

## ORGANOCATÁLISE ENANTIOSELETIVA: EVOLUÇÃO E ASPECTOS RECENTES

Fernanda G. Finelli\*<sup>a</sup>, Bruno M. da S. Santos<sup>a</sup> e Lívia C. R. M. da Frota<sup>a</sup><sup>a</sup>Instituto de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21941-901 Rio de Janeiro – RJ, Brasil

Recebido em 19/08/2018; aceito em 19/12/2018; publicado na web em 06/02/2019

ENANTIOSELECTIVE ORGANOCATALYSIS: EVOLUTION AND RECENT ASPECTS. In the last two decades, enantioselective organocatalysis has established itself as one of the three pillars of asymmetric catalysis. The rapid growth in the area is due to the rationalization of organocatalysis based on the generic modes of catalyst activation, being applied to several types of reactions, in a rather generic and predictable way and providing high enantioselectivities. This tutorial review presents the evolution of this area through a brief discussion on all generic modes of activation previously systematized in the literature: activation via enamine, iminium ion, hydrogen-bonding, counterion, SOMO, photoredox, carbene and phase-transfer, and the recent advances in the area.

Keywords: asymmetric catalysis; organocatalysis; mode of activation; organocascade; continuous-flow.

## INTRODUÇÃO

A organocatálise, ou o uso de moléculas orgânicas na catálise de diversas transformações orgânicas, ganhou força no início do século XXI com as publicações seminais e quase simultâneas de MacMillan e List.<sup>1,2</sup> O uso de organocatalisadores apresenta diversas vantagens, tais como estabilidade ao ar, atoxicidade, disponibilidade de preparação a partir de produtos naturais, reduzindo os custos e facilitando seu manuseio.

A partir dessas publicações, vêm-se acompanhando um rápido crescimento da área, que se estabeleceu rapidamente como um dos pilares da catálise assimétrica moderna.<sup>3-6</sup> Essa expansão deve-se, principalmente, à racionalização da organocatálise com base nos seus diversos modos de ativação dos catalisadores. Ou seja, os organocatalisadores, antes utilizados de forma esporádica e sendo racionalizados para cada reação individualmente, mostraram-se capazes de ser aplicados a diversas reações, de forma bastante genérica e previsível. Essa racionalização permitiu que uma ampla variedade de reações fosse promovida pelo mesmo organocatalisador, com altas enantioselectividades, seguindo um mecanismo similar de ativação das espécies reacionais em questão.<sup>7</sup> Essa característica genérica da ativação promovida pelos organocatalisadores é de extrema valia para a pesquisa e também para o setor de produção de fármacos.<sup>5</sup>

Nesta revisão, apresentamos de forma concisa uma visão geral e contemporânea da ascensão da Organocatálise Enantioselectiva dentro da Catálise Assimétrica, acompanhando a evolução da área a partir dos seus diferentes e versáteis modos de ativação. Foram abordados todos os modos de ativação até então sistematizados na literatura: a ativação via enamina, íon imínio, ligação de hidrogênio, contra-íon, SOMO, fotoredox, carbeno e transferência de fase. Além disso, apresentamos a relevância da organocatálise em reações em cascata e sua aplicação em reações sob condições de fluxo contínuo.

Em cada um dos modos de ativação descritos, apresentamos os primeiros exemplos; os principais organocatalisadores utilizados; os modelos propostos para as ativações e suas induções assimétricas; os principais tipos de reações promovidas através desses modos de ativação já relatados; e os exemplos mais recentes e relevantes, selecionados pelo alto impacto na literatura, mostrando que a área continua em crescimento constante.

## MODOS DE ATIVAÇÃO GENÉRICOS

## Organocatálise via enamina

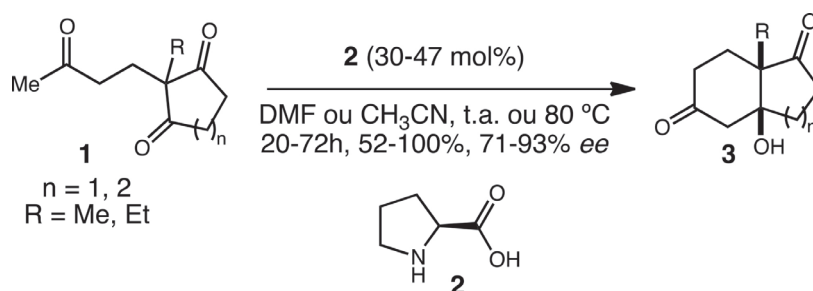
O primeiro relato do uso de organocatalisadores com ativação via enamina foi feito nos anos 70 pelos trabalhos independentes de Hajos e Parrish<sup>8</sup> e Eder, Sauer e Wiechert<sup>9</sup> utilizando *S*-prolina (**2**) como catalisador na síntese de cetonas bicíclicas quirais, por meio de reações aldólicas intramoleculares (Esquema 1).

Os autores propuseram um mecanismo para a ação da prolina envolvendo um intermediário enamina, mas foi apenas em 2000 que List e colaboradores não só propuseram um mecanismo mais acertado para a reação, mas também demonstraram que a prolina poderia ser aplicada como catalisador em diversas reações aldólicas intermoleculares entre acetona (**4**) e diversos aldeídos aromáticos (**5**), estabelecendo um modo de ativação genérico envolvendo enaminas intermediárias como nucleófilos. A seletividade pode ser explicada a partir de um estado de transição similar ao de Zimmerman-Traxler, onde uma ligação de hidrogênio tricíclica, que provê uma certa rigidez ao sistema, gera a seletividade facial para a aproximação do nucleófilo, que se dá pela face *Re* da carbonila (Esquema 2).<sup>10</sup>

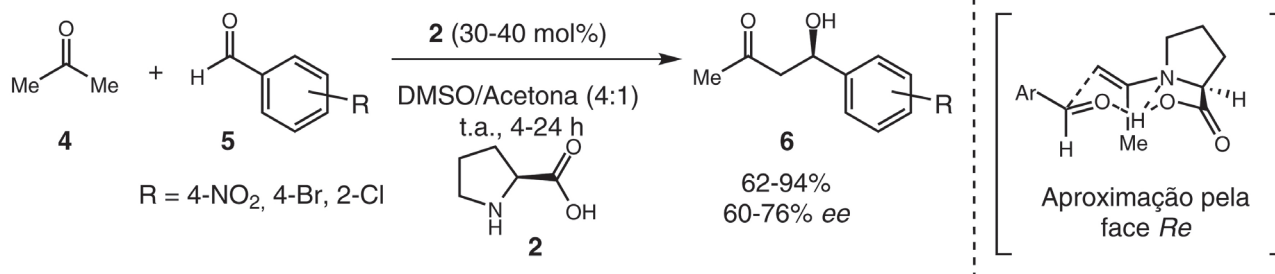
Desde então, inúmeros trabalhos foram publicados utilizando a ativação por meio de enamina, não só em reações aldólicas, mas também em reações de Mannich, reações de Michael, reações de substituição à carbonila, alfa-alkilações, reações de Aza Michael, dentre outras.<sup>11</sup>

Os principais organocatalisadores empregados nesses trabalhos são aminas secundárias quirais, com destaque à prolina e aos seus derivados (Figura 1). A ativação se dá pela reação entre o organocatalisador e um composto carbonílico, aldeído ou cetona, e a consequente formação de um intermediário enamina, que é um excelente nucleófilo e pode participar de diversas reações com diferentes eletrófilos (intermediário I, Figura 1). Por ativar o nucleófilo e, conseqüentemente, aumentar a energia do orbital molecular ocupado de mais alta energia, essa ativação também é conhecida como ativação HOMO (do inglês, “*Highest Occupied Molecular Orbital*”). Ainda neste contexto, a prolina, especificamente, pode atuar como um organocatalisador bifuncional, fazendo a ativação via enamina do nucleófilo da reação e ao mesmo tempo promovendo a ativação do eletrófilo da reação por meio de ligação de hidrogênio (intermediário II, Figura 1).

\*e-mail: finelli@nppn.ufrj.br



Esquema 1. Síntese de cetonas bicíclicas organocatalisadas por prolina



Esquema 2. Reações aldólicas enantiosseletivas catalisadas por prolina

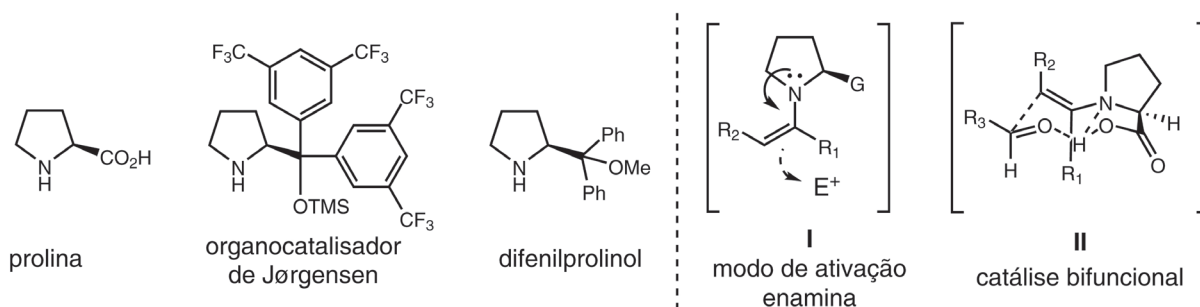


Figura 1. Principais organocatalisadores e o modo de ativação por enamina

Apesar de ser um dos modos de ativação mais clássicos, a catálise via enamina ainda se mostra uma ferramenta robusta, versátil, e com muito potencial de exploração e inovação. Recentemente, Bertuzzi e colaboradores reportaram a desaromatização enantiosseletiva de sais de piridina com elevada regioseletividade para a adição em C-4, através de catálise por enamina usando o catalisador **9**, gerando 1,4-diidropiridinas **10** (Esquema 3, superior). A indução da seletividade, proposta pelos autores, ocorre por meio de um estado de transição acíclico sinclinal, no qual há interação eletrostática do grupo nitro da piridina com o par de elétrons da enamina. Conjuntamente, o grupo difenilsiloximetila estabiliza a enamina em sua conformação *anti* e bloqueia a face *Re* do seu carbono nucleofílico C3, definindo a aproximação com o carbono C4' da piridina e consequentemente a seletividade observada. (Esquema 3, inferior).<sup>12</sup> A presença de um grupo retirador de elétrons (GRE) na posição 3 do anel mostrou-se fundamental e, quando o grupo nitro é utilizado, geram-se precursores de 4-alkil-3-aminopiperidinas, esqueletos importantes na síntese de alcaloides e outras substâncias de elevado valor medicinal. Neste artigo, por exemplo, é reportada a síntese de uma estrutura central em peptídeos miméticos com ação anticancerígena.

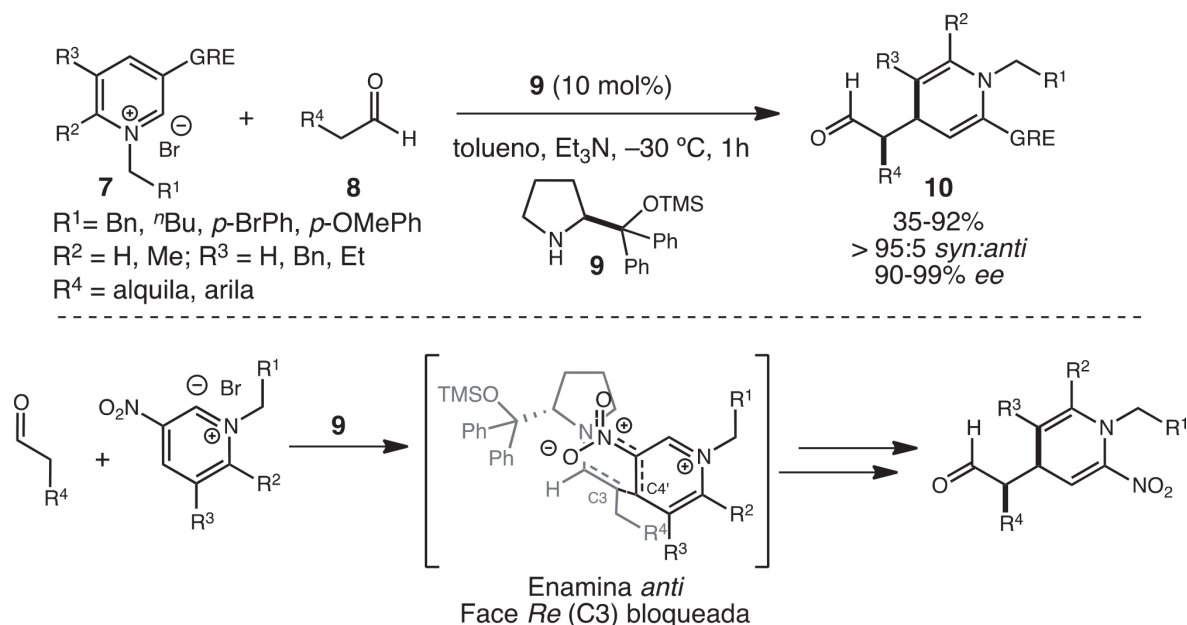
Em 2010, Jiang e colaboradores reportaram a reação dominó Michael-Michael-Michael-Aldol tricomponente, contendo quatro etapas organocatalisadas por meio de ativação via imínio-enamina-imínio-enamina, através da qual **11** reage com os aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados **12** e **13** na presença de ácido benzóico e do organocatalisador **9**, gerando, através de uma reação *one-pot*, diversos

derivados de hidroindanos **14** com um complexo esqueleto policíclico contendo até seis centros estereogênicos contíguos e um esqueleto de espirooxindol (Esquema 4).<sup>13</sup> Em 2017, Ren e colaboradores publicaram uma reação similar envolvendo também uma reação dominó de quatro etapas oxa-Michael-Michael-Michael-Aldol organocatalisadas via imínio-enamina-imínio-enamina pelo mesmo derivado de prolina, gerando oxindolas carbocíclicas fundidas por uma estrutura do tipo espiro.<sup>14</sup>

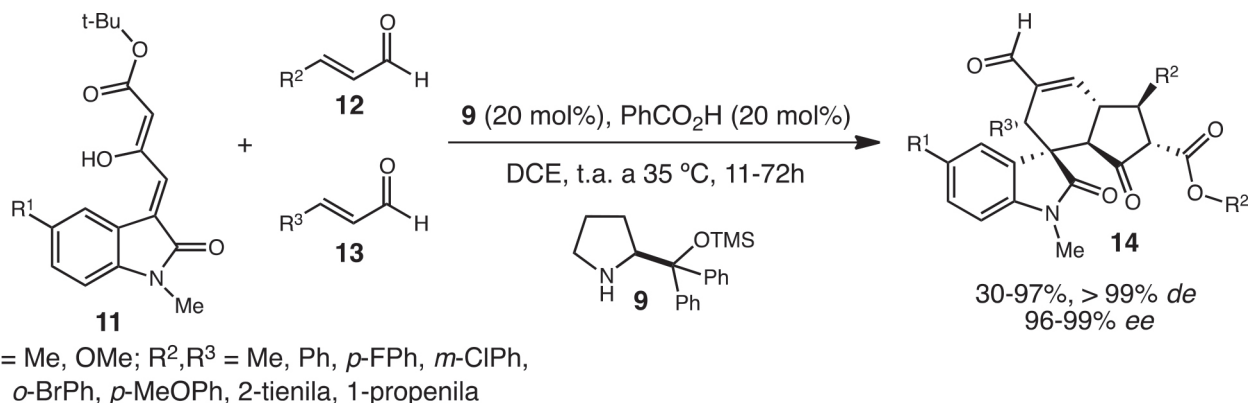
Em 2016, Fjelbye e colaboradores reportaram uma síntese diastereodivergente de  $\beta$ -fluoro- $\beta$ -prolinais **17** e **19**, contendo dois centros estereogênicos adjacentes.<sup>15</sup> O controle da diastereosseletividade foi dado pela escolha entre dois organocatalisadores distintos, sendo o derivado de prolina **16** o organocatalisador de escolha para a fluoração *syn*; e a imidazolidinona **18** a escolha para a fluoração *anti*, melhorando a seletividade natural dada pelo substrato de prolinal. Após a formação da enamina, preferencialmente na configuração *Z*, a fluorinação ocorre através da aproximação da fonte de flúor com o carbono C3 da enamina pela face que não é impedida pelo grupo lateral da prolina ou imidazolidinona, levando aos produtos com as seletividades reportadas (Esquema 5). Em 2017, o mesmo grupo publicou o uso deste sistema para síntese de  $\beta$ -fluoro- $\beta$ -prolinais com estruturas espirocíclicas.<sup>16</sup>

### Organocatálise via íon imínio

O uso da organocatálise via íon imínio foi relatado pela primeira



Esquema 3. Desaromatização enantiosseletiva de sais de piridina



Esquema 4. Reação dominó contendo 4 etapas organocatalisadas

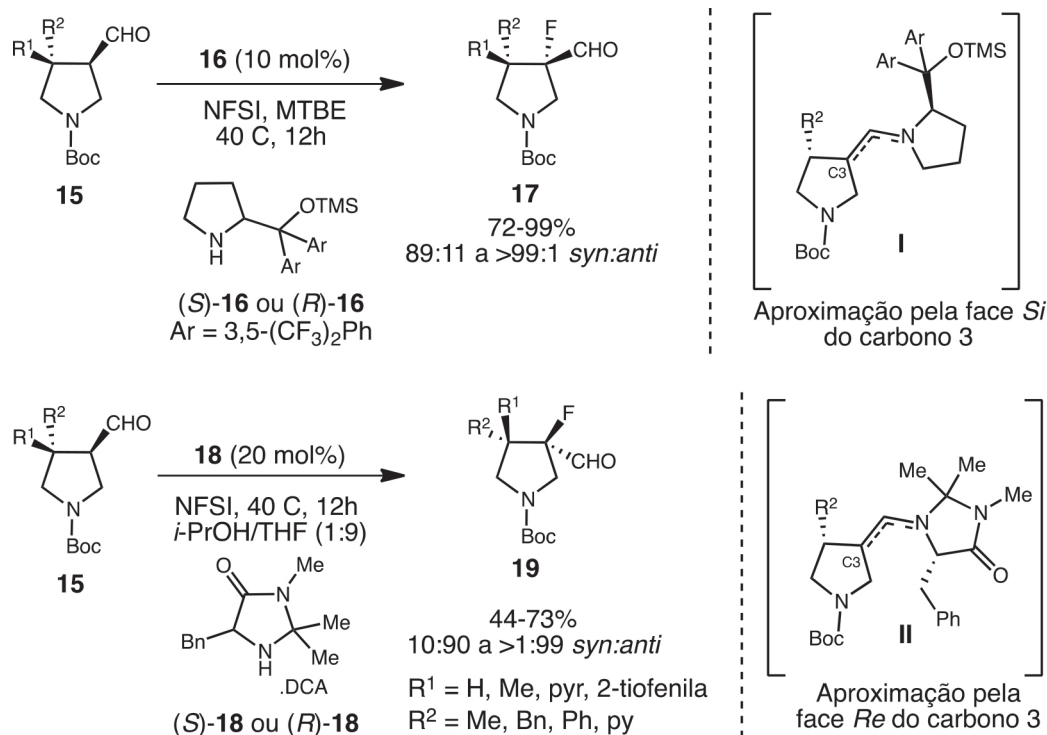
vez por MacMillan em 2000, na reação de Diels-Alder entre aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados **21** e diferentes dienos **20**.<sup>17</sup> Nesse estudo, uma série de aminas enantiopuras foram testadas como organocatalisadores, sendo a imidazolidinona **22** aquela que produziu as maiores enantiosseletividades. O controle estéreo proporcionado por **22** se dá pela presença de dois elementos: 1) formação seletiva do íon imínio com geometria *E*, evitando interações do tipo 1,3-alílica entre a olefina e os substituintes metila do catalisador; 2) o bloqueio da face *Re* do imínio causado pela presença do substituinte benzila, deixando a face *Si* exposta para a reação com o dieno (Esquema 6).

