

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

SÍNTESE DE COMPOSTOS *N*-HETEROCÍCLICOS VIA FOTOCATÁLISE

Wanderson Costa de Souza*

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de DOUTOR EM CIÊNCIAS, área de concentração: QUÍMICA ORGÂNICA.

Orientador: Prof. Dr. Márcio Weber Paixão

*** bolsista CNPq**

**São Carlos - SP
2022**

Souza, Wanderson Costa de

Síntese de compostos N-heterocíclicos via fotocatalise /
Wanderson Costa de Souza -- 2022.
333f.

Tese de Doutorado - Universidade Federal de São Carlos,
campus São Carlos, São Carlos

Orientador (a): Marcio Webber Paixão

Banca Examinadora: Prof. Dr. Márcio Weber Paixão,
Prof. Dr. Joel Savi dos Reis, Prof. Dr. Diego da Silva
Alves, Profa. Dra. Sumbal Saba, Prof. Dr. Ricardo

Ferreira Affeldt

Bibliografia

1. Fotocatalise. 2. N-heterocíclicos . I. Souza, Wanderson
Costa de. II. Título.

Ficha catalográfica desenvolvida pela Secretaria Geral de Informática
(SIn)

DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR

Bibliotecário responsável: Ronildo Santos Prado - CRB/8 7325



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

Folha de Aprovação

Defesa de Tese de Doutorado do candidato Wanderson Costa de Souza, realizada em 18/03/2022.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Márcio Weber Paixão (UFSCar)

Prof. Dr. Joel Savi dos Reis (UFF)

Prof. Dr. Diego da Silva Alves (UFPEL)

Profa. Dra. Sumbal Saba (UFG)

Prof. Dr. Ricardo Ferreira Affeldt (UFSC)

Agradecimentos

A Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), ao Departamento de Química e ao Programa de Pós-Graduação em Química pelo suporte na conclusão deste doutorado;

Ao professor Dr. Márcio Weber Paixão pelo incentivo e orientação ao longo do desenvolvimento deste projeto de pesquisa e confecção deste documento;

Ao Dr. José Tiago Menezes Correia, pela amizade, incentivo, conhecimentos compartilhados, colaboração nos trabalhos e contribuição na minha formação ao longo destes 4 anos de trabalho.

Aos colegas e colaboradores Dra. Bianca Taeko Matsuo, , Dra. Marília Simão dos Santos, Dra. Priscilla M. Matos e Dr. Eduardo Henrique Guimarães da Cruz pelo auxílio na execução de experimentos importantes para conclusão deste projeto de pesquisa.

Aos colegas do LSPN pelo compartilhamento do conhecimento, colaboração coletiva e companheirismo no cotidiano de laboratório; Aos professores da UFSCar pelo conhecimento compartilhado e contribuição para minha formação acadêmica.

As agências de fomento (CNPq E FAPESP) pelos auxílios financeiros para a realização deste trabalho

Lista de abreviações

AIBN: Azobisisobutironitrila

DCM: diclorometano

DMA: dimetilacetamida

DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetil sulfoxido

EnT: Transferência de energia

HAT: Transferência de um átomo de hidrogênio

HOMO: Orbital molecular de maior energia ocupado

LED: *Light-emitting diode*

LUMO: Orbital molecular não ocupado de menor energia

ACN: acetonitrila

MLCT: Transferência de carga metal-ligante

MS: espectro de massas

RMN: Ressonância magnética nuclear

SET: Transferência de um elétron

UV: ultravioleta

UV-Vis: ultravioleta-visível

Lista de tabelas

Tabela 1: Estudos de otimização-Solvente	44
Tabela 2: Estudos de otimização-Base	46
Tabela 3: Estudos de otimização.	47
Tabela 4: Estudos de otimização-Fotocatalisador	77
Tabela 5: Estudos de otimização-Solvente e tempo.	78
Tabela 6: Estudo de energia de fotocatalisadores.	88
Tabela 7: Estudos de otimização-Fotocatalisador.	107
Tabela 8. Comparação das propriedades foto dos catalisadores.	113
Tabela 9: Estudos de otimização-Fotocatalisador	126
Tabela 10: Estudos de otimização-Solventes.	128
Tabela 11: Estudos de reciclabilidade do 4CzIPN.	133
Tabela 12: Estudos de aplicação de fluxo contínuo.	134

Lista de figuras

Figura 1: Exemplos de fármacos aprovados pelo centro de avaliação e pesquisa de medicamentos do FDA em 2020.	1
Figura 2: Exemplos de fármacos com sistemas N-heterocíclicos.	3
Figura 3: Exemplos de catalisadores e ligantes com sistemas N-heterocíclicos.	4
Figura 4: Diagrama de Jablonski	5
Figura 5. Mecanismos de fotocatalise.	8
Figura 6: Ciclos fotorredox de catalisadores.	9
Figura 7: Processo de transferência de energia	15
Figura 8: Mecanismos de transferência de energia.	16
Figura 9: Processo de transferência de energia.	17
Figura 10: Exemplos de fármacos com núcleo benzazepina.	20
Figura 11: Clivagem da ligação C-N por metais	31
Figura 12. Comparação do potencial de redução do benzil-SK.	34
Figura 13: .Radicalares formados a partir de sais de pirílio.	34
Figura 14. Exemplos de compostos naturais e fármacos precursores de SK.	39
Figura 15: Principais iniciadores radicalares	41
Figura 16: a) <i>freeze-pump-thaw</i> , b) Sistema reacional.	44
Figura 17: Reação de cicloadição.	58
Figura 18: Sobreposição orbitalar permitida e proibida.	58
Figura 19: Sobreposição antarafacial e supracial.	59
Figura 20: Exemplos de compostos contendo ciclobutano.	60
Figura 21: Sobreposição em fase dos orbitais das moléculas A e B.	62
Figura 22: RMN- ¹ H do produto (a, azul) e do material de partida 7' (b, vermelho)	75
Figura 23: Cristalografia de Raios-X do composto 7', confirmando a estrutura proposta.	75
Figura 24: Espectro de absorção UV-Vis do composto 7'1.	85
Figura 25: Voltametria cíclica do composto 7'1.	86
Figura 26: a) Isômero <i>E</i> , b) Isômero <i>Z</i> e c) Espectro de RMN-1H do bruto reacional.	89

Figura 27: Espectro de massas para a reação otimizada.	90
Figura 28: Varredura para determinação do íon filho.	91
Figura 29: Tipos de reações de metátese.	96
Figura 30: Exemplos de catalisadores de Grubbs e Schrock.	96
Figura 29: Espectro de RMN de ^1H do composto G10'1 (400MHz, CDCl_3).	104
Figura 30: Espectro de RMN de ^{13}C do composto G10'1 (100MHz, CDCl_3).	104
Figura 31: Cromatograma e espectro de massas do composto G10'1 (400MHz, CDCl_3).	105
Figura 32. Estrutura do 4CzIPN.	112
Figura 33. Processos redox do 4CzIPN.	113

Lista de esquemas

Esquema 1: Primeiros trabalhos de fotocatalise.	11
Esquema 2: Mecanismo proposto para dual catalise (organocatalise-catalise fotoredox).	12
Esquema 3: Mecanismo proposto por Stephenson.	13
Esquema 4: Reações/Estrategias fotoredox.	14
Esquema 5: Catalise dual.	14
Esquema 6: Mecanismo proposto para formação de benzoazepi-3-nona.	22
Esquema 7: Mecanismo proposto para formação do composto híbrido combinado uma porção imidazol e benzoazepina.	23
Esquema 8: Mecanismo proposto para formação do híbrido combinado uma porção benzodiazepina e isoquinolina.	24
Esquema 9: Mecanismo proposto para formação da benzoazepinas policíclicas.	25
Esquema 10: Reação entre <i>o</i> -metilbenzamidás e alenos para formação de tetrahydro-2-benzazepinas.	26
Esquema 11: Mecanismo proposto para formação da tetrahydrobenz[<i>b</i>]azepin-2-onas.	27
Esquema 12: Mecanismo proposto para formação da benzazepinas via fotocatalise.	28
Esquema 13: Mecanismo proposto para formação da benzoazepinas policíclicas via fotocatalise.	29
Esquema 14: Exemplos de métodos alternativos de deaminação.	31
Esquema 15: Mecanismo proposto para formação do sal de piridínio.	33
Esquema 16: Mecanismo proposto por Watson.	35
Esquema 17: Mecanismo proposto por Glorius.	36
Esquema 18: Metodologias empregando derivados de SK	38
Esquema 19. Estrutura da benzoazepinona proposta.	42
Esquema 20: Síntese da SK-ciclohexilamina 3a.	42
Esquema 21: Síntese da vinilacrilamida 7	43
Esquema 22: Escopo de vinilacrilamidás.	48

Esquema 23: Escopo de vinilacrilamidas <i>N</i> -substituídas.	50
Esquema 24: Escopo de SK.	51
Esquema 25: Protocolo de catálise fotoredox desenvolvido pelo grupo.	52
Esquema 26: Escopo de 1,7 eninos.	53
Esquema 27: Reação scale-up e funcionalização <i>last-stage</i> .	54
Esquema 28: Proposta mecanística.	55
Esquema 29. Proposta mecanística.	56
Esquema 30. Isomerização da carvona.	61
Esquema 31: Abordagem sintética para grandisol.	62
Esquema 32: Síntese do sesquiterpeno cariofileno fotocatalisada.	63
Esquema 33: Ciclobutanos a partir do derivado de cinamofone.	63
Esquema 34: Cicloadição [2+2] auxiliada por ácidos de Lewis.	64
Esquema 35. Mecanismo proposto por Yoon.	65
Esquema 36: Fotocicloadição [2+2] intramolecular de estireno.	66
Esquema 37. Fotocicloadição [2+2] intramolecular fotocatalisada por tioxantona quiral.	67
Esquema 38: Fotocicloadição [2+2] enantiosseletiva via dual catálise usando ácido de Lewis e EnT.	68
Esquema 39: Fotodimerização [2+2] intramolecular.	69
Esquema 40: Fotocicloadição [2+2] intramolecular para síntese de ciclobutanos em ponte.	69
Esquema 41: Síntese de azabiciclos via fotocicloadição [2+2].	70
Esquema 42. Fotocicloadição [2+2] intramolecular de <i>N</i> -aquil-cinamamida via EnT.	71
Esquema 43. Fotocicloadição [2+2] intramolecular de derivados indóis via EnT.	71
Esquema 44: Estudo da regioseletividade.	73
Esquema 45: Avaliação do substrato 7'.	74
Esquema 46: Rota de síntese para o substrato 7'.	76
Esquema 47: Escopo de fenilavinilcinamidas.	80
Esquema 48: Escopo de fenilavinilcinamidas	82
Esquema 49: Escopo de fenilavinilcinamidas.	83
Esquema 50: Funcionalização das ciclobutanoquinolinonas.	84

Esquema 51: Proposta mecanística para reação de cicloadição [2+2] de 7'1 fotocatalizada por Ir-1	93
Esquema 52: Mecanismo geral proposto por Chauvin e Hérisson para a reação de metátese de olefinas.	95
Esquema 53: Reação de Diels-Alder.	97
Esquema 54: Fechamento de anel endo e exo.	98
Esquema 55: Síntese de compostos policíclicos a partir de 1,3-dienos.	99
Esquema 56: Síntese de derivados de azepinona via reação de metátese de eninos.	99
Esquema 57: Síntese de derivados de benzoazepinas via reação de metátese de eninos.	100
Esquema 58: Versão intramolecular da reação de De Mayo.	101
Esquema 59: Reação proposta para avaliar 1,7-eninos.	102
Esquema 60: Produto da reação de fotocicloadição [2+2] proposto.	103
Esquema 61: Rota de síntese para o substrato G8'1.	105
Esquema 62: Escopo de 1,7-eninos.	108
Esquema 63. Trabalho reportado por Park e colaboradores.	109
Esquema 64: Exemplos de reações usando corantes orgânicos.	111
Esquema 65: Mecanismo proposto por Zhang.	114
Esquema 66: Mecanismo proposto por Molander.	116
Esquema 67: Metodologias descarboxilativas empregando 4CzIPN.	117
Esquema 68: Mecanismo proposto por Cai.	118
Esquema 69. Isomerização do estilbeno via EnT do 4CzIPN.	119
Esquema 70: Mecanismo proposto por Reiser.	120
Esquema 71. Mecanismo proposto por Miyake.	121
Esquema 72. Reação de ciclização em etileno glicol	123
Esquema 73. Reação de ciclização em etileno glicol	123
Esquema 74: Escopo de 1,7-eninos.	129
Esquema 75: Escopo de 1,7-eninos.	132
Esquema 76: Aplicações sintéticas	135
Esquema 77: Proposto mecanística para a reação de metátese de enino fotocatalizada.	136

Resumo

SÍNTESE DE COMPOSTOS *N*-HETEROCÍCLICOS VIA FOTOCATÁLISE:

Heterociclos representam uma classe privilegiada de compostos orgânicos e desempenham um papel proeminente na química e biologia. Uma grande variedade de metodologias se encontra disponível na literatura para a síntese desses compostos demonstrando sua importância. Na última década a fotocatalise sofreu uma grande expansão devido a busca por novos modos de ativação de moléculas e o interesse crescente no desenvolvimento de metodologias mais sustentáveis. Tendo em vista esse panorama, nosso grupo tem buscado contribuir com o desenvolvimento de metodologias fotocatalisadas expandindo a aplicação da fotocatalise para síntese de compostos *N*-heterocíclicos. Nesse trabalho, foram desenvolvidas três metodologias fotocatalíticas, uma empregando catálise fotoredox e outras duas empregando fotocatalise por transferência de energia. Na primeira, uma reação de ciclização em cascata iniciada por radicais alquil gerados via deaminação fotocatalisada por luz visível é descrita. Sob condições de reação suaves, o método desenvolvido fornece uma série de benzazepinonas com um amplo escopo de substrato, boa tolerância a grupo funcional e bons rendimentos. Na segunda metodologia desenvolvida, a síntese de ciclobutanoquinolinonas foi alcançada através de reações de cicloadição [2+2] por transferência de energia. O método desenvolvido tem um amplo escopo de substrato, tolerando bem variações na estrutura e produzindo grande variedade de derivados de ciclobutanos com rendimentos que variam entre 27-99%, e com excelente regio- e diastereosseletividade. Uma terceira metodologia para síntese de compostos *N*-heterocíclicos foi desenvolvida utilizando 1,3-eninos em **reações** fotocatalisadas. Uma metodologia altamente sustentável foi desenvolvida empregando um catalisador livre de metal (1,2,3,5-tetrakis(carbazol-9-il)-4,6-dicianobenzeno) (4CzIPN), LED azul como fonte de ativação e um solvente dimetilcarbonato (DMC). Utilizando esse método, uma série de derivadas de quinolinonas 1,3-dieno foram obtidas em excelentes rendimentos.

Abstract

SYNTHESIS OF *N*-HETEROCYCLIC COMPOUNDS VIA PHOTOCATALYSIS:

Heterocycles belong to a privileged class of organic compounds that play a prominent role in chemistry and biology. There is an extensive literature about methodologies for the synthesis of these substances, showing their importance. In the last decade, photocatalysis has undergone a substantial expansion driven by the search for new ways to achieve molecule activation and the growing interest in the development of more sustainable methodologies. In view of this scenario, our group has sought to contribute to the progress of photocatalyzed methodologies, applying photocatalysis to synthesize *N*-heterocyclic compounds. In this study, three photocatalytic methodologies were developed, one employing photoredox catalysis and the others employing photocatalysis by energy transfer. The first one is described as a cascade cyclization reaction initiated by alkyl radicals generated via photocatalyzed deamination by visible light. Under mild reaction conditions, the developed method provides a series of benzazepinones with a wide substrate scope, good functional group tolerance and good yields. In the second methodology, the synthesis of cyclobutanequinolinones was achieved through [2+2] cycloaddition reactions by energy transfer. The method has also a wide substrate scope, tolerates structural variations well and produces a large variety of cyclobutane derivatives with yields ranging from 27-99%, and with excellent regio- and diastereoselectivity. The third methodology was developed using 1,3-enynes in photocatalyzed reactions. It is a highly sustainable methodology which employs a metal-free catalyst (1,2,3,5-tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzene) (4CzIPN), blue LED as activation source and a dimethylcarbonate solvent. (DMC). By this method, a series of 1,3-diene quinolinone derivatives were obtained in excellent yields.

S mario

Lista de abrevia�es	iii
Lista de tabelas	iv
Lista de figuras	v
Lista de esquemas	vii
Resumo	x
abstract	xi
1. Introdu�o	1
1.1. Compostos heterocíclicos	1
1.2. Princípios de fotoquímica	4
1.2.1. Aspectos fotofísicos	4
1.2.2. Fotocatálise	7
1.2.2.1. Catálise fotoredox	8
1.2.2.2. Catálise via transferência de energia	15
2. CAPÍTULO 1- Síntese de derivados de benzoazepinonas via alquila�o de 1,7-dienos em cascata radicalar deaminativa	20
2.1. Benzoazepinonas	20
2.2. Rea�oes deaminativas	30
2.2.1 Sal de piridínio-Sal de Katritzky	32
2.3. Objetivo	40
2.4. Resultados e discussão	41
2.4.1. Design da metodologia	41
2.4.2. Otimiza�o das condi�oes reacionais para síntese de benzoazepinonas	42
2.4.3. Avalia�o do escopo da rea�o para síntese de derivados de benzoazepinona	47
2.4.4. Avalia�o do escopo da rea�o para síntese de derivados de espirociclopentaquinolonas	51
2.4.5. Experimentos complementares	52
2.4.6. Proposta mecanística	54
2.5. Conclusão	57

3. CAPÍTULO 2- Cicloadição intramolecular fotocatalisada [2+2] de N- alquil-N- (2- (1-arylvinil) aril) cinamamidas	58
3.1 Cicloadições	58
3.1.1. Cicloadições [2+2]- Ciclobutanos.	59
3.2. Objetivo	72
3.4. Resultados e discussão	73
3.4.1. Designer da metodologia	73
3.4.2. Otimização das condições reacionais	76
3.4.3. Avaliação do escopo da reação para síntese de ciclobutanoquinolinonas.	79
3.4.4. Experimentos complementares	83
3.4.5. Investigação mecanística	85
3.4.6. Proposta mecanística	91
3.5. Conclusão	94
4. CAPÍTULO 3 Metátese de eninos intramolecular organofotocatalisada- uma alternativa a catálise metálica	95
4.1 Reação de Metátese	95
4.1.1. Metátese de eninos- síntese de 1,3-dienos	97
4.1.2 Síntese de 1,3-dienos fotocatalisada	101
4.2. Descoberta da nova reatividade e design da metodologia otimizada	102
4.2.1. Otimização das condições reacionais	105
4.2.2. Avaliação do escopo reacional	107
4.3. Organofotocatálise	110
4.4. 4-CzIPN	112
4.5 Química verde – fotocatalise e solvente verde	121
4.6. Objetivo	124
4.7. Resultados e discussão	125
4.7.1. Otimização das condições reacionais	125
4.7.2. Avaliação do escopo reacional	128
4.7.3. Experimentos complementares	133
4.7.4. Proposta mecanística	135
4.8. Conclusão	137

1. Introdução

1.1. Compostos heterocíclicos

Heterociclos representam uma classe privilegiada de compostos orgânicos e desempenham um papel proeminente na química e biologia. Essa classe de compostos são massivamente encontrados no esqueleto principal de produtos naturais e farmacêuticos, além de possuírem uma ampla aplicação em química orgânica, agroquímica, indústria de corantes e sabores, e muitos outros tipos de produtos do cotidiano.¹ A diversidade estrutural que esses compostos exibem os torna alvos sintéticos altamente desejáveis na indústria farmacêutica. Em 2020, dos 53 novos fármacos aprovados pelo Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos do FDA (Food and Drug Administration), mais da metade apresentam pelo menos um sistema heterociclo em sua estrutura (Figura 1).²

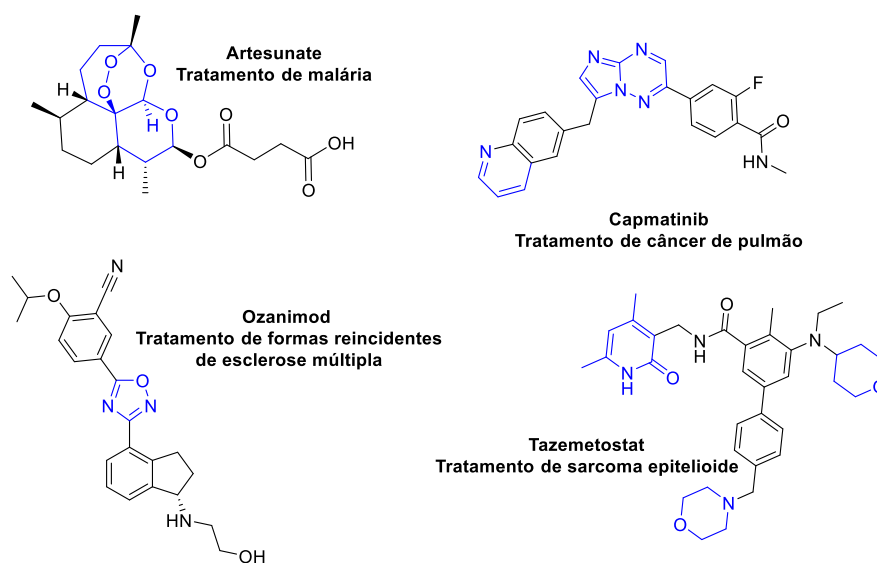


Figura 1: Exemplos de fármacos aprovados pelo Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos do FDA em 2020.

Atualmente, a química de compostos heterocíclicos é dominante dentro de vários grupos de pesquisa, sendo responsável por mais da metade de todas

¹ (a) REISER, O. "Heterocyclic Chemistry – A Mature Area in Its Infancy!". *Eur. J. Org. Chem.* **31**: 4973, 2019. (b) DAS KK, PANDA S. "Functionalization of Heterocycles through 1,2-Metallate Rearrangement of Boronate Complexes". *Chemistry - A European Journal.* **26**:14270, 2020. (c) ZHANG, T.Y. "The Evolving Landscape of Heterocycles in Drugs and Drug Candidates". *Heterocycl. Chem.* **121**; 1, 2017.

² FDA. U.S. Food and Drug Administration. Novel Drug Approvals for 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/noveldrug-approvals-2020>. Acesso em: 17 de maio 2021.

as pesquisas de química orgânica no mundo.³ Embora as metodologias clássicas para síntese de heterociclos como cicloadições Huisgen, reações de Paterno–Büchi, síntese de indóis de Fischer, síntese de quinolinas de Friedlander, reações de Bischler Napieralski para a síntese de isoquinolinas e a síntese de Paal–Knorr para obtenção de furanos tenham lugar garantido em vários processos, abordagens mais atuais tem ganhado cada vez mais espaço, sendo puxado por um interesse crescente no desenvolvimento de métodos mais sustentáveis e ambientalmente benignos. O preparo de triazóis via reações “click”, a obtenção de heterociclos menores por reações multicomponentes e a síntese de derivados indólicos e quinolinicos empregando fotocatalise são exemplos da evolução dessa tendência.⁴

A síntese de compostos *N*-heterociclos ocupa um lugar de destaque dentro da química de heterociclos, com um vasto o número de pesquisas voltadas para o seu desenvolvimento nas últimas duas décadas.⁵ O amplo interesse por esses núcleos é justificado por sua onipresença na estrutura de vários compostos bioativos que servem como estruturas privilegiadas na descoberta de novos fármacos. Do ponto de vista da química medicinal, compostos *N*-heterocíclicos são capazes de estabelecer interações fracas como ligações de hidrogênio, interações dipolo-dipolo, efeitos hidrofóbicos, forças de Van der Waals e interações π -stacking que são características importantes no planejamento de novos fármacos. Dados do FDA mostram que mais 75% dos fármacos aprovados e atualmente disponíveis no mercado contém sistemas *N*-heterocíclicos (Figura 2).⁶

³ SHINDE, R.S., & HAGHI, A.K. (Eds.). “Modern Green Chemistry and Heterocyclic Compounds: Molecular Design, Synthesis, and Biological Evaluation” (1^o ed.). 302, ISBN: 978-1-77188-832-5, 2020.

⁴ (a) REISER, O. “Heterocyclic Chemistry – A Mature Area in Its Infancy!”. *Eur. J. Org. Chem.* **31**: 4973, 2019. (b) ARICÒ, F. “Editorial: Green Synthesis of Heterocycles”. *synthesis of Heterocycles. Front. Chem.* **8**: 2020. (c) BRANDÃO, P., PINEIRO, M., & PINHO E MELO, T. M. V. D. “Flow Chemistry: Towards A More Sustainable Heterocyclic Synthesis”. *Eur. J. Org. Chem.* **43**: 7188, 2019. (d) ROTSTEIN BH, ZARETSKY S, RAI V, YUDIN AK. “Small heterocycles in multicomponent reactions”. *Chem Rev.***16**: 8323, 2014.

⁵ (a) KERRU, N.; GUMMIDI, L.; MADDILA, S.; GANGU, K.K.; JONNALAGADDA, S.B. “A Review on Recent Advances in Nitrogen-Containing Molecules and Their Biological Applications”. *Molecules.* **25**, 1909, 2020.

⁶ KERRU N, GUMMIDI L, MADDILA S, GANGU KK, JONNALAGADDA SB. “A Review on Recent Advances in Nitrogen-Containing Molecules and Their Biological Applications”. *Molecules.* **25**:1909, 2020.

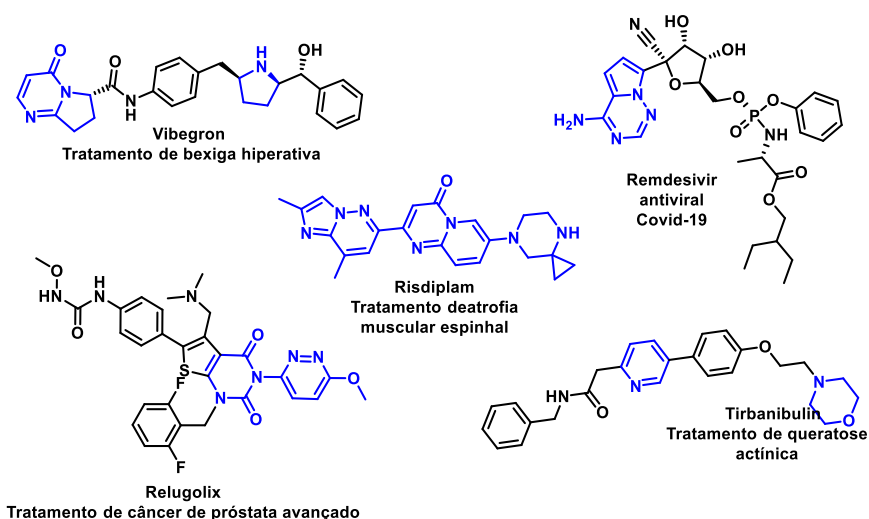


Figura 2: Exemplos de fármacos com sistemas *N*-heterocíclicos.

Compostos *N*-heterocíclicos apresentam amplo espectro de aplicação dentro da química, com destaque para sua presença na estrutura de diversos fármacos estudados na química medicinal e, é claro, seu emprego em uma ampla gama de reações em química orgânica. Neste último, *N*-heterociclos estão frequentemente presentes como organocatalisadores, ligantes em catalisadores inorgânicos e auxiliares quirais. Dentre os organocatalisadores, destacam-se a *L*-prolina e seus derivados, derivados de alcaloides cinchona, carbenos *N*-heterocíclicos e, mais recentemente, os organocatalisadores da família carbazoil dicianobenzenos e acridínicos. Dentre os ligantes, destacam-se os ligantes polipiridínicos presentes nos complexos de Ru e Ir (Figura 3).⁷

⁷ (a) TEEGARDIN, K., DAY, J. I., CHAN, J., & WEAVER, J. Advances in Photocatalysis: A Microreview of Visible Light Mediated Ruthenium and Iridium Catalyzed Organic Transformations. *Organic Process Research & Development*, **20**: 1156, 2016; (b) ISHIMATSU, R., MATSUNAMI, S., SHIZU, K., ADACHI, C., NAKANO, K., & IMATO, T. Solvent Effect on Thermally Activated Delayed Fluorescence by 1,2,3,5-Tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzene. *The Journal of Physical Chemistry A*, **117**: 5607, 2013; (c) ITO, J., FUJII, K., & NISHIYAMA, H. Direct Conjugate Addition of Alkynes with α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by NCN-Pincer Ru Complexes. *Chemistry - A European Journal*, **19**., 601, 2012; (d) ASTRUC, D. The metathesis reactions: from a historical perspective to recent developments. *New Journal of Chemistry*, 29: 42, 2005.

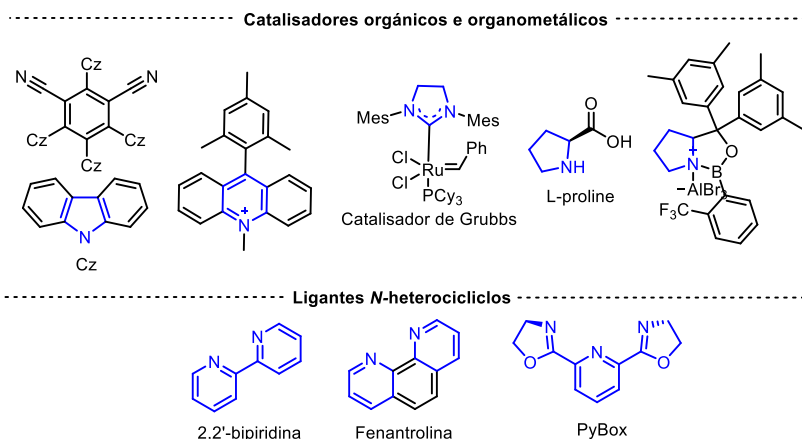


Figura 3: Exemplos de catalisadores e ligantes com sistemas N-heterocíclicos.

1.2. Princípios de fotoquímica

1.2.1. Aspectos fotofísicos

De acordo com a teoria quântica, a energia da matéria é quantizada, isto é, apenas transições energéticas específicas são permitidas dentro de um determinado processo (absorção ou emissão). Em 1905, Einstein propôs que a energia da luz também é quantizada em pequenos pacotes chamados fótons. A energia de um fóton é dada pela equação de Planck abaixo. Onde h é a constante de Planck e ν é a frequência de oscilação do fóton.⁸

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda}$$

Ao absorver um fóton, o elétron é promovido para níveis de maior energia. Quando esse elétron volta para o estado fundamental essa energia absorvida é dissipada através de eventos radiativos ou não-radiativos. Os processos pelos quais o elétron passa antes de voltar ao estado fundamental são descritos através do diagrama de Jablonski (Figura 4).

⁸ WARDLE, B. Principles and Applications of Photochemistry. John Wiley & Sons Ltd, 2009.

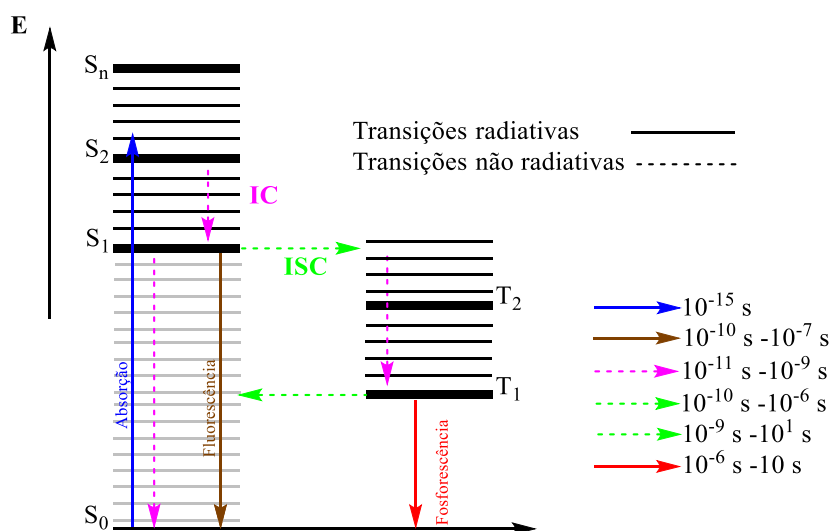


Figura 4: Diagrama de Jablonski.

Nesse diagrama os estados eletrônicos são nomeados de acordo com sua multiplicidade de spin: S_n para singleto e T_n para tripleto, sendo n=0 o estado fundamental e n=1, 2, 3... para os estados excitados. Cada estado eletrônico é representado por uma “escada” dos estados vibracionais. Os processos que envolvem emissão de radiação são descritos com setas retas e sem emissão de radiação por setas tracejadas.⁹

O diagrama acima representa os processos não radiativos por uma seta tracejada na horizontal e outra na vertical, para distinguir eventos conceitualmente diferentes: A seta tracejada na horizontal representa as transições eletrônicas pela qual a energia é conservada, pelo menos em moléculas isoladas. A seta na vertical representa uma perda de energia vibracional para o meio.

Os estados excitados S_{n+1} (n ≠ 0) sofrem um rápido relaxamento para o estado excitado de mais baixa energia S₁ (regra de Kasha). Nesse ponto três tipos de processos fotofísicos podem competir entre si. A perda de energia via conversão interna (CI) ou a emissão de fluorescência levar ao estado fundamental, enquanto o cruzamento intersistema (CIS) leva ao estado excitado tripleto T_n. O estado excitado tripleto T_n perde energia via emissão de fluorescência ou através de um novo processo de CIS.

⁹ PERSICO M, GRANUCCI G. Photochemistry: a modern theoretical perspective. Springer, 2018.

O processo de CIS é lento, pois envolve mudança na multiplicidade eletrônica (inversão de spin). Esse processo é desfavorecido segundo as Regras de Seleção de Spin da mecânica quântica, as quais afirmam que somente transições entre dois estados de mesma multiplicidade são permitidas durante o processo de excitação. A transição entre esses estados é então explicada pelos fortes efeitos do fenômeno de acoplamento spin-orbita que são intensificados na presença de átomos pesados.¹⁰ Para que o estado S_1 possa ser convertido de forma eficiente para T_1 a diferença de energia entre os dois deve ser pequena. Além disso, a taxa de transferência do CIS deve ser maior que a taxa de CI ou a fluorescência para que esse estado seja eficientemente populado.

A perda de energia a partir do estado T_1 para o estado fundamental S_0 deve ocorrer com uma nova inversão de spin, o que torna o processo mais lento que o decaimento de S_1 para S_0 e, conseqüentemente, T_1 possui um tempo de vida maior que o estado S_1 .¹⁰

A eficiência de cada processo é conhecida como rendimento quântico e pode ser estimada pela razão entre o número de moléculas que sofrem determinado processo (fluorescência, fosforescência e etc.) e o número de fótons absorvidos.^{9,10}

$$\Phi_X = \frac{\text{N}^\circ \text{ de moléculas que sofrem um processo}}{\text{N}^\circ \text{ de fótons absorvido}}$$

Para que uma transformação fotoquímica possa ocorrer a partir dos estados excitados o tempo de vida desse estado deve ser relativamente grande. Com tempos de vida que se estendem de nanossegundos a milissegundos, S_1 e T_1 são os estados excitados mais prováveis de participar de reações bimoleculares (ou seja, reações com um substrato).¹¹

Devido a excitação eletrônica alterar significativamente a distribuição dos eletrons na molécula suas propriedades químicas mudam e a reatividade torne-se diferente do estado fundamental. Propriedades como polarizabilidade, força de ligação, potencial redox ou multiplicidade de spin são alteradas no estado

¹⁰ ARNOLD, D.R; BAIRD, N.C; BOLTON, J.R; BRAND, J.C.D; JACOBS, P.W.M; DE MAYO, P; WARE, W.R. Photochemistry-an introduction. Academic Press, 1974.

¹¹ ROMERO, N. A., & NICEWICZ, D. A. "Organic Photoredox Catalysis". Chem. Rev. **116**: 10075, 2016.

excitado permitindo que uma variedade de transformações possa ocorrer, como por exemplo as reações Pericíclicas, eliminações e processos de isomerização.¹²

O método mais prático para acessar os estados excitados de tripleto de uma molécula é através da excitação direta pela luz. No entanto, a maioria das moléculas possuem uma baixa eficiência de CIS. Nesse caso, compostos conhecidos como fotocatalisadores (fotossensibilizadores) podem ser usados em processos bimoleculares no qual uma molécula fotoexcitada (sensibilizador) pode induzir outras moléculas – via transferência de energia do estado excitado – a alcançarem o estado excitado. Nesse processo, o fotossensibilizador doa energia e volta para o estado fundamental e a molécula que recebe alcança o estado excitado.

1.2.2. Fotocatálise

A fotocatálise representa uma classe única de transformações químicas que utiliza a energia fornecida pela luz para impulsionar reações que são difíceis, às vezes até impossíveis, de realizar por outras vias.¹³

Mesmo com os avanços significativos dentro da área de fotoquímica, ela está restrita ao emprego da radiação ultravioleta. A maioria das moléculas orgânicas não são capazes de absorver luz na região visível, sendo necessário o emprego de fotocatalisadores, espécies que, uma vez no estado excitado, ativam outras moléculas.¹⁴

Os principais mecanismos pelo qual um fotocatalisador é capaz de converter luz em energia química e ao mesmo tempo realizar ativação seletiva de moléculas incluem a catálise fotoredox e a transferência de energia (Figura 5).

¹² (a) STRIETH-KALTHOFF, F., JAMES, M. J., TEDERS, M., PITZER, L., & GLORIUS, F. "Energy transfer catalysis mediated by visible light: principles, applications, directions". *Chem. Soc. Rev.*, **47**: 7190, 2018; (b) HOFFMANN, N. "Photochemical Reactions as Key Steps in Organic Synthesis". *Chem. Rev.* **108**: 1052, 2008

¹³ YANG, X., & WANG, D. "Photocatalysis: From Fundamental Principles to Materials and Applications". *ACS Appl. Energy Mater.* **1**: 6657, 2018.

¹⁴ YOON T.P.; ISCHAY M.A.; DU, J. "Visible light photocatalysis as a greener approach to photochemical synthesis". *Nature Chemistry*, **2**: 527, 2010.

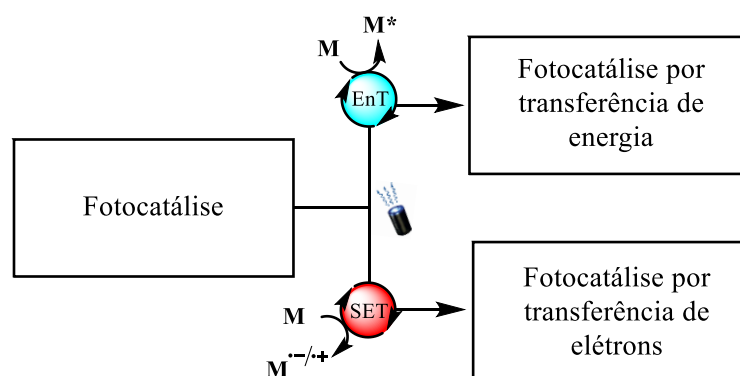


Figura 5. *Mecanismos de fotocatalise.*

1.2.2.1. Catálise fotoredox

Como dito anteriormente, as propriedades de uma molécula são alteradas no estado excitado. Entre essas propriedades, o potencial redox dos fotocatalisadores muda de forma substancial quando estes atingem o estado excitado.¹⁵ Devido a vacância produzida nos orbitais HOMO pela excitação eletrônica o fotocatalisador pode se tornar uma espécie com alto potencial de redução. Por outro lado, o elétron presente no nível de maior energia está mais fracamente ligado ao núcleo o que torna o fotocatalisador uma espécie oxidante também. Nesse sentido, dois ciclos fotocatalíticos podem ser propostos dependendo do substrato e reagentes presentes na reação, um ciclo oxidativo e um redutivo (Figura 6).¹⁶

¹⁵ SHAW, M. H., TWILTON, J., & MACMILLAN, D. W. C. "Photoredox Catalysis in Organic Chemistry". J. Org. Chem. **81**: 6898, 2016.

¹⁶ (a) ROMERO, N. A., & NICEWICZ, D. A. "Organic Photoredox Catalysis". Chemical Reviews, **116**: 10075, 2016; (b) MÜLLER, A.V., GONÇALVES, RAMOS, L. D., POLO, A. S., FRIN, K. P. M. "A importância do estado excitado 3mlct de compostos de Ru(II), Re(I) e Ir(III) no desenvolvimento de fotossensores, oleds e fotorredução de CO₂". Quim. Nova, **40**: 200, 2017.

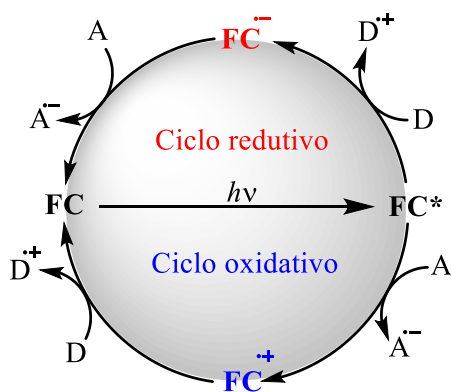


Figura 6: Ciclos fotocatalíticos de catalisadores.

No ciclo oxidativo, o fotocatalisador no estado excitado (**FC***) pode doar um elétron para o substrato ou um agente oxidante presente na reação (um aceptor de elétrons **A**), resultando na formação de uma espécie altamente oxidante **FC⁺**. A redução dessa espécie por um doador de elétrons (**D**) regenera o fotocatalisador no ciclo. No ciclo redutivo o processo inverso ocorre levando à redução do fotocatalisador no estado excitado, em seguida, a espécie redutiva formada **FC⁻** pode doar um elétron para um aceptor de elétrons, sendo regenerado no ciclo. O processo geral é conhecido como fotocatalise por transferência de um único elétron (SET, do inglês *Single Electron Transfer*).¹⁷

Entre os fotocatalisadores mais aplicados em reações fotocatalíticas os complexos de coordenação se destacam por sua capacidade de absorver luz visível, alta eficiência nos processos de CIS, elevado tempo de vida do estado excitado e estabilidade. Em particular, os complexos de rutênio e irídio são os mais frequentemente utilizados.¹⁸

O complexo de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ é frequentemente utilizado como exemplo para explicar o mecanismo de SET a partir do complexo fotoexcitado. O espectro de absorção do $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ exibe uma banda forte em $\sim 450\text{nm}$. Essa forte absorção na região do visível é atribuída a transferência de carga do metal para o ligante (MLCT, do inglês *Metal-to-Ligand Charge Transfer*). Durante a

¹⁷ REISCHAUER, S., & PIEBER, B. "Emerging concepts in photocatalytic organic synthesis". *iScience*, **24**: 102209, 2021.

¹⁸ NGO, K. T., & ROCHFORD, J. Principles of Photochemical Activation Toward Artificial Photosynthesis and Organic Transformations. *Green Chemistry*, Chapter 3.21, 729, 2018.

excitação, um elétron de um orbital centrado no metal se move para um dos três ligantes bipyridina, gerando assim um Ru oxidado e um ligante bipyridina reduzido (essencialmente um ânion radical). Como consequência, essa espécie fotoexcitada pode agir como um oxidante ou redutor, dependendo do substrato utilizado na reação.¹⁹ O potencial de redução para o complexo $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ $^{III/II}$ é -0,81 V, isto significa, que a espécie excitada é um doador de elétrons mais forte que o estado fundamental $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ $^{III/II} = +1.29\text{V}$. Ao mesmo tempo, o potencial de redução do $\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ $^{II/I}$ é +0,77 V indicando que essa espécie é mais oxidante que estado fundamental $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ $^{II/I}$.²⁰

Um fator importante a ser considerado é que as propriedades fotofísicas desses complexos são moduladas pelo ligante presente. Sendo assim, os potenciais fotoredox de cada complexo pode ser ajustado de forma a fornecer um fotocatalisador com um perfil mais oxidante ou redutor.²¹

O primeiro exemplo do uso de um catalisador fotoredox para síntese orgânica foi relatado em 1978 por Kellogg e colaboradores. Nesse trabalho, o complexo $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ foi usado para acelerar a transformação do sal sulfônio e diidropiridina na cetona correspondente.²² A era moderna da catálise fotoredox começou em 2008 com a publicação dos trabalhos do grupo do prof. Dr MacMillan²³ e do grupo do prof. Dr Yoon²⁴ (Esquema 1).

¹⁹ ALESSANDRA A. G. FERNANDESA AND IGOR D. JURBERG. "Synergisms between metal and photoredox catalysis: deconvoluting complex systems". *Quim. Nova.* **43**: 928, 2020.

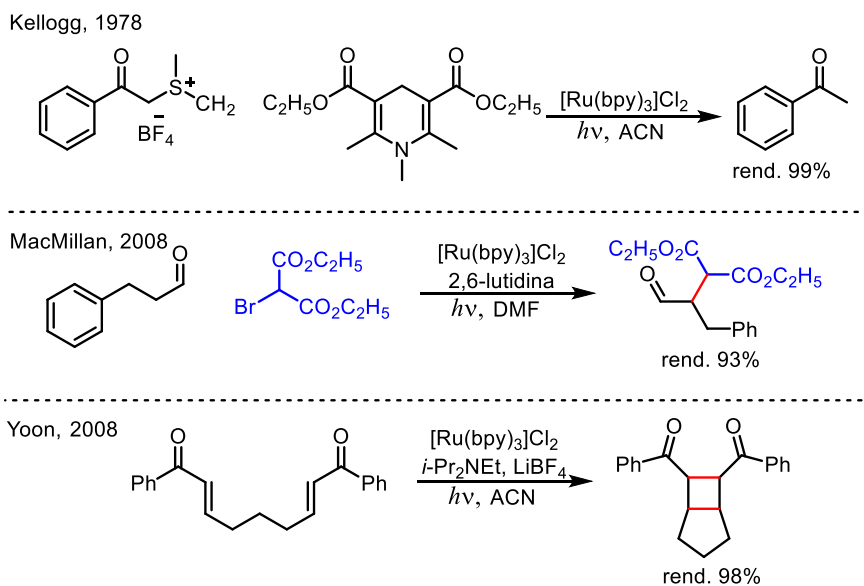
²⁰ PRIER, C. K., RANKIC, D. A., & MACMILLAN, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chemical Reviews*, 113: 5322, 2013.

²¹ TEEGARDIN, K., DAY, J. I., CHAN, J., & WEAVER, J. "Advances in Photocatalysis: A Microreview of Visible Light Mediated Ruthenium and Iridium Catalyzed Organic Transformations". *Organic Process Research & Development*, 20: 1156, 2016.

²² HEDSTRAND, D. M.; KRUIZINGA, W. H. & KELLOGG, R. M. "Light induced and dye accelerated reductions of phenacyl onium salts by 1,4-dihydropyridines". *Tetrahedron Lett.* **16** : 1255, 1978.

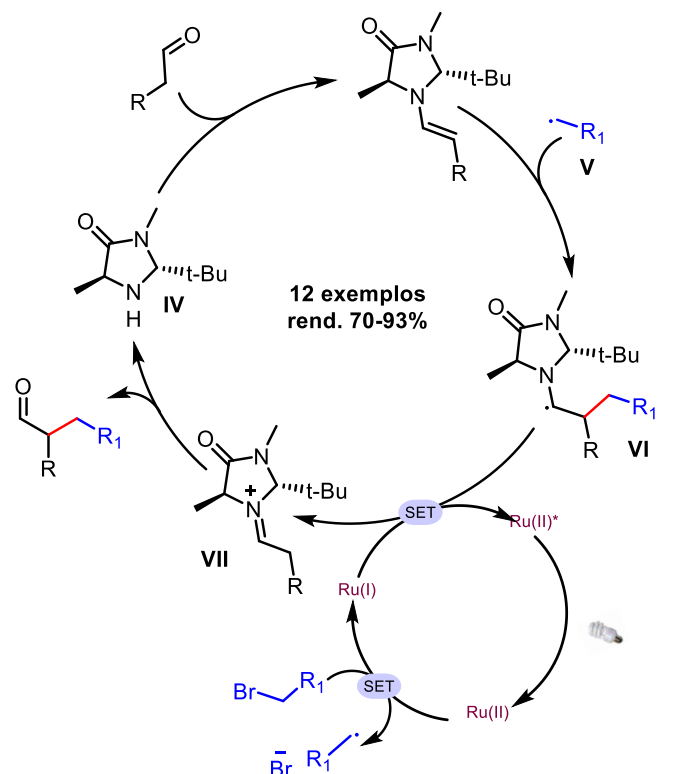
²³ NICEWICZ, D. A., & MACMILLAN, D. W. C. "Merging Photoredox Catalysis with Organocatalysis: The Direct Asymmetric Alkylation of Aldehydes". *Science*, 322: 77, 2008.

²⁴ ISCHAY, M. A., ANZOVINO, M. E., DU, J., & YOON, T. P. "Efficient Visible Light Photocatalysis of [2+2] Enone Cycloadditions". *Journal of the American Chemical Society*, **130**: 12886, 2008.

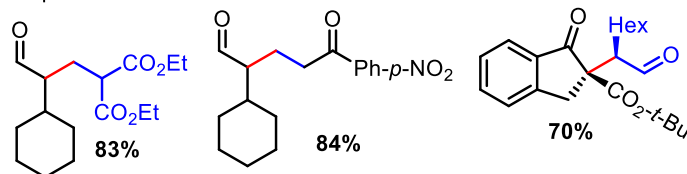


Esquema 1: Trabalhos pioneiros de catálise fotoredox.

A estratégia do grupo do Prof. Macmillan baseou-se na premissa de que radicais alquil eletrofílicos, gerados via SET com complexo de rutênio **I**, poderiam reagir na presença de olefinas ricas em elétron formando novas ligações C-C. Outro conceito interessante desse trabalho foi a combinação da organocatálise e a catálise fotoredox em uma reação *onepot* para um processo dual catalítico (Esquema 2). O mecanismo descrito se inicia com a formação da imina a partir da condensação entre o aldeído e o organocatalisador **IV**. Na sequência, a imina intercepta o radical **V** formado pela redução do haleto de alquila via SET com o complexo de rutênio **I** $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$, gerando um intermediário α -amino radical **VI**. Em seguida, esse intermediário é oxidado via SET com o complexo de rutênio fotoexcitado $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}/\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$ formando o íon imínio **VII** e regenerando o complexo de rutênio redutor. A hidrólise de **VII** fornece o aldeído α -alquilado e regenera o organocatalisador no ciclo fotocatalítico.²²



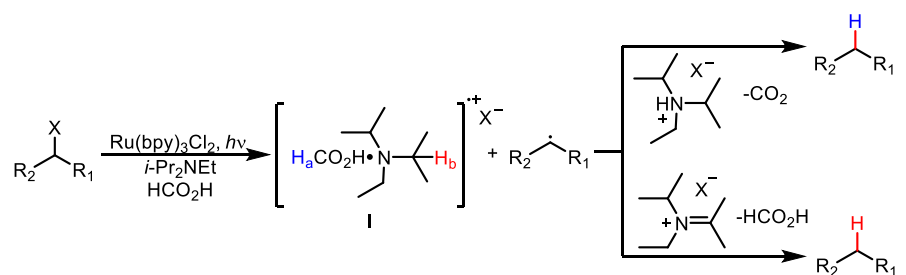
Exemplos selecionados



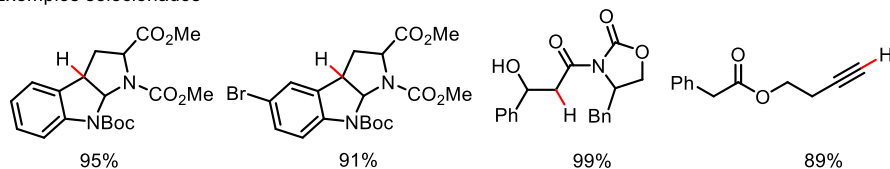
Esquema 2: Mecanismo proposto para dual catálise (organocatálise-catálise fotoredox).

Esses trabalhos foram seguidos por importantes contribuições do grupo do Prof. Stephenson no campo da fotocatalise. Em 2009, Stephenson reportou a formação de radicais alquil secundários via SET entre o fotocatalisador de rutênio e o complexo amônio formiato. Esse processo levou a redução do fotocatalisador de rutênio e a formação do complexo cátion radicalar I. Em seguida, a abstração do hidrogênio (Ha ou Hb) pelo radical II leva ao produto (Esquema 3).²⁵

²⁵NARAYANAM, J. M. R., TUCKER, J. W., & STEPHENSON, C. R. J. "Electron-Transfer Photoredox Catalysis: Development of a Tin-Free Reductive Dehalogenation Reaction". *Journal of the American Chemical Society*, **131**: 8756, 2009.



Exemplos selecionados



Esquema 3: Mecanismo proposto por Stephenson.

A partir desses trabalhos, a catálise fotoredox emergiu como uma estratégia eficiente para construção de novas ligações C-C [(sp^2)-(sp^2), (sp^2)-(sp^3), (sp^3)-(sp^3)] e C-X (X= O, N, S, P) permitindo que uma série de transformações pudesse ser alcançadas com o emprego da luz visível com fonte de energia. Dentre essas transformações, podemos destacar as reações de cicloadição²⁶, funcionalização²⁷, reações de transferência de hidrogênio (HAT, do inglês *hydrogen atom transfer*)²⁸. Além disso, uma variedade de substratos podem ser usados para gerar alquil radicais a partir de processos descarboxilativos²⁹, deaminativos³⁰ e dehalogenação³¹ (Esquema 4).

²⁶ XUAN, J., LU, L.-Q., CHEN, J.-R., & XIAO, W.-J. Visible-Light-Driven Photoredox Catalysis in the Construction of Carbocyclic and Heterocyclic Ring Systems. *European Journal of Organic Chemistry*, **30**: 6755, 2013.

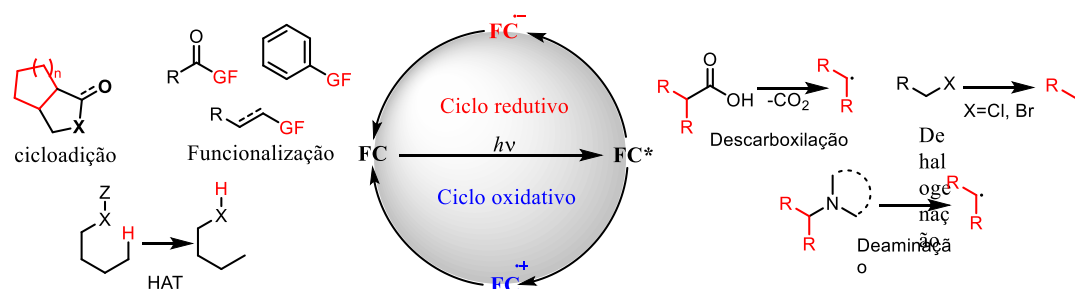
²⁷ DOUGLAS N. H.; NICEWICZ, D. A. "Photoredox-Catalyzed C–H Functionalization Reactions". *Chem. Rev.*, **122**: 1925, 2022.

²⁸ CHEN, H., & YU, S. "Remote C–C bond formation via visible light photoredox-catalyzed intramolecular hydrogen atom transfer". *Organic & Biomolecular Chemistry*, **18**: 4519, 2020.

²⁹ SHAW, M. H., TWILTON, J., & MACMILLAN, D. W. C. "Photoredox Catalysis in Organic Chemistry". *The Journal of Organic Chemistry*, **81**: 6898, 2016.

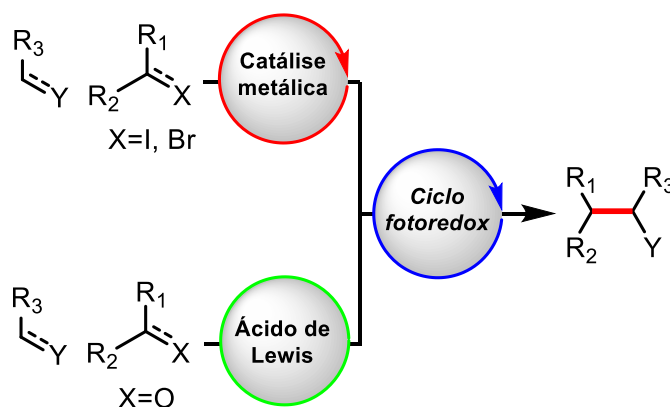
³⁰ (a) ASHLEY, M. A., & ROVIS, T. Photoredox-Catalyzed Deaminative Alkylation via C–N Bond Activation of Primary Amines. *Journal of the American Chemical Society*, **142**: 18310, 2020; (b) KLAUCK FJR, JAMES MJ, GLORIUS F. Deaminative Strategy for the Visible-Light-Mediated Generation of Alkyl Radicals. *Angew Chem Int Ed Engl.* **56**: 12336, 2017.

³¹ (a) CYBULARCZYK-CECOTKA, M., SZCZEPANIK, J., & GIEDYK, M. Photocatalytic strategies for the activation of organic chlorides. *Nature Catalysis*, **3**: 872, 2020; (b) EISENREICH, F.; KUSTER, T.H.R.; VAN KRIMPEN, D.; PALMANS, A.R.A. Photoredox-Catalyzed Reduction of Halogenated Arenes in Water by Amphiphilic Polymeric Nanoparticles. *Molecules*, **26**: 5882, 2021.



Esquema 4: Reações/Estratégias fotoredox.

A combinação da catálise fotoredox com outras metodologias clássicas como catálise metálica e a catálise com ácidos de Lewis contribuiu para o desenvolvimento de novos métodos em catálise dual permitindo o acesso a várias estruturas complexas (Esquema 5). Uma gama de metodologias reportadas na última década abrange a aplicação da fotocatalise em conjunto com outros processos catalíticos.³²



Esquema 5: Catálise dual.

³²(a) MARZO, L., PAGIRE, S. K., REISER, O., & KÖNIG, B. "Visible-Light Photocatalysis: Does It Make a Difference in Organic Synthesis?". *Angewandte Chemie International Edition*. **57**: 10034, 2018; (b) ROMERO, N. A., & NICEWICZ, D. A. "Organic Photoredox Catalysis. *Chemical Reviews*". **116**: 10075, 2016; (c) SHAW, M. H., TWILTON, J., & MACMILLAN, D. W. C. "Photoredox Catalysis in Organic Chemistry. *The Journal of Organic Chemistry*". **81**: 6898, 2016; (d) XIAO, Q.; TONG, Q.-X.; ZHONG, J.-J. "Recent Advances in Visible-Light Photoredox Catalysis for the Thiol-Ene/Yne Reactions". *Molecules*. **27**: 619, 2022; (e) SINGH, PRAVIN K. SINGH, MOHD. ZAHEERUDDIN BEG, AKANKSHA KASHYAP & VISHAL SRIVASTAVA. "Recent applications of photoredox catalysis in O-heterocycles: A short review". *Synthetic Communications*. **51**: 3033, 2021.

1.2.2.2. Catálise via transferência de energia

O segundo modo de ativação via fotocatalise ocorre através da transferência de energia (EnT, do inglês *Energy Transfer*) entre duas moléculas.³³ Formalmente, a EnT é definida como um processo fotofísico no qual o estado excitado de uma molécula (Doador/Catalisador-**D**) é desativado para o estado fundamental por transferência de energia para uma segunda molécula (aceptor/Reagente-**A**), que então alcança o estado excitado (Figura 7). Embora pouco explorado em relação aos métodos de SET, a fotocatalise por EnT tem aplicações em reações de cicloadição,³⁴ isomerizações³⁵ e acoplamento cruzado.³⁶

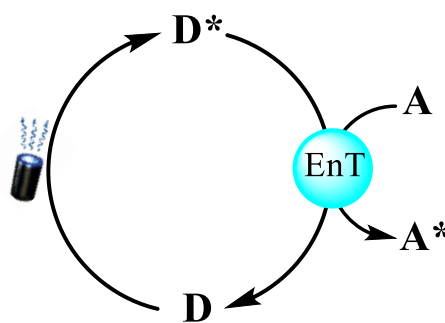


Figura 7: Processo de transferência de energia.

³³ ALBINI, A. Photosensitization in Organic Synthesis. *Synthesis*, **04**: 249, 1981.

³⁴ (a) LU, Z., & YOON, T. P. "Visible Light Photocatalysis of [2+2] Styrene Cycloadditions by Energy Transfer". *Angewandte Chemie International Edition*, **51**: 10329, 2012; (b) ZHAO, J., BROSMER, J. L., TANG, Q., YANG, Z., HOUK, K. N., DIACONESCU, P. L., & KWON, O. "Intramolecular Crossed [2+2] Photocycloaddition through Visible Light-Induced Energy Transfer. *Journal of the American Chemical Society*". **139**: 9807, 2017; (c) LEI, T., ZHOU, C., HUANG, M.-Y., ZHAO, L.-M., YANG, B., YE, C., WU, L.-Z. General and Efficient Intermolecular [2+2] Photodimerization of Chalcones and Cinnamic Acid Derivatives in Solution through Visible-Light Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition*, **56**(48), 15407–15410; (d) MÜNSTER, N., PARKER, N. A., VAN DIJK, L., PATON, R. S., & SMITH, M. D. "Visible Light Photocatalysis of 6 π Heterocyclization". *Angewandte Chemie International Edition*, **56**: 9468, 2017; (e) HÖRMANN, F. M., CHUNG, T. S., RODRIGUEZ, E., JAKOB, M., & BACH, T. Evidence for Triplet Sensitization in the Visible-Light-Induced [2+2] Photocycloaddition of Eniminium Ions. *Angewandte Chemie International Edition*, **57**: 827, 2017.

³⁵ (a) SINGH, K., STAIG, S. J., & WEAVER, J. D. Facile Synthesis of Z-Alkenes via Uphill Catalysis. *Journal of the American Chemical Society*. **136**: 5275, 2014; (b) FABRY, D. C., RONGE, M. A., & RUEPING, M. Immobilization and Continuous Recycling of Photoredox Catalysts in Ionic Liquids for Applications in Batch Reactions and Flow Systems: Catalytic Alkene Isomerization by Using Visible Light. *Chemistry - A European Journal*. **21**: 5350, 2015; (c) SINGH, A., FENNELL, C. J., & WEAVER, J. D. Photocatalyst size controls electron and energy transfer: selectable E/Z isomer synthesis via C–F alkenylation. *Chemical Science*. **7**: 6796, 2016.

³⁶ (a) HEITZ, D. R., TELLIS, J. C., & MOLANDER, G. A. Photochemical Nickel-Catalyzed C–H Arylation: Synthetic Scope and Mechanistic Investigations. *Journal of the American Chemical Society*, **138**: 12715, 2016; (b) WELIN, E. R., LE, C., ARIAS-ROTONDO, D. M., MCCUSKER, J. K., & MACMILLAN, D. W. C. (2017). Photosensitized, energy transfer-mediated organometallic catalysis through electronically excited nickel(II). *Science*, **355**: 380, 2017.

Uma vez que o processo de EnT é um processo de interação bimolecular, é mais provável que ocorra com um doador de energia que possua um longo tempo de vida do estado excitado. Assim, a maioria das reações de EnT envolve fotocatalisadores com estados excitados de tripleto.

Dois mecanismos para os processos EnT são propostos na literatura (Figura 8). O primeiro mecanismo é descrito pela teoria de Forster e considera as interações dipolo-dipolo (interações coulombicas) entre um doador no estado excitado (D^*) e um acceptor (A) no estado fundamental. A oscilação eletrônica causada pelo decaimento do elétron para o estado fundamental induz a formação de um dipolo no D^* . A interação desse dipolo com o dipolo formado no acceptor - via repulsão eletrostática - leva a transferência de energia entre eles. Esse mecanismo exige que dois processos de inversão de spin simultâneos ocorram, sendo o primeiro $T_1 \rightarrow S_0$ do fotocatalisador e o segundo $S_0 \rightarrow T_1$ do substrato, violando as regras de conservação de spin.

Um segundo mecanismo para a EnT é descrito a partir da teoria de Dexter. Esse mecanismo envolve a transferência de elétrons do D^* para o estado excitado desocupado do acceptor e, simultaneamente uma transferência de um elétron do estado eletrônico fundamental do acceptor para o estado eletrônico fundamental não-ocupado do doador (Figura 8).³⁷

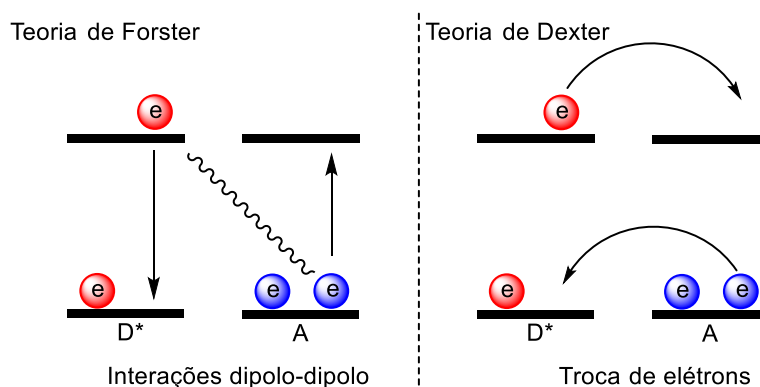


Figura 8: Mecanismos de transferência de energia.

³⁷ (a) STRIETH-KALTHOFF, F., JAMES, M. J., TEDERS, M., PITZER, L., & GLORIUS, F. *Energy transfer catalysis mediated by visible light: principles, applications, directions*. *Chemical Society Reviews*. *Chem. Soc. Ver.* **47**: 7190, 2018; (b) POPLATA, S., TRÖSTER, A., ZOU, Y.-Q., & BACH, T. Recent Advances in the Synthesis of Cyclobutanes by Olefin [2 + 2] Photocycloaddition Reactions. *Chemical Reviews*, **116**: 9748, 2016; (c) MARTINS, T. D., CHAVES, A. C., SOUZA, G. D., SOUSA, D. D., SILVA, R. M., COLMATI, F., DE, R. B., AGUIAR, L. F., CARVALHO, L. L., & COELHO, R. G. New Materials to Solve Energy Issues through Photochemical and Photophysical Processes: The Kinetics Involved. In (Ed.), *Advanced Chemical Kinetics*. 2017.

Devido o mecanismo de Dexter envolver troca de elétrons, a distância entre o doador-aceptor é considerada um fator primordial na cinética de transferência de energia.

$$k_{EnT} = K.J.e^{-\frac{2R_{DA}}{L}}$$

Onde K é um parâmetro para interações orbitais específicas entre doador e aceitador, J representa a integral de sobreposição espectral e o termo R_{DA}/L é uma medida da distância entre o doador e o receptor.

Em soluções, o mecanismo geral desse processo pode ser descrito como a aproximação entre o D^* e o A levando a formação de um complexo de encontro I. Em seguida, a colisão e a sobreposição orbitalar resultante podem levar à formação de um complexo de colisão II, que, devido à maior polarizabilidade das moléculas do estado excitado, é estabilizado por fortes interações de dispersão. Nessa etapa, o D^* se encontra a uma distância suficiente para que o a EnT aconteça a uma taxa significativa. Como esse processo é reversível, a separação do complexo de colisão leva a formação de um novo complexo de encontro III. Por fim, a separação ocorre com a regeneração do D e a excitação do A^* (Figura 9).

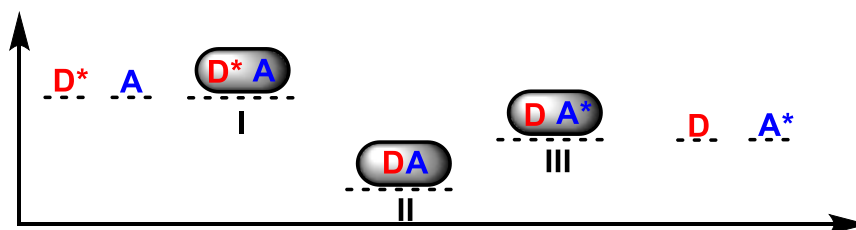


Figura 9: Processo de transferência de energia.

Algumas considerações importantes podem ser feitas a partir do processo de EnT de um fotocatalisador:³⁸

³⁸ KAGAN, J. Organic Photochemistry. Academic press limited.1993.

- Compostos que não absorvem luz podem sofrer reações fotoquímicas via EnT a partir de um fotocatalisador no estado excitado;
- O fotocatalisador é regenerado após a transferência de energia e, portanto, pode ser usado cataliticamente;
- É um método altamente seletivo, uma vez que apenas os estados tripleto estão envolvidos na reação.

Para que o processo de EnT ocorra os fotocatalisadores utilizados devem absorver fortemente na região de interesse, ter um longo tempo de vida do estado excitado, possuir alta taxa de CIS, uma energia de estado tripleto maior que a do substrato e ser capaz de transferir energia para esse substrato.³⁹

As reações clássicas via EnT comumente usam fotocatalisadores orgânicos como benzofenona, acetofenona e naftaleno que possuem alta energia de tripleto. No entanto, os estados excitados desses fotocatalisadores são acessados empregando fontes altamente energéticas como luz UV.⁴⁰

O desenvolvimento de fotocatalisadores capazes de absorver luz visível beneficiou tanto a fotocatalise via SET quanto a EnT. Em especial, os fotocatalisadores baseados nos complexos de irídio apresentam alta energia de estado tripleto além das excelentes características apresentadas anteriormente dos complexos de coordenação. O emprego dos complexos de irídio em reações de EnT foi reportado por Yoon e colaboradores em 2012. Posteriormente, uma série de outros trabalhos foram reportados mostrando a eficiência desses complexos em reações via EnT. Esses trabalhos serão explorados no capítulo 2.

Além dos complexos metálicos, alguns corantes orgânicos têm sido reportados como fotocatalisadores eficientes em processos de EnT por luz-visível. O uso de fotocatalisadores orgânicos em conjunto com processos fotoquímicos iniciados por luz-visível é considerado altamente sustentável para

³⁹ KLÁN, P; WIRZ, J. Photochemistry of Organic Compounds: From Concepts to Practice. Wiley-Blackwel. 592, 2009.

⁴⁰ SINGH, J; SINGH. J. Photochemistry And Pericyclic Reactions. New Academic Science; 3° edição, 470, 2012.

o desenvolvimento de metodologias verdes. Esses fotocatalisadores serão explorados no capítulo 3.

2. CAPÍTULO 1- Síntese de derivados de benzazepinas via alquilação de 1,7-dienos em cascata radicalar deaminativa

2.1. Benzazepinas

Benzazepinas são compostos *N*-heterocíclicos de sete membros que exibem alta atividade biológica.⁵⁴ O núcleo central dos derivados de benzazepina é um farmacofóro bem conhecido presente em diversos fármacos (Figura 10).⁵⁶

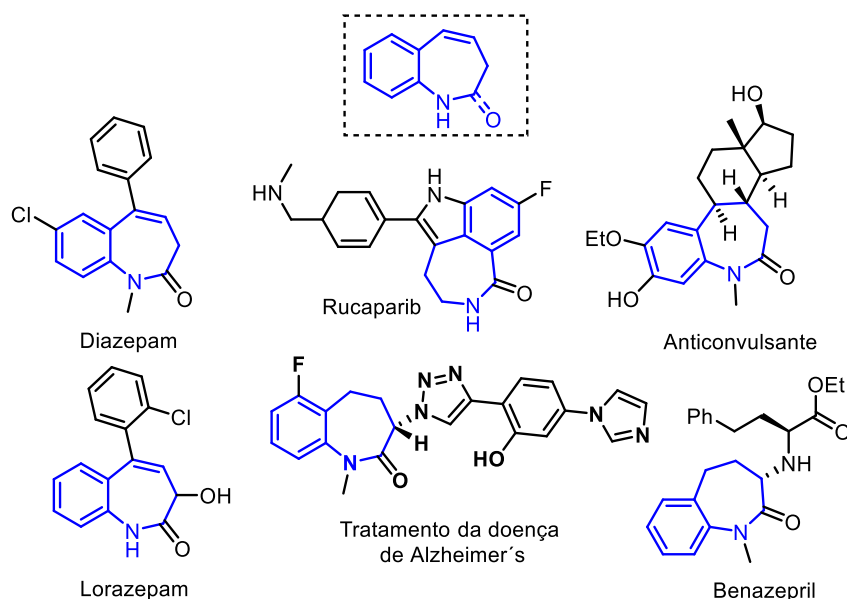


Figura 10: Exemplos de fármacos com núcleo benzazepina.

Entre as metodologias mais utilizadas para a obtenção de benzazepinas e seus derivados estão as reações de ciclização de indol e oxiindol,⁵⁷ anelação

⁵⁴ WANG, L.L.; HAN, H.B.; CUI, Z.H.; ZHAO, J.W.; BU, Z.W.; WANG, Q.L. "Chalcone-Based Pyridinium Salts and Their Diastereoselective Dearomatization To Access Bibridged Benzoazepines". *Org. Lett.* **22**:873, 2020.

⁵⁶ REAMTONG, O.; LAPMANEE, S.; TUMMATORN, J.; PALAVONG, N.; THONGSORNKLEEB, C.; RUCHIRAWAT, S. "Synthesis of Benzoazepine Derivatives via Azide Rearrangement and Evaluation of Their Antianxiety Activities". *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **12**:1449, 2021.

⁵⁷ (a) STEWART, S.G.; HEATH, C.H.; GHISALBERTI, E.L. "Domino or Single-Step Tsuji–Trost/Heck Reactions and Their Application in the Synthesis of 3-Benzazepines and Azepino[4,5-b]indole Ring Systems". *European J. Org. Chem.* **12**: 1934, 2009; (b) HAIBACH, M.C. I. DEB, C.K. DANIEL, S.. "Redox-Neutral Indole Annulation Cascades". *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 2100, 2011; (c) REYES-GUTIÉRREZ, P.E.; TORRES-OCHOA, R.O.; MARTÍNEZ, R.; MIRANDA, L.D. "Synthesis of azepino[4,5-b]indolones via an intermolecular radical oxidative substitution of *N*-Boc tryptamine". *Org. Biomol. Chem.* **7**: 1388, 2009; (d) SAMINENI, R.; BANDI, C. R. C.; SRIHARI, P.; MEHTA, G. "Multiple Aryne Insertions into Oxindoles: Synthesis of Bioactive 3,3-Diarylated Oxindoles and Dibenzo[b,e]azepin-6-ones". *Org. Lett.* **18**: 6184, 2016

de azometina,⁵⁸ ciclização de Heck,⁵⁹ e o rearranjo de aziridina.⁶⁰ Devido a importância desse núcleo novas metodologias sintéticas são continuamente descritas na literatura.

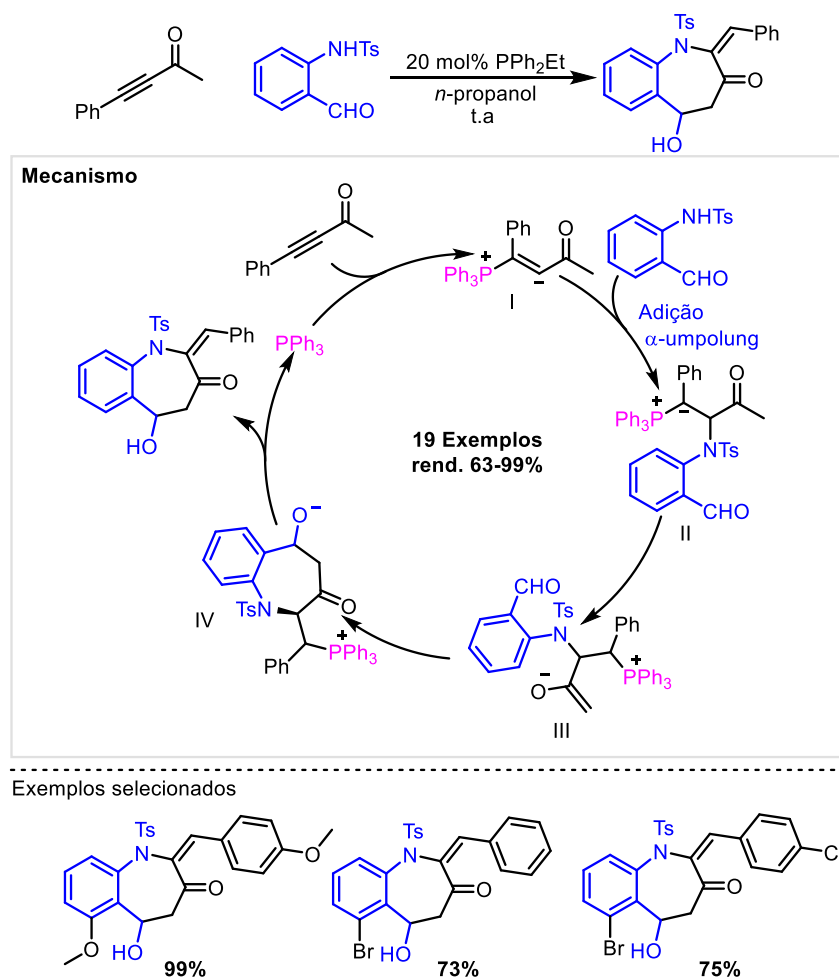
Em 2019, Kwon e colaboradores reportaram a síntese de benzoazepin-3-onas através de reação de ciclização intermolecular entre 2-sulfonamidobenzaldeídos e inonas catalisada por fosfina (Esquema 6).⁶¹ O mecanismo reacional proposto para essa reação se inicia pela adição nucleofílica da PPh₃ a inona gerando o intermediário íon zwitterion **I**. Esse intermediário desprotona a sulfonamida que, em seguida, faz uma adição α -*umpolung* no intermediário zwitteriônico formando o ílídio de fósforo **II**. Na sequência, ocorre uma transferência interna de próton formando do enolato **III**. Esse enolato participa então de uma reação aldol intramolecular com a porção aldeído levando a formação do intermediário **IV**. Finalmente, o intermediário formado sofre uma segunda transferência de próton seguida de uma β -eliminação da fosfina levando a formação do derivado benzoazepin-3-ona.

⁵⁸ (a) PINHO E MELO T.M.V.D. "Conjugated Azomethine Ylides" *European J. Org. Chem.* **13**: 2873, 2006; (b) NYERGES, M.; TÓTH, J.; GROUNDWATER, P.W.; "1,7-Electrocyclizations of Azomethine Ylides: Scope and Synthetic Aspects". *Synlett.* **09**: 1269, 2008.

⁵⁹ DONETS, P. A.; VAN DER EYCKEN, E. V. "Total Synthesis of Nostodione A, a Cyanobacterial Metabolite" *Org. Lett.* **9**: 3017, 2007.

⁶⁰ECKELBARGER, J. D.; WILMOT, J. T.; GIN, D. Y." Strain-Release Rearrangement of N-Vinyl-2-Arylaziridines. Total Synthesis of the Anti-Leukemia Alkaloid (-)-Deoxyharringtonine" *J. Am. Chem. Soc.* **128**: 10370, 2006.

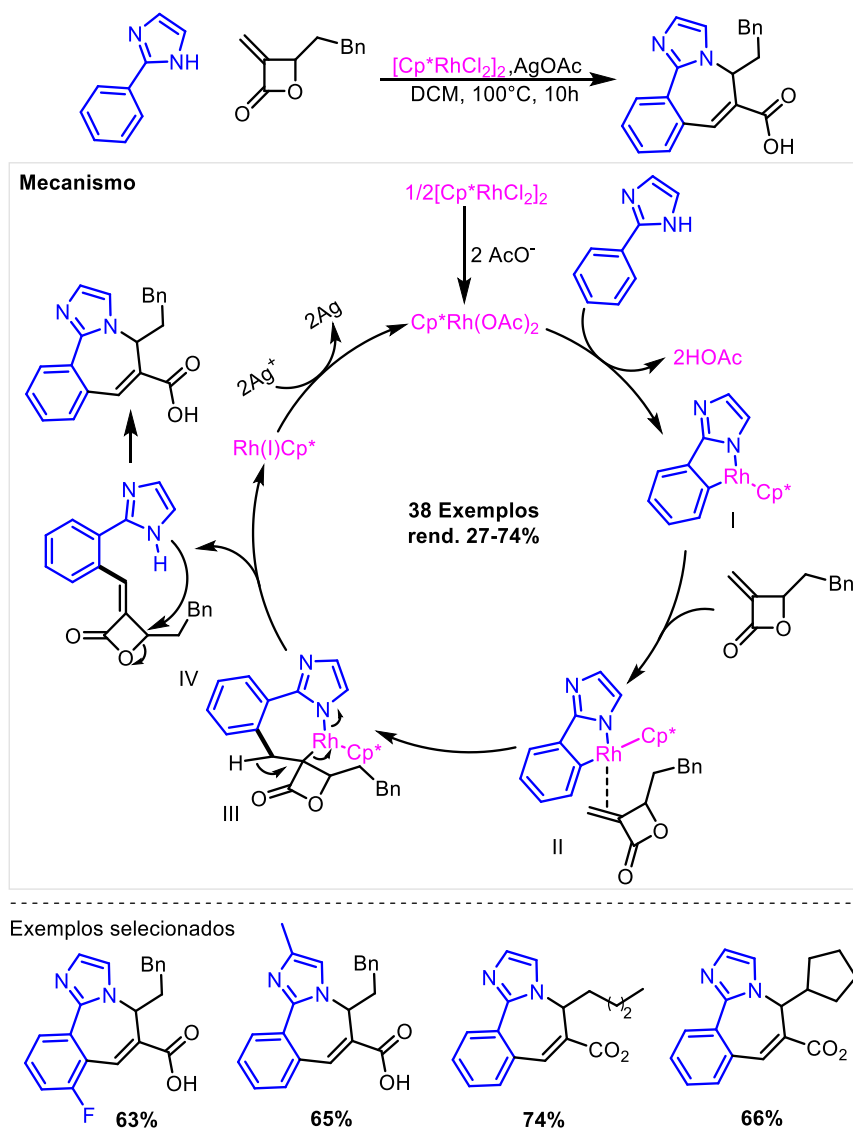
⁶¹ ZHANG, K.; CAI, I.; HONG, S.; KWON, O. "Phosphine-Catalyzed α -Umpolung–Aldol Reaction for the Synthesis of Benzo[b]azapin-3-ones". *Org. Lett.*, **21**: 5143, 2019.



Esquema 6: Mecanismo proposto para formação de Benzoazepi-3-nona.

No mesmo ano, Xu e colaboradores relataram a síntese de compostos híbridos combinando uma porção imidazol e benzoazepina em uma única estrutura (Esquema 7).⁶² A reação inicia-se com a coordenação de 2-arilimidazol com a espécie de ativa de Rh(III) para fornecer o intermediário metalocíclico **I**. Em seguida, a complexação desse intermediário com a metileno-oxetanona gera o intermediário **II**. A inserção da dupla-ligação na ligação Rh-C fornece o intermediário de sete membros **III**. Na sequência, esse intermediário sofre β -eliminação para fornecer **IV** e Rh(I). Por fim, em um processo em cascata, ocorre a reação de substituição junto com a clivagem da ligação alquil C-O fornecendo o produto híbrido.

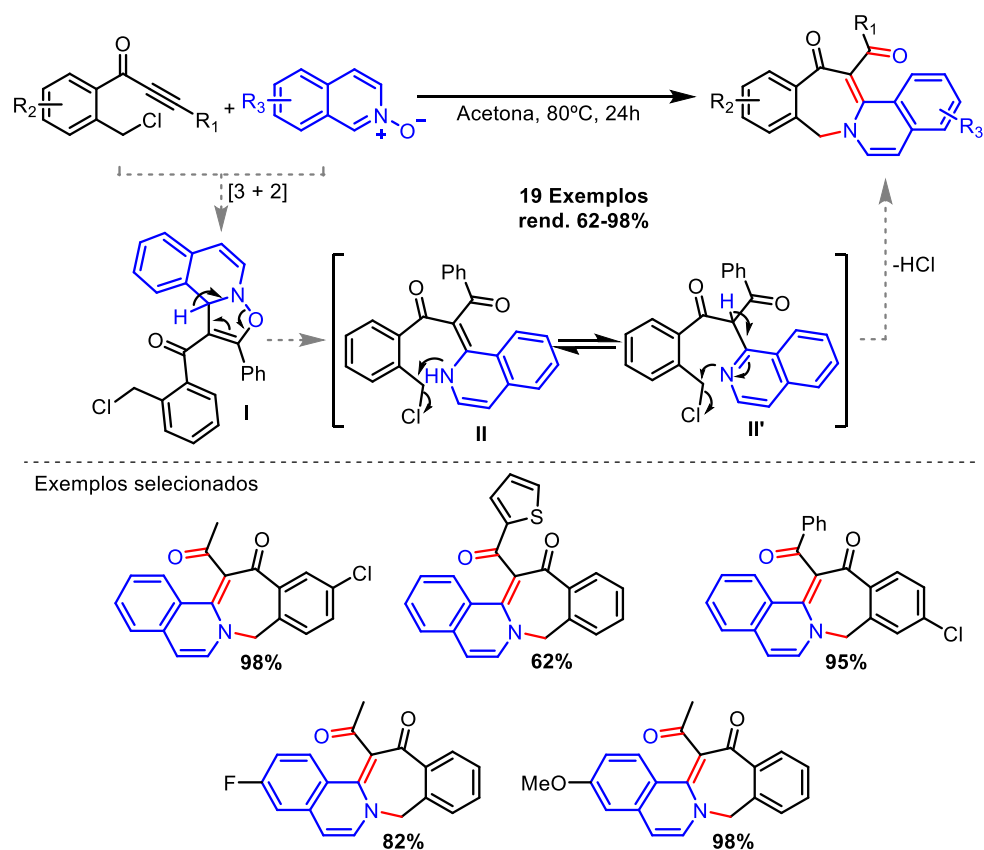
⁶² XU, Y., ZHANG, L., LIU, M., ZHANG, X., ZHANG, X., & FAN, X. "Synthesis of benzoazepine derivatives via Rh(III)-catalyzed inert C(sp²)-H functionalization and [4 + 3] annulation". *Org. Biomol. Chem.* **17**: 8706, 2019.



Esquema 7: Mecanismo proposto para formação do composto híbrido combinado uma porção imidazol e benzoazepina.

No mesmo ano, Li e colaboradores desenvolveram um método eficiente para a síntese de estruturas híbridas contendo uma porção benzoazepínica e outra isoquinolina (Esquema 8)⁶³. O mecanismo dessa reação se inicia pela cicloadição [3+2] entre a alquinona e o *N*-óxido de isoquinolina formando o intermediário **I**. Na sequência, a abertura do anel de 5 membros forma o intermediário **II**, que se encontra em equilíbrio tautomérico com o **II'**. A reação substituição nucleofílica em **II** ou **II'** leva a formação do produto.

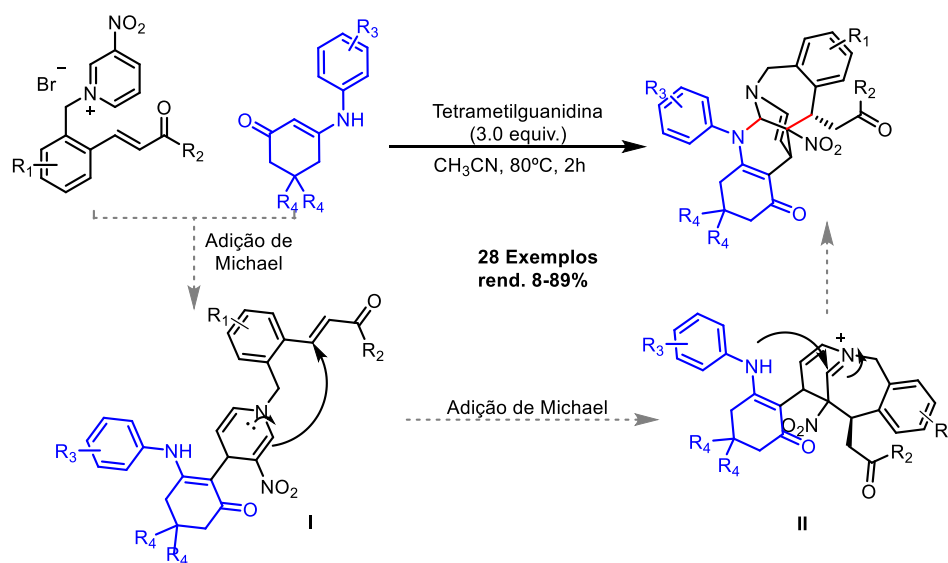
⁶³ LI, X., ZHOU, G., DU, X., WANG, T., & ZHANG, Z. "Catalyst- and Additive-Free Cascade Reaction of Isoquinoline *N*-Oxides with Alkynones: An Approach to Benzoazepino[2,1-*a*]isoquinoline Derivatives". *Org. Lett.* **21**: 5630, 2019.



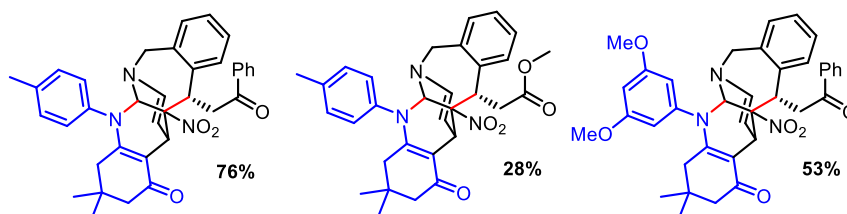
Esquema 8: Mecanismo proposto para formação do híbrido combinado uma porção benzodiazepina e isoquinolina.

Em 2020, Wang e colaboradores desenvolveram uma metodologia altamente eficiente para a síntese de benzoazepinas e tetrahydroquinolinonas combinadas em uma única estrutura a partir da reação de sais de piridínio com enaminonas binucleofílicas.⁶⁴ A reação em cascata se inicia pela adição de Michael e formação da enamina **I**. Em seguida, uma segunda adição de Michael leva a formação da imina **II**. Por fim, o ataque nucleofílico da amina a imina leva a formação do produto (Esquema 9).

⁶⁴WANG, L.-L., HAN, H.-B., CUI, Z.-H., ZHAO, J.-W., BU, Z.-W., & WANG, Q.-L. "Chalcone-Based Pyridinium Salts and Their Diastereoselective Dearomatization To Access Bibridged Benzoazepines". *Org. Lett.* **22**: 873, 2020.



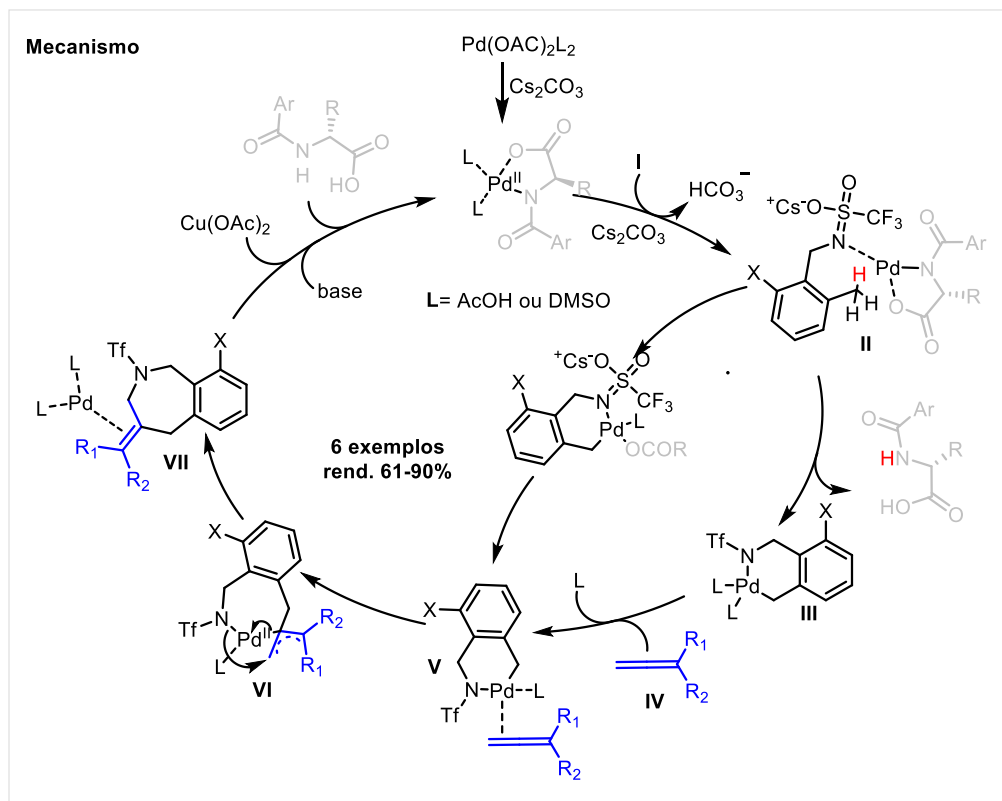
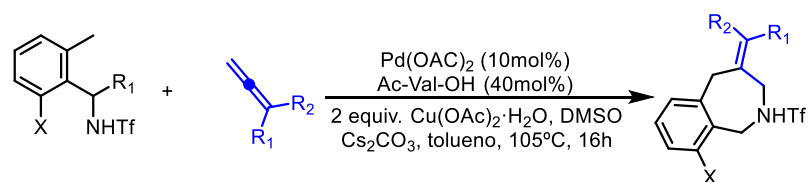
Exemplos selecionados



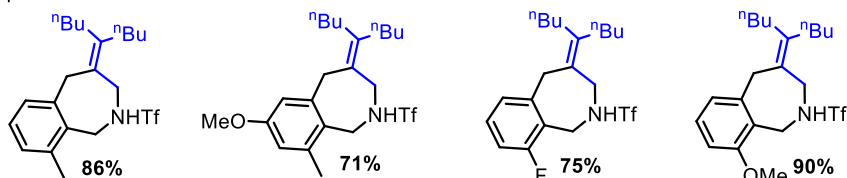
Esquema 9: Mecanismo proposto para formação da benzoazepinas policíclicas.

Recentemente, Vidal e colaboradores reportaram a síntese de tetrahydro-2-benzazepinas via reação de anelação (5+2).⁶⁵ A reação ocorre entre *orto*-metilbenzamidas e alenos na presença do catalisador de paládio Pd(II). Os resultados mostram que excelentes rendimentos foram alcançados quando o aminoácido *N*-acetil-*L*-valina foi empregado como ligante (**Esquema 10**). O mecanismo sugere que após a troca de ligantes do acetato de paládio a reação se inicie com a coordenação da amina I com o Pd(II) para formar a espécie intermediária II, que sofre uma ativação C-H para formar o intermediário III. Na sequência, a coordenação do aleno com o paládio seguida por uma inserção migratória gera o intermediário VI, que então sofre eliminação redutiva gerando a benzazepina.

⁶⁵ VIDAL, X., MASCAREÑAS, J. L., & GULÍAS, M. "Assembly of Tetrahydroquinolines and 2-Benzazepines by Pd-Catalyzed Cycloadditions Involving the Activation of C(sp³)-H Bonds". *Organic Letters*, **23**: 5323, 2021.



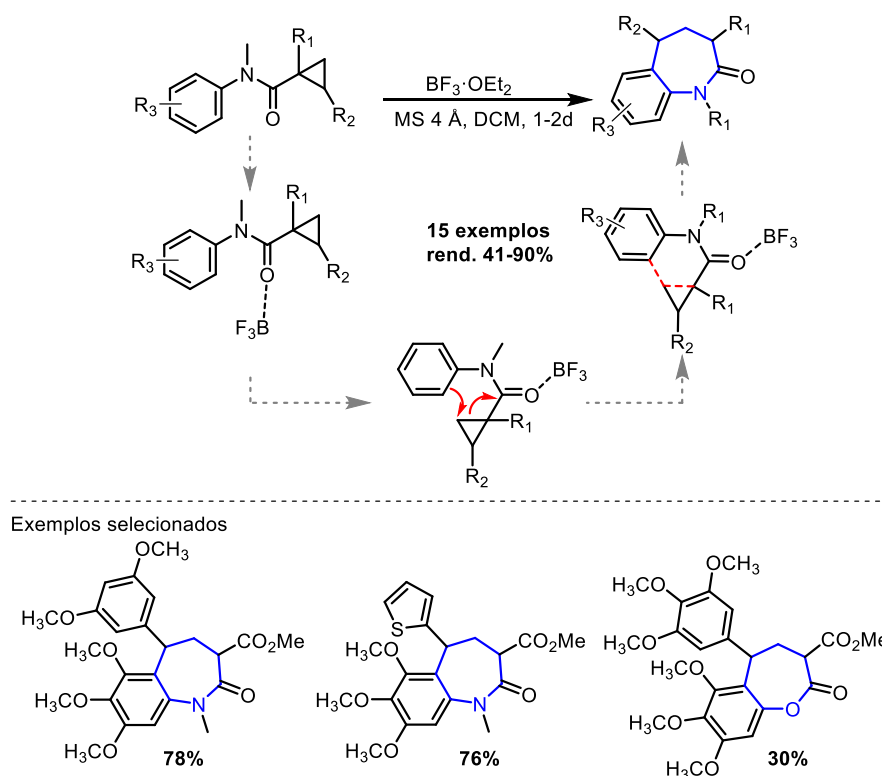
Exemplos selecionados



Esquema 10: Reação entre orto-metilbenzamidias e alenos para formação de tetrahidro-2-benzazepinas.

Em 2021, Vartanova e colaboradores reportaram uma metodologia para obtenção de tetrahidrobenzazepin-2-onas a partir de ciclopropano carboxamidas via ciclização 6-*endo-tet* com concomitante expansão de anel mediada pelo ácido de lewis BF_3 (Esquema 11).⁶⁶

⁶⁶ VARTANOVA, A. E.; PLODUKHIN, A. Y.; RATMANOVA, N. K.; ANDREEV, I. A.; ANISIMOV, M. N.; GUDIMCHUK, N. B.; ALABUGIN, I. V. "Expanding Stereoelectronic Limits of *endo-tet* Cyclizations: Synthesis of Benz[b]azepines from Donor–Acceptor Cyclopropane". *Journal of the American Chemical Society*, **143**: 13952, 2021.

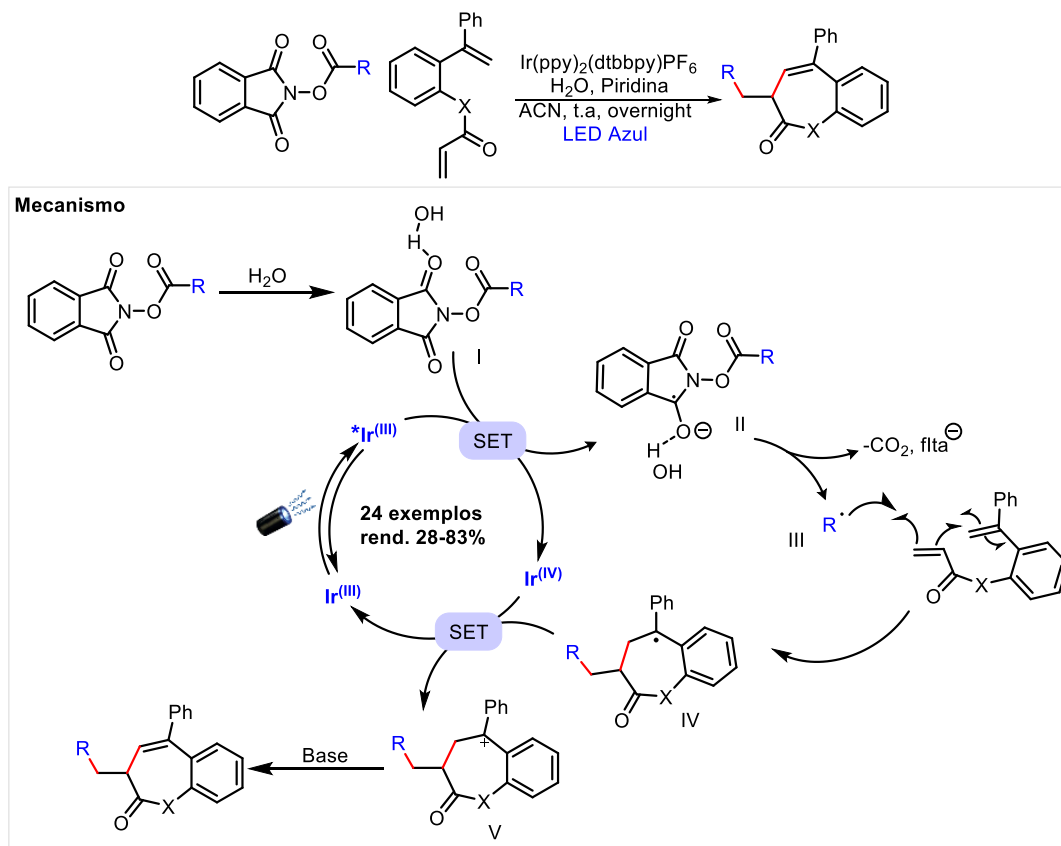


Esquema 11: Mecanismo proposto para formação da tetrahydrobenz[b]azepin-2-onas.

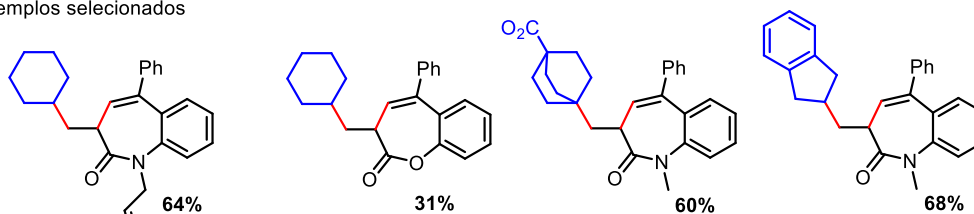
Em 2018, Zhao e colaboradores reportaram uma abordagem diferente das utilizadas até então para síntese de núcleo benzazepínico. Nesse trabalho, através de uma abordagem fotoredox radicais derivados de ácidos carboxílicos foram obtidos de forma segura e, posteriormente, submetidos a reação em cascata reacional levando a formação do produto (Esquema 12).⁶⁷ O mecanismo da reação se inicia pela excitação do fotocatalisador de irídio $\text{Ir(III)} \rightarrow \text{Ir(III)}^*$. Em seguida, em um processo de SET o Ir(III)^* reduz o complexo de ftalimida **I** gerando o complexo **II**. Esse complexo decompõe-se gerando o intermediário radicalar **III**. Na sequência, o radical formado reage seletivamente com a acrilamida estirênica e, após um processo em cascata gera o intermediário benzil radicalar **IV**. Um segundo processo de SET ocorre levando a formação do intermediário **V**. Esse segundo processo de SET conduz a regeneração do

⁶⁷ZHAO, Y., CHEN, J.-R., & XIAO, W.-J. "Visible-Light Photocatalytic Decarboxylative Alkyl Radical Addition Cascade for Synthesis of Benzazepine Derivatives". *Organic Letters*, **20**: 224, 2017.

fotocatalisador no ciclo. Finalmente, a desidrogenação pela base leva a formação do produto.



Exemplos selecionados

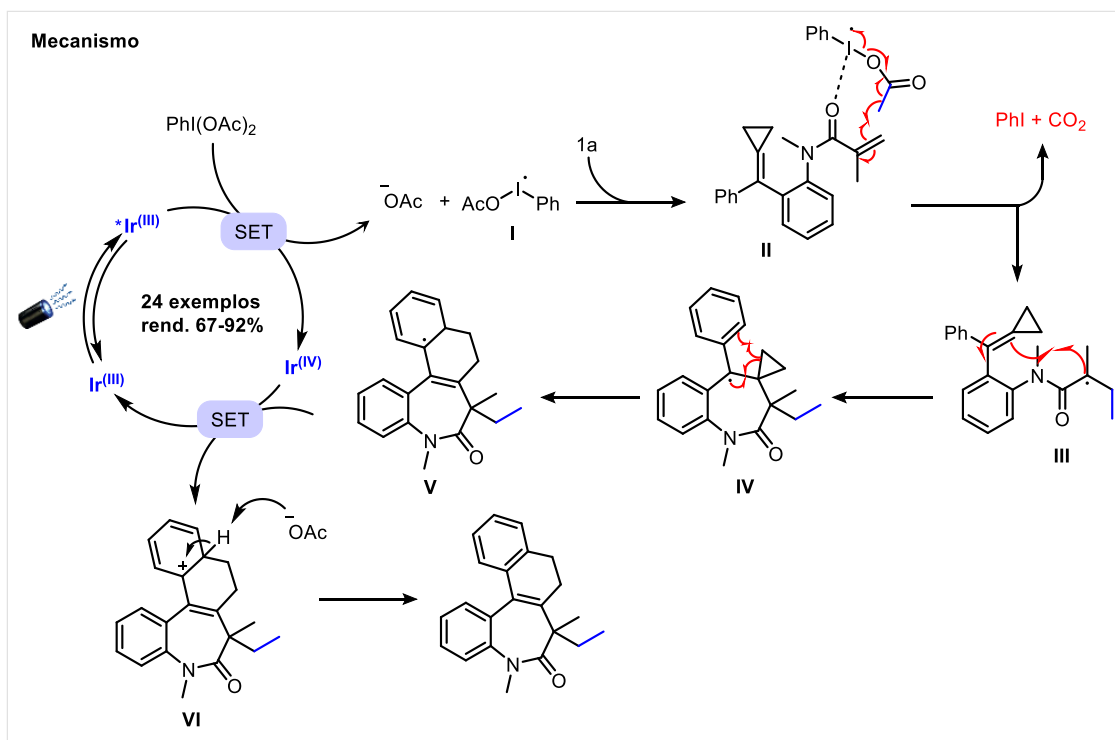
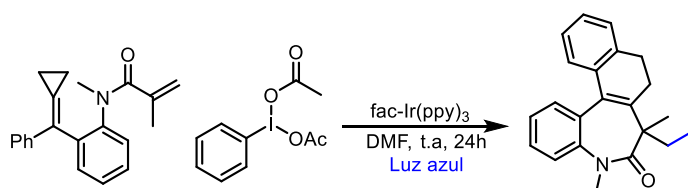


Esquema 12: Mecanismo proposto para formação da benzazepinas via fotocatalise.

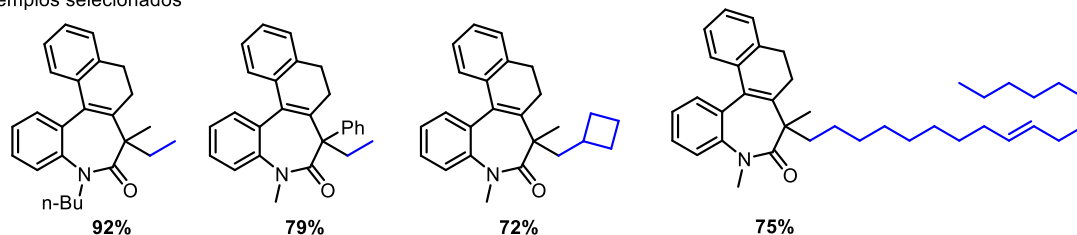
Em uma estratégia similar, Zhang e colaboradores reportaram uma metodologia para obtenção de derivados de benzazepina policíclicos através do acoplamento de alquilidenociclopropanos na presença de diacetato de feniliodo(III) (PIDA) em uma reação fotocatalisada por *fac*-Ir(ppy)₃ (Esquema 13).⁶⁸ Nessa reação, a etapa inicial ocorre com a oxidação do fotocatalisado Ir(III) → Ir(III)* via SET com o PhI(OAc)₂ gerando Ir(IV) e o radical intermediário I. Esse

⁶⁸ ZHANG, X.-Y.; NING, C.; LONG, Y.-J.; WEI, Y.; SHI, M. "Visible-Light-Mediated Decarboxylative Tandem Carbocyclization of Acrylamide-Attached Alkylidene cyclopropanes: Access to Polycyclic Benzazepine Derivatives". *Org. Lett.* **22**: 5212, 2020.

intermediário interage com o grupo carbonila da porção acrilamida para dar uma espécie de radical iodo coordenada por oxigênio **II**. Após a descarboxilação, o radical metila gerado se adiciona ao carbono β carbonílico e forma o intermediário **III**, então, em um processo em cascata o radicalar o intermediário **IV** é obtido. Em seguida, abertura do anel ciclopropano ocorre gerando um intermediário **V**. Em um segundo processo SET o intermediário **V** é oxidado pelo complexo Ir(IV) para fornecer o intermediário catiônico **VI** e regenerar o fotocatalisador no ciclo. Por fim, o produto desejado é obtido após a desprotonação de **VI** com ^-OAc .



Exemplos selecionados



Esquema 13: Mecanismo proposto para formação da benzoazepinas policíclicas via fotocatalise.

2.2. Reações deaminativas

Como já mencionado anteriormente, aminas são abundantes na natureza e estão presentes na estrutura de diversos compostos naturais e sintéticos. Sendo assim, é natural que muitos métodos de síntese orgânica tenham sido desenvolvidos ao longo dos anos buscando explorar o potencial das aminas e seus intermediários.

Embora os métodos de formação e conservação da ligação C-N tenham sido amplamente investigados, métodos deaminativos (remoção ou substituição de um grupo amino) foram pouco explorados ao longo dos anos sendo limitados a derivados de alquilaminas com requisitos estruturais altamente específicos em torno do grupo alquil ou da ligação C-N (benzílico, alílico, α -carbonílico ou tenso).⁶⁹

A natureza inerte da ligação C-N e sua alta energia de ligação são fatores que tornam o desenvolvimento de métodos deaminativos um processo desafiador.⁷⁰

Historicamente, os sais diazônio são os compostos mais empregados em reações deaminativas (reações de Sandmeyer e Balz-Schiemann, alquilação de Meerwein, reações de acoplamento cruzado de Heck-Matsuda.) sendo considerada uma transformação clássica na síntese orgânica.⁷¹ No entanto, esses sais são instáveis e potencialmente perigosos, além de serem limitados a síntese com aminas aromáticas.⁷² Alternativamente, poucos métodos deaminativos foram relatados na literatura como, por exemplo, a deaminação redutiva descrita por Nickon e Hill (Esquema 14). Essa reação envolve a conversão da benzilsulfonamida em sulfonilhidrazina I sob condições básicas. Em seguida, a sulfonilhidrazina sofre eliminação formando o sal sulfinato e um

⁶⁹ TCYRULNIKOV, S.; CAI, Q.; TWITTY, J. C.; XU, J.; ATIFI, A.; BERCHER, O. P.; YAP, G. P. A.; ROSENTHAL, J.; WATSON, M. P.; KOZLOWSKI, M. C. "Dissection of Alkylpyridinium Structures to Understand Deamination Reactions. ACS Catal". **11**: 8456, 2021.

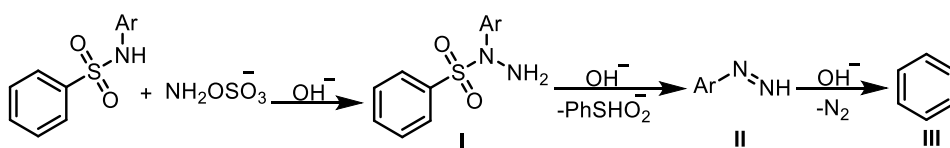
⁷⁰ XIAO, W.-J., JIANG, X., ZHANG, M.-M., XIONG, W., & LU, L.-Q. (2018). Deaminative (Carbonylative) Alkyl-Heck-type Reactions Enabled by Photocatalytic C-N Bond Activation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **58**: 2402, 2019.

⁷¹ PAIXAO, M. W., MENEZES CORREIA, J. T., ALCANTARA FERNANDES, V., MATSUO, B. T., CAMPOS DELGADO, J. A., & SOUZA, W. "Photoinduced Deaminative Strategies: Katritzky Salts as Alkyl Radical Precursors". *Chem. Commun.*, **56**, 503, 2020.

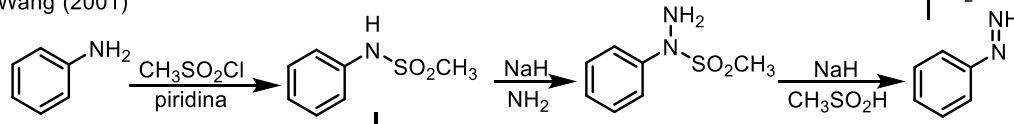
⁷² KLAUCK, F., YOON, H., JAMES, M. J., LAUTENS, M., & GLORIUS, F. "Visible-Light-Mediated Deaminative Three-Component Dicarbofunctionalization of Styrenes with Benzylic Radicals". *ACS Catal.*, **9**: 236, 2019.

intermediário diazeno **II**, que decompõem-se liberando nitrogênio e o produto reduzido **III**.⁷³ Uma metodologia similar foi apresentada por Wang em 2001.⁷⁴

Nickon e Hill (1964)



Wang (2001)



Esquema 14: Exemplos de métodos alternativos de deaminação.

Outras metodologias envolvem a ativação da ligação C-N empregando metais de transição (Figura 11). A clivagem da ligação C-N gera espécies intermediárias que podem ser usadas como parceiros de acoplamentos em diversas reações.⁷⁵

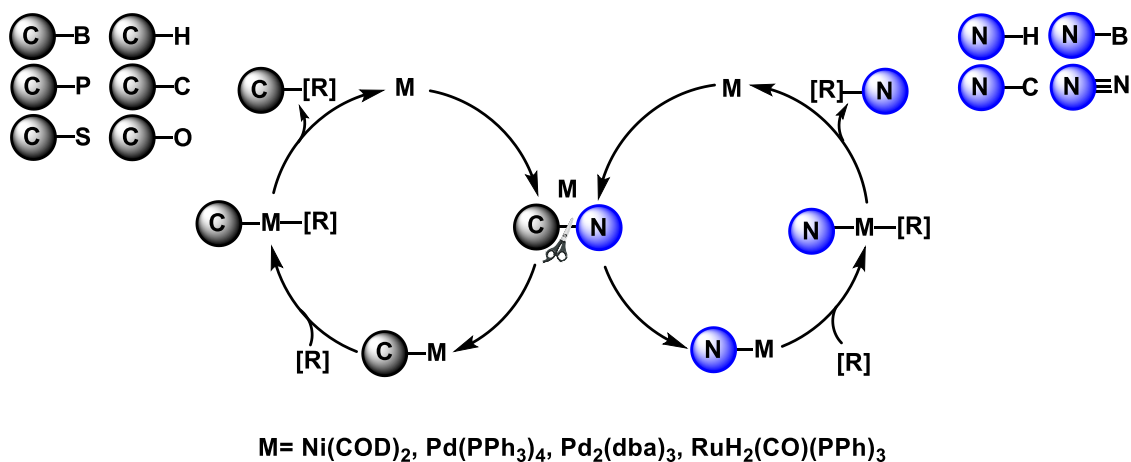


Figura 11: Clivagem da ligação C-N por metais.

⁷³ NICKON, A., & HILL, A. S. "A Direct Method for Reductive Deamination of Aliphatic Amines". J. Am. Chem. Soc., 86: 1152, 1964.

⁷⁴ WANG, Y., & GUZIEC, F. S. "A Convenient Reductive Deamination (Hydrodeamination) of Aromatic Amines". J. Org. Chem. **66**, 8293, 2001.

⁷⁵(a) OUYANG, K., HAO, W., ZHANG, W.-X., & XI, Z. "Transition-Metal-Catalyzed Cleavage of C-N Single Bonds". Chem. Rev., **115**: 12045, 2015; (b) WANG, Q., SU, Y., LI, L., & HUANG, H. "Transition-metal catalysed C-N bond activation". Chemical Society reviews, **45**: 1257, 2016.

2.2.1 Sal de piridínio-Sal de Katritzky

Sais de piridínio são compostos heterocíclicos de grande importância natural e sintética, possuindo aplicação em diversas áreas como solventes, eletrólitos, corantes, produtos farmacêuticos, catálise e etc.⁷⁶ Embora a síntese desses sais tenha sido relatada desde o início do século 20 por Bayer e Piccard, esses compostos só ganharam destaque por volta da década de 80 quando Katritzky e colaboradores demonstraram que sais de piridínio volumosos eram capazes de atuar como eletrófilos eficientes em reações de substituição.⁷⁷

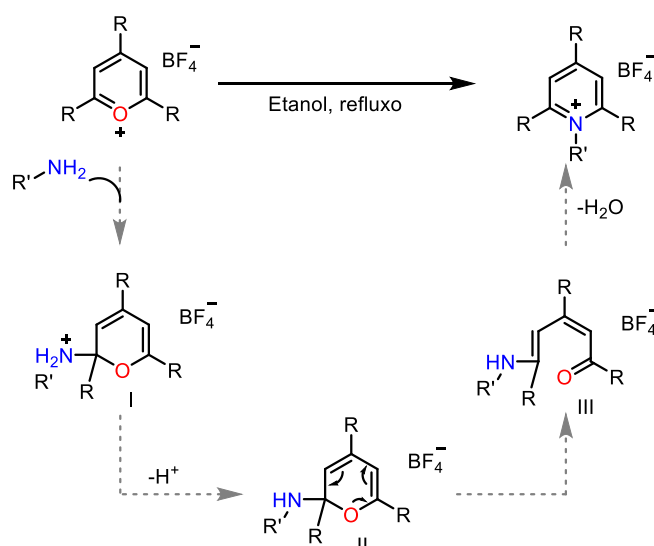
Entre as metodologias disponíveis para a construção do núcleo piridínio, o método mais empregado é a condensação aminas primárias com sais de pirílio (Esquema 15).⁷⁸ O mecanismo proposto para essa reação se inicia com o ataque da amina ao carbono eletrofílico C-2 do sal de pirílio resultando na formação do intermediário I. Em um segundo momento, ocorre desprotonação da amina, seguida de uma rápida abertura do anel pirano II para formar a amida diviníloga III. Por fim, a amina diviníloga é convertida lentamente no cátion piridinium, com eliminação de água.⁷⁹

⁷⁶ a) TOGNI, A., RÖSSLER, S. L., JELIER, B. J., MAGNIER, E., DAGOUSSET, G., & CARREIRA, E. M. "Pyridinium Salts as Redox-Active Functional Group Transfer Reagents". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **59**: 9264, 2020;. b) SOWMIAH, S., ESPERANÇA, J. M. S. S., REBELO, L. P. N., & AFONSO, C. A. M. "Pyridinium salts: from synthesis to reactivity and applications". *Org. Chem. Front.*, **5**: 453, 2018; c) PAIXAO, M. W., MENEZES CORREIA, J. T., ALCANTARA FERNANDES, V., MATSUO, B. T., CAMPOS DELGADO, J. A., & SOUZA, W. Photoinduced Deaminative Strategies: Katritzky Salts as Alkyl Radical Precursors. *Chem. Commun.*, **56**: 503, 2020.

⁷⁷ XIAO, W.-J., JIANG, X., ZHANG, M.-M., XIONG, W., & LU, L.-Q. "Deaminative (Carbonylative) Alkyl-Heck-type Reactions Enabled by Photocatalytic C-N Bond Activation". *Angew. Chem. Int. Ed.* **58**: 2402, 2019.

⁷⁸ SOWMIAH, S., ESPERANÇA, J. M. S. S., REBELO, L. P. N., & AFONSO, C. A. M. "Pyridinium salts: from synthesis to reactivity and applications". *Org. Chem. Front.*, **5**: 453, 2018.

⁷⁹ KATRITZKY, A. R., OSTERCAMP, D. L., & YOUSAF, T. I. The mechanisms of heterocyclic ring closures. *Tetrahedron, Tetrahedron*, **36**: 1643, 1980.



Esquema 15: Mecanismo proposto para formação do sal de piridínio.

Dentre os sais de piridínio estudados por Katritzky na década de 80, os derivados de 2,4,6-trifenilapiridínio (**SK**) se destacam por suas excelentes propriedades redox.⁸⁰ O baixo potencial de redução ($E_{1/2} \sim -0.90$ V vs. SCE em DMF) desses sais permite a eles atuarem como aceptores de elétrons sendo facilmente reduzidos via SET.⁸¹ Como exemplo, a figura 12 mostra potencial de redução do benzil-SK comparando com outras espécies redox ativas.

⁸⁰(a)Eweiss N.F., Katritzky A.R., Nie P.L., Ramsden C.R. The Conversion of Amines into Iodides. *Synthesis*. 634, 1977; (b) Katritzky, A. R., Gruntz, U., Kenny, D. H., Rezende, M. C., & Sheikh, H. "Heterocycles in organic synthesis. Part 10. Conversion of amines into esters". *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1**: 436, 1979; (c) Katritzky, A. R., Gruntz, U., Kenny, D. H., Rezende, M. C., & Sheikh, H. "Heterocycles in organic synthesis. Part 10. Conversion of amines into esters". *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1**: 430, 1979; (d) Katritzky, A. R., Gruntz, U., Mongelli, N., and Rezende, M. C. "Conversion of primary aliphatic amines into thiocyanates and thiocarbonate esters". *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 133, 1978; (e) Katritzky, A. R., Liso, G., Lunt, E., Patel, R. C., Thind, S. S., & Zia, A. "Heterocycles in organic synthesis. Part 42. Preparation of azides, phthalimides, and sulphonamides from primary amines". *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1**: 849, 1980; (f) Katritzky, A. R., Abdel-Megeed, M. F., Lhommet, G., & Ramsden, C. A. "Heterocycles in organic synthesis. Part 7. Synthesis of furfuryl derivatives via 2,4,6-trisubstituted pyridinium salts". *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions* **1**: 426, 1979.

⁸¹ (a) J. Grimshaw, S. Moore and J. T. Grimshaw, *Electrochemical Reactions. Part 26. Radicals Derived by Reduction of N-Alkylpyridinium Salts and Homologous N,N'-Polymethylenebispyridinium Salts. Cleavage of the Carbon--Nitrogen Bond.* *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **37**: 485, 1983.

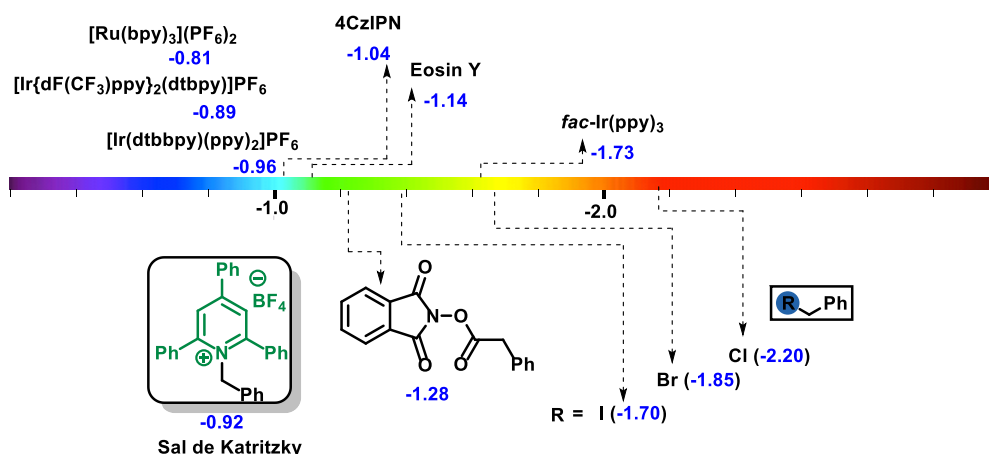


Figura 12. Comparação do potencial de redução do benzil-SK.

Uma vez reduzidos esses sais sofrem fragmentação da ligação C-N levando a formação de intermediários radiculares (R^{\bullet}) que são de grande importância na construção de novas ligações (Figura 13).⁸²

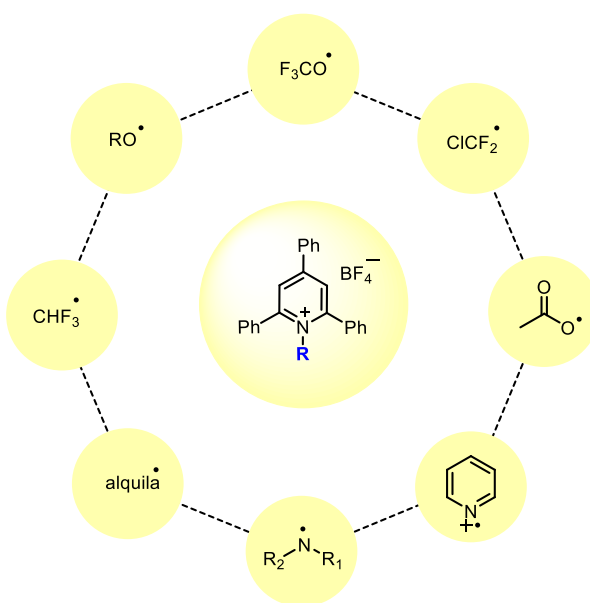
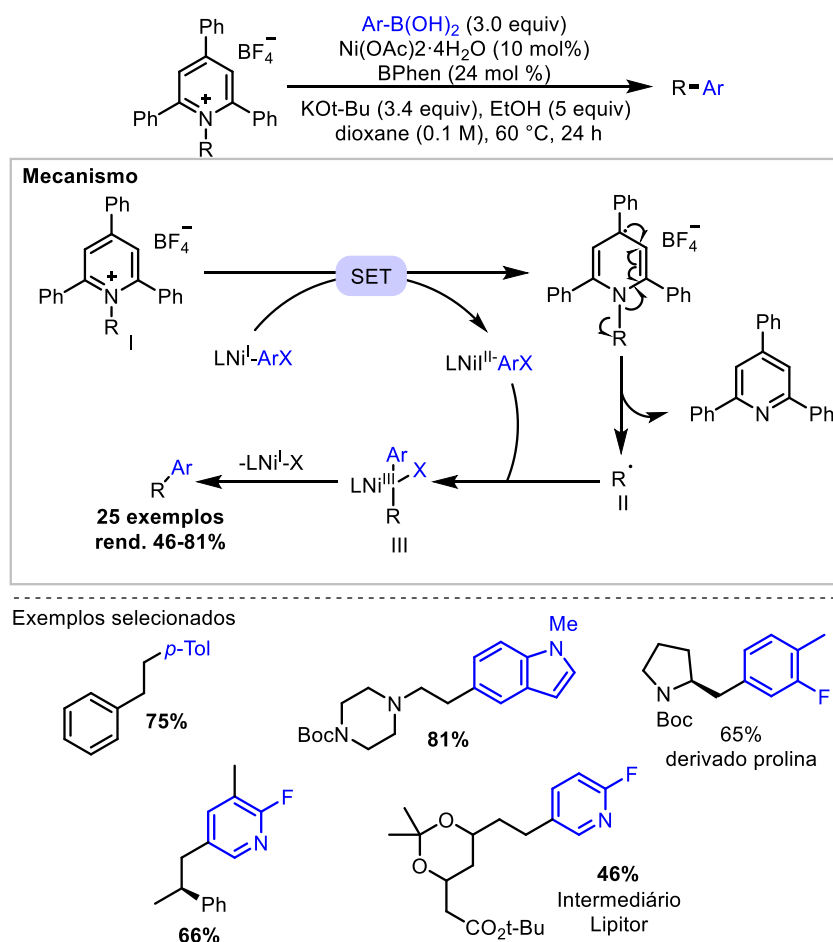


Figura 13: Radicais formados a partir de sais de pirílio.

Vislumbrando o potencial desses sais frente a reações radiculares, em 2017, Watson e colaboradores desenvolveram uma metodologia interessante para o acoplamento cruzado entre radicais alquil derivados de SK e ácidos

⁸² HE, F.-S., YE, S., & WU, J. "Recent Advances in Pyridinium Salts as Radical Reservoirs in Organic Synthesis". JACS Catal., 9: 8943, 2019.

borônicos (Esquema 16).⁸³ Investigações mecanísticas preliminares revelam que o SK I é reduzido via SET pelo complexo de Ni^I e, em seguida, se fragmenta para formar o radical alquil II e o derivado da piridina. Na sequência, a recombinação do radical com o intermediário ArNi^{II} leva a formação do intermediário III. A eliminação redutiva fornece o produto de acoplamento.



Esquema 16: Mecanismo proposto por Watson.

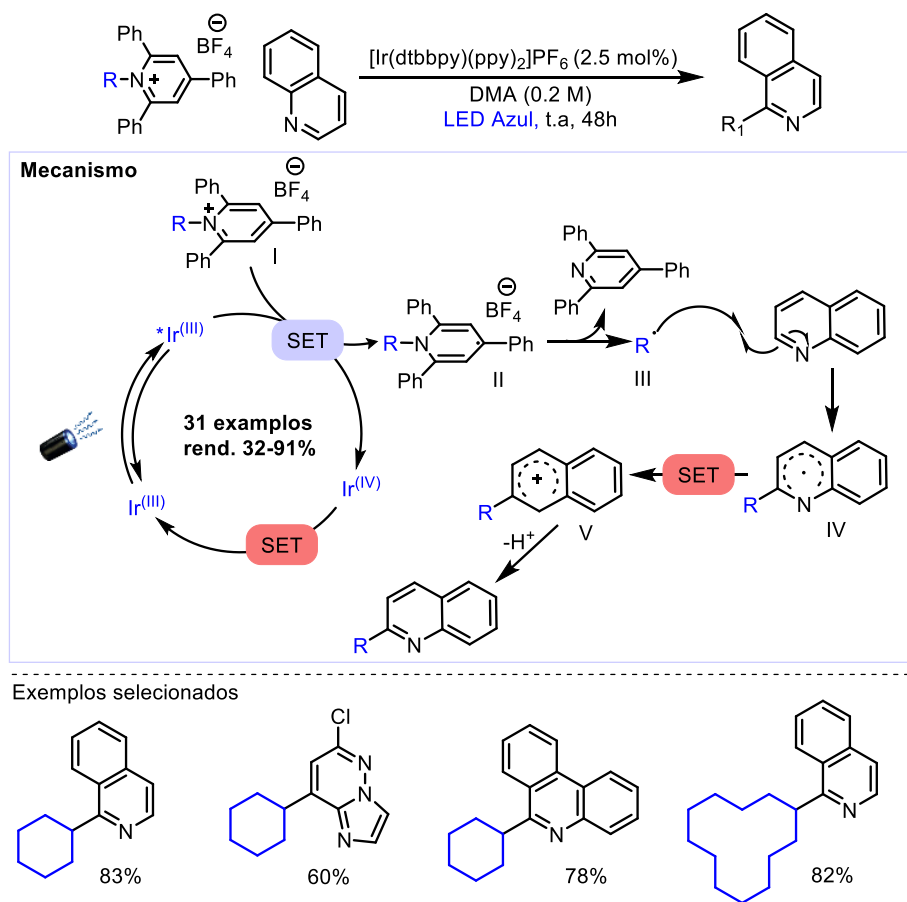
No mesmo ano, inspirados pelo trabalho de Watson, Glorius e colaboradores desenvolveram uma metodologia que permite acessar radicais alquil a partir de derivados de SK sob luz visível (Esquema 17).⁸⁴ Essa abordagem é interessante pelo uso de fotocatalisadores capazes de reduzir os SK na presença de fontes de luz visível levando a clivagem da ligação C-N. O conceito de redução fotocatalisada de sais de piridínio já havia sido explorado

⁸³ BASCH, C. H., LIAO, J., XU, J., PIANE, J. J., & WATSON, M. P. "Harnessing Alkyl Amines as Electrophiles for Nickel-Catalyzed Cross Couplings via C–N Bond Activation". *J. Am. Chem.Soc.*, **139**: 5313, 2017.

⁸⁴ KLAUCK, F. J. R., JAMES, M. J., & GLORIUS, F. "Deaminative Strategy for the Visible-Light-Mediated Generation of Alkyl Radicals". *Angewandte Chemie International Edition*, **56**: 12336, 2017.

anteriormente por Stunder e colaboradores em 2015, ao gerar radicais centrados no nitrogênio via SET a partir de complexos de rutênio fotoexcitado.⁸⁵

Conforme descrito no esquema 17, o mecanismo proposto por Glorius se inicia pela redução do sal de Katritzky **I** ($E_{red} = -0,93$ V vs. SCE em DMF) na presença do fotocatalisador de irídio em seu estado excitado ($^*Ir(III)$, $E_{red} = -0.96$ V) via processo de SET. Em seguida, a dihidropiridina radicalar **II** formada sofre fragmentação gerando radical alquil **III**, que se adiciona a isoquinolina levando a formação do intermediário **IV**. Um segundo evento de SET entre **IV** e o complexo de irídio (IV) leva a formação do intermediário **V** e regeneração do fotocatalisador no ciclo. A perda do próton leva a rearomatização do produto alquil isoquinolina.



Esquema 17: Mecanismo proposto por Glorius.

Esses trabalhos abrem caminho para o desenvolvimento de várias metodologias empregando derivados de SK como precursores radicalar. Os

⁸⁵ Greulich, T. W., Daniliuc, C. G., & Studer, A. "N-Aminopyridinium Salts as Precursors for N-Centered Radicals – Direct Amidation of Arenes and Heteroarenes. *Organic Letters*, **17**: 254, 2014.

métodos desenvolvidos utilizam uma variedade formas para ativação do anel piridínio, como SET via fotocatalise usando complexos de Ir e Ru,⁸⁶ reações de acoplamento catalisada por níquel,⁸⁷ formação de complexos doador-aceitador de elétrons (DAE)⁸⁸ e, recentemente, catálise por carbenos *N*-heterocíclicos⁸⁹ (Esquema 18). Além disso, esses sais podem ser empregados em processos dual catalíticos o que mostra não apenas a aplicabilidade dos SK mais também a estabilidade diante de condições variadas.⁹⁰

O emprego dos SK em síntese possui uma grande importância no desenvolvimento de métodos para formação de diferentes tipos de ligação C-C permitindo construir ligações do tipo sp^3-sp , sp^3-sp^2 e sp^3-sp^3 .

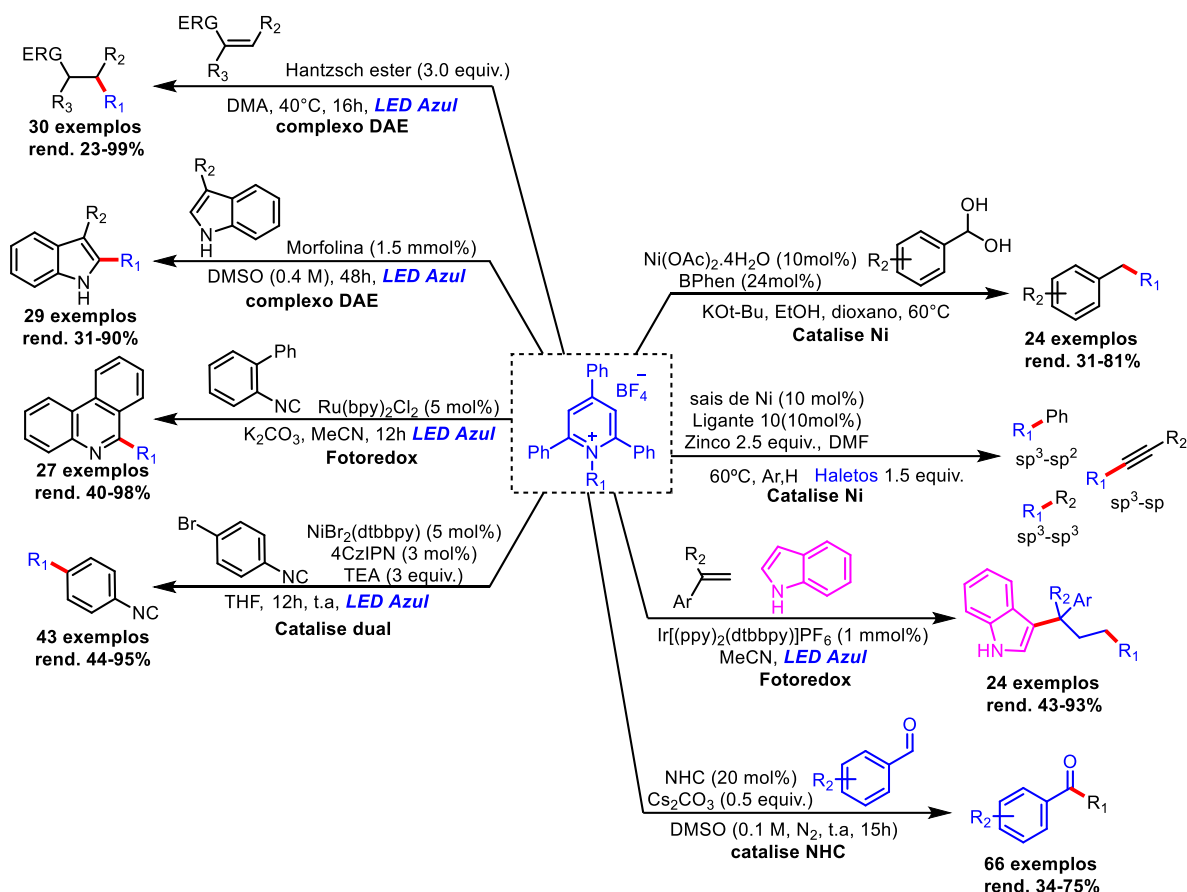
⁸⁶ (a) ZHU, Z.-F., ZHANG, M.-M., & LIU, F. "Radical alkylation of isocyanides with amino acid/peptide-derived Katritzky salts via photoredox catalysis". *Org. Biomol. Chem.*, **17**: 1531, 2019; (b) OCIEPA, M., TURKOWSKA, J., & GRYKO, D. "Redox-activated amines in C(sp³)-C(sp) and C(sp³)-C(sp)² bond formation enabled by metal-free photoredox catalysis". *ACS Catal.*, **8**: 11362, 2018; (c) GOLISZEWSKA, K., RYBICKA-JASIN'SKA, K., CLARK, J. A., VULLEV, V. I., GRYKO, D. "Parallel Charge-Transfer Mechanisms Allow for Diversifying the Choices for Photoredox Catalysts". *ChemRxiv*, 2019; (d) LIU, F., & ZHANG, M.-M. "Visible-light-mediated allylation of alkyl radicals with allylic sulfones via deaminative strategy". *Org. Chem. Front.*, **5**: 3443, 2018; (e) KLAUCK, F., YOON, H., JAMES, M. J., LAUTENS, M., & GLORIUS, F. "Visible-Light-Mediated Deaminative Three-Component Dicarbonylization of Styrenes with Benzylic Radicals". *ACS Catal.*, **9**: 236, 2019; (f) XIAO, W.-J., JIANG, X., ZHANG, M.-M., XIONG, W., & LU, L.-Q. "Deaminative (Carbonylative) Alkyl-Heck-type Reactions Enabled by Photocatalytic C-N Bond Activation". *Angew. Chem., Int. Ed.* **58**: 2402, 2019.

⁸⁷ (a) MARTIN-MONTERO, R., YATHAM, V. R., YIN, H., DAVIES, J., & MARTIN, R. "Ni-catalyzed Reductive Deaminative Arylation at sp³ Carbon Centers". *Org. Lett.*, **21**: 2947, 2019; (b) LIAO, J., BASCH, C. H., HOERRNER, M. E., TALLEY, M. R., BOSCOE, B. P., TUCKER, J. W., ... WATSON, M. P. (2019). Deaminative Reductive Cross-Electrophile Couplings of Alkylpyridinium Salts and Aryl Bromides. *Org. Lett.*, **21**: 2941, 2019; (c) PLUNKETT, S., BASCH, C. H., SANTANA, S. O., & WATSON, M. P. (2019). Harnessing Alkyl Pyridinium Salts as Electrophiles in Deaminative Alkyl-Alkyl Cross-Couplings. *J Am Chem Soc.*, **141**: 2257, 2019.

⁸⁸ (a) JAMES, M. J., STRIETH-KALTHOFF, F., SANDFORT, F., KLAUCK, F. J. R., WAGENER, F., & GLORIUS, F. Visible-Light-Mediated Charge Transfer Enables C-C Bond Formation with Traceless Acceptor Groups. *Chemistry – A European Journal*, **25**: 8240, 2019; (b) ARCEO, E., JURBERG, I. D., ÁLVAREZ-FERNÁNDEZ, A., & MELCHIORRE, P. Photochemical activity of a key donor-acceptor complex can drive stereoselective catalytic α -alkylation of aldehydes. *Nature Chemistry*, **5**: 750, 2013; (c) WU, J., GRANT, P. S., LI, X., NOBLE, A., & AGGARWAL, V. K. Catalyst-Free Deaminative Functionalizations of Primary Amines via Photoinduced Single-Electron Transfer. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **58**: 5697, 2019; (d) WU, J., HE, L., NOBLE, A., & AGGARWAL, V. K. Photoinduced Deaminative Borylation of Alkylamines. *J. Am. Chem. Soc.* **140**: 10700, 2018; (e) JAMES, M. J., STRIETH-KALTHOFF, F., SANDFORT, F., KLAUCK, F. J. R., WAGENER, F., & GLORIUS, F. Visible-Light-Mediated Charge Transfer Enables C-C Bond Formation with Traceless Acceptor Groups. *Chem. Eur. J.* **24**: 17210, 2018.

⁸⁹ KIM, I., IM, H., LEE, H., & HONG, S. *N*-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Deaminative Cross-Coupling of Aldehydes with Katritzky Pyridinium Salts. *Chem. Sci.*, **11**, 3192, 2020

⁹⁰ YI, J., BADIR, S. O., KAMMER, L. M., RIBAGORDA, M., & MOLANDER, G. A. Deaminative Reductive Arylation Enabled by Nickel/Photoredox Dual Catalysis. *Org. Lett.*, **21**: 3346, 2019.



Esquema 18: Metodologias empregando derivados de SK.

A incorporação de novos grupos e funções na estrutura de fármacos é considerado um processo importante no desenvolvimento de novas drogas. Nesse sentido, a introdução de um pequeno grupo alquil pode ter efeitos dramáticos nos perfis de bioatividade de moléculas complexas.⁹¹ A ampla disponibilidade do grupo amina na estrutura de compostos naturais e fármacos permitiu a síntese e o emprego dos SK em vários processos de funcionalização *late-stage*. Entre os derivados mais explorados nos trabalhos reportados, os aminoácidos são certamente um dos grupos de maior interesse devido ao potencial bioativo desses compostos (Figura 14).

⁹¹ CANNALIRE, R., PELLICIA, S., SANCINETO, L., NOVELLINO, E., TRON, G. C., & GIUSTINIANO, M. Visible light photocatalysis in the late-stage functionalization of pharmaceutically relevant compounds. *Chem. Soc. Rev.*, **50**: 766, 2021.

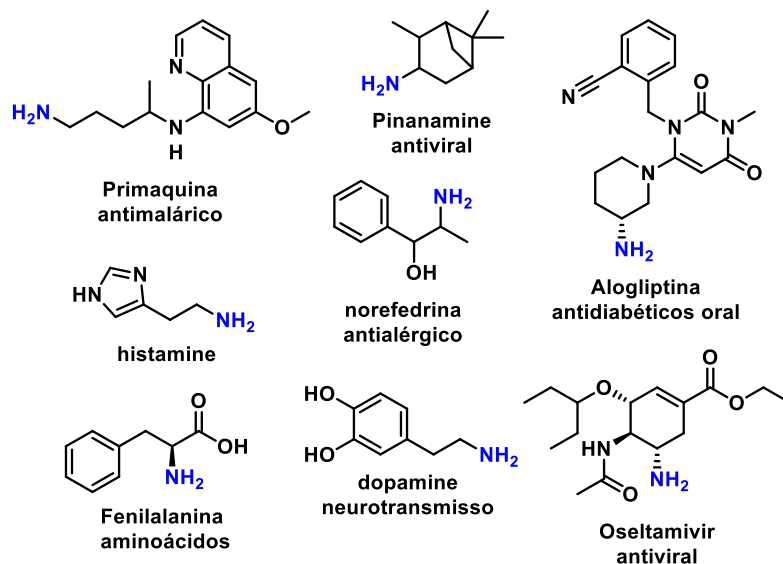


Figura 14. Exemplos de compostos naturais e fármacos precursores de SK.

2.3. Objetivo

Neste capítulo, o objetivo a ser alcançado foi o desenvolvimento de um método fotocatalítico para síntese de derivados benzoazepinonas. Mais especificadamente, os objetivos foram:

- 1) Avaliar o emprego de sais de Katritzky como fontes de radicais via reação de deaminação em condições mediadas por luz visível
- 2) Avaliar a tolerância do método otimizado frente a diferentes substratos.
- 3) Avaliar a escalabilidade do método desenvolvido bem como a aplicabilidade do produto obtido frente a outras metodologias.

2.4. Resultados e discussão

2.4.1 Design da metodologia

Esse trabalho foi proposto a partir de resultados obtidos anteriormente pelo grupo no desenvolvimento de reações de alquilação em cascata radicalar promovida por luz visível. O grupo já havia alcançado resultados interessantes empregando ftalimidas redox-ativas II como precursores radicalares frente a reações fotocatalisadas (Figura 15).⁹² O uso desses ésteres redox-ativos permite a obtenção de radicais alquil a partir de ácidos carboxílicos amplamente disponíveis na natureza. Vislumbrando o potencial de aplicação desses radicais em reações em cascata nós idealizamos que seria possível alcançar resultados similares a partir de processos deaminativos empregando sais de Katritzky como precursores radicalares.

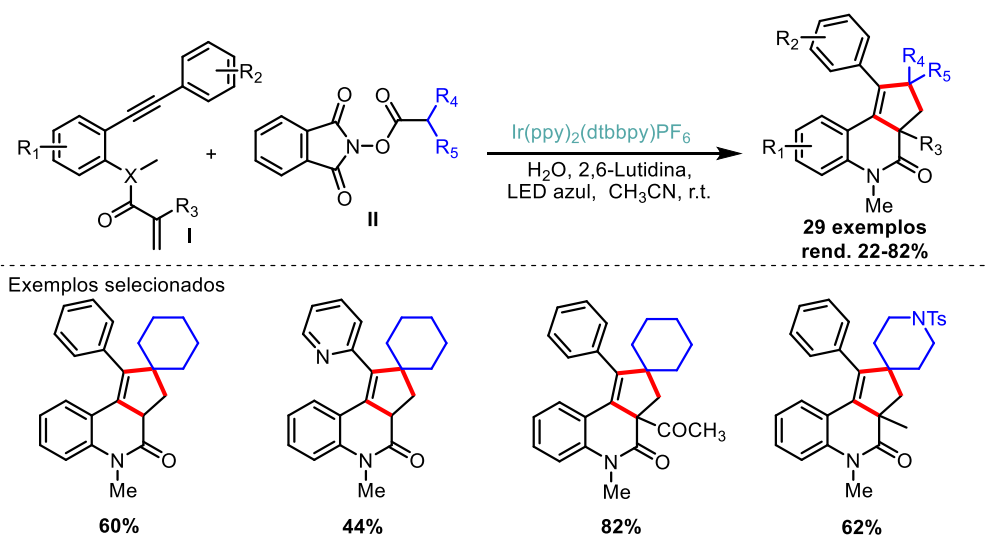
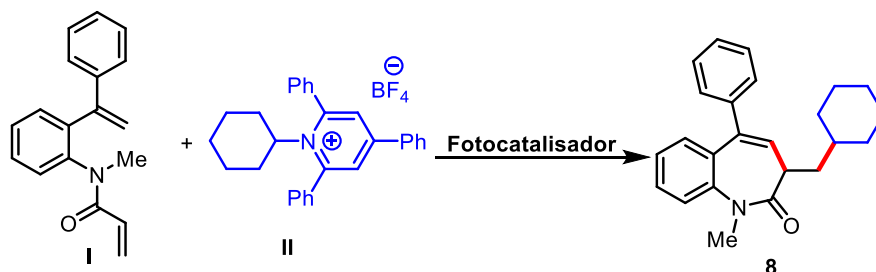


Figura 15: Resultados preliminares obtidos pelo grupo.

