento da pressão arterial

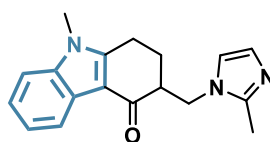


Ergotamine
tratamento de enxaqueca

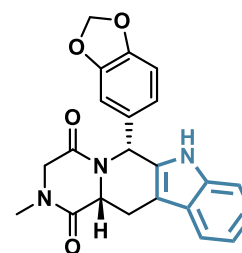
II Indol em fármacos



Fluvastatin
tratamento da hipercolesterolemia e
prevenção de doenças cardiovasculares

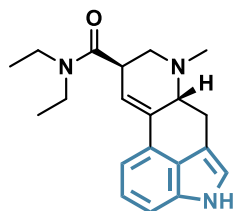


Ondansetron
antiemético

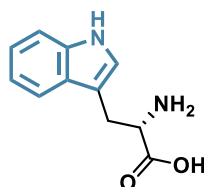


Tadalafil
tratamento da disfunção erétil

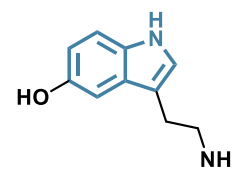
III Outros compostos conhecidos contendo indol em sua estrutura



Dietilamida do ácido lisérgico (LSD)
alucinógeno



Triptofano
aminoácido essencial,
precursor da serotonina



Serotonina
neurotransmissor
(hormônio da felicidade)

Figura 1.8. 1) Indóis em alcaloides. 2) Estruturas de fármacos contendo o indol em sua estrutura. 3) Outros compostos conhecidos contendo indol em sua estrutura.⁸⁷

A síntese e funcionalização de indóis têm sido alvo de interesse dos pesquisadores por muito tempo, o que é facilitado não só pelo indol ser um composto comercial, mas também pela sua alta tolerância a diferentes grupos

funcionais.⁸⁸ Sua estrutura é composta por dois anéis fundidos, sendo, portanto, um composto bicíclico, no qual há diferentes posições passíveis de funcionalização.⁸⁹ Sendo o indol um composto aromático, ele pode sofrer reações de substituição eletrofílica no C3, pode atuar como nucleófilo para obtenção de indóis *N*-substituídos ou, ainda, sofrer reações de cicloadição nas ligações σ C2–N e π C2–C3 (**Figura 1.9**).⁸⁹

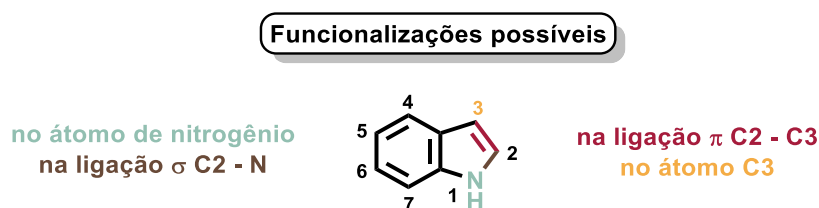


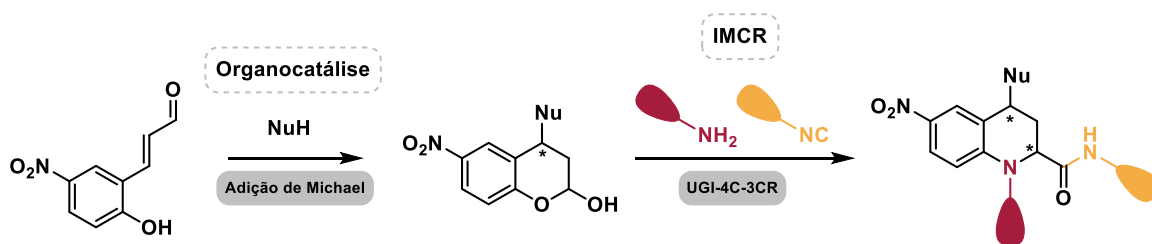
Figura 1.9. Posições passíveis de funcionalização no indol.⁸⁹

Diante da sua notável presença em fármacos, compostos heterocíclicos contendo indol em suas estruturas figuram como interessantes alvos de pesquisa em síntese orgânica.

⁸⁸ Humphrey, G. R.; Kueth, J. T. (2006). *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 7, 2875–2911.

⁸⁹ Mohammadi Ziarani, G.; Moradi, R.; Ahmadi, T.; Lashgari, N. *RSC Advances*, **2018**, *8*, 22, 12069–12103.

2. Objetivos



A partir do desenvolvimento de metodologias sintéticas para obtenção de novos candidatos à fármacos e da alta aplicabilidade da organocatálise e da reação de Ugi na síntese de heterociclos nitrogenados, esse trabalho tem como objetivo geral:

- ✓ Desenvolver uma nova metodologia para o acesso facilitado à síntese de derivados de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas, permitindo melhoria nos rendimentos obtidos e também possibilitando a síntese de moléculas com alta diversidade estrutural e potencial atividade biológica.

Como objetivos específicos, queremos:

- ✓ Explorar metodologias organocatalíticas covalentes com indução assimétrica na funcionalização enantiosseletiva de aldeídos α,β -insaturados;
- ✓ Desenvolver uma metodologia compatível com a obtenção de heterociclos nitrogenados;
- ✓ Explorar a indução assimétrica do substrato (hemiacetais) na reação de Ugi.

3. Resultados e discussão

3.1. Proposta

Como comentado anteriormente, a reação de Ugi forma produtos com um novo estereocentro, tendo como principal desvantagem o baixo controle estereoquímico desse estereocentro formado. A utilização de componentes quirais na reação de Ugi leva, portanto, à formação de diastereoisômeros. Segundo Banfi *et al.*, usar pelo menos um componente quiral em reações diasterosseletivas é, muitas vezes, problemático.⁹⁰ A utilização de isonitrilas e ácidos carboxílicos quirais, por exemplo, forma misturas com razões diastereoisoméricas próximas de 1:1. Por outro lado, o uso de aminas quirais permite a obtenção de boas diasterosseletividades na reação de Ugi.⁹¹

Visando controlar a formação desse estereocentro, as reações multicomponentes são combinadas com outros tipos de reação, no que é conhecido como indução de assimetria via controle do substrato. Nos últimos anos, diversos grupos de pesquisa reportaram a combinação da organocatálise – capaz de gerar compostos enantiomericamente enriquecidos – com as MCRs⁹² – poderosa ferramenta para construção de bibliotecas de compostos com alta complexidade e diversidade estrutural.

Essa indução de assimetria via controle do substrato nas reações multicomponentes, em especial na reação de Ugi, é uma metodologia que vem sendo estudada por nosso grupo de pesquisa nos últimos anos. Nesse sentido, estratégias que visam o controle da estereosseletividade a partir da utilização de

⁹⁰ Caputo, S.; Basso, A.; Moni, L.; Riva, R.; Rocca, V.; Banfi, L. *J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 139–143.

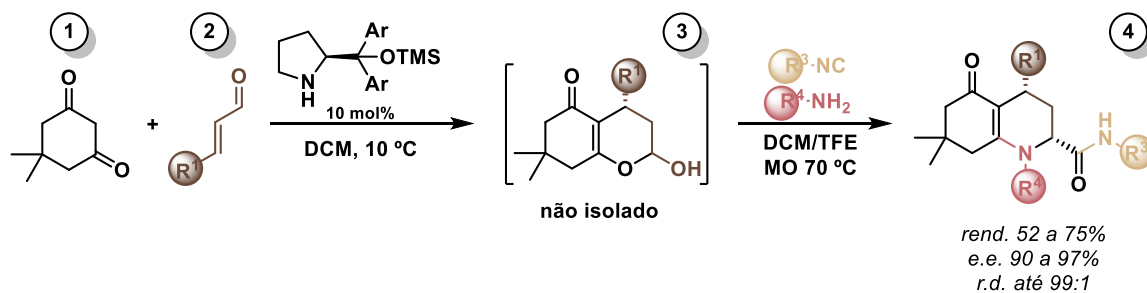
⁹¹ Nenajdenko, V. G.; Gulevich, A. V.; Chernichenko, K. Y.; Sokolova, N. V.; Balenkova, E. S. *Mendeleev Commun.*, **2011**, *21*, 245–246.

⁹² a) Morana, F.; Basso, A.; Riva, R.; Rocca, V.; Banfi, L. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4563–4569. b) Moni, L.; Banfi, L.; Basso, A.; Galatini, A.; Spallarossa, M.; Riva, R. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 339–351. c) Albrecht, L.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8492–8509.

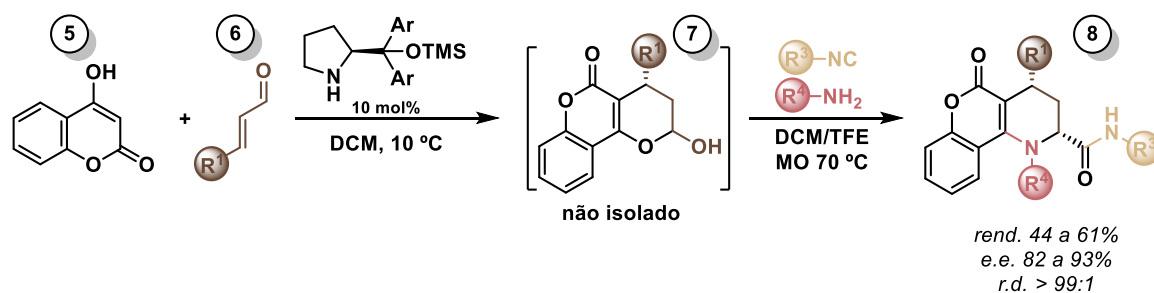
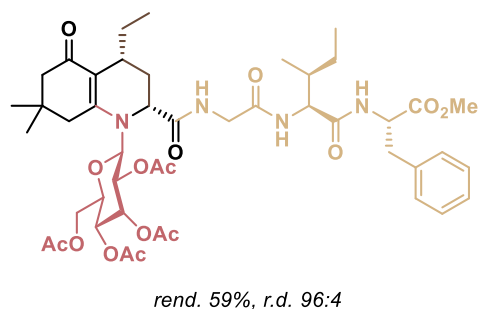
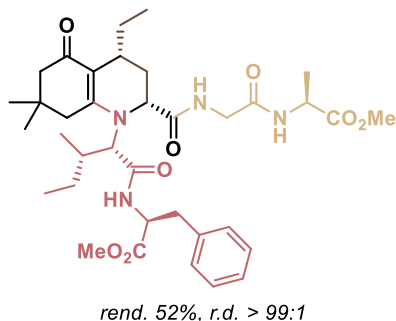
hemiacetais obtidos através de reações organocatalisadas vêm sendo empregadas com sucesso.

Em 2015, foi reportada a síntese *one-pot* de anéis piperidínicos enantiomericamente enriquecidos através de uma combinação entre organocatálise e reação multicomponente (**Esquema 3.1**).⁹³ Na primeira etapa da reação, é realizada uma aminocatálise assimétrica para funcionalização dos aldeídos α,β -insaturados **2** e **6** de forma a obter os hemiacetais **3** e **7**. Esses hemiacetais se apresentam como substratos funcionais, contendo em sua estrutura tanto um aldeído quanto um enol, e figuram como blocos de construção enantiomericamente enriquecidos que podem ser utilizados como substrato na reação de Ugi, permitindo a obtenção de compostos com alta complexidade estrutural. A utilização de hemiacetais permite, portanto, uma indução na diasterosseletividade da reação de Ugi, portanto, essa é uma metodologia estereo- e diasterosseletiva.

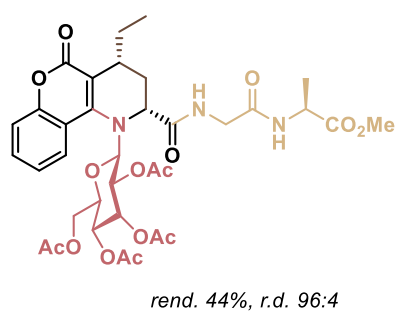
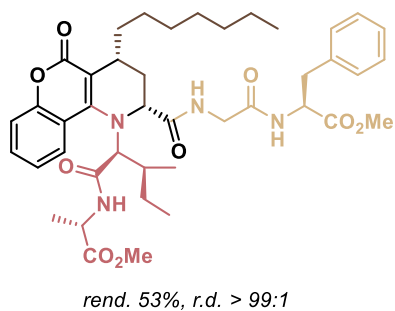
⁹³ Echemenda, R.; de La Torre, A. F.; Monteiro, J. L.; Pila, M.; Corrêa, A. G.; Westermann, B.; Rivera, D. G.; Paixão, M. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1-6.



Exemplos selecionados:



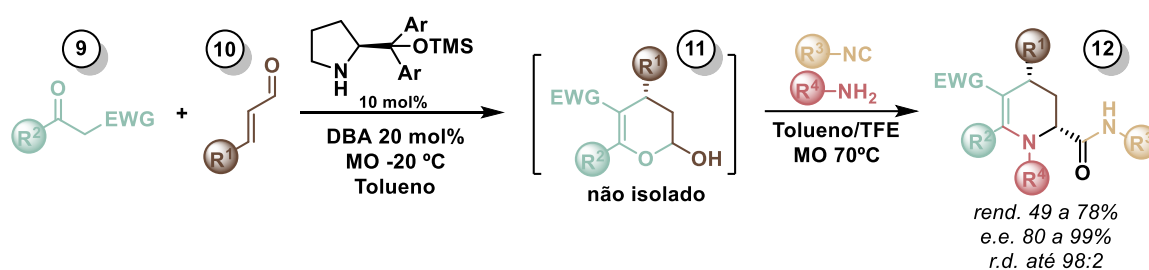
Exemplos selecionados:



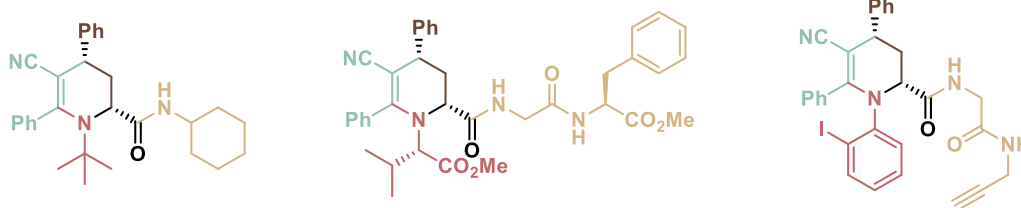
Esquema 3.1. Uso de hemiacetais para obtenção de anéis piperidínicos com altas enantio- e diastereosseletividades.⁹³

Em 2019, nosso grupo de pesquisa utilizou as mesmas estratégias para realizar a síntese enantio- e diastereosseletiva de tetraidropiridinas

(Esquema 3.2).⁹⁴ Foi realizada uma adição conjugada organocatalisada entre a classe de compostos **9** e cinamaldeídos **10** para obtenção do hemiacetal **11**. Na sequência, é realizada a IMCR utilizando aminas alifáticas, aromática ou quirais e isonitrilas. O trifluoroetanol, por ser um solvente polar prótico, é o solvente adequado para a etapa multicomponente, não podendo ser substituído por metanol ou etanol – esses são solventes nucleofílicos que poderiam levar a reações colaterais de adição conjugada.



Exemplos selecionados:

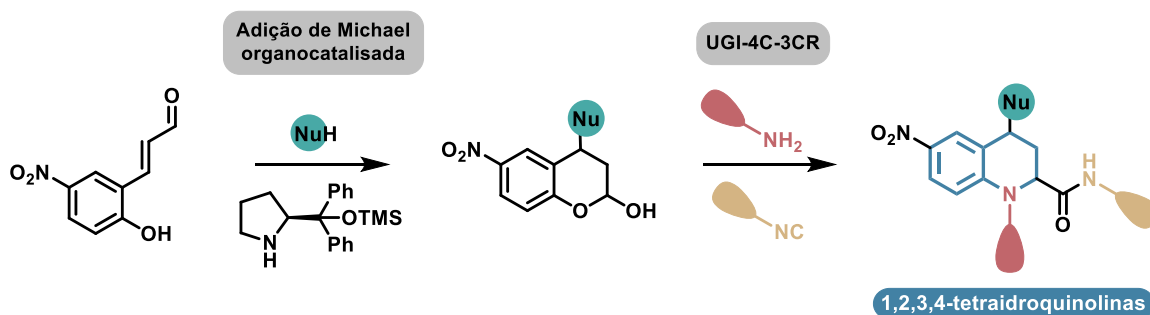


Esquema 3.2. Uso de hemiacetais para obtenção de tetraidropiridinas com altas enantio- e diastereosseletividades.⁹⁴ DBA: ácido 3,5-dinitrobenzoico.

Tendo em vista o sucesso no uso de hemiacetais como substrato enantiomericamente enriquecidos para reações de Ugi obtido por nosso grupo de pesquisa, a metodologia proposta nesse projeto propõe a obtenção de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas com alta diversidade estrutural através de hemiacetais obtidos a partir de uma reação de Michael organocatalisada seguida de uma reação multicomponente U-4C-3CR (Ugi-Smiles-4-Centros-3-Componentes) intramolecular (**Esquema 3.3**). O objetivo é, portanto, aumentar a seletividade

⁹⁴ Echemendía, R.; da Silva, G. P.; Kawamura, M. Y.; de la Torre, A. F.; Corrêa, A. G.; Ferreira, M. A. B.; Rivera, D. G.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.*, **2019**, 55, 286-289. Para mais informações sobre os cálculos de DFT, ver *Electronic Supplementary Information*.

da Ugi-4C-3CR através do uso de um substrato com duas das porções necessárias para a reação de Ugi, visando assim maior controle da diastereosseletividade através de uma abordagem intramolecular.

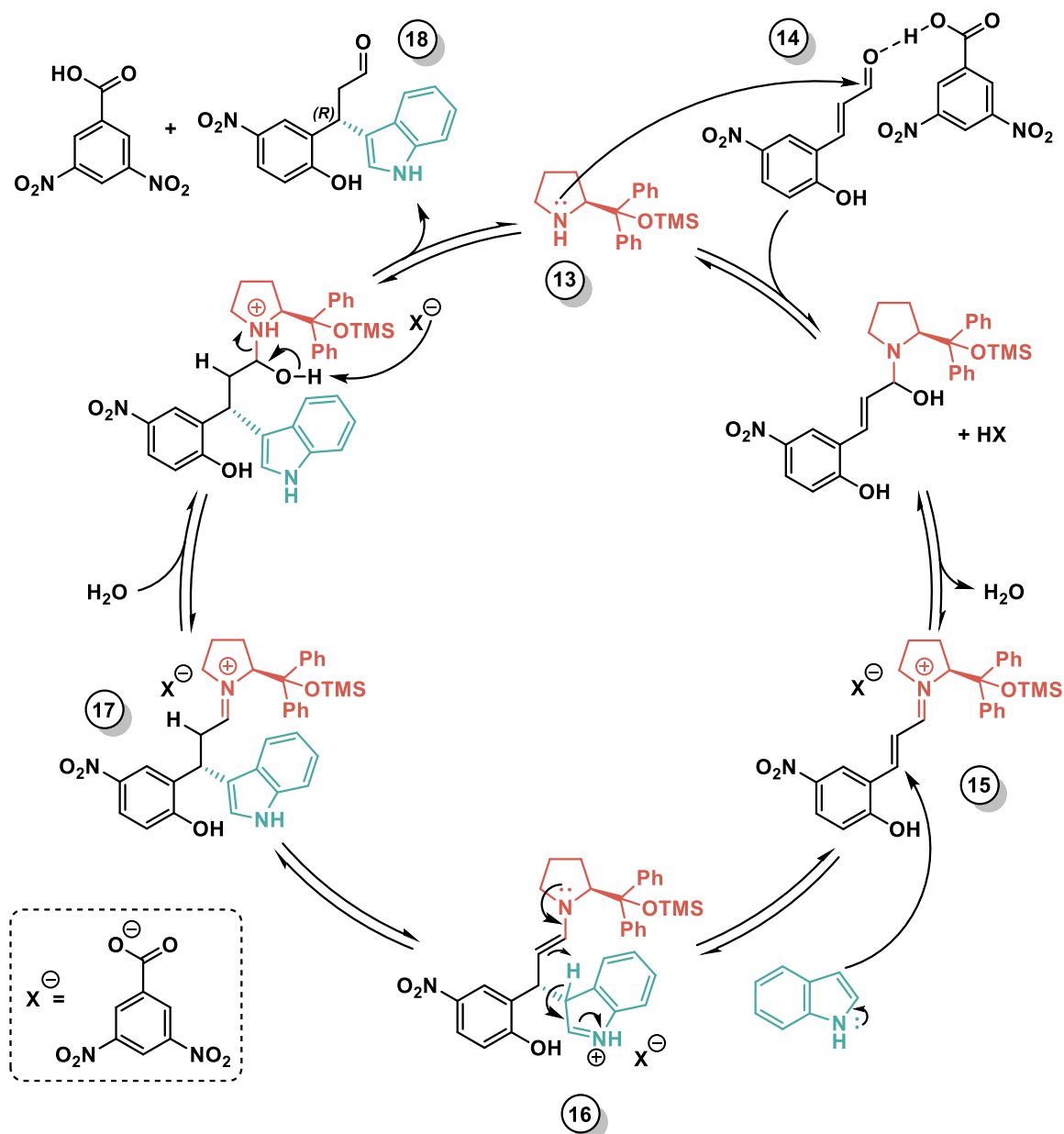


Esquema 3.3. Projeto: obtenção de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas através de uma adição de Michael organocatalisada seguida de uma reação de Ugi-4C-3CR.

