

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**EXPLORANDO REAÇÕES DE FUNCIONALIZAÇÃO C(sp²)-H
FOTOCATALISADAS POR PORFIRINAS EM CONDIÇÕES DE FLUXO
CONTÍNUO E O USO DA ELETROCATÁLISE PARA PROMOVER
ACOPLAMENTOS C-S**

Aline Aparecida Nunes Souza de Matos*

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

Orientador: Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira

***Bolsista CNPq**

**São Carlos - SP
2021**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

Folha de Aprovação

Defesa de Tese de Doutorado da candidata Aline Aparecida Nunes de Souza, realizada em 28/06/2021.

Comissão Julgadora:

Kleber Thiago de Oliveira
Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira (UFSCar)

Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab (UFSCar)

Prof. Dr. José Tiago Menezes Correia (UFSCar)

Prof. Dr. Rodrigo Octavio Mendonça Alves de Souza (UFRJ)

Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha (UFBA)

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

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Química.

Dedico à minha família e amigos

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter me dado discernimento e força para trilhar o caminho que me trouxe até aqui.

Agradeço imensamente a minha família, pois sem o apoio, conselhos e incentivo deles nada disso teria se tornado realidade. Serei eternamente grata por eles e um dia espero poder retribuir todo carinho e dedicação que recebi durante minha caminhada.

A meu esposo, pelo apoio, compreensão, enorme carinho e dedicação durante essa reta final.

Agradeço a oportunidade que me foi dada pelo Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira de poder fazer parte do grupo LQBO, no qual amadureci como pessoa e profissional. Agradeço pelos ensinamentos, conselhos científicos e pessoais e pelas broncas, pois tudo isso me fez crescer!

Agradeço ao Professor Tim pela contribuição científica imensurável durante meu processo de formação.

Agradeço a Paula e a Ana Paula, duas grandes amigas que fiz durante meu mestrado e que sempre me apoiaram desde então. Agradeço a Deus por ter tido a oportunidade de conviver com elas!

Agradeço aos amigos do LQBO, que fizeram dessa caminhada um pouco mais suave e divertida!

À UFSCar, à coordenação do departamento de química e a parte administrativa.

Ao CNPq, CAPES e FAPESP por terem financiado o desenvolvimento desse projeto.

"O presente trabalho foi realizado com apoio do CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Brasil". É da Resolução Normativa RN-017/2006 do CNPq

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

Lista de Abreviações

CFL – Lâmpada Compacta Fluorescente
DCM- Diclorometano
DMF- Dimetilformamida
DMSO- Dimetilsulfóxido
EDA - Electron Donor-Acceptor
FEP - Perfluoroetilenopropileno
FRET - Förster Or Resonance Energy Transfer
HOMO - Highest Occupied Molecular Orbital
HPLC - High Performance Liquid Chromatography
IV - Infravermelho
LED - Light-Emitting Diode
LUMO - Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MFC - Mass Flow Controller
PDT – Terapia Fotodinâmica
PFA - Perfluoroalcoxi
PTFE - Politetrafluoretileno
PTSA – *p*-Toluenesulfonic Acid
Re - Reynolds number
RMN - Ressonância Magnética Nuclear
SET - Single Electron Transfer
SOMO - Singly Occupied Molecular Orbital
TPP – *meso*-Tetraphenylporphyrin
TPFPP - Tetra(pentafluorophenyl)porphyrin
TFA - Trifluoroacetic Acid
UV – Ultravioleta
 t_R – Tempo de Residência

Lista Tabela

TABELA 1.1 - Reações com a TPP em batelada a 25 °C.	49
TABELA 1.2 - Reações com a TPFPP em batelada.....	52
TABELA 1.3 - Reações com a TPFPP em batelada a 0 °C.....	54
TABELA 1.4 - Reações com a TPFPP e a mistura de solvente CH ₃ NO ₂ :DMF (5:1) em batelada.....	56
TABELA 1.5 - Reações em condições de fluxo contínuo	58
TABELA 1.6 - Protocolo “ <i>Two-step</i> ” sob condições contínuas	64
TABELA 2.7 - Testes para obtenção do produto 151 in situ.....	182
TABELA 2.8 - Condições de fotoarilação para o 1,3-dimetiluracila	185
TABELA 2.9 - Condições de fotoarilação para o 1,3-dibenziluracila	187
TABELA 2.10 - Avaliação de algumas variáveis para a fotoarilação de 138	188
TABELA 3.11 - Eletrossíntese potencioestática com diferentes eletrólitos em batelada	228
TABELA 3.12 - Eletrossíntese galvanostática com diferentes eletrólitos em batelada	229
TABELA 3.13 - Eletrossíntese galvanostática com Bu ₄ NBF ₄ em batelada.....	230
TABELA 3.14 - Eletrossíntese galvanostática em fluxo contínuo	233

Lista de Figuras

FIGURA 1.1 - Diferentes tipos de bombas utilizadas em regime de fluxo contínuo ...	8
FIGURA 1.2 - Diferentes tipos de misturadores (Fotos tiradas pela autora).....	9
FIGURA 1.3 - Principais fluxos identificados nas misturas gás-líquido.....	10
FIGURA 1.4 - Representação dos reatores mais utilizados em fluxo contínuo	12
FIGURA 1.5 - Fotos dos principais materiais utilizados para construção dos reatores tubulares.....	12
FIGURA 1.6 - Modelos de reatores de células não divididas (A) e células divididas com auxílio de separador de membrana de Nafion (Reproduzidos do artigo: HILT, G. ChemElectroChem, 7: 395, 2020.)	13
FIGURA 1.7 - Reguladores de pressão com capacidades de 20, 40, 75, 100 e 250 psi (Foto tirada pela autora)	14
FIGURA 1.8 - Setup para análise em tempo real por RMN (A) para otimização das reações num reator tubular (B). (Reproduzidos do artigo: Sans, V.; Porwol, V.; Dragone, V.; Cronin, L. "A self-optimizing synthetic organic reactor system using real-time in-line NMR spectroscopy". Chem. Sci., 6: 1258, 201)	15
FIGURA 1.9 - Comparação hipotética das relações área/volume para vasos reacionais (esquerda) e reatores tubulares (direita).	17
FIGURA 1.10 - Design dos reatores construídos (<i>Homemade</i>) para as reações em batelada.....	43
FIGURA 1.11 - Construção do reator fotoquímico contínuo	45
FIGURA 1.12 - Detalhes da parte interna do reator fotoquímico contínuo	46
FIGURA 1.13 - Configuração final para promover as reações de fotoarilação em fluxo contínuo.....	47
FIGURA 1.14 - Sobreposição dos espectros de emissão dos LEDs azuis e brancos e, o espectro de absorção da TPP	50
FIGURA 1.15 - Espectro de sobreposição da emissão dos leds azuis com a absorção da TPFPP	55
FIGURA 1.16 - Setup final para a fotoarilação em fluxo contínuo com geração do sal <i>in situ</i>	62
FIGURA 1.17 - Espectro de RMN de ^1H do composto 72a	83
FIGURA 1.18 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 72a	84
FIGURA 1.19 - Espectro de RMN de ^1H do composto 72b	85
FIGURA 1.20 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 72b	85
FIGURA 1.21 - Espectro de RMN de ^1H do composto 72c	87
FIGURA 1.22 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 72c	88
FIGURA 1.23 - Espectro de RMN de ^1H do composto 72d	89
FIGURA 1.24 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 72d	90
FIGURA 1.25 - Espectro de RMN de ^1H do composto 72e	91
FIGURA 1.26 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 72e	92
FIGURA 1.27 - Espectro de RMN de ^1H do composto 72f	93
FIGURA 1.28 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 72f	94

FIGURA 1.29 - Espectro de RMN de ^1H do composto 72g	95
FIGURA 1.30 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 72g	96
FIGURA 1.31 - Espectro de RMN de ^1H do composto 72h	97
FIGURA 1.32 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 72h	98
FIGURA 1.33 - Espectro de RMN de ^1H do composto 72i	99
FIGURA 1.34 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 72i	100
FIGURA 1.35 - Espectro de RMN de ^1H do composto 72j	101
FIGURA 1.36 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 72j	102
FIGURA 1.37 - Espectro de RMN de ^1H do composto 72k	103
FIGURA 1.38 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 72k	104
FIGURA 1.39 - Espectro de RMN de ^1H do composto 72l	105
FIGURA 1.40 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 72l	106
FIGURA 1.41 - Espectro de RMN de ^1H do composto 72m	107
FIGURA 1.42 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 72m	108
FIGURA 1.43 - Espectro de RMN de ^1H do composto 72n	109
FIGURA 1.44 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 72n	110
FIGURA 1.45 - Espectro de RMN de ^1H do composto 72o	111
FIGURA 1.46 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 72o	112
FIGURA 1.47 - Espectro de RMN de ^1H do composto 72p	113
FIGURA 1.48 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 72p	114
FIGURA 1.49 - Espectro de RMN de ^1H do composto 89c	115
FIGURA 1.50 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 89c	116
FIGURA 1.51 - Espectro de RMN de ^1H do composto 89d	117
FIGURA 1.52 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 89d	118
FIGURA 1.53 - Espectro de RMN de ^1H do composto 89e	119
FIGURA 1.54 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 89e	120
FIGURA 1.55 - Espectro de RMN de ^1H do composto 89f	121
FIGURA 1.56 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 89f	122
FIGURA 1.57 - Espectro de RMN de ^1H do composto 89g	123
FIGURA 1.58 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 89g	124
FIGURA 1.59 - Espectro de RMN de ^1H do composto 90a	125
FIGURA 1.60 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 90a	126
FIGURA 1.61 - Espectro de RMN de ^1H do composto 90b	127
FIGURA 1.62 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 90b	128
FIGURA 1.63 - Espectro de RMN de ^1H do composto 90c	129
FIGURA 1.64 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 90c	130
FIGURA 1.65 - Espectro de RMN de ^1H do composto 90d	131
FIGURA 1.66 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 90d	131
FIGURA 1.67 - Espectro de RMN de ^1H do composto 90e	133
FIGURA 1.68 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 90e	134
FIGURA 1.69 - Espectro de RMN de ^1H do composto 90f	135
FIGURA 1.70 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 90f	136
FIGURA 1.71 - Espectro de RMN de ^1H do composto 90g	137

FIGURA 1.72 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 90g	138
FIGURA 1.73 - Espectro de RMN de ^1H do composto 90h	139
FIGURA 1.74 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 90h	140
FIGURA 1.75 - Espectro de RMN de ^1H do composto 90i	141
FIGURA 1.76 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 90i	142
FIGURA 1.77 - Espectro de RMN de ^1H do composto 90j	143
FIGURA 1.78 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 90j	144
FIGURA 1.79 - Espectro de RMN de ^1H do composto 90k	145
FIGURA 1.80 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 90k	146
FIGURA 1.81 - Espectro de RMN de ^1H do composto 90l	147
FIGURA 1.82 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 90l	148
FIGURA 1.83 - Espectro de RMN de ^1H do composto 90m	149
FIGURA 1.84 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 90m	150
FIGURA 1.85 - Espectro de RMN de ^1H do composto 90n	151
FIGURA 1.86 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 90n	152
FIGURA 1.87 - Espectro de RMN de ^1H do composto 99b	153
FIGURA 1.88 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 99b	154
FIGURA 1.89 - Espectro de RMN de ^1H do composto 99c	155
FIGURA 1.90 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 99c	156
FIGURA 1.91 - Espectro de RMN de ^1H do composto 99d	157
FIGURA 1.92 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 99d	158
FIGURA 1.93 - Espectro de RMN de ^1H do composto 99e	159
FIGURA 1.94 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 99e	160
FIGURA 1.95 - Espectro de RMN de ^1H do composto 99f	161
FIGURA 1.96 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 99f	162
FIGURA 1.97 - Espectro de RMN de ^1H do composto 99g	162
FIGURA 1.98 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 99g	164
FIGURA 1.99 - Espectro de massas do composto 102	165
Figura 2.100 - Espectro de RMN de ^1H do composto 100c	198
Figura 2.101 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 100c	199
Figura 2.102 - Espectro de RMN de ^1H do composto 100d	200
Figura 2.103 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 100d	201
Figura 2.104 - Espectro de RMN de ^1H do composto 129a	202
Figura 2.105 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 129a	203
Figura 2.106 - Espectro de RMN de ^1H do composto 151	204
Figura 2.107 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 151	205
Figura 2.108 - Espectro de RMN de ^1H do composto 138	206
Figura 2.109 - Espectro de RMN de ^1H do composto 139a	207
Figura 2.110 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 139a	208
FIGURA 3.111 - Configuração dos reatores eletroquímicos.....	211
FIGURA 3.112 - Transferência de elétrons entre eletrodo e substrato representada pelo Diagrama da Teoria de Orbital Molecular.....	213
FIGURA 3.113 - Diferentes tipos de eletrólises.....	214

FIGURA 3.114 - Configuração dos reatores para a eletrossíntese em regime de batelada (Foto tirada pela autora)	227
FIGURA 3.115 - Setup para as reações eletroquímicas de sulfenilação em regime contínuo.....	232
FIGURA 3.116 - Espectro de RMN de ^1H do composto 89h	249
FIGURA 3.117 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 89h	250
FIGURA 3.118 - Espectro de RMN de ^1H do composto 209a	251
FIGURA 3.119 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 209a	252
FIGURA 3.120 - Espectro de RMN de ^1H do composto 209b	253
FIGURA 3.121 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 209b	254
FIGURA 3.122 - Espectro de RMN de ^1H do composto 209c	255
FIGURA 3.123 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 209c	256
FIGURA 3.124 - Espectro de RMN de ^1H do composto 209d	257
FIGURA 3.125 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 209d	258
FIGURA 3.126 - Espectro de RMN de ^1H do composto 209e	259
FIGURA 3.127 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 209e	260
FIGURA 3.128 - Espectro de RMN de ^1H do composto 209f	261
FIGURA 3.129 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 209f	262
FIGURA 3.130 - Espectro de RMN de ^1H do composto 209g	263
FIGURA 3.131 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 209g	264
FIGURA 3.132 - Espectro de RMN de ^1H do composto 209h	266
FIGURA 3.133 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 209h	267
FIGURA 3.134 - Espectro de RMN de ^1H do composto 209i	268
FIGURA 3.135 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 209i	269
FIGURA 3.136 - Espectro de RMN de ^1H do composto 209l	270
FIGURA 3.137 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 209l	271
FIGURA 3.138 - Espectro de RMN de ^1H do composto 211c	272
FIGURA 3.139 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 211c	273
FIGURA 3.140 - Espectro de RMN de ^1H do composto 211d	274
FIGURA 3.141 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 211d	275
FIGURA 3.142 - Espectro de RMN de ^1H do composto 211f	276
FIGURA 3.143 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 211f	277
FIGURA 3.144 - Espectro de RMN de ^1H do composto 211h	278
FIGURA 3.145 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 211h	279
FIGURA 3.146 - Espectro de RMN de ^1H do composto 211c'	280
FIGURA 3.147 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 211c'	281
FIGURA 3.148 - Espectro de RMN de ^1H do composto 213	283
FIGURA 3.149 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 213	284
Figura 3.150 - Espectro de massas do composto 212	284

Lista de Esquemas

ESQUEMA 1.1 - Dimerização da α -santonina promovida pela luz	2
ESQUEMA 1.2 - Modelo simplificado de processos de fotossensibilização	3
ESQUEMA 1.3 - Distinção entre a batelada e fluxo contínuo	5
ESQUEMA 1.4 - Setup geral utilizado em sistemas de fluxo contínuo	6
ESQUEMA 1.5 - Síntese da Artemisinina em condições contínuas	18
ESQUEMA 1.6 - Síntese de um intermediário da Rosuvastatina (11) em regime de fluxo contínuo e em batelada.....	19
ESQUEMA 1.7 - Síntese do intermediário do Irinotecan® (15) em regime de fluxo contínuo.....	20
ESQUEMA 1.8 - Síntese e escalonamento do intermediário da (+) Goniofufurona (21)	21
ESQUEMA 1.9 - Produção e escalonamento em fluxo contínuo do intermediário da (\pm)-3- Demetoxiaritratidinona	22
ESQUEMA 1.10 - Iodoperfluoroalquilação de alcenos em condições contínuas.....	23
ESQUEMA 1.11 - Aplicação de processos foto-redox e Flow-Chemistry	24
ESQUEMA 1.12 - Aplicação do fluxo contínuo em reações fotoredox de redução de azidas	25
ESQUEMA 1.13 - Trifluorometilação fotoredox de tiofenóis em condições contínuas	26
ESQUEMA 1.14 - Ativação foto-redox de ésteres borônicos utilizando a tecnologia de fluxo contínuo	27
ESQUEMA 1.15 - Melhorias da aplicação do fluxo contínuo na trifluorometilação de estirenos via catálise foto-redox	28
ESQUEMA 1.16 - Acilação foto-redox dos derivados de indóis em condições contínuas	29
ESQUEMA 1.17 - Benefícios da aplicação do fluxo contínuo na α -arilação foto-redox seletiva de N,N-dialquilhidrazonas	30
ESQUEMA 1.18 - Fármacos e produtos naturais contendo a funcionalização de arilação	31
ESQUEMA 1.19 - Arilação de Meerwein em cumarinas.....	32
ESQUEMA 1.20 - Potenciais de redução de algumas fontes de radicais arila	33

ESQUEMA 1.21 - Potenciais redox no estado excitado de alguns fotocatalisadores.	34
ESQUEMA 1.22 - Arilação fotoredox de heteroarenos utilizando a Eosina Y como fotocatalisador	35
ESQUEMA 1.23 - Reação de benzanulação fotoredox utilizando a Eosina Y	36
ESQUEMA 1.24 - Fotoarilação de olefinas ativadas mediada pelo catalisador de Ru(II)	36
ESQUEMA 1.25 - Arilação de Meerwein mediada pelas propriedades térmicas da porfirina (90)	38
ESQUEMA 1.26 - Fotoarilação de heteroarenos utilizando a TPFPP como fotocatalisador	39
ESQUEMA 1.27 - Reação modelo em condições de batelada.....	48
ESQUEMA 1.28 - Proposta baseada na literatura para a reação lateral.....	51
ESQUEMA 1.29 - Setup das reações fotoquímicas em fluxo contínuo	57
ESQUEMA 1.30 - Escopo com diferentes sais de arenodiazônio	59
ESQUEMA 1.31 - Escopo com diferentes olefinas ativadas.....	61
ESQUEMA 1.32 - Protocolo “Two-step” para Fotoarilações.....	63
ESQUEMA 1.33 - Proposta do ciclo fotocatalítico com as medidas foto e eletroquímicas	66
ESQUEMA 1.34 - Proposta de mecanismo	67
ESQUEMA 2.35 - Estrutura Molecular do Raloxifeno.....	168
ESQUEMA 2.36 - Outros fármacos que possuem o núcleo benzotiofênico como estrutura base.....	168
ESQUEMA 2.37 - Arilação do núcleo benzotiofeno dissubstituído para a síntese do Raloxifeno e seus análogos. ^{91a}	169
ESQUEMA 2.38 - A) Ciclização catalisada por Hg(II). B) Ciclização catalisada por Cu(I) para obtenção de um intermediário da rota sintética do fármaco	170
ESQUEMA 2.39 - Três principais etapas que compõem as reações de ciclização eletrofílica	171
ESQUEMA 2.40 - Síntese de benzotiofenos substituídos via catálise fotoredox.....	172
ESQUEMA 2.41 - Estrutura química do Elagolix	173
ESQUEMA 2.42 - Protocolo clássico para síntese do Elagolix.....	174
ESQUEMA 2.43 - Arilação da 1,3-dimetiluracila mediada por catálise metálica	175

ESQUEMA 2.44 - Arilação da 1,3-dimetiluracila via acoplamento mediada pelo Pd(II)	175
ESQUEMA 2.45 - Arilação seletiva da 1,3-dibenziluracila via catálise metálica.....	176
ESQUEMA 2.46 - Arilação dos derivados da uracila com heteroarenos via catálise metálica	177
ESQUEMA 2.47 - Proposta de aplicação da metodologia desenvolvida para obtenção do intermediário sintético da rota do Raloxifeno.	179
ESQUEMA 2.48 - Diazotação da o-(t-butiltio)anilina	180
ESQUEMA 2.49 - Fotoarilação do acetato de fenil-vinila com geração do sal <i>in situ</i> em regime de batelada.....	180
ESQUEMA 2.50 - Fotoarilação do acetato de fenil-vinila com o sal de o-(metiltio)arenodiazônio em batelada.....	181
ESQUEMA 2.51 - Fotoarilação do acetato de fenil-vinila via formação do intermediário 153	181
ESQUEMA 2.52 - Tentativa de ciclização do intermediário 151	183
ESQUEMA 2.53 - Proposta de síntese de um precursor do Elagolix	184
ESQUEMA 2.54 - Arilação fotoredox da 1,3-dimetiluracila em regime de batelada.	185
ESQUEMA 2.55 - Fotoarilação da 1,3-dibenziluracila em regima de batelada.....	186
ESQUEMA 3.56 - Aminoação de arenos via oxidação eletroquímica	216
ESQUEMA 3.57 - Fluoroalquilação de heterociclos via oxidação anódica	216
ESQUEMA 3.58 - Síntese dos derivados de 2-aminobenzoxazóis através da oxidação anódica.....	217
ESQUEMA 3.59 - Aminoação intramolecular via eletrossíntese galvanostática para obtenção de Benzoxazinonas.....	218
ESQUEMA 3.60 - Cianação via oxidação anódica de <i>N</i> -carbamatos cíclicos	218
ESQUEMA 3.61 - Homo-acoplamento de fenóis via oxidação eletroquímica.....	219
ESQUEMA 3.62 - Síntese de benzofuroindolinas via anelação eletro-oxidativa [3+2]	220
ESQUEMA 3.63 - Síntese de tetra-hidroisoquinilinas alquiladas (189) mediada pela oxidação anódica entre <i>N</i> -feniltetrahidroisoquinolinas (187) e cetonas (188)	220
ESQUEMA 3.64 - Eletrossíntese de benzimidazóis e piridoimidazóis via aminoação intramolecular	221

ESQUEMA 3.65 - Eletrooxidação aromática direta de N-benzilamidas para síntese de 4H-1,3-benzoxazinas (197)	222
ESQUEMA 3.66 - Recentes avanços nas reações de sulfenilação eletroquímica ..	223
ESQUEMA 3.67 - Metodologias desenvolvidas para a síntese dos derivados de α -ariltiocetonas	224
ESQUEMA 3.68 - Proposta de desenvolvimento metodológico de sulfenilação via eletrossíntese	225
ESQUEMA 3.69 - Sulfenilação do acetato de isopropenila via eletrossíntese potencioestática.....	228
ESQUEMA 3.70 - Escopo com diferentes tiofenóis.....	235
ESQUEMA 3.71 - Escopo com diferentes enóis acetatos	236
ESQUEMA 3.72 - Experimentos controle para o estudo de mecanismo.....	237
ESQUEMA 3.73 - Proposta de mecanismo	238

Resumo

EXPLORANDO REAÇÕES DE FUNCIONALIZAÇÃO C(sp²)-H FOTOCATALISADAS POR PORFIRINAS EM CONDIÇÕES DE FLUXO CONTÍNUO E O USO DA ELETROCATÁLISE PARA PROMOVER ACOPLAMENTOS C-S

No capítulo I foram estudadas as reações de fotoarilação em regime de batelada e fluxo contínuo entre sais de arenodiazônio e olefinas ativadas para a formação de derivados de α -aril-cetonas/aldeído. Tais reações foram mediadas pelo uso de derivados porfirínicos como fotocatalisadores via SET. Motivados pelo fato de que os derivados porfirínicos são moléculas pouco exploradas na fotocatalise via SET, este projeto de pesquisa foi concebido com o objetivo de desenvolver uma nova metodologia sintética. Os estudos fotofísicos e eletroquímicos dessa propriedade ainda pouco explorada desses corantes. Os estudos fotofísicos e eletroquímicos dos derivados porfirínicos nos possibilitaram a compreensão do comportamento dos mesmos no ciclo fotoredox. Reações em condições de fluxo contínuo foram aplicadas tanto no desenvolvimento metodológico quanto no escopo reacional e escalonamento (escala de 30 mmol), o que resultou em melhorias para o processo, tanto em eficiência quanto em segurança. Os reatores fotoquímicos utilizados foram projetados e construídos pelo nosso grupo. No capítulo II, nós tentamos aplicar a metodologia desenvolvida na primeira parte na síntese de dois blocos construtores, os quais são intermediários dos IFAs Raloxifeno e Elagolix. Diferentes condições fotoredox foram exploradas para favorecer a formação dos blocos construtores desejados, o benzotiofêno (Raloxifeno) e um derivado da uracila (Elagolix). No entanto, não foi possível obter os compostos desejados com sucesso. No capítulo III foram estudadas reações de sulfenilação por via eletroquímica no modo galvanostático em regime de batelada e fluxo contínuo, envolvendo tiofenóis/tióis e olefinas ativadas para a síntese de derivados de α -ariltiocetonas. Estudos com diferentes eletrólitos nos mostrou que os sais quaternários de amônio são os melhores mediadores para essa reação. Notavelmente, durante o estudo do escopo reacional, um derivado da cisteína se mostrou extremamente tolerante ao protocolo desenvolvido. Infelizmente, devido a uma limitação técnica do reator eletroquímico (volume 225 μ L) em fluxo contínuo (módulo da Syrris), o desenvolvimento da metodologia foi feito apenas em batelada.

Abstract

EXPLOITING C(sp²)-H FUNCTIONALIZATIONS PHOTOCATALYSED BY PORPHYRINS UNDER CONTINUOUS FLOW CONDITIONS, AND USE OF ELETROCATALYSIS TO PROMOTE C-S COUPLINGS

Photoarylation reactions (Chapter I) were studied in both batch and continuous flow conditions starting from arenodiazonium salts and activated olefins to yield α -aryl ketones/aldehyde derivatives. Such reactions were mediated by the use of porphyrin derivatives as photocatalysts via SET. Motivated by the fact that porphyrin derivatives are poorly explored molecules in SET photocatalysis, this research project was conceived with the aim of developing a new synthetic methodology. Photophysical and electrochemical studies of the porphyrin derivatives used in this study allowed us to understand their behavior in the photoredox cycle. Reactions in continuous flow conditions were applied in both methodological developments, scope and scale-up (30 mmol scale), which resulted in improvements to the process, efficiency, and safety. The photochemical reactors used in this study were designed and built for this project. In chapter II, we attempted to apply the methodology developed in the first phase of the study to the synthesis of two building blocks, which are API's intermediates of Raloxifene and Elagolix. Different photoredox conditions were explored to favor the formation of the desired scaffolds, namely, the benzothiophene (Raloxifene) and an uracil derivative (Elagolix). However, it was not possible to obtain the desired compounds with success. In chapter III, electrochemical sulfenylation reactions were studied in galvanostatic conditions in both batch and continuous flow regimes, involving thiophenols/thiols and activated olefins to yield of α -arylthioketones. Studies with different electrolytes have shown that quaternary ammonium salts are the best mediators for this reaction. Notably, during the study of the reaction scope, a cysteine derivative proved to be extremely tolerant to our protocol. Unfortunately, due to a technical limitation of the electrochemical reactor (225 μ L, Syrris module), the continuous flow protocol was not effective, and the scope was explored only in batch.

