



MARIANA LARA MESSIAS PEREIRA

**ESTUDO DE POSSÍVEIS MECANISMOS DA REAÇÃO
MULTICOMPONENTE PARA FORMAÇÃO DE DERIVADOS
DE CICLOHEXA-1,3-DIENOS**

**LAVRAS/MG
2022**

MARIANA LARA MESSIAS PEREIRA

**ESTUDO DE POSSÍVEIS MECANISMOS DA REAÇÃO MULTICOMPONENTE
PARA FORMAÇÃO DE DERIVADOS DE CICLOHEXA-1,3-DIENOS**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Curso de Engenharia Química, para a obtenção do título de Bacharel.

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi
Orientador

**LAVRAS/MG
2022**

MARIANA LARA MESSIAS PEREIRA

**ESTUDO DE POSSÍVEIS MECANISMOS DA REAÇÃO MULTICOMPONENTE
PARA FORMAÇÃO DE DERIVADOS DE CICLOHEXA-1,3-DIENOS**

**STUDY OF POSSIBLE MECHANISMS OF THE MULTICOMPONENT REACTION
FOR FORMATION OF CYCLOHEXA-1,3-DIENES DERIVATIVES**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do curso de Engenharia Química, para a obtenção do título de Bacharel.

APROVADO em: 29 de julho de 2022.
Dr. Sérgio Scherrer Thomasi – UFLA
Dr. Luciano Jacob Corrêa - UFLA
Dra. Josefina Aparecida de Souza - UFLA

Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi
Orientador

**LAVRAS – MG
2022**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e à Nossa Senhora de Sant'Ana, padroeira de Lavas e dos avós, a quem tantas vezes recorri. Aos meus pais e meu irmão, por nunca me deixarem desistir. A toda minha família, por sempre estar presente. As minhas amigas de infância, Ana Clara, Isa, Larissa e Victória, por tudo que já vivemos e por vibrarmos juntas as nossas conquistas. À Ana Maria e à Laísa, por compartilharem comigo todo o cansaço a cada semana. As minhas primeiras amizades na UFLA, Bianca e Jordana, ainda bem que pegamos carona com a Paula!! Ao Matheus, à Alessa e à Thamara, pelas incontáveis horas de estudo, seguidas de muito drama. A todos os amigos incríveis que fiz em Lavras, e que fizeram com que essa trajetória se tornasse mais leve. Agradeço também a todos os professores com quem tive o prazer de aprender. Em especial ao Irineu e à Cris por todos os ensinamentos e broncas durante a caminhada no NEPetro. Ao Sérgio, educador e profissional que tanto admiro, por ter aceitado o convite e pela atenção, não só durante o desenvolvimento deste trabalho. Por fim, agradeço a todos os meus colegas incríveis da Comgás, em especial ao Caio e ao time de Engenharia de Aplicações!

RESUMO

O desenvolvimento de metodologias de síntese orgânica que favorecem a formação de produtos assimétricos representam uma grande vantagem no mercado farmacêutico, esses tipos de estratégias são facilitados pela organocatálise que é desenvolvida com o uso de moléculas orgânicas de baixo peso molecular e de fácil acesso. Os cicloexanos polissubstituídos são atualmente amplamente utilizados como ingredientes ativos de medicamentos contra influenza como o Oseltamivir ou como precursores de espirociclos que possuem efeito anticancerígeno, de acordo com isso o desenvolvimento de metodologias eficazes para a formação de cicloexanos representa uma grande importância para a indústria farmacêutica. Em geral, as reações são desenvolvidas com diclorometano como solvente, à temperatura ambiente, luz visível, com duração de 3 horas sob agitação constante. As reações são seguidas por cromatografia em camada fina; os produtos são separados e purificados por cromatografia em coluna e submetidos à análise de ressonância magnética nuclear de prótons para elucidação. O objetivo do presente estudo é propor possíveis mecanismos para as reações que podem gerar derivados a partir do ciclohexa-1,3-dieno. Em suma, a importância dessas reações multicomponentes de um pote são muitas vezes eficientes em termos de recursos e ambientalmente aceitáveis e, são, portanto, uma alternativa mais ecológica, quando em comparação com reações de várias etapas. Por fim, uma análise mais aprofundada a partir de sua energia de ativação se faz necessária para viabilizar os mecanismos por meio da química computacional.

Palavras-chaves: Aminas primárias. Alquil acetoacetato. Dibenzilidenoacetona. Ciclohexa-1,3-dieno carboxilato.

ABSTRACT

The development of organic synthesis methodologies that favor the formation of asymmetric products represents a great advantage in the pharmaceutical market, these types of strategies are facilitated by the organocatalysis that is developed with the use of low molecular weight and easily accessible organic molecules. Polysubstituted cyclohexanes are currently widely used as active ingredients of anti-influenza drugs such as Oseltamivir or as precursors of spirocycles that have an anticancer effect. In general, the reactions are carried out with dichloromethane as a solvent, at room temperature, visible light, with a duration of 3 hours under constant stirring. The reactions are followed by thin layer chromatography; the products were separated and purified by column chromatography and subjected to proton nuclear magnetic resonance analysis for elucidation. The objective of the present study is to propose possible mechanisms for the reactions that can generate derivatives from cyclohexa-1,3-diene. In short, the importance of these one-pot multicomponent reactions are often resource efficient and environmentally acceptable and are therefore a more environmentally friendly alternative when compared to multi-step reactions. Finally, a more in-depth analysis from its activation energy is necessary to enable the mechanisms through computational chemistry.

Keywords: Primary amines. Alkyl acetoacetate. Dibenzylideneacetone. Cyclohexa-1,3-diene carboxylate.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema geral de síntese dos derivados de 2-amino-6-fenil-4-[(E)-2-feniletetil]cicloexan-1,3-dienoato de etila (4). Síntese multicomponente a partir de 1 mmol de derivados de aminas (1), 1 mmol de acetoacetato de etila (2) e 1 mmol de dibenzalacetona (3).	11
Figura 2 - Características básicas das reações multicomponentes modernas.	12
Figura 3 - Uma reação divergente de 1 componente e reações convergentes de 2 e 6 componentes.	13
Figura 4 - Representação geral da síntese de α -aminoácidos a partir da reação de Strecker. ..	14
Figura 5 - Síntese da Fenilalanina	14
Figura 6 - Reação de Biginelli	15
Figura 7 - Estrutura da 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona derivado (DHPM, esquerda) e o DHPM biologicamente ativo conhecido como Monastrol.	15
Figura 8 - Síntese linear vs. multicomponente de praziquantel.	17
Figura 9 - Versões enantiosseletivas catalíticas de alguns RMCs.	19
Figura 10 - Estrutura química do Ciclohexa-1,3-dieno.	20
Figura 11 - Ataque Nucleofílico a estrutura	21
Figura 12 - Ciclo adição dupla 1,3-dipolar de α -iminoésteres e 1,3-dienos. Procedimento geral.	22
Figura 13 - Catalisação por cobre de dienos ativados.	22
Figura 14 - Dienos ativados.	23
Figura 15 - Duas rotas de mecanismo possíveis para a formação do sistema cíclico ciclohexa-1,3-dieno em derivados de 2-amino-6-fenil-4-[(E)-2-feniletetil]cicloexan-1,3-dienoato de etila.	26
Figura 16 - Condensação entre a amina (1) e o acetoacetato de etila (2) para formar o intermediário imina (1a).	27
Figura 17 - Formação do intermediário enamina (A) a partir do íon imínio.	27
Figura 18 - Estrutura de ressonância (e híbrido de ressonância) para o intermediário enamina (A).	28
Figura 19 - Adição de Michael entre a enamina (A) e o composto dibenzalacetona (3).	28
Figura 20 - Possível reação paralela de condensação de Knoevenagel para dar origem ao intermediário A1'	29
Figura 21 - Formação do intermediário A2 a partir do produto de adição de Michael A1.	29

Figura 22 - Possibilidade de ataques nucleofílicos para uma enamina	30
Figura 23 - Possíveis ataques nucleofílicos da enamina ao carbono beta do sistema carbonílico alfa,beta-insaturado.	30
Figura 24 - Possíveis ataques nucleofílicos da enamina ao carbono carbonílico do sistema carbonílico alfa,beta-insaturado.....	31
Figura 25 - Formação do composto final 2-amino-6-fenil-4-[(E)-2-feniletetil]cicloexan-1,3-dienoato de etila (4) a partir do intermediário A3.	32
Figura 26 - Formação do intermediário IA1 a partir do produto de adição de Michael A1.	32
Figura 27 - Possíveis ataques nucleofílicos da enamina IA1 ao carbono beta do sistema carbonílico alfa,beta-insaturado.....	33
Figura 28 - Possíveis ataques nucleofílicos da enamina IA1 ao carbono carbonílico do sistema carbonílico alfa,beta-insaturado.....	34
Figura 29 - Formação do intermediário A2 a partir do IA1 e obtenção do produto 4.....	34
Figura 30 - Mecanismo de formação do enol a partir do acetoacetato de etila (2).....	35
Figura 31 - Estrutura de ressonância (e híbrido de ressonância) para o enol obtido a partir do acetoacetato de etila (A)	35
Figura 32 - Adição de Michael do enol (2) ao composto dibenzalacetona (3).....	36
Figura 33 - Ataque da amina (3) ao intermediário B para formar o intermediário A1.....	36
Figura 34 - Principais energias de ativação (E.A.) nas duas propostas de mecanismos estudadas neste trabalho.	37

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	MATERAIS E MÉTODOS.....	11
3	REFERENCIAL TEÓRICO	12
3.1	Reações multicomponentes	12
3.1.1	Reação de Strecker	14
3.1.2	Reação de Biginelli.....	15
3.2	Química Verde	15
3.2.1	Prevenção de Resíduos	16
3.2.2	Economia de Átomos	16
3.2.3	Uso de Solventes Verdes.....	17
3.2.4	Eficiência energética.....	18
3.2.5	Catálise	18
3.3	Reações com 1,3-dienos	19
3.3.1	Ciclohexa-1,3-dieno	19
3.3.2	Ciclohexadienos	20
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	26
4.1.	Possíveis mecanismos para a reação multicomponente	26
4.1.1.	Primeira proposta de mecanismo.....	26
4.1.2.	Segunda proposta de mecanismo	35
5	CONCLUSÃO.....	38
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, as reações multicomponentes (RMCs) tornaram-se ferramentas importantes na química sintética preparativa moderna, pois aumentam a eficiência combinando várias etapas operacionais sem isolamento de intermediários ou alteração das condições de reação. As RMCs surgiram como ferramentas valiosas para a preparação de bibliotecas químicas estruturalmente diversas de compostos heterocíclicos semelhantes a drogas. Devido à sua convergência e produtividade, os RMCs têm atraído considerável atenção do ponto de vista da química combinatória.

Nas últimas décadas, grande parte da atenção à pesquisa foi dedicada à investigação das tríades aceitador-doador-aceitador (A-D-A) para controlar a estequiometria dos parceiros doador (D) e aceitador (A), bem como o grau de transferência de carga, que são parâmetros cruciais no projeto de centros metálicos em organometálicos. A unidade básica na qual a transferência de elétrons pode ser estudada compreende um doador de um único elétron e dois receptores de um único elétron. Este considerável esforço de pesquisa é justificado pelas potenciais aplicações desses sistemas moleculares, que são a base para sistemas fotossintéticos artificiais, materiais com propriedades ópticas semicondutoras ou não lineares e dispositivos eletrônicos moleculares. 2,6-Dicianoanilinas são sistemas A-D-A típicos, que foram relatados como sendo preparados a partir de arilidenemalonodinitrilas e 1-ariletilidenemalonodinitrilas, na presença de piperidina ou sob irradiação de micro-ondas.

As reações entre propanedinitrila e cetonas α,β -insaturadas também podem dar 2,6-dicianoanilinas, mas os rendimentos são muito baixos. Além disso, todas as reações acima mencionadas precisam ser realizadas em solventes orgânicos. Para obter os sistemas A-D-A em altos rendimentos, bem como em meio verde, potenciais sínteses em meio aquoso podem ocorrer com sucesso utilizando alguns derivados de ciclohexa-1,3-dieno substituídos, contendo acceptor-doador-acceptor-aceitador (A-D-A-A) para ser obtido. Outra pesquisa dedicada a reações multicomponentes em meio verde torna possível relatar a síntese de compostos do tipo A-D-A-A, incluindo ciclohexa-1,3-dieno altamente substituído, poli-hidroindeno, poli-hidronaftaleno, isocromeno, isotiocromeno e derivados de isoquinolina através de reações de três componentes em líquidos iônicos.