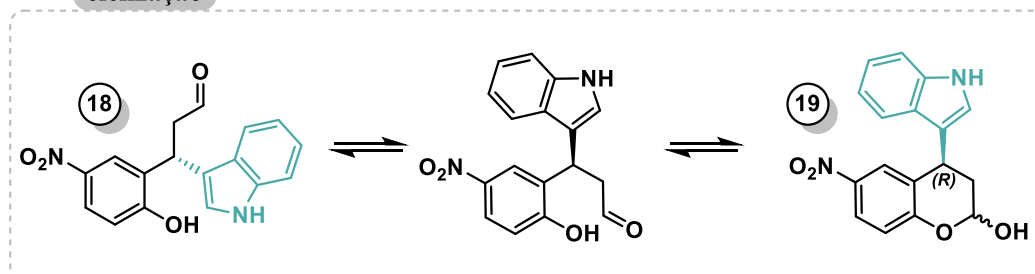
A etapa organocatalisada deve fornecer hemiacetais enantiomericamente enriquecidos que figuram como substratos adequados para a Ugi-4C-3CR. Esses hemiacetais possuem as porções aldeído e ácido em sua estrutura, possibilitando a realização de uma Ugi-4C-3CR intramolecular. Uma vez que essas porções estão ligadas a um anel aromático, é formado um sistema rígido que permite melhor controle estereoquímico dos centros formados quando comparada à versão intermolecular dessa mesma reação.⁹⁵ Essa estratégia visa, portanto, contornar a baixa estereosseletividade observada nas IMCRs através da utilização de reações organocatalisadas com excelentes estereosseletvidades e, ainda, aproveitar-se das vantagens observadas nas reações multicomponentes, como a alta eficiência e a alta diversidade estrutural dos compostos obtidos.

O mecanismo proposto para a etapa organocatalisada está descrito no esquema **Esquema 3.4**.

⁹⁵ a) Yue, Y.; Wang, M.-X.; Wang, D.-X.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9454; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *120*, 9596. b) van Berkel, S. S.; Bögels, B. G. M.; Wijdeven, M. A.; Westermann, B.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *19*, 3543-3559; c) de Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969; d) Ramn, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602-1634; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *117*, 1628-1661.



ciclização

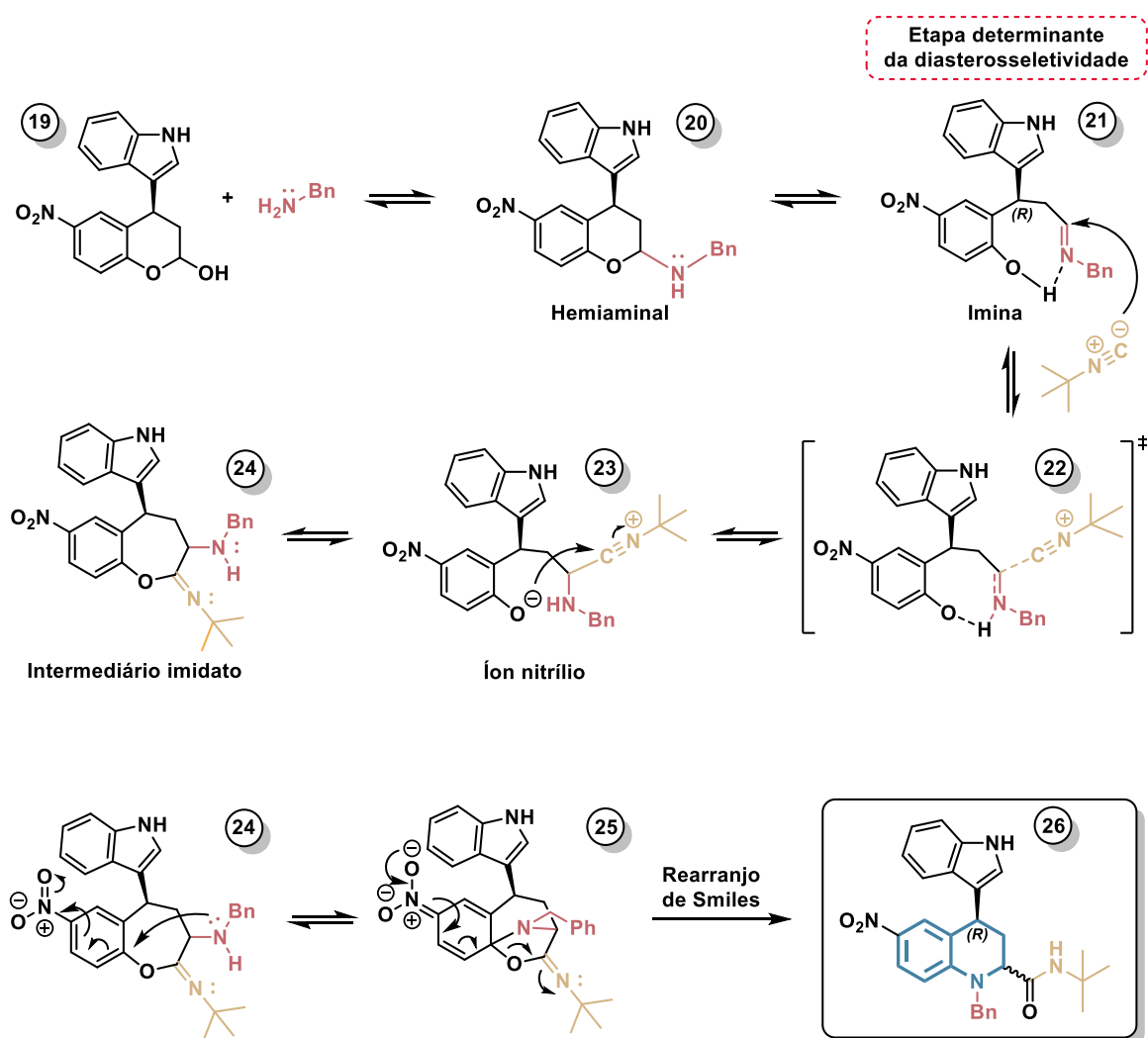


Esquema 3.4. Mecanismo proposto para a adição de Michael organocatalisada.

Na primeira etapa dessa abordagem, a reação organocatalisada, o aldeído α,β -insaturado **14** se condensa com o catalisador **13**, uma amina

secundária, para formar o íon imínio **15**, ao qual o doador de Michael (o indol) se adiciona. A formação do íon imínio provoca uma diminuição da energia do LUMO do carbono β , motivo pelo qual essa é uma adição conjugada. Na sequência, o íon imínio é hidrolisado e obtém-se o aduto de Michael **18**. Devido à presença de uma hidroxila no anel aromático da porção aldeído do composto **18**, esse produto sofre uma ciclização para formar o hemiacetal **19**.

Na sequência, o hemiacetal **19** é utilizado na Ugi-4C-3CR, cujo mecanismo proposto está descrito no **Esquema 3.5**.



Esquema 3.5. Mecanismo proposto para a reação de Ugi-Smiles.

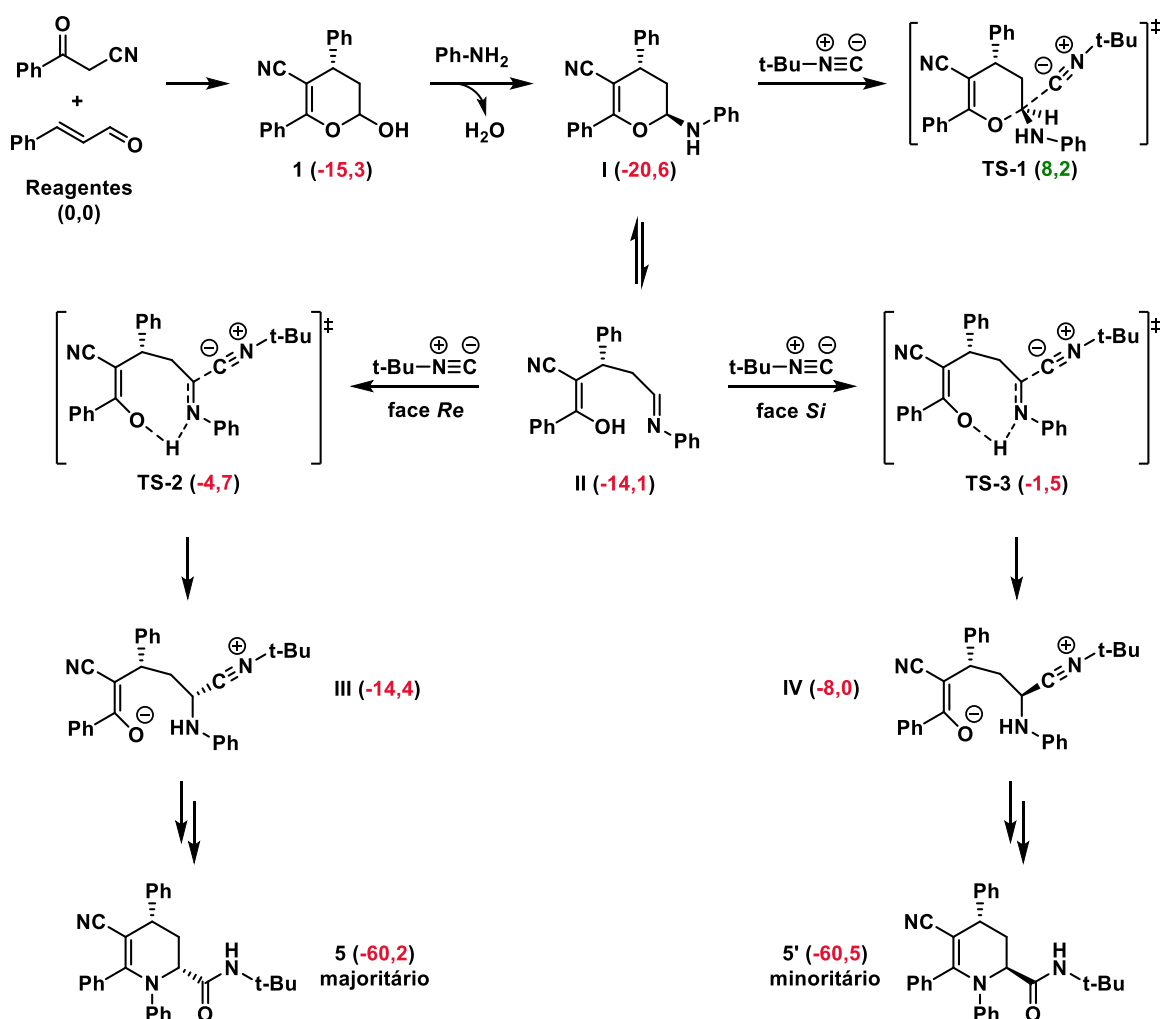
O mecanismo proposto para essa reação baseia-se nos cálculos de DFT realizados anteriormente em um trabalho no nosso grupo de pesquisa.⁹⁴ O

hemiacetal **19** e a amina são pré-misturados de forma que ocorra a condensação e formação do intermediário hemiaminal **20** antes da adição da isonitrila no meio reacional. Nos cálculos de DFT realizados (**Esquema 3.6**), o intermediário hemiaminal **I**, apesar de ser mais estável em energia, leva a um estado de transição **TS-1** de energia muito superior aos estados de transição **TS-2** e **TS-3** formados a partir da imina **II**, por isso, acredita-se que, no trabalho atual, é a imina **21** que sofre o ataque da isonitrila para formação do íon nitrílio **23**. Para que esse ataque ocorra, é essencial que a imina esteja ativada pela ligação de hidrogênio com a hidroxila do fenol (o que é facilitado, nesse caso, pela presença do grupo nitro que, por ser um grupo retirador de elétrons, aumenta a acidez desse hidrogênio), uma vez que iminas são espécies neutras e estáveis. Ainda, tendo em vista que as faces da imina são diferentes devido à presença de um substituinte quiral no carbono β , o ataque da isonitrila ocorre preferencialmente em uma face em detrimento da outra, sendo esse ataque o provável responsável pela diastereosseletividade dessa reação. Nesse sentido, o ataque da isonitrila deve ocorrer pela face oposta à do substituinte (indol), portanto, na face *Si*.

Após formação do íon nitrílio **23** (o primeiro intermediário quiral dessa reação), o fenolato ataca o carbono da porção isonitrila, formando o intermediário imidato **24**. Esse intermediário sofre, então, o rearranjo de Smiles para formar o produto da reação de Ugi-Smiles **26**. A obtenção da tetraidroquinolina **26**, portanto, só é possível após a etapa final irreversível – o rearranjo de Smiles clássico.

Para que esse rearranjo ocorra são necessários alguns pré-requisitos. Esse rearranjo consiste em uma substituição nucleofílica aromática, portanto, é necessário que o material de partida tenha um anel aromático em sua estrutura – motivo pelo qual na reação de Ugi-Smiles o componente ácido carboxílico é substituído por um fenol. Ainda, é necessária a presença de um grupo retirador de elétrons em *orto* ou *para*, cujo objetivo é não só tornar o carbono que sofre a

substituição mais eletrofílico – portanto, mais suscetível ao ataque de um nucleófilo –, como também estabilizar a carga negativa formada nesse ataque, como representado no **Esquema 3.5**, composto **24**. Para que essa estabilização ocorra, o grupo retirador de elétrons deve também ser capaz de conjugar, como é o caso do grupo nitro, uma vez que essa carga negativa é estabilizada por ressonância.



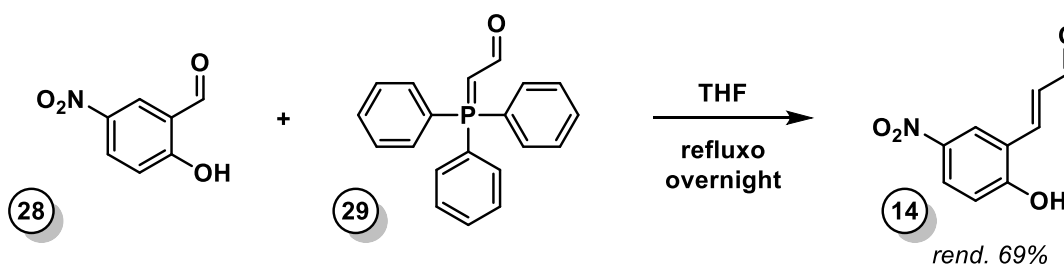
Esquema 3.6. Cálculos de DFT realizados em trabalho anterior de nosso grupo de pesquisa.⁹⁴ Valores de energia correspondem à diferença de energia entre o composto e os reagentes (ΔE , kcal/mol).

Baseando-se nos cálculos de DFT do **Esquema 3.6**, a diastereosseletividade dessa IMCR deve resultar do ataque da isonitrila na imina

21, estando, portanto, intimamente relacionada à conformação da mesma. Ainda, acredita-se que, ao contrário das reações de Ugi clássicas, a estereosseletividade desta reação deve acontecer por um controle cinético em vez de termodinâmico, uma vez que o produto formado majoritariamente **5** é o de mais alta energia.

3.2. Síntese do material de partida

O trabalho foi iniciado com a síntese do aldeído α,β -insaturado que, posteriormente, foi utilizado como material de partida para a organocatálise. Essa síntese consiste em uma reação de Wittig entre o 2-hidroxi-5-nitrobenzaldeído **28** e a fosforana **29** em THF (**Esquema 3.7**), conforme metodologia reportada na literatura.⁹⁶ Dessa forma, foi possível a obtenção do aldeído α,β -insaturado com 69% de rendimento.



Esquema 3.7. Síntese do aldeído α,β -insaturado.

3.3. Síntese do hemiacetal

Após a síntese do material de partida, iniciou-se os estudos acerca da organocatálise, cujo objetivo era a síntese do hemiacetal. Dados os estudos já realizados pelo grupo utilizando como nucleófilo a 4-metil-1,3-oxazolina-2-tiona, elencamos outros possíveis nucleófilo para essa etapa (**Figura 3.1**).

⁹⁶ Lyu, L.; Jin, M.Y.; He, Q.; Xie, H.; Bian Z.; Wang, *J. Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 8088-8091.

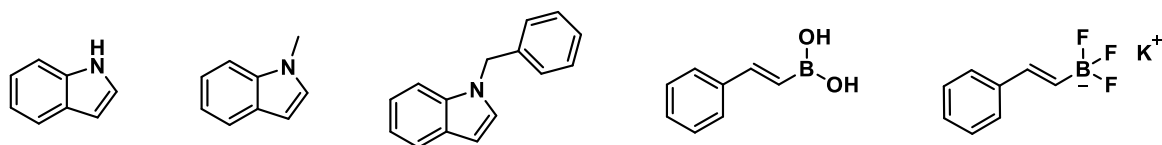
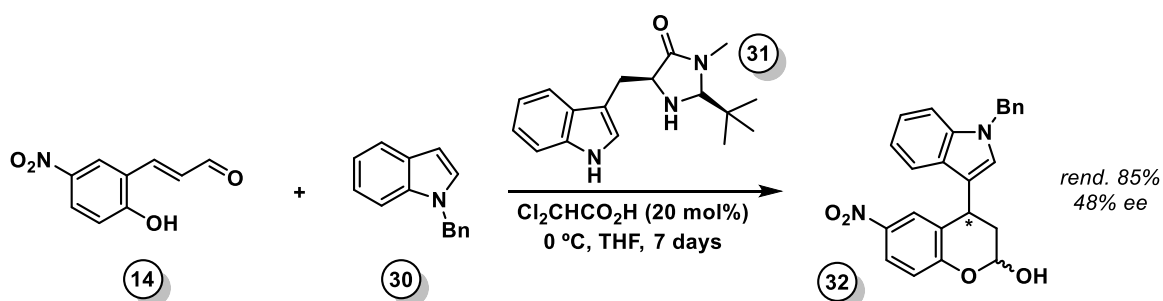


Figura 3.1. Possíveis nucleófilos para a organocatálise.

