

Artigo

Recentes Avanços em Reações Multicomponentes: Uma Perspectiva Entre os Anos de 2008 e 2011

Batalha, P. N.*

Rev. Virtual Quim., 2012, 4 (1), 13-45. Data de publicação na Web: 5 de março de 2012<http://www.uff.br/rvq>**Recent Advances in Multicomponent Reactions: A Perspective Between the Years of 2008 and 2011**

Abstract: Multicomponent reactions (MCRs) are characterized as convergent synthesis, using three or more reactants, leading to a product which contains all or most of the carbon atoms involved in the reaction. The possibility of higher yields allied to easier processes, when compared to linear methodologies, makes MCRs a class of reactions of great deal of interest in the Organic Synthesis, applying to other concepts of Green Chemistry. Besides, the possibility of obtaining compounds of varied structural frameworks, which can go from the simplest to the most complex ones, extend the interest in such reactions to other related fields, especially Medicinal Chemistry. It is intended, through this work, to expose a perspective on the advances related to this theme, between the years of 2008 and 2011, exploring subthemes such as isocyanide based reactions, microwave application and others.

Keywords: Multicomponent reactions; recent advances, heterocycles; microwave.

Resumo

Reações multicomponentes (RMCs) são caracterizadas como sínteses convergentes, partindo de três ou mais reagentes de modo que o produto obtido contenha todos ou a maior parte dos átomos de carbono envolvidos na reação. A possibilidade de maiores rendimentos aliada à facilidade do processo, quando comparadas a metodologias lineares, torna as RMCs uma classe de reações de grande interesse na área de Síntese Orgânica e aplicável aos conceitos de Química Verde. Além disso, a possibilidade de obtenção de compostos de arcabouços estruturais variados, que podem variar dos mais simples aos mais complexos, estende o interesse de tais reações a outras áreas relacionadas, em especial à Química Medicinal. Neste contexto, este trabalho tem por objetivo expor uma perspectiva dos avanços relativos a este tema, entre os anos de 2008 e 2011, explorando subtemas como reações baseadas em isonitrilas, aplicação de micro-ondas e outras.

Palavras-chave: Reações multicomponentes; recentes avanços; heterociclos; micro-ondas.

* Universidade Federal Fluminense, Programa de Pós-Graduação em Química, Outeiro de São João Baptista, 24020-141, Niterói, RJ, Brasil.

✉ pedronettobatalha@gmail.com

DOI: [10.5935/1984-6835.20120003](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20120003)

Recentes Avanços em Reações Multicomponentes: Uma Perspectiva Entre os Anos de 2008 e 2011

Pedro N. Batalha*

Universidade Federal Fluminense, Programa de Pós-Graduação em Química, Outeiro de São João Baptista, 24020-141, Niterói, RJ, Brasil.

* pedronettobatalha@gmail.com

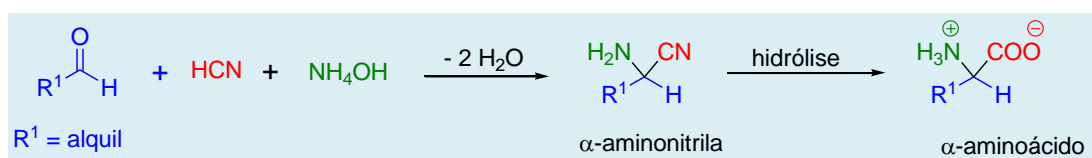
Recebido em 8 de fevereiro de 2012. Aceito para publicação em 4 de março de 2012

1. Introdução
2. RMCs baseadas em isonitrilas
3. Uso de metais em RMCs
4. Uso de organocatalisadores e organopromotores
5. Outros sistemas catalíticos
6. Uso de micro-ondas
7. Outras inovações em RMCs
8. Conclusões

1. Introdução

Reações Multicomponentes (RMCs) são caracterizadas como processos convergentes que partem de três ou mais reagentes, de modo a se obter um produto final que, de preferência, contenha todos ou a maior parte dos átomos de carbono envolvidos em sua formação.¹⁻³

A busca por novas RMCs aplicáveis à formação de novos arcabouços estruturais de interesse sintético é um foco de pesquisa crescente desde 1850, quando Strecker, de forma pioneira, relatou em seu trabalho um novo método para obtenção de α -aminoácidos a partir de um aldeído, amônia e uma fonte de cianeto. Nesta reação a α -aminonitrila formada é submetida à hidrólise para obtenção do α -aminoácido correspondente (Esquema 1).^{4,5}



Esquema 1. Representação geral da síntese de Strecker de α -aminoácidos^{4,5}

RMCs baseadas em isonitrilas (RMCIs) são de especial importância neste ramo da Síntese Orgânica, sendo uma classe de reações bastante explorada pelos químicos orgânicos sintéticos. Exemplos

recorrentes em diversos trabalhos são as Reações de Passerini e de Ugi, com tri e tetracomponentes, respectivamente.^{1-4,6}

Ao nível molecular, as RMCs ocorrem através de seqüências de eventos do tipo bimolecular que acontecem seguindo o Princípio Dominó. Em outras palavras, a formação de uma determinada funcionalidade em uma transformação prévia, torna a espécie em questão reativa frente a outro reagente presente no mesmo meio de reação. Isto ocorre de forma sequencial até a formação do produto final. Por esse motivo, outros termos como “cascata de reação” também são usualmente utilizados como referência de definição a esse tipo de reação. Em oposição a outros processos do tipo dominó, as RMCs apresentam como vantagem principal a possibilidade de variação sistemática dos reagentes envolvidos, de forma combinatorial. Isto torna possível a obtenção de verdadeiros bancos de substâncias análogas entre si, relativamente complexas e, em muitos casos, estereoespecíficas.³

No âmbito da Química Medicinal, esses processos representam potenciais praticamente ilimitados de pesquisa visando à obtenção de novos fármacos, uma vez que é possível obter compostos que variam desde os heterociclos mais simples até policiclos heteroaromáticos de maior complexidade estrutural.^{3,6}

Em relação à Síntese Orgânica, representam processos de pesquisa mais limpos, uma vez que são reações simplificadas, feitas em um único recipiente (“one pot”), com alta eficiência atômica e, em muitos casos, aplicáveis a outros conceitos da Química Verde.^{1-4,6}

Esta revisão tem por objetivo expor alguns dos avanços alcançados por pesquisadores de todo o mundo acerca das RMCs, no período entre 2008 e 2011. Alguns dos esquemas ilustrados representarão de forma geral os exemplos descritos em cada caso, de modo a facilitar a leitura.

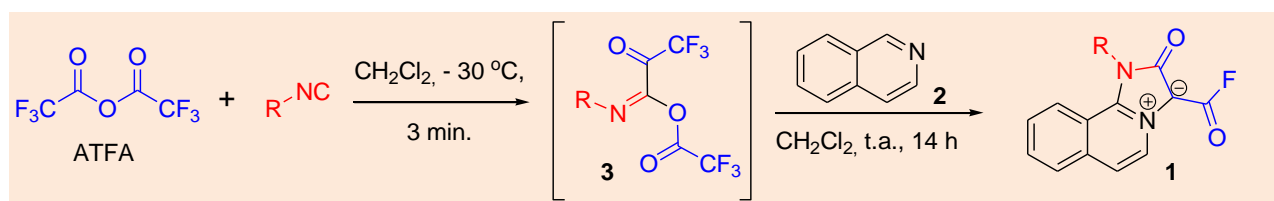
2. RMCs baseadas em isonitrilas

Uma classe de RMCs de particular interesse na indústria farmacêutica, devido à sua grande versatilidade e possibilidades sintéticas, é constituída pelas RMCI – reações multicomponentes baseadas em isonitrilas. Diversos cientistas têm desenvolvido pesquisas em Síntese Orgânica, com foco neste tipo de reação.^{1-3,5,7} A reatividade única das isonitrilas faz com que estas sejam reagentes extremamente úteis no planejamento sintético de diversas substâncias de interesse medicinal, especialmente na formação de heterociclos.⁸

Em 2009, Lavilla e colaboradores descreveram um novo processo multicomponente envolvendo elementos das reações de Ugi, Reissert, Chichibabin e de organofluorados de modo a se obter derivados de esqueleto estrutural mesoiônico do tipo imidazo [1,2- α]azina (**1**).⁹

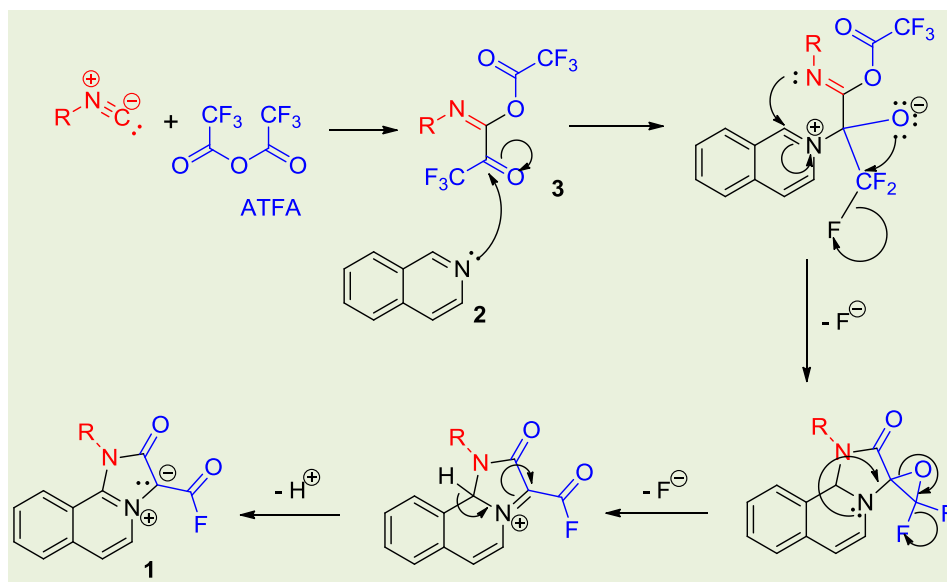
O interesse acerca de tais derivados mesoiônicos foi justificado através de um ponto de vista comparativo frente aos seus análogos neutros, que constituem substâncias de grande interesse na área de Química Medicinal e na Química Combinatorial, além de estarem relacionados a um amplo espectro de atividade biológica.⁹

A reação envolve a combinação entre azinas, como piridinas ou isoquinolinas (**2**), anidrido trifluoroacético (ATFA) e diferentes isonitrilas (**R-NC**) (Esquema 2). O componente isonitrila sofre inicialmente ativação pelo anidrido, levando à formação de um intermediário (**3**) que pode interagir com nucleófilos adequados presentes no meio de reação. A azina (**2**) age como o nucleófilo neste caso. O produto final (**1**) mantém o núcleo da azina e apresenta uma carbonila em posição β a outro grupo fluoreto de ácido.⁹



Esquema 2. Representação geral da RMCI proposta por Lavilla e colaboradores em 2009⁹

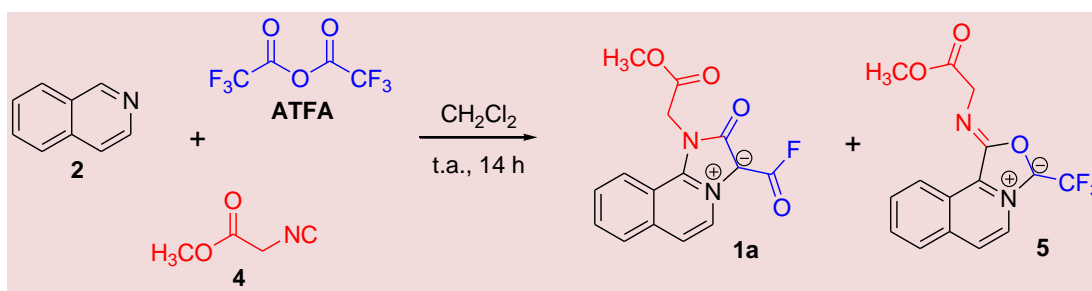
O mecanismo para formação fluoreto de ácido (**1**) proposto pelos autores está explicitado no Esquema 3.⁹



Esquema 3. Mecanismo proposto por Lavilla e colaboradores para formação do fluoreto de ácido (3)⁹

Algumas isonitrilas substituídas (4) levaram à formação de um subproduto (5), também mesoiônico, contendo um átomo de oxigênio inserido no anel de

cinco membros (Esquema 4), o que sugere que a reação é passível de acontecer por dois caminhos que competem entre si.⁹

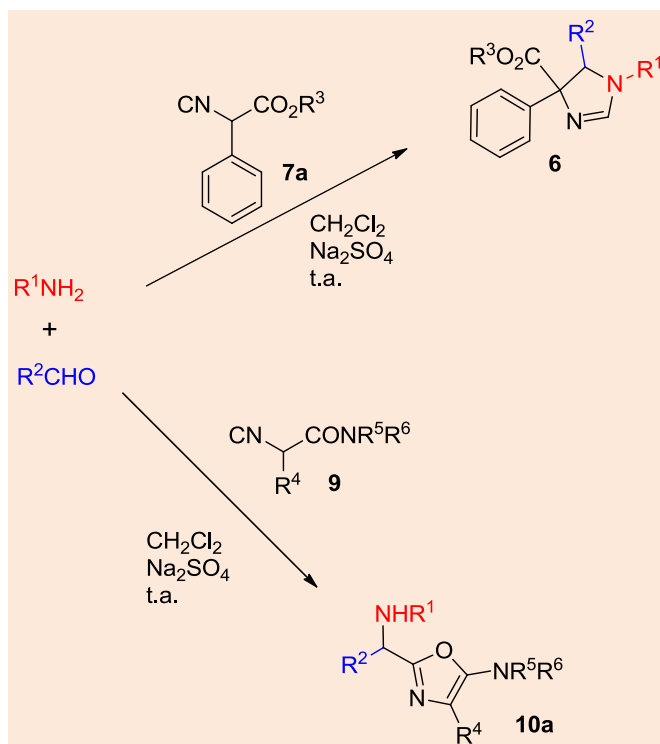


Esquema 4. A utilização de 2-isonitriloacetato de metila na reação leva a formação do produto principal (1a) e do subproduto (5), também mesoiônico⁹

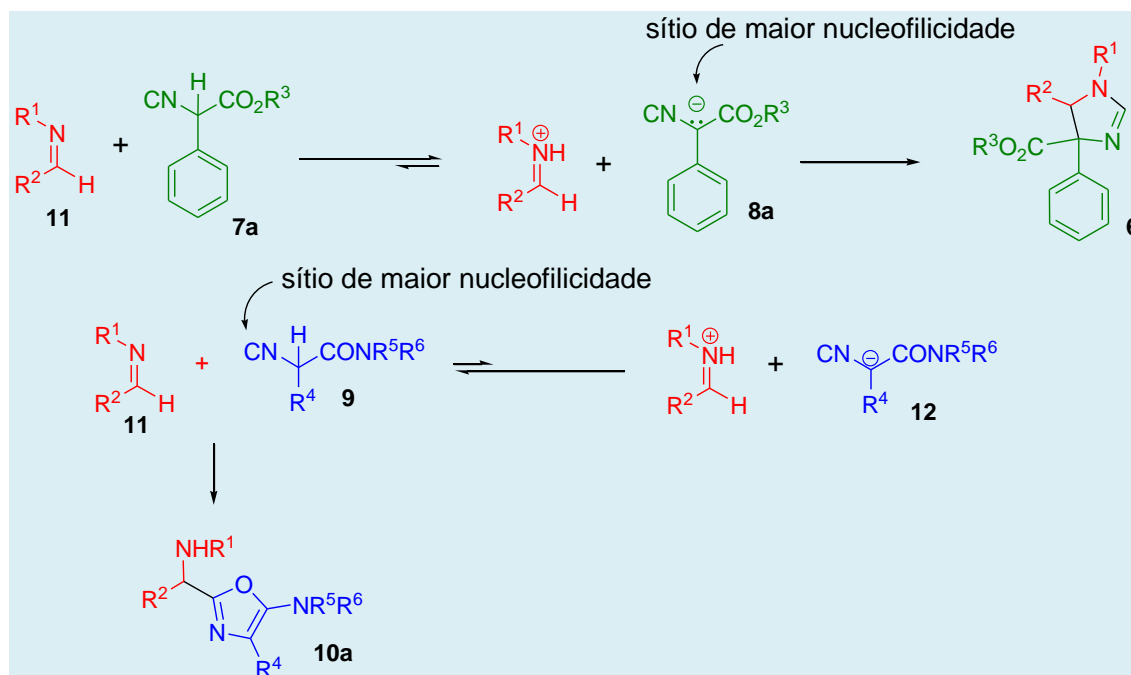
Em 2003, Orru e colaboradores descreveram uma síntese tricomponente de imidazolininas (6) com base na acidez do metino presente no α -fenil- α -isocianoacetato (7a). A reação tem início com a formação de uma imina *in situ*, a partir de um componente aldeído (R^2CHO) e outro amina (R^1NH_2). Uma vez que também seja gerado o α -carbânion do derivado α -isonitriloacetato (8a), a imina formada sofre adição nucleofílica. Segue-se então ciclização e protonação para obtenção do produto final (6). Para este processo, descobriu-se que o grupo fenil tem efeito promotor da reação. Em trabalho relacionado, publicado em 2011, Zhu e colaboradores mostraram que o derivado α -isonitriloacetamida (9) apresenta reatividade diferente da isonitrila utilizada no trabalho original e o principal produto obtido pelas

mesmas condições de reação é um composto de núcleo oxazólico (10a) (Esquema 5).¹⁰

A partir de estudos de acidez e nucleofilicidade do respectivo carbânion formado, foi sugerido que o derivado acetamida (9) apresenta menor acidez que o análogo acetato (7a), de modo que a desprotonação da unidade α -metino, pela imina (11) previamente formada, não é favorável no meio (Esquema 6). Desta forma, o respectivo carbânion (12) não é passível de ser formado e o sítio de maior nucleofilicidade passa a ser o carbono do grupo isonitrila. A adição nucleofílica envolvendo este sítio ocasiona a formação de um intermediário que é convertido no respectivo oxazol (10a) através de uma etapa de ciclização posterior.¹⁰



Esquema 5. Metodologia desenvolvida por Orru e colaboradores, levando à formação de compostos de núcleo imidazolinico (6), com a utilização de α -fenil- α -isocianoacetato (7a). A utilização de α -isonitriloacetamida (9) levou à formação de compostos oxazólicos (10a)¹⁰



