

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

REAÇÕES FOTOQUÍMICAS PROMOVIDAS POR LUZ VISÍVEL PARA A
SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS

Clarice Alves Dale Caiuby*

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

Orientador Prof. Dr. Márcio Weber Paixão

Coorientadora Profa. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa

*** bolsista CNPq**

São Carlos - SP
2017




UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Clarice Alves Dale Caiuby, realizada em 27/07/2017:



Prof. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa
UFSCar



Prof. Dr. Igor Dias Jurberg
UNICAMP



Prof. Dr. Marco Antonio Barbosa Ferreira
UFSCar

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 curso de mestrado.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa de estudo concedida e também a CAPES e FAPESP pelo suporte financeiro.

Aos professores Márcio Weber Paixão e Arlene Corrêa pelo incentivo e orientação ao longo do desenvolvimento deste projeto de pesquisa e confecção da dissertação de mestrado.

Aos colegas do LSPN – CerSusChem pela colaboração coletiva e companheirismo no cotidiano de laboratório.

Aos professores da UFSCar pelo conhecimento compartilhado e contribuição para minha formação acadêmica.

Ao Prof. Chao-Jun Li por me receber no Center for Green Chemistry and Catalysis da McGill University para período de estágio no exterior e aos alunos de doutorado Jianbin Li e Wenbo Liu pelo apoio durante a execução do projeto.

Aos colaboradores Akbar Ali, Willian Lucas, Vinícius Tadeu Santana e Prof. Otaciro Rangel Nascimento pelo apoio no desenvolvimento de experimentos importantes para execução deste projeto de pesquisa.

Aos queridos amigos e familiares por todo o apoio e suporte emocional que foram de suma importância para que esse trabalho pudesse ser concluído.

Lista de abreviações

Ac	Acetil
AcOEt	Acetato de etila
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CFL	Lâmpada fluorescente compacta
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMPO	5,5-Dimetil-1-pirrolina- <i>N</i> -óxido
E	Energia
EDA	Doador – Aceptor de elétrons
EPR	Ressonância paramagnética eletrônica
Eq.	Equação
Equiv.	Equivalentes
GC-MS	Cromatografia Gasosa – Espectrômetro de Massas
<i>h</i>	Constante de Planck
HAS	Substituição aromática homolítica
HOMO	Orbital molecular de maior energia ocupado
HRMS	Espectrometria de massas de alta resolução
IC	Conversão interna
ISC	Cruzamento intersistemas
<i>k</i>	Constante de formação
<i>I</i>	Spin nuclear
LED	Diodo emissor de luz
LUMO	Orbital molecular não ocupado de menor energia
MeCN	Acetonitrila
PET	Transferência de elétrons fotoinduzida
Rend.	Rendimento
RMN	Ressonância magnética nuclear
¹ S	Multiplicidade de spin singleto
SET	Transferência de um único elétron
SOMO	Orbital molecular ocupado por um elétron
³ T	Multiplicidade de spin tripleto

ta	Temperatura ambiente
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidiniloxil
THF	Tetraidrofurano
TTMSS	Tris(trimetilsilil)silano
UV	Ultravioleta
Vis	Visível
δ	Deslocamento químico
λ	Comprimento de onda
ν	Frequência
τ	Tempo de vida
Φ	Rendimento Quântico

Lista de Tabelas

TABELA 1.1. Avaliação das condições reacionais e do reagente de silício	41
TABELA 1.2. Estudo do efeito do solvente no meio reacional.....	43
TABELA 1.3. Avaliação de diferentes comprimentos de onda para promover a reação.	44
TABELA 1.4. Estudo do efeito dos substituintes R e X.	45
TABELA 1.5. Variação das condições reacionais – Busca pela condição ótima.	50
TABELA 1.6. Dados experimentais para cálculo do rendimento quântico.....	80
TABELA 2.1. Avaliação das condições reacionais sob radiação UV.....	119
TABELA 2.2. Avaliação das condições reacionais sob luz visível.	120

Lista de Esquemas

ESQUEMA 1.1. Processo de excitação eletrônica.	2
ESQUEMA 1.2. Diagrama de Jablonski – processos de transferência de energia.....	3
ESQUEMA 1.3. Mecanismos gerais para reações fotoquímicas.....	5
ESQUEMA 1.4. Transferência de energia intermolecular.	6
ESQUEMA 1.5. Representação dos processos não-radiativos de transferência de energia:.....	8
ESQUEMA 1.6. Propriedades redox e distribuição eletrônica.....	9
ESQUEMA 1.7. Processos de Transferência de Elétrons Fotoinduzidas. a) Transferência de Elétrons Oxidativa. b) Transferência de Elétrons Redutiva.	10
ESQUEMA 1.8. Formação de complexos excitados. a) Formação de complexos EDA. b) Formação de Exciplex, se $A \neq D$, e formação de Excimer, se $A = D$	11
ESQUEMA 1.9. Ciclos fotorredox oxidativo e redutivo.	13
ESQUEMA 1.10. Estrutura eletrônica e propriedades redox do complexo de $[\text{Ir}(\text{ppy})_3]$. Adaptado de J. Org. Chem., 81 : 6898, 2016. ^{18b}	14
ESQUEMA 1.11. Mecanismo de α -alquilação assimétrica de aldeídos através da combinação de fotocatalise e organocatalise.....	15
ESQUEMA 1.12. Reação de cicloadição [2+2] entre grupos enonas intramolecular fotocatalisada.	16
ESQUEMA 1.13. Aminação C-H aromática via catalise fotorredox.	18
ESQUEMA 1.14. Proposta mecanística para a α -alquilação enantiosseletiva de aldeídos promovida por complexos EDA.	21
ESQUEMA 1.15. Síntese fotocatalítica de 1-óxido-fosfindole via complexo EDA.	22
ESQUEMA 1.16. Fotocatálise redutiva na transformação de haletos orgânicos.....	24
ESQUEMA 1.17. Processo fotorredox de ciclização de radicais vinílicos para obtenção de indolinas.	25
ESQUEMA 1.18. Síntese de indolinas via dual catalise.....	26
ESQUEMA 1.19. Carboiodação fotoinduzida para síntese de indolinas e diidrobenzofuranos.....	27
ESQUEMA 1.20. Cicloadição [3+2] oxidativa de fenóis para síntese de 2,3-diidrobenzofuranos.....	28

ESQUEMA 1.21. Derivado de 2,3-diidrobzofurano a partir da alcoxicarbonilação radicalar de sais de arildiazonio.	29
ESQUEMA 1.22. Reações radicalares redutivas mediadas por TTMSS.....	31
ESQUEMA 1.23. Proposta mecanística para auto oxidação do TTMSS e formação de siloxano.	32
ESQUEMA 1.24. Aplicações do TTMSS em síntese orgânica.	32
ESQUEMA 1.25. Uso do TTMSS na desalogenação de haletos de alquila em reações fotocatalíticas de acoplamento cruzado.	34
ESQUEMA 1.26. Reduções e ciclizações radicalares promovidas por TTMSS.	35
ESQUEMA 1.27. Síntese de indóis e oxindóis promovida por TTMSS e luz visível.	36
ESQUEMA 1.28. Síntese de Indolinas e 2,3-diidrobzofuranos.....	37
ESQUEMA 1.29. Estratégia geral para síntese de indolinas via reação radicalares em cascata.	39
ESQUEMA 1.30. Influência do oxigênio como iniciador radicalar.	42
ESQUEMA 1.31. Proposta de avaliação do escopo reacional para síntese de indolinas.	46
ESQUEMA 1.32. Síntese de N-acetil-indolinas aril substituídas (2a-l)..	47
ESQUEMA 1.33. Síntese de N-acetil-indolinas substituídas (4a-k). As reações foram realizadas a em escala de 0,2 mmol, usando 2 equiv de TTMSS e uma fita de diodo emissor de luz azul (LED) de 30 W. Os rendimentos reportados são isolados.	48
ESQUEMA 1.34. Síntese de 2,3-diidrobzofuranos – Escopo Reacional. As reações foram realizadas a em escala de 0,2 mmol, usando 2 equiv de TTMSS e duas lâmpadas de LED branco de 12W. Os rendimentos reportados são isolados.	51
ESQUEMA 1.35. Proposta inicial de estudo do mecanismo reacional baseada em resultados prévios.	52
ESQUEMA 1.36. Uso do trapeador de radicais TEMPO no meio reacional.....	52
ESQUEMA 1.37. Formação de Aduto radicalar DMPO – R.	59
ESQUEMA 1.38. Experimentos de EPR - Controle de reação.....	62
ESQUEMA 1.39. Espectro de EPR da mistura reacional após 30 minutos de irradiação.	63
ESQUEMA 1.40. Proposta de mecanismo para síntese de indolinas mediada por TTMSS e luz visível.....	65
ESQUEMA 2.1. Estrutura e mecanismo de inserção em isonitrilas.....	105
ESQUEMA 2.2. Síntese de N-heterocíclicos via inserção somofílica de isonitrilas. ...	106

ESQUEMA 2.3. Síntese de indóis.	106
ESQUEMA 2.4. Síntese de quinolinas e quinoxalinas.	107
ESQUEMA 2.5. Síntese de isoquinolinas.	108
ESQUEMA 2.6. Rota geral de síntese de Fenantridinas 6-substituídas.	109
ESQUEMA 2.7. Principais metodologias para obtenção de derivados de fenantridinas trifluorometilados via inserção radicalar em isonitrila.	110
ESQUEMA 2.8. Cloreto de trifluorometanosulfonila ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$) como fonte de radicais trifluorometila para síntese de 6-trifluorometilfenantridinas.	112
ESQUEMA 2.9. Fluoroalquilação radicalar de Isonitrila com sulfonas fluoradas via catálise fotorredox promovida por luz visível.	113
ESQUEMA 2.10. Trifluorometilação aromática fotoinduzida através da combinação de cetonas e triflinato de sódio como fonte de radicais $\cdot\text{CF}_3$	117
ESQUEMA 2.11. Proposta geral para trifluorometilação de isonitrilas para síntese de 6-trifluorometilfenantridinas.	118
ESQUEMA 2.12. Proposta de avaliação do escopo reacional para síntese de 6-trifluorometilfenantridinas.	121
ESQUEMA 2.13. Síntese dos materiais de partida baseados no núcleo 2-isocano-1,1'-bifenil (7a-j).	122
ESQUEMA 2.14. Avaliação do escopo da reação para síntese de 6-trifluorometilfenantridinas a partir da trifluorometilação fotoinduzida de isonitrilas. As reações foram realizadas em uma escala de 0,1 mmol, usando duas lâmpadas CFL 23W. Os rendimentos reportados são isolados.	123
ESQUEMA 2.15. Proposta inicial de mecanismo reacional de síntese de 6-(trifluorometil)fenantridinas.	124
ESQUEMA 2.16. Uso do trapeador de radicais TEMPO no meio reacional.	124
ESQUEMA 2.17. Proposta mecanística para síntese de 6-(trifluorometil)fenantridinas.	126

Lista de Figuras

FIGURA 1.1. Sistemas susceptíveis à transferência de elétrons intramolecular.	11
FIGURA 1.2. Exemplos de complexos polipiridínicos de Ru e Ir.	14
FIGURA 1.3. Exemplos de compostos orgânicos que podem atuar como foto-organocatalisadores.	17
FIGURA 1.4. Formação de complexos EDA.....	19
FIGURA 1.5. Espectros de absorção do TCNE (a, 1×10^{-2} M), ACN (b, 2.5×10^{-2} M) e ACN + TCNE (c, $[TCNE] = 1 \times 10^{-2}$ M and $[ACN] = 2.5 \times 10^{-2}$ M), solvente DCE. Adaptado de J. Org. Chem. 63: 5372, 1998. ²⁹	20
FIGURA 1.6. Exemplos de indolinas e 2,3-diidrobenzofuranos bioativos.....	23
FIGURA 1.7. Reator Fotoquímico composto por fitas de LED RGB (vermelho, verde, azul e branco) totalizando 30W.	41
FIGURA 1.8. Espectros de emissão dos LEDs branco, azul, verde e vermelho e suas respectivas irradiâncias.	53
FIGURA 1.9. Espectros de absorbância para as soluções TTMSS (0.02 mol L^{-1} , linhas pretas), 1a (0.01 mol L^{-1} , linhas vermelhas), 2a (0.01 mol L^{-1} , linhas azuis) e a mistura de TTMSS ($0,02 \text{ mol L}^{-1}$) + 1a ($0,01 \text{ mol L}^{-1}$) (RM, linhas verdes).	54
FIGURA 1.10. A fração de luz absorvida versus o comprimento de onda da MR ($0,8 \text{ mol L}^{-1}$ de TTMSS + $0,4 \text{ mol L}^{-1}$ de 1a) após 10 minutos de exposição à luz LED azul.	56
FIGURA 1.11. Níveis de energia para um elétron desemparelhado (spin $S = 1/2$). Adaptado de J. Org. Chem., 81 (16) : 6937, 2016.....	60
FIGURA 1.12. Diagramas de energia e espectros de EPR.	61
FIGURA 1.13. Adutos de reação entre possíveis radicais intermediários e o DMPO....	62
FIGURA 1.14. Espectros de absorbância para a solução de actinômetro diluído irradiado e não irradiado após complexação com 1,10-fenantrolina.	77
FIGURA 1.15. Determinação da fração de luz absorvida pelo actinômetro no pico de emissão do LED azul ($\lambda = 450 \text{ nm}$).....	78
FIGURA 1.16. a) Cromatograma para a solução padrão do composto 2a (10 mmol L^{-1}) e perfil de temperatura da coluna. b) Curva de calibração com erros estatísticos ($n = 3$) em 95% de confiança	79
FIGURA 2.1. Propriedades químicas e físicas aprimoradas pela presença de flúor em moléculas orgânicas e exemplos de fármacos organofluorados.	100

FIGURA 2.2. Efeito gauche no 1,2-difluoroetano.	101
FIGURA 2.3. Reagentes para fluoração e fluoroalquilação.	103
FIGURA 2.4. Exemplos de fenantridinas bioativas.	109
FIGURA 2.5. Espectros de absorção UV-Vis dos componentes individuais da mistura reacional.	125
FIGURA 2.6. Sistemas fotoquímicos.	134
FIGURA 0.1. Espectro de RMN ^1H do composto 1a (400 MHz, CDCl_3).	139
FIGURA 0.2. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1a (100 MHz, CDCl_3).	139
FIGURA 0.3. Espectro de RMN ^1H do composto 1b (400 MHz, CDCl_3).	140
FIGURA 0.4. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1b (100 MHz, CDCl_3).	140
FIGURA 0.5. Espectro de RMN ^1H do composto 1c (400 MHz, CDCl_3).	141
FIGURA 0.6. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1c (100 MHz, CDCl_3).	141
FIGURA 0.7. Espectro de RMN ^1H do composto 1d (400 MHz, CDCl_3).	142
FIGURA 0.8. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1d (100 MHz, CDCl_3).	142
FIGURA 0.9. Espectro de RMN ^1H do composto 1e (400 MHz, CDCl_3).	143
FIGURA 0.10. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1e (100 MHz, CDCl_3).	143
FIGURA 0.11. Espectro de RMN ^1H do composto 1f (400 MHz, CDCl_3).	144
FIGURA 0.12. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1f (100 MHz, CDCl_3).	144
FIGURA 0.13. Espectro de RMN ^1H do composto 1g (400 MHz, CDCl_3).	145
FIGURA 0.14. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1g (100 MHz, CDCl_3).	145
FIGURA 0.15. Espectro de RMN ^1H do composto 1h (400 MHz, CDCl_3).	146
FIGURA 0.16. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1h (100 MHz, CDCl_3).	146
FIGURA 0.17. Espectro de RMN ^1H do composto 1i (400 MHz, CDCl_3).	147
FIGURA 0.18. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1i (100 MHz, CDCl_3).	147
FIGURA 0.19. Espectro de RMN ^1H do composto 1j (400 MHz, CDCl_3).	148
FIGURA 0.20. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1j (100 MHz, CDCl_3).	148
FIGURA 0.21. Espectro de RMN ^1H do composto 1k (400 MHz, CDCl_3).	149
FIGURA 0.22. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1k (100 MHz, CDCl_3).	149
FIGURA 0.23. Espectro de RMN ^1H do composto 1l (400 MHz, CDCl_3).	150
FIGURA 0.24. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1l (100 MHz, CDCl_3).	150
FIGURA 0.25. Espectro de RMN ^1H do composto 3a (400 MHz, CDCl_3).	151
FIGURA 0.26. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3a (100 MHz, CDCl_3).	151
FIGURA 0.27. Espectro de RMN ^1H do composto 3b (400 MHz, CDCl_3).	152
FIGURA 0.28. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3b (100 MHz, CDCl_3).	152

FIGURA 0.29. Espectro de RMN ^1H do composto 3c (400 MHz, CDCl_3).....	153
FIGURA 0.30. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3c (100 MHz, CDCl_3).....	153
FIGURA 0.31. Espectro de RMN ^1H do composto 3d (400 MHz, CDCl_3).....	154
FIGURA 0.32. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3d (100 MHz, CDCl_3).	154
FIGURA 0.33. Espectro de RMN ^1H do composto 3e (400 MHz, CDCl_3).....	155
FIGURA 0.34. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3e (100 MHz, CDCl_3).....	155
FIGURA 0.35. Espectro de RMN ^1H do composto 3f (400 MHz, CDCl_3).....	156
FIGURA 0.36. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3f (100 MHz, CDCl_3).	156
FIGURA 0.37. Espectro de RMN ^1H do composto 3g (400 MHz, CDCl_3).....	157
FIGURA 0.38. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3g (100 MHz, CDCl_3).	157
FIGURA 0.39. Espectro de RMN ^1H do composto 3h (400 MHz, CDCl_3).....	158
FIGURA 0.40. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3h (100 MHz, CDCl_3).	158
FIGURA 0.41. Espectro de RMN ^1H do composto 3i (400 MHz, CDCl_3).	159
FIGURA 0.42. Espectro de RMN ^{13}C do composto 3i (100 MHz, CDCl_3).....	159
FIGURA 0.43. Espectro de RMN ^1H do composto 5a (400 MHz, CDCl_3).....	160
FIGURA 0.44. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5a (100 MHz, CDCl_3).....	160
FIGURA 0.45. Espectro de RMN ^1H do composto 5b (400 MHz, CDCl_3).....	161
FIGURA 0.46. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5b (100 MHz, CDCl_3).	161
FIGURA 0.47. Espectro de RMN ^1H do composto 5c (400 MHz, CDCl_3).....	162
FIGURA 0.48. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5c (100 MHz, CDCl_3).....	162
FIGURA 0.49. Espectro de RMN ^1H do composto 5d (400 MHz, CDCl_3).....	163
FIGURA 0.50. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5d (100 MHz, CDCl_3).	163
FIGURA 0.51. Espectro de RMN ^1H do composto 5e (400 MHz, CDCl_3).....	164
FIGURA 0.52. Espectro de RMN ^{13}C do composto 5e (100 MHz, CDCl_3).....	164
FIGURA 0.53. Espectro de RMN ^1H do composto 2a (400 MHz, CDCl_3).....	165
FIGURA 0.54. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2a (100 MHz, CDCl_3).....	165
FIGURA 0.55. Espectro de RMN ^1H do composto 2b (400 MHz, CDCl_3).....	166
FIGURA 0.56. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2b (100 MHz, CDCl_3).	166
FIGURA 0.57. Espectro de RMN ^1H do composto 2c (400 MHz, CDCl_3).....	167
FIGURA 0.58. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2c (100 MHz, CDCl_3).....	167
FIGURA 0.59. Espectro de RMN ^1H do composto 2d (400 MHz, CDCl_3).....	168
FIGURA 0.60. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2d (100 MHz, CDCl_3).	168
FIGURA 0.61. Espectro de RMN ^1H do composto 2e (400 MHz, CDCl_3).....	169
FIGURA 0.62. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2e (100 MHz, CDCl_3).....	169

FIGURA 0.63. Espectro de RMN ^1H do composto 2f (400 MHz, CDCl_3).....	170
FIGURA 0.64. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2f (100 MHz, CDCl_3).	170
FIGURA 0.65. Espectro de RMN ^1H do composto 2g (400 MHz, CDCl_3).....	171
FIGURA 0.66. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2g (100 MHz, CDCl_3).	171
FIGURA 0.67. Espectro de RMN ^1H do composto 2h (400 MHz, CDCl_3).....	172
FIGURA 0.68. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2h (100 MHz, CDCl_3).	172
FIGURA 0.69. Espectro de RMN ^1H do composto 2i (400 MHz, CDCl_3).....	173
FIGURA 0.70. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2i (100 MHz, CDCl_3).....	173
FIGURA 0.71. Espectro de RMN ^1H do composto 2j (400 MHz, CDCl_3).....	174
FIGURA 0.72. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2j (100 MHz, CDCl_3).....	174
FIGURA 0.73. Espectro de RMN ^1H do composto 2k (400 MHz, CDCl_3).....	175
FIGURA 0.74. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2k (100 MHz, CDCl_3).....	175
FIGURA 0.75. Espectro de RMN ^1H do composto 2l (400 MHz, CDCl_3).	176
FIGURA 0.76. Espectro de RMN ^{13}C do composto 2l (100 MHz, CDCl_3).....	176
FIGURA 0.77. Espectro de RMN ^1H do composto 4a (400 MHz, CDCl_3).....	177
FIGURA 0.78. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4a (100 MHz, CDCl_3).....	177
FIGURA 0.79. Espectro de RMN ^1H do composto 4b (400 MHz, CDCl_3).....	178
FIGURA 0.80. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4b (100 MHz, CDCl_3).	178
FIGURA 0.81. Espectro de RMN ^1H do composto 4c (400 MHz, CDCl_3).....	179
FIGURA 0.82. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4c (100 MHz, CDCl_3).....	179
FIGURA 0.83. Espectro de RMN ^1H do composto 4d (400 MHz, CDCl_3).....	180
FIGURA 0.84. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4d (100 MHz, CDCl_3).	180
FIGURA 0.85. Espectro de RMN ^1H do composto 4e (400 MHz, CDCl_3).....	181
FIGURA 0.86. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4e (100 MHz, CDCl_3).....	181
FIGURA 0.87. Espectro de RMN ^1H do composto 4f (400 MHz, CDCl_3).....	182
FIGURA 0.88. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4f (100 MHz, CDCl_3).	182
FIGURA 0.89. Espectro de RMN ^1H do composto 4g (400 MHz, CDCl_3).....	183
FIGURA 0.90. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4g (100 MHz, CDCl_3).	183
FIGURA 0.91. Espectro de RMN ^1H do composto 4h (400 MHz, CDCl_3).....	184
FIGURA 0.92. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4h (100 MHz, CDCl_3).	184
FIGURA 0.93. Espectro de RMN ^1H do composto 4i (400 MHz, CDCl_3).	185
FIGURA 0.94. Espectro de RMN ^{13}C do composto 4i (100 MHz, CDCl_3).....	185
FIGURA 0.95. Espectro de RMN ^1H do composto 6a (400 MHz, CDCl_3).....	186
FIGURA 0.96. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6a (100 MHz, CDCl_3).....	186

FIGURA 0.97. Espectro de RMN ^1H do composto 6b (400 MHz, CDCl_3).....	187
FIGURA 0.98. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6b (100 MHz, CDCl_3).	187
FIGURA 0.99. Espectro de RMN ^1H do composto 6c (400 MHz, CDCl_3).....	188
FIGURA 0.100. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6c (100 MHz, CDCl_3).....	188
FIGURA 0.101. Espectro de RMN ^1H do composto 6d (400 MHz, CDCl_3).....	189
FIGURA 0.102. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6d (100 MHz, CDCl_3).....	189
FIGURA 0.103. Espectro de RMN ^1H do composto 6e (400 MHz, CDCl_3).....	190
FIGURA 0.104. Espectro de RMN ^{13}C do composto 6e (100 MHz, CDCl_3).....	190
FIGURA 0.105. Espectro de RMN ^1H do composto 8a (500 MHz, CDCl_3).....	191
FIGURA 0.106. Espectro de RMN ^{13}C do composto 8a (126 MHz, CDCl_3).....	191
FIGURA 0.107. Espectro de RMN ^1H do composto 8b (500 MHz, CDCl_3).....	192
FIGURA 0.108. Espectro de RMN ^{13}C do composto 8b (126 MHz, CDCl_3).....	192
FIGURA 0.109. Espectro de RMN ^1H do composto 8c (500 MHz, CDCl_3).....	193
FIGURA 0.110. Espectro de RMN ^{13}C do composto 8c (126 MHz, CDCl_3).....	193
FIGURA 0.111. Espectro de RMN ^1H do composto 8d (500 MHz, CDCl_3).....	194
FIGURA 0.112. Espectro de RMN ^{13}C do composto 8d (126 MHz, CDCl_3).....	194
FIGURA 0.113. Espectro de RMN ^1H do composto 8e (500 MHz, CDCl_3).....	195
FIGURA 0.114. Espectro de RMN ^{13}C do composto 8e (126 MHz, CDCl_3).....	195
FIGURA 0.115. Espectro de RMN ^1H do composto 8f (500 MHz, CDCl_3).....	196
FIGURA 0.116. Espectro de RMN ^{13}C do composto 8f (126 MHz, Acetona).	196
FIGURA 0.117. Espectro de RMN ^1H do composto 8g (500 MHz, CDCl_3).....	197
FIGURA 0.118. Espectro de RMN ^{13}C do composto 8g (126 MHz, Acetona).	197
FIGURA 0.119. Espectro de RMN ^1H do composto 8h (500 MHz, CDCl_3).....	198
FIGURA 0.120. Espectro de RMN ^{13}C do composto 8h (126 MHz, Acetona).	198
FIGURA 0.121. Espectro de RMN ^1H do composto 8i (500 MHz, Acetona).....	199
FIGURA 0.122. Espectro de RMN ^{13}C do composto 8i (126 MHz, Acetona).	199
FIGURA 0.123. Espectro de RMN ^1H do composto 8j (500 MHz, Acetona).....	200
FIGURA 0.124. Espectro de RMN ^{13}C do composto 8j (126 MHz, Acetona).	200

Resumo

REAÇÕES FOTOQUÍMICAS PROMOVIDAS POR LUZ VISÍVEL PARA A SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS

Nas últimas décadas, a ênfase e aplicação dos princípios da Química Verde impulsionou uma mudança de comportamento, tanto na indústria química quanto na academia, em direção a uma química mais sustentável que visa a obtenção do produto desejado com o menor número de etapas possível, alto rendimento e o uso de reagentes não tóxicos.

Neste contexto, o crescente reconhecimento dos benefícios ambientais apresentados pelas reações fotoquímicas induzidas por comprimentos de onda de luz visível, comparados com os métodos térmicos convencionais, tem motivado a comunidade científica a desenvolver novas metodologias fotoquímicas que sejam cada vez mais eficientes e de simples operação, com o objetivo de se criar novas estratégias sintéticas para obtenção de compostos orgânicos biologicamente relevantes.

Procedimentos sintéticos eficientes para obtenção de sistemas heterocíclicos baseados em indolinas, 2,3-diidrobenzofuranos e 6-(trifluorometil)fenantridinas foram desenvolvidos através de reações radicalares em cascata promovidas por luz visível. Além do desenvolvimento sintético, os mecanismos das reações também foram investigados por uma série de experimentos controlados, estudos espectroscópicos e técnicas de caracterização.

Abstract

PHOTOCHEMICAL REACTIONS PROMOTED BY VISIBLE LIGHT FOR THE SYNTHESIS OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS

In the last decades, the emphasis and application of the principles of Green Chemistry have inspired a change of behavior, both in industry and academy, towards a more sustainable chemistry aiming the synthesis of the desired product with a lower number of steps, high yields and the use of nontoxic hazardous chemicals.

In this context, the increasing recognition of the environmental benefits originated from the visible-light-induced photochemical reactions, when compared to the thermal conventional methods, is motivating the scientific community to develop new photochemical approaches that are more efficient and simpler to operate, focusing on the development of new strategies for the synthesis of biologically active organic compounds.

Efficient synthetic approaches for the formation of heterocycles based on indolines, 2,3-dihydrobenzofurans and 6-(trifluoromethyl)phenanthridine were developed through radical cascade reactions promoted by visible light. In addition to synthetic development, the mechanisms of the reactions were also investigated by a set of controlled experiments, spectroscopic studies and characterization techniques.

Sumário

1. Reações Fotoquímicas Promovidas por Luz Visível e Tris(trimetilsilil)silano para a Síntese de Indolinas e 2,3-Diidrobenzofuranos.....	1
1.1 Introdução.....	1
1.1.1 Fotoquímica de Reações Orgânicas.....	2
1.1.2 Complexos EDA.....	19
1.1.3 Fotoquímica na síntese de compostos heterocíclicos baseados nos núcleos indolinas e 2,3–diidrobenzofuranos	22
1.1.4 O uso do Tris(trimetilsilil)silano em reações fotoquímicas	30
1.2 Objetivos	37
1.3 Resultados e Discussão	39
1.3.1 Otimização das condições reacionais para síntese de indolinas- <i>N</i> -protegidas	39
1.3.2 Estudo do escopo da reação para síntese de indolinas.....	46
1.3.3 Síntese de 2,3-diidrobenzofuranos	49
1.3.4 Estudos Mecanísticos	51
1.3.5 Proposta Mecanística	64
1.4 Conclusão	67
1.5 Referências	69
1.6 Sessão Experimental	75
1.6.1 Informações Gerais.....	75
1.6.2 Determinação do fluxo de fótons do LED azul na posição do frasco de reação.....	76
1.6.3 Curvas de calibração empregando GC-MS	79
1.6.4 Cálculo do Rendimento Quântico	80
1.6.5 Experimentos de EPR.....	81
1.6.6 Síntese e Caracterização dos Substratos.....	82
1.6.7 Protocolo experimental para reações fotoquímicas para síntese de indolinas e 2,3 – diidrobenzofuranos.	91
2 Síntese de 6-trifluorometil-fenantridinas via trifluorometilação de 2-biaril-isonitrilas com triflinato de sódio condições fotoquímicas.	99
2.1 Introdução.....	99
2.1.1 Compostos organofluorados.....	100
2.1.2 Isocianetos como precursores para síntese de compostos <i>N</i> -heterocíclicos via reações radicalares em cascata.....	104
2.1.3 Síntese de 6-(trifluorometil)fenantridinas	110

2.2	Objetivos	115
2.3	Resultados e Discussão	117
2.3.1	Otimização das condições reacionais para síntese de 6-trifluorometil-fenantridinas	118
2.3.2	Estudo do escopo da reação	121
2.3.3	Proposta Mecanística	124
2.4	Conclusão	127
2.5	Referências	129
2.6	Sessão Experimental	133
2.6.1	Protocolo para a síntese de isonitrilas através da desidratação de formamidas:	134
2.6.2	Procedimento Geral para Síntese de 6-Trifluorometil-fenantridinas (GP3): 134	
Anexos	139

1. Reações Fotoquímicas Promovidas por Luz Visível e Tris(trimetilsilil)silano para a Síntese de Indolinas e 2,3-Diidrobenzofuranos.

1.1 Introdução

Atualmente, a grande extensão tomada pelos impactos no meio ambiente decorrentes do estilo de vida da sociedade moderna, desencadeou um amplo avanço no estudo e desenvolvimento de metodologias e técnicas baseados nos princípios de sustentabilidade. Assim, tanto na academia quanto na indústria química, os desafios centram-se no desenvolvimento de novos produtos e processos que minimizem a quantidade de energia e materiais utilizados, aumente a durabilidade e reciclagem de produtos e reagentes, bem como maximize o emprego de reagentes oriundos de recursos renováveis como materiais de partida em processos químicos.¹

Neste contexto, a química verde ou química sustentável emergiu nas últimas décadas como uma ferramenta que permite aos químicos sintéticos teorizar sobre esses conceitos e projetar novas metodologias de síntese. Com isso, foram desenvolvidos indicadores, tais como Economia Atômica, Fator E e características do solvente que permitem mensurar o quão sustentável é um procedimento sintético. Estas métricas ajudam a alavancar uma mudança de comportamento na indústria e na academia na transição em direção a uma química verde e mais sustentável.²

Aproximadamente há um século atrás, Giacomo Ciamician (pioneiro no desenvolvimento da fotoquímica orgânica) propôs que uma indústria química ambientalmente mais responsável poderia substituir processos sintéticos convencionais de alta energia por transformações fotoquímicas mais eficientes e promovidas por comprimentos de onda da luz visível, abundantes no espectro solar.³ Entretanto, a utilização de reações fotoquímicas em escala industrial encontra-se limitada devido a inaptidão da maior parte das moléculas orgânicas em absorver comprimentos de onda

¹ (a) CLARK, J.H. "Green chemistry: challenges and opportunities". *Green Chem.*, **1**: 1, 1999. (b) COLLINS, T. "Toward sustainable chemistry". *Science*, **291**: 48, 2001.

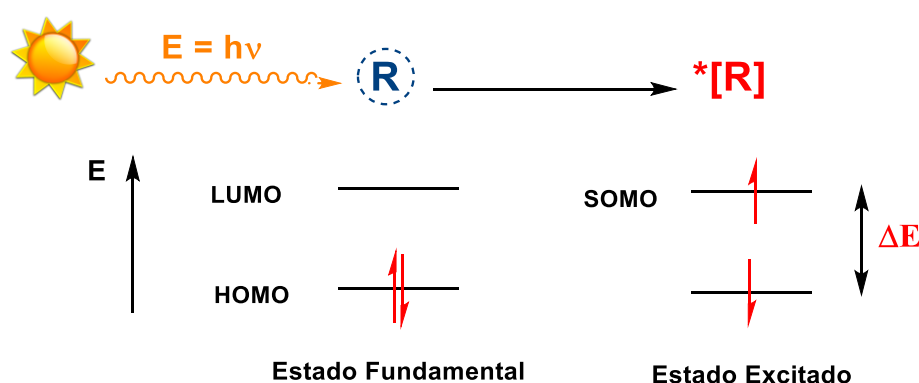
² (a) DUNN, J. P. "The importance of Green Chemistry in Process Research and Development". *Chem. Soc. Rev.*, **41**: 1452, 2012. (b) PRAT, D.; WELLS, A.; HAYLER, J.; SNEDDON, H.; MCELROY, C.R.; ABOU-SHEHADAD, S.; DUNNE, P.J. "CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents". *Green Chem.*, **18**: 288, 2016

³ CIAMICIAN, G. "The photochemistry of the future". *Science*, **36**: 385, 1912.

da luz visível. Como consequência, as reações fotoquímicas são tipicamente conduzidas em fotoreatores especializados em gerar com segurança a radiação UV de alta energia, necessária para síntese orgânica fotoquímica convencional.⁴

1.1.1 Fotoquímica de Reações Orgânicas

De modo geral, um processo fotoquímico se inicia por meio da absorção de radiação (ultravioleta ou visível) por uma espécie química fotossensível, promovendo um elétron do seu estado fundamental para um estado de maior energia.



ESQUEMA 1.1. Processo de excitação eletrônica.

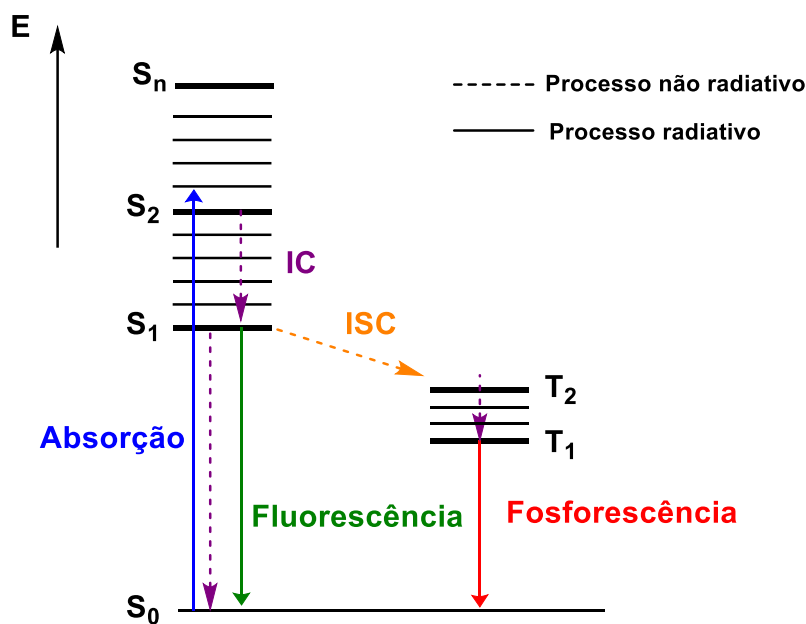
A luz é absorvida na forma de pacotes de energia (E), denominados fótons, cujo valor é equacionado pela Lei de Planck. A energia da radiação é proporcional à frequência (ν) e inversamente proporcional ao comprimento de onda da radiação (λ), tendo a constante de Planck (h) como fator de proporcionalidade (Eq.1). Para que ocorra a excitação eletrônica de uma espécie química deve existir uma correspondência entre a energia do fóton absorvido e a diferença de energia (ΔE) entre os níveis eletrônicos quantizados envolvidos na excitação, de modo que apenas quantidades discretas são absorvidas para formação da espécie excitada.⁵

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda} \quad (\text{Eq. 1})$$

⁴ YOON T.P.; ISCHAY M.A.; DU, J. "Visible light photocatalysis as a greener approach to photochemical synthesis". *Nature Chemistry*, 2: 527, 2010.

⁵ WARDLE, B. *Principles and Applications of Photochemistry*. John Wiley & Sons Ltd, 2009.

Uma vez atingido o estado excitado, a espécie química pode perder o excesso de energia através de processos físicos de desativação, retornando, assim, para sua configuração de estado fundamental. Os diferentes mecanismos de desativação envolvendo liberação de energia ocorrem por uma série de fenômenos físicos que podem ser intramoleculares, tal como representados pelo Diagrama de Jablonski (ESQUEMA 1.2). Estes processos podem ser radiativos, que envolvem a emissão de luz, ou não-radiativos, que liberam o excesso de energia por dissipação de calor.^{5, 6}



ESQUEMA 1.2. Diagrama de Jablonski – processos de transferência de energia.

No processo de absorção de energia, um elétron é promovido do estado singlete fundamental (S_0) para um estado singlete de maior energia (S_n), formando assim um estado eletronicamente excitado. Quando o retorno para o estado fundamental envolve a liberação de energia na forma de fóton, a partir da relaxação de um estado eletrônico singlete excitado para o estado fundamental ($S_1 \rightarrow S_0$), esse processo é denominado fluorescência. Em contrapartida, na fosforescência, a emissão de luz é proveniente da transição entre estados de diferentes multiplicidades eletrônicas, ou seja, do estado tripleto para o singlete fundamental ($T_1 \rightarrow S_0$).^{5,6}

As transições eletrônicas por absorção de fóton são regidas pelas Regras de Seleção de Spin da mecânica quântica, as quais exigem que haja conservação de spin durante o processo de excitação. Desse modo, as transições envolvendo inversão

⁶ TURRO, N. J. Principles of Molecular Photochemistry: An Introduction. Sausalito, California, University Science Books, 2009.

de spin, tais com as transições entre estados de diferentes multiplicidades ($S_1 \rightarrow T_n$ ou $T_1 \rightarrow S_0$), são denominadas proibidas por spin, ou seja, processos desfavorecidos.^{5,6}

Uma vez que a transição entre os estados eletrônicos $T_1 \rightarrow S_0$ por emissão de fóton, que caracteriza a fosforescência, é considerado um processo desfavorecido, o estado T_1 tende a apresentar tempo de vida maior quando comparado com S_1 . Desse modo, o tempo necessário para que ocorra a fosforescência, após a excitação, encontra-se na ordem de segundos, enquanto que para a fluorescência se apresenta na ordem de nanosegundos a milissegundos.^{5,6}

Nos processos não radiativos, a energia é liberada na forma de calor por meio dos fenômenos de Conversão Interna (IC), que envolve a relaxação entre estados de mesma multiplicidade ($S_2 \rightarrow S_1$, $S_1 \rightarrow S_0$, $T_2 \rightarrow T_1$), e de Cruzamento Intersistemas (ISC), processo que promove a transição do estado singleto excitado para um estado tripleto ($S_1 \rightarrow T_n$).^{5,7}

Cada mecanismo de desativação descrito no Diagrama de Jablonski é relacionado à uma determinada taxa de velocidade e tempo de vida do estado excitado. Uma espécie excitada que apresente um tempo de vida suficientemente longo pode interagir com outros componentes da mistura reacional, levando à desativação do estado excitado por processos cinéticos de segunda ordem envolvendo transferência de elétrons ou de energia. Para isso, o estado excitado deve apresentar um tempo de vida superior a 1ns, ou seja, maior que a taxa de difusão do meio ($k = 2 \cdot 10^{10} s^{-1}$).⁸

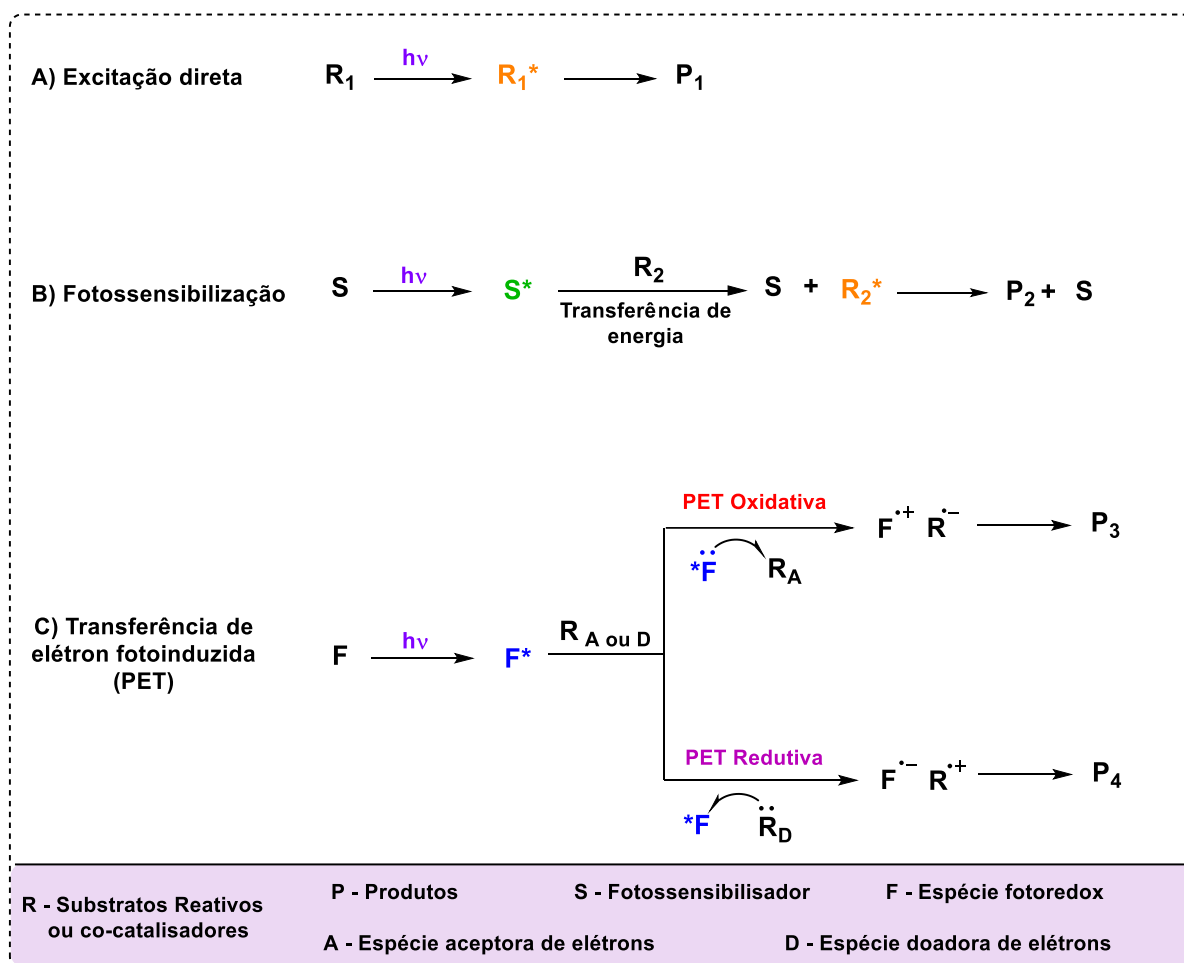
Tendo em conta que a espécie excitada apresenta uma estrutura eletrônica distinta a configuração presente no seu estado fundamental, a reatividade da espécie química é modificada, podendo resultar em um espectro de reação consideravelmente mais amplo.⁹ Diversas reações químicas envolvendo substratos orgânicos resultam da interação com a luz visível ou ultravioleta, tais como eliminações, clivagem de ligações, rearranjos, isomerizações, adições e ciclizações. Essas reações podem ser promovidas por diferentes processos de ativação, dentre os quais incluem a excitação direta,

⁷ KLÁN, P.; WIRZ, J. Photochemistry of Organic Compounds: from concepts to practice. John Wiley & Sons, Hoboken 2009.

⁸ P. CERONI; V. BALZANI. The Exploration of Supramolecular Systems and Nanostructures by Photochemical Techniques, Heildeberg, Springer, 2012.

⁹ (a) OELGEMÖLLER, M. "Solar photochemical synthesis: From the beginnings of organic photochemistry to the solar manufacturing of commodity chemicals". Chem. Rev., **116**: 9664, 2016. (b) LEVIN, M.D.; KIM, S.; TOSTE, D. "Photoredox catalysis unlocks single-electron elementary steps in transition metal catalyzed cross-coupling". ACS Cent. Sci., **2**: 293, 2016.

transferência de energia através da fotossensibilização e processos de transferência de elétrons fotoinduzida (PET) (ESQUEMA 1.3).¹⁰



ESQUEMA 1.3. Mecanismos gerais para reações fotoquímicas.

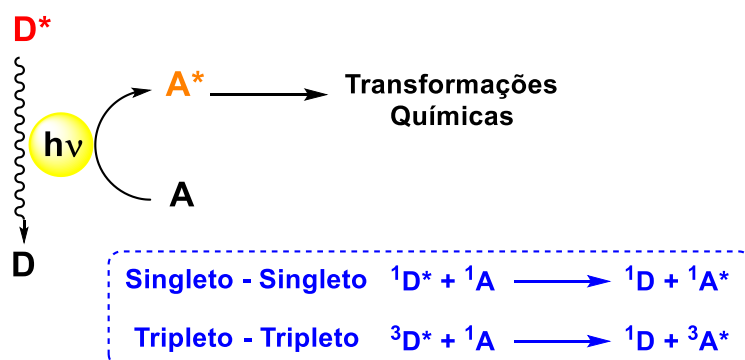
No processo de excitação direta (ESQUEMA 1.3A), as transformações químicas ocorrem a partir de um reagente que foi diretamente excitado pela fonte luminosa, ou seja, a espécie que absorve luz participa diretamente da reação convertendo-se em produto. Entretanto, devido ao fato de muitos compostos orgânicos não serem facilmente fotoexcitados, transformações fotoquímicas para esse tipo de substrato podem ocorrer por interação com uma espécie química excitada presente no meio reacional. Essa interação pode resultar em transferência de energia

¹⁰ (a) HOFFMANN, N. "Photochemical reactions as key steps in organic synthesis". Chem. Rev., **108**: 1052, 2008. (b) FAGNONI, M.; DONDI, D.; RAVELLI, D.; ALBINI. "Photocatalysis for the formation of the C-C bond". Chem. Rev., **107**: 2725, 2007. (c) DE KEUKELEIRE, D.; HE, S.L. "Photochemical strategies for the construction of polycyclic molecules". Chem. Rev., **93**: 359, 1993. (d) SKUBI, K. L.; BLUM, T. R.; YOON, T.P. "Dual catalysis strategies in photochemical synthesis". Chem. Rev., **116** (17): 10035, 2016.

(fotossensibilização) (ESQUEMA 1.3B) ou de elétrons (transferência de elétrons fotoinduzida – PET) (ESQUEMA 1.3C), o que induzirá futuras transformações químicas.¹¹

1.1.1.1 Transferência de Energia

Como visto anteriormente, a partir dos diferentes mecanismos de desativação apresentados no Diagrama de Jablonski, uma espécie excitada pode participar de processos de transferência de energia intermolecular, de modo a atuar como um fotossensibilizador. Neste caso, quando o fotossensibilizador excitado (Doador, **D**) retorna ao estado fundamental, transfere energia para um substrato (Aceptor, **A**), o qual é então elevado para um estado eletrônico de maior energia. O substrato na forma excitada participa efetivamente da reação. Esse processo resulta em reações fotoquímicas sem que ocorra nenhuma modificação química na espécie fotossensível (ESQUEMA 1.4).¹²



ESQUEMA 1.4. Transferência de energia intermolecular.

Assim, este mecanismo requer que **A** seja capaz de absorver o fóton emitido por **D***, ou seja, o espectro de absorção do aceptor deve sobrepor-se ao espectro de emissão do doador. A transferência de energia por processos radiativos pode operar em longas distâncias no meio reacional, uma vez que um fóton pode percorrer um caminho até atingir a espécie aceptora **A**, que simplesmente intercepta o fóton emitido por **D***.^{5,6}

¹¹ (a) CAREY, F. A.; SUNDBERG R. J. *Advanced Organic Chemistry - Part A: Structure and Mechanism*, 5ª ed., Springer, 2007. (b) ANSLYN E.; DOUGHERTY D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*. University Science Books, 2006.

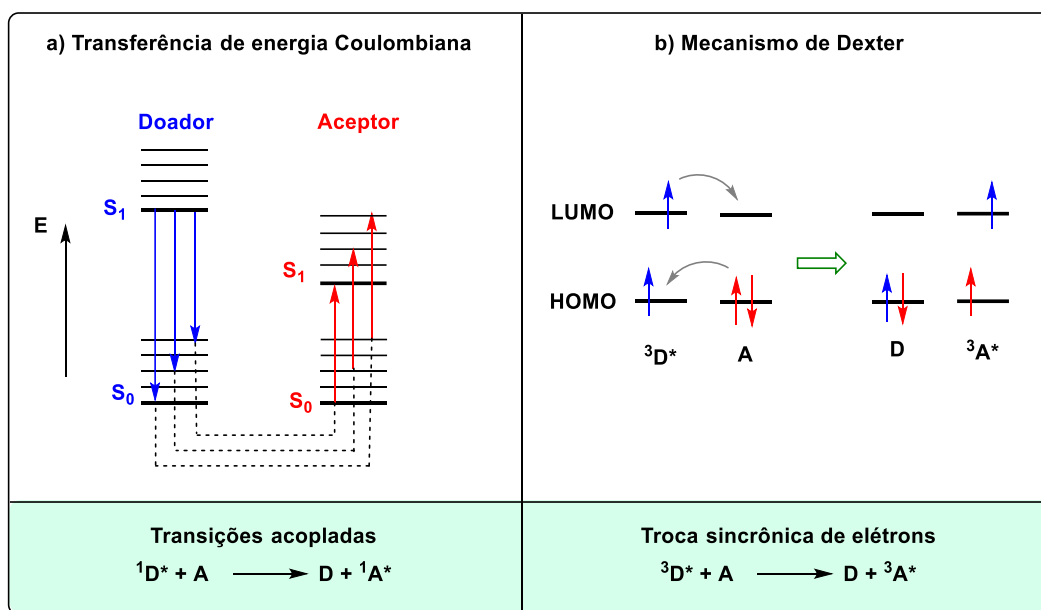
¹² (a) ALBINI, A. "Photosensitization in organic synthesis". *Synthesis*, **4**: 249, 1981. (b) ZHAO, J.; WU, W.; SUNA, J.; GUOA, S. "Triplet photosensitizers: from molecular design to applications". *Chem. Soc. Rev.*, **42**: 5323, 2013.

A transferência de energia por mecanismos não-radiativos resulta das interações entre moléculas doadoras eceptoras, que permite a transferência de energia através de distâncias relativamente curtas (inferiores ao comprimento de onda) sem a intervenção de um fóton. Esses processos podem ocorrer por interações de natureza Coulombica e / ou devido a sobreposição orbitalar intermolecular.^{5,6}

Em uma transição eletrônica, o cromóforo absorvente passa por uma transição dipolo elétrico, o momento dipolar criado existe apenas durante este processo, sendo uma consequência do deslocamento de elétrons entre os níveis eletrônicos. Na transferência de energia Coulombica, quando uma espécie doadora no estado excitado relaxa para o estado fundamental ($D^* \rightarrow D$), o dipolo de transição, assim criado, interage por repulsão eletrostática com outro dipolo de transição, que surge através da excitação eletrônica simultânea de uma espécie aceptora ($A \rightarrow A^*$), ou seja, a transferência de energia ocorre como resultado de interações dipolo-dipolo entre **D** e **A** (ESQUEMA 1.5a). A taxa de transferência de energia depende do rendimento quântico do processo, da orientação relativa de ambos dipolos de transição e da distância entre as espécies **D** e **A**.¹³

O mecanismo por transferência de energia Coulombiana encontra-se limitado apenas para sistemas envolvendo estados singleto – singleto. Um tratamento mecânico quântico para transferência de energia de sistemas tripleto-tripletto foi reportado por Dexter, o processo é tratado como uma troca síncrona de elétrons entre os orbitais moleculares da molécula doadora $^3D^*$ e da espécie aceptora **A** (ESQUEMA 1.5b). O mecanismo de Dexter requer uma sobreposição significativa entre os orbitais moleculares de **D** e **A**, de modo que distância entre estas espécies deve ser menor que a soma dos raios de van der Waals de ambas espécies.¹³

¹³ (a) LAKOWICZ, J.R. Principles of Fluorescence Spectroscopy, 3a ed. New York, Springer, 2006. (b) KAVARNOS, G.J.; TURRO, N.J. "Photosensitization by reversible electron transfer: theories, experimental evidence and examples". Chem. Rev. **86**: 401, 1986.



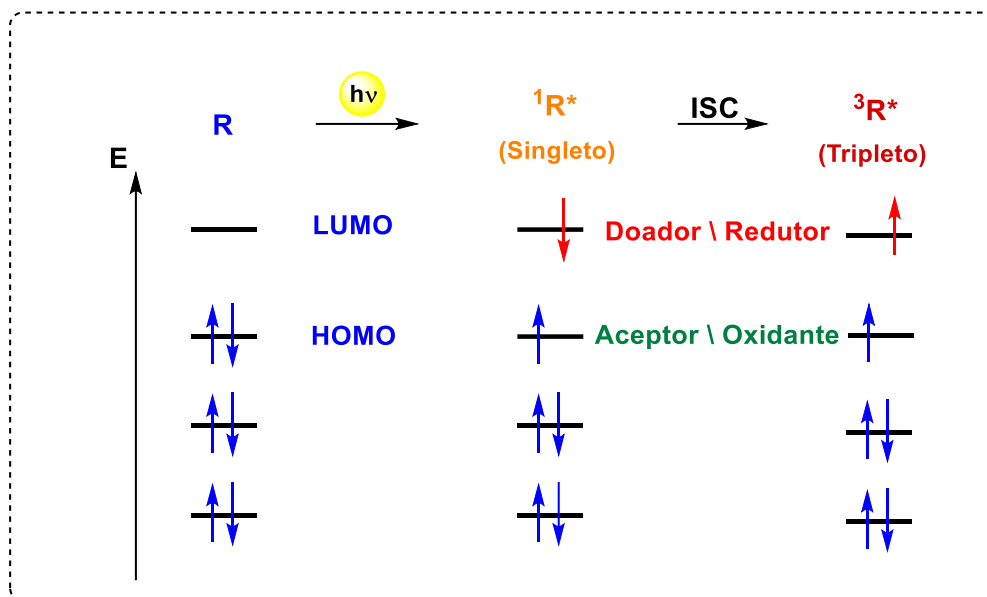
ESQUEMA 1.5. Representação dos processos não-radiativos de transferência de energia: a) Mecanismo de transferência de energia Coulombiana e b) Mecanismo de Dexter.

1.1.1.2 Transferência de Elétrons Fotoinduzida

Tendo visto que em um processo de excitação eletrônica, um elétron é promovido para um nível de maior energia por meio da absorção de um fóton, a espécie no estado excitado adquire uma configuração eletrônica distinta da apresentada no estado fundamental, conseqüentemente, essas espécies podem diferir em relação às suas propriedades físicas e químicas. Por exemplo, o potencial de ionização de uma espécie excitada pode variar em relação ao estado fundamental, uma vez que um elétron pode ser mais facilmente removido quando encontrado em um nível eletrônico menos susceptível à força nuclear, ou seja, de maior energia. De modo análogo, a excitação eletrônica pode também aumentar a afinidade eletrônica de uma espécie devido à uma vacância formada no orbital que correspondia ao HOMO do estado fundamental, o qual pode aceitar elétrons (ESQUEMA 1.6).^{13, 14}

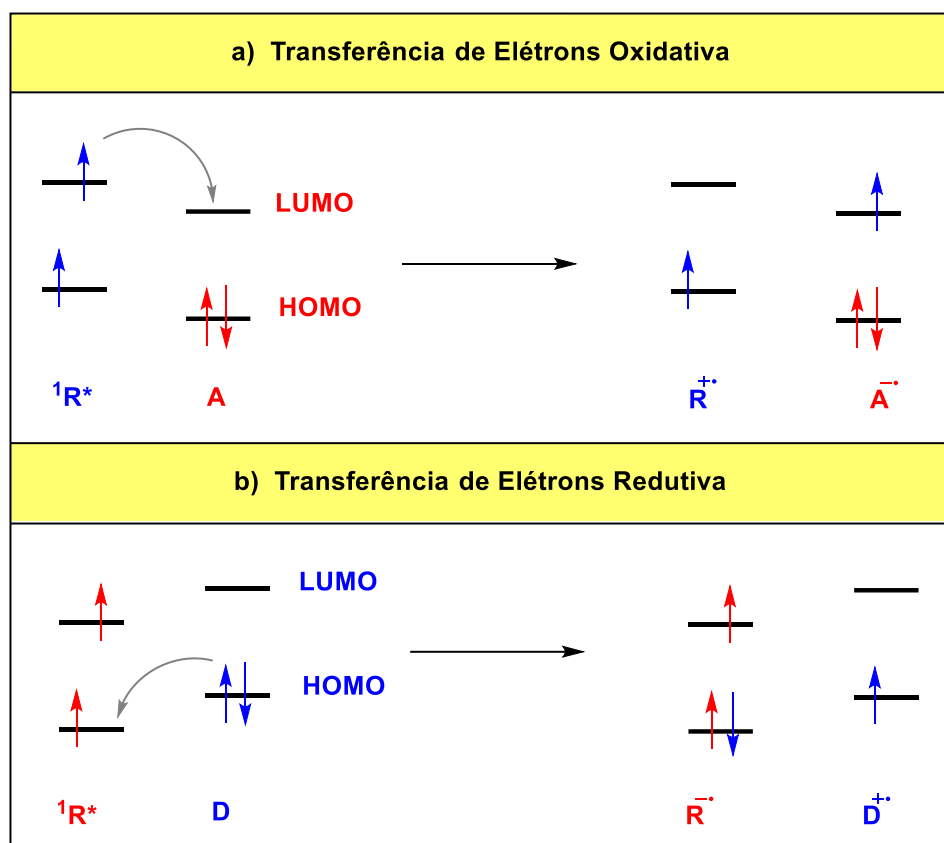
Um processo de transferência de elétrons fotoinduzida se caracteriza pelo movimento de elétrons entre uma espécie no estado excitado e uma espécie de estado fundamental. De modo geral, a atividade redox de uma espécie química aumenta com a excitação eletrônica, tornando-a tanto um forte oxidante quanto como forte redutor.⁷

¹⁴ FOX, M.A. "Photoinduced electron transfer". Photochemistry and Photobiology, **52**: 617, 1990.



ESQUEMA 1.6. Propriedades redox e distribuição eletrônica.

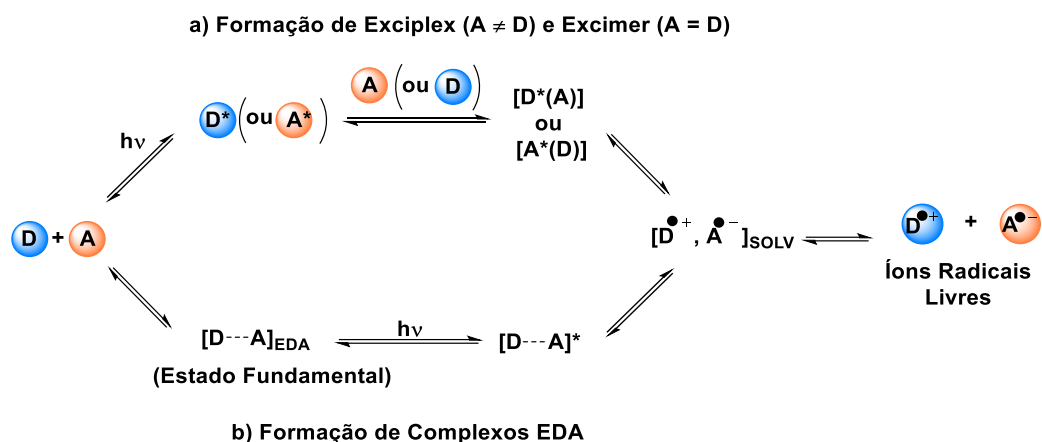
O comportamento da espécie excitada em um meio reacional é definido pelas energias relativas dos orbitais de fronteira das espécies presentes no sistema, uma vez que os processos de transferência fotoinduzida de elétrons requerem a adequada sobreposição dos orbitais de fronteira da espécie doadora com os da aceptora de elétrons (ESQUEMA 1.7). Um doador de elétrons (agente redutor) apresenta um orbital ocupado de maior energia relativa, o qual pode doar elétrons para uma espécie no estado fundamental do meio reacional (ESQUEMA 1.7a), formando um par de íon radical. Em contrapartida, um aceptor apresenta um orbital de menor energia relativa com uma vacância que pode receber elétrons de um doador no estado fundamental (ESQUEMA 1.7b).⁶



ESQUEMA 1.7. Processos de Transferência de Elétrons Fotoinduzidas. a) Transferência de Elétrons Oxidativa. b) Transferência de Elétrons Redutiva.

Alguns complexos intermediários formados através das interações entre espécies doadoras (**D**) eceptoras (**A**) são capazes de absorver fótons e promover processos de transferência de elétrons (ESQUEMA 1.8). A associação destas espécies no estado fundamental [**A--D**] pode levar à formação de um complexo de transferência de carga, conhecido como complexo doador-aceptor de elétrons (Complexo EDA), que quando excitado [**A--D**]^{*} pode participar de uma transferência de elétrons intra-complexo, originando um par de íons radical (ESQUEMA 1.8b). Também é possível que um complexo seja formado com um dos componentes na sua forma eletronicamente excitada e o outro no estado fundamental (**[A*(D)]** ou **[A(D*)]**), sem que exista uma associação significativa quando ambas as espécies estão no estado fundamental. Os complexos de estado excitado que são compostos por espécies químicas diferentes são denominados excíplexes, já quando são formados por dímeros (**[A*(A)]** ou **[D*(D)]**), esses complexos são chamados de excímeros (ESQUEMA 1.8a). Em todos os casos, o processo de transferência de elétrons leva à formação de par de íons radicais em

contato por atração Coulombica ou solvatados, posteriormente, com a dissociação são formados os radicais livres que podem atuar em diversas transformação química.^{6, 14, 15}



ESQUEMA 1.8. Formação de complexos excitados. a) Formação de complexos EDA. b) Formação de Exciplex, se $A \neq D$, e formação de Excimer, se $A = D$.

A transferência de elétrons pode ainda ocorrer de modo intramolecular, fenômeno que pode ser observado em sistemas onde os grupos doador e aceptor estão conjugados (FIGURA 1.1), tais como a 4-(*N,N*-dimetilamino)benzonitrila (DMABN) (a) e núcleos 9,9'-biantril (b), e em compostos bi- ou poli-cromofóricos, onde os cromóforos doador e aceptor estão ligados por uma ponte de hidrocarbonetos saturados (c)¹⁶.

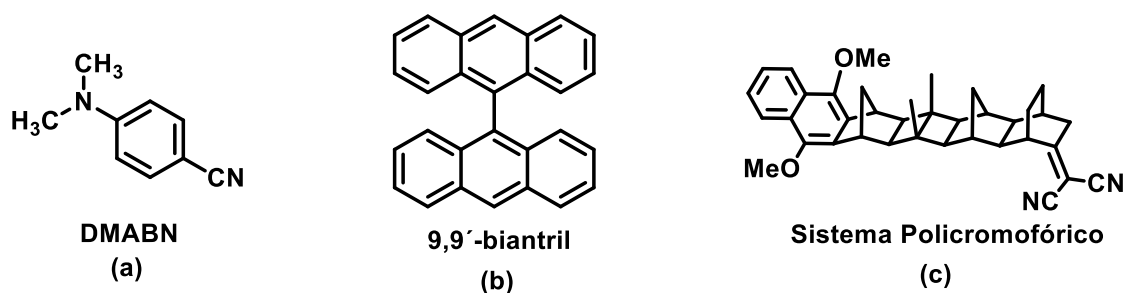


FIGURA 1.1. Sistemas susceptíveis à transferência de elétrons intramolecular.

¹⁵ MATAGA, N.; MIYASAKA, H. Electron Transfer and Exciplex Chemistry, in Advances in Chemical Physics: Electron Transfer - from Isolated Molecules to Biomolecules. Part 2, vol 107. Hoboken, John Wiley & Sons, Inc., 1999.

¹⁶ (a) GRABOWSKI, Z.R.; ROTKIEWICZ, K. "Structural changes accompanying intramolecular electron transfer: Focus on twisted intramolecular charge-transfer states and structures". Chem. Rev. **103**: 3899, 2003. (b) SHEPHARD, M.J.; PADDON-ROW, M.N. "Electrostatically driven geometry changes accompanying charge separation in supposedly rigid bichromophoric systems". J. Phys. Chem. A, **104**: 11628, 2000.

Os processos de transferência de um elétron são primordiais no desenvolvimento de reações fotoquímicas radicalares, pois permitem acesso à intermediários íon radical que apresentam uma reatividade fundamental em processos redox, atuando como intermediários chaves em diversas transformações químicas, tais como na formação de ligações C-C, desalogenação redutiva, ciclizações radicalares, acoplamentos biarílicos, α -funcionalização de aminas, reações de trifluorometilação, funcionalização C-H e cicloadições, que podem ser promovidos via ciclos fotocatalíticos ou até mesmo por espécies fotossensível em quantidades estequiométricas. Neste último caso, é desejado que a espécie de sacrifício seja relativamente de baixo custo, facilmente eliminado ao fim da reação e que não gere resíduos de alta toxicidade.^{9b,17}

1.1.1.3 Catálise Fotorredox em Síntese Orgânica

Uma das grandes limitações na aplicação de reações fotoquímicas em síntese orgânica é que a maioria dos compostos orgânicos absorve fótons na região do ultravioleta (UV). Quando essa radiação de alta energia é incidida em um meio reacional, geralmente resulta na decomposição das espécies reativas, especialmente quando existem ligações relativamente fracas ou quando os compostos possuem uma alta complexidade estrutural, resultando nestes casos em uma baixa seletividade.⁴ Com isso, nos últimos anos, os químicos orgânicos sintéticos retomaram seu interesse na síntese orgânica via fotoquímica com o objetivo de construir procedimentos sintéticos que permitam promover transformações através de condições reacionais brandas utilizando comprimentos de onda da luz visível.

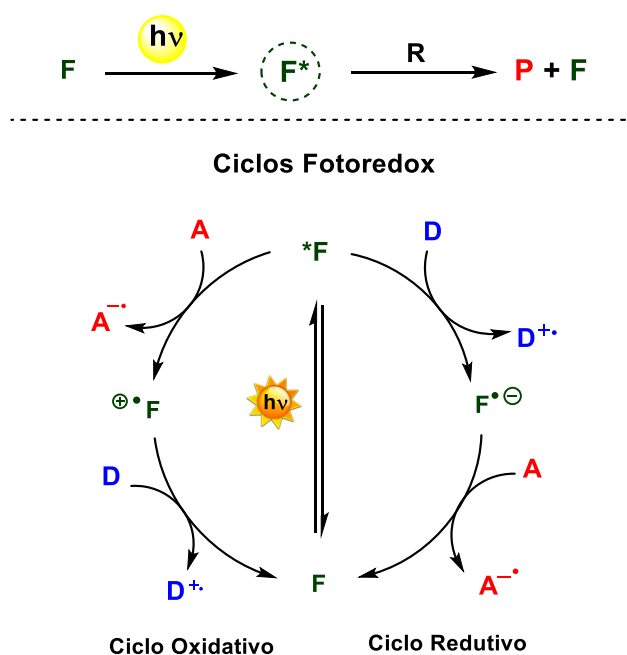
Nesse contexto, foram desenvolvidas diversas abordagens fotocatalíticas que envolvem a excitação eletrônica de complexos de metais de transição ou de cromóforos orgânicos por luz visível, formando espécies excitadas que são capazes de induzir um substrato, reagente ou catalisador secundário a participar de caminhos de reação que anteriormente não eram atingíveis sob controle térmico.^{4,18}

Dentre os diversos protocolos fotocatalíticos, a catálise fotorredox se apresenta como um importante mecanismo para converter a luz visível em energia

¹⁷ (a) TEEGARDIN, K.; DAY, J.K.; CHAN, J. "Advances in photocatalysis: A microreview of visible light mediated ruthenium and iridium catalyzed organic transformations". *Org. J. Process Res. Dev.*, **20**(7): 1156, 2016. (b) NARAYANAM, J. M. R.; STEPHENSON, C. R. J. "Visible light photoredox catalysis: applications in organic synthesis". *Chem. Soc. Rev.*, **40**: 102, 2011.

¹⁸ (a) PRIER, C.K.; RANKIC, D.A.; MACMILLAN, D.W.C. "Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: Applications in organic synthesis". *Chem. Rev.*, **113**: 5322, 2013. (b) SHAW, M. H.; TWILTON, J.; MACMILLAN, D. W. C. "Photoredox Catalysis in Organic Chemistry". *J. Org. Chem.*, **81**: 6898, 2016.

química.¹⁹ Os catalisadores fotoredox (F), quando atingem o estado excitado, promovem reações redox via processos de transferência de elétrons fotoinduzida, subsequentemente são regenerados à sua forma original, resultando em ciclos catalíticos promovidos pela absorção de luz (ESQUEMA 1.9). Em um ciclo fotoredox, a transferência de elétrons pode ocorrer via um ciclo oxidativo, se a espécie excitada tem maior tendência a doar elétrons (agente redutor), ou via o ciclo redutivo, no qual a espécie excitada tem tendência a receber elétrons (agente oxidante).²⁰



ESQUEMA 1.9. Ciclos fotoredox oxidativo e redutivo.

Em particular, os complexos formados por Rutênio (Ru) e Irídio (Ir) (FIGURA 1.2) atraem a atenção de diversos investigadores devido às excelentes propriedades fotoredox e boa estabilidade química. Esses complexos possuem uma ampla absorbância na faixa do visível e um estado excitado de longa duração, o qual apresenta propriedades tanto de um oxidante forte quanto de um agente redutor forte, o que pode ser aplicado de forma racional em diversas transformações orgânicas.

¹⁹ DOUGLAS, J. J.; SEVRIN, M. J.; STEPHENSON, C.R.J. "Visible light photocatalysis: Applications and new disconnections in the synthesis of pharmaceutical agents". *Org. Process Res. Dev.*, **20** (7): 1134, 2016.

²⁰ (a) ROMERO, N. A.; NICEWICZ, D. A. "Organic photoredox catalysis". *Chem. Rev.*, **116**: 10075, 2016. (b) ZEITLER, K. "Photoredox catalysis with visible light". *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**: 9785, 2009.

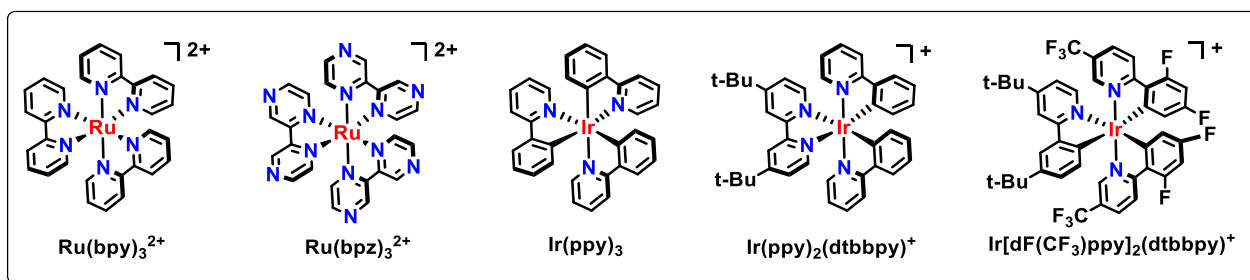
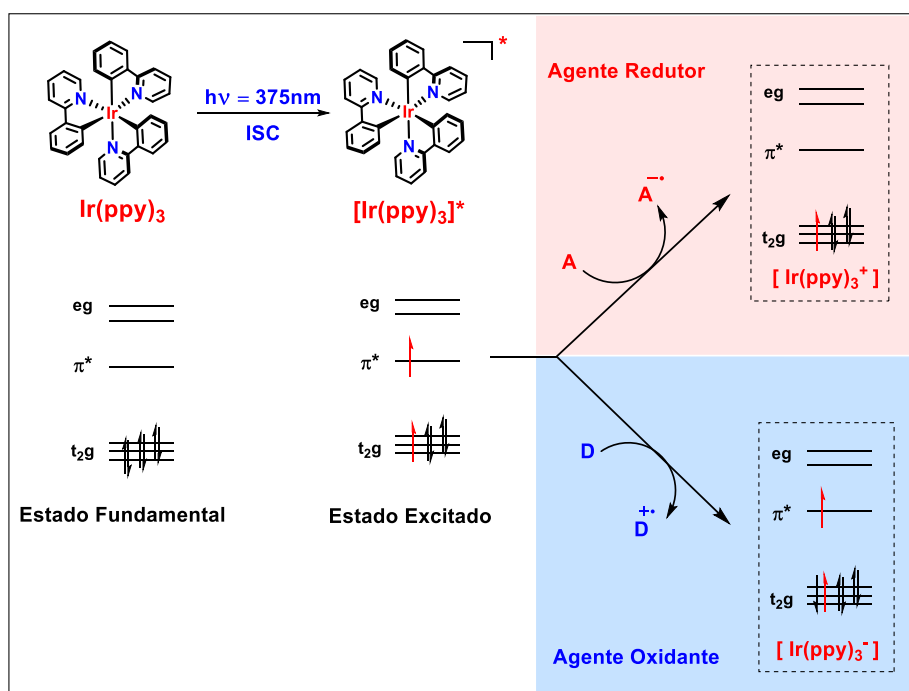


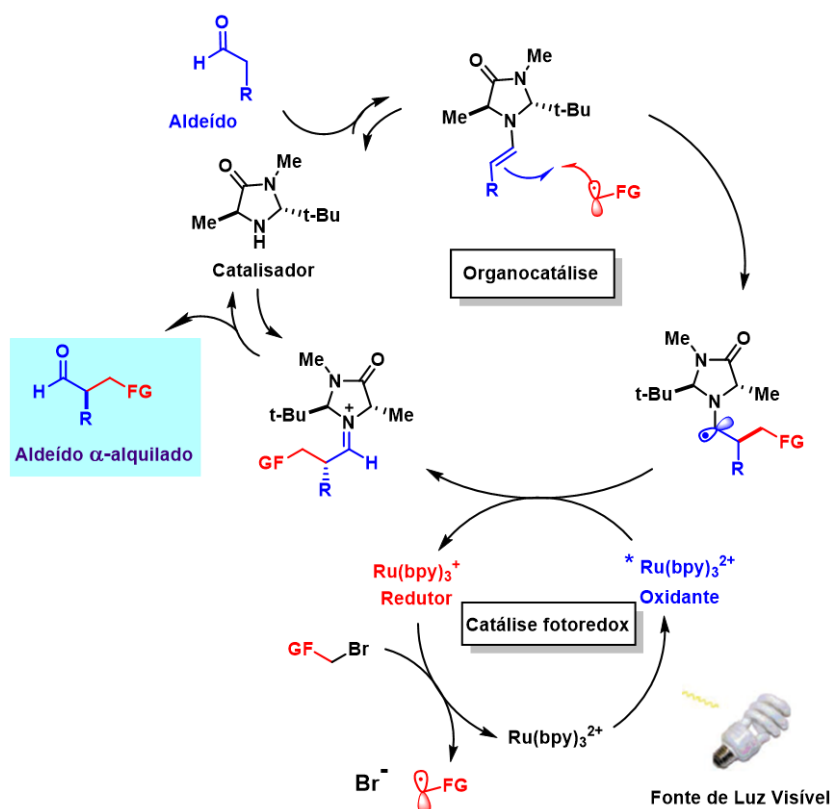
FIGURA 1.2. Exemplos de complexos polipiridínicos de Ru e Ir.

Como exemplo, o complexo de $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ apresenta uma absorção máxima no visível ($\lambda = 375 \text{ nm}$) e produz uma espécie excitada no estado tripleto estável. O tempo de vida relativamente longo da espécie excitada ($\tau = 1.9 \mu\text{s}$) permite que ocorram reações de transferência de elétrons bimolecular, nas quais pode atuar como um agente redutor, ao reagir com uma espécie aceptora de elétrons, ou como agente oxidante, através da reação com um doador de elétrons (ESQUEMA 1.10).¹⁸



ESQUEMA 1.10. Estrutura eletrônica e propriedades redox do complexo de $[\text{Ir}(\text{ppy})_3]$. Adaptado de J. Org. Chem., **81**: 6898, 2016.^{18b}

Embora os primeiros trabalhos relacionados à aplicação de complexos polipiridínicos de metais de transição em reações fotoquímica tenham sido reportados há cerca de 40 anos atrás,²¹ o potencial sintético desses complexos para geração de radicais por via fotoquímica ocorreu a partir de 2008. MacMillan e colaboradores desenvolveram uma metodologia de catálise fotoredox por luz visível envolvendo o complexo de $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ conjuntamente com um organocatalisador, promovendo a α -alquilação enantiosseletiva de aldeídos com bons rendimentos e excessos enantioméricos. (ESQUEMA 1.11).²² Esse trabalho emprega uma estratégia sintética engenhosa de catálise dual através da combinação de dois modos sinérgicos de ativação, um modo fotocatalítico, que pode absorver luz e ativar substratos orgânicos no meio reacional, e um segundo sistema catalítico independente, que pode manipular adicionalmente a reatividade dos intermediários gerados na etapa fotoquímica.^{10d}

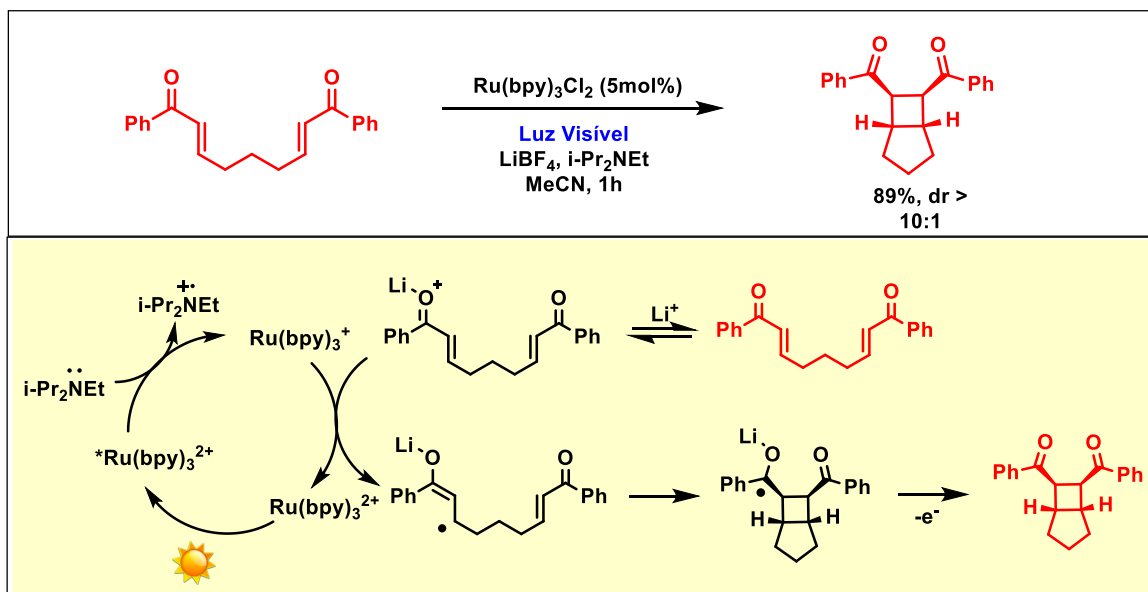


ESQUEMA 1.11. Mecanismo de α -alquilação assimétrica de aldeídos através da combinação de fotocatalise e organocatálise.

²¹ (a) HEDSTRAND, D. M.; KRUIZINGA, W. M.; KELLOGG, R. M. "Light induced and dye accelerated reductions of phenacyl onium salts by 1,4-dihydropyridines". *Tetrahedron Lett.* **19**: 1255, 1978. (b) HIRONAKA, K.; FUKUZUMI, S.; TANAKA, T. "Tris(bipyridyl)ruthenium(II)-photosensitized reaction of 1-Benzyl- 1,4-dihydronicotinamide with benzyl bromide". *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1705, 1984. (c) CANO-YELO, H.; DERONZIER, A. "Photocatalysis of the Pschorr reaction by tris-(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II) in the phenanthrene series". *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1093, 1984.

²² NICEWICZ, A. D.; MACMILLAN, D. W. C. "Merging photoredox catalysis with organocatalysis: the direct asymmetric alkylation of aldehydes". *Science*, **322**: 77, 2008.

No mesmo ano, Yoon e colaboradores reportaram uma reação intramolecular de cicloadição [2+2] fotocatalisada por $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$. Neste método, o LiBF_4 (ácido de Lewis) foi utilizado para modular a reatividade do substrato enona, demonstrando o efeito benéfico da combinação de dois modos de ativação atuando simultaneamente (ESQUEMA 1.12).²³



ESQUEMA 1.12. Reação de cicloadição [2+2] entre grupos enonas intramolecular fotocatalisada.

No entanto, apesar da catálise fotorredox envolvendo complexos de metais de transição se apresentar como uma das mais promissoras ferramentas na síntese orgânica moderna, essas metodologias podem apresentar algumas desvantagens, tal como o elevado custo dos catalisadores e, em alguns casos, dificuldades relacionadas com a remoção do catalisador metálico ao final da reação. Devido a esses fatores, o potencial de compostos orgânicos em atuar como fotocatalisadores ou fotossensibilizadores tem sido explorado com a finalidade de desenvolver abordagens sintéticas livre de metais.²⁴

Alguns dos foto-organocatalisadores mais comumente utilizados são Rose Bengal, Eosina Y, 2,4,6-Trifenilpirílio tetrafluoroborato (TPP^+), 9-Mesitil-10-metilacridino

²³ 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.

²⁴ NEUMANN, M.; FULDNER, S.; KONIG, B.; ZEITLER, K. "Metal-free, cooperative asymmetric organophotoredox catalysis with visible light". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**: 951, 2011.

tetrafluoroborato (Mês-Acr^+) e Riboflavina (FIGURA 1.3). Esses compostos podem ser excitados por luz visível para promover processos de oxidação, redução, α -funcionalização de aminas e de compostos carbonílicos, adições conjugadas, cicloadições, etc.²⁵

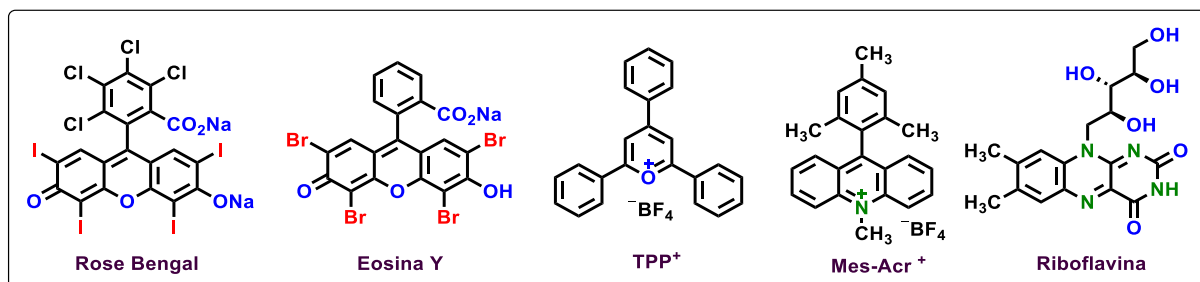
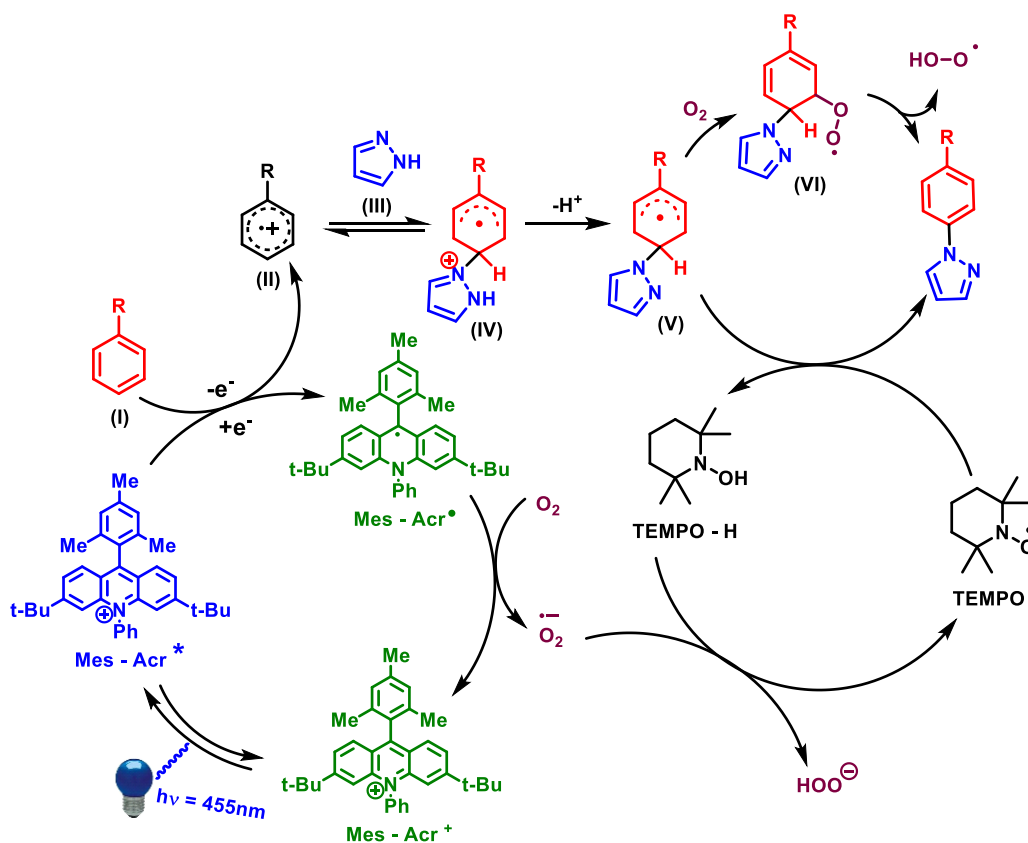
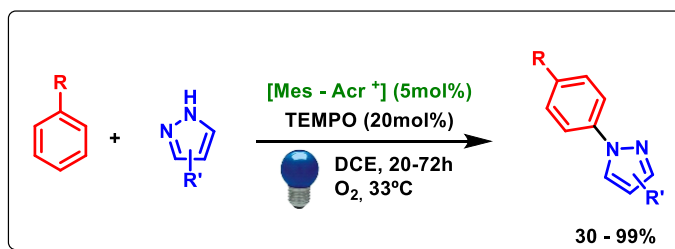


FIGURA 1.3. Exemplos de compostos orgânicos que podem atuar como foto-organocatalisadores.

Como exemplo, Romero e colaboradores reportaram em 2015 um sistema de foto-organocatalítico acridínio (Mes-Acr^+) e co-catalisador radicalar TEMPO para promover em condições aeróbicas um processo de aminação regioseletiva entre compostos aromáticos e azoles heteroaromáticos (ESQUEMA 1.13). O mecanismo da reação se inicia com a oxidação do substrato aromático (**I**) pelo foto-organocatalisador no estado excitado (Mês-Acr^+)*, formando o cátion radical (**II**), que em seguida passa por um acoplamento com o azol heteroaromático (**III**) para formar uma ligação C-N originando a espécie catiônica (**IV**), posteriormente, com a desprotonação no anel azol, é gerado o radical intermediário (**V**). Na última etapa, os autores propõem dois caminhos possíveis para que o produto final seja obtido. Uma possibilidade seria pela atuação do co-catalisador TEMPO na aromatização do intermediário (**V**) pela abstração de átomo de hidrogênio. Alternativamente, o trapeamento de oxigênio por (**V**) para formar um radical peróxido, o qual a partir de uma eliminação interna de radical hidroperóxido HO_2^{\cdot} produz o produto final.²⁶

²⁵ (a) HOFFMANN, N. J. "Efficient photochemical electron transfer sensitization of homogeneous organic reactions". *Photochem. Photobiol.*, **C**, **9**: 43, 2008. (b) RAVELLI, D.; FAGNONI, M.; ALBINI, A. "Photoorganocatalysis. What for?". *Chem. Soc. Rev.*, **42**: 97, 2013. (c) FUKUZUMI, S.; OHKUBO, K. "Organic synthetic transformations using organic dyes as photoredox catalysts". *Org. Biomol. Chem.*, **12**: 6059, 2014.

²⁶ ROMERO, N.; MARGREY, K.; TAY, N.E.; NICEWICZ, D.A. "Site-selective arene C-H amination via photoredox catalysis". *Science*, **349**: 1326, 2015.



ESQUEMA 1.13. Aminação C-H aromática via catalise fotoredox.

De modo geral, a capacidade de complexos metálicos ou cromóforos orgânicos de participarem de processos de transferência de um elétron com substratos orgânicos, através da fotoexcitação por luz visível, fez da catálise fotoredox uma importante ferramenta sintética da fotoquímica orgânica moderna, permitindo acesso à íons radicais reativos que podem ser aplicados na construção de moléculas orgânicas complexas.

1.1.2 Complexos EDA

Dentro do contexto na busca por protocolos de reações fotoquímicas livres de metais, a formação de complexos doadores-aceptores de elétrons (complexos EDA) permite que ocorra transferência de elétrons ou de energia em um meio reacional. Esses complexos correspondem à uma associação no estado fundamental entre uma espécie química rica em elétrons (doador, D), que possui baixo potencial de ionização, tais como um agente redutor ou um nucleófilo, e uma espécie deficiente em elétrons (aceptor, A) que apresente alta afinidade eletrônica, por exemplo, um agente oxidante ou eletrófilo (FIGURA 1.4). A associação entre moléculas ou subgrupos em um complexo EDA ocorre por meio de interações eletrostáticas, uma vez que essa associação não se trata de uma ligação forte, a transformação é reversível e o sistema pode ser afetado significativamente por variação de fatores como a temperatura, solvente e concentração.

27

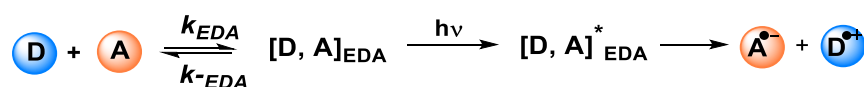


FIGURA 1.4. Formação de complexos EDA.

Normalmente, a formação de um complexo EDA resulta no aparecimento de uma nova banda de absorção, que não é observada no espectro de UV-Vis dos componentes individuais. Essa nova banda de absorção encontra-se associada à transição eletrônica que envolve a transferência de elétrons entre as espécies doadoras eceptoras que compõem o complexo. Em muitos casos, a energia desta transição corresponde a frequências de luz visível, atribuindo uma cor para o complexo.²⁸ Como exemplo, a mistura de tetracianoetileno (TCNE, acceptor) e acenaftileno (ACN, doador) produz uma variação no espectro de absorção UV-Vis recorrente do surgimento de banda na região do visível (500 - 650 nm), a qual encontra-se relacionada à formação do complexo EDA $[TCNE, ACN]_{EDA}$ como apresentado na FIGURA 1.5^{27, 29}.

²⁷ LIMA, C. G. S.; LIMA, T. D. M.; DUARTE, M.; JURBERG, I. D.; PAIXÃO, M. W. "Organic synthesis enabled by light-irradiation of EDA complexes: Theoretical background and synthetic applications". ACS Catal., **6**: 1389, 2016.

²⁸ TRAMMELL, S. A.; DRESSICK, W. A.; MELDE, B. J.; MOORE, M. J. "Photocurrents from the direct irradiation of a donor-acceptor complex contained in a thin film on indium tin oxide". Phys. Chem. C., **115**: 13446, 2011.

²⁹ HAGA, N.; NAKAJIMA, H.; TAKAYANAGI, H.; TOKUMARU, K. "Photoinduced electron transfer between acenaphthylene and tetracyanoethylene: Effect of irradiation mode on reactivity of the charge-transfer complex and the resulted radical ion pair in solution and crystalline state". J. Org. Chem. **63**: 5372, 1998.

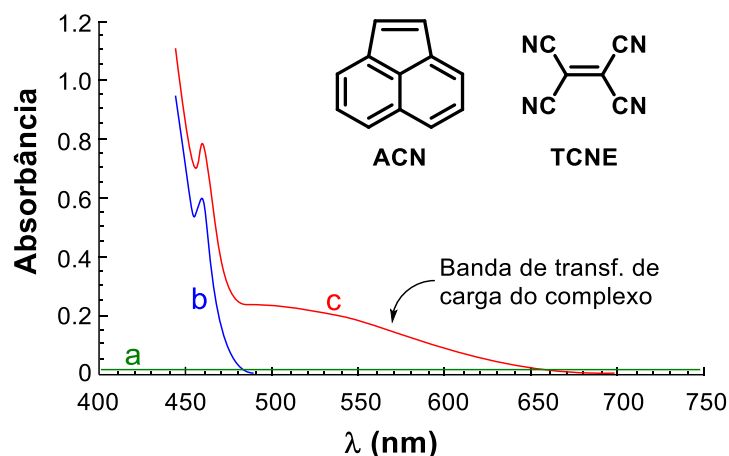


FIGURA 1.5. Espectros de absorção do TCNE (a, 1×10^{-2} M), ACN (b, 2.5×10^{-2} M) e ACN + TCNE (c, $[TCNE] = 1 \times 10^{-2}$ M and $[ACN] = 2.5 \times 10^{-2}$ M), solvente DCE. Adaptado de J. Org. Chem. 63: 5372, 1998.²⁹

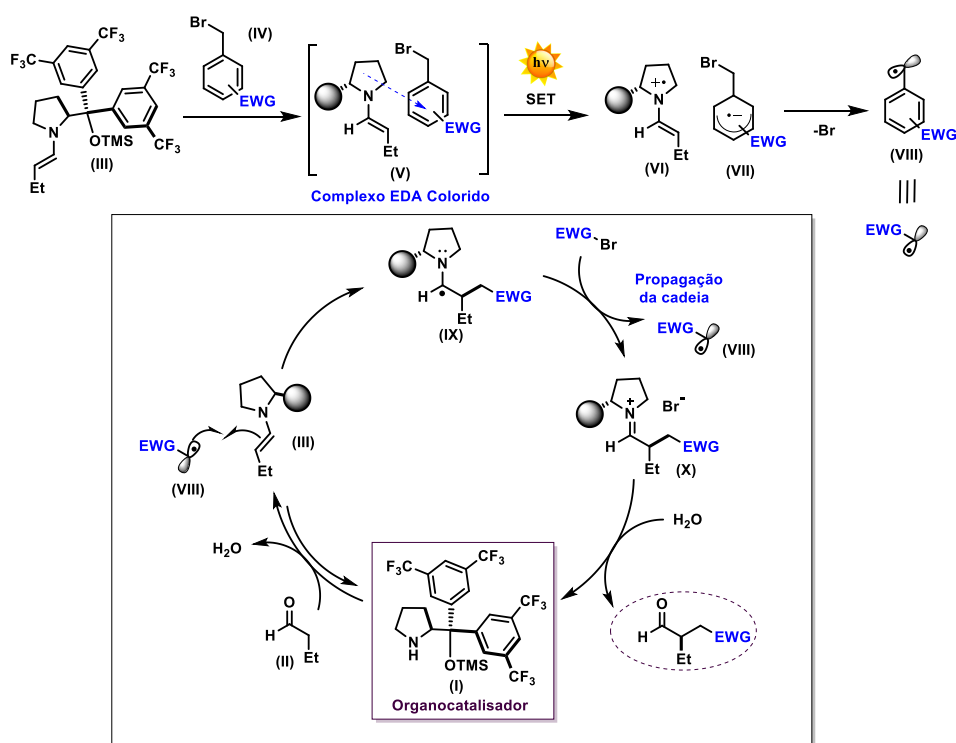
Apesar das propriedades físico-químicas dos complexos EDA serem estudadas desde 1950, somente nos últimos anos foram melhor explorados em síntese orgânica, por exemplo, em protocolos de acoplamento de compostos diarílicos, ciclização intramolecular e alquilação assimétrica catalítica.³⁰

Em especial, o grupo de pesquisa do Prof. Melchiorre tem reportado diversos trabalhos relacionados com o uso de complexos EDA em reações de alquilação enantiosseletivas de aldeídos.³¹ O mesmo grupo reportou recentemente estudos relacionados ao mecanismo dessas reações, conduzidos pela atividade fotoquímica de enaminas (ESQUEMA 1.14). Neste mecanismo, o intermediário enamina (**III**) do ciclo organocatalítico atua como componente do complexo EDA (**V**) conjuntamente com o haleto de alquila (**IV**), constituindo o par doador e aceptor de elétrons, respectivamente. O complexo EDA pode ser excitado por luz visível para promover um processo de transferência de elétrons intracomplexo, gerando os íons radicais (**VI**) e (**VII**). A

³⁰ (a) TOBISU, M.; FURUKAWA, T.; CHATANI, N. "Visible light-mediated direct arylation of arenes and heteroarenes using diaryliodonium salts in the presence and absence of a photocatalyst". Chem. Lett., **42**: 1203, 2013. (b) DAVIES, J.; BOOTH, S. G.; ESSAFI, S.; DRYFE, R. A. W.; LEONORI, D. "Visible-light-mediated generation of nitrogen-centered radicals: Metal-free hydroimination and iminohydroxylation cyclization reactions". Angew. Chem., Int. Ed., **54**: 14017, 2015. (c) ARCEO, E.; JURBERG, I. D.; ALVAREZ-FERNANDEZ, A.; MELCHIORRE, P. "Photochemical activity of a key donor-acceptor complex can drive stereoselective catalytic α -alkylation of aldehydes Nat. Chem., **5**: 750, 2013.

³¹ (a) ARCEO, E.; BAHAMONDE, A.; BERGONZINI, G.; MELCHIORRE, P. "Enantioselective direct α -alkylation of cyclic ketones by means of photo-organocatalysis". Chem. Sci., **5**: 2438, 2014. (b) SILVI, M.; ARCEO, E.; JURBERG, I.D.; CASSANI, C.; MELCHIORRE, P. "Enantioselective organocatalytic alkylation of aldehydes and enals driven by the direct photoexcitation of enamines". J. Am. Chem. Soc., **137**: 6120, 2015. (c) KANDUKURI, S.R.; BAHAMONDE, A.; CHATTERJEE, I.; JURBERG, I. D.; ESCUDERO-ADÁN, E.C.; MELCHIORRE, P. "X-ray characterization of an electron donor-acceptor complex that drives the photochemical alkylation of indoles". Angew. Chem. Int. Ed., **54**: 1485, 2015.

dissociação de brometo a partir do ânion radical **(VII)** produz um radical centrado em carbono, etapa que caracteriza a iniciação da reação radicalar. Ao final do ciclo catalítico, os aldeídos α -alquilados são obtidos em bons rendimentos e excessos enantioméricos, caracterizando o primeiro exemplo de catálise fotoquímica assimétrica via complexo EDA onde os próprios reagentes constituem o par doador-aceptor.^{30c, 32}



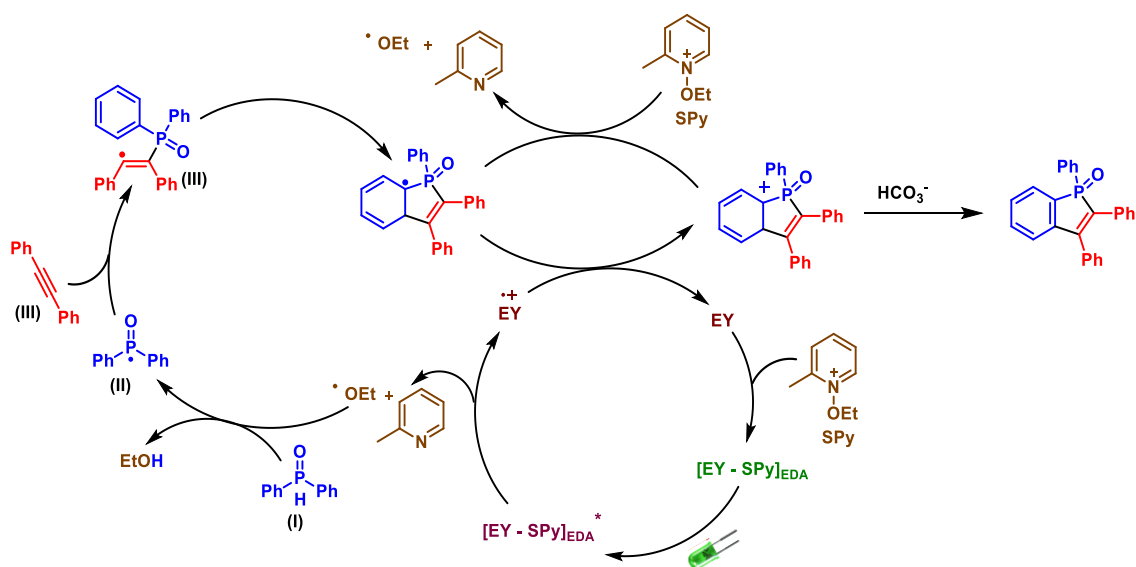
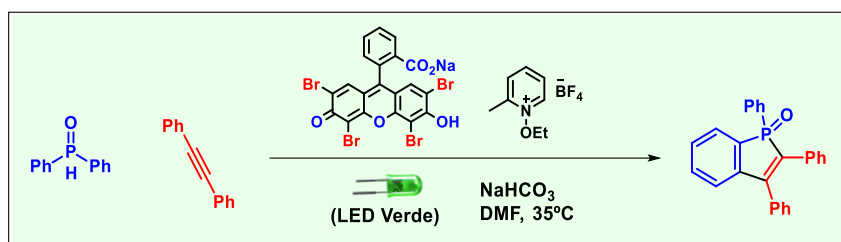
ESQUEMA 1.14. Proposta mecanística para a α -alkilação enantiosseletiva de aldeídos promovida por complexos EDA.