A catálise via íon imínio se baseia na capacidade que aminas quirais apresentam de reagir, de forma reversível, com compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, produzindo íons imínio e, conseqüentemente, reduzindo a energia do orbital molecular desocupado de mais baixa energia (LUMO – do inglês, “Lowest Unoccupied Molecular Orbital”).<sup>18</sup> Dentre as características principais para que um organocatalisador seja utilizado neste modo de ativação estão a eficiência de formação reversível e o alto grau de controle da geometria do íon imínio formado, bem como da face da olefina que estará disponível para aproximação. Somado a isso, a facilidade de preparação e implementação da amina são cruciais.<sup>18</sup> As principais famílias de compostos usados para esse modo de ativação estão apresentadas na Figura 2.

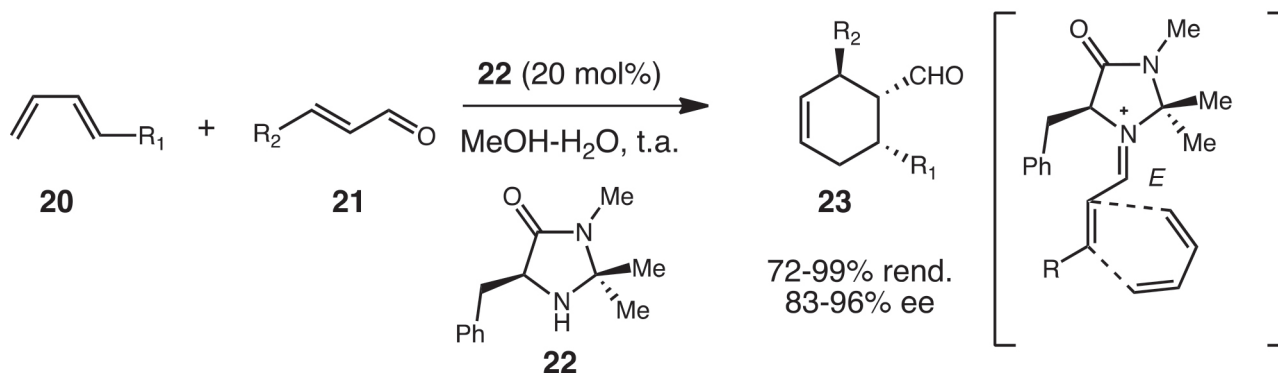
Os primeiros organocatalisadores utilizados foram as imidazolidinonas, desenvolvidas por MacMillan no início dos anos 2000.<sup>17,19</sup>

A imidazolidinona de primeira geração mostrou-se eficiente na catálise enantiosseletiva em reações de Diels-Alder,<sup>17</sup> cicloadição 1,3-dipolar<sup>20</sup> e alquilação de Friedel-Crafts empregando nucleófilos ricos em elétrons.<sup>21</sup> Porém, alguns compostos heteroaromáticos, como indol e furano, apresentaram menor reatividade frente a essas reações de alquilação organocatalisadas. Visando solucionar essa limitação, MacMillan desenvolveu a imidazolidinona de segunda geração (Figura 2).<sup>19</sup> O novo organocatalisador foi desenhado de forma a aumentar a eficiência tanto da formação do íon imínio intermediário, visto que o par de elétrons do nitrogênio está posicionado afastado dos grupos substituintes, tornando-o menos impedido para reação com a carbonila, quanto da formação da nova ligação carbono-carbono, visto que a ausência de um dos substituintes no carbono vizinho ao nitrogênio torna a face do imínio que está disponível para a aproximação menos impedida. Outra classe de organocatalisadores, introduzida em 2005 por Jørgensen,<sup>22</sup> são os diarilprolinol éteres de silício (Figura 2).<sup>23</sup> Além da ativação de aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados para funcionalização 1,4-, essa classe de organocatalisadores possibilitou a extensão da reatividade das adições conjugadas para adições 1,6. O emprego de 2,4-dienais levou à formação de íons imínio vinílicos apresentando três sítios eletrofílicos distintos.<sup>24</sup>

Inúmeros trabalhos vêm sendo publicados utilizando a ativação através de íon imínio, não só em reações de Diels-Alder, como também em reações de substituição eletrofílica de Friedel-Crafts,



Esquema 5. Síntese de β-fluoro-β-prolinais através de organocatálise via enamina



Esquema 6. Primeiro relato do uso de catálise enantiosseletiva por íminio

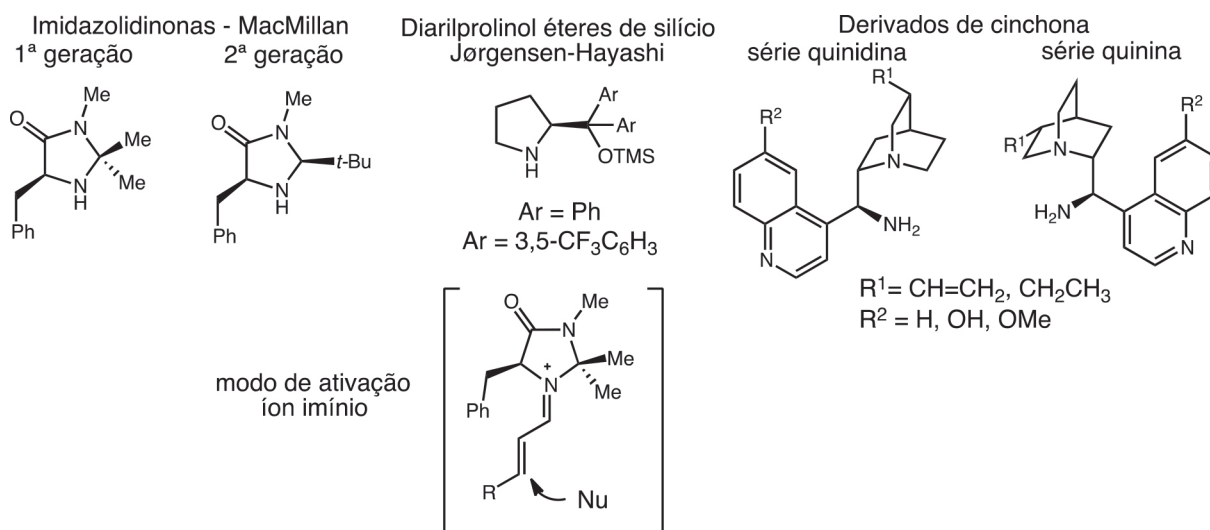
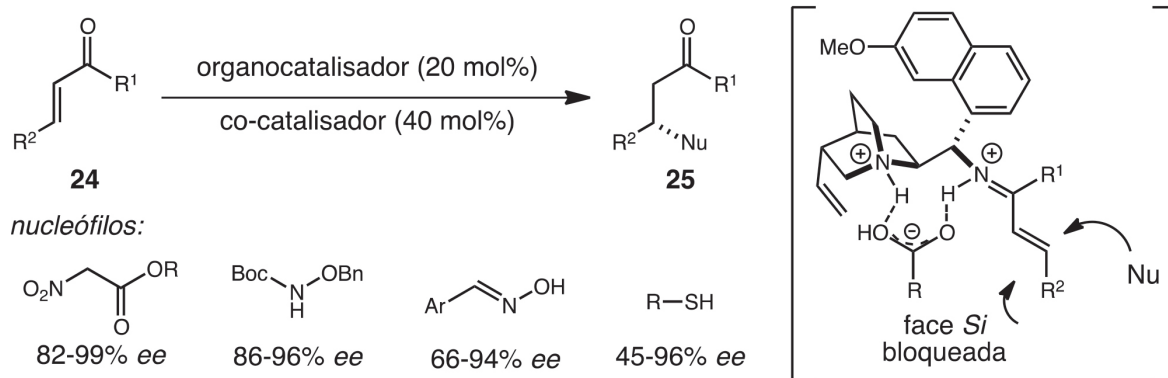


Figura 2. Principais organocatalisadores e modo de ativação por íminio

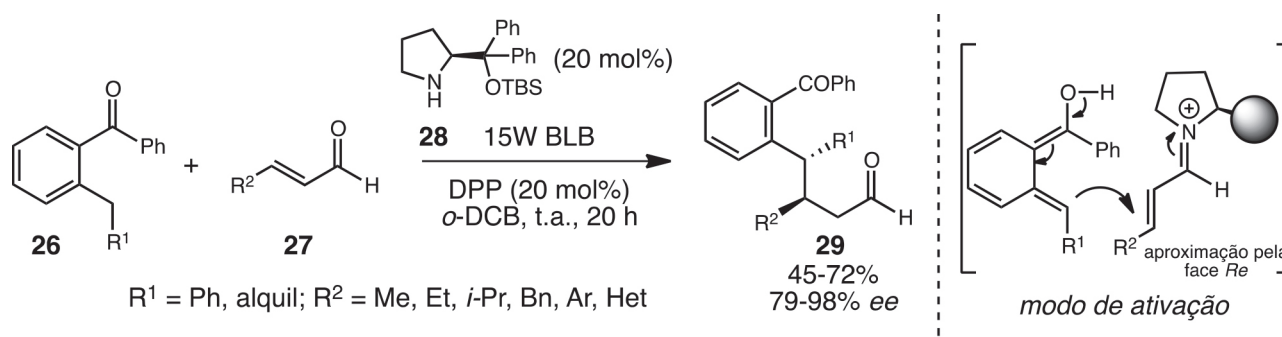
reações de Michael, de aminação, de oxigenação, de epoxidação, ciclopropanação, entre outras.<sup>18</sup>

Em 2007, Chen<sup>25,26</sup> e Melchiorre<sup>27</sup> demonstraram, independentemente, o uso das aminas primárias derivadas de alcaloides cinchona na ativação por íon imínio. Essas aminas primárias foram utilizadas em reações de adição conjugada em cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas **24** com diferentes nucleófilos de forma altamente enantiosseletiva (Esquema 7).<sup>28-31</sup> O controle da enantiosseletividade se dá por meio da ativação da enona pela amina primária presente no catalisador quiral, enquanto interações como ligação de hidrogênio ou eletrostáticas aproximam o nucleófilo da enona ativada. Esses catalisadores são particularmente eficientes na funcionalização de compostos estericamente impedidos, como cetonas e aldeídos substituídos na posição  $\alpha$ -carbonílica.<sup>32</sup>

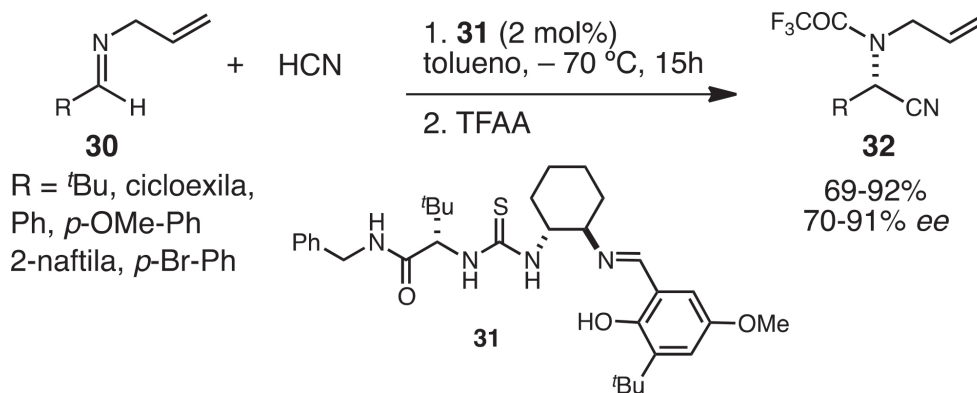
Recentemente, Maseras e Melchiorre demonstraram que íons imínio podem interceptar hidroxí-*o*-quinodimetanos gerados por enolização fotoquímica de benzofenonas **26** de forma enantiosseletiva (Esquema 8).<sup>33</sup> Dessa forma, foi possível realizar a  $\beta$ -benzilação de aldeídos **27**, cujos exemplos relatados na literatura são escassos.



Esquema 7. Aminas primárias na ativação de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas



Esquema 8.  $\beta$ -benzilação enantiosseletiva de aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados



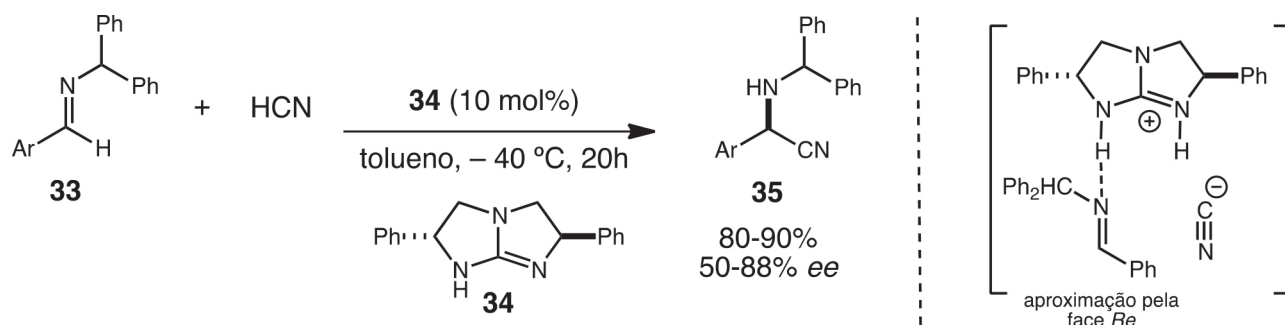
Esquema 9. Primeira reação de Strecker enantiosseletiva organocatalisada

## Organocatálise via ligação de hidrogênio

A síntese enantiosseletiva catalisada por moléculas quirais por meio de interações de ligação de hidrogênio já vinha sendo explorada desde a década de 80.<sup>34</sup> Entretanto, este tema concretiza-se como uma área dentro da catálise assimétrica com as publicações de Jacobsen<sup>35</sup> e Corey<sup>36</sup> e ganha força com a evolução da organocatálise.

Em 1998, Sigman e Jacobsen reportaram que derivados de tiourea catalisam reações de Strecker enantiosseletivas de iminas derivadas de aldeídos alifáticos e aromáticos **30** levando a produtos de hidrocianação **32** em rendimentos que variaram entre 69% e 92% e enantiosseletividades de 70 a 91% *ee* (Esquema 9).<sup>35</sup> Em 2002, estudos de RMN, cinéticos, estrutura-atividade e teóricos revelaram que a ativação do substrato ocorre por meio de interações entre hidrogênios da tiourea e a imina via dupla ligação de hidrogênio.<sup>37</sup>

Em 1999, Corey e Grogan demonstraram que o biciclo derivado da guanidina **34** catalisa a adição de HCN a *N*-benzidriliminas **33** levando a  $\alpha$ -aminonitrilas quirais **35** em rendimentos de 80% a 99% e 50 a 88% *ee* (Esquema 10).<sup>36</sup> Neste sistema, **34** consiste num



Esquema 10. Reação de Strecker enantiosseletiva catalisada por **34**

catalisador bifuncional, ativando o substrato por meio de ligação de hidrogênio entre a porção guanidina e a imina e atuando concomitantemente como catalisador de transferência de fase.