Foi realizada uma busca na literatura com o objetivo de encontrar condições reacionais adequadas para essa síntese. O único exemplo encontrado com o aldeído α,β -insaturado **14** está descrito no **Esquema 3.8**.⁹⁷



Esquema 3.8. Alquilação de Friedel-Crafts organocatalisada.⁹⁷

O 1*H*-indol foi escolhido como nucleófilo para essa etapa da reação e a otimização da organocatálise foi iniciada. Inicialmente, avaliamos o efeito de cinco catalisadores (**Figura 3.2**) em dois solventes diferentes – etanol (EtOH) e dimetilcarbonato (DMC). De maneira geral, as organocatálises são realizadas em solventes apolares apróticos, porém, a escolha dos solventes para essa otimização se deveu à baixa solubilidade do aldeído **14**. Nesse primeiro momento, nosso objetivo era o de encontrar a combinação que daria o maior excesso enantiomérico (e.e.), portanto, apenas os e.e. foram determinados. Os resultados estão descritos na **Tabela 3.1**.

⁹⁷ Kim, S.-G. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 12, 4163-4164.

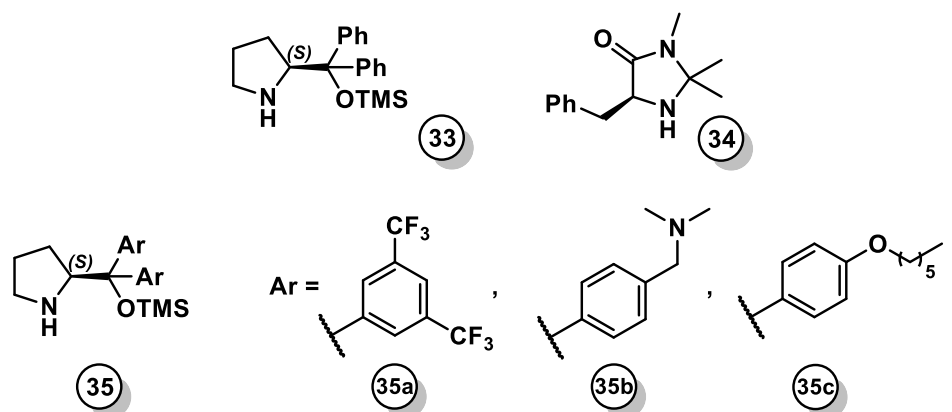
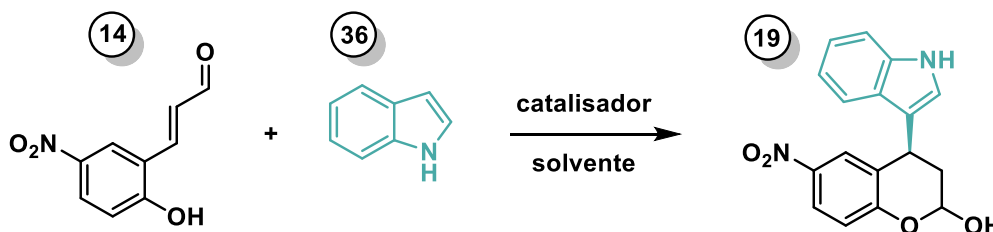


Figura 3.2. Catalisadores utilizados no *screening* de catalisadores.

TABELA 3.1. Estudo de otimização da reação organocatalisada. Análise dos solventes e catalisadores.



Entrada ^a	Solvente	Catalisador	Tempo	e.e. ^b
1	EtOH	33	27h	62%
2	DMC	33	27h	63%
3	EtOH	34	27h	38%
4	DMC	34	27h	3%
5	EtOH	35a	42h	51%
6	DMC	35a	27h	-14% ^c
7	EtOH	35b	96h	28%
8	EtOH	35c	96h	24%

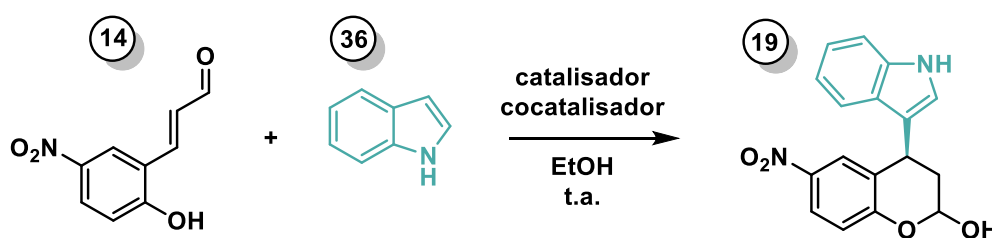
^a Condições reacionais: escala de 0,15 mmol do aldeído α,β -insaturado em 0,35 mL de solvente, empregando 1,2 equivalentes de indol e 0,2 equivalentes de catalisador, temperatura ambiente. ^b Excesso enantiomérico do bruto determinado por UPC²/PDA ($\lambda = 218$ nm). ^c Um valor negativo de e.e. indica a formação do outro enantiômero majoritariamente.

Os melhores resultados foram alcançados utilizando o catalisador **33**. Como os resultados obtidos para esse catalisador são estatisticamente iguais (Tabela 3.1, entradas 1 e 2), optou-se pelo etanol como solvente dessa reação,

uma vez que, de maneira geral, os melhores excessos enantioméricos foram obtidos utilizando esse solvente. Ainda, considerando-se que as MCRs procedem melhor em solventes polares próticos, o etanol aparece como um bom solvente para a reação multicomponente que será realizada a seguir. Portanto, a utilização de etanol na etapa organocatalítica permite, em teoria, que a metodologia completa seja realizada de maneira *one-pot*.

Na segunda etapa da otimização foi analisada a influência do cocatalisador em relação aos diferentes catalisadores (**Tabela 3.2**).

TABELA 3.2. Estudo de otimização da reação organocatalisada. Análise dos cocatalisadores.



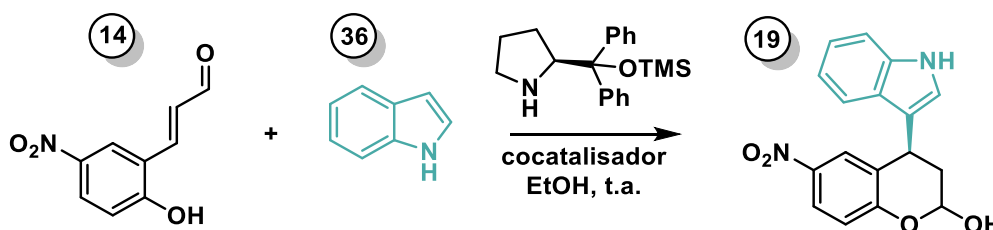
Entrada ^a	Catalisador	Cocatalisador	Tempo	e.e. ^b
1	33	Ácido acético	27h	56%
2	33	Ácido 3,5-dinitrobenzoico	27h	44%
3	33	Ácido trifluoracético	27h	30%
4	33	Trietilamina	27h	65%
5	33	Acetato de sódio	27h	65%
6	34	Ácido acético	27h	32%
7	34	Ácido 3,5-dinitrobenzoico	42h	26%
8	34	Ácido trifluoracético	27h	36%
9	34	Trietilamina	27h	-16%
10	34	Acetato de sódio	27h	18%
11	35a	Ácido acético	42h	55%
12	35a	Ácido 3,5-dinitrobenzoico	26h	50%
13	35a	Ácido trifluoracético	42h	56%
14	35a	Trietilamina	42h	57%

15	35a	Acetato de sódio	42h	65%
----	-----	------------------	-----	-----

^a Condições reacionais: escala de 0,15 mmol do aldeído α,β -insaturado em 0,35 mL de etanol como solvente, empregando 1,2 equivalentes de indol, 0,2 equivalentes de catalisador e 0,2 equivalentes do aditivo. ^b Excesso enantiomérico do bruto da reação determinado por UPC²/PDA ($\lambda = 218$ nm).

Não foi observada grande melhoria nos excessos enantioméricos ao se utilizar cocatalisadores, porém, diante dos resultados obtidos com o acetato de sódio, foram testadas duas outras bases inorgânicas e uma alteração na proporção de catalisador/cocatalisador (**Tabela 3.3**).

TABELA 3.3. Estudo de otimização da reação organocatalisada. Análise da estequiometria catalisador/cocatalisador e de outras bases inorgânicas como cocatalisadores.

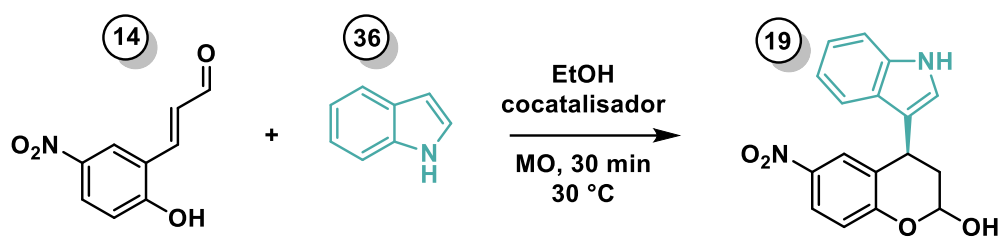


Entrada ^a	Cocatalisador	e.e. ^b
1	Carbonato de potássio	47%
2	Bicarbonato de potássio	61%
3	Acetato de sódio ^c	65%
4	Acetato de sódio ^d	63%

^a Condições reacionais: escala de 0,15 mmol do aldeído α,β -insaturado em 0,35 mL de etanol solvente, empregando 1,2 equivalentes de indol, 0,2 equivalentes de catalisador e 0,2 equivalentes do aditivo. Tempo de reação: 38h. ^b Excesso enantiomérico do bruto da reação determinado por UPC²/PDA ($\lambda = 218$ nm). ^c Carga de catalisador: 10 mol%. Carga de cocatalisador: 20 mol%. ^d Carga de catalisador: 10 mol%. Carga de cocatalisador: 10 mol%.

Como não foram obtidos excessos enantioméricos maiores que 65%, testamos a reação utilizando micro-ondas (**Tabela 3.4**), conforme já reportado por nosso grupo de pesquisa,⁹⁴ o que não trouxe resultados satisfatórios.

TABELA 3.4. Estudo de otimização da reação organocatalisada. Organocatálise em micro-ondas.

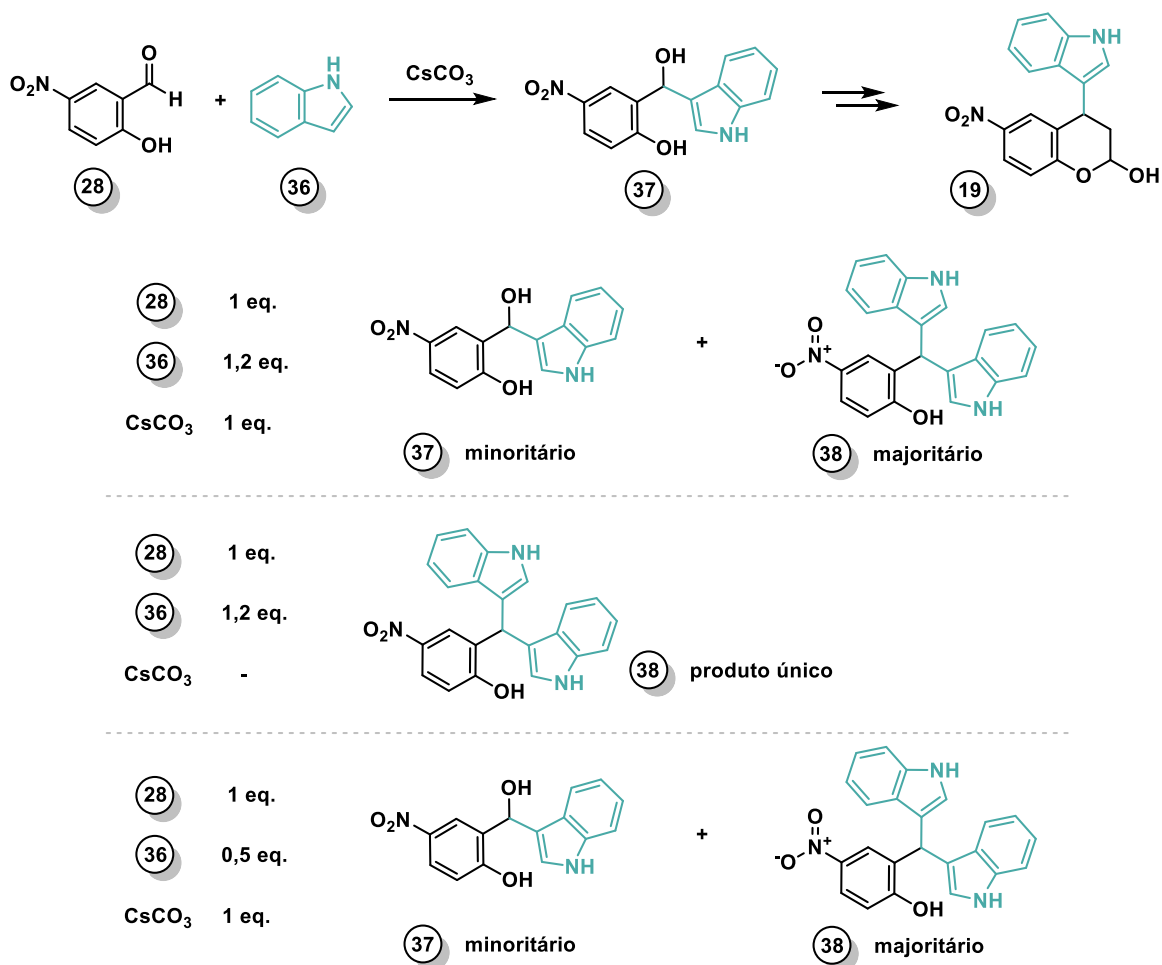


Entrada	Catalisador	Cocatalisador	e.e. ^c
1 ^{a,b}	33	Acetato de sódio	51%
2 ^a	35a	Ácido 3,5-dinitrobenzoico	33%

^a Condições reacionais: escala de 0,15 mmol em 0,35 mL de etanol solvente, empregando 1,2 equivalentes de indol, 0,02 equivalentes de catalisador e 0,2 equivalentes do aditivo. ^b Carga de catalisador: 10 mol%. Carga de cocatalisador: 10 mol%. ^c Excesso enantiomérico do bruto da reação determinado por UPC²/PDA ($\lambda = 218$ nm).

Diante do insucesso nos resultados obtidos, dois caminhos distintos foram pensados para resolver esse problema. O primeiro deles consistiu em buscar novas metodologias para se alcançar o mesmo núcleo hemiacetal (**Esquema 3.9**). Conforme metodologia descrita na literatura,⁹⁸ tentou-se sintetizar o intermediário **37**. Na primeira tentativa, utilizando 1,2 equivalentes de indol e 1 equivalente de CsCO₃ como base, obteve-se uma mistura dos produtos **37** e **38**. Pensando na hipótese de que a base poderia auxiliar na formação do produto com dois indóis, testou-se, portanto, não utilizar CsCO₃. Não se obteve sucesso, uma vez que apenas o produto com dois indóis foi observado. Por fim, o indol foi utilizado como reagente limitante, o que resultou numa mistura dos produtos obtidos, como da primeira vez. Essa tentativa foi, portanto, descartada.

⁹⁸ Zhuo, M.-H.; Jiang, Y.-J.; Fan, Y.-S.; Gao, Y.; Liu, S.; Zhang, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1096–1099.



Esquema 3.9. Tentativa de uma nova metodologia visando a obtenção do mesmo núcleo hemiacetal.⁹⁸

O segundo caminho consistiu em uma busca na literatura por outros catalisadores que poderiam ser utilizados para obter melhores excessos enantioméricos. Para nosso deleite, nessa busca descobrimos que nosso próprio material de partida poderia estar interferindo na seletividade da reação.

Em 2012, os grupos das professoras Zeitler e Gschwind publicaram um estudo sobre a velocidade de quebra da ligação O-TMS (oxigênio-trimetilsilil) em catalisadores de diarilprolinol silil éter (**Figura 3.3**).⁹⁹ Como *background* desse estudo, os autores notaram que, apesar da vasta aplicação dos catalisadores de diarilprolinol silil éter, as condições reacionais do meio podem

⁹⁹ Haindl, M. H.; Schmid, M. B.; Zeitler, K. Gschwind, R. M. *RSC Adv.*, **2012**, *2*, 5941–5943.

ocasionar a quebra da ligação O-TMS, levando à formação do diarilprolinol correspondente. Como reportado por Hayashi e Seebach em 2014,¹⁰⁰ o aumento do grupo silano nesses catalisadores é responsável pela melhor enantiosseletividade observada em adições conjugadas via ativação via íon imínio. Ainda, a formação do diarilprolinol correspondente pode levar à formação de oxazolidinas em reações com aldeídos, diminuindo, portanto, a quantidade de íons imínio/enamina disponível.¹⁰¹ Considerando que essas organocatálises, em geral, ocorrem em grandes tempos de reação (>24h), a clivagem da ligação O-TMS e consequente desativação do catalisador é um fator que deve ser levado em consideração na escolha do sistema reacional.²⁴

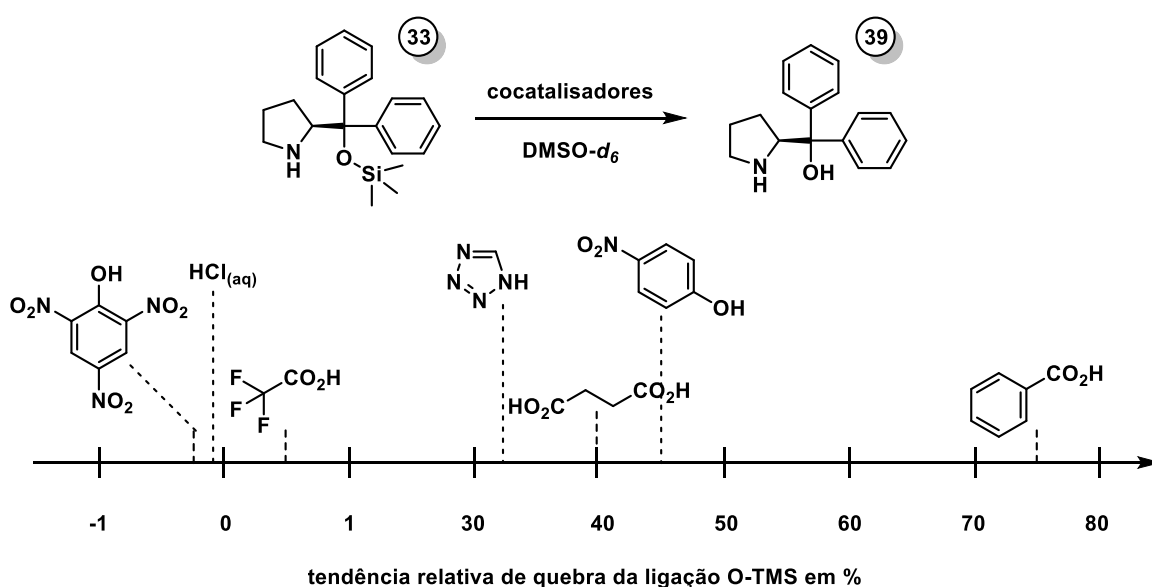


Figura 3.3. Quebra da ligação O-TMS de catalisadores de difenilprolinolsilil éter por diferentes cocatalisadores em $\text{DMSO-}d_6$.²⁴