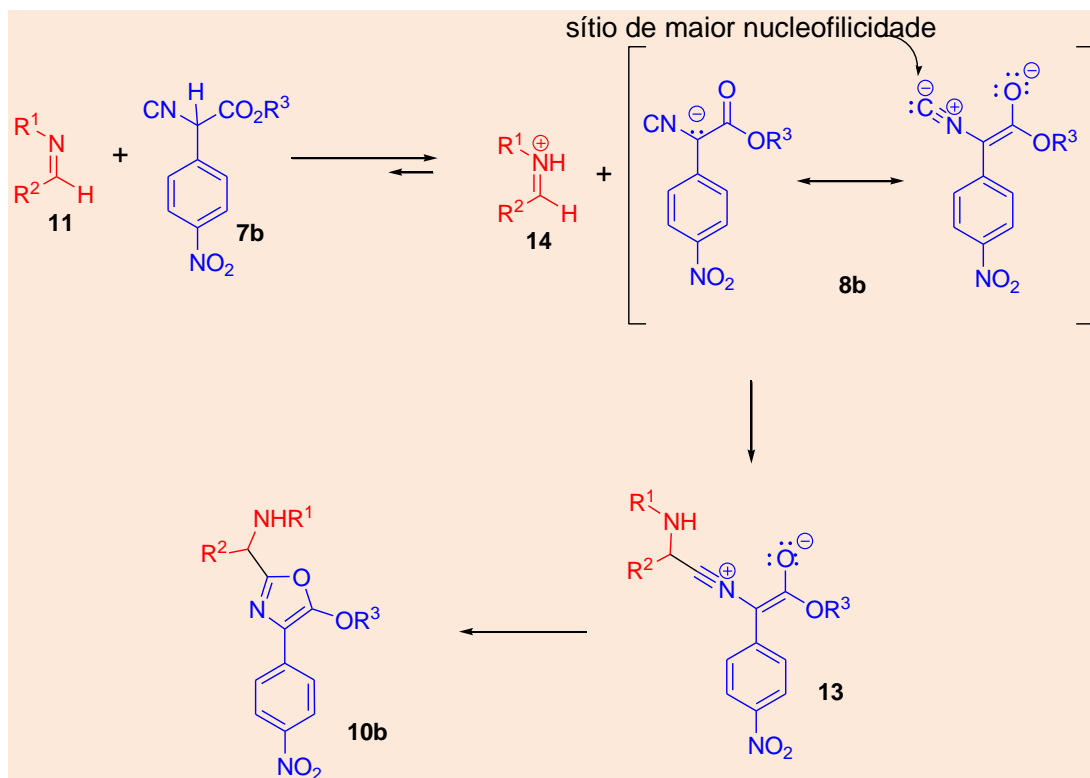
Esquema 6. Diferença entre os equilíbrios de desprotonação entre as substâncias (7a) e (9), frente à imina (11), formada previamente *in situ*. Tal diferença é a responsável por quais sítios nucleofílicos estarão relacionados à reação¹⁰

Mais recentemente, um estudo aprofundado desenvolvido pelos mesmos autores mostrou que mesmo derivados do tipo éster α -isonitrilo- α -fenilacetato, quando substituídos com grupos eletrorretiradores (EWG) no anel aromático (7b),

também passam a apresentar reatividade modificada e, apesar de não seguirem um mesmo caminho de reação que os derivados acetamida (9), também ocasionam a formação de compostos de núcleo oxazólico (10b) ao final do processo.¹⁰

Nestes casos, a presença dos substituintes eletrorretiradores no grupamento fenila aumenta ainda mais a acidez do hidrogênio α -CH. Apesar de a desprotonação ser mais favorecida, o intermediário aniônico formado (**8b**) tem em sua forma enolato a maior possibilidade de estabilidade pelo efeito do substituinte. Desta forma, novamente o sítio mais

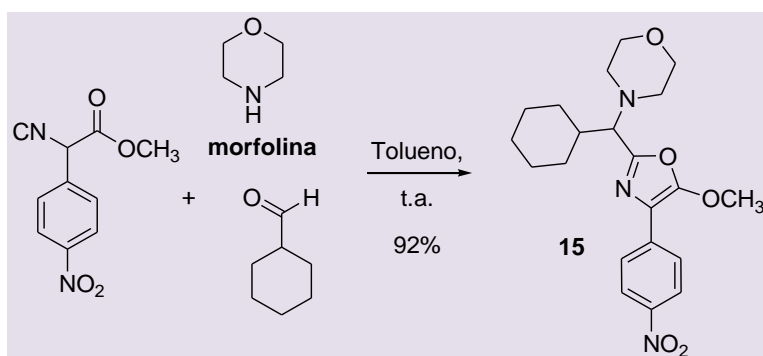
nucleofílico do sistema passa a ser o carbono do grupo isonitrila, o que leva ao mesmo intermediário (**13**) formado pela adição nucleofílica à imina protonada (**14**) e, em última instância, justifica a formação do composto oxazólico (**10b**), em detrimento da imidazolina (Esquema 7).¹⁰



Esquema 7. Equilíbrio favorável para a formação do enolato na primeira etapa. Dessa forma, o sítio mais nucleofílico passa a ser o carbono do grupamento isonitrila, o que leva à formação de oxazóis (**10b**)¹⁰

Este perfil de reatividade dos derivados α -isonitrilo- α -fenilacetatos (**7a** e **7b**) permite o planejamento sintético de compostos contendo diferentes núcleos, através da utilização dos mesmos componentes reacionais, variando-se apenas o grau de estabilização do carbânion intermediário (**8a** e **8b**), pela inserção ou não de grupos eletrorretiradores no

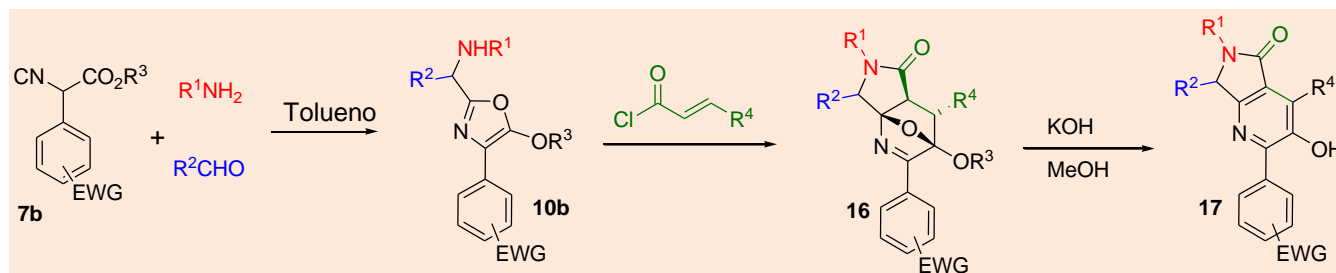
anel benzênico, ou mesmo substituindo-o por um grupamento piridínico. Este procedimento foi também aplicado à utilização de amina secundária como a morfolina. O respectivo composto oxazólico (**15**) foi isolado em 92 % de rendimento (Esquema 8).¹⁰



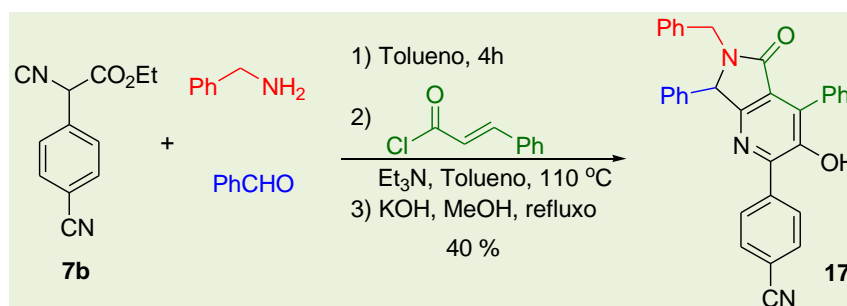
Esquema 8. Formação do oxazólido (**15**) utilizando a morfolina como um dos reagentes¹⁰

Uma vez formado o composto oxazólico (**10b**), o mesmo foi submetido a etapas posteriores de acilação, seguida de reação de Diels-Alder intramolecular para a obtenção do intermediário epoxitetra-hidropirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (**16**). Este, por sua vez, pôde ser convertido no derivado 6,7-diidro-5H-pirrolo[3,4-b]-piridin-5-ona (**17**) sob condições de reação básicas (Esquema 9).¹⁰

Tendo essas modificações também em vista, os autores conseguiram adaptar o processo tricomponente original, para um tetracomponente, de 2 etapas via uma síntese “one pot”, com a obtenção dos derivados (**17**) sem necessidade do isolamento dos intermediários envolvidos no processo (Esquema 10).¹⁰



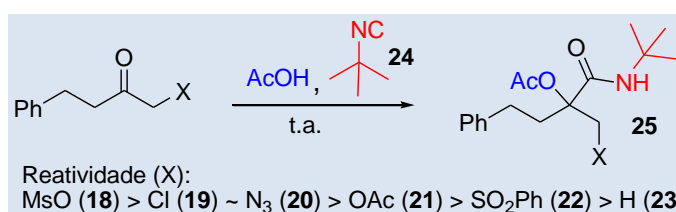
Esquema 9. Expansão da metodologia elucidada por Zhu e colaboradores, levando à formação do produto (**17**)¹⁰



Esquema 10. Adaptação da expansão da metodologia elucidada por Zhu e colaboradores, em um novo procedimento tetracomponente¹⁰

Ainda no tópico de RMCl, a reatividade de cetonas α -substituídas (**18-22**) aplicadas em algumas destas reações, foi investigada por Ganem e colaboradores. Eles utilizaram as reações de Passerini e de Ugi como testes representativos e os substituintes α à carbonila avaliados foram: sulfoniloxi (OSO_2R), aciloxi (OCOR), azido (N_3), cloro (Cl), hidroxila (OH), e sulfonila (SO_2R). Além disso, a reatividade destas cetonas foi também comparada frente à cetona original, não substituída (**23**).¹¹

A velocidade relativa da reação foi um dos parâmetros avaliados neste estudo e a base experimental foi a reação de Passerini. Todas as cetonas α -substituídas (**18-22**) foram mais reativas que o respectivo análogo não substituído (**23**), sendo a mesiloxicetona (**18**), a mais reativa. As cetonas α -substituídas com cloro (**19**) e azido (**20**) apresentaram reatividade similar e maior do que a aciloxicetona (**21**). Em oposição, a cetona α -substituída menos reativa foi a sulfonilcetona (**22**) (Esquema 11).¹¹

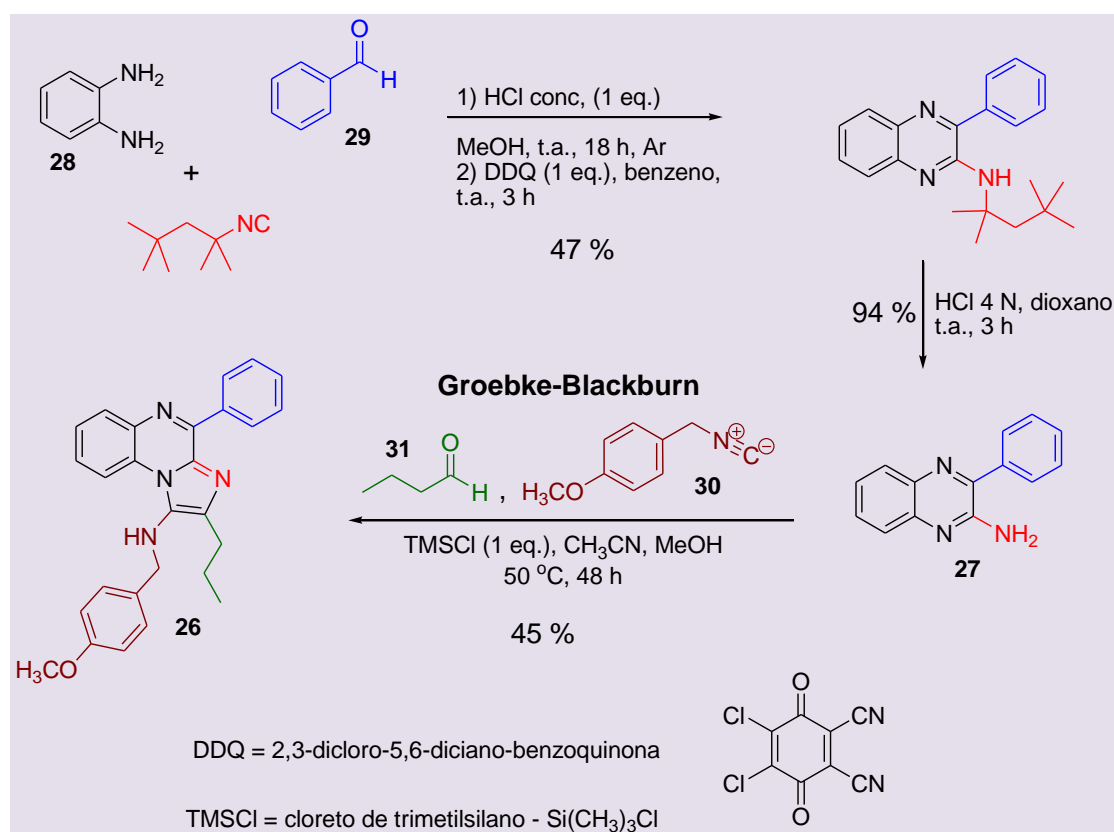


Esquema 11. Ordem de reatividade de diferentes cetonas α -substituídas, quando submetidas à reação de Passerini, com ácido acético (AcOH) e a *terc*-butil-isonitrila (**24**)¹¹

Estes resultados mostram que quanto maior o efeito polar exercido pelo substituinte, maior a reatividade da respectiva cetona. Os autores concluíram que cetonas α -substituídas também podem constituir blocos de construção úteis em RMCI, devido à maior possibilidade de funcionalização posterior e planejamento medicinal. A presença dos diferentes substituintes representa outro patamar de complexidade estrutural referente aos produtos obtidos (**25**).¹¹

Em 2009, Bukhryakov e colaboradores desenvolveram um novo protocolo para obtenção de

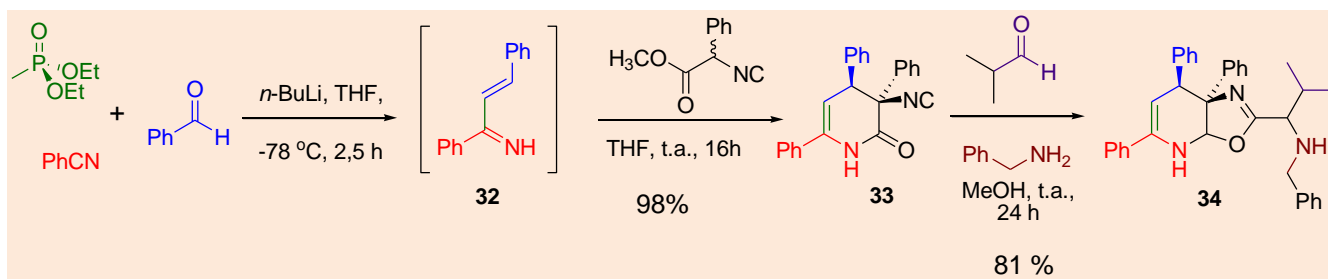
imidazo[1,2- α]quinoxalinas (**26**). O processo envolve três etapas, sendo a primeira e a última, RMCI. Nas primeiras etapas foram obtidas quinoxalinas (**27**) a partir de *o*-fenilenodiaminas (**28**). Em seguida, foi empregada a reação de Groebke-Blackburn para preparação do produto final (**26**). A utilização de diferentes aldeídos (**29**) e *o*-fenilenodiaminas (**28**) substituídas na primeira etapa e diferentes isonitrilas (**30**) e aldeídos (**31**) na segunda permite a inclusão de quatro elementos de diversificação no produto final (Esquema 12).¹²



Esquema 12. Exemplo da metodologia desenvolvida por Bukhryakov e colaboradores em 2009 para obtenção da imidazo[1,2- α]quinoxalina (**26**)¹²

Pesquisadores holandeses relataram um processo tetracomponente com base em azadienos (**32**) para formação de compostos isonitrilo-di-hidropiridonas (**33**). A função isonitrila permanece em **33**, o que permite a aplicação deste produto em RMCI posteriores. Em 2008, estes mesmos pesquisadores

descreveram uma nova RMCI, utilizando aldeídos e aminas como reagentes, de modo a se obter os respectivos compostos di-hidro-oxazopiridinas (**34**) (Esquema 13).¹³

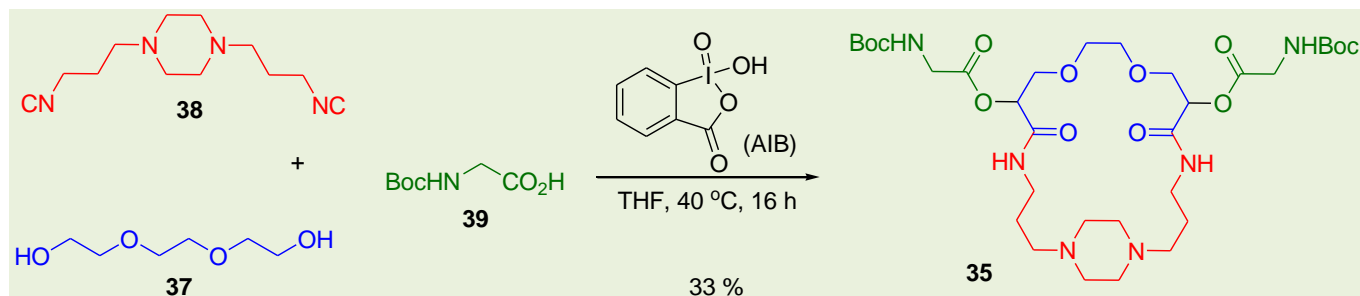


Esquema 13. Combinação de duas RMCI, numa mesma rota sintética, levando à formação do composto (**34**)¹³

A reação de Ugi pode ser aplicada à reações de macroclicização. O uso de reagentes bifuncionais, capazes de formar novas ligações a partir de diferentes sítios moleculares, constitui uma estratégia eficiente para este propósito. Tendo esses fatores em mente, pesquisadores de Cuba, conseguiram aplicar outras RMCs conhecidas na construção de compostos macrocíclicos. Para isso utilizaram-se de múltiplas etapas baseadas nas reações de Passerini e de Staudinger para obter bis- α -aciloxicarboxamidas (**35**) e tetra- β -lactamas (**36**), respectivamente.¹⁴

A formação das carboxamidas (**35**) foi alcançada pela adaptação da reação tricomponente de Passerini ao uso de alcoóis primários (**37**). A reação ocorre sob condições oxidativas com a formação do respectivo

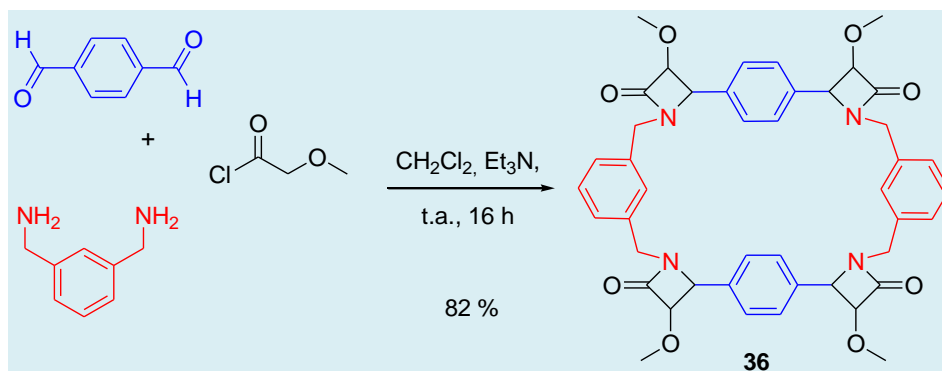
aldeído *in situ*, que pode então reagir com isonitrilas (**38**) e ácidos carboxílicos (**39**) presentes no meio de reação (Esquema 14). A utilização de álcoois de fácil acesso permite maior possibilidade de obtenção de arcabouços estruturais difíceis de serem explorados de outra forma. Uma das razões para isso é que a utilização de alguns dos respectivos aldeídos, diretamente, pode não ser possível devido à instabilidade, indisponibilidade comercial e/ou dificuldade de manipulação. A adaptação do processo para a utilização dos respectivos álcoois foi feita com base em um trabalho publicado por Zhu e colaboradores, no qual estes autores descrevem esta modificação através do uso do ácido 2-iodoxibenzóico (**AIB**), como agente oxidante.^{14,15}