A partir do exposto, o objetivo dessa monografia é descrever as reações que podem gerar derivados a partir do ciclohexa-1,3-dieno. No entanto, as reações correspondentes de ciclopentadieno Diels-Alder produzem predominantemente os exo cicloadutos sem enantioindução e, com isso, pode-se

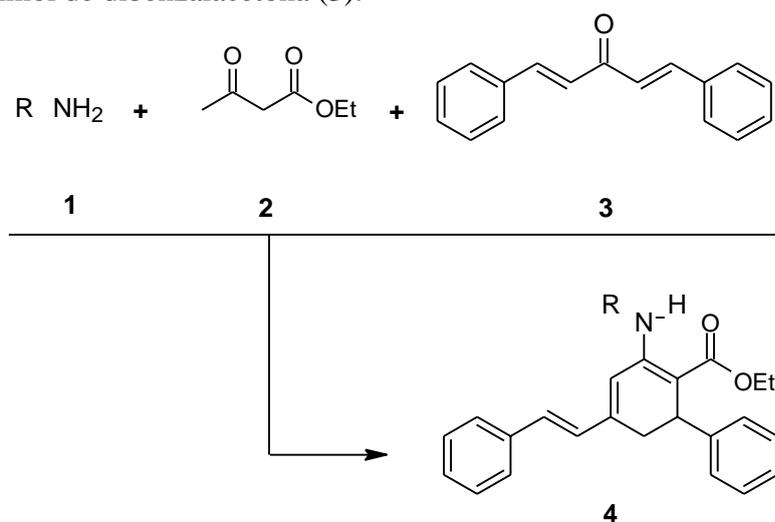
descrever a importâncias dessas reações. Por fim, vale salientar que era evidente que uma exploração mais aprofundada das reações químicas do ciclohexadienos poderia levar ao desenvolvimento de um método suave e rápido para a síntese de importantes ciclohexadienos substituídos, por isso, empreendemos mais estudos nessa direção e os resultados são apresentados aqui.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho tem por objetivo apresentar duas propostas de mecanismos detalhados de como ocorre a formação do sistema central ciclohexa-1,3-dieno em derivados de 2-amino-6-fenil-4-[(E)-2-feniletetil]ciclohexan-1,3-dienoato de etila. Dois diferentes mecanismos foram propostos, analisados em termos de química orgânica e comparados.

Para realizar a síntese multicomponente de derivados de 2-amino-6-fenil-4-[(E)-2-feniletetil]ciclohexan-1,3-dienoato de etila, o grupo de pesquisa do laboratório de química orgânica da UFLA pretende utilizar a seguinte metodologia: serão adicionados à 3 mL de etanol (à temperatura ambiente), 1 mmol de derivados de aminas (1), 1 mmol de acetoacetato de etila (2) e 1 mmol de dibenzalacetona (3) para obtenção dos compostos 2-amino-6-fenil-4-[(E)-2-feniletetil]ciclohexan-1,3-dienoato de etila (4). Os sistemas serão mantidos em agitação constante por 3 horas até a precipitação dos produtos (Solvent-Free and Efficient Synthesis of Highly Functionalized Cyclohexa-1,3- diene Derivatives via a Novel One-Pot Three-Component Reaction Synthesis of Highly Functionalized Cyclohexa-1,3-diene Derivatives Abdolali Alizadeh,* Atieh Rezvanian, Javad Mokhtari). Esses esquemas de sínteses podem ser vistos na Figura 1.

Figura 1 - Esquema geral de síntese dos derivados de 2-amino-6-fenil-4-[(E)-2-feniletetil]ciclohexan-1,3-dienoato de etila (4). Síntese multicomponente a partir de 1 mmol de derivados de aminas (1), 1 mmol de acetoacetato de etila (2) e 1 mmol de dibenzalacetona (3).



Fonte: Do autor (2022).

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Reações multicomponentes

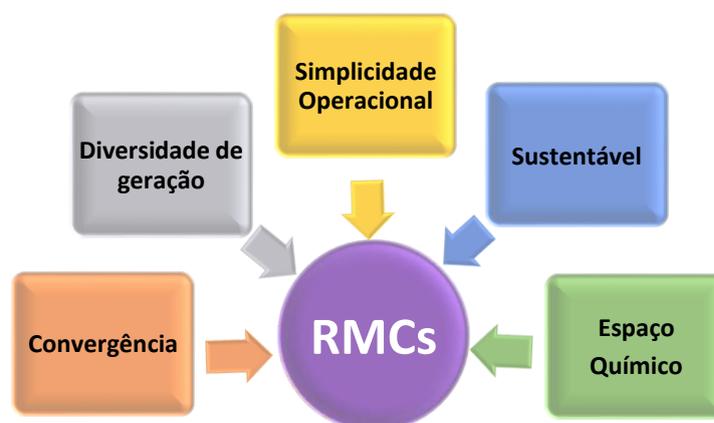
As Reações Multicomponentes ou “*Multicomponent Reactions*” (MCRs) são reações convergentes, nas quais três ou mais materiais de partida reagem para formar um composto, onde basicamente todos ou a maioria dos átomos contribuem para o produto recém-formado (DÖMLING, 2004).

Essas reações constituem o grupo de reações *one-pote*, isto é, um único reator necessário para transportar a reação e que há múltiplas transformações químicas envolvidas (ALLEGRE, 2015). Esses processos se caracterizam por uma série de reações químicas com rendimentos mais altos quando comparadas a sínteses lineares de etapas sequenciais, eliminando, assim, a necessidade de mudança de meio reacional durante o processo. Consequentemente, reduz-se a geração de resíduos e aumenta a economia atômica (BATALHA, 2012).

Além disso, estes dispensam a necessidade de isolar intermediários reacionais, possibilitando a obtenção de estruturas complexas a partir de procedimentos simples e diretos, facilitando o prosseguimento do processo sintético pelo operador (CORREIA, 2021).

Portanto, é importante destacar que esses processos de sínteses por multicomponentes apresentam vantagens como tempo reacional reduzido, reprodutibilidade, rendimento e simplicidade operacional, vantagens estas superiores quando comparadas às reações do tipo convencional (BARRETO, 2013), apresentando-se como um tipo de síntese ideal.

Figura 2 - Características básicas das reações multicomponentes modernas.

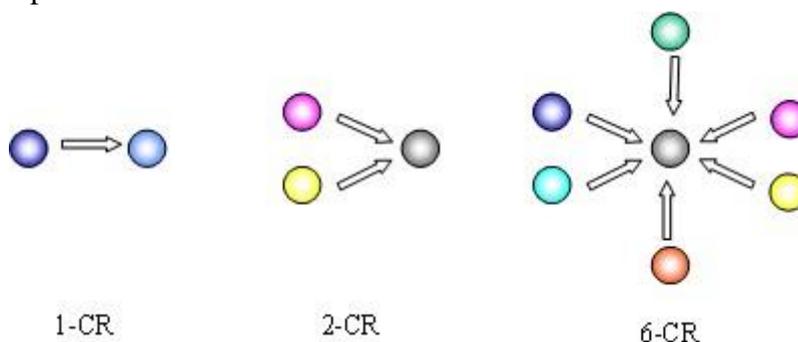


Fonte: Do autor (2022).

É de grande importância que as RMC sejam realizadas de tal forma que a rede de reações pré-equilibradas canalize para o produto principal e não produza produtos secundários. O resultado desse processo é totalmente dependente das condições de reação: solvente, temperatura, catalisador, concentração, tipo de materiais de partida e grupos funcionais (DÖMLING, 2004).

Diante da possibilidade de aplicação em RMCs, esses processos são muito bem cotados no ramo ambiental, já que esses fatores contribuem para uma síntese verde. As interações com solventes ambientalmente aceitos ou até em condições livre de solventes, trabalhando com altas taxas de conversão e baixa geração de resíduos, resultam em economia atômica e de etapas (CIOCI; RUIJTER; ORRU, 2014).

Figura 3 - Uma reação divergente de 1 componente e reações convergentes de 2 e 6 componentes.



Fonte: Dömling (2004).

Nos últimos anos é crescente o número de aplicações das RMCs. Para a indústria farmacêutica, esse tipo de reação demonstra grande atrativo devido à facilidade de obtenção de uma ampla biblioteca de compostos com possível atividade biológica de forma altamente régio e estereosseletiva (HERRERA; MARQUÉS-LÓPEZ, 2015b).

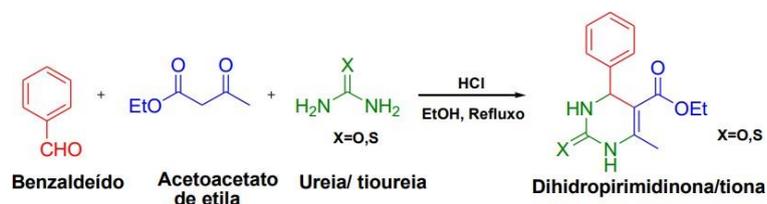
Alguns fármacos heterocíclicos obtidos desta maneira são pirróis, lofinas, pirânos, dentre outros (SANTOS, 2020). Ademais, esse método de síntese orgânica aparece em preparos de moléculas com atividade biológica, síntese de produtos naturais e química de polímeros (MUNARETTO, 2018).

aquoso, aqui é descrito como H_3O^+ com o contra íon não especificado como 4 (ASHENHURST, 2018).

3.1.2 Reação de Biginelli

Somente após 30 anos, novas sínteses multicomponentes surgiram. Dentre elas, a reação de Biginelli, em 1891, com a obtenção de di-hidropirimidinonas (DHPMs) (SANTOS, 2020). Essa síntese envolve uma reação de ciclo-condensação de um aldeído, um β -cetoéster e ureia/tioureia, produzindo a respectiva DHPM, conforme Figura 6 (SOUZA, 2017).

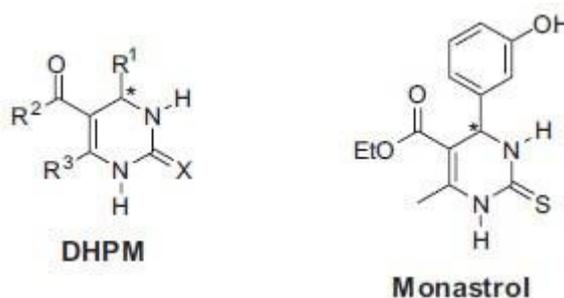
Figura 6 - Reação de Biginelli.



Fonte: Souza (2017).

Durante os anos 90, foi descoberto um dos produtos mais notórios a partir da reação de Biginelli: o monastrol, um antitumoral biologicamente ativo que inibe uma cinesina mitótica, induzindo rápidos surtos de crescimento axonal de neurônios pós-mitóticos cultivados (HAQUE, 2004).

Figura 7 - Estrutura da 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona derivado (DHPM, esquerda) e o DHPM biologicamente ativo conhecido como Monastrol.



Fonte: Haque (2004).

3.2 Química Verde

Como já citado, diferentes são as vantagens dos processos de reação química multicomponente. A seguir, serão descritos alguns tópicos em função de destacar o alto valor para processos verdes.

3.2.1 Prevenção de Resíduos

Segundo Green Chem (2014), uma das principais bases da filosofia da química verde é projetar processos químicos visando minimizar os níveis de resíduos na fase de concepção do processo em vez de lidar com o *downstream*. Ao longo das múltiplas etapas de uma rota sintética, diversos são os resíduos gerados além dos produtos alvo. Tendo como premissa a natureza convergente das RMCs para a redução de desperdício de um processo, além de uma característica intrínseca de alguns RMCs de não gerar subprodutos de alto peso molecular, e esses podendo ser isolados de forma simples, esse processo é muito bem visto pela indústria química fina que a bastante tempo tem buscado reduzir o número de etapas de um processo. Na última década, a utilização de processos por meio de vários procedimentos *one-pote* foi reconhecida como solução verde viável, recebendo o Prêmio Presidencial do Desafio de Química Verde dos EUA: a síntese da Eli Lilly do candidato a medicamento anticonvulsivante LY30016417 e o processo de fabricação otimizado do Zoloft® da Pfizer (GREEN CHEM, 2014).