SUMÁRIO

Capítulo I

1 - Introdução.....	2
1.1 - Reações fotoquímicas.....	2
1.2 - Fluxo contínuo	5
1.3 - Reações Fotoquímicas em Regime de Fluxo Contínuo.....	15
1.4 - Arilação foto-redox de ligações C(sp²)-H.....	31
1.5 - Aplicação de sistemas porfirínicos em catálise fotoredox.	37
2 - Objetivos.....	40
3 - Resultados e discussão.....	42
3.1 - Construção dos reatores	42
3.2 - Desenvolvimento da metodologia em fluxo contínuo	48
3.2.1 - Protocolo “two-step” para Fotoarilações.....	61
3.2.2 - Medidas Fotofísicas e Eletroquímicas e Proposta de Mecanismo....	65
4 - Conclusões.....	69
5 - Perspectivas Futuras.....	70
6 - Parte Experimental.....	72
6.1 - Procedimento geral para a síntese dos sais de arenodiazônio tetrafluoroboratos	72
6.2 - Procedimento geral para a síntese dos enóis-acetato não comerciais..	75
6.3 - Protocolo em batelada de fotoarilação com p-nitroarildiazônio tetrafluoroborato	76
6.4 - Procedimento geral em fluxo contínuo na fotoarilação das olefinas com os sais de arildiazonium tetrafluoroborato	77
6.5 - Protocolo “Two-step” em fluxo contínuo na fotoarilação do enol acetato.....	80
7 - SEÇÃO DE ESPECTROS.....	82

Capítulo II

1 - Introdução.....	167
1.1 - Aplicação da metodologia de fotoarilação desenvolvida: novas funcionalizações em C (sp²)-H para a construção de moléculas bioativas ..	167
1.1.2 - Raloxifeno.....	167
1.1.3 - Elagolix.....	172
2 - Resultados e Discussão.....	179
2.1 - Síntese do intermediário benzotiofênico do Raloxifeno.....	179
2.1.1 - Desenvolvimento metodológico.....	179
2.2 - Arilação da base nitrogenada Uracila	183
2.2.1 - Desenvolvimento metodológico.....	184
3 - Conclusões.....	190
4. - Parte Experimental.....	192
4.1 - Intermediário benzotiofênico	192
4.1.2 - Procedimento para a síntese da o-(<i>terc</i>-butiltio)anilina (97c).....	192
4.1.3 - Procedimento para a síntese da o-(metiltio)anilina (97d).....	193
4.1.4 - Procedimento para a síntese do sal o-(metiltio)benzenodiazônio tetrafluoroborato (126a).....	193
4.1.5 - Procedimento Geral para a fotoarilação envolvendo a geração <i>in situ</i> do sal de arenodiazônio.....	194
4.2 - Arilação dos derivados da uracila	195
4.2.2 - Síntese do derivado 1,3-dibenzilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (137)..	195
4.2.3 - Procedimento geral para a fotoarilação em batelada do derivado da uracila 137.....	195
5 - SEÇÃO DE ESPECTROS.....	197

Capítulo III

1. - Introdução.....	210
1.1 - Eletroquímica Orgânica - Breve histórico.....	210
1.2 - Aspectos fundamentais.....	210
1.3 - Eletrossíntese Orgânica.....	214
2. Objetivos.....	225
3 - Resultados e Discussão.....	227
3.1 - Desenvolvimento da metodologia de eletro-síntese -orgânica em regime de batelada.....	227
3.1.1 - Proposta de Mecanismo.....	237
4 - Conclusões.....	240
5 – Perspectivas Futuras.....	241
6 - Parte Experimental.....	243
6.1 - Procedimento geral para a síntese dos enóis-acetato não comerciais.....	243
6.2 - Protocolo em batelada para a síntese eletroorgânica dos derivados de α -ariltioacetona.....	244
7 - SEÇÃO DE ESPECTROS.....	248
8 - Trabalhos Publicados.....	285
9 - Referências.....	289

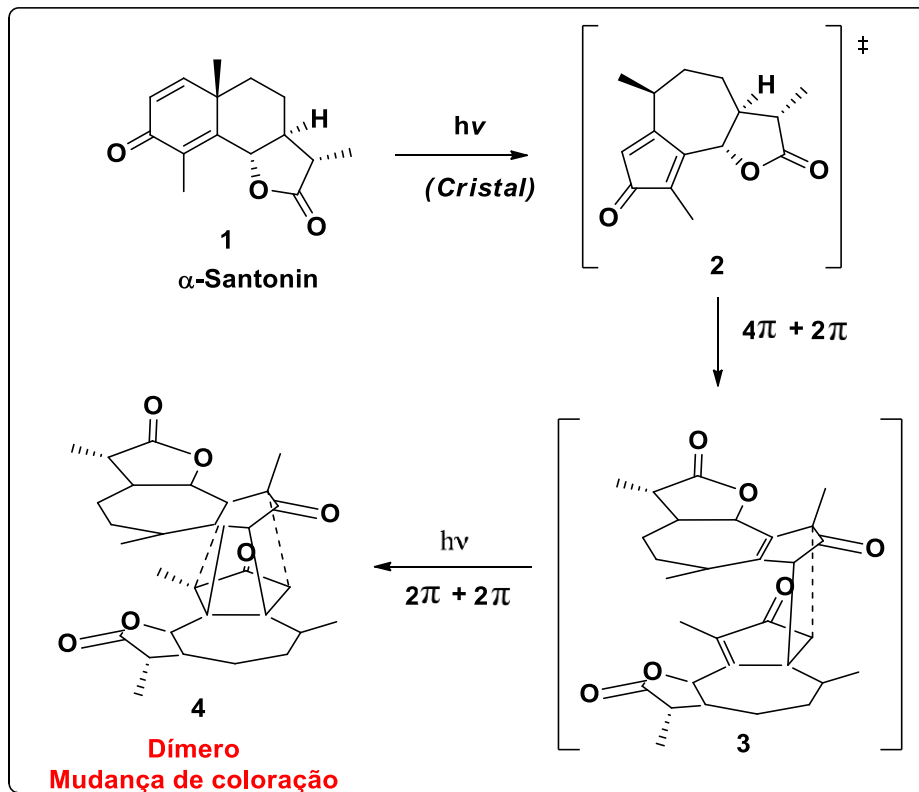
CAPÍTULO I

**EXPLORANDO REAÇÕES
FOTOCATALISADAS POR
PORFIRINAS EM CONDIÇÕES DE
FLUXO CONTÍNUO**

1 - Introdução

1.1 - Reações fotoquímicas

Reações mediadas pela luz são conhecidas há séculos.¹ O primeiro relato de uma transformação química promovida pela luz foi reportado em 1834 por Johann B. Trommsdorff. Ele observou que ao expor os cristais de α -santonina (**1**) (lactona sesquiterpênica) à luz solar, ocorria uma mudança de coloração dos cristais (amarelo), seguida de uma pequena explosão. Somente em 1960 a estrutura dos intermediários foram determinadas, bem como o produto final obtido da “explosão”, o dímero (ESQUEMA 1.1).²

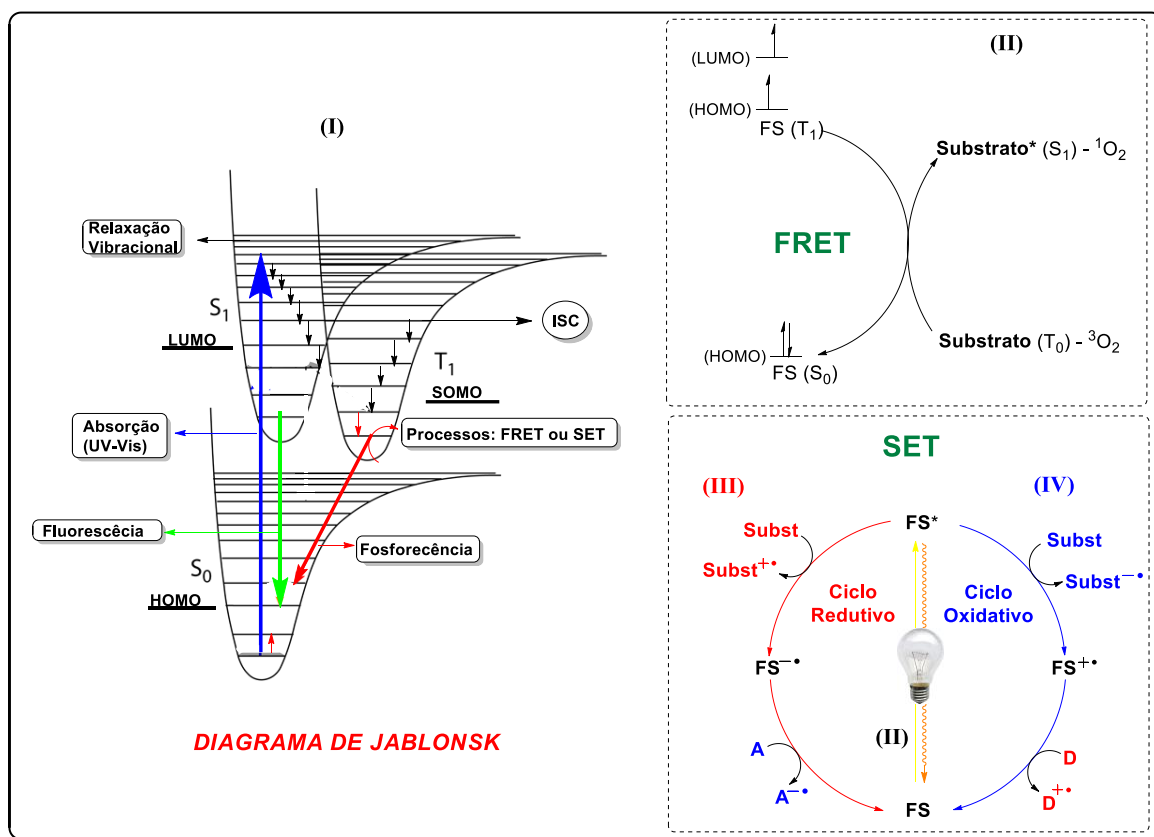


ESQUEMA 1.1 - Dimerização da α -santonina promovida pela luz

Desde então os processos fotoquímicos vêm sendo estudados como uma alternativa sustentável de promover reações. Trabalhos publicados durante do século XIX por Stanislao Cannizzaro, Emanuele Paternò, Giacomo Ciamician, e Paolo Silber,

considerados grandes incentivadores das pesquisas envolvendo a luz solar como mediadora, demonstraram a importância do desbravamento dessa tecnologia ao descobrirem uma infinidade de reações químicas solares, entre elas as fotorreduções, fotopinacolizações, fotociclocoadições e fotoclivagens.³

As reações fotoquímicas se processam, quando um composto apresenta um cromóforo e este absorve a radiação (ultravioleta, visível ou infravermelho). Nesse processo, um dos elétrons presentes no orbital molecular ocupado de maior energia (HOMO) do referido composto é promovido para o orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO), passando assim do estado fundamental (S_0) para um dos possíveis estados excitados (S^* - singlete). Então, o composto com configuração eletrônica de estado excitado pode sofrer processos fotofísicos e/ou fotoquímicos transferindo energia ou elétrons para o sistema em que se encontra (FRET- *Forster Resonance Energy Transfer* ou SET-*Single Electron Transfer*) durante o retorno para o estado fundamental. O diagrama de Jablonski⁴ mostra resumidamente esses processos (ESQUEMA 1.2– Processo I).



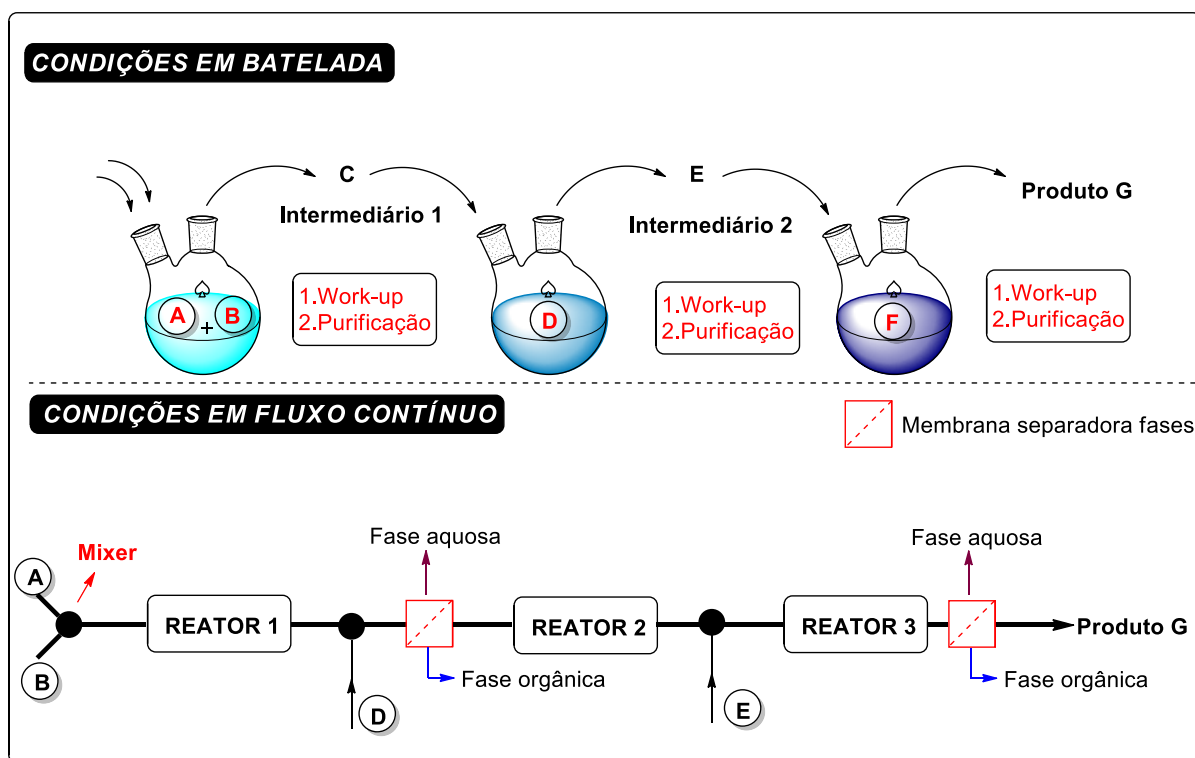
ESQUEMA 1.2 - Modelo simplificado de processos de fotossensibilização

O estado S^* é muito instável para a maioria dos fotossensibilizadores, por ter um tempo de meia vida curto (entre 1 e 20 ns). Muitos deles tendem a retornar ao estado fundamental simplesmente emitindo luz (fluorescência – decaimento radiativo), ocorrendo uma transição eletrônica entre estados de mesma multiplicidade (ESQUEMA 1.2, **Processo I**). Alternativamente, alguns fotossensibilizadores possuem características que permitem a ocorrência de eventos de transição rápida do elétron excitado para um nível de menor energia, acompanhada de uma inversão de spin (*intersystem crossing*– ISC), indo para o estado excitado tripleto (T^* , orbital SOMO). Nesta nova condição (tripleto) muitos fotossensibilizadores ainda possuem energias e potenciais redox adequados para promover vários fotoprocessos por FRET ou SET (ESQUEMA 1.2; **Processos II, III e IV**), além de possuir tempos de vida maiores (na faixa de 500 a 1900 ns). Particularmente, os processos *SET* vêm sendo muito explorados, pois possibilitam a utilização de complexos metálicos ou não-metálicos como fotocatalisadores pela transferência fotoinduzida de um elétron (catálise fotoredox) podendo ocorrer com excitações de baixa energia e na região do visível.^{5,6}

De forma bem simplificada, no **Processo II** (ESQUEMA 1.2), a espécie fotoativa apenas transfere energia para outras moléculas promovendo-as para estados excitados e possibilitando-as a sofrer reações fotoquímicas. Na catálise fotoredox os fotossensibilizadores (**FS**) ao absorverem luz, atingem seu estado de maior energia, e na sequência, decaem para o estado tripleto (T_1) podendo atuar em dois processos fotocatalíticos, o redutivo e o oxidativo. No **Processo III** (ciclo redutivo), o **FS*** tem energia suficiente para abstrair um elétron de uma molécula orgânica (**Subst**), atuando como agente oxidante, promovendo a formação de cátions radicais (**Subst^{•+}**). Em seguida, a espécie reduzida do fotossensibilizador (**FS^{•-}**) sofre uma oxidação por espécies aceptoras de elétrons (**A**), retornando para seu estado fundamental (**FS**). Já no **Processo IV** (ciclo oxidativo), que na maioria das vezes está envolvido em funcionalizações C-H, o **FS*** doa um elétron para uma molécula orgânica (**Subst**), atuando como agente redutor, promovendo a formação de ânions radicais (**Subst^{•-}**). Em seguida, a espécie oxidada do fotocatalisador (**FS^{•+}**) sofre uma redução por uma espécie doadora de elétrons (**D**), completando o ciclo fotocatalítico.⁷

1.2 - Fluxo contínuo

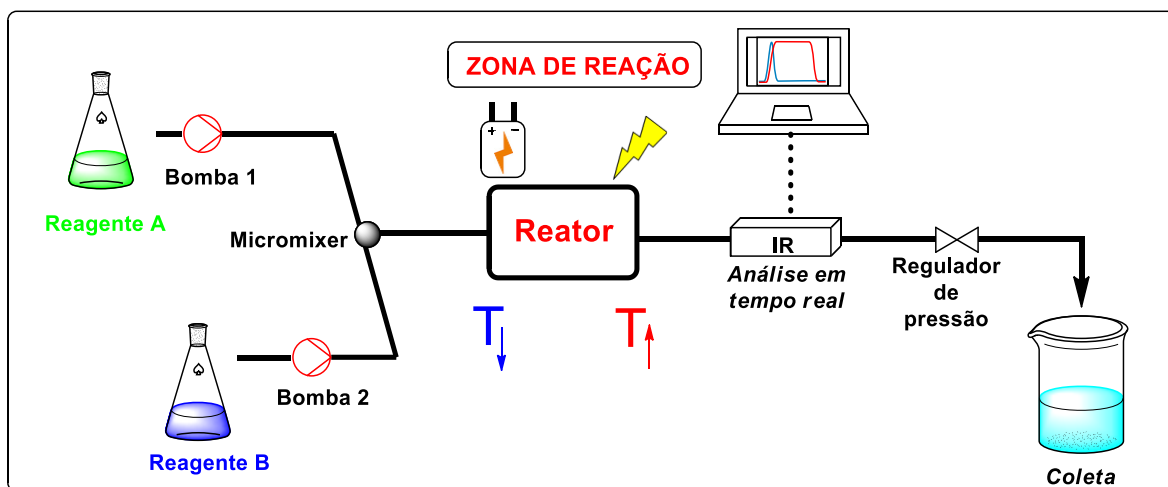
Durante muito tempo, as reações químicas foram processadas, majoritariamente, em regime de batelada, no qual todo o conteúdo reacional era adicionado em um balão (ou frasco) e processado de uma única vez, sendo necessário na maioria das vezes realizar o *work-up* bem como a purificação de intermediários para dar sequência a rota de síntese, tornando essa técnica menos robusta e eficiente. Nas últimas décadas esse cenário tem mudado devido a maior aderência ao uso da tecnologia de **fluxo contínuo**. O uso do termo “química em fluxo contínuo” é atribuído à processos químicos em que os fluídos são movimentados com auxílio de bombas para o interior dos tubos, sem qualquer tipo de interrupção (continuamente), processando-se pequenas quantidades de matéria em espaços confinados (pequenos) num dado intervalo de tempo, ou seja, uma nova porção dos fluidos sempre serão expostas às condições reacionais, tornando a reação contínua, mais eficiente e na maioria das vezes sem a necessidade de interromper a rota de síntese para promover o *work-up* ou purificação (ESQUEMA 1.3).⁸



ESQUEMA1.3 - Distinção entre a batelada e fluxo contínuo

O uso do regime de fluxo contínuo, tanto na área acadêmica quanto na indústria farmacêutica, tem crescido nos últimos anos, pois apresenta inúmeras vantagens, que vão desde uma maior segurança dos processos, seja no manuseio de reagentes perigosos ou mesmo evitando o isolamento de intermediário tóxicos e/ou potencialmente explosivos, até a um ganho de eficiência desses processos, seja pelo aumento de transferência de massa e calor, pelo aumento de fluxo de fótons em reações fotoquímicas, pelo aumento da área de contato em eletrodos (eletroquímica), pela automação ou intensificações das reações.⁹

A configuração geral dos sistemas de fluxo contínuo inclui bombas, misturadores (mixers), válvulas, diferentes reatores, tubos de diferentes materiais (politetrafluoretileno (PTFE), perfluoroalcoxi (PFA), aço inoxidável, entre outros), reguladores de pressão (*back-pressure*), monitoramentos contínuos (IV, UV, RMN) e muitas outras possibilidades para aumentar a segurança dos processos (ESQUEMA 1.4).⁸



ESQUEMA 1.4 - Configuração geral representativo de sistemas de fluxo contínuo

Para uma maior familiarização dos conceitos de química em fluxo contínuo (bombas, *mixers* e reatores), recentemente, Seeberger e colaboradores criaram um guia de química de fluxo para viabilizar e facilitar a compreensão e o uso dessa tecnologia.¹⁰

Tipos de Bombas

O controle de vazão dos fluidos, proporcionado pelas bombas (FIGURA 1.1), é muito importante para o processo em fluxo contínuo, pois além de regular o tempo reacional ele também influencia na estequiometria se duas ou mais linhas de reagentes forem combinadas. As bombas mais utilizadas nesses processos são as de HPLC (pistão) que trabalham em regime de alta pressão (até 400 bar) e mais precisamente em fluxos superiores 0,1 mL/min; as bombas de seringa (*single* ou *dual*) que proporcionam um fluxo linear constante, devido ao mecanismo de operação (pressão motorizada para mover o êmbolo da seringa) sendo ideais para trabalhar com fluxos menores, contudo, não podem operar sob elevadas pressões ou longos períodos; e as bombas peristálticas que utilizam tubos flexíveis e um mecanismo de rotação para empurrar o meio reacional (idealmente soluções mais viscosas ou mesmo suspensões).^{8,10}

O transporte de gases é feito através de regulador de pressão, o qual é conectado entre o reator e o cilindro de gás. Quando o controle preciso do gás é essencial, seja para determinar a estequiometria ou para gerar um padrão de fluxo bifásico, controladores de fluxo de massa (*Mass Flow Controllers – MFC*) são utilizados. No caso de transformações que fazem uso da catálise heterogênea, são utilizadas colunas imobilizadas com catalisadores ou reagentes, uma vez que não há estratégias simples e eficazes de transportar as partículas sólidas.¹⁰



FIGURA 1.1 - Diferentes tipos de bombas utilizadas em regime de fluxo contínuo

Misturadores

A mistura eficiente dos reagentes, promovida pelos diferentes tipos de misturadores (*mixers*) (FIGURA 1.2), é extremamente importante, pois afeta diretamente a velocidade das reações e melhora a transferência de massa e calor. Na maioria dos sistemas de fluxo, são utilizados dispositivos de conexão simples em forma de T ou Y (modulares), os quais também tem a função de combinar dois ou mais fluxos de reagentes. Caso a mistura do meio reacional seja crucial para um bom desempenho da reação, outros componentes devem ser utilizados, como por exemplo os *mixers* estáticos que geralmente possuem um obstáculo (ondular, espiral ou defletor) no interior do tubo com a superfície lisa ou rugosa que acabam induzindo um fluxo turbulento. Outro *mixer* bastante utilizado é o *microchip*, que intensifica a mistura por difusão devido aos seus microcanais. Os *mixers* modulares em forma T, Y e os

estáticos também são empregados em reações bifásicas (líquido-líquido ou líquido-gás), as quais são extremamente atraentes para o uso do regime de fluxo contínuo, pois estas soluções tecnológicas permitem melhorar a mistura interfacial, trabalhar sob altas pressões, controlar a estequiometria dos gases e dentre outras vantagens.^{10, 11, 12}

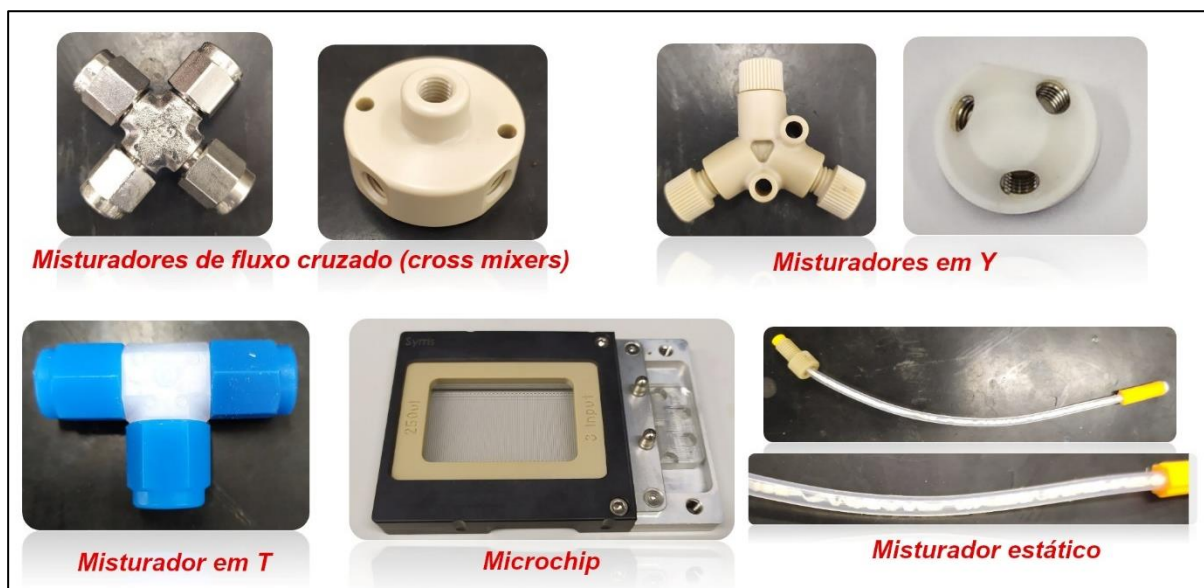


FIGURA 1.2 - Diferentes tipos de misturadores (Fotos tiradas pela autora)

Tipos de Fluxo

Para cada um dos sistemas multifásicos, existem diferentes regimes de fluxo, os quais são dependentes dos diâmetros dos tubos, das propriedades dos fluidos (viscosidade) e das taxas de fluxo das duas fases. Para as misturas líquido-líquido e/ou gás-líquido existem vários tipos de regimes de fluxo, porém, os mais comuns descritos para reações em *microchips* e reatores tubulares são o **laminar**, o **segmentado** (*slug/Taylor flow*), o de **bolha** (*bubble flow*), e o **anular** (*annular flow*). O regime de **fluxo padrão laminar** (*laminar flow*) é uniforme e não turbulento e acontece quando as fases paralelas não interrompem o fluxo longitudinal uma da outra. Essa condição de fluxo é determinada pelo número de **Reynolds (Re)**, o qual se trata de um coeficiente de transferência de massa, que é obtido a partir da razão entre a força inercial e a força viscosa (equação 1). Quanto menor for a velocidade do fluxo (Q

(m³/s)) e o diâmetro hidráulico do tubo (D_H (m)) e quanto maior for a viscosidade do líquido (ν (m²/s)) e a área de seção transversal do tubo (A (m²)), maior será a tendência de resultar em um fluxo laminar ($Re < 2300$). Esse coeficiente é usado para prever mais dois padrões de fluxo, o **transicional (caótico secundário)** ($2300 < Re < 4000$) e o **turbulento (caótico)** ($Re > 4000$).^{10,12,13}

$$Re = \frac{Q \times D_H}{\nu \times A} \quad (1)$$

O regime de fluxo de padrão **segmentado** (*slug/Taylor flow*, FIGURA 1.3), observado em ambos sistemas multifásicos, é frequentemente mais aplicado devido à maior estabilidade em uma ampla faixa das taxas de fluxo e transferência de massa e, geralmente, são obtidos por um misturador do tipo T. Os segmentos são formados quando uma segunda linha de fluxo é acoplada perpendicular ao canal principal, causando um acúmulo de pressão atrás do segmento no canal principal. Quando a pressão se torna alto o suficiente, uma gota é interrompida. Tal processo ocorre repetidamente, formando segmentos alternados de cada fase.^{10,13}

O **fluxo de bolhas** (FIGURA 1.3) é caracterizado pela presença de pequenas bolhas de gás, distribuídas de forma aleatória e com tamanhos distintos, em um líquido com o fluxo uniforme. Via de regra, capilares mais estreitos (~ 50 – 100 μm i.d.) fornecem esse padrão de fluxo. Geralmente, tubos mais largos (~250 – 750 μm i.d.) combinados com fluxos de gases maiores que os dos líquidos, caracterizam um comportamento de **fluxo segmentado** (*grandes bolhas*), no qual as bolhas de gás coalescem e formam bolhas estáveis. Nesse regime, há a formação de uma fina película líquida entorno das bolhas.¹⁴ O **fluxo anular** (FIGURA 1.3) é caracterizado por uma fase gasosa contínua e a formação de uma película fina da fase líquida na parede dos tubos. O fluido também é transportado como gotículas distribuídas pelo fluxo do gás no centro do tubo.¹⁵

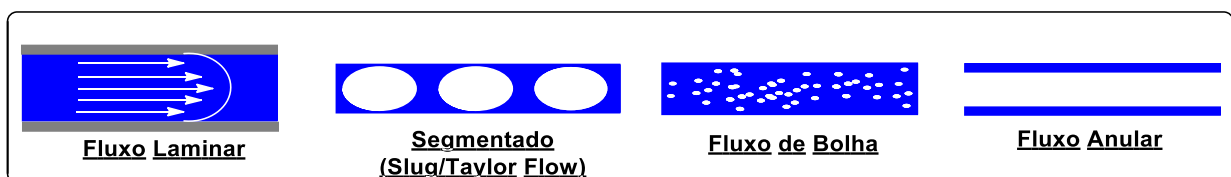


FIGURA 1.3 - Principais fluxos identificados nas misturas gás-líquido

Tipos de Reatores

O principal dispositivo de um sistema de fluxo contínuo são os reatores, pois são neles que as transformações químicas ocorrem. Existem vários designs de reatores, porém, os mais utilizados são os tubulares (FIGURA 1.4):

i) *Coil-type reactor* – confeccionados em politetrafluoretileno (PTFE), perfluoroalcoxi (PFA), etileno propileno fluorado (FEP), aço inoxidável, vidro, entre outros, que tem baixo custo e são aplicáveis a diversas reações como por exemplo os processos fotoquímicos,¹⁶ de nitratação,¹⁷ de fluoração,¹⁸ de oxidação,¹⁹ dentre outros;

ii) *microchip reactor* - feitos em silicone, vidro, cerâmica ou aço inoxidável que oferecem as melhores transferências de calor, devido a elevada relação superfície-volume, porém, apresenta baixa eficiência e um grande tendência em entupir os micro-canais. Alguns tipos de reações que fazem uso dessa unidade são as fotoquímicas,²⁰ as reações eletroquímicas,²¹ reações que necessitam de uma transferência de calor e massa eficientes;²²

iii) *Packed-bed reactors* - colunas ou cartuchos feitos de vidro, materiais poliméricos ou aço inoxidável, que são utilizados quando há a necessidade de se trabalhar com a catálise heterogênea, em que reagentes ou catalisadores são imobilizados em partículas sólidas e, que podem variar em tamanho e formato. Alguns exemplos são as reações de catálise heterogênea,²³ de hidrogenação;²⁴ reações do tipo Click,²⁵ processos fotoquímicos;²⁶

iv) *tube-in-tube reactors*, que são construídos com um tubo de membrana de Teflon AF-2400 permeável a gás (tubo interno), o qual é fixado dentro de um tubo impermeável maior (tubo externo) e são utilizados para pressurizar gases no meio reacional, deixando a solução (líquido-gás) homogênea. O uso de sistemas de contra-pressão (*back-pressure regulator*) geralmente são necessários para estabilizar o gás dissolvido. Alguns exemplos da aplicação dessa técnica são nas reações de ozonólise, carboxilações, hidrogenações, entre outras.^{9,10,27,28}

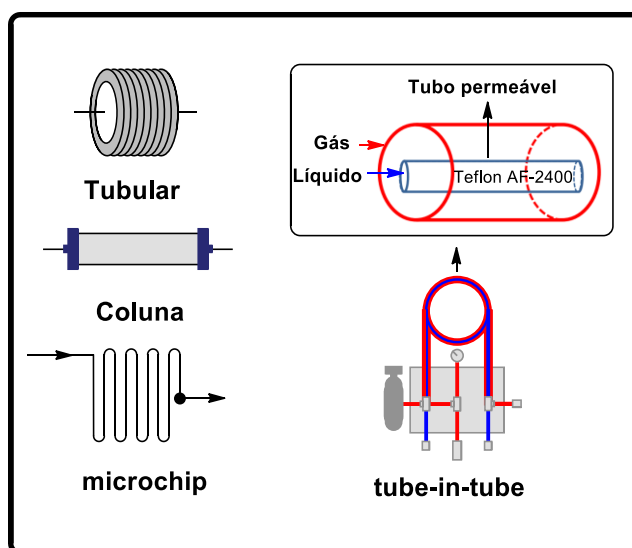


FIGURA 1.4 - Representação dos reatores mais utilizados em fluxo contínuo

A escolha ideal do reator (tipo e material) depende do tipo de reação que será processada. A simples submersão em banhos aquecidos ou resfriados, dos reatores citados acima, possibilita várias das transformações químicas necessárias. Quando se trata da aplicação em reações fotoquímicas, os reatores em chip e tubulares são os mais utilizados. Os materiais utilizados para a confecção desses módulos (FIGURA 1.5) devem ser inertes aos solventes utilizados e transparentes em relação à fonte de luz (não absorver na região irradiada).