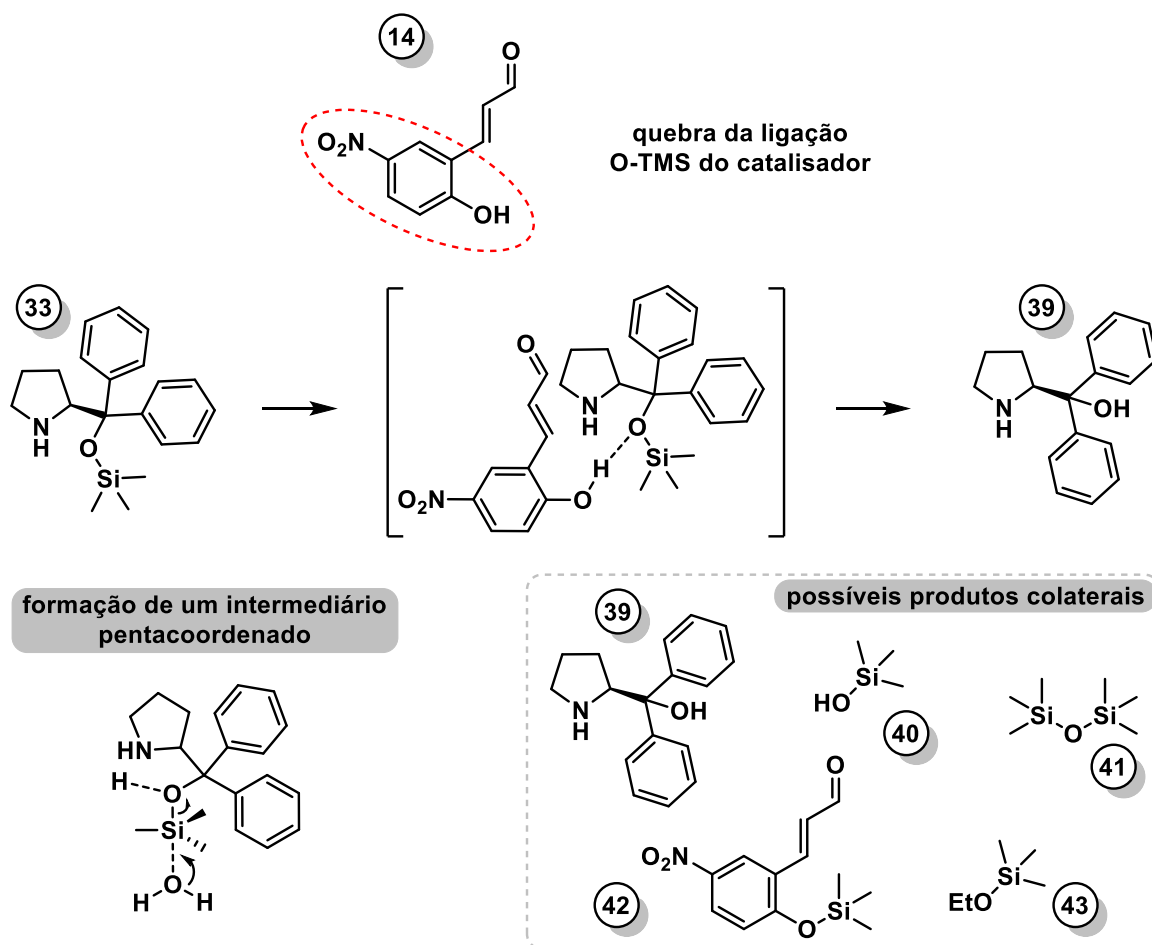
Nesse sentido, o ácido benzoico, um cocatalisador bastante utilizado na aminocatálise, diminui a quantidade do catalisador **33** de 84% para menos de 10% em 6h, figurando, portanto, como o maior desativador do

¹⁰⁰ Hayashi, Y.; Okamura, D.; Yamazaki, T.; Ameda, Y.; Gotoh, H.; Tsuzuki, S.; Seebach, D. *Chemistry - A European Journal*, **2014**, *20*, 51, 17077–17088.

¹⁰¹ Schmid, M. B.; Zeitler, K.; Gschwind, R. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 7065–7074.

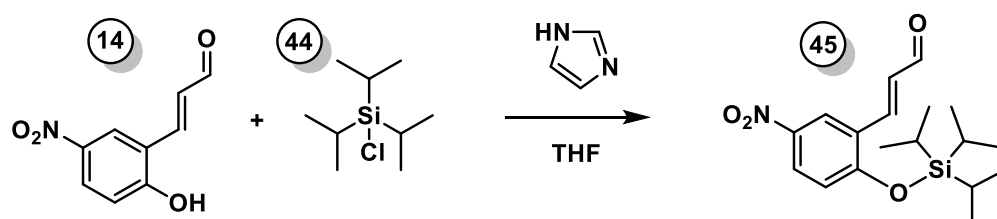
catalisador nesse estudo. Essa desativação ocorre em função da ligação de hidrogênio que se forma entre o oxigênio do catalisador e hidrogênio ácido do ácido benzoico. No estudo em questão, a quebra da ligação O-TMS aconteceu apenas com ácidos fracos em DMSO ($pK_a(\text{DMSO}) > 7,5$), uma vez que ácidos fortes ($pK_a(\text{DMSO}) < 5$) protonam o nitrogênio da pirrolidina do catalisador, não interferindo, portanto, na ligação O-TMS.⁹⁹

O segundo cocatalisador que mais provoca a desativação do catalisador é o *p*-nitrofenol. Nesse momento, formulamos a hipótese de que a dificuldade em se aumentar o excesso enantiomérico do hemiacetal não se encontrava no catalisador, no solvente da reação ou no cocatalisador utilizado, mas sim no nosso próprio material de partida, o aldeído α,β -insaturado **14**, uma vez que há a porção *p*-nitrofenol em sua estrutura. A quebra dessa ligação pelo *p*-nitrofenol leva, possivelmente, à formação de 5 subprodutos⁹⁹ (**Esquema 3.10**): o diaril prolinol **39**, o produto da hidrólise **40** e seu respectivo produto da condensação **41**, e os produtos formados a partir do ataque do fenolato e do solvente, respectivamente, **42** e **43**.



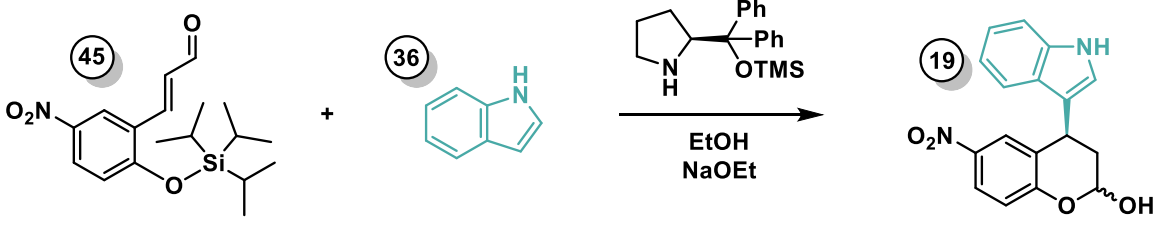
Esquema 3.10. Quebra da ligação O-TMS pela porção *p*-nitrofenol presente na estrutura do aldeído α,β -insaturado.

Para testar a hipótese da quebra da ligação O-TMS pela porção *p*-nitrofenol, foi realizada a proteção da hidroxila presente no aldeído α,β -insaturado (**Esquema 3.11**) e, em seguida, a reação para obtenção do hemiacetal (**Tabela 3.5**). Para nosso deleite, houve um aumento no excesso enantiomérico de mais de 20%.



Esquema 3.11. Proteção da hidroxila do fenol com o grupo protetor TIPS (triisopropilsilil).

TABELA 3.5. Organocatálise realizada com o material de partida cuja hidroxila foi protegida com TIPS.



Entrada ^a	Carga catalisador	Quantidade indol	T (°C)	C (M)	Rend. (%)	e.e. (%) ^b
1	5 mol%	0,5 eq	20	0,4	68	88
2	15 mol%	2 eq	-9	0,1	54	92

^a Condições reacionais: escala de 0,15 mmol em etanol, empregando 0,2 equivalentes do cocatalisador. Tempo reacional: 5 dias e 20h. ^b Excesso enantiomérico do produto isolado determinado por UPC²/PDA ($\lambda = 218$ nm).

Acreditava-se que seria necessária uma etapa de desproteção da hidroxila para posterior ciclização e formação do hemiacetal, porém, a análise do RMN e do cromatograma de massas do produto obtido nos mostrou que essa hidrólise já havia ocorrido (**Figura 3.4**). Essa reação deve ser repetida para confirmar o excesso enantiomérico obtido. Na sequência, há duas hipóteses a serem confirmadas: a de que a hidrólise do grupo protetor de silício ocorre na coluna (tanto na do UPLC quanto na coluna de bancada) ou a de que a hidrólise e consequente ciclização ocorre na própria reação. A realização do RMN do bruto da reação deve nos dar a informação de onde ocorre a quebra do grupo do protetor.

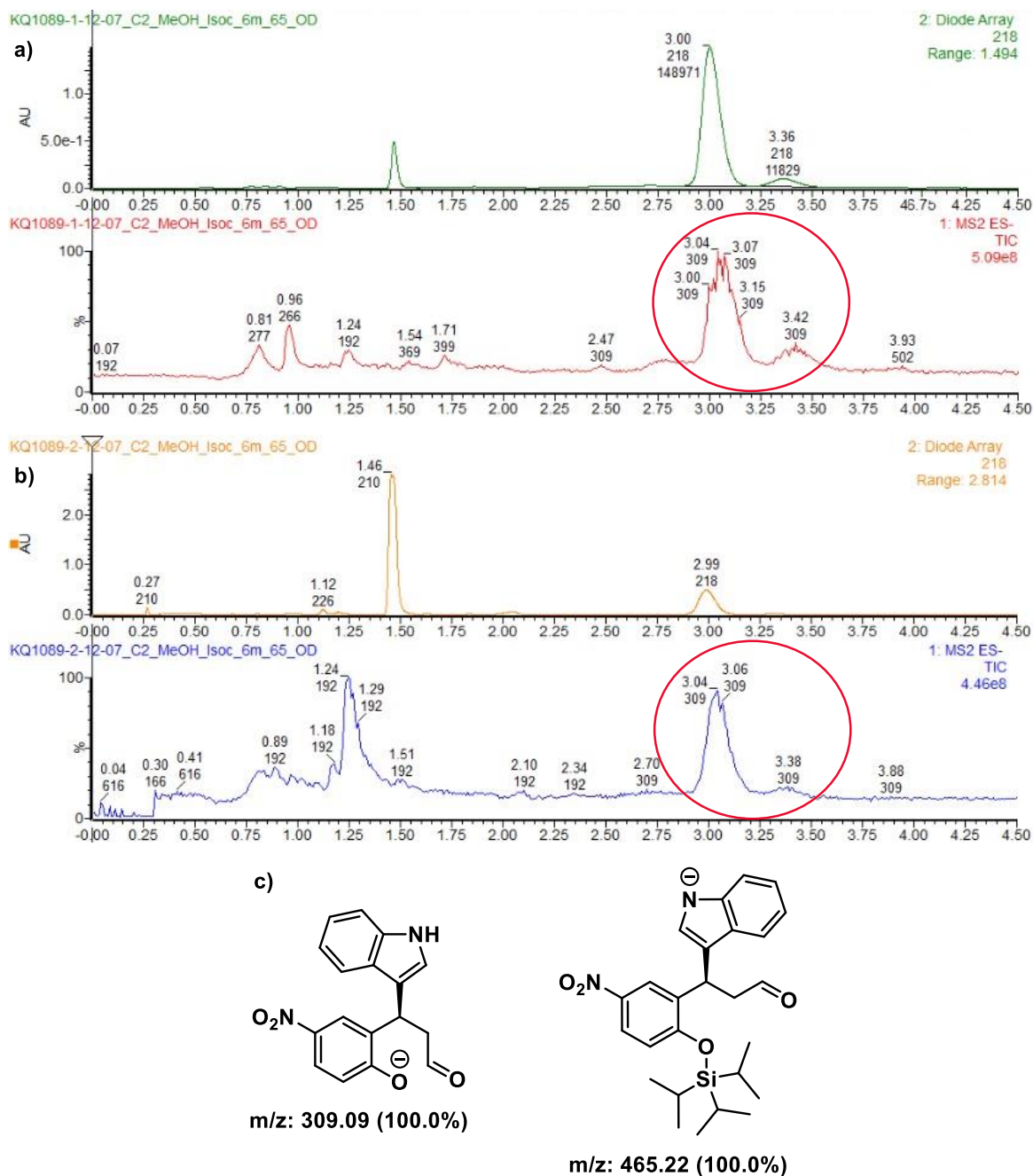
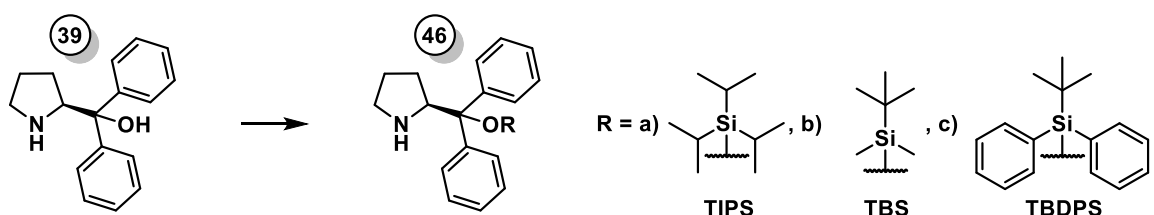


Figura 3.4. Cromatogramas de UV e de massas dos brutos das reações da **Tabela 3.5.** a) Entrada 1. b) Entrada 2. c) Relações massa/carga esperadas para o hemiacetal e para o aduto de Michael *O*-protegido.

Diante dos bons resultados obtidos a partir da proteção da hidroxila presente no material de partida, o aldeído α,β -insaturado, e da hipótese de quebra da ligação O-TMS pela porção *p*-nitrofenol presente no material de partida, o próximo passo consistiu na síntese de catalisadores com diferentes grupos protetores, mais estáveis frente às condições químicas que o TMS. O

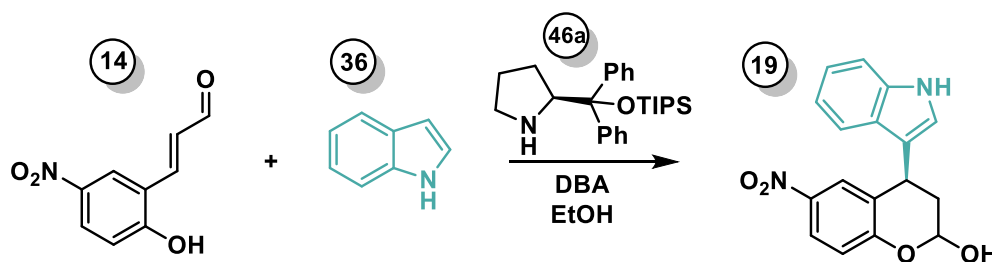
interesse em sintetizar os catalisadores em vez de seguir com a proteção do material de partida ocorre devido à economia atômica. Etapas de proteção e desproteção não auxiliam na economia atômica de uma reação, uma vez que os grupos protetores são colocados de forma a direcionar a reação no sentido desejado e depois são retirados e descartados. Ainda, os catalisadores são utilizados em menor quantidade do que o material de partida (cargas de 10 a 20 mol%). Foram realizadas três tentativas de proteção da hidroxila do catalisador. Partindo do composto **39**, foram utilizados como grupos protetores o triisopropilsilil (TIPS), o *tert*-butildimetilsilil (TBS) e o *tert*-butildifenilsilil (TBDPS), tendo sido obtido sucesso na síntese do catalisador apenas na utilização do TIPS. No caso do TBS e do TBDPS, foi observada a formação do respectivo silanol, provavelmente proveniente da hidrólise dos cloretos de TBS e TBDPS, uma vez que a reação não foi realizada sob atmosfera inerte.



Esquema 3.12. Proteção da hidroxila do catalisador com grupos de silício mais estáveis.

A síntese do hemiacetal utilizando o catalisador **46a** foi realizada em duas condições (**Tabela 3.6**).

TABELA 3.6. Organocatálise utilizando o catalisador **46a**.



Entrada ^a	T (°C)	e.e. (%) ^b
1	20	50
2	-9	64

^a Condições reacionais: escala de 0,15 mmol em etanol, empregando 0,1 equivalentes do catalisador e do cocatalisador. Concentração: 0,1M. Tempo reacional: 2 dias e 15h. DBA: ácido 3,5-dinitrobenzoico. ^b Excesso enantiomérico do bruto determinado por HPLC/PDA ($\lambda = 218$ nm).

Não tendo sido obtidos melhores excessos enantioméricos utilizando o catalisador **46a**, decidiu-se então continuar com a proteção da hidroxila do material de partida. Além da proteção com o TIPS, também foi testada a proteção com TBS e com TBDPS. Como em ambos os casos não foi obtido o produto desejado, tem-se como perspectivas futuras desse trabalho realizar uma nova reação para obtenção do aldeído **45**, de forma a garantir a confiabilidade do excesso enantiomérico obtido anteriormente. Em caso positivo, o mesmo será utilizado na obtenção da versão assimétrica do hemiacetal **19**.

Quanto à estrutura do hemiacetal obtido, a mesma foi confirmada por espectroscopia por ressonância magnética nuclear (RMN) – **Figura 3.5 e 3.6** – e por espectrometria de massas (MS). Como mostrado na **Figura 3.4**, a razão m/z do composto **19** é 309,09, sendo possível, portanto, comparar os tempos de retenção com o cromatograma obtido e identificar os enantiômeros do composto. Quanto ao RMN, há dois sinais bastante característicos. O primeiro deles corresponde ao metileno. Uma vez que esses hidrogênios estão localizados entre dois centros quirais, eles não são equivalentes, mas sim diastereotópicos, portanto, é observado um desdobramento nos sinais (**Figura 3.6**). Como estão vizinhos a dois hidrogênios e ocorre esse desdobramento, são observados dois duplo-tripletos integrando para 2 (correspondente aos dois hidrogênios), ao invés de um triplo.

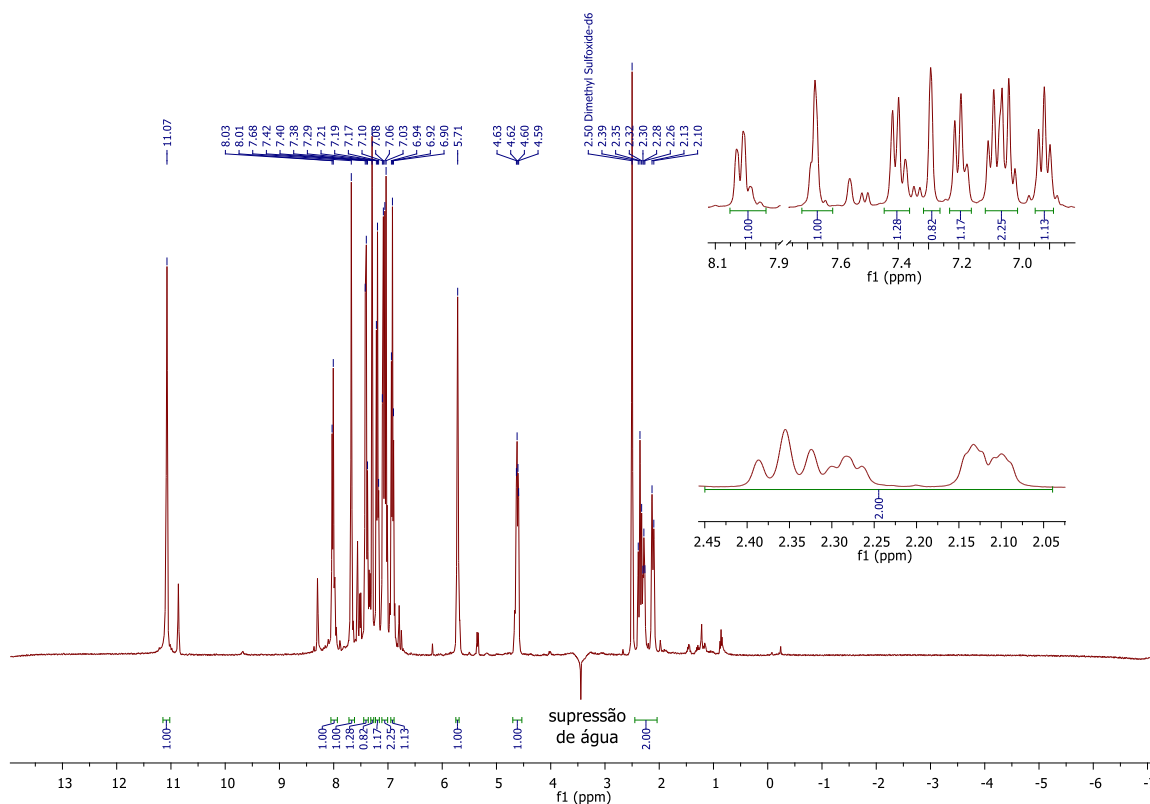


Figura 3.5. Espectro de ^1H para o hemiacetal 19.

