

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

**ACILAÇÃO E ALQUILAÇÃO FOTOQUÍMICA DE  
HETEROARENOS UTILIZANDO DIACETIL**

**Juliana Arantes Dantas\***

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

**Orientador (a): Prof. Dr. Arlene Gonçalves Corrêa**

**\* bolsista CAPES**

**São Carlos - SP**

**2018**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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


---

Folha de Aprovação

---

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Juliana Arantes Dantas, realizada em 01/11/2018:

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa  
UFSCar

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Igor Dias Jurberg  
UNICAMP

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira  
UFSCar

**Dedicada aos meus familiares e amigos.**

## **Agradecimentos**

À Deus por toda força para concluir esse trabalho.

Aos meus pais e irmão pelo incentivo, paciência e apoio para que mais esta etapa da minha vida fosse concluída.

À professora Arlene por toda orientação e grande contribuição para o meu desenvolvimento.

Ao professor Márcio e professor Kleber, pela colaboração a este trabalho.

Ao doutor José Tiago, pela amizade, incentivo, conhecimentos compartilhados e contribuição ao longo deste trabalho

À doutora Marília, ao doutor Allan e mestre Bianca pela amizade, conhecimentos compartilhados e contribuição neste projeto.

Ao mestre Victor Alcântara por toda ajuda desde o início dessa jornada.

A todos os professores do Departamento de Química-UFSCar pela difusão do conhecimento.

Aos amigos e colegas de trabalho do LSPN e LQBO pela amizade e apoio durante esta etapa.

Aos familiares e amigos pelo incentivo. Em especial, ao vô Philadelpho (*in memorian*) pelo brilho nos olhos cada vez que perguntava sobre meu trabalho.

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

À GSK, CNPq e FAPESP pelo fomento à pesquisa no Laboratório de Síntese de Produtos Naturais (LSPN).

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

## Lista de abreviaturas

d: dubleto

dd: duplo dubleto

ddd: duplo duplo dubleto

DEPT: *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*

EDA: *Electron-Donor-Acceptor*

$\delta$ : deslocamento químico

GAP: diferença de energia entre HOMO e LUMO

HOMO: orbital molecular ocupado de maior energia (do inglês, *highest occupied molecular orbital*)

HPLC: *High Performance Liquid Chromatography*

HRMS: *High Resolution Mass Spectrometry*

HSQC: *Heteronuclear Single Quantum Correlation*

ISC: intersystem crossing

$J$ : constante de acoplamento

LUMO: orbital molecular desocupado de menor energia (do inglês, *lowest unoccupied molecular orbital*)

m: multiplete

MW: micro-ondas

q: quadruplete

q: quintuplete

RMN: ressonância magnética nuclear

SOMO: orbital molecular ocupado por um único elétron (do inglês, *singly occupied molecular orbital*)

sl: singleto largo

t: tripleto

td: tripleto de dubleto

## Lista de figuras

<b>Figura 1:</b> Estrutura química dos fármacos para tratamento da doença de Chagas. ....	2
<b>Figura 2:</b> Estrutura química dos fármacos para tratamento da leishmaniose. ....	3
<b>Figura 3:</b> Estrutura química do fármaco para tratamento da doença do sono. ....	4
<b>Figura 4:</b> N-heteroaromáticos biologicamente ativos. ....	5
<b>Figura 5:</b> Núcleos N-heteroaromáticos que se mostraram bioativos frente à parasitas.....	6
<b>Figura 6:</b> Comparação entre a reatividade clássica de alguns heterociclos versus as posições favoráveis à funcionalização C-H quando há um grupo direcionador coordenado.....	8
<b>Figura 7:</b> <b>A)</b> Esquema representativo da formação de ligação C-C via pré-funcionalização do heterociclo com haletos ou organometálicos. <b>B)</b> Esquema representativo da formação oxidativa de ligação C-C através da funcionalização direta de ligação C-H. ....	9
<b>Figura 8:</b> Experimentos químicos realizados utilizando a luz solar por Giacomo Ciamician. <sup>45</sup> .....	24
<b>Figura 9:</b> Transições das carbonilas após irradiação.....	26
<b>Figura 10:</b> Processos fotofísicos e processos fotoquímicos. ....	28
<b>Figura 11:</b> Demonstração dos processos fotofísicos pelo Diagrama de Jablonski. ....	30
<b>Figura 12:</b> Orbitais moleculares dos radicais em reações bimoleculares. ....	31
<b>Figura 13:</b> Comparação entre três caminhos reacionais com formação de radical. <sup>52</sup> .....	33
<b>Figura 14:</b> Esqueleto carbônico numerado dos materiais de partida.....	38
<b>Figura 15:</b> Materiais de partida obtidos comercialmente. ....	39
<b>Figura 16:</b> Estrutura enumerada da 2-metilquinoxalina.....	46
<b>Figura 17:</b> Estrutura do composto <b>18a</b> numerada. ....	51
<b>Figura 18:</b> Correlações espectro de RMN 2D [ <sup>1</sup> H - <sup>13</sup> C HSQC] 400 MHz da 3-hidroxi-3-metil-4-(quinolin-2-il)butan-2-ona ( <b>18a</b> ) em CDCl <sub>3</sub> .....	52
<b>Figura 19:</b> Escopo de heteroarenos com rendimento isolado (%) após purificação em cromatografia em coluna. <sup>a</sup> Reação realizada com concentração 0,5 M. ....	55
<b>Figura 20:</b> Medida realizada para observar a faixa de emissão emitida pela lâmpada. ....	60
<b>Figura 21:</b> Espectro de UV-vis realizado com 0,1 mmol de diacetil, 1 eq. / 2 eq.de LiClO <sub>4</sub> em 1 mL de acetato de etila. ....	61
<b>Figura 22:</b> Espectro de UV-vis realizado com 0,25 mmol de 2-metilquinolina ( <b>4a</b> ), 2 eq / 4 eq de LiClO <sub>4</sub> em 1 mL de acetato de etila. ....	62
<b>Figura 23:</b> Espectro de UV-vis realizado com 0,1 mmol de 2-metilquinolina ( <b>4a</b> ), 1 eq. / 2 eq. de diacetil, 1 eq.de LiClO <sub>4</sub> em 1 mL de acetato de etila ....	63
<b>Figura 24:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da 2-metilquinolina ( <b>4a</b> ) sobreposto com o da [2-metilquinolina (1 eq.) + LiClO <sub>4</sub> (1 eq.)] em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.....	64
<b>Figura 25:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da 2-metilquinolina sobreposto com o da [2-metilquinolina (1 eq.) + FeCl <sub>3</sub> (1 eq.)] em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz. ....	65
<b>Figura 26:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da 2-metilquinolina sobreposto com o da [2-metilquinolina (1 eq.) + LiClO <sub>4</sub> (1 eq.)] em Acetona-d <sub>6</sub> a 400 MHz. ....	66
<b>Figura 27:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do diacetil sobreposto com o do [diacetil (1 eq.) + LiClO <sub>4</sub> (1 eq.)] em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.....	67
<b>Figura 28:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da 6-trifluoro-2-metilquinolina ( <b>4j</b> ) em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.....	86
<b>Figura 29:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da 6-nitro-2-metilquinolina ( <b>4i</b> ) em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.....	86
<b>Figura 30:</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da 6-metoxi-2-metilquinolina ( <b>4c</b> ) em CDCl <sub>3</sub> a 400 MHz.....	87

<b>Figura 31:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 6-bromo-2-metilquinolina ( <b>4f</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	87
<b>Figura 32:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 2-metilquinolin-8-il 4-metilbenzenosulfonato ( <b>4e</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	88
<b>Figura 33:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 2-metilquinoxalina ( <b>6a</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	88
<b>Figura 34:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 6-cloro-2-metilquinoxalina e 7-cloro-2-metilquinoxalina ( <b>6bi e 6bii</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	89
<b>Figura 35:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 2-metil-6-nitroquinoxalina e 2-metil-7-nitroquinoxalina ( <b>6ci e 6cii</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	89
<b>Figura 36:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da 2-metilquinazolina ( <b>9</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	90
<b>Figura 37:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 1-(3-metilquinoxalin-2-il)etan-1-ona ( <b>13a</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	90
<b>Figura 38:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 1-(3-metilquinoxalin-2-il)etan-1-ona ( <b>13a</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 101 MHz.....	91
<b>Figura 39:</b> Espectro de HSQC 1-(3-metilquinoxalin-2-il)etan-1-ona do ( <b>13a</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	91
<b>Figura 40:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 1-(6-cloro-3-metilquinoxalin-2-il)etan-1-ona ( <b>13b</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	92
<b>Figura 41:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de 1-(6-cloro-3-metilquinoxalin-2-il)etan-1-ona ( <b>13b</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 101 MHz.....	92
<b>Figura 42:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 1-(quinolin-2-il)etan-1-ona ( <b>16</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	93
<b>Figura 43:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 3-hidroxi-3-metil-4-(quinolin-2-il)butan-2-ona ( <b>18a</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	93
<b>Figura 44:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 3-hidroxi-3-metil-4-(quinolin-2-il)butan-2-ona ( <b>18a</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 101MHz. ....	94
<b>Figura 45:</b> DEPT do 3-hidroxi-3-metil-4-(quinolin-2-il)butan-2-ona ( <b>18a</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 101 MHz....	94
<b>Figura 46:</b> Espectro de HSQC do 3-hidroxi-3-metil-4-(quinolin-2-il)butan-2-ona ( <b>18a</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	95
<b>Figura 47:</b> Infravermelho do 3-hidroxi-3-metil-4-(quinolin-2-il)butan-2-ona ( <b>18a</b> ). ....	95
<b>Figura 48:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 3-hidroxi-3-metil-4-(6-metilquinolin-2-il)butan-2-ona ( <b>18b</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	96
<b>Figura 49:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 3-hidroxi-3-metil-4-(6-metilquinolin-2-il)butan-2-ona ( <b>18b</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 101 MHz. ....	96
<b>Figura 50:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 2-(2-hidroxi-2-metil-3-oxobutil)quinolin-8-il 4-metilbenzenosulfonato ( <b>18e</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	97
<b>Figura 51:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 2-(2-hidroxi-2-metil-3-oxobutil)quinolin-8-il 4-metilbenzenosulfonato ( <b>18e</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 101 MHz.....	97
<b>Figura 52:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 4-(6-bromoquinolin-2-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-2-ona ( <b>18f</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	98
<b>Figura 53:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 4-(6-bromoquinolin-2-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-2-ona ( <b>18f</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 101 MHz. ....	98
<b>Figura 54:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 4-(6-cloroquinolin-2-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-2-ona ( <b>18g</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	99
<b>Figura 55:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 4-(6-cloroquinolin-2-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-2-ona ( <b>18g</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 101 MHz. ....	99
<b>Figura 56:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 3-hidroxi-3-metil-4-(6-nitroquinolin-2-il)butan-2-ona ( <b>18h</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	100
<b>Figura 57:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 3-hidroxi-3-metil-4-(6-nitroquinolin-2-il)butan-2-ona ( <b>18h</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 101 MHz. ....	100

<b>Figura 58:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 3-hidroxi-3-metil-4-(6-(trifluorometil)quinolin-2-il)butan-2-ona ( <b>18i</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	101
<b>Figura 59:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 3-hidroxi-3-metil-4-(6-(trifluorometil)quinolin-2-il)butan-2-ona ( <b>18i</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 101 MHz. ....	101
<b>Figura 60:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do Etil-2-hidroxi-2-metil-3-(6-(trifluorometil)quinolin-2-il)propanoato ( <b>18j</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	102
<b>Figura 61:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do Etil-2-hidroxi-2-metil-3-(6-(trifluorometil)quinolin-2-il)propanoato ( <b>18j</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 101 MHz. ....	102
<b>Figura 62:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il acetato ( <b>20</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	103
<b>Figura 63:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il acetato ( <b>20</b> ) em $\text{CDCl}_3$ a 101 MHz. ....	103



## Lista de esquemas

<b>Esquema 1:</b> Ativação Csp <sup>3</sup> -H de N-heterociclos promovida por Yb(OTf) <sub>3</sub> .....	11
<b>Esquema 2:</b> Ativação Csp <sup>3</sup> -H de N-heterociclos promovida por Fe(OAc) <sub>2</sub> . ....	12
<b>Esquema 3:</b> Desidratação do produto funcionalizado para obter sua forma insaturada.....	12
<b>Esquema 4:</b> Nonafluormetilação tipo Minisci em fluxo contínuo. ....	13
<b>Esquema 5:</b> Acilação promovida pela clivagem homolítica do oxidante por via térmica. ....	15
<b>Esquemas 6:</b> Acilação via reação fotoquímica na luz visível promovida por oxidante. ....	18
<b>Esquema 7:</b> Acilação via fotocatalise na luz visível utilizando fotocatalisador de irídio. ....	19
<b>Esquema 8:</b> Trifluormetilação foto-induzida promovida pela fotossensibilização da acetona..	21
<b>Esquema 9:</b> Oxidação do reagente triflinato de sódio.....	21
<b>Esquema 10:</b> Síntese utilizando diacetil como reagente e fotossensibilizador. ....	22
<b>Esquema 11:</b> Exemplo de reação de redução estudada por Ciamician e colaboradores. ....	24
<b>Esquema 12:</b> Mecanismo das reações de abstração de hidrogênio e Norrish tipo I.....	27
<b>Esquema 13:</b> Mecanismo via formação de complexo EDA e via Exciplex.....	33
<b>Esquema 14:</b> Síntese de 2-metilquinolinas <b>4</b> . ....	39
<b>Esquema 15:</b> Mecanismo da reação de imino Diels-Alder para formação de <b>4</b> . ....	40
<b>Esquema 16:</b> Síntese de 2-metilquinoxalina a partir de 1,2-diamina ( <b>1</b> ) e dicarbonílico ( <b>2</b> )....	41
<b>Esquema 17:</b> Mecanismo de reação dos possíveis regioisômeros. ....	42
<b>Esquema 18:</b> Síntese do material de partida 2-metilquinazolina. ....	43
<b>Esquema 19:</b> Mecanismo de reação para síntese da 2-metilquinazolina. ....	44
<b>Esquema 20:</b> Reação de trifluormetilação foto-induzida em 2-metil-quinoxalina. ....	45
<b>Esquemas 21:</b> Acilação foto-induzida da 2-metilquinoxalina. ....	47
<b>Esquema 22:</b> Escopo de heteroarenos com rendimento isolado (%) após purificação em cromatografia em coluna. ....	49
<b>Esquema 23:</b> Reação de acilação foto-induzida utilizando diferentes substratos. ....	50
<b>Esquema 24:</b> Reação fotoquímica entre 2-metilquinolina e diacetil como reagente e fotossensibilizador.....	54
<b>Esquema 25:</b> Mecanismo proposto para a reação de abstração de hidrogênio.....	57
<b>Esquema 26:</b> Mecanismo proposto para a reação de Norrish tipo I.....	58
<b>Esquema 27:</b> Estudo de trapeamento de radicais formados no meio ao decorrer a reação.....	58
<b>Esquema 28:</b> Estudo de trapeamento de radicais ao excitar o composto 1,2-dicarbonílico.....	59

## Lista de tabelas

<b>Tabela 1:</b> Otimização da reação de acilação da 2-metilquinoxalina ( <b>6a</b> ).....	48
<b>Tabela 2:</b> Correlação espectro de RMN 2D [ <sup>1</sup> H - <sup>13</sup> C HSQC] 400 MHz da 3-hidroxi-3-metil-4-(quinolin-2-il)butan-2-ona ( <b>18a</b> ) em CDCl <sub>3</sub> .....	53
<b>Tabela 3:</b> Otimização da funcionalização Csp <sup>3</sup> -H de 2-metilquinolina a partir do diacetil sob irradiação de luz. ....	56
<b>Tabela 4:</b> Atividade frente ao <i>P. falciparum</i> cepa 3d7.....	68

## RESUMO

**ACILAÇÃO E ALQUILAÇÃO FOTOQUÍMICA DE HETEROARENOS UTILIZANDO DIACETIL.** Os *N*-heterociclos são importantes blocos construtores na síntese de compostos potencialmente bioativos, além disso muitos deles são encontrados em produtos naturais. A grande maioria das metodologias para funcionalização desses heterociclos exigem muitas etapas e condições drásticas, porém cada vez mais tem-se reportado rotas sintéticas mais curtas. A ativação C-H se apresenta como uma excelente ferramenta para atingir esse objetivo e, por isso está de acordo com os princípios da química verde e sustentável. Tendo em vista esse panorama, nesse trabalho foi desenvolvida uma reação de ativação C-H foto-induzida, sem o uso de oxidantes ou metais de transição, de *N*-heteroaromáticos adicionando grupos acil e cetil de forma branda. No estudo do escopo desta reação, foram empregados derivados de 2-metilquinolinas, 2-metilquinoxalinas e 2-metilquinazolinas. Os melhores resultados foram obtidos com as 2-metilquinolinas, onde foi possível obter uma série de derivados com rendimentos de bons a moderados. Foi feita também investigação mecanística, afim de entender como esta reação se procede. Os compostos sintetizados foram avaliados frente ao parasita *Plasmodium falciparum*, usando como padrão a cloroquina e primaquina que são medicamentos usados no tratamento da malária.

## ABSTRACT

PHOTOCHEMISTRY ACYLATION AND ALKYLATION OF AZARENES WITH DIACETYL. *N*-heterocycles are important building blocks in the synthesis of bioactive compounds, besides that many of them are present in natural products. Most of the methodologies for heteroarene functionalization requires several steps and drastic conditions, thus increasingly it has been reported shorter synthetic routes. C-H activation has emerged with this purpose and can also be applied in the sustainable chemistry area. Thus, in this work it was developed a mild photoinduced C-H activation, free of oxidants and transition metals, of *N*-heteroarenes incorporating acyl and cetyl groups. In the scope, 2-methylquinolines, 2-methylquinoxalines and 2-methylquinazolines were investigated. The best results were obtained with 2-methylquinolines, leading to a series of derivatives with good to moderated yields. It was also carried out a mechanistic study in order to understand how this reaction proceeds. Furthermore, the synthesized compounds were evaluated against the parasite *Plasmodium falciparum*, using as standards chloroquine and primaquine, which are current drugs to treat malaria.

## Sumário

1	INTRODUÇÃO .....	1
1.1)	Doenças Negligenciadas.....	1
1.1.1)	Quimioterapia para a doença de Chagas, doença do sono e leishmaniose.....	1
1.2)	Importância de <i>N</i> -heterociclos.....	4
1.3)	Funcionalização da ligação C-H .....	7
1.4)	Síntese de <i>N</i> -heterociclos substituídos .....	9
1.5)	Química sustentável e fotoquímica.....	22
1.6)	Fotoquímica dos compostos carbonílicos .....	25
1.7)	Processos fotofísicos e fotoquímicos .....	28
1.8)	Carácter e estabilidade dos radicais.....	30
1.9)	Mecanismos das fotorreações por transferência de elétron/energia .....	32
2	OBJETIVOS .....	36
3	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	38
3.1)	Síntese de 2-metilquinolinas .....	38
3.2)	Síntese de 2-metilquinoxalinas .....	41
3.3)	Síntese de 2-metilquinazolinas .....	43
3.4)	Funcionalização das 2-metilquinoxalinas.....	44
3.5)	Funcionalização da 2-metilquinolina .....	53
3.6)	Avaliação da atividade biológica .....	67
4	CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS .....	72
5	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL .....	75
5.1)	Procedimento para a síntese de derivados de 2-metilquinolina <sup>54</sup> .....	76
5.2)	Procedimento para a síntese 2-metilquinolin-8-il 4-metilbenzenosulfonato <sup>53</sup> .....	77
5.3)	Procedimento para a síntese de derivados de 2-metilquinoxalina <sup>55</sup> .....	78
5.4)	Procedimento para a síntese de derivados de 2-metilquinazolina (9) <sup>56</sup> .....	80
5.5)	Procedimento para foto-funcionalização dos <i>N</i> -heterociclos .....	80
5.6)	Procedimento para reação controle com trapeador radicalar .....	84
6	ANEXOS .....	86

## **Introdução**

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1) Doenças Negligenciadas

As doenças negligenciadas atingem a camada da população mundial mais pobre. O tratamento dessas doenças enfrenta vários desafios, entre eles a escassez de recursos financeiros governamentais e a falta de investimento por parte das indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de novos fármacos.<sup>1</sup>

Além disso, na maioria das doenças negligenciadas a resistência aos medicamentos está sendo observada em tratamentos a longo prazo, representando um dos maiores desafios a serem enfrentados pela comunidade científica. Por isso, o desenho e desenvolvimento de medicamentos novos, seguros e acessíveis são urgentemente necessários, uma vez que os compostos disponíveis para o tratamento apresentam eficácia e toxicidade questionável.<sup>2</sup>

Estas doenças em sua maioria são causadas por parasitas e transmitidas por insetos vetores, afetando milhões de pessoas em todo o mundo.<sup>3</sup>

### 1.1.1) Quimioterapia para a doença de Chagas, doença do sono e leishmaniose

---

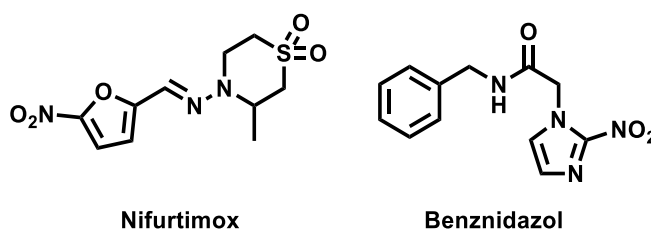
<sup>1</sup> NWAKA, S.; RIDLEY, R.G.; “Virtual drug discovery and development for neglected diseases through public-private partnerships”, *Nature Rev. Drug Discov.*, **2**: 919, 2003

<sup>2</sup> GIAROLLA, J.; FERREIRA, I. E., “Drug design for neglected disease in Brazil”, *Mini-Rev. Med. Chem.*, **15**: 220, 2015.

<sup>3</sup> KHARE, S.; NAGLE, A. S.; BIGGART, A.; LAI, Y. H.; LIANG, F.; DAVIS, L.; BARNES, W.; MATHISON, C.; “Proteasome inhibition for treatment of leishmaniasis, Chagas disease and sleeping sickness”, *Nature*, **537**: 229, 2016.

O tratamento atualmente disponível para a maioria das doenças negligenciadas tem se mostrado problemático devido à toxicidade e aos efeitos colaterais causados pelos fármacos, em função da ausência de seletividade destes em relação ao parasita.

A doença de Chagas, causada pelo *Trypanosoma cruzi*, conta apenas com dois fármacos: Nifurtimox (Lampit<sup>®</sup> – Bayer) e Benznidazol (Randanil<sup>®</sup> e Rochagan<sup>®</sup> – Roche) [Figura 1]. Ambos são eficazes para o tratamento na fase aguda em 80% dos pacientes, porém não garantem a completa cura na fase crônica. Eles possuem como mecanismo de ação a redução do grupo nitro, porém, no caso do nifurtimox, esta redução gera ânion radicais não seletivos que são altamente tóxicos causando efeitos adversos ao homem, sendo o benznidazol o fármaco atualmente escolhido para o tratamento da doença.<sup>4,5</sup>



**Figura 1:** Estrutura química dos fármacos para tratamento da doença de Chagas.

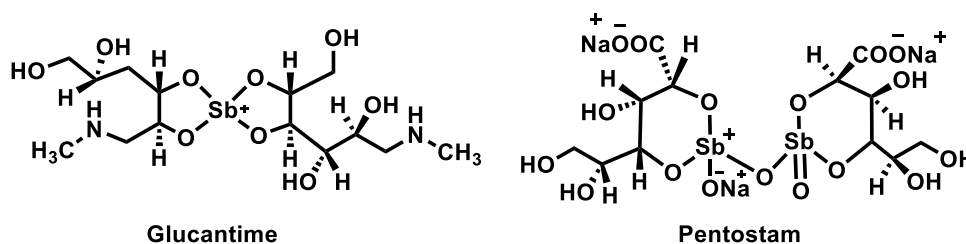
Os fármacos utilizados na quimioterapia atual contra as leishmanioses, causadas por parasitas do gênero *Leishmania*, são Glucantime<sup>®</sup> (Merial - Cani), antimoniato de meglumina, Pentostam<sup>®</sup> (GlaxoSmithKline - GSK) e estibogluconato de sódio [Figura 2]. Embora o

<sup>4</sup> MORAES, B. C.; WHITE, L. K.; BRAILLARD, S.; PEREZ, C.; GOO, J.; GASPAR, L.; SHACKLEFORD, M. D.; CORDEIRO-DA-SILVA, A.; THOMPSON, R. C. A.; FREITAS-JUNIOR, L.; CHARMAN, A. S.; CHATELAIN, E., "Enantiomers of nifurtimox do not exhibit stereoselective anti-*Trypanosoma cruzi* activity, toxicity, or pharmacokinetic properties", *Antimicrob. Agents Chemoth.*, **59**: 3645, 2015.

<sup>5</sup> SALOMON, J. C., "First century of Chagas' disease: an overview on novel approaches to nifurtimox and benznidazole delivery systems", *J. Pharm. Sci.*, **101**: 888, 2012.



mecanismo de ação destes não seja muito claro, acredita-se que ocorra através da redução de antimônio Sb (V) a Sb (III). O problema encontrado nestes fármacos está na resistência adquirida, que pode estar relacionada a diminuição na redução de antimônio pentavalente a trivalente, além da toxicidade apresentada por eles.<sup>6</sup>



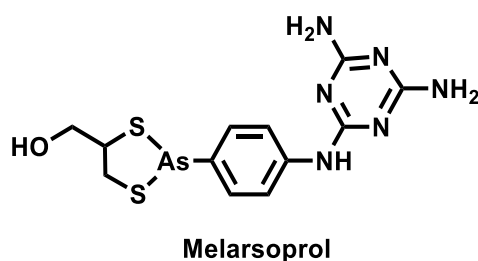
**Figura 2:** Estrutura química dos fármacos para tratamento da leishmaniose.

A maioria dos fármacos usados para tratar a doença do sono, causada pelo *Trypanosoma brucei*, não atravessam a barreira sangue-cérebro, que é onde o parasita se estabelece ao invadir o sistema nervoso central no segundo estágio da infecção. Um dos poucos fármacos que são efetivos ao tratamento é o arsênio melarsoprol (Ornidyl<sup>®</sup>, Sanofi-Aventis), que é bastante tóxico [Figura 3].<sup>7,8</sup>

<sup>6</sup> GOUBAL, B.; SONUC, N.; BHATTACHARJEE, H.; LEGARE, D.; SUNDAR, S; OUELLETTE, M.; ROSEN, B. P.; MUKHOPADHYAY, R., "Drug uptake and modulation of drug resistance in leishmania by an aquaglyceropin", *J. Biol. Chem.*, **279**: 31010, 2004.

<sup>7</sup> MARTÍNEZ, C.; MILLER, F.; GANESHAMORTHY, K.; GLACIAL, F.; KAISER, M.; KONING, H.; EZE, A.; LAGARTERA, L.; HERRAIZ, T.; DARFONVILLE, C., "A new nonpolar *N*-hydroxy imidazole lead compound with improved activity in a Murine model of late-stage *Trypanosoma brucei brucei* infection is not cross-resistant with diamidines", *Antimicrob. Agents Chemoth.*, **59**: 890, 2015.

<sup>8</sup> RODGERS, J., "Human african trypanosomiasis, chemotherapy and CNS disease", *J. Neuroimmunol.*, **211**: 16, 2009.



**Figura 3:** Estrutura química do fármaco para tratamento da doença do sono.

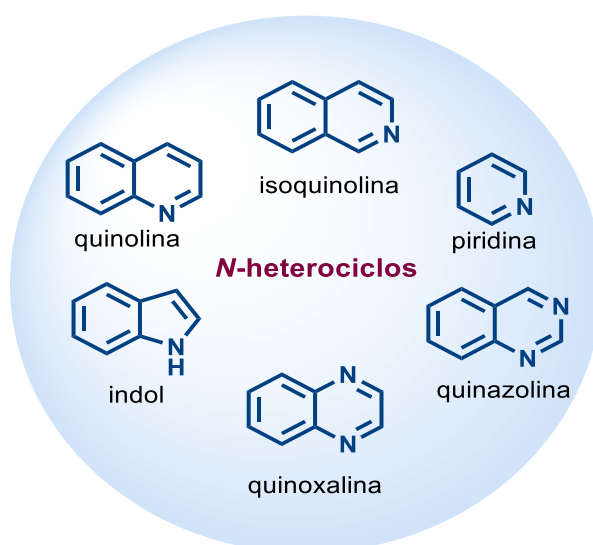
Portanto, a estratégia para o desenvolvimento de novos fármacos é a busca de compostos que possam exterminar o parasita no hospedeiro vertebrado, sem os efeitos colaterais dos fármacos que estão no mercado atualmente.

## 1.2) Importância de *N*-heterociclos

Os alcalóides são um grupo de produtos naturais muito importante devido à sua habilidade para modular vários eventos farmacológicos. Além disso, a presença de anéis *N*-heterocíclicos frequentemente aumentam a solubilidade do fármaco, sendo importante para a absorção oral e biodisponibilidade.<sup>9</sup>

Dentre esses núcleos bioativos pode-se destacar: quinoxalina, quinazolina, indol, quinolina, bem como seu isômero constitucional isoquinolina. Todas estas classes de compostos possuem em sua estrutura um anel benzênico e um *N*-heterociclo [Figura 4].

<sup>9</sup> KHAN, I.; ZAIB, S.; BATOOL, S.; ABBAS, N.; ASHRAF, Z.; IQBAL, J.; SAEED, A., "Quinazolines and quinazolinones as ubiquitous structural fragments in medicinal chemistry: An update on the development of synthetic methods and pharmacological diversification", *Bioorg. Med. Chem.*, **24**: 2361, 2016.



**Figura 4:** N-heteroaromáticos biologicamente ativos.

Diversas atividades frente aos parasitas causadores da Malária, doença de Chagas e Leishmanioses já foram descritas para alguns desses heteroarenos mostrados anteriormente [Figura 5].<sup>10,11,12,13,14,15</sup> Dentre eles, pode-se destacar o núcleo quinolínico, encontrado tanto em produtos naturais quanto sintéticos, que tem em estudos farmacológicos demonstrado uma ampla variedade de atividade biológicas, tais como anticancerígena,<sup>10</sup>

<sup>10</sup> SHI, A.; NGUYEN, T. A.; BATTINA, S. K.; RANA, S.; TAKEMOTO, D. J.; CHIANG, P. K.; HUA, D. H., "Synthesis and anti-breast cancer activities of substituted quinolines", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**: 3364, 2008.

<sup>11</sup> FRANCK, X.; FOURNET, A.; PRINA, E.; MAHIEUX, R.; HOCQUEMILLER, R.; FIGADÈRE, B., "Biological evaluation of substituted quinolines", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**: 3635, 2004.

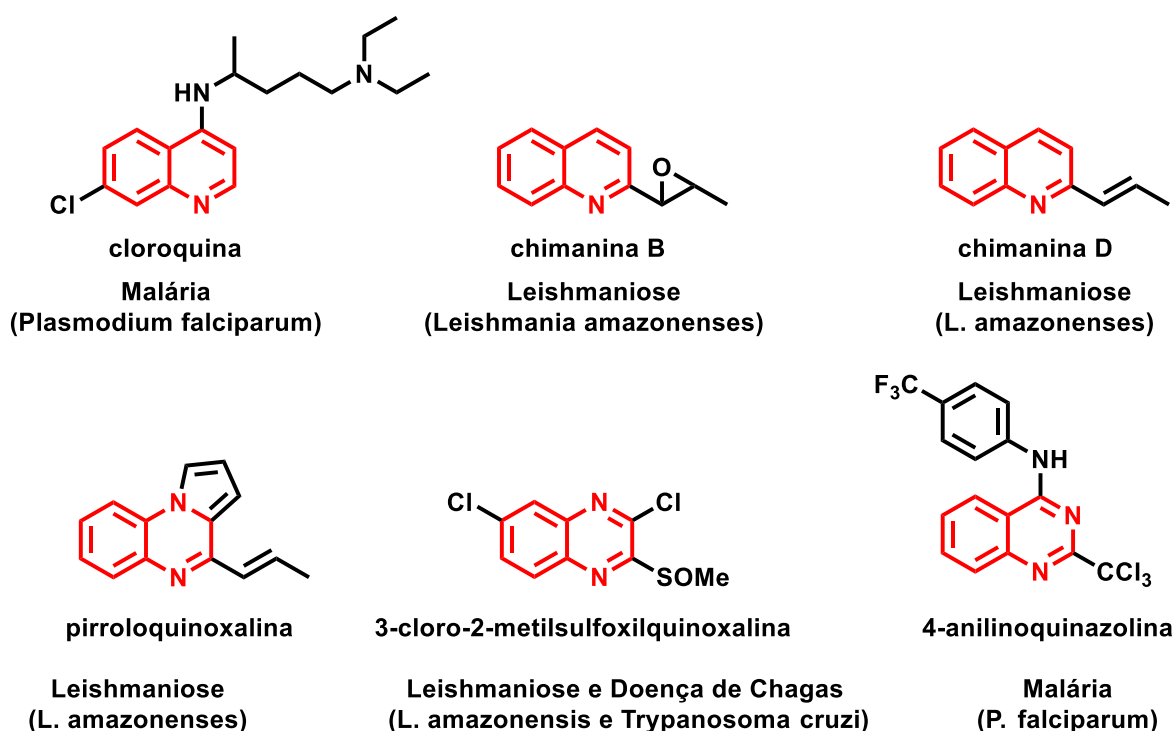
<sup>12</sup> HERRERA, L.; STEPHENS, D.; D'AVILA, A.; GEORGE, K.; ARMAN, K.; ZHANG, Y.; PERRY, G.; LLEONART, R.; LARIONOV, O.; FERNANDEZ, P., "Insights into the structural patterns of the antileishmanial activity of bi- and tricyclic N-heterocycles", *Org. Biomol. Chem.*, **14**, 7053, 2016.

<sup>13</sup> CHUNG, P. Y.; BIAN, Z. X.; PUN, H. Y.; CHAN, D.; CHAN, A.; CHUI, C.H.; TANG, J.C.; LAM, K.H., "Recent advances in research of natural and synthetic bioactive quinolines", *Fut. Med. Chem.*, **7**: 947, 2015.

<sup>14</sup> GUILLON, J.; FORFAR, I.; DESPLAT, V.; FABRE, S.; THIOLAT, D.; MASSIP, S., "Synthesis of new pyrrolo[1,2-a]quinoxaline derivatives as potential inhibitors of Akt kinase", *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **23**: 648, 2007.

<sup>15</sup> COGO, J.; KAPLUM, V.; SANGI, D.; NAKAMURA, T.; CORRÊA, A. G.; NAKAMURA, C., "Synthesis and biological evaluation of novel 2,3-disubstituted quinoxaline derivatives as antileishmanial and antitrypanosomal agents", *Eur. J. Med. Chem.*, **90**, 107, 2015.

bactericida,<sup>16</sup> antiviral,<sup>17</sup> antifúngica,<sup>18</sup> além de já ser empregada no tratamento da Malária como a cloroquina [Figura 5].<sup>12</sup> Em virtude da resistência que os parasitas tendem a apresentar ao uso destes fármacos ao longo dos anos é importante a busca por novos derivados que tenham a mesma eficácia e, portanto, possam substituir esses no tratamento destas doenças.



**Figura 5:** Núcleos *N*-heteroaromáticos que se mostraram bioativos frente à parasitas.

<sup>16</sup> METWALLY, K. A.; ABDEL-AZIZ, L. M.; LASHINE, M.; HUSSEINY, M. I.; BADAWY, R. H., "Hydrazones of 2-aryl-quinoline-4-carboxylic acid hydrazides: Synthesis and preliminary evaluation as antimicrobial agents", *Bioorg. Med. Chem.*, **14**: 8675, 2006.

<sup>17</sup> FAKHFAKH, M.; FOURNET, A.; PRINA, E.; MOUSCADET, J.; FRANCK, X.; HOCQUEMILLERA, R.; FIGADE'REA, B., "Synthesis and biological evaluation of substituted quinolines: Potential treatment of protozoal and retroviral co-infections", *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 5013, 2003.

<sup>18</sup> MUSIOL, R.; JAMPILEK, J.; BUCHTA, V.; SILVA, L. NIEDBALA, H.; PODESZWA, B.; PALKA, A.; MAJERZ-MANIECKA, K.; POLANSKI, J., "Antifungal properties of new series of quinoline derivatives", *Bioorg. Med. Chem.*, **14**: 3592, 2006.

### 1.3) Funcionalização da ligação C-H

Classicamente, derivados de *N*-heteroaromáticos têm sido obtidos através das reações de substituição eletrofílica aromática, como as reações de Friedel-Crafts. Estas reações em geral requerem condições drásticas como fortes ácidos de Lewis e altas temperaturas.<sup>19</sup>

Como alternativa, pode-se empregar reações de acoplamento cruzado empregando metais de transição como paládio e níquel. No entanto, em geral, a posição do heteroaromático onde ocorrerá a substituição deve ser ativada com um bom grupo de saída, como haletos e tosilatos.<sup>20</sup>

As reações de funcionalização de ligações C–H não ativadas abrem uma janela valiosa de oportunidades para rápida obtenção de diversos compostos e maior aproveitamento de suas propriedades com aplicações em Química Medicinal.<sup>21</sup> Essas reações têm sido exploradas para construção de ligações C–C e C-hetero (N, O) ou esqueletos heterociclos. Contudo, devido à abundância de ligações C–H em moléculas orgânicas, a presença de um grupo direcionador é usualmente necessária a fim de orientar a posição onde ocorrerá a ativação seletivamente [Figura 6].<sup>22</sup>

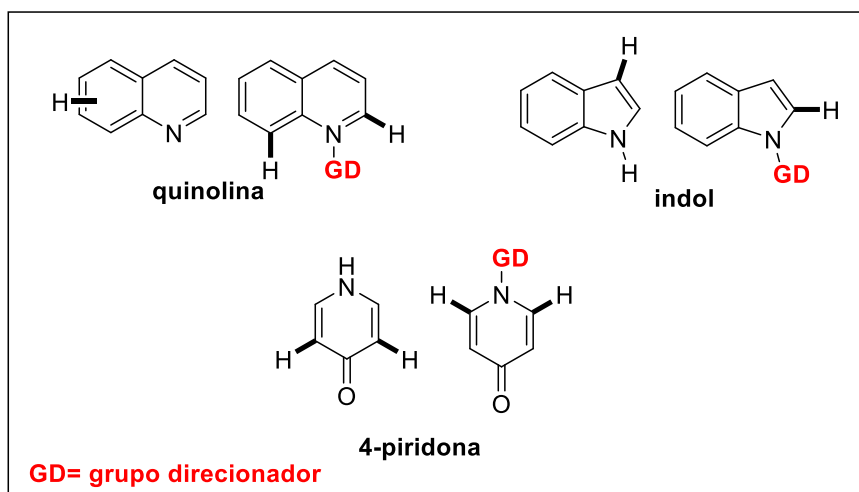
---

<sup>19</sup> SARTORI, G.; MAGGI, R., “Advances in Friedel-Crafts acylation reactions: catalytic and green processes”, London: CRC Press, 216 p., 2009

<sup>20</sup> WANG, J.-R.; MANABE, K., “Transition-metal-catalyzed site-selective cross-coupling of di- and polyhalogenated compounds”, *Synthesis*, **9**: 1405, 2009.