FIGURA 1.5 - Fotos dos principais matérias utilizados para construção dos reatores tubulares

As reações eletroquímicas, por sua vez, acontecem na superfície dos eletrodos, por isso, são necessários reatores mais especializados para operar em regime de fluxo contínuo. Fundamentalmente, existem dois tipos de microrreatores, os de

células não divididas e **células divididas**. No sistema de **células não divididas**, os dois eletrodos (cátodo e ânodo) estão em contato direto com o canal de fluxo da mistura reacional e estão separados a partir de uma junta impressada de polímero ou simplesmente distanciados um do outro (FIGURA 1.6a). No sistema de **células divididas**, os eletrodos são separados por uma membrana com canais individuais para o ânodo e cátodo (FIGURA 1.6b).

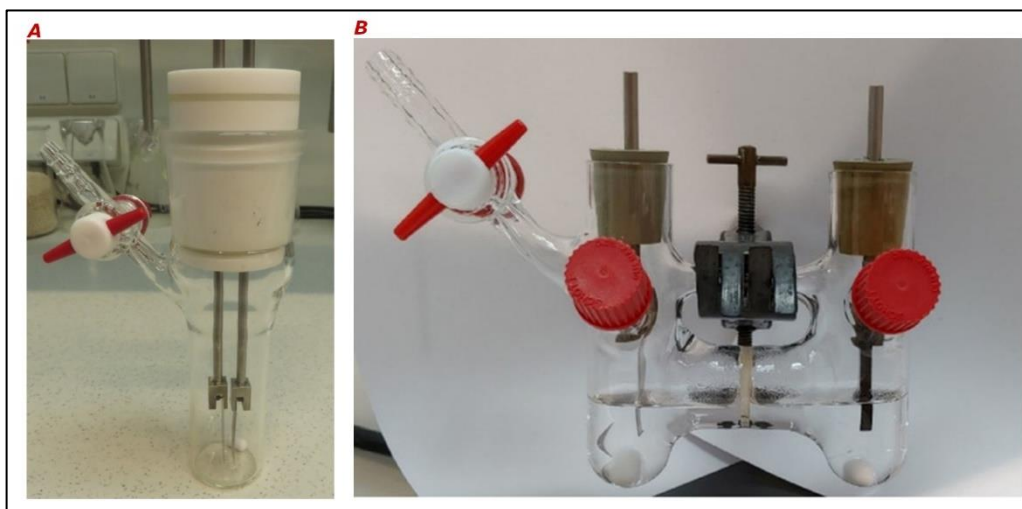


FIGURA 1.6 - Modelos de reatores de células não divididas (A) e células divididas com auxílio de separador de membrana de Nafion (Reproduzidos do artigo: HILT, G. ChemElectroChem, 7: 395, 2020.)²⁹

Sistemas de contra-pressão (*back-pressure regulator*) e de Análises

No final do *setup* é utilizado um regulador de pressão (*back-pressure*, FIGURA 1.7), que imprimem uma pressão constante do sistema, aumentando a segurança dos processos em reações que envolvem liberação de gases e, um sistema de coleta do produto.



FIGURA1.7 - Reguladores de pressão com capacidades de 20, 40, 75, 100 e 250 psi (Foto tirada pela autora)

Sistemas mais sofisticados possibilitam as análises *in-line*³⁰ (permite controlar e monitorar reações em tempo real, Figura 8) e *on-line*³¹ (permite a análise de processos, conversões e rendimentos sem a necessidade de interromper a otimização da reação). Neste contexto tecnológico e inovador, o regime de fluxo contínuo pode substituir por completo processos em batelada, porém é necessário avaliar em quais situações essa transposição trará benefícios.³²

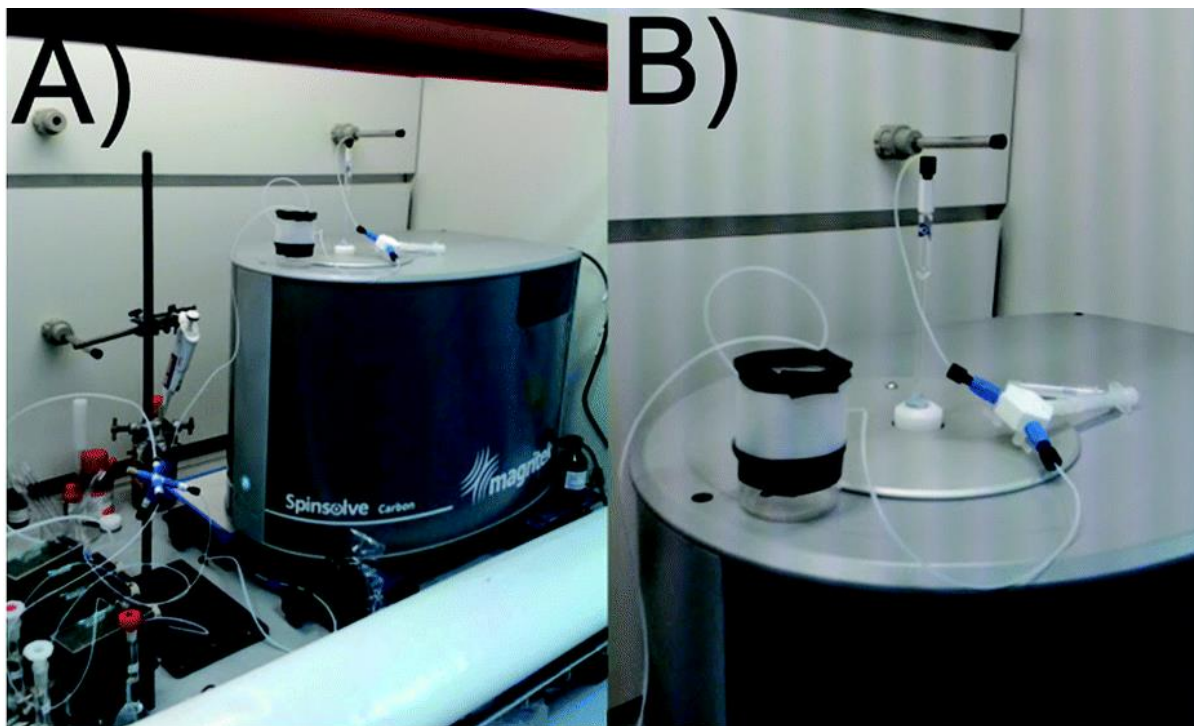


FIGURA 1.8 - Setup para análise em tempo real por RMN (A) para otimização das reações num reator tubular (B). (Reproduzidos do artigo: Sans, V.; Porwol, V.; Dragone, V.; Cronin, L. "A self-optimizing synthetic organic reactor system using real-time in-line NMR spectroscopy". Chem. Sci., 6: 1258, 201)

Apesar de não ser considerada a solução para todos os empecilhos metodológicos, o regime de fluxo contínuo é classificado como uma tecnologia facilitadora, pois torna possível desenvolver protocolos em laboratório antes pouco viáveis. E é neste contexto que surge o termo **Novel Process Windows**, que são processos extremos que envolvem reagentes altamente explosivos, reações conduzidas a elevadas temperaturas e pressões e altas concentrações, que ao serem processadas em fluxo contínuo melhoram a produtividade em um curto período reacional e tornam os procedimentos mais seguros.³³

1.3 - Reações Fotoquímicas em Regime de Fluxo Contínuo

As transformações químicas promovidas pela luz têm sido cada vez mais exploradas, tanto pela a indústria quanto pela a academia, devido a sua versatilidade, ao menor gasto energético e as elevadas seletividade e especificidade que permitem

acessar modificações estruturais muitas vezes complexas e difíceis de serem obtidas pela ação de reagentes químicos comuns. Por tais motivos, essas reações têm se tornado de grande valor para processos orgânicos em geral.^{34,35}

Uma das maiores limitações desses processos fotoquímicos sempre foi o escalonamento. Esse problema é causado pela baixa penetração de luz (seja pelo uso de radiações UV ou parte da visível) em meios reacionais acondicionados em frascos que de acordo com a Lei de Lambert-Beer, diminui exponencialmente com o caminho ótico. Trabalhos recentes chegam a mencionar que até 50% da irradiação luminosa pode ser absorvida nos primeiros 500 μm de caminho ótico (reação em balão, por exemplo), o que implica ter uma pequena parte do meio reacional em condições plenas de reação.^{34,36}

Além da problemática do escalonamento, há certa dificuldade em controlar o tempo reacional, o que resulta em uma irradiação excessiva do produto podendo haver degradação e formação de subprodutos, o que pode resultar na falta de reprodutibilidade dos experimentos. Assim, ao montar um *setup* para promover reações fotoquímicas todos os parâmetros devem ser levados em consideração, desde o frasco que será utilizado, tipos de fontes de luz, propriedades eletroquímicas (potenciais redox) dos fotocatalisadores, a distância que a luz percorrerá através do meio reacional até impurezas formadas durante a reação.³⁷

Desta forma, ficam claras as limitações técnicas de alguns processos fotoquímicos devido às propriedades da luz e das limitações técnicas de sistemas reacionais. Neste contexto, o uso de tecnologias de fluxo contínuo tem revolucionado o campo das reações fotoquímicas e fotocatalisadas,^{34,36,38,39,40} já que pode resolver vários problemas técnicos inerentes a estas reações que vão desde problemas envolvendo altas diluições (processos em reatores de batelada ou vasos reacionais) até de eficiência na promoção das moléculas para o estado excitado.

Desta forma, uma grande relação área-volume (A/V) possibilitada pelos microrreatores e reatores tubulares permite uma rápida e eficiente transferência de energia luminosa para o conteúdo reacional colocando praticamente todo o conteúdo em condições idênticas de excitação (FIGURA 1.9). Esta eficiência na irradiação evita excessos de luz, tempo e o mais importante, a ocorrência de muitas reações laterais

e formação de subprodutos. Ainda, eventuais necessidades de resfriamento das misturas reacionais são facilitadas permitindo um maior controle reacional.⁴¹

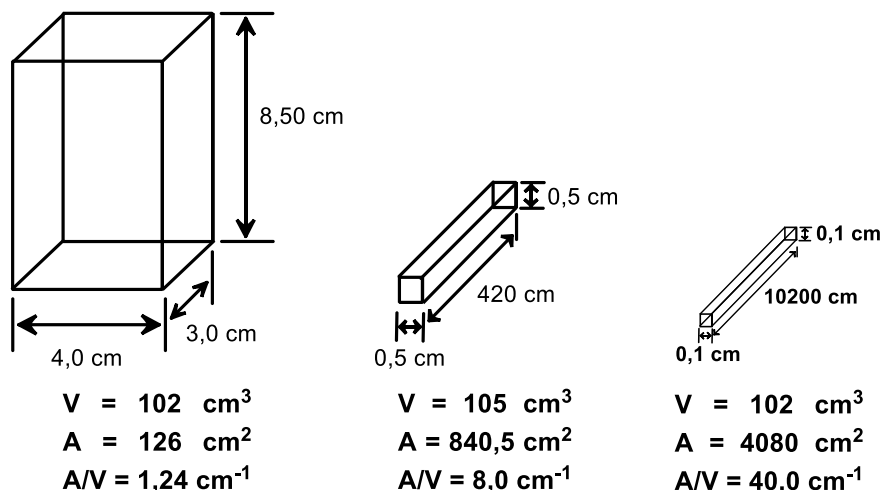


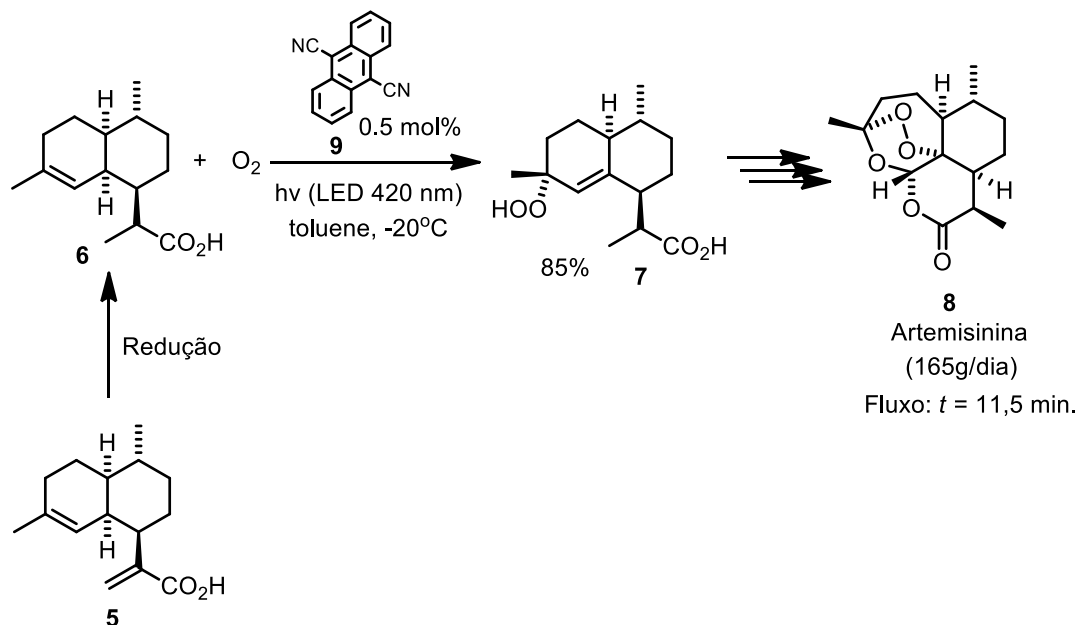
FIGURA 1.9 - Comparação hipotética das relações área/volume para vasos reacionais (esquerda) e reatores tubulares (direita).

Além do diâmetro ser um fator importante na eficiência de uma irradiação homogênea, outros parâmetros devem ser levados em consideração como por exemplo o material do tubo a ser utilizado como reator (polímeros, vidro ou silicone); também, a escolha do solvente deve ser compatível com a fonte de luz, ou seja, que ele não absorva os fótons emitidos pela fonte de luz.

Os reatores tubulares têm sido amplamente utilizados devido a praticidade na montagem, os quais são construídos com tubos de polímeros inertes e transparentes à luz UV-Vis (flúor-polímeros como PFE, PTFE ou PFA) e adaptados em um sistema de “bomba-seringa” e uma fonte de luz. Na confecção dos reatores é possível utilizar tubos de comprimentos elevados (dezenas de metros) e diâmetro interno em torno de 1 mm possibilitando colocar praticamente toda a mistura reacional em contato eficiente com fontes de luz multidirecionais (UV, CFL ou LEDs).⁴²

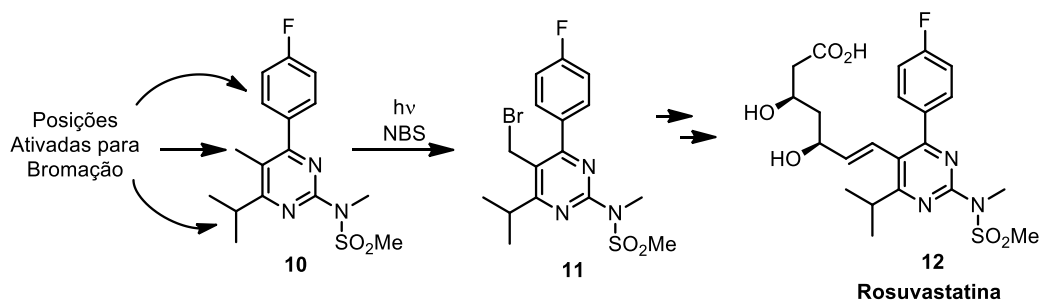
Estudos desenvolvidos na academia têm demonstrando a eficiência da transposição das reações fotoquímicas em batelada para o regime de fluxo contínuo. Um exemplo clássico dessa melhoria foi na síntese da Artemisinina (**8**) a partir da foto-oxigenação do seu precursor não ativo, o Ácido Artemisínico (**5**) (ESQUEMA 1.5),

fármaco utilizado no tratamento da malária. Estima-se que a cada ano cerca de 300 milhões de pessoas sejam infectadas, sendo altíssima a demanda desse medicamento. Neste caso, a tecnologia permitiu o escalonamento pela eficiência da geração de oxigênio *singlete*, processo esse dificultado em batelada justamente pela baixa eficiência dos sistemas em batelada para a penetração de luz. O tempo de residência foi de aproximadamente 11,5 minutos, com a produção de 165 g.dia⁻¹.⁴³



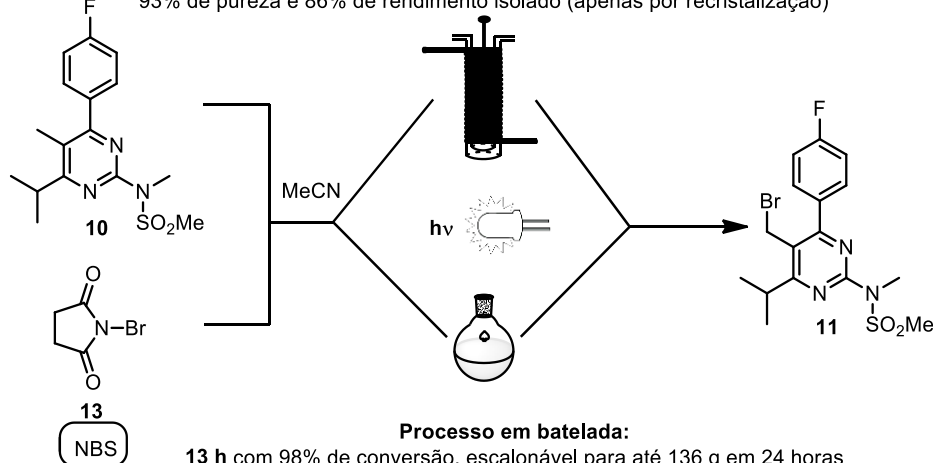
ESQUEMA 1.5 - Síntese da Artemisinina em condições contínuas

Casar e colaboradores demonstraram a eficácia do uso da tecnologia do fluxo contínuo na síntese do intermediário **11** (ESQUEMA 1.6), o qual é utilizado na síntese da Rosuvastatina (**12**), um fármaco do grupo das estatinas utilizado para a prevenção de doenças cardiovasculares. Foi possível aumentar a escala em mais de quatro vezes em relação à reação em batelada (24h).⁴⁴



Processo em Fluxo contínuo:

5 min com 98% de conversão, escalonável para 583 g em 24 horas
93% de pureza e 86% de rendimento isolado (apenas por recristalização)

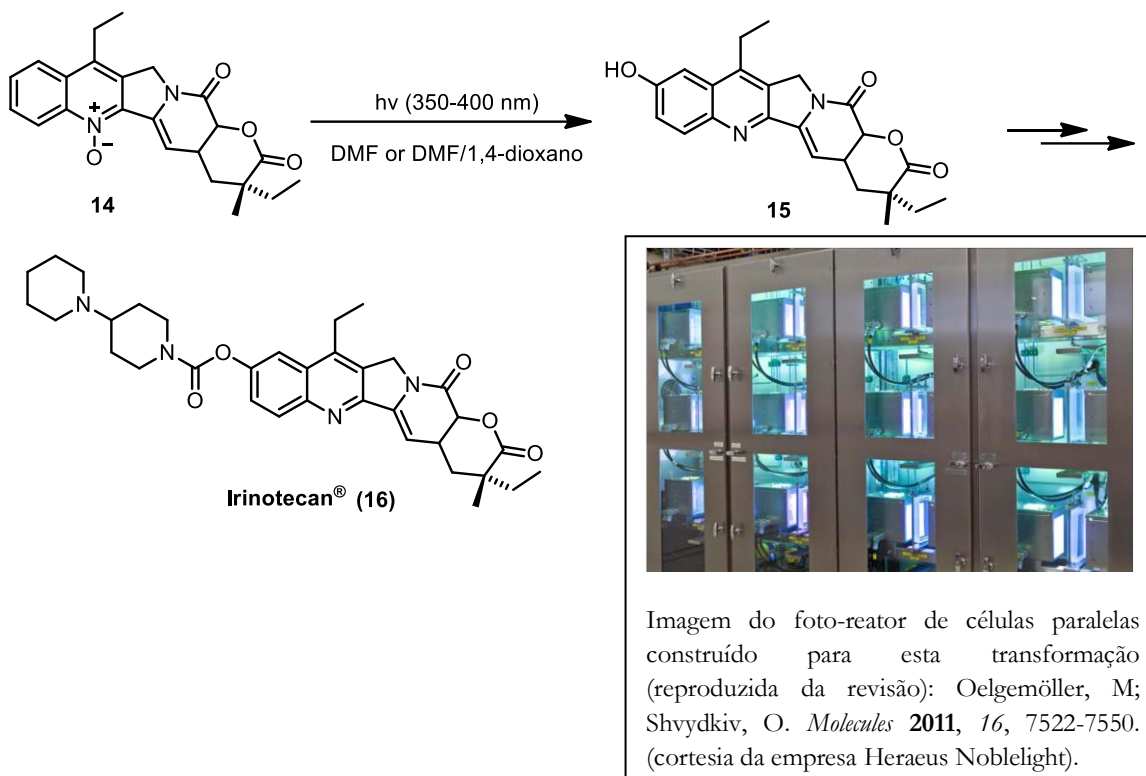


Processo em batelada:

13 h com 98% de conversão, escalonável para até 136 g em 24 horas
82% de pureza e 88% de rendimento isolado (por recristalização)

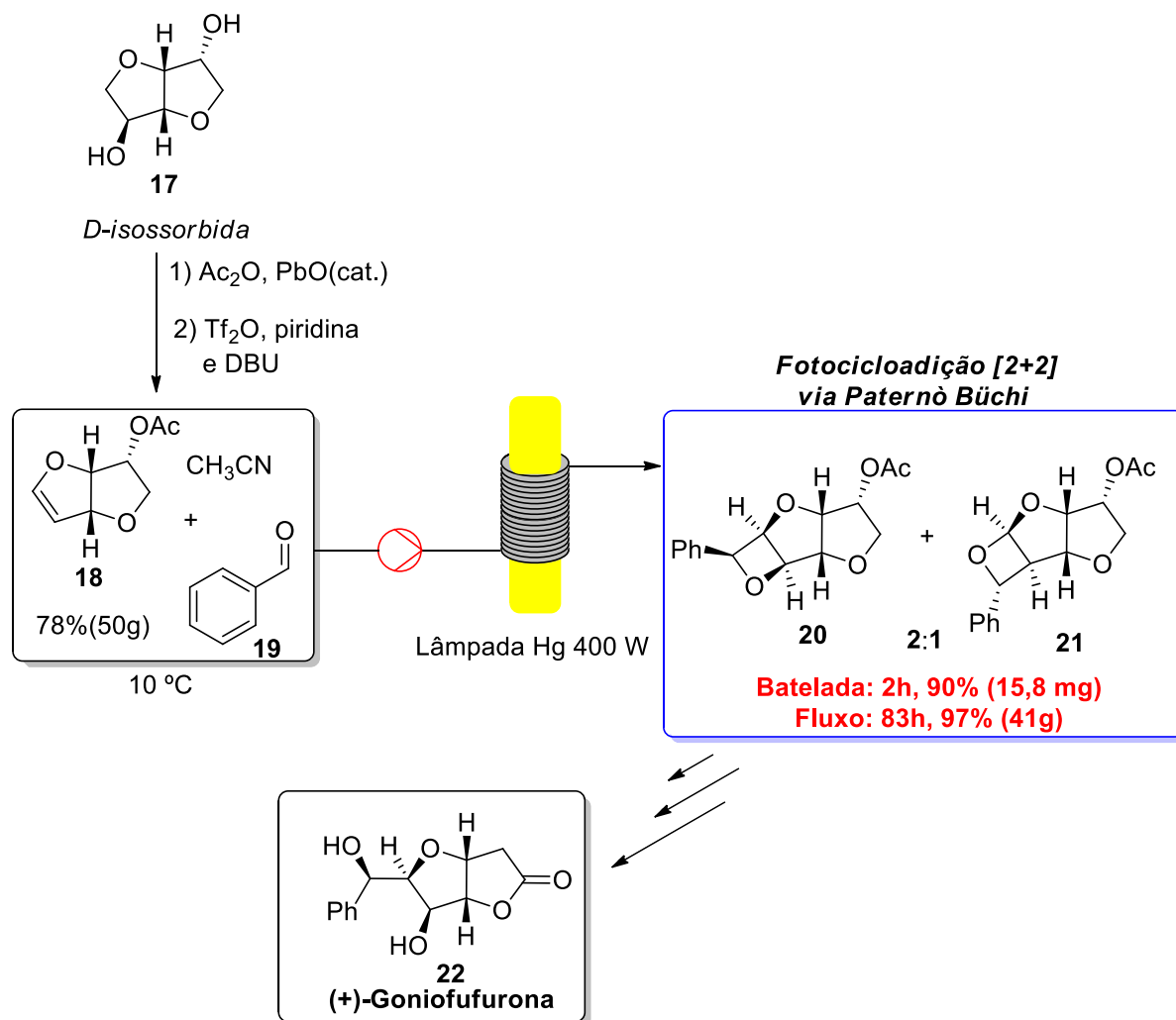
ESQUEMA 1.6 - Síntese de um intermediário da Rosuvastatina (**12**) em regime de fluxo contínuo e em batelada.