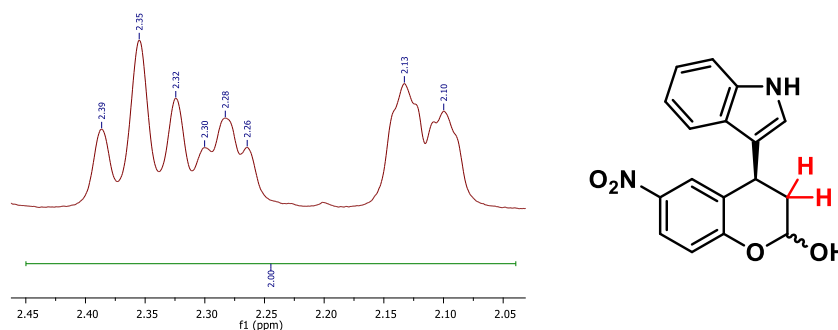


Figura 3.6. Expansão da região de 2,05 a 2,45 ppm do espectro de ^1H – Desdobramento de sinais característico dos hidrogênios metilênicos do hemiacetal 19.

Ainda considerando os hidrogênios diastereotópicos, o sinal em 4,61, correspondente ao hidrogênio em um dos centros quirais, se desdobra em um duplo dubleto ao invés de figurar como um tripleto (**Figura 3.7**).

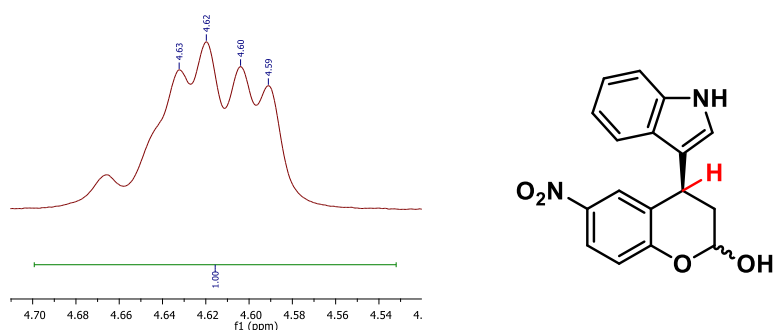
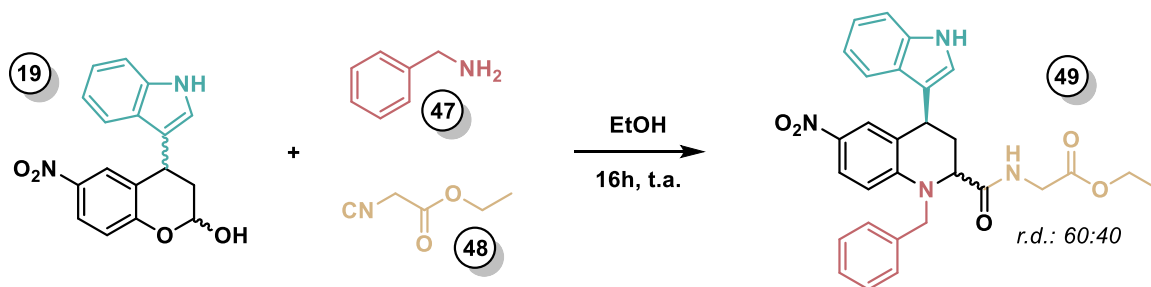


Figura 3.7. Expansão da região de 4,54 a 4,70 ppm do espectro de ^1H – Desdobramento de sinais característico de um dos hidrogênios em centro quiral do composto 19.

Para definir a configuração relativa entre esses dois centros quirais, pode ser realizado o experimento NOE (Efeito Overhauser Nuclear) no RMN, sendo possível, em teoria, visualizar os hidrogênios que estão para o mesmo lado. Para definir a configuração absoluta dos dois centros, é necessária a realização de uma cristalografia de raios-X, a qual permite determinar a estrutura de uma determinada molécula.

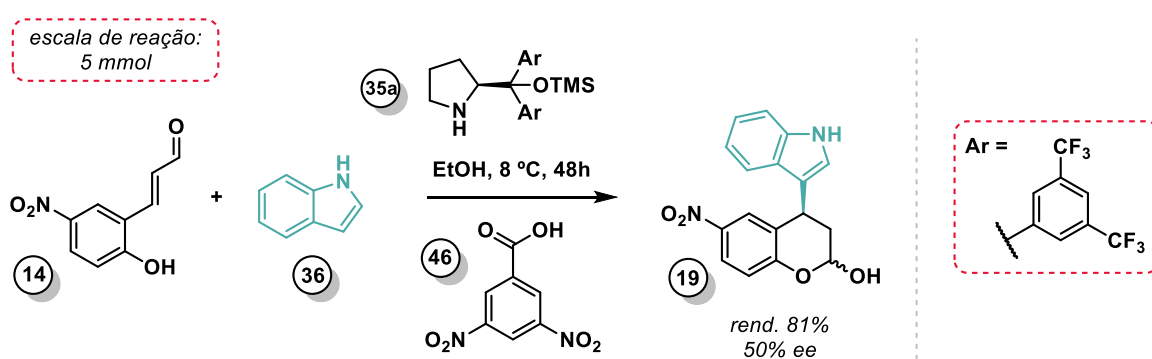
3.4. Reação Multicomponente

Inicialmente, para o estudo da reação multicomponente, foram escolhidos a benzilamina e o isocianoacetato de etila como componentes da IMCR. A primeira reação foi realizada partindo da mistura racêmica do hemiacetal (**Esquema 3.13**), tendo sido obtido o produto com razão diastereoisomérica de 60:40.



Esquema 3.13. Reação multicomponente partindo do hemiacetal racêmico. Razão diastereoisomérica do bruto reacional determinada por UPC²/PDA.

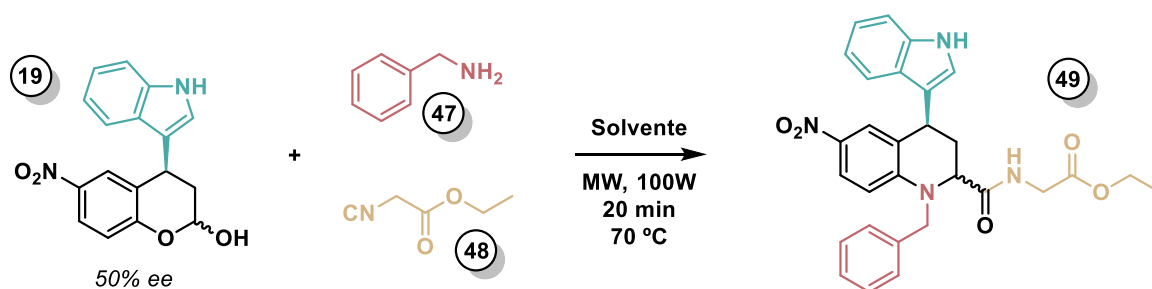
Visando a melhora da razão diastereoisomérica, o estudo da reação multicomponente foi realizado com o hemiacetal cujo excesso enantiomérico era de 50% – essa escolha aconteceu uma vez que as duas etapas foram realizadas de forma paralela (as tentativas de melhora do excesso enantiomérico obtido na adição de Michael foi realizada paralelamente ao estudo da reação multicomponente). A síntese desse hemiacetal foi realizada conforme descrito no **Esquema 3.14**.



Esquema 3.14. Síntese do hemiacetal para etapa multicomponente.

O estudo foi iniciado pela escolha do solvente. Como as reações multicomponentes são favorecidas pelo uso de solventes polares próticos, elencamos metanol, etanol e trifluoroetanol como possíveis solventes dessa reação. O uso de radiação micro-ondas para esse tipo de reação já havia sido provado eficiente em outros trabalhos realizados em nosso grupo de pesquisa,^{93,94} portanto, as primeiras condições testadas (micro-ondas, 70 °C, 20 minutos) foram escolhidas com base na referência 94. Os resultados estão descritos na **Tabela 3.7**.

TABELA 3.7. Estudo de otimização da reação multicomponente. Análise dos solventes e da estequiometria da reação.



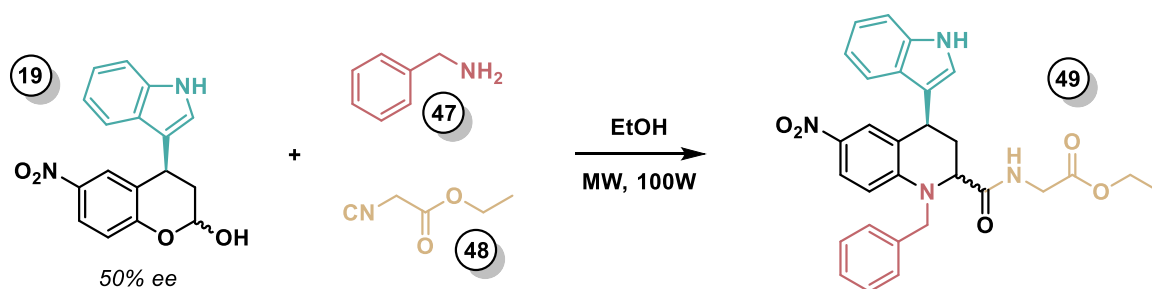
Entrada ^a	Solvente	Estequiometria ^b	Rendimento (%) ^c	d.r.*
1	TFE	1:1:1	41	70:30
2	EtOH	1:1:1	50	75:25
3	MeOH	1:1:1	51	52:48
4	EtOH	1:1:2	78 (48)^d	74:26
5	EtOH	1:1:3	77	76:24

^a Condições reacionais: escala de 0,1 mmol em 0,2 mL de solvente sob irradiação de microondas (100W). ^b Estequiometria: hemiacetal : amina : isonitrila. ^c Rendimento e razão diastereoisomérica do bruto reacional determinados por UPC²/PDA. ^d Rendimento isolado entre parênteses.

Comparando os valores obtidos nas entradas de 1 a 3, é notável que os melhores resultados, tanto de razão diastereoisoméricas quanto de rendimento, foram obtidos com etanol. O uso de metanol (entrada 3) resultou, inclusive, em uma perda de diastereosseletividade quando comparada ao uso do hemiacetal racêmico. Nas entradas 4 e 5 foi alterada a estequiometria da isonitrila visando um aumento nos rendimentos da reação. Com 2 equivalentes de isonitrila (entrada 4), obteve-se 78% de rendimento. Essa, portanto, foi a entrada escolhida para dar continuidade ao estudo.

Nesse segundo momento da otimização foi feita uma análise da influência da temperatura, do tempo e da concentração dos reagentes no rendimento e na razão diastereoisomérica da reação (**Tabela 3.8**).

TABELA 3.8. Estudo de otimização da reação multicomponente. Análise da influência da temperatura, tempo e concentração dos reagentes.



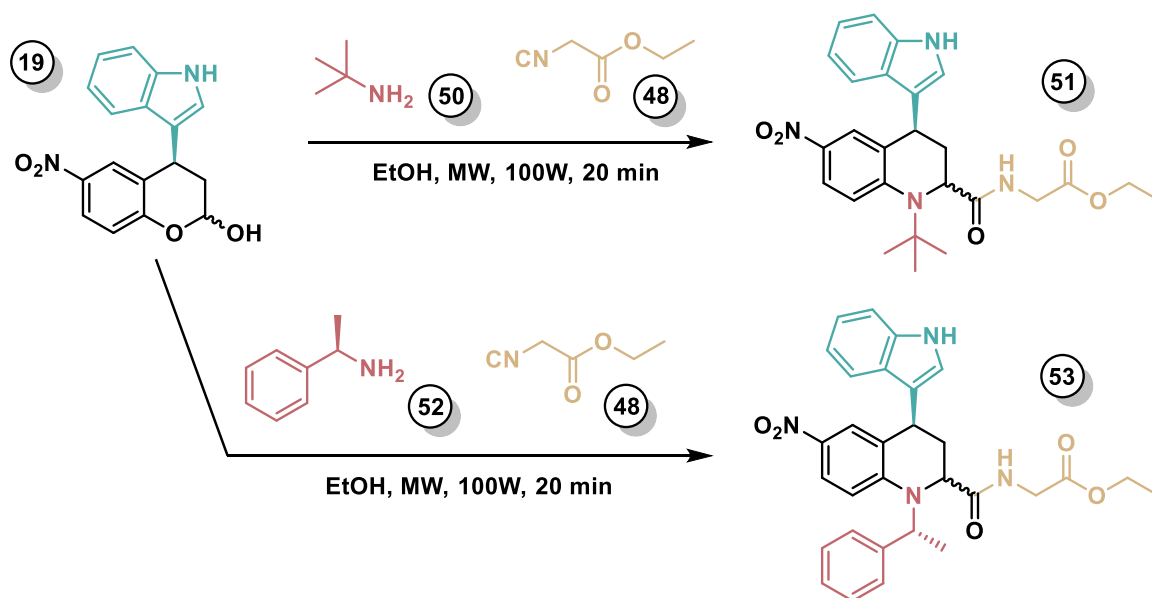
Entrada ^a	T (°C)	t (min)	C (M)	Rendimento (%) ^b	d.r. ^b
1	70	20	0,25	32	74:26
2	80	20	0,25	73	76:24
3	70	30	0,25	66	76:24
4	80	30	0,25	72	76:24
5	70	30	0,5	49	76:24
6	80	20	0,5	50	74:26
7	80	30	0,5	40	75:25

^a Condições reacionais: escala de 0,1 mmol em 0,2 mL de solvente sob irradiação de microondas (100W), estequiometria conforme **tabela 3.6**, entrada 4. ^b Rendimento e razão diastereoisomérica determinados por UPC²/PDA.

Como pode ser observado na **Tabela 3.8**, os parâmetros temperatura, tempo de reação e concentração dos reagentes não influenciaram na razão diastereoisomérica do produto de Ugi-Smiles. Uma vez que a diastereosseletividade da reação não depende do excesso enantiomérico do material de partida, mas sim do mecanismo reacional, acreditamos que o problema dessa reação seja a benzilamina, tendo em vista que essa perda de diastereosseletividade já foi observada anteriormente em nosso grupo de pesquisa.⁹³

Visando ampliar a aplicabilidade dessa reação, a IMCR foi realizada utilizando duas outras aminas: a terc-butilamina e a (R)-(+)- α -metilbenzilamina (**Esquema 3.15**). Em ambos os casos, foi possível confirmar a

formação do produto através da espectrometria de massas, não tendo sido possível a realização do espectro de RMN nem da cromatografia líquida de ultra performance, uma vez que ambos os equipamentos estavam em manutenção.



Esquema 3.15. Uso da terc-butilamina e da (R)-(+)- α -metilbenzilamina na reação de Ugi-Smiles.

4. Conclusão

Nesse projeto de mestrado foi possível o desenvolvimento de uma metodologia enantiosseletiva e livre de metais para acessar hemiacetais enantioenriquecidos. O hemiacetal obtido se apresentou como um substrato adequado para a síntese de tetraidroquinolinas através de uma reação de Ugi-Smiles.

A proposta aqui presente visou combinar o controle estereoquímico fornecido pela adição de Michael organocatalisada com a diversidade estrutural gerada por reações multicomponentes utilizando isonitrilas para sintetizar derivados de tetraidroquinolinas com alta complexidade estrutural e estereosseletividade em duas etapas. A importância da metodologia proposta é a alta diversidade de tetraidroquinolinas que podem ser acessadas a partir dessa combinação de técnicas, além da obtenção de tetraidroquinolinas *N*-funcionalizadas e da formação de uma amida, o que é interessante considerando que há poucos métodos de síntese de amidas reportados na literatura diferentes do tradicional (acoplamento entre um ácido carboxílico e uma amina nucleofílica). Por fim, essa é uma metodologia convergente – a utilização de diferentes isonitrilas conduz à formação de diferentes amidas, ampliando-se a diversidade das tetraidroquinolinas obtidas.

5. Referências

1. Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K. *Comprehensive heterocyclic chemistry III*, **2008**, *14*, 1.
2. Jampilek, J. *Molecules*, **2019**, *24*, 21, 3839-3842.
3. Sridharan, V.; Suryavanshi, P. A.; Menéndez, J. C. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 7157-7259.¹
4. Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2014**, *57*, 24, 10257–10274.
5. Schreiber, S. L. *Nature*, **2009**, *457*, 153-154.
6. Nören-Müller, A.; Ivan Reis-Correa, Jr, Prinz, H; Rosenbaum, C.; Saxena, K.; Schwalbe, H. J.; Vestweber, D.; Cagna, G.; Schunk, S.; Schwarz, O.; Schiewe, H.; Waldmann, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2006**, *103*, 28, 10606-10611.
7. Karageorgis, G.; Reckzeh, E. S.; Ceballos, J.; Schwalfenberg, M.; Sievers, S.; Ostermann, C.; Pahl, A; Ziegler, S.; Waldmann, H. *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 1103-1111.
8. Over, B.; Wetzel, S.; Grütter, C.; Nakai, Y.; Renner, S.; Rauh, D.; Waldmann, H. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 21–28.
9. Karageorgis, G.; Foley, D. J.; Laraia, L.; Brakmann, S.; Waldmann, H. *Angew.Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 15705–15723.
10. Muthukrishnan, I.; Sridharan, V.; Menéndez, J. C. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 8, 5057–5191.
11. a) Wu, Q.; Li, Y.; Yang, X.; Ling, Y. *Youji Huaxue*, **2012**, *32*, 1498–1502. b) Kumar, A.; Srivastava, S.; Gupta, G.; Chaturvedi, V.; Sinha, S.; Srivastava, R. *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 65–71. c) Fonseca-Berzal, C.; Merchan-Arenas, D. R.; Romero-Bohórquez, A. R.; Escario, J. A.; Kouznetsov, V. V.; Gomez-Barrio, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4851–4856. d) Romero-Bohórquez, A. R.; Escobar-Rivero, P.; Leal, S. M.; Kouznetsov, V. V. *Lett. Drug Des. Discovery* **2012**, *9*, 802–808. e) Wu, Q.; Li, Y.; Yang, X.; Ling, Y. *Youji Huaxue*, **2012**, *32*, 1498–1502. f) Lam, K.-H.; Lee, K. K.-H.; Gambari, R.; Wong, R. S.-M.; Cheng, G. Y.-M.; Tong, S.-W.; Chan, K.-W.; Lau, F.-Y.; Lai, P. B.-S.; Wong, W.- Y.; *Phytomedicine*, **2013**, *20*, 166–171. g) Cole, A. G.; Metzger, A.; Brescia, M. R.; Qin, L.-Y.; Appell, K. C.; Brain, C. T.; Hallett, A.; Ganju, P.; Denholm, A. A.; Wareing, J. R.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 119–122. h) 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.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5119–5123. i) Zhang, J.; Zhan, P.; Wu, J.; Li, Z.; Jiang, Y.; Ge, W.; Pannecouque, C.; De Clercq, E.; Liu, X. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4366–4376.