Esquema 14. Aplicação de AIB numa adaptação da reação de Passerini¹⁴

A formação de tetra- β -lactamas (**36**) via processos multicomponentes de Staudinger também foi explorada pelos autores, porém não envolvem RMCI. Apesar disso, vale a pena destacá-la, devido a sua

potencial utilidade sintética. A reação envolve diretamente a formação de doze novas ligações, três a cada ciclo lactâmico, em rendimentos globais que variam de 33 a 82% (Esquema 15).¹⁴



Esquema 15. Formação da tetra-β-lactama (36), através da reação de Staudinger¹⁴

Compostos orgânicos fluorescentes* são de grande importância no diagnóstico clínico por imagem e em diversos temas de pesquisa na área biomédica. No entanto, o desenvolvimento de novas substâncias fluorescentes tem como principal limitação a dificuldade de se combinar em uma mesma molécula, a porção responsável pela propriedade fluorescente e outra capaz de interagir com os sítios biológicos de interesse. Pesquisadores franceses demonstraram que substâncias autofluorescentes[†] podem funcionar como protótipos moleculares, a partir dos quais é possível o planejamento sintético de outros derivados fluorescentes com as mesmas aplicações.¹⁶

A partir da síntese combinatória envolvendo substâncias capazes de interagir com alvos biológicos específicos, os autores conseguiram aplicar uma RMCI para a obtenção de uma série de novas substâncias com propriedades fluorescentes (40) (Esquema 16). Uma vez que o processo também permite a manutenção do sítio de interação com o alvo biológico, a possibilidade de aplicação de tais compostos como auxiliares de imagem é promissora.¹⁶

* A fluorescência é um fenômeno de luminescência relacionado a algumas substâncias denominadas fluoróforos. Quando tais substâncias são irradiadas com luz de baixo comprimento de onda, são excitadas a um estado eletrônico singleto de maior energia e, ao retornar ao seu estado eletrônico fundamental, emitem radiação com comprimento de onda maior do que a absorvida inicialmente. Após o estágio de excitação eletrônica, modificações conformacionais podem ocorrer levando à transferência de energia com o ambiente molecular, o que justifica a diferença de comprimentos de onda observados entre a radiação absorvida e a emitida.¹⁷

† O termo “autofluorescência” é utilizado como uma referência a substâncias naturais capazes de emitir luz na região visível do espectro de radiação eletromagnética, quando irradiadas por luz ultravioleta.¹⁸ Alguns exemplos de compostos autofluorescentes são a fenilalanina, a vitamina A, a tirosina, o triptofano, a adenosina trifosfato (ATP) e a clorofila A.¹⁷

Derivados peptídicos naturais estão presentes em todos os seres vivos e são associados a uma ampla variedade de funções biológicas. Toxinas, hormônios, anticorpos, enzimas e receptores de membrana são alguns exemplos de representantes desta classe. Um foco de pesquisa nas áreas de Síntese Orgânica e de Química Medicinal constitui-se na busca por substâncias peptideomiméticas[‡] como uma forma de aprimoramento das propriedades biológicas associadas aos seus análogos naturais.¹⁹

A forma de interação entre estes derivados e os diversos sítios biológicos de atuação depende, principalmente, da disposição espacial do composto ao nível molecular.²¹ Por isso é importante conhecer as conformações espaciais de maior estabilidade em cada caso específico.

Algumas classificações foram designadas a padrões de disposição espacial observados em diferentes situações, sendo a α-hélice e a folha β-pregueada as formas mais estabilizadas.²² No entanto, em alguns sítios moleculares específicos, outros padrões de disposição espacial podem ser observados. Exemplos relevantes são as β-espirais, as quais podem funcionar como elementos de reconhecimento interativo com os diversos receptores biológicos.²¹⁻²⁴

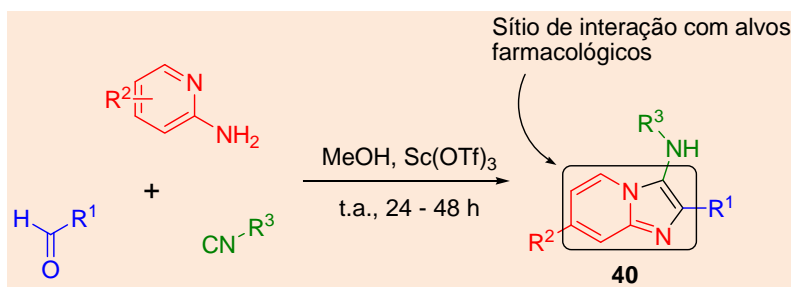
As β-espirais são constituídas de uma sequência de quatro resíduos presentes em uma região não helicoidal da proteína, através das quais, as cadeias polipeptídicas ligadas (Pep1 e Pep2 – Figura 1) dobram entre si num ângulo próximo de 180°. Como consequência desta disposição, a distância entre os carbonos ligados às cadeias polipeptídicas helicoidais é igual ou menor que 7 Å. A estabilização ocorre através da ligação de hidrogênio entre os diferentes resíduos constituintes e, neste caso, um pseudociclo

‡ Peptideomiméticos são compostos de origem sintética ou semi-sintética capazes de mimetizar a estrutura ou a ação de um determinado peptídeo ou proteína.¹⁹ Em muitos casos a síntese de tais derivados não é exclusivamente baseada em ligações de unidades de α-aminoácidos.²⁰

de dez membros é formado (Figura 1).^{21,24}

Algumas subclassificações podem ser definidas de acordo com os ângulos de torção (ϕ_2 , ψ_2 , ϕ_3 e ψ_3 –

Figura 1) presentes nos segundo e terceiro resíduos da sequência, decorrentes da geometria molecular do peptídeo em questão.^{21,24}



Esquema 16. RMCI desenvolvida por Balakirev e colaboradores¹⁶

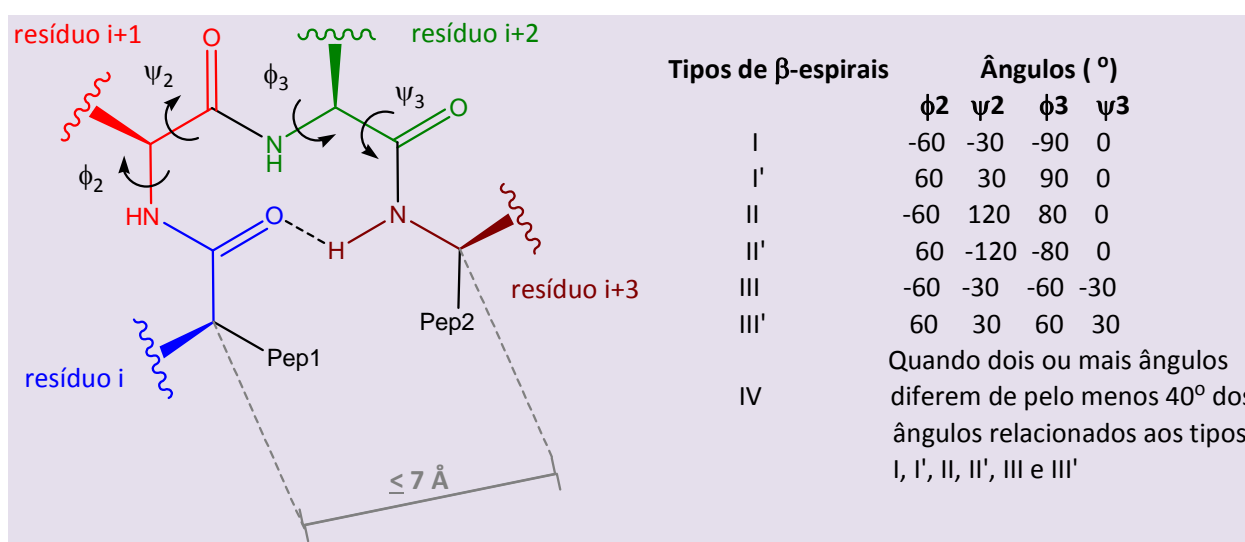


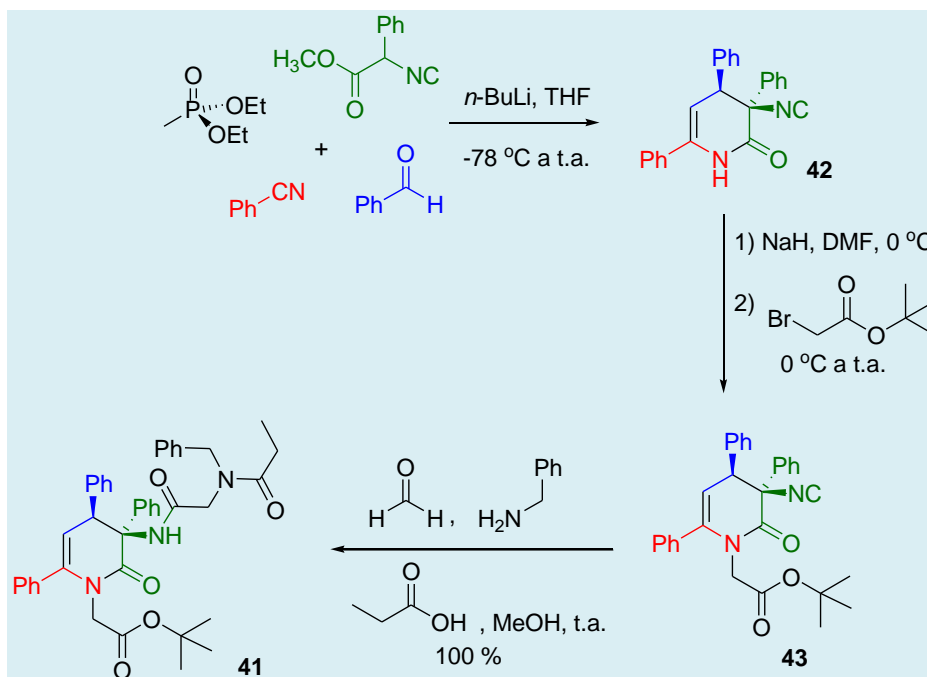
Figura 1. Representação da disposição espacial em β -espiral relacionada a derivados peptídicos e algumas de suas respectivas subclassificações^{21,24}

Ruijter e colaboradores reportaram uma nova abordagem sintética para a obtenção de peptideomiméticos (**41**), envolvendo uma sequência de três etapas de reação, duas das quais são RMCI (Esquema 17). Foi feita a avaliação da propriedade de indução espacial molecular do produto empregando métodos de modelagem molecular, cristalografia por difração de raios-X e espectroscopia por ressonância magnética nuclear (RMN). Enquanto os estudos de modelagem apontaram para uma disposição em β -espiral tipo IV, conformacionalmente rígida pelas ligações de hidrogênio intramoleculares, a estrutura cristalina obtida por raios-X e os estudos em RMN mostraram a ocorrência de uma estrutura de cadeia aberta, mesmo que com diferentes níveis de rigidez espacial, pela presença de grupos volumosos.²¹

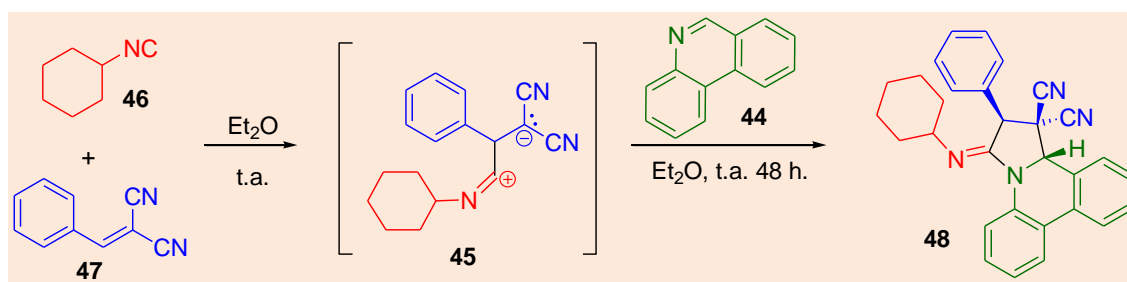
Foi obtido o intermediário diidropiridona (**42**), cujo grupamento amida foi posteriormente submetido à alquilação, gerando a lactama (**43**). Uma segunda

etapa multicomponente via reação de Ugi, permitiu a introdução de uma nova porção peptídica (**41**) (Esquema 17).²¹

Cientistas chineses descreveram uma nova reação tricomponente entre espécies de *zwitterions* e fenantridina (**44**) via cicloadição 1,3-dipolar. O *zwitterion* (**45**) é gerado *in situ* a partir da reação entre isonitrilas (**46**) e 2-arilidenomalononitrilas (**47**). Di-hidropirrolo[1,2-*f*]fenantridinas correspondentes (**48**) são obtidas por este processo em bons rendimentos, sem a necessidade da utilização de catalisadores ou métodos de ativação (Esquema 18). Alguns compostos fenantridínicos têm sido associados a diversas atividades biológicas, em especial como anticancerígenos e antivirais e, por isso, a obtenção de novos compostos desta classe é de interesse químico-medicinal.²⁵



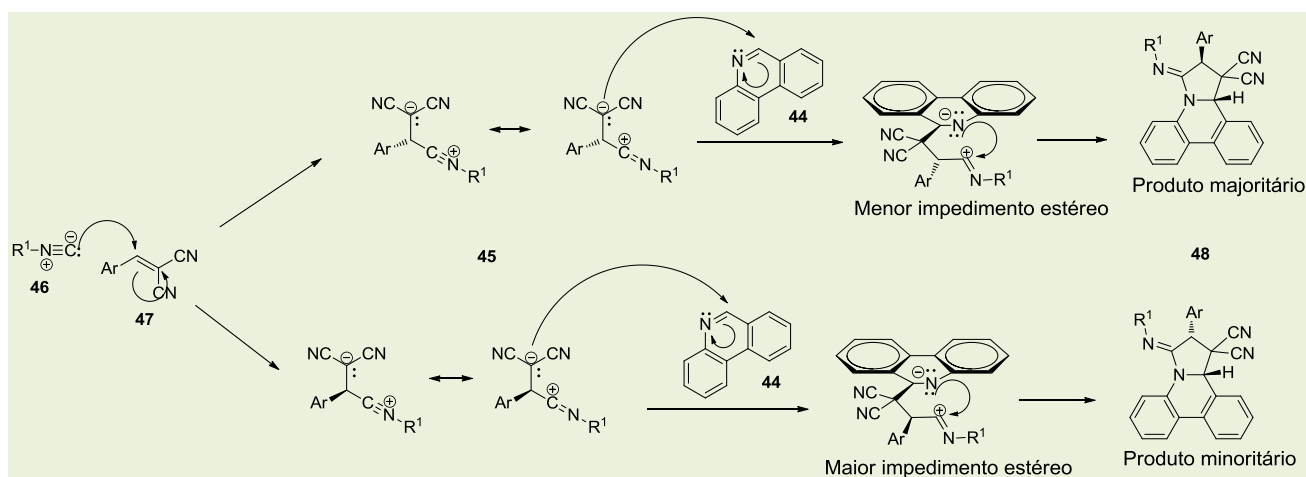
Esquema 17. Rota sintética desenvolvida por Ruijter e colaboradores para a obtenção do peptideomimético (41)²¹



Esquema 18. Obtenção da diindopirrololo[1,2-f]fenantridina (48), através da RMCI desenvolvida por Zhou e colaboradores²⁵

A metodologia desenvolvida por Zhou e colaboradores apresenta como vantagens condições de reação brandas, alta regio e estereosseletividade, bons rendimentos e alta tolerância a diversos grupos funcionais, além de representar uma estratégia

complementar ao método de cicloadição 1,3-dipolar clássico. O Esquema 19 mostra os aspectos mecanísticos que justificam a estereosseletividade da reação.²⁵

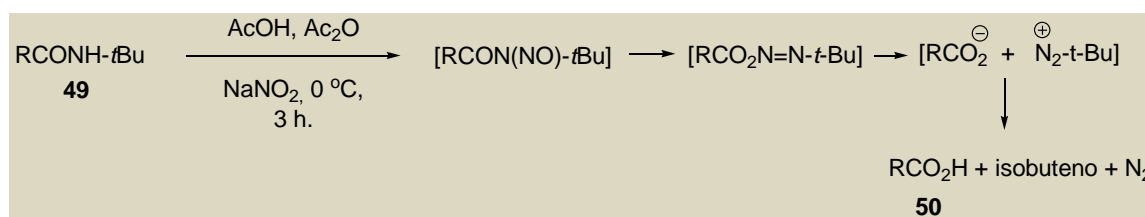


Esquema 19. Aspectos mecanísticos da RMCI desenvolvida por Zhou e colaboradores²⁵

Em geral, nas RMCs, o componente isonitrila, ao final, acaba por ser convertido em um grupo amida secundário. Este por sua vez pode ser posteriormente convertido no respectivo ácido ou éster de modo a se expandir a aplicação de tais produtos em outras áreas da química. Diversas isonitrilas são desenvolvidas como derivados “conversíveis”, originando diretamente os respectivos ésteres ou ácidos carboxílicos. A aplicação de tais isonitrilas na reação de Ugi ocorre de forma bem sucedida. Porém o mesmo não acontece com a reação de Passerini, uma vez que os produtos desta reação já apresentam a

funcionalidade éster, facilmente hidrolisável, o que limita a seletividade destes casos.⁷

A nitrosação é uma alternativa eficiente para conversão de *N*-*tert*-butilamidas (**49**) nos respectivos ácidos carboxílicos (**50**), em condições brandas e não hidrolíticas (Esquema 20). Grupos ésteres são tolerantes a este procedimento, o que os torna uma boa alternativa para formação de reagentes a serem aplicados em sínteses posteriores. Desta forma, foi demonstrado que a *tert*-butilisonitrila pode servir como um componente “conversível” e aplicável à reação de Passerini e outras relacionadas.⁷



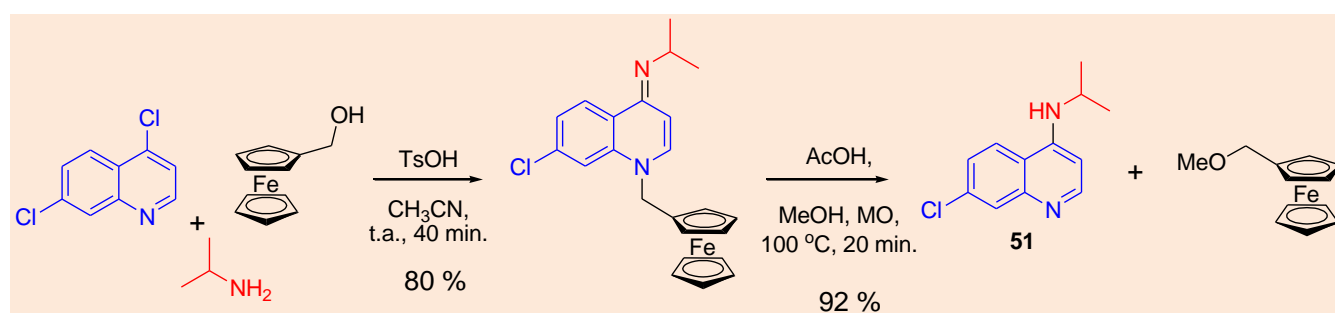
Esquema 20. Nitrosação como alternativa para conversão de amidas em seus respectivos ácidos carboxílicos⁷