Outra aplicação relevante do regime de fluxo contínuo é na produção do intermediário **15** (ESQUEMA 1.7), o qual é utilizado na síntese em escala industrial do fármaco anti-câncer Irinotecan® (**16**) com demanda anual de 1t ano⁻¹. Ao transpor essa reação para o fluxo contínuo, a diluição foi atenuada (cerca de seis vezes mais concentrada) e um aumento de 40% no rendimento foi obtido. A planta utilizada é capaz de produzir cerca de 2 kg.dia⁻¹, ou seja, quase suprindo a demanda anual se funcionar 360 dias seguidos.⁴⁵



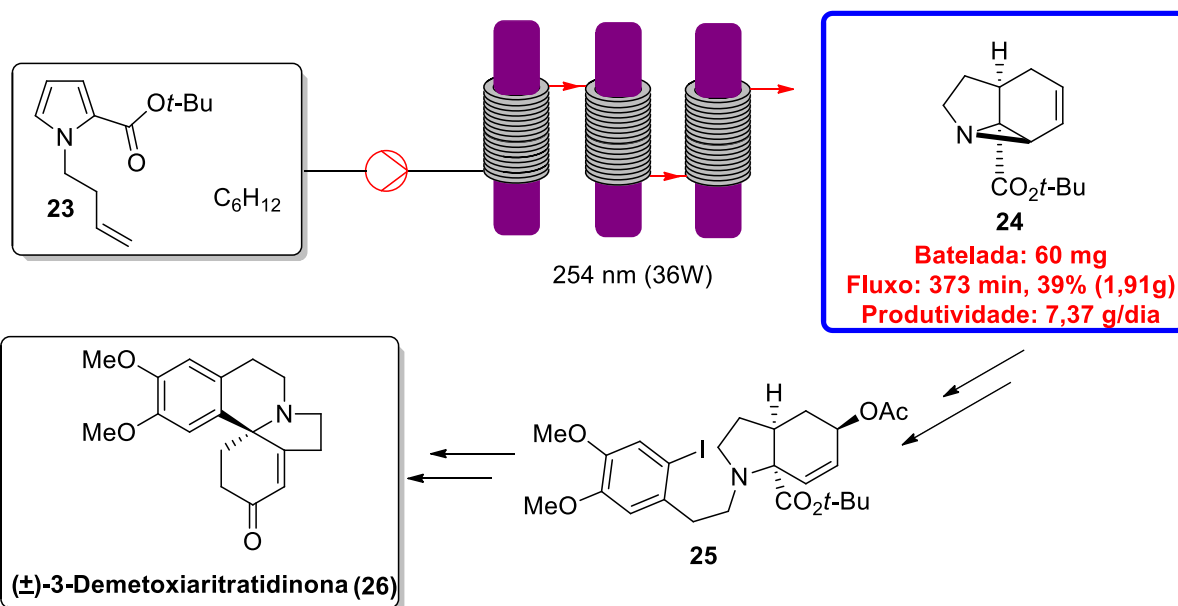
ESQUEMA 1.7 - Síntese do intermediário do Irinotecan® (16) em regime de fluxo contínuo

Booker-Milburn e colaboradores aplicaram o regime contínuo para a síntese do intermediário **20** (ESQUEMA 1.8), o qual foi utilizado na produção da (+)-Goniofufurona (**22**), um produto natural presente no extrato das árvores do gênero *Goniothalamus*, o qual apresenta propriedades medicinais (tratamento do reumatismo). A transposição dessa reação para o fluxo contínuo proporcionou uma menor diluição (cerca de quatro vezes mais concentrado) e tornou viável o escalonamento, produzindo cerca de 11,8 g/dia.⁴⁶



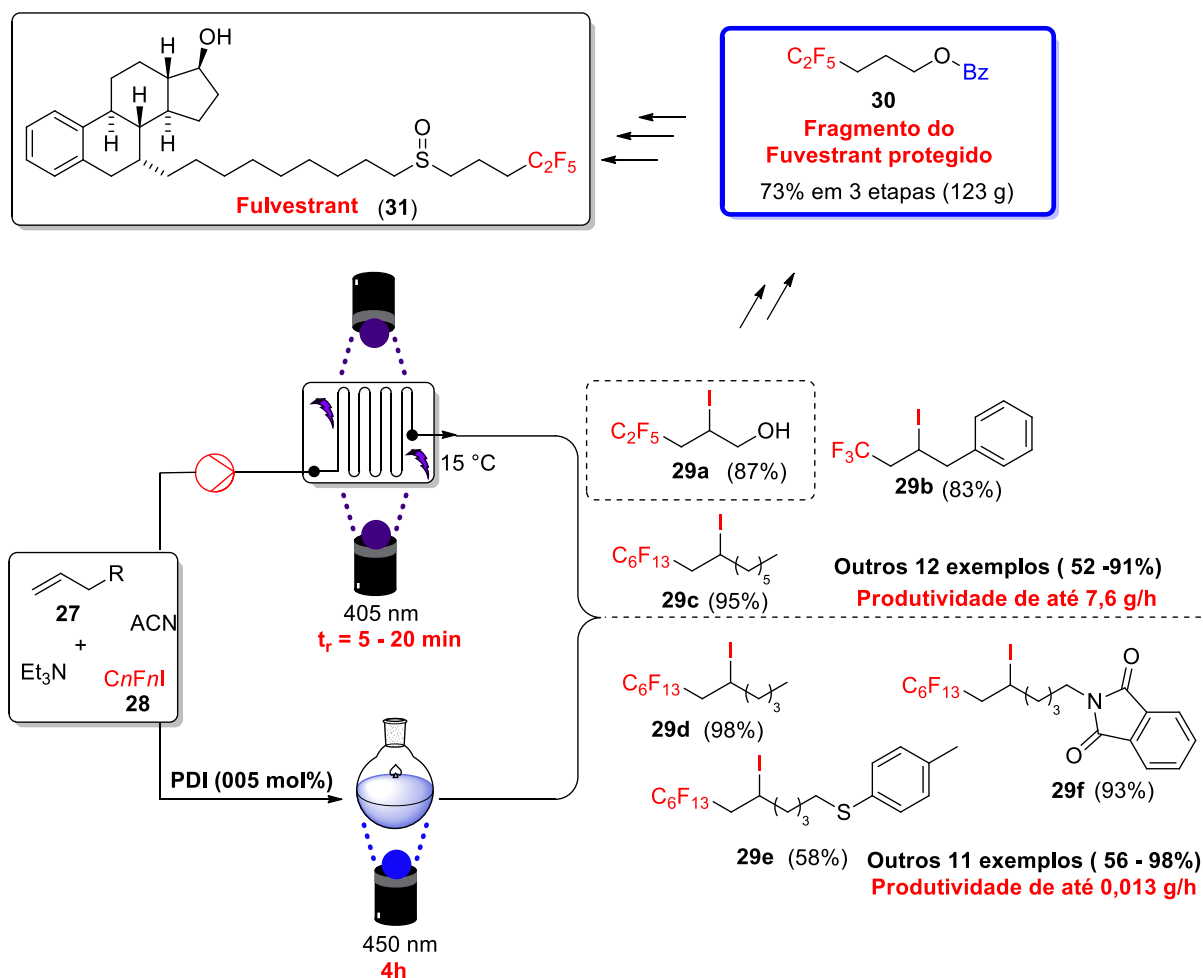
ESQUEMA 1.8 - Síntese e escalonamento do intermediário da (+) Goniofufurona (**22**)

Em 2017, Blackham e Booker-Milburn demonstraram a eficácia das condições contínuas na produção do intermediário **24** (ESQUEMA 1.9), o qual foi utilizado na síntese total da (±)-3- Demetoxiaritratidinona (**26**), um alcalóide presente no extrato de plantas do gênero *Eritrinas*, o qual apresenta atividades farmacológicas (hipotensiva, sedativa, entre outros). Ao transpor para o fluxo contínuo, numa sequência de três fotoreatores, foi possível promover o aumento de escala em mais de 30 vezes em relação a batelada (6h com um reator de 6W).⁴⁷



ESQUEMA 1.9 - Produção e escalonamento em fluxo contínuo do intermediário da (±)-3- Demetoxiaritratidinona (**26**)

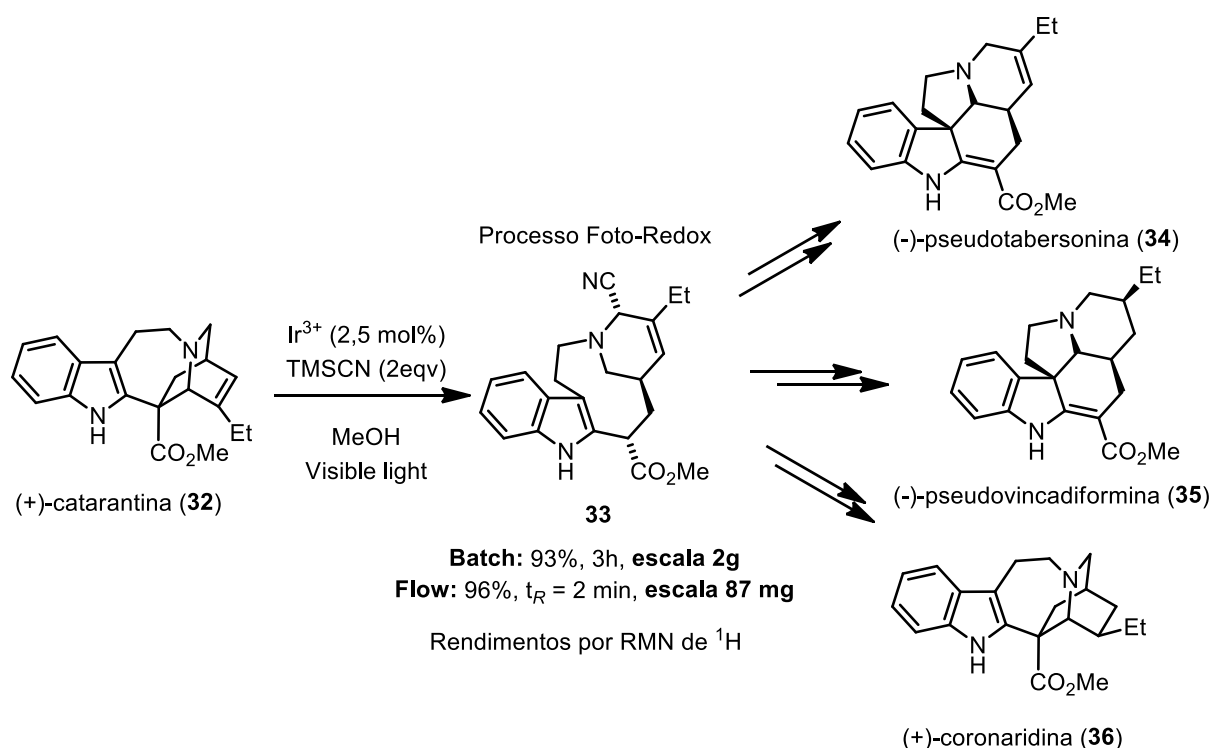
Outro importante exemplo, que mostra o quão benéfico pode ser a aplicação da tecnologia de fluxo contínuo, foi demonstrada por Kappe e colaboradores ao desenvolverem uma metodologia de iodoperfluoroalquilação de alcenos (ESQUEMA 1.10). O intermediário **29a** produzido nesse protocolo contínuo foi empregado na síntese de um fragmento do Fulvestrant (**30**) em escala de grama, fármaco utilizado no tratamento do câncer de mama. A transposição dessa reação para o fluxo contínuo reduziu o tempo reacional mais de 10 vezes e aumentou a produtividade de todo o escopo, de 0,013 g/h em batelada para 7,6 g/h em fluxo contínuo.⁴⁸



ESQUEMA 1.10 - Iodoperfluoroalquilação de alkenos em condições contínuas

As reações processadas por catálise fotoredox, que envolvem a transferência de elétrons via *SET* entre o substrato e o fotocatalisador, também têm sido amplamente exploradas e escalonadas em condições contínuas. Comumente são encontradas metodologias que empregam os complexos metálicos como fotocatalisadores, justamente por serem mais eficientes devido ao fenômeno de transferência de elétrons metal-ligante (por exemplo, complexos de rutênio, irídio, cobre, dentre outros); aos elevados potenciais redox no estado excitado ($E_{1/2}^* = +0,8$ até $+1,8$ V) e também aos tempos de vida no estado excitado tripleto podendo chegar a mais de 1000 ns. Num meio reacional é preciso que o número de choques efetivos entre as espécies excitadas e os substratos reagentes sejam elevados, razão pela qual os tempos de vida dos estados excitados são fundamentais para a eficiência de um fotocatalisador.⁴⁹

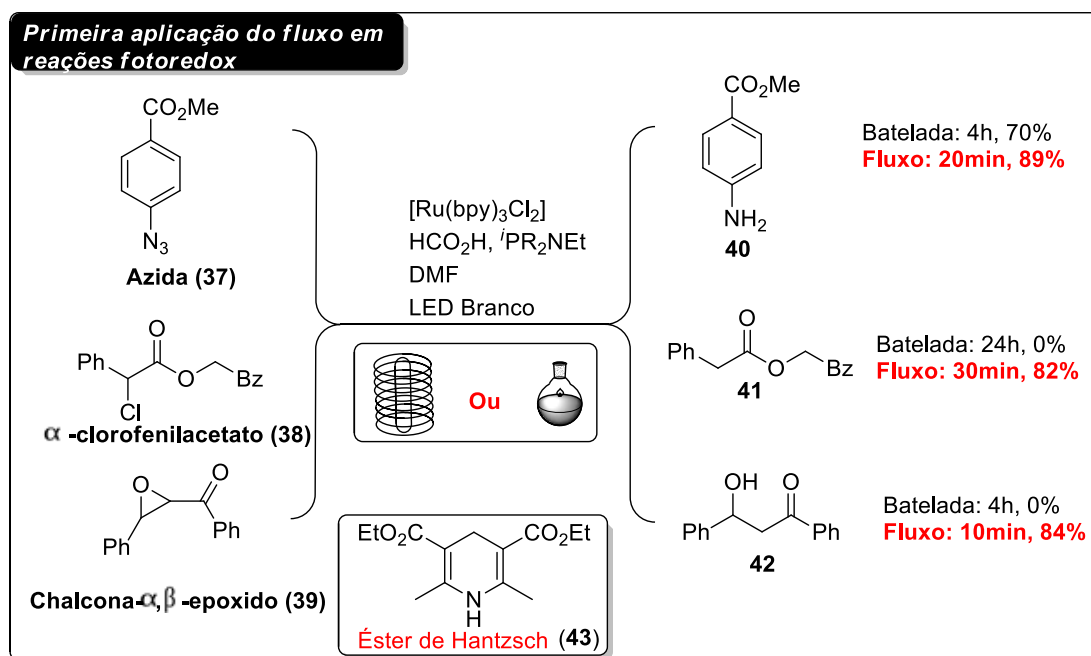
A utilização da catálise foto-redox em produtos naturais com estruturas complexas pode dar origem a outras moléculas bioativas ou mesmo intermediários para outras reações. Beatty e Stephenson demonstraram isso em uma das primeiras sínteses totais utilizando a tecnologia de fluxo contínuo, a qual possibilitou a síntese de três produtos naturais a partir de um único intermediário (**33**) obtido pela catálise foto-redox utilizando um complexo de Irídio (III) (ESQUEMA 1.11). Com esse trabalho ficam claras a possibilidade da junção dessas duas ferramentas e também a importância de um design adequado dos reatores que possibilitem o escalonamento real, fato esse que não pôde ser aplicado.⁵⁰



ESQUEMA 1.11 - Aplicação de processos foto-redox e Flow-Chemistry

O regime de fluxo contínuo tem sido cada vez mais aplicado no desenvolvimento de metodologias foto-redox, devido as suas diversas vantagens já mencionadas anteriormente.⁵¹ Um dos primeiros protocolos sintéticos em regime contínuo foi demonstrado por Seeberger e colaboradores,⁵² no qual eles reavaliaram uma metodologia de redução de azidas (**37**) fotocatalisada por Ru(II) desenvolvida por Liu e colaboradores⁵³ e estenderam para α -clorofenilacetatos (**38**) e chalcona- α,β -

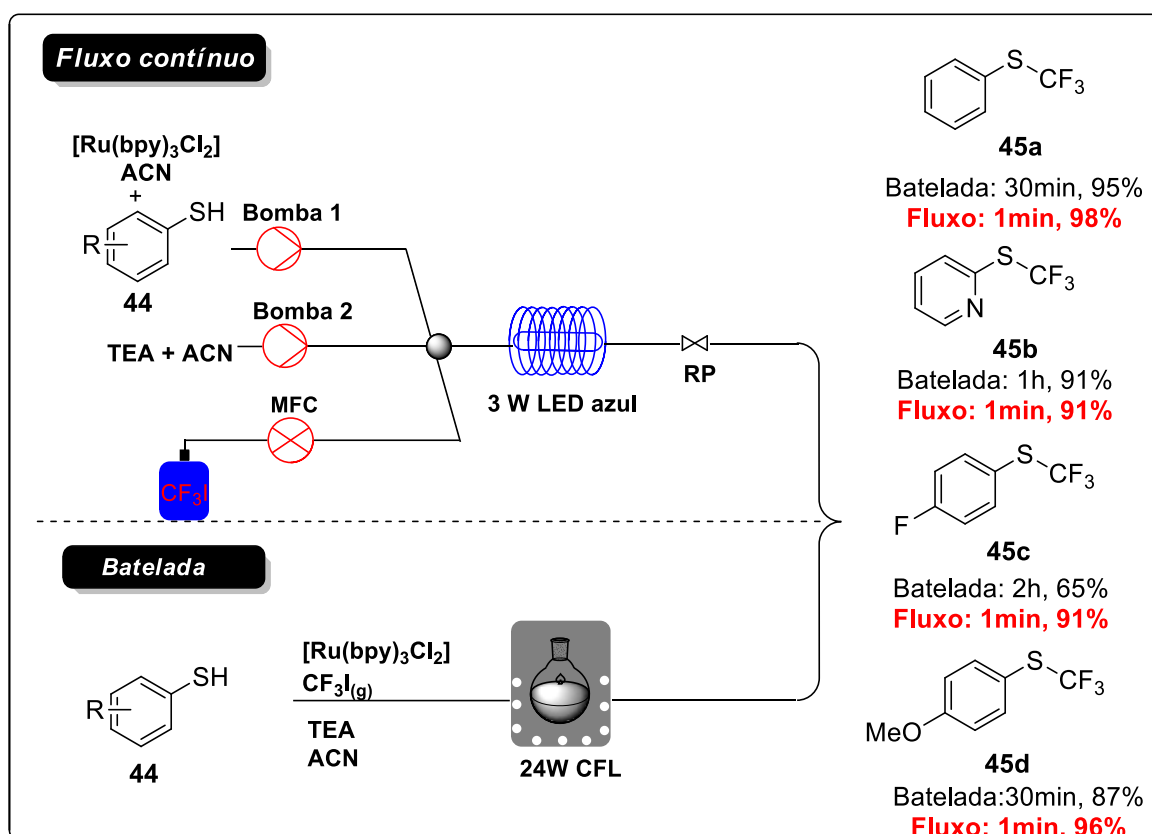
epóxidos (**39**). No protocolo original, a utilização do éster de Hantzsch (**43**), demonstrou-se essencial. Ao transpor essa reação para o fluxo contínuo, eles perceberam, em meio há alguns testes, que não havia a necessidade de utilizar o éster de Hantzsch (**43**) como doador de H, pois o complexo formado entre $i\text{Pr}_2\text{NEt}/\text{HCO}_2\text{H}$ já fazia um papel complementar na transferência de átomos de hidrogênio. Ao fazer um teste comparativo em batelada, o tempo reacional aumentou drasticamente e, em alguns casos, o rendimento do produto diminuiu (ESQUEMA 1.12). O reator utilizado foi desenvolvido pelo próprio grupo (disponível na publicação original), porém, o design do mesmo não possibilitou o escalonamento dessas reações.⁵²



ESQUEMA 1.12 - Aplicação do fluxo contínuo em reações fotoredox de reduções

Outro exemplo importante do emprego do fluxo contínuo, envolve reações em que um gás é escolhido como reagente, em que os benefícios vão desde uma maior segurança nos processos até uma economia de reagentes. Em 2014, Noël e colaboradores demonstraram os benefícios do fluxo contínuo no desenvolvimento de uma metodologia foto-redox de trifluormetilação de tiofenóis (**44**) com complexo metálico de Rutênio (II) (ESQUEMA 1.13). Ao transpor a reação de algumas moléculas para o fluxo contínuo, um controlador de fluxo de massa (MFC) foi utilizado

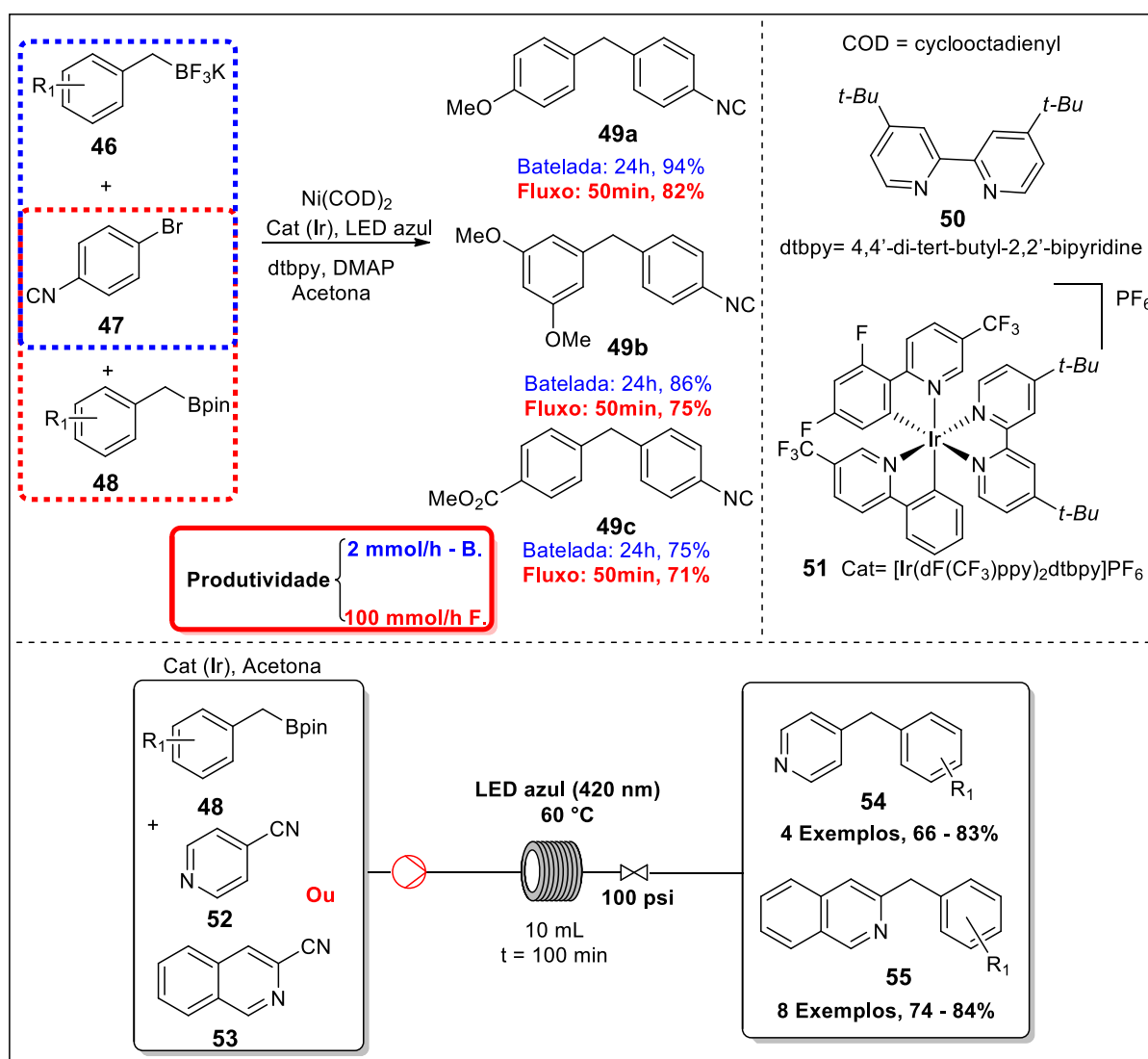
para adicionar o CF_3I . Foi observado uma redução no tempo reacional, bem como a quantidade do gás (quatro vezes menor) utilizada, isso devido ao aumento da área superficial entre o gás e a mistura reacional, proporcionando um contato intenso entre as duas fases. Contudo, as fontes de luz utilizadas tanto em batelada quanto em fluxo foram diferentes, o que acabou comprometendo uma melhor comparação entre os métodos.⁵⁴



ESQUEMA 1.13 - Trifluorometilação fotoredox de tiofenóis em condições contínuas

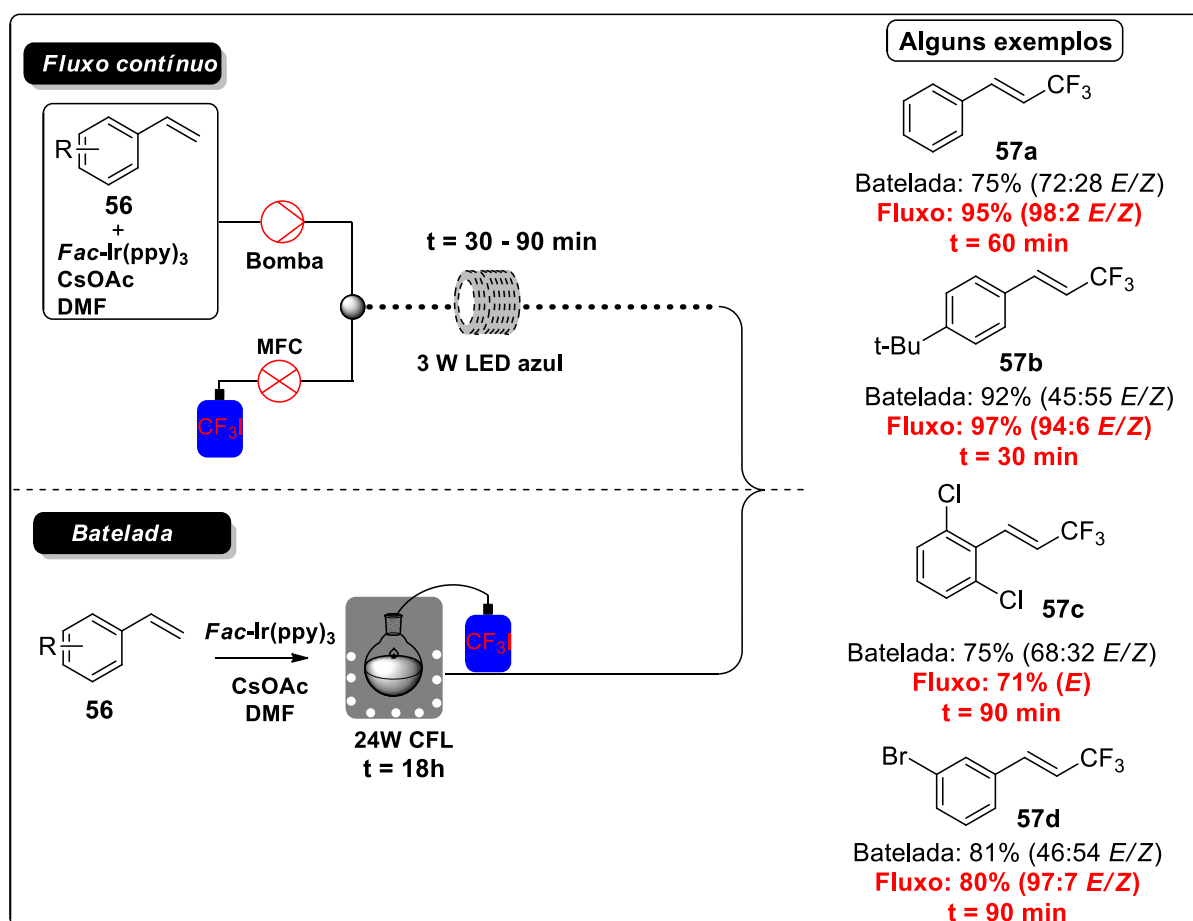
O regime de fluxo contínuo também vem sendo avaliado no desenvolvimento de metodologias foto-redox que envolvem a formação de novas ligações C-C, por meio da funcionalização de ligações C-H. Neste contexto, Ley e colaboradores propuseram uma nova metodologia de ativação foto-redox de ésteres borônicos (**48**), visando promover o acoplamento com ciano heteroarenos (**52** e **53**), através da geração de radicais arila mediada pelo complexo de Ir(III) (**51**).⁵⁵ Porém, antes de avaliar todo escopo em fluxo contínuo, os autores realizaram três experimentos de

ativação foto-redox entre os ésteres borônicos (**48**) e o 4-cianobromobenzeno (**47**) a fim de comparar os resultados obtidos com uma metodologia desenvolvida em batelada, porém, utilizando o composto **47** e os sais de trifluoroborato (**46**), considerados problemáticos para o uso em fluxo contínuo devido à baixa solubilidade.⁵⁶ Ao comparar os resultados, houve uma pequena queda no rendimento, porém, um ganho extremo em tempo de reação e produtividade indo de 2 para 100 mmol/h (ESQUEMA 1.14).