A formação de radicais alquil a partir de sais de Katritzky, como já vista anteriormente, tem sido explorada em vários trabalhos. Esses radicais poderiam ser direcionados para reações em cascata se um substrato ideal estivesse presente no meio. Pensando nisso, aplicamos nosso racional para avaliar a possibilidade de obtenção da benzoazepinona **8** a partir de um processo em cascata radicalar iniciado pela deaminação fotocatalisada de derivados de SK II.

⁹² CORREIA, J. T. M., PIVA DA SILVA, G., ANDRÉ, E., PAIXÃO, M. W. Photoredox Decarboxylative Alkylation/(2+2+1) Cycloaddition of 1,7-Enynes: A Cascade Approach Towards Polycyclic Heterocycles Using N-(Acyl oxy)phthalimides as Radical Source. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **361**: 5558, 2019.

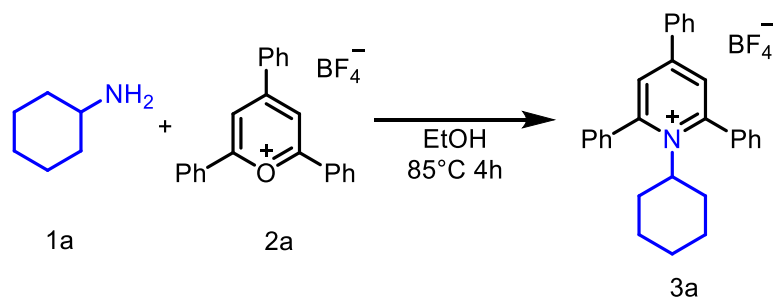
O radical obtido a partir da deaminação poderia então reagir com uma vinilacrilamida (1,7-dieno) e produzir a benzoazepinona ao final da cascata radicalar (Esquema 19).



Esquema 19. *Reação proposta.*

2.4.2. Otimização das condições reacionais

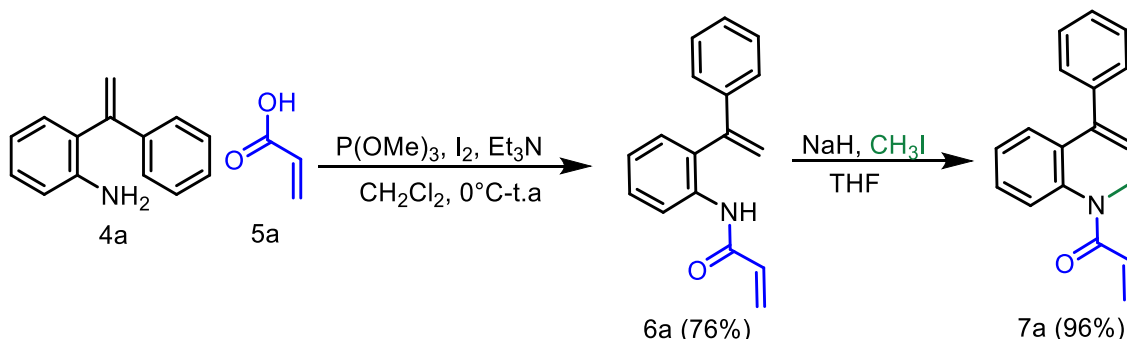
O plano de trabalho desenvolvido iniciou-se pela preparação dos materiais de partida, os quais foram posteriormente empregados como modelo na otimização da reação fotocatalisada. Os materiais de partida foram sintetizados de acordo com procedimentos descritos na literatura. O derivado de sal de Katritzky (SK-ciclohexilamina) foi preparado segundo o protocolo descrito por Glorius⁵⁰ e está representado no esquema 20.



Esquema 20: *Síntese da SK-ciclohexilamina 3a.*

A condensação da ciclohexamina **1a** com tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilapirílio **2a** leva a formação do SK-ciclohexilamina **3a**. Esse derivado de SK ($E_{\text{red}} \approx -0,92$ V) é descrito por Glorius como capaz de realizar um *quenching* eficiente em fotocatalisadores clássicos baseados em Ir^{III} como *fac*-Ir(ppy)₃ (*Ir(III), $E_{\text{red}} = -1,73$ V) e [Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ (*Ir(III), $E_{\text{red}} = -0,96$ V).

A vinilacrilamida **7a** foi preparada através da reação de amidação do ácido acrílico **5a** com a vinilanilina **4a** gerando **6a** que, em seguida, sofre uma reação de metilação fornecendo o produto **7a** em 96% de rendimento (Esquema 21).⁹³



Esquema 21: Síntese da vinilacrilamida **7**.

De posse dos materiais de partida, a cascata fotoquímica entre o SK-ciclohexilamina **3a** e a vinilacrilamida **7a** foi investigada sob diferentes condições a fim de identificar a melhor condição reacional. Para tanto, o solvente dimetilacetamida (DMA), amplamente empregado nos trabalhos anteriores,^{86,87,88} foi escolhido como solvente inicial e uma lâmpada de 34 W Kessil H150 LED azul (emissão: 380 – 525 nm) foi usada como fonte luminosa, posicionada a cerca de 4 cm dos frascos reacionais (frasco de Schlenk de 10mL de vidro borosilicato transparente). A reação modelo foi preparada empregando-se 2 equivalentes do SK-ciclohexilamina **3a**, 1 equivalente da vinilacrilamida **7a**, 2,5 mol% do fotocatalisador [Ir(dtbbpy)(ppy)₂]₂PF₆ (**Ir-1**) e 1.2 equivalentes de 2,6-lutidina adicionados a um tubo Schlenk contendo 1 mL de DMA. O tubo schlenk com a mistura reacional foi então degaseificado 3 vezes via um processo chamado “freeze-pump-thaw” (Figura 16a). Após isso, a reação foi irradiada por 48 horas sob luz azul sendo a temperatura do sistema controlada com a ajuda de um ventilador (Figura 16b). Após o tempo acima mencionado, a irradiação foi interrompida, e a mistura reacional foi tratada e purificada para obtenção da benzodiazepinona **8a** com rendimento promissor de 49% (Tabela 1, entrada 1).

⁹³(a) LUO, Q. -L.; LV, L.; LI, Y.; TAN, J.-P.; NAN, W.; HUI, Q. “An Efficient Protocol for the Amidation of Carboxylic Acids Promoted by Trimethyl Phosphite and Iodine” *Eur. J. Org Chem.* **34**, 6916, 2011. (b) YU, L.-Z.; XU, Q.; TANG, X.-Y.; SHI, M. “Palladium-catalyzed cascade cyclization of allylamine-tethered alkylidenecyclopropanes: facile access to iodine/difluoromethylene- and perfluoroalkyl-containing 1-benzazepine scaffolds” *ACS Catal.* **6**, 526, 2016.

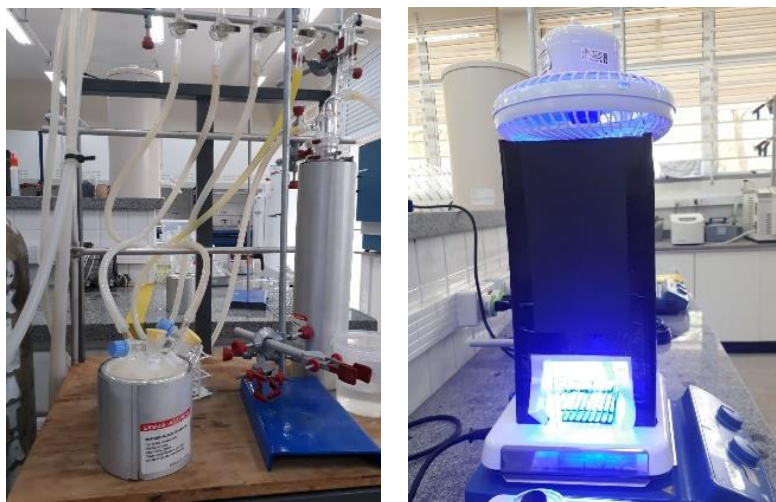


Figura 16: a) freeze-pump-thaw; b) Sistema reacional.

Os solventes desempenham um papel importante na solubilidade e estabilidade dos compostos, além disso, eles influenciam diretamente na absorção de luz pela reação.⁹⁵ A fim de avaliar a influência dos solventes na reação proposta, foi realizado um *screening* sob as mesmas condições empregadas na entrada 1 (Tabela 1, entradas **2-5**).

Tabela 1: Estudos de otimização-Solvente

Entrada	Solvente	Base	Rendimento (%)
1	DMA	2,6-Lutidina	49 ^a
2	DMF	2,6-Lutidina	9
3	DMSO	2,6-Lutidina	11
4	THF	2,6-Lutidina	15
5	ACN	2,6-Lutidina	41

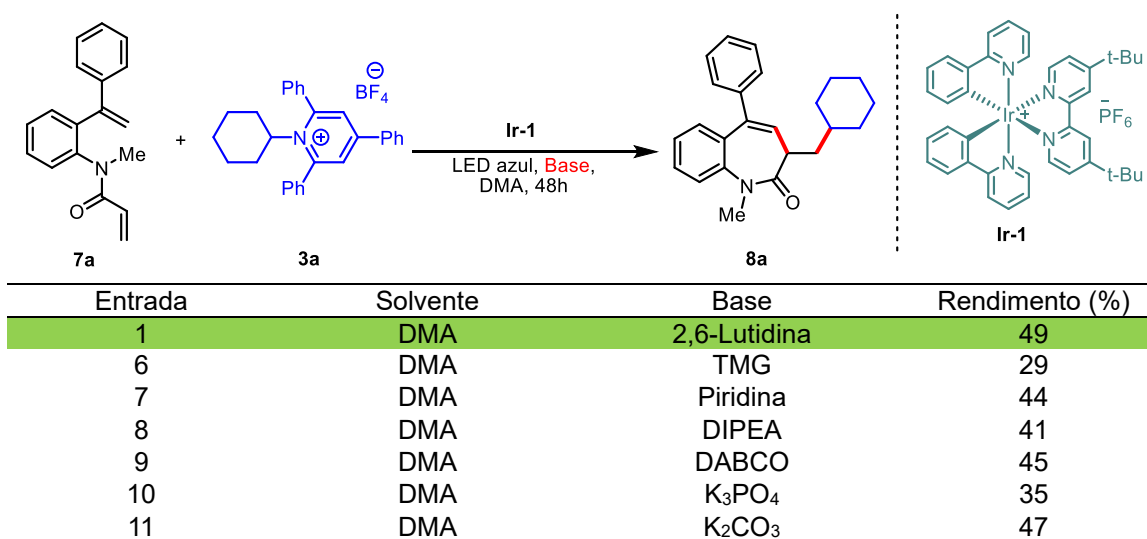
Condições reacionais: **7a** (0.1 mmol), **3a** (0.2 mmol), catalisador (2.5 mol%), base (0.12 mmol), **solvente** (1 mL), temperatura ambiente, irradiação por LED azul (22 W) por 48h.

⁹⁵ WARDLE, B. Principles and Applications of Photochemistry. John Wiley & Sons Ltd, 2009.

Os resultados mostram que os solventes dimetilformamida (DMF), tetraidrofurano (THF) e dimetilsulfóxido (DMSO) fornecem rendimentos bem abaixo da condição inicialmente testada (9%, 15% e 11%, respectivamente - tabela 1, entradas **2**, **3** e **4**). Quando acetonitrila (ACN) foi empregada como solvente na transformação o produto foi obtido em 41% rendimento (entrada **5**). Visto que nenhum dos solventes testados apresentou melhor desempenho que o DMA, este foi considerado o solvente ideal entre todos os avaliados para reação fotocatalisada.

Uma vez que a etapa de desidrogenação requer a presença de uma base no meio reacional para a abstração de um hidrogênio, diferentes bases foram avaliadas e os resultados são apresentados na tabela 2. Inicialmente, foram avaliadas bases orgânicas como 1,6-lutidina, tetrametilguanidina (TMG), piridina, diisopropiletilamina (DIPEA) e 1,4- diazobicyclo[2,2,2]octano (DABCO). É possível perceber um decréscimo no rendimento da reação quando TMG foi empregado como base (entrada 6). Esse resultado pode ser explicado pelo caráter doador de elétrons do grupo amina, o que a torna passível de ser oxidada meio diminuindo sua nucleofilicidade. Outras bases orgânicas testadas apresentaram um rendimento próximo a melhor condição até então avaliada, no entanto, esse rendimento foi inferior (Entradas **7**, **8** e **9**). Bases inorgânicas também foram consideradas nesse processo como K_3PO_4 e K_2CO_3 . Quando K_2CO_3 foi empregado como base, o produto foi obtido em 47% rendimento. Apesar de um rendimento próximo ao obtido da entrada 1, esse resultado mostra a necessidade de se empregar bases mais solúveis, uma vez que a baixa solubilidade do K_2CO_3 em DMA foi determinante para o rendimento apresentado.

Tabela 2: Estudos de otimização-Base



Condições reacionais: **7a** (0.1 mmol), **3a** (0.2 mmol), catalisador (2.5 mol%), **base** (0.12 mmol), DMA (1 mL), temperatura ambiente, irradiação por LED (22 W) por 48h.

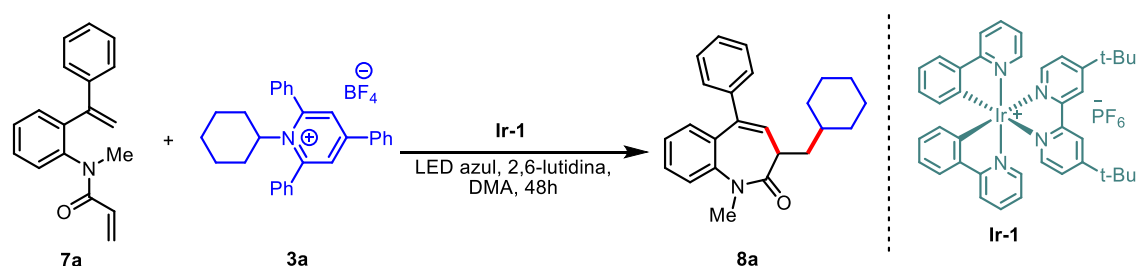
Para avaliar a influência da concentração na reação, foi realizado um experimento com uma quantidade diminuta de solvente, isto é, um quarto do volume inicial (Entrada **12**). O volume diminuto de solvente levou a baixa solubilização do meio e, conseqüentemente, uma menor distribuição de luz na reação o que foi determinante na redução do rendimento reacional para 40%.

Com o objetivo de melhorar o rendimento reacional, a próxima etapa buscou avaliar a estequiometria dos reagentes utilizados. Nesse estudo, foi verificado que a inversão das estequiometrias de **3a** e **7a** levaram a um aumento considerável no rendimento da reação de 49% para 67% (Entrada **13**). Uma maior quantidade do substrato **7a** disponível para reagir com o radical ciclohexil formado mostrou ser essencial para se alcançar um maior rendimento. Possivelmente, quando em maior quantidade o substrato **7a** sofre adição mais rápida do radical ciclohexil. Com esse resultado em mãos, foi avaliada novamente a influência da concentração dos substratos na reação. Ao dobrar a concentração dos substratos para 0.4mmol de **1a** e 0.2 mmol de **7a** o rendimento sofreu um ligeiro aumento para 71% mostrando que o aumento da concentração favorece a interceptação dos radicais ciclohexil pelo substrato **7a**, acelerando o processo em cascata e levando a uma maior formação dos produtos (Entrada **14**).

Avaliou-se também a influência da temperatura sob a reação, onde foi observado que sem o controle de temperatura, o rendimento sofre um leve

aumento para 77% (Entrada **15**). Por fim, para finalizar a etapa de otimização experimentos controle foram realizados na ausência de luz ou fotocatalisador, além disso, foi avaliada também a influência exclusiva da temperatura, ou seja, sem fotocatalisador e luz, empregando-se apenas aquecimento em banho de óleo a 50°C (Entradas **16**, **17** e **18**). Os resultados mostraram que a presença do fotocatalisador e da luz é primordial para a evolução da reação, uma vez que nenhum produto é obtido quando ambos não são empregados na reação.

Tabela 3: Estudos de otimização.



Entrada	Solvente	Base	Rendimento (%)
12	DMA	2,6-Lutidina	40 ^b
13	DMA	2,6-Lutidina	67 ^c
14	DMA	2,6-Lutidina	71 ^d
15	DMA	2,6-Lutidina	77 ^e
16	DMA	2,6-Lutidina	0 ^f
17	DMA	2,6-Lutidina	0 ^g
18	DMA	2,6-Lutidina	0 ^h

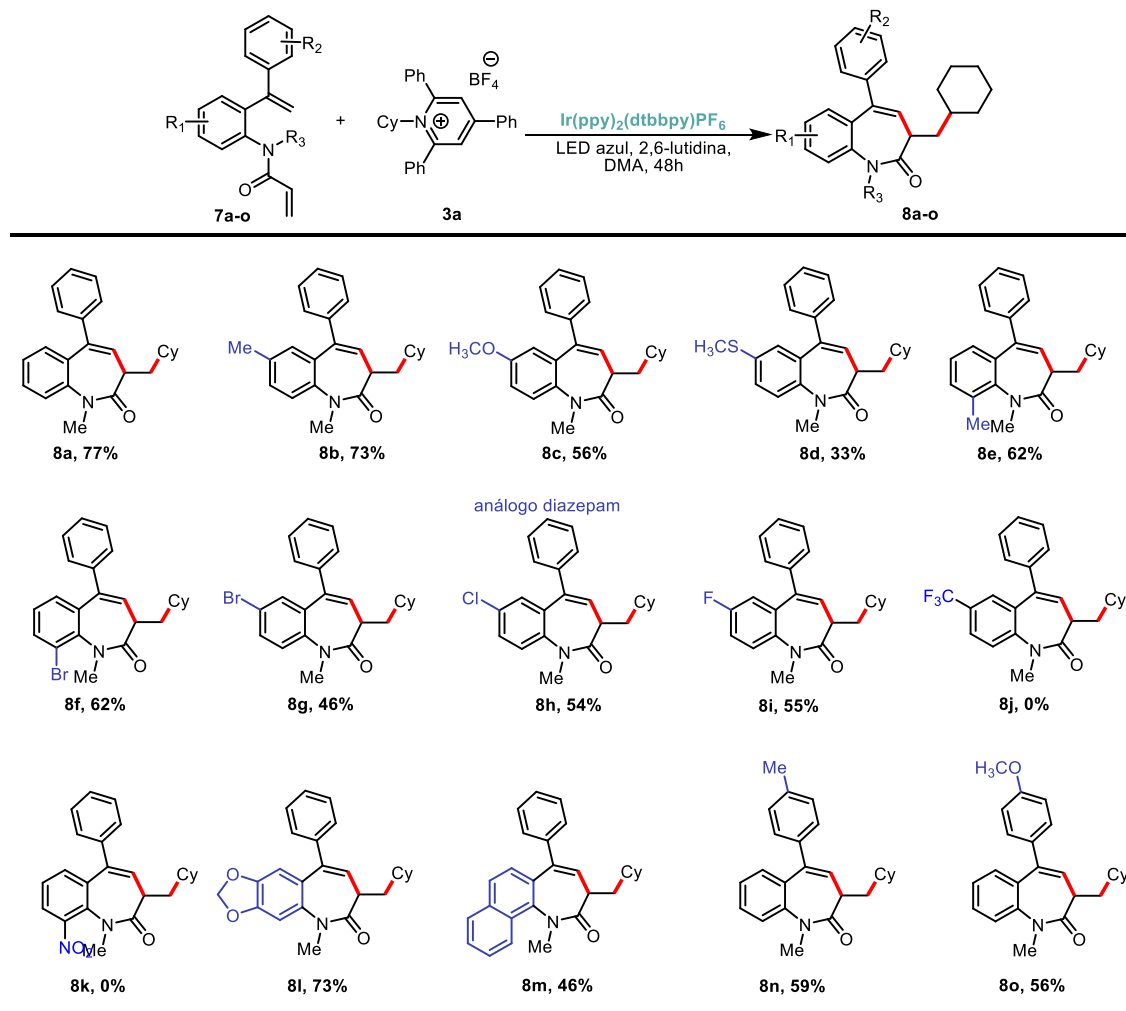
Condições reacionais: ^b0.25 mL de DMA; ^c**7a** (0.2 mmol), **3a** (0.1 mmol); ^d0.5 mL de DMA. ^eTemperatura 50 °C (sem ventilador). ^fSem fotocatalisador. ^gSem luz azul. ^hTemperatura.

Em resumo, a condição ótima encontrada com o rendimento de 77% foi obtida quando 1 equivalente de **3a**, 2 equivalentes de **7a**, 2,5 mol% fotocatalisador **Ir-1** e 1.2 equivalentes de 2,6-lutidina foram carregados em um schlenk com 0.5 mL de DMA. Após o processo de freeze-pump-thaw a reação é irradiada por 48 horas sob luz azul e sem a necessidade do controle de temperatura (aprox. 50°C).

2.4.3. Avaliação do escopo da reação para síntese de derivados de benzoazepinona

Com a melhor condição reacional estabelecida, foi iniciada a etapa de investigação do escopo e das limitações dessa nova abordagem. Inicialmente, foi avaliada a influência de fatores eletrônicos sob a reação. Para isso, foram

empregando substratos que apresentam diferentes padrões de substituições (*orto* e *meta*) e propriedades eletrônicas (substituintes doadores/retiradores) em R₁ (Esquema 22).



Condições reacionais: **7a** (0.2 mmol), **3a** (0.1 mmol), fotocatalisador (2.5 mol%), 1,6-lutidina (0.12 mmol), DMA (0.5 mL), sem refrigeração, irradiação por LED azul (22 W) por 48h.

Esquema 22: Escopo de vinilacrilamidas.

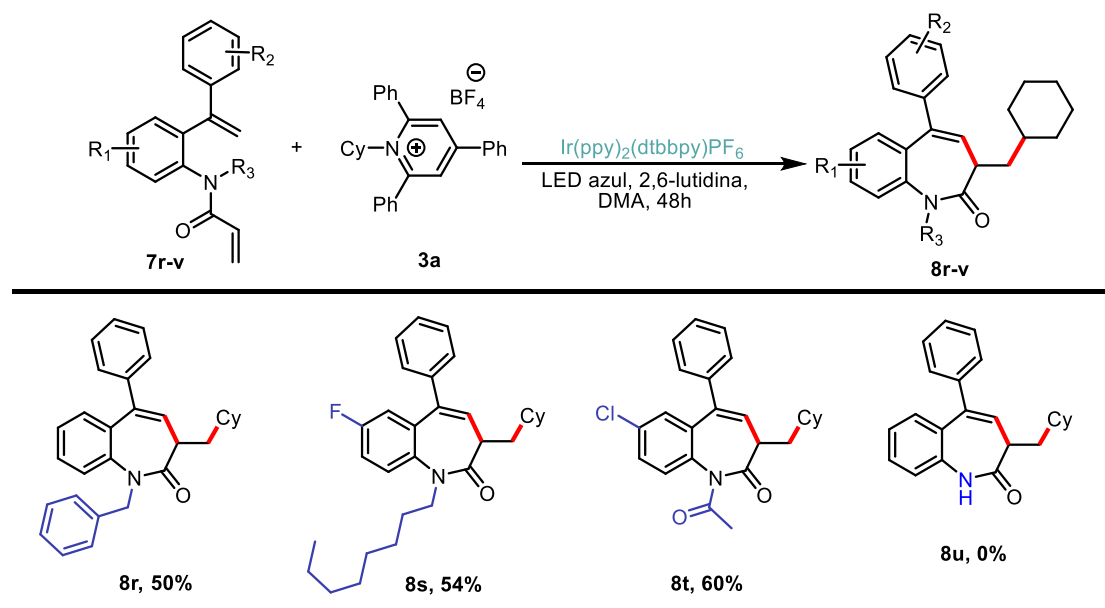
É possível perceber que a presença do grupo metila na posição *para* (**8b**) não altera de modo significativo o rendimento da reação, sendo muito próximo rendimento de **8a**, no entanto, ao substituir o grupo metila por grupos mais fortemente doadores de elétrons (**8c** e **8d**) o rendimento sofreu um decréscimo considerável. A presença dos substituintes halogenados (Br, Cl e F) nos substratos levou a um decréscimo no rendimento das reações, no entanto, esse decréscimo foi estável independente o grupo halogênio (**8g-i**). A presença dos

grupos fortemente retiradores de elétrons como CF₃ e NO₂ teve impacto negativo nas reações (**8j-k**). Curiosamente, o padrão de substituição levou a uma diferença no rendimento das reações quando comparados os produtos **8e** e **8f** com os seus similares **8b** e **8g**. A presença do grupo metila na posição *orto* levou a um pequeno decréscimo do rendimento da reação, no entanto, quando o CH₃ foi substituído por Br o efeito se mostrou contrário ao comparar os produtos **8f** e **8g**. Para finalizar as modificações em R₁, foi avaliada a presença do heterocíclico 1,3-dioxol (**8l**) o qual apresentou um excelente rendimento. Quando o grupo naftaleno (**8o**) foi presente na estrutura o rendimento sofreu um decréscimo no rendimento da reação para 43%.

De modo similar, a presença de substituintes doadores foi verificada na posição R₂ do substrato. Nos substratos contendo o grupo metila ou metoxila foram obtidos rendimentos moderados em relação a reação modelo (**8l** e **8m**).

Após avaliada a influência de diversos grupos funcionais ligados diretamente nos anéis aromáticos, a metodologia foi então estendida para substratos *N*-substituídos (**8r-u**) (Esquema 23). Quando o grupo metila foi substituído por um grupo mais volumoso como benzil o produto foi obtido em rendimento moderado (**8r**). Em seguida, avaliou-se a presença de uma cadeia alquílica extensa ligado a amina (**8s**) e o rendimento obtido foi de 54%.

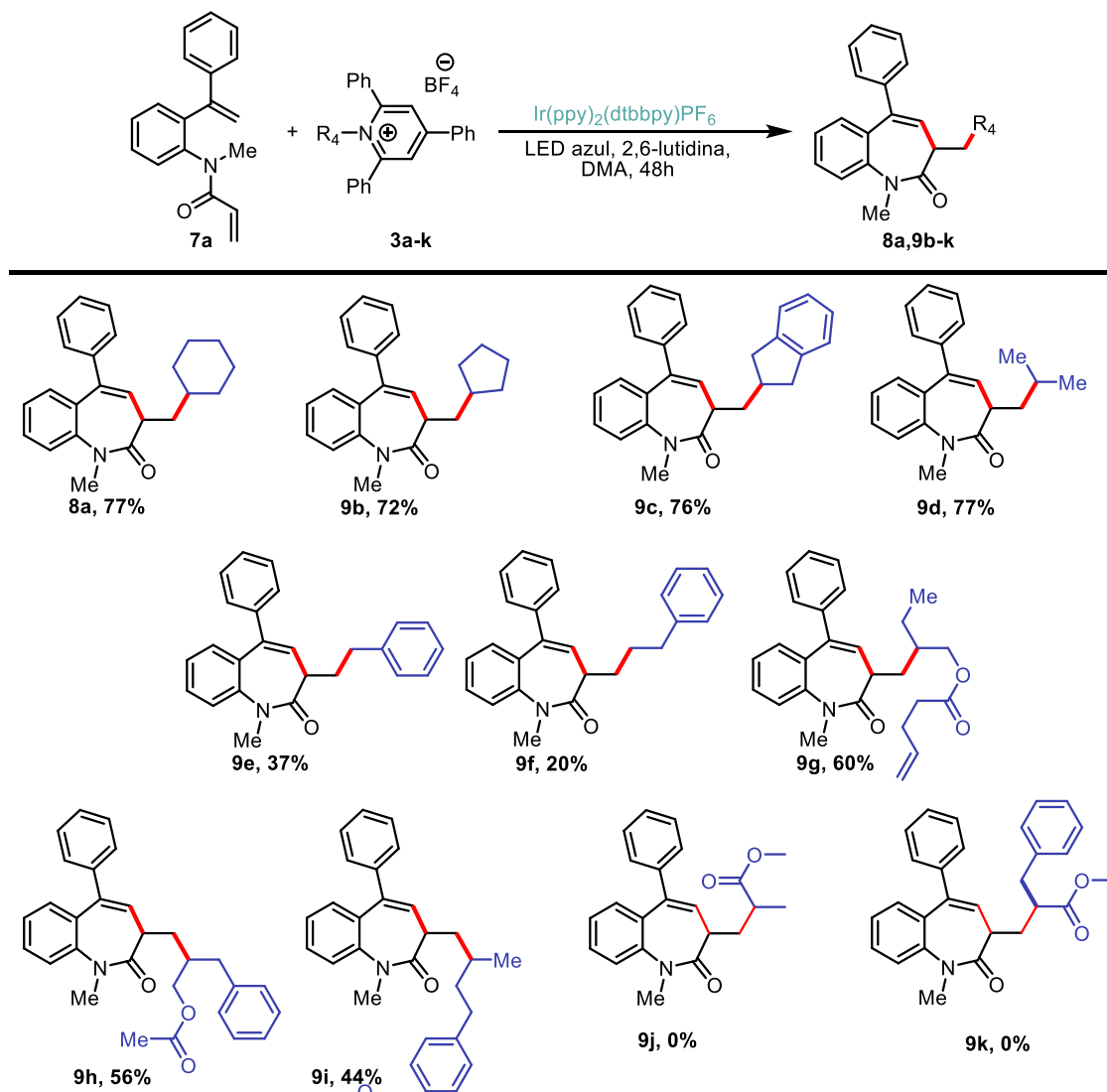
Para o análogo contendo o grupo acrilamida *N*-acetilado (**8t**), foi obtido um rendimento próximo ao análogo *N*-metilado. Em contraste, quando o grupo amida se encontra livre, a reação não se processa sob as condições otimizadas (**8u**).



Condições reacionais: **7a** (0.2 mmol), **3a** (0.1 mmol), fotocatalisador (2.5 mol%), 1,6-lutidina (0.12 mmol), DMA (0.5 mL), sem refrigeração, irradiação por LED azul (22 W) por 48h.

Esquema 23: Escopo de vinilacrilamidas N-substituídas.

Dando sequência à avaliação do escopo reacional, um conjunto de SK foi avaliado sob as condições otimizadas (Esquema 24). Inicialmente, foram avaliados derivados de SK com estruturas alquílicas cíclicas e acíclicas (**9b-d**, **9g-i**) fornecendo benzoazepinonas alquiladas correspondentes em rendimento entre 44-77%. Quando foram empregados derivados benzílicos e etilbenzílicos foi observado um decréscimo no rendimento reacional (**9e-f**). A fim de expandir a aplicabilidade da metodologia, SK derivados dos aminoácidos alanina e fenilalanina foram submetidos as condições reacionais otimizadas. Ao término da reação, foi verificado um consumo total do SK, porém, após análise de CG-MS foi constatado que nenhum produto havia sido formado. Esse resultado é explicado pela incompatibilidade entre radicais eletrofílicos e olefinas pobres no meio reacional. Glorius, em 2017, relatou encontrar a mesma dificuldade em se trabalhar com SK derivados de aminoácidos.⁵⁰



Condições reacionais: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.1 mmol), fotocatalisador (2.5 mol%), 1,6-lutidina (0.12 mmol), DMA (0.5 mL), sem refrigeração, irradiação por LED azul (22 W) por 48h.

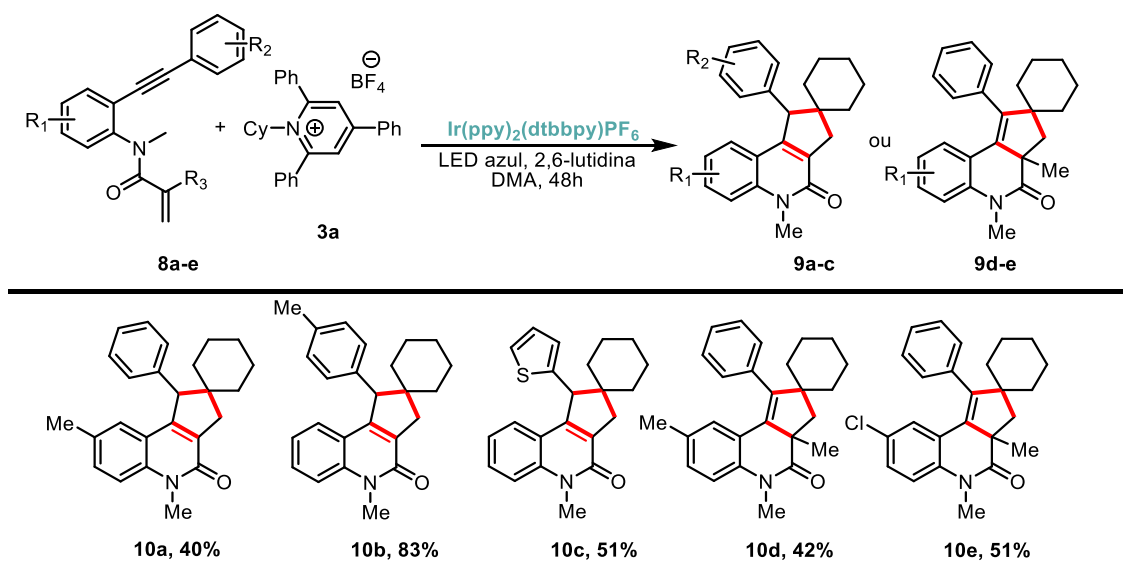
Esquema 24: Escopo de SK.

2.4.4. Avaliação do escopo da reação para síntese de derivados de espirociclopentaquinolonas

Incentivados pelos resultados obtidos pelo grupo em reações de alquilação em cascata de 1,7-eninos⁹² (Figura 15) e nossos resultados até então obtidos, foi avaliada a aplicabilidade dessa estratégia de alquilação deaminativa frente a substratos 1,7-eninos (Esquema 26). Quando substratos contendo a

uma porção acrílica foram empregados, quinolinonas α - β -insaturadas foram obtidas em bons rendimentos. A presença do grupo metila na posição R₁ levou a formação do produto desejado em 40% de rendimento, no entanto, quando o grupo metila foi adicionado a posição R₂ o rendimento reacional sofreu um ganho considerável, sendo o produto obtido em 83% de rendimento (compostos **10a** e **10b**, esquema 29). A substituição da fenilaa na porção acetilênica por um grupo tienila foi bem tolerada, proporcionando o composto **10c** em 51% de rendimento.

Quando o substrato possui uma porção metacrilato, os produtos obtidos são quinolinonas β - γ -insaturadas devido a ausência do hidrogênio α -carbonílico. Tanto o grupo metila como cloro foram bem tolerados e os produtos de interesse foram obtidos em rendimentos de 42% para o composto **10d** e 50% para o composto **10e**.



2.4.5. Experimentos complementares

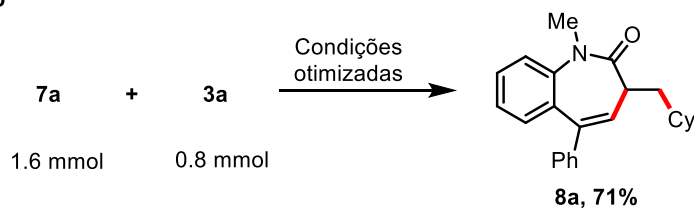
Após os estudos de ampliação e variação do escopo reacional, experimentos de escalabilidade (*scale-up*) e derivatizações dos produtos obtidos foram conduzidos a fim de se avaliar o potencial do método desenvolvido e a aplicabilidade dos compostos obtidos frente a transformações *late-stage* (Esquema 27).

Desta forma, a reação modelo foi realizada em uma escala de 0.8 mmol, sob as mesmas condições otimizadas. O produto **8a** foi isolado com 71% de rendimento, mostrando, que a reação pode ser escalonada sem perda significativa de eficiência. O experimento escalonável foi também aplicado na síntese do análogo de Diazepam **8p** fornecendo o produto desejado com 59% de rendimento.

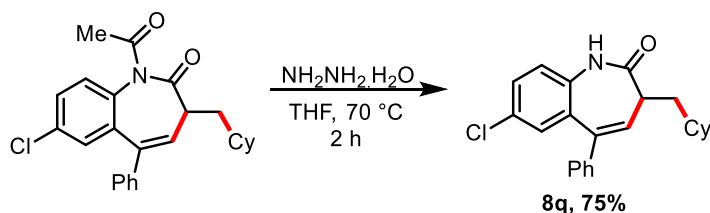
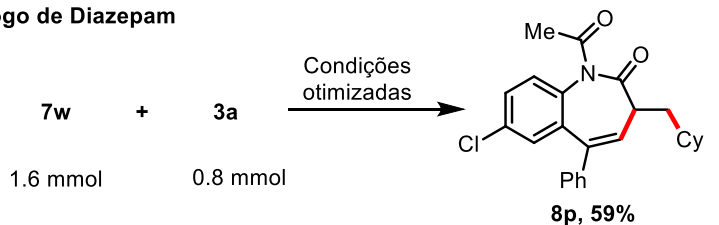
A fim de explorar a utilidade sintética das benzoazepinonas, alguns análogos foram submetidos a funcionalização *late-stage*. O produto contendo amida livre, funcionalidade que permite funcionalização por alquilação através de reações com brometos e iodetos, pode ser facilmente acessado por desproteção do análogo **8p** com hidrazina sob aquecimento, fornecendo o produto **8q** em 75% de rendimento.

O análogo **8a** foi submetido a reação com reagente de Lawessons para conversão da porção carbonílica em tiocarbonil em alto rendimento (**11a**-98%). Este mesmo análogo, foi submetido a reação de epoxidação da dupla interna no núcleo azepina com *m*-CPBA gerando o produto **11b** com rendimento de 70%, mostrando, que o núcleo obtido é estável diante de outras transformações e pode ser submetido a modificações estruturais buscando melhorar possíveis atividades biológicas.

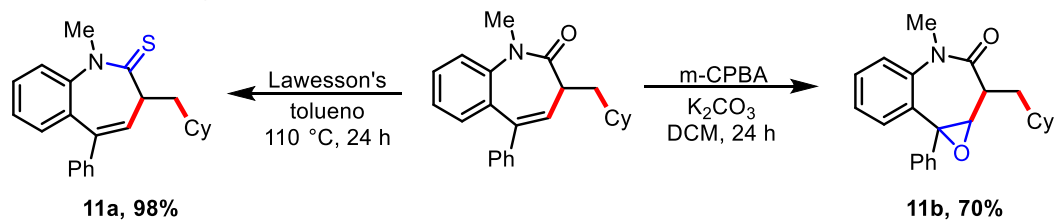
Reação scale-up



Síntese do análogo de Diazepam



Funcionalização last-stage



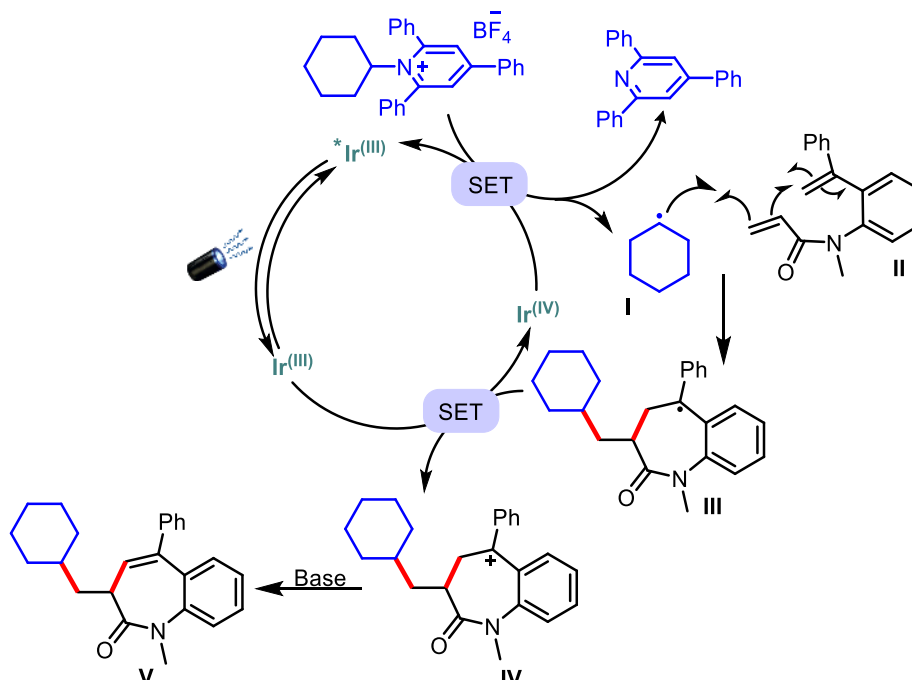
Esquema 27: Reação scale-up e funcionalização last-stage.

2.4.6. Proposta mecanística

Com base em transformações mecanísticas semelhantes relatadas anteriormente,⁹⁹ o mecanístico plausível para essa reação se inicia com a redução do sal de Katritzky ($E_{\text{red}} \approx -0,92 \text{ V}$) pelo catalisador de Ir(III) fotoexcitado ($^*\text{Ir(III)}$, $E_{\text{red}} = -0,96 \text{ V}$) via processo de SET. Em seguida, a dihidropiridina na forma de ânion-radical (não mostrada) se fragmenta, formando um radical alquil **I**, que reage com o fenilaestireno **II**, iniciando um processo em cascata que fornece o intermediário **III**. Na sequência, esse intermediário é oxidado pelo

⁹⁹ (a) ZHAO, Y.; CHEN, J. R.; XIAO, W. J. Visible-Light Photocatalytic Decarboxylative Alkyl Radical Addition Cascade for Synthesis of Benzazepine derivatives. *Org. Lett.* 2018, 20 (1), 224–227, 2018. ; (b) ZHANG, X. Y.; NING, C.; LONG, Y. J.; WEI, Y.; SHI, M. Visible-Light-Mediated Decarboxylative Tandem Carbocyclization of Acrylamide-Attached Alkylidene-cyclopropanes: Access to Polycyclic Benzazepine Derivatives. *Org. Lett.*, 2020, 22 (13), 5212, –5216. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c01856>.2020.

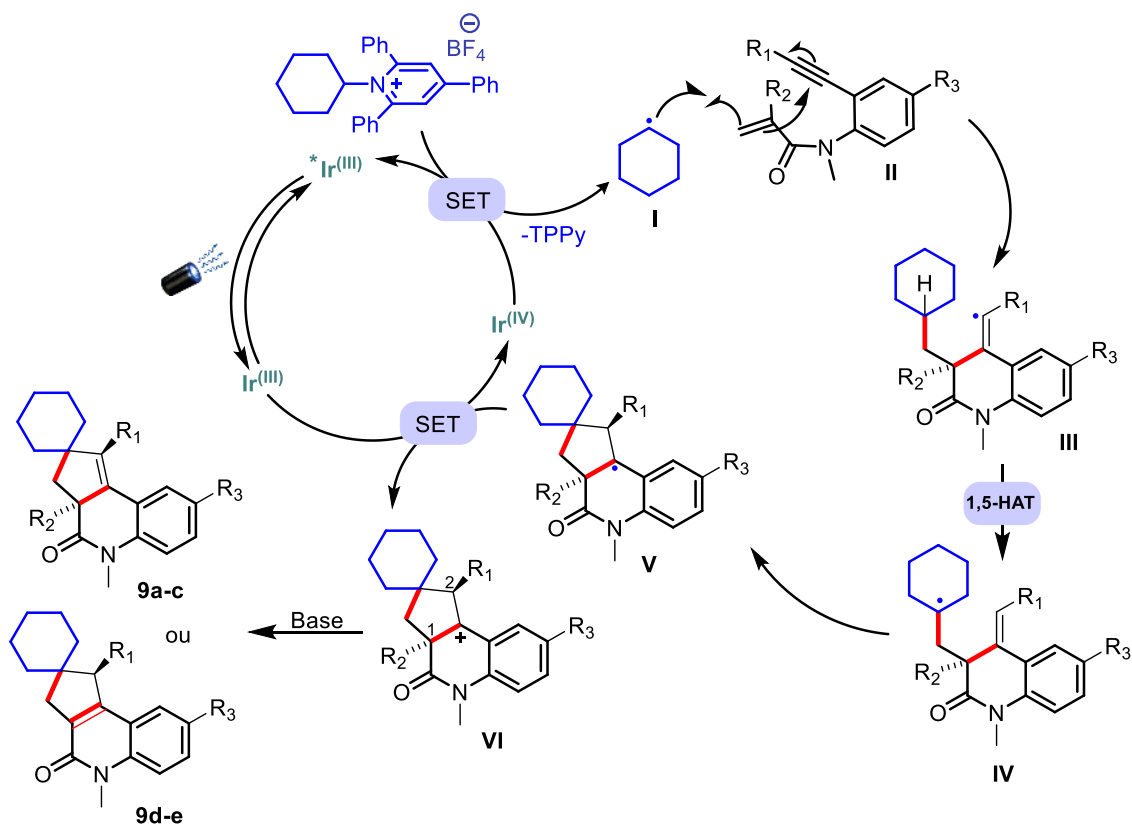
catalisador Ir(IV), que retorna ao ciclo catalítico como Ir(III), proporcionando o carbocátion **IV**. Finalmente, o intermediário **IV** é desprotonado pela base para fornecer a benzoazepinona correspondente **V** (Esquema 28).



Esquema 28: Proposta mecanística para síntese de benzoazepinonas.

O mecanismo proposto para reação de alquilação de 1,7-eninos se inicia de forma semelhante ao mecanismo anterior. No entanto, a cascata radicalar leva a formação do intermediário **III**, que sofre uma transferência de átomo de hidrogênio (HAT, do inglês Hydrogen Atom Transfer) levando a formação do intermediário **IV**. Em seguida, a ciclização desse intermediário forma o intermediário **V**. Uma SET entre **V** e o **Ir(IV)** conduz a regeneração do fotocatalisador no ciclo e a formação do intermediário **VI** com carga positiva.

Conforme informado anteriormente, se houver um grupo substituinte em R₂ a desprotonação do intermediário **VI** será realizada no carbono **2** gerando quinolinonas β-γ-insaturadas. No entanto, na ausência de qualquer substituinte a desprotonação ocorrerá no carbono **1** gerando, quinolinonas α-β-insaturadas (Esquema 29)



Esquema 29. Proposta mecanística para síntese de quinolinonas

2.5. Conclusão

Sob as condições de reação otimizada, uma série de sais de Katritzky pode ser empregado como precursores radicalares na síntese fotocatalisada de derivados de benzoazepinonas. O método desenvolvido mostrou-se eficiente, empregando apenas 2,5 mol% do fotocatalisador de irídio. Essa metodologia permite o emprego de diferentes precursores radicalares derivados de amins amplamente disponíveis. Além disso, a boa tolerância grupos funcionais e a escalabilidade do processo comprovam sua versatilidade.

Diferente dos métodos disponíveis na literatura para formação de intermediários radicalares, o método aqui desenvolvido permite a formação de radicais de forma segura e controlada através de processos fotoredox mediados por luz visível.

3. CAPÍTULO 2- Síntese de ciclobutanoquinolinonas via fotocicloadição [2+2] intramolecular

3.1 Cicloadições

Cicloadições são reações de ciclização nas quais a interação de duas ou mais nuvens eletrônicas π leva a formação de duas ligações σ novas e concomitante quebra das ligações duplas/triplas anteriores (Figura 17).¹⁰⁰

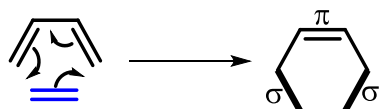


Figura 17: Reação de cicloadição.

O modo como essas interações acontecem é descrito pela teoria de orbital molecular de fronteira, sendo que a simetria dos orbitais é fator crucial para o resultado das reações. Uma cicloadição é dita de simetria permitida quando os lóbulos dos orbitais moleculares nos átomos onde ocorre a ligação têm o mesmo sinal algébrico, ou seja, apresentam interações de ligação com a sobreposição em fase. Se os sinais são iguais isso indica que há uma sobreposição construtiva e a ligação é favorecida no estado de transição. Quando os sinais são opostos há uma sobreposição orbitalar destrutiva e a ligação não ocorre, esse processo é descrito como de simetria proibida (Figura 18).¹⁰¹

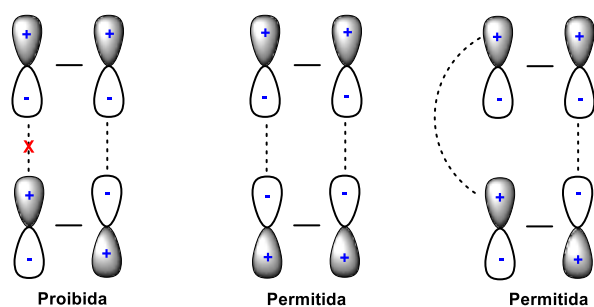


Figura 18: Sobreposição orbitalar permitida e proibida.

¹⁰⁰ MANDAL, D. K. "Pericyclic Reactions: Introduction, Classification and the Woodward–Hoffmann Rules". *Pericyclic Chemistry*, 63, 2018.

¹⁰¹ SINGH, J., & SIMHA, J. (2010). *Photochemistry and pericyclic reactions*. Tunbridge Wells, UK, New Age Science.

A sobreposição dos orbitais, também é regida pela geometria de aproximação entre as moléculas, podendo ser, antarafacial e suprafacial. Se as ligações são formadas na mesma face das ligações π , a sobreposição é dita suprafacial. Quando as ligações são formadas nas faces opostas a ligação é chamada antarafacial (Figura 19). As reações com geometria antarafacial irão depender da rigidez das moléculas envolvidas

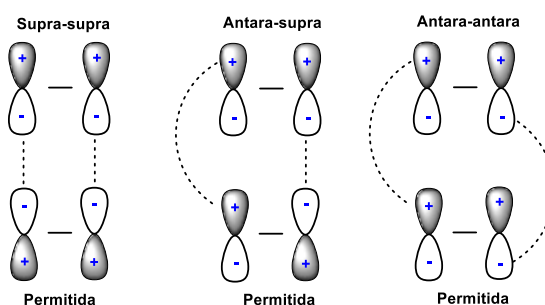


Figura 19: Sobreposição antarafacial e suprafacial.

As reações de cicloadição podem ser promovidas por aquecimento, sob luz ou na presença de ácidos de Lewis.¹⁰² Além disso, alguns grupos funcionais podem auxiliar na ativação das duplas e facilitar a reação.¹⁰³

Dentre as reações de cicloadição mais conhecidas três se destacam por sua importância histórica na química, as reações de Diels-Alder, as cicloadições 1,3-dipolar e as cicloadições [2+2]. Nesse capítulo, será discutido apenas as reações de cicloadição [2+2] com ênfase em processos fotoinduzidos.

3.1.1. Cicloadições [2+2]- Ciclobutanos.

Ciclobutanos são considerados de grande interesse sintético devido a sua presença em uma variedade de fármacos e produtos naturais (Figura 20).¹⁰⁴

¹⁰² PARTHASARATHY, K., & CHENG, C.-H. 5.07 Metal-Mediated and Metal-Catalyzed [2+2] Cycloadditions. *Comprehensive Organic Synthesis II*, **5**: 222, 2014.

¹⁰³ SINGH, J; SINGH. J. Photochemistry And Pericyclic Reactions. *New Academic Science*; 3ª edição, 470, 2012.

¹⁰⁴ ZHAO, J., BROSMER, J. L., TANG, Q., YANG, Z., HOUK, K. N., DIACONESCU, P. L., & KWON, O. Intramolecular Crossed [2+2] Photocycloaddition through Visible Light-Induced Energy Transfer. *Journal of the American Chemical Society*, 139: 9807, 2017.

Além disso, eles também são considerados intermediários versáteis na preparação de sistemas com anéis maiores e mais complexos.¹⁰⁵

Embora a síntese de ciclobutanos seja descrita desde o final do século 19, poucas metodologias sintéticas foram desenvolvidas ao longo dos anos em comparação com aquelas disponíveis para a construção de anéis de cinco e seis membros.¹⁰⁶ Especificadamente, a reação de cicloadição [2+2] é a estratégia mais empregada na síntese de ciclobutanos.¹⁰⁷

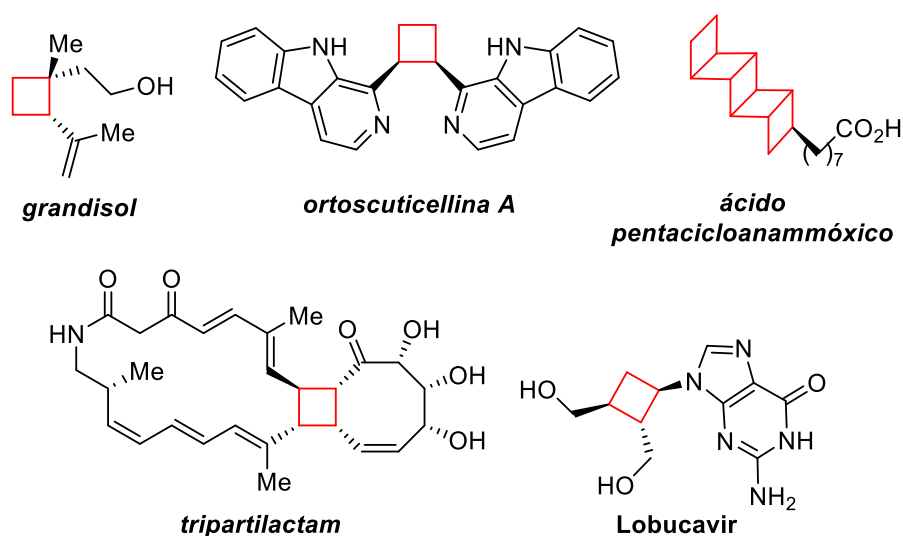


Figura 20: Exemplos de compostos contendo ciclobutano.

Após Lieberman reportar a fotodimerização de timoquinona em 1877, as cicloadições [2+2] promovidas por luz UV tornaram-se o método mais comum na preparação de ciclobutanos.¹⁰⁸ De fato, entre as reações de fotocicloadições [2+2] descritas na literatura, a adição de enonas (compostos carbonílicos α,β -insaturado) a alcenos é certamente a reação mais aplicada em síntese orgânica.

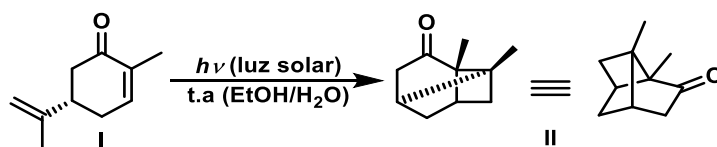
¹⁰⁵ TYSON, E. L., FARNEY, E. P., & YOON, T. P. "Photocatalytic [2 + 2] Cycloadditions of Enones with Cleavable Redox Auxiliaries". *Organic Letters*, **14**: 1110, 2012.

¹⁰⁶ a) LEE-RUFF, E. "Synthesis of Cyclobutanes. Patai Series: The Chemistry of Functional Groups, 281–355, 2005; b) ISCHAY, M. A., AMENT, M. S., & YOON, T. P. "Crossed intermolecular [2 + 2] cycloaddition of styrenes by visible light photocatalysis". *Chemical Science*, **3**: 2807, 2012.

¹⁰⁷ a) BACH, T. "Stereoselective Intermolecular [2 + 2]-Photocycloaddition Reactions and Their Application in Synthesis". *Synthesis*, **05**: 683, 1998; b) SARKAR, D., BERA, N., & GHOSH, S. [2+2] Photochemical Cycloaddition in Organic Synthesis. *European Journal of Organic Chemistry*, **10**: 130, 2019; c) XU, Y., CONNER, M. L., & BROWN, M. K. "Cyclobutane and Cyclobutene Synthesis: Catalytic Enantioselective [2+2] Cycloadditions". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**: 11918, 2015; d) POPLATA, S., TRÖSTER, A., ZOU, Y.-Q., & BACH, T. "Recent Advances in the Synthesis of Cyclobutanes by Olefin [2 + 2] Photocycloaddition Reactions". *Chemical Reviews*, **116**: 9748, 2016.

¹⁰⁸ LUO, S.-P., WU, Q.-A., CHEN, F., REN, C., LIU, X.-F., CHEN, H., YU, X.-C. "Donor-Acceptor Fluorophores as efficient energy transfer photocatalysts for [2+2] photodimerization". *Org. Biomol. Chem.*, **18**: 3707, 2020.

O exemplo mais conhecido dessa reação foi reportado por Ciamician em 1908, que observou a isomerização da carvona I em II sob ação da luz solar (Esquema 30).¹⁰⁹



Esquema 30. Isomerização da carvona.

Enonas são fotoexcitadas e reagem mais facilmente que alcenos simples devido a presença do sistema conjugado que altera as propriedades fotofísicas da molécula. O aumento no comprimento do sistema conjugado diminui a energia necessária para alcançar o estado excitado.¹¹⁰ Alcenos não-conjugados necessitam de mais energia para alcançar esse estado e, portanto, demandam fontes de luz mais energéticas.¹¹¹ Outra característica importante das enonas é a alta eficiência dos processos de cruzamento intersistemas, do estado singleto excitado, S_1 , para o estado tripleto excitado, T_1 , fator importante para o desenvolvimento de uma reação fotocatalisada.

Quando a ligação dupla da enona absorve energia a partir de uma fonte luminosa, um elétron π é promovido do estado fundamental para o estado excitado, ou seja, ele sai do HOMO para o LUMO. O LUMO dessa molécula se torna então o HOMO excitado. Como podemos observar na figura 21, esse orbital HOMO excitado está em fase com o orbital LUMO de uma outra molécula no estado fundamental, seja da enona ou de um sistema π qualquer, e, conforme visto antes, a sobreposição em fase caracteriza uma situação de simetria permitida favorecendo a formação da ligação.

¹⁰⁹DU, J., & YOON, T. P. "Crossed Intermolecular [2+2] Cycloadditions of Acyclic Enones via Visible Light Photocatalysis". *Journal of the American Chemical Society*, **131**: 14604, 2009.

¹¹⁰ PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIS, G. S.; VYVYAN, J. R. *Introduction to Spectroscopy*. 4ª ed., 2001 Brooks/Cole, Cengage Learning, 2009.

¹¹¹ HOFFMANN, N. "Photochemical Reactions as Key Steps in Organic Synthesis". *Chem. Rev.*, **108**: 1052, 2008.

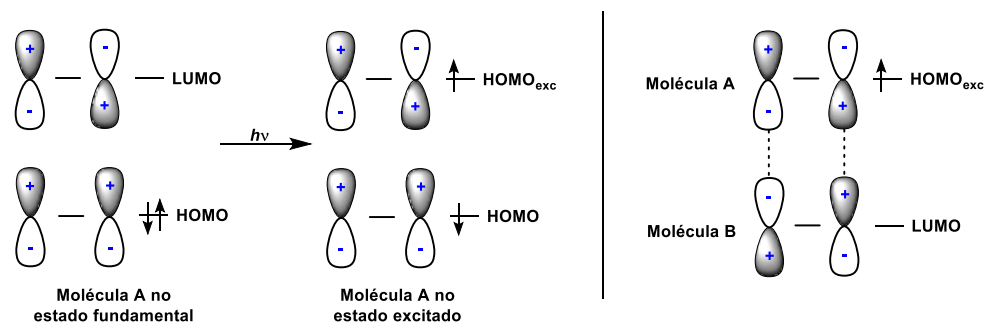
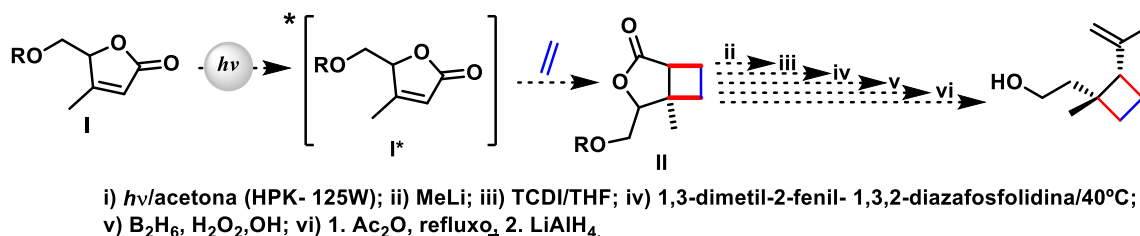


Figura 21: Sobreposição em fase dos orbitais das moléculas A e B.

As enonas podem alcançar o estado excitado de dois modos, via excitação direta pela luz ou por métodos indiretos envolvendo processos de SET e EnT a partir de um fotocatalisador. Na excitação direta a enona absorve energia - a partir de uma fonte de luz - direto para o estado excitado. Um exemplo é a etapa de formação do ciclobutano na rota sintética do feromônio grandisol desenvolvida por Font e colaboradores (Esquema 31).¹¹³ Após ser irradiada com luz UV a enona **I** fotoexcitada reage com etileno em uma reação de cicloadição [2+2] para formar produto bicíclico **II** em alto rendimento. A formação desse ciclobutano é considerada uma etapa crucial para formação do produto.

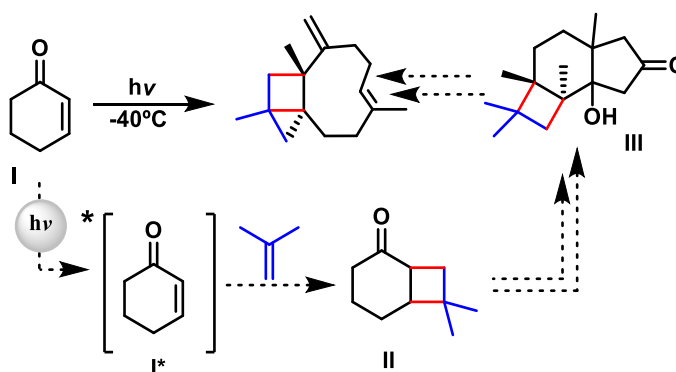


Esquema 31: Abordagem sintética para grandisol.

Corey e colaboradores reportaram a síntese do sesquiterpeno cariofileno onde o processo inicial ocorre com a formação do ciclobutano via fotocicloadição [2+2]. A fotoexcitação direta da 2-ciclohexanona **I** na presença do *iso*-butileno levando a formação do produto biciclo **II** em 58% de rendimento (Esquema 32). A alta regioseletividade dessa reação é demonstrada pela obtenção de apenas um dos ciclobutanos possíveis.¹¹⁴

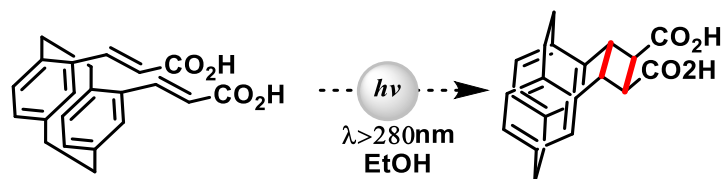
¹¹³ ALIBÉS, R., BOURDELANDE, J. L., FONT, J., & PARELLA, T. "Highly efficient and diastereoselective approaches to (+)- and (-)-grandisol". *Tetrahedron Lett.* **34**,7455, 1996.

¹¹⁴ SARKAR, D., BERA, N., & GHOSH, S. "[2+2] Photochemical Cycloaddition in Organic Synthesis". *Eur. J. Org. Chem.* **10**: 1310, 2019.



Esquema 32: Síntese do sesquiterpeno cariofileno fotoinduzida.

Reações de cicloadição [2+2] depende da proximidade e de uma orientação apropriada entre as duplas. Utilizando desse conceito, Greiving e colaboradores submeteram derivados de cinamofone a irradiação por luz UV obtendo ciclobutanos tetrasubstituídos em bons rendimentos. A proximidade espacial da dupla ligação intramolecular e a rigidez da estrutura favorece a reação (**Esquema 33**).¹¹⁵

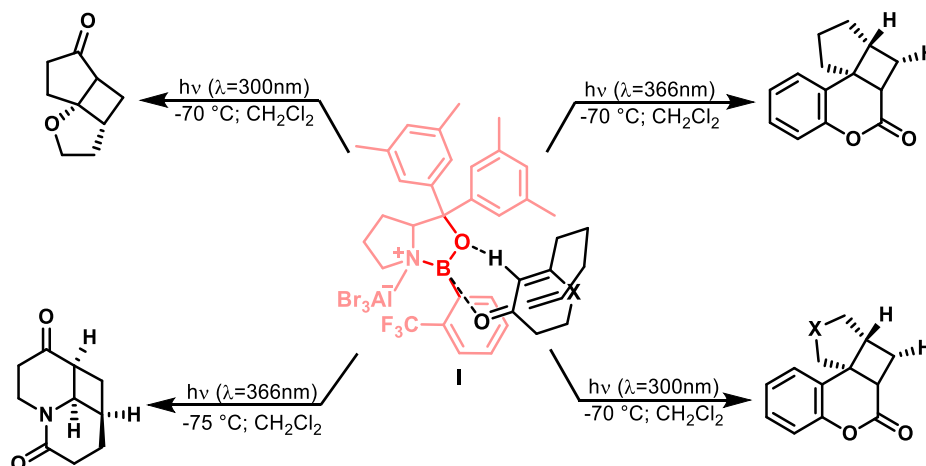


Esquema 33: Ciclobutanos a partir do derivado de cinamofone.

A coordenação de ácidos de Lewis a enonas leva a um aumento no tempo de vida do estado excitado da enona. Baseado nesse fato, Bach e colaboradores reportaram a síntese enantiosseletiva de ciclobutanos via excitação direta do complexo I formado entre **enona e o ácido de Lewis (Esquema 34)**. Nesses trabalhos, a complexação do ácido de Lewis com os derivados de cumarina demonstrou não apenas induzir uma mudança na absorção da enona, mas também um efeito de estabilização do seu estado excitado.¹¹⁷

¹¹⁵ GREIVING, H., HOPF, H., JONES, P. G., BUBENITSCHKEK, P., DESVERGNE, J.-P., & BOUAS-LAURENT, H. Synthesis, Structure and Photoreactivity of Several Cinnamophane Vinylogs. *European Journal of Organic Chemistry*, **2005 (3)**: 558, 2005.

¹¹⁷ (a) BRIMIOULLE, R., GUO, H., & BACH, T. "Enantioselective Intramolecular [2+2] Photocycloaddition Reactions of 4-Substituted Coumarins Catalyzed by a Chiral Lewis Acid". *Chem. Eur. J.*, **18**: 7552, 2012; (b) GUO, H., HERDTWECK, E., & BACH, T. "Enantioselective Lewis Acid Catalysis in Intramolecular [2+2] Photocycloaddition Reactions of Coumarins". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**: 7782, 2010; (c) BRIMIOULLE, R., & BACH, T. "Enantioselective Lewis Acid Catalysis of Intramolecular Enone [2+2] Photocycloaddition Reactions". *Science*, **342**: 840, 2013.



Esquema 34: Cicloadição [2+2] auxiliada por ácidos de Lewis.

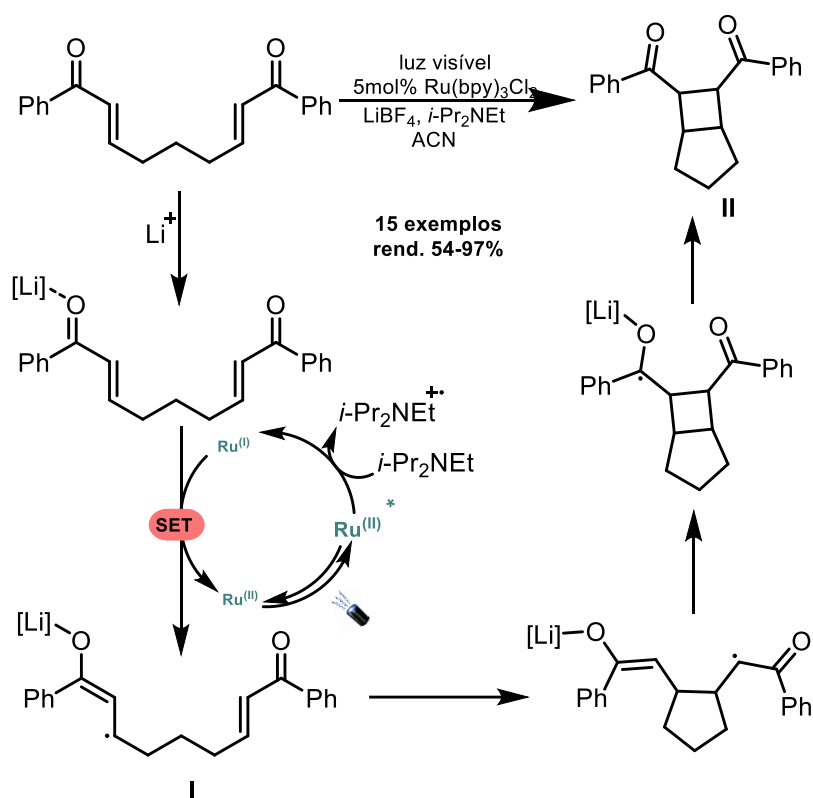
Além da excitação direta, o emprego de fotocatalisadores que permitam a absorção de energia a partir de uma fonte de luz visível é outra estratégia poderosa para a construção de ciclobutanos. Nessas reações, o fotocatalisador pode ativar a enona tanto por SET como EnT, tendo como vantagem em relação a excitação direta o emprego de fontes de luz menos energéticas.¹¹⁹ Atualmente, os complexos metálicos de rutênio e irídio estão entre os fotocatalisadores mais aplicados em reações orgânicas fotocatalisadas.

Em 2008, Yoon e colaboradores reportaram a cicloadição [2+2] de bis(enonas) via fotocatalise redox empregando Ru(bipy)₃²⁺ como fotocatalisador. Nessa reação, a participação de três componentes foi determinante para alcançar transformação, o Ru(bipy)₃²⁺ como fotocatalisador, uma amina terciária (*i*-Pr₂NEt) usada como espécie de sacrifício e o ácido de Lewis (LiBF₄) que ativa a enona e estabiliza o ânion radical formado.

O mecanismo proposto para a reação se inicia pela irradiação com luz visível do complexo Ru(bipy)₃²⁺ gerando um estado excitado redox ativo Ru(bipy)₃^{2+*}. Essa espécie fotoexcitada possui um tempo de vida relativamente longo (600 ns). Em seguida, o Ru(bipy)₃^{2+*} sofre redução na presença *i*-Pr₂NEt gerando o Ru(bipy)₃⁺, cujo potencial de redução de -1,2 V vs SCE. Embora esse potencial seja alto ele se mostrou insuficiente para reduzir enona I (E_{red} = -1.4 V vs SCE). Inspirados pelo trabalho de Krischen, Yoon propôs então a adição do

¹¹⁹ ZHAO, L.-M., LEI, T., LIAO, R.-Z., XIAO, H., CHEN, B., RAMAMURTHY, V., WU, L.-Z. "Visible Light Triggered Selective Intermolecular [2+2] Cycloaddition of Extended Enones: 2-Oxo-3-enoates and 2,4-Dien-1-ones with Olefins". J. Org. Chem. **84**: 9257, 2019.

ácido de Lewis LiBF_4 para ativar a enona e tornar a redução possível. Após a redução da enona ativada um intermediário radicalar **I** é formado e o fotocatalisador de rutênio é regenerado no ciclo fotocatalítico. Por fim, uma cascata radicalar intramolecular leva a formação ciclobutano **II** (Esquema 35).¹²⁰ Essa estratégia pioneira em fotocatalise por luz visível foi expandida para outros trabalhos do grupo de Yoon.¹²¹



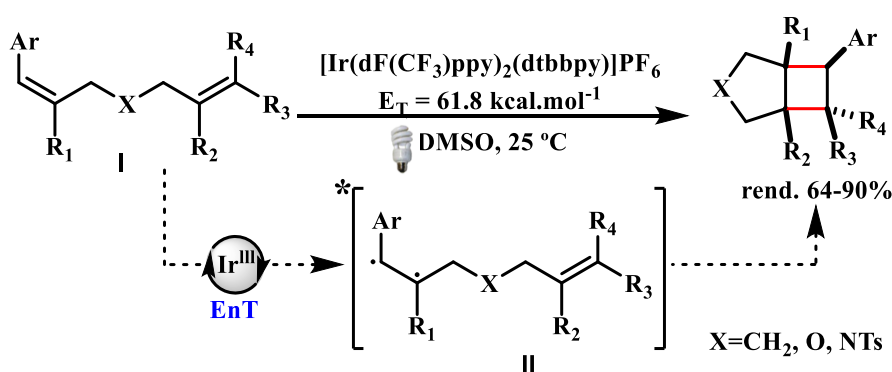
Esquema 35. Mecanismo proposto por Yoon.

Embora o grupo do Prof. Dr. Yoon tenha obtido sucesso na síntese de ciclobutanos via catálise fotoredox, a curiosidade do grupo despertou o interesse sobre a possibilidade dessa transformação ser iniciada via processos de transferência de energia (EnT). Em geral, sistemas estirênicos podem ter seus estados excitados de tripleto acessados pela transferência de energia em torno de 60 kcal.mol^{-1} .

¹²⁰ ISCHAY, M. A., ANZOVINO, M. E., DU, J., & YOON, T. P. "Efficient Visible Light Photocatalysis of [2+2] Enone Cycloadditions". *J. Am. Chem. Soc.* **130**: 12886, 2008.

¹²¹ (a) DU, J., & YOON, T. P. "Crossed Intermolecular [2+2] Cycloadditions of Acyclic Enones via Visible Light Photocatalysis". *J. Am. Chem. Soc.* **131**: 14604, 2009; (b) YOON, T. P. "Visible Light Photocatalysis: The Development of Photocatalytic Radical Ion Cycloadditions". *ACS Catalysis*, **3**: 895, 2013.

Em 2012, o grupo de Yoon utilizando o complexo de irídio $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ com energia de estado excitado de tripleto de $61.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ foi capaz de acessar ciclobutanos via EnT (Esquema 36).¹²⁴ Nesse trabalho pioneiro, quando comparados os potenciais de oxidação do substrato **I** ($E_{1/2}^{\text{ox}} = +1.42 \text{ V vs SCE}$) e do fotocatalisador $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ ($E_{1/2}^{\text{ox}*} = +0.89 \text{ V vs SCE}$) fica evidente que a reação não se processa via SET. No entanto, o uso de um fotocatalisador com energia de estado excitado de tripleto superior ao do substrato **I** permitiu, via EnT, acessar o estado excitado de tripleto desse substrato. Após ativar a dupla estirênica, o intermediário radicalar **II** sofre uma cicloadição [2+2] intramolecular com a olefina disponível no substrato.



Esquema 36: Fotocicloadição [2+2] intramolecular de estireno.

No mesmo ano, Yoon e colaboradores estenderam seu método de fotocicloadição [2+2] intramolecular para 1,3-dienos obtendo vinilciclobutanos em excelentes rendimentos.¹²⁵ O estudo mecanístico demonstrou que o fotocatalisador de irídio age com um fotossensibilizador ativando os dienos via EnT.

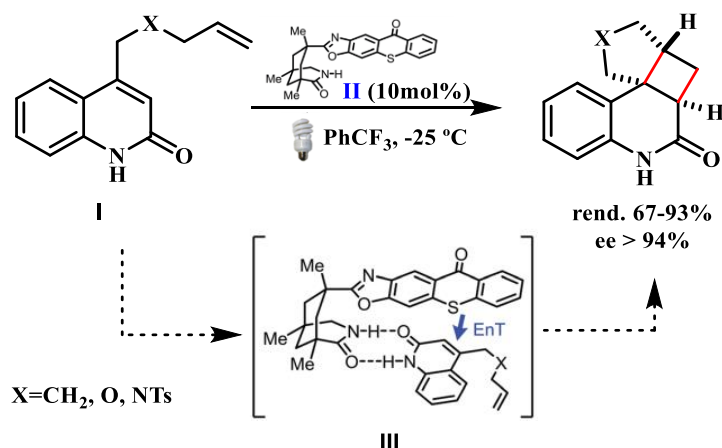
Seguindo os passos de Yoon, Bach e colaboradores reportaram em 2014 a primeira estratégia enantiosseletiva para fotocicloadições [2+2] (Esquema 37).¹²⁶ Nesse trabalho, o estado excitado tripleto da quinolona **I** é alcançado pelo processo de EnT a partir da tioxantona **II** fotoexcitada na presença de luz visível. A interação de hidrogênio entre a tioxantona e a quinolona (**III**) bloqueia uma das

¹²⁴ LU, Z., & YOON, T. P. (2012). "Visible Light Photocatalysis of [2+2] Styrene Cycloadditions by Energy Transfer". *Angew. Chem., Int. Ed.*, **51**: 10329, 2012.

¹²⁵ HURTLEY, A. E., LU, Z., & YOON, T. P. "[2+2] Cycloaddition of 1,3-Dienes by Visible Light Photocatalysis". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**: 8991, 2014.

¹²⁶ ALONSO, R., & BACH, T. "A Chiral Thioxanthone as an Organocatalyst for Enantioselective [2+2] Photocycloaddition Reactions Induced by Visible Light". *Angew. Chem., Int. Ed.*, **53**: 4368, 2014.

faces do substrato e permite que a etapa de cicloadição [2+2] ocorra do modo seletivo gerando ciclobutanos em excelente enantiosseletividade.



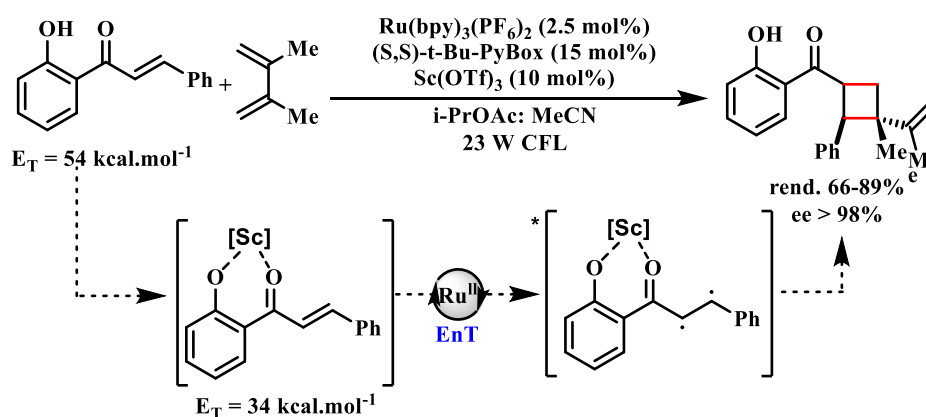
Esquema 37. Fotocicloadição [2+2] intramolecular fotocatalisada por tioxantona quiral.

Em uma estratégia similar à de Bach, Yoon e colaboradores desenvolveram um novo complexo de irídio funcionalizado com porções capazes de realizar interações de hidrogênio com quinolonas semelhantes ao utilizadas por Bach. De modo análogo ao fotocatalisador de tioxantona, a interação de hidrogênio entre a porção pirazol do fotocatalisador e a quinolinona conduz a formação do ciclobutano em alta enantiosseletividade.¹²⁸

Outra estratégia enantiosseletiva foi reportada por Yoon em colaboradores em 2016. Nessa estratégia, a adição do ácido de Lewis quiral contribuiu de modo significativo para a redução da energia de estado tripleto da 2-hidroxicalcona de $E_T = 54.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ para $E_T = 34.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Essa redução na energia permitiu o uso do fotocatalisador de $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ ($E_T = 49.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$) dando acesso a vinilciclobutanos em bons rendimentos e altos níveis de enantiosseletividade (Esquema 38).¹²⁹

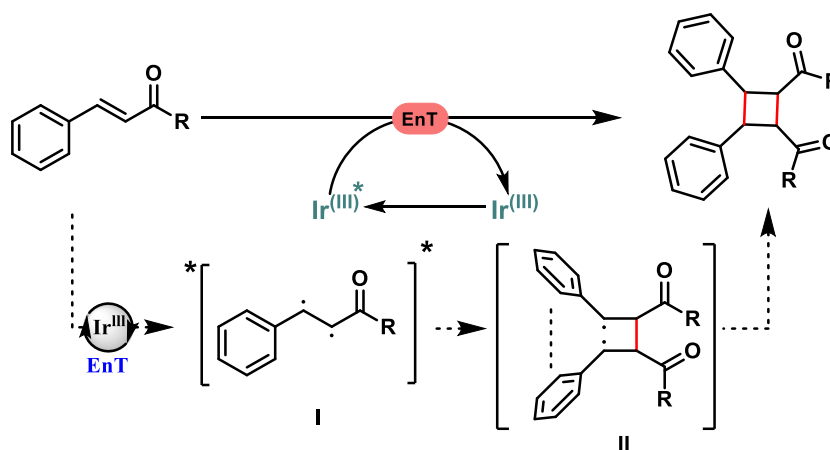
¹²⁸ SKUBI, K. L., KIDD, J. B., JUNG, H., GUZEI, I. A., BAIK, M.-H., & YOON, T. P. "Enantioselective Excited-State Photoreactions Controlled by a Chiral Hydrogen-Bonding Iridium Sensitizer". *J. Am. Chem. Soc.* 139: 17186, 2017..

¹²⁹ BLUM, T. R., MILLER, Z. D., BATES, D. M., GUZEI, I. A., & YOON, T. P. "Enantioselective photochemistry through Lewis acid-catalyzed triplet energy transfer". *Science*, 354: 1391, 2016.



Esquema 38: Fotocicloadição [2+2] enantiosseletiva via dual catálise usando ácido de Lewis e EnT.

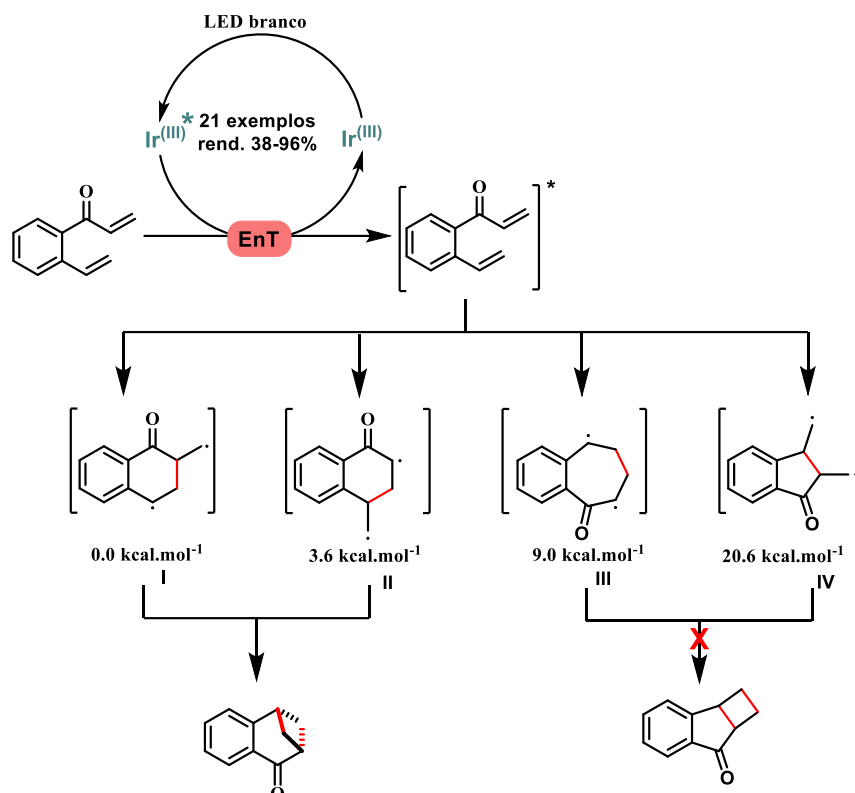
Concomitantemente, Wu e Reiser relataram a fotodimerização de chalconas e derivados de ácidos cinâmicos através de metodologias muito similares (Esquema 39).¹³⁰ Nestes trabalhos, ambos os grupos usaram fotocatalisadores de Ir(III) para acessar o estado tripleto excitado das enonas. Após o evento de transferência de energia a enona fotoexcitada **I** reagem com seus pares não excitados levando a formação do intermediário diradicalar **II**. Em seguida, um processo guiado pelas fortes interações π - π stacking das porções arenos conduz o fechamento do anel ciclobutanos com alta regioseletividade.



Esquema 39: Fotodimerização [2+2] intramolecular.

¹³⁰ PAGIRE, S. K., HOSSAIN, A., TRAUB, L., KERRES, S., & REISER, O. "Photosensitised regioselective [2+2]-cycloaddition of cinnamates and related alkenes". Chem. Commun, 53(89): 12072, 2017.

Outra abordagem fotocatalítica para síntese de ciclobutanos em ponte foi descrita por Kwon e colaboradores em 2017 (Esquema 41).¹³¹



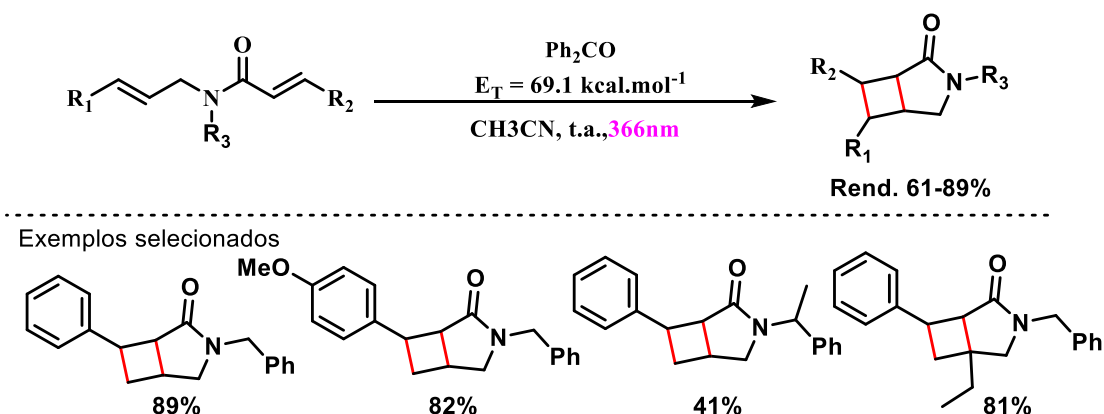
Esquema 40: Fotocicloadição [2+2] intramolecular para síntese de ciclobutanos em ponte.

A transferência de energia do fotocatalisador de $\text{Ir}(\text{III})^*$ para dienonas induz a formação de quatro possíveis intermediários dirradicais. Cálculos teóricos revelam que o intermediário I é termodinamicamente preferido e permite o fechamento do segundo anel para formar o ciclobutano em ponte.

Recentemente, foi reportado por Mykhailiuk e colaboradores, a síntese de azabiciclos via fotocicloadição [2+2] empregando benzofenona como fotocatalisador (Esquema 41).¹³² Nesse trabalho, o ciclobutano foi obtido após a ativação da enona via EnT a partir da benzofenona fotoexcitada. Em seguida, a enona sofre reação de ciclização com o alceno levando a formação do produto.

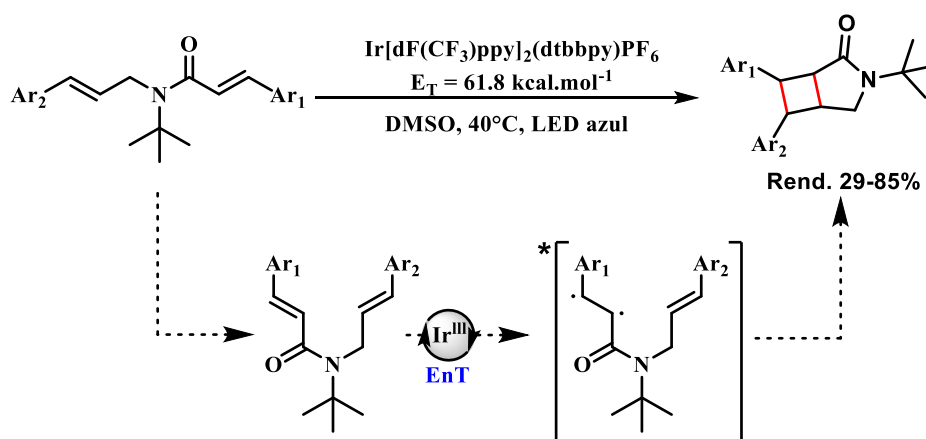
¹³¹ ZHAO, J., BROSMER, J. L., TANG, Q., YANG, Z., HOUK, K. N., DIACONESCU, P. L., & KWON, O. "Intramolecular Crossed [2+2] Photocycloaddition through Visible Light-Induced Energy Transfer". *Journal of the American Chemical Society*, **139**: 9807, 2017.

¹³² DENISENKO, A. V., DRUZHENKO, T., SKALENKO, Y., SAMOILENKO, M., GRYGORENKO, O. O., ZOZULYA, S., & MYKHAILIUK, P. K. "Photochemical Synthesis of 3-Azabicyclo[3.2.0]heptanes: Advanced Building Blocks for Drug Discovery". *J. Org. Chem.* **82**, 9627, 2017.



Esquema 41: Síntese de azabicyclos via fotocicloadição [2+2].

Em 2019, Reiser e colaboradores reportaram a síntese desses azabicyclos compostos via fotocicloadição [2+2] intramolecular na presença de luz visível (Esquema 42).¹³³ Nesse trabalho, a presença de um grupo volumoso *t*-butila ligado a porção amida foi considerado fundamental para a reação. Esse grupo é responsável por aproximar as duplas ligações de modo que a conformação da estrutura favoreça a sobreposição dos orbitais e formação do ciclobutano. De modo análogo ao executado por Reiser, Oderinde reportou a síntese de azabicycloheptanonas substituindo o grupo volumoso *t*-butila por outros grupos como tosila e benzila.¹³⁴

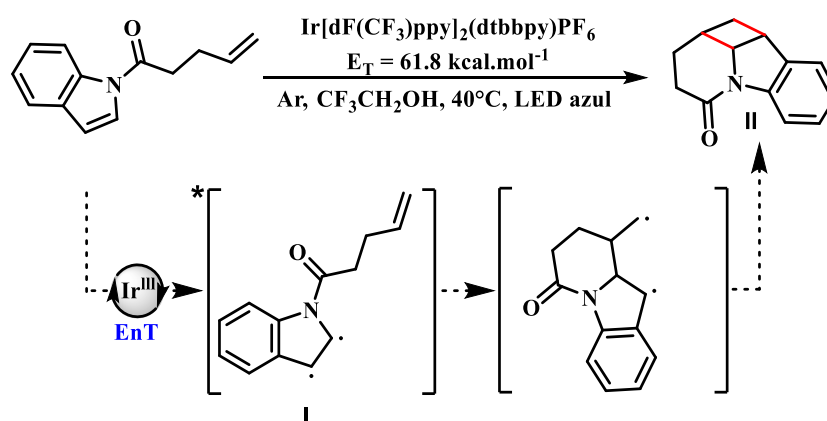


Esquema 42. Fotocicloadição [2+2] intramolecular de *N*-aquil-cinamamida via *EnT*.

¹³³ KERRES, S., PLUT, E., MALCHEREK, S., REHBEIN, J., & REISER, O. "Visible Light-Mediated Synthesis of Enantiopure γ -Cyclobutane Amino and 3-(Aminomethyl)-5-phenylpentanoic Acids". *Adv. Synth. Catal.* **361**: 1400, 2019.

¹³⁴ ODERINDE, M. S., KEMPSON, J., SMITH, D., MEANWELL, N. A., MAO, E., PAWLUCZYK, J., MATHUR, A. Intramolecular [2+2] Cycloaddition of *N*-Allylcinnamamines and *N*-Allylcinnamamides by Visible-Light Photocatalysis. *Eur. J. Org. Chem.* **1**: 41, 2020.

Recentemente, Fu e colaboradores desenvolveram uma estratégia fotocatalítica para síntese de estruturas policíclicas usando indóis como substratos de partida (Esquema 43).¹³⁵ O mecanismo da reação inicia pela fotoexcitação do indol na presença do fotocatalisador de Ir(III)*. Em seguida, a porção olefínica reage com os radicais levando a formação do intermediário diradicalar **I** contendo um derivado de piperidinona ligado ao indol. Por fim, o acoplamento radical-radical leva a formação do ciclobutano **II**.



Esquema 43. Fotocicloadição [2+2] intramolecular de derivados indóis via EnT.

¹³⁵ ZHANG, Z., YI, D., ZHANG, M., WEI, J., LU, J., YANG, L., ... FU, Q. "Photocatalytic Intramolecular [2 + 2] Cycloaddition of Indole Derivatives via Energy Transfer: A Method for Late-Stage Skeletal Transformation". ACS Catalysis., **10**: 10149, 2020.

3.2. Objetivo

Neste capítulo, o objetivo a ser alcançado foi o desenvolvimento de um método fotocatalítico para síntese de ciclobutanoquinolinonas. Mais especificadamente, os objetivos foram:

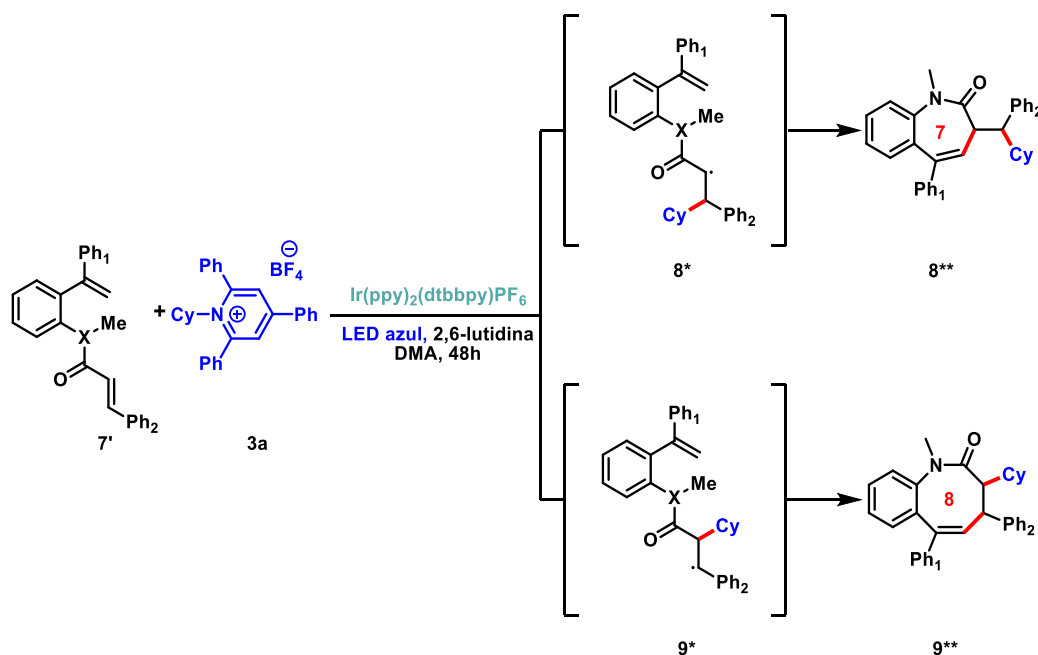
- 1) Estudar a reação de fotocicloadição [2+2] intramolecular para o substrato proposto sob condições mediadas por luz visível.
- 2) Avaliar a tolerância do método otimizado frente as modificações no substrato.
- 3) Investigar o mecanismo da reação.

3.4. Resultados e discussão

3.4.1. Design da metodologia

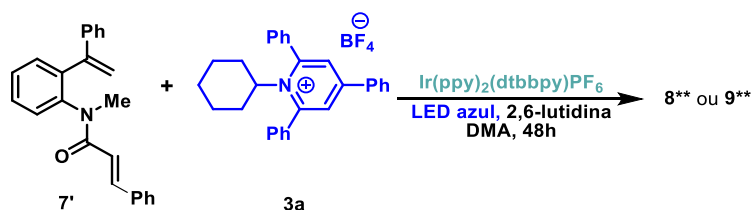
Esse trabalho nasceu durante a tentativa de responder algumas dúvidas sobre a estabilidade dos intermediários radiculares formados a partir da reação entre o substrato **7'** e o derivado de SK-ciclohexilamina **3a** (Esquema 44).

Devido a natureza da estabilidade de radicais benzílicos e α -carbonílicos uma dúvida surgiu sobre qual seria o intermediário radicalar formado após a primeira etapa de adição do radical ciclohexila na cascata radicalar. Duas hipóteses foram adotadas como sendo plausíveis, a primeira seria a formação do intermediário radicalar **8*** após a adição do radical ciclohexila ao carbono β . O radical α -carbonílico estável formado, posteriormente, reage com a porção estirênica levando a formação do produto com anel de 7 membros na estrutura (**8****). A segunda hipótese, consistia com adição do radical ciclohexil ao carbono α e a formação do intermediário radicalar **9*** com um radical benzílico. Na sequência, esse radical poderia reagir com a porção estirênica levando a formação do produto contendo um anel de 8 membros na estrutura (**9****).



Esquema 44: Estudo da regioselectividade.

A fim de sanar essa dúvida, o substrato 7' foi submetido a condição reacional otimizada para síntese de benzoazepinonas, descrita no capítulo 1 (Esquema 45)



Condições reacionais: 1a (0.2 mmol), 2a (0.1 mmol), fotocatalisador (2.5 mol%), 1,6-lutidina (0.12 mmol), DMA (0.5 mL), sem refrigeração, irradiação por LED azul (22 W) por 48h

Esquema 45: Avaliação do substrato 7'.

Após o término da reação, pôde ser verificado o consumo total dos materiais de partida, no entanto, o produto isolado e caracterizado não correspondeu a nenhum dos produtos esperado. Conforme pode ser observado na figura 20a, o espectro ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN-¹H) do produto isolado indicou a ausência dos sinais relacionados aos hidrogênios do ciclohexil dando indícios que a reação em cascata não se processou. Nesse espectro de RMN-¹H, no entanto, foi evidenciado a presença de sinais pertencentes a hidrogênios diferentes dos sinais do material de partida (Figura 22a,b) o que, nesse caso, apontou para a formação de um novo produto.

Analisando o espectro de RMN-¹H obtido, pode-se observar um quarteto em 4,26 ppm e dois dupletos bem distintos em 3,15 ppm e 2,65 ppm, respectivamente. Esses sinais foram atribuídos aos hidrogênios do ciclobutano formado através da reação intramolecular entre a dupla vinílica e a dupla da carbonila α,β -insaturada em uma reação conhecida como cicloadição [2+2]. Essa reação foi proposta após comparar os dados obtidos por RMN-¹H, ressonância magnética nuclear de carbono 13 (RMN-¹³C) e cromatografia gasosa acoplada ao espectro de massas (CG-MS) com os trabalhos publicados por Yoon^{144(a)}, Reiser¹³⁷ e Oderine¹³⁸. A estrutura do produto formado (**10'1**) foi

¹³⁷ KERRES, S., PLUT, E., MALCHEREK, S., REHBEIN, J., & REISER, O. "Visible Light-Mediated Synthesis of Enantiopure γ -Cyclobutane Amino and 3-(Aminomethyl)-5-phenylpentanoic Acids". *Adv. Synth. Catal.* **361**: 1400, 2018.

¹³⁸ ODERINDE, M. S., KEMPSON, J., SMITH, D., MEANWELL, N. A., MAO, E., PAWLUCZYK, J. MATHUR, A. "Intramolecular [2+2] Cycloaddition of N-Allylcinnamamines and N-Allylcinnamamides by Visible-Light Photocatalysis." *Eur. J. Org. Chem.* **18**: 41, 2019.

determinada pela análise de raio-X do cristal do produto isolado em 67% (Figura 23).

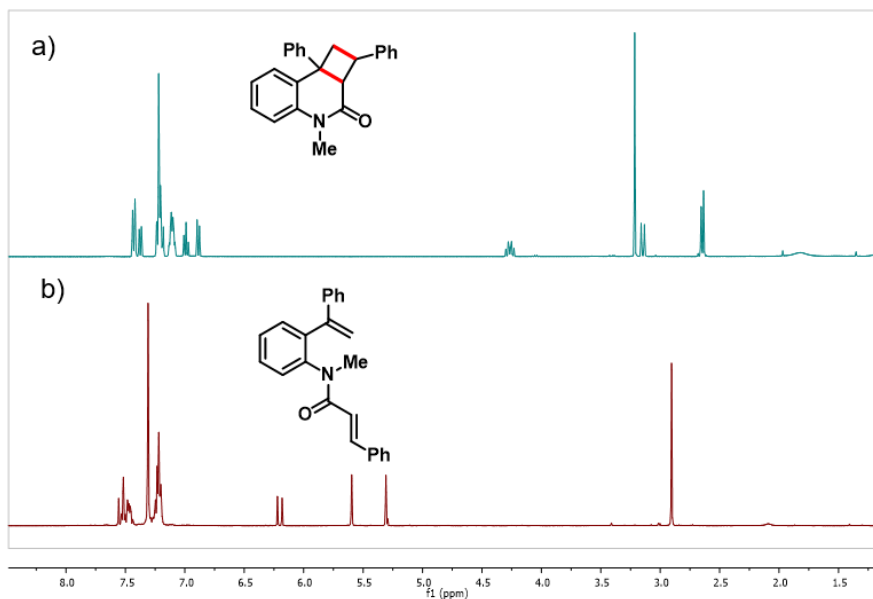


Figura 22: RMN-¹H do produto (a, azul) e do material de partida 7' (b, vermelho).

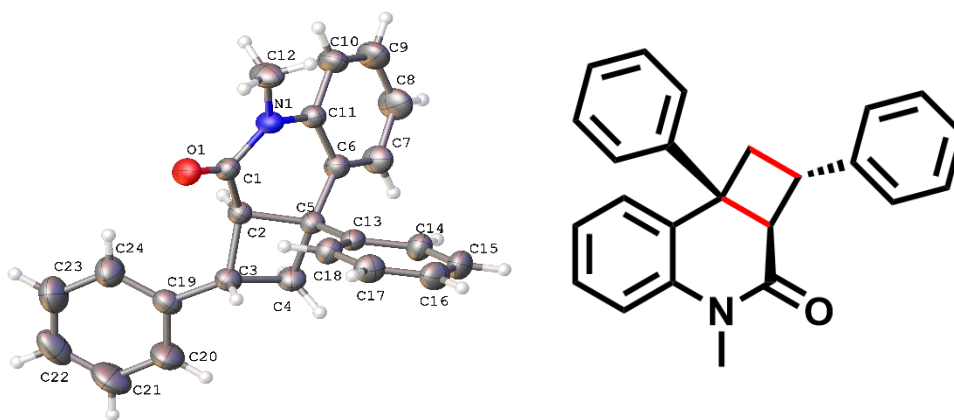
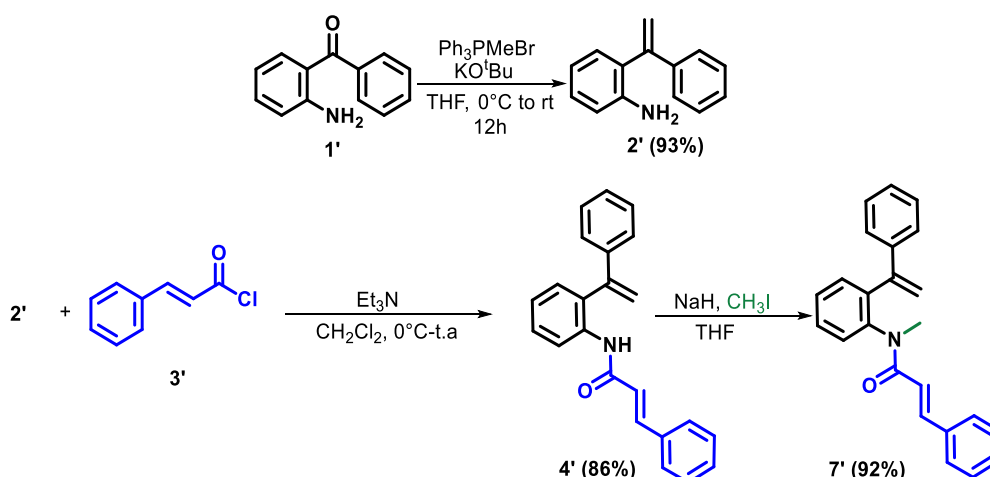


Figura 23: Cristalografia de Raios-X do composto 7', confirmando a estrutura proposta.

A fim de explorar a química por trás dessa transformação, um segundo plano de trabalho foi desenvolvido e uma série de parâmetros analisados, como por exemplo, fotocatalisadores, solventes e tempo reacional com o objetivo de desenvolver um novo protocolo em uma abordagem fotocatalítica para síntese de ciclobutanoquinolinonas.

3.4.2. Otimização das condições reacionais

O plano de trabalho desenvolvido iniciou-se pela preparação do material de partida, o qual foi posteriormente empregado como modelo na otimização da reação fotocatalisada. A vinilanilina **2'** foi preparada através da reação de Wittig entre a 2-aminobenzofenona **1'** e Ph_3PMeBr na presença de KO^tBu em THF seco. Sob essas condições, a vinilanilina **2'** foi obtida em 93% de rendimento após 24h. Em seguida, a vinilanilina **2'** foi submetida a reação de amidação com cloreto de cinamoíla **3'** seguido da reação de metilação para fornecer **7'** em rendimento de 92% (Esquema 46).¹³⁹



Esquema 46: Rota de síntese para o substrato **7'**.

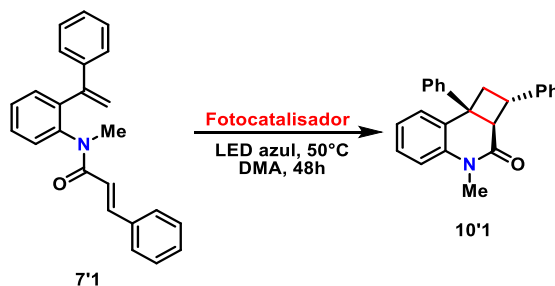
De posse desse material de partida, foi iniciada a etapa de otimização da reação a fim de se obter a melhor condição reacional a reação de cicloadição [2+2] proposta.

¹³⁹ (a) DENG, Q.-H., CHEN, J.-R., WEI, Q., ZHAO, Q.-Q., LU, L.-Q., & XIAO, W.-J. "Visible-light-induced photocatalytic oxytrifluoromethylation of N-allylamides for the synthesis of CF_3 -containing oxazolines and benzoxazines". *Chem. Commun.*, **51**: 3537, 2015; (b) Yu, L.-Z., Xu, Q., Tang, X.-Y., & Shi, M. "Iron- or Copper-Catalyzed Trifluoromethylation of Acrylamide-Tethered Alkylidenecyclopropanes: Facile Synthesis of CF_3 -Containing Polycyclic Benzazepine Derivatives". *ACS Catalysis*, *ACS Catal.* **6**: 526, 2015; (c) ZHAO, Q.-Q., CHEN, J., YAN, D.-M., CHEN, J.-R., & XIAO, W.-J. "Photocatalytic Hydrazonyl Radical-Mediated Radical Cyclization/Allylation Cascade: Synthesis of Dihydropyrazoles and Tetrahydropyridazines". *J. Org. Lett.* **18**: 6304, 2016.

A primeira abordagem adotada consistiu em retirar os reagentes SK-ciclohexilamina **3a** e a lutidina do meio reacional. Desse modo, 0,5 mL de DMA foi adicionado em um tubo *Schlenk* contendo 40 mg de **7'** (0,118 mmol) e 2,69 mg de $[\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2]\text{PF}_6$ (**Ir-1**). O tubo *Schlenk* com a mistura foi então degaseificado 3 vezes via “freeze-pump-thaw” e posicionado frente a fonte luminosa e sob agitação por 48 horas. Ao término das 48 horas o sistema foi desligado e mistura purificada para obtenção do produto desejado em um excelente rendimento de 98% (entrada **1**). Ao reduzir a carga do catalisador para 1 mol% o produto foi obtido em 97% de rendimento, mostrando, que a carga de fotocatalisador pode ser diminuída sem perda de eficiência da reação (entrada **2**).

Visto que a reação se processa bem na presença do fotocatalisador **Ir-1**, outros fotocatalisadores baseados em irídio foram avaliados frente a essa transformação (Tabela 4).

Tabela 4: Estudos de otimização-Fotocatalisador



Entrada	Solvente	Fotocatalisador	Rendimento (%)
1	DMA	$[\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2]\text{PF}_6$	98 ^a
2	DMA	$[\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2]\text{PF}_6$	97 ^b
3	DMA	$(\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy}))\text{PF}_6$	94
4	DMA	$[\text{Ir}(\text{dFCF}_3\text{ppy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$	93
5	DMA	$\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$	10

Condições reacionais: ^a**7'** (0.118 mmol), **fotocatalisador** (2.5 mol%), DMA (0.5 mL), sem ventilação, irradiação por LED azul (22 W) por 48h. ^b**fotocatalisador** (1 mol%)

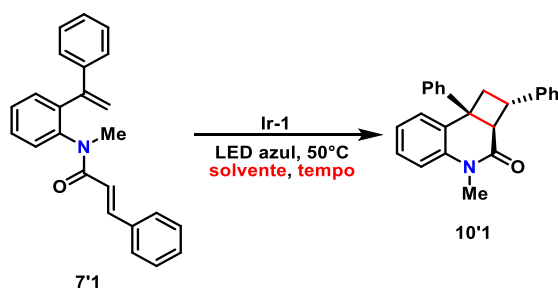
Quando os complexos de irídio $(\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy}))\text{PF}_6$ e $[\text{Ir}(\text{dFCF}_3\text{ppy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$ (**Ir-2** e **Ir-3**) foram empregados, e os rendimentos das reações foi verificado como equivalente ao rendimento da reação modelo (94%, entrada **3** e 93%, entrada **4**) mostrando que ambos os fotocatalisadores são eficientes para essa transformação. Ao substituir os fotocatalisadores baseados em irídio por rutênio, houve uma queda acentuada no rendimento reacional para 10% (Entrada **5**). Essa diferença entre os rendimentos pode ser explicada pelas

diferentes propriedades dos fotocatalisadores empregados. Conforme descrito mais adiante, na seção de investigação mecanística, valores experimentais de absorção UV-vis e voltametria cíclica descartam a possibilidade de uma absorção direta de energia pelo substrato **7'1** ou um evento envolvendo SET. Sendo assim, as propriedades de energia de estrado tripleto dos fotocatalisadores parecem ser o principal fator que afeta o rendimento das reações. De fato, fotocatalisadores com energias de tripleto acima de 49 kcal.mol⁻¹ forneceram rendimentos mais altos (**Ir-1** E_T= 49.2 kcal.mol⁻¹, **Ir-2** E_T= 62 kcal.mol⁻¹ **Ir-3** E_T= 61.8 kcal.mol⁻¹).

Com a melhor condição obtida anteriormente (Entrada **2**), foram avaliados dois solventes apróticos polares. Na presença de acetonitrila (ACN) a reação sofreu uma grande diminuição de rendimento (Entrada **6**). Em seguida, dimetilsulfóxido (DMSO) foi avaliado como solvente e, embora tenha apresenta resultado bastante superior ao ACN, o rendimento da reação foi inferior ao encontrado quando DMA foi empregado (Entrada **7**).

Buscando diminuir o tempo reacional, duas reações foram avaliadas em tempos menores de exposição a luz. Como mostra a entrada **8** e **9**, um tempo de exposição menor que 48 horas conduz a rendimentos inferiores para essas reações. Por fim, reações controle foram realizadas na ausência de fotocatalisador e luz, os resultados revelam que ambos são essenciais para a reação se processar (Tabela 5).

Tabela 5: Estudos de otimização-Solvente e tempo.



Entrada	Solvente	Tempo	Rendimento (%)
2	DMA	48 horas	97
6	ACN	48 horas	36
7	DMSO	48 horas	90
8	DMA	24 horas	83
9	DMA	36 horas	86
10	DMA	48 horas	0 ^c
11	DMA	48 horas	0 ^d

Condições reacionais: ^cSem fotocatalisador. ^dSem luz.

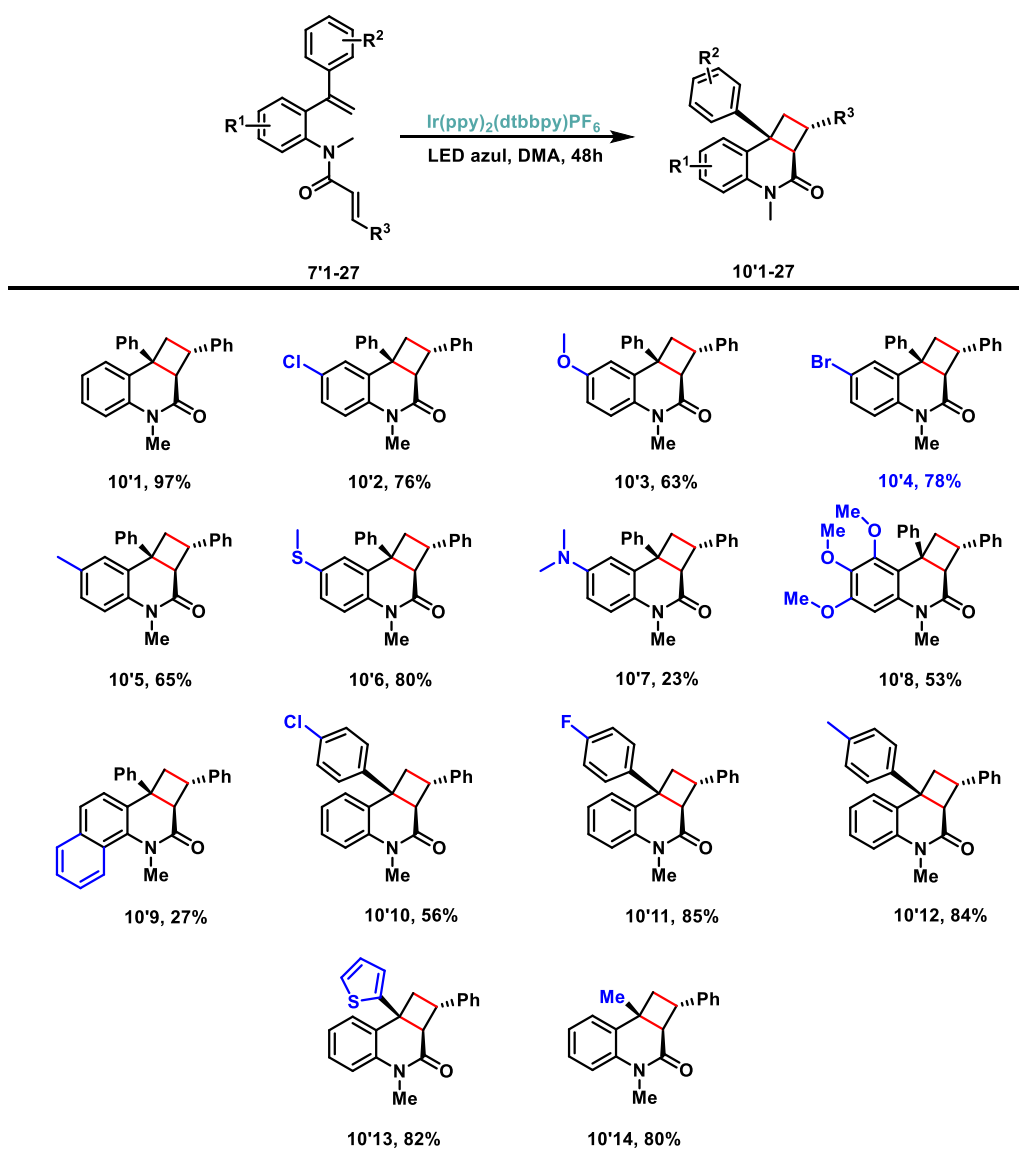
Em resumo, a condição ótima encontrada com o rendimento de 97% foi obtida quando 0,118mmol de **7'** e 1 mol% fotocatalisador **Ir-1** foram carregados em um schlenk com 0,5 mL de DMA. Após o processo de *freeze-pump-thaw* a reação é mantida por 48 horas sob luz azul e sem controle de temperatura (sem ventilador, temp. max 50°C).

3.4.3. Avaliação do escopo da reação para síntese de ciclobutanoquinolinonas.

Com a condição otimizada em mãos, foi iniciada a etapa de investigação do escopo do método, onde uma série de ciclobutanoquinolinonas foram obtidas a partir de uma ampla gama de fenilavinilcinamidas substituídas. Inicialmente, foram avaliados substratos contendo grupos retiradores e doadores na porção estirênica **R₁** (Esquema 47). De forma geral, ambos os grupos responderam bem a condição otimizada entregando produtos com bons rendimentos (53-80%). Substratos contendo grupos doadores como metila e metoxila apresentaram um rendimento menor (Composto **10'3**, 63%, composto **10'5**, 65% e composto **10'8**, 53%, respectivamente). Quando substratos contendo grupos substituintes halogenadas, tais como Cl e Br, foram utilizados, os rendimentos obtidos mostraram-se melhores (Composto **10'2**, 78% e composto **10'4**, 76%), respectivamente. Esses últimos são considerados grupos importantes na estrutura dos compostos, uma vez que permitem reações de pós-funcionalização através de reações de acoplamento cruzado. O composto **10'7** foi obtido em rendimento inferior ao que se esperava em relação à média, isso pode ser explicado devido aos processos fotoredox paralelos que acontecem na reação na presença de aminas terciárias. A foto-oxidação da amina leva a formação de α -amino radicais e esse processo entra em competição com os processos envolvendo a reação de fotocicloadição.¹⁴⁰ Outro resultado que chama atenção é o baixo rendimento do composto **10'9**, apenas 27%, mostrando a presença do grupo naftil, mais volumoso, próximo a porção amida influencia fortemente o resultado da reação.

¹⁴⁰ Nakajima, K.; Miyake, Y.; Nishibayashi, N. Synthetic utilization of α -aminoalkyl radicals and related species in visible light photoredox catalysis. *Acc. Chem. Res.* **49**: 1946, 2016.

Em seguida, foram avaliados substratos contendo modificações na porção estirênica **R₂**. De forma geral, com exceção do composto **10'10**, as modificações na porção **R₂** não apresentaram grandes efeitos sobre os rendimentos da reação que apresentou uma boa tolerância tanto a grupos doadores como metila quanto a grupos retiradores como flúor. Quando o grupo fenila foi substituído por um heterociclo o rendimento obtido foi de 82% (Composto **10'13**, 82%). A ausência do grupo fenila também foi avaliada e o rendimento apresentado ficou dentro da média dos produtos anteriores (Composto **10'14**, 80%).

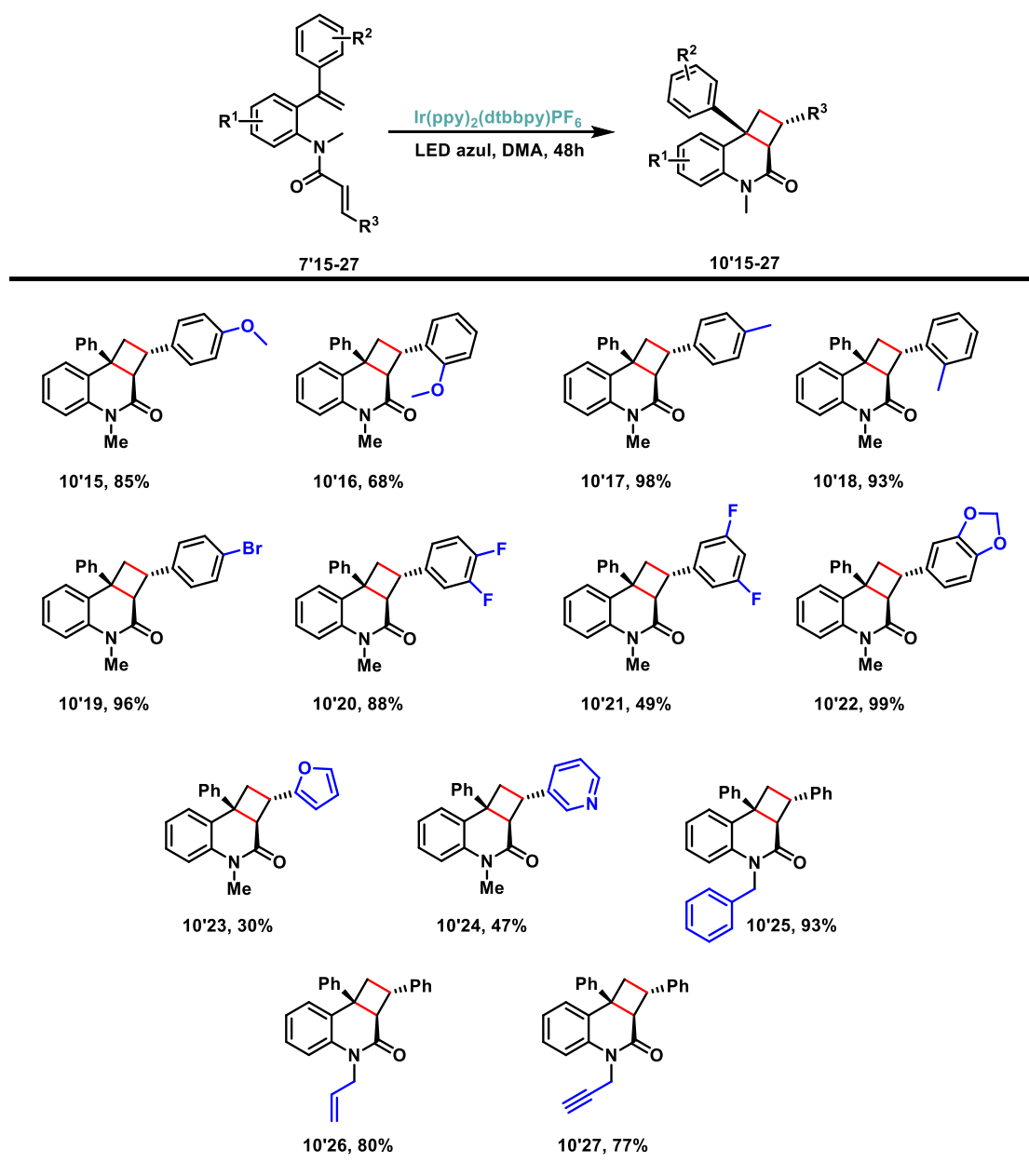


Condições reacionais: **7'** (0.118 mmol), $\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ (1 mol%), DMA (0.5 mL), sem ventilação, irradiação por LED azul (22 W) por 48h.

Esquema 47: *Escopo de fenilavinilcinamidas.*

Posteriormente, foram avaliados substratos com modificações na porção cinâmica R₃. Estruturas contendo grupos doadores e retiradores em diferentes posições (*orto* e *para*) não apresentaram alteração significativa no rendimento das reações para grande maioria dos substratos, sendo os produtos obtidos em bons rendimentos independente da natureza do substituinte (Compostos **10'15-10'22**, 49-99%). Vale ressaltar que a presença de flúor nas posições *meta* levou a uma queda significativa no rendimento da reação indicando uma certa dependência do padrão de substituição (comparar **10'20** com **10'21**). Quando o grupo fenila foi substituído por porções heterocíclicas houve uma queda drástica no rendimento das reações (Composto **23**, 28% e composto **24**, 47%).

Após avaliar a influência dos grupos substituintes ligados diretamente nos anéis aromáticos, foram avaliados também fenilavinilacrilamidas *N*-substituídas. Quando o grupo metila foi substituído por um grupo mais volumoso como benzil o produto desejado foi obtido em excelente rendimento (composto **25**, 93%). Substratos contendo grupos *N*-alil e *N*-propargil também apresentaram bons rendimentos nessa reação (Composto **26**, 80% e composto **27**, 77%) (Esquema 48).

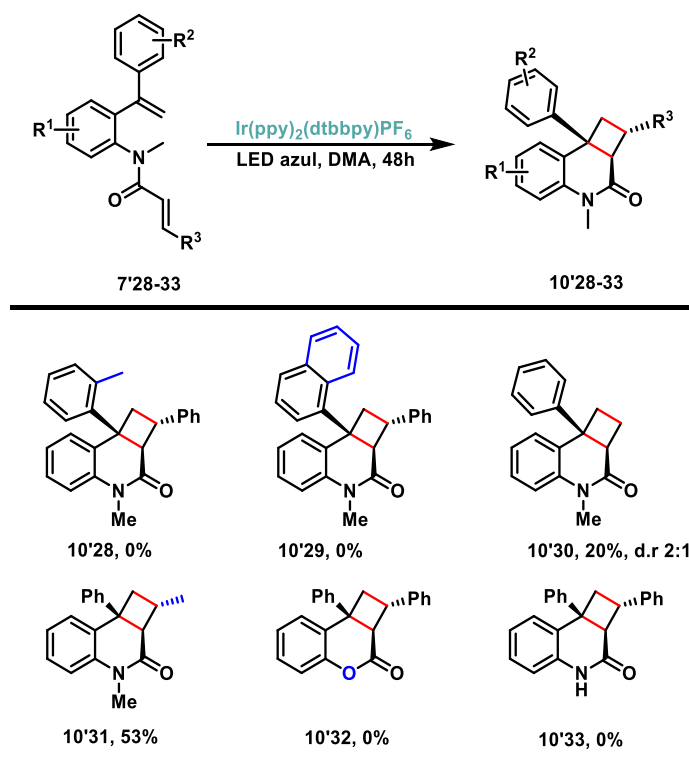


Condições reacionais: 7' (0.118 mmol), Ir(ppy)₂(dtbbpy)PF₆ (1 mol%), DMA (0.5 mL), sem ventilação, irradiação por LED azul (22 W) por 48h.

Esquema 48: Escopo de fenilavinilcinamidas.

Durante a avaliação do escopo da reação alguns substratos se apresentaram como limitações da metodologia otimizada (**Esquema 49**). Substituintes da porção R₂ na posição *orto* tiveram efeito negativo sobre a reação e apenas o produto de isomerização dos materiais de partida foram recuperados (compostos **28-29**, 0%). A ausência do grupo fenila ou sua troca por um metila na posição R₃ desfavorece a reação na condição otimizada e nenhum produto foi obtido. Na tentativa de obter esses últimos produtos, o fotocatalisador Ir-1 foi

substituído por Ir-3 fornecendo o composto o **30** em 20% de rendimento e o composto **31** em 54% de rendimento. Esse resultado pode ser explicado pela diferença na energia de estado tripleto entre os fotocatalisadores (**Ir-1** $E_T= 49.2$ kcal.mol⁻¹, **Ir-3** $E_T= 61.8$ kcal.mol⁻¹). Possivelmente, os dois substratos **7'30** e **7'31** possuem uma energia de estado tripleto acima a energia de **Ir-1** e um fotocatalisador com energia mais alta é requerido para ativação dos substratos. Esse resultado também reforça os indícios de que fatores energéticos estão envolvidos nessa transformação.



Condições reacionais: 7'1 (0.118 mmol), Ir(ppy)₂(dtbbpy)PF₆ (1 mol%), DMA (0.5 mL), sem ventilação, irradiação por LED azul (22 W) por 48h.

Esquema 49: *Escopo de fenilavinilcinamidas.*

3.4.4. Experimentos complementares

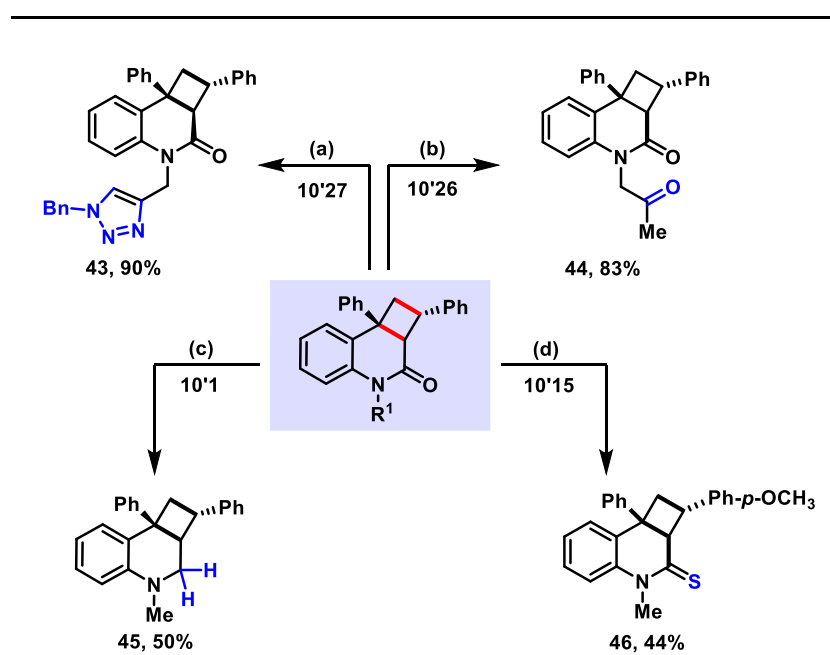
Após os estudos de investigação do escopo do método, experimentos de modificação e funcionalização nos produtos obtidos foram conduzidos a fim de se avaliar a estabilidade e o potencial sintético das ciclobutanoquinolinonas sintetizadas (Esquema 50).

Em uma primeira etapa, o composto **10'27**, que possui um grupo um alcino terminal, foi submetido a reação de cicloadição 1,3-dipolar na presença de

benzilazida catalisada por cobre, conforme metodologia descrita na literatura,¹⁴¹ dessa forma, a ciclobutanoquinolinona funcionalizada com triazol foi obtida com alto rendimento (Composto **10'43**, 90%).

A oxidação da porção olefínica terminal presente na ciclobutanoquinolinona **10'26**, foi possível através do processo de oxidação de Wacker, oxidação de olefinas catalisadas por compostos de Pd(II), e conduziu de modo regioseletivo a conversão da dupla para cetona **10'44** em rendimento de 83%.¹⁴²

Para finalizar as modificações pós-reacionais, a atenção foi voltada para modificações no grupo carbonila do núcleo quinolinona. Na presença de hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL) a quinolinona foi reduzida a tetrahydroquinolina **10'45** com rendimento razoavelmente bom, enquanto, a conversão da carbonila em tiocarbonil foi realizada usando reagente de Lawesson, fornecendo a ciclobutaquinolinintona **10'46** em rendimento modesto.



Reagentes e condições reacionais (a) CuSO₄·5H₂O, ascorbato de sódio, benzilazida, DCM/H₂O, 3 h; (b) PdCl₂, CuCl₂, THF:H₂O, O₂ (balão); (c) DIBAL, tolueno, refluxo; (d) Reagente de Lawesson, tolueno, refluxo.

Esquema 50: *Funcionalização das ciclobutanoquinolinonas.*

¹⁴¹ MILIĆEVIĆ, D., KIMMEL, R., GAZVODA, M., URANKAR, D., KAFKA, S., & KOŠMRLJ, J. "Synthesis of Bis(1,2,3-Triazole) Functionalized Quinoline-2,4-Diones". *Molecules*. **23**: 2310, 2018.

¹⁴² HOSOKAWA, T., AOKI, S., TAKANO, M., NAKAHIRA, T., YOSHIDA, Y., & MURAHASHI, S.-I. "Palladium(II)-catalysed oxidation of carbon-carbon double bonds of allylic compounds with molecular oxygen; regioselective formation of aldehydes". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **21**: 1559, 1991

3.4.5. Investigação mecanística

Espectroscopia de absorção UV-vis

A análise do espectro de absorção é um ponto crucial no desenvolvimento de uma metodologia fotoquímica, uma vez que o perfil de absorção do substrato permite a seleção apropriada da fonte de luz.¹⁴³ Dessa forma, a análise inicial do espectro de absorção do composto **7'1** permitiu uma primeira compreensão dos resultados obtidos na etapa de otimização que revelou dependência da fonte de luz e do fotocatalisador no processo.

O espectro de UV-vis do composto **7'1** mostra que não existe absorção acima de $\lambda = 400\text{nm}$ (figura 24). Esse resultado descarta a possibilidade de ocorrer excitação direta sob a fonte de luz - LED azul - empregada nesse estudo ($\lambda = \lambda = 455\text{nm}$). No entanto, o fotocatalisador **Ir(ppy)₂(dtbbpy)PF₆** apresenta absorção máxima ($\lambda = 410\text{nm}$) dentro da faixa de emissão da fonte de luz usada, sendo ativado quando irradiado pelo LED azul.¹⁴⁴

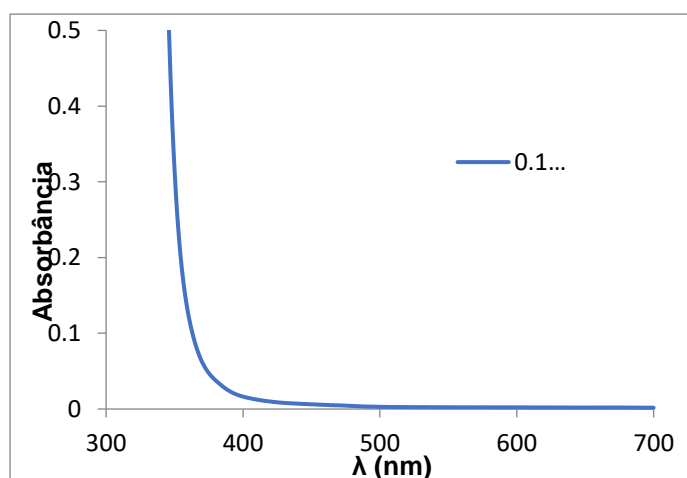


Figura 24: *Espectro de absorção UV-Vis do composto 7'1.*

¹⁴³ BUZZETTI, L., CRISENZA, G. E. M., & MELCHIORRE, P. "Mechanistic Studies in Photocatalysis". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **58**: 3730 2019.

¹⁴⁴ SCHACHTNER, J., BAYER, P., & JACOBI VON WANGELIN, A. "A flow reactor setup for photochemistry of biphasic gas/liquid reactions". *J. Org. Chem.* **12**, 1798, 2016.

Voltametria cíclica e screening de fotocatalisadores

A fim de se determinar quais processos poderiam estar envolvidos nessa transformação, sejam eles transferência de elétrons (SET) ou transferência de energia (EnT), alguns experimentos foram realizados, como voltametria cíclica para determinação do potencial redox do composto **7'1** e o *screening* de fotocatalisadores com diferentes energias de estado tripleto.

Os resultados do experimento de voltametria cíclica mostraram que um evento envolvendo SET não seria passível de acontecer. O voltamograma cíclico do composto **7'1** mostra dois processos de redução irreversíveis acontecendo $E_{ed} = -2.05$ V e $E_{red} = -2.49$ V vs SCE em CH_3CN (Figura 25). Esses potenciais de redução são mais negativos que o potencial de redução do fotocatalisador **Ir-1** ($E_{red} = -1.51$ V)¹⁴⁶ e, portanto, o composto **7'1** não pode ser reduzido por ele. Esse resultado indica que um evento de EnT seria o mais provável de ocorrer entre o fotocatalisador **Ir-1** e o composto **7'1**.

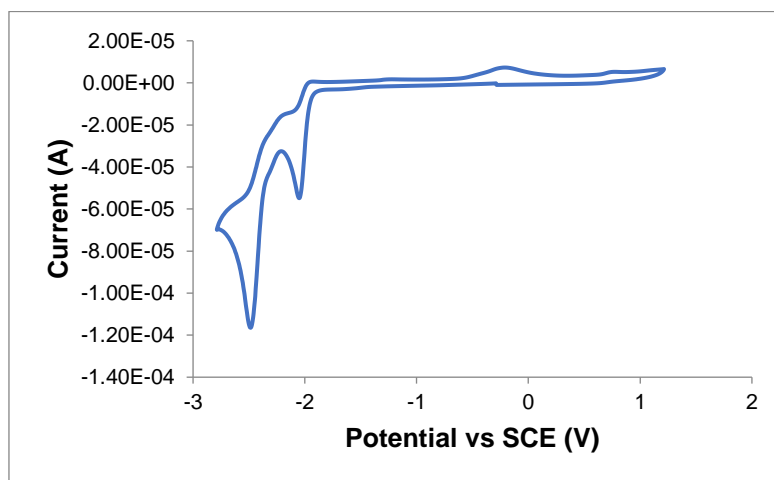


Figura 25: Voltametria cíclica do composto **7'1**.

A partir deste resultado, em parceria com o laboratório do prof. Dr. Burkhard König na universidade de Regensburg - Alemanha, foi realizado o experimento para avaliar fotocatalisadores com diferentes energias de tripleto (Tabela 6). Quando fotocatalisadores com energia de tripleto menor que a do

¹⁴⁶ TEEGARDIN, K.; DAY, J. I.; CHAN, J.; WEAVER, J. "Advances in Photocatalysis: A Microreview of Visible Light Mediated Ruthenium and Iridium Catalyzed Organic Transformations". *Org. Process Res. Dev.* **20**: 1156, 2016.

fotocatalisador **Ir-1**, tais como Eosina Y e $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ foram empregados a reação se mostrou improdutivo, ou seja, nenhum ou pouco produto foi obtido (entrada **4** e **5**). Embora a riboflavina possua uma energia de tripleto muito próxima a do **Ir-1** a reação mostrou-se com rendimento muito abaixo do esperado (entrada **6**). A explicação para esse resultado pode ser devido a processos de degradação e redução que a riboflavina pode sofrer quando exposta a luz visível.¹⁴⁷

Quando fotocatalisadores com energia de tripleto superior foram empregados a reação entregou o produto desejado em rendimentos entre bom e excelente (Entradas **7,8**). Embora a tioxantona apresente uma energia de tripleto superior à dos fotocatalisadores de **Ir-2** e **Ir-3**, esse fotocatalisador absorve em comprimentos de onda entre 325 e 400 nm. A baixa absorção na região de emissão usada ajuda a explicar o rendimento de 59%. Quando um fotocatalisador com energia de tripleto comparável a dos fotocatalisadores de irídio e com absorção de luz dentro da faixa de emissão utilizada (2CzPN ~ 480nm) foi empregado o rendimento foi de 85% (Entrada **8**). Esses resultados corroboram com a proposta de que processos envolvendo a EnT operam nessa reação. Esse fato ficou ainda mais evidente quando a fonte de luz foi substituída por outra mais energética. Quando exposta a uma fonte de emissão na região do UV (380nm-75.4 kcal.mol⁻¹) a reação se desenvolve bem entregando o produto desejado em 90% (Entrada **9**). A exposição a fontes mais energéticas leva a um decréscimo no rendimento reacional, isso possivelmente acontece devido a alta energia degradar tanto o material de partida quanto o produto formado (Entrada **10**). Por fim, a reação foi avaliada em condições aeróbicas e o resultado mostra um decréscimo no rendimento quando não é realizada a etapa de *freeze-pump-thaw*.

¹⁴⁷ KIM, E., KIM, M. H., SONG, J. H., KANG, C., & PARK, W. H. "Dual crosslinked alginate hydrogels by riboflavin as photoinitiator". *Int. J. Biol. Macromol.* **154**: 989, 2020.

Tabela 6: Estudo de energia de fotocatalisadores.



Entrada	Fotocatalisador	Energia (kcal.mol ⁻¹)	Rendimento (%)
1	[Ir(dtbbpy)(ppy)₂PF₆	49.2	97
2	[Ir{dFCF ₃ ppy} ₂ (bpy)]PF ₆	62	94
3	(Ir[dF(CF ₃)ppy] ₂ (dtbbpy))PF ₆	61.8	93
4	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	49	10
5	Eosina Y	43.6	0
6	Riboflavina	50	36
7	Tioxantona	63.4	59
8	2CzIPN	60.6	85
9	380nm	75.4	90
10	340nm	84.2	79
11	Sob O ₂	Ir-1 49.2	75

Condições reacionais: 7'1 (0.118 mmol), **Fotocatalisador** (1 mol%), DMA (0.5 mL), sem ventilação, irradiação por LED azul (34 W) por 48h.

Experimento de trapeamento de radical

A fim de determinar a existência de intermediários radiculares, experimentos de trapeamento de radicais foram conduzidos na presença de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinoxido (TEMPO). A adição do trapeador de radicais no meio reacional resultou em uma inibição da formação do produto **10'1**, a análise do espectro de RMN-¹H do bruto reacional indica que o material de partida sofre apenas isomerização (Figura 26).

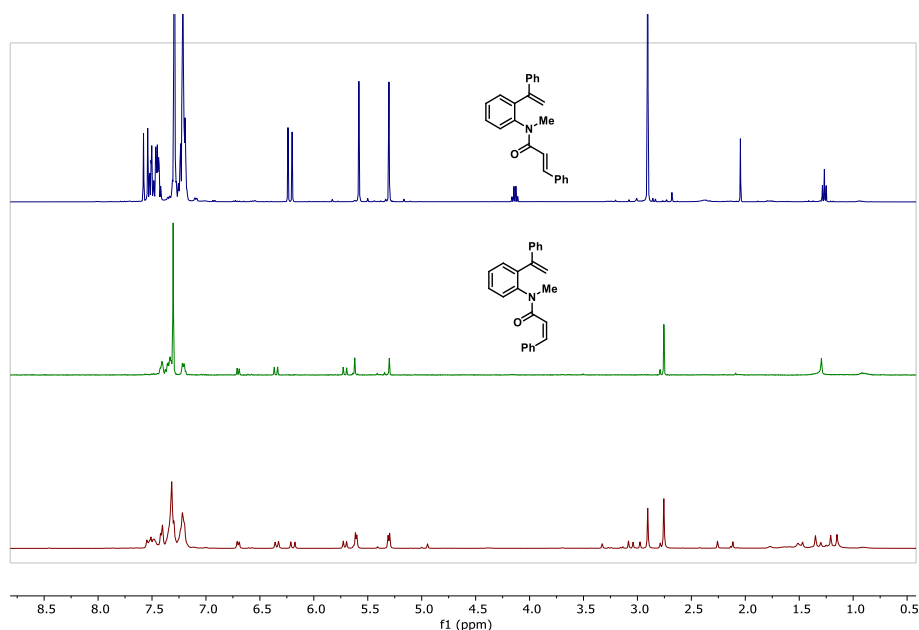


Figura 26: a) *Isômero E* , b) *Isômero Z* e c) *Espectro de RMN-¹H do bruto reacional.*

Uma alíquota foi removida do bruto reacional e, após extração uma amostra foi dissolvida em 1% HCOOH/MeOH e analisada por espectrometria de massa usando um aparelho ACQUITY UPC2-MS via infusão direta. O experimento de varredura completa de massa indicou a presença do trapeador de radical e do material de partida **7'1**, como mostrado na figura 26. O pico em 497,3153 m/z é referente ao produto de trapeamento do composto **7'1** pelo TEMPO (Figura 27). Este pico foi selecionado e uma varredura para determinação do íon filho exibiu dois picos relacionados a **7'1** e o trapeador de radical (Figura 28).

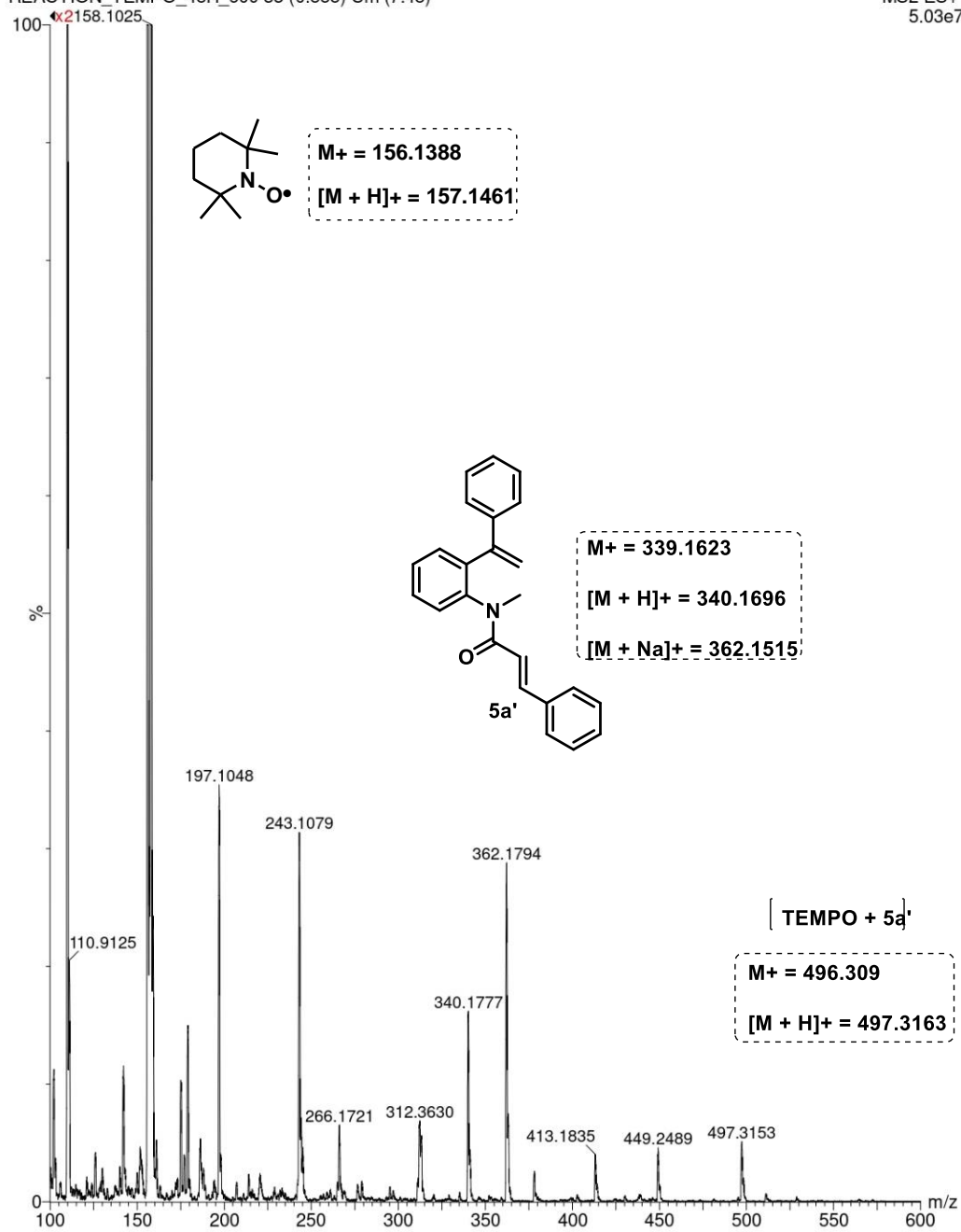


Figura 27: *Espetro de massas para a reação otimizada.*

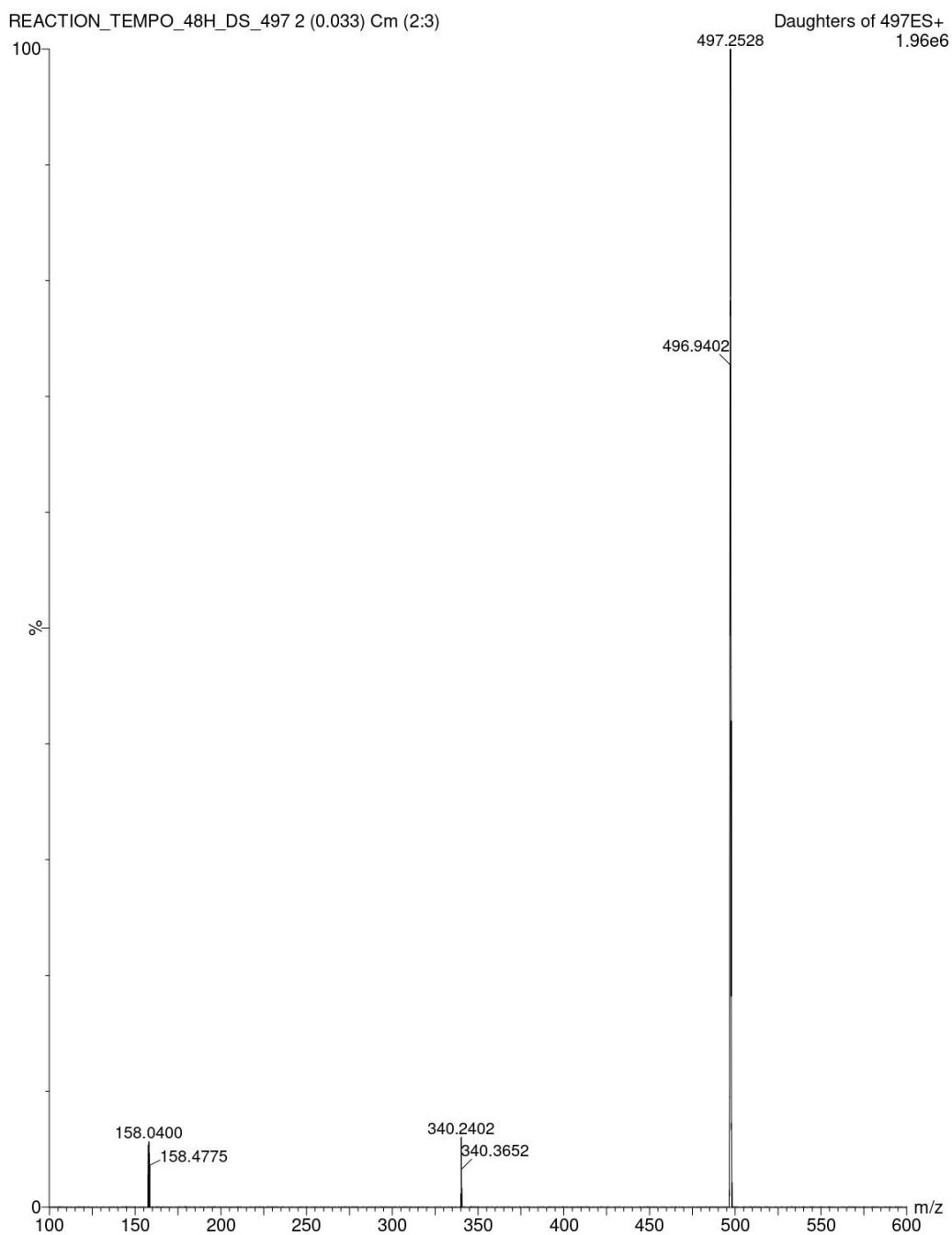


Figura 28: Varredura para determinação do íon filho.

