



Universidade de São Paulo
Brasil



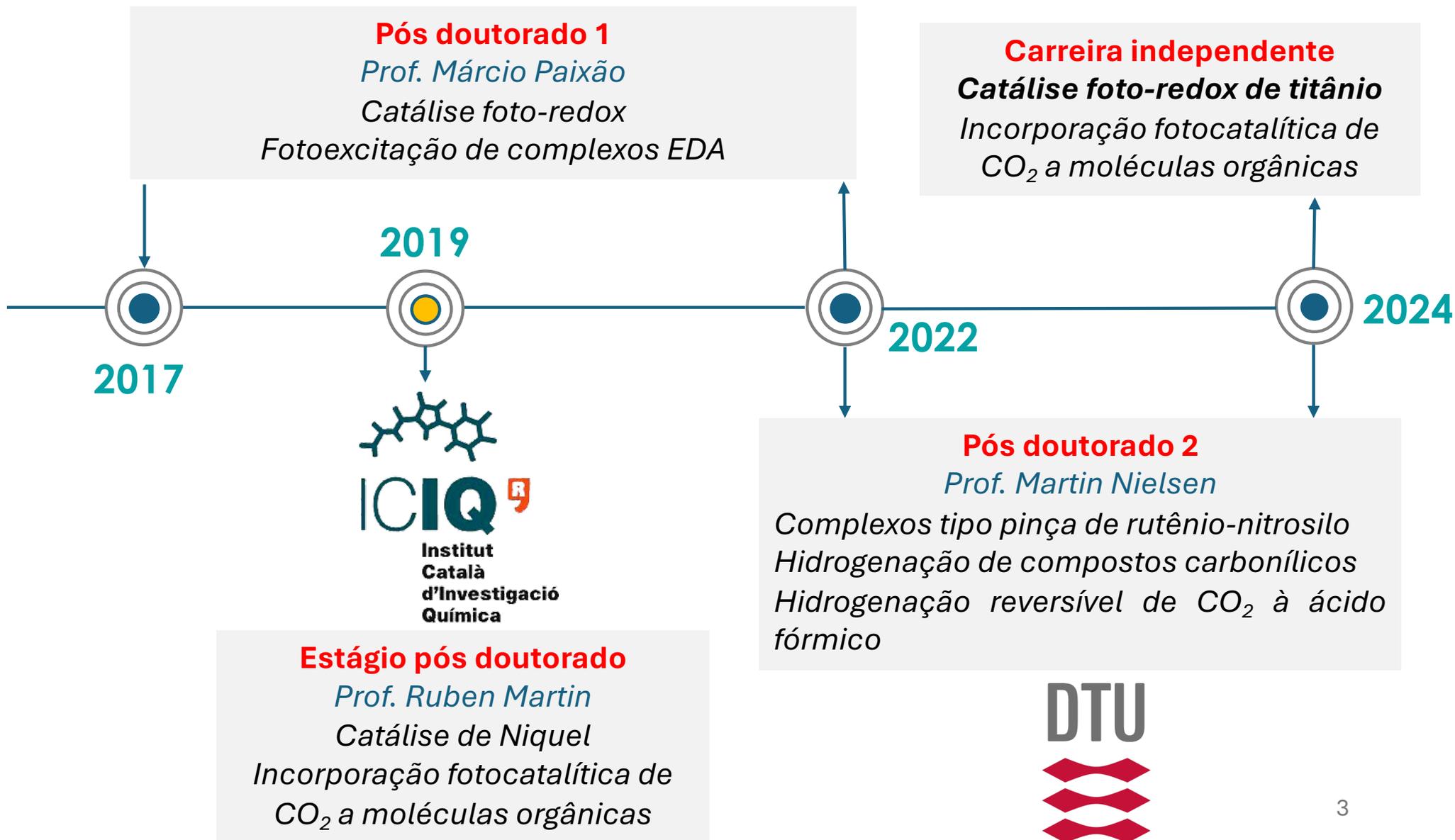
Prof. Dr. José Tiago Menezes Correia

Síntese e funcionalização de heterocícl^{os} empregando organocatálise e fotocátal^{ise}: minha trajetória até o IQ-USP e os novos desafios a serem explorados

Novembro 2024

Por onde andei...





Os primeiros passos

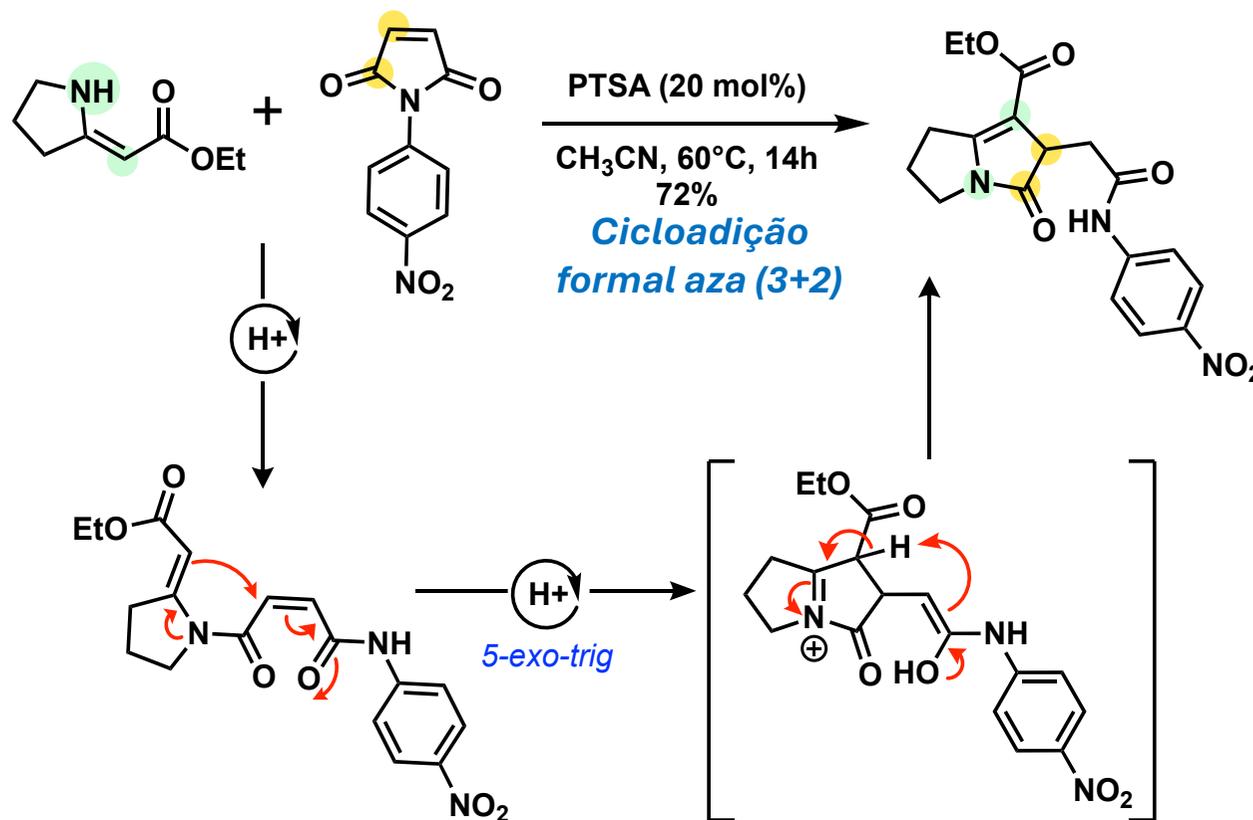


Bacharelado em Química
Universidade Federal da Bahia
2005-2010



Prof. Silvio Cunha

Estudo de reatividade de Enaminonas frente a *N*-arilmaleimidias



Tetrahedron **2014**, 69, 826-832

Aprendizados importantes dessa fase:

Acompanhar a literatura diariamente

Discutir aspectos mecanísticos sempre que possível

Organocatálise

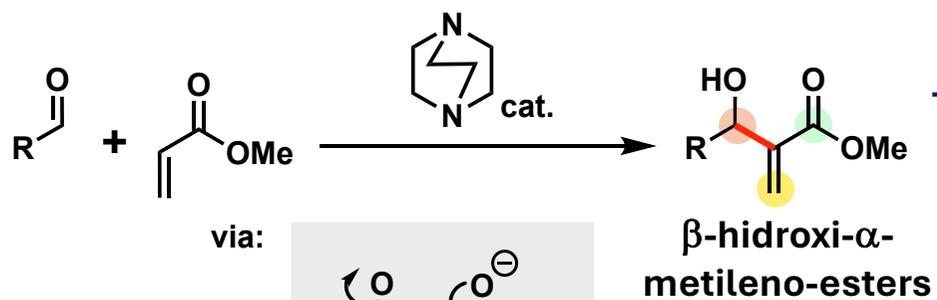
Mestrado
(UNICAMP)
2010-2012



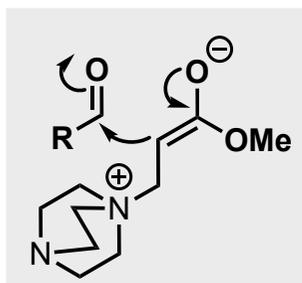
Prof. Fernando Coelho



Reação de Morita-Baylis-Hillman

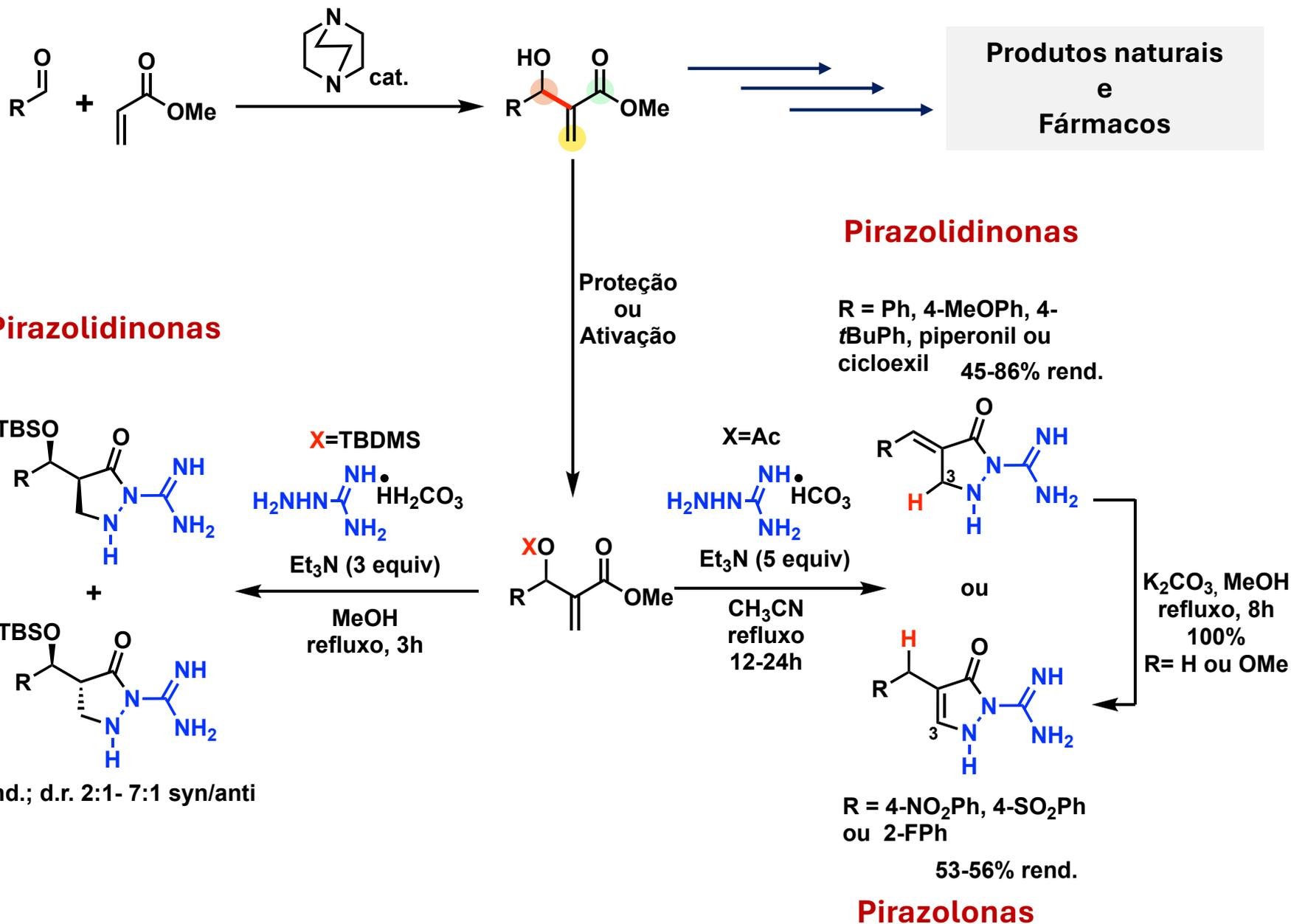


via:



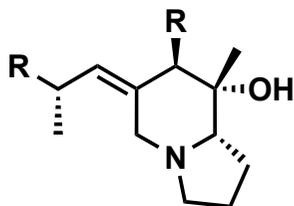
Produtos naturais
e
Fármacos

Adição de aminoguanidinas a adutos de Morita-Baylis-Hillman

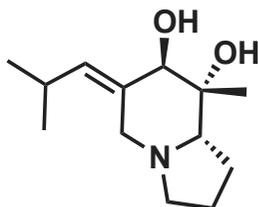




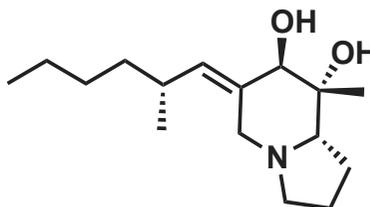
Alopumiliotoxinas - R = OH
Pumiliotoxinas - R = H



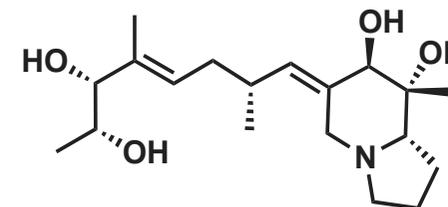
- Isolados em pequenas quantidades (**50-200 µg por anurana**)
- Defesa contra predadores, microorganismos e ectoparasitas
- Hiperatividade, ataque cardíaco, convulsões e morte
- Atividade cardiotônica e inseticida



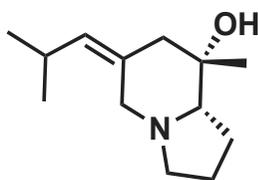
Alopumiliotoxina 225E



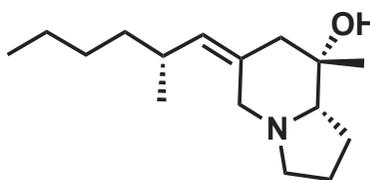
Alopumiliotoxina 267A



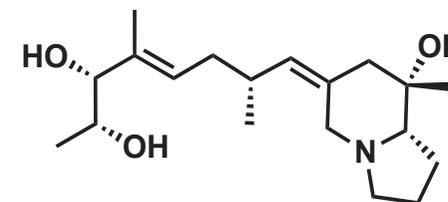
Alopumiliotoxina 225E



Pumiliotoxina 209F



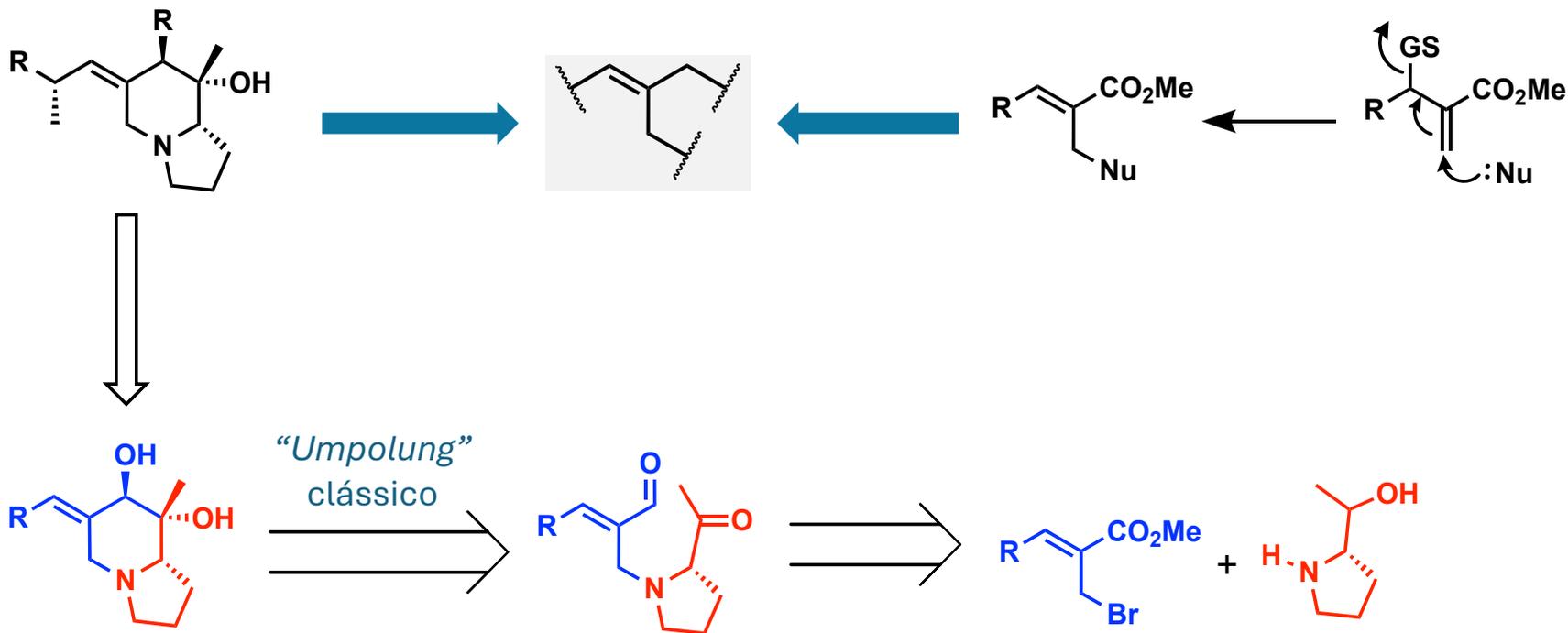
Pumiliotoxina 251D



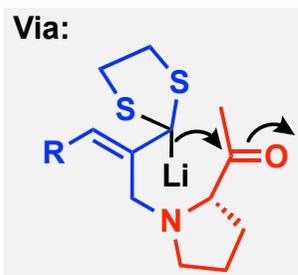
Pumiliotoxina B

Análise da estrutura e retróssíntese

Alopumiliotoxinas - R = OH
 Pumiliotoxinas - R = H



Via:

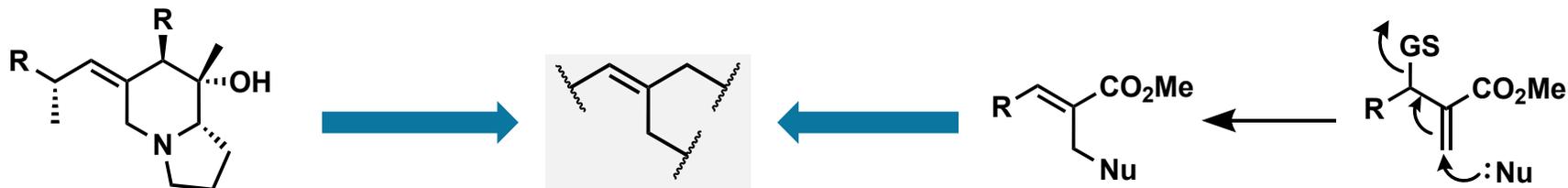


Desvantagens:

Dificuldade de acesso ao tioacetal
 Etapas de proteção-desproteção
 Reações laterais envolvendo *n*-BuLi

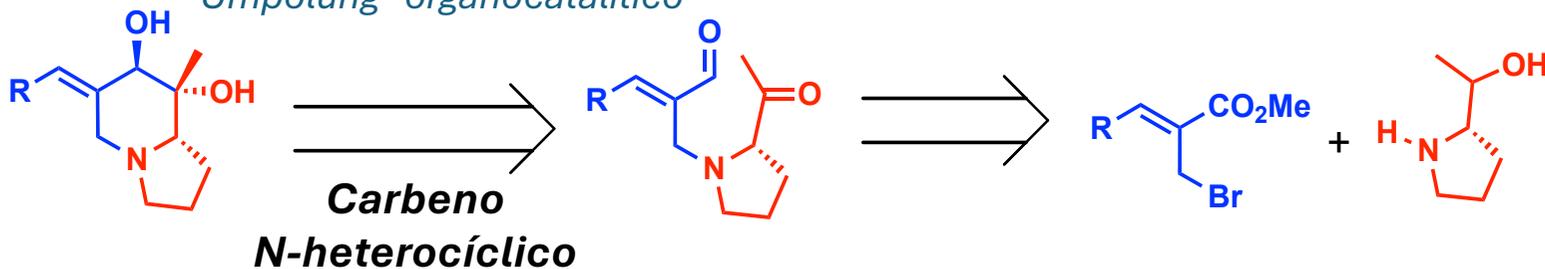
Análise da estrutura e retróssíntese

Alopumiliotoxinas - $R = OH$
Pumiliotoxinas - $R = H$

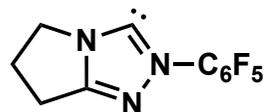


Condensação benzoínica intramolecular

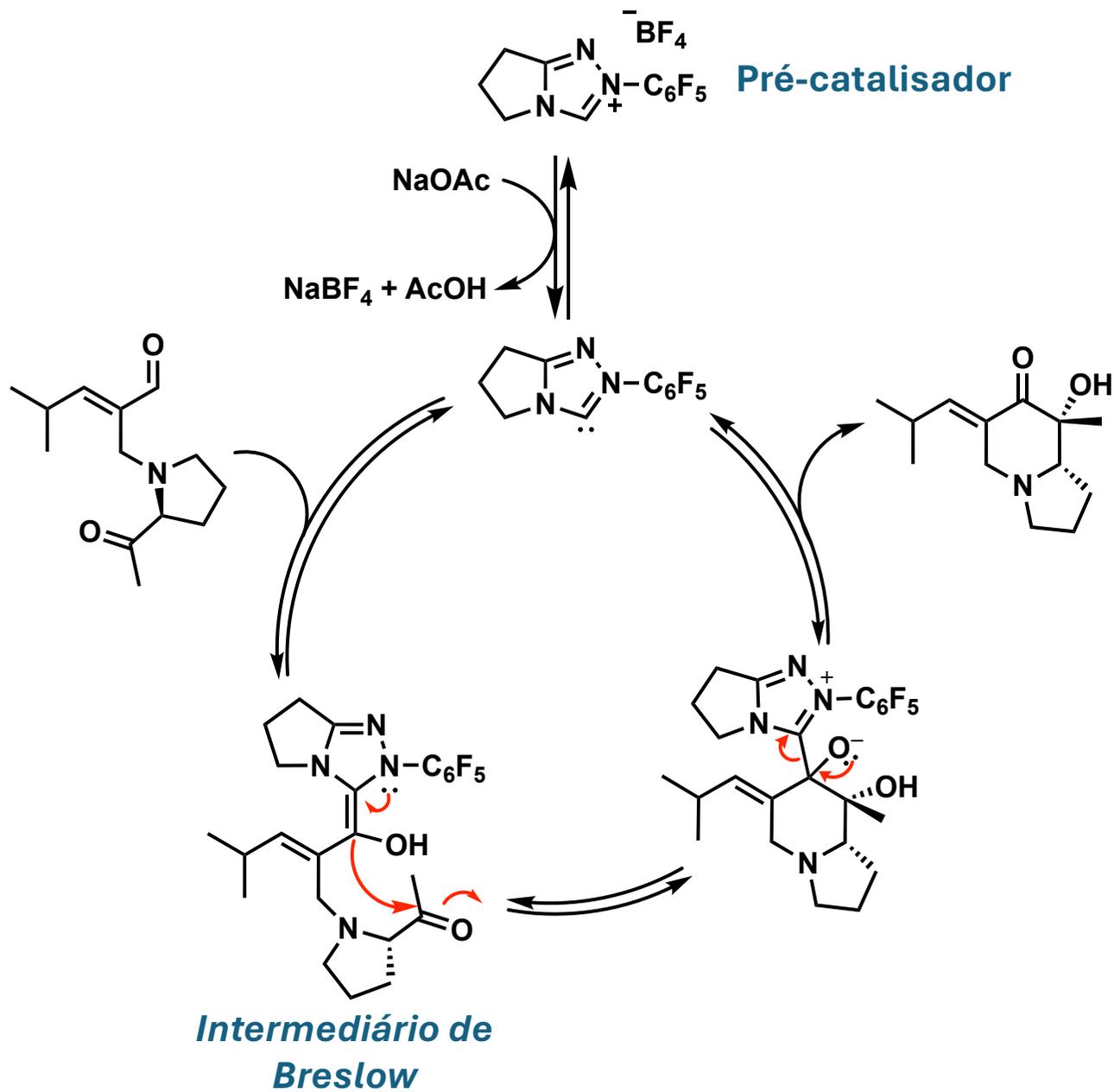
“Umpolung” organocatalítico



Carbeno
N-heterocíclico



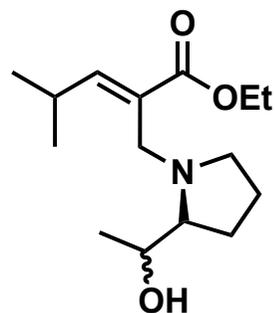
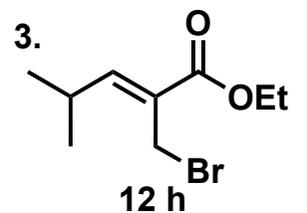
Condensação benzoínica intramolecular



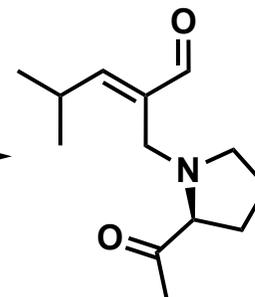
A partir da
L-Prolina



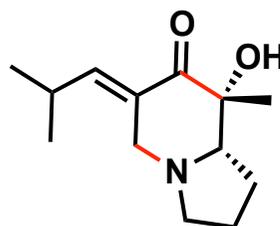
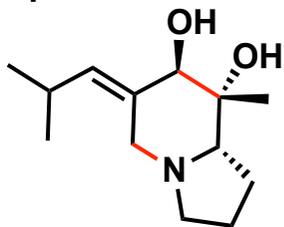
1. TFA, CH₂Cl₂, 1h
2. K₂CO₃, CH₃CN,
5 min



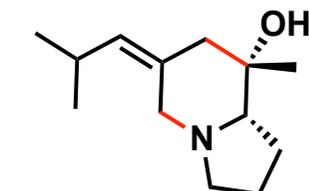
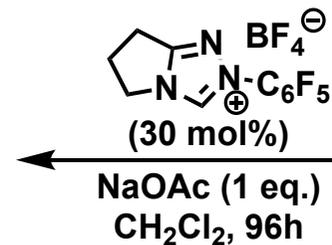
1. DIBAL-H
CH₂Cl₂, -78°C
2. (COCl)₂, DMSO
3. DIPEA
CH₂Cl₂, -78°C → t.a.



Alopumiliotoxina 225E



85:15 r.d - 60%

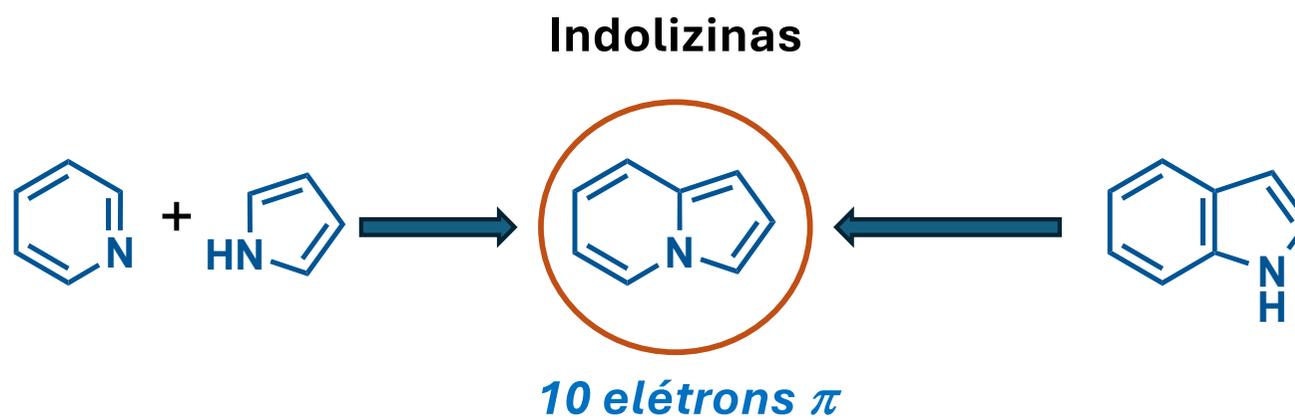


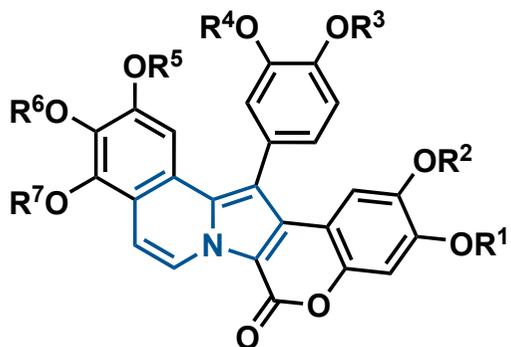
Pumiliotoxina 209F

J. Nat. Prod. **2000**, 63, 1157

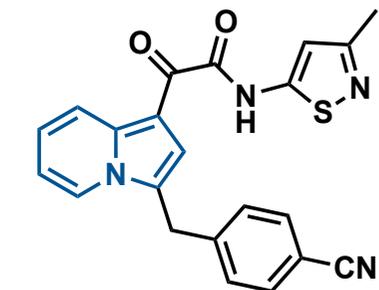
Org. Lett. **2001**, 3, 469

Eur. J. Org. Chem. **2016**, 2016, 1972.

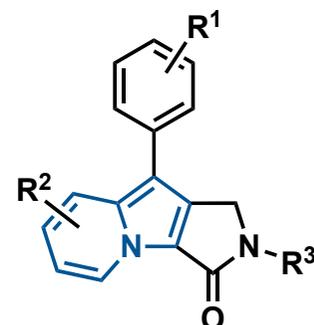




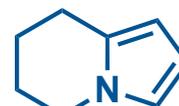
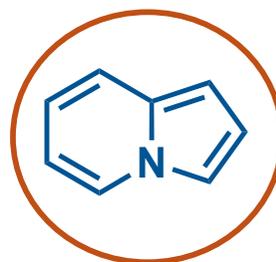
Lamellarinas
Alcalóides de origem
marinha



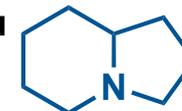
Agente anticancer



Seoul-Fluors
Sondas Fluorescentes

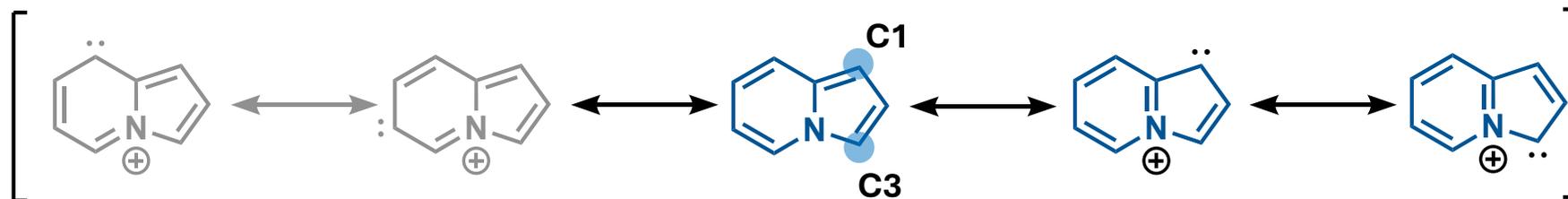


ou

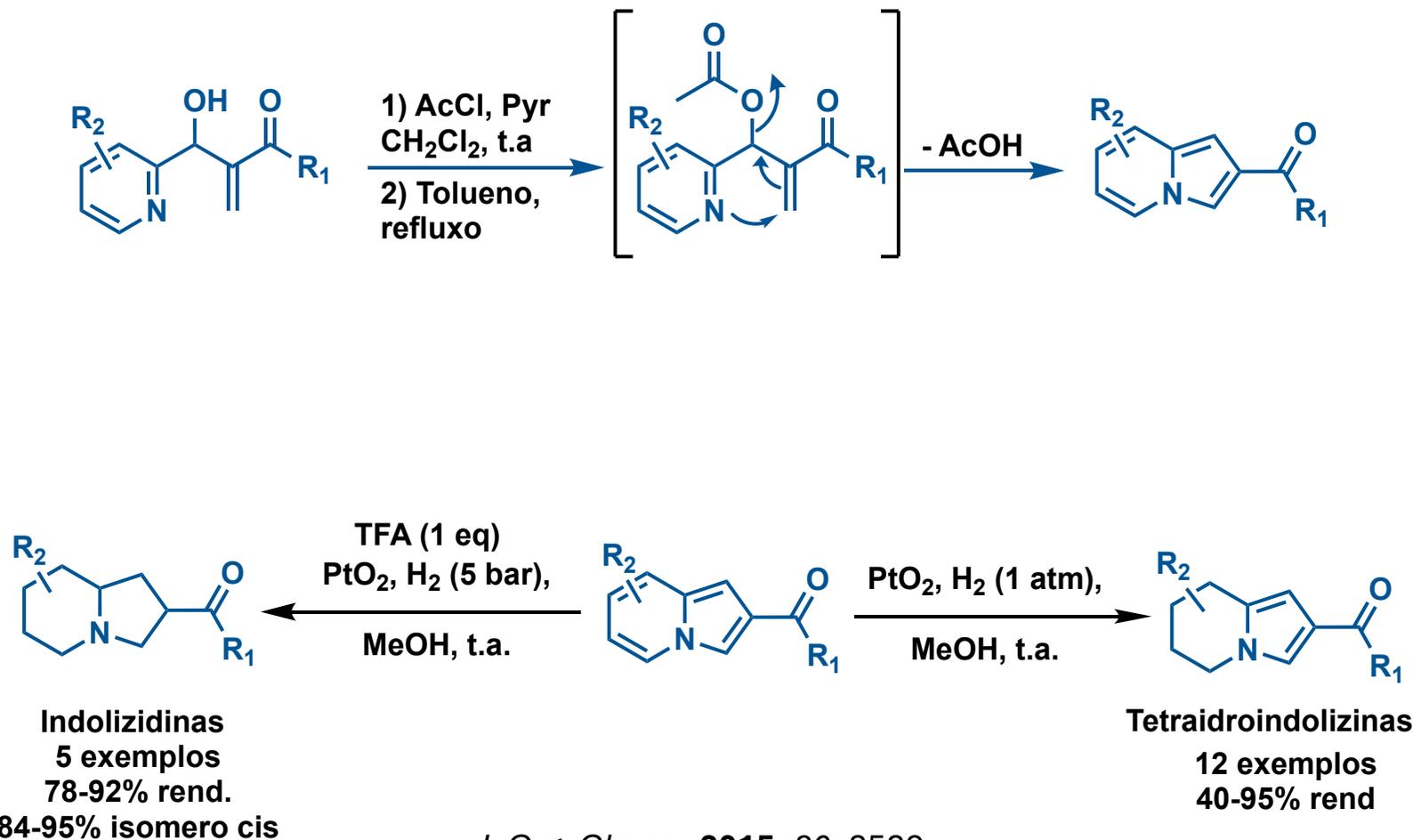


**Alcalóides
e
Fármacos**

10 elétrons π



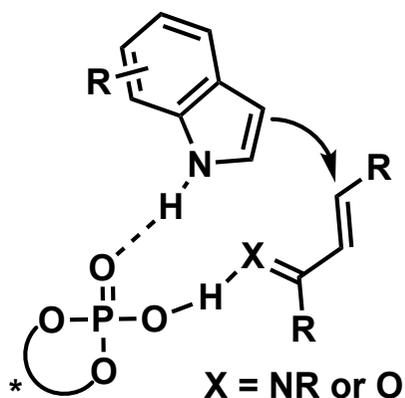
Indolizinas derivadas de adutos de Morita-Baylis-Hillman



J. Org. Chem., **2015**, *80*, 2529.

Alquilação tipo Friedel-Crafts enantiosseletiva de indóis

Precedentes da literatura

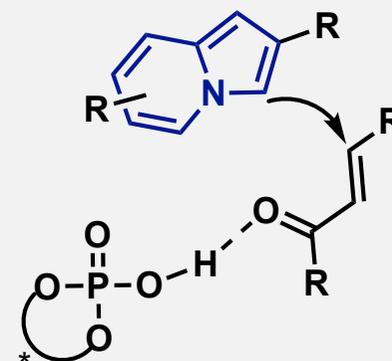


Adição conjugada de indóis a enonas e iminas via ativação bifuncional.