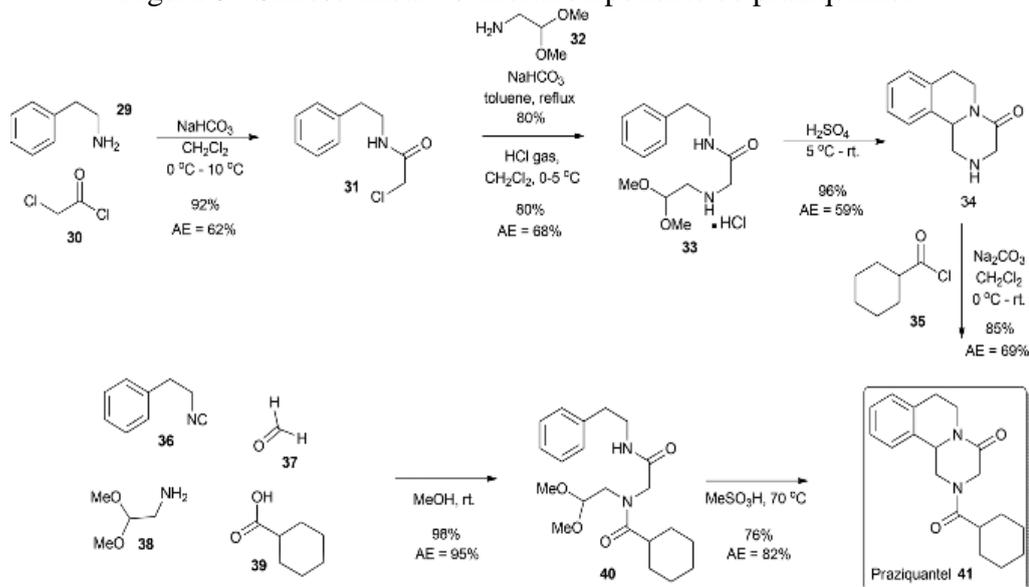
Juntamente com a economia de etapas, inúmeras outras metodologias são consistentes com os princípios da filosofia verde. Os resultados destacam o poder da química multicomponente e telescopia de reação para preparar moléculas complexas de forma concisa, sem perda de rendimento em relação a uma abordagem sequencial, mas com grande ganho de produtividade e gerenciamento de resíduos.

3.2.2. Economia de Átomos

Em 1991, Trost mediu a eficiência de uma reação, ao comparar a quantidade de produto final requerido com a quantidade dos outros produtos gerados. Este conceito, denominado economia de átomos, busca realizar sínteses onde a conversão dos reagentes utilizados em produto alvo seja maximizada. Em seu estudo, Anastas (2010) afirma que as reações de adição têm economia atômica superior às reações de substituição. Portanto, as RMCs são ótimos exemplos, uma vez que compreendem tipicamente uma etapa de condensação e uma ou mais etapas de adição.

A revisão da síntese do praziquantel (mostrada abaixo), medicamento caracterizado por duas ligações amida, possui uma economia de átomos para a rota RMCs de aproximadamente 80% com apenas água e metanol como subprodutos, o que em comparação com a rota comercial de neutralização de HCl, produz subprodutos de sal inerentemente associado a reações de acilação/alquilação (GREEN CHEM, 2014).

Figura 8 - Síntese linear vs. multicomponente de praziquantel.



Fonte: Cao (2010).

O exemplo reflete muito bem como os conceitos de desperdício e economia de átomos estão interligados e como as reações multicomponentes se apresentam como forma de resolução desses problemas, não apenas pela redução do número das etapas necessárias, mas também por meio das manipulações químicas que geralmente são mais eficientes em termos de recursos (GREEN CHEM, 2014).

3.2.3 Uso de Solventes Verdes

O grau de interesse das pesquisas baseadas em química verde nas reações multicomponentes é bem alto, já que as mesmas evidenciam reações sintéticas sustentáveis. Os solventes são, talvez, a área mais ativa de pesquisa em química verde, não só porque constituem de longe a maior proporção de resíduos, mas também uma parte relacionada a questões de perigo e intensidade de energia de um processo (GREEN CHEM, 2014).

Alguns exemplos de solventes verdes usados em RMCs citados na literatura são água, líquidos iônicos (LIs) e solventes de base biológica (GREEN CHEM, 2014). A etapa de escolha

do solvente é determinante para o sucesso da reação química, pois o mesmo tem grande influência no curso, velocidade e seletividade do processo.

Assim, em 2012, cria-se uma lista de novas RMCs otimizadas por meio da aplicação de água, líquidos iônicos, polietileno polímeros de glicol (PEGs), CO₂, solventes bioderivados e sistemas que é impressionante (GU, 2012).

Logo, diante da melhoria e economia do processo, a contribuição mais notável que os RMCs podem trazer para um processo industrial no que diz respeito a solventes é a redução global de seus níveis (GREEN CHEM, 2014).

3.2.4 Eficiência energética

Muitas das RMCs ocorrem em condições brandas de operação, geralmente em temperaturas e pressões ambientes. O aquecimento é muitas vezes benéfico para a produtividade, enquanto a formação de produtos secundários pode ser evitada por meio de resfriamento. Além do mais, nessas reações, o uso de gás inerte não se faz necessário, e muitas RMCs são otimizadas em fontes de energia térmicas como, por exemplo, sob o trabalho de micro-ondas ou até em irradiação de ultrassom (GREEN CHEM, 2014). Ademais, novos caminhos para potencializar o uso de energia do processo vêm sendo estudadas, como a compatibilidade demonstrada de reações multicomponentes com operação em micros reatores (CUKALOVIC, 2010).

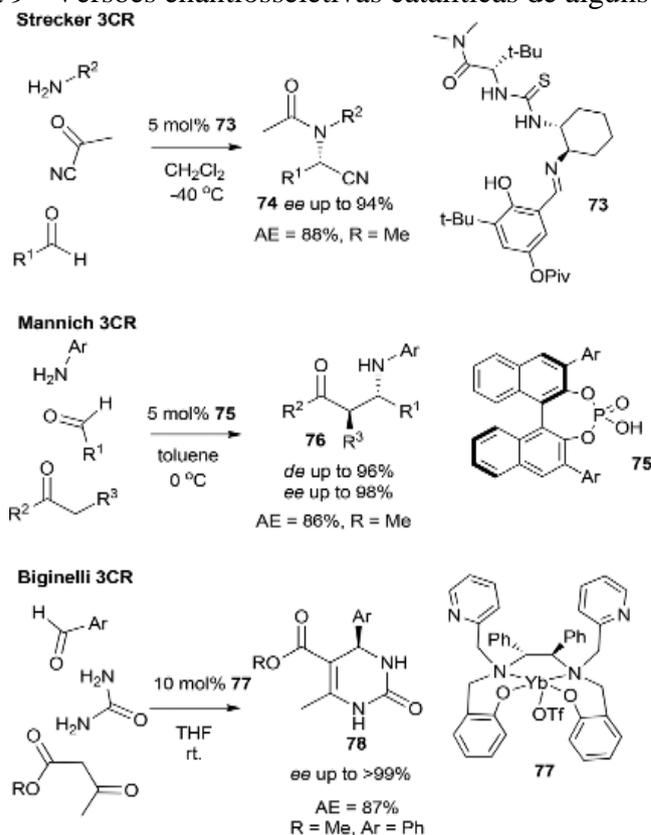
3.2.5 Catálise

Algumas classes de RMCs (por exemplo, tipo Ugi) podem ser realizadas sem a necessidade de qualquer catalisador, mas, para outros tipos de reação, a catálise tem muitas vezes utilização vantajosa e até mesmo indispensável. Atualmente, o desenvolvimento de sistemas catalíticos eficientes representa uma das áreas mais ativas na pesquisa de química multicomponente verde (CLIMENT, 2012).

Por exemplo, os compostos quirais são criados em algumas RMCs e, portanto, a busca pela enantiosseletividade é uma grande preocupação em química multicomponente (CLAVIER, 2013).

Na última década, métodos multicomponentes organocatalíticos foram utilizados por muitas das classes RMCs conhecidas. O esquema abaixo ilustra alguns exemplos de RMCs assimétricos catalíticos usando organocatálise ou complexos de Lewis quirais (PAN, 2007).

Figura 9 - Versões enantiosseletivas catalíticas de alguns RMCs.



Fonte: Adaptado de Green Chem (2014).

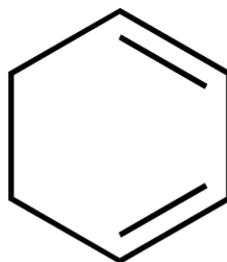
Atualmente, existem inúmeros outros exemplos que demonstram o potencial da química multicomponente assimétrica catalítica para novos campos de pesquisas. Os biocatalisadores também aparecem como uma alternativa sustentável para, por exemplo, catalisadores de metais de transição. As enzimas se apresentam como um potencial de estudo, com numerosos e diversos exemplos na literatura recente (AVALANI, 2013).

3.3 Reações com 1,3-dienos

3.3.1 Ciclohexa-1,3-dieno

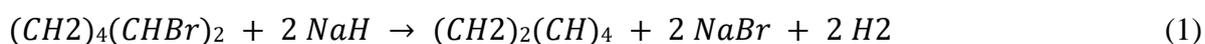
Ciclohexa-1,3-Dieno (Figura 10) é um composto orgânico com a fórmula $(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{CH})_4$. É um líquido incolor e inflamável e seu índice de refração é 1,475 (20°C , D). Um derivado natural do 1,3-ciclohexadieno é o terpineno, um componente do óleo de pinho (WANG et al., 2009).

Figura 10 - Estrutura química do Ciclohexa-1,3-dieno.



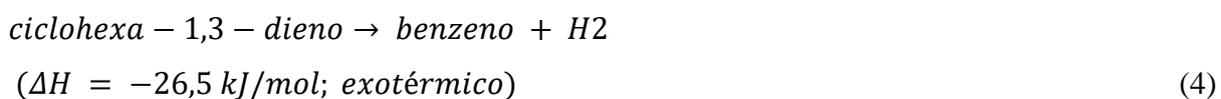
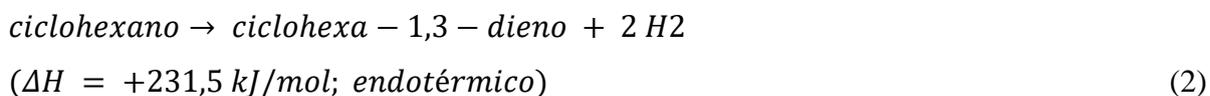
Fonte: Merck (2010).

O ciclohexadieno é preparado pela desidrobrominação de 1,2-dibromociclohexano:



Reações úteis deste dieno são ciclo adições, como a reação de Diels-Alder.

A conversão de ciclohexa-1,3-dieno em benzeno + hidrogênio é exotérmica em cerca de 25 kJ/mol na fase gasosa.



Comparado com seu isômero ciclohexa-1,4-dieno, o ciclohexa-1,3-dieno é cerca de 1,6 kJ/mol mais estável.

3.3.2 Ciclohexadienos

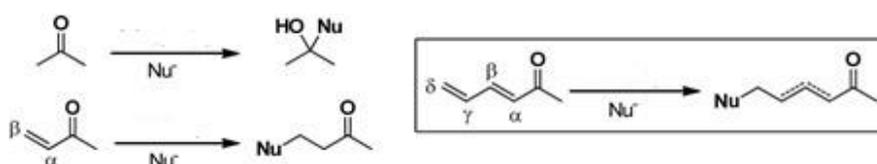
Os ciclohexadienos e seus derivados formam complexos metal-alcenos. Como exemplo ilustrativo $[(C_6H_8) Fe (CO)_3]$ é um líquido laranja. Este complexo reage com reagentes de abstração de hidreto para dar o derivado ciclohexadienil $[(C_6H_7) Fe (CO)_3]^+$. Ciclohexadienos reagem com tri cloreto de rutênio para dar dímero de dicloreto de (benzeno) rutênio.

O 1,4-Ciclohexadieno é um composto orgânico com a fórmula C_6H_8 . É um líquido incolor e inflamável que é de interesse acadêmico como protótipo de uma grande classe de compostos relacionados chamados terpenóides, sendo um exemplo o γ -terpineno. Ademais, há um isômero deste composto nomeado 1,3-ciclohexadieno (SZATYLOWICZ et al., 2018).

Os 1,3-dienos têm sido amplamente utilizados em Química Orgânica principalmente em reações de polimerização e ciclo adição (especialmente Diels-Alder). Uma menção especial deve ser feita aos dienos ativados por um grupo retirador de elétrons, uma vez que sua alta reatividade se estende até a segunda ligação dupla, seguindo o princípio da vinilologia, definida como a deslocalização ou transmissão de efeitos eletrônicos a partir de um sistema conjugado, geralmente uma ligação dupla. Em linhas gerais, explica a possibilidade de amplificar a reatividade de um grupo funcional a partir de um sistema π , deslocando assim o sítio reativo de uma molécula por conjugação (KAUER; BENSON; PARSHALL; 1965).

Muitas das reações que seguem esse princípio são comumente usadas em química orgânica, como as reações aldólicas vinílicas, nas quais um enolato reage na posição γ ; ou adições de Michael onde a adição de um nucleófilo a um sistema α, β -insaturado ocorre na posição β . Vinilologia não se limita a uma única insaturação, ela pode ser transmitida a partir de links duplos adicionais. A presença de uma segunda insaturação em um aceptor de Michael faz com que o sistema π se estenda para a posição δ onde o ataque nucleofílico pode ocorrer (Figura 11) (ALIZADEH et al., 2011).

Figura 11 - Ataque Nucleofílico a estrutura.