Recentemente, Quint *et al.* reportou uma metodologia de funcionalização C-H/P-H para síntese de oxido-fosfindol através da reação entre óxidos de fosfinas secundárias e alquinos (ESQUEMA 1.15).³³ Essa transformação é promovida por um complexo EDA formado pelo fotocatalisador (Eosina Y, **EY**) e uma espécie oxidante (sal de piridínio, **SPy**). Um processo de transferência de elétrons intra-complexo EDA leva à formação de um radical etoxila instável, o qual pode abstrair hidrogênio do óxido de fosfina secundária **(I)** formando um radical fosfinoíla **(II)**. Esse intermediário radicalar fosfinoíla pode então reagir com a tripla ligação de um alcino **(III)** para gerar um radical

³² BAHAMONDE, A.; MELCHIORRE, P. "Mechanism of the stereoselective α -alkylation of aldehydes driven by the photochemical activity of enamines". *J. Am. Chem. Soc.*, **138**: 8019, 2016.

³³ QUINT, V.; MORLET-SAVARY, F.; LOHIER, J-F.; LALEVÉE, J.; GAUMONT, A-D.; LAKHDAR, S. "Metal-free, visible light-photocatalyzed synthesis of benzo[b]phosphole oxides: Synthetic and mechanistic investigations". *J. Am. Chem. Soc.*, **138** (23): 7436, 2016.

alcenil (IV), subsequentes etapas de ciclização, oxidação e re-aromatização resultam em 1-oxido-fosfindol. Diversos estudos espectroscópicos foram realizados para embasar a proposta mecanística apresentada. Experimentos de espectroscopia de fluorescência e de UV-Vis, e posteriormente a resolução da estrutura por raio-X, indica a formação de um complexo EDA através de interações $\pi - \pi$ com proporção doadora-aceptora de 1:1.



ESQUEMA 1.15. Síntese fotocatalítica de 1-oxido-fosfindole via complexo EDA.

1.1.3 Fotoquímica na síntese de compostos heterocíclicos baseados nos núcleos indolinas e 2,3-diidrobenzofuranos

O crescente reconhecimento das vantagens apresentadas pelas reações fotoquímicas, frente aos métodos térmicos convencionais, tem estimulado a comunidade científica na busca de metodologias fotoinduzidas, que sejam cada vez mais eficientes e de simples operação, voltadas para o desenvolvimento de novas estratégias sintéticas para obtenção de compostos orgânicos bioativos.³⁴

³⁴ (a) RALPH, M. J. "Organic photochemistry in the construction of heterocyclic compounds". Current Organic Chemistry, **15**: 2658, 2011. (b) RAVELLI, D.; DONDI, D.; FAGNONI, M.; ALBINI, A. "Photocatalysis. A multi-faceted

Neste contexto, os compostos heterocíclicos constituem uma importante classe de compostos químicos, abrangem mais de metade de todos os compostos orgânicos conhecidos e apresentam-se como unidades estruturais chave em produtos farmacêuticos e agroquímicos. Além da importância biológica destacada, os sistemas heterocíclicos conquistaram espaço em diversos outros campos, tendo aplicações relacionadas à ciência de materiais, química supramolecular e de polímeros. Em síntese orgânica, esses compostos são de extrema relevância pois podem ser utilizados em diversas estratégias sintéticas, atuando como grupos protetores, auxiliares quirais, catalisadores assimétricos e ligantes em complexos metálicos.³⁵

Compostos heterocíclicos contendo núcleos de indolinas-*N*-protegidas e 2,3-diidrobenzofuranos (FIGURA 1.6) surgem como importantes componentes estruturais em vários produtos naturais ou sintéticos, biologicamente relevantes. Por isso, essas arquiteturas químicas são sistemas atraentes para o desenvolvimento de novas metodologias de síntese aliadas a processos mais sustentáveis³⁶

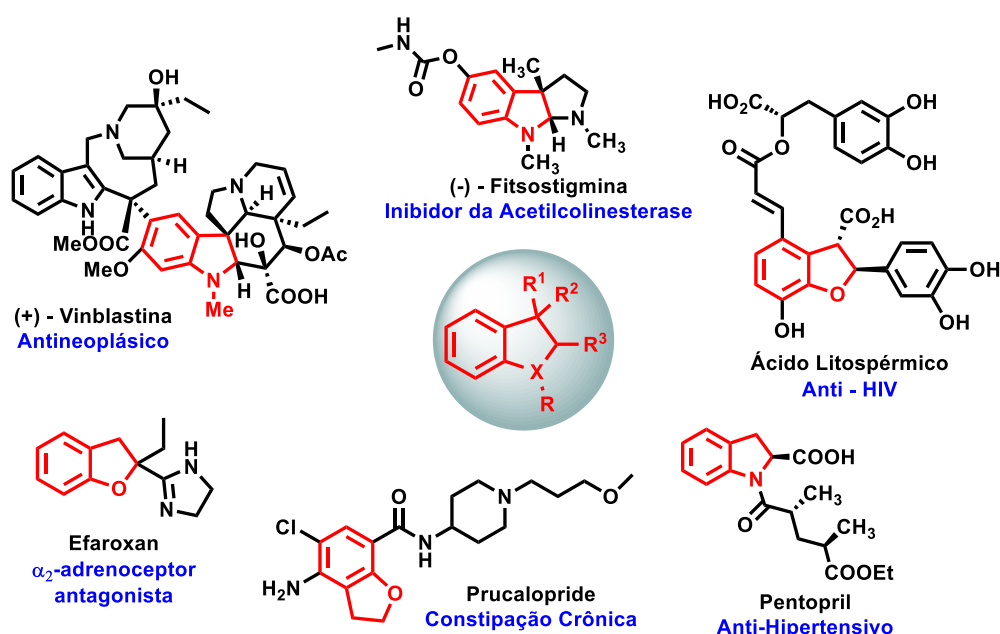


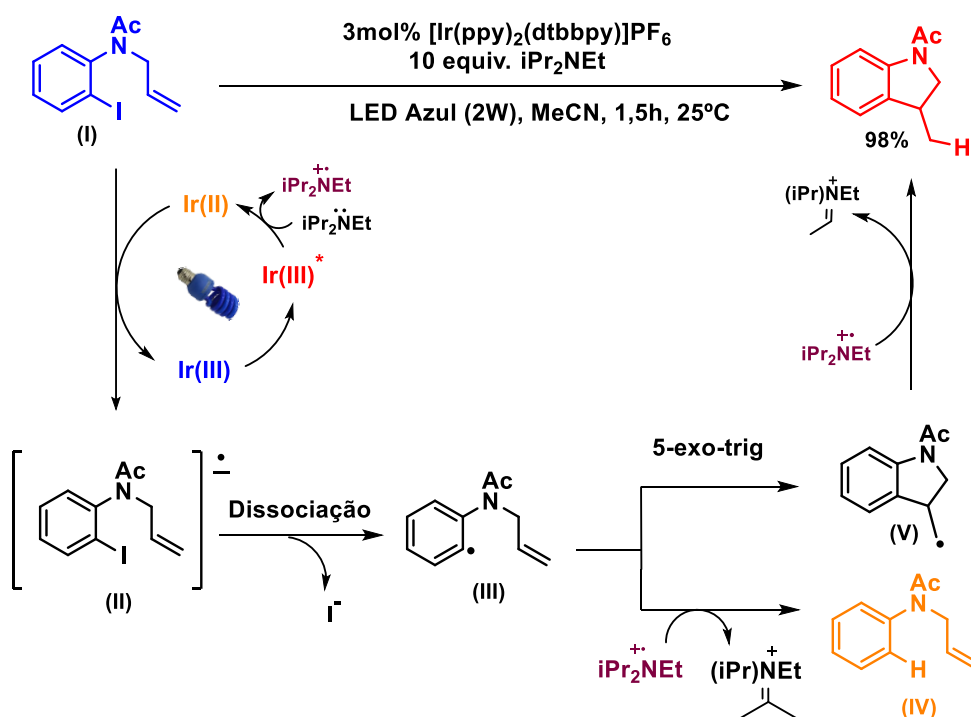
FIGURA 1.6. Exemplos de indolinas e 2,3-diidrobenzofuranos bioativos.

concept for green chemistry". Chem. Soc. Rev., **38**: 1999, 2009. (c) Reckenth, M.; Griesbecka, A. G. "Photoredox catalysis for organic syntheses". Adv. Synth. Catal., **355**: 2727, 2013.

³⁵ (a) EFTEKHARI-SIS, B.; ZIRAK, M.; AKBARI A. "Arylglyoxals in synthesis of heterocyclic compounds". Chem. Rev., **113**: 2958, 2013. (b) KATRITZKY, A. R. "Introduction: Heterocycles". Chem. Rev., **104**(5): 2125, 2004.

³⁶ (a) CANDEIAS, N.R.; BRANCO, L.C.; GOIS, P.; AFONSO, C. A. M.; TRINDADE, A. F. "More sustainable approaches for the synthesis of N-based heterocycles". Chem. Rev., **109**: 2703, 2009. (b) VITAKU, E.; SMITH, D.T.; NJARDARSON, J. T. "Analysis of the structural diversity, substitution patterns and frequency of nitrogen heterocycles among US FDA approved pharmaceuticals". J. Med. Chem., **57**(24): 10257, 2014. (c) LIU, D.; ZHAO, G.; XIANG, L. "Diverse strategies for the synthesis of the indoline scaffold". Eur. J. Org. Chem. 3975, 2010. (d) ALBINI, A.; FAGNONI, M. Handbook of Synthetic Photochemistry. 1a ed. Wiley-VCH, 2010. (e) SHEPPARD, T. D. "Strategies for the synthesis of 2,3-dihydrobenzofurans". J. Chem. Res. **35**: 377, 2011. (f) BERTOLINI, F.; PINESCHI, M. "Recent Progress in the Synthesis of 2,3- Dihydrobenzofurans". Org. Prep. and Proced. Int. **41**: 385, 2009.

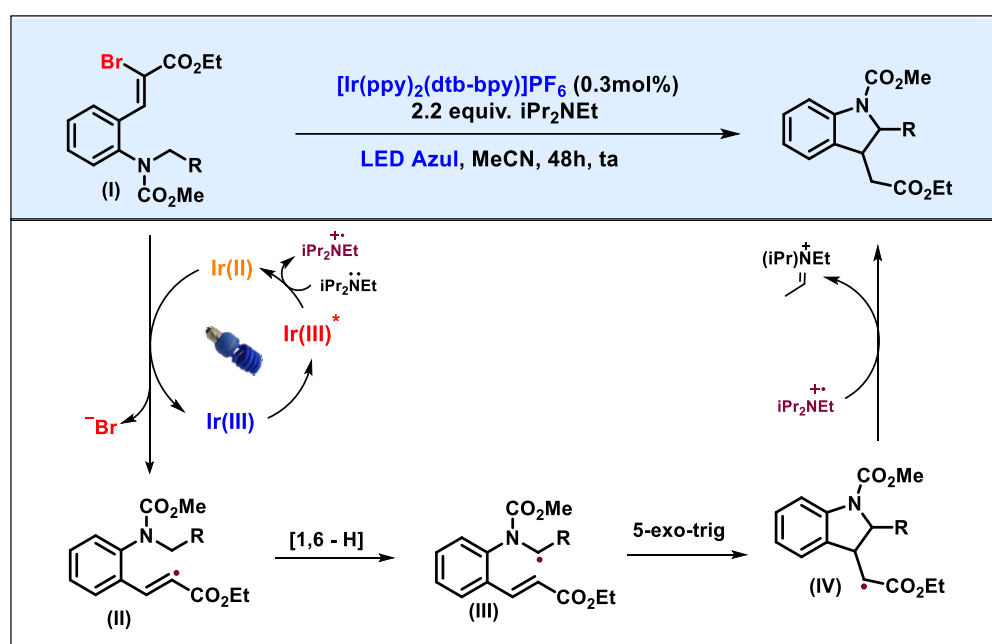
Algumas metodologias fotoquímicas já foram reportadas para síntese desses heterociclos. Em 2012 Kim *et al.* desenvolveu um método fotorredox eficiente para síntese de indolinas-*N*-protegidas, o qual envolve uma etapa inicial de desalogenação de organohaletos seguido por ciclização redutiva (ESQUEMA 1.16). O mecanismo dessa reação se inicia com a excitação do complexo de Ir(III) e posterior redução para Ir(II) através de uma amina terciária (agente redutor, amina de sacrifício ou quencher redutivo). O complexo de Ir(II) pode então reduzir o substrato (I), formando um ânion radical (II). A dissociação da ligação com o haleto produz o intermediário radicalar centrado no átomo de carbono (III). Neste momento, a reação pode ocorrer por dois caminhos distintos, o intermediário (III) pode diretamente abstrair hidrogênio e gerar o produto de desalogenação redutiva (IV), ou pode passar por uma ciclização 5-exo-trig e formar o intermediário (V), que por sua vez abstrai um hidrogênio e gera o produto majoritário de ciclização redutiva. Essa metodologia se mostrou bastante versátil, podendo ser aplicada em substratos de haletos de alquila, alquenila e arila, para obtenção de heterociclos contendo nitrogênio ou oxigênio.³⁷



ESQUEMA 1.16. Fotocatálise redutiva na transformação de haletos orgânicos

³⁷ KIM, H.; LEE, C. "Visible-light-induced photocatalytic reductive transformations of organohalides". *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**: 12303, 2012.

Recentemente, Pagire e colaboradores desenvolveram um protocolo em cascata para ciclização de α -amino radicais gerados através de um processo fotorredox catalisado por complexo de Ir^(III) (ESQUEMA 1.17).³⁸ O caminho reacional é iniciado pela transferência fotoinduzida de um elétron do complexo de irídio, na forma de Ir^(II), para o substrato brometo de vinila (**I**). A saída do ânion brometo gera um radical vinílico (**II**) que passa por um rearranjo 1,6 de hidrogênio para gerar um α -amino radical (**III**). Por fim, o intermediário (**III**) é submetido a um processo de ciclização 5-exo-trig e posterior abstração de hidrogênio para formar o produto final.

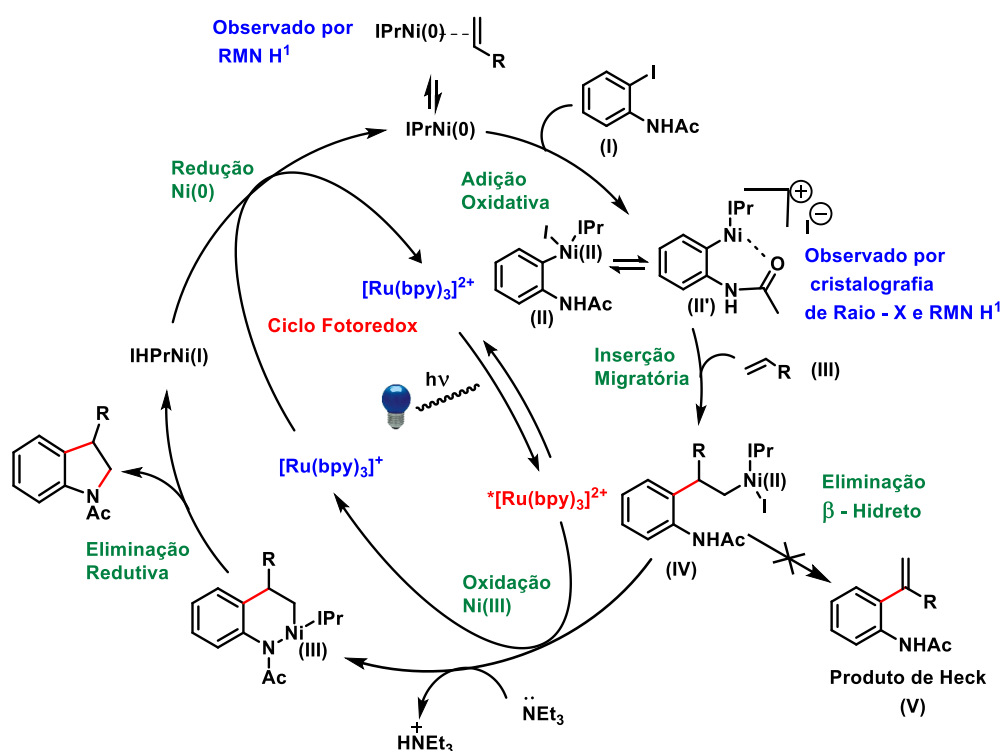
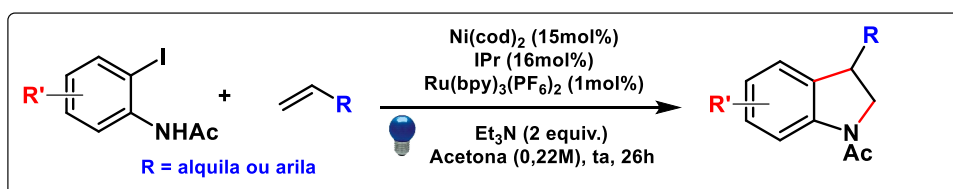


ESQUEMA 1.17. Processo fotorredox de ciclização de radicais vinílicos para obtenção de indolinas.

Uma eficiente estratégia de catálise dual na síntese de indolinas foi reportada pelo grupo do Prof. Jaminson. Neste trabalho, os autores empregaram catalisadores de Ni⁽⁰⁾ e Ru^(II) para promover uma reação de anelação entre iodoacetanilidas e alquenos (ESQUEMA 1.18). No mecanismo, o sal de níquel(0) realiza uma etapa de adição oxidativa com a iodoacetanilida (**I**) formando o intermediário (**II**). Posteriormente o alqueno (**III**) é incorporado a esfera de coordenação do metal por meio de uma etapa de inserção migratória, que tem a seletividade comandada por fatores

³⁸ PAGIRE, S. K; REISER, O. "Tandem cyclisation of vinyl radicals: a sustainable approach to indolines utilizing visible-light photoredox catalysis". *Green Chem.*, **19**: 1721, 2017.

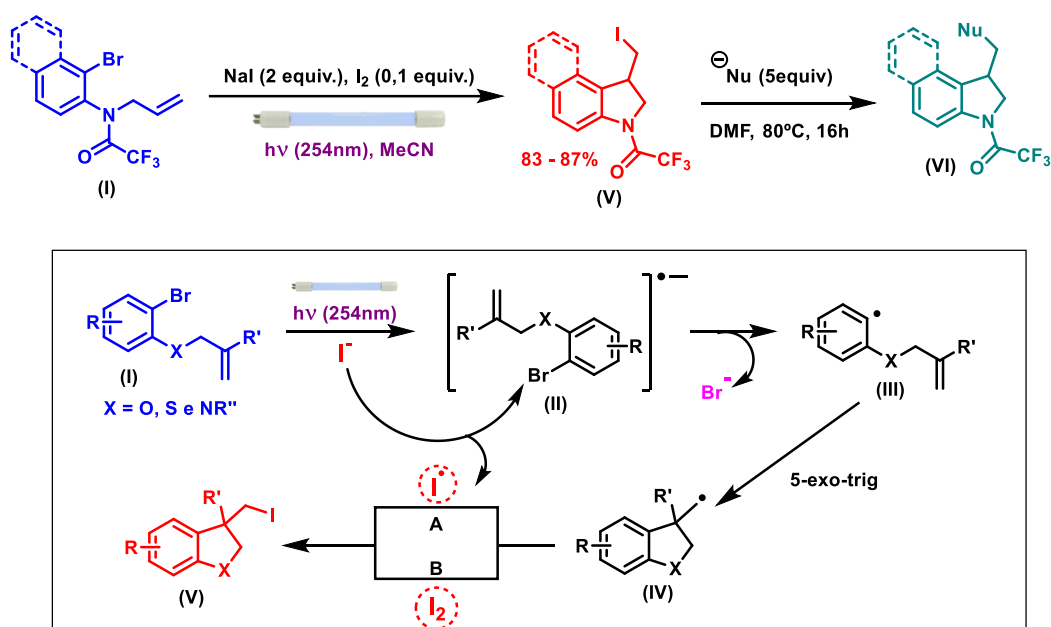
estéricos, os quais favorecem a inserção do alqueno na sua posição interna (carbono substituído) de modo a gerar o intermediário **(IV)** preferencialmente. Importante ressaltar que nesse processo não foi observada a formação do produto da Reação de Heck **(V)** que ocorreria a partir da eliminação β de hidreto de **(IV)**. As etapas seguintes tratam-se da oxidação do **Ni(II)** para **Ni(III)** pelo fotocatalisador na sua forma excitada $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+*}$ e ciclização do sistema com auxílio de uma base. Por fim, a etapa de eliminação redutiva produz a indolina substituída. O complexo de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^+$ pode então reduzir a espécie de **Ni(II)**, restituindo ambos os catalisadores do ciclo proposto. Neste exemplo de dual catálise, o ciclo fotocatalítico atua na regeneração do catalisador de Níquel.³⁹



ESQUEMA 1.18. Síntese de indolinas via dual catálise

³⁹ TASKER, S. Z.; JAMISON, T. F. "Highly regioselective indoline synthesis under nickel/photoredox dual catalysis". J. Am. Chem. Soc., **137**(30): 9531, 2015.

Visando o desenvolvimento de uma abordagem fotoquímica livre de metais, Chao-Jun Li *et al.* reportaram a síntese de indolinas e 2,3-diidrobenzofuranos funcionalizados através da carboiodação de brometos de arila utilizando radiação ultravioleta (ESQUEMA 1.19).⁴⁰ A reação é iniciada por um processo fotoinduzido de transferência de um elétron do iodeto para o substrato (I), levando à formação de um ânion radical (II). A dissociação da ligação C-Br em (II) gera um radical arila (III), o qual passa por um processo de ciclização 5-exo-trig, formando um radical alquila (IV) que pode então trapear radicais de iodo no meio formando o produto desejado (V). Como consequência, ligação C-I do produto final (V) pode ser derivatizada pela ação de um nucleófilo para formar um produto (VI) com novas ligações C-C, C-O, C-N e C-S.



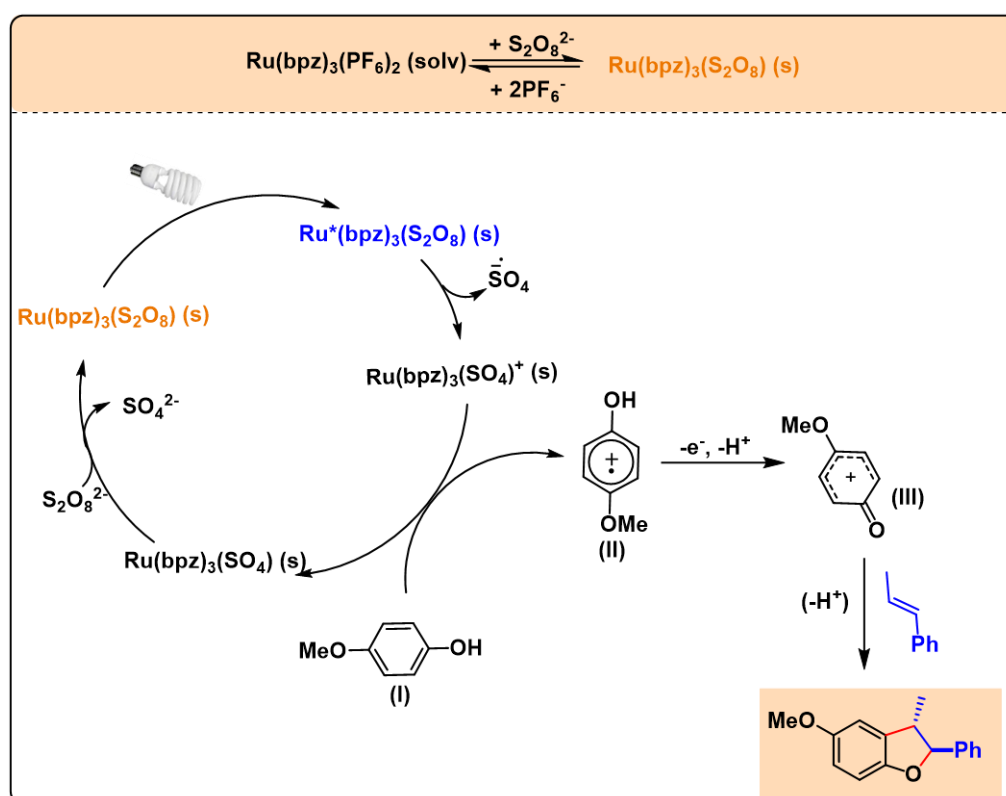
ESQUEMA 1.19. Carboiodação fotoinduzida para síntese de indolinas e diidrobenzofuranos.

Dentre as metodologias fotoquímicas para obtenção 2,3-diidrobenzofuranos, um processo para síntese desses heterociclos oxigenados pode ser realizado através de uma cicloadição [3+2] oxidativa envolvendo fenóis e alquenos (ESQUEMA 1.20).⁴¹ Nesta reação, a combinação de persulfato de amônia e **Ru(bpz)₃(PF₆)₂** gera **Ru(bpz)₃(S₂O₈)** no meio reacional. A fotoexcitação deste sal seguida de um processo oxidativo leva a formação da espécie de **Ru(bpz)₃³⁺** na forma

⁴⁰ YANG, X.; LIU, W.; LI, LU.; WEI, W.; LI, C.-J. "Photo-induced carbonylation: A simple way to synthesize functionalized dihydrobenzofurans and indolines". *Chem. Eur. J.* **22**: 1, 2016.

⁴¹ BLUM, T.R.; ZHU, Y.; NORDEEN, S.A.; YOON, T.P. "Photocatalytic synthesis of dihydrobenzofurans by oxidative [3+2] cycloaddition of phenols". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**: 11056, 2014.

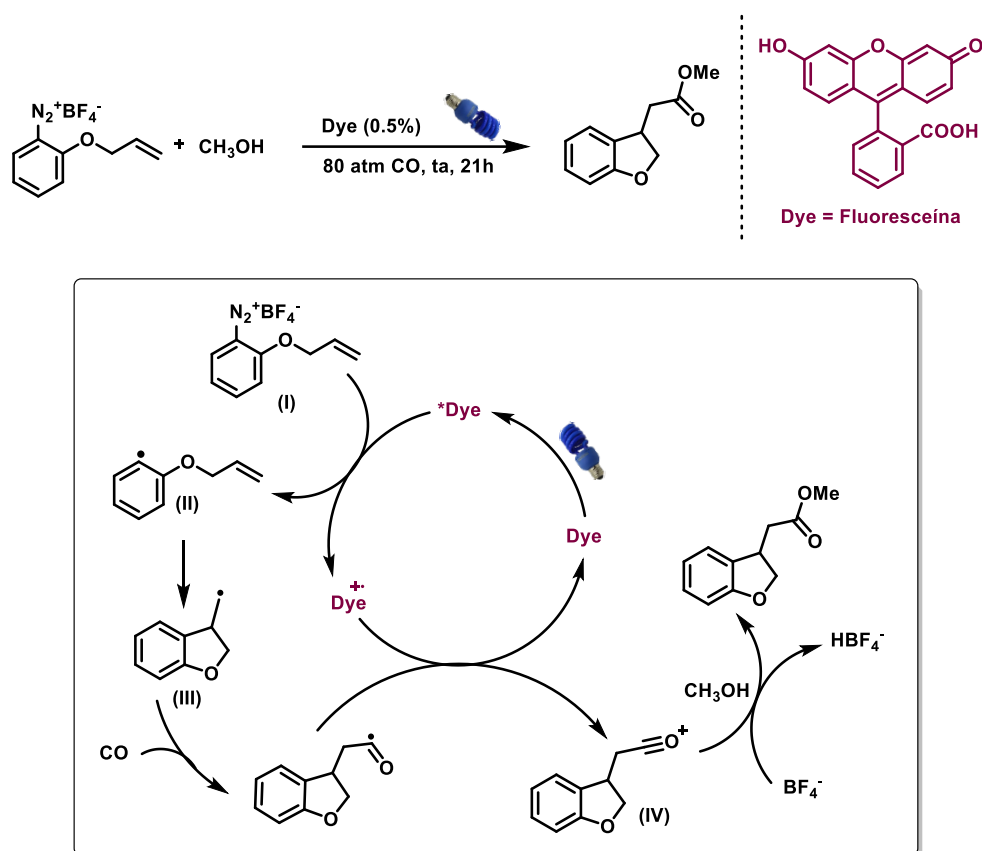
de sulfato, que corresponde ao catalisador ativo na reação. O $\text{Ru}(\text{bpz})_3^{3+}$ atua como oxidante frente ao fenol (**I**) para formar um cátion radical (**II**), o qual pode ser oxidado novamente para gerar um cátion fenoxônio (**III**) estabilizado por ressonância. O intermediário fenoxônio reage com o alqueno por cicloadição [3+2], originando o produto diidrobenzofurano. Essas reações são efetivas quando envolvem espécies fenólicas mais facilmente oxidadas que os alceno, o que permite que ocorra a oxidação do fenol, etapa chave para a posterior cicloadição.



ESQUEMA 1.20. Cicloadição [3+2] oxidativa de fenóis para síntese de 2,3-diidrobenzofuranos.

Em 2014, Guo e colaboradores aplicaram uma estratégia foto-organocatalítica para síntese de 2,3-diidrobenzofuranos empregando sais de arenodiazônio em atmosfera de monóxido de carbono e metanol como solvente (ESQUEMA 1.21). A metodologia consiste em um protocolo fotorredox que utiliza uma baixa carga de organofotocatalisador (fluoresceína 0.5mol%). A fluoresceína (**Dye**) no estado excitado promove a redução do substrato (**I**) para gerar um radical fenila (**II**), que em seguida passa por um processo de ciclização, resultando em um radical alquila (**III**). A captura de uma molécula de CO por este intermediário e subsequente oxidação gera

um intermediário reativo oxônio (IV), o qual reage com metanol (V) e posterior desprotonação para formar o derivado de 2,3-diidrobenzofuranos desejado.⁴²



ESQUEMA 1.21. Derivado de 2,3-diidrobenzofurano a partir da alcoxicarbonilação radicalar de sais de arildiazônio.

⁴²GUO, W.; LU, L-Q.; WANG, Y.; WANG Y-N.; CHEN, J-R.; XIAO, W-J. "Metal-free, room-temperature, radical alkoxy carbonylation of aryl diazonium salts through visible-light photoredox catalysis". *Angew. Chem. Int. Ed.* **53**: 1, 2014.

1.1.4 O uso do Tris(trimetilsilil)silano em reações fotoquímicas

O Tris(trimetilsilil)silano, TTMSS, $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$, foi reportado pela primeira vez por Gilman *et al.* em 1965.⁴³ Entretanto, somente após duas décadas de sua descoberta, com os trabalhos de Chatgialloglu e colaboradores, que seu potencial como agente redutor para modificações de grupos funcionais e mediador de reações de radicais sequenciais foi explorado em síntese orgânica.⁴⁴

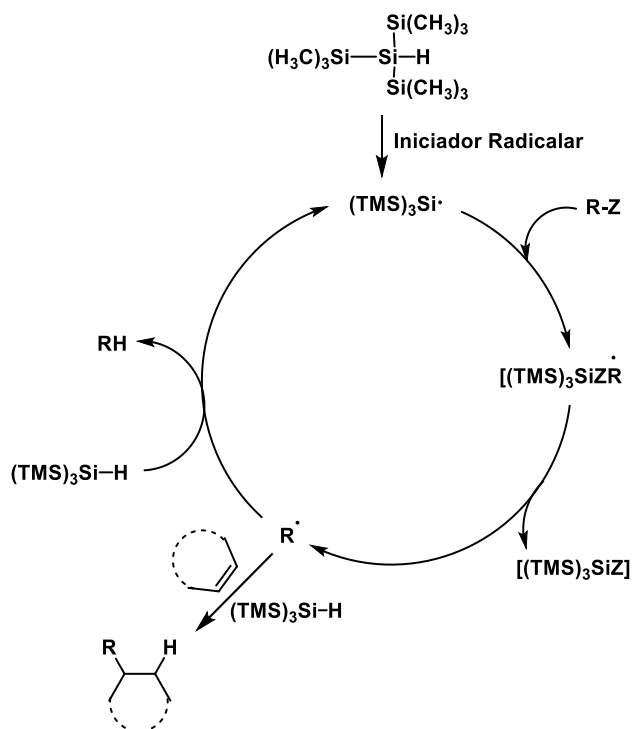
Esse hidreto de polissilano surgiu como uma alternativa ao uso de estannanos orgânicos como agentes redutores na geração de radicais e doador de hidrogênio, uma vez que o seu uso evita a necessidade de procedimentos adicionais de purificação, além de gerar subprodutos contendo silício considerados menos tóxicos do que os correspondentes compostos de estanho. Em comparação com o reagente organoestanho Bu_3SnH , o TTMSS é um doador de hidrogênio ligeiramente menos reativo, uma vez que a ligação Si-H (79 kcal mol^{-1}) é 5 kcal mol^{-1} mais forte do que a ligação Sn-H (74 kcal mol^{-1}).^{44, 45}

De modo geral, a formação de radical livre de silício $(\text{TMS})_3\text{Si}\cdot$ a partir do $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ ocorre via processo de iniciação radicalar (ESQUEMA 1.22). O radical de silício então recém-formado pode interagir com um substrato orgânico funcionalizado RZ e remover o grupo funcional Z , gerando radicais $\text{R}\cdot$. O radical orgânico $\text{R}\cdot$ pode então reagir com outro equivalente de $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ para produzir a espécie reduzida RH juntamente com outro radical $(\text{TMS})_3\text{Si}\cdot$ que reinicia a cadeia. Como alternativa, o radical orgânico $\text{R}\cdot$ pode ser adicionado a um substrato com grupo trapeador de radicais, por exemplo, através da adição à uma dupla ligação, formando uma ligação C-C, seguido então de redução.⁴⁵

⁴³ GILMAN, H.; ATWELL, W. H.; SEN, P. K.; SMITH, C. L. "Branched-chain organic polysilanes containing the silicon-hydrogen group". *J. Organomet. Chem.*, **4**: 163, 1968.

⁴⁴(a) LESAGE, M.; CHATGILIALOGLU, C.; GRILLER, D. "Tris(trimethylsilyl)silane: a catalyst for radical mediated reduction reactions". *Tetrahedron Lett.*, **30**: 2733, 1989. (b) CHATGILIALOGLU, C. "Organosilanes as radical-based reducing agents in synthesis". *Acc. Chem. Res.* **25**: 188, 1992.

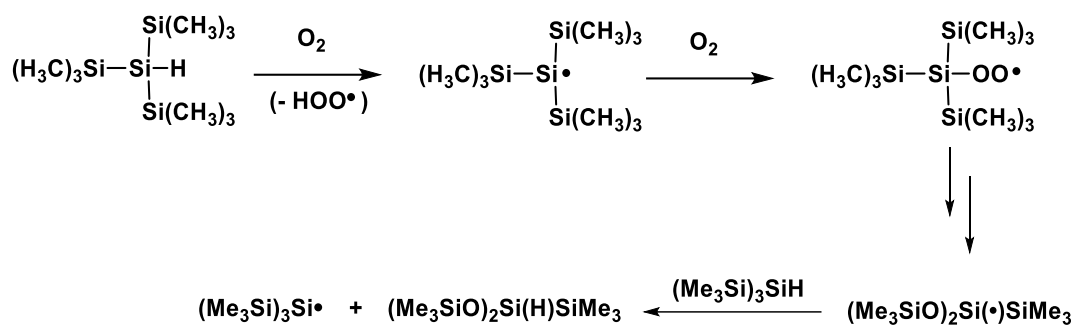
⁴⁵ (a) BALLESTRI, M.; CHATGILIALOGLU, C. "Tris(trimethylsilyl)silane as a radical-based reducing agent in synthesis". *J. Org. Chem.*, **56**: 678, 1991. (b) CHATGILIALOGLU, C.; FERRERI, C.; GIMISIS, T. *Tris(trimethylsilyl)silane in Organic Synthesis*. Organic Silicon Compounds. John Wiley & Sons, Ltd. 1998.



ESQUEMA 1.22. Reações radiculares redutivas mediadas por TTMSS.

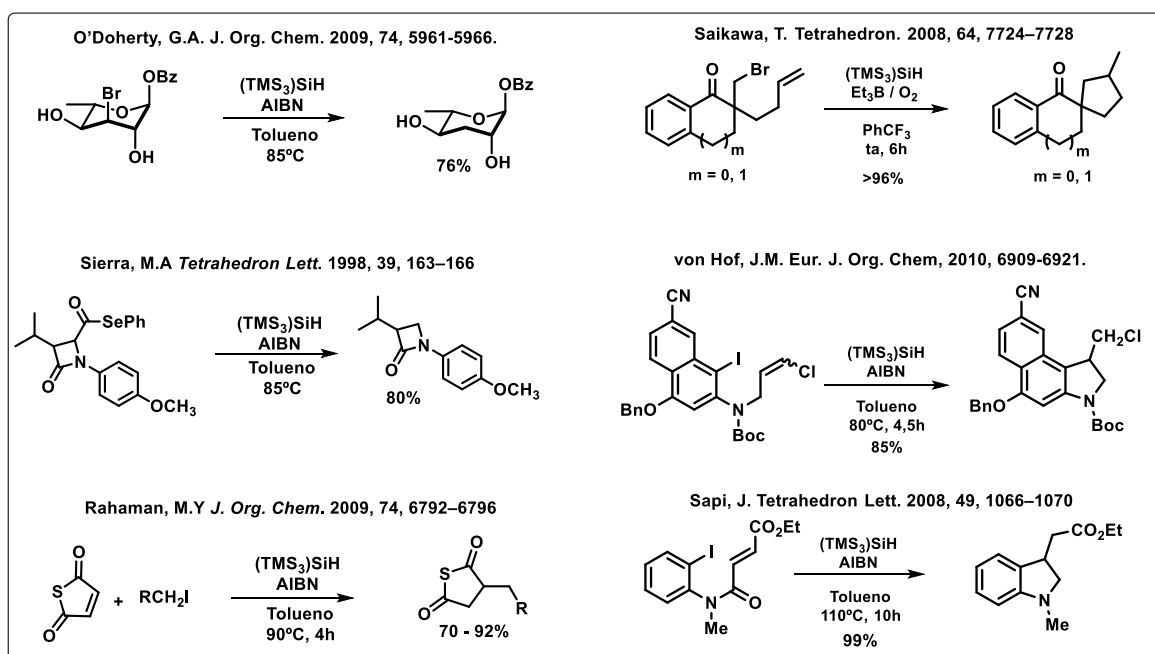
O TTMSS puro ou em solução reage em um processo de auto oxidação espontâneo e lento com o ar atmosférico ou oxigênio molecular, levando a formação de um derivado de siloxano **(Me₃SiO)₂Si(H)SiMe₃** com rendimento elevado (ESQUEMA 1.23). A sequência da cadeia radicalar dessa reação ainda não foi totalmente elucidada, contudo, acredita-se que o oxigênio molecular atue como iniciador radicalar para formar primeiramente um radical de silício **(TMS)₃Si•** e subsequentemente um radical sililperoxil **(TMS)₃SiOO•**, que por sua vez passa por um rearranjo estrutural dando origem a um radical centrado no silício com um esqueleto de siloxano. A abstração de hidrogênio a partir de um outro equivalente de TTMSS resulta na formação do produto derivado de siloxano **(Me₃SiO)₂Si(H)SiMe₃**. Através desse processo de auto oxidação, o uso de doses pequenas e controladas de oxigênio molecular podem iniciar as reações envolvendo o TTMSS, entretanto é importante que a quantidade de oxigênio molecular seja bem administrada, fator que dificulta à execução desse protocolo, uma vez que em excesso pode diminuir a reatividade do TTMSS devido a formação do derivado de siloxano. ⁴⁶

⁴⁶ ZABOROVSKIY, A.; LUTSYK, D.; PRYSTANSKY, R.; KOPYLET, V.; TIMOKHIN, S.; CHATGILIALOGLU, C. "A mechanistic investigation of (Me₃Si)₃SiH oxidation". J. Organometal. Chem., **689**: 2912, 2004.



ESQUEMA 1.23. Proposta mecanística para auto oxidação do TTMSS e formação de siloxano.

O TTMSS pode ser amplamente aplicado em diversas transformações químicas via processos redutivos, tal como desalogenação, descarboxilação, adição à dupla e tripla ligação, formação de ligação C-C inter- e intramolecular (ESQUEMA 1.24). No entanto, nas reações radiculares envolvendo o TTMSS geralmente são necessários iniciadores radiculares orgânicos, tais como AIBN (Azobisisobutironitrila), ACCN (1,1'-azobis-(ciclohexanocarbonitrila)) ou BR₃, que apresentam uma elevada toxicidade e em alguns casos são explosivos. Com isso, torna-se de suma importância o desenvolvimento de metodologias brandas e sustentáveis em síntese orgânica nas quais a versatilidade do TTMSS possa ser explorada com eficácia.^{45b, 47}



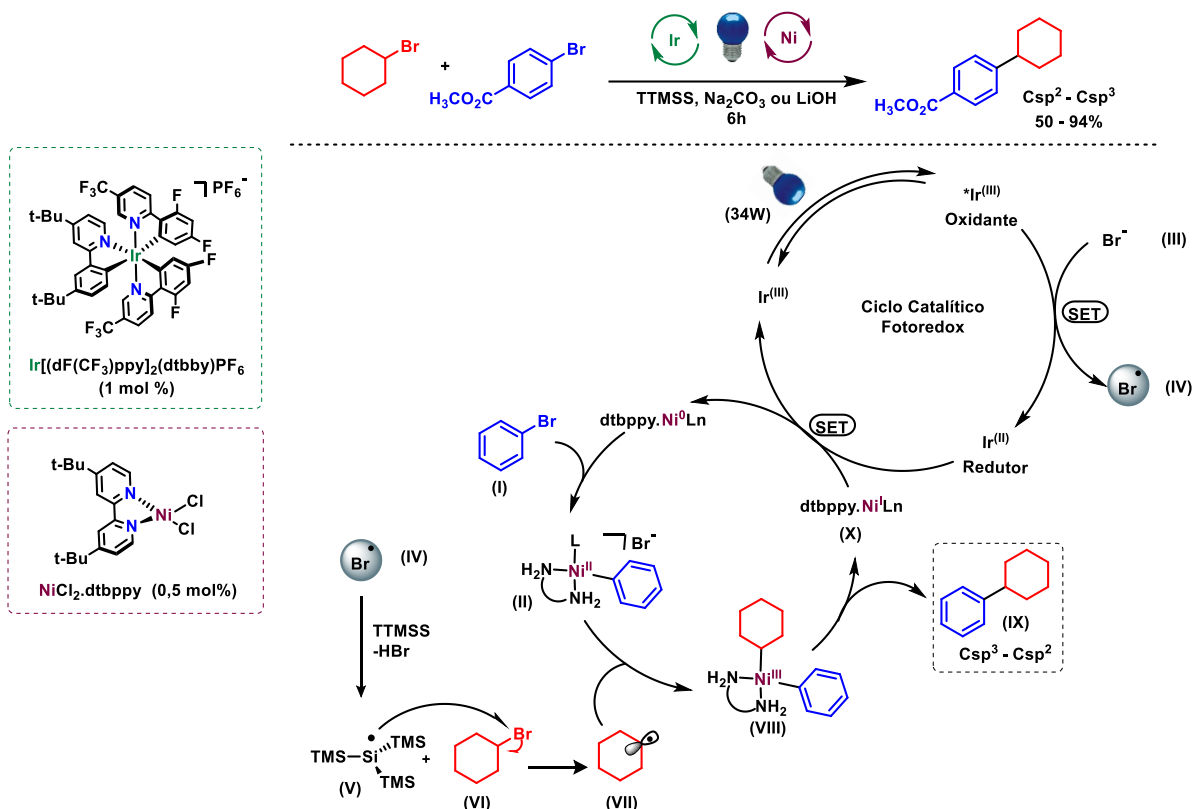
ESQUEMA 1.24. Aplicações do TTMSS em síntese orgânica.

⁴⁷(a) CHATGILIALOGLU, C. " (Me₃Si)₃SiH: Twenty years after its discovery as a radical-based reducing agent". *Chem. Eur. J.* **14**: 2310, 2008. (b) CHATGILIALOGLU, C.; LALEVÉE, J. "Recent applications of the (TMS)₃SiH radical-based reagent". *Molecules*, **17**: 527, 2012.

Recentemente, Macmillan e colaboradores desenvolveram um estratégia de catálise dual para promover eficientemente reações de acoplamento cruzado eletrofílico entre brometos de alquila com brometos de arila através da combinação do catalisador fotorredox **[Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)]PF₆** e um catalisador metálico **[NiCl₂•dtbbpy]**, utilizando o TTMSS no processo de desalogenação do brometo de alquila para formar radicais centrados em carbono (ESQUEMA 1.25).⁴⁸

O mecanismo para construção da ligação Csp³-Csp² se inicia com uma adição oxidativa do brometo de arila **(I)** no complexo de Ni⁰, gerando um intermediário **(II)** e ânions brometo **(III)** em solução. O brometo **(III)** pode ser oxidado à radicais de bromo **(IV)** pela ação oxidante do fotocatalisador de Irídio [***Ir^(III)**] no estado excitado. O radical bromo **(IV)** pode abstrair o hidrogênio do TTMSS pela clivagem homolítica da ligação Si-H, produzindo radicais de silício **(V)** e HBr. Em seguida, o radical de silício **(V)** é capaz de reduzir o brometo de alquila **(VI)** para formar radicais centrados em carbono **(VII)** e **(TMS)₃SiBr** como subproduto. A captura oxidativa do radical alquila **(VII)** pelo intermediário de níquel eletrofílico **(II)** resulta na espécie correspondente [alquil-Ni^(III)-aril] **(VIII)**. Posterior eliminação redutiva proporciona a construção de uma ligação Csp³-Csp² para formar o produto de acoplamento desejado **(IX)** e libera uma espécie de Ni^(I) **(X)**. Na última etapa, ambos os catalisadores são restituídos à forma inicial pelo processo de transferência de um elétron entre o complexo de Ir^(II) e Ni^(I), para originar o fotocatalisador de Ir^(III) e o complexo de Ni⁰.

⁴⁸ ZHANG, P.; LE, C.C.; MACMILLAN, D. W. C. "Silyl radical activation of alkyl halides in metallaphotoredox catalysis: A unique pathway for cross-electrophile coupling". J. Am. Chem. Soc., **138**(26): 8084, 2016.



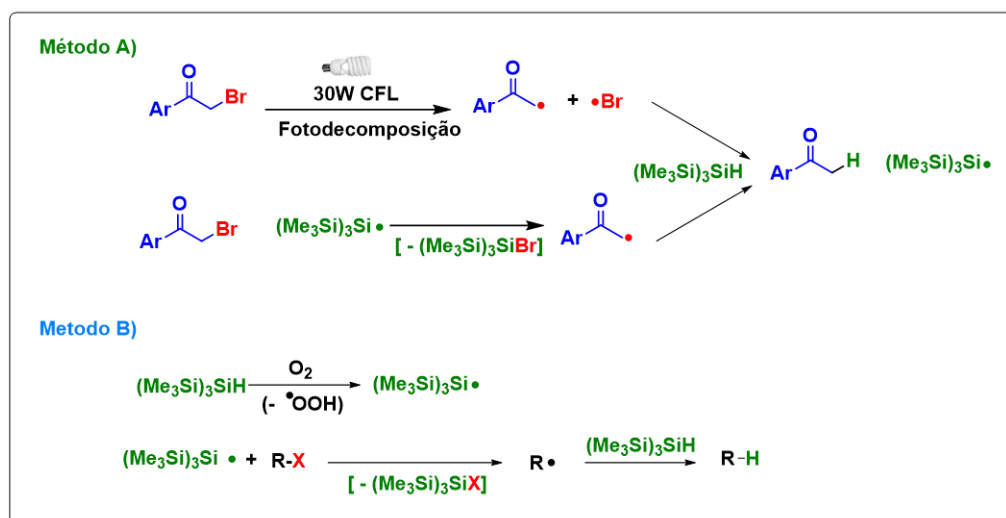
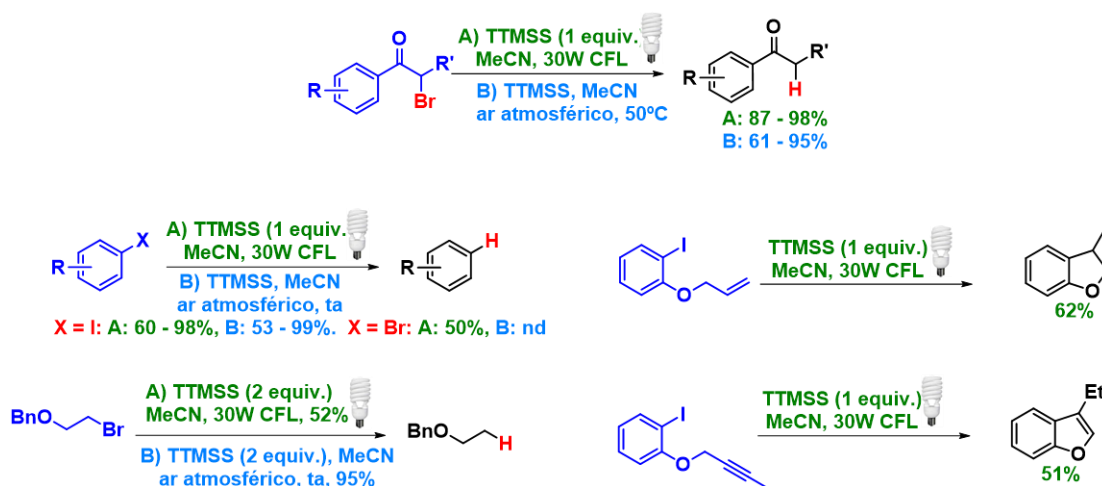
ESQUEMA 1.25. Uso do TTMSS na desalogenação de haletos de alquila em reações fotocatalíticas de acoplamento cruzado.

Buscando uma metodologia livre de metais para geração de radicais de silício, Jørgensen e colaboradores reportaram uma metodologia empregando o TTMSS como agente redutor (ESQUEMA 1.26). Neste trabalho foram apresentados dois protocolos distintos, um mediado por luz visível (**Método A**) (lâmpada fluorescente compacta) e outro por oxigênio molecular presente no ar atmosférico e aquecimento brando (**Método B**). Ambos os protocolos fornecem rendimentos de moderados a elevados e mostram uma excelente tolerância a diversos grupos funcionais.⁴⁹

Propostas mecanísticas para os dois protocolos de iniciação foram discutidas pelos autores. No caso do **Método B**, a reação de desalogenação pode ser iniciada pelo oxigênio molecular presente no ar atmosférico para formação de radicais de silício e posterior redução do substrato. Já para o **Método A**, o mecanismo de iniciação não foi clarificado pelos autores, uma vez que a clivagem homolítica da ligação Si-H pela luz visível não é muito provável, pois o TTMSS não tem absorvância

⁴⁹ JIANG, H.; BAK, J. R.; LÓPEZ-DELGADO, F. J.; JØRGENSEN, K. A. "Practical metal- and additive-free methods for radical-mediated reduction and cyclization reactions". *Green Chem.*, **15**: 3355, 2013.

significativa acima de 210 nm. Desse modo, propuseram que traços de radical fenacila possam ser formados pela fotodecomposição da bromoacetofenona por vestígios de radiação UVA proveniente da lampada fluorescente compacta. O radical centrado em carbono pode então abstrair hidrogênio do TTMSS, o que irá formar radicalil de silício necessário para a propagação da cadeia.

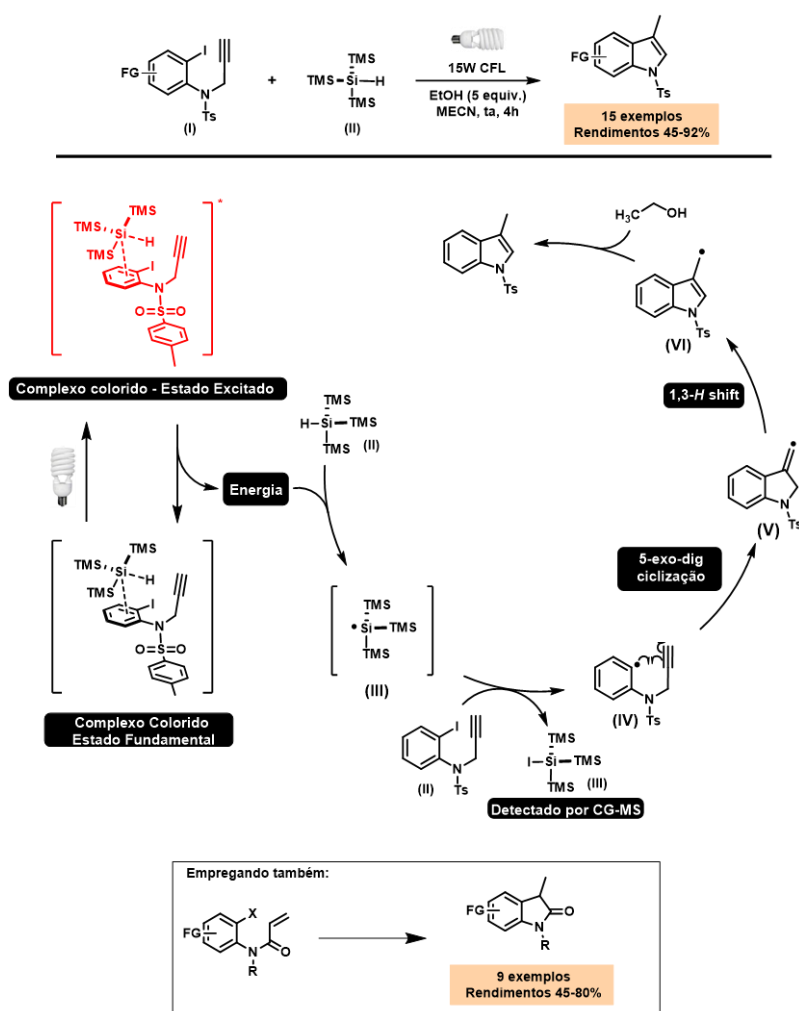


ESQUEMA 1.26. Reduções e ciclizações radiculares promovidas por TTMSS.

Em 2015, nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma metodologia sintética para obtenção de indóis e oxindóis por meio de ciclizações intramoleculares redutivas promovida pela combinação de tris(trimetilsilil)silano (TTMSS) e luz visível. Essas transformações foram obtidas com altos rendimentos e se apresentam como uma forma

eficiente para a síntese desses *N*-heterociclos em condições fotoquímicas brandas e em meio livre de metais (ESQUEMA 1.27).⁵⁰

Acredita-se que a reação possa ser iniciada por um processo de transferência de energia *via* um complexo EDA formado pelo substrato da reação (I) e o TTMSS (II). A energia é transferida quando o complexo EDA é excitado e retorna ao seu estado fundamental, liberando energia suficiente para clivar homoliticamente a ligação Si-H e gerar o radical de silício (TMS)₃Si•. O radical de silício pode abstrair o iodeto do substrato levando a formação do radical (IV) e (TMS)₃Si-I como subproduto. Em seguida, uma ciclização 5-exo-dig e rearranjo de hidrogênio leva a formação do intermediário radicalar (VI), que pode abstrair hidrogênio do etanol presente no meio reacional para obtenção do produto final.



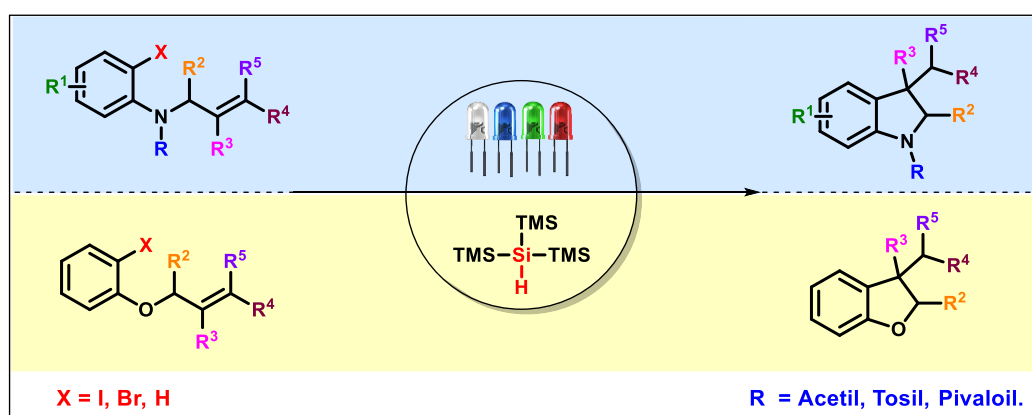
ESQUEMA 1.27. Síntese de indóis e oxindóis promovida por TTMSS e luz visível.

⁵⁰ DA SILVA, G. P.; ALI, A.; DA SILVA, R. C.; JIANG, H.; PAIXÃO, M. W. "Tris(trimethylsilyl)silane and Visible-Light Irradiation: A New Metal- and Additive-Free Photochemical Process for the Synthesis of Indoles and Oxindoles". Chem. Commun., **51**: 15110, 2015.

1.2 Objetivos

Em vista da necessidade do desenvolvimento de metodologias mais sustentáveis que permitam de maneira rápida, econômica e eficiente a obtenção de compostos heterocíclicos biologicamente relevantes, os principais objetivos desta pesquisa são:

- ✓ Estudo de métodos fotoquímicos para geração de radicais e suas aplicações sintéticas para síntese de compostos heterocíclicos com alta diversidade estrutural;
- ✓ Desenvolvimento de uma estratégia eficiente e de fácil execução empregando TTMS e irradiação de luz visível visando a síntese dos núcleos indolina e 2,3-diidrobenzofuranos;

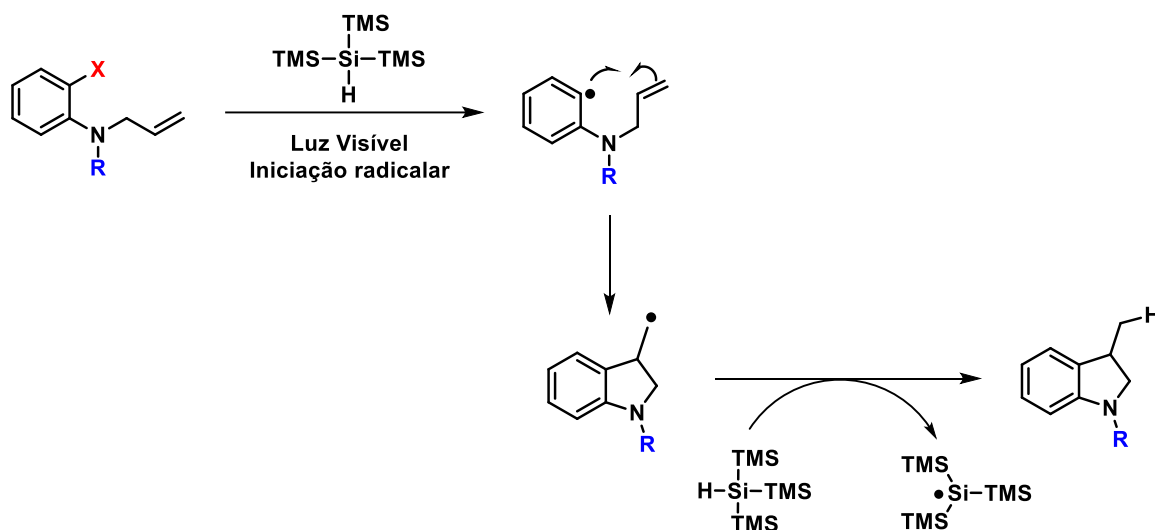


ESQUEMA 1.28. Síntese de Indolinas e 2,3-diidrobanzofuranos.

- ✓ Avaliar o escopo reacional com a finalidade de analisar a abrangência e limitações da metodologia desenvolvida frente a diversos grupos funcionais e explorar síntese de indolinas e 2,3-diidrobanzofuranos com grande diversidade e complexidade estrutural;
- ✓ Investigar o mecanismo reacional através de estudos espectroscópicos, tais como absorção UV-Vis, estudos de EPR e de rendimento quântico.

1.3 Resultados e Discussão

Considerando os recentes avanços relacionados ao uso do tris(trimetilsilil)silano em reações fotoquímicas, em especial, aqueles que envolvem estratégias radiculares em cascata (desalogenação seguida de uma reação de ciclização e/ou redução de compostos orgânicos),⁴⁹⁻⁵¹ planejou-se o desenvolvimento de uma rota sintética para obtenção de indolinas-*N*-protegidas funcionalizadas através do uso deste reagente de silício e luz visível (ESQUEMA 1.29). Posteriormente, essa metodologia foi estendida para a síntese de 2,3-diidrobenzofuranos funcionalizados.



ESQUEMA 1.29. Estratégia geral para síntese de indolinas via reação radiculares em cascata.

1.3.1 Otimização das condições reacionais para síntese de indolinas-*N*-protegidas

Efetivamente, o estudo da síntese de indolinas promovida por condições fotoquímicas foi iniciado pela análise da influência de diversos parâmetros reacionais na busca pela condição ótima. Para esse fim, foram realizadas variações nas quantidades dos reagentes, característica do solvente, fonte luminosa (potência e comprimento de onda) e temperatura. As reações foram devidamente monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) e cromatografia gasosa hifenada a um detector de massas (CG-MS), e os produtos foram isolados e purificados por meio de técnicas de cromatografia

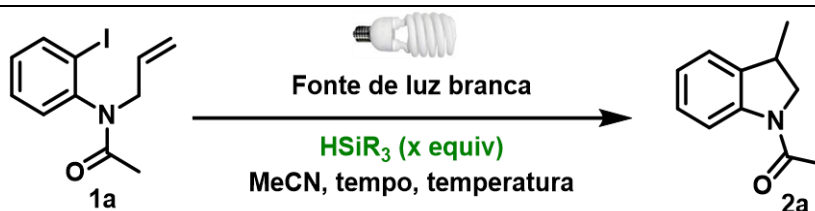
em coluna. Os materiais de partida foram sintetizados de acordo com procedimentos descritos na literatura tal como apresentado na sessão experimental.

Utilizando como substrato modelo o substrato **1a**, contendo acetil (Ac) como grupo protetor do nitrogênio e o sistema alil como trapeador de radical, inicialmente, avaliou-se a quantidade do reagente de silício necessária para promover a reação (TABELA 1.1). Para essa primeira série de experimentos, a acetonitrila foi empregada como solvente e duas lâmpadas fluorescentes compactas de 15 W (CFL) como fonte luminosa, posicionadas a cerca de 7cm dos frascos reacionais (*vial* de 5mL de vidro borossilicato transparente). Quando a reação foi conduzida com 1 equivalente de TTMSS (TABELA 1.1, entrada 1) e com 2 equivalentes de TTMSS (TABELA 1.1, entrada 2), em relação ao material de partida **1a**, o produto desejado foi obtido em rendimentos químicos de 47% e 70%, respectivamente, após 24h de reação em temperatura ambiente.

Levando em consideração que umas das funções do reagente de silício é atuar como fonte de hidrogênio na finalização do mecanismo reacional, visualizamos a possibilidade de reduzir a quantidade deste na presença de solventes doadores de hidrogênio. Neste sentido, a quantidade do reagente de silício foi reduzida para 1 equivalente e etanol foi utilizado em 5 equivalentes como possível fonte de hidrogênio (TABELA 1.1, entrada 3). Entretanto, empregando essa condição, o rendimento obtido foi de apenas 50%.

Em um segundo momento, a reação modelo foi conduzida sob a radiação de um reator fotoquímico munido com fitas de LED branco (30W) (FIGURA 1.7) e 2 equivalentes de TTMSS, sendo o produto desejado obtido com rendimento de 92% após 24h de reação em temperatura ambiente (TABELA 1.1, entrada 4). Sendo assim, as reações posteriores foram realizadas utilizando o LED branco como fonte luminosa e 2 equivalentes do reagente de silício em relação ao material de partida **1a**.

TABELA 1.1. Avaliação das condições reacionais e do reagente de silício



Entrada ^a	Si - H	X	Fonte de luz	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rend. (%) ^b
1	TTMSS	1	CFL ^c	24	ta	47
2	TTMSS	2	CFL ^c	24	ta	70
3 ^d	TTMSS	1	CFL ^c	24	ta	50
4	TTMSS	2	LED^e	24	ta	92
5	Et ₃ SiH	2	LED ^e	48	ta	-
6	PhSiH ₃	2	LED ^e	48	ta	-
7	TTMSS	2	Escuro	72	ta	70
8	TTMSS	2	Escuro	5	50°C	72
9 ^f	TTMSS	2	Escuro	24	ta	5
10	-	-	Escuro	48	50°C	-
11	-	-	LED ^e	48	ta	-

^a Reações realizadas em escala de 0,20 mmol e 0,4 mL de solvente. ^b Rendimentos isolados. ^c Reações promovidas por duas lâmpadas fluorescentes compactas de 15W (CFL). ^d Reação realizada na presença de 5 equiv. de EtOH. ^e Fita de diodo emissor de luz branca (LED) totalizando 30W. ^f Reação realizada em atmosfera de nitrogênio.

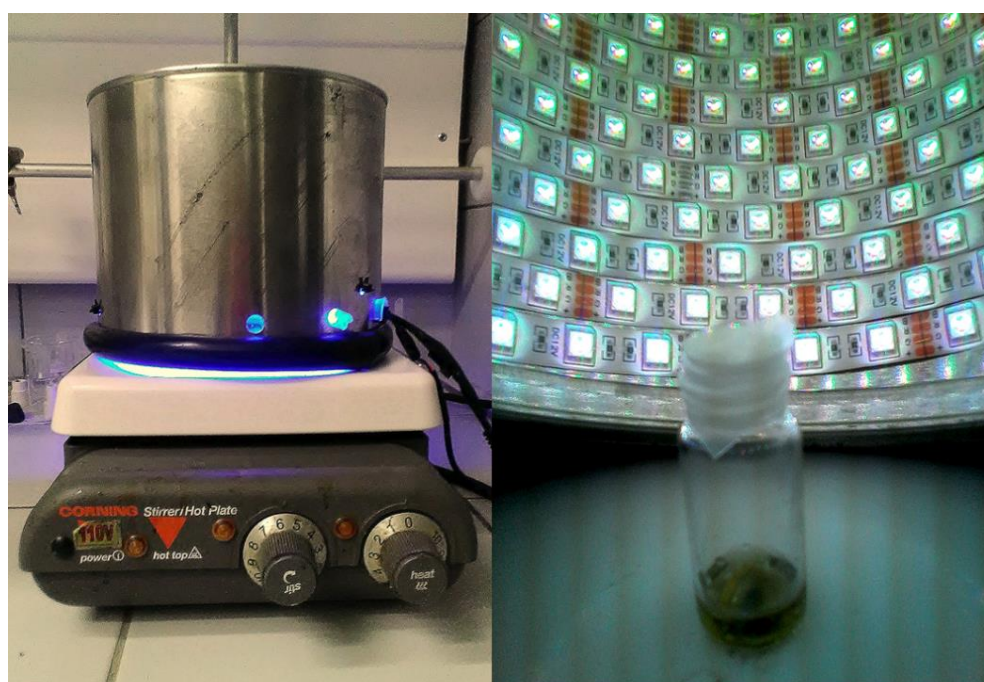
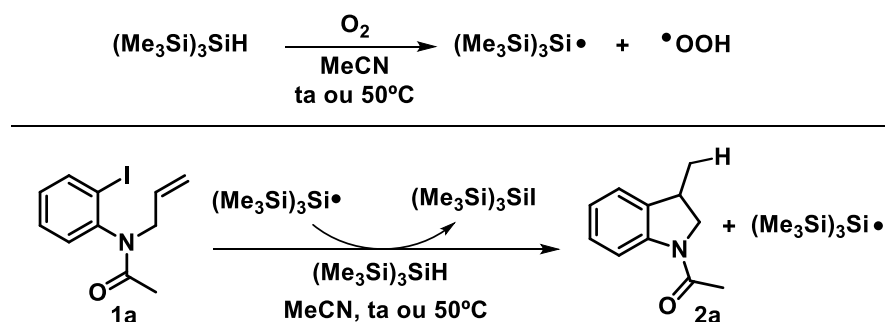


FIGURA 1.7. Reator Fotoquímico composto por fitas de LED RGB (vermelho, verde, azul e branco) totalizando 30W.

Uma vez reconhecida a habilidade do TTMSS em promover reações radicalares em condições fotoquímicas para síntese do composto **2a**, avaliou-se então o potencial de outros reagentes organossilanos nesta transformação. O Trietilsilano (Et_3SiH) e o Phenilsilano (PhSiH_3), atuam como agentes redutores e doadores de hidrogênio em síntese orgânica e por isso foram avaliados em nosso protocolo.⁵¹ No entanto, estes reagentes de silício mostraram ser ineficientes nesta metodologia (TABELA 1.1, entradas 5 e 6). Com esses resultados podemos racionalizar a existência de uma forte dependência desta reação com a força da ligação Si-H ($\text{Et}_3\text{SiH} = 91 \text{ kcal mol}^{-1}$ e $\text{PhSiH}_3 = 84 \text{ kcal mol}^{-1}$ vs $\text{TTMSS} = 79 \text{ kcal mol}^{-1}$).⁴⁴

Relatos prévios⁴⁶ descreveram a formação de radicais de silício no TTMSS através de uma reação espontânea e lenta em temperatura ambiente com oxigênio molecular presente no ar atmosférico, bem como, a formação de seus radicais em condições térmicas. Assim, foram realizados experimentos na ausência de luz, tendo como finalidade estudar a influência do oxigênio presente no ar atmosférico como iniciador radicalar (ESQUEMA 1.30).



ESQUEMA 1.30. Influência do oxigênio como iniciador radicalar.

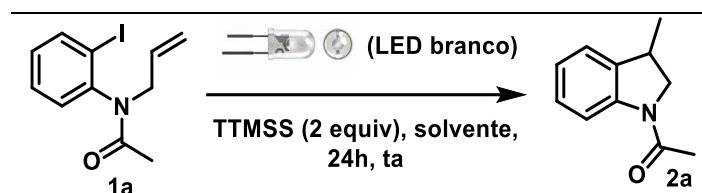
Desta forma, quando a reação foi realizada em temperatura ambiente na ausência de luz por 72 horas (TABELA 1.1, entrada 7), o rendimento isolado do produto desejado foi de 70%, um valor próximo ao obtido quando a reação foi aquecida a 50°C por 5h (72%, TABELA 1.1, entrada 8). Quando a reação foi processada sob atmosfera

⁵¹ (a) QI, J.; SUN, C.; TIAN, Y.; WANG, X.; LI, G.; XIAO, Q.; YIN, D. "Highly efficient and versatile synthesis of lactams and N-heterocycles via $\text{Al}(\text{OTf})_3$ -Catalyzed cascade cyclization and ionic hydrogenation reactions". *Org. Lett.*, **16**: 190, 2014. (b) SHIBATA, I.; KATO, H.; T. ISHIDA, M. YASUDA, A. BABA. "Catalytic generation of indium hydride in a highly diastereoselective reductive aldol reaction". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**: 711, 2004. (c) JIANG, X.; WANG, J.-M.; ZHANG, Y.; CHEN, Z.; ZHU, Y.-M.; JI, S.-J. "Palladium-catalyzed formylation of aryl halides with tert-butyl isocyanide". *Org. Lett.*, **16**: 3492, 2014. (d) HAYASHI, N.; SHIBATA, I.; BABA, A. "Triethylsilane-Indium(III) chloride system as a radical reagent". *Org. Lett.*, **6**: 4981, 2004. (e) TOKUYAMA H.; YOKOSHIMA, S.; YAMASHITA, T.; LIN, S.-C.; LI, L.; FUKUYAMA, T. "Facile palladium-mediated conversion of ethanethiol esters to aldehydes and ketones". *J. Braz. Chem. Soc.*, **9**: 381, 1998. (f) HAYS, D. S.; SCHOLL, M.; FU, G. C. "Organotin hydride-catalyzed conjugate reduction of α , β -unsaturated ketones". *J. Org. Chem.*, **61**: 6751, 1996. (g) FRUCHEY, E. R.; MONKS, B. M.; PATTERSON, A. M.; COOK, S. P. "Palladium-catalyzed alkyne insertion/ reduction route to trisubstituted olefins". *Org. Lett.*, **15**: 4362, 2013.

de nitrogênio, a temperatura ambiente e no escuro, o rendimento obtido após 24h foi de apenas 5% (TABELA 1.1, entrada 9). Esses resultados mostram que também é possível a geração de radicais por uma via térmica com auxílio do oxigênio molecular presente na atmosfera, embora menos eficiente do que quando assistida pela radiação visível. Deve ser também ressaltado que a reação não ocorre com aquecimento de 50°C e tampouco na presença de luz (TABELA 1.1, entrada 10 e 11) na ausência do reagente de silício no meio reacional.

Utilizando a melhor condição reacional obtida anteriormente (TABELA 1.1, entrada 4), foi realizado o estudo da influência da natureza do solvente nesta reação fotoquímica (TABELA 1.2).

TABELA 1.2. Estudo do efeito do solvente no meio reacional.



Entrada ^a	Solvente	Rend.(%) ^b
1	DCM	40
2	THF	71
3	Dioxano	72
4	AcOEt	60
5	MeOH	43
6	EtOH	71
7	Acetona	91
8	MeCN	92

^a Reações realizadas em escala de 0,20 mmol, utilizando 2 equivalentes de TTMSS, 0,4 mL de solvente e fita de diodo emissor de luz branca (LED) de 30W. ^b Rendimento isolado.

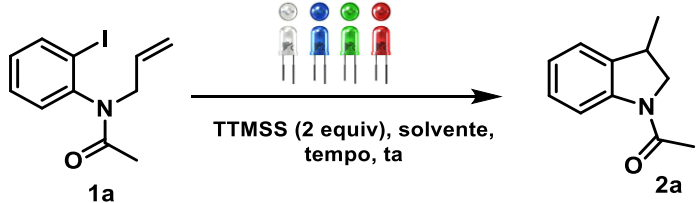
Solventes apróticos polares, tais como diclorometano (DCM), tetraidrofurano (THF), dioxano e acetato de etila (AcOEt) forneceram rendimentos de bons a moderados (40%, 71 %, 72% e 60%, respectivamente - TABELA 1.2, entradas 1, 2, 3 e 4). O uso de solventes polares próticos, por exemplo, metanol (MeOH) e etanol (EtOH) levaram ao produto desejado com rendimentos de 43% e 71% respectivamente (TABELA 1.2, entradas 5 e 6). Quando a reação foi realizada tendo acetonitrila e acetona

como solventes polares apróticos, com constantes dielétricas elevadas (21 e 37 respectivamente), apresentaram os melhores resultados, fornecendo a indolina desejada com rendimentos de 92% e 91% respectivamente (TABELA 1.2, entrada 7 e 8).

Na sequência, com o intuito de aumentar ainda mais a eficiência e seletividade da reação, foi realizado um estudo relacionado à incidência de faixas mais restritas de comprimentos de onda para promover a reação fotoquímica. Para esse fim, foram incididas no meio reacional comprimento de onda na faixa do vermelho, verde e azul, utilizando fitas de LED como fonte de luz (reator fotoquímico - FIGURA 1.7).

Os dados experimentais relacionados aos rendimentos e tempo de reação em função do comprimento de onda empregado estão mostrados na TABELA 1.3. O uso de radiação mais energética, ou seja, de menor comprimento de onda, forneceu melhor resultado. A incidência de radiação vermelha levou a formação do produto com rendimento de 46% após 12 horas de reação (TABELA 1.3, entrada 1), enquanto que a radiação verde forneceu 85% em 7 horas (TABELA 1.3, entrada 2). O melhor resultado foi obtido utilizando acetonitrila como solvente, luz de LED azul com tempo de reação igual a 5h (TABELA 1.3, entrada 4). A acetona também foi avaliada como solvente da reação promovida por LED azul, sendo neste caso, o tempo reacional foi de 24h e o produto obtido com rendimento de 93% (TABELA 1.3, entrada 3). A partir desses resultados, a melhor condição reacional para a obtenção de **2a** caracteriza-se pelo uso da acetonitrila como solvente e LED azul como fonte de energia luminosa (TABELA 1.3, entrada 4).

TABELA 1.3. Avaliação de diferentes comprimentos de onda para promover a reação.



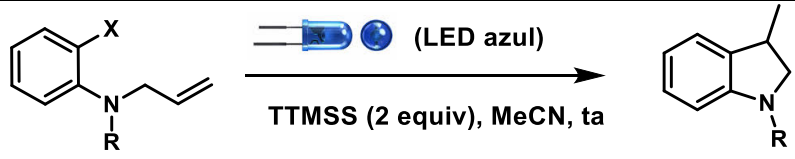
Entrada ^a	Solvente	Fonte Luminosa	Tempo (h)	Rend. ^b (%)
1	MeCN	Vermelho ($\lambda_{\max} = 632$)	12h	46
2	MeCN	Verde ($\lambda_{\max} = 520$)	7h	85
3	Acetona	Azul ($\lambda_{\max} = 450$)	24	93
4	MeCN	Azul ($\lambda_{\max} = 450$)	5	98

^aAs reações foram realizadas em escala de 0,20 mmol, utilizando 2 equivalentes de TTMSS e fita de diodo emissor de luz (LED) de 30W. ^bRendimento isolado.

Com base nos resultados obtidos nos experimentos realizados visando a otimização das condições reacionais, pode-se concluir que: a natureza do solvente, o número de equivalentes do TTMSS e a fonte de energia luminosa são de suma importância na obtenção do heterocíclico nitrogenado em elevados rendimentos. A condição ótima da reação para a obtenção do produto **2a** caracteriza-se pelo uso de 2 equivalente de TTMSS, a acetonitrila como solvente, temperatura ambiente e LED azul como fonte de energia luminosa (TABELA 1.3, entrada 4).

Após definidas as melhores condições para promover a reação fotoquímica, foi então explorada a influência da estrutura química do grupo protetor do átomo de nitrogênio **R** e do substituinte **X** ligado ao anel aromático no material de partida. Em relação ao substituinte arílico (**X**), o substrato contendo bromo como substituinte se mostrou menos reativo que o substrato contendo iodo. Neste caso, o produto desejado foi obtido com um rendimento menor, mesmo com um tempo reacional maior (49%, 24 horas TABELA 1.4, entrada 2). Este comportamento pode ser justificado em função da maior energia de ligação entre C(sp²)-Br (80 kcal mol⁻¹), em comparação com a energia de C(sp²)-I (65 kcal mol⁻¹). Já quando foi utilizado um substrato não substituído (X = H), a reação não ocorreu e o material de partida foi totalmente recuperado (TABELA 1.4, entrada 3).

TABELA 1.4. Estudo do efeito dos substituintes R e X.



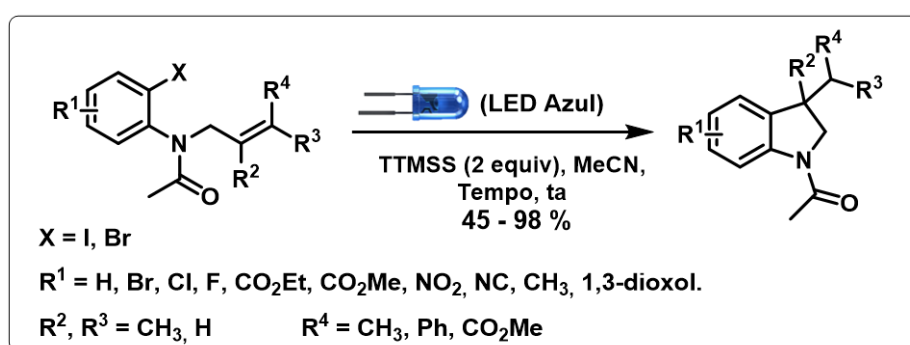
Entrada ^a	R	X	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b
1	Acetil	I	5	98
2	Acetil	Br	24	49
3	Acetil	H	48	0
4	Pivaloil	I	24	90
5	Tosil	I	48	86
6	Benzil	I	48	Traços ^c
7	Etil	I	48	Traços ^c
8	H	I	48	Traços ^c

^aAs reações foram realizadas a em escala de 0,2 mmol, usando 2 equiv de TTMSS e uma fita de diodo emissor de luz azul (LED) de 30 W. ^bRendimento isolado. ^c Observado por GC-MS

Por fim, analisando o efeito do grupo protetor **R**, quando o nitrogênio está protegido com grupos retiradores de densidade eletrônica, como por exemplo, acetil, tosil e pivaloil, bons rendimentos químicos foram obtidos (TABELA 1.4, entradas 1, 4 e 5, com 98%, 80% e 90%, respectivamente). Entretanto, na ausência de grupos protetores ou quando utilizados grupos doadores de densidade eletrônica, apenas traços do produto foram observados por CG-MS, mostrando que a presença destes grupos não é adequada para esta transformação. Estes resultados podem ser explicados considerando que a presença de grupos retiradores de elétrons no nitrogênio leva a um intermediário radical arila mais eletrofílico, o que favorece o processo de ciclização radicalar, tal como apresentado anteriormente no ESQUEMA 1.29. Dentre todos os grupos protetores estudados, o acetil mostrou-se o mais eficiente, fornecendo o sistema indolínico desejável em elevado rendimento químico (98%, TABELA 1.4, entrada 1).

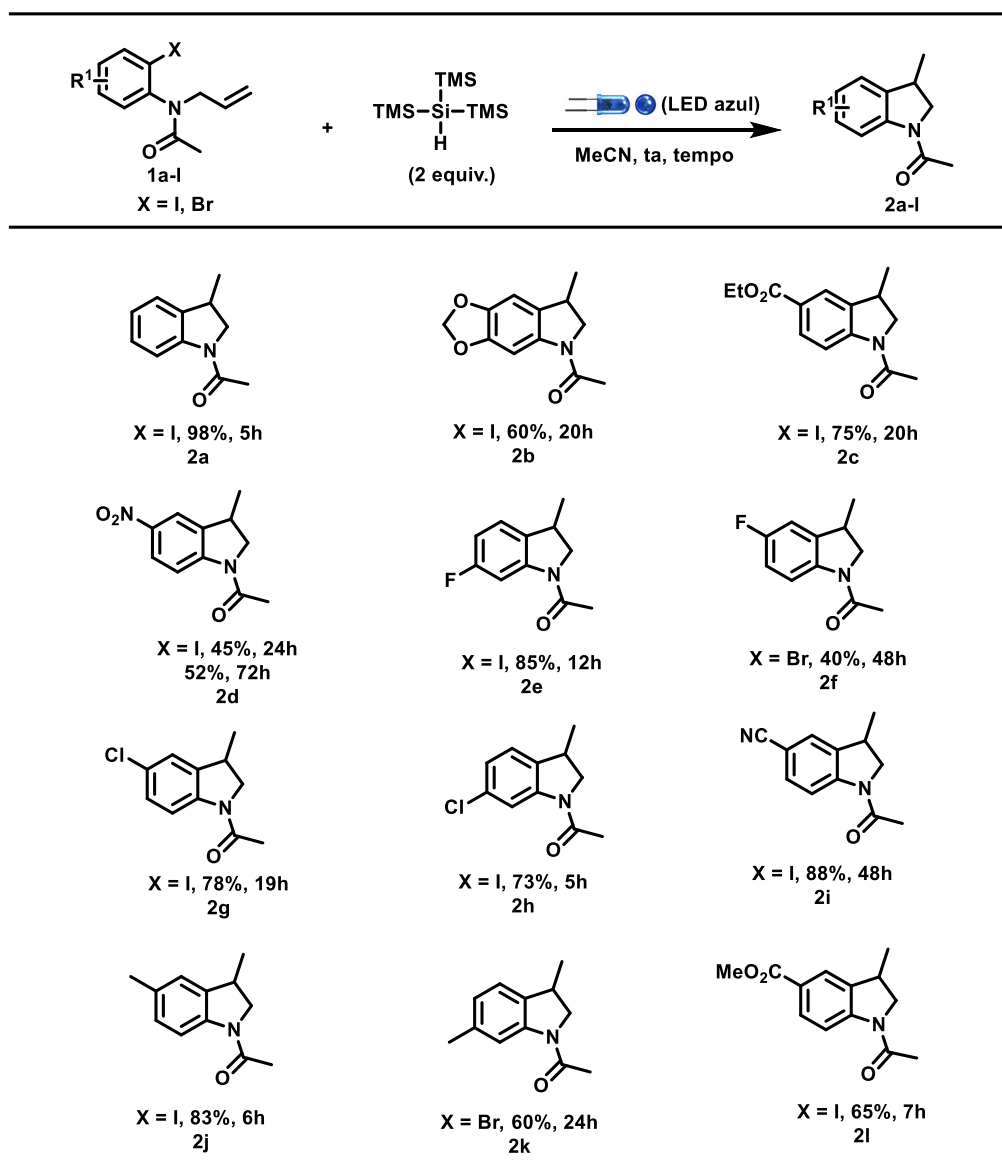
1.3.2 Estudo do escopo da reação para síntese de indolinas

Tendo em mãos as condições reacionais otimizadas, foi iniciada a investigação do escopo e generalização do método através da aplicação da metodologia na obtenção de uma série de *N*-acetil-indolinas substituídas perante uma variedade de substratos baseados em *N*-alil-*N*-(2-halogeno-fenil)-acetamidas (ESQUEMA 1.31). Para isso, os substratos foram diversificados com uma série de diferentes grupos doadores e aceptores de elétrons, substituintes halogênicos bromo e iodo, alcenos terminais e substituídos.



ESQUEMA 1.31. Proposta de avaliação do escopo reacional para síntese de indolinas.

Primeiramente a metodologia foi aplicada utilizando substratos *N*-alil-*N*-(2-halogeno-fenil)-acetamidas contendo grupos retiradores e doadores de elétrons ligados ao anel aromático (**1a-m**), fornecendo as indolinas desejadas em rendimentos variando de moderados a excelentes (45-98%, ESQUEMA 1.32).



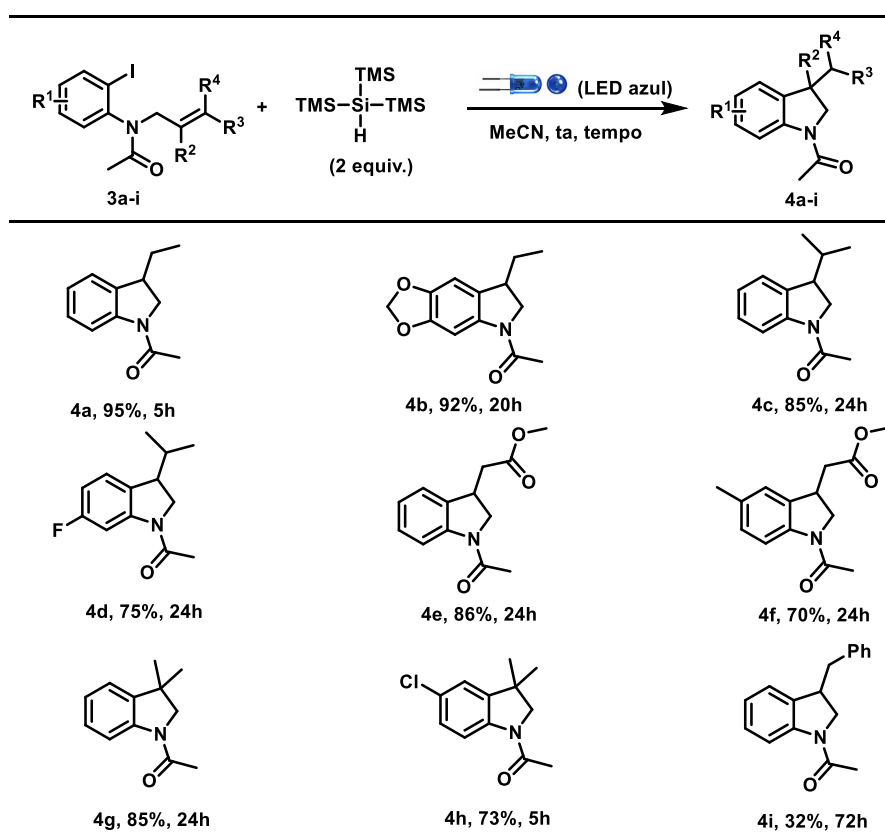
ESQUEMA 1.32. Síntese de *N*-acetil-indolinas aril substituídas (**2a-l**). As reações foram realizadas em uma escala de 0,2 mmol, usando 2 equiv de TTMSS, 0,4mL de MeCN e uma fita de diodo emissor de luz azul (LED) de 30 W. Os rendimentos reportados são isolados.

Essa metodologia foi compatível com a presença do anel 1,3-dioxol (**2b**), ésteres (**2c**, **2l**), halogênios (**2e – h**), ciano (**2i**), metila (**2j e 2k**) e nitro (**2d**). Curiosamente, a diferença o padrão de substituição no substrato não representa grande influência no rendimento da reação, fator diretamente observado na formação dos produtos clorados **2g** e **2h**, que foram obtidos com rendimentos de 78% e 73%

respectivamente. Além disso, a presença de grupo fortemente retirador de elétrons, como por exemplo, o grupo nitro forneceu a indolina desejada em baixo rendimento mesmo após longo tempo de reação (52%, 72h, **2d**).

A utilização de substratos bromados na posição *orto* à anilina (X = Br) forneceram os produtos desejados com rendimentos inferiores aos comparados com os substratos iodados, tendo como exemplos os produtos **2e** vs **2f** e **2j** vs **2k**, que ainda são afetados por um padrão de substituição diferenciado.

Após avaliada a influência de diversos grupos funcionais ligados diretamente ao anel aromático, a metodologia foi então estendida para substratos contendo substituições no sistema alílico (**3a-i**) (ESQUEMA 1.33).



ESQUEMA 1.33. Síntese de N-acetil-indolinas substituídas (**4a-k**). As reações foram realizadas a em escala de 0,2 mmol, usando 2 equiv de TTMSS e uma fita de diodo emissor de luz azul (LED) de 30 W. Os rendimentos reportados são isolados.

A presença de grupos metila ou éster ligados ao carbono terminal da dupla ligação do material de partida forneceram os produtos desejados em bons rendimentos (**4a-f**, 70% - 95%, ESQUEMA 1.33). De modo análogo, substratos contendo grupo

metila situado no carbono interno da dupla ligação (**3g-h**) forneceu produtos contendo carbono quaternário com bons rendimentos (**4h-i**, 85% e 73%, ESQUEMA 1.33).

Quando foi utilizado um grupo fenil na posição terminal do alceno no substrato (**3i**), o produto desejado (**4i**) foi obtido com um baixo rendimento. Uma possível explicação para o baixo rendimento observado em **4i** pode ser racionalizado pelas repulsões estéricas geradas pela presença de grupo volumoso ligado no sistema alil, a qual pode dificultar o processo de ciclização devido a menor liberdade conformacional na molécula, desfavorecendo a formação do produto de ciclização desejado.

1.3.3 Síntese de 2,3-diidrobenzofuranos

A partir dos resultados obtidos para síntese das indolinas funcionalizadas empregando a combinação de TTMSS e luz visível, esta estratégia fotoquímica foi então estendida para a síntese de 2,3-diidrobenzofuranos a partir da ciclização redutiva de substratos 1-(aliloxi)-2-iodobenzeno.

Nesta proposta, o 1-(but-2-en-1-iloxi)-2-iodobenzeno (**5b**) foi utilizado como substrato modelo para otimização da reação, onde condições reacionais semelhantes às empregadas anteriormente para síntese de indolinas também mostraram ser efetivas (74%, TABELA 1.5, entrada 1). Desta forma, poucas modificações reacionais foram necessárias na busca da condição ótima.

Em um primeiro momento foi avaliado a influência da fonte luminosa. O uso do LED verde reduziu o rendimento para 54% (TABELA 1.5, entrada 2), enquanto que com o emprego de LED vermelho apenas traços do produto foi observado por GC-MS (TABELA 1.5, entrada 3). O melhor resultado para síntese do produto desejado foi obtido utilizando duas lâmpadas de LED branco (12W) (86%, TABELA 1.5, entrada 4). Com a redução da quantidade do reagente de silício para 1 equivalente e incidência do LED branco, observou-se um decréscimo de rendimento para 63% após 24 horas de reação (TABELA 1.5, entrada 5).

Em relação aos experimentos realizados na ausência de luz, quando a reação foi procedida à temperatura de 50°C após 24 horas, obteve-se um rendimento de 60% (TABELA 1.5, entrada 6), já para a reação a temperatura ambiente e sem TTMSS não ocorreu reação e o material de partida foi completamente recuperado (TABELA 1.5, entrada 7).

TABELA 1.5. Variação das condições reacionais – Busca pela condição ótima.

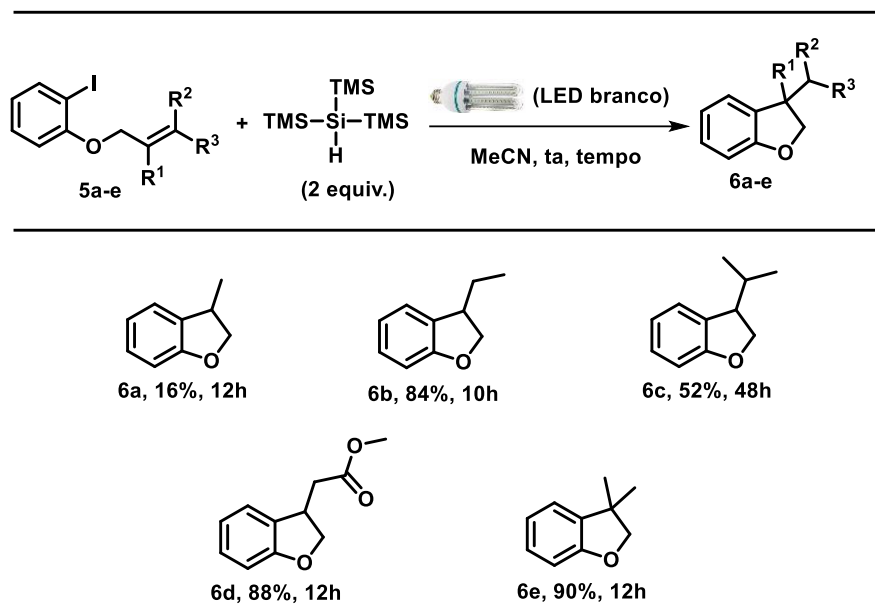
5b $\xrightarrow[\text{tempo, temperatura}]{\text{TTMS (x equiv), MeCN}}$ 6b

Entrada ^a	X	Fonte Luminosa	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rend. (%) ^b
1	2	Azul ($\lambda_{\text{max}} = 450$) ^c	12	25°C	74
2	2	Verde ($\lambda_{\text{max}} = 520$) ^c	24	25°C	54
3	2	Vermelho ($\lambda_{\text{max}} = 632$) ^c	24	25°C	Traços ^f
4	2	Branco^d	10	25°C	86
5	1	Branco ^d	24	25°C	63
6 ^e	2	-	24	50°C	60
7 ^e	2	-	48	25°C	NR

^a As reações foram realizadas em escala de 0,20 mmol, 0,4 mL de solvente (0,5M). ^b Rendimentos isolados. ^c Fita de diodo emissor (LED) totalizando 30W. ^d Duas lâmpadas de LED branco de 12W. ^e Reação realizada na ausência de luz. ^f Observado por GC-MS. NR = Nenhuma reação observada.

Visto que esta metodologia fotoquímica de ciclização reductiva é também efetiva na síntese do 3-etil-2,3-dihidrobenzofurano (**6b**) (Tabela 5, entrada 4), um estudo da ampliação do escopo reacional foi iniciado a partir de diferentes substratos baseados em 1-(aliloxi)-2-iodobenzeno (ESQUEMA 1.34).

A presença de grupos metila ou éster ligados ao carbono terminal da dupla ligação do material de partida (**5b-d**) forneceram os produtos desejados em bons rendimentos (**6b-d**, 52% - 88%, ESQUEMA 1.34). Assim como substrato contendo grupo metila situado no carbono interno da dupla ligação (**5e**) forneceu produto contendo carbono quaternário (**6e**) com rendimentos de 90%. Já para o substrato com dupla ligação terminal não substituída (**5a**), o rendimento isolado de **6a** foi de apenas 16%, esse baixo rendimento pode ser associado à volatilidade do produto formado.

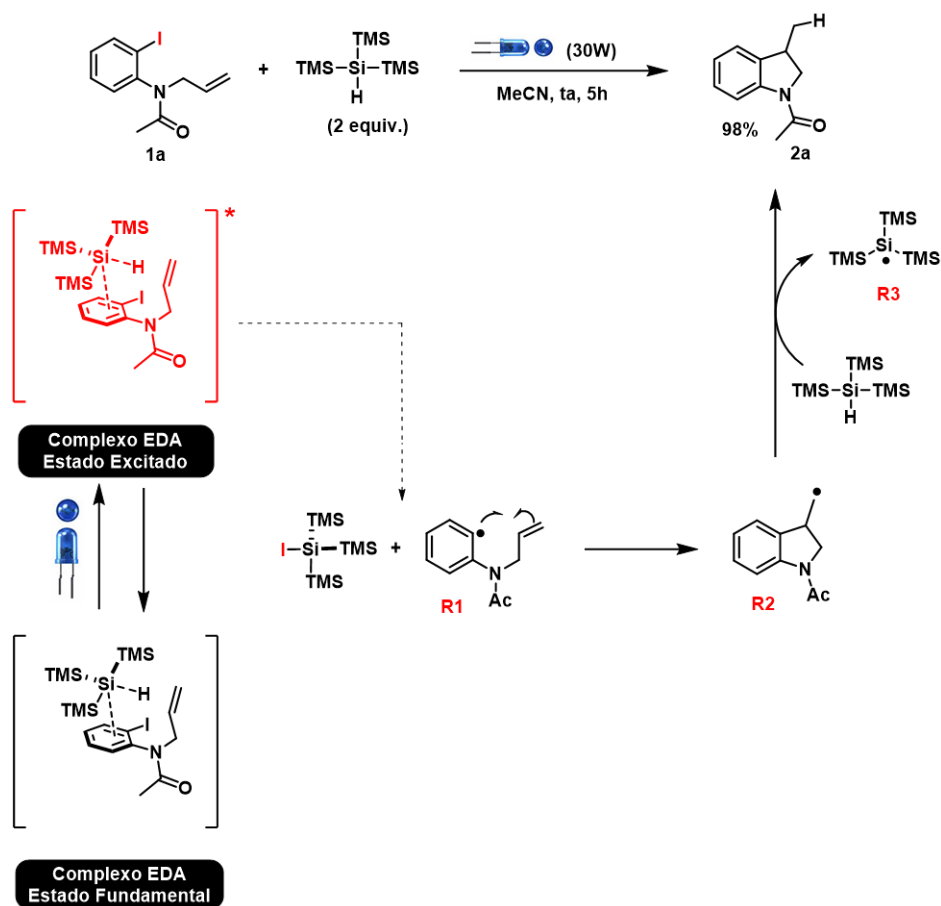


ESQUEMA 1.34. Síntese de 2,3-diidrobenzofuranos – Escopo Reacional. As reações foram realizadas a em escala de 0,2 mmol, usando 2 equiv de TTMSS e duas lâmpadas de LED branco de 12W. Os rendimentos reportados são isolados.

1.3.4 Estudos Mecanísticos

Após o estudo da abrangência da metodologia de ciclização reductiva fotoinduzida desenvolvida para síntese de indolinas e 2,3-diidrobenzofuranos, foram realizados estudos espectroscópicos de absorção UV-Vis, estudos de ressonância paramagnética eletrônica (EPR), rendimento quântico, uso de trapeador de radicais e caracterização da fonte luminosa (reator fotoquímico com lâmpadas de LED, FIGURA 1.7) com a intenção de embasar uma proposta mecanística. Esses estudos foram realizados empregando a reação modelo a formação de **2a** a partir de **1a** e TTMSS nas condições ótimas (TABELA 1.4, entrada 1).

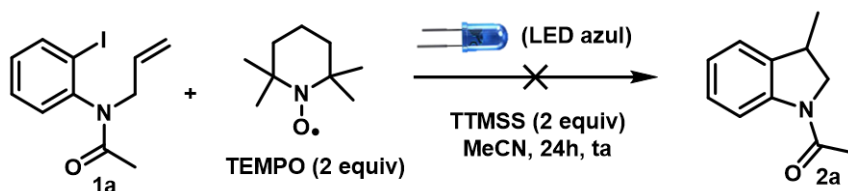
Com base em observações de estudos preliminares do nosso grupo de pesquisa⁵⁰ acredita-se que essa reação deva ocorrer via formação de um complexo EDA entre substrato **1a** e reagente de silício **TTMSS**, o qual pode ser fotoexcitado pela luz visível. Esse complexo EDA no estado excitado pode então desencadear um processo radicalar, promovendo a dealogenação do substrato **1a**, seguida por ciclização 5-exo-trig e abstração de hidrogênio para formação do produto final **2a** (ESQUEMA 1.35).



ESQUEMA 1.35. Proposta inicial de estudo do mecanismo reacional baseada em resultados prévios.

1.3.4.1 Trapeador de Radicais – TEMPO

Um indicativo de que a reação se processa via mecanismo radicalar foi obtido a partir da inserção do reagente captor de radicais 2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidiniloxil (TEMPO) no meio reacional, o que resultou na completa inibição da formação de produto **2a**, sendo o material de partida **1a** completamente recuperado após 24 horas (ESQUEMA 1.36).



ESQUEMA 1.36. Uso do trapeador de radicais TEMPO no meio reacional.

1.3.4.2 Determinação do espectro de emissão e da irradiância da fonte luminosa

Os LEDs que compõem o reator fotoquímico foram caracterizados quanto ao seu espectro de emissão utilizando um espectrofluorímetro RF-5301PC Shimadzu Scientific Instruments. Para isso, o reator foi posicionado em frente do detector do espectrofluorímetro e o espectro dos LEDs de cor branca, azul, verde e vermelha foram registrados individualmente (FIGURA 1.8). O LED azul apresentou um valor de comprimento de onda de máxima absorção (λ_{max}) igual a 450 nm, o verde em 520nm e o vermelho em 632nm. O espectro de emissão do LED branco se apresentou como uma combinação das três cores analisadas.

Em seguida, com intuito de obter informações relacionadas à densidade de energia incidente por unidade de tempo pelas fontes luminosas, determinou-se a irradiância de cada LED sobre uma área de 4.91 cm². Esse experimento foi realizado com auxílio de um irradiômetro FieldMaxII-TOP™ acoplado a um sensor EnergyMax™ - modelo J-25MB –LE - Coherent Inc que foi posicionado no centro do reator fotoquímico, os valores obtidos relacionados a cada LED estão apresentados na FIGURA 1.8. O Led azul apresentou-se como o mais energético dentre as fontes luminosas analisadas, com valor de irradiância (18.20 mWcm⁻²), seguido pelo verde (9.10 mWcm⁻²), branco (8.37 mWcm⁻²) e vermelho (2.37 mWcm⁻²).