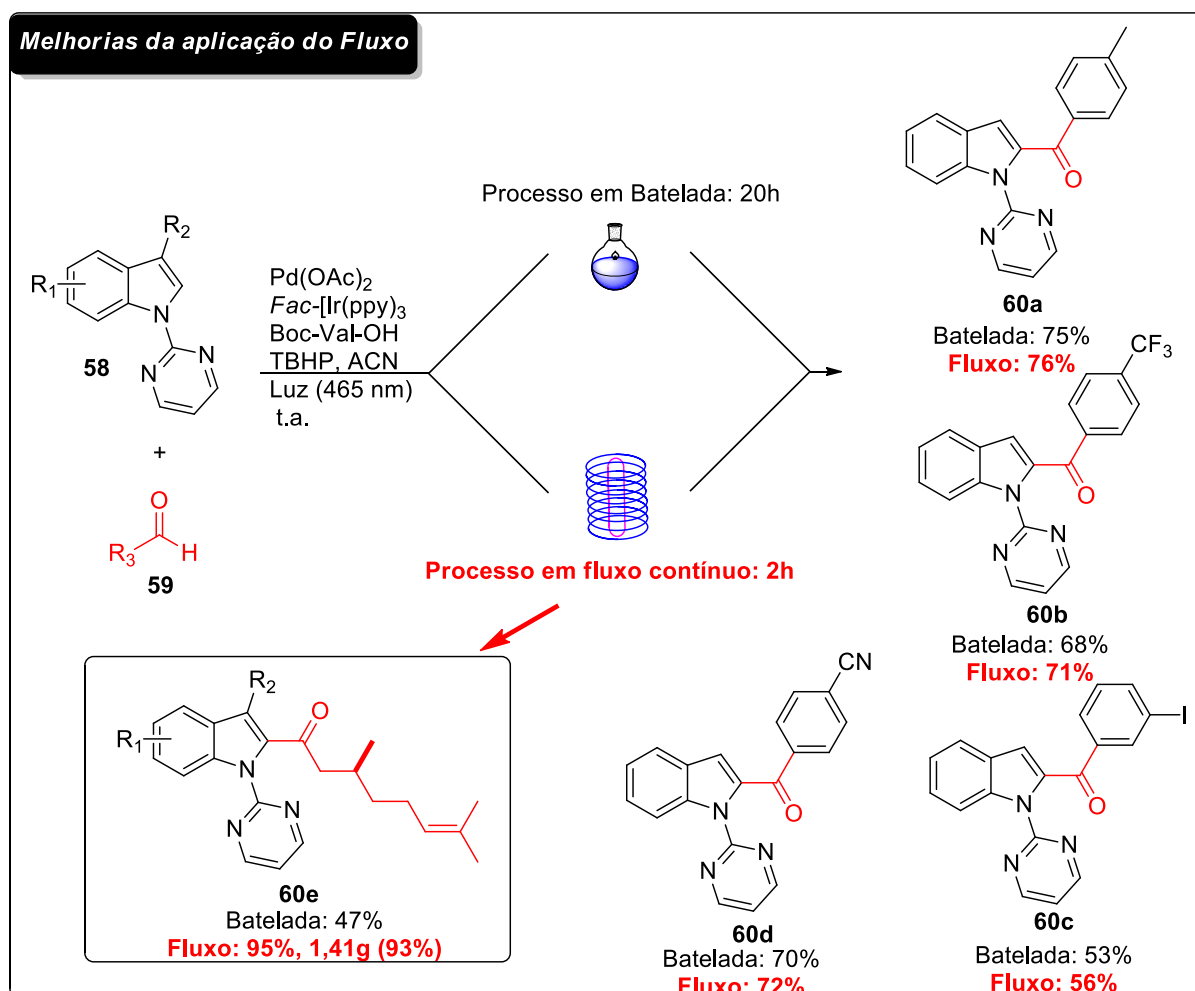
ESQUEMA 1.14 - Ativação foto-redox de ésteres borônicos utilizando a tecnologia de fluxo contínuo

Em 2016, Noël e colaboradores desenvolveram um protocolo de trifluorometilação seletiva de estirenos (**56**), mediada por um complexo delr (III) (ESQUEMA 1.15), bem como a hidrot trifluorometilação (somente em regime de batelada) devido a formação de subprodutos oriundos desse tipo reação. Ao aplicar o regime de batelada nas reações de trifluorometilação, pouca seletividade entre a formação dos isômeros *E/Z* foi observada. Ao transpor essa reação para o fluxo contínuo, um maior controle da vazão do gás CF_3I proporcionou a seletividade para a formação do isômero *E*, bem como uma redução no período reacional. Além de proporcionar essas melhorias, foi possível validar a metodologia com o escalonamento (3,9 g), experimento esse constantemente requerido para os protocolos desenvolvidos em fluxo contínuo.⁵⁷



ESQUEMA 1.15 - Melhorias da aplicação do fluxo contínuo na trifluorometilação de estirenos via catálise foto-redox

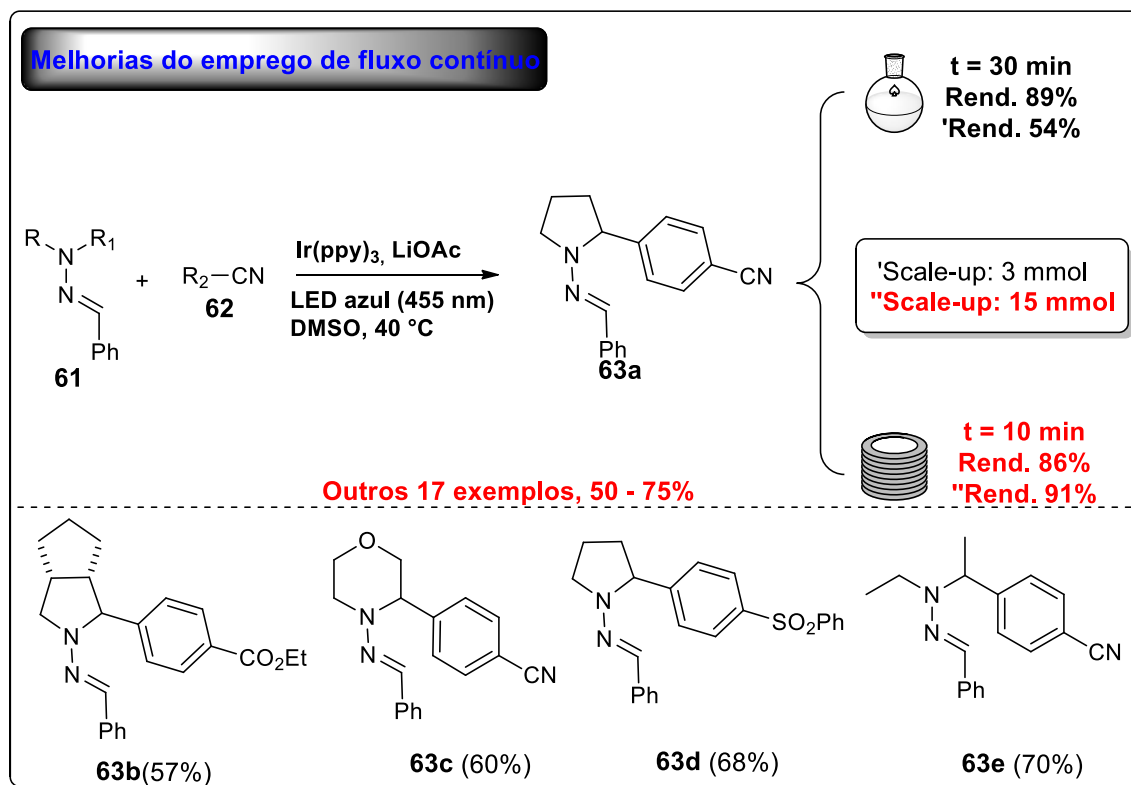
Outro exemplo de maior produtividade ao aplicar o regime de fluxo contínuo foi demonstrado por Eycken e colaboradores, no desenvolvimento do protocolo de catálise foto-redox da acilação seletiva (C-2) de indóis (**58**) (ESQUEMA 1.16), compostos esses que podem ser aplicados na síntese de produtos naturais. Na transposição da reação para o fluxo contínuo houve uma redução do tempo reacional, porém, os rendimentos não apresentaram uma diferença significativa. Contudo, as condições contínuas proporcionaram uma melhor produtividade. Ao realizarem o experimento de escalonamento (1,41g), em condições de fluxo contínuo o rendimento foi bem superior a batelada.⁵⁸



ESQUEMA 1.16 - Acilação foto-redox dos derivados de indóis em condições contínuas

Ainda neste contexto, Trabanco e colaboradores desenvolveram um protocolo foto-redox de α -arilação seletiva de *N,N*-dialquilhidrazonas (**61**) (ESQUEMA 1.17),

potenciais blocos construtores. Inicialmente, a metodologia foi estudada em batelada, porém, ao tentarem escalonar a reação de 0,3 para 3,0 mmol, o rendimento diminuiu quase pela metade. Ao transpor para o fluxo contínuo, houve uma redução do período reacional, um aumento considerável da seletividade, um melhor rendimento e o escalonamento (3g) bem sucedido.⁵⁹

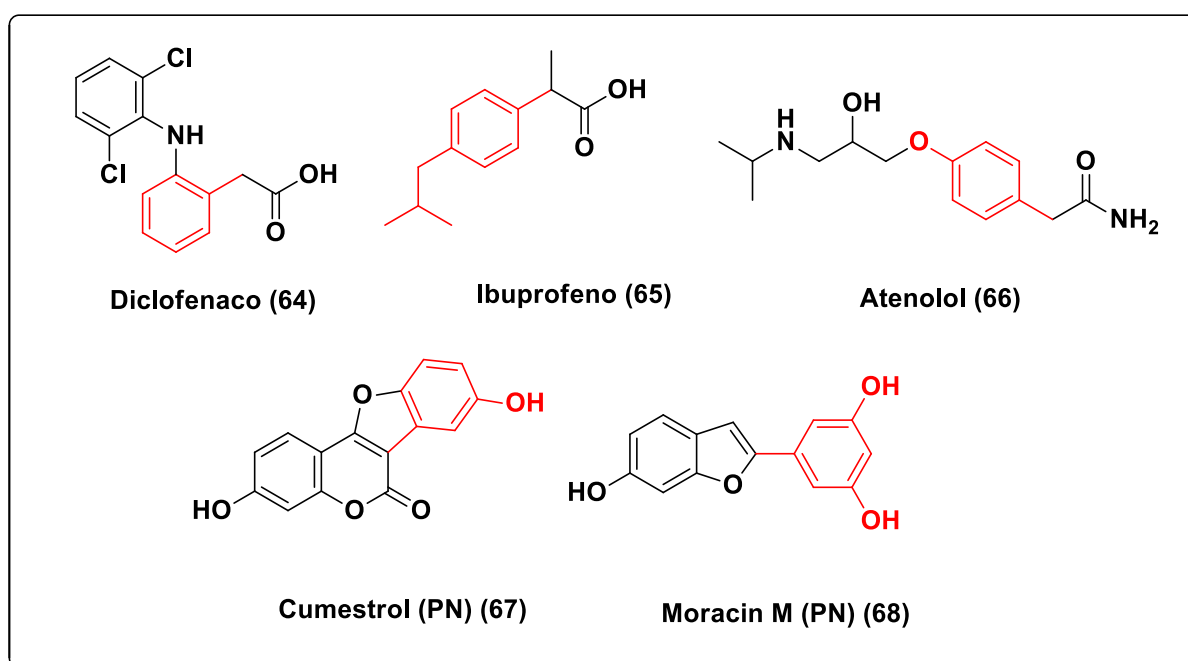


ESQUEMA 1.17 - Benefícios da aplicação do fluxo contínuo na α -arilação foto-redox seletiva de *N,N*-dialquilhidrazonas

As metodologias de arilação fotoredox, têm sido desenvolvidas majoritariamente em regime de batelada,⁶⁰ levando muitas horas ou mesmo dias para finalizar. A aplicação de condições de fluxo contínuo nesse tipo transformação tem apresentado melhorias significativas nos rendimentos, tempos reacionais e seletividades, já que o controle das variáveis reacionais é bem mais preciso.

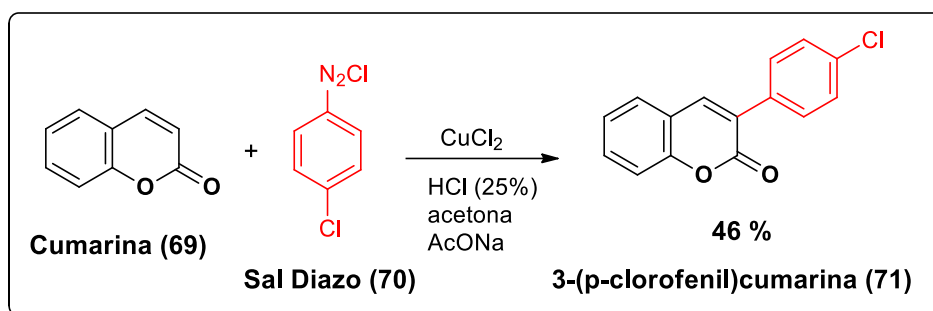
1.4 - Arilação foto-redox de ligações C(sp²)-H

Assim como apresentado anteriormente, grande parte dos protocolos de funcionalização via *SET* são mediados por fotocatalisadores metálicos, o que acaba conferindo algumas desvantagens, como a necessidade de ligantes para promoverem os acoplamentos, aditivos e temperaturas elevadas.⁶¹ Contudo, esse cenário sintético tem se transformado ao longo do tempo, principalmente quando refere-se as funcionalizações das ligações C(sp²)-H por arilação, com possibilidades de aplicações na síntese de moléculas de interesse farmacológico e de produtos naturais (ESQUEMA 1.18).



ESQUEMA 1.18 - Fármacos e produtos naturais contendo a funcionalização de arilação

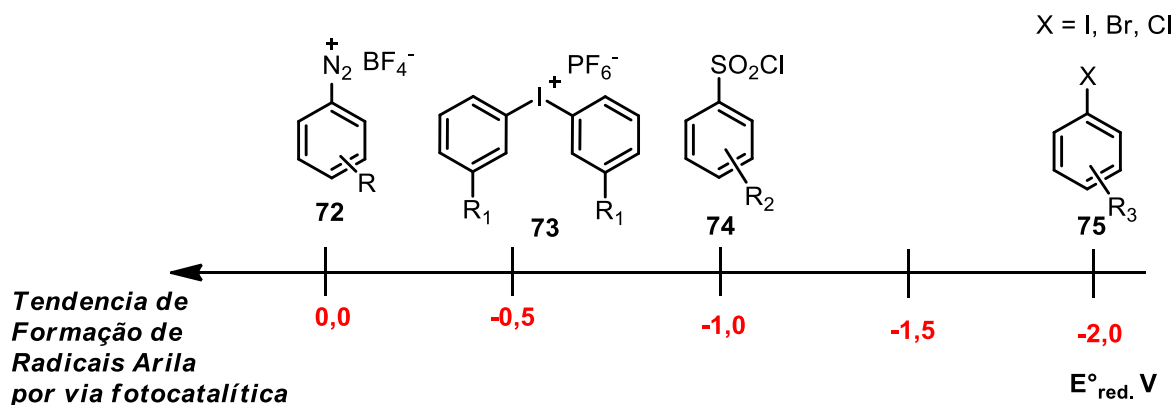
Uma das metodologias de arilação mais conhecidas foi desenvolvida por Meerwien em 1939, na qual foram empregados sais de cobre para geração de radicais arila nos sais diazo-aromáticos (**70**) promovendo o acoplamento com a cumarina (**69**) (ESQUEMA 1.19). Tal reação leva seu nome, **Arilação de Meerwein**.⁶²



ESQUEMA 1.19 - Arilação de Meerwein em cumarinas

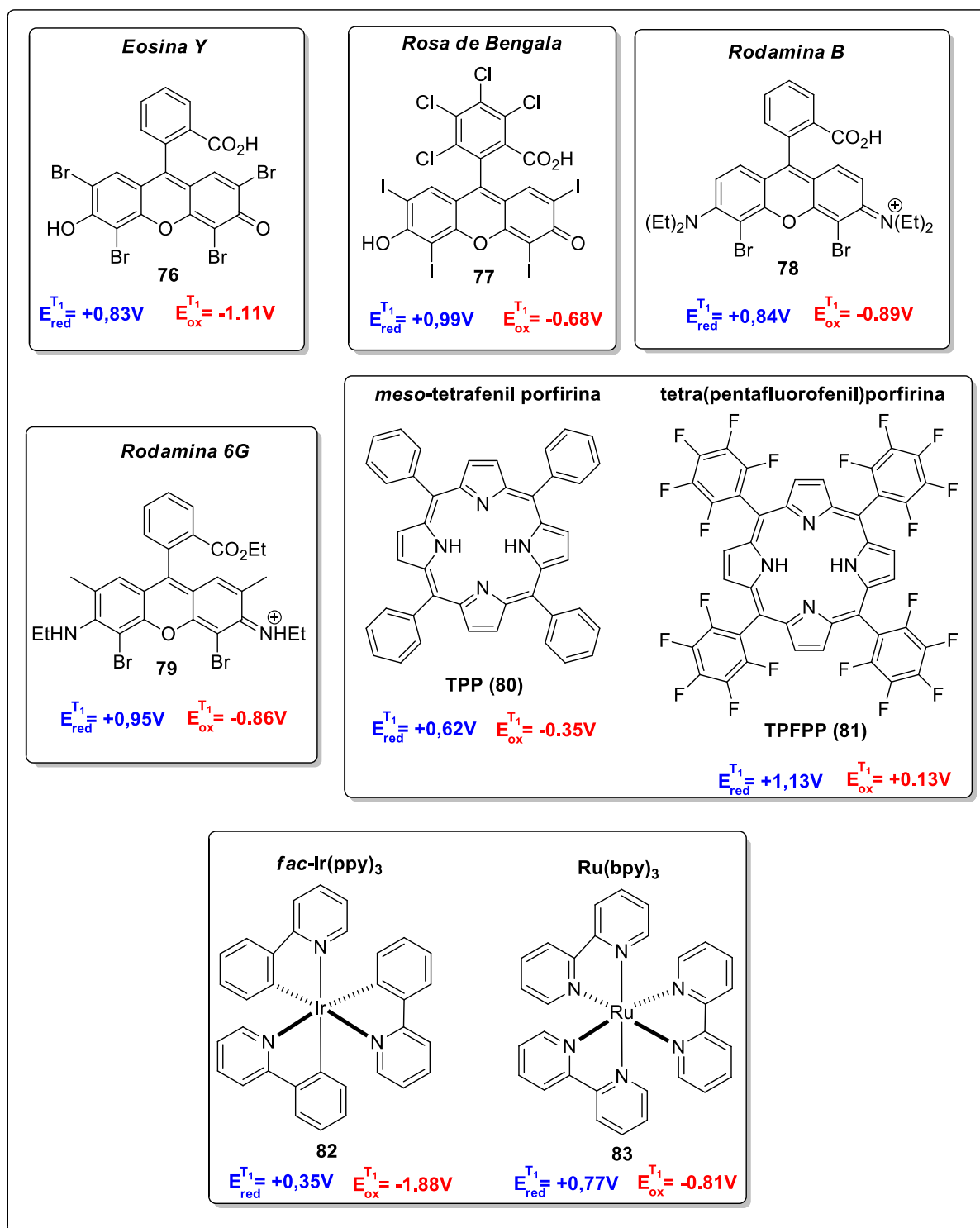
O protocolo original da reação de *Meerwein* apresenta algumas desvantagens, como o uso de catalisador metálico, baixo rendimento e formação de subprodutos. Por isso, diversos estudos foram surgindo para tentar contornar esses problemas.^{63, 64, 65} Por exemplo, metodologias de geração de radicais arila por fotoindução representam uma forma mais branda e seletiva de gerar os radicais.^{60,66} Contudo, grande parte desses protocolos envolvem a aplicação de espécies organo-metálicas (Rh, Ir) como fotocatalisadores, sendo está uma desvantagem destes protocolos fotocatalíticos.^{67,68}

Além dos sais de arenodiazônio do tipo **72**, existem outros compostos que podem ser utilizados como fontes de radicais arila como, por exemplo, os sais de diariliodônio (**73**), os cloretos de benzenosulfonila (**74**) e os haletos de arila (**75**) (ESQUEMA 1.20). Essa última classe é ideal para tal transformação devido a sua estabilidade, porém, requer um potencial redox do fotocatalisador mais elevado para ser reduzido, ao contrário dos sais de arenodiazônio que acabam sendo amplamente utilizados nessa transformação. Outro ponto que conta a favor desses compostos é processo sintético simples para sua obtenção.^{60,69}



ESQUEMA 1.20 - Potenciais de redução de algumas fontes de radicais arila

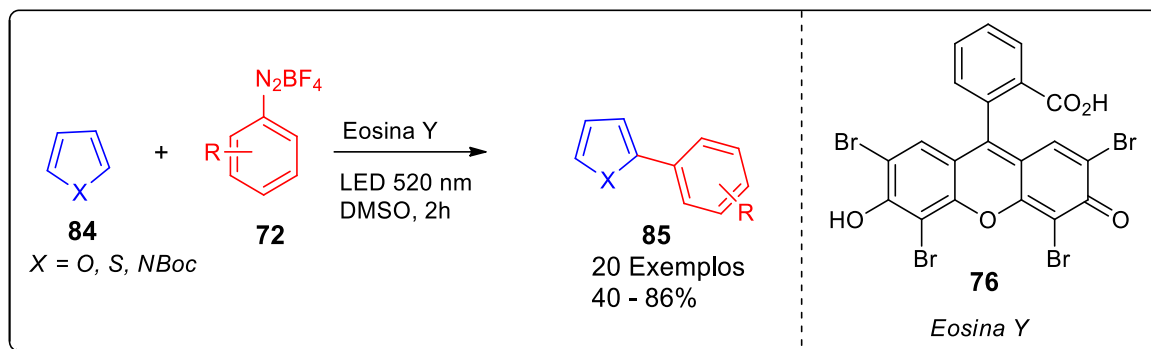
Apesar dos complexos metálicos serem amplamente utilizados, eles apresentam um elevado custo, o que acaba dificultando a aplicação em desenvolvimentos de metodologias e escalonamentos. Uma alternativa a esses complexos são os corantes orgânicos, cujas propriedades fotocatalíticas podem cobrir aquelas desempenhadas pelo metalo-fotocatalisadores oferecendo menor impacto econômico, maior sustentabilidade e maior eficiência sintética (ESQUEMA 1.21). Para atuarem em ciclo oxidativos, esses corantes devem apresentar um maior potencial de oxidação no estado excitado do que o outro substrato envolvido, pois somente assim, o fotocatalisador promove a redução sofrendo a oxidação. Ou seja, é extremamente importante conhecer os potenciais redox dos compostos envolvidos na reação para escolher um fotocatalisador adequado^{5,70,71,72}



ESQUEMA 1.21 - Potenciais redox no estado excitado de alguns fotocatalisadores

Neste contexto, Hari e colaboradores demonstraram a eficiência dos corantes como fotocatalisadores ao desenvolverem o protocolo de arilação de heteroarenos

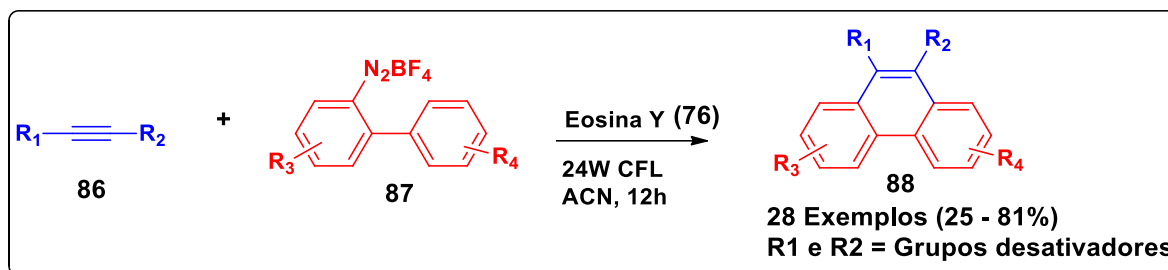
(**84**) com sais de arenodiazônio (**72**) utilizando a Eosina Y (**76**) como fotocatalisador (ESQUEMA 1.22). Esse corante orgânico é versátil, pois pode atuar em muitas transformações envolvendo ciclos oxidativos ($E^*_{\text{ox}}(\text{Cat}^+/\text{Cat}^*_{\text{tripleto}}) = -1.11 \text{ V}$) ou em ciclos redutivos ($E^*_{\text{red}}(\text{Cat}^*_{\text{tripleto}}/\text{Cat}^-) = 0.83 \text{ V}$)⁷², assim como os complexos metálicos. Para essa metodologia, o corante atuou em um ciclo oxidativo, já que os sais de arenodiazônio possuem potenciais de redução relativamente baixo. Foram avaliados 20 exemplos com rendimentos entre 40 – 86%. Contudo, nenhum experimento de escalonamento foi realizado, sendo utilizado no máximo 0,23 mmol do sal.⁷³



ESQUEMA 1.22 - Arilação fotoredox de heteroarenos utilizando a Eosina Y como fotocatalisador

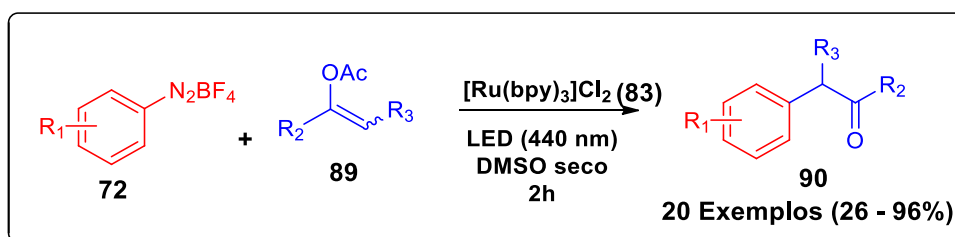
Outra aplicação desse corante foi demonstrada por Xiao e colaboradores na proposta de síntese dos fenantrenos (**88**) (importantes para a química medicinal⁷⁴) a partir da benzanulação [4 + 2] de sais de biarildiazônio (**87**) com alcinos ativados (**86**) (ESQUEMA 1.23). A Eosina Y também atuou em um ciclo oxidativo pela excitação da fonte de luz CFL. Contudo, essa não é uma fonte ideal, visto que esse corante apresenta uma absorção predominante na região do verde e ela tem sua emissão máxima na transição do verde para o amarelo. A metodologia apresentou-se tolerante a vários grupos funcionais e com rendimentos entre 25-81%. Porém, não foi proposto o escalonamento da reação (máximo de 0,3 mmol do limitante) e foi necessária a adição lenta do composto **87**, por cerca de seis horas.⁷⁵ A aplicação do regime de fluxo contínuo poderia trazer melhorias consideráveis em relação ao tempo de reação

(12 h), uma adição mais controlada do sal e proporcionar uma maior segurança ao processo.



ESQUEMA 1.23 - Reação de benzanulação fotoredox utilizando a Eosina Y

Ainda neste contexto, Hering e colaboradores desenvolveram a síntese de compostos carbonílicos α -arilados (**90**), compostos que são de grande interesse farmacêutico por serem blocos construtores de vários fármacos tais como o diclofenaco (**64**), ibuprofeno (**65**) e atenolol (**65**). Nesse protocolo a funcionalização entre os sais de arenodiazônio (**72**) e os enóis-acetatos (**89**) foi mediada pelo catalisador metálico $[Ru(bpy)_3]Cl_2$ (**83**). Neste trabalho, os autores realizaram uma comparação da eficiência de alguns corantes orgânicos tais como Eosina Y (**76**) e Rosa de Bengala (**77**) (ambas em 5 mol% contra 1 mol% Ru(II)), no entanto, os rendimentos com os corantes orgânicos selecionados não ultrapassaram 50% (ESQUEMA 1.24).⁷⁶



ESQUEMA 1.24 - Fotoarilação de olefinas ativadas mediada pelo catalisador de Ru(II)

Contudo, essa metodologia apresentou um grande potencial para ser estudada com outros fotocatalisadores orgânicos com melhor custo benefício e, também ser avaliada em condições de fluxo contínuo devido ao baixo escalonamento (máximo de 0,3 mmol do limitante **72**), visando o ganho do processo como um todo, principalmente

em relação à segurança, uma vez que os sais utilizados são potencialmente explosivos.

1.5 - Aplicação de sistemas porfirínicos em catálise fotoredox

Como visto anteriormente, a avaliação de diferentes organo-fotocatalisadores para mediar as reações fotoredox se faz necessária. Numa metodologia fotocatalítica a eficiência de um corante fotossensibilizador não depende apenas dos potenciais redox favoráveis à ocorrência das primeiras etapas do ciclo; o fechamento do ciclo como um todo é fundamental para o sucesso de um protocolo e um maior *turnover* (retorno para o estado fundamental) do fotocatalisador.

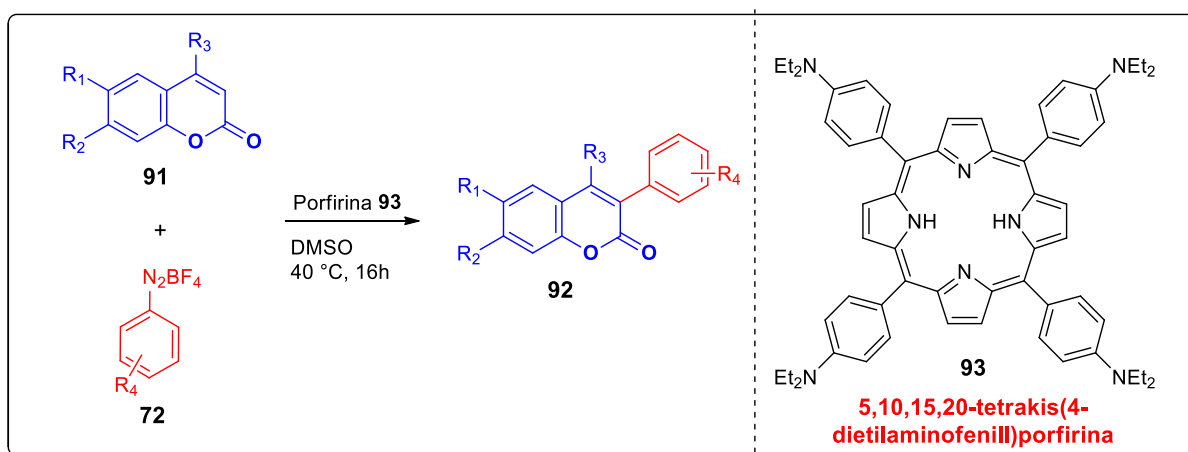
Uma classe de moléculas que se encaixa bem nessa possível aplicação são as porfirinas (ESQUEMA 1.21), classificadas como corantes orgânicos tetra-pirrólicos e amplamente utilizados em fototerapias como a terapia fotodinâmica (PDT).⁷⁷ Esses compostos são conhecidos por suas habilidades de sofrer excitação e promover processos de foto-excitação de outras moléculas, sendo o mais conhecido deles a foto-excitação de oxigênio molecular (naturalmente tripleto) para seu estado altamente reativo e oxidante (*singleto* – $^1\text{O}_2^*$).^{78,79}

No entanto, esses derivados porfirínicos podem funcionar como fotocatalisadores via *SET*, atuando em ciclos oxidativos ou redutivos, embora ainda pouco explorados, quando comparado com a Eosina Y (**76**), por exemplo. Outro ponto importante está relacionado a elevada vida útil do estado tripleto desses compostos (~1.400.000 ns), quando comparado aos metalocomplexos, como por exemplo os de rutênio (1000 ns).^{67,80}

A escassez de estudos referentes as propriedades fotoredox das porfirinas pode ser atribuída à dificuldade relativa de acessar/medir seus potenciais redox de estado excitado e as rotas sintéticas relativamente antiquadas e ineficientes para obter esses compostos.⁸¹ Porém, com o avanço dos processos sintéticos, parte desses problemas foram contornados, tornando os derivados porfirínicos fotocatalisadores promissores e competitivos no custo benefício.⁸²

Um dos primeiros relatos do uso de porfirinas nas reações de arilação de Meerwein foi avaliado por Kanai e colaboradores. Eles desenvolveram uma metodologia de arilação de derivados de cumarinas (**91**) com os sais de arenodiazônio

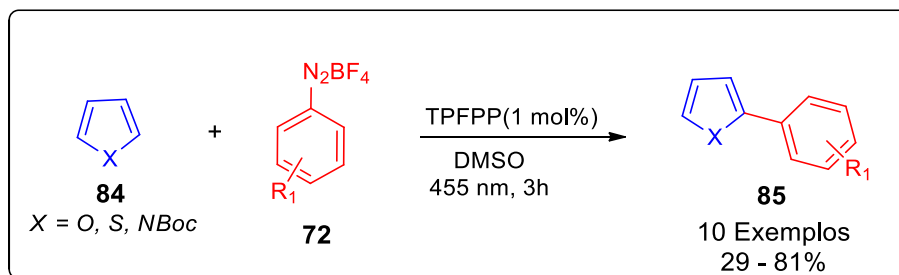
(**72**) mediada por um derivado porfirínico rico em elétrons, a 5,10,15,20-tetrakis(4-dietilaminofenil)porfirina (**93**) (ESQUEMA 1.25). Apesar de suas propriedades fotocatalíticas, as reações foram promovidas por via térmica, o que acabou acarretando em diversas desvantagens à metodologia, como por exemplo, a necessidade de um grande excesso do catalisador **93** (10 mol%), um longo período reacional (16 h) e o baixo escalonamento (máximo de 0,25 mmol do limitante **72**).⁸³



ESQUEMA 1.25 - Arilação de Meerwein mediada pelas propriedades térmicas da porfirina (**93**)

Como nosso grupo de pesquisa já trabalha há bastante tempo com a síntese e aplicação das porfirinas como moléculas fotossensibilizadoras,^{78,82a} decidimos avaliar os potenciais fotocatalíticos via *SET*, sendo este um estudo pioneiro. Entre o final de 2016 e início de 2017, alguns estudos preliminares realizados pelo grupo mostraram que, em condições de fotocatalise por luz visível, a *meso*-tetrafenilporfirina (**80**) no seu estado excitado é capaz de promover reações de arilação da cumarina (**69**) com sais de arenodiazônio (**72**), deixando claro o potencial ainda maior de derivados porfirínicos como fotocatalisadores via *SET*, desta e de outras transformações. Foi então, que em abril de 2017, König e colaboradores publicaram um trabalho envolvendo a arilação de heteroarenes (**84**) com sais de arenodiazônio (**72**), utilizando os derivados porfirínicos como fotocatalisadores via *SET*, sendo está a primeira aplicação reportada desse corante nas reações de **fotoarilações** (ESQUEMA 1.26). Atuando em um ciclo oxidativo, alguns derivados porfirínóides com variações na

densidade eletrônica foram avaliados. Os melhores resultados foram obtidos para duas porfirinas com propriedades eletrônicas distintas, a *meso*-tetrafenilporfirina (TPP, **80**) relativamente neutra no sentido de comparação com a tetra(pentafluorofenil)porfirina (TPFPP, **81**) deficiente em densidade eletrônica.⁸⁴



ESQUEMA 1.26 - Fotoarilação de heteroarenos utilizando a TPFPP como fotocatalisador

Apesar da obtenção de rendimentos entre 29-86%, a metodologia desenvolvida não foi muito bem explorada, pois poucos substratos foram avaliados. Contudo, dentre eles estava a cumarina (**69**), composto inicialmente escolhido para o desenvolvimento do nosso trabalho. Evidentemente que o caráter inédito de se estudar arilações nesses compostos mediadas por fotocatalise de porfirinas foi perdido, contudo, estes resultados não inviabilizam os estudos em andamento, pois questões importantes não foram bem esclarecidas, como o fato de uma porfirina deficiente em densidade eletrônica (TPFPP) apresentar uma elevada atividade fotocatalítica (excelente fotoreductor) na presença de sais de arenodiazônio também deficiente em densidade eletrônica. Além disso, o baixo escalonamento (0,25 mmol do limitante **72**) e o uso das reações em batelada configuraram a esta metodologia pouca aplicabilidade.⁸⁴

2 - Objetivos

Neste capítulo o principal objetivo foi avaliar as propriedades fotoativas das porfirinas enquanto fotocatalisadores por *SET*. Desta forma, nos propusemos a:

- ✓ estudar o emprego de derivados porfirínicos em reações de arilação de olefinas ativadas com sais de arenodiazônio para preparar os derivados de α -arilcetonas (blocos construtores);
- ✓ construir os reatores fotoquímicos, tanto em batelada quanto em fluxo contínuo;
- ✓ avaliar a possibilidade de escalonamento aplicando a tecnologia de fluxo contínuo, uma vez que esses sais são considerados potencialmente explosivos;
- ✓ Montar um sistema em fluxo contínuo para a obtenção dos compostos em uma única etapa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

3 - Resultados e discussão

3.1 - Construção dos reatores

Antes de dar início ao desenvolvimento dos estudos metodológicos, nos propusemos a construir os reatores, tanto para reações em batelada, quanto para as reações em regime de fluxo contínuo, com materiais simples e de fácil acesso.