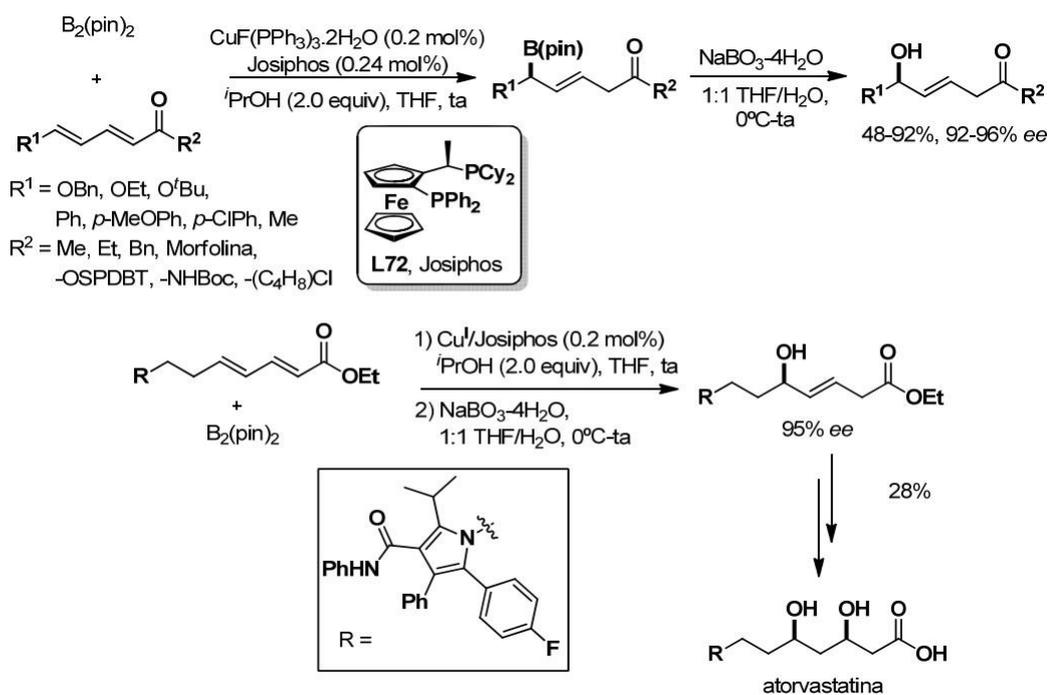
Fonte: Adaptado de Gonzalez (2014).

Deve-se notar que, diferentemente dos sistemas α, β -insaturados, onde os processos de adição e ciclo adição tem sido amplamente estudados, o uso de substratos $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -insaturados em catálise assimétrica tem sido muito menor, provavelmente devido à regioselectividade, problemas que são gerados ao usar este tipo de sistemas. Nos últimos anos, houve um

importante desenvolvimento da adição de 1,6 de nucleófilos a dienos conjugados (YE et al., 2009).

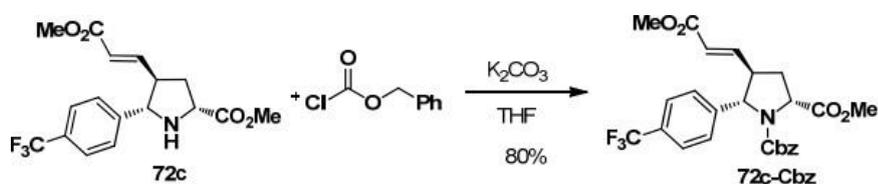
A seguir, a título de ilustração, apresentaremos uma série de exemplos marcantes do uso de dienos ativados em catálise assimétrica. Por exemplo, o grupo de Lam desenvolveu recentemente uma versão enantiosseletiva da borilação catalisada por cobre de dienos ativados. Utilizando $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ /Josiphos (L72) como sistema catalítico, a 1,6-borilação foi obtida seletivamente sobre a 1,4-borilação em praticamente todos os casos estudados. Os álcoois alílicos correspondentes à borilação e posterior oxidação foram obtidos com bons rendimentos e excelentes enantiosseletividades. A utilidade sintética desta metodologia foi demonstrada pela preparação da atorvastatina (um medicamento usado para baixar os níveis de colesterol) (SHAYKHUTDINOVA et al., 2018).

Figura 12 - Ciclo adição dupla 1,3-dipolar de α -iminoésteres e 1,3-dienos. Procedimento geral.



Fonte: Adaptado de Gonzalez (2014).

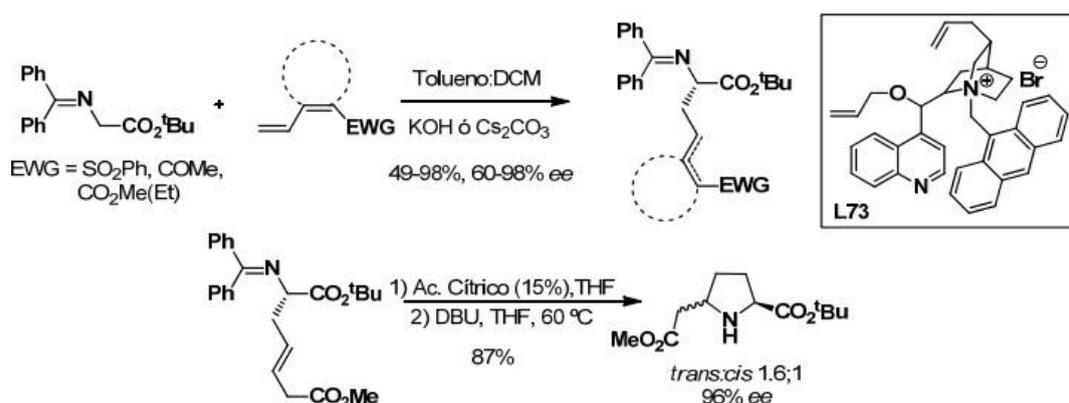
Figura 13 - Catalisação por cobre de dienos ativados.



Fonte: Gonzalez (2014).

O grupo de Jørgensen et al., (2007) descreveu a adição de 1,6 de iminoglicinatos a dienos ativados. O uso de um alcaloide do tipo chinchona como organocatalisador levou à formação de iminoésteres α -substituídos com bons rendimentos (49-98%) e excelentes enantiosseletividades (60-98% ee) (Figura 14).

Figura 14 - Dienos ativados.



Fonte: Gonzalez (2014).

Praticamente todos os exemplos descritos de uso de dienos ativados em catálise assimétrica referem-se a processos de adição nucleofílica gerando assim os seus derivados. Especificamente, a reação entre um dieno ativado e butadieno na presença de NiO e o ligante quiral (1*S*,2*S*) - ψ -Ephos leva à formação de 4 cicloadutos com baixa quimiosseletividade e baixa enantiosseletividade (SHAYKHUTDINOVA; OESTREICH; 2018).

Em 2011, Blumberg et al. (2011) descreveram a reação entre dienos diferentemente substituídos e íletos de azometina não estabilizados. Na presença de TFA, misturas dos adutos resultantes da reação a partir da dupla ligação α , β ou γ , δ foram obtidas com baixos rendimentos. Em quase todos os exemplos estudados, o aduto correspondente à ciclo adição a partir da dupla ligação interna (α , β) foi obtido como produto principal. Em alguns exemplos, foram observados vestígios dos produtos de dupla cicloadição.

Tendo em conta a falta de precedentes, bem como o interesse sintético das pirrolidinas resultantes, seria de grande interesse desenvolver um método catalítico assimétrico para a reação entre dienos ativados e íletos de azometina. O controle da quimio-, regio-, diastereo- e enantiosseletividade da reação é um desafio formidável devido à presença de múltiplas posições reativas que a princípio permitiriam a obtenção de uma ampla gama de produtos (por exemplo,

existem 32 possíveis isômeros para a reação de monocicloadição) (SHAYKHUTDINOVA; OESTREICH; 2016).

A reação de ciclohexano-1,3-diona com cloreto de 3-ciano-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-diazônio em etanol contendo acetato de sódio a 0-5 °C deu o 2- (2- (2,6-dioxociclo-hexilideno) hidrazinil) -4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[b]tiofeno-3-carbonitrilo. Este último composto é o principal material de partida para a síntese de 1,2,4-triazina, sendo um derivado da ciclohexano-1,3-diona, onde sua reação com fenilisotiocianato com etanol contendo trietilamina deu o derivado tetrahidrobenzo[e][1,2,4]triazina (MATSUDA et al., 1987).

De acordo com Souza et al. (2012), os dados analíticos e espectrais do composto 5 foram consistentes com sua estrutura. Assim, o espectro de ^1H NMR mostrou a presença de dois multipletos em δ 1,13-1,83 e 2,38-2,53 ppm para os seis grupos CH_2 , um tripleto em δ 6,08 ppm para o CH olefínico e um multiplete em δ 7,22-7,41 ppm correspondente aos prótons C_6H_5 . Além disso, o ^{13}C NMR mostrou (além dos sinais esperados) dois sinais em δ 118,1, 119,3 ppm correspondentes ao grupo C]C, um sinal em δ 116,6 ppm equivalente a um grupo CN, sinais em δ 165,4, 173,6, 180,4 ppm para os grupos C]N, C]O e C]S, respectivamente. O Composto 5 reagiu com dois moles de hidrato de hidrazina ou fenil-hidrazina para dar os derivados de hidrazona respectivamente.

Derivados de ciclohexa-1,3-dieno (CHD) substituídos nas posições 3 e 4, com substituintes diferindo em suas propriedades de atração/doação de elétrons, permitem visualizar até que ponto os efeitos dos substituintes no sistema alicíclico misto de parafina/dieno diferem do sp^3 biciclo[2.2.2]octano puro (BCO) e benzeno aromático puro (BEN). Compostos cíclicos combinando carbonos sp^2 e sp^3 em uma molécula são relativamente frequentes e desempenham um papel importante na tecnologia. Os sistemas de referência são bem reconhecidos (BRYAN et al., 1977).

O sistema pi-elétron no benzeno é conhecido por ser resistente à deformação devido aos efeitos dos substituintes, propriedade que também é conhecida por ser responsável pela reatividade substancialmente menor do benzeno em comparação com os sistemas do tipo alceno. Logicamente, o sistema hibridizado totalmente sp^3 cíclico é tomado como a segunda referência. Como já mencionado, o anel Ciclohexa-1,3-dieno consiste em duas partes: saturada e insaturada, a partir das quais o efeito é transmitido paralelamente pelos carbonos sp^2 e sp^3 . Assim, a comparação do efeito substituinte observado em BCO alicíclico e BEN aromático com o de derivados Ciclohexa-1,3-dieno pode revelar uma interação entre contribuições indutivas e de ressonância para o efeito substituinte (ODIAKA; AKINYELE; ADEJORO, 2020).

As moléculas de Ciclohexa-1,3-dieno consistem em duas subunidades que diferem dramaticamente do ponto de vista de sua estrutura eletrônica. Em particular, no anel Ciclohexa-1,3-dieno, pode-se distinguir uma parte saturada com átomos de carbono em estado de hibridização sp^3 , coexistindo com uma insaturada constituída de carbonos hibridizados sp^2 . Assim, os efeitos dos substituintes em Ciclohexa-1,3-dieno representam uma complexidade significativa devido a diferentes vias de transmissão a partir de partes insaturadas e saturadas da molécula que interagem mutuamente (KAUER; BENSON; PARSHALL; 1965).