3.4.6. Proposta mecanística

Com os resultados obtidos a partir dos experimentos mecanístico, alguns pontos foram esclarecidos tornando possível propor mecanismo reacional.

- O substrato **7'1** não absorve energia a partir da fonte de luz utilizada (LED de luz azul $\lambda_{\max} = 450$ nm).
- O fotocatalisador **Ir-1** em seu estado excitado de tripleto não é capaz de participar de processos redox com o substrato **7'1**.
- O estado excitado de tripleto do substrato **7'1** é alcançado pela transferência de energia do fotocatalisador no estado excitado ou por absorção de energia a partir de uma fonte luminosa mais energética.
- O processo envolve a participação de radicais durante a transformação.

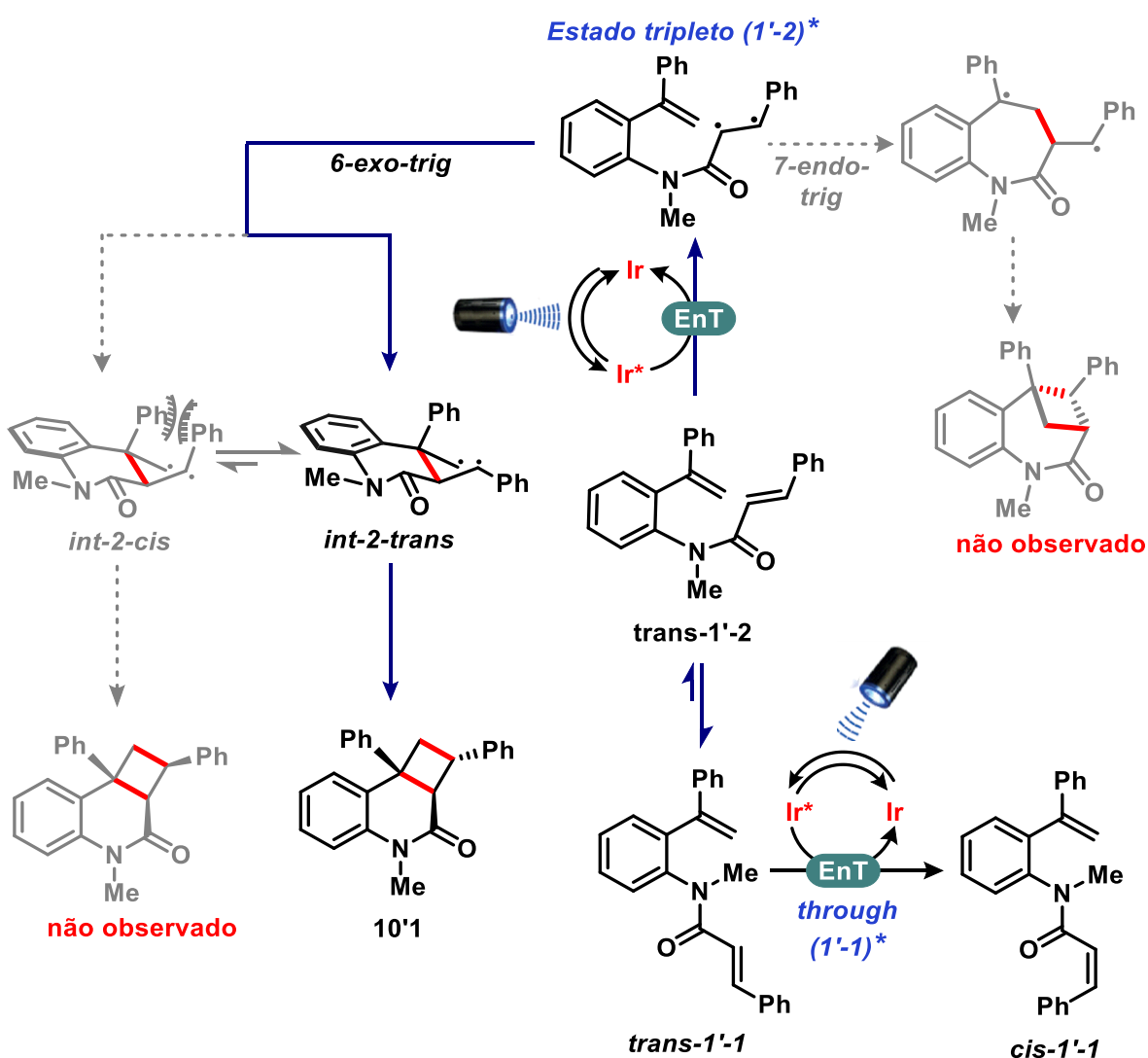
Baseados nesses pontos e em trabalhos recentes da literatura, o mecanismo proposto se inicia pela absorção de luz pelo fotocatalisador **Ir-1** e sua excitação para o estado singleto de maior energia $^1\text{Ir(III)}$. O evento de CIS converte o estado singleto em estado tripleto de maior tempo de vida.

Antes de prosseguir com a descrição do mecanismo, foi considerada a forte dependência entre o resultado da reação e a conformação adotada pelo substrato aril-amida, uma vez que as barreiras rotacionais ao redor da amida ($15\text{--}20$ kcal.mol⁻¹) e da ligação Ar – N ($\sim 20\text{--}30$ kcal.mol⁻¹) precisam ser superadas para atingir uma conformação, na qual as porções olefínicas estão próximas o suficiente para reagir (Esquema 52, centro)¹⁴⁸. Sendo assim, EnT do fotocatalisador ^1Ir para o confômero **trans-1'-1**, em que as porções olefínicas estão distantes umas das outras, leva a intermediário biradicalar **1'-1*** (não mostrado) que possui livre rotação no eixo de ligação C-C e, que após retornar ao estado fundamental para proporcionar isômero **cis-1'-1** (Esquema 51, canto inferior direito). Esse caminho é consistente com os resultados obtidos quando fenilaas volumosas foram colocadas na posição R₂ (**10'28** e **10'29**).

Por outro lado, a TEn para o confômero **trans-1'-2** leva ao biradical **1'-2*** (Esquema 4, centro superior) que pode, devido à proximidade das porções

¹⁴⁸ a) PAGNI, R. *Modern Physical Organic Chemistry* (Eric V. Anslyn and Dennis A. Dougherty). *Journal of Chemical Education*, **83**: 387, 2006.. (b) CURRAN, D. P., HALE, G. R., GEIB, S. J., BALOG, A., CASS, Q. B., DEGANI, A. L. G., FREITAS, L. C. G. "Rotational features of carbon-nitrogen bonds in axially chiral o-tert-butyl anilides and related molecules. Potential substrates for the "prochiral auxiliary" approach to asymmetric synthesis". *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**: 3955, 1997.

olefínicas, sofrer duas vias de ciclização diferentes. De acordo com os resultados obtidos, a ciclização através do processo 6-*exo-trig* é mais rápida e duas novas espécies birradicais conformacionalmente distintas (**int-2-cis** e **int-2-trans**) são possíveis (Esquema 51, à esquerda). A fim de minimizar a repulsão entre as porções fenila, o birradical **int-2-trans** é formado exclusivamente, levando ao produto observado **10'1** por meio de um evento de acoplamento radical-radical. Além disso, esta proposta mecanística não descarta a possibilidade do produto de isomerização **cis-1'-1** adotar uma conformação adequada para também sofrer a via de cicloadição em direção a **10'1** após um segundo evento de fotoexcitação.



Esquema 51: Proposta mecanística para reação de cicloadição [2+2] de 7'1 fotocatalisada por Ir-1.

3.5. Conclusão

Sob as condições de reação otimizada, a síntese de uma ampla gama de ciclobutanoquinolinonas altamente substituídos e complexos foi realizada utilizando uma abordagem fotocatalisada por complexo de irídio. A reação de fotocicloadição [2+2] tolerou uma gama diversificada de grupos funcionais em quatro posições-chave da estrutura molecular. A reação gera moléculas tricíclicas de alto valor agregado, com 29 exemplos isolados em rendimentos que variam entre 19-98%.

O mecanismo da reação foi postulado com base em alguns experimentos preliminares e precedentes recentes da literatura, que sugerem que a transformação ocorre por meio de um processo de transferência de energia intermolecular (EnT) entre o fotocatalisador e o substrato alquenil.

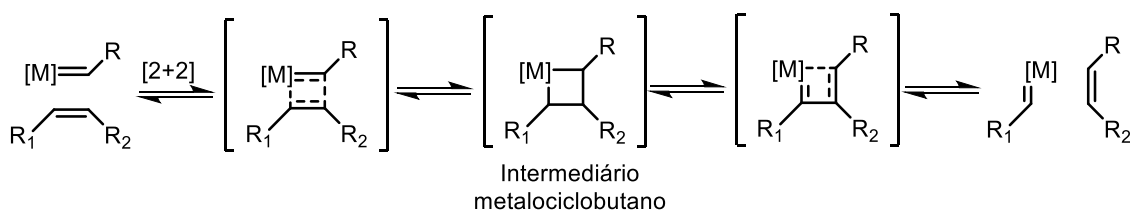
A utilidade sintética dessas moléculas foi ainda demonstrada por cinco derivações em diferentes posições da estrutura do *N*-heterocíclico. A pesquisa atual em nosso grupo busca expandir ainda mais essa transformação fotocatalítica em novos substratos para a síntese de estruturas orgânicas complexas.

4. CAPÍTULO 3 Metátese de eninos intramolecular organofotocatalisada- uma alternativa a catálise metálica

4.1 Reação de Metátese

Em termos químicos, metátese é uma palavra usada para descrever uma reação na qual ocorre uma reorganização dos átomos de carbono de um sistema π , geralmente entre dois alcenos (metátese de olefinas) ou entre um alceno e um alcino (metátese de eninos) catalisada por um metal-carbeno.¹⁴⁹ Essas reações são conhecidas desde a década de 60 e representam uma grande revolução na síntese orgânica, sendo reconhecido o seu valor em 2005 com a premiação do Nobel de química aos seus desenvolvedores Y. Chauvin, R. H. Grubbs e R. R. Schrock.¹⁵⁰

O mecanismo da reação de metátese foi proposto em 1971 por Chauvin e Hérisson. Nesse trabalho, a reação se inicia pela coordenação de um catalisador de metal-carbeno com uma olefina formando o intermediário metalociclobutano. Em seguida, ocorre fragmentação do intermediário formando uma nova olefina e um novo metal-carbeno. A reação então se propaga por todo o sistema levando a formação de novas olefinas (Esquema 52).¹⁵¹



Esquema 52: Mecanismo geral proposto por Chauvin e Hérisson para a reação de metátese de olefinas.

¹⁴⁹ FREDERICO, D., BROCKSON, U., BROCKSON, T. J.. "A Reação de Metátese de Olefinas: Reorganização e Ciclização de Compostos Orgânicos" *Quim. Nova.*, 28: 692, 2005.

¹⁵⁰ (a) SANTOS, A. R., KAISER, C. R., FÉRÉZOU, J-P. "Metátese de olefinas aplicada ao fechamento de anéis: uma ferramenta poderosa para a síntese de macrociclos naturais". *Quim. Nova*, Vol. 31, No. 3, 655-668, 2008; (b) VILLAR, H., FRINGS, M., & BOLM, C. "Ring closing enyne metathesis: A powerful tool for the synthesis of heterocycles". *Chem. Soc. Rev.*, **36**: 55, 2007;

¹⁵¹ (a) Jean-Louis Hérisson, P., & Chauvin, Y. "Catalyse de transformation des oléfines par les complexes du tungstène. II. Télomérisation des oléfines cycliques en présence d'oléfinas acycliques". *Die Makromolekulare Chemie*, **141**: 161, 1971; (b) Cazin, C.S.J. "An alkene dance". *Nat Rev Chem* **5**: 672, 2021.

As reações de metátese são divididas em três tipos: a) metátese de fechamento de anel (MFA), b) Metátese cruzada (MC) e c) metátese de abertura de anel (MAA). A figura 29 abaixo mostra a representação de cada tipo.

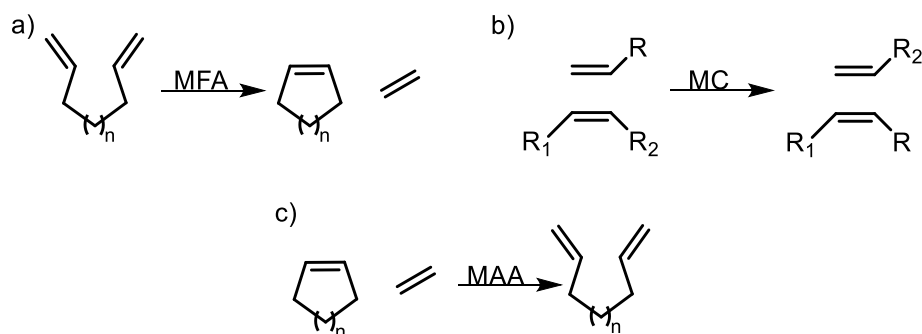


Figura 29: Tipos de reações de metátese.

Essas reações ganharam destaque na década de 90 com os catalisadores desenvolvidos pelos grupos de Grubbs e Schrock. Os catalisadores de Grubbs (Ru) apresentam alta reatividade e estabilidade podendo ser manuseados em bancada. Sua estabilidade permite ainda que estruturas contendo diferentes grupos funcionais possam ser usados. Já os catalisadores de Schrock (Mo e W), embora sejam mais reativos que os de Grubbs, são instáveis quando expostos ao ar, umidade ou a impurezas nos solventes. No entanto, esses catalisadores apresentam alta eficiência na polimerização de olefinas (Figura 30).¹⁴⁹

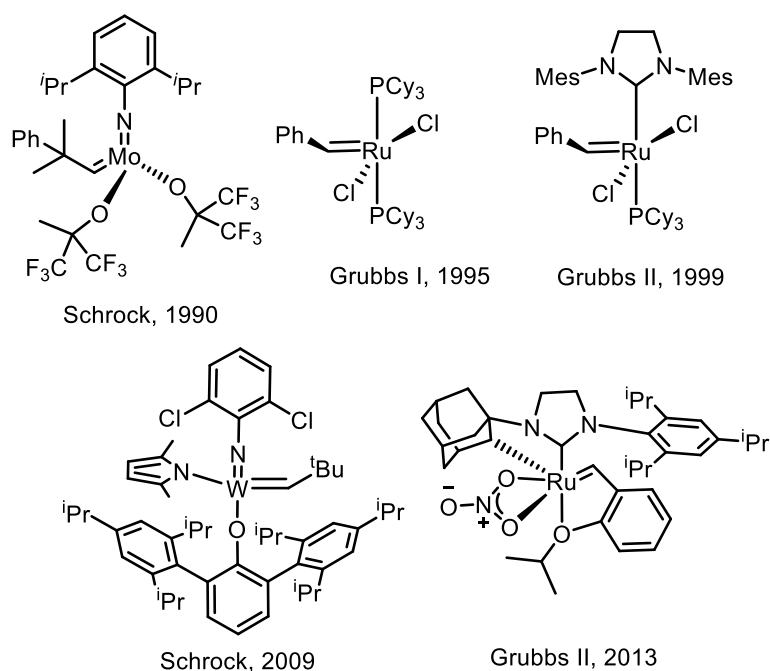
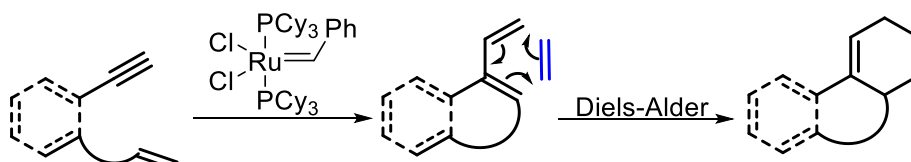


Figura 30: Exemplos de catalisadores de Grubbs e Schrock.

4.1.1. Metátese de eninos- síntese de 1,3-dienos

Embora menos estudada que as reações de metátese de olefinas, a reação de metátese de eninos é uma estratégia poderosa para a construção de 1,3-dienos. 1,3-Dienos são compostos encontrados em vários produtos naturais e possuem aplicação em muitas metodologias sintéticas (Reação de Diels-Alder, metátese, acoplamento ou redox – esquema 53) permitindo acesso a sistemas cíclicos e alílicos mono e bifuncionalizados.¹⁵² A metátese de enino é uma reação de formação de 1,3-dienos a partir de um alceno e um alcino catalisada por um metal-carbeno como os catalisadores de Grubbs (Ru) e Schrock (Mo e W). Essa reação é conhecida por sua alta economia atômica impulsionada pela estabilidade entálpica dos produtos dieno conjugados formados.¹⁵³



Esquema 53: Reação de Diels-Alder.

Apesar de possuir características mecanísticas semelhantes a metátese de olefinas o mecanismo da metátese de eninos permanece não esclarecido. A presença de dois sítios eletronicamente diferentes para complexar com o metal-carbeno, pode conduzir a reação por caminhos distintos levando a formação de diferentes dienos.

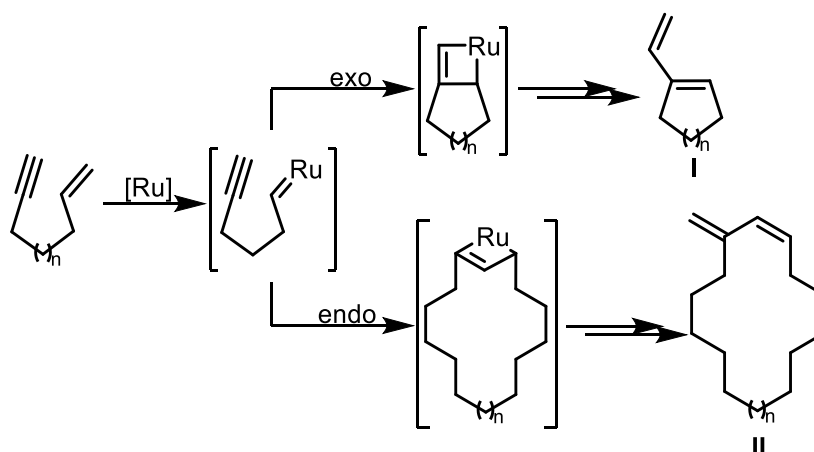
A reação de metátese de eninos pode acontecer tanto via metátese cruzada (reações intermoleculares) quanto por metátese de fechamento de anel (reações intramoleculares). A baixa seletividade da reação intermolecular limita seu uso em relação as reações intramoleculares devido a reações paralelas

¹⁵² T. J. Brocksom, J. Nakamura, L. Maria and U. Brocksom, *J. Braz. Chem. Soc.*, 2001, 12, 597–622; b) S. Reymond and J. Cossy, *Chem. Rev.*, 2008, 108, 5359–5406; c) The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods, ed. F. Fringuelli and A. Taticchi, John Wiley & Sons, Ltd, West Sussex, 2002. Selected examples and reviews: a) Y. N. Timsina, R. K. Sharma and T. V. Rajanbabu, *Chem. Sci.*, 2015, 6, 3994–4008; (b) M. Holmes, L. A. Schwartz and M. J. Krische, *Chem. Rev.*, 2018, 118, 6026–6052. c) G. Tran and C. Mazet, *Org. Lett.*, 2019, 21, 9124–9127.

¹⁵³ DRAGUTAN, V., DRAGUTAN, I., DEMONCEAU, A., & DELAUDE, L. "Combining enyne metathesis with long-established organic transformations: a powerful strategy for the sustainable synthesis of bioactive molecules". *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **16**: 738, 2020.

competirem com a reação principal, como por exemplo metátese de olefinas ou alcinos, além da mistura de isômeros *E/Z*.¹⁵⁴

As reações de metátese intramolecular podem ocorrer de dois modos dependendo do tamanho da cadeia que une o alceno ao alcino. Quando a cadeia é pequena e somente anéis pequenos ou médios podem ser formados, a reação prossegue via o modo *exo* para formar o produto I. Se a cadeia for grande o suficiente para permitir uma maior flexibilidade o modo *endo* é favorecido e o produto II é formado (Esquema 54).¹⁵⁵



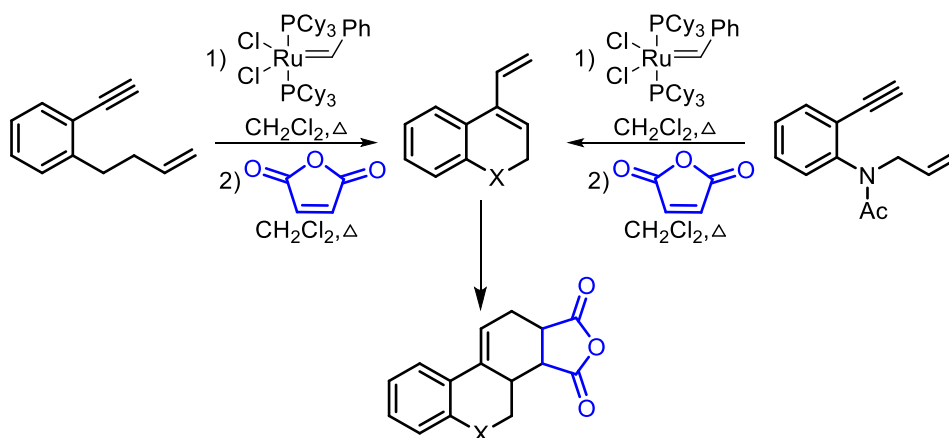
Esquema 54: *Fechamento de anel endo e exo.*

O potencial para síntese de compostos carbocíclicos é amplamente explorado pela metátese de eninos. No entanto, compostos heterocíclicos também podem ser obtidos a partir de metáteses de eninos intramoleculares de substratos contendo um heteroátomo como *linker*. Em 2001, Pérez-Castells e colaboradores reportaram a síntese de 1,3-dienos via metátese de eninos obtendo heterociclos em rendimentos variando de bons a excelente dependendo do heteroátomo presente. Quando oxigênio foi usado como *linker* a reação metátese rendeu menos de 50% nas condições otimizadas. Já quando o heteroátomo foi substituído por um nitrogênio protegido as reações apresentaram alto rendimento. Possivelmente, o rendimento apresentado nessas reações melhorou de forma substancial devido ao grupo protetor forçar

¹⁵⁴ VILLAR, H., FRINGS, M., & BOLM, C. "Ring closing enyne metathesis: A powerful tool for the synthesis of heterocycles". *Chem. Soc. Rev.*, **36**: 55, 2007.

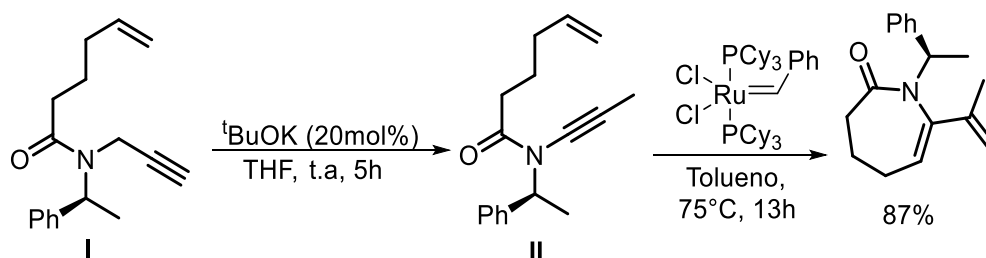
¹⁵⁵ SARABIA, F., & CHENG-SÁNCHEZ, I. "Recent Advances in Total Synthesis via Metathesis Reactions". *Synthesis*. **50**: 3749, 2018.

uma conformação em que a porção alceno e alcino estejam mais próximas. O dienos obtidos foram posteriormente submetidos a reação de cicloadição [4+2] fornecendo compostos policíclicos em bons rendimentos (Esquema 55).¹⁵⁶



Esquema 55: Síntese de compostos policíclicos a partir de 1,3-dienos.

Em 2002, Grebe e colaboradores desenvolveram uma interessante metodologia para síntese de derivados de azepinona a partir da reação de metátese do isômero inamida **II** na presença de um catalisador de Grubbs (Esquema 56)¹⁵⁷. A estratégia consiste em obter o isômero inamida formado pela reação entre amida propargílica **I** e a base ^tBuO⁻. Em seguida, a inamida é submetida a reação de metátese com o catalisador de Grubbs fornecendo a azepinona contendo 1,3-dieno em sua estrutura.

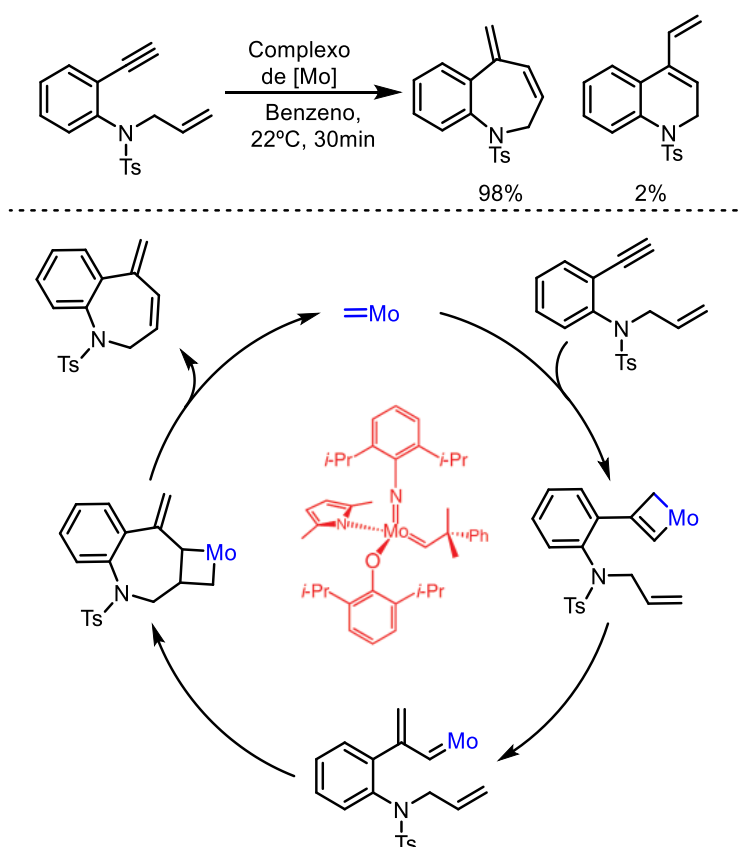


Esquema 56: Síntese de derivados de azepinona via reação de metátese de eninos.

¹⁵⁶ ROSILLO, M., CASARRUBIOS, L., DOMÍNGUEZ, G., & PÉREZ-CASTELLS, J. "Synthesis of aromatic natural product frameworks using enyne metathesis". *Tetrahedron Letters*, **42**: 7029, 2001.

¹⁵⁷ *Org. Lett.*, Vol. 4, No. 14, **2002**

Hoveyda e colaboradores desenvolveram uma metodologia altamente seletiva empregando complexos de Mo.¹⁵⁸ Nesse trabalho, os complexos de Mo preparados pelo grupo apresentam preferência por ligar ao carbono terminal do alcino favorecendo a formação do intermediário β -metalociclobuteno e levando a formação seletiva do produto *endo* em excelentes rendimentos. Outro aspecto interessante da metodologia é o preparo dos complexos que pode ser feito *in situ* (Esquema 57).



Esquema 57: Síntese de derivados de benzoazepinas via reação de metátese de eninos.

Embora o emprego dos catalisadores de metais-carbeno tenha representado um grande avanço na síntese de 1,3-dienos, essa estratégia possui algumas limitações como geração de subprodutos e o uso de uma grande quantidade de catalisador. Além disso, o uso de metais é visto com uma desvantagem na

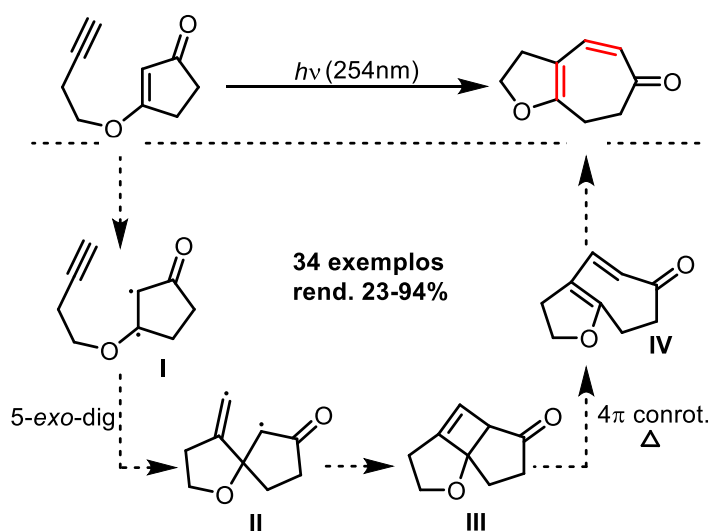
¹⁵⁸ LEE, Y.-J., SCHROCK, R. R., & HOVEYDA, A. H. Endo-“Selective Enyne Ring-Closing Metathesis Promoted by Stereogenic-at-Mo Monoalkoxide and Monoaryloxide Complexes. Efficient Synthesis of Cyclic Dienes Not Accessible through Reactions with Ru Carbenes”. JACS, **131**: 10652, 2009.

síntese de fármacos e produtos naturais devido a presença de que resíduos metálicos catalisarem reações de degradação no produto. Diante disso, o desenvolvimento de novas metodologias para síntese de 1,3-dienos que tenha a alta eficiência como na reação tradicional mais e um viés sustentável se faz altamente necessário.

4.1.2 Síntese de 1,3-dienos fotocatalisada

A síntese de 1,3-dienos via fotocatalise é uma área ainda pouco explorada em síntese orgânica. As metodologias disponíveis são escassas e limitam-se a processos de abertura ou expansão do ciclobuteno e funcionalização de 1,3-eninos.

Em 2018, Hiersemann e colaboradores desenvolveram uma versão intramolecular da reação de De Mayo para síntese de cicloheptaíndóis contendo 1,3-dienos na estrutura. Nessa reação, a fotoexcitação direta da enona induz a formação de um intermediário diradicalar **I**, seguido de uma reação de ciclização 5-exo-dig para formar o intermediário spiro 1,4-biradicalar **II**. Na sequência, o acoplamento radical-radical leva a formação do ciclobuteno **III**. Por fim, o ciclobuteno sofre abertura de anel para formar o produto (*E,E*) que rapidamente sofre isomerização para o produto (*Z,E*).

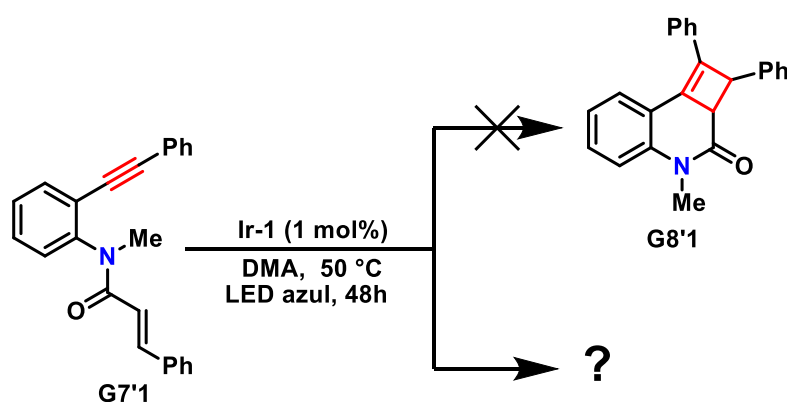


Esquema 58: Versão intramolecular da reação de De Mayo.

4.2. Descoberta da nova reatividade e design da metodologia otimizada

Durante a investigação do escopo da metodologia de síntese de ciclobutanos (capítulo 2), nós decidimos avaliar o comportamento dos 1,7-eninos **G7'1** sob as condições otimizadas. Esse enino foi preparado na sequência representada no esquema 59.

O produto esperado para essa transformação seria o ciclobuteno-quinolínico **G8'1**, no entanto o produto obtido a partir da reação fotocatalisada apresentou um espectro de RMN-¹H diferente do esperado.



Esquema 59: Reação proposta para avaliar 1,7-eninos.

Se o produto contendo o anel ciclobuteno fosse formado seria esperado que espectro de RMN-¹H obtido apresentasse dois dupletos abaixo de 5 ppm, referentes aos hidrogênios α,β -carbonílicos, no entanto, o que se verificou foi apenas a presença de dois singletos em ~3.4 ppm (Figura 29). O espectro de RMN-¹³C apresentou um sinal em 29.5 ppm, sendo este referente a metila presente no substrato **G7'1** (Figura 30).

A ausência dos sinais referentes aos hidrogênios α,β -insaturados no RMN-¹H mais a ausência dos sinais referentes aos carbonos da tripla ligação no RMN-¹³C são indícios de que uma reação envolvendo os sistemas π poderia ter acontecido.

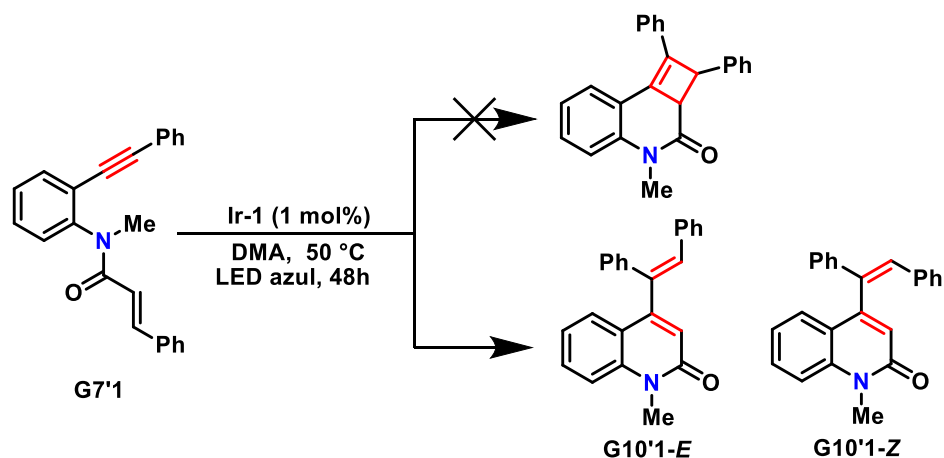
Embora a região dos hidrogênios aromáticos no espectro de RMN-¹H apresentasse muitos sinais sobrepostos, 3 sinais na região de 6.5-6.8 ppm chamaram a nossa atenção (imagem estendida- Figura 29). Quando integrados

esses sinais, foi observado uma proporção de 2.4 e 0.97 entre eles. Esse resultado nos levou a supor a existência de dois compostos.

Essa suposição foi confirmada por análise de CG-MS. O cromatograma na figura 31 mostra dois picos com tempo de retenção muito próximos em 16.4 minutos. Os espectros de massas dos picos separados indicam que ambos os produtos possuem massa igual 337.14. Um perfil de fragmentação semelhante indica também que os produtos formados possuem estruturas muito similares.

Com os resultados da análise de RMN-¹H e ¹³C mais os dados fornecidos pela análise de GC/MS, foi proposto que produto obtido na reação seria o 1,3-dieno **G10'1** (Esquema 60). Esse produto seria plausível de ser formado por uma reação de abertura de anel eletrocíclico do ciclobuteno.

O 1,3-dieno proposto ajuda a explicar os dados de CG/MS obtidos. Diferente da dupla ligação interna, a segunda dupla ligação formada permite a existência de dois isômeros (*E/Z*), o que justifica o perfil de fragmentação e as massas idênticas observadas.



Esquema 60: Produto da reação de fotocicloadição [2+2] proposto .

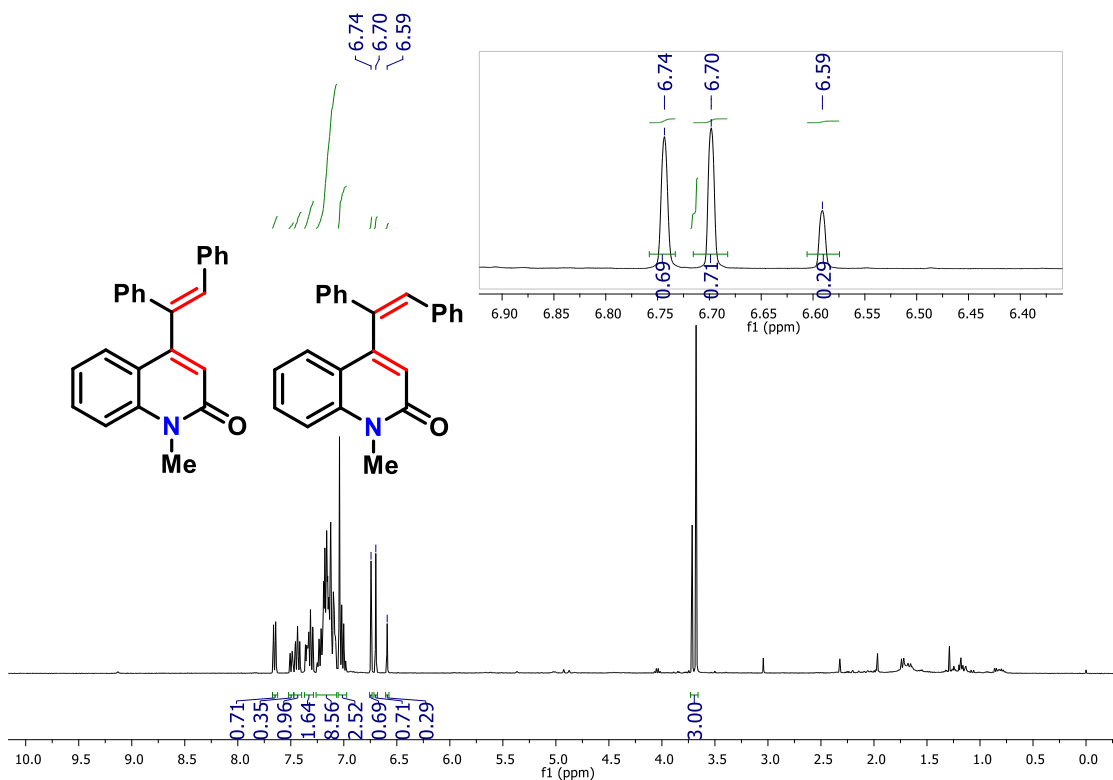


Figura 29: Espectro de RMN de ^1H do composto G10'1 (400MHz, CDCl_3)

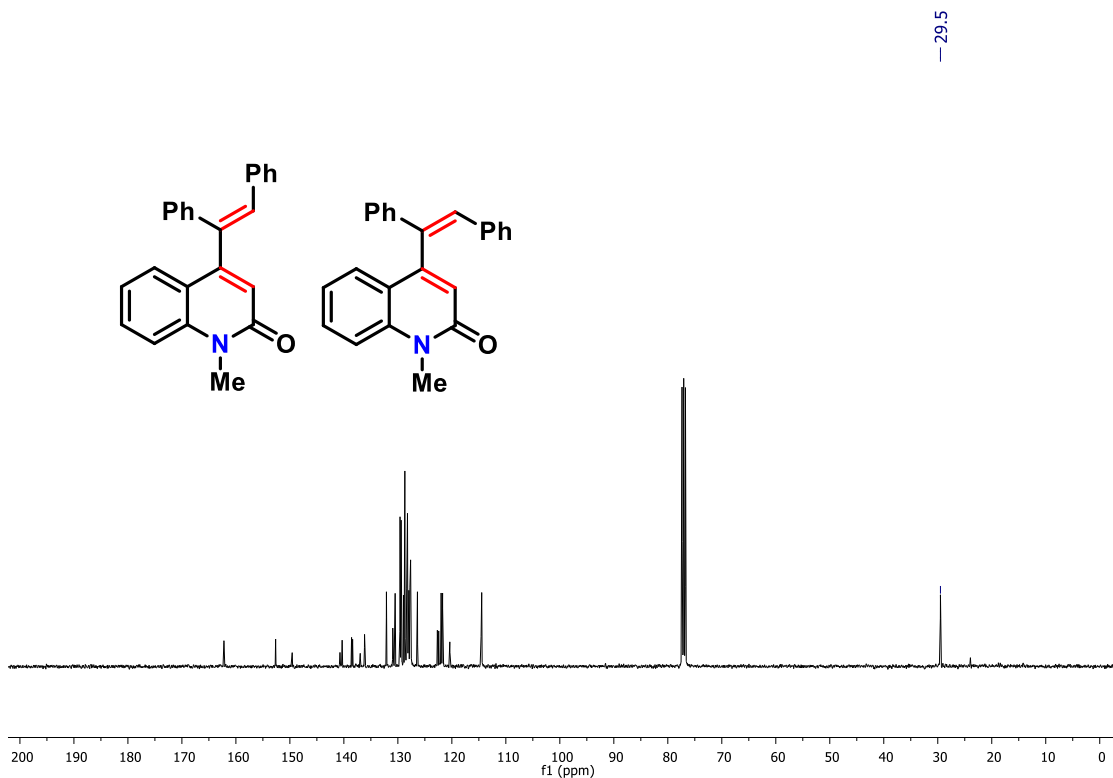


Figura 30: Espectro de RMN de ^{13}C do composto G10'1 (100MHz, CDCl_3).

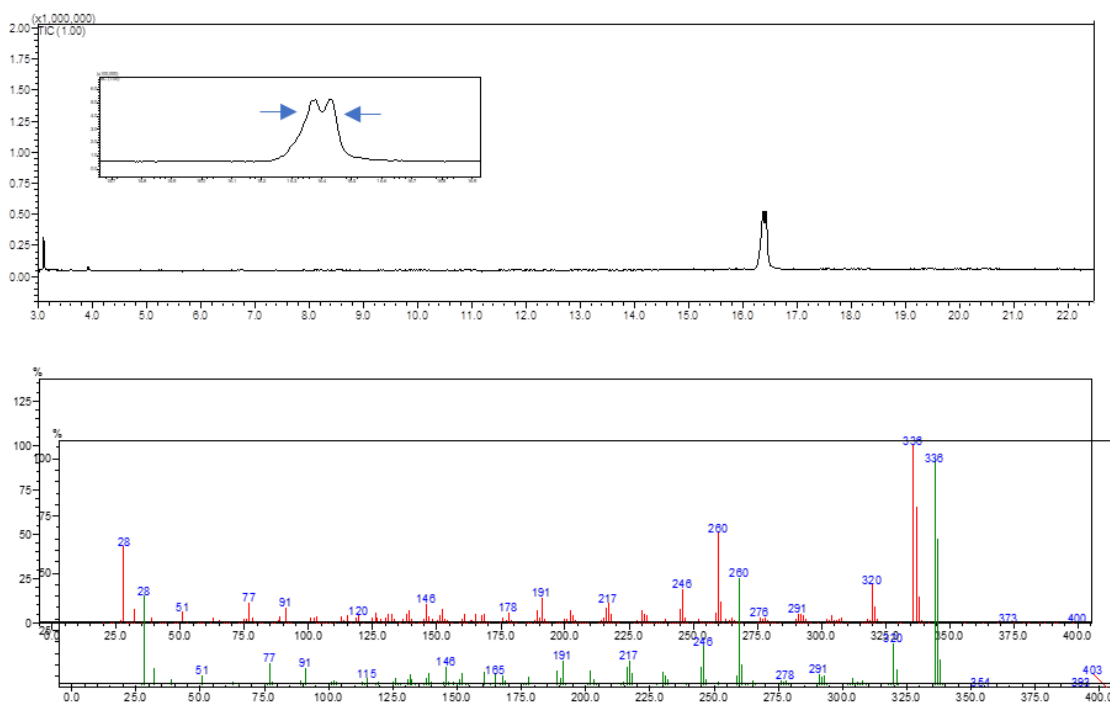
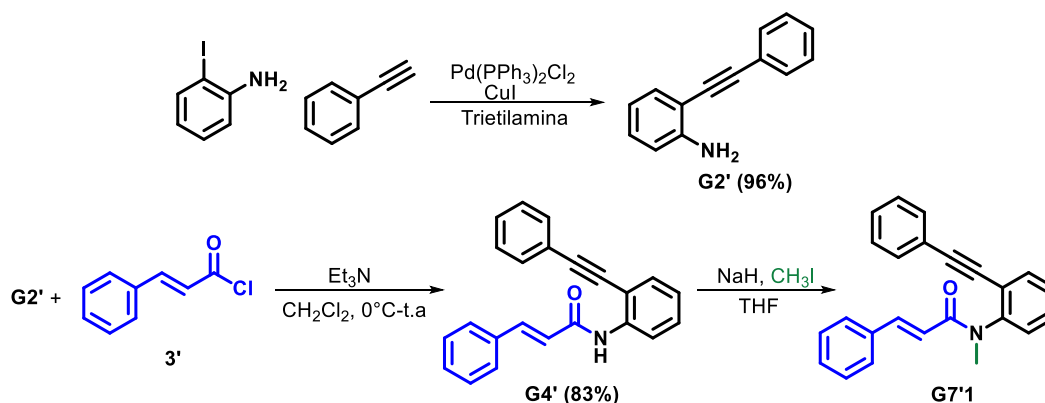


Figura 31: Cromatograma e espectro de massas do composto **G10'1** (400MHz, $CDCl_3$).

4.2.1. Otimização das condições reacionais

Uma vez identificado o produto obtido, voltamos a nossa atenção para otimização das condições reacionais. Para essa etapa do trabalho, o material de partida foi preparado através da reação de sonogashira entre iodoanilina e fenilaacetileno, conforme o esquema 61. As etapas posteriores, amidação e metilação foram realizadas de modo análogo ao descrito na seção 3.4.2 do capítulo 2 e estão representadas na figura abaixo.

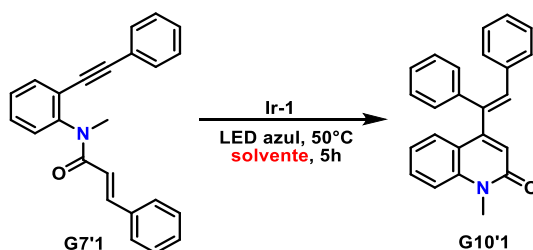


Esquema 61: Rota de síntese para o substrato **G8'1**.

Assim como nas reações fotocatalisadas apresentadas no capítulo 1 e 2 dessa tese, as reações foram conduzidas em tubo Schlenk carregado com o fotocatalisador de Ir e o substrato **G7'1**. Após o processo de “freeze-pump-thaw” as reações foram irradiadas sob luz azul. Os experimentos iniciais foram acompanhados de hora em hora e mostraram que a transformação encontrada, surpreendentemente, se completa em apenas 5 horas com rendimento reacional de 96% e uma razão *E/Z*=2.4:1. (Tabela 6 – entrada 2). A fim de explorar mais essa transformação, alguns parâmetros, como solvente e fotocatalisador foram avaliados com o objetivo de melhorar a diastereosseletividade.

De uma maneira geral, os solventes avaliados mostram um decréscimo no rendimento reacional (Entradas 3-7). Solventes como ACN e tolueno apresentaram uma queda similar em relação ao uso de DMA. Quando DMSO e acetona foram empregados um mesmo padrão de redução no rendimento foi observada (Entrada 5, 83% e entrada 7, 84%). Já quando se empregou DMF como solvente, o rendimento sofreu uma queda acentuada para 43% (Entrada 4). Nenhum dos solventes empregados levou a uma mudança significativa na razão *E/Z*.

Tabela 6: Estudos de otimização-Solvente



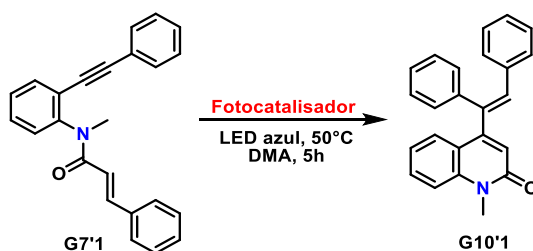
Entrada	Solvente	Tempo	Rendimento (%)
1	DMA	48 horas	98
2	DMA	5 horas	96 ^a
3	ACN	5 horas	71
4	DMF	5 horas	43
5	DMSO	5 horas	83
6	Tolueno	5 horas	74
7	Acetona	5 horas	84

Condições reacionais: ^a**G7'1** (0.118 mmol), fotocatalisador (1 mol%), **solvente** (0.5 mL), sem ventilação, irradiação por LED azul (34 W) por 48h, *E/Z*=2.4:1.

Em seguida, os fotocatalisadores [Ir{dFCF₃ppy}₂(bpy)]PF₆ e (Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy))PF₆ foram investigados para essa transformação (Tabela 7). Quando empregados fotocatalisadores com maior energia de estado tripleto,

uma pequena variação na proporção dos diastereoisômeros foi obtida (entrada 2- *E/Z* 3:1) e (entrada 3- *E/Z* 3:2), no entanto, houve um ligeiro decréscimo no rendimento da reação com maior seletividade. Quando Ru-1 foi empregado como fotocatalisador, apenas traços do produto foram obtidos (Entradas 10). Para finalizar os estudos, a reação controle, realizada com ausência de luz e fotocatalisador, mostra que essa transformação não se processa sem a presença de ambos (Entradas 11-12).

Tabela 7: Estudos de otimização-Fotocatalisador.



Entrada	Solvente	Fotocatalisador	Rendimento (%)
2	DMA	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂ PF ₆	96 ^a
8	DMA	[Ir{dFCF ₃ ppy} ₂ (bpy)]PF ₆	91
9	DMA	(Ir[dF(CF ₃)ppy] ₂ (dtbbpy))PF ₆	95
10	DMA	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	traços
11	DMA	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂ PF ₆	0 ^b
12	DMA	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂ PF ₆	0 ^c

Condições reacionais: **G7'1** (0.118 mmol), fotocatalisador (1 mol%), DMA (0.5 mL), sem ventilação, irradiação por LED azul (34 W) por 48h, *E/Z*=2.4:1.

Em resumo, a condição ótima encontrada com o rendimento de 96% foi obtida quando 0.118 mmol de **G7'1** e 1 mol% de [Ir(dtbbpy)(ppy)₂PF₆ foram carregados em tubo Schlenk com 0.5 mL de DMA e mantidas sob luz azul por 5 horas.

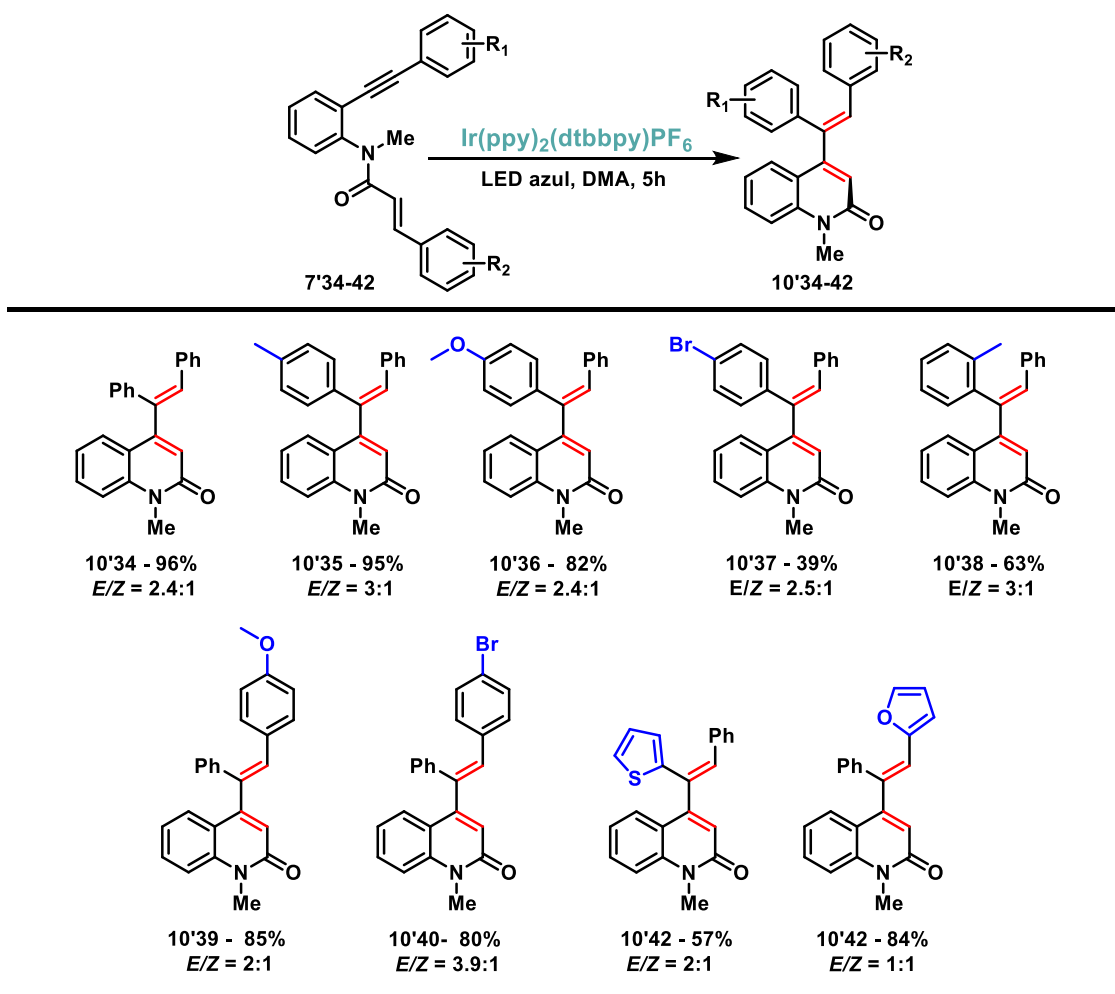
4.2.2. Avaliação do escopo reacional

Com as condições otimizadas em mãos, uma série de 1,7-eninos substituídos foram sintetizados e empregados na construção do escopo reacional. Inicialmente, foram avaliados substratos com variações de substituintes na posição R₁ (Esquema 62). A presença de grupos doadores de elétrons como metila e metoxila favoreceram a formação dos produtos desejados com alto rendimento (**10'35**, 95% e **10'36**, 82%). A adição de um átomo de bromo

na posição *para* resultou em um decréscimo do rendimento para 39% do dieno **10'37**. Quando o grupo metila foi adicionado na posição *orto* houve também uma diminuição no rendimento, presumivelmente devido ao impedimento estérico (**10'38**, 63%).

Em seguida, foi avaliado a variação dos substituintes na posição R₂ (Esquema 62). O aumento da densidade eletrônica proveniente do grupo metoxila na posição *para* resultou na formação do dieno **10'39** em bom rendimento (85%). Quando bromo estava presente na mesma posição, obteve-se o dieno desejado em 80% de rendimento com um leve aumento na razão *E/Z* para 4:1 (produto **10'40**).

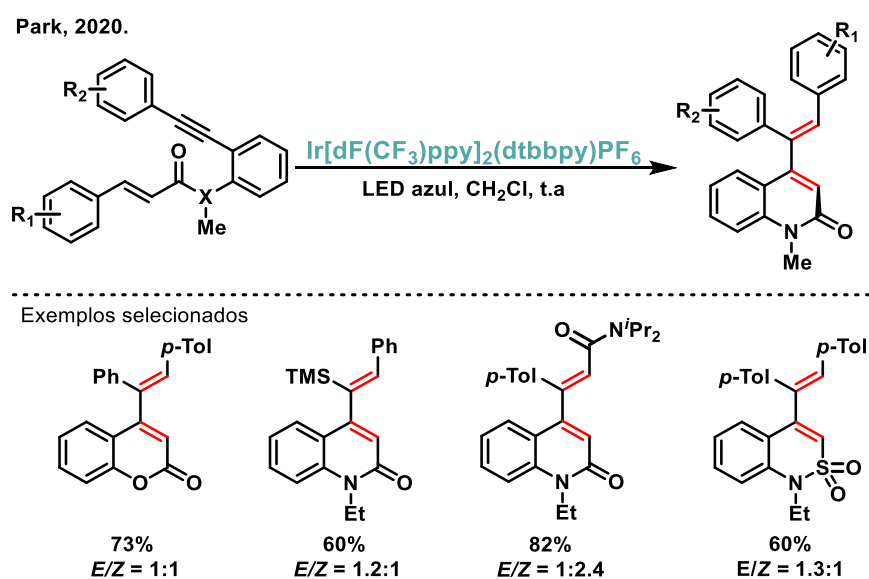
Além do grupo fenila, sistemas heteroaromáticos foram avaliados e mostraram-se bastante tolerantes fornecendo dienos com rendimentos entre razoável e bom (**10'41**, 57% e **10'42**, 84%).



Condições reacionais: 7'34-42 (0.118 mmol), Ir(ppy)₂(dtbbpy)PF₆ (1 mol%), DMA (0.5 mL), sem ventilação, irradiação por LED azul (34 W) por 5h.

Esquema 62: *Escopo de 1,7-eninos.*

A metodologia para síntese de 1,3-dienos substituídos via reação de fotocicloadição de 1,7-eninos se mostrou promissora e oferece uma via complementar as tradicionais reações de metátese de eninos catalisada por metal-carbeno. Esses resultados foram considerados animadores, no entanto, durante o desenvolvimento desse trabalho o grupo do prof. Park reportou um trabalho descrevendo uma transformação similar a encontrada pelo nosso grupo (Esquema 63).¹⁶⁰ Ao substituir a *N*-metilmaleímda (I) e o di(*p*-toluyl)-acetileno (II) pelo éster-1,7-enino (III) em uma reação fotocatalisada pelo Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆, Park obteve de forma inesperada a formação do 1,3-dieno (IV). Esse resultado foi seguido de um breve escopo, no qual partido de diferentes ésteres e amidas-1,7-eninos os respectivos 1,3-dienos foram obtidos em bons rendimentos. Nossos resultados iniciais foram publicados na revista “Chem. Eur. J. 10.1002/chem.202003641”.



Esquema 63. Trabalho reportado por Park e colaboradores.

Embora os rendimentos, seletividade e escopo desenvolvidos tanto no trabalho do grupo de Park quanto no nosso tenham sido bons, nós vislumbramos que poderíamos adaptar essa metodologia visando condições mais sustentáveis.

¹⁶⁰ HA, S., LEE, Y., KWAK, Y. “Alkyne–Alkene [2 + 2] cycloaddition based on visible light photocatalysis”. Nat Commun 11: 2509, 2020.

Estratégias fotocatalíticas são bem conhecidas pela sustentabilidade energética ligada ao processo. No entanto, quase sempre se recorre ao uso de catalisadores baseados em complexos metálicos como mediador do processo de transferência de energia. Embora esses complexos sejam eficientes para mediar esse processo, eles são considerados desvantajosos devido ao alto valor agregado, a dificuldade de recuperação do fotocatalisado. Nesse contexto, há uma tendência crescente na comunidade científica na substituição de complexos inorgânicos por fotocatalisadores orgânicos livres de metais.

Entre os organofotocatalisadores, um corante conhecido como 4CzIPN tem destacado devido as suas excelentes propriedades fotocatalíticas, mostrando um grande potencial a ser explorado em várias reações.

4.3. Organofotocatálise

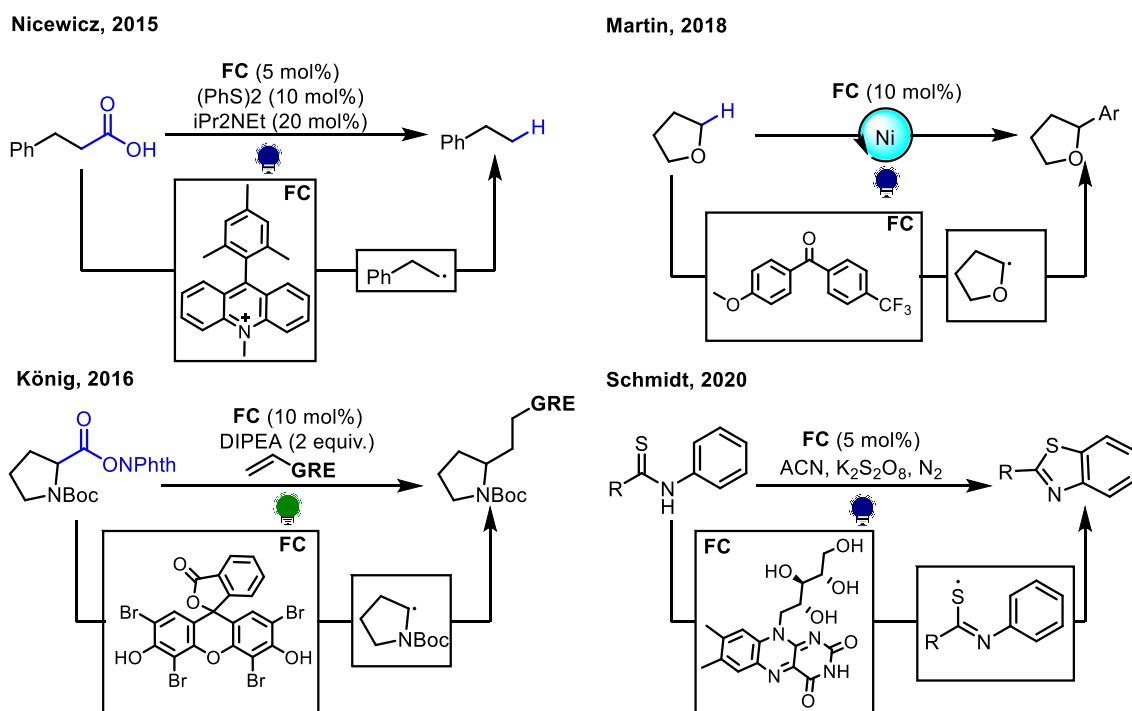
Como enfatizado na introdução da tese, a fotocatálise teve uma grande expansão na última década. Uma das razões desse rápido crescimento é a disponibilidade dos complexos de metais de transição que absorvem na região do visível.¹⁶¹ Paralelamente, fotocatalisadores orgânicos ganharam destaque nos últimos anos por apresentarem performance similar, ou mesmo superior, aos fotocatalisadores organometálicos.¹⁶²

Dentre esses fotocatalisadores *metal-free*, os corantes orgânicos têm sido amplamente utilizados por sua capacidade em promover reações quando irradiados por luz. Os mais conhecidos são as acridinas, xantenos, diarilcetonas

¹⁶¹ AMOS, S. G. E., GARREAU, M., BUZZETTI, L., & WASER, J. "Photocatalysis with organic dyes: facile access to reactive intermediates for synthesis". *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **16**: 1163, 2020.

¹⁶² (a) CRISENZA, G.E.M., MELCHIORRE, P. *Chemistry glows green with photoredox catalysis*. *Nat Commun.*, **11**: 803, 2020; (b) GU, L., JIN, C., WANG, W., HE, Y., YANG, G., & LI, G. "Transition-metal-free, visible-light induced cyclization of arylsulfonyl chlorides with o-azidoarylkynes: a regioselective route to unsymmetrical 2,3-disubstituted indoles". *Chemical Communications*, **53**: 4203, 2017; (c) GU, L., JIN, C., LIU, J., DING, H., & FAN, B. "Transition-metal-free, visible-light induced cyclization of arylsulfonyl chlorides with 2-isocyanobiphenyls to produce phenanthridines". *Chem. Commun.*, **50**(35), 4643, 2014; (d) JIA, J., LEFEBVRE, Q., & RUEPING, M. "Reductive coupling of imines with redox-active esters by visible light photoredox organocatalysis". *Org. Chem. Front.*, **7**: 602, 2020; (e) MATSUI, J. K., PRIMER, D. N., & MOLANDER, G. A. "Metal-free C–H alkylation of heteroarenes with alkyltrifluoroborates: a general protocol for 1°, 2° and 3° alkylation". *Chemical Science*, **8**: 3512, 2017; (f) GONG, X., LI, X., XIE, W., WU, J., & YE, S. "An unexpected reaction of aryldiazonium tetrafluoroborates, sodium metabisulfite, and thiourea under photoinduced conditions". *Org. Chem. Front.*, **6**: 1863, 2019; (g) KIM, D.-P., SHINDE, V., BANDARU T., R., & JANG, S. "Continuous-Flow Visible Light Organo-Photocatalysis for Direct Arylation of 2H-Indazoles: A Fast Access to Drug molecules". *ChemSusChem*. **12**: 2581, 2019.

e flavinas, compostos cujo a atividade fotocatalítica encontra-se bem estudada na literatura (Esquema 64).¹⁶³



Esquema 64: Exemplos de reações usando corantes orgânicos.

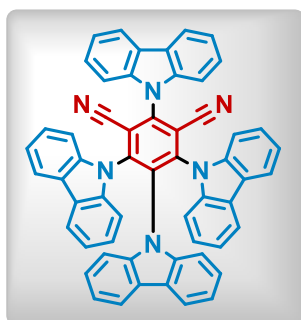
O emprego de corantes orgânicos como fotocatalisadores entrega vantagens como o uso de fontes energéticas mais suaves e baratas. Em geral, esses corantes absorvem em comprimento de onda maior permitindo o uso não apenas de fontes menos energéticas mais também uma diversificação maior de substratos a serem usados em oposição aos métodos que empregam luz UV. Além disso, esses compostos possuem um menor custo e uma baixa toxicidade quando comparado aos fotocatalisadores tradicionais de irídio e rutênio. A maior estabilidade permite também sua manipulação sem a necessidade de aparatos específicos e condições especiais. Por essas razões, os corantes orgânicos são

¹⁶³ (a) RAVELLI, D., FAGNONI, M., & ALBINI, A. "Photoorganocatalysis. What for?". *Chem. Soc. Rev.*, **42**: 97, 2013; (b) AMOS, S. G. E., GARREAU, M., BUZZETTI, L., & WASER, J. "Photocatalysis with organic dyes: facile access to reactive intermediates for synthesis". *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **16**: 1163, 2020; (c) SRIVASTAVA, V., SINGH, P. K., SRIVASTAVA, A., & SINGH, P. P. "Synthetic applications of flavin photocatalysis: a review". *RSC Advances*, **11**: 14251, 2021; (d) ROMERO, N. A., & NICEWICZ, D. A. "Organic Photoredox Catalysis". *Chemical Reviews*, **116**: 10075, 2016; (e) OLIVEIRA, V., CARDOSO, M., & FOREZI, L. "Organocatalysis: A Brief Overview on Its Evolution and Applications." *Catalysts*, **8**: 605, 2018.

considerados uma alternativa valiosa para a fotocatalise em acordo com os princípios da química verde.¹⁶⁴

4.4. 4-CzIPN

Recentemente, um corante da família dos carbazoil dicianobenzeno, chamado 4CzIPN (1,2,3,5-tetraquis(carbazol-9-il)-4,6-dicianobenzeno), têm atraído atenção de diversos grupos de pesquisa em virtude do seu potencial fotocatalítico (Figura 32).¹⁶⁵



- Excelente janela redox;
- Alta energia tripleto;
- Longo tempo de meia-vida de estado excitado 5.1ns;
- Estabilidade;
- Metal-free;
- Baixa toxicidade;
- Ampla aplicabilidade.

Figura 32. Estrutura do 4CzIPN.

Tal potencial está diretamente ligado a estrutura molecular do 4CzIPN. A separação espacial entre os grupos carbazóis e o dicianobenzeno, causados pelo grande volume desse primeiro, diminui a interação entre os orbitais HOMO e LUMO o que resulta em uma pequena diferença energética entre os estados excitados S_1 e T_3 . Essa pequena diferença de energia permite que processos de cruzamento intersistema reverso possam ocorrer, causando um efeito de fluorescência atrasada. Esse efeito tem por característica um tempo de vida do estado excitado maior permitindo assim a aplicação do 4CzIPN como um

¹⁶⁴ (a) DELL'AMICO, L., VEGA-PENALOZA, A., MATEOS, J., COMPANYO, X., & ESCUDERO-CASAO, M. "A Rational Approach to Organo-Photocatalysis. Novel Designs and Structure-Property-Relationships". *Angewandte Chemie International Edition*, **3**: 1082, 2020; (b) MIYABE, H. *Organic Reactions Promoted by Metal-Free Organic Dyes Under Visible Light Irradiation. Visible-Light Photocatalysis of Carbon-Based Materials*. 2018; (c) GANESH, K. N., ZHANG, D., MILLER, S. J., ROSSEN, K., CHIRIK, P. J., KOZLOWSKI, M. C., VOUTCHKOVA-KOSTAL, A. M. "Green Chemistry: A Framework for a Sustainable Future". *The Journal of Organic Chemistry*, **86**: 8551, 2021

¹⁶⁵ SHANG, T.-Y., LU, L.-H., CAO, Z., LIU, Y., HE, W.-M., & YU, B. "Recent advances of 1,2,3,5-tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzene (4CzIPN) in photocatalytic transformations." *Chem. Commun*, **55**: 5408, 2019.

fotocatalisador.¹⁶⁶ O tempo de vida e a energia de estado excitado do 4CzIPN é superior ou igual ao dos fotocatalisadores clássicos de irídio e rutênio (Tabela 8).

Tabela 8. Comparação das propriedades foto dos catalisadores.

Fotocatalisador	λ _{abs} máx (nm)	Potenciais redox do estado excitado (V)		E _T (kcal.mol ⁻¹)	Tempo de meia vida no estado excitado (ns)
		E _{1/2} (P ^{•+} /P*)	E _{1/2} (P*/P ^{•-})		
4CzIPN	435	-1.18	1.43	62	5.1
Eosina Y	520	-1.11	+0.83	43.6	2.1
Rosa bengala	549	-0.99	+0.84	41.5	0.5
Fluoresceína	491	-1.55	1.25	4.47	4.2
fac-Ir(ppy) ₃	375	-1.73	0.31	59.1	1.9
[Ir(dF(CF ₃)ppy) ₂ (dtbbpy)](PF ₆)	380	-0.89	1.21	61.8	2.3
[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	452	-0.81	0.77	49	1.1
[Ru(phen) ₃](Cl) ₂	422	-0.87	0.82	46	-

Outra característica interessante do 4CzIPN é que após ser excitado pela luz visível ele exibe um potencial redox comparável ou superior ao de fotocatalisadores clássicos (Tabela 8), podendo participar tanto de eventos oxidativos quanto redutivos (Figura 33).

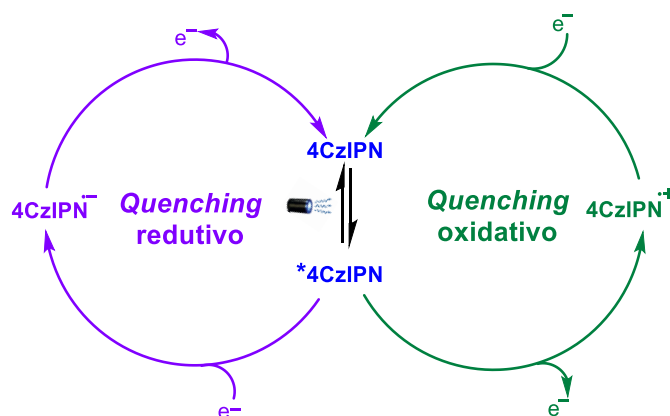
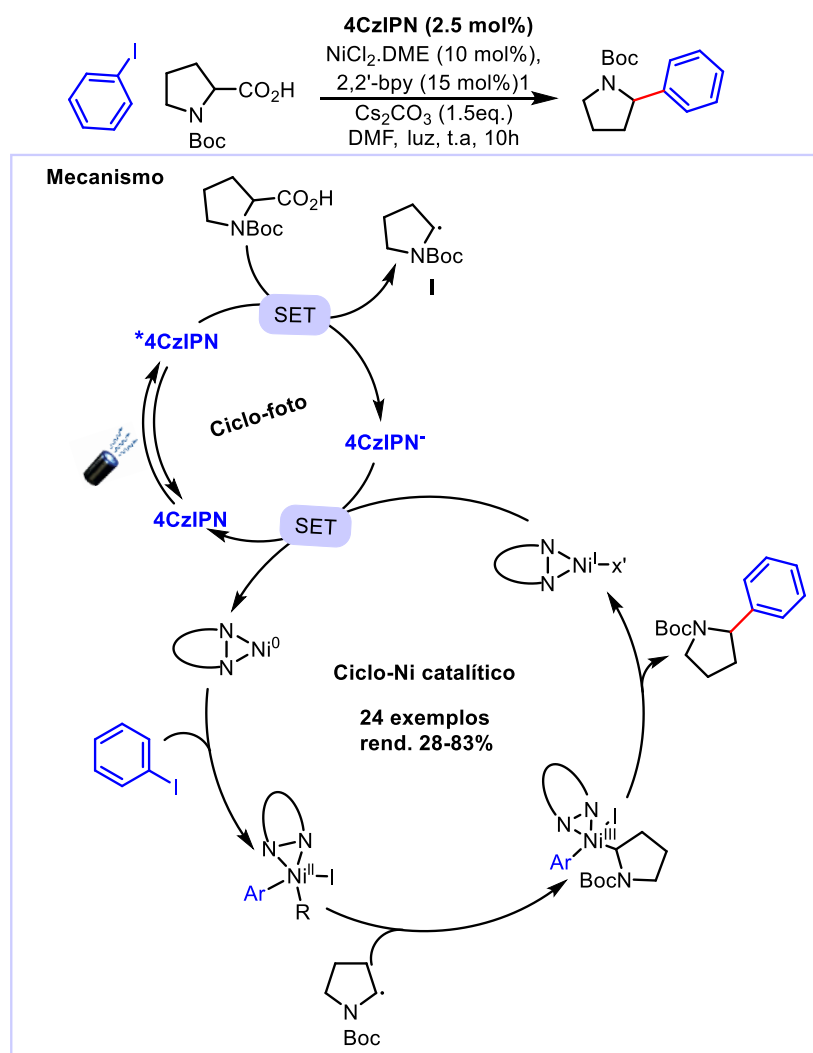


Figura 33. Processos redox do 4CzIPN.

Em 2016, Zhang e colaboradores foram os primeiros a explorar o potencial redox do 4CzIPN aplicando-o como fotocatalisador em conjunto com um catalisador de complexo de Ni⁰ em um processo de catálise dual. Nesse trabalho, o mecanismo sugere a participação do 4CzIPN na etapa fotoredox para gerar o radical I a partir de uma SET entre o fotocatalisador no estado excitado

¹⁶⁶ PUGNALA, L. V. B. L., PISSINATIA, E. F., QUAGLIOA, K. S., PAIXÃO, M. W.. "recentes aplicações do organofotocatalisador 1,2,3,5-tetraquis(carbazol-9-il)-4,6dicianobenzeno em transformações químicas". *Quim. Nova*, **44**: 301, 2021. VALEUR, B. Molecular fluorescence - Principles and Applications. WileyVCH Germany, 2002

e o substrato (alquilfluorboratos ou ácidos carboxílicos). Na sequência, o radical é capturado pelo complexo Aril-Ni^{II} formando a espécie de Ni^{III} que sofre eliminação redutiva para formar o produto. Por fim, o 4CzIPN reduzido sofre novamente uma SET com a espécie de Ni^I e ambos retornam aos ciclos respectivos (Esquema 65).¹⁶⁷



Esquema 65: Mecanismo proposto por Zhang.

Inspirados pelo trabalho de Zhang, uma série de outras metodologias também reportaram as propriedades fotoredox do 4CzIPN. Fensterbank e colaboradores investigaram a habilidade do 4CzIPN em processos foto-oxidativos frente a derivados alquilsilicato. Os resultados mostram que o 4CzIPN* oxida facilmente o alquilsilicato na presença de luz, gerando radicais

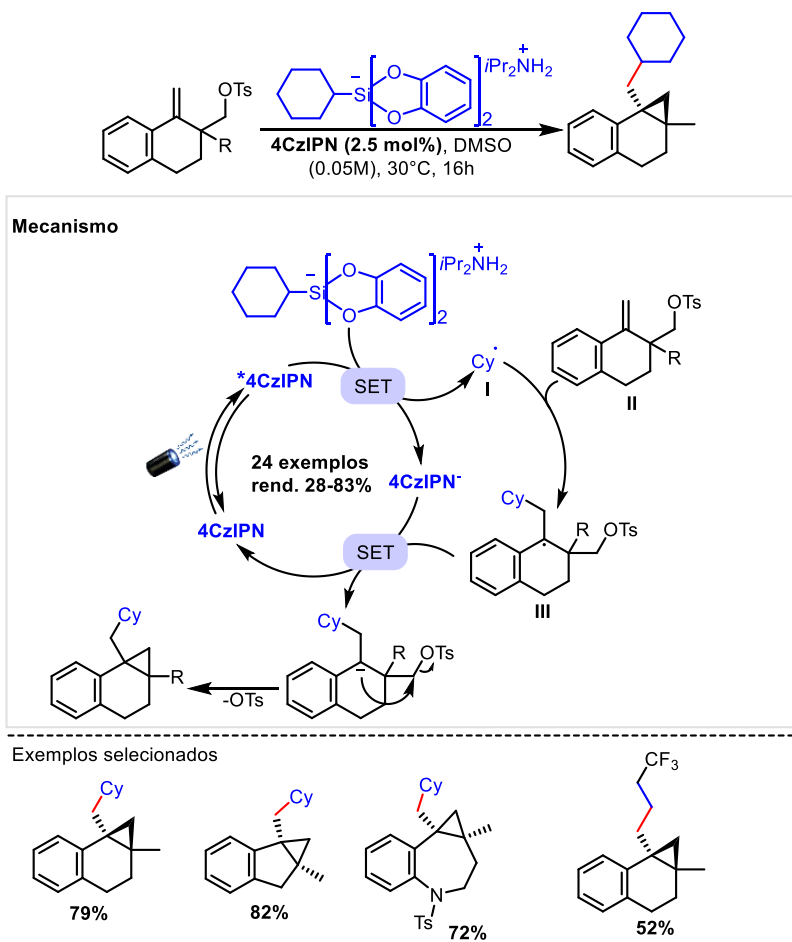
¹⁶⁷ LUO, J., & ZHANG, J. "Donor–Acceptor Fluorophores for Visible-Light-Promoted Organic Synthesis: Photoredox/Ni Dual Catalytic C(sp³)–C(sp²) Cross-Coupling". *ACS Catalysis*, **6**: 873, 2016.

alquil que, em seguida, são empregados em uma reação de acoplamento cruzado semelhante ao trabalho de Zhang.¹⁶⁸

Uma aplicação interessante para metodologia descrita acima foi reportada por Molander e colaboradores para obtenção de ciclopropanos policíclicos via fotocatalise. O mecanismo descrito nessa reação se inicia pela fotoexcitação do 4CzIPN/4CzIPN* que, em seguida, via SET com o derivado alquil silicato gera o radical alquil **I** e uma espécie reduzida do 4CzIPN. Na sequência, o radical alquil se adiciona a dupla do substrato **II** formando o intermediário radicalar **III**. A redução desse intermediário pela espécie reduzida do 4CzIPN leva a formação do ânion correspondente e a regeneração do fotocatalisador no ciclo. O ânion então ataca a ligação eletrofílica adjacente ao grupo tosilato fechando o anel ciclopropano (Esquema 66).¹⁶⁹

¹⁶⁸ LÉVÊQUE, C., CHENNEBERG, L., CORCÉ, V., OLLIVIER, C., & FENSTERBANK, L. "Organic photoredox catalysis for the oxidation of silicates: applications in radical synthesis and dual catalysis". *Chemical Communications*, **52**: 9877, 2016.

¹⁶⁹ MILLIGAN, J., BURNS, K., LE, A., POLITES, V., WANG, Z.-J., MOLANDER, G., & KELLY, C. "Radical-Polar Crossover Annulation: A Platform for Accessing Polycyclic Cyclopropanes". *Advanced Synthesis & Catalysis*. **362**: 242, 2019.

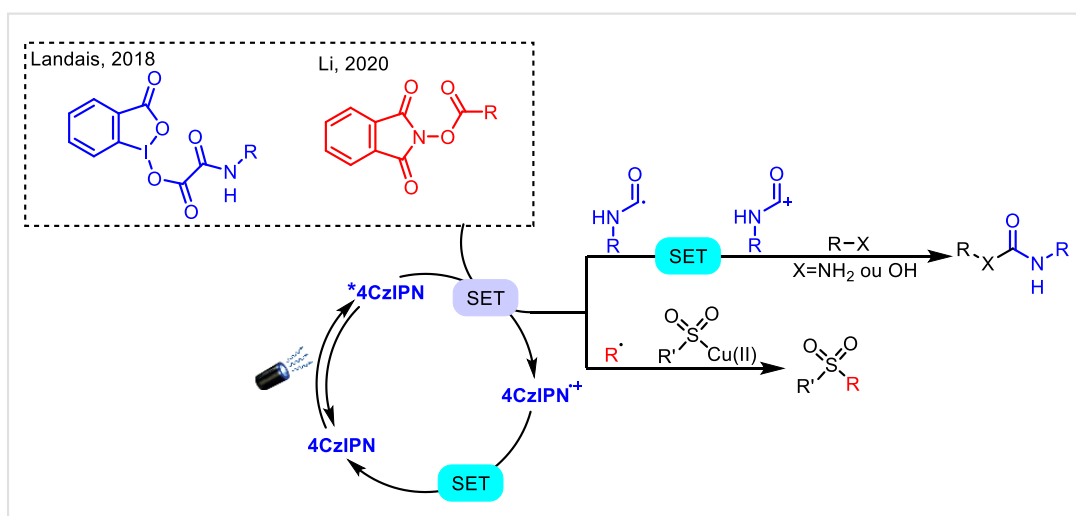


Esquema 66: Mecanismo proposto por Molander.

Nesse trabalho, embora o rendimento na etapa de otimização tenha sofrido um decréscimo de 10,5 e 16% quando 4CzIPN foi utilizado em substituição aos complexos metálicos, os autores relataram que o 4CzIPN provou ser o fotocatalisador ideal para a reação, considerando especialmente a alta conversão do produto, o baixo custo do catalisador e sua natureza livre de metal, além de não ter sido necessário nenhum aditivo para conduzir a reação.

Em 2018, Landais e colaboradores reportaram a geração de radicais carbamoil fotocatalisada por 4CzIPN. O mecanismo se inicia pela redução do intermediário de reação formado entre ácidos oxâmicos e iodohipervalente que, em seguida, sofre fragmentação descarboxilativa gerando o radical carbamoil e liberando CO₂. Em uma segunda etapa, o radical carbamoil é oxidado pela espécie 4CzIPN⁺, gerando um intermediário isocianato protonado que pode

reagir com álcoois ou amidas para formar uretanas ou uréia (Esquema 67).¹⁷⁰ Em 2020, Li e colaboradores reportaram uma outra metodologia descarboxilativa fotocatalisada pelo 4CzIPN*. Nesse trabalho, a ftalimida éster redox-ativo é reduzida pelo 4CzIPN*, gerando o 4CzIPN^{•+} e a ftalimida éster ânion radicalar. Na sequência, ocorre uma fragmentação descarboxilativa, gerando o radical e liberando CO₂. Esse radical é então interceptado pelo intermediário Cu(II)-SO₂R para fornecer o produto alquilsulfinato e Cu(I). A oxidação do Cu(I) pelo 4CzIPN^{•+} regenera ambos no processo.¹⁷¹



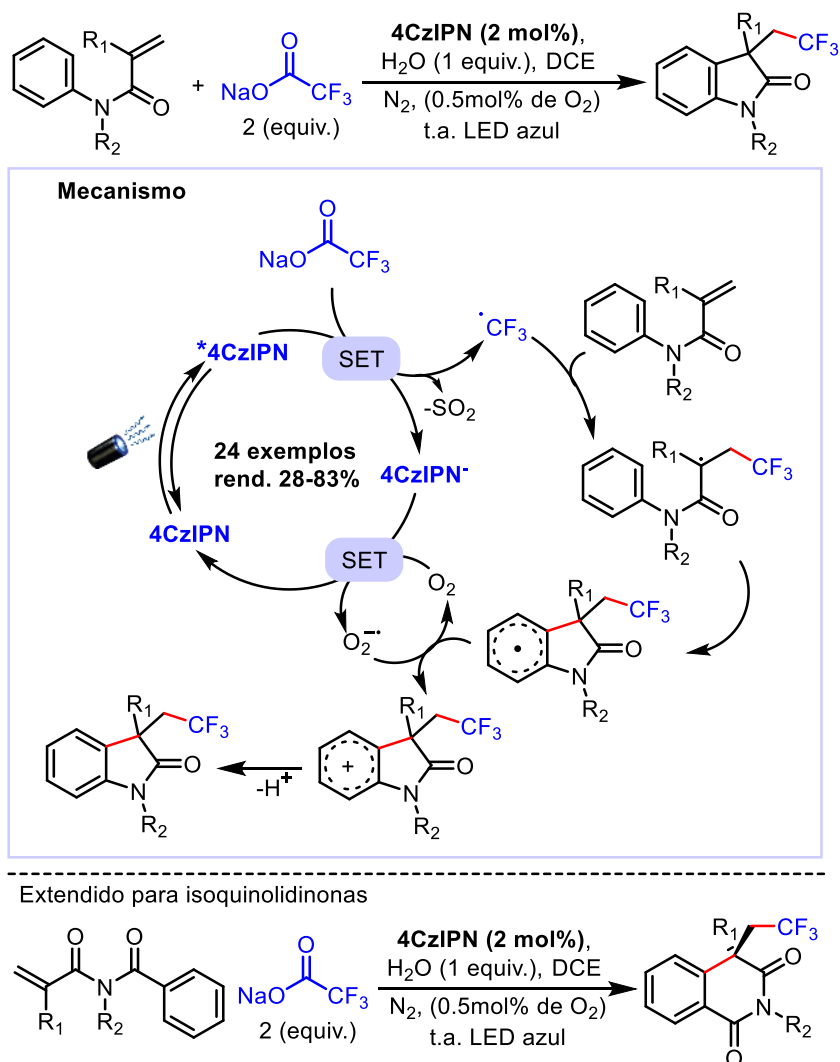
Esquema 67: Metodologias descarboxilativas empregando 4CzIPN.

Reações em cascata são métodos valiosos para simplificar a síntese de estruturas complexas em uma única etapa. Essas reações se tornam ainda mais interessantes do ponto de vista metodológico quando o modo como essas reações se iniciam também é simples e sustentável. Em 2018, Cai e colaboradores reportaram a síntese de oxindóis trifluorometilados a partir da trifluorometilação de arilacrilamidas fotocatalisada pelo 4CzIPN. O mecanismo proposto se inicia pela oxidação do CF₃SO₂⁻ na presença do 4CzIPN*, que então se converte em um radical trifluorometila e libera SO₂. Na sequência o radical [•]CF₃ reage com a porção acrilamida e em um processo em cascata gera o oxindol. O 4CzIPN é recuperado no ciclo pela oxidação com oxigênio. Essa

¹⁷⁰ Pawar, G. G., Robert, F., Grau, E., Cramail, H., & Landais, Y. Visible-light photocatalyzed oxidative decarboxylation of oxamic acids: a green route to urethanes and ureas. *Chemical Communications*, **54**: 9337, 2018.

¹⁷¹ He, J., Chen, G., Zhang, B., Li, Y., Chen, J.-R., Xiao, W.-J., Li, C. "Catalytic Decarboxylative Radical Sulfonylation". *Chem.*, **6**: 1149, 2020.

metodologia foi entendida também para a síntese de isoquinolidinonas trifluormetiladas (Esquema 68).¹⁷²

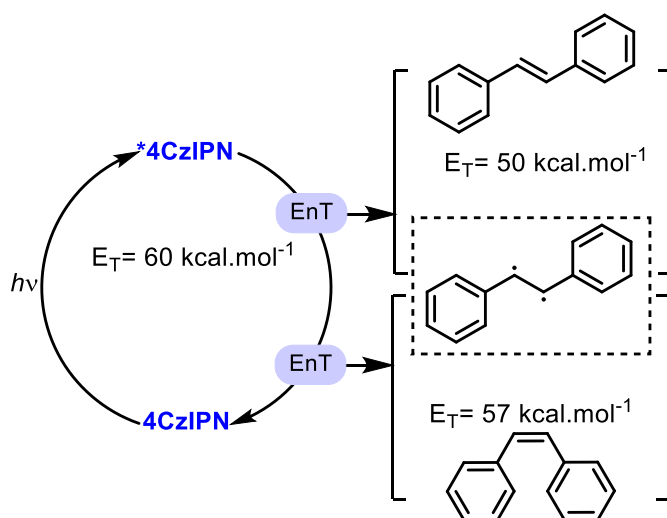


Esquema 68: Mecanismo proposto por Cai.

Além do excelente potencial redox do 4CzIPN, sua alta energia de estado tripleto é outra propriedade que recentemente começou a ser explorada em reações fotocatalisadas. Esta energia de estado tripleto (4CzIPN= 62 kcal.mol⁻¹) é superior à dos fotocatalisadores clássicos, como *fac*-[Ir(ppy)₃] (58.1 kcal.mol⁻¹) e [Ru(bpy)₃]⁺ (49 kcal.mol⁻¹) e equivalente à dos complexos [Ir{dF(CF₃)ppy}₂(dtbpy)]PF₆ (61.8 kcal.mol⁻¹) e [Ir{dFCF₃ppy}₂(bpy)]PF₆ (62 kcal.mol⁻¹) que são extensivamente empregados em fotocatalise (Tabela 8). Em

¹⁷² LU, M., LIU, Z., ZHANG, J., TIAN, Y., QIN, H., HUANG, M., CAI, S. "Synthesis of oxindoles through trifluoromethylation of N-aryl acrylamides by photoredox catalysis". *Org. Biomol. Chem.*, **16**: 6564, 2018.

2018, Zang e colaboradores reportaram um estudo sistemático para a aplicação do 4CzIPN, e outras moléculas da classe dos carbazoil dicianobenzeno em processos de transferência de energia fotocatalisada.¹⁷³ Nesse trabalho, o 4CzIPN mostrou-se capaz de fotocatalisar a isomerização do estilbeno via EnT. A energia de isomerização do *cis*-estilbeno é de 57 kcal.mol⁻¹, enquanto seu isômero *trans* 50 kcal.mol⁻¹,¹⁷⁴ nesse caso o 4CzIPN* (E_T= 60 kcal.mol⁻¹) mostra possuir energia suficiente para favorecer a isomerização em uma razão *cis/trans*= 6.7 (Esquema 69).



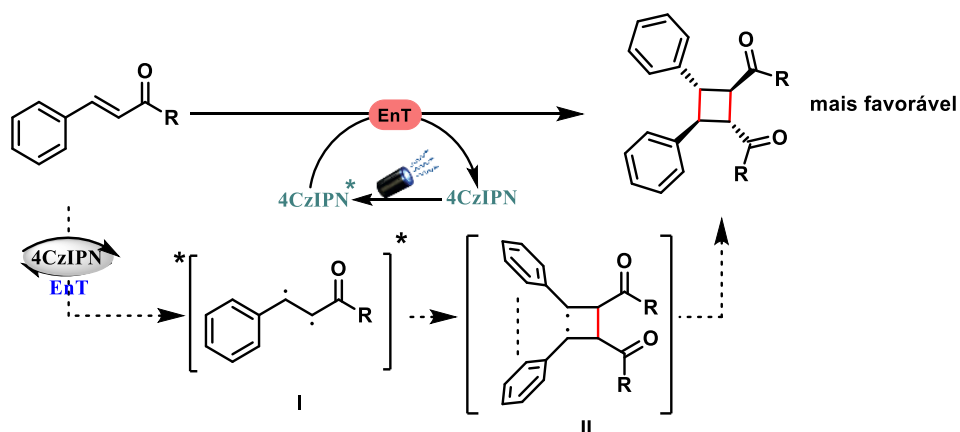
Esquema 69. Isomerização do estilbeno via EnT do 4CzIPN.

Uma outra aplicação do 4CzIPN em reações fotocatalisadas via EnT foi reportada por Lu e colaboradores. Neste trabalho, enonas foram submetidas a reação de reação de fotocicloadição [2+2] na presença do 4CzIPN levando a obtenção de ciclobutanos em alta seletividade. O mecanismo dessa reação se processa de forma similar a descrita por Reiser em 2017 (ver ref. 132, cap 2). Inicialmente ocorre a com a fotoexcitação do 4CzIPN/4CzIPN* que, em seguida, via EnT, induz a formação do intermediário 1,4-diradical na enona que é estabilizado pela forte interação π -stacking entre os anéis. Na sequência, ocorre o fechamento do anel formando o produto *trans* mais favorável (Esquema 70).¹⁷⁵

¹⁷³ Lu, J., Pattengale, B., Liu, Q., Yang, S., Shi, W., Li, S., ... Zhang, J. "Donor-Acceptor Fluorophores for Energy Transfer Mediated Photocatalysis". J. Am. Chem. Soc., **140**: 13719, 2018.

¹⁷⁴ Saltiel, J., & Hammond, G. S. "Mechanisms of Photochemical Reactions in Solution. XVII. cis-trans isomerization of the Stilbenes by Excitation Transfer from Low Energy Sensitizers" J. Am. Chem. Soc., **85**: , 2515, 1963.

¹⁷⁵ Luo, S.-P., Wu, Q.-A., Chen, F., Ren, C., Liu, X.-F., Chen, H., ... Yu, X.-C. Thermally activated delayed fluorescence (TADF) dyes as efficient energy transfer photocatalysts for [2+2] cycloadditions. Organic & Biomolecular Chemistry. Org. Biomol. Chem., **18**: 3707, 2020.

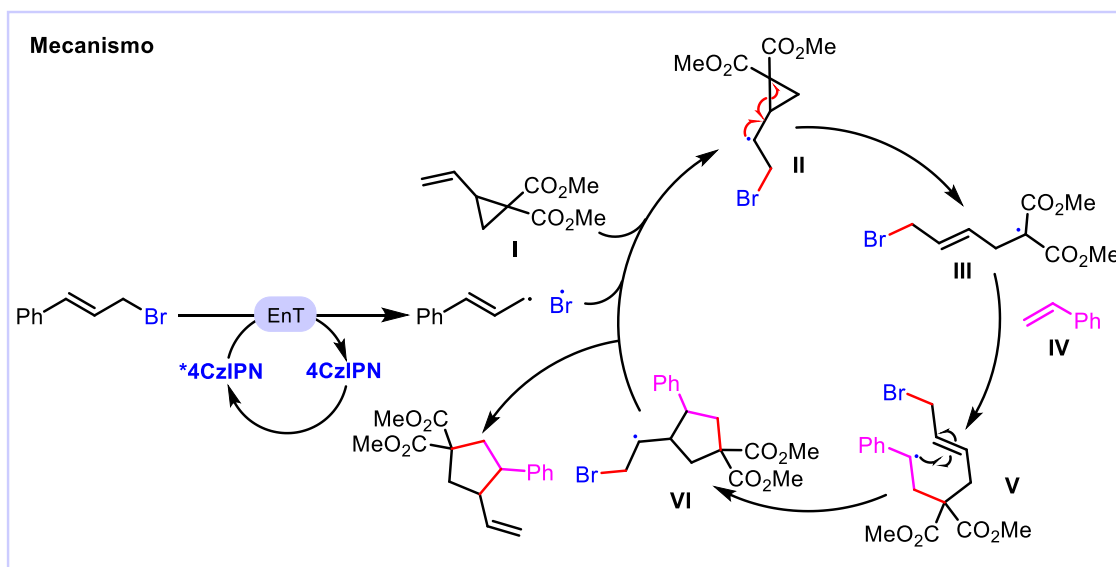
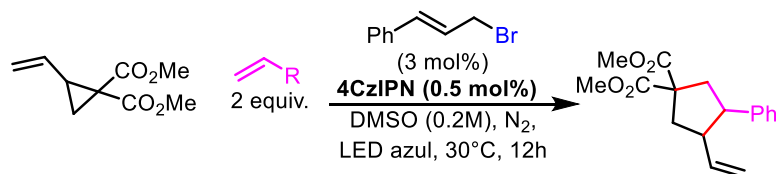


Esquema 70: Mecanismo proposto por Reiser.

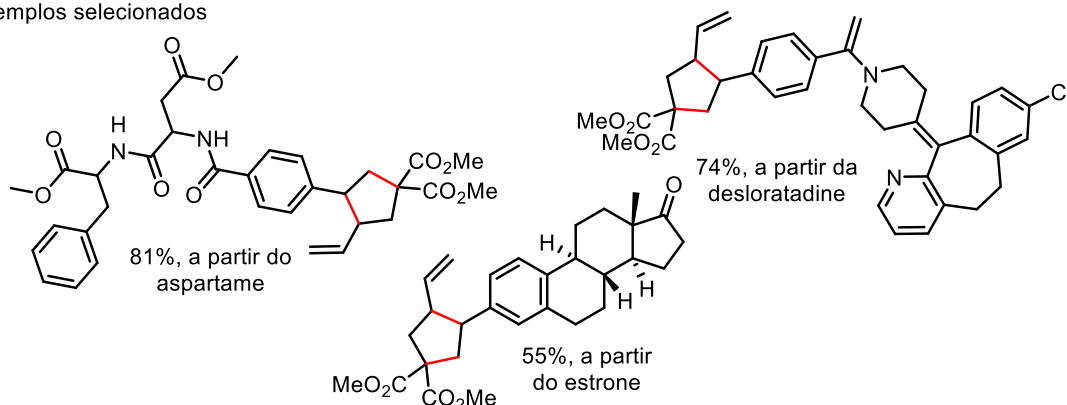
Em 2020, Miyake e colaboradores reportaram uma aplicação sem precedentes para geração de radicais bromo utilizando 4CzIPN como fotocatalisador. Os resultados da etapa de otimização da reação mostraram que o 4CzIPN apresenta a mesma eficiência que fotocatalisadores clássicos. Outro resultado interessante é o uso em partes por milhão do 4CzIPN na reação (50ppm). Essa mínima quantidade de fotocatalisador controla a formação do radical bromo o que permite que a reação possa prosseguir sem a formação do Br₂.

Resultados de estudo de mecanismo dessa reação sugerem que uma via fotoredox é desfavorável nesse processo 4CzIPN ($E_{1/2}^{*ox} = +1.43$ V vs SCE) e brometo de cinamila ($E_{1/2}^{*ox} = +1.71$ V vs SCE). O mecanismo proposto se inicial com uma EnT entre o fotocatalisador excitado e o brometo de cinamila. Com a transferência de energia o brometo de cinamila sofre fragmentação gerando o radical bromo. Em seguida, esse radical se adiciona ao substrato I para gerar a intermediário II, que sofre abertura de anel para formando um intermediário radicalar III. A adição do radical III na dupla do substrato IV, seguida da reação de fechamento de anel, leva a formação do intermediário VI. Por fim, uma reação de “*spin center shift*” leva a formação do produto com eliminação do bromo radicalar que volta ao ciclo catalítico (Esquema 71).¹⁷⁶

¹⁷⁶ CHEN, D.-F., CHRISMAN, C., & MIYAKE, G. M. “Bromine Radical Catalysis by Energy Transfer Photosensitization”. ACS Catalysis. ACS Catal. **10**: 2609, 2020



Exemplos selecionados



Esquema 71: Mecanismo proposto por Miyake.

4.5 Química verde – fotocatálise e solvente verde

Desde a introdução dos conceitos de química verde o tópico “solventes verdes” tem ganhado cada mais destaque. A ideia de “solventes verdes” expressa como objetivo minimizar o impacto ambiental resultante do uso de solventes na produção química.¹⁷⁷ Esse conceito surge a partir do fato de que os solventes são os principais componentes de uma reação e, como

¹⁷⁷ CAPELLO, C., FISCHER, U., & HUNGERBÜHLER, K. “What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents”. Green Chemistry, **9(9)**: 927, 2007.

consequência, eles também são responsáveis pela maior parte do uso de energia e geração de resíduos.

Diante disso, a escolha de um solvente apropriado pode ter impacto além do objetivo final da síntese. Nesse sentido, guias de seleção de solventes e outros parâmetros podem ser visitados na literatura para desenvolvimento de um processo mais sustentável do ponto de vista da escolha do solvente a ser usado. Entre os guias mais utilizados estão os fornecidos pelas empresas Glaxo Smith Kline, Pfizer, Sanofi, AstraZeneca, ACS Green Chemistry Institute Pharmaceutical Roundtable e pela Innovative Medicines Initiative (IMI)-CHEM21. Estes guias são compostos por uma grande quantidade de solventes separados e avaliados pelo nível de impacto ESH (abreviatura em inglês para designar os perigos atendendo aos três tipos dos seus impactos: segurança física, saúde humana e ambiente - S de Safety, H de Human Health, E de Environmental).¹⁷⁸

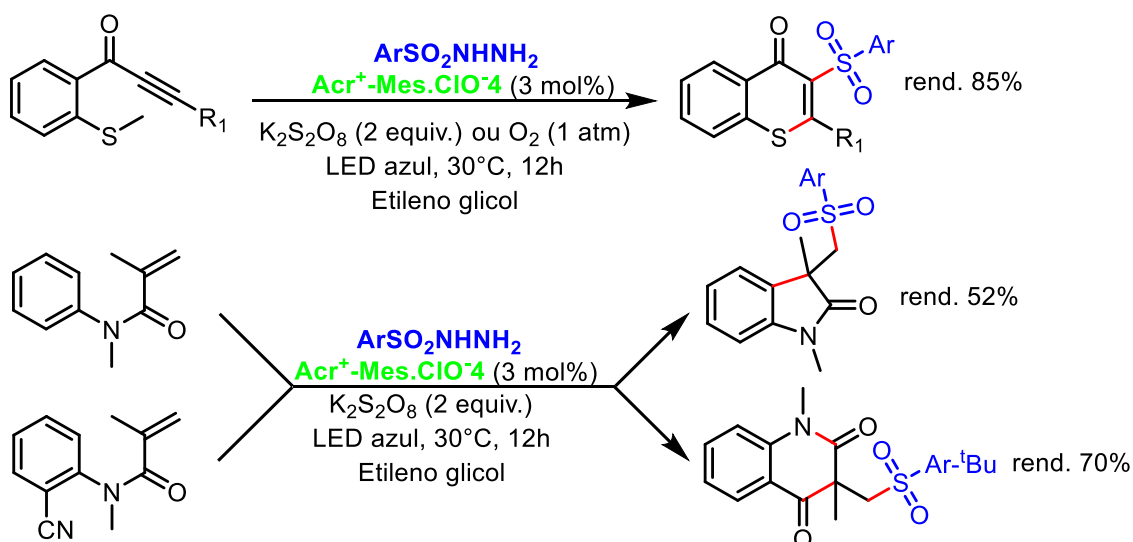
Embora a fotocatalise seja frequentemente citada como uma área sustentável e verde, o uso de solventes considerados danosos é recorrente em vários processos sintéticos desenvolvidos. O desenvolvimento dos organofotocatalisadores contribuiu muito para o crescimento da fotocatalise na área de química verde^{179, 164 a, b}, no entanto, no que diz respeito aos solventes utilizados a literatura é escassa.

Recentemente, Yu e colaboradores desenvolveram uma metodologia altamente sustentável utilizando um organofotocatalisador derivado de acridina e etilenoglicol como solvente verde em reações de ciclização. Neste trabalho, o etileno glicol foi considerado crítico para a estabilização dos intermediários iônicos da reação (Esquema 72).¹⁸⁰

¹⁷⁸ (a) CLARKE, C. J., TU, W.-C., LEVERS, O., BRÖHL, A., & HALLETT, J. P. "Green and Sustainable Solvents in Chemical Processes". *Chemical Reviews*, **118**(2): 747, 2018; (b) WINTERTON N. "The green solvent: a critical perspective". *Clean Technol Environ Policy*. **23**(9): 2499, 2021.

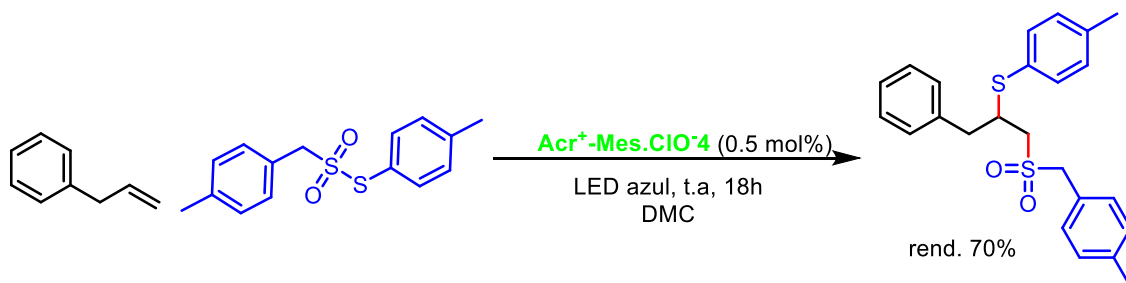
¹⁷⁹ BOGDOS, M. K., PINARD, E., & MURPHY, J. A. "Applications of organocatalysed visible-light photoredox reactions for medicinal chemistry." *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **14**: 2035, 2018.

¹⁸⁰ JIANG, Y., LI, J., FENG, Z., XU, G., SHI, X., DING, Q., YU, B. "Ethylene Glycol: A Green Solvent for Visible Light-Promoted Aerobic Transition Metal-Free Cascade Sulfonation/Cyclization Reaction." *Advanced Synthesis & Catalysis*, **362**(13): 2609, 2020.



Esquema 72. Reação de ciclização em etileno glicol.

No mesmo ano, Maes e colaboradores desenvolveram outra metodologia com grande ênfase na química verde. Neste trabalho, um organofotocatalisador derivado de acridina e dimetilcarbonato (DMC) como solvente verde foram propostos como meio sustentável para que a reação fosse alcançada. (Esquema 73).¹⁸¹



Esquema 73. Reação de ciclização em etileno glicol.

¹⁸¹ GADDE, K., MAMPUYS, P., GUIDETTI, A., CHING, H. V., HERREBOUT, W. A., VAN DOORSLAER, S., MAES, B. U. W. "Thiosulfonylation of Unactivated Alkenes with Visible-Light Organic Photocatalysis". ACS Catalysis. ACS Catal. 10: 15, 8765, 2020.

4.6. Objetivo

Neste capítulo, o objetivo a ser alcançado foi o desenvolvimento de uma metodologia fotocatalítica mais sustentável para síntese de 1,3-dienos via metátese de 1,7-eninos fotocatalisada. Mais especificadamente, os objetivos foram:

- 1) Avaliar o 4-CzIPN e outros organofocatalisadores como substitutos dos catalisadores de irídio.
- 2) Avaliar diferentes solventes considerados sustentáveis em substituição a solventes tradicionais, como diclorometano e dimetilacetamida.
- 3) Avaliar a reciclabilidade e a escalabilidade do método desenvolvido.

4.7. Resultados e discussão

4.7.1. Otimização das condições reacionais

Em um estudo preliminar, um conjunto de corantes orgânicos disponíveis comercialmente, como o 4CzIPN, benzofenona, rosa de bengala entre outros foram selecionados a partir de suas características fotocatalíticas já destacadas na literatura.¹⁸²

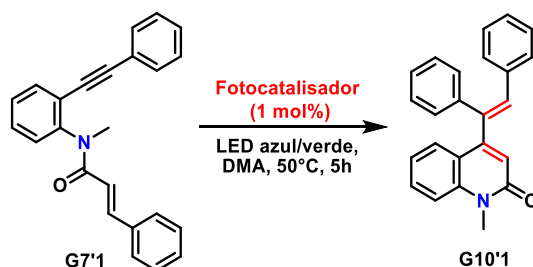
Entre os organofotocatalisadores mais utilizados, foram escolhidos 6 compostos que são de fácil acesso no laboratório ou de síntese relativamente simples. Devido as características intrínsecas de cada organofotocatalisador escolhido a fonte de luz foi ajustada a fim de proporcionar a melhor performance de cada de um deles e, conseqüentemente, uma maior possibilidade de transferência de energia para o composto **G7'1**. Inicialmente, foram avaliados organofotocatalisadores derivados de diarilcetonas, como benzofenona que forneceu **G10'1** em rendimento de 29% e cetona de Michler que levou a formação do produto em 74% de rendimento (Tabela 9 - entradas **2** e **3**). O rendimento baixo dessas reações pode ser explicado pelo uso de fontes de luz mais energéticas que, nesse caso, foram necessárias para se alcançar o estado tripleto excitado dos organofotocatalisadores. A fonte de luz de alta energia pode em ter degradado os materiais de partida diminuindo o rendimento (outras manchas podem ser vistas na CCD).

Organofotocatalisadores clássicos como eosina Y e rosa de bengala não se mostraram eficazes para a reação e nenhum produto foi observado (Entradas **4** e **5**). Quando fluoresceína foi empregada apenas 5% do produto foi obtido (Entrada **6**). Experimentos com uma carga maior de eosina Y, rosa de bengala e fluoresceína foram realizados e os resultados se mantiveram.

¹⁸² (a) ROMERO, N. A., & NICEWICZ, D. A. "Organic Photoredox Catalysis". *Chemical Reviews*, **116**: 10075, 2016; (b) AMOS, S. G. E., GARREAU, M., BUZZETTI, L., & WASER, J. "Photocatalysis with organic dyes: facile access to reactive intermediates for synthesis". *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **16**: 1163, 2020.

Quando a reação foi conduzida na presença de 4CzIPN (1 mol%) o produto de interesse foi obtido em um excelente rendimento (entrada **7**, 99% (*E/Z* 3:1)). Esse alto rendimento pode ser explicado pelas características fotofísicas do 4-CzIPN, como a faixa de absorção e sua alta energia de estado tripleto, características se mostraram ideais para essa reação. A absorção máxima do 4CzIPN ocorre em 435 nm o que o torna um excelente candidato a ser empregado em reações sob fonte de luz azul (410 – 500 nm). Sua alta energia de tripleto (4CzIPN $E_T = 60 \text{ kcal.mol}^{-1}$) é comparável à de fotocatalisadores clássicos como ([Ir{dFCF₃ppy}₂(bpy)]PF₆ $E_T = 62 \text{ kcal.mol}^{-1}$, [Ir{dF(CF₃)ppy}₂(dtbbpy)](PF₆) $E_T = 61.8 \text{ kcal.mol}^{-1}$).

Tabela 9: Estudos de otimização-Fotocatalisador



Entrada	Fotocatalisador	$\lambda_{\text{abs}} \text{ máx}$ (nm)	Energia (kcal.mol ⁻¹)	Rendimento (%) (<i>E:Z</i>)
1	Ir-1 ^a	455	49.2	97 (2:1)
2	Benzofenona ^b	335	69.1	29 (3:2)
3	Cetona de Michler ^b	365	61	74 (3:2)
4	Eosina Y ^c	520	43.6	0
5	Rosa de bengala ^c	549	41.4	0
6	Fluoresceína	491	44.7	5 (2:1)
7	4CzIPN	435	63.4	99 (3:1)

Condições reacionais: ^a1 mol%, condição otimizada no cap. 2; ^b5 mol% usando LED at 160 - 370 nm; ^c5 mol% usando LED verde; ^d5 mol.

De posse do excelente rendimento empregando o 4CzIPN, vislumbramos que poderiam acessar condições ainda mais sustentáveis para essa transformação, sem perder a eficiência do processo. Sendo assim, solventes considerados mais verdes foram avaliados como alternativa a substituição do solvente DMA (Tabela 10). Os solventes foram selecionados a partir do guia de solventes sustentáveis desenvolvido pela empresa GlaxoSmithKline (GSK)¹⁸³. Quando DMA foi substituído por anisol, o produto **G10'1** foi obtido em 87% de

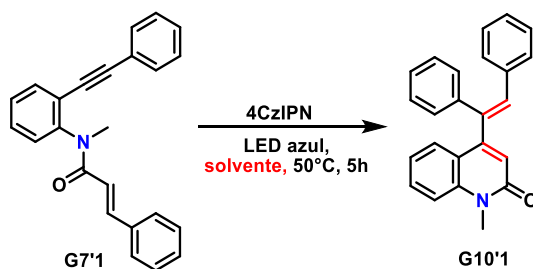
¹⁸³ ALDER, C. M., HAYLER, J. D., HENDERSON, R. K., REDMAN, A. M., SHUKLA, L., SHUSTER, L. E., & SNEDDON, H. F. "Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide". Green Chemistry, **18**: 3879, 2016.

rendimento (Entrada **8**). Em seguida, a reação foi realizada em água, no entanto, a baixa solubilidade neste meio impediu que a reação pudesse prosseguir (Entrada **9**). Quando 2-metil-THF (2-MeTHF) e 1-heptanol foram usados como solvente os rendimentos obtidos foram consideravelmente menores (Entrada **10**, 75% e entrada **11**, 59%). Por fim, foram avaliados solventes derivados a partir de dióxido de carbono, tais como dimetilcarbonato (DMC) e dietilcarbonato (DEC), que fornecem uma abordagem mais sustentável ao processo. Quando DEC foi utilizado como solvente o produto desejado foi obtido em apenas 74% de rendimento (Entrada **12**). Já quando DMC foi empregado como solvente, houve uma melhora significativa no desempenho da reação, sendo o produto obtido em 90% de rendimento (Entrada **13**). Esse solvente foi considerado excelente para a metodologia proposta em termos de solvente verde, pois o DMC é um composto não tóxico, biodegradável e pode ser sintetizado sem reagentes nocivos; sua degradação não dá origem a compostos tóxicos, e sua reatividade é ajustável.¹⁸⁴

Para finalizar a etapa de otimização, a reação foi avaliada sob condições na ausência de fotocatalisador, sem luz e sem realizar o processo de “freeze-pump-thaw”. Os resultados mostram que na ausência de luz e do fotocatalisador as reações não acontecem. O processo de freeze-pump-thaw não se mostrou necessário quando se utiliza 4CzIPN como fotocatalisador, sendo o produto obtido em 91% de rendimento.

¹⁸⁴ BELLARDITA, M., LODDO, V., MELE, A., PANZERI, W., PARRINO, F., PIBIRI, I., & PALMISANO, L. “Photocatalysis in dimethyl carbonate green solvent: degradation and partial oxidation of phenanthrene on supported TiO₂.” *RSC Adv.*, **4**: 40859, 2014.

Tabela 10: Estudos de otimização-Solventes.



Entrada	Fotocatalisador	Solvente	Rendimento (%) (E:Z)
7	4CzIPN ^a	DMA	99 (3:1)
8	4CzIPN	Anisol	87 (2:1)
9	4CzIPN	Água	traços
10	4CzIPN	2-MeTHF	75 (2:1)
11	4CzIPN	1-Heptanol	59 (2:1)
12	4CzIPN	DEC	74 (2:1)
13	4CzIPN	DMC	90 (2:1)
14	4CzIPN ^b	DMC	91(2:1)
15	- ^c	DMC	0
16	4CzIPN ^d	DMC	0

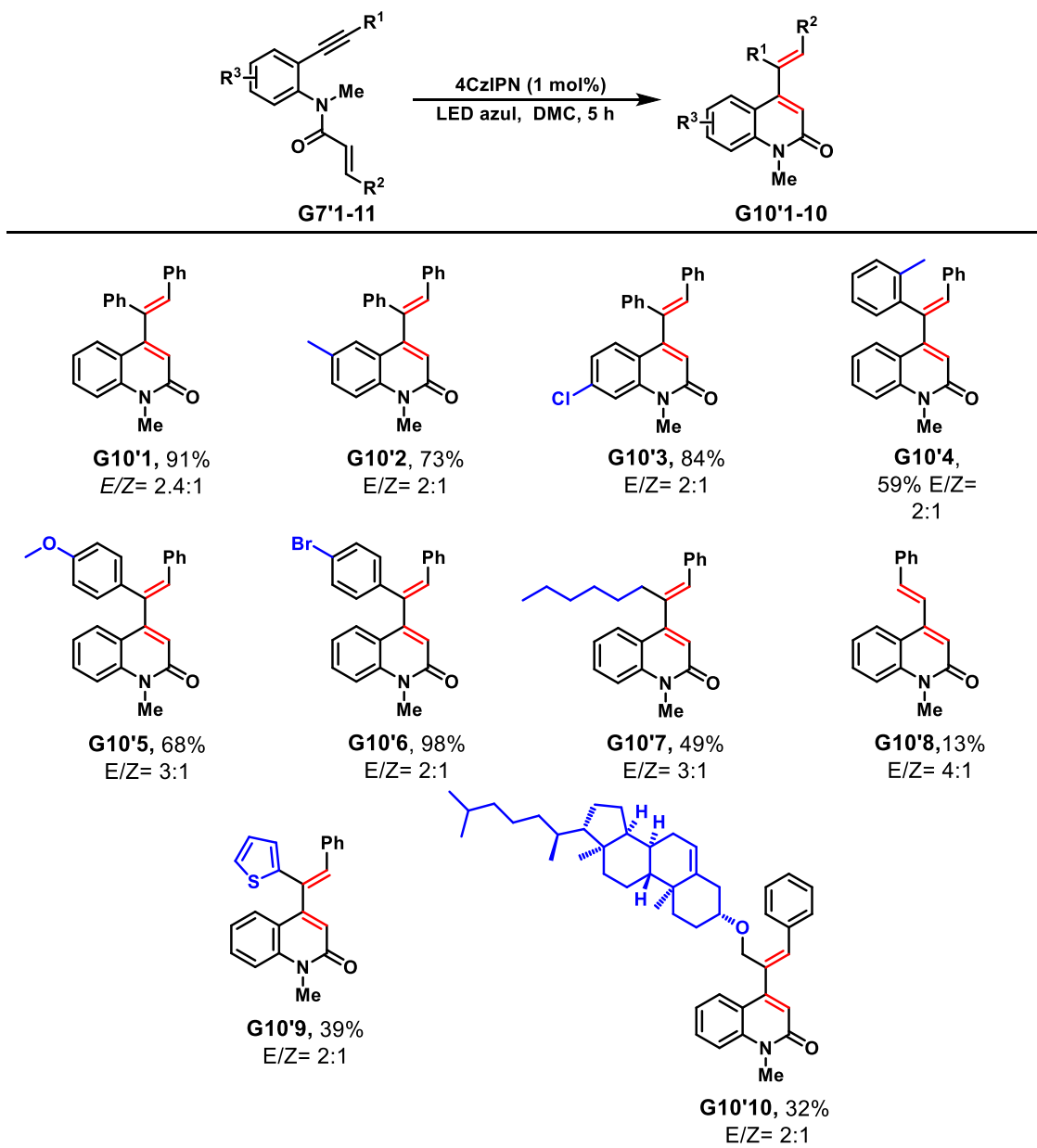
Condições reacionais: ^a1 mol%, Solvente (0.5 mL); ^bSem freeze-pump thaw; ^cSem fotocatalisador; ^dSem luz;

Em resumo, a condição ótima encontrada com o rendimento de 91% foi obtida quando 0.118 mmol de **G7'1** e 0.1 mol% de **4-CzIPN** foram carregados em um vial com 0.5 mL de DMC e mantidas sob luz azul por 5 horas.

4.7.2. Avaliação do escopo reacional

Com a melhor condição reacional estabelecida, estendeu-se a metodologia para diferentes 1-7 eninos substituídos contendo grupos retiradores ou doadores de elétrons nas posições arílicas. De modo geral as reações forneceram os produtos desejados em rendimentos variando entre bom a excelente (Esquema 74 - 13%-98%). Substratos contendo halogênios (Br e Cl) nas posições R₁ e R₃ apresentaram rendimentos superiores a substratos contendo grupos doadores como metila e metoxila (Composto **G10'2** e **G10'5**-Esquema 74). Quando o grupo metila foi adicionado na posição *orto* em R₁, houve um decréscimo significativo no rendimento reacional causado pelo impedimento estérico da metila (Composto **G10'4**, 59%). Com a troca da porção aril R₁ por um grupo alquila no substrato, foi evidenciando uma perda de rendimento e um leve aumento na razão E/Z de 2:1 para 3:1 (Composto **G10'7**). Quando na ausência do grupo fenila ou alquil, a reação apresenta baixo

rendimento mesmo após um tempo prolongado de 3 dias, este resultado mostra que a presença de um grupo nessa posição é de extrema importância para a reação (Composto **G10'8**, 13%). Para complementar as modificações de aril acima mencionadas, foram testados uma porção tiofenila e o esteroide colesterol em R_1 , sendo os produtos **G10'9** e **G10'10** acessados com facilidade, embora com rendimentos abaixo da média.



Condições reacionais: Enino G7'1-11 (0.118 mmol) ,4CzIPN (1.0 mol%) em DMA (0.5 mL), sem ventilação, irradiação por LED azul (34 W) por 5h

Esquema 74: *Escopo de 1,7-eninos.*

Em seguida, avaliou-se a presença de grupos substituintes na porção cinâmica, ambos os grupos doadores e retiradores de elétrons foram bem tolerados, independente da posição do substituinte no substrato (*orto*, *meta* e *para*) com rendimentos reacionais variando de 75% a 97% (Esquema 75). No caso da porção cinâmica contendo grupos metila na posição *orto* ou *para*, o dieno foi obtido em alto rendimento, mantendo a razão *E/Z* de 2:1 (Composto **G10'11** e **G10'12**). Já quando substituintes halogenados como bromo e flúor foram adicionados, houve uma ligeira queda nos rendimentos e uma variação nas razões *E/Z* (Composto **G10'13** - **G10'15**- ESQUEMA 75). A variação na posição do flúor de *para-meta* para *meta-meta* não causou impacto no rendimento reacional, no entanto, a razão *E/Z* sofreu uma mudança de 3:2 para 3:1. A metodologia se mostrou compatível também na presença dos grupos dioxol e éster com os dienos sendo obtidos em 84% de rendimento para o composto **G10'16** e 40% de rendimento para **G10'17**. Quando substratos contendo heteroaril foram avaliados, os dienos foram obtidos em bons rendimentos com uma ligeira variação na razão *E/Z* para os compostos **G10'18** e **G10'19**.

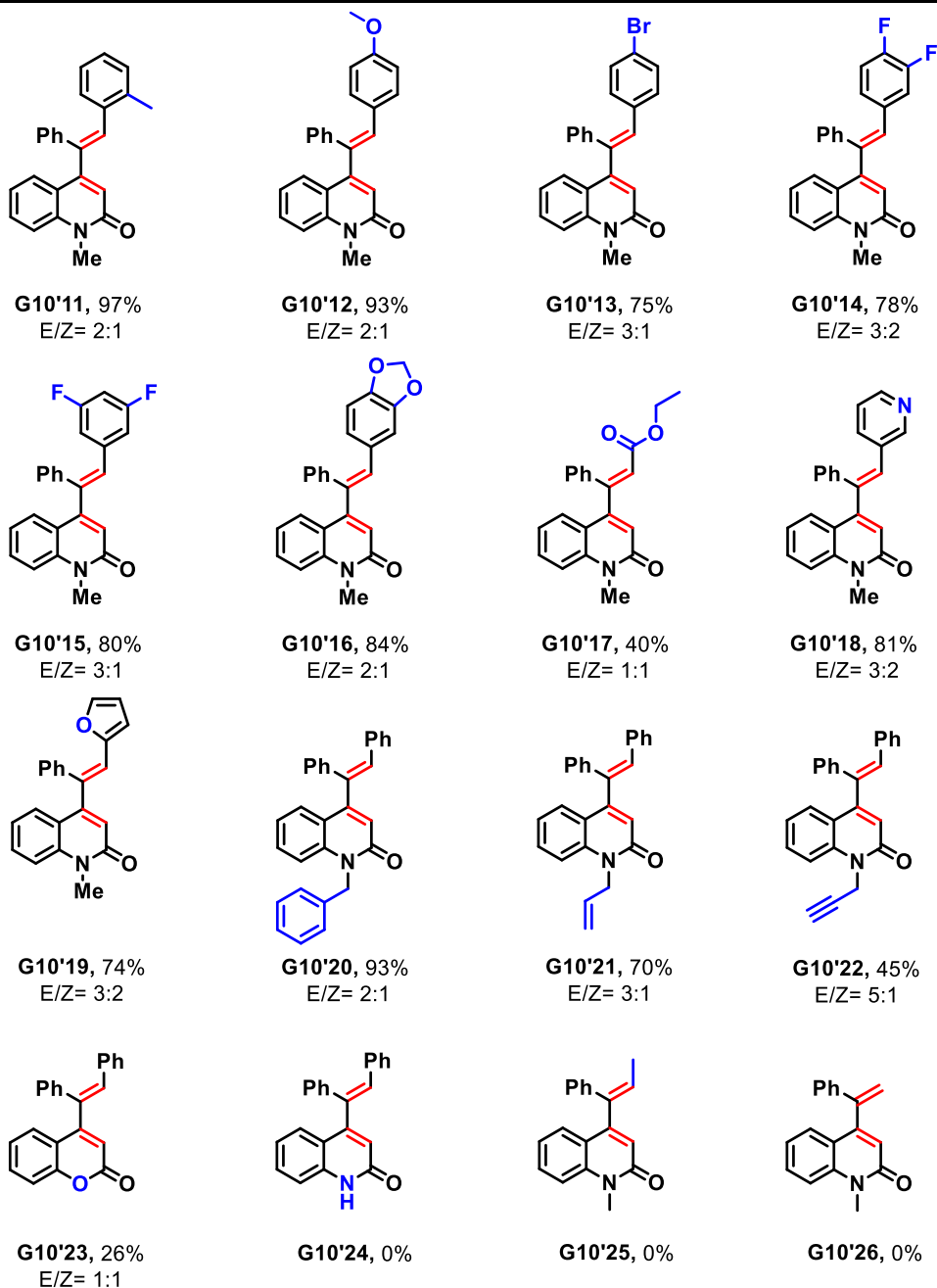
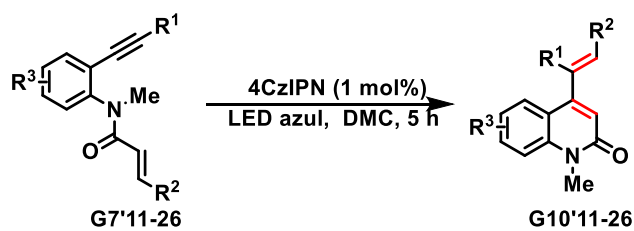
Em seguida, foram avaliados 1,7 eninos com diferentes *N*-substituintes a fim de investigar os efeitos dos substituintes na reação. A introdução do grupo *N*-benzil no substrato não causou grande alteração no rendimento da reação (composto **G10'20**, 90%, *E/Z* 2:1). Quando porções alílicas ou propargílicas foram avaliadas, embora o rendimento da reação tenha sofrido um decréscimo considerável, houve favorecimento da estereosseletividade da reação aumentando para 3:1 no composto **G10'21** e chegando a 5:1 no composto **G10'22**. A substituição do nitrogênio por um oxigênio levou a um decréscimo considerável no rendimento da reação para o composto **G10'23**. Esse resultado pode ser explicado pela conformação *s-trans* favorável da fração éster.¹⁸⁵ Quando ausente de qualquer *N*-substituinte a reação não se processa mesmo após longo um longo tempo de exposição a luz. Uma possível explicação para a não ocorrência da reação é a barreira de energia maior para se alcançar a

¹⁸⁵ G. I. L. JONES, N. L. OWEN, *J. Mol. Struct.* 18: 1, 1973.

conformação desejada em amidas não substituídas.¹⁸⁶ De fato, uma conformação favorável para ciclização deve ser adotada e isso envolve a rotação em torno de uma ligação amida que, na ausência de um substituinte, possivelmente, possui uma barreira conformacional maior.

Para finalizar a avaliação do escopo da reação, foram testados substratos contendo uma porção acrílica ou crotílica ao invés da cinâmica. Os resultados mostram que a metodologia não é eficaz para esses substratos, possivelmente por eles requerem uma energia maior para que ocorra a fotoexcitação da dupla tal como evidenciado na formação dos produtos **10'30** e **10'31** no capítulo 2.

¹⁸⁶ KERRES, S., PLUT, E., MALCHEREK, S., REHBEIN, J., & REISER, O. "Visible Light-Mediated Synthesis of Enantiopure γ -Cyclobutane Amino and 3-(Aminomethyl)-5-phenylpentanoic Acids". *Advanced Synthesis & Catalysis*, **361**: 1400, 2018.



Condições reacionais: Enino G7'11-26 (0.118 mmol), 4CzIPN (1.0 mol%) em DMA (0.5 mL), sem ventilação, irradiação por LED azul (34 W) por 5h

Esquema 75: Escopo de 1,7-eninos.

4.7.3. Experimentos complementares

Após finalizar o escopo da metodologia, foram realizados ensaios de reciclo do organofotocatalisador, escalabilidade do método e sua transposição para condições sob fluxo contínuo foram investigados.

Para reações em grande escala, métodos que permitem a recuperação e catalisadores são altamente desejáveis¹⁸⁷. Nesse sentido, foi realizada um estudo de reciclo do 4CzIPN, a fim de avaliar sua atividade e estabilidade após 3 experimentos. A recuperação do 4CzIPN foi feita por coluna cromatográfica usando hexano:acetato como fase móvel em uma proporção de 8:2. Para a primeira reação o 4CzIPN foi recuperado em 87% de rendimento, como mostrado na tabela 11. O 4CzIPN recuperado foi então submetido a um segundo ciclo de reuso, no qual mostrou manter a atividade do organofotocatalisador sem perda de estabilidade. Após colunado, 4CzIPN foi recuperado em 74% de rendimento (Entrada 2- tabela 11). O terceiro ciclo de reuso mostra uma queda na recuperação do 4CzIPN para 54%, no entanto, assim como anteriormente, não há uma diminuição na atividade do 4CzIPN e o produto desejado é obtido em 85% de rendimento (Entrada 3- tabela 11).

Tabela 11: *Estudos de reciclabilidade do 4CzIPN.*

Entrada	Produto G10'1 (%)	4CzIPN% recup. (%)
1	90	87
2	89	74
3	85	54

Para a realizar a análise de escalabilidade do método, um experimento em escala de 3 mmol foi executado e o produto desejado foi obtido em 75% de rendimento. A perda de rendimento pode ser explicada pela intensidade menor de luz que chega ao interior do recipiente da reação devido ao aumento de volume, conforme descrito pela lei de Lambert-Beer. Assim, as reações mediadas pela luz visível ocorrem apenas na área próxima (dentro de 2 mm) da

¹⁸⁷ MÜLLER, M.-A., GRUBER, S., & PFALTZ, A. "Recovery and Recycling of Chiral Iridium (N,P Ligand) Catalysts from Hydrogenation Reactions". *Advanced Synthesis & Catalysis*, **360**: 1340, 2018.

parede do recipiente sendo necessário um maior tempo de exposição a fonte de luz para um rendimento superior.¹⁸⁸

Com o resultado do experimento de escalabilidade em mãos, foi proposto transpor essa metodologia para aplicação sob fluxo contínuo. Inicialmente, a reação modelo foi testada a uma concentração de 0.1mM com um tempo de residência de 1 minuto, proporcionando 32% de rendimento do produto **G10'1** (Entrada 1- Tabela 12). Em seguida, o tempo de residência foi aumentado para 5 minutos o que levou a um aumento considerável no rendimento para 75% (Entrada 2). Quando um tempo de residência de 10 min foi avaliado, não houve mudança significativa do rendimento reacional. Esse resultado mostra que o método desenvolvido pode ser facilmente transposto para condições de fluxo contínuo sem perda significativa de eficiência podendo aumentar o potencial de escalabilidade da reação.

Tabela 12: Estudos de aplicação de fluxo contínuo.

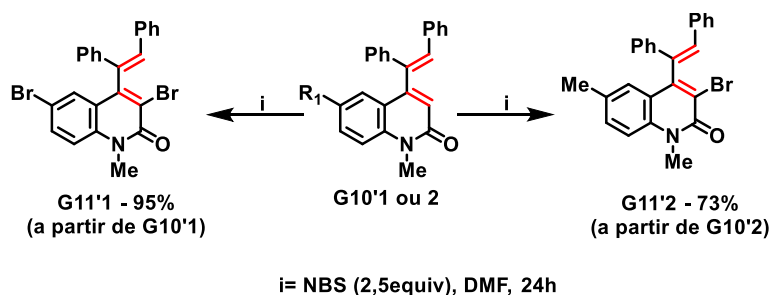
Entrada	G7'1 [mM]	Solvente (mL)	t _R (min)	Rendimento (%)	E/Z
1 ^[a]	0,1	5	1	32	3:1
2 ^[a]	0,1	5	5	75	2:1
3 ^[a]	0,1	5	10	74	2:1
4 ^{[a], [b]}	0,1	5	5	69	2:1
5 ^{[a], [b]}	0,2	2,5	5	76	2:1
6 ^{[a], [b]}	0,1	20	5	73	2:1

Condições reacionais: ^[a]2a (4-CzIPN, 0,01 eq), Solvente (DMC), (PBR: PFA tube 0.03'' diâmetro; 1 mL) sem backpack pressure support. ^[b]Uso do backpack pressure (100 psi).

¹⁸⁸ (a) YASUKAWA, T., & KOBAYASHI, S. "Translation of Batch to Continuous Flow in Photoredox Reactions". ACS Central Science, 7: 1099, 2021; (b) GONZÁLEZ-ESGUEVILLAS, M., FERNÁNDEZ, D. F., RINCÓN, J. A., BARBERIS, M., DE FRUTOS, O., MATEOS, C., MACMILLAN, D. W. C. "Rapid Optimization of Photoredox Reactions for Continuous-Flow Systems Using Microscale Batch Technology". ACS Central Science, 7: 1126, 2021.

Buscando avaliar a estabilidade e o potencial sintético dos produtos obtidos, modificações **late-stage** foram conduzidas em dois produtos selecionados (Esquema 76).

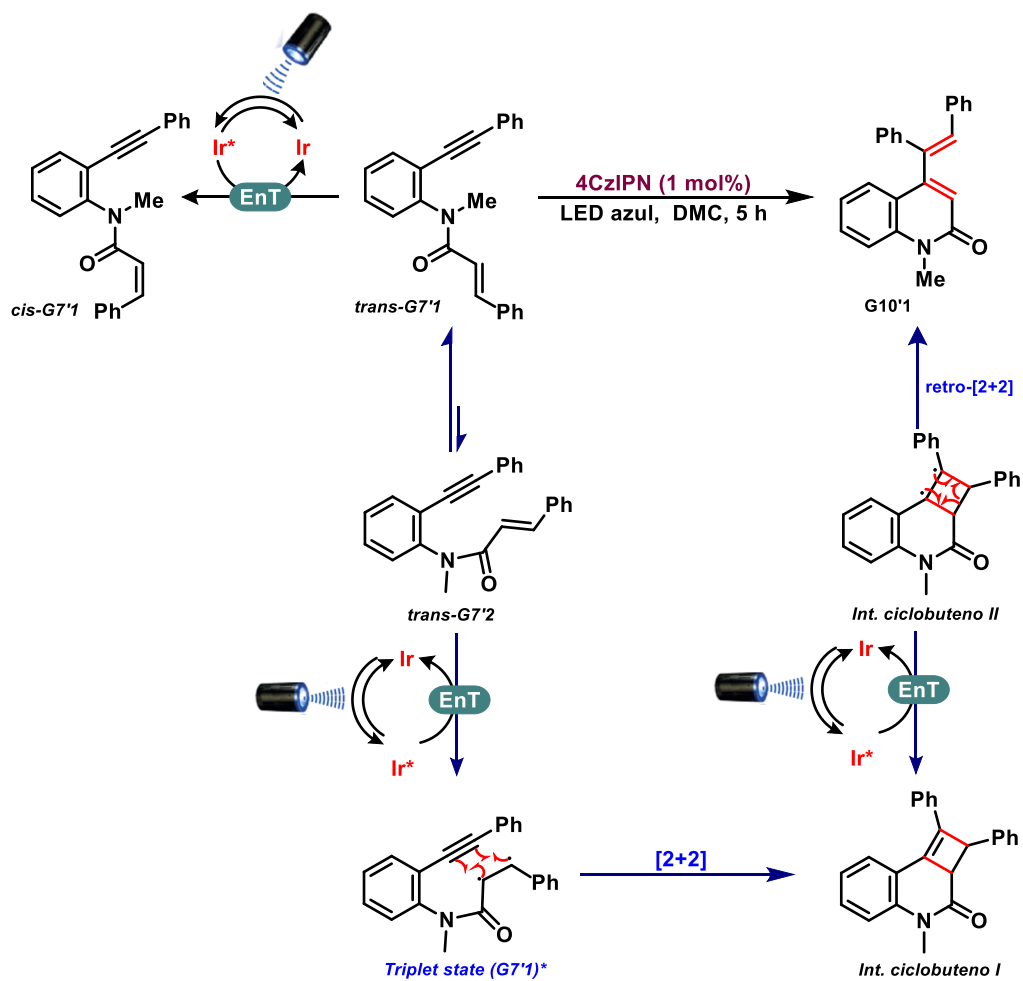
Submetendo **G10'1** e **G10'2** a reação de bromação com N-Bromosuccinimida em DMF, obteve-se dibrometo **G11'1** e brometo **G11'2** com rendimento de 95% e 73%, respectivamente. A incorporação de um bromo na estrutura do dieno pode permitir que reações de acoplamento cruzado possam ser adicionadas em uma próxima etapa.



Esquema 76: Aplicações sintéticas.

4.7.4. Proposta mecanística

Com base nos estudos desenvolvidos no capítulo 2 (seção 3.4.5) e no mecanismo postulado de Park, que foi baseado em estudos DFT,¹⁵⁹ acredita-se que o processo se inicie com a fotoexcitação do 4CzIPN no estado fundamental para o estado singleto de maior energia 4CzIPN*. O evento de ISC converte o estado singleto em estado tripleto. No estado tripleto excitado 4CzIPN pode então transferir energia e excitar o substrato **trans-G7' 2** diretamente para o estado tripleto (**G7' 2**)* que, de forma análoga ao mecanismo apresentado no capítulo 2 seção XX, sofre uma reação de cicloadição [2+2] levando a formação do intermediário ciclobuteno **I**. Este intermediário participa de um segundo evento de transferência de energia, formando um intermediário dirradical de ciclobutano **II**, que sofre retrofotocicloadição [2+2] para fornecer os dieno desejado **G10' 1** (Esquema 77).



Esquema 77: Proposta mecânica para a reação de metátese de enino fotocatalisada.

4.8. Conclusão

Uma metodologia fotocatalítica mais sustentável foi desenvolvida, permitindo a obtenção de 1,3-dieno-quinolinona em um processo semelhante a reação de metátese de eninos. Esta metodologia emprega um organofotocatalisador facilmente acessível e recuperável (4CzIPN) e um solvente derivado de CO₂ não tóxico (DMC), oferecendo uma alternativa mais sustentável do que os protocolos relatados anteriormente. Além disso, uma ampla gama de arquiteturas complexas pode ser construída usando este protocolo com rendimentos entre moderados e excelentes. As reações favorecem a formação de E-dienos sobre os produtos Z-dienos, com relações E/Z até 5:1 observadas. O processo também pode ser traduzido para condições de fluxo, nas quais foi observado um encurtamento dramático do tempo de reação.

Referências

- [1] (a) REISER, O. "Heterocyclic Chemistry – A Mature Area in Its Infancy!". *Eur. J. Org. Chem.* **31**: 4973, 2019. (b) DAS KK, PANDA S. "Functionalization of Heterocycles through 1,2-Metallate Rearrangement of Boronate Complexes". *Chemistry - A European Journal.* **26**:14270, 2020. (c) ZHANG, T.Y. "The Evolving Landscape of Heterocycles in Drugs and Drug Candidates". *Heterocycl. Chem.* **121**; 1, 2017.
- [2] FDA. U.S. Food and Drug Administration. Novel Drug Approvals for 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/noveldrug-approvals-2020>. Acesso em: 17 de maio 2021.
- [3] SHINDE, R.S., & HAGHI, A.K. (Eds.). "Modern Green Chemistry and Heterocyclic Compounds: Molecular Design, Synthesis, and Biological Evaluation" (1^o ed.). 302, ISBN: 978-1-77188-832-5, 2020.
- [4] (a) REISER, O. "Heterocyclic Chemistry – A Mature Area in Its Infancy!". *Eur. J. Org. Chem.* **31**: 4973, 2019. (b) ARICÒ, F. "Editorial: Green Synthesis of Heterocycles". *synthesis of Heterocycles. Front. Chem.* **8**: 2020. (c) BRANDÃO, P., PINEIRO, M., & PINHO E MELO, T. M. V. D. "Flow Chemistry: Towards A More Sustainable Heterocyclic Synthesis". *Eur. J. Org. Chem.* **43**: 7188, 2019. (d) ROTSTEIN BH, ZARETSKY S, RAI V, YUDIN AK. "Small heterocycles in multicomponent reactions". *Chem Rev.* **16**: 8323, 2014.
- [5] (a) KERRU, N.; GUMMIDI, L.; MADDILA, S.; GANGU, K.K.; JONNALAGADDA, S.B. "A Review on Recent Advances in Nitrogen-Containing Molecules and Their Biological Applications". *Molecules.* **25**, 1909, 2020.
- [6] KERRU N, GUMMIDI L, MADDILA S, GANGU KK, JONNALAGADDA SB. "A Review on Recent Advances in Nitrogen-Containing Molecules and Their Biological Applications". *Molecules.* **25**:1909, 2020.
- [7] (a) TEEGARDIN, K., DAY, J. I., CHAN, J., & WEAVER, J. Advances in Photocatalysis: A Microreview of Visible Light Mediated Ruthenium and Iridium Catalyzed Organic Transformations. *Organic Process Research & Development*, **20**: 1156, 2016; (b) ISHIMATSU, R., MATSUNAMI, S., SHIZU, K., ADACHI, C., NAKANO, K., & IMATO, T. Solvent Effect on Thermally Activated Delayed

- Fluorescence by 1,2,3,5-Tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzene. *The Journal of Physical Chemistry A*, **117**: 5607, 2013; (c) ITO, J., FUJII, K., & NISHIYAMA, H. Direct Conjugate Addition of Alkynes with α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by NCN-Pincer Ru Complexes. *Chemistry - A European Journal*, **19**:, 601, 2012; (d)ASTRUC, D. The metathesis reactions: from a historical perspective to recent developments. *New Journal of Chemistry*, **29**: 42, 2005.
- [8] WARDLE, B. *Principles and Applications of Photochemistry*. John Wiley & Sons Ltd, 2009.
- [9] PERSICO M, GRANUCCI G. *Photochemistry: a modern theoretical perspective*. Springer, 2018.
- [10] ARNOLD, D.R; BAIRD, N.C; BOLTON, J.R; BRAND, J.C.D; JACOBS, P.W.M; DE MAYO, P; WARE, W.R. *Photochemistry-an introduction*. Academic Press, 1974.
- [11] ROMERO, N. A., & NICEWICZ, D. A. "Organic Photoredox Catalysis". *Chem. Rev.* **116**: 10075, 2016.
- [12] (a)STRIETH-KALTHOFF, F., JAMES, M. J., TEDERS, M., PITZER, L., & GLORIUS, F. "Energy transfer catalysis mediated by visible light: principles, applications, directions". *Chem. Soc. Rev.*, **47**: 7190, 2018; (b) HOFFMANN, N. "Photochemical Reactions as Key Steps in Organic Synthesis". *Chem. Rev.* **108**: 1052, 2008
- [13] YANG, X., & WANG, D. "Photocatalysis: From Fundamental Principles to Materials and Applications". *ACS Appl. Energy Mater.* **1**: 6657, 2018.
- [14] YOON T.P.; ISCHAY M.A.; DU, J. "Visible light photocatalysis as a greener approach to photochemical synthesis".*Nature Chemistry*, **2**: 527, 2010.
- [15] SHAW, M. H., TWILTON, J., & MACMILLAN, D. W. C. "Photoredox Catalysis in Organic Chemistry". *J. Org. Chem.* **81**: 6898, 2016.
- [16] (a) ROMERO, N. A., & NICEWICZ, D. A. "Organic Photoredox Catalysis". *Chemical Reviews*, **116**: 10075, 2016; (b) MÜLLER, A.V., GONÇALVES, RAMOS, L. D., POLO, A. S., FRIN, K. P. M. "A importância do estado excitado 3mlct de compostos de Ru(II), Re(I) e Ir(III) no desenvolvimento de fotossensores, oleds e fotorredução de CO₂". *Quim. Nova*, **40**: 200, 2017.