Uma vez que o potencial do modo de ativação genérico dos organocatalisadores via ligação de hidrogênio foi percebido, sendo também evidenciado pela publicação de Barbas, Lerner e List com a utilização da prolina como catalisador bifuncional em reações aldólicas,<sup>10</sup> ele foi aplicado em diversas reações assimétricas. Mais de 30 tipos de reações foram desenvolvidos nos últimos anos, como por exemplo, reações aldólicas, de Diels-Alder, de Henry, de adição de Friedel-Crafts, diferentes reações de adição conjugada, epoxidações, reações de Mannich, reações de Biginelli, reações de Pictet-Spengler, reações de redução, amidação e alilação, entre outras.<sup>34</sup>

Diferentes organocatalisadores vêm sendo utilizados neste modo de ativação, podendo-se destacar os derivados quirais de tioureias, do BINOL, do alcalóide cinchona e o TADDOL (Figura 3).<sup>38,39</sup> Embora os mecanismos para a ativação eletrofílica e consequente catálise variem bastante, fundamentalmente, os sítios doadores de ligação de hidrogênio dos catalisadores fazem interações secundárias com substratos básicos, diminuindo o LUMO desses eletrófilos e tornando-os bem mais reativos frente a nucleófilos. O produto formado faz ligações de hidrogênio mais fracas com o organocatalisador, permitindo que ele retorne ao ciclo catalítico para ativar um novo eletrófilo. Na Figura 3, a interação do organocatalisador derivado da tioureia com um eletrófilo é apresentado como exemplo geral deste modo de ativação. Em 2014, Kozłowski e colaboradores realizaram a quantificação da ativação eletrofílica via ligação de hidrogênio por organocatalisadores, por meio de análises de espectroscopia UV/vis de reações de Diels-Alder e Friedel-Crafts.<sup>40</sup>

Os ácidos fosfóricos derivados de BINOL também são amplamente utilizados como organocatalisadores em diversas reações.<sup>38</sup> Em 2011, List e colaboradores reportaram a primeira indolização de Fischer enantiosseletiva promovida pelo ácido fosfórico derivado de BINOL **37** de uma série de ciclohexanonas 4-substituídas derivadas de fenilidrazonas **36** levando a tetraidrocarbazóis 3-substituídos **38** em altos rendimentos e boas enantiosseletividades (Esquema 11, superior).<sup>41</sup> Os autores propõem que o organocatalisador **37** inicialmente acelera a tautomerização hidrazona-eneidrazina, levando aos intermediários quirais **I** e **II**. O intermediário **II** sofre então um rearranjo sigmatrópico [3,3] irreversível numa velocidade maior que o intermediário **I**, formando preferencialmente o enantiômero **38** por meio de resolução cinética (Esquema 11, inferior).

Os alcalóides cinchonas e seus derivados são indutores quirais privilegiados e catalisam diversas classes de reações orgânicas com altas enantiosseletividades. Em particular, as aminas derivadas das cinchonas vêm sendo reconhecidas como uma classe de organocatalisadores gerais, empregada em diversos modos de ativação.<sup>42</sup> Em 2015, Zhou e colaboradores reportaram a síntese enantiosseletiva de 2-amino-4H-cromenos **43** a partir de fenóis substituídos **39** e malonitrila (**40**) por meio de uma cascata de reações. Essa cascata inicia-se com a oxidação da ligação C-H benzílica na presença de MnO<sub>2</sub>, formando o intermediário **41**, que em seguida sofre reação de Michael organocatalisada pelo catalisador **44** e ciclização levando aos produtos em rendimentos de 63-97% em altas enantiosseletividades, que variaram entre 88 e 97% ee (Esquema 12).<sup>43</sup> Na etapa organocatalisada, o hidrogênio ácido da malonitrila (**40**) interage com o catalisador bifuncional **44**, que atua como base de Lewis, enquanto a quinona **41** é ativada por **44** por meio de ligação de hidrogênio, promovendo a adição de Michael.

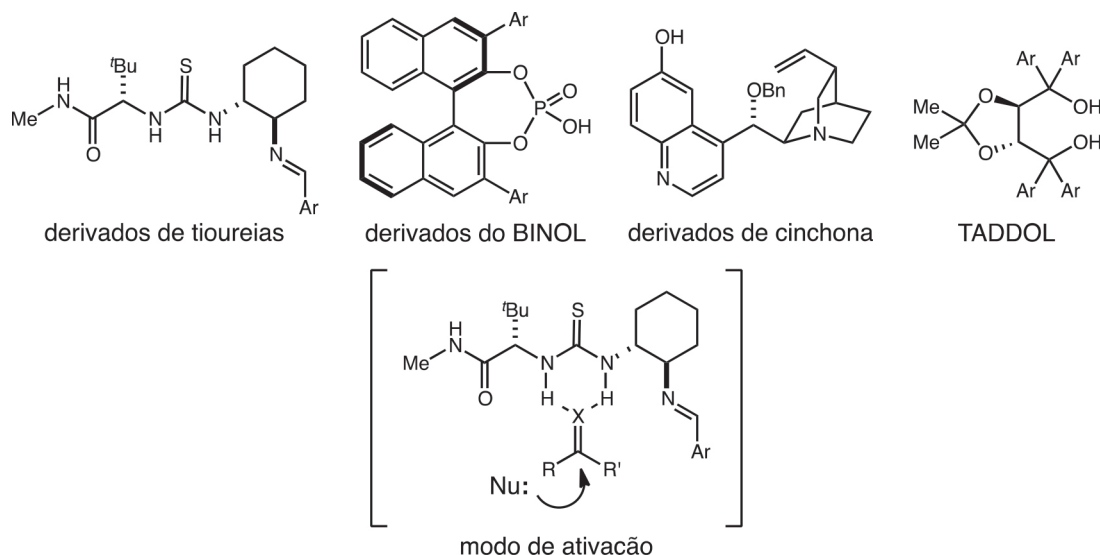
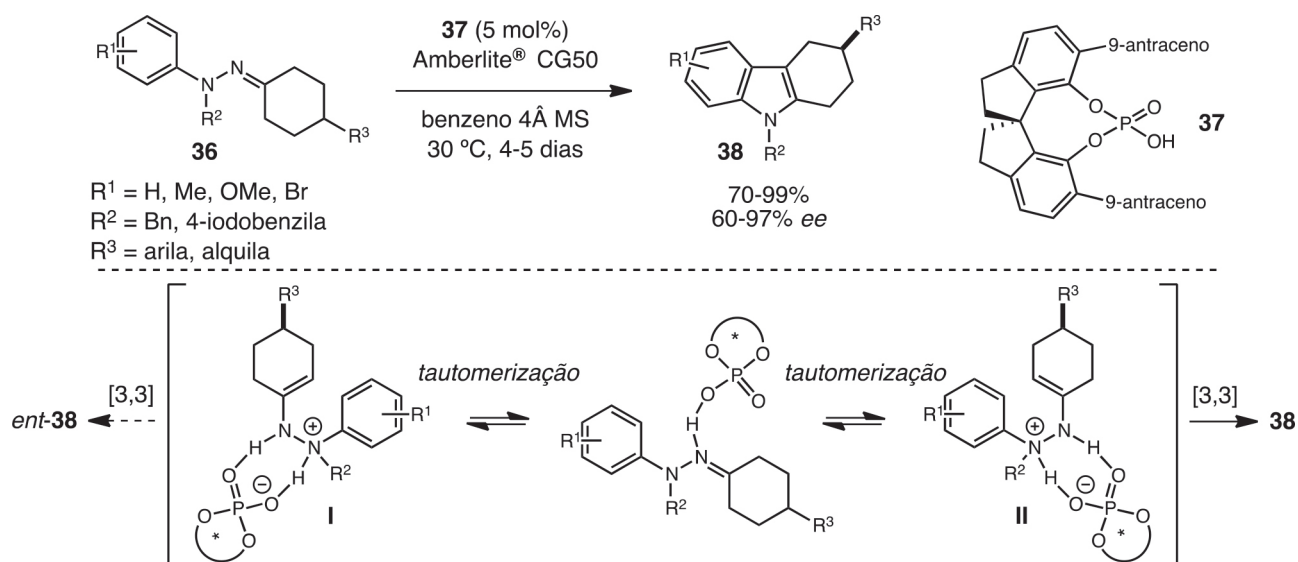


Figura 3. Principais organocatalisadores e modo de ativação por ligação de hidrogênio

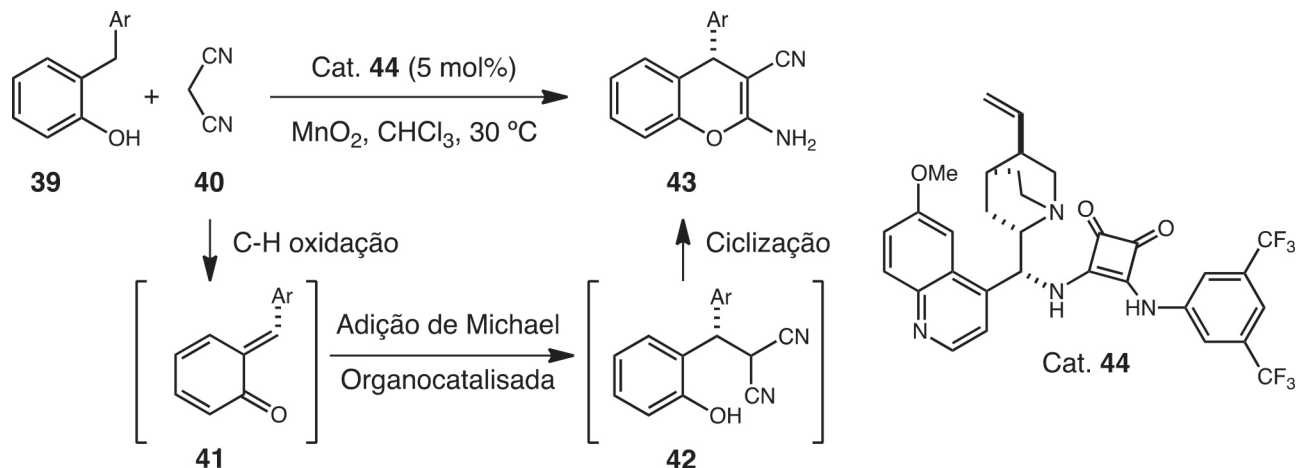


Esquema 11. Reação enantiosseletiva de indolizao de Fischer

Em 2016, Melchior e colaboradores reportaram a reação enantiosseletiva de fotoenolizao/Diels-Alder organocatalisada entre benzofenonas substituídas **45** e maleimidaz **46**, utilizando a tioureia derivada de cinchona **47** como organocatalisador, levando a cicloaddutos em rendimentos de 61 a 95% e enantiosseletividades de 81 a 94% ee (Esquema 13). No processo catalítico a tioureia quiral ativa a maleimida, por meio de interações não covalentes, que intercepta o enol intermediário **I** estereosseletivamente. Além disso, a porção quinuclidina do catalisador **47** inibe reações secundárias racêmicas, através da reduo do enol disponível no meio.<sup>44</sup>

### Organocatálise via contra-íon

O conceito de catálise por contra-íon envolve a transferência de quiralidade por meio de interações eletrostáticas no par iônico formado pela interação entre o catalisador iônico quiral e um substrato pró-quiral. Essa interação favorece a aproximao do nucleófilo por apenas uma das faces do intermediário eletrofílico, fornecendo preferencialmente um dos enantimeros como produto majoritário.<sup>45</sup> Em uma definio mais precisa, List denominou como “Catálise assimétrica dirigida por contra-íon”<sup>46</sup> e a descreveu como “refere-se à induo enantiosseletiva em uma reação que procede por meio de um intermediário catinico que forma um par iônico com um ânion quiral, enantiomericamente puro, fornecido pelo catalisador”.<sup>46,47</sup>



Esquema 12. Síntese enantiosseletiva de 2-amino-4H-cromenos **43**

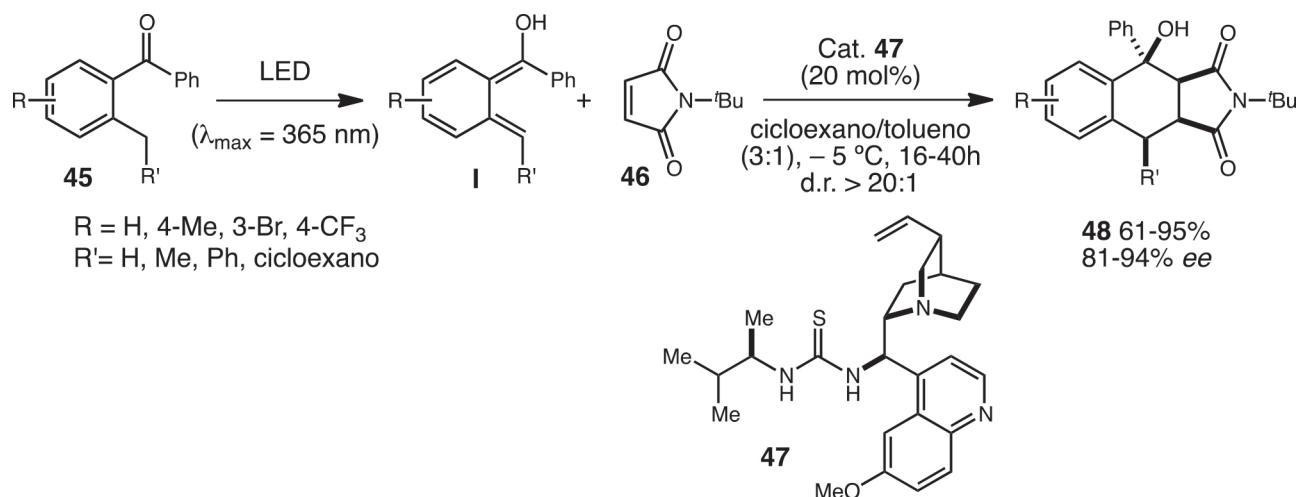
Em 2004, Akiyama<sup>48</sup> e Terada<sup>49</sup> aplicaram esse conceito pela primeira vez, de forma independente, na reação de Mannich entre aril-iminas e silil enol éteres e enolatos, fornecendo  $\beta$ -aminoéteres **53** e **54** e cetonas **57**, respectivamente (Esquema 14). Os grupos utilizados como catalisador os fosfatos orgânicos derivados do BINOL **51** (Esquema 14a) e **52** (Esquema 14b) e a alta enantiosseletividade observada foi atribuída à formao de um par iônico entre o íon imínio intermediário e o fosfato quiral (Esquema 14c).

As principais classes de catalisadores empregadas em catálise por contra-íon são os ácidos de Brønsted quirais e as tioureias (Figura 4). A facilidade de síntese, a variao estrutural e a generalidade desses catalisadores estão dentre as vantagens que possibilitaram seu emprego em diversos tipos de transformaes assimétricas, como a reduo conjugada de aldeídos<sup>50</sup> e cetonas,<sup>51</sup> a epoxidao de aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados,<sup>52</sup> a abertura de *meso*-aziridínios, -epissulfônios<sup>53</sup> e -halônios,<sup>54</sup> a reação aldólica de Mukaiyama<sup>55</sup> e em substituies alílicas.<sup>56</sup>

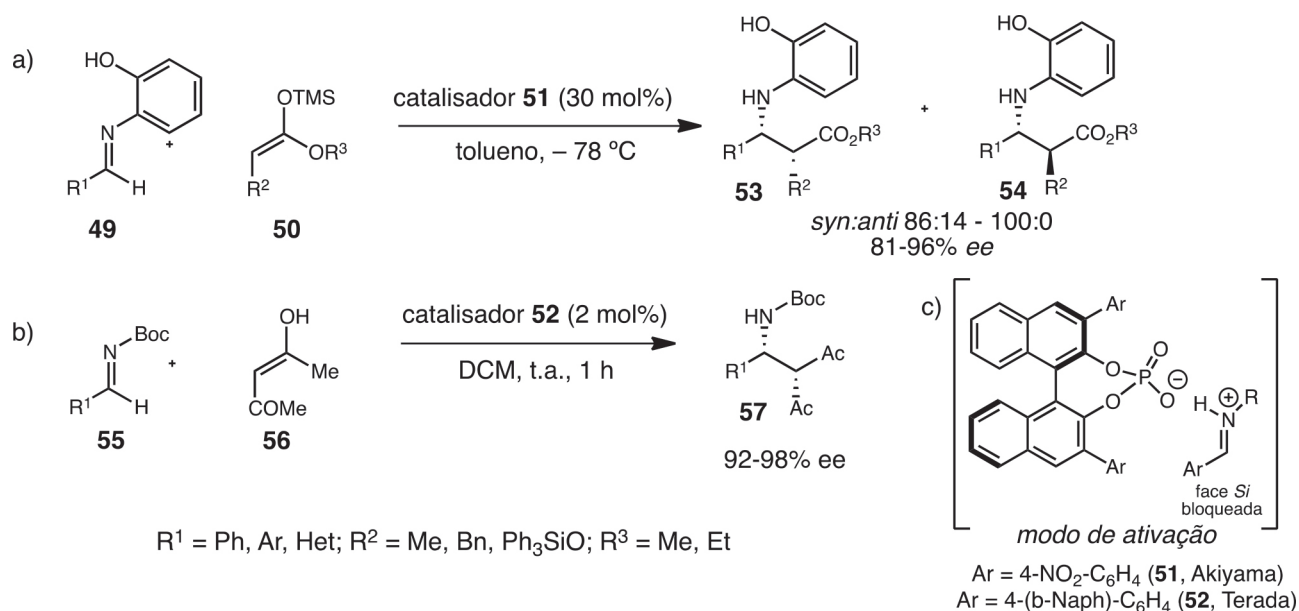
Recentemente, o conceito de catálise assimétrica dirigida por contra-íon foi aplicado na síntese total da Estriquinina,<sup>57</sup> um alcaloide indólico do gênero *Strychnos*. Uma vez que o uso de diversos ácidos de Lewis quirais havia fornecido apenas misturas racêmicas do TBS-enol éter de silício **61**, o emprego da dissulfonimida **60** na adio de cetenoacetais de silício **58** a enais **59** forneceu o enol éter **61** de forma enantiosseletiva (Esquema 15).