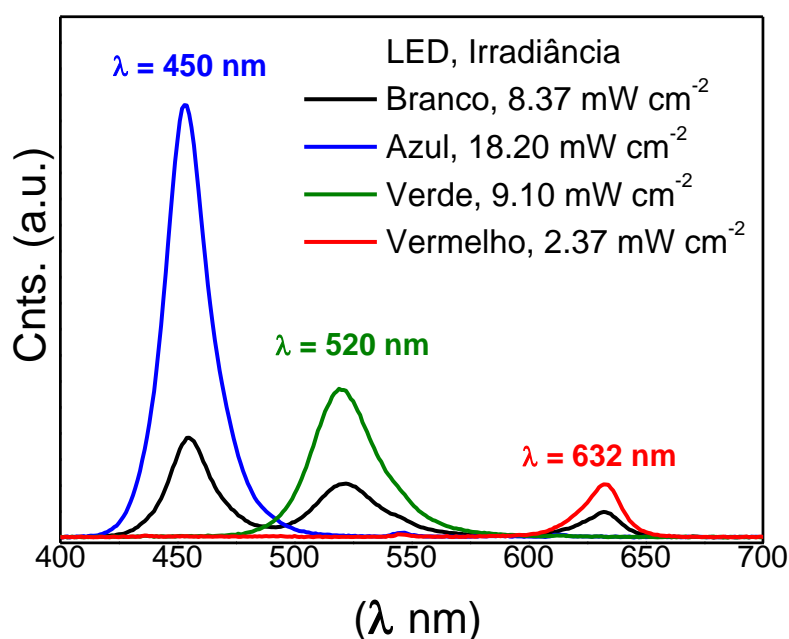


FIGURA 1.8. Espectros de emissão dos LEDs branco, azul, verde e vermelho e suas respectivas irradiâncias.

1.3.4.3 Espectros de absorção UV-Vis

Os materiais de partida **1a** e **TTMSS**, a mistura reacional (MR = **1a** + **TTMSS**) e o produto **2a** foram caracterizados utilizando espectroscopia UV-Vis no modo absorbância. Para isso, as seguintes soluções foram preparadas individualmente em acetonitrila (100 μL): 0.4 mol L⁻¹ do material de partida **1a**, 0.8 mol L⁻¹ de **TTMSS**, 0.4 mol L⁻¹ do produto **2a** e uma mistura de ambos componentes (MR) na mesma proporção utilizada na condição reacional (TABELA 1.3, entrada 4). As soluções foram preparadas em duplicata e mantidas em atmosfera de nitrogênio para inibir qualquer reação com o oxigênio presente no ar atmosférico, em especial no caso das soluções contendo TTMSS. Todas as soluções se apresentaram incolores.

Das duas soluções preparadas para cada sistema, uma réplica foi mantida em agitação sem a incidência de luz por 30 minutos, enquanto que a outra réplica foi exposta à radiação de LED azul por 10 minutos. Em ambos os casos, os sistemas foram diluídos quarenta (40) vezes com acetonitrila antes da obtenção do espectro de absorbância UV-Vis (FIGURA 1.9).

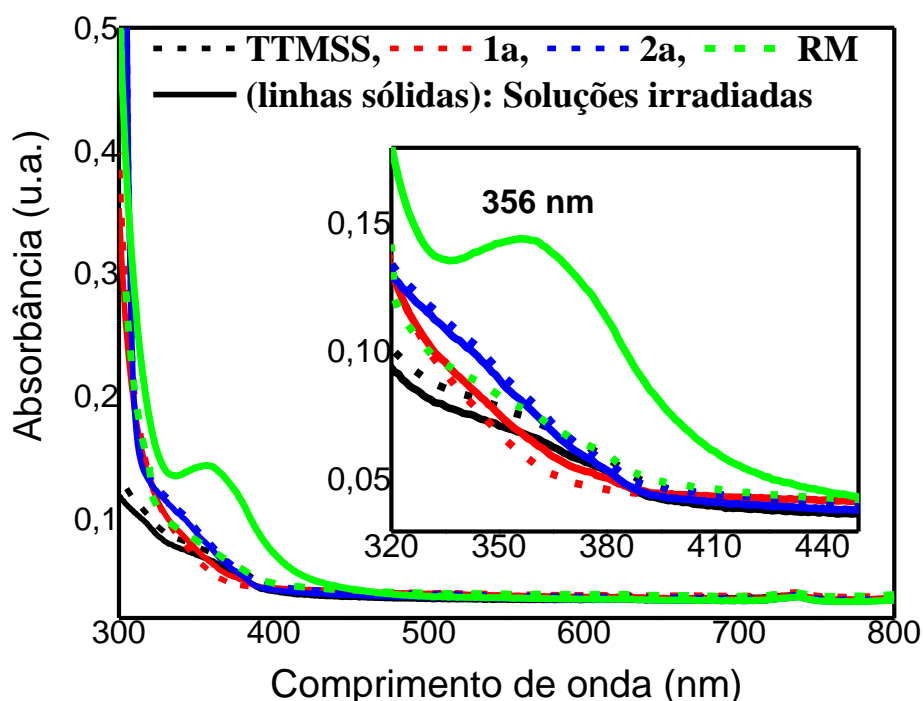


FIGURA 1.9. Espectros de absorbância para as soluções TTMSS (0.02 mol L⁻¹, linhas pretas), 1a (0.01 mol L⁻¹, linhas vermelhas), 2a (0.01 mol L⁻¹, linhas azuis) e a mistura de TTMSS (0,02 mol L⁻¹) + 1a (0,01 mol L⁻¹) (RM, linhas verdes).

As linhas tracejadas no gráfico da FIGURA 1.9 representam os experimentos realizados no escuro, já as linhas sólidas correspondem aos espectros referentes às soluções expostas à radiação. Como observado, os espectros das soluções constituídas pelos compostos individuais **1a** (0.01 mol L⁻¹, linhas vermelhas), **TTMSS** (0.02 mol L⁻¹, linhas pretas) e **2a** (0.01 mol L⁻¹, linhas azuis) não são afetados significativamente pela exposição à radiação de LED azul.

Para a mistura reacional constituída por TTMSS (0,02 mol L⁻¹) + **1a** (0,01 mol L⁻¹) (MR, linhas verdes), após a incidência de radiação, essa mistura apresenta uma coloração levemente amarela e no espectro surge uma nova banda de absorção ($\lambda_{\max} = 356$ nm). Essa banda de absorção em $\lambda_{\max} = 356$ nm não foi observada quando a mesma mistura (MR) permaneceu no escuro e tampouco se encontra associada aos componentes individuais da mistura (**1a** ou **TTMSS**) ou ao produto da reação **2a**.

Levando em consideração que a reação fotoquímica estudada é promovida por luz visível ($\lambda_{\max} = 450$ nm) mesmo que nenhum dos componentes reacionais (**1a**, **TTMSS** ou **2a**) absorvam comprimentos de onda nesta região, a observação dessa nova banda de absorção pode indicar a formação de uma espécie química intermediária, gerada após a incidência de luz no meio reacional, que é capaz de absorver comprimento de onda próximos à região do visível, atuando como promotor da reação fotoquímica. Esse intermediário pode ser formado através de interações entre o substrato **1a** e o **TTMSS**, originando uma associação doadora-aceptora de elétrons (complexo EDA).

Com o intuito de melhor compreender o perfil de absorção da radiação UV-Vis pela mistura reacional, uma solução contendo a mistura reacional [**1a** (0.4 mol L⁻¹) + **TTMSS** (0.8 mol L⁻¹)] foi exposta à radiação de LED azul por 10 minutos, tal como descrito no procedimento anterior, sendo possível observar o surgimento da banda de absorção em $\lambda_{\max} = 356$ nm. Em seguida, a mistura resultante foi caracterizada em relação à fração de luz absorvida (f), que é calculada por meio da relação $f = 1 - 10^{-\text{absorbância}}$, em função do comprimento de onda (FIGURA 1.10).

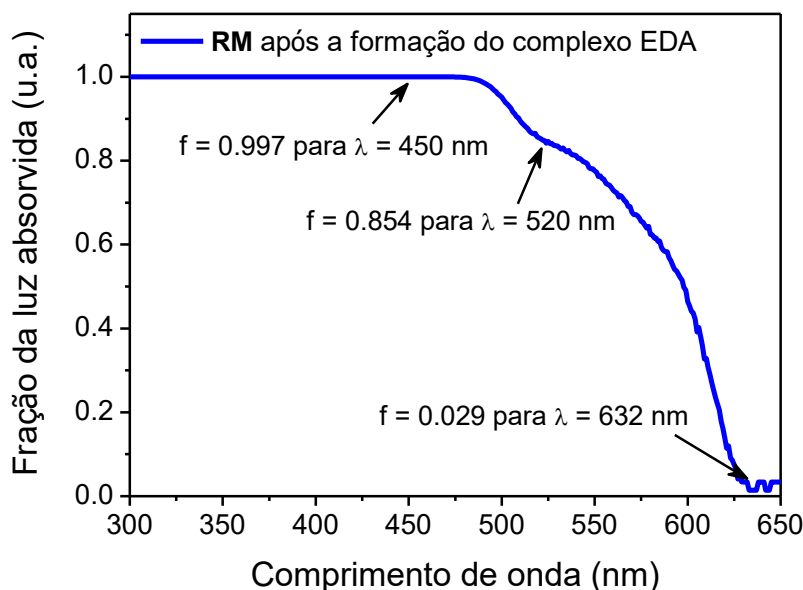


FIGURA 1.10. A fração de luz absorvida versus o comprimento de onda da MR (0,8 mol L⁻¹ de TTMSS + 0,4 mol L⁻¹ de 1a) após 10 minutos de exposição à luz LED azul.

A partir do gráfico representado na FIGURA 1.10, observa-se que esta mistura (MR) absorve quase 100% da fração de luz no comprimento de onda de 450 nm, indicando que a reação pode ser promovida de forma eficiente pela fonte luminosa de LED azul, enquanto que a fração da luz absorvida é 14% menor na luz verde e 97% menor para a luz vermelha. Este efeito, adicionado ao fato de que os LEDs verde e vermelho apresentam menor irradiação, explicam o menor rendimento e reatividade observados para a reação sob a iluminação de LEDs verde e vermelho.

1.3.4.4 Rendimento Quântico

O rendimento quântico (ϕ) de um determinado processo (x) pode ser definido como o número de eventos (n_x) fotoquímicos ou fotofísicos promovidos de acordo com o número de fótons (n_p) absorvidos pelo sistema em determinado comprimento de onda: $\phi(\lambda) = n_x/n_p$. Para uma reação fotoquímica, onde um reagente **A** é convertido em **B** (**A** → **B**), n_x pode corresponder a quantidade de reagente **A** consumido (rendimento quântico de consumo, $\phi_{-A}(\lambda) = n_x/n_p$), ou a quantidade de produto **B** formado (rendimento quântico da formação do produto, $\phi_B(\lambda) = n_B/n_p$).^{7, 52}

⁵² BANSAL, R.K. Organic Reaction Mechanisms. 3a ed. McGraw-Hill Education. 1998.

Em geral, os rendimentos quânticos encontram-se no intervalo de $0 < \phi(\lambda) < 1$ e representam a probabilidade de uma molécula passar por determinado processo após a absorção de um fóton. No entanto, os rendimentos quânticos podem exceder uma unidade $\phi(\lambda) > 1$ quando na reação fotoquímica são geradas duas ou mais moléculas por fóton absorvido pelo material de partida, por exemplo em $\mathbf{A} \rightarrow 2\mathbf{B}$ o rendimento quântico pode estar no intervalo $0 < \phi(\lambda) < 2$. No caso em que a reação fotoquímica gera radicais ou outros intermediários que iniciam uma reação em cadeia, o rendimento quântico atinge valores muito maiores que uma unidade $\phi(\lambda) \gg 1$.^{7, 53}

Importante ressaltar que o rendimento quântico e o rendimento químico são parâmetros de reação distintos e não necessariamente correlacionados. Por exemplo, o rendimento quântico da formação de produto ϕ_B pode ser baixo quando os processos fotofísicos são dominantes em relação à formação do produto. De modo análogo, o rendimento quântico de consumo do reagente ϕ_{-A} pode ser elevado, mesmo que o rendimento químico do produto \mathbf{B} seja baixo, principalmente devido à formação subprodutos.⁷

Sabendo que, de modo geral, o rendimento quântico expressa a eficácia com que os fótons absorvidos são utilizados pelo sistema, um primeiro passo para calcular o rendimento quântico da reação fotoquímica estudada é determinar o valor do fluxo luminoso que atinge o frasco reacional a partir da fonte luminosa (reator fotoquímico – LED azul). O valor desse parâmetro pode ser obtido por actinometria, utilizando uma solução de ferrioxalato como actinômetro a partir de procedimento já reportados na literatura.⁵³

Um actinômetro consiste em um sistema químico capaz de passar por uma reação fotoinduzida, em determinado comprimento de onda (λ), cujo rendimento quântico $\phi(\lambda)$ é conhecido com precisão. O fluxo luminoso é determinado pela relação entre a conversão do actinômetro em produto de fotodegradação por unidade de tempo e o rendimento quântico desse actinômetro.

Para isso, uma solução de trioxalatoferrato(III) de potássio triidrato contendo H_2SO_4 foi posicionada sob a radiação da fonte luminosa (reator fotoquímico – LED azul) de modo a promover uma reação de fotólise que converte o ferrioxalato $[\text{Fe}^{3+}(\text{C}_2\text{O}_4)_3]^{3-}$ em íons ferrosos Fe^{2+} . O produto da fotólise Fe^{2+} foi então complexado

⁵³ a) CISMESIA, M.A.; YOON, T.P. "Characterizing chain processes in visible light photoredox catalysis". Chem. Sci., **6**: 5426, 2015. b) KUHN, H. J.; BRASLAVSKY, S. E.; SCHMIDT, R. "Chemical Actinometry" Pure Appl. Chem. **76**: 2105, 2004.

pela 1,10-fenantrolina e quantificado por absorvância UV-Vis a 510 nm. O número de mols do complexo de ferro-fenantrolina formado está diretamente relacionado com a quantidade de fótons absorvidos pelo actinômetro de ferrioxalato para promover a reação de fotólise. A partir desse experimento, o valor obtido para o fluxo luminoso da fonte de LED azul foi igual a $1,81 \cdot 10^{-10}$ einstein s^{-1} .

O segundo passo para calcular o rendimento quântico foi construir uma curva de calibração para o produto **2a** utilizando GC-MS, com a finalidade de determinar de modo exato e preciso a quantidade de produto **2a** gerado após a exposição de **1a** e **TTMSS** ao fluxo de luz de $1,81 \cdot 10^{-10}$ einstein s^{-1} . A curva de calibração da área do pico de **2a** (P.A) em relação a concentração de **2a** ($mmol L^{-1}$) pode ser representada como $P.A = -(0,49 \pm 0,06) + (0,32 \pm 0,01) [2a (mmolL^{-1})]$.

Tendo em mãos o valor de fluxo de fótons da fonte luminosa (reator fotoquímico – LED azul) utilizada para promover as reações fotoquímicas e a curva de calibração para quantificação do produto **2a** formado, o rendimento quântico da reação modelo pode então ser calculado usando a Eq. 2, onde E corresponde ao fluxo de luz do LED azul ($1,81 \cdot 10^{-10}$ einstein s^{-1}), f a fração de luz absorvida pelo sistema em $\lambda = 450$ nm (0,997, como pode ser visto na FIGURA 1.10) e t é o tempo de reação (1h).

$$\Phi = \frac{n^{\circ} \text{ mol } 2a}{E \cdot f \cdot t} \text{ (Eq 2)}$$

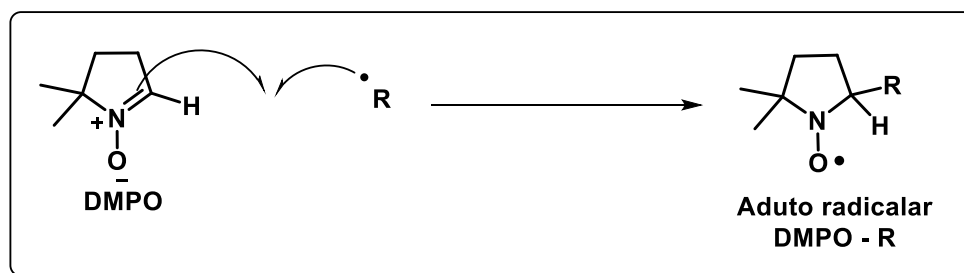
O valor médio obtido para o rendimento da reação quântico $\Phi = 28.37$ trata-se de um valor superior a 1 ($\Phi \gg 1$), o que indica essa transformação pode ocorrer via reação radicalar em cadeia. Esse fator corrobora com a hipótese do TTMSS poder atuar como mediador de reações radicalares sequenciais envolvendo-se nas etapas de iniciação radicalar e de propagação da cadeia.

Com o intuito de verificar se o processo consiste em uma reação em cadeia, o sistema que a princípio foi irradiada pelo LED azul durante 1h e quantificado em relação à formação de **2a** ($n^{\circ} \text{ mol } 2a_1 = 1.84 \times 10^{-5} \text{ mol}$), posteriormente foi mantido no escuro por 3h e também quantificado ($n^{\circ} \text{ mol } 2a_2 = 2.70 \times 10^{-5} \text{ mol}$). Os dados obtidos indicam que após um período inicial de irradiação (1h, LED azul), a reação se propaga no escuro, produzindo mais $0.86 \times 10^{-5} \text{ mol}$ de produto após 3h de reação no escuro.

1.3.4.5 Estudos de ressonância paramagnética eletrônica (EPR)

A partir dos indicativos experimentais de que a reação possa ocorrer via mecanismo radicalar, suportados pelos dados de rendimento quântico ($\Phi \gg 1$) e de inibição da reação pelo uso do reagente captor de radicais TEMPO, a reação modelo de síntese da indolina **2a** a partir de **1a** e **TTMSS** foi acompanhada pela técnica de ressonância paramagnética eletrônica (*Electron Paramagnetic Resonance* - EPR) utilizando o trapeador de radicais (*spin trap*) 5,5-Dimetil-1-pirrolina-*N*-óxido (DMPO) no meio reacional. Esses experimentos foram realizados com o objetivo de obter maiores informações sobre o mecanismo da reação através da detecção de espécies radicalares intermediárias formadas nesta transformação fotoquímica.

Essa técnica baseia-se na formação de uma ligação covalente entre o captor de radicais DMPO e as espécies radicalares reativas (**R•**), geradas no meio reacional estudado, formando um aduto radicalar estável (**DMPO-R**) (ESQUEMA 1.37), que pode então ser detectado e caracterizado por um experimento de EPR.



ESQUEMA 1.37. Formação de Aduto radicalar DMPO – R.

A partir do desdobramento hiperfino do espectro de EPR do radical NO^\bullet (spin eletrônico $S = 1/2$) no aduto radicalar (**DMPO – R**), devido à presença próxima de núcleos de nitrogênio (spin nuclear $I = 1$) e hidrogênio (spin nuclear $I = 1/2$), pode-se obter informações referentes à identidade do radical intermediário formado da transformação de interesse. A simetria, tamanho e composição do grupo **R** no aduto radicalar, bem como o solvente utilizado na solução, podem alterar a interação hiperfina com o radical NO^\bullet . Dependendo da composição do **R**, hiperfinas devido a outros núcleos com spin nuclear diferente de zero também podem ser observadas. Importante ressaltar que o DMPO puro não apresenta sinal de EPR, pois não há elétrons desemparelhados.

Um elétron desemparelhado apresenta um sinal de absorção na região de frequência de microondas ($\nu = 9.5$ GHz) para um campo magnético aplicado da ordem de $H = 340$ mT. O valor do campo magnético (H) em que ocorre a absorção para uma determinada frequência (ν) é dado pela condição de ressonância (Eq. 3), onde $g = 2.0024$ é uma constante para o elétron livre e β é o magneton de Bohr. Essa condição é obtida a partir da energia Zeeman (Eq. 4) de um elétron (spin $S=1/2$, $m_s = \pm 1/2$) submetido a um campo magnético e da regra de seleção $\Delta m_s = \pm 1$, em que m_s é o número quântico de spin, como mostrado na FIGURA 1.11.⁵⁵

$$h\nu = g\beta H \quad (\text{Eq. 3})$$

$$E = \pm m_s g\beta H = \pm \frac{1}{2} g\beta H \quad (\text{Eq. 4})$$

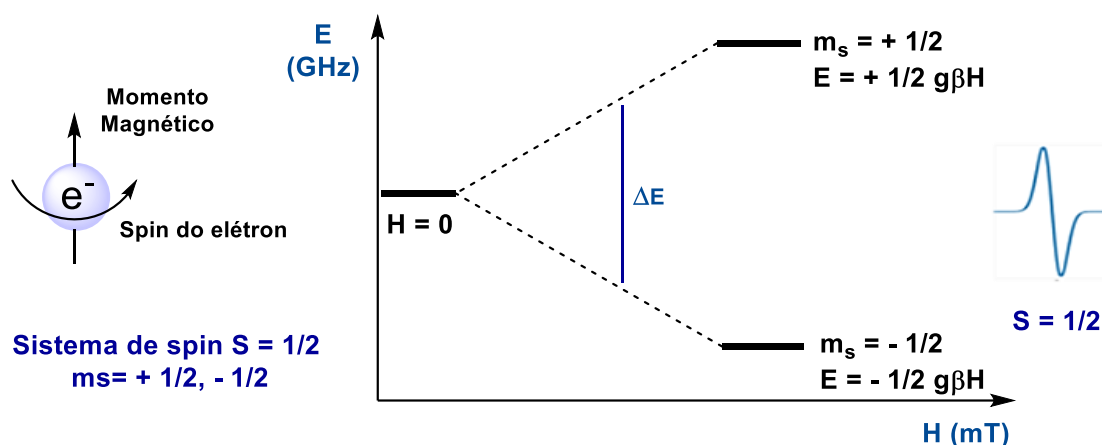


FIGURA 1.11. Níveis de energia para um elétron desemparelhado (spin $S = 1/2$). Adaptado de J. Org. Chem., **81** (16): 6937, 2016.

A presença de núcleos com spin nuclear (I) diferente de zero próximos ao elétron do radical modifica o diagrama de energia da FIGURA 1.12a, desdobrando cada nível m_s em $2I+1$ níveis, separados em campo magnético de acordo com o valor da constante hiperfina a_n . Sendo assim, na presença de um átomo de nitrogênio cujo spin $I = 1$, por exemplo, temos um desdobramento de $2I+1=3$ níveis separados de a_{14N} mT.

Catalysis Research". Top Catal., **58**: 719, 2015. (c) WEIL, J.A.; BOLTON, J.R. "Electron Paramagnetic Resonance Elementary Theory And Practical Applications". 2ª ed. John Wiley & Sons, Inc. 2007.

⁵⁵ (a) MANGION, I.; LIU, Y.; REIBARKH, M.; WILLIAMSON, T.E.; WELCH, C.J. "Using Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy To Facilitate Problem Solving in Pharmaceutical Research and Development". *J. Org. Chem.*, **81** (16): 6937, 2016. (b) Mondal, K.C.; Roy, S.; Roesky, H.W. "Silicon based radicals, radical ions, diradicals and diradicaloids". *Chem. Soc. Rev.*, **45**: 1080, 2016.

No caso do DMPO, o nitrogênio desdobra os níveis eletrônicos em 3 e o hidrogênio em 2, resultando no sinal típico de 6 linhas como mostrado na FIGURA 1.12b. A distância entre as linhas observadas corresponde a interação hiperfina, que é tão maior quanto mais próximo está o núcleo em interação. Se o **R** ligado ao **DMPO** possui outros núcleos próximos interagindo com a nuvem eletrônica do **NO·**, podem haver mais desdobramentos seguindo o padrão apresentado da FIGURA 1.12b.

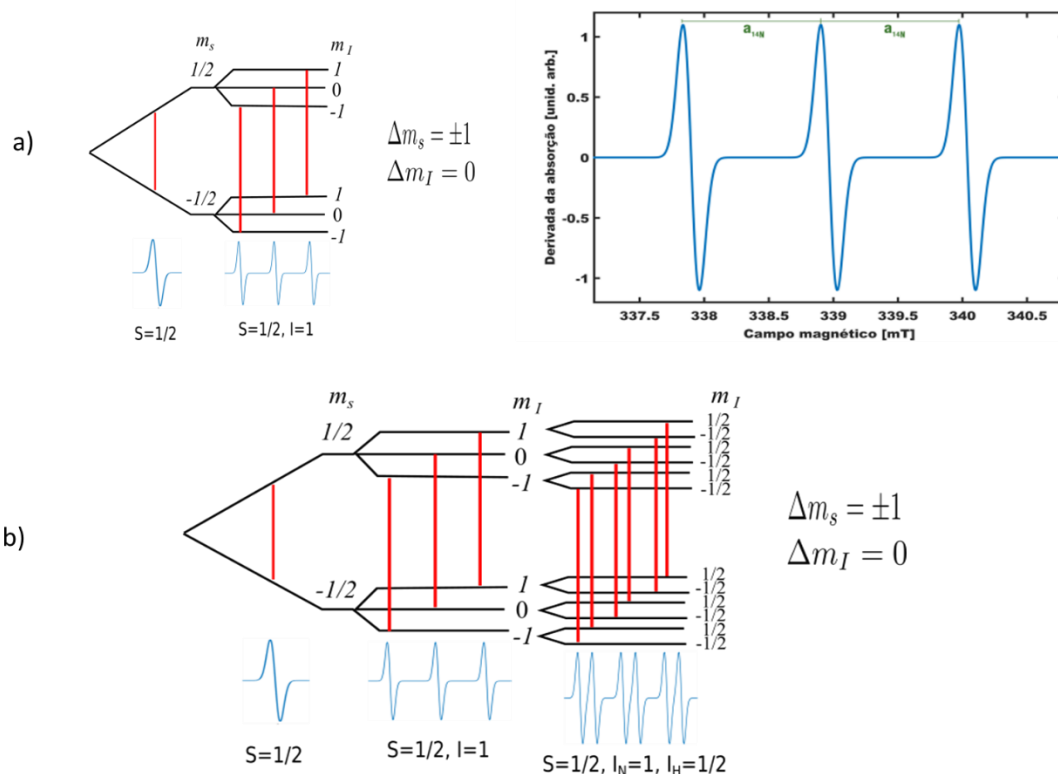
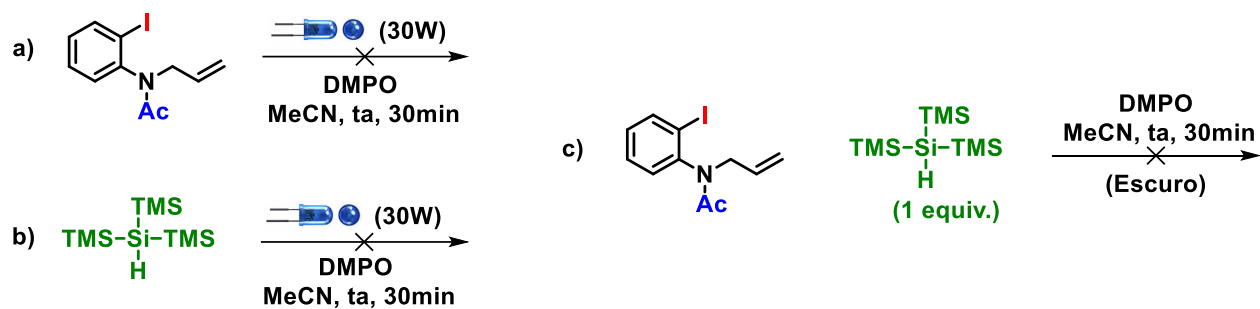


FIGURA 1.12. Diagramas de energia e espectros de EPR.

Para iniciar os estudos de EPR do sistema reacional, primeiramente foram realizados experimentos controle da reação, envolvendo a caracterização por EPR de cada um dos componentes individuais **1a** e **TTMSS** após a incidência de luz. Para isso, uma solução em acetonitrila de **1a** (0.36 mol L^{-1}) (ESQUEMA 1.38a) e outra solução de **TTMSS** (0.36 mol L^{-1}) (ESQUEMA 1.38b) foram irradiados pelo LED azul na presença de **DMPO** (0.4 mol L^{-1}) por 30 min. De modo análogo, uma solução da mistura reacional **1a** (0.36 mol L^{-1}) + **TTMSS** (0.36 mol L^{-1}) e **DMPO** (0.40 mol L^{-1}) foi mantida em agitação por 30 min na ausência de luz (ESQUEMA 1.38c). Nenhum sinal de EPR foi detectado nesses experimentos.



ESQUEMA 1.38. Experimentos de EPR - Controle de reação.

Em seguida, uma solução contendo **1a** (0.36 mol L^{-1}) + **TTMSS** (0.36 mol L^{-1}) e **DMPO** (0.40 mol L^{-1}) foi irradiada pelo LED azul por 30 min e então registrado o espectro de EPR da mistura resultante (ESQUEMA 1.39a, linha preta). De modo a auxiliar na identificação do espectro obtido, foi utilizado o programa Easyspin⁵⁶ para simular um sistema de um spin $\frac{1}{2}$ sujeito as interações hiperfinas de acordo com os possíveis adutos de reação (FIGURA 1.13), sugeridos a partir da proposta mecanística apresentada anteriormente (ESQUEMA 1.35).

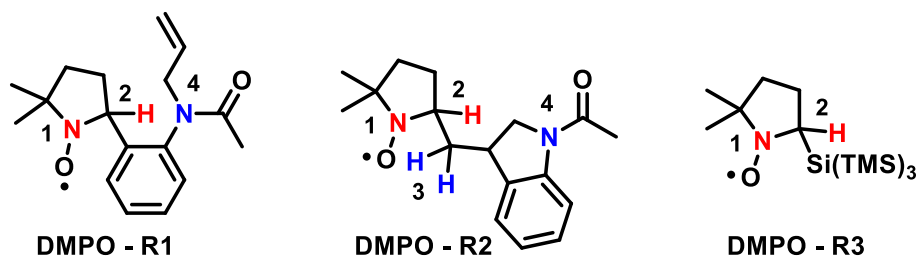
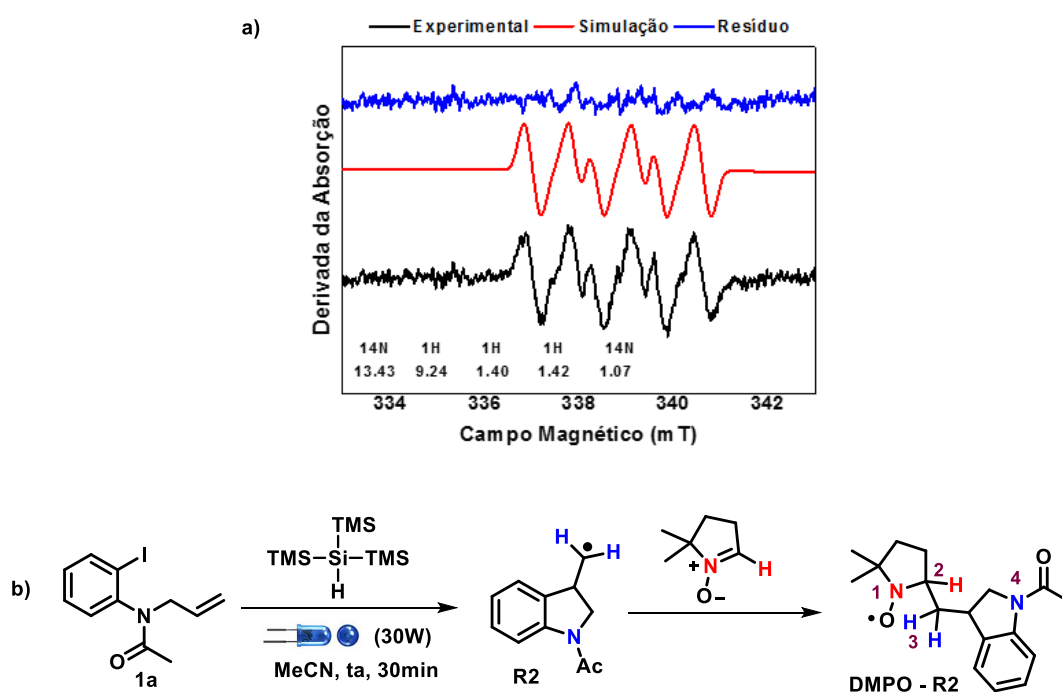


FIGURA 1.13. Adutos de reação entre possíveis radicais intermediários e o DMPO.

Considerando o aduto **DMPO-R2**, foram incluídos 3 núcleos paramagnéticos adicionais no sistema de simulação, que correspondem aos 2 hidrogênios próximos da ligação com o DMPO (marcados em azul, posição 3) e um nitrogênio mais distante (marcado em azul, posição 4), além do nitrogênio e hidrogênio tipicamente presentes na molécula de DMPO (marcados em vermelho, posições 1 e 2, respectivamente). As constantes hiperfinas (a) foram ajustadas para os valores apresentados no gráfico do ESQUEMA 1.39 ($a_{14N} = 13.43 \text{ G}$, $a_{1H} = 9.24 \text{ G}$, $a_{1H} = 1.40 \text{ G}$ e $a_{14N} = 1.07 \text{ G}$), onde tem-se o espectro experimental (linha preta), o espectro simulado (linha vermelha) e o resíduo (linha azul) dado pela diferença entre os espectros experimental e simulado.

⁵⁶ STOLL, S.; SCHWEIGER, A. "EasySpin, a comprehensive software package for spectral simulation and analysis in EPR," *J. Magn. Reson.* **178**: 42, 2006.

Neste gráfico (ESQUEMA 1.39a), observa-se uma boa concordância entre o espectro experimental e a simulação. O resultado indica valores de hiperfina maiores para o nitrogênio (1.343 mT) e para o hidrogênio (0.924 mT) que se encontram mais próximos ao radical NO·, valores muito próximos entre si para os dois hidrogênios simetricamente dispostos no carbono da ligação com o DMPO (0.140 e 0.142 mT), e um valor menor para o nitrogênio mais distante (0.107 mT), somente essa combinação levou ao melhor ajuste. Com isso, esse experimento indica que a espécie radicalar capturada pelo DMPO pode ser o intermediário radical alquila R2 (ESQUEMA 1.35), levando a formação do aduto DMPO – R2 (ESQUEMA 1.39b) .



ESQUEMA 1.39. Espectro de EPR da mistura reacional após 30 minutos de irradiação.

1.3.5 Proposta Mecanística

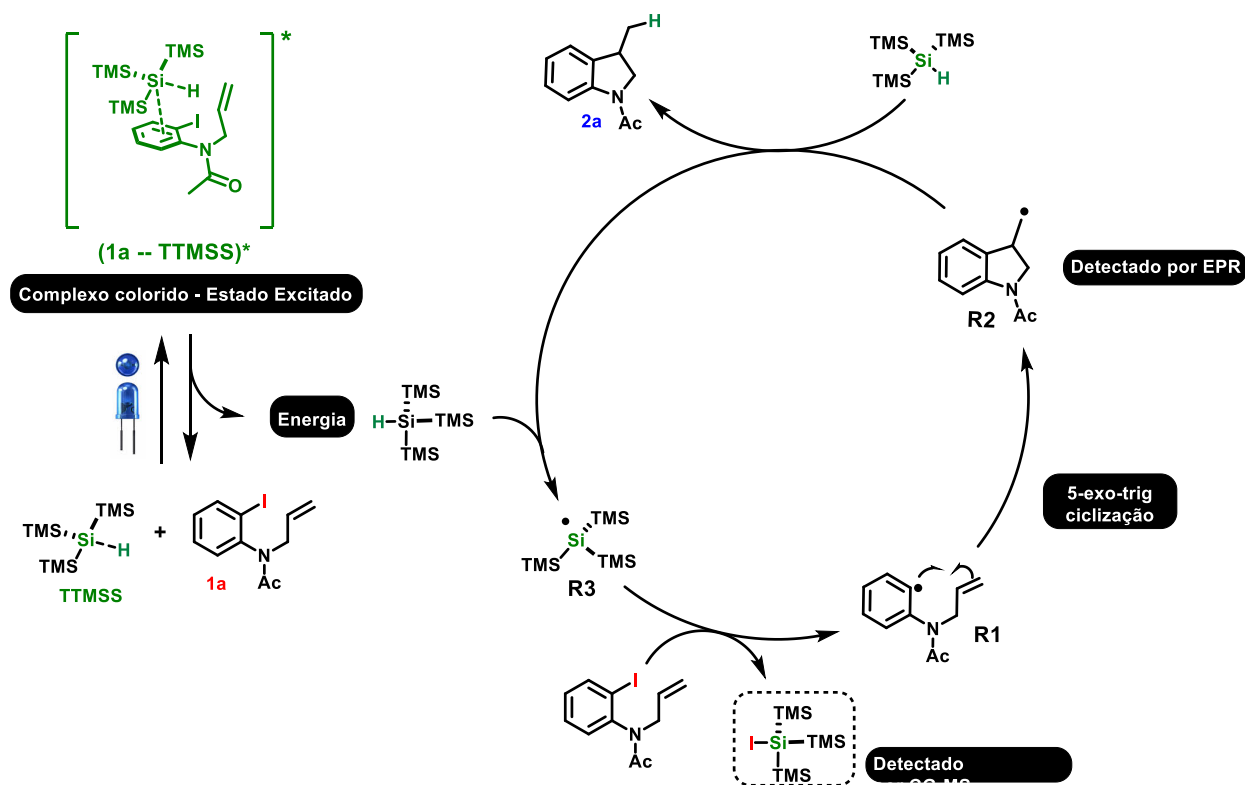
A partir dos experimentos espectroscópicos de absorção UV-Vis, estudos de ressonância paramagnética eletrônica (EPR), rendimento quântico, uso de trapeador de radicais TEMPO e caracterização da fonte luminosa (reator fotoquímico com lâmpadas de LED), alguns pontos puderam ser esclarecidos a respeito do mecanismo para síntese de indolinas pela combinação de TTMSS e luz visível:

- a) A reação fotoquímica é promovida de forma eficiente por uma fonte de luz de LED azul com $\lambda_{\max} = 450$ nm.
- b) Nenhum dos componentes individuais da mistura reacional, **1a** e **TTMSS**, absorvem em comprimentos de onda de luz visível.
- c) Após a incidência de radiação, a mistura reacional apresenta uma coloração levemente amarela e no espectro de absorção UV-Vis surge uma nova banda de absorção em ($\lambda_{\max} = 356$ nm).
- d) Os dados de rendimento quântico ($\Phi \gg 1$) e de inibição da reação pelo captor de radicais TEMPO indicam que a reação pode ocorrer por um mecanismo radicalar em cadeia.
- e) Os experimentos de EPR indicam que o processo de reação radicalar da transformação ocorre de modo significativo após a incidência de luz no meio reacional contendo **1a** e **TTMSS**. Por meio do aduto radicalar **DMPO – R2** analisado por EPR, um possível intermediário da reação consiste no radical **R2** (ESQUEMA 1.39).

Logo, propomos que essa transformação fotoquímica possa ocorrer *via* uma espécie química intermediária (**1a--TTMSS**)* que é formada após a incidência de luz no meio reacional (ESQUEMA 1.40). Esse intermediário (**1a--TTMSS**) pode ser gerado através de interações entre o substrato **1a** e o **TTMSS**, formando uma associação doadora-aceptora de elétrons (complexo EDA), capaz de absorver comprimento de onda próximos à região do visível e atuar como promotor da reação fotoquímica.

Quando esse complexo EDA excitado (**1a--TTMSS**)* relaxa para o estado fundamental, promove a clivagem homolítica da ligação Si-H (79 cal mol^{-1}) do TTMSS por processo de transferência de energia, gerando radicais centrados em sílcio (**R3**). Em

seguida, ocorre uma reação de desalogenação do substrato **1a** através da abstração do iodo pelo radical de silício, formando um radical arila (**R1**). Esse intermediário **R1** passa por uma ciclização 5-exo-trig, processo favorecido cineticamente, de modo a gerar o radical alquila **R2**, seguido por abstração de hidrogênio para formação do produto final **2a** e novos radicais de silício para propagar a cadeia radicalar.



ESQUEMA 1.40. Proposta de mecanismo para síntese de indolinas mediada por TTMSS e luz visível.

1.4 Conclusão

Um protocolo fotoquímico direto e altamente eficiente foi desenvolvido para obtenção de compostos heterocíclicos baseados em núcleos indolina e 2,3-diidrobenzofuranos. Essas transformações ocorrem através de um mecanismo de ciclização redutiva radicalar em cadeia promovido pela combinação de luz visível e TTMSS.

Embora os componentes individuais da mistura reacional não absorvam comprimentos de onda da luz visível, a formação de uma espécie intermediária, gerada por uma associação doadora-aceptora de elétrons (complexo EDA) envolvendo o substrato e o TTMSS, pode absorver comprimento de onda próximo à região do visível e atuar como promotor da reação fotoquímica.

Características como a alta tolerância a diversos grupos funcionais, bons rendimentos, o emprego de materiais de partida de fácil obtenção e o meio reacional livre de metais, evidenciam a versatilidade deste método, tornando-o atraente tanto para a academia como para a indústria.

1.5 Referências

1. (a) CLARK, J.H. "Green chemistry: challenges and opportunities". *Green Chem.*, **1**: 1, 1999. (b) COLLINS, T. "Toward sustainable chemistry". *Science*, **291**: 48, 2001.
2. (a) DUNN, J. P. *CHEM. SOC. REV.*, 2012, 41, 1452–1461. (b) PRAT, D.; WELLS, A.; HAYLER, J.; SNEDDON, H.; MCELROY, C.R.; ABOU-SHEHADAD, S.; DUNNE, P.J. "CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents". *Green Chem.*, **18**: 288, 2016.
3. CIAMICIAN, G. "The photochemistry of the future". *Science*, **36**; 385, 1912
4. YOON T.P.; ISCHAY M.A.; DU, J. "Visible light photocatalysis as a greener approach to photochemical synthesis". *Nature Chemistry*, **2**: 527, 2010.
5. WARDLE, B. *Principles and Applications of Photochemistry*. John Wiley & Sons Ltd, 2009.
6. TURRO, N. J. *Principles of Molecular Photochemistry: An Introduction*. Sausalito, California, University Science Books, 2009.
7. KLÁN, P.; WIRZ, J. *Photochemistry of Organic Compounds: from concepts to practice*. John Wiley & Sons, Hoboken 2009.
8. P. CERONI; V. BALZANI. *The Exploration of Supramolecular Systems and Nanostructures by Photochemical Techniques*, Heildeberg, Springer, 2012.
9. (a) OELGEMÖLLER, M. "Solar photochemical synthesis: From the beginnings of organic photochemistry to the solar manufacturing of commodity chemicals". *Chem. Rev.*, **116**: 9664, 2016. (b) LEVIN, M.D.; KIM, S.; TOSTE, D. "Photoredox aatalysis unlocks single-electron elementary steps in transition metal catalyzed cross-coupling". *ACS Cent. Sci.*, **2**: 293, 2016.
10. (a) HOFFMANN, N. "Photochemical reactions as key steps in organic synthesis". *Chem. Rev.*, **108**: 1052, 2008. (b) FAGNONI, M.; DONDI, D.; RAVELLI, D.; ALBINI. "Photocatalysis for the formation of the C-C bond". *Chem. Rev.*, **107**: 2725, 2007. (c) DE KEUKELEIRE, D.; HE, S.L. "Photochemical strategies for the constructlon of polycyclic molecules". *Chem. Rev.*, **93**: 359, 1993. (d) SKUBI, K. L.; BLUM, T. R.; YOON, T.P. "Dual catalysis strategies in photochemical synthesis". *Chem. Rev.*, **116** (17): 10035, 2016.
11. (a) CAREY, F. A.; SUNDBERG R. J. "Advanced Organic Chemistry - Part A: Structure and Mechanism", 5^a ed., Springer, 2007. (b) ANSLYN E.; DOUGHERTY D. A. "Modern Physical Organic Chemistry". University Science Books, 2006.
12. (a) ALBINI, A. "Photosensitization in organic synthesis". *Synthesis*, **4**: 249, 1981. (b) ZHAO, J.; WU, W.; SUNA, J.; GUOA, S. "Triplet photosensitizers: from molecular design to applications". *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 5323, 2013.
13. (a) LAKOWICZ, J.R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3a ed. New York, Springer, 2006. (b) KAVARNOS, G.J.; TURRO, N.J. "Photosensitization by reversible

- electron transfer: theories, experimental evidence and examples". *Chem. Rev.* **86**: 401, 1986.
14. FOX, M.A. "Photoinduced electron transfer". *Photochemistry and Photobiology*, **52**: 617, 1990.
 15. MATAGA, N.; MIYASAKA, H. *Electron Transfer and Exciplex Chemistry*, in *Advances in Chemical Physics: Electron Transfer - from Isolated Molecules to Biomolecules*. Part 2, vol 107. Hoboken, John Wiley & Sons, Inc., 1999.
 16. GRABOWSKI, Z.R.; ROTKIEWICZ, K. "Structural changes accompanying intramolecular electron transfer: Focus on twisted intramolecular charge-transfer states and structures". *Chem. Rev.* **103**: 3899, 2003. (b) SHEPHARD, M.J.; PADDON-ROW, M.N. "Electrostatically driven geometry changes accompanying charge separation in supposedly rigid bichromophoric systems". *J. Phys. Chem. A*, **104**: 11628, 2000.
 17. (a) TEEGARDIN, K.; DAY, J.K.; CHAN, J. "Advances in photocatalysis: A microreview of visible light mediated ruthenium and iridium catalyzed organic transformations". *Org. J. Process Res. Dev.*, **20(7)**: 1156, 2016. (b) NARAYANAM, J. M. R.; STEPHENSON, C. R. J. "Visible light photoredox catalysis: applications in organic synthesis". *Chem. Soc. Rev.*, **40**: 102, 2011.
 18. (a) PRIER, C.K.; RANKIC, D.A.; MACMILLAN, D.W.C. "Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: Applications in organic synthesis". *Chem. Rev.*, **113**: 5322, 2013. (b) SHAW, M. H.; TWILTON, J.; MACMILLAN, D. W. C. "Photoredox Catalysis in Organic Chemistry". *J. Org. Chem.*, **81**: 6898, 2016.
 19. DOUGLAS, J.J.; SEVRIN, M.J.; STEPHENSON, C.R.J. "Visible light photocatalysis: Applications and new disconnections in the synthesis of pharmaceutical agents". *Org. Process Res. Dev.*, **20 (7)**: 1134, 2016.
 20. (a) ROMERO, N. A.; NICEWICZ, D. A. "Organic photoredox catalysis". *Chem. Rev.*, **116**: 10075, 2016. (b) ZEITLER, K. "Photoredox catalysis with visible light". *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**: 9785, 2009.
 21. (a) HEDSTRAND, D. M.; KRUIZINGA, W. M.; KELLOGG, R. M. "Light induced and dye accelerated reductions of phenacyl onium salts by 1,4-dihydropyridines". *Tetrahedron Lett.* **19**: 1255, 1978. (b) HIRONAKA, K.; FUKUZUMI, S.; TANAKA, T. "Tris(bipyridyl)ruthenium(II)-photosensitized reaction of 1-Benzyl- 1,4-dihydronicotinamide with benzyl bromide". *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1705, 1984. (c) CANO-YELO, H.; DERONZIER, A. "Photocatalysis of the Pschorr reaction by tris-(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II) in the phenanthrene series". *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1093, 1984.
 22. NICEWICZ, A. D.; MACMILLAN, D. W. C. "Merging photoredox catalysis with organocatalysis: the direct asymmetric alkylation of aldehydes". *Science*, **322**: 77, 2008.
 23. 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.
 24. NEUMANN, M.; FULDNER, S.; KONIG, B.; ZEITLER, K. "Metal-free, cooperative asymmetric organophotoredox catalysis with visible light". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**: 951, 2011.
 25. (a) HOFFMANN, N. J. "Efficient photochemical electron transfer sensitization of homogeneous organic reactions". *Photochem. Photobiol., C*, **9**: 43, 2008. (b) RAVELLI,

- D.; FAGNONI, M.; ALBINI, A. "Photoorganocatalysis. What for?". *Chem. Soc. Rev.*, **42**: 97, 2013. (c) FUKUZUMI, S.; OHKUBO, K. "Organic synthetic transformations using organic dyes as photoredox catalysts". *Org. Biomol. Chem.*, **12**: 6059, 2014.
26. ROMERO, N.; MARGREY, K.; TAY, N.E.; NICEWICZ, D.A. "Site-selective arene C-H amination via photoredox catalysis". *Science*, **349**: 1326, 2015.
27. LIMA, C. G. S.; LIMA, T. D. M.; DUARTE, M.; JURBERG, I. D.; PAIXÃO, M. W. "Organic synthesis enabled by light-irradiation of EDA complexes: Theoretical background and synthetic applications". *ACS Catal.*, **6**: 1389, 2016.
28. TRAMMELL, S. A.; DRESSICK, W. A.; MELDE, B. J.; MOORE, M. J. "Photocurrents from the direct irradiation of a donor–acceptor complex contained in a thin film on indium tin oxide". *Phys. Chem. C.*, **115**: 13446, 2011.
29. HAGA, N.; NAKAJIMA, H.; TAKAYANAGI, H.; TOKUMARU, K. "Photoinduced electron transfer between acenaphthylene and tetracyanoethylene: Effect of irradiation mode on reactivity of the charge-transfer complex and the resulted radical ion pair in solution and crystalline state". *J. Org. Chem.* **63**: 5372, 1998.
30. (a) TOBISU, M.; FURUKAWA, T.; CHATANI, N. "Visible light-mediated direct arylation of arenes and heteroarenes using diaryliodonium salts in the presence and absence of a photocatalyst". *Chem. Lett.*, **42**: 1203, 2013. (b) DAVIES, J.; BOOTH, S. G.; ESSAFI, S.; DRYFE, R. A. W.; LEONORI, D. "Visible-light-mediated generation of nitrogen-centered radicals: Metal-free hydroimination and iminohydroxylation cyclization reactions". *Angew. Chem., Int. Ed.*, **54**: 14017, 2015. (c) ARCEO, E.; JURBERG, I. D.; ALVAREZ-FERNANDEZ, A.; MELCHIORRE, P. "Photochemical activity of a key donor–acceptor complex can drive stereoselective catalytic α -alkylation of aldehydes". *Nat. Chem.*, **5**: 750, 2013.
31. (a) ARCEO, E.; BAHAMONDE, A.; BERGONZINI, G.; MELCHIORRE, P. "Enantioselective direct α -alkylation of cyclic ketones by means of photoorganocatalysis". *Chem. Sci.*, **5**: 2438, 2014. (b) SILVI, M.; ARCEO, E.; JURBERG, I.D.; CASSANI, C.; MELCHIORRE, P. "Enantioselective organocatalytic alkylation of aldehydes and enals driven by the direct photoexcitation of enamines". *J. Am. Chem. Soc.*, **137**: 6120, 2015. (c) KANDUKURI, S.R.; BAHAMONDE, A.; CHATTERJEE, I.; JURBERG, I. D.; ESCUDERO-ADÁN, E.C.; MELCHIORRE, P. "X-ray characterization of an electron donor–acceptor complex that drives the photochemical alkylation of indoles". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**: 1485, 2015.
32. BAHAMONDE, A.; MELCHIORRE, P. "Mechanism of the stereoselective α -alkylation of aldehydes driven by the photochemical activity of enamines". *J. Am. Chem. Soc.*, **138**: 8019, 2016.
33. QUINT, V.; MORLET-SAVARY, F.; LOHIER, J-F.; LALEVÉE, J.; GAUMONT, A-D.; LAKHDAR, S. "Metal-free, visible light-photocatalyzed synthesis of benzo[b]phosphole oxides: Synthetic and mechanistic investigations". *J. Am. Chem. Soc.*, **138** (23): 7436, 2016.
34. (a) RALPH, M. J. "Organic photochemistry in the construction of heterocyclic compounds". *Current Organic Chemistry*, **15**: 2658, 2011. (b) RAVELLI, D.; DONDI, D.; FAGNONI, M.; ALBINI, A. "Photocatalysis. A multi-faceted concept for green chemistry". *Chem. Soc. Rev.*, **38**: 1999, 2009. (c) Reckenth, M.; Griesbeck, A. G. "Photoredox catalysis for organic syntheses". *Adv. Synth. Catal.*, **355**: 2727, 2013.

35. (A) EFTEKHARI-SIS, B.; ZIRAK, M.; AKBARI A. "Arylglyoxals in synthesis of heterocyclic compounds". *Chem. Rev.*, **113**: 2958, 2013. (b) KATRITZKY, A. R. "Introduction: Heterocycles". *Chem. Rev.*, **104**(5): 2125, 2004.
36. (a) CANDEIAS, N.R.; BRANCO, L.C.; GOIS, P.; AFONSO, C. A. M.; TRINDADE, A. F. "More sustainable approaches for the synthesis of N-based heterocycles". *Chem. Rev.*, **109**: 2703, 2009. (b) VITAKU, E.; SMITH, D.T.; NJARDARSON, J. T. "Analysis of the structural diversity, substitution patterns and frequency of nitrogen heterocycles among US FDA approved pharmaceuticals". *J. Med. Chem.*, **57**: 24, 10257, 2014. (c) LIU, D.; ZHAO, G.; XIANG, L. "Diverse strategies for the synthesis of the indoline scaffold". *Eur. J. Org. Chem.* 3975, 2010. (d) ALBINI, A.; FAGNONI, M. *Handbook of Synthetic Photochemistry*. 1a ed. Wiley-VCH, 2010. (e) SHEPPARD, T. D. "Strategies for the synthesis of 2,3-dihydrobenzofurans". *J. Chem. Res.* **35**: 377, 2011. (f) BERTOLINI, F.; PINESCHI, M. "Recent Progress in the Synthesis of 2,3-Dihydrobenzofurans". *Org. Prep. and Proced. Int.* **41**: 385, 2009.
37. KIM, H.; LEE, C. "Visible-light-induced photocatalytic reductive transformations of organohalides". *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**: 12303, 2012.
38. PAGIRE, S.K; REISER, O. "Tandem cyclisation of vinyl radicals: a sustainable approach to indolines utilizing visible-light photoredox catalysis". *Green Chem.*, **19**: 1721, 2017.
39. TASKER, S. Z.; JAMISON, T. F. "Highly regioselective indoline synthesis under nickel/photoredox dual catalysis". *J. Am. Chem. Soc.*, **137**(30): 9531, 2015.
40. YANG, X.; LIU, W.; LI, LU.; WEI, W.; CHAO-JUN LI. "Photo-induced carbiodination: A simple way to synthesize functionalized dihydrobenzofurans and indolines". *Chem. Eur. J.* **22**: 1, 2016.
41. BLUM, T.R.; ZHU, Y.; NORDEEN, S.A.; YOON, T.P. "Photocatalytic synthesis of dihydrobenzofurans by oxidative [3+2] cycloaddition of phenols". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**: 11056, 2014.
42. GUO, W.; LU, L-Q.; WANG, Y.; WANG Y-N.; CHEN, J-R.; XIAO, W-J. "Metal-free, room-temperature, radical alkoxyacylation of aryldiazonium salts through visible-light photoredox catalysis". *Angew. Chem. Int. Ed.* **53**: 1, 2014,
43. GILMAN, H.; ATWELL, W. H.; SEN, P. K.; SMITH, C. L. "Branched-chain organic polysilanes containing the silicon-hydrogen group". *J. Organomet. Chem.*, **4**: 163, 1968.
44. (a) LESAGE, M.; CHATGILIALOGLU, C.; GRILLER, D. "Tris(trimethylsilyl)silane: a catalyst for radical mediated reduction reactions". *Tetrahedron Lett.*, **30**: 2733, 1989. (b) CHATGILIALOGLU, C. "Organosilanes as radical-based reducing agents in synthesis". *Acc. Chem. Res.* **25**: 188, 1992.
45. (a) BALLESTRI, M.; CHATGILIALOGLU, C. "Tris(trimethylsilyl)silane as a radical-based reducing agent in a synthesis". *J. Org. Chem.*, **56**: 678, 1991. (b) CHATGILIALOGLU, C.; FERRERI, C.; GIMISIS, T. *Tris(trimethylsilyl)silane in Organic Synthesis. Organic Silicon Compounds*. John Wiley & Sons, Ltd. 1998.
46. ZABOROVSKIY, A.; LUTSYK, D.; PRYSTANSKY, R.; KOPYLETS, V.; TIMOKHIN, S.; CHATGILIALOGLU, C. "A mechanistic investigation of (Me₃Si)₃SiH oxidation". *J. Organometal. Chem.*, **689**: 2912, 2004.

47. (a) CHATGILIALOGLU, C. "(Me₃Si)₃SiH: Twenty years after its discovery as a radical-based reducing agent". *Chem. Eur. J.* **14**: 2310, 2008. (b) CHATGILIALOGLU, C.; LALEVÉE, J. "Recent applications of the (TMS)₃SiH radical-based reagent". *Molecules*, **17**: 527, 2012.
48. ZHANG, P.; LE, C.C.; MACMILLAN, D. W. C. "Silyl radical activation of alkyl halides in metallaphotoredox catalysis: A unique pathway for cross-electrophile coupling". *J. Am. Chem. Soc.*, **138** (26): 8084, 2016.
49. JIANG, H.; BAK, J. R.; LÓPEZ-DELGADO, F. J.; JØRGENSEN, K. A. "Practical metal- and additive-free methods for radicalmediated reduction and cyclization reactions". *Green Chem.*, **15**: 3355, 2013.
50. DA SILVA, G. P.; ALI, A.; DA SILVA, R. C.; JIANG, H.; PAIXÃO, M. W. "Tris(trimethylsilyl)silane and Visible-Light Irradiation: A New Metal- and Additive-Free Photochemical Process for the Synthesis of Indoles and Oxindoles". *Chem. Commun.*, **51**: 15110, 2015.
51. (a) QI, J.; SUN, C.; TIAN, Y.; WANG, X.; LI, G.; XIAO, Q.; YIN, D. "Highly efficient and versatile synthesis of lactams and N-heterocycles via Al(OTf)₃-Catalyzed cascade cyclization and ionic hydrogenation reactions". *Org. Lett.*, **16**: 190, 2014. (b) SHIBATA, I.; KATO, H.; T. ISHIDA, M. YASUDA, A. BABA. "Catalytic generation of indium hydride in a highly diastereoselective reductive aldol reaction". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**: 711, 2004. (c) JIANG, X.; WANG, J.-M.; ZHANG, Y.; CHEN, Z.; ZHU, Y.-M.; JI, S.-J. "Palladium-catalyzed formylation of aryl halides with tert-butyl isocyanide". *Org. Lett.*, **16**: 3492, 2014. (d) HAYASHI, N.; SHIBATA, I.; BABA, A. "Triethylsilane-Indium(III) chloride system as a radical reagent". *Org. Lett.*, **6**: 4981, 2004. (e) TOKUYAMA H.; YOKOSHIMA, S.; YAMASHITA, T.; LIN, S.-C.; LI, L.; FUKUYAMA, T. "Facile palladium-mediated conversion of ethanethiol esters to aldehydes and ketones". *J. Braz. Chem. Soc.*, **9**: 381, 1998. (f) HAYS, D. S.; SCHOLL, M.; FU, G. C. "Organotin hydride-catalyzed conjugate reduction of α , β -unsaturated ketones". *J. Org. Chem.*, **61**: 6751, 1996. (g) FRUCHEY, E. R.; MONKS, B. M.; PATTERSON, A. M.; COOK, S. P. "Palladium-catalyzed alkyne insertion/ reduction route to trisubstituted olefins". *Org. Lett.*, **15**: 4362, 2013.
52. BANSAL, R.K. *Organic Reaction Mechanisms*. 3a ed. McGraw-Hill Education. 1998.
53. a) CISMESIA, M.A.; YOON, T.P. "Characterizing chain processes in visible light photoredox catalysis". *Chem. Sci.*, **6**: 5426, 2015. b) KUHN, H. J.; BRASLAVSKY, S. E.; SCHMIDT, R. "Chemical Actinometry" *Pure Appl. Chem.* **76**: 2105, 2004
54. (a) MOSS, R.A.; PLATZ, M.S.; JONES, M. "Reactive intermediate chemistry". John Wiley & Sons, Inc. 2004. (b) GOSWAMI, M.; CHIRILA, A.; REBREYEND, C.; DE BRUIN, B. "EPR Spectroscopy as a Tool in Homogeneous Catalysis Research". *Top Catal.*, **58**: 719, 2015. (c) WEIL, J.A.; BOLTON, J.R. "Electron Paramagnetic Resonance Elementary Theory And Practical Applications". 2nd ed. John Wiley & Sons, Inc. 2007.
55. (a) MANGION, I.; LIU, Y.; REIBARKH, M.; WILLIAMSON, T.E.; WELCH, C.J. "Using Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy To Facilitate Problem Solving in Pharmaceutical Research and Development". *J. Org. Chem.*, **81** (**16**): 6937, 2016. (b) Mondal, K.C.; Roy, S.; Roesky, H.W. "Silicon based radicals, radical ions, diradicals and diradicaloids". *Chem. Soc. Rev.*, **45**: 1080, 2016.

56. STOLL, S.; SCHWEIGER, A. "EasySpin, a comprehensive software package for spectral simulation and analysis in EPR," *J. Magn. Reson.* **178**: 42. 2006.
57. ARMARENGO, W. L. F.; PERRIN, D. D. In *Purification of Laboratory Chemicals*, 4a ed. Butterworth Heinemann: Oxford, 1996.
58. MONALTI, M. *Chemical Actinometry. Handbook of Photochemistry*, 3a ed. Taylor & Francis Group, LLC. Boca Raton, FL, 2006.
59. MILLER, J. N.; MILLER, J. C. *Statistics and chemometrics for analytical chemistry*. 15a ed. Pearson Prentice Hall, London, 2005.
60. Elder, A; Harriman, G; Leit, S; Li, J; Sard, H; Zhang, Y; Wilson, D. "Indole derivatives as serotonin receptor modulators and their preparation and use for the treatment of diseases". Galenea Corporation, USA PCT Int. Appl. 282pp. Patent. 2011. CODEN:PIXXD2; WO2011019738.
61. JAIMES, M. C.B.; WEINGAND, V.; ROMINGER, F.; HASHMI, A.S.K. "From Ynamides to Highly Substituted Benzo[b]furans: Gold(I)-Catalyzed 5-endo-dig-Cyclization/Rearrangement of Alkyl Oxonium Intermediates". *Chem. Eur. J.* **19**: 12504, 2013.
62. CAMPBELL, D. A; BETANCORT, J; KARANEWSKY, D. S. Preparation of azetidinone derivatives for medical use. Phenomix Corporation, USA. PCT Int. Appl. (2006), 38 pp. CODEN:PIXXD2; WO2006017257.

1.6 Sessão Experimental

1.6.1 Informações Gerais

Contribuição autorais para com o trabalho apresentado: A concepção inicial do objeto de pesquisa foi proposta pelo Prof. Márcio W. Paixão e Dr. Hao Jiang. As iodoanilinas iniciais utilizadas para preparação dos materiais de partida foram fornecidas pelo Dr. Akbar Ali. Experimentos e discussão da determinação do rendimento quântico foram realizados pelo Dr. Francisco Willian de Souza Lucas e Prof. Ernesto Pereira no Laboratório Interdisciplinar de Eletroquímica e Cerâmica (LIEC), Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos. Os experimentos de ressonância magnética eletrônica foram planejados pelo Prof. Marcio W. Paixão, juntamente com o Prof. Otaciro Rangel Nascimento e Dr. Vinícius Tadeu Santana – sendo as análises realizadas pelo Prof. Otaciro R. Nascimento e Dr. Vinícius do Laboratório de Ressonância Paramagnética Eletrônica do Grupo de Biofísica Molecular “Sérgio Mascarenhas”, Instituto de Física de São Carlos – USP– São Carlos. A redação deste documento foi realizada pela autora, com revisão final do orientador e co-orientadora Arlene Corrêa.

Todos os solventes, antes de serem utilizados, foram destilados e secos de acordo com procedimentos convencionais de purificação, os demais produtos químicos foram utilizados tal como recebidos comercialmente ou purificados de segundo procedimentos descritos no livro “Purification of Common Laboratory Chemicals”.⁵⁷ As vidrarias utilizadas foram secas em estufa e arrefecidos sob atmosfera inerte.

As reações foram monitorizadas por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando sílica gel impregnada em folhas de alumínio e reveladas por uma lâmpada UV e por solução etanólica de permanganato de potássio ou vanilina. A cromatografia flash em coluna foi realizada utilizando gel 60 (230-400 mesh).

Os rendimentos referem-se a compostos puros segundo análises cromatográficas e espectroscópicas. Os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C foram obtidos em 400 MHz e 100 MHz, respectivamente. Os deslocamentos químicos estão reportados em parte por milhão em relação ao tetrametilsilano como padrão interno. As seguintes

⁵⁷ARMARENGO, W. L. F.; PERRIN, D. D. In Purification of Laboratory Chemicals, 4a ed. Butterworth Heinemann: Oxford, 1996.

abreviações foram utilizadas para explicar as multiplicidades observadas nos espectros de RMN: s = singleto, d = dubleto, t = tripleto, q = quarteto, quint = quinteto, m = multipleteo, dd = duplo of dubleto, ddd = dupleteo de duplo dubletos, dt = duplo tripleto, ddt = dubleto de duplos tripletos, tdd = tripleto de duplo dubleto, constante de acoplamento (J/Hz) e integração.

1.6.2 Determinação do fluxo de fótons do LED azul na posição do frasco de reação.

O fluxo de luz do reator fotoquímico de LED azul foi medido por actinometria, utilizando uma solução de ferrioxalato (0.15 mol L^{-1}) como actinômetro, tendo como base procedimentos experimentais já reportados na literatura.⁵³

Em primeiro lugar, a solução de actinômetro foi preparada pela dissolução de 0,82 g de trioxalatoferrato(III) de potássio triidrato em 10 ml de H_2SO_4 ($0,05 \text{ mol L}^{-1}$). Em seguida, uma solução tamponada de 0,5% de 1,10-fenantrolina foi preparada em 25 mL de H_2SO_4 ($0,5 \text{ mol L}^{-1}$) + acetato de sódio ($0,1 \text{ mol L}^{-1}$). Todas as soluções foram preparadas e armazenadas no escuro para inibir sua fotodegradação.

Para determinar o fluxo de fótons que atinge o frasco reacional, a solução de ferrioxalato (0,5 mL) foi colocada no centro do reator fotoquímico e irradiada durante 15 min com a luz LED azul. Sob estas condições, o actinômetro reage de forma quantitativa com cada fóton que atinge o sistema, sendo convertido em Fe(II)-oxalato. Após a irradiação, adicionou-se 1,165 mL de uma solução de 1,10-fenantrolina 0.5% ao frasco reacional (volume total = 1,665 mL). A solução foi então mantida no escuro, em agitação magnética e atmosfera de N_2 durante 1h, para permitir que os íons ferrosos se coordenem completamente com a 1,10-fenantrolina, formando um complexo de coordenação de cor vermelha.

Em seguida, um volume de 0.5 mL desta solução final foi transferido para uma cubeta de quartzo e diluído com 2,8 mL de água (fator de diluição de 6,6) para então medir o espectro de absorbância da solução. Para tal medida, utilizou-se um espectrofotômetro (UV-Vis-NIR Varian Cary 5E®) e o valor da absorbância, realizado em triplicata, foi tomado em 510 nm (FIGURA 1.14). Esse protocolo também foi aplicado para uma solução de actinômetro-fenantrolina não irradiada.

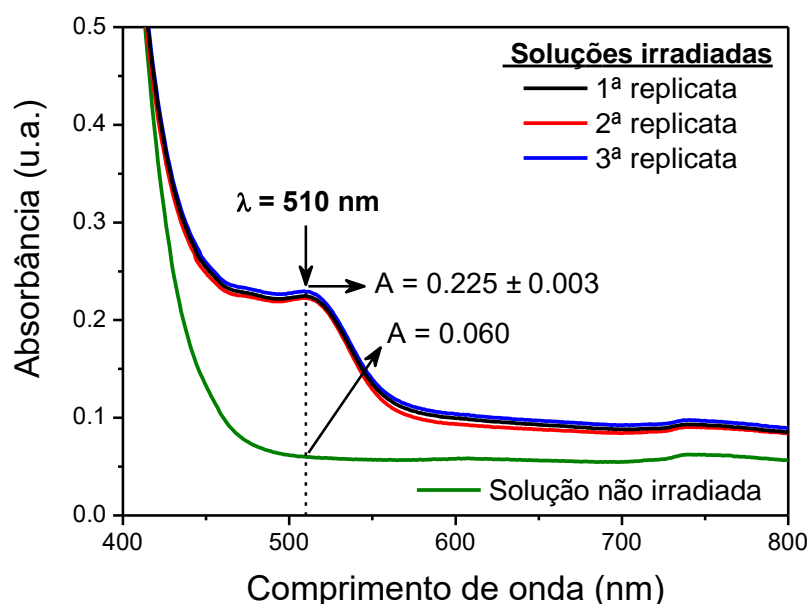


FIGURA 1.14. Espectros de absorvância para a solução de actinômetro diluído irradiado e não irradiado após complexação com 1,10-fenantrolina.

A quantidade de íons ferrosos gerados ($1.634 \times 10^{-7} \text{ mol}$) pode ser calculada utilizando a Eq 5, onde V é o volume total ($1.660 \times 10^{-3} \text{ L}$) da solução final, d é o fator de diluição (neste caso, 6.6), ΔAbs é a diferença de absorvância a 510 nm entre a solução irradiada (0.225) e a não irradiada (0.060), l é o comprimento do percurso óptico (1.0 cm), e ϵ é o coeficiente de absorção molar do complexo Fe (II)-fenantrolina em 510 nm, que é igual a $11,100 \text{ Lmol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

$$mol Fe^{2+} = \frac{V \cdot d \cdot \Delta Abs}{l \cdot \epsilon_{(510 \text{ nm})}} \quad (\text{Eq 5})$$

$$mol Fe^{2+} = \frac{1.660 \times 10^{-3} \text{ L} \times 6.6 \times (0.225 - 0.060)}{1.000 \text{ cm} \times 1.110 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}} = 1.634 \times 10^{-7} \text{ mol}$$

Considerando que o rendimento quântico deste actinômetro é bem conhecido na literatura^{53, 58}, o fluxo de fótons pode ser calculado usando Eq 6, onde Φ é o rendimento quântico do actinômetro de ferrioxalato (1,01 para uma solução de 0,15 M a $\lambda = 450 \text{ nm}$), t é o tempo de exposição (900 s) e f é a fração de luz absorvida pelo

⁵⁸ MONALTI, M. Chemical Actinometry. Handbook of Photochemistry, 3a ed. Taylor & Francis Group, LLC. Boca Raton, FL, 2006.

actinômetro em $\lambda = 450$ nm (a FIGURA 1.15 apresenta um gráfico de f versus o comprimento de onda para o actinômetro).

$$\text{Fluxo de fótons} = \frac{\text{mol } Fe^{2+}}{\Phi \cdot f \cdot t} \quad (\text{Eq 6})$$

$$\text{Fluxo de fótons} = \frac{1.634 \times 10^{-7} \text{ mol}}{1.01 \times 0.9886 \times 900 \text{ s}} = 1.81 \times 10^{-10} \text{ einstein s}^{-1}$$

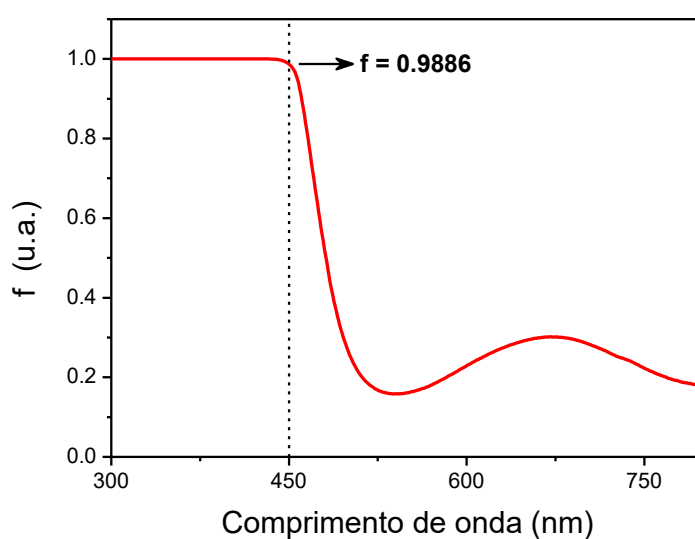


FIGURA 1.15. Determinação da fração de luz absorvida pelo actinômetro no pico de emissão do LED azul ($\lambda = 450$ nm).

Em conclusão, o fluxo de fótons calculado a partir deste experimento foi de $1,81 \cdot 10^{-10}$ einstein s^{-1} .

1.6.3 Curvas de calibração empregando GC-MS

Seguindo os procedimentos analíticos comuns na literatura,⁵⁹ preparou-se uma solução estoque de $0,4 \text{ mol L}^{-1}$ do composto **2a** em MeCN, em seguida essa solução estoque foi diluída com AcOEt de modo a originar sete soluções padrão com diferentes concentrações. Todo esse procedimento foi realizado em triplicata e com desvios-padrão apresentados em 95% de confiança. A FIGURA 1.16 abaixo mostra um cromatograma representativo do perfil de temperatura da coluna (FIGURA 1.16a) e da curva de calibração para o composto **2a** (FIGURA 1.16b). A curva de calibração da área do pico de **2a** (P.A) em relação a concentração de **2a** (mmol L^{-1}) pode ser representada como $\text{P.A} = -(0,49 \pm 0,06) + (0,32 \pm 0,01) [\text{2a}(\text{mmol L}^{-1})]$, mostrando uma boa região linear com seis (6) pontos e para maior concentração observa-se pontos de saturação e desvio da linearidade.

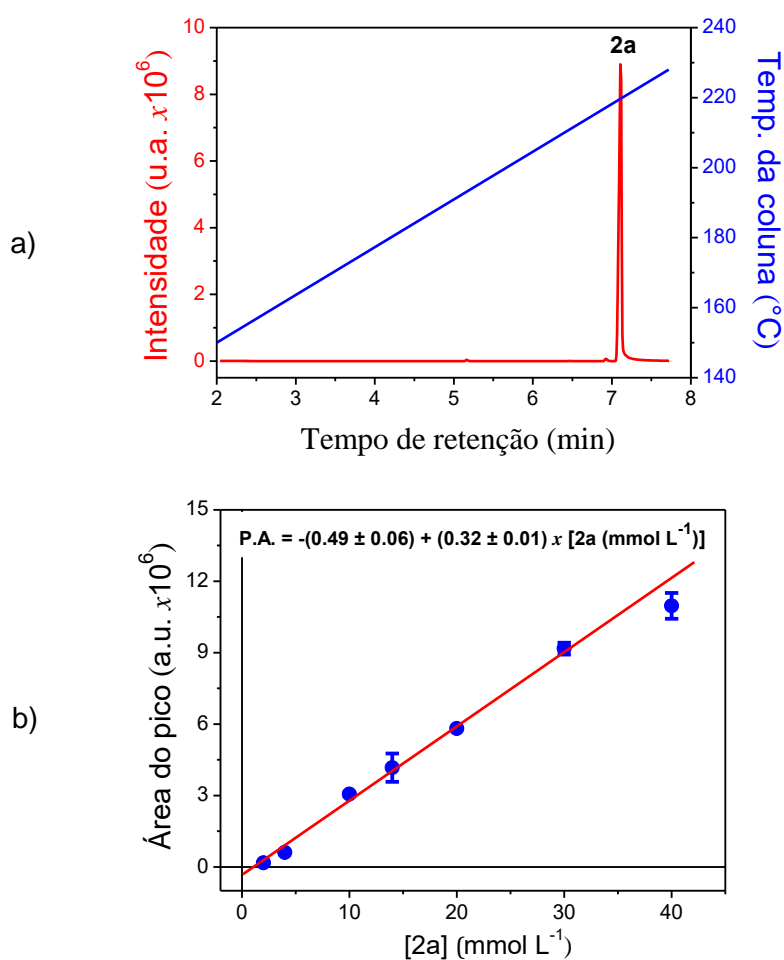


FIGURA 1.16. **a)** Cromatograma para a solução padrão do composto **2a** (10 mmol L^{-1}) e perfil de temperatura da coluna. **b)** Curva de calibração com erros estatísticos ($n = 3$) em 95% de confiança

⁵⁹ MILLER, J. N.; MILLER, J. C. Statistics and chemometrics for analytical chemistry. 15a ed. Pearson Prentice Hall, London, 2005.

1.6.4 Cálculo do Rendimento Quântico

Um volume de 0,5 mL da mistura reacional (0,4 mol L⁻¹ de **1a** e 0,8 mol L⁻¹ de **TTMSS**) foi exposto à luz LED azul por 1h. Após esse tempo de reação, uma amostra de 0,25 mL da solução final foi diluída quatro (4) vezes com AcOEt e injetada no GC-MS, aplicando as mesmas condições utilizadas para a construção da curva de calibração, com o intuito de quantificar o produto **2a** formado (Repetições 1 a 3, TABELA 1.6).

Para verificar se a reação continua se propagando na ausência de luz, o volume restante (0,25 mL) da solução final (inicialmente irradiada por 1h) foi mantida no escuro, sob atmosfera de N₂ durante 3h e então quantificado quanto à formação de **2a** (Repetições 1'- 3', TABELA 1.6).

Os experimentos foram realizados em triplicata e os valores obtidos para a área do sinal referente ao composto **2a**, a concentração de [**2a**] calculada pela curva de calibração e o número de mols de **2a** para cada experimento estão organizados na TABELA 1.6. Por meio desses dados, o cálculo do rendimento quântico (Φ) pode ser realizado usando a Eq. 2, onde f é a fração de luz absorvida mistura reacional em $\lambda = 450$ nm (0,997, como pode ser visto na FIGURA 1.10).

$$\Phi = \frac{\text{mol } 2a}{E \cdot f \cdot t} \text{ (Eq 2)}$$

TABELA 1.6. Dados experimentais para cálculo do rendimento quântico.

Repetição	Área 2a (a.u)	[2a] (mmol L ⁻¹)	Nº mol de 2a ^a	Φ
1	2.34 x 10 ⁶	8.86	1.77 x 10 ⁻⁵	27.27
2	2.78 x 10 ⁶	10.23	2.04 x 10 ⁻⁵	31.49
3	2.25 x 10 ⁶	8.56	1.71 x 10 ⁻⁵	26.35
Média	2.46 x 10 ⁶	9.21	1.84 x 10 ⁻⁵	28.37
1' ^b	3.09 x 10 ⁶	11.19	2.24 x 10 ⁻⁵	---
2' ^b	3.39 x 10 ⁶	12.13	3.43 x 10 ⁻⁵	---
3' ^b	4.99 x 10 ⁶	17.13	2.43 x 10 ⁻⁵	---
Média	3.82 x 10 ⁶	13.49	2.70 x 10 ⁻⁵	---

^a Quantidade de composto 2a produzida para 0,5 mL de mistura reacional. ^b Replicata que permaneceu no escuro por 3 h após a irradiação.

1.6.5 Experimentos de EPR

Os materiais de partida **1a** e **TTMSS**, e a mistura reacional (MR = **1a** + **TTMSS**, proporção 1:1) foram caracterizados por ressonância paramagnética eletrônica a partir das seguintes soluções:

- 0.36 mol L⁻¹ de **1a** em acetonitrila.
- 0.36 mol L⁻¹ de TTMSS em acetonitrila.
- 0.36 mol L⁻¹ de **1a** + 0.36 mol L⁻¹ de TTMSS em acetonitrila.
- 10 mol L⁻¹ de DMPO em água.

As soluções resultantes contendo os adutos radicalares de DMPO foram medidos pela técnica de ressonância paramagnética eletrônica (EPR) em um espectrômetro Varian E-109 operando em banda X (9.5 GHz). As amostras irradiadas foram transferidas para uma cubeta de quartzo adaptada para a cavidade de microondas operando sob as seguintes condições: amplitude de modulação 0.05 mT, potência da microonda 20 mW, temperatura ambiente, tempo de medida 1 min, faixa de campo medida 10 mT.

O pacote gratuito Easyspin foi utilizado para simulação das hiperfinas do nitrogênio e hidrogênio interagindo com a densidade eletrônica do radical nitróxido da molécula de DMPO.

1.6.5.1 Preparo das amostras analisadas por EPR

- Uma alíquota de 100 µL de uma solução de **1a** (0.36 mol L⁻¹) foi transferida para uma cubeta de quartzo e irradiada por 30 min pelo LED azul (30W) na presença de 1µL DMPO (10 mol L⁻¹ em água) no meio reacional, a leitura dos espectros foram registrados e nenhum sinal foi observado. De modo análogo, o espectro para uma alíquota de 100 µL solução de TTMSS (0.36 mol L⁻¹) também foi registrado e nenhum sinal foi observado.

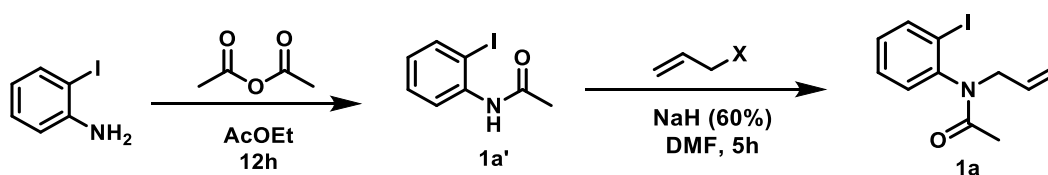
- Uma alíquota de 100 µL da solução contendo a mistura reacional **1a** (0.36 mol L⁻¹) + **TTMSS** (0.36 mol L⁻¹) foi adicionado 4µL DMPO (10 mol L⁻¹ em água) e mantida em agitação por 30 min na ausência de luz. Em seguida, a mistura resultante foi

transferida para uma cubeta de quartzo e a leitura dos espectros foram registrados. Nenhum sinal foi observado.

- Uma alíquota de 100 μL da solução contendo a mistura reacional **1a** (0.36 mol L^{-1}) + **TTMSS** (0.36 mol L^{-1}) foi transferida para um vial de 5mL de vidro borosilicato transparente e adicionado 4 μL DMPO (10 mol L^{-1} em água). Essa mistura foi então irradiada por 30 min pelo LED azul (30W). Em seguida, a mistura resultante foi transferida para uma cubeta de quartzo e a leitura dos espectros foram registrados em 32 acumulações (ESQUEMA 1.39a, linha preta).

1.6.6 Síntese e Caracterização dos Substratos

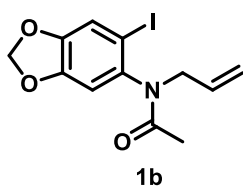
1.6.6.1 Procedimento geral para síntese dos materiais de partida baseados em N-aliil-N-(2-iodofenil)acetamida (**1a**):



Em um balão de fundo redondo contendo uma solução de 2-iodoanilina (2 mmol, 428mg) em 8 mL de EtOAc foi adicionado o anidrido acético (4 mmol, 408 mg), a mistura reacional permaneceu agitando à temperatura ambiente por 12h. O solvente foi então evaporado e o sólido bruto recristalizado utilizando uma mistura de AcOEt/Hexano, fornecendo a **N-(2-iodofenil)acetamida (1a')** como um sólido branco (95%, 572 mg).³⁹

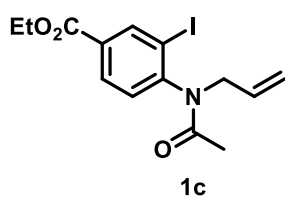
A **N-(2-iodofenil)acetamida (1a')** (1 mmol, 261 mg, 1 equiv.), formada anteriormente, foi dissolvida em DMF seco (3 mL), mantida a 0°C e em atmosfera inerte. Subsequentemente, adicionou-se lentamente o NaH (60% em óleo mineral, 1,5 mmol, 60 mg) à solução. Após vigorosa liberação de hidrogênio gasoso, o brometo de alila (1,5 mmol, 182 mg) foi adicionado gota a gota. A mistura reacional foi então arrefecida até atingir a temperatura ambiente e mantida em agitação por 5h. A reação foi finalizada com a adição de H₂O (20 mL) e extraída com DCM (20 mL). A fase orgânica foi sucessivamente extraída com H₂O (3x10 mL), lavada com solução saturada de NaCl (20 mL), seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A purificação por

cromatografia em coluna de sílica gel e Hexano\ AcOEt como eluente forneceu a **N-alil-N-(2-iodofenil)acetamida (1a)** como um sólido branco (86%, 259 mg).³⁷ **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.95 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.19 – 7.17 (m, 1H), 7.08 (ddd, *J* = 7.9, 7.5, 1.6 Hz, 1H), 5.95 – 5.85 (m, 1H), 5.11 (dq, *J* = 3.6, 2.0, 1.2 Hz, 1H), 5.05 (ddd, *J* = 17.1, 2.8, 1.6 Hz, 1H), 4.85 (ddt, *J* = 14.7, 5.5, 1.4 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 14.7, 7.8 Hz, 1H), 1.80 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 169.84, 144.66, 140.18, 132.68, 130.51, 129.83, 129.43, 118.59, 100.51, 51.01, 22.83.



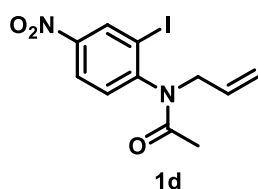
N-alil-N-(6-iodobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)acetamida (1b):

Sintetizado de acordo com o procedimento geral descrito para **1a**. O composto **1b** foi obtido na forma de sólido branco com 93% (320 mg) de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.30 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.94 – 5.83 (m, 1H), 5.13 (dq, *J* = 9.0, 1.9, 1.2 Hz, 1H), 5.08 (dq, *J* = 17.0, 2.7, 1.6 Hz, 1H), 4.80 (ddt, *J* = 14.6, 5.5, 1.4 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 14.6, 7.8 Hz, 1H), 1.83 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 170.24, 148.86, 148.25, 138.40, 132.72, 118.69, 118.26, 110.41, 102.52, 89.19, 51.13, 22.72.



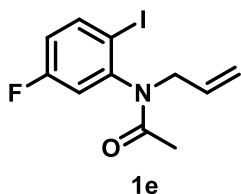
Etil 4-(N-alilacetamida)-3-iodobenzoato (1c):

Sintetizado de acordo com o procedimento geral descrito para **1a**. O composto **1c** foi obtido na forma de um óleo incolor com 85% (317 mg) de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.60 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.1, 3.2 Hz, 1H), 5.89 (m, 1H), 5.12 (dq, *J* = 10.1, 1.1 Hz, 1H), 5.04 (dq, *J* = 17.1, 2.7, 1.4 Hz, 1H), 4.88 – 4.81 (m, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (dd, *J* = 14.7, 7.9 Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **NMR ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 169.29, 164.26, 148.46, 141.28, 132.34, 131.82, 130.57, 130.34, 119.07, 100.32, 61.72, 50.94, 22.86, 14.28.

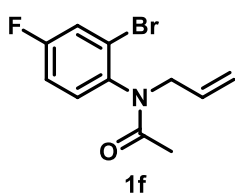


N-alil-N-(2-iodo-4-nitrofenil)acetamida (1d):

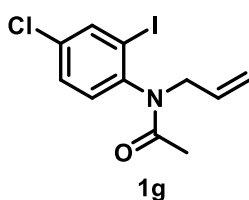
Sintetizado de acordo com o procedimento geral descrito para **1a**. O composto **1d** foi obtido na forma de um sólido branco com 75% (269 mg) de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.80 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.16 (dd, *J* = 10.0, 0.8 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 17.1, 1.2 Hz, 1H), 4.88 (ddt, *J* = 14.7, 5.5, 1.2 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 14.7, 8.0 Hz, 1H), 1.84 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 168.75, 150.42, 147.25, 135.23, 131.96, 130.93, 124.45, 119.64, 100.77, 50.97, 22.94.



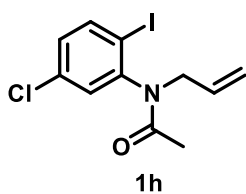
N-allyl-N-(5-fluoro-2-iodofenil)acetamida (1e): Sintetizado de acordo com o procedimento geral descrito para **1a**. O composto **1e** foi obtido na forma de um sólido branco com 80% (223,3 mg) de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.82 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 8.8, 7.8, 2.9 Hz, 1H), 5.87 – 5,76 (m, 1H), 5.07 (dq, J = 10.1, 2.2, 1.2 Hz, 1H), 5.00 (dq, J = 17.1, 2.7, 1.5 Hz, 1H), 4.76 (ddt, J = 14.7, 5.5, 1.4 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 14.7, 7.8 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 169.51, 162.96 (d, J = 251.3 Hz), 161.71, 146.03 (d, J = 9.5 Hz), 140.82 (d, J = 8.4 Hz), 132.34, 119.06, 118.17 (d, J = 22.2 Hz), 117.52 (d, J = 21.5 Hz), 93.88, 50.95, 22.81.



N-allyl-N-(2-bromo-4-fluorofenil)acetamida (1f): Sintetizado de acordo com o procedimento geral descrito para **1a**. O composto **1f** foi obtido na forma de um sólido branco com 97% (263,8 mg) de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.43 (dd, J = 7.8, 2.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.0, 3.5 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 8.7, 7.6, 2.8 Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.11 (dq, J = 10.1, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 5.04 (dq, J = 17.1, 2.7, 1.5 Hz, 1H), 4.77 (ddt, J = 14.7, 5.6, 1.4 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 14.7, 7.7 Hz, 1H), 1.81 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 170.09, 161.60 (d, J = 253.3 Hz), 137.72, 132.59, 131.95 (d, J = 9.1 Hz), 124.54 (d, J = 10.0 Hz), 121.02 (d, J = 25.4 Hz), 118.79, 115.63 (d, J = 22.3 Hz), 50.90, 22.39.

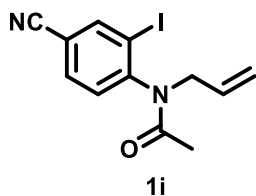


N-allyl-N-(4-cloro-2-iodofenil)acetamida (1g): Sintetizado de acordo com o procedimento geral descrito para **1a**. O composto **1g** foi obtido na forma de um sólido branco com 70% (335 mg) de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.12 – 7.08 (d, J = 8.4, 1H), 5.87 (m, 1H), 5.12 (dq, J = 10.1, 1.2, 0.9 Hz, 1H), 5.05 (dq, J = 17.1, 2.7, 1.4 Hz, 1H), 4.83 (ddt, J = 14.6, 5.5, 1.3 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 14.6, 7.9 Hz, 1H), 1.80 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 169.65, 143.38, 139.52, 134.73, 132.42, 130.97, 129.63, 119.01, 100.93, 50.99, 22.81.

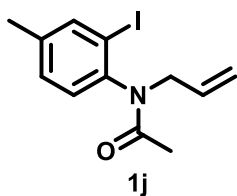


N-allyl-N-(5-cloro-2-iodofenil)acetamida (1h): Sintetizado de acordo com o procedimento geral descrito para **1a**. O composto **1h** foi obtido na forma de um sólido branco com 86% (288 mg) de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.89 (m, 1H), 5.15 (dq, J = 10.1, 2.2, 1.2 Hz, 1H), 5.07 (dq, J = 17.1, 2.7, 1.5 Hz, 1H), 4.81 (ddt, J = 14.7, 5.5, 1.4 Hz, 1H), 3.59 (dd, J =

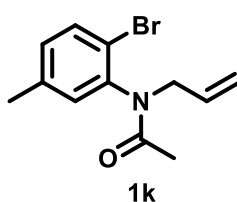
14.7, 7.8 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 169.50, 145.86, 140.81, 135.16, 132.28, 130.65, 130.15, 119.09, 98.02, 51.00, 22.84.



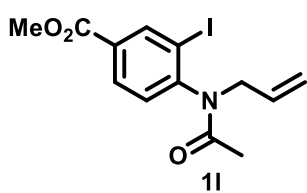
N-allyl-N-(4-ciano-2-iodofenil)acetamida (1i): Sintetizado de acordo com o procedimento geral descrito para **1a**. O composto **1i** foi obtido na forma de um sólido branco com 80% (261,4 mg) de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.24 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.87 (m, 1H), 5.14 (dq, J = 10.1, 1.2, 0.9 Hz, 1H), 5.04 (dq, J = 17.1, 1.2, 1.1 Hz, 1H), 4.85 (ddt, J = 14.7, 5.5 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 14.7, 8.0 Hz, 1H), 1.80 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 168.85, 148.93, 143.46, 133.05, 132.03, 131.10, 119.51, 116.20, 113.93, 101.21, 50.93, 22.91.



N-allyl-N-(2-iodo-4-metilfenil)acetamida (1j): Sintetizado de acordo com o procedimento geral descrito para **1a**. O composto **1j** foi obtido na forma de um óleo amarelo com 85% (267,6 mg) de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.69 (dd, J = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J = 7.9, 1.9, 0.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.87 – 5.76 (m, 1H), 5.02 (dq, J = 10.1, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 4.97 (dq, J = 17.0, 2.8, 1.5 Hz, 1H), 4.75 (ddt, J = 14.6, 5.5, 1.4 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 14.6, 7.8 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.72 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 170.13, 142.05, 140.50, 140.17, 132.81, 130.17, 129.92, 118.47, 100.21, 51.07, 22.80, 20.54.

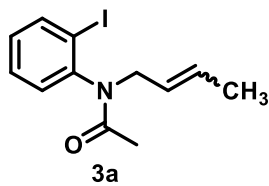


N-allyl-N-(2-bromo-5-metilfenil)acetamida (1k): Sintetizado de acordo com o procedimento geral descrito para **1a**. O composto **1k** foi obtido na forma de um óleo incolor com 80% (214 mg) de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07 – 7.03 (m, 1H), 7.03 – 7.01 (m, 1H), 5.95 – 5.82 (m, 1H), 5.08 (m, 2H), 4.72 (ddt, J = 14.7, 5.7, 1.4 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 2.35 – 2.32 (m, 3H), 1.82 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 170.13, 141.09, 138.88, 133.36, 132.88, 131.48, 130.59, 120.31, 118.28, 50.94, 22.42, 20.83.

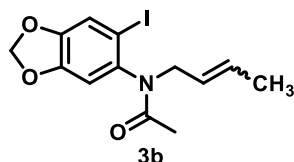


4-(N-allylacetamida)-3-iodobenzoato de metila (1l): Sintetizado de acordo com o procedimento geral descrito para **1a**. O composto **1l** foi obtido na forma de um óleo incolor com 75% (270,2 mg) de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.60 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.89 (m, 1H), 5.12 (dq, J = 10.1, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 5.04 (dq, J = 17.1, 2.7, 1.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.62 (dd,

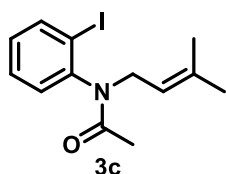
$J = 14.7, 7.8$ Hz, 1H), 1.80 (s, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 169.29, 164.76, 148.56, 141.36, 132.31, 131.44, 130.60, 130.38, 119.10, 100.36, 52.66, 50.93, 22.87.



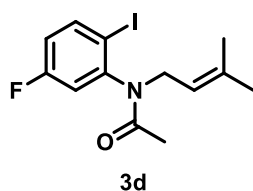
N-(but-2-en-1-yl)-N-(2-iodofenil)acetamida (3a): Sintetizado de acordo com o procedimento geral descrito para **1a**. O composto **3a** foi obtido na forma de um óleo incolor com 86% (270 mg) de rendimento. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.94 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 7.7, 2.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 7.10 – 7.04 (m, 1H), 5.62 – 5.40 (m, 2H), 4.78 – 4.69 (m, 1H), 3.55 (dd, $J = 14.4, 7.5$ Hz, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.65 – 1.61 (m, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 169.75, 144.70, 140.09, 130.56, 130.05, 129.71, 129.34, 125.31, 100.61, 50.18, 22.88, 17.69.



N-(but-2-en-1-yl)-N-(6-iodobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl) acetamida (3b): Sintetizado de acordo com o procedimento geral descrito para **1a**. O composto **3b** foi obtido na forma de um óleo amarelo com 70% (251,5 mg) de rendimento. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.29 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.71 – 4.65 (m, 1H), 3.54 – 3.47 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.65 (d, $J = 4.5, 3\text{H}$). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 170.13, 148.81, 148.14, 138.55, 130.07, 125.39, 118.22, 110.44, 102.46, 89.27, 50.33, 22.74, 17.70.

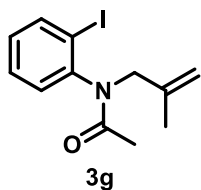


N-(2-iodofenil)-N-(3-metilbut-2-en-1-il)acetamida (3c): Sintetizado de acordo com o procedimento geral descrito para **1a**. O composto **3c** foi obtido na forma de um óleo incolor com 80% (263 mg) de rendimento. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.93 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.38 (ddd, $J = 7.8, 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.06 (ddd, $J = 7.9, 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.73 (dd, $J = 14.5, 6.6$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 14.5, 8.3$ Hz, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.40 (s, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 169.78, 144.73, 140.06, 136.97, 130.56, 129.60, 129.28, 118.71, 100.58, 45.40, 25.68, 22.81, 17.57.

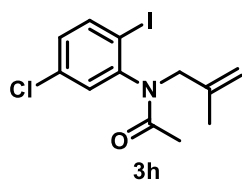


N-(5-fluoro-2-iodofenil)-N-(3-metilbut-2-en-1-il) acetamida (3d): Sintetizado de acordo com o procedimento geral descrito para **1a**. O composto **3d** foi obtido na forma de um óleo incolor com 65% (225,7 mg) de rendimento. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.81 (dd, $J = 8.7, 6.0$ Hz, 1H), 6.87 – 6.78 (m, 2H), 5.20 – 5.14 (m, 1H), 4.64 (dd, $J = 14.6, 6.6$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 14.6, 8.4$ Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.35 (s, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 169.36, 162.96 (d, $J = 251.0$ Hz), 146.13 (d, $J = 9.5$ Hz), 140.65 (d,

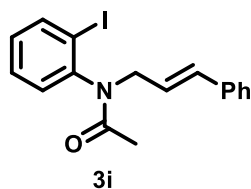
J = 8.6 Hz), 137.47, 118.36, 118.13 (d, J = 21.8 Hz), 117.28 (d, J = 21.5 Hz), 93.93 (d, J = 3.5 Hz), 45.31, 25.68, 22.78, 17.60.



N-(2-iodofenil)-N-(2-metilalil)acetamida (3g): Sintetizado de acordo com o procedimento geral descrito para **1a**. O composto **3g** foi obtido na forma de um óleo incolor com 80% (293 mg) de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.95 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 5.03 – 4.95 (m, 1H), 4.85 – 4.82 (m, 1H), 4.68 – 4.65 (m, 1H), 3.35 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.80 (t, J = 1.5, 0.8 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 170.10, 144.82, 140.45, 140.28, 130.31, 129.77, 129.32, 114.12, 100.11, 53.92, 22.87, 20.70.

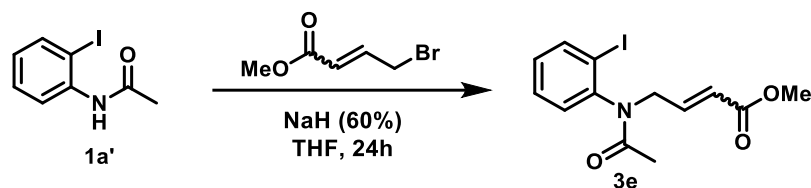


N-(5-chloro-2-iodofenil)-N-(2-metilalil)acetamida (3h): Sintetizado de acordo com o procedimento geral descrito para **1a**. O composto **3h** foi obtido na forma de um óleo incolor com 90% (315 mg) de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.23 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.72 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 169.90, 143.47, 140.21, 139.61, 134.69, 130.75, 129.54, 114.52, 100.51, 53.86, 22.88, 20.66.

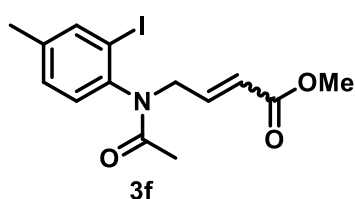


N-cinamil-N-(2-iodofenil)acetamida (3i): Sintetizado de acordo com o procedimento geral descrito para **1a**. O composto **3i** foi obtido na forma de um óleo incolor com 64% (241 mg) de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.87 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 4H), 7.17 – 7.12 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.99 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.29 – 6.17 (m, 2H), 4.87 (dd, J = 14.4, 4.3 Hz, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 1H), 1.74 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 169.98, 144.66, 140.23, 136.66, 133.83, 130.52, 129.86, 129.53, 128.53, 127.70, 126.47, 123.92, 100.62, 50.57, 22.84.

1.6.6.2 Procedimento geral para síntese dos materiais de partida baseados em 4-(N-(2-iodofenil)acetamida)but-2-enoato de metila (3e):



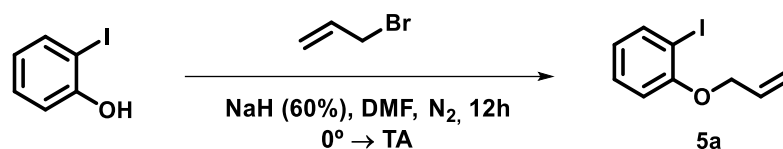
Sobre uma solução de N-(2-iodofenil)acetamida (1a') (1 mmol, 261 mg, 1 equiv) em THF (10 mL), 0°C e em atmosfera inerte, foi adicionado NaH (60% em óleo mineral, 1,5 mmol, 60 mg). A mistura reacional foi mantida em agitação por 30 min e então o metil 4-bromocrotonato (85%, 2 mmol, 412 mg) foi adicionado gota a gota. O sistema foi arrefecido até atingir a temperatura ambiente e mantida em agitação por 24h. A reação foi finalizada com a adição de H₂O (20 mL) e extraída com AcOEt (3x20 mL), lavada com solução saturada de NaCl (20 mL), seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel e Hexano\ AcOEt como eluente forneceu o **4-(N-(2-iodofenil)acetamida)but-2-enoato de metila (3e)** como um óleo translúcido (55%, 197mg). ⁶⁰ RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.34 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.80 (dt, J = 15.7, 1.4 Hz, 1H), 4.90 (ddd, J = 15.8, 5.5, 1.6 Hz, 1H), 3.71 – 3.61 (m, 4H), 1.75 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 170.13, 166.30, 144.53, 142.32, 140.43, 130.20, 129.81, 123.46, 100.19, 51.65, 49.32, 22.62.



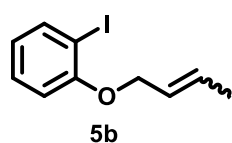
4-(N-(2-iodo-4-metilfenil) acetamida) but-2-enoate de metila (3f): Sintetizado de acordo com o procedimento geral descrito para 3e. O composto 3f foi obtido na forma de um óleo incolor com 50% (171 mg) de rendimento. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.0, 1.9Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 – 6.84 (m, 1H), 5.78 (dt, J = 15.7, 1.5 Hz, 1H), 4.87 (ddd, J = 15.7, 5.5, 1.7 Hz, 1H), 3.67 – 3.59 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.74 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 170.34, 166.32, 142.48, 141.88, 140.72, 140.62, 130.51, 129.57, 123.34, 99.89, 51.62, 49.35, 22.57, 20.54.

⁶⁰ Elder, A; Harriman, G; Leit, S; Li, J; Sard, H; Zhang, Y; Wilson, D. "Indole derivatives as serotonin receptor modulators and their preparation and use for the treatment of diseases". Galenea Corporation, USA PCT Int. Appl. 282pp. Patent. 2011. CODEN:PIXXD2; WO2011019738.