- [17] REISCHAUER, S., & PIEBER, B. "Emerging concepts in photocatalytic organic synthesis". *iScience*, **24**: 102209, 2021.
- [18] NGO, K. T., & ROCHFORD, J. Principles of Photochemical Activation Toward Artificial Photosynthesis and Organic Transformations. *Green Chemistry*, Chapter 3.21, 729, 2018.
- [19] ALESSANDRA A. G. FERNANDESA AND IGOR D. JURBERG. "synergisms between metal and photoredox catalysis: deconvoluting complex systems". *quim. Nova*. **43**: 928, 2020.
- [20] PRIER, C. K., RANKIC, D. A., & MACMILLAN, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chemical Reviews*, **113**: 5322, 2013.
- [21] TEEGARDIN, K., DAY, J. I., CHAN, J., & WEAVER, J. "Advances in Photocatalysis: A Microreview of Visible Light Mediated Ruthenium and Iridium Catalyzed Organic Transformations". *Organic Process Research & Development*, **20**: 1156, 2016.
- [22] HEDSTRAND, D. M.; KRUIZINGA, W. H. & KELLOGG, R. M. "Light induced and dye accelerated reductions of phenacyl onium salts by 1,4-dihydropyridines". *Tetrahedron Lett.* **16** : 1255, 1978.
- [23] NICEWICZ, D. A., & MACMILLAN, D. W. C. "Merging Photoredox Catalysis with Organocatalysis: The Direct Asymmetric Alkylation of Aldehydes". *Science*, **322**: 77, 2008.
- [24] ISCHAY, M. A., ANZOVINO, M. E., DU, J., & YOON, T. P. "Efficient Visible Light Photocatalysis of [2+2] Enone Cycloadditions". *Journal of the American Chemical Society*, **130**: 12886, 2008.
- [25] NARAYANAM, J. M. R., TUCKER, J. W., & STEPHENSON, C. R. J. "Electron-Transfer Photoredox Catalysis: Development of a Tin-Free Reductive Dehalogenation Reaction". *Journal of the American Chemical Society*, **131**: 8756, 2009.

- [26] XUAN, J., LU, L.-Q., CHEN, J.-R., & XIAO, W.-J. Visible-Light-Driven Photoredox Catalysis in the Construction of Carbocyclic and Heterocyclic Ring Systems. *European Journal of Organic Chemistry*, **30**: 6755, 2013.
- [27] DOUGLAS N. H.; NICEWICZ, D. A. "Photoredox-Catalyzed C–H Functionalization Reactions". *Chem. Rev.*, **122**: 1925, 2022.
- [28] CHEN, H., & YU, S. "Remote C–C bond formation via visible light photoredox-catalyzed intramolecular hydrogen atom transfer". *Organic & Biomolecular Chemistry*, **18**: 4519, 2020.
- [29] SHAW, M. H., TWILTON, J., & MACMILLAN, D. W. C. "Photoredox Catalysis in Organic Chemistry". *The Journal of Organic Chemistry*, **81**: 6898, 2016.
- [30] (a) ASHLEY, M. A., & ROVIS, T. Photoredox-Catalyzed Deaminative Alkylation via C–N Bond Activation of Primary Amines. *Journal of the American Chemical Society*, **142**: 18310, 2020; (b) KLAUCK FJR, JAMES MJ, GLORIUS F. Deaminative Strategy for the Visible-Light-Mediated Generation of Alkyl Radicals. *Angew Chem Int Ed Engl.* **56**: 12336, 2017.
- [31] (a) CYBULARCZYK-CECOTKA, M., SZCZEPANIK, J., & GIEDYK, M. Photocatalytic strategies for the activation of organic chlorides. *Nature Catalysis*, **3**: 872, 2020; (b) EISENREICH, F.; KUSTER, T.H.R.; VAN KRIMPEN, D.; PALMANS, A.R.A. Photoredox-Catalyzed Reduction of Halogenated Arenes in Water by Amphiphilic Polymeric Nanoparticles. *Molecules*, **26**: 5882, 2021.
- [32] (a) MARZO, L., PAGIRE, S. K., REISER, O., & KÖNIG, B. "Visible-Light Photocatalysis: Does It Make a Difference in Organic Synthesis?". *Angewandte Chemie International Edition*. **57**: 10034, 2018; (b) ROMERO, N. A., & NICEWICZ, D. A. "Organic Photoredox Catalysis. Chemical Reviews". **116**: 10075, 2016; (c) SHAW, M. H., TWILTON, J., & MACMILLAN, D. W. C. "Photoredox Catalysis in Organic Chemistry. The Journal of Organic Chemistry". **81**: 6898, 2016; (d) XIAO, Q.; TONG, Q.-X.; ZHONG, J.-J. "Recent Advances in Visible-Light Photoredox Catalysis for the Thiol-Ene/Yne Reactions". *Molecules*. **27**: 619, 2022; (e) SINGH, PRAVIN K. SINGH, MOHD. ZAHEERUDDIN BEG, AKANKSHA KASHYAP & VISHAL SRIVASTAVA. "Recent applications of photoredox catalysis in O-heterocycles: A short review". *Synthetic Communications*. **51**: 3033, 2021.

- [33] ALBINI, A. Photosensitization in Organic Synthesis. *Synthesis*, **04**: 249, 1981.
- [34] (a) LU, Z., & YOON, T. P. "Visible Light Photocatalysis of [2+2] Styrene Cycloadditions by Energy Transfer". *Angewandte Chemie International Edition*, **51**: 10329, 2012; (b) ZHAO, J., BROSMER, J. L., TANG, Q., YANG, Z., HOUK, K. N., DIACONESCU, P. L., & KWON, O. "Intramolecular Crossed [2+2] Photocycloaddition through Visible Light-Induced Energy Transfer. *Journal of the American Chemical Society*". **139**: 9807, 2017; (c) LEI, T., ZHOU, C., HUANG, M.-Y., ZHAO, L.-M., YANG, B., YE, C., WU, L.-Z. General and Efficient Intermolecular [2+2] Photodimerization of Chalcones and Cinnamic Acid Derivatives in Solution through Visible-Light Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition*, **56**(48), 15407–15410; (d) MÜNSTER, N., PARKER, N. A., VAN DIJK, L., PATON, R. S., & SMITH, M. D. . "Visible Light Photocatalysis of 6 π Heterocyclization". *Angewandte Chemie International Edition*, **56**: 9468, 2017; (e) HÖRMANN, F. M., CHUNG, T. S., RODRIGUEZ, E., JAKOB, M., & BACH, T. Evidence for Triplet Sensitization in the Visible-Light-Induced [2+2] Photocycloaddition of Eniminium Ions. *Angewandte Chemie International Edition*, **57**: 827, 2017.
- [35] (a) SINGH, K., STAIG, S. J., & WEAVER, J. D. Facile Synthesis of Z-Alkenes via Uphill Catalysis. *Journal of the American Chemical Society*. **136**: 5275, 2014; (b) FABRY, D. C., RONGE, M. A., & RUEPING, M. Immobilization and Continuous Recycling of Photoredox Catalysts in Ionic Liquids for Applications in Batch Reactions and Flow Systems: Catalytic Alkene Isomerization by Using Visible Light. *Chemistry - A European Journal*. **21**: 5350, 2015; (c) SINGH, A., FENNELL, C. J., & WEAVER, J. D. Photocatalyst size controls electron and energy transfer: selectable E/Z isomer synthesis via C–F alkenylation. *Chemical Science*. **7**: 6796, 2016.
- [36] (a) HEITZ, D. R., TELLIS, J. C., & MOLANDER, G. A. Photochemical Nickel-Catalyzed C–H Arylation: Synthetic Scope and Mechanistic Investigations. *Journal of the American Chemical Society*, **138**: 12715, 2016; (b) WELIN, E. R., LE, C., ARIAS-ROTONDO, D. M., MCCUSKER, J. K., & MACMILLAN, D. W. C. (2017). Photosensitized, energy transfer-mediated organometallic catalysis through electronically excited nickel(II). *Science*, **355**: 380, 2017.

- [37] (a) STRIETH-KALTHOFF, F., JAMES, M. J., TEDERS, M., PITZER, L., & GLORIUS, F. *Energy transfer catalysis mediated by visible light: principles, applications, directions. Chemical Society Reviews. Chem. Soc. Ver. 47*: 7190, 2018; (b) POPLATA, S., TRÖSTER, A., ZOU, Y.-Q., & BACH, T. Recent Advances in the Synthesis of Cyclobutanes by Olefin [2 + 2] Photocycloaddition Reactions. *Chemical Reviews*, **116**: 9748, 2016; (c) MARTINS, T. D., CHAVES, A. C., SOUZA, G. D., SOUSA, D. D., SILVA, R. M., COLMATI, F., DE, R. B., AGUIAR, L. F., CARVALHO, L. L., & COELHO, R. G. New Materials to Solve Energy Issues through Photochemical and Photophysical Processes: The Kinetics Involved. In (Ed.), *Advanced Chemical Kinetics*. 2017.
- [38] KAGAN, J. *Organic Photochemistry*. Academic press limited.1993.
- [39] KLÁN, P; WIRZ, J. *Photochemistry of Organic Compounds: From Concepts to Practice*. Wiley-Blackwel. 592, 2009.
- [40] SINGH, J; SINGH. J. *Photochemistry And Pericyclic Reactions*. New Academic Science; 3^o edição, 470, 2012.
- [54] WANG, L.L.; HAN. H.B.; CUI, Z.H.; ZHAO, J.W.; BU, Z.W.; WANG. Q.L. "Chalcone-Based Pyridinium Salts and Their Diastereoselective Dearomatization To Access Bibridged Benzoazepines". *Org. Lett.* **22**:873, 2020.
- [56] REAMTONG, O.; LAPMANEE, S.; TUMMATORN, J.; PALAVONG, N.; THONGSORNKLEEB, C.; RUCHIRAWAT. S. "Synthesis of Benzoazepine Derivatives via Azide Rearrangement and Evaluation of Their Antianxiety Activities". *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **12**:1449, 2021.
- [57] (a) STEWART, S.G.; HEATH, C.H.; GHISALBERTI, E.L." Domino or Single-Step Tsuji–Trost/Heck Reactions and Their Application in the Synthesis of 3-Benzazepines and Azepino[4,5-b]indole Ring Systems". *European J. Org. Chem.* **12**: 1934, 2009; (b) HAIBACH, M.C. I. DEB, C.K. DANIEL, S.. "Redox-Neutral Indole Annulation Cascades". *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 2100, 2011; (c) REYES-GUTIÉRREZ, P.E.; TORRES-OCHOA, R.O.; MARTÍNEZ, R.; MIRANDA, L.D. "Synthesis of azepino[4,5-b]indolones via an intermolecular radical oxidative substitution of N-Boc tryptamine". *Org. Biomol. Chem.* **7**: 1388, 2009; (d) SAMINENI, R.; BANDI, C. R. C.; SRIHARI, P.; MEHTA, G. "Multiple Aryne Insertions into Oxindoles: Synthesis of Bioactive 3,3-Diarylated Oxindoles and

- Dibenzo[b,e]azepin-6-ones". *Org. Lett.* **18**: 6184, 2016
- [58] (a) PINHO E MELO T.M.V.D. "Conjugated Azomethine Ylides" *European J. Org. Chem.* **13**: 2873, 2006; (b) NYERGES, M.; TÓTH, J.; GROUNDWATER, P.W.; "1,7-Electrocyclizations of Azomethine Ylides: Scope and Synthetic Aspects". *Synlett.* **09**: 1269, 2008.
- [59] DONETS, P. A.; VAN DER EYCKEN, E. V. "Total Synthesis of Nostodione A, a Cyanobacterial Metabolite" *Org. Lett.* **9**: 3017, 2007.
- [60] ECKELBARGER, J. D.; WILMOT, J. T.; GIN, D. Y." Strain-Release Rearrangement of N-Vinyl-2-Arylaziridines. Total Synthesis of the Anti-Leukemia Alkaloid (-)-Deoxyharringtonine" *J. Am. Chem. Soc.* **128**: 10370, 2006.
- [61] ZHANG, K.; CAI, I.; HONG, S.; KWON, O. "Phosphine-Catalyzed α -Umpolung–Aldol Reaction for the Synthesis of Benzo[b]azapin-3-ones". *Org. Lett.*, **21**: 5143, 2019.
- [62] XU, Y., ZHANG, L., LIU, M., ZHANG, X., ZHANG, X., & FAN, X. "Synthesis of benzoazepine derivatives via Rh(III)-catalyzed inert C(sp²)–H functionalization and [4 + 3] annulation". *Org. Biomol. Chem.* **17**: 8706, 2019.
- [63] LI, X., ZHOU, G., DU, X., WANG, T., & ZHANG, Z. "Catalyst- and Additive-Free Cascade Reaction of Isoquinoline N-Oxides with Alkynes: An Approach to Benzoazepino[2,1-a]isoquinoline Derivatives". *Org. Lett.* **21**: 5630, 2019.
- [64] WANG, L.-L., HAN, H.-B., CUI, Z.-H., ZHAO, J.-W., BU, Z.-W., & WANG, Q.-L. "Chalcone-Based Pyridinium Salts and Their Diastereoselective Dearomatization To Access Bibringed Benzoazepines". *Org. Lett.* **22**: 873, 2020.
- [65] VIDAL, X., MASCAREÑAS, J. L., & GULÍAS, M. "Assembly of Tetrahydroquinolines and 2-Benzazepines by Pd-Catalyzed Cycloadditions Involving the Activation of C(sp³)–H Bonds". *Organic Letters*, **23**: 5323, 2021.
- [66] VARTANOVA, A. E.; PLODUKHIN, A. Y.; RATMANOVA, N. K.; ANDREEV, I. A.; ANISIMOV, M. N.; GUDIMCHUK, N. B.; ALABUGIN, I. V. "Expanding Stereoelectronic Limits of endo-tet Cyclizations: Synthesis of Benz[b]azepines from Donor–Acceptor Cyclopropane". *Journal of the American Chemical Society*, **143**: 13952, 2021.

- [67] ZHAO, Y., CHEN, J.-R., & XIAO, W.-J. "Visible-Light Photocatalytic Decarboxylative Alkyl Radical Addition Cascade for Synthesis of Benzazepine Derivatives". *Organic Letters*, **20**: 224, 2017.
- [68] ZHANG, X.-Y.; NING, C.; LONG, Y.-J.; WEI, Y.; SHI, M. "Visible-Light-Mediated Decarboxylative Tandem Carbocyclization of Acrylamide-Attached Alkylidenecyclopropanes: Access to Polycyclic Benzazepine Derivatives". *Org. Lett.* **22**: 5212, 2020.
- [69] TCYRULNIKOV, S.; CAI, Q.; TWITTY, J. C.; XU, J.; ATIFI, A.; BERCHER, O. P.; YAP, G. P. A.; ROSENTHAL, J.; WATSON, M. P.; KOZLOWSKI, M. C. "Dissection of Alkylpyridinium Structures to Understand Deamination Reactions. *ACS Catal.* **11**: 8456, 2021.
- [70] XIAO, W.-J., JIANG, X., ZHANG, M.-M., XIONG, W., & LU, L.-Q. (2018). Deaminative (Carboxylative) Alkyl-Heck-type Reactions Enabled by Photocatalytic C-N Bond Activation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **58**: 2402, 2019.
- [71] PAIXAO, M. W., MENEZES CORREIA, J. T., ALCANTARA FERNANDES, V., MATSUO, B. T., CAMPOS DELGADO, J. A., & SOUZA, W. "Photoinduced Deaminative Strategies: Katritzky Salts as Alkyl Radical Precursors". *Chem. Commun.*, **56**, 503, 2020.
- [72] KLAUCK, F., YOON, H., JAMES, M. J., LAUTENS, M., & GLORIUS, F. "Visible-Light-Mediated Deaminative Three-Component Dicarbonylation of Styrenes with Benzylic Radicals". *ACS Catal.*, **9**: 236, 2019.
- [73] NICKON, A., & HILL, A. S. "A Direct Method for Reductive Deamination of Aliphatic Amines". *J. Am. Chem. Soc.*, **86**: 1152, 1964.
- [74] WANG, Y., & GUZIEC, F. S. "A Convenient Reductive Deamination (Hydrodeamination) of Aromatic Amines". *J. Org. Chem.* **66**, 8293, 2001.
- [75] (a) OUYANG, K., HAO, W., ZHANG, W.-X., & XI, Z. "Transition-Metal-Catalyzed Cleavage of C-N Single Bonds". *Chem. Rev.*, **115**: 12045, 2015; (b) WANG, Q., SU, Y., LI, L., & HUANG, H. "Transition-metal catalysed C-N bond activation". *Chemical Society reviews*, **45**: 1257, 2016.
- [76] a) TOGNI, A., RÖSSLER, S. L., JELIER, B. J., MAGNIER, E., DAGOUSSET, G., & CARREIRA, E. M. "Pyridinium Salts as Redox-Active Functional Group Transfer Reagents". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **59**: 9264, 2020; b) SOWMIAH, S.,

- ESPERANÇA, J. M. S. S., REBELO, L. P. N., & AFONSO, C. A. M. "Pyridinium salts: from synthesis to reactivity and applications". *Org. Chem. Front.*, **5**: 453, 2018;
- c) PAIXAO, M. W., MENEZES CORREIA, J. T., ALCANTARA FERNANDES, V., MATSUO, B. T., CAMPOS DELGADO, J. A., & SOUZA, W. Photoinduced Deaminative Strategies: Katritzky Salts as Alkyl Radical Precursors. *Chem. Commun.*, **56**: 503, 2020.
- [77] XIAO, W.-J., JIANG, X., ZHANG, M.-M., XIONG, W., & LU, L.-Q. "Deaminative (Carbonylative) Alkyl-Heck-type Reactions Enabled by Photocatalytic C-N Bond Activation". *Angew. Chem. Int. Ed.* **58**: 2402, 2019.
- [78] SOWMIAH, S., ESPERANÇA, J. M. S. S., REBELO, L. P. N., & AFONSO, C. A. M. "Pyridinium salts: from synthesis to reactivity and applications". *Org. Chem. Front.*, **5**: 453, 2018.
- [79] KATRITZKY, A. R., OSTERCAMP, D. L., & YOUSAF, T. I. The mechanisms of heterocyclic ring closures. *Tetrahedron, Tetrahedron*, **36**: 1643, 1980.
- [80] (a) *Eweiss N.F., Katritzky A.R., Nie P.L., Ramsden C.R.* The Conversion of Amines into Iodides. *Synthesis*. 634, 1977; (b) Katritzky, A. R., Gruntz, U., Kenny, D. H., Rezende, M. C., & Sheikh, H. "Heterocycles in organic synthesis. Part 10. Conversion of amines into esters". *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1**: 436, 1979; (c) Katritzky, A. R., Gruntz, U., Kenny, D. H., Rezende, M. C., & Sheikh, H. "Heterocycles in organic synthesis. Part 10. Conversion of amines into esters". *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1**: 430, 1979; (d) Katritzky, A. R., Gruntz, U., Mongelli, N., and Rezende, M. C. "Conversion of primary aliphatic amines into thiocyanates and thiocarbonate esters". *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 133, 1978; (e) Katritzky, A. R., Liso, G., Lunt, E., Patel, R. C., Thind, S. S., & Zia, A. "Heterocycles in organic synthesis. Part 42. Preparation of azides, phthalimides, and sulphonamides from primary amines". *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1**: 849, 1980; (f) Katritzky, A. R., Abdel-Megeed, M. F., Lhommet, G., & Ramsden, C. A. "Heterocycles in organic synthesis. Part 7. Synthesis of furfuryl derivatives via 2,4,6-trisubstituted pyridinium salts". *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions* **1**: 426, 1979.
- [81] (a) J. Grimshaw, S. Moore and J. T. Grimshaw, *Electrochemical Reactions*. Part 26. Radicals Derived by Reduction of N-Alkylpyridinium Salts and

Homologous N,N'-Polymethylenebispyridinium Salts. Cleavage of the Carbon--Nitrogen Bond. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **37**: 485, 1983.

[82] HE, F.-S., YE, S., & WU, J. "Recent Advances in Pyridinium Salts as Radical Reservoirs in Organic Synthesis". *JACS Catal.*, **9**: 8943, 2019.

[83] BASCH, C. H., LIAO, J., XU, J., PIANE, J. J., & WATSON, M. P. "Harnessing Alkyl Amines as Electrophiles for Nickel-Catalyzed Cross Couplings via C–N Bond Activation". *J. Am. Chem.Soc.*, **139**: 5313, 2017.

[84] KLAUCK, F. J. R., JAMES, M. J., & GLORIUS, F. "Deaminative Strategy for the Visible-Light-Mediated Generation of Alkyl Radicals". *Angewandte Chemie International Edition*, **56**: 12336, 2017.

[85] Greulich, T. W., Daniliuc, C. G., & Studer, A. "N-Aminopyridinium Salts as Precursors for N-Centered Radicals – Direct Amidation of Arenes and Heteroarenes. *Organic Letters*, **17**: 254, 2014.

[86] (a) ZHU, Z.-F., ZHANG, M.-M., & LIU, F. "Radical alkylation of isocyanides with amino acid-/peptide-derived Katritzky salts via photoredox catalysis". *Org. Biomol. Chem.*, **17**: 1531, 2019; (b) OCIEPA, M., TURKOWSKA, J., & GRYKO, D. "Redox-activated amines in C(sp³)-C(sp) and C(sp³)-C(sp)² bond formation enabled by metal-free photoredox catalysis". *ACS Catal.*, **8**: 11362, 2018; (c) GOLISZEWSKA, K., RYBICKA-JASIN´SKA, K., CLARK, J. A., VULLEV, V. I., GRYKO, D. "Parallel Charge-Transfer Mechanisms Allow for Diversifying the Choices for Photoredox Catalysts". *ChemRxiv*, 2019; (d) LIU, F., & ZHANG, M.-M. "Visible-light-mediated allylation of alkyl radicals with allylic sulfones via deaminative strategy". *Org. Chem. Front.*, **5**: 3443, 2018; (e) KLAUCK, F., YOON, H., JAMES, M. J., LAUTENS, M., & GLORIUS, F. "Visible-Light-Mediated Deaminative Three-Component Dicarbonylation of Styrenes with Benzylic Radicals". *ACS Catal.*, **9**: 236, 2019; (f) XIAO, W.-J., JIANG, X., ZHANG, M.-M., XIONG, W., & LU, L.-Q. "Deaminative (Carbonylative) Alkyl-Heck-type Reactions Enabled by Photocatalytic C-N Bond Activation". *Angew. Chem., Int. Ed.* **58**: 2402, 2019.

[87] (a) MARTIN-MONTERO, R., YATHAM, V. R., YIN, H., DAVIES, J., & MARTIN, R. "Ni-catalyzed Reductive Deaminative Arylation at sp³ Carbon Centers". *Org. Lett.*, **21**: 2947, 2019; (b) LIAO, J., BASCH, C. H., HOERRNER, M.

E., TALLEY, M. R., BOSCOE, B. P., TUCKER, J. W., ... WATSON, M. P. (2019). Deaminative Reductive Cross-Electrophile Couplings of Alkylpyridinium Salts and Aryl Bromides. *Org. Lett.*, **21**: 2941, 2019; (c) PLUNKETT, S., BASCH, C. H., SANTANA, S. O., & WATSON, M. P. (2019). Harnessing Alkyl Pyridinium Salts as Electrophiles in Deaminative Alkyl-Alkyl Cross-Couplings. *J Am Chem Soc.*, **141**: 2257, 2019.

[88] (a) JAMES, M. J., STRIETH-KALTHOFF, F., SANDFORT, F., KLAUCK, F. J. R., WAGENER, F., & GLORIUS, F. Visible-Light-Mediated Charge Transfer Enables C–C Bond Formation with Traceless Acceptor Groups. *Chemistry – A European Journal*, **25**: 8240, 2019; (b) ARCEO, E., JURBERG, I. D., ÁLVAREZ-FERNÁNDEZ, A., & MELCHIORRE, P. Photochemical activity of a key donor–acceptor complex can drive stereoselective catalytic α -alkylation of aldehydes. *Nature Chemistry*, **5**: 750, 2013; (c) WU, J., GRANT, P. S., LI, X., NOBLE, A., & AGGARWAL, V. K. Catalyst-Free Deaminative Functionalizations of Primary Amines via Photoinduced Single-Electron Transfer. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **58**: 5697, 2019; (d) WU, J., HE, L., NOBLE, A., & AGGARWAL, V. K. Photoinduced Deaminative Borylation of Alkylamines. *J. Am. Chem. Soc.* **140**: 10700, 2018; (e) JAMES, M. J., STRIETH-KALTHOFF, F., SANDFORT, F., KLAUCK, F. J. R., WAGENER, F., & GLORIUS, F. Visible-Light-Mediated Charge Transfer Enables C–C Bond Formation with Traceless Acceptor Groups. *Chem. Eur. J.* **24**: 17210, 2018.

[89] KIM, I., IM, H., LEE, H., & HONG, S. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Deaminative Cross-Coupling of Aldehydes with Katritzky Pyridinium Salts. *Chem. Sci.*, **11**, 3192, 2020

[90] YI, J., BADIR, S. O., KAMMER, L. M., RIBAGORDA, M., & MOLANDER, G. A. Deaminative Reductive Arylation Enabled by Nickel/Photoredox Dual Catalysis. *Org. Lett.*, **21**: 3346, 2019.

[91] CANNALIRE, R., PELLICCIA, S., SANCINETO, L., NOVELLINO, E., TRON, G. C., & GIUSTINIANO, M. Visible light photocatalysis in the late-stage functionalization of pharmaceutically relevant compounds. *Chem. Soc. Rev.*, **50**: 766, 2021.

[92] CORREIA, J. T. M., PIVA DA SILVA, G., ANDRÉ, E., & PAIXÃO, M. W. Photoredox Decarboxylative Alkylation/(2+2+1) Cycloaddition of 1,7-Enynes: A

Cascade Approach Towards Polycyclic Heterocycles Using N-(Acyloxy)phthalimides as Radical Source. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **361**: 5558, 2019.

[93] (a) LUO, Q.-L.; LV, L.; LI, Y.; TAN, J.-P.; NAN, W.; HUI, Q. "An Efficient Protocol for the Amidation of Carboxylic Acids Promoted by Trimethyl Phosphite and Iodine" *Eur. J. Org Chem.* **34**, 6916, 2011. (b) YU, L.-Z.; XU, Q.; TANG, X.-Y.; SHI, M. "Palladium-catalyzed cascade cyclization of allylamine-tethered alkylidenecyclopropanes: facile access to iodine/difluoromethylene- and perfluoroalkyl-containing 1-benzazepine scaffolds" *ACS Catal.* **6**, 526, 2016.

[95] WARDLE, B. *Principles and Applications of Photochemistry*. John Wiley & Sons Ltd, 2009.

[99] (a) ZHAO, Y.; CHEN, J. R.; XIAO, W. J. Visible-Light Photocatalytic Decarboxylative Alkyl Radical Addition Cascade for Synthesis of Benzazepine derivatives. *Org. Lett.* **2018**, *20*:(1), 224–227, 2018. ; (b) ZHANG, X. Y.; NING, C.; LONG, Y. J.; WEI, Y.; SHI, M. Visible-Light-Mediated Decarboxylative Tandem Carbocyclization of Acrylamide-Attached Alkylidenecyclopropanes: Access to Polycyclic Benzazepine Derivatives. *Org. Lett.*, **2020**, **22**: (13), 5212, –5216. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c01856.2020>.

[100] MANDAL, D. K. "Pericyclic Reactions: Introduction, Classification and the Woodward–Hoffmann Rules". *Pericyclic Chemistry*, **63**, 2018.

[101] SINGH, J., & SIMHA, J. (2010). *Photochemistry and pericyclic reactions*. Tunbridge Wells, UK, New Age Science.

[102] PARTHASARATHY, K., & CHENG, C.-H. 5.07 Metal-Mediated and Metal-Catalyzed [2+2] Cycloadditions. *Comprehensive Organic Synthesis II*, **5**: 222, 2014.

[103] SINGH, J; SINGH. J. *Photochemistry And Pericyclic Reactions*. New Academic Science; 3^o edição, 470, 2012.

[104] ZHAO, J., BROSMER, J. L., TANG, Q., YANG, Z., HOUK, K. N., DIACONESCU, P. L., & KWON, O. Intramolecular Crossed [2+2] Photocycloaddition through Visible Light-Induced Energy Transfer. *Journal of the American Chemical Society*, **139**: 9807, 2017.

- [105] TYSON, E. L., FARNEY, E. P., & YOON, T. P. "Photocatalytic [2 + 2] Cycloadditions of Enones with Cleavable Redox Auxiliaries". *Organic Letters*, **14**: 1110, 2012.
- [106] a) LEE-RUFF, E. "Synthesis of Cyclobutanes. Patai Series: The Chemistry of Functional Groups, 281–355, 2005; b) ISCHAY, M. A., AMENT, M. S., & YOON, T. P. "Crossed intermolecular [2 + 2] cycloaddition of styrenes by visible light photocatalysis". *Chemical Science*, **3**: 2807, 2012.
- [107] a) BACH, T. "Stereoselective Intermolecular [2 + 2]-Photocycloaddition Reactions and Their Application in Synthesis". *Synthesis*. **05**: 683, 1998; b) SARKAR, D., BERA, N., & GHOSH, S. [2+2] Photochemical Cycloaddition in Organic Synthesis. *European Journal of Organic Chemistry*. **10**: 130, 2019; c) XU, Y., CONNER, M. L., & BROWN, M. K. "Cyclobutane and Cyclobutene Synthesis: Catalytic Enantioselective [2+2] Cycloadditions". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**: 11918, 2015; d) POPLATA, S., TRÖSTER, A., ZOU, Y.-Q., & BACH, T. "Recent Advances in the Synthesis of Cyclobutanes by Olefin [2 + 2] Photocycloaddition Reactions". *Chemical Reviews*, **116**: 9748, 2016.
- [108] LUO, S.-P., WU, Q.-A., CHEN, F., REN, C., LIU, X.-F., CHEN, H., YU, X.-C. "Donor-Acceptor Fluorophores as efficient energy transfer photocatalysts for [2+2] photodimerization". *Org. Biomol. Chem.*, **18**: 3707, 2020.
- [109] DU, J., & YOON, T. P. "Crossed Intermolecular [2+2] Cycloadditions of Acyclic Enones via Visible Light Photocatalysis". *Journal of the American Chemical Society, J Am Chem Soc.*, **131**: 14604, 2009.
- [110] PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIS, G. S.; VYVYAN, J. R. *Introduction to Spectroscopy*. 4th ed., 2001 Brooks/Cole, Cengage Learning, 2009.
- [111] HOFFMANN, N. "Photochemical Reactions as Key Steps in Organic Synthesis". *Chem. Rev.*, **108**: 1052, 2008.
- [113] ALIBÉS, R., BOURDELANDE, J. L., FONT, J., & PARELLA, T. "Highly efficient and diastereoselective approaches to (+)- and (-)-grandisol". *Tetrahedron Lett*. **34**,7455, 1996.
- [114] SARKAR, D., BERA, N., & GHOSH, S. "[2+2] Photochemical Cycloaddition in Organic Synthesis". *Eur. J. Org. Chem.* **10**: 1310, 2019.
- [115] GREIVING, H., HOPF, H., JONES, P. G., BUBENITSCHKEK, P., DESVERGNE, J.-P., & BOUAS-LAURENT, H. *Synthesis, Structure and*

Photoreactivity of Several Cinnamophane Vinylogs. *European Journal of Organic Chemistry*, **2005 (3)**: 558, 2005.

[117] (a) BRIMIOULLE, R., GUO, H., & BACH, T. "Enantioselective Intramolecular [2+2] Photocycloaddition Reactions of 4-Substituted Coumarins Catalyzed by a Chiral Lewis Acid". *Chem. Eur. J.*, **18**: 7552, 2012; (b) GUO, H., HERDTWECK, E., & BACH, T. "Enantioselective Lewis Acid Catalysis in Intramolecular [2+2] Photocycloaddition Reactions of Coumarins". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**: 7782, 2010; (c) BRIMIOULLE, R., & BACH, T. "Enantioselective Lewis Acid Catalysis of Intramolecular Enone [2+2] Photocycloaddition Reactions". *Science*, **342**: 840, 2013.

[119] ZHAO, L.-M., LEI, T., LIAO, R.-Z., XIAO, H., CHEN, B., RAMAMURTHY, V., WU, L.-Z. "Visible Light Triggered Selective Intermolecular [2+2] Cycloaddition of Extended Enones: 2-Oxo-3-enoates and 2,4-Dien-1-ones with Olefins". *J. Org. Chem.* **84**: 9257, 2019.

[120] ISCHAY, M. A., ANZOVINO, M. E., DU, J., & YOON, T. P. "Efficient Visible Light Photocatalysis of [2+2] Enone Cycloadditions". *J. Am. Chem. Soc.* **130**: 12886, **2008**.

[121] (a) DU, J., & YOON, T. P. "Crossed Intermolecular [2+2] Cycloadditions of Acyclic Enones via Visible Light Photocatalysis". *J. Am. Chem. Soc.* **131**: 14604, 2009; (b) YOON, T. P. "Visible Light Photocatalysis: The Development of Photocatalytic Radical Ion Cycloadditions". *ACS Catalysis*, **3**: 895, 2013.

[124] LU, Z., & YOON, T. P. (2012). "Visible Light Photocatalysis of [2+2] Styrene Cycloadditions by Energy Transfer". *Angew. Chem., Int. Ed.*, **51**: 10329, 2012.

[125] HURTLEY, A. E., LU, Z., & YOON, T. P. "[2+2] Cycloaddition of 1,3-Dienes by Visible Light Photocatalysis". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**: 8991, 2014.

[126] ALONSO, R., & BACH, T. "A Chiral Thioxanthone as an Organocatalyst for Enantioselective [2+2] Photocycloaddition Reactions Induced by Visible Light". *Angew. Chem., Int. Ed.*, **53**: 4368, 2014.

[128] SKUBI, K. L., KIDD, J. B., JUNG, H., GUZEI, I. A., BAIK, M.-H., & YOON, T. P. "Enantioselective Excited-State Photoreactions Controlled by a Chiral Hydrogen-Bonding Iridium Sensitizer". *J. Am. Chem. Soc.* **139**: 17186, **2017**..

- [129] BLUM, T. R., MILLER, Z. D., BATES, D. M., GUZEI, I. A., & YOON, T. P. "Enantioselective photochemistry through Lewis acid-catalyzed triplet energy transfer". *Science*, 354: 1391, 2016.
- [130] PAGIRE, S. K., HOSSAIN, A., TRAUB, L., KERRES, S., & REISER, O. "Photosensitised regioselective [2+2]-cycloaddition of cinnamates and related alkenes". *Chem. Commun*, 53(89): 12072, 2017.
- [131] ZHAO, J., BROSMER, J. L., TANG, Q., YANG, Z., HOUK, K. N., DIACONESCU, P. L., & KWON, O. "Intramolecular Crossed [2+2] Photocycloaddition through Visible Light-Induced Energy Transfer". *Journal of the American Chemical Society*, **139**: 9807, 2017.
- [132] DENISENKO, A. V., DRUZHENKO, T., SKALENKO, Y., SAMOILENKO, M., GRYGORENKO, O. O., ZOZULYA, S., & MYKHAILIUK, P. K. "Photochemical Synthesis of 3-Azabicyclo[3.2.0]heptanes: Advanced Building Blocks for Drug Discovery". *J. Org. Chem.* 82, 9627, 2017.
- [133] KERRES, S., PLUT, E., MALCHEREK, S., REHBEIN, J., & REISER, O. "Visible Light-Mediated Synthesis of Enantiopure γ -Cyclobutane Amino and 3-(Aminomethyl)-5-phenylpentanoic Acids". *Adv. Synth. Catal.* **361**: 1400, 2019.
- [134] ODERINDE, M. S., KEMPSON, J., SMITH, D., MEANWELL, N. A., MAO, E., PAWLUCZYK, J., MATHUR, A. Intramolecular [2+2] Cycloaddition of N-Allylcinnamamines and N-Allylcinnamamides by Visible-Light Photocatalysis. *Eur. J. Org. Chem.* **1**: 41, 2020.
- [135] ZHANG, Z., YI, D., ZHANG, M., WEI, J., LU, J., YANG, L., ... FU, Q. "Photocatalytic Intramolecular [2 + 2] Cycloaddition of Indole Derivatives via Energy Transfer: A Method for Late-Stage Skeletal Transformation". *ACS Catalysis.*, **10**: 10149, 2020.
- [137] KERRES, S., PLUT, E., MALCHEREK, S., REHBEIN, J., & REISER, O. "Visible Light-Mediated Synthesis of Enantiopure γ -Cyclobutane Amino and 3-(Aminomethyl)-5-phenylpentanoic Acids". *Adv. Synth. Catal.* **361**: 1400, 2018.
- [138] ODERINDE, M. S., KEMPSON, J., SMITH, D., MEANWELL, N. A., MAO, E., PAWLUCZYK, J. MATHUR, A. "Intramolecular [2+2] Cycloaddition of N-Allylcinnamamines and N-Allylcinnamamides by Visible-Light Photocatalysis." *Eur. J. Org. Chem.* **18**: 41, 2019.

- [139] (a) DENG, Q.-H., CHEN, J.-R., WEI, Q., ZHAO, Q.-Q., LU, L.-Q., & XIAO, W.-J. "Visible-light-induced photocatalytic oxytrifluoromethylation of N-allylamides for the synthesis of CF₃-containing oxazolines and benzoxazines". *Chem. Commun.*, **51**: 3537, 2015; (b) Yu, L.-Z., Xu, Q., Tang, X.-Y., & Shi, M. "Iron- or Copper-Catalyzed Trifluoromethylation of Acrylamide-Tethered Alkylidenecyclopropanes: Facile Synthesis of CF₃-Containing Polycyclic Benzazepine Derivatives". *ACS Catalysis*, *ACS Catal.* **6**: 526, 2015; (c) ZHAO, Q.-Q., CHEN, J., YAN, D.-M., CHEN, J.-R., & XIAO, W.-J. "Photocatalytic Hydrazonyl Radical-Mediated Radical Cyclization/Allylation Cascade: Synthesis of Dihydropyrazoles and Tetrahydropyridazines". *J. Org. Lett.* **18**: 6304, 2016.
- [140] Nakajima, K.; Miyake, Y.; Nishibayashi, N. Synthetic utilization of α -aminoalkyl radicals and related species in visible light photoredox catalysis. *Acc. Chem. Res.* **49**: 1946, 2016.
- [141] MILIĆEVIĆ, D., KIMMEL, R., GAZVODA, M., URANKAR, D., KAFKA, S., & KOŠMRLJ, J. "Synthesis of Bis(1,2,3-Triazole) Functionalized Quinoline-2,4-Diones". *Molecules.* **23**: 2310, 2018.
- [142] HOSOKAWA, T., AOKI, S., TAKANO, M., NAKAHIRA, T., YOSHIDA, Y., & MURAHASHI, S.-I. "Palladium(II)-catalysed oxidation of carbon-carbon double bonds of allylic compounds with molecular oxygen; regioselective formation of aldehydes". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **21**: 1559, 1991
- [143] BUZZETTI, L., CRISENZA, G. E. M., & MELCHIORRE, P. "Mechanistic Studies in Photocatalysis". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **58**: 3730 2019.
- [144] SCHACHTNER, J., BAYER, P., & JACOBI VON WANGELIN, A. "A flow reactor setup for photochemistry of biphasic gas/liquid reactions". *J. Org. Chem.* **12**, 1798, 2016.
- [146] TEEGARDIN, K.; DAY, J. I.; CHAN, J.; WEAVER, J. "Advances in Photocatalysis: A Microreview of Visible Light Mediated Ruthenium and Iridium Catalyzed Organic Transformations". *Org. Process Res. Dev.* **20**: 1156, 2016.
- [147] KIM, E., KIM, M. H., SONG, J. H., KANG, C., & PARK, W. H. "Dual crosslinked alginate hydrogels by riboflavin as photoinitiator". *Int. J. Biol. Macromol.* **154**: 989, 2020.

[148] a) PAGNI, R. *Modern Physical Organic Chemistry* (Eric V. Anslyn and Dennis A. Dougherty). *Journal of Chemical Education*, **83**: 387, 2006.. (b) CURRAN, D. P., HALE, G. R., GEIB, S. J., BALOG, A., CASS, Q. B., DEGANI, A. L. G., FREITAS, L. C. G. "Rotational features of carbon-nitrogen bonds in axially chiral o-tert-butyl anilides and related molecules. Potential substrates for the "prochiral auxiliary" approach to asymmetric synthesis". *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**: 3955, **1997**.

[149] FREDERICO, D., BROCKSOM, U., BROCKSOM, T. J.. "A Reação de Metátese de Olefinas: Reorganização e Ciclização de Compostos Orgânicos" *Quim. Nova.*, 28: 692, 2005.

[150] (a) SANTOS, A. R., KAISER, C. R., FÉRÉZOU, J-P. "Metátese de olefinas aplicada ao fechamento de anéis: uma ferramenta poderosa para a síntese de macrociclos naturais". *Quim. Nova*, Vol. 31, No. 3, 655-668, 2008; (b) VILLAR, H., FRINGS, M., & BOLM, C. "Ring closing enyne metathesis: A powerful tool for the synthesis of heterocycles". *Chem. Soc. Rev.*, **36**: 55, 2007;

[151] (a) Jean-Louis Hérisson, P., & Chauvin, Y. "Catalyse de transformation des oléfines par les complexes du tungstène. II. Télomérisation des oléfines cycliques en présence d'oléfinas acycliques". *Die Makromolekulare Chemie*, **141**: 161, 1971; (b) Cazin, C.S.J. "An alkene dance". *Nat Rev Chem* **5**: 672, 2021.

[152] T. J. Brocksom, J. Nakamura, L. Maria and U. Brocksom, *J. Braz. Chem. Soc.*, 2001, 12, 597–622; b) S. Reymond and J. Cossy, *Chem. Rev.*, 2008, 108, 5359–5406; c) *The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods*, ed. F. Fringuelli and A. Taticchi, John Wiley & Sons, Ltd, West Sussex, 2002. Selected examples and reviews: a) Y. N. Timsina, R. K. Sharma and T. V. Rajanbabu, *Chem. Sci.*, 2015, 6, 3994–4008; (b) M. Holmes, L. A. Schwartz and M. J. Krische, *Chem. Rev.*, 2018, 118, 6026–6052. c) G. Tran and C. Mazet, *Org. Lett.*, 2019, 21, 9124–9127.

[153] DRAGUTAN, V., DRAGUTAN, I., DEMONCEAU, A., & DELAUDE, L. "Combining enyne metathesis with long-established organic transformations: a powerful strategy for the sustainable synthesis of bioactive molecules". *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **16**: 738, 2020.

[154] VILLAR, H., FRINGS, M., & BOLM, C. "Ring closing enyne metathesis: A powerful tool for the synthesis of heterocycles". *Chem. Soc. Rev.*, **36**: 55, 2007.

- [155] SARABIA, F., & CHENG-SÁNCHEZ, I. "Recent Advances in Total Synthesis via Metathesis Reactions". *Synthesis*, **50**: 3749, 2018.
- [156] ROSILLO, M., CASARRUBIOS, L., DOMÍNGUEZ, G., & PÉREZ-CASTELLS, J. "Synthesis of aromatic natural product frameworks using enyne metathesis". *Tetrahedron Letters*, **42**: 7029, 2001.
- [157] *Org. Lett.*, Vol. 4, No. 14, **2002**
- [158] LEE, Y.-J., SCHROCK, R. R., & HOVEYDA, A. H. Endo-"Selective Enyne Ring-Closing Metathesis Promoted by Stereogenic-at-Mo Monoalkoxide and Monoaryloxide Complexes. Efficient Synthesis of Cyclic Dienes Not Accessible through Reactions with Ru Carbenes". *JACS*, **131**: 10652, 2009.
- [160] HA, S., LEE, Y., KWAK, Y. "Alkyne–Alkene [2 + 2] cycloaddition based on visible light photocatalysis". *Nat Commun* **11**: 2509, 2020.
- [161] AMOS, S. G. E., GARREAU, M., BUZZETTI, L., & WASER, J. "Photocatalysis with organic dyes: facile access to reactive intermediates for synthesis". *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **16**: 1163, 2020.
- [162] (a) CRISENZA, G.E.M., MELCHIORRE, P. Chemistry glows green with photoredox catalysis. *Nat Commun.*, **11**: 803, 2020; (b) GU, L., JIN, C., WANG, W., HE, Y., YANG, G., & LI, G. "Transition-metal-free, visible-light induced cyclization of arylsulfonyl chlorides with o-azidoarylalkynes: a regioselective route to unsymmetrical 2,3-disubstituted indoles". *Chemical Communications*, **53**: 4203, 2017; (c) GU, L., JIN, C., LIU, J., DING, H., & FAN, B. "Transition-metal-free, visible-light induced cyclization of arylsulfonyl chlorides with 2-isocyanobiphenyls to produce phenanthridines". *Chem. Commun.*, **50**(35), 4643, 2014; (d) JIA, J., LEFEBVRE, Q., & RUEPING, M. "Reductive coupling of imines with redox-active esters by visible light photoredox organocatalysis". *Org. Chem. Front.*, **7**: 602, 2020; (e) MATSUI, J. K., PRIMER, D. N., & MOLANDER, G. A. "Metal-free C–H alkylation of heteroarenes with alkyltrifluoroborates: a general protocol for 1°, 2° and 3° alkylation". *Chemical Science*, **8**: 3512, 2017; (f) GONG, X., LI, X., XIE, W., WU, J., & YE, S. "An unexpected reaction of aryldiazonium tetrafluoroborates, sodium metabisulfite, and thiourea under photoinduced conditions". *Org. Chem. Front.*, **6**: 1863, 2019; (g) KIM, D.-P., SHINDE, V., BANDARU T., R., & JANG, S. "Continuous-Flow Visible Light Organo-Photocatalysis for Direct Arylation of 2H-Indazoles: A Fast Access to Drug molecules". *ChemSusChem*. **12**: 2581, 2019.

[163] (a) RAVELLI, D., FAGNONI, M., & ALBINI, A. "Photoorganocatalysis. What for?". *Chem. Soc. Rev.*, **42**: 97, 2013; (b) AMOS, S. G. E., GARREAU, M., BUZZETTI, L., & WASER, J. "Photocatalysis with organic dyes: facile access to reactive intermediates for synthesis". *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **16**: 1163, 2020; (c) SRIVASTAVA, V., SINGH, P. K., SRIVASTAVA, A., & SINGH, P. P. "Synthetic applications of flavin photocatalysis: a review". *RSC Advances*, **11**: 14251, 2021; (d) ROMERO, N. A., & NICEWICZ, D. A. "Organic Photoredox Catalysis". *Chemical Reviews*, **116**: 10075, 2016; (e) OLIVEIRA, V., CARDOSO, M., & FOREZI, L. "Organocatalysis: A Brief Overview on Its Evolution and Applications." *Catalysts*, **8**: 605, 2018.

[164] (a) DELL'AMICO, L., VEGA-PENALOZA, A., MATEOS, J., COMPANYO, X., & ESCUDERO-CASAO, M. "A Rational Approach to Organo-Photocatalysis. Novel Designs and Structure-Property-Relationships". *Angewandte Chemie International Edition*, **3**: 1082, 2020; (b) MIYABE, H. *Organic Reactions Promoted by Metal-Free Organic Dyes Under Visible Light Irradiation. Visible-Light Photocatalysis of Carbon-Based Materials*. 2018; (c) GANESH, K. N., ZHANG, D., MILLER, S. J., ROSSEN, K., CHIRIK, P. J., KOZLOWSKI, M. C., VOUTCHKOVA-KOSTAL, A. M. "Green Chemistry: A Framework for a Sustainable Future". *The Journal of Organic Chemistry*, **86**: 8551, 2021

[165] SHANG, T.-Y., LU, L.-H., CAO, Z., LIU, Y., HE, W.-M., & YU, B. "Recent advances of 1,2,3,5-tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzene (4CzIPN) in photocatalytic transformations." *Chem. Commun*, **55**: 5408, 2019.

[166] PUGNALA, L. V. B. L., PISSINATIA, E. F., QUAGLIOA, K. S., PAIXÃO, M. W. "recentes aplicações do organofotocatalisador 1,2,3,5-tetraquis(carbazol-9-il)-4,6dicianobenzeno em transformações químicas". *Quim. Nova*, **44**: 301, 2021. VALEUR, B. *Molecular fluorescence - Principles and Applications*. WileyVCH Germany, 2002

[167] LUO, J., & ZHANG, J. "Donor–Acceptor Fluorophores for Visible-Light-Promoted Organic Synthesis: Photoredox/Ni Dual Catalytic C(sp³)–C(sp²) Cross-Coupling". *ACS Catalysis*, **6**: 873, 2016.

- [168] LÉVÊQUE, C., CHENNEBERG, L., CORCÉ, V., OLLIVIER, C., & FENSTERBANK, L. "Organic photoredox catalysis for the oxidation of silicates: applications in radical synthesis and dual catalysis". *Chemical Communications*, **52**: 9877, 2016.
- [169] MILLIGAN, J., BURNS, K., LE, A., POLITES, V., WANG, Z.-J., MOLANDER, G., & KELLY, C. "Radical-Polar Crossover Annulation: A Platform for Accessing Polycyclic Cyclopropanes". *Advanced Synthesis & Catalysis*. **362**: 242, 2019.
- [170] PAWAR, G. G., ROBERT, F., GRAU, E., CRAMAIL, H., & LANDAIS, Y. Visible-light photocatalyzed oxidative decarboxylation of oxamic acids: a green route to urethanes and ureas. *Chemical Communications*, **54**: 9337, 2018.
- [171] He, J., Chen, G., Zhang, B., Li, Y., Chen, J.-R., Xiao, W.-J., Li, C. "Catalytic Decarboxylative Radical Sulfonylation". *Chem.*, **6**: 1149, 2020.
- [172] LU, M., LIU, Z., ZHANG, J., TIAN, Y., QIN, H., HUANG, M., CAI, S. "Synthesis of oxindoles through trifluoromethylation of N-aryl acrylamides by photoredox catalysis". *Org. Biomol. Chem.*, **16**: 6564, 2018.
- [173] Lu, J., Pattengale, B., Liu, Q., Yang, S., Shi, W., Li, S., ... Zhang, J. "Donor-Acceptor Fluorophores for Energy Transfer Mediated Photocatalysis". *J. Am. Chem. Soc.*, **140**: 13719, 2018.
- [174] Saltiel, J., & Hammond, G. S. "Mechanisms of Photochemical Reactions in Solution. XVII. cis-trans isomerization of the Stilbenes by Excitation Transfer from Low Energy Sensitizers" *J. Am. Chem. Soc.*, **85**: , 2515, 1963.
- [175] Luo, S.-P., Wu, Q.-A., Chen, F., Ren, C., Liu, X.-F., Chen, H., ... Yu, X.-C. Thermally activated delayed fluorescence (TADF) dyes as efficient energy transfer photocatalysts for [2+2] cycloadditions. *Organic & Biomolecular Chemistry. Org. Biomol. Chem.*, **18**: 3707, 2020.
- [176] CHEN, D.-F., CHRISMAN, C., & MIYAKE, G. M. "Bromine Radical Catalysis by Energy Transfer Photosensitization". *ACS Catalysis. ACS Catal.* **10**: 2609, 2020
- [177] CAPELLO, C., FISCHER, U., & HUNGERBÜHLER, K. "What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents". *Green Chemistry*, **9(9)**: 927, 2007.
- [178] (a) CLARKE, C. J., TU, W.-C., LEVERS, O., BRÖHL, A., & HALLETT, J. P. "Green and Sustainable Solvents in Chemical Processes". *Chemical Reviews*,

- 118(2)**: 747, 2018; (b) WINTERTON N. "The green solvent: a critical perspective". *Clean Technol Environ Policy*. **23(9)**: 2499, 2021.
- [179] BOGDOS, M. K., PINARD, E., & MURPHY, J. A. "Applications of organocatalysed visible-light photoredox reactions for medicinal chemistry." *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **14**: 2035, 2018.
- [180] JIANG, Y., LI, J., FENG, Z., XU, G., SHI, X., DING, Q., YU, B. "Ethylene Glycol: A Green Solvent for Visible Light-Promoted Aerobic Transition Metal-Free Cascade Sulfonation/Cyclization Reaction." *Advanced Synthesis & Catalysis*, **362(13)**: 2609, 2020.
- [181] GADDE, K., MAMPUYS, P., GUIDETTI, A., CHING, H. V., HERREBOUT, W. A., VAN DOORSLAER, S., MAES, B. U. W. "Thiosulfonylation of Unactivated Alkenes with Visible-Light Organic Photocatalysis". *ACS Catalysis*. *ACS Catal.* 10: 15, 8765, 2020.
- [182] (a) ROMERO, N. A., & NICEWICZ, D. A. "Organic Photoredox Catalysis". *Chemical Reviews*, **116**: 10075, 2016; (b) AMOS, S. G. E., GARREAU, M., BUZZETTI, L., & WASER, J. "Photocatalysis with organic dyes: facile access to reactive intermediates for synthesis". *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **16**: 1163, 2020.
- [183] ALDER, C. M., HAYLER, J. D., HENDERSON, R. K., REDMAN, A. M., SHUKLA, L., SHUSTER, L. E., & SNEDDON, H. F. "Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide". *Green Chemistry*, **18**: 3879, 2016.
- [184] BELLARDITA, M., LODDO, V., MELE, A., PANZERI, W., PARRINO, F., PIBIRI, I., & PALMISANO, L. "Photocatalysis in dimethyl carbonate green solvent: degradation and partial oxidation of phenanthrene on supported TiO₂." *RSC Adv.*, **4**: 40859, 2014.
- [185] G. I. L. JONES, N. L. OWEN, *J. Mol. Struct.* 18: 1, **1973**.
- [186] KERRES, S., PLUT, E., MALCHEREK, S., REHBEIN, J., & REISER, O. "Visible Light-Mediated Synthesis of Enantiopure γ -Cyclobutane Amino and 3-(Aminomethyl)-5-phenylpentanoic Acids". *Advanced Synthesis & Catalysis*, **361**: 1400, 2018.
- [187] MÜLLER, M.-A., GRUBER, S., & PFALTZ, A. "Recovery and Recycling of Chiral Iridium (N,P Ligand) Catalysts from Hydrogenation Reactions". *Advanced Synthesis & Catalysis*, **360**: 1340, 2018.

[188] (a) YASUKAWA, T., & KOBAYASHI, S. "Translation of Batch to Continuous Flow in Photoredox Reactions". ACS Central Science, **7**: 1099, 2021; (b) GONZÁLEZ-ESGUEVILLAS, M., FERNÁNDEZ, D. F., RINCÓN, J. A., BARBERIS, M., DE FRUTOS, O., MATEOS, C., MACMILLAN, D. W. C. "Rapid Optimization of Photoredox Reactions for Continuous-Flow Systems Using Microscale Batch Technology". ACS Central Science, **7**: 1126, 2021.

Anexos

Anexo I-Capítulo 1

Sessão Experimental

Informações Gerais

Todos os solventes foram devidamente secos ou destilados, conforme técnicas usuais.¹ Os reagentes foram obtidos de fontes comerciais e purificados quando necessário.

As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) e reveladas por meio de lâmpada UV e, com soluções etanólicas de permanganato de potássio ou vanilina. O acompanhamento das colunas cromatográficas foi realizado através CDD. Para isso foram utilizadas cromatofolhas de alumínio contendo sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck).

Os rendimentos apresentados referem-se a rendimentos isolados, após purificação cromatográfica. As purificações foram realizadas empregando coluna cromatográfica preenchida com sílica gel 60 (malha 230- 400) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN ¹H e RMN ¹³C) foram registrados em um espectrômetro Bruker ARX 400 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) 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), d (dubleto), t (tripleto), q (quadrupeto), m (multipeto). Os dados de espectro de massas foram obtidos por análise na empresa Waters Technologies do Brasil usando um espectrômetro Xevo G2-XS QTOF (ESI-QTOF). Uma lâmpada de 34 W Kessil H150 LED azul (emissão: 380 – 525 nm) foi usada como fonte de luz.

Procedimentos Gerais

Procedimento Geral 1 (PG1) - Síntese de 2-vinilanilinas²

Em um balão de fundo redondo de 250 mL carregado com THF (15 mL) e magnésio (3,0 equiv.), foi adicionado uma solução de bromobenzeno (3,0 equiv.) gota a gota durante 15 minutos. A mistura foi agitada e resfriada em banho-maria (20°C), seguido pela adição lenta de 2'-aminoacetofenona (1,0 equiv.) durante aproximadamente 10 minutos. A mistura reacional foi agitada por 24h à temperatura ambiente e finalizada com adição de uma solução aquosa saturada de NH₄Cl. A mistura então foi diluída em água e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e, em seguida, foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash usando uma mistura de hexano/EtOAc. Em seguida, o produto purificado foi submetido a reação de condensação pela adição de NaHSO₄ (1,10 equiv.) e tolueno (30 mL) sob aquecimento em um sistema com separador de água por 3 h. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (hexano/EtOAc).

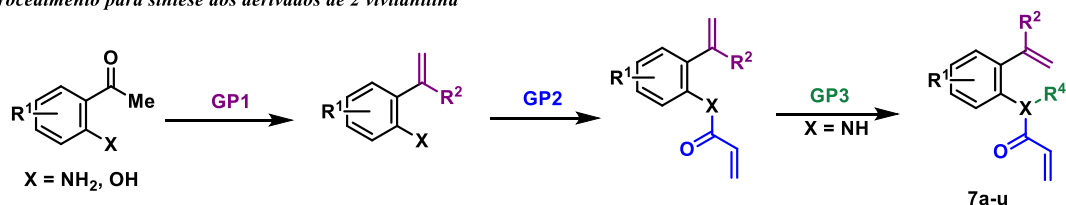
Procedimento Geral 2 (PG 2) - Síntese de N-Fenilbenzamida³

A uma solução de P(OMe)₃ (1,5 equiv.) em diclorometano (15 mL), resfriada com banho de gelo, foi adicionado I₂ (1,5 equiv.). Após o iodo sólido ser completamente dissolvido, o ácido carboxílico correspondente (1,5 equiv.) e Et₃N (2,5 equiv.) foram adicionados em ordem sequencial. A solução foi agitada por 10 minutos no banho de gelo. Em seguida, a vinilanilina obtida em PG 1 foi adicionada à mistura correspondente (1,0 equiv.) e deixada sob agitação por mais 10 minutos. Na sequência, o banho de gelo foi retirado e a mistura agitada por 3 horas (monitoramento por CCD). Ao término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e o bruto reacional foi tratado com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e extraída com EtOAc (3 x 30 mL). A fase orgânica foi sequencialmente lavada com água, HCl 1 mol·L⁻¹, água e solução salina, seco sobre Na₂SO₄ anidro e depois purificada por cromatografia em coluna flash (hexano/EtOAc).

Procedimento Geral 3 (GP3) - Síntese de *N*-Alquil-*N*-(2-(1-*arilvinil*)*aril*)cinamamidas⁴

A uma suspensão de NaH (2,0 equiv.; 1,35 mmol) em THF (5,0 mL) a 0°C, uma solução de *N*-fenilabenzamida em THF (5,0 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura reacional foi agitada durante 30 min e, em seguida, foi adicionado iodometano (3,0 equiv. 1,35 mmol). Essa mistura reacional foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A reação foi finalizada com adição de água e extração com EtOAc por (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução salina e secas sobre Na₂SO₄ anidro, o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (hexano/EtOAc)

a) procedimento para síntese dos derivados de 2-vivilanilina



Procedimento Geral 4 (GP4) - Síntese de Tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirílio

Benzaldeído (1 equiv.) e acetofenona (2 equiv.) foram adicionados em um balão de 250mL equipado com um agitador magnético, então BF₃OEt₂ (2,5 equiv.) foi adicionado gota a gota sob argônio. A mistura foi agitada a 100 °C por duas horas e resfriada até a temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se éter foi adicionado a mistura reacional e agitou-se a suspensão resultante por 30 minutos à temperatura ambiente. O sólido formado foi isolado por filtração e lavado com éter etílico. A recristalização do produto foi feita em acetona e hexano para obter um sólido amarelo claro puro.

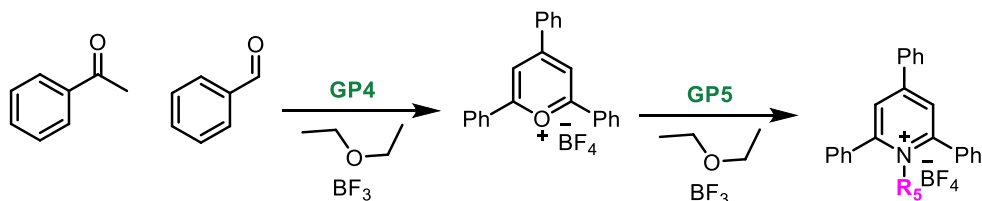
Procedimento Geral 5 (GP5) - Síntese de sais de piridínio (Sais de Katritzky)

Um tubo Schlenk equipado com uma barra de agitação magnética foi carregado com tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirílio (1,0 equiv.) e amina

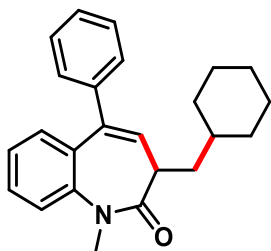
primária correspondente (1,2 equiv.). Adicionou-se etanol (1,0 M) ao tubo. A mistura reacional foi agitada por 4 horas a 85-90°C. Se ocorreu precipitação durante este passo, o sólido foi recolhido por filtração e lavado com etanol e éter dietílico. Caso não tenha ocorrido precipitação, adicionou-se éter dietílico à mistura reacional e a suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente durante pelo menos 1 h para completar o processo de precipitação. O sólido foi recolhido por filtração e lavado com éter dietílico. Após as operações requeridas, os sólidos foram secos sob pressão reduzida para obter os sais de piridínio puros.

Procedimento Geral 6 (GP6) - Síntese dos derivados de benzoazepinonas

Em um tubo de schlenk seco foi adicionado acrilamida (0.209 mmol, 2.0 equiv.), sal de katritzky (0.105 mmol, 1.0 equiv.), 1 mol% Ir-1. Posteriormente, DMA (0.5mL) e 1,6-lutidina (0.126 mmol, 1.2 equiv.) foram adicionados. A solução então foi degaseificada 3 vezes via procedimento de ‘freeze-pump-thaw’. Depois disso, a solução foi agitada a uma distância de 3 cm sob irradiação por LEDs azuis em temperatura ambiente por 48 h. Após o término da reação, a solução foi extraída em uma mistura de acetato de etila (20 mL) e água (10 mL) por 3 vezes. A fase orgânica foi separada e seca sob sulfato de sódio anidro (NaSO₄). O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo obtido purificado por cromatografia com sílica gel (EtOAc/Hexano), fornecendo a benzoazepinona correspondente.

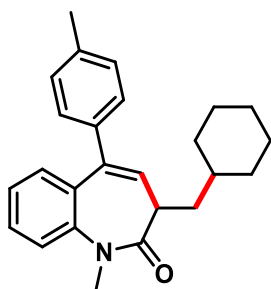


Dados experimentais



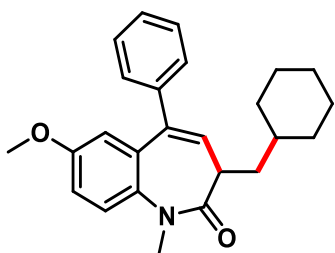
8a- O composto foi obtido na forma de um óleo incolor com 77% (28 mg) de rendimento isolado.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 3H), 7.28 – 7.20 (m, 3H), 7.14 – 7.09 (m, 1H), 5.88 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.61 (dd, J = 14.1, 6.7 Hz, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.70 (m, 5H), 1.46 – 1.38 (m, 1H), 1.26 – 1.14 (m, 3H), 0.96 – 0.83 (m, 2H); **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ** 172.9, 142.8, 140.6, 139.8, 133.1, 131.5, 130.1, 128.7, 128.4, 128.3, 127.7, 124.1, 122.6, 41.2, 37.1, 36.6, 35.4, 33.8, 33.6, 26.6, 26.3, 26.2.



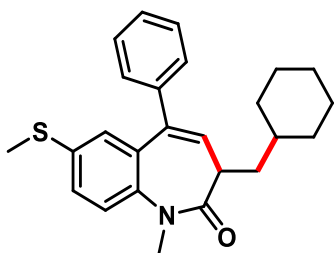
8b- O composto foi obtido na forma de um sólido branco com 73% (27,5 mg) de rendimento isolado.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 – 7.22 (m, 3H), 7.19 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.54 (dd, J = 14.1, 6.7 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.93 (dd, J = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 1.67 – 1.54 (m, 6H), 1.42 – 1.32 (m, 1H), 1.18 – 1.05 (m, 3H), 0.90 – 0.75 (m, 2H); **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ** 172.8, 140.7, 140.5, 139.7, 133.7, 132.9, 131.5, 130.1, 129.4, 128.7, 128.3, 127.6, 122.4, 41.2, 37.2, 36.5, 35.4, 33.8, 33.2, 26.6, 26.3, 26.3, 20.8.



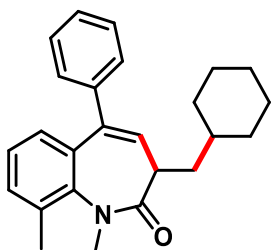
8c- O composto foi obtido na forma de um sólido branco com 56% (22 mg) de rendimento isolado.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.27 (m, 6H), 6.96 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.65 (dd, J = 14.1, 6.7 Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.76 – 1.62 (m, 6H), 1.43 (m, 1H), 1.26 – 1.13 (m, 3H), 1.02 – 0.79 (m, 2H); **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ** 172.7, 155.5, 140.4, 139.6, 136.5, 134.2, 131.9, 128.6, 128.4, 127.7, 123.9, 115.3, 113.5, 55.5, 41.2, 37.2, 36.6, 35.4, 33.4, 33.2, 26.6, 26.3, 26.3.



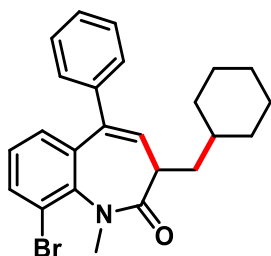
8d- O composto foi obtido na forma de um óleo marrom com 33% (13,5 mg) de rendimento isolado.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (m, 3H), 7.20 (m, 5H), 7.01 (s, 1H), 5.82 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.55 (dd, *J* = 14.3, 6.5 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.93 (dd, *J* = 13.9, 6.8 Hz, 1H), 1.62 (m, 6H), 1.40 – 1.31 (m, 1H), 1.19 – 1.09 (m, 3H), 0.91 – 0.77 (m, 2H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 172.6, 140.3, 140.2, 139.3, 133.9, 133.6, 132, 128.6, 128.4, 127.8, 127.8, 127, 123.1, 41.3, 37.1, 36.5, 35.4, 33.8, 33.1, 26.6, 26.3, 26.2, 16.



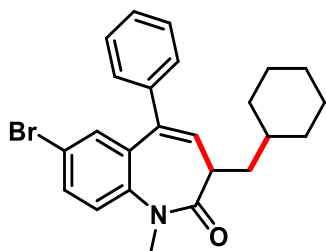
8e- O composto foi obtido na forma de um óleo incolor com 62% (23.5 mg) de rendimento isolado.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.20 – 7.13 (m, 3H), 7.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.01 – 6.95 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.58 (dd, *J* = 14.3, 6.3 Hz, 1H), 1.93 (dt, *J* = 13.8, 4.9 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.69 – 1.54 (m, 6H), 1.39 – 1.31 (m, 1H), 1.12 (ddd, *J* = 17.6, 16.0, 7.8 Hz, 3H), 0.80 (ddd, *J* = 20.4, 16.1, 8.9 Hz, 2H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 173.12, 141.72, 140.42, 139.95, 136.22, 133.83, 133.26, 130.28, 130.25, 128.61, 128.12, 127.87, 125.75, 124.31, 122.71, 40.90, 36.93, 36.44, 35.36, 33.80, 33.08, 26.56, 26.31, 26.26, 19.95.



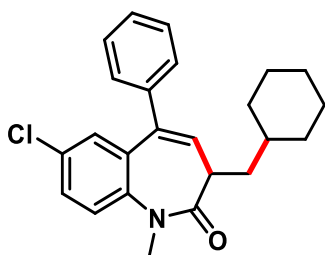
8f- O composto foi obtido na forma de um óleo incolor com 62% (27,5 mg) de rendimento isolado.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 4H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.63 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.91 (dd, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.62 (m, 6H), 1.39 – 1.30 (m, 1H), 1.16 – 1.04 (m, 3H), 0.89 – 0.76 (m, 2H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 173.4, 144.4, 140.2, 138.9, 135, 132.7, 130.6, 129.3, 128.5, 127.2, 126.8, 124.3, 121.5, 41.6, 36.7, 36.6, 35.4, 33.7, 33.2, 26.5, 26.3, 26.2.



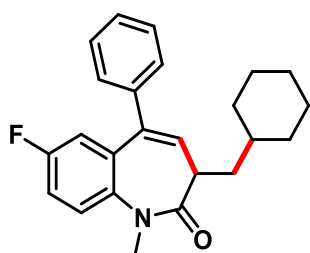
8g- O composto foi obtido na forma de um óleo incolor com 46% (20,6 mg) de rendimento isolado.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 4H), 7.28 – 7.22 (m, 4H), 5.90 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.57 (dd, $J = 14.2, 6.5$ Hz, 1H), 2.01 (dt, $J = 13.8, 5.2$ Hz, 1H), 1.70 (m, 6H), 1.42 (m, 1H), 1.24 – 1.13 (m, 3H), 0.96 – 0.83 (m, 2H); **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ** 172.5, 141.8, 139.9, 139, 135, 132.6, 132.5, 131.5, 128.6, 128.5, 128, 124.3, 117.2, 41.3, 37.1, 36.6, 35.4, 33.8, 33.1, 26.5, 26.3, 26.2.



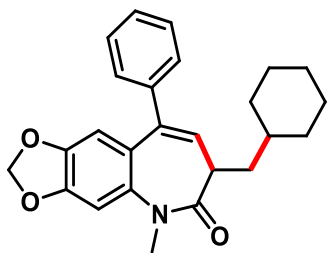
8h- O composto foi obtido na forma de um solido branco com 54% (21,6 mg) de rendimento isolado.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.22 (m, 5H), 7.18 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 5.83 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.51 (dd, $J = 14.1, 6.5$ Hz, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.70 – 1.54 (m, 6H), 1.39 – 1.30 (m, 1H), 1.20 – 1.03 (m, 3H), 0.82 (m, 7.4 Hz, 2H); **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ** 172.5, 141.3, 139.9, 139, 134.6, 132.5, 129.5, 128.6, 128.5, 128, 124, 41.3, 37.1, 36.6, 35.4, 33.8 33.1, 26.5, 26.3, 26.2.



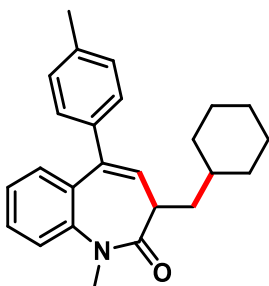
8i- O composto foi obtido na forma de um óleo incolor com 55% (21 mg) de rendimento isolado.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.31 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.16 – 7.06 (m, 1H), 6.91 (dt, $J = 9.8, 2.1$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.60 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 1.82 – 1.62 (m, 5H), 1.48 – 1.34 (m, 1H), 1.31 – 1.09 (m, 4H), 1.00 – 0.76 (m, 2H); **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ** 172.6, 139.87 (s), 139.1 (dd, $J = 10.1, 2.3$ Hz), 134.9 (d, $J = 7.8$ Hz), 132.4, 128.5 (d, $J = 11.2$ Hz),



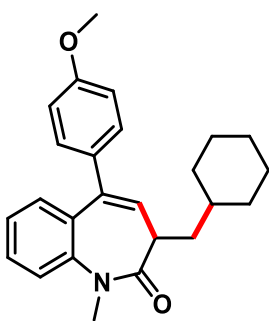
8l- O composto foi obtido na forma de um sólido marrom com 73% (29,7 mg) de rendimento isolado.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (q, *J* = 6.7 Hz, 3H), 7.20 – 7.17 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.69 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.56 (dd, *J* = 14.1, 6.9 Hz, 1H), 1.93 (dd, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.68 – 1.55 (m, 6H), 1.36 (m, 1H), 1.11 (m, 3H), 0.83 (m, 2H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ** 172.5, 147.9, 144.2, 140.5, 139.5, 137.5, 130.3, 128.6, 128.3, 127.7, 127.1, 108.3, 103, 101.7, 41.4, 37, 36.7, 35.4, 33.7, 33.2, 26.6, 26.3, 26.3.



8n- O composto foi obtido na forma de um óleo incolor com 56% (22 mg) de rendimento isolado.

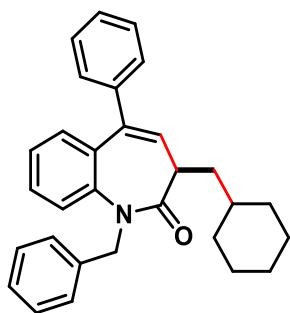
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 5H), 5.84 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.59 (dd, *J* = 13.9, 6.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.02 (dt, *J* = 20.8, 6.7 Hz, 1H), 1.76 – 1.62 (m, 6H), 1.43 (m, 1H), 1.23 – 1.10 (m, 3H), 0.87 (m, 2H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ** 172.9, 142.7, 139.6, 137.8, 137.5, 133.3, 130.8, 130.1, 129, 128.6, 128.4, 124, 122.6, 41.2, 37.2, 36.6, 35.4, 33.8, 33.2, 26.6, 26.3, 26.2, 21.2.



8o- O composto foi obtido na forma de um óleo incolor com 56% (22,1 mg) de rendimento isolado.

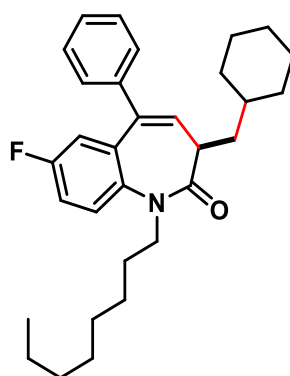
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 3H), 7.13 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.09 – 7.03 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.65 (dd, *J* = 14.2, 6.5 Hz, 1H), 2.00 (dt, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.69 (m, 6H), 1.47 – 1.38 (m, 1H), 1.28 – 1.09 (m, 3H), 0.99 – 0.80 (m, 2H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 141.7, 140.4, 140, 136.2, 133.8, 133.3, 130.3, 130.3, 128.6, 128.1, 127.9, 125.8, 124.3, 122.7, 40.9, 36.9, 36.4, 35.4, 33.8, 33.1, 26.6, 26.3, 26.3, 20.



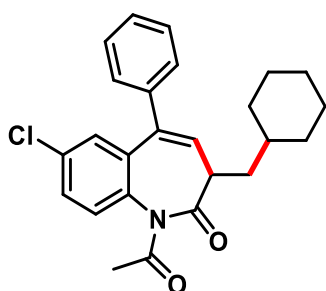
8r- O composto foi obtido na forma de um óleo incolor com 31% (13,5 mg) de rendimento isolado.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 5H), 7.03 (m, 4H), 6.99 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.93 (m, 4H), 5.83 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 13.9, 7.1$ Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.66 (m, 6H), 1.39 (m, 1H), 1.17 – 1.05 (m, 3H), 0.84 (m, 2H); **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ** 172, 140.7, 140.4, 140.2, 137.4, 134.9, 131.4, 129.9, 128.7, 128., 128.4, 128.3, 128.2, 127.6, 127.5, 127.2, 127, 124.6, 123.5, 51.3, 41.4, 37.11, 35.5, 33.7, 33.3, 26.6, 26.3, 26.3.



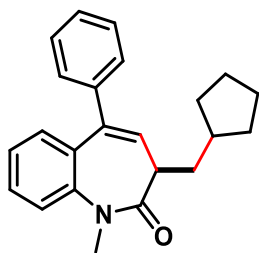
8s- O composto foi obtido na forma de um óleo incolor com 54% (25 mg) de rendimento isolado.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.30 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.09 (t, $J = 8.0$, 1H), 6.90 (d, $J = 9.6$, 1H), 5.93 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.49 (dt, $J = 14.5, 7.6$ Hz, 1H), 3.47 (dt, $J = 13.4, 6.5$ Hz, 1H), 2.60 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.02 (dt, $J = 13.8, 7.0$ Hz, 1H), 1.75 – 1.56 (m, 6H), 1.50 – 1.01 (m, 16H), 0.99 – 0.83 (m, 2H), 0.80 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ** 172.1, 160.1, 157.6, 139.9, 139.2, 137.5, 136.7, 136.6, 133.0, 128.6, 128.6, 128.1, 125.6, 125.5, 116.2, 115.9, 115.7, 48.4, 41.6, 37.1, 35.5, 33.8, 33.3, 31.8, 29.4, 29.2, 28.0, 26.7, 26.4, 26.4, 22.7, 14.2.



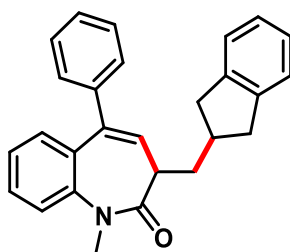
8t- O composto foi obtido na forma de um óleo incolor com 60% (24,5 mg) de rendimento isolado.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.34 (m, 4H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 5.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.94 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.95 (dt, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 1H), 1.75 – 1.53 (m, 5H), 1.45 – 1.33 (m, 1H), 1.32 – 1.07 (m, 4H), 1.01 – 0.76 (m, 2H). **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ** 175.6, 173.4, 140.5, 138.6, 137.2, 135.4, 133.1, 130.6, 130.0, 129.2, 128.8, 128.6, 128.4, 128.3, 44.2, 36.8, 35.3, 33.8, 33.1, 28.0, 26.6, 26.3, 26.3.



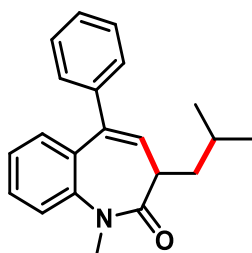
9b- O composto foi obtido na forma de um óleo incolor com 72% (25,6 mg) de rendimento isolado.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.29 (m, 5H), 7.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.55 (dd, *J* = 13.9, 6.5 Hz, 1H), 2.14 (dt, *J* = 13.2, 6.1 Hz, 1H), 2.00 – 1.81 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.62 – 1.46 (m, 4H), 1.18 – 0.98 (m, 2H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 173, 142.8, 140.6, 139.9, 133.1, 131.5, 130.1, 128.7, 128.4, 128.3, 127.7, 124.1, 122.5, 43.1, 38.1, 36.6 35.61, 33.1, 32.6, 25.1, 24.8.



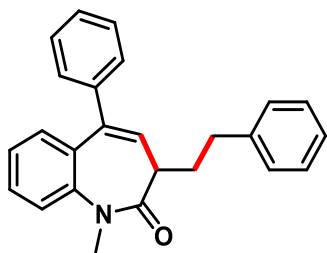
9c- O composto foi obtido na forma de um óleo incolor com 46% (20,6 mg) de rendimento isolado.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (dd, *J* = 9.3, 8.0 Hz, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.19 (m, 4H), 7.10 – 7.01 (m, 5H), 5.87 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.40 – 3.36 (m, 3H), 3.00 – 2.85 (m, 2H), 2.64 – 2.53 (m, 3H), 2.47 (dd, *J* = 15.2, 8.1 Hz, 1H), 2.26 (dt, *J* = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 1H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 172.6, 143.3, 142.7, 140.5, 140.3, 133, 130.7, 130.2, 128.7, 128.6, 128.4, 127.8, 126, 124.4, 124.2, 122.6, 42.7, 39.5, 39.1, 38.2, 36.7, 35.2.



9d- O composto foi obtido na forma de um óleo incolor com 77% (24,8 mg) de rendimento isolado.

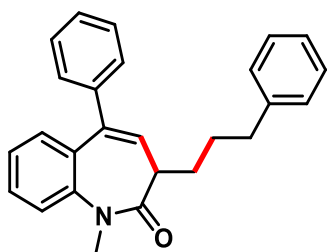
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 3H), 7.22 – 7.17 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.51 (dd, *J* = 13.6, 6.5 Hz, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 1H), 1.76 – 1.65 (m, 2H), 0.85 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.77 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 172.8, 142.8, 140.6, 139.9, 133.1, 131.4, 130.1, 128.7, 128.5, 128.3, 127.7, 124.1, 122.5, 41.9, 38.5, 36.6, 25.9, 23.1, 22.5.



9e- O composto foi obtido na forma de um óleo incolor com 56% (13,4 mg) de rendimento isolado.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 7.21 – 7.16 (m, 5H), 7.15 – 7.11 (m, 3H), 7.06 (m, 2H), 5.83 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.78 – 2.67 (m, 1H), 2.66 – 2.58 (m, 1H), 2.50 (dd, *J* = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.06 (m, 1H).

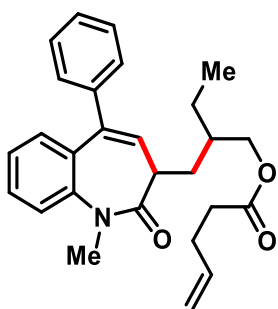
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 172.9, 143.1, 142.4, 140.9, 140.6, 133.5, 131, 130.5, 129.1, 128.9, 128.8, 128.2, 126.3, 124.6, 123, 44, 37, 34.3, 31.8.



9f- O composto foi obtido na forma de um óleo incolor com 20% (7.6 mg) de rendimento isolado.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (m, 3H), 7.19 (m, 5H), 7.08 (m, 6H), 5.81 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.60 (dt, *J* = 13.4, 6.6 Hz, 2H), 2.43 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.14 –

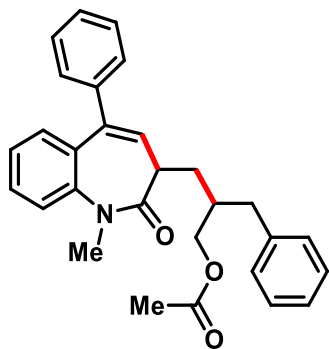
2.04 (m, 1H), 1.85 – 1.73 (m, 1H), 1.72 – 1.60 (m, 2H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 172.6, 142.7, 142.4, 140.5, 140.1, 133.1, 130.9, 130.1, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.3, 127.7, 125.7, 124.1, 122.5, 44, 36.5, 36.1, 29.5, 29.3.



9g- O composto foi obtido na forma de um óleo incolor com 60% (25 mg) de rendimento isolado.

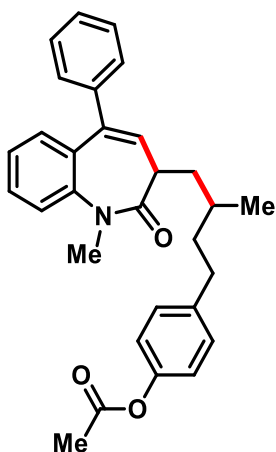
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 – 7.08 (m, 9H), 5.87 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.81-5.69 (m, 1H), 5.15 – 4.86 (m, 2H), 4.15 – 3.82 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.41 – 2.18 (m, 4H), 2.16-1.92 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.68-1.59 (m,

1H), 1.43-1.31 (m, 2H), 0.93 (dt, *J* = 13.2, 7.5 Hz, 3H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ = 173.3, 172.5, 142.8, 140.5, 136.8, 133.1, 130.9, 130.2, 128.8, 128.7, 128.5, 127.9, 126.9, 125.4, 124.3, 122.7, 115.6, 67.1, 41.8, 36.8, 33.6, 31.9, 28.9, 24.4, 11.1.



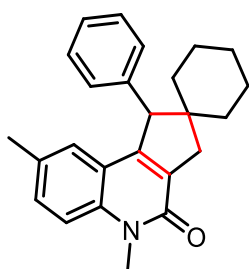
9h- O composto foi obtido na forma de um óleo incolor com 56% (25 mg) de rendimento isolado.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.21 (m, 4H), 7.20 – 7.00 (m, 9H), 5.77 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 11.2, 4.7 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.60 – 2.43 (m, 3H), 2.31 – 2.02 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.26 – 1.14 (m, 1H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ = 172.5, 171.3, 142.7, 139.7, 133.0, 130.5, 130.3, 130.2, 129.2, 129.1, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 127.9, 126.2, 124.3, 122.6, 67.0, 41.8, 38.4, 37.3, 36.7, 32.3, 21.0.



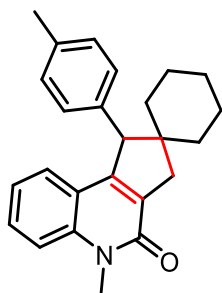
9i- O composto foi obtido na forma de um óleo incolor com 44% (25 mg) de rendimento isolado.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.20 (m, 5H), 7.18 – 7.10 (m, 3H), 7.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.76 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.55-2.45 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.67 – 1.41 (m, 3H), 1.33-1.15 (m, 2H), 0.74 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ = 173.1, 172.8, 154.0, 142.7, 140.5, 134.5, 133.1, 131.3, 131.0, 130.1, 129.3, 128.7, 128.5, 128.3, 127.7, 124.2, 122.6, 115.2, 41.7, 38.1, 36.7, 35.3, 32.2, 29.7, 21.5, 19.5.



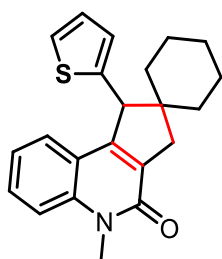
10a- O composto foi obtido na forma de um óleo incolor com 40% (12 mg) de rendimento isolado.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.22 – 6.81 (m, 6H), 4.09 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.00 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 2.70 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.51 (dd, *J* = 11.7, 7.1 Hz, 3H), 1.39 (dd, *J* = 12.0, 7.2 Hz, 2H), 1.30 – 1.11 (m, 3H), 1.04 – 0.97 (m, 2H); **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 161.4, 151.4, 140.4, 136.4, 136.3, 132.4, 129.2, 129.1, 125.83, 121.9, 119.4, 114.5, 62.6, 46.7, 40.6, 39.3, 35.3, 29.4, 26.1, 23.5, 23, 21.1.



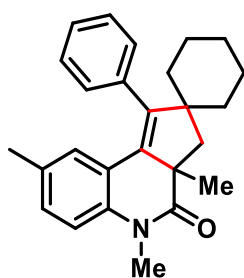
10b- O composto foi obtido na forma de um óleo incolor com 83% (25 mg) de rendimento isolado.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 – 6.92 (m, 8H), 4.10 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.01 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 2.70 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 2.16 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.60 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.56 – 1.46 (m, 3H), 1.43 – 1.33 (m, 2H), 1.23 – 1.14 (m, 2H), 0.99 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H); **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 161.2, 151, 139.5, 138.5, 132.5, 131.3, 130.6, 128.4, 126.7, 125.6, 119.3, 114.5, 62.9, 46.9, 40.6, 39.3, 35.3, 29.4, 26.06, 23.5, 23, 20.7.



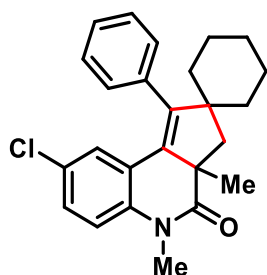
10c- O composto foi obtido na forma de um óleo marrom com 51% (15 mg) de rendimento isolado.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 16.8, 8.2 Hz, 2H), 7.21 – 7.18 (m, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.77 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 3.06 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 1.80 – 1.60 (m, 3H), 1.52 – 1.40 (m, 2H), 1.33 – 1.22 (m, 3H), 1.16 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H).
; **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 161.4, 151.2, 140.3, 140.1, 131.9, 129.4, 128.1, 125.6, 125.5, 121.9, 121.8, 119.3, 114.5, 57.6, 46.7, 40.4, 38.6, 34.8, 29.4, 26.1, 23.5, 23.



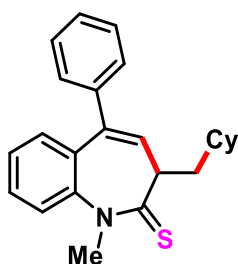
10d- O composto foi obtido na forma de um óleo marrom com 42% (15 mg) de rendimento isolado.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.16 (m, 3H), 7.02 (s, 2H), 6.94 – 6.75 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.36 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.21 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.67-1.40 (m, 7H), 1.28 – 1.16 (m, 4H), 1.13-1.01 (m, 1H), 0.96-0.76 (m, 1H); **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ = 176.0, 148.7, 137.6, 137.1, 131.6, 129.6, 128.5, 128.3, 128.2, 127.1, 121.7, 114.7, 52.3, 52.0, 43.7, 37.8, 36.0, 30.1, 27.5, 25.6, 23.6, 22.5, 20.6



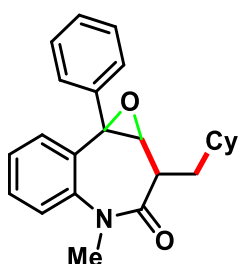
10e- O composto foi obtido na forma de um óleo incolor com 51% (20 mg) de rendimento isolado.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.11 (m, 3H), 7.01 (s, 2H), 6.90 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.70 – 6.45 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.50 – 2.10 (m, 1H), 1.73 – 1.41 (m, 6H), 1.39-1.27 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 4H), 1.11 – 0.99 (m, 1H), 0.96-0.86 (m, 1H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ = 175.9, 149.6, 141.0, 136.6, 133.6, 132.3, 129.4, 128.5, 128.4, 127.4, 122.3, 120.3, 115.2, 52.4, 51.9, 43.7, 37.7, 35.9, 30.2, 27.5, 25.5, 23.6, 22.5.



11a- O composto foi obtido na forma de um sólido marrom com 98% (37 mg) de rendimento isolado.

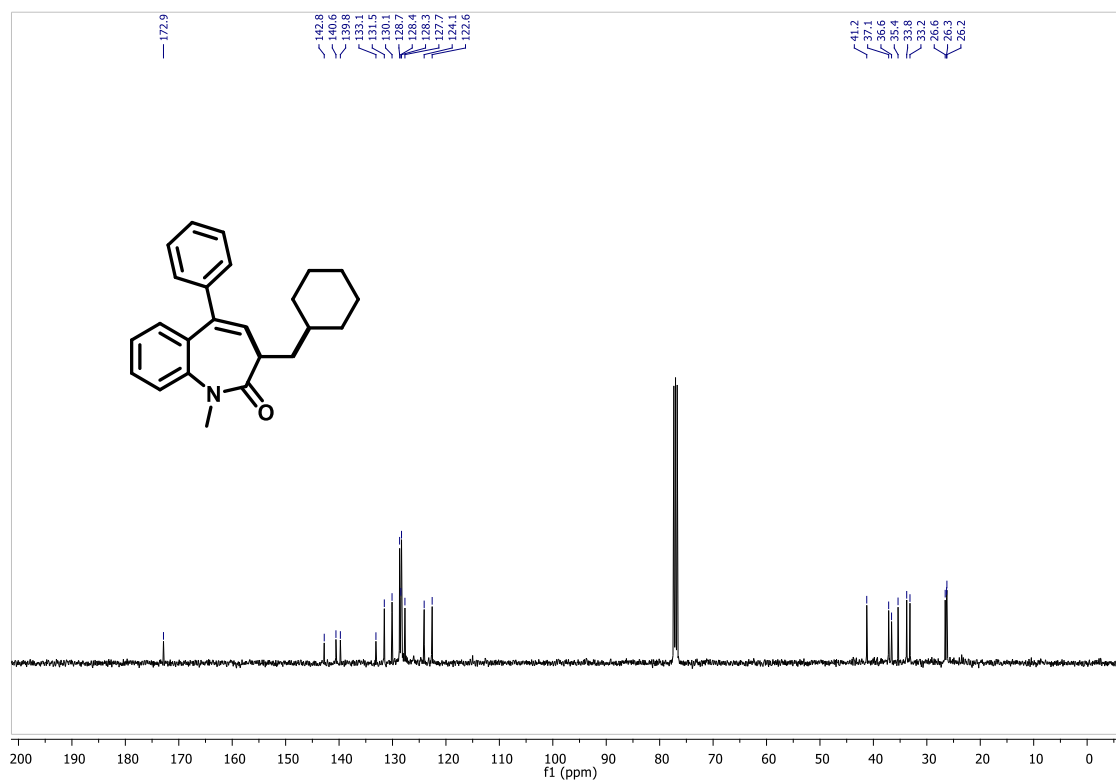
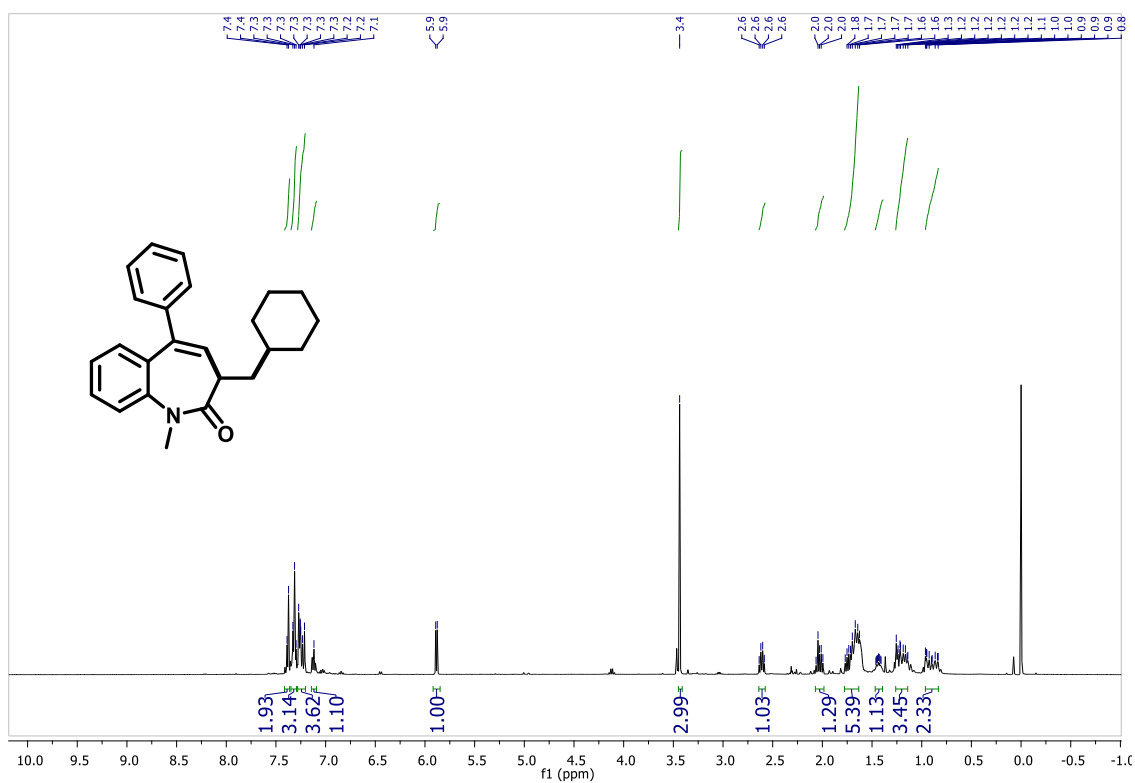
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 3H), 7.31 – 7.24 (m, 3H), 7.23-7.18 (m, 1H), 5.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.19-3.90 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.90 (q, *J* = 6.30 Hz, 1H), 2.26 – 2.11 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.73-1.54 (m, 3H), 1.50 – 1.42 (m, 1H), 1.30 – 1.06 (m, 4H), 0.90-0.78 (m, 2H); **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ = 204.6, 145.4, 139.8, 139.2, 134.8, 134.2, 129.9, 128.7, 128.5, 128.3, 128.0, 125.8, 123.2, 47.3, 45.8, 41.5, 35.4, 34.0, 33.2, 26.7, 26.5, 26.4.



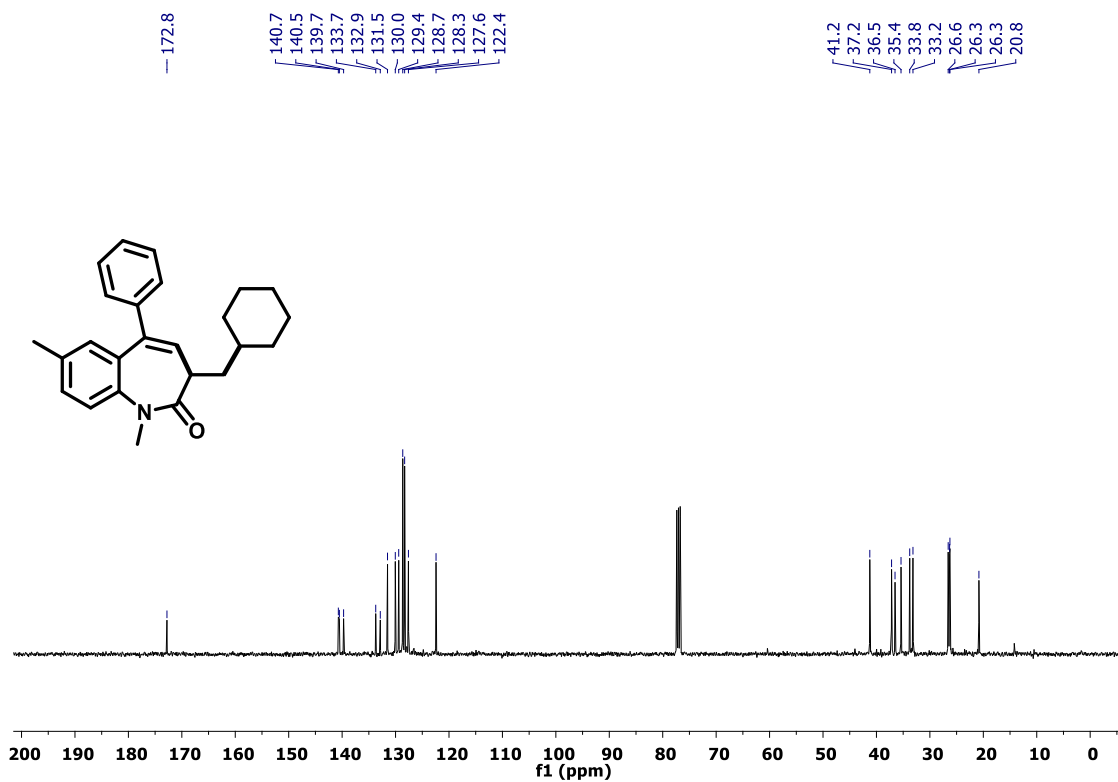
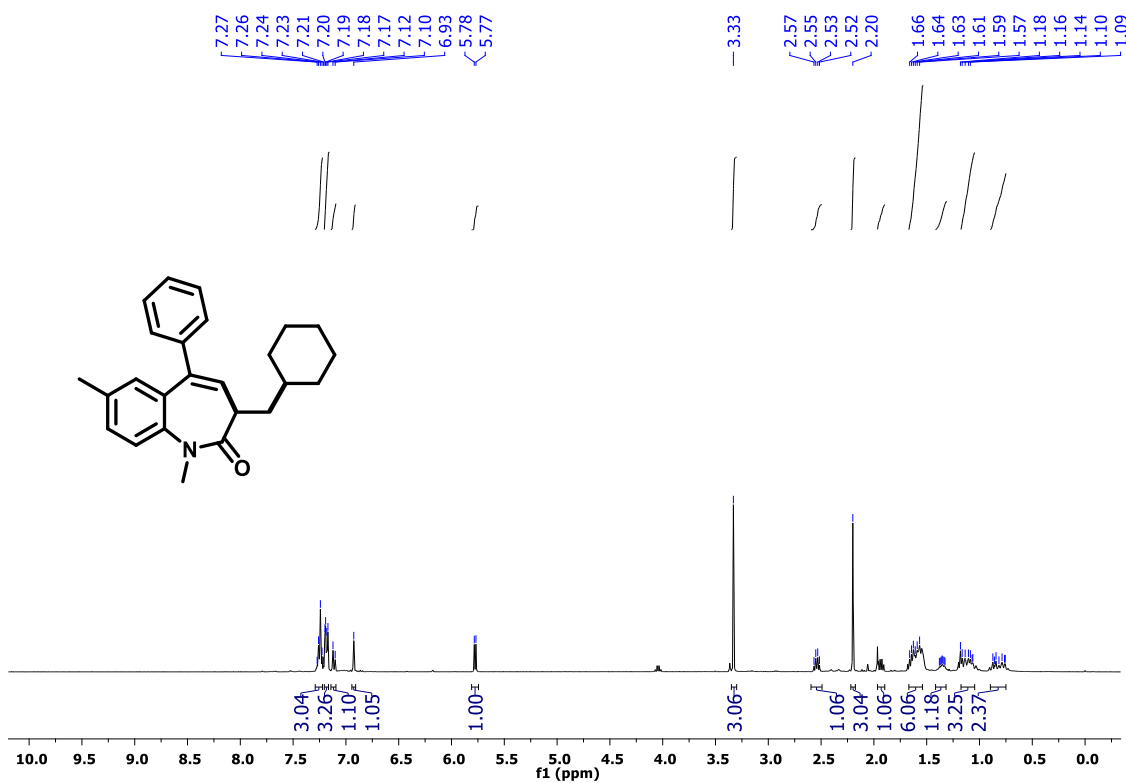
11a- O composto foi obtido na forma de um sólido marrom com 70% (25 mg) de rendimento isolado.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 – 7.19 (m, 5H), 7.07 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.52 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.86 – 1.75 (m, 1H), 1.75 – 1.54 (m, 5H), 1.43 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.30 – 1.04 (m, 4H), 0.99 – 0.74 (m, 2H).; **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ = 171.3, 141.3, 139.6, 132.7, 131.7, 129.6, 128.4, 127.9, 126.6, 125.7, 123.0, 68.9, 60.9, 43.8, 36.4, 36.4, 34.9, 33.7, 33.0, 26.5, 26.2, 26.2.

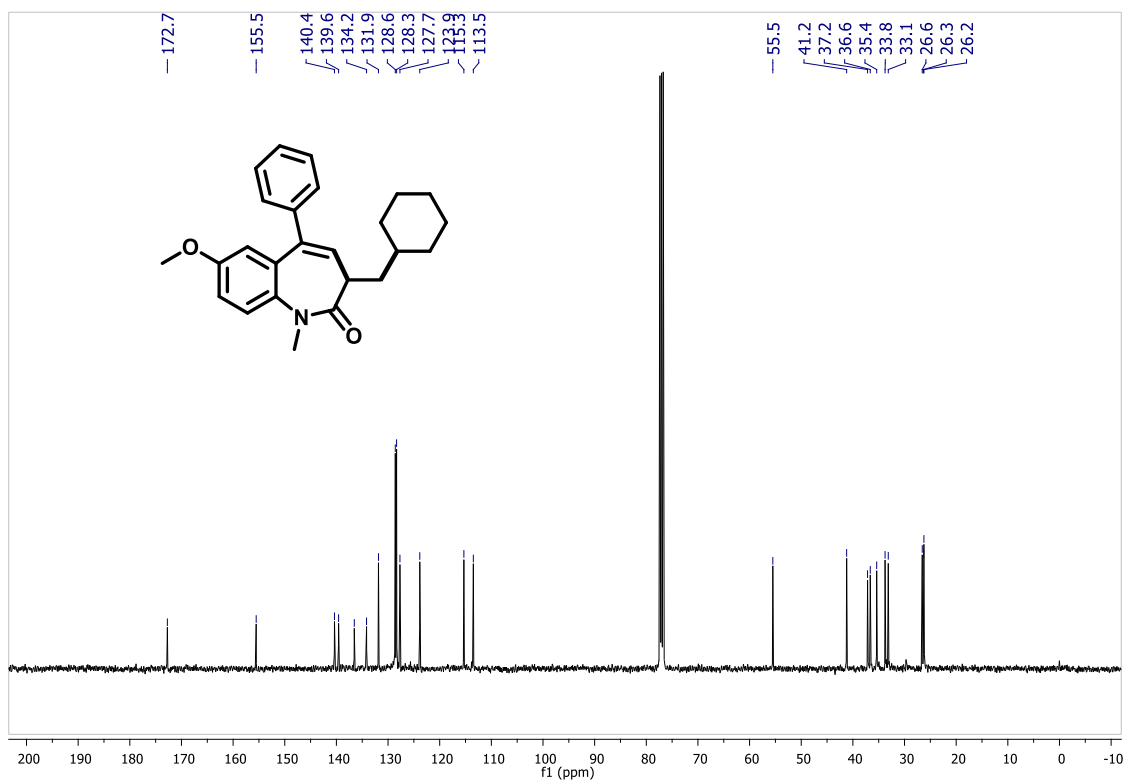
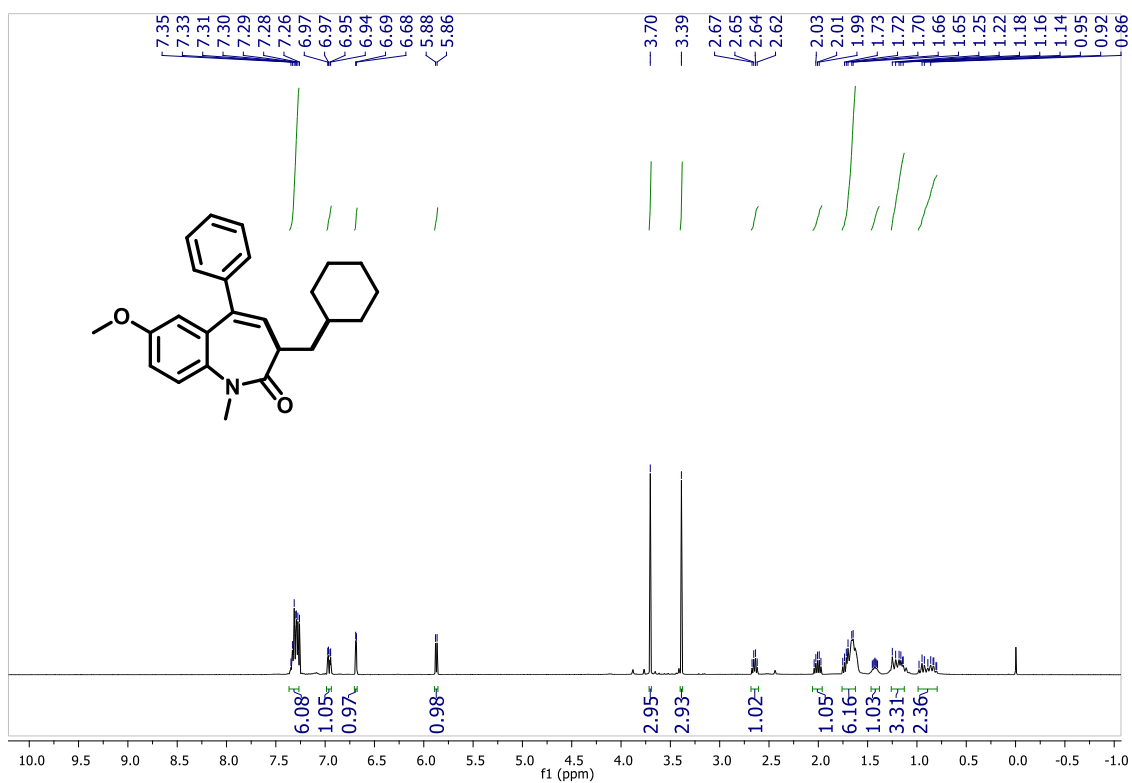
Espectros de RMN do composto 8a



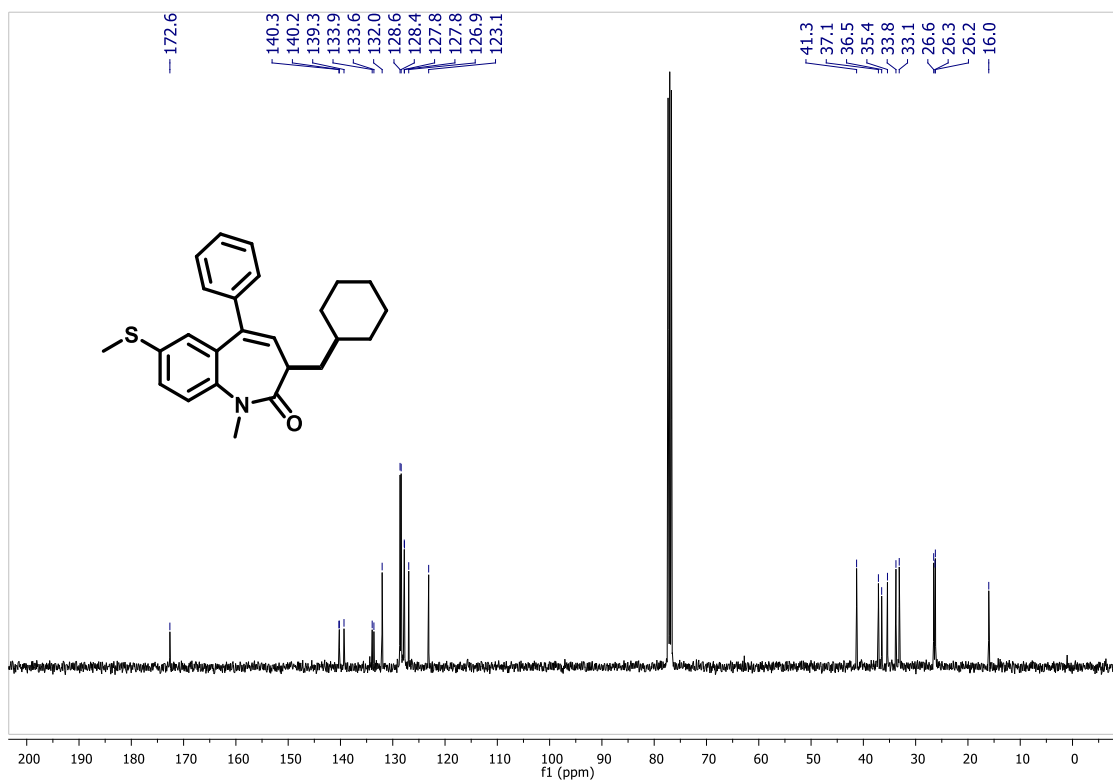
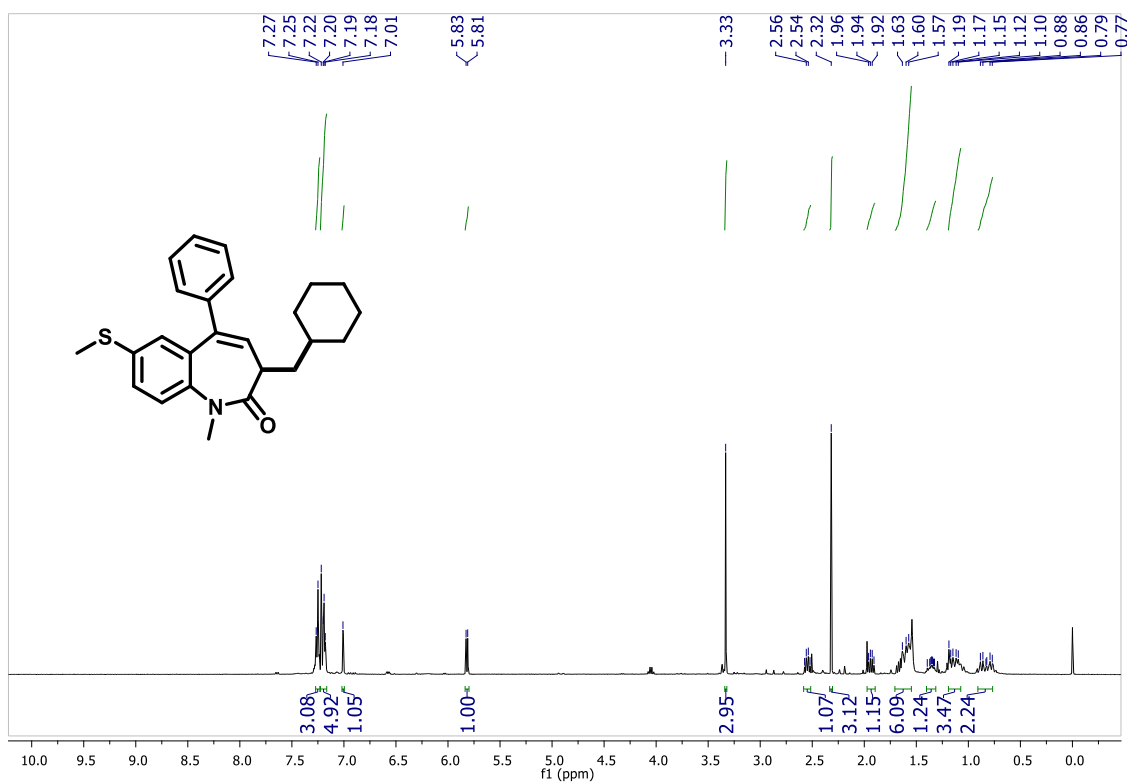
Espectros de RMN do composto 8b



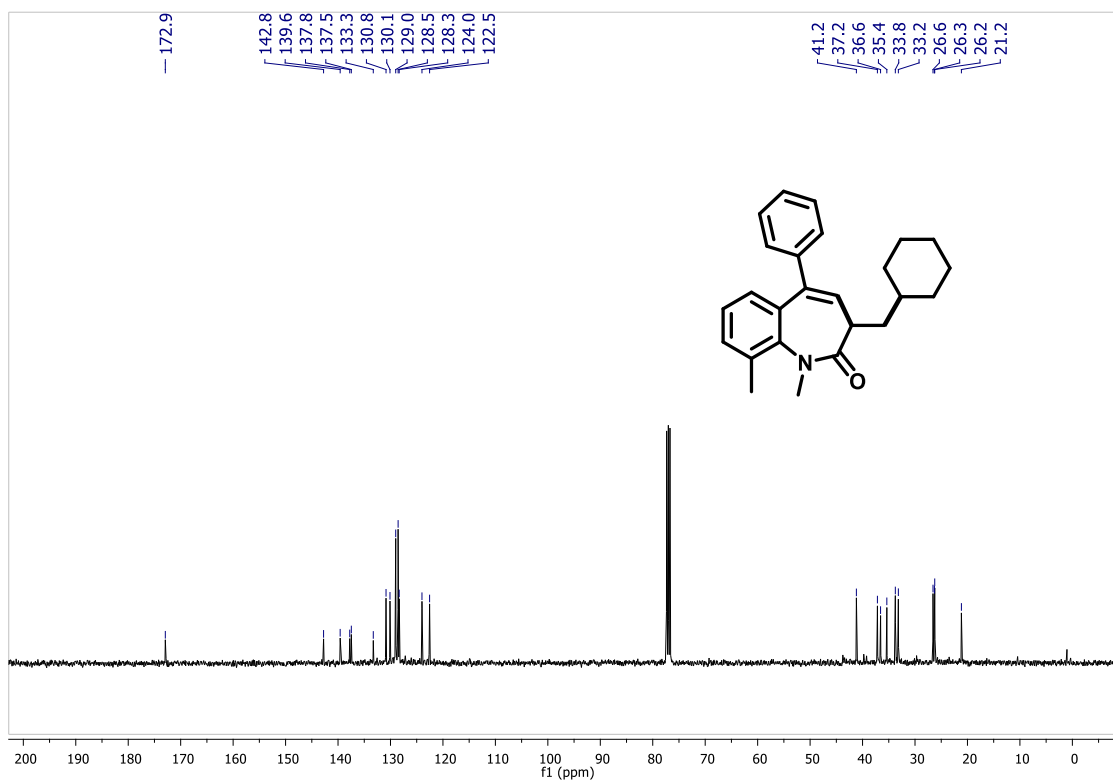
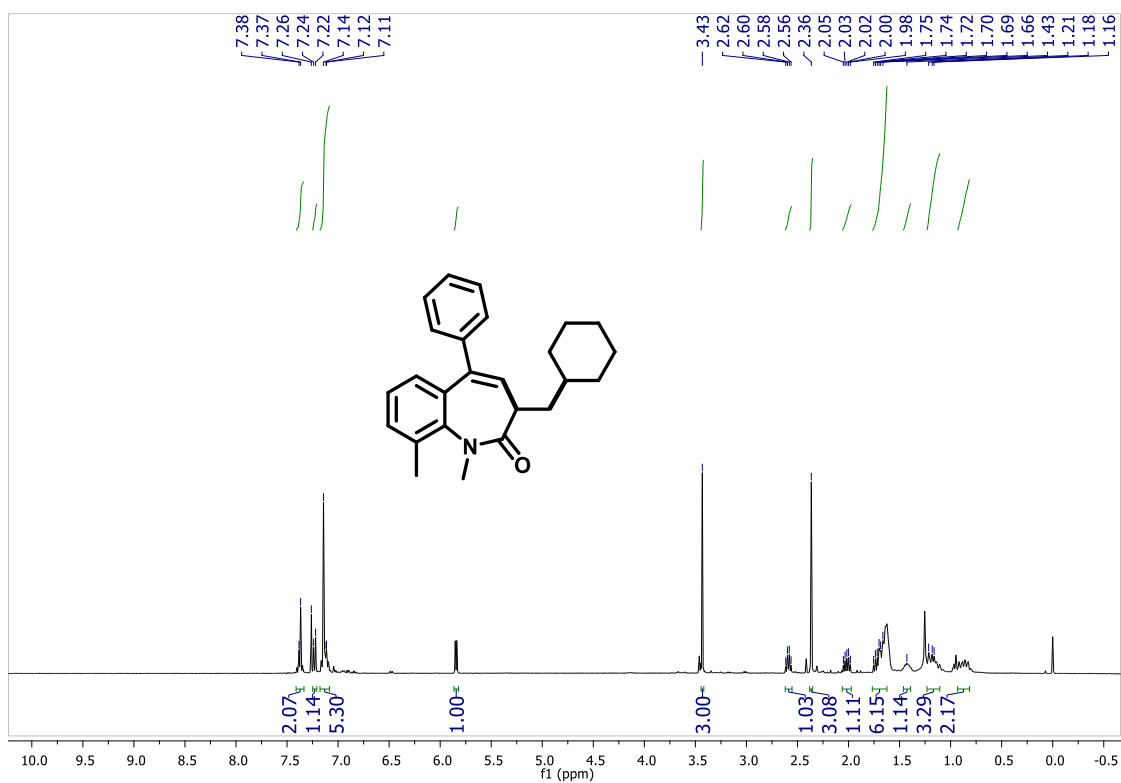
Espectros de RMN do composto 8c



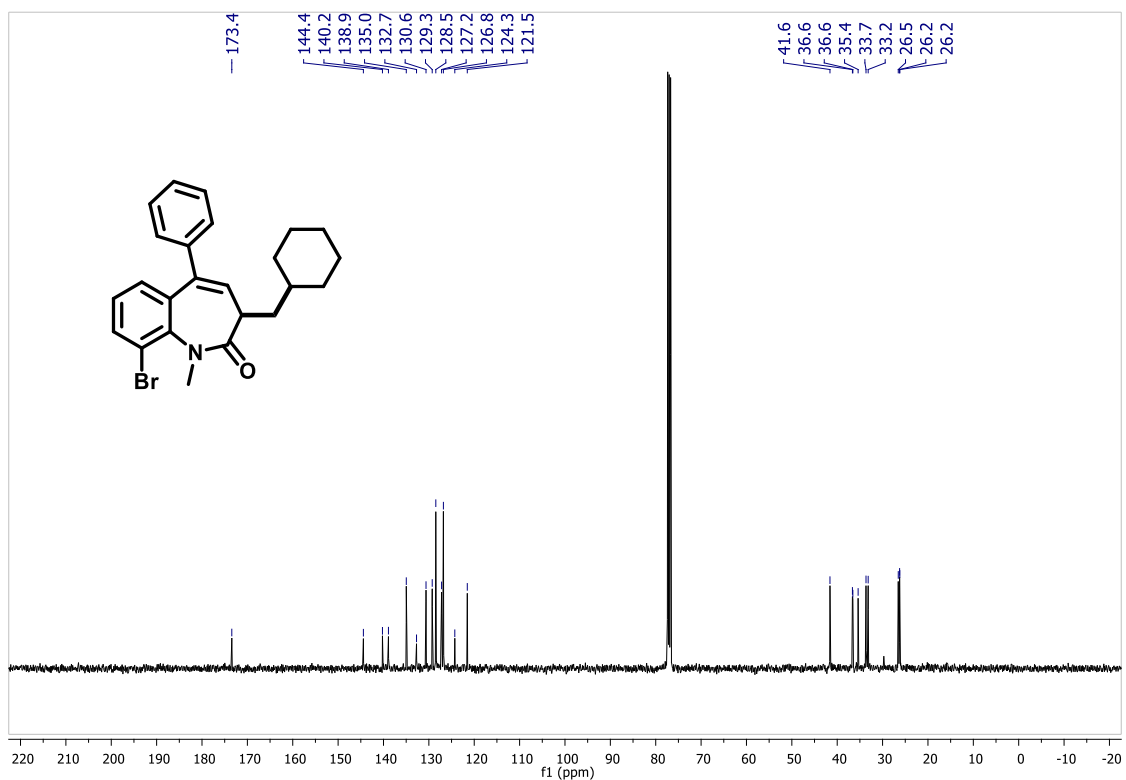
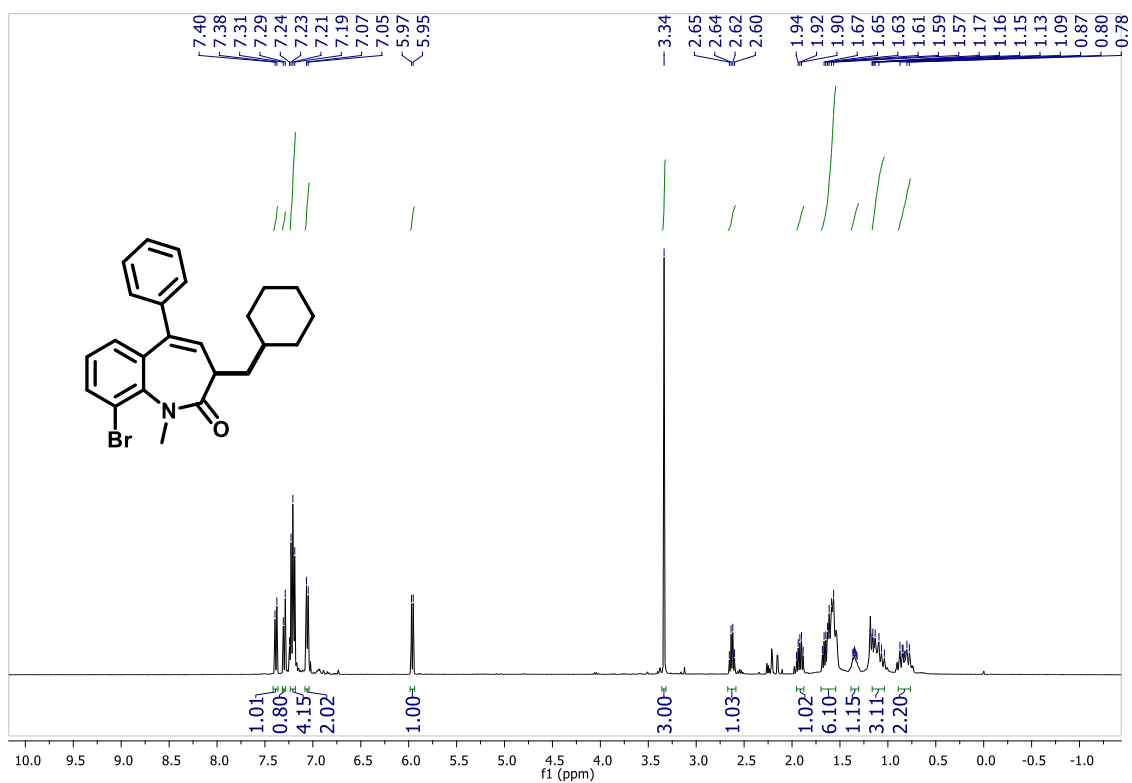
Espectros de RMN do composto 8d



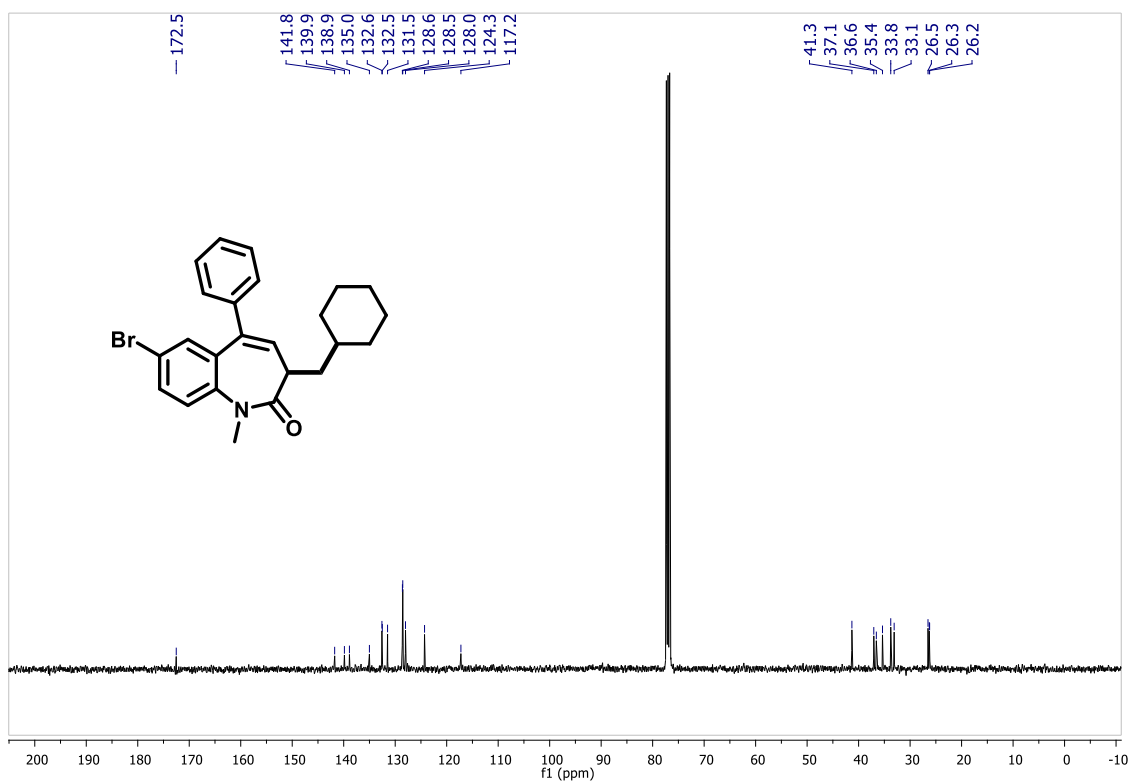
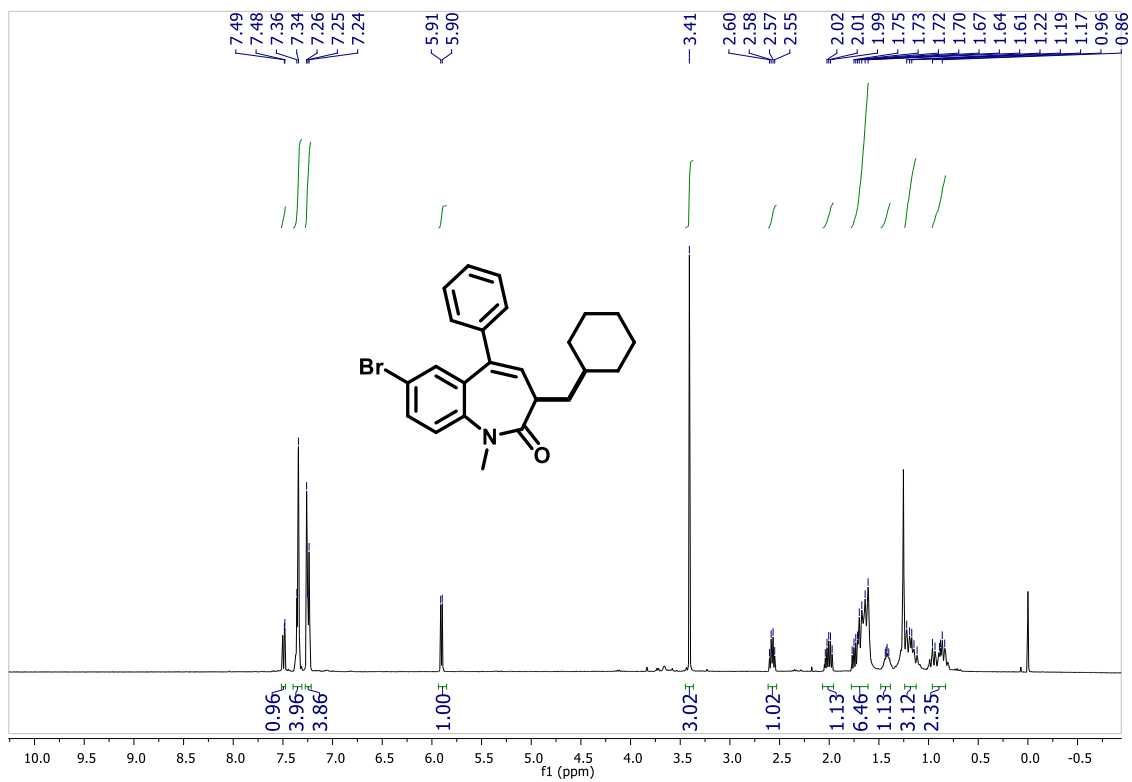
Espectros de RMN do composto 8e



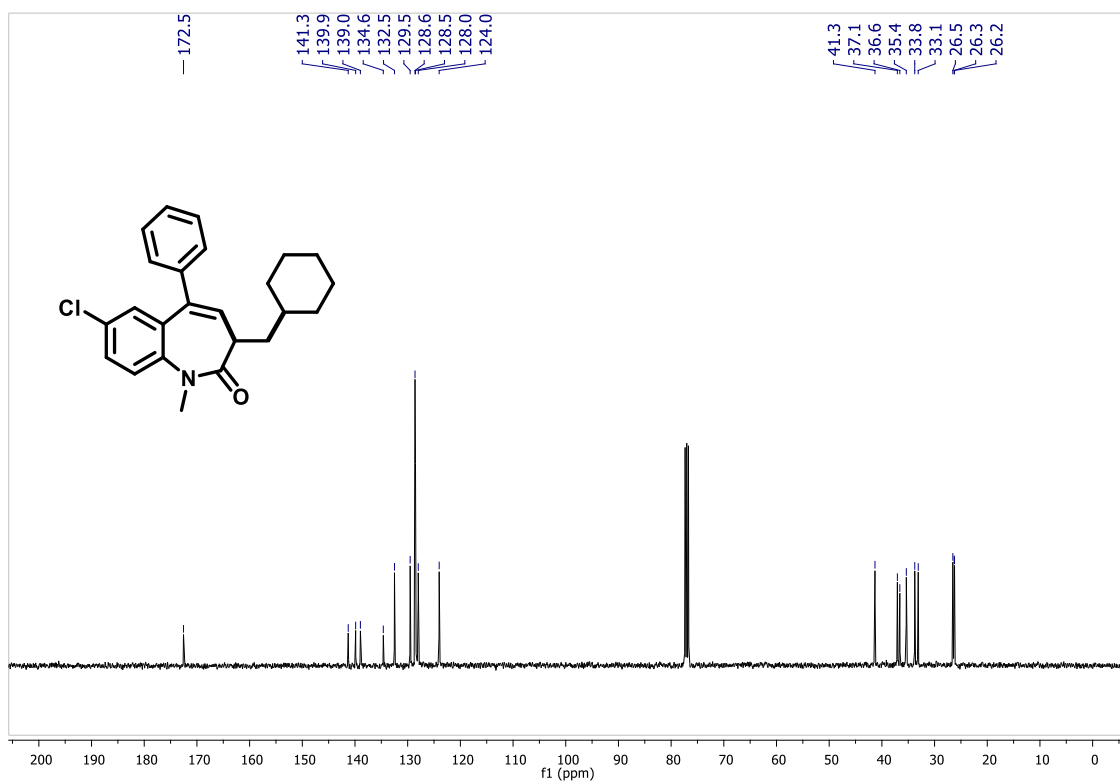
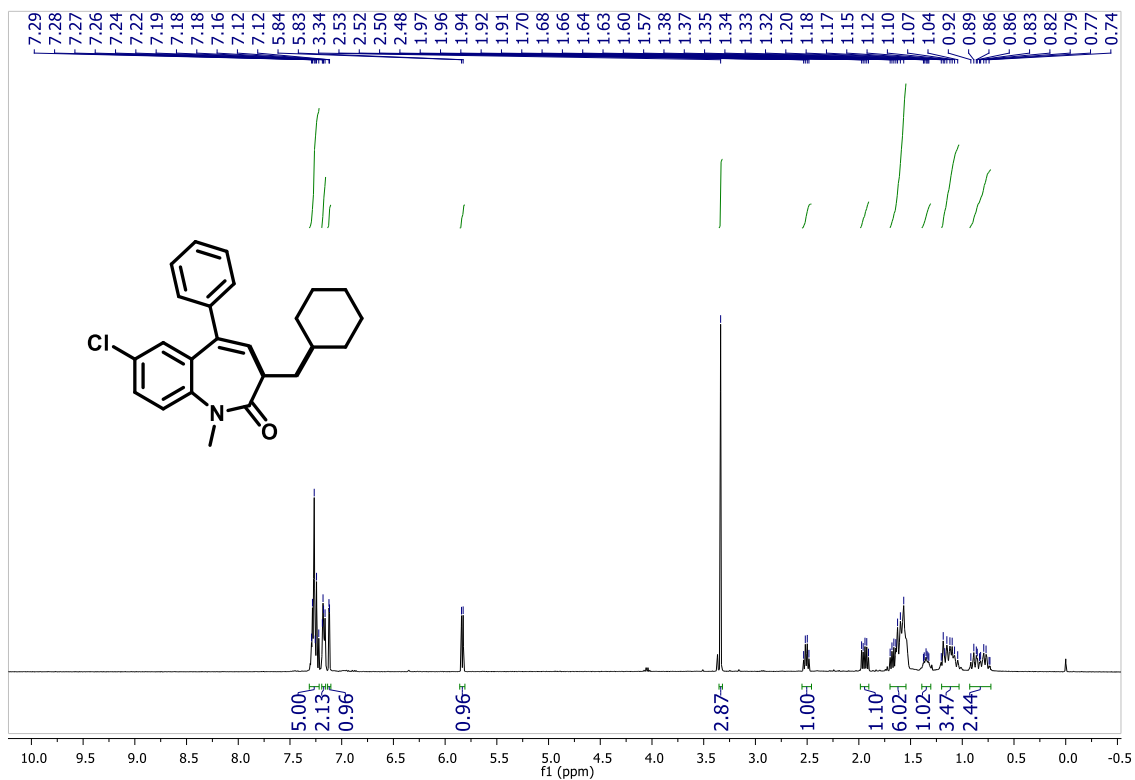
Espectros de RMN do composto 8f



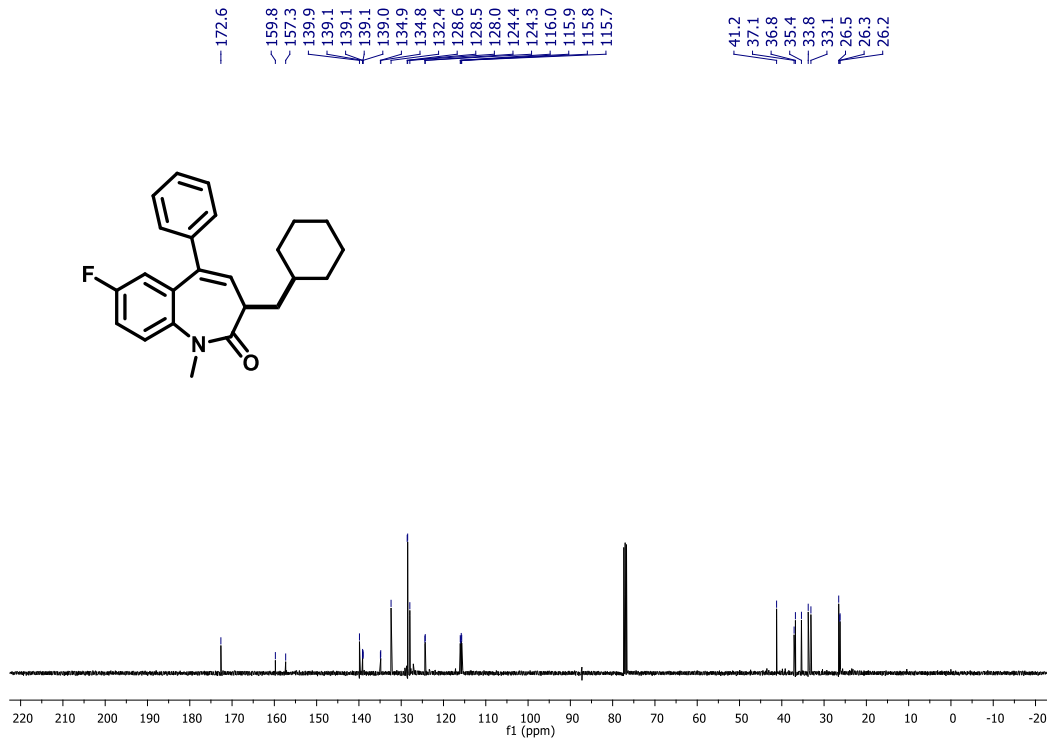
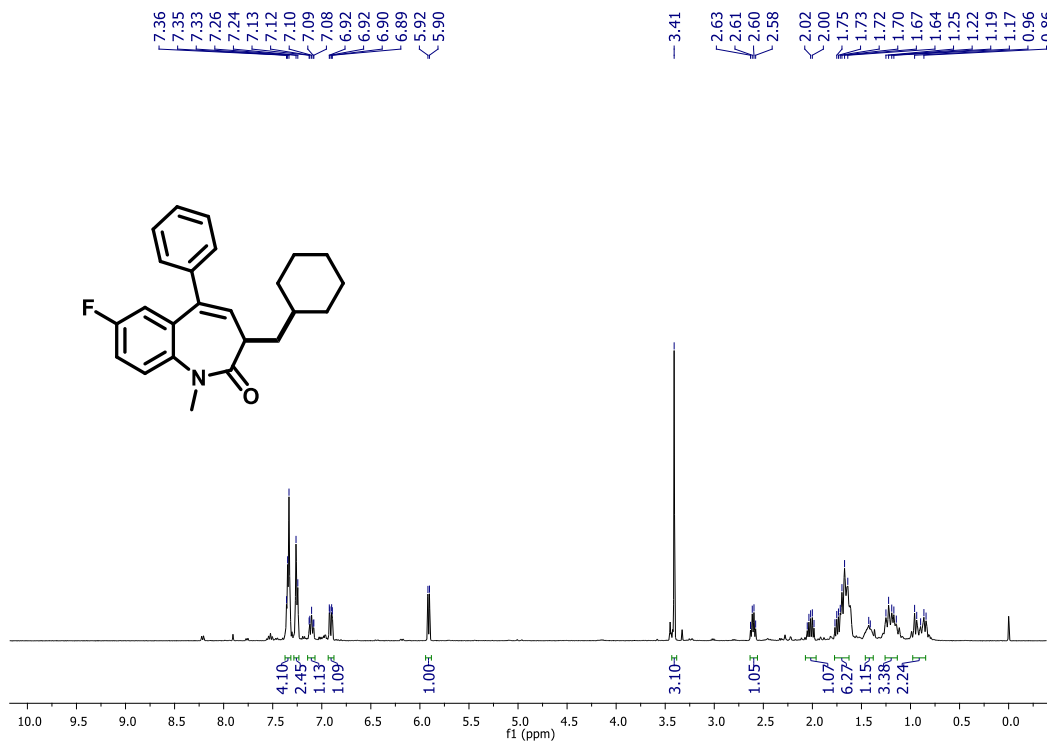
Espectros de RMN do composto 8g



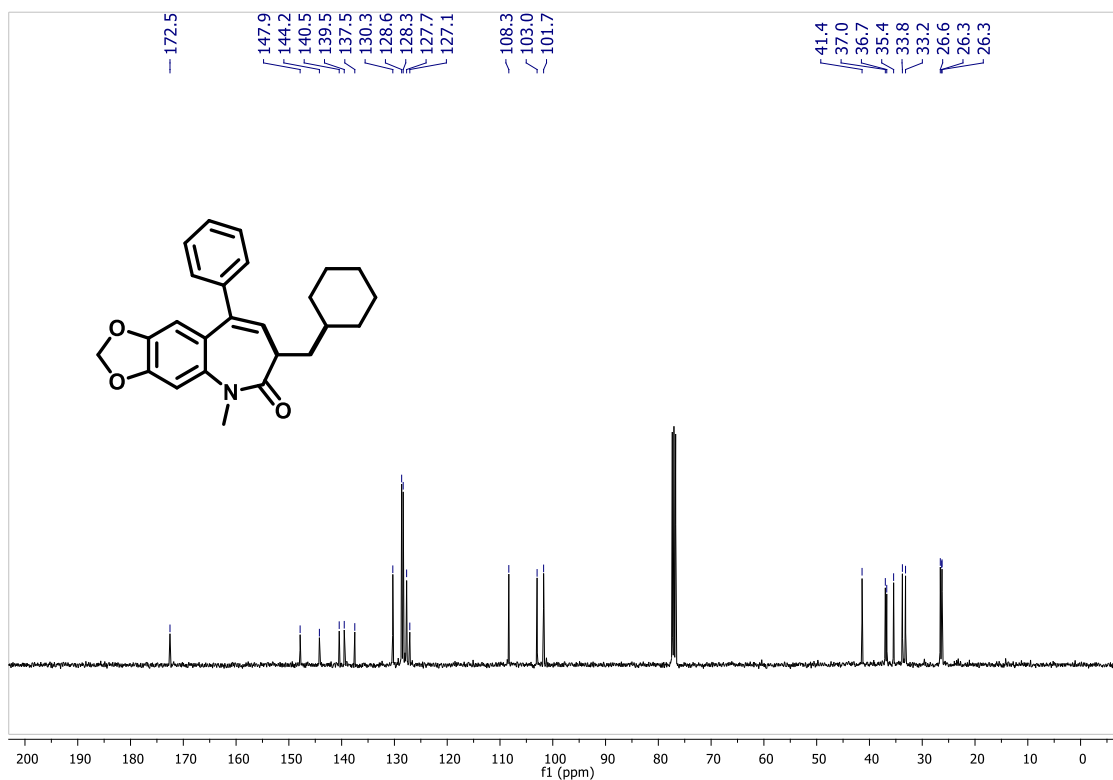
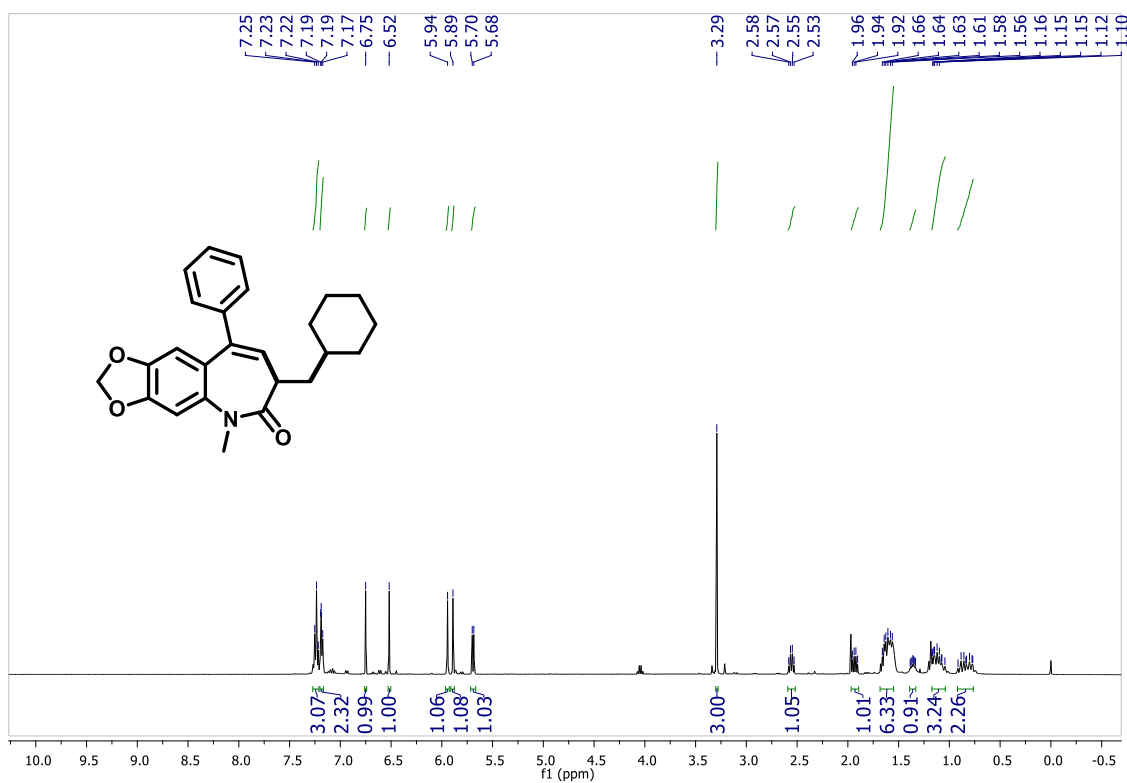
Espectros de RMN do composto 8h