12. Kouznetsov, V. V.; Bohórquez, A. R. R.; Saavedra, L. A., & Medina, R. F. *Molecular Diversity*, **2006**, *10*, 1, 29–37.
13. Vecchiotti, V.; Clarke, G. D.; Colle, R.; Giardina, G.; Petrone, G.; Sbacchi, M. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1991**, *34*, 8, 2624–2633. N
14. Nagata, R.; Tanno, N.; Kodo, T.; Ae, N.; Yamaguchi, H.; Nishimura, T.; Kato, T. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1994**, *37*, 23, 3956–3968.
15. Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Rachwal, B. *Tetrahedron*. **1996**, *52*, 48, 15031-15070.
16. Bouyssou, P.; Le Goff, C.; Chenault, I. J. *Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 895-898.
17. Rueping, M.; Theissmann, T.; Stoeckel, M.; Antonchick, A. P. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2011**, *9*, 19, 6844-6850.
18. Para reviews sobre metodologias de síntese de THQs, ver referências 3 e 10.
19. Barron, B. J.; Wong, W.-T.; Chiu, P.; Hii, K. K. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4189–4194.
20. Kang, Y. K.; Kim, S. M.; Kim, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11847–11849.
21. Da Silva, V. A. F. Síntese de Precursores de Heterociclos e Compostos Cíclicos Nitrogenados. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, **2018**. Dissertação de mestrado.
22. Matsuo, B.T. Organocatálise Assimétrica e Sistemas Vinílogos: Adição de 1,3-Oxazolona-2- Tionas a Aldeídos α , β -Insaturados. São Carlos, Programa de Pós-Graduação em Química – UFSCar, **2017**. Dissertação de mestrado.
23. *Transition Metals for Organic Synthesis*, Vol. 1, 2nd Edition. Edited by M. Beller and C. Bolm. Federal Republic of Germany. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. **2004**.
24. Vega-Peñaloza, A.; Paria, S.; Bonchio, M.; Dell’Amico, L.; Companyó, X. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6058-6072.
25. Ahad, A.; Farooqui, M. *Sci. Revs. Chem. Commun.* **2015**, *5*, 3, 93-103.
26. Porta, R.; Benaglia, M.; Puglisi, A. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1, 2–25.
27. Płotka, J. M.; Marek, B.; Morrison, C.; Namieśnik, J. *Trends in Analytical Chemistry*. **2014**, *56*, 74–89.
28. Finelli, F. G. G.; Miranda, L. S. M.; Souza, R. O. M. A. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3708-3722.
29. List, B. *Chemical Reviews*, **2007**, *107*, 12, 5413–5415.
30. Wu, S.; Snajdrova, R.; Moore, J. C.; Baldenius, K.; Bornscheuer, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *60*, 88-119.
31. Renata, H.; Wang, Z. J.; Arnold, F. H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 11, 3351–3367.
32. Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Commun.* **1968**, 1445–1446.

33. Press release. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2021. Sun. 22 Aug 2021. <<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2001/press-release/>>
34. Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Nova Iorque: Springer, 2000. 1381 p.
35. Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 8, 2178-2189.
36. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243-4244.
37. Brill, Z. G.; Condakes, M. L.; Ting, C. P.; Maimone, T. J. *Chem. Rev.*, **2017**, 117, 18, 11753–11795.
38. Schneider, J. F.; Ladd, C. L.; Bräse, S. Chapter 5: Proline as an Asymmetric Organocatalyst in Sustainable Catalysis: Without Metals or Other Endangered Elements, Part 1, **2015**, 79-119.
39. Dalko, P. I. *Asymmetric Organocatalysis: A New Stream in Organic Synthesis*. **2007**.
40. a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 12, 1615-1621. (b) Eder, U.; Sauer G.; Wiechert, R. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1971**, 10, 496-497.
41. a) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 10, 2395–2396. b) List, B. *Synlett*, **2001**, 11, 1675–1686.
42. a) Ramachary, D. B.; Chowdari, N. S.; Barbas, C. F. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 6743-6746. b) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Acc. Chem. Res.*, **2004**, 37, 580-591. c) Thayumanavan, R.; Tanaka F.; Barbas, C. F. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3541- 3544.
43. Mangion, I. K.; Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 6722-6724.
44. Gasperi, T.; Orsini, M.; Vetica, F.; Figueiredo, R. M. *Organocatalytic Asymmetric Multicomponent Reactions. Multicomponent Reactions*, **2015**, 16–71.
45. Cozzi, F. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1367 – 1390.
46. Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel, T.; Gschwend, B.; Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 2, 632–649.
47. Schiff, H. *Liebigs Ann.* **1864**, 131, 118-119.
48. Erkkila, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416–5470.
49. Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 794 –797.
50. Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4212 –4215.
51. Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 12, 5471–5569.
52. Dinér, P.; Nielsen, M.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1983 –1987.

53. Alza, E.; Sayalero, S.; Kasaplar, P.; Almaşi, D.; Pericàs, M. A. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 11585 – 11595.
54. Carruthers, W.; Coldham, I. *Modern Methods of Organic Synthesis*, **1971**, 1–104.
55. Zhang, Y.; Wang, W. *Catal. Sci. Technol.*, **2012**, *2*, 1, 42–53.
56. Brown, S. P.; Goodwin, N. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192–1194.
57. Marigo, M.; Schulte, T.; Franzén, J.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15710–15711.
58. Wang, W.; Li, H.; Wang, J.; Zu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10354–10355.
59. Malkar, R. S.; Jadhav, A. L.; Yadav, G. D. *Innovative catalysis in Michael addition reactions for C-X bond formation. Molecular Catalysis*, **2020**, *485*, 110814, 1-17.
60. Ugi, I.; Dömling, A. e Hörl, W. *Endeavour*, **1994**, *18*, 3, 115.
61. Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083.
62. Sunderhaus, J. D.; Dockendorff, C.; Martin, S. F. *Organic Letters*, **2007** *9*, 21, 4223.
63. Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent reactions*, **2005**, Wiley: Weinheim.
64. Dömling, A. *Chemical Reviews*, **2006**, *106*, 1, 17–89.
65. Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Green Chem.*, **2014**, *16*(6), 2958–2975.
66. Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3168-3210.
67. Bremner, W. S.; Organ, M. G. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 14-16.
68. Alvim, H. G. O.; da Silva Júnior, E. N.; Neto, B. A. D. (2014). *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 97, 54282–54299.
69. a) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.*, **1921**, *51*, 126-129. b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.*, **1921**, *51*, 181-188.
70. Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbruckner, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1959**, *71*, 386-388.
71. Madej, A.; Paprocki, D.; Koszelewski, D.; Zadło-Dobrowolska, A.; Brzozowska, A.; Walde, P.; Ostaszewski, R. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 33344–33354.
72. Rocha, R. O.; Rodrigues, M. O.; Neto, B. A. D. *ACS Omega*, **2020**, *5*, 2, 972–979.
73. Brauch, S.; van Berkela S. S.; Westermann, B. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 4948-4962.
74. Medeiros, G. A.; da Silva, W. A.; Bataglioni, G. A.; Ferreira, D. A. C.; de Oliveira, H. C. B.; Eberlin, M. N.; Neto, B. A. D. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 3, 338–340.
75. El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 48, 7961–7964.

76. Kurti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, **2005**.
77. Lambruschini, C.; Moni, L.; Banfi, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *25*, 3766-3778.
78. Zhang, J.; Yu, P.; Li, S.-Y.; Sun, H.; Xiang, S.-H.; Wang, J.; Houk, K. N.; Tan, B. *Science*, **2018**, *361*, eaas8707.
79. Riguet, E. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8143–8150.
80. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**.
81. Jiménez-González, C.; Curzons, A. D.; Constable, D. J.; Cunningham, V. L. *The International Journal of Life Cycle Assessment; Dordrecht*, **2004**, *9*, 2, 114-121.
82. Curzons, A. D.; Constable, D. J. C.; Mortimera, D. N. Cunningham, V. L. *Green Chemistry*, **2001**, *3*, 1, 1–6.
83. Welton, T. *Proc. R. Soc. A* **2015**, *471*, 2183, 1-26.
84. Sheldon, R. A. *Green Chem.*, **2005**, *7*, 267–278.
85. Deobald, A. M.; Corrêa, A. G.; Rivera, D. G.; Paixão, M. W. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 7681-7684.
86. dos Santos, D. A.; da Silva, A. R.; Ellena, J.; da Silva, C. C. P.; Paixão, M. W.; Corrêa, A. G. *Synthesis*, **2020**, *52*, 7, 1076-1086.
87. Thanikachalam, P. V.; Maurya, R. K.; Garg, V.; Monga, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *180*, 562-612.
88. Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. (2006). *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 7, 2875–2911.
89. Mohammadi Ziarani, G.; Moradi, R.; Ahmadi, T.; Lashgari, N. *RSC Advances*, **2018**, *8*, 22, 12069–12103.
90. Caputo, S.; Basso, A.; Moni, L.; Riva, R.; Rocca, V.; Banfi, L. *J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 139–143.
91. Nenajdenko, V. G.; Gulevich, A. V.; Chernichenko, K. Y.; Sokolova, N. V.; Balenkova, E. S. *Mendeleev Commun.*, **2011**, *21*, 245–246.
92. a) Morana, F.; Basso, A.; Riva, R.; Rocca, V.; Banfi, L. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4563–4569. b) Moni, L.; Banfi, L.; Basso, A.; Galatini, A.; Spallarossa, M.; Riva, R. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 339–351. c) Albrecht, L.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8492–8509.
93. Echemenda, 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.* **2015**, *54*, 1-6.
94. Echemendía, R.; da Silva, G. P.; Kawamura, M. Y.; de la Torre, A. F.; Corrêa, A. G.; Ferreira, M. A. B.; Rivera, D. G.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.*, **2019**, *55*, 286-289. Para mais informações sobre os cálculos de DFT, ver *Electronic Supplementary Information*.

95. a) Yue, Y.; Wang, M.-X.; Wang, D.-X.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9454; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *120*, 9596. b) van Berkel, S. S.; Bögels, B. G. M.; Wijdeven, M. A.; Westermann, B.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *19*, 3543-3559; c) de Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969; d) Ramn, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602-1634; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *117*, 1628-1661.
96. Lyu, L.; Jin, M.Y.; He, Q.; Xie, H.; Bian Z.; Wang, J. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 8088-8091.
97. Kim, S.-G. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 12, 4163-4164.
98. Zhuo, M.-H.; Jiang, Y.-J.; Fan, Y.-S.; Gao, Y.; Liu, S.; Zhang, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1096-1099.
99. Haindl, M. H.; Schmid, M. B.; Zeitler, K. Gschwind, R. M. *RSC Adv.*, **2012**, *2*, 5941-5943.
100. Hayashi, Y.; Okamura, D.; Yamazaki, T.; Ameda, Y.; Gotoh, H.; Tsuzuki, S.; Seebach, D. *Chemistry - A European Journal*, **2014**, *20*, 51, 17077-17088.
101. Schmid, M. B.; Zeitler, K.; Gschwind, R. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 7065-7074.

6. Sessão experimental

6.1. Informações gerais

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 cromatografia de camada delgada (CCD) e visualizadas em lâmpada UV e reveladas com soluções de vanilina, 2,4-DNP ou ácido fosfomolibdico. A cromatografia em camada delgada analítica (CCD) foi realizada utilizando folhas de alumínio de gel de sílica.

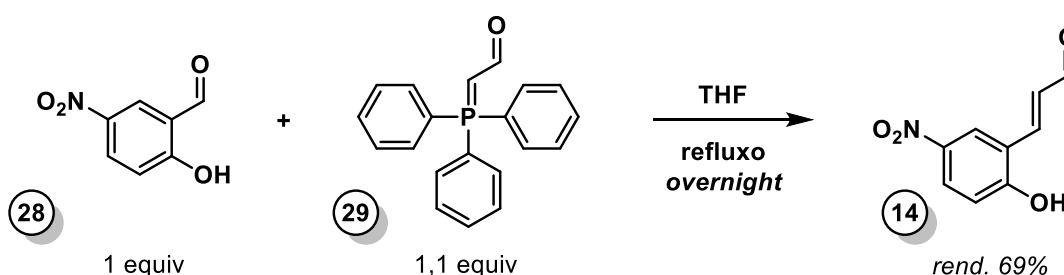
Os rendimentos apresentados referem-se aos rendimentos isolados e foram calculados após purificação por cromatografia, empregando coluna cromatográfica preenchida com sílica gel 60 (malha 230- 400).

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN ^1H e RMN ^{13}C) foram registrados em um espectrômetro Bruker ARX 400 e 101 MHz, respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ), reportados em ppm em relação aos solventes (CHCl_3 : 7,26 ppm para ^1H e 77,16 ppm para ^{13}C ; DMSO-d_6 : 2,50 ppm para ^1H e 39,52 ppm para ^{13}C), 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 (dubleto), dd (duplo dubleto), t (tripleto), q (quadrupleto), m (multiplete).

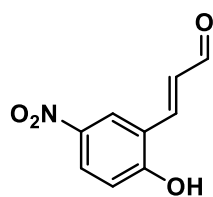
A cromatografia líquida de ultra performance foi realizada em um aparato de Cromatografia Convergente de Ultra Performance com Fluido Supercrítico (Ultra Performance Convergence Chromatography ACQUITY UPC²), hifenado a um Espectrômetro de Massa Waters Xevo TQD, com ionização por electrospray (ESI). As colunas utilizadas foram a coluna Viridis BEH (3.0 mm x 100 mm, tamanho de partícula de 1,7 μm , 130Å) e a coluna

Trefoil Cell1 (3 mm x 150 mm, tamanho de partícula de 2.5 μm) da Waters, utilizando como fase móvel CO_2/iPrOH (80:20), regime isocrático, 8 minutos, e CO_2/MeOH (65:35), regime isocrático, 6 minutos, respectivamente. O UPC² possui detector PDA (210 – 400 nm), tendo sido utilizado $\lambda = 218$ nm.

6.2. Procedimento para síntese do aldeído α,β -insaturado ((*E*)-5-nitro-2-hidroxi-cinamaldeído).



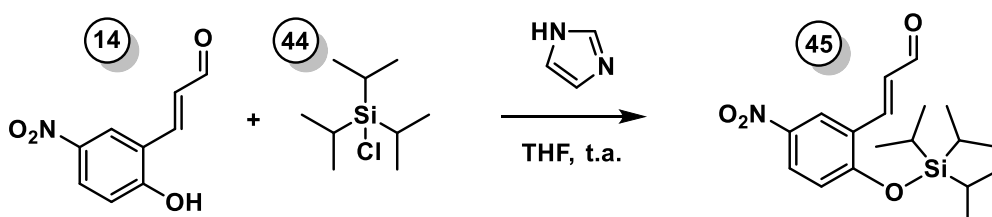
A uma solução de 2-hidroxi-5-nitrobenzaldeído **28** (2,34 g, 14,0 mmol, 1,0 equiv.) em THF seco (36 mL) foi adicionado 2-(trifenil- λ^5 -fosfaneilideno)acetaldeído **29** (4,69 g, 15,40 mmol, 1,1 equiv.) à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada sob refluxo *overnight*. Após o término da reação, a mistura foi extraída com H_2O (20 mL) e EtOAc (3 x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaHCO_3 (25 mL). Em seguida, adicionou-se solução de HCl 10% à fase aquosa, ocasionando a precipitação do produto, até que a solução ficasse transparente. O produto foi filtrado a vácuo e lavado com H_2O e diclorometano.



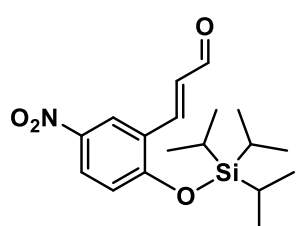
(*E*)-5-nitro-2-hidroxi-cinamaldeído (14): o composto foi obtido na forma de um sólido amarelo claro com 69% (1,87 g) de rendimento isolado. **RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6):** δ 9.67 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J =$

16.0, 7.7 Hz, 1H). **RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6):** δ 195.5, 163.1, 147.1, 140.3, 131.0, 128.1, 126.0, 121.7, 117.3.

6.3. Procedimento para a proteção da hidroxila do material de partida.

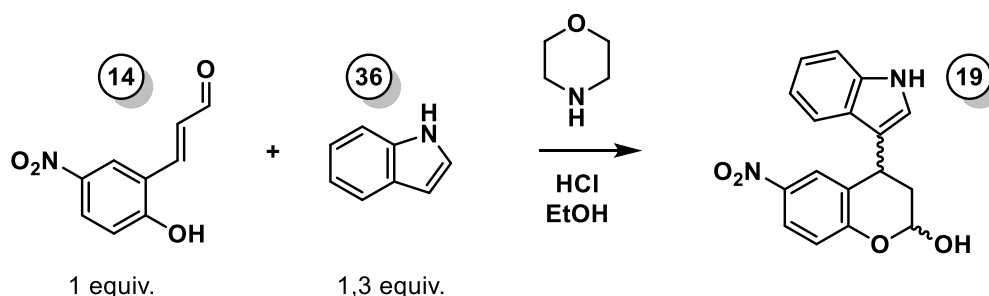


A uma solução de 5-nitro-2-hidroxi-cinamaldeído **14** (21,3 mg, 0,11 mmol, 1,0 equiv.) em THF seco (1 mL) foi adicionado imidazol (22,5 mg, 0,33 mmol, 3 equiv.). Em seguida, foi adicionado o cloreto de triisopropilsilano **44** (28,6 mg, 32 μL 0,22 mmol, 2 equiv.) gota a gota. A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 19h. Após o término da reação, a mistura foi extraída com H_2O (20 mL) e EtOAc (3 x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaHCO_3 (25 mL).



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9.71 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 16.2, 7.6$ Hz, 1H), 1.38 (hept, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 18H).

6.4. Procedimento para síntese da mistura racêmica do hemiacetal.

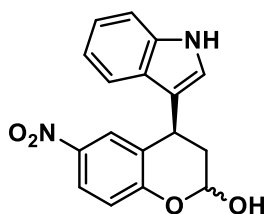


A uma solução de 5-nitro-2-hidroxi-cinamaldeído **14** (193 mg, 1 mmol, 1 equiv.) em etanol (10 mL) foi adicionado morfolina (8,7 mg, 8 μ L, 0,1 mmol, 0,1 equiv.) e HCl (3,6 mg, 8,4 μ L, 0,1 mmol, 0,1 equiv.) e colocada uma barra magnética. A solução foi agitada por 5 minutos e em seguida foi adicionado o indol **36** (152 mg, 1,3 mmol, 1,3 equiv.). A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 30 horas. A mistura reacional foi concentrada em um sistema com pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia com sílica gel, empregando hexano/acetato de etila (7:3, v/v) como eluente, fornecendo o produto hemiacetal **19** na forma de um sólido bege com 36% de rendimento (112 mg).

6.5. Procedimento para síntese assimétrica do hemiacetal.

A uma solução de 5-nitro-2-hidroxi-cinamaldeído (987 mg, 5,11 mmol, 1 equiv.) em etanol (10,2 mL) foi adicionado o catalisador **35a** (612 mg, 1,0 mmol, 0,2 equiv.) e ácido 3,5-dinitrobenzoico (218 mg, 1,0 mmol, 0,2 equiv.) e colocada uma barra magnética. A solução foi agitada por 5 minutos e em seguida foi adicionado o indol (717 mg, 6,13 mmol, 1,2 equiv.). A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 48 horas. A mistura

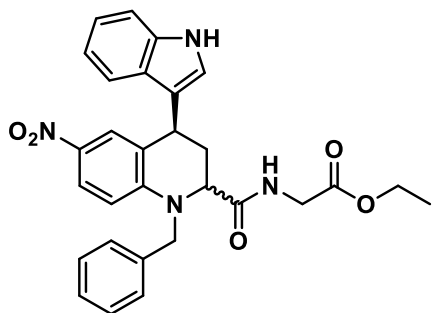
reacional foi concentrada em um sistema com pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia com sílica gel, empregando hexano/acetato de etila (7:3, v/v) como eluente, fornecendo o produto hemiacetal **19** na forma de um sólido bege com 81% de rendimento (251 mg).