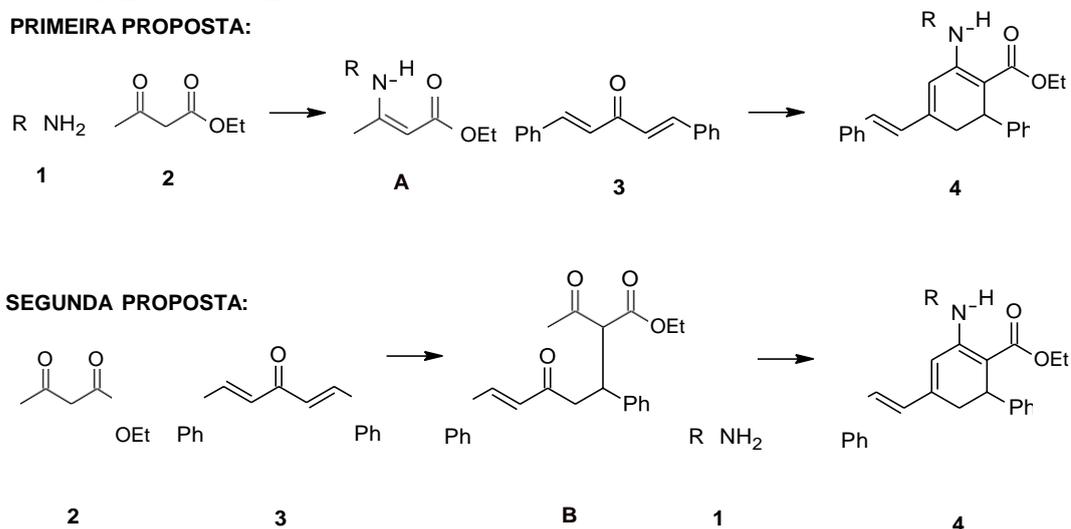
Descobriu-se recentemente que a deslocalização do elétron π na unidade butadieno do ciclohexa-1,3-dieno monossustituído depende das propriedades do substituinte. Uma aplicação do modelo de oscilador harmônico do índice de aromaticidade revela que grupos receptores ou doadores de elétrons aumentam sua deslocalização de elétrons π . O mesmo pode ser afirmado no caso de derivados de 1-4 ciclohexa-1,3-dieno dissustituídos. Além disso, correlações muito boas entre o modelo do oscilador harmônico de aromaticidade e energia de estabilização do efeito substituinte são observadas para sistemas com caráter oposto do substituinte X e do grupo fixo Y (para o neutro Y), enquanto correlações significativamente piores ou inexistentes são encontradas no caso de derivadas com as mesmas propriedades eletrônicas de X e Y (ODIAKA; AKINYELE; ADEJORO, 2020).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Possíveis mecanismos para a reação multicomponente

A reação de formação do sistema cicloexa-1,3-dieno em derivados de 2-amino-6-fenil-4-[(*E*)-2-feniletetil]cicloexan-1,3-dienoato de etila poderiam se dar por duas maneiras que serão discutidas aqui nesta sessão. A primeira maneira possível, envolveria a reação entre a amina (**1**) e o composto acetoacetato de etila (**2**) para dar origem ao intermediário **A**, uma enamina. Esse intermediário **A** reagiria com o composto dibenzalacetona (**3**) para dar origem ao sistema cíclico 2-amino-6-fenil-4-[(*E*)-2-feniletetil]cicloexan-1,3-dienoato de etila (**4**) de acordo com a Figura 15. Na segunda possibilidade, o acetoacetato de etila (**2**) e o composto dibenzalacetona (**3**) reagiriam primeiro para dar origem a um intermediário **B**, um produto de uma adição de Michael. Esse intermediário **B** reagiria por fim com a amina (**1**) para formar o sistema cíclico 2-amino-6-fenil-4-[(*E*)-2-feniletetil]cicloexan-1,3-dienoato de etila (**4**).

Figura 15 - Duas rotas de mecanismo possíveis para a formação do sistema cíclico cicloexa-1,3-dieno em derivados de 2-amino-6-fenil-4-[(*E*)-2-feniletetil]cicloexan-1,3-dienoato de etila.



Fonte: Do autor (2022).

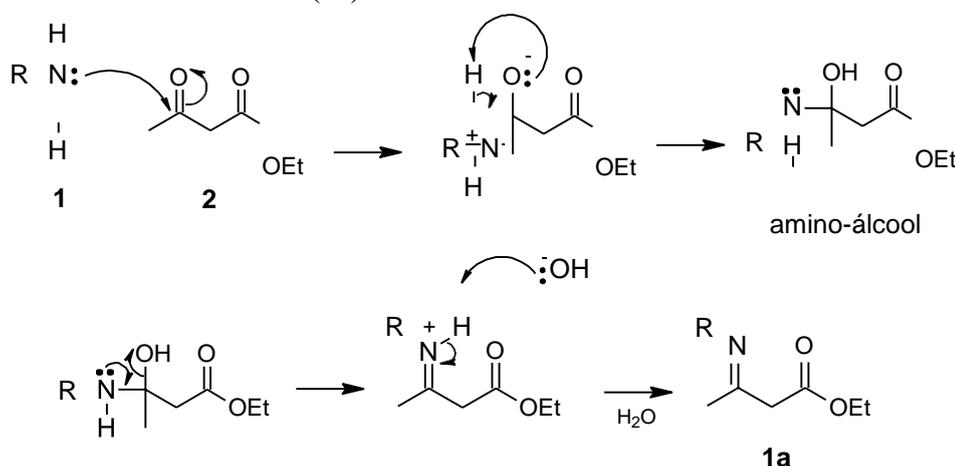
Essas duas propostas de mecanismo serão discutidas a seguir.

4.1.1. Primeira proposta de mecanismo

Na primeira proposta de mecanismo, supõe-se que o derivado de amina (**1**) reaja com o acetoacetato de etila (**2**). O par de elétrons livres da amina é consideravelmente nucleófilo, enquanto o carbono carbonílico é o polo positivo de um dipolo elétrico. Dessa forma, o

nitrogênio pode promover um ataque nucleófilico ao carbono da carbonila de cetona do acetoacetato de etila, ao mesmo tempo que a ligação dupla se rompe e esse par de elétrons é acomodado pelo átomo de oxigênio, que adquire carga negativa. Esse oxigênio com carga negativa pode capturar um hidrogênio (H^+) do meio reacional para formar um intermediário chamado de amino-álcool. Esse mecanismo pode ser visualizado na Figura 16. O intermediário amino-álcool pode facilmente perder a hidroxila para dar origem ao intermediário **1a**. Mesmo em meio básico, essa saída do grupo OH^- pode ser favorecida, pois na etapa imediatamente após a saída do grupo abandonador ele pode capturar um hidrogênio do íon imínio para formar uma molécula de água neutra, além da imina neutra resultante (**1a**).

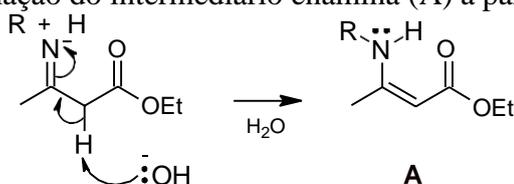
Figura 16 - Condensação entre a amina (1) e o acetoacetato de etila (2) para formar o intermediário imina (1a).



Fonte: Do autor (2022).

Outra forma de neutralizar o íon imínio é se uma base (por exemplo, o próprio íon OH^- que se comporta como grupo abandonador) remover um hidrogênio α , posicionado entre a ligação dupla $C=N$ e a ligação dupla $C=O$. Essa reação ácido base leva à formação de uma enamina (**A**), de acordo com o mecanismo apresentado na Figura 17.

Figura 17 - Formação do intermediário enamina (A) a partir do íon imínio.

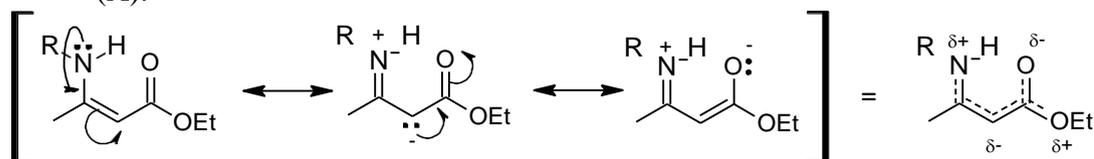


Fonte: Do autor (2022).

É razoável esperar que o intermediário enamina (**A**) seja formado em maior extensão quando comparado ao intermediário imina (**1a**). Isso porque o par de elétrons livre do nitrogênio

da enamina pode entrar em ressonância com a ligação dupla carbono-carbono e com a carbonila do éster. Essas estruturas de ressonância e o híbrido de ressonância podem ser vistos na Figura 18.

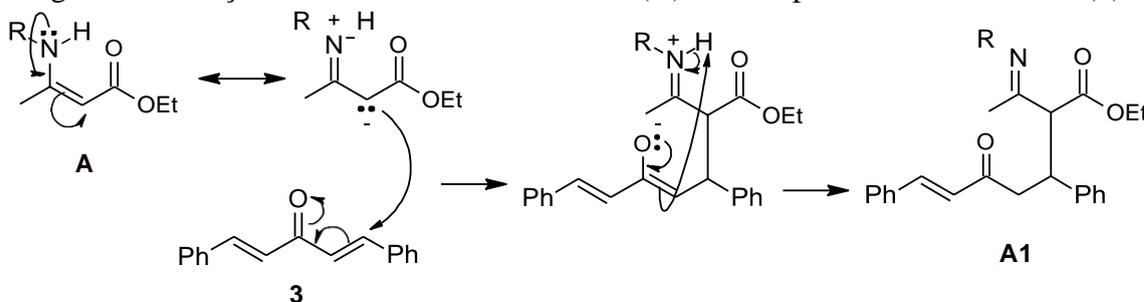
Figura 18 - Estrutura de ressonância (e híbrido de ressonância) para o intermediário enamina (A).



Fonte: Do autor (2022).

Conforme pode ser visualizado pelas estruturas de ressonância da enamina (A), esse intermediário é um nucleofílico no carbono α (vizinho à carbonila de éster). Como o carbono tem caráter nucleofílico maior do que o nitrogênio, a enamina (A) promove uma adição de Michael no composto dibenzalacetona (3). Essa adição de Michael leva à formação do possível intermediário A1, muito importante na formação do sistema cíclico final, conforme pode ser visto na Figura 19.

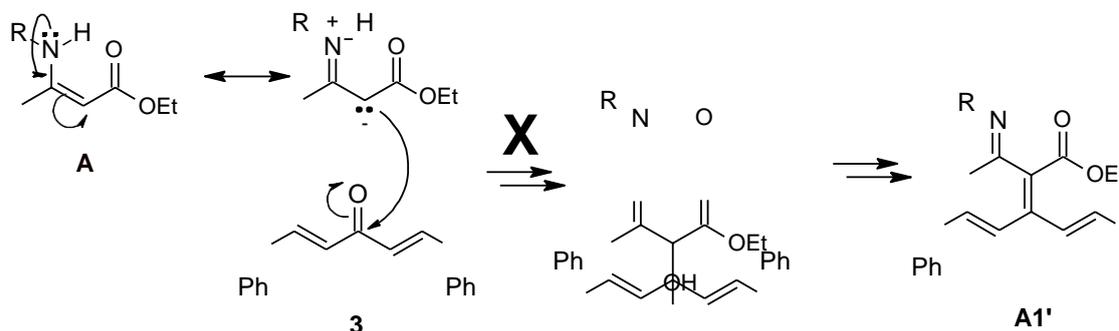
Figura 19 - Adição de Michael entre a enamina (A) e o composto dibenzalacetona (3).



Fonte: Do autor (2022).

Embora exista a possibilidade de que a enamina (A) ataque diretamente o carbono carbonílico para dar origem à um produto de uma condensação de Knoevenagel, é improvável que isso gere o intermediário (A1') no meio reacional, conforme esquematizado na Figura 20. Isso se deve ao fato de que a enamina é um nucleófilo onde não há concentração de carga como em nucleófilos duros (F^- , OH^- , R^- ...). Nucleófilos considerados moles, e aqueles estabilizados por ressonância, atacam o carbono α de um sistema carbonílico alfa,beta-insaturado. Portanto, para este caso, não se deve esperar quantidade apreciável do intermediário A1'.

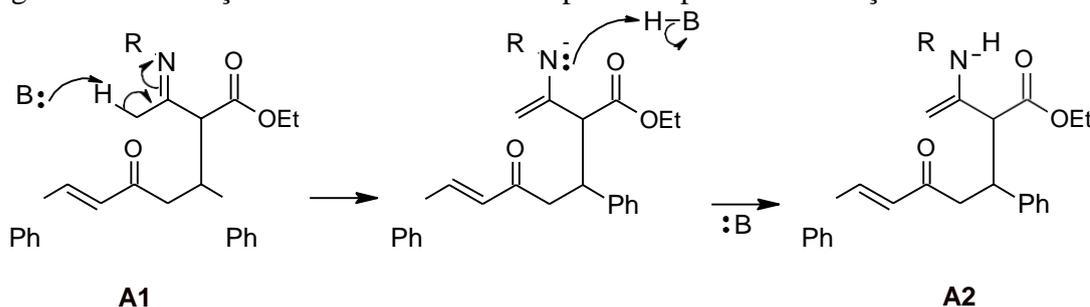
Figura 20 - Possível reação paralela de condensação de Knoevenagel para dar origem ao intermediário A1'.



Fonte: Do autor (2022).

Uma vez que o intermediário **A1** é formado no meio reacional, o meio básico pode mais uma vez promover a formação de uma enamina a partir da função imina presente na estrutura. A base remove um hidrogênio do carbono vizinho à ligação dupla C=N, ao mesmo tempo que o par de elétrons dessa ligação C-H é usado para formar uma dupla C=C com o carbono da ligação dupla C=N. Em paralelo com a formação do alceno, a ligação dupla C=N se rompe e esse par de elétrons é acomodado pelo átomo de nitrogênio. Em uma última etapa, o nitrogênio na forma aniônica captura um hidrogênio do meio reacional para dar origem ao intermediário **A2**, que possui uma enamina e um acceptor de Michael (carbonila alfa,beta-insaturada) na mesma estrutura de acordo com a Figura 21.