Para construir nosso reator fotoquímico para reações em batelada, utilizamos um pote plástico de acondicionamento de sílica gel, como mostrado na FIGURA 1.10. Foram feitos cortes na parte superior e nas laterais para acondicionar um resfriador (ventoinha) na parte superior e auxiliar na manutenção de uma temperatura homogênea e próxima à ambiente no interior do reator. Na construção dos reatores, tanto as fitas de LEDs brancos quanto os de LEDs azuis foram fixadas (com fita dupla face) na parede interna até totalizar 28W. As fitas de LEDs foram conectadas com o auxílio da solda SnPb 60/40 e, posteriormente, uma pequena quantidade de fita isolante líquida foi depositada nas conexões com solda para promover o isolamento adequado.

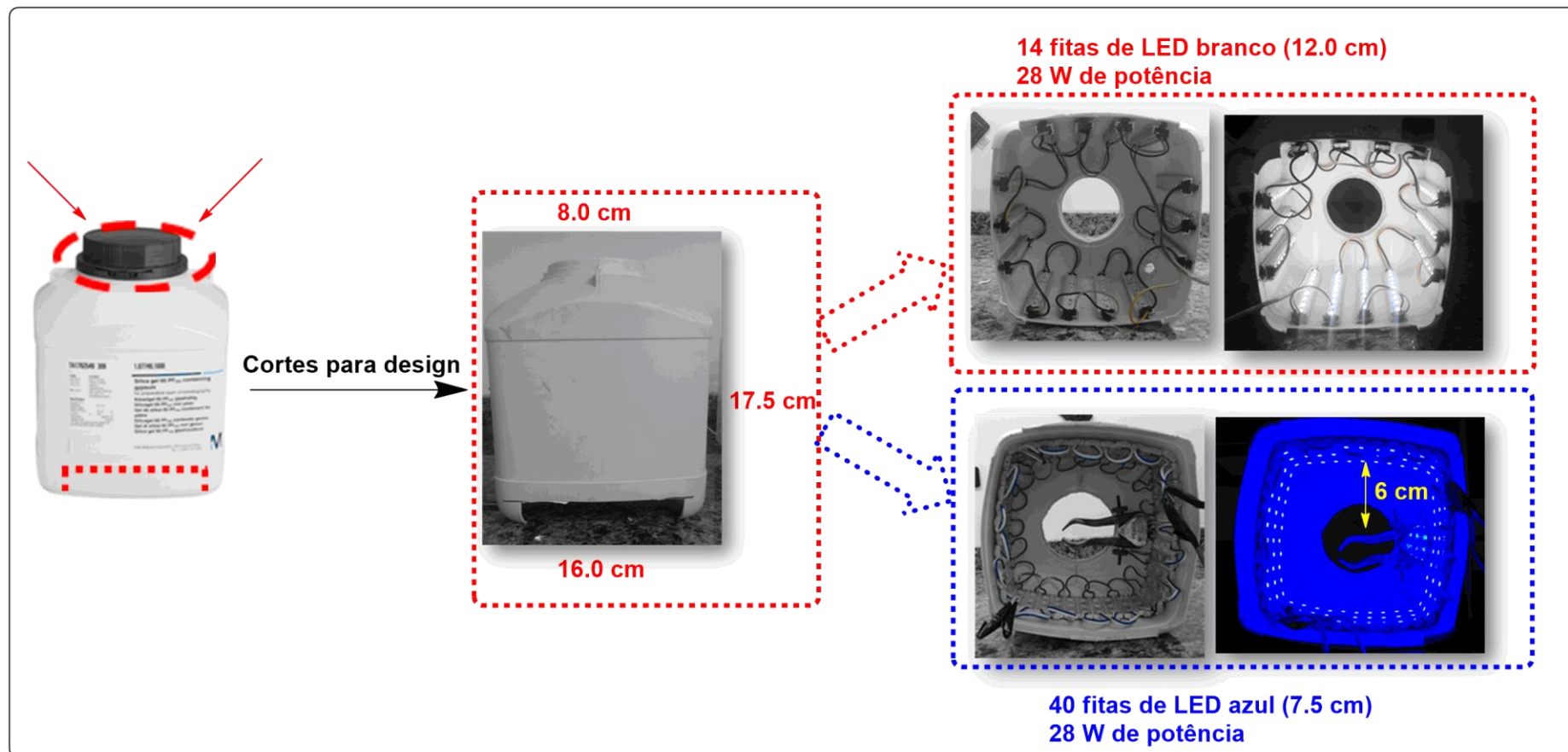


FIGURA 1.10 - Design dos reatores construídos (*Homemade*) para as reações em batelada

Na sequência, construímos o reator fotoquímico para operar as reações em regime de fluxo contínuo (FIGURA 1.11). Para tanto, utilizamos uma lata de armazenamento de reagentes com superfície naturalmente refletora, (recebida com reagentes da Merck/Aldrich) com aproximadamente 29 cm de altura e 16 cm de diâmetro. Para a confecção do reator, abrimos a parte inferior da lata e colocamos quatro suportes cilíndricos para manter o reator devidamente fixo. Foram feitos 3 furos na parte superior do reator para inserir os parafusos para centralizar o reator tubular. Dois cortes (aproximadamente 7 e 3 cm) foram feitos de lados opostos da lata para a entrada e saída do tubo PFA que estava envolvido no reator e as mangueiras usadas no sistema de refrigeração. No topo do reator foi colocado outro sistema refrigerador por ventilação. Uma publicação recente do grupo apresenta com maiores detalhes a construção dos reatores em batelada e fluxo contínuo.⁸⁵

Na parede interna da lata de alumínio foram fixadas (com fita dupla face) 30 tiras de LEDs azuis e no suporte cilíndrico (tubo de PVC colocado no centro do reator) 10 tiras de LEDs, totalizando 28W de potência. Um tubo de vidro revestido de parede dupla concêntrica foi construído (reator encamisado) para o sistema de resfriamento no qual o bombeamento da mistura água/etileno glicol (parte inferior entrada e, parte superior, saída) a 0 °C foi feito com auxílio de um *Chiller*. O tubo de PFA (polímero de perfluoroalcoxi, 10,5 m, ID: 0,065 in e DO: 0,125 in - Volume 20 mL) foi enrolado nesse tubo de vidro (FIGURA 1.12).

Na configuração final para a fotoarilação de olefinas foi utilizado um *loop* (tubo de PFA, 4,05 m, 9,0 mL) para colocar a mistura reacional e uma bomba para empurrar a solução para o fotoreator (FIGURA 1.13).

Construção do fotorreator em fluxo contínuo: Parte externa

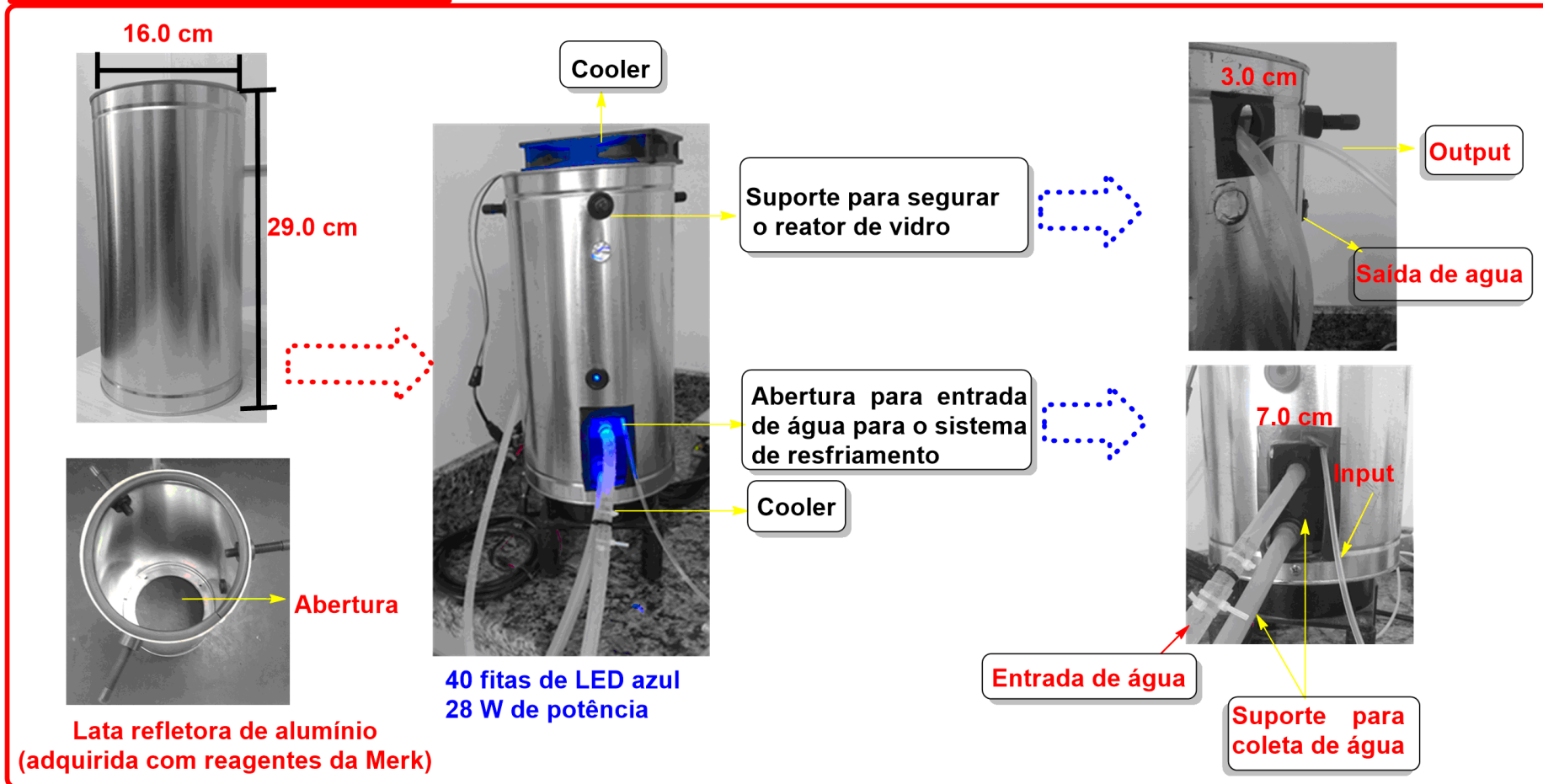


FIGURA 1.11 - Construção do reator fotoquímico contínuo

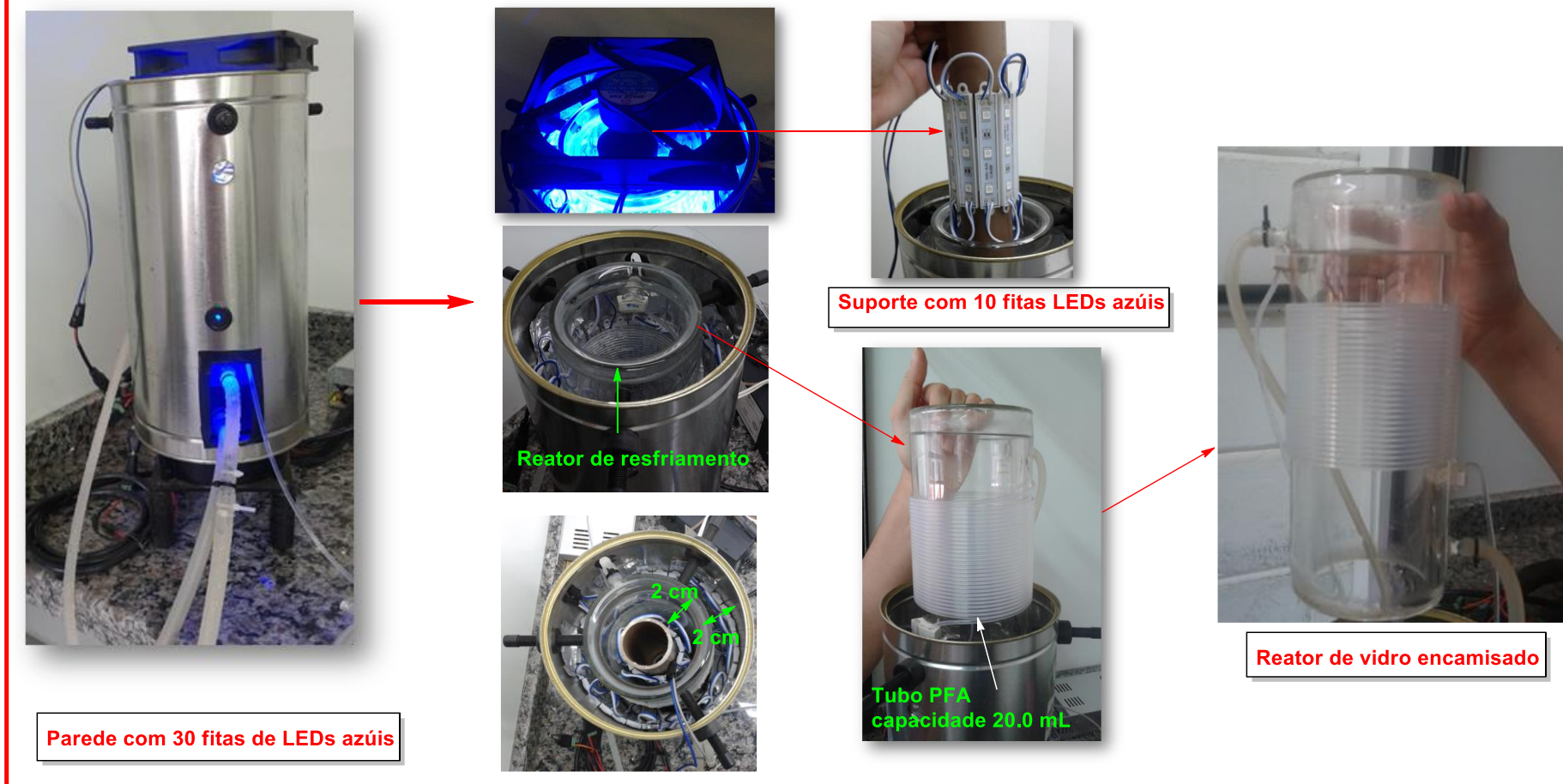
Construção do fotorreator em fluxo contínuo: Parte interna

FIGURA 1.12 - Detalhes da parte interna do reator fotoquímico contínuo

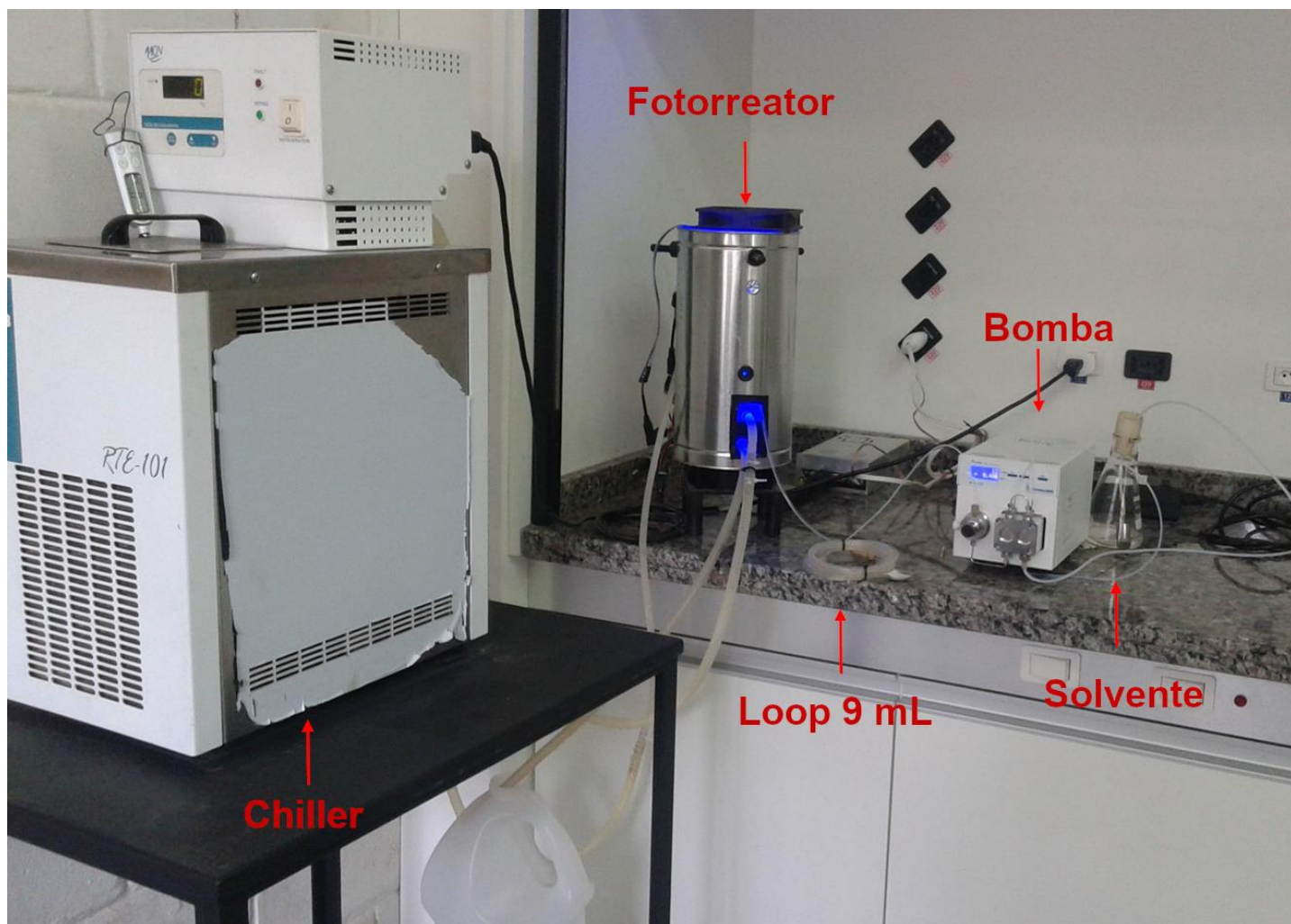
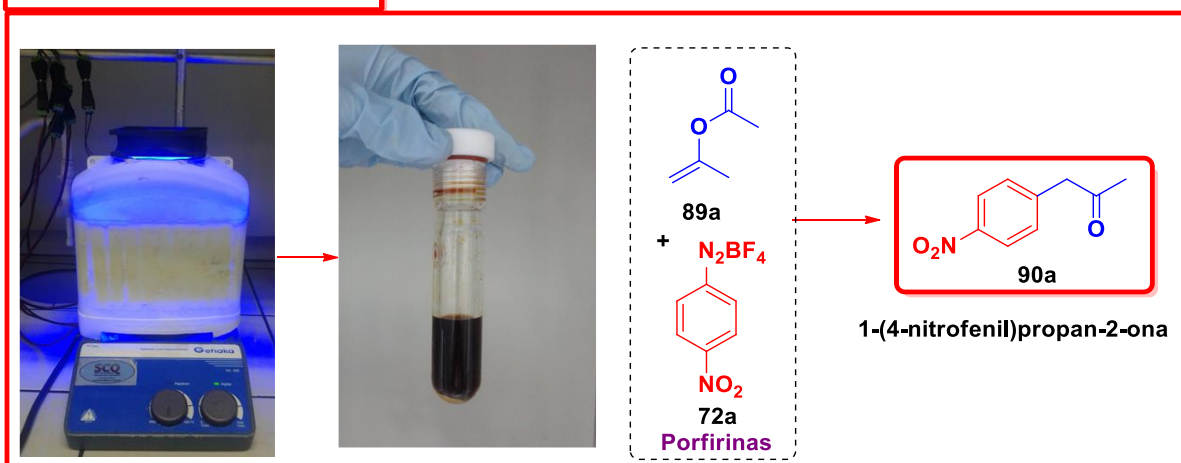


FIGURA 1.13 - Configuração final para promover as reações de fotoirilação em fluxo contínuo

3.2 - Desenvolvimento da metodologia em fluxo contínuo

A prova de conceito para avaliar a capacidade das porfirinas atuarem em processos fotocatalíticos *via SET* nas reações de fotoarilação (ESQUEMA 1.27) foi realizada em batelada com um sal deficiente em densidade eletrônica (tetrafluoroborato de *p*-nitrobenzenodiazônio (**72a**) ($E_{1/2} = +0,58$ V), a olefina ativada (acetato de isopropenila **89a**) e selecionamos a TPP (**77**) como mediadora, por apresentar o potencial de oxidação no estado excitado ($E_{ox}^* (Cat^{*+}/ Cat^*_{triplete}) = -0,35$ V) adequado para tal processo. Visando ajustar as solubilidades dos reagentes de partida e fotocatalisador, os estudos foram iniciados com uma mistura solvente $CH_2Cl_2:DMF$ (3,5:2,5); outras variáveis foram subsequentemente avaliadas, como apresentado na TABELA 1.1.

Processo em Batelada



ESQUEMA 1.27 - Reação modelo em condições de batelada

TABELA 1.1 - Reações com a TPP em batelada a 25 °C.

Entradas ^a	TPP (mol%)	Tempo (h)	LEDs (28 W)	Rend. 90a (%) ^b
1	5	2	Branco	44
2	2	2	Branco	45
3	1	2	Branco	42
4	5	2	Azul	53/57 ^c
5	5	4	Azul	55
6	2	2	Azul	55
7	1	2	Azul	54
8	0,5	2	Azul	55
9	0	2	Azul	32
10	0	2	Escuro	16

^a 1 mmol de **72a** e 15 mmol de **89a** em 6 mL de CH₂Cl₂:DMF (3,5:2,5), com um volume total de 8 mL

^b Rendimento isolado

^c Duplicata

O meio reacional foi acondicionado em um tubo selado de 15 mL (tipo ACE tube – Aldrich®) e colocado a uma distância de 6 cm das fitas de LEDs. Como apresentado na TABELA 1.1 (Entradas 1-3) o produto α -aril-cetona **90a** foi obtido com rendimentos entre 42-45%, independentemente das quantidades de TPP (**80**) (1-5 mol%) utilizada. Em ambos os casos a fonte de luz escolhida foi a de LEDs brancos. Ao trocar a fonte de irradiação para os LEDs azuis (Entradas 4-8, TABELA 1.1) o produto **90a** foi isolado com rendimentos entre 53-55%, independentemente da carga do catalisador **80** (0,5-5 mol%). A mudança da fonte de luz acarretou em um aumento discreto do rendimento, o que nos fez buscar uma explicação plausível para tal comportamento, baseada nas propriedades de absorção da TPP (**80**) e de emissão dos LEDs. Na FIGURA 1.14 é apresentado um gráfico de sobreposição dos espectros de absorção da porfirina e emissão dos LEDs.

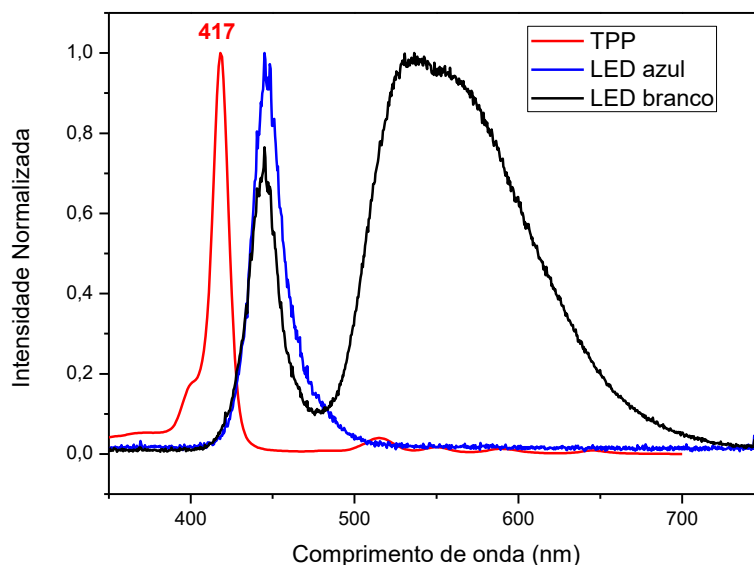
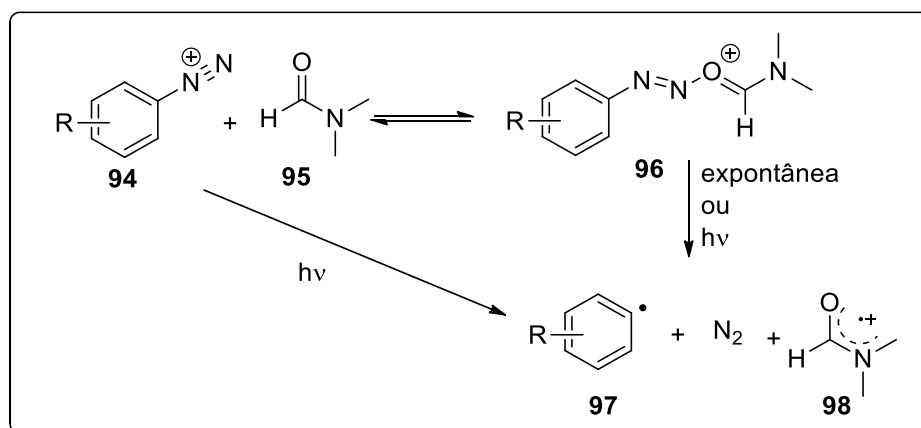


FIGURA 1.14 - Sobreposição dos espectros de emissão dos LEDs azuis e brancos e, o espectro de absorção da TPP

Ao analisar o gráfico (FIGURA 1.14) foi possível observar que as bandas de emissão da luz branca sobrepuseram todas as bandas Q (bandas de menores intensidades, na faixa de 500 a 600 nm) e parcialmente a banda *Soret* (banda de maior intensidade com o $\lambda_{M\acute{a}x} = 417$ nm) da TPP (**80**). Por outro lado, a banda de emissão dos LEDs azuis se sobrepôs em uma pequena faixa da banda *Soret*. Assim, havia um indicativo que os LEDs brancos seriam a melhor opção de fonte de luz, porém, isso não se comprovou. Esse fato pode ser atribuído ao intervalo de emissão mais abrangente (450 – 700 nm), que torna a potência (emissão de fótons) desses LEDs mais distribuídas, ao passo que a potência dos LEDs azuis está concentrada em torno de 455 nm, justificando, assim, um resultado superior. Em outras palavras, é como se todo o fluxo de fótons possíveis de serem emitidos na dada potência da lâmpada se concentrassem numa região mais restrita de emissão (azul neste caso).