4-(1H-indol-3-yl)-6-nitrocroman-2-ol (19): o composto foi obtido na forma de um sólido bege com 36% (112 mg) de rendimento isolado. **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶):** δ 11.07 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.08 (dt, $J = 19.1, 8.1$ Hz, 2H), 6.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.61 (dd, $J = 11.4, 5.1$ Hz, 1H), 2.37 (dt, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.13 (dt, $J = 13.1$ Hz, 1H). **RMN ¹³C (101 MHz, DMSO):** δ 158.4, 140.5, 136.9, 127.5, 125.8, 124.7, 124.3, 123.9, 121.3, 118.8, 118.6, 117.8, 115.3, 112.0, 92.4, 34.1, 27.9.

6.6. Procedimento para a reação multicomponente.

Em um tubo de micro-ondas, o hemiacetal **14** (31 mg, 0,1 mmol, 1 equiv.) foi dissolvido em etanol (0,2 mL). Na sequência, foi adicionada a benzilamina (11 μ L, 0,1 mmol, 1 equiv.). Após 10 minutos sob agitação a temperatura ambiente, adicionou-se o isocianoacetato de etila (22 μ L, 0,2 mmol, 1 equiv.). A reação foi colocada no micro-ondas a 70 °C por 20 minutos. Após o término da reação, a mistura reacional foi concentrada em sistema com pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em sílica gel, utilizando hexano/acetato de etila (1/1, v/v) como eluente. O produto, a tetraidroquinolina **49**, foi obtida como um óleo amarelo escuro em 78% de rendimento (48% de rendimento isolado, 24,6 mg).



Etil (1-benzil-4-(1*H*-indol-3-il)-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-carbonil)glicinato:

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*⁶): δ 11.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.68 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 1H), 7.49 – 7.20 (m, 9H), 7.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.85 (maj. – d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.69 (min. – d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J = 9.8, 5.3$ Hz, 1H), 4.43 – 4.33 (m, 2H), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.91 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 8.5, 6.0$ Hz, 1H), 2.63 – 2.51 (m, 1H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 1.15 (maj. 1,14, min. 1.16 – t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, DMSO):** δ 172.0, 170.1, 151.1, 137.3, 137.1, 136.8, 129.1, 127.5, 126.8, 126.3, 124.6, 124.3, 123.6, 121.7, 119.4, 119.2, 119.1, 115.0, 112.7, 112.3, 62.9, 61.1, 52.6, 41.2, 33.7, 31.5, 14.5.

7. Anexos

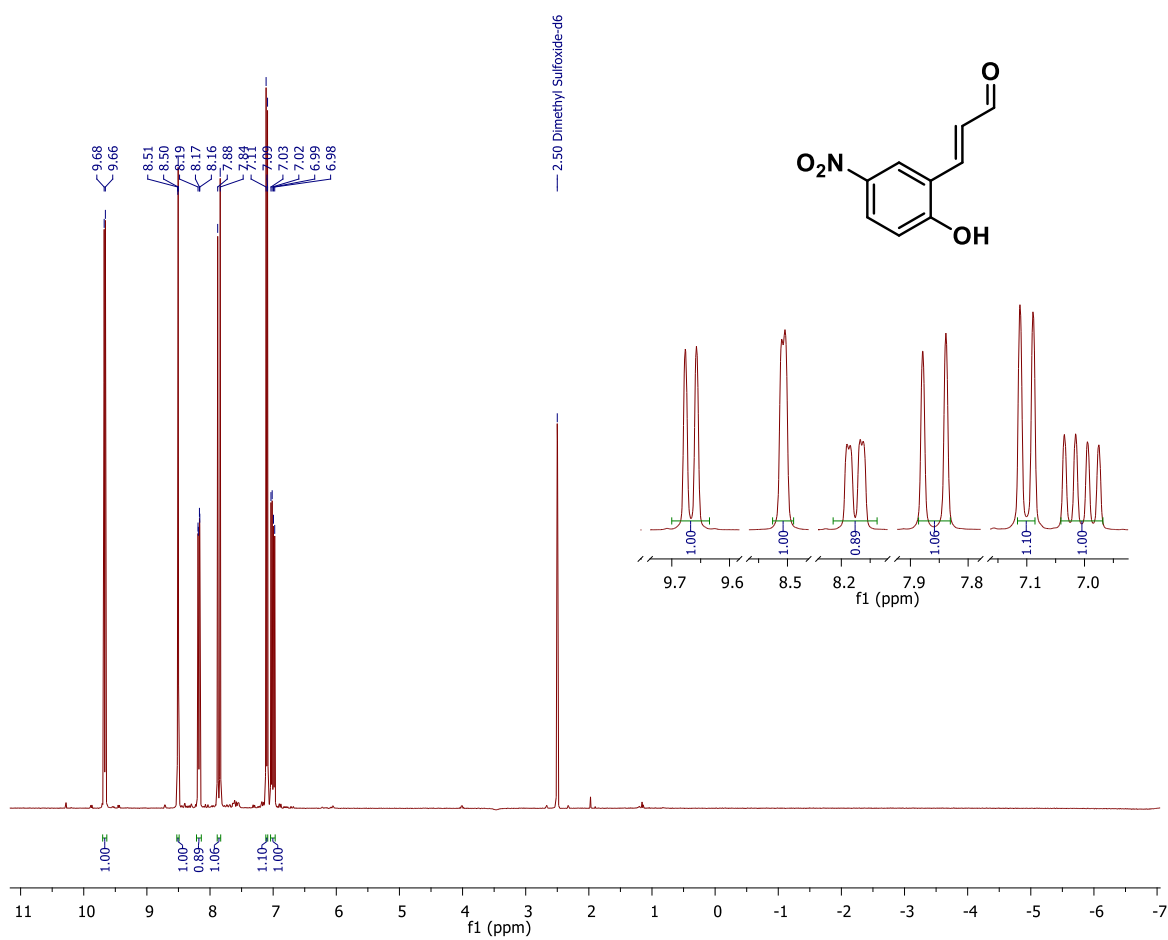


Figura 7.1. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto 14.

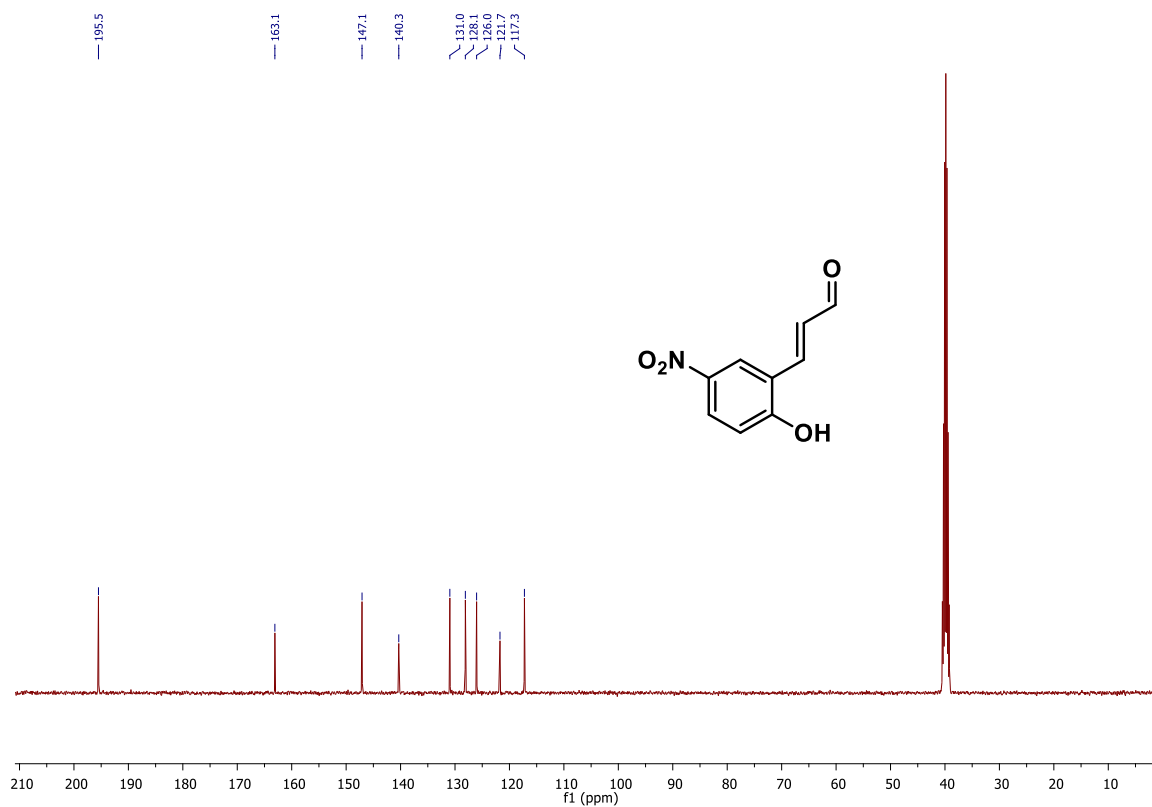


Figura 7.2. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO-d^6) do composto 14.

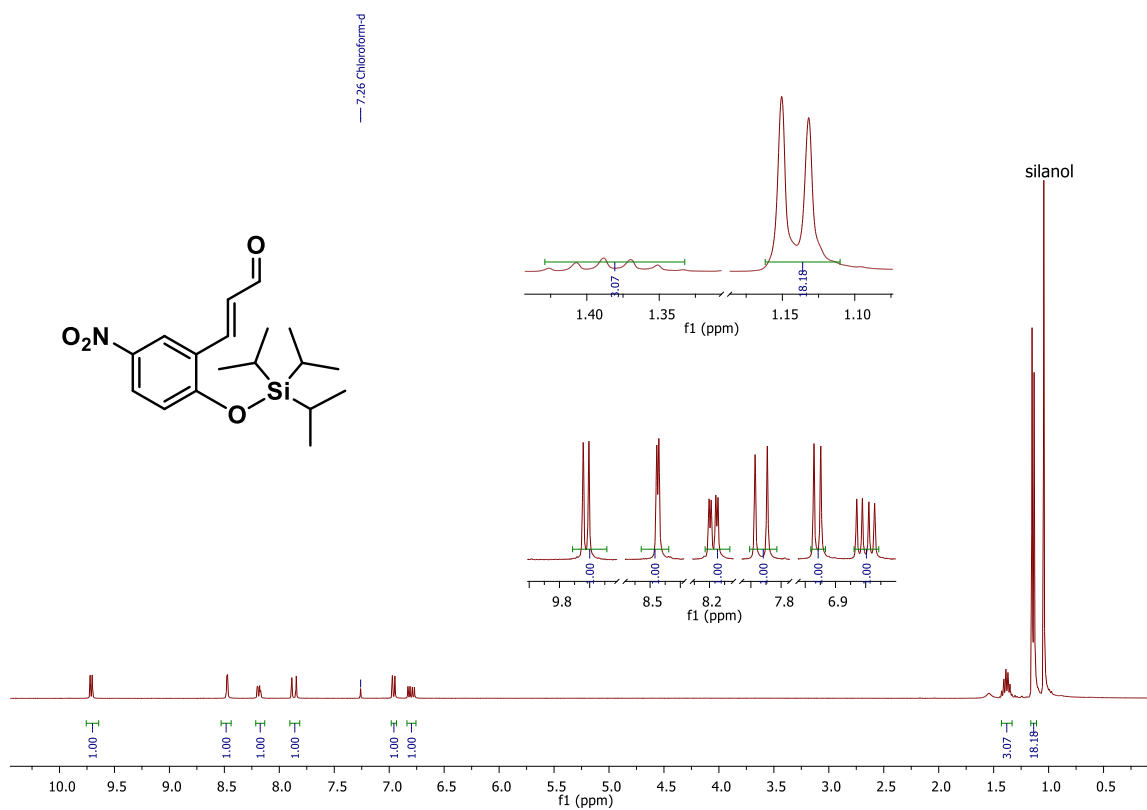


Figura 7.3. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d^6) do composto 45.

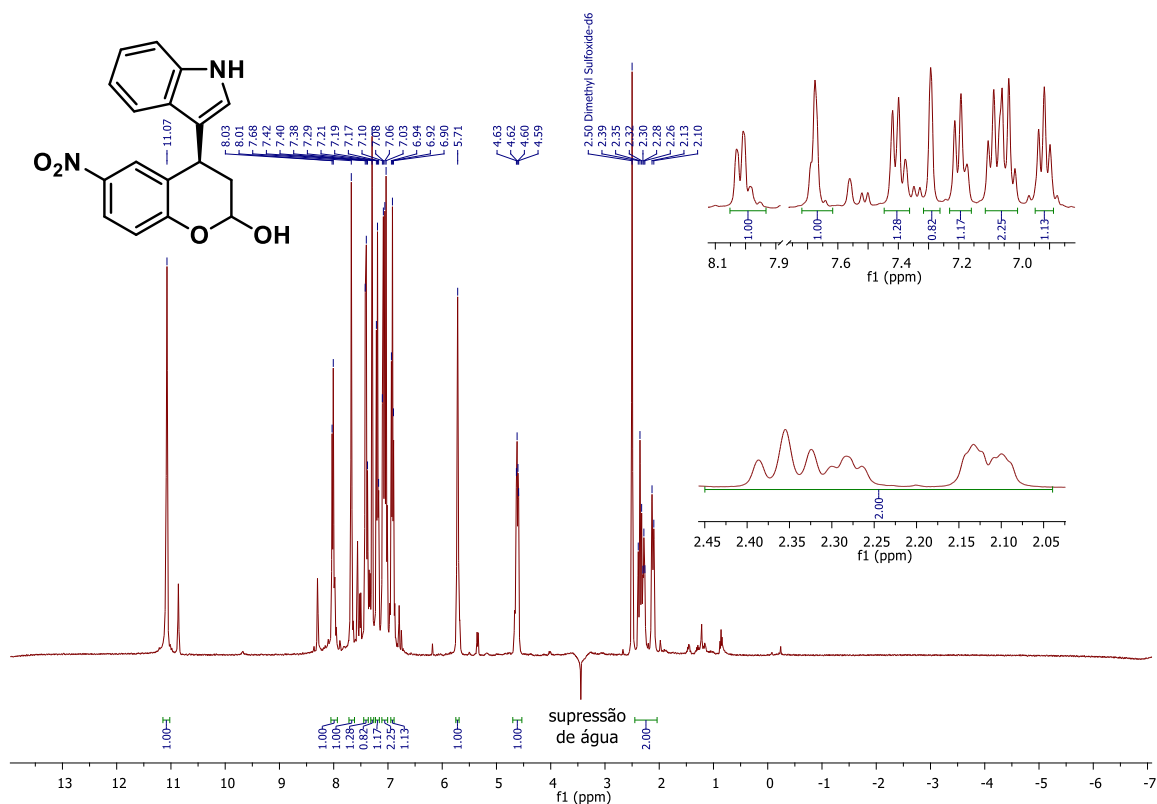


Figura 7.4. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 19.

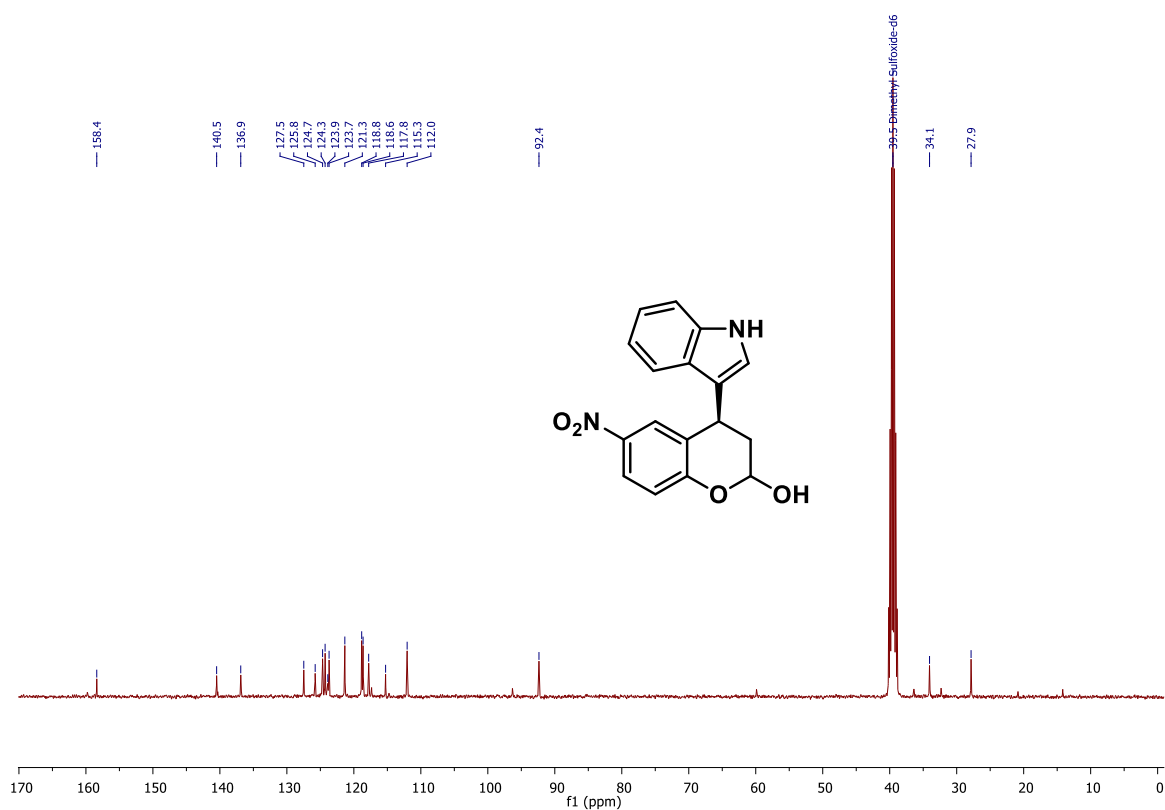


Figura 7.5. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) do composto 19.

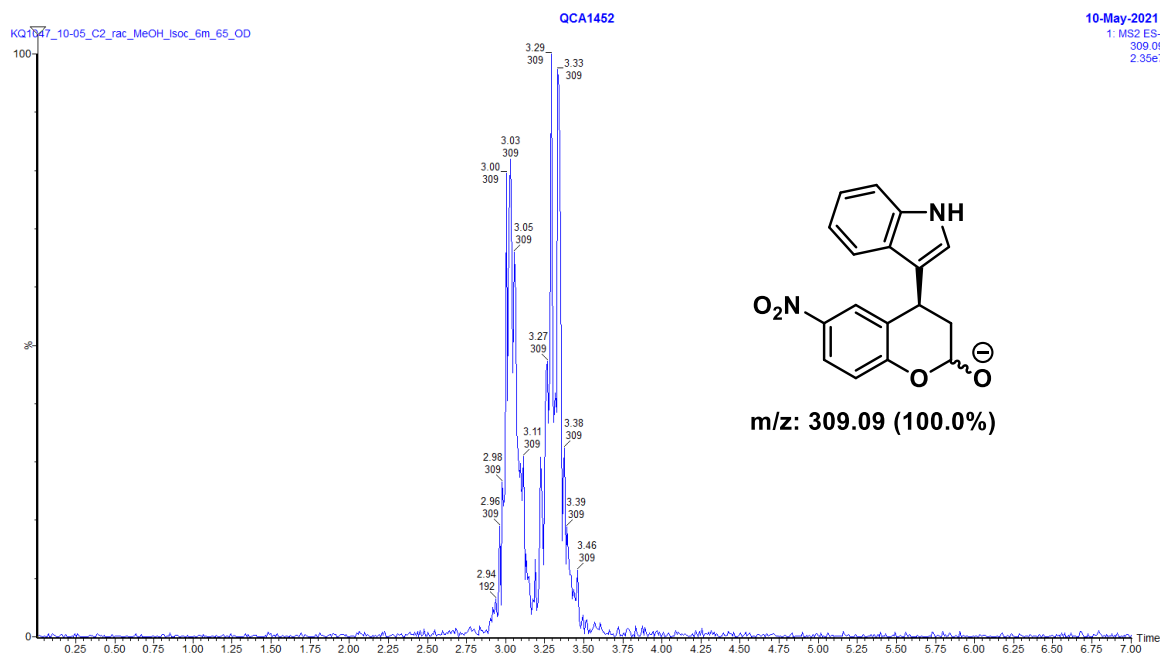


Figura 7.6. Cromatograma de massas (ESI) m/z do composto 19.