<sup>21</sup> YANG, Y.; LAN, J.; YOU, J., “Oxidative C–H/C–H coupling reactions between two (hetero)arenes”, *Chem. Rev.*, **117**: 8787, 2017.

<sup>22</sup> a) NARAYAN, R.; MATCHA, K.; ANTONCHICK, A., “Metal-free oxidative C–C bond formation through C–H bond functionalization”, *Chem. Eur. J.*, **21**: 14678, 2015. b) SAMBIAGIO, C.; SCHONBAUER, D.; BLIECK, R.; DAO-HUY, T.; POTOTSCHNIG, G.; SCHAAF, P.; WIESINGER, T.; ZIA, M. F.; WENDEL-DELORD, J.; BESSET, T.; MAES, B.; SCHNURCH, M. A comprehensive overview of directing groups applied in metal-catalysed C–H functionalisation chemistry. *Chem. Soc. Rev.*, **47**: 6603, 2018.



**Figura 6:** Comparação entre a reatividade clássica de alguns heterociclos *versus* as posições favoráveis à funcionalização C-H quando há um grupo direcionador coordenado.

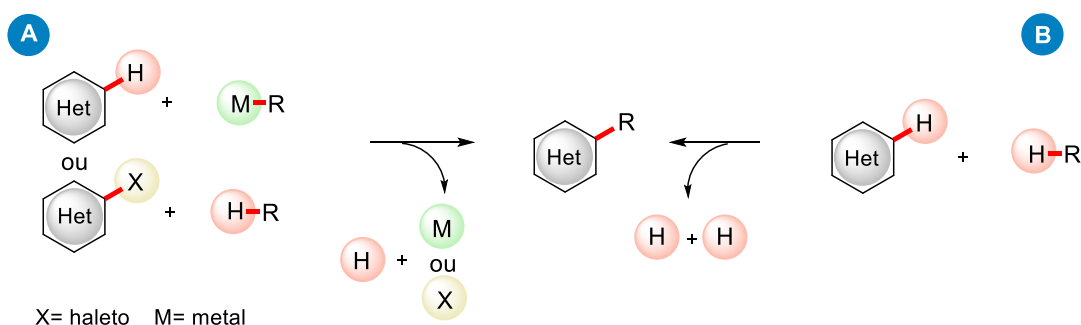
Entre os vários tipos de reações químicas, a formação de ligação C-C é provavelmente o caminho mais fundamental de gerar complexidade molecular em síntese orgânica.<sup>22</sup>

Uma das mais importantes contribuições nesta área foi feita pelo desenvolvimento de vários tipos de reações de acoplamento nas últimas décadas. Estes métodos têm encurtado as rotas sintéticas para serem mais eficientes em termos de tempo e economia atômica, o que tem demonstrado um enorme impacto. Muitas das estratégias tem incluído pelo menos um metal como catalisador e, mais frequentemente a pré-funcionalização de um ou ambos os reagentes de acoplamento [Figura 7-A]. Contudo, cada um desses pré-requisitos representa desvantagens que precisam ser superadas, como catalisadores metálicos que são associados com altos custos e toxicidade, enquanto que pré-funcionalização do substrato de acoplamento adiciona passos extras para toda a rota sintética.<sup>22</sup>

Nos anos recentes, muito esforço tem sido dedicado para o desenvolvimento de acoplamento cruzado via dehidrogenação, que evita a

necessidade de pré-funcionalização de ambos os parceiros de acoplamento e conduz à formação direta de ligação C-C. Este tipo de processo oxidativo torna a reação química extremamente eficiente, em termos de economia atômica, tempo, e recursos ecológicos, e muito alinhado com os princípios de química verde.<sup>22,23</sup>

O acoplamento cruzado via deidrogenação é uma ampla área de pesquisa abrangendo reações catalisadas por metais de transição, não-transição ou livre de metal. Embora as três estejam sendo ativamente pesquisadas, o foco tem sido o desenvolvimento de reações livre de metal de transição [Figura 7-B].<sup>22</sup>



**Figura 7:** A) Esquema representativo da formação de ligação C-C via pré-funcionalização do heterociclo com haletos ou organometálicos. B) Esquema representativo da formação oxidativa de ligação C-C através da funcionalização direta de ligação C-H.

#### 1.4) Síntese de *N*-heterociclos substituídos

Na última década, tem surgido um grande interesse na funcionalização direta da ligação C-H, com o objetivo de diminuir o número

<sup>23</sup> ALDER, M. C.; HAYLER, D. J.; HENDERSON, K. R.; REDMAN, M. A.; SHUKLA, L.; SHUSTER, E. L.; SNEDDON, F. H., "Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide", *Green Chem.*, **18**: 3819, 2016.

de etapas e obter uma melhor economia atômica, de acordo com os princípios da química sustentável.<sup>23</sup>

Mais especificamente, a ativação Csp<sup>3</sup>-H de grupo alquila diretamente ligado ao anel aromático tem sido menos explorada. Algumas metodologias envolvem o uso de metal de transição (ácido de Lewis) como catalisador na funcionalização de 2-metilazarenos com compostos carbonílicos.<sup>24,25</sup>

GRAVES e SHAIKH (2013) reportaram uma ativação Csp<sup>3</sup>-H através da adição nucleofílica dos núcleos 2-metilquinolina e piridina à  $\alpha$ - ou  $\beta$ -cetoésteres promovida por Yb(OTf)<sub>3</sub> como ácido de Lewis em refluxo de dioxano por 12h. A reação ocorre primeiramente por uma transferência de próton, após coordenação do ácido de Lewis ao par de elétrons não-ligante da 2-metilquinolina. Esta coordenação aumenta consideravelmente a acidez da ligação Csp<sup>3</sup>-H da metila facilitando a clivagem da ligação C-H gerando uma espécie metal-enamina.<sup>25</sup>

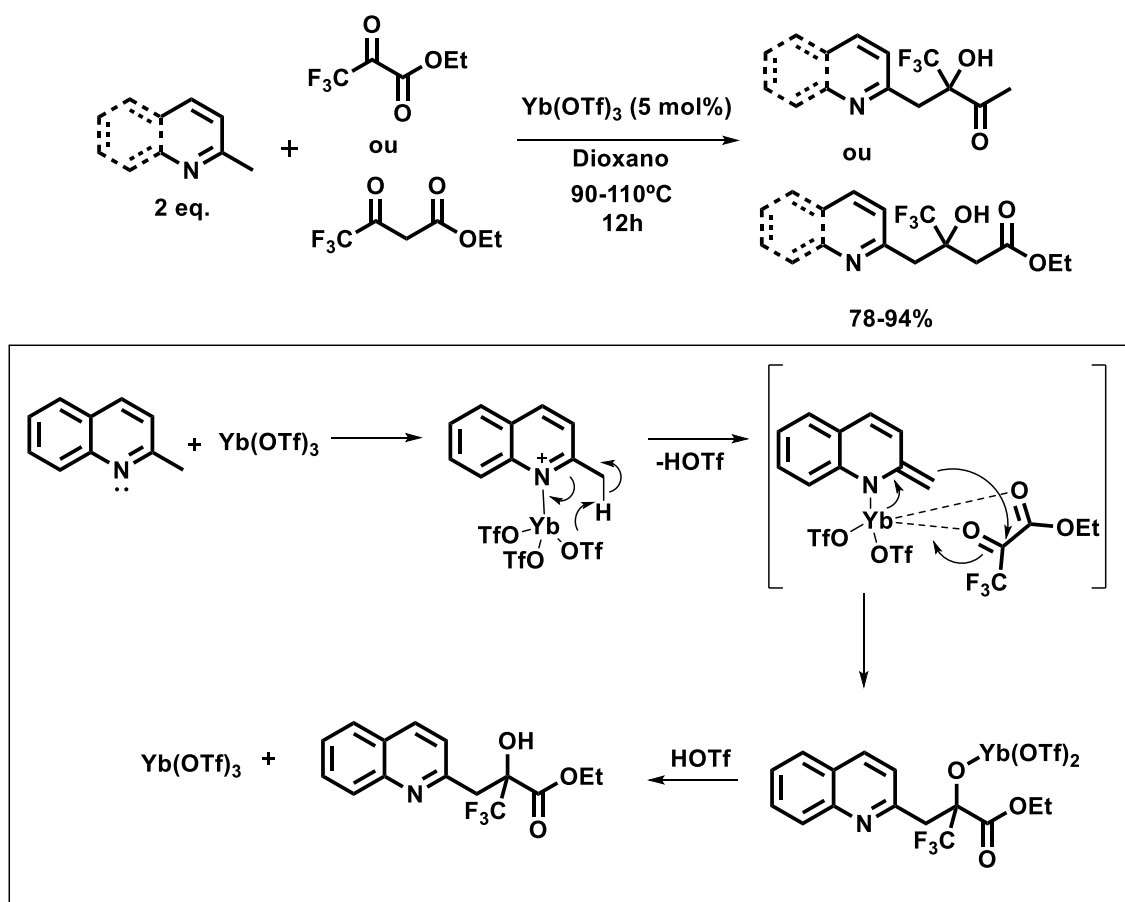
Essa espécie nucleofílica irá atacar a carbonila mais eletrofílica que é a diretamente ligada ao grupo CF<sub>3</sub>, por justamente este ser um grupo retirador de elétrons. Além disso, a coordenação do oxigênio com o ácido de Lewis diminui ainda mais a energia de LUMO deste grupo carbonílico levando a um intermediário metal-enolato que é em seguida protonado formando o produto desejado [Esquema 1].<sup>25</sup>

---

<sup>24</sup> YANG, Y.; XIE, C.; XIE, Y.; ZHANG, Y. "Synthesis of Functionalized Indolizines via Copper-Catalyzed Annulation of 2-Alkylazaarenes with  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carboxylic Acids", *Org. Lett.*, **14**: 957, 2012.

<sup>25</sup> GRAVES, V. B.; SHAIKH, A., "Lewis acid-catalyzed Csp<sup>3</sup>-H functionalization of methyl azaarenes with  $\square$ -trifluoromethyl carbonyl compounds", *Tetrahedron Lett.*, **54**: 695, 2013.

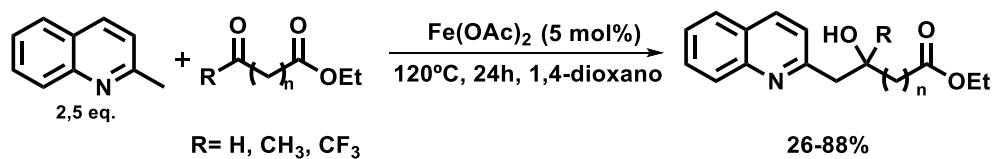




**Esquema 1:** Ativação Csp<sup>3</sup>-H de N-heterociclos promovida por Yb(OTf)<sub>3</sub>.

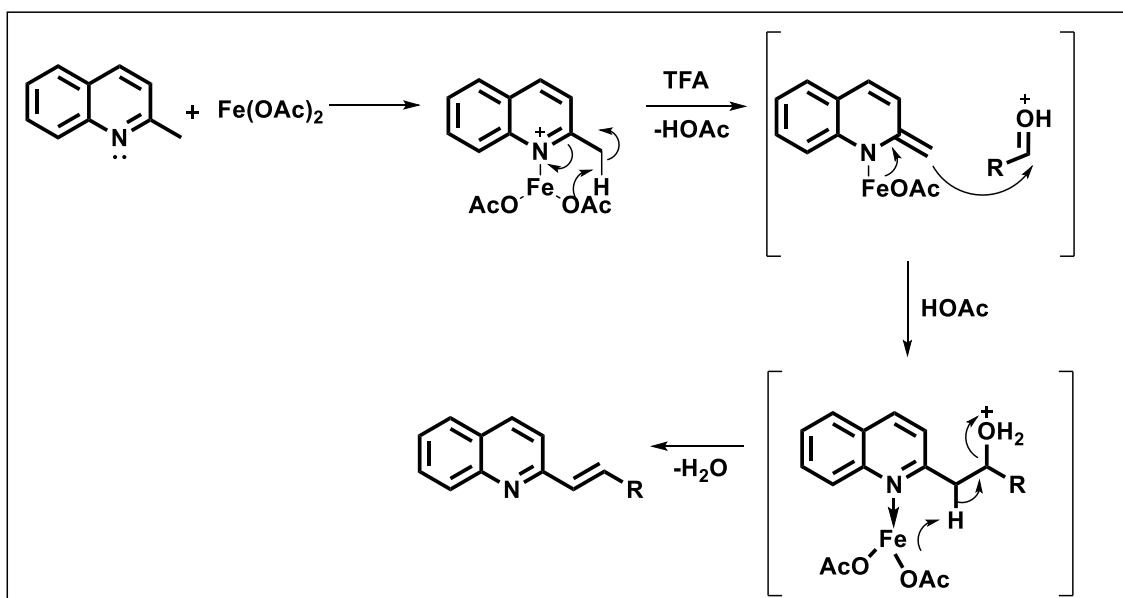
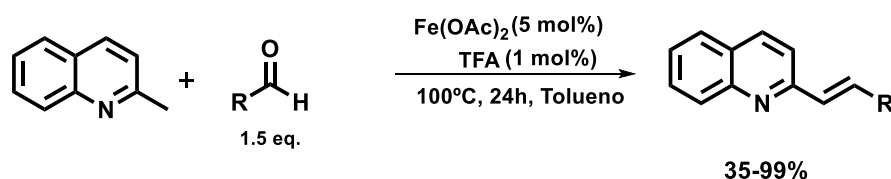
Um trabalho semelhante e um pouco mais recente descrito por PI *et al.* (2014) reporta o uso de outro ácido de Lewis, o Fe(OAc)<sub>2</sub>, para catalisar a reação e auxiliar o ataque nucleofílico à carbonila de α- ou β-cetoésteres substituídos, também em refluxo de dioxano por 24 horas [Esquema 2]. O mecanismo segue a mesma proposta do Esquema 1 apresentado anteriormente e a metodologia também pôde ser aplicada a outros heteroaromáticos como piridina, quinoxalina e isoquinolina.<sup>26</sup>

<sup>26</sup> PI, D.; JIANG, K.; ZHOU, H.; SUI, Y.; UOZUMI, Y.; ZOU, K., "Iron-catalyzed C(sp<sup>3</sup>)-H functionalization of methyl azaarenes: a green approach to azaarene-substituted α- or β-hydroxy carboxylic derivatives and 2-alkenylazaarenes." *RSC Adv.*, **4**, 57875, 2014.



**Esquema 2:** Ativação Csp<sup>3</sup>-H de *N*-heterociclos promovida por Fe(OAc)<sub>2</sub>.

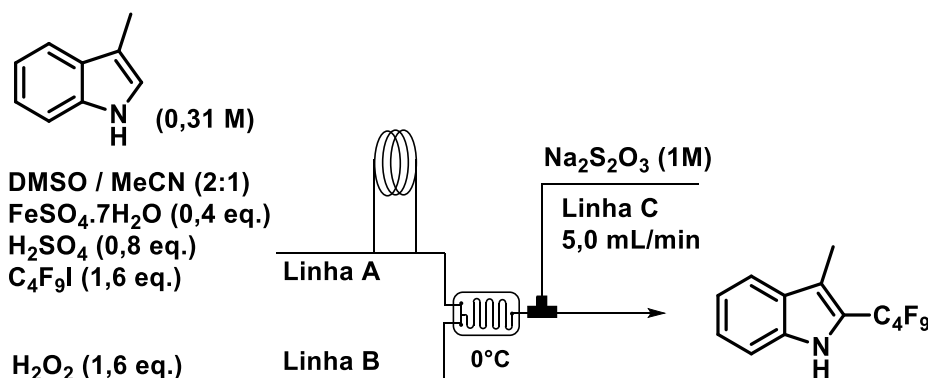
O diferencial deste estudo é o uso de aldeídos para sofrer o ataque nucleofílico e posterior desidratação gerando um único produto com alta estereosseletividade [Esquema 3]. Essa desidratação se tornou viável com o uso de TFA como um co-catalisador que irá ativar a carbonila do aldeído ao protoná-la. Após formação da espécie ferro-enamina (nucleófilo) há o ataque à carbonila protonada do aldeído, em seguida o ácido de Lewis abstrai o hidrogênio em posição *anti*, levando à eliminação de uma molécula de água por um mecanismo E<sub>2</sub> formando o isômero E.<sup>26</sup>



**Esquema 3:** Desidratação do produto funcionalizado para obter sua forma insaturada.

A ativação da ligação Csp<sup>2</sup>-H de *N*-heteroaromáticos é bem conhecida pela reação de Minisci reportada em 1971.<sup>27</sup> Este tipo de reação, inicialmente, permitiu a formação de ligações C-C a partir da clivagem e funcionalização C-H de ácidos carboxílicos utilizando metal de transição e oxidante. Este fornece, por uma clivagem homolítica, radicais no meio reacional que são geralmente adicionados de forma direta à insaturação da porção aromática de *N*-heterociclos.

Posteriormente, reações tipo Minisci foram amplamente exploradas adicionando ao heterociclo, além de grupos alquila, grupos acil, aril, CF<sub>3</sub>, amida, éster entre outros.<sup>28</sup> KAPPE e colaboradores (2017) desenvolveram um protocolo para trifluormetilação de indóis e pirróis em fluxo contínuo, baseado na reação de Minisci, utilizando haletos fluorados [Esquema 4].<sup>29</sup>



**Esquema 4:** Nonfluormetilação tipo Minisci em fluxo contínuo.

<sup>27</sup> MINISCI, F.; BERNARDI, R.; BERTINI, F.; GALLI, R.; PERCHINUMMO, M., "Nucleophilic character of alkyl radicals-VI a new convenient selective alkylation of heteroaromatic bases", *Tetrahedron*, **27**: 3575, 1971.

<sup>28</sup> DUNCTON, M. A. J., "Minisci reactions: Versatile CH-functionalizations for medicinal chemists", *Med. Chem. Commun.*, **2**: 1135, 2011.

<sup>29</sup> MONTEIRO, J.L.; CARNEIRO, P.F.; ELSNER, P.; ROBERGE, D.M.; WUTS, P.G. M.; KURJAN, K. C.; GUTMANN, B.; KAPPE, C. O., "Continuous Flow Homolytic Aromatic Substitution with Electrophilic Radicals: A Fast and Scalable Protocol for Trifluoromethylation", *Chem. Eur. J.*, **23**: 176, 2017.

Um aprimoramento na metodologia das reações tipo Minisci foi a formação de radicais sem o uso de metais de transição.<sup>30,31,32</sup> Em destaque, a acilação de heterociclos é de grande interesse pois fornece fácil acesso a compostos biologicamente ativos e produtos naturais.<sup>30</sup>

Como exemplo, pode-se citar a metodologia relatada por CHAUBEY e SINGH (2017) que trata de uma reação de acilação tipo Minisci com isoquinolinas a partir de  $\alpha$ -ceto-ácidos utilizando persulfato de potássio como oxidante. A reação procede em altas temperaturas, proporcionando a clivagem homolítica do persulfato formando o ânion-radical sulfato. Este abstrai um hidrogênio do  $\alpha$ -ceto-ácido, que ao sofrer descarboxilação fornecerá no meio o radical acil que tem carácter eletrofílico e tenderá a reagir com sistemas ricos em elétrons.

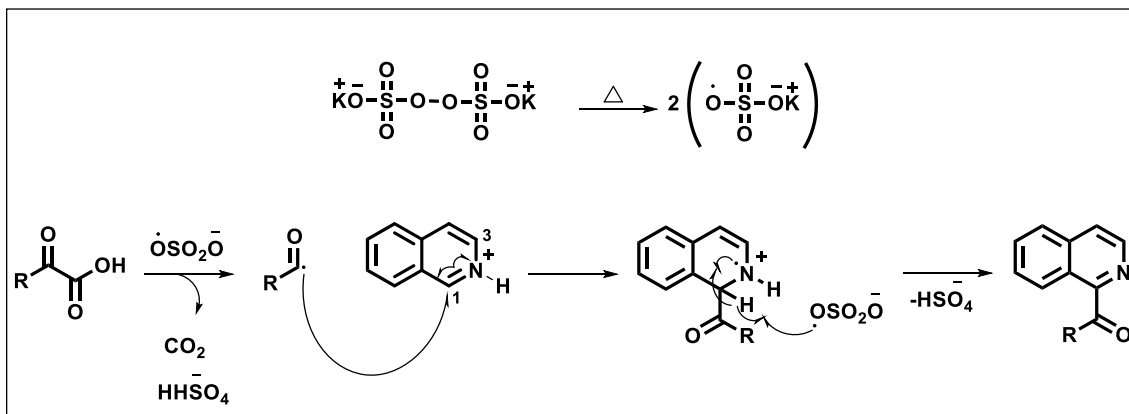
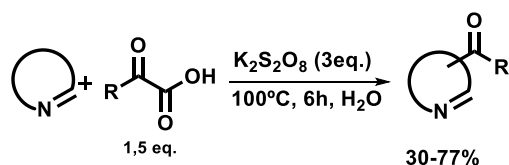
A adição desse radical eletrofílico à isoquinolina protonada, devido ao meio que se tornou ácido, terá uma seletividade a favor do intermediário de isoquinolinas de maior estabilidade que é a posição C-1, já que a adição à C-3 gera a perda da conjugação por parte do benzenóide ao delocalizar os elétrons [Esquema 5].<sup>32</sup> A metodologia também pode ser aplicada a outros heterociclos como quinoxalina e piridina.

---

<sup>30</sup> SIDDARAJU, Y.; PRABHU, K. R., “Transition metal-free Minisci reaction promoted by NCS, and TBHP: acylation of heteroarenes”, *Tetrahedron*, **72**: 959-967, 2016.

<sup>31</sup> SIDDARAJU, Y.; LAMANI, M.; PRABHU, K., A., “Transition Metal-Free Minisci Reaction: Acylation of Isoquinolines, Quinolines, and Quinoxaline “, *J. Org. Chem.*, **79**: 3856, 2014.

<sup>32</sup> CHAUBEY, N. R.; SINGH, K. N., “Metal-free decarboxylative acylation of isoquinolines using  $\alpha,\beta$ -keto acids in water”, *Tetrahedron Lett.*, **58**: 2347, 2017.



**Esquema 5:** Acilação promovida pela clivagem homolítica do oxidante por via térmica.

Outra forma de funcionalização via radicalar pode ser obtida fotoquimicamente, a partir da excitação de carbonilas reativas proveniente da irradiação de luz. O campo da fotoquímica em síntese orgânica tem sido uma abordagem eficiente e uma alternativa ambientalmente amigável para fornecer novas metodologias.<sup>33</sup>

De forma comparativa, foi relatado recentemente por GUILLEMARD e colaboradores (2018) uma reação de acilação fotoinduzida também a partir de  $\alpha$ -ceto-ácidos e utilizando o mesmo oxidante relatado anteriormente por CHAUBEY & SINGH (2017), porém nesse trabalho a clivagem que leva ao radical acil no meio reacional ocorre via interação com a luz visível. Como material de partida, os autores utilizam o núcleo quinolínico que tem duas posições ativadas, entretanto a posição 2 é

<sup>33</sup> LIMA, C. G. S.; LIMA, T. M.; DUARTE, M.; JURBERG, I. D.; PAIXÃO, M. W., "Organic Synthesis Enabled by Light-Irradiation of EDA Complexes: Theoretical Background and Synthetic Applications", *ACS Catal.*, **6**: 1389, 2016.

bloqueada com uma metila direcionando a funcionalização pelo radical eletrofílico acil seletivamente na posição 4 da porção heteroaromática. Esta posição é mais rica em elétrons do que a metila e, portanto, terá mais afinidade com este radical mais deficiente em elétrons [Esquema 6].<sup>34</sup>

Segundo os autores, o mecanismo dessa reação pode passar pela formação de dois complexos EDA (*electron-donor-acceptor*),<sup>33</sup> identificados por dados espectroscópicos de UV-vis, onde é possível observar a formação de uma nova banda mais deslocada para a região do visível, ou seja, com deslocamento batocrômico. Eles observaram esse deslocamento nas misturas da 2-metilquinolina tanto com persulfato de potássio quanto com o  $\alpha$ -ceto-ácido, sendo a faixa de emissão ideal da lâmpada a que sobreponha a faixa de absorção do complexo formado.

Além desses caminhos com formação de complexo para posteriormente gerar o radical acil, os autores descrevem ser possível a excitação direta do composto carbonílico que a partir da clivagem e descarboxilação fornece radical acil no meio reacional. Em todos esses caminhos o persulfato teria a função de auxiliar na descarboxilação ao abstrair hidrogênio do  $\alpha$ -ceto-ácido [Esquema 6].<sup>34</sup> Os autores também relatam explorar essa metodologia com outros *N*-heterociclos como quinoxalina, quinazolina, isoquinolinas, 1,10-fenantrolina, destacando a importância da aplicabilidade a estes núcleos bioativos.

Outra acilação foto-induzida por luz visível, entretanto com núcleos indólicos e a partir de aldeídos, foi reportada por SHARMA *et al.* (2017) envolvendo uma reação de ativação C-H catalisada por irídio. Nesse trabalho não há excitação direta dos reagentes e sim do fotocatalisador que

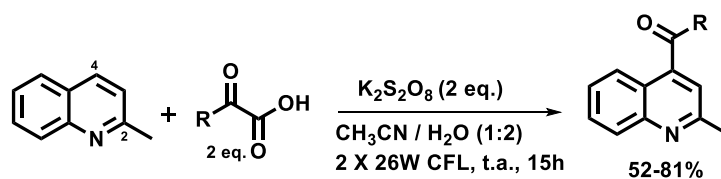
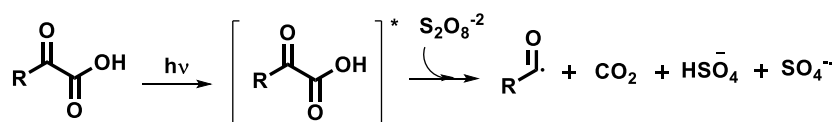
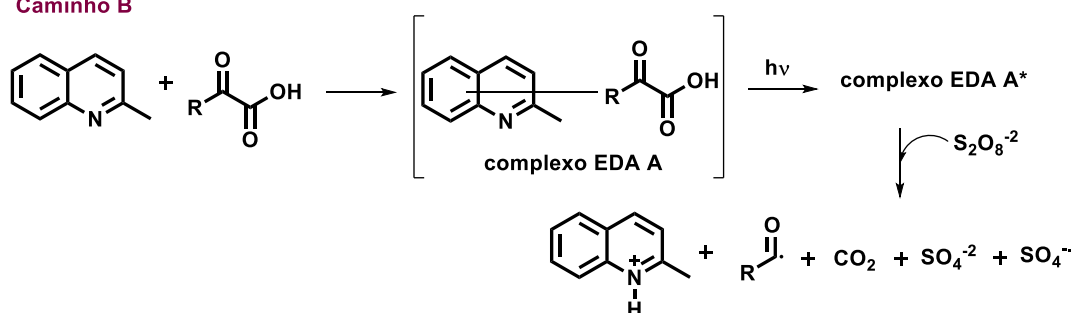
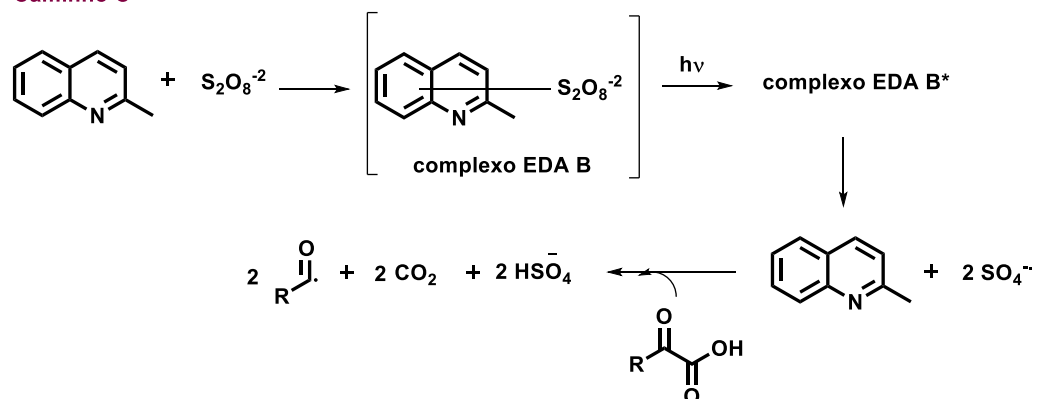
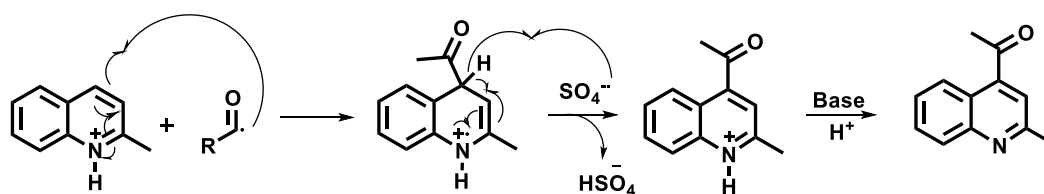
---

<sup>34</sup> GUILLEMARD, L.; COLOBERT, F.; WENCEL-DELORD, “Visible-light-triggered, metal- and photocatalyst-free acylation of *N*-heterocycles”, *Adv. Synth. Catal.*, **360** : 4184, 2018.

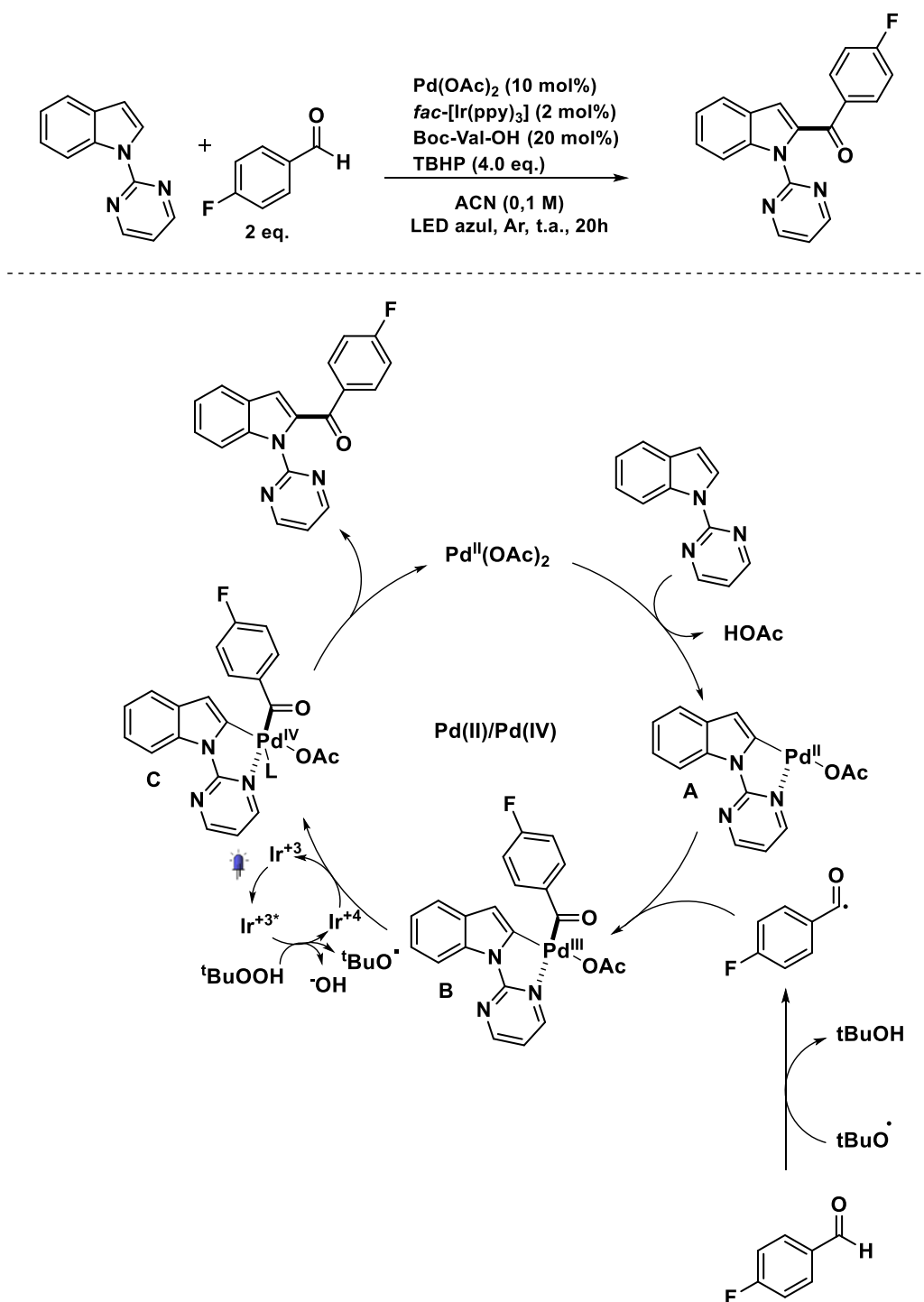
irá promover essa reação ao absorver a irradiação da luz visível e transferir para os reagentes [Esquema 7]. A reação inicia com a formação de um paladaciclo de 5 membros **A**. Enquanto o radical acil é gerado via processo fotocatalítico, a excitação do fotocatalisador produz o  $(\text{Ir}^{3+})^*$  no estado excitado, que é oxidado para gerar o intermediário chave radical  $t\text{-BuO}^\bullet$ . Em seguida, uma abstração de hidrogênio ocorre entre o  $t\text{-BuO}^\bullet$  e o aldeído para gerar o radical acil. Este radical é então trapeado pelo paladaciclo **A**, resultando na formação do intermediário **B**. O intermediário **B** pode seguir por uma oxidação via *single electron* de  $\text{Pd}^{\text{III}}$  a  $\text{Pd}^{\text{IV}}$ , que termina o ciclo fotocatalítico via uma doação de elétron, e por uma eliminação redutiva fornece o produto desejado e regenera o catalisador a  $\text{Pd}^{\text{II}}$ .<sup>35</sup>

---

<sup>35</sup> SHARMA, U.; GEMOETS, H.; SCHRÖDER, F.; NOE, T.; VAN der EYKEN, E., “Merger of Visible-Light Photoredox Catalysis and C–H Activation for the Room-Temperature C-2 Acylation of Indoles in Batch and Flow”, *ACS Catal.*, **7**: 3818, 2017.

**Caminho A****Caminho B****Caminho C****Funcionalização radicalar de metil-quinolina****Esquemas 6:** Acilação via reação fotoquímica na luz visível promovida por oxidante.





**Esquema 7:** Acilação via fotocatalise na luz visível utilizando fotocatalisador de irídio.

Visto isso, uma variedade de radicais pode ser gerado fotoquimicamente, e dentre as metodologias reportadas pode-se citar

algumas de grande interesse como a incorporação do grupo  $\text{CF}_3$ ,<sup>36</sup> de grupo amida,<sup>37</sup> de radicais metila,<sup>38</sup> entre outros grupos alquila.<sup>39</sup>

LI *et al.* (2016) relataram uma estratégia eficaz para a introdução de radical  $\text{CF}_3$  em arenos e heteroarenos, como indol, piridina, cafeína, pirrol e imidazol, sem o uso de metais de transição sob irradiação de luz UV ( $> 300 \text{ nm}$ ), utilizando triflinato de sódio ( $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ ) como fonte do radical em acetona, que funciona tanto como solvente como fotossensibilizador. Nesses estudos, a acetona mostrou-se ser claramente foto-excitada e capaz de desencadear a reação de trifluormetilação eficientemente. Também foi demonstrado que na luz visível ( $> 400 \text{ nm}$ ) a reação se processa bem se uma quantidade de diacetil como co-solvente é adicionada [Esquema 8].<sup>36</sup>

O mecanismo dessa reação é reportado tendo como partida a excitação do composto carbonílico, este utilizado como fotossensibilizador e solvente. Ao formar o dirradical com a quebra homolítica da ligação  $\pi$  da carbonila o átomo de oxigênio irá abstrair um elétron do  $\text{NaSO}_2\text{CF}_3$  oxidando este e gerando o radical  $\text{CF}_3$ , num processo chamado de fotorredução da cetona.<sup>40,41</sup> Pela conjugação desse único elétron há a quebra homolítica da ligação C -  $\text{CF}_3$ , liberando este radical no meio e a espécie neutra  $\text{SO}_2$  [Esquema 9]. O radical  $\text{CF}_3$ , que tem carácter eletrofílico frente a sistemas

---

<sup>36</sup> LI, L.; MU, X.; LIU, W.; WANG, Y.; MI, Z.; LI, C. J., "Simple and clean photoinduced aromatic trifluoromethylation reaction", *J. Am. Chem. Soc.*, **138**: 5809, 2016.

<sup>37</sup> EDWARDS, A. C.; GEIST, A.; MÜLLICH, U.; SHARRAD, C. A.; PRITCHARD, R. G.; WHITEHEAD, R. C.; HARWOOD, L. M., "Transition metal-free, visible-light mediated synthesis of 1,10-phenanthroline derived ligand system", *Chem. Commun.*, **53**: 8160, 2017.