Pouco depois dos relatos seminais de Akiyama e Terada, Jacobsen demonstrou o emprego da tioureia **63** na reação tipo Pictet-Spengler

de  $\beta$ -indolil etil lactamas e propôs, baseado em resultados experimentais e cálculos computacionais, que a enantiosseletividade da



Esquema 13. Reação enantiosseletiva de fotoenolização/Diels-Alder



Esquema 14. Trabalhos de Akiyama e Terada empregando fosfatos quirais em reações de Mannich

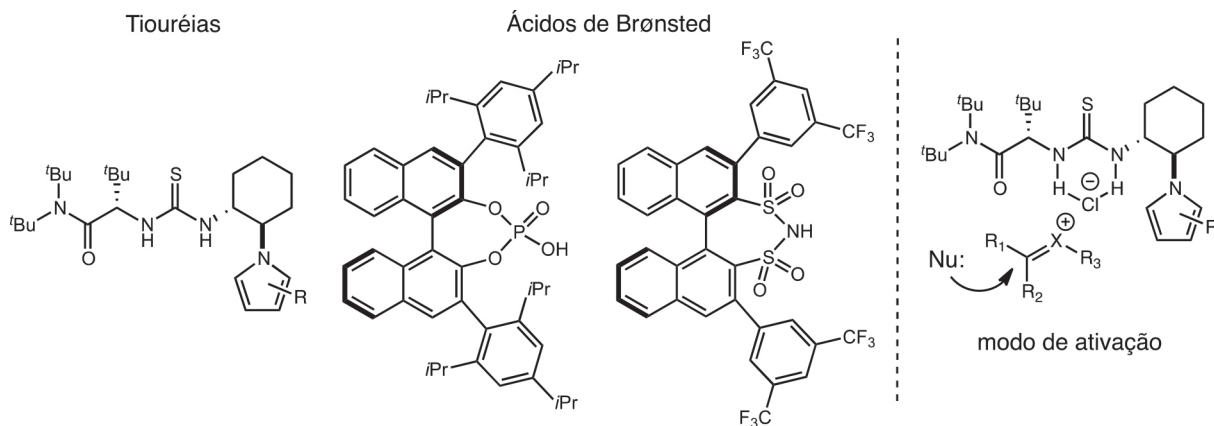
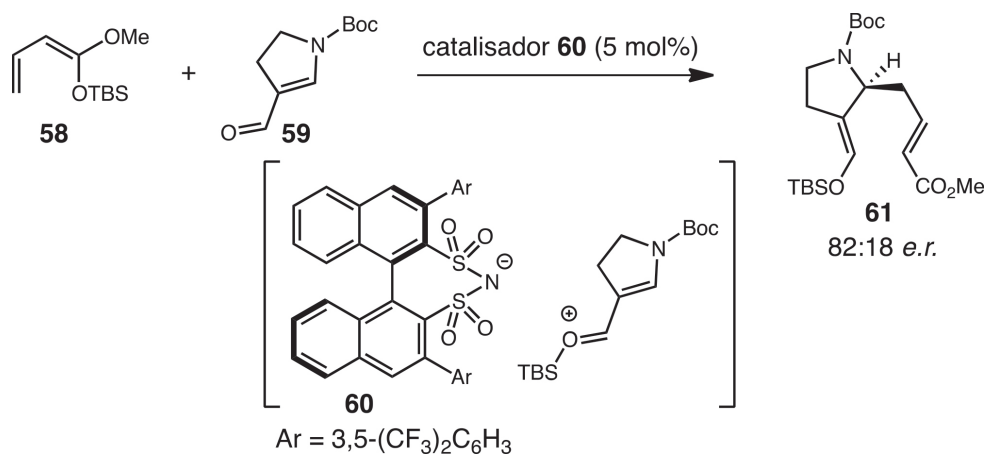
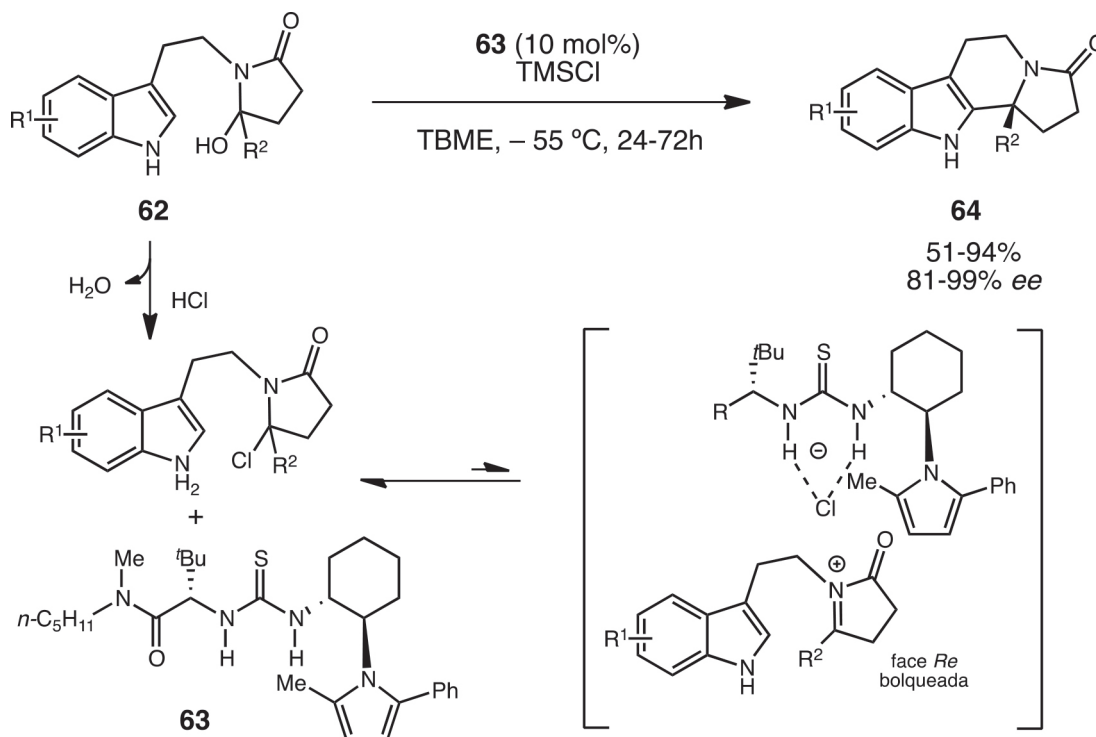


Figura 4. Principais organocatalisadores e modo de ativação por contra-íon





Esquema 15. Preparação enantiosseletiva do enol éter de silício **61**



Esquema 16. Ciclização de hidroxilactamas empregando tioureia como catalisador

reação seria resultado da interação eletrostática entre o íon imínio intermediário com um complexo formado entre o catalisador e o ânion cloreto (Esquema 16).<sup>58</sup>

O conhecimento de que tioureias possuem habilidade de complexar-se com uma variedade de ânions<sup>59</sup> possibilitou o emprego desse tipo de catalisador em reações que apresentam intermediários catiônicos, como imínio,<sup>60,61</sup> oxicarbênio,<sup>62</sup> *N*-acilpiridínio<sup>63,64</sup> e carbocátions.<sup>65</sup>

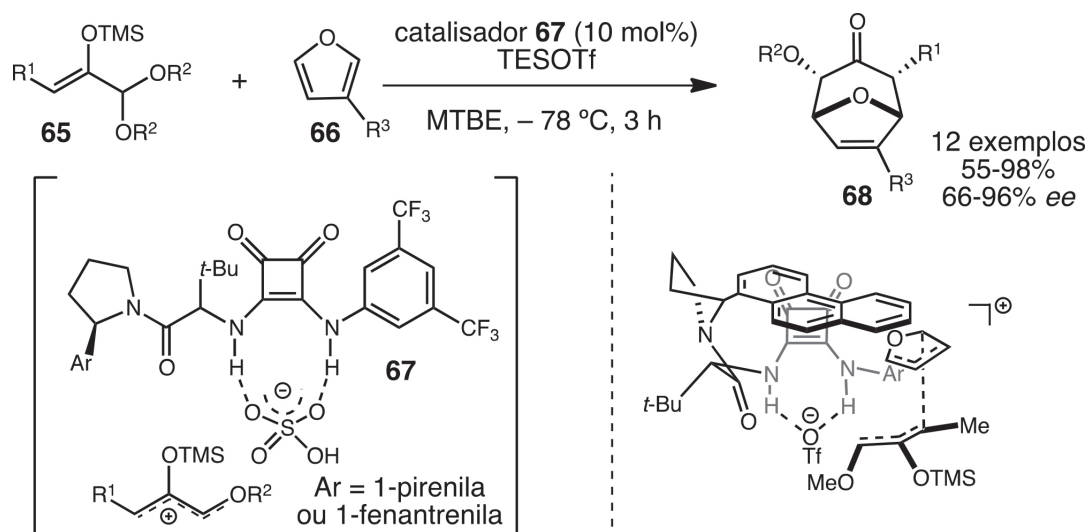
Outros doadores de ligação de hidrogênio também possuem propriedades de indução de quiralidade através de ligação aniônica para gerar um par iônico quiral intermediário, como exemplificado recentemente por Jacobsen e colaboradores (Esquema 17).<sup>66</sup> Nesse exemplo, o catalisador **67** se complexa com silitriflato por meio de interação com o contra-ânion para formar um complexo quiral estável, capaz de realizar a cicloadição (4+3) entre cátions oxalílicos e derivados do furano. Essa estratégia permite acesso a carbociclos de 7 membros de forma enantiosseletiva, cujo sucesso era limitado até então. Os autores propõem, baseados em cálculos teóricos, que o principal fator responsável pela enantiosseletividade seria uma

interação do furano com a porção aromática do complexo quiral, o que promove uma estabilização do estado de transição.

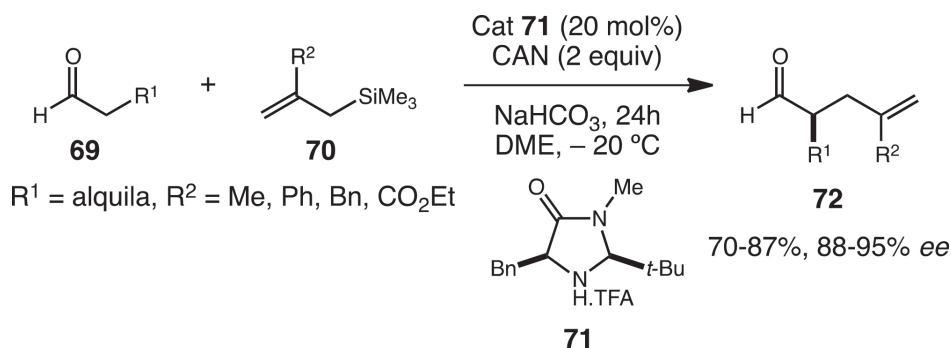
### Organocatálise via SOMO

Em 2007, MacMillan e colaboradores apresentaram um novo modo de ativação de organocatalisadores, adicionando um oxidante a enaminas formadas *in situ* a partir da imidazolidinona **71** e aldeídos **69**, promovendo reações enantiosseletivas de  $\alpha$ -alilação na presença de aliltrimetilsilano **70** em excelentes rendimentos e enantiosseletividades (Esquema 18).<sup>67</sup>

Este modo de ativação foi chamado de SOMO em alusão às ativações via enamina e via íon imínio, também conhecidas como ativações HOMO e LUMO, respectivamente. Uma vez que a enamina é formada, ela sofre um processo de transferência de um elétron para o oxidante, formando um cátion radical intermediário contendo três elétrons  $\pi$ , com um orbital molecular ocupado por um elétron, ou seja, um orbital SOMO (do inglês, "Singly Occupied Molecular Orbital").<sup>68,69</sup> Este intermediário pode então sofrer reações radiculares



Esquema 17. Cicloadição (4+3) empregando esquamida como catalisador



Esquema 18. Primeiro exemplo de reações ativadas via SOMO

com uma série de nucleófilos ricos em elétrons  $\pi$ , possibilitando diferentes transformações. Os principais organocatalisadores utilizados neste modo de ativação são as 4-imidazolidinonas, que fornecem altos níveis de enantiocontrole, em combinação comumente com oxidantes de cério (IV) ( $\text{Ce}(\text{NH}_4)(\text{NO}_3)_6$ ), ferro (III) ( $[\text{Fe}(\text{phen})_3]$  ( $\text{PF}_6$ )<sub>3</sub>) ou cobre (II) ( $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ ,  $\text{Cu}(\text{TFA})_2$ ) (Figura 5).

Simultaneamente à publicação da reação de  $\alpha$ -alilação de MacMillan e colaboradores em 2007, Sibi e Hasegawa reportaram reações de  $\alpha$ -oxiaminação de aldeídos **73** na presença de TEMPO (**74**) e quantidades catalíticas da imidazolidinona **75**,  $\text{FeCl}_3$  e  $\text{NaNO}_2$ , em rendimentos moderados a bons e altas enantiosseletividades (Esquema 19, superior).<sup>70</sup> Neste artigo, os autores propuseram que a reação ocorre através de um mecanismo com ativação via SOMO, com a formação do cátion radicalar a partir da oxidação da enamina formada com a reação entre o aldeído **73** e o catalisador

**75**, seguido da reação deste cátion com o TEMPO. Entretanto, em 2010, MacMillan e colaboradores demonstraram através de estudos cinéticos, espectrométricos e espectrofotométricos que esta reação prossegue com ativação por enamina tradicional (Esquema 19, inferior).<sup>71</sup>

Cátions radiculares são intermediários reativos, capazes de participar da formação de ligações C-C, C-O, C-N, C-S e C-X. Sendo assim, uma vez que estes intermediários SOMO-ativados são formados, diferentes reações podem ser promovidas, tornando este modo de ativação bastante atrativo. Uma série de reações enantiosseletivas ativadas via SOMO foram relacionadas nos últimos anos, tais como reações de alilação, alquilação, enolização, arilação, carbo-oxidação, vinilação, alquilação de aldeídos, halogenação, ciclização de polienos.<sup>72,73</sup>

As reações de cicloadição (4+2) e (3+2) apresentadas por

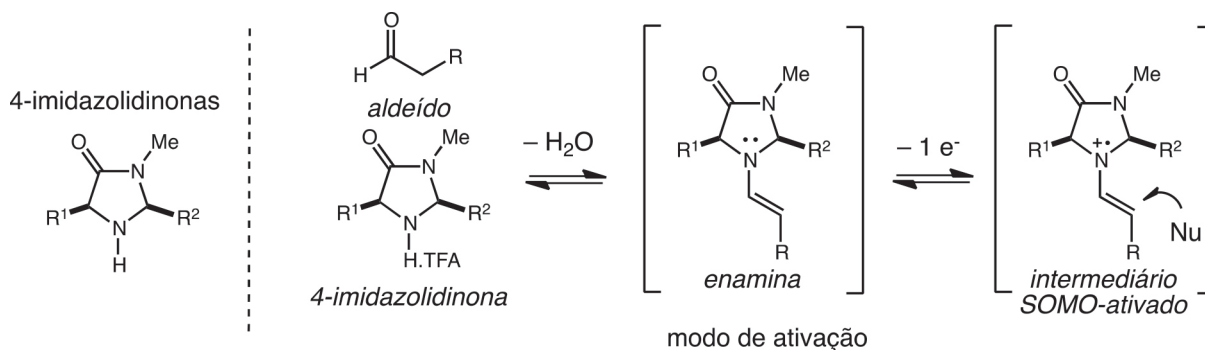
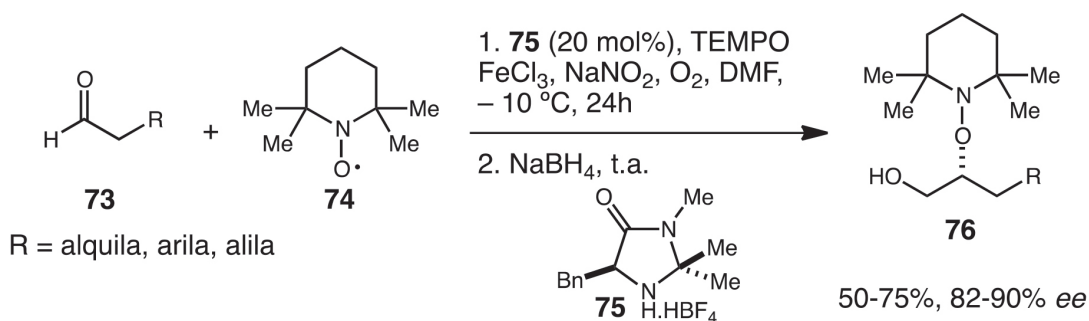
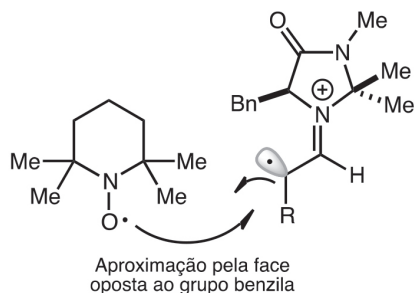


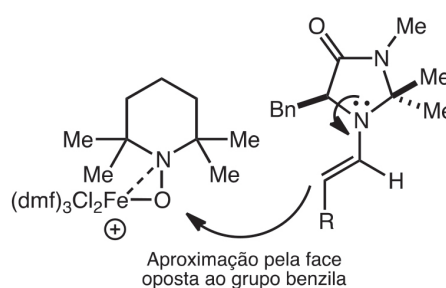
Figura 5. Principais organocatalisadores e modo de ativação SOMO



*Proposta mecanística feita por Sibi*



*Proposta mecanística feita por MacMillan*



**Esquema 19.** Reações enantiosseletivas de  $\alpha$ -oxiaminação de aldeídos

MacMillan e colaboradores ilustram o grande potencial deste modo de ativação. A partir de compostos simples e baratos como aldeídos aromáticos ou  $\beta$ -aminoaldeídos **77** e olefinas conjugadas **78**, na presença de imidazolidinona e oxidante, produtos cíclicos funcionalizados com alto valor agregado são formados com excelente eficiência química, regioseletividade e estereosseletividade (Esquema 20, superior).<sup>74,75</sup> A enamina inicialmente formada a partir da reação do organocatalisador **71** ou **79** e o aldeído **77** perde um elétron na presença do oxidante de ferro, formando o cátion radicalar **I** que reage estereosseletivamente com a olefina conjugada pela face oposta ao grupo R (metila ou benzila) da porção imidazolidinona, levando ao intermediário **II**, que é novamente oxidado e forma o carbocátion **III** que sofre ciclização intramolecular fornecendo o produto (Esquema 20, inferior).