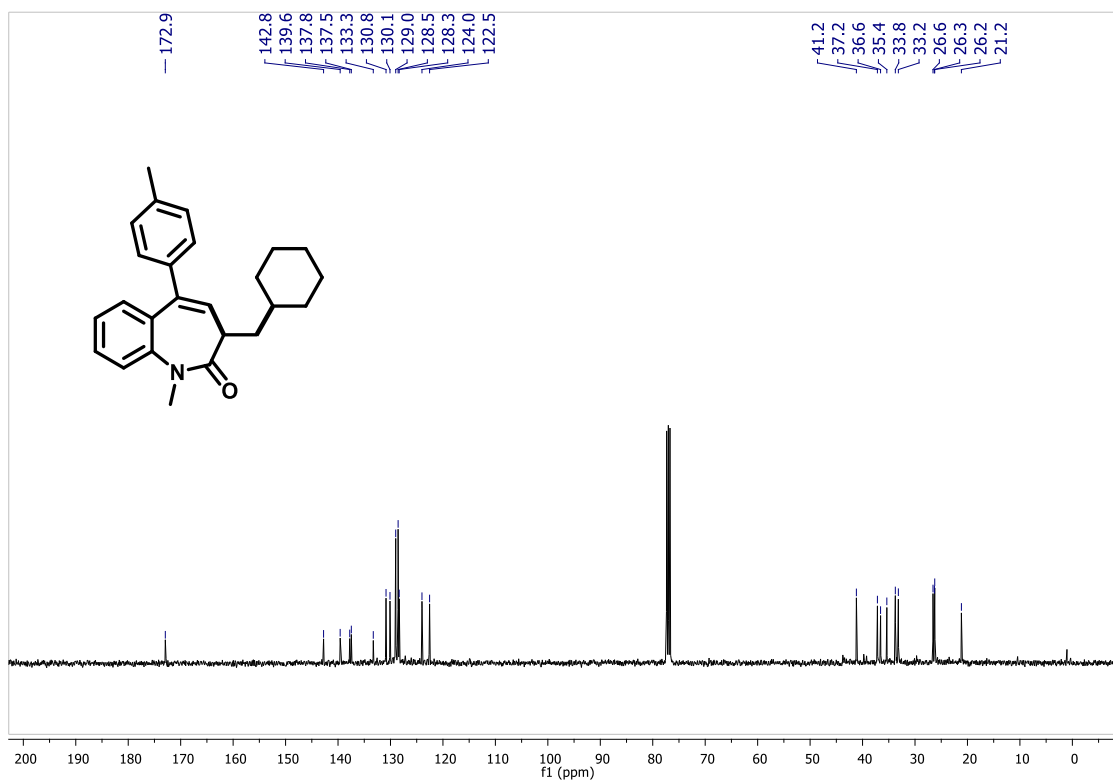
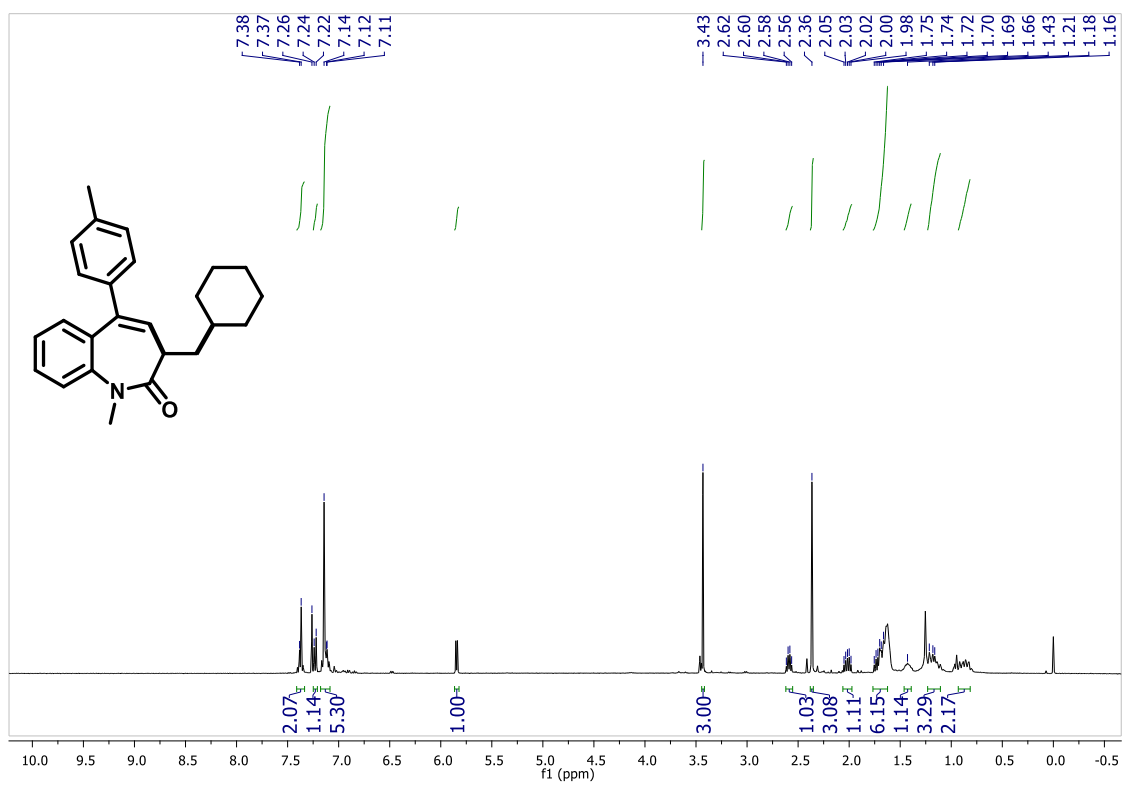
Espectros de RMN do composto 8i



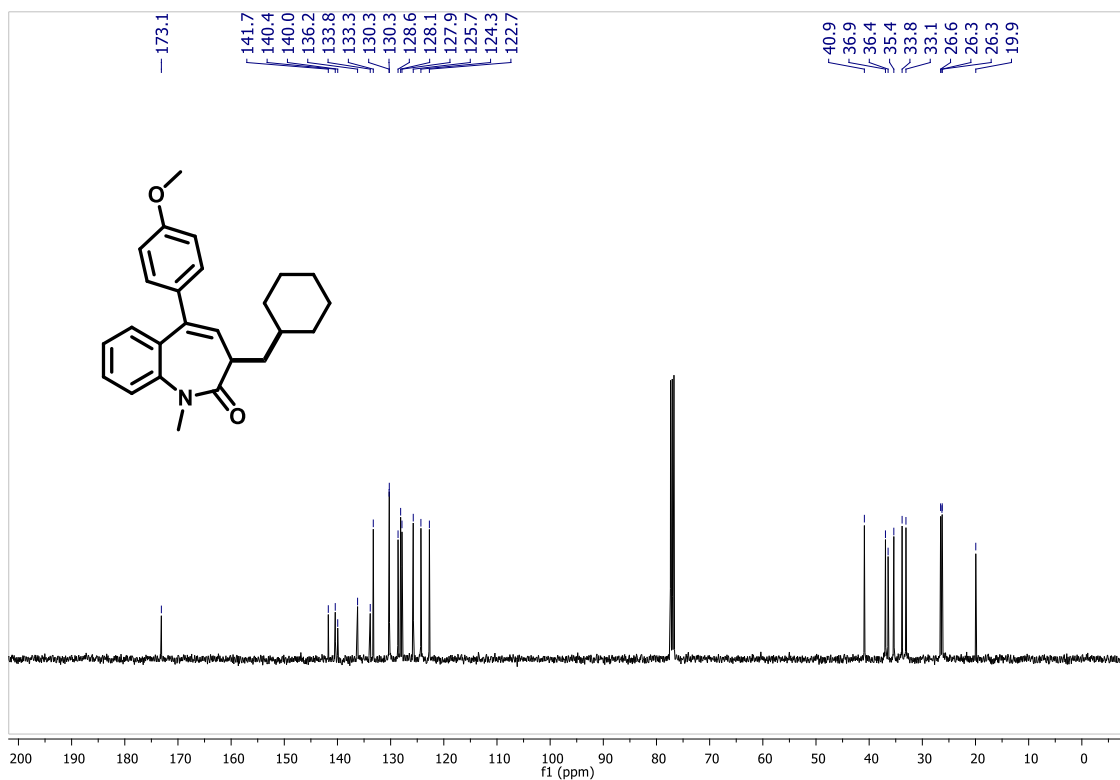
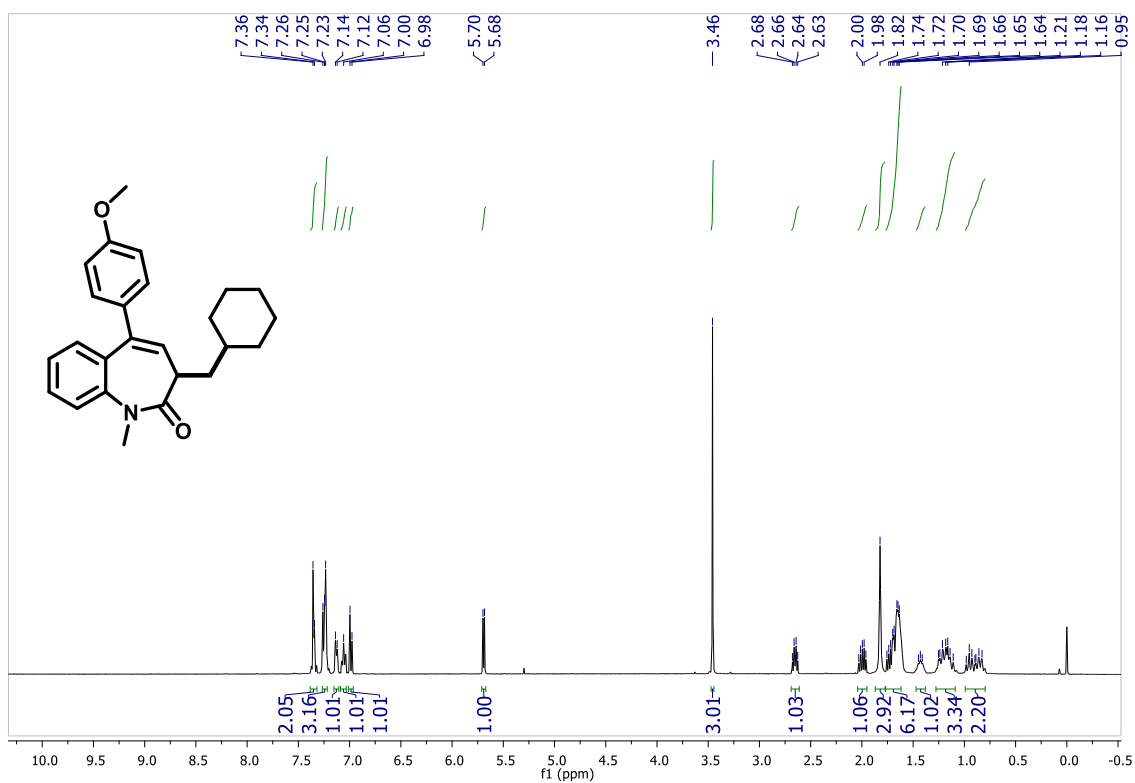
Espectros de RMN do composto 8I



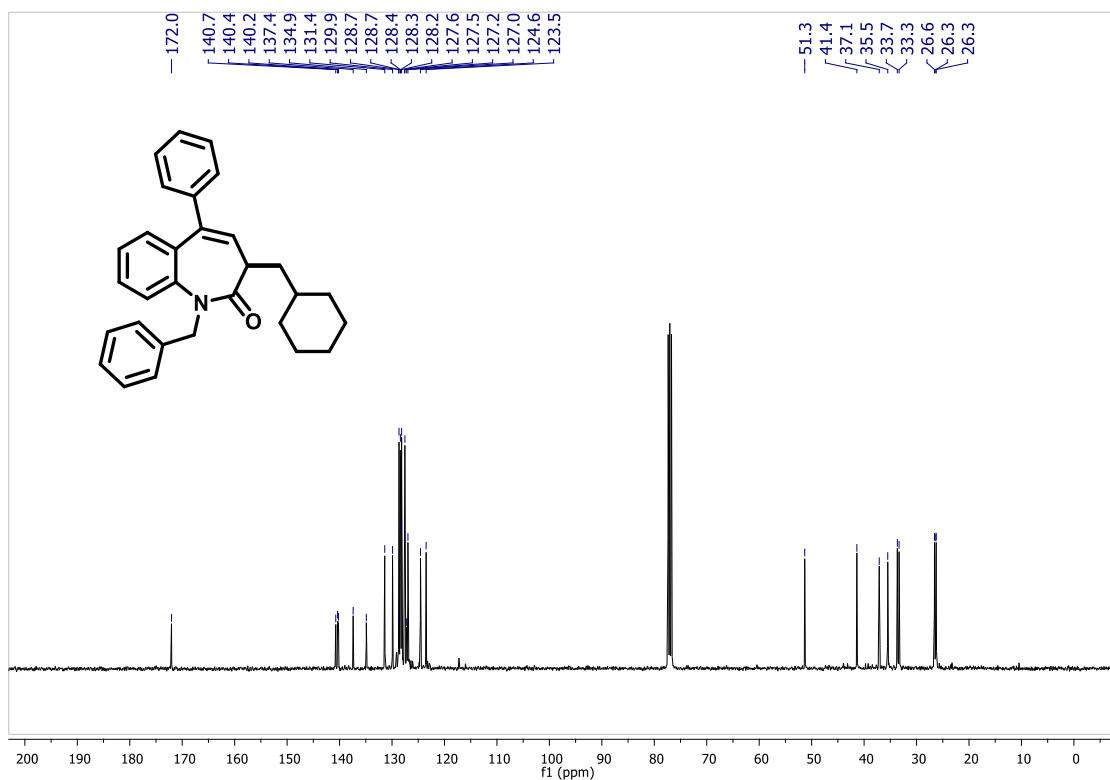
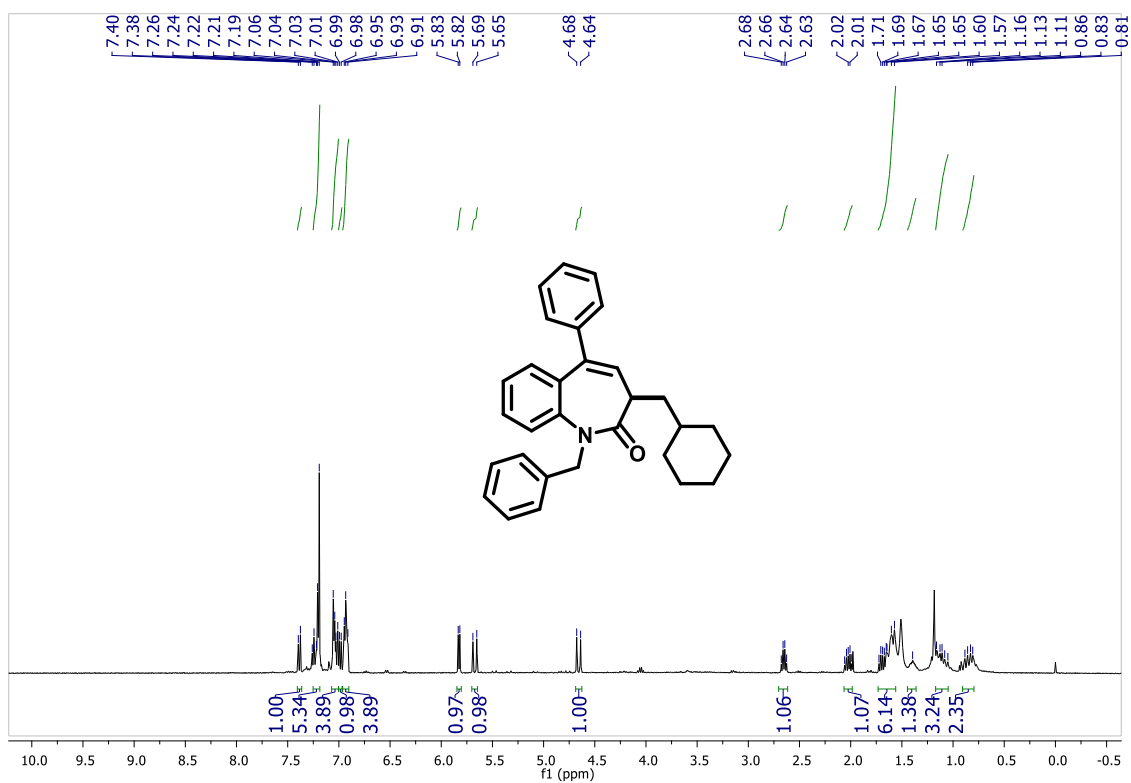
Espectros de RMN do composto 8n



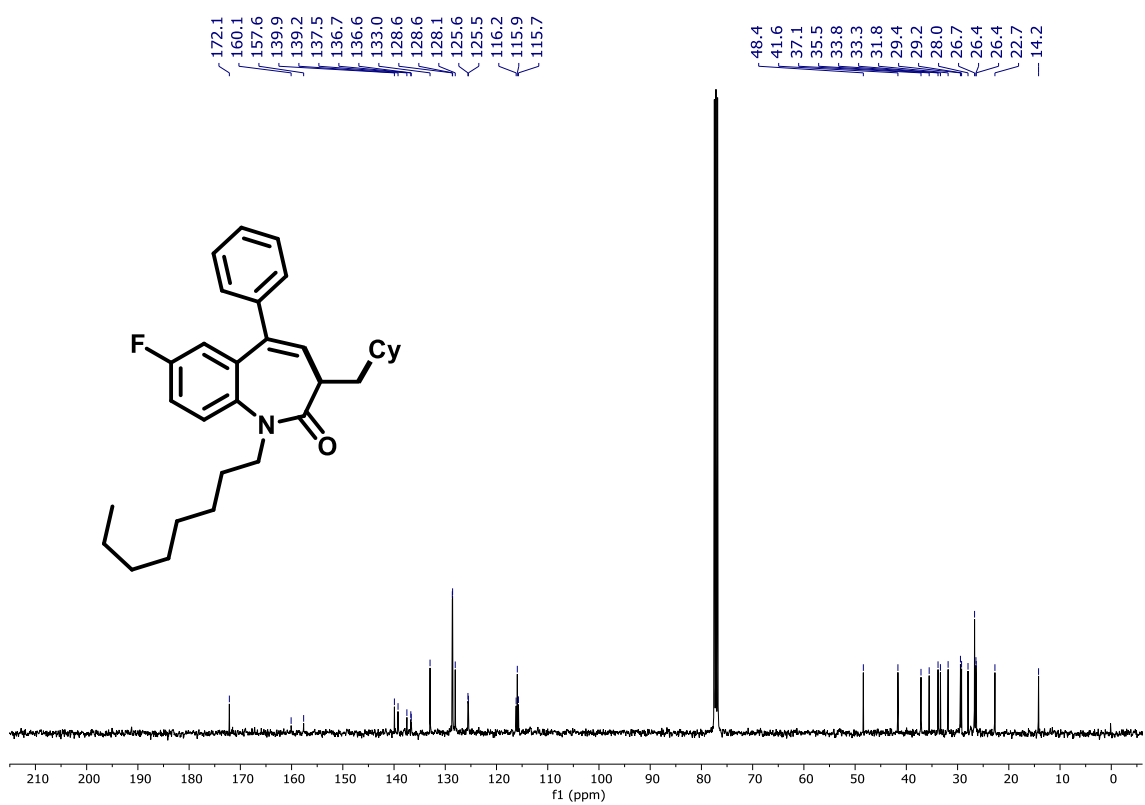
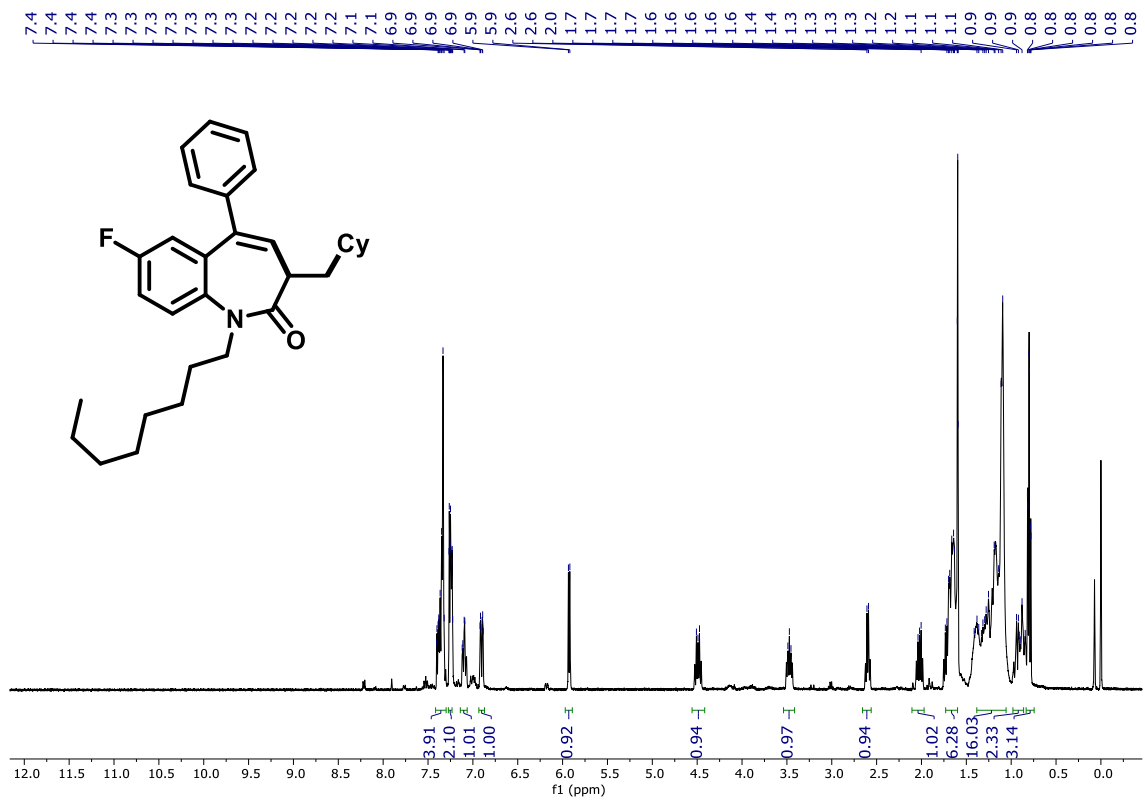
Espectros de RMN do composto 8o



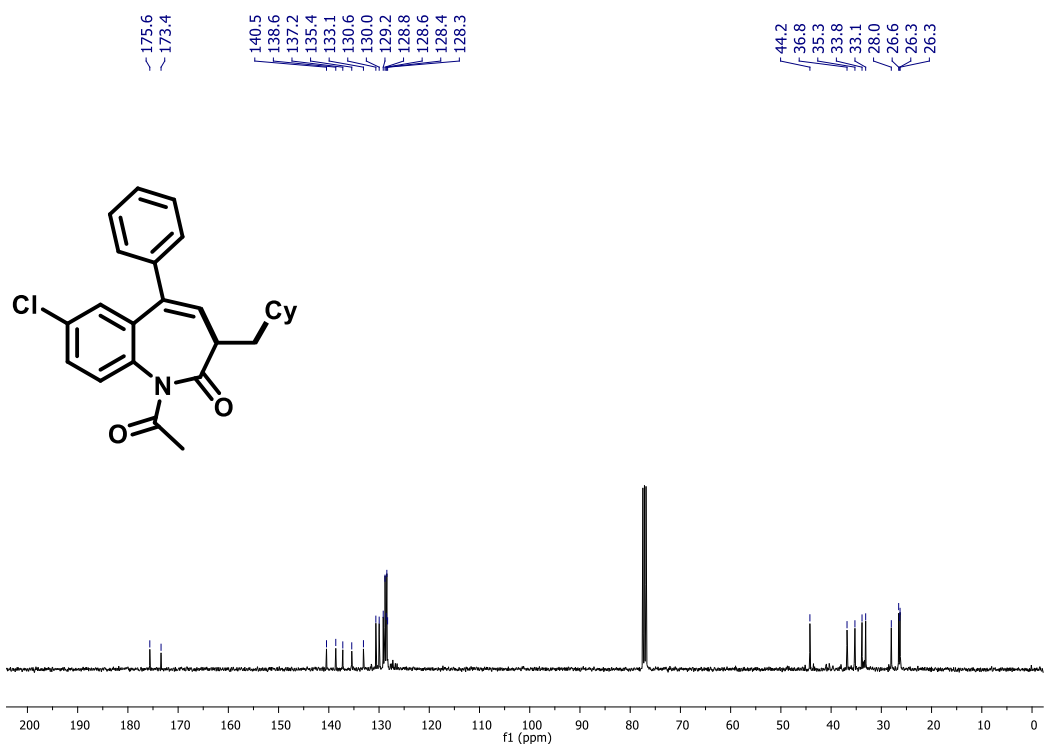
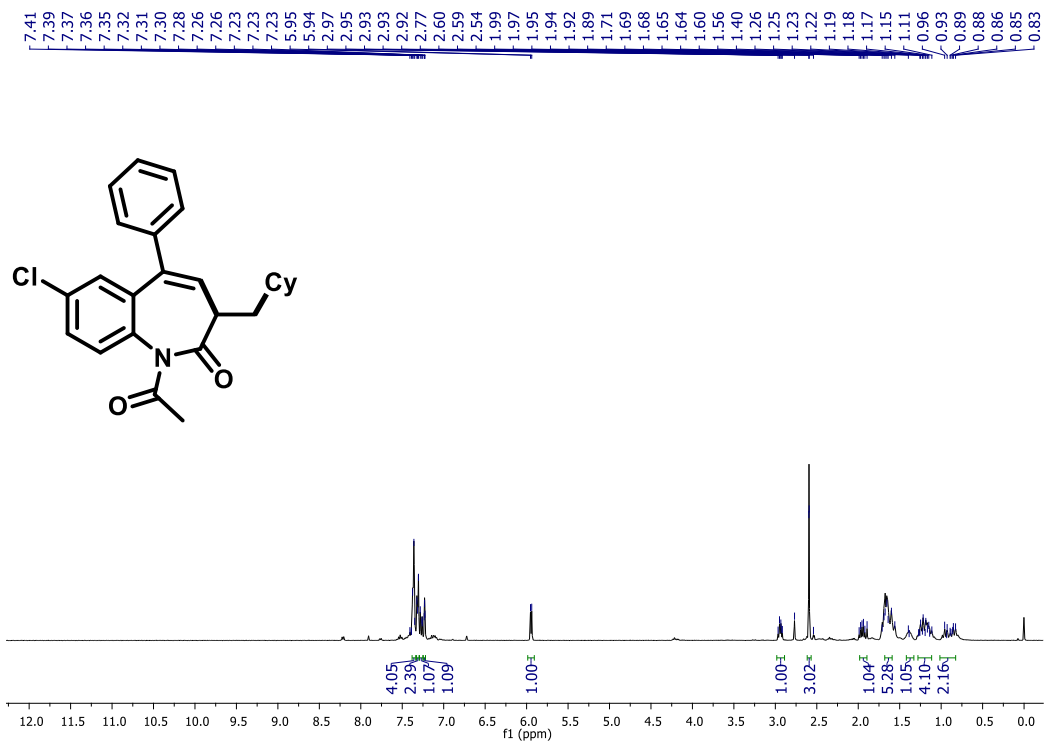
Espectros de RMN do composto 8r



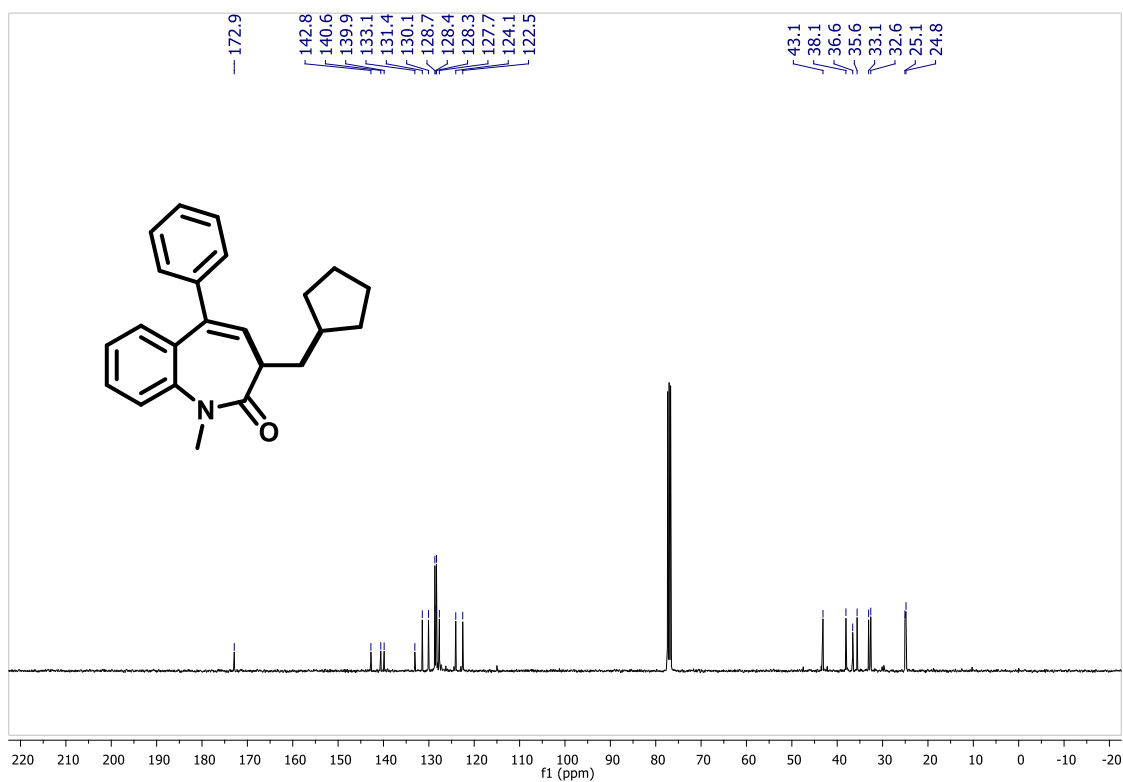
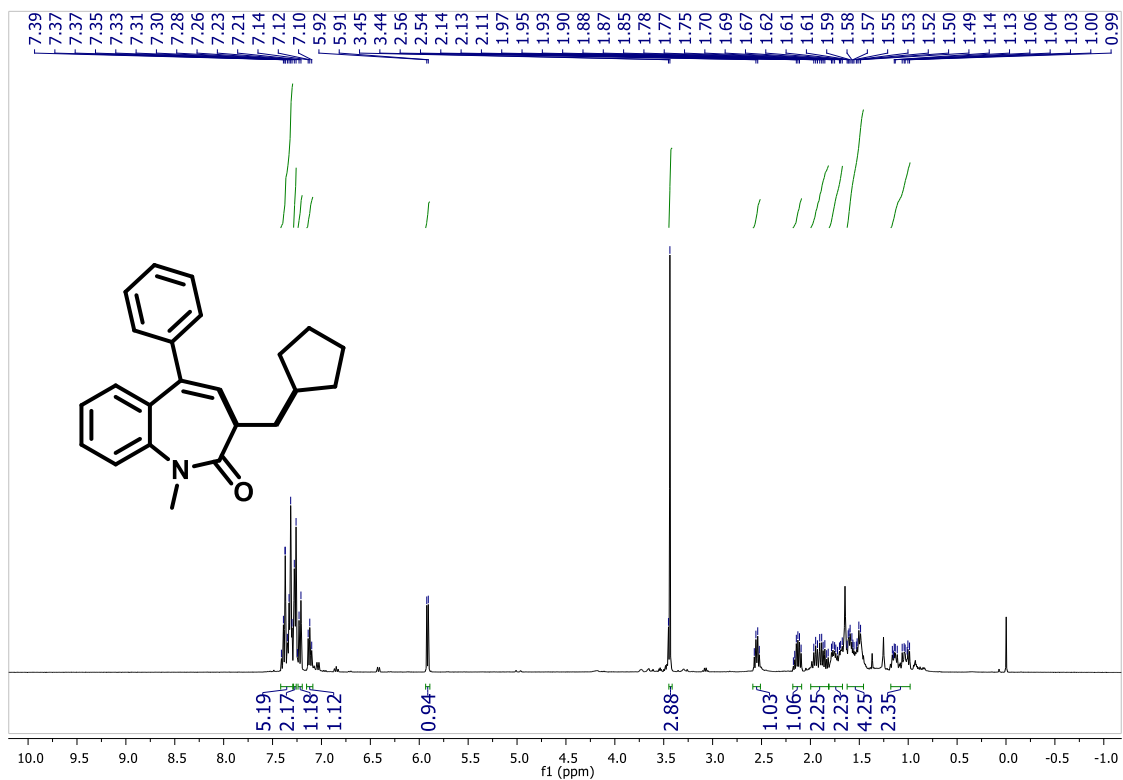
Espectros de RMN do composto 8s



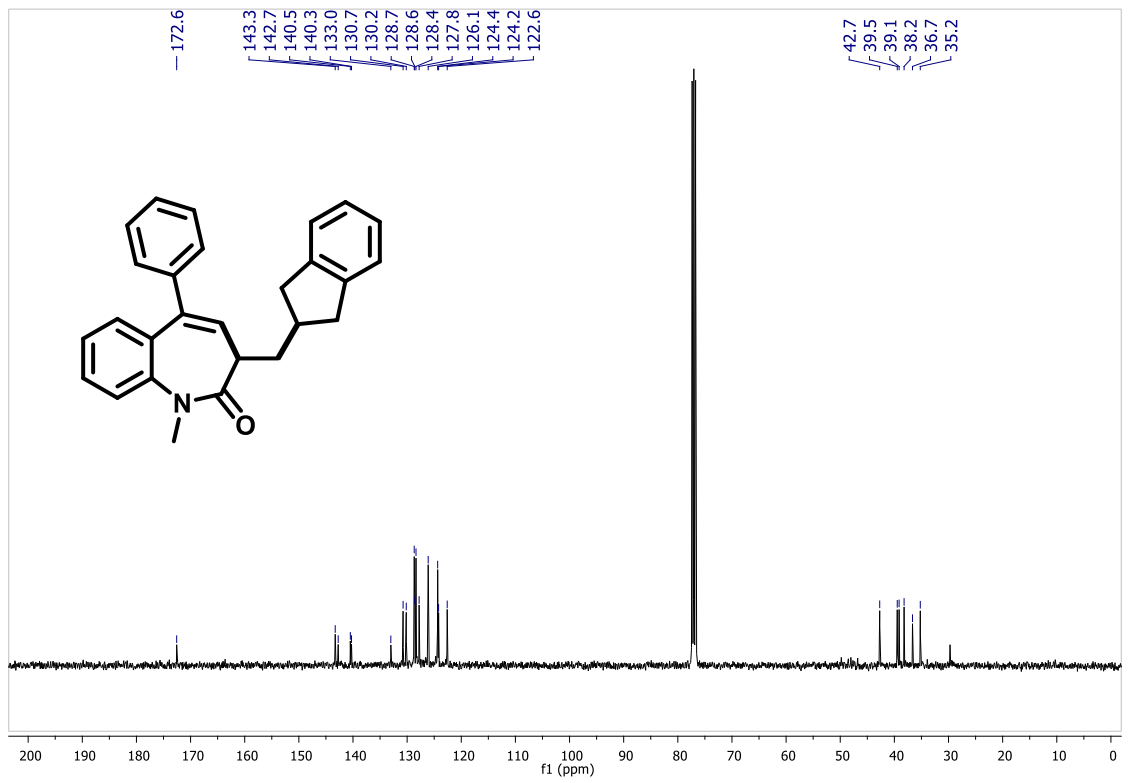
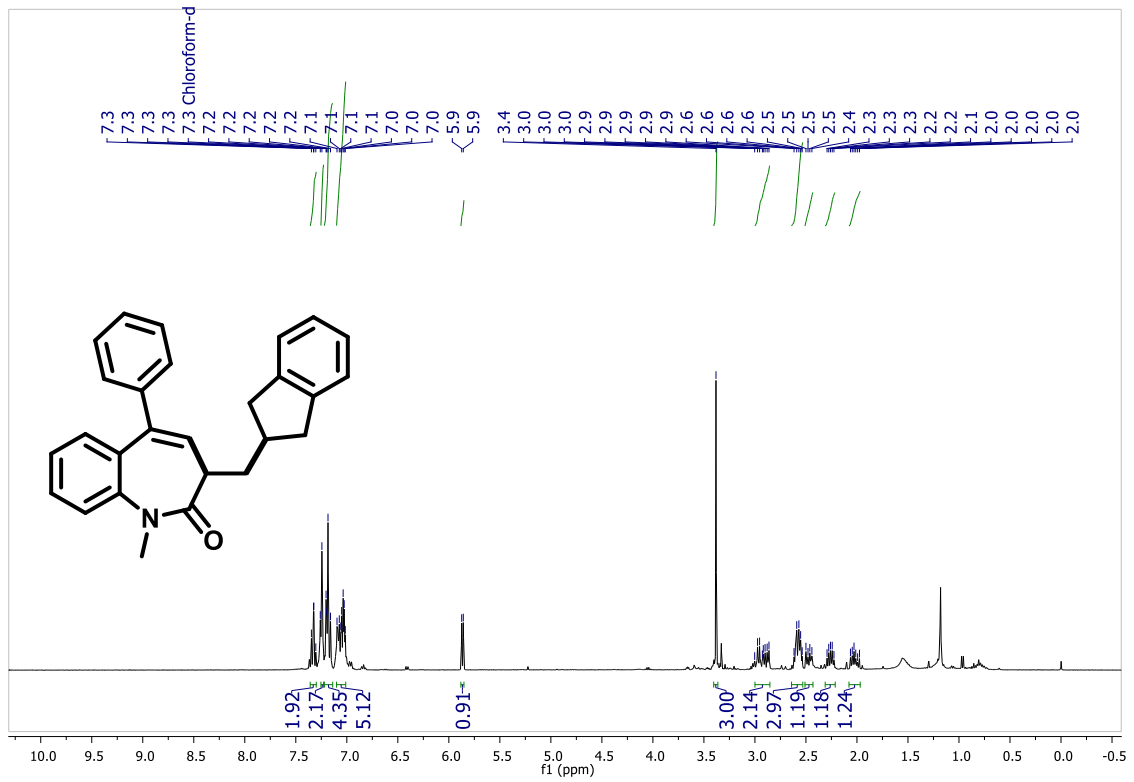
Espetros de RMN do composto 8t



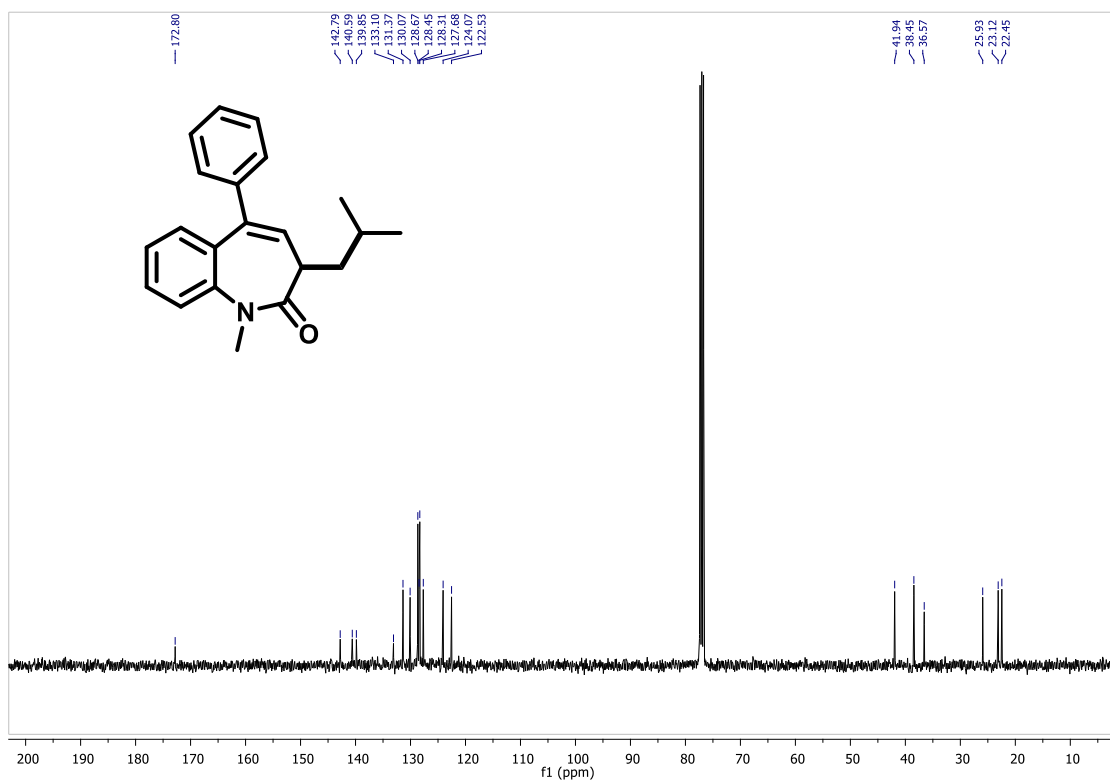
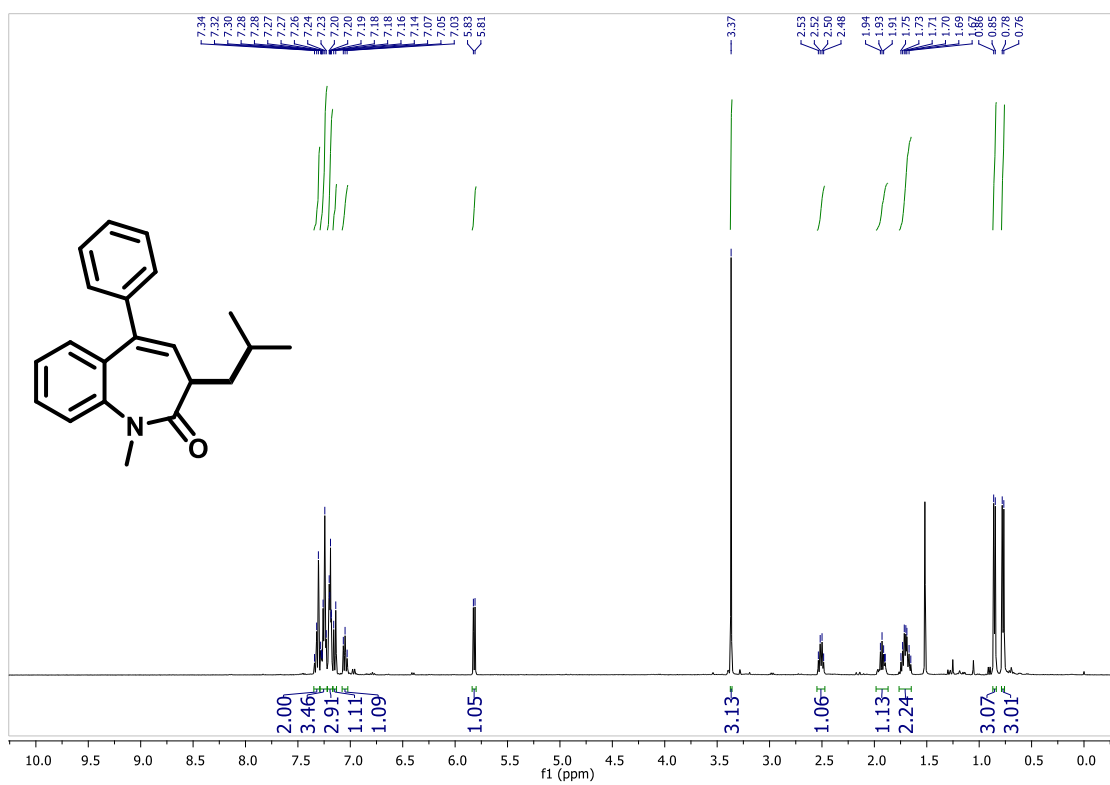
Espectros de RMN do composto 9b



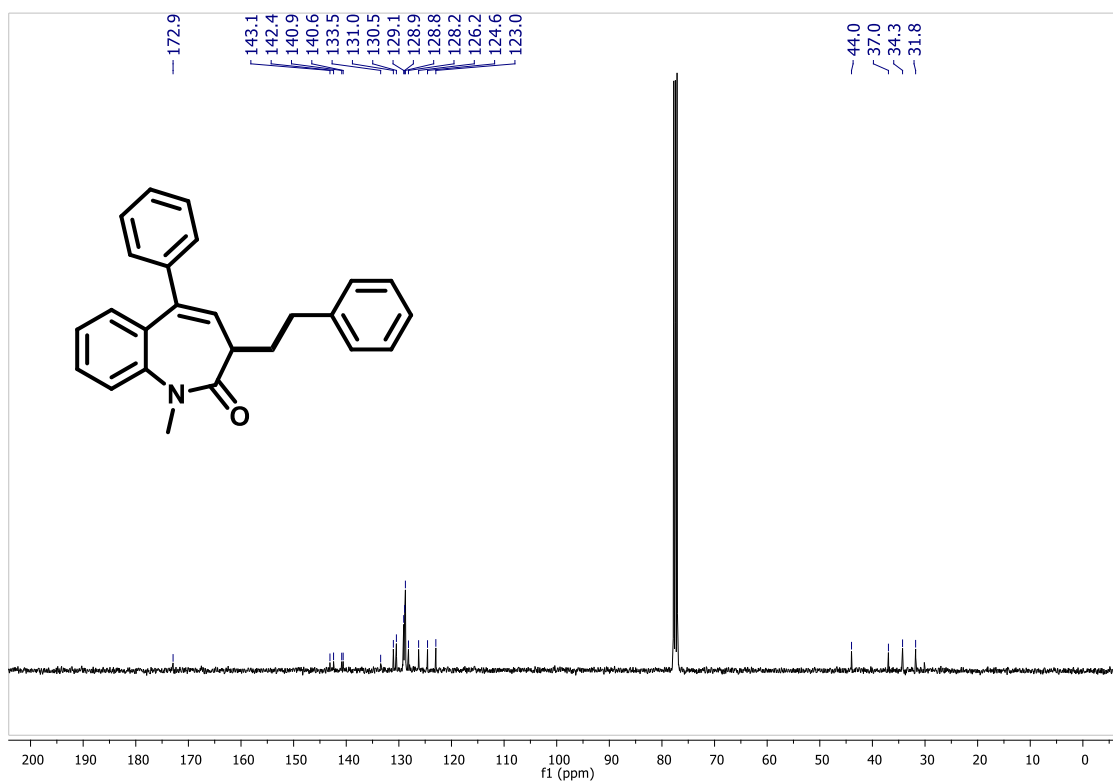
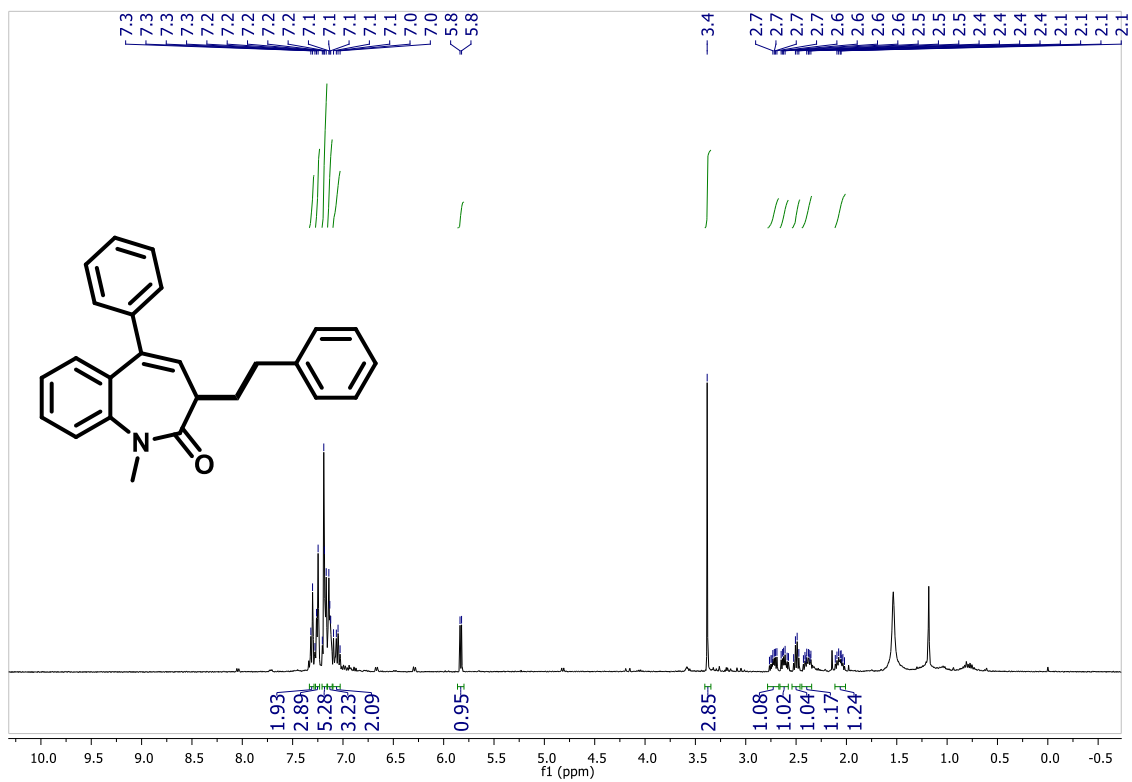
Espectros de RMN do composto 9c



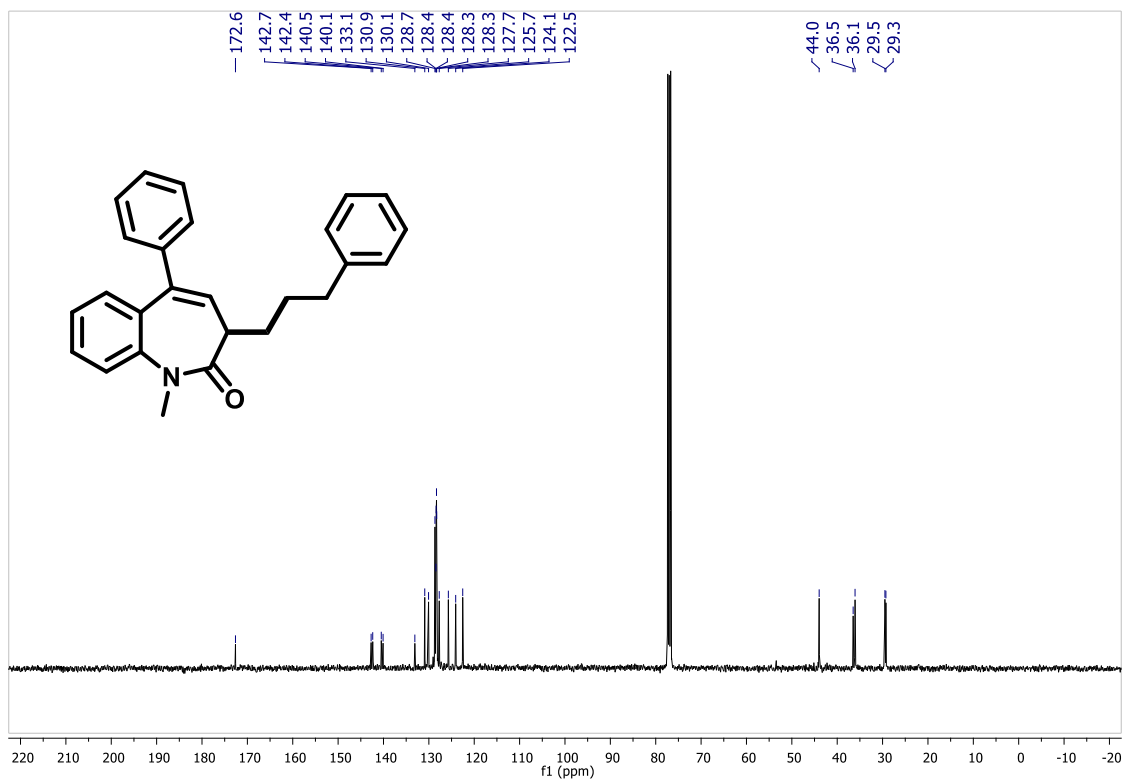
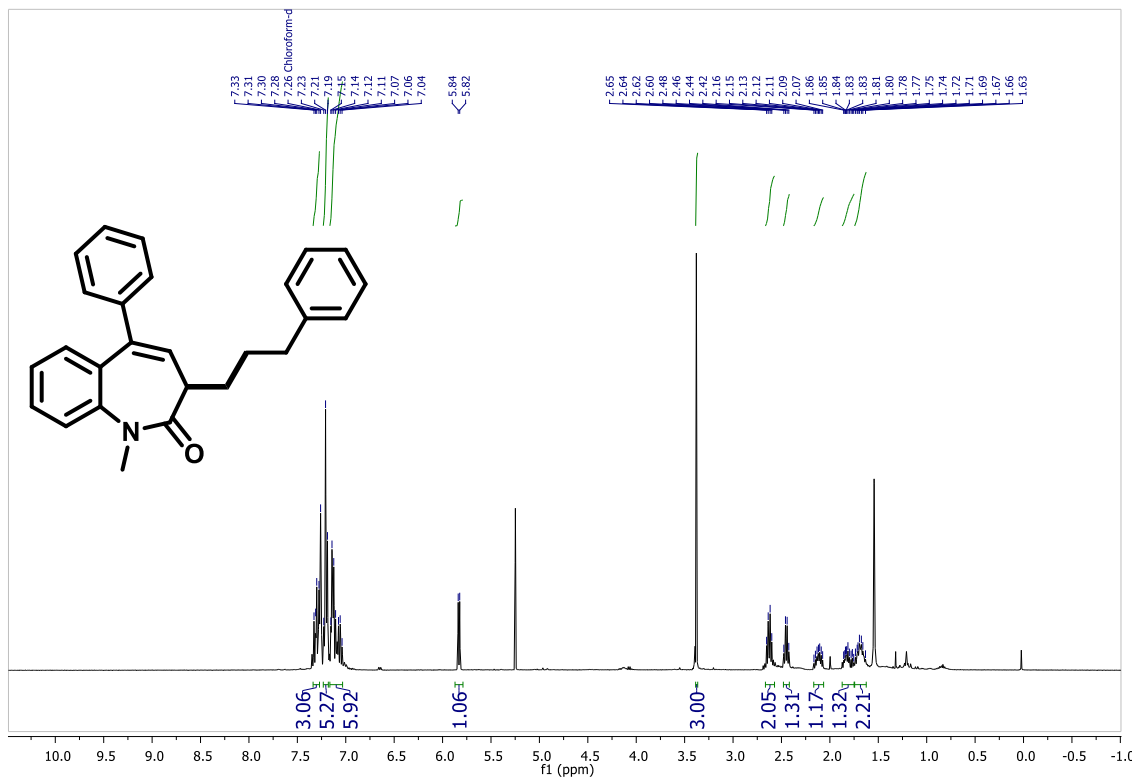
Espectros de RMN do composto 9d



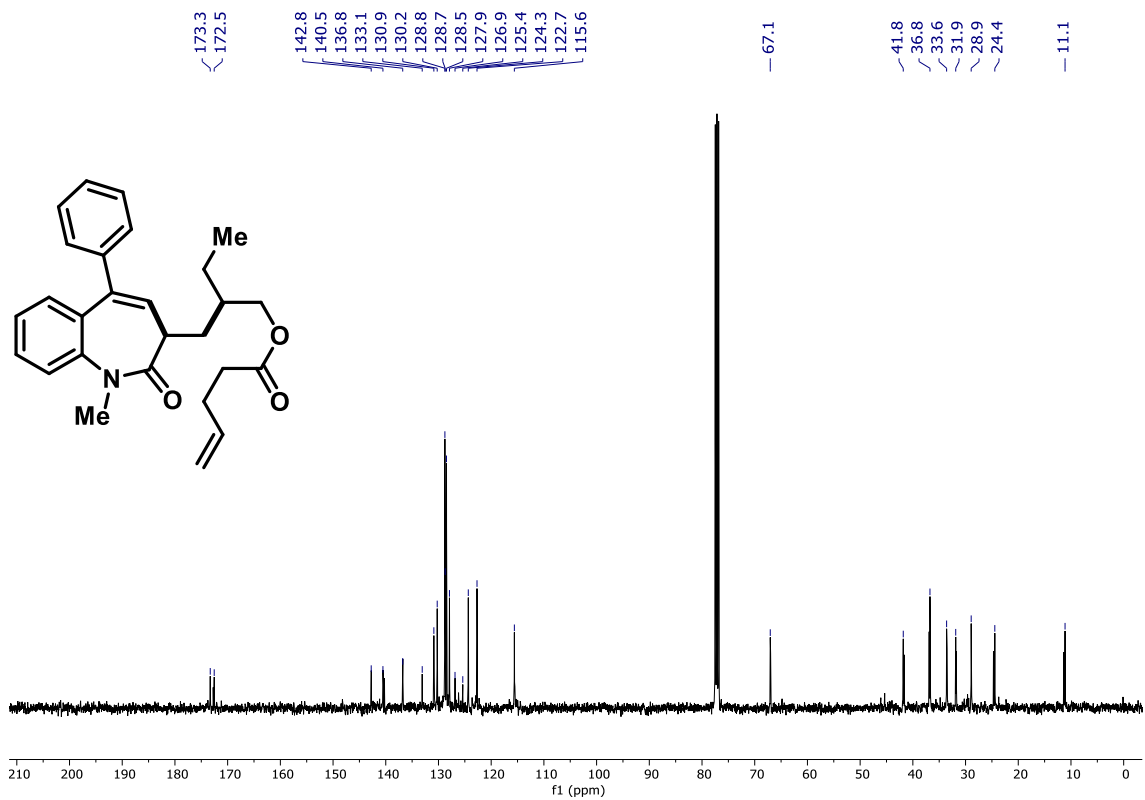
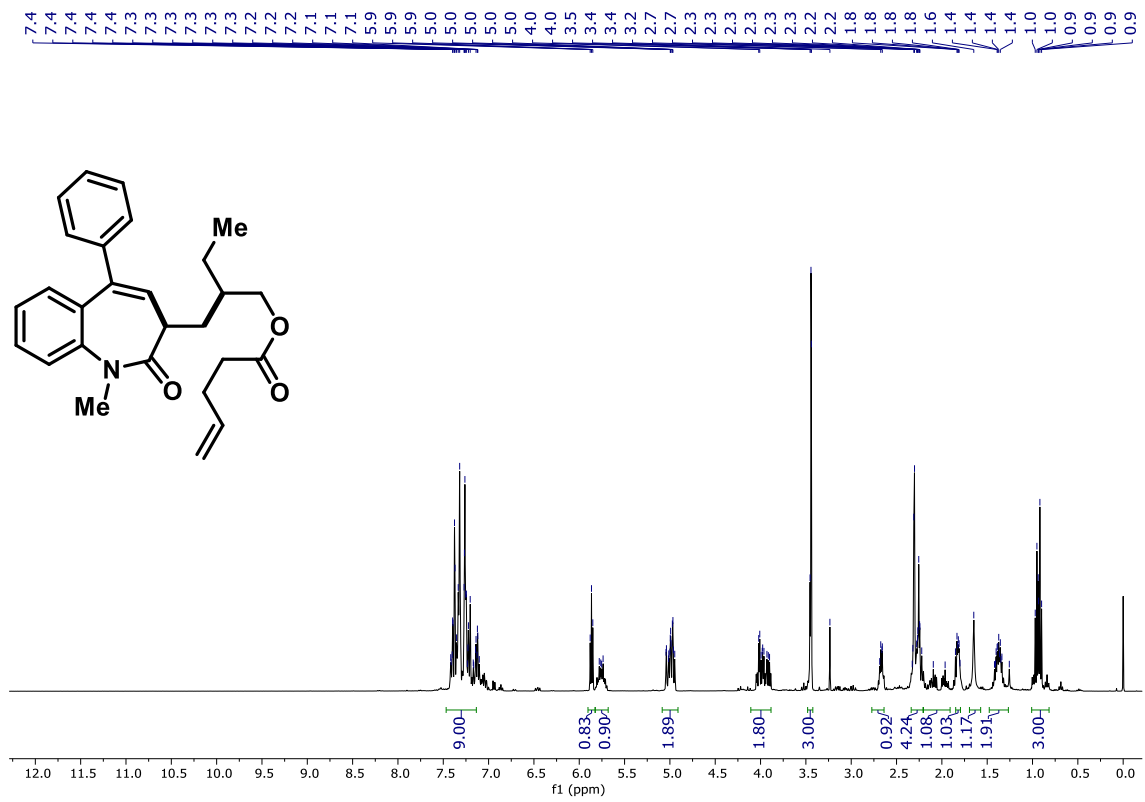
Espectros de RMN do composto 9e



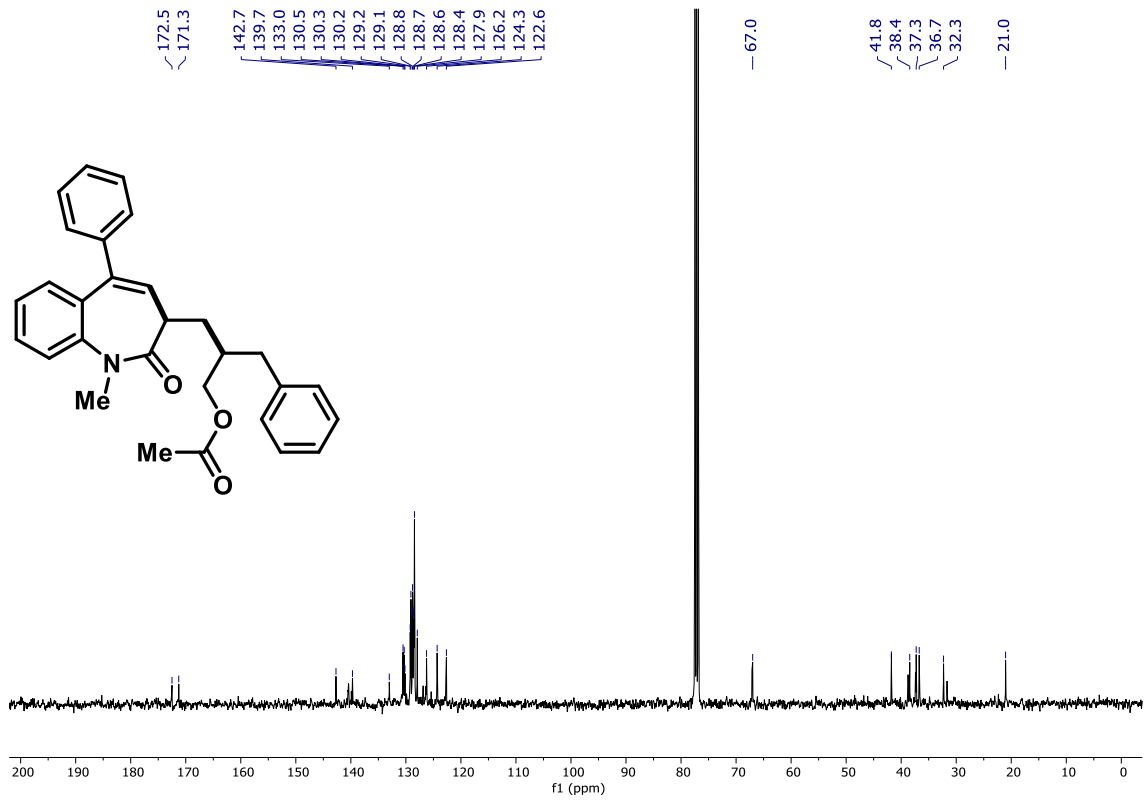
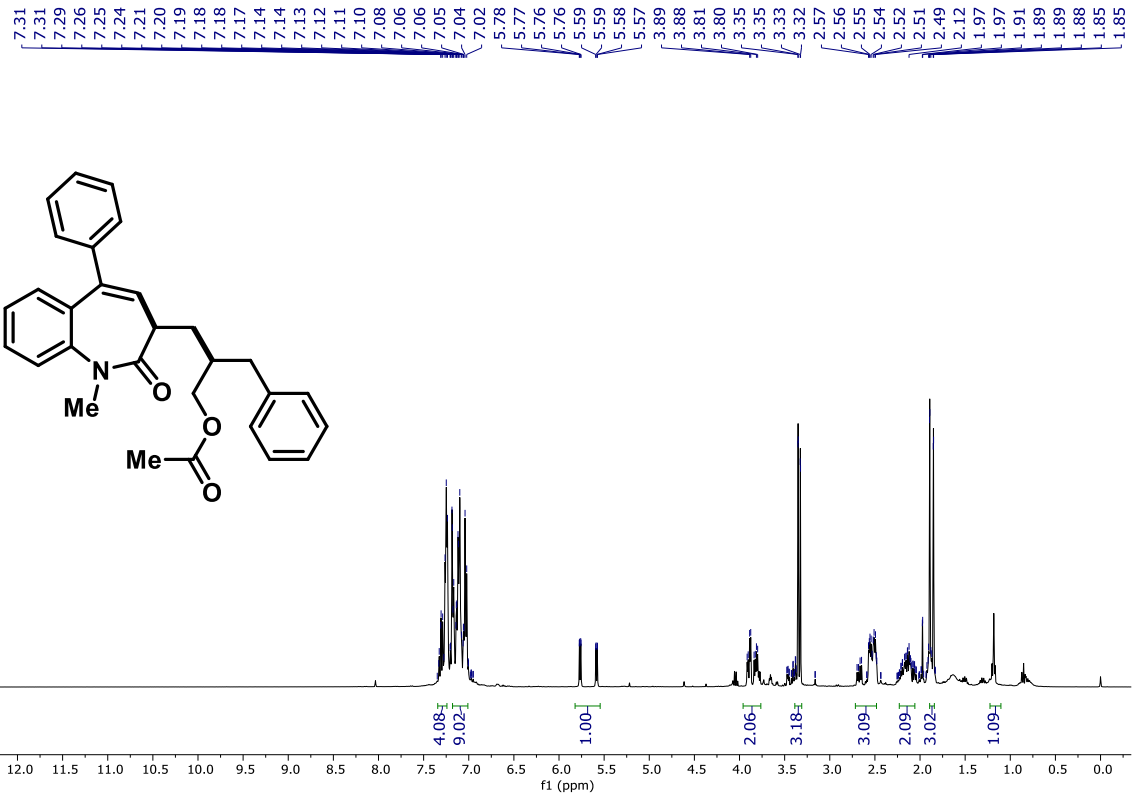
Espetros de RMN do composto 9f



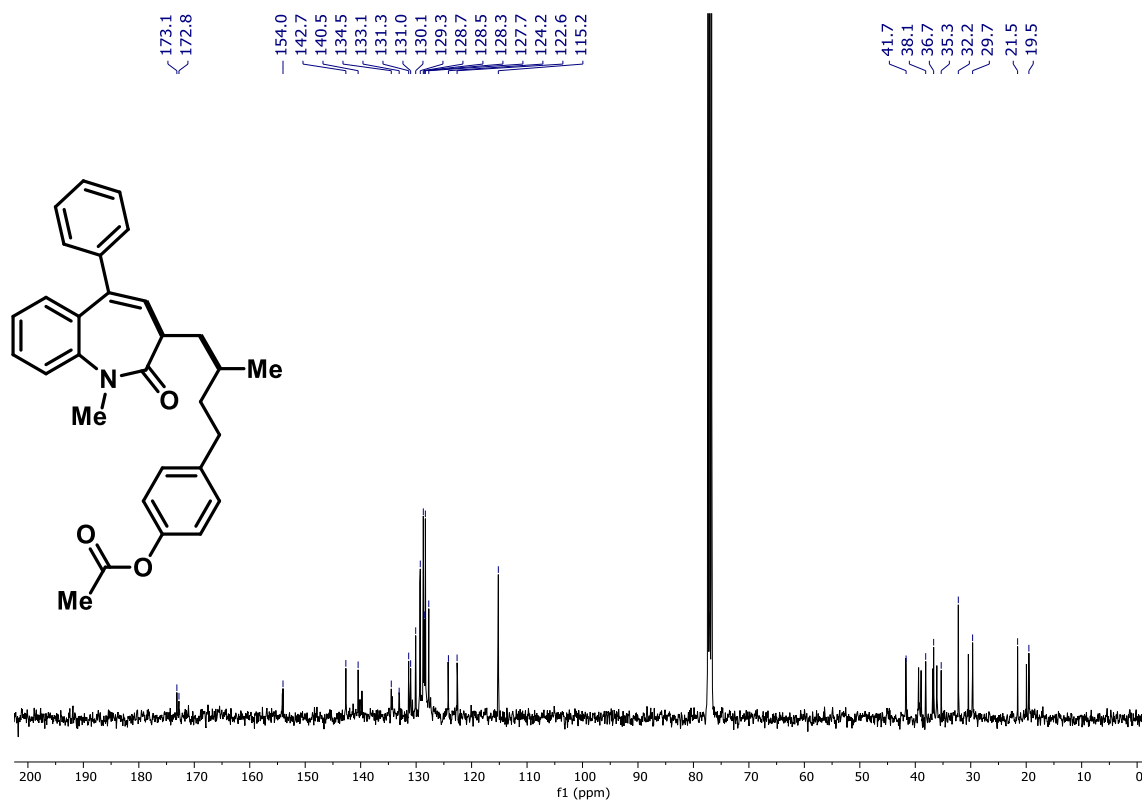
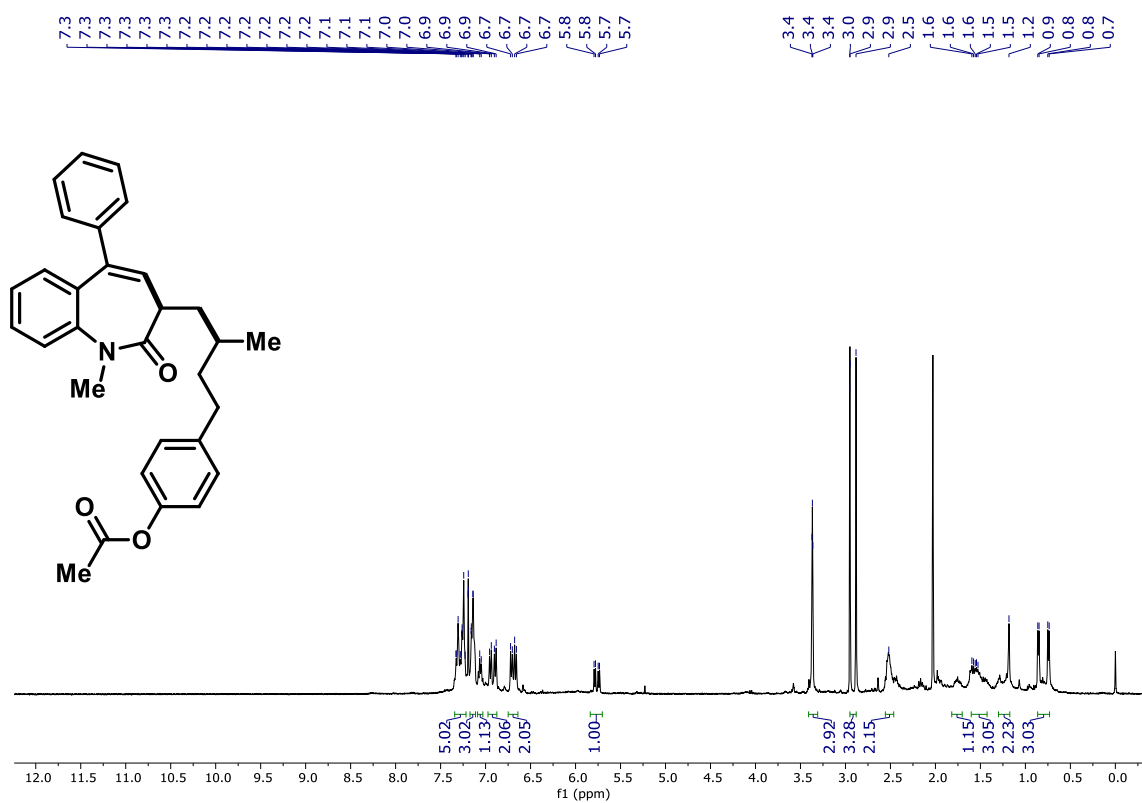
Espectros de RMN do composto 9g



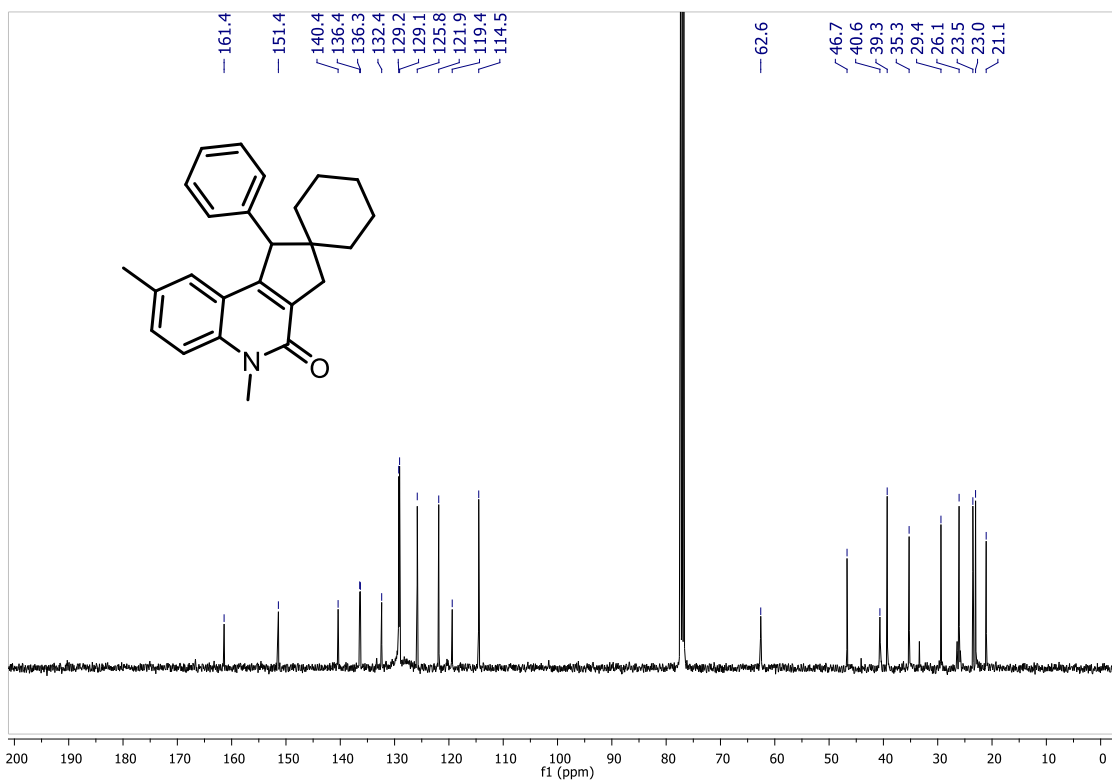
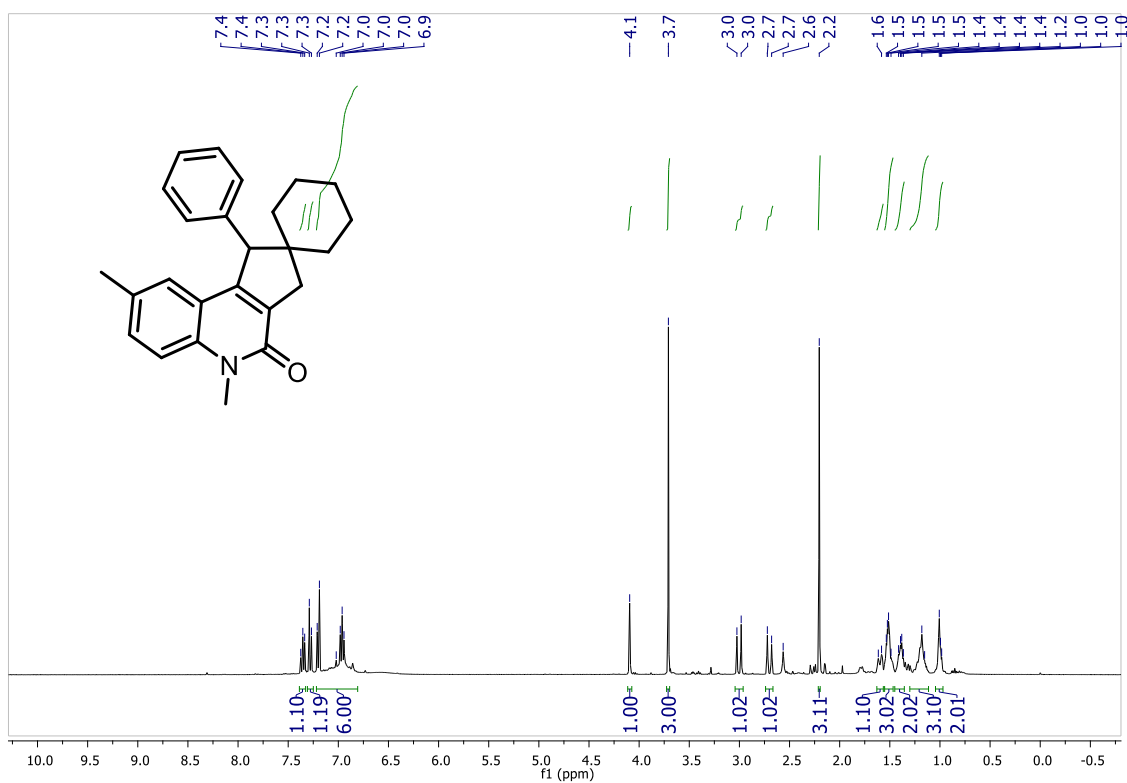
Espectros de RMN do composto 9h



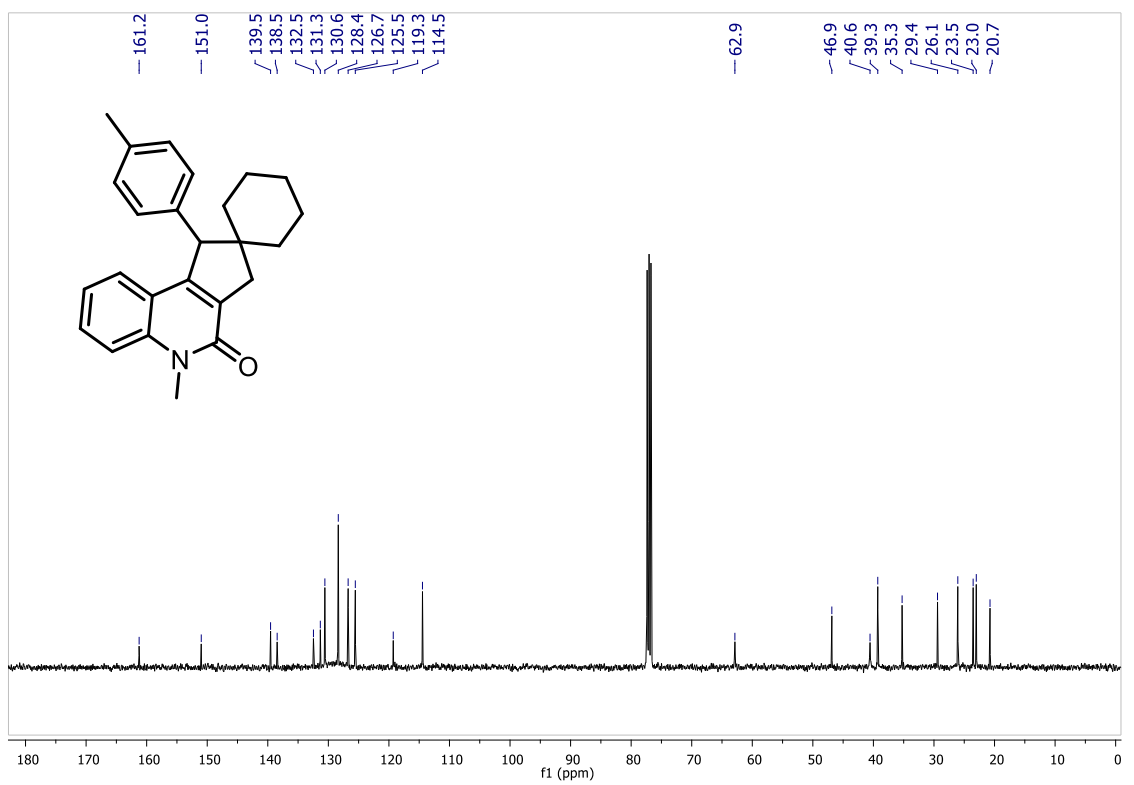
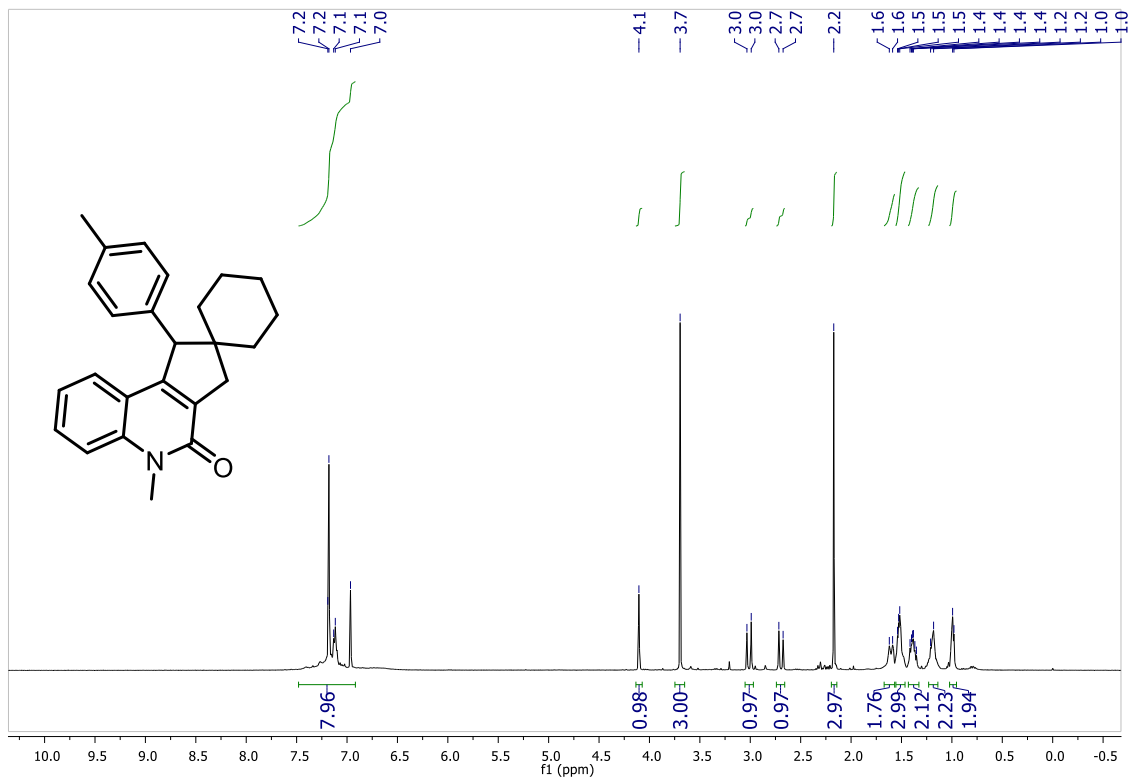
Espectros de RMN do composto 9i



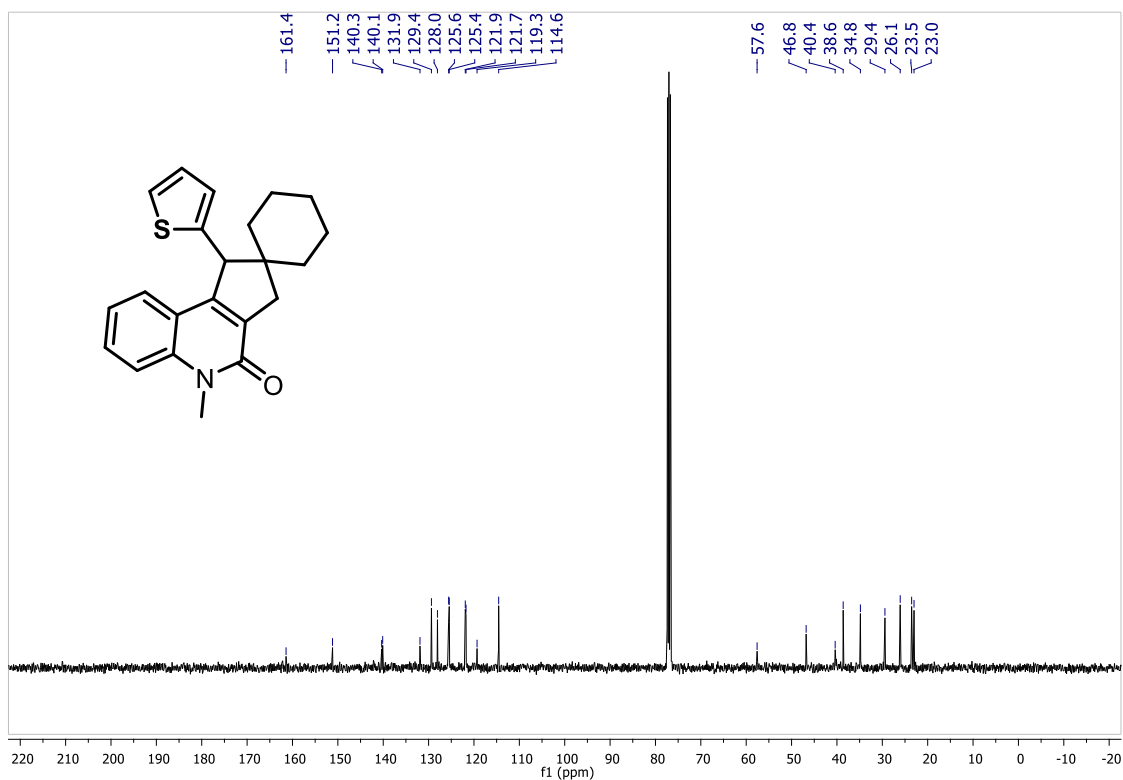
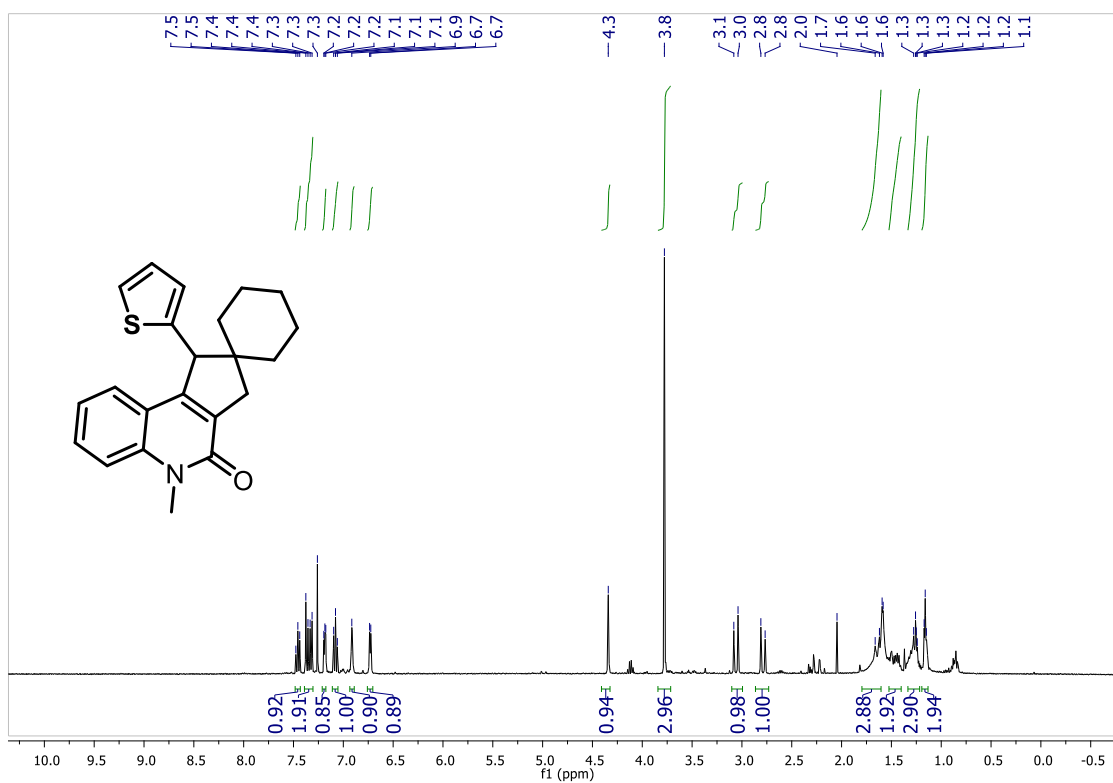
Espectros de RMN do composto 10a



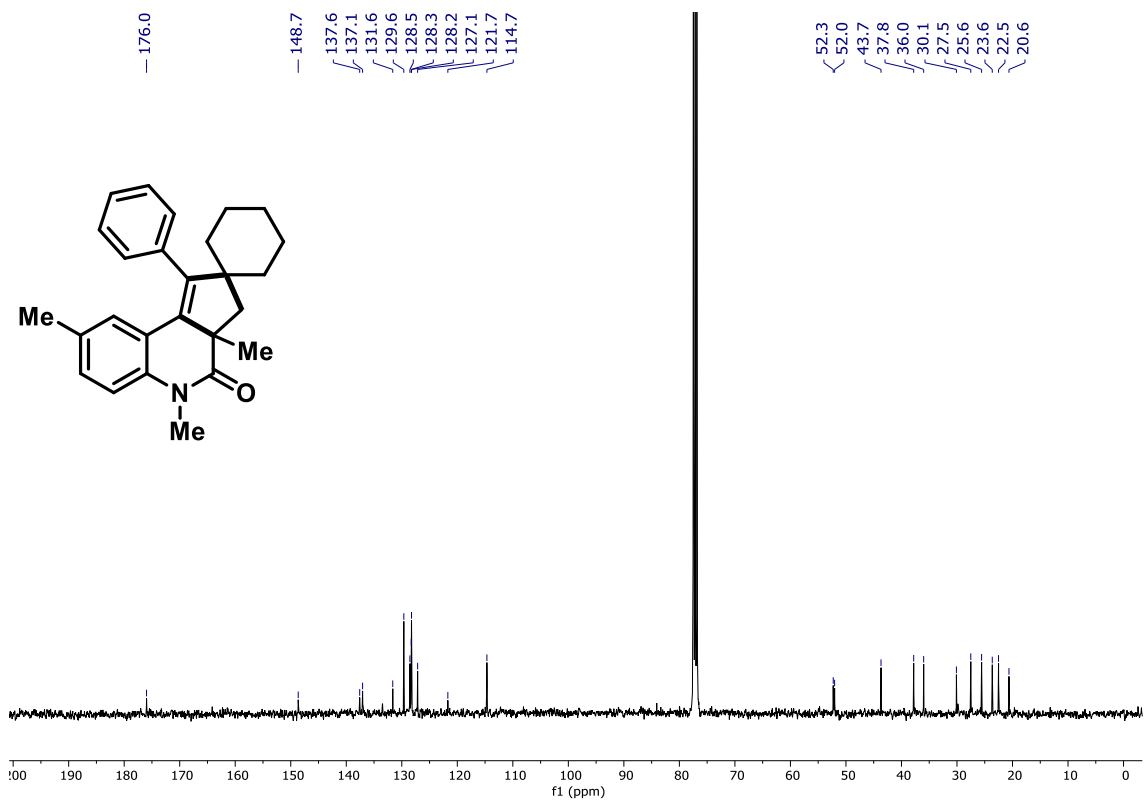
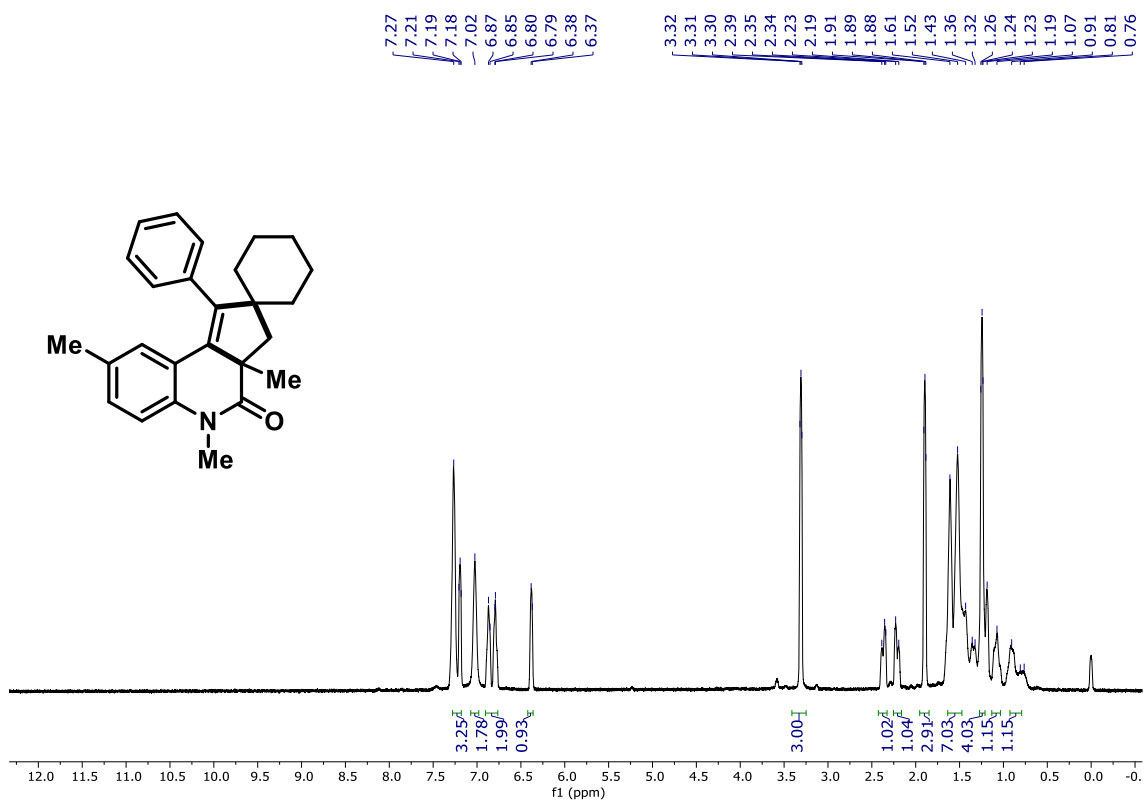
Espectros de RMN do composto 10b



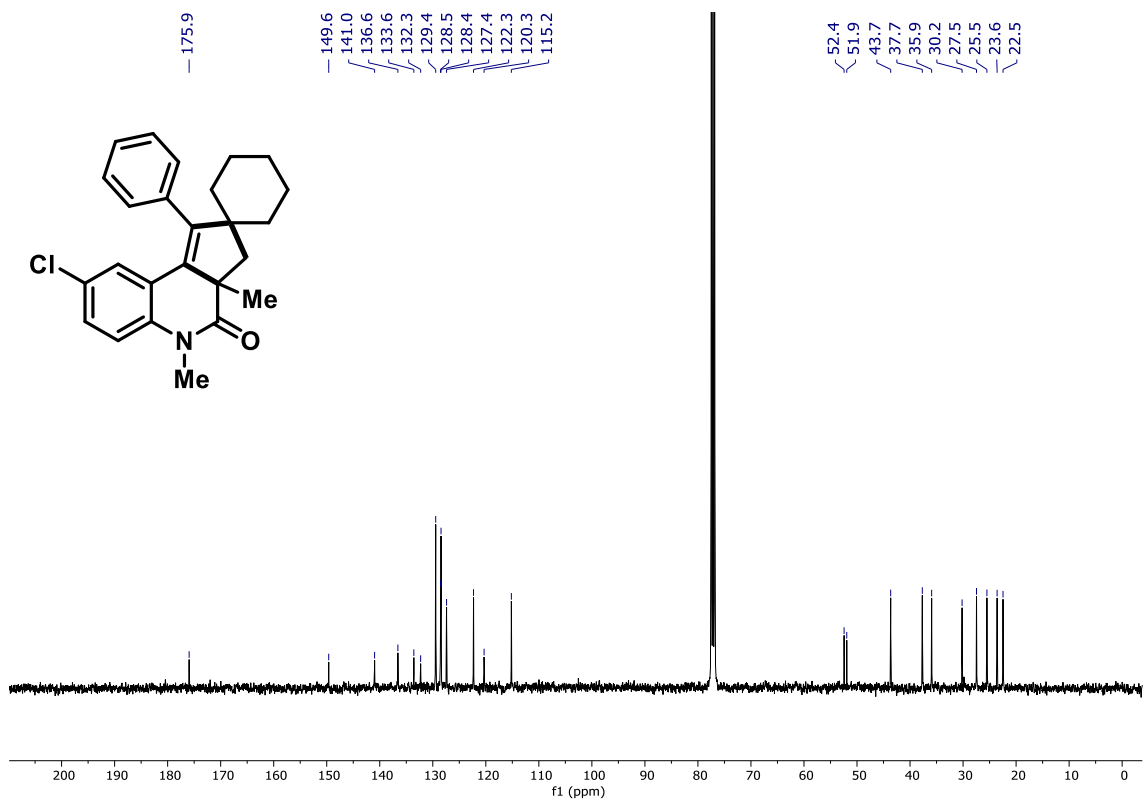
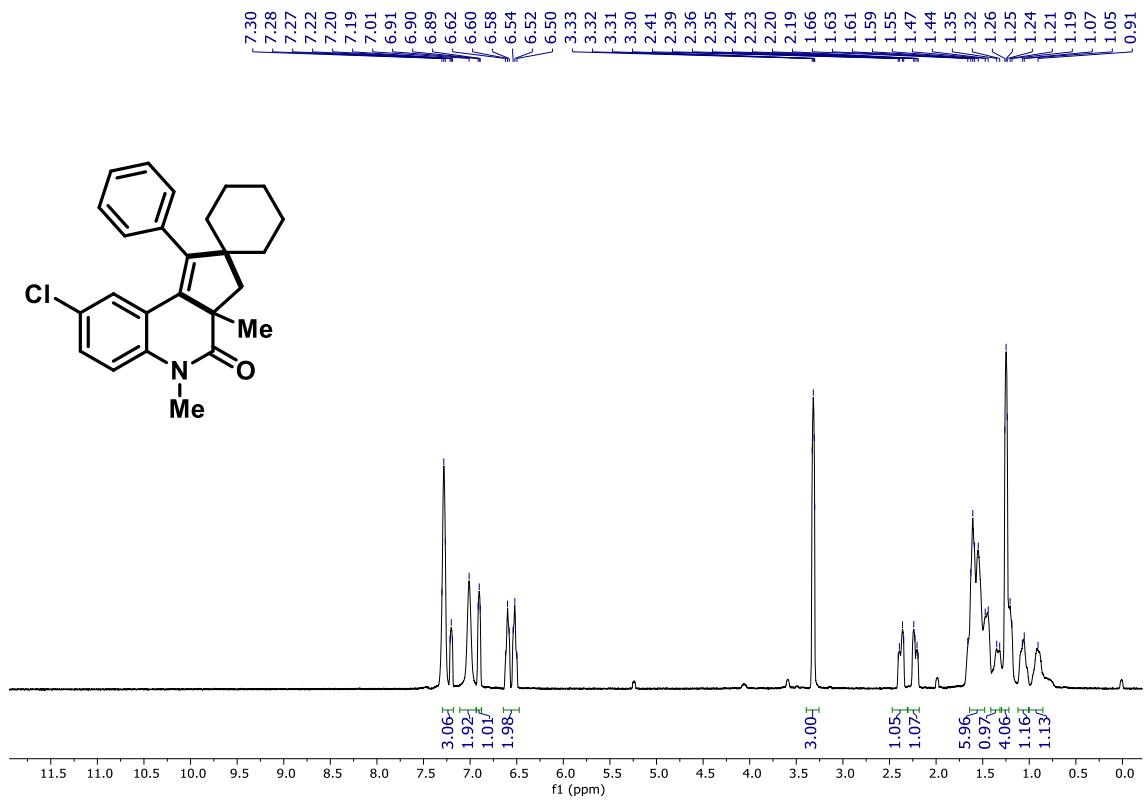
Espectros de RMN do composto 10c



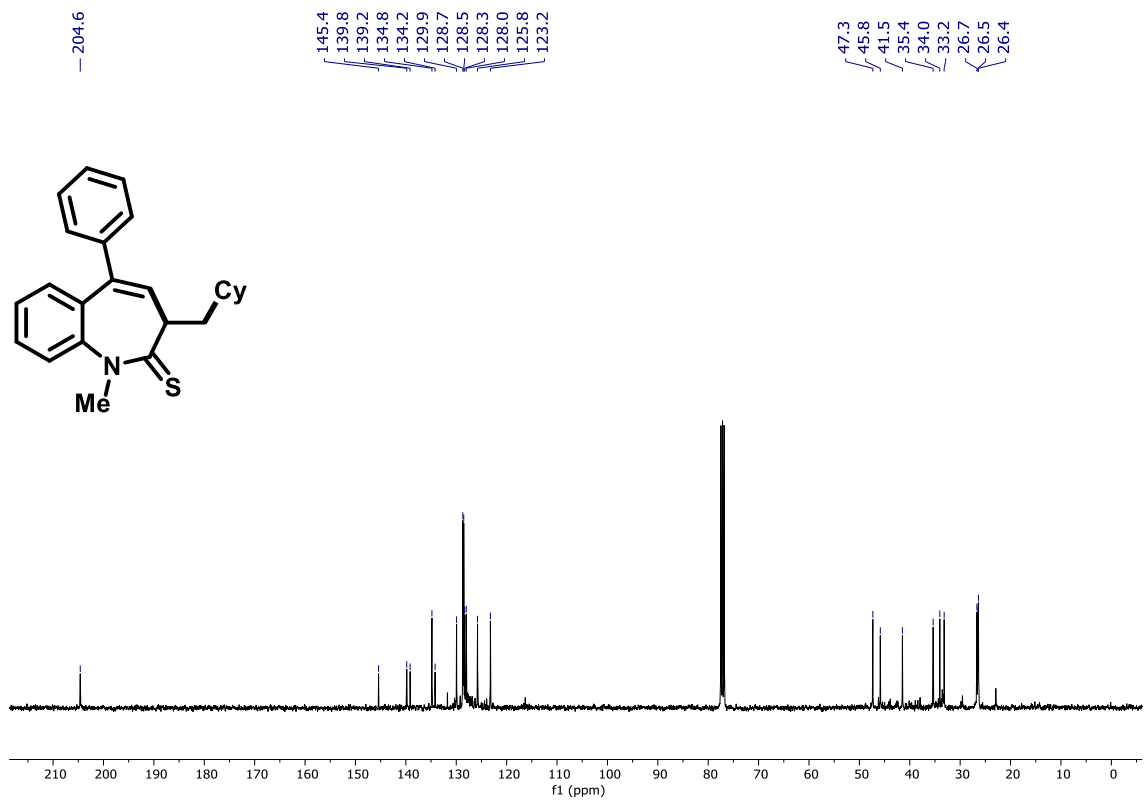
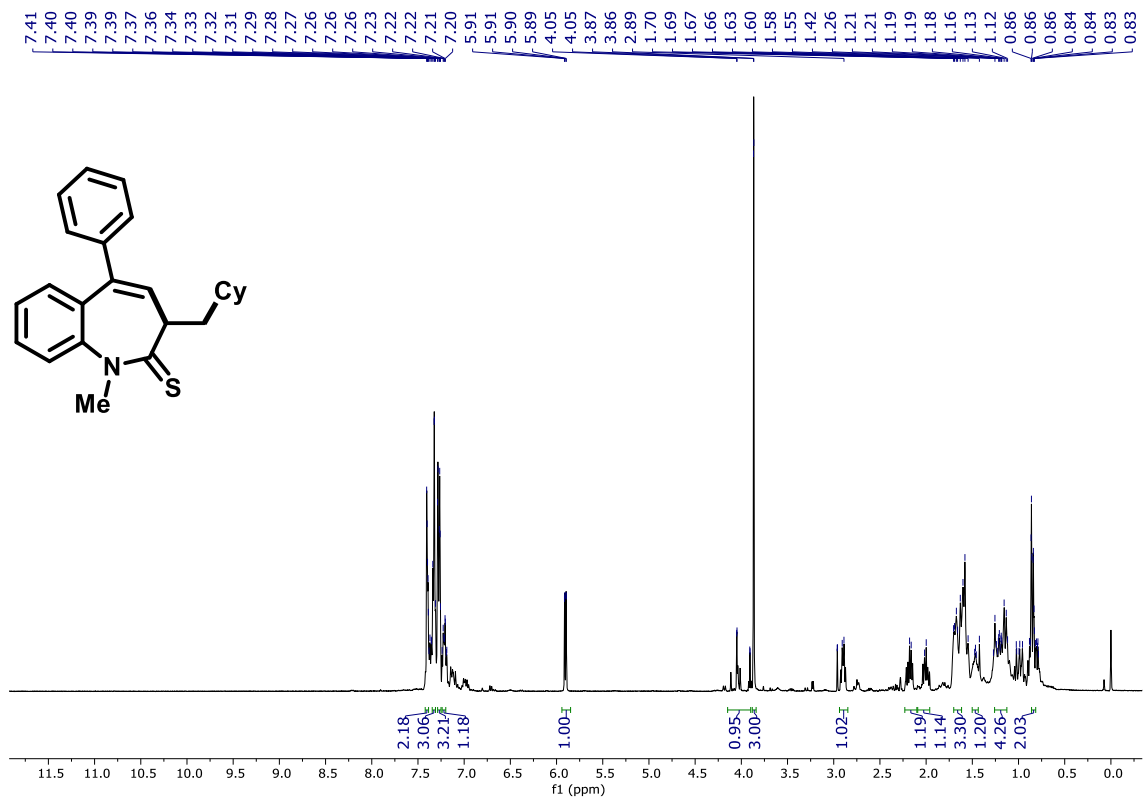
Spectros de RMN do composto 10d



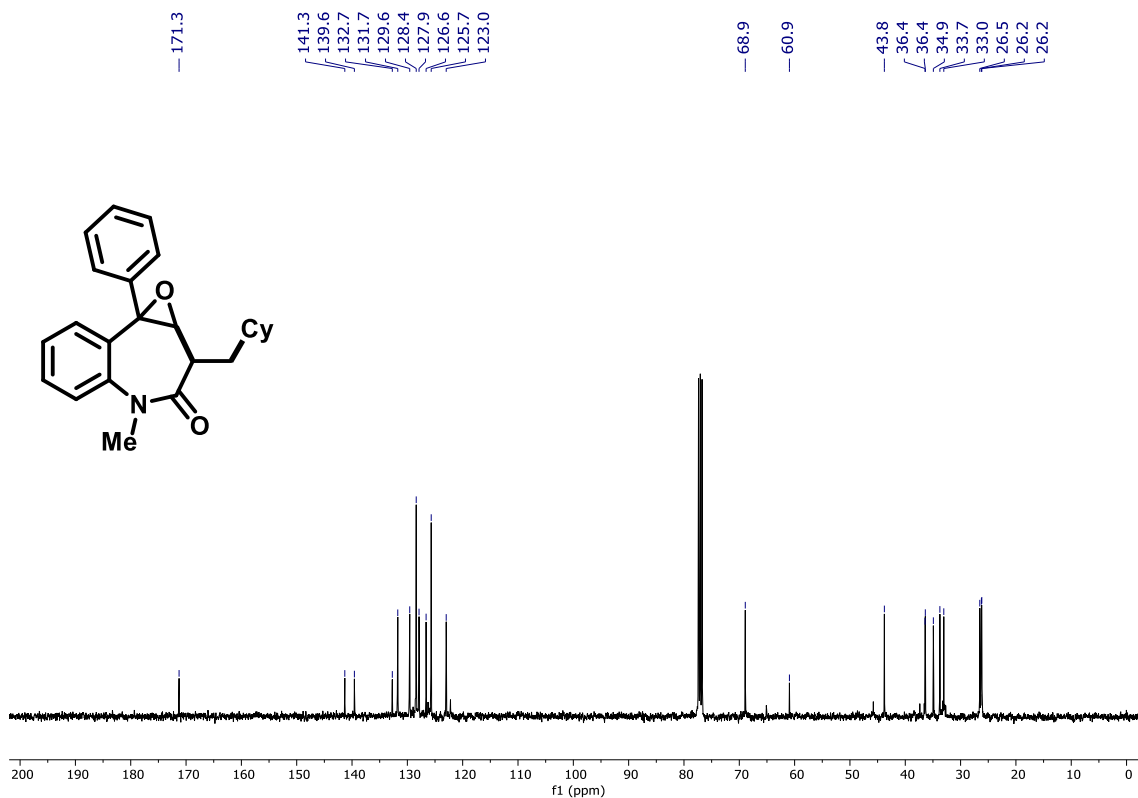
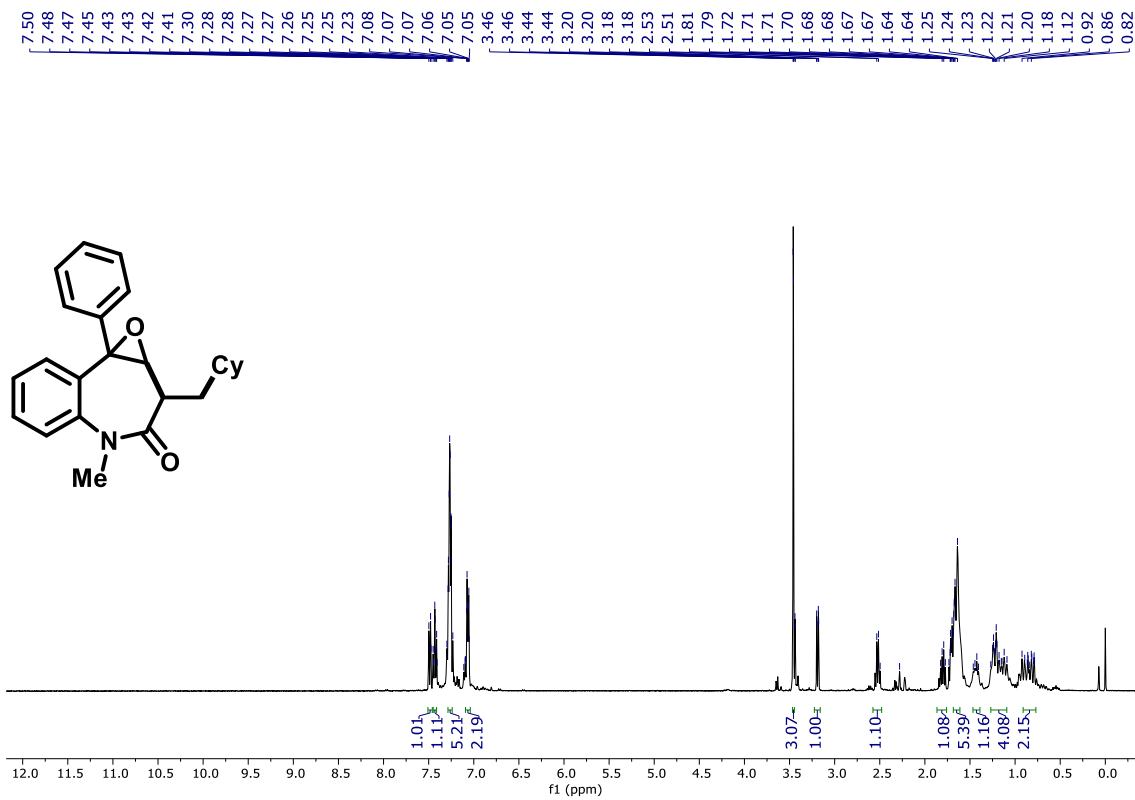
Espectros de RMN do composto 10e



Espectros de RMN do composto 11a



Espectros de RMN do composto 11b



Referências

- [1] ARMARENGO, W. L. F.; PERRIN, D. D. In *Purification of Laboratory Chemicals*, 4a ed. Butterworth Heinemann: Oxford, 1996.
- [2] MAIER, A. F. G.; TUSSING, S.; ZHU, H.; WICKER, G.; TZVETKOVA, P.; FLÖRKE, U.; DANILIUC, C. G.; GRIMME, S.; PARADIES. "Borane-catalyzed synthesis of quinolines bearing tetrasubstituted stereocenters by hydride abstraction-induced electrocyclization". *Chem. Eur. J.* **24**: 16287, **2018**.
- [3] LUO, Q.-L.; LV, L.; LI, Y.; TAN, J.-P.; NAN, W.; HUI, Q. "An Efficient Protocol for the Amidation of Carboxylic Acids Promoted by Trimethyl Phosphite and Iodine." *Eur. J. Org Chem.* **34**: 6916, 2011.
- [4] YU, L.-Z., XU, Q., TANG, X.-Y., & SHI, M. "Iron- or Copper-Catalyzed Trifluoromethylation of Acrylamide-Tethered Alkylidenecyclopropanes: Facile Synthesis of CF₃-Containing Polycyclic Benzazepine Derivatives." *ACS Catal.* **6**: 526, 2016.

Anexo II- Capítulo 2

Sessão Experimental

Informações Gerais

Todos os solventes foram devidamente secos ou destilados, conforme técnicas usuais.¹ Os reagentes foram obtidos de fontes comerciais e purificados quando necessário.

As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) e reveladas por meio de lâmpada UV e, com soluções etanólicas de permanganato de potássio ou vanilina. O acompanhamento das colunas cromatográficas foi realizado através CDD. Para isso foram utilizadas cromatofolhas de alumínio contendo sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck).

Os rendimentos apresentados referem-se a rendimentos isolados, após purificação cromatográfica. As purificações foram realizadas empregando coluna cromatográfica preenchida com sílica gel 60 (malha 230- 400) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN ¹H e RMN ¹³C) foram registrados em um espectrômetro Bruker ARX 400 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) 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), d (dubleto), t (tripleto), q (quadrupleto), m (multiplete). Os dados de espectro de massas foram obtidos por análise na empresa Waters Technologies do Brasil usando um espectrômetro Xevo G2-XS QTOF (ESI-QTOF). Os dados de raio-X foram adquiridos em um a XtaLAB Mini (ROW) diffractometer. Uma lâmpada de 34 W Kessil H150 LED azul (emissão: 380 – 525 nm) foi usada como fonte de luz.

Procedimentos Gerais

Procedimento Geral 1 (PG1) - Síntese de 2-vinilanilinas²

Em um balão de fundo redondo de 250 mL carregado com THF (15 mL) e magnésio (3,0 equiv.), foi adicionado uma solução de bromobenzeno (3,0 equiv.) gota a gota durante 15 minutos. A mistura foi agitada e resfriada em banho-maria (20°C), seguido pela adição lenta de 2'-aminoacetofenona (1,0 equiv.) durante aproximadamente 10 minutos. A mistura reacional foi agitada por 24h à temperatura ambiente e finalizada com adição de uma solução aquosa saturada de NH₄Cl. A mistura então foi diluída em água e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e, em seguida, foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash usando uma mistura de hexano/EtOAc. Em seguida, o produto purificado foi submetido a reação de condensação pela adição de NaHSO₄ (1,10 equiv.) e tolueno (30 mL) sob aquecimento em um sistema com separador de água por 3 h. Após o término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (hexano/EtOAc).

Procedimento Geral 2 (PG 2) - Síntese de N-Fenilbenzamida³

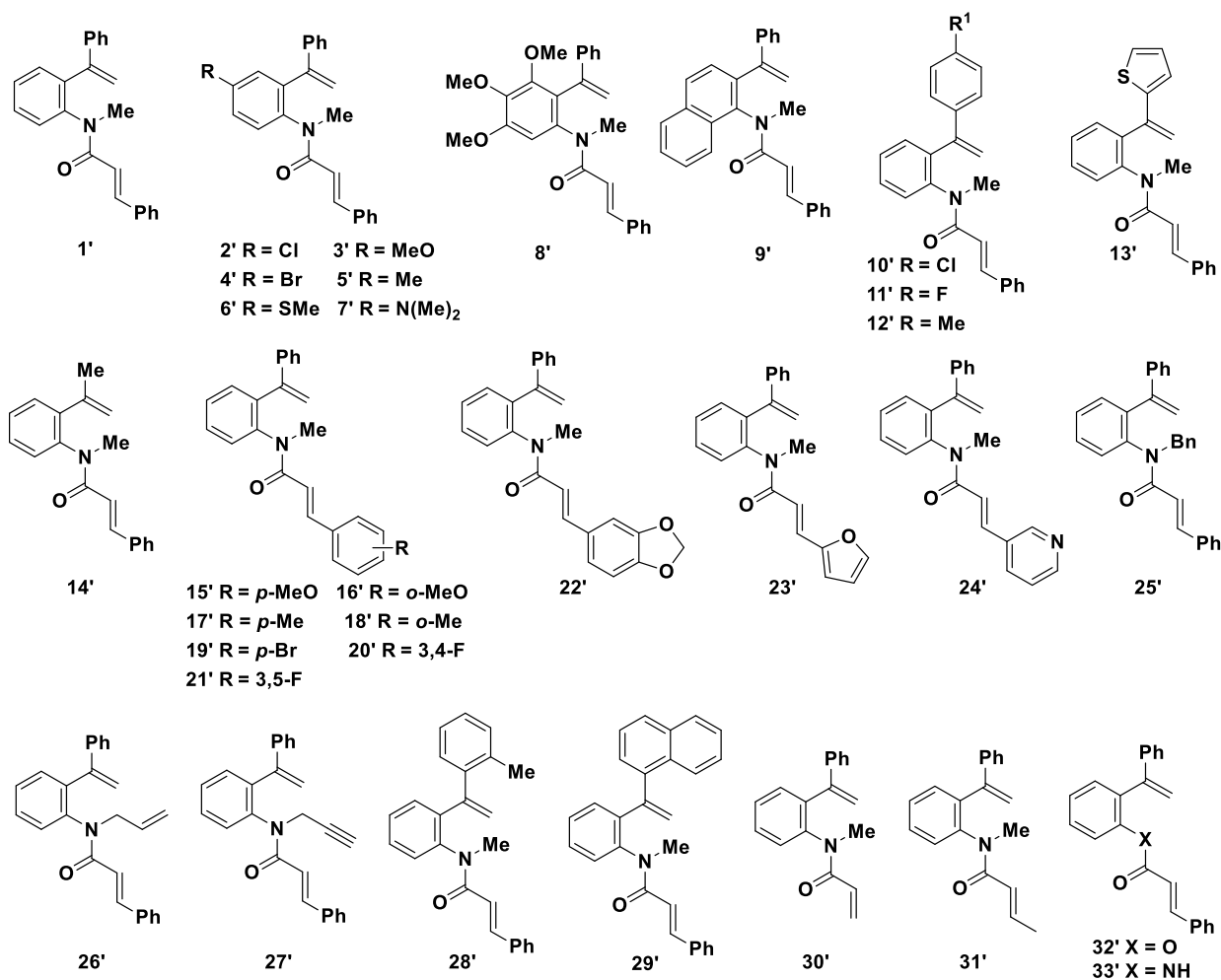
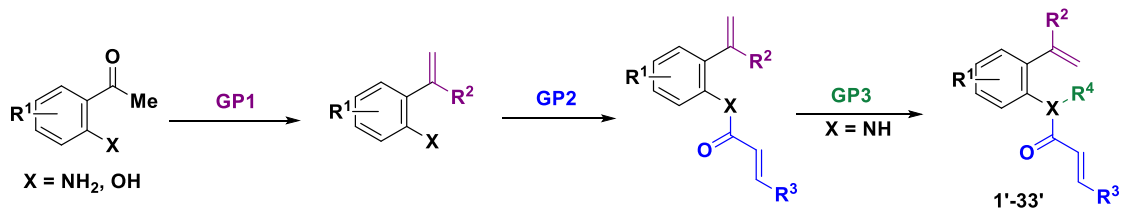
A uma solução de P(OMe)₃ (1,5 equiv.) em diclorometano (15 mL), resfriada com banho de gelo, foi adicionado I₂ (1,5 equiv.). Após o iodo sólido ser completamente dissolvido, o ácido carboxílico correspondente (1,5 equiv.) e Et₃N (2,5 equiv.) foram adicionados em ordem sequencial. A solução foi agitada por 10 minutos no banho de gelo. Em seguida, a vinilanilina obtida em PG 1 foi adicionada à mistura correspondente (1,0 equiv.) e deixada sob agitação por mais 10 minutos. Na sequência, o banho de gelo foi retirado e a mistura agitada por 3 horas (monitoramento por CCD). Ao término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e o bruto reacional foi tratado com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e extraída com EtOAc (3 x 30 mL). A fase orgânica foi sequencialmente lavada com água, HCl 1 mol·L⁻¹, água e solução salina, seco

sobre Na₂SO₄ anidro e depois purificada por cromatografia em coluna flash (hexano/EtOAc).

*Procedimento Geral 3 (GP3) - Síntese de N-Alquil-N-(2-(1-*arilvinil*)*aril*)cinamamidas⁴*

A uma suspensão de NaH (2,0 equiv.; 1,35 mmol) em THF (5,0 mL) a 0°C, uma solução de *N*-fenilbenzamida em THF (5,0 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura reacional foi agitada durante 30 min e, em seguida, foi adicionado iodometano (3,0 equiv. 1,35 mmol). Essa mistura reacional foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A reação foi finalizada com adição de água e extração com EtOAc por (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução salina e secas sobre Na₂SO₄ anidro, o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (hexano/EtOAc).

Os materiais de partida abaixo foram preparados seguindo os procedimentos gerais 1-3.



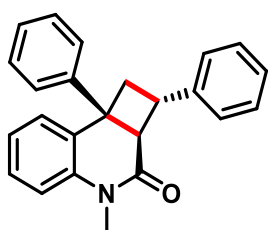
Materiais de partida 7'1-7'33.

Procedimento geral 4 (PG4)- Cicloadição [2+2] via fotocatalise.

Em um tubo de Schlenk seco foi adicionado o derivado 7'1 (1 equiv.) e o fotocatalisador Ir-1 (1 mol%) em dimetilacetamida (0,5 mL). Em seguida, a mistura foi degaseificada 3 vezes via *freeze pump-thaw*. A mistura resultante foi

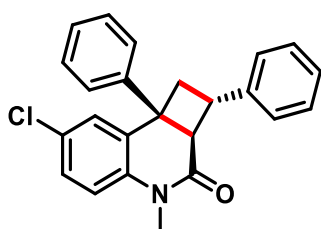
agitada a uma distância de ~2cm sob irradiação por uma lâmpada Kessil H150 blue LED 34 W (emissão: 380 – 525 nm) (temperatura próxima ao frasco: ~50°C) por 48h. Após completar o tempo, foi adicionada água a reação e em seguida extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com solução salina e seca com Na₂SO₄ anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica usando hexano/ acetato de etila como eluente (9:1)

Dados Experimentais



Seguindo o PG4, 10'1 foi preparado usando 7'1 (40,0 mg, 0,118 mmol) e Ir-1 (1,08 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido branco (38,7 mg, 97%). M.p. = 207,8-209,1 °C.

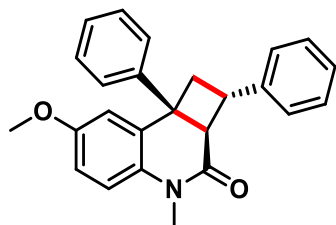
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.45 (dt, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 6H), 7.21 – 7.16 (m, 3H), 7.07 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.35 (dt, J = 10.8, 8.1 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.23 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.74 – 2.71 (m, 2H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** 170.6, 142.5, 142.4, 141.1, 139.4, 128.6, 128.5, 127.0, 126.9, 126.6, 126.5, 126.4, 123.0, 122.4, 116.6, 51.4, 44.7, 41.8, 41.8, 29.6; **HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺** Calculado: C₂₄H₂₂NO 340.1696; Encontrado 340.1694.



Seguindo o PG4, 10'2 foi preparado usando 7'2 (44,0 mg, 0,118 mmol) e Ir-1 (1,08 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um óleo incolor (33,6 mg, 76%)

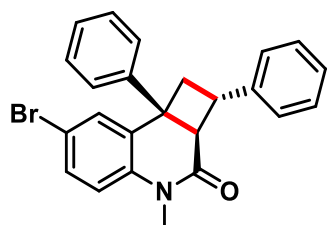
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 6H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 7.11 (dt, J = 1.5, 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.29 (dt, J = 10.8, 7.9 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.14 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.72 – 2.64 (m, 2H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170.1, 142.1, 9 141.7, 140.8, 139.8, 128.8, 128.6, 128.3, 126.9, 126.8, 126.7, 126.6, 122.7, 117.7, 51.4,

44.6, 41.7, 41.6, 29.7; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado: C₂₄H₂₁ClNO 374.1306; Encontrado 374.1305.



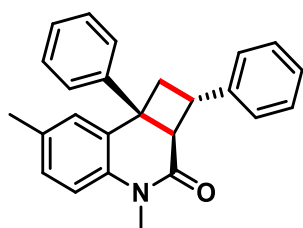
Seguindo o PG4, 10'3 foi preparado usando 7'3 (43,5 mg, 0,118 mmol) e Ir-1 (1,08 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um óleo incolor (27,4 mg, 63%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 6H), 7.12 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.26 (dt, J = 10.8, 8.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.14 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 7.9 Hz, 2H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170.2, 155.4, 142.5, 142.3, 140.8, 134.8, 128.6, 128.5, 126.9, 126.6, 126.5, 126.4, 117.4, 110.6, 109.4, 55.8, 51.6, 44.7, 41.7, 41.6, 29.7; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado: C₂₅H₂₄NO₂ 370.1802; Encontrado 370.1800.



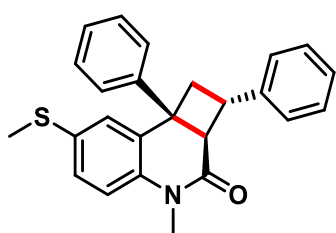
Seguindo o PG4, 10'4 foi preparado usando 7'4 (49 mg, 0,117 mmol) e Ir-1 (1,08 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um óleo incolor (38,0 mg, 78%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 – 7.47 (m, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 7H), 7.13 – 7.08 (m, 2H), 6.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.23 (td, J = 9.9, 7.2 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.08 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.67 – 2.59 (m, 2H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170.2, 142.1, 141.7, 141.1, 140.2, 129.8, 128.8, 10 128.6, 126.9, 126.7, 126.6, 125.5, 118.2, 115.9, 51.3, 44.5, 41.7, 41.6, 29.7; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado: C₂₄H₂₁BrNO 418.0801; Encontrado 418.0796.



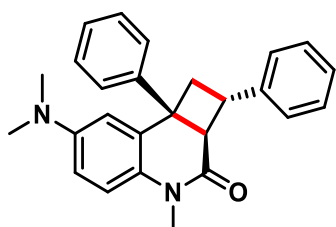
Seguindo o PG4, 10'5 foi preparado usando 7'5 (41,6 mg, 0,118 mmol) e Ir-1 (1,08 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido branco (27,2 mg, 65%). M.p. = 186,2-188,6 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (dt, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 4H), 7.13 – 7.07 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.00 – 6.95 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.25 (dt, J = 10.9, 8.0 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.12 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170.6, 142.5, 141.1, 139.6, 139.5, 136.0, 129.3, 128.5, 126.9, 126.8, 126.6, 126.5, 123.0, 122.3, 116.6, 51.5, 44.4, 41.8, 41.7, 29.6, 21.0; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado: C₂₅H₂₄NO 354.1852; Encontrado 354.1857.



Segundo o PG4, 10'6 foi preparado usando 7'6 (45,4 mg, 0,118 mmol) e Ir-1 (1,08 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido branco (36,4 mg, 80%). M.p. = 145,2-147,5 °C

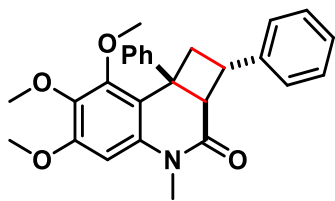
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 6H), 7.13 – 7.08 (m, 2H), 7.01 (dt, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.25 (dt, J = 8.0, 10.1 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.12 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.68 – 2.60 (m, 2H), 2.44 (s, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170.3, 11 142.3, 142.1, 139.9, 138.9, 132.5, 128.7, 128.5, 126.9, 126.6, 126.5, 125.6, 121.7, 117.1, 51.5, 44.7, 41.7, 41.6, 29.6, 16.9; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ + Calculado: C₂₅H₂₄NOS 386.1573; Encontrado 386.1571.



Segundo o PG4, 10'7 foi preparado usando 7'7 (45,0 mg, 0,118 mmol) e Ir-1 (1,08 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um óleo marrom (10,4 mg, 23%).

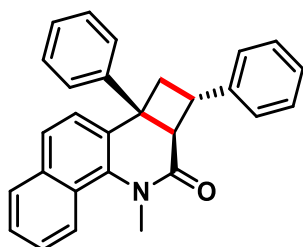
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 6H), 7.10 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 6.79 – 6.77 (m, 2H), 6.45 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 4.24 (dt, J = 10.8, 7.8 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.15 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.91 (s, 6H), 2.67 – 2.60 (m, 2H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170.2, 146.8, 142.7, 142.7, 140.4, 131.7, 128.6, 128.5, 126.9, 126.7, 126.4, 126.3, 117.4, 110.4, 107.4, 51.9, 45.1,

41.8, 41.6, 41.2, 29.6; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado: C₂₆H₂₇N₂O 383.2118; Encontrado 383.2112.



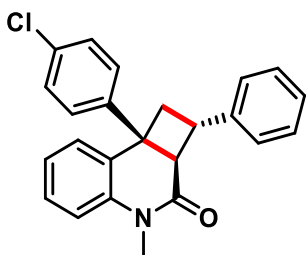
Seguindo o GP4, 10'8 foi preparado usando 7'8 (50,6 mg, 0,118 mmol) e Ir-1 (1,08 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um óleo incolor (26,8 mg, 53%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 6H), 7.17 – 7.12 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.20 (td, J = 10.0, 6.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.13 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 9.3, 6.3 Hz, 1H), 2.69 (t, J = 9.7 Hz, 1H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170.7, 152.1, 148.0, 143.9, 142.7, 138.0, 137.3, 128.6, 128.5, 126.8, 126.6, 126.4, 126.4, 125.5, 98.0, 61.6, 61.1, 56.5, 52.1, 43.1, 43.00, 41.9, 30.0; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado: C₂₇H₂₈NO₄ 430.2013; Encontrado 430.2013.



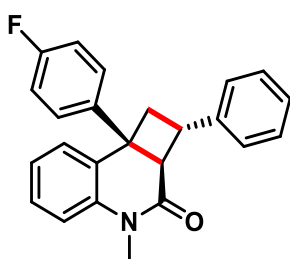
Seguindo o GP4, 10'9 foi preparado usando 7'9 (49.0 mg, 0,126 mmol) e Ir-1 (1,08 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um óleo incolor (13.0 mg, 27%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.60 (m, 3H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.31 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.23 (m, 4H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 4.37 (ddd, J = 11.2, 9.4, 6.5 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.78 – 2.68 (m, 2H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 173.5, 142.8, 142.3, 140.5, 138.5, 133.7, 129.0, 128.8, 128.5, 126.9, 126.6, 126.5, 126.1, 125.6, 125.4, 123.6, 120.7, 52.7, 45.6, 41.9, 41.2, 37.7; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado: C₂₈H₂₄NO 390.1852; Encontrado 390.1859.



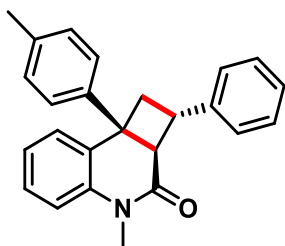
Seguindo o PG4, 10'10 foi preparado usando 7'10 (40,0 mg, 0,107 mmol) e Ir-1 (0,977 mg, 0,00107 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um óleo amarelado (22,5 mg, 56%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.39 (m, 3H), 7.27 – 7.22 (m, 6H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 7.05 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.27 (td, J = 10.4, 6.9 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.20 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.73 – 2.63 (m, 2H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170.4, 142.1, 141.0, 138.9, 132.3, 128.7, 128.6, 13 128.4, 127.3, 126.7, 126.6, 123.2, 122.3, 116.7, 51.4, 44.3, 41.7, 41.5, 29.7; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado: C₂₄H₂₁ClNO 374.1306; Encontrado 374.1306.



Após GP4, 10'11 foi preparado usando 7'11 (42,0 mg, 0,118 mmol) e Ir-1 (1,08 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido branco (35,6 mg, 85%). M.p. = 122,6-123,7 °C.

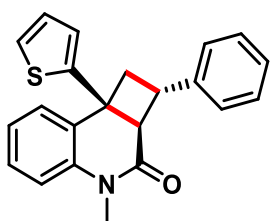
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (dd, J = 7.9, 5.4 Hz, 2H), 7.34 (dt, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 4H), 7.14 – 7.08 (m, 2H), 6.99 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 – 6.87 (m, 3H), 4.22 (td, J = 10.3, 6.7 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.14 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 2H); **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 170.4, 161.3 (d, J = 245.5 Hz), 142.2, 141.0, 139.3, 138.2 (d, J = 3.3 Hz), 128.6, 128.5, 127.1, 126.6, 126.6, 123.1, 122.2, 116.7, 115.4 (d, J = 21.2 Hz), 51.5, 44.21, 4.72, 41.5, 29.6; **¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃)** δ -116.38; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado: C₂₄H₂₁FNO 358.1602; Encontrado 358.1600.



Após GP4, 10'12 foi preparado usando 7'12 (44,0 mg, 0,124 mmol) e Ir-1 (1,14 mg, 0,00124 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um óleo incolor (36,8 mg, 84%).

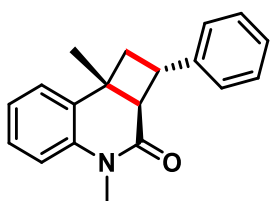
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (dt, J = 1.6, 7.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 4H), 7.17 – 7.12 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.7

Hz, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.29 (dt, J = 14 10.9, 8.0 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.17 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 170.6, 142.5, 141.0, 139.5, 139.5, 136.0, 129.3, 128.5, 126.9, 126.8, 126.6, 126.5, 123.0, 122.3, 116.6, 51.4, 44.4, 41.8, 41.8, 29.6, 21.1; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado: C₂₅H₂₄NO 354.1852; Encontrado 354.1811



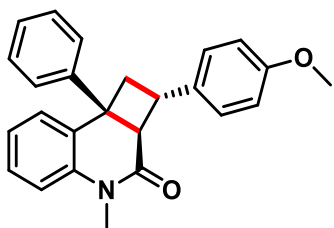
Seguindo o GP4, 10'13 foi preparado usando 7'13 (41,0 mg, 0,119 mmol) e Ir-1 (1,08 mg, 0,00119 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido branco (33,8 mg, 82%). M.p. = 135,8-137,6 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 – 7.21 (m, 4H), 7.19 – 7.16 (m, 2H), 7.14 – 7.11 (m, 1H), 7.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.98 – 6.95 (m, 2H), 6.91 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.36 (td, J = 10.4, 6.3 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.21 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 9.7, 6.4 Hz, 1H), 2.69 (t, J = 9.5 Hz, 1H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 169.1, 146.4, 142.3, 141.4, 139.4, 128.5, 127.5, 126.6, 126.6, 126.5, 125.0, 124.3, 123.2, 122.1, 116.9, 53.3, 43.5, 42.1, 41.1, 29.7; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado: C₂₂H₂₀NOS 346.1260; Encontrado 346.1259.



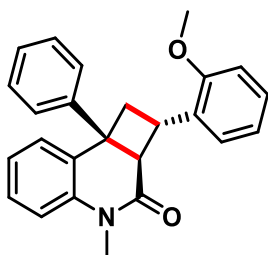
Seguindo o GP4, 10'14 foi preparado usando 7'14 (33,0 mg, 0,119 mmol) e Ir-1 (1,09 mg, 0,00119 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido branco (26,5 mg, 80%). M.p. = 106,8-108,1 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.26 (m, 4H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 18.1, 7.7 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.09 (td, J = 9.9, 6.8 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.88 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 9.5, 6.6 Hz, 1H), 2.42 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170.0, 142.9, 141.1, 141.1, 128.4, 126.7, 126.7, 126.4, 122.9, 121.3, 116.7, 51.5, 40.9, 37.9, 37.3, 29.6, 21.7; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado: C₁₉H₂₀NO 278.1539; Encontrado 278.1541.



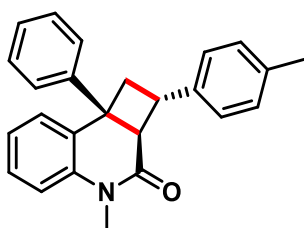
Seguindo o GP4, 10'15 foi preparado usando 7'15 (43,5 mg, 0,118 mmol) e Ir-1 (1,08 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido branco (37,2 mg, 85%). M.p. = 190,7-191,9 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.18 – 7.11 (m, 4H), 6.92 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.23 (dt, J = 10.9, 8.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.13 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 7.9 Hz, 2H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170.6, 158.3, 142.6, 141.2, 139.5, 134.6, 128.6, 127.7, 127.0, 126.3, 123.0, 122.4, 116.56, 113.9, 55.4, 51.7, 44.6, 42.0, 41.1, 29.6; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado: C₂₅H₂₄NO₂ 370.1802; Encontrado 370.1804.



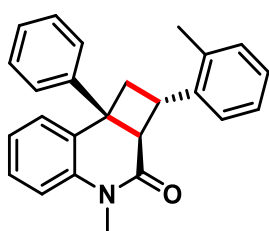
Seguindo o GP4, 10'16 foi preparado usando 7'16 (43,5 mg, 0,118 mmol) e Ir-1 (1,08 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido branco (29,5 mg, 68%). M.p. = 190,3-192,0 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 3H), 7.12 (q, J = 7.2 Hz, 3H), 6.99 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.32 (td, J = 10.3, 7.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.27 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.75 (dd, J = 9.5, 6.5 Hz, 1H), 2.49 (t, J = 9.4 Hz, 1H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 157.3, 142.8, 141.2, 139.8, 130.7, 128.6, 127.8, 127.7, 127.1, 126.9, 126.2, 123.0, 122.4, 120.6, 116.5, 110.1, 55.2, 49.8, 45.1, 43.0, 38.4, 29.7; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado: C₂₅H₂₄NO₂ 370.1802; Encontrado 370.1801.



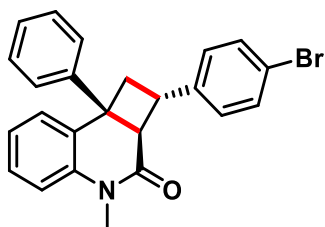
Seguindo o GP4, 10'17 foi preparado usando 7'17 (41,7 mg, 0,118 mmol) e Ir-1 (1,08 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido branco (40,9 mg, 98%). M.p. = 149,5-151,0 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (dt, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.17 – 7.11 (m, 4H), 7.06 – 7.01 (m, 3H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.25 (dt, J = 10.8, 8.1 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.16 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170.6, 142.6, 141.2, 139.5, 139.4, 136.1, 129.2, 128.6, 127.0, 126.9, 126.5, 126.3, 123.0, 122.4, 116.6, 51.6, 44.6, 41.9, 41.5, 29.6, 21.2.; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado: C₂₅H₂₄NO 354.1852; Encontrado 354.1849.



Seguindo o GP4, 10'18 foi preparado usando 7'18 (41,5 mg, 0,117 mmol) e Ir-1 (1,07 mg, 0,00117 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido branco (38,6 mg, 93%). M.p. = 194,4-195,2 °C

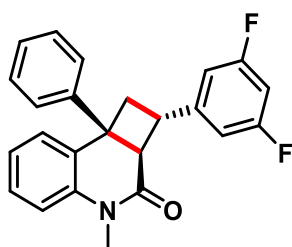
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.45 (dt, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 3H), 7.24 – 7.06 (m, 6H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.38 (td, J = 10.1, 6.5 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.75 (dd, J = 9.0, 6.7 Hz, 1H), 2.67 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170.5, 142.6, 141.2, 140.0, 139.6, 136.1, 130.2, 128.7, 127.0, 127.0, 126.8, 126.4, 126.2, 126.2, 123.0, 122.4, 116.6, 50.7, 44.6, 42.0, 40.6, 29.7, 19.9; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado: C₂₅H₂₄NO 354.1852; Encontrado 354.1851



Seguindo o GP4, 10'19 foi preparado usando 7'19 (49,3 mg, 0,118 mmol) e Ir-1 (1,08 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido branco (47,6 mg, 97%). M.p. = 178,7-180,0 °C.

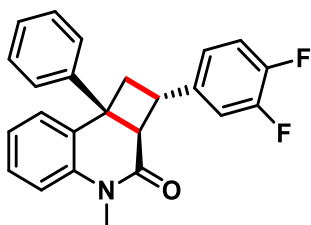
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 – 7.45 (m, 2H), 7.41 (dt, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.38 – 7.36 (m, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.19 – 7.13 (m, 4H), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.24 (td, J = 10.9, 7.3 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.13 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.70 – 2.63 (m, 2H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170.3, 142.3, 141.5, 141.0, 139.2, 131.5, 128.7, 128.5, 127.1, 126.8, 126.5, 123.1,

122.4, 120.4, 116.7, 51.4, 44.7, 41.7, 41.3, 29.6; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]
+ Calculado: C₂₄H₂₁BrNO 418.0801; Encontrado 418.0805.



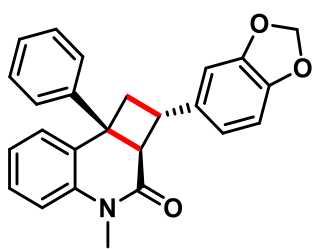
Seguindo o GP4, 10'20 foi preparado usando 7'20 (46,7 mg, 0,124 mmol) e Ir-1 (1,14 mg, 0,00124 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido branco (40,9 mg, 88%). M.p. = 160,3-162,4 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 – 7.47 (m, 2H), 7.46 – 7.44 (m, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.23– 7.17 (m, 2H), 7.13 – 7.00 (m, 4H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.15 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.73 – 2.66 (m, 2H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170.2, 150.3 (dd, J = 248.3, 12.7 Hz), 149.12 (dd, J = 246.5, 12.5 Hz), 142.1, 141.0, 139.5 (t, J = 4.2 Hz), 139.1, 128.7, 127.2, 126.8, 126.5, 123.2, 122.6 (dd, J = 6.1, 3.6 Hz), 122.4, 116.7, 117.2 (d, J = 17.0 Hz), 115.7 (d, J = 17.3 Hz), 51.5, 44.5, 41.8, 41.0, 29.6; **19F NMR (377 MHz, CDCl₃)** δ -137.82, -141.17; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado: C₂₄H₂₀F₂NO 376.1507; Encontrado 376.1508.



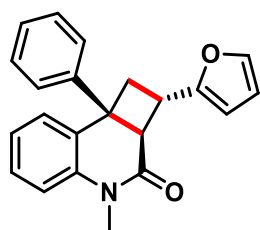
Após GP4, 10'21 foi preparado usando 7'21 (44,0 mg, 0,117 mmol) e Ir-1 (1,07 mg, 0,00117 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido branco (21,7 mg, 49%). MP = 159,0-160,7 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.13 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 6.56 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.21 (dt, J = 10.4, 8.2 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.10 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.67– 2.60 (m, 2H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170.0, 163.2 (dd, J = 248.3, 12.9 Hz), 146.4 (d, J = 8.7 Hz), 142.0, 141.0, 139.0, 128.7, 127.2, 126.8, 126.6, 123.2, 122.4, 116.7, 109.7 (dd, J = 17.2, 6.8 Hz), 102.1 (t, J = 25.4 Hz), 51.2, 44.6, 41.7, 41.5, 29.7; **19F NMR (377 MHz, CDCl₃)** δ -109.84; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado: C₂₄H₂₀F₂NO 376.1507; Encontrado 376.1509.



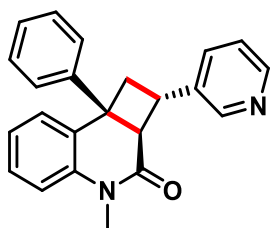
Após GP4, 10'22 foi preparado usando 7'22 (45,17 mg, 0,118 mmol) e Ir-1 (1,08 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um óleo incolor (44,8 mg, 99%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 7.10 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.67 – 6.62 (m, 2H), 5.81 (s, 2H), 4.15 (dt, J = 11.2, 8.1 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.07 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 7.9 Hz, 2H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170.5, 147.7, 146.2, 142.5, 141.1, 139.4, 136.4, 128.6, 127.0, 126.9, 126.4, 123.0, 122.4, 119.5, 116.6, 108.2, 107.4, 101.0, 51.7, 44.4, 42.0, 41.5, 29.6; HRMS (ESITOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado: C₂₅H₂₂NO₃ 384.1594; Encontrado 384.1580.



Após GP4, 10'23 foi preparado usando 7'23 (39,0 mg, 0,118 mmol) e Ir-1 (1,08 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido branco (10,9 mg, 28%). M.p. = 158,1-160,0 °C.

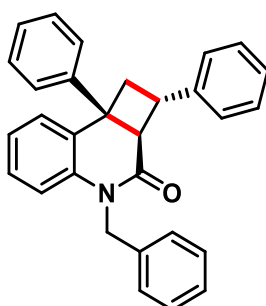
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.43 (m, 3H), 7.28 – 7.23 (m, 3H), 7.17 (p, J = 7.8 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.25 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.19 (td, J = 10.0, 6.3 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.83 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 9.4, 6.4 Hz, 1H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170.0, 154.6, 142.1, 141.7, 141.2, 139.3, 128.7, 127.1, 126.8, 126.5, 123.1, 122.5, 116.7, 110.5, 105.9, 50.0, 44.5, 41.6, 35.2, 29.6; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado: C₂₂H₂₀NO₂ 330.1489; Encontrado 330.1486.



Após GP4, 10'24 foi preparado usando 7'24 (40,0 mg, 0,117 mmol) e Ir-1 (1,07 mg, 0,00117 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido castanho (18,8 mg, 47%). M.p. = 191,1-196,8 °C.

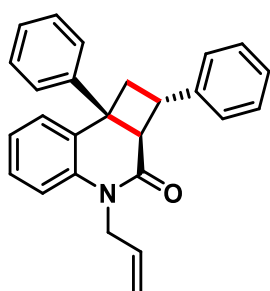
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (brs, 1H), 8.45 (brs, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H),

7.25 – 7.17 (m, 3H), 7.08 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.32 (dt, J = 11.0, 8.0 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.21 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170.1, 148.0, 148.0, 142.0, 141.0, 139.0, 137.8, 134.8, 128.8, 127.2, 126.8, 126.6, 123.5, 123.2, 122.4, 116.7, 51.3, 45.1, 41.6, 39.5, 29.7; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado: C₂₃H₂₁N₂O 341.1648; Encontrado 341.1658.



Após GP4, 10'25 foi preparado usando 7'25 (49,0 mg, 0,118 mmol) e Ir-1 (1,08 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um óleo amarelado (45,5 mg, 93%).

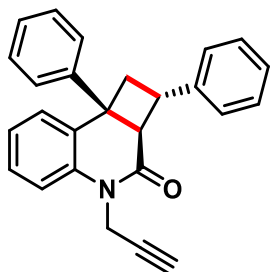
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.38 – 7.36 (m, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 6H), 7.17 – 7.11 (m, 2H), 7.02 – 7.00 (m, 3H), 6.95 – 6.93 (m, 2H), 6.77 – 6.73 (m, 3H), 5.05 (q, J = 16.3 Hz, 2H), 4.43 (td, J = 10.0, 6.7 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.75 – 2.64 (m, 2H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170.7, 142.5, 142.2, 140.1, 139.8, 137.2, 128.7, 128.6, 127.3, 126.9, 126.9, 126.7, 126.6, 126.6, 126.5, 21 123.0, 122.6, 117.5, 52.0, 45.6, 44.7, 41.8, 41.4; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado: C₃₀H₂₆NO 416.2009; Encontrado 416.2013.



Após GP4, 10'26 foi preparado usando 7'26 (43,0 mg, 0,118 mmol) e Ir-1 (1,08 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido branco (34,6 mg, 80%). M.p. = 121,7-122,8 °C.

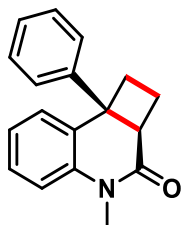
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 6H), 7.20 – 7.11 (m, 3H), 7.05 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.66 (ddt, J = 15.7, 10.1, 4.8 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 17.0, 4.7 Hz, 1H), 4.41 – 4.34 (m, 2H), 3.28 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.78– 2.69 (m, 2H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170.2, 142.4, 142.3, 140.3, 139.6, 133.0, 128.6, 128.5, 127.1, 126.9, 126.7, 126.6, 126.4, 123.1, 122.5, 117.3, 116.5, 51.6, 44.9, 44.7, 41.8, 41.6;

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado: C₂₆H₂₄NO 366.1852; Encontrado 366.1855.