Amplamente explorado

Alquilação tipo Friedel-Crafts enantiosseletiva de indolizinas

Meu desafio metodológico



**Sem precedentes até
2015**

BEPE Doutorado

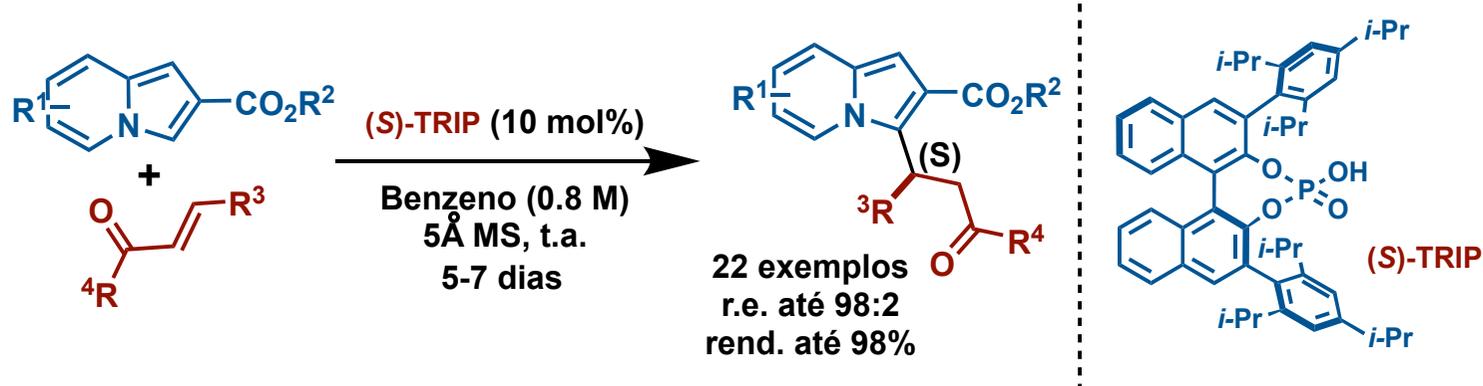


Max Plank Institute
Mülheim and der Ruhr
(2015-2016)



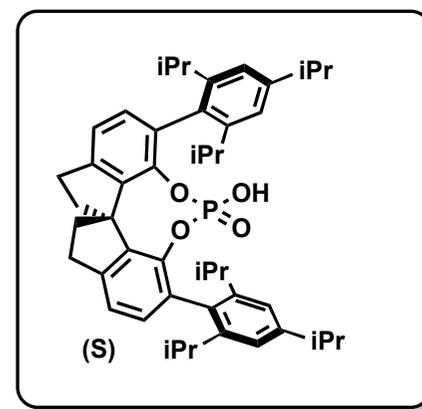
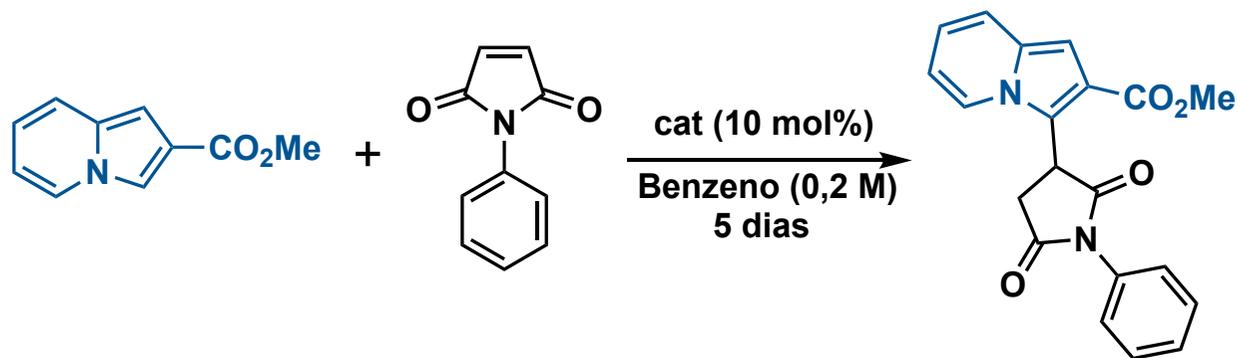
Benjamin List

Após uma longa otimização...

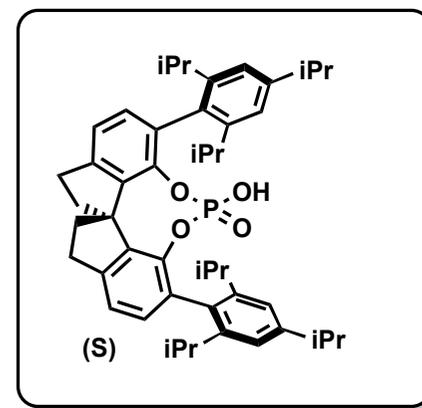
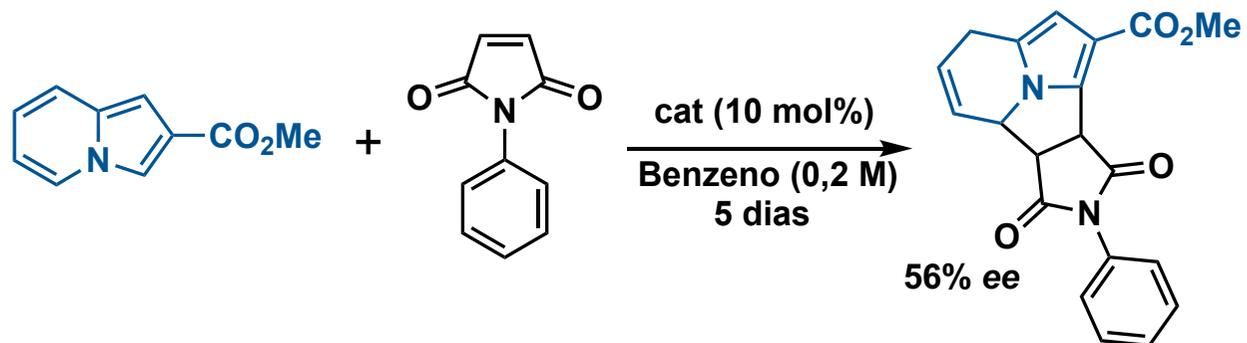


Angew. Chem. Int. Ed. **2017**, 56, 7967

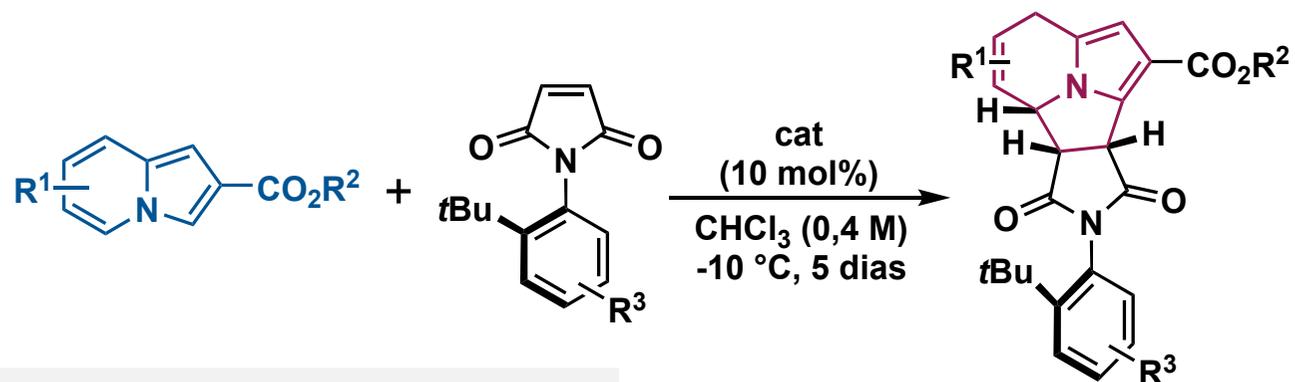
Vim procurando prata...



Vim procurando prata... e acabei achando ouro !!

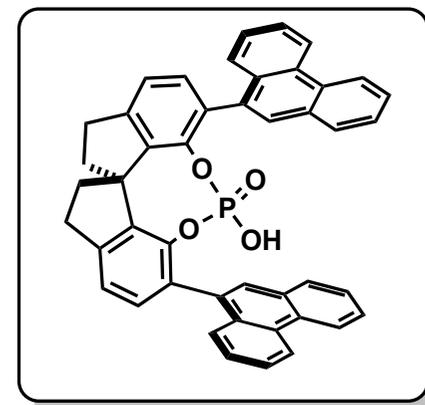


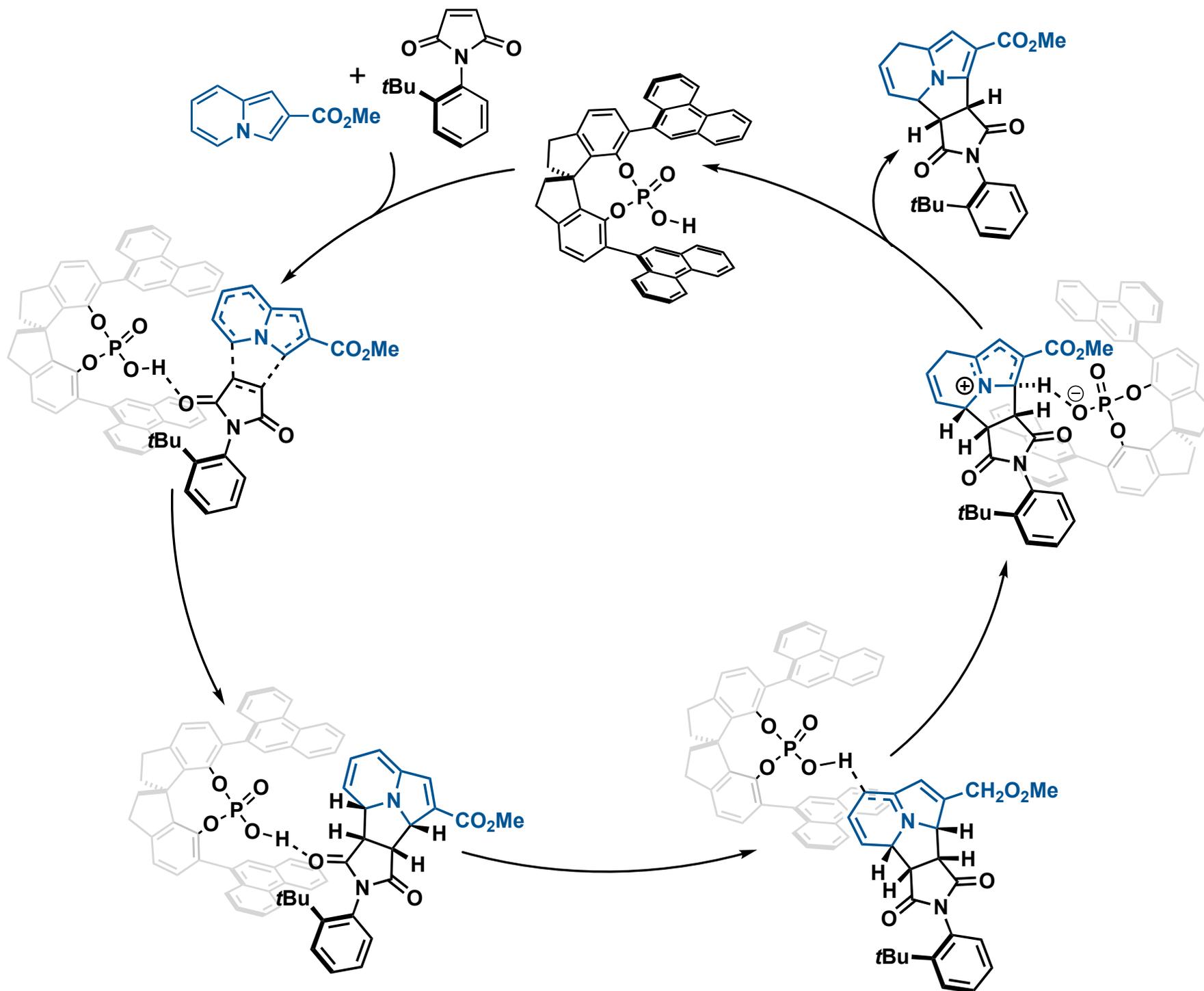
Após uma longa otimização...



Primeiro exemplo de cicloadição de alta ordem enantiosseletiva catalisada por um ácido de Brønsted

20 exemplos
r.e até 98:2; rend. até 89%





Pos doc 1



UFSCar

2017-2019 / 2020-2021

Catálise fotoredox / Fotoexcitação de complexos EDA

Síntese e funcionalização de *N*-heterociclos

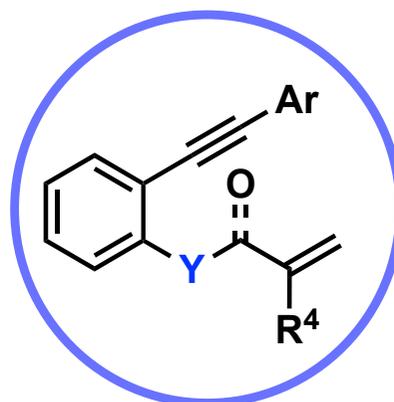
Reações em cascata e multicomponente

Cicloadições [2+2]

Síntese de aminoácidos não naturais

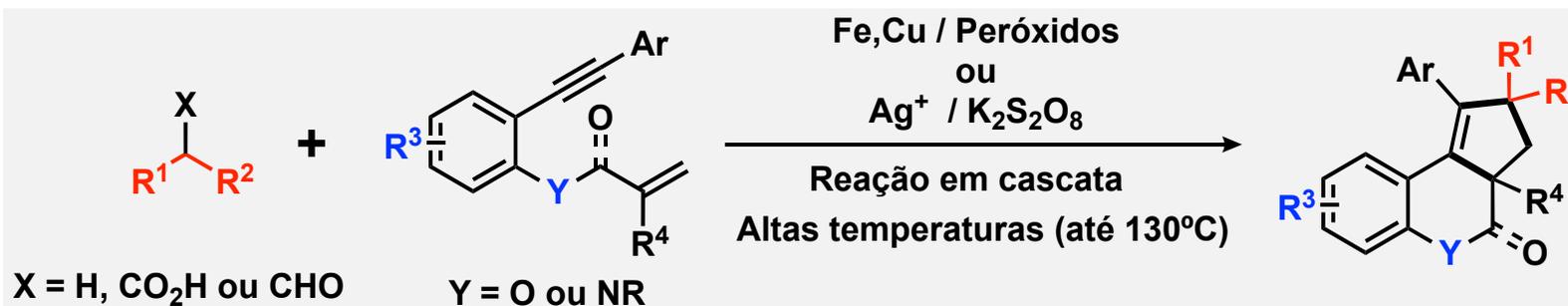


Prof. Márcio Paixão



1,7-eninos

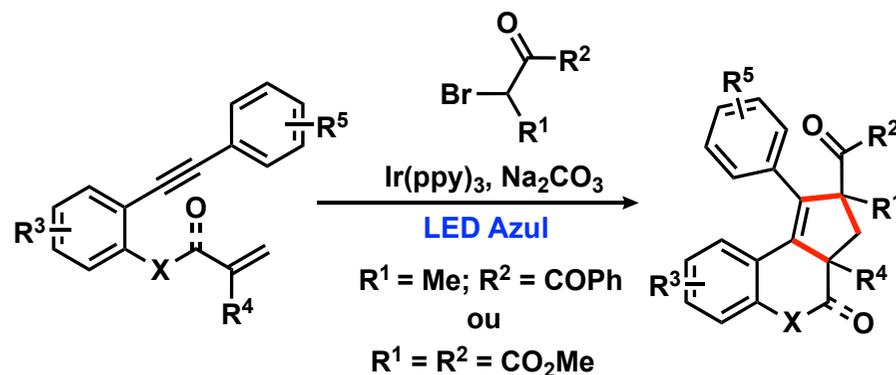
Precedentes utilizando catálise redox metálica



Ciclopenta-*b*-quinolinonas

Policlização radicalar em cascata fotoredox de 1,7-eninos

Precedentes limitados a brometos de acetila e malonila



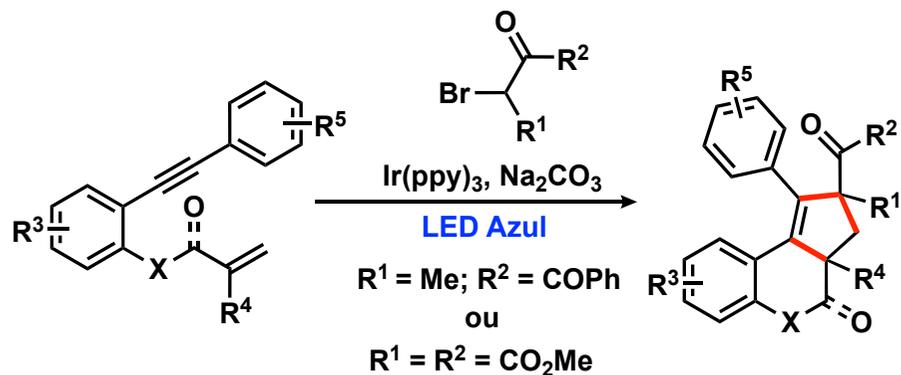
Org. Lett. **2016**, *18*, 600-603

Adv. Synth. Catal. **2016**, *358*, 1219

Exigência: Sistema fotocatalítico onde o precursor radicalar atuasse como oxidante