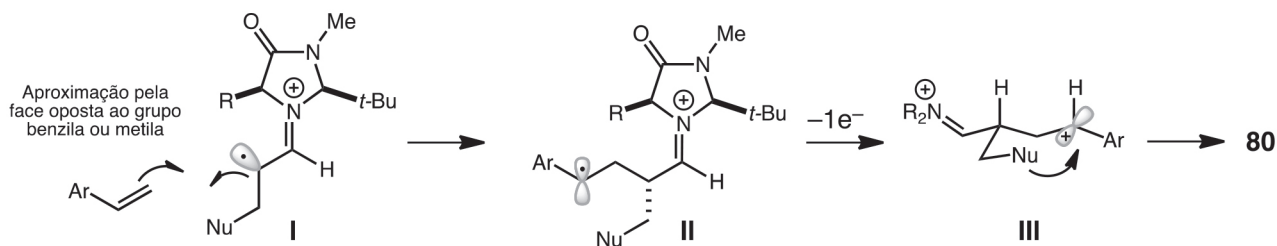
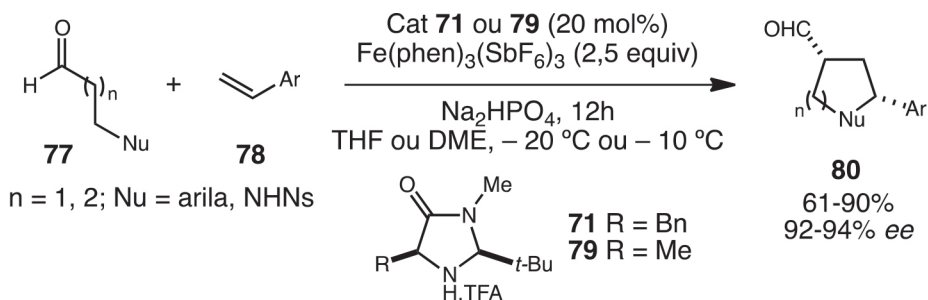
Recentemente, Li e colaboradores empregaram a reação enantiosseletiva de  $\alpha$ -arilação de aldeído organocatalisada via SOMO como etapa-chave na síntese total do diterpeno Pseudopteroxazol (**83**).<sup>76</sup>

O aldeído **81** foi submetido à reação de  $\alpha$ -arilação nas condições de MacMillan<sup>77</sup> fornecendo o tetraciclo **82** em 60% de rendimento como um único diastereoisômero (Esquema 21).

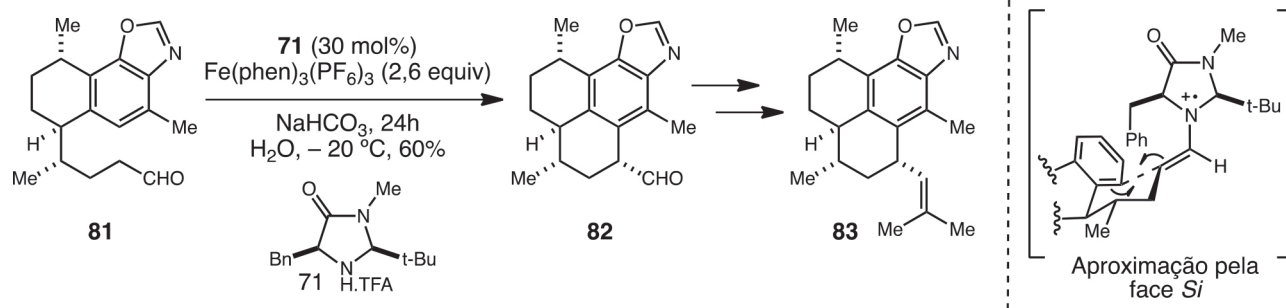
Apesar do valor intrínseco desse modo de ativação, cerca de 2 a 2,5 equivalentes de oxidante são requeridos nas reações, o que representa uma grande desvantagem em termos de economia de átomos e produção de resíduos. Para resolver essa limitação, reações utilizando os catalisadores fotorredox passaram a ser investigadas, dando origem a um novo modo de ativação.

### Organocatálise via fotorredox

A fotocatalise refere-se ao uso de energia luminosa para aceleração de reações químicas através de uma espécie reativa formada no contato com a luz. Mais precisamente, um fotocatalisador ativado pela absorção de luz é capaz de induzir um substrato, um reagente ou um catalisador secundário a participar de reações radiculares,



**Esquema 20.** Reações enantiosseletivas de cicloadição (4+2) e (3+2)



Esquema 21.  $\alpha$ -Arlação ativada via SOMO empregada em Síntese Total

habilitando reatividades que seriam impossíveis pelo mecanismo iônico tradicional.<sup>78-82</sup>

Em 2008, um artigo de MacMillan e Nicewicz foi pioneiro ao trazer a fotocatalise para o universo crescente da organocatalise, através da combinação de ativação via enamina e catalisadores fotorredox, para geração de espécies radiculares a partir de brometos. O mecanismo proposto envolve a aproximação do radical eletrofílico **I**, gerado a partir da redução do brometo **85** pelo catalisador de rutênio, pela face *Si* do carbono da enamina **II**. O radical nucleofílico resultante é então oxidado para formar o imínio **IV**, posteriormente hidrolisado para levar aos produtos com excelentes enantiosseletividades (Esquema 22, inferior). Com isso, foi possível realizar a  $\alpha$ -alquilação enantiosseletiva de diversos aldeídos a partir de compostos  $\alpha$ -bromo-carbônicos (Esquema 22).<sup>83</sup>

A combinação entre a organocatalise enantiosseletiva e a fotocatalise vem se dando a partir de duas estratégias principais: empregando dois catalisadores em conjunto ou empregando um único catalisador. Na primeira abordagem, um catalisador fotorredox metálico ou orgânico combina-se sinergicamente com um organocatalisador quiral em seus diferentes modos de ativação genéricos, ativando substratos orgânicos a partir da remoção ou doação de elétrons (Esquema 23, parte superior). Na segunda abordagem, a capacidade de organocatalisadores quirais atingirem um estado excitado após a absorção de luz é explorada, promovendo a ativação de substratos orgânicos em reações assimétricas a partir da geração de espécies radiculares sem a necessidade de um outro catalisador (Esquema 23, parte inferior).<sup>84</sup> Esses processos de oxidação ou redução, e consequente transformação dos substratos orgânicos em espécies radiculares, podem ocorrer através de etapas de SET (do inglês, “Single Eletron

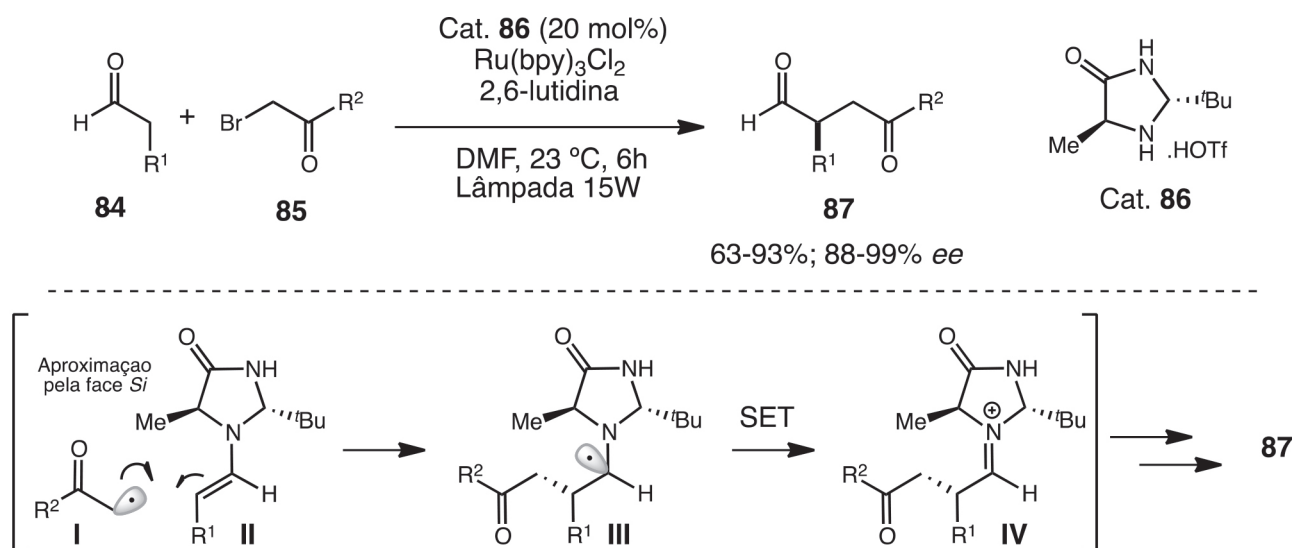
Transfer”) ou HAT (do inglês, “Hydrogen Atom Transfer”) ou seja, por etapas de transferência de um elétron ou de transferência radicalar de hidrogênio.<sup>85,86</sup>

O grupo de Melchiorre, que vem publicando excelentes trabalhos com reações fotocatalisadas sem uso de catalisadores metálicos, apresentou recentemente a  $\beta$ -alquilação de aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados **88** utilizando silanos **89**, promovida pelo organofotocatalisador derivado de prolina **90**, obtendo aldeídos  $\beta$ -alquil-arílicos **91** com excelentes rendimentos e enantiosseletividades (Esquema 24).<sup>87</sup>

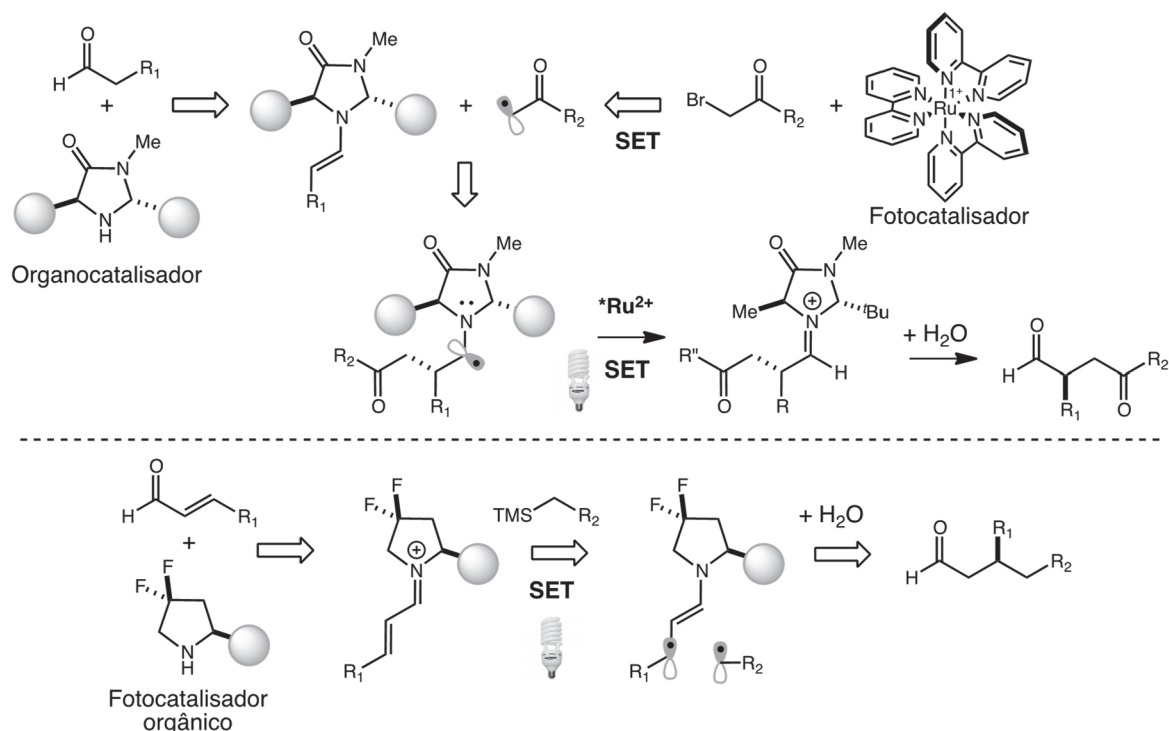
O mecanismo proposto pelos autores passa pela excitação luminosa do imínio formado entre o catalisador **90** e o aldeído **88**. Este imínio, por conta das interações estéricas com o substituinte do catalisador está orientado de forma a minimizar essas interações em sua configuração *E*. No estado excitado, este imínio é capaz de oxidar o silano, formando um radical centrado em carbono que se aproximará pela face *Re* do radical  $\beta$ -enamínil **II**, não bloqueada pelo grupo lateral do catalisador. Essa interação leva à formação da enamina **III**, que é posteriormente hidrolisada para levar ao produto e regenerar o catalisador para um novo ciclo catalítico (Esquema 24, inferior).

Diversos fotocatalisadores orgânicos vêm sendo empregados como catalisadores fotorredox. Dentre essas substâncias estão cianocenos, benzofenonas, quinonas, pirrólios, quinolínas, xantenos e tiazinas. Destacam-se os trabalhos que reportaram o uso eficiente de organocatalisadores acridínicos e derivados de carbozil dicianobenzenos, com sínteses descomplicadas e econômicas. Dentre os catalisadores metálicos, destacam-se os complexos polipiridínicos de rutênio e irídio.<sup>80</sup>

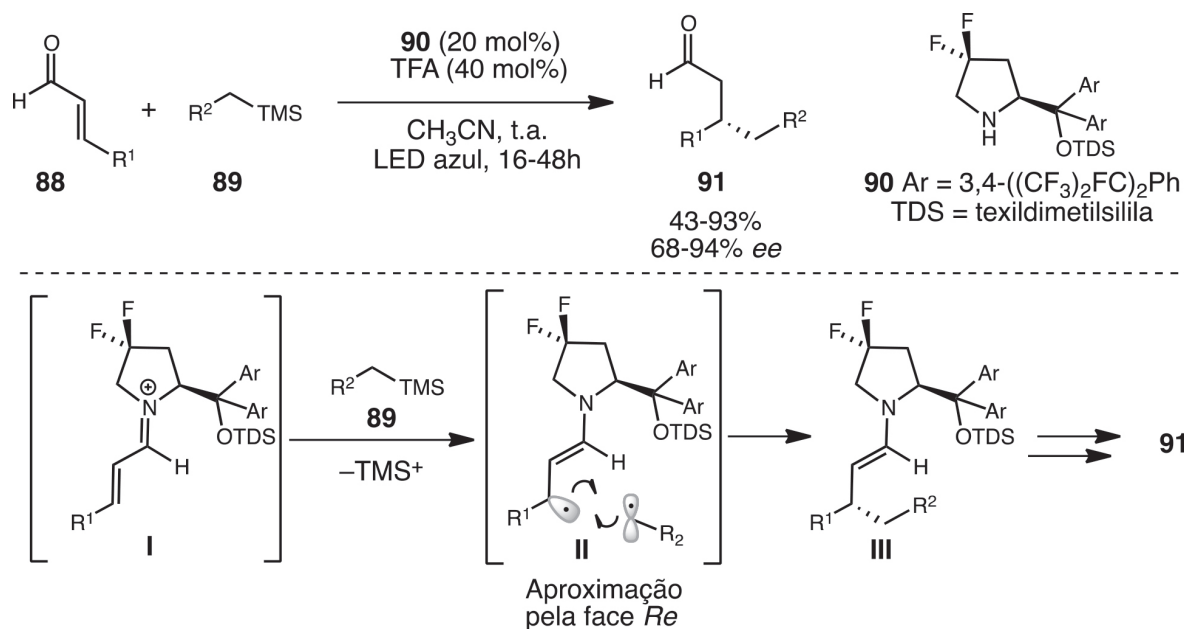
De um modo geral, a reatividade mais explorada na organocatalise fotorredox é a funcionalização de compostos carbônicos. Essas



Esquema 22. Primeira aplicação de fotocatalise em reações organocatalisadas



Esquema 23. Estratégias de combinação entre organocatálise enantiosseletiva e fotocatalise



Esquema 24.  $\beta$ -Alquilação enantiosseletiva aldeídos insaturados

estratégias comumente usam um organocatalisador para gerar uma espécie rica em elétrons que reagirá com o radical gerado pelo substrato e o catalisador fotorredox. Na Figura 6, uma série de funcionalizações de compostos carbonílicos nas posições alfa e beta promovidas por organocatálise fotorredox é apresentada.<sup>88-95</sup> Essa área permanece em constante expansão, oferecendo continuamente novas formas de gerar radicais e explorando diversos tipos de novas conexões. Grandes avanços neste sentido deverão ser feitos nos próximos anos.