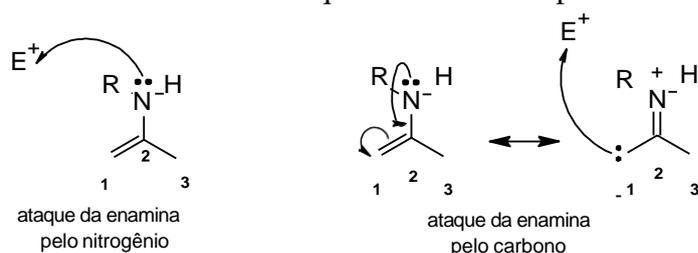
Figura 21 - Formação do intermediário A2 a partir do produto de adição de Michael A1.



Fonte: Do autor (2022).

É de se esperar que a enamina seja nucleofílica tanto pelo átomo de nitrogênio como pelo átomo de carbono 1, de acordo com a Figura 22. O nitrogênio, por possuir um par de elétrons livres, pode atuar como nucleófilo e atacar centros positivos de eletrófilos. Entretanto, a ressonância desse par de elétrons do nitrogênio com a ligação dupla C=C em uma enamina, torna o carbono 1 (Figura 22) nucleofílico. Isso explica porque enaminas costumam ser extremamente nucleofílicas pelo átomo de carbono da ligação dupla.

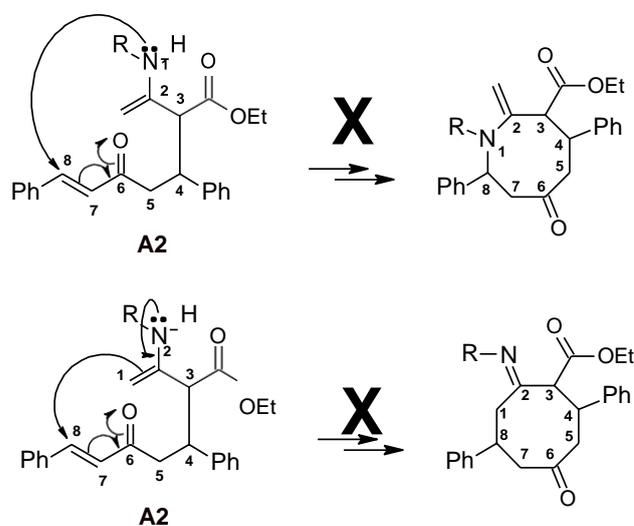
Figura 22 - Possibilidade de ataques nucleofílicos para uma enamina.



Fonte: Do autor (2022).

Dessa forma, vemos que o intermediário **A2** (Figura 23) possui uma enamina (nucleofílica) e um sistema carbonílico alfa,beta-insaturado (eletrofílico) na mesma estrutura. Reações intramoleculares costumam ser termodinamicamente favoráveis, uma vez que não é necessário haver redução local de entropia para que elas aconteçam (CLAYDEN et al., 2012), assim, é de se esperar que a enamina ataque o sistema carbonílico alfa,beta-insaturado. Contudo, várias possibilidades de ataques devem ser consideradas, pois pode ser que a enaminapromova uma adição de Michael (ataque ao carbono beta do sistema carbonílico alfa,beta-insaturado) tanto pelo nitrogênio quanto pelo átomo de carbono. Esses dois ataques nucleofílicos levariam, em ambos os casos, à formação de sistemas cíclicos de oito membros, conforme pode ser visto na Figura 23. Isso é extremamente improvável visto que serianecessário grande redução de entropia para alinhar espacialmente ambos nitrogênio e carbono nucleofílico ao carbono beta do sistema carbonílico alfa,beta-insaturado. Esse ataque deve ser mesmo desfavorecido, porque sistemas cíclicos de oito membros não são produtos dessa reação.

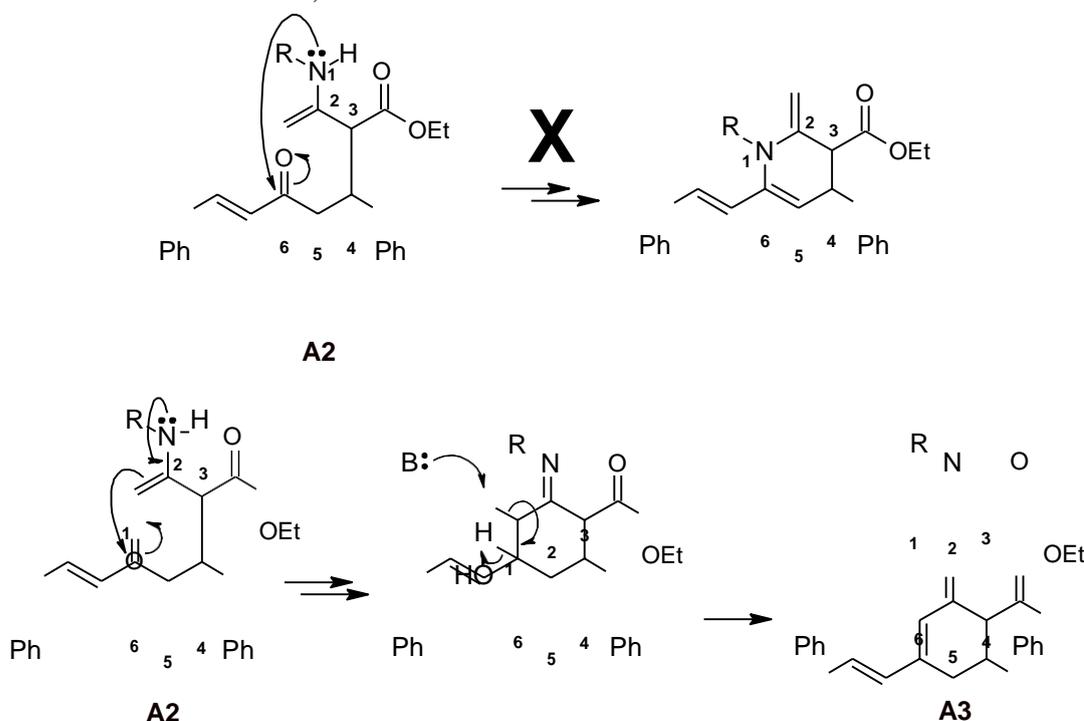
Figura 23 - Possíveis ataques nucleofílicos da enamina ao carbono beta do sistema carbonílico alfa,beta-insaturado.



Fonte: Do autor (2022).

Outra possibilidade é que a enamina ataque diretamente a carbonila do sistema carbonílico alfa,beta-insaturado. Nesse caso, um anel de seis membros é formado tanto quando o nitrogênio se comporta como nucleófilo como quando o carbono se comporta como nucleófilo. A formação de anéis de seis membros é termodinamicamente favorecida e seria de se esperar que os dois sistemas cíclicos da Figura 24 fossem formados. Entretanto, o nitrogênio de uma enamina é menos nucleofílico do que o carbono, pois é um átomo mais eletronegativo e, dessa forma, é de se esperar que a ciclização pelo átomo de nitrogênio ocorra em uma extensão muito menor, favorecendo a formação do intermediário **A3**, conforme pode ser visto no mecanismo detalhado da Figura 24.

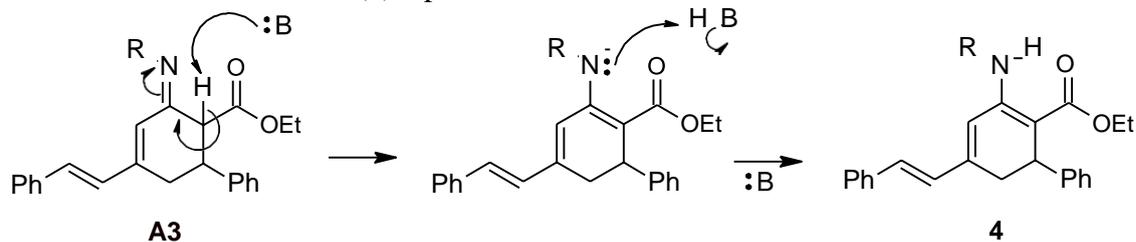
Figura 24 - Possíveis ataques nucleofílicos da enamina ao carbono carbonílico do sistema carbonílico alfa,beta-insaturado.



Fonte: Do autor (2022).

Por fim, o grupamento funcional imina formado no intermediário **A3** deverá sofrer uma reorganização para a forma enamina, principalmente em meio básico. Isso acontece porque o hidrogênio vizinho à carbonila de éster e à função imina é suficientemente ácido para ser removido por uma base. Na última etapa, o ânion enolato resultante da primeira reação ácido-base pode capturar um próton pelo átomo de nitrogênio para formar uma enamina neutra, que se estabiliza por ressonância no grande sistema conjugado que é formado ao final da reação. Esse mecanismo pode ser visto na Figura 25.

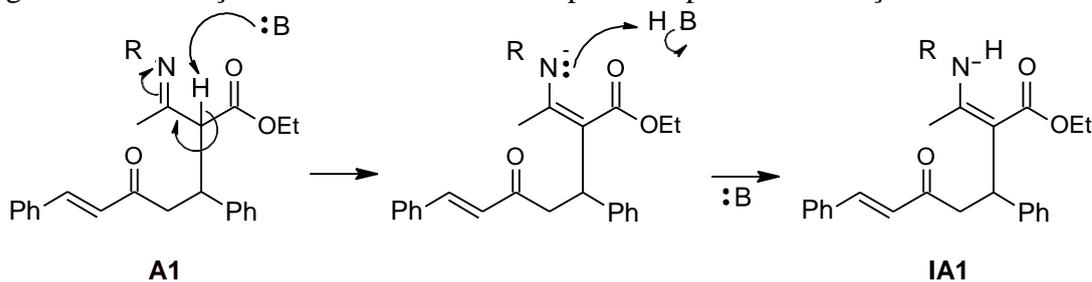
Figura 25 - Formação do composto final 2-amino-6-fenil-4-[(E)-2-feniletetil]cicloexan-1,3-dienoato de etila (4) a partir do intermediário A3.



Fonte: Do autor (2022).

Analisando a estrutura do intermediário **A1**, é de se supor que seja possível a formação de uma enamina em posição diferente da formada no intermediário **A2**. Caso a base remova o hidrogênio vizinho à carbonila de éster no intermediário **A1**, isso levaria à uma enamina que tem a ligação dupla C=C conjugada com a carbonila de éster, gerando o intermediário **IA1**. Essa proposta de estrutura está apresentada na Figura 26.

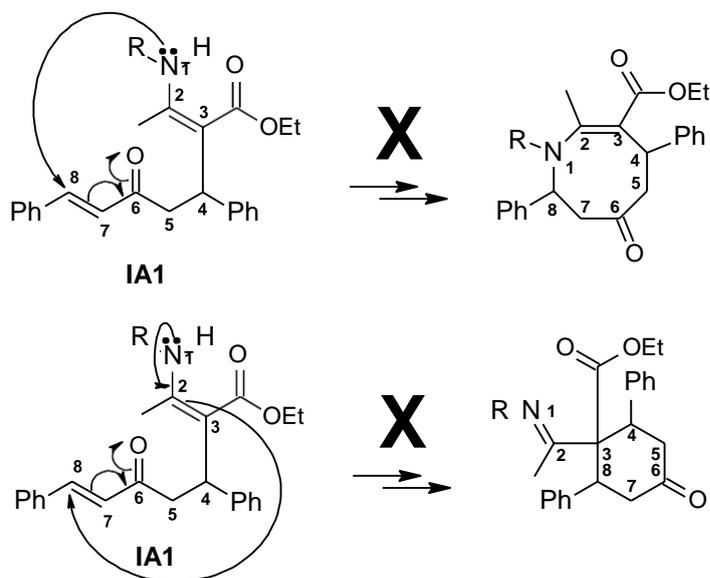
Figura 26 - Formação do intermediário IA1 a partir do produto de adição de Michael A1.



Fonte: Do autor (2022).

Da mesma forma que o intermediário **A2** pode gerar o produto **4**, o intermediário **IA1** poderia gerar produtos, uma vez que possui na mesma estrutura uma enamina nucleofílica e um acceptor de Michael. A primeira possibilidade que se pode considerar é que a enamina ataque o carbono beta do sistema carbonílico alfa,beta-insaturado, que poderia ocorrer tanto pelo nitrogênio como pelo átomo de carbono. O resultado desses dois ataques nucleofílicos pode ser visto na Figura 27.

Figura 27 - Possíveis ataques nucleofílicos da enamina IA1 ao carbono beta do sistema carbonílico alfa,beta-insaturado.