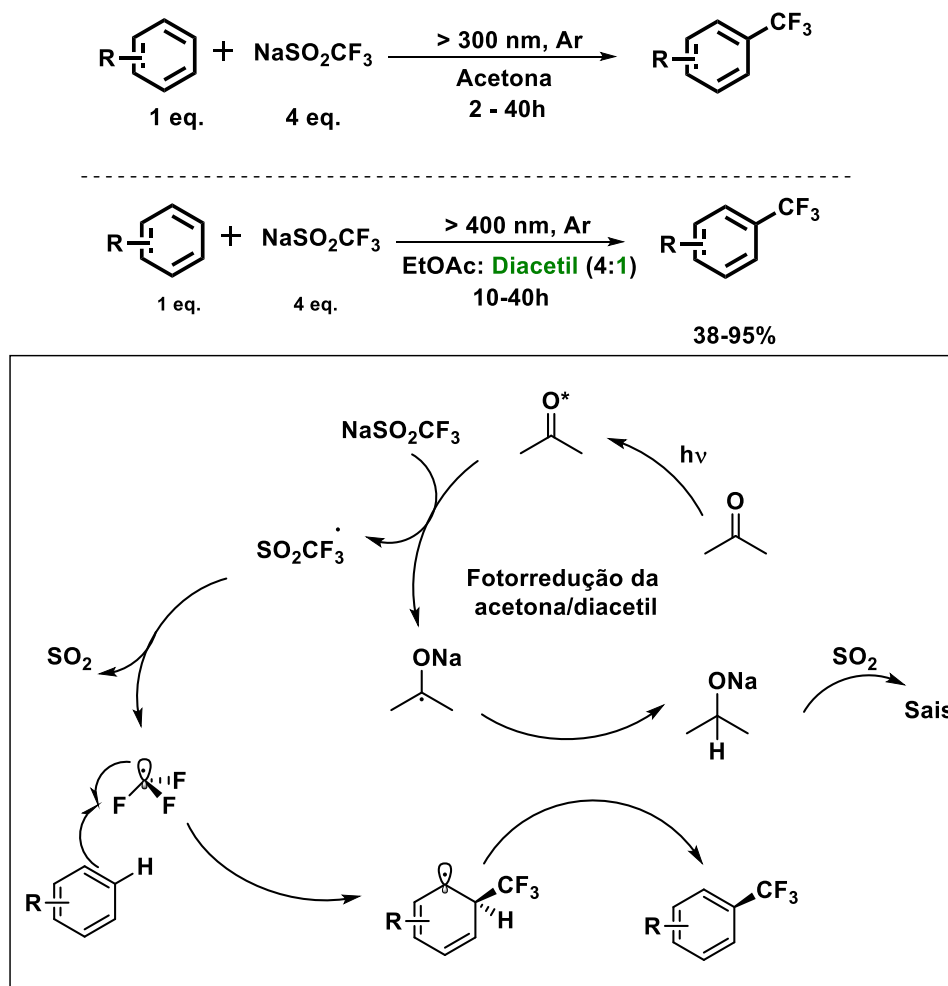
<sup>38</sup> LIU, W.; YANG, X.; ZHOU, Z.-Z.; LI, C.-J., "Simple and Clean Photo-induced Methylation of Heteroarenes with MeOH", *Chem.*, **2**: 688, 2017.

<sup>39</sup> LIU, W.; LI, C.-J., "Recent Synthetic Applications of Catalyst-Free Photochemistry", *Synlett.*, **28**: 2714, 2017.

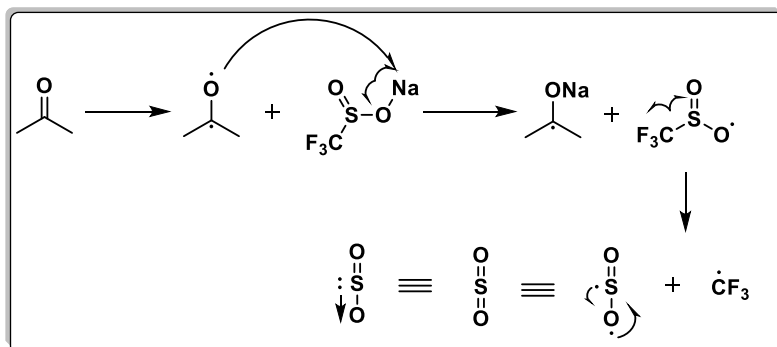
<sup>40</sup> LEFEBRE, Q.; HOFFMANN, N.; RUEPING, M., "Photoorganocatalysed and visible light photoredox catalysed trifluoromethylation of olefins and (hetero)aromatics in batch and continuous flow", *Chem. Comm.*, **52**: 2493, 2016

<sup>41</sup> NAGIB, D.; MACMILLAN, D., "Trifluoromethylation of arenes and heteroarenes by means of photoredox catalysis", *Nature*, **480**, 224-228, 2011.

ricos em elétrons como arenos e heteroarenos, será adicionado à insaturação destes. Com a espécie radicalar remanescente no meio reacional ocorre uma abstração de hidrogênio e o sistema é re-aromatizado.



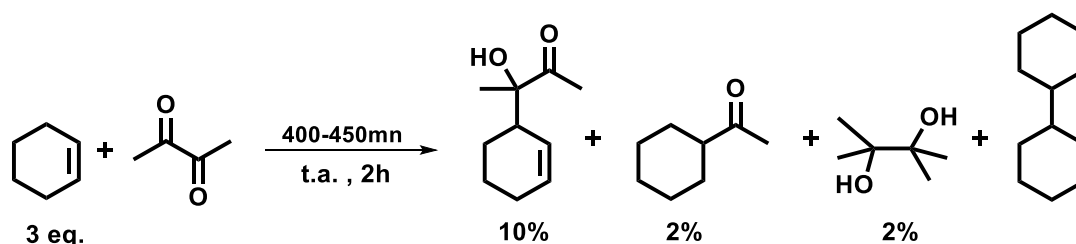
**Esquema 8:** Trifluormetilação foto-induzida promovida pela fotossensibilização da acetona.



**Esquema 9:** Oxidação do reagente triflinato de sódio.

Nesse contexto, numerosos processos foto-induzidos podem ser descritos com sucesso a partir de compostos carbonílicos  $n,\pi^*$  excitados no estado tripleto, assim como abstração de hidrogênio, fotociclização e reações de Norrish.<sup>36</sup>

O estudo dos processos fotoquímicos que envolvem a excitação de compostos carbonílicos vem sendo reportado desde 1944.<sup>42</sup> Um dos primeiros relatos do uso do diacetil em síntese, por exemplo, é datado de 1964 com o trabalho de JOLLY e MAYO, onde foram observados produtos de acilação e alquilação [Esquema 10].<sup>43</sup>



Esquema 10: Síntese utilizando diacetil como reagente e fotossensibilizador.

## 1.5) Química sustentável e fotoquímica

A Química verde ou sustentável tem por objetivo reduzir ou eliminar o uso ou geração de substâncias tóxicas no desenvolvimento das reações para obtenção do produto final. Assim, a busca por métodos sintéticos que utilizem mais materiais ambientalmente amigáveis, condições brandas e não poluentes está sendo conduzida primeiramente com a

<sup>42</sup> LEWIS, G. N.; KASHA., M., "Phosphorescence and the Triplet State, *J. Am. Chem. Soc.*", **66**: 2100, 1944.

<sup>43</sup> JOLLY, P. W.; MAYO, P., "The photochemical of cyclohexene to diacetyl and ethyl pyruvate", *Can. J. Chem.*, **42**: 170,1964.

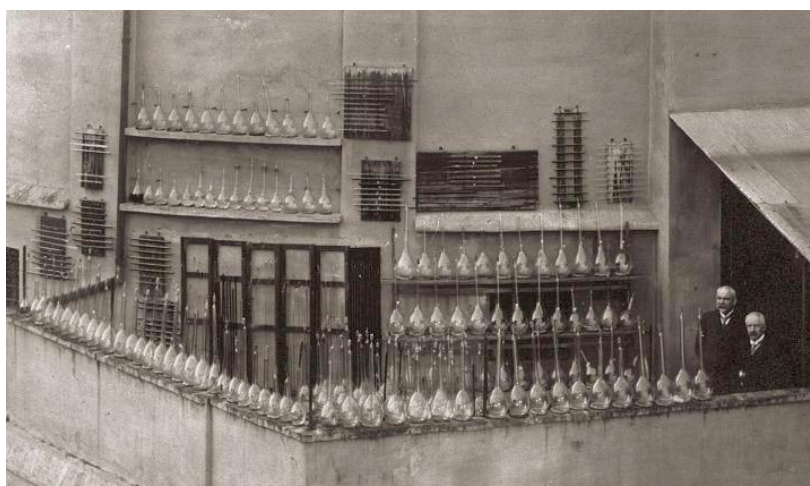
finalidade de evitar um dano irreversível ao ambiente e pela motivação econômica de evitar altos custos em tratamento de resíduos lançados no ar e água.<sup>44</sup> A conexão entre energia solar e sustentabilidade ambiental é um conceito que data do início do século passado.

Um exemplo foi o trabalho em fotoquímica de Giacomo Ciamician no início do século 20.<sup>44</sup> Este pesquisador começou a pensar na hipótese de que a absorção da luz era o que permitia plantas sintetizarem substâncias químicas em suas células, além disso, tais reações poderiam ocorrer sob condições mais brandas do que as que químicos realizariam em um frasco. Ele desenvolveu, inicialmente, estudos para um melhor entendimento da química que ocorre em células, em particular à função da glicosilação, e como esta afeta o metabolismo químico em plantas e examinou quais reações químicas são facilitadas ou requerem a luz solar. Porém, Ciamician não conseguiu alcançar este objetivo, não concluindo qual espécie química talvez fosse significativamente fotorreativa. Entretanto, persistindo em uma sistemática exposição solar de todos os reagentes químicos realizou descobertas de uma variedade interessante de processos fotoquímicos [Figura 8].<sup>44, 45</sup>

---

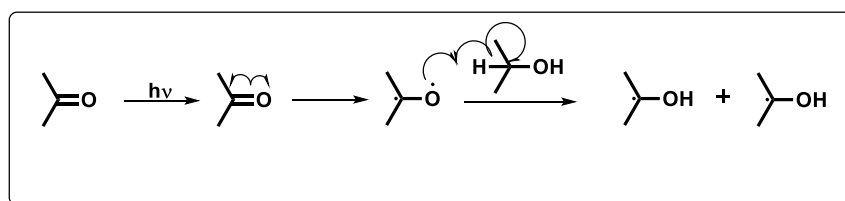
<sup>44</sup> ALBINI, A.; FAGNONI, M., “Green chemistry and photochemistry were bom at the same time”, *Green Chem.*, **6**: 1, 2004.

<sup>45</sup> (a) CIAMICIAN, G.; RAVENNA, C.,” Ricerche sulla genesi degli alcaloidi nelle piante”, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **5**: 59, 1923. (b) CIAMICIAN, G.; “The photochemistry of the future”, *Science*, **36**: 385, 1912.



**Figura 8:** Experimentos químicos realizados utilizando a luz solar por Giacomo Ciamician.<sup>45</sup>

Este trabalho pode ser considerado o primeiro esforço para estabelecer a química verde em procedimentos de síntese química, pois a luz do sol é uma fonte natural única, barata, não-poluente e abundante, ou seja, fonte inesgotável de energia limpa.<sup>44,46</sup> Já naquele tempo, Ciamician especulou que uma nova indústria química, ambientalmente responsável, poderia substituir processos sintéticos que exigem alta energia pelo uso de transformações fotoquímicas limpas e econômicas, com enormes benefícios ecológicos. Depois disso diversos trabalhos foram reportados por ele como reações de redução que envolvem transferência de hidrogênio [Esquema 11].



**Esquema 11:** Exemplo de reação de redução estudada por Ciamician e colaboradores.

<sup>46</sup> YOON, T.P.; ISCHAY, M. A.; DU, J., “Visible light photocatalysis as a greener approach to photochemical synthesis”, *Nat. Chem.*, **2**: 527, 2010.

Essas reações exploram a rápida abstração de hidrogênio pela carbonila excitada gerando radicais. Esse princípio foi estendido na literatura posteriormente com doadores pobres de hidrogênio como alcanos, onde a fotoquímica oferece reações brandas para funcionalização de ligações C-H não ativadas.

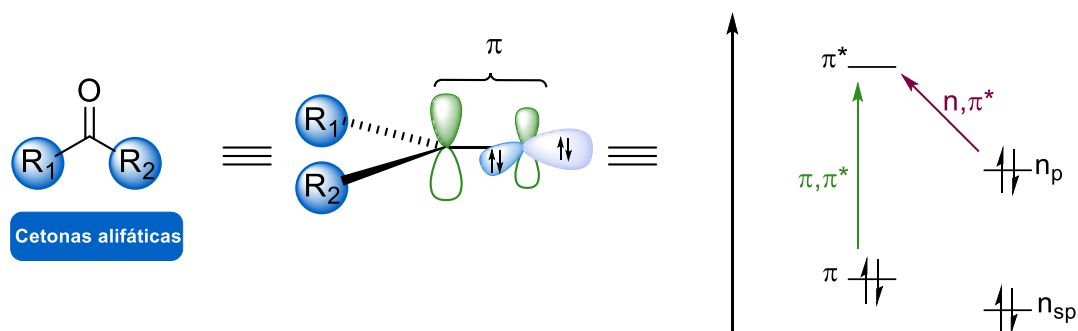
Visto isso, a luz pode ser considerada um reagente ideal para sínteses que utilizam o conceito de química verde.<sup>39,12</sup> Ao contrário de muitos reagentes convencionais, a luz não é tóxica, não gera resíduos e pode ser obtida de fontes renováveis.

## 1.6) Fotoquímica dos compostos carbonílicos

Os compostos carbonílicos tem dois pares de elétrons não-ligantes no átomo de oxigênio [Figura 9]. Embora situado no átomo de oxigênio eletronegativo e, portanto, de menor energia do que orbital antiligante  $\pi^*$  do carbono, o  $n_p$  tem maior energia do que o orbital molecular ligante  $\pi$ . O primeiro potencial de ionização das cetonas alifáticas é atribuído à ejeção do elétron do orbital  $n_p$  que é situado bem acima do orbital  $n_{sp}$  que tem 50% de carácter s. Por ser proibida essa transição  $n, \pi^*$  de cetonas e aldeídos é dita mais fraca que a absorção  $\pi, \pi^*$ . A natureza do estado de mais baixa energia excitado é decisivo para propriedades fotofísicas e a reatividade fotoquímica, sendo a transição  $n, \pi^*$  preferida para conduzir as reações devido ao menor gap de energia exigido.<sup>47</sup>

---

<sup>47</sup> KLÁN, P.; WIRZ, J., "Photochemistry of Organic Compounds: From Concepts to Practice, Chichester: Wiley, 2009.



**Figura 9:** Transições das carbonilas após irradiação.

Dentre as variadas reações que as carbonilas podem seguir após excitação, destacam-se duas delas: a reação de Norrish tipo I e abstração de hidrogênio. Ambas as reações têm início quando há quebra homolítica da dupla ligação na carbonila, levando a formação de um intermediário dirradical. A reação preferencialmente passará do estado singlete excitado para o estado tripleto excitado a partir de um cruzamento intersistemas [Esquema 12].<sup>48</sup>

A reação de Norrish tipo I inicia-se pela clivagem da ligação  $\pi$  e posteriormente, clivagem da ligação na posição  $\alpha$  à carbonila formando o radical acil. Essa quebra é facilitada devido esta ligação próxima a carbonila ser enfraquecida. Não ocorrendo funcionalização de algum sistema pelo radical, este degrada em molécula de CO e em outros radicais remanescentes no meio.<sup>49</sup>

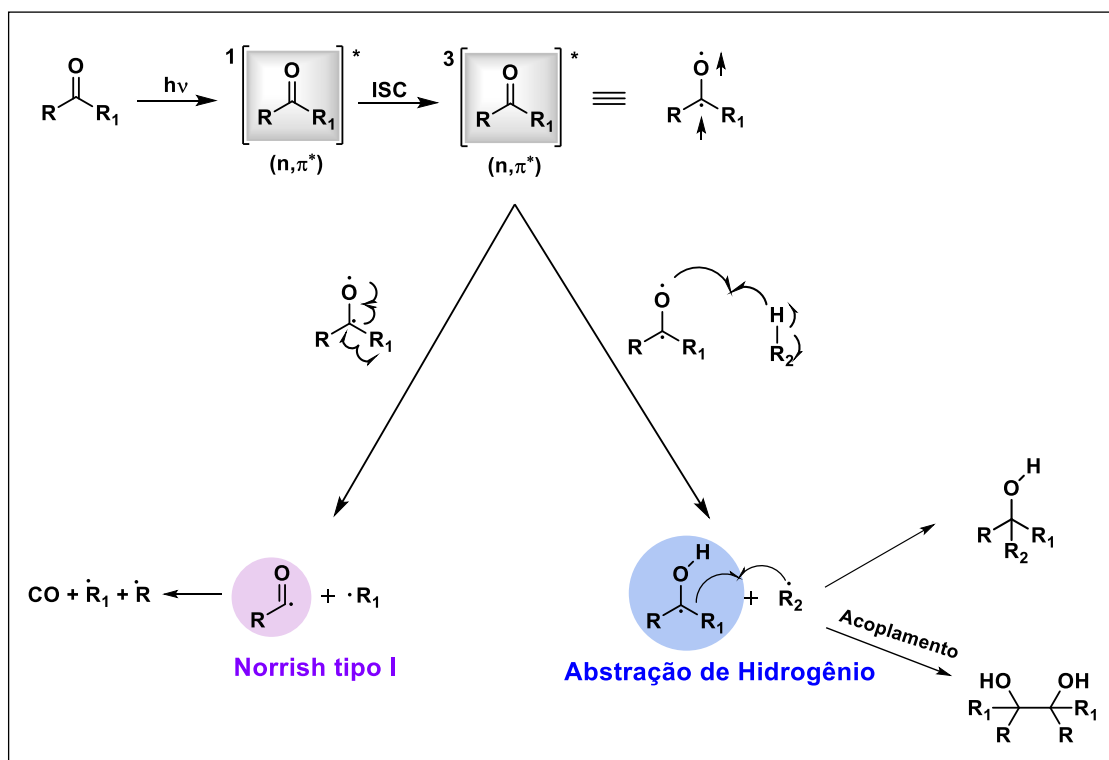
A abstração de hidrogênio pelo composto carbonílico excitado é uma das reações mais fundamentais em fotoquímica orgânica. Em uma reação de fotorredução clássica, um composto carbonílico, como uma cetona, segue pela abstração do hidrogênio de um doador de hidrogênio [H]. Algumas vezes esse doador pode ser a H<sub>2</sub>O presente no meio, para formar

<sup>48</sup> MAYO, P.; STOESSL, A., "Photochemical syntheses 2. The irradiation of acenaphthene with benzil", *Can. J. Chem.*, **40**: 57, 1961.

<sup>49</sup> COYLE, J. D., "Introduction to Organic Photochemistry", New York: Wiley, 1986.



radical cetil que logo em seguida abstrai outro átomo de hidrogênio ou por terminação encontra algum radical no meio para formar álcoois, podendo também seguir por um acoplamento entre dois radicais cetil, formando dióis.<sup>50</sup>



**Esquema 12:** Mecanismo das reações de abstração de hidrogênio e Norrish tipo I.

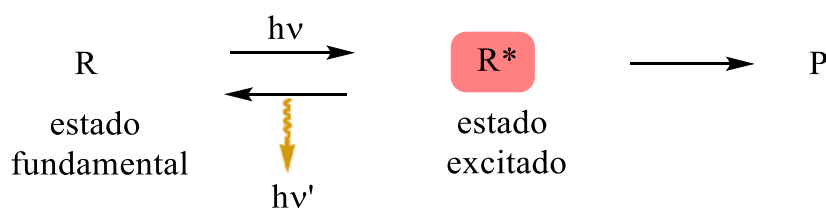
Para melhor entendimento dessas reações é importante ter conhecimento dos estados que envolvem a excitação do elétron, se passa pelo estado singlete ou tripleto, ou seja, dos processos fotoquímicos. Geralmente é descrito que a formação do produto via estado singlete é de baixo rendimento, devido aos processos que competem, como a recombinação dos pares de radicais. Levando o rápido cruzamento intersistemas (*ISC - intersystem crossing*) permitir a reatividade do estado tripleto. Esses

<sup>50</sup> CAREY, F.; GIULLIANO, R. M., "Organic Chemistry", 9ª ed., New York: McGraw-Hill, 2014.

diferentes estados e a forma como o elétron retorna ao nível de menor energia separam entre estados fosforescente e fluorescente.<sup>45</sup> De acordo com relatos da literatura, a fotoquímica do diacetil passa pelo estado fosforescente, que é bem descrito como estado tripleto e pode ser ativado termicamente, ou seja, com um ligeiro aumento da temperatura.<sup>45,46,48</sup>

### 1.7) Processos fotofísicos e fotoquímicos

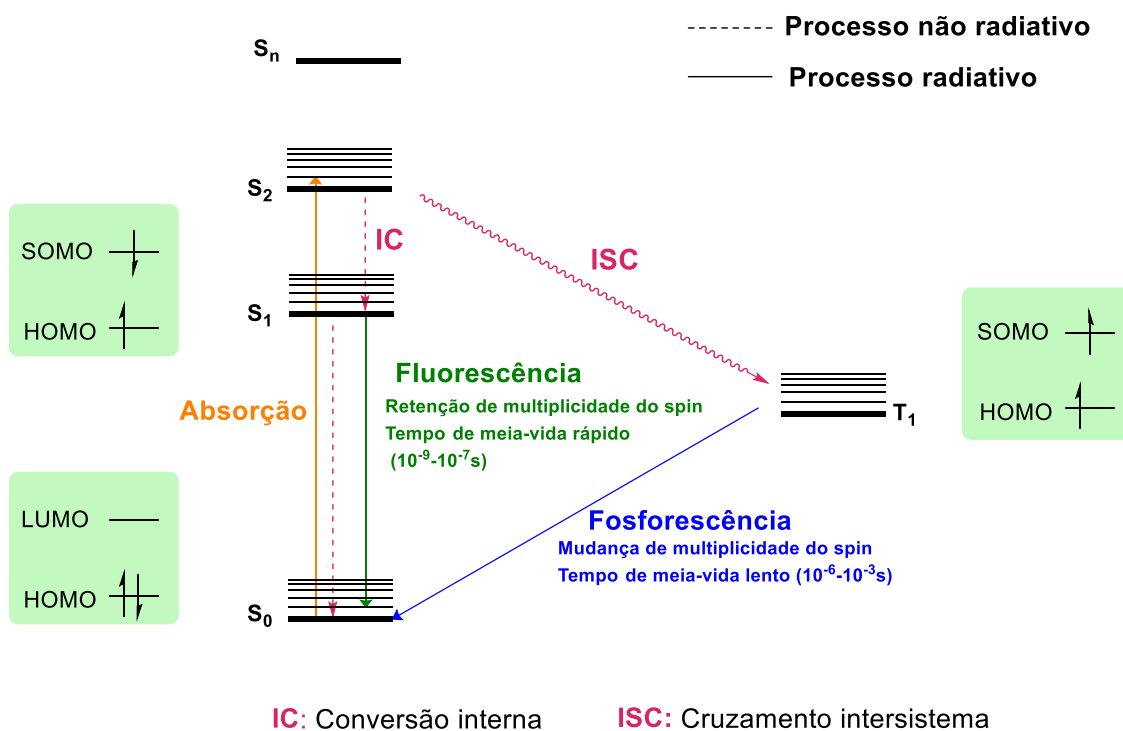
O sucesso de uma reação fotoquímica depende da competição entre processos fotoquímicos e fotofísicos. Os processos fotofísicos são transições de um estado eletrônico a outro radiativas ou não radiativas promovidas por cada molécula ao absorver energia. Não resultando em nenhuma mudança estrutural, embora o comprimento de ligação e ângulos geralmente diferem um pouco em diferentes estados eletrônicos, o reagente **R** é restaurado ao retornar para o estado fundamental emitindo luz ou por relaxação vibracional (colisão com outras moléculas). Já os processos fotoquímicos são processos iniciados no estado eletronicamente excitado que gera um produto que é quimicamente diferente do reagente inicial. Quando esses processos são mais rápidos do que os processos que competem, aqueles fotofísicos, levam a novos produtos **P** [Figura 10].<sup>47</sup>



**Figura 10:** Processos fotofísicos e processos fotoquímicos.

Os processos fotofísicos podem ser bem demonstrados pelo diagrama de Jablonski [Figura 11]. Quando a molécula absorve um fóton (energia), ela promove um elétron para um nível de maior energia que vai do estado fundamental singlete para o estado excitado singlete, esse novo orbital antes desocupado será denominado SOMO. Dependendo da energia da radiação eletromagnética uma faixa de diferentes estados excitados são acessados, mas em pico-segundos os elétrons decaem desses estados mais excitados por relaxação vibracional para um nível de menor energia do estado singlete excitado e a partir de então a molécula pode voltar para o seu estado fundamental através de processos radioativos (quando há emissão de luz) e não-radioativos (quando não se tem emissão de luz).<sup>47</sup>

O decaimento do estado singlete excitado para o estado singlete fundamental quando radioativo é chamado de Fluorescência ou não radioativo que é denominado conversão interna. Esse decaimento é dito mais rápido e o tempo de meia vida do radical é mais curto, da ordem de  $10^{-9}$  –  $10^{-7}$  segundos. O decaimento radioativo também pode acontecer indo do estado excitado singlete para o estado excitado tripleto por um processo chamado cruzamento intersistemas (ISC), onde ocorre mudança da multiplicidade do spin, e então, ao decair do estado excitado tripleto para o estado fundamental singlete num processo radioativo é denominado Fosforescência. Esse processo de decaimento é mais lento, justamente por haver a mudança de spin, possibilitando essa molécula participar em reações bimoleculares. Afim de comparação o tempo de meia vida desse radical é um pouco mais longo da ordem de  $10^{-6}$  –  $10^{-3}$  segundos.<sup>47,49</sup>



**Figura 11:** Demonstração dos processos fotofísicos pelo Diagrama de Jablonski.

## 1.8) Carácter e estabilidade dos radicais

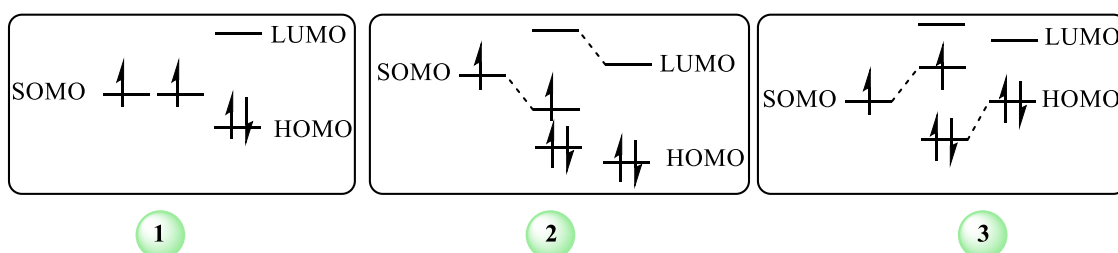
Os radicais quando em reações bimoleculares apresentam peculiaridades quanto ao orbital SOMO permitindo-se ter certas previsões do fenômeno que pode ser observado. Questões como o carácter e a estabilidade destes radicais são um início para esse entendimento.

O carácter nucleofílico ou eletrofílico dos radicais pode ser entendido em termos dos orbitais moleculares de fronteira e dependem do efeito dos substituintes. Radicais eletrofílicos que possuem grupos elétrtron-retiradores adjacentes têm o orbital SOMO mais baixo em energia e, portanto, são mais dispostos a aceitar um elétron do que a doar. Já um SOMO

de alta energia tem maior tendência a doar um elétron do que a aceitar, radicais adjacentes a grupos doadores são ditos nucleofílicos.<sup>50,51</sup>

Visto isso, pode-se dizer que estas espécies podem ser estabilizadas tanto por grupos doadores de elétrons quanto por retiradores de elétrons e até mesmo por conjugação, influenciando principalmente a estabilização do orbital formado SOMO.

Essa estabilização será governada pela maior interação entre os orbitais preenchidos (HOMO) ou desocupados (LUMO) de um determinado composto com o orbital formado quando há somente um elétron ocupando (SOMO) dos radicais. Quando o sistema se encontra sem influência de substituintes (1) a interação do SOMO dos radicais tanto com LUMO ou HOMO da outra molécula é igual e menos efetiva. Já radicais cujo centro radicalar se encontra próximo de grupos doadores vizinhos e a molécula com que irá reagir tiver grupos retiradores, a maior interação devido ao menor gap de energia exigido será entre SOMO-LUMO (2). Outro caso seria com grupos retiradores vizinhos ao centro radicalar e estes reagindo com moléculas com grupos doadores em sua estrutura aumentando a interação entre o orbital SOMO e o orbital HOMO como em (3) [Figura 12].<sup>50</sup>



**Figura 12:** Orbitais moleculares dos radicais em reações bimoleculares.

<sup>51</sup> CLAYDEN, J.; GREEVES, N. & WARREN, S., “Organic Chemistry“, 2ª ed., Oxford: Oxford University Press. 2012.

## 1.9) Mecanismos das fotorreações por transferência de elétron/energia

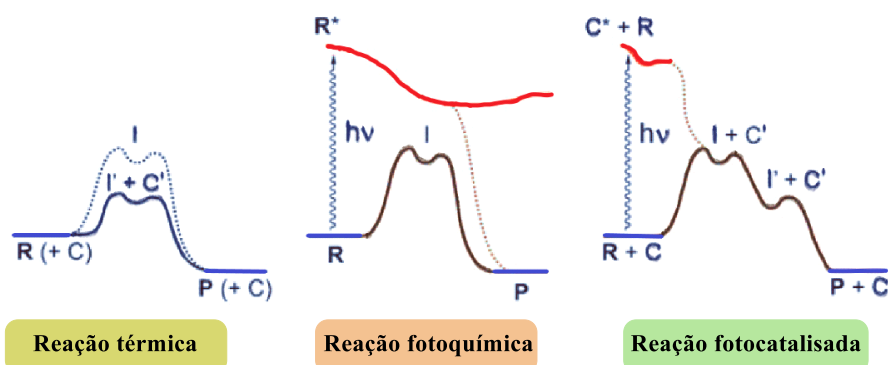
Para adentrar nos processos fotoquímicos, pode-se comparar três caminhos de reações: térmico, fotoquímico e fotocatalisado [Figura 13]. A fotoquímica oferece vantagens com relação ao método térmico, pois pode formar produtos desfavorecidos termicamente, podendo superar barreiras de ativação em curto período, permitindo a reatividade algumas vezes inacessível pelo método térmico.

No método puramente fotoquímico, a catálise é promovida apenas pela luz e o próprio reagente (**R**) absorve a irradiação por transferência de energia e é promovido para um nível mais energético, permanecendo boa parte do tempo reacional neste, decaindo em energia para o estado fundamental para a formação do produto (**P**).<sup>52</sup>

Porém grande parte das moléculas não absorvem na região do visível sendo necessário o uso de um fotocatalisador. Um fotocatalisador (**C**) diferentemente de uma catálise térmica, é efetivo somente no estado excitado (**C\***) e ativa o reagente (**R**) através de uma reação química como transferência de átomo, elétron ou energia. Em seguida, um intermediário (**I**) é formado que em princípio também pode ser formado por processo térmico, como nas reações de Minisci. Se o intermediário (**I**) gera (**I'**) e isso regenera (**C**), enquanto gera o produto final, o resultado geral de transformação de **R** em **P** pela luz absorvida na presença do não consumido **C** é uma fotocatalise.<sup>52</sup>

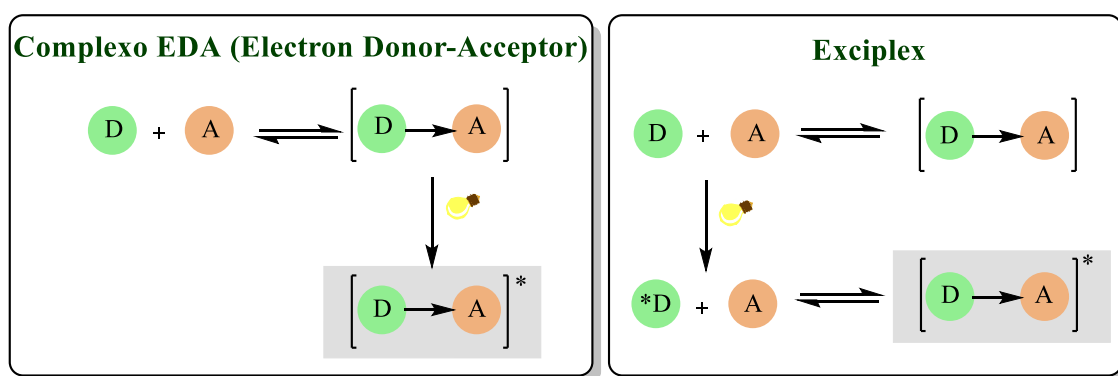
---

<sup>52</sup> a) RAVELLI, D.; DOND, D.; FAGNONI, M.; ALBINI, A., "Photocatalysis. A multi-faceted concept for green chemistry", *Chem. Soc. Rev.*, **38**: 1999, 2009. b) MATTES, S.; FARID, S., "Exciplexes and electron transfer reactions", *Science*, **226**: 917, 1984. c) KIM, B.; KIM, G.; TU, B.; SHIM, S., "Photoaddition of 1,4-diphenyl-1,3-butadiene to dimethyl fumarate: a novel exciplex mechanism", *Tetrahedron Lett.*, **42**: 2369, 2001.



**Figura 13:** Comparação entre três caminhos reacionais com formação de radical.<sup>52</sup>

Portanto, quando não se faz necessário o uso de um fotocatalisador para que a reação seja promovida esta é dita excitação direta e se duas ou mais moléculas participam em absorção ou emissão cooperativa, dois mecanismos distintos podem ser seguidos: complexo EDA<sup>33</sup> ou exciplex<sup>52</sup> [Esquema 13].



- D Doador de elétrons (baixo potencial de ionização)
- A Aceptor de elétrons (alta eficiência eletrônica)

**Esquema 13:** Mecanismo via formação de complexo EDA e via Exciplex.

Como já mencionado, uma transferência de elétrons promovida pela luz entre duas moléculas não necessariamente precisa de um fotocatalisador. A ocorrência dessa transferência de elétrons pode ser geralmente descrita como: doador (**D**), um composto rico em elétrons de baixo potencial de ionização (agente redutor, nucleófilo) e um aceptor (**A**), uma molécula pobre em elétrons (agente oxidante, eletrófilo) que rapidamente combina em solução para formar um complexo:  $[D,A]_{EDA}$ . Essa fraca, reversível, associação no estado fundamental é geralmente chamada complexo EDA (*electron-donor-acceptor*), que são geralmente sensíveis à variação de temperatura, solvente e concentração. Como consequência apresentam uma nova banda de absorção, banda de transferência de carga que não é observada na absorção do espectro de UV-vis dos componentes individualmente.<sup>33</sup>

Essa banda de EDA é geralmente deslocada para maiores comprimentos de onda, na região do visível, podendo ou não produzir uma forte coloração como característica. Uma vez irradiado pela luz no comprimento de onda da banda  $[D,A]_{EDA}$  pode envolver via um complexo  $[D,A]^*$  um evento de transferência de elétron, gerando um radical íon-par que pode seguir diferentes caminhos (adição, eliminação, entre outros) ou escapar do solvente  $[D^+, A^-]_{solv}$  para formar radicais livres ou até mesmo transferência de elétron de volta.<sup>33</sup>

A irradiação da banda individual de cada componente **D** ou **A** leva as formas excitadas **D\*** (ou **A\***), que pode combinar em contrapartida com o não excitado **A** (ou **D**), assim levando ao Exciplex  $[D^*(A)]$  ou  $[A^*(D)]$ . A multiplicidade que irá inicialmente ser o precursor do contato do íon-par. Esse exciplex pode produzir uma transferência de elétron, assim converter ao mesmo par íon-radical previamente descrito  $[D^+, A^-]_{solv}$ .<sup>33</sup>



## **Objetivos**

## 2 OBJETIVOS

Este trabalho teve como objetivos a síntese empregando métodos mais verdes de derivados *N*-heteroaromáticos e a avaliação da atividade biológica dos compostos obtidos. Mais especificamente, os objetivos foram:

- Sintetizar uma coleção de heteroaromáticos substituídos via funcionalização direta da ligação C-H.
- Desenvolver um método para a acilação e/ou alquilação de *N*-heterociclos promovida por diacetil como reagente e fotossensibilizador tendo como fonte de radiação, verde e abundante, a luz visível.
- Realizar testes para auxiliar no estudo do mecanismo reacional.
- Avaliar a atividade antiparasitária dos compostos obtidos.

## **Resultados e Discussões**

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

De acordo com os objetivos deste trabalho, que visa a síntese e funcionalização de *N*-heterociclos aromáticos empregando métodos mais verdes, inicialmente realizou-se a síntese dos materiais de partida 2-metilquinolina, 2-metilquinoxalina e 2-metilquinazolina [Figura 14].

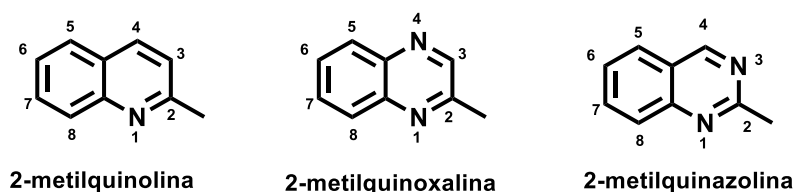


Figura 14: Esqueleto carbônico numerado dos materiais de partida.

#### 3.1) Síntese de 2-metilquinolinas

Algumas 2-metilquinolinas foram obtidas comercialmente: 2-metilquinolina (**4a**), 2,6-dimetilquinolina (**4b**), 2-metilquinolin-8-ol (**4d**), e 6-cloro-2-metilquinolina (**4g**) [Figura 15]. No composto **4d** foi feita a proteção da hidroxila da 2-metilquinolin-8-ol (**4d**), afim de torná-la um grupo retirador de elétrons, empregando a metodologia descrita por Yang *et al.*, levando ao tosilato **4e**.<sup>53</sup>

<sup>53</sup> YANG, J.; LIU, S., ZHENG, Jian-Feng; ZOU, S., “Room-Temperature Suzuki–Miyaura Coupling of Heteroaryl Chlorides and Tosylates”, *Eur. J. Org. Chem.*, **31**: 6248, 2012.