1.6.6.3 Procedimento geral para síntese de materiais de partida baseados em O-(aliloxi)-2-iodobenzeno (**5a**):

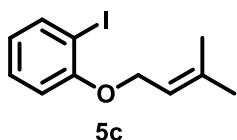


Sobre uma solução de 2-iodofenol (1 mmol, 220 mg, 1 equiv) em DMF (3,0 ml) a 0°C e atmosfera de nitrogênio, foi adicionado NaH (60% em óleo mineral, 1,2 mmol, 50 mg). Após 10 min de agitação adicionou-se em gota a gota o correspondente brometo de alila (1,2 mmol, 146 mg.) e a mistura reacional permaneceu em agitação por mais 20 min a 0°C e depois por 12h à temperatura ambiente. A reação foi finalizada com a adição de H₂O (20 mL) e extraída com DCM (50mL). A fase orgânica foi sucessivamente extraída com H₂O (3x10 mL), lavada com solução saturada de NaCl (20mL), seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel e Hexano\ AcOEt como eluente forneceu o 1-(aliloxi)-2-iodobenzeno (**5a**) como um óleo incolor (96%, 251 mg). ⁶¹ RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.14 – 6,03 (m, 1H), 5.55 (ddd, J = 17.3, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 5.34 (ddd, J = 10.6, 3.0, 1.5 Hz, 1H), 4.63 (dt, J = 4.8, 1.6 Hz, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 157.12, 139.54, 132.59, 129.38, 122.68, 117.63, 112.51, 86.68, 69.67.

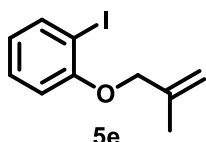


1-(but-2-en-1-iloxi)-2-iodobenzeno (5b**):** Sintetizado de acordo com o procedimento geral descrito para **5a**. O composto **5b** foi obtido na forma de um óleo incolor com 99% (272 mg) de rendimento. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.98 – 5.88 (m, 1H), 5.81 – 5.71 (m, 1H), 4.57 – 4.53 (m, 2H), 1.80 (ddd, J = 6.4, 2.8, 1.3 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 157.33, 139.49, 130.14, 129.34, 125.58, 122.52, 112.66, 86.84, 69.81, 17.90.

⁶¹ JAIMES, M. C.B.; WEINGAND, V.; ROMINGER, F.; HASHMI, A.S.K. "From Ynamides to Highly Substituted Benzo[b]furans: Gold(I)-Catalyzed 5-endo-dig-Cyclization/Rearrangement of Alkyl Oxonium Intermediates". Chem. Eur. J. **19**: 12504, 2013.

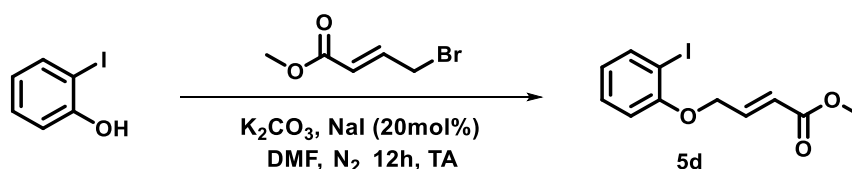


1-iodo-2-[(3-metilbut-2-en-1-yl)oxi]benzeno (5c): Sintetizado de acordo com o procedimento geral descrito para **5a**. O composto **5c** foi obtido na forma de um óleo incolor com 94% (269,3 mg) de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.79 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 6.72 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.60 – 5.10 (m, 1H), 4.61 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.77 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 157.49, 139.49, 137.94, 129.33, 122.45, 119.52, 112.72, 86.96, 66.29, 25.79, 18.39.



1-iodo-2-[(2-metilallyl)oxi]benzeno (5e): Sintetizado de acordo com o procedimento geral descrito para **5a**. O composto **5e** foi obtido na forma de um óleo amarelo com 96% (263,5 mg) de rendimento. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.81 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 6.76 – 6.71 (m, 1H), 5.24 – 5.22 (m, 1H), 5.06 – 5.04 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 1.90 (d, J = 0.6 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 157.14, 140.22, 139.49, 129.36, 122.58, 112.94, 112.28, 86.57, 72.50, 19.51.

1.6.6.4 Procedimento geral para síntese de materiais de partida baseados em metil 4-(2-iodofenoxi)but-2-enoato (**5d**):



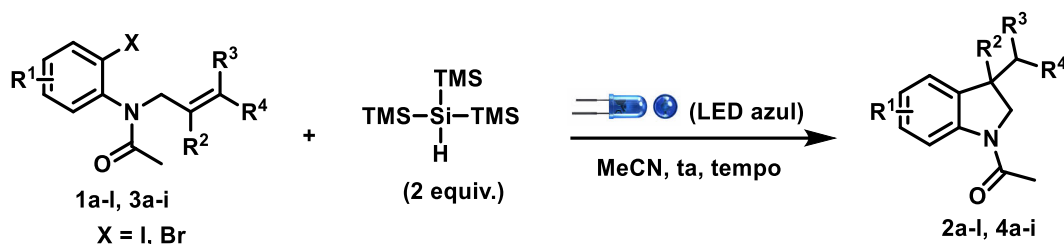
Sobre uma solução de 2-iodofenol (2 mmol, 440 mg, 1 equiv) em DMF (3,0 ml) sobre atmosfera de nitrogênio, foi adicionado K₂CO₃ (3,0 mmol, 414 mg) e NaI (20 mol%, 60 mg). Posteriormente, o metil-4-bromocrotonato (85%, 3 mmol, 537 mg) foi adicionado gota a gota e a mistura reacional permaneceu em agitação a temperatura ambiente por 12h. A reação foi finalizada com a adição de H₂O (20 mL) e extraída com DCM (50 mL). A fase orgânica foi sucessivamente extraída com H₂O (4x20 mL), lavada com solução saturada de NaCl (20 mL), seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna de sílica gel e Hexano\ EtOAc como eluente forneceu o metil 4-(2-iodofenoxi)but-2-enoato (**5d**) como um óleo transparente (70%, 443.6 mg). ⁶² **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.68 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.22 – 7.15 (m,

⁶² CAMPBELL, D. A; BETANCORT, J; KARANEWSKY, D. S. Preparation of azetidinone derivatives for medical use. Phenomix Corporation, USA. PCT Int. Appl. (2006), 38 pp. CODEN:PIXXD2; WO2006017257.

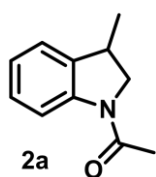
1H), 6.98 (dt, J = 15.7, 3.7 Hz, 1H), 6.69 – 6.61 (m, 2H), 6.29 (dt, J = 15.7, 2.2 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 3.7, 2.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 166.58, 156.48, 141.82, 139.71, 129.51, 123.19, 121.98, 112.17, 86.47, 67.37, 51.75.

1.6.7 Protocolo experimental para reações fotoquímicas para síntese de indolinas e 2,3 – diidrobzofuranos.

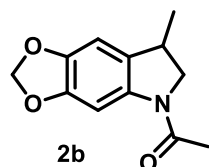
1.6.7.1 Procedimento geral para síntese de indolinas (GP1)



Em um vial de 5mL de vidro borossilicato transparente foram adicionados o haleto orgânico (0,2 mmol, 1 equiv.), acetonitrila (0.4 mL, 0.5 M) e TTMSS (0.4 mmol, 2 equiv.). O sistema reacional foi posicionado no centro de aparato de radiação à uma distância de aproximadamente 7cm da fonte luminosa composta por fitas de LED azul totalizando 30W, permanecendo em agitação e à temperatura ambiente até a observação do consumo do material de partida (**1a-l** ou **3a-g**) monitorado por CCD. Após o tempo reacional, a mistura resultante foi purificada por coluna cromatográfica utilizando sílica gel flash e uma combinação adequada de hexano e acetato de etila como eluente, fornecendo os produtos desejados (**2a-l** e **4a-g**) tal como descrito a seguir:

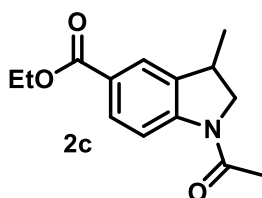


1-(3-metilindolin-1-il)ethan-1-ona (2a): A partir do procedimento geral GP1, o material de partida **1a** (60.2 mg, 0.2 mmol) forneceu o produto **2a** (98%, 34.4 mg) como um sólido branco. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.09 (m, 3H), 7.04 (td, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 9.9, 6.7 Hz, 1H), 3.53 – 3.44 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 168.63 (s), 142.39 (s), 136.29 (s), 127.73 (s), 123.70 (s), 123.35 (s), 116.89 (s), 56.96 (s), 34.77 (s), 24.22 (s), 20.27 (s).

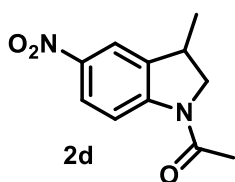


1-(7-metil-6,7-diidro-5H-[1,3]dioxol[4,5-f]indol-5-il)etan-1-ona (2b): A partir do procedimento geral GP1, o material de partida **1b** (69 mg, 0.2 mmol) forneceu o produto **2b** (60%, 26.3 mg) como um sólido branco.

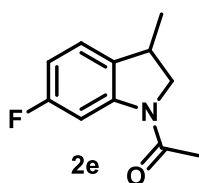
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.92 (q, J = 1.4 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 10.2, 6.6 Hz, 1H), 3.43 – 3.34 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 167.94, 146.69, 143.88, 136.60, 128.97, 103.79, 101.27, 99.82, 57.53, 34.61, 23.98, 20.50. **HRMS:** Calculado para C₁₂H₁₃NO₃ (M+H)⁺ 220.0974; encontrado 220.0972.



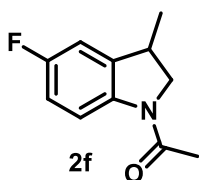
1-acetil-3-metilindoline-5-carboxilato de etila (2c): A partir do procedimento geral GP1, o material de partida **1c** (74.6 mg, 0.2 mmol), forneceu o produto **2c** (75%, 37.4 mg) como um sólido branco. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.40 – 4.32 (m, 2H), 4.27 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 10.0, 6.8 Hz, 1H), 3.58 – 3.47 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.42 – 1.35 (m, 6H). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ 169.22, 166.39, 146.20, 136.49, 130.27, 125.72, 124.85, 116.11, 60.80, 57.30, 34.40, 24.27, 20.28, 14.37. **HRMS:** Calculado para C₁₄H₁₇NO₃ (M+H)⁺ 248.1287; encontrado 248.1289.



1-(3-metil-5-nitroindolin-1-il)etan-1-ona (2d): A partir do procedimento geral GP1, o material de partida **1d** (69.2 mg, 0.2 mmol), forneceu o produto **2d** (45%, 20 mg) como um sólido amarelo. **¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.27 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 4.35 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 10.3, 6.8 Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.9 Hz, 3H). **¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 169.51, 147.76, 143.75, 137.59, 124.85, 119.34, 116.21, 57.46, 34.28, 24.26, 20.15. **HRMS:** Calculado para C₁₁H₁₂N₂O₃ (M+H)⁺ 221.0926; encontrado 221.0929.

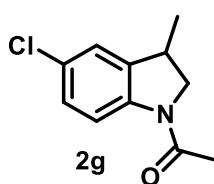


1-(6-fluoro-3-metilindolin-1-il)etan-1-ona (2e): A partir do procedimento geral GP1, o material de partida **1e** (63.8 mg, 0.2 mmol), forneceu o produto **2e** (85%, 32.8 mg) como um sólido branco. **¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.07 (dd, J = 8.7, 4.9 Hz, 1H), 6.84 – 6.75 (m, 2H), 4.16 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 10.1, 6.8 Hz, 1H), 3.47 – 3.36 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 3H). **¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 168.30, 159.49 (d, J = 241.8 Hz), 138.51, 138.35, 117.74 (d, J = 7.9 Hz), 113.90 (d, J = 22.6 Hz), 110.64 (d, J = 23.9 Hz), 57.15, 34.76, 23.92, 20.03. **HRMS:** Calculado para C₁₁H₁₂NOF (M+H)⁺ 194.0981; encontrado 194.0982.



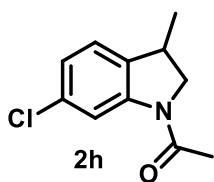
1-(5-fluoro-3-metilindolin-1-il)etan-1-ona (2f): A partir do procedimento geral GP1, o material de partida **1f** (54.3 mg, 0.2 mmol), forneceu o produto **2f** (40%, 32.8 mg) como um sólido branco. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.94 (dd, J = 10.6, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 7.7, 5.8

Hz, 1H), 6.71 (td, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 10.1, 6.6 Hz, 1H), 3.52 – 3.41 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 168.81, 162.46 (d, J = 242.1 Hz), 143.53 (d, J = 12.5 Hz), 131.67, 123.74 (d, J = 9.9 Hz), 110.04 (d, J = 23.1 Hz), 104.98 (d, J = 29.0 Hz), 57.61, 34.21, 24.07, 20.45. **HRMS:** Calculado para C₁₁H₁₂NOF (M+H)⁺ 194.0981; encontrado 194.0985.



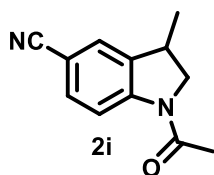
1-(5-cloro-3-metilindolin-1-il)etan-1-ona (2g): A partir do procedimento geral GP1, o material de partida **1g** (67.2 mg, 0.2 mmol), forneceu o produto **2g** (78%, 32.8 mg) como um sólido branco. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (ddd, 1H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 7.15 (ddd, J = 8.6, 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.21 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 10.1, 6.8 Hz, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 168.63, 141.05, 138.23, 128.52, 127.61, 123.65, 117.77, 57.03, 34.65, 24.06, 20.11. **HRMS:** Calculado para C₁₁H₁₂NOCl (M+H)⁺ 210.0686; encontrado 210.0686.



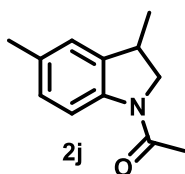
1-(6-cloro-3-metilindolin-1-il)etan-1-ona (2h): A partir do procedimento geral GP1, o material de partida **1h** (67.2 mg, 0.2 mmol), forneceu o produto **2h** (73%, 31 mg) como um sólido branco. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H),

6.99 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 10.1, 6.7 Hz, 1H), 3.51 – 3.41 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 168.81, 143.37, 134.80, 133.23, 124.03, 123.61, 117.13, 57.30, 34.37, 24.12, 20.26. **HRMS:** Calculado para C₁₁H₁₂NOCl (M+H)⁺ 210.0686; encontrado 210.0687.

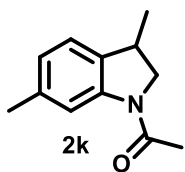


1-acetil-3-metilindolina-5-carbonitrila (2i): A partir do procedimento geral GP1, o material de partida **1i** (65.3 mg, 0.2 mmol), forneceu o produto **2i** (88%, 35.3 mg) como um sólido branco. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.4, 1.7, 0.6 Hz, 1H),

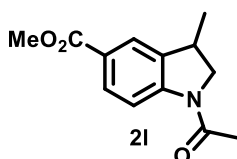
7.41 (s, 1H), 4.29 (t, J = 18.8, 8.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 10.2, 6.7 Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 169.37, 146.06, 137.35, 132.91, 127.11, 119.28, 117.06, 106.52, 57.01, 34.43, 24.27, 20.17.



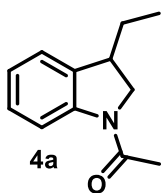
1-(3,5-dimetilindolin-1-il)etan-1-ona (2j): A partir do procedimento geral GP1, o material de partida **1j** (63 mg, 0.2 mmol), forneceu o produto **2j** (83%, 31.5 mg) como um sólido branco. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.18 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 10.0, 6.7 Hz, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 168.24, 140.13, 136.39, 133.28, 128.15, 123.97, 116.61, 57.09, 34.73, 24.07, 21.03, 20.23. **HRMS:** Calculado para C₁₂H₁₅NO (M+H)⁺ 190.1232; encontrado 190.1231.



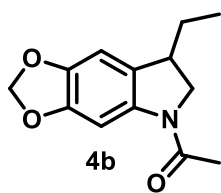
1-(3,6-dimetilindolin-1-il)etan-1-ona (2k): A partir do procedimento geral GP1, o material de partida **1k** (53,6 mg, 0.2 mmol), forneceu o produto **2k** (60%, 22.6 mg) como um sólido branco. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.05 (s, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 7.6, 0.7 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 10.0, 6.7 Hz, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 168.56, 142.51, 137.69, 133.48, 124.38, 122.96, 117.56, 57.33, 34.44, 24.23, 21.59, 20.37. **HRMS:** Calculado para C₁₂H₁₅NO (M+H)⁺ 190.1232; encontrado 190.1234.



1-acetil-3-metilindolina-5-carboxilato de metila (2l): A partir do procedimento geral GP1, o material de partida **1l** (71.8 mg, 0.2 mmol), forneceu o produto **2l** (65%, 30.3 mg) como um sólido branco. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (ddd, J = 8.5, 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.27 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.64 (dd, J = 10.0, 6.8 Hz, 1H), 3.52 (m, 1H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 169.21, 166.86, 146.32, 136.52, 130.36, 125.36, 124.91, 116.16, 57.31, 51.98, 34.41, 24.30, 20.27. **HRMS:** Calculado para C₁₃H₁₅NO₃ (M+H)⁺ 234.1130; encontrado 234.1132.



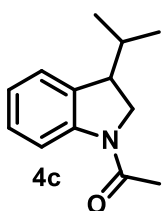
1-(3-etilindolin-1-il)etan-1-ona (4a): A partir do procedimento geral GP1, o material de partida **3a** (63 mg, 0.2 mmol), forneceu o produto **4a** (92%, 35 mg) como um sólido branco. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 – 7.03 (m, 3H), 6.96 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 10.3, 5.9 Hz, 1H), 3.32 – 3.23 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.84 – 1.73 (m, 1H), 1.58 – 1.46 (m, 1H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 168.69, 142.72, 134.96, 127.80, 123.81, 123.59, 116.93, 54.73, 41.50, 28.14, 24.27, 11.19.



1-(7-etil-6,7-dihidro-5H-[1,3]dioxol[4,5-f]indol-5-il)etan-1-ona (4b):

A partir do procedimento geral GP1, o material de partida **3b** (71.8 mg, 0.2 mmol), forneceu o produto **4b** (92%, 42 mg) como um sólido branco.

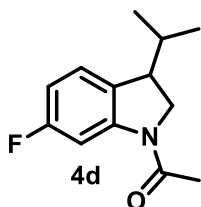
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.14 (t, J = 10.2, 9.6 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 10.4, 5.8 Hz, 1H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.79 – 1.72 (m, 1H), 1.54 (m, J = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 167.89, 146.73, 143.75, 137.02, 127.50, 104.14, 101.25, 99.83, 55.24, 41.28, 28.21, 24.01, 10.93. **HRMS:** Calculado para C₁₃H₁₅NO₃ (M+H)⁺ 234.1130; encontrado 234.1129.



1-(3-isopropilindolin-1-il)etan-1-ona (4c):

A partir do procedimento geral GP1, o material de partida **3c** (65.8 mg, 0.2 mmol), forneceu o produto **4c**

(85%, 34.6 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 6.95 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 10.6, 5.0 Hz, 1H), 3.27 (dt, J = 9.4, 4.6 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 6.8 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 168.58, 143.22, 133.74, 127.82, 124.33, 123.44, 116.84, 51.24, 45.98, 31.86, 24.25, 19.99, 17.33.

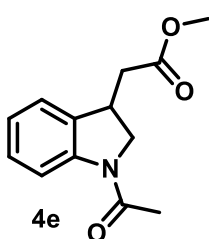


1-(6-fluoro-3-isopropilindolin-1-il)etan-1-ona (4d):

A partir do procedimento geral GP1, o material de partida **3d** (69.4 mg, 0.2 mmol),

forneceu o produto **4d** (75%, 34 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H**

(400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (dd, J = 10.7, 2.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 7.7, 5.7 Hz, 1H), 6.63 (td, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 10.6, 4.9 Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 6.8 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 168.83, 162.46 (d, J = 241.8 Hz), 144.30 (d, J = 12.5 Hz), 129.09, 124.69 (d, J = 9.9 Hz), 109.85 (d, J = 22.9 Hz), 104.87 (d, J = 28.9 Hz), 51.95, 45.34, 31.94, 24.16, 19.84, 17.28. **HRMS:** Calculado para C₁₃H₁₆NOF (M+H)⁺ 222.1294; encontrado 222.1297.



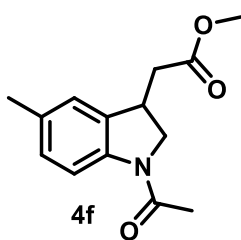
2-(1-acetilindolin-3-il)acetate de metila (4e):

A partir do procedimento geral GP1, o material de partida **3e** (71.8 mg, 0.2 mmol), forneceu o

produto **4e** (86%, 41.1 mg) como um óleo transparente. **RMN ¹H (400**

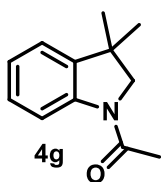
MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 11.5, 1H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 10.3, 9.3 Hz, 1H), 3.80 – 3.71 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.77 (dd, J = 16.6, 4.4 Hz, 1H), 2.49 (dd, J = 16.6,

10.0 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 172.25, 168.77, 142.59, 133.02, 128.41, 123.80, 123.58, 117.10, 55.15, 51.93, 39.64, 36.52, 24.2.



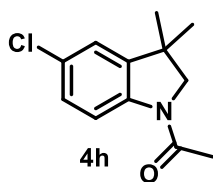
2-(1-acetil-5-metilindolin-3-il)acetate de metila (4f): A partir do procedimento geral GP1, o material de partida **3f** (74.6 mg, 0.2 mmol), forneceu o produto **4f** (70%, 34.7 mg) como um sólido amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.21 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.78 – 3.68 (m, 1H), 3.68 –

3.61 (m, 4H), 2.76 (dd, J = 16.6, 4.2 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 16.5, 9.9 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 172.32, 168.45, 140.29, 133.43, 133.14, 128.83, 124.16, 116.80, 55.27, 51.91, 39.63, 36.48, 24.09, 21.02.



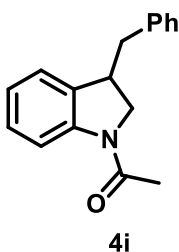
1-(3,3-dimetilindolin-1-il)etan-1-ona (4g): A partir do procedimento geral GP1, o material de partida **3g** (63 mg, 0.2 mmol), forneceu o produto **4g** (85%, 32.2 mg) como um óleo transparente. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 – 7.09 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H),

6.98 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.29 (s, 6H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 169.83, 139.87, 136.60, 128.57, 127.78, 122.02, 116.01, 58.40, 40.96, 26.65, 26.65, 22.76.



1-(5-cloro-3,3-dimetilindolin-1-il)etan-1-ona (4h): A partir do procedimento geral GP1, o material de partida **3h** (70 mg, 0.2 mmol), forneceu o produto **4h** (73%, 32.7 mg) como um óleo transparente.

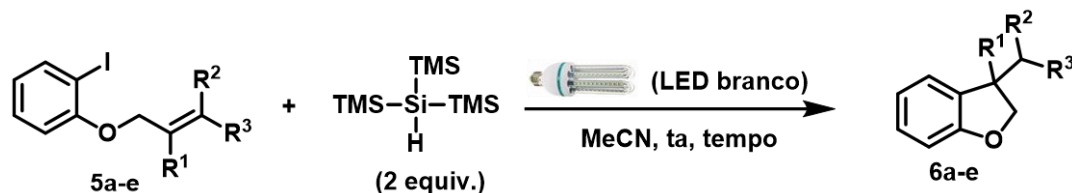
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.28 (s, 6H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 168.75, 142.31, 140.19, 128.69, 127.67, 122.24, 117.94, 63.71, 40.35, 28.54, 24.08.



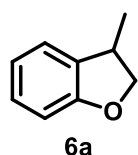
1-(3-benzilindolin-1-il)etan-1-ona (4i): A partir do procedimento geral GP1, o material de partida **3i** (75.4 mg, 0.2 mmol), forneceu o produto **4i** (32%, 16 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 – 7.70 (m, 2H), 7.67 – 7.54 (m, 1H), 7.17 – 7.14 (m, 1H), 7.32 – 7.10 (m, 2H), 7.02 – 6.97 (m, 1H), 6.93 (td, J = 7.4, 1.0 Hz,

1H), 3.96 – 3.87 (m, 1H), 3.69 – 3.59 (m, 2H), 3.06 (dd, J = 13.9, 5.3 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 13.9, 8.9 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 168.79, 142.66, 138.77, 134.37, 128.97, 128.69, 128.12, 126.69, 123.97, 123.62, 117.08, 54.45, 41.53, 24.21.

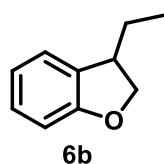
1.6.7.2 Procedimento geral para síntese de 2,3-diidrobenzofuranos (GP2):



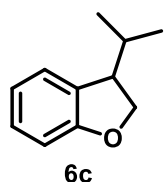
Em um vial de 5mL de vidro borossilicato transparente foram adicionados o haletto orgânico (**5a-k**, 0.2 mmol, 1 equiv.), acetonitrila (0.4 mL, 0.5 M) e TTMSS (0.4 mmol, 2 equiv). O sistema reacional foi posicionado entre duas lâmpadas de LED branca de 15W à uma distância de aproximadamente 7cm de ambas fontes luminosas, permanecendo em agitação e à temperatura ambiente até a observação do consumo do material de partida (**5a-k**) monitorado por CCD. Após o tempo reacional, a mistura resultante foi purificada por coluna cromatográfica utilizando sílica gel flash e uma combinação adequada de hexano e acetato de etila como eluente, fornecendo os produtos desejados (**2a-m** e **4a-g**) tal como descrito a seguir:



3-metil-2,3-diidrobenzofurano (6a): A partir do procedimento geral GP2, o material de partida **5a** (52 mg, 0.2 mmol), forneceu o produto **6a** (16%, 4.3 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 6.98 – 6.89 (m, 2H), 6.67 (td, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 8.6, 7.5 Hz, 1H), 3.35 (sxt, 1H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 160.29, 132.84, 128.57, 124.38, 121.02, 110.04, 79.03, 37.06, 19.89.

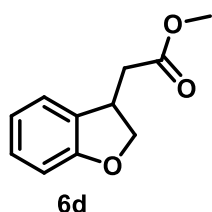


3-etil-2,3-diidrobenzofurano (6b): A partir do procedimento geral GP2, o material de partida **5b** (54.8 mg, 0.2 mmol), forneceu o produto **6b** (84%, 24.9 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.05 (m, 1H) 7.00 (td, J = 8.1, 7.5, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.68 – 6.65 (m, 1H), 4.51 (t, J = 12.2, 5.5 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 3.25 (ddd, J = 14.5, 8.5, 6.0 Hz, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 1H), 1.54 – 1.42 (m, 1H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 159.98, 130.90, 128.08, 124.35, 120.26, 109.46, 43.36, 27.66, 11.41.

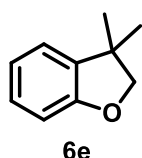


3-isopropil-2,3-dihidrobenzofurano (6c): A partir do procedimento geral GP2, o material de partida **5c** (57.6 mg, 0.2 mmol), forneceu o produto **6c** (52%, 16.85 mg) como um óleo amarelo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.08

– 7.03 (m, 1H), 6.99 (tdd, $J = 8.1, 1.4, 0.7$ Hz, 1H), 6.72 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 6.67 – 6.62 (m, 1H), 4.39 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 9.0, 5.1$ Hz, 1H), 3.23 – 3.17 (m, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 1H), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 160.40, 129.44, 128.13, 125.08, 120.06, 109.33, 73.83, 48.15, 31.70, 19.81, 18.43.



2 - (2,3-diidrobenzofuran-3-il) acetate de metila (6d): A partir do procedimento geral GP2, o material de partida **5d** (63.6 mg, 0.2 mmol), forneceu o produto **6d** (88%, 33.85 mg) como um óleo amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 6.98 – 6.93 (m, 2H), 6.67 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.63 – 6.60 (m, 1H), 4.56 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 9.2, 6.3$ Hz, 1H), 3.69 (tdd, $J = 11.7, 7.5, 4.4$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.61 (dd, $J = 16.5, 5.3$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 16.5, 9.5$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 173.03, 160.55, 129.81, 129.44, 124.94, 121.31, 110.49, 77.44, 52.56, 39.96, 39.02.



3,3-dimetil-2,3-diidrobenzofurano (6e): A partir do procedimento geral GP2, o material de partida **5e** (54.8 mg, 0.2 mmol), forneceu o produto **6e** (95%, 25.1 mg) como um óleo amarelo. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7.04 – 6.98 (m, 2H), 6.78 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.69 (dt, $J = 7.7, 0.9$ Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 1.24 (s, 6H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ 159.13, 136.54, 127.90, 122.27, 120.57, 109.65, 84.40, 41.89, 27.55.

2 Síntese de 6-trifluorometil-fenantridinas *via* trifluorometilação de 2-biaril-isonitrilas com triflinato de sódio condições fotoquímicas.

2.1 Introdução

A síntese de pequenas moléculas já percorreu um longo caminho desde que Wöhler realizou a síntese da uréia em 1828. Atualmente, os químicos orgânicos sintéticos encontram-se tão empenhados quanto os seus antecessores em prosseguir a difícil tarefa de criar novas moléculas com propriedades diferenciadas. Atributos, como “conciso”, “eficiente” e “convergente”, agora frequentemente encontrados em títulos de novas metodologias sintéticas, servem certamente não apenas como palavras de ordem, mas também para delinear critérios no planejar abordagens sintéticas.¹

Nesse contexto, assegurar a diversidade molecular e complexidade estrutural acarreta em uma necessidade contínua de desenvolvimento de novas reações e novas abordagens sintéticas. Dois principais conceitos que defendem a importância da síntese de pequenas moléculas estruturalmente diversas são “Diversity-Oriented Synthesis” (DOS) e “Biology-Oriented Synthesis” (BIOS), ambos provaram ser estratégias úteis na obtenção de novas moléculas para posterior avaliação biológica.²

A escolha da classe de compostos para realizar estudos em sistemas biológicos é de suma importância tanto na biologia química contemporânea quanto na química medicinal. O espaço químico, que abrange moléculas orgânicas pequenas possíveis de serem sintetizadas é vasto. Estima-se que o número total de pequenas moléculas no espaço químico excede 10^{60} , provavelmente não há matéria suficiente no universo e não há tempo suficiente para realizar a síntese de todos.^{2,3}

Considerando que os produtos naturais de moléculas pequenas tiveram um significativo impacto no desenvolvimento de novos medicamentos, é interessante

¹RASVAN, C.; RUIJTER, E.; ROMANO, V. “Multicomponent reactions: advanced tools for sustainable organic synthesis”. *Green Chem.* **16**: 2958, 2014.

² (a) RUIJTER, E.; SCHEFFELAAR, R.; ROMANO, V. “Multicomponent reaction design in the quest for molecular complexity and diversity”. *Angew. Chem. Int.* **50**: 6234, 2011. (b) WETZEL, S.; BON, R.S.; KUMAR, K.; WALDMANN, H. “Biology-Oriented Synthesis”. *Angew. Chem. Int. Ed.* **50**: 10800, 2011. (c) VAN HATTUM, H.; WALDMANN, H. “Biology-oriented synthesis: Harnessing the power of evolution”. *J. Am. Chem. Soc.*, **136 (34)**: 11853, 2014. (d) O’CONNELL, K.M.G.; GALLOWAY, W.R.J.D.; SPRING, D.R. “The basics of diversity-oriented synthesis”. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. 2013. (e) SPRING, D. R. “Diversity-oriented synthesis; a challenge for synthetic chemists”. *Org. Biomol. Chem.*, **1**: 3867, 2003.

³ BON, R.S.; WALDMANN, H. “Bioactivity-guided navigation of chemical space”. *Acc. Chem. Res.*, **43 (8)**: 1103, 2010.

questionar por que mais de 150 medicamentos contendo pelo menos um átomo de flúor chegaram ao mercado, representando cerca de 20% de todos os produtos farmacêuticos, e com números ainda maiores para agroquímicos, de até 30%, sendo que os compostos organofluorados encontram-se praticamente ausentes na natureza. ⁴

2.1.1 Compostos organofluorados

Nenhum medicamento contendo um átomo de flúor em sua estrutura havia sido desenvolvido até 1957, quando o agente antineoplásico 5-fluoro-uracil (FIGURA 2.1), que exibe alta atividade anticancerígena foi sintetizado. Desde então, a incorporação de átomos de flúor em moléculas orgânicas passou a ser uma prática amplamente usada em química medicinal. Dentre a gama de produtos farmacêuticos fluorados, em posição de destaque encontra-se o Efavirenz, que é utilizado no tratamento de pacientes com HIV; a Mefloquina, medicamento utilizado na prevenção e tratamento da malária; e a Fluoxetina, comercializado como Prozac[®], um dos medicamentos antidepressivo mais prescrito no mundo. ⁵

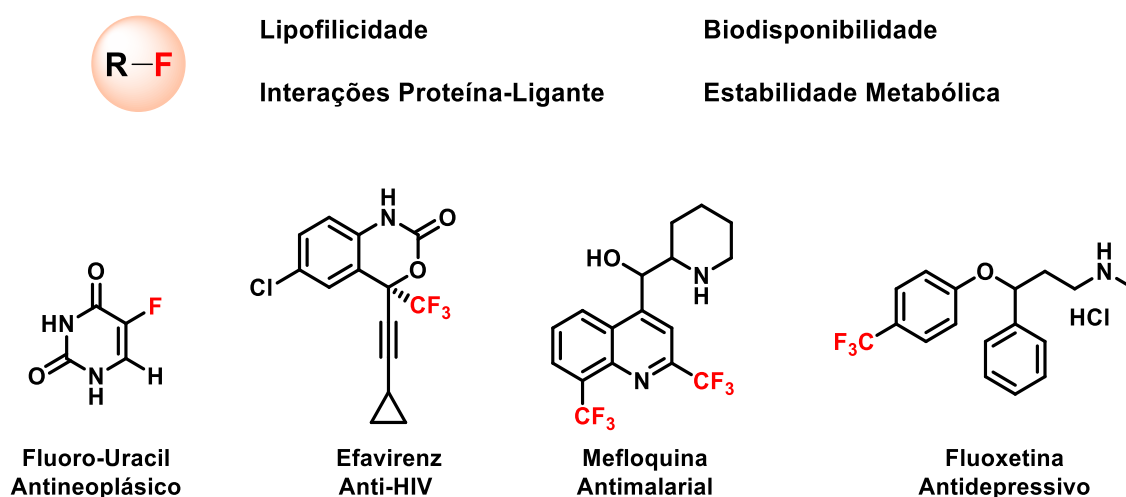


FIGURA 2.1. Propriedades químicas e físicas aprimoradas pela presença de flúor em moléculas orgânicas e exemplos de fármacos organofluorados.

⁴ MÜLLER, K.; FAEH, C.; DIEDERICH, F. "Fluorine in Pharmaceuticals: Looking Beyond Intuition". Science, **317**: 1881, 2007.

⁵ PURSER, S.; MOORE, P.R.; SWALLOWB, S.; GOUVERNEUR, V. "Fluorine in medicinal chemistry". Chem. Soc. Rev., **37**: 320, 2008.

A incorporação do flúor em compostos orgânicos geralmente altera significativamente algumas de suas propriedades físico-químicas, que são responsáveis pelas melhores propriedades farmacológicas (melhora a estabilidade metabólica, a biodisponibilidade, lipofilicidade e as interações proteína-ligante) desses compostos quando comparado com compostos parentais não fluorados.

Os efeitos estéricos e eletrônicos decorrentes da substituição de um hidrogênio por um átomo de flúor em uma molécula orgânica afetam de modo acentuado os comprimentos e energia de ligação, uma vez que o flúor é cerca de 20% maior e muito mais eletronegativo do que o hidrogênio. A substituição de apenas um hidrogênio por flúor, exerce uma pequena demanda estérica na molécula, enquanto que a introdução de um grupo trifluorometila pode impor uma mudança estérica significativa, uma vez que o seu volume de van der Waals é estimado próximo ao de um grupo etil, embora de estrutura significativamente diferente. Já em termos de efeito eletrônico, uma ligação C-F pode facilmente aceitar elétrons em seu orbital vazio σ^* (C-F), enquanto o orbital ocupado σ (C-F) é relutante em doar elétrons.^{5,7}

Estas características muitas vezes influenciam a forma tridimensional de uma molécula, podendo alterar a conformação preferencial e também afetar a relação entre conformação-bioatividade e interação com proteínas e enzimas. Por exemplo, tanto do ponto de vista estérico quanto eletrostático, pode-se supor que uma conformação *anti* deveria ser mais estável do que a *gauche* para o 1,2-difluoroetano. No entanto, a estabilização adquirida pela hiperconjugação entre o orbital σ (C – H) vizinho e o orbital vazio σ^* (C – F), resulta em um “efeito *gauche*” nesta molécula e favorece tal conformação (FIGURA 2.2a).⁴

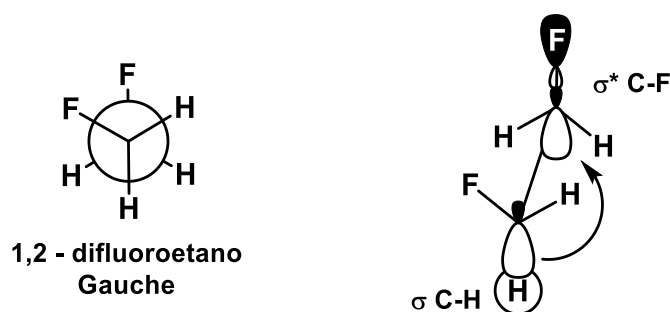


FIGURA 2.2. Efeito gauche no 1,2-difluoroetano.

A absorção e distribuição de um fármaco *in vivo* são amplamente controladas pelo estado de ionização e equilíbrio de lipofilicidade e hidrofiliicidade. A

maior lipofilicidade, juntamente com a mudança de pKa, muitas vezes resulta em uma maior biodisponibilidade devido ao aumento da permeabilidade na barreira hematoencefálica ou aumento da energia livre de ligação para um particionamento mais favorável entre a solução aquosa polar e o local do receptor menos polar.⁵

Neste contexto, a fluoração de sistemas aromáticos ou em posição adjacente a átomos com ligações π resultam em aumento da lipofilicidade. Isso ocorre como consequência da boa sobreposição entre o orbital 2p do flúor com os orbitais correspondentes do átomo de carbono, que tornam a ligação C-F menos polarizável, o que contribui para o aumento da lipofilicidade. Em contraste, a introdução de flúor em compostos alifáticos reduz a lipofilicidade.⁶ Ademais, devido à alta eletronegatividade do flúor, a presença desse átomo resulta em um forte efeito sobre a acidez ou basicidade dos grupos funcionais próximos. Por exemplo, estudos sobre a relação estrutura-atividade do Efavirenz mostraram que a presença do grupo trifluorometila (grupo retirador de elétrons por efeito indutivo) aumentou a potência do fármaco ao baixar o pKa do carbamato cíclico, o qual faz uma interação chave de ligação de hidrogênio com a proteína.^{4,7}

Por fim, sabendo que a estabilidade metabólica se refere à susceptibilidade dos compostos à degradação no organismo biológico, uma baixa estabilidade metabólica pode contribuir diretamente com as propriedades farmacodinâmicas indesejáveis, como exemplo, a baixa eficácia oral ou curta duração de ação.⁸ Os compostos organofluorados são menos susceptíveis à oxidação enzimática pelas monooxigenases do citocromo P450, grupo mais importante de enzimas responsáveis por metabolizar e eliminar os fármacos do meio fisiológico. Esta função é referida como o "efeito de bloqueio", e a incorporação estratégica de flúor tem sido amplamente utilizada para prevenir a desativação de substâncias biologicamente ativas *in vivo*.^{4,6}

Tendo visto as grandes vantagens da introdução de fluoro em compostos orgânicos, pode-se inferir que ao longo das últimas décadas, progressos significativos foram realizados no desenvolvimento de novas metodologias para obtenção de organofluorados. Reações convencionais de fluoração que fornecem fluoretos de arila, como a reação de Balz-Schiemann, onde anilinas são convertidas em fluoretos de arila,

⁶ OJIMA, I. "Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology". John Wiley & Sons, Ltd. 2009.

⁷ RABEL, S.R.; SUN, S.; MAURIN, M.B. "Electronic and Resonance Effects on the Ionization of Structural Analogues of Efavirenz". AAPS PharmSci, **3**: 26, 2001

⁸ a) MASIMIREMBWA, C. M.; BREDBERG, U.; ANDERSSON, T.B. "Metabolic Stability for Drug Discovery and Development". Clin Pharmacokinet **42** (6): 515, 2003. b) THOMPSON, T.N. "Optimization of metabolic stability as a goal of modern drug design". Medicinal Research Reviews, **21**(5): 412, 2001.

e o processo de Halex, no qual átomos de halogênio são trocados por átomos de flúor, geralmente requerem condições severas e, conseqüentemente, possuem escopos de substrato limitados.⁹

Atualmente, as reações de fluoração ou fluoroalquilação podem ser realizadas através de espécies nucleofílicas, eletrofílicas ou radicalares provenientes de reagentes prontamente preparados em laboratório ou comercialmente disponíveis (FIGURA 2.3).^{9,10} A catálise metálica em uma abordagem de acoplamento cruzado para síntese de organofluorados tem passado por grandes avanços nos últimos anos, superando a dificuldade da formação de ligações C-F na etapa de eliminação reductiva.¹¹

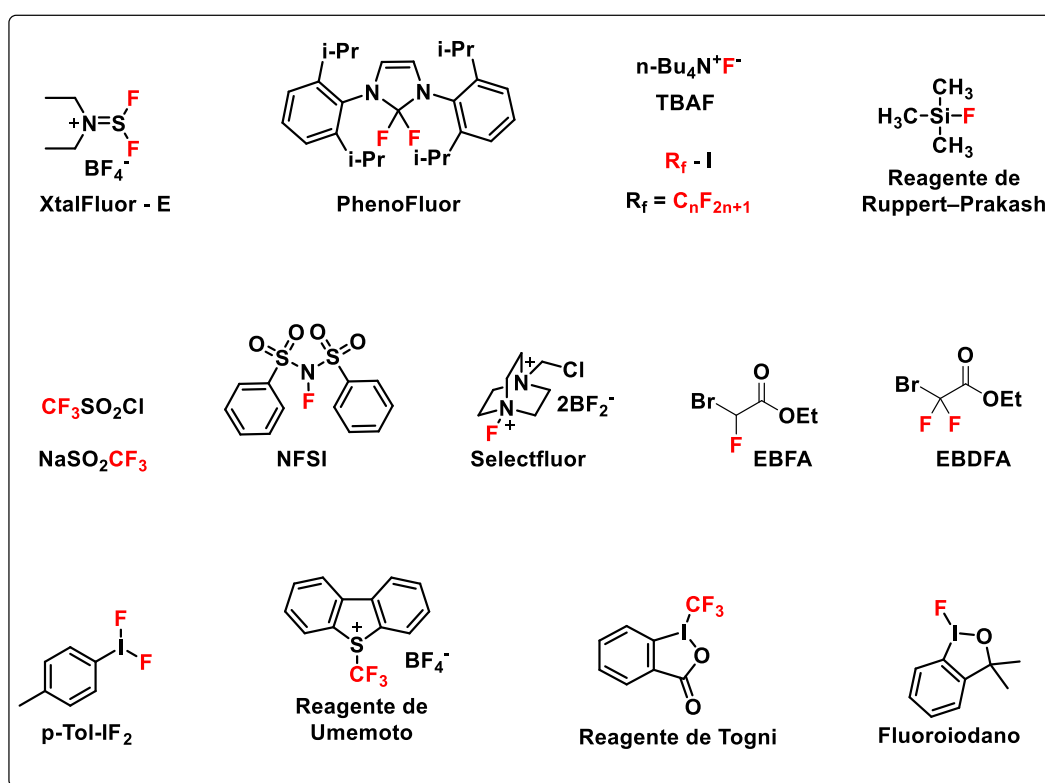


FIGURA 2.3. Reagentes para fluoração e fluoroalquilação.

⁹ (a) ORSI, D.L.; ALTMAN, R.A. "Exploiting the unusual effects of fluorine in methodology". Chem. Commun., **53**: 7168, 2017. (b) HAGMANN, W. "The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry". Journal of Medicinal Chemistry, **51**(15): 4359, 2008.

¹⁰ (a) MA, J-A.; CAHARD, D. "Strategies for nucleophilic, electrophilic, and radical trifluoromethylations". Journal of Fluorine Chemistry **128**: 975, 2007. (b) LÓPEZ, S. E.; RESTREPO, J.; SALAZAR, J. "Trifluoroacetylation in organic synthesis: Reagents, developments and applications in the construction of trifluoromethylated compounds". Current Organic Synthesis, **7**: 414, 2010. (c) CHAMPAGNE, P.A.; DESROCHES, J.; HAMEL, J-D.; VANDAMME, M.; PAQUIN, J.F. "Monofluorination of Organic Compounds: 10 Years of Innovation". Chem. Rev., **115** (17): 9174, 2015.

¹¹ (a) TOMASHENKO, O.A.; GRUSHIN, V.V. "Aromatic Trifluoromethylation with Metal Complexes". Chem. Rev. **111**: 4475, 2011. (b) FURUYA, T.; KAMLET, A.S.; RITTER, T. "Catalysis for fluorination and trifluoromethylation". Nature **473**: 470, 2011.

No entanto, ainda existe a necessidade de estudos com o intuito de desenvolver estratégias sintéticas para obtenção de organofluorados, de modo a contornar diversas limitações ainda existentes. Abordagens ambientalmente mais sustentáveis aplicadas ao desenvolvimento de novos candidatos a fármacos são consideradas “*Hot Topics*” em síntese e química biológica.¹²

2.1.2 Isocianetos como precursores para síntese de compostos *N*-heterocíclicos *via* reações radicalares em cascata

Isonitrilas consistem em compostos altamente versáteis que revelaram ser estruturas com importantes aplicações em síntese orgânica, química medicinal e combinatória.¹³ Em particular, em síntese orgânica, esses compostos atraem a atenção principalmente devido às suas características estruturais, onde o mesmo átomo de carbono pode reagir com espécies nucleofílicas, eletrofílicas e radicalares (ESQUEMA 2.1).¹⁴

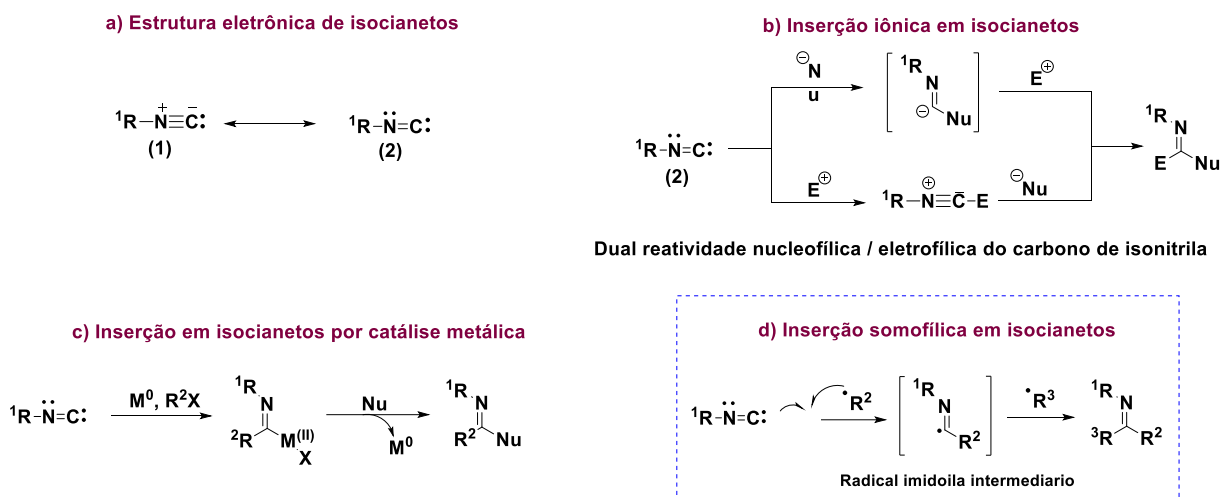
Os isocianetos podem ser representados por duas estruturas contribuintes de ressonância, uma estrutura dipolar (zwitteriônica) (**1**) e uma estrutura de carbeno (carbono divalente) (**2**), como representado no ESQUEMA 2.1a. A reatividade dual nucleofílica / eletrofílica do carbono do isocianeto pode ser usada de forma estratégica em diversas reações iônicas através de ataques nucleofílicos ou adições eletrofílicas (ESQUEMA 2.1b). Normalmente, os produtos de inserção iônica direta tendem a ser instáveis, realizando facilmente novos rearranjos ou outras transformações, que são características nas reações multicomponentes, tal como as reações de Passerini e Ugi.^{14,15}

¹² Walker, M.C.; Chang, M.C.Y. "Natural and engineered biosynthesis of fluorinated natural products", Chem. Soc. Rev. **43**: 6527, 2014.

¹³ (a) VÁRADI, A.; PALMER, C.T.; DARDASHTI, R.N.; MAJUMDAR, S. "Isocyanide-Based Multicomponent Reactions for the Synthesis of Heterocycles". Molecules, **21**: 19, 2016. (b) Koopmanschap, G.; Ruijter, E.; Orru, R.V.A. "Isocyanide-based multicomponent reactions towards cyclic constrained peptidomimetics". Beilstein J. Org. Chem. **10**: 544, 2014.

¹⁴(a) QIU, G.; DING, Q.; WU, J. "Recent advances in isocyanide insertion chemistry". Chem. Soc. Rev., **42**: 5257, 2013. (b) VLAAR, T.; RUIJTER, E.; MAES, B. U. W.; ORRU, R. V. A. "Palladium-Catalyzed Migratory Insertion of Isocyanides: An Emerging Platform in Cross-Coupling Chemistry". Angew. Chem. Int. Ed., **52**: 7084, 2013. (c) MEIJERE, A.; LYGIN, A.V. "Isocyanides in the Synthesis of Nitrogen Heterocycles". Angew. Chem. Int. Ed., **49**: 9094, 2010. (d) LANG, S. "Unravelling the labyrinth of palladium-catalysed reactions involving isocyanides". Chem. Soc. Rev., **42**: 4867, 2013.

¹⁵ WANG, R.; JIANG, H.; CHENG, Y.; KADI, A.A.; FUN, H. K.; ZHANG, Y.; YU, S. "Somophilic Isocyanide Insertion: Synthesis of 6-Arylated and 6-Trifluoro-methylated Phenanthridines". Synthesis, **46(20)**: 2711, 2014.



ESQUEMA 2.1. Estrutura e mecanismo de inserção em isonitrilas.

Nos últimos anos, uma estratégia bastante explorada em síntese orgânica para inserção em isocianetos trata-se das reações catalisadas por metais de transição envolvendo a inserção migratória de isonitrilas em ligações M-C ou M-heteroátomo (ESQUEMA 2.1c). Uma vez que os isocianetos são isoeletrônicos do monóxido de carbono (CO), ambos mostram reatividades semelhantes nas transformações fundamentais frente a metais de transição. Em contraste, a inserção de radicais em isocianetos tem sido investigada de forma menos intensa nas duas últimas décadas. Este cenário tem mudado recentemente devido à aplicação de isonitrilas como aceptores de radicais altamente eficientes para atuar em reações radicalares em cascata para síntese de compostos orgânicos (ESQUEMA 2.1d).¹⁴

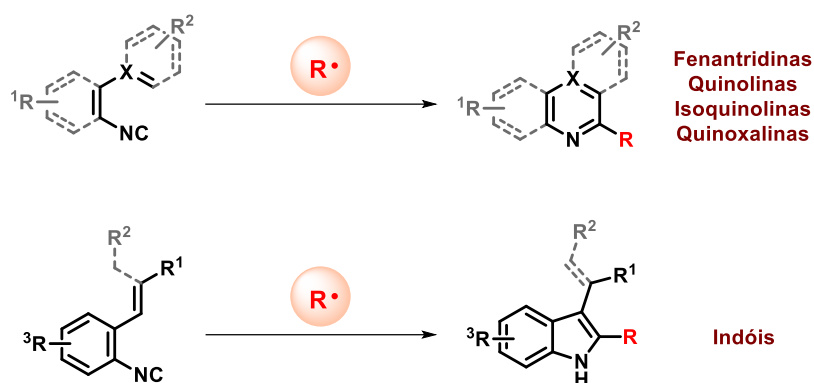
Apesar das propriedades físicas desses compostos indicarem que a contribuição da estrutura dipolar (1) é de maior importância, em termos da química de radicais a estrutura mais interessante é a forma de carbeno (2). Deste modo, a espécie de carbono divalente da isonitrila pode facilmente atuar comoceptor de radicais, conduzindo à formação do intermediário radicalar imidoil (3) (ESQUEMA 2.1d).¹⁶

Esses intermediários radicalares podem ser trapeados por alcenos, alcinos ou arenos, na maioria dos casos em reações intramoleculares, conduzindo à obtenção de vários compostos *N*-heterocíclicos, tais como indóis, fenantridinas, quinolinas, isoquinolinas, quinoxalinas e derivados policíclicos fundidos (ESQUEMA 2.2)¹⁷. Alguns

¹⁶ NANNI, D. "Isonitriles: a Useful Trap in Radical Chemistry", in *Radicals in Organic Synthesis*, P. Renaud and M. P. Sibi Ed.s; Wiley-VCH, Weinheim, 2001, vol. 2, 44-61.

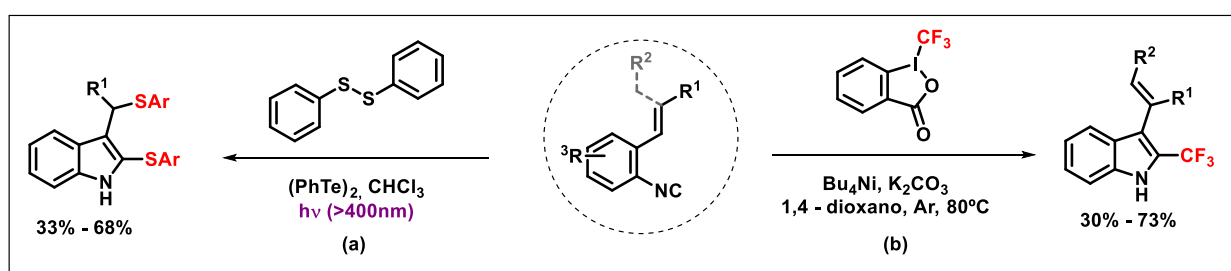
¹⁷ (a) LEI, J.; HUANG, J.; ZHU, Q. "Recent progress in imidoil radical-involved reactions". *Org. Biomol. Chem.*, **14**: 2593, 2016. (b) Minozzi, M.; Nanni, D.; Spagnolo, P. *Current Organic Chemistry*, **11**: 1366, 2007. (c) Zhang, B.; Studer, A. *Chem. Soc. Rev.*, **44**: 3505, 2015.

relatos de síntese de *N*-heterocíclicos por inserção radicalar somófilca em isocianetos são apresentados a seguir:



ESQUEMA 2.2. Síntese de *N*-heterocíclicos via inserção somófilca de isonitrilas.

Indóis, quinolinas e quinoxalinas podem ser obtidos a partir de diferentes substratos baseados em aril-isocianetos. Como exemplo, indóis funcionalizados podem ser sintetizados por processo de ciclização radicalar em cascata a partir de inserção de radical **-SAr** em derivados de 1-isociano-2-vinilbenzeno. Essa transformação ocorre por iniciação radicalar via fotoquímica envolvendo ditelureto de difenila e luz visível (ESQUEMA 2.3a).^{18a} Outra metodologia bastante atrativa trata-se da síntese de indóis trifluorometilados pela adição em isocianetos de radicais **-CF₃** formados a partir do reagente de Togni em meio oxidante (ESQUEMA 2.3b).^{18b}

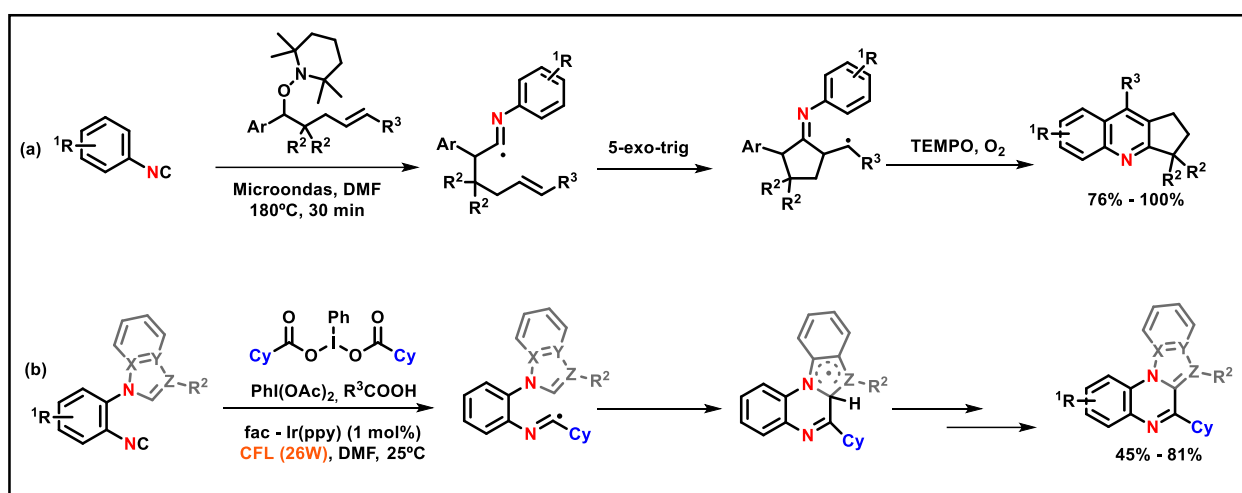


ESQUEMA 2.3. Síntese de indóis.

Uma abordagem eficiente para a preparação de quinolinas através de reações radicalares em cascata ocorre a partir da formação de radicais alquila por homólise térmica da ligação entre C-O em um substrato alcoxi-amina. Esses radicais

¹⁸ (a) MITAMURA, T.; IWATA, K.; OGAWA, A. "Photoinduced Intramolecular Cyclization of *o*-Ethenylaryl Isocyanides with Organic Disulfides Mediated by Diphenyl Ditelluride". *J. Org. Chem.*, **76**: 3880, 2011. (b) ZHANG, B.; STUDER, A. "2-Trifluoromethylated Indoles via Radical Trifluoromethylation of Isonitriles". *Org. Lett.*, **16**: 1216, 2014.

gerados no meio reacional são adicionados em aril-isocianetos, em seguida, processos de ciclização 5-exo-trig e substituição somofílica aromática fornecem quinolinas com ciclopentano fundido ao anel aromático (ESQUEMA 2.4a).^{19a} Derivados policíclicos contendo o núcleo quinoxalina podem ser obtidos via catálise fotorredox envolvendo adição de radicais de cicloexano em substratos isocianetos funcionalizados. O radical alquila é inserido no isocianeto e posterior ciclização intramolecular, oxidação e desprotonação, produz a quinoxalina desejada (ESQUEMA 2.4b).^{19b}

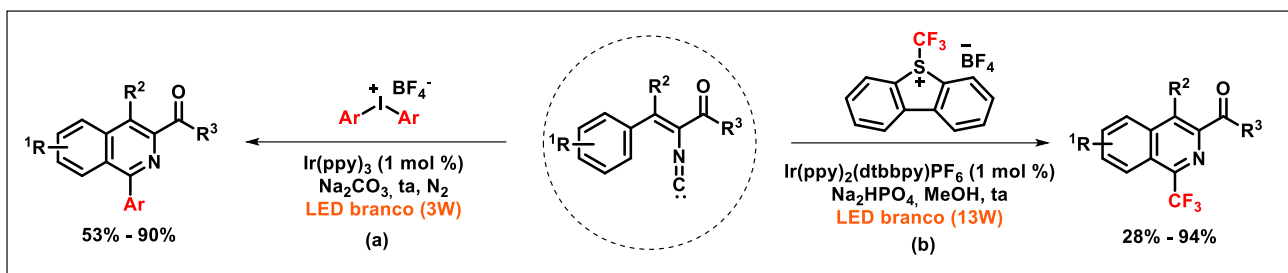


ESQUEMA 2.4. Síntese de quinolinas e quinoxalinas.

Outro importante substrato para síntese de *N*-heterocíclis consiste em (2-isocianovinil)benzeno, que podem ser aplicados em estratégias sintéticas para formação de isoquinolinas altamente substituídas. O uso de sais de diarilodônio como fonte de radicais arila em uma metodologia fotorredox fornece isoquinolinas com bons rendimentos (ESQUEMA 2.5a). Essa metodologia representa o primeiro exemplo de síntese de isoquinolina através da inserção somofílica em isocianetos.^{20a} Posteriormente, a trifluorometilação de isocianetos de vinila para síntese de isoquinolinas foi reportada utilizando catálise fotorredox e reagente de Umemoto como fonte de radicais $\cdot\text{CF}_3$ (ESQUEMA 2.5b).^{20b}

¹⁹ (a) JANZA, B.; STUDER, A. "Isonitrile Trapping Reactions under Thermolysis of Alkoxyamines for the Synthesis of Quinolines". *Org. Lett.*, **8**: 1875, 2006. (b) HE, Z.; BAE, M.; WU, J.; JAMISON, T. F. "Synthesis of Highly Functionalized Polycyclic Quinoxaline Derivatives Using Visible-Light Photoredox Catalysis". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**: 14451, 2014.

²⁰ (a) JIANG, H.; CHENG, Y.; WANG, R.; ZHANG, Y.; YU, S. "Synthesis of isoquinolines via visible light-promoted insertion of vinyl isocyanides with diaryliodonium salts". *Chem. Commun.*, **50**: 6164, 2014. (b) CHENG, Y.; YUAN, X.; JIANG, H.; WANG, R.; MA, J.; ZHANG, Y.; YU, S. "Regiospecific Synthesis of 1-Trifluoromethylisoquinolines Enabled by Photoredox Somophilic Vinyl Isocyanide Insertion". *Adv. Synth. Catal.*, **356**: 2859, 2014.



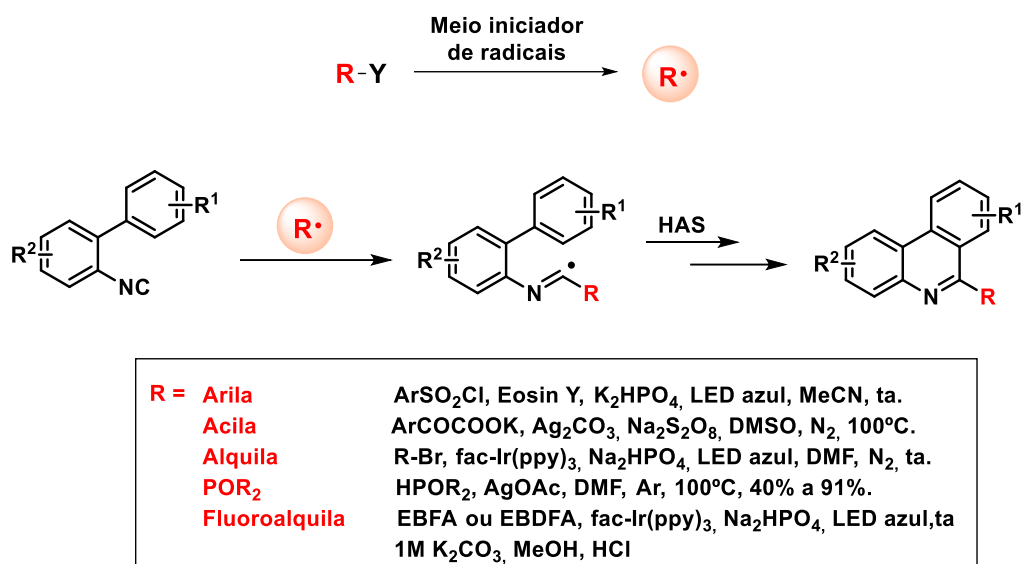
ESQUEMA 2.5. Síntese de isoquinolinas.

Os compostos 2-biaril-isocianetos substituídos apresentam um grande potencial sintético na construção de compostos contendo o núcleo fenantridina. Pois, sabendo que anéis aromáticos podem atuar como somófilos em uma reação de substituição aromática homolítica (HAS), as 2-biaril-isocianetos, que incorporam um grupo isonitrila e um somófilo na mesma molécula, se apresentam como uma opção promissora para reações radicalares em cascata (ESQUEMA 2.6).^{8,17c}

Um radical externo livre ($R \cdot$), gerado no meio reacional, pode atuar como primeiro somófilo e ser adicionado ao grupo isocianeto, em seguida, ocorre a HAS intramolecular que resulta em um processo de ciclização.²¹ Diversas metodologias de síntese fenantridinas 6-substituídas envolvendo a inserção em isonitrilas de radicais alquila, acila, arila, fluoroalquila e centrados em P, encontram-se reportadas na literatura. (ESQUEMA 2.6).^{17c, 22}

²¹ WANG, R.; JIANG, H.; CHENG, Y.; KADI, A.A.; FUN, H. K.; ZHANG, Y.; YU, S. "Somophilic isocyanide insertion: Synthesis of 6-arylated and 6-trifluoro-methylated phenanthridines". *Synthesis*, **46(20)**: 2711, 2014.

²² (a) 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**: 4643, 2014. (b) LIU, J.; FAN, C.; YIN, H.; QIN, C.; ZHANG, G.; ZHANG, X.; YI, H.; LEI, A. "Synthesis of 6-acyl phenanthridines by oxidative radical decarboxylation-cyclization of α -oxocarboxylates and isocyanides". *Chem. Commun.*, **50**: 2145, 2014. (c) JIANG, H.; CHENG, Y.; WANG, R.; ZHENG, M.; ZHANG, Y.; YU, S. "Synthesis of 6-Alkylated Phenanthridine derivatives using photoredox neutral somophilic isocyanide insertion". *Angew. Chem., Int. Ed.*, **52**: 13289, 2013. (d) ZHANG, B.; DANILIUC, C. G.; STUDER, A. "6-Phosphorylated phenanthridines from 2 isocyanobiphenyls via radical C-P and C-C bond formation". *Org. Lett.*, **16**: 250, 2014. (e) SUN, X.; YU, S. "Visible-light-mediated fluoroalkylation of isocyanides with ethyl bromofluoroacetates: Unified synthesis of mono- and difluoromethylated phenanthridine derivatives". *Org. Lett.*, **16**: 2938, 2014.



ESQUEMA 2.6. Rota geral de síntese de Fenantridinas 6-substituídas.

Esses mecanismos permitem a construção rápida de núcleos fenantridina, que representam estruturas ubíquas e centrais em alcaloides naturais bioativos, tal como a trisfaeridina, fagaronina e nitidina, que podem atuar como agentes antibacterianos, antiprotozoários e anticancerígenos (FIGURA 2.4).²³

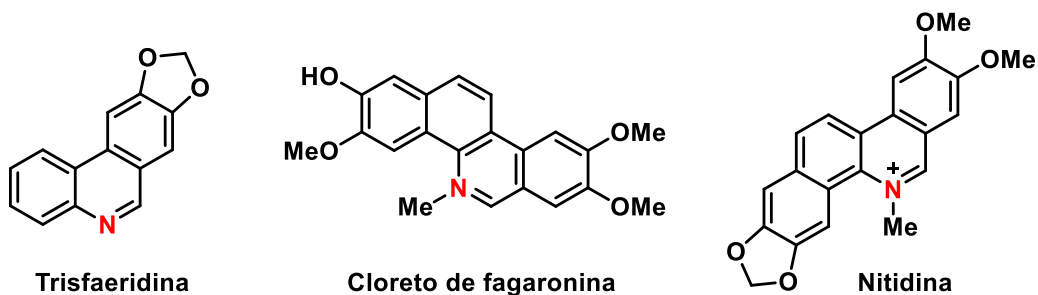
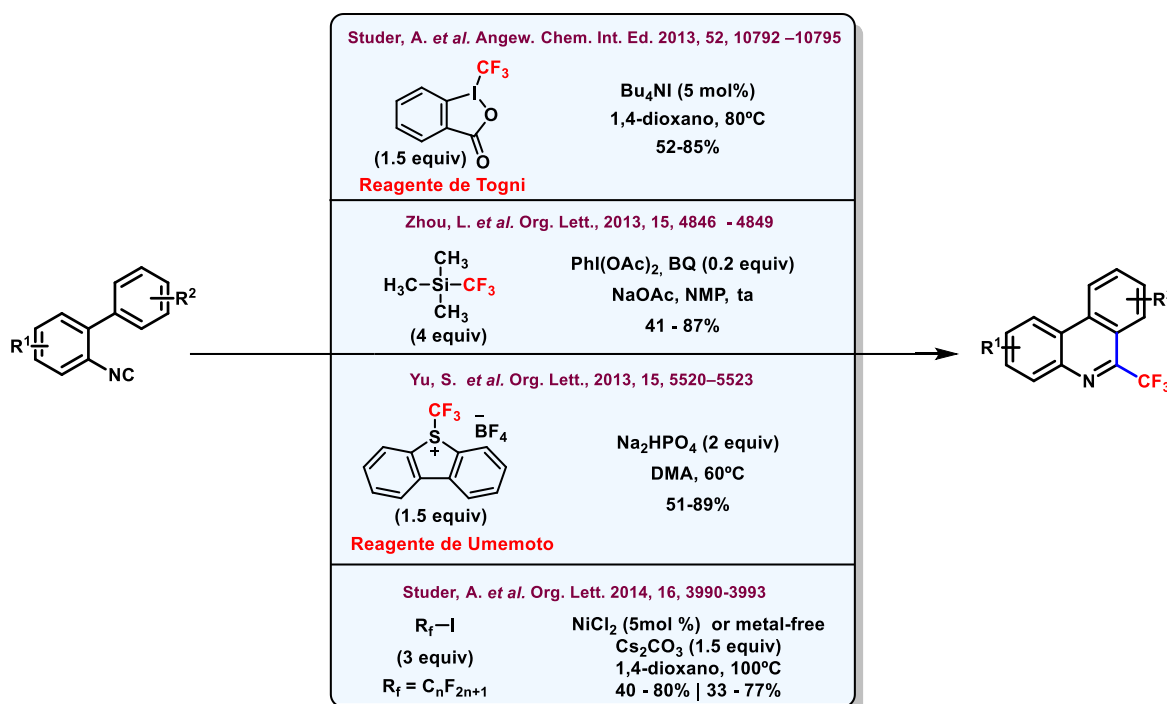


FIGURA 2.4. Exemplos de fenantridinas bioativas.

²³ (a) PHILLIPS, S. D.; CASTLE, R. N. "A review of the chemistry of the antitumor benzo[c]phenanthridine alkaloids nitidine and fagaronine and of the related antitumor alkaloid coralyne". *J. Heterocycl. Chem.* **18**: 223, 1981, (b) ISHIKAWA, T. "Benzo[c]phenanthridine bases and their antituberculosis activity". *Med. Res. Rev.* **21**: 61, 2001. (c) Denny, W. A. *Curr. Med. Chem.* **9**: 1655, 2002.

2.1.3 Síntese de 6-(trifluorometil)fenantridinas

Nos últimos anos devido a redobrada atenção voltada para incorporação de flúor em composto orgânicos, com o intuito de melhorar as propriedades farmacológicas de moléculas bioativas, foram desenvolvidas algumas estratégias para síntese de 6-(trifluorometil)fenantridinas a partir da formação direta de uma ligação C-CF₃, utilizando 2-biaril-isonitrilas como acceptor de radicais **-CF₃**, tal como apresentado no ESQUEMA 2.7.



ESQUEMA 2.7. Principais metodologias para obtenção de derivados de fenantridinas trifluorometilados via inserção radicalar em isonitrila.

Em 2013, em um trabalho seminal o grupo do Prof. Studer descreveu a adição de radical trifluorometila livre em 2-biaril-isonitrilas para síntese de 6-trifluorometil-fenantridinas, onde o reagente de Togni foi utilizado como precursor de radicais trifluorometil em meio oxidante (Bu₄Ni). Esse protocolo apresentou ser eficiente, formando o produto desejado em rendimentos de 52% a 85%, bem como uma boa tolerância a diversos grupos funcionais.²⁴ Posteriormente, outras metodologias

²⁴ ZHANG, B.; MUCK-LICHTENFELD, C.; DANILIUC, C.G.; STUDER, A. "6-Trifluoromethyl-Phenanthridines through radical trifluoromethylation of isocyanides". *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**: 10792, 2013.

envolvendo o trimetil(trifluorometil)silano,²⁵ reagente de Umemoto²⁶ e iodeto de fluorometila,²⁷ como fonte de radicais $\cdot\text{CF}_3$, foram desenvolvidas objetivando a síntese de derivados de fenantridinas trifluorometilados. Embora essas metodologias sejam efetivas, esses reagentes, considerados relativamente caros ou indisponíveis comercialmente, são geralmente utilizados em grande excesso e inseridos em um meio reacional iniciador tóxico ao meio ambiente.

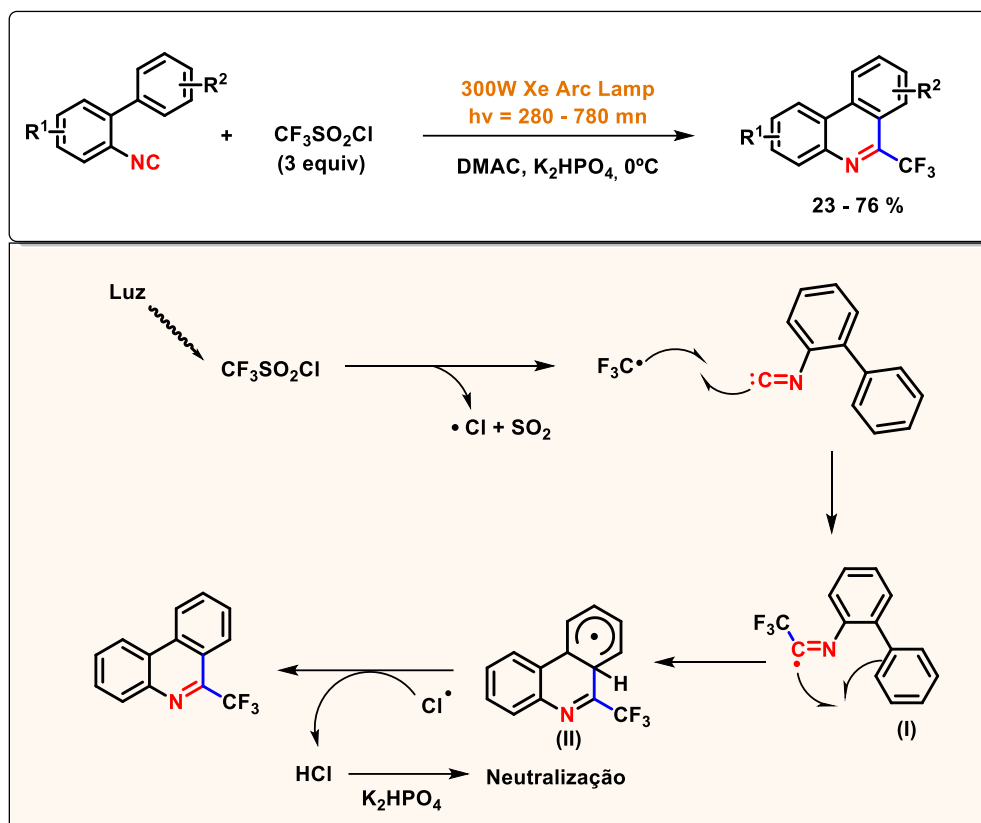
Neste contexto, dentre os procedimentos já reportados, são poucos os relatos onde são empregadas metodologias fotoquímicas para gerar radicais $\cdot\text{CF}_3$, os quais possam ser adicionados em isocianetos e então levar à obtenção de 6-(trifluorometil)fenantridinas. Em 2015 Zhang e colaboradores reportaram a síntese de 6-(trifluorometil)fenantridinas utilizando a excitação direta do cloreto de trifluorometanosulfonila ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$) para gerar radicais trifluorometila no meio reacional (ESQUEMA 2.8).²⁸ Essa metodologia livre de fotocatalisadores, se baseia na homólise do $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ ($\lambda_{\text{max}} = 300 \text{ nm}$), promovido pela fotoexcitação na região do UV, para gerar os radicais $\cdot\text{CF}_3$ e liberação de SO_2 e $\cdot\text{Cl}$ radical. A subsequente adição de radical $\cdot\text{CF}_3$ ao carbono terminal da isonitrila formando o intermediário radicalar imidoila (I), que passa por uma substituição aromática homolítica (HAS) intramolecular para gerar o radical cíclico (II), que é estabilizado por ressonância. O produto final é obtido após a saída do radical H, que pode ser abstraído pelo radical $\cdot\text{Cl}$ para obter HCl. O HCl formado pode então ser neutralizado pelo K_2HPO_4 presente no meio reacional.

²⁵ WANG, Q.; DONG, X.; XIAO, T.; ZHOU, L. "PhI(OAc)₂-mediated synthesis of 6-(trifluoromethyl) phenanthridines by oxidative cyclization of 2-Isocyanobiphenyls with CF_3SiMe_3 under Metal-Free Conditions". *Org. Lett.*, **15**: 4846, 2013.

²⁶ CHENG, Y.; JIANG, H.; ZHANG, Y.; YU, S. "Isocyanide Insertion: De Novo Synthesis of Trifluoromethylated Phenanthridine Derivatives" *Org. Lett.*, **15**: 5520, 2013.

²⁷ Zhang, B.; Studer, A. "6-Perfluoroalkylated Phenanthridines via Radical Perfluoroalkylation of Isonitriles". *Org. Lett.* **16**: 3990, 2014.

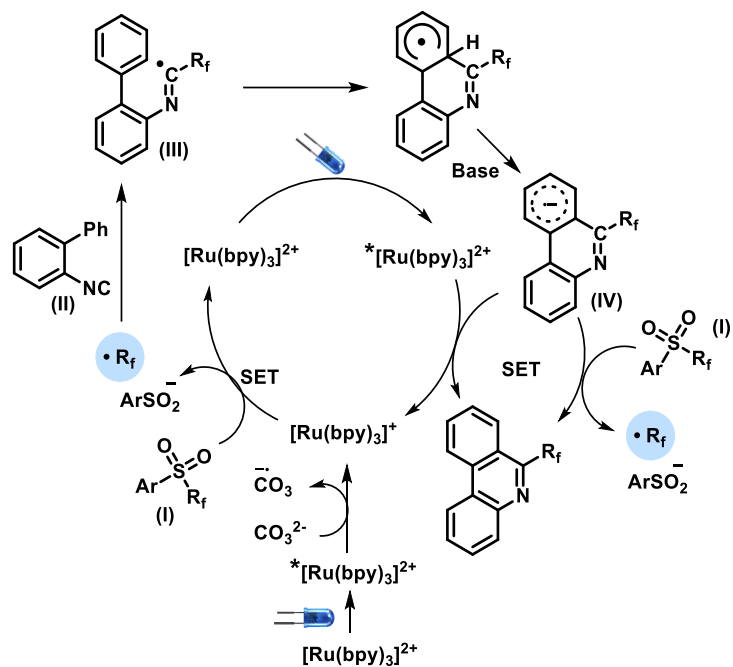
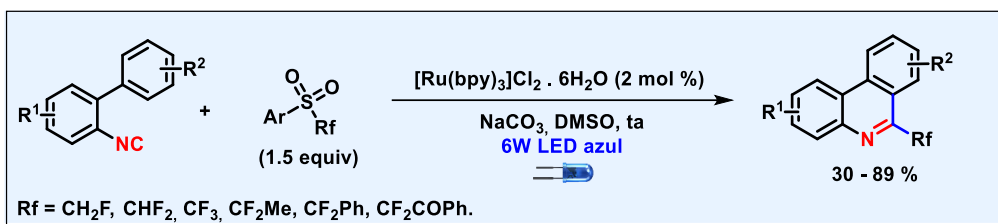
²⁸ TANG, X.; SONG, S.; LIU, C.; ZHU, R.; ZHANG, B. "Light triggered addition/annulation of 2- isocyanobiphenyls toward 6-trifluoromethylphenanthridines under photocatalyst-free conditions". *RSC Adv.*, **5**: 76363, 2015.



ESQUEMA 2.8. Cloreto de trifluorometanosulfonila ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$) como fonte de radicais trifluorometila para síntese de 6-trifluorometilfenantridinas.

Em 2016, Hu e colaboradores desenvolveram um protocolo de fluoroalquilação radicalar de isonitrilas a partir de sulfonas fluoradas por catálise fotorredox com luz visível, levando a obtenção de derivados de fenantridinas trifluorometilados (ESQUEMA 2.9).²⁹ O mecanismo dessa transformação de inicia com a fotoexcitação de um catalizador de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ por uma fonte de LED azul. Esta espécie excitada é então reduzida por CO_3^- para $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^+$, o qual doa um elétron para sulfona (I), formando um íon sulfinato e um radical fluoroalquila ($\bullet\text{R}_f$). Esse radical pode então ser adicionado no substrato isonitrila (II) para gerar o radical imidoila (III). Subsequente ciclização intramolecular e desprotonação produz o ânion radical cíclico intermediário (IV) que é estabilizado por ressonância, o qual pode então ser oxidado pelo $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^+$, regenerando o fotocatalisador e obtendo o produto final, ou pode ainda passar pela transferência de um elétron (SET) para sulfona (I), gerando radicais radical fluoroalquila ($\bullet\text{R}_f$) para dar continuação à cadeia reacional.

²⁹ RONG, J.; DENG, L.; TAN, P.; NI, C.; GU, Y.; HU, J. "Radical fluoroalkylation of isocyanides with fluorinated sulfones by visible-light photoredox catalysis". *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**: 2743, 2016.



ESQUEMA 2.9. Fluoroalquilação radicalar de Isonitrila com sulfonas fluoradas via catálise fotorredox promovida por luz visível.

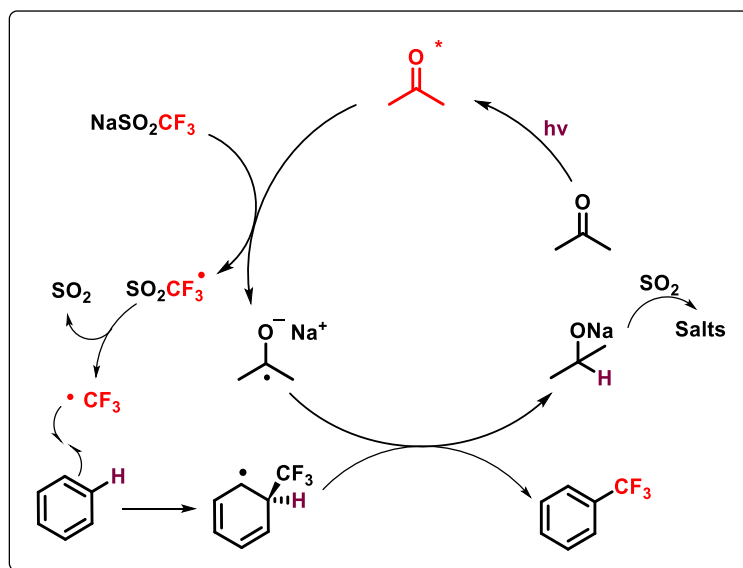
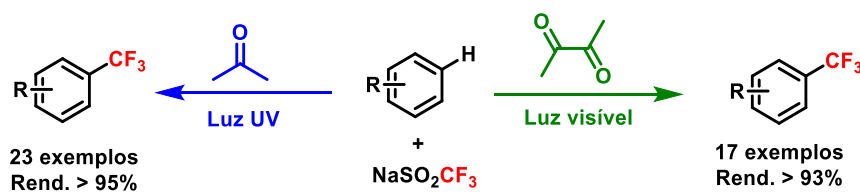
2.2 Objetivos

Em vista da necessidade do desenvolvimento de metodologias mais sustentáveis que permitam de maneira rápida, econômica e eficiente a obtenção de composto heterocíclico trifluorometilados biologicamente relevantes, os principais objetivos desta pesquisa foram:

- ✓ Desenvolvimento de uma estratégia fotoquímica eficiente e de fácil execução para reações radicalares em cascata de trifluorometilação de isocianetos, levando a formação de 6-(trifluorometil)fenantridinas;
- ✓ Aplicar a combinação de triflinato de sódio ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$, Reagente de Langlois) e fotossensibilizadores orgânicos (acetona e diacetil) para promover a geração de radicais trifluorometila no meio reacional;
- ✓ Avaliar o escopo reacional com a finalidade de estudar a abrangência e limitações da metodologia desenvolvida frente a diversos grupos funcionais e desta forma explorar síntese de uma coleção de 6-(trifluorometil)fenantridinas funcionalizadas;
- ✓ Propor um mecanismo plausível para essa transformação baseando-se em estudos espectroscópicos e de uso de trapeadores de radicais livres

2.3 Resultados e Discussão

Recentemente, o grupo de pesquisa do Prof. Chao-Jun Li reportou um protocolo fotoquímico simples, livre de metais e sem oxidantes, para a trifluorometilação direta de arenos e heteroarenos sob irradiação de luz ultravioleta ou visível (ESQUEMA 2.10).^{30,31} Essa transformação ocorre através de um processo radicalar utilizando cetonas alifáticas fotoexcitadas (acetona e diacetil) como iniciadores para gerar de forma eficiente radicais $\cdot\text{CF}_3$ a partir de triflinato de sódio. O uso de diacetil ou acetona, considerados iniciadores radicalares de baixo custo, em lugar de catalisadores metálicos peróxidos ou outros oxidantes³¹, consiste em uma grande vantagem dessa metodologia, que proporciona uma via mais sustentável para a síntese de compostos trifluorometilados em grande escala.

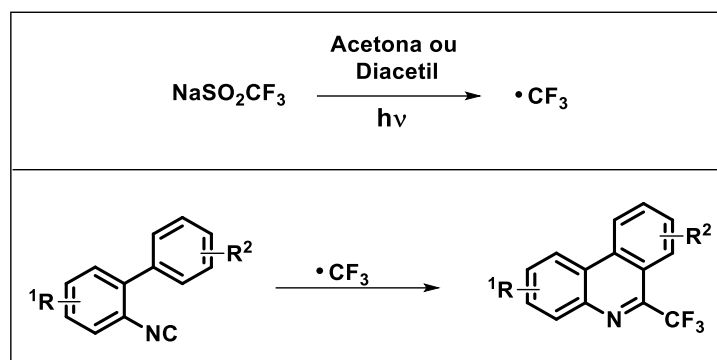


ESQUEMA 2.10. Trifluorometilação aromática fotoinduzida através da combinação de cetonas e triflinato de sódio como fonte de radicais $\cdot\text{CF}_3$.

³⁰ LI, L.; MU, X.; LIU, W.; WANG, Y.; MI, Z.; LI, C.-J. "Simple and Clean Photoinduced Aromatic Trifluoromethylation Reaction". *J. Am. Chem. Soc.* **138**: 5809, 2016.

³¹ (a) JI, Y.; BRUECKL, T.; BAXTER, R.D.; FUJIWARA, Y.; SEIPLE, I.B.; SU, S.; BLACKMOND, D.G.; BARAN, P.D. "Innate C-H trifluoromethylation of heterocycles". *PNAS*, **108(35)**: 14411, 2011. (b) LEFEBVRE, Q. "Toward sustainable trifluoromethylation reactions: sodium triflate under the spotlight". *Synlett*, **28**: 19, 2017.

Desse modo, considerando este protocolo um potencial método para gerar radicais trifluorometila no meio reacional, sob condições fotoquímicas brandas e de baixo custo, pode-se racionalizar a possibilidade de aplicar essa estratégia em reações de trifluorometilação radicalar de 2-bifenil-isonitrilas, que seguida por ciclicação intramolecular, leva a obtenção de a 6-(trifluorometil)fenantridinas (ESQUEMA 2.11).



ESQUEMA 2.11. Proposta geral para trifluorometilação de isonitrilas para síntese de 6-trifluorometilfenantridinas.

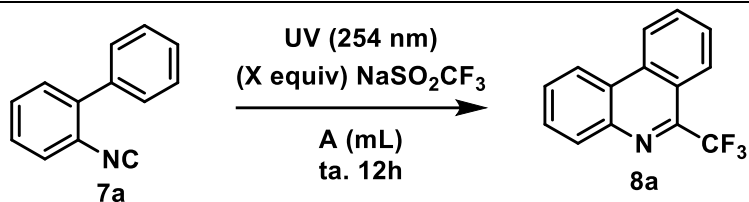
2.3.1 Otimização das condições reacionais para síntese de 6-trifluorometil-fenantridinas

Com base no estudo prévio do grupo do professor C-J Li, planejou-se a aplicação dessa metodologia na reação de síntese de 6-trifluorometil-fenantridinas a partir de 2-bifenil-isonitrilas em condições fotoquímicas brandas. Iniciamos a investigação utilizando a combinação de acetona e triflinato de sódio (NaSO_2CF_3) e o isocianeto **7a** como reação modelo a ser otimizada. Com esse propósito, foi analisado a influência de diversos parâmetros reacionais, tal como o fotossensibilizador utilizado (acetona ou diacetil), fonte luminosa (luz visível ou UV), característica do solvente, concentrações dos reagentes e temperatura. As reações foram devidamente monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) e cromatografia gasosa hifenada a um detector de massas (CG-MS), os rendimentos foram determinados por RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) tendo como padrão interno o 1,3,5-trimetoxibenzeno.

A transformação foi primeiramente conduzida em acetona (1mL, 0.1molL^{-1}), que atua como solvente e fotossensibilizador, na presença de 4 equivalentes de NaSO_2CF_3 , em temperatura ambiente e sob irradiação ultravioleta (lâmpada de mercúrio de baixa pressão, $\lambda_{\text{max}} = 254 \text{ nm}$). Empregando essa condição, o produto desejado foi obtido em 71% de rendimento após 12h de reação (TABELA 2.1, entrada 1). Em um

segundo momento, a quantidade de NaSO_2CF_3 foi então reduzida para 2 e 1.5 equivalentes, sendo então o produto obtido com rendimentos de 63% e 60%, respectivamente (TABELA 2.1, entrada 2 e 3). A partir desses resultados, as reações subsequentes foram então realizadas utilizando 2 equivalentes de NaSO_2CF_3 . Quando a quantidade de solvente foi reduzida pela metade (0.5mL, 0.2molL^{-1}), o rendimento da reação diminuiu para 52% (TABELA 2.1, entrada 4). Em seguida, a combinação de EtOAc \ diacetil, na proporção de 8:2 (1mL), foi analisada como meio promotor da reação, empegando essa condição a 6-(trifluorometil)fenantridinas foi obtida em 72% (TABELA 2.1, entrada 5).

TABELA 2.1. Avaliação das condições reacionais sob radiação UV.

				
Entrada ^a	X	A	(mL)	Rend. ^b
1	4	Acetona	1.0	71
2	2	Acetona	1.0	63
3	1.5	Acetona	1.0	60
4	2	Acetona	0.5	52
5	2	EtOAc \ Diacetil (8:2)	1.0	72
6	2	THF	1.0	25
7 ^c	2	Acetona	1.0	NR ^d

^a Reações realizadas na escala de 0,1 mmol usando lâmpada UV (254nm). ^b Rendimentos determinados por RMN usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão interno. ^c Reações realizadas no escuro. ^d Nenhuma reação observada.

Quando a reação foi realizada em THF, o produto desejado foi obtido em 25% (TABELA 2.1, entrada 6). Na sequência, foi realizado um experimento na ausência de luz, utilizando acetona como solvente, não foi possível observar a formação do produto desejado (TABELA 2.1, entrada 7). A formação de produto mesmo na ausência de um solvente fotossensibilizador (25%, TABELA 2.1, entrada 6) pode ser explicada considerando que a radiação UV de alta energia seja capaz de fotodegradar o NaSO_2CF_3 em pequena extensão, promovendo a reação de trifluorometilação do substrato.

Uma vez reconhecida a habilidade do fotossensibilizador diacetil em promover de forma eficiente a reação fotoquímica (TABELA 2.1, entrada 5) e, levando

em consideração que esse composto apresenta uma banda de absorção na região do visível ($\lambda_{\text{max}} = 420\text{nm}$), um estudo de otimização utilizando diacetil no sistema reacional foi então conduzido sob irradiação de uma lâmpada fluorescente compacta (CFL, 23W) (TABELA 2.2).

TABELA 2.2. Avaliação das condições reacionais sob luz visível.

c1ccc(cc1)-c2ccccc2C#N (7a) $\xrightarrow[\text{A (mL) ta 12h}]{\text{CFL (23W), X NaSO}_2\text{CF}_3}$ c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C(F)(F)F (8a)

Entrada ^a	X	A	(mL)	Rend. ^b
1	4	Acetona \ Diacetil (8:2)	1.0	42
2	4	EtOAc \ Diacetil (8:2)	1.0	63
3	2	EtOAc \ Diacetil (8:2)	1.0	91(83^d)
4	2	EtOAc \ Diacetil (8:2)	0.5	26
5	2	EtOAc \ Diacetil (9:1)	1.0	13
6	2	THF \ Diacetil (8:2)	1.0	72
7	2	i-PrOH \ Diacetil (8:2)	1.0	83
8	2	EtOAc	1.0	23
9	2	Acetona	0.5	23
10	2	THF	1.0	Traços
11 ^c	2	EtOAc \ Diacetil (8:2)	1.0	NR ^f
12 ^e	2	EtOAc \ Diacetil (8:2)	1.0	NR ^f

^a Reações realizadas na escala de 0,1 mmol usando duas lâmpadas CFL 23W. ^b Rendimentos determinados por RMN usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão interno. ^c Reações realizadas no escuro. ^d Rendimento isolado. ^e Reações realizadas a 50°C e sem luz. ^f Nenhuma reação observada.

Empregando a combinação de acetona \ diacetil (8:2, 1mL), NaSO₂CF₃ (4 equiv.), temperatura ambiente e sob luz visível, o produto desejado foi obtido com um rendimento de 42% (TABELA 2.2, entrada 1, 12h de reação). Quando a mistura EtOAc \ Diacetil (8:2) foi empregada, o rendimento foi de 63% (TABELA 2.2, entrada 2).

A quantidade de NaSO₂CF₃ foi então reduzida para dois equivalentes, utilizando EtOAc \ Diacetil (8:2) (1mL) como meio promotor da reação, o produto desejado foi obtido com rendimento de 91% (por RMN) e 83% (isolado) (TABELA 2.2, entrada 3). No entanto, quando a quantidade de EtOAc \ Diacetil (8:2) foi reduzida pela

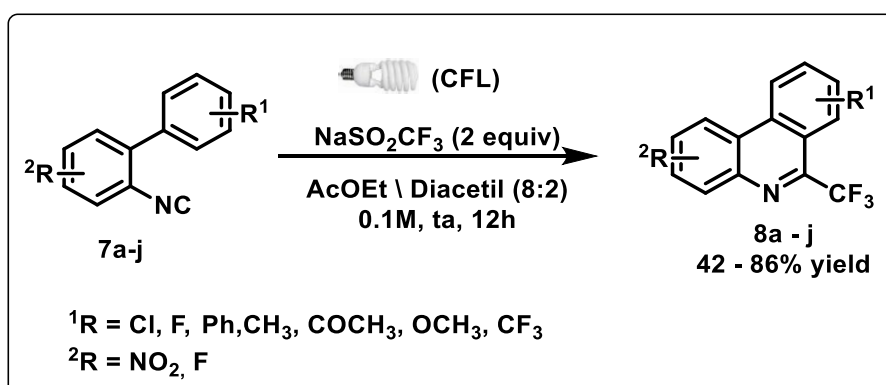
metade (0.5mL) ou no caso em que a proporção de EtOAc \ Diacetil foi alterada para 9:1 (1mL), os rendimentos diminuíram para 26% e 13%, respectivamente (TABELA 2.2, entrada 4 e 5).

Na sequência, foi avaliado o uso do diacetil com outros solventes, tal como THF e *i*-PrOH, na proporção de 8:2 (1mL), resultando em rendimentos de 72% e 83%, respectivamente (TABELA 2.2, entrada 6 e 7). Quando a transformação foi realizada na ausência de diacetil, em EtOAc ou acetona como solvente, o rendimento em ambos os casos foi de 23% (TABELA 2.2, entrada 8 e 9), já com o THF, apenas traços de produtos foi observado por RMN ¹H (TABELA 2.2, entrada 10). Deve ser também ressaltado que a combinação de EtOAc \ Diacetil (8:2) (1mL) não é capaz de promover a reação em condições térmicas, tal como em aquecimento de 50°C ou na ausência de luz (TABELA 2.2, entrada 11 e 12).

A partir desses resultados de avaliação das condições reacionais (TABELA 2.1 e 2.2), a melhor condição reacional para a obtenção de **8a** caracteriza-se pelo uso de EtOAc \ Diacetil (8:2) (1mL), 2 equivalentes de NaSO₂CF₃ e lâmpada fluorescente compacta (23W) como fonte de energia luminosa (TABELA 2.2, entrada 3).

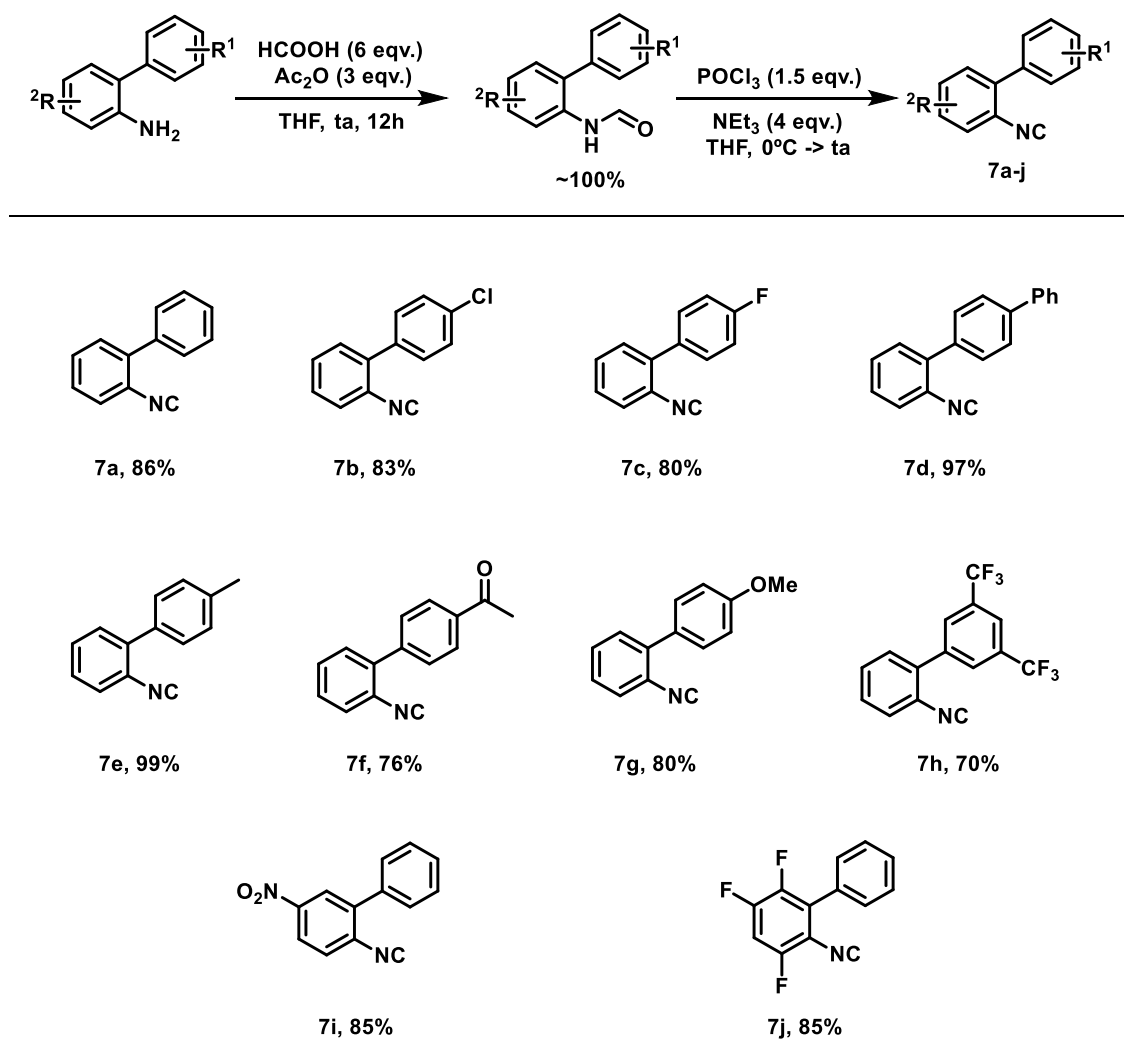
2.3.2 Estudo do escopo da reação

Tendo em mãos as condições reacionais otimizadas, foi iniciada a investigação do escopo do método. Para isso, uma série de 2-isociano-1,1'-bifenil (7a-j) foram avaliados empregando as condições ótimas (ESQUEMA 2.12).



ESQUEMA 2.12. Proposta de avaliação do escopo reacional para síntese de 6-trifluorometilfenantridinas.

Para isso, biaril-isonitrilas substituídas (**7a-j**) foram sintetizadas com diferentes substituintes doadores e aceptores de elétrons localizados nos anéis aromáticos. Procedimentos de formilação - desidratação de anilinas primárias já bem estabelecidos na literatura,^{24, 25} foram aplicados para síntese desses substratos com bons rendimentos (ESQUEMA 2.13).