Policlização radicalar em cascata fotoredox de 1,7-eninos

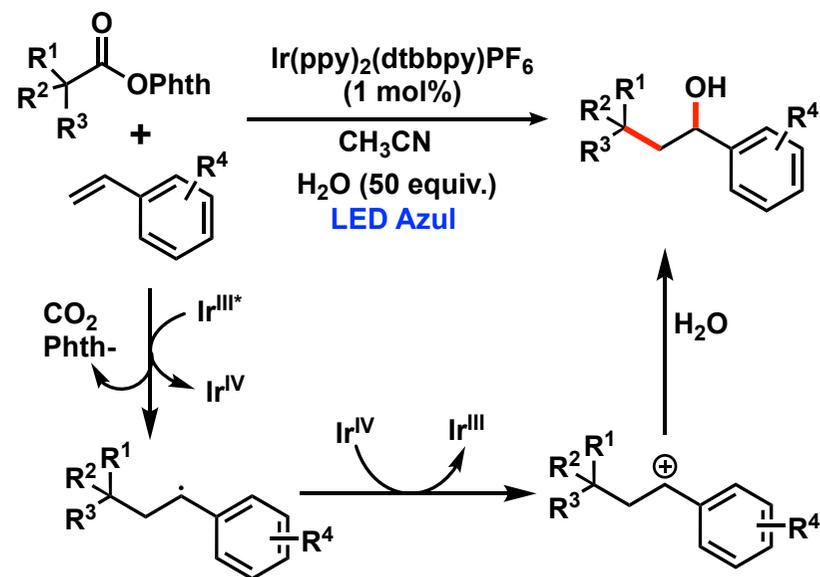
Precedentes limitados a brometos de acetila e malonila



Org. Lett. **2016**, 18, 600-603

Adv. Synth. Catal. **2016**, 358, 1219

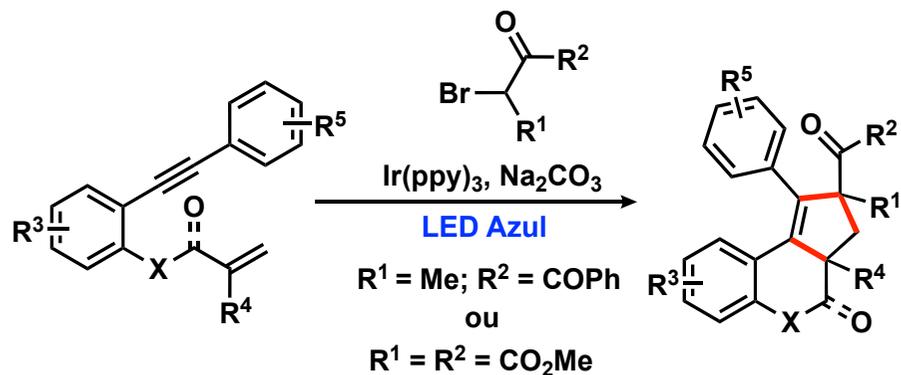
Glorius e colaboradores



Angew. Chem., Int. Ed. **2017**, 56, 3708

Policlização radicalar em cascata fotoredox de 1,7-eninos

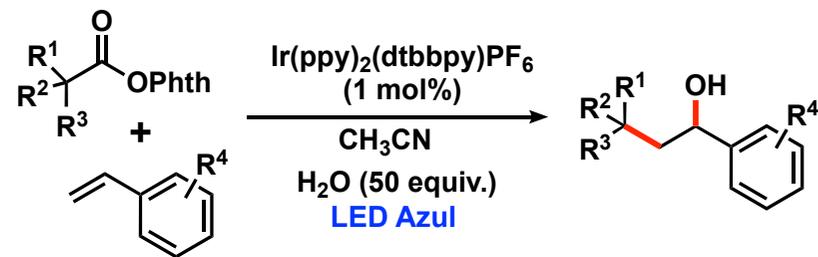
Precedentes limitados a brometos de acetila e malonila



Org. Lett. **2016**, 18, 600-603

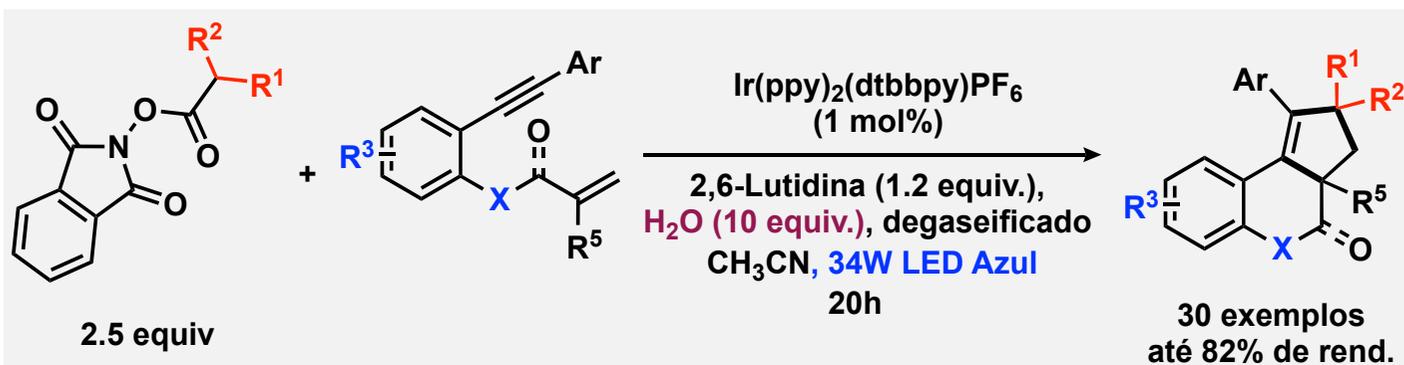
Adv. Synth. Catal. **2016**, 358, 1219

Glorius e colaboradores

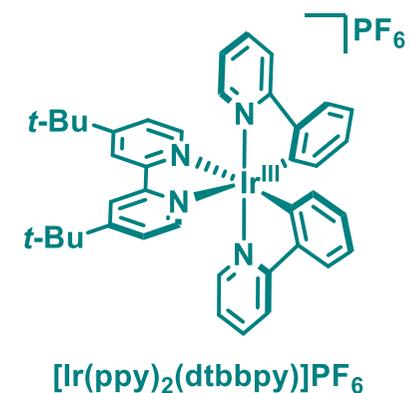


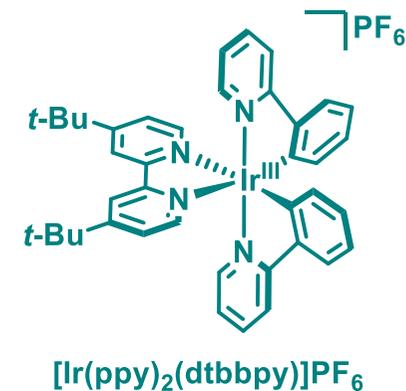
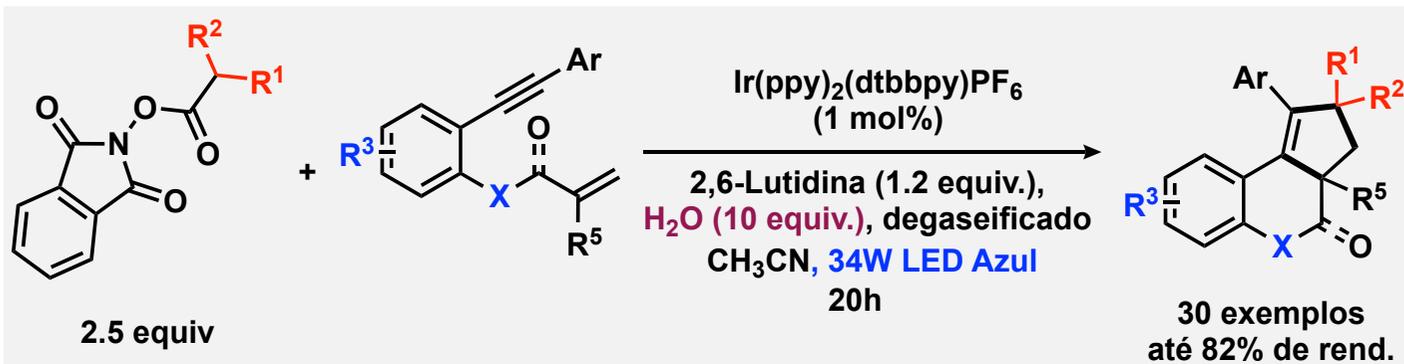
Angew. Chem., Int. Ed. **2017**, 56, 3708

N-(aciloxi)-ftalimidas com precursores de radicais alquil



Adv. Synth. Catal., **2019**, 361, 5558

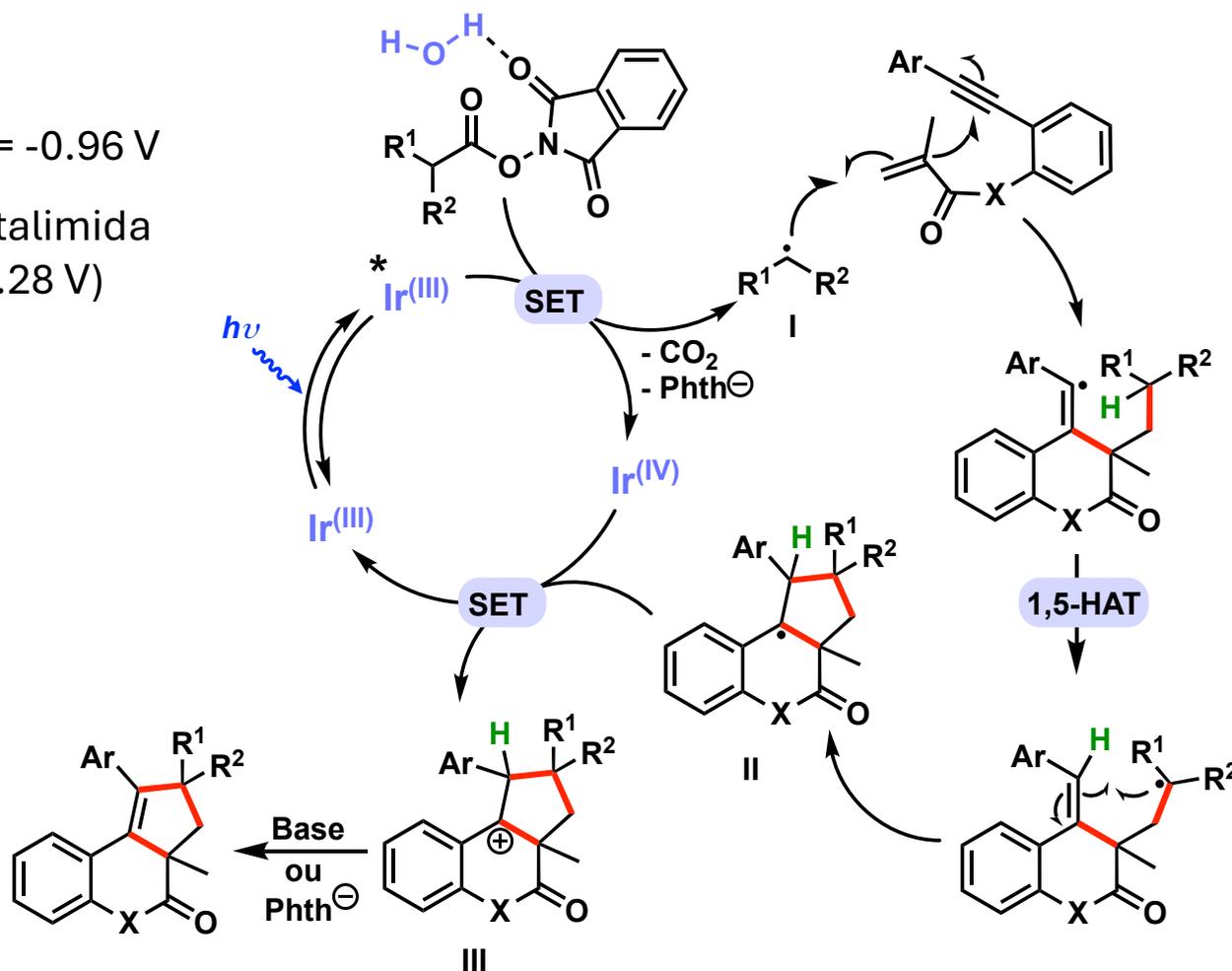


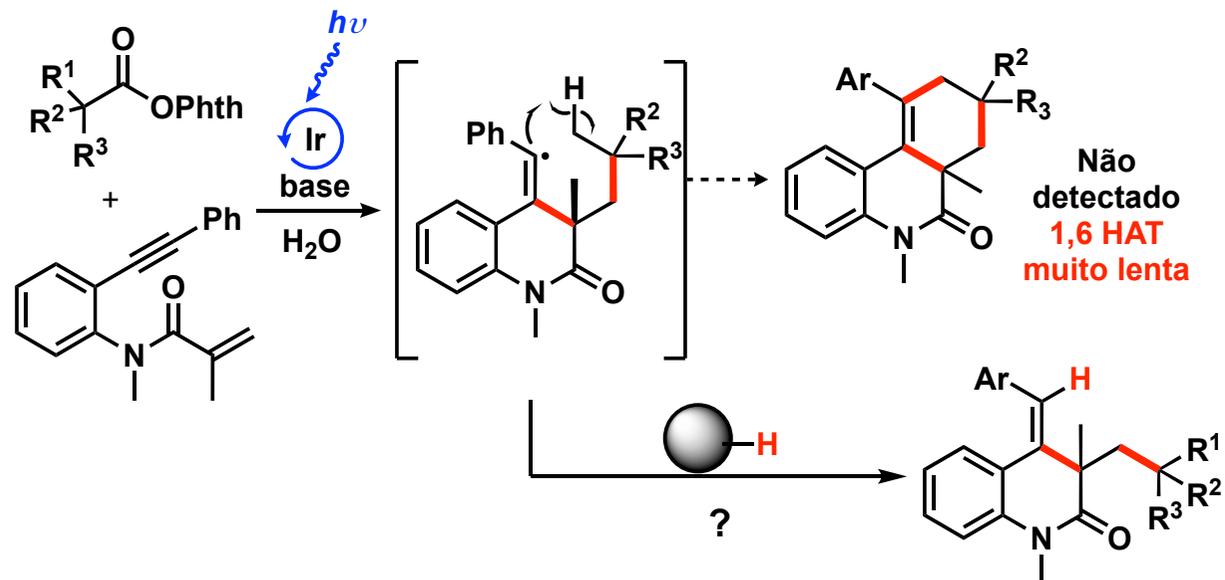


$*\text{Ir}(\text{III}), E_{\text{red}}^{1/2} = -0.96 \text{ V}$

N-(aciloxi)ftalimida

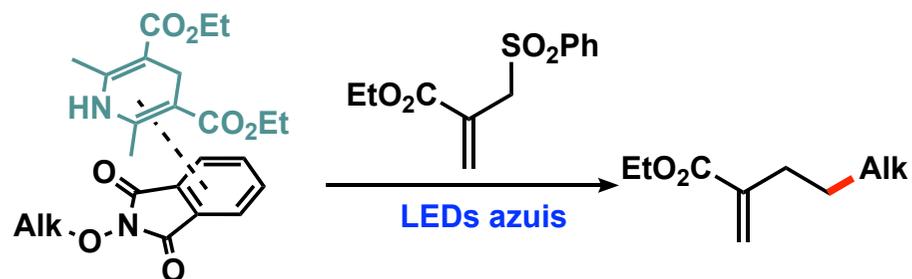
$(E_{\text{red}}^{1/2} < -1.28 \text{ V})$



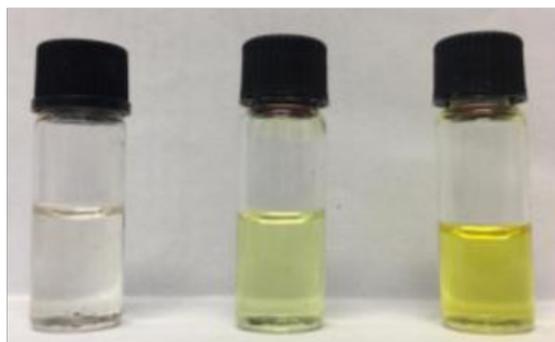
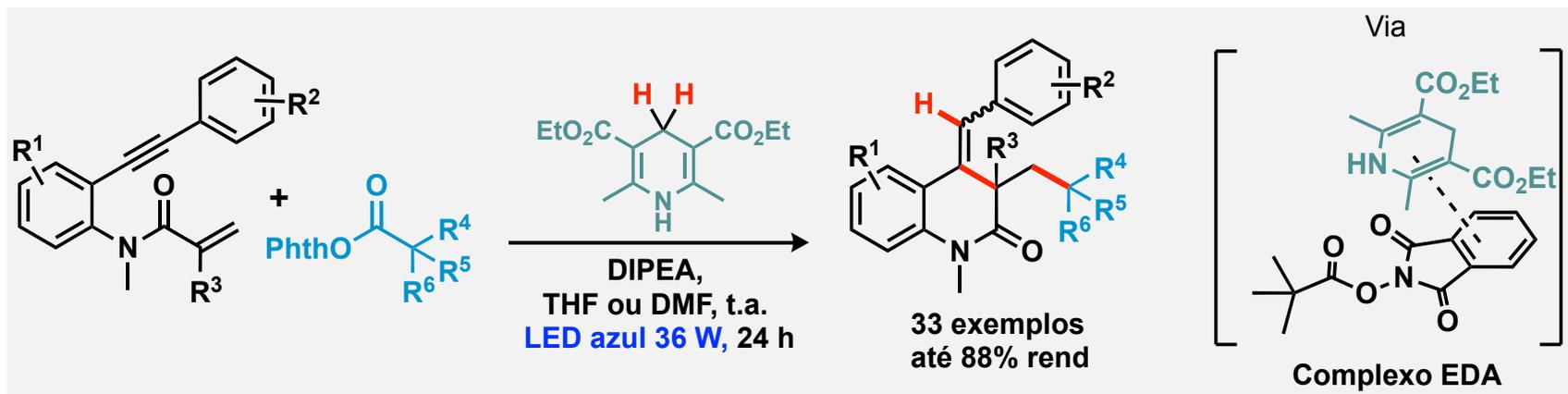


Após uma busca na literatura...