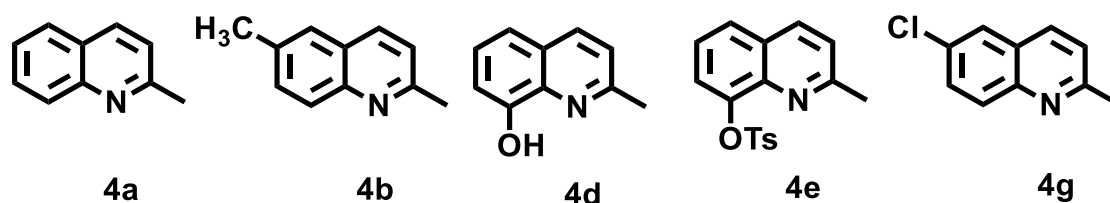
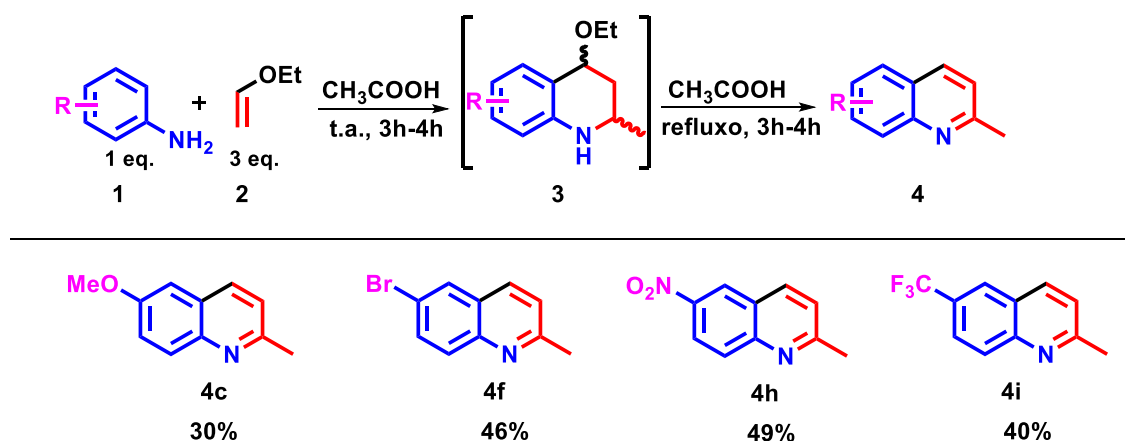


Figura 15: Materiais de partida obtidos comercialmente.

A metodologia utilizada para obtenção de derivados de 2-metilquinolinas foi descrita por Chandrashekarappa *et al.*<sup>54</sup> Essa síntese permitiu a obtenção apenas de 2-metilquinolinas monossubstituídas com grupos OMe (**4c**), Br (**4f**), NO<sub>2</sub> (**4h**) e CF<sub>3</sub> (**4i**) em rendimentos moderados [Esquema 14]. O emprego de 3,5-bistrifluormetilânilina e 3-cloro-6-iodoanilina não forneceram as quinolinas correspondentes.



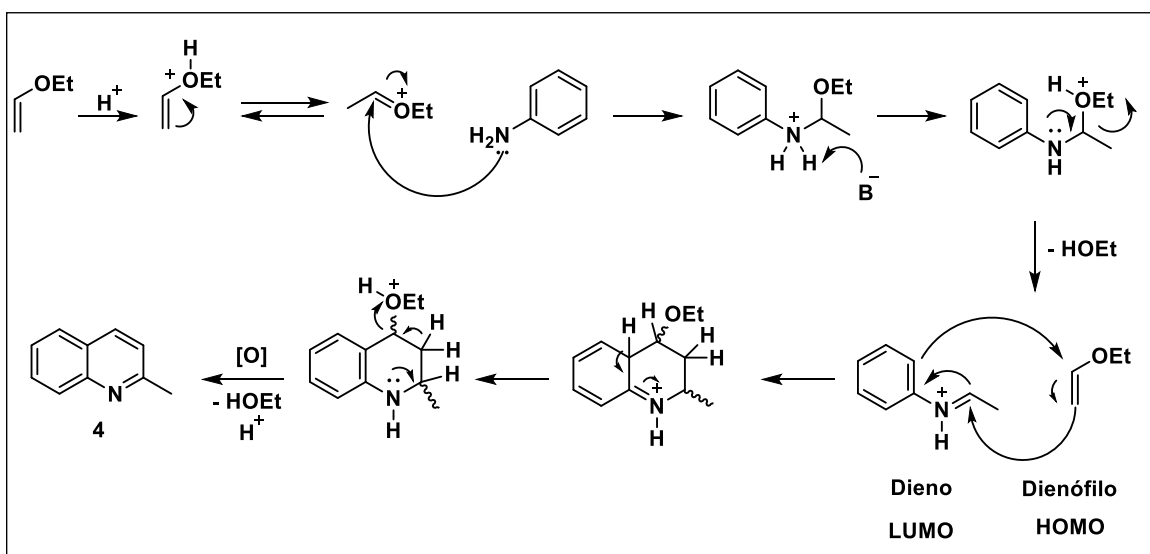
Esquema 14: Síntese de 2-metilquinolinas 4.

O mecanismo proposto para a formação das 2-metilquinolinas segue uma reação [4+2] imino Diels-Alder, com demanda eletrônica inversa.

<sup>54</sup> CHANDRASHEKARAPPA, K. K. H.; MAHADEVANA, K. M.; MANJAPPA, K. B., "High throughput one pot synthesis of 2-methylquinolines", *Tetrahedron Lett.*, **54**: 1368, 2013.

Nesta, a maior interação orbitalar será entre o orbital HOMO proveniente do dienófilo (etil vinil éter) e o orbital LUMO do dieno (base de Schiff).<sup>50</sup>

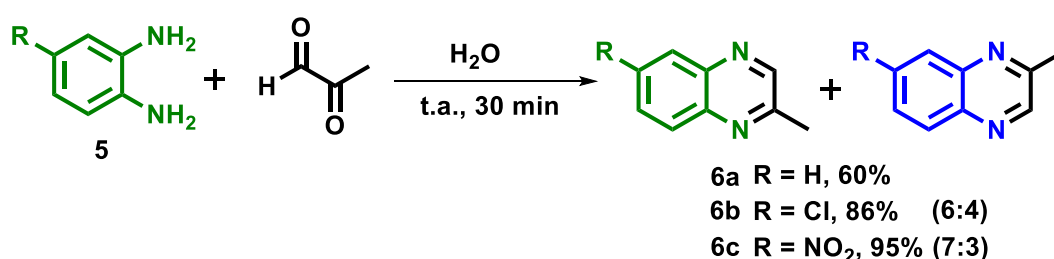
Primeiramente, o etil vinil éter **2** se torna mais reativo ao ser protonado pelo meio, podendo ser suscetível ao ataque nucleofílico da anilina **1**. Esta, por eliminação de um bom grupo abandonador, forma uma imina (base de Schiff) que por estar protonada e mais deficiente em elétrons reagirá pelo orbital LUMO com o HOMO de uma outra molécula de etil vinil éter. Ambos em uma ciclização intermolecular formarão uma mistura *cis* e *trans* do intermediário cíclico **3**, que posteriormente por maior estabilidade formarão o produto aromático **4** ao perder um próton [Esquema 15].



Esquema 15: Mecanismo da reação de imino Diels-Alder para formação de **4**.

### 3.2) Síntese de 2-metilquinoxalinas

A metodologia para obtenção de quinoxalinas utilizada foi a descrita por DELPIVO *et al.*<sup>55</sup> A reação pode ser feita em água ou etanol como solvente, dependendo da solubilidade do substrato de partida, e por usar quantidades equimolares de ambos os reagentes, 1,2-diamina **5** e metilgloxal, tem-se uma alta eficiência na economia atômica [Esquema 16].



Esquema 16: Síntese de 2-metilquinoxalina a partir de 1,2-diamina (**1**) e dicarbonílico (**2**).

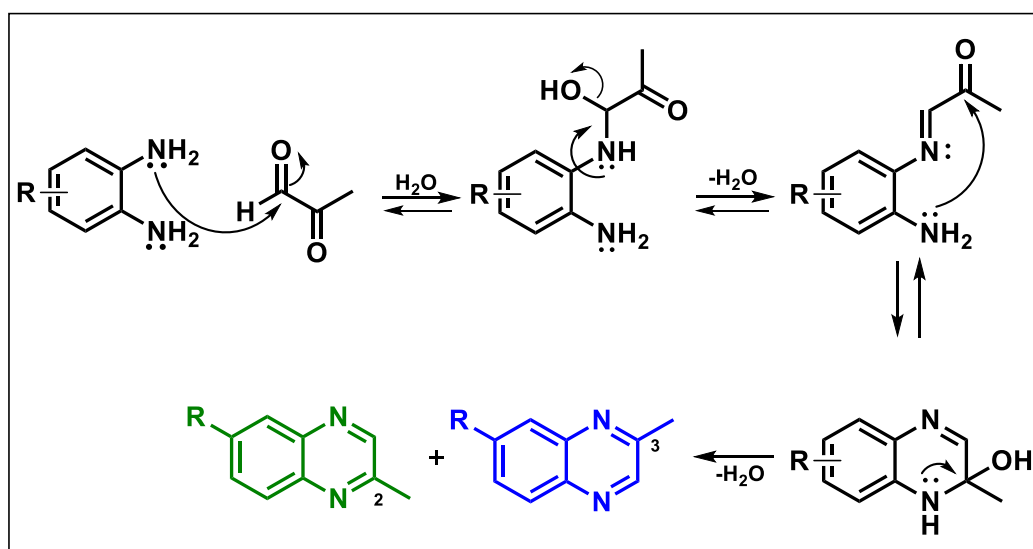
Afim de se estudar a influência dos grupos doadores e retiradores de elétrons, sintetizou-se as quinoxalinas com substituintes cloro (**6b**) e nitro (**6c**) na posição 6, com rendimentos de 86 e 95%, respectivamente.

Em ambas as reações foram obtidos regioisômeros, que não foram separados, nas razões de 7:3 para o nitro e 6:4 para o cloro. Por ter um grupo retirador de elétrons em *para* com relação a um dos grupos NH<sub>2</sub> e em *meta* com relação ao outro, é esperado que o produto cuja adição nucleofílica se dá pelo ataque da amina livre em *meta* seja o majoritário para o grupo nitro, por não sofrer tanta influência na nucleofilicidade quanto o em *para* que tem a densidade eletrônica da amina livre diminuída. Já para o substituinte cloro, este por ser tanto um doador de elétrons por efeito mesomérico e retirador de elétrons por efeito indutivo não terá a

<sup>55</sup> DELPIVO, C.; MICHELETTI, G.; BOGA, C., A, "Green synthesis of quinoxalines and 2,3-dihydropyrazines", *Synthesis*, **45**: 1546, 2013.

nucleofilicidade da amina com relação *para* ao grupo tão afetada, formando o produto com ataque da amina em *meta* em maior proporção do que com relação *para*.

Logo, o mecanismo deve proceder por um ataque nucleofílico da amina com maior densidade eletrônica e, portanto, mais nucleofílica. Esta doa um par de elétrons à carbonila mais eletrofílica cuja densidade eletrônica for mais reduzida por influência dos grupos adjacentes. No caso do metilgloxal a carbonila mais eletrofílica será a da porção aldeído, já que a outra tem um grupo doador vizinho aumentando a densidade eletrônica, sendo favorável também o ataque a esta carbonila devido a formação de um intermediário quaternário com menor impedimento estérico. Após condensação e posterior ciclização 6-exo-trig, o sistema é aromatizado na porção do *N*-heterociclo gerando o produto desejado [Esquema 17].

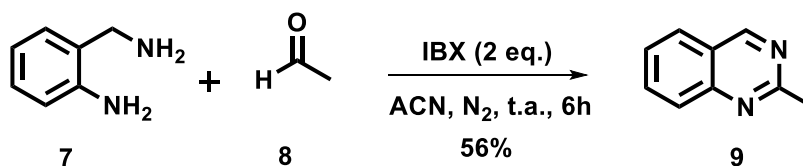


Esquema 17: Mecanismo de reação dos possíveis regioisômeros.



### 3.3) Síntese de 2-metilquinazolinas

A metodologia para obtenção de derivados de quinazolina utilizada foi a descrita por SEN e HATI.<sup>56</sup> A síntese parte da condensação da 2-aminobenzilamina com aldeídos seguida de oxidação. Para obter a 2-metilquinazolina (**9**) foram empregadas quantidades equimolares da 2-aminobenzilamina (**7**) e do acetaldeído (**8**), um excesso do oxidante IBX em acetonitrila sob atmosfera de nitrogênio [Esquema 18].

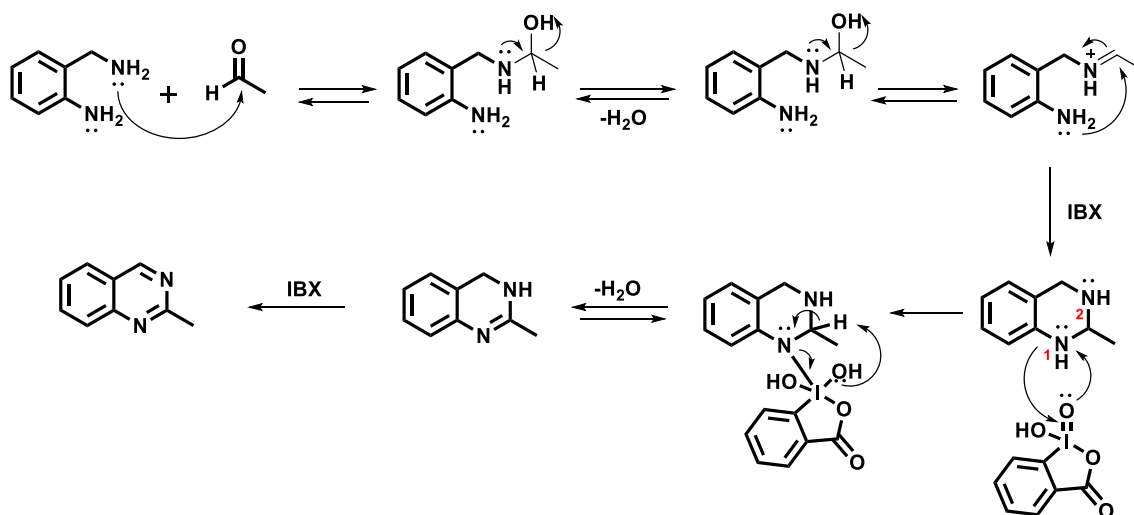


Esquema 18: Síntese do material de partida 2-metilquinazolina.

O mecanismo inicia com a condensação da 2-aminobenzilamina, que parte de um ataque nucleofílico à carbonila do aldeído formando um intermediário imínio e eliminando uma molécula de água. Posteriormente, há uma ciclização intramolecular 6-endo-trig a partir do ataque nucleofílico da amina livre remanescente. Para aromatizar o sistema o oxidante utilizado foi o IBX (ácido *o*-iodoxi-benzóico), que contém em sua estrutura um átomo de iodo hipervalente. Um dos oxigênios do IBX abstrai o hidrogênio de N-1 quebrando a ligação  $\pi$ , então o iodo se liga ao par de elétrons do nitrogênio. Em seguida, a hidroxila abstrai o hidrogênio do carbono adjacente a N-1 formando uma dupla ligação, um intermediário imina. Para, enfim, aromatizar o sistema outro equivalente de

<sup>56</sup> SEN, S.; HATI, S., "Synthesis of Quinazolines and Dihydroquinazolines: *o*-Iodoxybenzoic Acid Mediated Tandem Reaction of *o*-Aminobenzylamine with Aldehydes", *Synthesis*, **48**: 1389, 2016.

IBX será necessário repetindo a etapa anterior formando o produto desejado [Esquema 19].



**Esquema 19:** Mecanismo de reação para síntese da 2-metilquinazolina.

Com os materiais de partida em mãos deu-se início aos estudos preliminares de ativação C-H, testando a aplicabilidade de algumas metodologias já reportadas, porém utilizando novos núcleos heteroaromáticos.

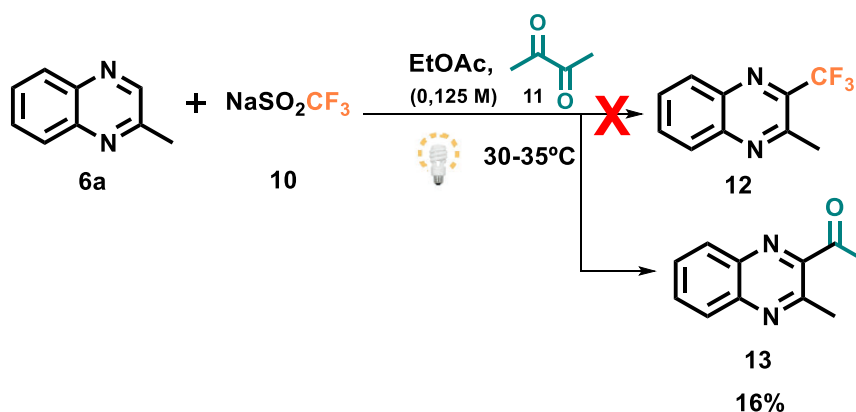
### 3.4) Funcionalização das 2-metilquinoxalinas

Visando a funcionalização C-H de *N*-heteroaromáticos substituídos na posição 2 com uma metila, o estudo foi iniciado pela reação de trifluormetilação foto-induzida baseado na metodologia de LI *et al.*<sup>36</sup> Dessa forma, testou-se a reação do triflinato de sódio **10** como fonte de radical CF<sub>3</sub>, com a 2-metilquinoxalina **6a** [Esquema 20]. Pretendia-se

verificar a regioselectividade da reação, isto é, se a introdução do radical  $\text{CF}_3$  ocorreria na metila (ativação  $\text{Csp}^3\text{-H}$ ) ou na porção aromática (ativação  $\text{Csp}^2\text{-H}$ ) do substrato.

O radical trifluorometil possui o carbono radicalar adjacente à três átomos de flúor, que são retiradores de elétrons por efeito indutivo, apresentando carácter eletrofílico frente a grupos ricos em elétrons. Logo, tenderia a ser adicionado à insaturação da porção aromática devido a melhor interação entre os orbitais SOMO do radical e HOMO de compostos ricos em elétrons.

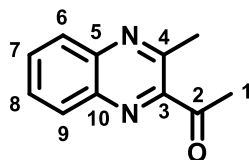
A reação se dá pela irradiação da luz visível em atmosfera de argônio, devido ao triflinato de sódio ser higroscópico, utilizando-se acetato de etila como solvente e diacetil como co-solvente numa proporção de 4:1. No entanto, a reação não se procedeu da forma esperada e ao invés do radical  $\text{CF}_3$  ser introduzido, foi observado o produto de acilação em 16% de rendimento, proveniente da clivagem do diacetil **11** por um mecanismo já conhecido e descrito anteriormente como a regra de Norrish tipo I [Esquema 20].



**Esquema 20:** Reação de trifluormetilação foto-induzida em 2-metil-quinoxalina.

Para elucidação da estrutura do produto 1-(3-metilquinoxalin-2-il)etan-1-ona (**13**) caracterizações foram feitas como RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$

e HSQC (RMN 2D), além disso sua estrutura é conhecida na literatura o que auxiliou em sua identificação [Figura 16].<sup>57</sup>



**Figura 16:** Estrutura enumerada da 2-metilquinoxalina.

A partir dos sinais característicos dessa estrutura tais como os hidrogênios aromáticos na região de 7,77 a 8,14 ppm, um singleto referente a metila mais desblindada diretamente ligada à carbonila em 2,98 ppm e outro singleto referente a metila ligada a C-4 em 2,85 ppm.

Os espectros de RMN <sup>13</sup>C também corroboraram para identificação da estrutura obtida, apresentando sinal da carbonila C-2 em 201 ppm, os carbonos aromáticos na faixa de 128 ppm a 153 ppm e as metilas bem em 27,9 e 25,5 ppm.

Por ter sido até então pouco explorada a acilação foto-induzida de *N*-heterociclos, como a 2-metilquinoxalina, decidiu-se otimizar as condições para a obtenção deste produto [Esquema 21, Tabela 1].

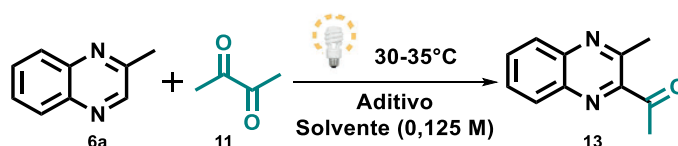
Após identificar o produto de acilação formado tanto na região do UV quanto do visível (Entradas 1 e 2), retirou-se o CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Na por ser observado que a reação se passa por mecanismo radicalar sem que seja necessário seu uso. Com a finalidade de averiguar se a reação poderia ocorrer sem irradiação de luz realizou-se um teste em micro-ondas (Entrada 3) e não foi observado produto. Visto que, o rendimento não se mostrou satisfatório deu-se início a otimização da reação, modificando a atmosfera inerte de gás Argônio para Oxigênio, este podendo agir como iniciador radicalar, e

<sup>57</sup> PANDIT, R.; SUNG, H.; YONG; LEE, R., “Iron-Catalyzed Annulation of 1,2-Diamines and Diazodicarbonyls for Diverse and Polyfunctionalized Quinoxalines, Pyrazines, and Benzoquinoxalines in Water”, *Adv. Synth. Catal.*, **358**: 3586, 2016.

investigou-se maior tempo reacional (Entradas 4-7) não havendo mudanças significativas. Realizou-se um teste utilizando o próprio diacetil como solvente e reagente, além disso testou-se não somente a luz branca como o LED azul nessa condição (Entradas 8 e 9) e o rendimento decresceu.

Em busca do solvente que fornecesse melhor rendimento, foi feita a reação em DMSO, acetona e acetonitrila (todos grau HPLC), porém acetato de etila continuou apresentando melhor resultado até então (Entrada 10-12). Outros experimentos foram realizados afim de se testar o modo radicalar ou não em que a reação se processa, com ácido de Lewis o  $\text{FeCl}_3$  e uma base como a 2,6-lutidina, não aumentando o rendimento do que vinha se observando (Entradas 13 e 14).<sup>25</sup>

Baseando-se em relatos da literatura, adicionou-se perclorato de lítio ( $\text{LiClO}_4$ ) como ácido de Lewis e a reação se procedeu um pouco melhor (Entrada 15).<sup>58</sup> Verificou-se a quantidade a ser usada deste ácido de Lewis de 2 eq. para 4 eq. (Entrada 16) e o rendimento se mostrou levemente melhor, sendo observado 35%. Observou-se que a atmosfera inerte não era necessária e a reação se processava melhor utilizando o LED azul como fonte de luz do que a luz fluorescente UV e branca, obtendo rendimento de 39% (Entrada 20) como melhor até então para o material de partida 2-metilquinoxalina.



**Esquemas 21:** Acilação foto-induzida da 2-metilquinoxalina.

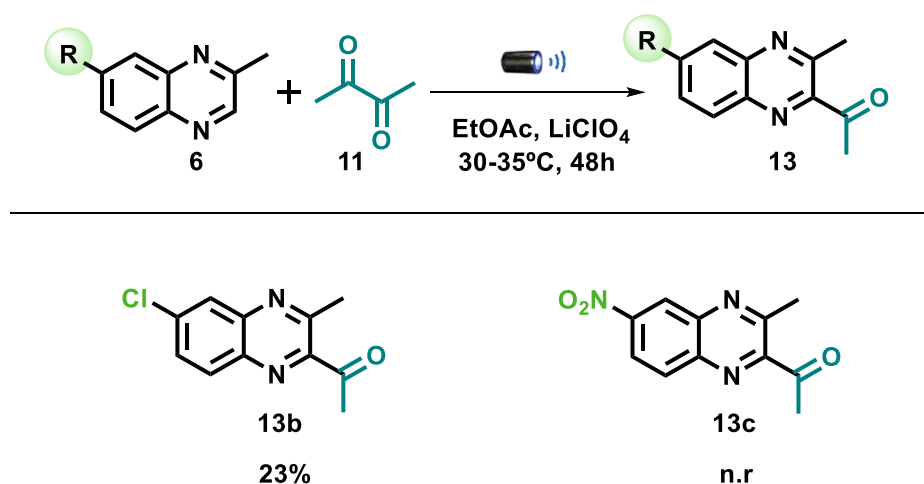
<sup>58</sup> WANG, Q-Q; XU, K.; YANG-YE, J.; LIU, Y.; SUN, B.; ZENG, C., "Electrocatalytic Minisci Acylation Reaction of N-Heteroarenes Mediated by  $\text{NH}_4\text{I}$ ", *Org. Lett.*, **19**: 5517, 2017.

**Tabela 1:** Otimização da reação de acilação da 2-metilquinoxalina (**6a**).

Entrada	Lâmpada	Pot. (W)	Tempo (h)	Atmosfera	Reagente	Solvente	Rend. <b>13</b> (%) <sup>a</sup>
<b>1</b>	CFL branca	2 x 20	24	Ar	NaSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> (1,2 eq.)	EtOAc	16
<b>2</b>	CFL UV	35	24	Ar	NaSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> (1,2 eq.)	EtOAc	5,5
<b>3<sup>d</sup></b>	-	55	20 min	-	-	EtOAc	0
<b>4</b>	CFL branca	2 x 20	24	Ar	-	EtOAc	2,5
<b>5</b>	CFL branca	2 x 20	4 dias	Ar	-	EtOAc	25
<b>6</b>	CFL branca	2 x 20	4 dias	O <sub>2</sub>	-	EtOAc	19
<b>7</b>	CFL branca	2 x 20	39	O <sub>2</sub>	-	EtOAc	22
<b>8<sup>b</sup></b>	CFL branca	2 x 20	39	Ar	-	s/ solvente	4
<b>9<sup>b</sup></b>	LED azul	37	39	Ar	-	s/ solvente	8
<b>10</b>	CFL branca	2 x 20	39	Ar	-	DMSO	traços
<b>11</b>	CFL branca	2 x 20	39	Ar	-	Acetona	traços
<b>12</b>	CFL branca	2 x 20	39	Ar	-	MeCN	1,6
<b>13</b>	CFL branca	2 x 20	39	-	FeCl <sub>3</sub> (2 eq.)	EtOAc	-
<b>14</b>	CFL branca	2 x 20	39	-	Lutidina (1,5eq.)	EtOAc	11
<b>15</b>	CFL branca	2 x 20	39	Ar	LiClO <sub>4</sub> (2 eq.)	EtOAc	33
<b>16</b>	CFL branca	2 x 20	39	-	LiClO <sub>4</sub> (4 eq.)	EtOAc	35
<b>17<sup>c</sup></b>	CFL branca	2 x 20	39	-	LiClO <sub>4</sub> (4 eq.)	EtOAc	14
<b>18</b>	CFL UV	25	39	-	LiClO <sub>4</sub> (4 eq.)	EtOAc	26
<b>19</b>	LED branca	20 e 30	3 dias / 39	-	LiClO <sub>4</sub> (4 eq.)	EtOAc	24/17
<b>20</b>	LED azul	37	39	-	LiClO <sub>4</sub> (4 eq.)	EtOAc	39

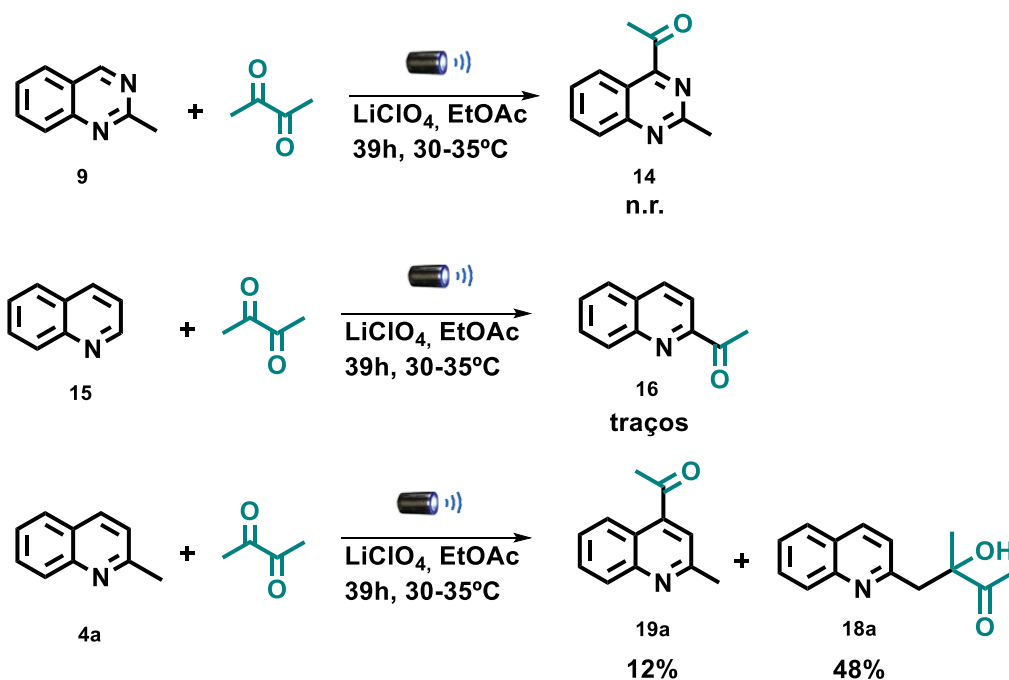
<sup>a</sup>As reações foram realizadas com 0,2 mmol (**6a**), 1,6 mL de solvente grau HPLC, 0,4 mL de diacetil e o produto purificado por cromatografia em coluna. <sup>b</sup> Foi utilizado 2 mL de diacetil, sem EtOAc. <sup>c</sup> A reação foi realizada com 4 eq. de diacetil. <sup>d</sup> A reação foi realizada em micro-ondas à 55 W, 20 min e 60°C.

Avaliou-se a influência dos grupos substituintes Cl e NO<sub>2</sub> na 2-metilquinoxalina [Esquema 22]. Observou-se que o rendimento diminuiu ligeiramente para 23% com o substituinte cloro **6b**, possivelmente devido ao efeito indutivo retirador de elétrons dos halogênios. Já com grupo nitro **6c** a reação não ocorreu, justamente por esse ser fortemente retirador e deixar o substrato deficiente em elétrons não favorecendo a interação com radical eletrofílico. Logo, não foi observada nenhuma formação de produto, sendo recuperado somente material de partida.



**Esquema 22:** Escopo de heteroarenos com rendimento isolado (%) após purificação em cromatografia em coluna.

Com o intuito de explorar outros substratos testou-se a melhor condição até então obtida [Tabela 1 – Entrada 20] com diferentes *N*-heterociclos: 2-metilquinazolina (**9**), quinolina (**15**) e 2-metilquinolina (**4a**), obtidos comercialmente [Esquema 23].



**Esquema 23:** Reação de acilação foto-induzida utilizando diferentes substratos.

Dentre os três substratos nenhum deles apresentou melhor rendimento para formação do produto de acilação do que encontrado para 2-metilquinoloxalina (**6a**). Porém devido a gama de produtos que podem ser formados em uma reação fotoquímica radicalar com mecanismo em cadeia, a 2-metilquinolina (**4a**) forneceu como produto majoritário um composto de grande interesse devido a sua estrutura inédita até o momento. O produto de alquilação **18a** foi formado com 48% de rendimento a partir da abstração do hidrogênio da metila, sendo o produto de acilação minoritário **19a** formado a partir da clivagem do diacetil com 12% de rendimento [Esquema 23].

Para elucidação da estrutura do produto 3-hidroxi-3-metil-4-(quinolin-2-il)butan-2-ona (**18a**) [Figura 17], as seguintes caracterizações foram feitas: RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , DEPT 135, HSQC (RMN 2D), massas de alta resolução (HRMS) e infravermelho.



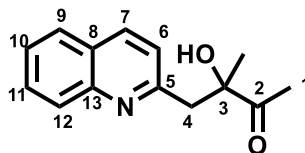
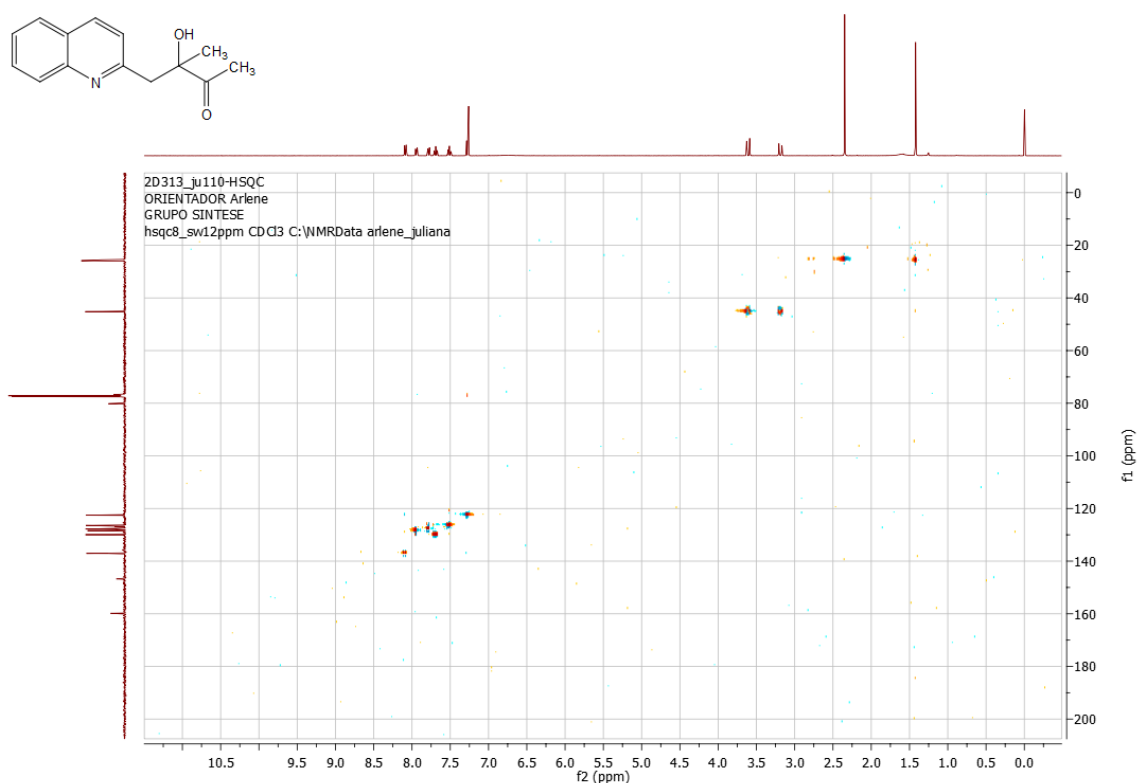


Figura 17: Estrutura do composto **18a** numerada.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  apresentou os sinais característicos da estrutura tais como os hidrogênios aromáticos na região de 7,26 a 8,10 ppm, dois dubletos referente aos hidrogênios geminais ( $\text{CH}_2$ ) em C-4 em 3,61 ppm e 3,19 ppm, que são hidrogênios diastereotópicos (quando adjacentes a um centro estereogênico) apresentando ambientes químicos diferentes, um singlete referente a metila mais desblindada diretamente ligada à carbonila em 2,3 ppm e outro singlete referente a metila ligada ao carbono quaternário em 1,42 ppm.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  também corroborou para identificação da estrutura obtida, apresentando sinal da carbonila C-2 em 215,3 ppm, os carbonos aromáticos na faixa de 122 ppm a 159 ppm, o carbono carbinólico C-3 em 80,2 ppm, o carbono metilênico C-4 em 45 ppm e as metilas bem próximas em 25,8 e 25,5 ppm.

Para melhor atribuição em relação aos hidrogênios e carbonos do composto obtido foi feito um RMN 2D [ $^1\text{H}$  -  $^{13}\text{C}$  HSQC] que permitiu estabelecer a relação entre hidrogênios e carbonos diretamente ligados [Figura 18].



**Figura 18:** Correlações espectro de RMN 2D [ $^1\text{H}$  -  $^{13}\text{C}$  HSQC] 400 MHz da 3-hidroxi-3-metil-4-(quinolin-2-il)butan-2-ona (**18a**) em  $\text{CDCl}_3$ .

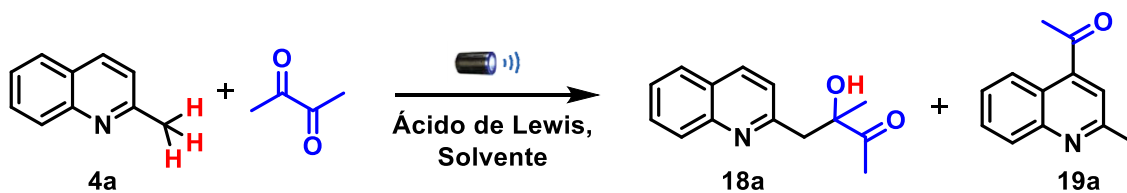
A partir do espectro de HSQC foi possível confirmar a presença de 5 carbonos quaternários (C-2, C-3, C-5, C-8 e C-13) que não apresentam correlação com nenhum hidrogênio [Tabela 3]. Pôde-se confirmar a correlação entre o carbono C-1 em 25,5 ppm com os 3H da metila em 1,42 ppm, do carbono da metila em C-3 em 25,8 ppm correlacionando com os 3H em 2,35 ppm. Assim como metilênico C-4 em 45,2 ppm correlacionando com os dois hidrogênios em 3,19 ppm e 3,61 ppm. Quanto os carbonos aromáticos, o carbono em C-6 em 122,5 ppm correlacionando com o hidrogênio em 7,28 ppm, C-7 em 137,7 ppm correlacionando com o H em 8,09 ppm, o C-9 em 128,4 ppm correlacionando com o H em 7,78 ppm, C-10 em 126,4 ppm correlacionando com H em 7,51 ppm, C-11 em 127,8 ppm correlacionando com o H em 7,69 ppm, C-12 em 129,9 ppm correlacionando com o H em 7,94 ppm [Tabela 2].

**Tabela 2:** Correlação espectro de RMN 2D [ $^1\text{H}$  -  $^{13}\text{C}$  HSQC] 400 MHz da 3-hidroxi-3-metil-4-(quinolin-2-il)butan-2-ona (**18a**) em  $\text{CDCl}_3$ .

$^1\text{H}$ (ppm)	Multiplicidade	Correlação $^{13}\text{C}$ observada (ppm)
1,42	s	25,5
2,35	s	25,8
3,19	d	45,2
3,61	d	45,2
-	-	80,1
7,28	d	122,5
7,51	ddd	126,4
-	-	126,9
7,69	ddd	127,8
7,78	dd	128,4
7,94	d	129,9
8,09	d	137,7
-	-	146,7
-	-	159,8
-	-	215,3

### 3.5) Funcionalização da 2-metilquinolina

Tendo em vista o interessante resultado obtido com a 2-metilquinolina (**4a**), e visando o aumento do rendimento obtido para o produto de alquilação **18a**, iniciou-se o estudo de otimização desta reação [Tabela 3] com base nos estudos feitos anteriormente [Esquema 24].