### Organocatálise via carbeno

Os carbenos consistem em compostos neutros contendo um átomo de carbono divalente com seis elétrons na camada de valência, com

instabilidade inerente e alta reatividade. Em contraste com os carbenos clássicos, os carbenos *N*-heterocíclicos (NHCs) são compostos mais estáveis, devido aos efeitos  $\sigma$ -retiradores e  $\pi$ -doadores dos átomos de nitrogênio adjacentes ao carbono, que ajudam a estabilizar a estrutura do carbeno singleto. Os NHCs vêm sendo bastante explorados, com amplas aplicações tanto como ligantes de metais de transição e elementos do bloco p, quanto como organocatalisadores.<sup>96-99</sup>

As primeiras investigações do uso de NHCs como catalisadores datam de 1943, quando Ugai e colaboradores perceberam que sais tiazólicos catalisavam reações de condensação de benzoína. Em 1966, Sheehan e Hunneman apresentaram a primeira versão enantiosseletiva dessa reação, utilizando um sal tiazólico quiral como pré-catalisador, entretanto, o excesso enantiomérico foi de apenas 22%. Estes

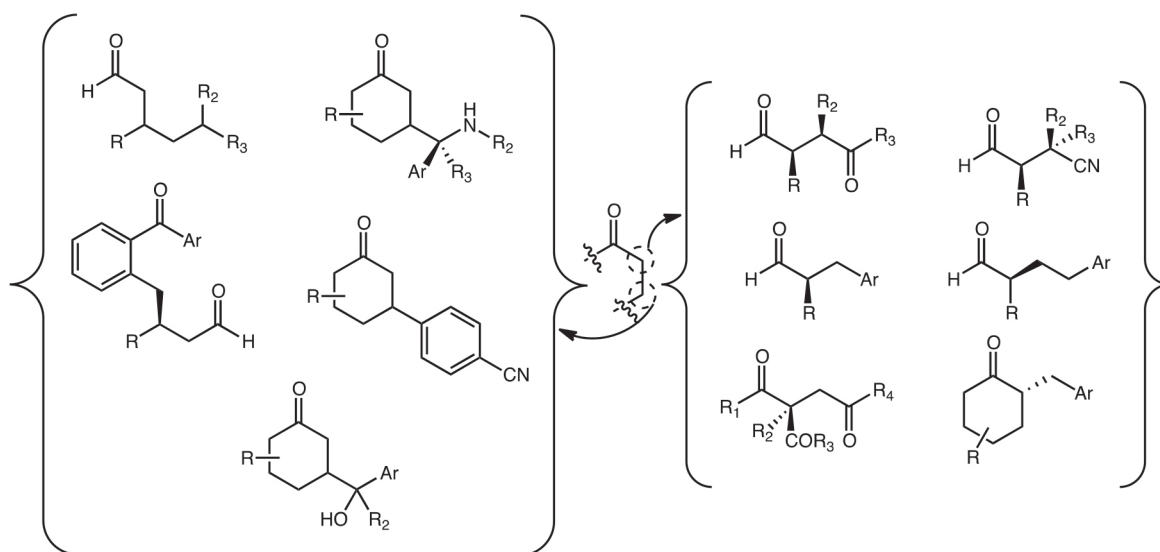


Figura 6. Funcionalizações de compostos carbonílicos através de organocatálise fotorredox

resultados inspiraram diversos estudos, sendo que somente em 1996, Enders e colaboradores apresentaram condensações de benzofina com enantiosseletividades mais altas, empregando como pré-catalisador o sal triazólico quiral **93**, que é desprotonado *in situ* para a geração do carbeno (Esquema 25).<sup>96</sup>

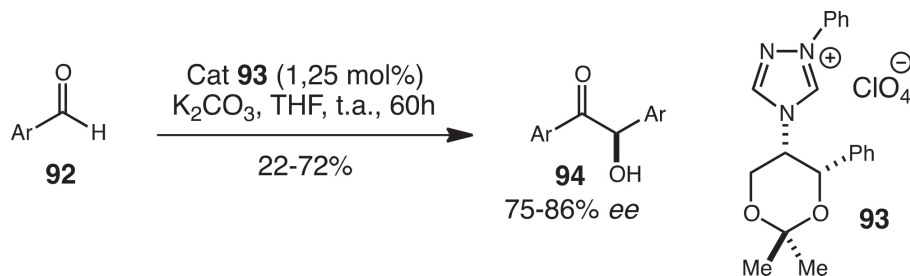
Como consequência da expansão das aplicações de NHCs nos últimos 15 anos, tanto na catálise por metais de transição, quanto na organocatálise, diferentes tipos de carbenos vêm sendo sintetizados, com destaque aos heterociclos tiazólicos, imidazólicos, imidazolinicos e triazólicos contendo grupos substituintes quirais em suas estruturas (Figura 7). Na maioria das reações, o carbeno é gerado *in situ* a partir da desprotonação do sal correspondente. Esses sais são bastante estáveis e possuem valores de  $pK_a$  na faixa de 16 a 24 (em  $H_2O$ ).<sup>97</sup>

O intermediário ativado nas diferentes reações organocatalisadas pelos NHCs resulta de um ataque nucleofílico do carbeno à aldeídos. De acordo com o mecanismo proposto por Breslow em 1958, após este ataque nucleofílico, seguido por etapas de desprotonação e reprotonação, é formado um intermediário enamínol, conhecido como intermediário de Breslow (Esquema 26).<sup>96,100</sup> Esse intermediário reage diretamente com eletrófilos, entretanto, dependendo da natureza dos substituintes do aldeído, ele também pode reagir com nucleófilos ou

participar de reações pericíclicas. Essa versatilidade vem promovendo desde reações enantiosseletivas de inversão de polaridade, conhecidas também como reações *umpolung*, tais como condensação de benzofina e reações de Stetter, até reações enantiosseletivas de cicloadição, principais exemplos nas publicações mais recentes.<sup>98,101-104</sup>

Huang e colaboradores reportaram a síntese enantiosseletiva de organossilanos, contendo dois centros estereogênicos contíguos, a partir de reações de cicloadição de Diels-Alder organocatalisadas por NHCs triazólicos entre enolatos, formados a partir da reação entre **95** e o carbeno derivado de **97**, e  $\beta$ -sililenonas com excelentes diastereo- e enantiosseletividades, usando condições brandas e com amplo escopo do substrato (Esquema 27).<sup>105</sup>

Recentemente, Glorius e colaboradores apresentaram reações enantiosseletivas de anelações [5 + 2] de vinilileno e aldeídos insaturados, através de um sistema catalítico de cooperação entre NHC e paládio, levando a lactonas insaturadas de 7 membros com altas enantiosseletividades. Nessa reação, o intermediário  $\pi$ -alil-paládio, formado a partir da descarboxilação de **99**, sofre um ataque nucleofílico do enol, formado a partir do intermediário de Breslow derivado de **100**, seguido pela ciclização enantiosseletiva e regeneração do NHC e do catalisador de paládio (Esquema 28).<sup>106</sup> No modelo proposto no Esquema 28, pode-se observar que a face *Si* do enol *Z* está



Esquema 25. Condensação de benzofina enantiosseletiva reportada por Enders et al.

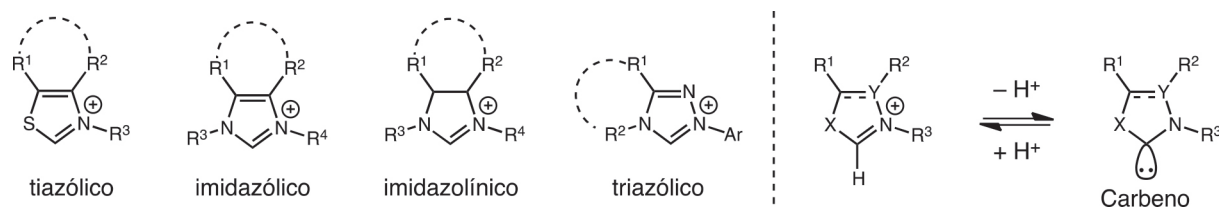
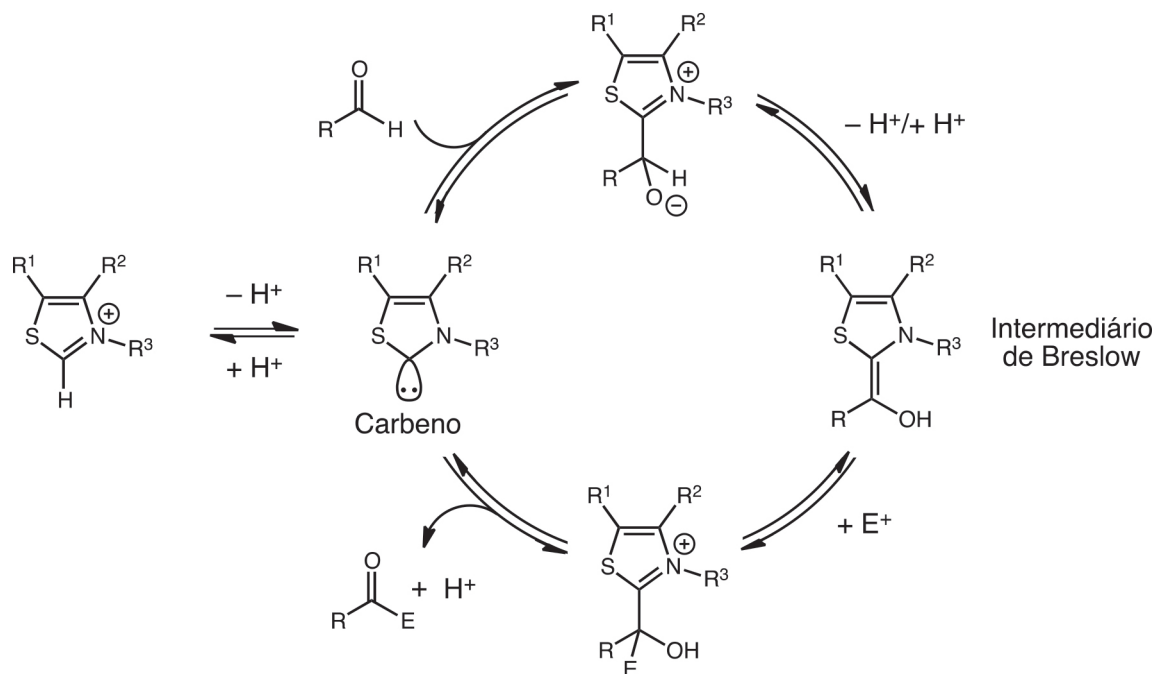
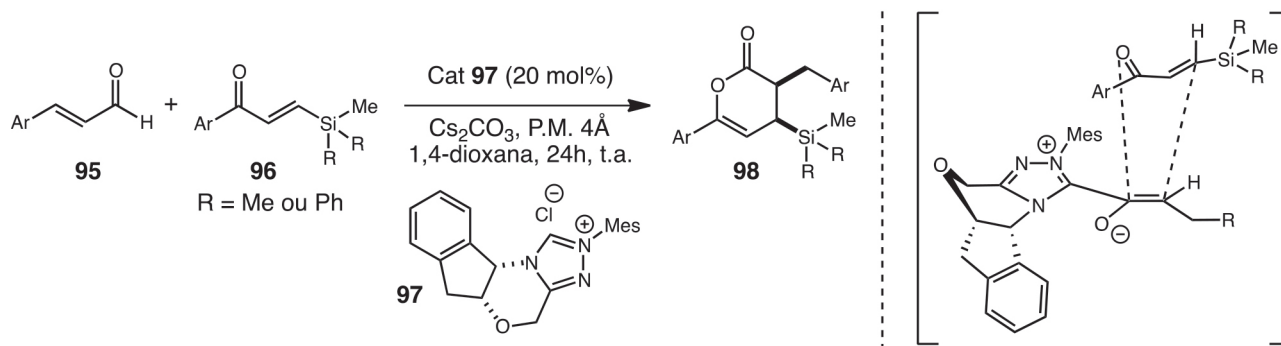


Figura 7. Principais tipos de pré-organocatalisadores NHCs



Esquema 26. Modo de ativação nas reações organocatalisadas por NHCs



Esquema 27. Síntese enantiosseletiva de organosilanos

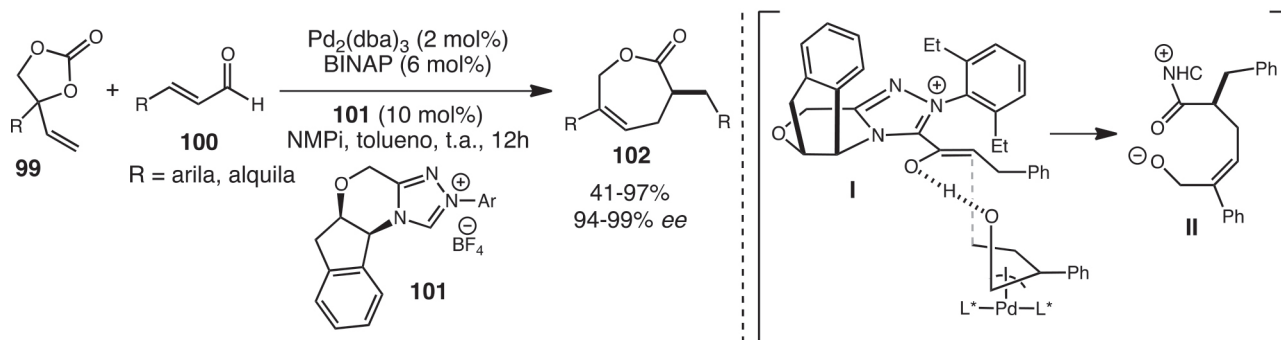
bloqueada pelos substituintes do NHC, enquanto a face inferior do intermediário  $\pi$ -alil-paládio está blindada pelos ligantes do paládio, explicando as altas enantiosseletividades da reação.

### Organocatálise via transferência de fase

A catálise por transferência de fase envolve o uso de sais de alquilamônio e fosfônio na reação entre duas substâncias em diferentes fases imiscíveis, na qual a interação do reagente nucleofílico

com o catalisador aumenta a sua solubilidade em solventes orgânicos enquanto mantém sua nucleofilicidade. No caso desse sal quaternário ser quiral e não racêmico, abre-se a possibilidade de se utilizar esse tipo de catálise em síntese assimétrica.<sup>107,108</sup>

Existem dois mecanismos que podem operar nesse tipo de catálise: o mecanismo interfacial de Makosza<sup>109-110</sup> e o mecanismo de extração de Starks.<sup>111</sup> O primeiro ocorre geralmente em meio básico e envolve a formação do nucleófilo por meio de desprotonação na interface do meio, seguida de troca-iônica com o catalisador para



Esquema 28. Reações enantiosseletivas de anelações [5 + 2]

formação de um nucleófilo lipofílico, capaz de solubilizar na fase orgânica. Para evitar a formação do produto em sua forma racêmica e garantir um bom controle da estereoquímica absoluta, o catalisador deve ser capaz de realizar a troca iônica rapidamente e bloquear efetivamente uma das faces do reagente eletrofílico pró-quiral. Esse é o tipo de mecanismo operante, por exemplo, em reações de alquilação assimétrica (Figura 8).<sup>107,108</sup>

No segundo mecanismo, o nucleófilo, usado como sólido ou como solução aquosa, é transferido para a fase orgânica por pareamento iônico quirral com o catalisador. Nesses casos, somente o reagente eletrofílico apresenta pró-quiralidade, como é o caso de adições eletrofílicas assimétricas a carbonilas e duplas ligações (Figura 9).<sup>108</sup>

O primeiro relato de alquilação enantiosseletiva utilizando catalisador de transferência de fase foi feito em 1984 por Dolling e colaboradores.<sup>112,113</sup> Neste trabalho, a alquilação da indanona **103** foi realizada na presença do sal de amônio quaternário **104**, derivado da cinchona. A eficiência e alta enantiosseletividade foram atribuídas à formação de um par iônico intermediário envolvendo ligações de hidrogênio e interações eletrostáticas e  $\pi$ -stacking, entre o catalisador **104** e o enolato formado a partir de **103**, de modo que apenas a face

da frente do ânion fica exposta ao agente alquilante (Esquema 29).

Os principais catalisadores utilizados em transferência de fase são sais quaternários de nitrogênio e fósforo quirais associados a um contra-íon. Catalisadores derivados de alcaloides cinchona já haviam sido utilizados em catálise assimétrica com sucesso em reações de dihidroxilação<sup>114</sup> quando estes foram derivatizados por alquilação em *N*(1) e empregados pela primeira vez na metilação da fenilindanona **103** (Esquema 29).<sup>112,113</sup> Desde então, diversas gerações de catalisadores foram desenvolvidos (Figura 10) e empregados em reações aldólicas, de alquilação, de epoxidação e Mannich.<sup>115</sup>

O uso de sais de fosfônio como catalisadores quirais de transferência de fase foi relatado pela primeira vez por Shioiri e colaboradores em 1997 na reação aldólica assimétrica entre éteres enólicos de silício e aldeídos.<sup>116</sup> Pouco se avançou nesse campo na década que se seguiu, porém, diversos estudos de *design* de novos catalisadores e suas aplicações foram publicados nos últimos dez anos.<sup>86</sup> Essa classe de catalisadores é subdividida em três subclasses, dependendo da sua estrutura básica: os sais de *p*-espirotetraamino fosfônio, os derivados de 1,1'-bisnaftila e os derivados de aminoácidos (Figura 11). Diversos tipos de transformações já foram realizados com sucesso empregando essas classes de sais de fosfônio, dentre eles: aminações, adições

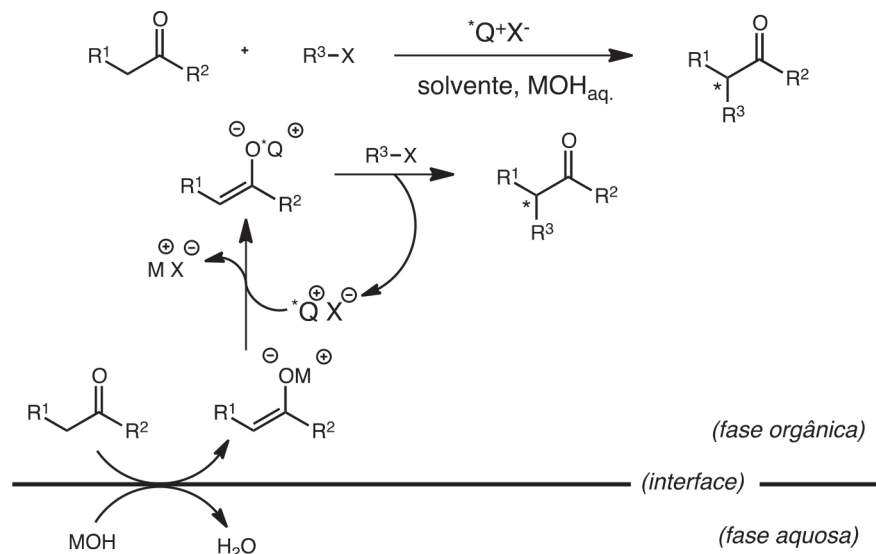


Figura 8. Mecanismo geral interfacial de Makosza ( $^*Q^+$  = catalisador quirral)