3. Uso de metais em RMCs

As metodologias até então descritas para obtenção de análogos de 4-aminoquinolinas (**51**) envolvem muitas etapas, com longos tempos de reação e altas temperaturas. Um novo procedimento, com o uso de radiação micro-ondas, resultou em diminuição significativa da temperatura e do tempo

de reação.²⁶

Em 2011 Péliniski e colaboradores, em busca de novos agentes antimalariais, relataram um novo processo multicomponente desenvolvido para obtenção de tais análogos. Neste processo, o grupamento ferrocenil está presente como ativante na etapa de substituição nucleofílica aromática. O mesmo pode ser removido posteriormente (Esquema 21).²⁶

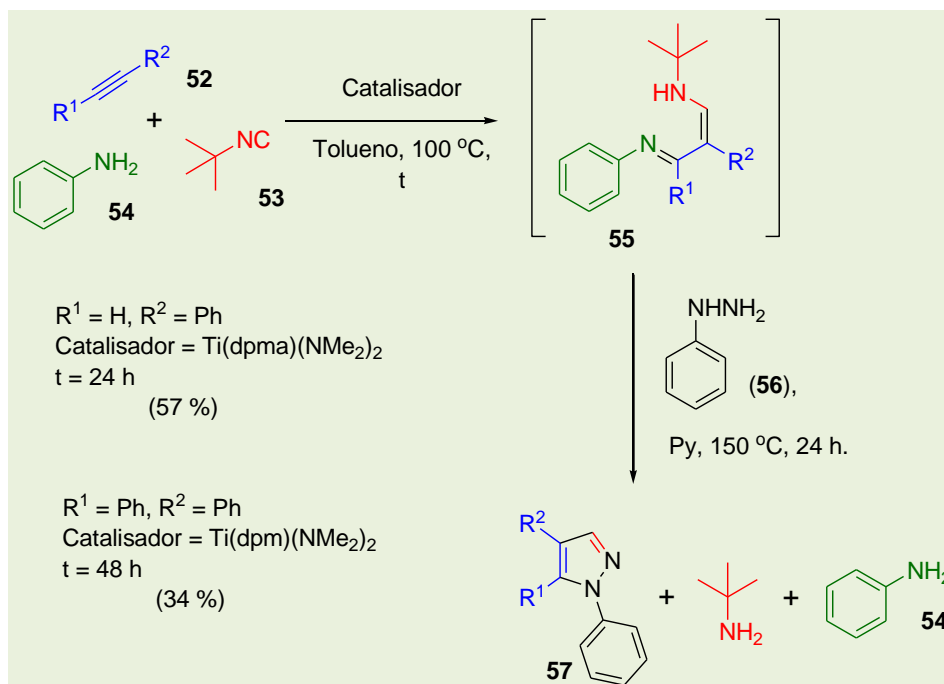


Esquema 21. RMC descrita por Péliniski e colaboradores para a obtenção da aminoquinolina (**51**)²⁶

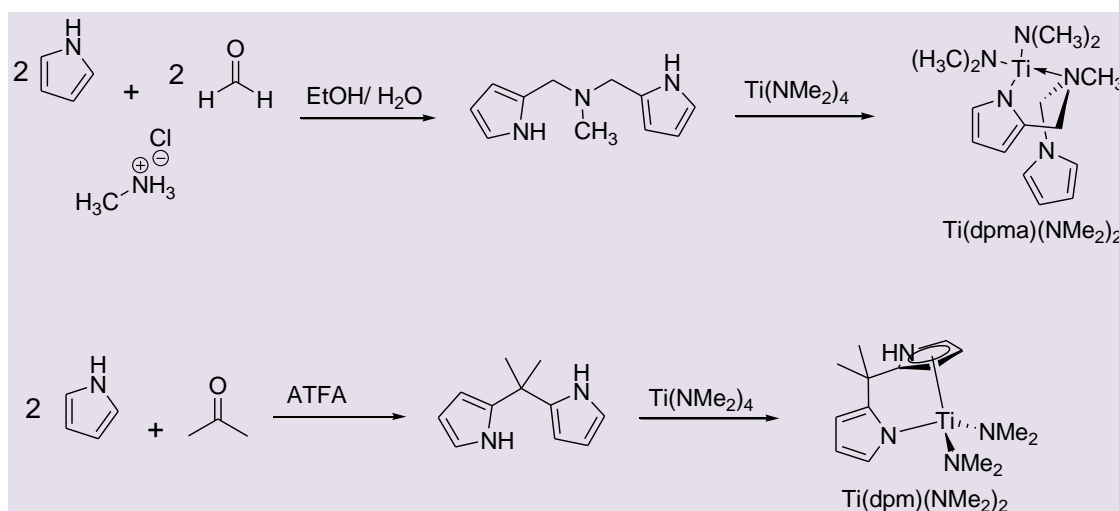
Derivados de titânio também têm sua aplicação explorada em RMCs. Alcinos (**52**), isonitrilas (**53**) e aminas (**54**) podem sofrer acoplamento multicomponente na presença de um catalisador a base de titânio, de modo a serem obtidos tautômeros de 1,3-di-iminas (**55**), passíveis de ciclizarem junto a hidrazinas (**56**). Todo o processo pode ser realizado

em um único recipiente e permite a obtenção de pirazóis (**57**) com diferentes substituintes (Esquema 22).²⁷

Os catalisadores de titânio utilizados $Ti(dpma)(NMe_2)_2$ e $Ti(dpm)(NMe_2)_2$ foram sintetizados segundo o Esquema 23.²⁷



Esquema 22. Obtenção de pirazóis (**57**) via RMC catalisada pelas espécies $\text{Ti}(\text{dpma})(\text{NMe}_2)_2$ e $\text{Ti}(\text{dpm})(\text{NMe}_2)_2$ ²⁷



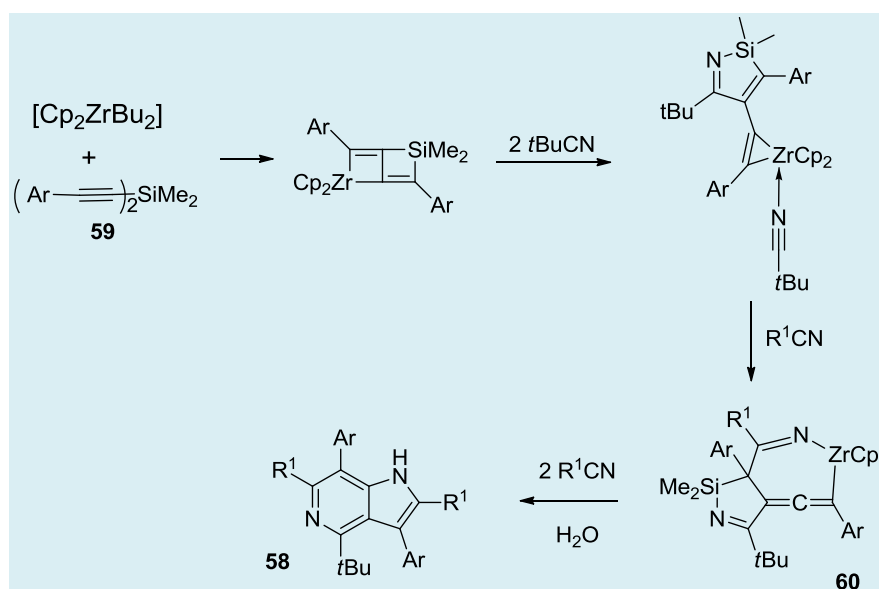
Esquema 23. Síntese dos catalisadores $\text{Ti}(\text{dpma})(\text{NMe}_2)_2$ e $\text{Ti}(\text{dpm})(\text{NMe}_2)_2$ ²⁷ (dpma: *N,N*-di(pirrolil- α -metil)-*N*-metilamina; dpm: 5,5-di-pirrolilmetano)

Os autores concluíram que a regiosseletividade da adição ao componente alcino, em alguns casos, pode ser controlada através do catalisador empregado. Também foi observado que alcinos terminais são mais reativos e por isso, um catalisador brando de titânio⁵ como $\text{Ti}(\text{dpma})(\text{NMe}_2)_2$ é suficiente para ativar o

processo. Alcinos internos só reagiram na presença de $\text{Ti}(\text{dpm})(\text{NMe}_2)_2$ (Esquema 22).²⁷

Em um trabalho publicado em 2011, Xi e colaboradores descreveram a utilização do zirconoceno (Cp_2ZrBu_2) como mediador de reação, para obtenção de 5-azaindóis (**58**) com diferentes padrões de substituição, a partir de di-inosilanos (**59**) e diferentes nitrilas, sendo uma delas obrigatoriamente a *tert*-butilnitrila (**tBuCN**). A reação envolveu a formação de um intermediário contendo um núcleo de três ciclos fundidos de zircônio e silício (**60**) e o produto (**58**) foi obtido com alta quimio e regiosseletividade (Esquema 24).²⁸

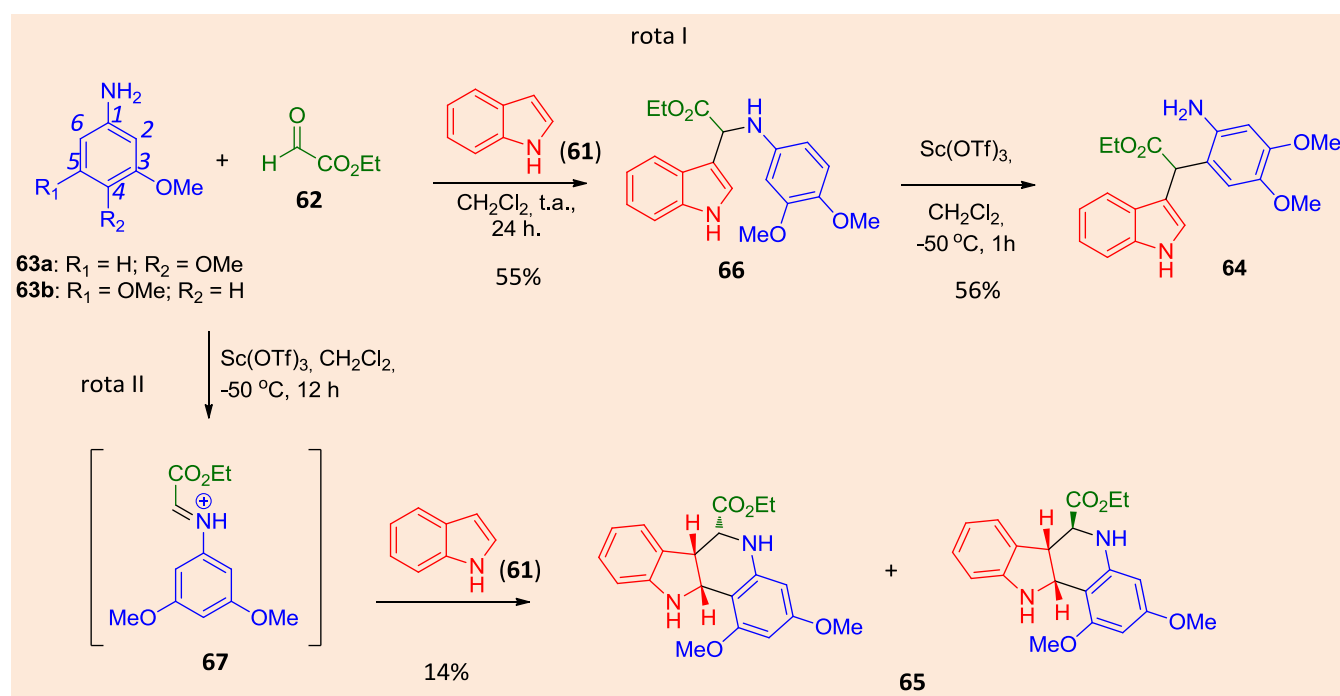
§ Ao dizer que a espécie $\text{Ti}(\text{dpma})(\text{NMe}_2)_2$ caracteriza-se como um catalisador brando, os autores se referiram ao fato de que, comparativamente em algumas situações específicas, como na presença de alcinos internos, este composto não afetou os experimentos. Em oposição, a espécie $\text{Ti}(\text{dpm})(\text{NMe}_2)_2$ mostrou atividade catalítica em todos os casos.²⁷



Esquema 24. Utilização do zirconoceno (Cp_2ZrBu_2) como mediador de reação para a obtenção dos azaindóis (58)²⁸

A aplicação do triflato de escândio [$\text{Sc}(\text{OTf})_3$] como catalisador em RMCs foi destaque no trabalho publicado em 2009 por Boiochi e colaboradores. A conclusão foi de que, dependendo do momento em

que é adicionado, esta espécie pode afetar a reação entre indóis (61), glioxilato de etila (62) e a dimetóxi-anilinas (63a e 63b), levando a formação de diferentes produtos (64 e 65) (Esquema 25).²⁹



Esquema 25. Aplicação de triflato de escândio [$\text{Sc}(\text{OTf})_3$], como catalisador em uma RMCs²⁹

Os experimentos mostraram que, na ausência do catalisador, o intermediário indólico (66) é formado, por um processo similar à alquilação de Friedel-Crafts. Se, numa etapa subsequente, o $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ for adicionado, ocorre um rearranjo estrutural e o produto (64) é obtido. Os autores avaliaram a

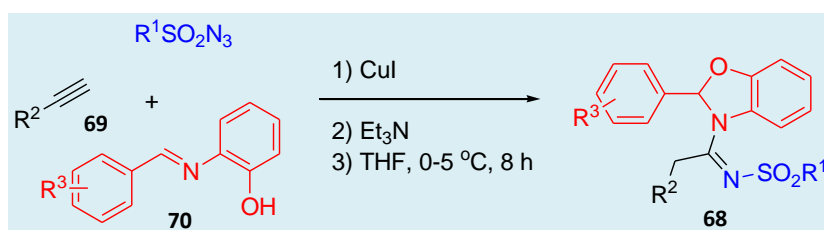
regiosseletividade desta reação e observaram que a posição mais nucleofílica e com menor impedimento estérico da anilina está envolvida da formação da nova ligação após o rearranjo. Para a 3,4-dimetóxi-anilina (63a) a nova ligação é formada a partir de C-6 (rota I - Esquema 25).²⁹

No entanto, quando o catalisador é utilizado diretamente na reação multicomponente, outra transformação é observada. Neste caso dois pares estereoisoméricos de adutos aza-Diels-Alder (**65**) são isolados, resultados de uma reação hétero-Diels-Alder entre um azometino intermediário (**67**) e o indol (**61**), que funciona como o dienófilo (rota II – Esquema 25).²⁹

Foi sugerido que a reação aza-Diels-Alder ocorre de forma competitiva com a alquilação. No entanto o intermediário azametino (**67**) formado *in situ* deve estar suficientemente ativado para que o primeiro caso ocorra. A presença dos dois substituintes metoxilas presentes na unidade derivada da anilina permite esta ativação. Com o análogo monometoxilado, ou substituído em C-2, o mesmo não ocorre. Estudos mecanísticos sugerem que a substituição em *orto* impede que o sistema atinja a coplanaridade entre o anel e a ligação C=N da base de Schiff, inibindo, portanto, a reação aza-Diels-Alder.²⁹

A regioselectividade da cicloadição aza-Diels-Alder acontece pelo acoplamento do indol (**61**) à posição *orto* menos impedida da base de Schiff coordenada. É importante destacar que as reações com as 3,5-dimetóxi-anilinas (**63b**) resultaram nos menores rendimentos (rota II – Esquema 25).²⁹

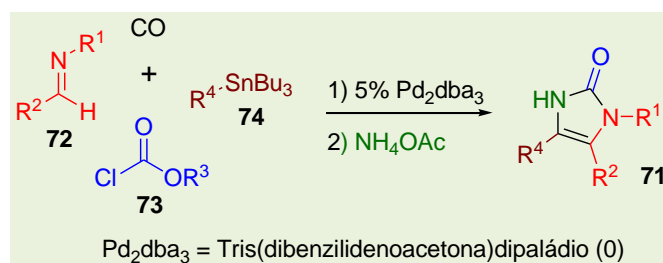
Benzoxazolino-amidinas (**68**) puderam ser obtidas de forma eficiente, através de uma RMC catalisada por cobre (I), com rendimentos de bons a excelentes. O processo envolve a reação entre sulfonilazidas ($R^1SO_2N_3$), alcinos terminais (**69**) e uma base de Schiff adequada (**70**) em tetra-hidrofurano (THF) à temperatura ambiente, na presença de trietilamina (Et_3N), por 8 horas (Esquema 26). O método mostrou-se seletivo, eficiente e geral, empregando o catalisador na forma de iodeto de cobre (I) (**Cul**), um sal barato e de fácil aplicação. O produto formado (**68**) é de grande potencial de pesquisa, podendo ser estudado em outras áreas como na obtenção de corantes, pesticidas e fármacos.³⁰



Esquema 26. Catálise por Cu(I) em uma RMC levando a obtenção de benzoxazolino-amidinas (**68**)³⁰

A formação de imidazolonas (**71**) via um procedimento “one pot”, a partir de iminas (**72**), cloroformatos (**73**), organoestanhos (**74**) e monóxido de carbono (CO), catalisada por paládio, sob condições brandas e em bons rendimentos foi

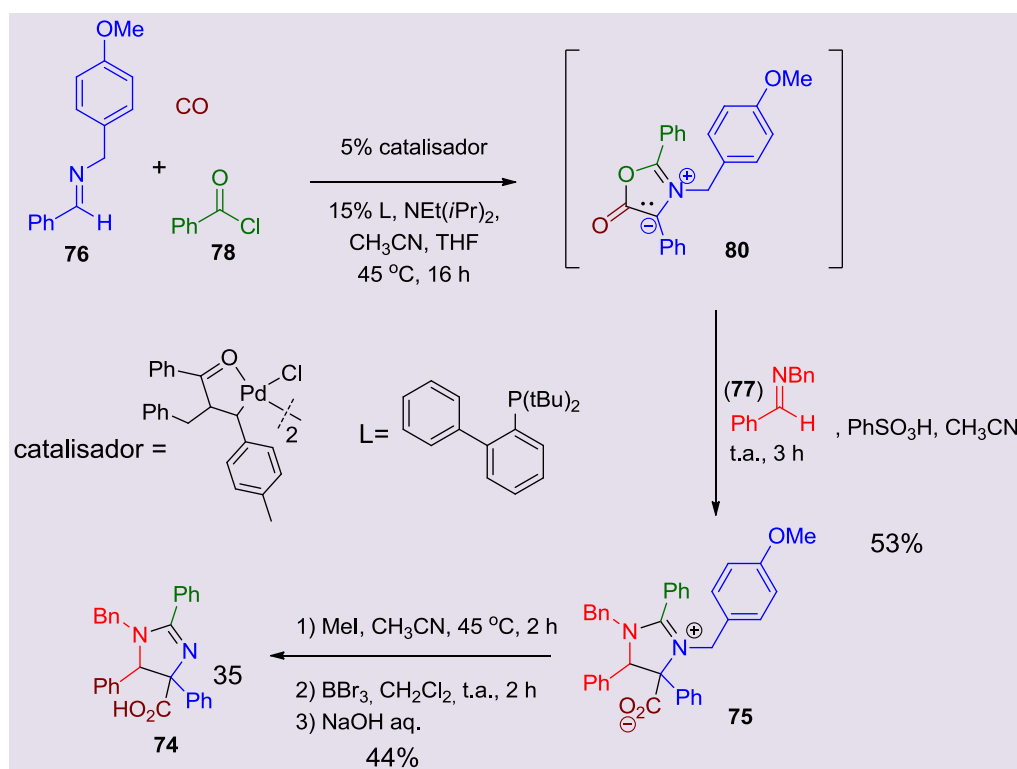
descrita por cientistas canadenses (Esquema 27). A metodologia envolve a formação de um intermediário cetocarbamato que é convertido ao produto final (**71**) via reação de ciclocondensação (34).³¹