**Esquema 24:** Reação fotoquímica entre 2-metilquinolina e diacetil como reagente e fotossensibilizador.

Primeiramente realizou-se um teste controle, na ausência de luz e a formação de ambos os produtos não foi favorecida (Entrada 1). Testou-se a irradiação em luz branca e azul afim de comparação e o LED azul se mostrou com rendimento um pouco melhor (Entradas 2 e 3). Permaneceu-se com este e verificou-se a quantidade de ácido de Lewis de 2 eq. para 4 eq., o rendimento teve um aumento quando utilizado excesso do perclorato de lítio como já observado anteriormente (Entrada 4).

Avaliou-se então outros solventes como NO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, EtOH, MeCN e 2-MeTHF e o rendimento não se mostrou melhor. Quando se realizou experimentos aumentando a concentração, a diminuição da quantidade de solvente no meio reacional foi determinante, visto que em menor quantidade de solvente, a entropia favorece a colisão dos radicais (Entrada 9). Nessa mesma concentração avaliou-se outras fontes de luz, não sendo melhores que o rendimento obtido com o LED azul (Entradas 10 e 11).

Avaliou-se também um ligeiro aumento da temperatura e a reação também não teve o rendimento melhor do obtido anteriormente. Testou-se outro ácido de Lewis como LiBF<sub>4</sub> e este não se mostrou melhor do que o perclorato de lítio (Entrada 13). Por fim, para verificar se a reação poderia passar por uma reação de ativação C-H via térmica realizou-se um experimento segundo a metodologia de PI *et al.* (2014),<sup>26</sup> mas apenas traços de produto foi obtido (Entrada 14). Portanto, a melhor condição até o momento foi a encontrada na Entrada 9 e com esta em mãos deu-se início ao

escopo reacional podendo por meio deste avaliar a influência dos grupos substituintes nesta síntese.

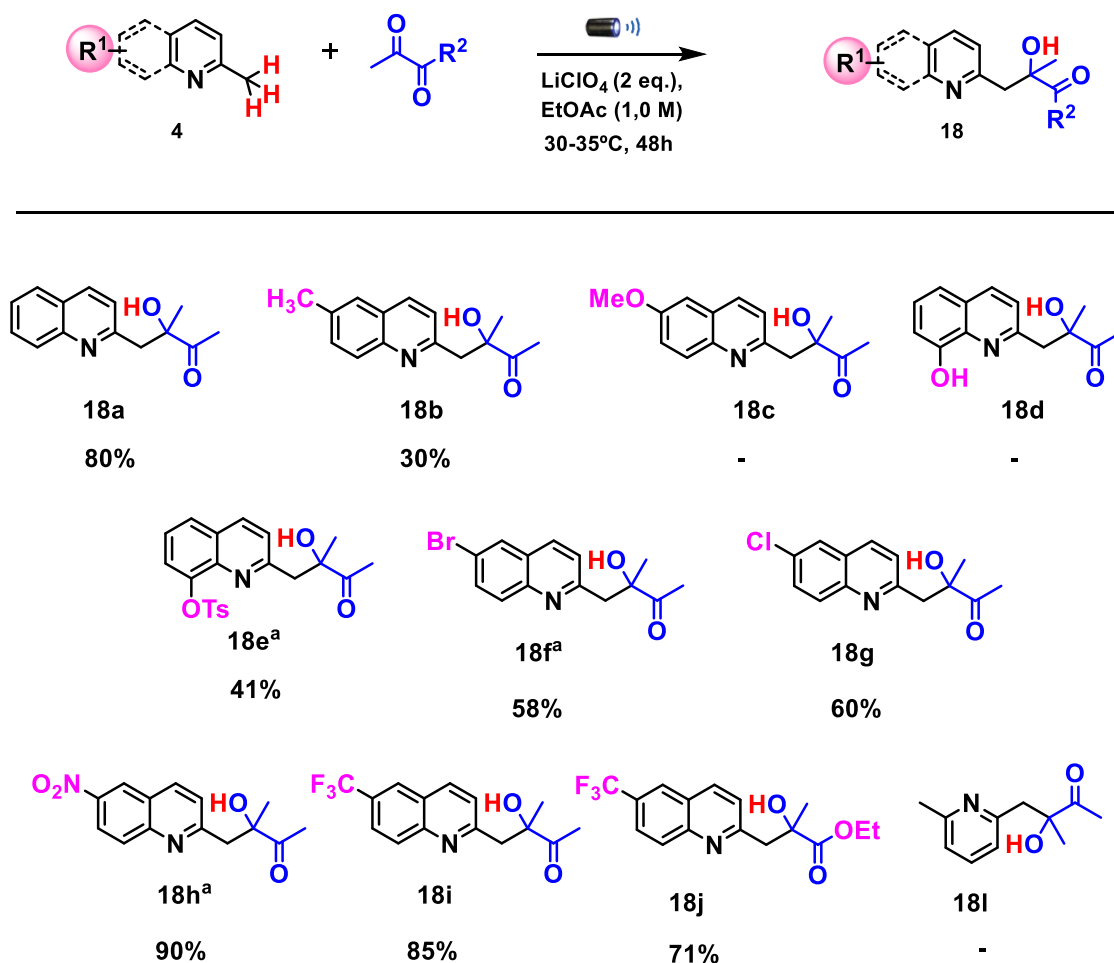
**Tabela 3:** Otimização da funcionalização Csp<sup>3</sup>-H de 2-metilquinolina a partir do diacetil sob irradiação de luz.

Entrada	Lâmpada	Pot. (W)	Tempo (h)	Temp. (°C)	Reagente	Solvente	Conc. (M)	Rend. 18a (%) <sup>a</sup>	Rend. 19a (%) <sup>a</sup>
1	-	-	39	25	LiClO <sub>4</sub> (2 eq.)	EtOAc	0,125	5	-
2	CFL branca	2 x 20	48	30-35	LiClO <sub>4</sub> (2 eq.)	EtOAc	0,125	23	traços
3	LED azul	37	48	30-35	LiClO <sub>4</sub> (2 eq.)	EtOAc	0,125	26	traços
4	LED azul	37	48	30-35	LiClO <sub>4</sub> (4 eq.)	EtOAc	0,125	48	12
5	LED azul	37	48	30-35	LiClO <sub>4</sub> (4 eq.)	2-MeTHF	0,125	-	-
6	LED azul	37	48	30-35	LiClO <sub>4</sub> (4 eq.)	NO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0,125	-	-
7	LED azul	37	48	30-35	LiClO <sub>4</sub> (4 eq.)	EtOH	0,125	-	11
8	LED azul	37	48	30-35	LiClO <sub>4</sub> (4 eq.)	MeCN	0,125	23	30
9 <sup>b</sup>	LED azul	37	48	30-35	LiClO <sub>4</sub> (4 eq.)	EtOAc	0,250	58	20
10 <sup>b</sup>	CFL branca	2 x 20	48	30-35	LiClO <sub>4</sub> (4 eq.)	EtOAc	0,250	38	10
11 <sup>b</sup>	CFL UV	25	48	25	LiClO <sub>4</sub> (4 eq.)	EtOAc	0,250	20	4
12 <sup>b</sup>	LED azul	37	48	40	LiClO <sub>4</sub> (4 eq.)	EtOAc	0,250	39	7
13 <sup>b,c</sup>	LED azul	37	48	30-35	LiBF <sub>4</sub> (4 eq.)	EtOAc	0,250	-	-
14 <sup>d</sup>	-	-	24	120	Cu(OAc) <sub>2</sub> (5 mol%)	Dioxano	1,0	5	traços
15 <sup>e</sup>	LED azul	37	48	30-35	LiClO <sub>4</sub> (4 eq.)	EtOAc	0,250	70	traços
16 <sup>f</sup>	LED azul	37	48	30-35	LiClO <sub>4</sub> (4 eq.)	EtOAc	0,250	78	traços
17 <sup>g</sup>	LED azul	37	48	30-35	LiClO <sub>4</sub> (4 eq.)	EtOAc	0,250	63	traços
18 <sup>f</sup>	LED azul	37	48	30-35	LiClO <sub>4</sub> (2 eq.)	EtOAc	0,250	80	traços
19 <sup>f</sup>	LED azul	37	48	30-35	LiClO <sub>4</sub> (2 eq.)	EtOAc	1,0	80	traços
20 <sup>f</sup>	LED azul	37	24	30-35	LiClO <sub>4</sub> (2 eq.)	EtOAc	1,0	80	traços

<b>21</b> <sup>f</sup>	-	37	48	30-35	LiClO <sub>4</sub> (2 eq.)	EtOAc	1,0	6	-
<b>22</b> <sup>f</sup>	LED azul	37	48	30-35	-	EtOAc	1,0	55	traços

<sup>a</sup> As reações foram realizadas com 0,25 mmol de **4a**, 2,0 mL de solvente, 0,5 mL (23 eq.) de diacetil e o produto foi purificado por cromatografia em coluna. <sup>b</sup> A reação foi realizada com 0,25 mmol de **4a**, 1,0 mL de solvente grau HPLC, 0,5 mL (23 eq.) de diacetil. <sup>c</sup> A reação foi realizada com 2 eq. de LiBF<sub>4</sub>. <sup>d</sup> A reação foi realizada com 0,5 mmol de **4a**, 0,5 mL de solvente grau HPLC, 1 eq. de diacetil. <sup>e</sup> A reação foi realizada com 10 eq. de diacetil. <sup>f</sup> A reação foi realizada com 7 eq. de diacetil. <sup>g</sup> A reação foi realizada com 4 eq. de diacetil.

Com a melhor condição em mãos, pôde-se no escopo reacional explorar a influência dos grupos retiradores e doadores de elétrons no substrato, e, portanto, na reação [Figura 19].



**Figura 19:** Escopo de heteroarenos com rendimento isolado (%) após purificação em cromatografia em coluna. <sup>a</sup>Reação realizada com concentração 0,5 M.

Observou-se que grupos fortemente retiradores ( $NO_2$  e  $CF_3$ ) de elétrons presentes no substrato corroboram para maiores rendimentos dos produtos de alquilação **18h** e **18i** (90 e 85%, respectivamente) e não foi observado o produto de acilação. Este resultado pode ser explicado pela



diminuição da densidade eletrônica do material de partida, que o torna melhor doador de hidrogênio facilitando abstração de hidrogênio por parte do dirradical. O radical cetil formado, por ter grupos doadores vizinhos ao centro radicalar, teria carácter nucleofílico e a maior interação também seria com sistemas de densidade eletrônica diminuída (com substituintes retiradores de elétrons). Ao mesmo tempo desfavorece a formação do produto de acilação, pois o radical acil tem mais afinidade por sistemas ricos em elétrons por justamente ser um radical com carácter eletrofílico.

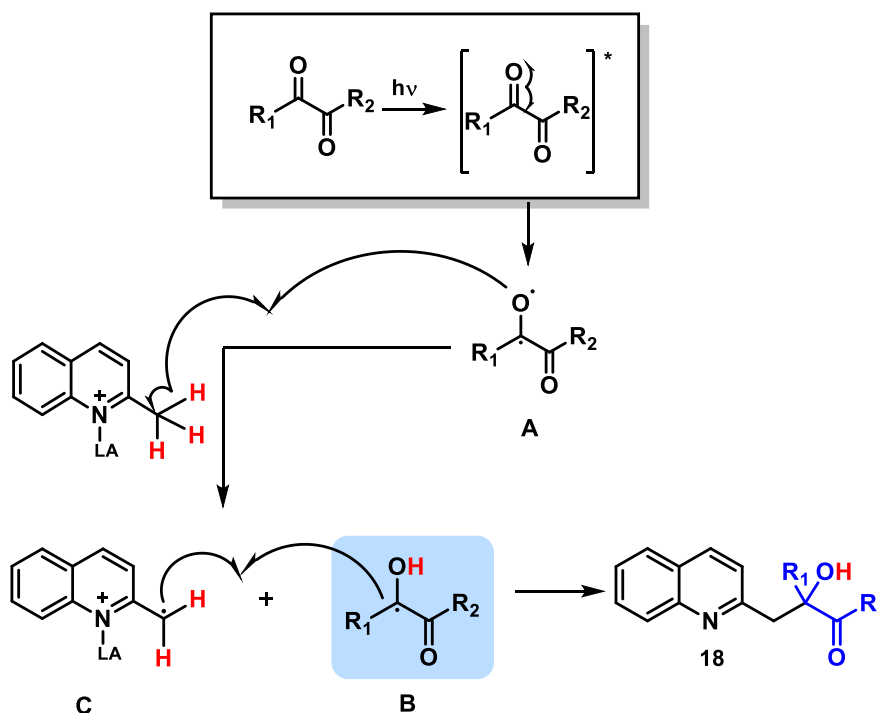
Já grupos doadores que possuem elétrons não-ligantes como (OMe e OH) influenciam tão fortemente, a ponto de não fornecerem os produtos **18c** e **18d**. Acredita-se que haja competição com a coordenação do ácido de Lewis presente no meio utilizado para ativar a 2-metilquinolina, o que diminuiria a doação de densidade eletrônica e desfavoreceria a formação de ambos os produtos. Mais estudos devem ser realizados para verificar se o comprimento de onda emitido pela luz foi o adequado a ponto de sobrepor a faixa de absorção para promover a reação com esses grupos.

Nos substratos com substituintes Br e Cl, ambos são doadores de elétrons por efeito mesomérico e retiradores por efeito indutivo possibilitando a formação de ambos os produtos (acilação e alquilação), sendo os produtos de alquilação **18f** e **18g** formados com maior rendimento.

O material de partida com grupo CH<sub>3</sub> forneceu o produto de alquilação **18b** em menor rendimento por justamente deixar o composto mais rico em elétrons o que diminui a tendência em doar hidrogênio, deixando os hidrogênios da metila menos ácidos.

A proposta de mecanismo para formação do produto de alquilação **18** parte da excitação direta do reagente diacetil formando um intermediário dirradical **A**. Este abstrai um hidrogênio da 2-metilquinolina que irá agir como doador de hidrogênio gerando no meio o radical cetil **B**

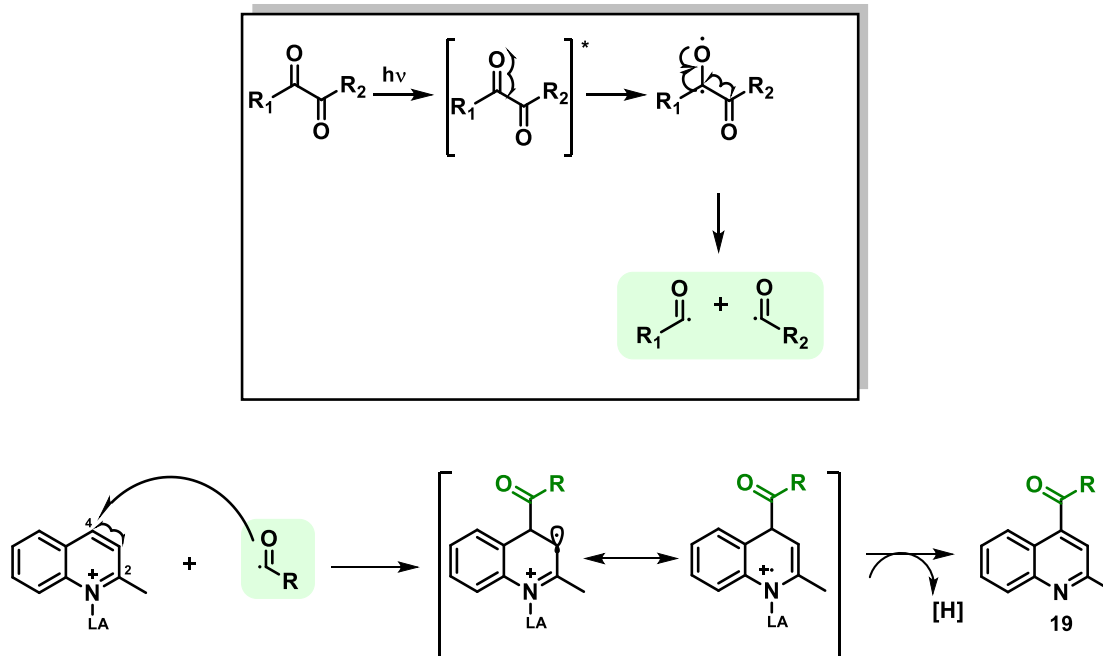
(radical nucleofílico) e o radical remanescente da abstração **C**. Na etapa de terminação ambos radicais no meio irão reagir formando o produto desejado de alquilação [Esquema 25].



**Esquema 25:** Mecanismo proposto para a reação de abstração de hidrogênio.

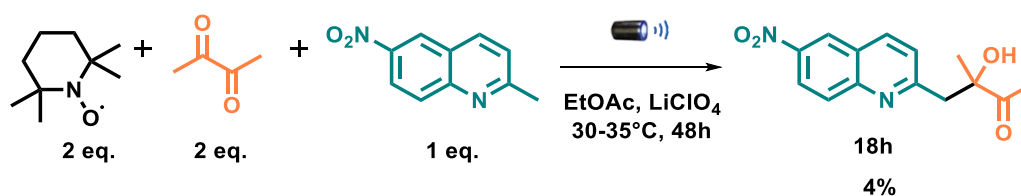
Na reação de Norrish tipo I, a carbonila sofre interações com a luz visível e em princípio há a formação do dirradical. Em seguida, o radical acil é formado a partir da clivagem da ligação enfraquecida  $\alpha$  à carbonila do diacetil. Este radical por ter carácter eletrofílico tenderá a reagir com composto rico em elétrons, sendo adicionado à dupla ligação do *N*-heterociclo na posição mais ativada da quinolina C-4, já que C-2 está impedida. A adição à insaturação quebra homoliticamente a dupla ligação, deixando um elétron remanescente. O sistema será então re-aromatizado ao

ser retirado um hidrogênio por alguma espécie no meio, formando o produto de acilação **19** [Esquema 26].



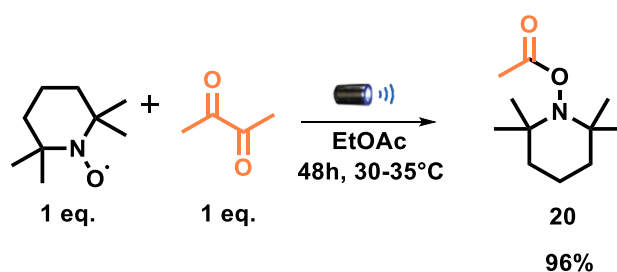
**Esquema 26:** Mecanismo proposto para a reação de Norrish tipo I.

Para tentar contribuir com o estudo do mecanismo da reação realizou-se testes de trapeamento de radicais com o TEMPO (2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilóxido). Este inibiu a reação com o substrato mais reativo, 2-metil-6-nitroquinolina, sendo observado apenas 4% do produto **18i** e recuperação de 90% do material de partida [Esquema 27].



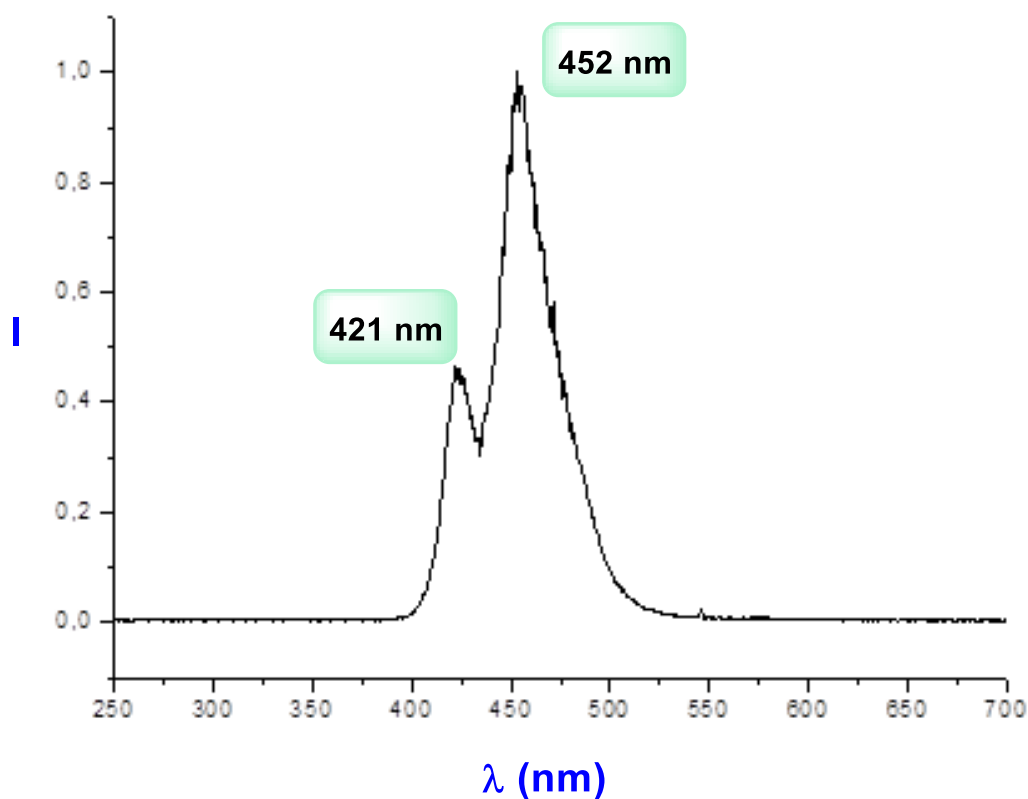
**Esquema 27:** Estudo de trapeamento de radicais formados no meio ao decorrer a reação.

Já numa mistura somente do reagente diacetil com o radical livre, este trapeou o radical acil proveniente da clivagem do 1,2-dicarbonílico reagindo até consumo total. O trapeamento do radical cetil pode não ter ocorrido devido ao impedimento estérico frente as metilas volumosas na aproximação deste, ou então por não haver doador de hidrogênio suficiente no meio para a sua formação, que poderia ser a água presente no solvente apesar do uso de solvente grau HPLC tampado com septo [Esquema 28].



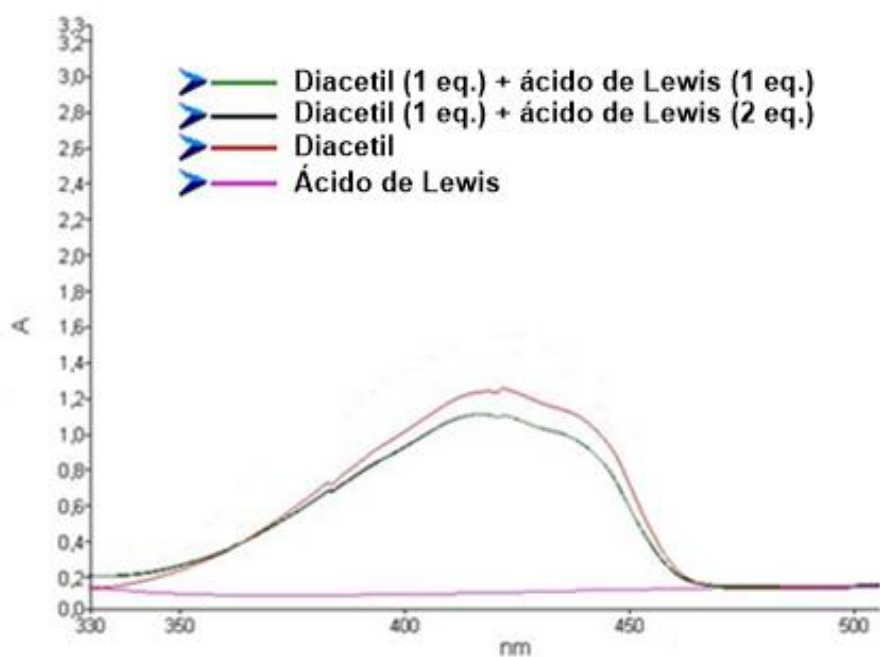
**Esquema 28:** Estudo de trapeamento de radicais ao excitar o composto 1,2-dicarbonílico.

Em colaboração com o Prof. Daniel Augusto Turolla Vanzella (USP-IFSC), investigou-se se a faixa de emissão da lâmpada usada era compatível com a faixa de absorção do fotossensibilizador (diacetil). A medida da faixa de emissão do LED azul (Kessil - H150) utilizado em reação apresentou dois máximos de emissão em 452 nm e outro em 421 nm [Figura 20].



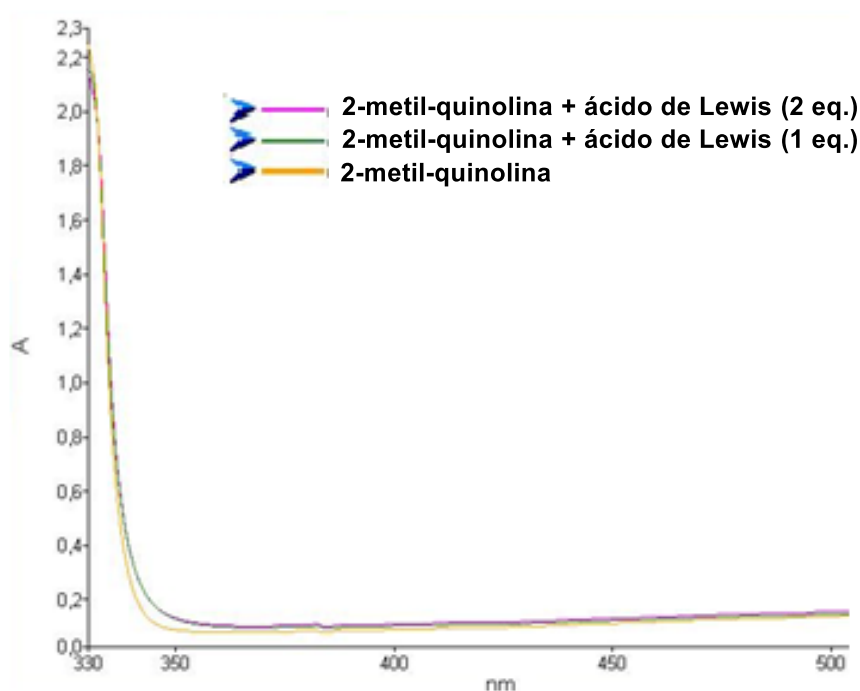
**Figura 20:** Medida realizada para observar a faixa de emissão emitida pela lâmpada.

Tendo em mãos essa faixa de emissão pode-se comparar com a faixa de absorção do diacetil obtida por estudo UV-vis que se mostrou numa faixa entre 350-450 nm mesmo em presença do ácido de Lewis [Figura 21]. A absorção encontrada tem seu máximo aproximadamente em 425 nm (região do visível), que é compatível com o segundo máximo de emissão do LED azul. Dessa forma, estes dados podem sugerir que o mecanismo possa passar por uma excitação direta do reagente, sem que seja formado um complexo EDA.



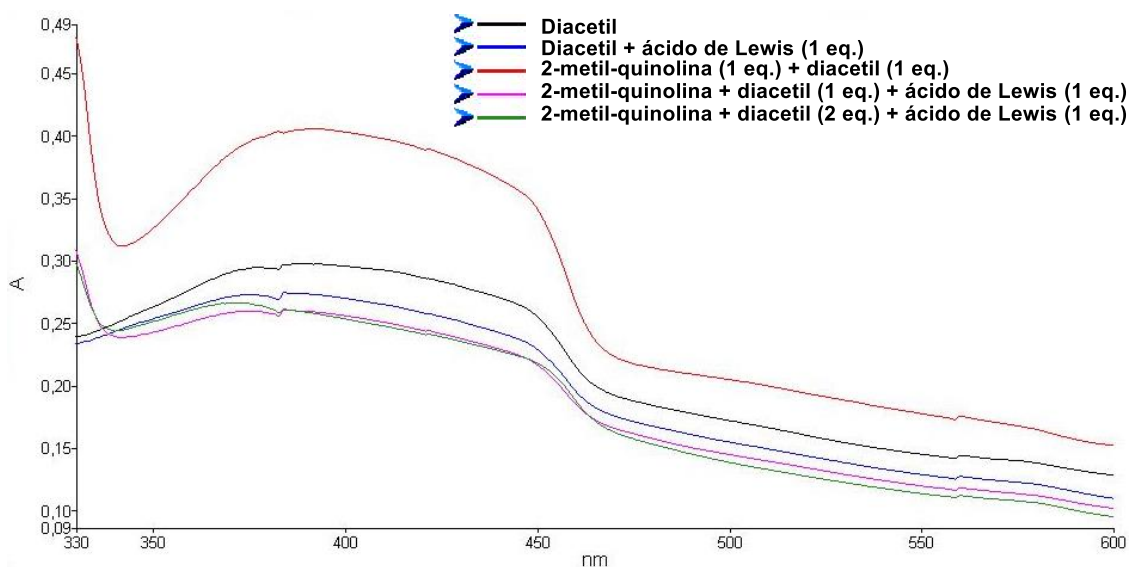
**Figura 21:** Espectro de UV-vis realizado com 0,1 mmol de diacetil, 1 eq. / 2 eq.de  $\text{LiClO}_4$  em 1 mL de acetato de etila.

Também foi realizado o estudo da absorção da 2-metilquinolina na região do UV, podendo-se dizer que a excitação direta para iniciar o processo radicalar é improvável [Figura 22], como já relatado no estudo feito por LI *et al.* (2016).<sup>38</sup>



**Figura 22:** Espectro de UV-vis realizado com 0,25 mmol de 2-metilquinolina (**4a**), 2 eq / 4 eq de  $\text{LiClO}_4$  em 1 mL de acetato de etila.

As misturas entre os dois reagentes sozinhos [2-metilquinolina + diacetil] e na presença do ácido Lewis [2-metilquinolina + diacetil + ácido de Lewis] também foram analisadas afim de ser encontrado um complexo EDA. Porém, não foi observada nenhuma nova banda com deslocamento batocrômico indicando a possibilidade de não haver formação desse complexo no estado fundamental [Figura 23]. Já a intensidade da absorção da mistura se modificou quando na presença do ácido de Lewis, possivelmente indicando coordenação deste com os reagentes o que diminui o efeito de conjugação dos cromóforos e proporciona menor intensidade de absorção.



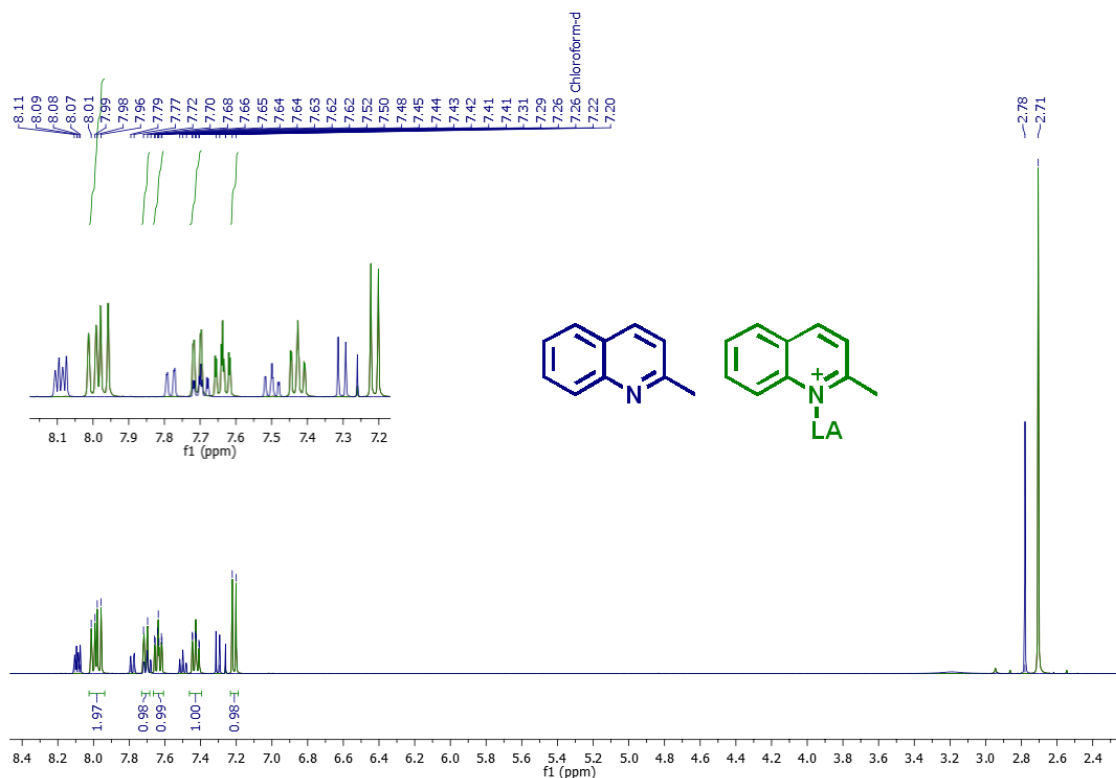
**Figura 23:** Espectro de UV-vis realizado com 0,1 mmol de 2-metilquinolina (**4a**), 1 eq. / 2 eq. de diacetil, 1 eq. de  $\text{LiClO}_4$  em 1 mL de acetato de etila

A coordenação do ácido de Lewis com o par de elétrons da 2-metilquinolina também foi investigada por RMN  $^1\text{H}$ . Foi observado que no solvente clorofórmio deuterado, onde o ácido é parcialmente solúvel, houve uma blindagem deslocando os hidrogênios para campo alto. A coordenação é geralmente associada à dureza ou moleza da molécula e do ácido coordenado.<sup>59</sup> Apesar de ser ainda necessário realizar mais estudos para o entendimento dessa relação, pode ser dito de acordo com o resultado obtido que a coordenação do par de elétrons com o  $\text{Li}^+$  tornou o complexo em si mais duro e, portanto, os hidrogênios mais blindados devido a menor disponibilidade dos elétrons antes livres no nitrogênio [Figura 24]. Logo, essa eletrofilicidade proporcionada ao heteroareno carregado positivamente estaria colaborando para a reação de formação do produto de alquilação, onde a maior interação seria entre SOMO-LUMO e o substrato interagiria

<sup>59</sup> COCKERILL, A.; DAVIES, G.; HARDEN, R.; RACKHAM, D., "Lanthanide shift reagents for nuclear magnetic resonance spectroscopy", *Chem. Rev.*, **73**: 575, 1973.

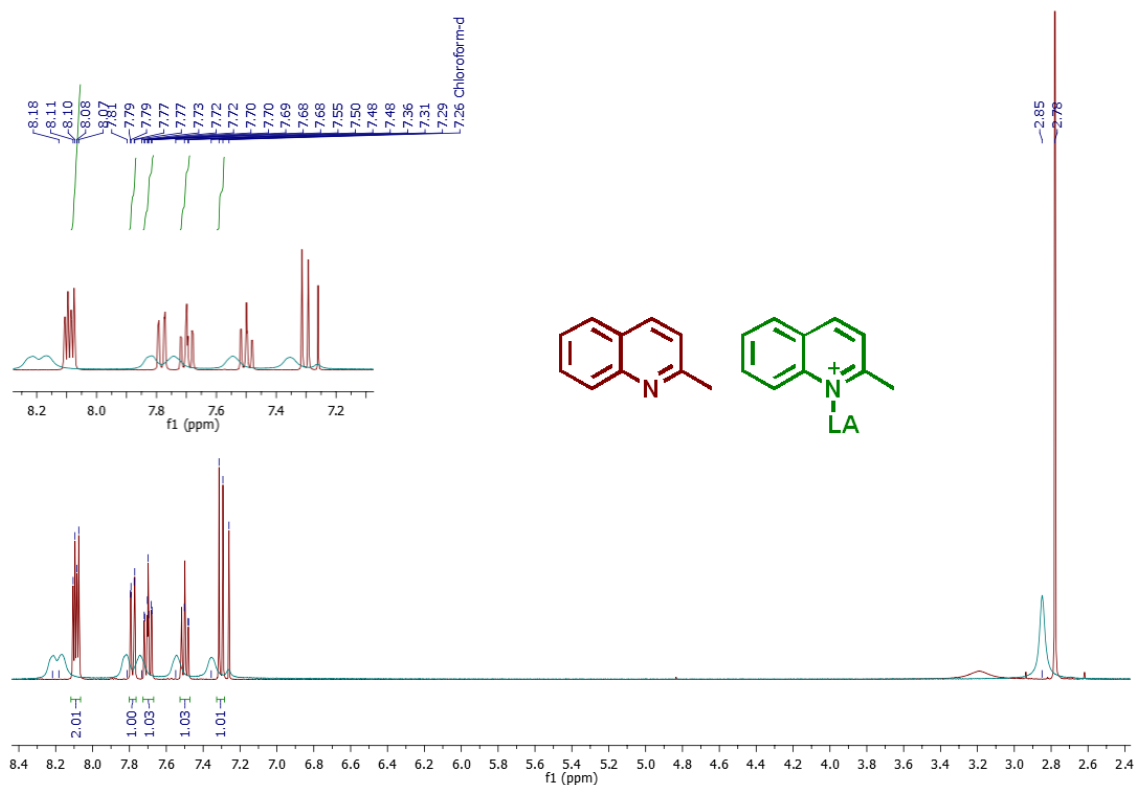


pelo orbital LUMO principalmente quando possuir substituintes retiradores de elétrons em sua estrutura tornando-o mais eletrofílico.