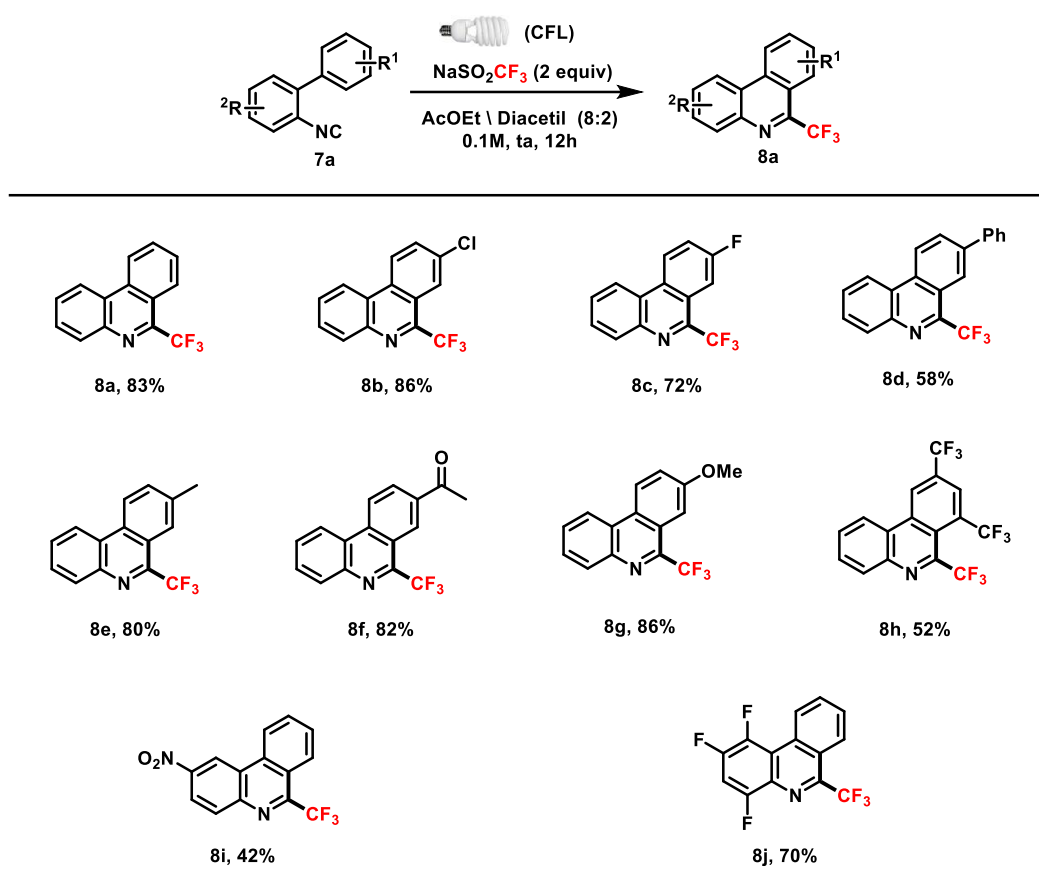


ESQUEMA 2.13. Síntese dos materiais de partida baseados no núcleo 2-isocano-1,1'-bifenil (**7a-j**).

O estudo do escopo teve início na avaliação da tolerância a diferentes grupos funcionais ligados na posição *para* do anel aromático - R¹ (ESQUEMA 2.14). Uma tendência eletrônica geral não foi observada nessa transformação, já que os substratos tanto com grupos funcionais retiradores (Cl, F, COCH₃) quanto com doadores de elétrons (CH₃, Ph, OCH₃) foram efetivos nesta transformação, resultando em rendimentos de moderados a bons (**8a-g**, 58 – 86%, ESQUEMA 2.13). O uso do material

de partida contendo dois grupos CF_3 nas posições *meta* do anel aromático (**7h**) forneceu o produto desejado (**8h**) com 52% de rendimento.

Quando foram avaliados substituintes no anel aromático - R^2 , o rendimento químico da reação decresceu significativamente para o sistema **7i**, o qual apresenta um grupo nitro fortemente retirador de elétrons. O produto (**8i**) foi obtido em 42% de rendimento. Já a presença de múltiplos átomos de flúor (**7j**) não interferiu na eficácia da reação, resultando no produto desejado (**8j**) com 70% de rendimento.

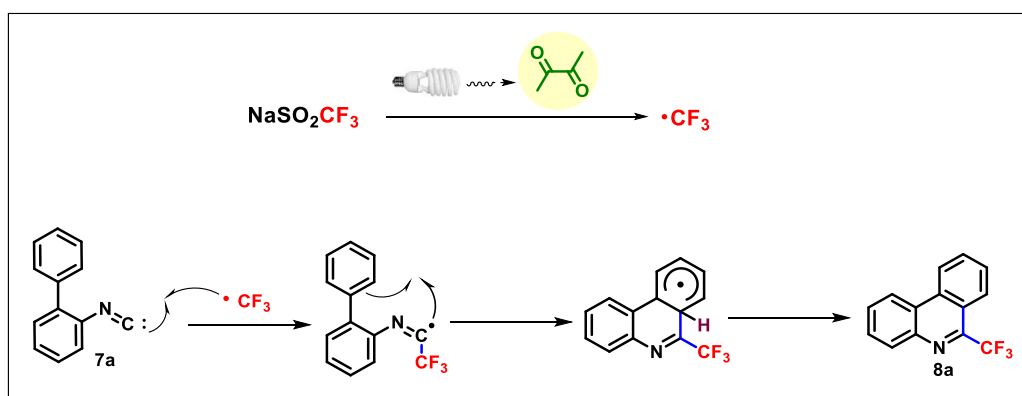


ESQUEMA 2.14. Avaliação do escopo da reação para síntese de 6-trifluorometilfenantridinas a partir da trifluorometilação fotoinduzida de isonitrilas. As reações foram realizadas em uma escala de 0,1 mmol, usando duas lâmpadas CFL 23W. Os rendimentos reportados são isolados.

2.3.3 Proposta Mecanística

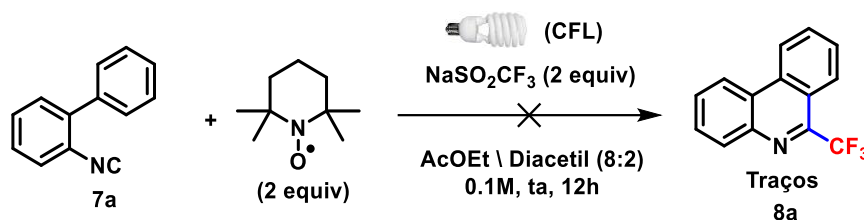
Após o estudo da abrangência da metodologia fotoquímica para síntese de 6-(trifluorometil)fenantridinas, uma proposta mecanística foi então avaliada para essa transformação. Para isso, foi tomado como modelo a formação de **8a** a partir de **7a**, NaSO_2CF_3 e diacetil como fotossensibilizador, nas condições ótimas (Tabela 2.2, entrada 3).

A princípio, acredita-se que essa reação possa ocorrer via um processo fotoinduzido para gerar radicais trifluorometil livres no meio reacional a partir do triflinato de sódio. Posteriormente, por um processo radicalar em cascata, esses radicais seriam adicionados no substrato isonitrila, seguido por uma ciclicação intramolecular e re-aromatização, para gerar o produto desejado (ESQUEMA 2.15).



ESQUEMA 2.15. Proposta inicial de mecanismo reacional de síntese de 6-(trifluorometil)fenantridinas.

Um forte indício da natureza radicalar dessa reação foi obtido pela adição de um reagente captor de radicais no meio reacional (ESQUEMA 2.16). Verificou-se que reação modelo foi praticamente extinta na presença de 2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidiniloxil (TEMPO), apenas traços do produto **8a** foi observado por GC-MS.



ESQUEMA 2.16. Uso do trapeador de radicais TEMPO no meio reacional.

Adicionalmente, experimentos de espectrometria UV-Vis foram realizados para estudo do perfil de absorção dos componentes individuais da reação, os espectros obtidos para o triflinato de sódio (NaSO_2CF_3 , linha verde), o diacetil (linha azul) e o substrato **7a** (linha laranja) estão dispostos na FIGURA 2.5. Através do espectro de absorção, pode-se observar que tanto o diacetil quanto o substrato **7a** apresentaram absorção na região visível. O diacetil apresenta uma forte banda de absorção em $\lambda_{\text{max}} = 420$ nm, enquanto que o substrato **7a** apresenta uma banda de menor intensidade na região do visível, em $\lambda_{\text{max}} = 610$ nm, e uma forte banda de absorção na região UV em $\lambda_{\text{max}} = 300$ nm. O triflinato de sódio apresenta absorção significativa apenas na região do UV.

Apesar de ambas as espécies, diacetil e **7a**, serem fotoexcitadas na região do visível, o diacetil atua como principal fotossensibilizador da reação. Um mecanismo via fotoexcitação direta do substrato **7a** pode ser considerado menos favorecido, uma vez que quando a reação foi conduzida em THF na ausência de diacetil e sob radiação visível, apenas traços do produto foi observado por RMN ^1H .

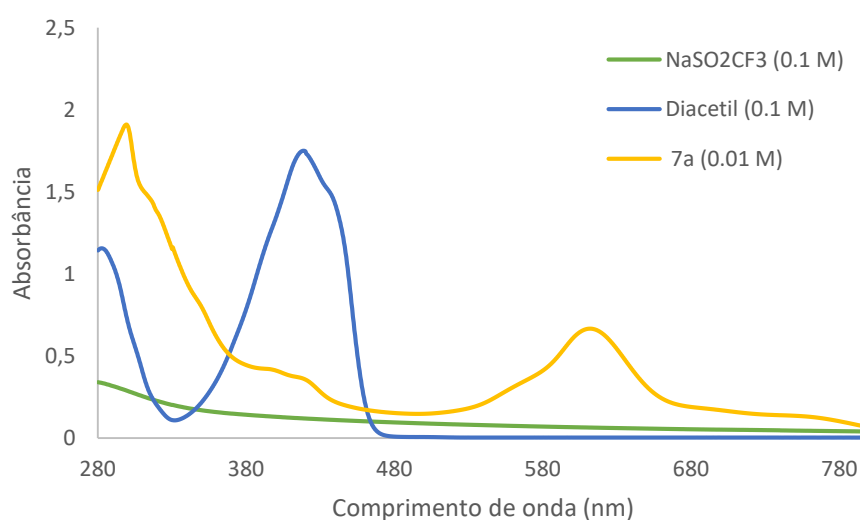
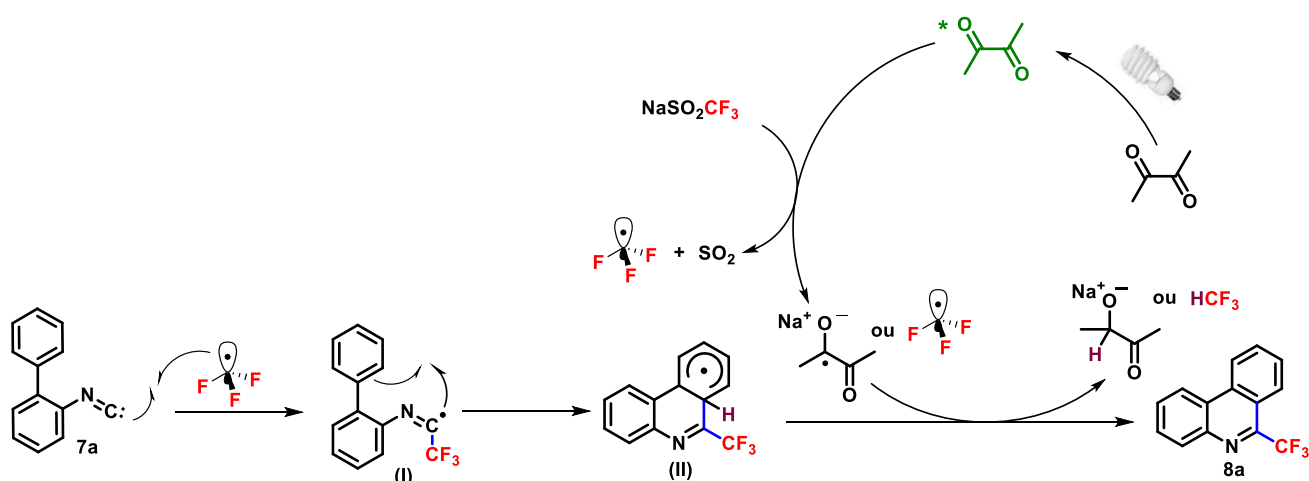


FIGURA 2.5. Espectros de absorção UV-Vis dos componentes individuais da mistura reacional.

Com base nestes resultados e relatos anteriores,^{22,24,25,30,31} um mecanismo plausível para essa reação foi formulado e apresentado no ESQUEMA 2.17. Após a incidência de luz visível no meio reacional, o grupo carbonila do diacetil é promovido do estado do fundamental para o estado eletronicamente excitado (n, π^*). A desativação redutiva da espécie excitada ocorre pela transferência de um elétron do NaSO_2CF_3 para

o diacetil, resultando em um processo dissociativo que gera o radical CF_3 com liberação simultânea de um equivalente de SO_2 . Posteriormente, por inserção somofílica, o radical CF_3 é adicionado ao carbono terminal do grupo isonitrila em **7a**, produzindo a espécie intermediária (I), a qual passa então por uma ciclização intramolecular para formar o intermediário (II), cujo radical é estabilizado por ressonância. A re-aromatização por meio da abstração de átomo de hidrogênio leva a obtenção do produto final **8a**.



ESQUEMA 2.17. Proposta mecanística para síntese de 6-(trifluorometil)fenantridinas.

2.4 Conclusão

Um protocolo fotoquímico direto e altamente eficiente para gerar radicais $\cdot\text{CF}_3$ livres foi aplicado para obtenção de derivados de 6-(trifluorometil)fenantridinas. Essas transformações ocorrem através de um mecanismo radicalar em cascata, onde os radicais trifluorometila gerados pela combinação de NaSO_2CF_3 , diacetil e luz visível, foram adicionados a 2-biaril-isonitrilas, que após ciclização intramolecular (substituição homolítica aromática) e re-aromatização, leva a formação de fenantridinas trifluorometiladas em bons rendimentos.

O diacetil, que absorve fortemente na região do visível, pode ser fotoexcitado pela radiação de uma lâmpada fluorescente compacta. Essa espécie excitada pode então aceitar um elétron proveniente do NaSO_2CF_3 , precursor de radicais CF_3 por dissociação.

A boa tolerância a grupos funcionais, bons rendimentos, o meio reacional livre de metais e condições fotoquímicas brandas são as características principais desse método e almejadas pela academia e indústria.

2.5 Referências

1. RASVAN, C.; RUIJTER, E.; ROMANO, V. "Multicomponent reactions: advanced tools for sustainable organic synthesis". *Green Chem.* **16**: 2958, 2014.
2. (a) RUIJTER, E.; SCHEFFELAAR, R.; ROMANO, V. "Multicomponent reaction design in the quest for molecular complexity and diversity". *Angew. Chem. Int.* **50**: 6234, 2011. (b) WETZEL, S.; BON, R.S.; KUMAR, K.; WALDMANN, H. "Biology-Oriented Synthesis". *Angew. Chem. Int. Ed.* **50**: 10800, 2011. (c) VAN HATTUM, H.; WALDMANN, H. "Biology-oriented synthesis: Harnessing the power of evolution". *J. Am. Chem. Soc.*, **136 (34)**: 11853, 2014. (d) O'CONNELL, K.M.G.; GALLOWAY, W.R.J.D.; SPRING, D.R. "The basics of diversity-oriented synthesis". John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. 2013. (e) SPRING, D. R. "Diversity-oriented synthesis; a challenge for synthetic chemists". *Org. Biomol. Chem.*, **1**: 3867, 2003.
3. BON, R.S.; WALDMANN, H. "Bioactivity-guided navigation of chemical space". *Acc. Chem. Res.*, **43 (8)**: 1103, 2010.
4. MÜLLER, K.; FAEH, C.; DIEDERICH, F. "Fluorine in Pharmaceuticals: Looking Beyond Intuition". *Science*, **317**: 1881, 2007.
5. PURSER, S.; MOORE, P.R.; SWALLOWB, S.; GOVERNEUR, V. "Fluorine in medicinal chemistry". *Chem. Soc. Rev.*, **37**: 320, 2008.
6. OJIMA, I. "Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology". John Wiley & Sons, Ltd. 2009.
7. RABEL, S.R.; SUN, S.; MAURIN, M.B. "Electronic and Resonance Effects on the Ionization of Structural Analogues of Efavirenz". *AAPS PharmSci*, **3**: 26, 2001
8. a) MASIMIREMBWA, C. M.; BREDBERG, U.; ANDERSSON, T.B. "Metabolic Stability for Drug Discovery and Development". *Clin Pharmacokinet* **42 (6)**: 515, 2003. b) THOMPSON, T.N. "Optimization of metabolic stability as a goal of modern drug design". *Medicinal Research Reviews*, **21(5)**: 412, 2001.
9. (a) ORSI, D.L.; ALTMAN, R.A. "Exploiting the unusual effects of fluorine in methodology". *Chem. Commun.*, **53**: 7168, 2017. (b) HAGMANN, W. "The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry". *Journal of Medicinal Chemistry*, **51(15)**: 4359, 2008.
10. (a) MA, J-A.; CAHARD, D. "Strategies for nucleophilic, electrophilic, and radical trifluoromethylations". *Journal of Fluorine Chemistry* **128**: 975, 2007. (b) LÓPEZ, S. E.; RESTREPO, J.; SALAZAR, J. "Trifluoroacetylation in organic synthesis: Reagents, developments and applications in the construction of trifluoromethylated compounds". *Current Organic Synthesis*, **7**: 414, 2010. (c) CHAMPAGNE, P.A.; DESROCHES, J.; HAMEL, J-D.; VANDAMME, M.; PAQUIN, J.F. "Monofluorination of Organic Compounds: 10 Years of Innovation". *Chem. Rev.*, **115 (17)**: 9174, 2015.
11. (a) TOMASHENKO, O.A.; GRUSHIN, V.V. "Aromatic Trifluoromethylation with Metal Complexes". *Chem. Rev.* **111**: 4475, 2011. (b) FURUYA, T.; KAMLET, A.S.; RITTER, T. "Catalysis for fluorination and trifluoromethylation". *Nature* **473**: 470, 2011.
12. Walker, M.C.; Chang, M.C.Y. "Natural and engineered biosynthesis of fluorinated natural products", *Chem. Soc. Rev.* **43**: 6527, 2014.

13. (a) VÁRADI, A.; PALMER, C.T.; DARDASHTI, R.N.; MAJUMDAR, S. "Isocyanide-Based Multicomponent Reactions for the Synthesis of Heterocycles". *Molecules*, **21**: 19, 2016. (b) Koopmanschap, G.; Ruijter, E.; Orru, R.V.A. "Isocyanide-based multicomponent reactions towards cyclic constrained peptidomimetics". *Beilstein J. Org. Chem.* **10**: 544, 2014.
14. (a) QIU, G.; DING, Q.; WU, J. "Recent advances in isocyanide insertion chemistry". *Chem. Soc. Rev.*, **42**: 5257, 2013. (b) VLAAR, T.; RUIJTER, E.; MAES, B. U. W.; ORRU, R. V. A. "Palladium-Catalyzed Migratory Insertion of Isocyanides: An Emerging Platform in Cross-Coupling Chemistry". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**: 7084, 2013. (c) MEIJERE, A.; LYGIN, A.V. "Isocyanides in the Synthesis of Nitrogen Heterocycles". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**: 9094, 2010. (d) LANG, S. "Unravelling the labyrinth of palladium-catalysed reactions involving isocyanides". *Chem. Soc. Rev.*, **42**: 4867, 2013.
15. WANG, R.; JIANG, H.; CHENG, Y.; KADI, A.A.; FUN, H. K.; ZHANG, Y.; YU, S. "Somophilic Isocyanide Insertion: Synthesis of 6-Arylated and 6-Trifluoro-methylated Phenanthridines". *Synthesis*, **46(20)**: 2711, 2014.
16. NANNI, D. "Isonitriles: a Useful Trap in Radical Chemistry", in *Radicals in Organic Synthesis*, P. Renaud and M. P. Sibi Ed.s; Wiley-VCH, Weinheim, 2001, vol. 2, 44-61.
17. (a) LEI, J.; HUANGA, J.; ZHU, Q. "Recent progress in imidoyl radical-involved reactions". *Org. Biomol. Chem.*, **14**: 2593, 2016. (b) Minozzi, M.; Nanni, D.; Spagnolo, P. *Current Organic Chemistry*, **11**: 1366, 2007. (c) Zhang, B.; Studer, A. *Chem. Soc. Rev.*, **44**: 3505, 2015.
18. (a) MITAMURA, T.; IWATA, K.; OGAWA, A. "Photoinduced Intramolecular Cyclization of o-Ethenylaryl Isocyanides with Organic Disulfides Mediated by Diphenyl Ditelluride". *J. Org. Chem.*, **76**: 3880, 2011. (b) ZHANG, B.; STUDER, A. "2-Trifluoromethylated Indoles via Radical Trifluoromethylation of Isonitriles". *Org. Lett.*, **16**: 1216, 2014.
19. (a) JANZA, B.; STUDER, A. "Isonitrile Trapping Reactions under Thermolysis of Alkoxyamines for the Synthesis of Quinolines". *Org. Lett.*, **8**: 1875, 2006. (b) HE, Z.; BAE, M.; WU, J.; JAMISON, T. F. "Synthesis of Highly Functionalized Polycyclic Quinoxaline Derivatives Using Visible-Light Photoredox Catalysis". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**: 14451, 2014.
20. (a) JIANG, H.; CHENG, Y.; WANG, R.; ZHANG, Y.; YU, S. "Synthesis of isoquinolines via visible light-promoted insertion of vinyl isocyanides with diaryliodonium salts". *Chem. Commun.*, **50**: 6164, 2014. (b) CHENG, Y.; YUAN, X.; JIANG, H.; WANG, R.; MA, J.; ZHANG, Y.; YU, S. "Regiospecific Synthesis of 1-Trifluoromethylisoquinolines Enabled by Photoredox Somophilic Vinyl Isocyanide Insertion". *Adv. Synth. Catal.*, **356**: 2859, 2014.
21. WANG, R.; JIANG, H.; CHENG, Y.; KADI, A.A.; FUN, H. K.; ZHANG, Y.; YU, S. "Somophilic isocyanide insertion: Synthesis of 6-arylated and 6-trifluoro-methylated phenanthridines". *Synthesis*, **46(20)**: 2711, 2014.
22. (a) 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**: 4643, 2014. (b) LIU, J.; FAN, C.; YIN, H.; QIN, C.; ZHANG, G.; ZHANG, X.; YI, H.; LEI, A. "Synthesis of 6-acyl phenanthridines by

- oxidative radical decarboxylation–cyclization of α -oxocarboxylates and isocyanides”. *Chem. Commun.*, **50**: 2145, 2014. (c) JIANG, H.; CHENG, Y.; WANG, R.; ZHENG, M.; ZHANG, Y.; YU, S. “Synthesis of 6-Alkylated Phenanthridine derivatives using photoredox neutral somophilic isocyanide insertion”. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **52**: 13289, 2013. (d) ZHANG, B.; DANILIUC, C. G.; STUDER, A. “6-Phosphorylated phenanthridines from 2 isocyanobiphenyls via radical C–P and C–C bond formation”. *Org. Lett.*, **16**: 250, 2014. (e) Sun, X.; Yu, S. “Visible-light-mediated fluoroalkylation of isocyanides with ethyl bromofluoroacetates: Unified synthesis of mono- and difluoromethylated phenanthridine derivatives”. *Org. Lett.*, **16**: 2938, 2014.
23. (a) PHILLIPS, S. D.; CASTLE, R. N. “A review of the chemistry of the antitumor benzo[c]phenanthridine alkaloids nitidine and fagaronine and of the related antitumor alkaloid coralyne”. *J. Heterocycl. Chem.* **18**: 223, 1981, (b) ISHIKAWA, T. “Benzo[c]phenanthridine bases and their antituberculosis activity”. *Med. Res. Rev.* **21**: 61, 2001. (c) Denny, W. A. *Curr. Med. Chem.* **9**: 1655, 2002.
24. ZHANG, B.; MUCK-LICHTENFELD, C.; DANILIUC, C.G.; STUDER, A. “6-Trifluoromethyl-Phenanthridines through radical trifluoromethylation of isonitriles”. *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**: 10792, 2013.
25. WANG, Q.; DONG, X.; XIAO, T.; ZHOU, L. “PhI(OAc)₂-mediated synthesis of 6-(trifluoromethyl) phenanthridines by oxidative cyclization of 2-Isocyanobiphenyls with CF₃SiMe₃ under Metal-Free Conditions”. *Org. Lett.*, **15**: 4846, 2013.
26. CHENG, Y.; JIANG, H.; ZHANG, Y.; YU, S. “Isocyanide Insertion: De Novo Synthesis of Trifluoromethylated Phenanthridine Derivatives” *Org. Lett.*, **15**: 5520, 2013.
27. Zhang, B.; Studer, A. “6-Perfluoroalkylated Phenanthridines via Radical Perfluoroalkylation of Isonitriles”. *Org. Lett.* **16**: 3990, 2014.
28. TANG, X.; SONG, S.; LIU, C.; ZHU, R.; ZHANG, B. “Light triggered addition/annulation of 2- isocyanobiphenyls toward 6-trifluoromethylphenanthridines under photocatalyst-free conditions”. *RSC Adv.*, **5**: 76363, 2015.
29. RONG, J.; DENG, L.; TAN, P.; NI, C.; GU, Y.; HU, J. “Radical fluoroalkylation of isocyanides with fluorinated sulfones by visible-light photoredox catalysis”. *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**: 2743, 2016.
30. LI, L.; MU, X.; LIU, W.; WANG, Y.; MI, Z.; LI, C.-J. “Simple and Clean Photoinduced Aromatic Trifluoromethylation Reaction”. *J. Am. Chem. Soc.* **138**: 5809, 2016.
31. (a) JI, Y.; BRUECKL, T.; BAXTER, R.D.; FUJIWARA, Y.; SEIPLE, I.B.; SU, S.; BLACKMOND, D.G.; BARAN, P.D. “Innate C-H trifluoromethylation of heterocycles”. *PNAS*, **108(35)**: 14411, 2011. (b) LEFEBVRE, Q. “Toward sustainable trifluoromethylation reactions: sodium triflinate under the spotlight”. *Synlett*, **28**: 19, 2017.

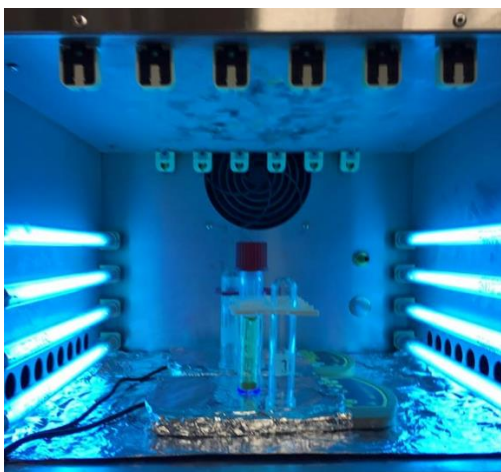
2.6 Sessão Experimental

A concepção inicial do objeto de pesquisa foi proposta pelo Prof. Chao-Jun Li, Prof. Márcio W. Paixão em colaboração com os alunos de doutorado Jianbin Li e Wenbo Liu e a autora. O trabalho experimental foi realizado no Centro de Química Verde e Catálise da Universidade de McGill no Canadá com orientação direta do Prof. Chao-Jun Li e colaboração dos alunos de doutorado Jianbin Li e Wenbo Liu.

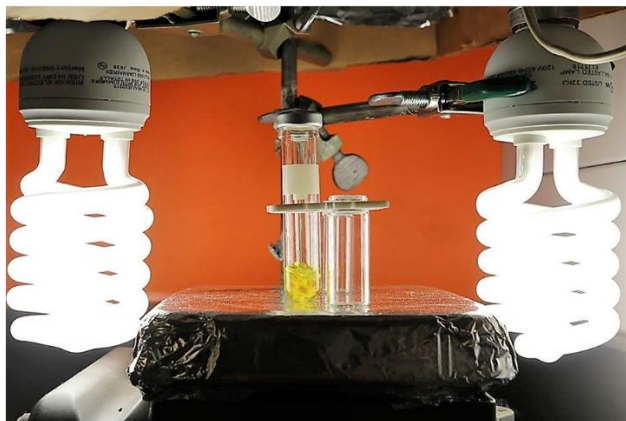
Os solventes e reagentes foram adquiridos da empresa Sigma-Aldrich e Fisher Scientific e utilizados sem purificação adicional, salvo quando indicado contrário. Os espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C e RMN ^{19}F foram obtidos utilizando um equipamento Bruker 400 MHz. Os deslocamentos químicos estão reportados em parte por milhão em relação ao tetrametilsilano como padrão interno. As seguintes abreviações foram utilizadas para explicar as multiplicidades observadas nos espectros de RMN: s = singleto, d = dubleto, t = tripleto, q = quarteto, quint = quinteto, m = multipletto, dd = duplo of dubleto, ddd = dupleto de duplo dubletos, dt = duplo tripleto, ddt = dubleto de duplos tripletos, tdd = tripleto de duplo dubleto, constante de acoplamento (J/Hz) e integração. Os íons moleculares protonados $(\text{M}+\text{H})^+$ ou $(\text{M}+\text{Na})^+$, foram utilizados para a confirmação da fórmula empírica.

As colunas cromatográficas flash foram realizadas com sílica gel E. Merck 60 (230-400 mesh) ou SORBENT sílica gel 30-60 μm . A cromatografia de camada delgada analítica (CCD) foi realizada utilizando placas pré-revestidas de sílica gel 60 F254 da Merck (0,25 mm). GC-MS foi registrado em um instrumento Agilent 5975 GC-MS (EI).

Um fotoreactor LZC-4V padrão adquirido da empresa Luzchem, constituído por 8 lâmpadas de mercúrio de baixa pressão com 3W e emissão em 254nm, foi utilizado nos experimentos sob radiação UV, e as reações conduzidas em tubos selados de quartzo de 5 mL. Os experimentos sob luz visível foram realizados com 2 lâmpadas fluorescentes compactas de 24W e as reações conduzidas em tubos selados de vidro transparente. Todas as reações foram agitadas magneticamente.



a) Fotoreactor LZC-4V



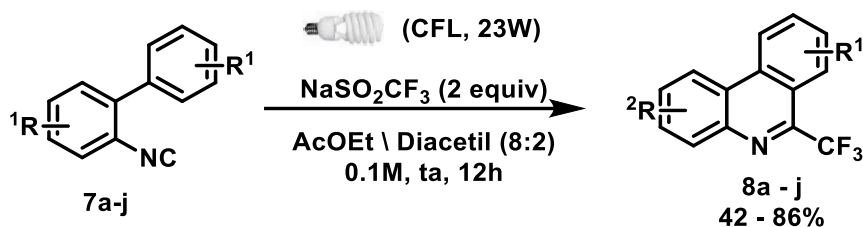
b) Lâmpadas Fluorescente Compacta

FIGURA 2.6. Sistemas fotoquímicos.

2.6.1 Protocolo para a síntese de isonitrilas através da desidratação de formamidas:

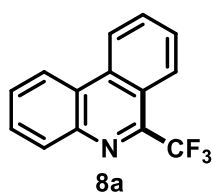
As isonitrilas substituídas (**7a-j**), utilizadas como material de partida no protocolo fotoquímico para síntese de 6-(trifluorometil)fenantridinas, foram sintetizadas de acordo com procedimentos de formilação - desidratação de anilinas primárias já bem estabelecidos na literatura. Os dados experimentais obtidos estão de acordo com as caracterizações previamente reportadas.^{24,25}

2.6.2 Procedimento Geral para Síntese de 6-Trifluorometil-fenantridinas (GP3):



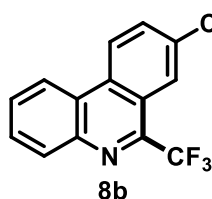
Em um tubo selado (5mL) de vidro transparente, foram adicionados o isocianeto (0,1 mmol, 1 equiv.), trifilato de sódio (0.2 mmol, 2 equiv), diacetil (0.2 mL) e AcOEt (0.8 mL) (0.1mol L⁻¹). O sistema resultante foi evacuado por três ciclos de congelamento-

bomba-descongelamento e preenchido com argônio ultra purificado (> 99,999%). A reação foi mantida em agitação e temperatura ambiente sob radiação visível de duas lâmpadas fluorescentes compactas (23W) até a observação do consumo do material de partida (**7a-j**), conforme monitorado por CCD. Após o consumo completo do material de partida, a mistura reacional foi diluída com AcOEt, filtrada numa camada de sílica gel e o solvente orgânico resultante foi evaporado. O produto desejado (**8a-j**) puro foi obtido após purificação por coluna cromatográfica utilizando sílica gel flash e uma combinação adequada de hexano e acetato de etila como eluente, tal como descrito a seguir:



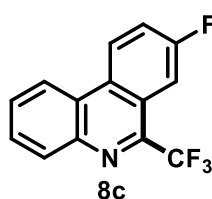
6-(trifluorometil)fenantridina (8a): De acordo com o procedimento geral (GP), o material de partida 2-isociano-1,1'-bifenil **7a** (18 mg, 0.1 mmol) forneceu o produto **8a** (83%, 20.5 mg) como um sólido branco.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 7.1, 2.4 Hz, 1H), 8.41 – 8.36 (m, 1H), 8.31 – 8.28 (m, 1H), 7.95 – 7.90 (m, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 3H). **RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃)** δ 146.54 (q, J = 32.9 Hz), 141.78, 133.99, 131.39, 131.16, 129.35, 129.23, 128.08, 125.96 (q, J = 3.3 Hz), 125.14, 122.56, 122.08, 121.95 (q, J = 277.1 Hz), 121.79. **RMN ¹⁹F (471 MHz, CDCl₃)** δ -63.45 (s, 3F). **P.F:** 74.1-75.1°C. **HRMS:** calculado para C₁₄H₈F₃NNa (M+Na)⁺ 270.0507; encontrado 270.0501.



8-cloro-6-(trifluorometil)fenantridina (8b): De acordo com o procedimento geral (GP), o material de partida 4'-cloro-2-isociano-1,1'-bifenil **7b** (21.3 mg, 0.1 mmol) forneceu o produto **8b** (86%, 24.2 mg) como um sólido branco.

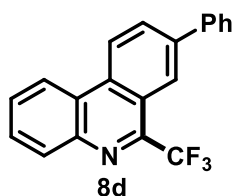
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.58 – 8.53 (m, 1H), 8.35 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 8.32 – 8.28 (m, 1H), 7.88 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 2H). **RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃)** δ 145.44 (q, J = 33.4 Hz), 141.67, 134.30, 132.32, 132.06, 131.28, 129.70 (d, J = 1.1 Hz), 125.20 (q, J = 3.5 Hz), 124.94, 124.54, 124.23, 122.54, 121.94, δ 121.64 (q, J = 277.0 Hz). **RMN ¹⁹F (471 MHz, CDCl₃)** δ -63.62 (s, 3F). **P.F:** 122.1-122.3 °C **HRMS:** calculado para C₁₄H₇ClF₃N (M+H)⁺ 282.0292; encontrado 282.0291.



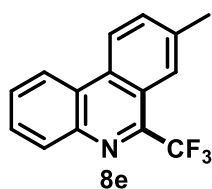
8-fluoro-6-(trifluorometil)fenantridina (8c): De acordo com o procedimento geral (GP), o material de partida 4'-fluoro-2-isociano-1,1'-bifenil **7c** (17.7 mg, 0.1 mmol) forneceu o produto **8c** (72%, 17.1 mg) como um sólido branco.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (dd, J = 9.2, 5.3 Hz, 1H), 8.61 – 8.56 (m, 1H), 8.34 – 8.29 (m, 1H), 8.06 – 8.01 (m, 1H), 7.86 – 7.81

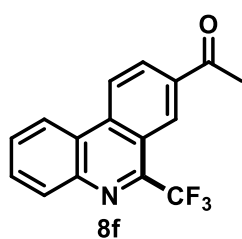
(m, 2H), 7.71 (ddd, $J = 9.2, 7.9, 2.6$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)** δ 161.50 (d, $J = 250.1$ Hz), 145.60, 141.48, 131.29, 130.72, 129.69, 129.28, δ 125.20 (d, $J = 8.7$ Hz), 124.75, 122.90 (d, $J = 8.7$ Hz), 121.85, 121.71 (q, $J = 276.9$ Hz) 120.90 (d, $J = 24.0$ Hz), 110.83 (dq, $J = 23.2$ Hz, 3.5 Hz). **RMN ^{19}F (471 MHz, CDCl_3)** δ -63.03 (s, 3F), -109.91 a -109.96 (m, 1F). **P.F:** 91.3 - 93.8°C **HRMS:** calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{F}_4\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 266.0587; encontrado 266.0585.



8-fenil-6-(trifluorometil)fenantridina (8d): De acordo com o procedimento geral (GP), o material de partida 2-isociano-1,1':4',1''-terfenil **7d** (25.5 mg, 0.1 mmol) forneceu o produto **8d** (58%, 18.8 mg) como um sólido branco. **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ 8.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.62 (dd, $J = 6.0, 3.4$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.31 (dd, $J = 6.0, 3.3$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)** δ 146.61 (d, $J = 33.0$ Hz), 141.74, 140.97, 139.83, 132.97, 131.19, 130.75, 129.36, 129.33, 129.20, 128.26, 127.54, 125.02, 123.83 (q, $J = 3.3$ Hz), 123.15, 122.23, 122.12, 122.01 (q, $J = 277.1$ Hz). **RMN ^{19}F (471 MHz, CDCl_3)** δ -63.33 (s, 3F). **P.F:** 138.5 - 139.5 °C **HRMS:** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 324.0995; encontrado 324.0990.

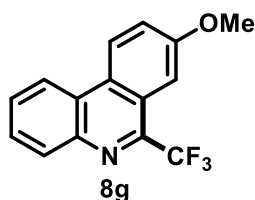


8-metil-6-(trifluorometil)fenantridina (8e): De acordo com o procedimento geral (GP), o material de partida 2-isociano-4'-metil-1,1'-bifenil **7e** (19.3 mg, 0.1 mmol) forneceu o produto **8e** (80%, 20.9 mg) como um sólido branco. **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ 8.64 – 8.53 (m, 1H), 8.33 – 8.24 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.82 – 7.77 (m, 1H), 7.77 – 7.74 (m, 1H). **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)** δ 146.17 (q, $J = 32.8$ Hz), 141.45, 138.24, 133.18, 131.90, 131.05, 129.10, 128.86, δ 125.22 (q, $J = 3.2$ Hz), 125.22, 122.38, 121.99 (d, $J = 277.2$ Hz), 121.96, 121.88, 21.94. **RMN ^{19}F (471 MHz, CDCl_3)** δ -64.76 (s, 3F). **P.F:** 122.1 - 122.3 °C **HRMS:** calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 262.0838; encontrado 262.0836.

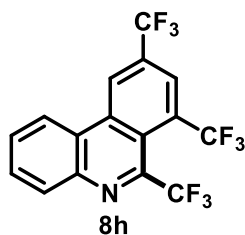


1-(6-(trifluorometil)fenantridin-8-il)etan-1-ona (8f): De acordo com o procedimento geral (GP), o material de partida 1-(2'-isociano-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-ona **7f** (22.1 mg, 0.1 mmol) forneceu o produto **8f** (82%, 23.7 mg) como um sólido branco. **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ 8.11 – 8.09 (m, 1H), 7.66 – 7.63 (m, 2H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 2.69 (s, 3H). **RMN ^{13}C (126 MHz, Acetona)** δ 196.12, 146.34 (q, $J = 32.6$

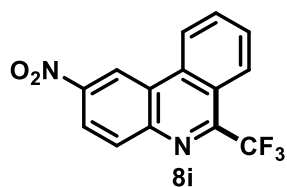
Hz), 142.30, 136.55, 136.36, 130.91, 130.74, 130.27, 130.08, 125.69 (q, $J = 3.3$ Hz), 124.46, 124.14 (d, $J = 276.2$ Hz), 123.81, 123.36, 120.94, 25.98. **RMN ^{19}F (471 MHz, Acetona)** δ -63.82 (s, 3F). **P.F:** 116.3-119.0 °C **HRMS:** calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 290.0787; encontrado 290.0785.



8-metoxi-6-(trifluorometil)fenantridina (8g): De acordo com o procedimento geral (GP), o material de partida 2-isociano-4'-meoxi-1,1'-bifenil **7g** (21.0 mg, 0.1 mmol) forneceu o produto **8g** (86%, 23.8 mg) como um sólido branco. **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ 8.61 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.53 (dd, $J = 6.1, 3.5$ Hz, 1H), 8.29 – 8.26 (m, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 9.1, 2.5$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (126 MHz, Acetone)** δ 159.39, 144.90 (d, $J = 32.6$ Hz), 140.88, 130.74, 129.66, 128.57, 128.36, 125.29, 124.93, 122.86, 122.39, δ 122.22 (q, $J = 276.2$ Hz), 122.16, 105.32 (q, $J = 3.5$ Hz), 55.19. **RMN ^{19}F (471 MHz, Acetone)** δ -64.76 (s, 3F). **P.F:** 97.0-101.0°C **HRMS:** calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 278.0787; encontrado 278.0785.

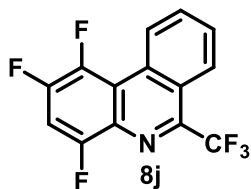


6,7,9-tris(trifluorometil)fenantridina (8h): De acordo com o procedimento geral (GP), o material de partida 2-isociano-3',5'-bis(trifluorometil)-1,1'-bifenil **7h** (31.5 mg, 0.1 mmol) forneceu o produto **8h** (52%, 20.0 mg) como um sólido branco. **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ 9.18 (s, 1H), 8.70 – 8.61 (m, 1H), 8.37 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.96 (dtd, $J = 15.0, 7.1, 1.4$ Hz, 2H). **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)** δ 144.92 (q, $J = 35.3$ Hz), 141.75, 135.19, 131.86 (q, $J = 34.3$ Hz), 131.22, 130.70, 130.57, 129.85 (q, $J = 33.8$ Hz), 125.21(m), 123.00 (q, $J = 300.6$ Hz), 123.55 (d, $J = 3.8$ Hz), 122.96, 122.89 (q, $J = 273.1$ Hz), 122.10, 120.48 (q, $J = 276.7$ Hz), 118.01. **RMN ^{19}F (471 MHz, CDCl_3)** δ -55.15 (q), -61.86 (q), -63.04 (s). **P.F:** 200.5 - 204.2 °C **HRMS:** calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{F}_9\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 383.0362; encontrado 383.0354.



2-nitro-6-(trifluorometil)fenantridina (8i): De acordo com o procedimento geral (GP), o material de partida 2-isociano-5-nitro-1,1'-bifenil **7i** (22.4 mg, 0.1 mmol) forneceu o produto **8i** (42%, 12.3 mg) como um sólido branco. **RMN ^1H (500 MHz, Acetona)** δ 9.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 8.50 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 8.24 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.12 – 8.07 (m, 1H). **RMN ^{13}C (126 MHz, Acetona)**

δ 149.12 (q, J = 33.2 Hz), 147.81, 144.31, 134.14, 133.10, 132.56, 130.03, 125.83 (d, J = 3.4 Hz), 125.38, 123.83, 123.25, 121.70 (d, J = 276.8 Hz), 121.68, 119.13. **RMN ^{19}F (471 MHz, Acetona)** δ -63.22 (s, 3F). **P.F:** 205.6 - 205.8 °C **HRMS:** calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (M+H)⁺ 293.0532; encontrado 293.0526.



1,2,4-trifluoro-6-(trifluorometil)fenantridina (8j): De acordo com o procedimento geral (GP), o material de partida 2,3,5-trifluoro-6-isociano-1,1'-bifenil **7j** (23.3 mg, 0.1 mmol) forneceu o produto **8j** (70%, 21.1 mg) como um sólido branco. **RMN ^1H (500 MHz, Acetona)** δ 9.16 – 9.08 (m, 1H), 8.56 – 8.46 (m, 1H), 8.20 (td, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 8.10 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 10.5, 9.6, 7.0 Hz, 1H). **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)** δ 155.87 - 153.83 (m), 146.41 -148.72 (m), 146.40 (m), 144.92 - 142.90 (m), 133.12, 130.24, 127.35, 127.17, 126.17 (q, J = 261.3 Hz), 125.80 (q, J = 3.4 Hz), 122.78, 122.10, 120.58, 105.70 – 105.13 (m). **RMN ^{19}F (471 MHz, CDCl_3)** δ - 64.25 (s, 3F), - 122.50 to - 122.57 (m, 2F), -132.71 to -132.79 (m, 1F). **P.F:** 122.1-122.3 °C **HRMS:** calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (M+H)⁺ 302.0399; encontrado 302.0390.

Anexos

Espectros de RMN dos Materiais de Partida:

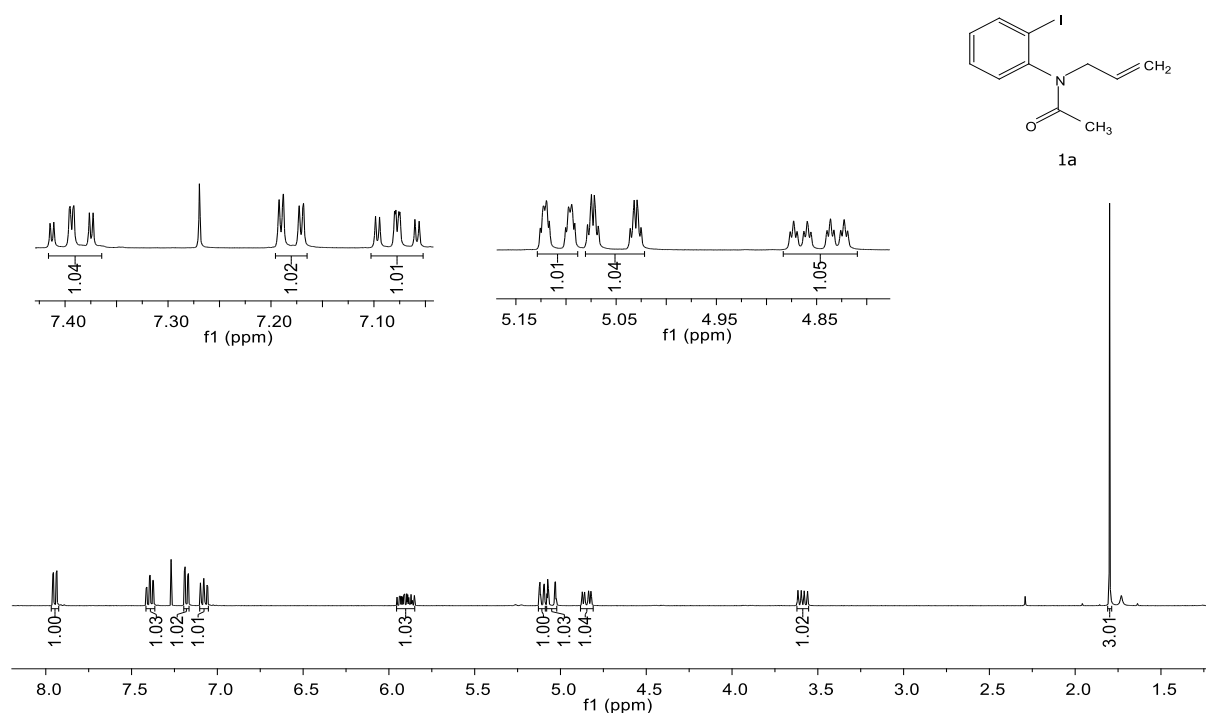


FIGURA 0.1. Espectro de RMN ¹H do composto **1a** (400 MHz, CDCl₃).

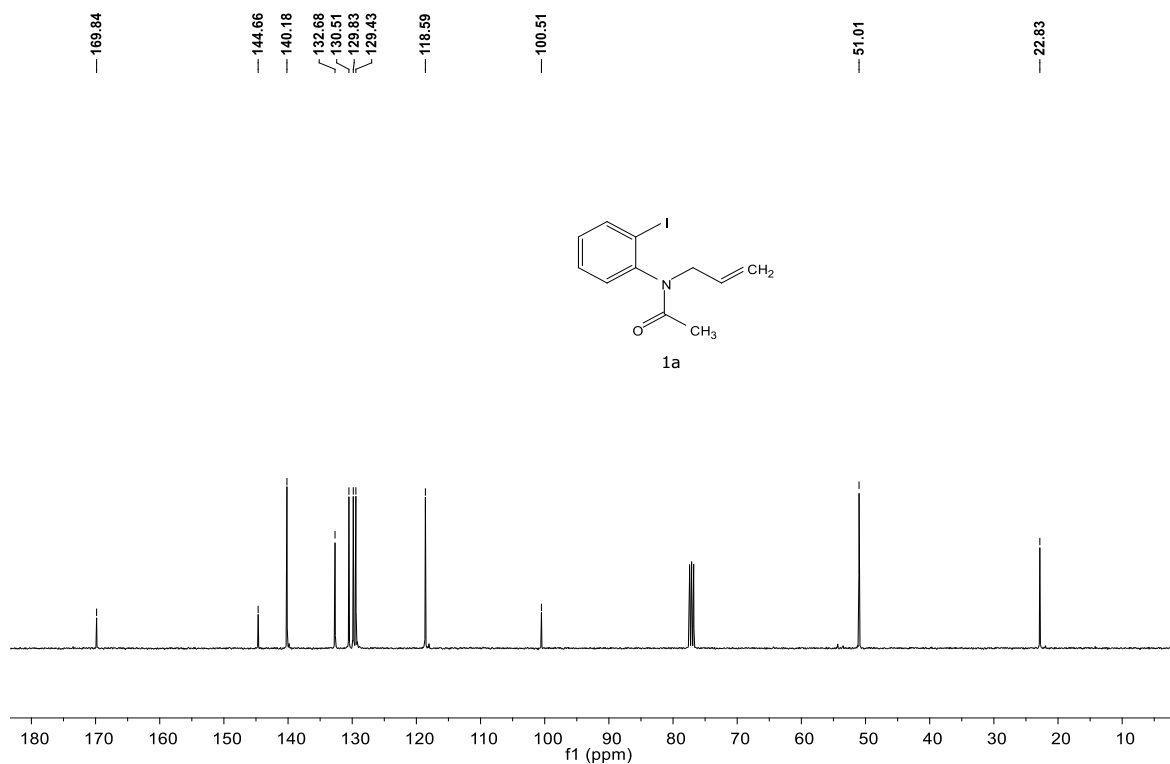


FIGURA 0.2. Espectro de RMN ¹³C do composto **1a** (100 MHz, CDCl₃).

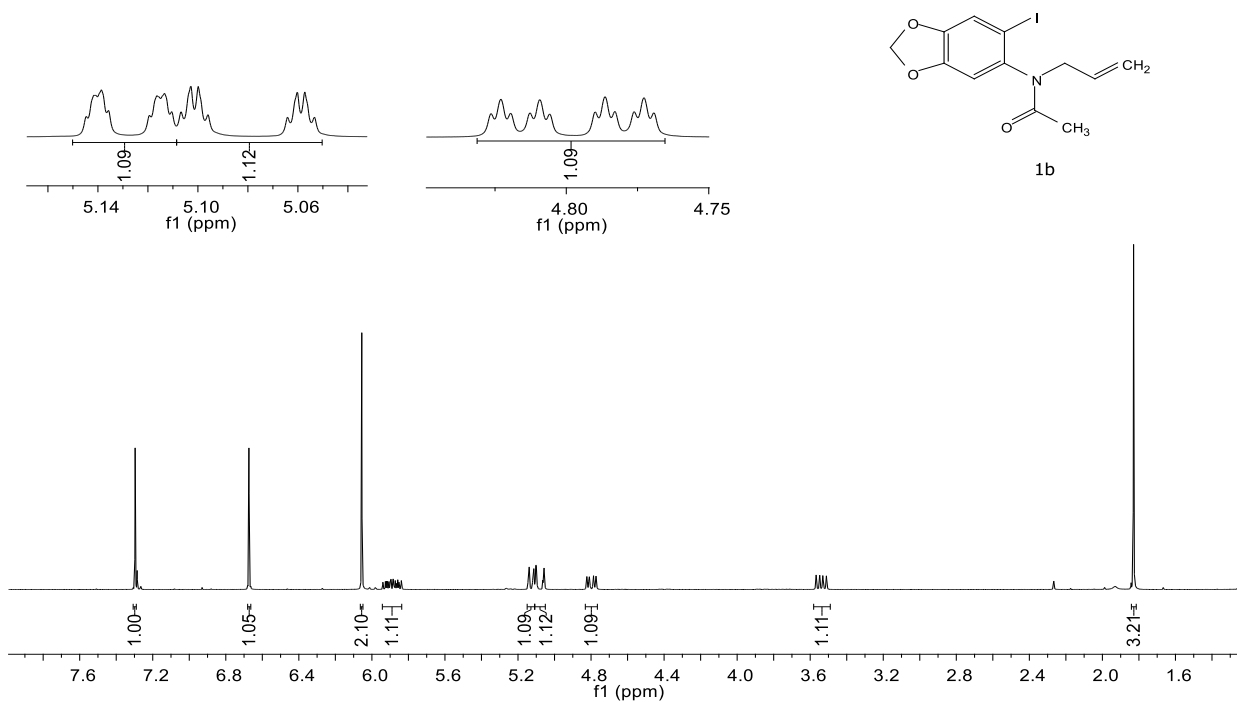


FIGURA 0.3. Espectro de RMN ¹H do composto **1b** (400 MHz, CDCl₃).

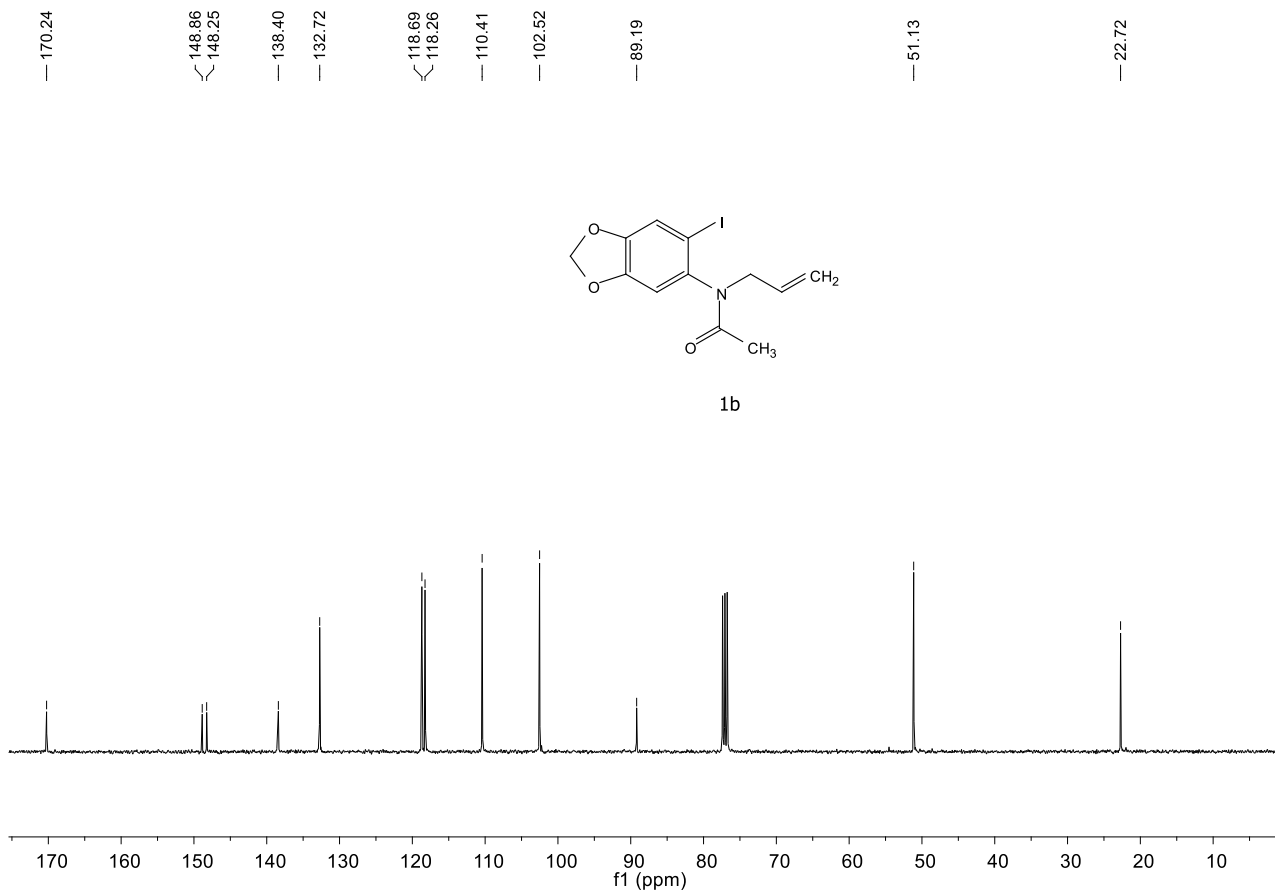


FIGURA 0.4. Espectro de RMN ¹³C do composto **1b** (100 MHz, CDCl₃).

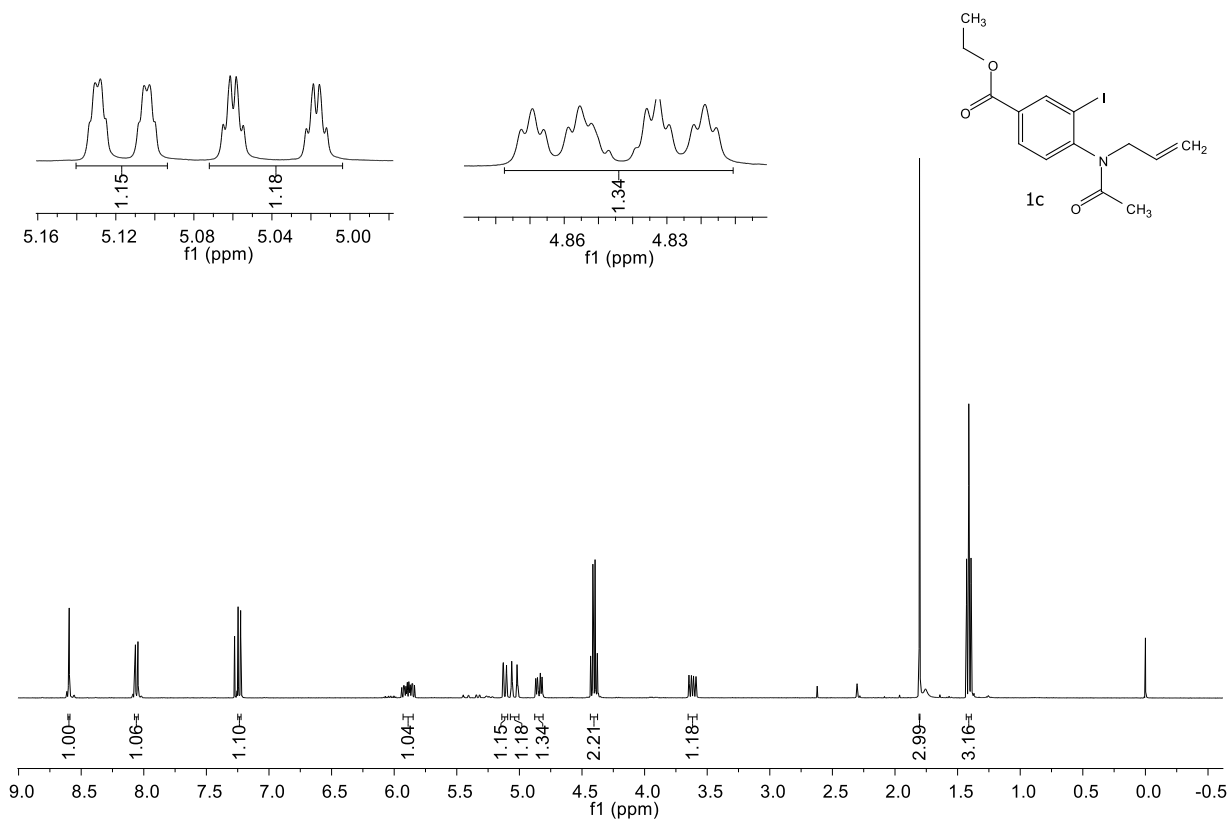


FIGURA 0.5. Espectro de RMN ^1H do composto **1c** (400 MHz, CDCl_3).

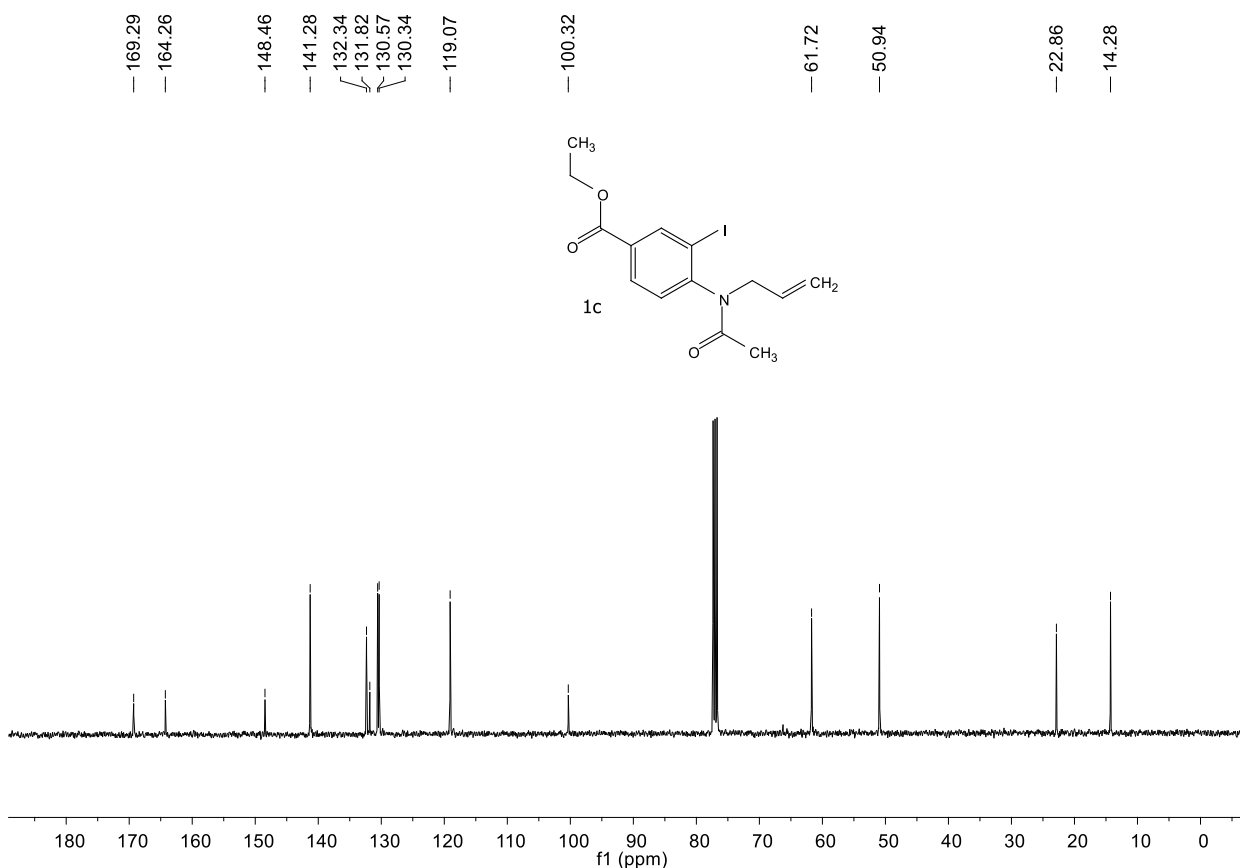


FIGURA 0.6. Espectro de RMN ^{13}C do composto **1c** (100 MHz, CDCl_3).

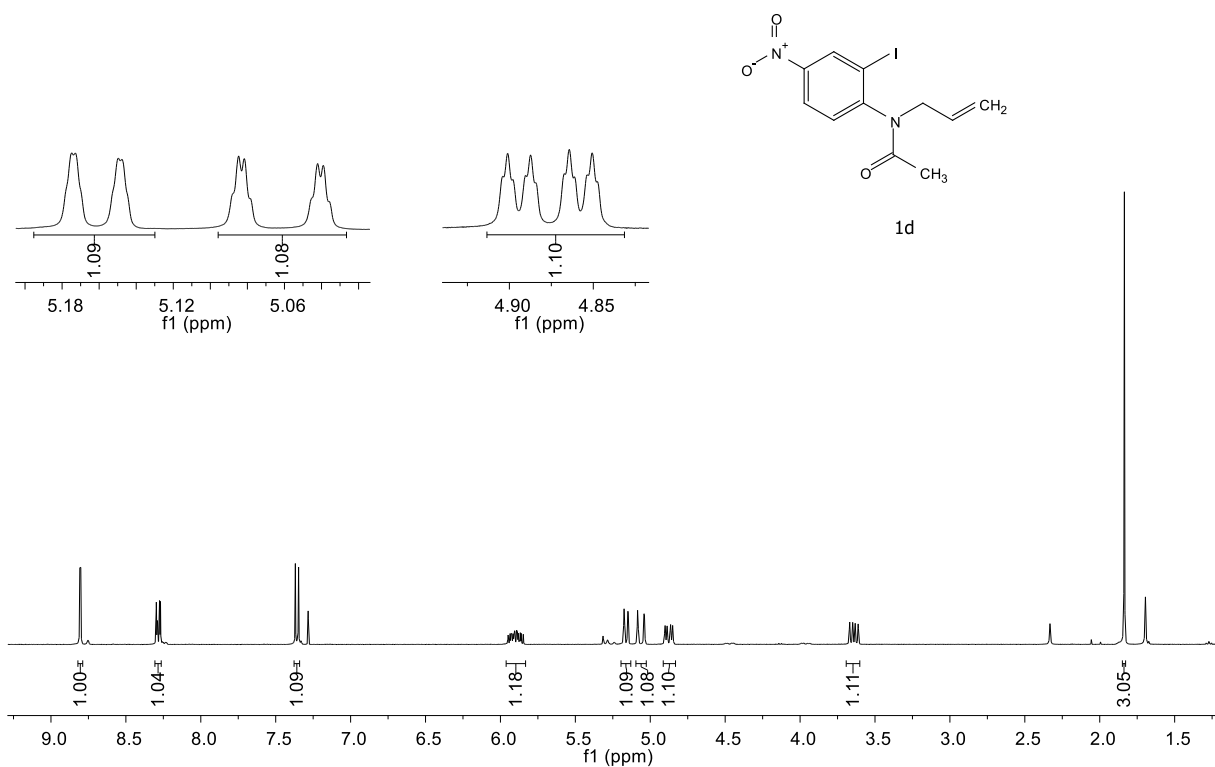


FIGURA 0.7. Espectro de RMN ¹H do composto **1d** (400 MHz, CDCl₃).

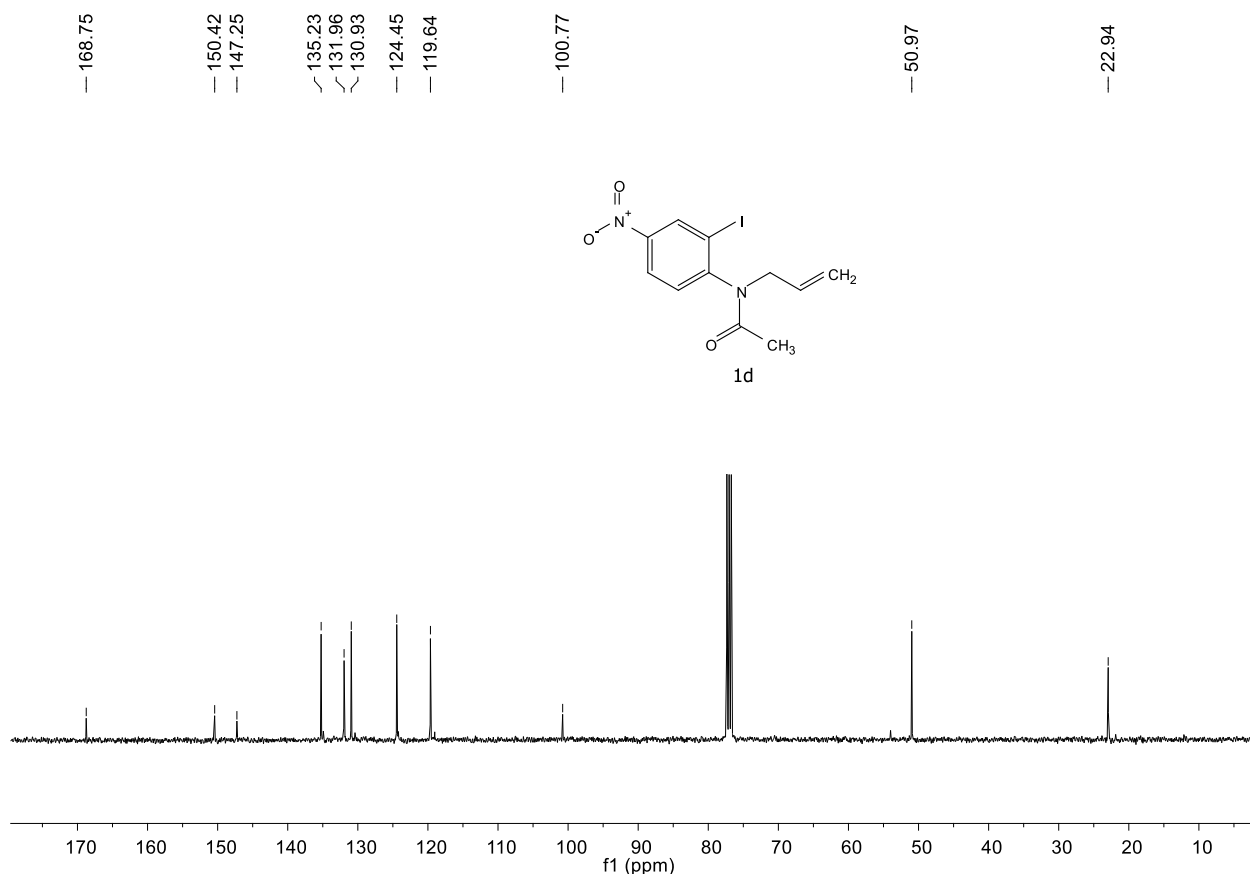


FIGURA 0.8. Espectro de RMN ¹³C do composto **1d** (100 MHz, CDCl₃).

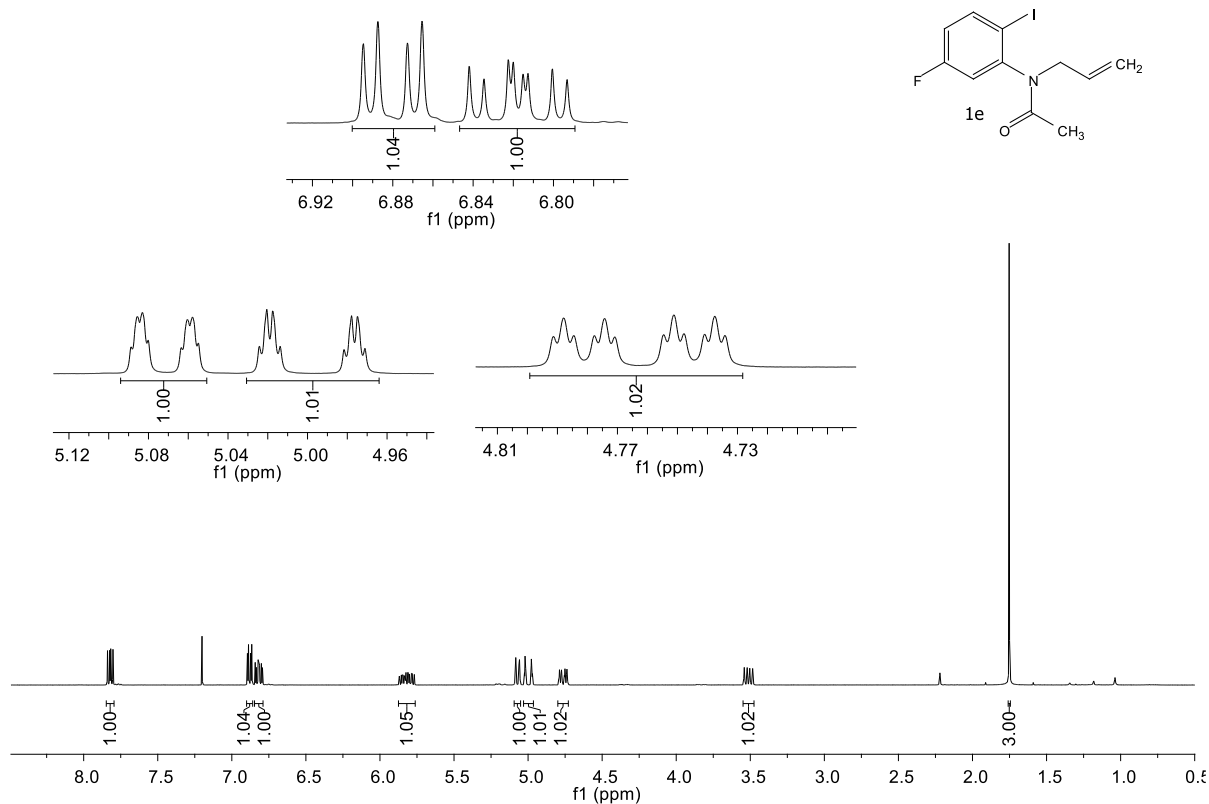


FIGURA 0.9. Espectro de RMN ¹H do composto **1e** (400 MHz, CDCl₃).

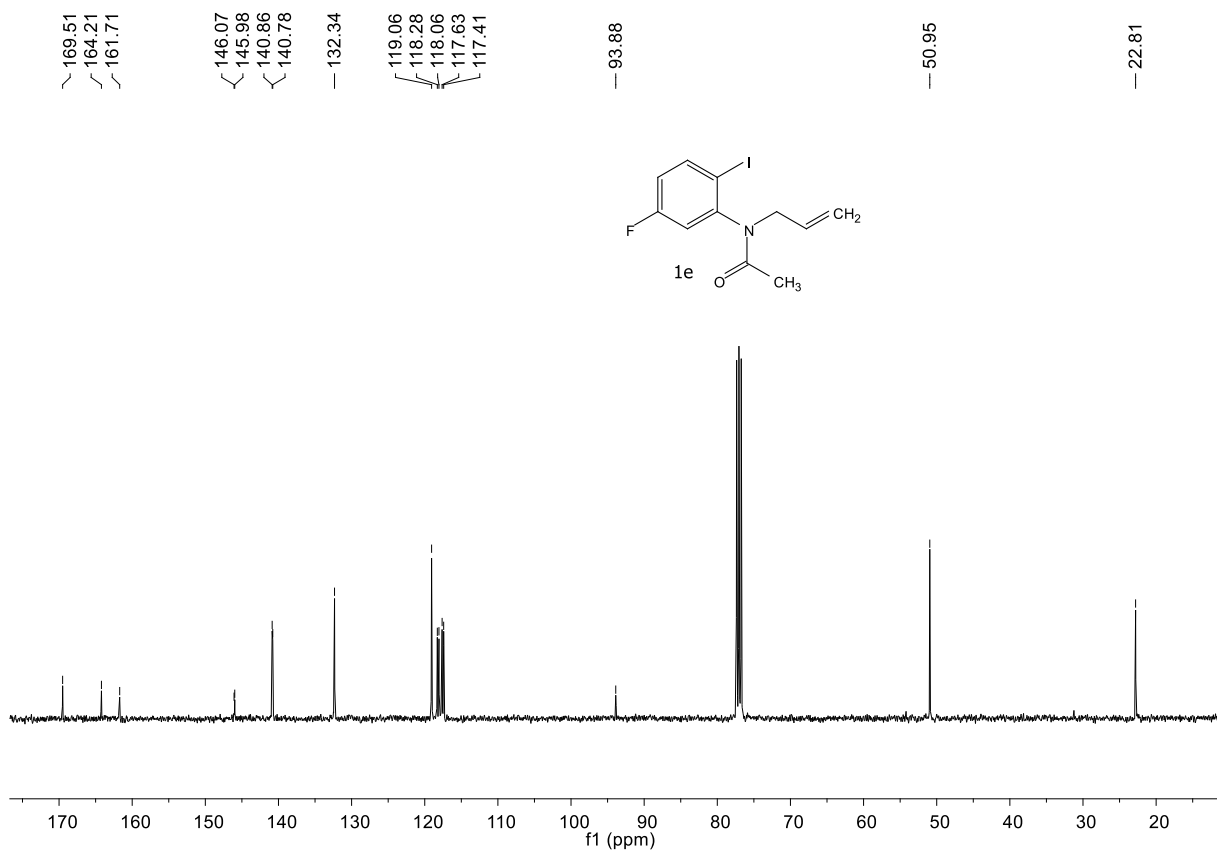


FIGURA 0.10. Espectro de RMN ¹³C do composto **1e** (100 MHz, CDCl₃).

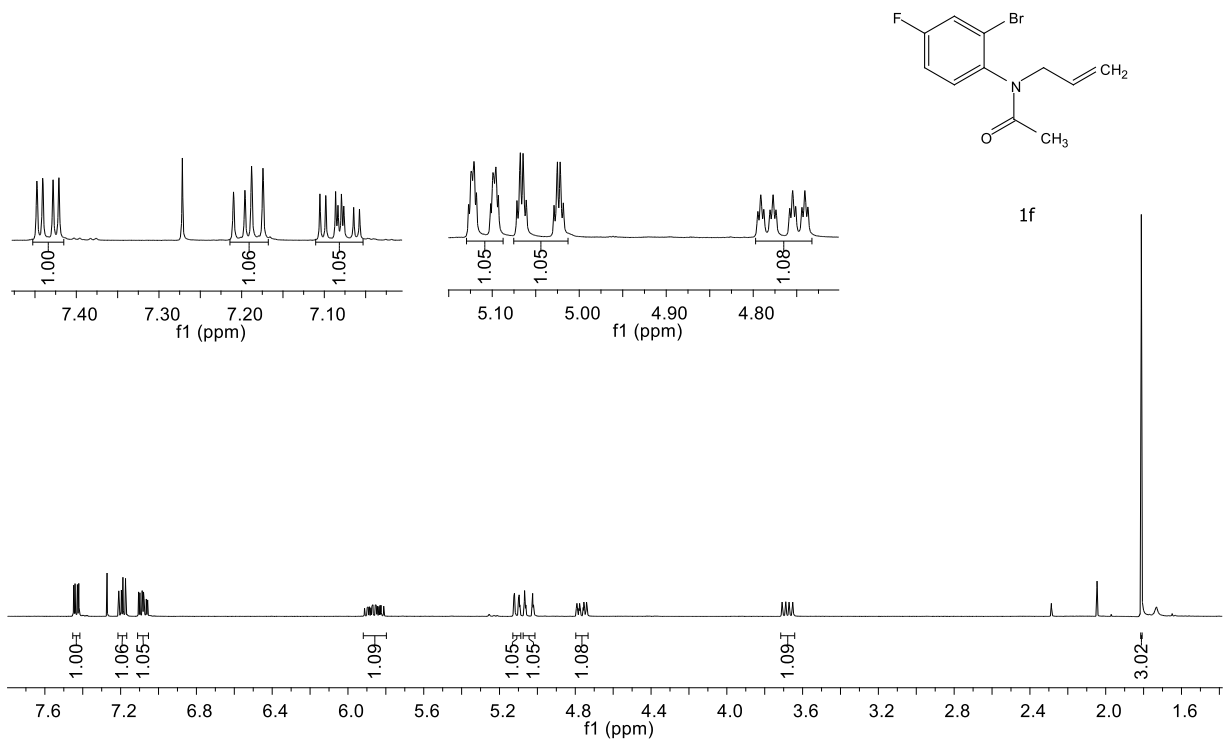


FIGURA 0.11. Espectro de RMN ¹H do composto **1f** (400 MHz, CDCl₃).

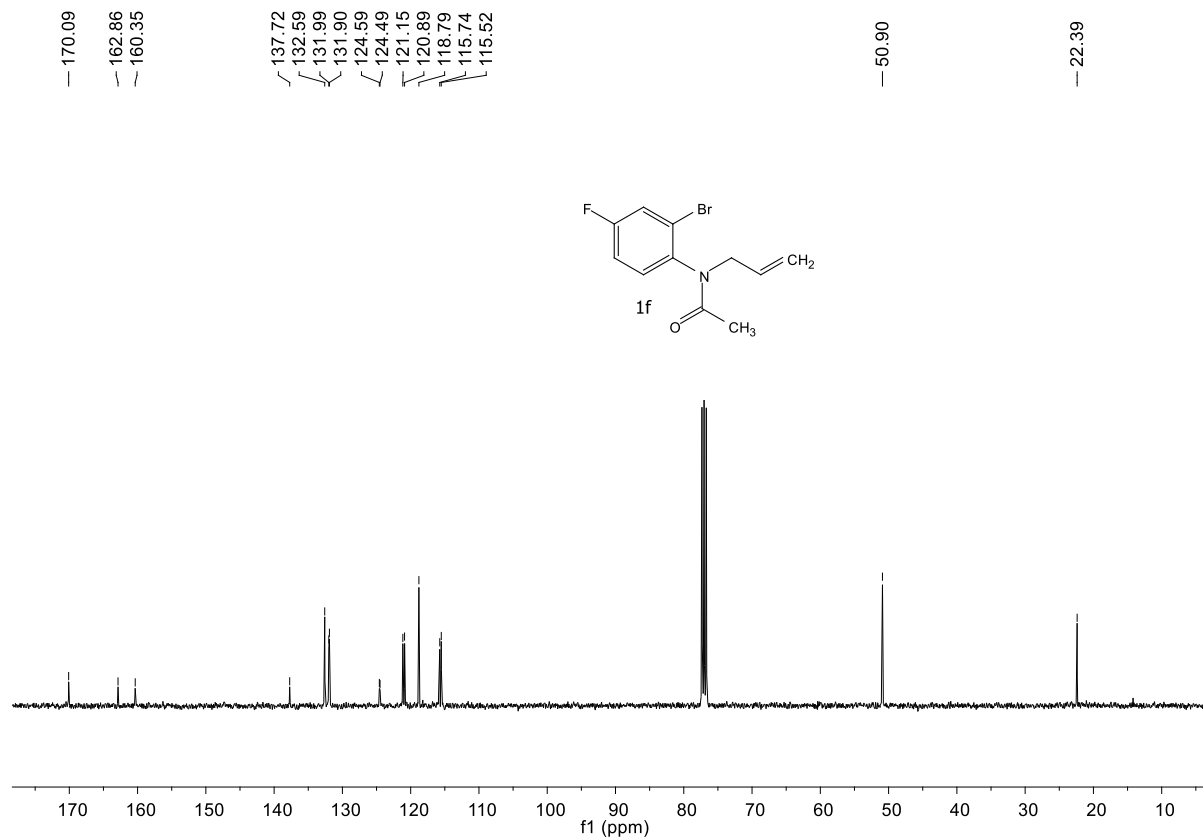


FIGURA 0.12. Espectro de RMN ¹³C do composto **1f** (100 MHz, CDCl₃).

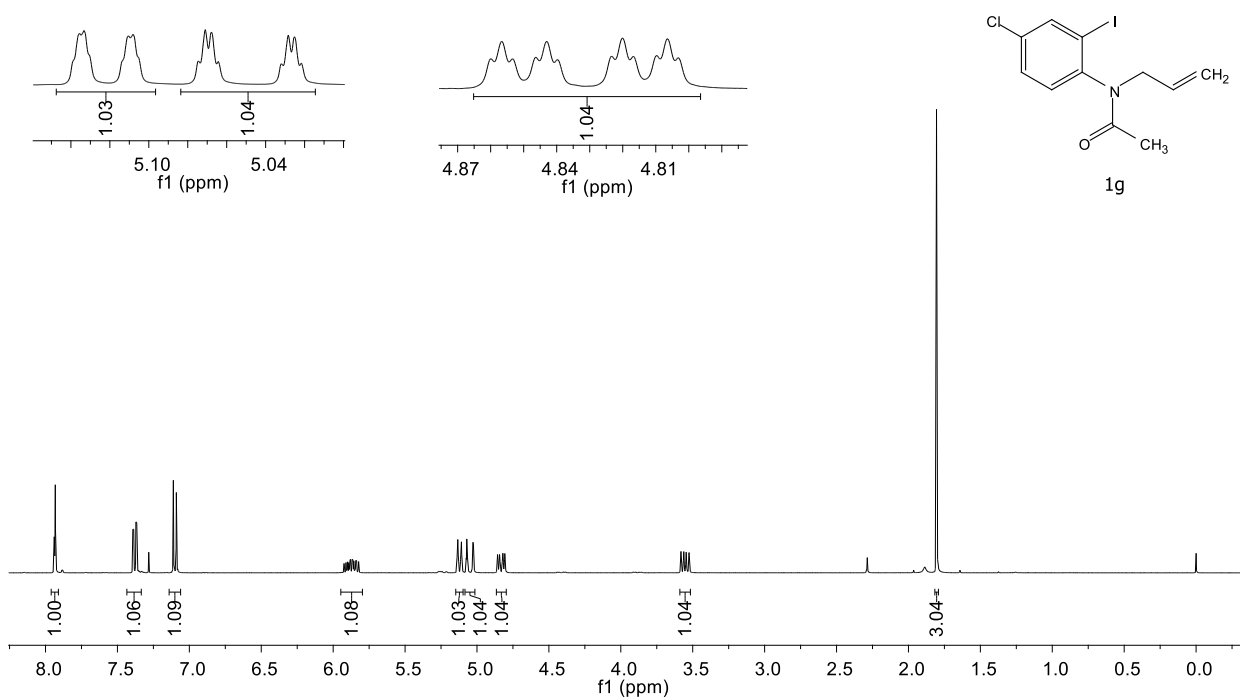


FIGURA 0.13. Espectro de RMN ^1H do composto **1g** (400 MHz, CDCl_3).

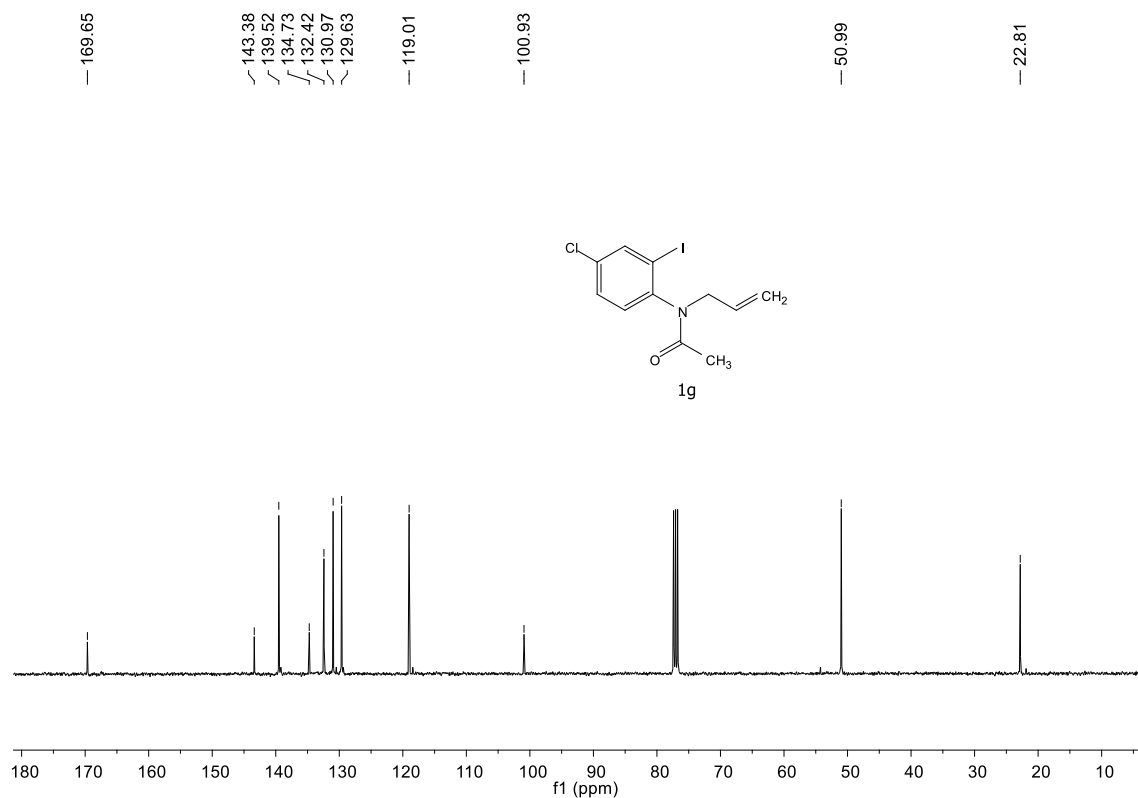


FIGURA 0.14. Espectro de RMN ^{13}C do composto **1g** (100 MHz, CDCl_3).

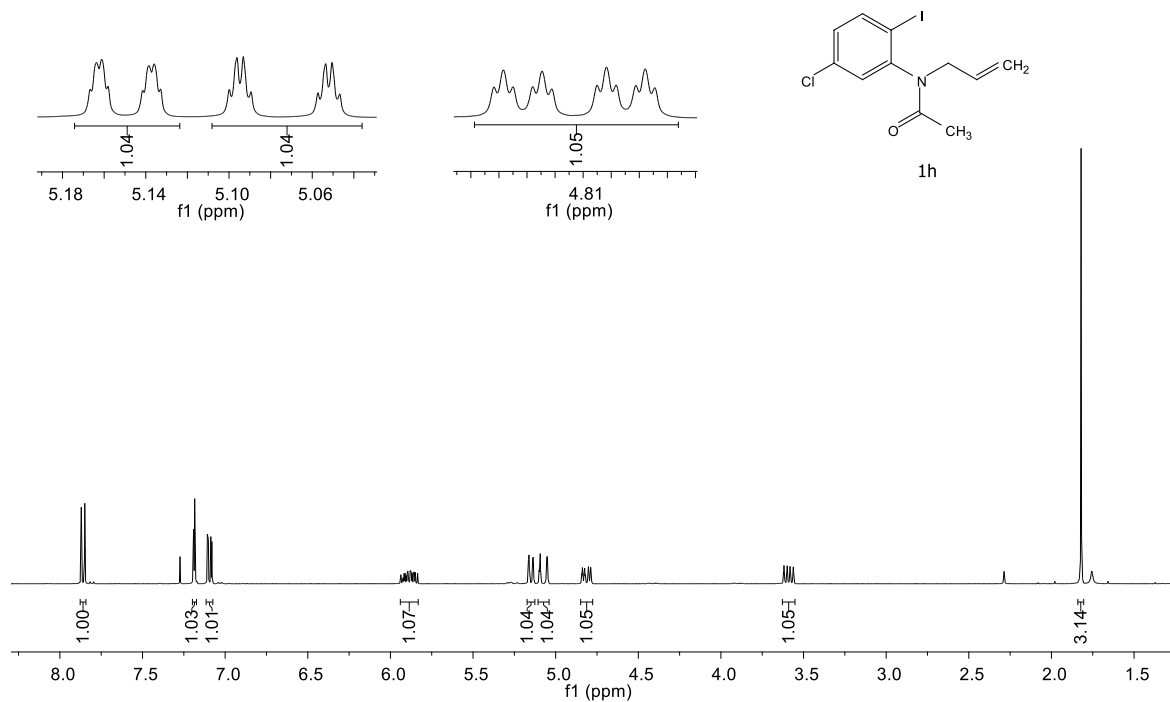


FIGURA 0.15. Espectro de RMN ^1H do composto **1h** (400 MHz, CDCl_3).

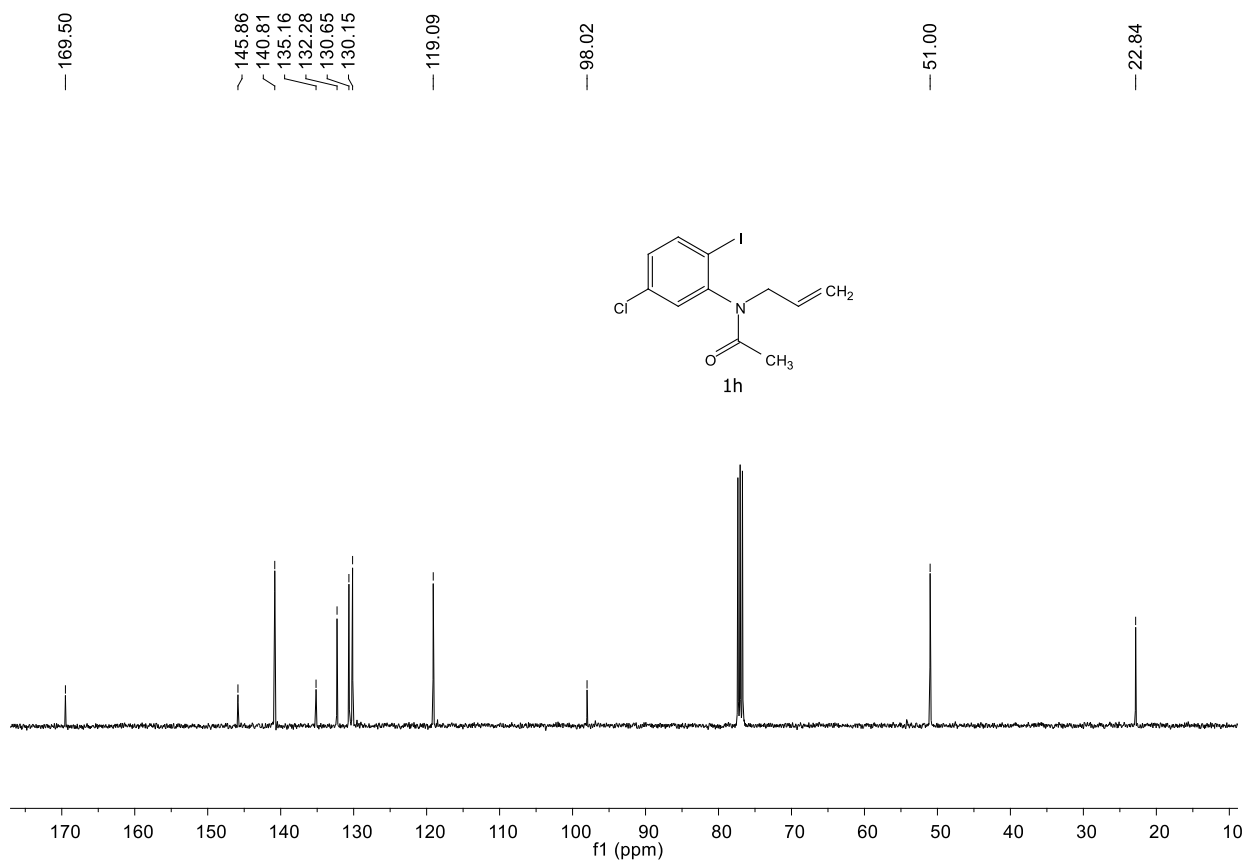


FIGURA 0.16. Espectro de RMN ^{13}C do composto **1h** (100 MHz, CDCl_3).

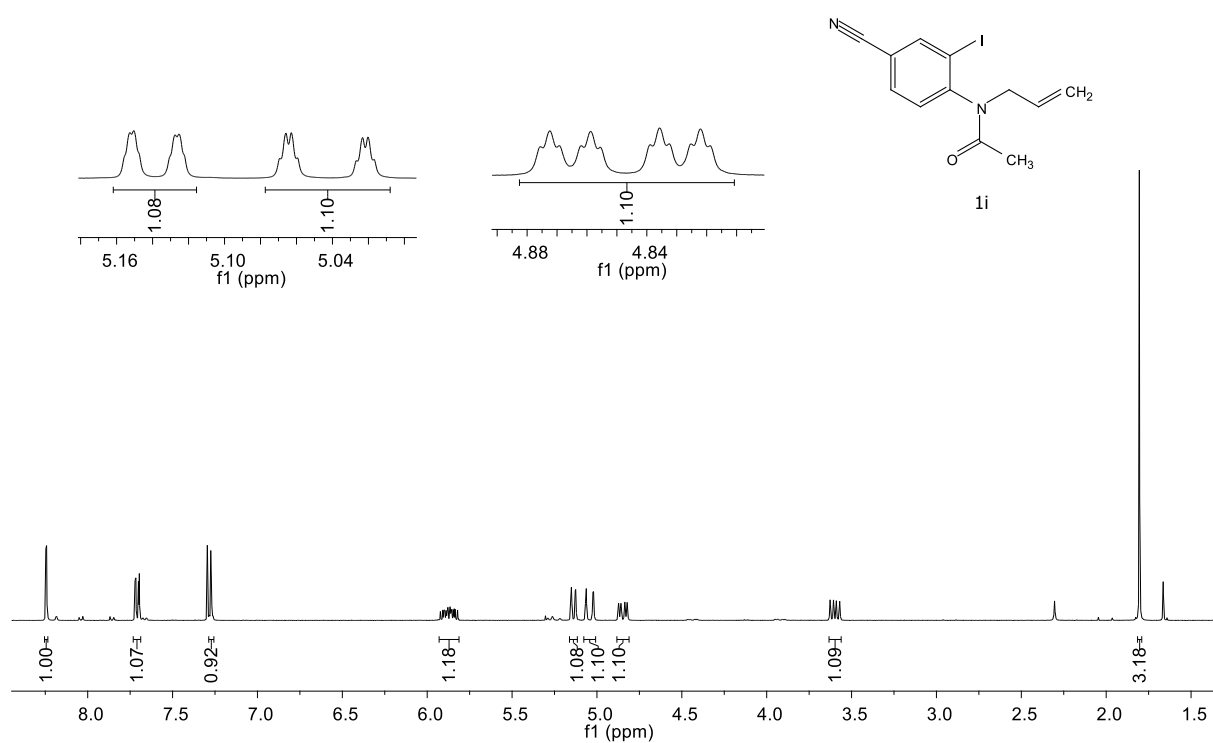


FIGURA 0.17. Espectro de RMN ^1H do composto **1i** (400 MHz, CDCl_3).

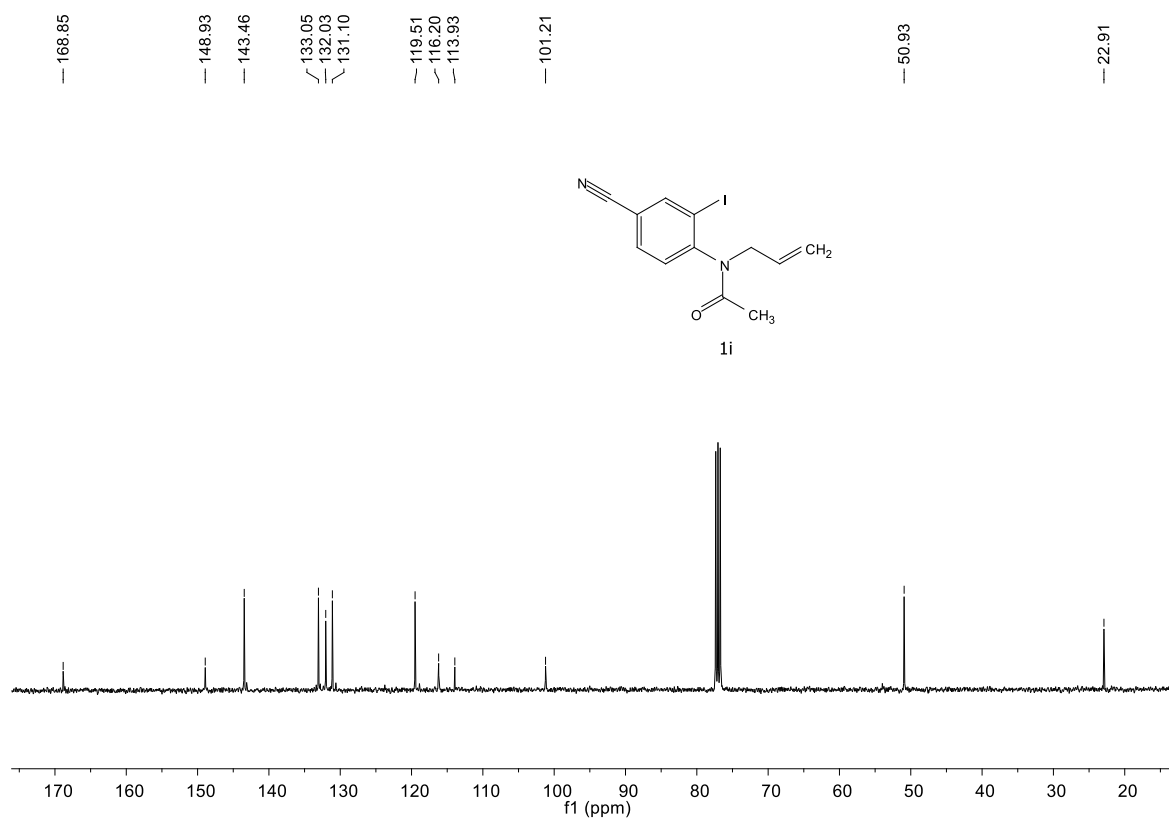


FIGURA 0.18. Espectro de RMN ^{13}C do composto **1i** (100 MHz, CDCl_3).

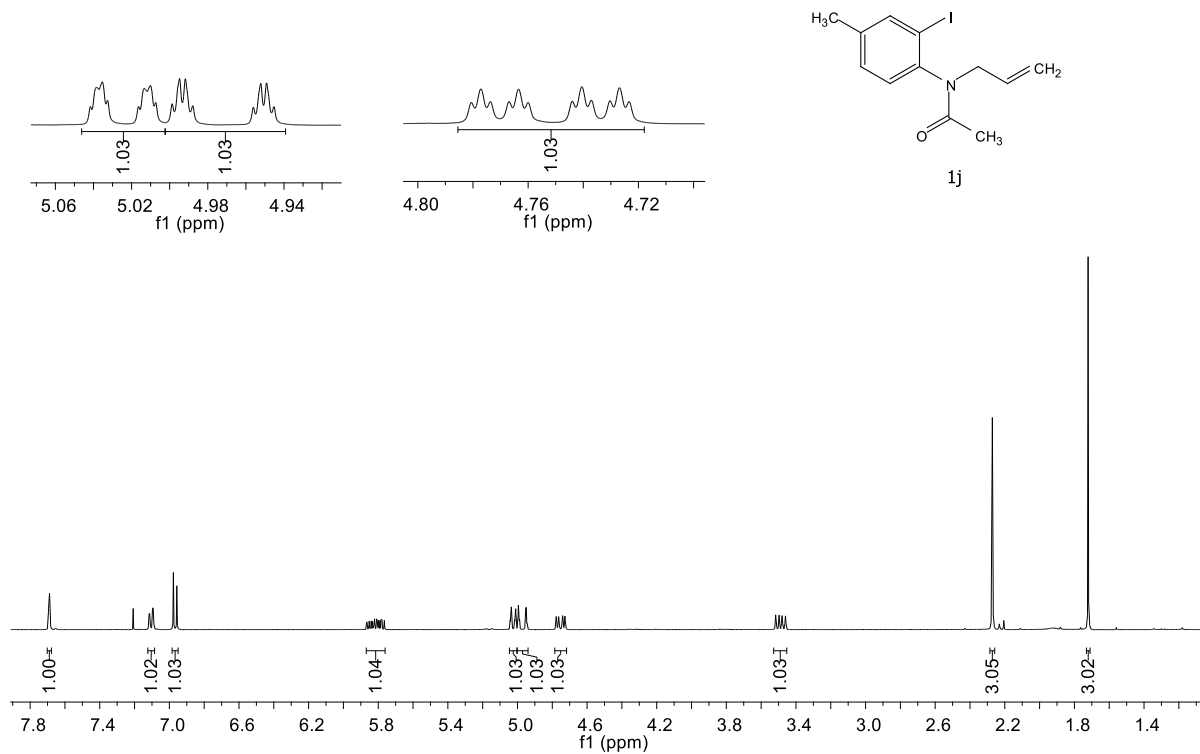


FIGURA 0.19. Espectro de RMN ¹H do composto **1j** (400 MHz, CDCl₃).