Esquema 27. Aplicação do catalisador Pd_2dba_3 à obtenção de imidazolonas (**71**)³¹

Em 2010, Arndtsen e colaboradores também descreveram uma síntese multicomponente catalisada por paládio para obtenção de imidazolinas (**74**), passando por um intermediário iônico

imidazolinium carboxilato (**75**). O processo ocorre via acoplamento entre duas iminas (**76** e **77**), cloreto de ácido (**78**) e monóxido de carbono (CO) (Esquema 28).³²



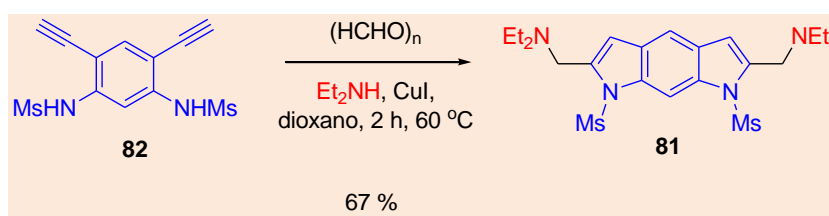
Esquema 28. Síntese multicomponente catalisada por paládio, desenvolvida por Arndtsen e colaboradores³²

A primeira etapa leva à formação do carboxilato (**75**), em poucas horas de reação e sob condições brandas. Os rendimentos são bons para a maioria dos cloretos de ácidos aromáticos utilizados. Esta etapa envolve a geração inicial de um intermediário de Münchnone (**80**), seguido de cicloadição junto a uma imina (**77**) protonada que é protonada *in situ*. Com isto, diversos imidazonium carboxilatos (**75**) estruturalmente complexos podem ser obtidos com controle independente dos cinco substituintes possíveis. Adicionando uma etapa posterior de remoção dos grupos nitrogenados, é alcançada uma síntese geral de imidazolininas (**74**).³²

Diferentes ligantes foram testados na construção dos sistemas catalíticos a base de paládio. O exemplo

mostrado no Esquema 28 destaca o ligante (**L**) que levou aos produtos em menores tempos de reação e com maiores rendimentos.³²

Uma série de compostos contendo núcleos indol e pirrol fundidos (**81**) foi sintetizada por cientistas japoneses, através de métodos simples via acoplamento multicomponente catalisado por cobre, seguido de bis-ciclicação. As matérias-primas são arenos contendo dois grupamentos alcino-terminais e dois grupos amino ou amido (**82**), que reagem com paraformaldeído [(HCHO)_n] e aminas secundárias (Et₂NH). Os pirroloindóis obtidos apresentaram-se sob a forma mono ou bis-aminometilados (**81**) com rendimentos moderados a excelentes (Esquema 29).³³



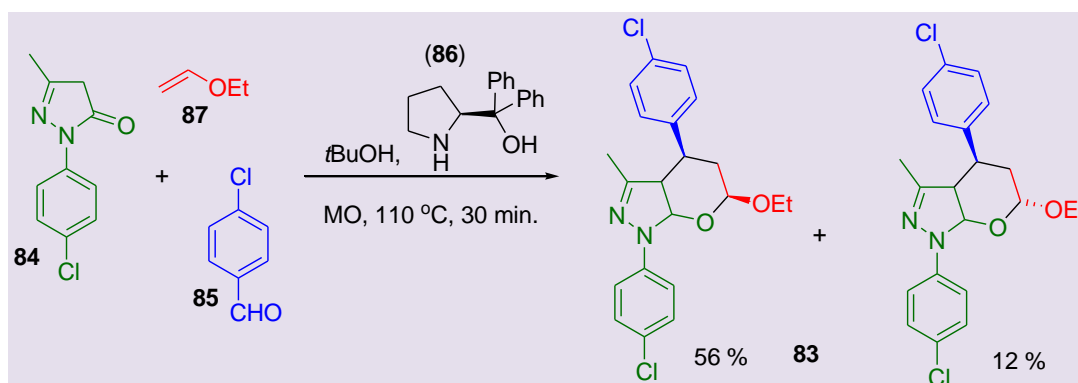
Esquema 29. Obtenção do pirroloindol (**81**) através de uma RMC catalisada por Cu(I)³³

4. Uso de organocatalisadores e organopromotores

Em busca de um novo procedimento sintético eficiente, com tempo de reação curto e economia atômica, para a obtenção de novos análogos 2,3-dihidropirano-pirazóis (**83**) estruturalmente rígidos, Botta e colaboradores desenvolveram uma

metodologia que combinou as vantagens das RMCs, com as do uso de micro-ondas e a aplicação de organocatalisadores.³⁴

A metodologia teve como base uma Condensação de Knoevenagel entre uma pirazol-2-ona (**84**) e um aldeído (**85**), na presença de um catalisador quiral (**86**), seguida de reação hétero-Diels-Alder com éter etil-vinílico (**87**) (Esquema 30).³⁴

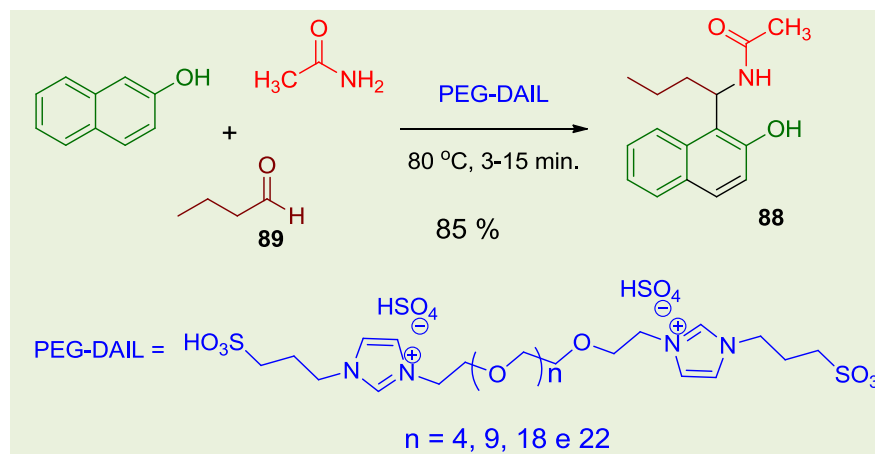


Esquema 30. Aplicação do organocatalisador (**86**) em uma RMC para obtenção dos derivados (**83**)³⁴

Diversas pirrolidinas foram testadas como organocatalisadores para estas reações, e o composto ilustrado (**86**) (Esquema 30) apresentou a melhor estereosseletividade, além de ser relacionado aos melhores rendimentos. Com estes parâmetros combinados foi possível o desenvolvimento de uma técnica rápida para obtenção dos compostos de interesse.³⁴

RMCs utilizadas no processo de síntese do 1-amidoalquil-2-naftol (**88**) podem apresentar certas desvantagens, como necessidade de altas temperaturas, longos períodos de reação e o uso de

solventes tóxicos. Tais reações são geralmente catalisadas por espécies que funcionam como ácidos de Brønsted ou ácidos de Lewis e, pensando na necessidade de se criar alternativas para a obtenção de tais derivados, porém mantendo o processo multicomponente, Luo e Zhang, em trabalho recentemente publicado, mostraram a síntese de um novo catalisador à base de polietileno glicol (PEG-DAIL – líquido iônico ácido dicatiónico baseado em PEG) existente na forma de um líquido iônico, passível de catalisar tais processos de forma mais eficiente (Esquema 31).³⁵



Esquema 31. Utilização de PEG-DAIL como organocatalisador no processo multicomponente desenvolvido por Luo e Zhang, para obtenção do naftol (**88**)³⁵

O PEG-DAIL é um ácido dicatiônico de polietileno glicol que apresenta propriedades de um ácido de Brønsted, o que explica sua propriedade catalítica frente a este processo. Por ser um líquido iônico apresenta vantagens como pressão de vapor indetectável, alta estabilidade térmica, excelente solubilidade e fácil recuperação ao fim da reação, o que o torna, portanto, reutilizável. Além de tais vantagens, catalisa de forma eficiente reações com aldeídos aromáticos e alifáticos (**89**). Outras vantagens são: redução do tempo de reação, excelentes rendimentos, facilidade de execução do processo e condições mais brandas.³⁵

O glicerol pode ser utilizado como solvente em algumas RMCs e, além disso, o mesmo apresenta diversas características compatíveis com os conceitos de uma química consciente com as questões ambientais e de segurança, como baixa toxicidade, boa biocompatibilidade, possibilidade de renovação e baixa inflamabilidade.³⁶

Vários substratos como estirenos, aminas, 2-naftol, 4-hidróxi-6-metil-2-pirona e 4-hidróxi-1-metil-1-quinolona foram testados em uma RMC na presença de 1,3-ciclo-hexadionas (**90**) e formaldeído, utilizando glicerol como solvente. Foi observada a formação dos respectivos adutos com rendimentos variando de razoáveis a excelentes. O formaldeído foi utilizado na reação na forma de paraformaldeído [(HCHO)_n] e observou-se que o glicerol, além de funcionar como solvente, apresentou efeito promotor para tais processos (Esquema 32).³⁶

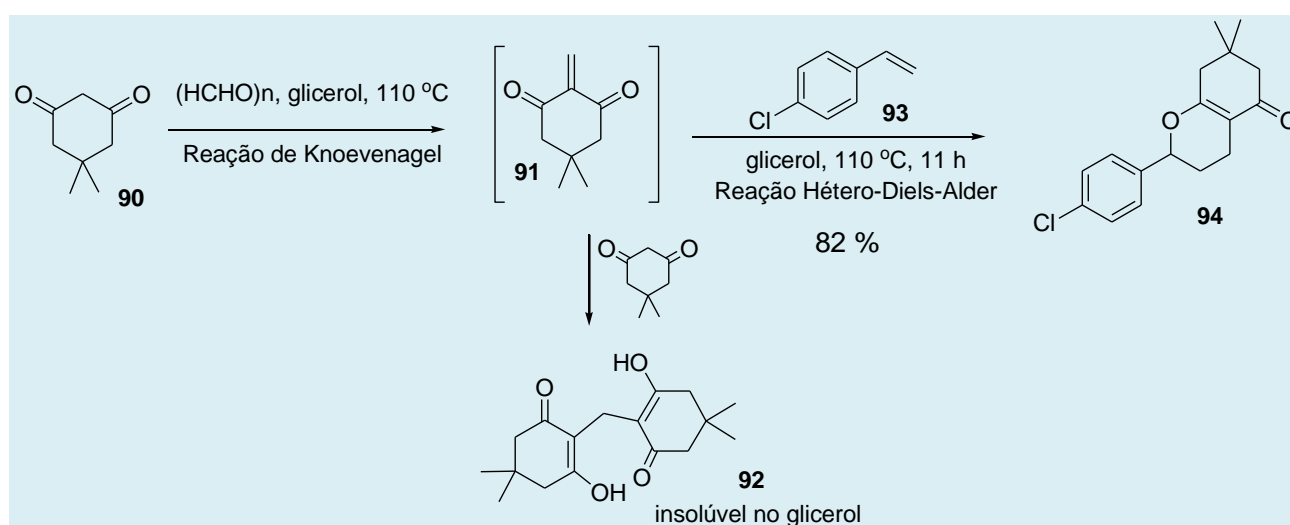
Isto foi explicado pela estabilização do paraformaldeído no meio. Este fenômeno ocorre porque o intermediário metileno (**91**), necessário para a formação do produto final, inicialmente reage com a

1,3-ciclo-hexadiona (**90**) não consumida, formando um dímero (**92**) como subproduto, que é insolúvel no glicerol. Esse dímero precipita em torno das esferas de paraformaldeído formando uma camada de proteção física capaz de estabilizá-lo, isto é, minimiza o contato do glicerol com o paraformaldeído, e com isso modula de forma prolongada a decomposição do mesmo em moléculas de formaldeído livres e reativas.³⁶

Este fenômeno foi comprovado misturando-se em um mesmo recipiente, glicerol, a 1,3-ciclo-hexadiona (**90**) e o paraformaldeído. Após o sistema ter sido submetido a aquecimento, o precipitado branco formado foi coletado, devidamente lavado e submetido à análise espectroscópica por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ¹H), onde foi possível observar as presenças de paraformaldeído não decomposto em grande quantidade, e do dímero mencionado em menor quantidade.³⁶

Em relação ao processo multicomponente em questão, concluiu-se que tal estabilização é essencial para que a concentração do intermediário metileno (**91**) se mantenha relativamente baixa no meio e, portanto, reaja termodinamicamente com o dienófilo (**93**), disponível através de uma etapa hétero Diels-Alder subsequente, minimizando a ocorrência de produtos indesejados em maiores quantidades, o que também justifica o maior rendimento do produto (Esquema 32).³⁶

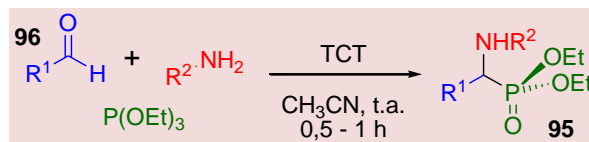
Esta metodologia se mostrou mais vantajosa quando comparada a outros métodos para obtenção dos mesmos produtos (**94**), que em geral se caracterizam por muitas etapas de reação e baixos rendimentos globais.³⁶



Esquema 32. Formação inicial do intermediário metilênico (**91**) levando à formação do subproduto (**92**), insolúvel no glicerol e relacionado à estabilização do paraformaldeído no meio³⁶

Na Índia, alguns pesquisadores conseguiram desenvolver um método simples e eficiente para a síntese de fosfonatos de α -amino-alkila (**95**), a partir de uma RMC entre um aldeído (**96**), uma amina (R^2NH_2) e trietilfosfito [$P(OEt)_3$], em meio contendo

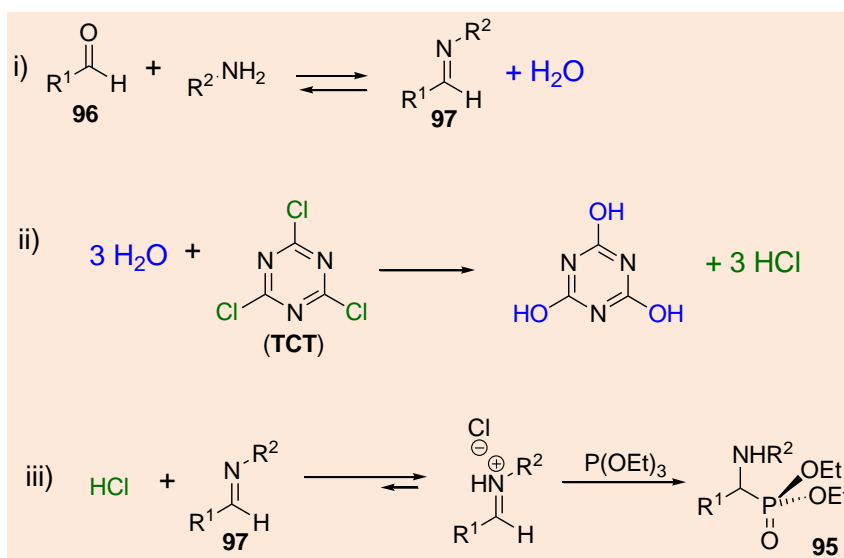
2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (**TCT**). A reação pode ser realizada sob condições brandas, com rendimentos excelentes, em pouco tempo de reação e livre da presença de metais (Esquema 33).³⁷



Esquema 33. Obtenção dos fosfonatos de α -amino-alkila (**95**), através de uma RMC na presença de TCT³⁷

O TCT é essencial neste processo, pois é capaz de reagir com a água (H_2O) liberada durante a formação da imina (**97**) *in situ* (Esquema 34 – i), prevenindo a hidrólise deste intermediário. O TCT reage com a água via substituição nucleofílica aromática, com liberação de ácido clorídrico (**HCl**) no meio (Esquema 34 – ii). O

ácido clorídrico acaba por ativar a ligação C=N da imina, favorecendo sua reação de adição ao componente trietilfosfito (Esquema 34 – iii). O TCT é de fácil manipulação e seu uso é relativamente mais seguro quando comparado ao emprego direto de ácidos próticos fortes.³⁷



Esquema 34. i) A formação da espécie imina (**97**) *in situ*, é acompanhada de formação de água (H_2O) ii) Cada molécula de TCT reage com três moléculas de água, prevenindo desta forma a hidrólise da imina formada na etapa anterior. Ao mesmo tempo três moléculas de ácido clorídrico (**HCl**) são liberadas no meio de reação iii) O ácido clorídrico catalisa a reação entre a imina e o trietilfosfito, levando ao produto final (**95**)³⁷

A síntese de piridino-3,5-dicarbonitrilas (**98**) foi avaliada por Chen e colaboradores frente a utilização de duas bases diferentes. A comparação foi feita entre o hidróxido de tetrabutilamônio (**TBAH**), uma base aniônica, e a piperidina (**99**). A reação envolve a condensação entre aldeídos (**100**), malononitrilas (**101**) e tióis (R^2SH) (Esquema 35).³⁸

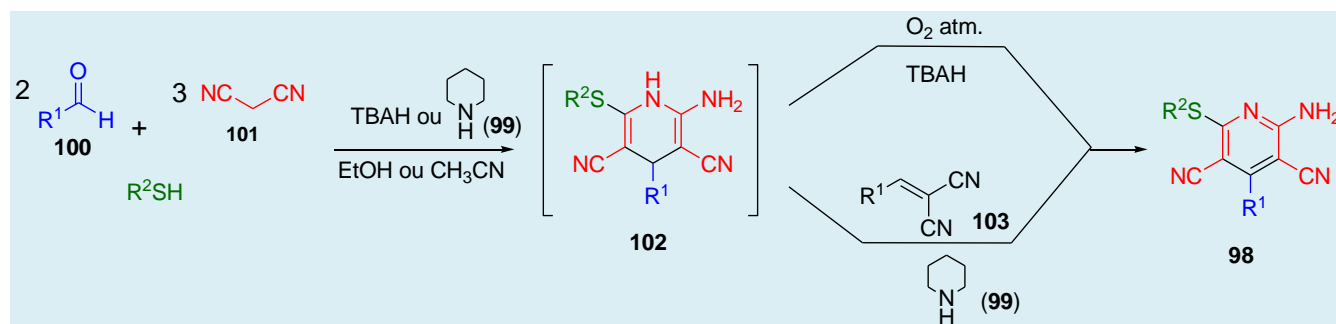
Quando a reação ocorreu em etanol, a piperidina (**99**) levou aos melhores rendimentos associados aos menores tempos de reação. Em acetonitrila, o TBAH apresentou o melhor resultado. Além disso, a

utilização de acetonitrila como solvente na reação possibilitou que mesmo aldeídos com alto nível de impedimento estereo reagissem na presença de ambas as bases.³⁸

O mecanismo da reação também foi estudado e os autores concluíram que, dependendo da base utilizada, a etapa final de oxidação do intermediário 1,4-di-hidropiridina (**102**), poderia ocorrer por diferentes vias. No sistema catalisado pela piperidina (**99**), o intermediário prévio – aduto de Knoevenagel (**103**) – desempenha o papel de oxidante. Quando o

TBAH está presente em concentração maior que 30 mol %, o oxigênio molecular atmosférico (O_2) age

como o oxidante primário. Abaixo desta concentração as duas vias oxidativas podem acontecer.³⁸



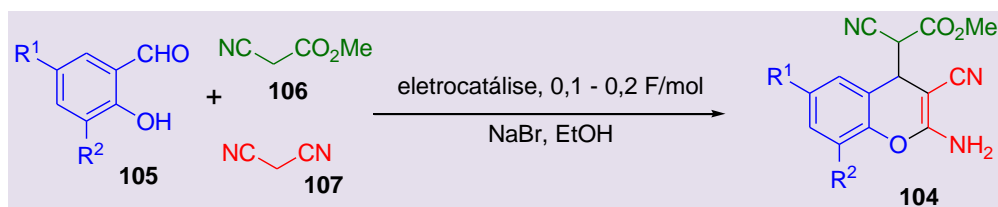
Esquema 35. Obtenção de piridinas substituídas (**98**), através de uma RMC, na presença de TBAH ou piperidina (**99**)³⁸

5. Outros sistemas catalíticos

Outros sistemas catalíticos aplicados em RMCs também têm sido descritos nestes últimos quatro anos.