Ao realizarmos os testes de “brancos reacionais”, que foram sem a TPP (**80**) sob a irradiação dos LEDs azuis e sem TPP (**80**) no escuro (Entradas 9 e 10, TABELA 1.1), o produto **90a** foi isolado com rendimentos de 32 e 16%, respectivamente. Apesar de relevantes para “brancos reacionais”, esses resultados mostram a importância da TPP (**80**) e da fonte de luz. A formação do produto nestas últimas condições pode ser

explicada pelas diferentes maneiras pelas quais os radicais aril são gerados, lentamente, e na presença de DMF. De acordo com algumas literaturas, os radicais arila podem ser gerados a partir dos sais de arenodiazônio (**72**) através de várias abordagens diferentes, usando metais (Cu (I), Fe (II), etc), dediazoniação induzida por ânions, transferência de elétrons fotoinduzida e dediazoniação induzida por solvente.⁸⁶ As entradas 9 e 10 (TABELA 1.1) podem ser explicadas por esses dois últimos casos (ESQUEMA 1.28). No entanto, essas são apenas reações competitivas para a geração de radicais, e descobrimos um aumento significativo nos rendimentos na presença de TPP (**80**), indicando também a ocorrência de fotocatalise *SET*, ou seja, uma evidente foto-cooperação catalítica promovida pela mesma e a luz (fotocatalise).



ESQUEMA 1.28 - Proposta baseada na literatura para a reação lateral⁸⁶

Após testar a fotoatividade do corante **80** decidimos avaliar outro derivado porfirínico como fotocatalisador, a TPFPP (**81**) (TABELA 1.2), que também apresentava um potencial de oxidação do estado excitado ainda adequado para esses processos ($E^*_{\text{ox}}(\text{Cat}^+/\text{Cat}^*_{\text{tripleto}}) = +0,13 \text{ V}$), porém, menor que o da TPP. Este teste foi estimulado por um relato à época recente de que a TPFPP atuaria de forma eficiente em processos como a fotoarilação.⁸⁴ No entanto, os autores não racionalizaram a eficiência desta porfirina fluorada e decidimos nos dedicar a isso, em especial, devido à aparente contradição tendo uma porfirina extremamente deficiente

de elétrons atuando de forma mais eficiente num processo em que o fotocatalisador atua como espécie redutora do sal de diazônio, ou seja, como dadora de elétrons.

TABELA 1.2 - Reações com a TPFPP em batelada

Entrada ^a	TPFPP (mol%)	LEDs (28 W)	Temperatura (°C)	Rend. 90a (%) ^b
1	2	Azul	25	69
2	1	Azul	25	69
3	0,5	Azul	25	68
4	0,5	Branco	25	64
5	0,5	Azul	0	74/74 ^{c, d}
6	-	Azul	0	65 ^{c,e}
7	0	Azul	0	40 ^c

^a 1 mmol de **72a** e 15 mmol de **89a** em 6 mL de CH₂Cl₂:DMF (3,5:2,5), volume total de 8mL, 2h.

^b Rendimentos isolados

^c Reação realizada dentro de um freezer com temperatura controlada

^d Duplicata

^e TPP como fotocatalisadora (0,5 mol%)

De fato, todos os experimentos realizados com a TPFPP (**81**) apresentaram rendimentos superiores (TABELA 1.2) quando comparados aos resultados da TABELA 1.1. Como apresentado na TABELA 1.2 (Entradas 1-3) o produto **90a** foi obtido com o mesmo rendimento (68 – 69%), independentemente da quantidade do fotocatalisador **81**. Ao avaliar os LEDs brancos como fonte de luz (Entrada 4, TABELA 1.2), o produto **90a** foi obtido com 64% de rendimento, ligeiramente menor que a mesma condição utilizando os LEDs azuis (Entrada 3, TABELA 1.2). Como não era possível construir um reator com LEDs azuis com uma potencia maior que 28W, dadas as limitações técnicas (tamanho do pote utilizado para confeccionar o reator) e da baixa potência de cada fita de LED azul quando comparada com a do LED branco, conseqüentemente ficaria impossível comparar a eficiência entre as duas fontes de luz. Como nas condições até então avaliadas, os LEDs azuis tinham apresentado os

melhores resultados (TABELA 1.1 e 1.2), nós optamos por manter essa fonte de luz para conduzir os demais experimentos.

Como é conhecido, o tempo de vida do estado triplete das porfirinas aumenta em temperaturas mais baixas, melhorando a eficiência desses fotocatalisadores⁸⁷, por isso um experimento a 0 °C foi avaliado (Entrada 5, TABELA 1.2) e o produto **90a** foi isolado com 74% de rendimento, um resultado superior quando comparado ao experimento a temperatura ambiente (Entrada 4, TABELA 1.2, 64%), provando assim o melhor efeito *SET* fotocatalítico da TPFPP (**81**) nessas condições.

Um experimento (Entrada 6, TABELA 1.2), foi realizado usando as mesmas condições da entrada 5, porém, utilizando a TPP (**80**) para avaliar seu efeito fotocatalítico via *SET* a baixa temperatura, e o produto **90a** isolado em 65% de rendimento. Assim, ficou claro a melhor eficiência fotocatalítica da TPFPP a 0 °C, sendo a melhor condição a da entrada 5 (TABELA 1.2)

Outro (Entrada 7, TABELA 1.2), foi realizado usando as mesmas condições da entrada 5, no entanto, sem TPFPP evidenciando que o produto **90a** pode ser obtido no mesmo tempo reacional com um rendimento de 40%. Este resultado corrobora com a geração de radicais fotoinduzida promovendo a arilação, mas, definitivamente, não supera o efeito fotocatalítico *SET* da do derivado porfirínico **81** (74% de rendimento, Entrada 5, TABELA 1.2).

Posteriormente, o efeito do solvente foi investigado, pois as reações fotocatalisadas são muito dependentes desse tipo de variável (TABELA 1.3). Outro fator que motivou um estudo de diferentes solventes foi o fato de que, o diclorometano é classificado como um solvente não apropriado para utilização nas bombas de HPLC da *Knauer* (muito utilizadas nas configurações de sistemas em fluxo contínuo), pois ele causa a corrosão das *check valves* das mesmas em um curto período de tempo.

TABELA 1.3 - Reações com a TPFPP em batelada a 0 °C

Entradas ^{a,b}	Solvente (razão)	LEDs (28 W)	Rend. 90a (%) ^c
1	CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ NO ₂ :DMF (3,5:2,0:0,5)	Branco	71
2	CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ NO ₂ :DMF (3,5:2,0:0,5)	Azul	79/80 ^d
3	CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ NO ₂ :DMF (3,5:2,0:0,5)	Escuro	1
4	DMF	Azul	69
5	CH ₃ NO ₂ :DMF (2,5:3,5)	Azul	76
6	CH ₃ NO ₂ :DMF (5:1)	Azul	82/81 ^d

^a 1 mmol de **72a** e 15 mmol de **89a** em 6 mL de solvente, TPFPP (0,5 mol%)

^b Todas as reações foram realizadas em 2h a 0 °C

^c Rendimentos isolados

^d Duplicata

Conforme apresentado na TABELA 1.3, diferentes misturas de solventes foram testadas sempre considerando a modulação da polaridade e a solubilidade dos reagentes. As reações somente em diclorometano ou nitrometano não foram consideradas devido à baixa solubilidade do sal. Na condição em que foram utilizadas a mistura ternária de solvente (Entrada 1, TABELA 1.3), TPFPP a 0,5 mol%, 0 °C com a irradiação dos LEDs brancos, o produto **90a** foi obtido com rendimento de 71%. No entanto, ao utilizar essas mesmas condições, mas com os LEDs azuis (Entrada 2, TABELA 1.3), o composto **90a** foi isolado com rendimento de 79 e 80% em um experimento de duplicata, confirmando assim a maior eficiência da luz azul. Em relação a esse resultado, mostramos como os espectros de emissão dos LEDs azuis se encaixam de forma similar com a banda de absorção dessa porfirina **81** comparada com a TPP (**80**) (FIGURA 1.15).

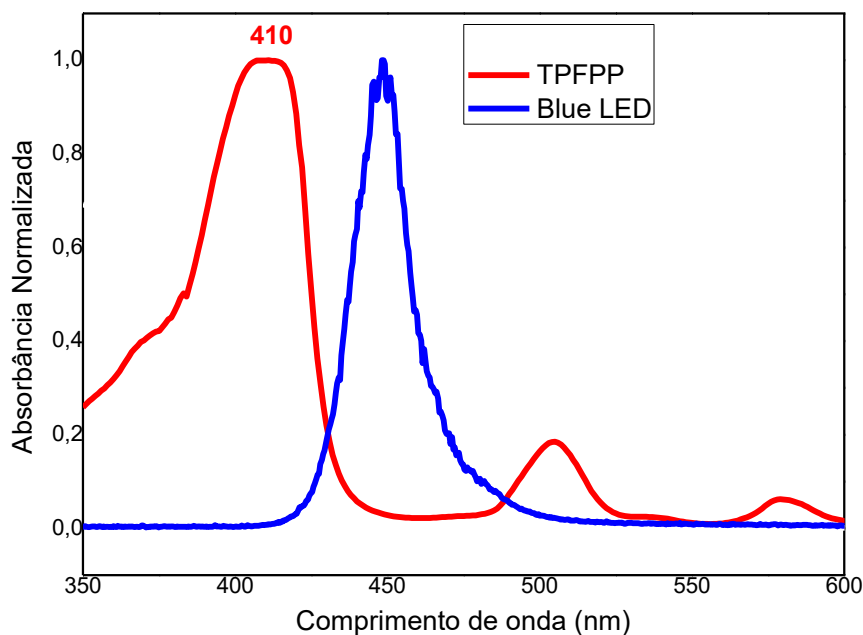


FIGURA 1.15 - Espectro de sobreposição da emissão dos leds azuis com a absorção da TPFPP

Além disso, um experimento (Entrada 3, TABELA 1.3) mostrou claramente o efeito fotocatalítico *SET* da TPFPP, uma vez que, em condições na ausência de luz e a 0 °C, apenas traços do composto **90a** foram encontrados. Esse resultado também corrobora com as reações apresentadas anteriormente (Entradas 9 a 10, TABELA 1.1), uma vez que o efeito da temperatura (0 °C) é decisivo para inibir a formação de radicais arila por via térmica, enquanto apenas o efeito fotocatalítico está presente.

Ao utilizar somente o DMF como solvente (Entrada 4, TABELA 1.3) o produto **90a** foi obtido com 69% de rendimento. Nos experimentos em que a mistura de solvente nitrometano e DMF foi utilizada (Entrada 5 e 6, TABELA 1.3) os rendimentos de **90a** foram de 76 e 82%, respectivamente, demonstrando assim que a mistura de solvente CH₃NO₂:DMF (5:1) foi a melhor escolha. Para comprovar o resultado foi realizado um teste em duplicata.

Após a otimização de algumas variáveis e a escolha da mistura de solvente ideal, os efeitos da temperatura foram avaliados novamente, bem como o período reacional e um menor excesso do enol acetato **89a** (TABELA 1.4).

TABELA 1.4 - Reações com a TPFPP e a mistura de solvente CH₃NO₂:DMF (5:1) em batelada

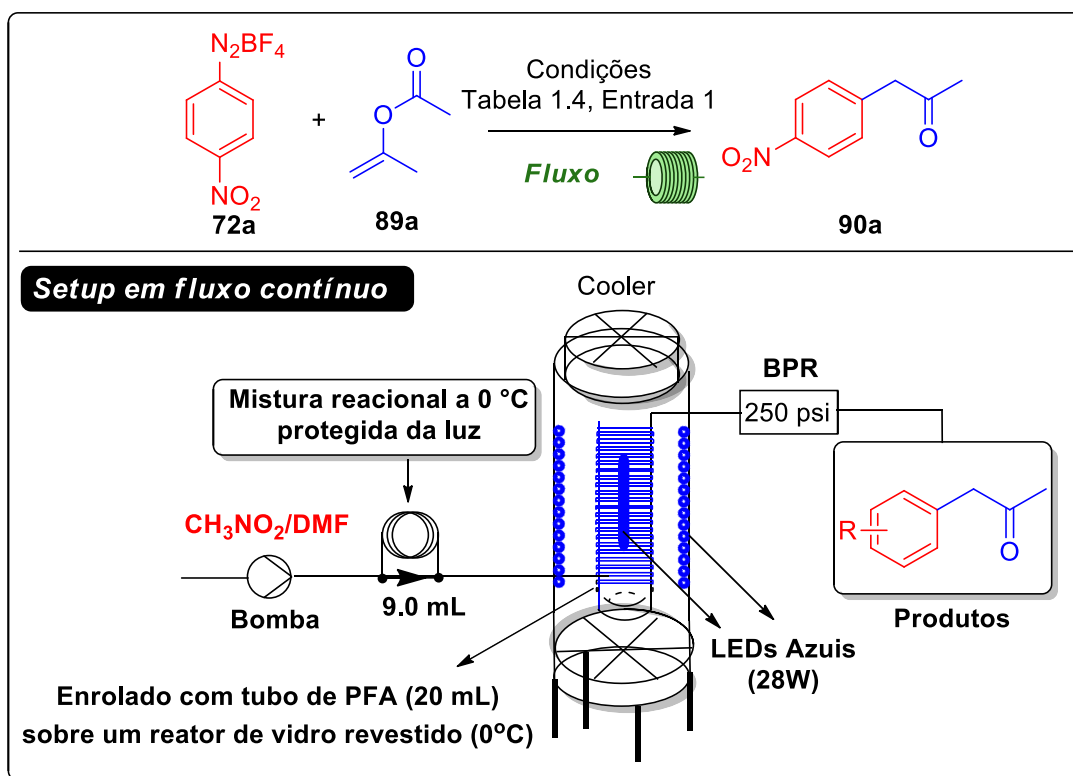
Entrada	Razão 69a:86a(mmol)	TPFPP ₂₀ (mol%)	LEDs (28 W)	T(°C)	Tempo(h)	Rend. 90a (%) ^a
1	1:15	0,5	Azul	0	2	82
2	1:15	0,5	Azul	25	2	72
3	1:15	0,5	Escuro	25	8	28
5	1:5	0,5	Azul	0	2	57
6	1:1	0,5	Azul	0	2	44

^a Rendimentos isolados

Na entrada 1 (TABELA 1.4) é apresentado o mesmo resultado da entrada 6 (TABELA 1.3), pois se trata apenas de uma reapresentação do resultado para facilitar a comparação com diferentes parâmetros da TABELA 1.4. Definitivamente, o efeito da temperatura (0 °C, 82% de rendimento) é relevante, como demonstrado na entrada 2 (TABELA 1.4), na qual um experimento a 25 °C proporcionou um rendimento de 72% do produto **90a**. O experimento de longo período reacional (8h) e na ausência de luz (entrada 3, TABELA 1.4) produziu **90a** com um rendimento de 28%, de acordo com a dediazoniação induzida por solvente.

Ao avaliar menores proporções do enol acetato **89a** os rendimentos do produto desejado (**90a**) diminuiriam consideravelmente. Ao utilizarmos 5 equivalentes de 86a o composto **90a** foi obtido com 57% de rendimento (Entrada 5, TABELA 1.4) e usando 1 equivalente de **89a** o rendimento do composto **90a** caiu para 44% (Entrada 6, TABELA 1.4). Além disso, nestes últimos resultados, detectamos a presença de aril-dímeros pelo CG-MS, indicando que o uso da olefina **89a** em excesso é crucial.

Após otimizar as fotoarilações de **89a** com o sal de diazônio **72a** em batelada, adaptamos o protocolo em batelada às condições de fluxo contínuo usando o foto-reator de tubulação de PFA (ESQUEMA 1.29), confeccionado em nosso laboratório.



ESQUEMA 1.29 - Setup das reações fotoquímicas em fluxo contínuo

Utilizamos a melhor condição encontrada em batelada (Entrada 6, TABELA 1.3) e fizemos a transposição para o fluxo contínuo. O meio reacional foi acondicionado em um loop de 9,0 mL, com o auxílio de uma seringa e um adaptador, o qual foi colocado em um banho de gelo. Todas as vazões totais testadas ($0,1-1,0 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) forneceram o composto **90a** na faixa de 73 a 92%, mas com produtividades (g/dia) bem distintas (TABELA 1.5).

TABELA 1.5 - Reações em condições de fluxo contínuo

Entradas ^{a,b}	Fluxo (mL.min ⁻¹)	t _R (min)	Rend. 90a (%) ^c	Produtividade (g/dia) ^d
1	1,0	20	73	23,5
2	0,8	25	86	22,2
3	0,6	33	92	17,8
4	0,5	40	84/85 ^e	13,5/13,7
5	0,4	50	88	11,4
6	0,3	67	84	8,0
7	0,2	100	83	5,4
8	0,1	200	84	2,7

^a Mistura de 1 mmol de **72a** e 15 mmol de **89a** em 6 mL de CH₃NO₂:DMF (5:1), **TPFPP** (0,5 mol%) (volume total 8 mL)

^b Fotoreator contínuo “Homemade” com capacidade de 20 mL, LEDs azuis (28W) com tubos PFA resfriados a 0 °C

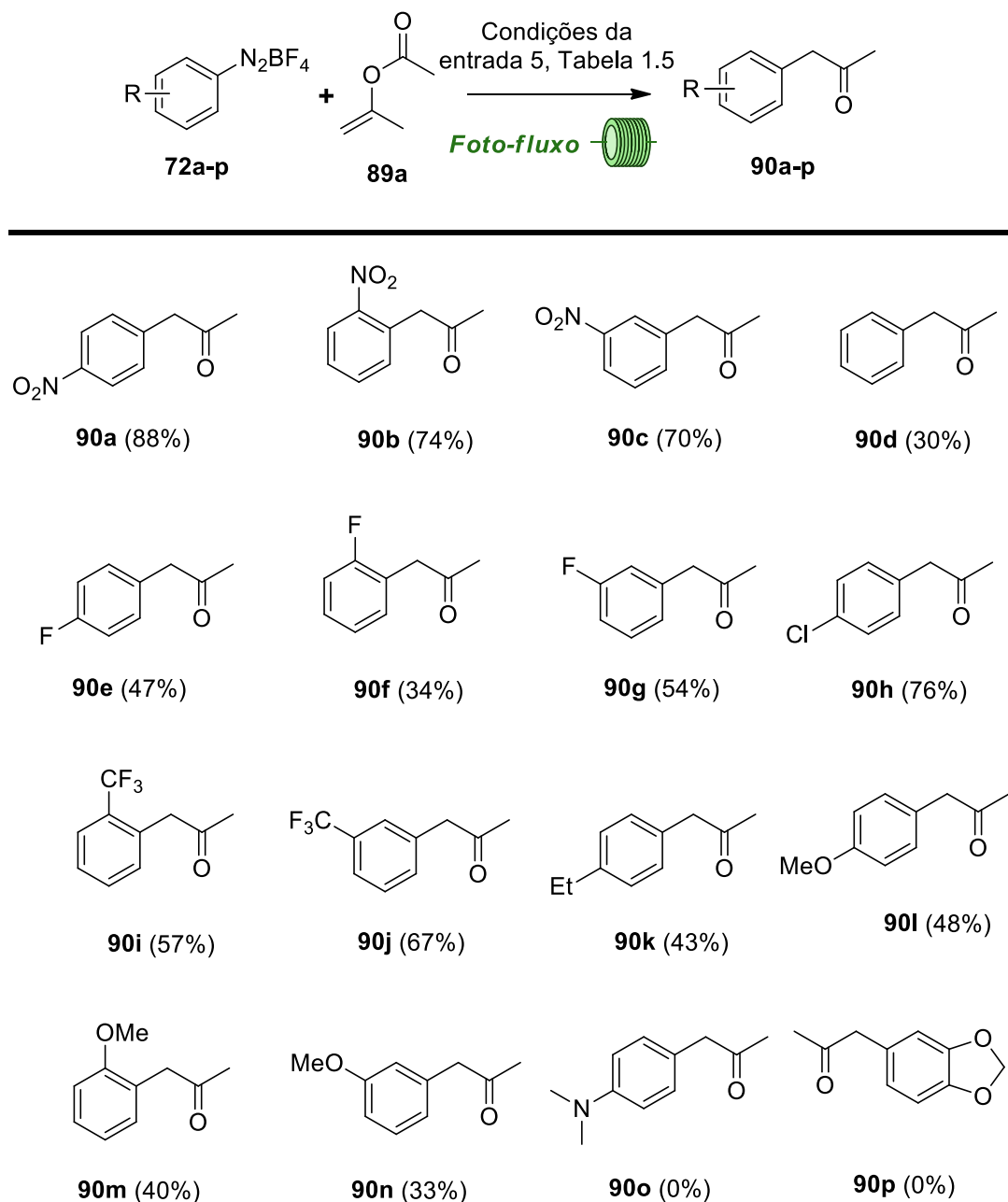
^c Rendimentos isolados

^d Para o cálculo não foi levado em consideração a quantidade do fotocatalisador

^e Duplicata

Considerando que a ideia era aplicar o protocolo contínuo para diferentes sais de arildiazônio (ESQUEMA 1.29), adotamos a entrada 5 (TABELA 1.5) com fluxo total de 0,4 mL.min⁻¹ como condição otimizada (rendimento de 88%; 11,4 g/dia e tempo de permanência = 50 min), uma vez que ao avaliarmos um sal com grupo doador de densidade eletrônica (tetrafluorborato de *p*-metoxibenzenodiazônio, **72I**) nas mesmas condições das entradas 2, 3 e 5 (TABELA 1.5) os rendimentos isolados do produto **90I** foram de 19, 35 e 48%, respectivamente. Assim, decidimos utilizar esta condição intermediária de fluxo de forma a cobrir da melhor maneira possível a variação do escopo reacional selecionado (ESQUEMA 1.30). Salientamos que decidimos avaliar o escopo desta reação em regime de fluxo contínuo visando demonstrar a viabilidade e praticidade do uso das tecnologias contínuas na exploração de escopos reacionais. É importante destacar que todas as otimizações no fluxo foram desenvolvidas usando

as mesmas quantidades de substratos e mistura de solventes (1 mmol de **72a-p** e 15 mmol de **89a** em 6 mL de CH₃NO₂: DMF (5: 1) - 8 mL de volume total) para comparar dos benefícios das condições contínuas em relação às de batelada.

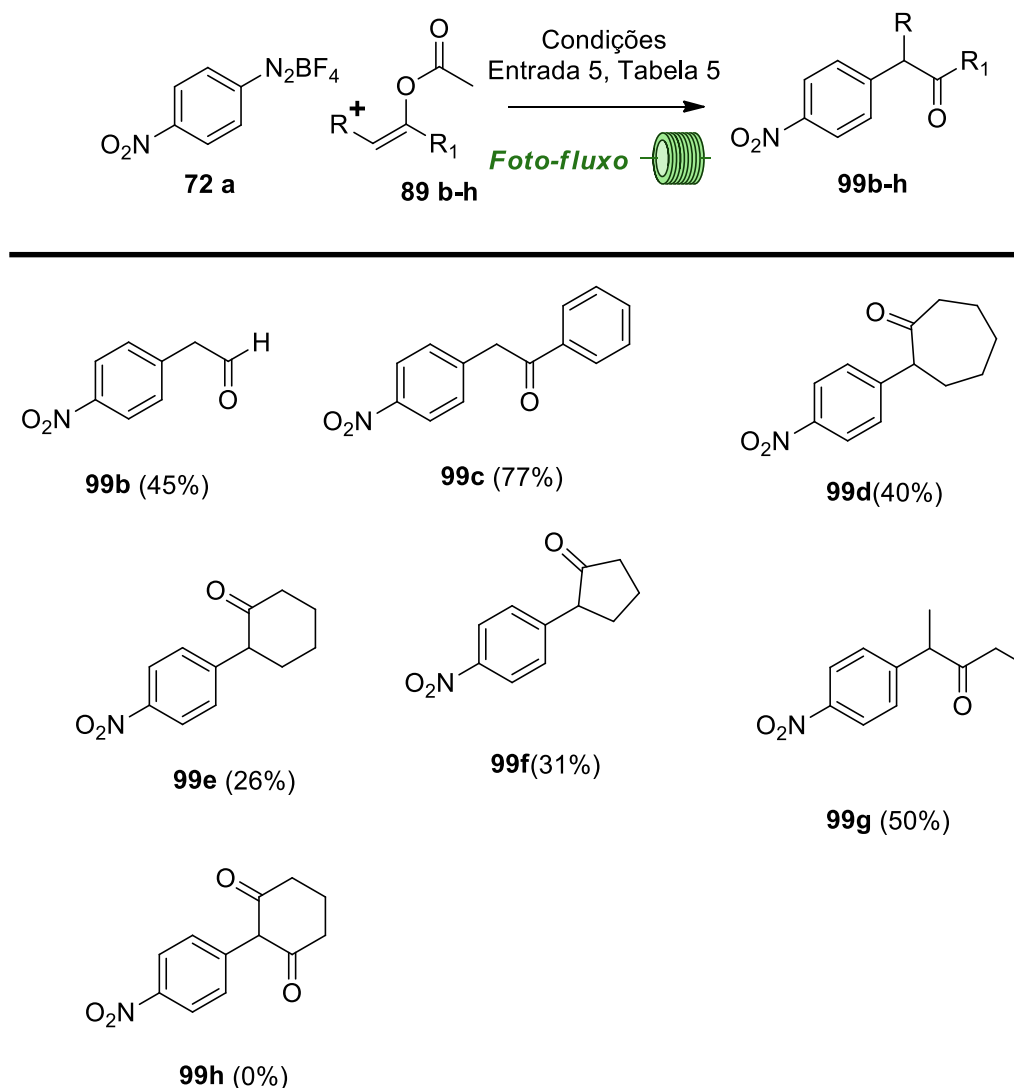


ESQUEMA 1.30 - Escopo com diferentes sais de arenodiazônio

Os três substratos contendo grupos NO₂ (**90b-c**) foram obtidos com rendimentos de 70 a 88%, confirmando a eficiência do protocolo e as reatividades dos

radicais nitro-aril. Os compostos contendo átomos de flúor (**90e-g**) foram obtidos com rendimentos moderados (34-54%) e os outros sais de diazônio também com grupos retiradores de densidade eletrônica (**72h-j**) levaram aos produtos correspondentes **90h-j** com rendimentos de 57-76%. O produto arilado não substituído **90d** e outros substituídos por grupos doadores de elétrons (**90k-n**) foram obtidos com rendimentos de 33 a 48%. Para uma comparação efetiva, experimentos em batelada (50 min) com os sais de diazônio **72f** e **72k** resultaram nos produtos **90f** e **90k** com 13 e 30% de rendimento, respectivamente, confirmando que nosso protocolo contínuo foi mais eficiente. Não houve formação dos produtos **90o** e **90p** nas condições avaliadas, provavelmente devido à maior reatividade de seus radicais, com evidências de dimerização radicalar (como detectado pelo GC-MS), ou mesmo pelo *quench* do fotocatalisador promovido pelo grupo amino presente no sal de arenodiazônio **72p**.

Após explorar o escopo dos sais de arildiazônio, investigamos diferentes enóis acetatos (**89b-h**, sintetizados por nós) com **72a** como fonte radical, usando nossas condições otimizadas em regime de fluxo contínuo (ESQUEMA 1.31).



ESQUEMA 1.31 - Escopo com diferentes olefinas ativadas

O aldeído **99b** foi obtido com 45% de rendimento, um resultado extremamente interessante, visto que esses aldeídos são moléculas instáveis. As cetonas ariladas **99c–g** foram isoladas com rendimentos de 26 a 77%. O composto **99h** não foi obtido, provavelmente pela elevada estabilidade do de seu enol acetato **89h**.

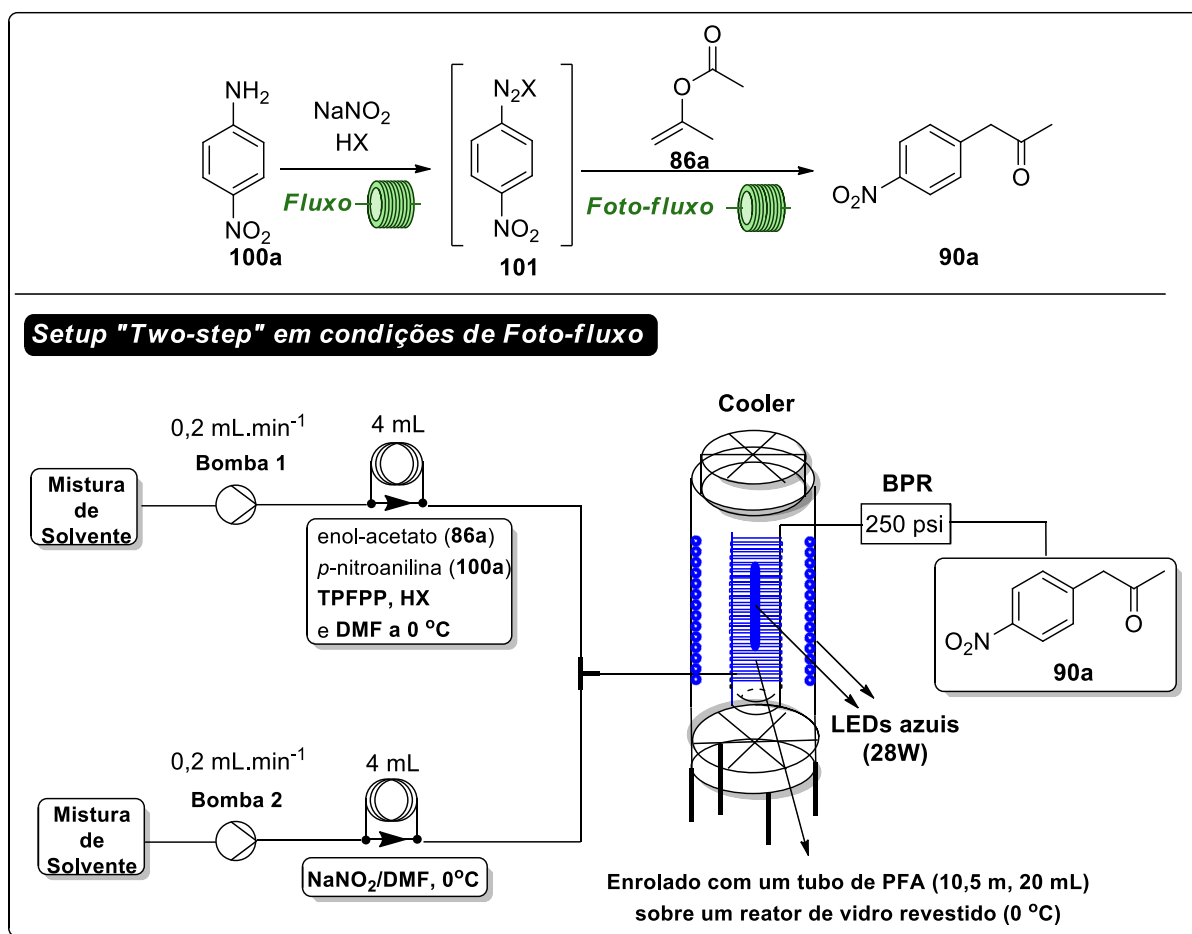
3.2.1 - Protocolo “two-step” para Fotoarilações

Com o objetivo de explorar um protocolo “two-step” para fotoarilações com TPFPP visando aumentar a segurança dos processos e evitar a síntese/isolamento

dos sais de diazônio (materiais de partida) em batelada, construímos uma configuração para a geração *in situ* do sal de aril diazônio (**101**) (FIGURA 1.16, ESQUEMA 1.32, TABELA 1.6).