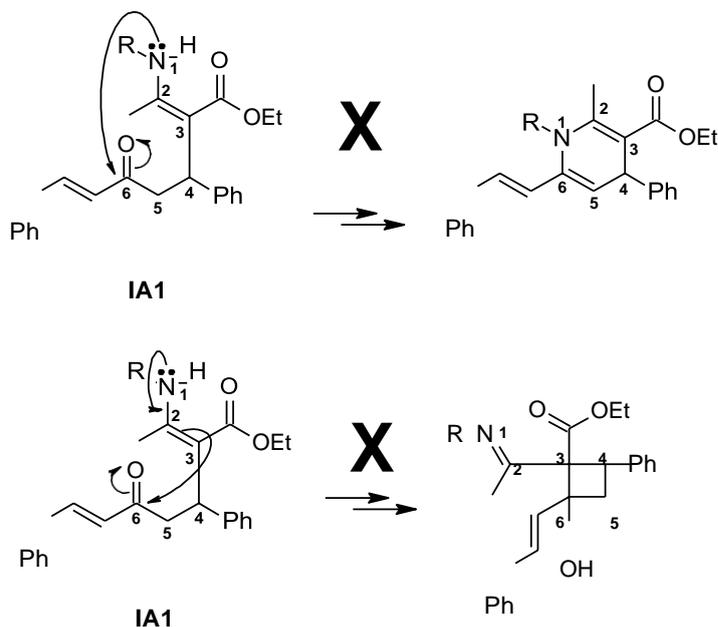


Fonte: Do autor (2022).

A formação do anel de oito membros, quando o nitrogênio da enamina ataca o carbono beta, é termodinamicamente desfavorecida, conforme já foi discutido. Já o ataque pelo átomo de carbono gera um anel de seis membros que, na teoria, não deveria ser difícil de se formar. Todavia, observa-se pela Figura 27, que o ataque envolve um carbono terciário estericamente muito impedido. Logo, espera-se que essa reação tenha uma energia de ativação mais alta, o que acaba favorecendo outras reações com energias de ativação menores.

Outra possibilidade a se considerar é se a enamina do hipotético intermediário **IA1** atacasse diretamente a carbonila do sistema carbonílico alfa,beta-insaturado. Mais uma vez, a enamina poderia atacar a carbonila diretamente pelo átomo de nitrogênio ou pelo átomo de carbono, conforme pode ser visto na Figura 28.

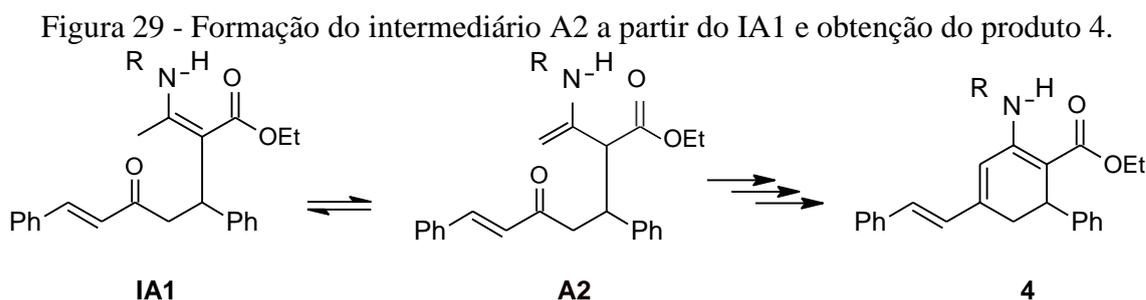
Figura 28 - Possíveis ataques nucleofílicos da enamina IA1 ao carbono carbonílico do sistema carbonílico alfa,beta-insaturado.



Fonte: Do autor (2022).

Embora o ataque envolvendo o átomo de nitrogênio do intermediário **IA1** forme um anel de seis membros, esse ataque deve ser desfavorecido, pois em um grupamento enamina o nitrogênio não é o átomo mais nucleofílico. Dessa forma, devemos esperar baixa quantidade do produto dessa reação. Já o ataque pelo átomo de carbono da enamina, formaria um anel de quatro membros com ângulos de ligação aproximados de 90° , o que não é adequado para carbonos hibridizados em sp^3 . Isso geraria um composto instável com alta energia de ativação para ser formado. Como outras possibilidades com energias de ativação menores estão envolvidas, essa reação acaba não tendo tempo para acontecer.

Dessa forma, embora seja de se esperar que o intermediário **IA1** seja mais estável que o intermediário **A2**, a formação do intermediário **IA1** não leva à formação de produtos nessa reação. Ele pode ser formado no meio reacional, mas é provável que ocorra um equilíbrio que converte o intermediário **IA1** no intermediário **A2**, e assim que ele é formado, o produto **4** acaba sendo obtido, de acordo com o esquema apresentado na Figura 29.

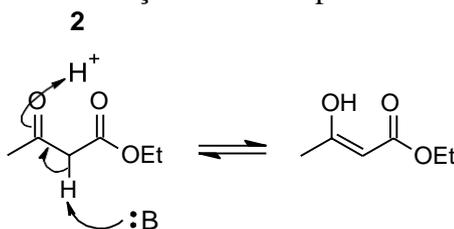


Fonte: Do autor (2022).

4.1.2. Segunda proposta de mecanismo

A segunda proposta de mecanismo que pode ser considerada envolve primeiramente a formação de um enol a partir do acetoacetato de etila (2). O meio básico, devido à presença da amina, catalisa a formação do enol do composto beta-dicarbonílico, de acordo com o esquema apresentado na Figura 30.

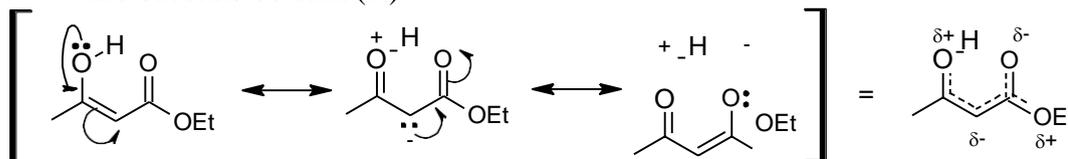
Figura 30 - Mecanismo de formação do enol a partir do acetoacetato de etila (2).



Fonte: Do autor (2022).

A forma enólica do acetoacetato de etila é nucleofílica no carbono α , vizinho à carbonila de éster. Isso acontece porque os pares de elétrons livres da hidroxila enólica podem entrar em ressonância com a dupla carbono-carbono e também com a carbonila de éster, de acordo com o esquema apresentado na Figura 31.

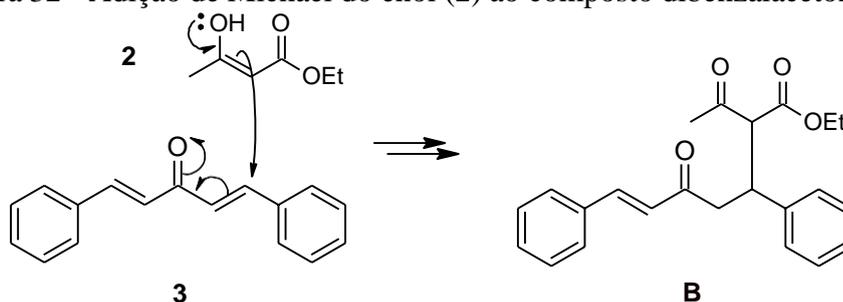
Figura 31 - Estrutura de ressonância (e híbrido de ressonância) para o enol obtido a partir do acetoacetato de etila (A).



Fonte: Do autor (2022).

Partindo-se da ideia de que o carbono α do enol é nucleofílico, é de se esperar que ele possa promover ataques a centros positivos, como é o caso do carbono beta de um sistema carbonílico alfa,beta-insaturado. Essa adição de Michael formaria o intermediário B, conforme representado na Figura 32.

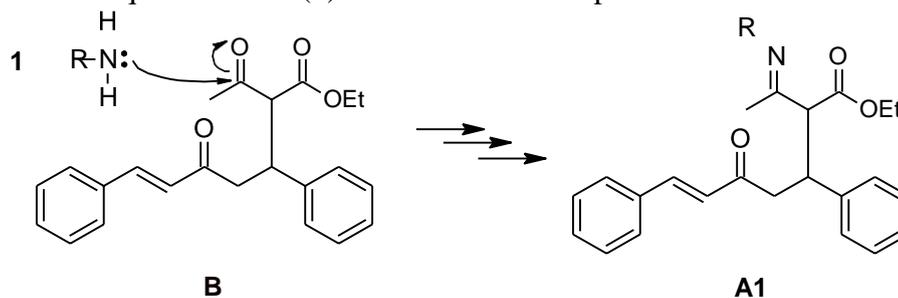
Figura 32 - Adição de Michael do enol (2) ao composto dibenzalacetona (3).



Fonte: Do autor (2022).

Uma vez formado o intermediário **B**, como a amina (3) está presente no meio reacional, ela deve promover a formação de uma imina na carbonila de éster, gerando o intermediário **A1** (Figura 33), que é exatamente o mesmo intermediário formado na primeira proposta de mecanismo, que leva à formação do produto final **4**.

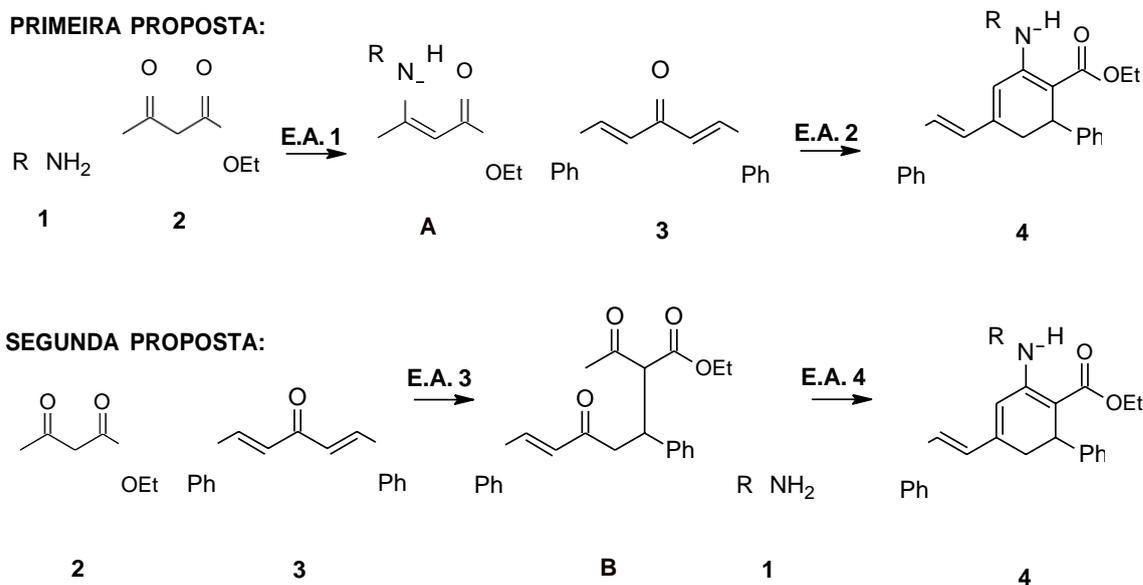
Figura 33 - Ataque da amina (3) ao intermediário B para formar o intermediário A1.



Fonte: Do autor (2022).

A maneira correta de se prever qual seria a proposta mais viável seria um estudo por meio de química computacional para calcular cada uma das energias de ativação (E.A.) envolvidas na reação, conforme pode ser visto na Figura 34. A rota que envolvesse a menor energia de ativação (E.A.) total seria a rota mais provável. Essa é uma das etapas futuras deste trabalho.

Figura 34 - Principais energias de ativação (E.A.) nas duas propostas de mecanismos estudadas neste trabalho.



Fonte: Do autor (2022).

Embora seja intuitivo pensar que E.A. 1 seja menor do que E.A. 3, essa análise não é tão simples de se fazer por mera inspeção das estruturas. O par de elétrons do nitrogênio é suficientemente nucleofílico para promover a formação da enamina intermediária **A**, entretanto, esse par de elétrons também é suficientemente básico para remover um hidrogênio do composto beta-dicarbonílico (**2**) e formar um enol que atacaria rapidamente o composto **3**. Dessa forma, como etapa futura, pretende-se fazer parcerias com os professores do departamento de química que trabalham na área de química computacional para ajudar a prever qual deve ser o caminho preferencial nessa proposta de mecanismo apresentada no presente trabalho.

5 CONCLUSÃO

Durante as últimas duas décadas, reações multicomponentes foram exploradas por químicos combinatórios como fonte de diversidade de apêndices. Reações multicomponentes de um pote são muitas vezes eficientes em termos de recursos e ambientalmente aceitáveis e, portanto, mais ecológicas em comparação com reações de várias etapas. Eles podem oferecer vantagens significativas sobre as sínteses convencionais de uma única etapa, reduzindo tempo e economizando dinheiro, energia e matérias-primas, resultando em benefícios econômicos e ambientais. Ao mesmo tempo, a diversidade pode ser alcançada construindo bibliotecas variando cada componente.

Em resumo, o presente estudo apresentou a proposta de dois mecanismos para a reação de três componentes de ciclohexa-1,3-dieno, altamente substituídos. Os métodos apresentados constituem uma abordagem conveniente e livre de catalisador para a preparação de derivados de ciclohexa-1,3-dienos entre aminas primárias, acetoacetato de alquila e dibenzilidenoacetona. As reações apresentadas podem ocorrer sob condições livres de solvente, representando uma abordagem ambientalmente benigna e com rendimentos bons a excelentes, devido a característica que o procedimento apresenta.