A pesquisa na síntese de novos derivados 4*H*-cromenos é um exemplo disto. Compostos contendo o núcleo 4*H*-cromeno podem ser bioativos, em

especial, anticancerígenos. Um novo processo multicomponente para obtenção de 2-amino-4*H*-cromenos (**104**) funcionalizados, em sistema eletrocatalítico, foi desenvolvido por Nikishin e colaboradores em 2008. Este sistema permite, sob condições neutras e/ou brandas, a ocorrência da reação tricomponente entre salicilaldeídos substituídos (**105**) e dois outros componentes contendo hidrogênios ácidos (**106** e **107**) de forma eficiente (Esquema 36).³⁹



Esquema 36. Síntese multicomponente de derivados 4*H*-cromenos (**104**), na presença de um sistema eletrocatalítico³⁹

A condição de reação eletrocatalítica é neutra, o que pode representar uma vantagem quando comparada ao procedimento usual catalisado por base, para obtenção de tais derivados. A catálise básica limita o uso de reagentes sensíveis a tais condições como nitrilas e ésteres, o que pode estar relacionado aos baixos rendimentos de reação nestes casos. No processo eletrocatalítico isto não ocorre e, mesmo na presença de tais substituintes, os rendimentos são relativamente melhores.³⁹

Foi demonstrado também que a reação ocorre tanto com grupos eletrodoadores quanto com eletrorretiradores presentes no componente

salicilaldeído. Este fato somado à possibilidade de se planejar o arranjo de substituição desejado, pela diferença na acidez entre os dois outros componentes, faz com que a gama de possibilidades para obtenção de produtos com diferentes padrões de substituição seja ainda maior. A diferença na acidez entre estes dois componentes está diretamente relacionada à maior ou menor reatividade dos mesmos no curso da reação.³⁹ A Tabela 1 mostra os rendimentos obtidos em algumas reações e os relaciona com os substituintes do anel aromático em cada caso.

Tabela 1. Relação entre os substituintes presentes nos reagentes e os respectivos rendimentos observados, na RMC procedida em sistema eletrocatalítico desenvolvida por Nikishin e colaboradores³⁹

Entrada	R ¹	R ²	Rendimento
1	H	H	85 %
2	Br	H	69 %
3	H	OCH ₃	75 %
4	Br	OCH ₃	72 %

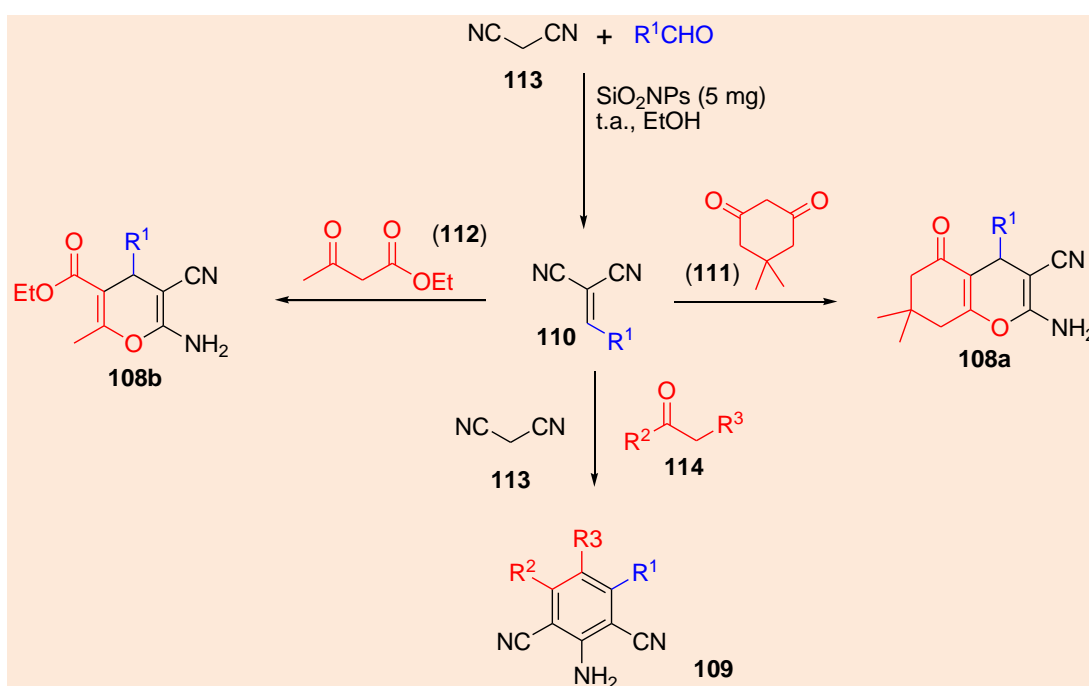
O procedimento multicomponente eletrocatalítico pode ser encarado como a primeira abordagem eficiente para o planejamento racional para a síntese de compostos de esqueleto estrutural 2-amino-4H-cromeno (**104**) e apresenta a vantagem de ser um processo ecologicamente benéfico.³⁹

Sereda e colaboradores desenvolveram outro sistema catalítico aplicável a RMCs que não é baseado em organocatalisadores ou complexos metálicos. Esta nova metodologia mostrou-se prática, eficiente e ambientalmente benigna. A partir dela 4H-piranos (**108**), substâncias opticamente ativas com potencial atividade biológica, e anilinas polissubstituídas (**109**) foram sintetizadas. As reações ocorreram sob

condições brandas e neutras. Nanopartículas de sílica foram utilizadas como catalisadores.⁴⁰

Os produtos são obtidos via um intermediário aduto de Knoevenagel (**110**). Os derivados 4H-piranos (**108a** e **108b**) são formados na presença de 5,5-dimetil-1,3-ciclo-hexanodiona (**111**) ou acetoacetato de etila (**112**), enquanto que as anilinas polissubstituídas (**109**) são formadas na presença de mais um equivalente de malononitrila (**113**) e de um quarto componente cetona (**114**) (Esquema 37).⁴⁰

Outras vantagens associadas a este catalisador são a possibilidade de reutilização e o baixo custo do processo.⁴⁰



Esquema 37. Síntese multicomponente de 4H-piranos (**50**) e anilinas polissubstituídas (**51**), na presença de nanopartículas de sílica como catalisadores⁴⁰

É importante destacar que compostos de núcleo 4H-pirano são associados a diversas atividades biológicas como espasmolítica, diurética, anticoagulante, anticâncer e antianafilática, o que

justifica a pesquisa com foco na obtenção destes derivados.⁴⁰

6. Uso de micro-ondas

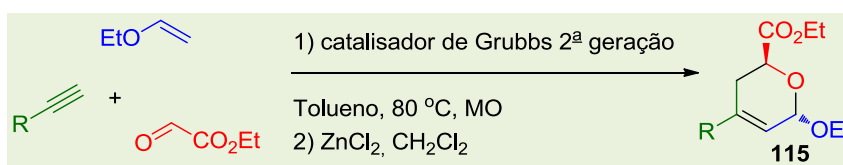
A Química Verde é uma subárea da Química baseada num conjunto de princípios construídos com o propósito de minimizar a aplicação de materiais e técnicas tóxicos e prejudiciais ao meio ambiente, durante o planejamento, manufatura e utilização de produtos químicos. O desenvolvimento de novas metodologias sintéticas ambientalmente favoráveis e seguras ao processador é um foco de interesse cada vez maior na área de Síntese Orgânica.⁴¹

As técnicas tradicionais de aquecimento utilizadas nesta área envolvem a condução de calor a partir de uma fonte externa. Constituem por isso, formas demoradas e ineficientes de transferência de energia ao sistema, uma vez que dependem da condutividade térmica dos materiais interpostos entre a fonte energética e o meio a ser aquecido. O resultado geral é que a temperatura da reação não é bem controlada, sendo menor do que a estimada no meio externo.⁴²

A capacidade de algumas substâncias de absorver a energia proveniente da radiação de micro-ondas (MO) e convertê-la em calor é a chave da aplicação desta técnica nos laboratórios de Química Orgânica. Em oposição às técnicas tradicionais de aquecimento,

a irradiação por micro-ondas produz um aquecimento interno eficiente, pela interação direta entre as ondas eletromagnéticas e as moléculas presentes na mistura de reação. Uma vez que os recipientes empregados para fazer reações são, em geral, feitos de materiais inertes ao micro-ondas, como quartzo, vidro de borosilicato e teflon, um gradiente de temperatura invertido é observado, pois a transferência de calor ocorre de dentro para fora do sistema.⁴² Comparativamente, o aproveitamento energético é muito superior ao das técnicas tradicionais de aquecimento.

Um exemplo da aplicação de micro-ondas em Síntese Orgânica é a pesquisa desenvolvida por Botta e colaboradores que, a partir de um procedimento multicomponente, obtiveram diversos 2,3-dihidropiranos (**115**), os quais podem ser utilizados como precursores sintéticos para a obtenção de tetra-hidropiranos polissubstituídos. Estes, por sua vez, constituem o arcabouço estrutural da maioria dos carboidratos e de outros produtos naturais de importância biológica. Este objetivo pôde ser alcançado através de uma reação de metátese cruzada de enina/hétero Diels-Alder utilizando radiação de MO como fonte de energia (Esquema 38).⁴³

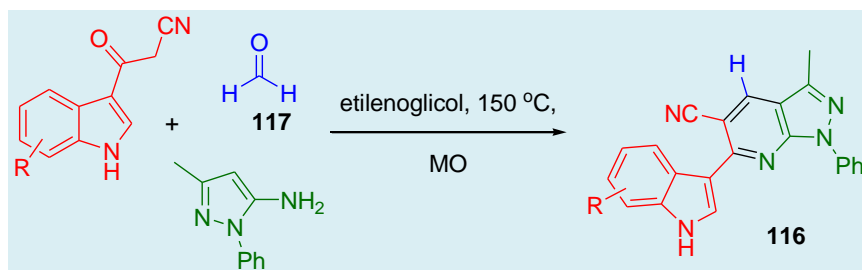


Esquema 38. Metodologia desenvolvida por Botta e colaboradores⁴³

O uso de micro-ondas como fonte alternativa de ativação energética em reações orgânicas também foi explorado por pesquisadores chineses, desta vez aplicado à obtenção de compostos indólicos.⁴⁴

A química dos indóis é de grande interesse para a indústria farmacêutica uma vez que este núcleo está presente em diversos fármacos utilizados atualmente na clínica. Uma das estratégias de planejamento sintético de tais derivados é a inserção de um segundo núcleo heterociclo acoplado ao sistema indólico. Porém, as rotas sintéticas usuais demandam diversas etapas, longos tempos de processo e condições de reação drásticas, além de uma limitada possibilidade de reagentes a serem utilizados para cada padrão de substituição do núcleo indólico.⁴⁴

Tendo como embasamento um processo multicomponente desenvolvido por Liu e colaboradores em 2007 para obtenção de derivados indólicos contendo o substituinte 2-furanil em C-3,⁴⁵ estes mesmos pesquisadores relataram em 2008 a aplicação de tal método para obtenção de derivados substituídos com um núcleo piridínico (**116**) através do uso de radiação de MO. Eles puderam comprovar que tal protocolo poderia ser aplicado ao formaldeído (**117**), a diversos aldeídos aromáticos, heteroaromáticos e mesmo alifáticos. Trata-se de um novo processo multicomponente, que não só representa economia em termos de tempo e energia, como também novas possibilidades de obtenção de diversas substâncias indólicas substituídas (Esquema 39).⁴⁴



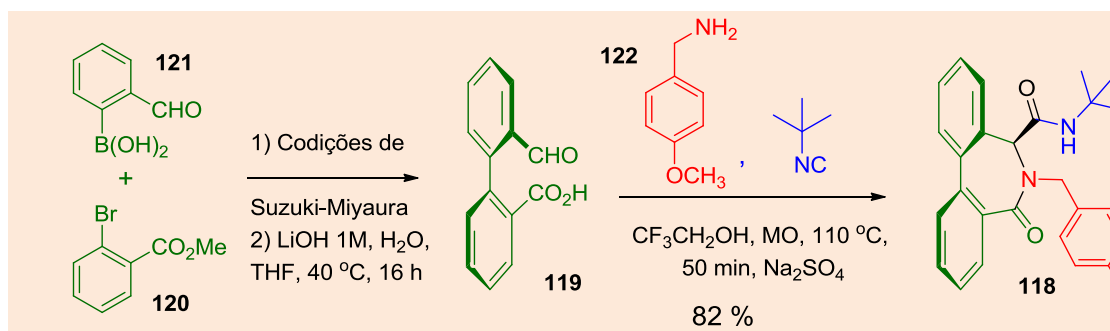
Esquema 39. Síntese multicomponente desenvolvida por Liu e colaboradores⁴⁴

A utilização de micro-ondas como fonte energética pôde ser aplicada também a uma RMCI, conforme trabalho descrito por Van der Eycken e colaboradores em 2011. Os pesquisadores elaboraram uma nova estratégia sintética, de modo a se obter de modo rápido, eficiente e diastereosseletivo uma série de compostos dibenzo[*c,e*]azepinonas (**118**).⁴⁶

O processo ocorre via reação de Ugi intramolecular com biarilas devidamente substituídas (**119**). As biarilas, por sua vez, foram previamente sintetizadas e, para isto, os autores utilizaram a metodologia de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura, a partir de 2-bromobenzoatos de metila

substituídos (**120**) e ácidos borônicos aromáticos contendo o grupamento carboxaldeído em posição *orto* (**121**). Após o acoplamento, seguiu-se a hidrólise do grupo éster e a biarila (**119**) passou a conter as funcionalidades carboxaldeído e carboxila em posições adequadas à ciclização intramolecular.⁴⁶

A etapa de ciclização ocorre via uma RMCI na presença de uma amina (**122**). Esta metodologia mostrou-se tolerante a diversos grupos funcionais e observou-se que a utilização de radiação micro-ondas foi bastante vantajosa em termos de tempo reacionais e melhores rendimentos obtidos (Esquema 40).⁴⁶



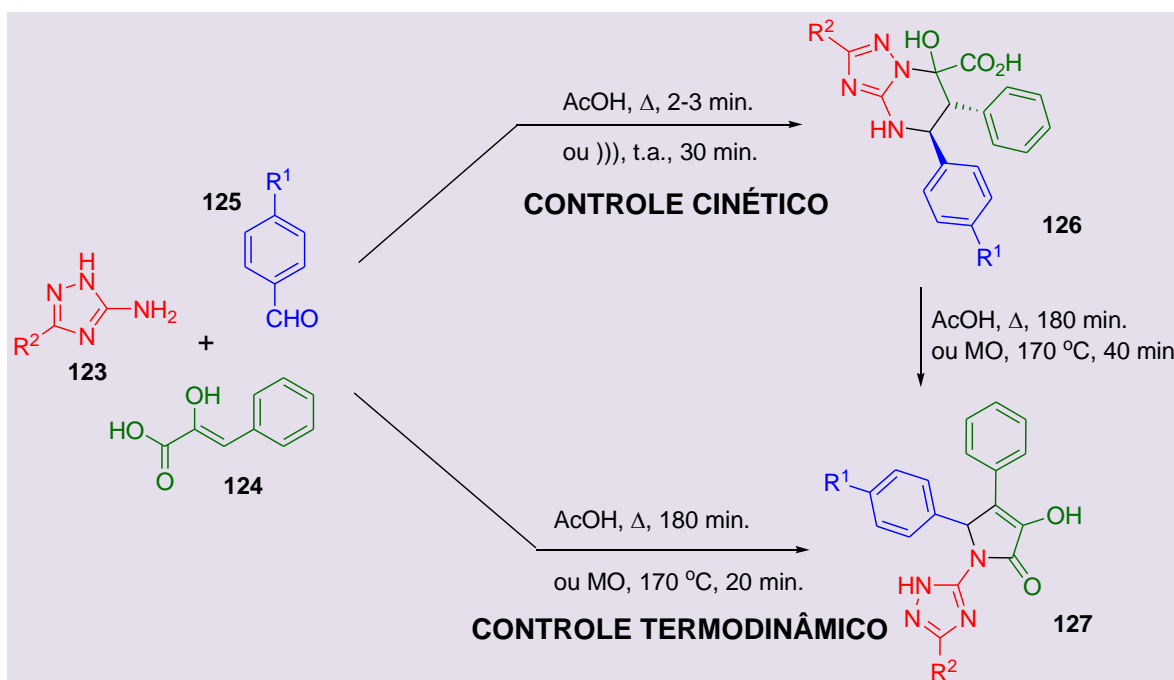
Esquema 40. Rota sintética para obtenção da dibenzo[*c,e*]azepinona (**118**), de forma diastereosseletiva, envolvendo uma RMCI e irradiação de micro-ondas (MO)⁴⁶

Os autores também sugerem que a diastereosseletividade observada ocorre devido à disposição espacial da biarila, na qual a carboxila fica na frente ou atrás do grupo carboxaldeído. É interessante destacar que dentre os compostos obtidos muitos se mostraram ativos frente a células cancerígenas.⁴⁶

Outras RMCs bem conhecidas também podem representar exemplos de como adaptar metodologias clássicas a estas fontes de energia. Dois exemplos, em específico, são processos envolvendo o ácido pirúvico como um dos reagentes iniciais.^{47,48}

Foi mostrado que a aplicação de métodos não-clássicos de ativação, como ultrassom e micro-ondas podem ajudar a modular o tipo de produto formado

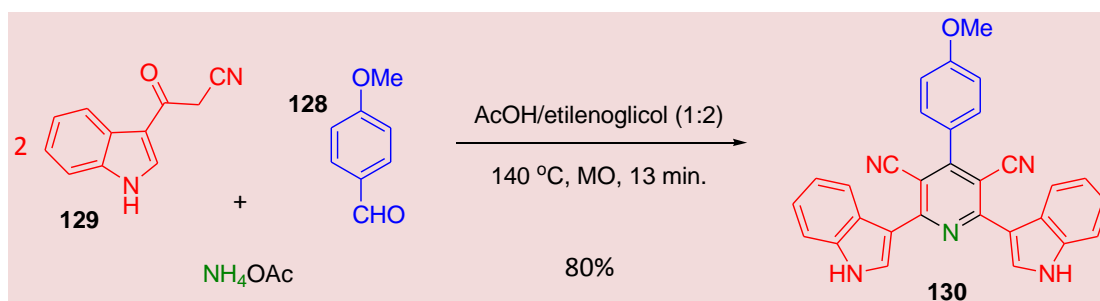
na reação de Döbner. Partindo-se de 3-amino-1,2,4-triazóis (**123**) ou 5-aminotetrazóis, ácido fenilpirúvico (**124**) e diferentes aldeídos aromáticos (**125**), foi demonstrado que o processo pode seguir dois caminhos de reação diferentes. Sob controle cinético, o produto formado é um derivado ácido triazolopirimidínico carboxílico (**126**), obtido via um intermediário azometino. A partir das mesmas matérias-primas, sob controle termodinâmico e uso de altas temperaturas de reação, obtém-se um composto pirrolônico (**127**). Desta forma, observou-se que o uso de micro-ondas de forma controlada, permite modular o acesso a qualquer um dos dois produtos possíveis, em alta seletividade (Esquema 41).⁴⁷



Esquema 41. Uso de ultrassom e irradiação de micro-ondas, como formas de modular o tipo de produto a ser obtido via reação de Döbner⁴⁷

Outro exemplo do uso de micro-ondas no desenvolvimento de novas RMCs foi reportado por Liu e colaboradores em 2008. A reação ocorre entre aldeídos aromáticos (**128**), 3-cianoacetil-indóis (**129**) e

acetato de amônio (**NH₄OAc**), e permitiu a síntese de uma série de derivados 4-aryl-3,5-diciano-2,6-di(3'-indolil)piridina (**130**) em condições de reação simples e com baixos tempos de reação (Esquema 42).⁴⁸



Esquema 42. RMC desenvolvida por Liu e colaboradores⁴⁸

7. Outras inovações em RMCs

Muitos exemplos de novas metodologias sintéticas envolvendo RMCs podem ser encontrados em bases de dados da literatura e vale à pena destacar alguns deles.