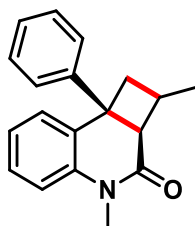
Após GP4, 10'27 foi preparado usando 7'27 (43,0 mg, 0,118 mmol) e Ir-1 (1,08 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido branco (33,1 mg, 77%). M.p. = 161,3-162,9 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 7.27 – 7.09 (m, 10H), 7.06 – 7.02 (m, 1H), 4.93 (dd, J = 17.6, 2.6 Hz, 1H), 4.30 (td, J = 9.9, 6.9 Hz, 1H), 4.11 – 4.04 (m, 1H), 3.19 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.72 – 2.64 (m, 2H), 2.09 (t, J = 2.8 Hz, 1H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 169.9, 142.2, 142.2, 139.9, 139.4, 128.7, 128.5, 127.2, 126.9, 126.7, 126.5, 123.5, 122.6, 116.9, 79.1, 71.8, 51.5, 44.8, 41.8, 41.6, 32.4; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado: C₂₆H₂₂NO 364.1696; Encontrado 364.1698.



Após GP4, 10'30 foi preparado usando 7'30 (44,0 mg, 0,167 mmol) e Ir-3 (1,88 mg, 0,00167 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido branco (9 mg, 20%). M.p. = 177,1-180,4 °C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.26 (m, 5H), 7.24 – 7.23 (m, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 3H), 3.54 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.00 (q, J = 10.0 Hz, 1H), 2.51 – 2.46 (m, 1H), 2.35 – 2.28 (m, 2H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 168.7, 148.1, 138.9, 130.5, 129.8, 128.6, 127.8, 126.5, 125.3, 123.5, 114.9, 47.6, 46.0, 35.5, 29.3, 22.2; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado: C₁₈H₁₈NO 264.1383; Encontrado 264.1389.

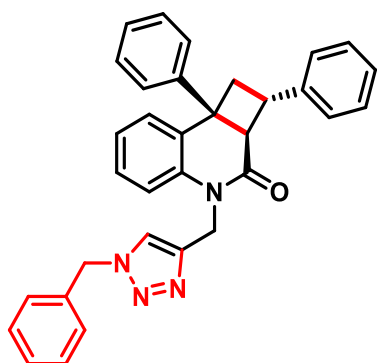


Após GP4, 10'31 foi preparado usando 7'31 (33,0 mg, 0,119 mmol) e Ir-3 (1,33 mg, 0,00119 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido branco (17,5 mg, 53%). M.p. = 198,8-200,4 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 7.13 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.14 (ddt, J = 15.9, 12.6, 6.3 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.35 (dd, J = 9.4, 6.1 Hz, 1H), 2.19 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 171.2, 142.9, 141.2, 139.9, 128.5, 126.9, 126.8, 126.1, 122.9, 23 122.4, 116.5, 52.7, 44.7, 42.9, 33.2, 29.5, 20.7; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado: C₁₉H₂₀NO 278.1539; Encontrado 278.1544.

Derivatizações (Compostos 10'43-10'46)

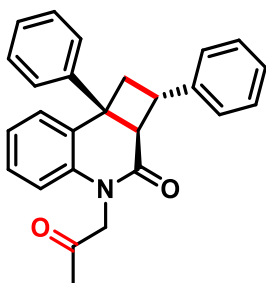
Para uma solução de 27 (9 mg, 0,0247 mmol) e benzil azida (3,96 mg, 0,0297 mmol) em diclorometano (2,0 mL) uma solução de ascorbato de sódio (10 mol/%) em água (1 mL) e uma solução de CuSO₄·5H₂O (20 mol/%) em água (1 mL) foram adicionados. A mistura de reação líquida de duas fases foi agitada no escuro à temperatura ambiente temperatura até que o composto 27 reagiu completamente de acordo com a análise de TLC (3 h). A mistura de reação foi diluída com água (10 mL) e extraída com clorofórmio (3 × 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄), filtradas e evaporadas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel para dar o composto 43 (11,1 mg, 90% de rendimento) como um óleo incolor.⁶



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 7H), 7.27 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.15 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.45 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.24 (q, J = 15.1 Hz, 2H), 5.03 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 17.0, 9.9 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 2.73 – 2.66 (m, 1H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170.4, 145.0, 142.4, 142.2, 139.9, 139.4, 134.8, 129.0, 128.6, 127.7, 127.3, 127.2, 126.7, 126.6, 30 126.4, 123.3, 122.6, 122.4, 118.1, 53.9, 51.7, 44.5, 41.7, 41.1,

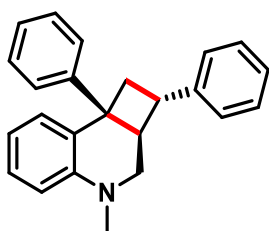
37.8; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ calculado C₃₃H₂₉N₄O 497.2336; Encontrado 497.2342.

A uma solução do composto 26 (17 mg, 0,0465 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado CuCl₂ (1,0 mol%), H₂O (16,76 mg, 0,930 mmol) e PdCl₂ (1,0 mol%). A mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 24 h sob uma atmosfera de O₂, arrefecida, diluída com EtOAc, lavada com H₂O e salmoura, seca (MgSO₄) e evaporada para dar um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel para dar o composto 44 (14,8 mg, 83% de rendimento) como um óleo incolor.⁷



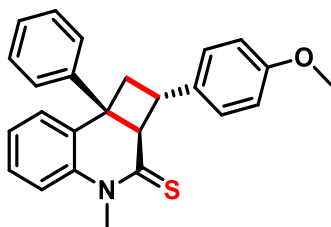
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 6H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 7.13 – 7.06 (m, 2H), 6.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.41 (td, J = 10.3, 6.6 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 9.3, 6.7 Hz, 1H), 1.89 (s, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 204.5, 170.5, 142.2, 142.1, 140.0, 139.2, 128.7, 128.6, 127.3, 127.1, 126.7, 126.6, 123.5, 122.9, 116.2, 52.9, 51.3, 44.7, 41.7, 41.5, 26.8; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ calculado C₂₆H₂₄NO₂ 382.1802; Encontrado 382.1807.

Uma solução do composto 1 (30,0 mg, 0,088 mmol) em tolueno anidro (5 mL) foi aquecida a refluxo sob Ar. DIBAL (1,0 M em ciclo-hexano) (25,14 mg, 0,177 mmol) foi então adicionado gota a gota e a solução resultante foi agitada durante a noite. A mistura de reação foi então cuidadosamente extinta com 20% aq. NaOH (p/v), arrefecido, diluído com EtOAc, lavado com H₂O e salmoura, seco (MgSO₄) e evaporado para dar um óleo incolor bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para dar o composto 45 (14,5 mg, 50% de rendimento) como um sólido castanho-amarelado. 7 (P.F. = 175,1-177,8 °C).⁸



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 5H), 7.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.15 – 7.12 (m, 1H), 6.81 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.47 – 3.40 (m, 3H), 3.35 (t, 1H), 3.27 (dd, $J = 12.0, 9.1$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.48 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 143.5, 141.8, 133.7, 130.6 – 129.8, 129.7, 129.5 – 128.2, 128.0, 127.8, 127.5, 127.0, 126.4, 116.7, 111.0, 63.1, 53.3, 49.2, 37.9, 29.7; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}$ 326.1903; Encontrado 326.1906.

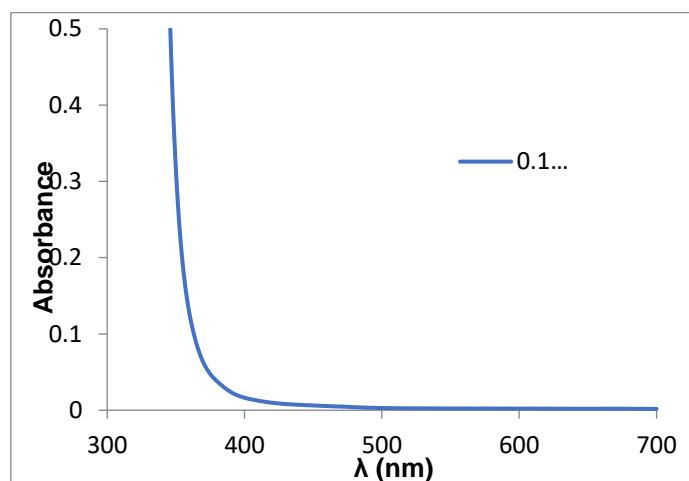
A uma solução agitada do composto 15 (30,0 mg, 0,0812 mmol) em tolueno (5 mL) foi adicionado Reagente de Lawesson (18,24 mg, 0,451 mmol) e refluxado durante a noite. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel para dar o composto 46 (7,6 mg, 44% de rendimento) como um sólido amarelo.⁸ (P.F. = 141,9-140,2 °C).⁹



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 3H), 7.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 6.76 (t, $J = 9.0$ Hz, 3H), 6.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.71 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.14 (td, $J = 10.1, 2.8$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.37 (dd, $J = 12.0, 9.6$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 12.1, 2.7$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 196.2, 157.8, 148.5, 138.1, 133.02, 129.8, 129.5, 128.8, 128.7, 127.6, 126.6, 125.7, 125.2, 116.0, 112.6, 59.4, 55.2, 44.8, 41.5, 37.5, 36.9; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NOS}$ 386.1573; Encontrado 386.1570.

UV-Vis

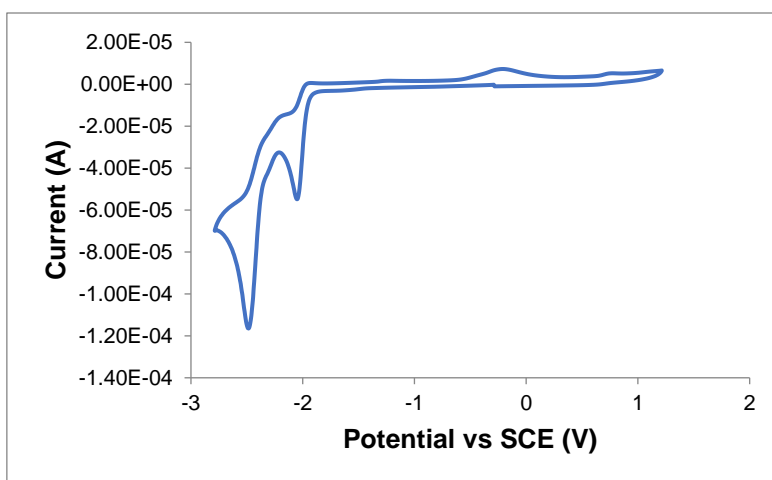
A espectroscopia de absorção UV-Vis foi realizada em um espectrômetro Varian Cary 100 usando um quartzo cubeta de 10 mm. As medidas foram realizadas em temperatura ambiente.



Espectro de absorbância UV-Vis do composto 7'1 em solução de dimetilacetamida (0.10mM).

Voltametria Cíclica

O experimento de voltametria cíclica foi realizado com o potenciostato galvanostato de três eletrodos PGSTAT302N da Metrohm Autolab utilizando um eletrodo de trabalho de carbono vítreo, um fio de platina como contra-eletrodo, um fio de prata como eletrodo de referência e tetrafluoroborato de tetrabutílamônio (TBATFB) (0,1 M) como eletrólito de suporte. Os potenciais foram obtidos em relação ao par redox Fc/Fc⁺ com ferroceno como padrão interno. A aquisição e processamento dos dados voltamétricos cíclicos foram realizados com o software Metrohm Autolab NOVA 1.10.4.



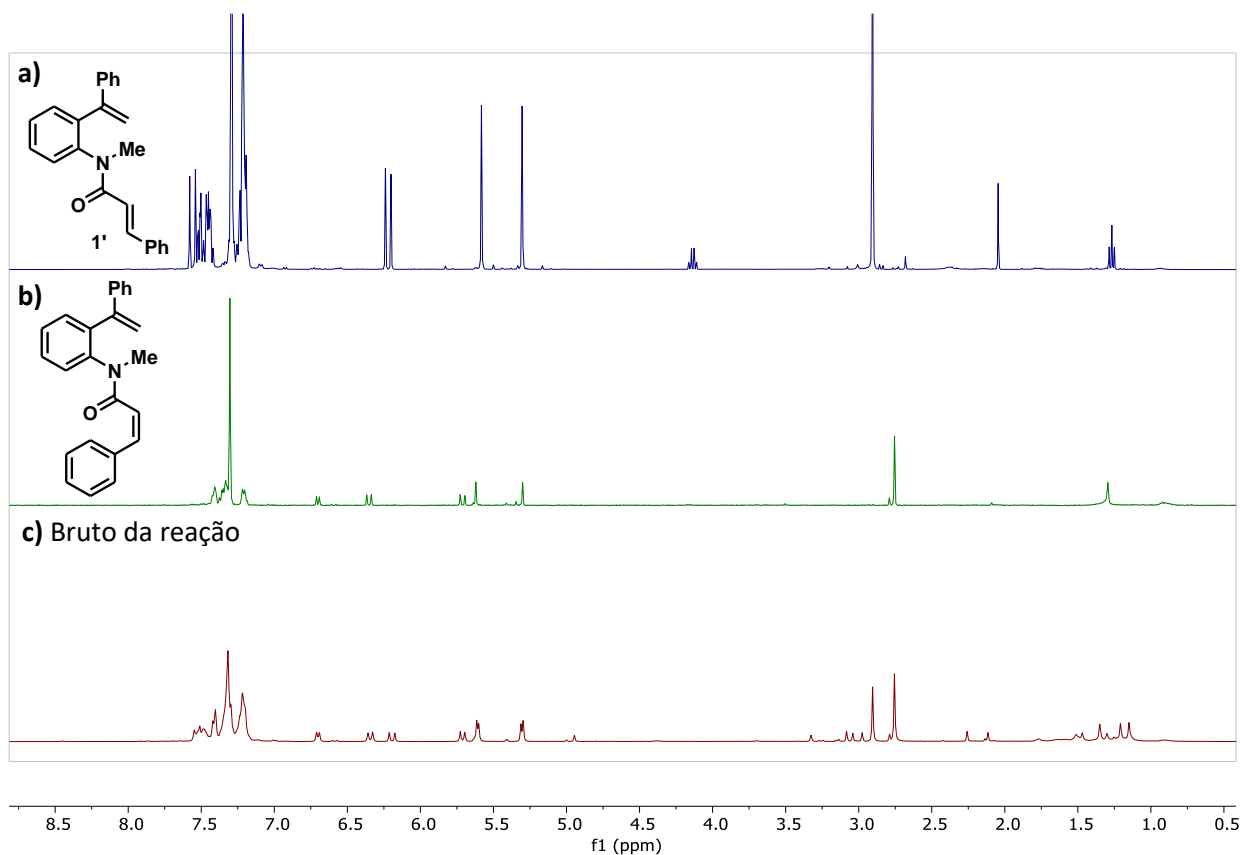
Voltamograma cíclico do substrato 7'1 mostrando dois processos de redução irreversíveis $E_{1/2} = -2.05$ V e $E_{1/2} = -2.49$ V versus SCE em CH_3CN . Picos remanecentes foram atribuídos a linha de base.

Experimento de captura de radical

O experimento de captura de radicais foi realizado usando TEMPO (2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi) como sequestrador de radicais. O material de partida **1'** (40,0 mg, 0,1178 mmol), o fotocatalisador Ir-1 (1 mol %) e TEMPO (2,0 equiv) foram dissolvidos em 1,0 mL de DMA em um tubo de Schlenk seco equipado com uma barra de agitação. O tubo de Schlenk foi selado com PTFE/septo de silício e conectado a uma linha de vácuo e a solução foi degaseificada 3 vezes através de um processo freeze-pump-thaw. A solução resultante foi agitada a uma distância de ~2 cm sob irradiação por um LED azul Kessil H150 de 34W (temperatura alcançada sob irradiação: ~50 °C) por 48 h. Após a conclusão, a água foi adicionada à mistura de reação e extraída com EtOAc (3 x 15 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas sobre Na_2SO_4 anidro.

Resultados: Após o tempo de reação mencionado, o produto **1** não pôde ser observado na placa de TLC. A análise de RMN- 1H da reação bruta confirmou que a reação na presença de TEMPO não levou à formação do produto de

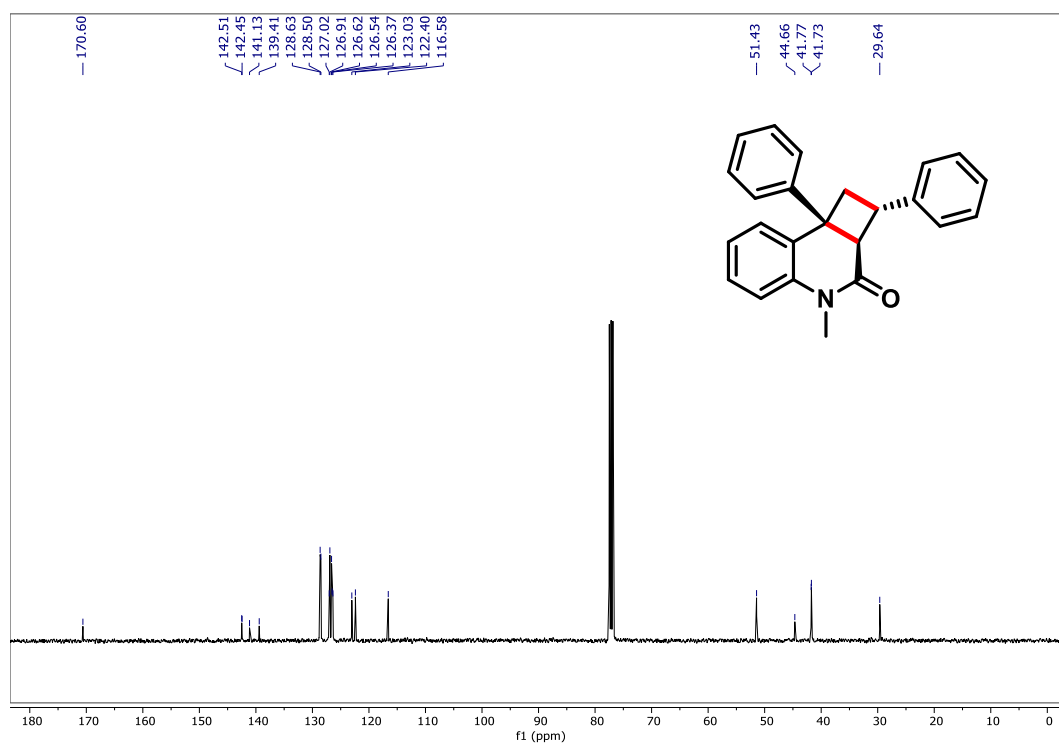
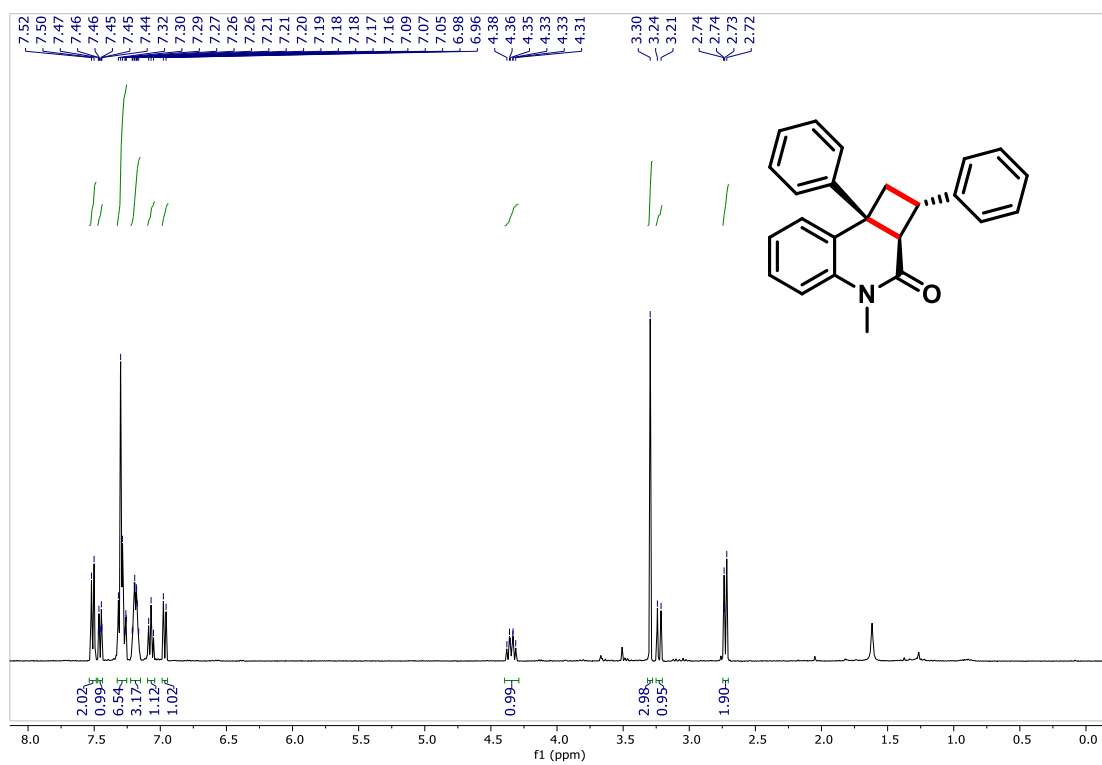
cicloadição, em vez disso, foi observada uma proporção de 1:1 do material de partida 1' e seu produto de isomerização correspondente. Uma alíquota foi removida da reação bruta extraída e uma amostra foi preparada em 1% HCOOH/MeOH e analisada por espectrometria de massa usando um aparelho ACQUITY UPC2-MS via infusão direta.



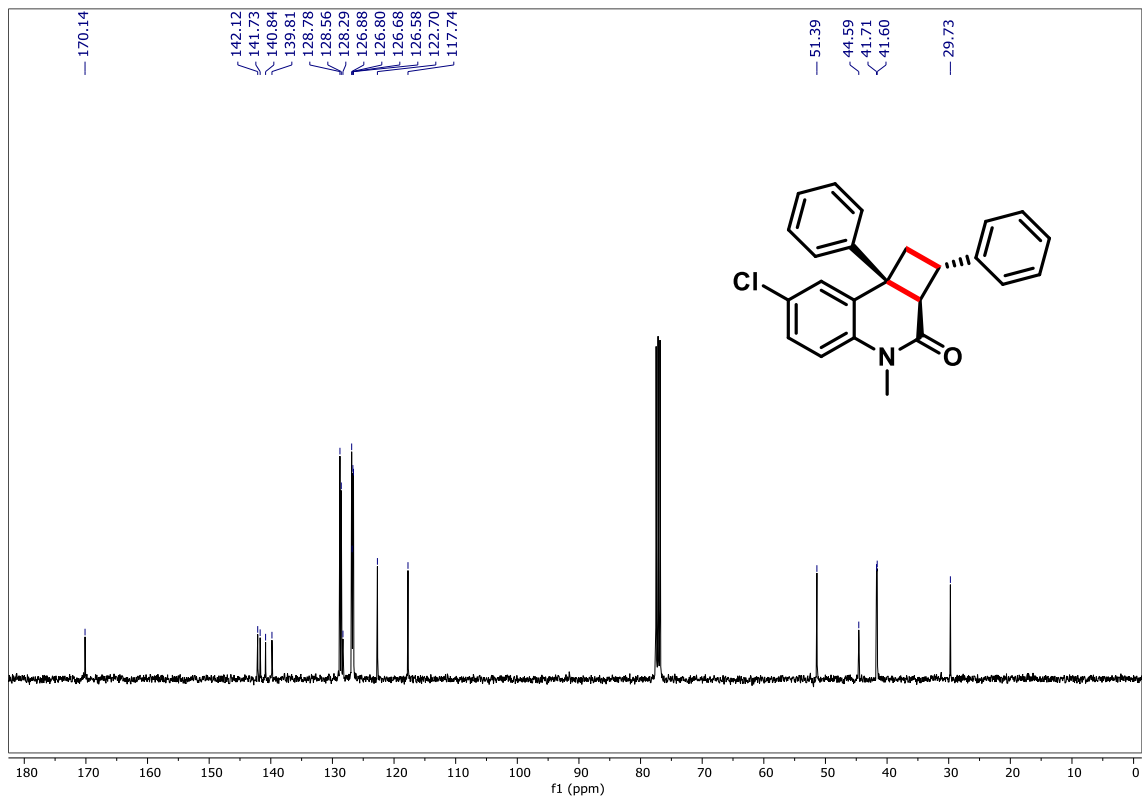
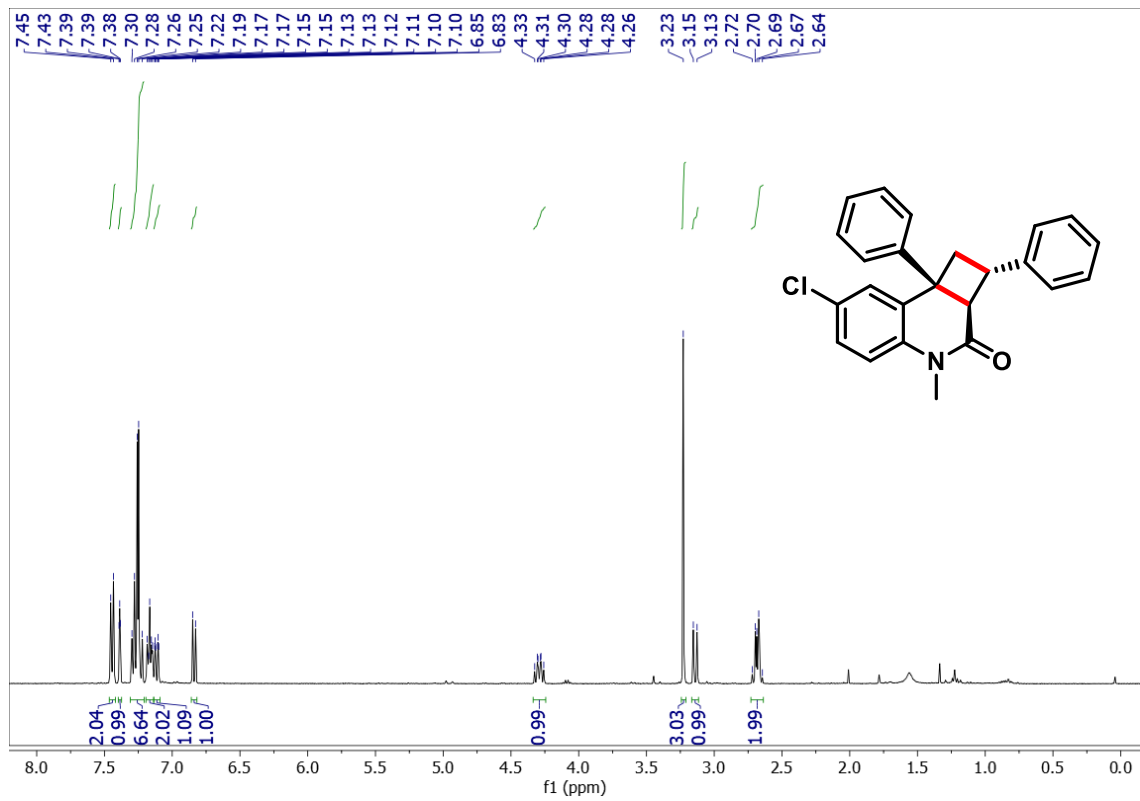
Espectros de RMN ¹H para a) Substrato 7'1, b) isômero do substrato 7'1 e c) Bruto reacional.

Espectros de RMN

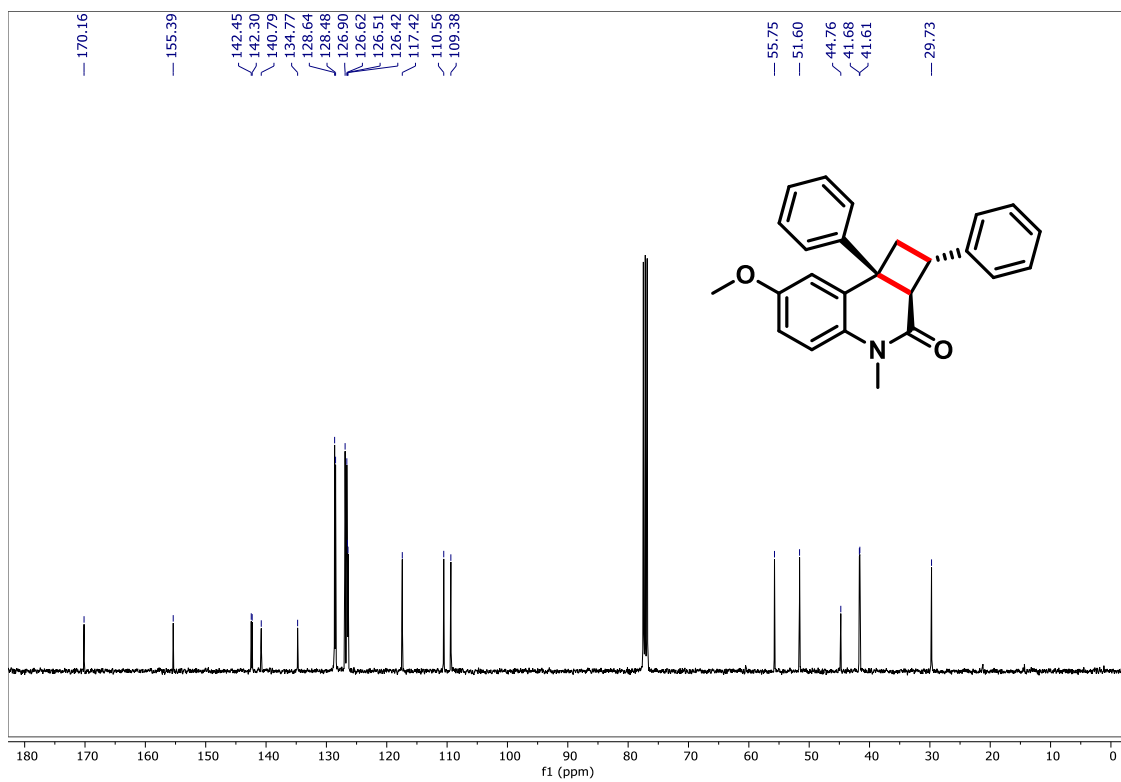
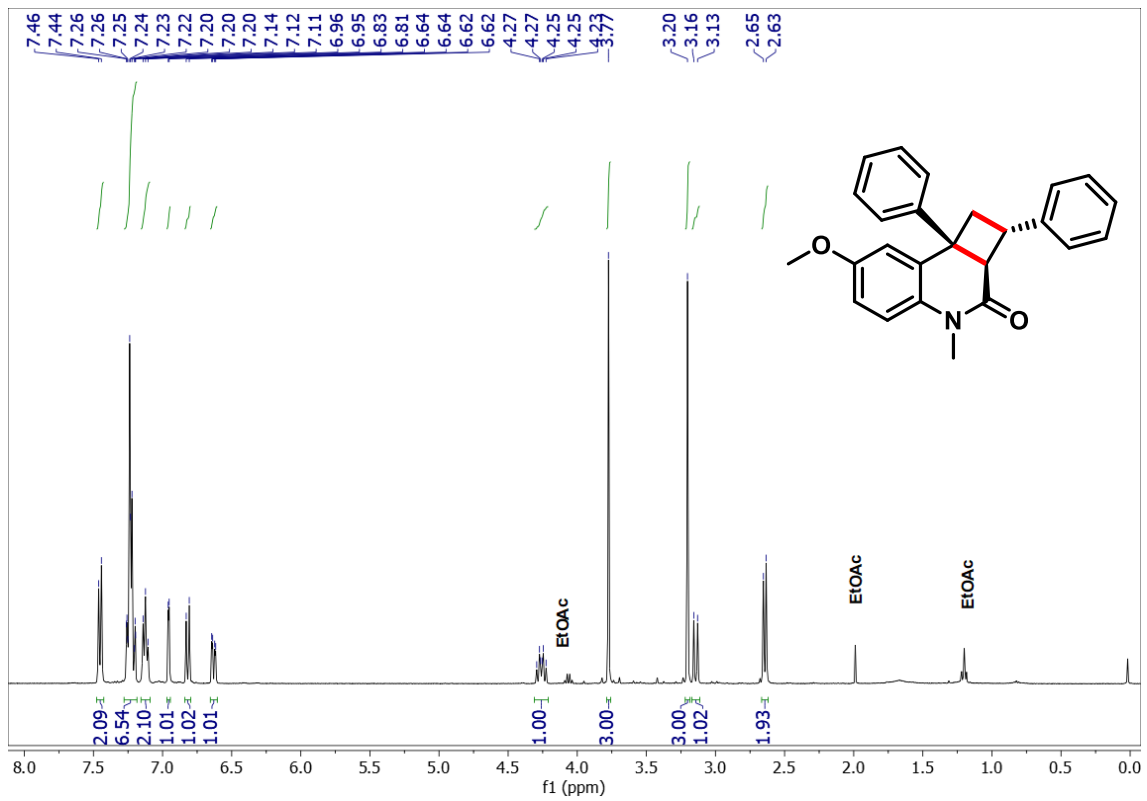
Espectros de RMN do composto 10'1



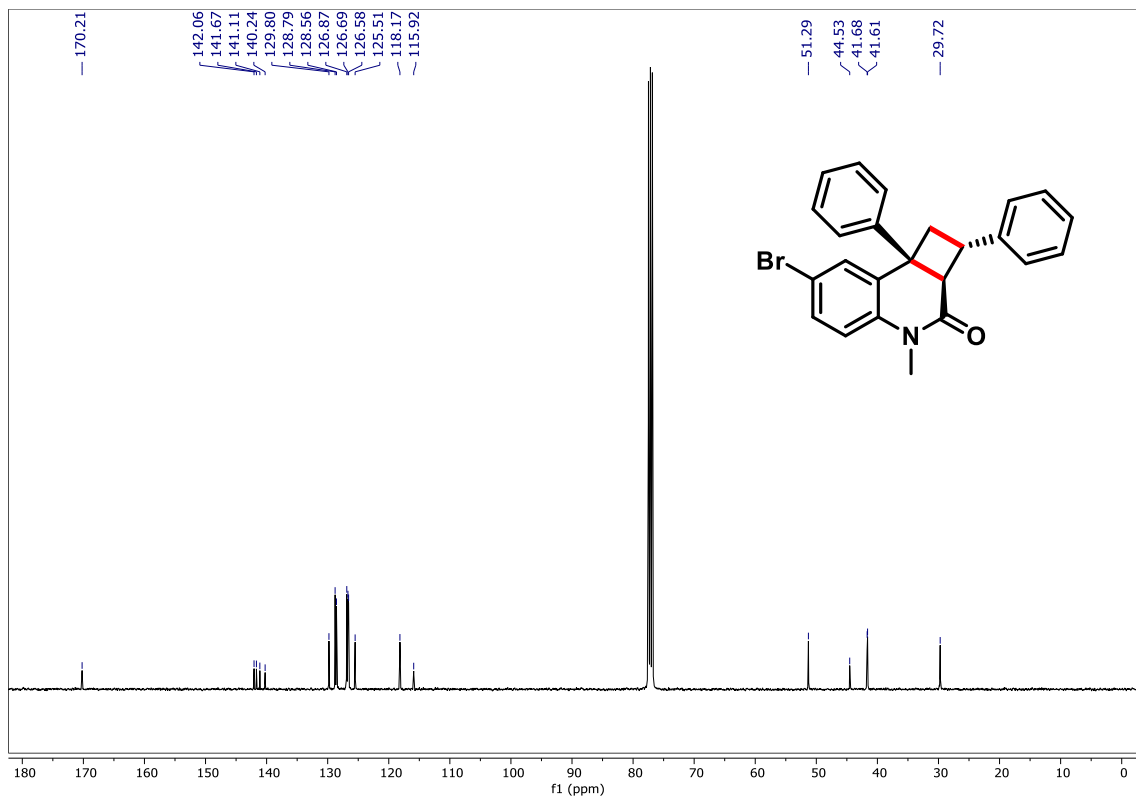
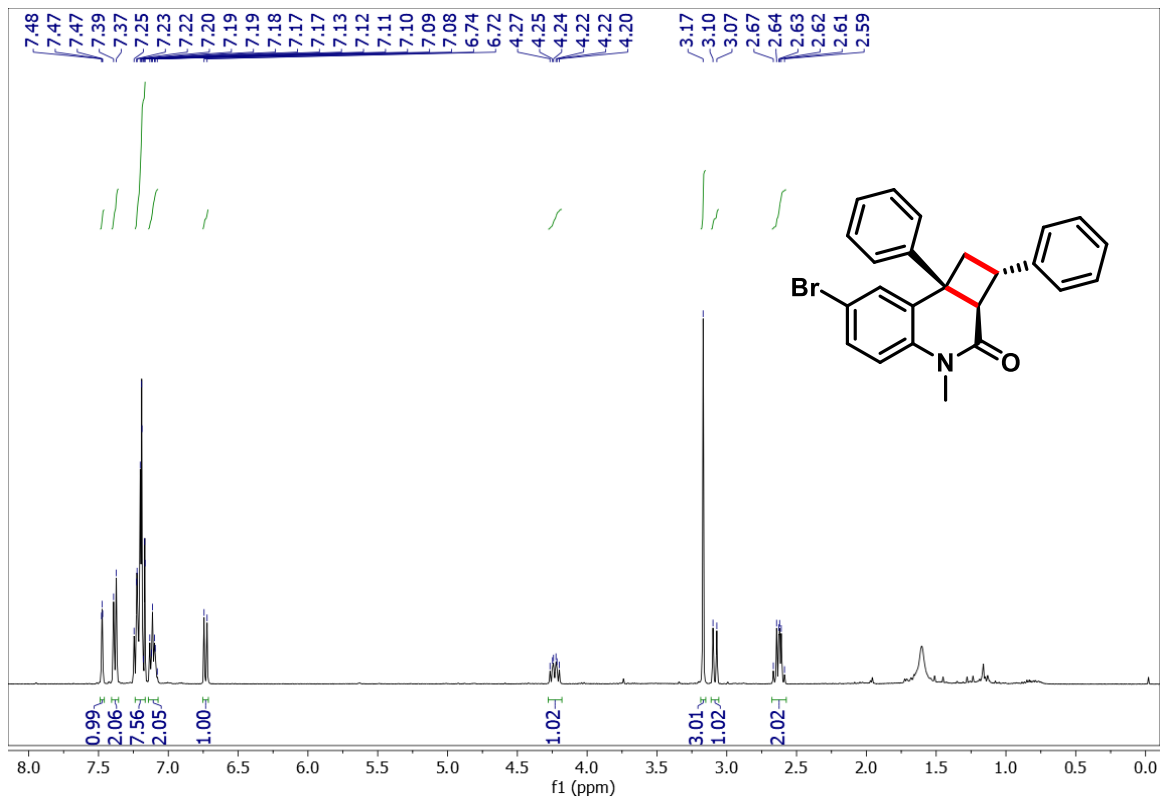
Espectros de RMN do composto 10'2



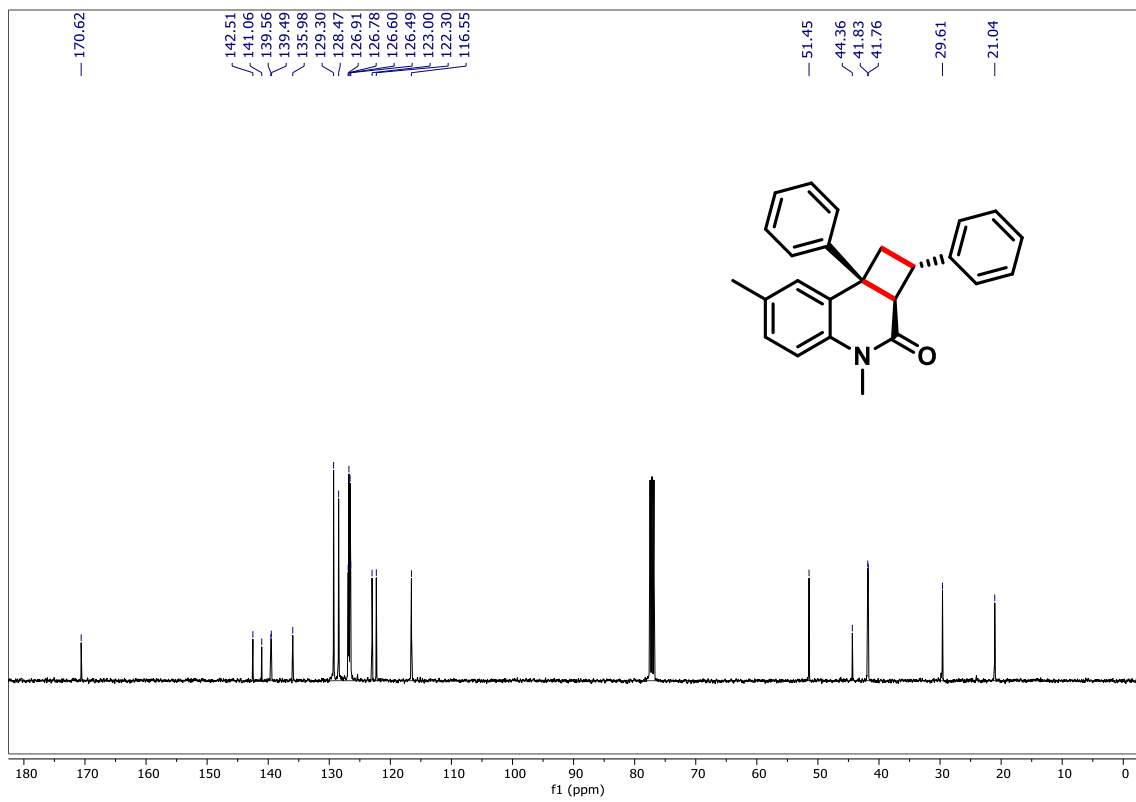
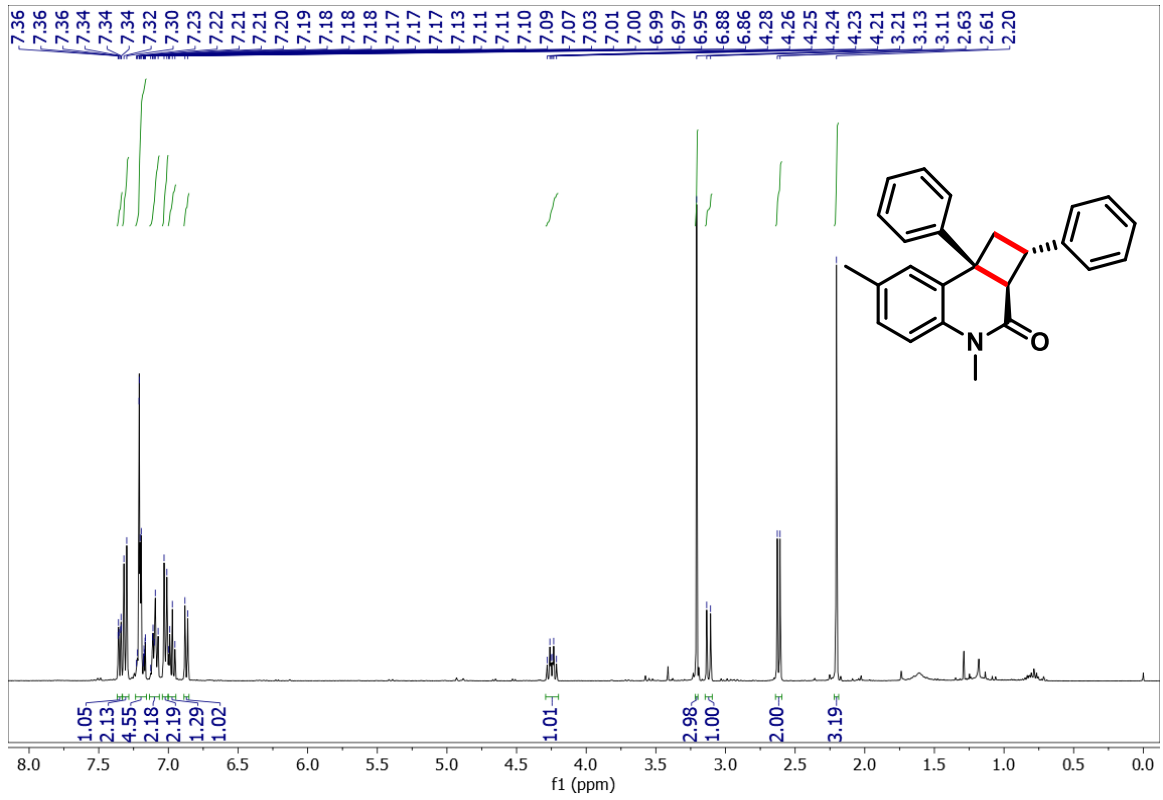
Espectros de RMN do composto 10'3



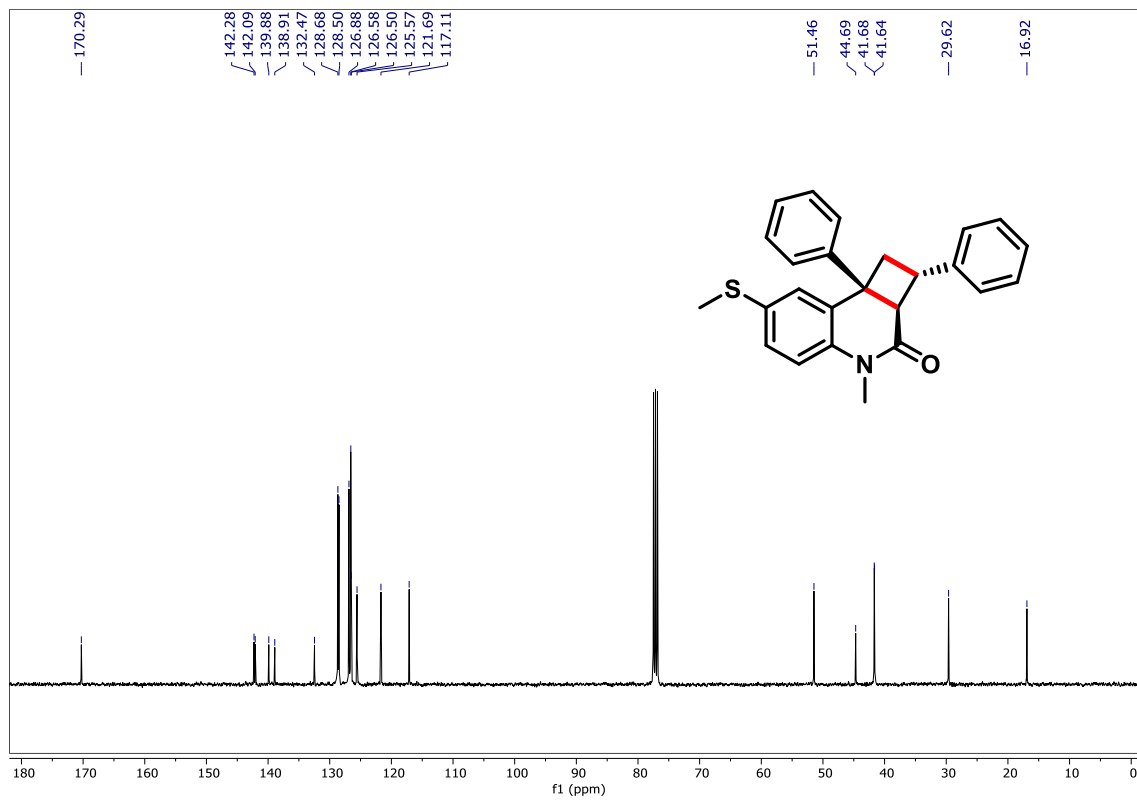
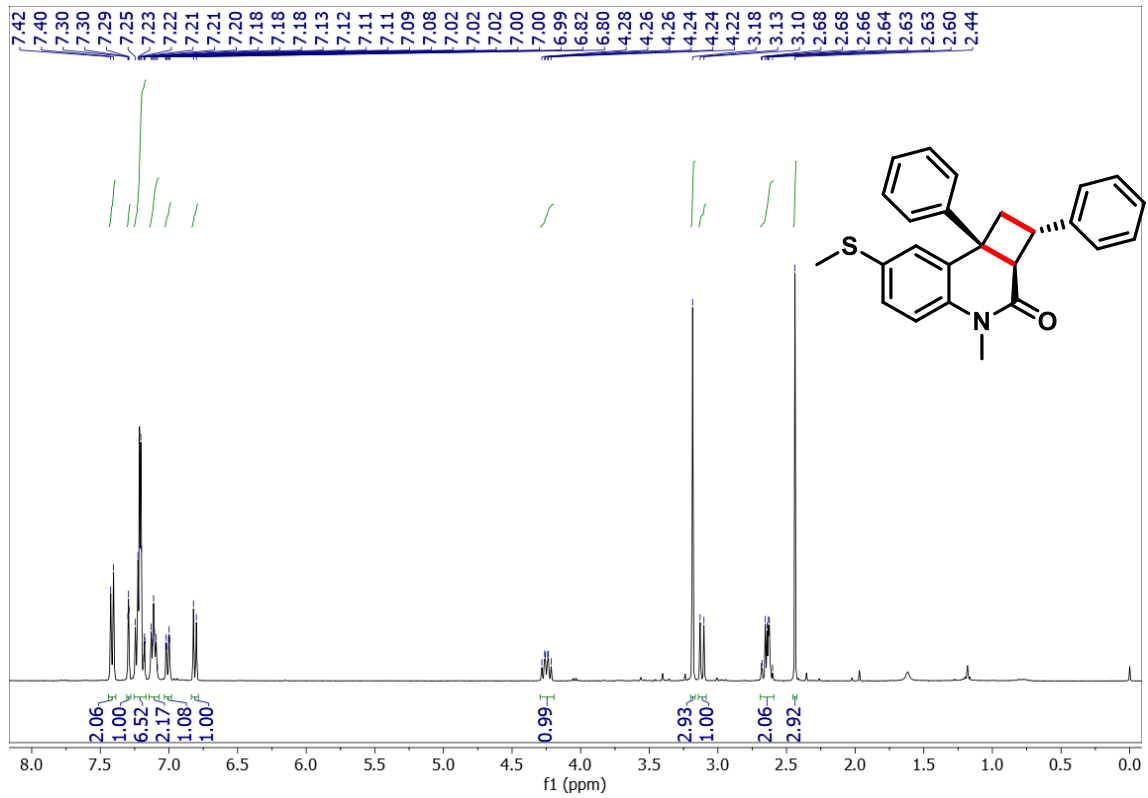
Espectros de RMN do composto 10'4



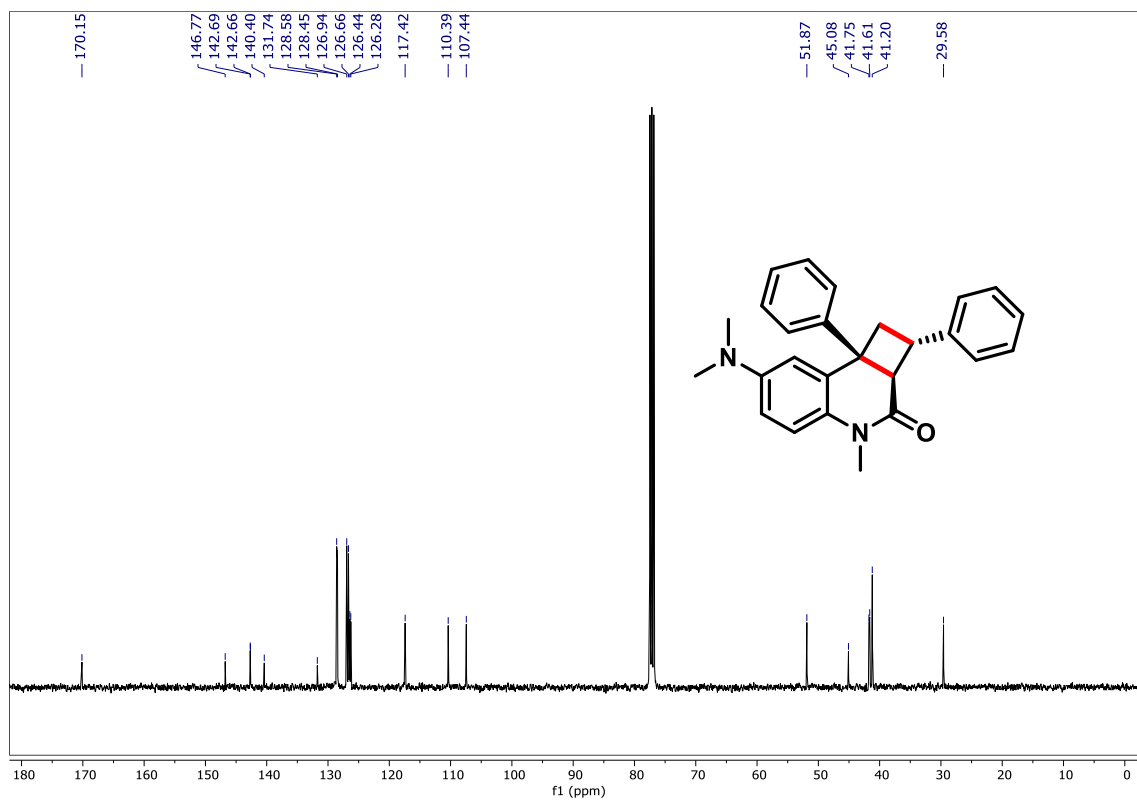
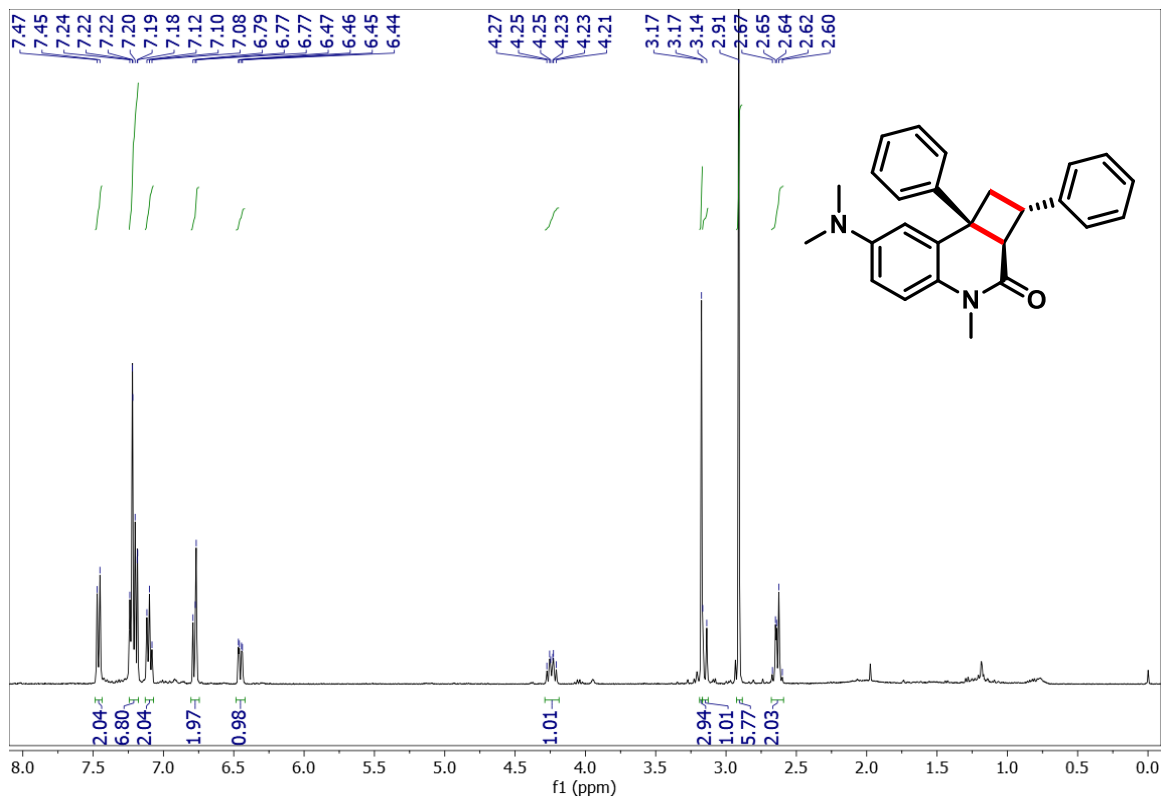
Espectros de RMN do composto 10'5



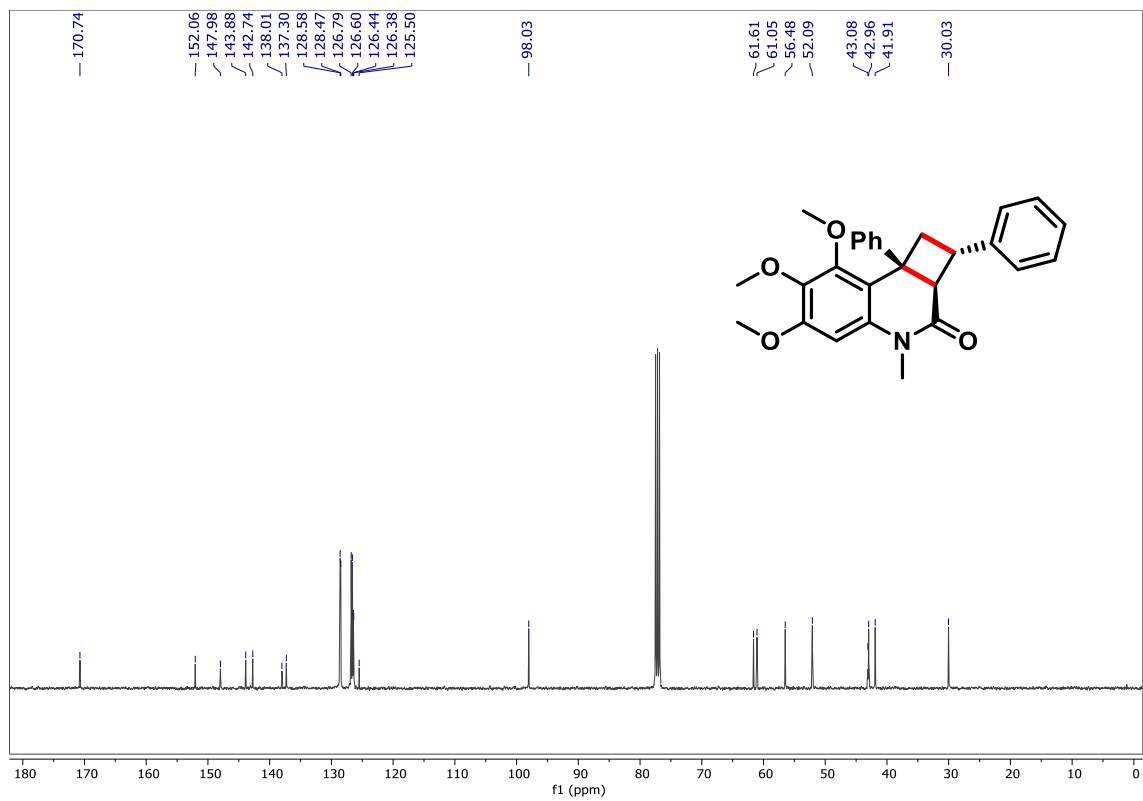
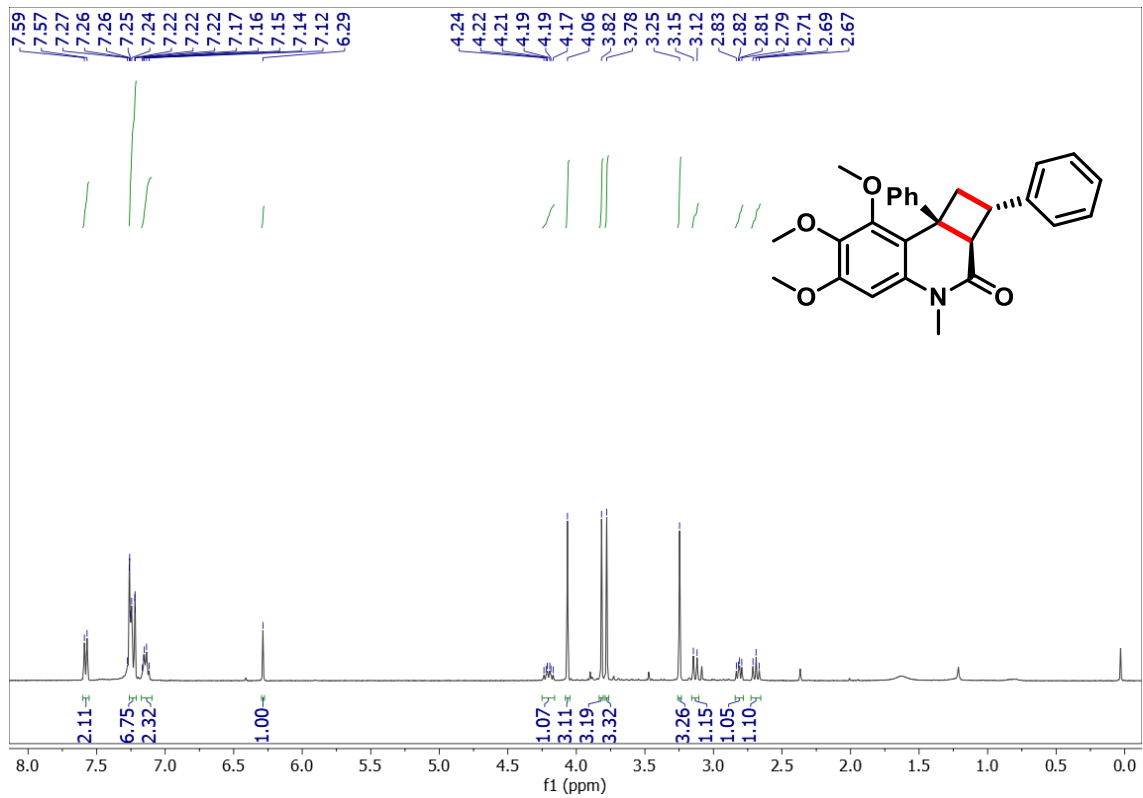
Espectros de RMN do composto 10'6



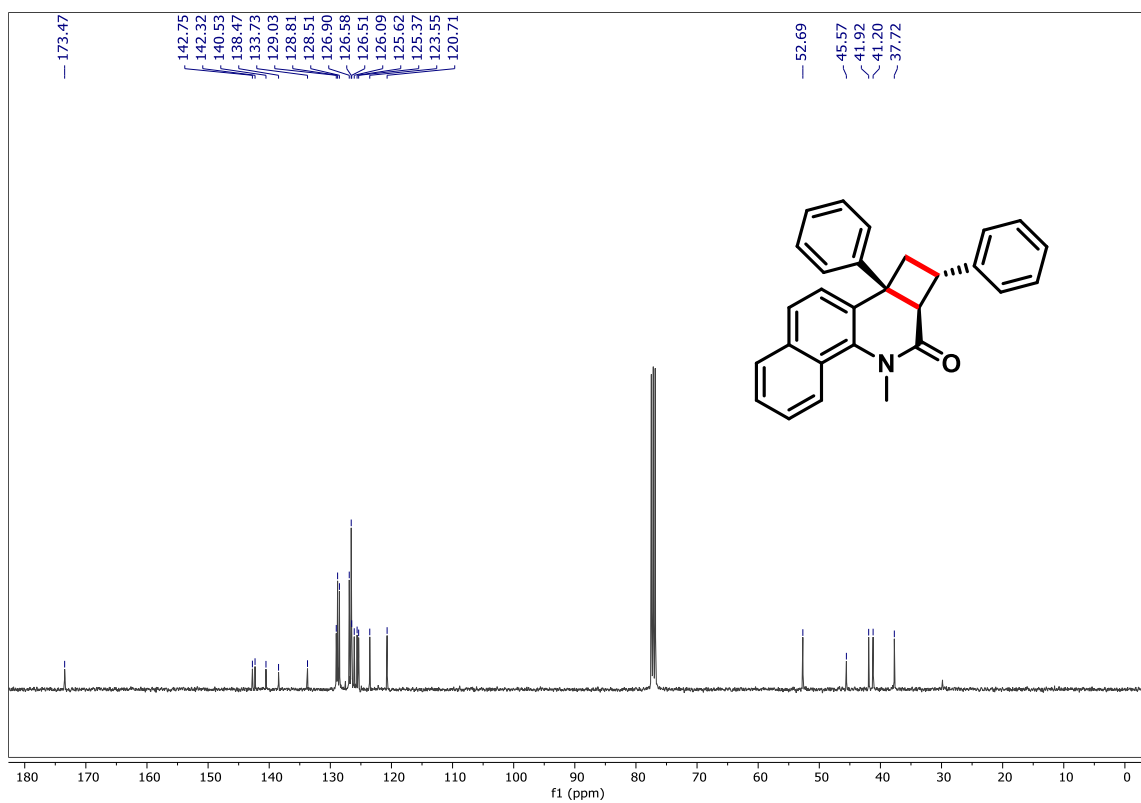
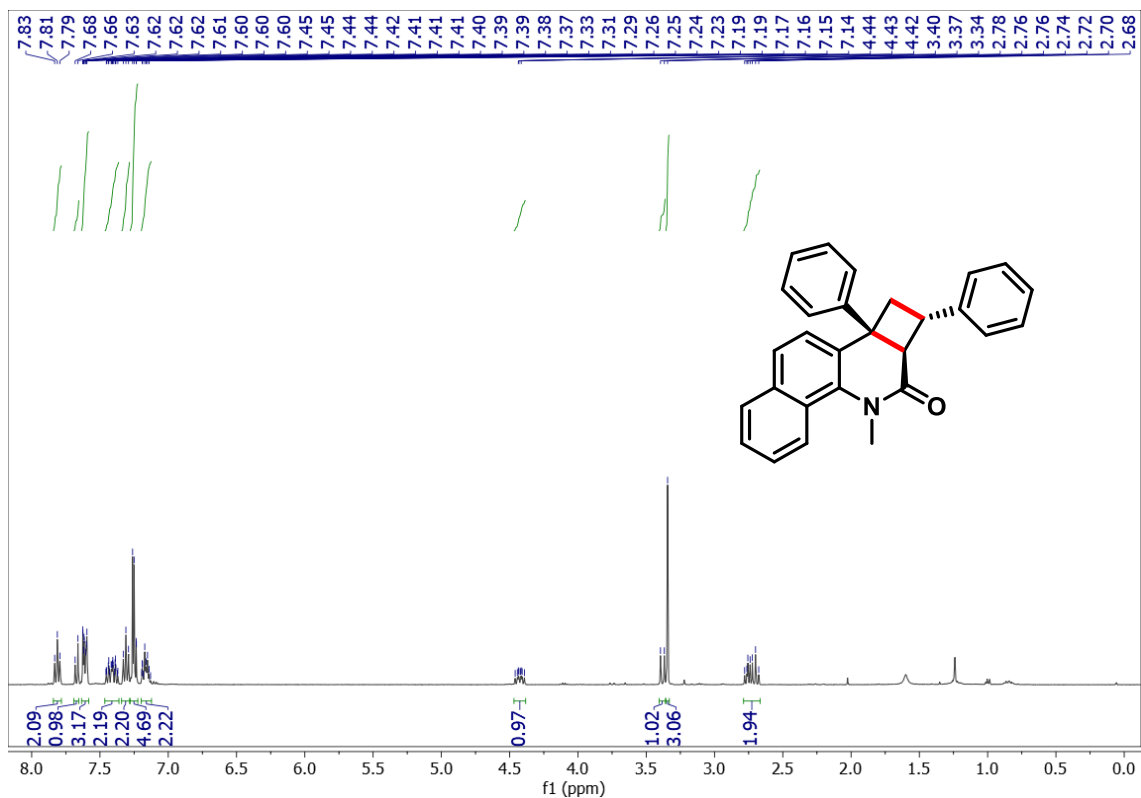
Espectros de RMN do composto 10'7



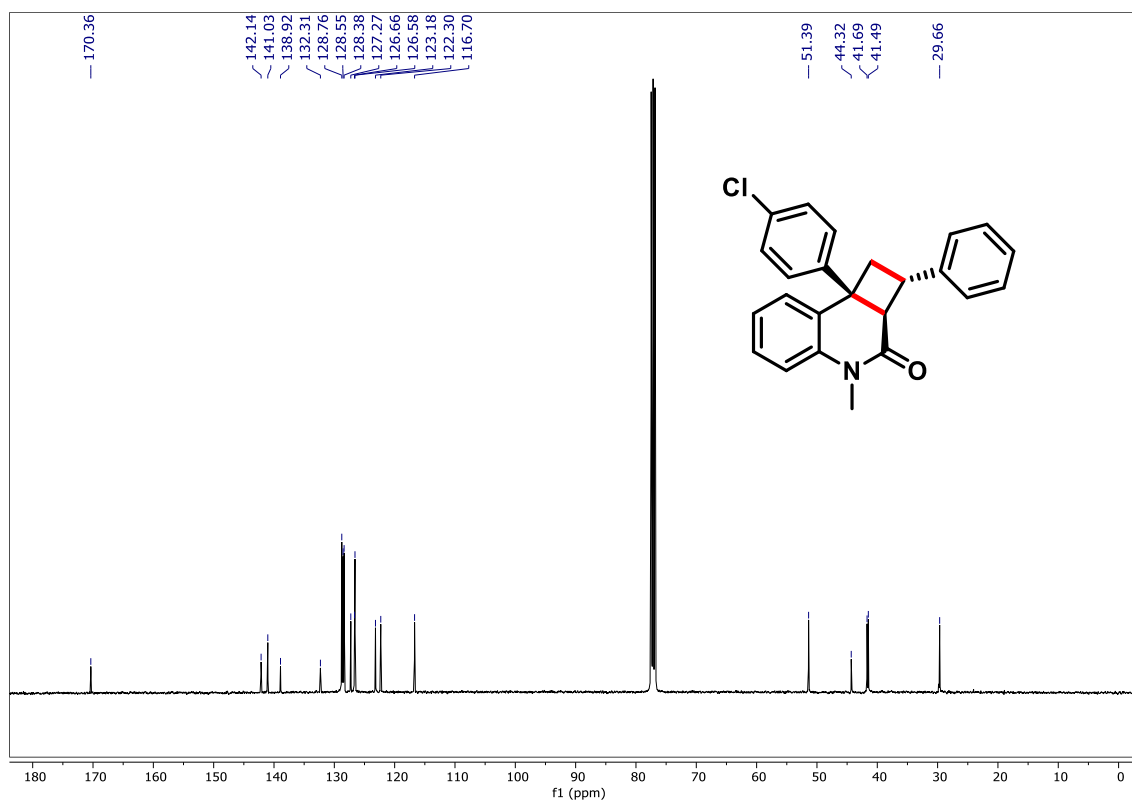
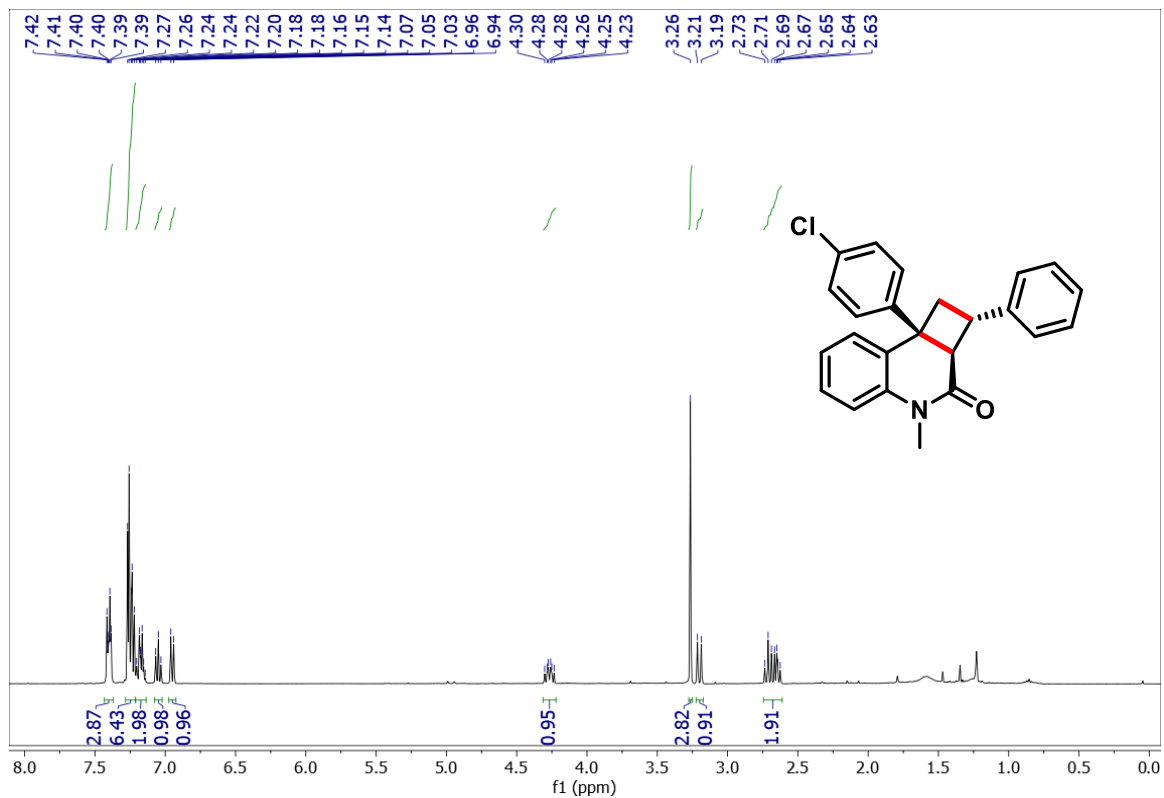
Espectros de RMN do composto 10'8



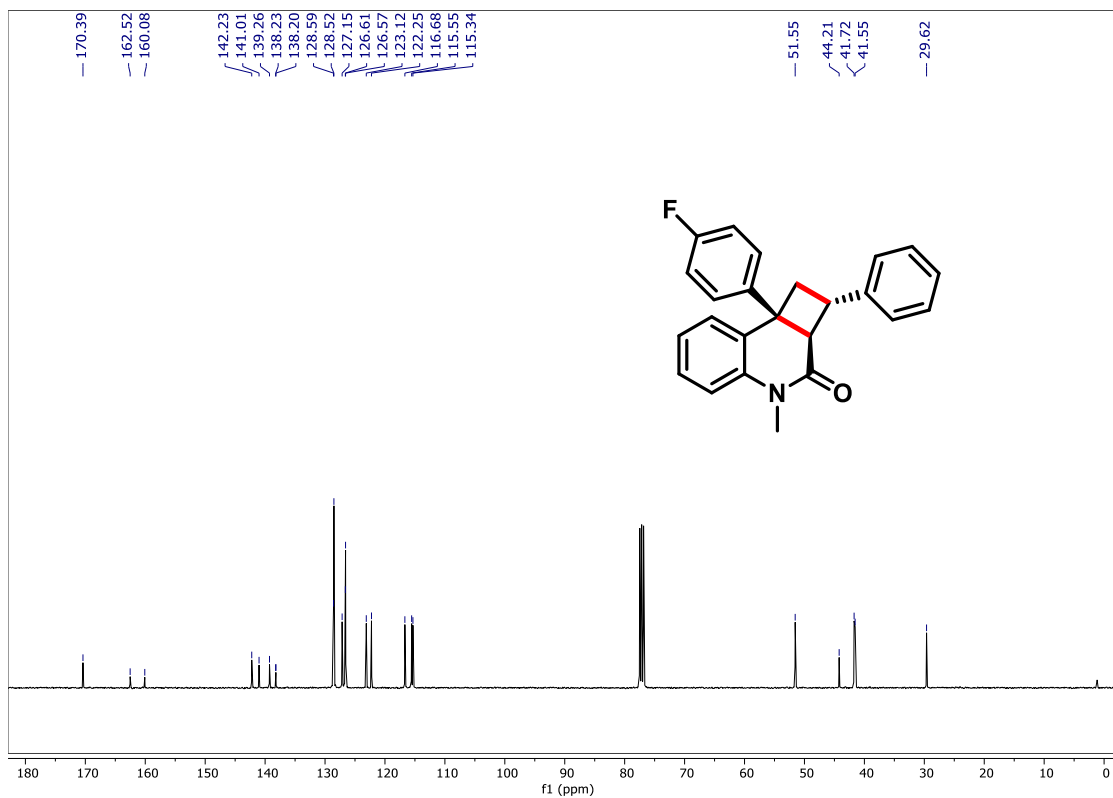
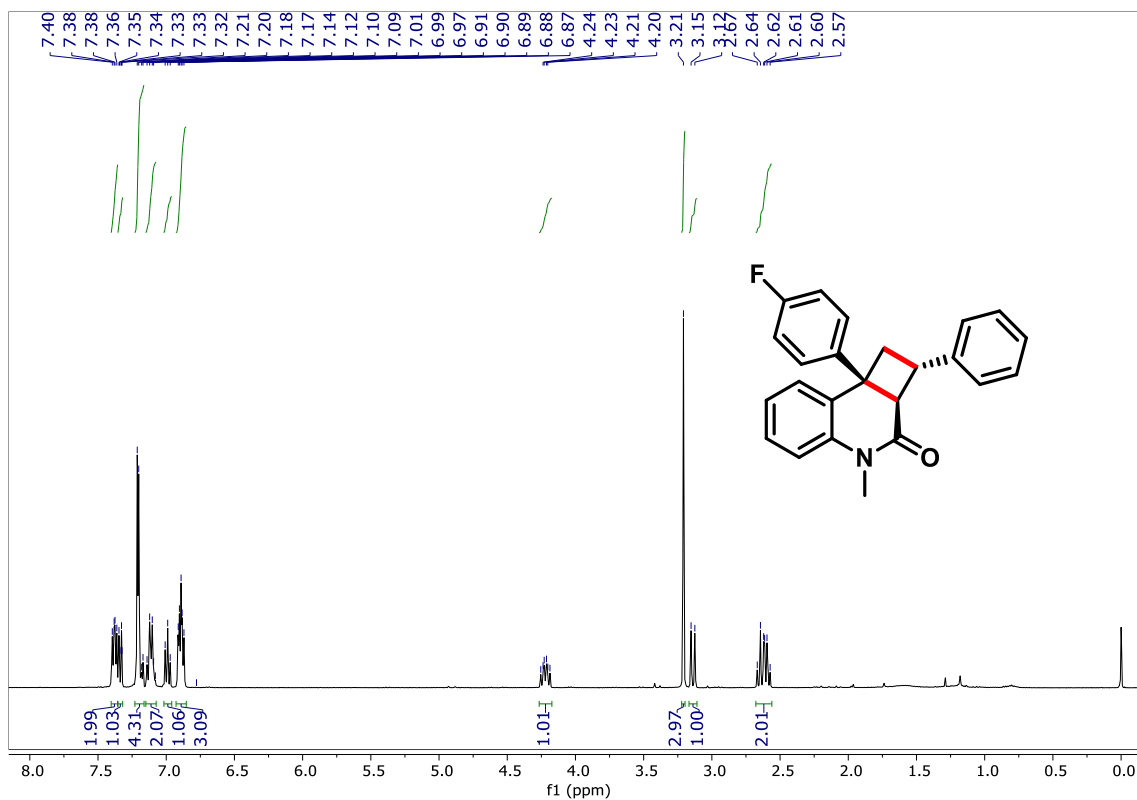
Espectros de RMN do composto 10'9



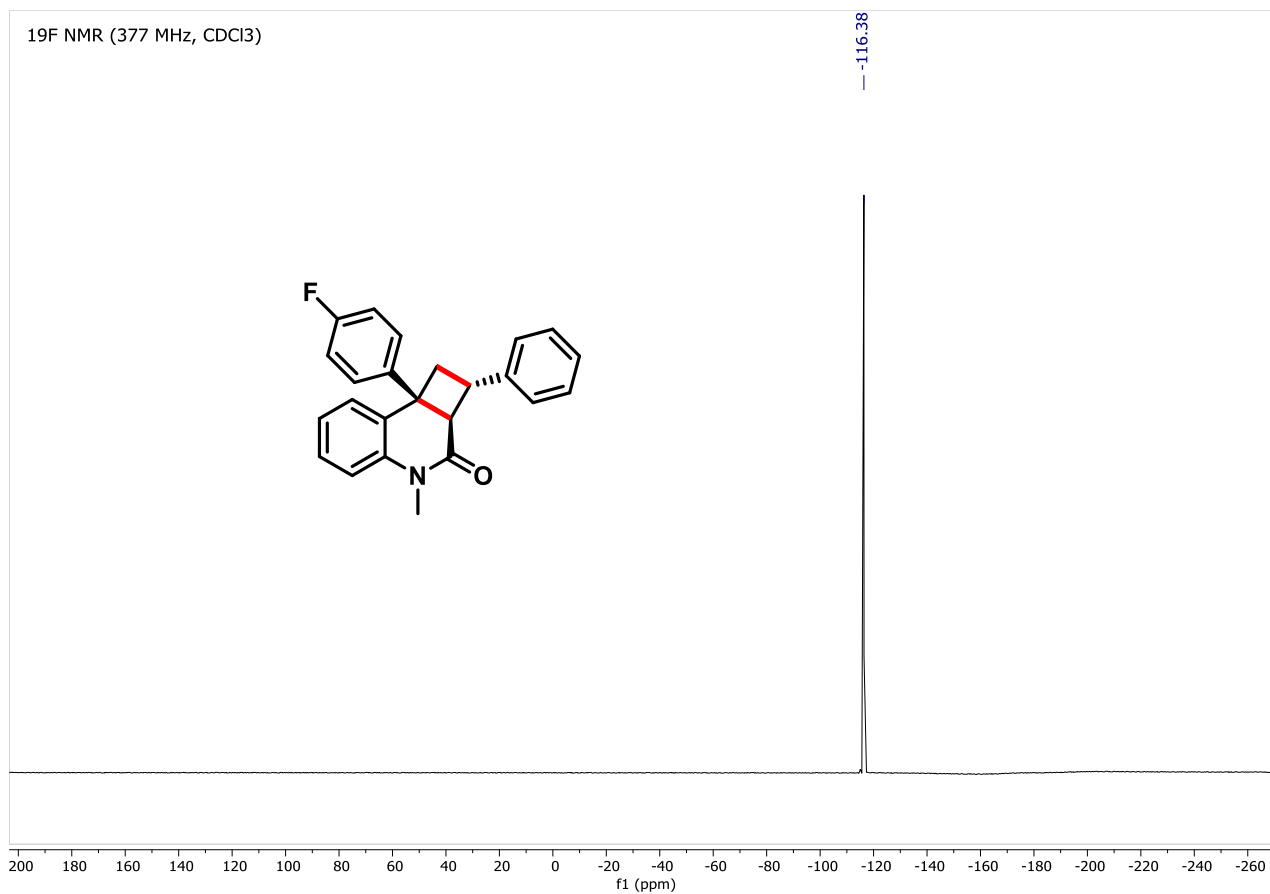
Espectros de RMN do composto 10'10



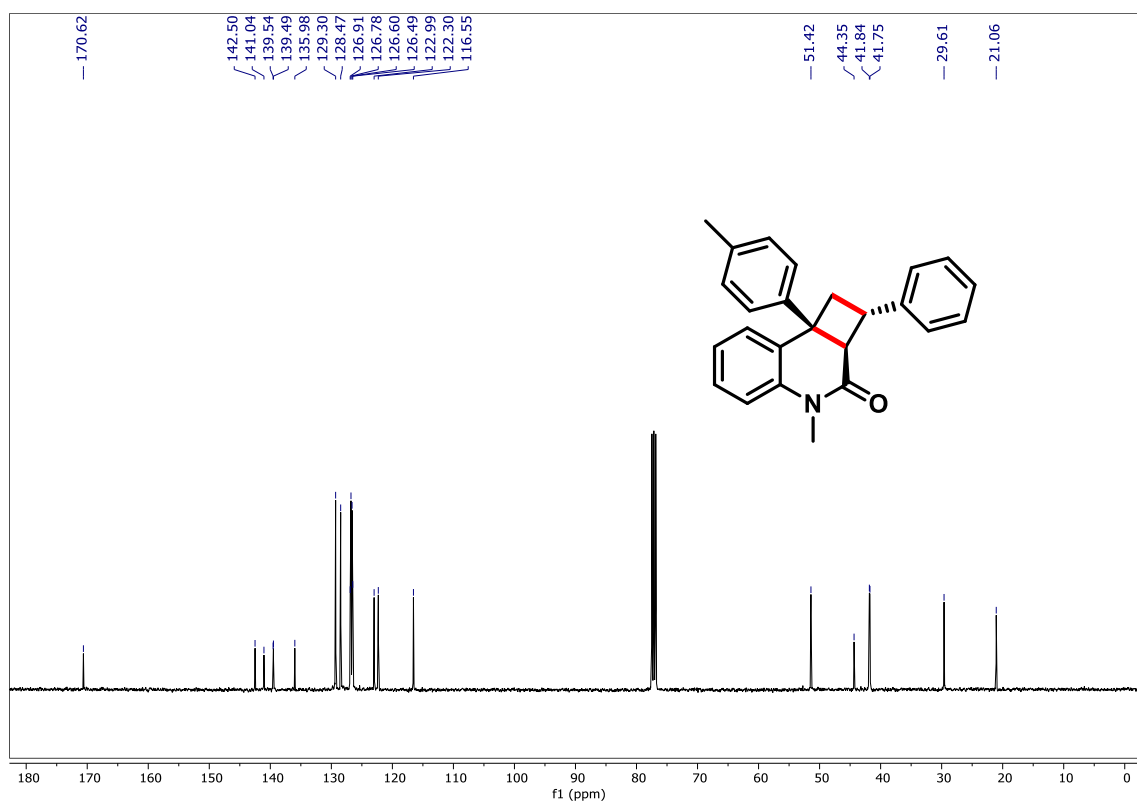
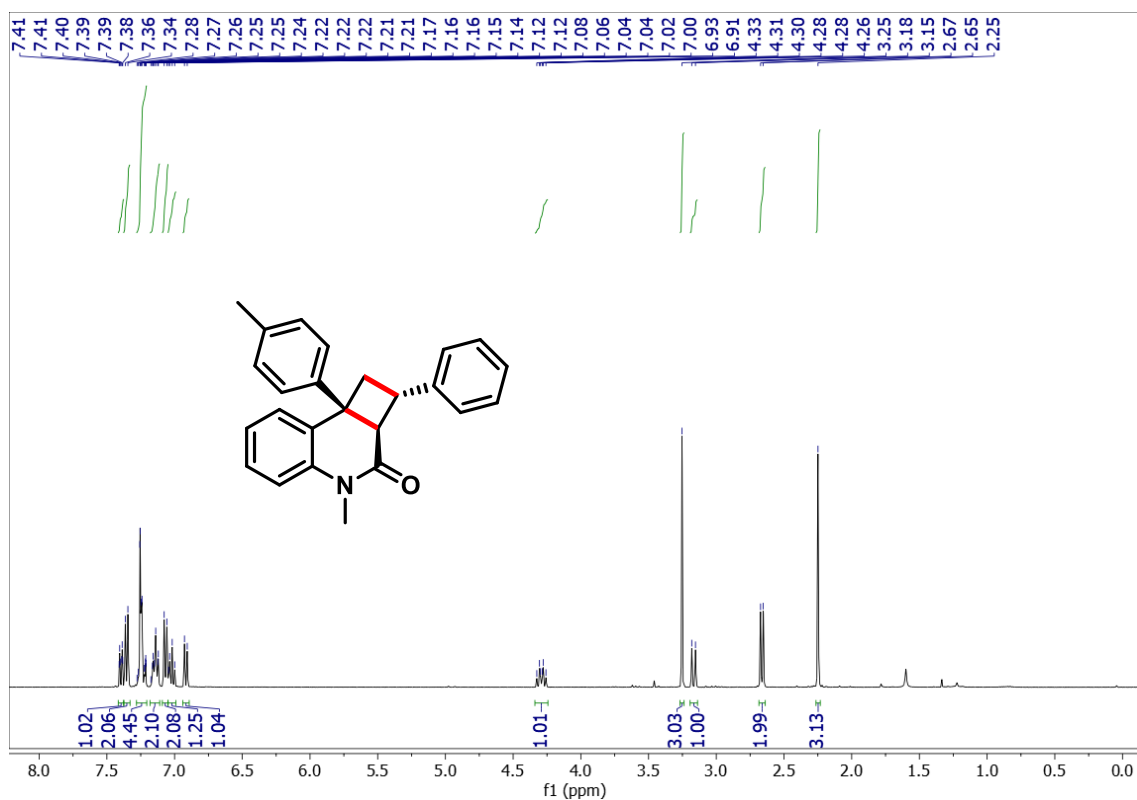
Espectros de RMN do composto 10'11



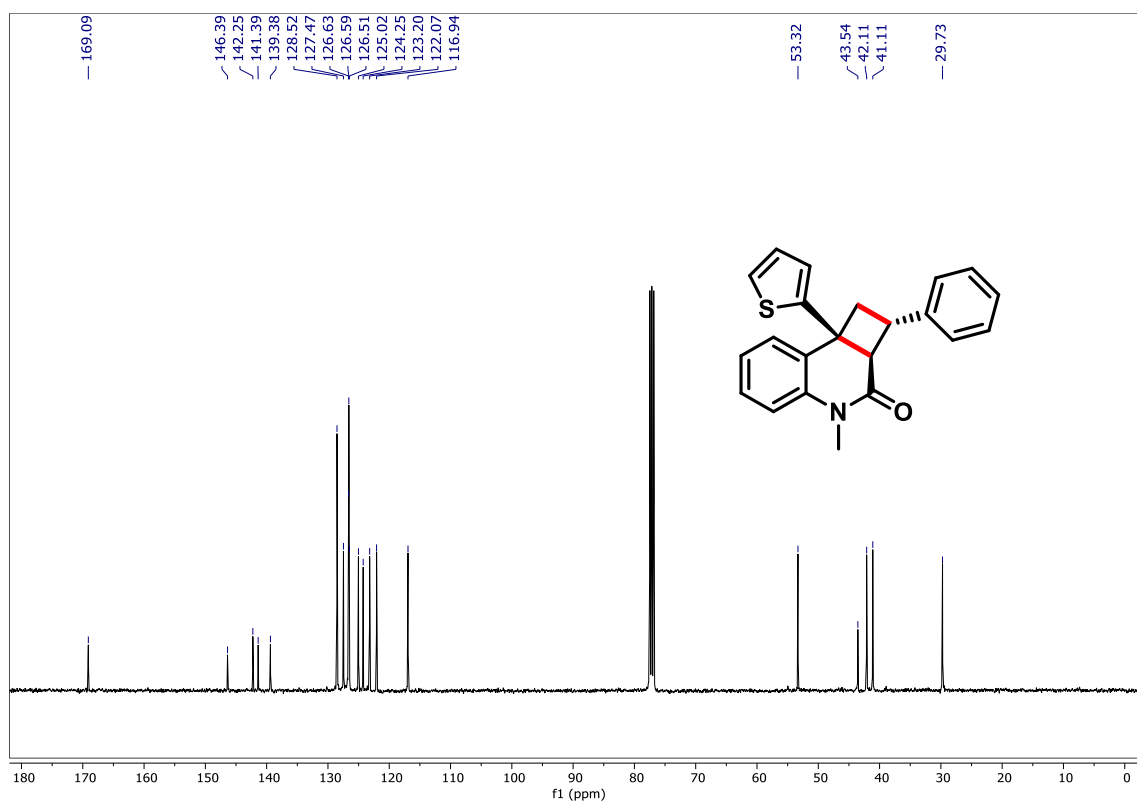
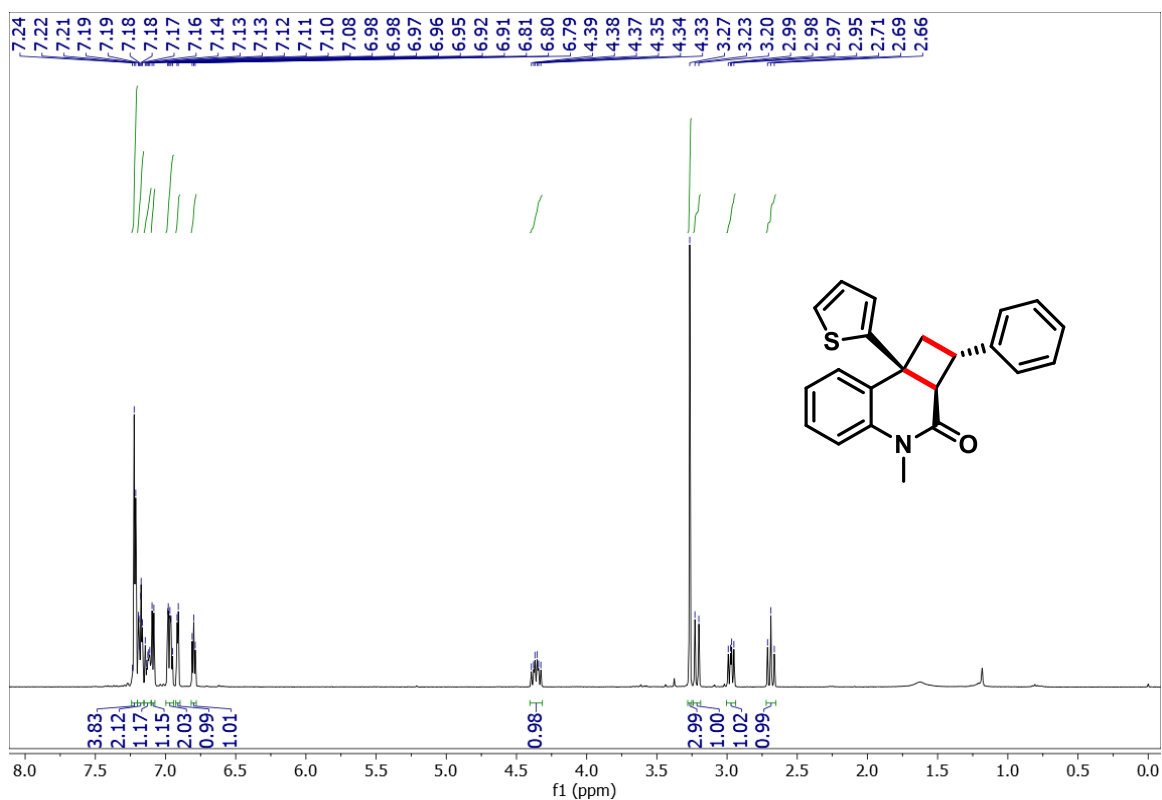
19F NMR (377 MHz, CDCl3)



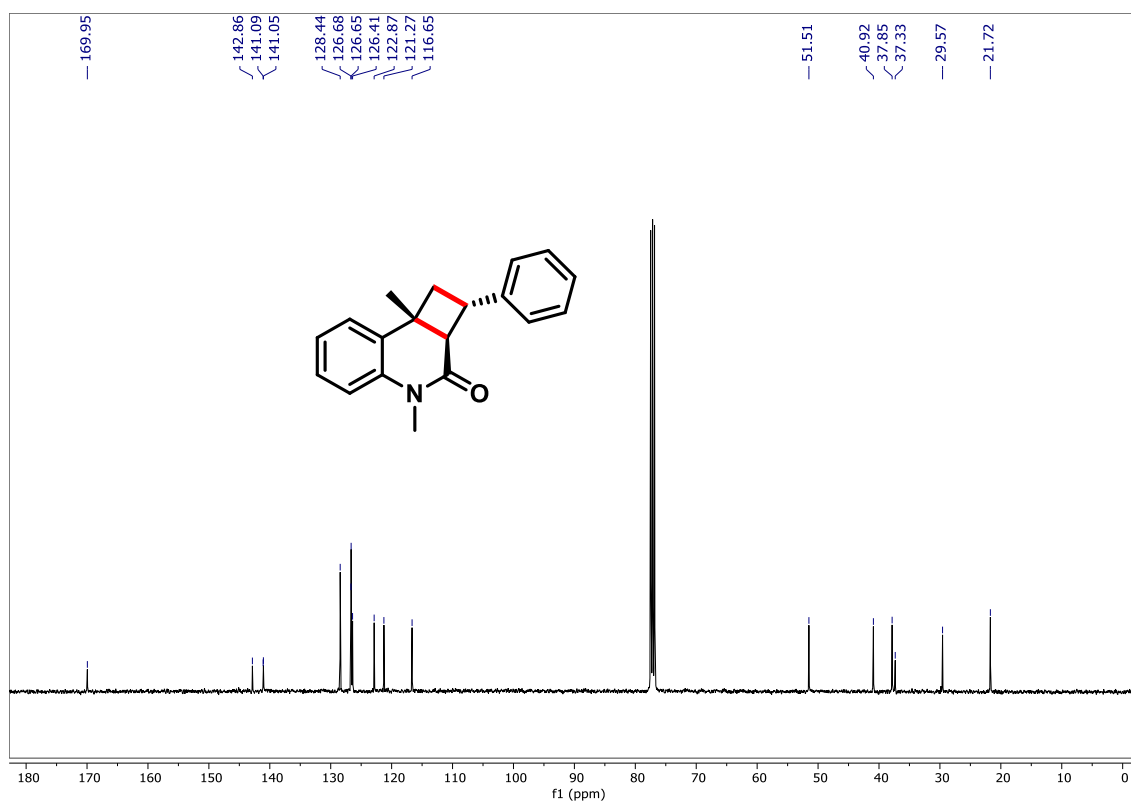
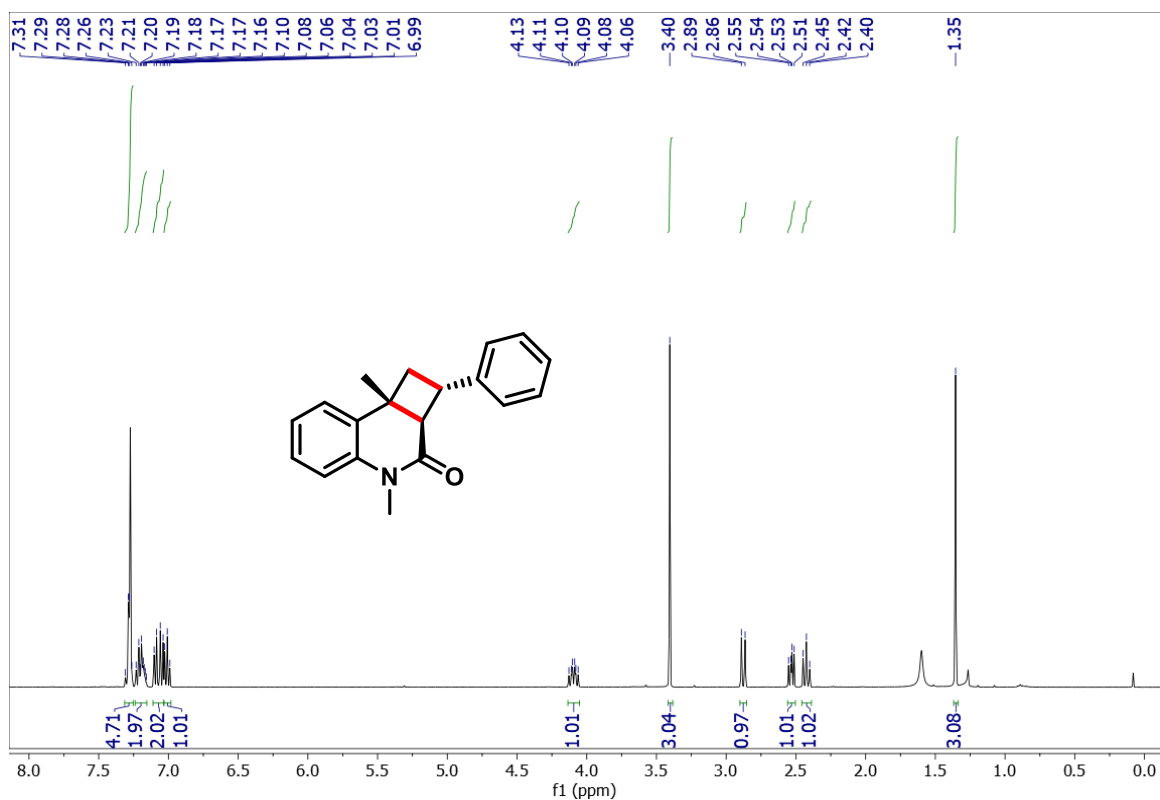
Espectros de RMN do composto 10'12



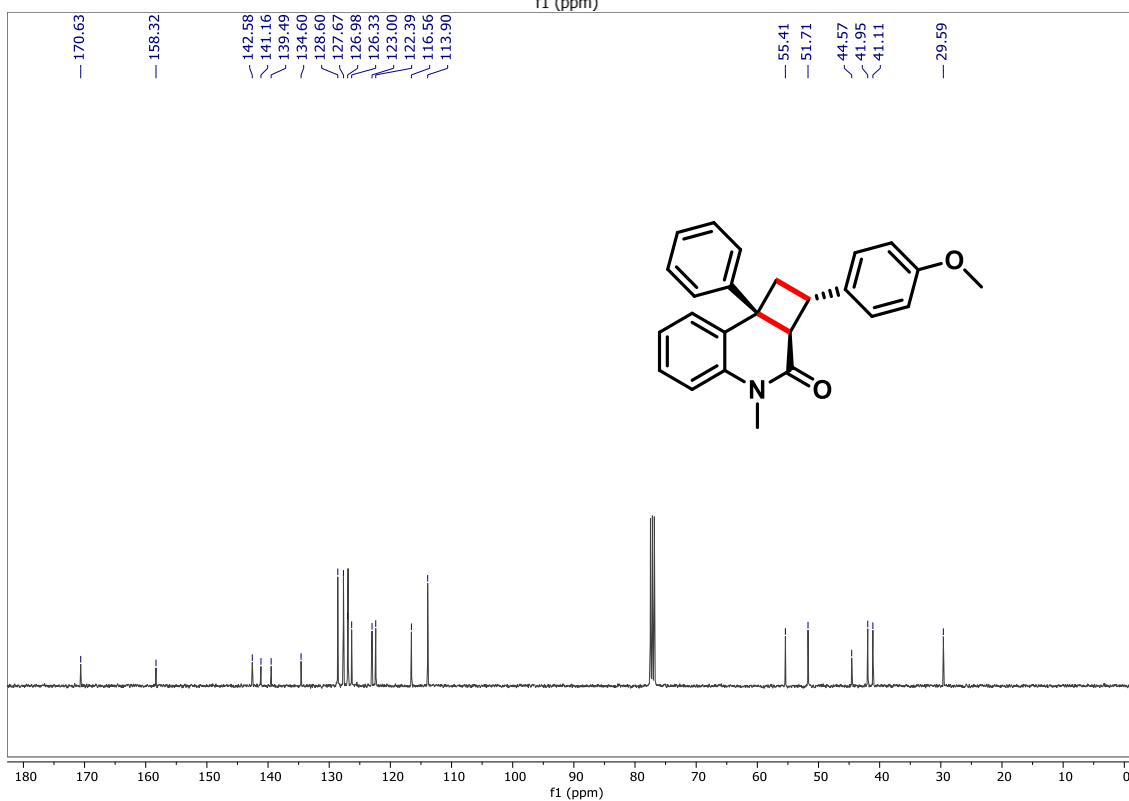
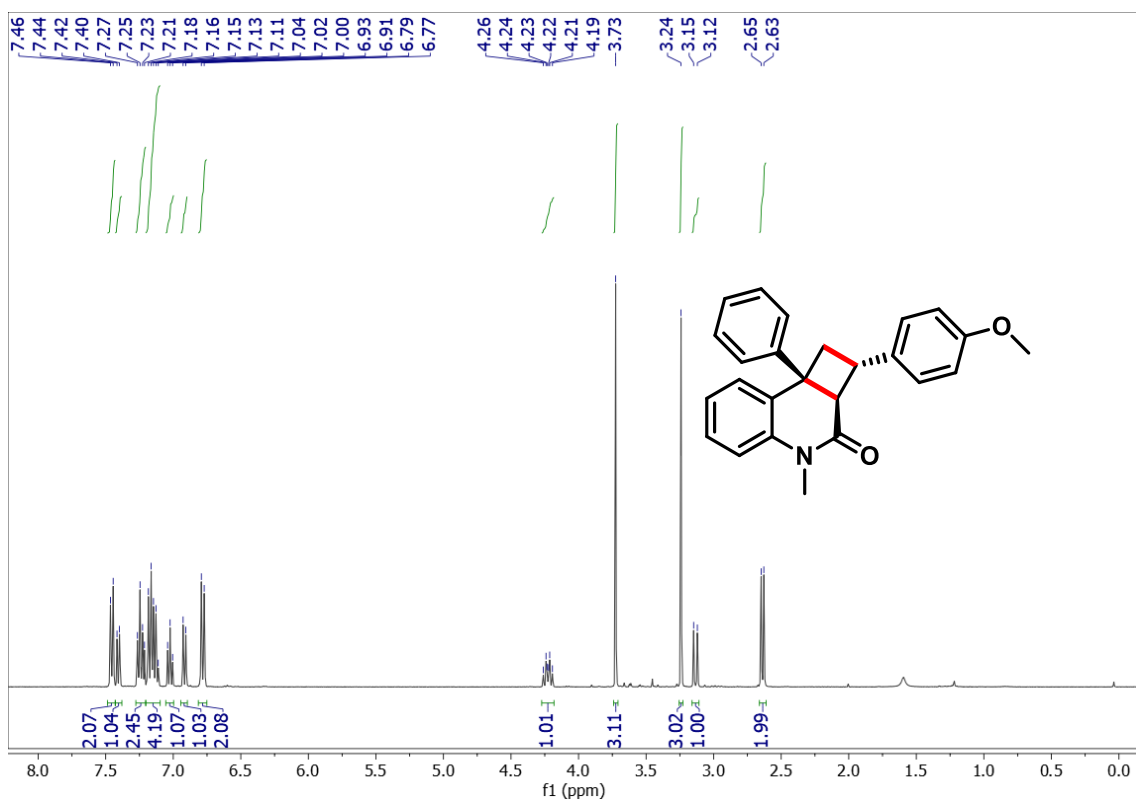
Espectros de RMN do composto 10'13



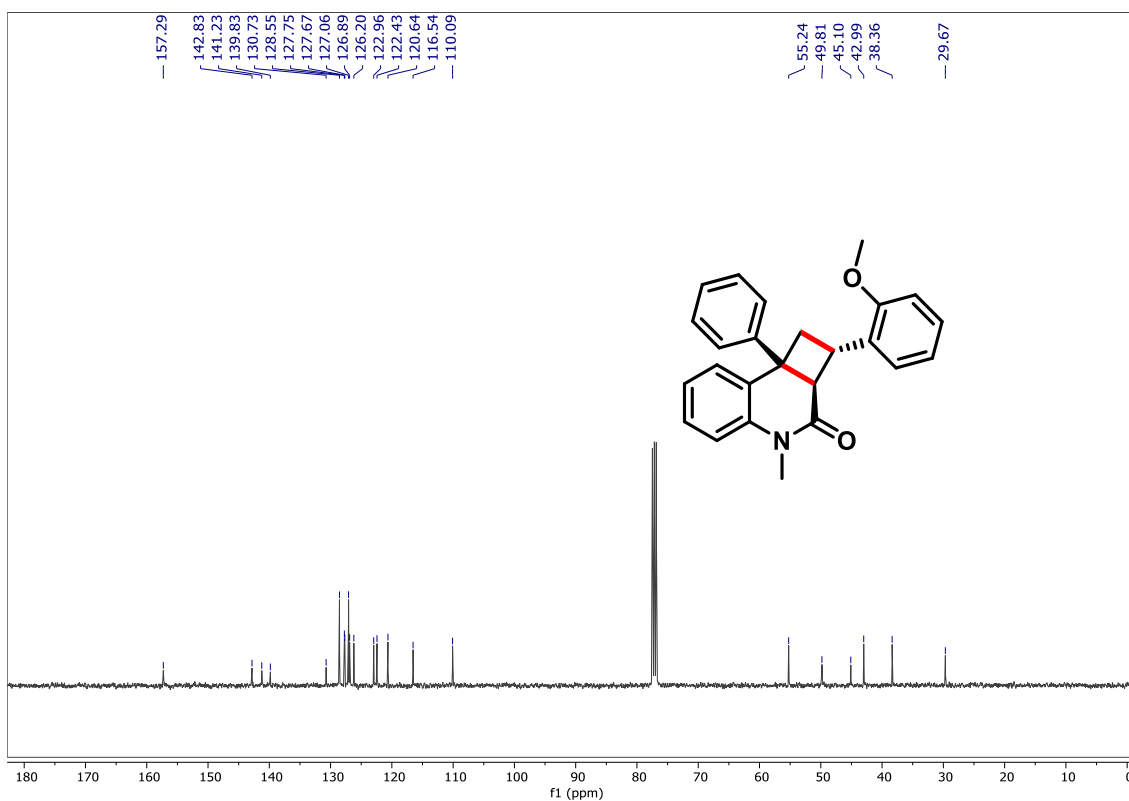
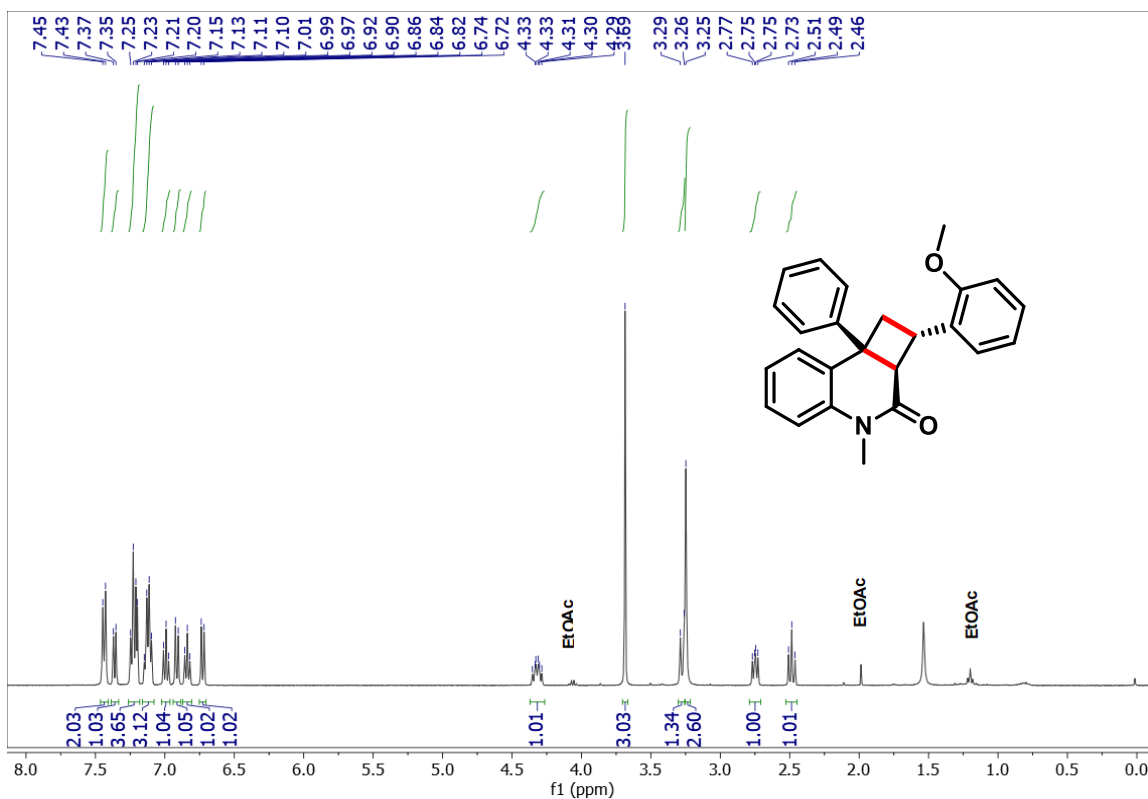
Espectros de RMN do composto 10'14



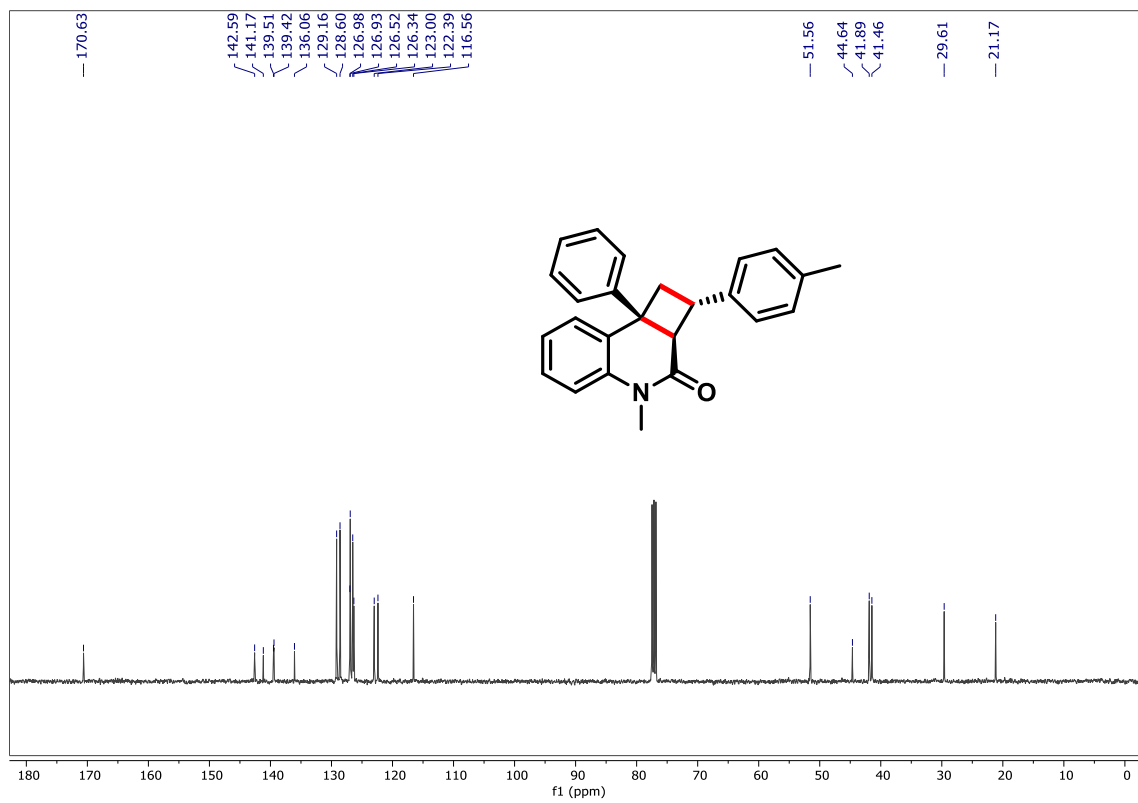
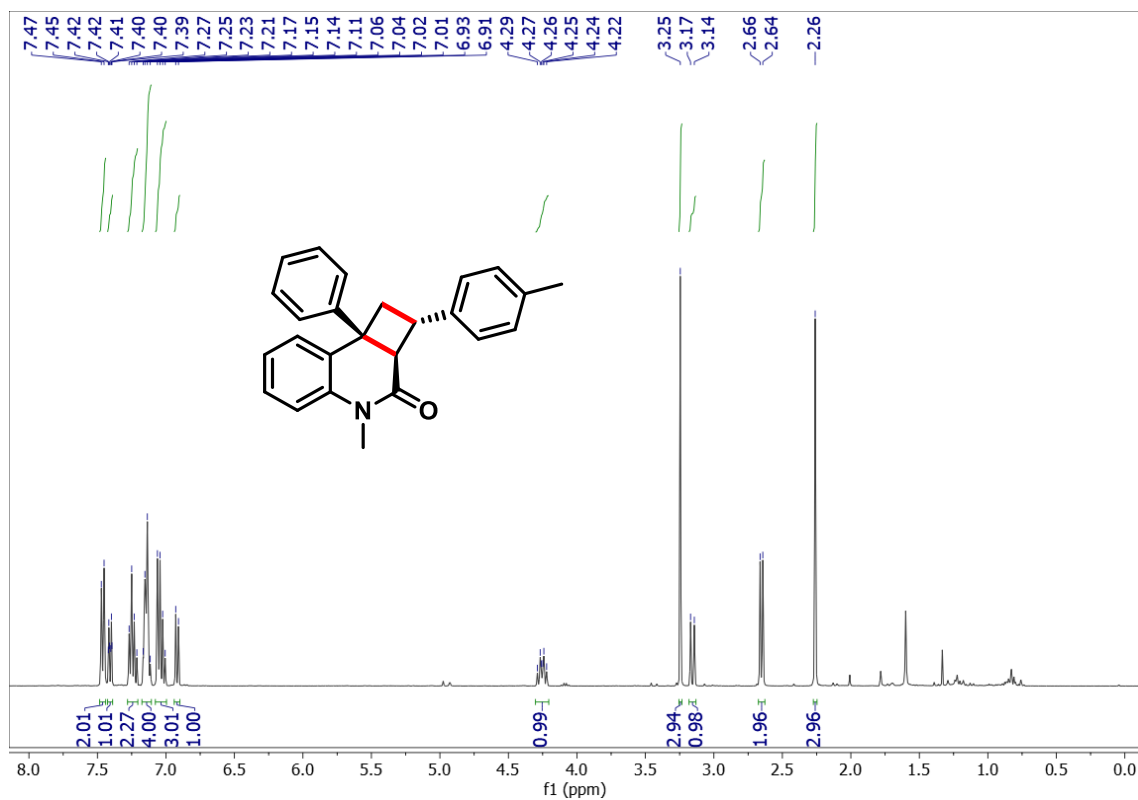
Espectros de RMN do composto 10'15



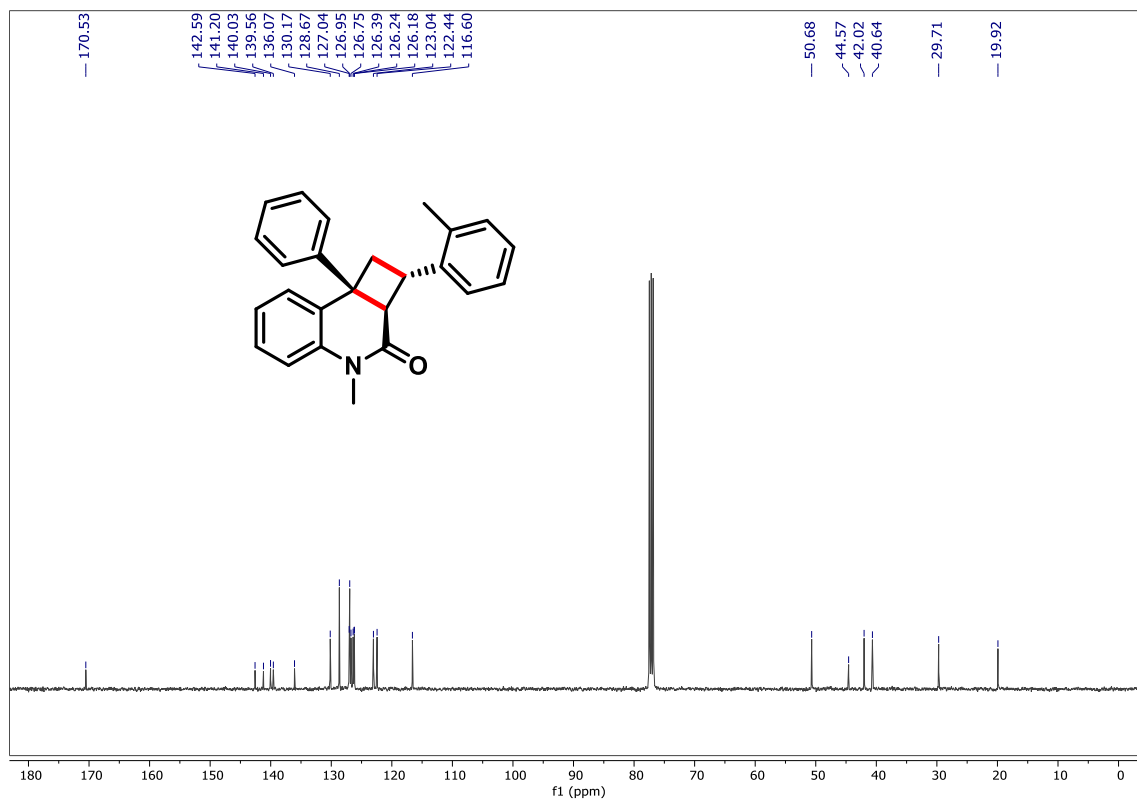
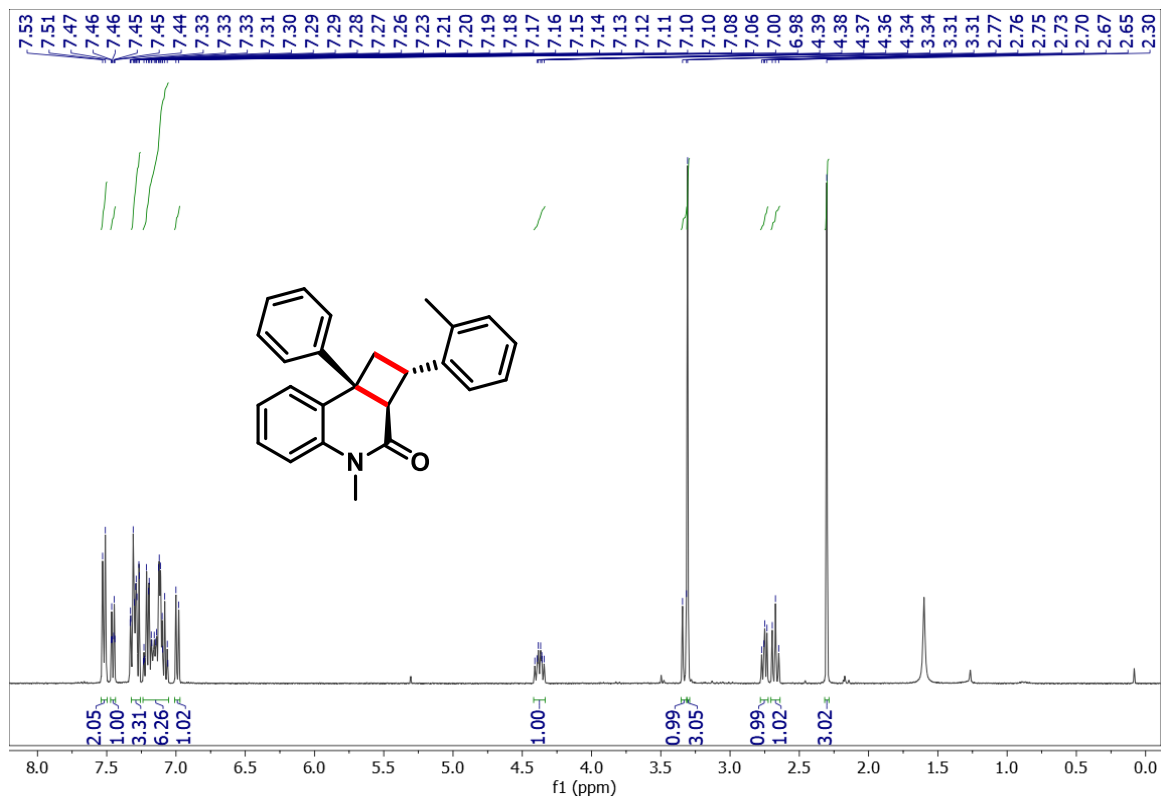
Espectros de RMN do composto 10'16



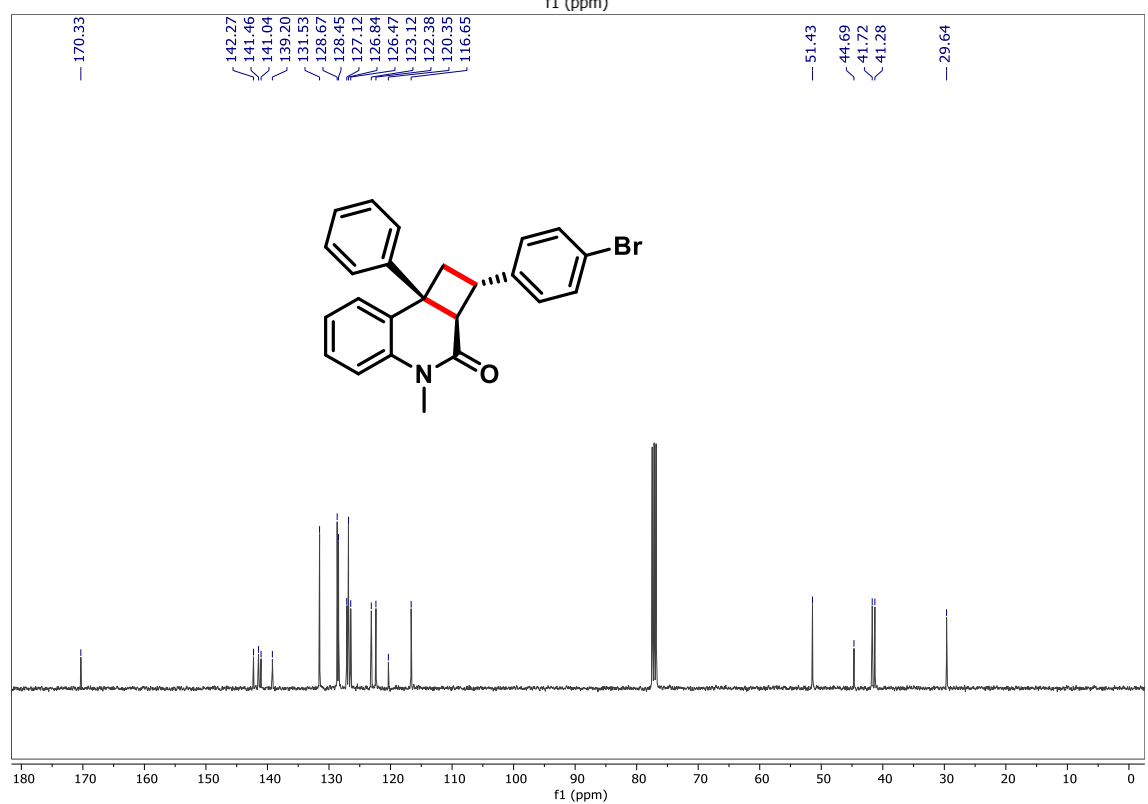
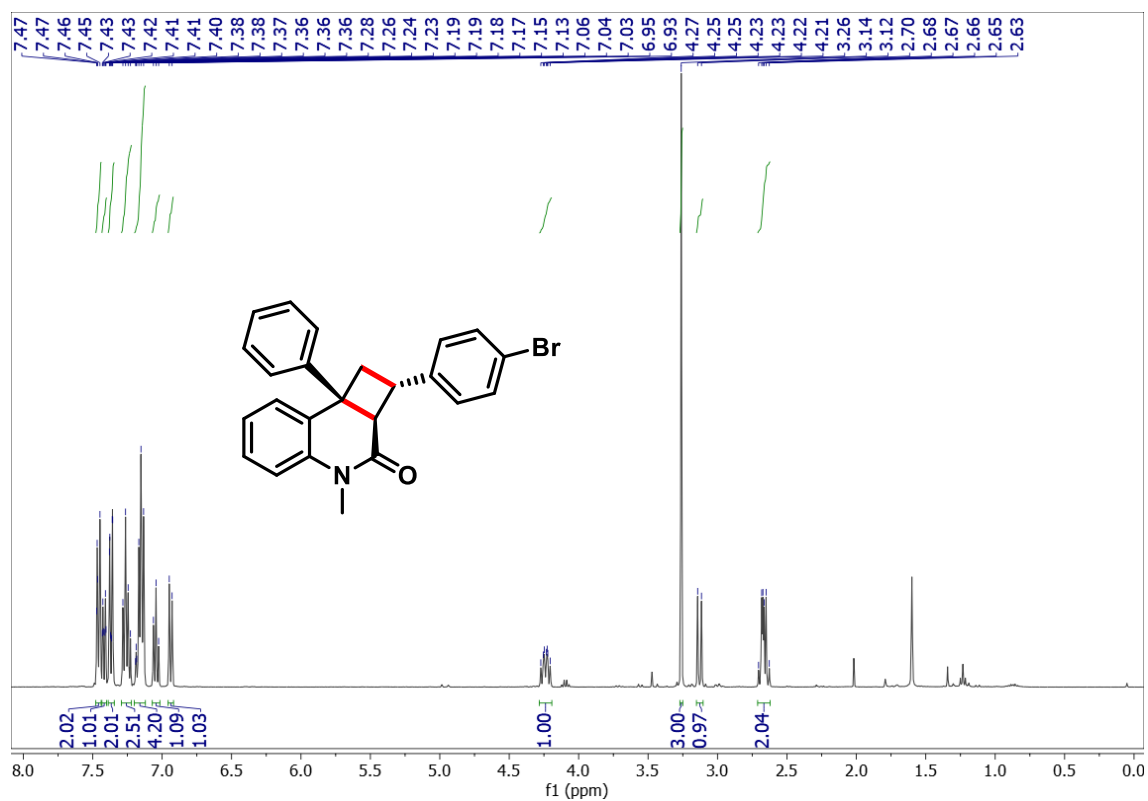
Espectros de RMN do composto 10'17



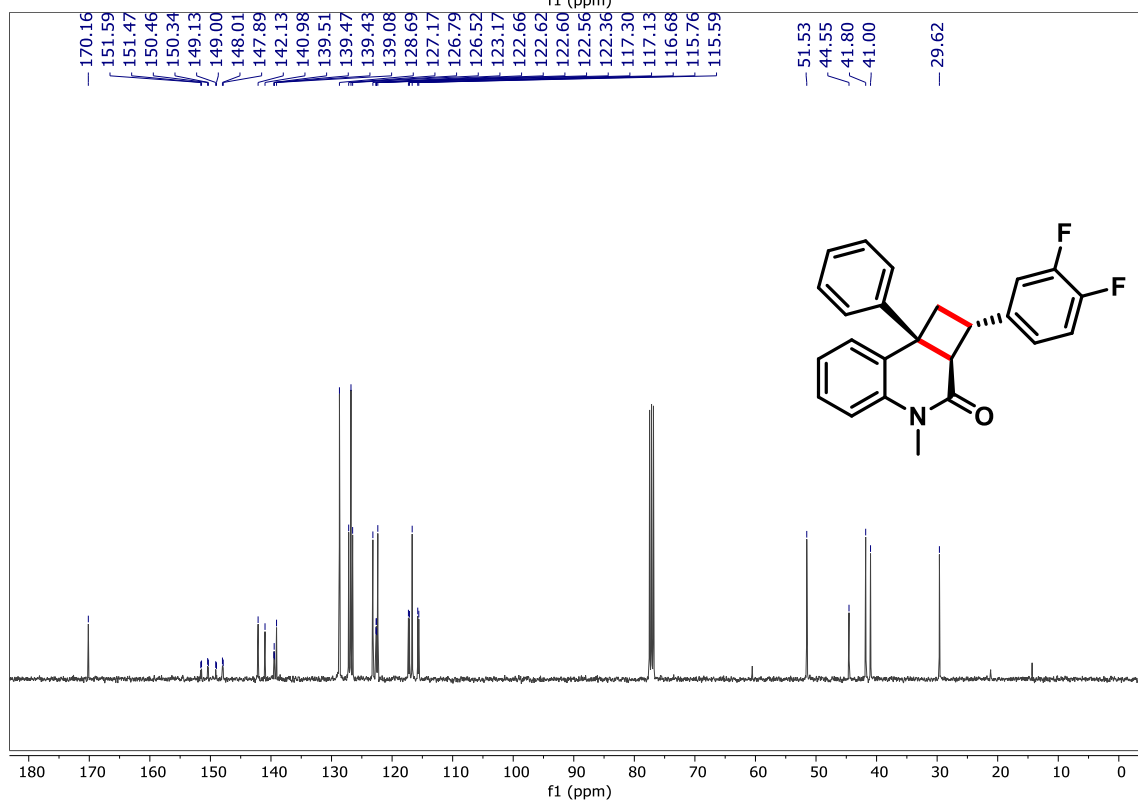
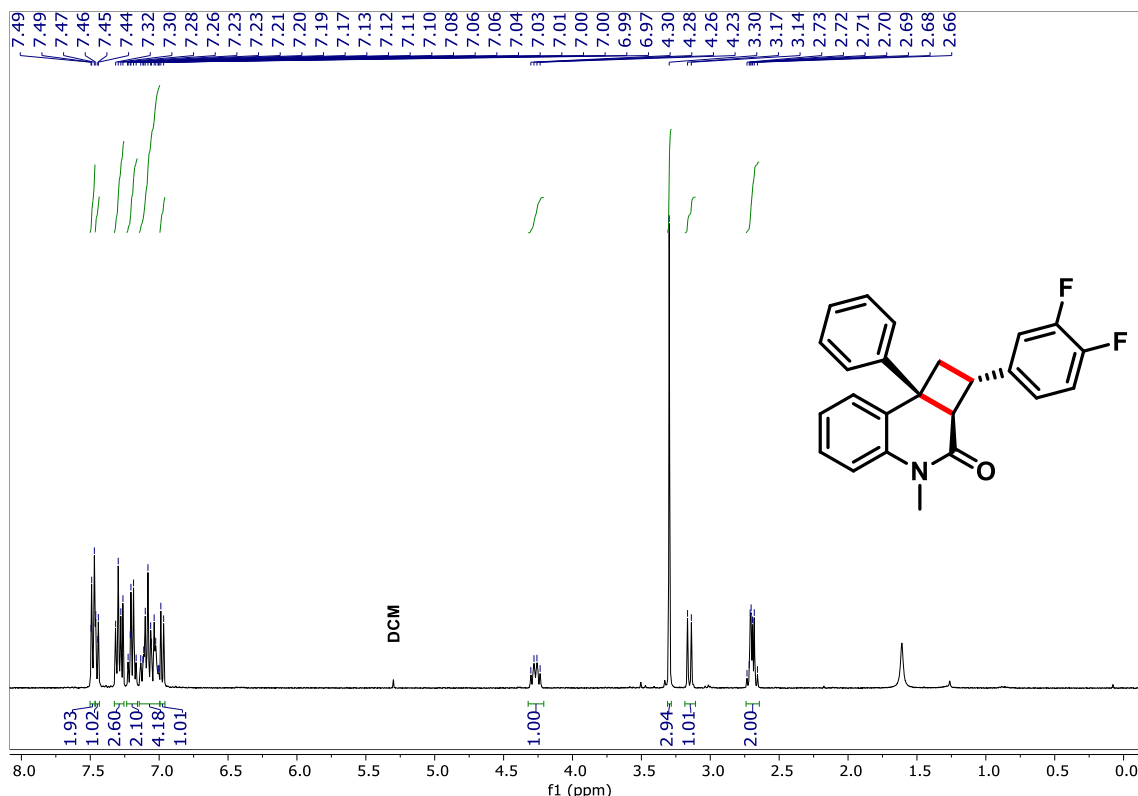
Espectros de RMN do composto 10'18



Espectros de RMN do composto 10'19

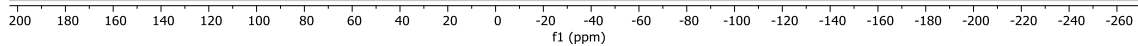
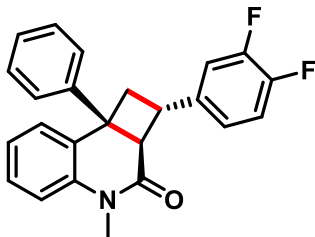


Espectros de RMN do composto 10'20

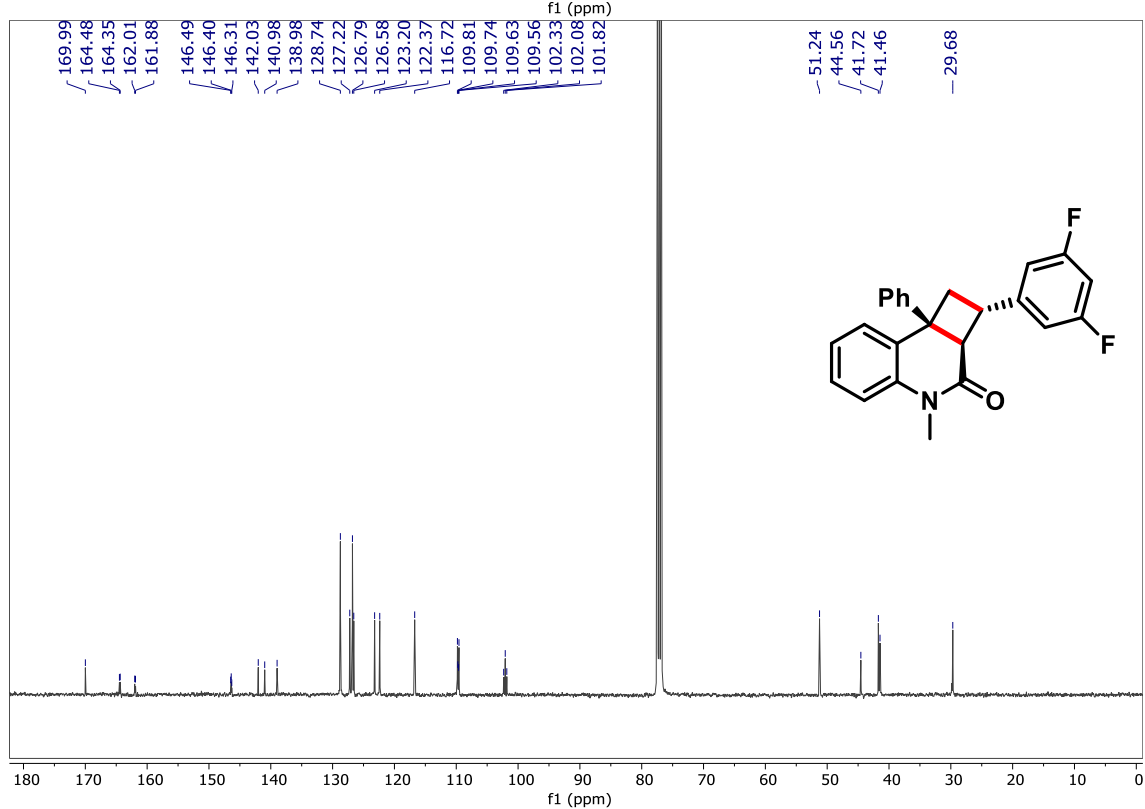
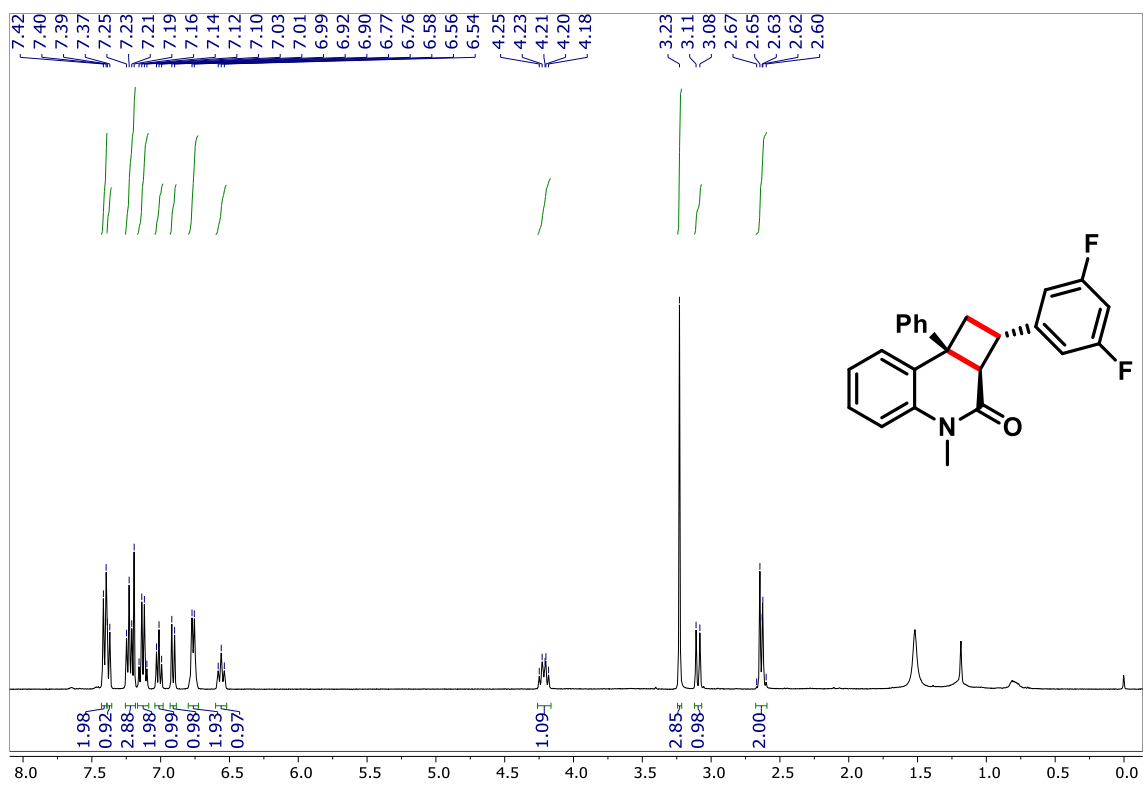


19F NMR (377 MHz, CDCl3)

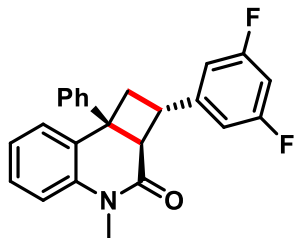
~137.82
~141.17



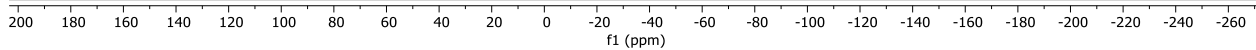
Espectros de RMN do composto 21



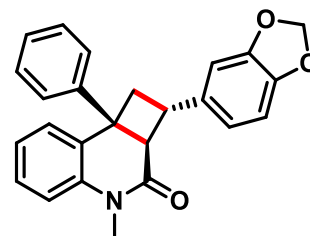
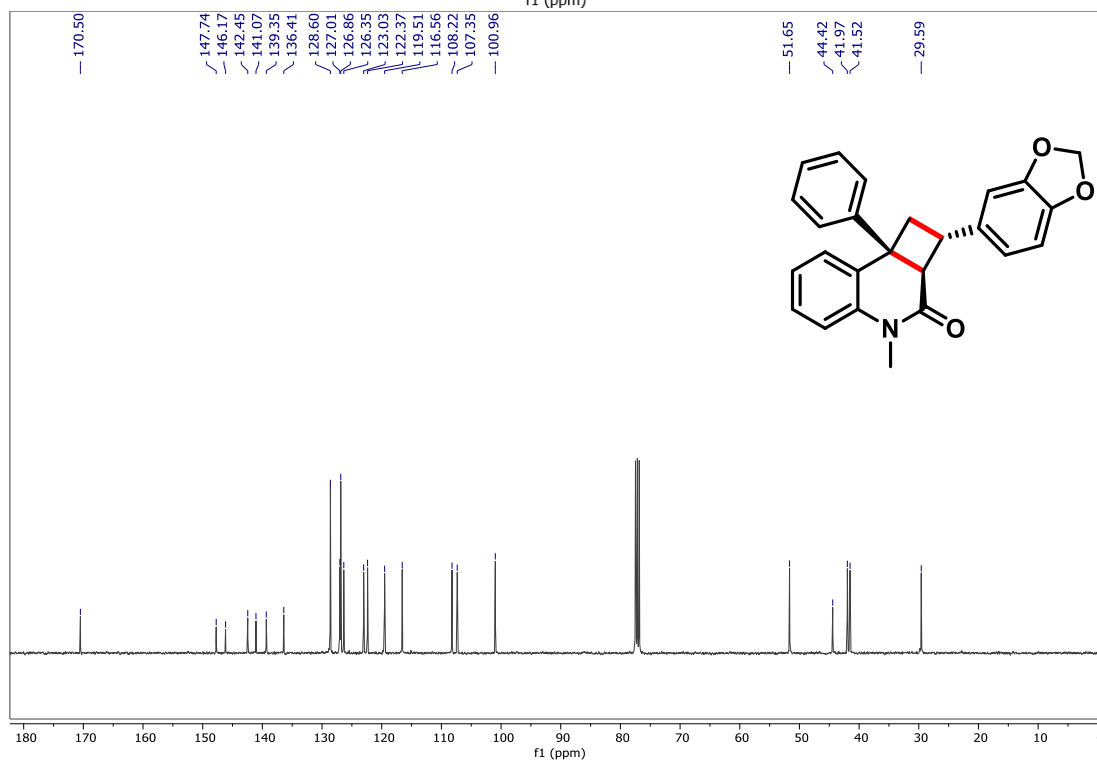
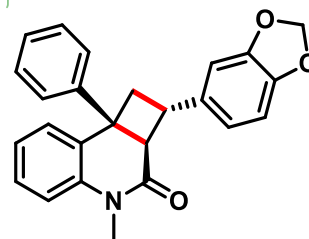
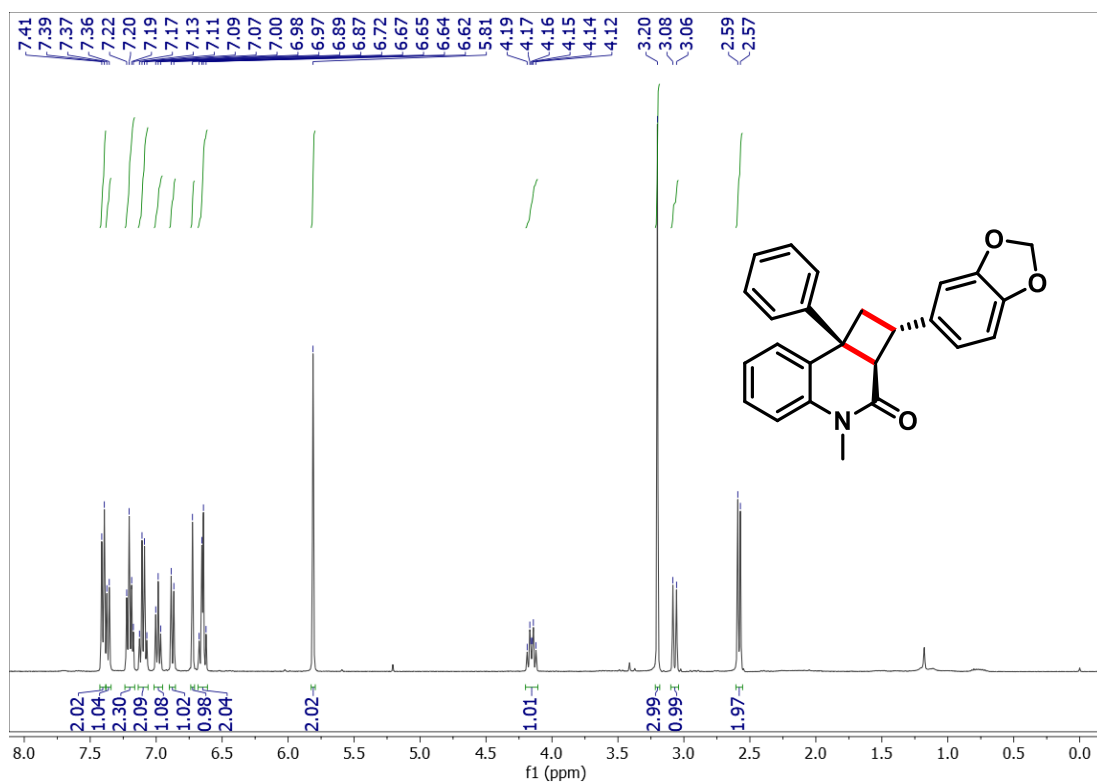
19F NMR (377 MHz, CDCl3)