As principais vantagens para os mecanismos de reação propostos envolvem o alto rendimento dos produtos, tempo de reação relativamente curtos, materiais de partida de simplicidade operacional e de baixo custo, adicionalmente a condição de reação livre da presença de solventes. Além disso, de acordo com o descrito na literatura, espera-se que na execução prática o produto apresente a obtenção de diferentes estruturas, devido alta diversidade dos grupos funcionais em vez de grupos amina e éster. Em suma, a simplicidade do procedimento representa uma alternativa interessante a abordagens complexas e que envolvem diversas etapas. Embora na primeira proposta temos etapas que desfavorecem termodinamicamente a reação, como o ataque do nitrogênio da enamina ao carbono beta, durante a formação dos intermediários, será preciso novas formas de estudo por meio de química computacional para analisar de forma aprofundada os gaps de energia de ativação e seus valores aproximados de rotas para assim afirmar qual a mais viável de formação dos sistemas de ciclohexa-1,3-dieno em derivados de 2-amino-6-fenil-4-[(*E*)-2-feniletênil]ciclohexan-1,3-dienoato de etila.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALIZADEH, A.; REZVANIAN, A.; MOKHTARI, J. *Solvent-Free and Efficient Synthesis of Highly Functionalized Cyclohexa-1, 3-diene Derivatives via a Novel One-Pot Three-Component Reaction*. *Synthesis*, v. 2011, n. 21, p. 3491-3495, 2011. Disponível em: < <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0030-1260208> >. Acesso em: 13 maio. 2022.
- ANASTAS, P.; EGHBALI, N. Química verde: princípios e prática. *Chemical Society Reviews*, v. 39, n. 1, p. 301-312, 2010. Disponível em: < <https://doi.org/10.1039/B918763B> >. Acesso em: 10 maio 2022.
- AVALANI, J. R.; PATEL, D. S.; RAVAL, D. K. Saccharomyces cerevisiae catalisa a síntese de um pote de isoindolo [2, 1-a] quinazolina realizada sob ultra-som. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, v. 90, p. 70-75, 2013.
- BARRETO, A. F. S. **Reações multicomponentes de isocianetos consecutivas assistidas por micro-ondas: síntese de ciclopeptóides e ciclodepsipeptóides análogos da verticilida e sansalvamida A.** 284 f. Tese (Doutor em Química) - Universidade de Brasília, Brasília, 2013.
- BATALHA, P. N. Recentes avanços em reações multicomponentes: uma perspectiva entre os anos de 2008 e 2011. *Revista Virtual de Química*, v. 4, n. 1, p. 13-45, 2012. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.5935/1984-6835.20120003> >. Acesso em: 28 abril 2022.
- BRYAN, E. G.; JOHNSON, B. F.G.; LEWIS, J. *1, 1, 2, 2, 2, 2, 3, 3, 3, 3-Decacarbonyl-1-(η -cyclohexa-1, 3-diene)-triangulo-triosmium: a novel intermediate in synthetic osmium cluster chemistry*. *Journal of the Chemical Society*, n. 14, p. 1328-1330, 1977. Disponível em: < <https://doi.org/10.1039/DT9770001328> >. Acesso em: 08 maio 2022.
- BRYCE, M. R., et al. *A new route to 1, 4-disubstituted cyclohexa-1, 3-diene derivatives: the synthesis of a highly conjugated bisbenzothiazoline derivative*. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 49, n. 18, p. 3399-3401, 1984.
- CAO, H.; LIU, H.; DÖMLING, A. Síntese de reação multicomponente eficiente da droga praziquantel para esquistossomose. *Chemistry—A European Journal*, v. 16, n. 41, p. 12296-12298, 2010. Disponível em: < <https://doi.org/10.1002/chem.201002046> >. Acesso em: 12 maio 2022.
- CIOC, R. C.; RUIJTER, E.; ORRU, R. V. Reações multicomponentes: ferramentas avançadas para síntese orgânica sustentável. *Green Chemistry*, v. 16, n. 6, p. 2958-2975, 2014. Disponível em: < <https://doi.org/10.1039/C4GC00013G> >. Acesso em: 28 abril 2022.
- CLAVIER, H.; PELLISSIER, H. Desenvolvimentos recentes em reações dominó catalisadas por metais enantiosseletivas. *Advanced Synthesis & Catalysis*, v. 354, n. 18, p. 3347-3403, 2012. Disponível em: < <https://doi.org/10.1002/adsc.201200254> >. Acesso em: 28 abril 2022.
- CLIMENT, M. J. et al. *Heterogeneous catalysis for tandem reactions*. *ACS Catal*, v. 4, p. 870–891, 2014. Disponível em: < <https://doi.org/10.1021/cs401052k> >. Acesso em: 10 mai 2022.

CORREIA, N. H. **Síntese multicomponente de 2, 4, 5-triarilimidazóis e de 1, 2, 4, 5-tetrarilimidazóis em meio de solventes eutéticos**. Monografia (Bacharel em Química) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2021.

CUKALOVIC, A.; MONBALIU, J. C. M.; STEVENS, C. V. Tecnologia de microrreatores como ferramenta eficiente para reações multicomponentes. *In: Síntese de heterociclos através de reações multicomponentes I*, p. 161-198, 2010.

DÖMLING, A.; UGI, I. Reações multicomponentes com isocianatos. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 39, n. 18, p. 3168-3210, 2000. Disponível em: < [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20000915\)39:18%3C3168::AID-ANIE3168%3E3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20000915)39:18%3C3168::AID-ANIE3168%3E3.0.CO;2-U) >. Acesso em: 13 mai 2022.

GONZÁLEZ, E. M. *Iminoamidas, Azalactonas Y 1,3-dienos como nuevos sustratos en la cicloadición [3+2] catalítica asimétrica de iluros de Azometino*. Tese (Doutor em Química Orgânica) – Universad Autónoma de Madrid, Madrid, 2014.

GORDH, T. Xilocaína: um novo analgésico local. *Anestesia*, v. 4, n. 1, p. 4-9, 1949. Disponível em: < >. Acesso em: 2022.

GU, Y. Reações multicomponentes em solventes não convencionais: estado da arte. *Green Chemistry*, v. 14, n. 8, p. 2091-2128, 2012.

HAN, J. L.; ONG, C. W. *Reaction of tricarbonyl [(1-4-η)-2-methoxy-5-vinylidene-cyclohexa-1, 3-diene] iron derivatives with carbene:(2+ 1) cycloaddition for the rapid synthesis of spiro [2, 5] octane*. *Tetrahedron*, v. 61, n. 6, p. 1501-1507, 2005. Disponível em: < <https://pdfslide.net/documents/reaction-of-tricarbonyl1-4-2-methoxy-5-vinylidene-cyclohexa-13-dieneiron.html> >. Acesso em: 27 abril 2022.

HAQUE, S. A. et al. *Monastrol, a prototype anti-cancer drug that inhibits a mitotic kinesin, induces rapid bursts of axonal outgrowth from cultured postmitotic neurons*. *Cell motility and the cytoskeleton*, v. 58, n. 1, 10–16, 2004. Disponível em: < <https://doi.org/10.1002/cm.10176> >. Acesso em: 26 abril 2022.

HERRERA, R. P.; MARQUÉS-LÓPEZ, E. *Multicomponent reactions: concepts and applications for design and synthesis*. 1 ed. Wiley, 2015a. p. 1-15.

HERRERA, R. P.; MARQUÉS-LÓPEZ, E. **Reações multicomponentes: conceitos e aplicações para concepção e síntese**. 1 ed. Wiley, 2015b. p. 198–246.

KAUER, J. C.; BENSON, R. E.; PARSHALL, G. W. *Bridgehead-substituted bicyclo [2.2. 2] octanes. I. Addition of ethylene to cyclohexa-1, 3-diene-1, 4-dicarboxylic acid derivatives*. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 30, n. 5, p. 1431-1436, 1965. Disponível em: < <https://doi.org/10.1021/jo01016a021> >. Acesso em: 11 maio 2022.

MATSUDA, I. et al. *Cyclo-codimerization of 1, 3-butadiene derivatives with non-activated terminal acetylenes catalyzed by cationic rhodium (i) complex*. *Tetrahedron letters*, v. 28, n. 29, p. 3361-3362, 1987.

MARQUÉS-LOPEZ, E. (Ed.). *Multicomponent reactions: concepts and applications for design and synthesis*. Wiley, 2015.

MUNARETTO, L. D. S. **Síntese de isotiossemicarbazonas a partir de reação multicomponente envolvendo brometos alílicos, tiossemicarbazida e compostos carbonilados**. Dissertação (Mestre em Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2018.

NEOCHORITIS, C. G. et al. *Multicomponent reactions: “Kinderleicht”*. *Journal of chemical education*, v. 97, n. 10, p. 3739-3745, 2020. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1021/acs.jchemed.0c00290?ref=pdf> >. Acesso em: 10 maio 2022.

ODIAKA, T. I.; AKINYELE, O. F.; ADEJORO, I. A. *Synthesis and characterization of Pyridino (1, 4-H-cyclohexa-1, 3-diene) derivatives of Iron Tricarbonyl Complexes*. *E-Journal of Chemistry*, v. 8, n. 3, p. 960-965, 2011. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1155/2011/781484> >. Acesso em: 08 maio 2022.

SANTOS, S. J. **Reações multicomponentes combinadas com a cicloadição de huisgen na síntese de híbridos moleculares**. 40 p. Dissertação (Mestre em Química) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2020.

SHAYKHUTDINOVA, P.; KEMPER, S.; OESTREICH, M. *Refinement of the catalyst backbone of chiral intramolecular silicon–sulfur lewis pairs: improved enantioselectivity in the Diels–Alder Reaction of Cyclohexa-1, 3-diene and Chalcone Derivatives*. *European Journal of Organic Chemistry*, v. 2018, n. 23, p. 2896-2901, 2018. Disponível em: < <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800434> >. Acesso em: 28 abril 2022.

SHAYKHUTDINOVA, P.; OESTREICH, M. *Achieving enantioselectivity in difficult cyclohexa-1, 3-diene Diels–Alder reactions with sulfur-stabilized silicon cations as Lewis acid catalysts*. *Organic letters*, v. 20, n. 22, p. 7029-7033, 2018. Disponível em: < <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b02945> >. Acesso em: 25 abril 2022.

SHAYKHUTDINOVA, P.; OESTREICH, M. *Enantioselective diels–alder reactions of Cyclohexa-1, 3-diene and chalcones catalyzed by intramolecular silicon–sulfur Lewis Pairs as Chiral Lewis Acids*. *Organometallics*, v. 35, n. 16, p. 2768-2771, 2016. Disponível em: < <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.6b00548> >. Acesso em: 25 abril 2022.

SOUZA, V. P. D. **Síntese de dihidropirimidinonas fluorescentes via reação multicomponente de Biginelli e estudo fotofísico visando aplicação como sondas moleculares**. Dissertação (Mestre em Química) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

SZATYLOWICZ, H. et al. *How far the substituent effects in disubstituted cyclohexa-1, 3-diene derivatives differ from those in bicyclo [2.2. 2] octane and benzene?*. *Structural Chemistry*, v. 29, n. 4, p. 1201-1212, 2018. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s11224-018-1113-5> >. Acesso em: 27 abril 2022.

PELLISSIER, H. Reações dominó estereocontroladas. *Chemical Reviews*, v. 113, n. 1, p. 442-524, 2013. Disponível em: < <https://doi.org/10.1021/cr300271k> >. Acesso em: 2022.

PELLISSIER, H.; PELLISSIER, H. Desenvolvimentos recentes em reações em tandem multicatalisadas enantiosseletivas. *Tetrahedron*, v. 35, n. 69, p. 7171-7210, 2013.

PIMENTA, J. V. C. **Uso da espectrometria de massas com ionização por paper spray (PS-MS) no estudo de reações orgânicas em superfície.** Dissertação (Mestre em Química) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2021.

WANG, X. S. et al. *Green method for the synthesis of highly substituted cyclohexa-1, 3-diene, polyhydroindene, polyhydronaphthalene, isochromene, isothiochromene, and isoquinoline derivatives in ionic liquids.* *Journal of Combinatorial Chemistry*, v. 11, n. 6, p. 1011-1022, 2009. Disponível em: < <https://doi.org/10.1021/cc9000482> >. Acesso em: 08 maio 2022.

YE, L. W. et al. *Asymmetric tandem Michael addition–ylide olefination reaction for the synthesis of optically active cyclohexa-1, 3-diene derivatives.* *Chemical communications*, n. 21, p. 3092-3094, 2009. Disponível em: < <https://doi.org/10.1039/B900048H> >. Acesso em: 05 maio 2022.