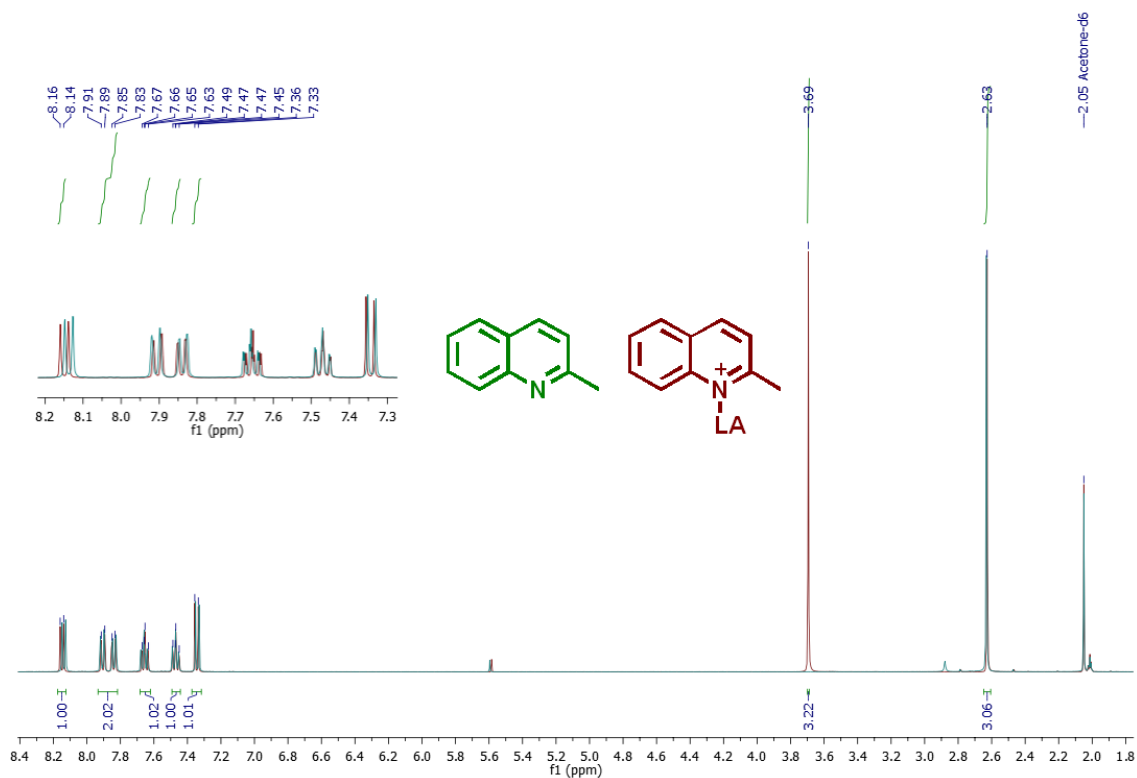
**Figura 24:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da 2-metilquinolina (**4a**) sobreposto com o da [2-metilquinolina (1 eq.) + LiClO<sub>4</sub> (1 eq.)] em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

Já com um ácido de Lewis mais mole como o FeCl<sub>3</sub>, em comparação com o LiClO<sub>4</sub>, foi observado que no solvente clorofórmio deuterado, onde o cloreto de ferro III também foi parcialmente solúvel, houve uma desblindagem deslocando os hidrogênios da 2-metilquinolina para campo baixo [Figura 25]. Este fato foi especialmente observado nos hidrogênios da metila, que se tornam mais ácidos, resultando num substrato mais nucleofílico na sua forma enamina. Essa transformação no meio reacional não é desejada, visto que a abstração do hidrogênio no grupo -CH<sub>3</sub> deve partir do dirradical formado após excitação da carbonila do diacetil fornecendo o produto de alquilação como majoritário.



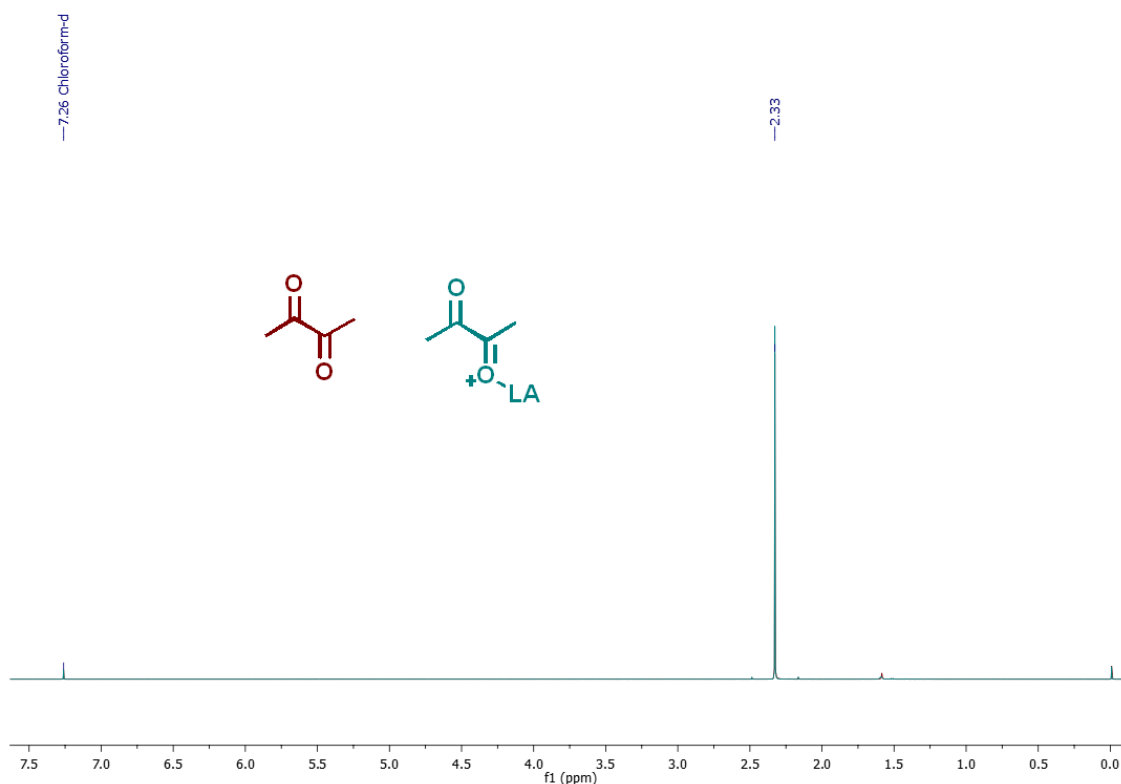
**Figura 25:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 2-metilquinolina sobreposto com o da [2-metilquinolina (1 eq.) + FeCl<sub>3</sub> (1 eq.)] em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

Alterando o solvente deuterado para acetona não foi observada mudança no deslocamento químico de nenhum hidrogênio e um sinal referente a uma metila surgiu mais desblindado, possivelmente indicando uma competição entre a coordenação do ácido de Lewis com acetona não deuterada no meio e uma coordenação com a 2-metilquinolina [Figura 26].



**Figura 26:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 2-metilquinolina sobreposto com o da [2-metilquinolina (1 eq.) +  $\text{LiClO}_4$  (1 eq.)] em Acetona- $d_6$  a 400 MHz.

Com esse resultado em mãos avaliou-se esta possível coordenação do ácido de Lewis com o reagente diacetil. Contudo, nenhum deslocamento para campo alto ou baixo foi observado no sinal referente às metilas não sendo possível observar tal coordenação [Figura 27]. Portanto, neste estudo só foi possível obter indicações de que há coordenação com o material de partida 2-metilquinolina, além disso que a natureza do ácido de Lewis influencia no seu carácter eletrofílico ou nucleofílico.



**Figura 27:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do diacetil sobreposto com o do [diacetil (1 eq.) +  $\text{LiClO}_4$  (1 eq.)] em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

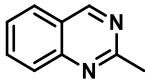
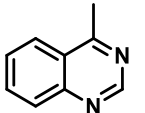
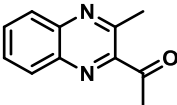
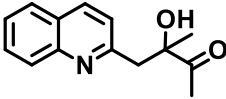
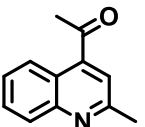
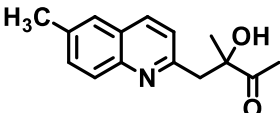
### 3.6) Avaliação da atividade biológica

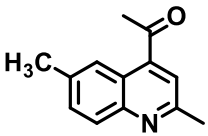
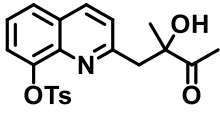
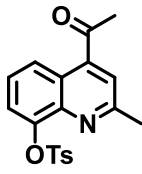
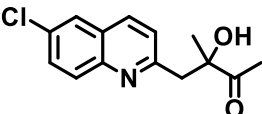
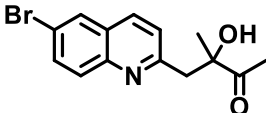
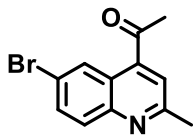
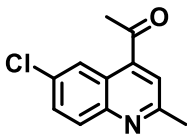
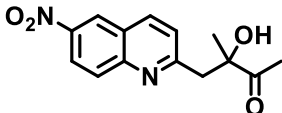
Em colaboração com o Centro de Pesquisa e Inovação em Biodiversidade e Fármacos (CIBFar, IFSC-USP), supervisionado pelos Profs. Drs. Glaucius Oliva e Rafael Guido, visando a busca por novos compostos para o tratamento da malária, alguns dos compostos já sintetizados foram avaliados frente à cepa 3d7 (sensível à cloroquina) de *Plasmodium falciparum*.<sup>60</sup> Os resultados obtidos estão na Tabela 4 e

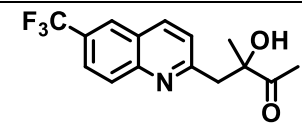
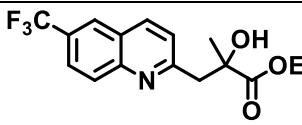
<sup>60</sup> AGUIAR, A. C. C.; PANCIERA, M.; SANTOS, E. F. S.; SINGH, M. K.; GARCIA, M. L.; DE SOUZA, G. E.; NAKABASHI, M.; COSTA, J. L. ; GARCIA, C. R.S.; OLIVA, G. ; CORREIA, C. R. D. ; GUIDO, R. V. C. Discovery of Marinoquinolines as Potent and Fast-Acting *Plasmodium falciparum* Inhibitors with In Vivo Activity. *J. Med. Chem.*, **61**: 5547, 2018.

verificou-se que os compostos foram inativos na concentração máxima avaliada (10  $\mu$ M).

**Tabela 4:** Atividade frente ao *P. falciparum* cepa 3d7

<b>Entrada</b>	<b>Compostos</b>	<b><i>P. falciparum</i> – 3d7 IC<sub>50</sub> (<math>\mu</math>M)</b>
1	 LSPN711 (9)	100
2	 LSPN716 (17)	>100
3	 LSPN408 (13)	>10
4	 LSPN720 (18a)	>10
5	 LSPN721 (19a)	>10
6	 LSPN722 (18b)	>10

7	 LSPN723 (19b)	>10
8	 LSPN726 (18e)	>10
9	 LSPN727 (19e)	>10
10	 LSPN728 (18g)	>10
11	 LSPN730 (18f)	>10
12	 LSPN731 (19f)	>10
13	 LSPN729 (19g)	>10
14	 LSPN733 (18i)	>10

15	 LSPN732 (18j)	>10
16	 LSPN734 (18m)	>10

Portanto, outros testes para avaliar a atividade antiparasitária serão realizados frente aos parasitas dos gêneros *Leishmania* e *Trypanosoma*.

## **Conclusões e Perspectivas**



## 4 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

A metodologia para alquilação e acilação de *N*-heterociclos via reação fotoquímica se mostrou promissora com relação às metodologias da literatura que reportam obter estruturas semelhantes aos produtos por via térmica, onde é necessário o uso de altas temperaturas, oxidante e metais de transição. Já a metodologia apresentada nesse trabalho é realizada em condições brandas, livre de metais de transição e oxidantes, catalisada pela luz visível que é uma fonte limpa de energia ao se comparar com reagentes convencionais como citado anteriormente.

A reação de alquilação de 2-metilquinolinas apresentada mostrou-se sensível a grupos doadores de elétrons com pares de elétrons não-ligantes no substrato 2-metilquinolina, fornecendo baixos rendimentos. Porém, o método foi eficiente quando há grupos retiradores de elétrons como substituintes na 2-metilquinolina formando apenas o produto majoritário de interesse. Para quinoxalinas como material de partida só o produto de acilação foi observado e piridinas com substituintes doadores de elétrons não foi eficiente para formação de ambos os produtos.

A investigação mecanística por trapeamento de radicais e UV-vis aponta que a síntese passa por mecanismo radicalar e muito possivelmente por excitação direta do próprio reagente agindo como fotossensibilizador na região do visível. A coordenação do ácido de Lewis ao material de partida e, portanto, sua função na reação também está sendo investigada.

Como perspectivas pretende-se aumentar o escopo com mais alguns exemplos de derivados de 2-metilquinolina e com o  $\alpha$ -ceto-éster.

Testes de EPR e UV-vis também serão realizados para contribuir com os estudos mecanísticos. Outros testes visando a otimização da condição reacional, incluindo a diminuição do número de equivalentes dos reagentes também serão avaliados. Estudos visando a desidratação *in situ* para formação do produto na sua forma insaturada serão investigados. Por fim, almeja-se ampliar a avaliação da atividade antiparasitária e a publicação dos resultados.

A partir dos resultados da avaliação dos compostos sintetizados com o *P. falciparum*, um estudo da relação estrutura-atividade será realizado para auxiliar no desenho de compostos mais ativos.

## **Procedimento Experimental**

## 5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Todos os reagentes utilizados foram comercialmente obtidos da Sigma-Aldrich. Os solventes empregados são de fontes comerciais e, quando necessários solventes secos, foram tratados conforme o recomendado na literatura (PERRIN & ARMAREGO, 1988).<sup>61</sup>

Pelo espectrômetro Bruker ARX 400 MHz foram obtidos os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão expressos em ppm e as constantes de acoplamento ( $J$ ) em Hertz (Hz). Para indicar a multiplicidade dos sinais utilizou-se a seguinte abreviação: s (singleto), sl (singleto largo), d (dubleto), t (triplete), q (quadruplete), m (multiplete).

Os espectros de infravermelho (IV) foram gerados em um espectrofotômetro Shimadzu, modelo IR Prestigie-21. As amostras foram maceradas em KBr e prensadas de forma a gerar as pastilhas utilizadas na obtenção dos espectros de absorção. As absorções foram expressas em número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ).

Os espectros de massa de alta resolução (HRMS) foram obtidos em espectrômetro de massas da Bruker Daltonics, por ionização por elétron spray ESI-TOF na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Os espectros de massas de baixa foram obtidos por elétron spray ESI-TOF empregando *Ultrafast Chromatography* (UPC<sup>2</sup>) da Waters ACQUITY.

---

<sup>61</sup> PERRIN, D.D.; ARMAREGO, W. L. F. Purification of Laboratory Chemicals, 3rd edition. Oxford: Pergamon Press, 1988, 392 pp.

O excesso de solvente do fim de cada etapa da reação e das extrações evaporados em rotaevaporadores do tipo Büchi Rotavapor R-114 com banho Büchi Waterbath B-490.

A purificação dos produtos foi realizada por coluna cromatográfica flash, em que se utilizou sílica gel 60, 230-400 mesh ASTM Merck e sílica gel 60 Å, 70-230 mesh Aldrich Co.

As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram feitas usando placas de alumínio Merck DC Kieselgel 60 (230-400 mesh), revestidas com sílica tratada fluorescente e visualizadas sob luz UV (254 nm) e/ou reveladas em vanilina.

### **5.1) Procedimento para a síntese de derivados de 2-metilquinolina<sup>54</sup>**

Em um tubo selado de 50 mL foram adicionados a anilina (5,36 mmol, 660 mg) e o etil vinil éter (16,10 mmol, 1,54 mL) em ácido acético glacial (5,0 mL) e a mistura foi mantida sob agitação por 3-4h à temperatura ambiente. Após observar completa conversão do material de partida ao intermediário por CCD, a mistura reacional foi colocada em refluxo do ácido acético por mais 3-4h. Terminado o consumo do intermediário acompanhado por CCD, foi vertido H<sub>2</sub>O (30 mL), a reação foi neutralizada com NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) até pH = 7, extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio anidro e concentradas em um rotaevaporador. O composto foi purificado em coluna cromatográfica em eluente hexano/acetato de etila 9:1.

6-metoxi-2-metilquinolina (**4c**):<sup>55</sup> obtido óleo amarelo com rendimento de 30% (271 mg). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.93 (dd,  $J$ =10.9, 9.0 Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J$ =9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.24 (d,  $J$ =8.4 Hz, 1H), 7.04 (d,  $J$ =2.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

6-bromo-2-metilquinolina (**4f**):<sup>55</sup> obtido sólido amarelo claro com rendimento de 46% (506 mg). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.95 (d,  $J$ =8.5 Hz, 1H), 7.92 (d,  $J$ =2.2 Hz, 1H), 7.88 (d,  $J$ =9.0 Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J$ =9.0 Hz, 2.2, 1H), 7.30 (d,  $J$ =8.5 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H).

2-metil-6-nitroquinolina (**4i**):<sup>62</sup> obtido sólido amarelo com rendimento de 49% (463 mg). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.74 (d,  $J$ =2.5 Hz, 1H), 8.44 (dd,  $J$ =9.2, 2.5 Hz, 1H), 8.22 (d,  $J$ =8.5 Hz, 1H), 8.12 (d,  $J$ =9.2 Hz, 1H), 7.45 (d,  $J$ =8.5 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H).

2-metil-6-(trifluorometil)quinolina (**4j**):<sup>55</sup> obtido sólido marrom com rendimento de 40% (400 mg). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.15 – 8.07 (m, 3H), 7.85 (dd,  $J$ =8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d,  $J$ =8.5 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H).

## 5.2) Procedimento para a síntese 2-metilquinolin-8-il 4-metilbenzenosulfonato<sup>53</sup>

Em um balão volumétrico de 50 mL foram adicionados 2-metil-8-quinolinol (**4d**) (1 mmol, 159 mg), cloreto de tosila (1,2 eq., 229 mg), trietilamina (2 mmol, 0,28 mL), DMAP (0,03 eq., 3,7 mg) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) e a mistura foi mantida sob agitação por 2h à temperatura ambiente. Após completa

---

<sup>62</sup> KUMAR, G. S.; KUMAR, P.; KAPUR, M., "Traceless directing-group strategy in the Ru-catalyzed, formal [3 + 3] annulation of anilines with allyl alcohols: A one-pot, domino approach for the synthesis of quinolines", *Org. Lett.*, **19**: 2494, 2017.

conversão acompanhada por CCD, o solvente foi evaporado e o produto da reação foi extraído com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio anidro e concentradas em um rotaevaporador. O composto foi obtido puro sem necessidade de purificação cromatográfica.

2-metilquinolin-8-il 4-metilbenzenosulfonato (**4e**):<sup>53</sup> obtido como um sólido branco (267 mg) com rendimento de 85%. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.97 (d,  $J$ =8.4 Hz, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 2H), 7.68 (dd,  $J$ =8.2 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J$ =7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.44 (t,  $J$ =7.9 Hz, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

### 5.3) Procedimento para a síntese de derivados de 2-metilquinoxalina<sup>55</sup>

#### *Procedimento experimental A:*

Em um balão volumétrico de 50 mL foi adicionado o 2-oxopropanal (3 mmol, 0,31 mL) em H<sub>2</sub>O (7,0 mL). A esta solução foi adicionada a 1,2-diamina (3 mmol, 324 mg) e a mistura foi mantida sob agitação por 3h à temperatura ambiente. A reação foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio anidro e concentradas em um rotaevaporador. O composto foi purificado em coluna cromatográfica em eluente hexano/acetato de etila 7:3. O produto desejado foi obtido, sendo **6a** como mistura de regioisômeros.

2-metilquinoxalina (**6a**):<sup>55</sup> obtido como um óleo amarelo claro/ laranja (245,5 mg) com rendimento de 60%. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.77

(sl, 1H), 8.09 (dd,  $J=8.1, 1.5$  Hz, 1H), 8.06 (dd,  $J=7.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.79 – 7.70 (m, 2H), 2.80 (s, 3H).

*Procedimento experimental B:*

Em um balão volumétrico de 50 mL, foi adicionado o 2-oxopropanal (3 mmol, 0,31 mL) em etanol (7,0 mL). A esta solução foi adicionada a 1,2-diamina (3 mmol) e a mistura foi mantida sob agitação por 3h à temperatura ambiente. A reação foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio anidro e concentradas em um rotaevaporador. Os produtos **6b** e **6c** foram obtidos puros como mistura de regioisômeros sem necessidade de purificação por cromatografia em coluna.

6-cloro-2-metilquinoxalina (**6bi**) e 7-cloro-2-metilquinoxalina (**6bii**):<sup>55</sup> obtido como sólido amarelo claro (460 mg) com rendimento de 86%. **RMN <sup>1</sup>H** majoritário (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.71 (sl, 1H), 8.00 (d,  $J=0.4$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J=5.4$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J=9.0, 2.3$  Hz, 1H), 2.76 (s, 3H). **RMN <sup>1</sup>H** minoritário (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.73 (sl, 1H), 8.05 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J=8.9, 2.3$  Hz, 1H), 2.76 (s, 3H).

2-metil-6-nitroquinoxalina (**6ci**) e 2-metil-7-nitroquinoxalina (**6cii**):<sup>63</sup> obtido como sólido amarelo claro (540 mg) com rendimento de 95%. **RMN <sup>1</sup>H** majoritário (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.98 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.51 (dd,  $J=9.2, 2.5$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 2.85 (s, 3H). **RMN <sup>1</sup>H**

---

<sup>63</sup> DOUARON, G. L.; FERRIE, L.; SEPULVEDA-DIAZ, J. E.; AMAR, M.; HARFOUCHE, A.; SEON-MÉ NIEL, B.; RAISMAN-VOZARI, R.; MICHEL, P. P.; FIGADERÈ, B., “New 6-aminoquinoxaline derivatives with neuroprotective effect on dopaminergic neurons in cellular and animal Parkinson Disease Models”, *J. Med. Chem.*, **59**: 6169, 2016.



minoritário (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.92 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 8.88 (sl, 1H), 8.47 (dd,  $J=9.1, 2.5$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H), 2.84 (s, 3H).

#### **5.4) Procedimento para a síntese de derivados de 2-metilquinazolina (9)<sup>56</sup>**

Em um balão volumétrico de 50 mL, foi adicionado a 2-aminobenzilamina (0,8 mmol, 98 mg) e o acetaldeído (40 mg, 50  $\mu\text{L}$ , 0,8 mmol) em acetonitrila (10,0 mL). Esta mistura foi mantida sob agitação por 6h à temperatura ambiente sob atmosfera de  $\text{N}_2$ . A reação foi interrompida adicionando água e a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de sódio anidro e concentradas em um rotaevaporador. O composto foi purificado em coluna cromatográfica em eluente hexano/acetato de etila 1:1.

2-metilquinazolina (9):<sup>56</sup> obtido óleo alaranjado com rendimento de 56% (54 mg). **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9.33 (s, 1H), 7.97 – 7.94 (m, 1H), 7.91 – 7.85 (m, 2H), 7.59 (td,  $J = 7.3, 1.1$  Hz, 1H), 2.91 (s, 3H).

#### **5.5) Procedimento para foto-funcionalização dos *N*-heterociclos**

Em um tubo selado de 20 mL foi adicionado o heteroareno (0,5 mmol, 1 eq.) e  $\text{LiClO}_4$  (2 mmol, 4 eq.) em EtOAc grau HPLC (2,0 mL). Adicionou-se o diacetil (23 eq., 1,0 mL) e a reação foi agitada e irradiada por 48h sob luz visível LED azul (37 W) à 30-35°C. Terminado o tempo reacional, o solvente

foi removido em um rotaevaporador. O composto foi purificado em coluna cromatográfica em eluente hexano/acetato de etila (9:1).

#### Dados espectroscópicos dos compostos **13- 19**:

1-(3-metilquinoxalin-2-il)etan-1-ona (**13a**):<sup>57</sup> obtido com um sólido amarelo claro (14,4 mg) com rendimento de 39%. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.12 (dd,  $J=8.2$ , 0.8 Hz, 1H), 8.05 (dd,  $J=8.3$ , 0.8 Hz, 1H), 7.84 (ddd,  $J= 8.6$ , 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.77 (ddd,  $J= 8.3$ , 6.9, 1.2 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.85 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 201.5, 153.2, 147.3, 142.8, 139.9, 132.1, 130.0, 129.7, 128.5, 27.9, 24.5.

1-(6-cloro-3-metilquinoxalin-2-il)etan-1-ona (**13b**):<sup>57</sup> obtido como um sólido amarelo (10 mg) com rendimento de 23%. **RMN <sup>1</sup>H** majoritário (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.06 - 8.03 (m, 2H), 7.70 (dd,  $J=8.9$ , 2.3 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.83 (s, 3H). **RMN <sup>1</sup>H** minoritário (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.12 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J=8.9$ , 2.3 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.82 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** majoritário (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 201.1, 154.4, 147.2, 143.0, 138.4, 133.0, 131.1, 129.8, 127.6, 27.8, 24.6. **RMN <sup>13</sup>C** minoritário (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 201.1, 154.4, 147.2, 143.0, 138.1, 133.0, 130.9, 128.6, 127.6, 27.8, 24,5.

1-(quinolin-2-il)etan-1-ona (**16**):<sup>64</sup> obtido com um sólido amarelo claro (0,7 mg) com rendimento de 2%. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.27 (dd,  $J=8.4$ , 0.4 Hz, 1H), 8.21 (dd,  $J=8.3$ , 0.9 Hz, 1H), 8.13 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H),

---

<sup>64</sup> JIANG, L.; HUANG, Y.; YAN, Y.; XIE, Y., "Metal-free C(sp<sup>3</sup>)-H oxidation of 2-methylquinolines with PIDA under microwave irradiation", *Tetrahedron Lett.*, **57**: 4149, 2016.

7.88 (dd,  $J=8.6, 0.9$  Hz, 1H), 7.79 (ddd,  $J=8.4, 6.9, 1.5$  Hz, 1H), 7.65 (ddd,  $J=8.1, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 2.88 (s, 3H).

3-hidroxi-3-metil-4-(quinolin-2-il)butan-2-ona (**18a**): obtido como um sólido amarelo claro cristalino (mg) com rendimento de 80%. **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.09$  (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J=8.1, 1.0$  Hz, 1H), 7.69 (ddd,  $J=8.4, 6.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.51 (ddd,  $J=8.1, 7.0, 1.1$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 3.61 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H), 3.19 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.42 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 215.3, 159.8, 146.7, 137.0, 129.9, 128.4, 127.8, 126.9, 126.4, 122.5, 80.1, 45.2, 25.8, 25.5$ . **IV** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3415,9; 2926,0; 2358,9; 1712,8; 1600,9; 1105,2; 821,7. **HRMS-ES+**  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ : 230,1181; exp.: 230,1176.

3-hidroxi-3-metil-4-(6-metilquinolin-2-il)butan-2-ona (**18b**): obtido como um sólido amarelo claro (37 mg) com rendimento de 30%. **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.98$  (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.22 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 3.57 (d,  $J=15.7$  Hz, 1H), 3.15 (d,  $J=15.7$  Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.41 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 215.4, 158.7, 145.2, 136.4, 136.2, 132.1, 128.0, 126.9, 126.6, 122.5, 80.2, 45.0, 25.8, 25.5, 21.6$ . **HRMS-ES+**  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ : 244,1293; exp.: 244,1330.

2-(2-hidroxi-2-metil-3-oxobutil)quinolin-8-il 4-metilbenzenosulfonato (**18e**): obtido como um sólido branco (82 mg) com rendimento de 41 %. **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.07$  (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.69 (dd,  $J=8.1, 0.9$  Hz, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 4H), 7.24 (dd,  $J=7.7$  Hz, 1.0, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.66 (d,  $J=16.1$  Hz, 1H), 3.16 (d,  $J=16.1$  Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.42 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 216.1, 160.9, 145.5, 144.7, 140.4, 136.7, 132.9, 129.9, 128.7, 128.4, 127.0, 125.6,$

123.5, 122.6, 79.8, 45.6, 29.8, 25.9, 25.6, 21.8. **HRMS–ES+**  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{21}H_{22}NO_5S$ : 400,1174; exp.: 400,1213.

4-(6-bromoquinolin-2-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-2-ona (**18f**): obtido como um sólido amarelo claro (87 mg) com rendimento de 58%. **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.98 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J=8.9, 2.1$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.36 (sl, 1H), 3.59 (d,  $J=15.7$  Hz, 1H), 3.17 (d,  $J=15.7$  Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.42 (s, 3H). **RMN  $^{13}C$**  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 214.8, 160.2, 145.3, 135.9, 133.3, 130.0, 129.8, 128.0, 123.4, 120.1, 80.0, 45.3, 25.8, 25.3 **HRMS–ES+**  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{14}H_{15}BrNO_2$ : 308,0288; exp.: 308,0284.

4-(6-cloroquinolin-2-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-2-ona (**18g**): obtido como um sólido amarelo claro (78 mg) com rendimento 60%. **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.99 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J=9.0, 2.3$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.36 (sl, 1H), 3.59 (d,  $J=15.7$  Hz, 1H), 3.18 (d,  $J=15.7$  Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.42 (s, 3H). **RMN  $^{13}C$**  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 214.8, 160.0, 145.1, 136.0, 132.1, 130.8, 130.0, 127.5, 126.4, 123.5, 80.0, 45.3, 25.8, 25.2. **HRMS–ES+**  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{14}H_{15}ClNO_2$ : 264,0791; exp.: 264,0785.

3-hidroxi-3-metil-4-(6-nitroquinolin-2-il)butan-2-ona (**18h**): obtido como um sólido laranja claro (123 mg) com rendimento de 90%. **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 8.75 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 8.44 (dd,  $J=9.2, 2.5$  Hz, 1H), 8.26 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 5.91 (sl, 1H), 3.67 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H), 3.26 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.45 (s, 3H). **RMN  $^{13}C$**  (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 214.0, 163.8, 148.8, 145.4, 138.4, 130.2, 125.7, 124.6, 124.5, 123.4, 79.9, 45.9, 25.8, 25.1. **HRMS–ES+**  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{14}H_{15}N_2O_4$ : 275,0987; exp.: 275,1028.

3-hidroxi-3-metil-4-(6-(trifluorometil)quinolin-2-il)butan-2-ona (18i): obtido como um sólido amarelo (125 mg) com rendimento de 85%. **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.17 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 8.10 (sl, 1H), 8.05 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.85 (dd,  $J=8.8, 1.9$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.25 (sl, 1H), 3.65 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H), 3.23 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.44 (s, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 214.5, 162.2, 147.7, 137.6, 129.6, 128.5, 128.2, 125.9, 125.8, 125.7, 125.7, 125.6, 125.4, 123.9, 122.7, 80.0, 45.6, 25.8, 25.2. **HRMS-ES+**  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_2$ : 298,1010; exp.: 298,1048.

Etil-2-hidroxi-2-metil-3-(6-(trifluormetil)quinolin-2-il)propanoato (18j): obtido como um óleo amarelo claro (94 mg) com rendimento de 58%. **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.17 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 8.08 (sl + d,  $J=9.7$  Hz, 2H), 7.85 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.10 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.60 (d,  $J=15.4$  Hz, 1H), 3.30 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.11 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 176.0, 161.6, 147.9, 137.4, 129.9, 128.1, 125.9, 125.6, 125.5, 123.6, 122.7, 75.0, 61.4, 46.8, 26.5, 14.2. **HRMS-ES+**  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3$ : 328,1116; exp.: 328,1157.

## 5.6) Procedimento para reação controle com trapeador radicalar

Em um tubo selado de 20 mL foi adicionado diacetil (0,2 mmol, 1 eq.) e TEMPO (0,2 mmol, 1 eq.) em EtOAc grau HPLC (0,8 mL). A reação foi agitada e irradiada por 48h sob luz visível LED azul (37 W) à 30-35°C. Terminado o tempo reacional, o solvente foi removido em um

rotaevaporador. O composto foi purificado em coluna cromatográfica em eluente hexano/acetato de etila (9:1).

Dados espectroscópicos do composto **20**:

2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il acetato (**20**):<sup>65</sup> obtido como um sólido laranja claro (38 mg) com rendimento de 96%. **RMN** <sup>1</sup>**H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 2.08 (s, 3H), 1.78 – 1.36 (m, 6H), 1.14 (s, 6H), 1.05 (s, 6H). **RMN** <sup>13</sup>**C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 171.2, 60.3, 39.3, 32.3, 20.8, 19.6, 17.3.

---

<sup>65</sup> CAPALDO, L.; RICCARDI, R.; RAVELLI, D.; FAGNONI, M., “Acyl Radicals from Acylsilanes: Photoredox-Catalyzed Synthesis of Unsymmetrical Ketones”, *ACS Catal.*, **8**: 304, 2018.

## 6 ANEXOS

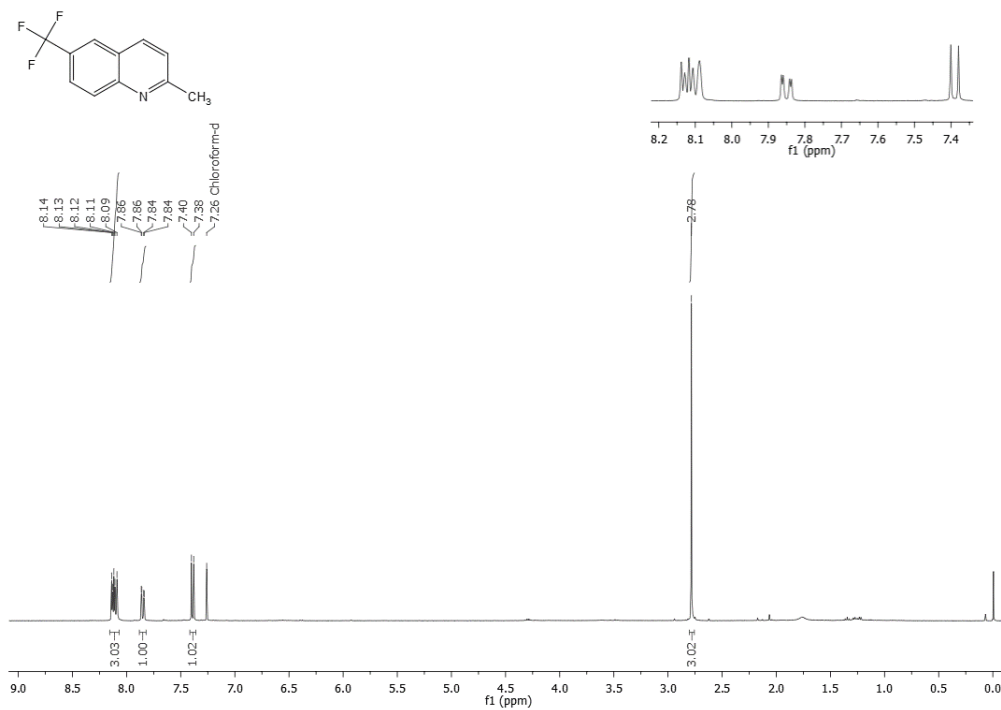


Figura 28: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da 6-trifluoro-2-metilquinolina (**4j**) em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

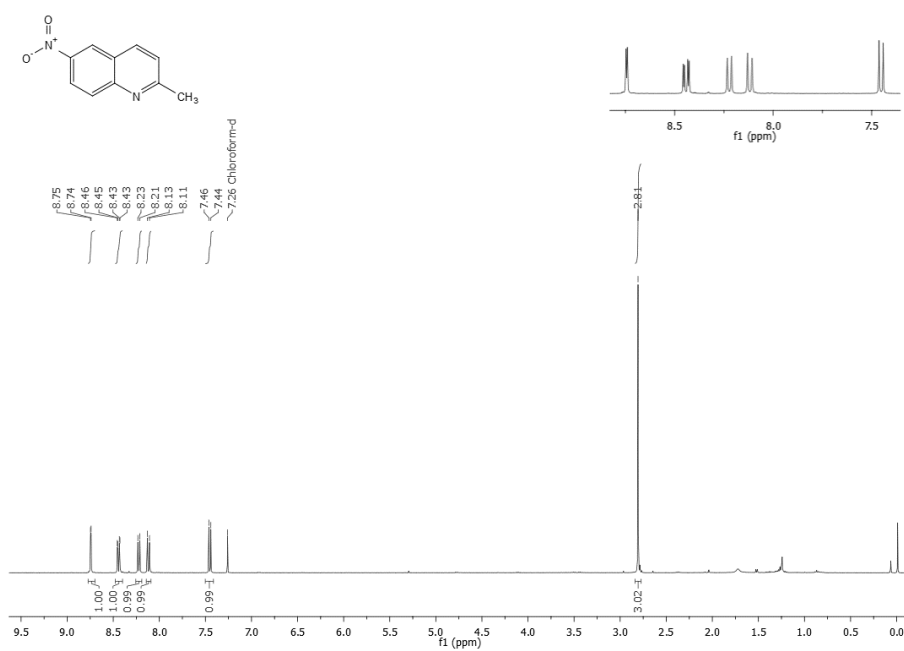
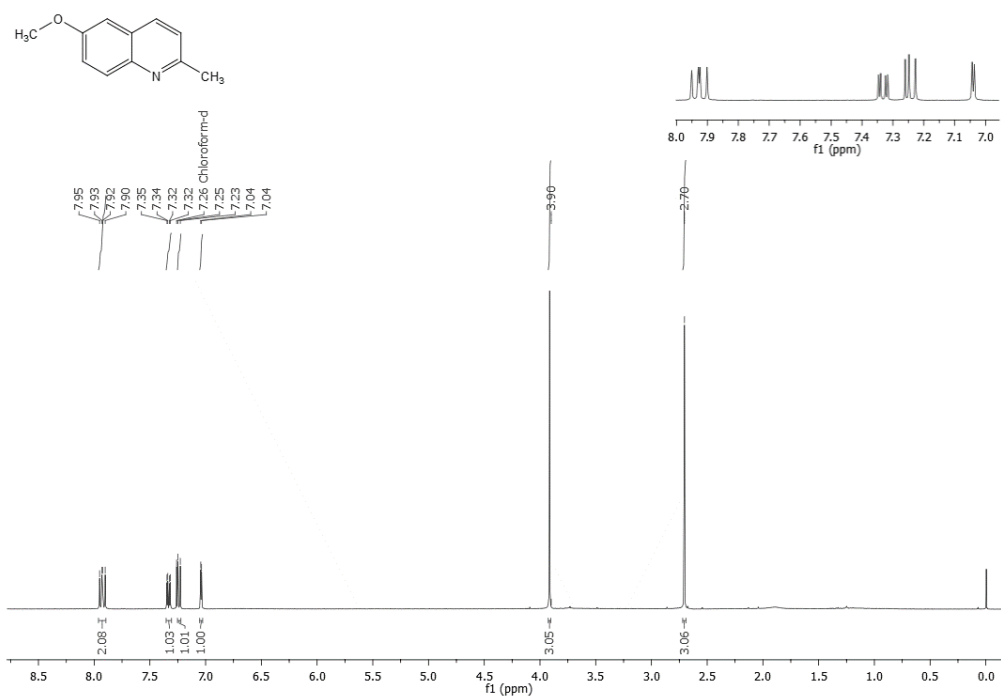
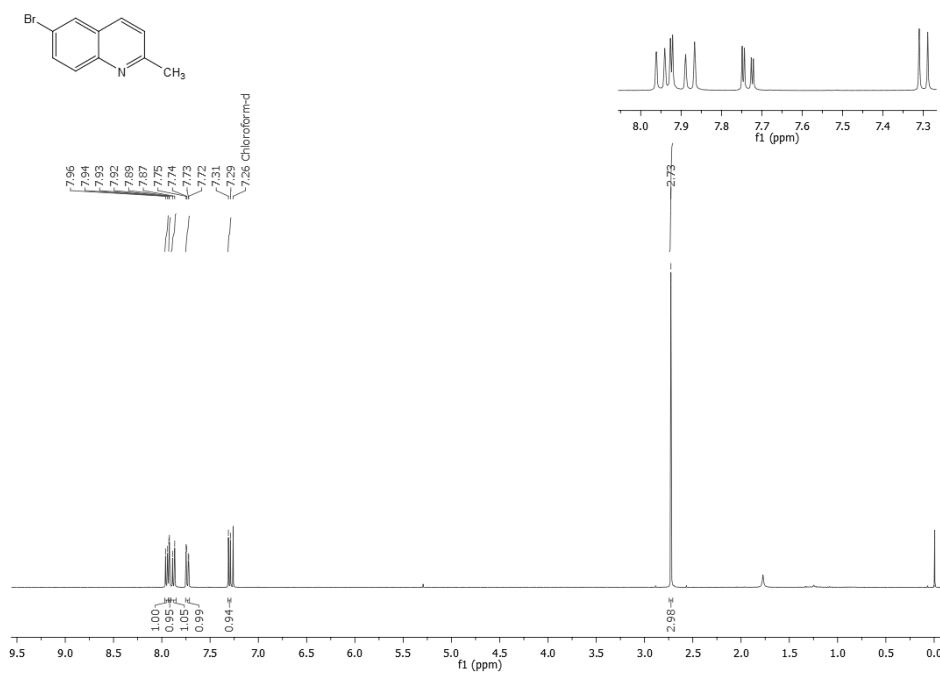