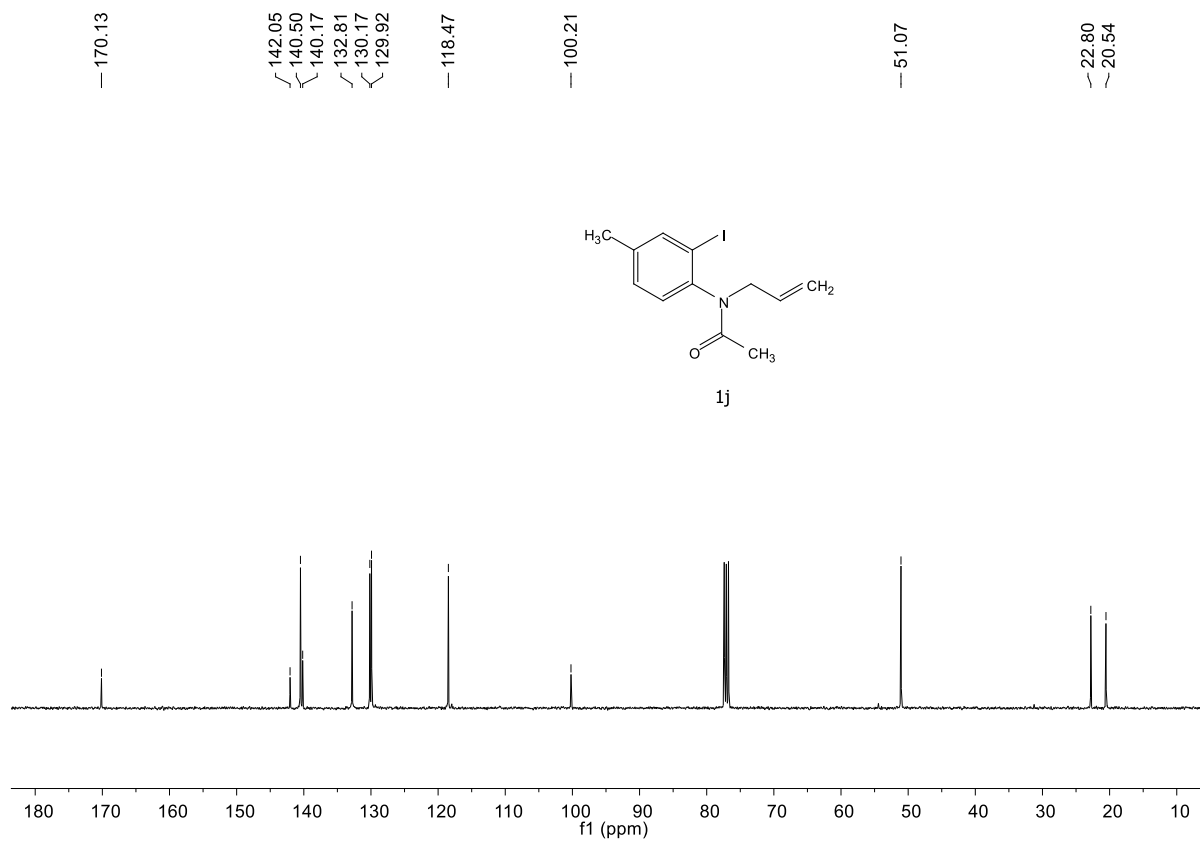


FIGURA 0.20. Espectro de RMN ¹³C do composto **1j** (100 MHz, CDCl₃).

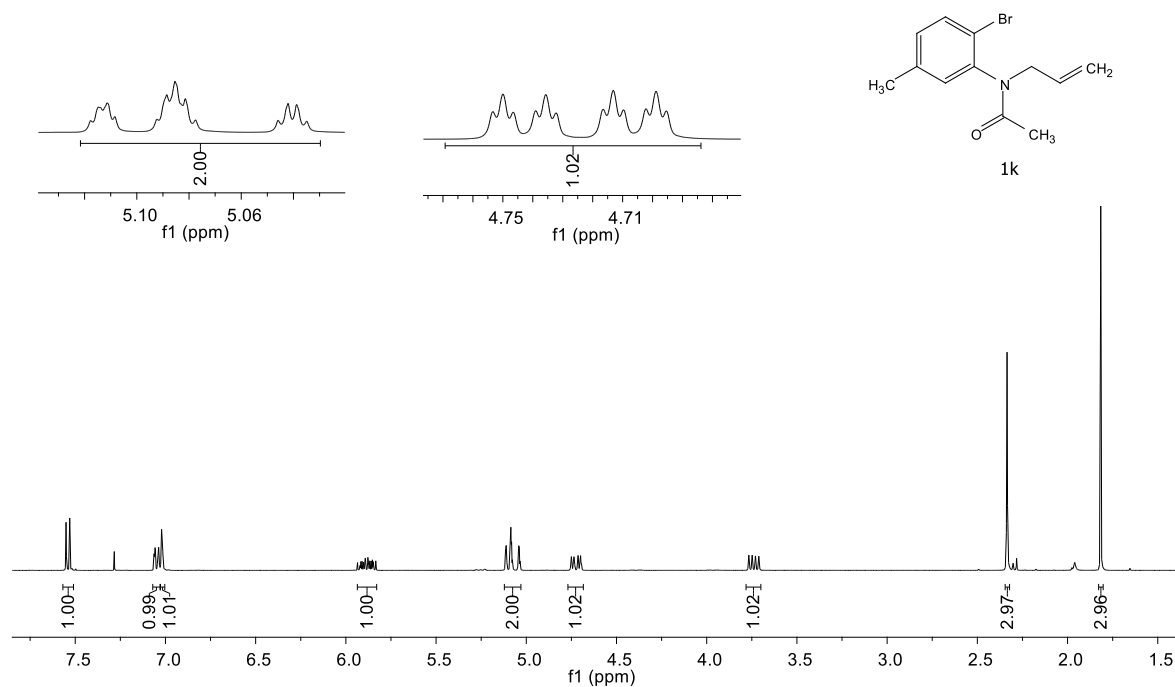


FIGURA 0.21. Espectro de RMN ¹H do composto **1k** (400 MHz, CDCl₃).

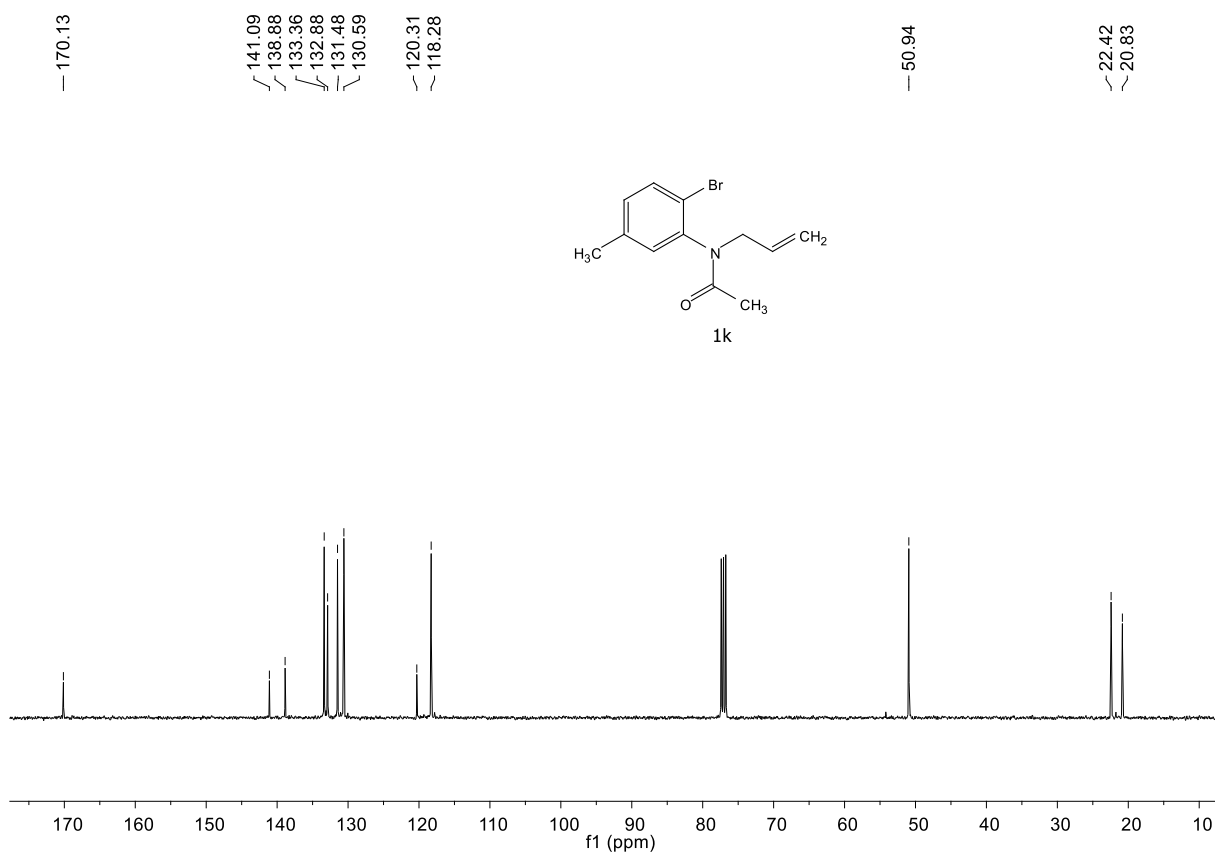


FIGURA 0.22. Espectro de RMN ¹³C do composto **1k** (100 MHz, CDCl₃).

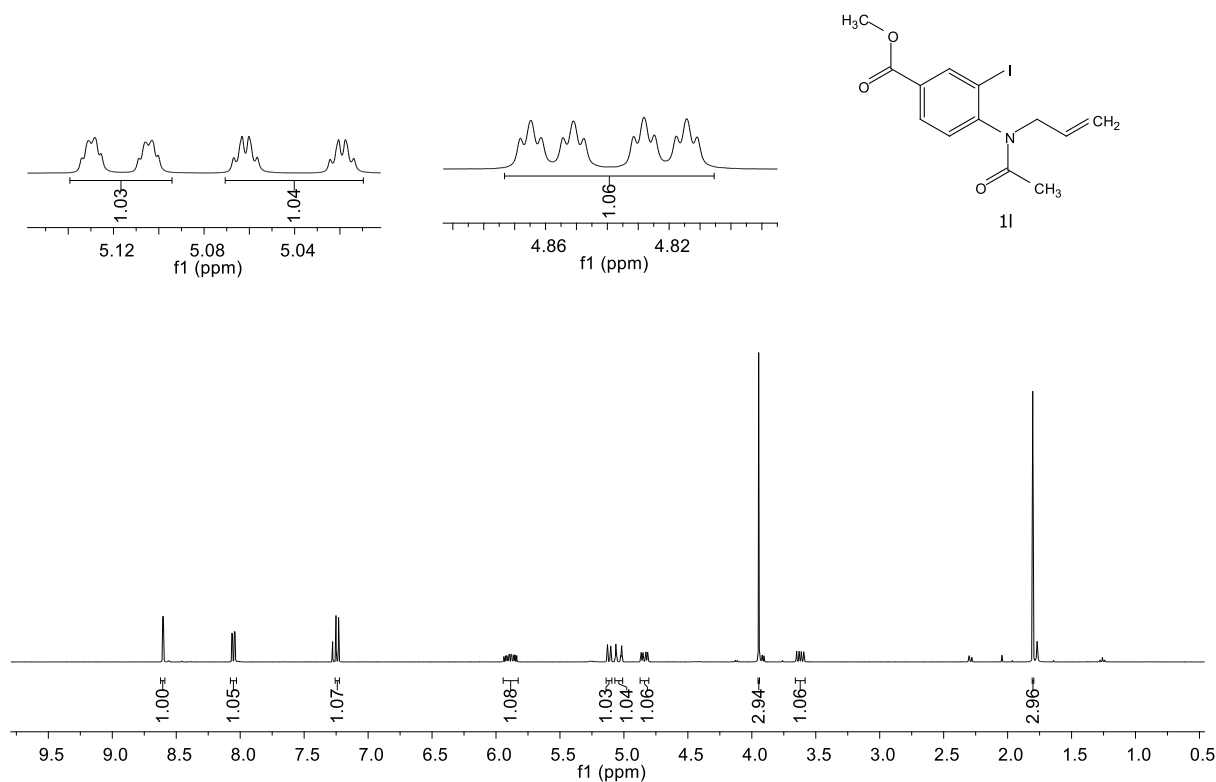


FIGURA 0.23. Espectro de RMN ^1H do composto **1I** (400 MHz, CDCl_3).

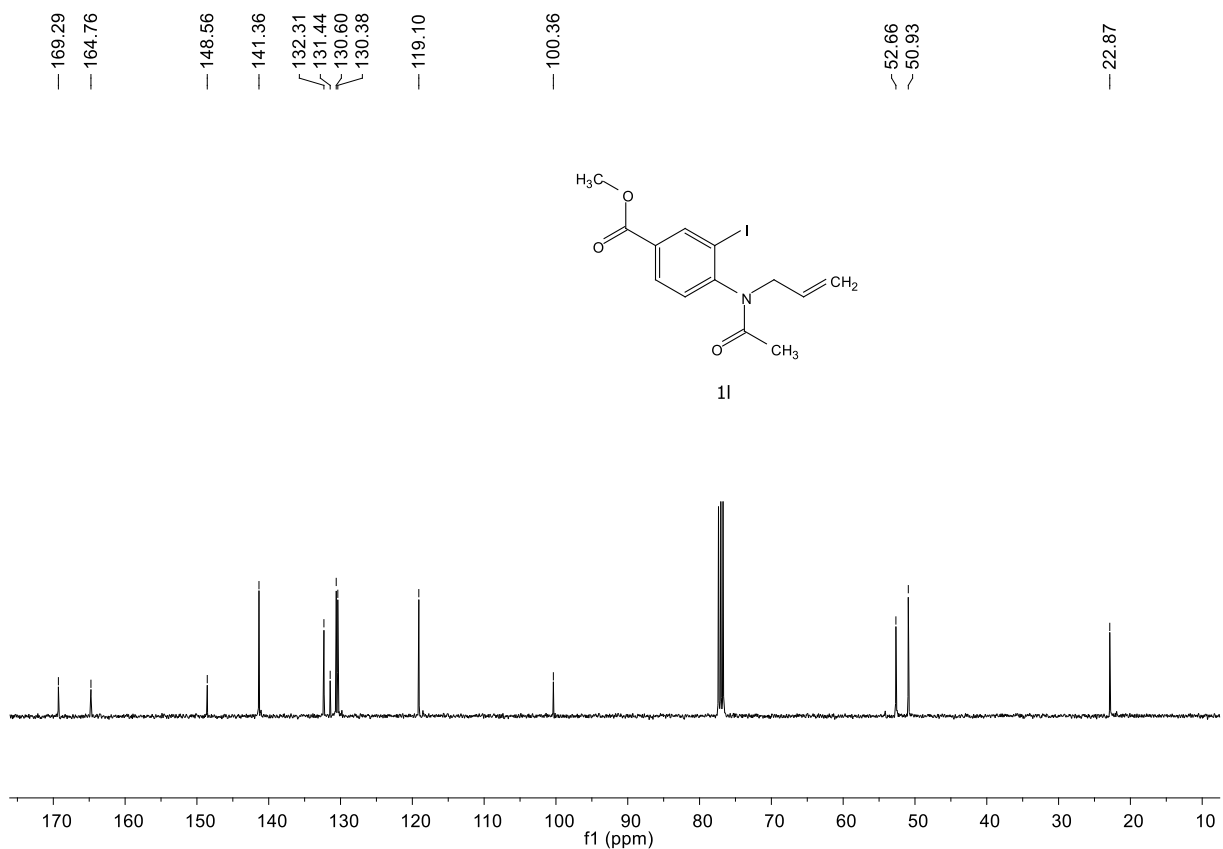


FIGURA 0.24. Espectro de RMN ^{13}C do composto **1I** (100 MHz, CDCl_3).

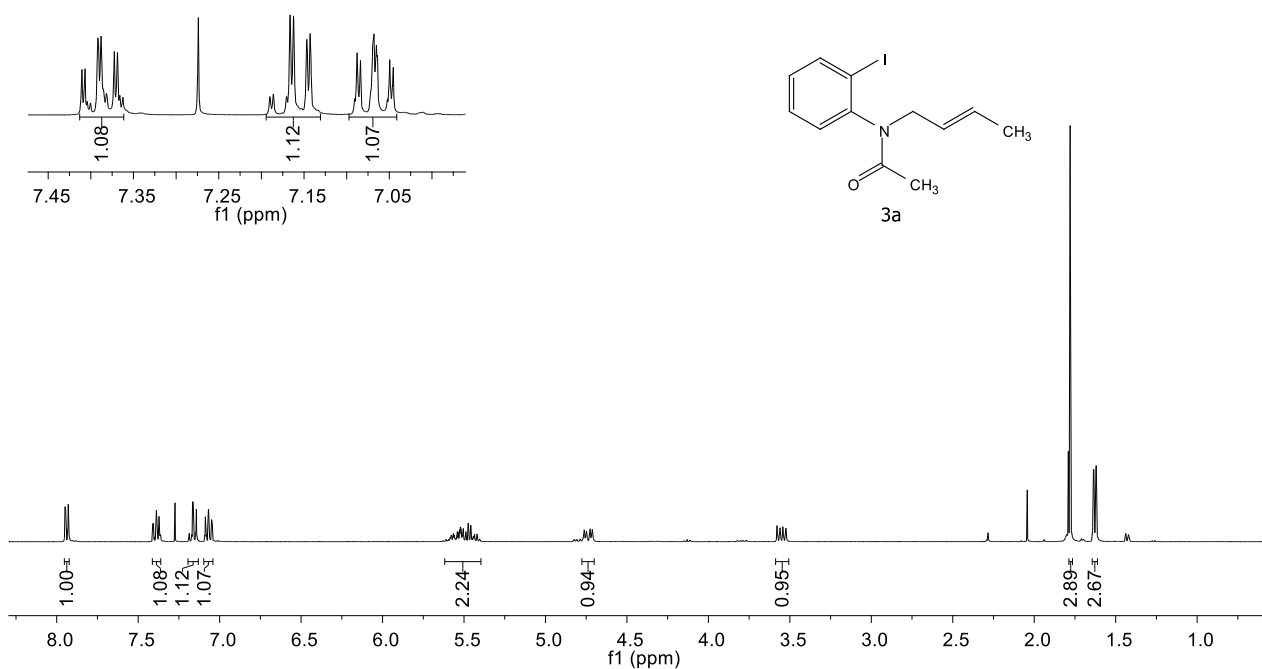


FIGURA 0.25. Espectro de RMN ¹H do composto **3a** (400 MHz, CDCl₃).

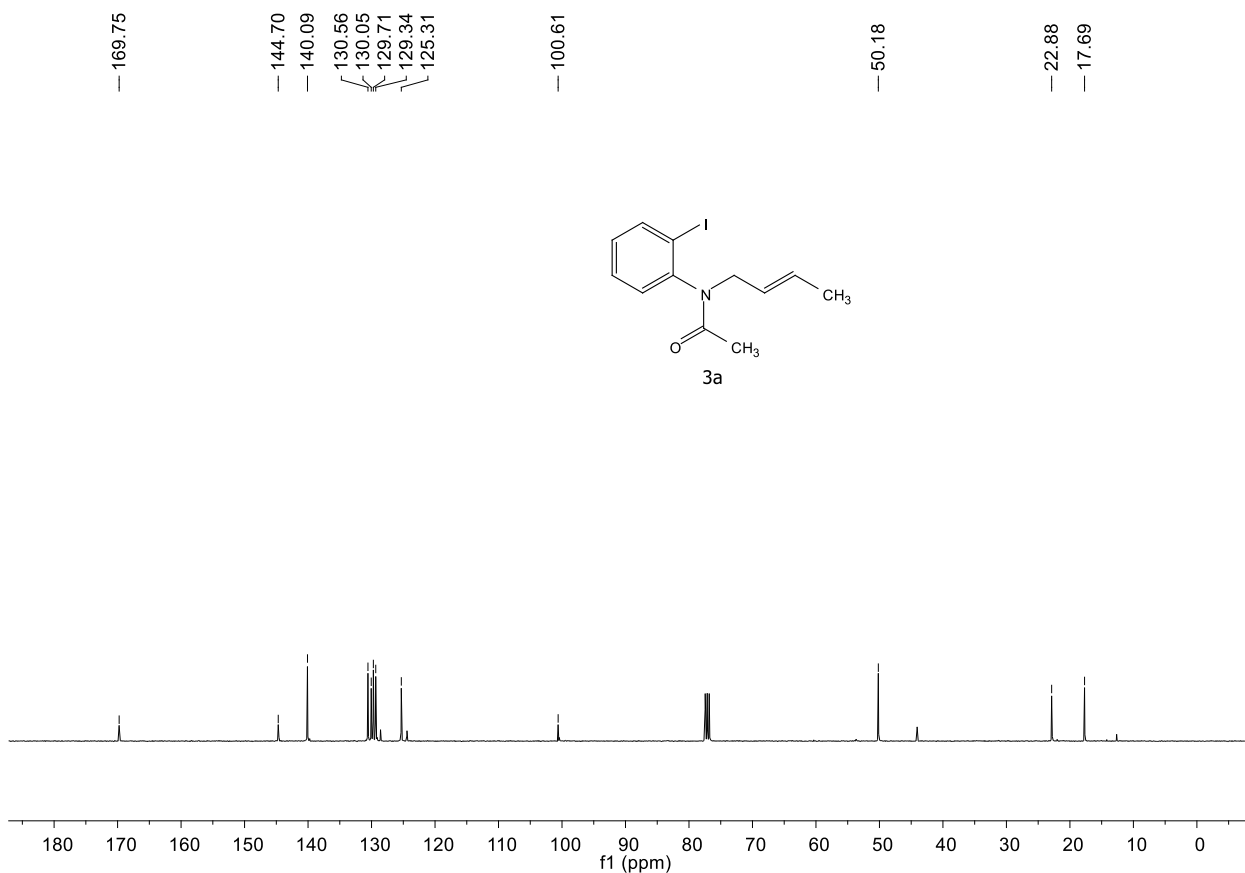


FIGURA 0.26. Espectro de RMN ¹³C do composto **3a** (100 MHz, CDCl₃).

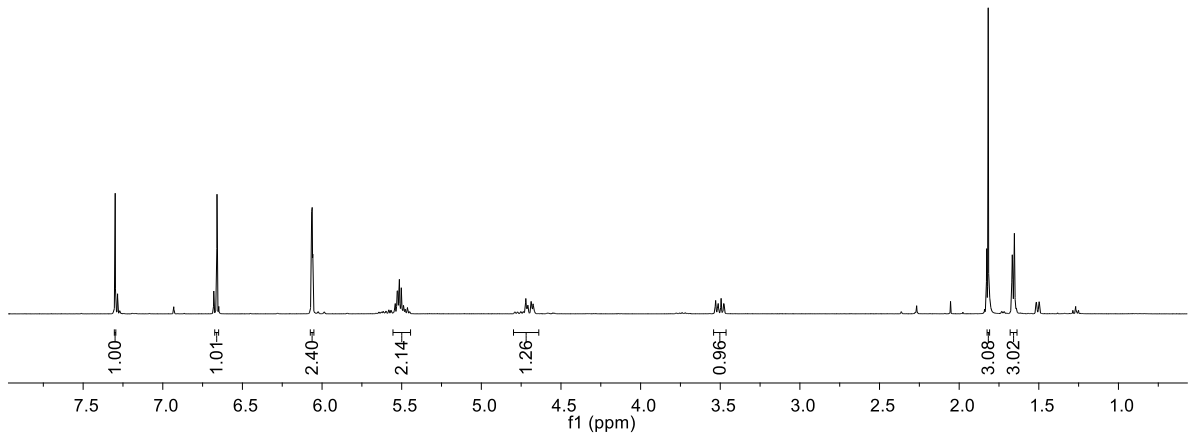
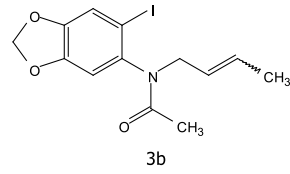


FIGURA 0.27. Espectro de RMN ^1H do composto **3b** (400 MHz, CDCl_3).

— 170.13
 — 148.81
 — 148.14
 — 138.55
 — 130.07
 — 125.39
 — 118.22
 — 110.44
 — 102.46
 — 89.27
 — 50.33
 — 22.74
 — 17.70

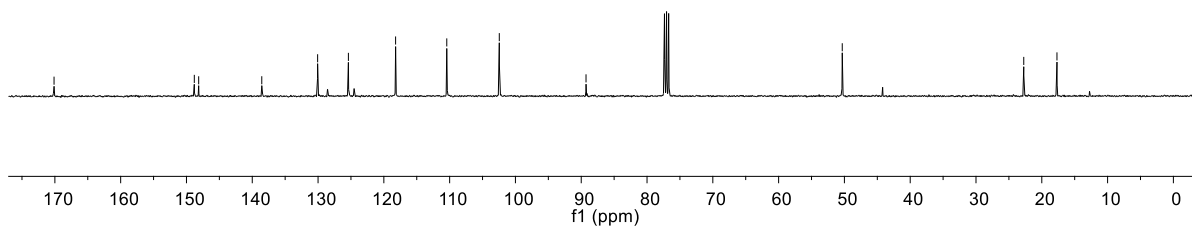
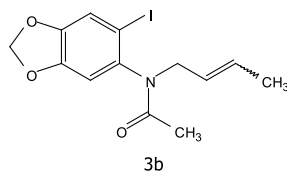


FIGURA 0.28. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3b** (100 MHz, CDCl_3).

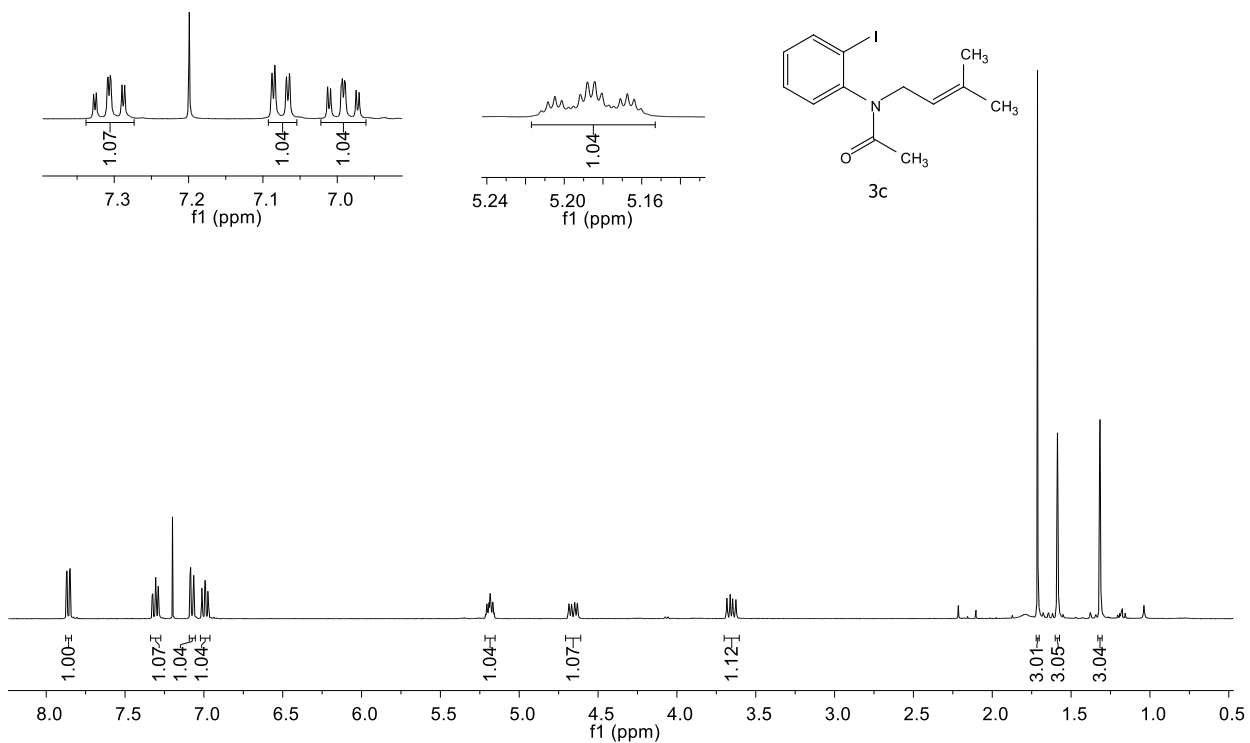


FIGURA 0.29. Espectro de RMN ¹H do composto **3c** (400 MHz, CDCl₃).

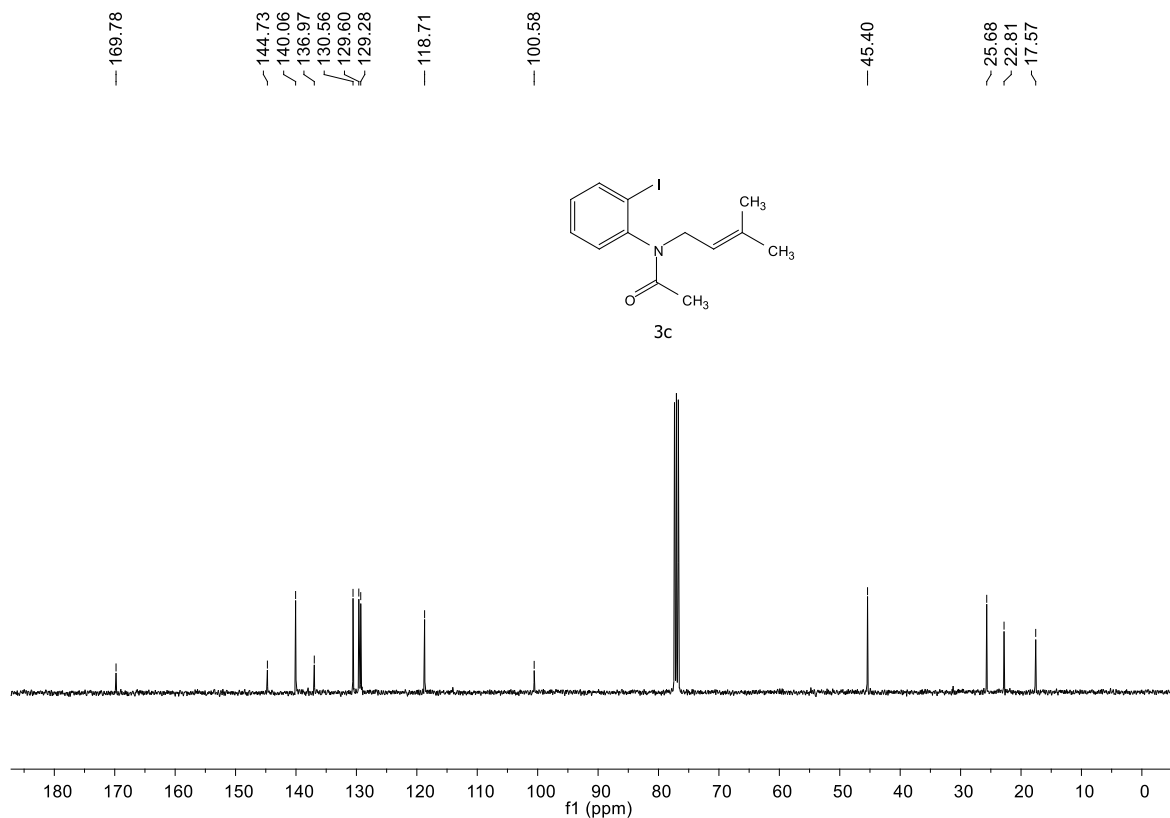


FIGURA 0.30. Espectro de RMN ¹³C do composto **3c** (100 MHz, CDCl₃).

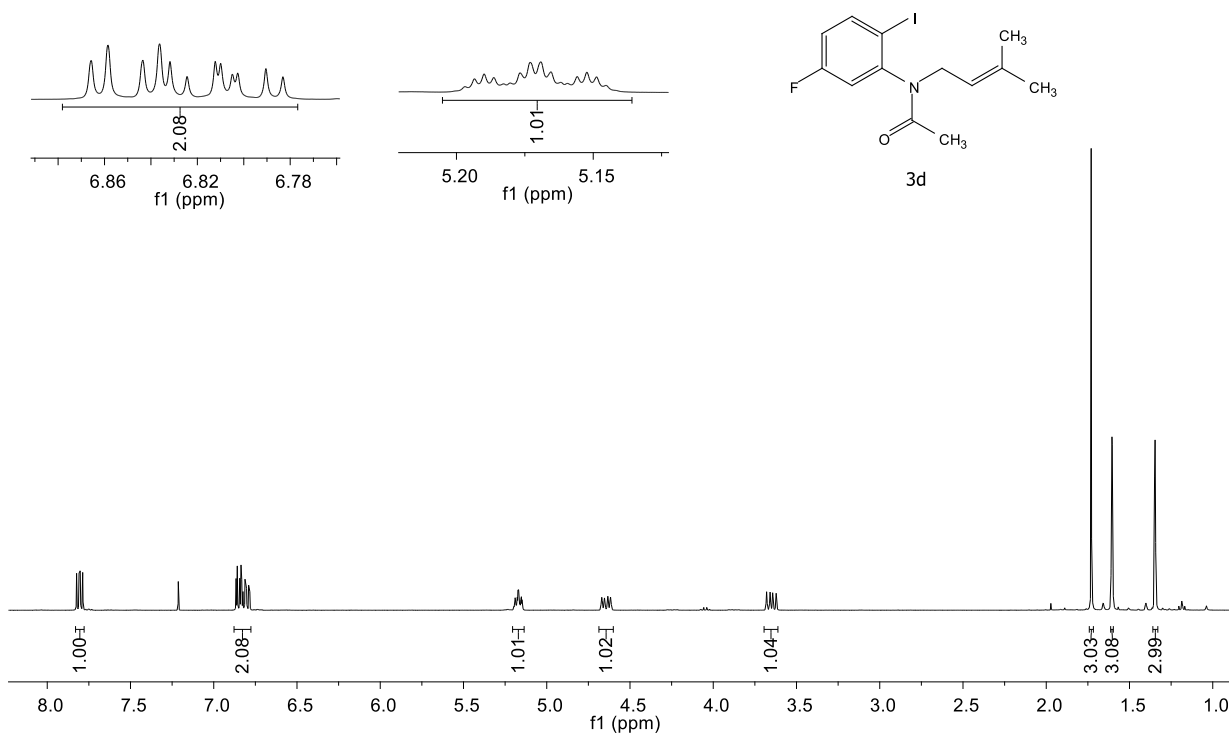


FIGURA 0.31. Espectro de RMN ¹H do composto **3d** (400 MHz, CDCl₃).

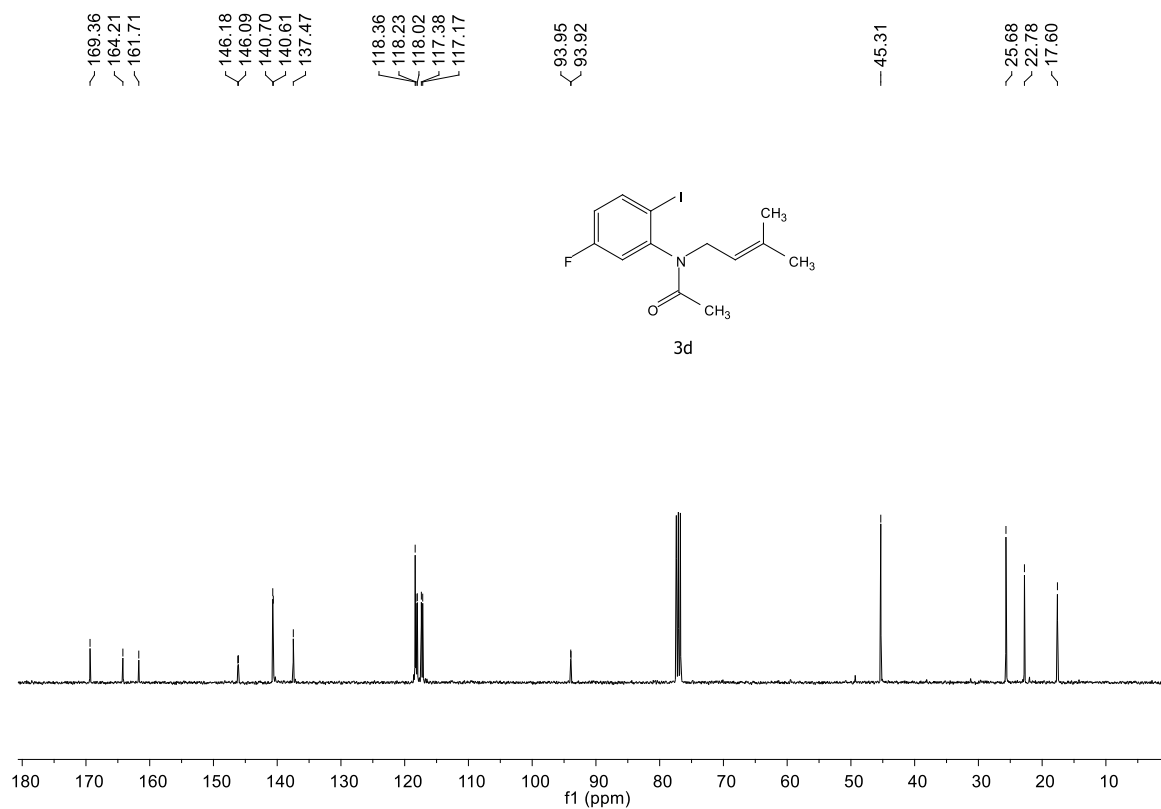


FIGURA 0.32. Espectro de RMN ¹³C do composto **3d** (100 MHz, CDCl₃).

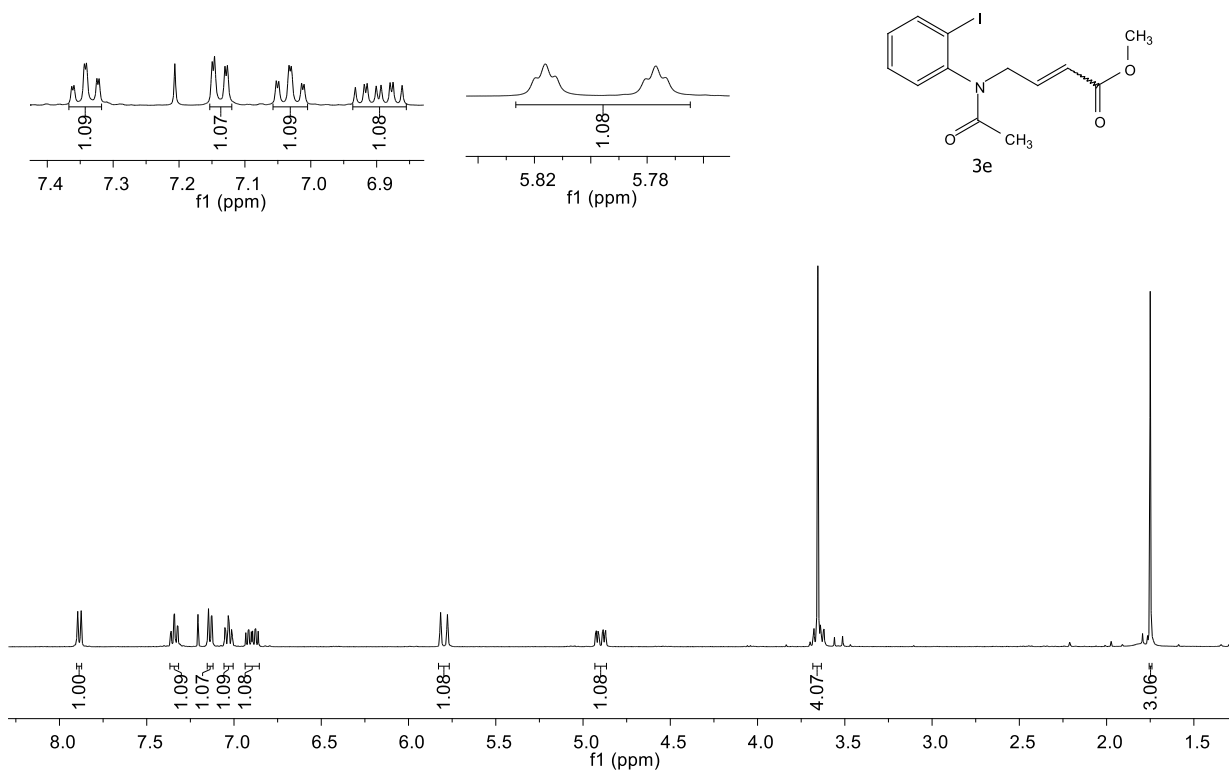


FIGURA 0.33. Espectro de RMN ¹H do composto **3e** (400 MHz, CDCl₃).

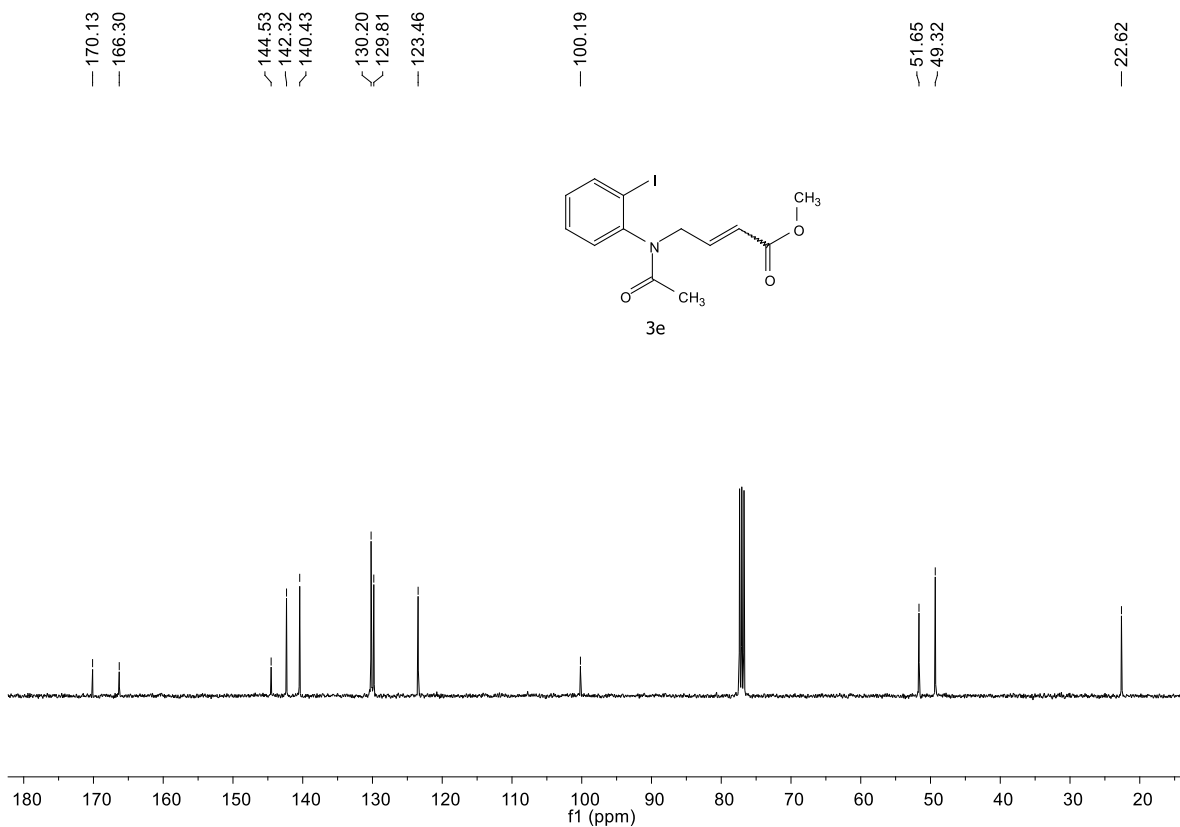


FIGURA 0.34. Espectro de RMN ¹³C do composto **3e** (100 MHz, CDCl₃).

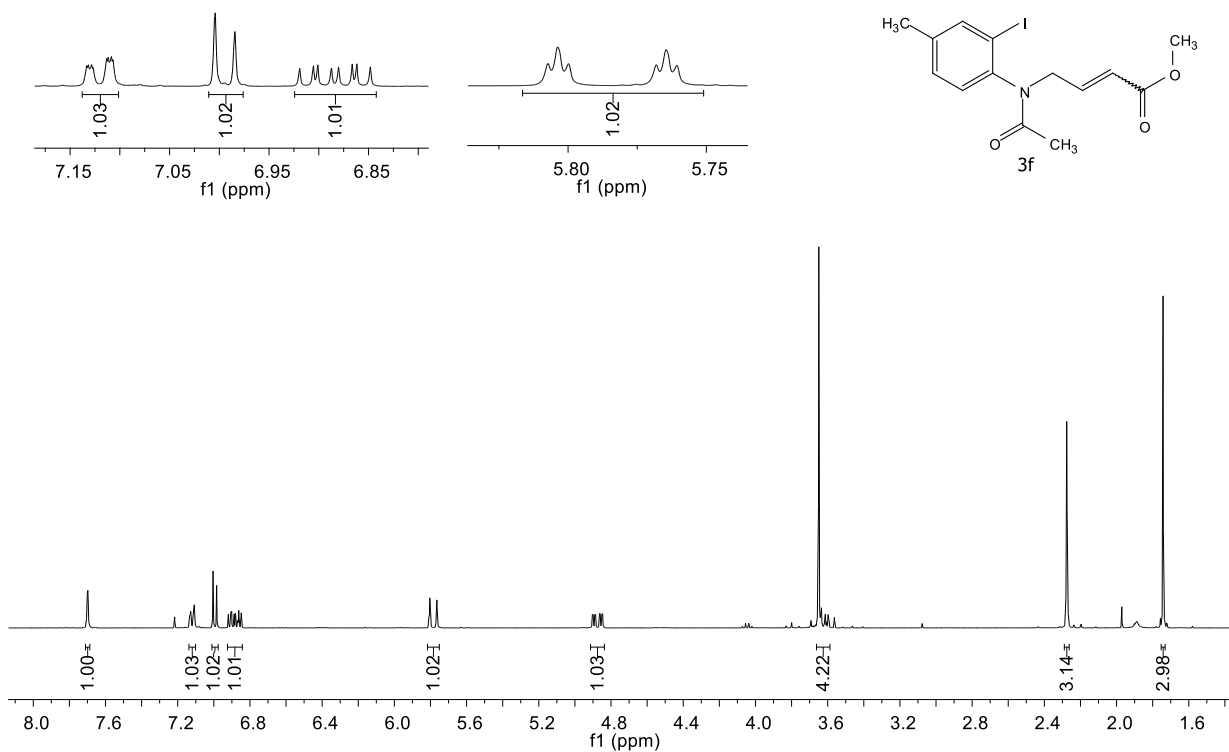


FIGURA 0.35. Espectro de RMN ¹H do composto **3f** (400 MHz, CDCl₃).

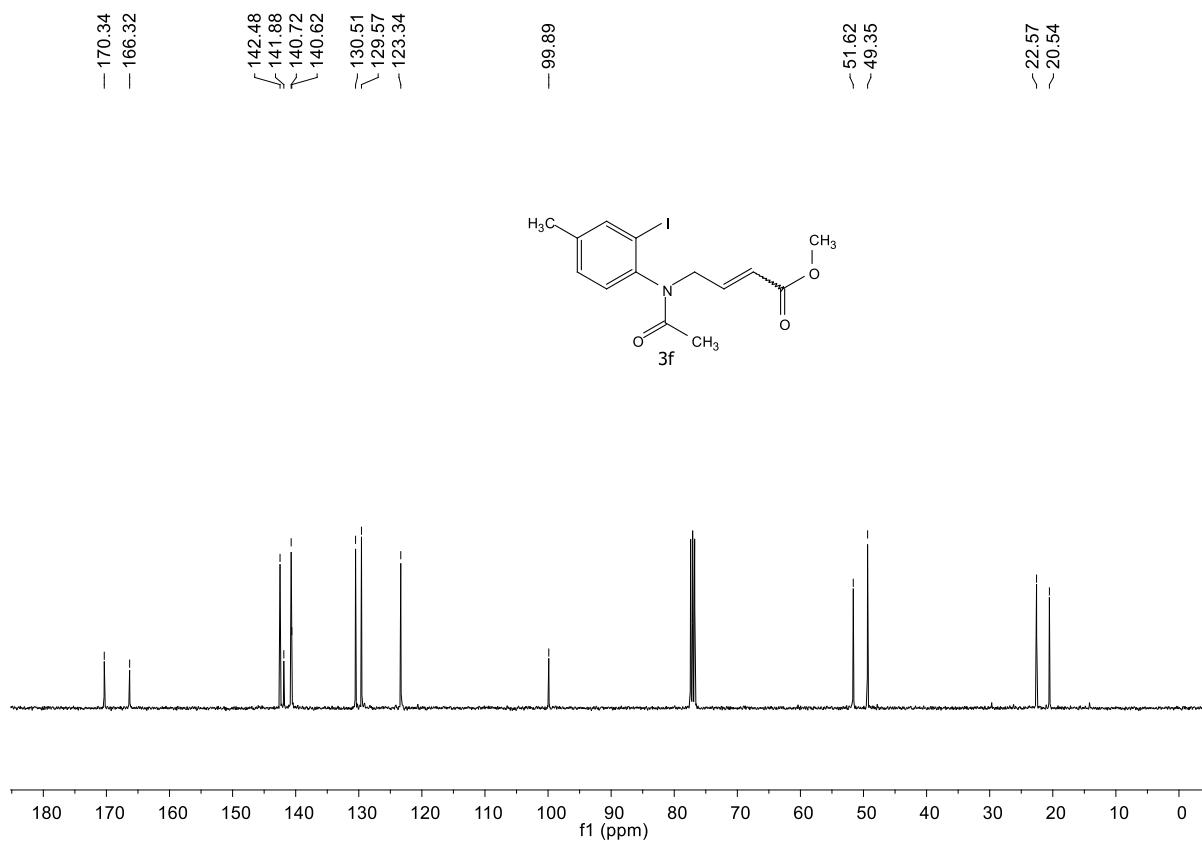


FIGURA 0.36. Espectro de RMN ¹³C do composto **3f** (100 MHz, CDCl₃).

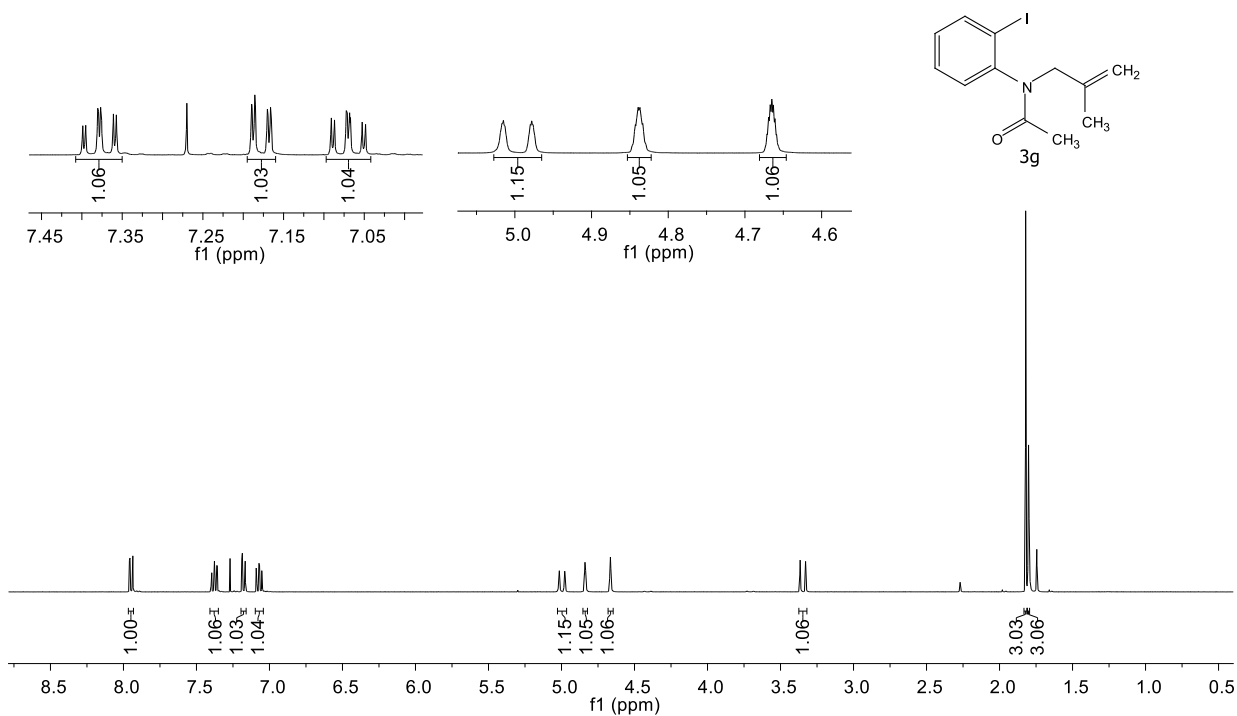


FIGURA 0.37. Espectro de RMN ¹H do composto **3g** (400 MHz, CDCl₃).

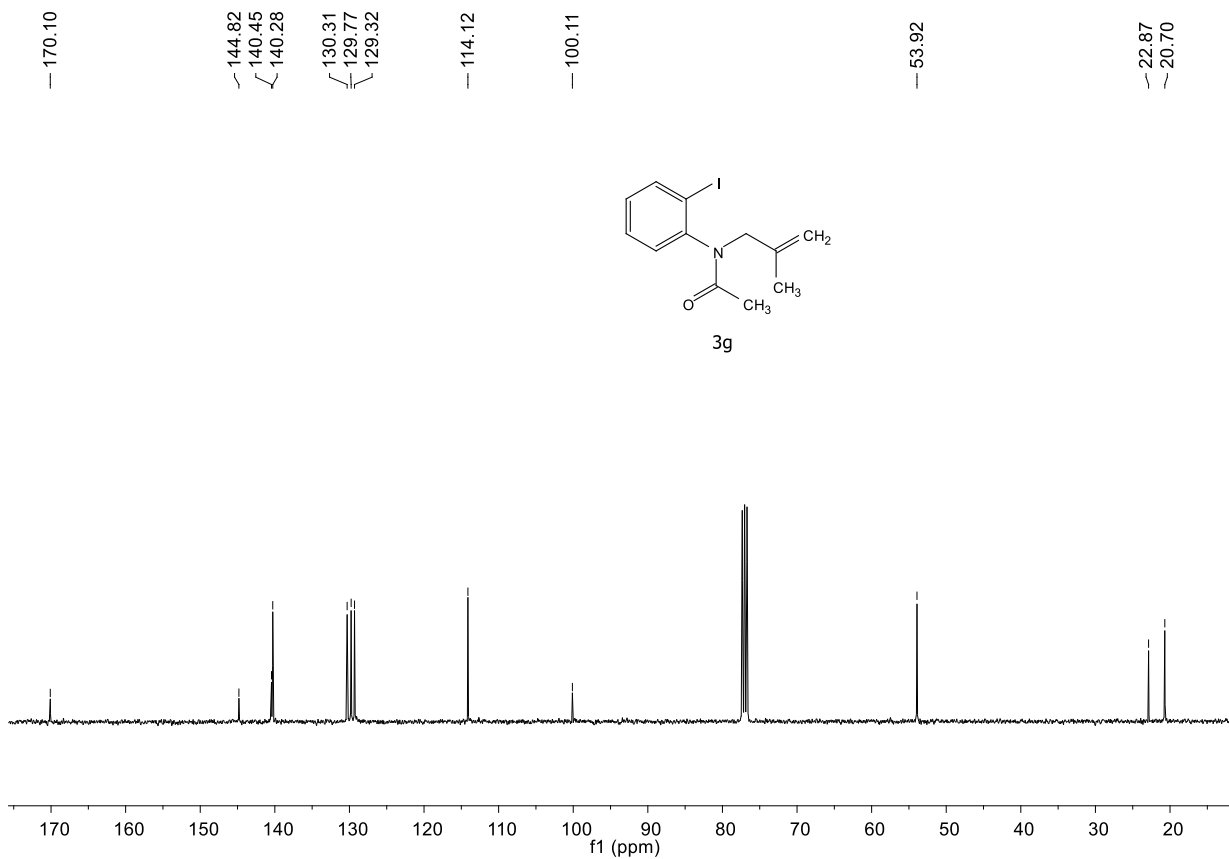


FIGURA 0.38. Espectro de RMN ¹³C do composto **3g** (100 MHz, CDCl₃).

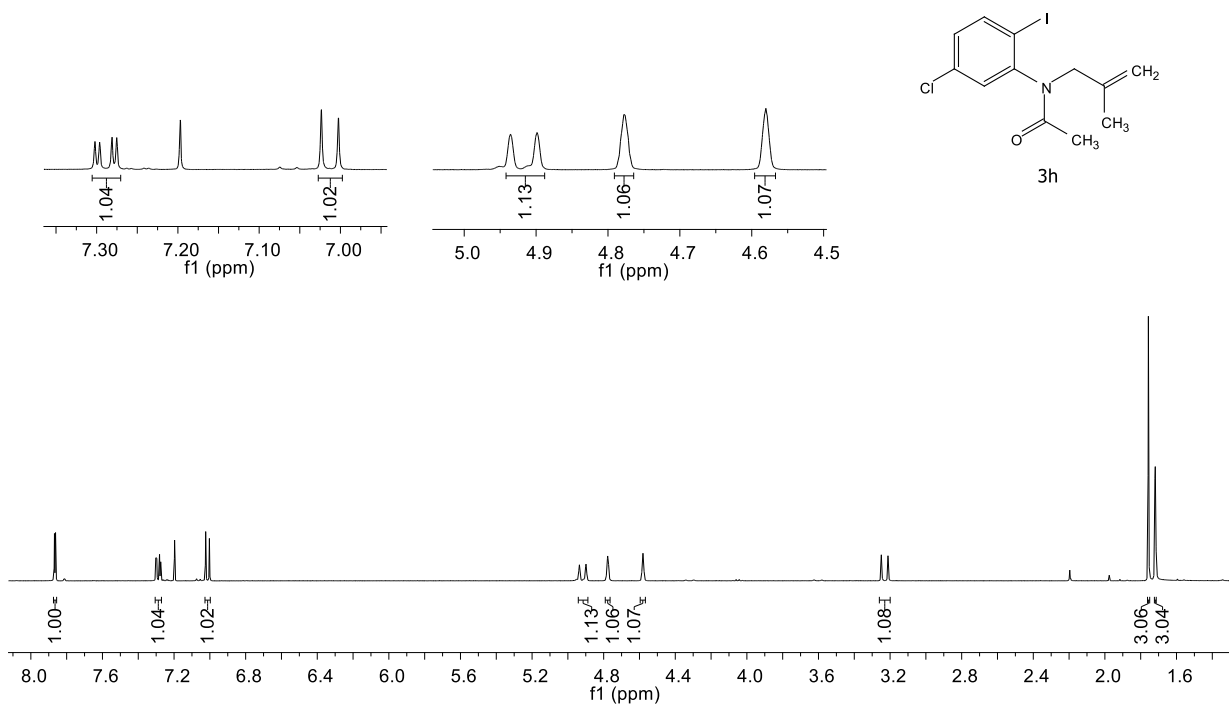


FIGURA 0.39. Espectro de RMN ¹H do composto **3h** (400 MHz, CDCl₃).

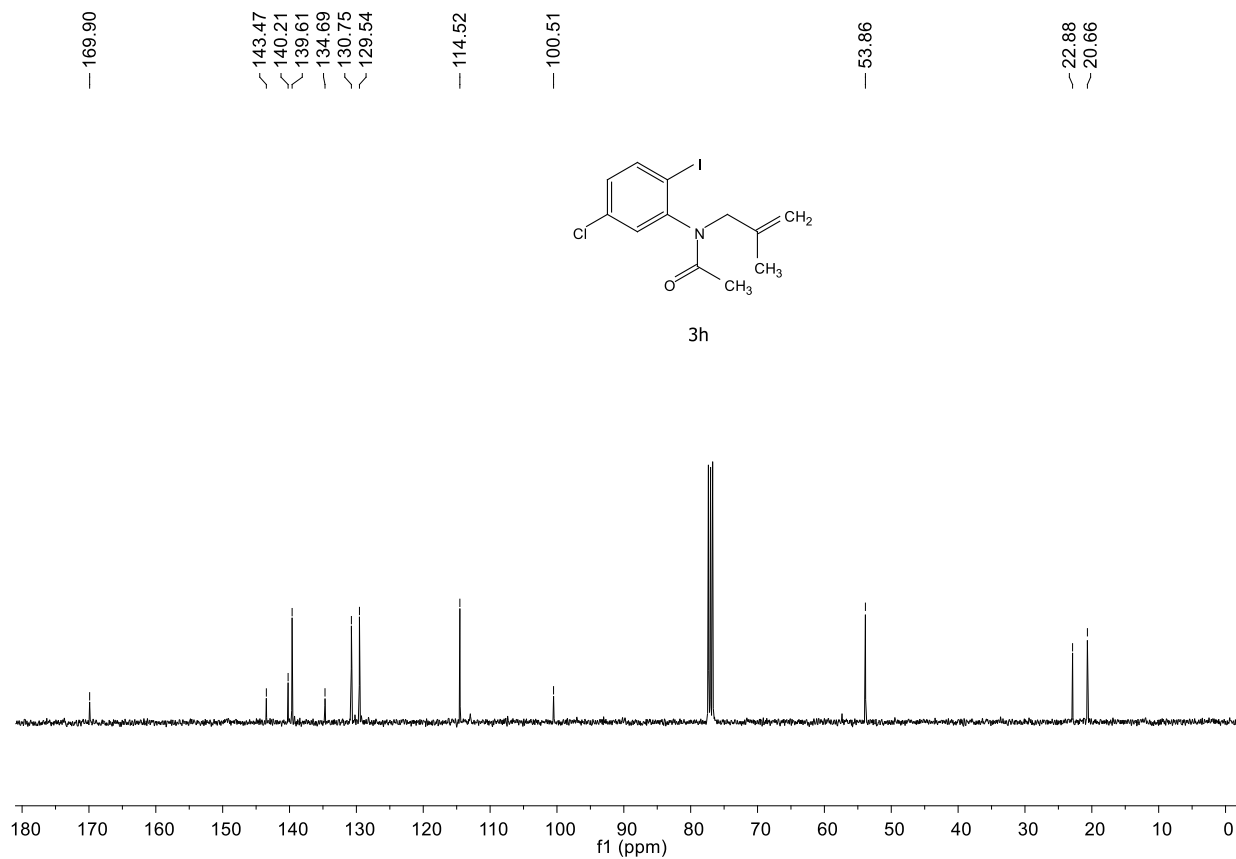


FIGURA 0.40. Espectro de RMN ¹³C do composto **3h** (100 MHz, CDCl₃).

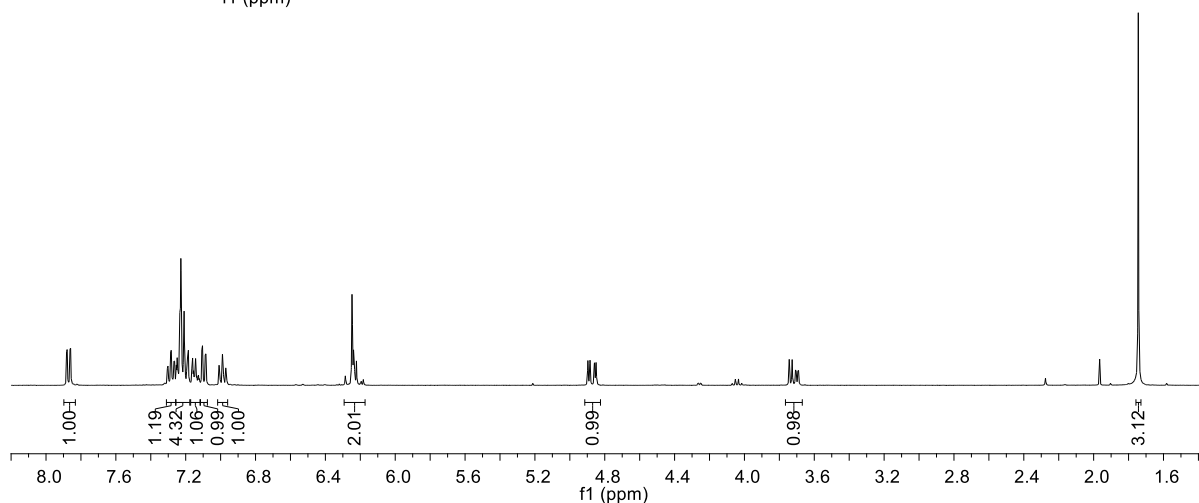
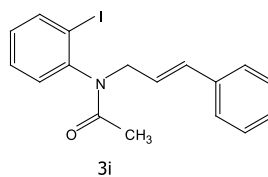
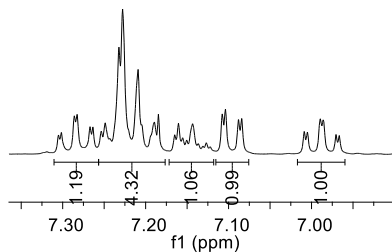


FIGURA 0.41. Espectro de RMN ¹H do composto **3i** (400 MHz, CDCl₃).

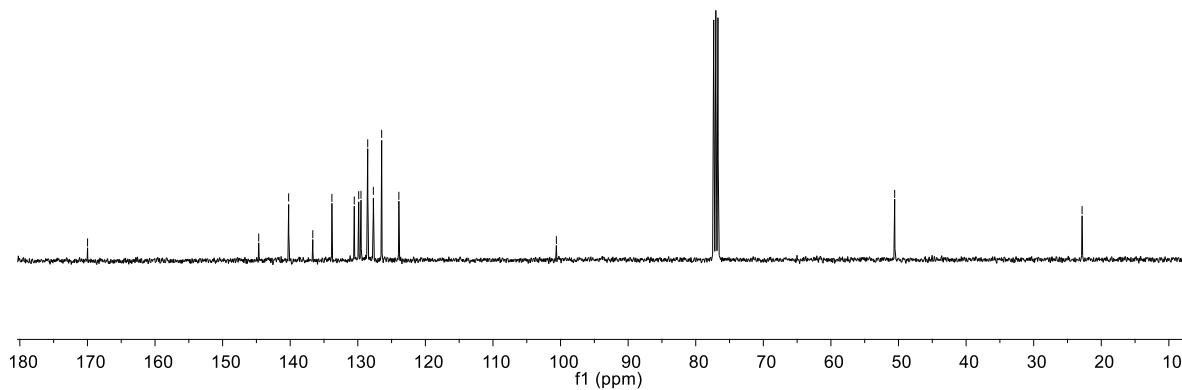
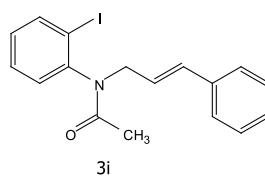


FIGURA 0.42. Espectro de RMN ¹³C do composto **3i** (100 MHz, CDCl₃).

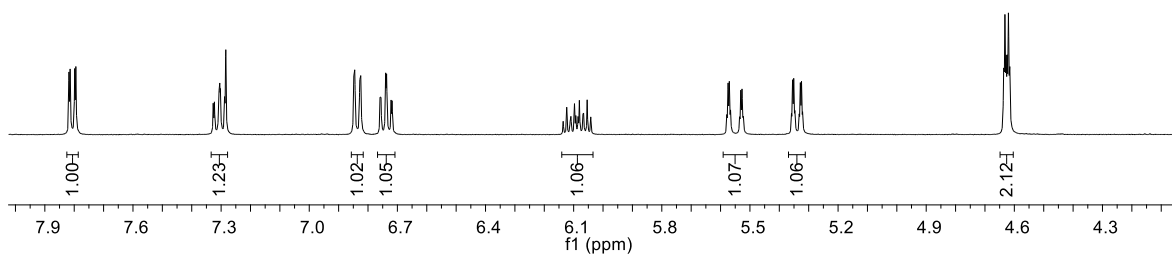
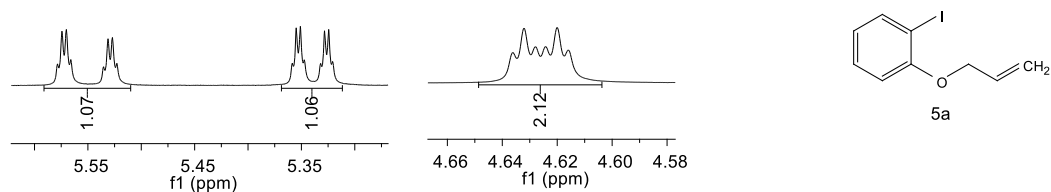


FIGURA 0.43. Espectro de RMN ^1H do composto **5a** (400 MHz, CDCl_3).

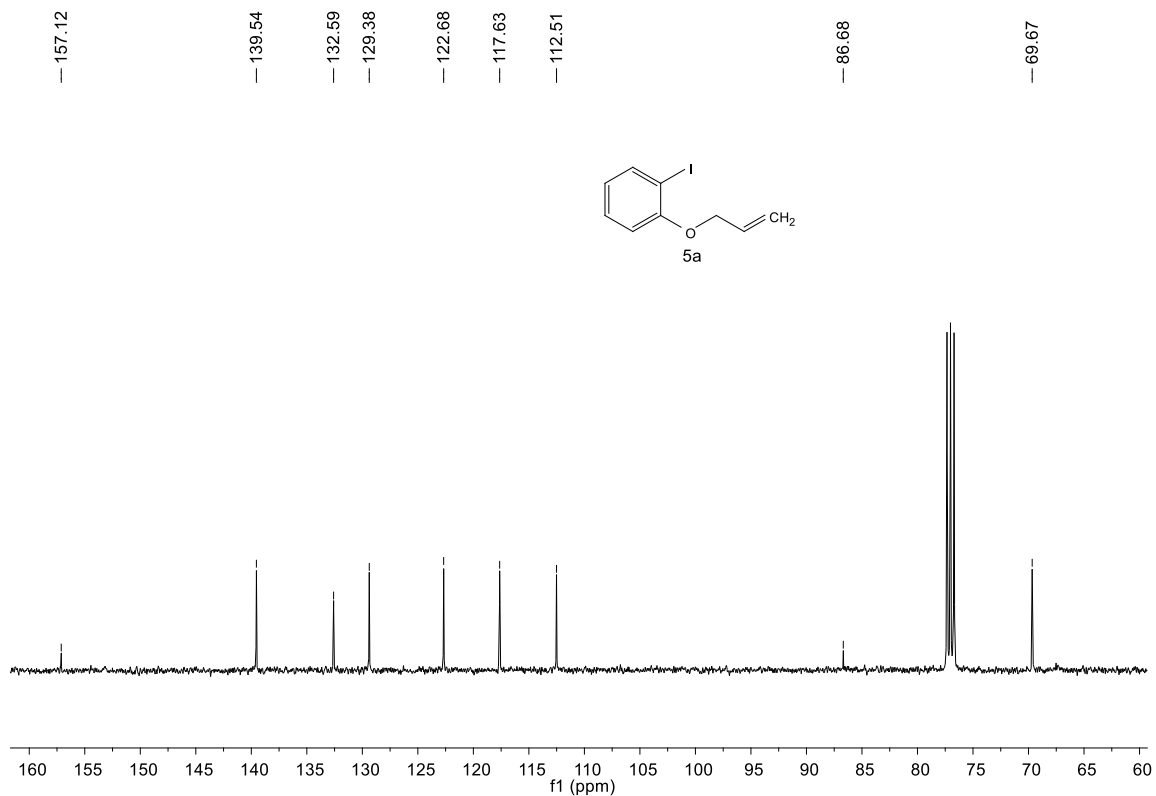


FIGURA 0.44. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5a** (100 MHz, CDCl_3).

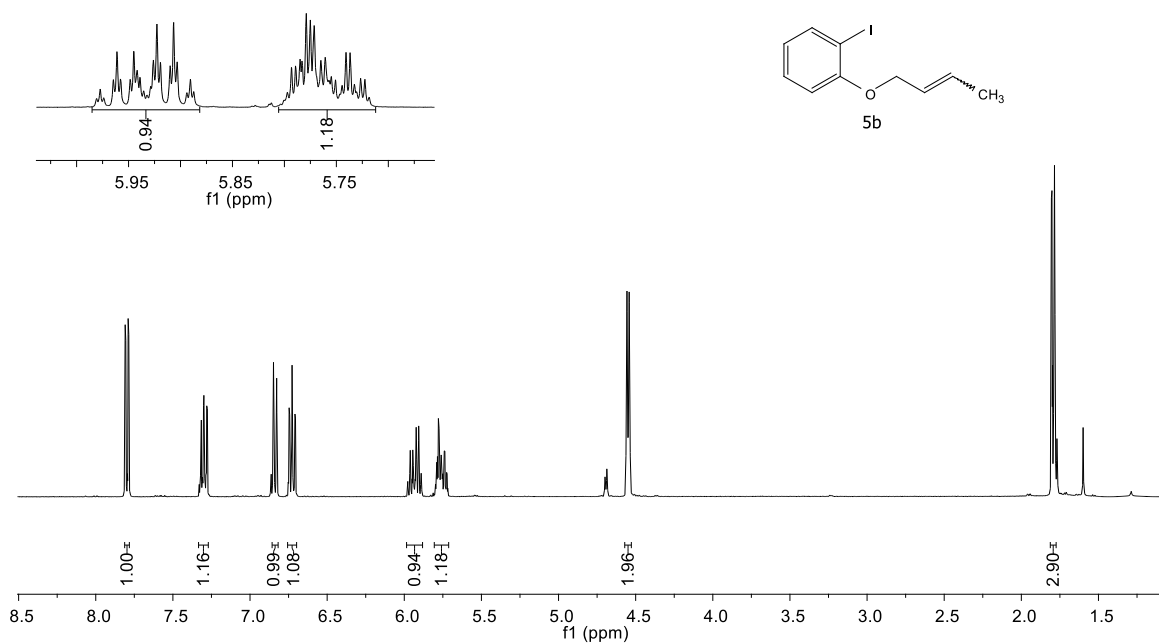


FIGURA 0.45. Espectro de RMN ¹H do composto **5b** (400 MHz, CDCl₃).

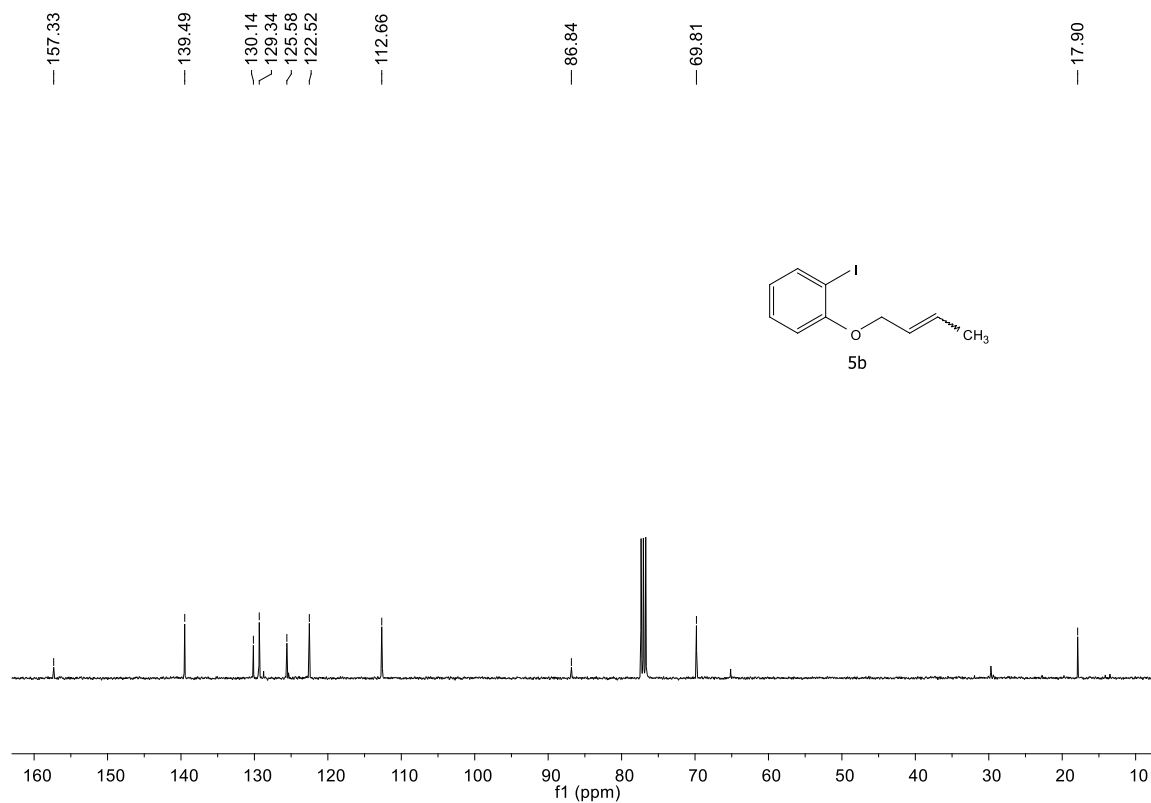


FIGURA 0.46. Espectro de RMN ¹³C do composto **5b** (100 MHz, CDCl₃).

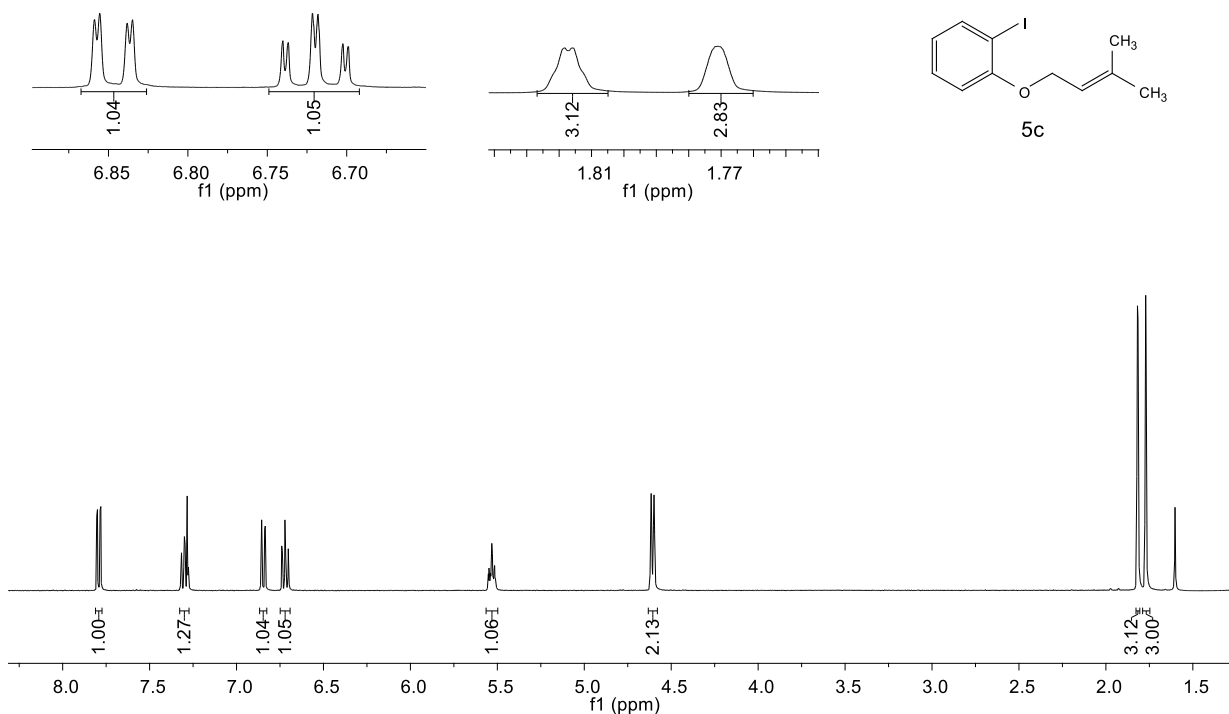


FIGURA 0.47. Espectro de RMN ¹H do composto **5c** (400 MHz, CDCl₃).

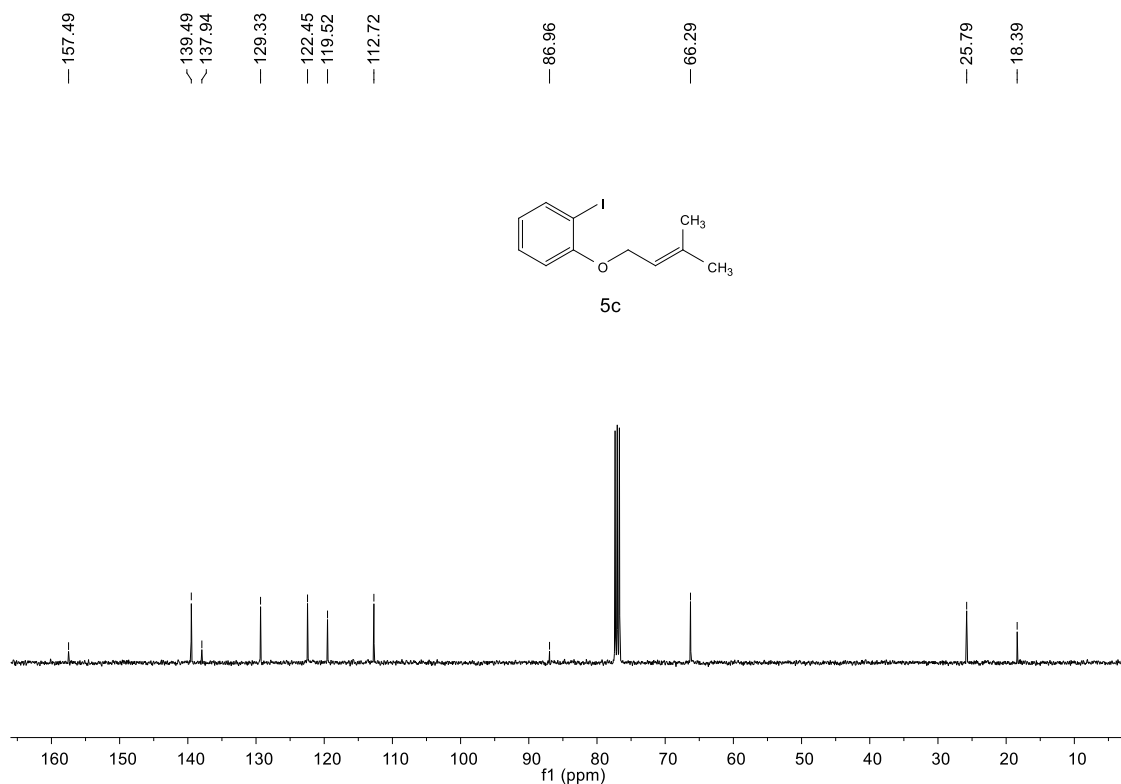


FIGURA 0.48. Espectro de RMN ¹³C do composto **5c** (100 MHz, CDCl₃).

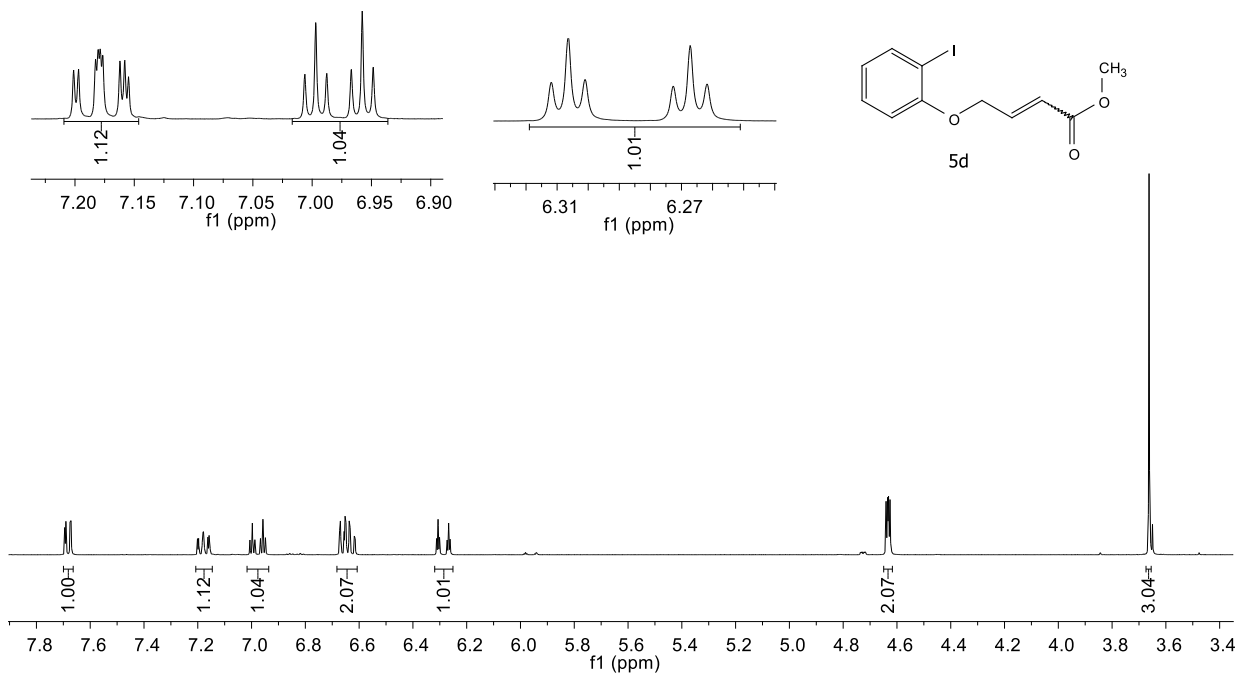


FIGURA 0.49. Espectro de RMN ^1H do composto **5d** (400 MHz, CDCl_3).

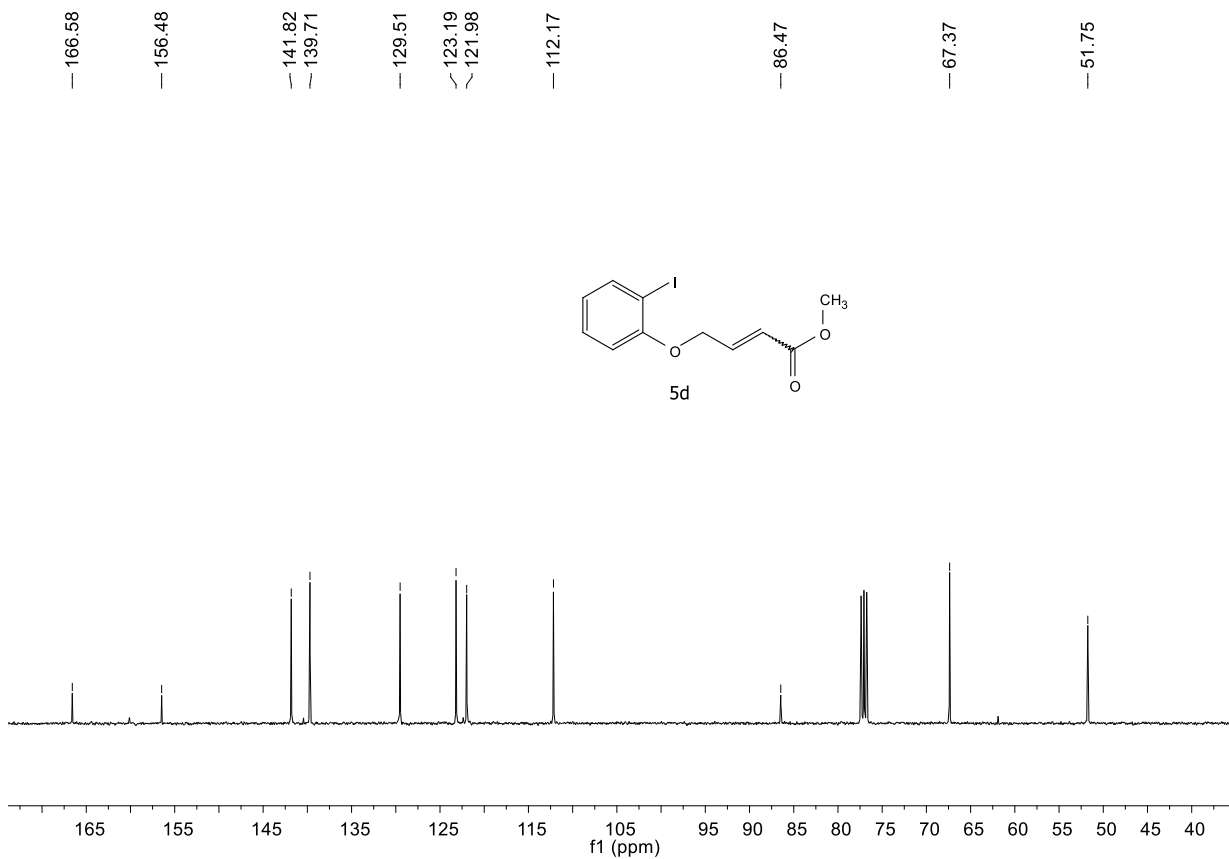


FIGURA 0.50. Espectro de RMN ^{13}C do composto **5d** (100 MHz, CDCl_3).

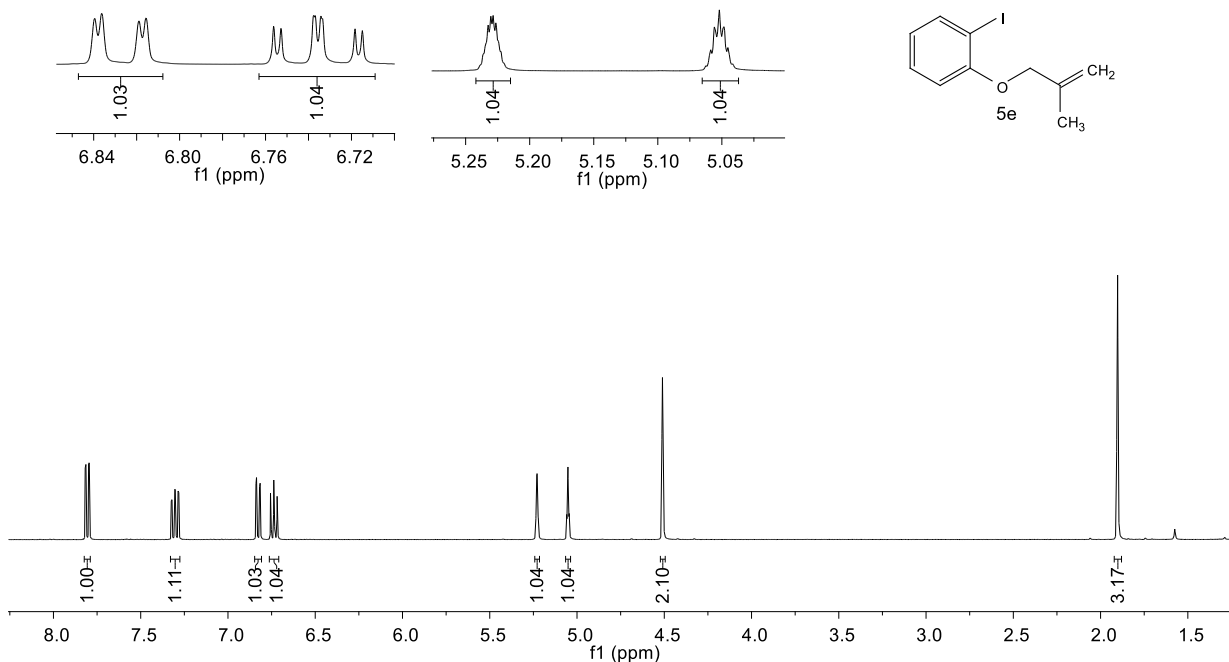


FIGURA 0.51. Espectro de RMN ¹H do composto **5e** (400 MHz, CDCl₃).

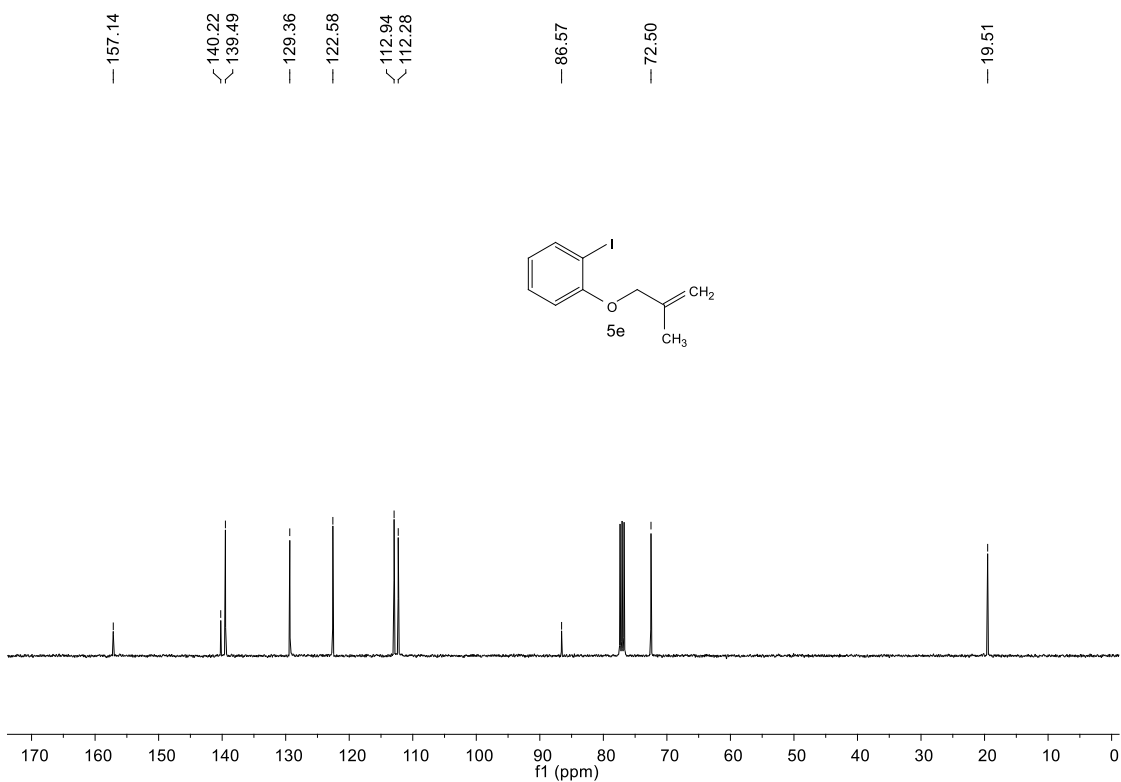


FIGURA 0.52. Espectro de RMN ¹³C do composto **5e** (100 MHz, CDCl₃).

Espectros de RMN dos Produtos:

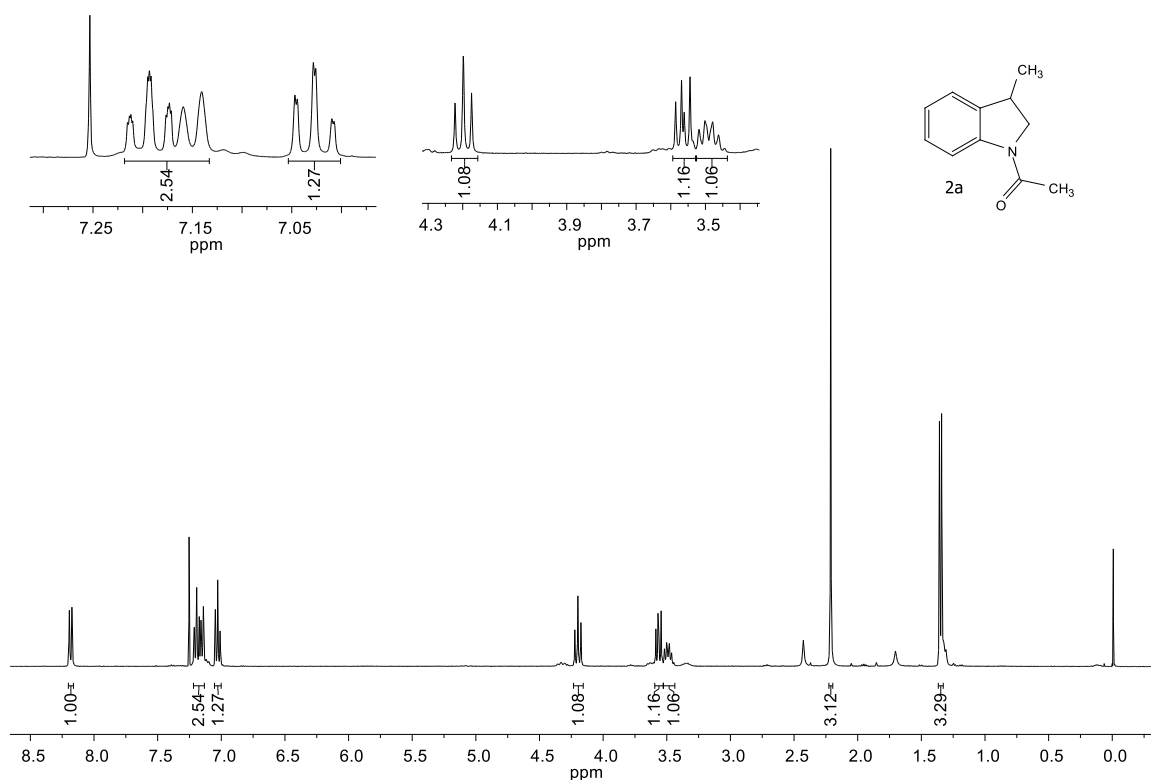


FIGURA 0.53. Espectro de RMN ¹H do composto **2a** (400 MHz, CDCl₃).

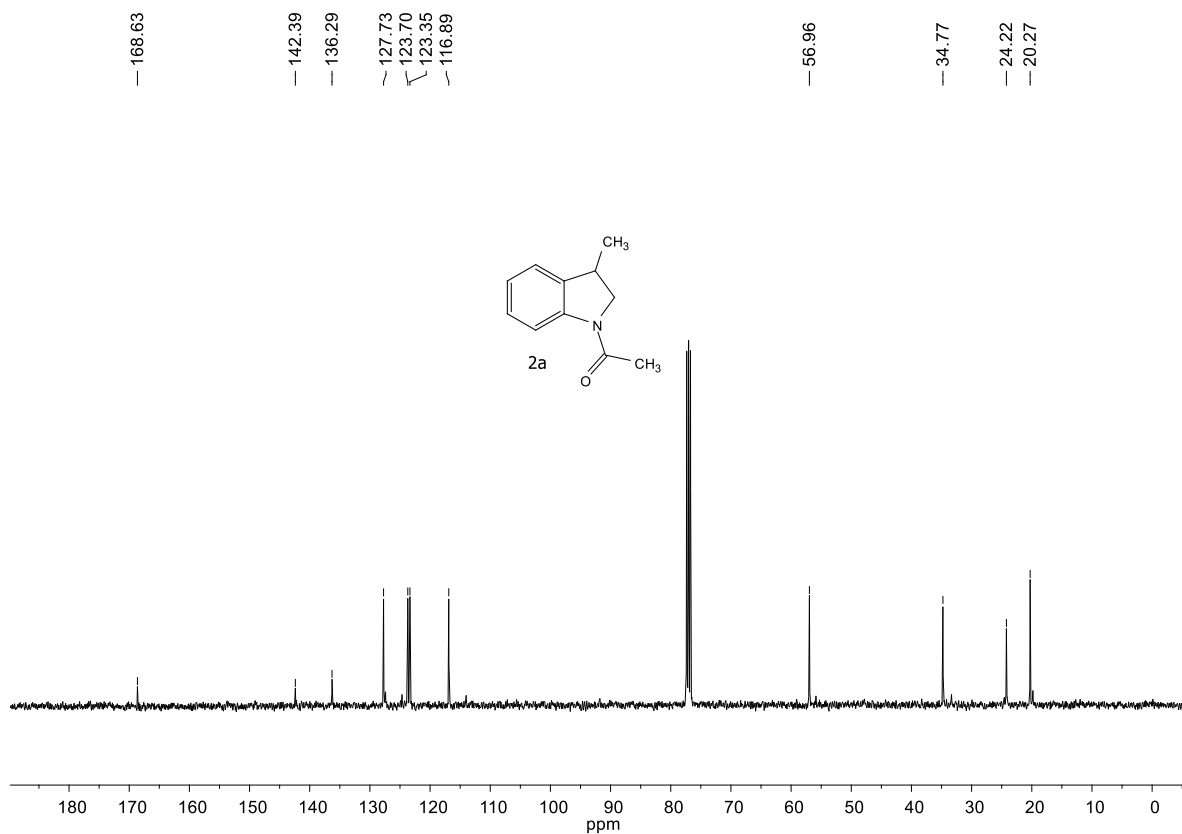


FIGURA 0.54. Espectro de RMN ¹³C do composto **2a** (100 MHz, CDCl₃).

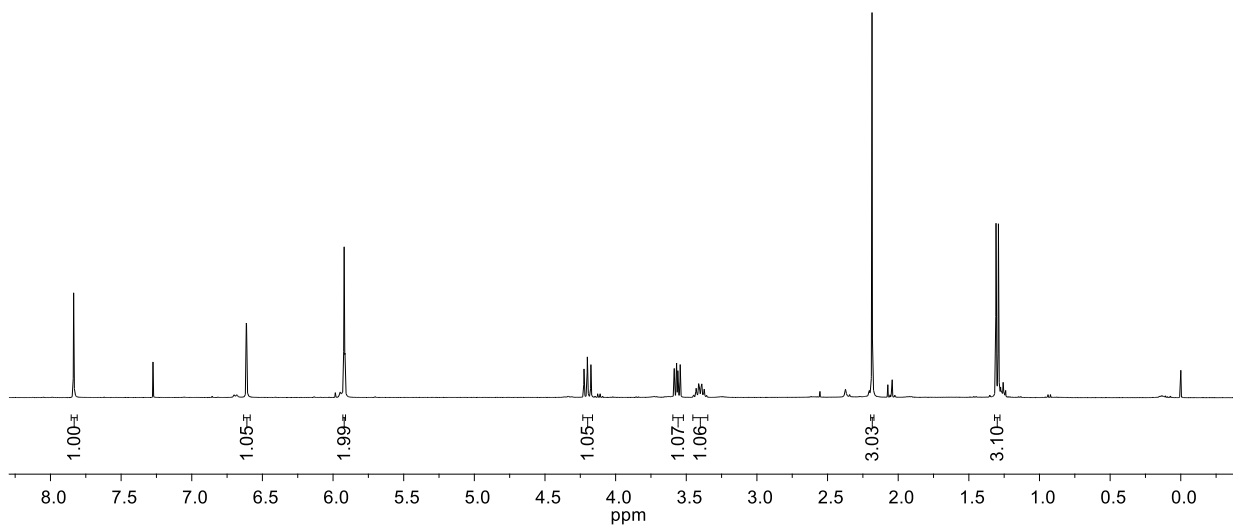
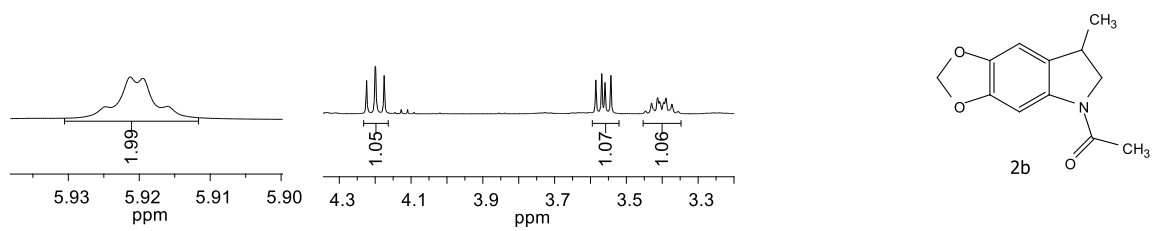


FIGURA 0.55. Espectro de RMN ^1H do composto **2b** (400 MHz, CDCl_3).