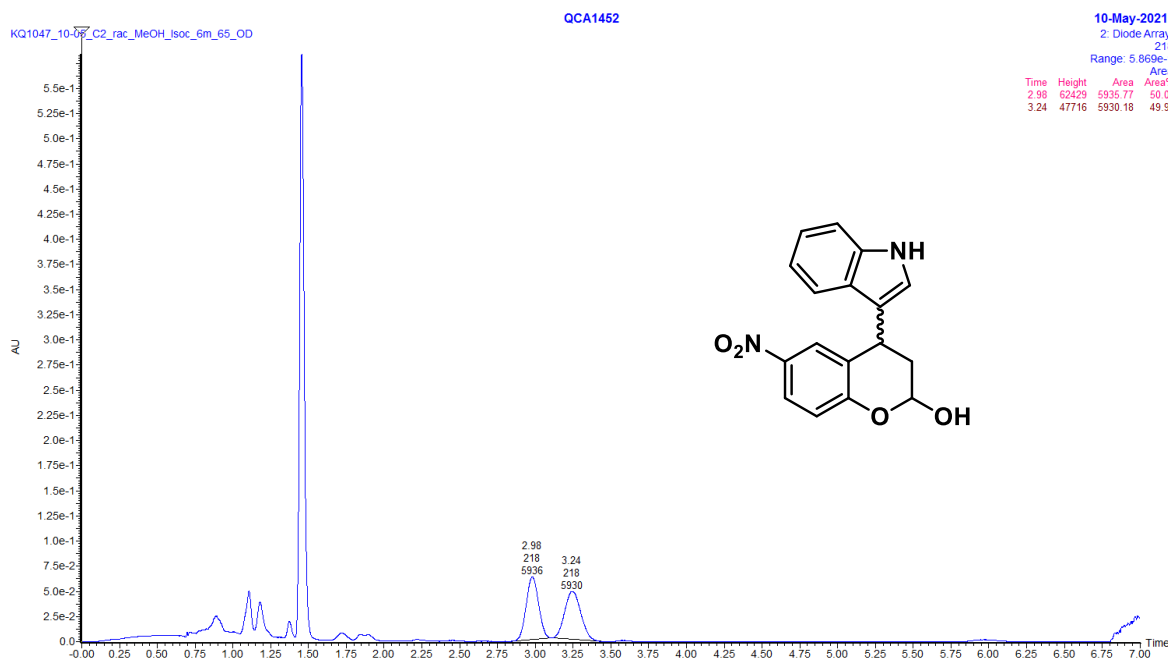


Figura 7.7. Cromatograma do composto 19. Coluna ACQUITY UPC² Trefoil Cell: regime isocrático, CO₂/MeOH (65:35), $\lambda = 218$ nm, $\tau_{\text{maj}} = 2,98$ min, $\tau_{\text{min}} = 3,24$ min.

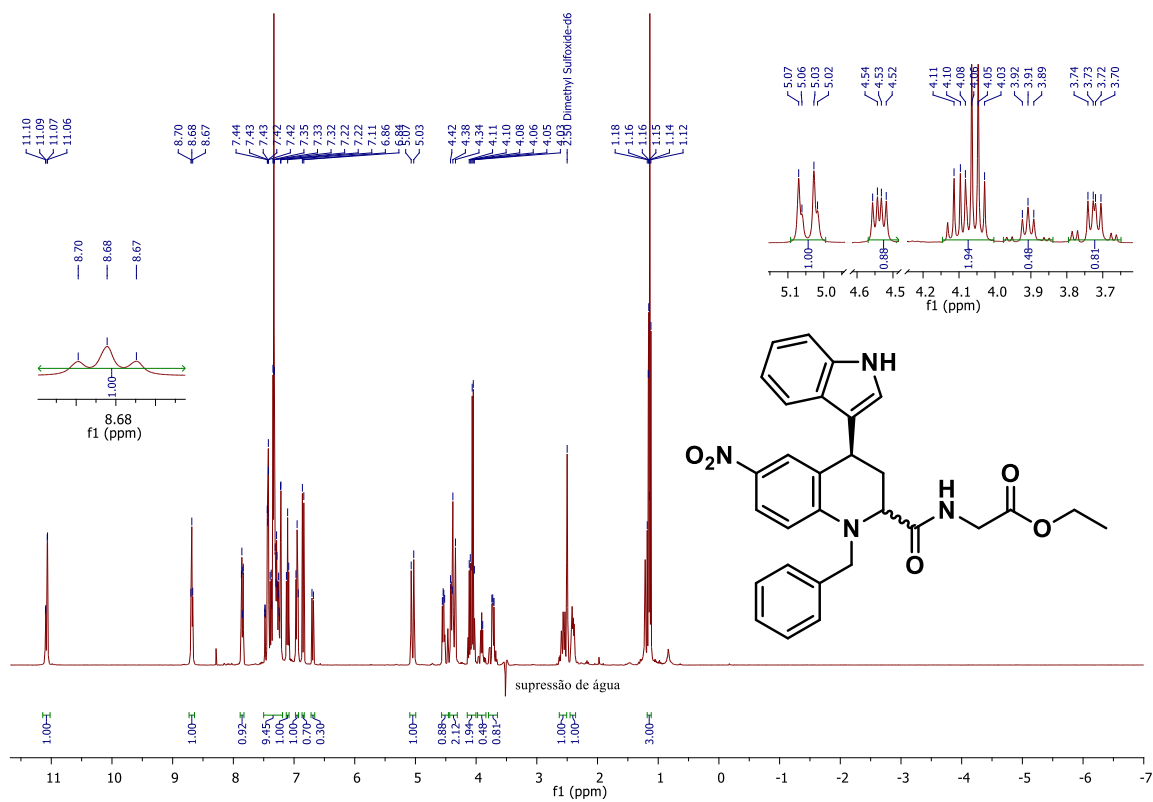


Figura 7.10. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 49.

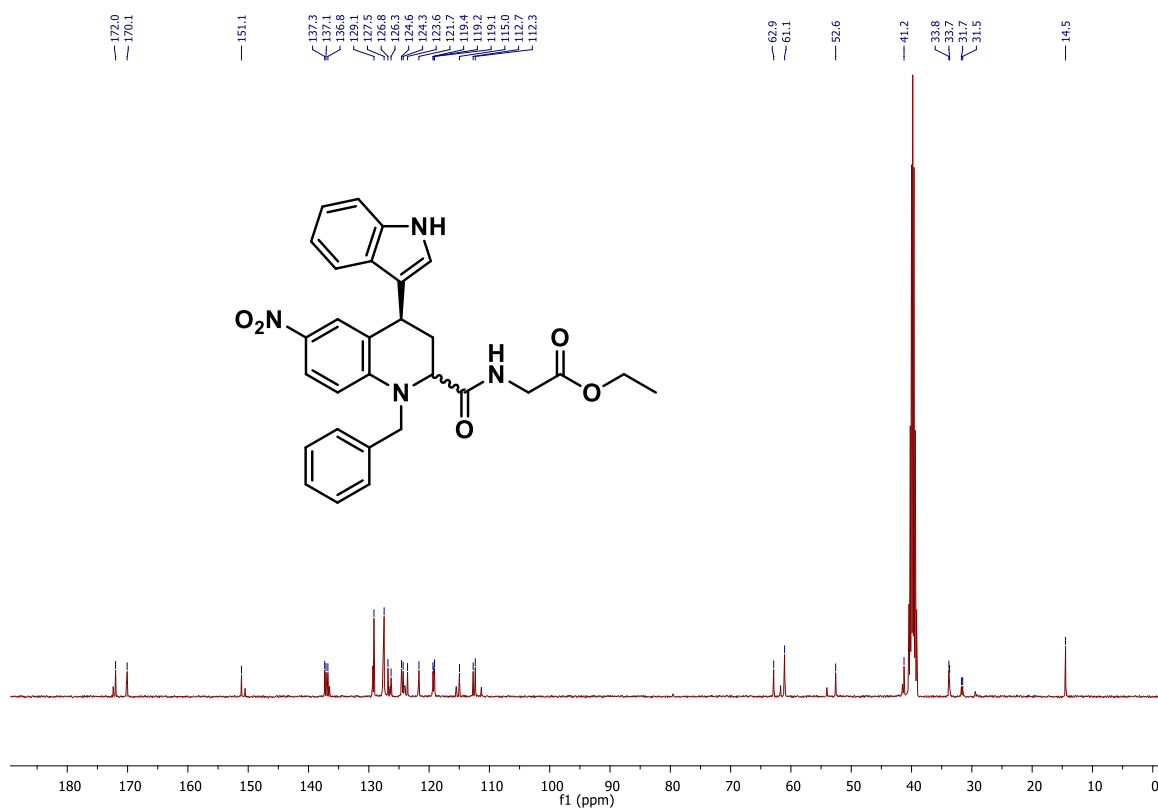


Figura 7.11. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO) do composto 49.

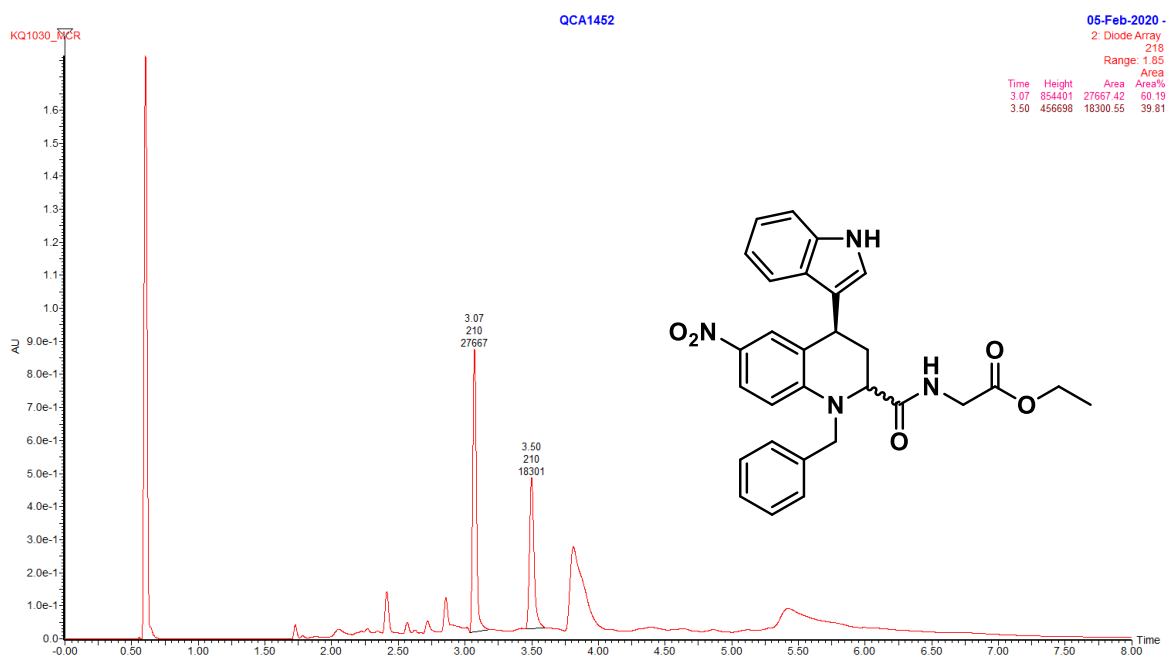


Figura 7.12. Cromatograma do composto 49 (bruto) – obtido a partir da mistura racêmica do hemiacetal. Coluna Viridis BEH: regime isocrático, CO₂/iPrOH (80:20), $\lambda = 218$ nm, $\tau_{\text{maj}} = 3,07$ min, $\tau_{\text{min}} = 3,50$ min.

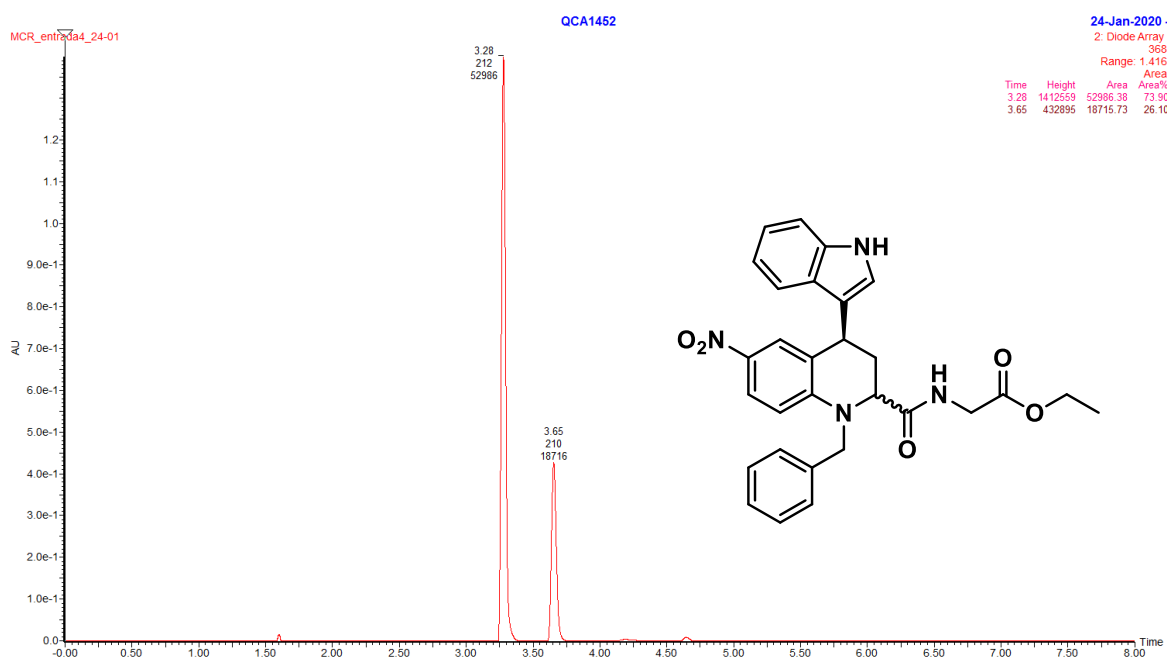


Figura 7.13. Cromatograma do composto 49 (isolado). Tabela 3.7, entrada 4 (r.d.: 74:26).

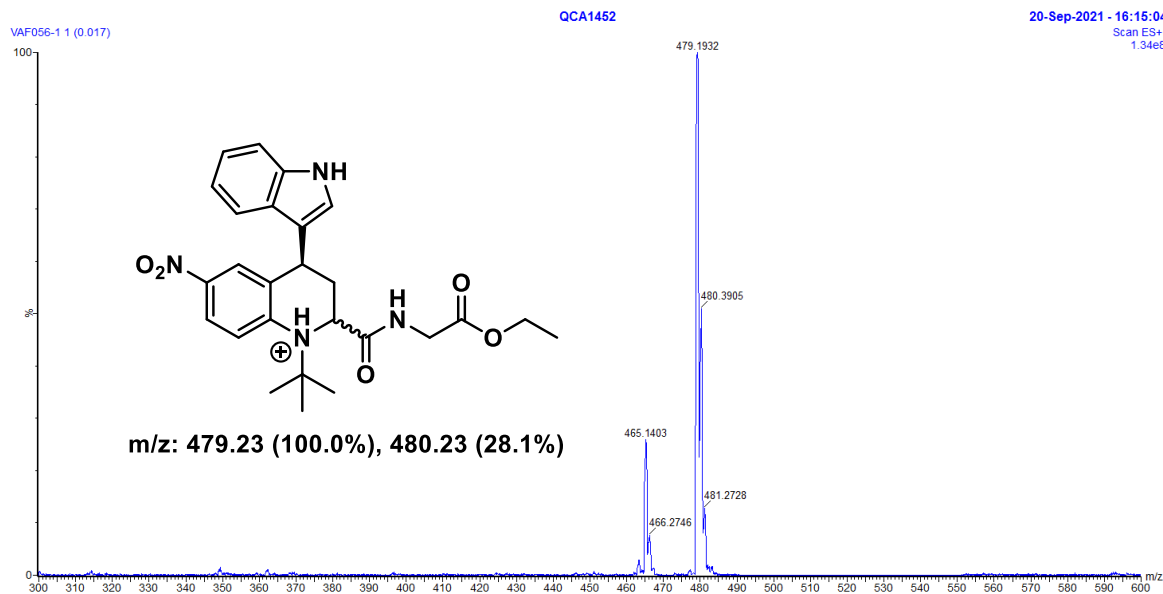


Figura 7.14. Cromatograma de massas (ESI) m/z do composto 51.

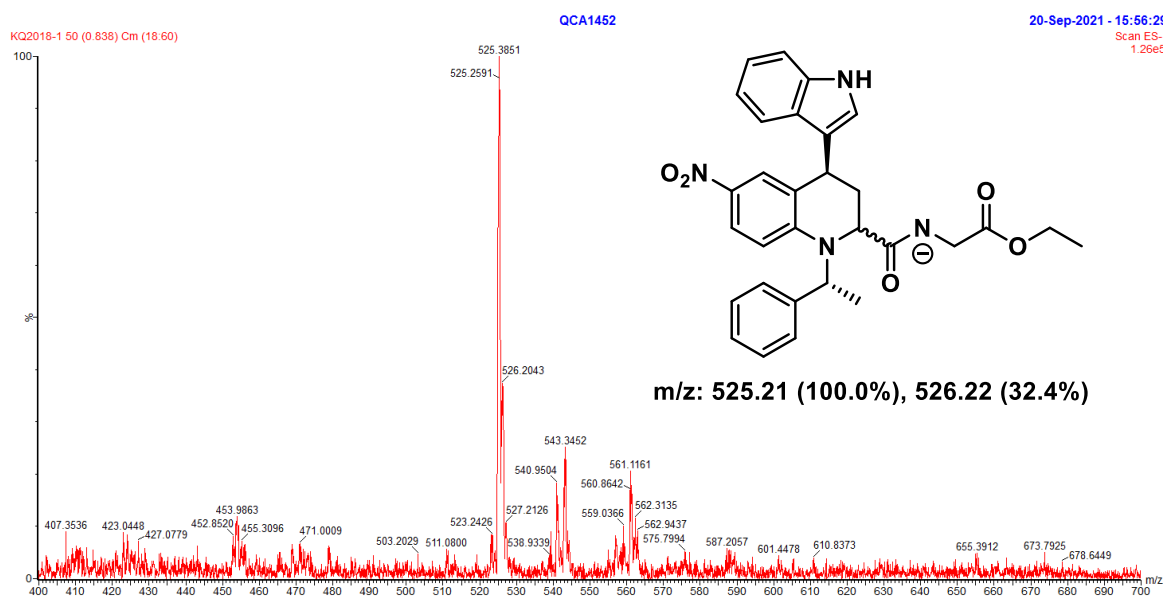


Figura 7.15. Cromatograma de massas (ESI) m/z do composto 53.