Figura 29: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da 6-nitro-2-metilquinolina (**4i**) em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

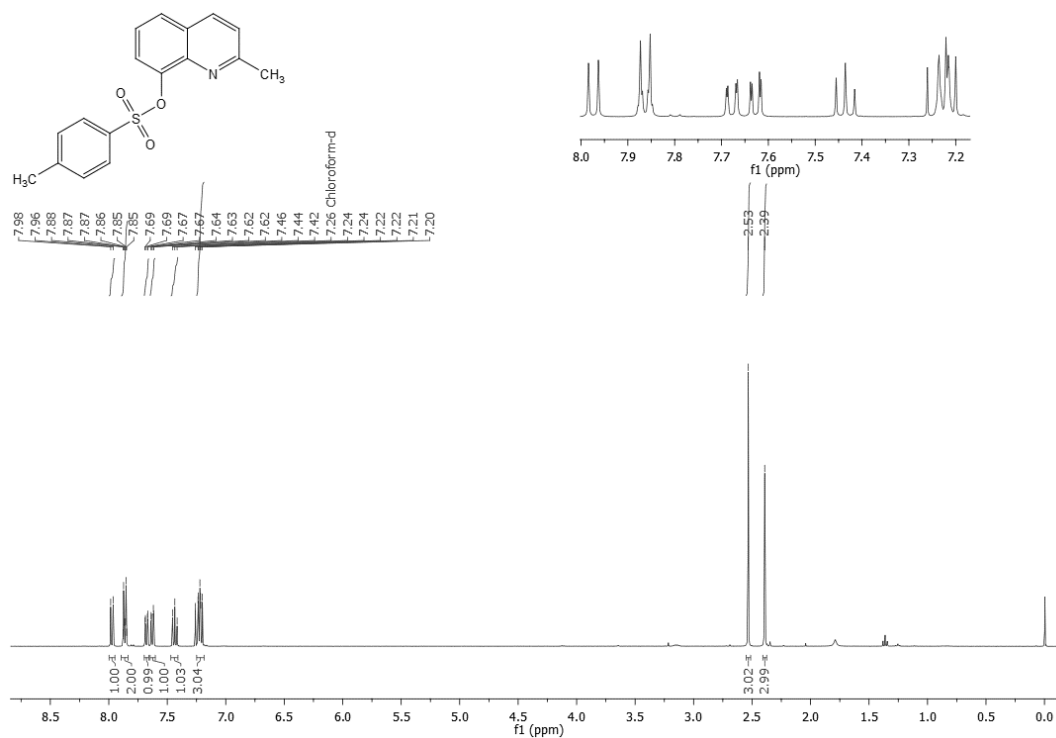


**Figura 30:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da 6-metoxi-2-metilquinolina (**4c**) em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

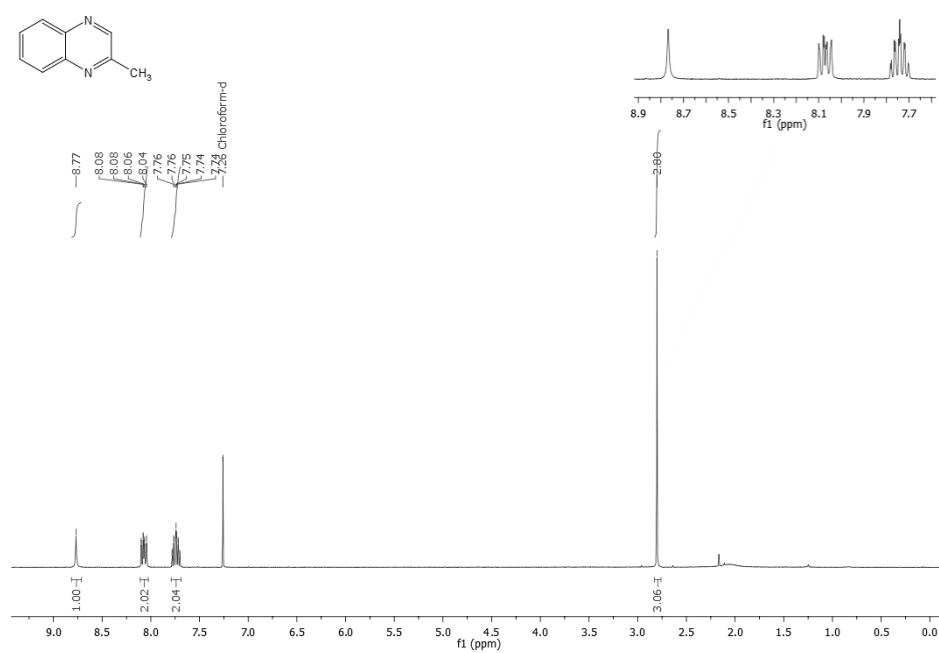


**Figura 31:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da 6-bromo-2-metilquinolina (**4f**) em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

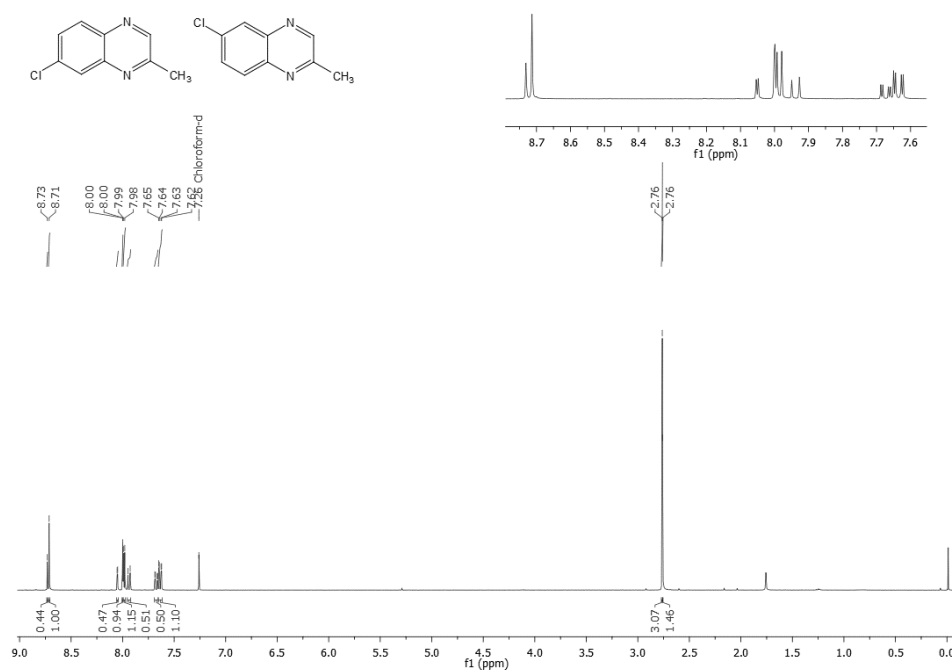




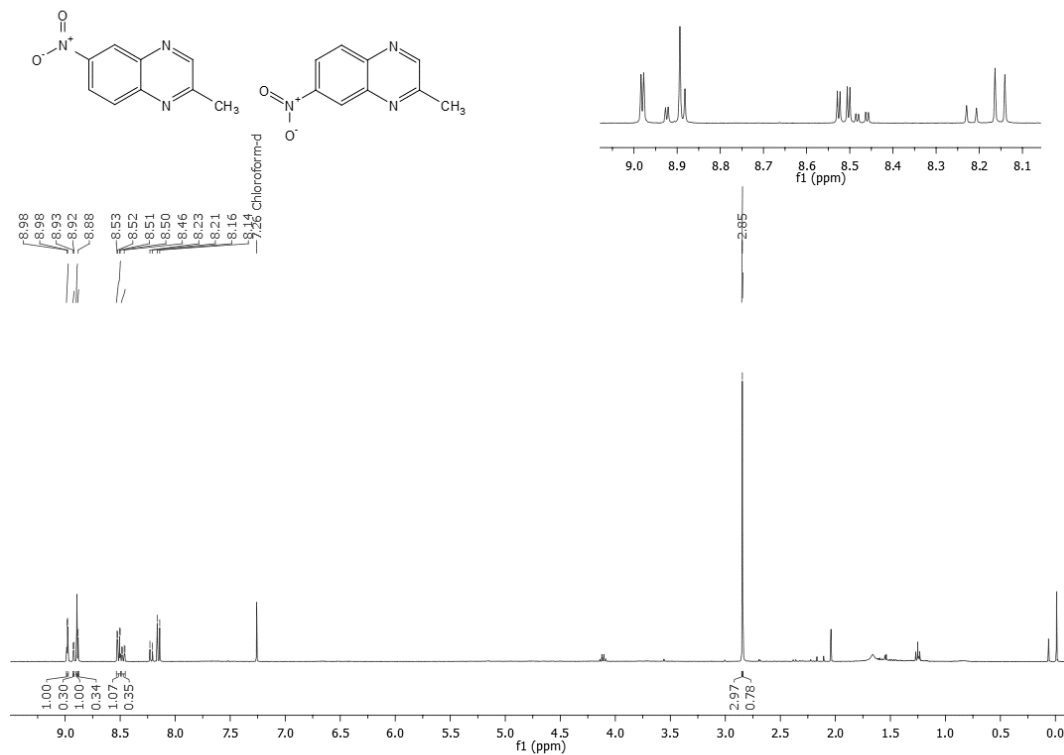
**Figura 32:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 2-metilquinolin-8-il 4-metilbenzenosulfonato (**4e**) em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



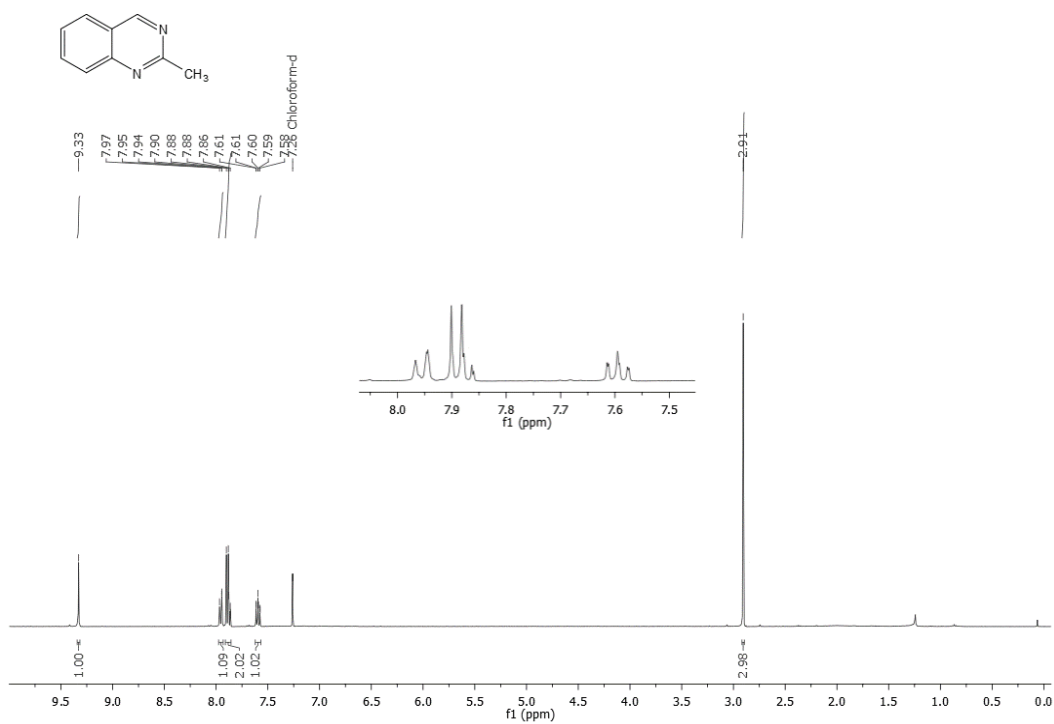
**Figura 33:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-metilquinoxalina (**6a**) em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



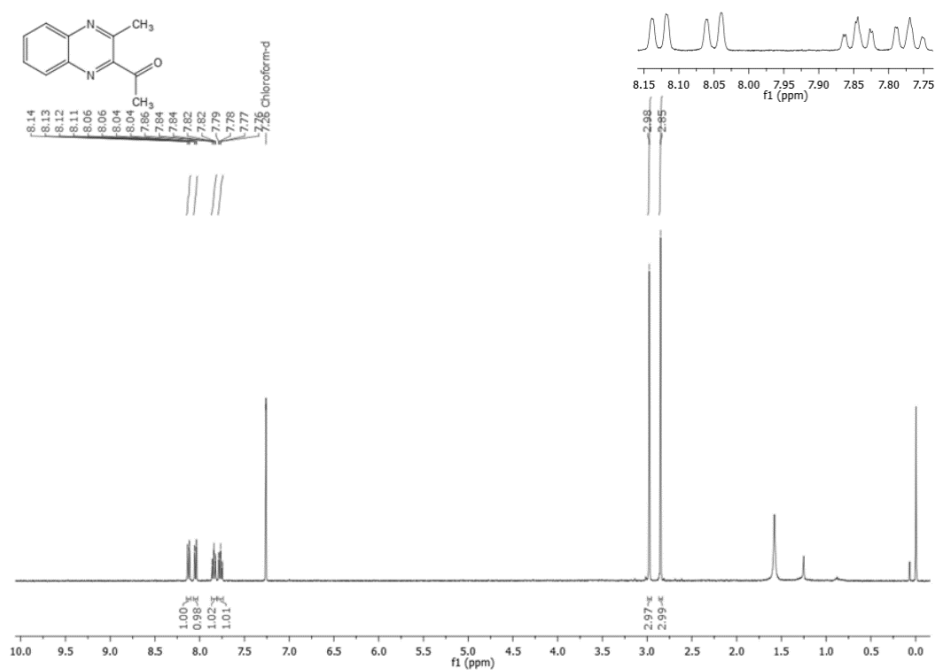
**Figura 34:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 6-cloro-2-metilquinoxalina e 7-cloro-2-metilquinoxalina (**6bi** e **6bii**) em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



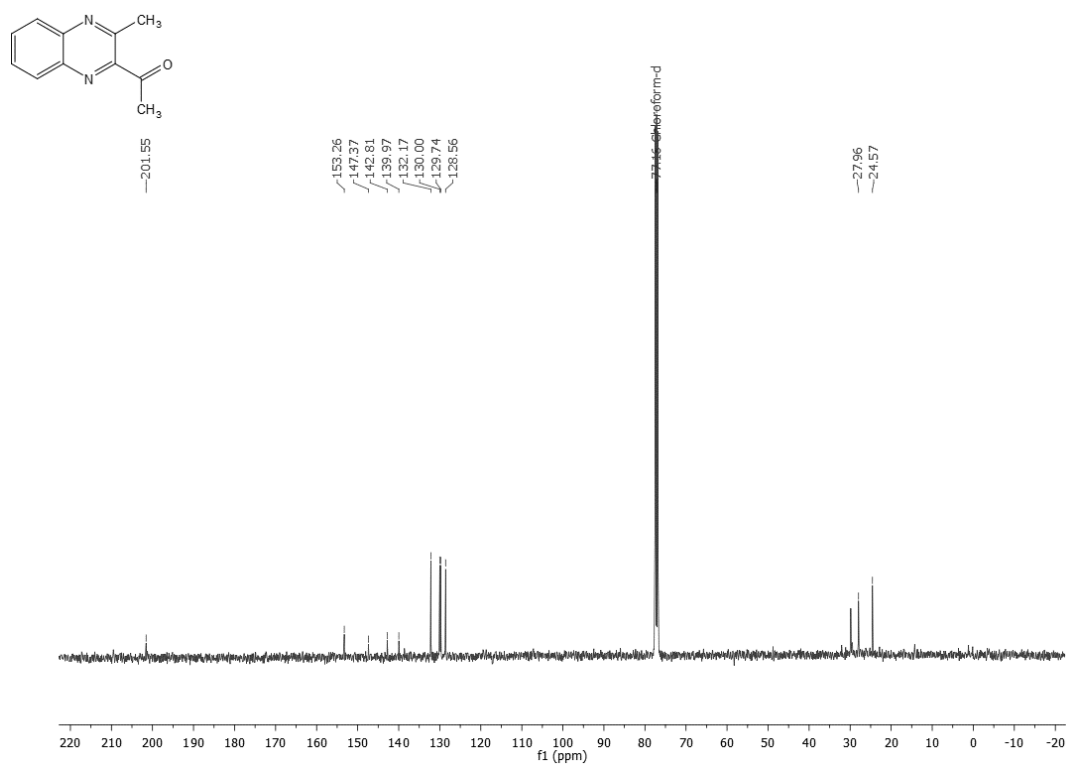
**Figura 35:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 2-metil-6-nitroquinoxalina e 2-metil-7-nitroquinoxalina (**6ci** e **6cii**) em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



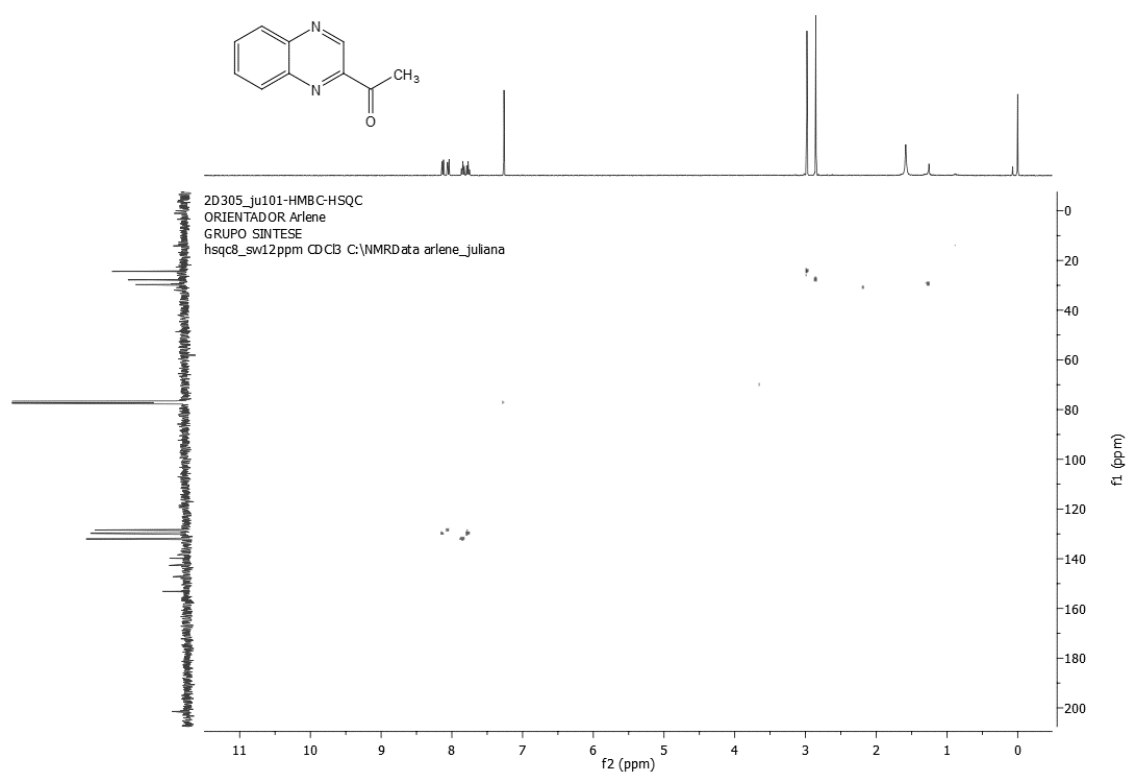
**Figura 36:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 2-metilquinazolina (**9**) em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



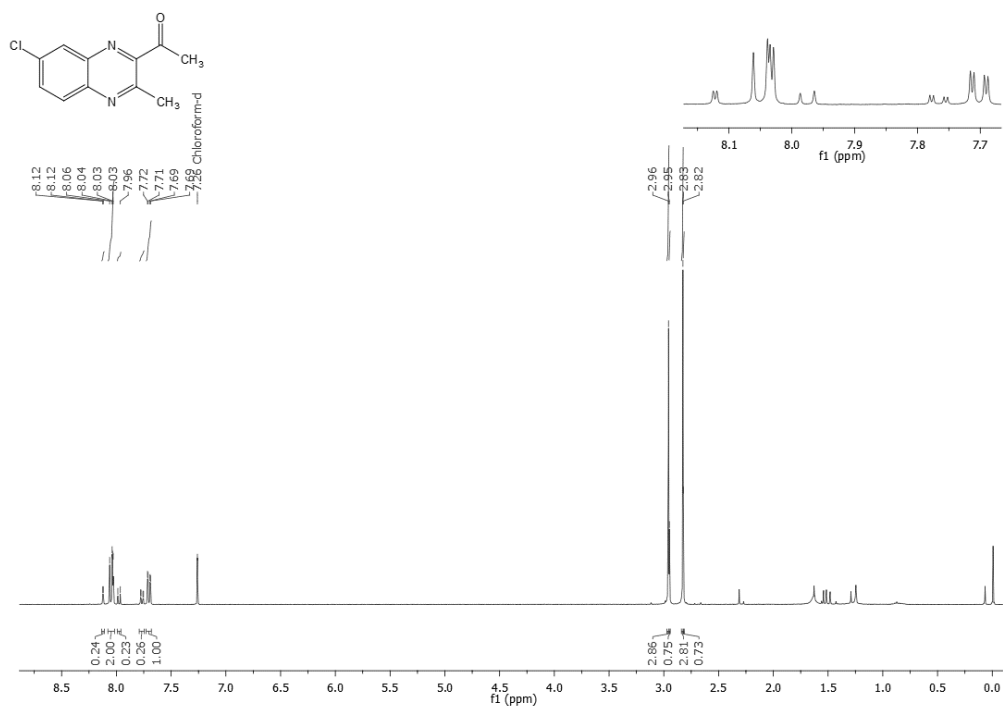
**Figura 37:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-(3-metilquinoxalin-2-il)etan-1-ona (**13a**) em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



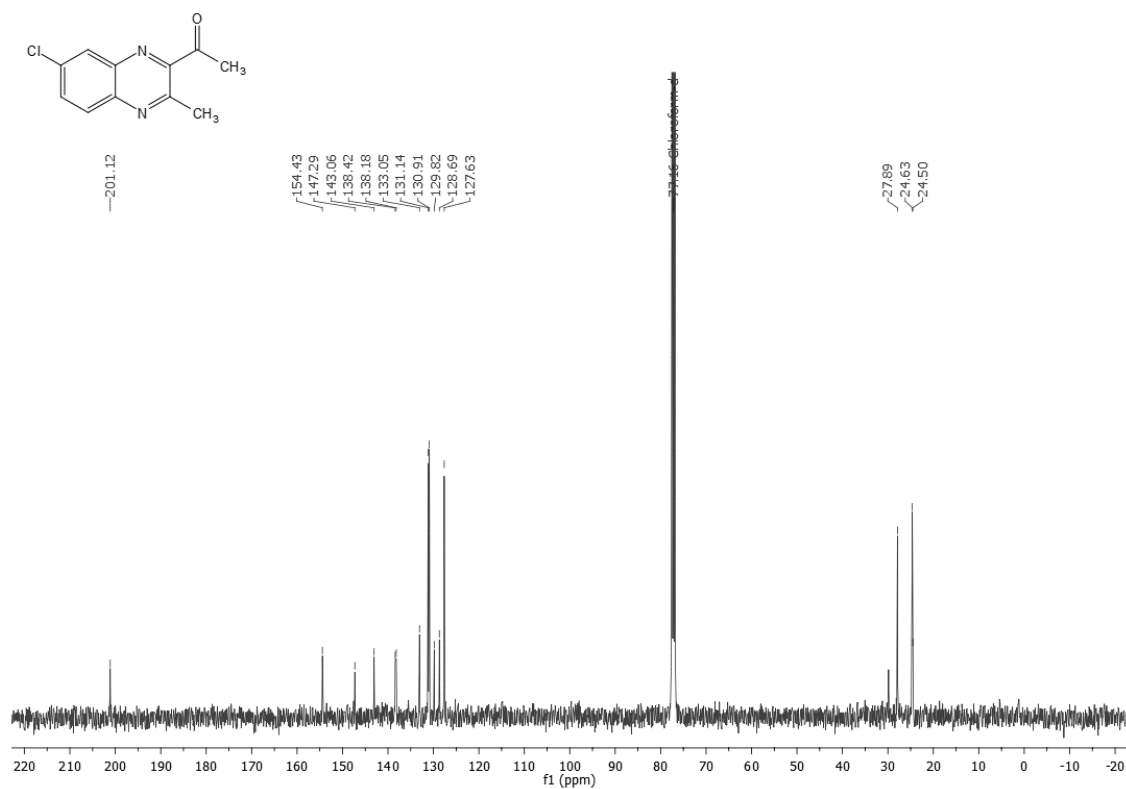
**Figura 38:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 1-(3-metilquinoxalin-2-il)etan-1-ona (**13a**) em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.



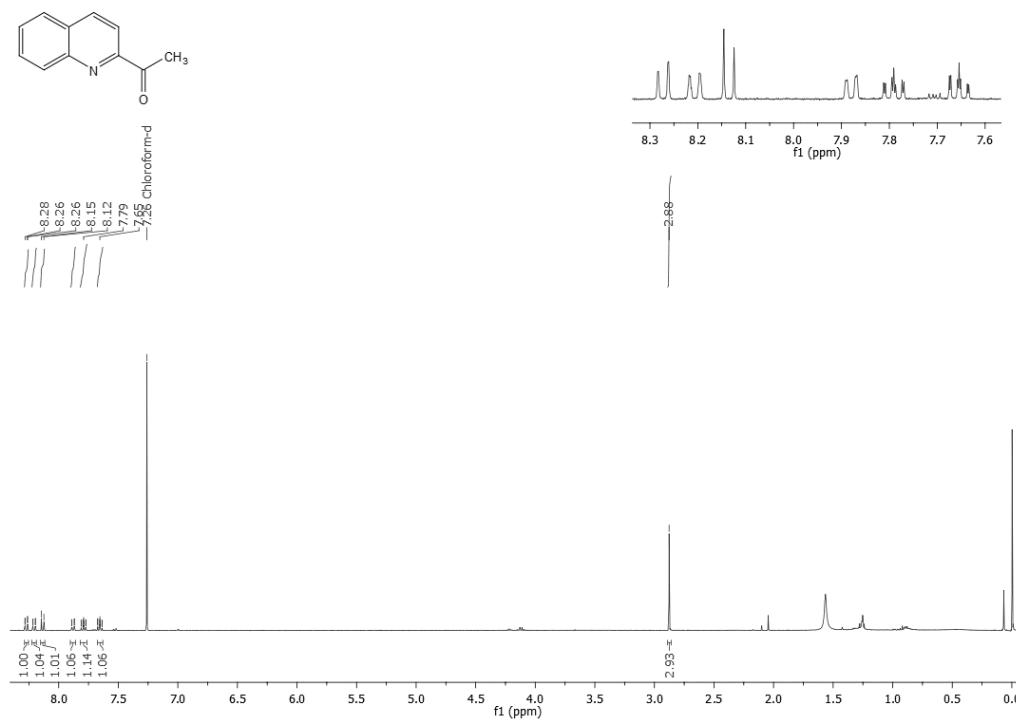
**Figura 39:** Espectro de HSQC 1-(3-metilquinoxalin-2-il)etan-1-ona do (**13a**) em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



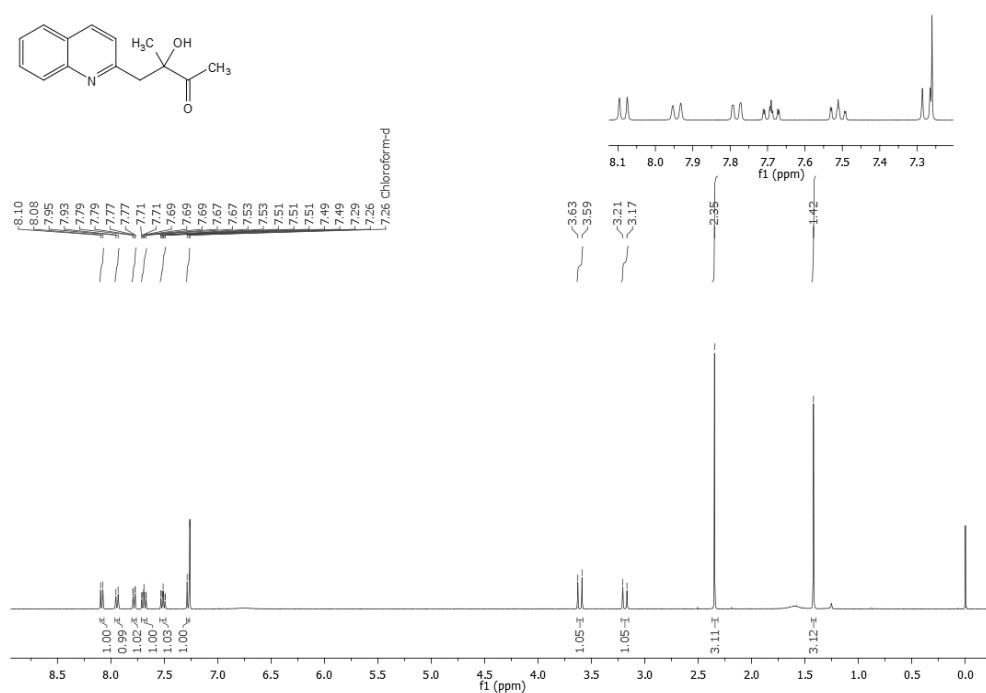
**Figura 40:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-(6-cloro-3-metilquinoxalin-2-il)etan-1-ona (13b) em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



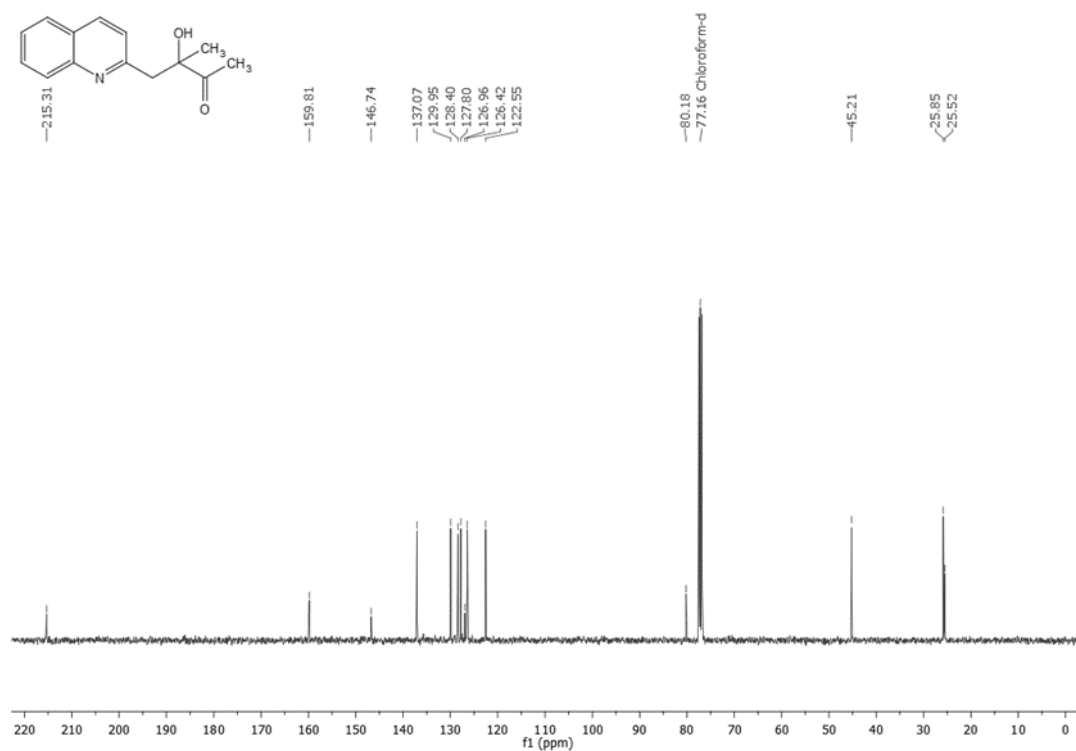
**Figura 41:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 1-(6-cloro-3-metilquinoxalin-2-il)etan-1-ona (13b) em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.



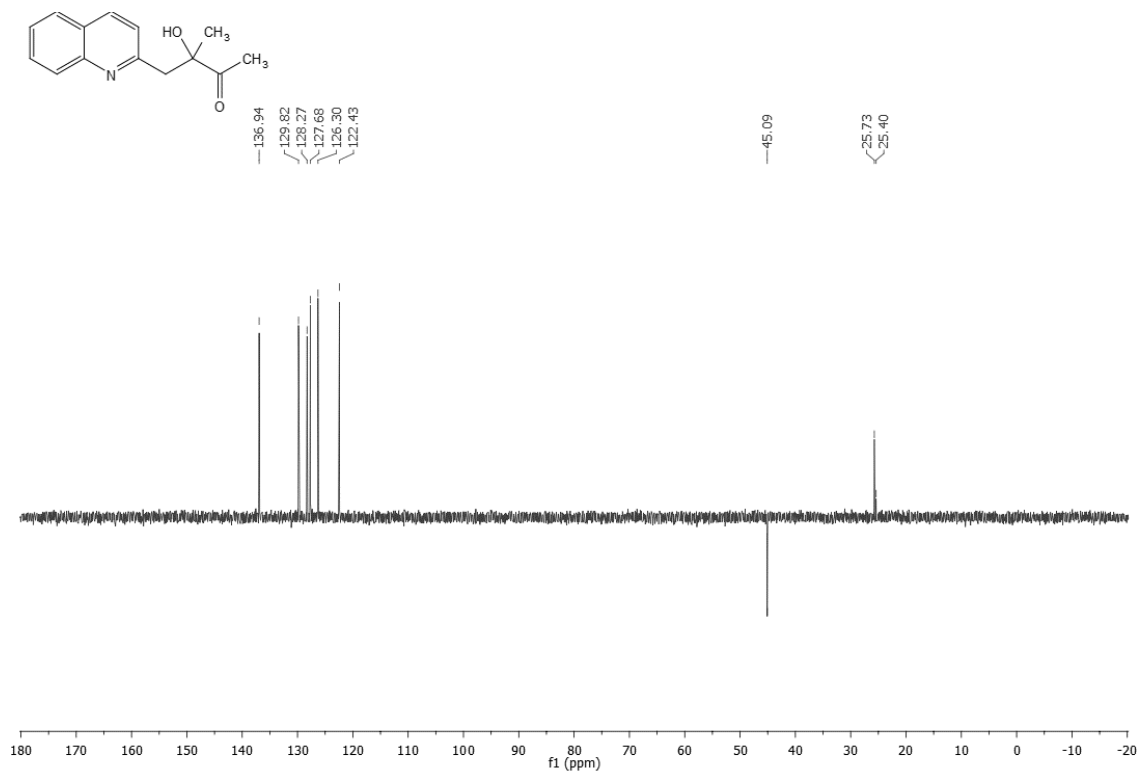
**Figura 42:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do 1-(quinolin-2-il)etan-1-ona (**16**) em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



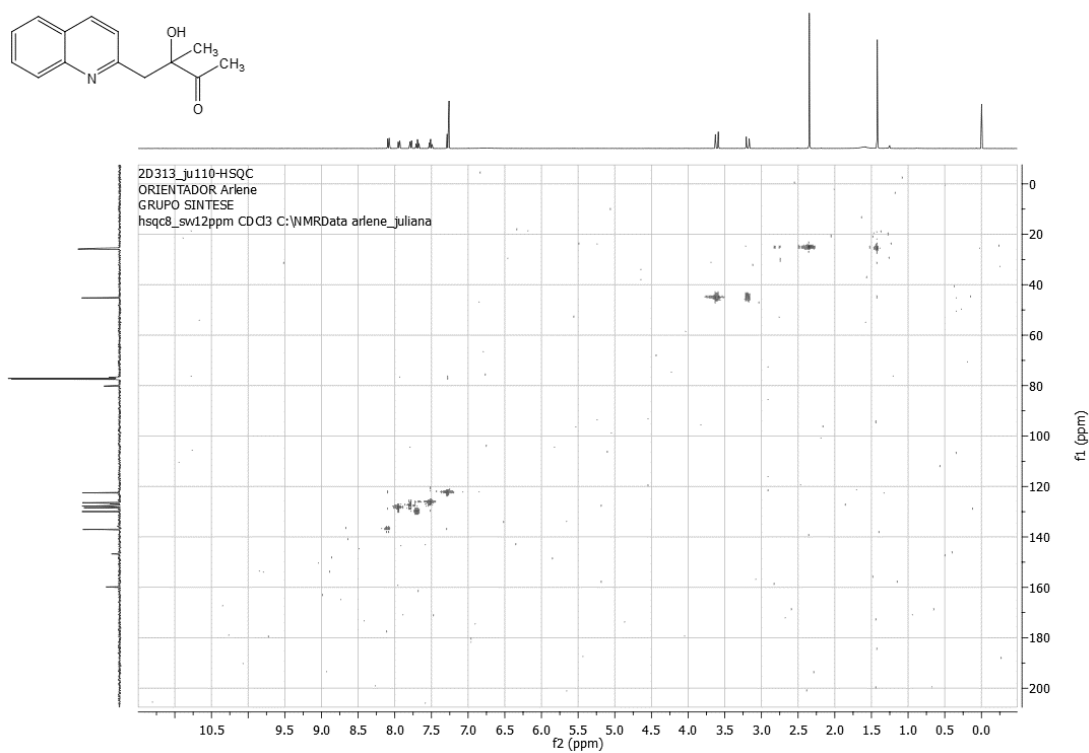
**Figura 43:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do 3-hidroxi-3-metil-4-(quinolin-2-il)butan-2-ona (**18a**) em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



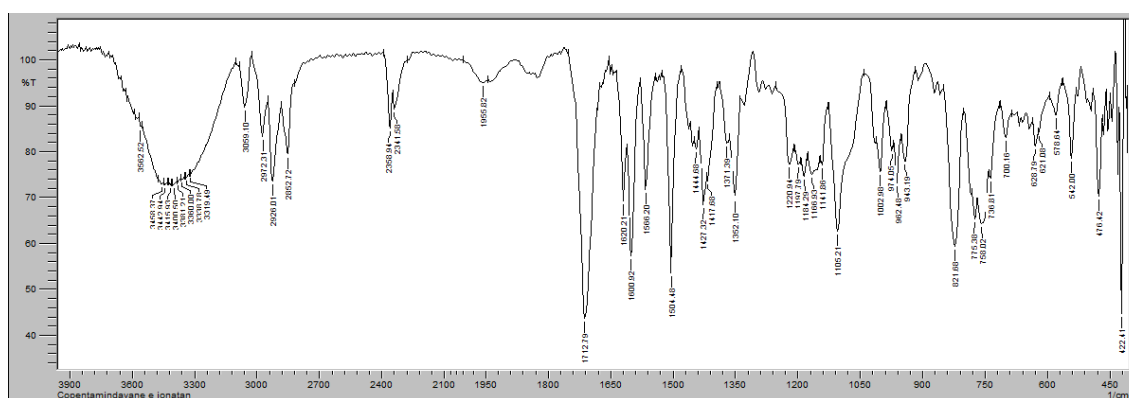
**Figura 44:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 3-hidroxi-3-metil-4-(quinolin-2-il)butan-2-ona (18a) em  $\text{CDCl}_3$  a 101MHz.