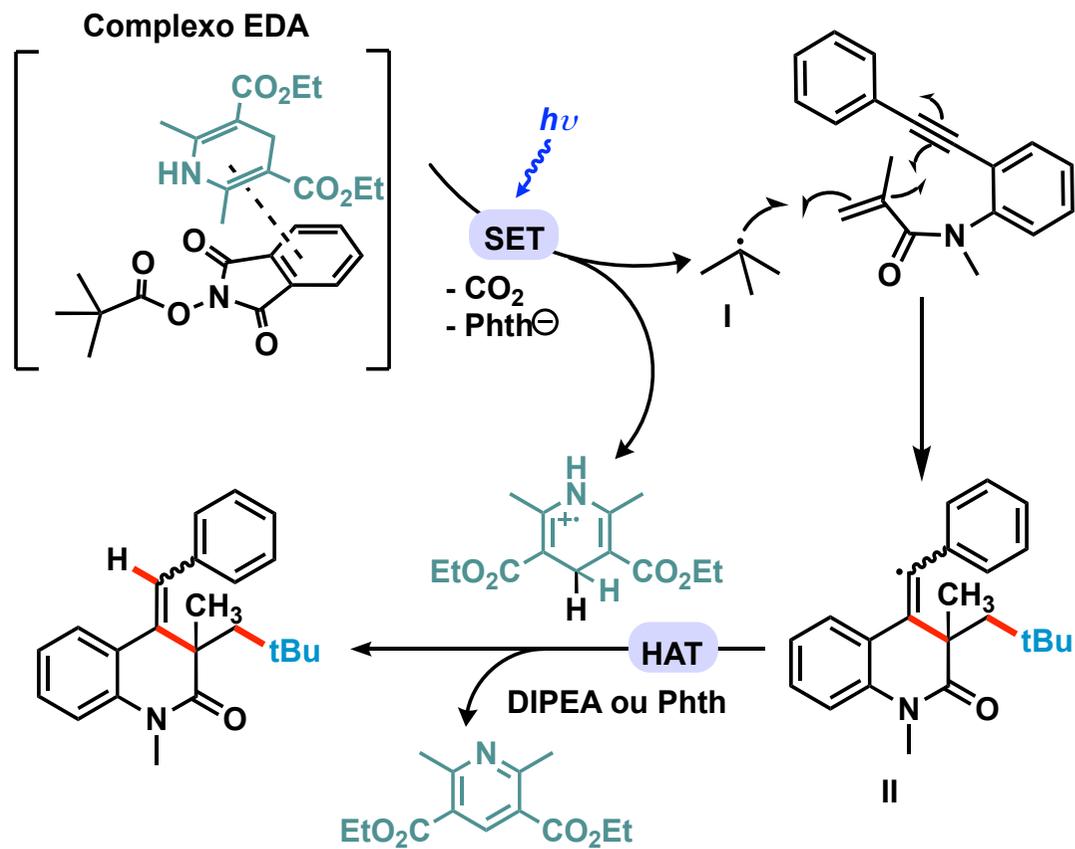
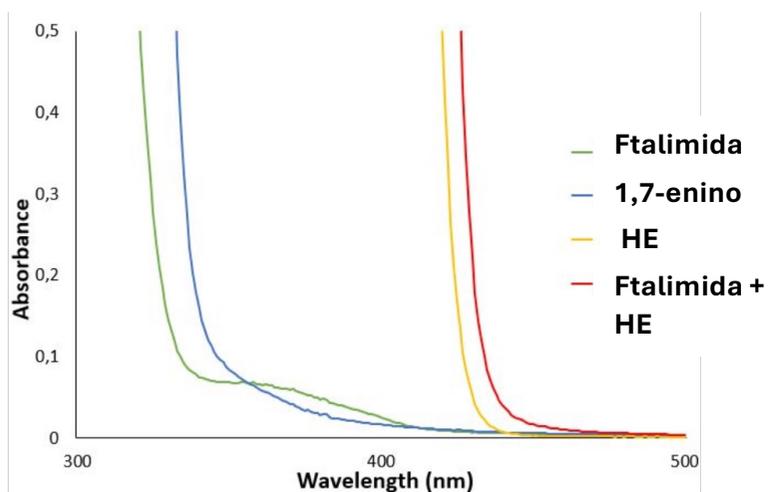
Chen - Alilação radical fotoinduzida mediada pela formação de complexos EDA

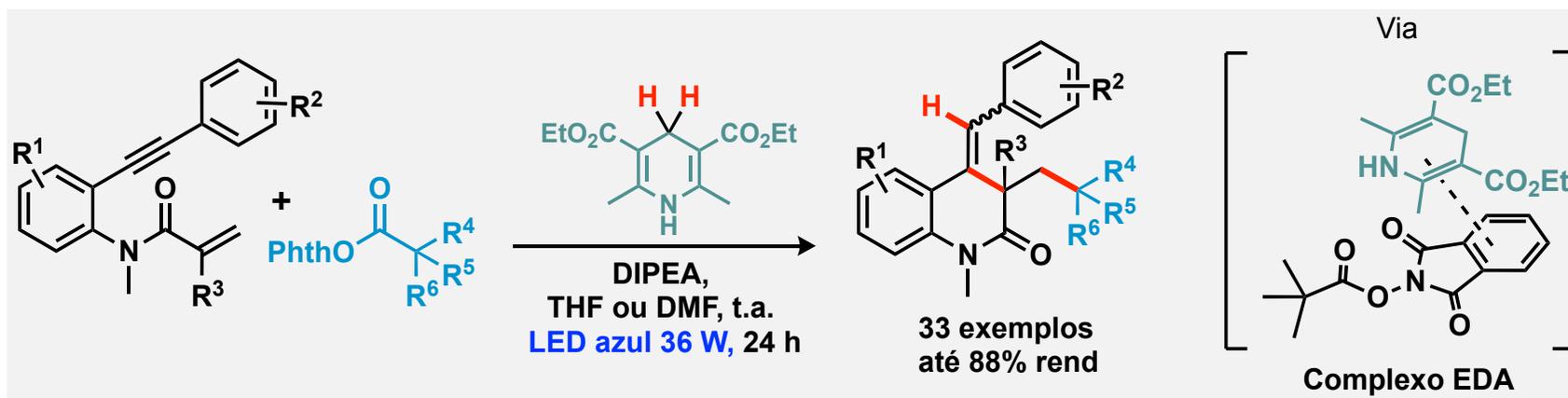


Angew. Chem. Int. Ed. **2017**, 56, 12619.

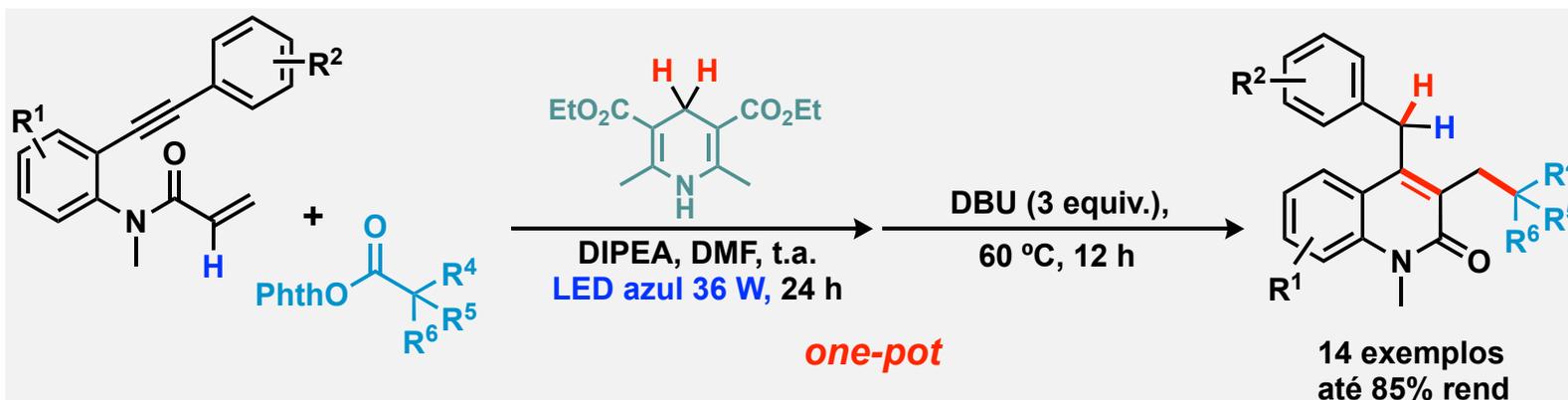


Ftalimida HE Ftalimida
 +
 HE



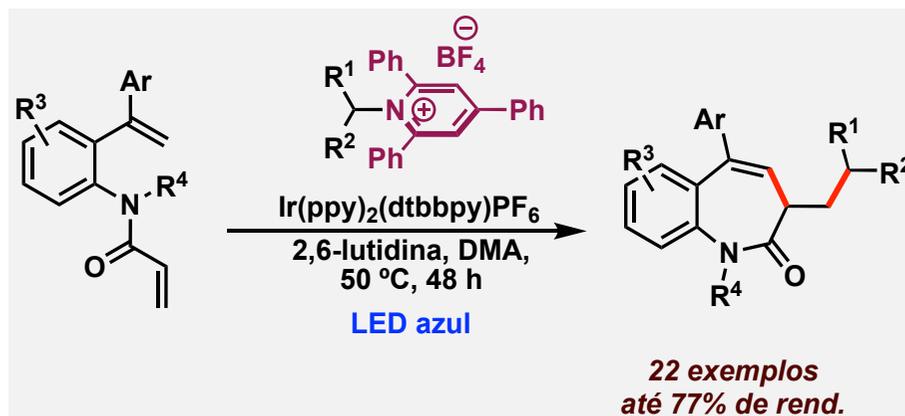


Mistura inseparável de isômeros E/Z (até 3:1)



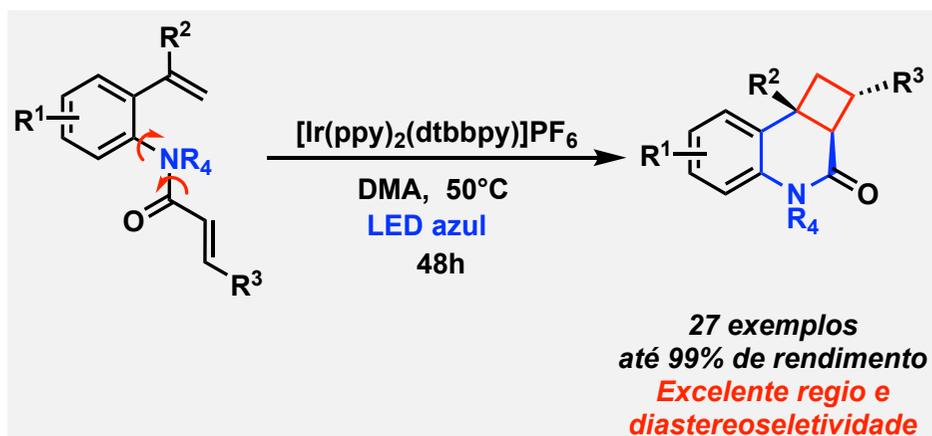
Outras contribuições

Benzoazepinonas



Synthesis, **2023**, 55, 967

Ciclobuta-c-quinolinonas



Chem. - A Eur. J., **2021**, 27, 3722



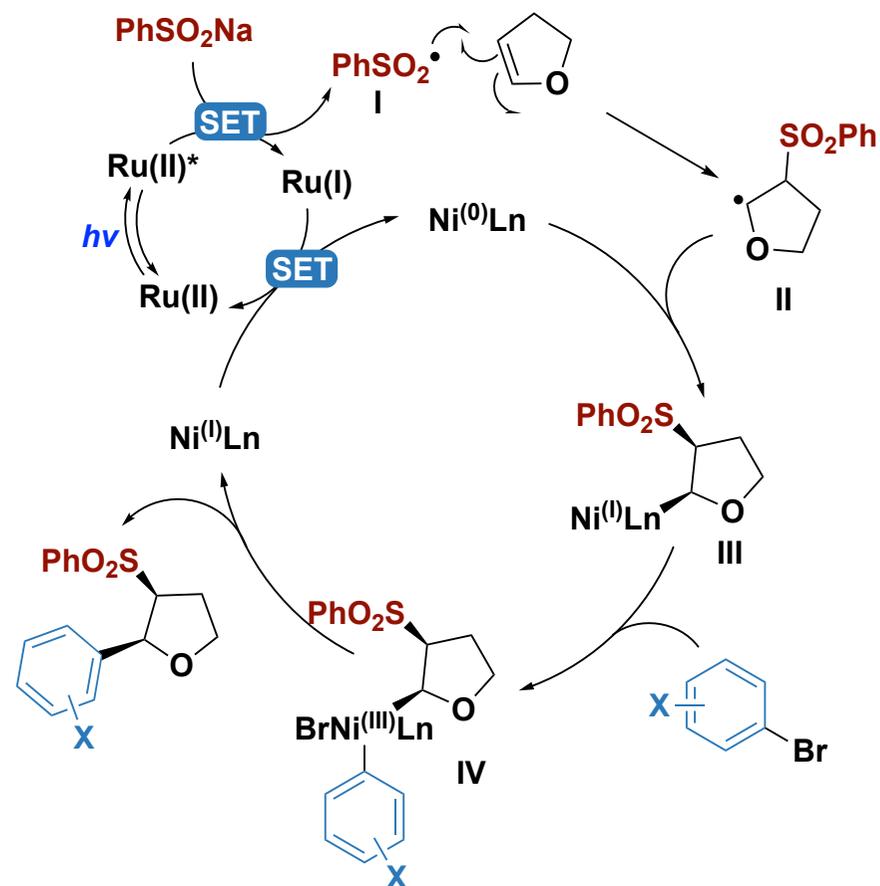
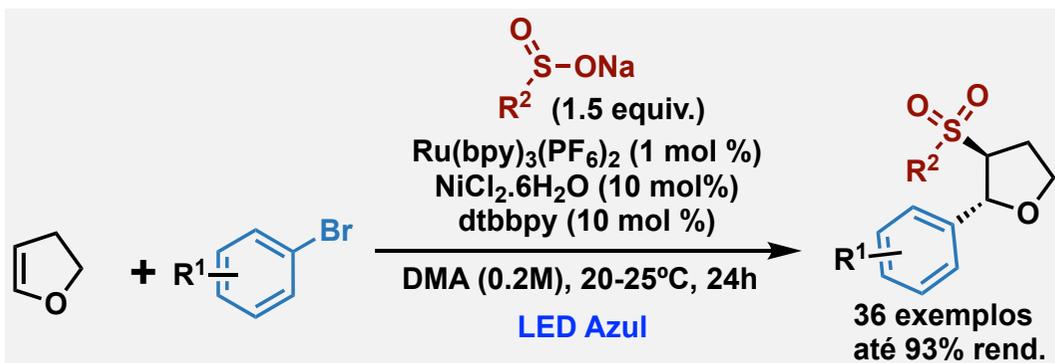
ICIQ - Tarragona
2019-2020
(BEPE)



Prof. Ruben Martin

Catálise fotoredox / Catálise de Níquel

Reações multicomponentes
Incorporação de CO₂ a moléculas orgânicas



Carreira independente – USP - 2024

1																	2							
1	1 H hidrogênio 1,008																	2 He hélio 4,0026						
2	3 Li lítio 6,94	4 Be berílio 9,0122																	5 B boro 10,81	6 C carbono 12,011	7 N nitrogênio 14,007	8 O oxigênio 15,999	9 F flúor 18,998	10 Ne neônio 20,180
3	11 Na sódio 22,990	12 Mg magnésio 24,305																	13 Al alumínio 26,982	14 Si silício 28,085	15 P fósforo 30,974	16 S enxofre 32,06	17 Cl cloro 35,45	18 Ar argônio 39,948
4	19 K potássio 39,098	20 Ca cálcio 40,078(4)	21 Sc escândio 44,956	22 Ti titânio 47,867	23 V vanádio 50,942	24 Cr cromio 51,996	25 Mn manganês 54,938	26 Fe ferro 55,845(2)	27 Co cobalto 58,933	28 Ni níquel 58,693	29 Cu cobre 63,546(3)	30 Zn zinco 65,38(2)	31 Ga gálio 69,723	32 Ge germânio 72,630(8)	33 As arsênio 74,922	34 Se selênio 78,971(8)	35 Br bromo 79,904	36 Kr criptônio 83,798(2)						
5	37 Rb rubídio 85,468	38 Sr estrôncio 87,62	39 Y ítrio 88,906	40 Zr zircônio 91,224(2)	41 Nb nióbio 92,906	42 Mo molibdênio 95,95	43 Tc tecnécio [98]	44 Ru rutênio 101,07(2)	45 Rh ródio 102,91	46 Pd paládio 106,42	47 Ag prata 107,87	48 Cd cádmio 112,41	49 In índio 114,82	50 Sn estanho 118,71	51 Sb antimônio 121,76	52 Te telúrio 127,60(3)	53 I iodo 126,90	54 Xe xenônio 131,29						
6	55 Cs césio 132,91	56 Ba bário 137,33	57-71	72 Hf háfnio 178,49(2)	73 Ta tântalo 180,95	74 W tungstênio 183,84	75 Re rênio 186,21	76 Os ósmio 190,23(3)	77 Ir irídio 192,22	78 Pt platina 195,08	79 Au ouro 196,97	80 Hg mercúrio 200,59	81 Tl tálio 204,38	82 Pb chumbo 207,2	83 Bi bismuto 208,98	84 Po polônio [209]	85 At astato [210]	86 Rn radônio [222]						
7	87 Fr frâncio [223]	88 Ra rádio [226]	89-103	104 Rf rutherfordório [267]	105 Db dúbnio [268]	106 Sg seaborgio [269]	107 Bh bóhrio [270]	108 Hs hássio [269]	109 Mt meitnério [278]	110 Ds darmstádio [281]	111 Rg roentgenio [281]	112 Cn copernício [285]	113 Nh nihônio [286]	114 Fl fleróvio [289]	115 Mc moscóvio [288]	116 Lv livermório [293]	117 Ts tenessino [294]	118 Og oganessônio [294]						
				57 La lantânio 138,91	58 Ce cério 140,12	59 Pr praseodímio 140,91	60 Nd neodímio 144,24	61 Pm promécio [145]	62 Sm samário 150,36(2)	63 Eu europio 151,96	64 Gd gadolínio 157,25(3)	65 Tb térbio 158,93	66 Dy disprósio 162,50	67 Ho hólmio 164,93	68 Er érbio 167,26	69 Tm túlio 168,93	70 Yb itérbio 173,05	71 Lu lutécio 174,97						