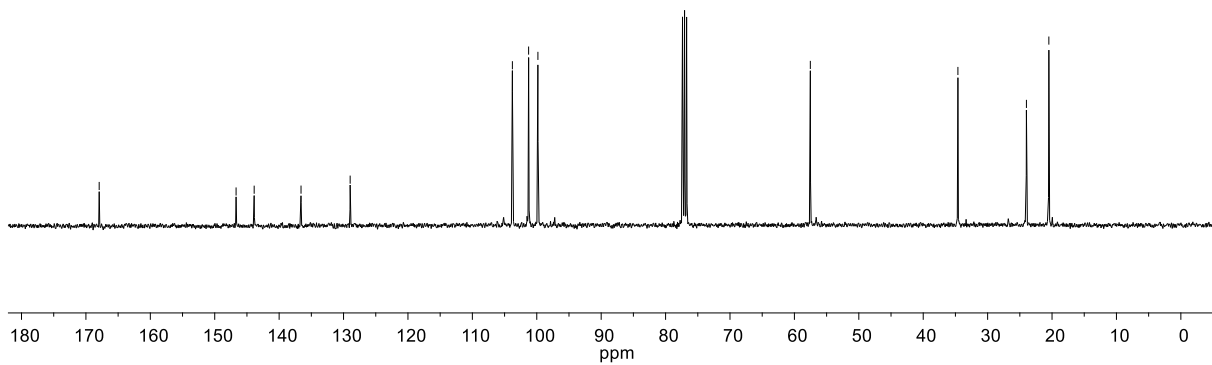
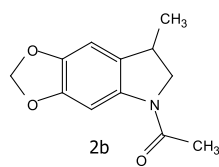
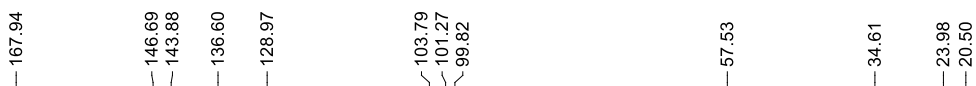


FIGURA 0.56. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2b** (100 MHz, CDCl_3).

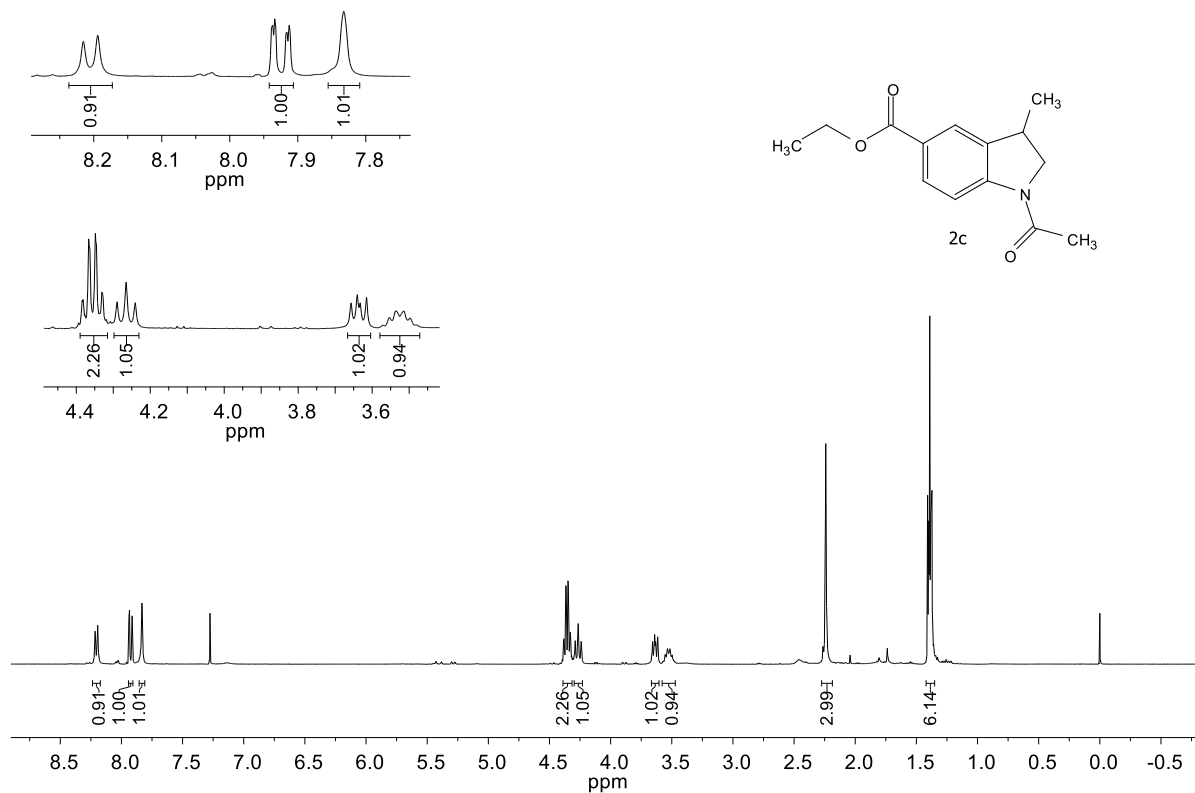


FIGURA 0.57. Espectro de RMN ¹H do composto **2c** (400 MHz, CDCl₃).

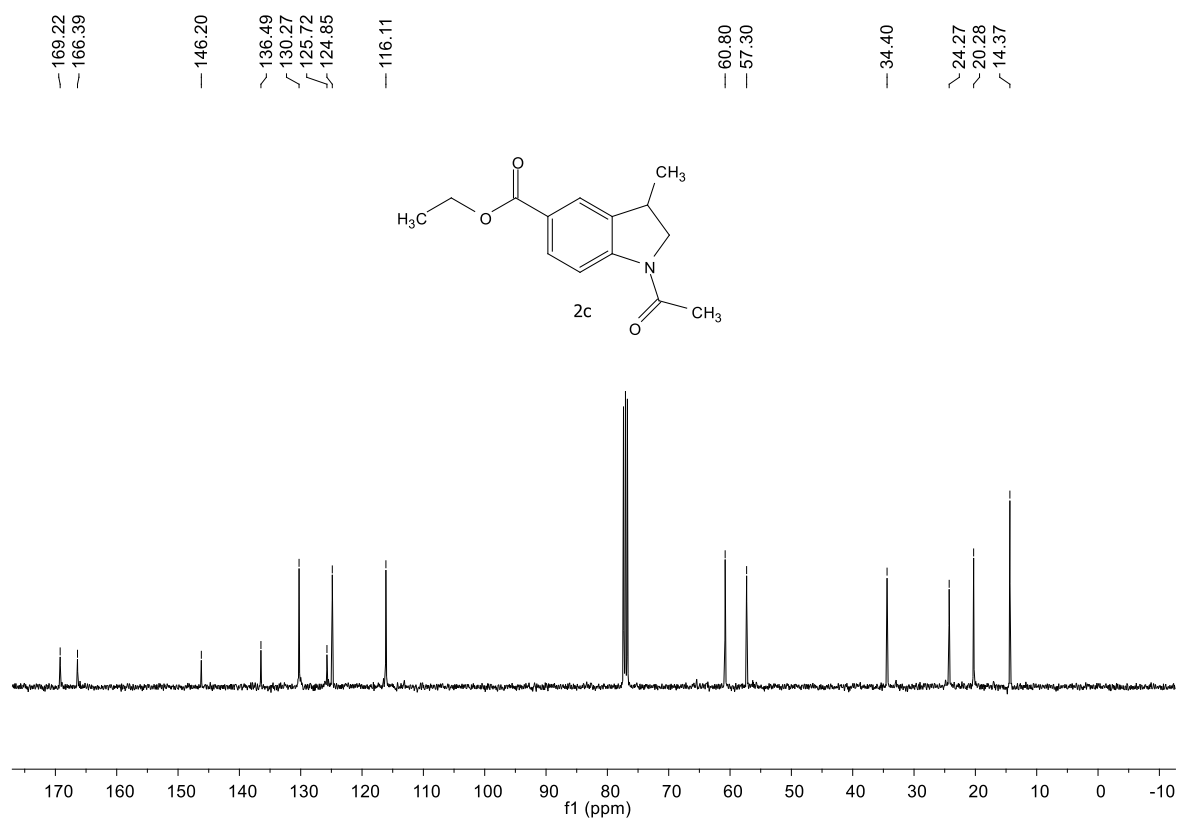


FIGURA 0.58. Espectro de RMN ¹³C do composto **2c** (100 MHz, CDCl₃).

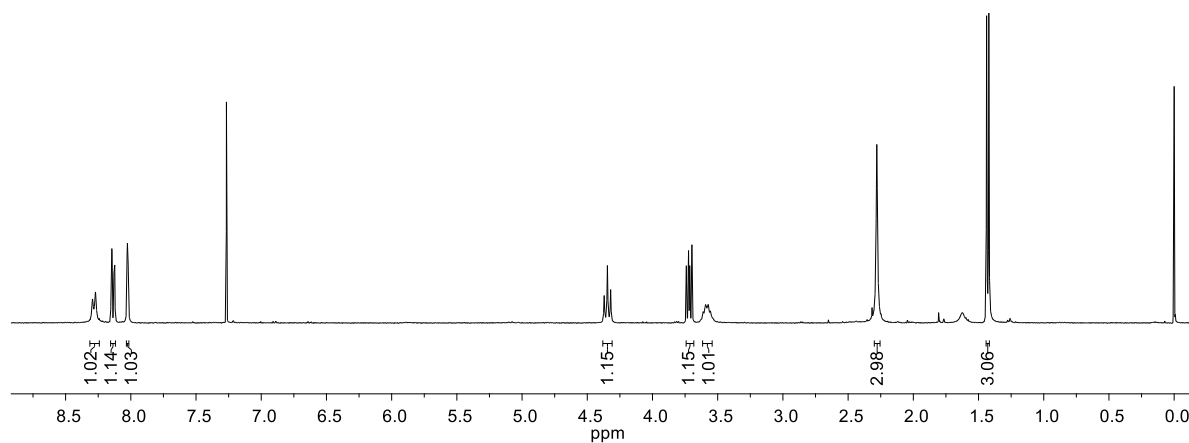
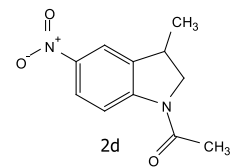
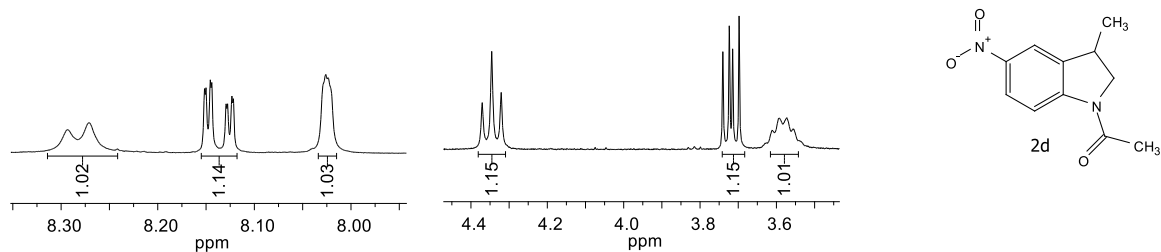


FIGURA 0.59. Espectro de RMN ^1H do composto **2d** (400 MHz, CDCl_3).

-169.51
 -147.76
 -143.75
 -137.59
 -124.85
 -119.34
 -116.21
 -57.46
 -34.28
 -24.26
 -20.15

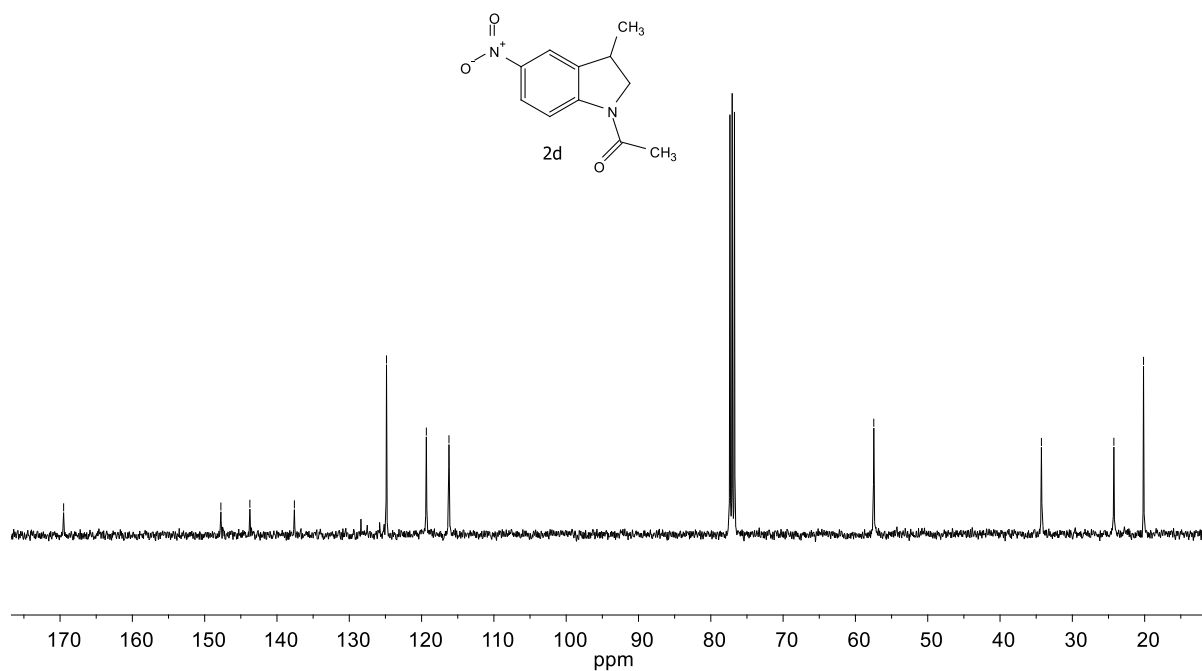


FIGURA 0.60. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2d** (100 MHz, CDCl_3).

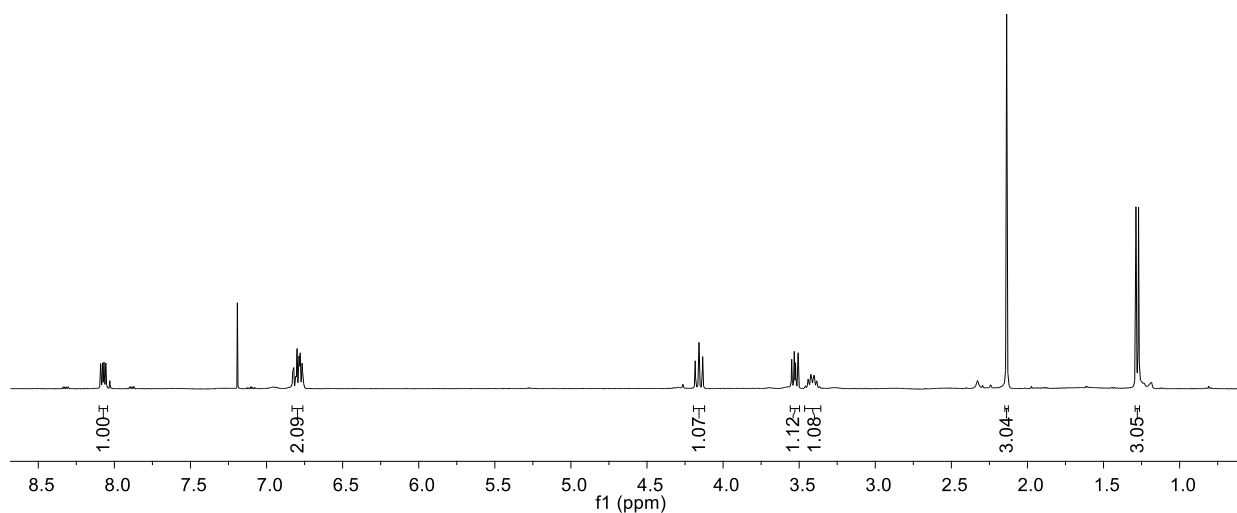
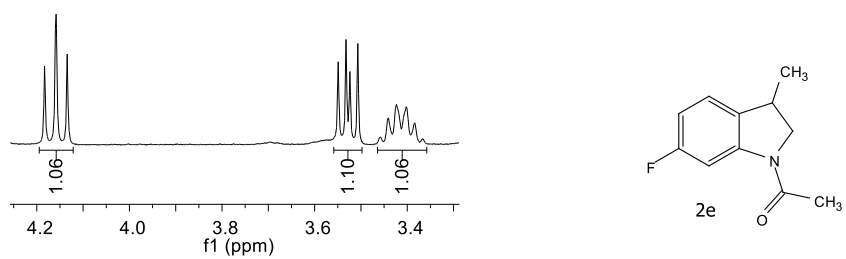


FIGURA 0.61. Espectro de RMN ^1H do composto **2e** (400 MHz, CDCl_3).

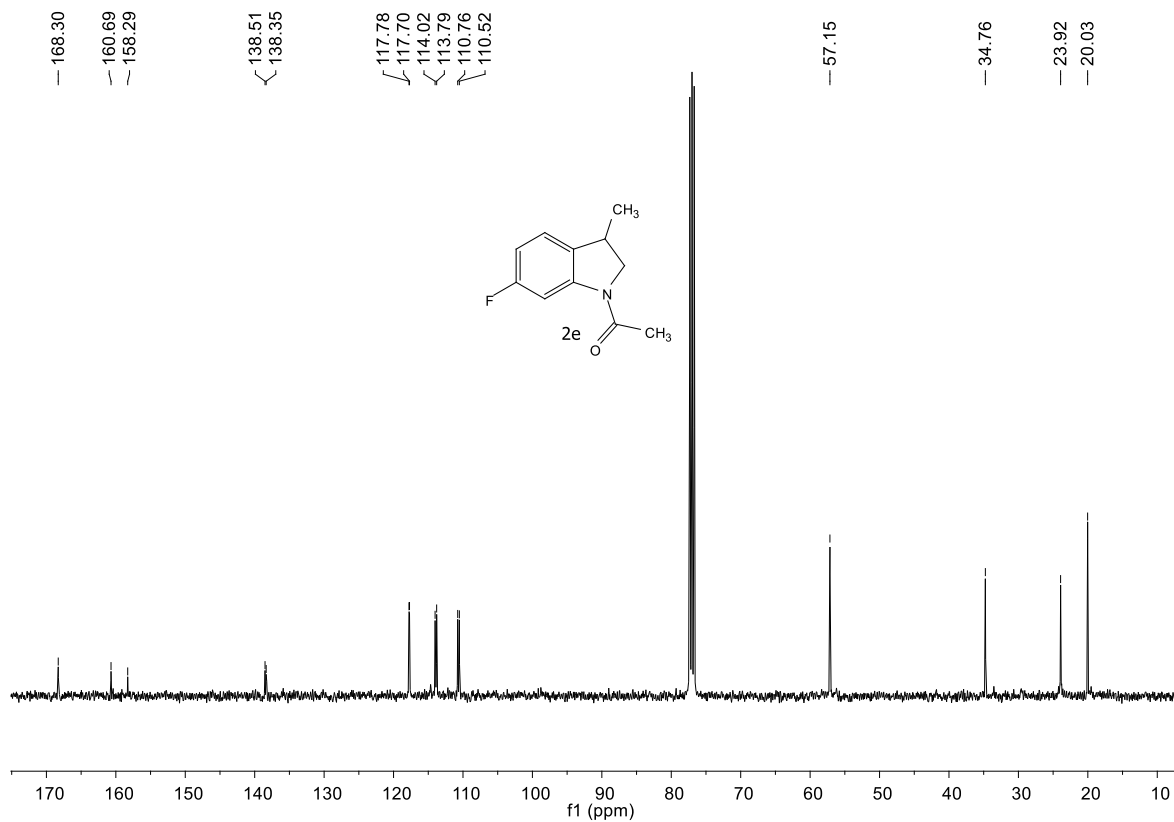


FIGURA 0.62. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2e** (100 MHz, CDCl_3).

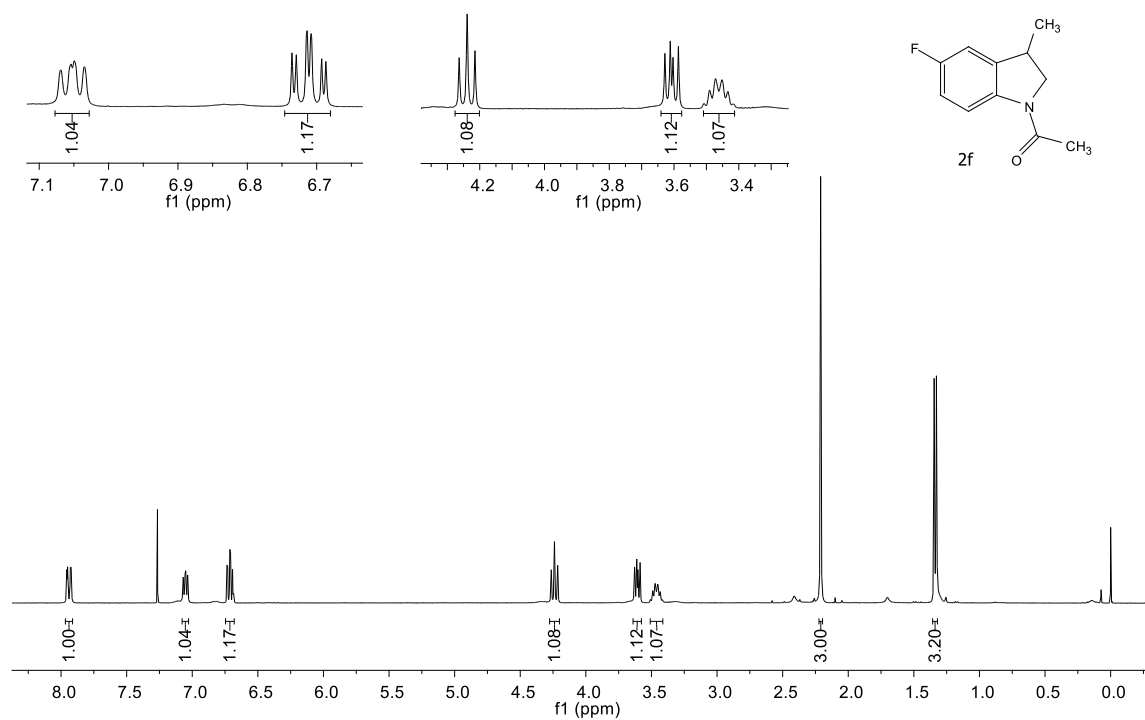


FIGURA 0.63. Espectro de RMN ¹H do composto **2f** (400 MHz, CDCl₃).

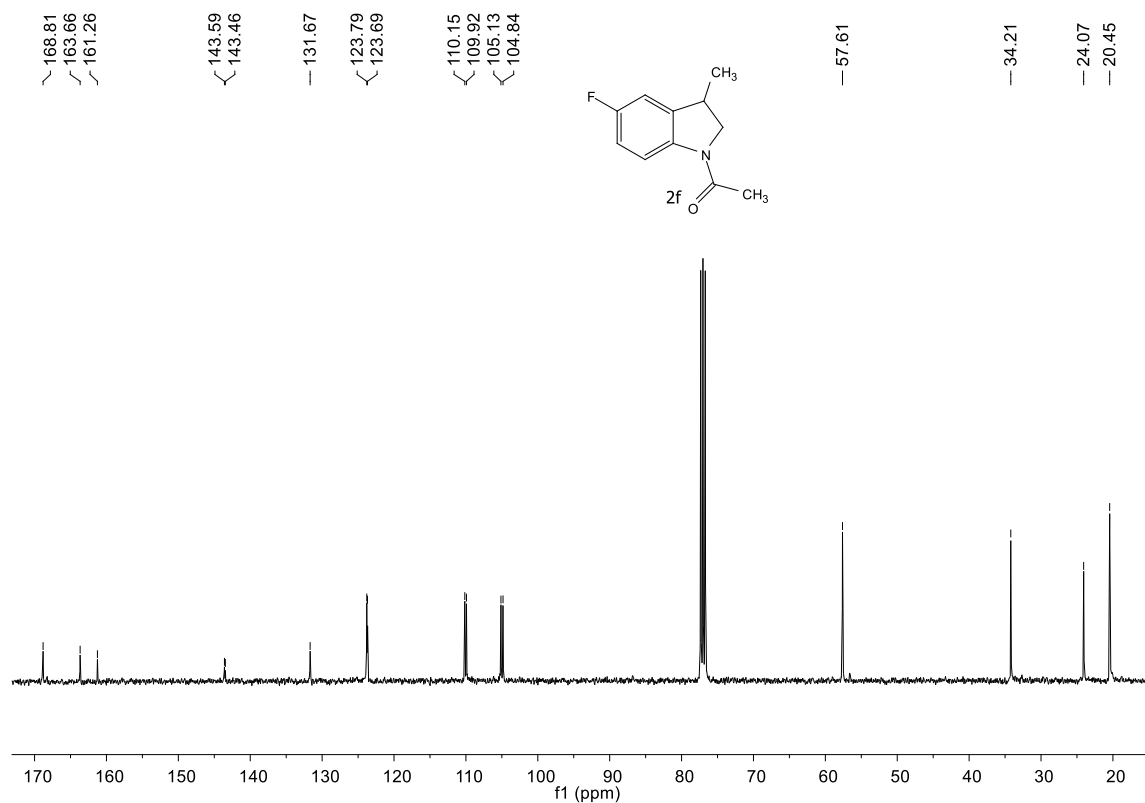


FIGURA 0.64. Espectro de RMN ¹³C do composto **2f** (100 MHz, CDCl₃).

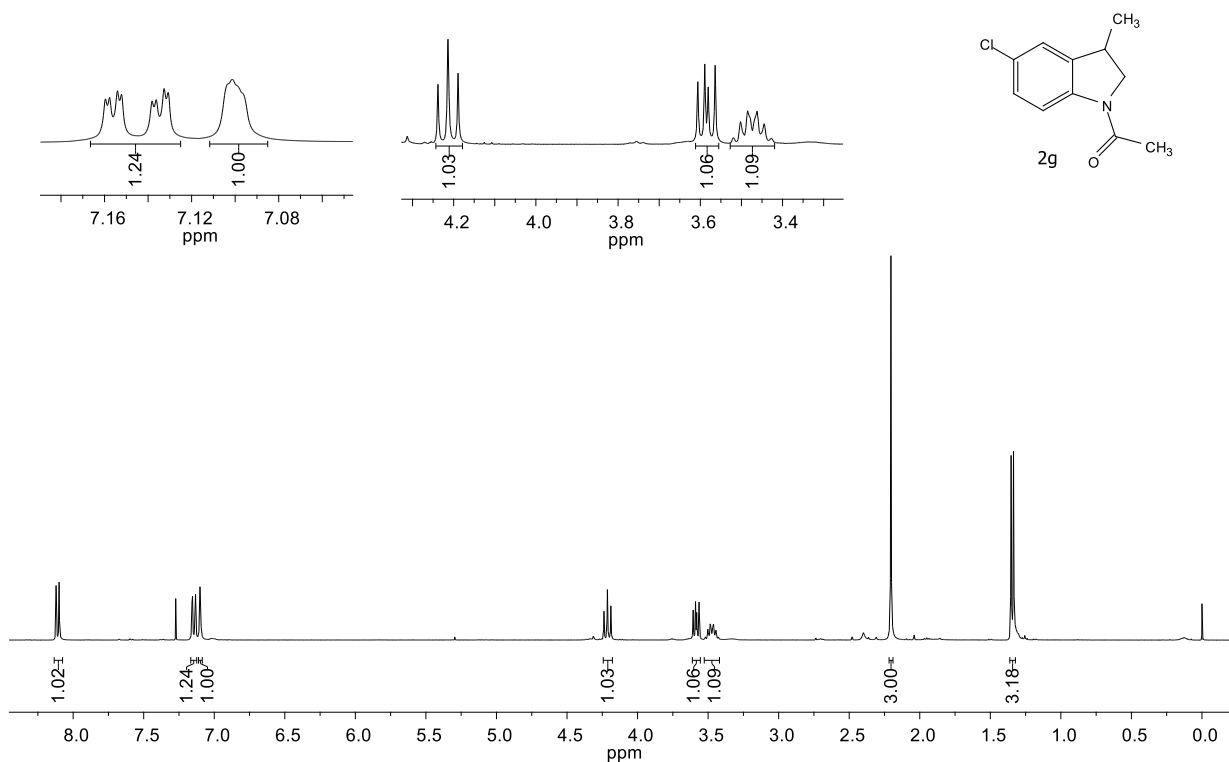


FIGURA 0.65. Espectro de RMN ¹H do composto **2g** (400 MHz, CDCl₃).

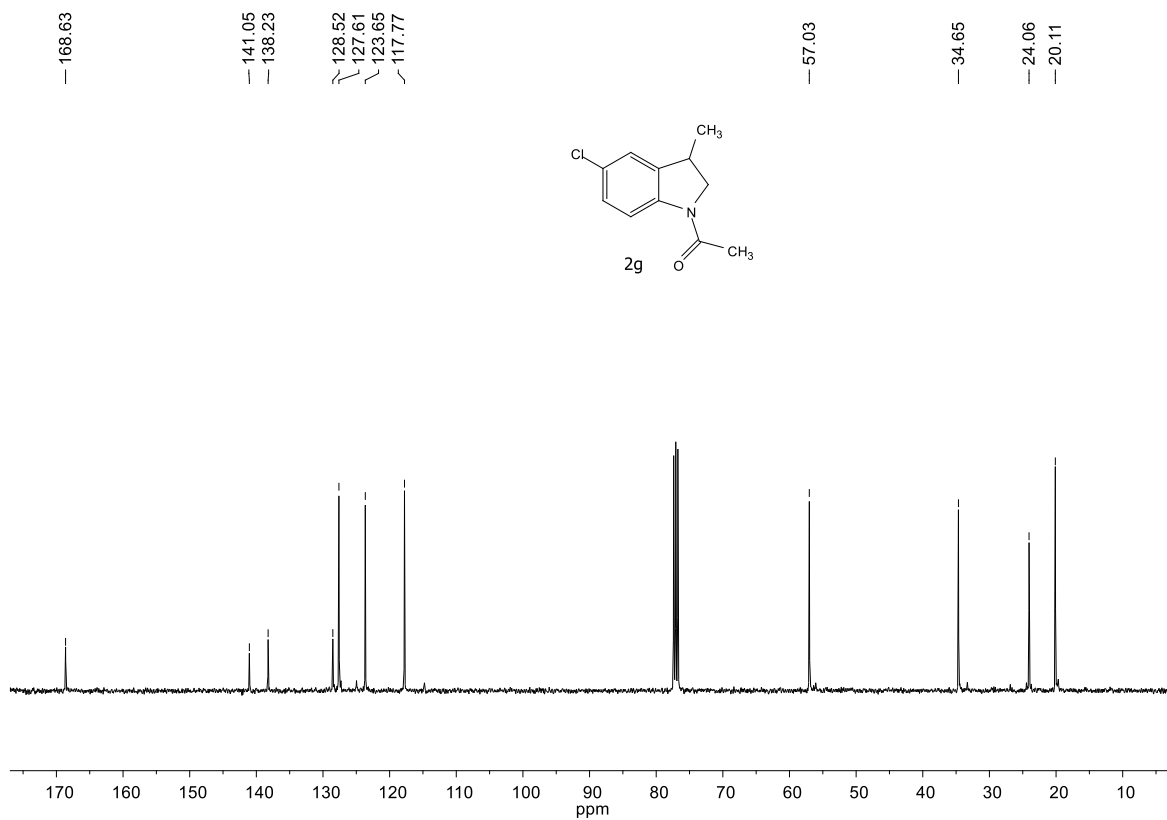


FIGURA 0.66. Espectro de RMN ¹³C do composto **2g** (100 MHz, CDCl₃).

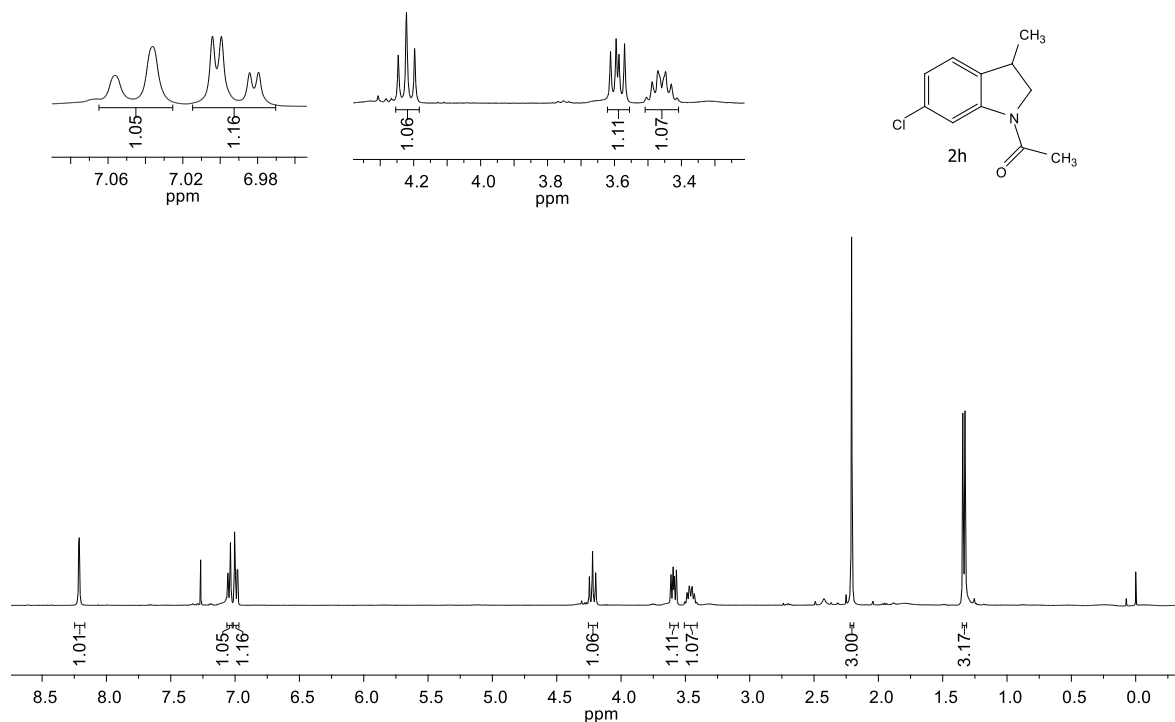


FIGURA 0.67. Espectro de RMN ¹H do composto **2h** (400 MHz, CDCl₃).

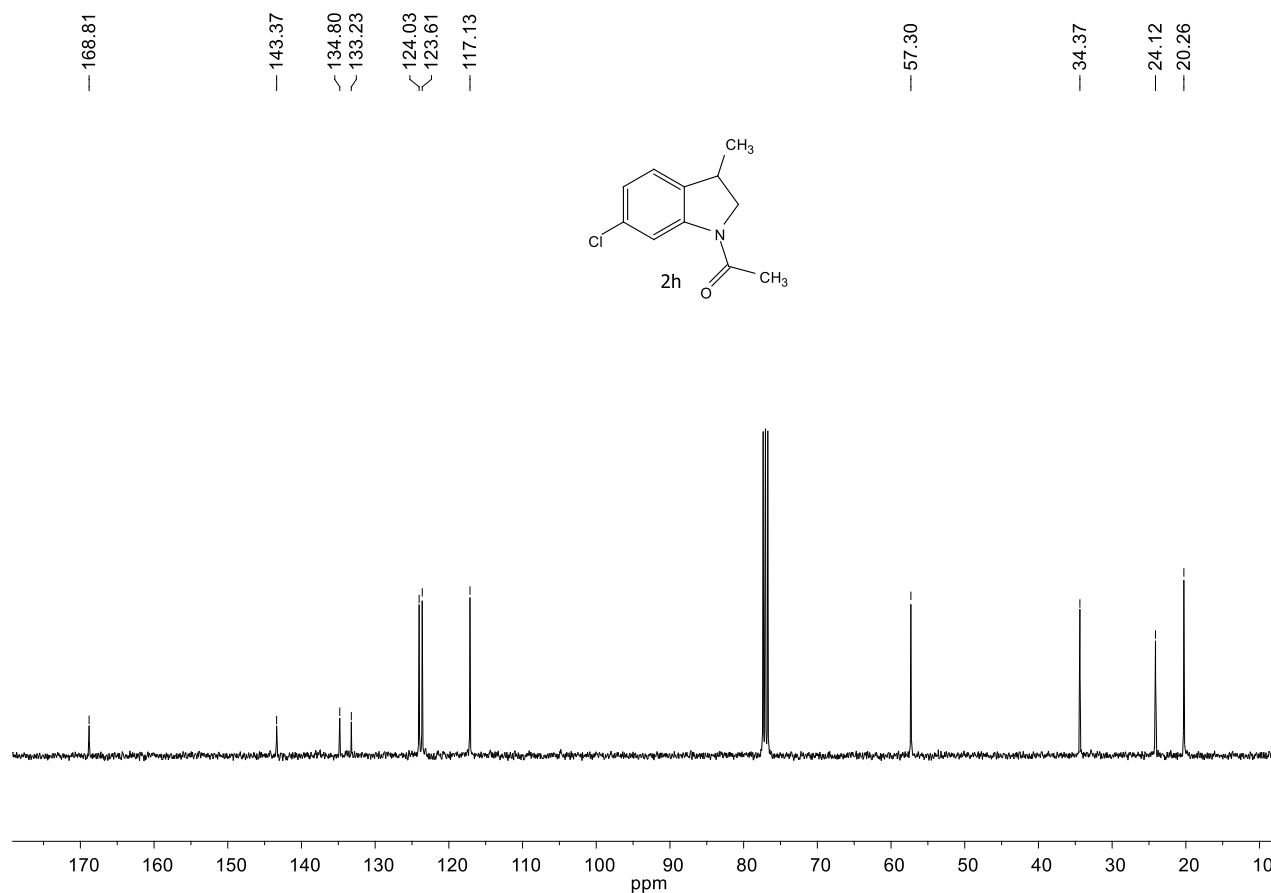


FIGURA 0.68. Espectro de RMN ¹³C do composto **2h** (100 MHz, CDCl₃).

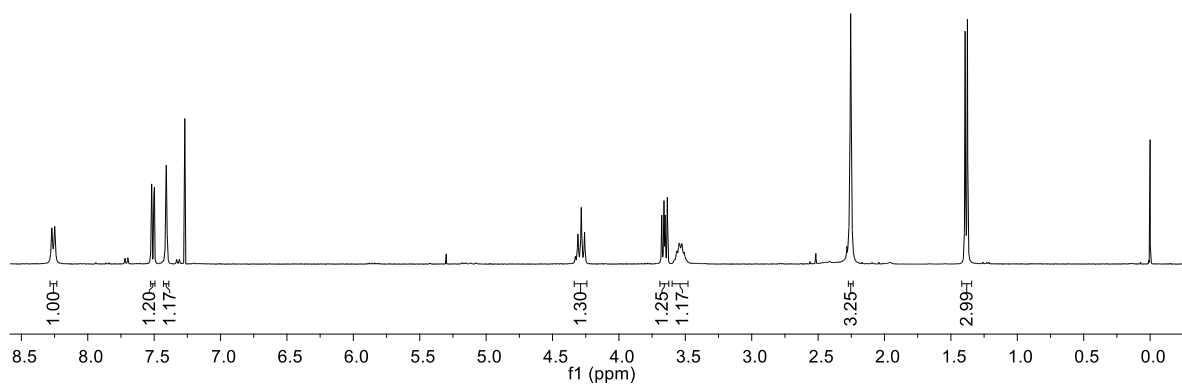
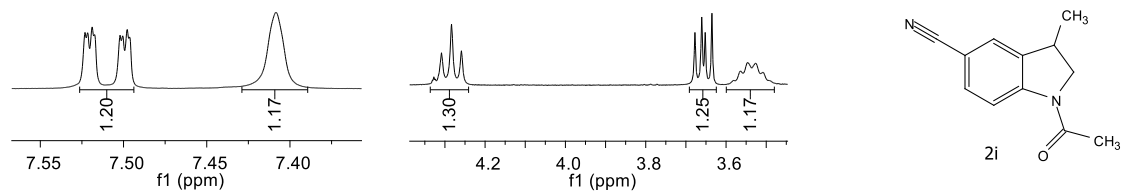


FIGURA 0.69. Espectro de RMN ^1H do composto **2i** (400 MHz, CDCl_3).

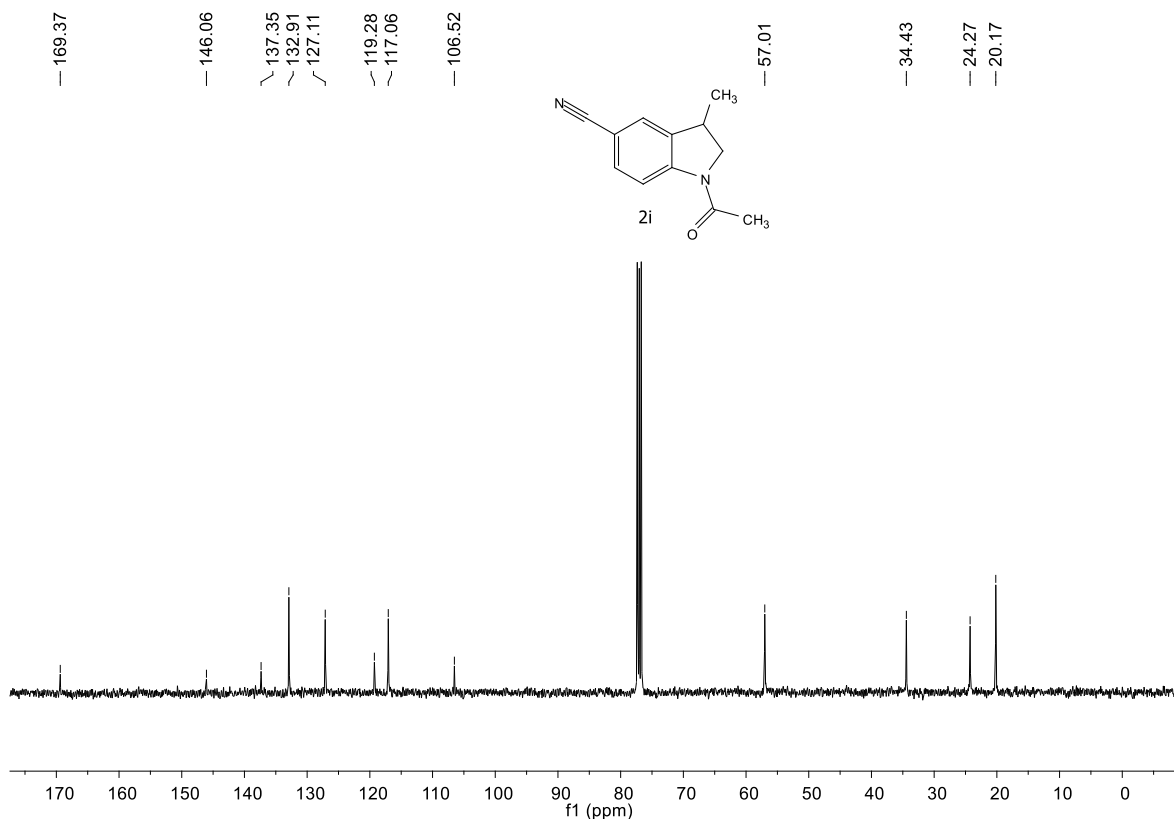
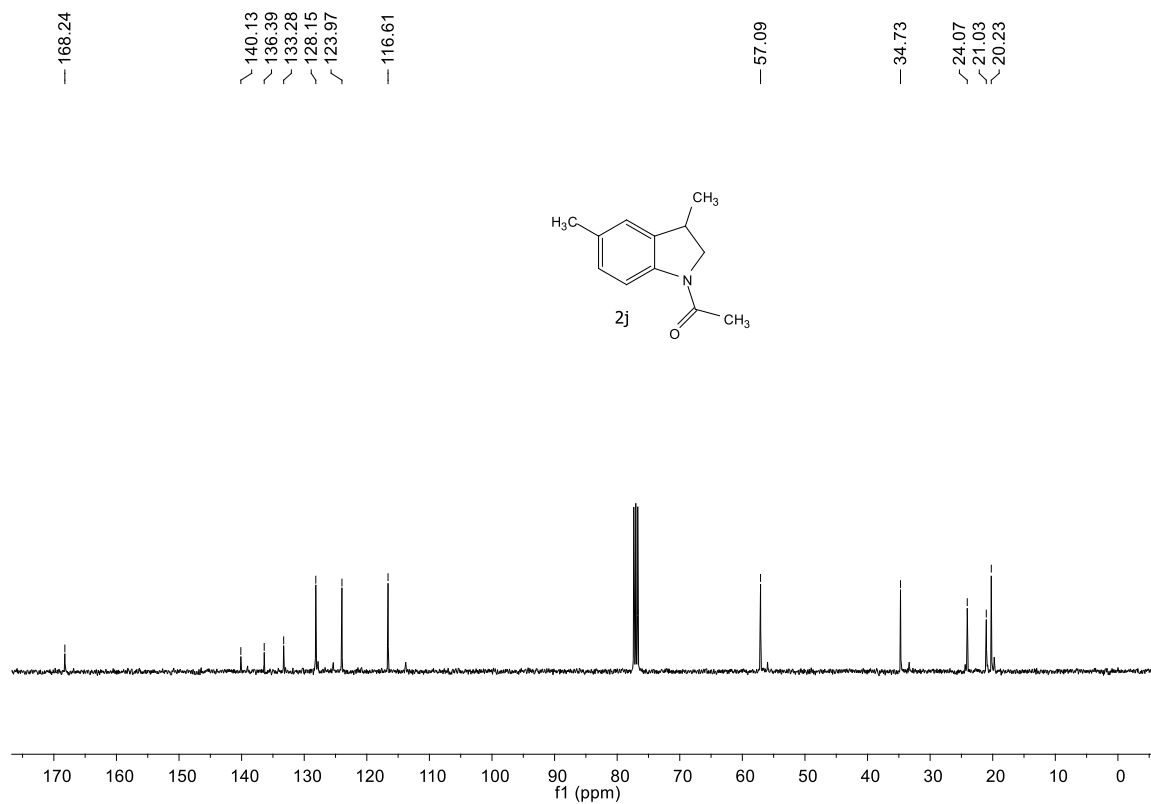
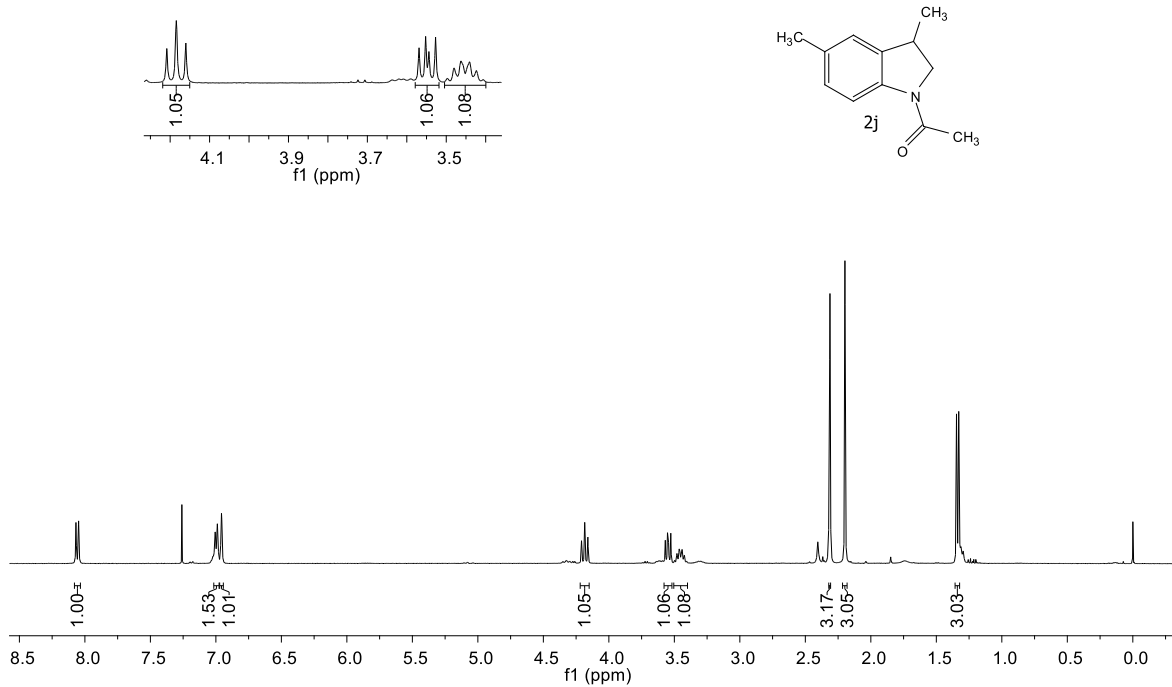


FIGURA 0.70. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2i** (100 MHz, CDCl_3).



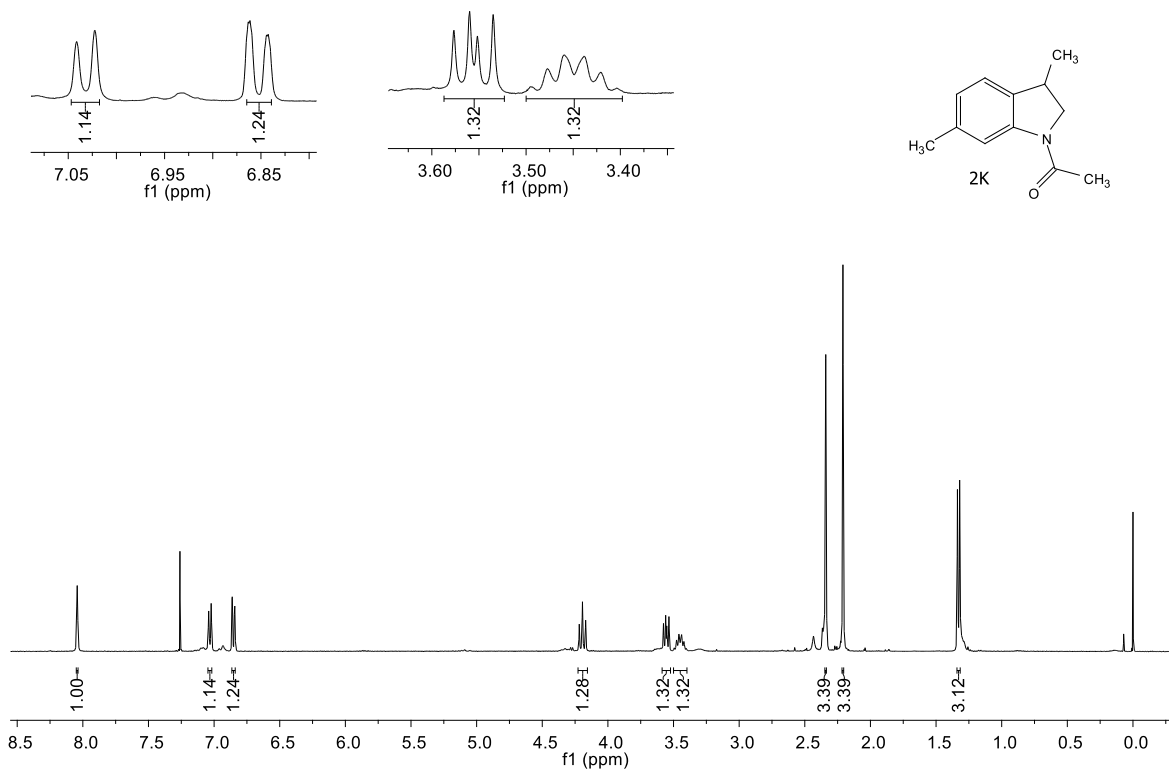


FIGURA 0.73. Espectro de RMN ^1H do composto **2k** (400 MHz, CDCl_3).

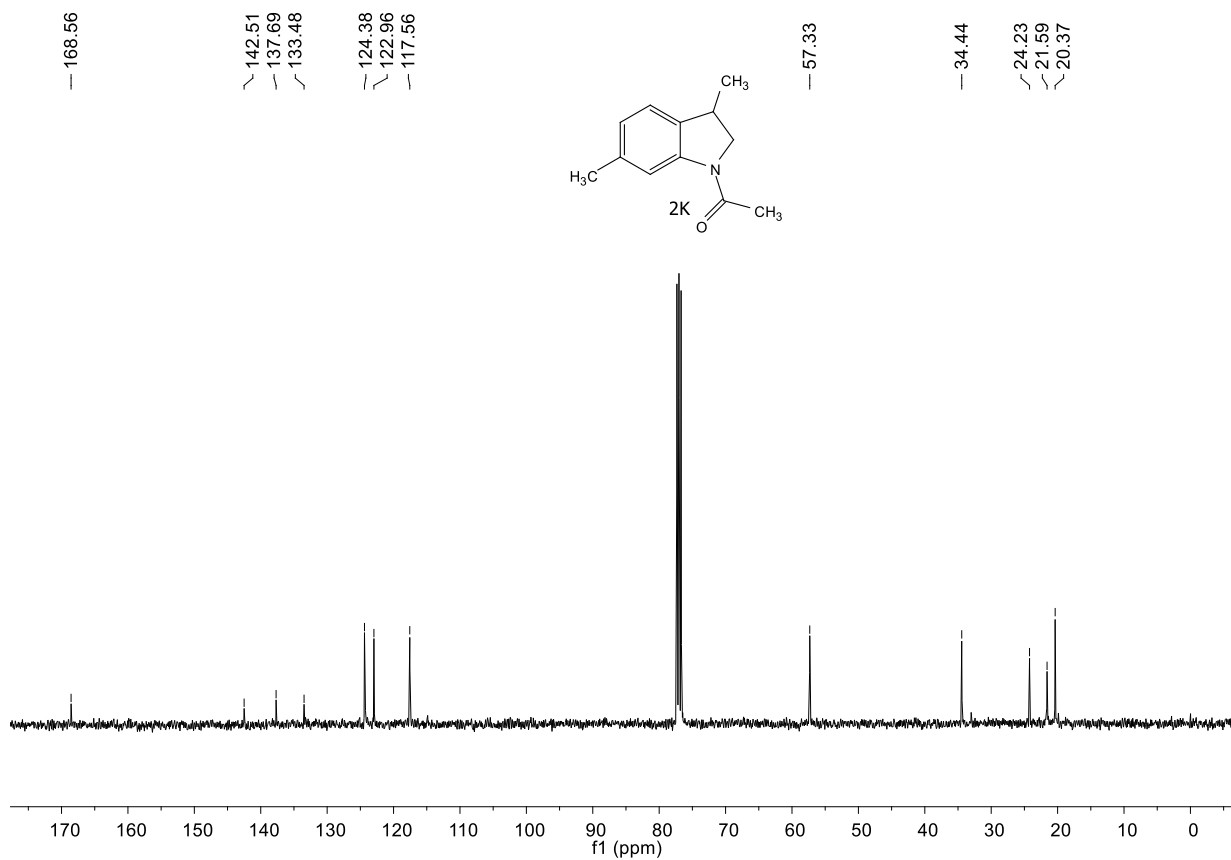


FIGURA 0.74. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2k** (100 MHz, CDCl_3).

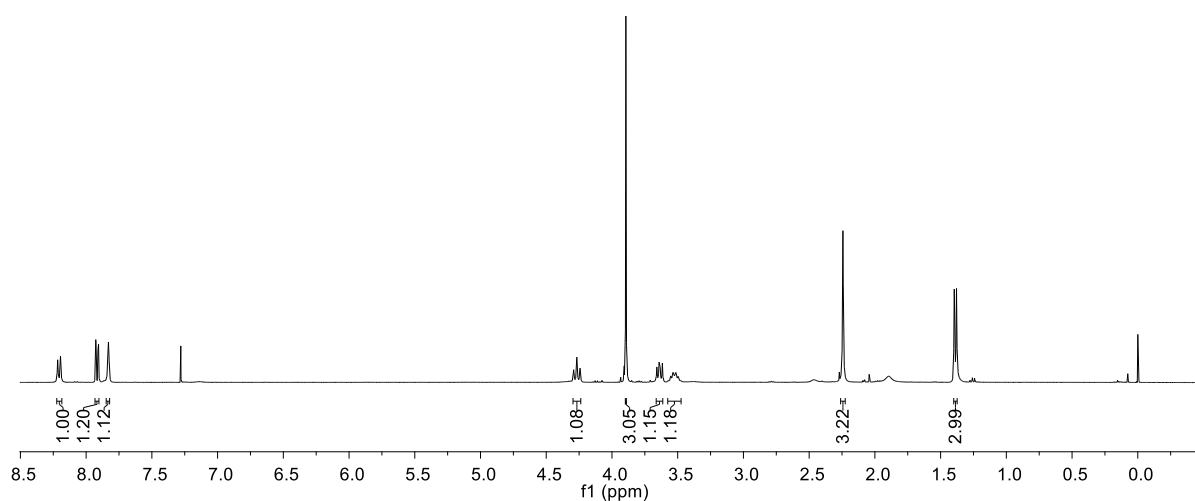
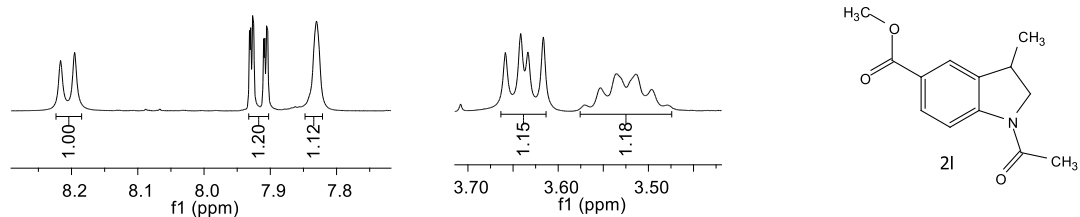


FIGURA 0.75. Espectro de RMN ^1H do composto **2I** (400 MHz, CDCl_3).

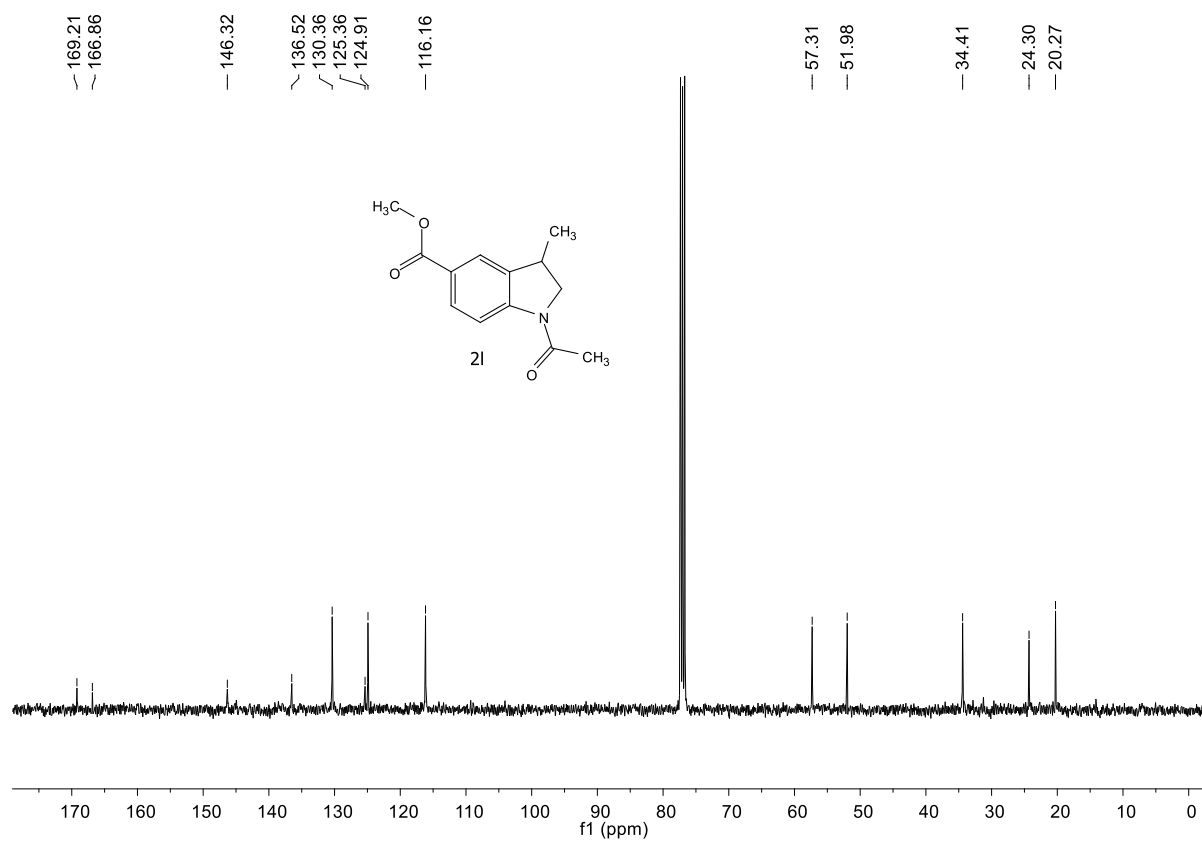


FIGURA 0.76. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2I** (100 MHz, CDCl_3).

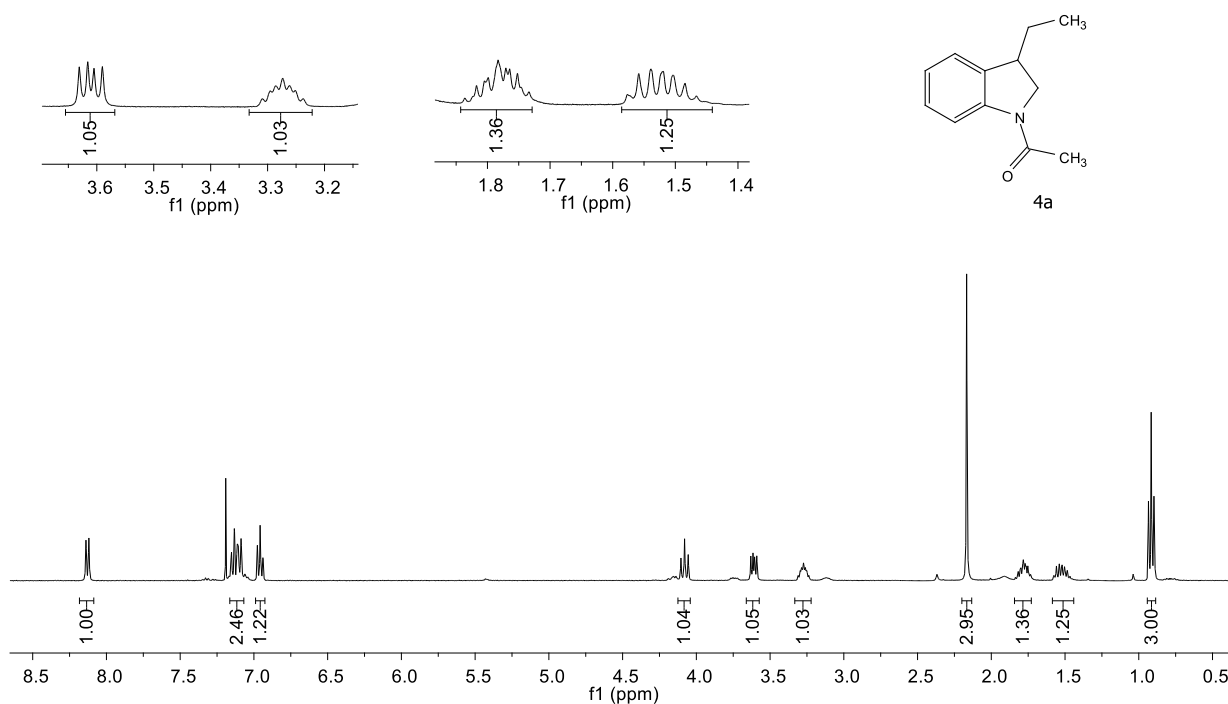


FIGURA 0.77. Espectro de RMN ¹H do composto **4a** (400 MHz, CDCl₃).

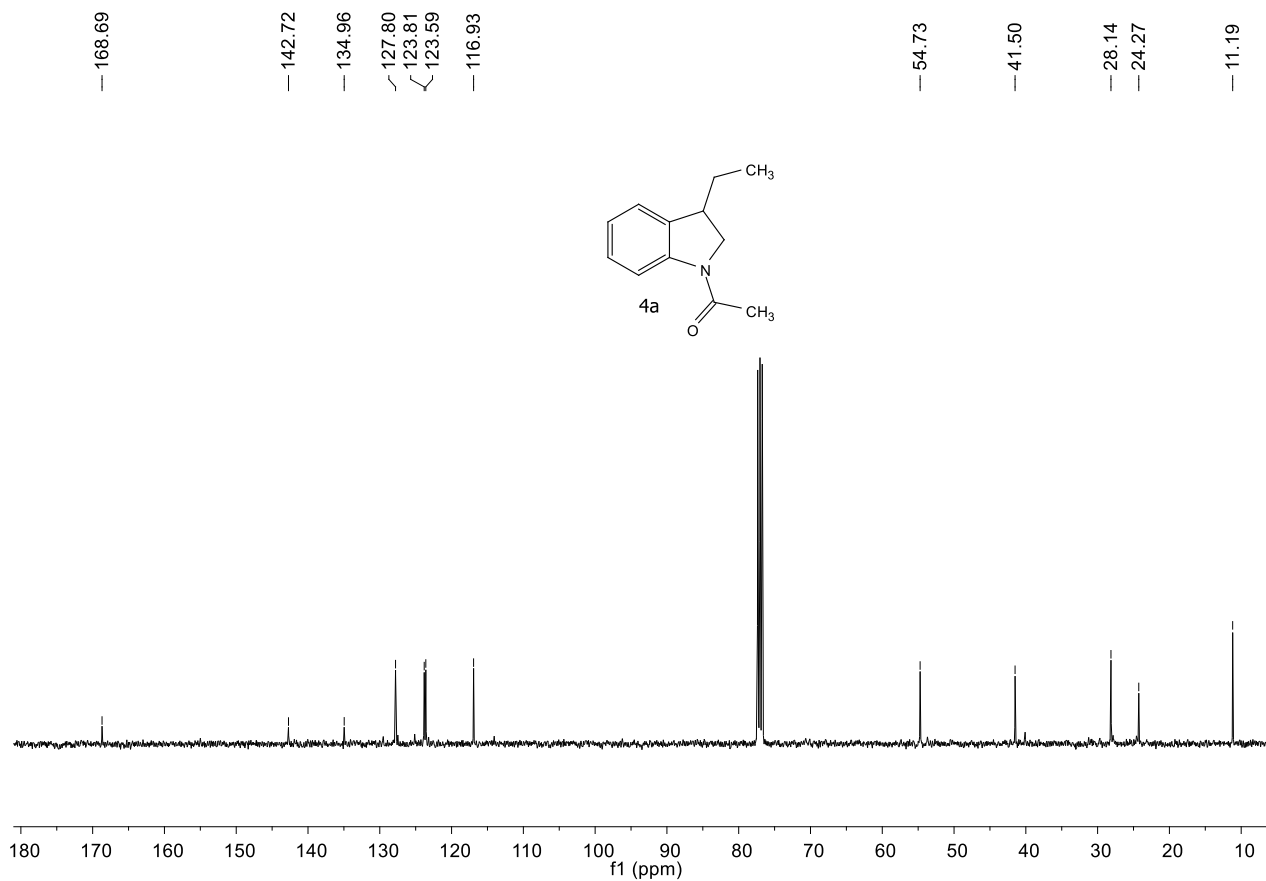


FIGURA 0.78. Espectro de RMN ¹³C do composto **4a** (100 MHz, CDCl₃).

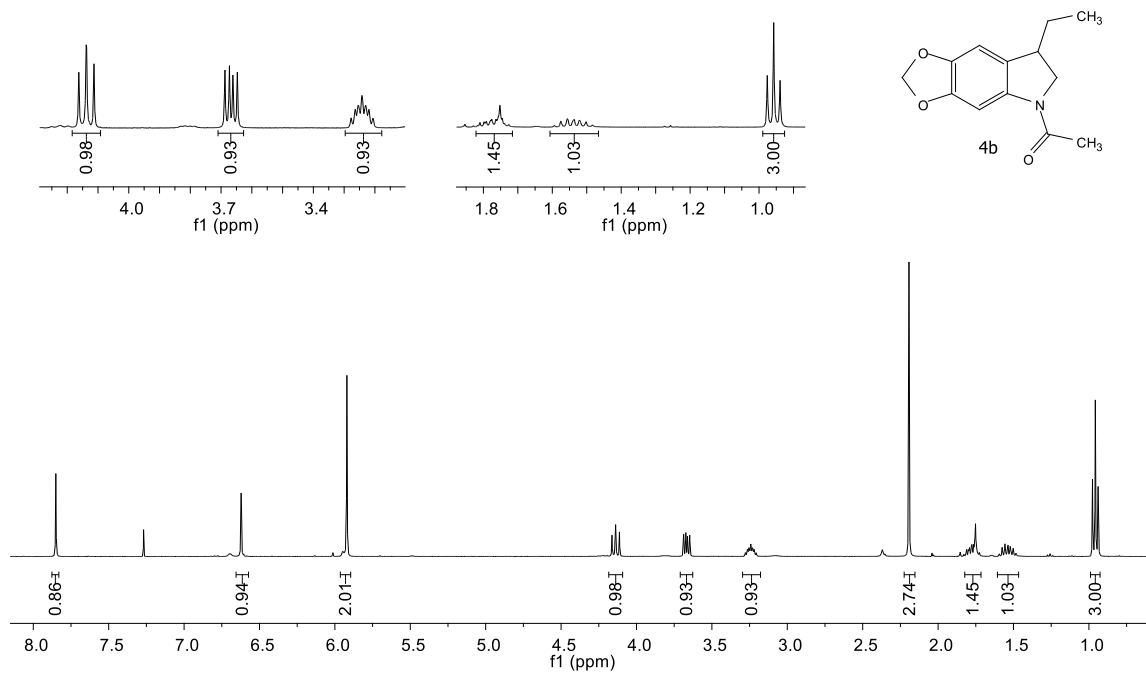


FIGURA 0.79. Espectro de RMN ^1H do composto **4b** (400 MHz, CDCl_3).

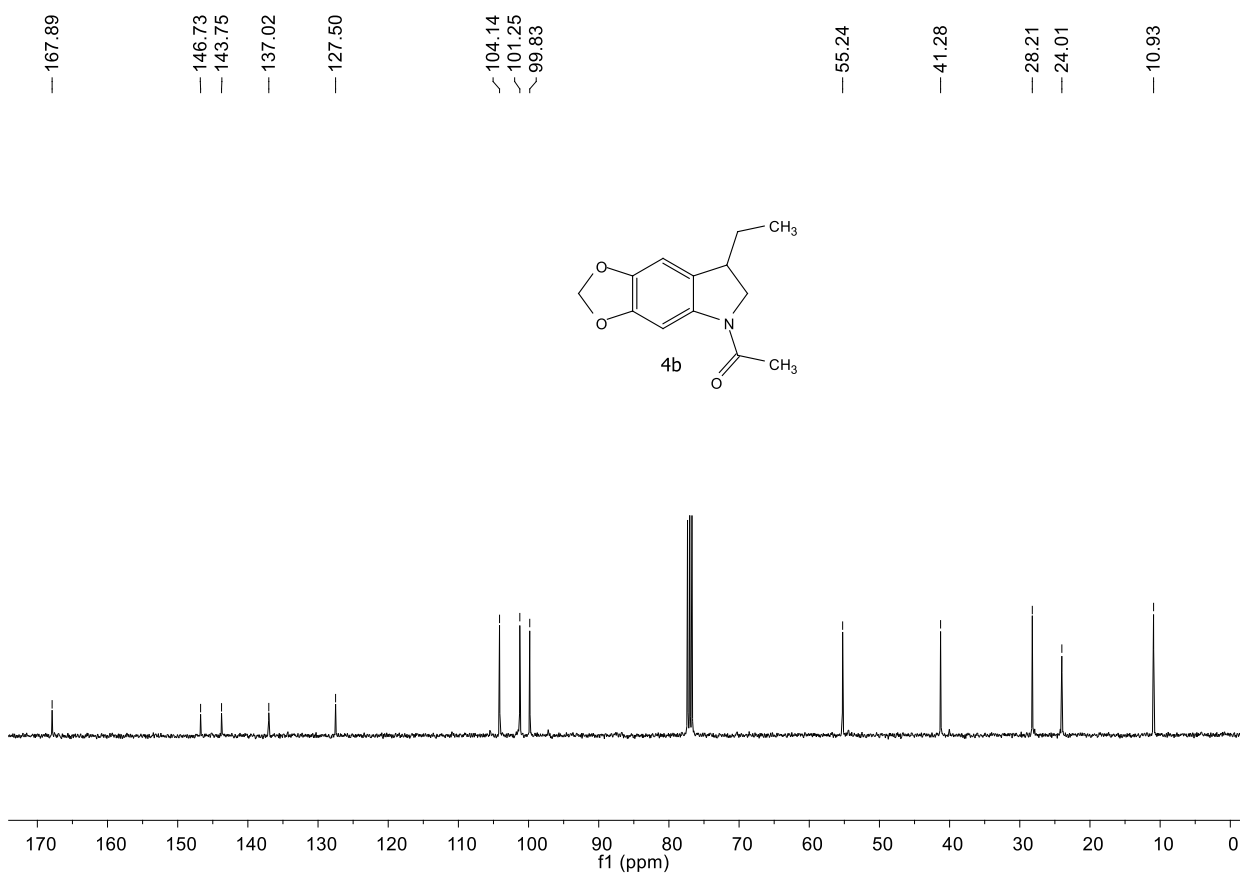


FIGURA 0.80. Espectro de RMN ^{13}C do composto **4b** (100 MHz, CDCl_3).

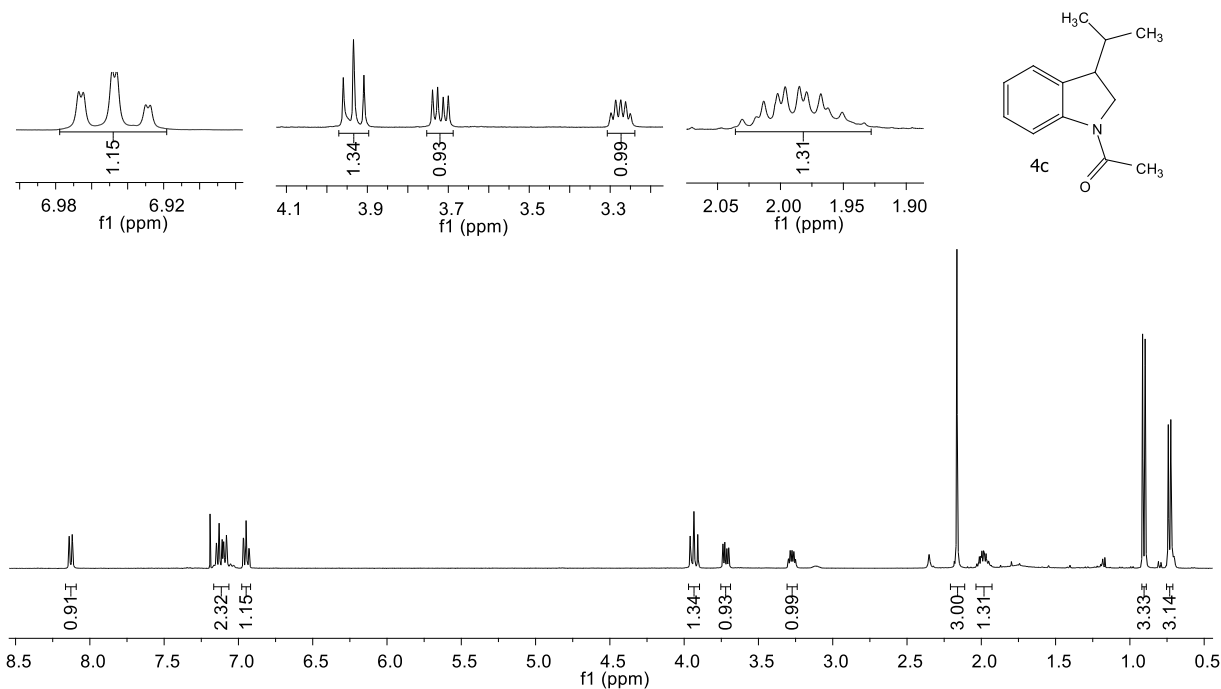


FIGURA 0.81. Espectro de RMN ¹H do composto **4c** (400 MHz, CDCl₃).

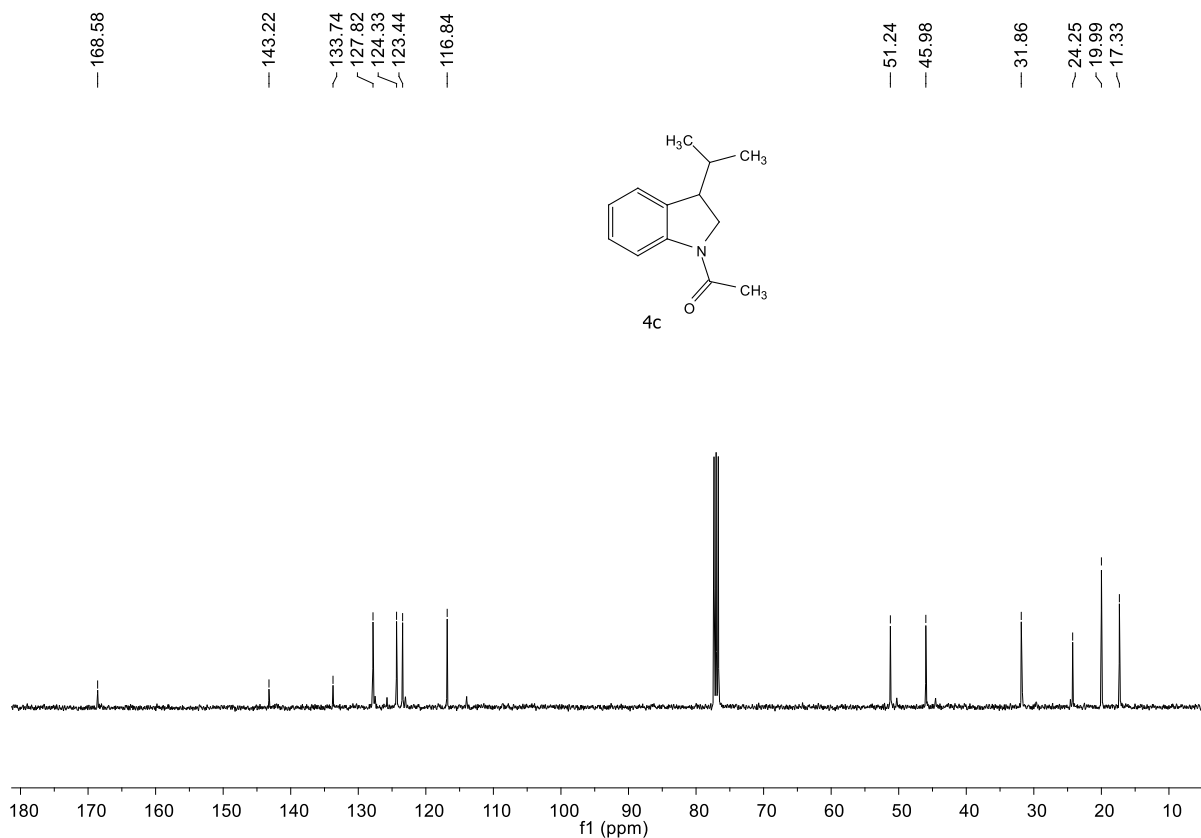


FIGURA 0.82. Espectro de RMN ¹³C do composto **4c** (100 MHz, CDCl₃).

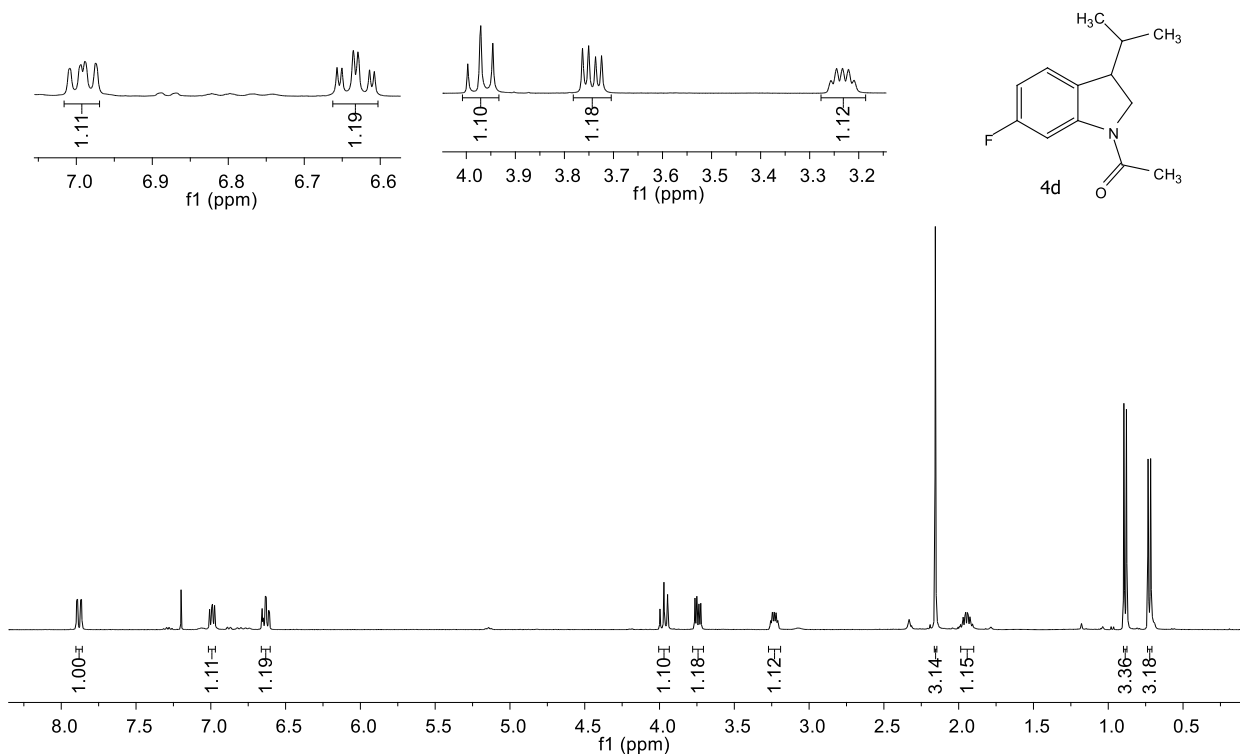


FIGURA 0.83. Espectro de RMN ¹H do composto **4d** (400 MHz, CDCl₃).

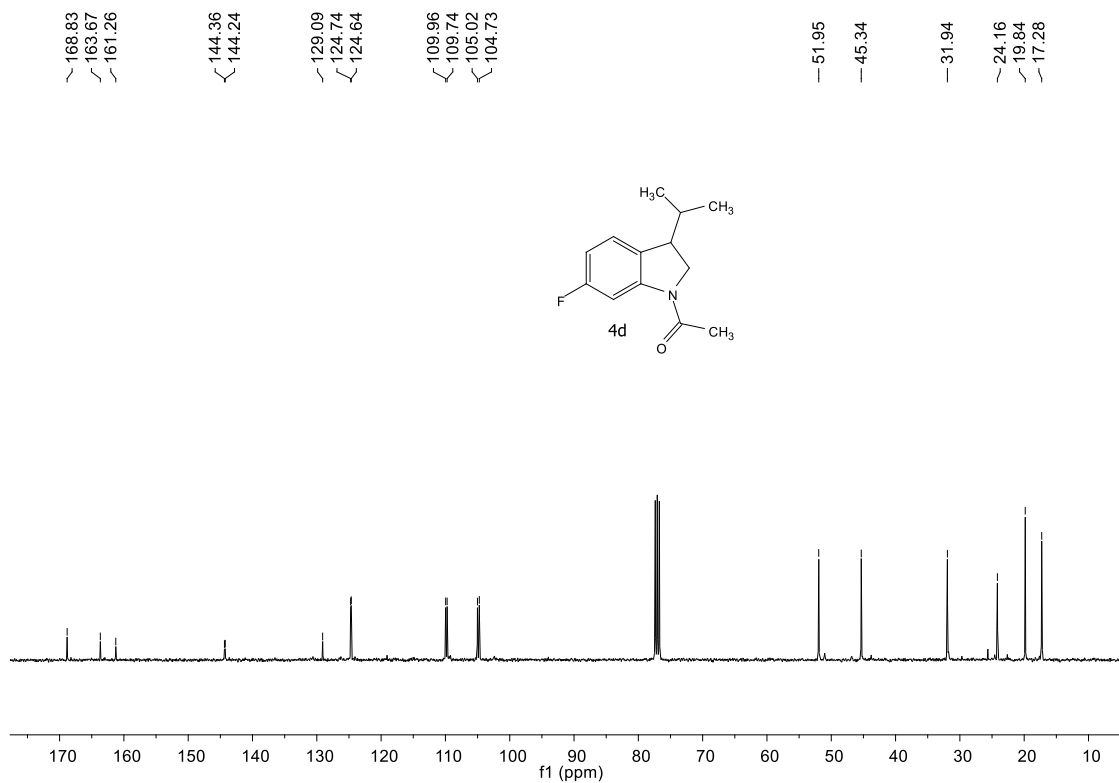


FIGURA 0.84. Espectro de RMN ¹³C do composto **4d** (100 MHz, CDCl₃).

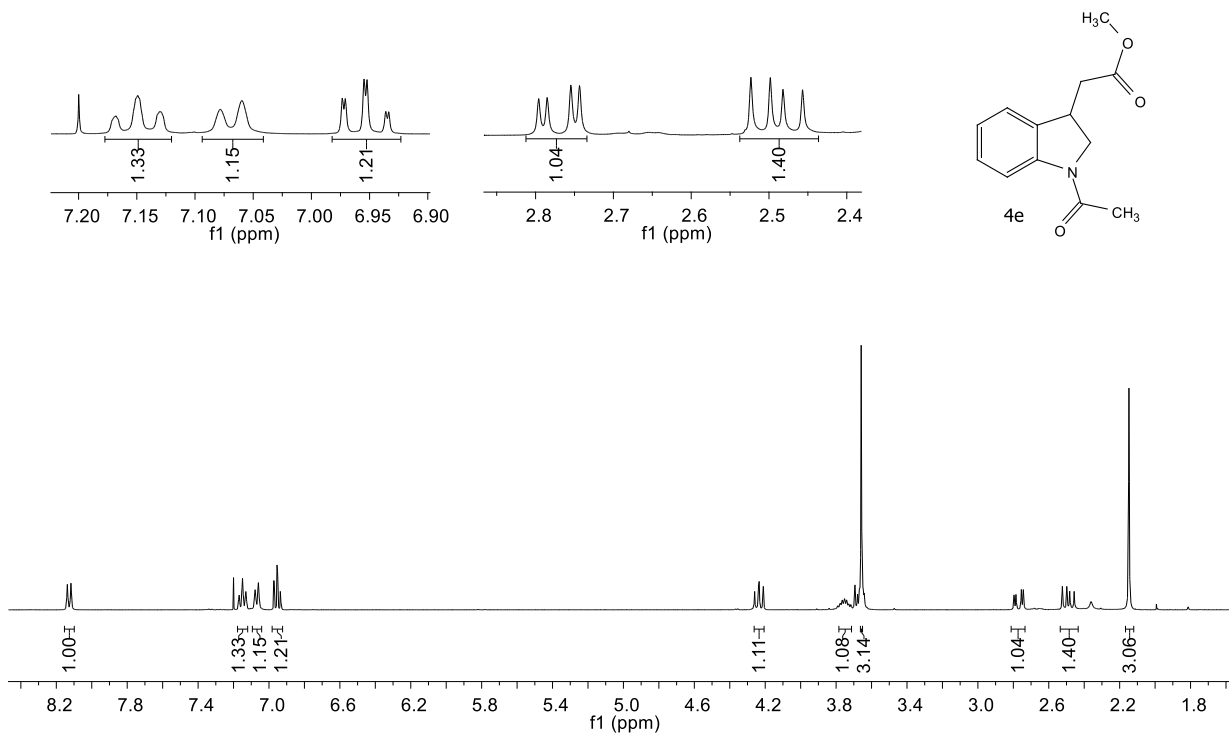


FIGURA 0.85. Espectro de RMN ¹H do composto **4e** (400 MHz, CDCl₃).

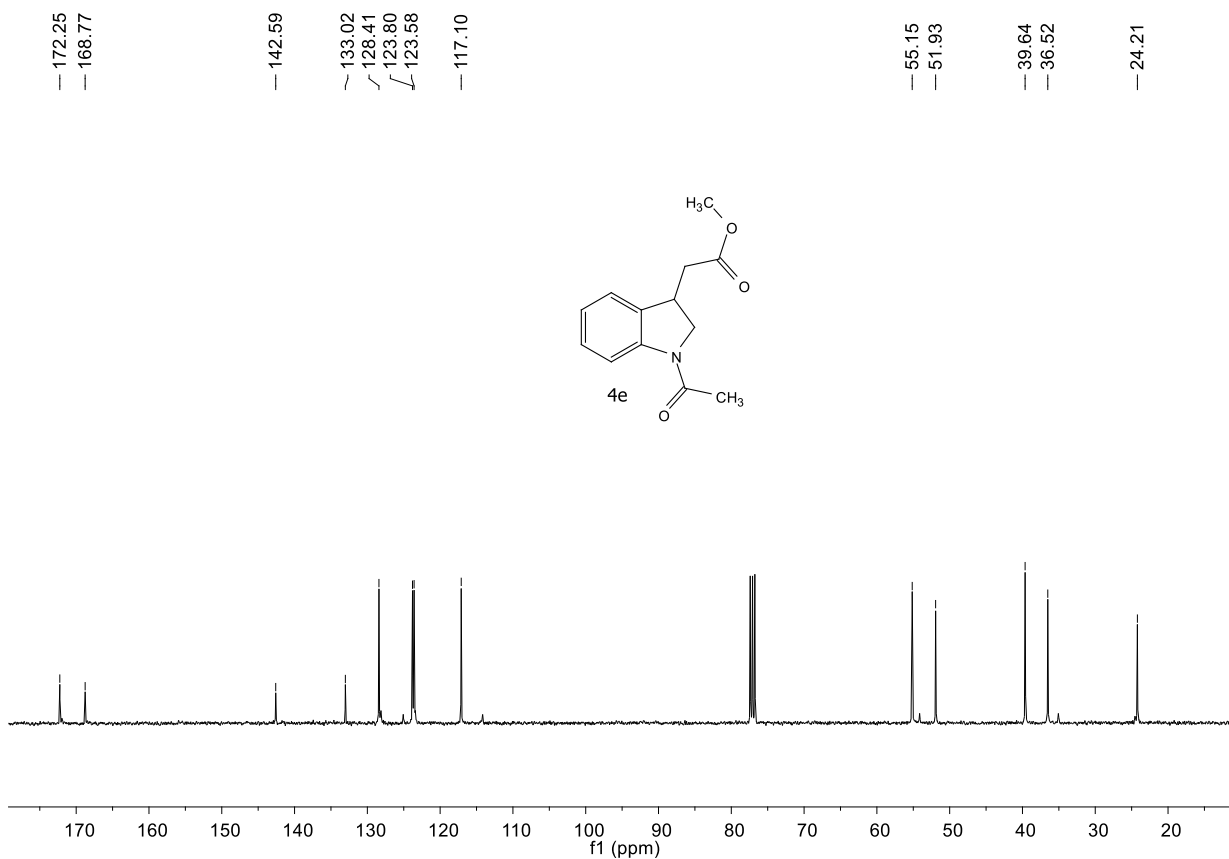


FIGURA 0.86. Espectro de RMN ¹³C do composto **4e** (100 MHz, CDCl₃).

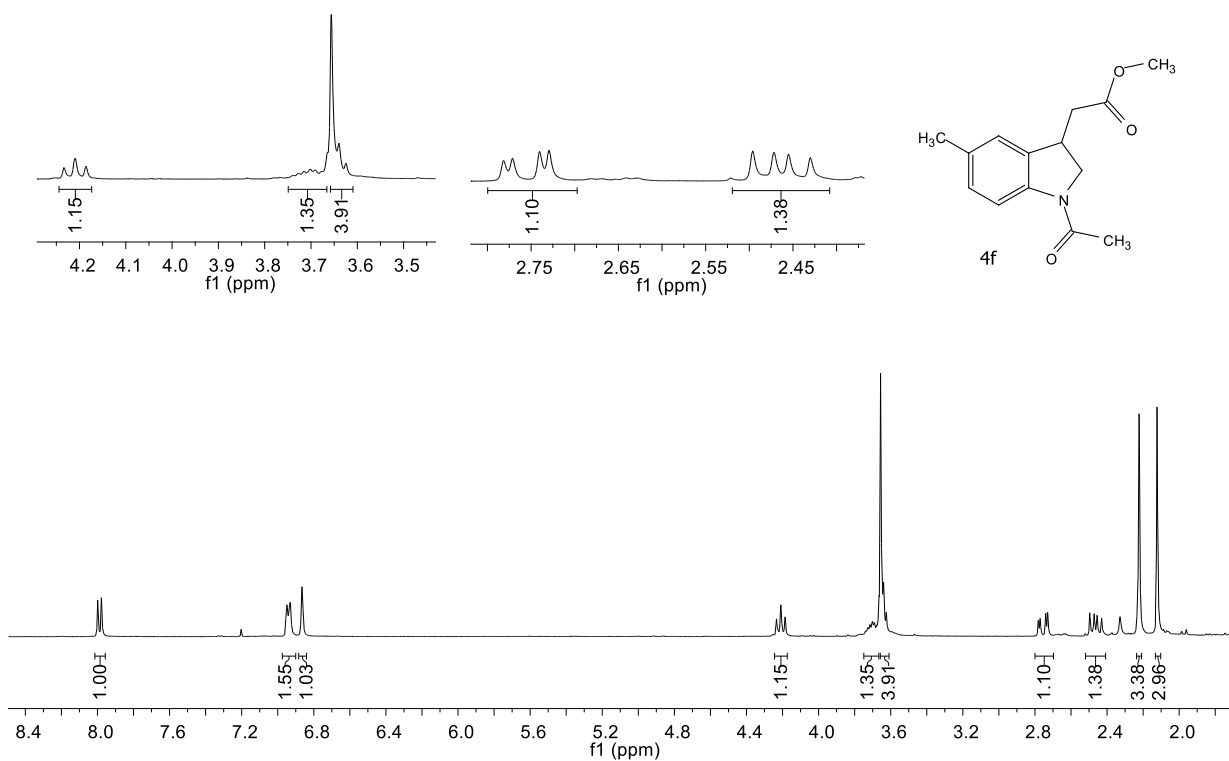


FIGURA 0.87. Espectro de RMN ^1H do composto **4f** (400 MHz, CDCl_3).

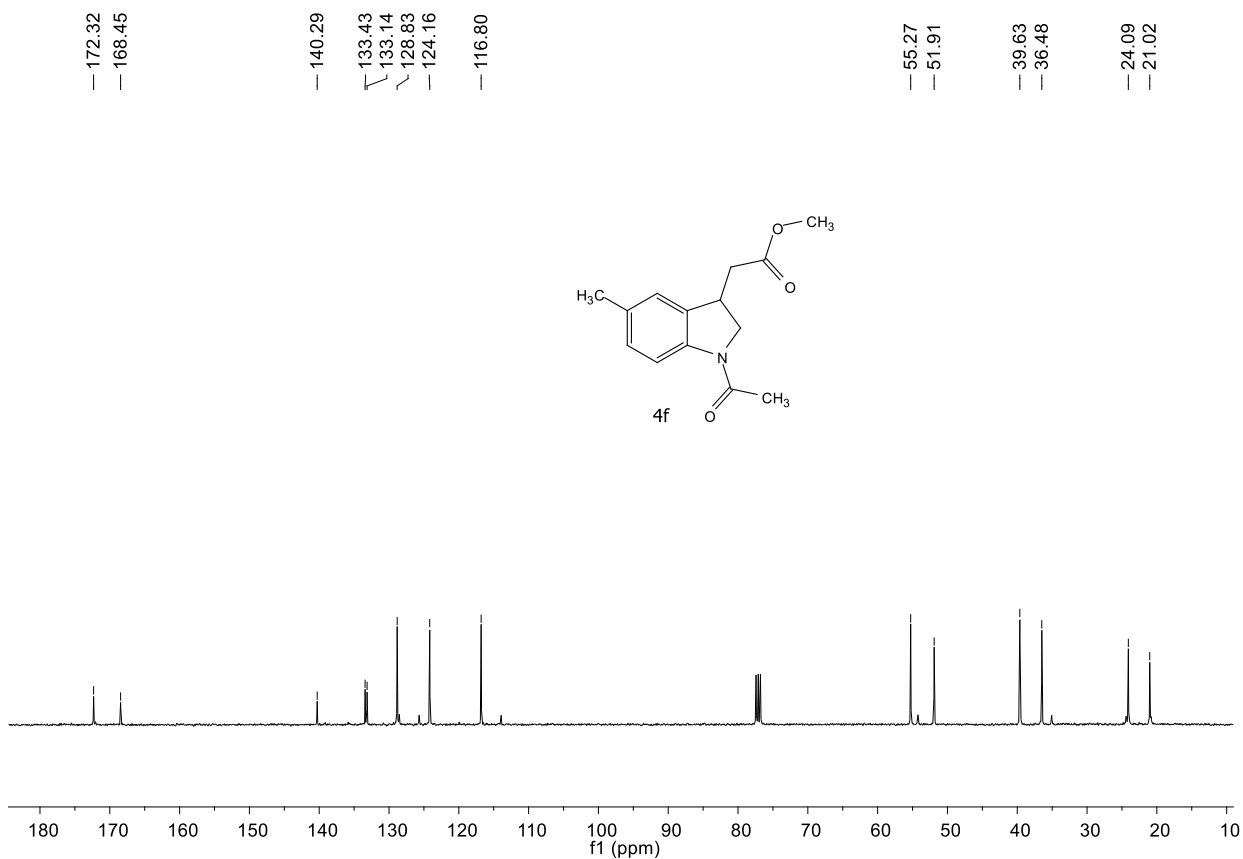


FIGURA 0.88. Espectro de RMN ^{13}C do composto **4f** (100 MHz, CDCl_3).

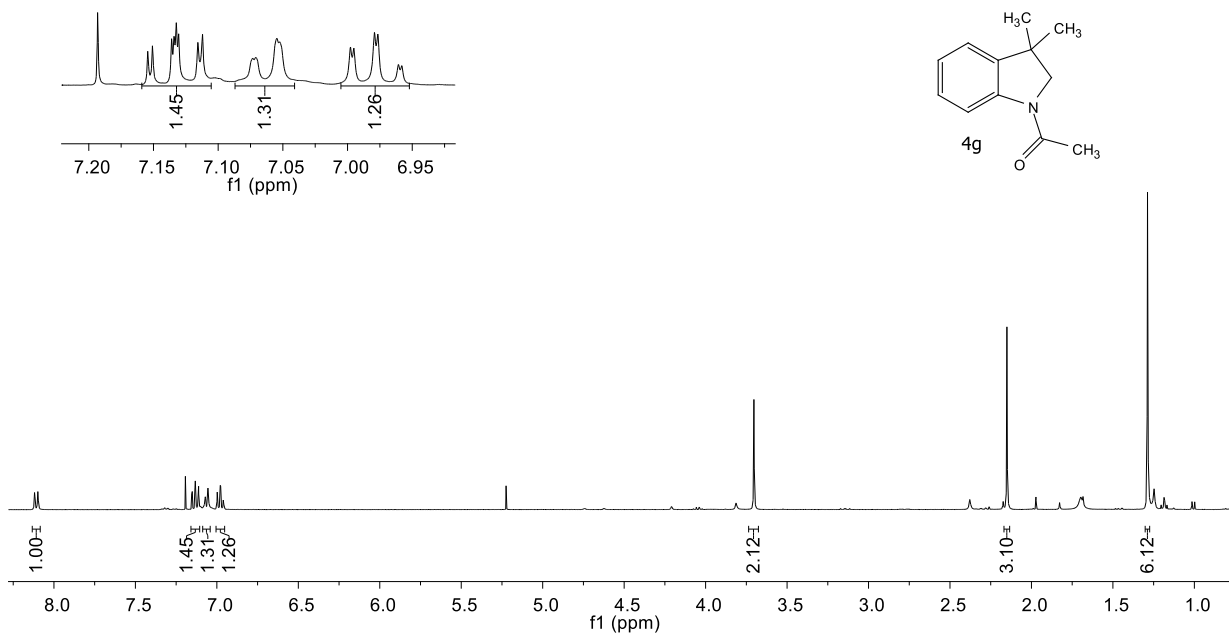


FIGURA 0.89. Espectro de RMN ^1H do composto **4g** (400 MHz, CDCl_3).