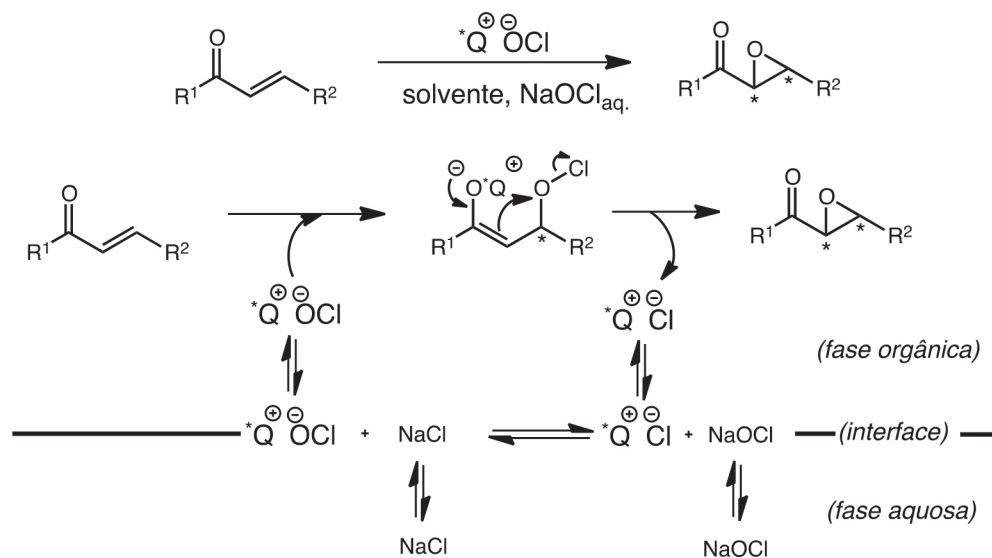
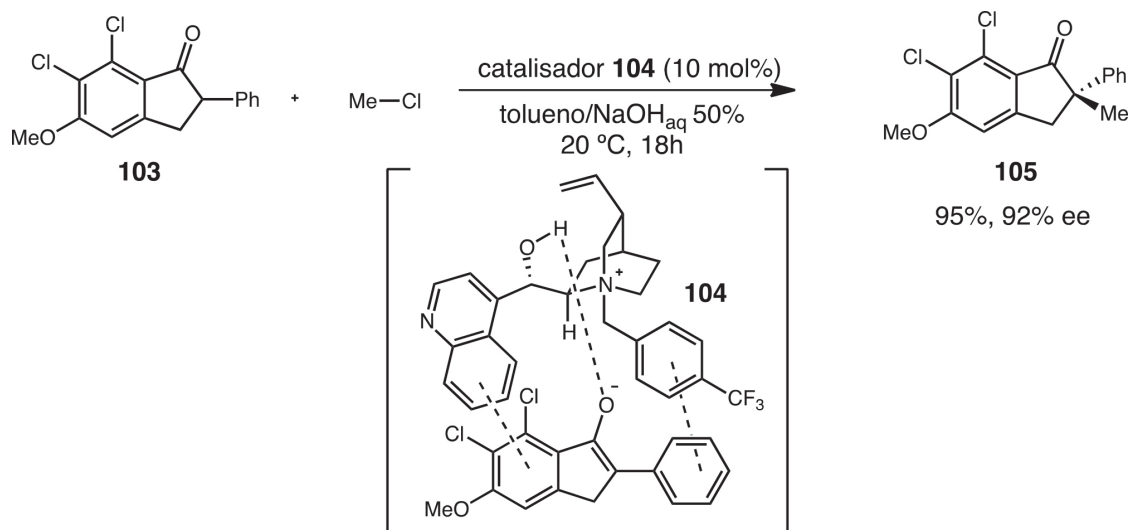


Figura 9. Mecanismo geral de extração de Starks ( $^*Q^+$  = catalisador quirral)





Esquema 29. Alquilação assimétrica da indanona **103**

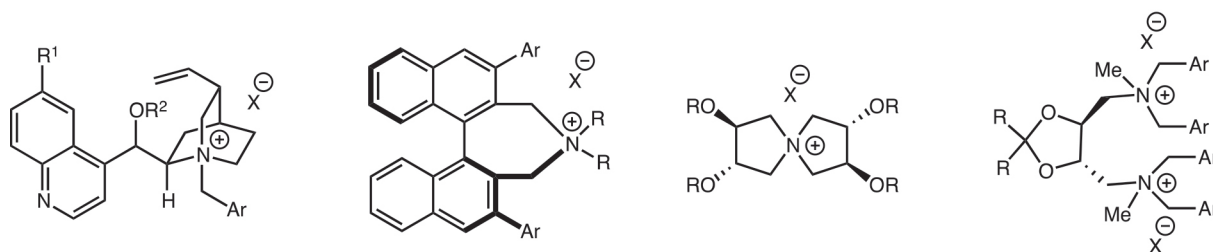


Figura 10. Estrutura geral dos sais de amônio utilizados como catalisadores

conjugadas, reações de Mannich, fluoração, reação de Aza-Henry e dessimetizações.<sup>117</sup>

Recentemente, Cai e colaboradores relataram a síntese assimétrica de atropisômeros não-bisarfílicos **108** por meio de substituição nucleofílica aromática intramolecular do precursor **106** na presença do sal de cinchônio **107** (Esquema 30).<sup>118</sup> Dois integrantes da classe dos diariléter heptanóides, (-)-Pterocarina e (-)-Galeon, foram sintetizados, demonstrando a importância da catálise por transferência de fase na síntese de produtos naturais.

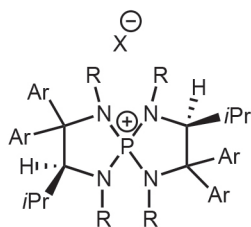
## ORGANOCASCATAS

Por meio de estratégias de síntese orgânica tradicionais, produtos com altíssima complexidade vêm sendo obtidos a custo de diversas etapas, na chamada estratégia “stop and go”, que acaba implicando em perdas de eficiência e aumento de custos nas etapas intermediárias de isolamento e purificação. Uma síntese de muitas etapas torna-se, dessa forma, desfavorável para escalonamento industrial, por exemplo. Utilizar reações em cascata<sup>119</sup> é uma estratégia sintética, que visa poupar etapas de isolamento e purificação ao

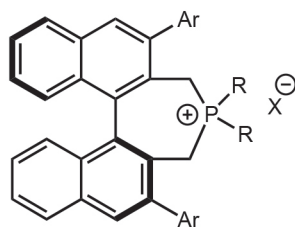
projetar diversas reações que ocorram em etapas sequenciais dentro de um único ambiente reacional (“one-pot”). Essas reações podem se processar com dois ou mais componentes (multicomponente) ou de forma sequencial.<sup>120</sup> Essa estratégia é inspirada em processos biossintéticos que, via de regra, não possuem etapas de isolamento e purificação. Para isso, os mecanismos biológicos apoiam-se na especificidade e seletividade das enzimas, que levam os substratos simples a produtos complexos com altíssima eficiência e estereoseletividade. Com o advento da organocatálise e seus modos de ativação genéricos, diversas organocascatas, reações em cascata cujas etapas são organocatalisadas, foram pensadas baseando-se na ortogonalidade dos modos de ativação dos diversos substratos presentes.<sup>121,122</sup>

Uma revisão minuciosa sobre o desenvolvimento das organocascatas está fora do escopo desta publicação, dada a complexidade do assunto, o grande número de trabalhos publicados e a diversidade das estratégias sintéticas empregadas, mas diversas revisões recentes dedicadas exclusivamente a este tema podem ser encontradas, desde as mais genéricas<sup>120-124</sup> até as mais específicas<sup>125-127</sup> sobre algum tipo particular de cascata.

*p*-espirotetraamino fosfônio



derivados de 1,1'-bisnaftila



derivados de aminoácidos

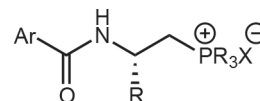
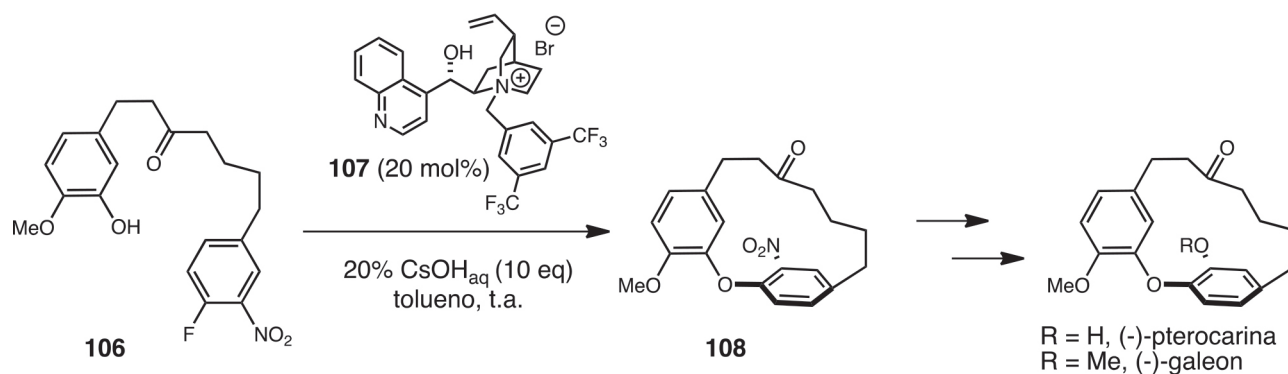


Figura 11. Estrutura geral das classes de sais de fosfônio utilizados como catalisadores



Esquema 30. Catálise por transferência de fase na síntese de produtos naturais

Uma recente publicação na área mostra a síntese enantiosseletiva de espiro-tiazol-4-onas **113** e **114** através de uma reação multicomponente, cujo mecanismo proposto pelos autores passa por três etapas em cascata (adição de Michael – adição de Michael – adição de Henry), organocatalisadas pelo derivado de esquaramida **112**, promovendo sequenciais ativações por ligação de hidrogênio.<sup>128</sup> Os autores reportam tiazolonas ariladas com boa variabilidade estrutural, com rendimentos de 54% a 94% (apenas dois casos isolados obtiveram misturas complexas, com rendimentos de 28% para apenas um dos diastereoisômeros esperado), razões diastereoisoméricas de 1,8:1 até 4,6:1 e excessos enantioméricos excelentes, a maioria entre 93-99% (Esquema 31).

Podese perceber, através deste exemplo, como as cascatas permitem, em uma única reação de várias etapas, elevar o nível de complexidade estrutural de forma surpreendente. O rendimento global elevado também seria difícil de ser obtido através de etapas isoladas na síntese tradicional. Destacamos a versatilidade dos organocatalisadores e seus modos genéricos de ativação como instrumentos poderosos neste tipo de reatividade, essencial para os químicos que pensam em sínteses totais de produtos naturais e/ou de interesse farmacêutico.

### REAÇÕES ORGANOCATALISADAS SOB CONDIÇÕES DE FLUXO CONTÍNUO

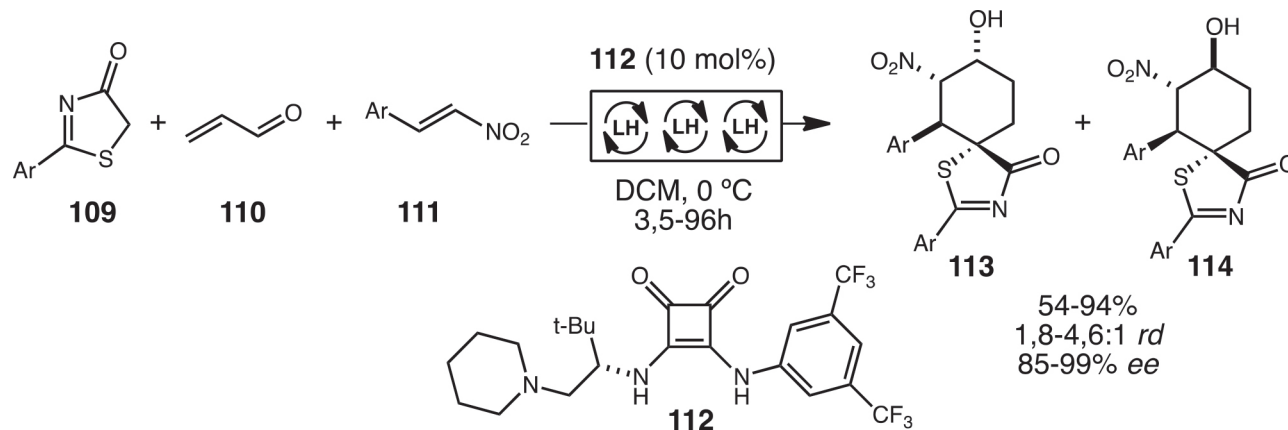
Uma reconhecida desvantagem da organocatálise em comparação à catálise metálica é a alta carga de catalisador necessária, em geral cerca de 20 mol%. Para contornar essas dificuldades, muitos trabalhos foram publicados no sentido de imobilizar organocatalisadores em matrizes sólidas, a fim de, com uso desta catálise heterogênea, possibilitar o fácil reuso do organocatalisador. Essa estratégia abre

também possibilidades mais vantajosas para o contato entre a organocatálise e a química de fluxo contínuo.

A química de fluxo vem ganhando cada vez mais espaço entre os químicos sintéticos. Seu uso permite o escalonamento de reações para obtenção de quantidades bem maiores de produto; menores riscos ao lidar com produtos potencialmente perigosos, uma vez que, pontualmente, as quantidades que estão postas a reagir são pequenas; reduz o uso de solventes e evita gastos com purificação de intermediários, já que o sistema permite a compartimentalização de diferentes etapas em sequência, em reatores diferentes, com condições diferentes, dentre outros benefícios. É possível, ainda, ampliar o processo de fluxo, através de estações específicas, para que não apenas reações possam ser feitas em fluxo, mas também outras etapas do processo, como purificação, secagem, etc.

Os catalisadores usados para reações em fluxo podem ser homogêneos, sendo injetados como os reagentes para o fluxo, ou podem estar presentes de forma heterogênea, frequentemente dentro de uma coluna através da qual a mistura de reagentes será percolada, sendo esta última a abordagem mais comum. Nesse segundo sistema, uma quantidade muito maior de catalisador está presente em relação à quantidade de substrato, pontualmente, melhorando a eficiência da catálise em questão, dependendo do tempo de residência, ou seja, o tempo em que reagentes e catalisador ficarão em contato. Além disso, evita-se que catalisador e produtos fiquem em contato muito tempo, diminuindo as chances de inibição ou inativação do catalisador por reações colaterais com o produto de interesse.

Um grande número de publicações vem sendo feito na área, destacadas em excelentes revisões sobre o assunto.<sup>129,130</sup> A maior parte das publicações versa sobre a catálise heterogênea, através do desenvolvimento de organocatalisadores suportados em matrizes sólidas. As principais matrizes utilizadas são matrizes de sílica ou



Esquema 31. Formação de tiazolonas aril-substituídas através de reação tricomponente em organocascata de três etapas

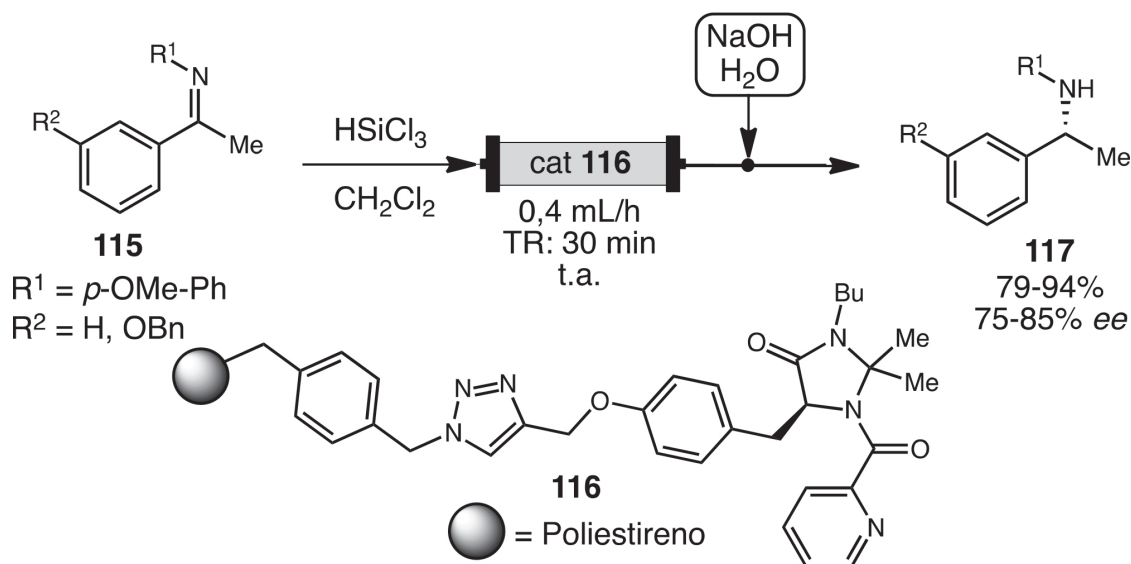
de poliestireno monolíticos, ou seja, de estrutura porosa, altamente permeável e com grande área de superfície para reatividade, unidas ao catalisador através de um espaçador ou conector.