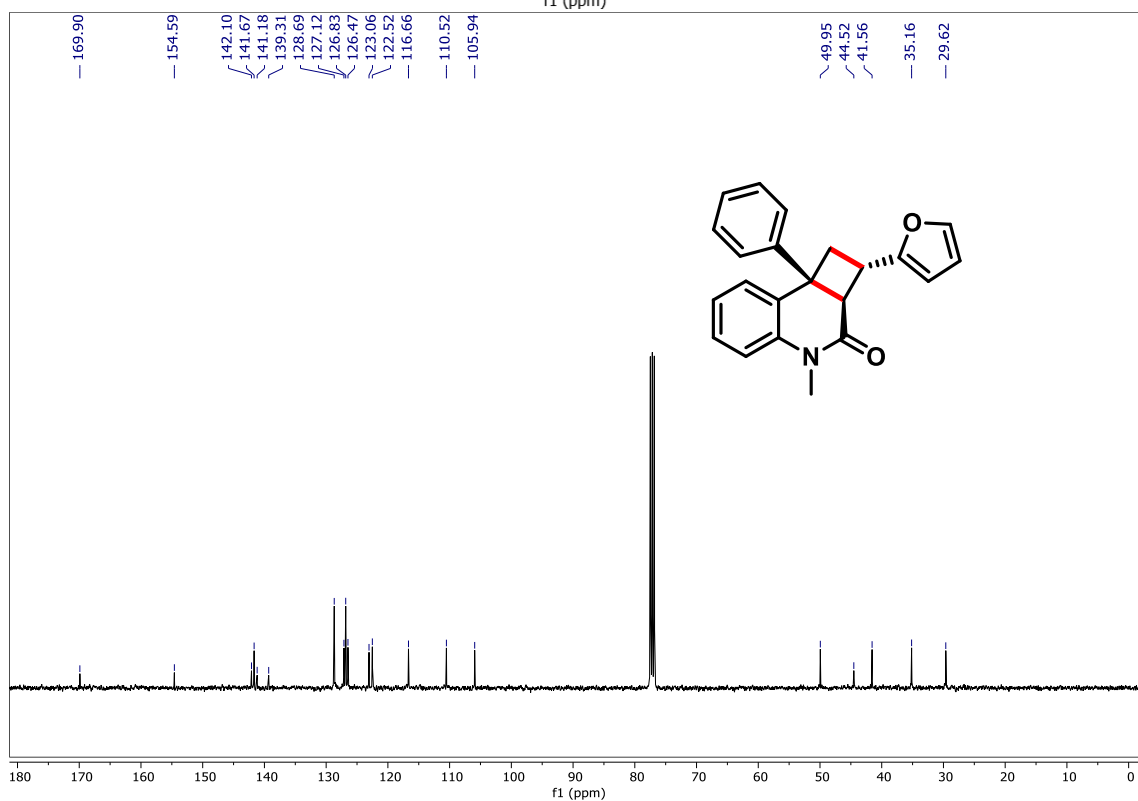
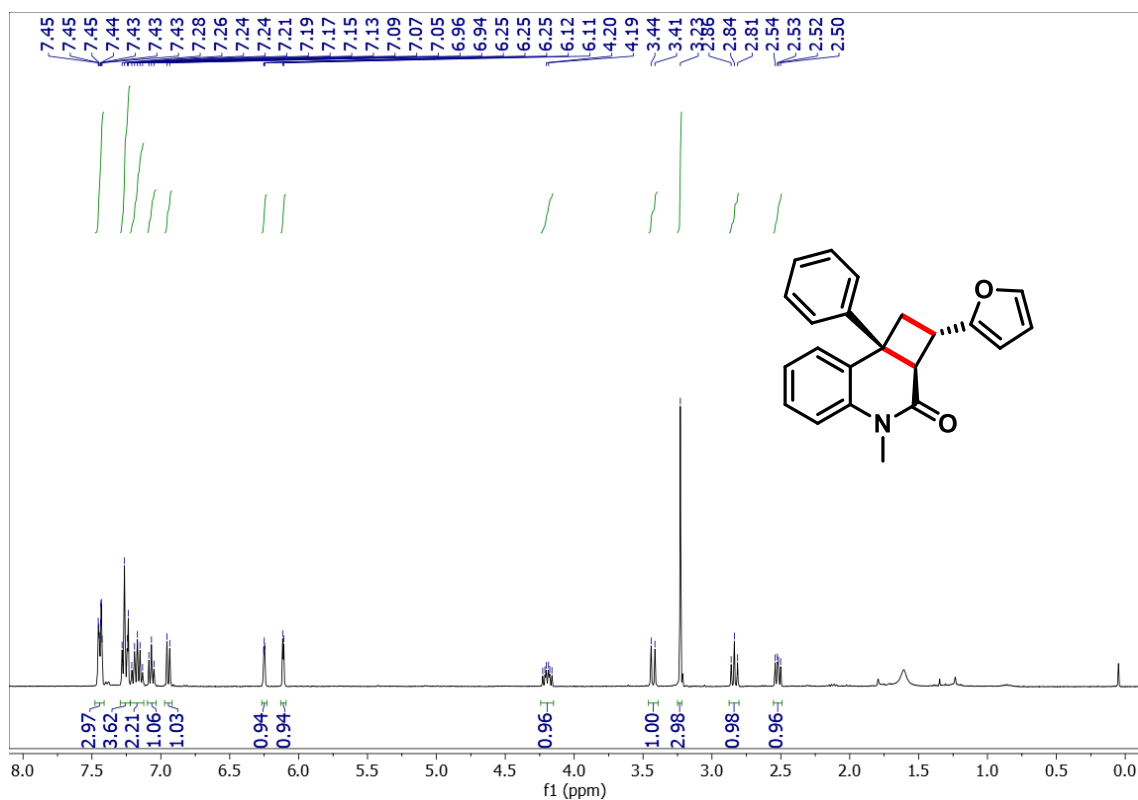
-109.84



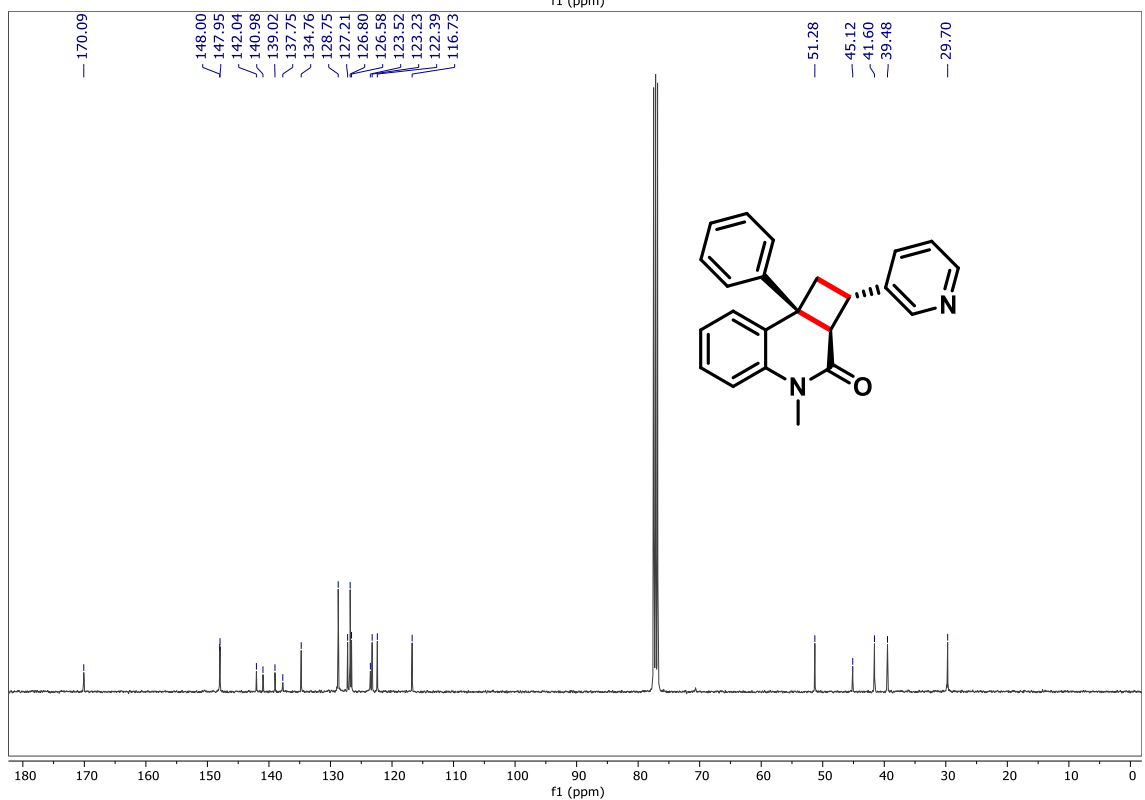
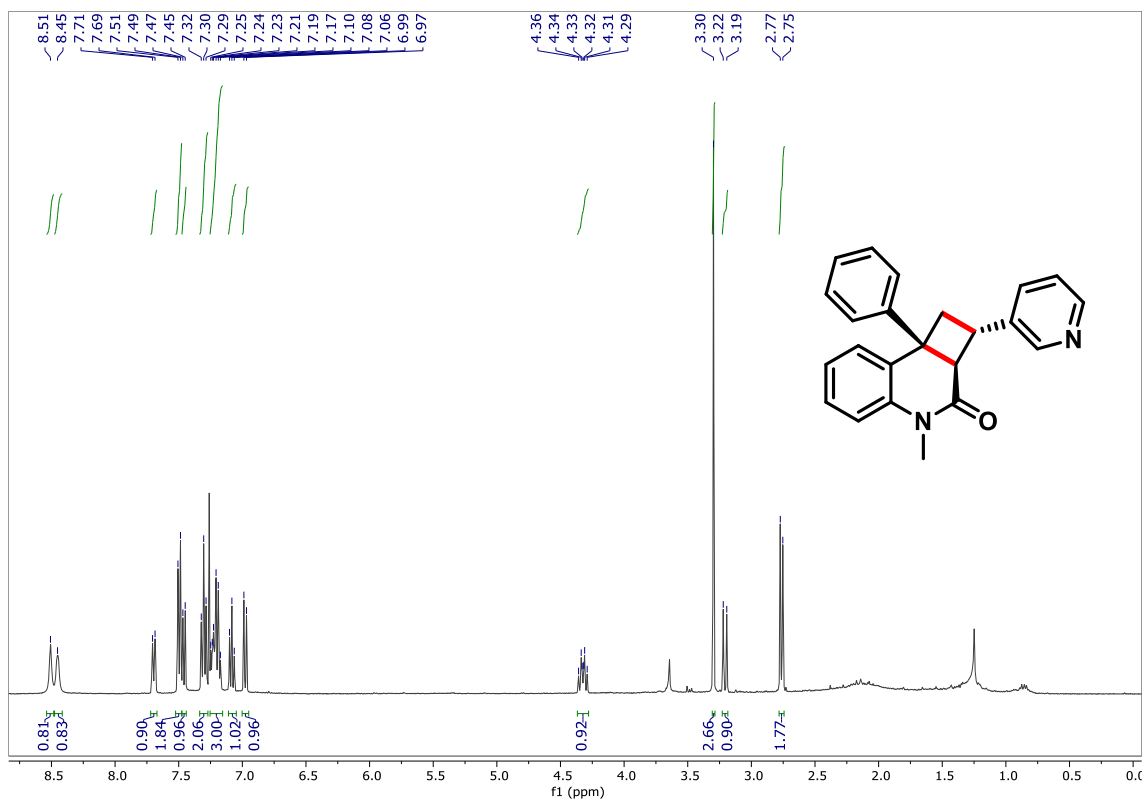
Espectros de RMN do composto 10'22



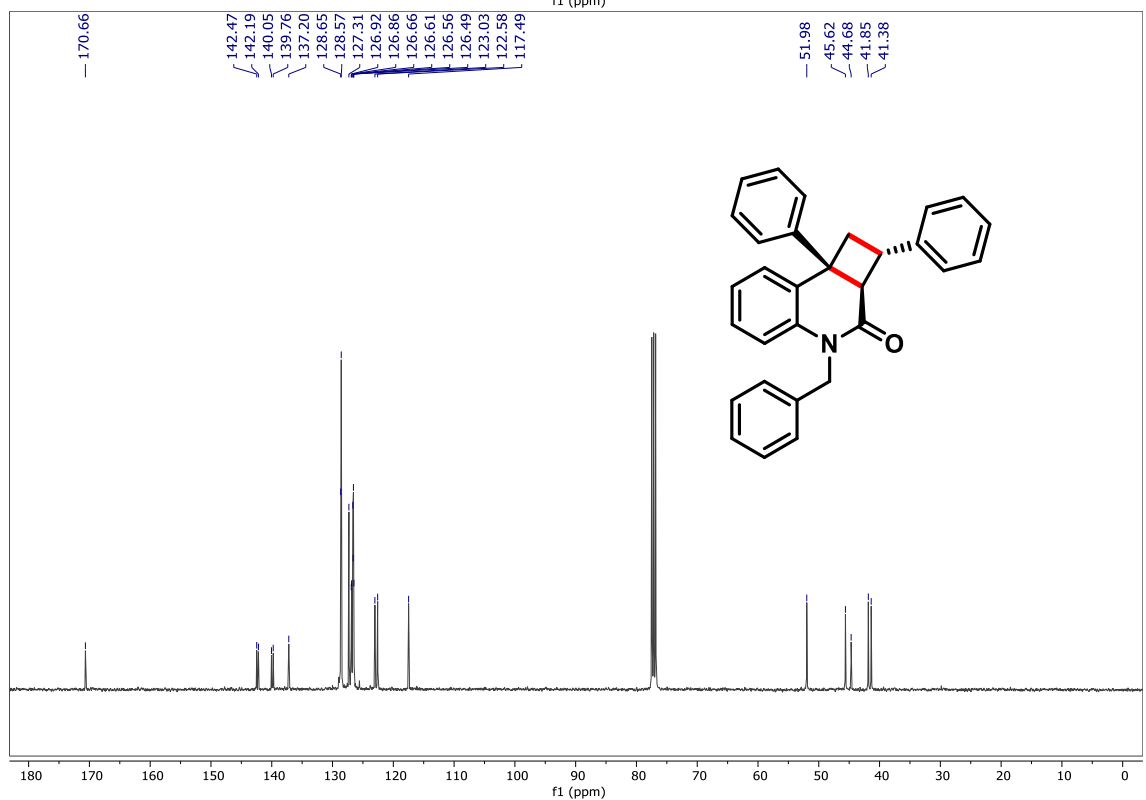
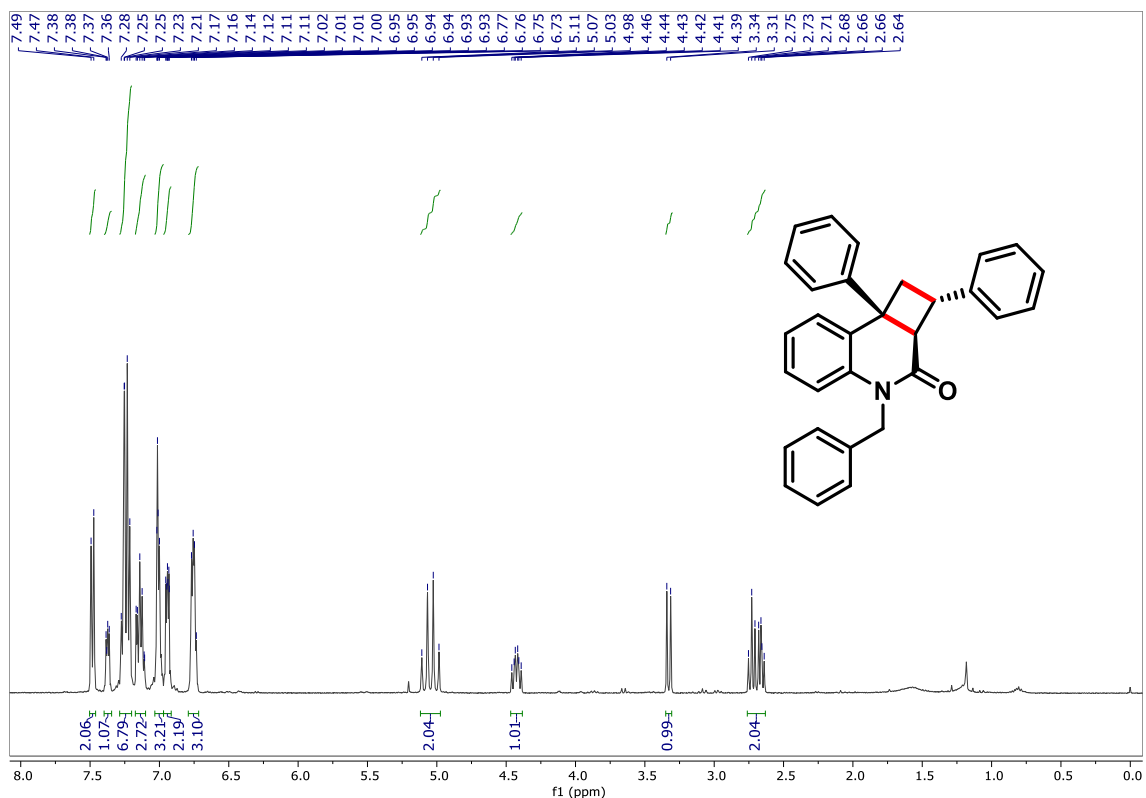
Espectros de RMN do composto 10'23



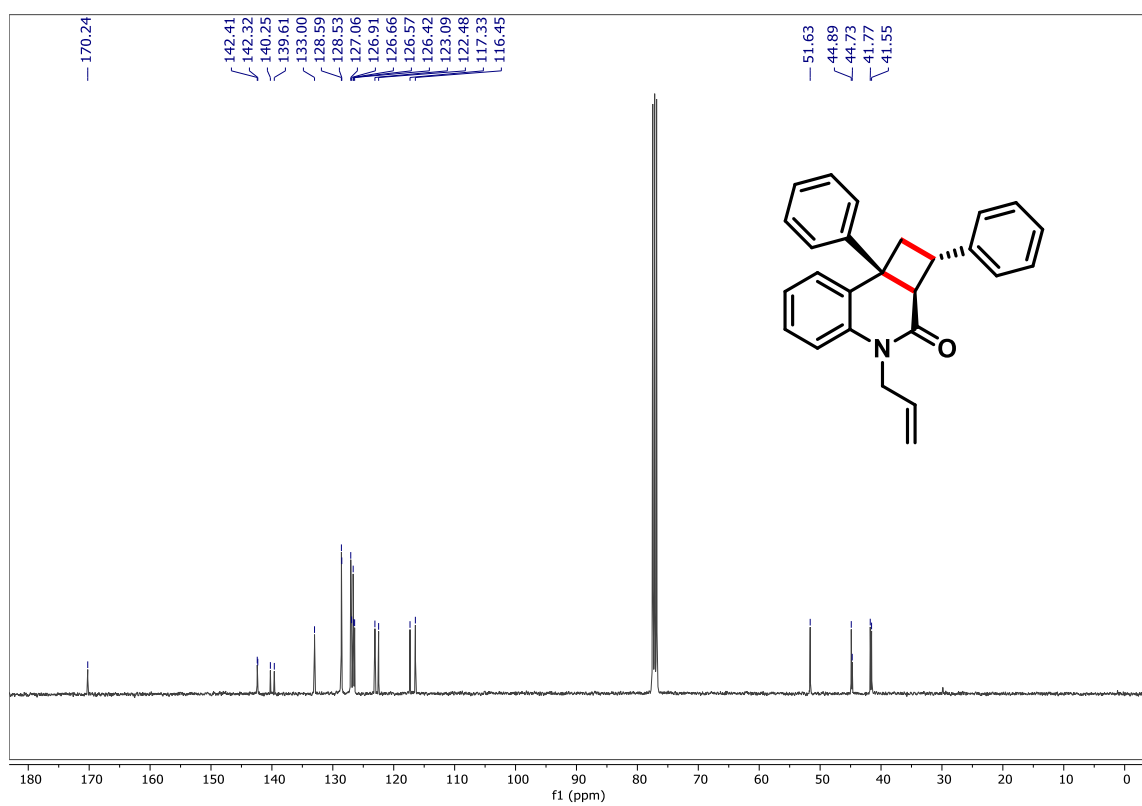
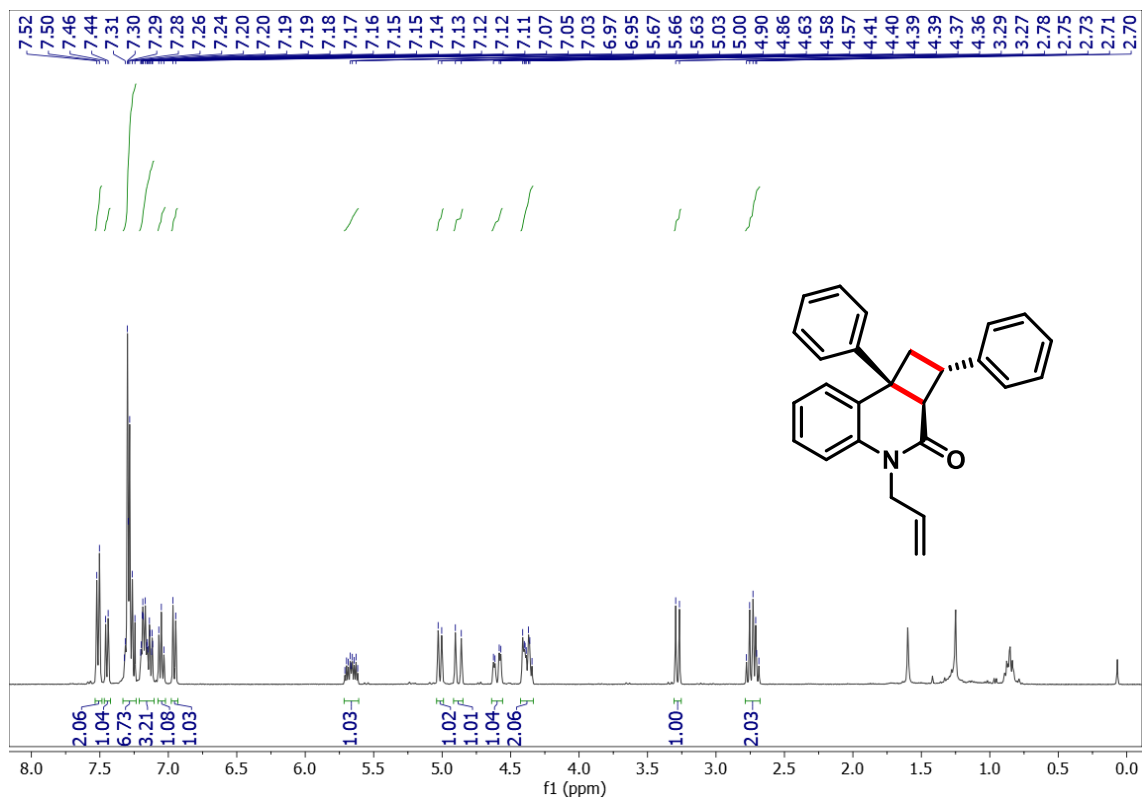
Espectros de RMN do composto 10'24



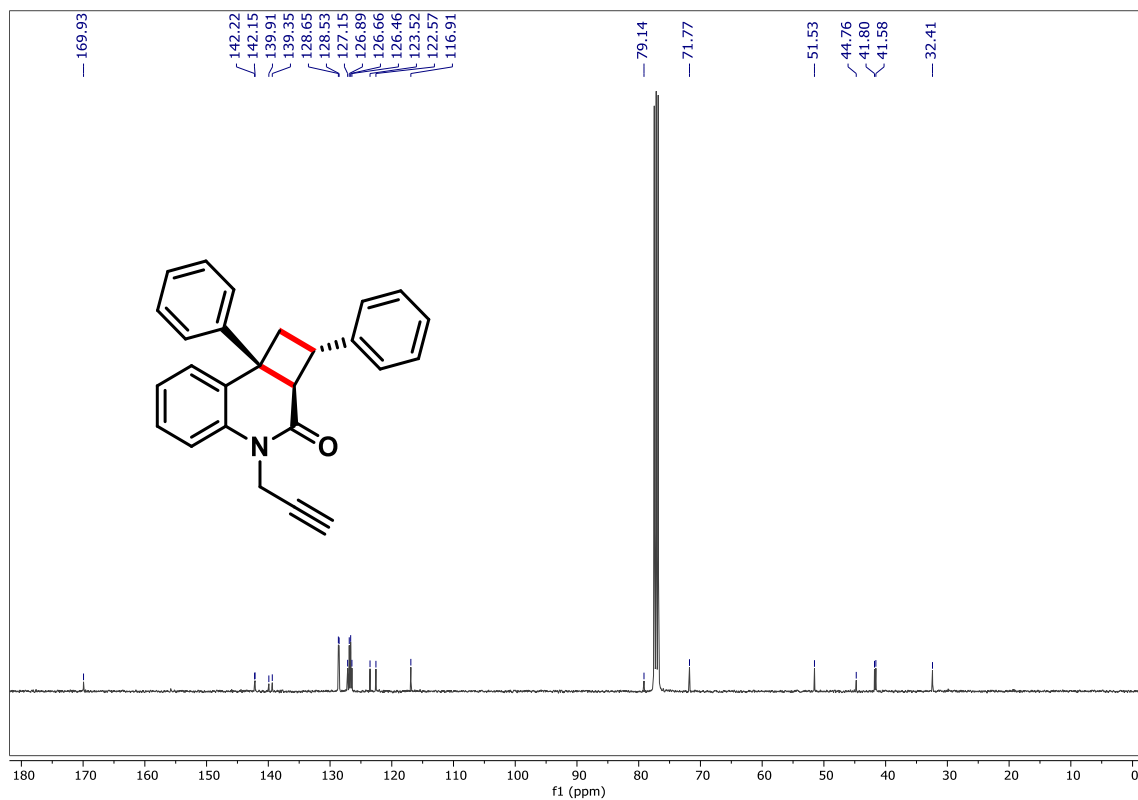
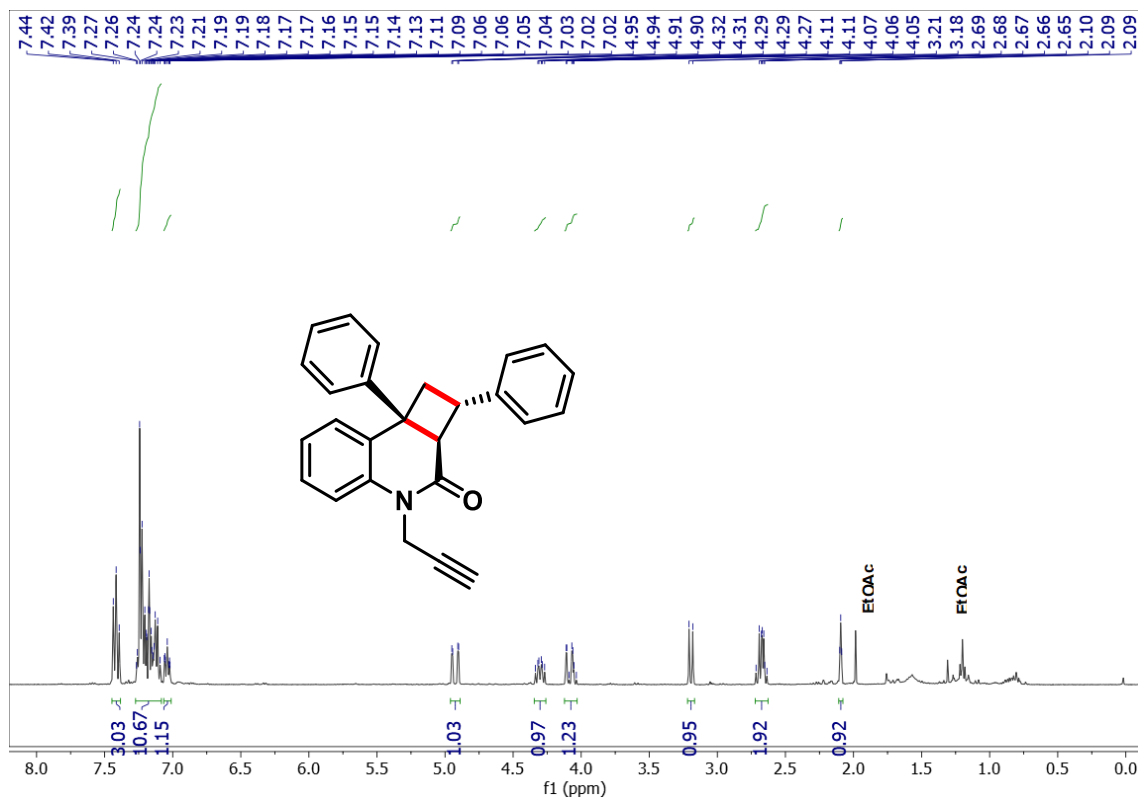
Espectros de RMN do composto 10'25



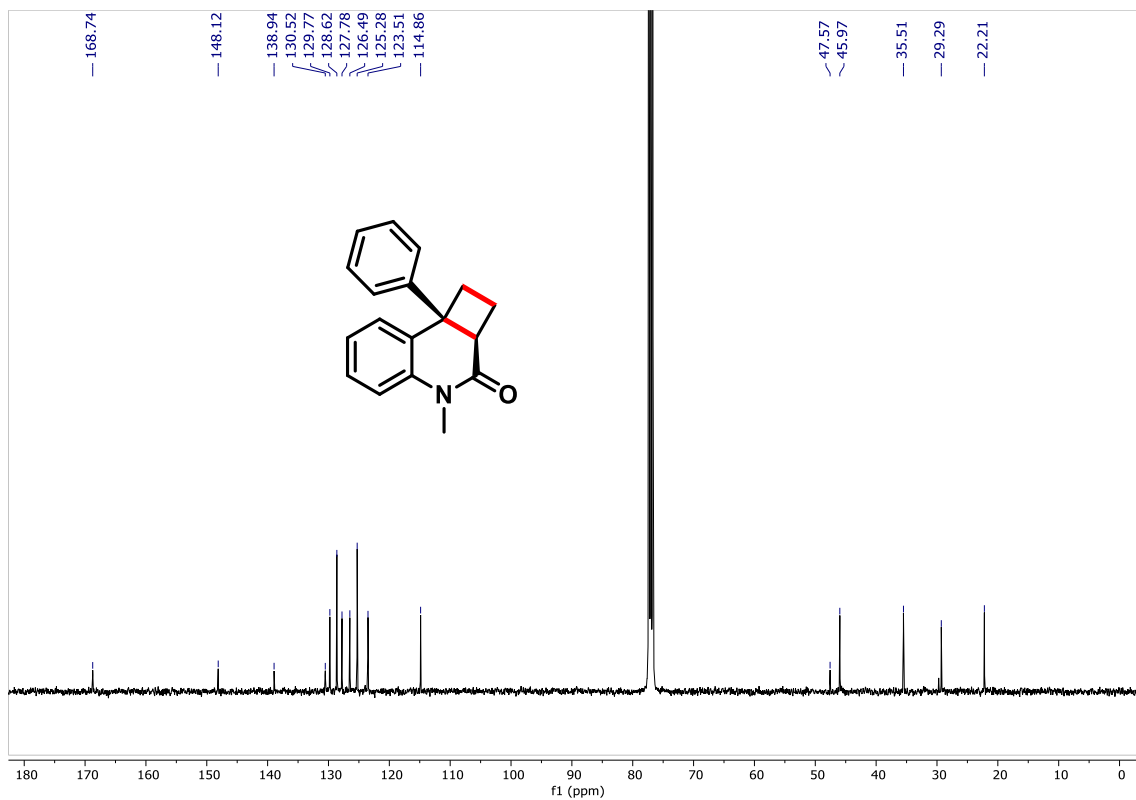
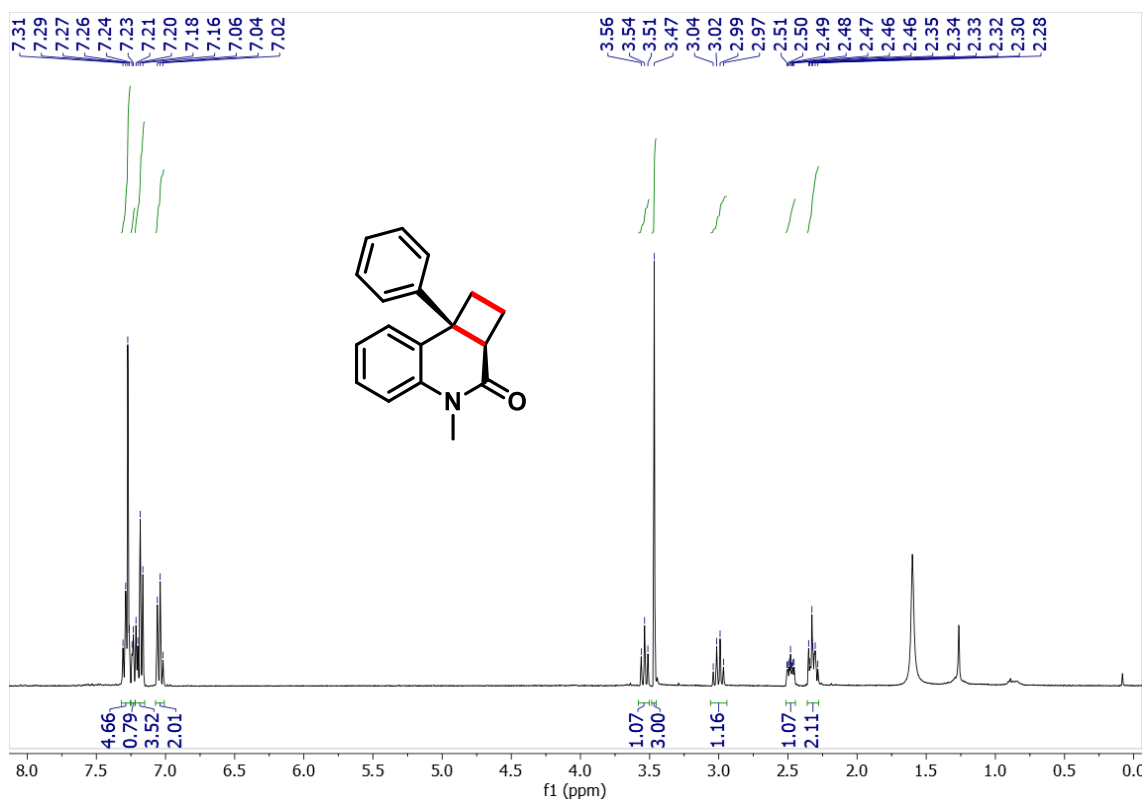
Espectros de RMN do composto 10'26



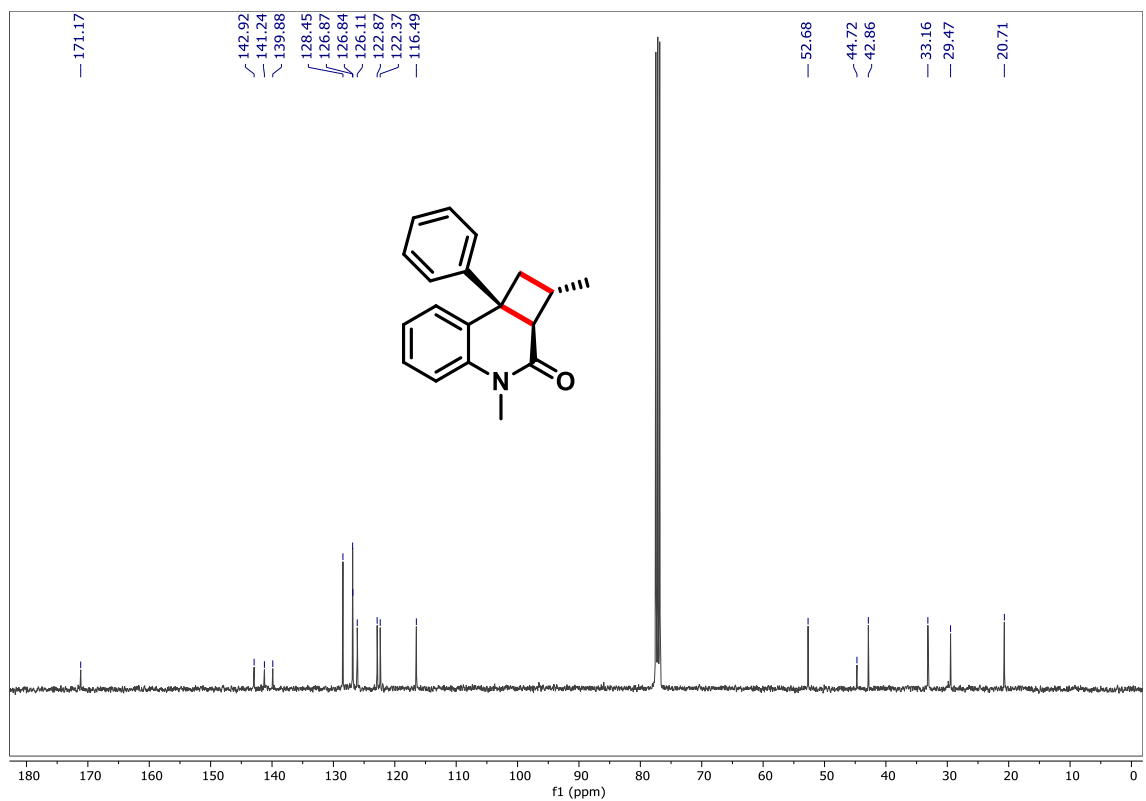
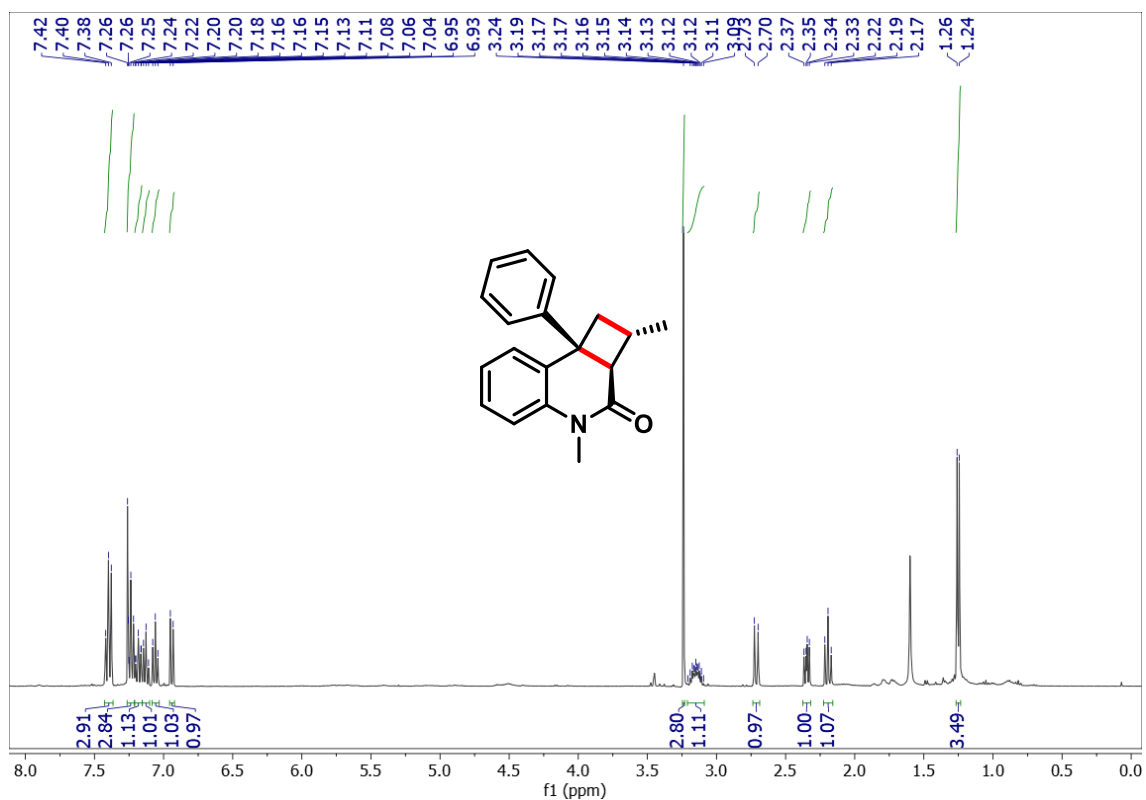
Espectros de RMN do composto 10'27



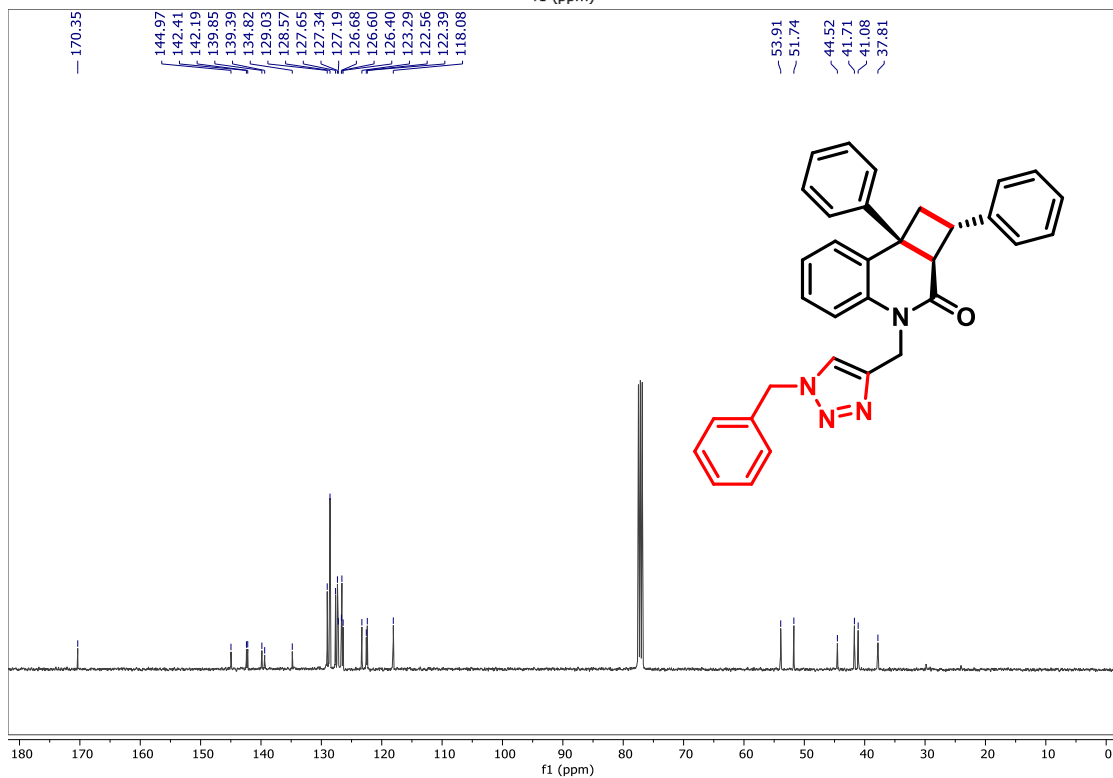
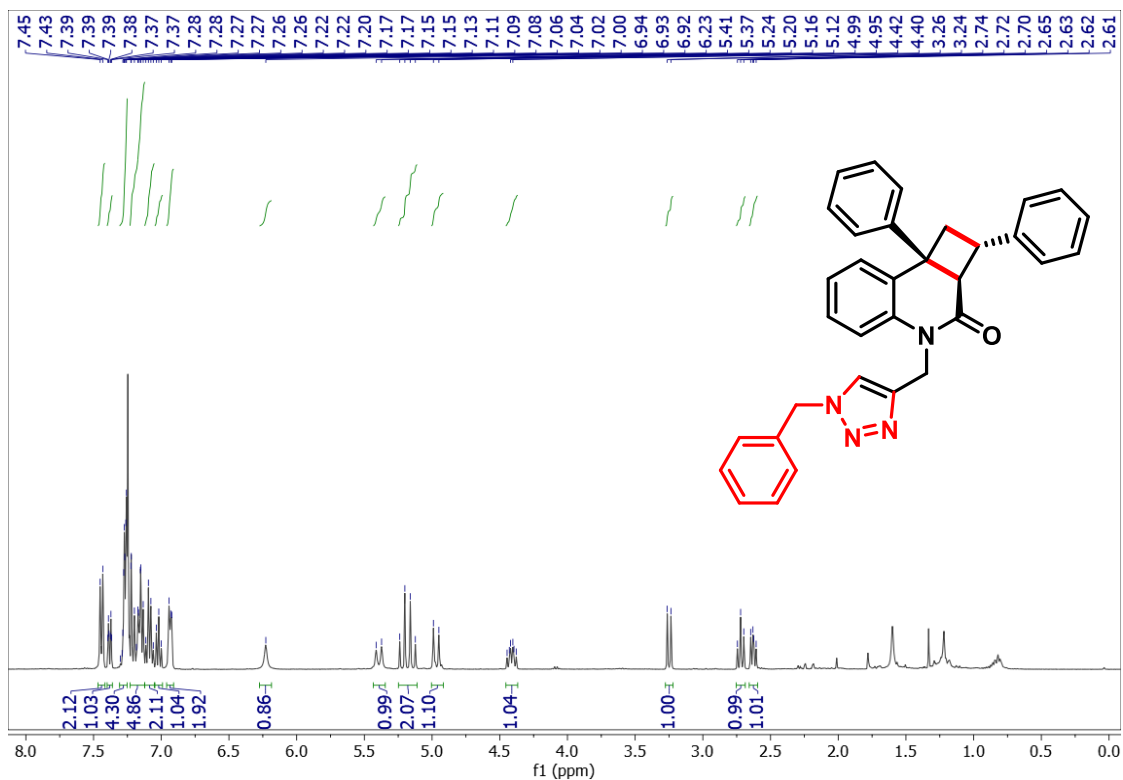
Espectros de RMN do composto 10'30



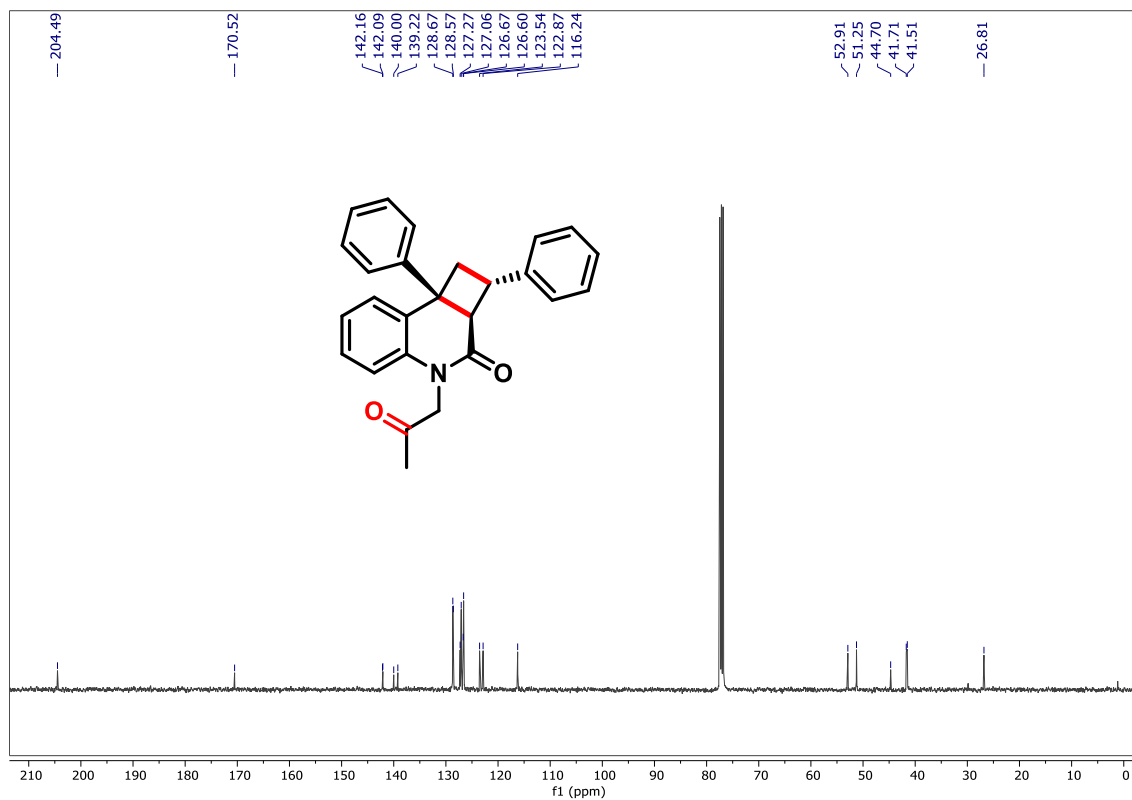
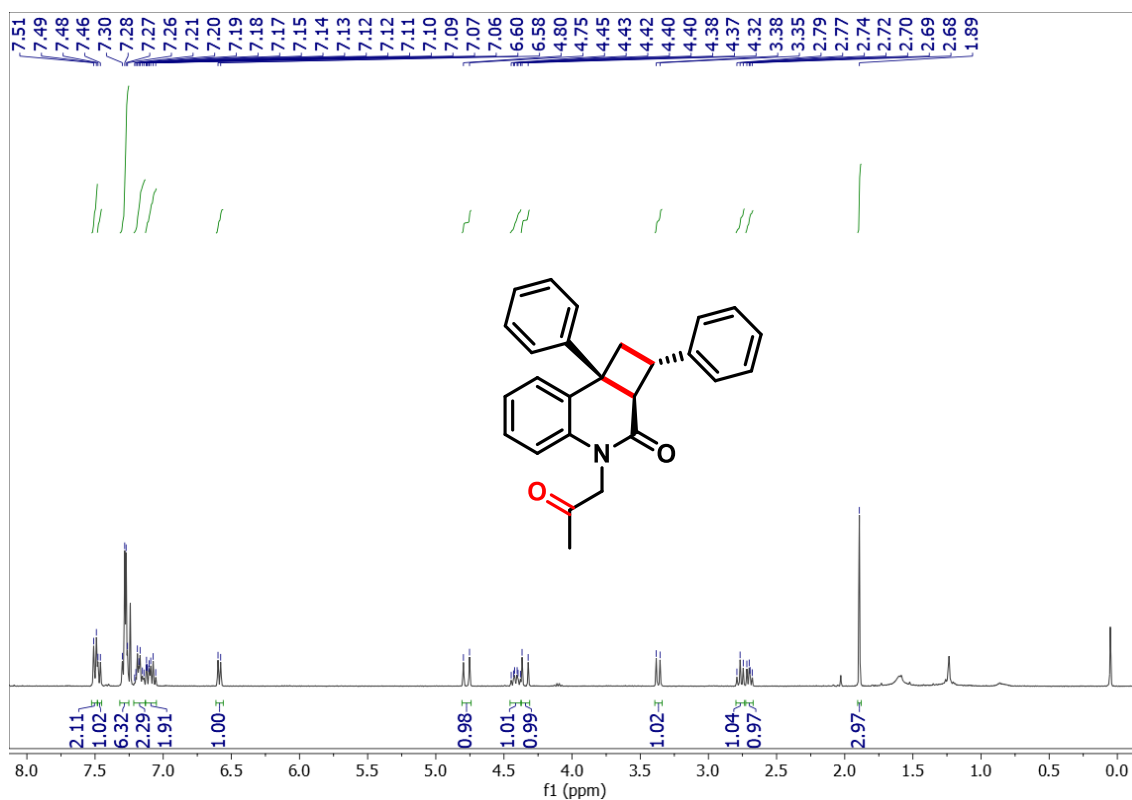
Espectros de RMN do composto 10'31



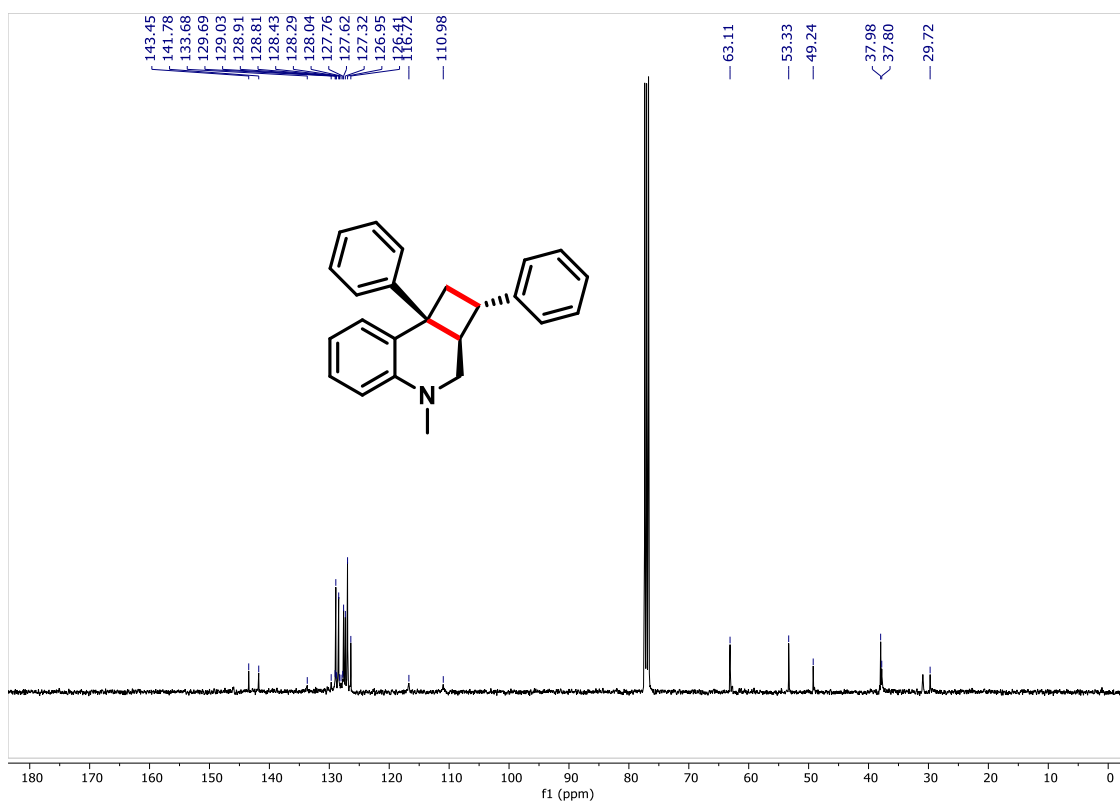
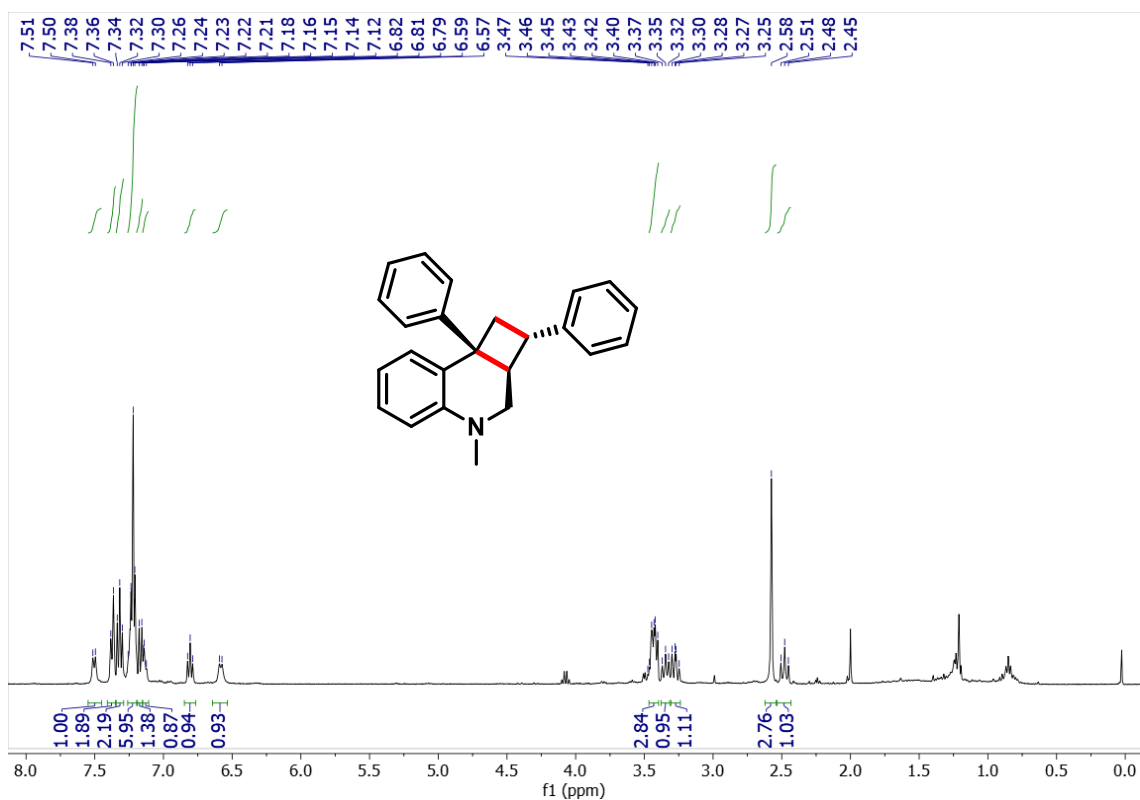
Espectros de RMN do composto 10'43



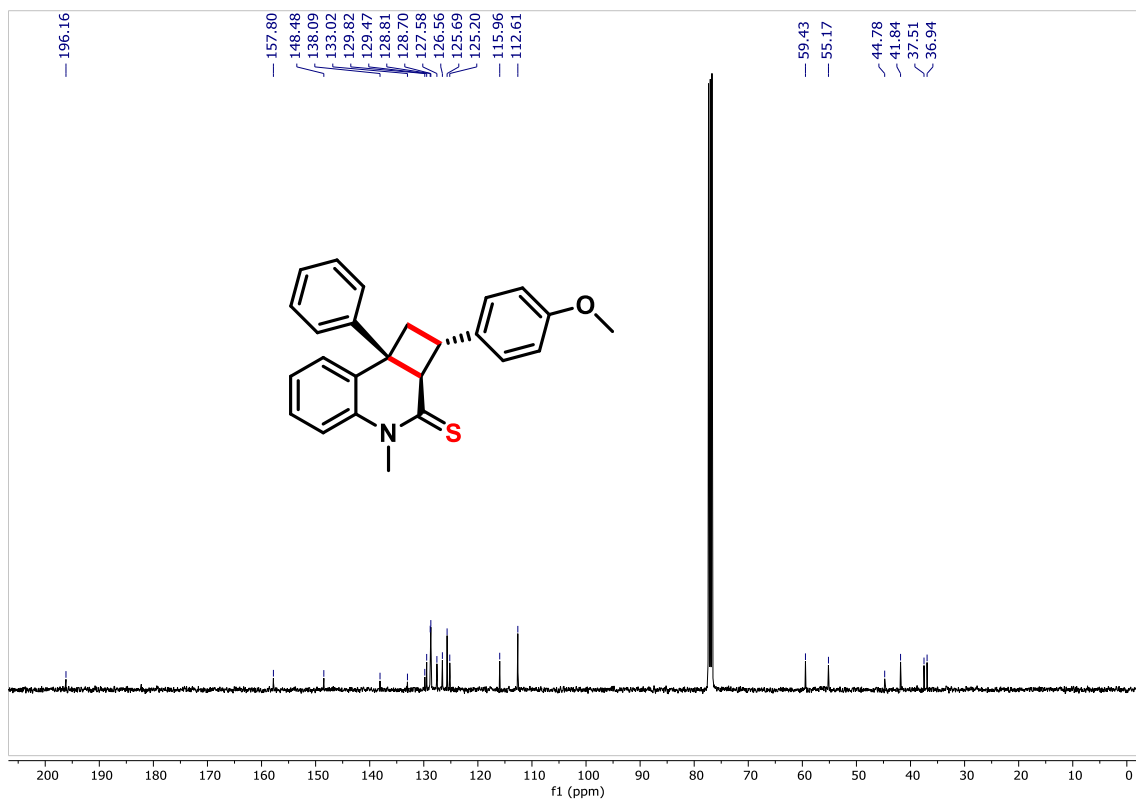
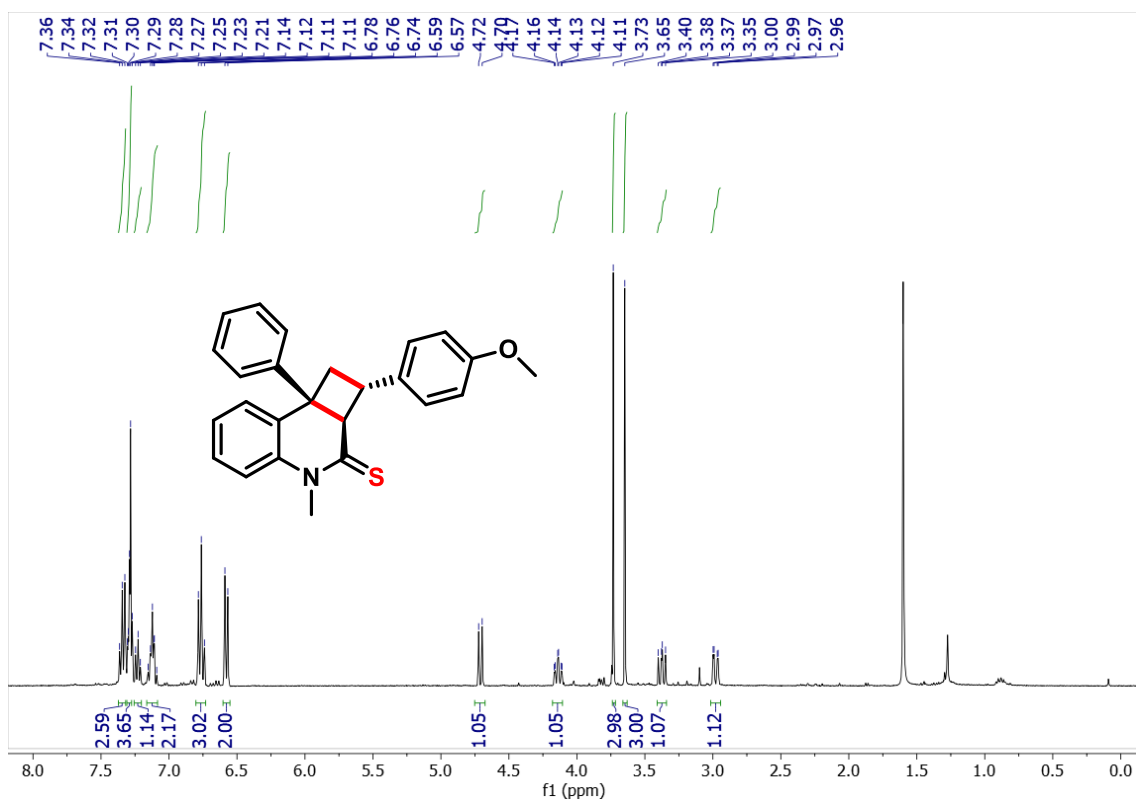
Espectros de RMN do composto 10'44



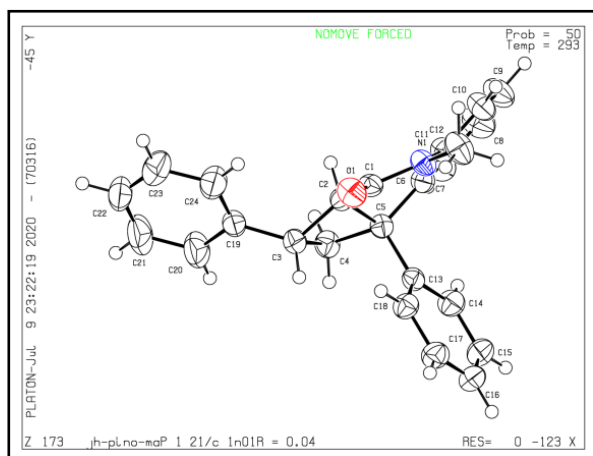
Espectros de RMN do composto 10'45



Espectros de RMN do composto 10'46



Estrutura de Raio-X do compost 10'1.



Experimental. Cristais simples de 10'1 foram obtidos por evaporação lenta de EtOAc. Um cristal adequado foi selecionado e montado em um capilar de vidro e os dados foram coletados em um difratômetro XtaLAB Mini (ROW). O cristal foi mantido a 293(2) K durante a coleta de dados. Usando Olex2,¹⁰ a estrutura foi resolvida com o programa de solução de estrutura SHELXT¹⁰ usando Intrinsic Phasing e refinada com o pacote de refinamento SHELXL¹¹ usando minimização de Mínimos Quadrados. As imagens foram geradas usando o programa de mercúrio, representando os átomos no modo ORTEP com elipsóides a 30% de probabilidade.¹²

Crystal Data. C₂₄H₂₁NO, Mr = 339,42, monoclinic, P21/c (No. 14), a = 12.3881(3) Å, b = 9.0686(2) Å, c = 16.2184(4) Å, β = 94.299(2)°, α = γ = 90°, V = 1816.89(7) Å³, T = 293(2) K, Z = 4, λ (MoKα) = 0.71073 reflections measured, 3965 unique (Rint = 0.0242) which were used in all calculations. The final wR2 was 0,1096 (reflections) and R1 was 0.0400 [I>=2σ (I)].

Identification code	JH-PINO- Marcio_sonzyn01
Empirical formula	C ₂₄ H ₂₁ NO
Formula weight	339.42
Temperature/K	293(2)
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /c
a/Å	12.3881(3)
b/Å	9.0686(2)
c/Å	16.2184(4)
α /°	90
β /°	94.299(2)
γ /°	90
Volume/Å ³	1816.89(7)
Z	4
ρ_{calc} /g/cm ³	1.241
μ /mm ⁻¹	0.075
F(000)	720.0
Crystal size/mm ³	0.641 × 0.38 × 0.346
Radiation	MoK α (λ = 0.71073)
2 Θ range for data collection/°	5.15 to 53.994
Reflections collected	70029
Independent reflections	3965
R _{int}	0.0242
R _{sigma}	0.0093
Data/restraints/parameters	3965/0/236
Goodness-of-fit on F ²	1.044
Final R indexes [I >= 2 σ (I)] R ₁ = 0.0400	
wR ₂	0.0988
wR ₂ [reflections]	0.1096

Referências

- [1] ARMARENGO, W. L. F.; PERRIN, D. D. In *Purification of Laboratory Chemicals*, 4a ed. Butterworth Heinemann: Oxford, 1996.
- [2] MAIER, A. F. G.; TUSSING, S.; ZHU, H.; WICKER, G.; TZVETKOVA, P.; FLÖRKE, U.; DANILIUC, C. G.; GRIMME, S.; PARADIES. "Borane-catalyzed synthesis of quinolines bearing tetrasubstituted stereocenters by hydride abstraction-induced electrocyclization". *Chem. Eur. J.* **24**: 16287, **2018**.
- [3] LUO, Q.-L.; LV, L.; LI, Y.; TAN, J.-P.; NAN, W.; HUI, Q. "An Efficient Protocol for the Amidation of Carboxylic Acids Promoted by Trimethyl Phosphite and Iodine." *Eur. J. Org Chem.* **34**: 6916, 2011.
- [4] YU, L.-Z., XU, Q., TANG, X.-Y., & SHI, M. "Iron- or Copper-Catalyzed Trifluoromethylation of Acrylamide-Tethered Alkylidenecyclopropanes: Facile Synthesis of CF₃-Containing Polycyclic Benzazepine Derivatives." *ACS Catal.* **6**: 526, 2016.
- [5] KOESTER, D. C., & WERZ, D. B. "Sonogashira–Hagihara reactions of halogenated glycals." *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **8**: 675, 2012.
- [6] MILIĆEVIĆ, D., KIMMEL, R., GAZVODA, M., URANKAR, D., KAFKA, S., & KOŠMRLJ, J. "Synthesis of Bis(1,2,3-Triazole) Functionalized Quinoline-2,4-Diones." *J. Molecules.* **23**: 2310, **2018**.
- [7] HOSOKAWA, T., AOKI, S., TAKANO, M., NAKAHIRA, T., YOSHIDA, Y., & MURAHASHI, S.-I. "Palladium(II)-catalysed oxidation of carbon–carbon double bonds of allylic compounds with molecular oxygen; regioselective formation of aldehydes." *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 21: 1559, 1991.
- [8] CHISHOLM, D. R., ZHOU, G.-L., POHL, E., VALENTINE, R., & WHITING, A. "Practical synthetic strategies towards lipophilic 6-iodotetrahydroquinolines and -dihydroquinolines." *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **12**: 1851, 2016.
- [9] SOBOLOV-JAYNES, S. B. Substituted benzolactam compounds, US patente 2003/0105124A1, Jun. 5, 2003.

[10] DOLOMANOV, O. V., BOURHIS, L. J., GILDEA, R. J., HOWARD, J. A. K., & PUSCHMANN, H. "OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *Journal of Applied Crystallography*, **42**: 339,2009

[11] SHELDRIK, G. M. "SHELXT– Integrated space-group and crystal-structure determination." *Acta Crystallographica Section A Foundations and Advances*, *Acta Cryst. A*71, 3, **2015**.

[12] Macrae, C. F.; Sovago, I.; Cottrell, S. J.; Galek, P. T. A.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Platings, M.; Shields, G. P.; Stevens, J. S.; Towler J. S.; Wood, P. A. "Mercury 4.0: from visualization to analysis, design and prediction. *J. Appl. Cryst.* **53**: 226, 2019.

Anexo III-Capítulo 3

Sessão Experimental

Informações Gerais

Todos os solventes foram devidamente secos ou destilados, conforme técnicas usuais.¹ Os reagentes foram obtidos de fontes comerciais e purificados quando necessário.

As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) e reveladas por meio de lâmpada UV e, com soluções etanólicas de permanganato de potássio ou vanilina. O acompanhamento das colunas cromatográficas foi realizado através CDD. Para isso foram utilizadas cromatofolhas de alumínio contendo sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck).

Os rendimentos apresentados referem-se a rendimentos isolados, após purificação cromatográfica. As purificações foram realizadas empregando coluna cromatográfica preenchida com sílica gel 60 (malha 230- 400) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN ¹H e RMN ¹³C) foram registrados em um espectrômetro Bruker ARX 400 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Para indicar a multiplicidade dos sinais utilizouse a seguinte abreviação: s (singleto), d (dubleto), t (tripleto), q (quadrupleto), m (multiplete). Os dados de espectro de massas foram obtidos por análise na empresa Waters Technologies do Brasil usando um espectrômetro Xevo G2-XS QTOF (ESI-QTOF). Uma lâmpada de 34 W Kessil H150 LED azul (emissão: 380 – 525 nm) foi usada como fonte de luz.

Procedimentos gerais

Procedimento Geral 1 (GP1) - Síntese de 1-alquil-anilina²

Em uma solução contendo o haleto orgânico (1.0 equiv.) e fenilacetileno (1.5 equiv.) dissolvidos em trietilamina (30mL.mmol⁻¹), foram adicionados diclorobis(trifenilafosfina)paládio (II) (5mol%) e iodeto de cobre (10mol%). A

mistura foi agitada de 4-16 horas a temperatura ambiente sendo o progresso da reação acompanhado por TLC. Após completar a reação, a mistura reacional foi diluída em água e extraída em diclorometano (3 x 20mL). A fase orgânica extraída foi seca com Na₂SO₄ e o solvente foi removido sob vácuo, sendo o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (hexano/EtOAc).

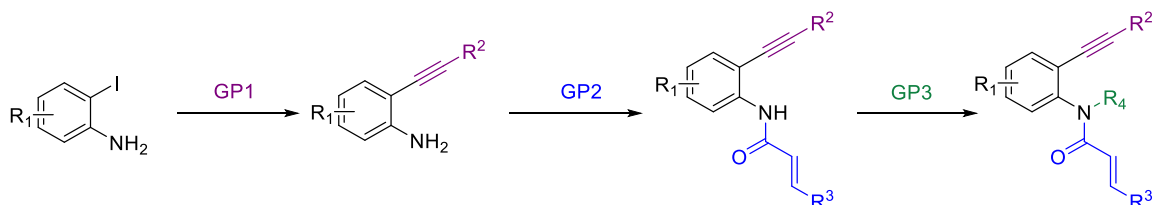
Procedimento Geral 2 (GP2) - Síntese de N-(2 (fenilaetnil)fenila)cinamamida³

Em uma solução de P(OMe)₃ (1,5 equiv.) em diclorometano (15 mL), resfriada em banho de gelo, foi adicionado I₂ (1,5 equiv.). Depois que o iodo sólido foi completamente dissolvido, o ácido carboxílico correspondente (1,5 equiv.) e Et₃N (2,5 equiv.) foram adicionados em ordem sequencial. A solução foi agitada por 10 minutos no banho de resfriamento. Em seguida, a 2-alquinilanilina correspondente foi adicionada à mistura (1,0 equiv.) e deixada em agitação por mais 10 minutos. Na sequência, o banho de gelo foi retirado e a mistura agitada por 3 horas (monitoramento por CCD). Ao término da reação, o solvente foi removido sob vácuo e o produto bruto foi tratado com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e extraída com EtOAc (3 x 30 mL). A fase orgânica foi sequencialmente lavada com água, HCl 1 mol·L⁻¹, água e solução salina, seco sobre Na₂SO₄ anidro e depois purificada por cromatografia em coluna flash (hexano/EtOAc).

Procedimento Geral 3 (GP3) - Síntese de N-Alquil-N-(2-(1-arylvinil)aryl)cinamamidas⁴

A uma suspensão de NaH (2,0 equiv.) em THF (5,0 mL) a 0°C, uma solução de N-(2(-fenilaetnil)fenila)cinamamida (1.0 equiv.) em THF (5,0 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura reacional foi agitada durante 30 min e, em seguida, foi adicionado iodometano (3,0 equiv. 1,35 mmol). A reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Ao término da reação foi adicionado água e a extração foi realizada com EtOAc por (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com uma solução salina e secas sobre Na₂SO₄

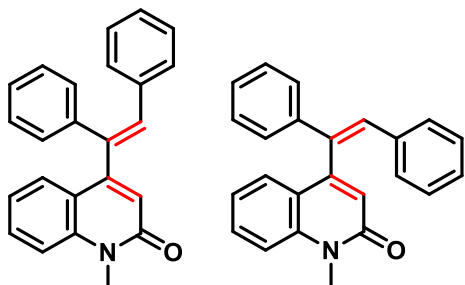
anidro, o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (hexano/EtOAc).



Procedimento geral 4 (PG4)- Cicloadição [2+2] via fotocatalise.

Em um tubo de Schlenk seco foi adicionado o derivado G7'1 (1 equiv.) e o fotocatalisador 4CzIPN (1 mol%) em dimetilcarbonato (0,5 mL). Em seguida, a mistura foi degaseificada 3 vezes via freeze pump-thaw. A mistura resultante foi agitada a uma distância de ~2cm sob irradiação por 34W Kessil H150 LE azul (temperatura próxima ao frasco: ~50°C) por 2.5h. Após completar o tempo, foi adicionada água a reação e em seguida extraída com EtOAc (3 x 15 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com solução salina e seca com Na₂SO₄ anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica usando hexano/ acetato de etila como eluente (9:1).

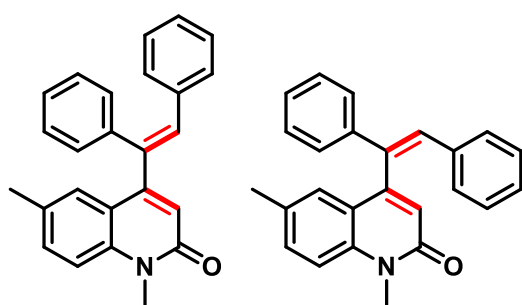
Dados Experimentais



Seguindo o PG4, G10'1 foi preparado usando G7'1 (40,0 mg, 0,118 mmol) e 4-CzIPN (0,935 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido branco (36,5 mg, 91% de rendimento, E/Z =2:1). MP = 135,3-136,8 °C. O espectro de RMN foi

obtido como uma mistura de isômeros Z/E.

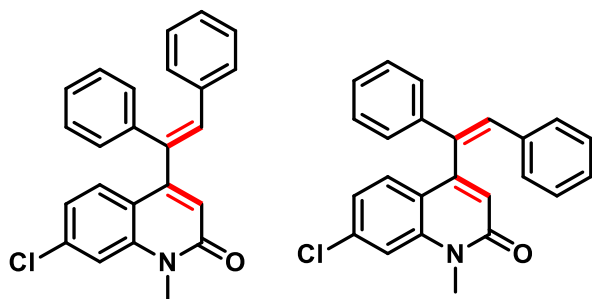
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.67H), 7.49 (m, 0.41H), 7.47 – 7.40 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.71H), 7.26 – 7.07 (m, 8H), 7.04 – 6.98 (m, 2.66H), 6.74 (s, 0,66H), 6.70 (s, 0,64H), 6.59 (s, 0,31H), 3.71 (s, 1H), 3.67 (s, 2H). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)**δ 162.2, 162.1, 152.6, 149.6, 140.7, 140.3, 138.6, 138.4, 137.0, 136.2, 136.0, 132.1, 130.9, 130.9, 130.5, 129.6, 129.4, 129.0, 128.7, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.6, 127.6, 126.4, 122.7, 122.4, 122.0, 121.7, 120.4, 120.3, 114.6, 114.5, 29.5.



Seguindo o PG4, G10'2 foi preparado usando G7'2 (41,5 mg, 0,118 mmol) e 4-CzIPN (0,931 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um óleo amarelado (30,4 mg, 73% de rendimento, E/Z =2:1). MP =

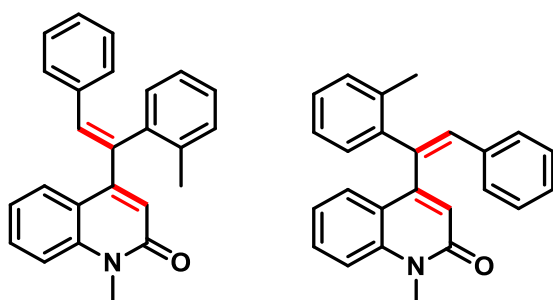
141,5-143,8 °C. O espectro de RMN foi obtido como uma mistura de isômeros Z/E. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.44 (s, 0.69H), 7.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.65H), 7.26 (m, 2H), 7.23 – 7.12 (m, 7H), 7.12 – 7.07 (m, 1.30H), 7.07 – 7.03 (m, 1.63H), 6.73 (s, 0.67H), 6.68 (s, 0.64H), 6.57 (s, 0.30H), 3.70 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.20 (s, 2H), 2.15 (s, 1H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)**δ 162.1, 152.4, 149.3, 140.8, 138.7, 138.5, 138.3, 137.0, 136.2, 136.1, 132.1, 131.9, 131.7, 131.4, 130.7, 129.6, 129.4, 129.0, 128.7, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.6, 127.5, 127.2,

126.3, 122.6, 121.6, 120.3, 120.2, 114.5, 114.4, 29.5, 20.8; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Calculado $C_{25}H_{22}NO$ 352.1696; Encontrado 352.1688.



Segundo o PG4, G10'3 foi preparado usando G7'3 (44 mg, 0,118 mmol) e 4-CzIPN (0,933 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um óleo amarelado (37,1 mg, 84% de rendimento, E/Z = 2:1). O espectro de RMN foi obtido como uma mistura de isômeros Z/E.

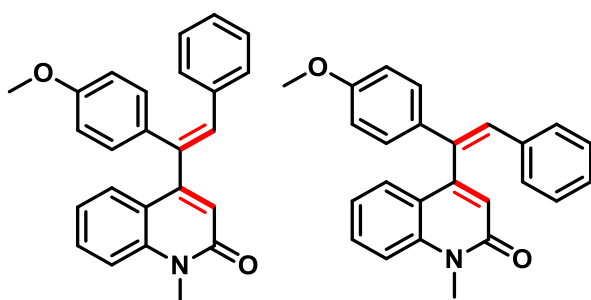
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.66H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.43H), 7.33 (d, $J = 9.0$ Hz, 0.68H), 7.30 (d, $J = 4.5$ Hz, 1.10H), 7.23 (m, 1.17H), 7.19 (d, $J = 3.9$ Hz, 0.79H), 7.16 (s, 3H), 7.15 – 7.11 (m, 1.95H), 7.08 (m, 1.49H), 7.07 – 7.00 (m, 1.77H), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.74 (s, 0.59H), 6.68 (s, 0.63H), 6.57 (s, 0.36H), 3.68 (s, 1.02H), 3.64 (s, 1.83H); **RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ** 162.1, 162.0, 154.2, 152.2, 149.2, 141.2, 140.5, 138.3, 138.0, 137.0, 136.6, 136.5, 135.9, 132.4, 131.2, 129.6, 129.4, 128.9, 128.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 128.1, 127.8, 126.3, 122.9, 122.8, 122.4, 121.8, 118.8, 118.8, 114.7, 114.5, 29.7, 29.6; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Calculado $C_{24}H_{19}ClNO$ 372.1150; Encontrado 372.1134.



Segundo o PG4, G10'4 foi preparado usando G7'4 (41,5 mg, 0,118 mmol) e 4-CzIPN (0,931 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um óleo incolor (24,6 mg, 59% de rendimento, E/Z = 1:2). O espectro de RMN foi obtido como uma mistura de isômeros Z/E.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.58 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 0.66H), 7.50 – 7.42 (m, 1.44H) 7.33 (s, 1.72H), 7.24 (m, 0.88H), 7.19 (s, 1H), 7.14 – 7.00 (m, 6.13H), 6.98 – 6.90 (m, 1.69H), 6.82 (d, $J = 2.2$ Hz, 1.31H), 6.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 0.34H),

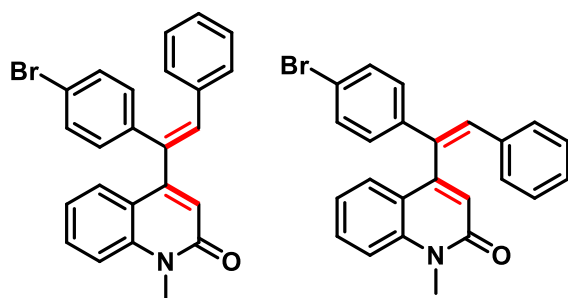
6.70 (t, $J = 7.4$ Hz, 0.34H), 6.51 (s, 0.33H), 3.72 (s, 2H), 3.66 (s, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.21 (s, 2H); **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 162.3, 162, 152.7, 149.4, 140.6, 140.2, 140.1, 139, 138.2, 138.1, 136.8, 136.7, 135.8, 135.6, 131.4, 130.6, 130.6, 130.4, 130.1, 130, 129.7, 129.3, 128.7, 128.4, 128.1, 128, 127.9, 127.7, 127.6, 126.6, 125.6, 122.9, 122.3, 122.2, 121.7, 120.8, 120.6, 114.6, 114.5, 29.6, 29.5, 20.3, 20.1; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NO}$ 352.1696; Encontrado 352.1685.



Segundo o PG4, G10'5 foi preparado usando G7'5 (43,5 mg, 0,118 mmol) e 4-CzIPN (0,933 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um óleo amarelado

(29,4 mg, 68% de rendimento, E/Z = 2:1). O espectro de RMN foi obtido como uma mistura de isômeros E/Z.

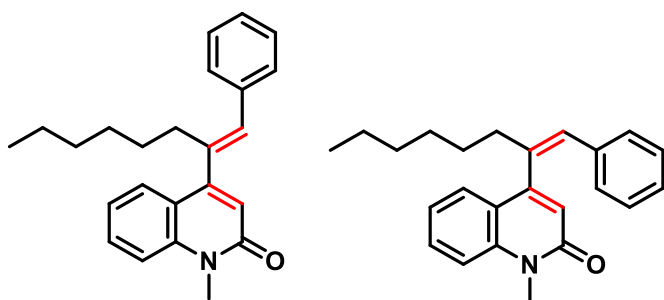
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.76H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.31H), 7.56-7.54 (m, 0.37H), 7.52 (d, $J = 7.4$ Hz, 0.62H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.27H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.8), 7.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 0.51H), 7.27 – 7.19 (m, 5.44H), 7.12 – 7.09 (m, 2.27H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.52H), 6.80 – 6.77 (m, 3H), 6.68 (s, 0.26H), 3.81– 3.78 (m, 6H); **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 162.3, 162.2, 159.6, 159.2, 152.9, 149.8, 140.4, 140.3, 138.1, 136.5, 136.2, 133.3, 131.1, 130.8, 130.7, 130.4, 129.5, 129.2, 128.8, 128.3, 128.2, 127.8, 127.6, 127.5, 127.4, 122.5, 122.4, 122.0, 121.6, 120.4, 120.3, 114.6, 114.4, 114.1, 55.3, 55.2, 29.5, 29.5.



Segundo o PG4, G10'6 foi preparado usando G7'6 (49,2 mg, 0,118 mmol) e 4-CzIPN (0,932 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido branco (48,5 mg, 98% de rendimento, E/Z =2:1).

MP = 174,5-176,3 °C. O espectro de RMN foi obtido como uma mistura de isômeros E/Z.

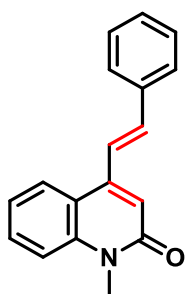
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.67H), 7.50 – 7.40 (m, 1.44H), 7.38 – 7.34 (m, 0.67H), 7.33 (d, *J* = 2.3 Hz, 0.76H), 7.30 (s, 0.3H), 7.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 1.35H), 7.20 (s, 0.4H), 7.19 – 7.14 (m, 3.75H), 7.12 – 7.07 (m, 1.26H), 7.02 (m, 3.92H), 6.77 (s, 0.64H), 6.70 (s, 0.64H), 6.56 (s, 0.33H), 3.71 (s, 0.96H), 3.68 (s, 1.92H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 162.1, 162, 152.2, 140.3, 137.4, 137.1, 135.8, 135.8, 135.7, 132.8, 131.9, 131.8, 131.4, 131.1, 131.0, 130.7, 129.5, 129, 128.4, 128.4, 127.9, 127.6, 127.4, 122.7, 122.5, 122.1, 122.1, 121.8, 120.2, 114.7, 114.6, 29.6.



Seguindo o PG4, G10'7 foi preparado usando G7'7 (40,8 mg, 0,118 mmol) e 4-CzIPN (0,932 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um

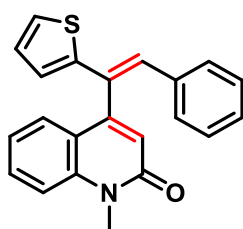
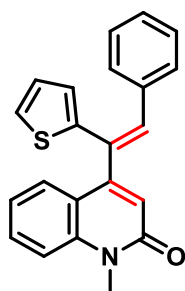
óleo incolor (20,1 mg, 49% de rendimento, E/Z = 3:1). O espectro de RMN foi obtido como uma mistura de isômeros Z/E.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.26H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.66H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.19H), 7.50 – 7.44 (m, 0.76H), 7.37 – 7.27 (m, 2.02H), 7.23 (t, *J* = 6.9 Hz, 0.32H), 7.19 – 7.14 (m, 0.5H), 7.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 0.73H), 7.01 – 6.90 (m, 3.47H), 6.60 (s, 0.92H), 6.49 (s, 0.65H), 6.46 (s, 0.25H), 3.69 (s, 3H), 2.62 – 2.29 (m, 2H), 1.50 – 1.01 (m, 8H), 0.76 (dt, *J* = 21.7, 6.7 Hz, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 162.2, 162.2, 153.3, 151.4, 140.2, 139.5, 137.7, 136.6, 136.2, 130.9, 130.8, 130.6, 129.0, 128.8, 128.4, 128.3, 128.2, 127.3, 127.2, 127.0, 126.9, 122.2, 122.4, 120.6, 120.3, 119.7, 119.5, 114.6, 40.2, 32.3, 31.7, 31.5, 29.5, 29.3, 29.0, 28.4, 28.1, 22.6, 22.6, 14.1, 14.0; **HRMS (ESI-TOF)** m/z: [M + H]⁺ Calculado C₂₄H₂₈NO 346.2165; Encontrado 346.2160.



Seguindo o PG4, G10'8 foi preparado usando G7'8 (31 mg, 0,118 mmol) e 4-CzIPN (0,935 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um óleo incolor (4 mg, 13% de rendimento, E/Z = 4:1). O espectro de RMN foi obtido como uma mistura de isômeros Z/E.

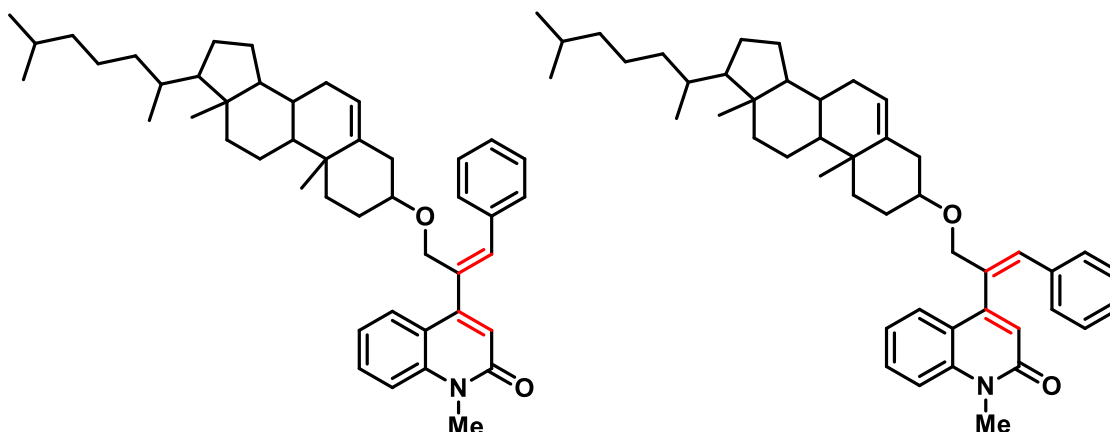
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.78H), 7.60 – 7.47 (m, 1.51H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 1.49H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1.18H), 7.09 (s, 3.49H), 6.99 (m, 0.67H), 6.94 (m, 0.54H), 6.84 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.91H), 6.64 (s, 0.24H), 6.57 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.75H), 6.53 (d, *J* = 11.9 Hz, 0.98H), 3.69 (s, 0.57H), 3.67 (s, 2.35H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 162.4, 162.1, 147.2, 140.1, 135.4, 134.7, 130.9, 129.5, 129.1, 128.9, 128.9, 128.4, 128.2, 127.9, 127.3, 126.9, 126.8, 126.5, 125.3, 124.5, 122.5, 122.2, 122, 120.5, 120.1, 119.7, 114.5, 29.5; **HRMS (ESI-TOF)** m/z: [M + H]⁺ Calculado C₁₈H₁₇NO 262.1226; Encontrado 262.1216.



Seguindo o PG4, G10'9 foi preparado usando G7'9 (41,0 mg, 0,119 mmol) e 4-CzIPN (0,942 mg, 0,00119 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido branco (16,0 mg, 39% de rendimento, E/Z = 2:1). O

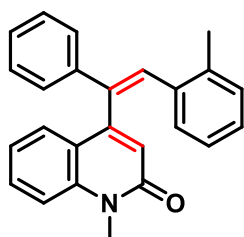
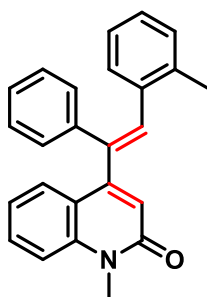
espectro de RMN foi obtido como uma mistura de isômeros E/Z.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.54 (m, 1.08H), 7.48 (d, *J* = 6.4 Hz, 0.44H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.72H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.49H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.77H), 7.30 – 7.15 (m, 6.20H), 7.12 – 7.09 (m, 0.77H), 7.06 – 7.01 (m, 2.58H), 6.95 (s, 0.6H), 6.88 (s, 0.34H), 6.81 (d, *J* = 5.1 Hz, 0.66H), 6.73 (s, 0.58H), 6.69 (s, 0.59H), 6.61 (s, 0.34H), 3.73 (s, 0.98H), 3.70 (s, 1.89H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 162.3, 162.2, 152.5, 149.6, 142.4, 140.4, 140.6, 138.8, 136.5, 135.7, 133.3, 131.8, 131.6, 131.0, 130.5, 129.3, 129.0, 128.9, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.8, 127.6, 127.5, 127.4, 126.9, 126.5, 126.3, 125.6, 125.3, 125.1, 123.0, 122.8, 122.5, 122.0, 121.2, 120.3, 120, 114.6, 114.5, 29.6, 29.5.



Seguindo o PG4, G10'10 foi preparado usando G7'10 (78 mg, 0,118 mmol) e 4-CzIPN (0,932 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um óleo marrom (25,0 mg, 32% de rendimento, E/Z = 2:1). O espectro de RMN foi obtido como uma mistura de isômeros E/Z.

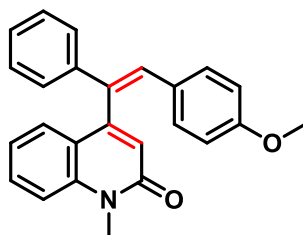
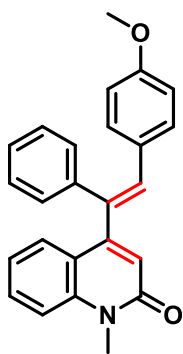
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.26H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.54H), 7.62 – 7.56 (m, 0.46H), 7.56 – 7.50 (m, 0.97H), 7.46 – 7.38 (m, 1.44H), 7.35 (d, *J* = 7.3 Hz, 0.27H), 7.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.28H), 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 0.73H), 7.08 (s, 2.71H), 7.03 – 6.99 (m, 0.28H), 6.96 (s, 0.63H), 6.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.11H), 6.81 – 6.76 (m, 0.60H), 6.66 (d, *J* = 3.0 Hz, 0.52H), 5.33 (d, *J* = 4.8 Hz, 0.62H), 5.24 (d, *J* = 4.7 Hz, 0.27H), 4.40 (s, 0.45H), 4.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.96H), 3.76 (s, 2.85H), 3.28 (m, 0.57H), 3.18 – 3.08 (m, 0.4H), 2.34 (m, 1.01H), 2.28 (d, *J* = 1.7 Hz, 0.88H), 2.26 – 2.14 (m, 1.66H), 2.05 – 1.71 (m, 7.09H), 1.49 (m, 6.37H), 1.42 – 1.25 (m, 5.77H), 1.23 – 1.19 (m, 0.83H), 1.18 – 1.04 (m, 6H), 1.00 (s, 2.46H), 0.96 (s, 0.94H), 0.91 (m, 3.16H), 0.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 6.14H), 0.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 2.93H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)**δ 162.2, 162.1, 152.4, 149.2, 140.7, 140.3, 135.8, 135.5, 135.5, 134.1, 130.9, 130.6, 129.4, 129.3, 129.2, 128.7, 128.4, 128.2, 128, 127.7, 127.5, 126.9, 122.3, 121.9, 121.7, 121.3, 120.3, 119.3, 114.6, 114.4, 79.4, 79.2, 72.5, 66.5, 56.8, 56.1, 50.2, 42.3, 39.8, 39.5, 39.2, 39, 38.8, 37.2, 36.9, 36.9, 36.2, 35.79, 31.9, 29.5, 28.5, 28.3, 28.3, 28.2, 28, 24.3, 23.8, 22.8, 22.6, 21.1, 19.4, 18.7; **HRMS (ESI-TOF)** m/z: [M + H]⁺ Calculado C₄₆H₆₂NO₂ 660.4775; Encontrado 660.4770.



Seguindo o PG4, G10'11 foi preparado usando G7'11 (41,5 mg, 0,118 mmol) e 4-CzIPN (0,931 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido branco (40,3 mg, 97% de rendimento, E/Z = 2:1).

MP = 147,5-149 °C. O espectro de RMN foi obtido como uma mistura de isômeros E/Z.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.37H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.64H), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 0.39H), 7.40 (t, *J* = 7.9 Hz, 0.71H), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.50H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.76H), 7.19 – 7.11 (m, 3.27H), 7.11 – 7.07 (m, 1.81H), 7.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 0.89H), 7.02 (s, 3.04H), 6.98 – 6.91 (m, 1.44H), 6.85 (s, 0.60H), 6.83 (s, 0.35H), 6.55 (s, 0.34H), 6.46 (s, 0.34H), 3.66 (d, *J* = 3.4 Hz, 3H), 2.32 (s, 1.94H), 2.03 (s, 1.10H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 162.2, 152.0, 150.3, 142.0, 140.6, 140.2, 138.9, 136.7, 136.4 136.1, 135.5, 134.8, 134.6, 131.2, 131.0, 130.6, 130.6, 130.57, 129.3, 129.2, 128.9, 128.3, 128.2, 127.8, 127.79, 127.6, 127.5, 127.4, 126.5, 125.9, 122.8, 122.1, 122.0, 120.9, 120.2, 119.4, 114.7, 114.5, 29.5, 21.1, 20.2; **HRMS (ESI-TOF) m/z:** [M + H]⁺ Calculado C₂₅H₂₂NO 352.1696; Encontrado 352.1693.



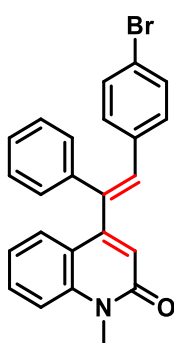
Seguindo o PG4, G10'12 foi preparado usando G7'12 (43,5 mg, 0,118 mmol) e 4-CzIPN (0,934 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um óleo amarelado (40,5 mg, 93% de rendimento, E/Z 3:2).

MP = 174,5-176,3 °C. O espectro de RMN foi obtido como uma mistura de isômeros E/Z.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.61H), 7.52 – 7.27 (m, 3.47H), 7.24 – 7.12 (m, 4.74H), 7.00 (dd, *J* = 15.3, 8.4 Hz, 3H), 6.70 – 6.64 (m, 2.42H), 6.61 – 6.55 (m, 1.02H), 3.72 (d, *J* = 2.8 Hz, 1.23H), 3.70 (s, 1.80H), 3.67 (s, 1.77H), 3.63 (s, 1.05H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 162.3, 159.1, 159, 152.9,

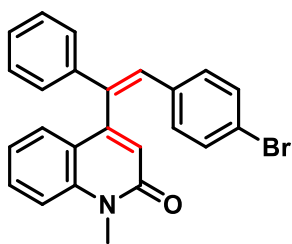
150, 141, 140.4, 140.3, 139, 136.5, 134.8, 134.6, 131.8, 131.5, 131, 130.8, 130.4, 130.2, 129.4, 128.9, 128.8, 128.6, 127.8, 127.8, 127.8, 127.6, 127.1, 126.2, 122.7, 122.5, 121.9, 121.7, 120.5, 120.5, 120.3, 114.7, 114.6, 114.5, 113.9, 113.6, 55.2, 55.2, 29.6, 29.5.

Diastereoisômeros de dieno G10'13 foram separados em uma proporção de E/Z = 2:1



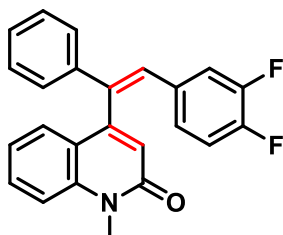
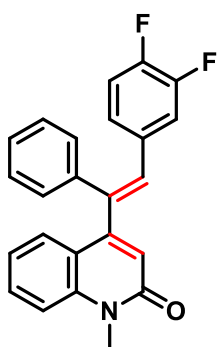
Seguindo o PG4, G10'13 foi preparado usando G7'13 (49,3 mg, 0,118 mmol) e 4-CzIPN (0,934 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido branco (19,6 mg, 46% de rendimento).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 5H), 7.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H); RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 162.1, 152.3, 140.3, 139.3, 138.2, 135.1, 131.4, 131.1, 130.8, 130.6, 129.3, 128.9, 128.2, 127.6, 122.0, 121.7, 121.6, 120.2, 114.5, 29.5.



Após PG4, G10'13 foi preparado usando G7'13 (49,3 mg, 0,118 mmol) e 4-CzIPN (0,934 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido branco (12,6 mg, 29% de rendimento). MP = 170,8-172,1 °C.

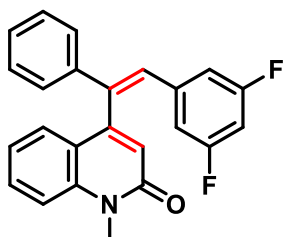
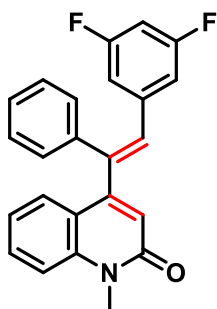
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 3H), 7.25 (dd, $J = 9.9, 5.3$ Hz, 3H), 7.17 (d, $J = 9.3$ Hz, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.72 (s, 3H); RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 162.0, 149.2, 140.4, 137.9, 135.0, 131.5, 131.0, 130.4, 129.5, 128.8, 128.3, 127.4, 126.4, 122.7, 122.5, 121.7, 120.0, 114.6, 29.6.



Segundo o PG4, G10'14 foi preparado usando G7'14 (44 mg, 0,118 mmol) e 4-CzIPN (0,930 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido branco (34,1 mg, 78% de rendimento, E/Z

= 3:2). MP = 154,5-155,8 °C. O espectro de RMN foi obtido como uma mistura de isômeros E/Z.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.44 – 8.34 (m, 2.12H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.78H), 7.59 – 7.50 (m, 1.95H), 7.46 – 7.37 (m, 3.61H), 7.34 (m, 0.1.82H), 7.28 (s, 0.73H), 7.23 (s, 0.43H), 7.17 – 7.04 (m, 1.93H), 6.79 (d, *J* = 2.6 Hz, 1.19H), 6.64 (s, 0.64H), 3.78 (s, 1.07H), 3.75 (s, 1.72H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 162.1, 162, 152.2, 151.17, 148.9, 148.8, 148.8, 140.4, 140.2, 140.1, 139.6, 138.2, 137.8, 133.1, 131.2, 130.7, 129.8, 129.2, 129, 128.8, 128.5, 128.4, 127.6, 127.2, 126.4, 126, 125.2, 122.6, 122.6, 122.1, 121.6, 120.1, 119.9, 118.2, 118, 117.5, 117.3, 117.3, 117.2, 117, 114.8, 114.6, 29.6; **¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃)** δ -109.8, -110; **HRMS (ESI-TOF) m/z:** [M + H]⁺ Calculado C₂₄H₁₈F₂NO 374.1351; Encontrado 374.1348.

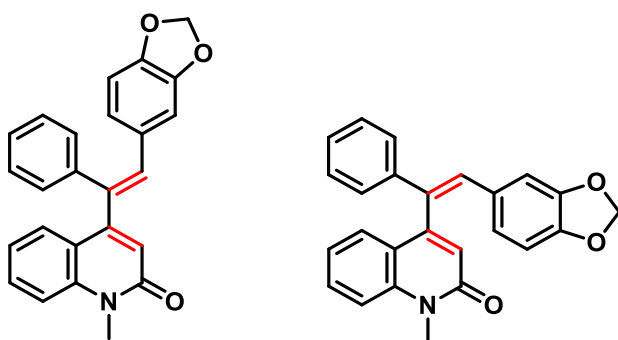


Segundo o PG4, G10'15 foi preparado usando G7'15 (44 mg, 0,118 mmol) e 4-CzIPN (0,930 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido amarelo

(35,3 mg, 80% de rendimento, E/Z = 3/2). MP = 168,5-170,1 °C. O espectro de RMN foi obtido como uma mistura de isômeros E/Z.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.57H), 7.51 – 7.41 (m, 1.44H), 7.39 – 7.30 (m, 1.83H), 7.25 (m, 1.22H), 7.21 – 7.15 (m, 3.09H), 7.08 (s, 0.4H), 7.03 (dd, *J* = 13.6, 7.0 Hz, 1.02H), 6.69 (s, 0.56H), 6.64 (s, 0.58H), 6.61 – 6.46 (m, 3.29H), 3.72 (s, 1.15H), 3.68 (s, 1.73H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 164, 163.9, 162, 161.9, 161.6, 161.5, 151.8, 148.5, 141.1, 140.4, 140.3, 139.8, 139.7,

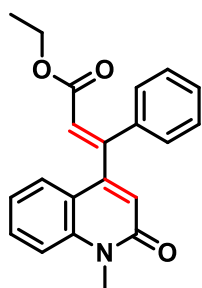
139.4, 139.3, 139.2, 137.5, 131.2, 130.7, 129.6, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 127.5, 127.2, 126.5, 122.6, 122.1, 121.7, 120, 119.8, 114.8, 114.6, 112.4, 112.3, 112.2, 112.1, 111.7, 111.6, 111.5, 111.4, 103.3, 103.1, 102.8, 29.6, 29.5; **¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃)** δ -109.8, -110; **HRMS (ESI-TOF)** m/z: [M + H]⁺ Calculado C₂₄H₁₈F₂NO 374.1351; Encontrado 374.1343.



Seguindo o PG4, G10'16 foi preparado usando G7'16 (45 mg, 0,118 mmol) e 4-CzIPN (0,931 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um óleo marrom (38 mg, 84% de rendimento, E/Z =

3:2). O espectro de RMN foi obtido como uma mistura de isômeros Z/E.

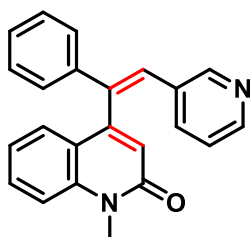
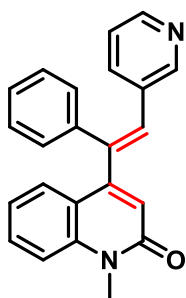
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.63H), 7.44 (m, 1.60H), 7.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.42), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 1.32H), 7.25 – 7.15 (m, 4.67H), 7.09 (s, 0.34H), 7.02 (dd, *J* = 13.8, 7.1 Hz, 0.95H), 6.68 (s, 0.61H), 6.63 (m, 2.45H), 6.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.31H), 6.51 (s, 0.55H), 6.46 (s, 0.3H), 5.84 (s, 1.21H), 5.78 (s, 0.64H), 3.72 (s, 1.15H), 3.68 (s, 1.78H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 162.2, 152.7, 149.6, 147.4, 147.1, 140.8, 140.4, 140.3, 138.6, 137.0, 135.4, 131.8, 130.9, 130.6, 130.5, 130.3, 130.2, 129.4, 128.8, 128.7, 128.0, 127.9, 127.8, 127.5, 126.3, 124.3, 124.0, 122.7, 122.5, 122.0, 121.7, 120.4, 120.2, 114.6, 114.5, 109.3, 108.5, 108.3, 108.2, 101.1, 101.0, 29.6, 29.5; **HRMS (ESI-TOF)** m/z: [M + H]⁺ Calculado C₂₅H₂₀NO₃ 382.1438; Encontrado 382.1431.



Seguindo o PG4, G10'17 foi preparado usando G7'17 (39,5 mg, 0,118 mmol) e 4-CzIPN (0,935 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um óleo incolor (15,9 mg, 40% de rendimento, E/Z = 1:1). O espectro de RMN foi obtido como uma mistura de isômeros E/Z.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.61 – 7.51 (m, 1.72H), 7.46 (t, *J* = 8.5 Hz, 2.21H), 7.35 (m, 4,54H), 7.13 (m, 1.15H), 6.74 (d, *J* = 3.7 Hz, 0.45H), 6.67 (d, *J* = 7.1 Hz,

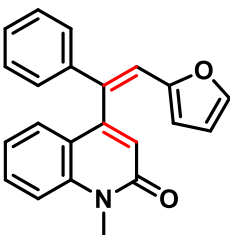
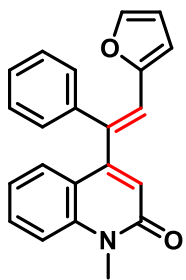
0.90H), 6.18 (s, 0.44H), 4.16 (q, 0.84H), 4.00 (q, 1H), 3.81 (s, 1.44H), 3.75 (s, 1.36H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 1.38H), 1.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 1.54H); **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 165.6, 164.9, 161.9, 161.8, 151.2, 151, 150.5, 149.3, 140.2, 139.7, 137.3, 136.8, 130.9, 130.87, 130.3, 129.3, 129.2, 129, 128.6, 128.3, 128.2, 127.4, 127.2, 126.8, 122.6, 122.3, 122, 121.4, 121.2, 120.3, 119.9, 119.6, 119.4, 114.7, 114.6, 60.7, 60.5, 29.6, 29.6, 14, 13.9; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ 334.1438; Encontrado 334.1432.



Seguindo o PG4, G10'18 foi preparado usando G7'17 (39,7 mg, 0,117 mmol) e 4-CzIPN (0,926 mg, 0,00117 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um sólido marrom (32,2 mg, 81% de rendimento, E/Z =

3:2). MP = 204,9-206,3 °C. O espectro de RMN foi obtido como uma mistura de isômeros E/Z.

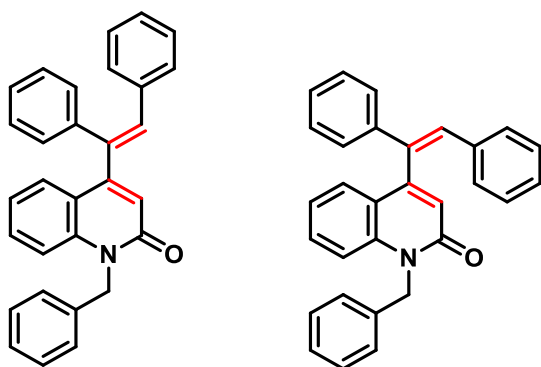
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.44 – 8.34 (m, 2.12H), 7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.78H), 7.59 – 7.50 (m, 1.95H), 7.46 – 7.37 (m, 3.61H), 7.34 (m, 0.1.82H), 7.28 (s, 0.73H), 7.23 (s, 0.43H), 7.17 – 7.04 (m, 1.93H), 6.79 (d, $J = 2.6$ Hz, 1.19H), 6.64 (s, 0.64H), 3.78 (s, 1.07H), 3.75 (s, 1.72H); **RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 162.0, 161.9, 151.8, 150.5, 149.9, 148.7, 148.2, 141.2, 140.5, 140.3, 139.9, 139.7, 137.8, 136.5, 135.6, 132.3, 131.2, 130.7, 130.2, 129.9, 129.2, 129.2, 128.4, 128.6, 128.5, 128.1, 127.5, 127.3, 126.6, 126.4, 123.3, 123.1, 122.6, 122.1, 121.0, 120.0, 114.8, 114.6, 29.6, 29.5; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ 339.1492; Encontrado 339.1485.



Seguindo o PG4, G10'19 foi preparado usando G7'19 (38,5 mg, 0,118 mmol) e 4-CzIPN (0,927 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um óleo marrom (28,3 mg, 74% de rendimento, E/Z = 3:2). O

espectro de RMN foi obtido como uma mistura de isômeros E/Z.

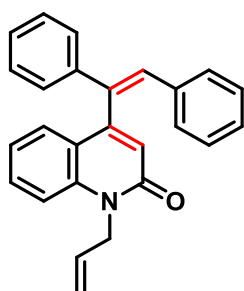
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (s, 0.60H), 8.03 (s, 0.62H), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.46H), 7.53 (m, 0.71H), 7.46 (dd, *J* = 13.9, 6.6 Hz, 1.32H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1.79H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 0.97H), 7.24 (m, 1.71H), 7.21 (m, 0.54H), 7.19 (s, 0.52H), 7.13 (s, 0.39H), 7.11 (s, 0.41H), 7.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.38H), 7.04 – 6.99 (m, 0.55H), 6.69 (d, *J* = 6.2 Hz, 0.86H), 6.60 (s, 0.45H), 6.26 – 6.23 (m, 0.46H), 6.14 – 6.12 (m, 0.41H), 6.01 (d, *J* = 3.5 Hz, 0.47H), 5.88 (d, *J* = 3.5 Hz, 0.41H), 3.78 (s, 1.21H), 3.68 (s, 1.34H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 171.0, 162.5, 162.3, 152.3, 151.6, 151.5, 149.7, 142.6, 142.4, 140.3, 140.2, 139.3, 138.8, 135.6, 133.6, 133.5, 130.9, 130.6, 130.2, 129.5, 129.0, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 127.7, 127.1, 126.0, 122.5, 122.1, 122.06, 121.5, 120.6, 120.3, 120.0, 117.7, 114.6, 111.7, 111.5, 111, 29.7, 29.6.



Seguindo o PG4, G10'20 foi preparado usando G7'20 (48,5 mg, 0,117 mmol) e 4-CzIPN (0,925 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um óleo incolor (44,9 mg, 93% de rendimento, E/Z = 2:1). O espectro de RMN foi obtido como uma

mistura de isômeros Z/E.

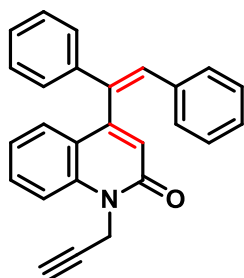
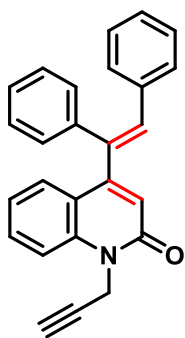
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.72H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.36H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.67H), 7.33 – 7.08 (m, 15.8H), 7.05 (s, 1.45H), 7.02 – 6.91 (m, 1.20H), 6.79 (s, 1.41H), 6.67 (s, 0.29H), 5.69 – 5.39 (m, 2H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 162.4, 162.3, 153.2, 150.1, 140.5, 139.8, 139.7, 138.6, 138.4, 137.1, 136.4, 136.1, 132.3, 130.9, 130.9, 130.5, 129.6, 129.4, 129, 128.9, 128.8, 128.8, 128.3, 128.3, 128.2, 128, 127.8, 127.7, 127.6, 127.3, 126.7, 126.5, 126.3, 122.6, 122.1, 121.6, 120.7, 120.6, 115.5, 115.4, 46.1, 45.8; **HRMS (ESI-TOF)** m/z: [M + H]⁺ Calculado C₃₀H₂₄NO 414.1852; Encontrado 414.1840.



mistura de isômeros Z/E.

Após PG4, G10'21 foi preparado usando G7'21 (43 mg, 0,118 mmol) e 4-CzIPN (0,933 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um óleo amarelado (30 mg, 70% de rendimento, E/Z = 3:1). O espectro de RMN foi obtido como uma

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.7H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.29H), 7.45 – 7.34 (m, 1.64H), 7.32 – 7.22 (m, 1.89H), 7.22 – 7.12 (m, 6.41H), 7.11 – 7.07 (m, 1.45H), 7.04 (s, 1.27H), 7.02 – 6.97 (m, 0.99H), 6.74 (d, *J* = 12.3 Hz, 1.36H), 6.61 (s, 0.26H), 6.00 – 5.86 (m, 1H), 5.22 (s, 0.41H), 5.18 (d, *J* = 10.4 Hz, 0.98H), 5.09 (d, *J* = 17.3 Hz, 0.72H), 5.03 (d, *J* = 17.2 Hz, 0.29H), 4.96 (s, 0.53H), 4.92 (d, *J* = 4.4 Hz, 1.41H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 161.8, 161.7, 153.1, 150.0, 140.6, 139.6, 138.5, 138.3, 137.1, 136.1, 136.1, 132.2, 131.8, 131.8, 130.9, 130.8, 130.4, 129.6, 129.4, 128.9, 128.7, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 126.4, 122.6, 122.5, 122.1, 121.5, 120.5, 117.3, 116.9, 115.2, 115.2, 44.7, 44.5; **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M + H]⁺ Calculado C₂₆H₂₂NO 364.1696; Encontrado 364.1688.

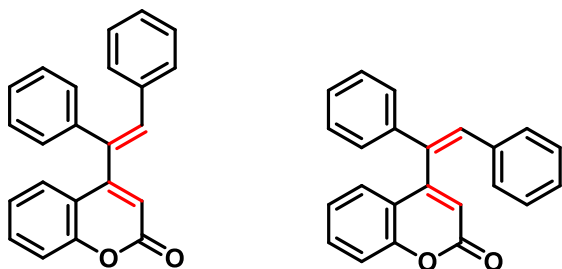


como uma mistura de isômeros Z/E.

Seguindo o PG4, G10'22 foi preparado usando G7'22 (45 mg, 0,118 mmol) e 4-CzIPN (0,931 mg, 0,00118 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um óleo amarelado (19,3 mg, 45% de rendimento, E/Z = 2:1). O espectro de RMN foi obtido

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 0,69H), 7.51 (t, 1.05H), 7.47 (d, *J* = 3.8 Hz, 1.38H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.74H), 7.28 – 7.22 (m, 1.04H), 7.21 – 7.15 (m, 4.20H), 7.15 – 7.11 (m, 1.97H), 7.09 (m, 1.34H), 7.07 – 7.01 (m, 2.57H), 6.75 (s, 0.65H), 6.69 (s, 0.62H), 6.58 (s, 0.31H), 5.26 – 4.94 (m, 2.17H),

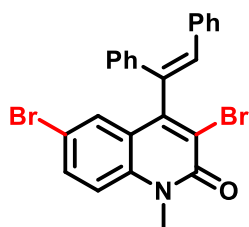
2.23 (s, 0.31H), 2.19 (s, 0.61H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 161.2, 153.4, 150.4, 140.6, 139.0, 138.9, 138.4, 138.2, 136.9, 136.1 135.9, 132.3 131.1, 131.0, 130.6, 129.6, 129.4, 128.9, 128.7, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 126.4, 122.8, 122.4, 121.4, 120.6, 120.5, 115.0, 114.9, 78.1, 78.0, 72.6, 72.5, 31.7, 31.6; **HRMS (ESI-TOF) m/z:** [M + H]⁺ Calculado C₂₆H₂₀NO 362.1539; Encontrado 362.1530.



Seguindo o PG4, G10'23 foi preparado usando G7'23 (38 mg, 0,117 mmol) e 4-CzIPN (0,924 mg, 0,00117 mmol, 1 mol%), proporcionando o composto desejado como um óleo amarelado (10 mg, 26% de rendimento, Z/E 1:1). O espectro de RMN foi obtido como uma mistura de isômeros Z/E.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.46H), 7.45 – 7.37 (m, 1.08H), 7.37 – 7.32 (m, 1.89H), 7.32 – 7.25 (m, 2.36H), 7.24 – 7.13 (m, 5.10H), 7.11 (m, 3.39H), 7.05 (dd, *J* = 14.3, 6.6 Hz, 1.36H), 6.84 (s, 0.44H), 6.36 (s, 0.43H), 6.28 (s, 0.5H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 161.0, 160.7, 155.0, 154.2, 139.7, 137.7, 137.0, 135.6, 135.5, 133.2, 132.1, 131.8, 131.6, 129.7, 129.5, 129.0, 128.9, 128.89, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.0, 126.9, 126.4, 124.6, 124.1, 119.0, 117.3, 117.2, 115.8; **HRMS (ESI-TOF) m/z:** [M + H]⁺ Calculado C₂₃H₁₇O₂ 325.1223; Encontrado 325.1213.

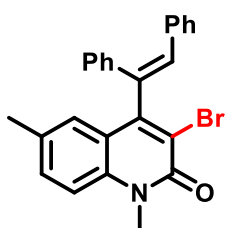
Derivatizações (Compostos G11'1-11'2)



Uma mistura de 40 mg (0,118 mmol) de G10'1 e 52,75 mg (0,296 mmol, 2,5 equiv) de NBS foi dissolvida em 3 mL de DMF. A mistura de reação foi agitada durante 24h à temperatura ambiente, diluída com EtOAc, lavada com H₂O e salmoura, seca (MgSO₄) e evaporada para dar um resíduo.

O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (hexano/acetato de etil = 8:2) para dar o composto 3a (56,0 mg, 95% de rendimento) como um óleo incolor.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 6H), 7.29 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.15 (m, 5H), 3.86 (s, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 158.1, 148.6, 138.6, 137.9, 135.7, 135.6, 133.9, 131.2, 129.8, 128.9, 128.6, 128.3, 128.1, 126.2, 121.6, 121.4, 116.3, 116.2, 31.5.



Uma mistura de 41,5 mg (0,118 mmol) de G10'2 e 52,54 mg (0,295 mmol, 2,5 equiv) de NBS foi dissolvida em 3 mL de DMF. A mistura de reação foi agitada durante 24h à temperatura ambiente, diluída com EtOAc, lavada com H₂O e salmoura, seca (MgSO₄) e evaporada para dar um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (hexano/acetato de etil = 8:2) para dar o composto 3b (37,0 mg, 73% de rendimento) como um óleo incolor.⁵

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.27 (m, 5H), 7.22 (dd, *J* = 15.6, 6.4 Hz, 4H), 7.06 (s, 5H), 3.81 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 158.4, 149.3, 139.1, 137, 136.3, 136, 132.3, 132, 130.6, 129, 128.5, 128.5, 128.2, 127.9, 127.8, 127.4, 126.3, 119.9, 114.6, 31.3, 20.8

Transposição do método para fluxo contínuo

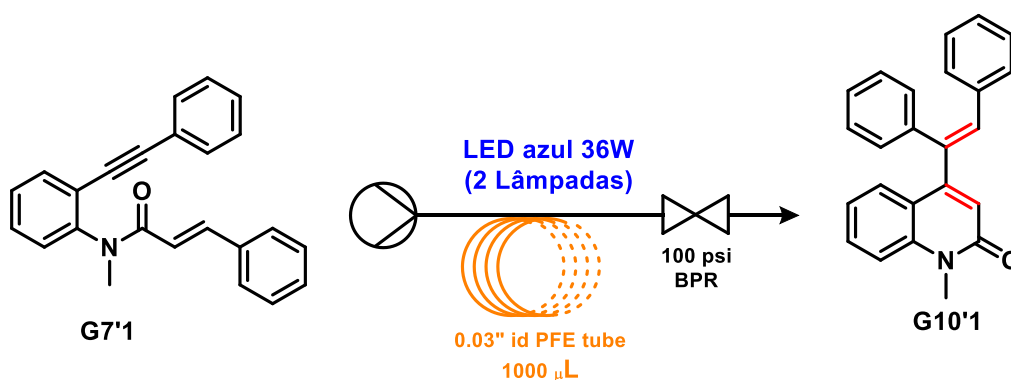


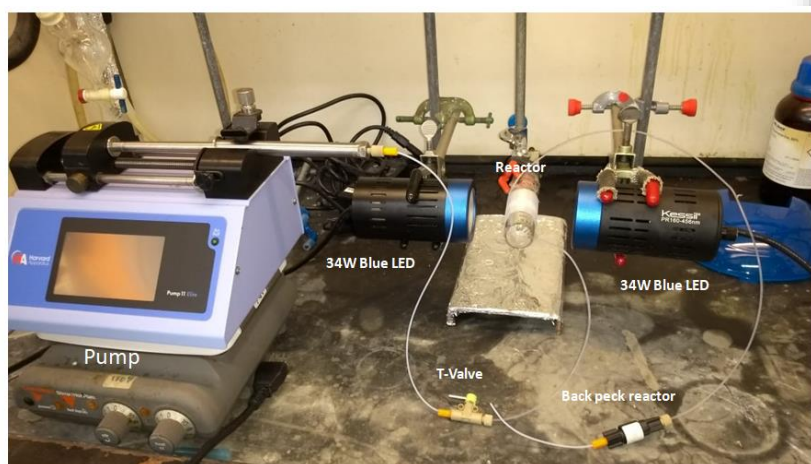
Figure x.

Informações gerais de material para configurações de fluxo:

1. A bomba de seringa Harvard Apparatus, Pump 11 Elite, foi adquirida a Harvard Apparatus (Holliston, MA).
2. Seringas de aço inoxidável, 8 mL (10 mm de diâmetro).
3. Os tubos de etileno propileno fluorado (FEP) foram adquiridos da IDEX health & science (Oak Harbor, WA).
4. As conexões Super Flangeless (incluindo porcas e anilhas) foram adquiridas da IDEX health & science (Oak Harbor, WA).
5. A lâmpada utilizada Kessil®, LED azul de 36 W, foi adquirida da marca Kessil® (Richmond, CA).

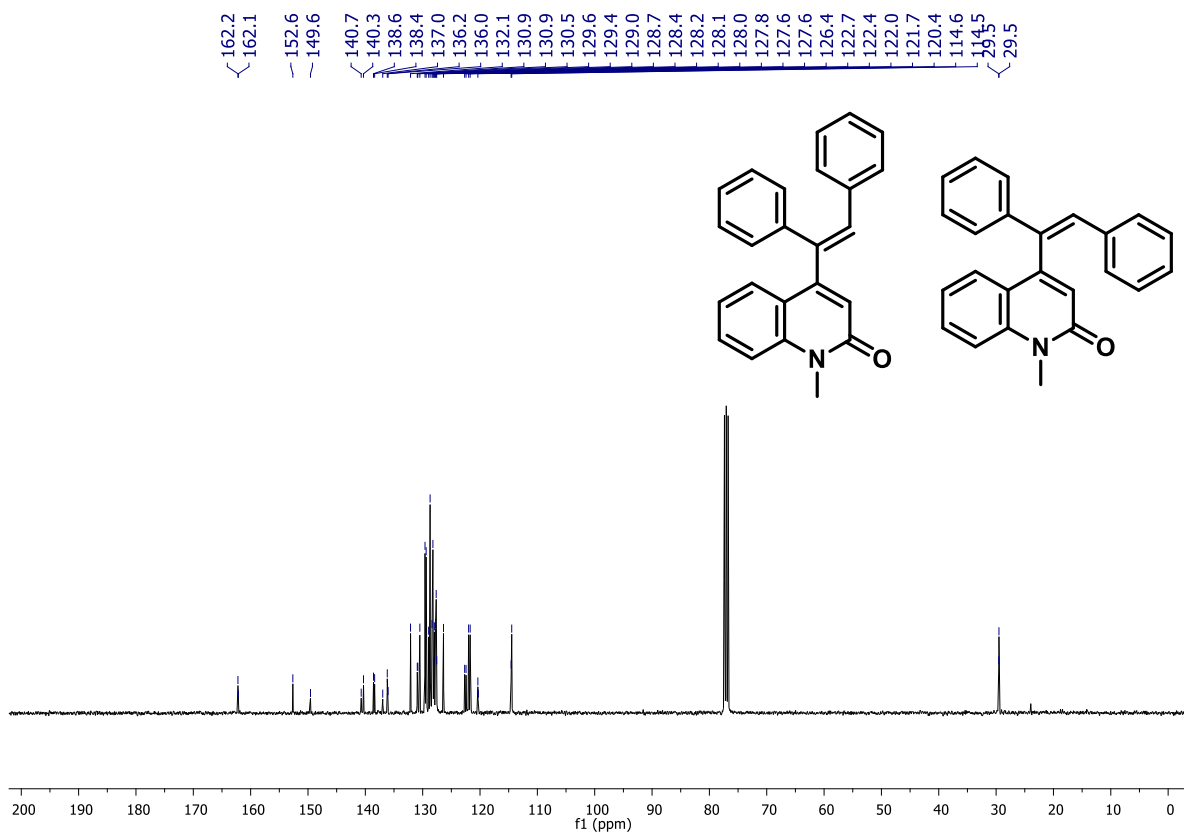
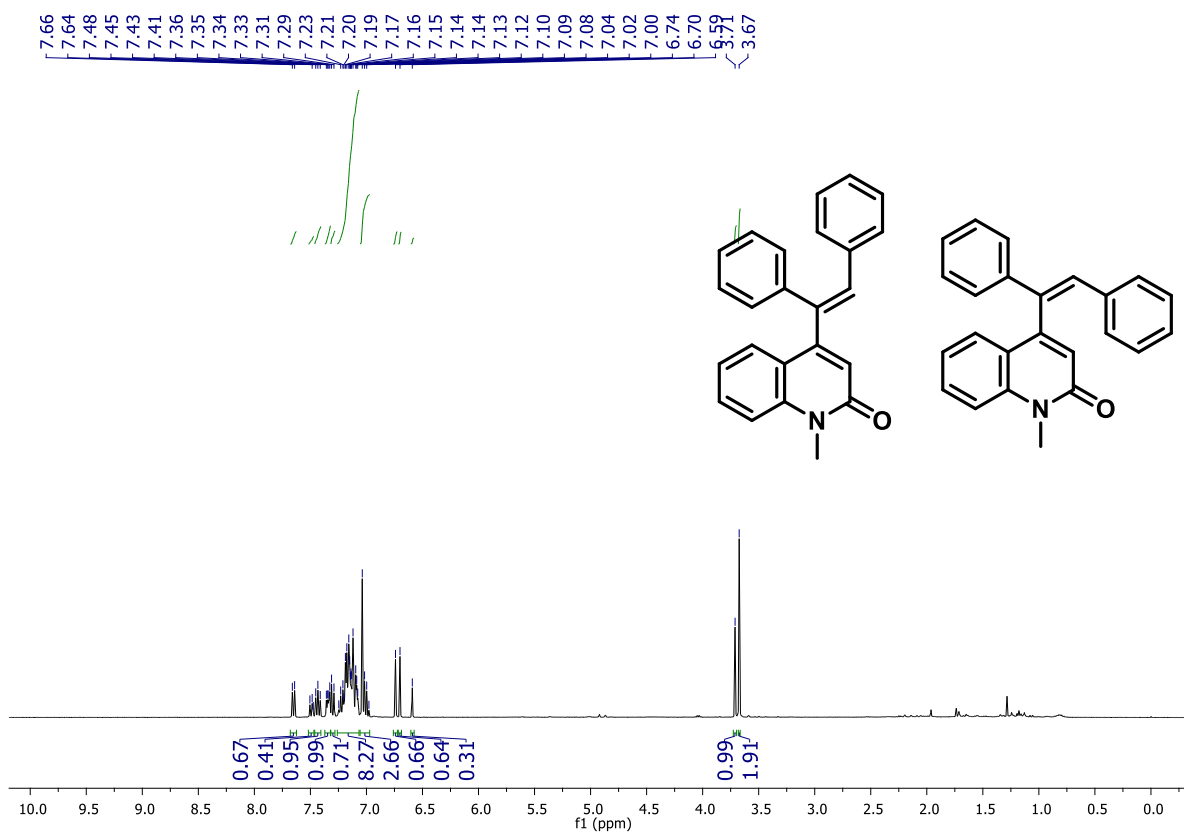
Procedimento:

Uma bomba de seringa Harvard Apparatus (Pump 11 Elite) foi usada em conjunto com a uma seringa de aço inoxidável. Esse sistema foi conectado a um tubo de etileno propileno fluorado (FEP, OD 1/16", ID 0,03") em uma válvula de fechamento (OD 1/16", através do orifício 0,03"). O reator tubular foi enrolado dentro das ranhuras helicoidais ao redor de um tubo de vidro (a). O reator foi irradiado por duas lâmpadas LED azuis (34W). A pressão do Back pack (100 psi) foi usada. Todo o reator estava coberto por papelão preto. A corrente final de saída foi coletada em um frasco (b).

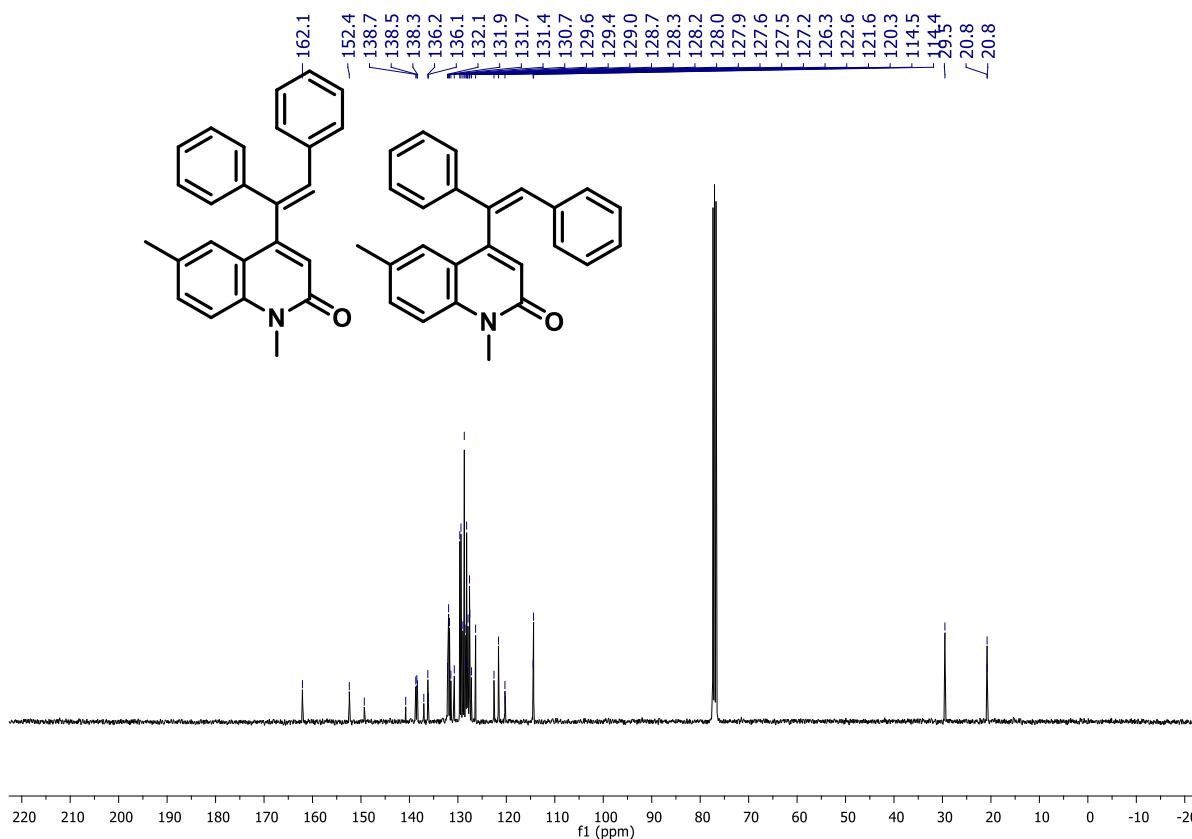
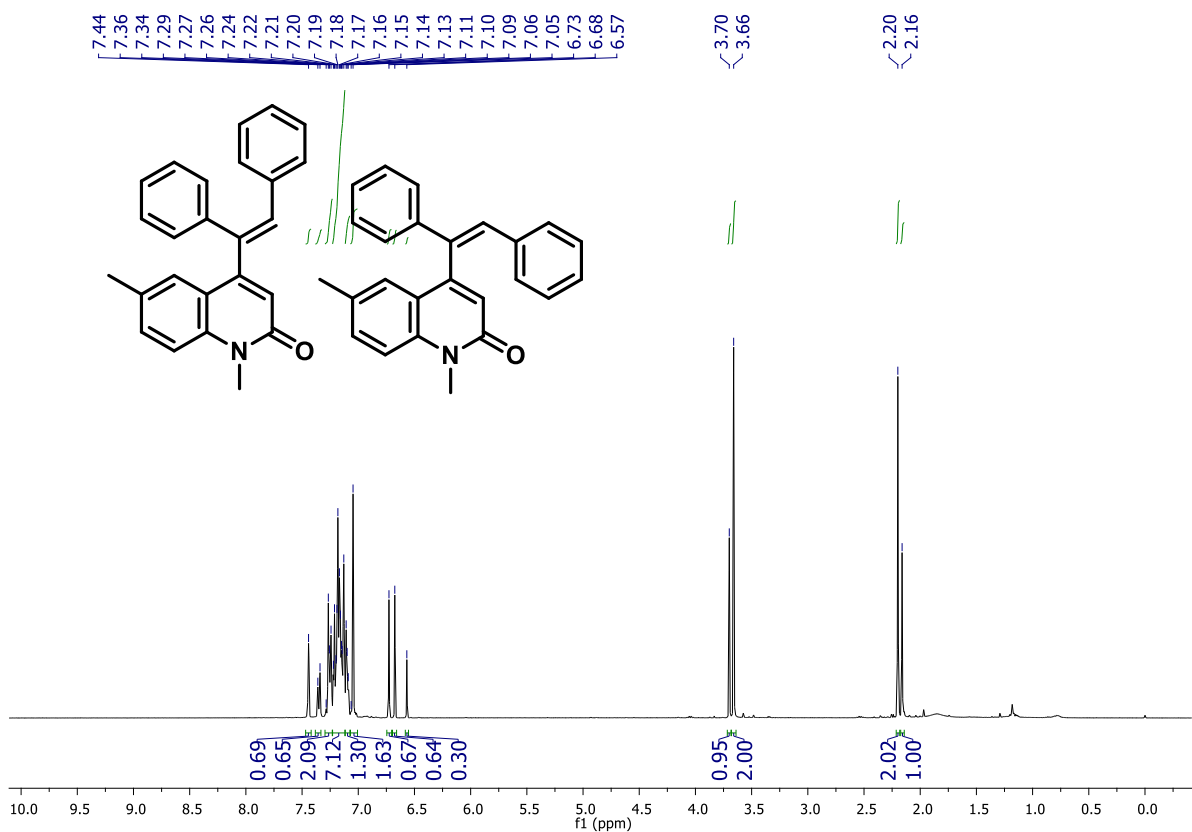


Configuração do Sistema de fluxo: a) Sistema completo; b) Sistema detalhado.