3 — número atômico
Li — símbolo químico
 lítio — nome
 [6,938 - 6,997] — peso atômico
 (ou número de massa do isótopo mais estável)

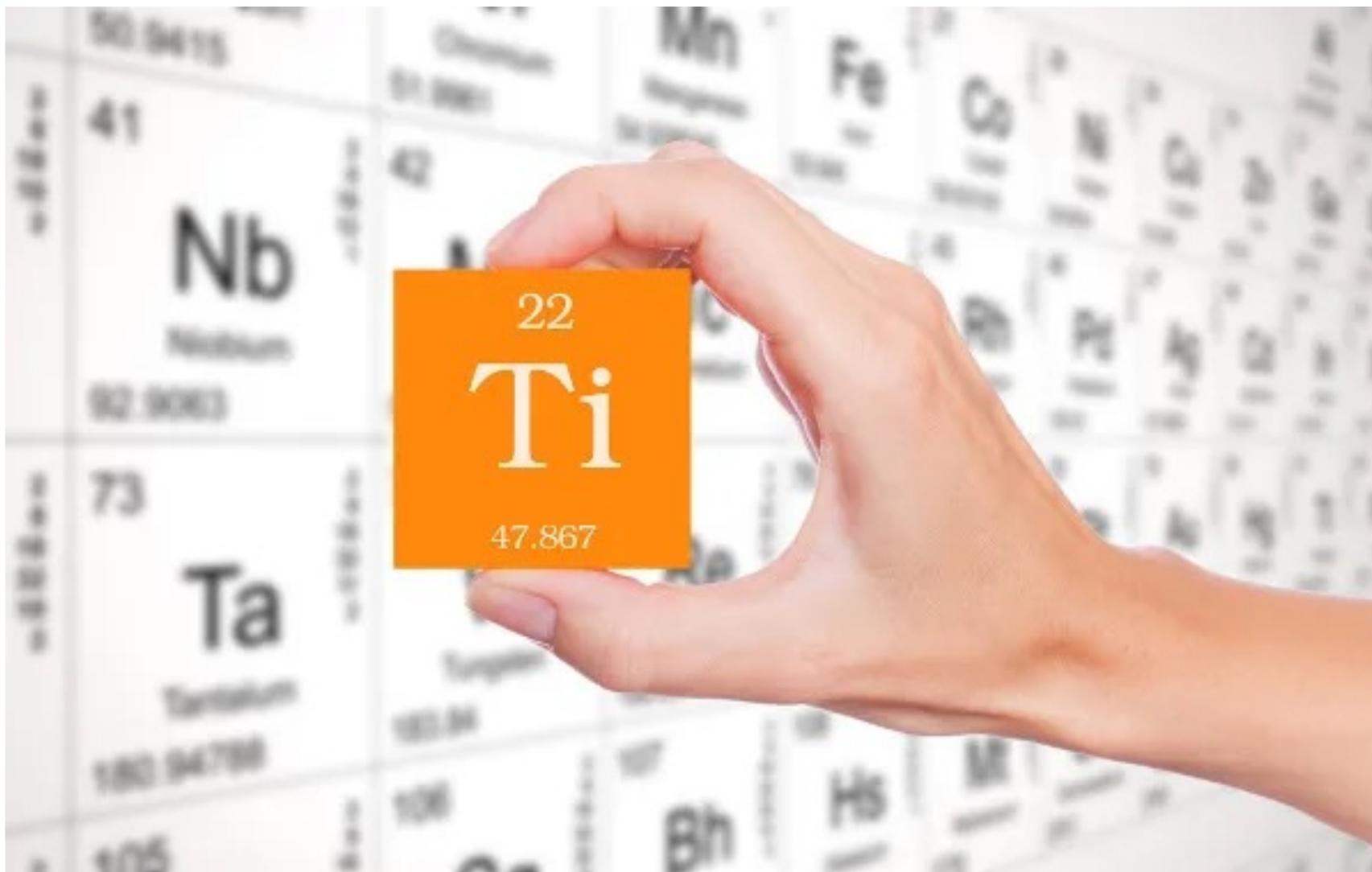
1 H hidrogênio 1,008	2 He hélio 4,003	3 Li lítio [6,938 - 6,997]	4 Be berílio 9,0122	5 B boro 10,81	6 C carbono 12,011												
7 La lânthanio 138,905	8 Ba bário 137,33	9 Sc escândio 44,956	10 Ti titânio 47,867	11 V vanádio 50,942	12 Mg magnésio 24,305												
13 Al alumínio 26,982	14 Si silício 28,086	15 P fósforo 30,974	16 S enxofre 32,06	17 Cl cloro 35,45	18 Ar argônio 39,948												
19 K potássio 39,098	20 Ca cálcio 40,078(4)	21 Sc escândio 44,956	22 Ti titânio 47,867	23 V vanádio 50,942	24 Cr cromônio 51,996	25 Mn manganês 54,938	26 Fe ferro 55,845(2)	27 Co cobalto 58,933	28 Ni níquel 58,693	29 Cu cobre 63,546(3)	30 Zn zinco 65,38(2)	31 Ga gálio 69,723	32 Ge germânio 72,63				
33 As arsênio 74,922	34 Se selênio 78,96	35 Br bromo 79,904	36 Kr criptônio 83,80	37 Rb rubídio 85,468	38 Sr estrôncio 87,62	39 Y ítrio 88,906	40 Zr zircônio 91,224(2)	41 Nb nióbio 92,906	42 Mo molibdênio 95,95	43 Tc tecnécio [98]	44 Ru rutênio 101,07(2)	45 Rh ródio 102,91	46 Pd paládio 106,42	47 Ag prata 107,87	48 Cd cádmio 112,41	49 In índio 114,82	50 Sn estanho 118,71
51 Sb antimônio 121,76	52 Te telúrio 127,6	53 I iodo 126,905	54 Xe xenônio 131,29	55 Cs césio 132,91	56 Ba bário 137,33	57-71 Lantanídeos	72 Hf háfnio 178,49(2)	73 Ta tântalo 180,95	74 W tungstênio 183,84	75 Re rênio 186,21	76 Os ósmio 190,23(3)	77 Ir irídio 192,22	78 Pt platina 195,08	79 Au ouro 196,97	80 Hg mercúrio 200,59	81 Tl tálio 204,38	82 Pb chumbo 207,2
83 Bi bismuto 208,98	84 Po polônio [209]	85 At ástato [210]	86 Rn radônio [222]	87 Fr frâncio [223]	88 Ra rádio [226]	89-103 Atinídeos	104 Rf rutherfordório [267]	105 Db dúbnio [268]	106 Sg seabórgio [269]	107 Bh bóhrio [270]	108 Hs hássio [269]	109 Mt meitnério [278]	110 Ds darmstádio [281]	111 Rg roentgênio [281]	112 Cn copernício [285]	113 Nh nihônio [286]	114 Fl flérovio [289]
115 Mc moscóvio [288]	116 Lv livermório [293]	117 Ts tenessóvio [294]	118 Og óganessônio [294]	119 Uu unúncio [295]	120 Uub unbício [293]	121 Uut ununíio [293]	122 Uuq ununquívio [293]	123 Uub ununbício [293]	124 Uuq ununquívio [293]	125 Uub ununbício [293]	126 Uuq ununquívio [293]	127 Uub ununbício [293]	128 Uuq ununquívio [293]	129 Uub ununbício [293]	130 Uuq ununquívio [293]	131 Uub ununbício [293]	132 Uuq ununquívio [293]
57 La lantânio 138,91	58 Ce cério 140,12	59 Pr praseodímio 140,91	60 Nd neodímio 144,24	61 Pm promécio [145]	62 Sm samário 150,36(2)	63 Eu europio 151,96	64 Gd gadolínio 157,25(3)	65 Tb térbio 158,93	66 Dy disprósio 162,50	67 Ho hólmio 164,93							

3 — número atômico
Li — símbolo químico
 lítio — nome
 [6,938 - 6,997] — peso atômico
 (ou número de massa do isótopo mais estável)

1 H hidrogênio 1,008	2 He hélio 4,003	3 Li lítio [6,938 - 6,997]	4 Be berílio 9,0122	5 B boro 10,81	6 C carbono 12,011									
7 La lânthanio 138,905	8 Sc escândio 44,956	9 Y ítrio 88,906	10 Zr zircônio 91,224(2)	11 Nb nióbio 92,906	12 Mg magnésio 24,305									
13 Al alumínio 26,982	14 Si silício 28,086	15 P fósforo 30,974	16 S enxofre 32,06	17 Cl cloro 35,45	18 Ar argônio 39,948									
19 K potássio 39,098	20 Ca cálcio 40,078(4)	21 Sc escândio 44,956	22 Ti titânio 47,867	23 V vanádio 50,942	24 Cr cromô 51,996	25 Mn manganês 54,938	26 Fe ferro 55,845(2)	27 Co cobalto 58,933	28 Ni níquel 58,693	29 Cu cobre 63,546(3)	30 Zn zinco 65,38(2)	31 Ga gálio 69,723	32 Ge germânio 72,64	
36 Kr criptônio 83,80	37 Rb rubídio 85,468	38 Sr estrôncio 87,62	39 Y ítrio 88,906	40 Zr zircônio 91,224(2)	41 Nb nióbio 92,906	42 Mo molibdênio 95,95	43 Tc tecnécio [98]	44 Ru rutênio 101,07(2)	45 Rh ródio 102,91	46 Pd paládio 106,42	47 Ag prata 107,87	48 Cd cádmio 112,41	49 In índio 114,82	50 Sn estanho 118,71
54 Xe xenônio 131,29	55 Cs césio 132,91	56 Ba bário 137,33	57-71 Lantanídeos	72 Hf háfnio 178,49(2)	73 Ta tântalo 180,95	74 W tungstênio 183,84	75 Re rênio 186,21	76 Os ósmio 190,23(3)	77 Ir irídio 192,22	78 Pt platina 195,08	79 Au ouro 196,97	80 Hg mercúrio 200,59	81 Tl tálio 204,38	82 Pb chumbo 207,2
86 Rn rádio-ativo [222]	87 Fr frâncio [223]	88 Ra rádio [226]	89-103 Atinídeos	104 Rf rutherfordí [267]	105 Db dúbnio [268]	106 Sg seabórgio [269]	107 Bh bóhrio [270]	108 Hs hássio [269]	109 Mt meitnério [278]	110 Ds darmstádtio [281]	111 Rg roentgenio [281]	112 Cn copernício [285]	113 Nh nihônio [286]	114 Fl fleróvio [289]
89 La lantânio 138,91	90 Ce cério 140,12	91 Pr praseodímio 140,91	92 Nd neodímio 144,24	93 Pm promécio [145]	94 Sm samário 150,36(2)	95 Eu europio 151,96	96 Gd gadolínio 157,25(3)	97 Tb térbio 158,93	98 Dy disprósio 162,50	99 Ho hólmio 164,93	100 Er érbio 167,26	101 Tm tímio 168,93	102 Yb itérbio 173,05	103 Lu lutécio 174,967

3 — número atômico
Li — símbolo químico
 lítio — nome
 [6,938 - 6,997] — peso atômico
 (ou número de massa do isótopo mais estável)

Porquê Titânio ?



2º metal de transição mais abundante

9º elemento mais abundante



Elemento	Fração de massa da crosta (kg/kg)	Abundância vs Paládio
Al	8.23×10^{-2}	5.5×10^6
Fe	5.63×10^{-2}	3.8×10^6
Ca	4.15×10^{-2}	2.8×10^6
Ti	5.65×10^{-3}	3.8×10^5
Mn	9.50×10^{-4}	6.3×10^4
V	1.2×10^{-4}	8.0×10^3
Ni	8.4×10^{-5}	5.6×10^3
Zn	7.0×10^{-5}	4.7×10^3
Cu	6.0×10^{-5}	4.0×10^3
Co	2.5×10^{-5}	1.7×10^3
Mo	1.2×10^{-6}	8.0×10^1
Pd	1.5×10^{-8}	1.0
Rh	1.0×10^{-9}	0.067
Ru	1.0×10^{-9}	0.067

100 mil vezes mais abundante que o **Pd**



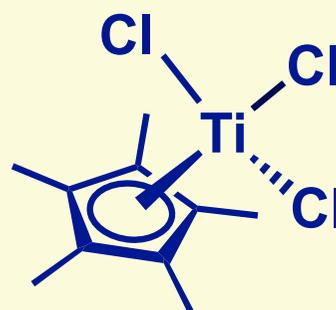
Pigmentos / Tintas

**Fotocatalisador
Heterogêneo (UV)**

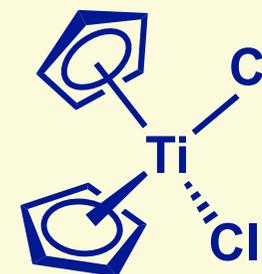
Nanomateriais

ChemPhotoChem **2020**, 4, 454;
Chem. Rev. **2014**, 114, 9853

Organotitanium Reagents in Organic Synthesis. Springer
Berlin, Heidelberg, **2011**