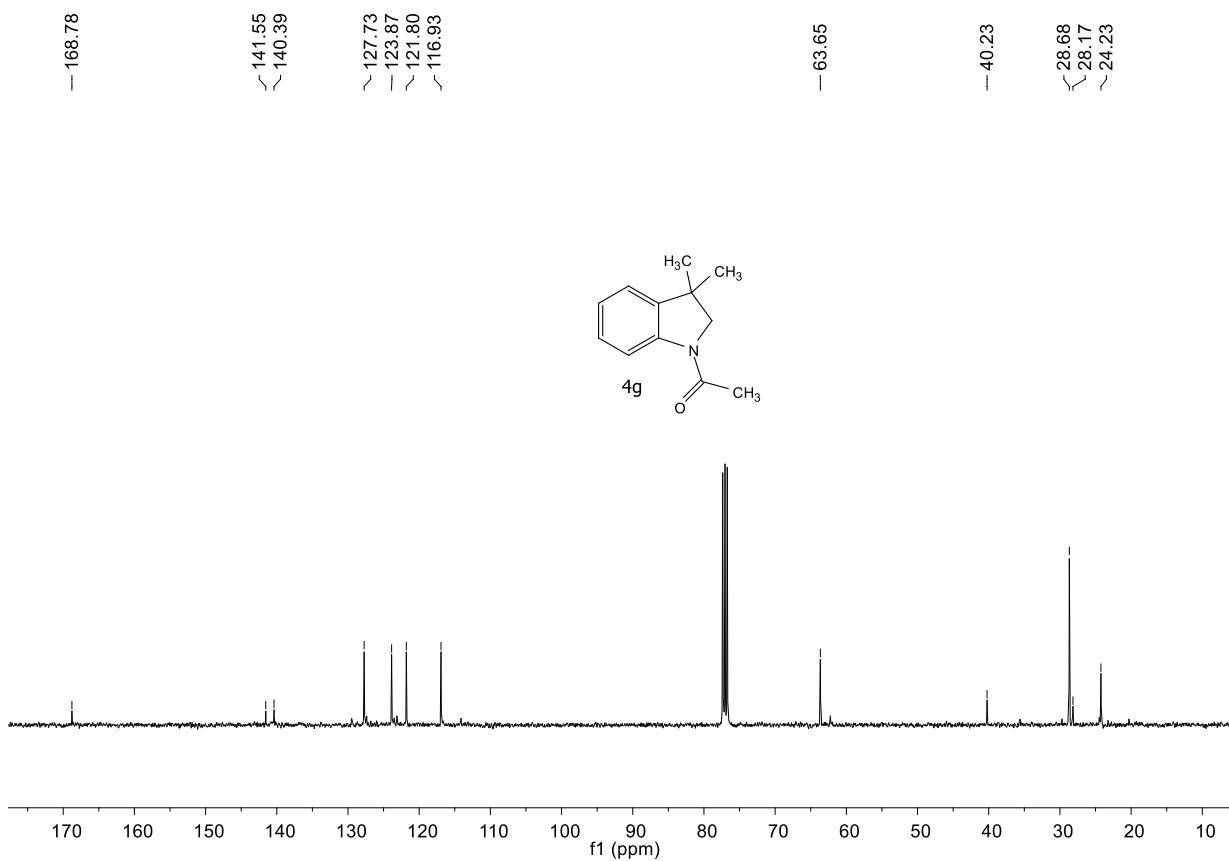


FIGURA 0.90. Espectro de RMN ^{13}C do composto **4g** (100 MHz, CDCl_3).

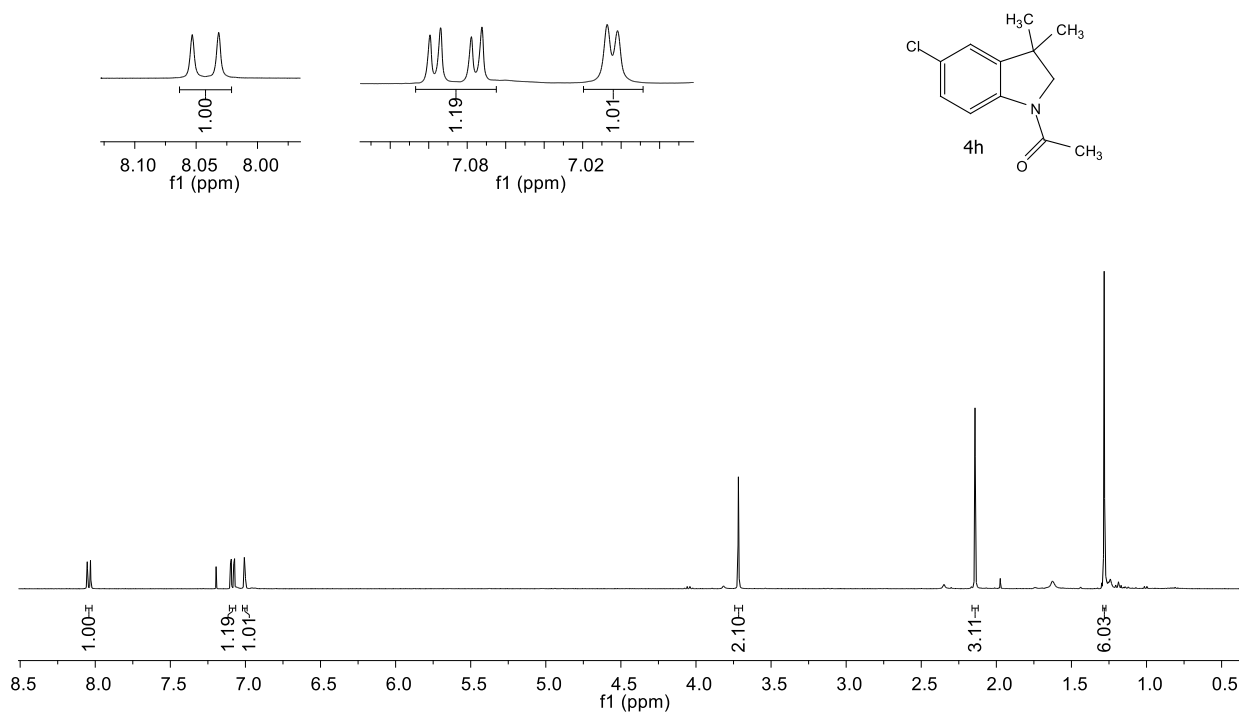


FIGURA 0.91. Espectro de RMN ^1H do composto **4h** (400 MHz, CDCl_3).

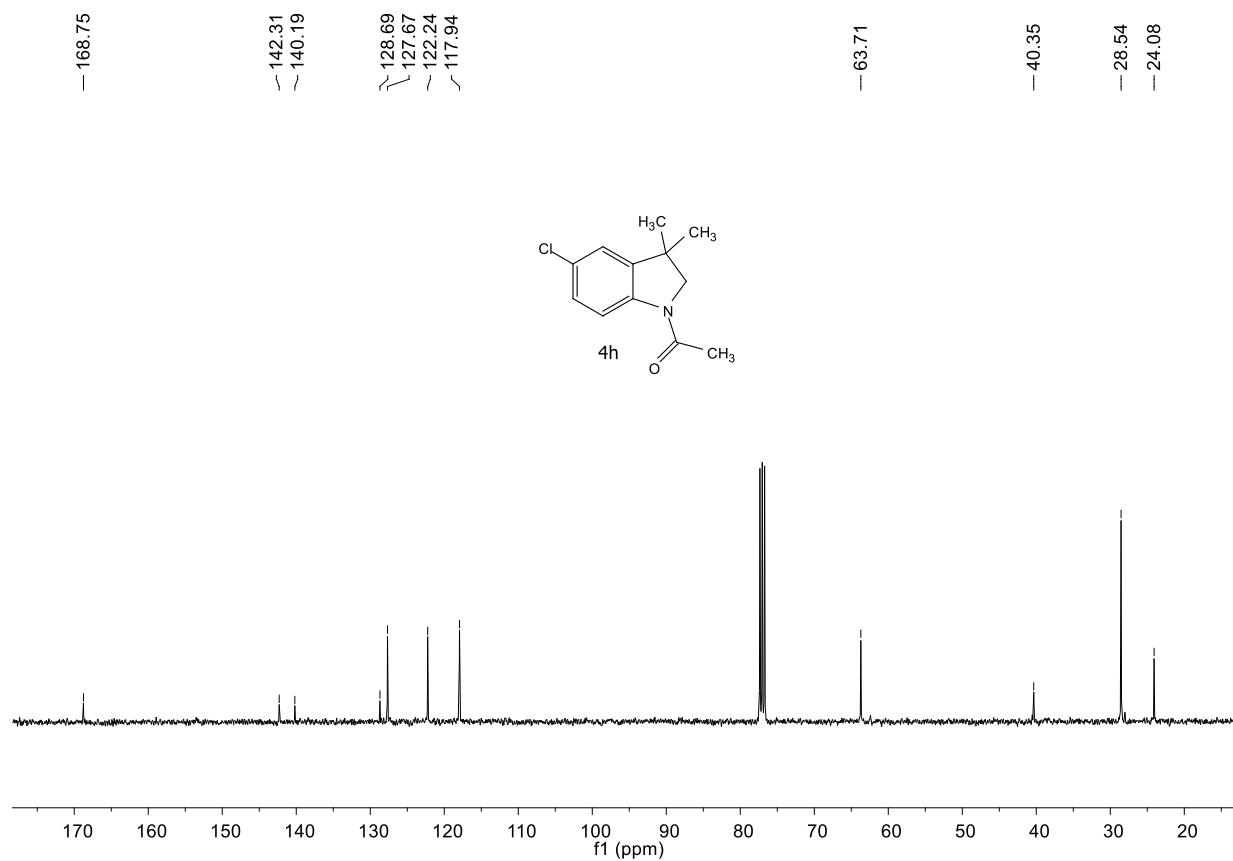


FIGURA 0.92. Espectro de RMN ^{13}C do composto **4h** (100 MHz, CDCl_3).

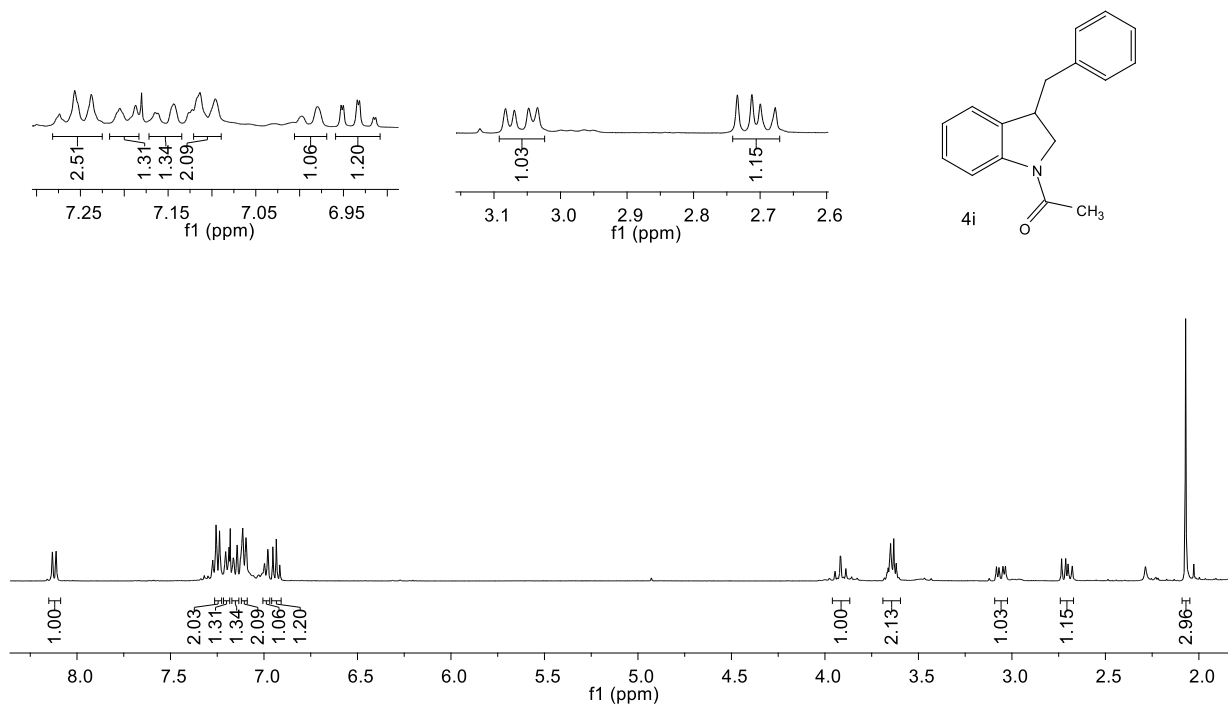


FIGURA 0.93. Espectro de RMN ¹H do composto **4i** (400 MHz, CDCl₃).

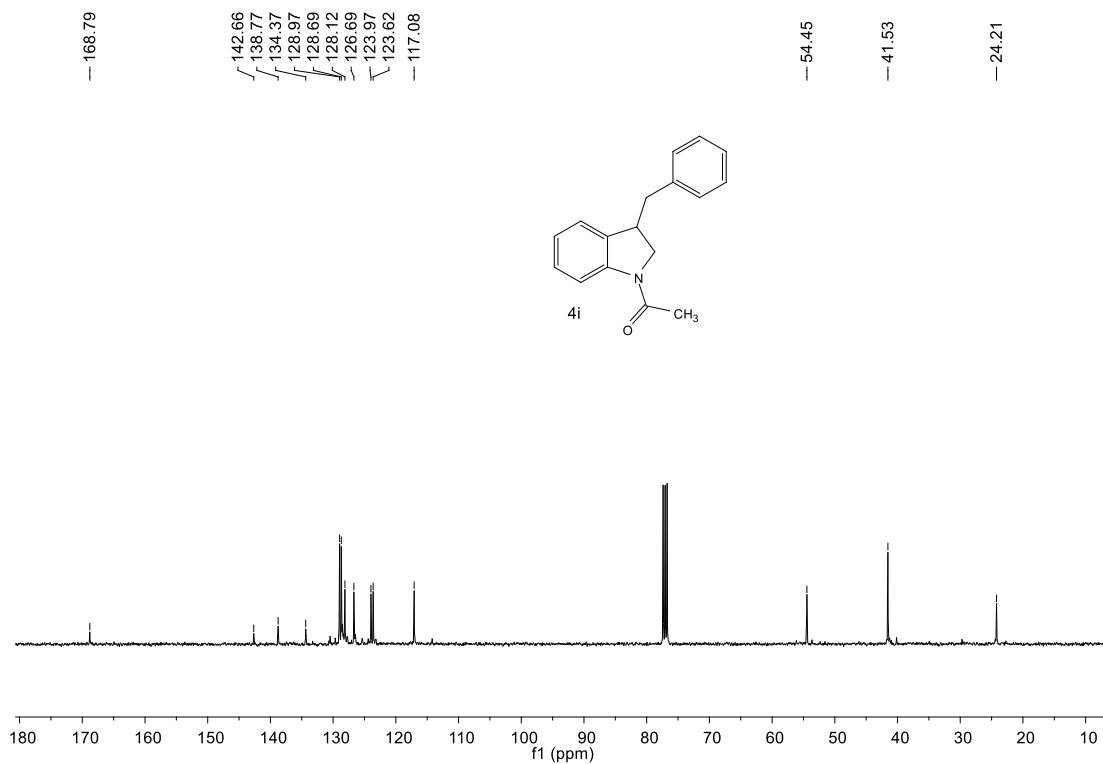


FIGURA 0.94. Espectro de RMN ¹³C do composto **4i** (100 MHz, CDCl₃).

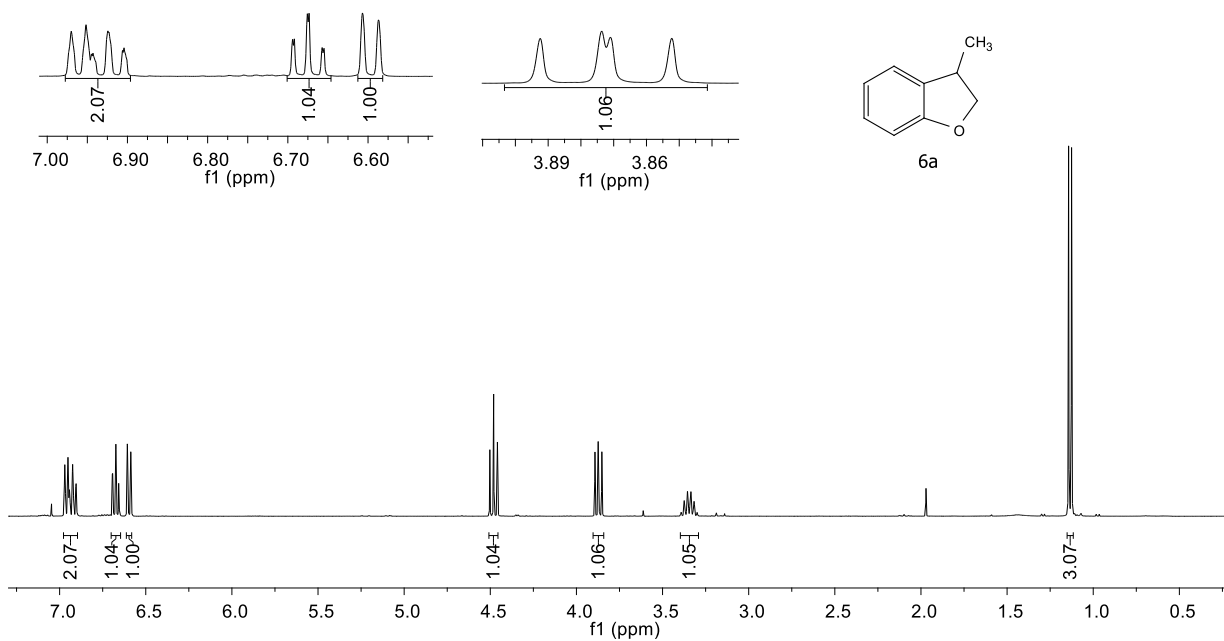


FIGURA 0.95. Espectro de RMN ¹H do composto **6a** (400 MHz, CDCl₃).

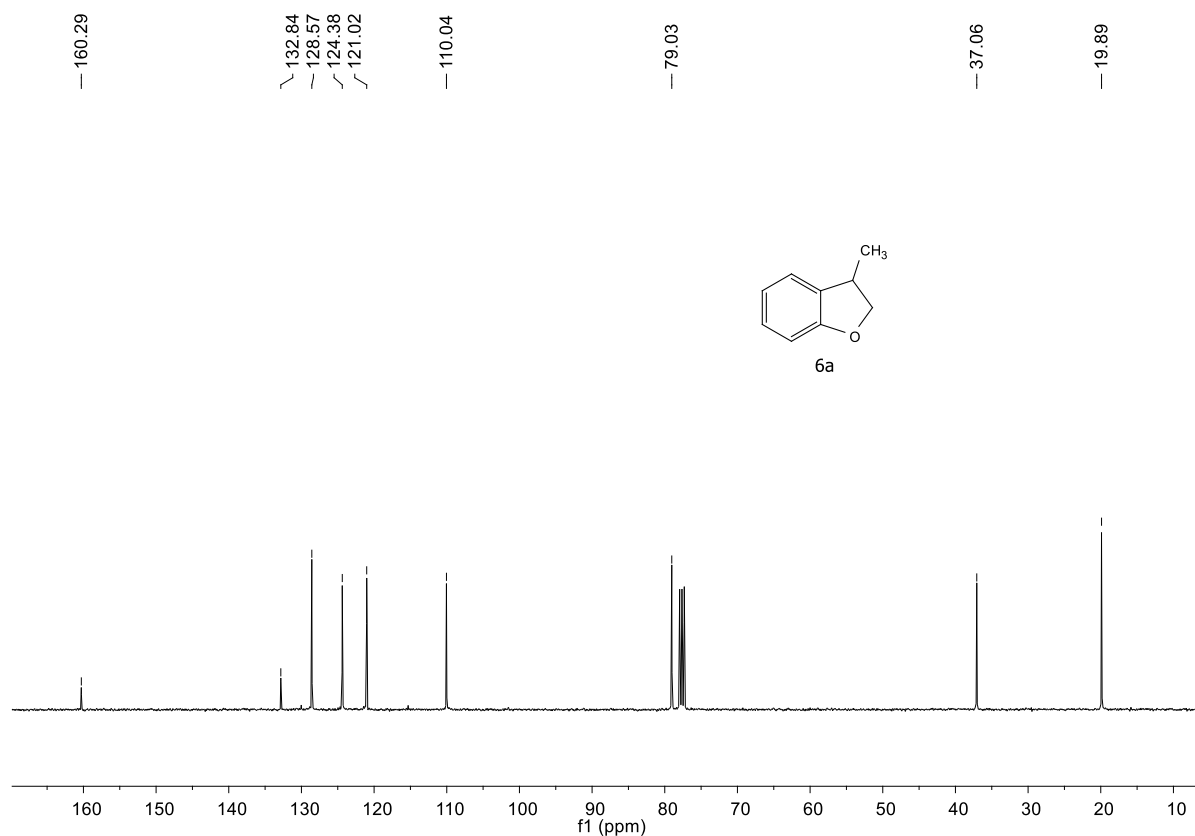


FIGURA 0.96. Espectro de RMN ¹³C do composto **6a** (100 MHz, CDCl₃).

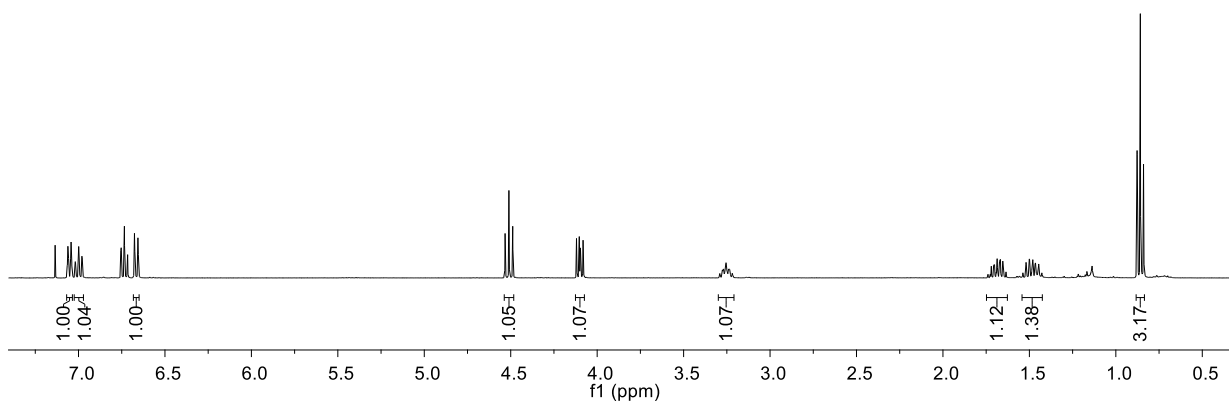
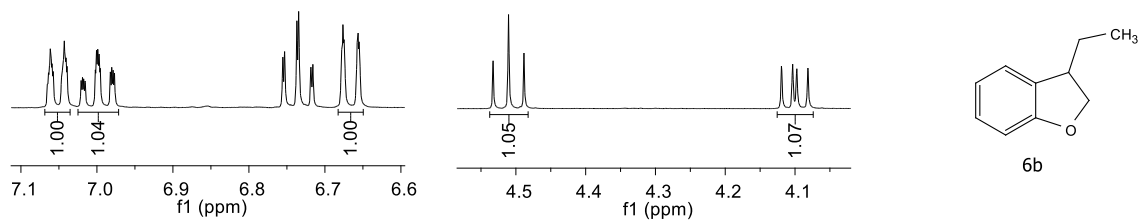


FIGURA 0.97. Espectro de RMN ^1H do composto **6b** (400 MHz, CDCl_3).

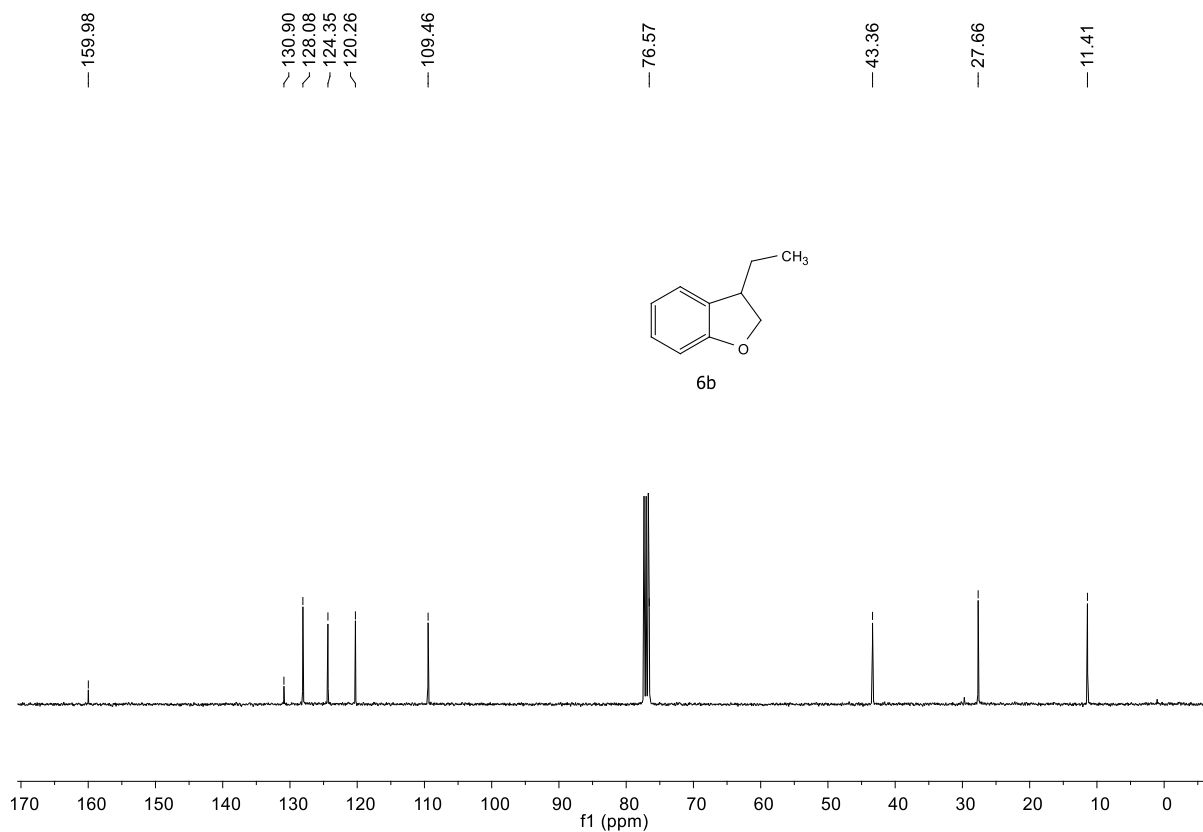


FIGURA 0.98. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6b** (100 MHz, CDCl_3).

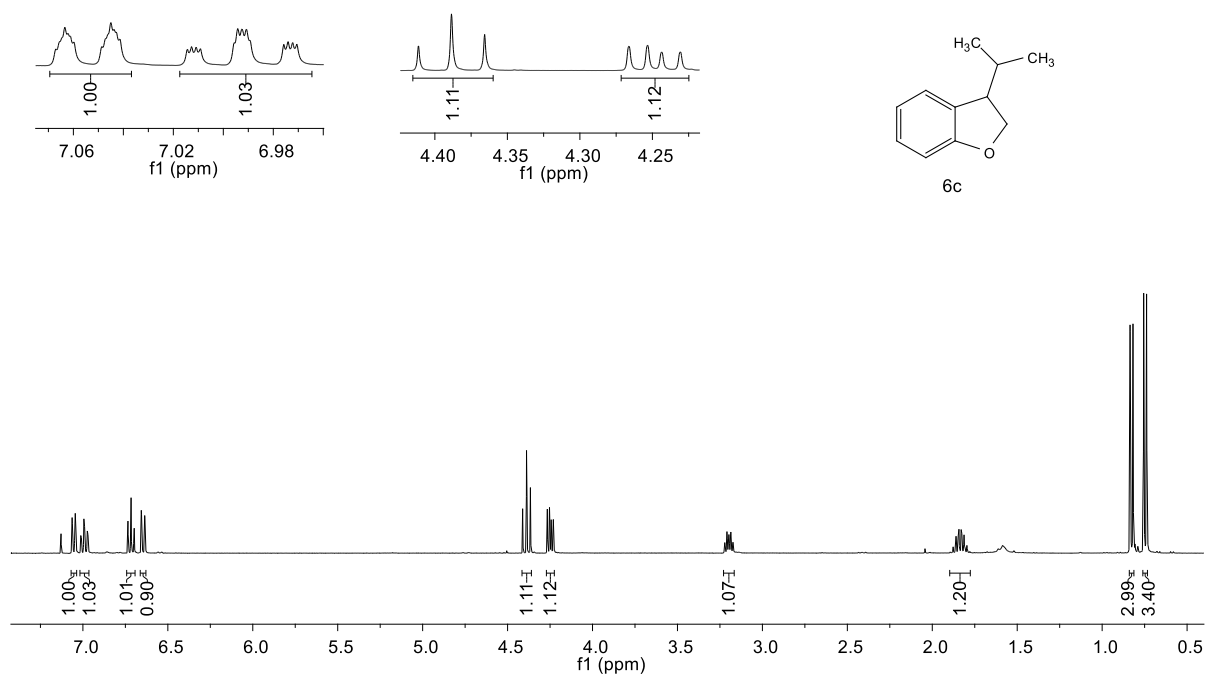


FIGURA 0.99. Espectro de RMN ¹H do composto **6c** (400 MHz, CDCl₃).

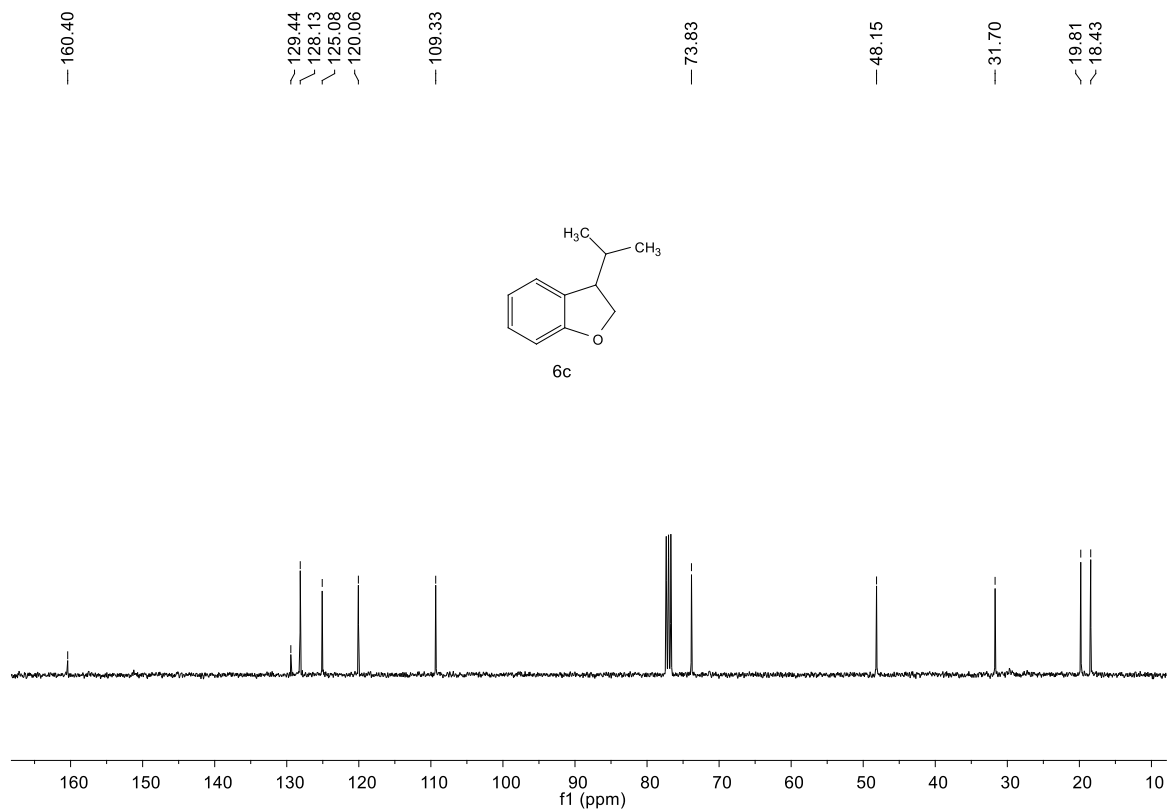


FIGURA 0.100. Espectro de RMN ¹³C do composto **6c** (100 MHz, CDCl₃).

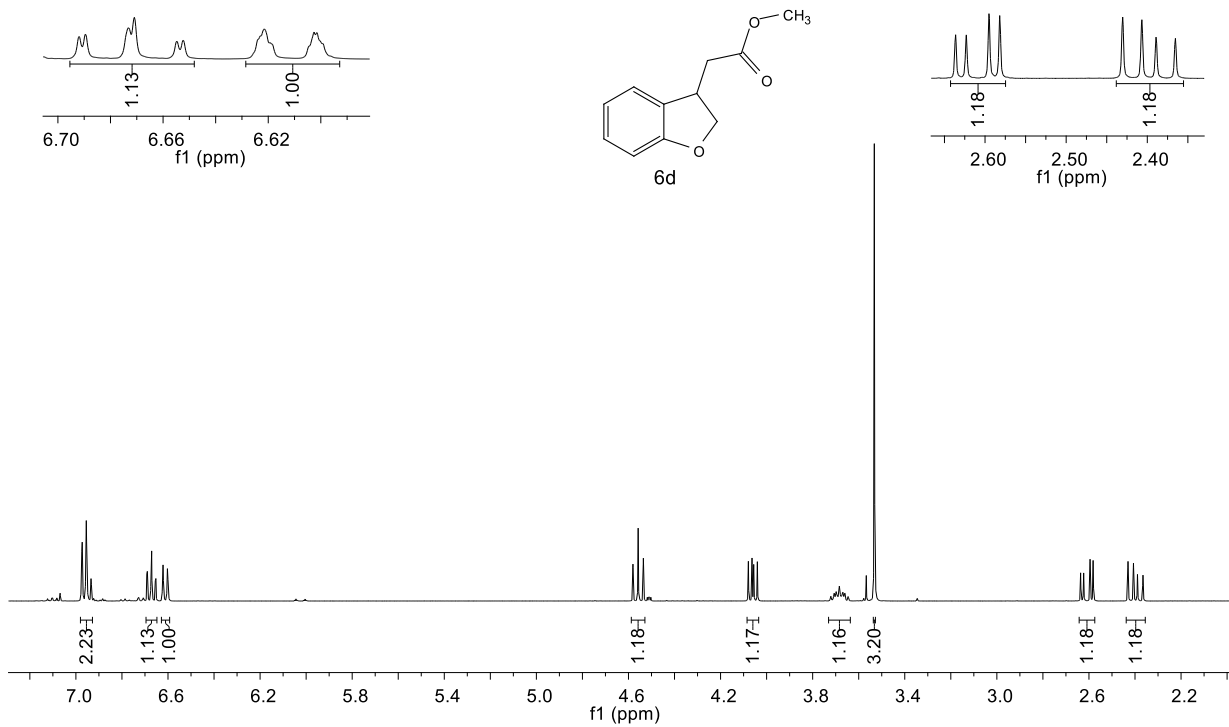


FIGURA 0.101. Espectro de RMN ¹H do composto **6d** (400 MHz, CDCl₃).

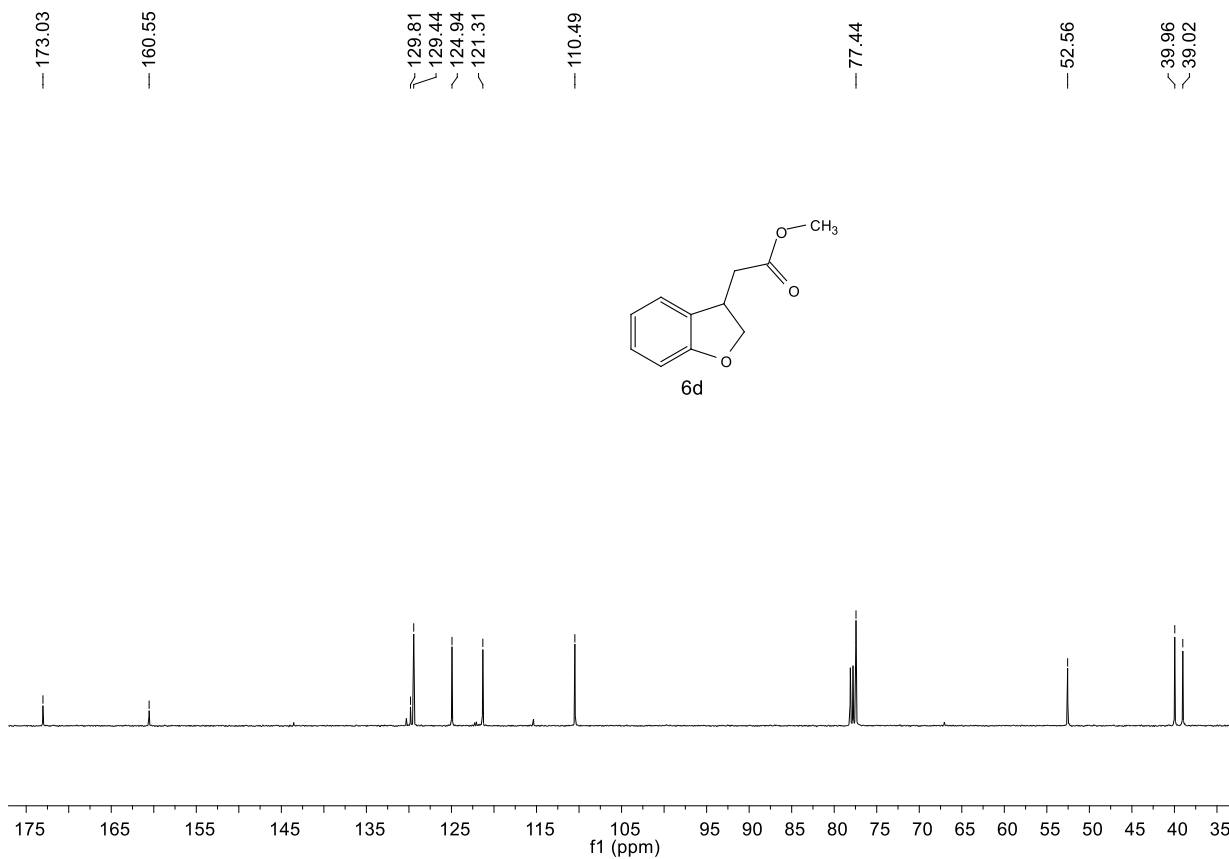


FIGURA 0.102. Espectro de RMN ¹³C do composto **6d** (100 MHz, CDCl₃).

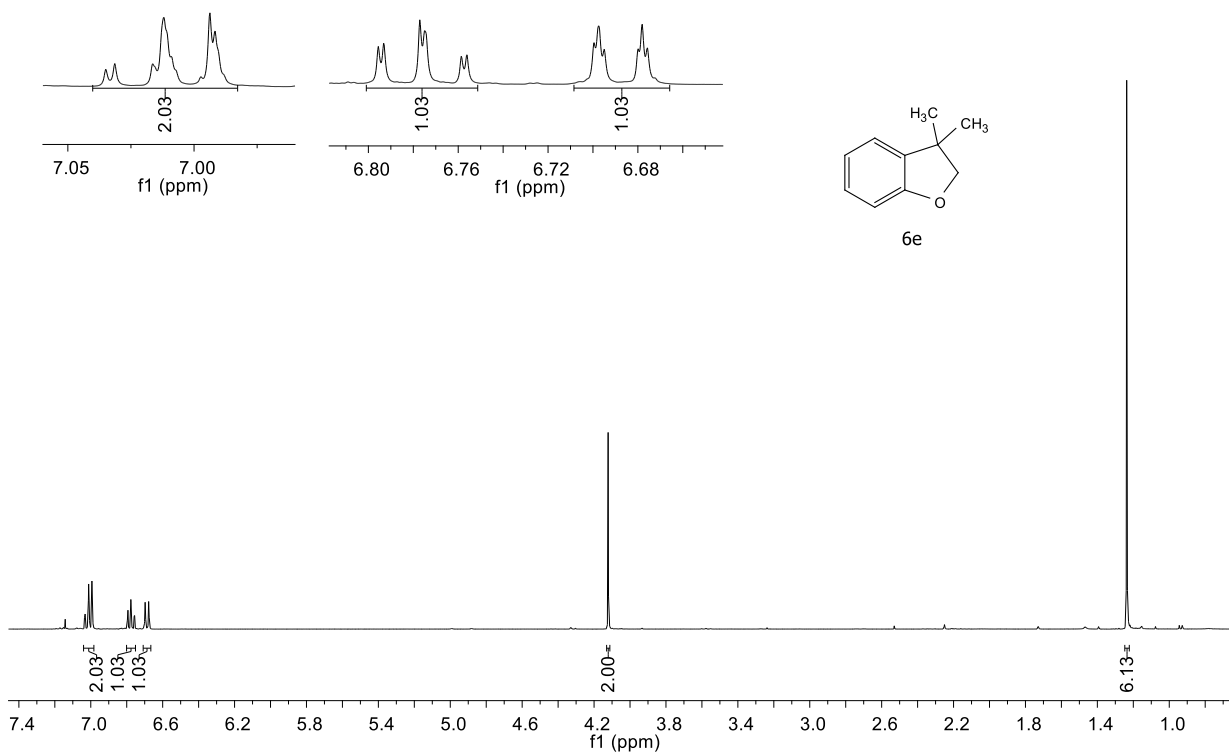


FIGURA 0.103. Espectro de RMN ¹H do composto **6e** (400 MHz, CDCl₃).

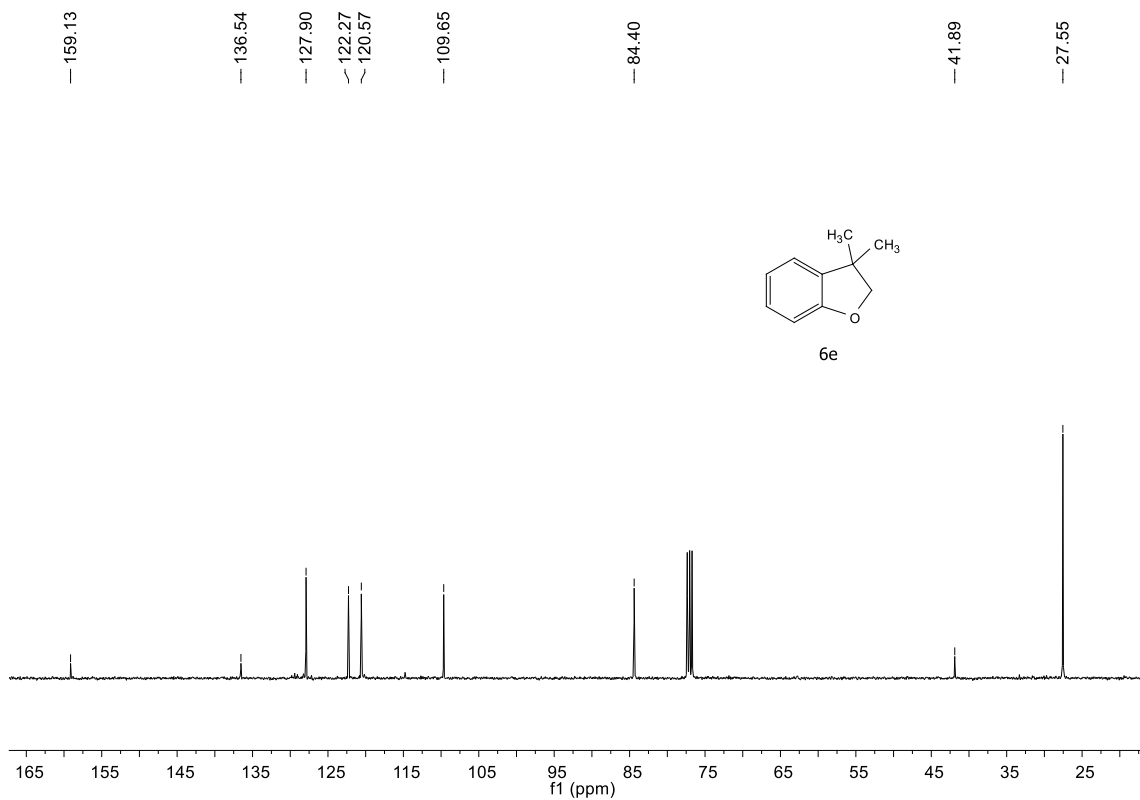


FIGURA 0.104. Espectro de RMN ¹³C do composto **6e** (100 MHz, CDCl₃).

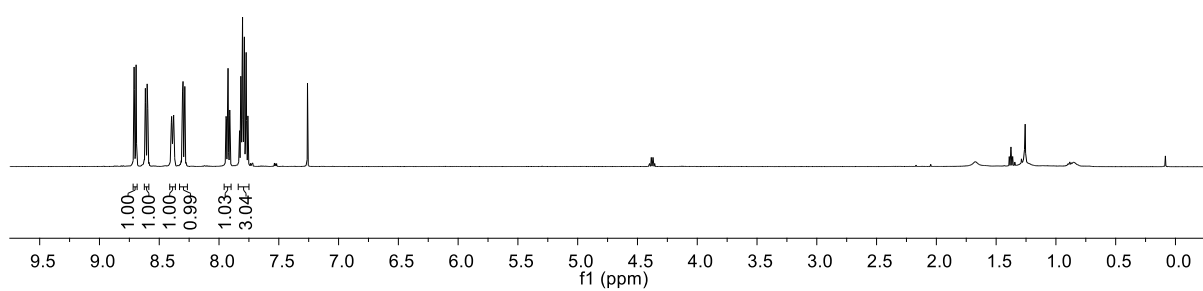
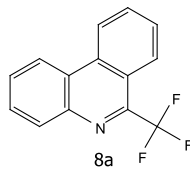
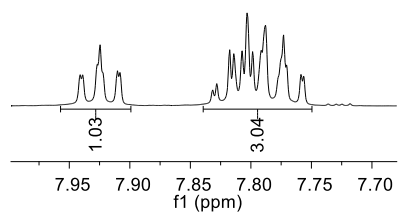


FIGURA 0.105. Espectro de RMN ^1H do composto **8a** (500 MHz, CDCl_3).

146.67
146.41
141.78
133.99
131.39
131.16
129.35
129.23
128.08
125.97
125.95
125.14
123.05
121.79
120.84

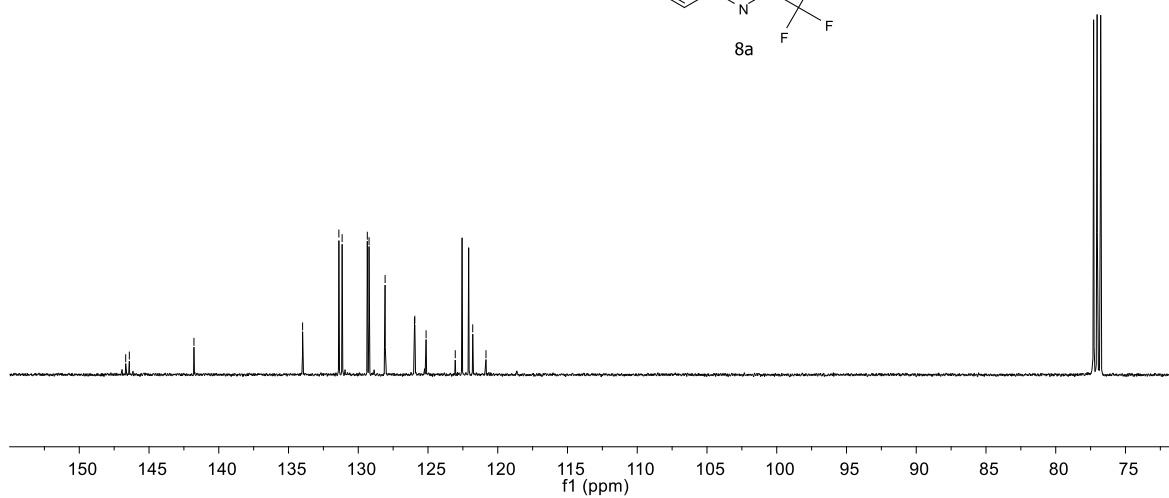
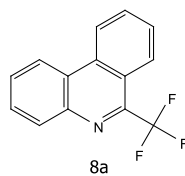


FIGURA 0.106. Espectro de RMN ^{13}C do composto **8a** (126 MHz, CDCl_3).

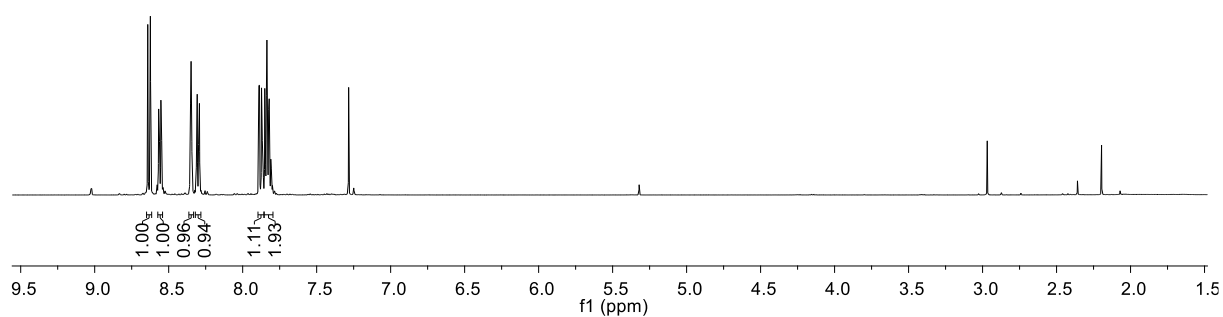
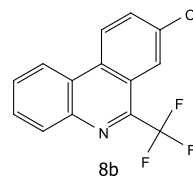
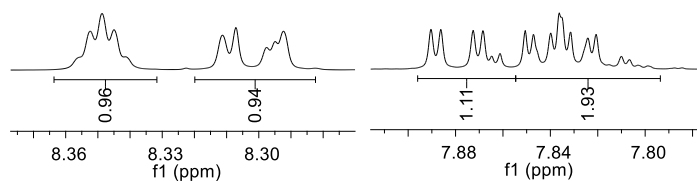


FIGURA 0.107. Espectro de RMN ^1H do composto **8b** (500 MHz, CDCl_3).

145.57
145.31
— 141.67
134.30
132.32
132.06
131.28
129.70
129.69
125.22
125.19
124.94
124.54
124.23
122.74
122.54
121.94
120.54

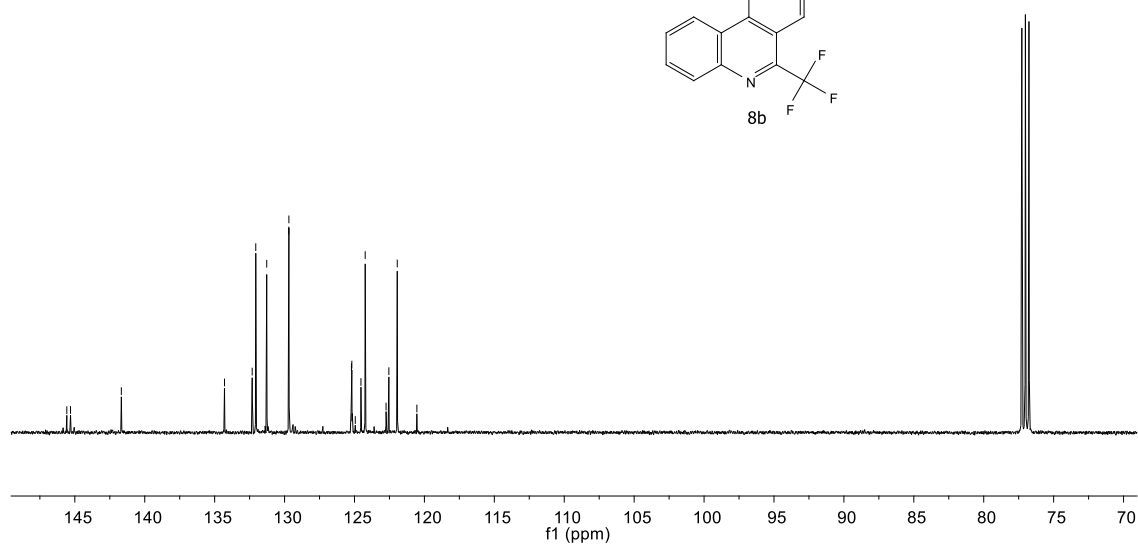
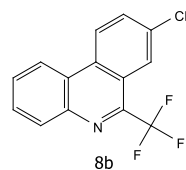


FIGURA 0.108. Espectro de RMN ^{13}C do composto **8b** (126 MHz, CDCl_3).

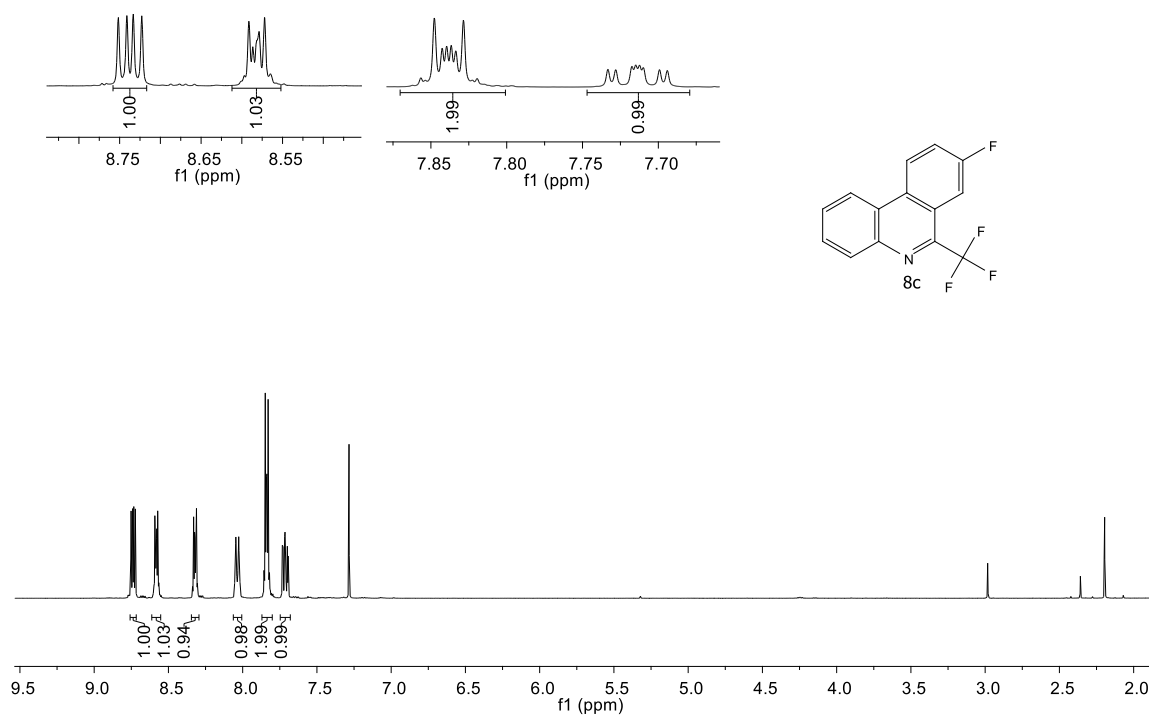


FIGURA 0.109. Espectro de RMN ^1H do composto **8c** (500 MHz, CDCl_3).

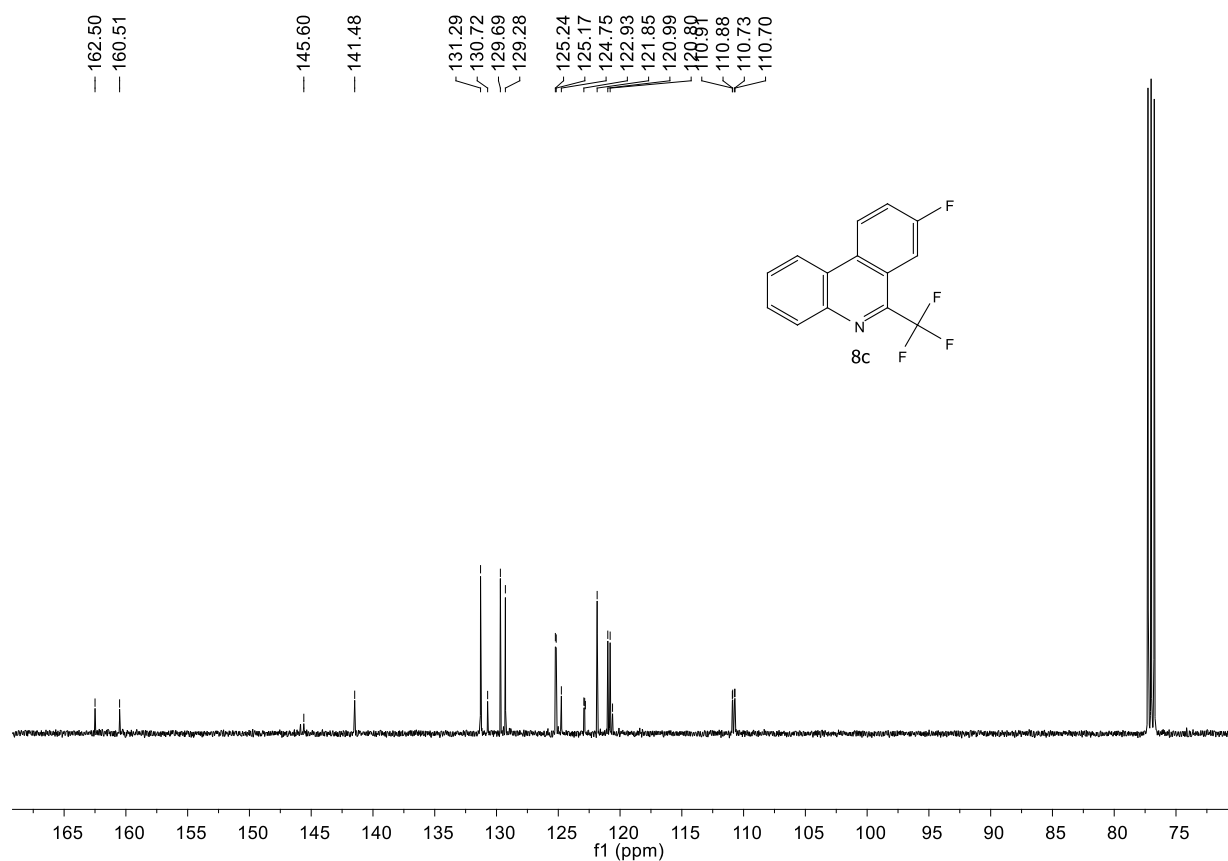


FIGURA 0.110. Espectro de RMN ^{13}C do composto **8c** (126 MHz, CDCl_3).

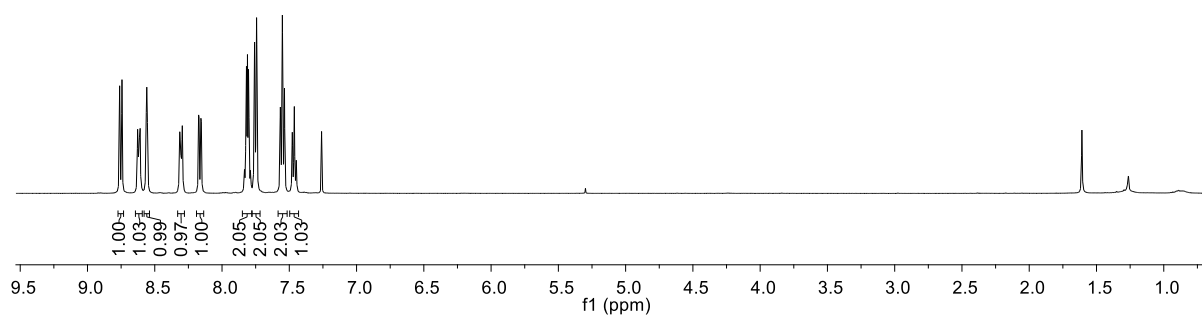
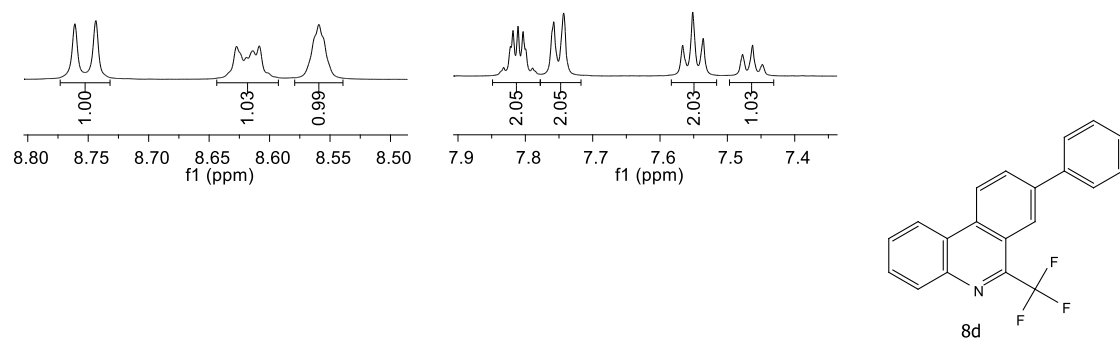


FIGURA 0.111. Espectro de RMN ^1H do composto **8d** (500 MHz, CDCl_3).

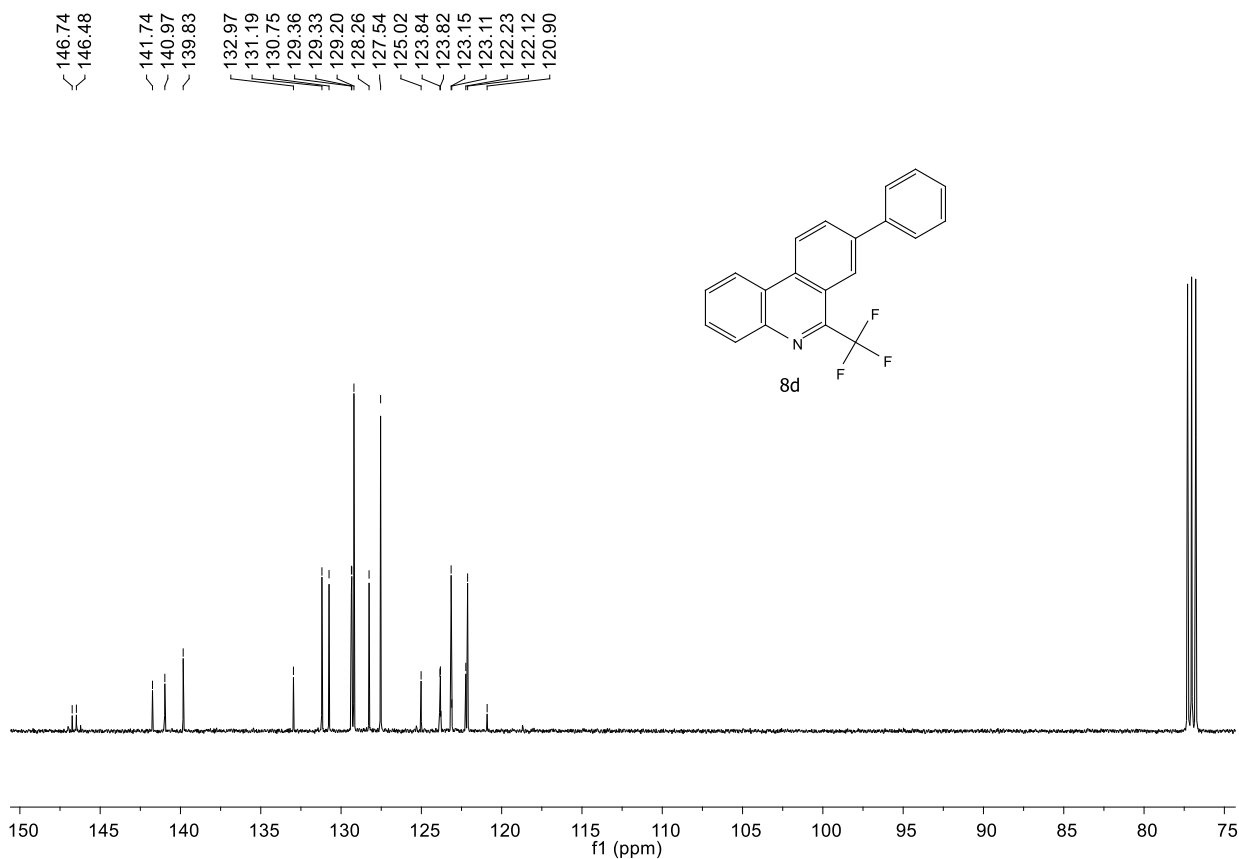


FIGURA 0.112. Espectro de RMN ^{13}C do composto **8d** (126 MHz, CDCl_3).

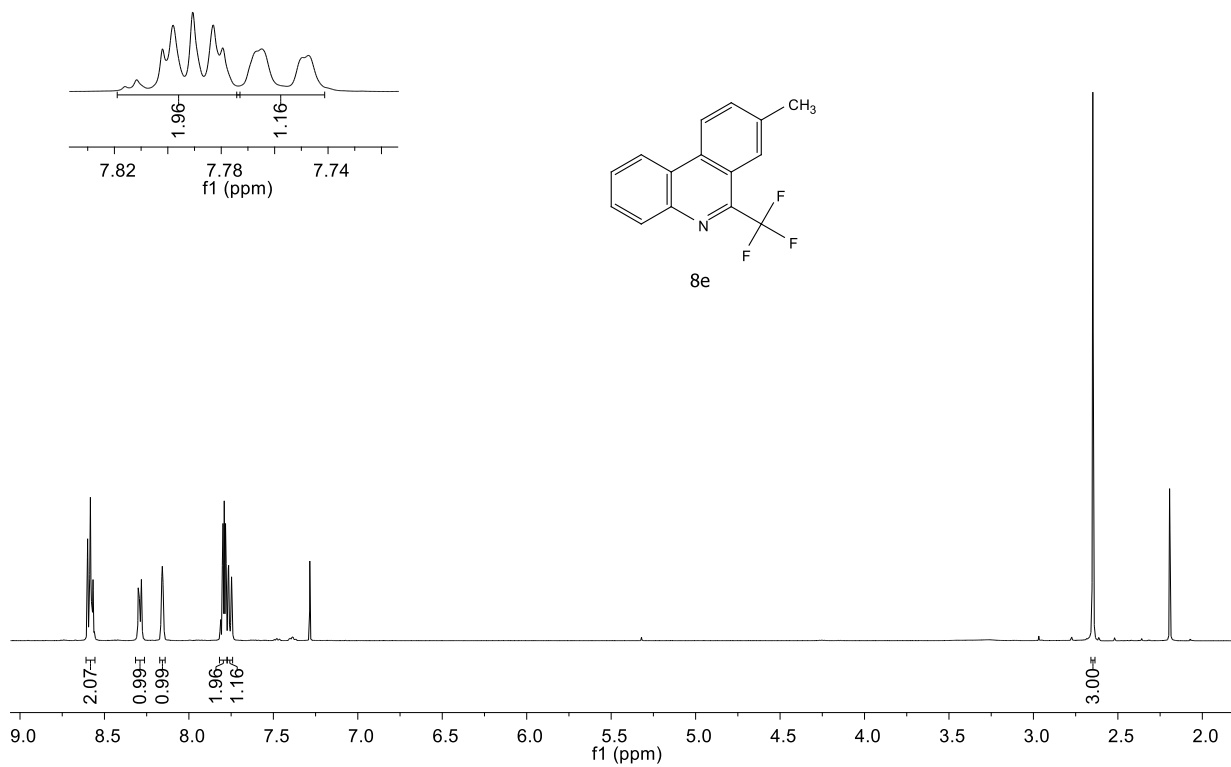


FIGURA 0.113. Espectro de RMN ^1H do composto **8e** (500 MHz, CDCl_3).

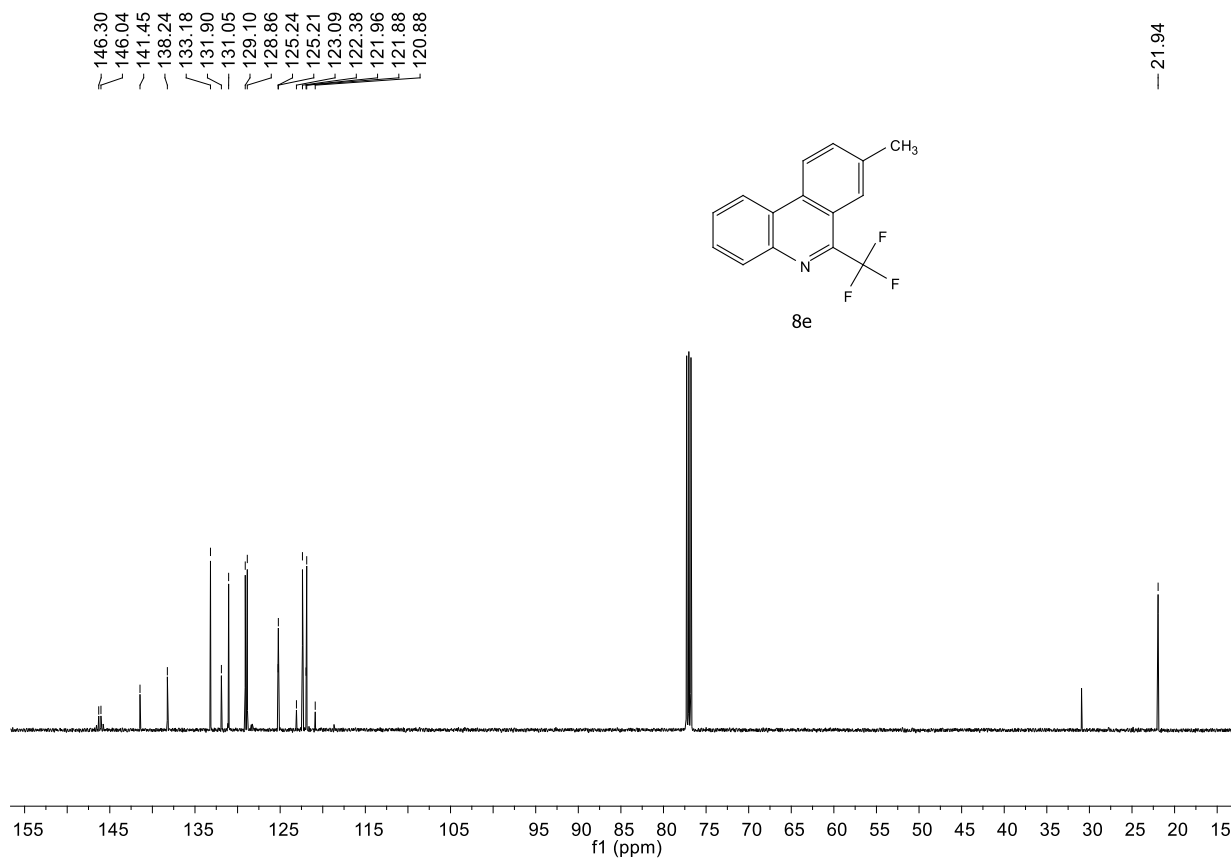


FIGURA 0.114. Espectro de RMN ^{13}C do composto **8e** (126 MHz, CDCl_3).

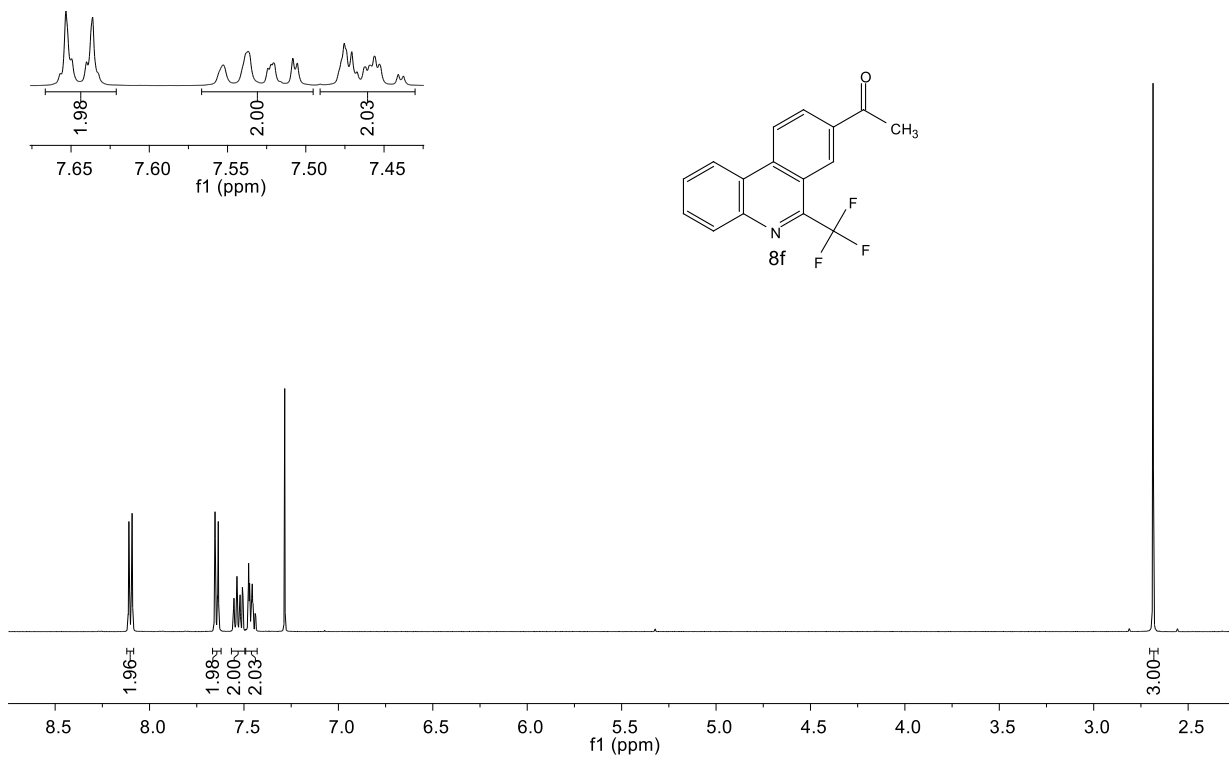


FIGURA 0.115. Espectro de RMN ¹H do composto **8f** (500 MHz, CDCl₃).

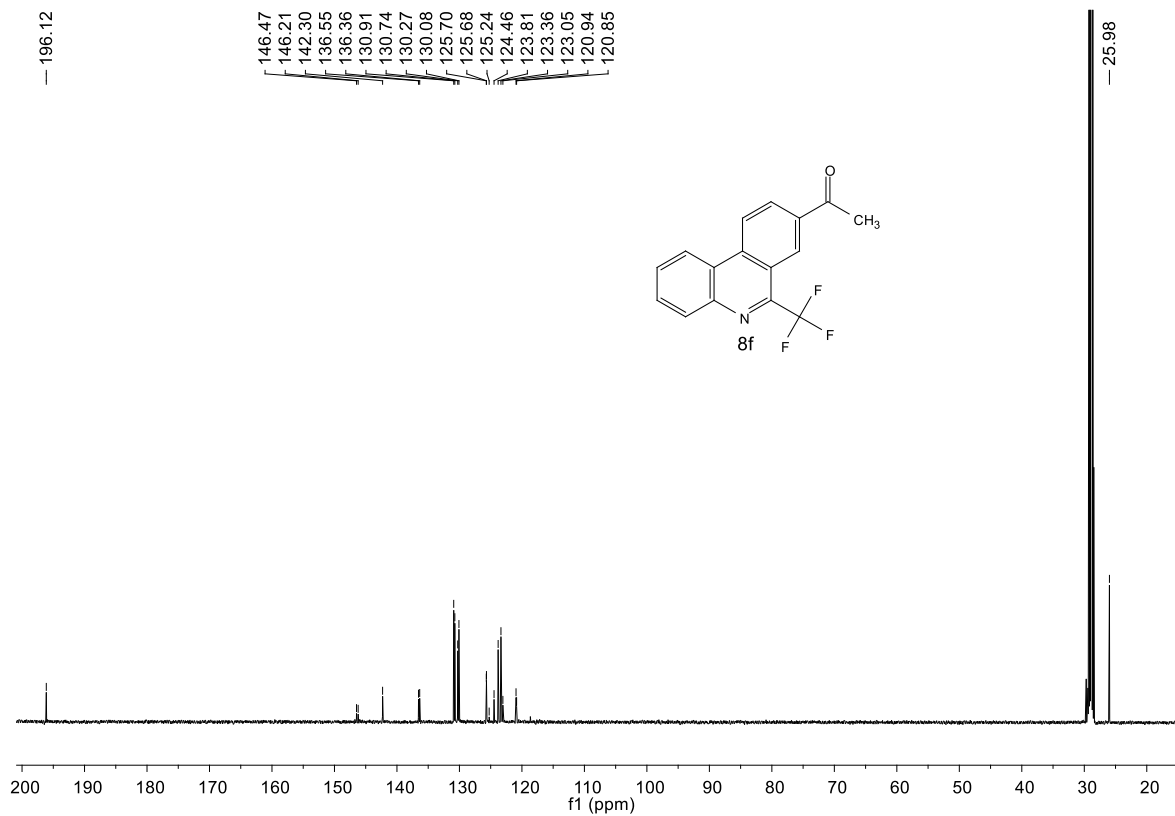


FIGURA 0.116. Espectro de RMN ¹³C do composto **8f** (126 MHz, Acetona).

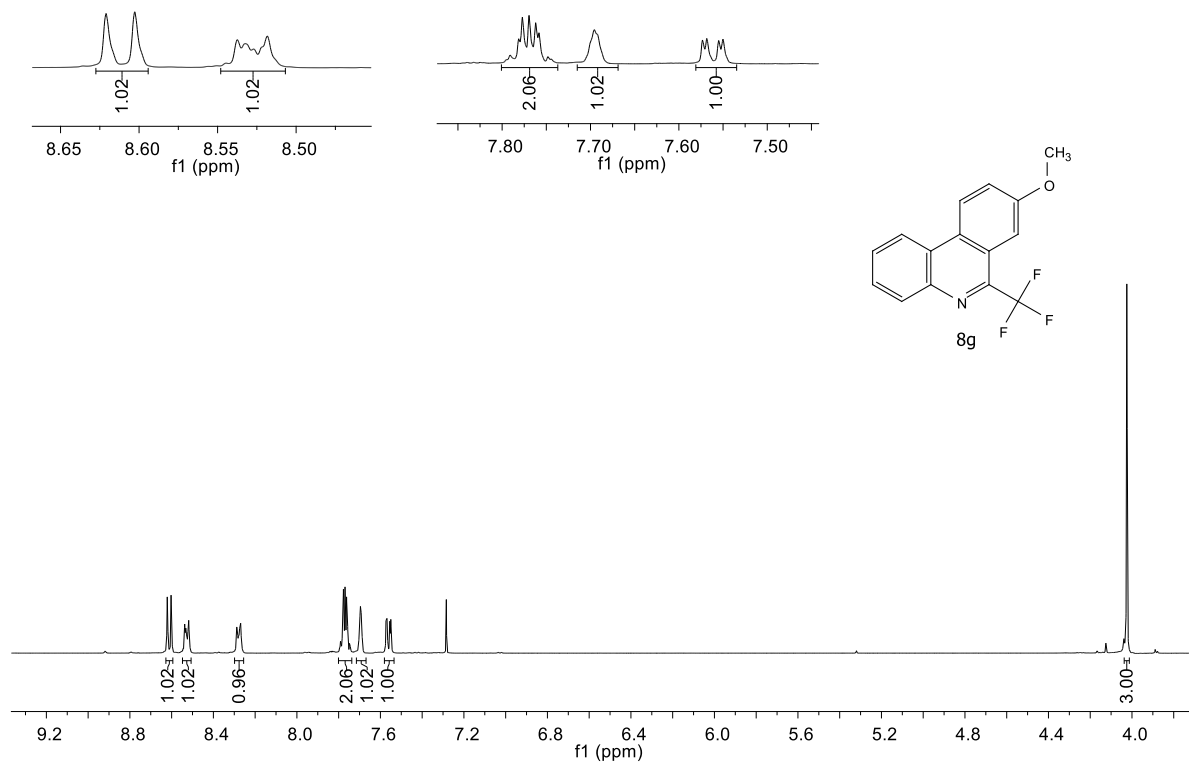


FIGURA 0.117. Espectro de RMN ^1H do composto **8g** (500 MHz, CDCl_3).

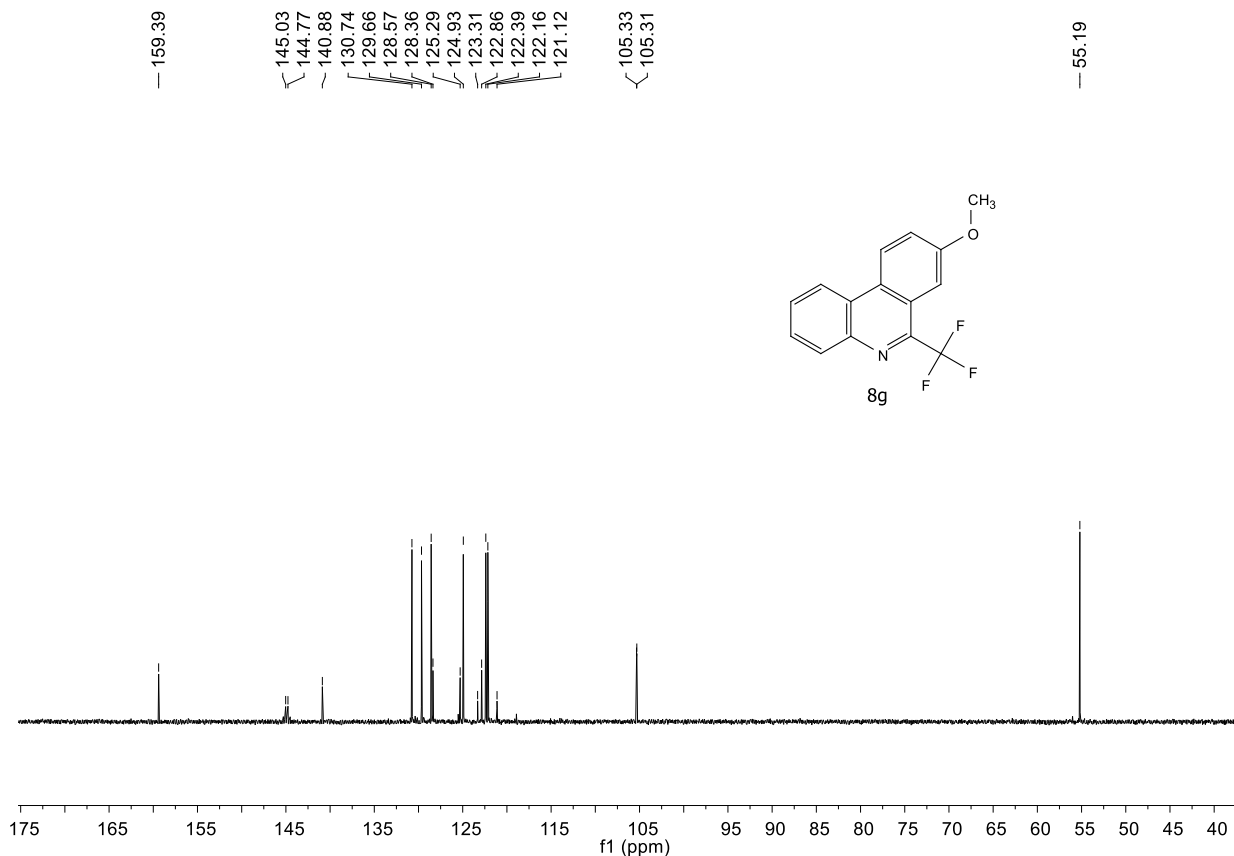


FIGURA 0.118. Espectro de RMN ^{13}C do composto **8g** (126 MHz, Acetona).

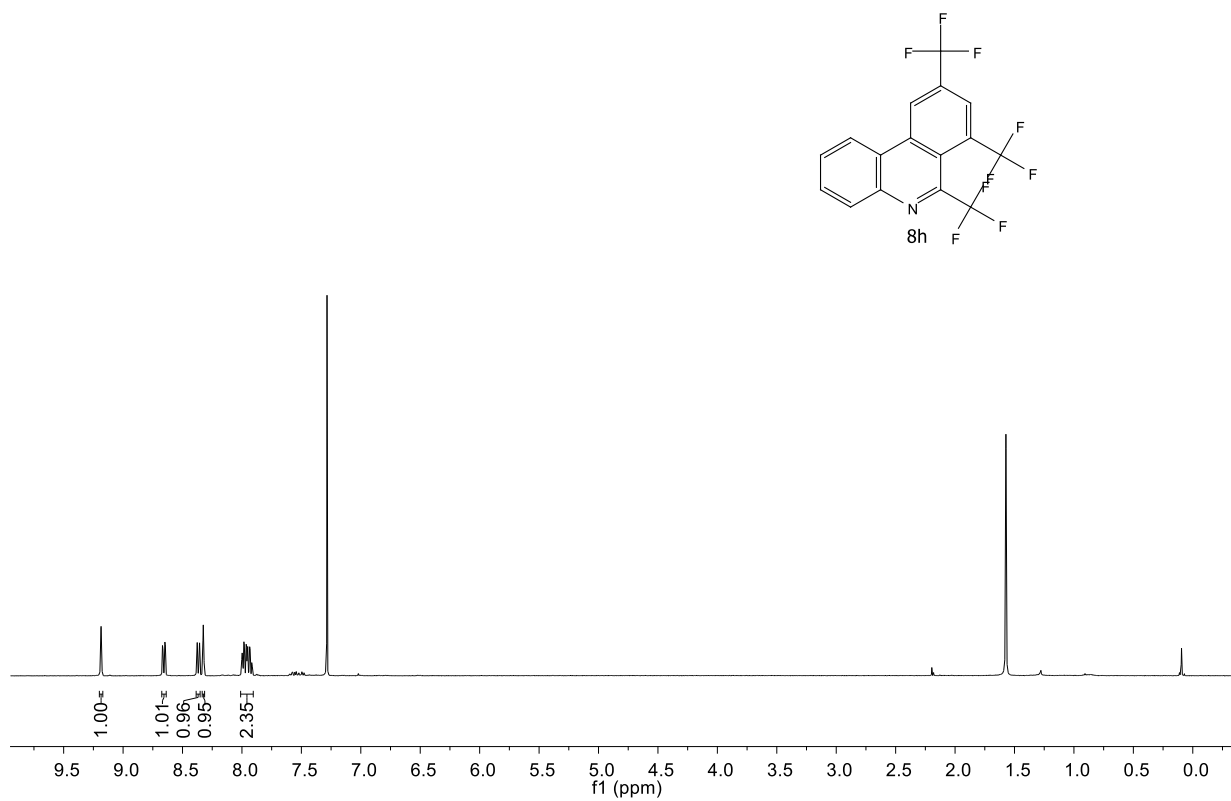


FIGURA 0.119. Espectro de RMN ^1H do composto **8h** (500 MHz, CDCl_3).

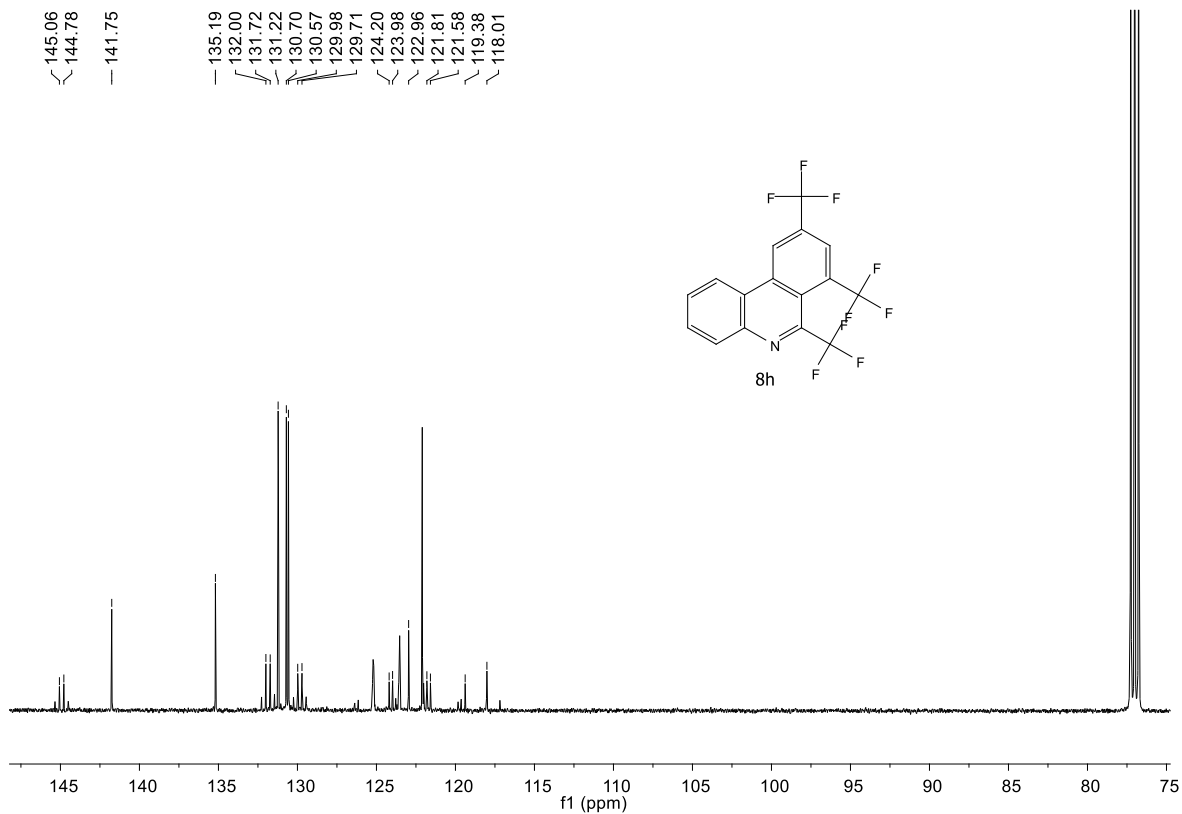


FIGURA 0.120. Espectro de RMN ^{13}C do composto **8h** (126 MHz, Acetona).

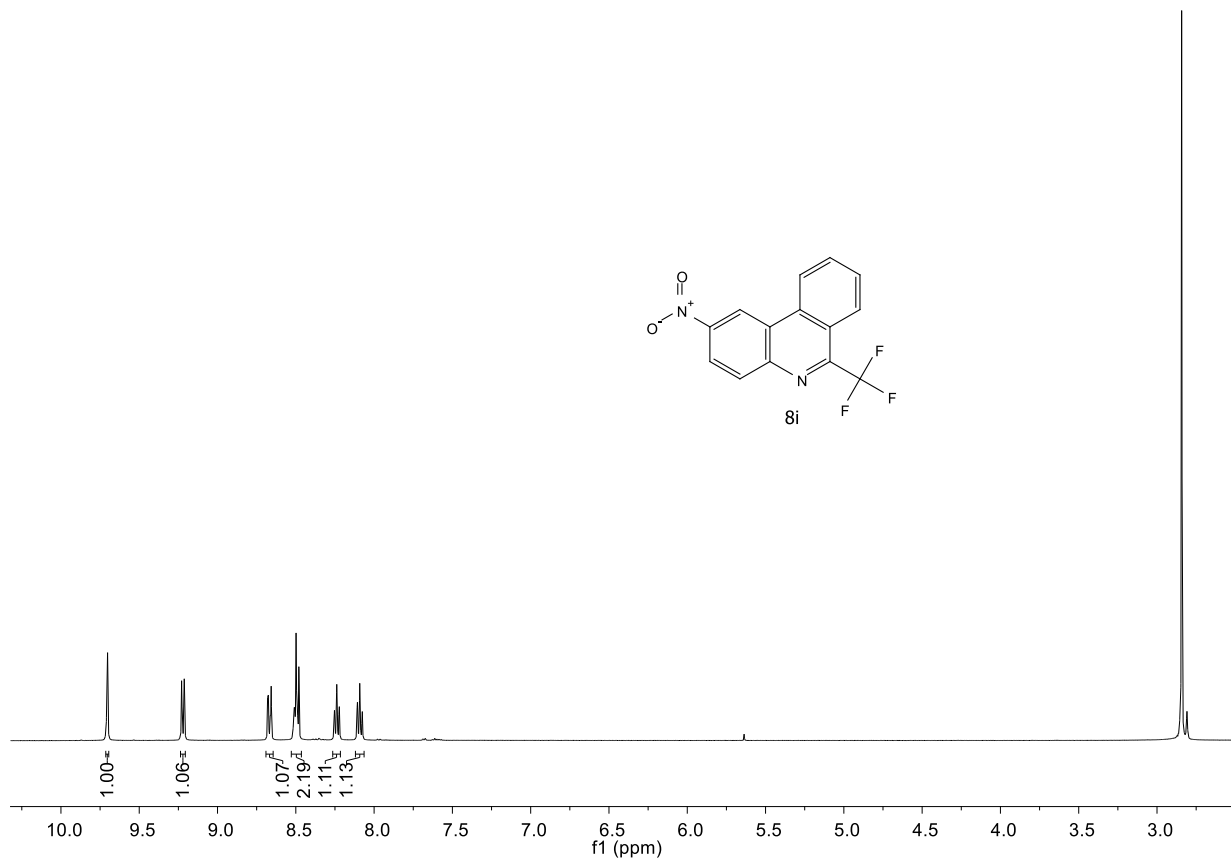


FIGURA 0.121. Espectro de RMN ^1H do composto **8i** (500 MHz, Acetona).

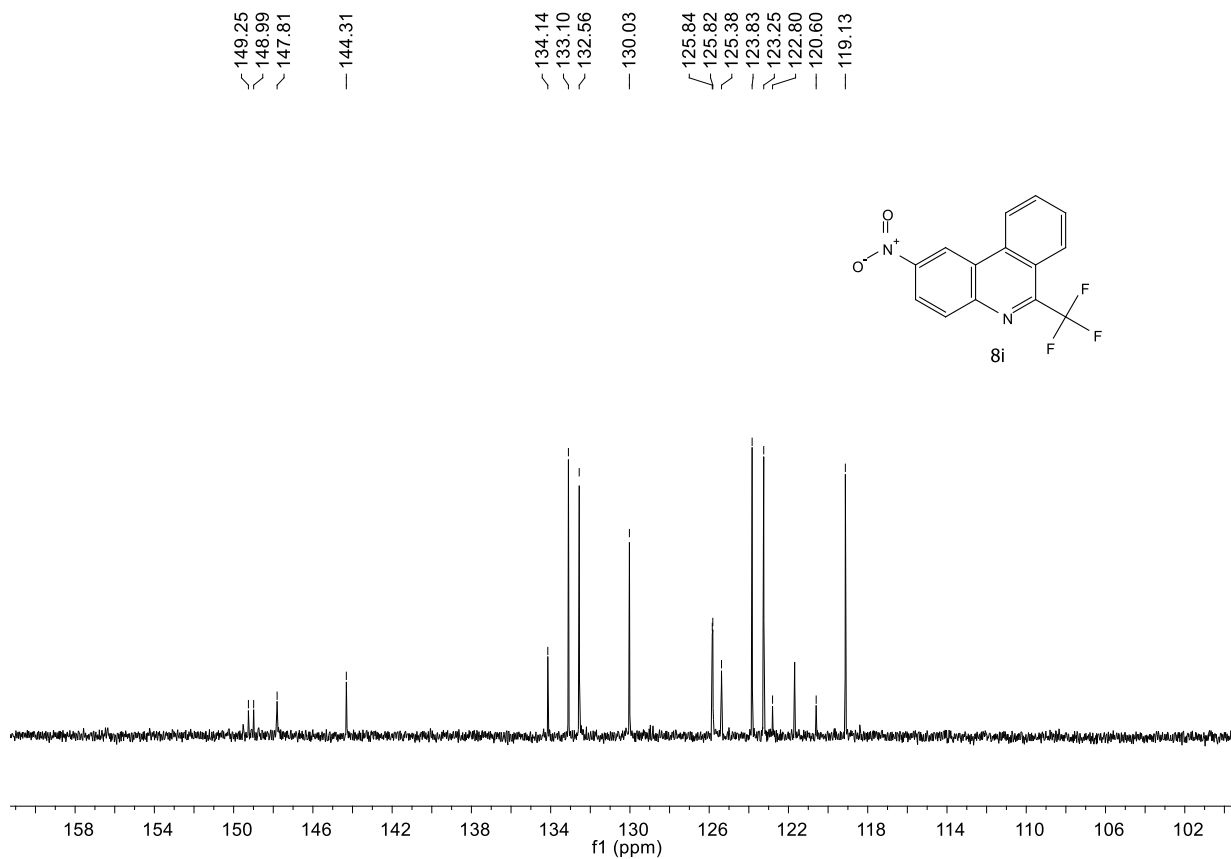


FIGURA 0.122. Espectro de RMN ^{13}C do composto **8i** (126 MHz, Acetona).

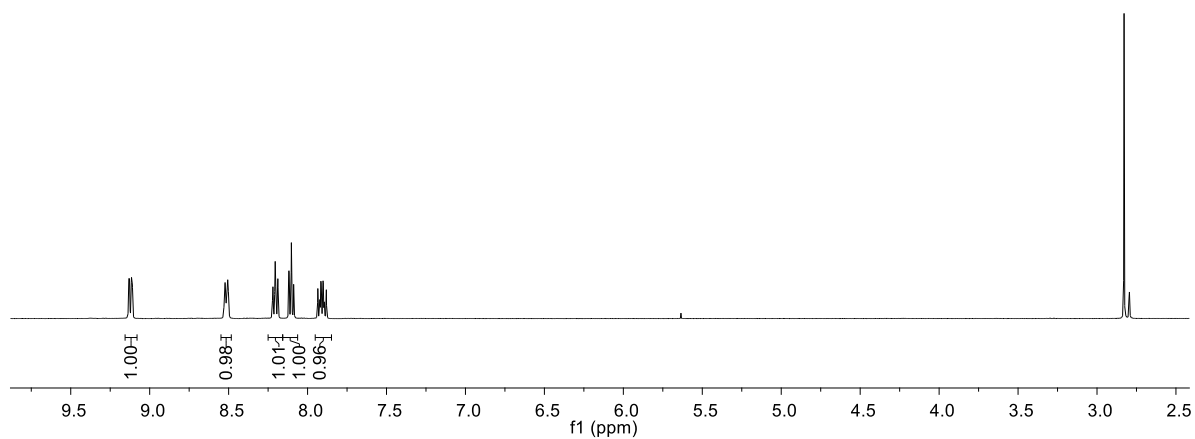
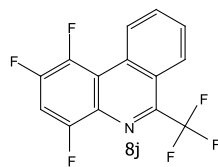


FIGURA 0.123. Espectro de RMN ^1H do composto **8j** (500 MHz, Acetona).

133.12
130.24
127.35
127.17
125.81
125.79
122.78
122.10
120.58
105.64
105.44
105.24

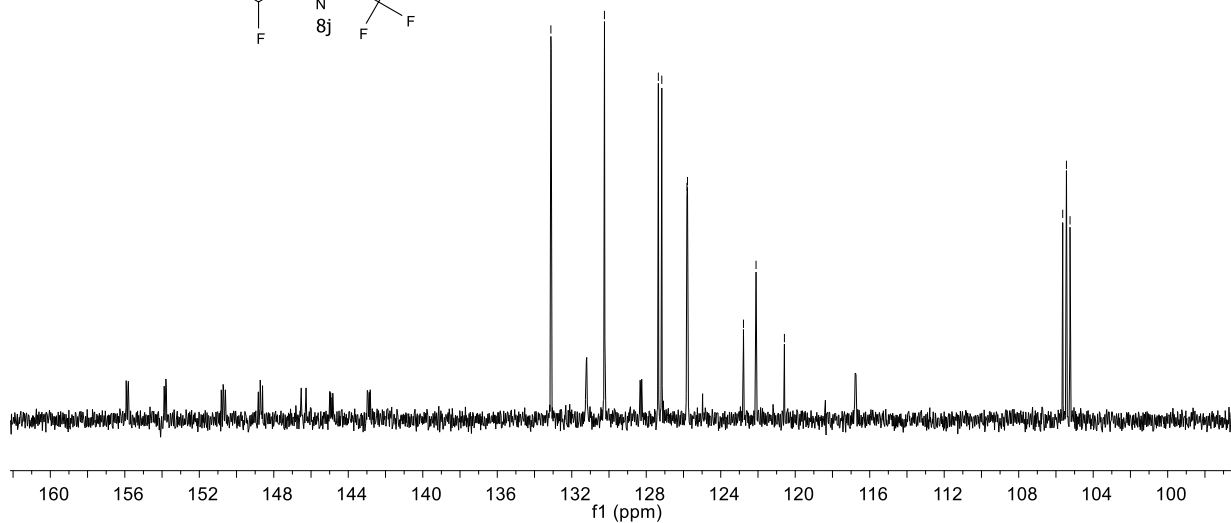
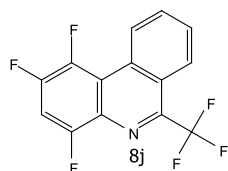


FIGURA 0.124. Espectro de RMN ^{13}C do composto **8j** (126 MHz, Acetona).

Parâmetros da corrida do GC-MS para curva de calibração:

The screenshot displays the GCMS software interface during acquisition. The main window shows the following parameters:

- Sample Information:** Sample Name: MG 148 Mancha anterior ao produto; Sample ID: MG 148 Mancha anterior ao produto; Data Description: Line1-MS.
- Acquisition Parameters:** Ret. Time: 0.000 / 3.300 min; Scan #: 0; Intensity: 0; Group: 1; C: 57.258 Free.
- GC Parameters:**
 - Inj. Port: SPL1; Inj. Heat Pot: INJ1
 - Column Oven Temp.: 110.0 °C
 - Injection Temp.: 250.0 °C
 - Injection Mode: Split
 - Sampling Time: 1.00 min
 - Carrier Gas: He; Prim. Press.: 500-900
 - Flow Control Mode: Pressure
 - Pressure: 60.0 kPa
 - Total Flow: 44.8 mL/min
 - Column Flow: 0.82 mL/min
 - Linear Velocity: 33.8 cm/sec
 - Purge Flow: 3.0 mL/min
 - Split Ratio: 50.0
- Program:** Column Oven Temperature
- Temperature Program Table:**

Rate	Final Temperature	Hold Time
0	110.0	0.00
1	15.00	250.0
2	0.00	0.0
3	0.00	0.0
- Column Information:** Name: ZB-5MS; Thickness: 0.25 µm; Length: 30.0 m; Diameter: 0.25 mm.

A small graph shows the temperature profile over time, with a blue line indicating the temperature ramp.

The screenshot displays the GCMS software interface showing the mass spectrum and detector parameters. The main window shows the following parameters:

- Sample Information:** Sample Name: MG 148 Mancha anterior ao produto; Sample ID: MG 148 Mancha anterior ao produto; Data Description: Line1-MS.
- Acquisition Parameters:** Ret. Time: 0.000 / 3.300 min; Scan #: 0; Intensity: 0; Group: 1; C: 57.258 Free.
- Mass Spectrum:** The plot shows Intensity (x100,000) versus m/z (2.0 to 8.0). The x-axis is labeled 'Base Peak m/z: 0.00' and 'Base Peak Intensity: 0'. The y-axis is labeled 'Intensity (x100,000)'. A pink line represents the mass spectrum, showing a peak at m/z 2.0.
- GC Parameters:**
 - Ion Source Temp.: 260 °C
 - Interface Temp.: 300 °C
 - Detector Voltage: Relative to the Tuning Result
 - Solvent Cut Time: 2 min
 - Micro Scan Width: 0 u
 - Threshold: 1000
- MS Consumables:** GC Consumables, MS Consumables, and a 'Detail...' button are visible on the right side.

A message window at the bottom shows a warning: 'CAR1 insert counter warning [E3007]' with a date of 11/5/2017 and time of 10:22:16.