O uso de água como solvente em RMCs insere esta classe de reação nos princípios da Química Verde. A água é um solvente de propriedades únicas. Dentre elas estão: baixo custo; ausência de inflamabilidade, mutagenicidade e de propriedades carcinogênicas; presença de uma estruturada rede de ligações de hidrogênio; alta tensão superficial e altos valores de

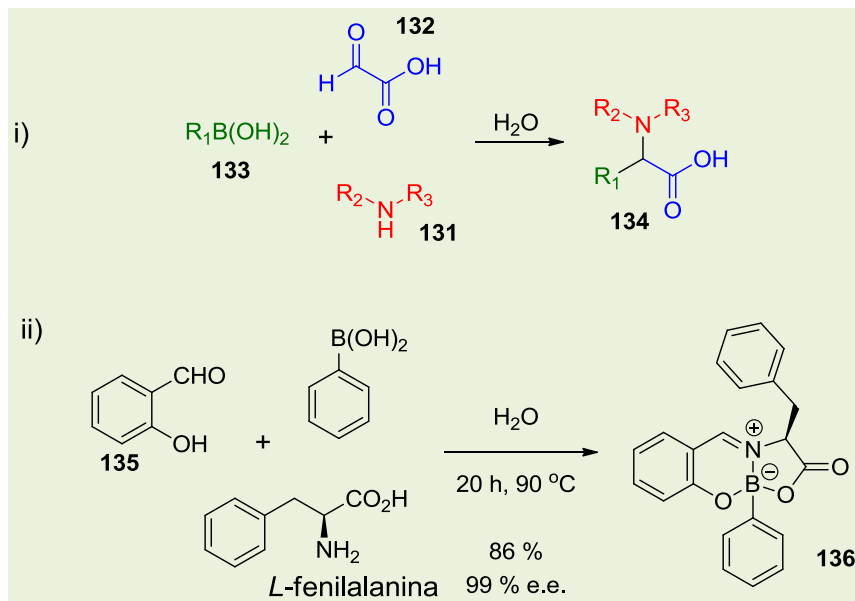
Rev. Virtual Quim. | Vol 4 | |No. 1 | |13-45|

capacidade calorífica, de energia de coesão molecular e de polaridade. Isto despertou em Gois e colaboradores o interesse em sua aplicação em RMCs, uma vez que, conceitualmente, os reagentes hidrofóbicos utilizados seriam forçados a se manter mais próximos entre si, devido às interações hidrofóbicas. Estes autores publicaram estudos detalhados de RMCs com base em ácidos borônicos substituídos, um componente hidrossolúvel, a partir da reação de Petasis-borono-Mannich, já previamente estabelecida.⁴⁹

Deste modo, eles descreveram a reação entre amina secundária (**131**), ácido glicólico (**132**) e ácidos borônicos substituídos (**133**) em meio aquoso, e isto

permitiu a obtenção de uma série de α -aminoácidos (**134**) e derivados em bons rendimentos. 2H-Cromenos também foram obtidos a partir de ácidos borônicos vinílicos. Ainda, o uso de *L*-fenilalanina como fonte de amina na reação com o *o*-hidróxi-benzaldeído (**135**) forneceu o complexo borônico

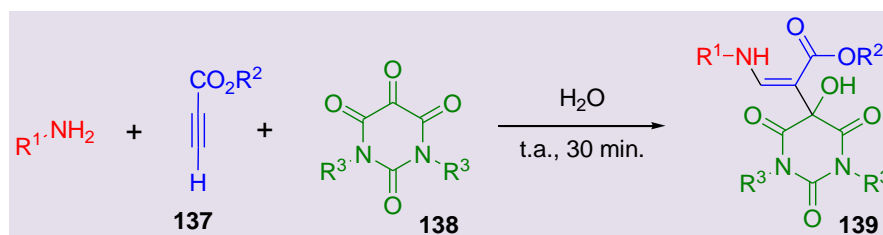
(**136**), ao invés do produto esperado, com um rendimento de 86% e 99% de excesso enantiomérico (Esquema 43). A síntese de complexos deste tipo já havia sido descrita na literatura, porém a novidade foi o uso de água como solvente em uma RMC.⁴⁹



Esquema 43. i) Síntese multicomponente de α -aminoácidos (**134**), em meio aquoso ii) O uso da *L*-fenilalanina induziu a formação do complexo borônico (**136**), ao invés do respectivo α -aminoácido esperado⁴⁹

Mivehchi e colaboradores também desenvolveram uma nova metodologia sintética multicomponente que utiliza água como solvente. A reação ocorre a partir de aminas primárias (R^1NH_2), propiolato de alquila (**137**) e derivados de aloxano (**138**), para obtenção de barbituratos (**139**). Tais compostos são

de interesse sintético e farmacológico. Este novo método leva aos produtos em bons rendimentos. Sua purificação é simples, os tempos de reação são curtos e há uma única etapa de processo com 100% de eficiência atômica (Esquema 44).⁵⁰



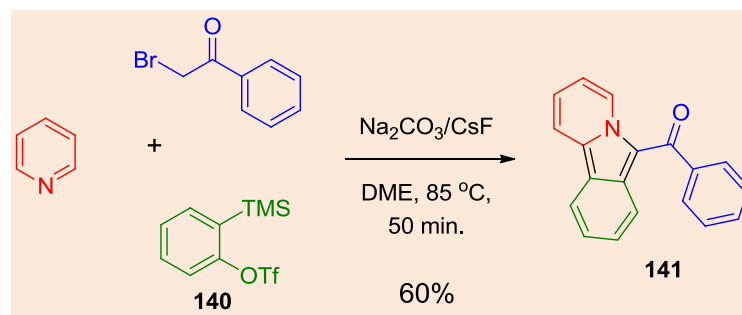
Esquema 44. Metodologia sintética desenvolvida por Mivehchi e colaboradores⁵⁰

Zhang e Huang conseguiram utilizar triflatos de trimetilsililas (**140**) em RMCs capazes de formar derivados pirido [2,1- α]isoindóis (**141**). A reação ocorre com a formação de um intermediário arino que sofre cicloadição 1,3-dipolar em uma etapa subsequente, formando compostos com núcleo benzênico acoplado a ciclos de cinco membros, difíceis de serem obtidos por outros métodos sintéticos (Esquema 45).⁵¹

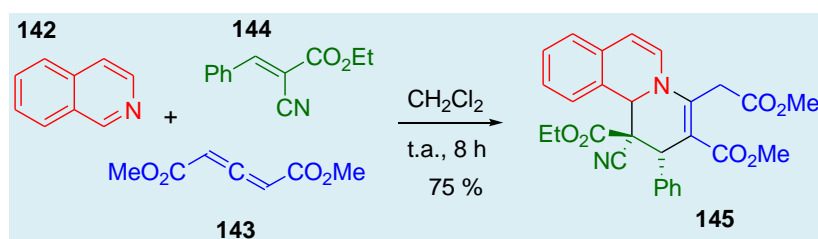
Em outro tópico, heterociclos aromáticos (**142**) e derivados alenoatos (**143**) reagem entre si, com a formação de um *zwitterion* transitente que pode então ser interceptado por uma terceira espécie eletrofílica (**144**). Substituintes eletrorretiradores presentes no derivado alenoato facilitam a interação nucleofílica do heterociclo com o sistema π do alenoato e favorecem a reação. Suresh e colaboradores relataram pela primeira vez o uso da isoquinolina (**142**) como o

componente heterocíclico aromático em reações deste tipo e inovaram este processo ao utilizarem um dipolarófilo (**144**) como um terceiro componente na reação, de modo a que fossem obtidos compostos

pirido[2,1- α]isoquinolínico (**145**) (Esquema 46). O dipolarófilo atuou como a espécie eletrofílica capaz de reagir com o *zwitterion* formado.⁵²



Esquema 45. RMC desenvolvida por Zhang e Huang⁵¹



Esquema 46. Inovação descrita por Suresh e colaboradores, com a utilização da isoquinolina (**142**) como o heterociclo aromático⁵²

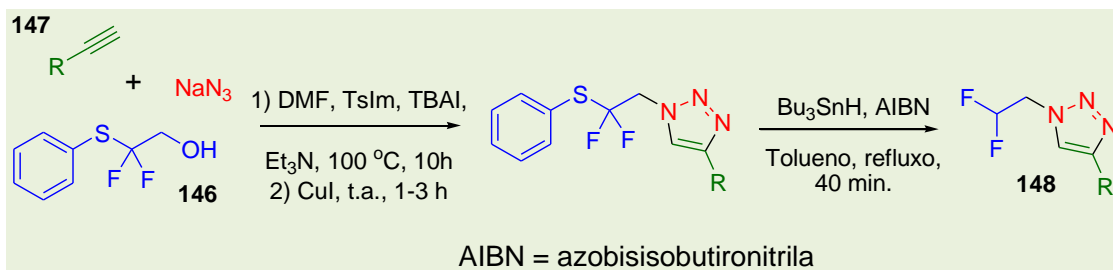
Outro avanço interessante envolve as reações de obtenção de compostos triazólicos via “Click Chemistry”, cujo método original tem como etapa principal a reação entre azidas e alcinos, via cicloadição 1,3-dipolar, catalisada por Cu(I). As azidas em questão podem ser obtidas, por exemplo, através de substituição nucleofílica entre um tosilato e azida de sódio. O tosilato por sua vez, pode ser proveniente da tosilização do álcool. Esta metodologia é caracterizada por uma síntese linear, com etapas subsequentes, o que ocasiona em geral a diminuição do rendimento global do processo.^{53,54}

Cao e colaboradores conseguiram combinar as vantagens de uma RMC com a “Click Chemistry” para obtenção de 1,2,3-triazóis. Até então, poucos relatos mostrando metodologias baseadas em RMCs mostraram-se aplicáveis a “Click Chemistry”, para obtenção destes derivados.⁵³

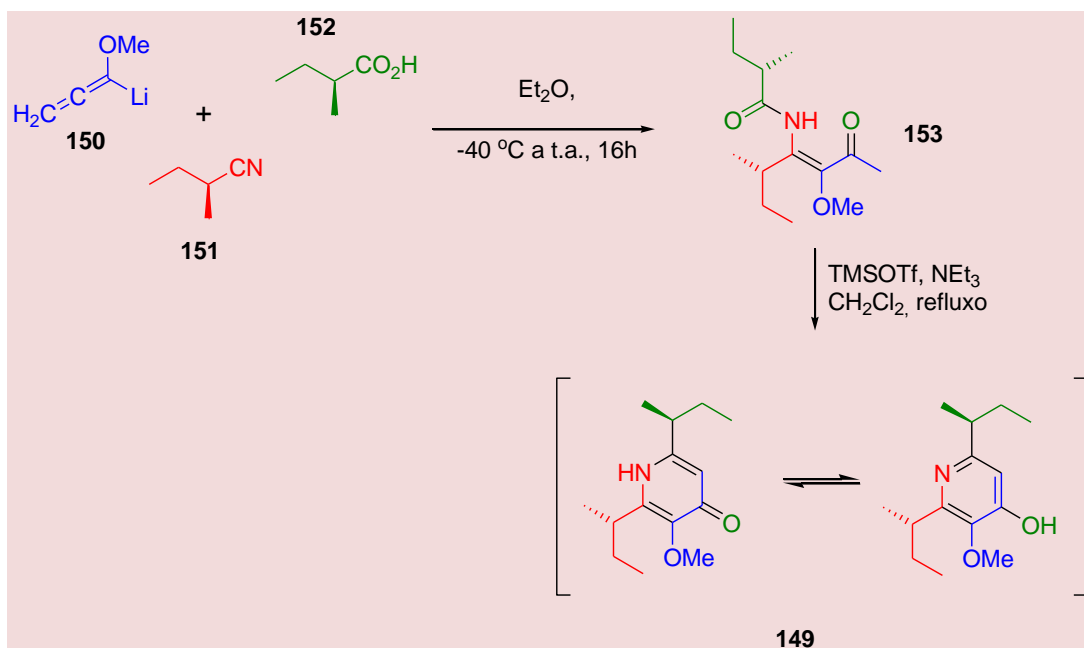
O processo envolve uma reação tricomponente, catalisada por Cu (I), entre 2,2-difluoro-2-(feniltio)etanol (**146**), azida de sódio (NaN_3) e um alcino terminal (**147**), na presença de *p*-tolueno-

sulfonil-imidazol (**TsIm**) e iodeto de tetrabutylamônio (**TBAI**). Uma etapa subsequente de clivagem do grupamento fenilsulfanila fornece os respectivos difluórometil-1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos (**148**) (Esquema 47).⁴³ Este relato é o primeiro exemplo do uso de alcoóis diretamente neste tipo de reações e pode ser expandido a alcoóis alifáticos e aromáticos.⁵³

Uma metodologia prática para a obtenção de 4-hidroxipiridinas (**149**) com substituintes estereogênicos nas posições 2 e 6 foi descrita em 2011 por Reissig e colaboradores. Trata-se de uma RMC entre alcóxialenos (**150**), nitrilas (**151**) e ácidos carboxílicos (**152**) e fornece β -metóxi- β -cetoamidas (**153**), passíveis de sofrerem ciclocondensação em uma etapa posterior. Deste modo são obtidos derivados piridínicos (**149**); potenciais substâncias bioativas. Centros quirais podem ser mantidos com a utilização dos respectivos ácidos carboxílicos e nitrila assimétricos. Deste modo os produtos são obtidos enantiomericamente puros, e podem ser aplicados em estudos de síntese assimétrica, como catalisadores quirais (Esquema 48).⁵⁵



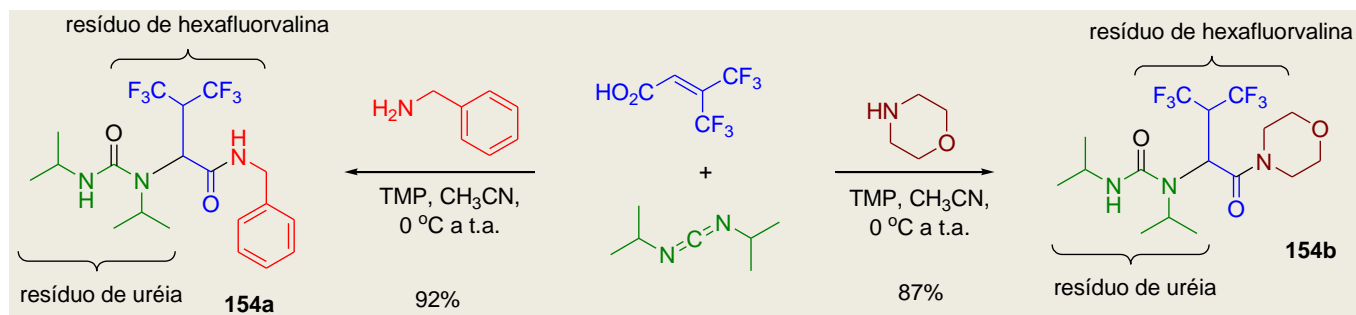
Esquema 47. Reação tricomponente para a síntese de triazóis via “Click Chemistry”⁵³



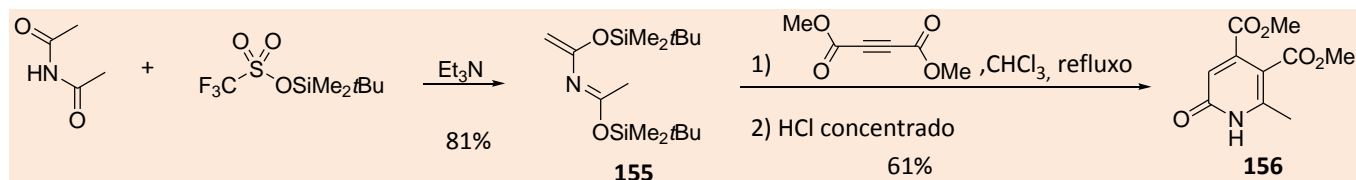
Esquema 48. RMC desenvolvida por Reissig e colaboradores⁵⁵

Peptideomiméticos e neoglicoconjugados contendo unidades peptídicas também puderam ser sintetizados via uma nova RMC descrita em 2010. A síntese dos peptideomiméticos (**154a** e **154b**) envolve a condensação entre uma porção peptídica e uréias substituídas, com a incorporação de um resíduo de hexafluorovalina, sob condições brandas e em altos rendimentos (Esquema 49). O método também foi explorado e aplicado à obtenção de uma série de derivados conjugados entre peptídeos e açúcares, também com a incorporação do resíduo da hexafluorovalina.⁵⁶

Em 2009, pesquisadores franceses demonstraram que a RMC para a obtenção de arcabouços estruturais derivados da piperidina apresenta um potencial de expansão consideravelmente maior do que outros métodos envolvendo o isolamento do intermediário 2-azadieno (**155**) (Esquema 50).^{57,58} Diversos grupos funcionais são inertes neste meio de reação o que torna o método de grande utilidade para conversões sintéticas futuras e assim para a obtenção de outros compostos de interesse.⁵⁸



Esquema 49. RMC desenvolvida por Volonterio e colaboradores para síntese de peptideomiméticos⁵⁶