**Figura 45:** DEPT do 3-hidroxi-3-metil-4-(quinolin-2-il)butan-2-ona (18a) em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.



**Figura 46:** Espectro de HSQC do 3-hidroxi-3-metil-4-(quinolin-2-il)butan-2-ona (**18a**) em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

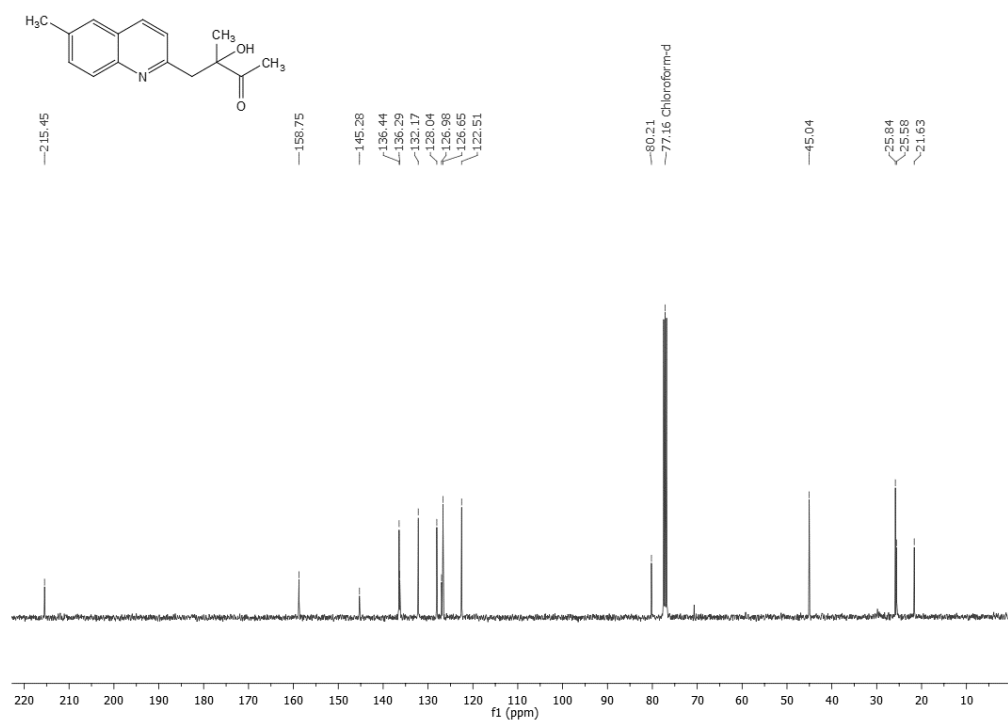


**Figura 47:** Infravermelho do 3-hidroxi-3-metil-4-(quinolin-2-il)butan-2-ona (**18a**).





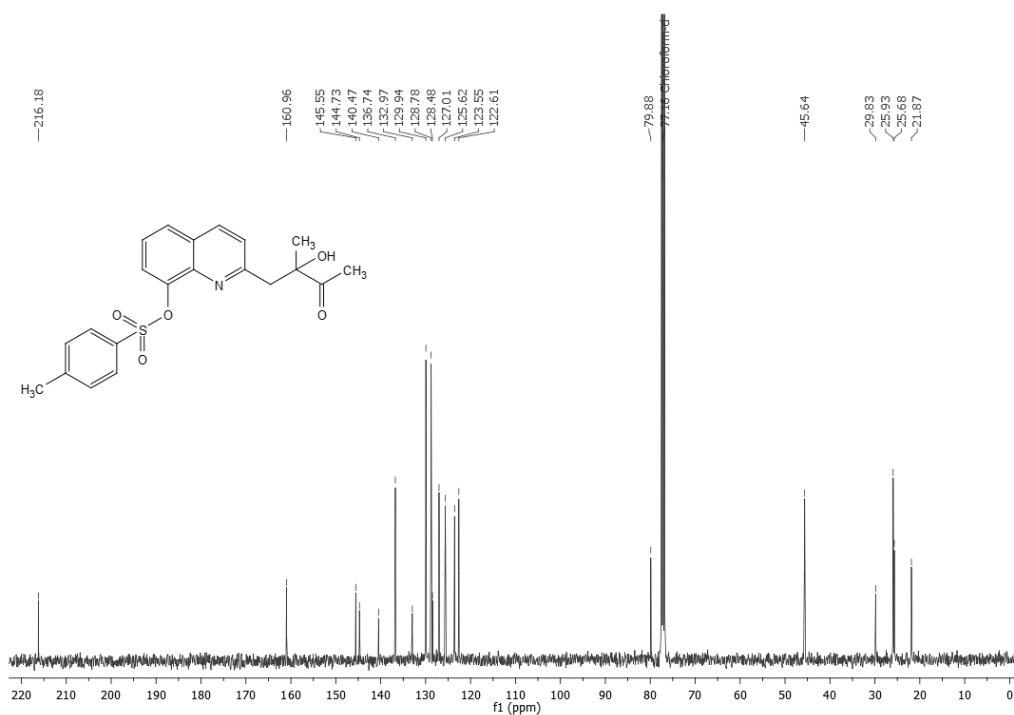
**Figura 48:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 3-hidroxi-3-metil-4-(6-metilquinolin-2-il)butan-2-ona (**18b**) em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



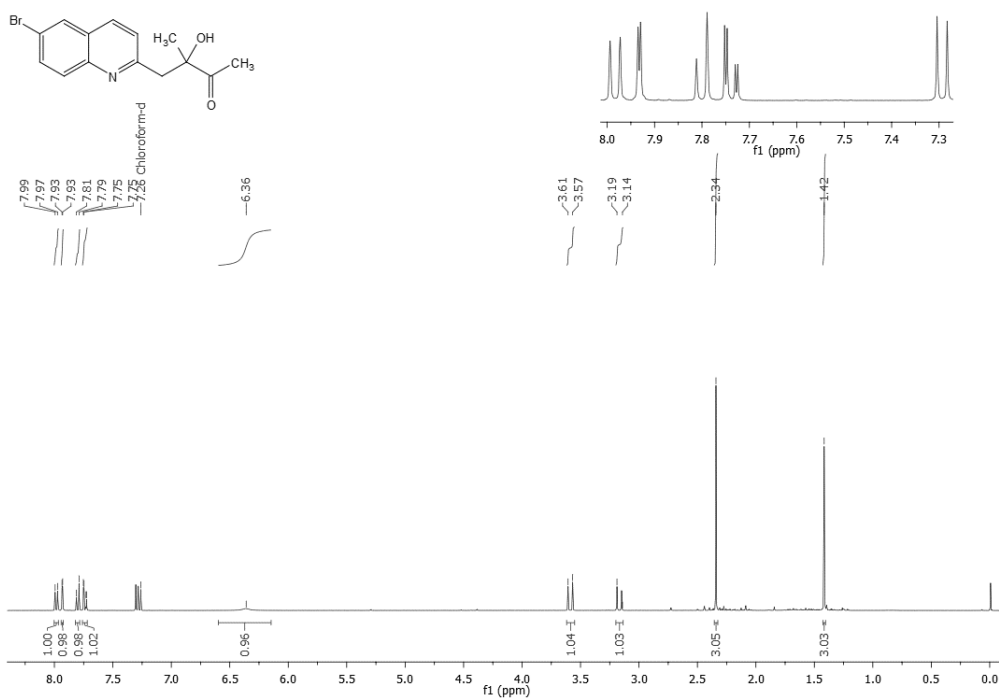
**Figura 49:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 3-hidroxi-3-metil-4-(6-metilquinolin-2-il)butan-2-ona (**18b**) em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.



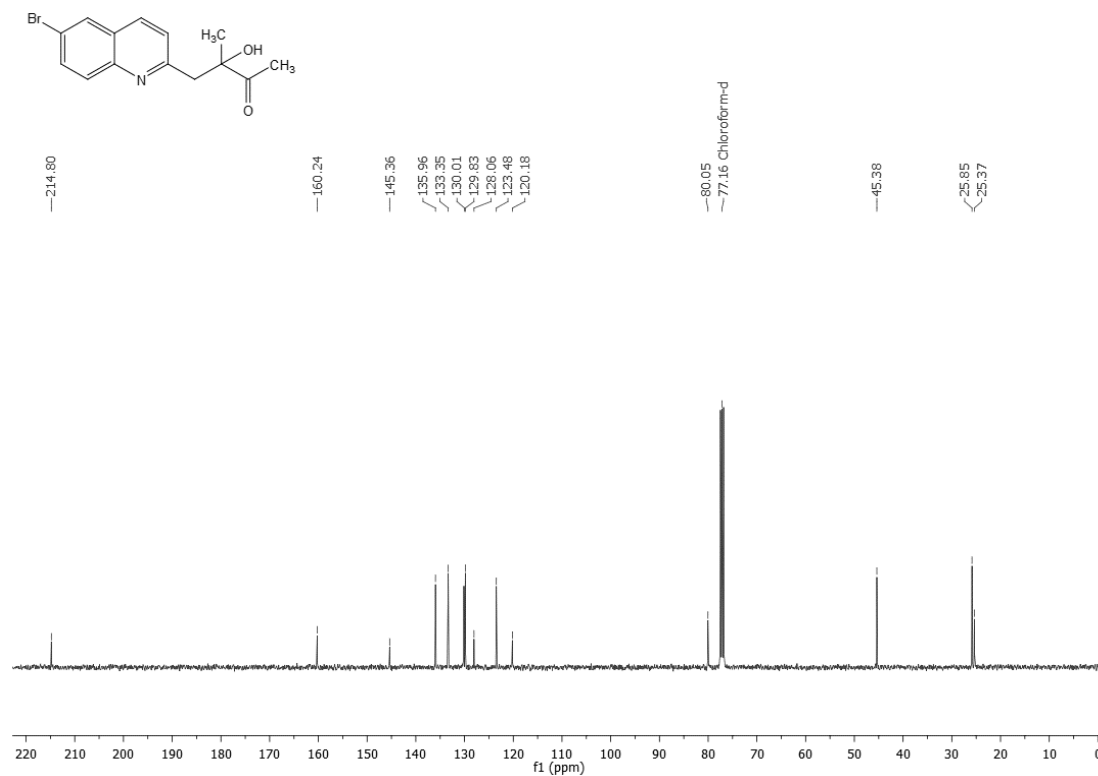
**Figura 50:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-(2-hidroxi-2-metil-3-oxobutil)quinolin-8-il 4-metilbenzenosulfonato (**18e**) em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



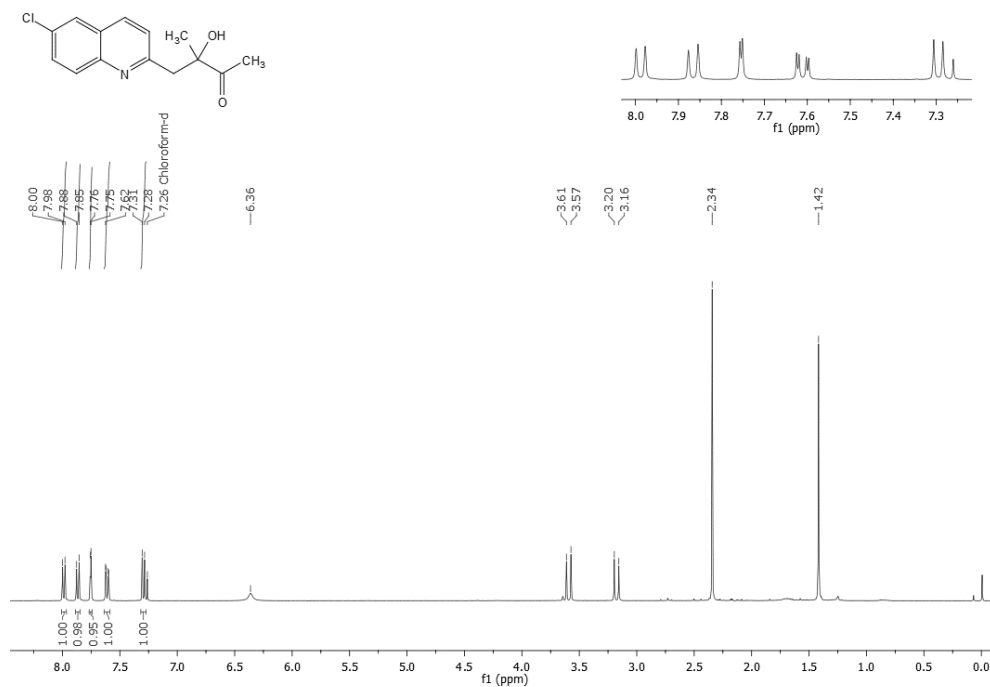
**Figura 51:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-(2-hidroxi-2-metil-3-oxobutil)quinolin-8-il 4-metilbenzenosulfonato (**18e**) em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.



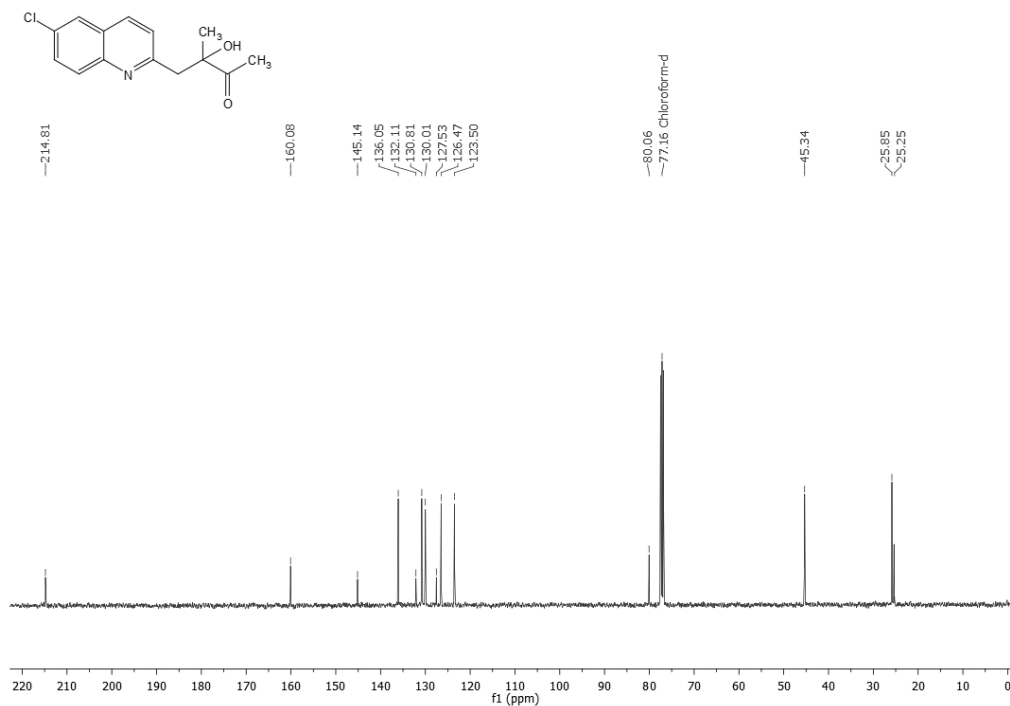
**Figura 52:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do 4-(6-bromoquinolin-2-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-2-ona (**18f**) em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



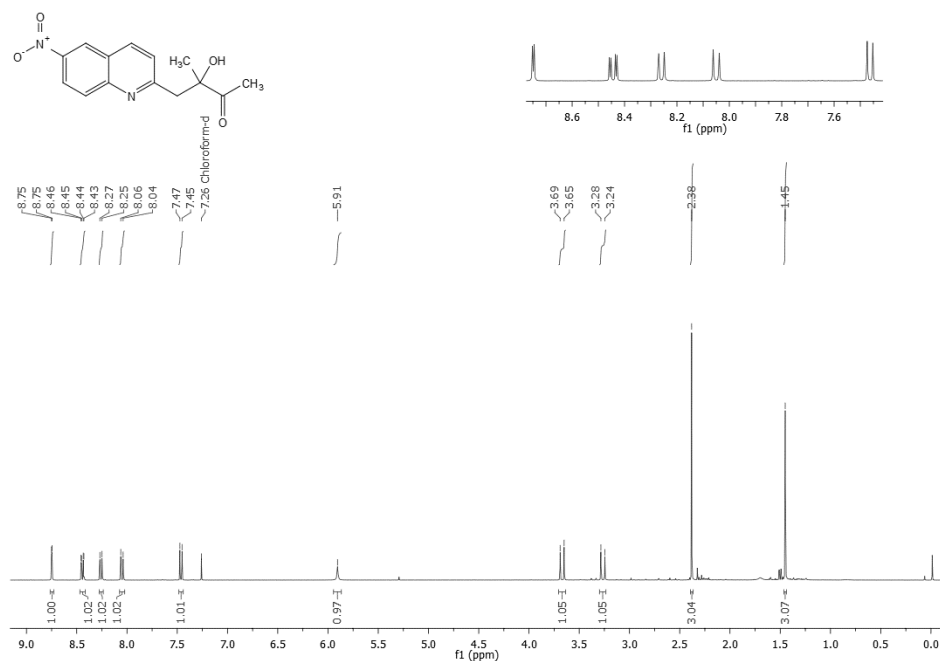
**Figura 53:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do 4-(6-bromoquinolin-2-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-2-ona (**18f**) em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz.



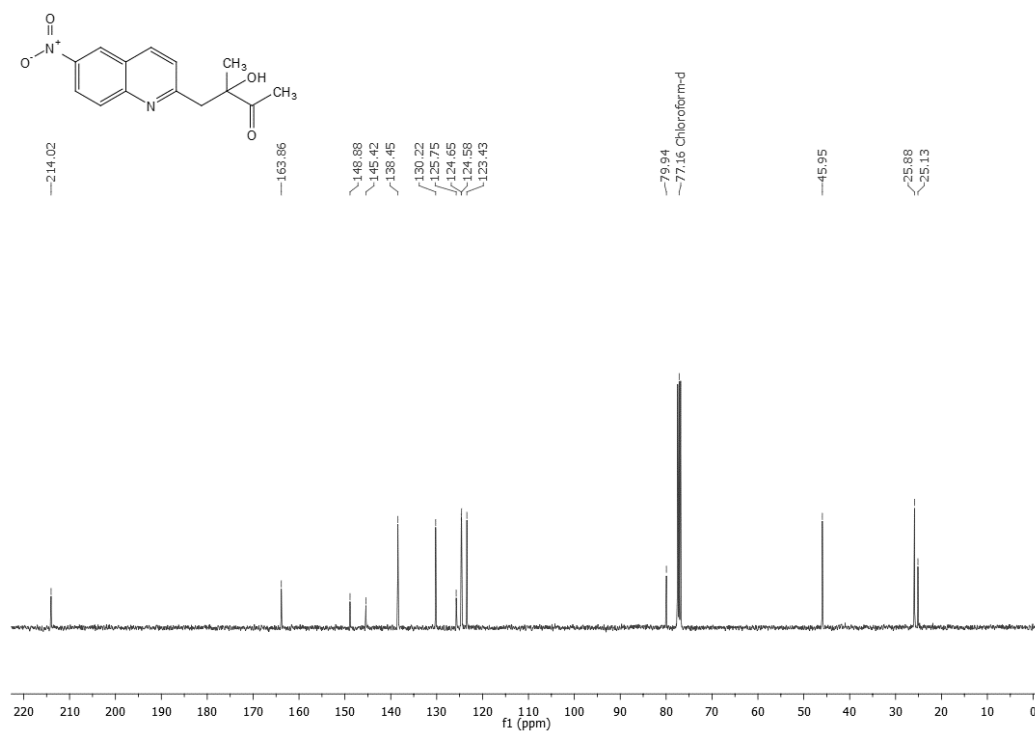
**Figura 54:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do 4-(6-cloroquinolin-2-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-2-ona (**18g**) em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



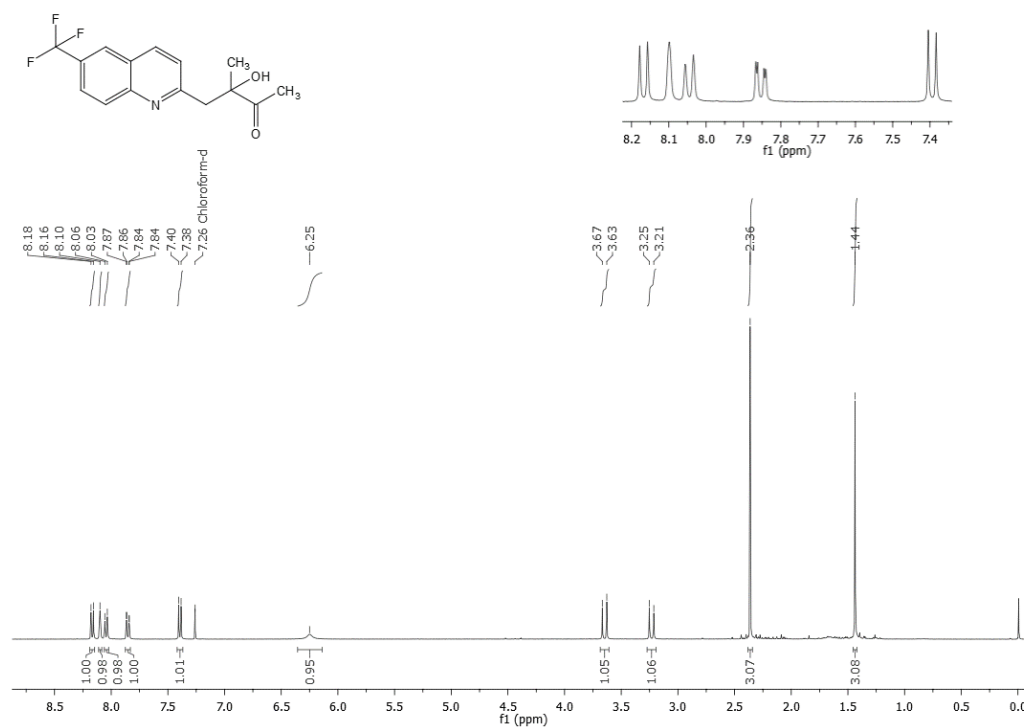
**Figura 55:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do 4-(6-cloroquinolin-2-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-2-ona (**18g**) em CDCl<sub>3</sub> a 101 MHz.



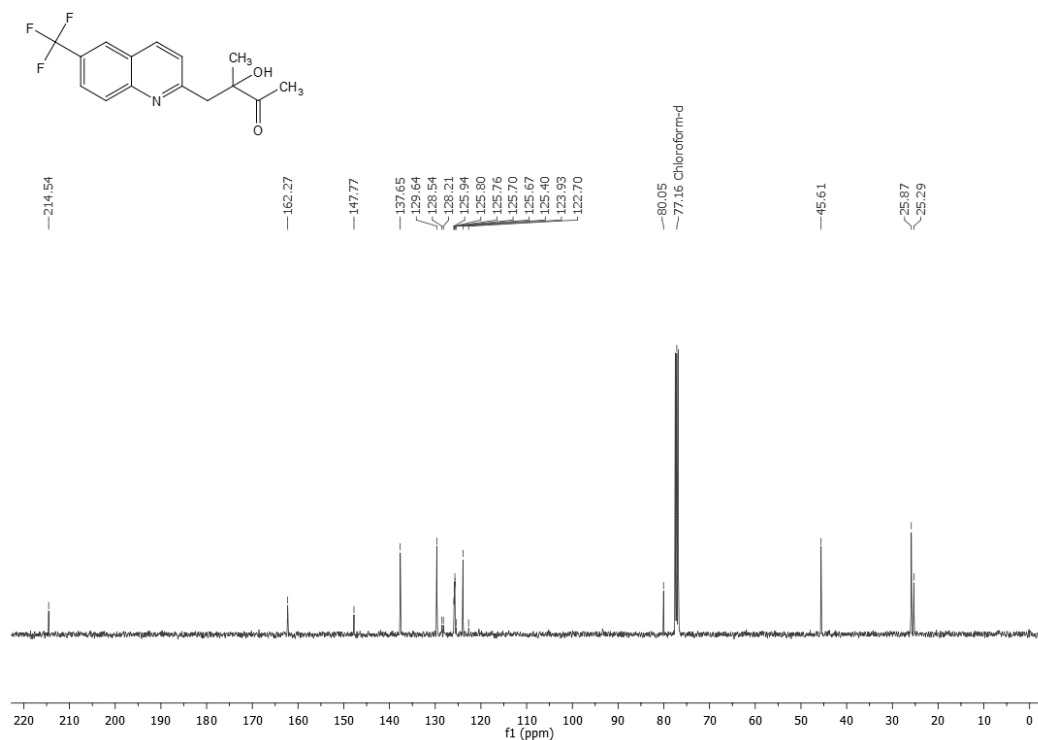
**Figura 56:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 3-hidroxi-3-metil-4-(6-nitroquinolin-2-il)butan-2-ona (18h) em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



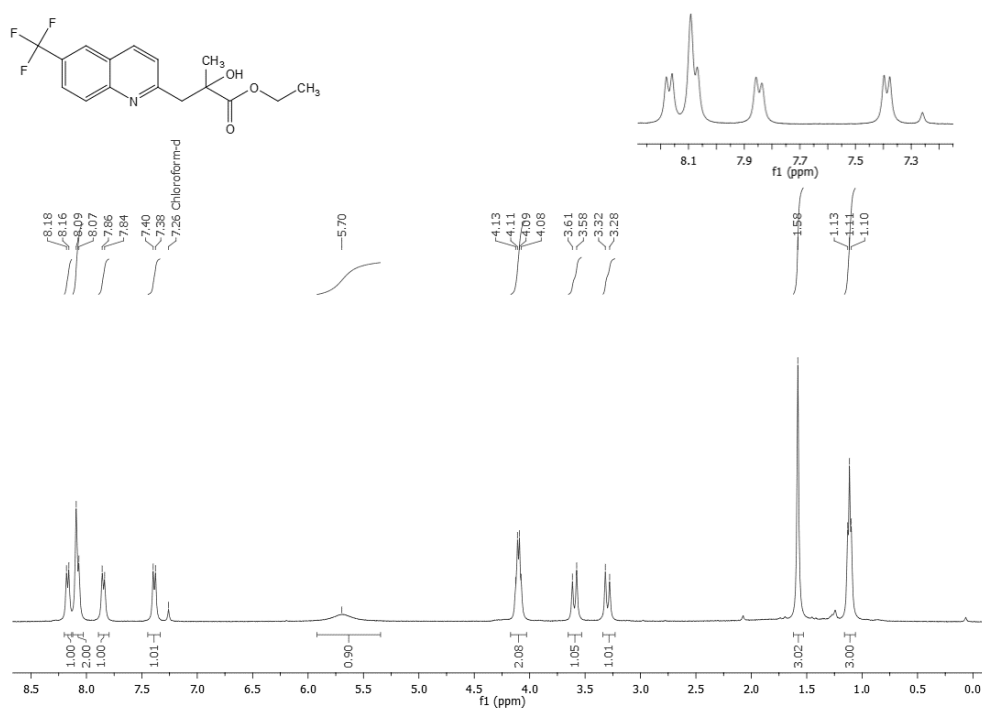
**Figura 57:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 3-hidroxi-3-metil-4-(6-nitroquinolin-2-il)butan-2-ona (18h) em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.



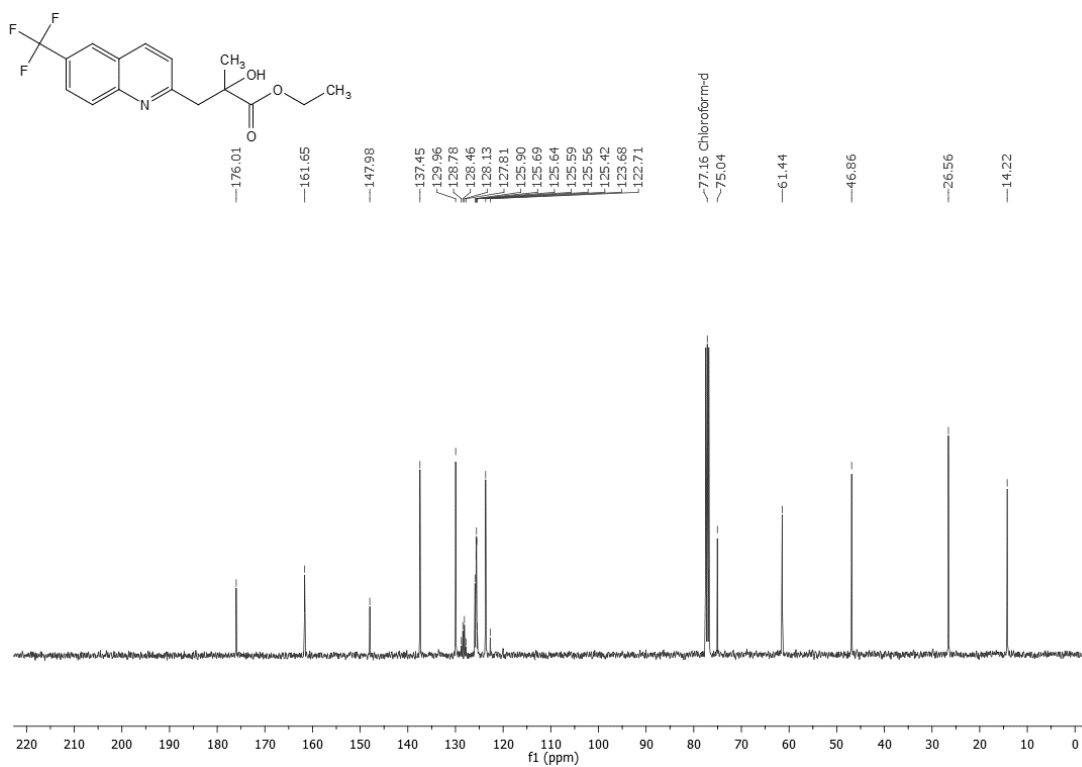
**Figura 58:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 3-hidroxi-3-metil-4-(6-(trifluorometil)quinolin-2-il)butan-2-ona (**18i**) em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



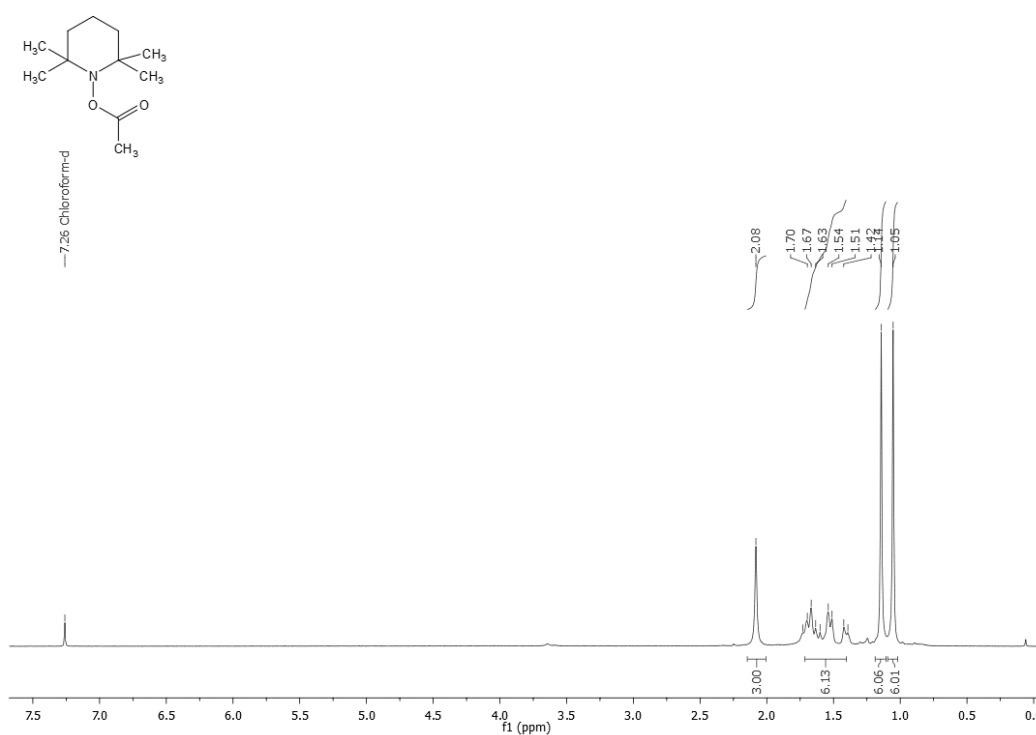
**Figura 59:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 3-hidroxi-3-metil-4-(6-(trifluorometil)quinolin-2-il) butan-2-ona (**18i**) em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.



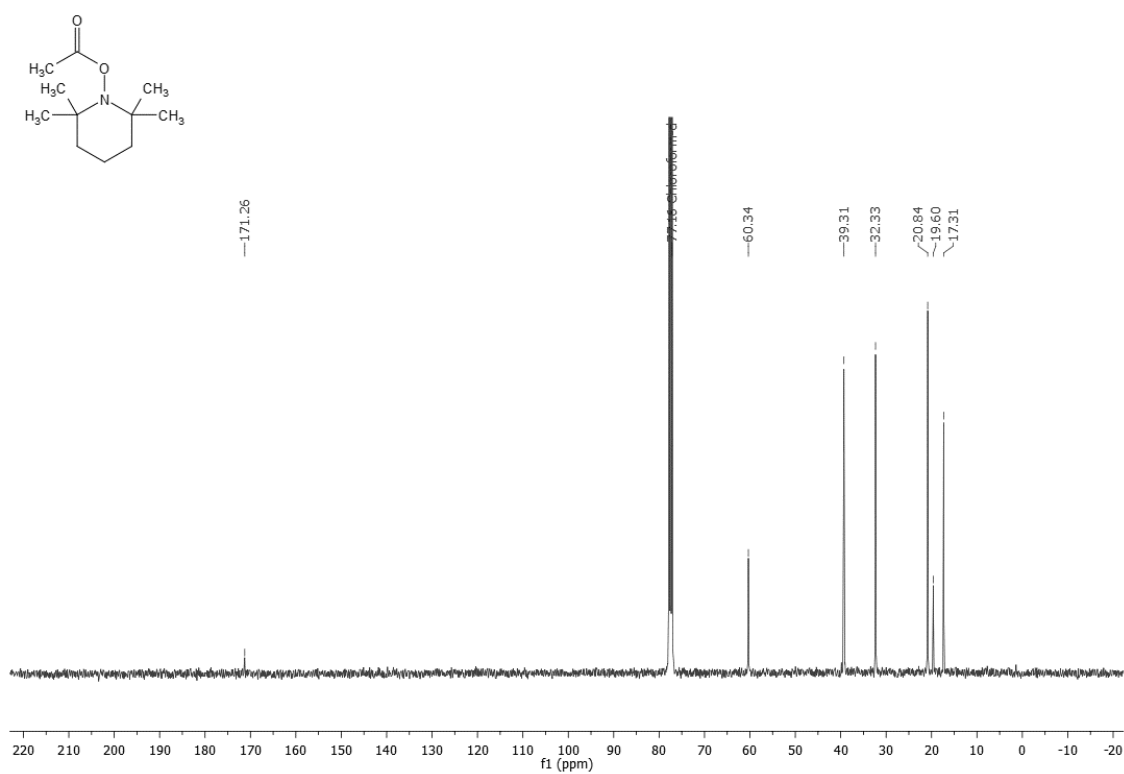
**Figura 60:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do Etil-2-hidroxi-2-metil-3-(6-(trifluormetil)quinolin-2-il)propanoato (**18j**) em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



**Figura 61:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do Etil-2-hidroxi-2-metil-3-(6-(trifluormetil)quinolin-2-il)propanoato (**18j**) em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.



**Figura 62:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il acetato (20) em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



**Figura 63:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il acetato (20) em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.