Recentemente, o grupo de Benaglia e Puglisi reportou a redução enantiosseletiva de iminas **115** a aminas secundárias protegidas com *p*-metóxi-fenila **117**, em condições de fluxo e em batelada, usando triclorsilano e organocatalisada por *N*-picolilimidazolidinonas **116**. Esse catalisador foi suportado em sílica e em matriz polimérica, na forma de um copolímero de estireno feito a partir de iniciação radicalar por AIBN, usando divinilbenzeno como *cross-linker* e uma mistura de tolueno e 1-dodecanol como solventes porogênicos. Condições otimizadas mostram que a matriz monolítica polimérica sintetizada obteve um desempenho superior às matrizes de sílica, sendo utilizadas para a redução de diversas iminas em condições de batelada. Duas iminas diferentes foram reduzidas em condições de fluxo contínuo por mais de 6 horas com excelentes rendimentos de 79-94% e bons excessos enantioméricos, começando com cerca de 85% nas primeiras duas horas, caindo para cerca de 75% após 6 horas de operação contínua para as duas iminas testadas. Através deste

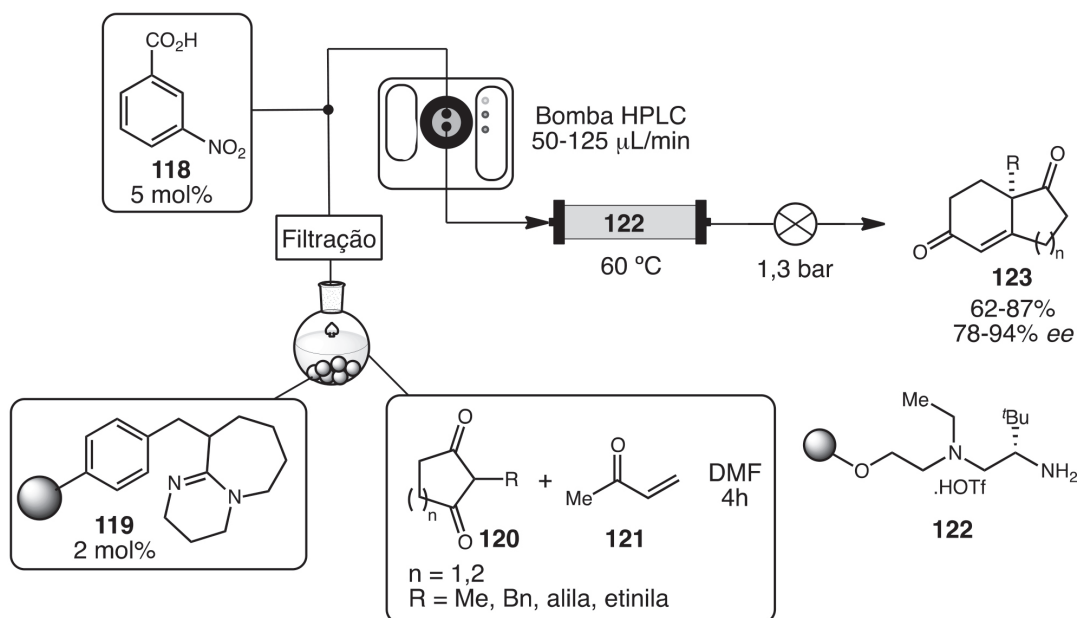
método, obteve-se um precursor avançado na síntese de rivastigmina, um fármaco utilizado no tratamento do Alzheimer (Esquema 32).<sup>131</sup>

O grupo de Pericàs e colaboradores reportou a síntese de uma diamina vicinal ancorada em poliestireno **122** capaz de catalisar a reação de anelação de Robinson enantiosseletiva para síntese de uma série de cetonas bicíclicas similares às de Hajos-Parrish e Wieland-Miescher, estruturas importantes na síntese de sesquiterpenoides, diterpenoides e esteroides. Em condições otimizadas, a ciclização foi realizada com rendimentos de 62-87% e excessos enantioméricos de 78-94%, após a prévia formação do aduto de Michael a partir da mistura dos reagentes a uma resina comercial contendo DBU (Esquema 33).<sup>132</sup>

Na catálise homogênea, um tipo de reação que apresenta grande vantagem no uso em fluxo contínuo é a fotocatalise, uma vez que, pelas dimensões dos reatores, que aumentam muito a superfície de contato, há uma melhor distribuição e aproveitamento da intensidade luminosa, diminuindo o tempo reacional, melhorando a seletividade e o controle das condições da reação como temperatura. Uma revisão, publicada em 2014, mostrou o grande e rápido desenvolvimento desta área da catálise com o uso de condições em fluxo contínuo.<sup>133</sup>



Esquema 32. Redução de iminas em condição de fluxo contínuo organocatalisada com picolilimidazolidinonas imobilizadas em poliestireno



Esquema 33. Anelação de Robinson catalisada por **122** em condições de fluxo contínuo

Em 2016, Reiser e colaboradores<sup>134</sup> descreveram a síntese de um complexo de irídio Ir(ppy)<sub>2</sub>(PIB-ppy), ancorado a um polímero de poliisobutileno. Graças a um sistema de solventes termomórfico entre heptano e acetonitrila, os autores fizeram com que, nas condições reacionais, a reação fosse homogênea, e, após irradiação, em temperatura diferente, o sistema voltasse a sua forma bifásica, possibilitando uma fácil separação entre o catalisador de irídio (na fase de heptano, pronto para ser reciclado) e os produtos, na fase de acetonitrila. Esse sistema foi capaz de promover diversas reações, como ciclizações, deiodações e isomerização de duplas.

## CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Em quase duas décadas, a utilização de um número razoável de moléculas orgânicas quirais como catalisadores em transformações orgânicas expandiu-se intensamente com o desenvolvimento de diversos modos de ativação dos catalisadores e suas aplicações em vários tipos de reações. A versatilidade em ativar diferentes espécies reacionais, sendo elas nucleófilos, eletrófilos ou até mesmo espécies radicalares, cria excelentes oportunidades para novas aplicações.

Novos modos de ativação que possibilitem novas reatividades, o uso dos diferentes modos de ativação em novos tipos de reações e o *design* de novos catalisadores são sem dúvidas aspectos que ainda podem ser explorados. Entretanto, a organocatálise fotorredox, as organocascatas, a organocatálise na química de fluxo contínuo e suas combinações merecem especial atenção nos próximos anos.

A fotocatalise aumentou o alcance da organocatálise e da síntese orgânica como um todo, revolucionando o modo de se pensar desconexões em análises retró sintéticas. Grandes progressos ainda devem ser feitos, uma vez que inovações são reportadas com frequência, levando a novas formas de gerar radicais e a reatividades não convencionais.

As cascatas aumentam a eficiência das sínteses e permitem que estruturas complexas sejam obtidas rapidamente, diminuindo os custos com grupos de proteção e isolamento dos intermediários sintéticos. O emprego da organocatálise em reações em cascata é bastante propício devido aos modos de ativação distintos e à facilidade de serem combinados, à tolerância dos organocatalisadores a diversos grupos funcionais e suas habilidades em promoverem ativações em condições reacionais brandas, além da capacidade de se empregar o mesmo organocatalisador em ativações distintas. Este campo vem atraindo muita atenção e novas combinações ainda devem ser exploradas.

A química de fluxo contínuo, por sua vez, vem se desenvolvendo dentro da catálise assimétrica. A possibilidade de unir organocatalisadores imobilizados com técnicas de fluxo leva a processos sustentáveis, aumentando o tempo de vida desses catalisadores e eliminando uma das principais limitações da área. O grande desafio neste campo é integrar diversos processos, promovendo cascatas em fluxo, e também a expansão da organocatálise fotorredox sob condições de fluxo contínuo.

Frente ao exposto, não há dúvidas que a organocatálise continuará evoluindo nos próximos anos, trazendo diversas inovações para a catálise assimétrica.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq, à CAPES, à FAPERJ e à UFRJ pelo suporte financeiro.

## REFERÊNCIAS

- Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- Dalko, P. I.; Moisan, L.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.
- Amarante, G. W.; Coelho, F.; *Quim. Nova* **2009**, *32*, 469.
- Aleman, J.; Cabrera, S.; *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774.
- Qin, Y.; Zhu, L.; Luo, S.; *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9433.
- MacMillan, D. W. C.; *Nature* **2008**, *455*, 304.
- Hajos, Z. G.; Parrish, D. R.; *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
- Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496.
- List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.
- Bertuzzi, G.; Sinisi, A.; Pecorari, D.; Caruana, L.; Mazzanti, A.; Bernardi, L.; Fochi, M.; *Org. Lett.* **2017**, *19*, 834.
- Jiang, K.; Jia, Z.-J.; Yin, X.; Wu, L.; Chen, Y.-C.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2766.
- Ren, W.; Wang, X.-Y.; Li, J.-J.; Tian, M.; Liu, J.; Ouyang, L.; Wang, J.-H.; *RSC Adv.* **2017**, *7*, 1863.
- Fjelbye, K.; Marigo, M.; Clausen, R. P.; Juhl, K.; *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1170.
- Fjelbye, K.; Marigo, M.; Clausen, R. P.; Juhl, K.; *Synlett* **2017**, *13*, 425.
- Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- Lelais, G.; MacMillan, D. W. C.; *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79.
- Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172.
- Jen, W. S.; Wiener, J. J. M.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874.
- Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370.
- Franzén, J.; Marigo, M.; Fielenbach, D.; Wabnitz, T. C.; Jørgensen, K. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296.
- Donslund, B. S.; Johansen, T. K.; Poulsen, P. H.; Halskov, K. S.; Jørgensen, K. A.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, 13860.
- Dell'Amico, L.; Albrecht, L.; Naicker, T.; Poulsen, P. H.; Jørgensen, K. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8063.
- Chen, W.; Du, W.; Yue, L.; Li, R.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C.; *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 816.
- Xie, J.-W.; Chen, W.; Li, R.; Zeng, M.; Du, W.; Yue, L.; Chen, Y.-C.; Wu, Y.; Zhu, J.; Deng, J.-G.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 389.
- Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Pesciaoli, F.; Sambri, L.; Melchiorre, P.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1403.
- Carlone, A.; Bartoli, G.; Bosco, M.; Pesciaoli, F.; Ricci, P.; Sambri, L.; Melchiorre, P.; *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 5492.
- Lu, X.; Deng, L.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 7710.
- Ricci, P.; Carlone, A.; Bartoli, G.; Bosco, M.; Sambri, L.; Melchiorre, P.; *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 49.
- Liu, C.; Lu, Y.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2278.
- Melchiorre, P.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 9748.
- Dell'Amico, L.; Fernández-Alvarez, V. M.; Maseras, F.; Melchiorre, P.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2017**, *56*, 3304.
- Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.
- Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.
- Corey, E. J.; Grogan, M. J.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157.
- Vachal, P.; Jacobsen, E. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012.
- Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M.; *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047.
- Huang, Y.; Unni, A. K.; Thadani, A. N.; Rawal, V. H.; *Nature* **2003**, *424*, 146.
- Walvoord, R. R.; Huynh, P. N. H.; Kozlowski, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16055.
- Mueller, S.; Webber, M. J.; List, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18534.

42. Cassani, C.; Martin-Rapun, R.; Arceo, E.; Bravo, F.; Melchiorre, P.; *Nat. Protoc.* **2013**, *8*, 325.
43. Wu, B.; Gao, X.; Yan, Z.; Chen, M.-W.; Zhou, Y.-G.; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6134.
44. Dell'Amico, L.; Vega-Penalosa, A.; Cuadros, S.; Melchiorre, P.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 3313.
45. Ávila, E. P.; Amarante, G. W.; *ChemCatChem* **2012**, *4*, 1713.
46. Mahlau, M.; List, B.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 518.
47. Phipps, R. J.; Hamilton, G. L.; Toste, F. D.; *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 603.
48. Takahiko, A.; Junji, I.; Koji, Y.; Kohei, F.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 1566.
49. Uraguchi, D.; Terada, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356.
50. Mayer, S.; List, B.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 4193.
51. Martin, N. J. A.; List, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368.
52. Xingwang, W.; Benjamin, L.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 1119.
53. Hamilton, G. L.; Kanai, T.; Toste, F. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14984.
54. Hennecke, U.; Müller, C. H.; Fröhlich, R.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 860.
55. Pilar, G. G.; Frank, L.; Patricia, G. G.; Constantinos, R.; Benjamin, L.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2009**, *121*, 4427.
56. Rueping, M.; Uria, U.; Lin, M.-Y.; Atodiresci, I.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3732.
57. Seok, L. G.; Gil, N.; Jisook, P.; Y.-K., C. D.; *Chem. - Eur. J.* **2017**, *23*, 16189.
58. Raheem, I. T.; Thiara, P. S.; Peterson, E. A.; Jacobsen, E. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13404.
59. Zhang, Z.; Schreiner, P. R.; *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187.
60. Chandra, P. S.; Jian, Z.; Benjamin, L.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 612.
61. Chang, M.; Nisha, M.; X., S. D.; Daniel, S.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 14084.
62. Reisman, S. E.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7198.
63. De, C. K.; Seidel, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14538.
64. Mittal, N.; Sun, D. X.; Seidel, D.; *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3084.
65. Brown, A. R.; Kuo, W.-H.; Jacobsen, E. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9286.
66. Banik, S. M.; Levina, A.; Hyde, A. M.; Jacobsen, E. N.; *Science* **2017**, *358*, 761.
67. Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.-B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C.; *Science* **2007**, *316*, 582.
68. Devery, I. I. J. J.; Conrad, J. C.; MacMillan, D. W. C.; Flowers, I. I. R. A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6106.
69. Beel, R.; Kobialka, S.; Schmidt, M. L.; Engeser, M.; *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3293.
70. Sibi, M. P.; Hasegawa, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4124.
71. Van Humbeck, J. F.; Simonovich, S. P.; Knowles, R. R.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10012.
72. MacMillan, D. W. C.; Beeson, T. D. *Em SOMO and Radical Chemistry in Organocatalysis*, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2012; p. 271.
73. Meciarova, M.; Tisovsky, P.; Sebesta, R.; *New J. Chem.* **2016**, *40*, 4855.
74. Jui, N. T.; Lee, E. C. Y.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10015.
75. Jui, N. T.; Garber, J. A. O.; Finelli, F. G.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11400.
76. Yang, M.; Yang, X.; Sun, H.; Li, A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 2851.
77. Conrad, J. C.; Kong, J.; Laforteza, B. N.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11640.
78. de Almeida, A. M.; de Almeida, M. V.; Amarante, G. W.; *Quim. Nova* **2015**, *38*, 1080.
79. Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C.; *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898.
80. Romero, N. A.; Nicewicz, D. A.; *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075.
81. Huo, H.; Meggers, E.; *Chimia* **2016**, *70*, 186.
82. Twilton, J.; Le, C.; Zhang, P.; Shaw, M. H.; Evans, R. W.; MacMillan, D. W. C.; *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0052.
83. Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C.; *Science* **2008**, *322*, 77.
84. Silvi, M.; Melchiorre, P.; *Nature* **2018**, *554*, 41.
85. Capaldo, L.; Ravelli, D.; *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 2056.
86. Ajjij, G.; Akil, A.; Deresh, R.; *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3676.
87. Silvi, M.; Verrier, C.; Rey, Y. P.; Buzzetti, L.; Melchiorre, P.; *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 868.
88. Welin, E. R.; Warkentin, A. A.; Conrad, J. C.; MacMillan, D. W. C.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, 9668.
89. Capacci, A. G.; Malinowski, J. T.; McAlpine, N. J.; Kuhne, J.; MacMillan, D. W. C.; *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 1073.
90. Zhu, Y.; Zhang, L.; Luo, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14642.
91. Arceo, E.; Bahamonde, A.; Bergonzini, G.; Melchiorre, P.; *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2438.
92. Pirnot, M. T.; Rankic, D. A.; Martin, D. B. C.; MacMillan, D. W. C.; *Science* **2013**, *339*, 1593.
93. Petronijević, F. R.; Nappi, M.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18323.
94. Terrett, J. A.; Clift, M. D.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6858.
95. Jeffrey, J. L.; Petronijević, F. R.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8404.
96. Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606.
97. Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F.; *Nature* **2014**, *510*, 485.
98. Flanigan, D. M.; Romanov-Michailidis, F.; White, N. A.; Rovis, T.; *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307.
99. Pastre, J. C.; Correia, C. R. D.; *Quim. Nova* **2008**, *31*, 872.
100. Gehrke, S.; Holloczki, O.; Gehrke, S.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2017**, *56*, 16395.
101. Wang, Y.; Wu, B.; Zhang, H.; Wei, D.; Tang, M.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 19933.
102. Haghshenas, P.; Langdon, S. M.; Gravel, M.; *Synlett* **2017**, *28*, 542.
103. Li, J.-L.; Fu, L.; Wu, J.; Yang, K.-C.; Li, Q.-Z.; Gou, X.-J.; Peng, C.; Han, B.; Shen, X.-D.; *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6875.
104. Wu, X.; Zhang, Y.; Wang, Y.; Ke, J.; Jeret, M.; Reddi, R. N.; Chi, Y. R.; Yang, S.; Song, B.-A.; Chi, Y. R.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2017**, *56*, 2942.
105. Zhang, Y.; Huang, J.; Guo, Y.; Li, L.; Fu, Z.; Huang, W.; Huang, W.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2018**, *57*, 4594.
106. Singha, S.; Patra, T.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3551.
107. Seiji, S.; Keiji, M.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 4312.
108. Takashi, O.; Keiji, M.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 4222.
109. Makosza, M.; *Pure Appl. Chem.* **1975**, *43*, 439.
110. Yang, H.-M.; Wu, H.-S.; *Catal. Rev.* **2003**, *45*, 463.
111. Starks, C. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 195.
112. Dolling, U. H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446.
113. Hughes, D. L.; Dolling, U. H.; Ryan, K. M.; Schoenewaldt, E. F.; Grabowski, E. J. J.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4745.
114. Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B.; *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.
115. Jew, S.-S.; Park, H.-G.; *Chem. Commun.* **2009**, 7090.
116. Shioiri, T.; Ando, A.; Masui, M.; Miura, T.; Tatematsu, T.; Bohsako, A.; Higashiyama, M.; Asakura, C.; *Em Phase-Transfer Catalysis*, American Chemical Society: Washington, DC, 1997, vol. 659, p. 136.
117. Liu, S.; Kumatabara, Y.; Shirakawa, S.; *Green Chem.* **2016**, *18*, 331.

118. Ding, Q.; Wang, Q.; He, H.; Cai, Q.; *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1804.
119. Fogg, D. E.; dos Santos, E. N.; *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365.
120. Rivera, D. G.; Paixão, M. W.; In *Stereochemistry and Global Connectivity: The Legacy of Ernest L. Eliel, Volume 2*, American Chemical Society: Washington, DC, 2017, vol. 1258, p. 49.
121. Westermann, B.; Avaz, M.; van Berkel, S. S.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 846.
122. Sohtome, Y.; Nagasawa, K.; *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1681.
123. Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D.; *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167.
124. Pellissier, H. Em *Domino Reactions*; Tietze, L. F., ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2013.
125. Sreekumar, V.; Daniel, R.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2016**, *55*, 13934.
126. André, G.; Dieter, E.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 314.
127. Nayak, S.; Panda, P.; Bhakta, S.; Mishra, S. K.; Mohapatra, S.; *RSC Adv.* **2016**, *6*, 96154.
128. Yuanyuan, X.; Rongrong, J.; Youming, W.; Zhenghong, Z.; *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1961.
129. Finelli, F. G.; Miranda, L. S. M.; de Souza, R. O. M. A.; *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3708.
130. Rodríguez-Escrich, C.; Pericàs, M. A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 1173.
131. Porta, R.; Benaglia, M.; Annunziata, R.; Puglisi, A.; Celentano, G.; *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2375.
132. Cañellas, S.; Ayats, C.; Henseler, A. H.; Pericàs, M. A.; *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1383.
133. Garlets, Z. J.; Nguyen, J. D.; Stephenson, C. R. J.; *Isr. J. Chem.* **2014**, *54*, 351.
134. Rackl, D.; Kreitmeier, P.; Reiser, O.; *Green Chem.* **2016**, *18*, 214.