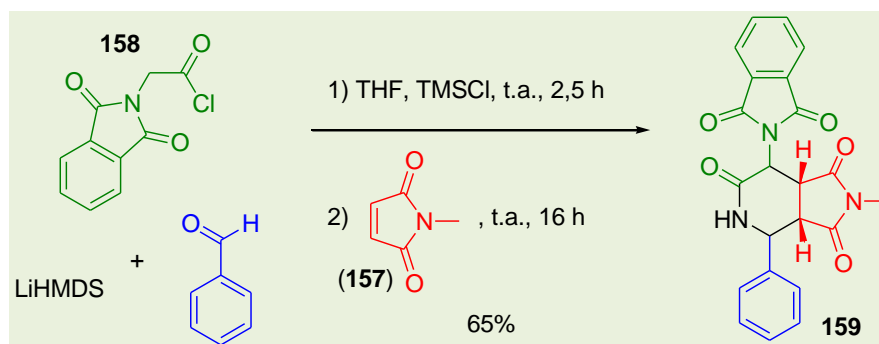


Esquema 50. Rota sintética para obtenção da piridona (**156**) envolvendo a formação de um intermediário azadieno⁵⁷

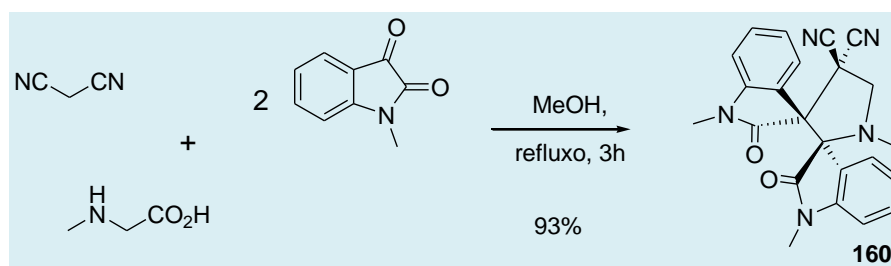
A expansão do método a outros processos foi alcançada pelo uso de outros dienófilos (**157**) e de um cloreto de ácido (**158**) na reação, sendo assim possível a obtenção de núcleos piperidonas fundidos a anéis de 5 ou 6 membros (**159**) com endo ou exo-seletividade (Esquema 51). Tal seletividade, aparentemente, depende da natureza do substituinte em C-2. Até então nenhum outro processo multicomponente para a síntese de tais derivados

oferecia este nível de diversidade estrutural, funcional e de estereoquímica.⁵⁸

Chi, Dou e Liu desenvolveram uma nova metodologia para síntese de derivados de dispiropilidina-bisindóis (**160**), a partir uma RMC envolvendo cicloadição 1,3-dipolar entre íldeos de azometinos. O processo apresenta vantagens como regio e estereosseletividade, condições de reação brandas e altos rendimentos (Esquema 52).⁵⁹



Esquema 51. RMC desenvolvida por Ghosez e colaboradores em 2009⁵⁸

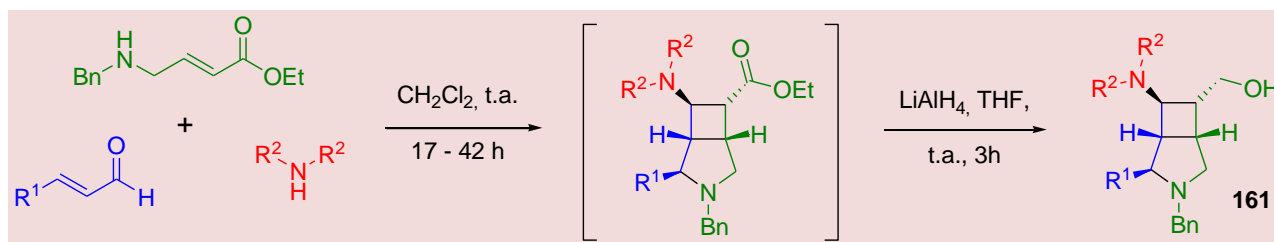


Esquema 52. RMC desenvolvida por Chi, Dou e Liu⁵⁹

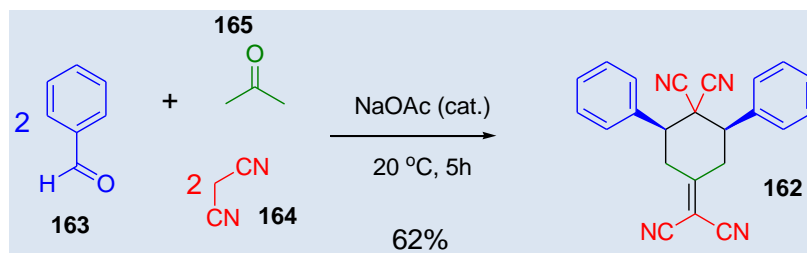
A síntese multicomponente de derivados 3-azabicyclo[3.2.0]heptanos (**161**) também representa uma inovação e foi desenvolvida por Kanger e colaboradores (Esquema 53). Tais núcleos estão presentes como farmacóforos na modulação do receptor D3 de dopamina.⁶⁰

Outro exemplo foi o desenvolvimento de um novo protocolo multicomponente para obtenção de derivados *cis*-2,6-diaril-4-dicianometilidenociclo-

hexanos (**162**), a partir de cinco moléculas reagentes. A reação envolve dois equivalentes de aldeídos aromáticos (**163**), dois de malononitrila (**164**) e acetona (**165**), na presença de quantidade catalítica de acetato de sódio (**NaOAc**). A acetona funciona como solvente e reagente. A reação ocorre através de ciclização estereosseletiva e apresentou rendimentos que variaram de 30 a 60 % (Esquema 54).⁶¹



Esquema 53. Rota sintética desenvolvida por Kanger e colaboradores⁶⁰



Esquema 54. RMC desenvolvida por Nikishin e colaboradores⁶¹

Os derivados obtidos por este método são conhecidos como materiais de partida para a síntese de espiropirimidinas, as quais possuem amplo espectro de atividades quimioterapêuticas. O uso de reagentes de baixo custo, a facilidade de processo, e a praticidade de isolamento dos produtos são as principais vantagens deste novo método.⁶¹

A reação entre uma amina, aromática ou alifática (**166**), diceteno (**167a**), um aldeído aromático (**168**) e

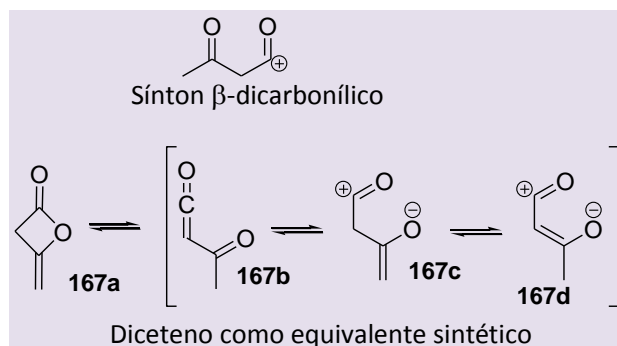
uréia (**169**) ou tiouréia, na presença de ácido *p*-toluenossulfônico (***p*-TsOH**) como catalisador à temperatura ambiente, fornece 3,4-dihidropirimidina-2(1*H*)ona-5-carboxamidas (**170**) como produtos. Este novo método tem como destaque o uso do diceteno (**167**) como substituinte do componente β -dicarbonílico, na reação de Beginelli (Esquema 55).⁶²



Esquema 55. Uso do diceteno na reação de Beginelli⁶²

O diceteno é formado pela dimerização do ceteno e é frequentemente representado na sua forma de lactona (**167a**). Porém, esta pode sofrer abertura do anel, e reagir na forma de acetilceteno (**167b**) ou de um de seus tautômeros dipolares (**167c** e **167d**). Estes

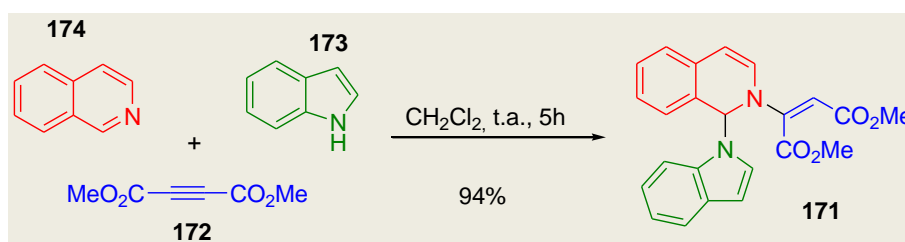
tautômeros são equivalentes sintéticos do sinton do tipo β -dicarbonílico (Esquema 56), o que justifica o fato deste componente representar uma nova possibilidade de reagente aplicável à reação de Beginelli.⁶²



Esquema 56. Relação entre o sinton β -dicarbonílico e o diceteno (**167a**) como seu equivalente sintético⁶²

RMCs também podem ser aplicadas à obtenção de enaminóésteres (**171**). Estes são sintetizados através da reação de nucleófilos como trifetilfosfina, acetilendicarboxilato de dimetila (**172**) e NH-heterociclos como derivados do indol (**173**) e do

barbazol ou com compostos 1,3-dicarbonílicos. Khorassani e colaboradores relataram pela primeira vez o uso de azinas como a isoquinolina (**174**), como substituto da trifetilfosfina, neste tipo de reação (Esquema 57).⁶³



Esquema 57. RMC desenvolvida por Khorassani e colaboradores⁶³

8. Conclusões

As RMCs constituem uma classe de reações orgânicas de grande interesse científico. A possibilidade de obtenção de diferentes substâncias, pela simples variação no padrão de substituição dos reagentes de partida representa um grande potencial de pesquisa para a Síntese Orgânica e, em especial, para a Química Medicinal. A obtenção de substâncias contendo núcleos heterociclos difíceis de serem sintetizados por outros métodos e, em alguns casos, com diferenciados níveis de substituição, aumenta a possibilidade de descoberta de novos compostos bioativos.

Além disso, nas RMCs podem ser aplicados os conceitos da Química Verde, como o emprego de organocatalisadores, ativação por MO ou por

ultrassom, economia atômica e o uso de água como solvente. Dessa forma é possível afirmar que esta classe de reações tende a se aproximar cada vez mais do conceito de "Síntese Ideal".

As RMCs já conhecidas, como as reações de Ugi, Beginelli e Passerini ainda podem ser extensivamente exploradas para a obtenção de novos arcabouços estruturais.

Agradecimentos

Ao professor Dr. Vitor Francisco Ferreira (IQ-UFF) pelo incentivo inicial, sem o qual este trabalho não teria sido realizado.

Às professoras Dr^a. Fernanda da Costa Santos (IQ-UFF) e Dr^a. Maria Cecília Bastos Vieira de Souza (IQ-

UFF), pela orientação desde a Iniciação Científica e agora no Mestrado, por todo o incentivo e pelas sugestões que ajudaram na construção deste trabalho.

À professora Dr^a. Anna Cláudia Cunha (IQ-UFF) pela troca de ideias que ajudaram e ainda ajudam a construir o meu pensamento científico.

À professora Dr^a. Maria Fernanda Vasconcelos da Cunha (IQ-UFF), pela orientação nos primeiros estágios da minha vida acadêmica e pelo incentivo de sempre.

Referências Bibliográficas

- ¹ Waller, R. W.; Diorazio, L. J.; Taylor, B. A.; Motherwell, W. B.; Sheppard, T. D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6496. [[CrossRef](#)]
- ² Shaabani, A.; Maleki, A.; Rezayan, A. H.; Sarvary, A. *Mol. Divers.* **2011**, *15*, 41. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³ Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 1133. [[CrossRef](#)]
- ⁴ a) Merino, P.; Marqués-López, E.; Tejero, T.; Herrera, R. P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1219. [[CrossRef](#)] b) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27. [[CrossRef](#)]
- ⁵ Masquelin, T.; Bui, H.; Brickley, B.; Stephenson, G.; Schwerkoske, J.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2989. [[CrossRef](#)]
- ⁶ Biggs-Houck, J. E.; Younai, A.; Shaw, J. T. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 371. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷ Le, H. V.; Fan, L.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2209. [[CrossRef](#)]
- ⁸ Ghandi, M.; Jameà, A. H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4005. [[CrossRef](#)]
- ⁹ Arévalo, M. J.; Kielland, N.; Masdeu, C.; Miguel, M.; Isambert, N.; Lavilla, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 617. [[CrossRef](#)]
- ¹⁰ Lalli, C.; Bouma, M. J.; Bonne, D.; Masson, G.; Zhu, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 880. [[CrossRef](#)]
- ¹¹ Fan, L.; Adams, A. M.; Polisar, J. G.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9720. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹² Krasavin, M.; Shkavrov, S.; Parchinsky, V.; Bukhryakov, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2627. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹³ a) Paravidino, M.; Bon, R. S.; Scheffelaar, R.; Vugts, D. J.; Znabet, A.; Schmitz, R. F.; Kanter, F. J. J.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5369. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] b) Scheffelaar, R.; Paravidino, M.; Muilwijk, D.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Kanter, F. J. J.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 125. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁴ Leon, F.; Rivera, D. G.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1762. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁵ Ngouansavanh, T.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3495. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁶ Burchak, O. N.; Mugherli, L.; Ostuni, M.; Lacapere, J. J.; Balakirev, M. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10058. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁷ Christensen, J.; Nørgaard, L.; Bro, R.; Engelsen, S.; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1979. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁸ Roshchina, V. V.; *J. Fluoresc.* **2003**, *13*, 403. [[CrossRef](#)]
- ¹⁹ Liskamp, R. M. J.; Rijkers, D. T. S.; Kruijtzter, J. A. W.; Kemmink, J. *Chem. Bio. Chem.* **2011**, *12*, 1626. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁰ Giuliani, A.; Rinaldi, A. C. *Cell. Mol. Life Sci.* **2011**, *68*, 2255. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²¹ Scheffelaar, R.; Nijenhuis, R. A. K.; Paravidino, M.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Ehlers, A. W.; Kanter, F. J. J.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 660. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²² Chou, P. Y.; Fasman, G. D.; *J. Mol. Biol.* **1977**, *115*, 135. [[CrossRef](#)]
- ²³ Wilmot, C. M.; Thornton, J. M. *J. Mol. Biol.* **1988**, *203*, 221. [[CrossRef](#)]
- ²⁴ Ball, J. B.; Hughes, R. A.; Alewood, P. F.; Andrews, P. R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3467. [[CrossRef](#)]
- ²⁵ Li, M.; Qiu, Z. -X.; Wen, L. -R.; Zhou, Z. -M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3638. [[CrossRef](#)]
- ²⁶ Pellegrini, S.; Grad, J. -N.; Bousquet, T.; Pélineski, L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1742. [[CrossRef](#)]
- ²⁷ Majumder, S.; Gipson, K. R.; Staples, R. J.; Odom, A. L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2013. [[CrossRef](#)]
- ²⁸ Zhang, S.; Zhang, W. -X.; Zhao, J.; Xi, Z. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2442. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁹ Desimoni, G.; Faita, G.; Mella, M.; Toscanini, M.; Boiocchi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 2627. [[CrossRef](#)]
- ³⁰ Shang, Y.; He, X.; Hu, J.; Wu, J.; Zhang, M.; Yu, S.; Zhang, Q. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2709. [[CrossRef](#)]
- ³¹ Siamaki, A. R.; Black, D. A.; Arndtsen, B. A. *J. Org. Rev. Virtual Quim.* |Vol 4| |No. 1| |13-45|

Chem. **2008**, *73*, 1135. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

³² Worrall, K.; Xu, B.; Bontemps, S.; Arndtsen, B. A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 170. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

³³ Suzuki, Y.; Ohta, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4246. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

³⁴ Radi, M.; Bernardo, V.; Bechi, B.; Castagnolo, D.; Pagano, M.; Botta, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6572. [[CrossRef](#)]

³⁵ Luo, J.; Zhang, Q. *Monatsh. Chem.* **2011**, *142*, 923. [[CrossRef](#)]

³⁶ Li, M.; Chen, C.; He, F.; Gu, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 519. [[CrossRef](#)]

³⁷ Das, B.; Kumar, A. S.; Kumar, J. N. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 1459. [[CrossRef](#)]

³⁸ Guo, K.; Thompson, M. J.; Chen, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6999. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

³⁹ Elinson, M. N.; Dorofeev, A. S.; Miloserdov, F. M.; Ilovaisky, A. I.; Feducovich, S. K.; Belyakov, P. A.; Nikishin, G. I. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 591. [[CrossRef](#)]

⁴⁰ Banerjee, S.; Horn, A.; Khatri, H.; Sereda, G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1878. [[CrossRef](#)]

⁴¹ Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 629. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁴² Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁴³ Castagnolo, D.; Botta, L.; Botta, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1526. [[CrossRef](#)]

⁴⁴ Zhu, S. -L.; Ji, S. -J.; Zhao, K.; Liu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2578. [[CrossRef](#)]

⁴⁵ Sun, C.; Ji, S. -J.; Liu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8987. [[CrossRef](#)]

⁴⁶ Mehta, V. P.; Modha, S. G.; Ruijter, E.; van Kecke, K.; van Meervelt, L.; Pannecouque, C.; Balzarini, J.; Orru, R. V. A.; van der Eycken, E. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2828. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁴⁷ Sakhno, Y. I.; Desenko, S. M.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Sysoyev, D. O.; Groth, U.; Kappe, C. O.; Chebanov, V. A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11041. [[CrossRef](#)]

⁴⁸ Zhu, S. -L.; Ji, S. -J.; Su, X. -M.; Sun, C.; Liu, Y.

Tetrahedron Lett. **2008**, *49*, 1777. [[CrossRef](#)]

⁴⁹ Candeias, N. R.; Cal, P. M. S. D.; Andre, V.; Duarte, M. T.; Veiros, L. F.; Gois, P. M. P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2736. [[CrossRef](#)]

⁵⁰ Teimouri, M. B.; Abbasi, T.; Mivehchi, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10425. [[CrossRef](#)]

⁵¹ Huang, X.; Zhang, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 208. [[CrossRef](#)]

⁵² Nair, V.; Babu, B. P.; Varghese, V.; Sinu, C. R.; Paul, R. R.; Anabha, E. R.; Suresh, E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3716. [[CrossRef](#)]

⁵³ Zhang, J.; Wu, J.; Shen, L.; Jin, G.; Cao, S. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 580. [[CrossRef](#)]

⁵⁴ Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁵⁵ Eidamshaus, C.; Kumar, R.; Bera, M. K.; Reissig, H. - U. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 962. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁵⁶ Belluci, M. C.; Volonterio, A. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2791. [[CrossRef](#)]

⁵⁷ Sainte, F.; Serckx-Poncin, B.; Hesbain-Frisque, A. M.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1428. [[CrossRef](#)]

⁵⁸ Zhu, W.; Mena, M.; Jnoff, E.; Sun, N.; Pasau, P.; Ghosez, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5880. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁵⁹ Liu, H.; Dou, G.; Shi, D. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 292. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁶⁰ Kriis, K.; Ausmees, K.; Pehk, T.; Lopp, M.; Kanger, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2230. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁶¹ Vereshchagin, A. N.; Elinson, M. N.; Feducovich, S. K.; Zaimovskaya, T. A.; Starikova, Z. A.; Belyakov, P. A.; Nikishin, G. I. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2008**, *57*, 585. [[CrossRef](#)]

⁶² Shaabani, A.; Seyyedhamzeh, M.; Maleki, A.; Hajishaabanha, F. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4040. [[CrossRef](#)]

⁶³ Nassiri, M.; Maghsoodlou, M. T.; Heydari, R.; Khorassani, S. M. H. *Mol. Divers.* **2008**, *12*, 111. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]