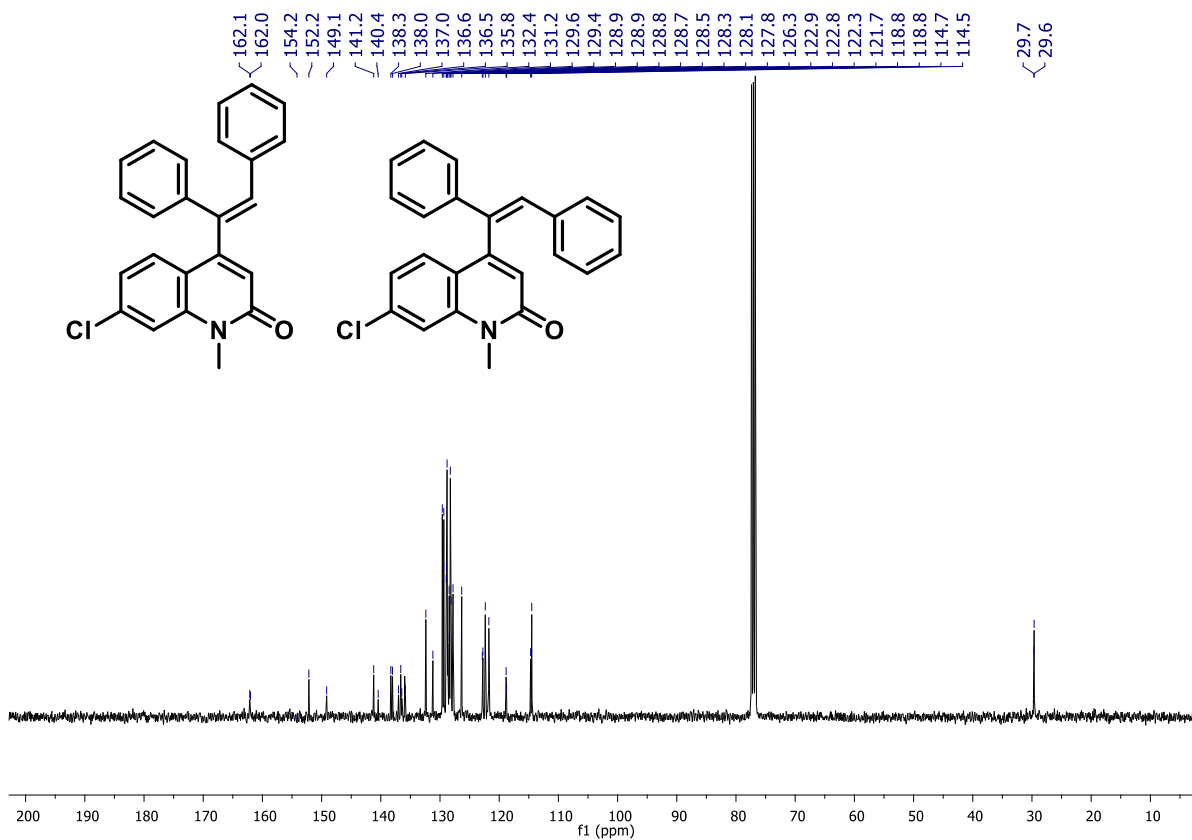
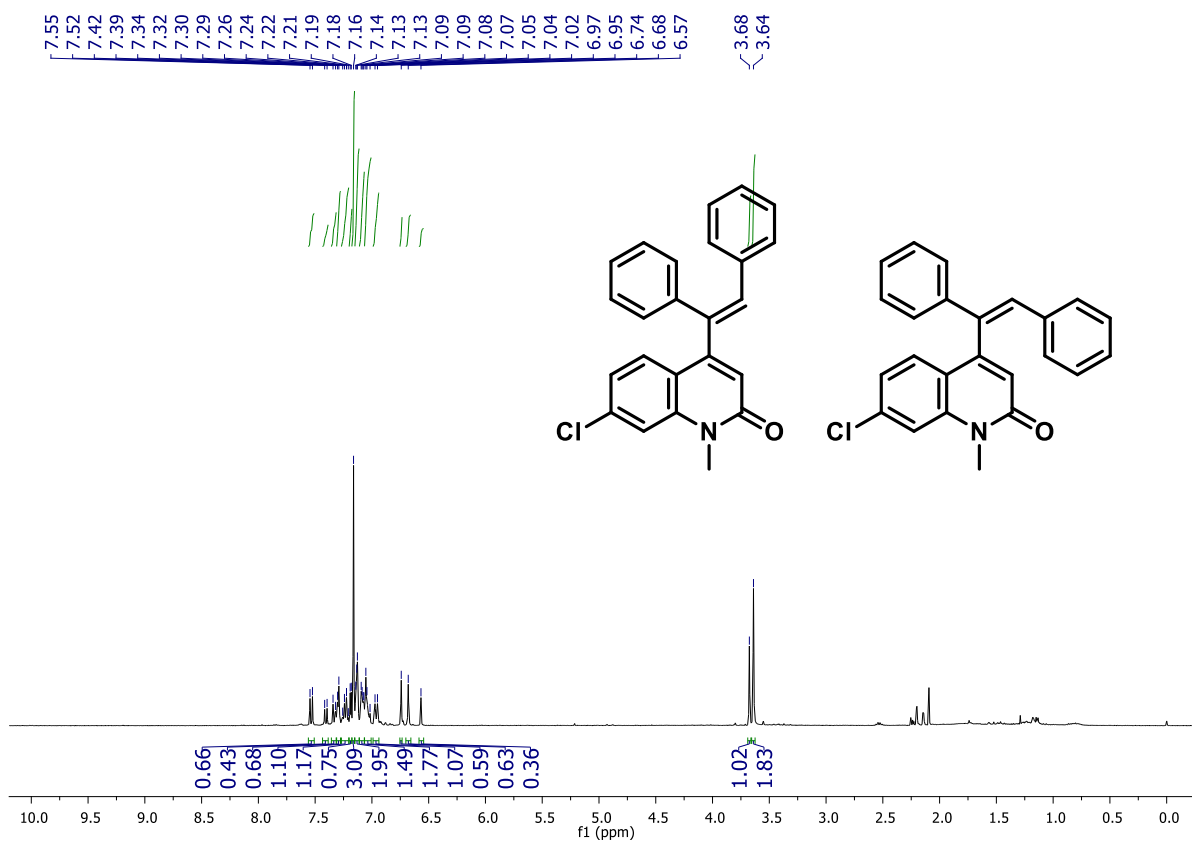
Espectros de RMN do composto G10'1



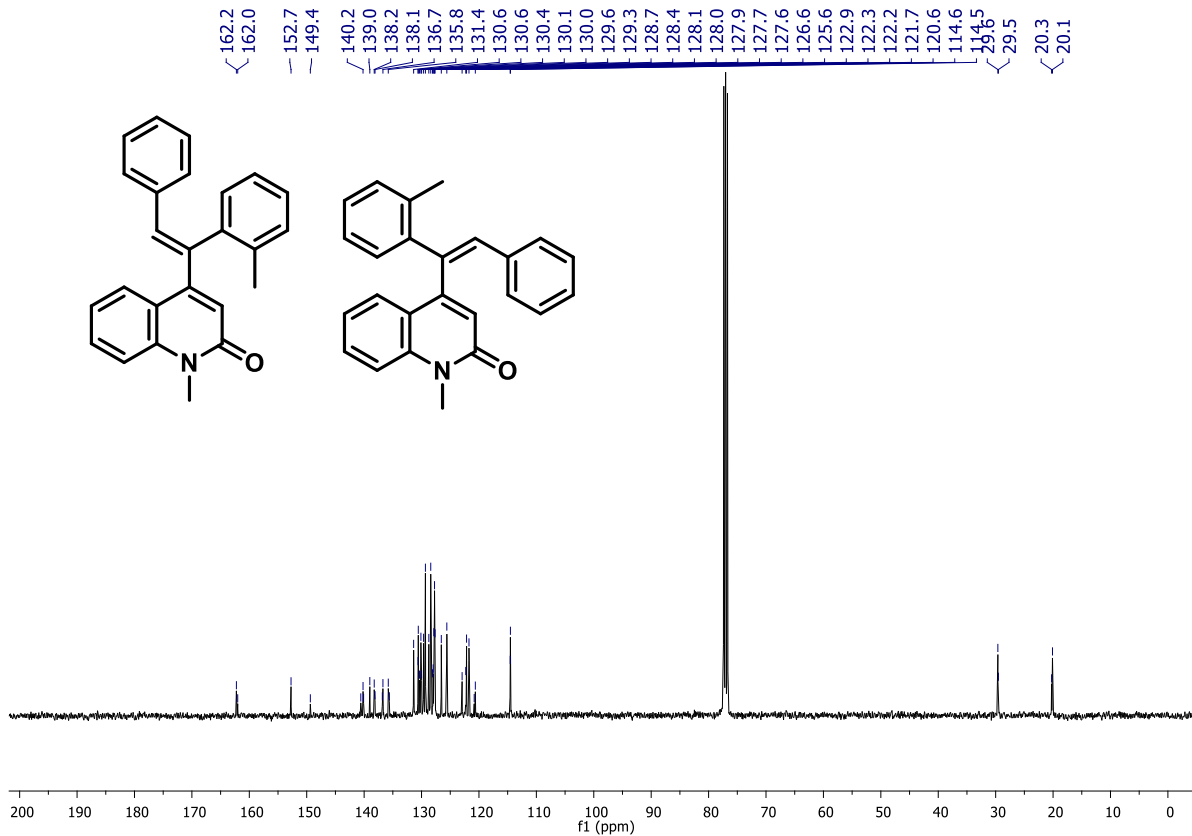
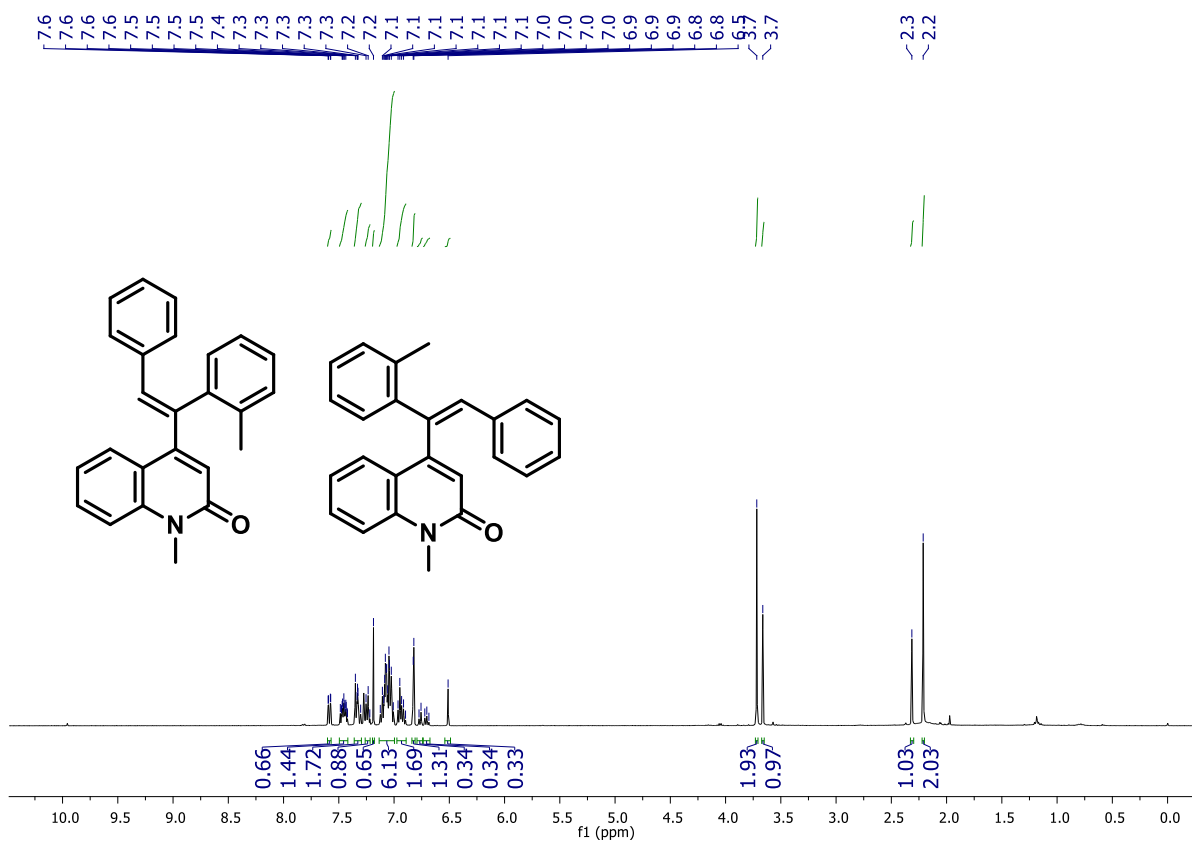
Espectros de RMN do composto G10'2



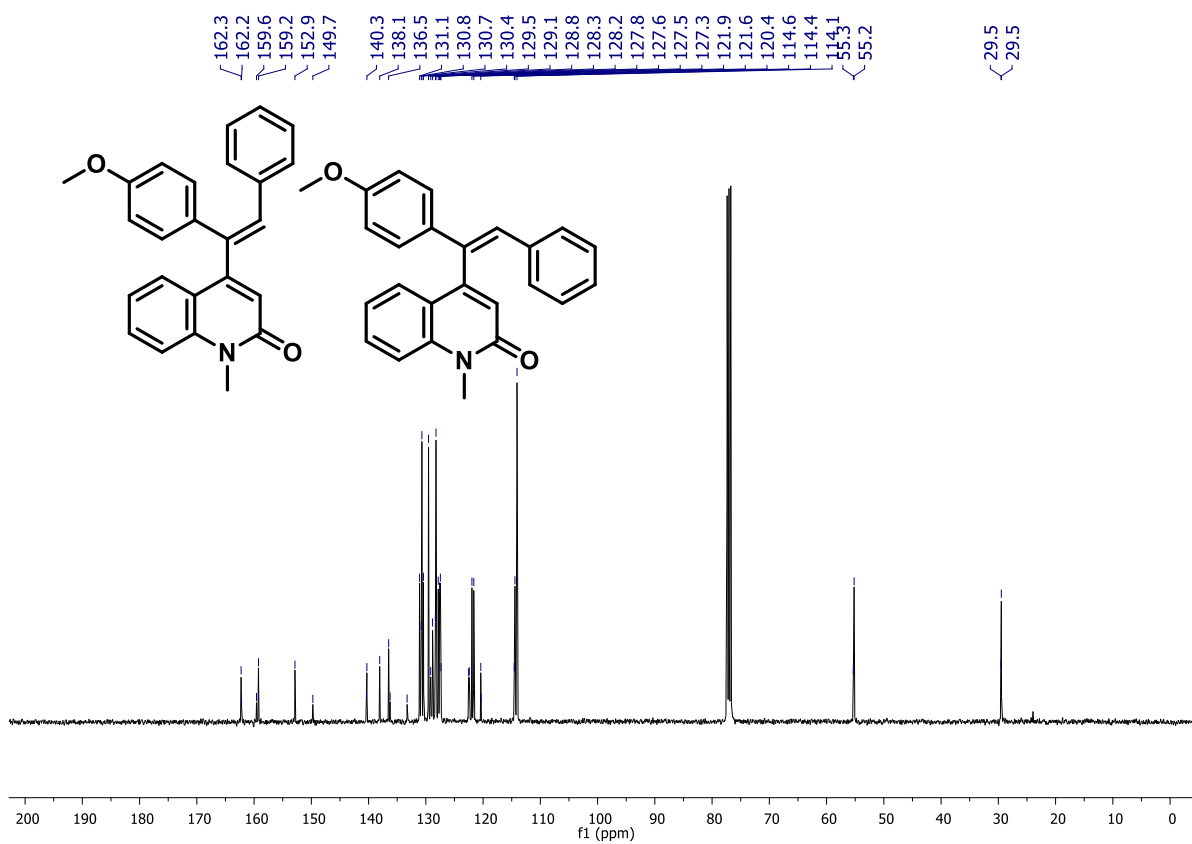
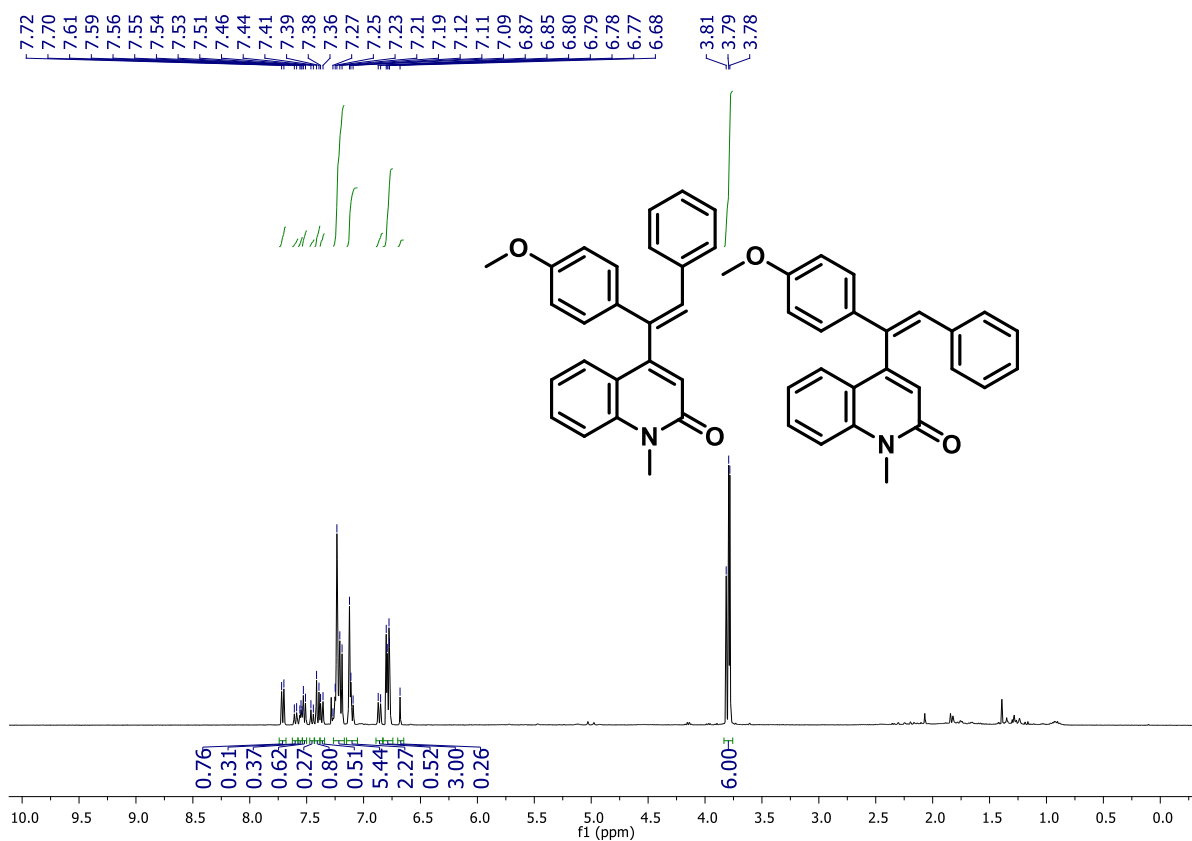
Espectros de RMN do composto G10'3



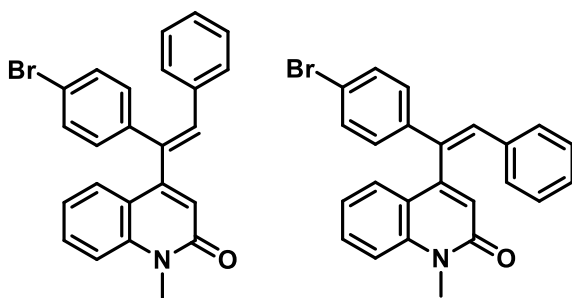
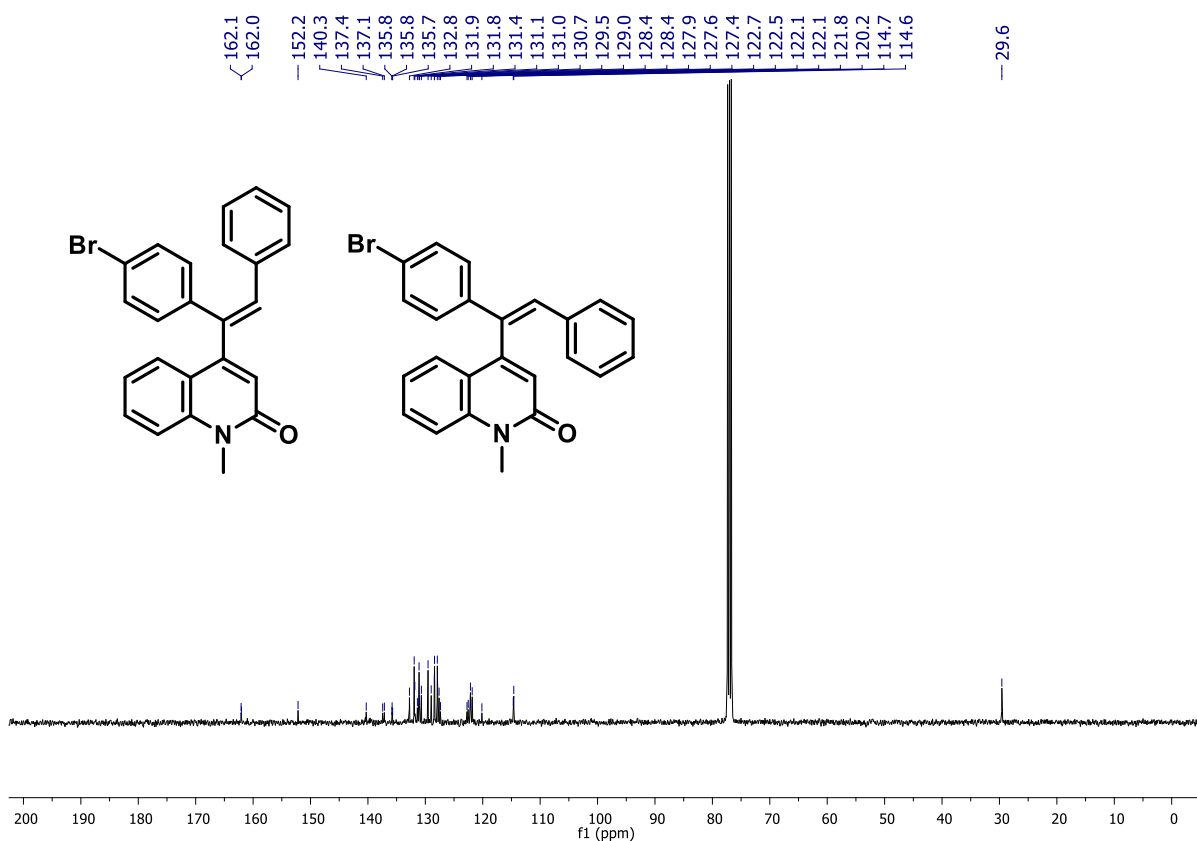
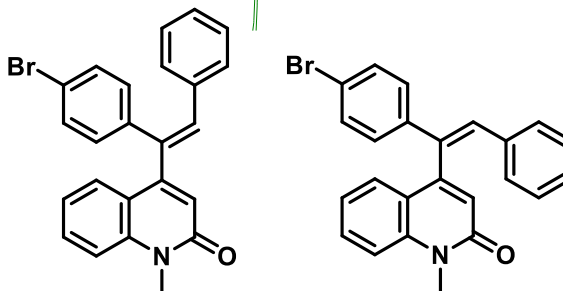
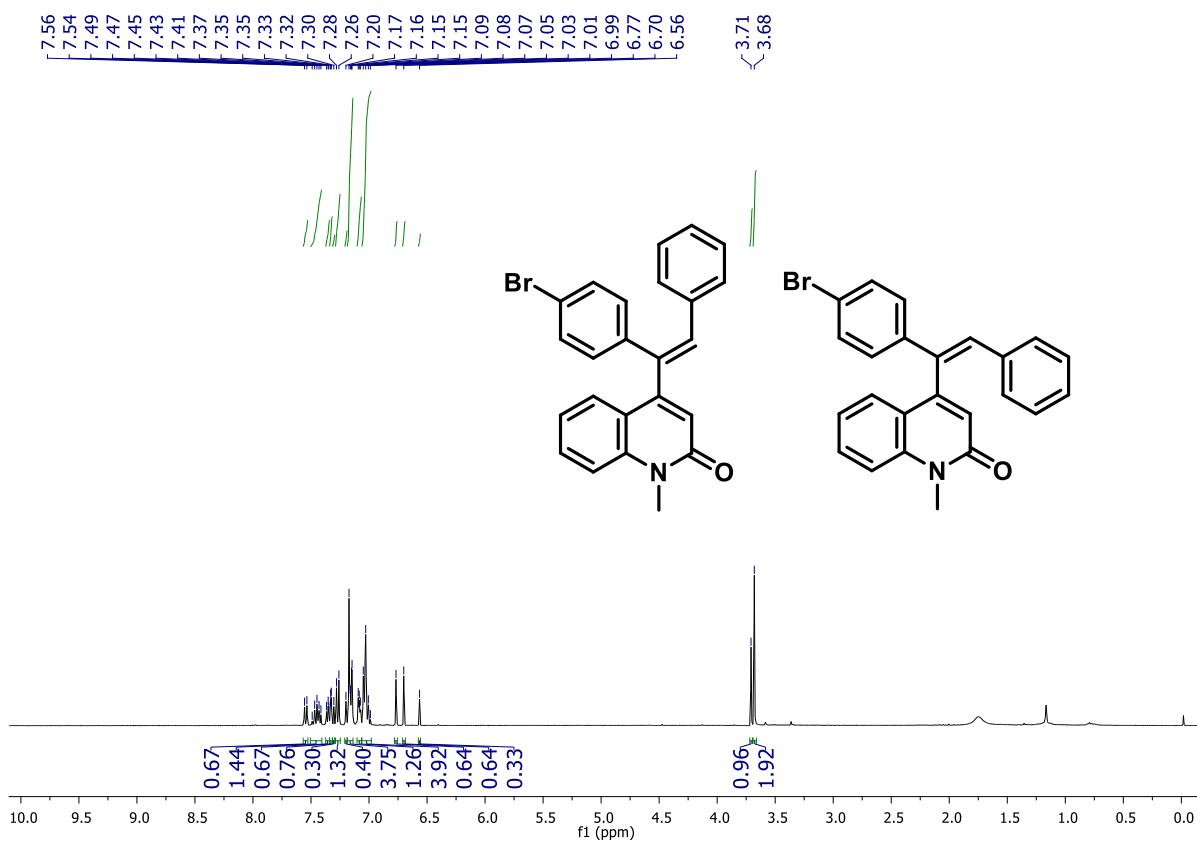
Espectros de RMN do composto G10'4



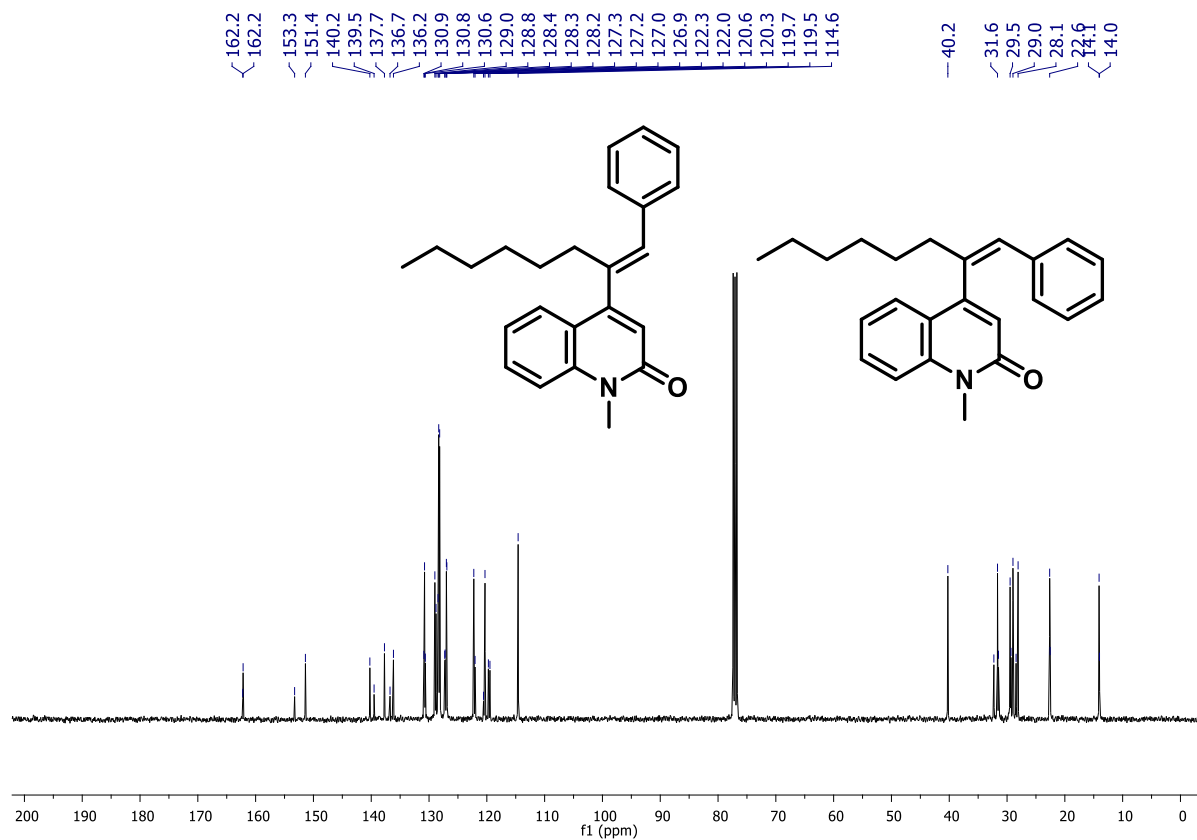
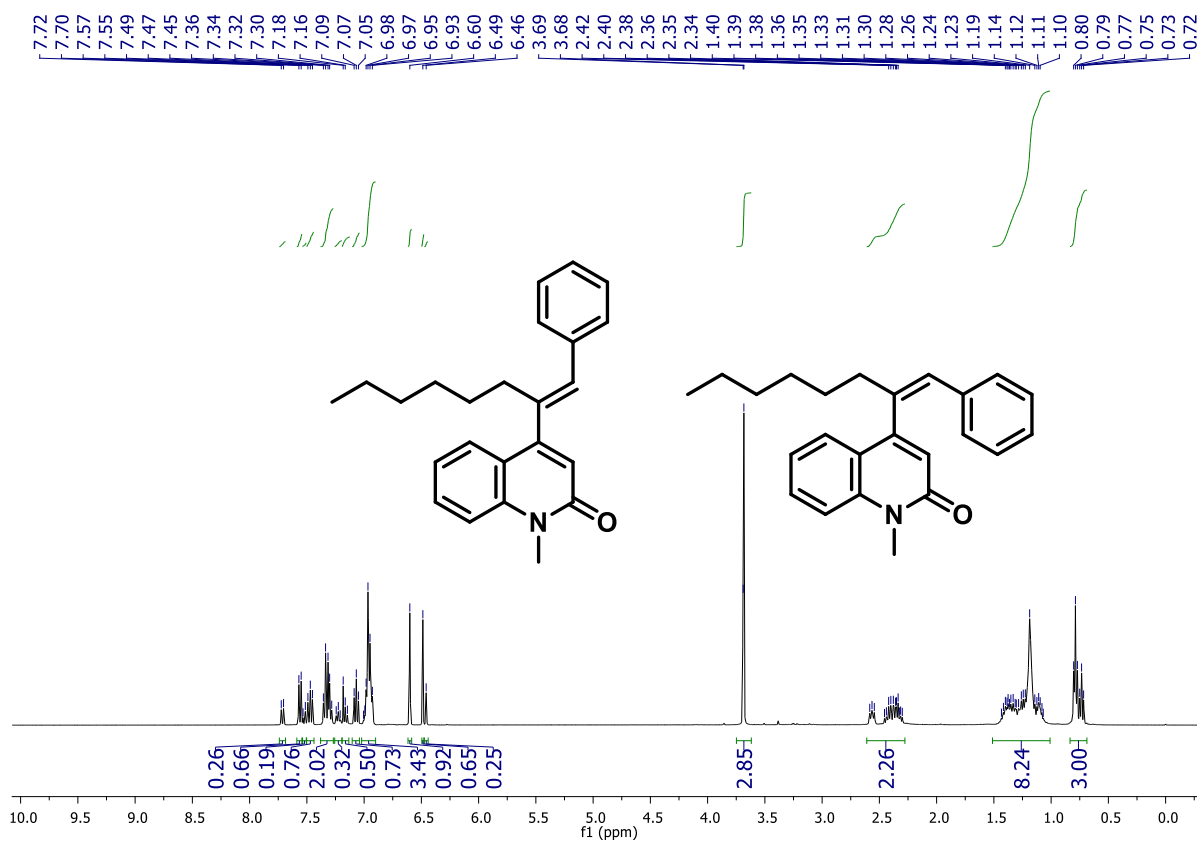
Espectros de RMN do composto G10'5



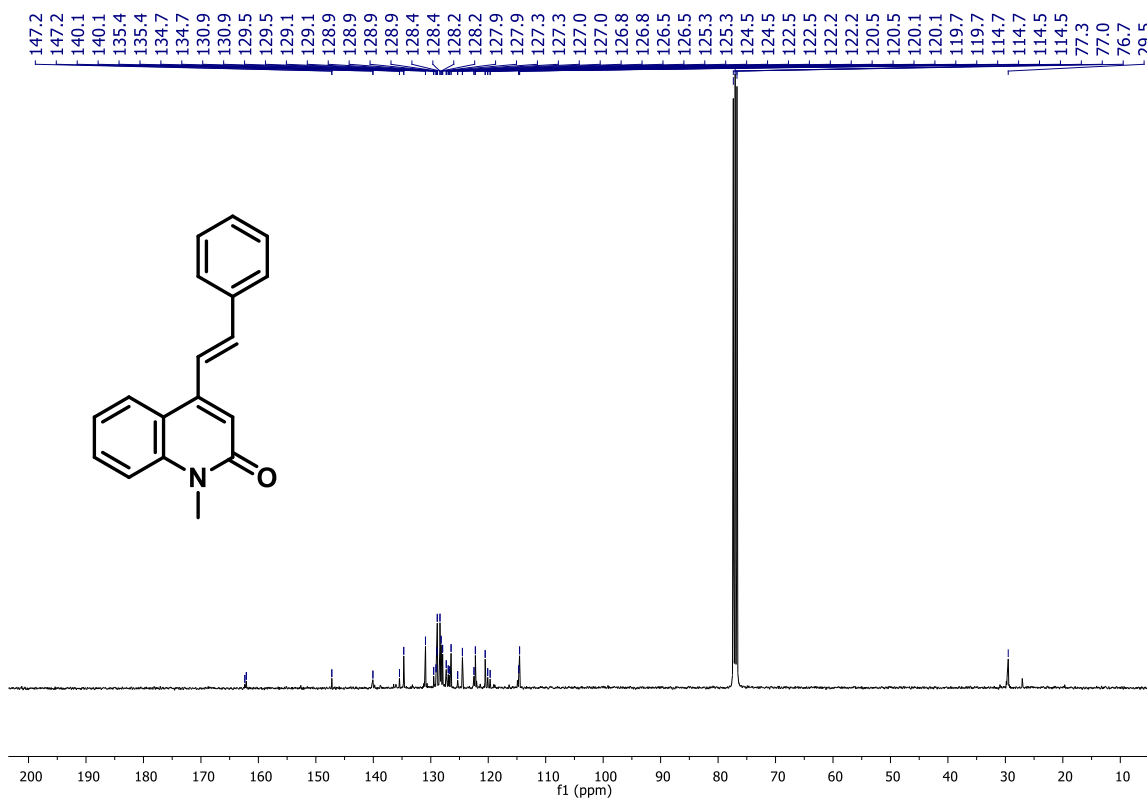
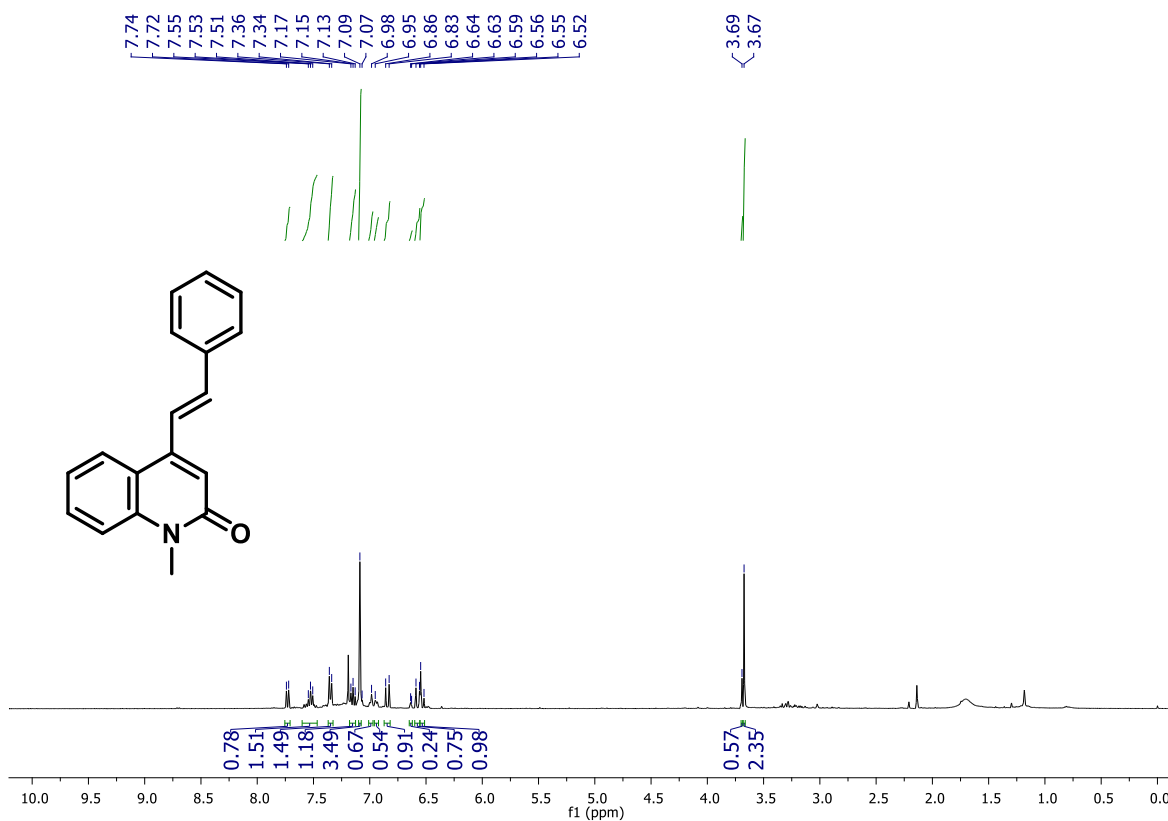
Espectros de RMN do composto G10'6



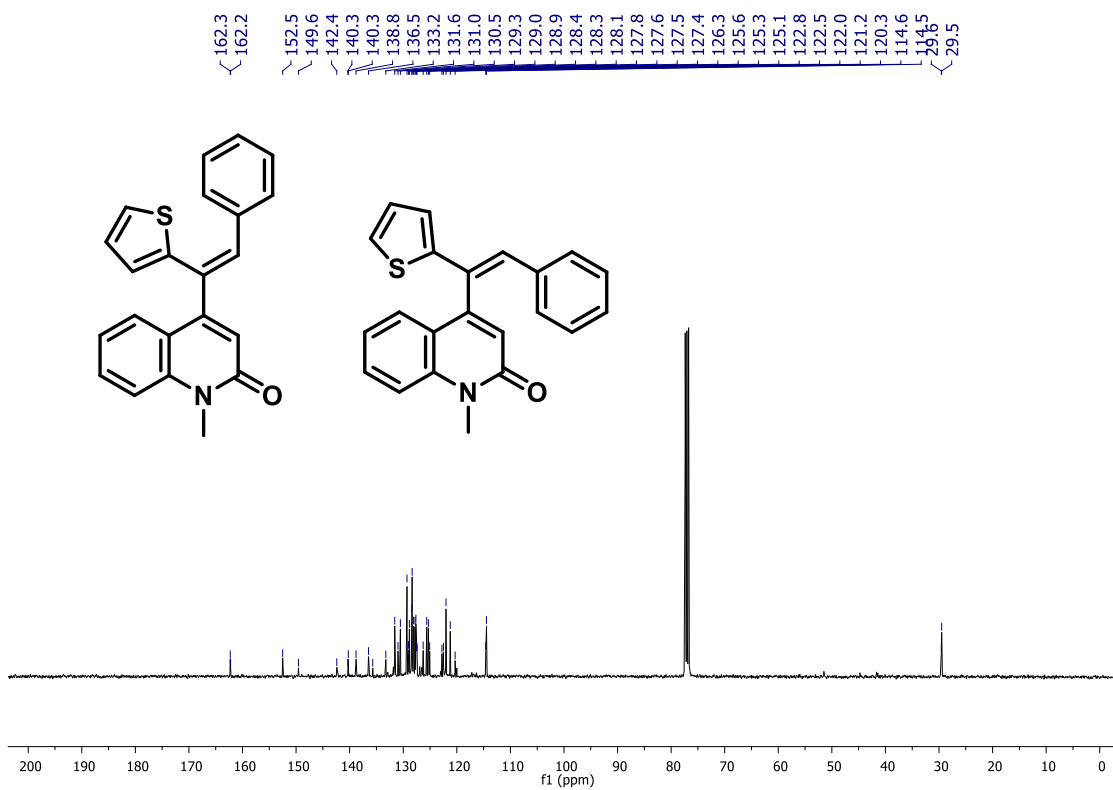
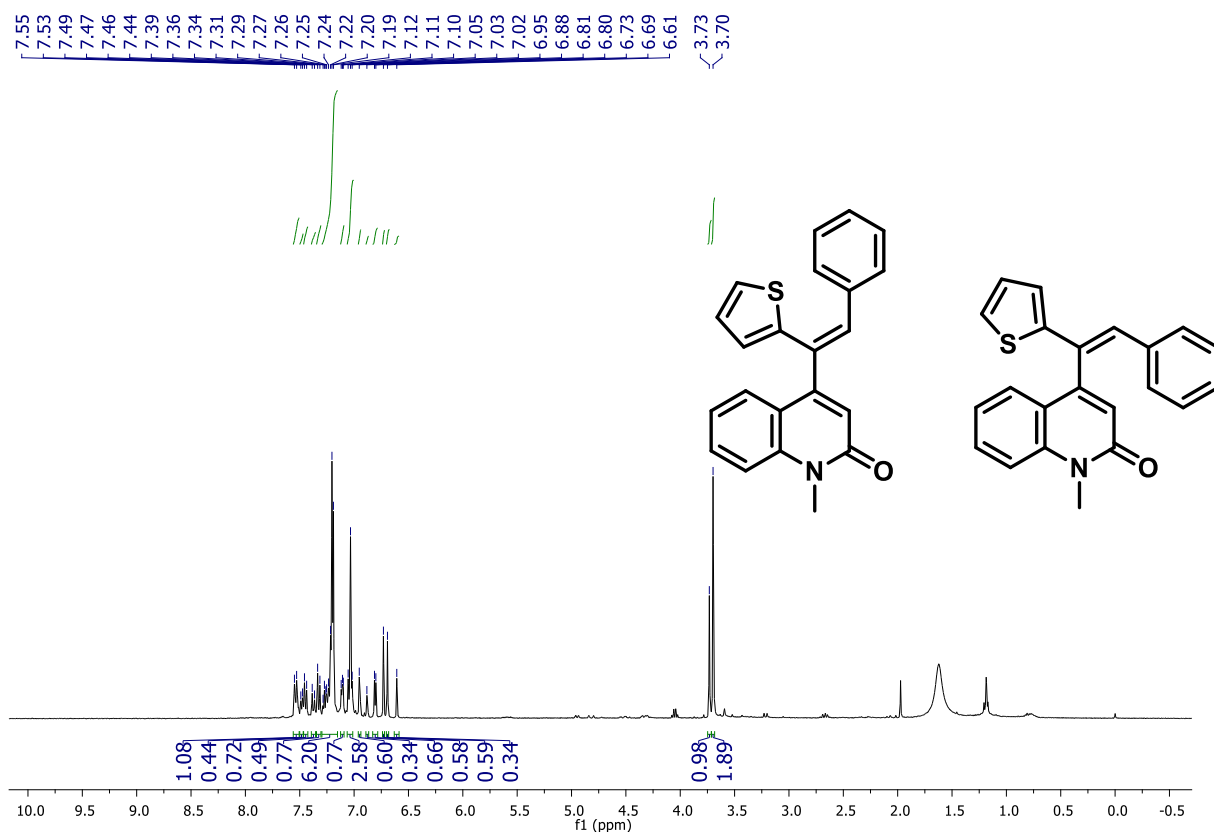
Espectros de RMN do composto G10'7



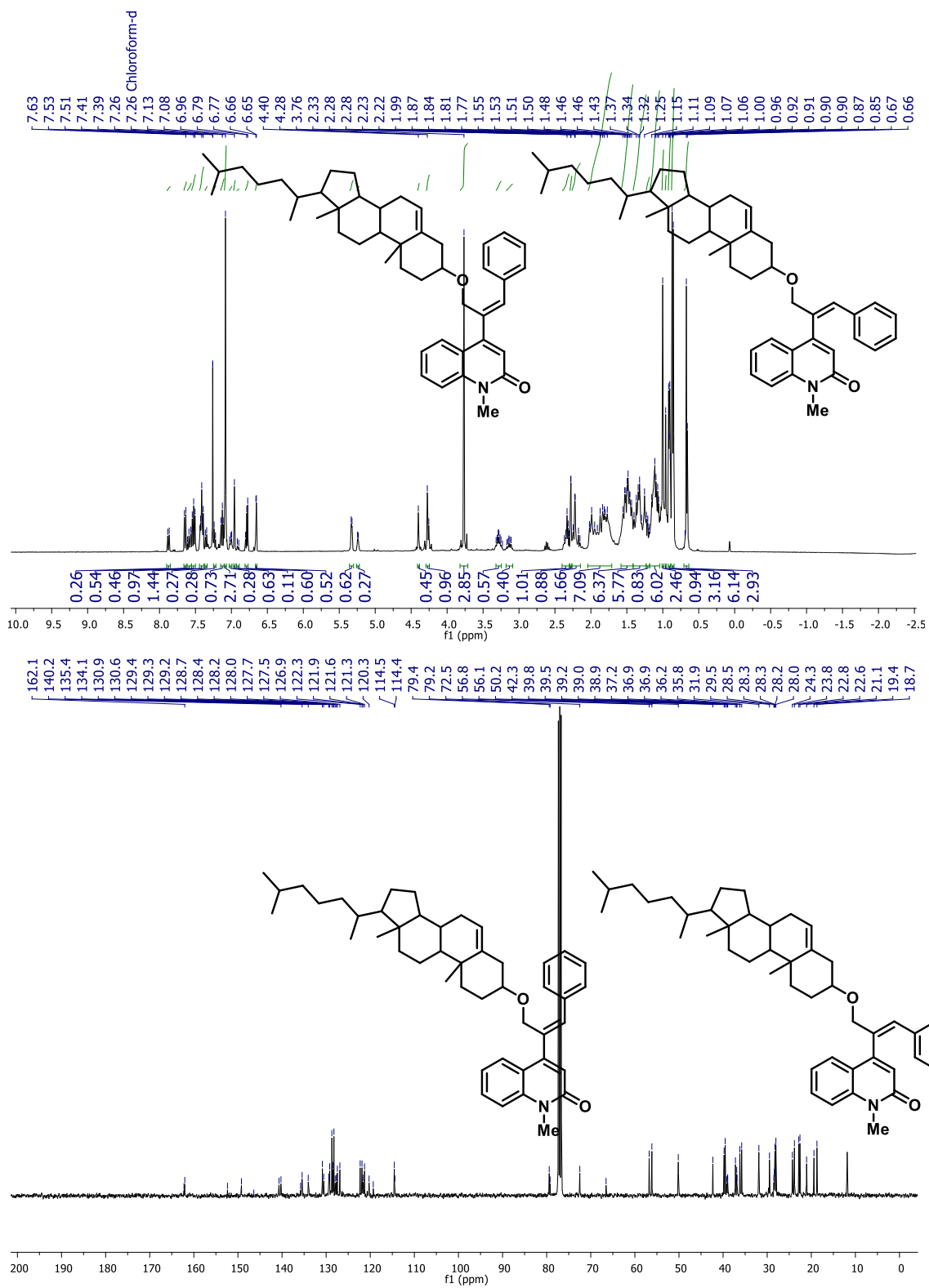
Espectros de RMN do composto G10'8



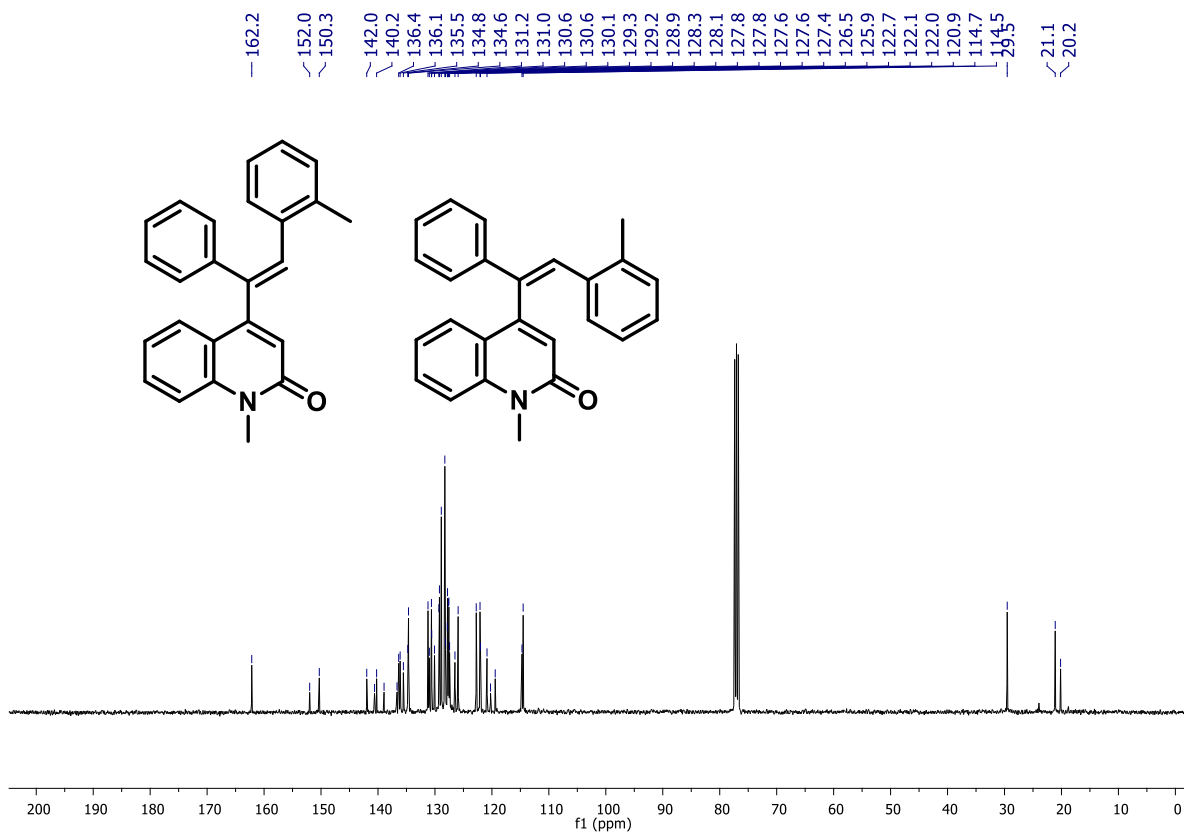
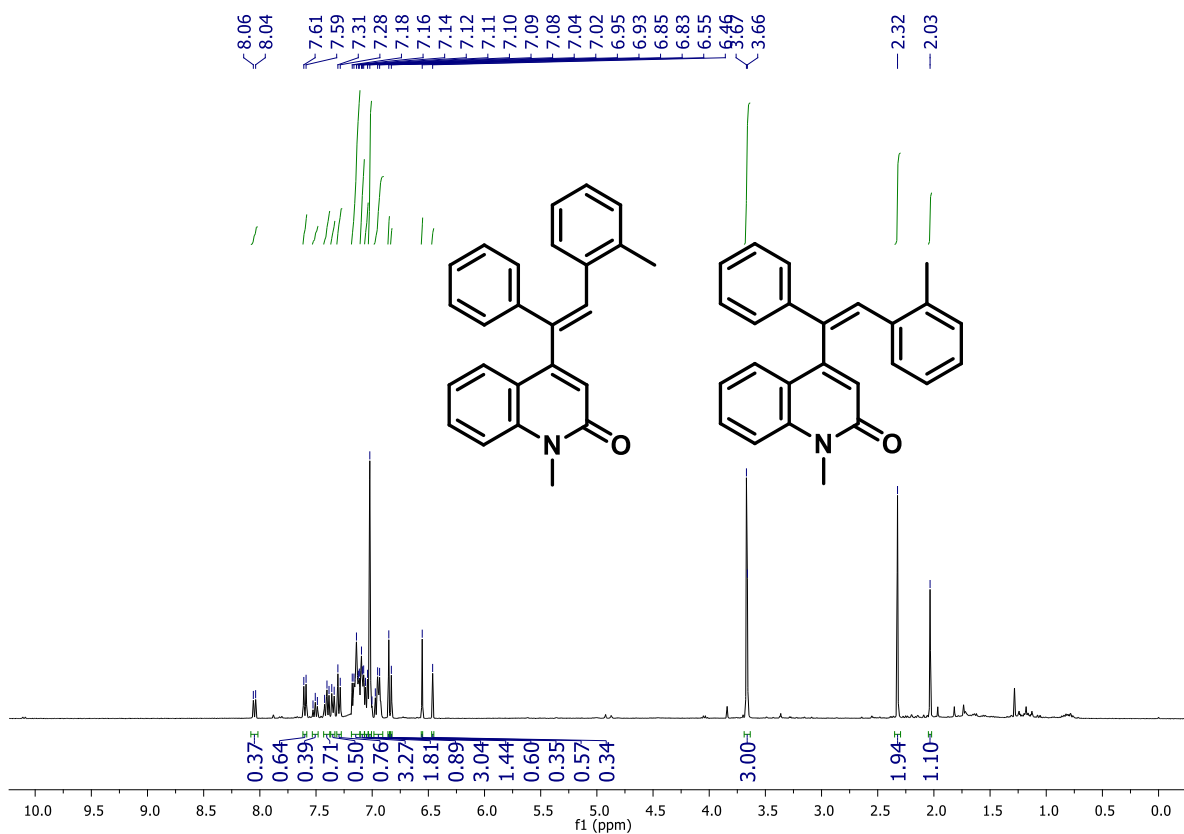
Espectros de RMN do composto G10'9



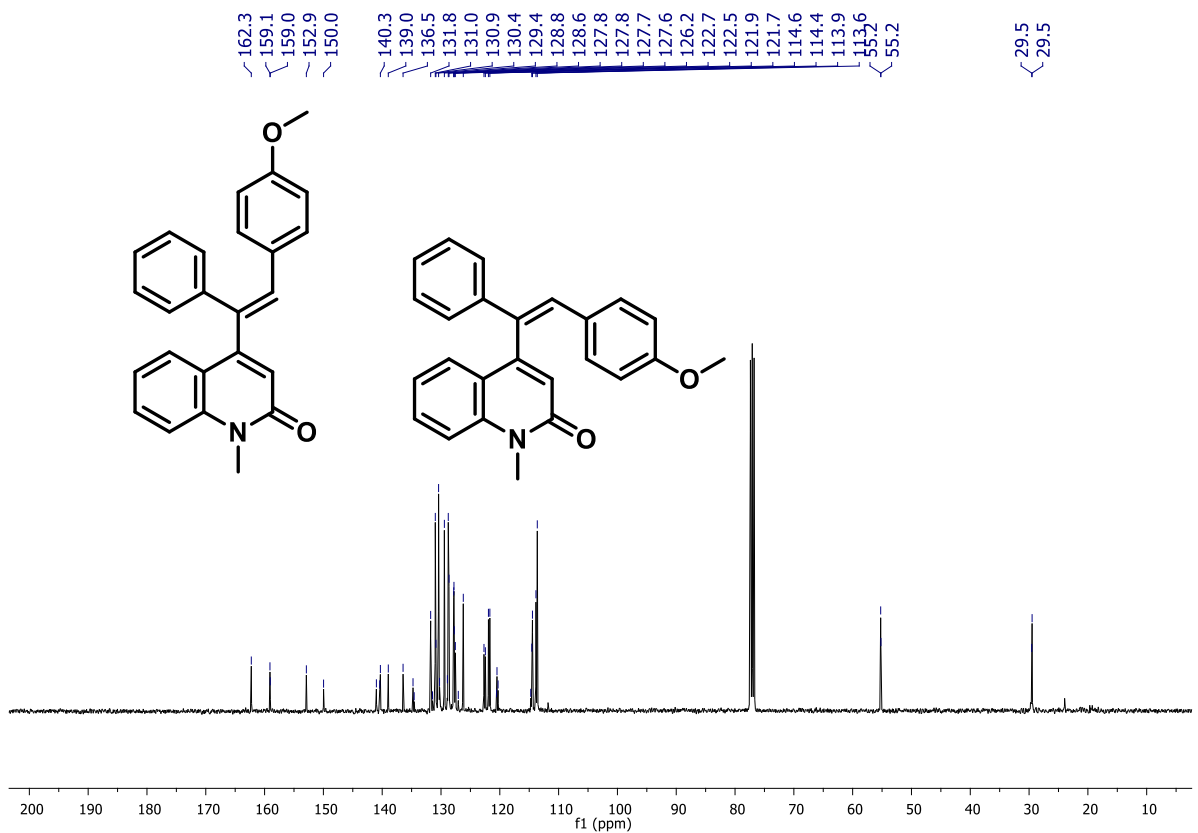
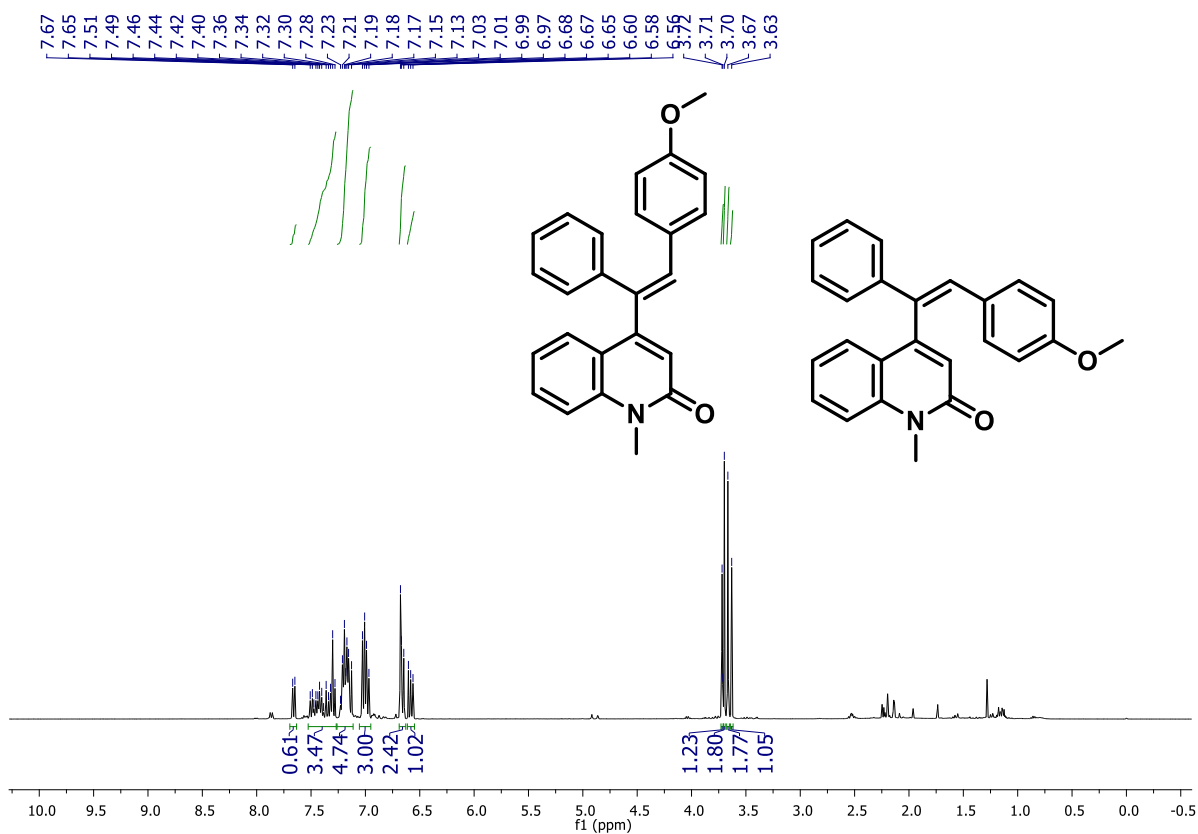
Espectros de RMN do composto G10'10



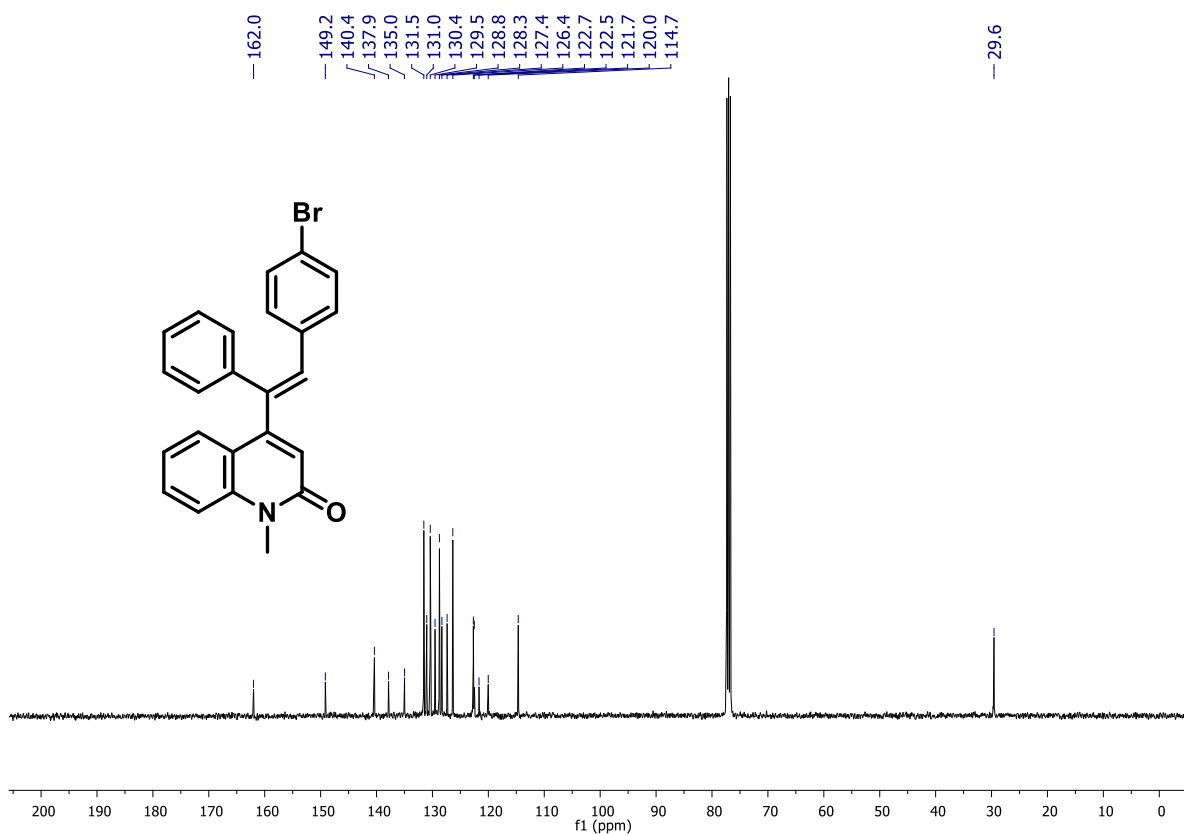
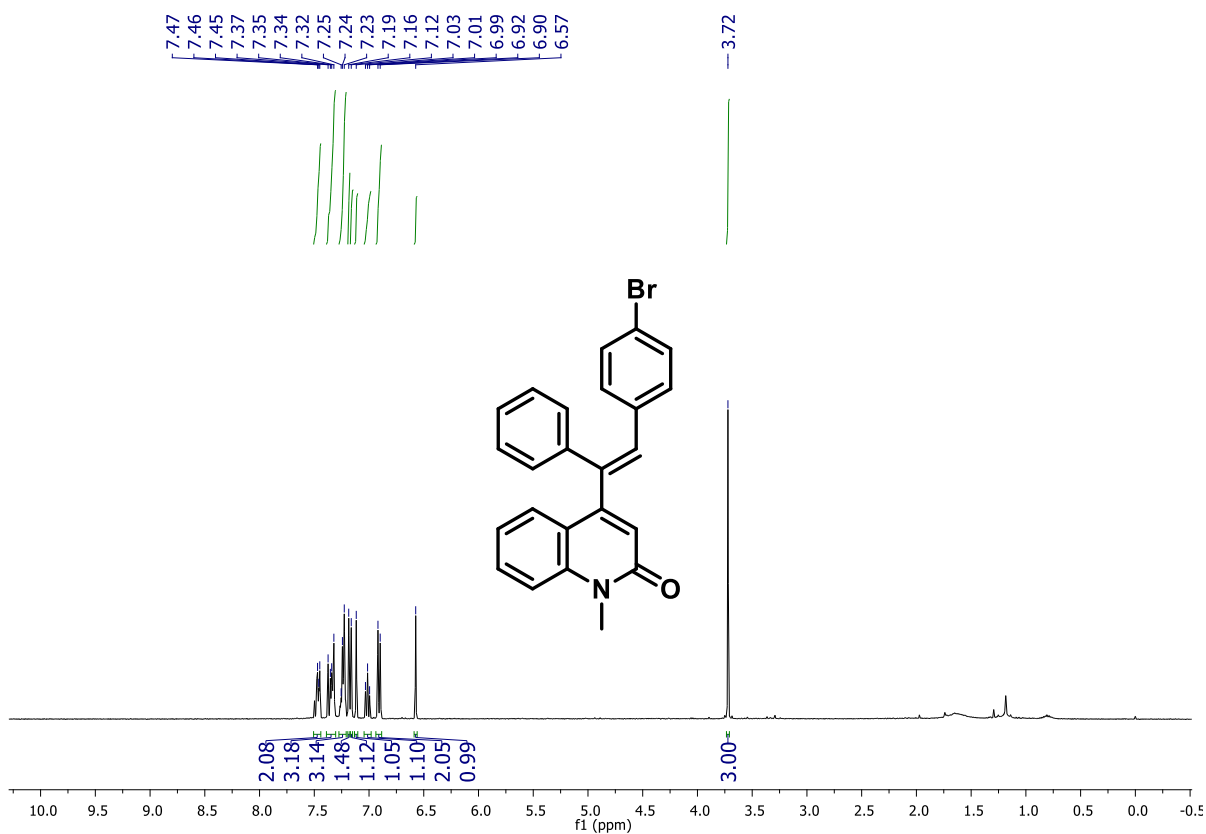
Espectros de RMN do composto G10'11



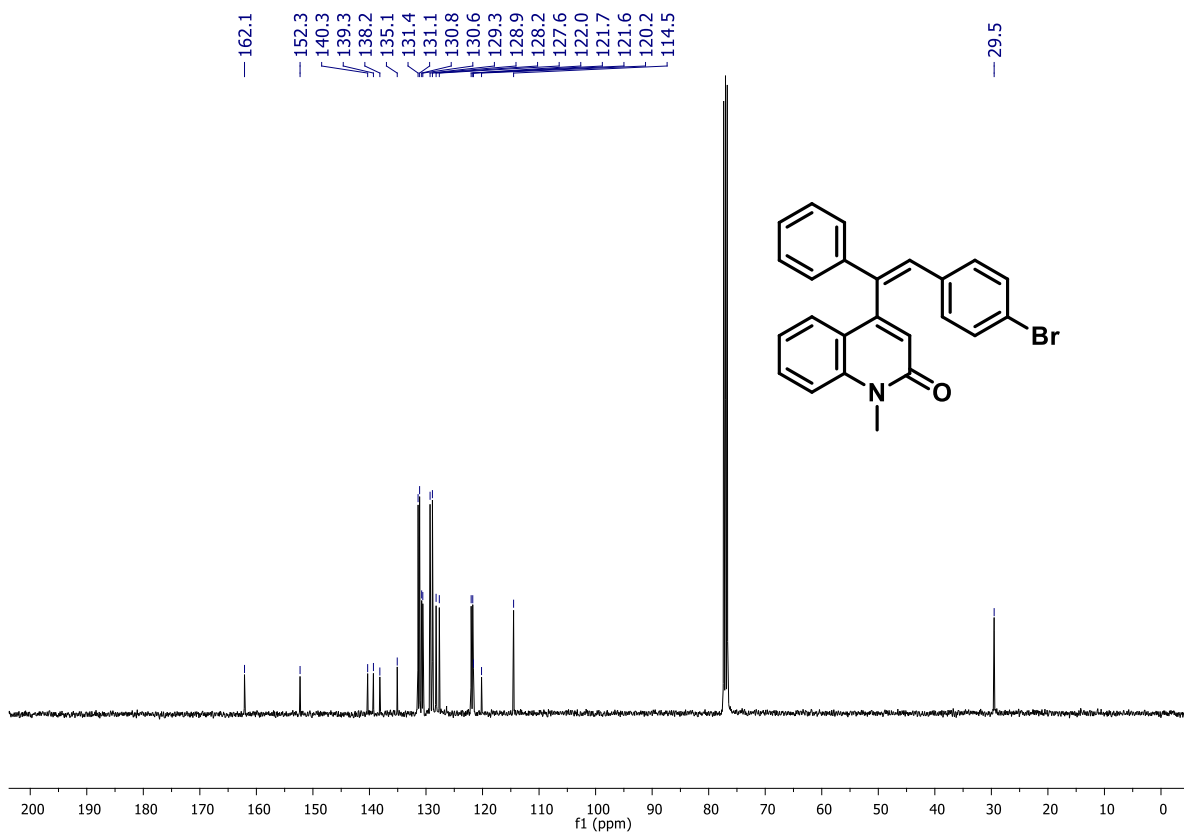
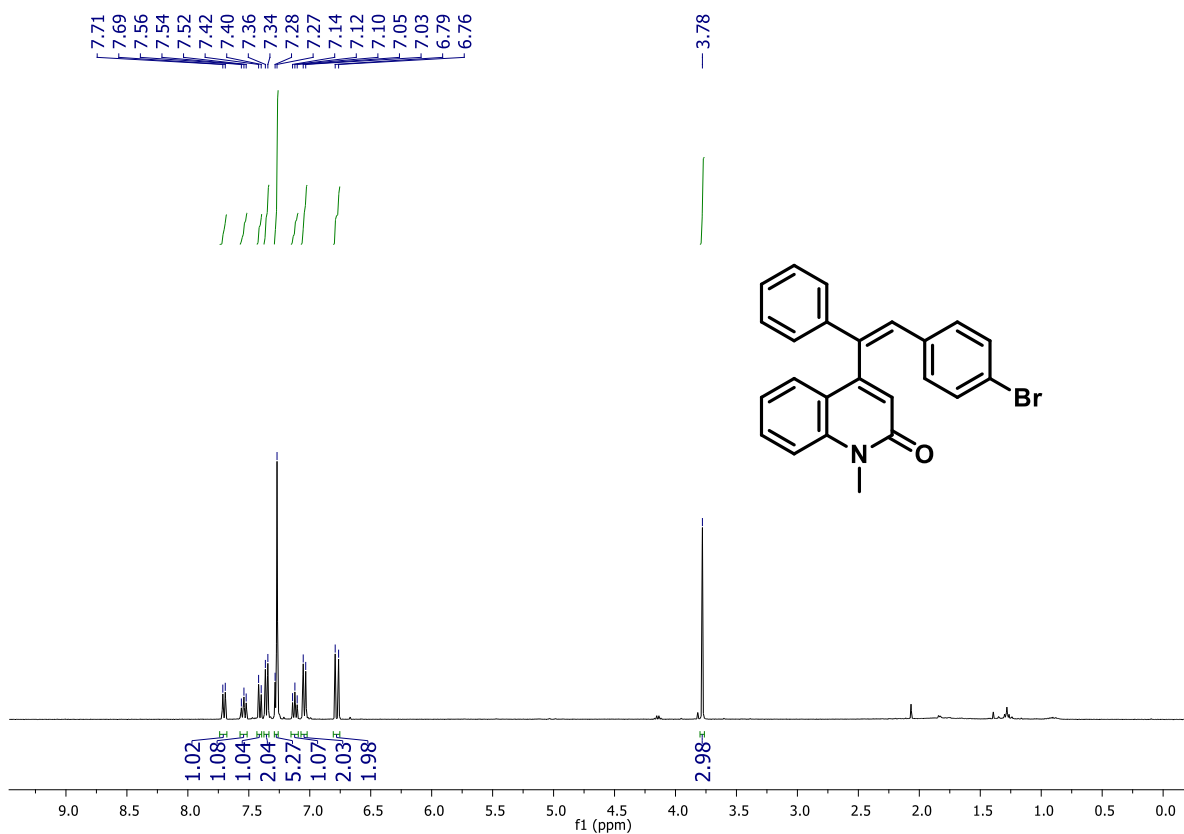
Espectros de RMN do composto G10'12



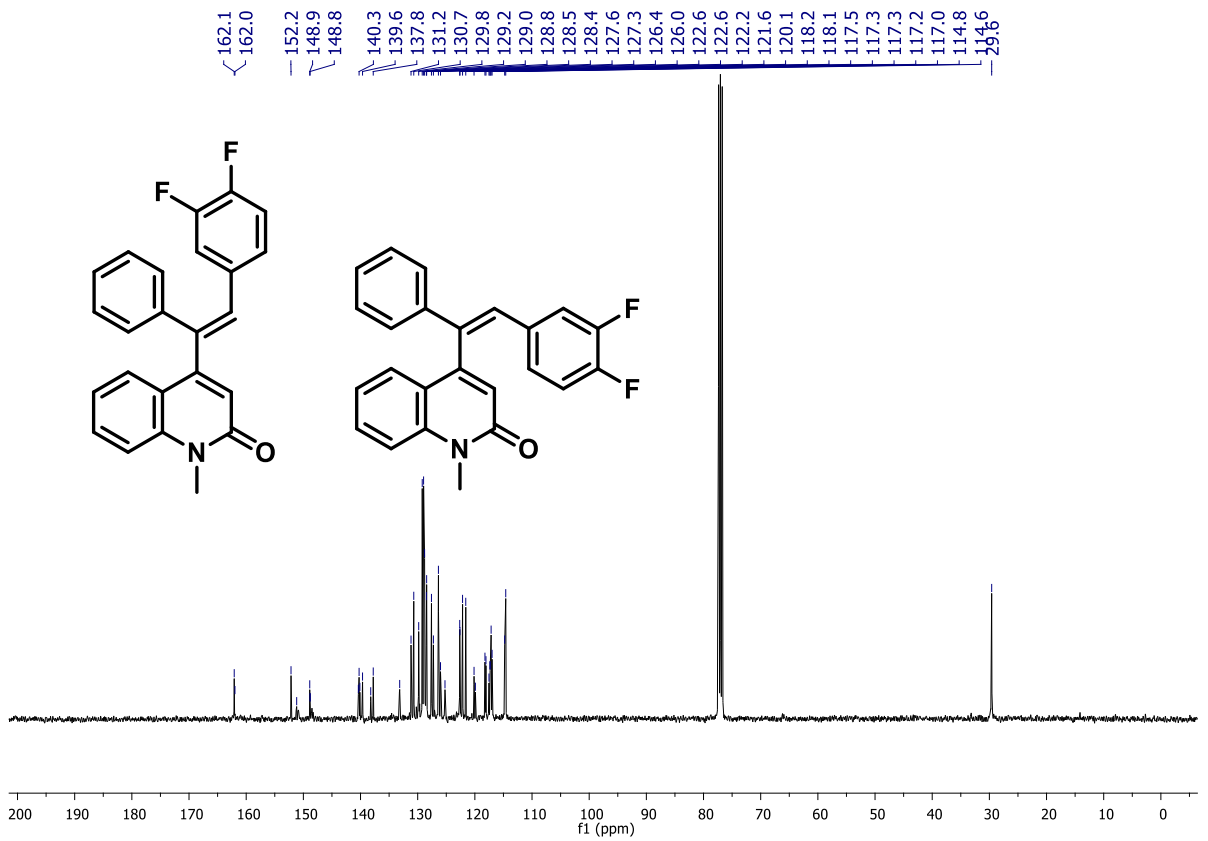
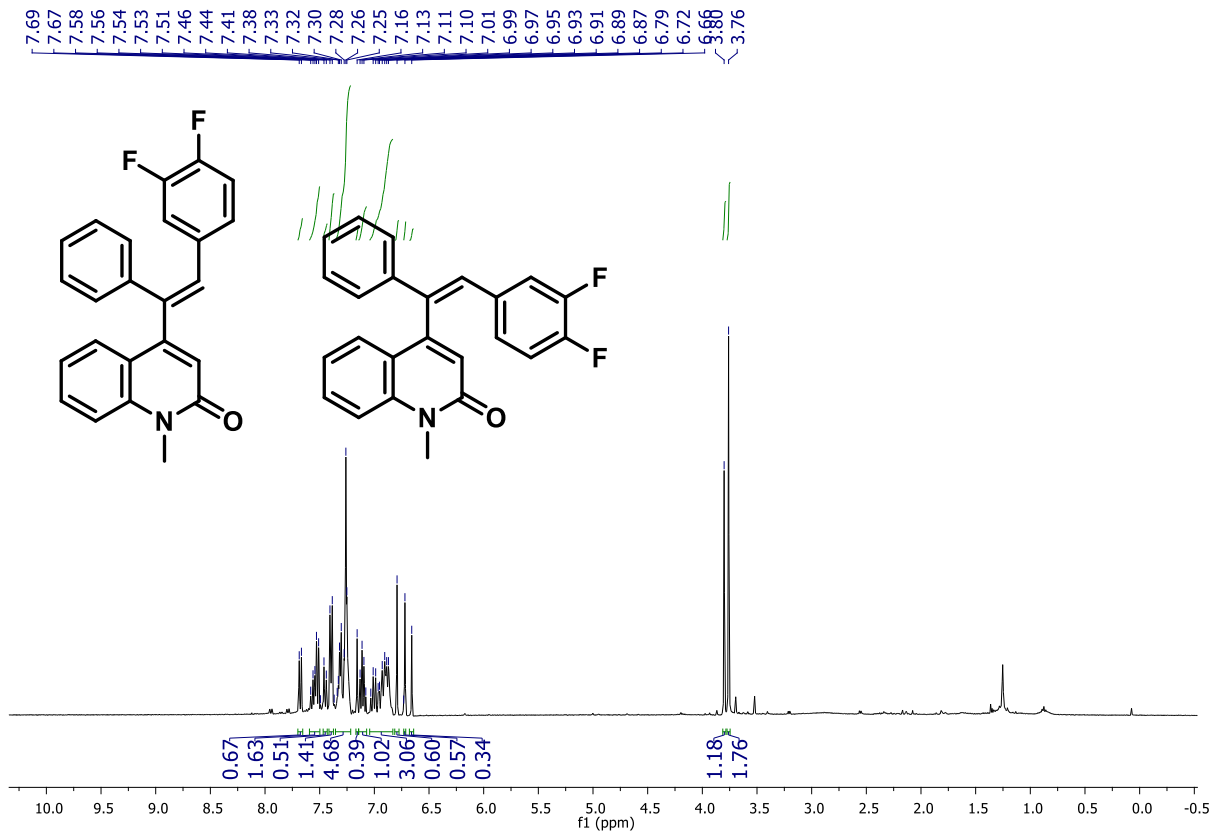
Espectros de RMN do composto G10'13

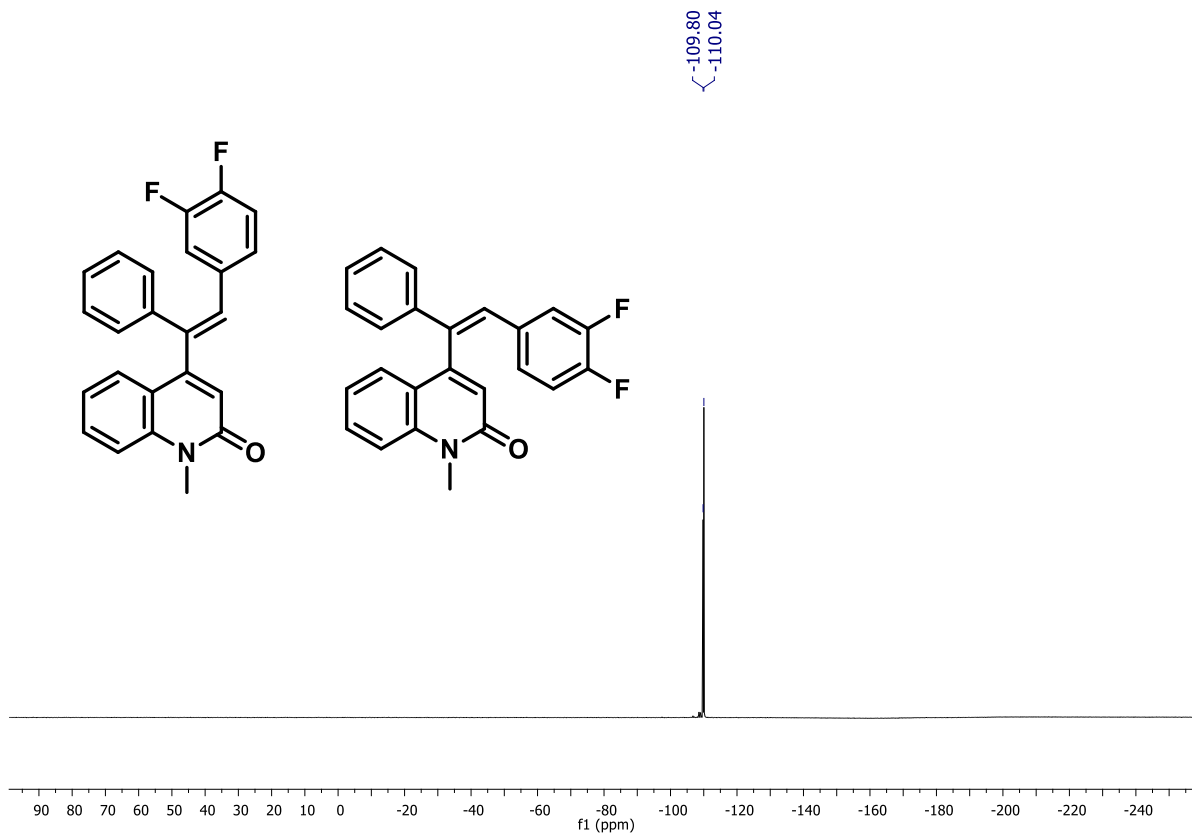


Espectros de RMN do composto G10'13

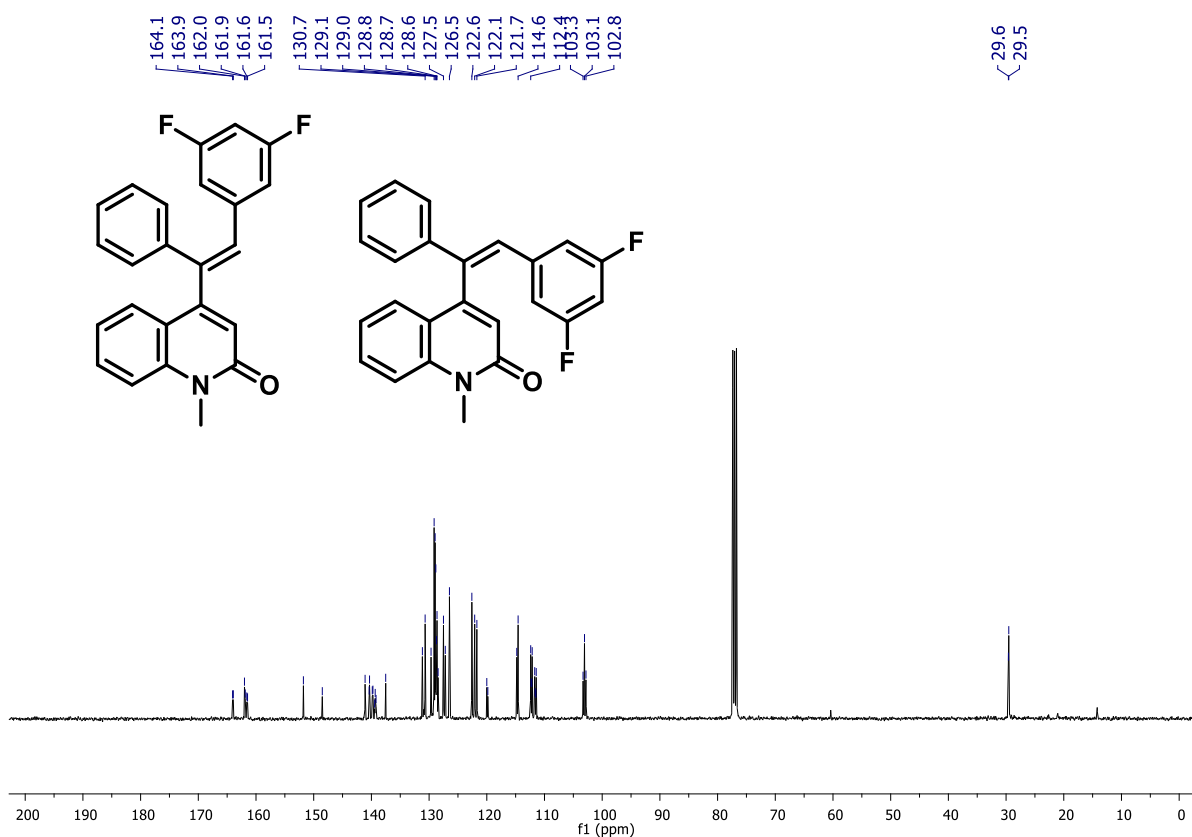
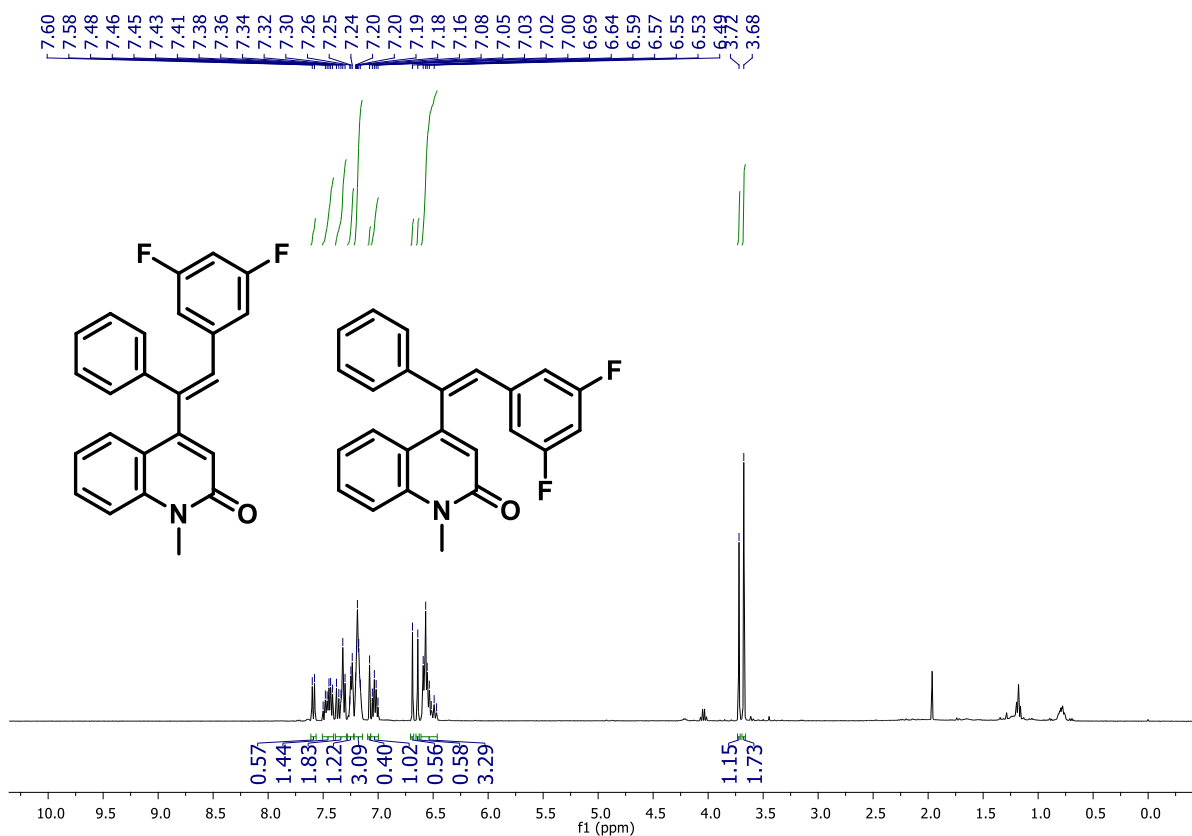


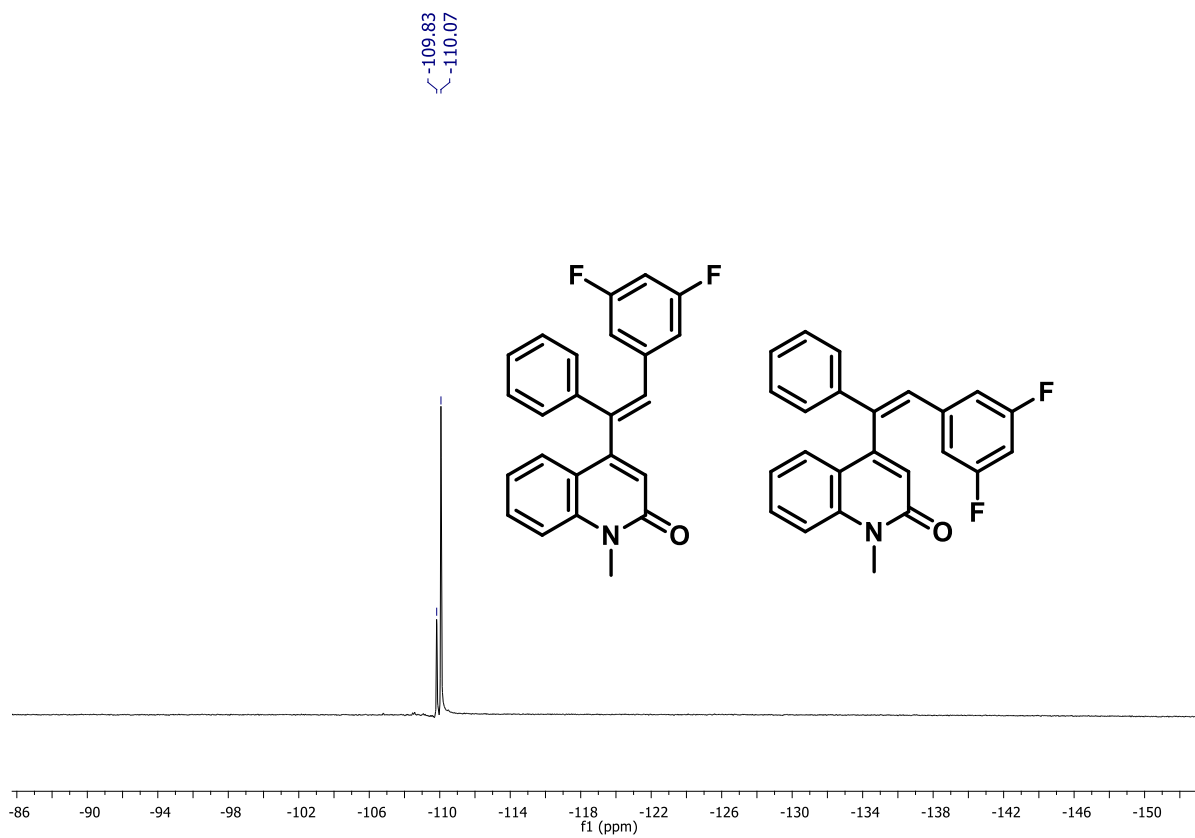
Espectros de RMN do composto G10'14



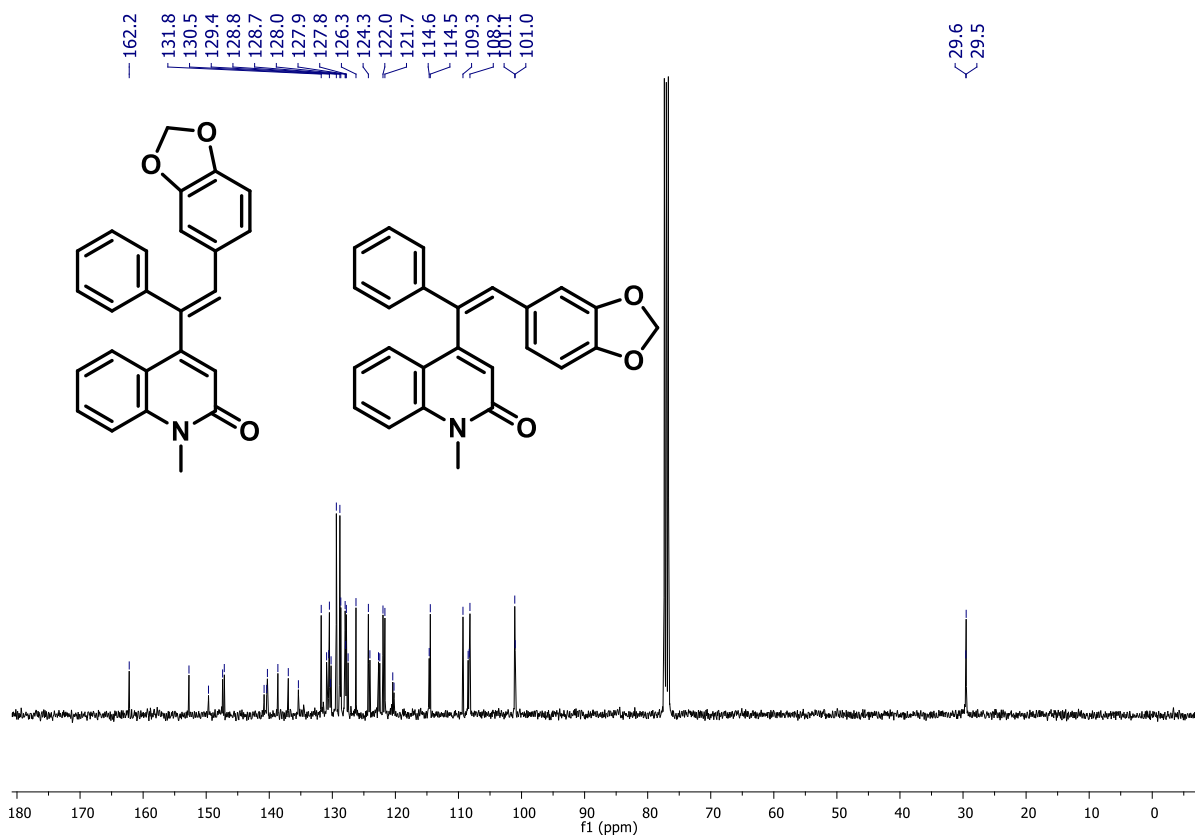
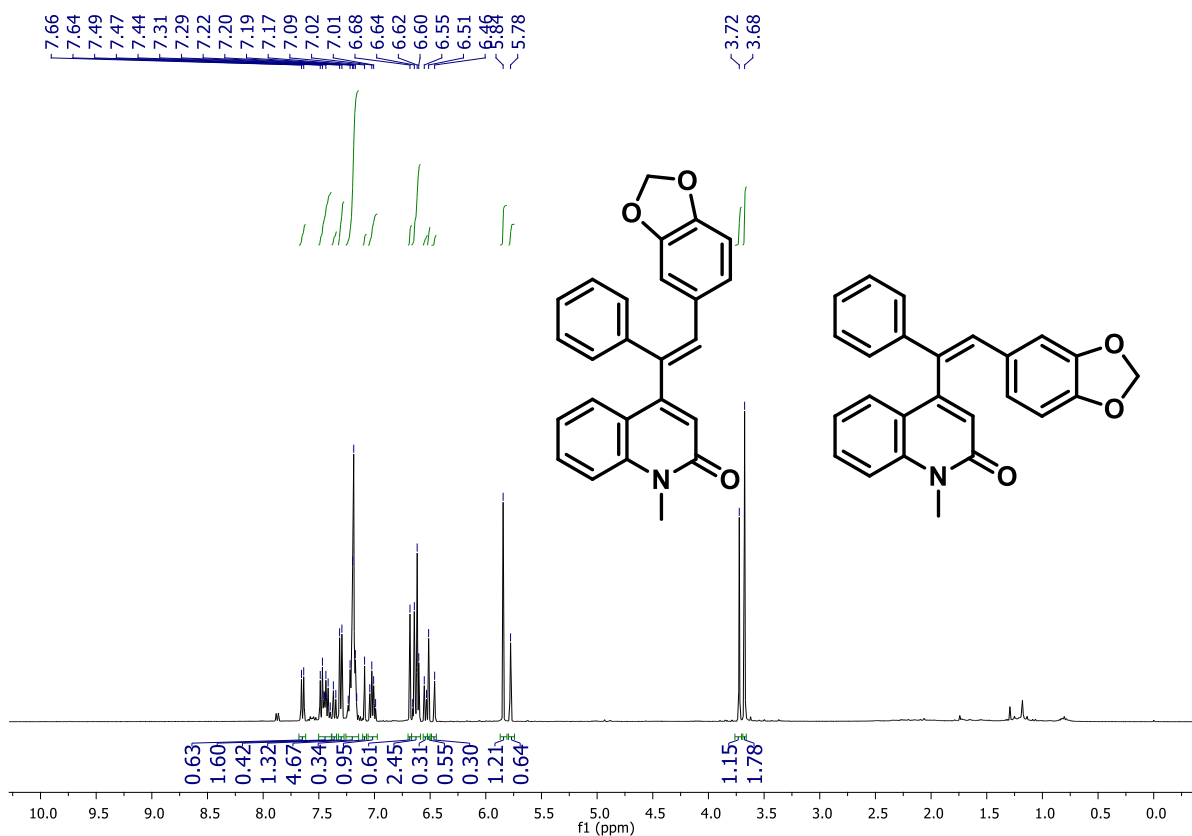


Espectros de RMN do composto G10'15

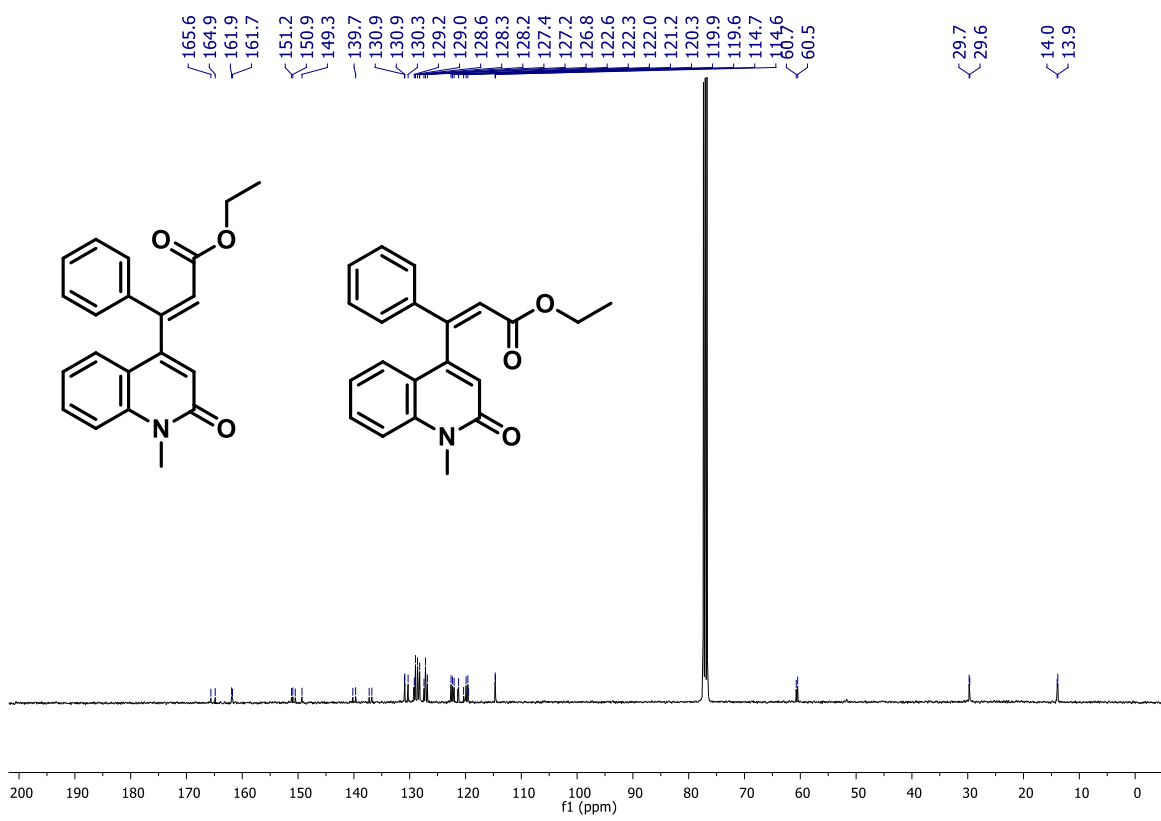
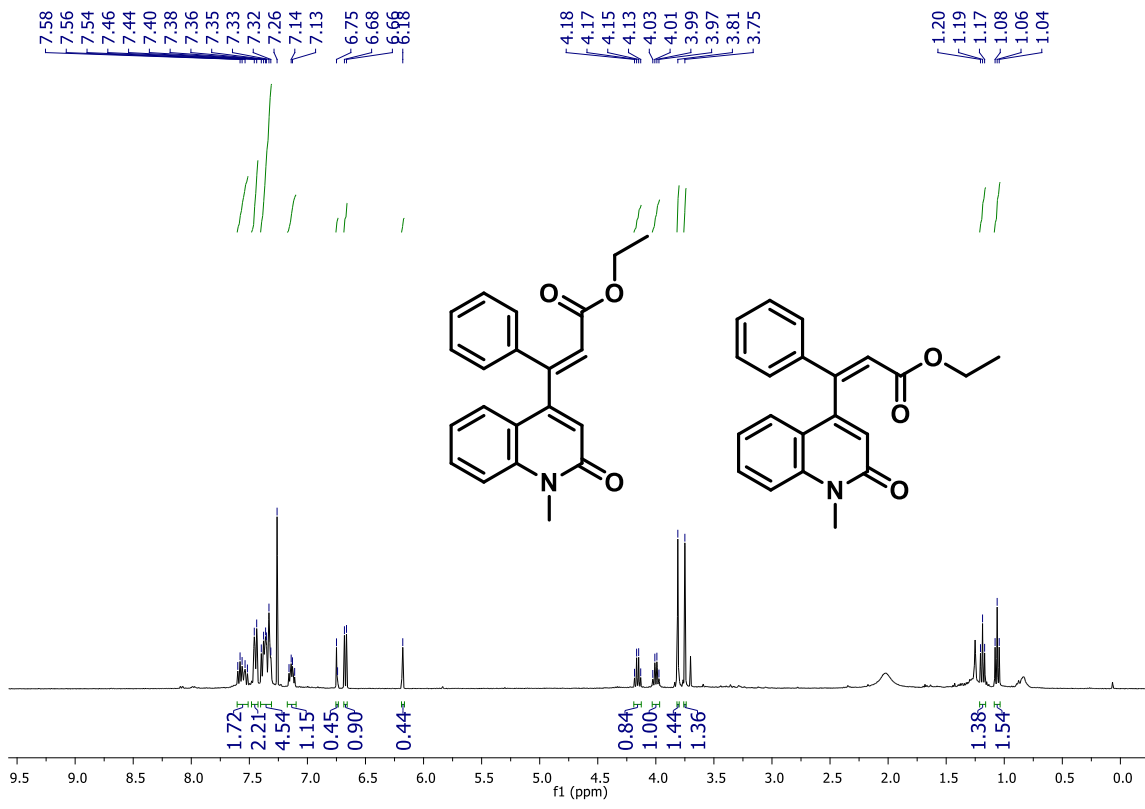




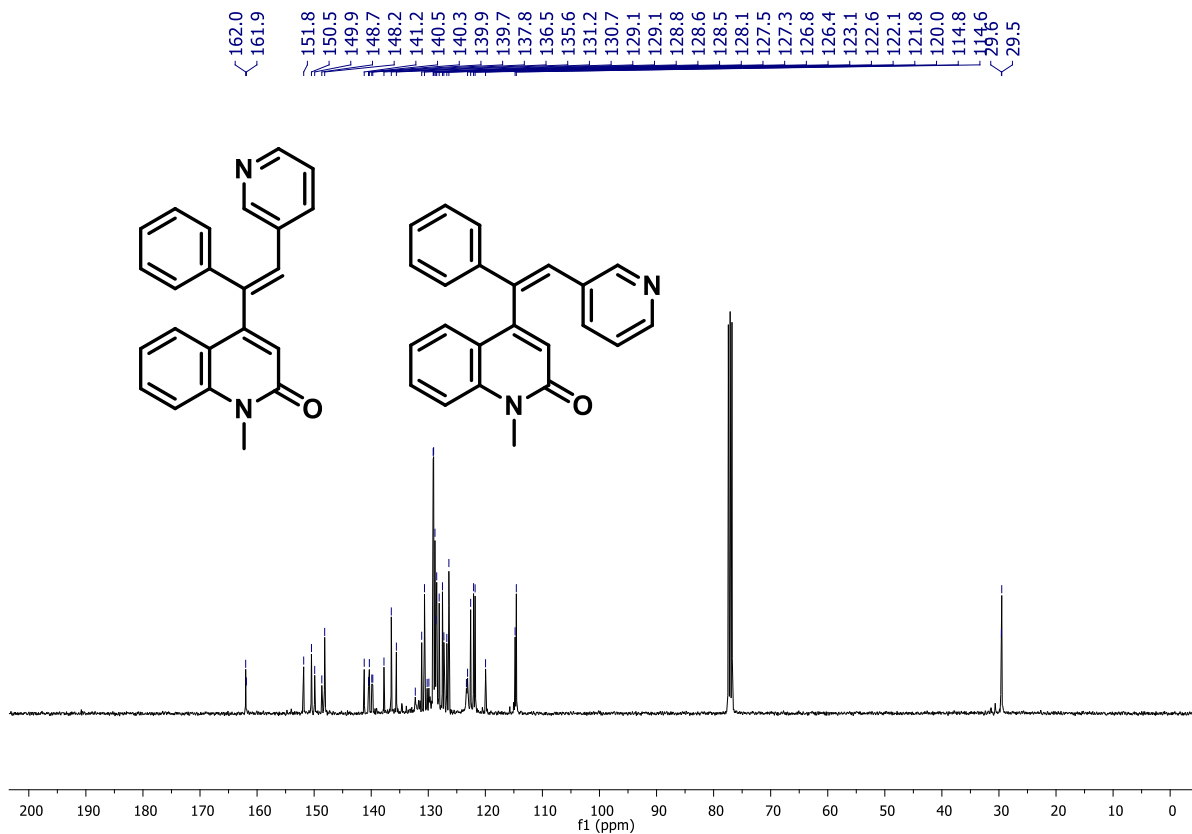
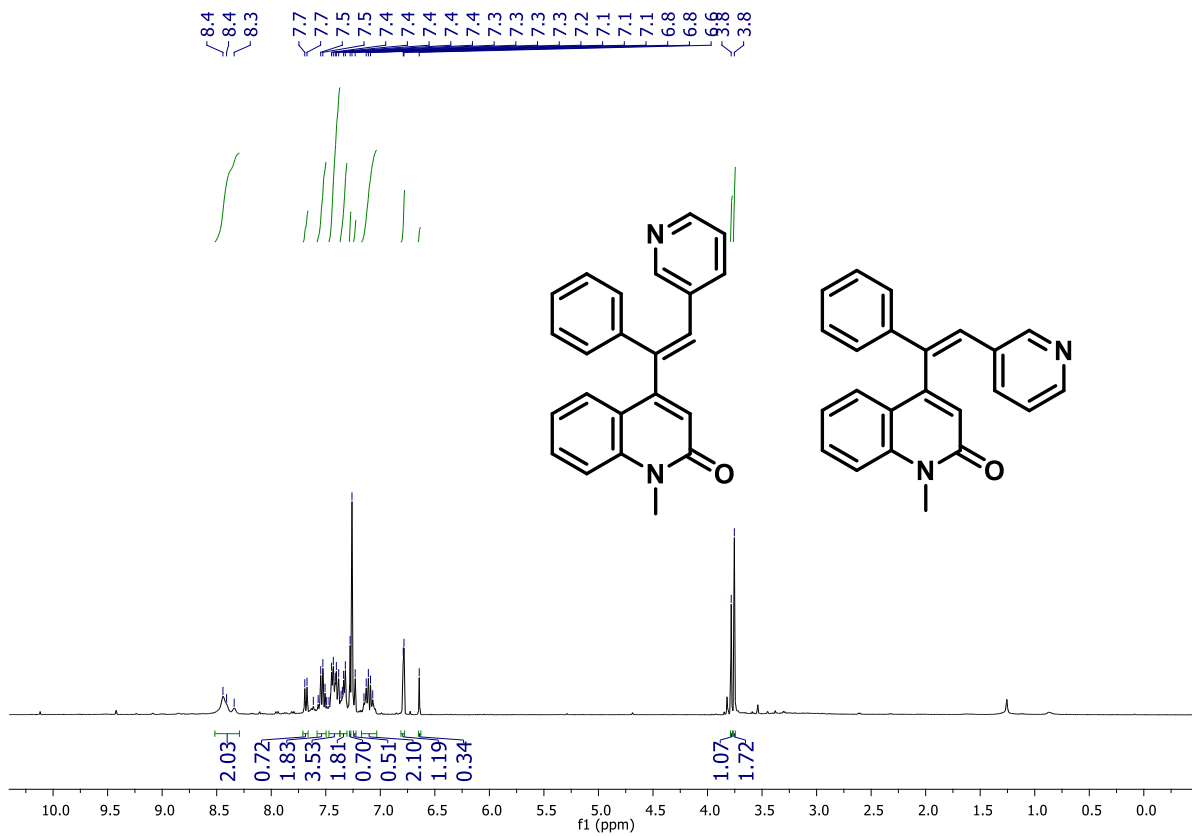
Espectros de RMN do composto G10'16



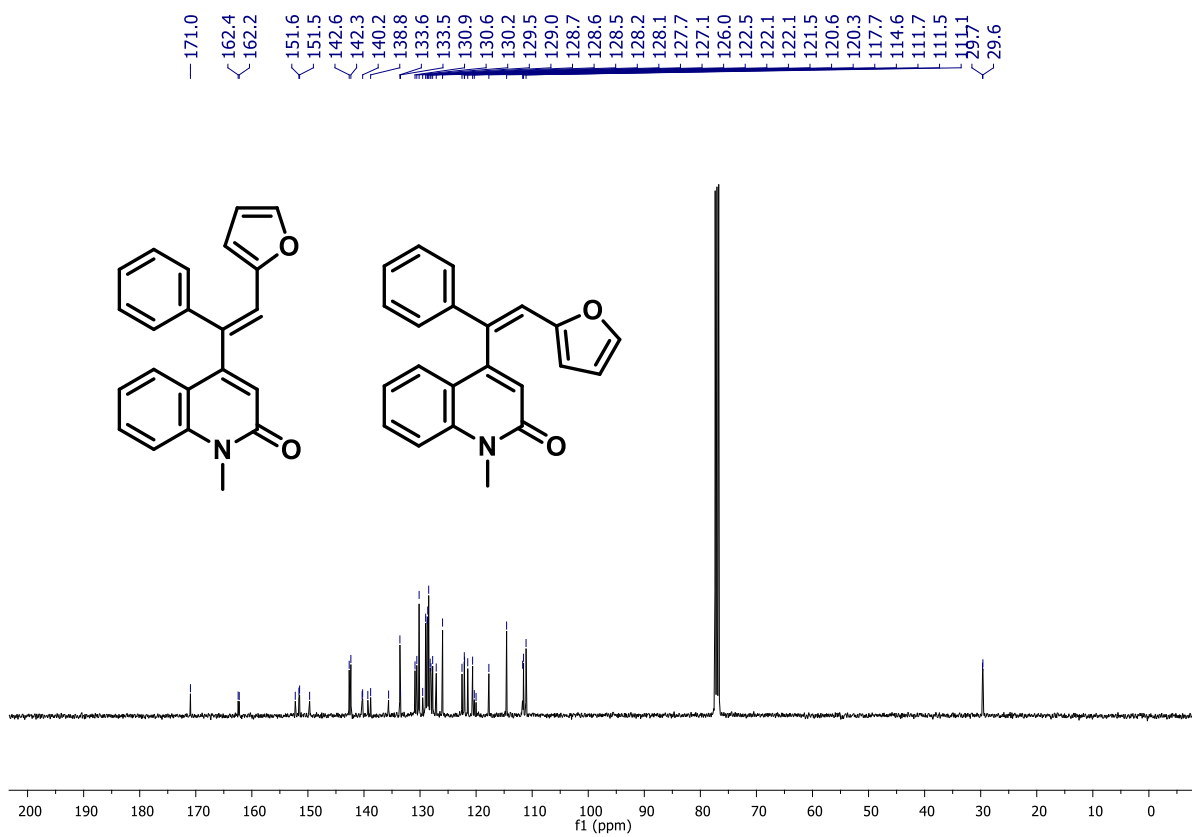
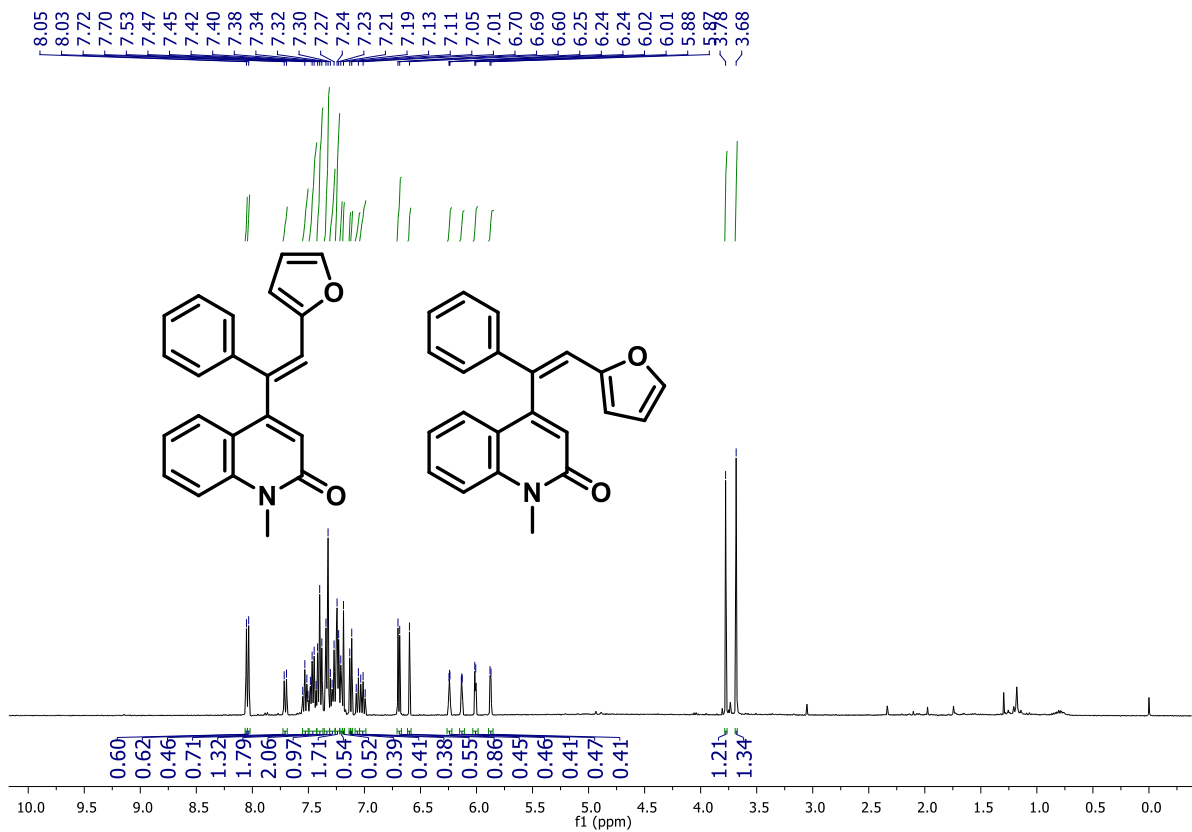
Espectros de RMN do composto G10'17



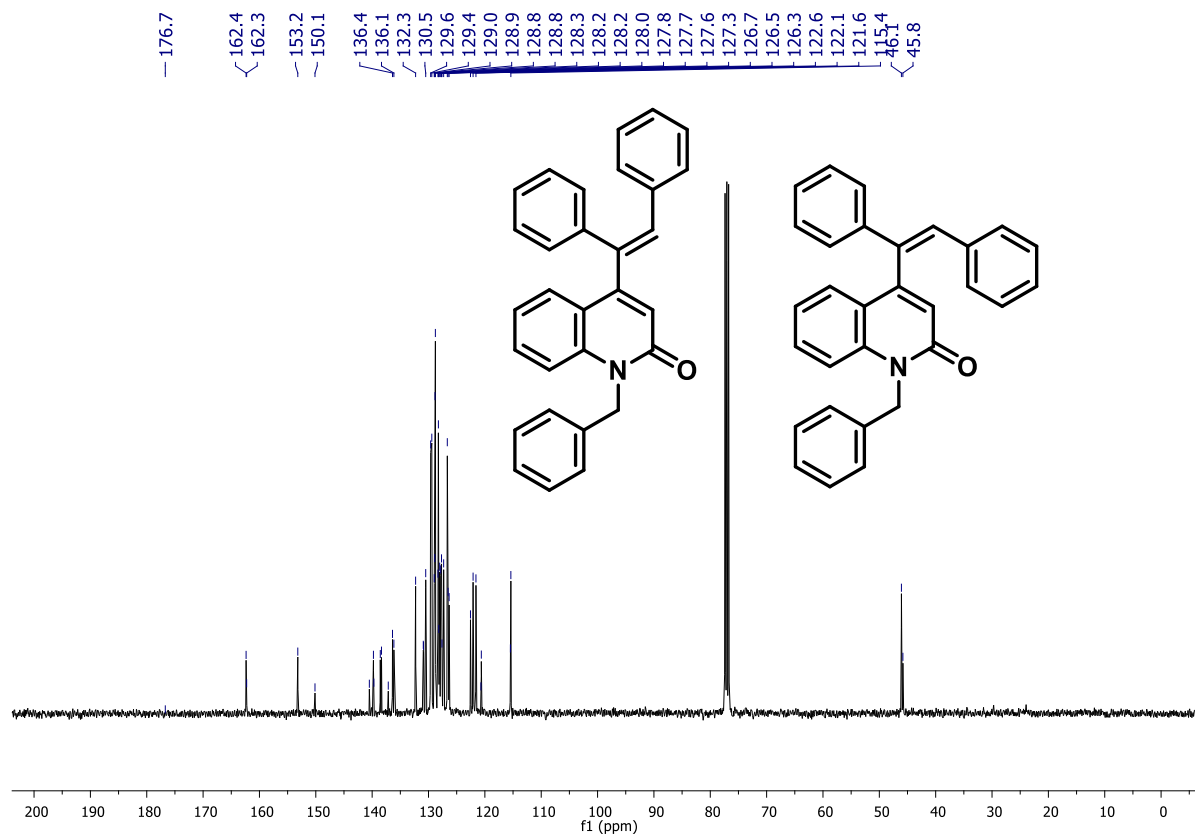
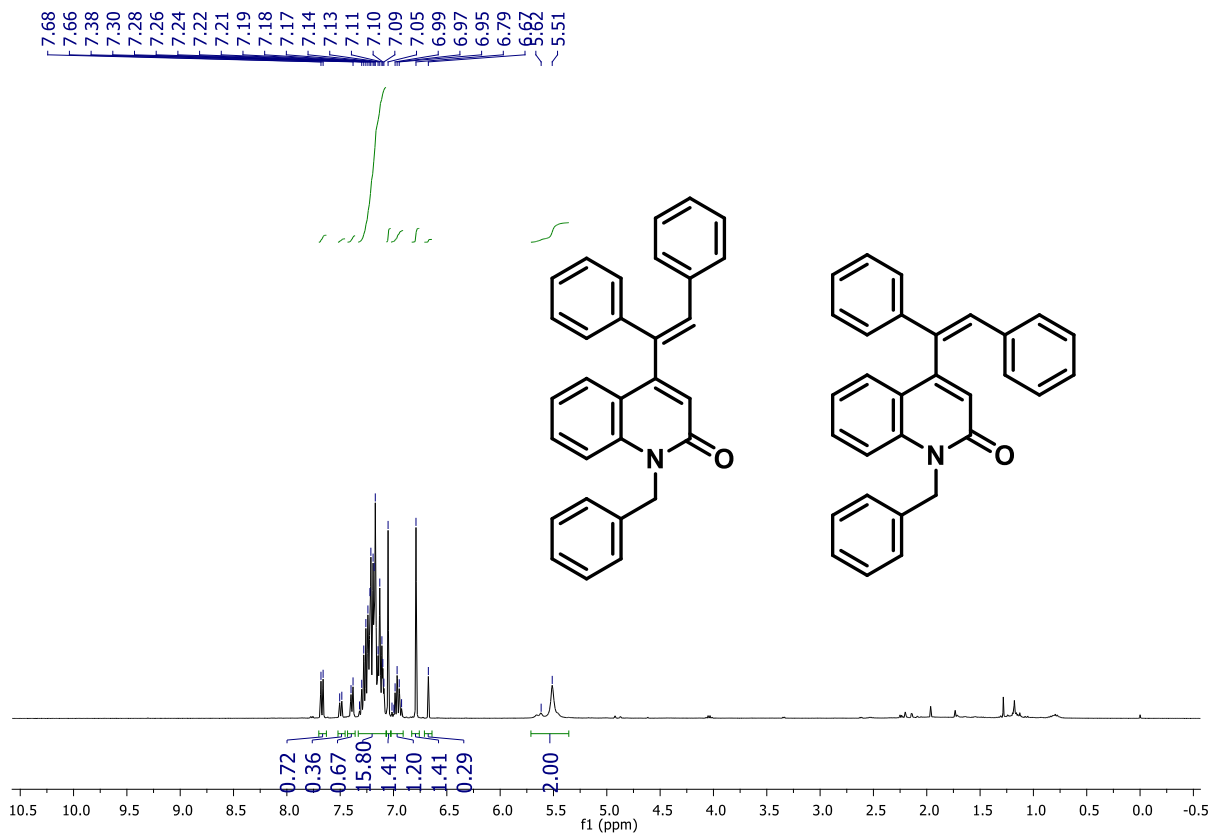
Espectros de RMN do composto G10'18



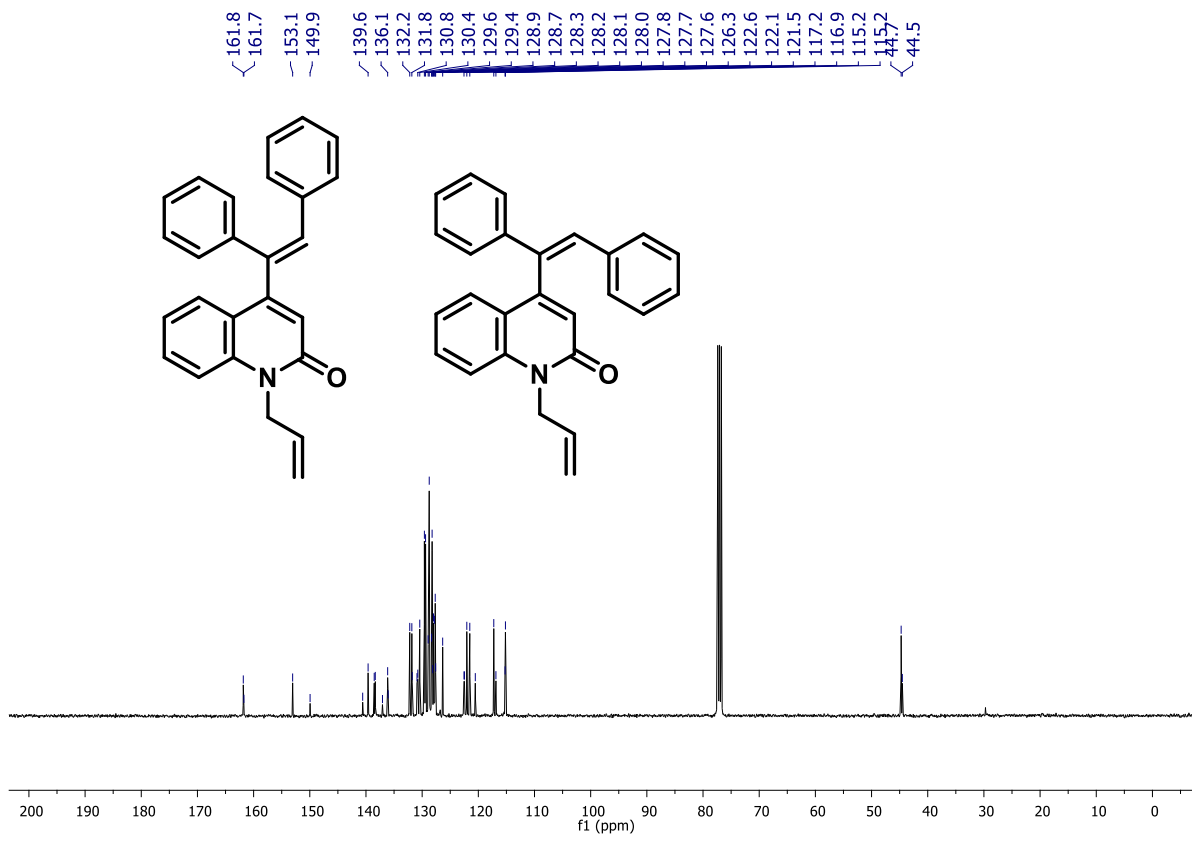
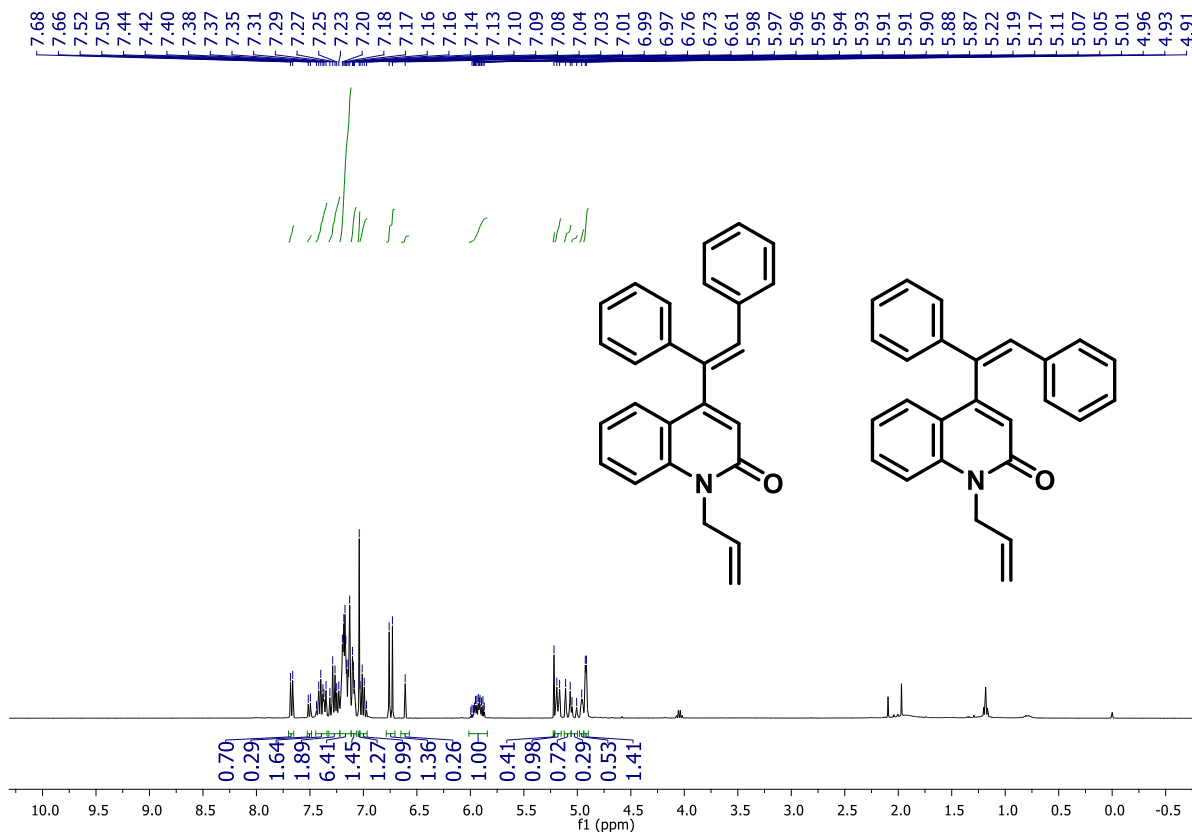
Espectros de RMN do composto G10'19



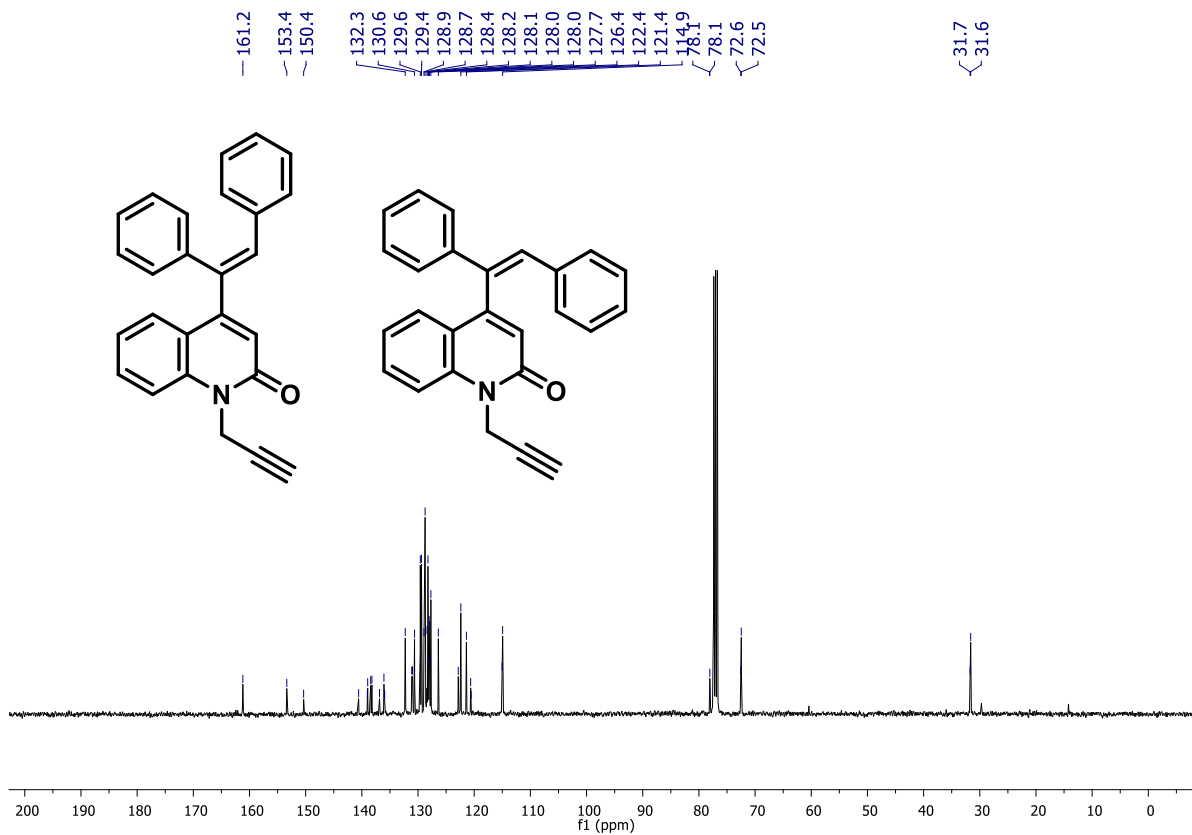
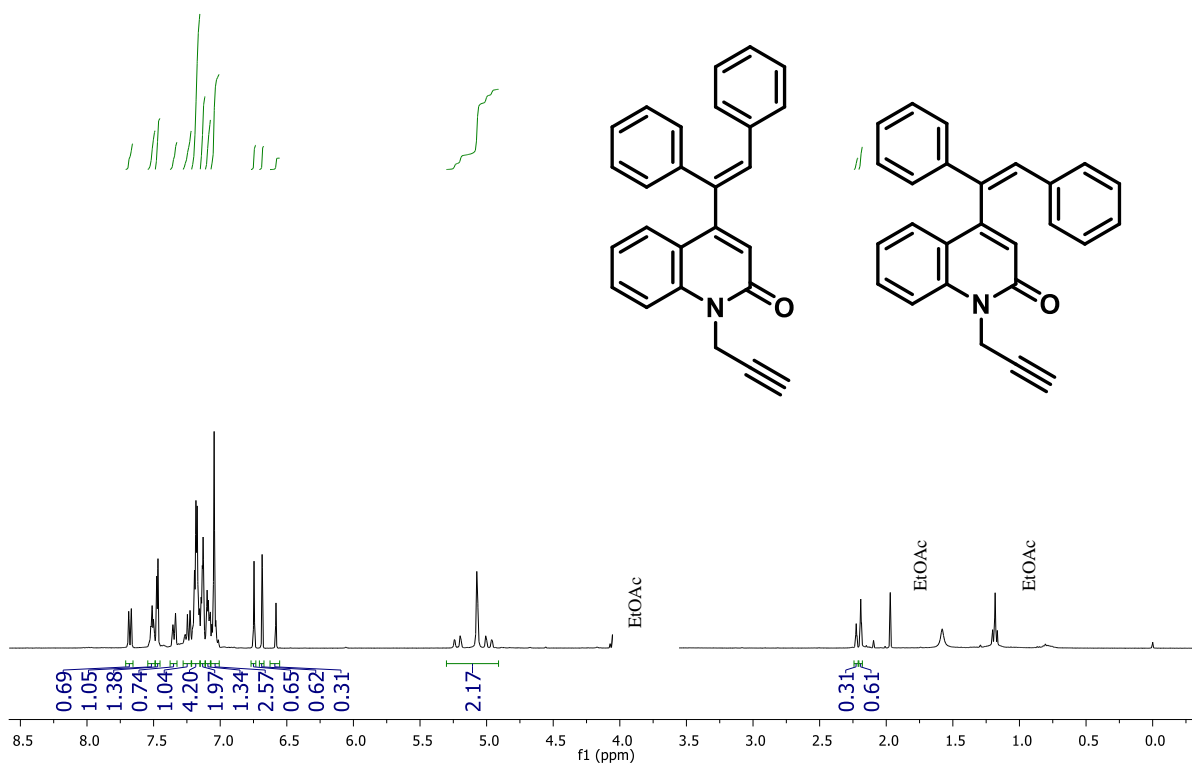
Espectros de RMN do composto G10'20



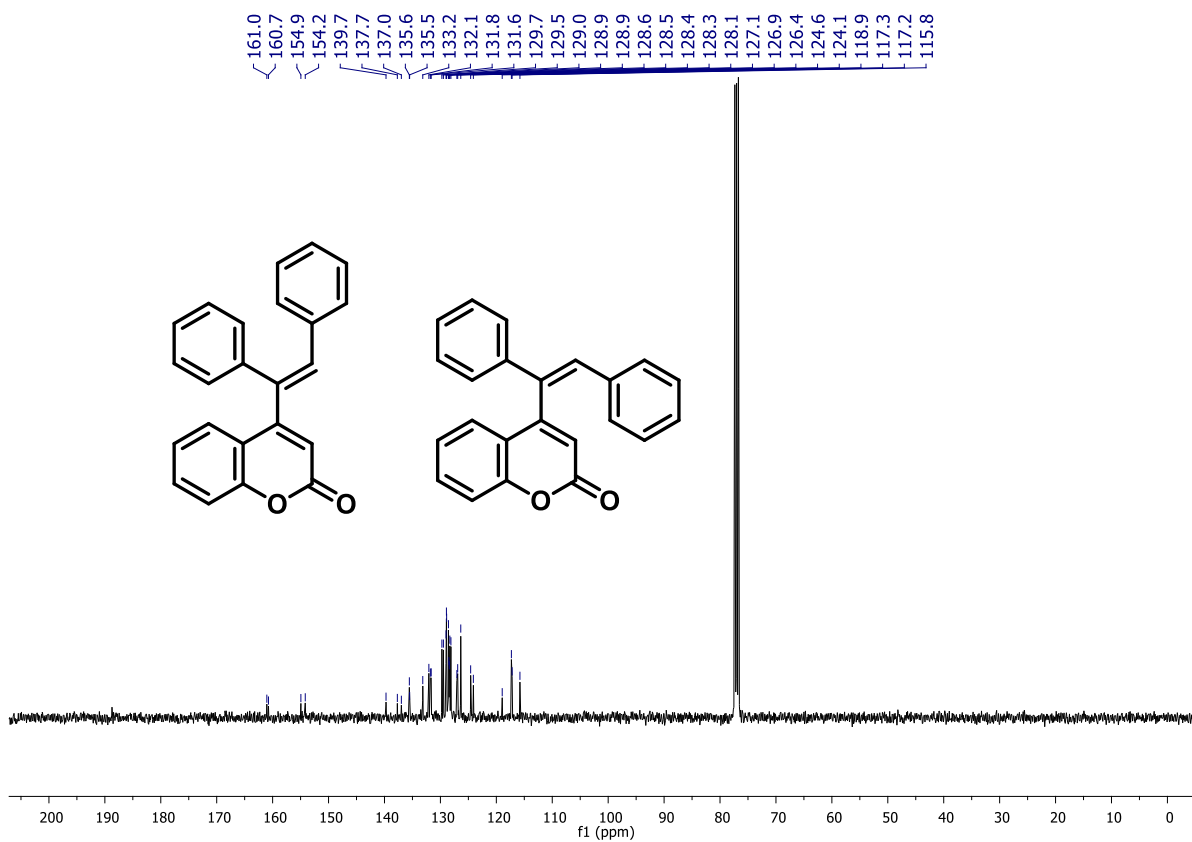
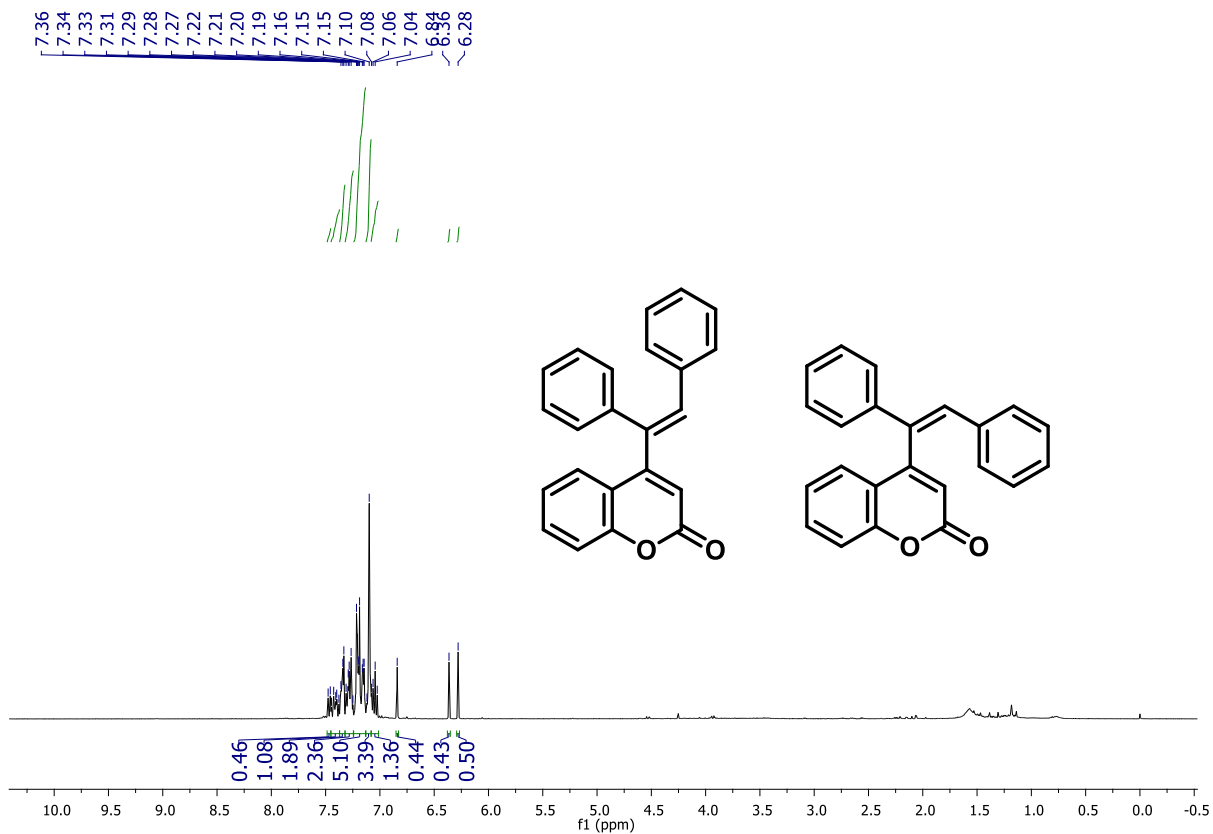
Espetros de RMN do composto G10'21



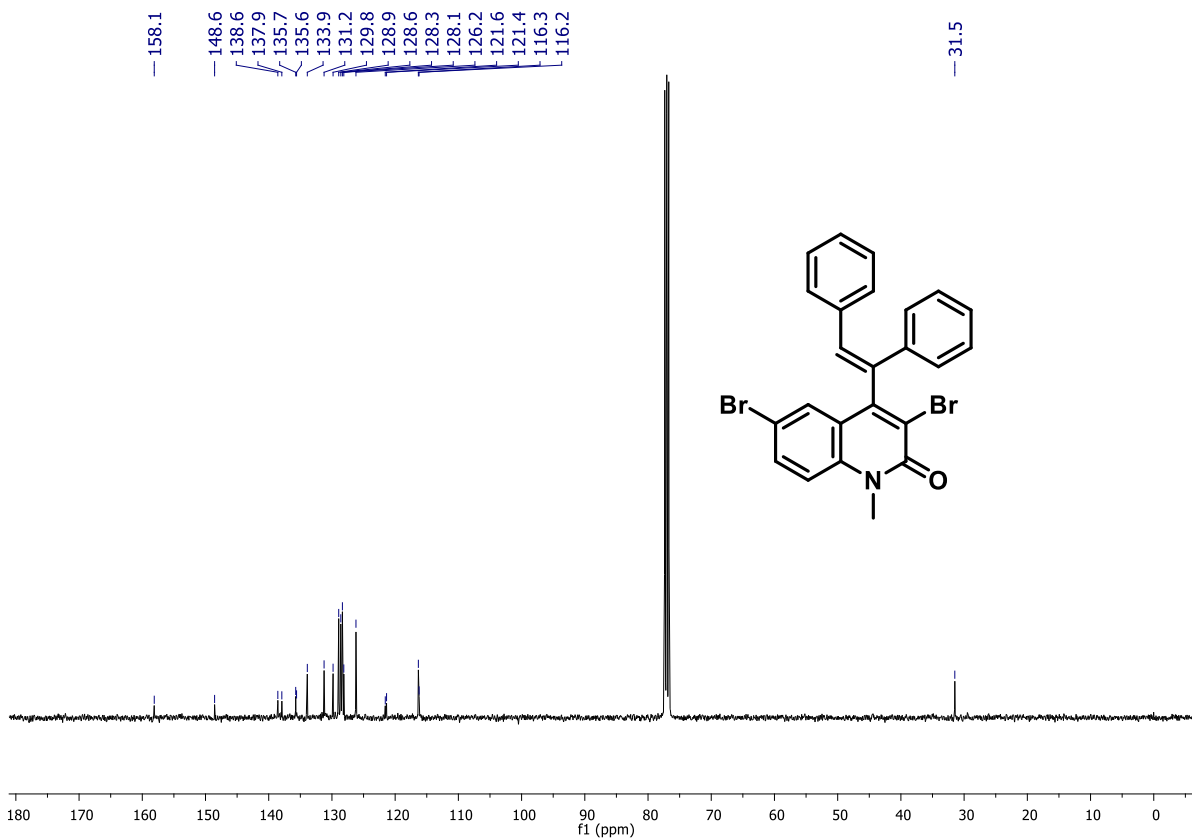
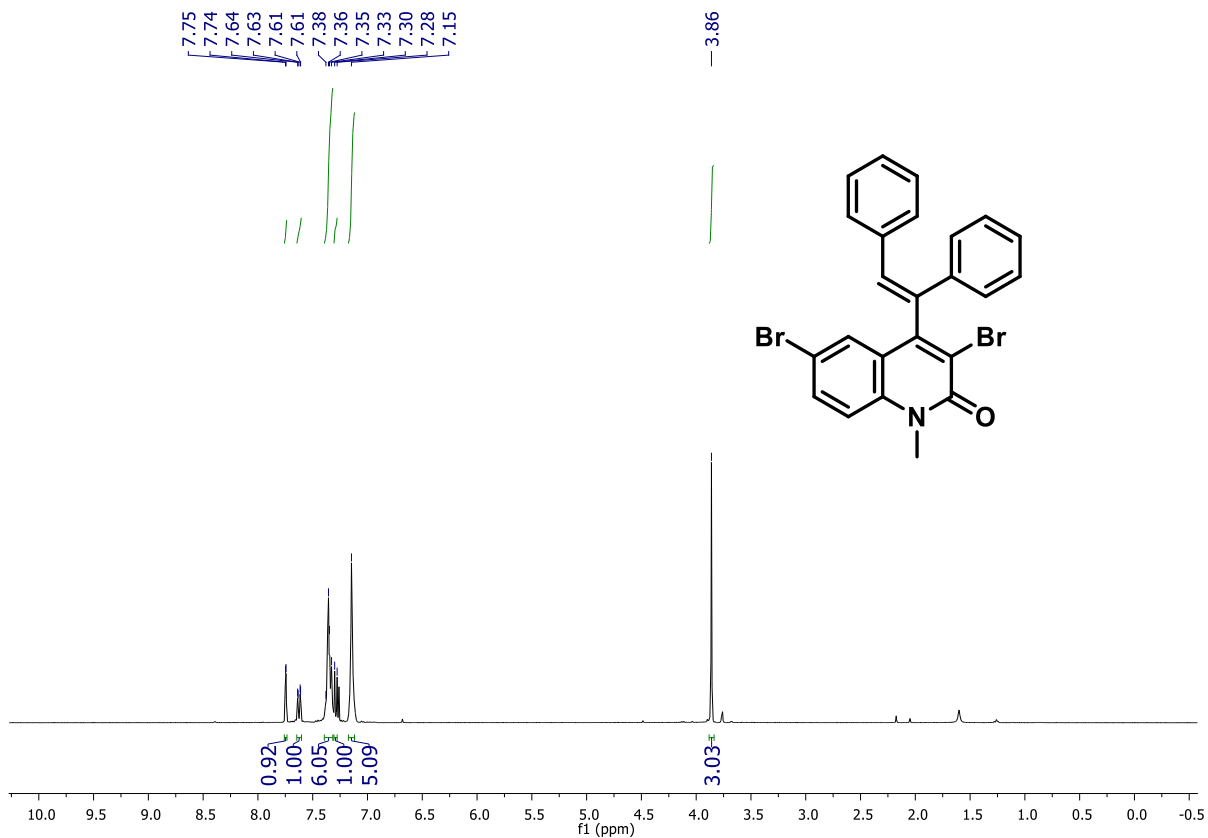
Spectros de RMN do composto G10'22



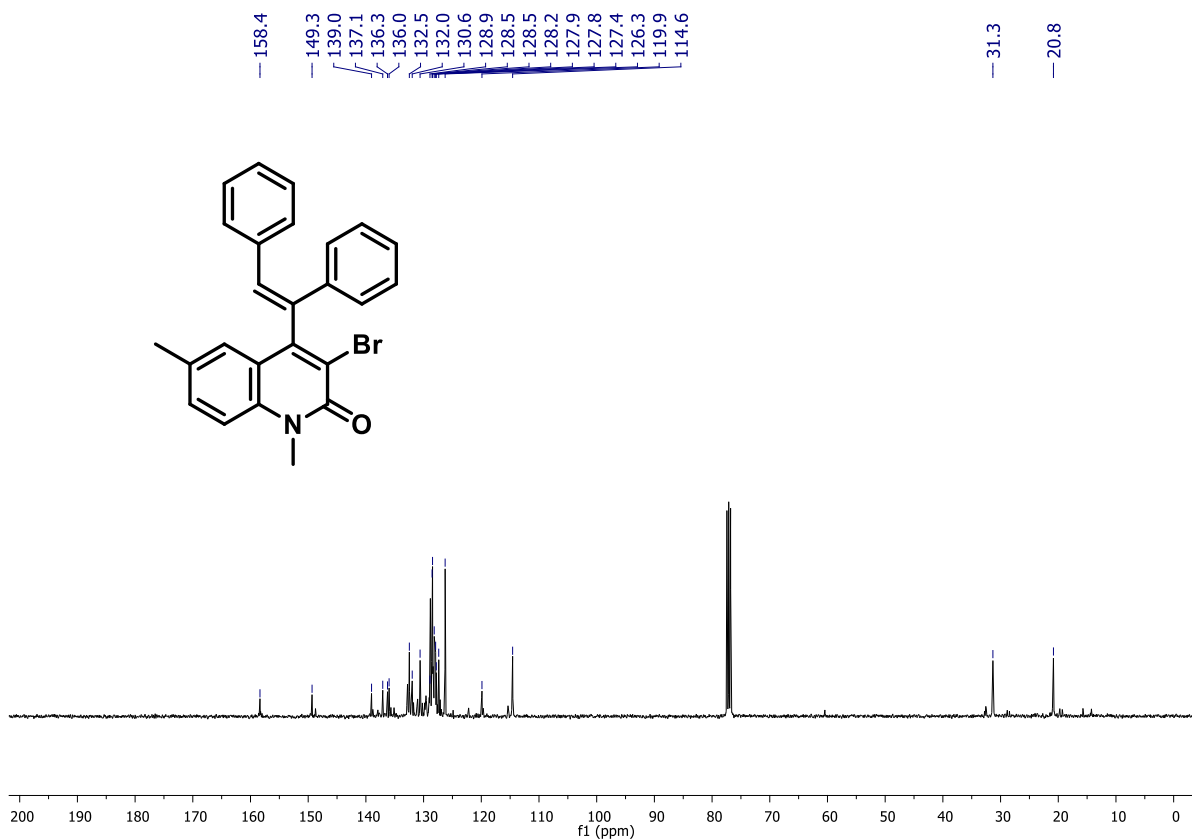
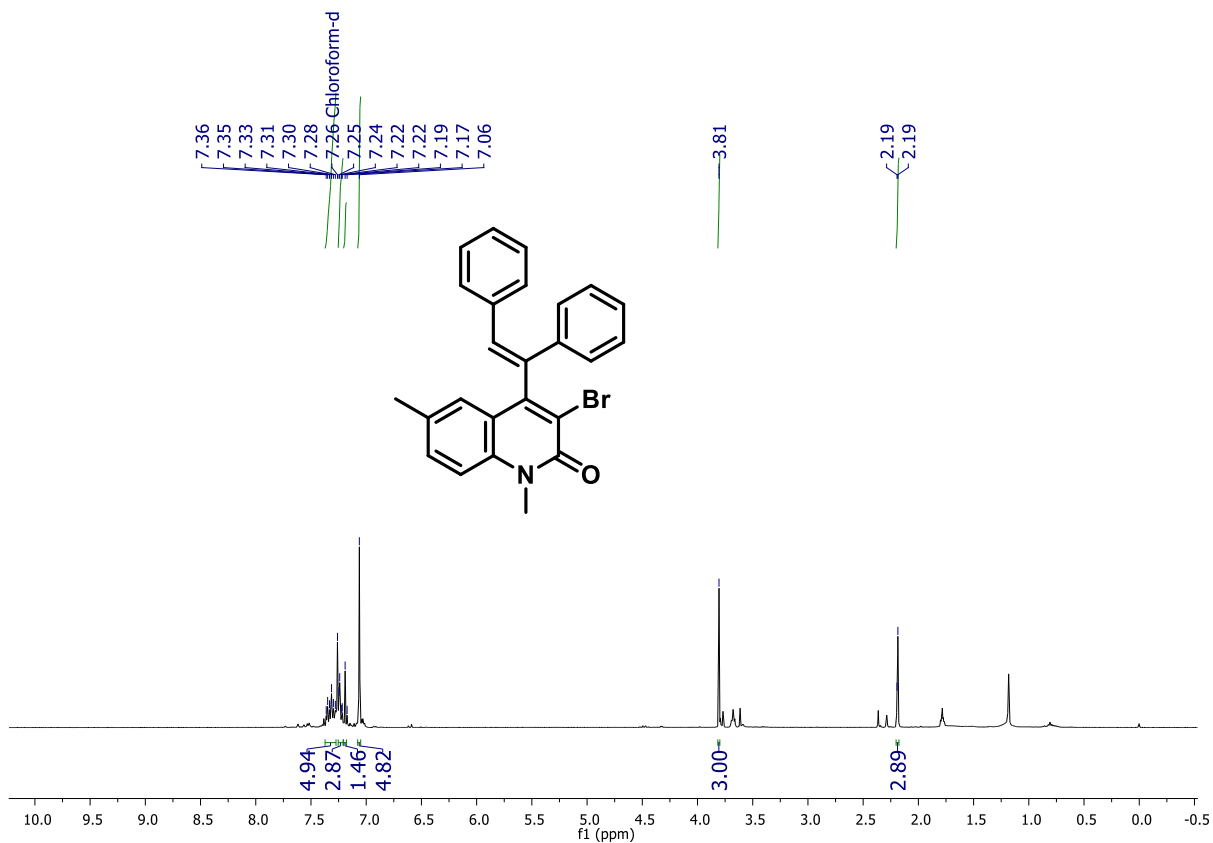
Espectros de RMN do composto G10'23



Espectros de RMN do composto G11'1



Espetros de RMN do composto G11'2



Referências

- [1] ARMARENGO, W. L. F.; PERRIN, D. D. In Purification of Laboratory Chemicals, 4a ed. Butterworth Heinemann: Oxford, 1996.
- [2] KOESTER, D. C., & WERZ, D. B. "Sonogashira–Hagihara reactions of halogenated glycals". *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **8**: 675, 2012.
- [3] LUO, Q.-L., LV, L., LI, Y., TAN, J.-P., NAN, W., & HUI, Q. "An Efficient Protocol for the Amidation of Carboxylic Acids Promoted by Trimethyl Phosphite and Iodine". *European Journal of Organic Chemistry*, **34**: 6916, 2011.
- [4] YU, L.-Z., XU, Q., TANG, X.-Y., & SHI, M. (2015). Iron- or Copper-Catalyzed Trifluoromethylation of Acrylamide-Tethered Alkylidenecyclopropanes: Facile Synthesis of CF₃-Containing Polycyclic Benzazepine Derivatives. *ACS Catalysis*, **6**: 526, 2015
- [5] SOUZA, W. C., MATSUO, B. T., MATOS, P. M., CORREIA, J. T. M., SANTOS, M. S., KÖNIG, B., & PAIXÃO, M. W. Photocatalyzed Intramolecular [2+2] Cycloaddition of N -Alkyl- N-(2-(1-arylvinyl)aryl)cinnamamides. *Chemistry – A European Journal*, **27**: 3722, 2021.
- [6] GLASNOV, T. N., STADLBAUER, W., & KAPPE, C. O. Microwave-Assisted Multistep Synthesis of Functionalized 4-Arylquinolin-2(1H)-ones Using Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Chemistry. *The Journal of Organic Chemistry*, **70**: 3864, 2005.