Cp^*TiCl_3



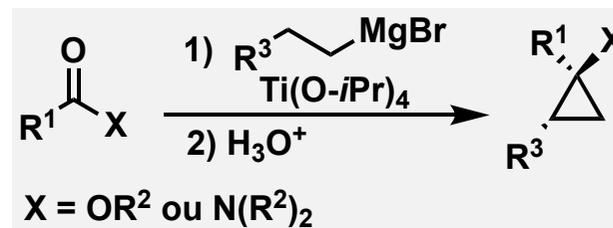
Cp_2TiCl_2

METODOLOGIAS SINTÉTICAS CLÁSSICAS

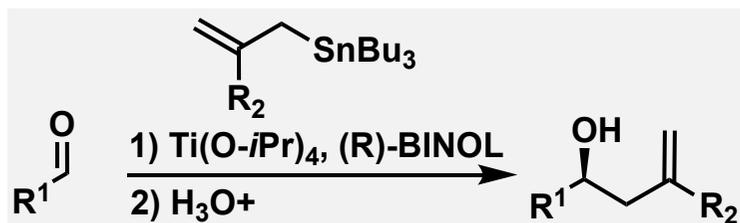
Epoxidação de Sharpless



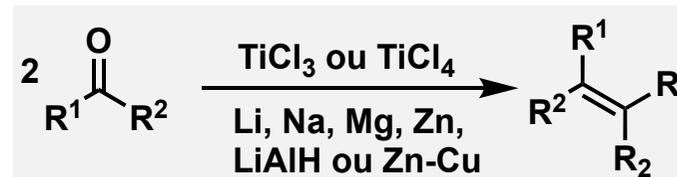
Reação de Kulinkovich

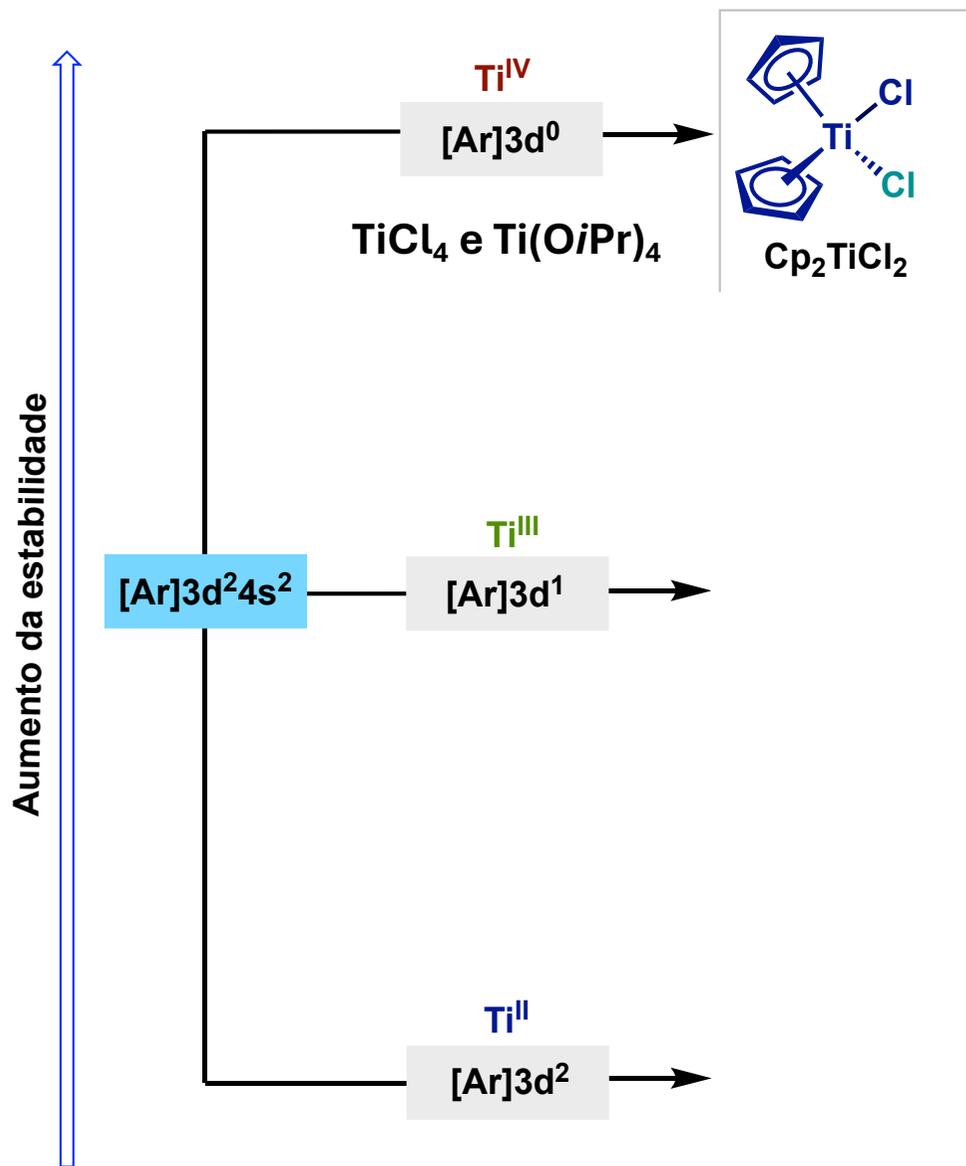


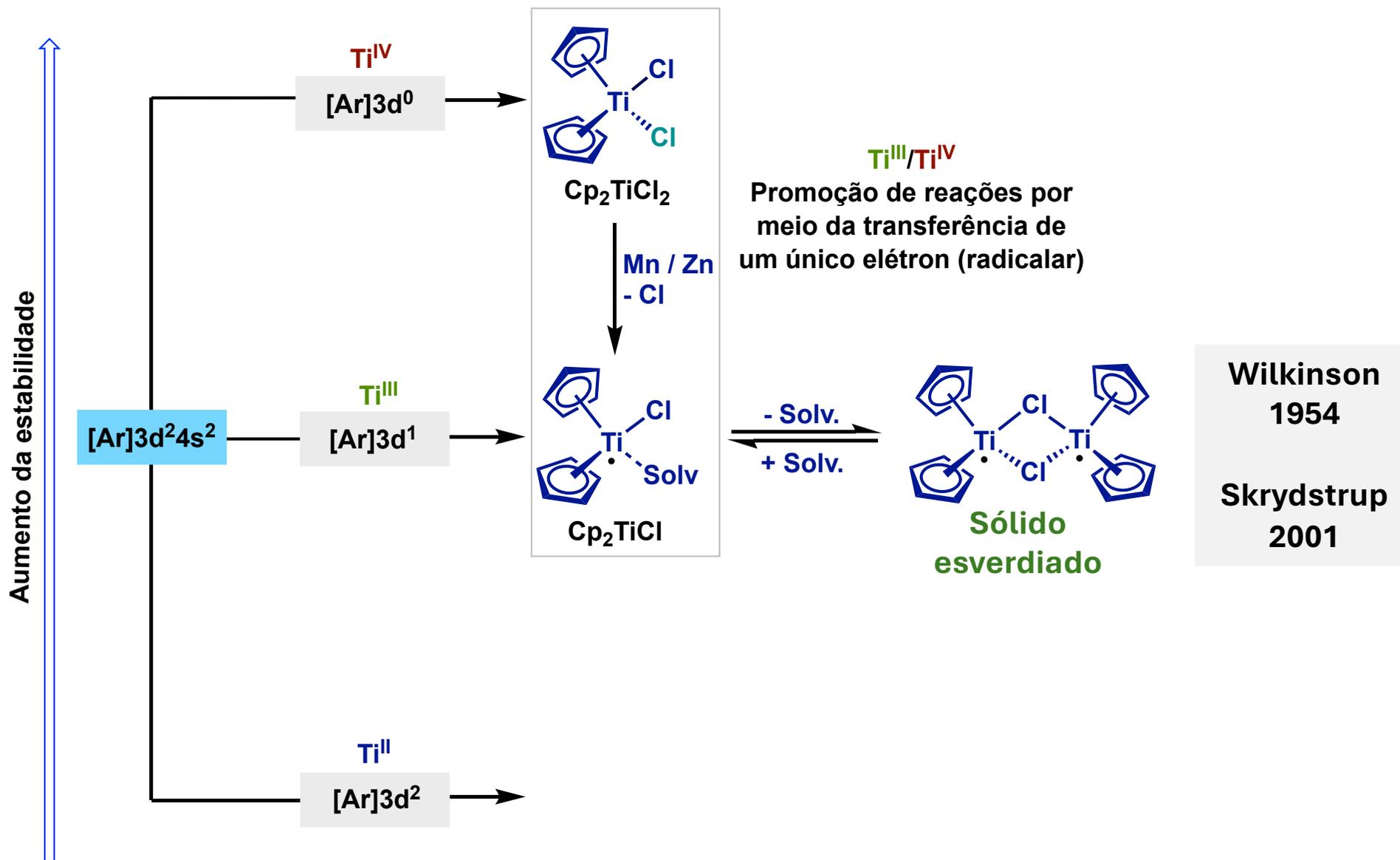
Alilação assimétrica de Keck



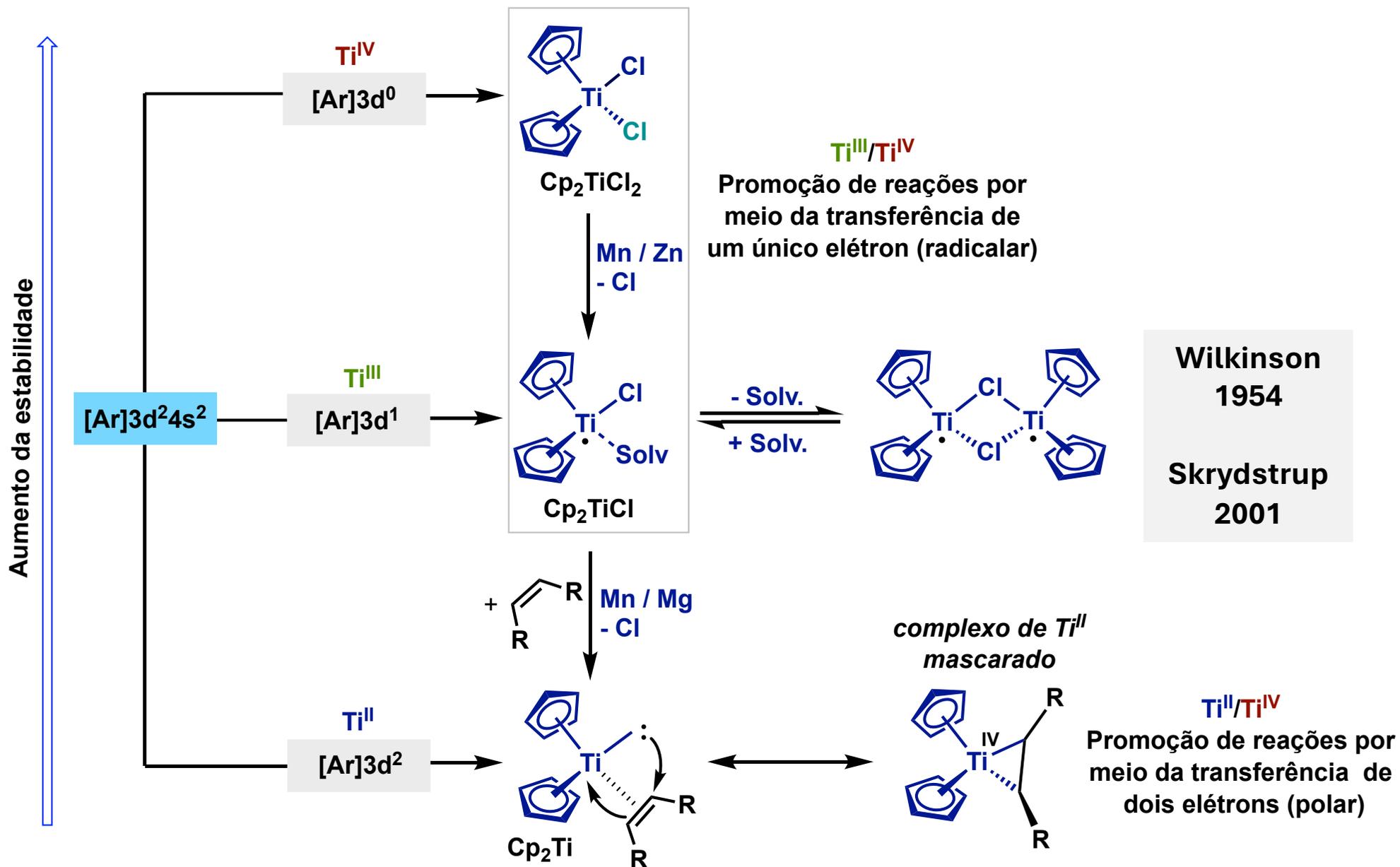
Acoplamento de McMurry



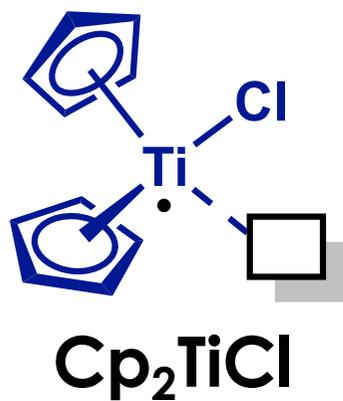




Chem. Soc. Rev. **2020**, 49, 6947–6994
Naturwissenschaften **1955**, 42, 96
C. R. Acad. Sci., Ser. Ilc. **2001**, 4, 435



Chem. Soc. Rev. **2020**, 49, 6947
 Acc. Chem. Res. **2021**, 54, 3476
 Chem **2022**, 8, 1805



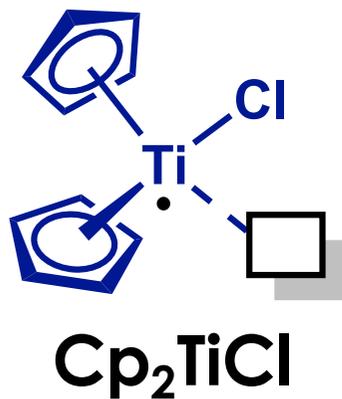
Potencial de redução

$$E_{\text{red}} = -0.83 \text{ V vs Fc}^+/\text{Fc}]$$

Energias de ligação

$$\text{Ti-O} (\sim 112 \text{ kcal mol}^{-1})$$

$$\text{Ti-C} (\sim 63 \text{ kcal mol}^{-1})$$



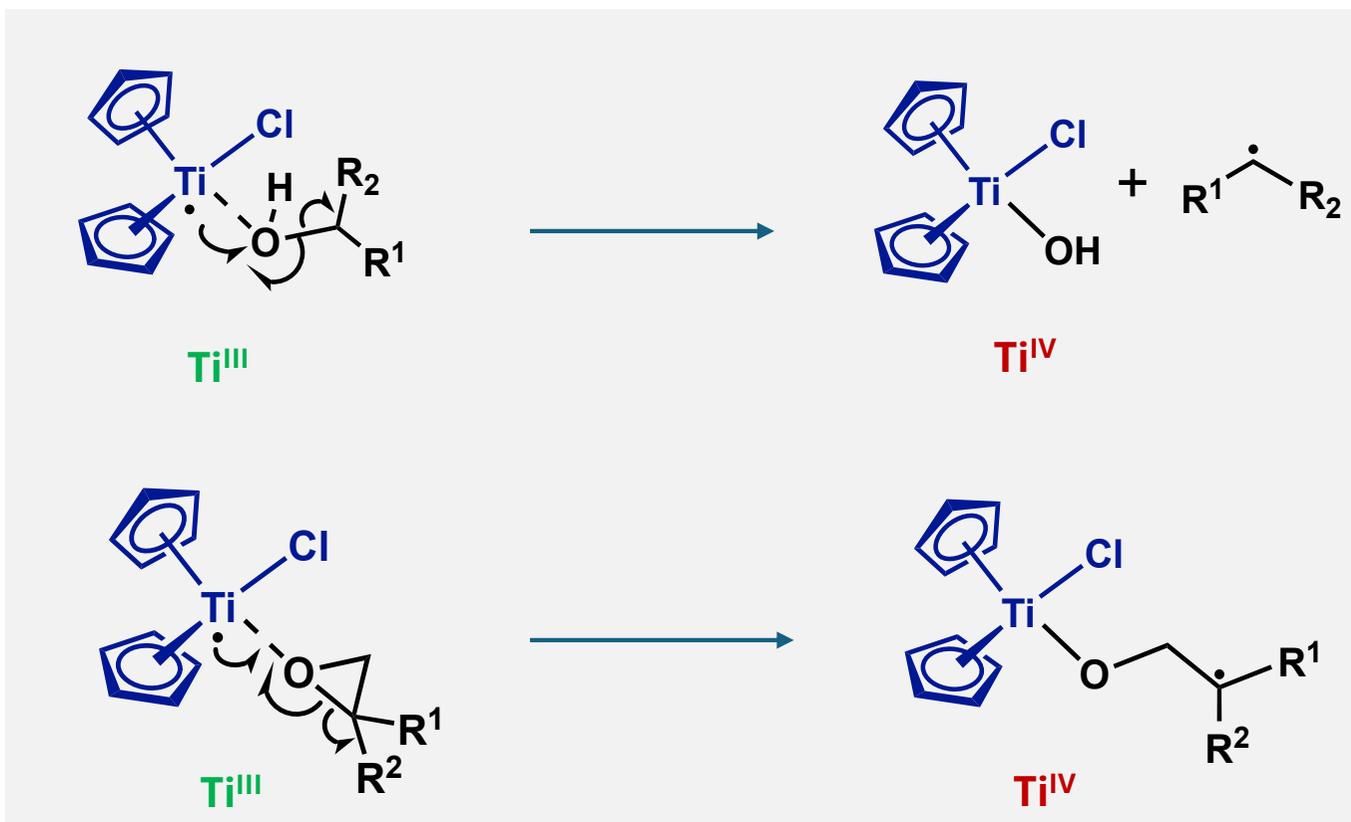
Potencial de redução

$$E_{\text{red}} = -0.83 \text{ V vs Fc}^+/\text{Fc}$$

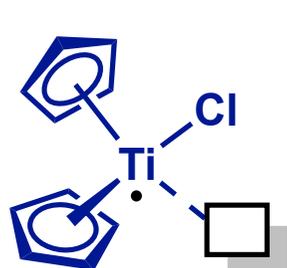
Energias de ligação

$$\text{Ti-O} (\sim 112 \text{ kcal mol}^{-1})$$

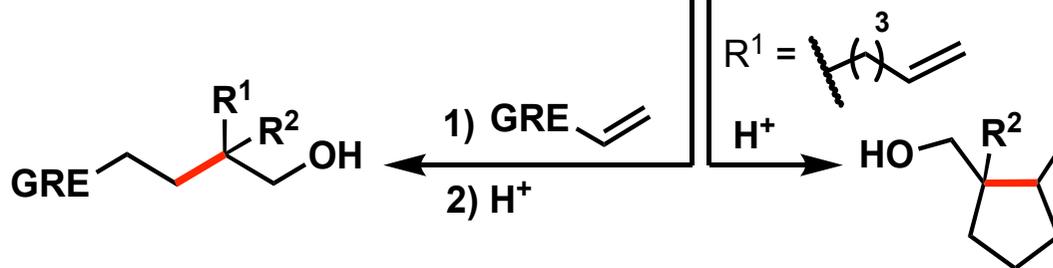
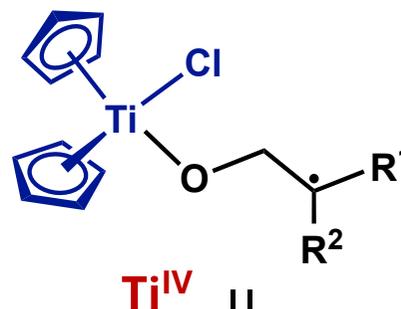
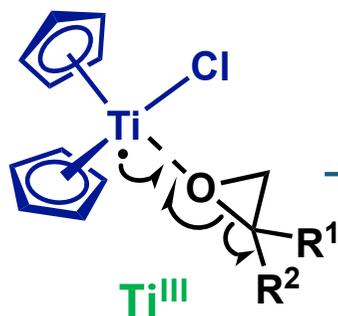
$$\text{Ti-C} (\sim 63 \text{ kcal mol}^{-1})$$



**Nugent-RajanBabu,
1988-1994**



Pré-formado ou *in situ*

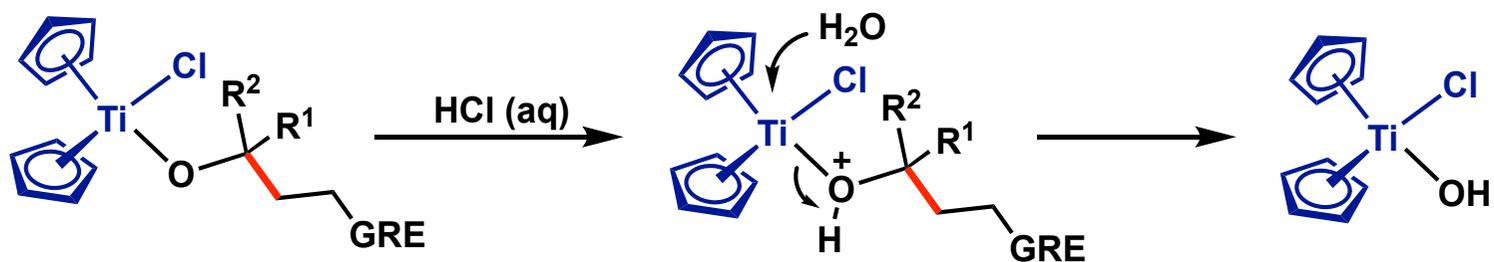


Não é catalítico

J. Am. Chem. Soc. **1988**, 110, 8561;
J. Am. Chem. Soc. **1990**, 112, 6408;
J. Am. Chem. Soc. **1994**, 116, 986.

Limitação:

Uso estequiométrico do Cp_2TiCl_2

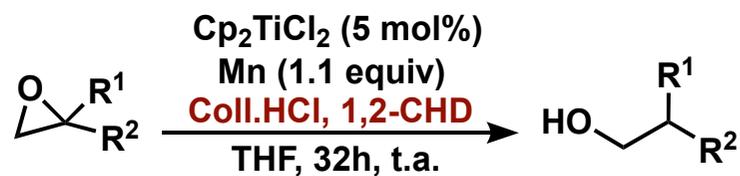


**Não pode ser
reconvertido ao
 Cp_2TiCl_2**

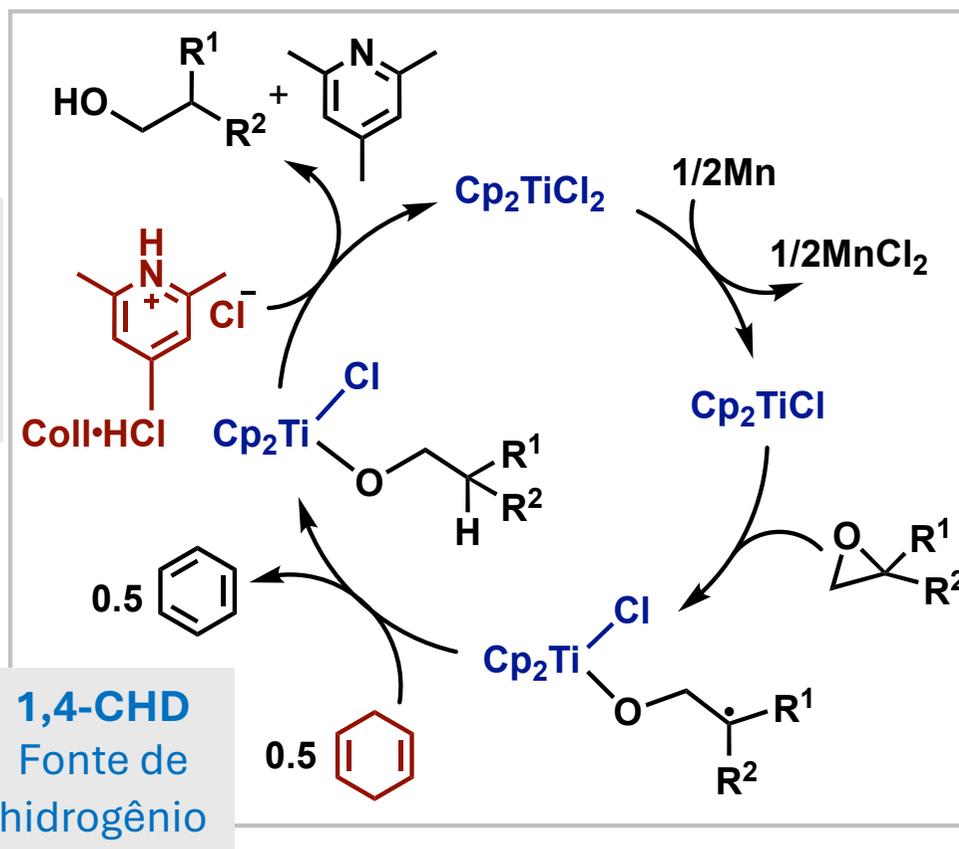
J. Am. Chem. Soc. **1988**, *110*, 8561;

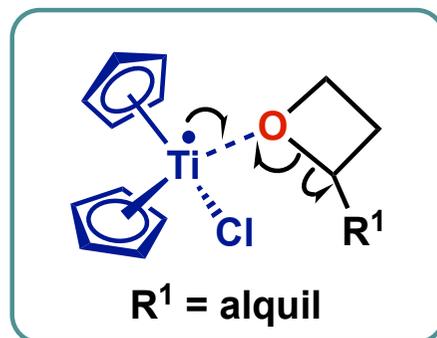
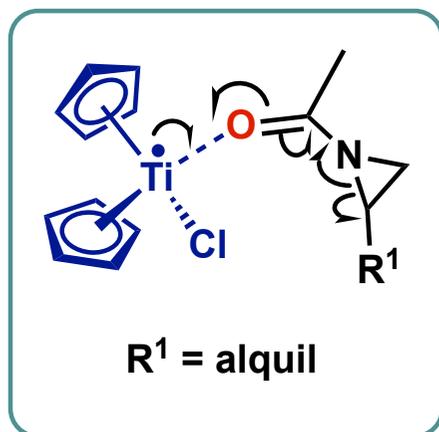
J. Am. Chem. Soc. **1990**, *112*, 6408;

J. Am. Chem. Soc. **1994**, *116*, 986.

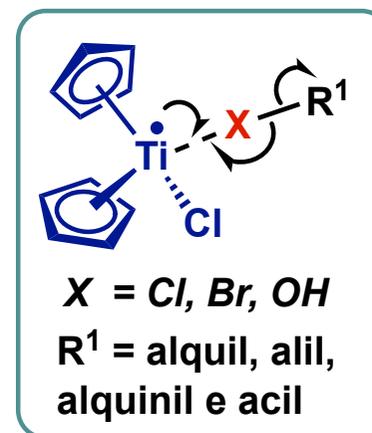


Hidrocloreto de colidina
 Ácido fraco de base conjugada volumosa

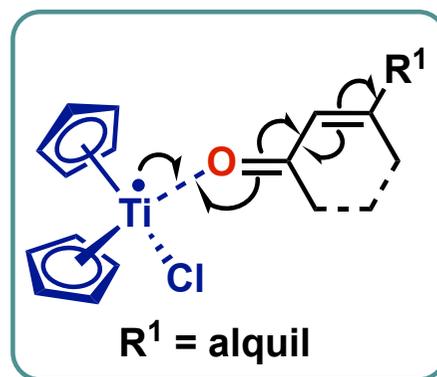
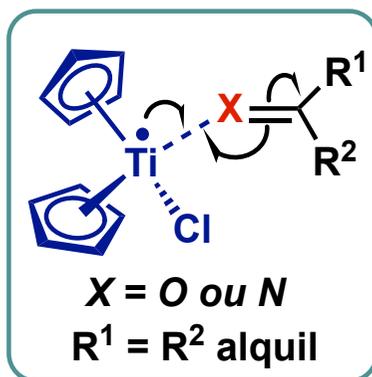




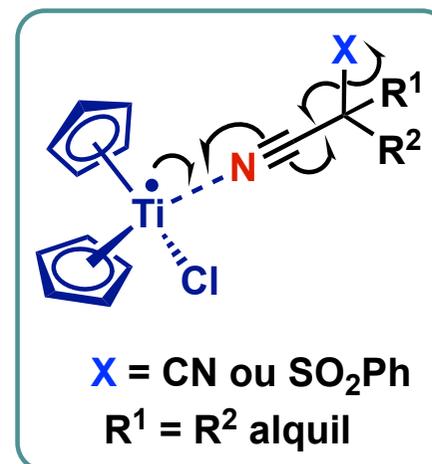
Pouquíssimos exemplos



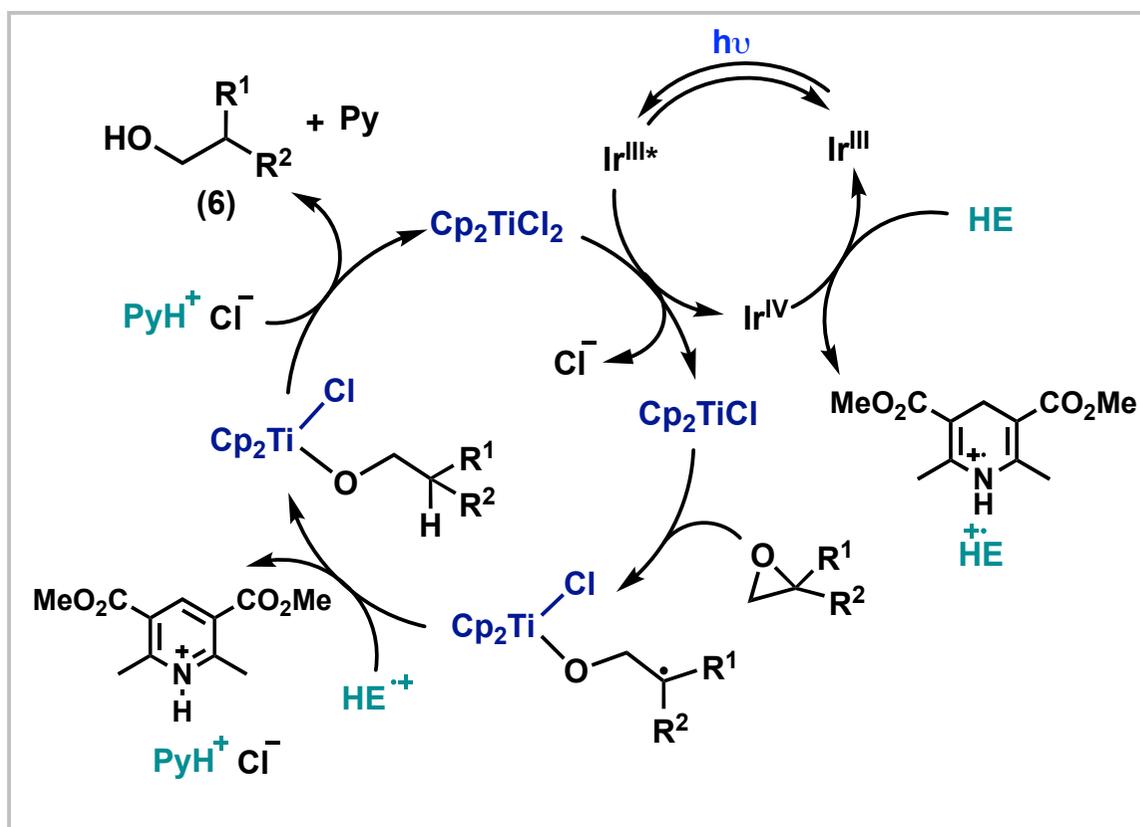
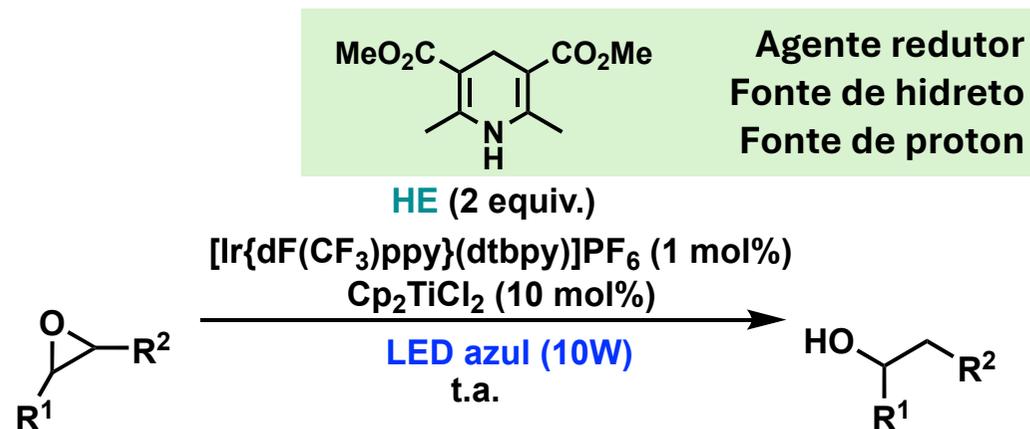
Desalogações: Reações tipo Barbier
Desoxigenação de álcoois



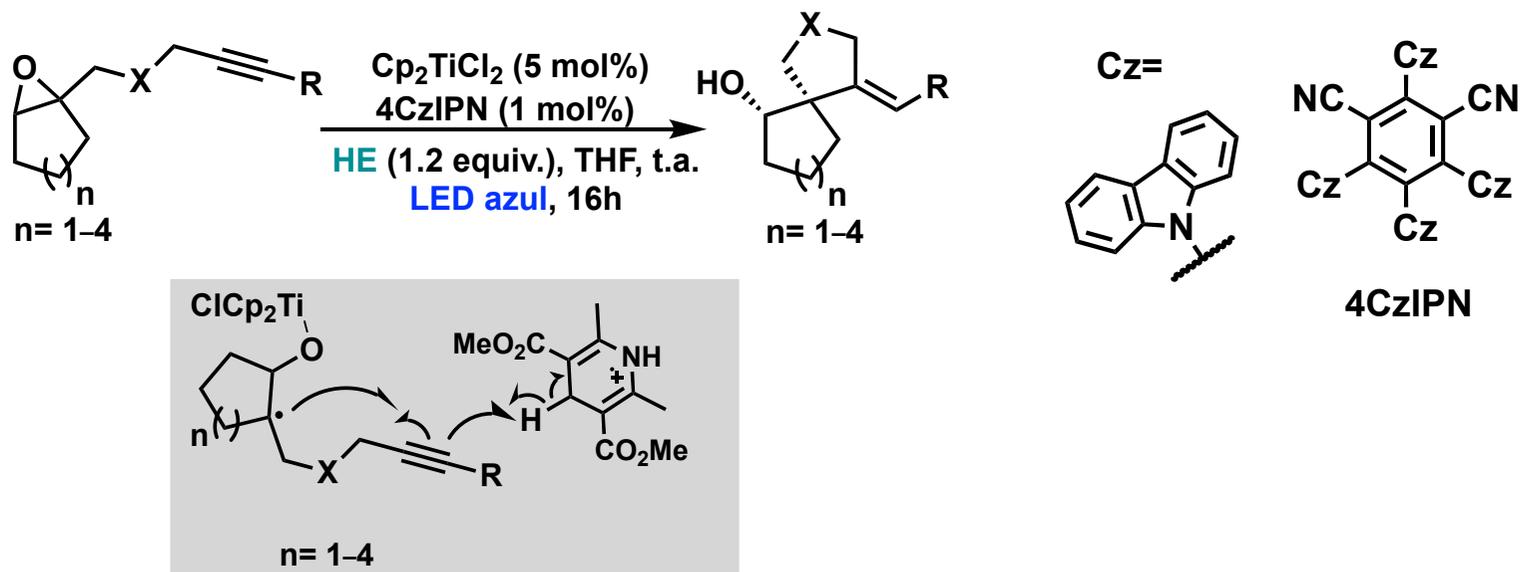
Inversão de polaridade



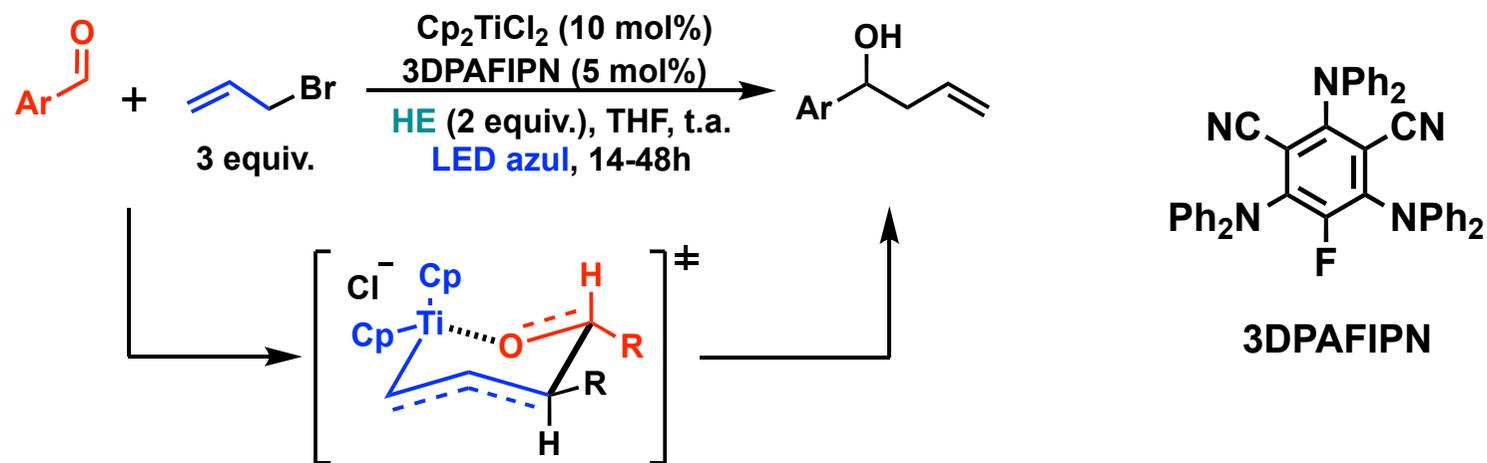
Desulfonilação/Decianação



Shi, 2020

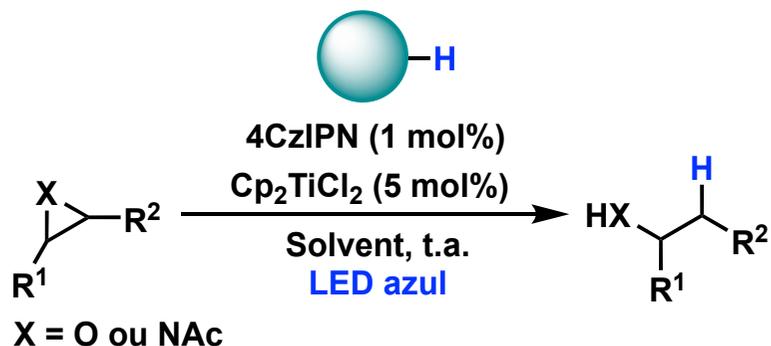


Bergamini e Cozzi,
2020

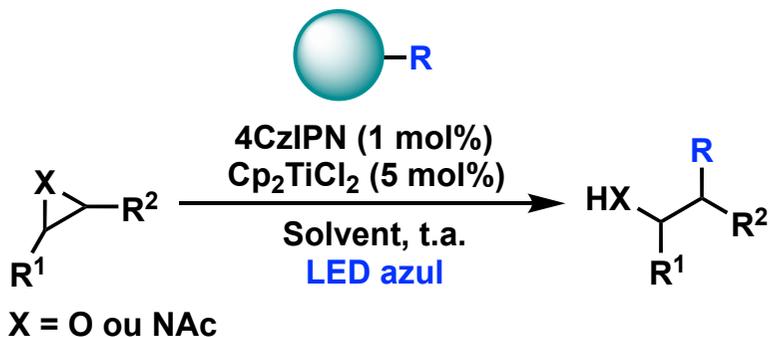


Minhas propostas

Aumento da complexidade

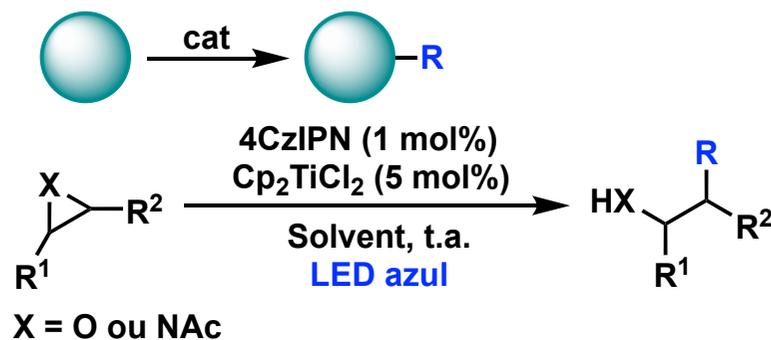


Redutor que gera um subproduto reutilizável e de fácil regeneração



Redutor que gera um subproduto reutilizável e de fácil regeneração

Incorporação de um novo grupo funcional



Geração catalítica do agente redutor

Incorporação de um novo grupo funcional

Obrigado pela atenção !!