FIGURA 1.16 - Setup final para a fotoarilação em fluxo contínuo com geração do sal *in situ*



ESQUEMA 1.32 - Protocolo "Two-step" para Fotoarilações

TABELA 1.6 - Protocolo "Two-step" sob condições contínuas

Entrada	NaNO ₂ (mmol)	Ácido (HX) (mmol)	Rend. global 90a (%) ^b	Produtividade (g/dia)
1 ^a	2	TFA (1,3)	28	4,5
2 ^a	2	TFA (0,65)	49	7,9
3 ^a	1	TFA (0,65)	36	5,8
4 ^a	2	PTSA (0,5)	-	-
5 ^a	2	HBF ₄ (1,3)	53	6,8
6 ^c	2	HBF ₄ (1,3)	43/45 ^d	8,3/8,7

^a Bomba 1 a 0,2 mL.min⁻¹: mistura de **100a** (1 mmol), **89a** (15 mmol), **Ácidos**, **TPFPP** (0,5 mol%) e DMF (1,3 mL). Bomba 2 a 0,2 mL.min⁻¹: NaNO₂ e DMF (3,5 mL) (fluxo total de 0,4 mL.min⁻¹)

^b Rendimentos isolados

^c Bomba 1 a 0,3 mL.min⁻¹: mistura de **100a** (1 mmol), **89a** (15 mmol), **Ácido**, **TPFPP** (0,5 mol%) e DMF (1,3 mL). Bomba 2 a 0,3 mL.min⁻¹: NaNO₂ e DMF (3,5 mL) (fluxo total de 0,6 mL.min⁻¹)

^d Duplicata

O uso de 2 equiv de NaNO₂ e TFA (1,3 equiv) para a diazotização de **100a** (Entrada 1, TABELA 1.6) forneceu o produto correspondente **90a** com um rendimento global de 28%; no entanto, usando 0,65 equiv. do TFA, foi observado um aumento significativo, obtendo-se **90a** com 49% de rendimento global. Ao diminuir a proporção do NaNO₂ (1 equiv, Entrada 3, TABELA 1.6) o produto **90a** foi isolado com rendimento global de 36%. Os ácidos PTSA, HCl e CH₃CO₂H não funcionaram neste protocolo de duas etapas, provavelmente devido a uma menor tendência de formação do intermediário **101**. O teste com HBF₄ (Entrada 5, TABELA 1.6) resultou no composto **90a** com um rendimento global de 53% e uma produtividade de 6.8 g/dia. Ao avaliar um menor tempo de residência, com um fluxo total de 0,6 mL.min⁻¹, mas mantendo as outras condições de reação (Entrada 6, TABELA 1.6), o composto **90a** foi obtido com um rendimento global de 43 e 45% em uma duplicata do experimento, apresentado uma produtividade de 8,3 e 8,7 g/dia. Os dois últimos experimentos (Entradas 5 e 6, TABELA 1.6) apresentaram uma média de rendimento do composto **90a** de 70% em cada etapa, ligeiramente menor quando comparado com as reações promovidas

separadamente. Apesar dessa diferença, a configuração construída para processar essas reações em escalonamento com a geração do sal *in situ*, proporciona uma maior segurança evitando a síntese dos sais, consideravelmente explosivos, em grandes quantidades e minimiza a degradação dos mesmos, pois não haverá a necessidade de estocagem desses compostos.

Além disso, testamos a intensificação do processo desse protocolo “*two-step*”, realizando um experimento de longa duração por 8h em modo contínuo, obtendo o composto **90a** com rendimento de 48% (3,03 g, 16,9 mmol), o que significa quase 70% de rendimento por etapa. Esse experimento realizado nas condições da entrada 6 (TABELA 1.6), comprova o fácil escalonamento dessa reação e eficiência semelhante ao protocolo padrão. Diferentemente deste setup com dois loops (ESQUEMA 1.32), no escalonamento o meio reacional contido em cada loop foi preparado e estocado em recipientes devidamente protegidos da luz e foram transportados continuamente. Outro fator que demonstrou a melhor eficiência de intensificação desse processo *in situ* foi o teste de escalonamento feito com o sal de arenodiazônio previamente sintetizado, pois o mesmo começou a sofrer degradação dentro do recipiente que estava acondicionado.

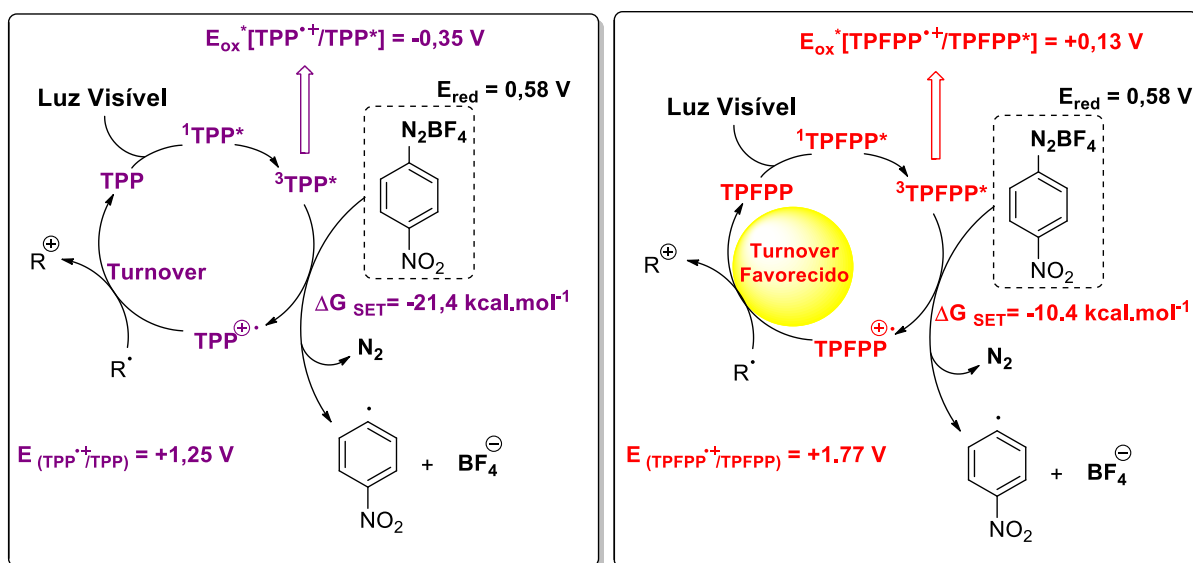
3.2.2 - Medidas Fotofísicas e Eletroquímicas e Proposta de Mecanismo

Em paralelo ao desenvolvimento da metodologia, nós avaliamos os aspectos fotofísicos e eletroquímicos do estado excitado das porfirinas **80** e **81** para racionalizar o processo *SET* nas reações de fotoarilação. Os resultados obtidos com TPFPP (**81**) foram melhores que os experimentos fotocatalisados pela TPP (**80**), e nenhuma explicação clara se encontrava relatada na literatura. A questão então levantada por nós foi: por que um fotocatalisador muito deficiente em elétrons (TPFPP, com 20 átomos de flúor) funciona melhor que a porfirina neutra correspondente (TPP) no processo via *SET*? É importante destacar que um efeito semelhante foi observado anteriormente por König e colaboradores⁸⁴ em fotoarilações de heterociclos, mas nenhuma explicação clara foi fornecida.

Primeiro, medimos as propriedades fotofísicas e eletroquímicas da TPP, TPFPP e do composto **72a** para estimar a espontaneidade termodinâmica dos processos SET. Como apresentado no ESQUEMA 1.33, o potencial de oxidação do estado tripleto determinado para a TPP ($E_{ox}^*[TPP^{+\bullet}/TPP^*]$) foi de -0,35V, para a TPFPP ($E_{ox}^*[TPFPP^{+\bullet}/TPFPP^*]$) foi de +0,13V e o potencial de redução (E_{red}) medido de **72a** foi de +0,58V. Com esses valores foi possível calcular as variações da energia livre de Gibbs⁵ envolvidas nos processos fotocatalíticos e então determinar a espontaneidade. Essa variável foi calculada através da Equação 1.

$$\Delta G_{SET} = -F(E_{red}(\text{substrato}/\text{substrato}^{\bullet-}) - E_{ox}^*(\text{catalisador}^{\bullet+}/\text{catalisador}^*)) \quad (1)$$

$$F = 23,061 \text{ kcal. V}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$$

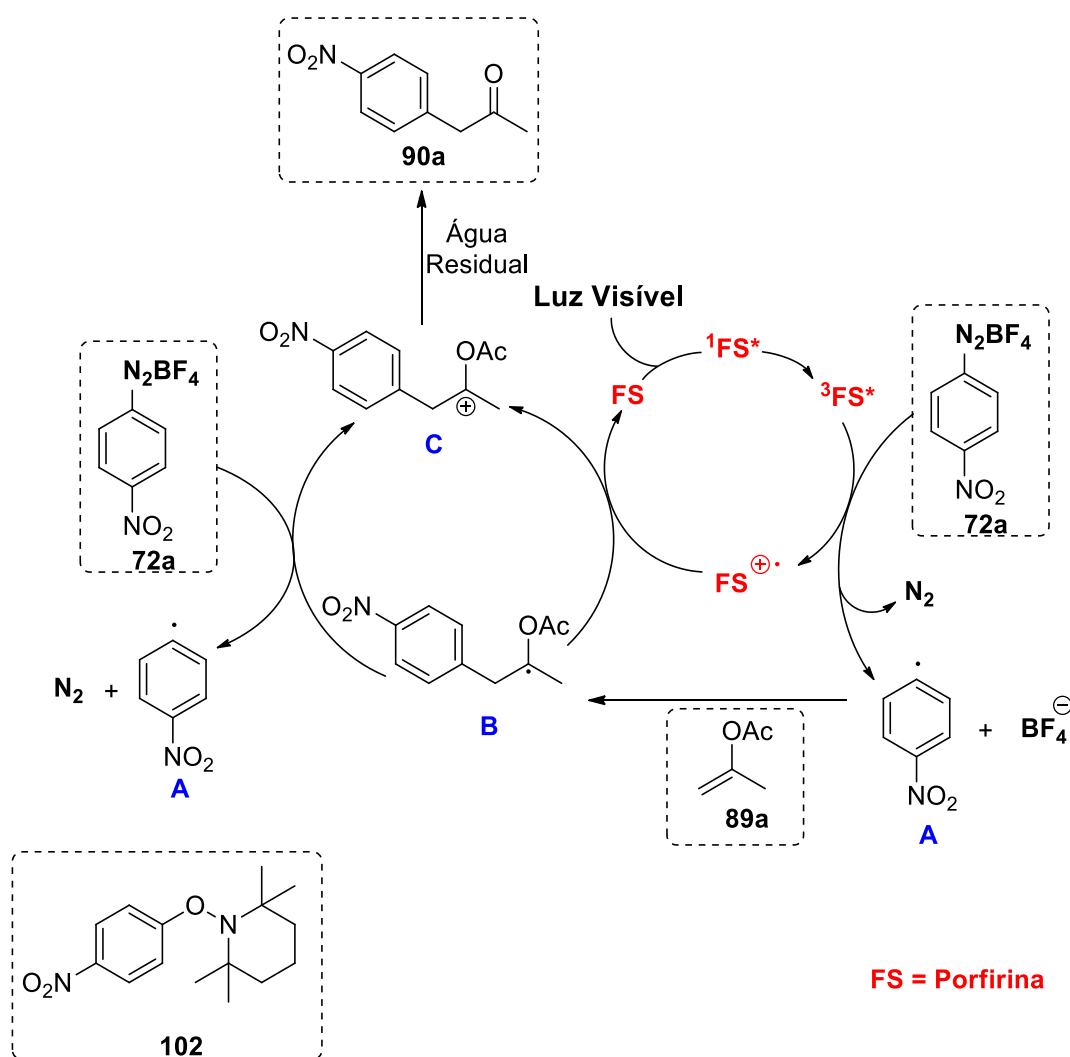


ESQUEMA 1.33 - Proposta do ciclo fotocatalítico com as medidas foto e eletroquímicas

Tanto a TPP, quanto a TPFPP podem reduzir de forma eficiente o sal **72a**, gerando seu radical correspondente, com ΔG_{SET} -21,4 e -10,4 kcal.mol⁻¹, respectivamente. Se somente a energia de Gibbs para a geração de radical (ΔG_{SET}) for considerada, nenhuma explicação para melhor eficiência do TPFPP pode ser

encontrada. No entanto, ao considerar todo o ciclo fotocatalítico, observa-se um *turnover* significativamente mais favorecido para o processo $\text{TPFPP}^{+\cdot} \rightarrow \text{TPFPP}$ uma vez que seu potencial de oxidação no estado fundamental (+ 1,77V) é 0,52V maior que o da TPP (1,25V), justificando assim a eficiência fotocatalítica melhorada. Assim, esses dois derivados porfirinóides podem gerar radicais arila com eficiência a partir de sais de arildiazônio, mas a TPFPP é a melhor opção, pois seu *turnover* é mais eficiente.

A proposta de mecanismo fotocatalítico encontra-se descrita no ESQUEMA 1.34.



ESQUEMA 1.34 - Proposta de mecanismo para obtenção das α -arilcetonas

Essencialmente, o ciclo fotocatalítico começa com a excitação, pelos LEDs azuis, da TPFPP que sai do seu estado fundamental (FS) e passa para o estado excitado singleto ($^1\text{FS}^*$) que rapidamente decai para seu estado excitado energeticamente mais estável, o tripleto ($^3\text{FS}^*$), o qual apresenta um E_{ox}^* e tempo de vida adequado para o processo. Como demonstrado por nossas medições fotoeletroquímicas (ESQUEMA 1.33) no estado tripleto, a TPFPP é capaz de reduzir o sal de diazônio **72a**, gerando assim os radicais arila A que são capturados por **89a** para produzir B. O intermediário B pode ser rapidamente oxidado, dando origem ao cátion C e com a água residual, gera o composto **90a**. Com o objetivo de adicionar mais suporte à nossa proposta de mecanismo, realizamos um experimento na presença de 1 equiv. de TEMPO (capturador de radical) e detectamos o produto **102** pelo GC-MS (Seção de espectro).

Com a finalização dos estudos, *Photoredox Arylation of Enol Acetates via Porphyrin Catalysis* os mesmos foram publicados no Journal of Organic Chemistry.⁸⁸ Esse mesmo trabalho foi considerado de relevância para a *Síntese Orgânica* e destacado pela Synfacts em 2019 por Mark Lautens e José F. Rodríguez (Synfacts 2019; 15(02): 0209).

4 - Conclusões

Um protocolo para a síntese dos compostos α -aril-cetonas/aldeído (um escopo com 21 moléculas) por fotoarilação com sais de diazônio foi descrito usando duas diferentes porfirinas (TPP e TPFPP) como fotocatalisadores via *SET*, incluindo um estudo de propriedades foto-eletróquímicas para interpretação dos resultados, por hora, uma abordagem pouco comum na literatura. As condições otimizadas tanto no regime de batelada quanto no de fluxo contínuo são apresentadas com rendimentos significativos (até 92%). Porém, o desenvolvimento metodológico em fluxo contínuo se mostrou mais eficiente do que o de batelada, apresentando os melhores rendimentos em menores períodos reacionais e possibilitou a realização de um experimento de escala em multigrama do **90a** (3,03 g), com geração do sal de diazônio *in situ*, aumentando a segurança do processo, pois não houve a necessidade de sintetizar e estocar grandes quantidades desses sais, considerados potencialmente explosivos. O escopo contendo diferentes sais de diazônio e diferentes olefinas ativadas foi demonstrado em regime contínuo, com um protocolo de duas etapas para as fotoarilações contínuas.

5 - Perspectivas Futuras

Com a metodologia de fotoarilação já desenvolvida, nosso intuito é aplica-la para a obtenção de um intermediário chave para a síntese do ibuprofeno, um anti-inflamatório amplamente comercializado e com metodologias de síntese bem difundidas, porém apresentam problemas de eficiência. Essa proposta de aplicação, relatada como parte do projeto de pesquisa de doutorado de outra aluna do grupo, envolve a síntese desse fármaco em três etapas, utilizando materiais de partida simples e de baixo custo, condições mais brandas e a aplicação de sistemas em regime de fluxo contínuo.

Parte Experimental

6 - Parte Experimental

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram adquiridos num espectrômetro do tipo Bruker Avance 400 a 400,15 MHz, e 100,04 MHz, respectivamente, utilizando CDCl_3 como solvente sendo o TMS a referência interna. Os deslocamentos químicos estão apresentados em partes por milhão, δ (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS). As purificações dos compostos obtidos foram efetuadas por cromatografia flash, utilizando sílica gel Aldrich[®] (230–400 mesh), e, quando necessário, por cromatografia preparativa em camada fina, utilizando placas 20 x 20 cm impregnadas com sílica gel Aldrich[®] 60 (1 mm). Os reagentes foram utilizados na sua maioria da forma como foram adquiridos diretamente das empresas Aldrich[®]. Os nomes de todos os compostos foram atribuídos pelo programa ChemDraw Ultra 12.0.

6.1 - Procedimento geral para a síntese dos sais de arenodiazônio tetrafluoroboratos⁶⁹

As respectivas anilinas (10,0 mmol) foram solubilizadas em HBF_4 40% em solução aquosa (3,40 mL; 4,0 mmol), o qual foi mantido em agitação por 5 minutos, em banho de gelo. Em seguida, foram adicionados lentamente 2,0 mL da solução saturada de NaNO_2 (0,69 g; 10,0 mmol) ao meio reacional, deixando-o sob agitação magnética por mais 40 minutos a temperatura abaixo de 0 °C. Após o período reacional, os sólidos obtidos foram filtrados, tomando-se todos os cuidados por tratar-se de compostos potencialmente explosivos. A purificação foi realizada por recristalização, utilizando pequenas quantidades de acetona e depois éter etílico para re-precipitação. Todos os sais são armazenados na geladeira, para evitar qualquer tipo de decomposição.

4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (72a). Obtido como um sólido amarelo claro com 86% de rendimento (8,6 mmol, 2,04 g). **RMN de ^1H** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$):

δ_{H} 8,72 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H); 8,94 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C { ^1H }** (100 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 121,8; 126,0; 134,4; 153,2.

2-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (72b). Obtido como um sólido branco com 87% de rendimento (8,7 mmol, 2,06 g). **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 8,41 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 8,53 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 8,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 9,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C { ^1H }** (100 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 111,1; 127,9; 136,5; 142,2; 144,4.

3-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (72c). Obtido como um sólido branco com 43% de rendimento (4,3 mmol, 1,02 g). **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 8,24 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H); 8,98 – 9,04 (m, 2H); 9,62 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C { ^1H }** (100 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 118,2; 128,1; 132,7; 134,9; 137,9; 147,6.

Benzenediazonium tetrafluoroborate (72d). Obtido como um sólido branco com 70% de rendimento (7,0 mmol, 1,34 g). **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 7,98 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); 8,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 8,66 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C { ^1H }** (100 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 116,0; 131,2; 132,6; 140,8.

4-fluorobenzenediazonium tetrafluoroborate (72e). Obtido como um sólido branco com 79% de rendimento (7,9 mmol, 1,66 g). **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 7,85 – 7,91 (m, 2H); 8,91 – 8,96 (m, 2H). **RMN de ^{13}C { ^1H }** (100 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 112,2; 120,6 (d, $J = 25,6$ Hz); 138,0 (d, $J = 12,8$ Hz); 170,5 (d, $J = 268,8$ Hz).

2-fluorobenzenediazonium tetrafluoroborate (72f). Obtido como um sólido branco com 80% de rendimento (8,0 mmol, 1,68 g). **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 7,82 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 8,01 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H); 8,35 – 8,41 (m, 1H); 8,71 – 8,7 (m, 1H). **RMN de ^{13}C { ^1H }** (100 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 105,5 (d, $J = 12,80$ Hz); 118,6 (d, $J = 15,0$ Hz); 127,3 (d, $J = 2,2$ Hz); 133,3 (d, $J = 3,7$ Hz); 144,6 (d, $J = 9,0$ Hz); 160,2 (d, $J = 273,3$ Hz).

3-fluorobenzenediazonium tetrafluoroborate (72g). Obtido como um sólido branco com 82% de rendimento (8,2 mmol, 1,72 g). **RMN de ^1H** (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO-}d_6$): δ_{H} 8,15 – 8,20 (m, 1H); 8,22 – 8,27 (m, 1H); 8,70 – 8,73 (m, 1H); 8,75 – 8,78 (m, 1H).

RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}-d_6$): δ_{C} 117,8 (d, $J = 12,0$ Hz); 120,5 (d, $J = 30,1$ Hz); 130,5 (d, $J = 21,0$ Hz); 130,8 (d, $J = 3,7$ Hz); 134,8 (d, $J = 9,0$ Hz); 162,2 (d, $J = 253,7$ Hz).

4-chlorobenzenediazonium tetrafluoroborate (72h). Obtido como um sólido branco com 75% de rendimento (7,5 mmol, 1,70 g). **RMN de ^1H** (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}-d_6$): δ_{H} 8,12 – 8,16 (m, 2H); 8,83 – 8,86 (m, 2H). **RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}-d_6$): δ_{C} 115,0; 132,9; 135,4; 149,0.

2-trifluoromethylbenzenediazonium tetrafluoroborate (72i). Obtido como um sólido branco com 86% de rendimento (8,6 mmol, 2,23 g). **RMN de ^1H** (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}-d_6$): δ_{H} 8,46 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H); 8,55 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 8,68 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H); 9,21 (d, $J = 8,22$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}-d_6$): δ_{C} 113,1; 122,0 (d, $J = 274,0$ Hz); 130,7 (d, $J = 36,1$ Hz); 131,5 (d, $J = 3,0$ Hz); 136,5; 137,1; 143,4.

3-trifluoromethylbenzenediazonium tetrafluoroborate (72j). Obtido como um sólido branco com 83% de rendimento (8,3 mmol, 2,16 g). **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 8,24 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 8,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 8,97 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 9,22 (s, 1H). **RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 118,2; 122,0 (d, $J = 273,3$ Hz); 130,0 (d, $J = 3,7$ Hz); 130,1 (d, $J = 34,6$ Hz); 132,7; 136,5; 137,2 (d, $J = 3,00$ Hz).

4-ethylbenzenediazonium tetrafluoroborate (72k). Obtido como um sólido branco com 78% de rendimento (7,8 mmol, 1,71 g). **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); 2,83 – 2,90 (m, 2H); 7,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H); 8,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 14,4; 29,0; 112,1; 130,7; 132,8; 159,3.

4-methoxybenzenediazonium tetrafluoroborate (72l). Obtido como um sólido branco com 85% de rendimento (8,5 mmol, 1,88 g). **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} 4,04 (s, 3H); 7,48 (d, $J = 9,4$, 2H); 8,60 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, DMSO- d_6): δ_{C} 57,4; 103,2; 117,2; 136,0; 168,8.

2-methoxybenzenediazonium tetrafluoroborate (72m). Obtido como um sólido laranja claro com 74% de rendimento (7,4 mmol, 1,64 g). **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO-*d*6): δ_{H} 4,19 (s, 3H); 7,43 – 7,57 (m, 1H); 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 8,21 – 8,25 (m, 1H); 8,51 (dd, $J_1, J_2 = 8,4$ e 1,6 Hz, 1H). **RMN de ^{13}C { ^1H }** (100 MHz, DMSO-*d*6): δ_{C} 58,6; 102,2; 114,8; 122,8; 132,3; 143,7; 162,0.

3-methoxybenzenediazonium tetrafluoroborate (72n). Obtido como um sólido branco com 78% de rendimento (7,8 mmol, 1,73 g). **RMN de ^1H** (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ -*d*6): δ_{H} 4,02 (s, 3H); 7,90 – 7,93 (m, 1H); 7,98 (m, 1H); 8,37 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H); 8,44 – 8,47 (m, 1H). **RMN de ^{13}C { ^1H }** (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ -*d*6): δ_{C} 57,3; 116,3; 116,0; 126,5; 129,9; 133,4; 161,5.

4-(dimethylamino)benzenediazonium tetrafluoroborate (72o). Obtido como um sólido branco com 70% de rendimento (7,0 mmol, 1,64 g). **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO-*d*6): δ_{H} 3,26 (s, 6H); 7,06 (d, $J = 9,7$ Hz, 2H); 8,21 (d, $J = 9,8$ Hz, 2H). **1 RMN de ^{13}C { ^1H }** (100 MHz, DMSO-*d*6): δ_{C} 40,4; 88,9; 113,8; 133,9; 156,1.

6.2 - Procedimento geral para a síntese dos enóis-acetato não comerciais⁸⁹

A um frasco contendo PTSA (0,5 g), foi adicionada uma solução contendo a cetona de interesse (1,0 equiv., 160 mmol), e o isopropenil acetato (1,8 equiv, 288 mmol). A mistura foi aquecida a 100 °C. Após 24h, a mistura reacional foi diluída em 30 mL de acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com água (3 x 50 mL) e uma solução saturada de NaHCO_3 (50 mL). A fase orgânica foi separada e seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a pressão reduzida. Todos os produtos foram purificados por coluna cromatográfica, usando o eluente tolueno/acetato de etila (9,8:0,2).

1-phenylvinyl acetate (89c). Obtido como um óleo incolor com 50% de rendimento (23,5 g, 144,9 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ -*d*6): δ_{H} 2,28 (s, 3H); 5,03 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 5,61 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 7,61 – 7,41 (m, 2H); 7,58 – 7,59 (m, 2H). **RMN**

de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}-d_6$): δ_{C} 20,9; 102,5; 125,7; 129,4; 129,7; 135,4; 154,0; 169,3.

1-cycloheptenyl acetate (89d). Obtido como um óleo incolor com 60% de rendimento (26,6 g, 172,6 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1,58 – 1,72 (m, 6H); 2,07 – 2,10 (m, 5H); 2,29 – 2,32 (m, 2H); 5,45 (t, $J = 6,45$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 20,9; 25,2; 25,3; 26,9; 30,9; 33,0; 117,9; 153,1; 169,7.

1-cyclohexenyl acetate (89e). Obtido como um óleo incolor com 80% de rendimento (32,3 g, 230,4 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1,58 – 1,61 (m, 2H); 1,72 – 1,75 (m, 2H); 2,09 – 2,13 (m, 7H); 5,34 – 5,36 (m, 1H). **RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 21,0; 21,6; 22,5; 23,5; 26,7; 113,9; 148,3; 169,4.

1-cyclopentenyl acetate (89f). Obtido como um óleo incolor com 65% de rendimento (23,6 g, 187,2 mmol). **RMN de ^1H** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ_{H} 1,84 – 1,88 (m, 2H); 2,09 (s, 3H); 2,26 – 2,28 (m, 2H); 2,35 – 2,37 (m, 2H); 5,34 – 5,37 (m, 1H). **RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ_{C} 20,9; 20,9; 28,4; 30,9; 112,7; 151,1; 168,4.

2-pentenyl acetate (89g). Obtido como um óleo incolor com 72% de rendimento (26,5 g, 206,7 mmol). Mistura E/Z. **RMN de ^1H** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ_{H} 0,91–0,96 (m, 3H); 1,39 – 1,41 (m, 2H); 1,57–1,59 (m, 1H); 2,06–2,23 (m, 5H); 5,01– 5,07 (m, 1H). **RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ_{C} 10,6; 11,2; 11,3; 11,4; 20,6; 20,8; 21,8; 26,4; 109,2; 111,2; 150,4; 150,5; 168,3; 169,4.

6.3 - Protocolo em batelada de fotoarilação com *p*-nitroarildiazônio tetrafluoroborato

Em um tubo selado de 15 mL foram adicionados 4,87 mg da TPFPP (0,5 mol%, 0,005 mmol), a qual foi dissolvida em 1,0 mL de DMF. Em seguida 5,0 mL de nitrometano foi adicionado, 15,0 mmol (15 equiv, 1,65 mL) de enol acetato, e 1,0 mmol (1 equiv, 0,236g) do sal. O frasco foi fechado com septo, devidamente protegido da luz e degaseificado (Ar) durante 5 minutos. A mistura reacional foi agitada durante 2 horas a 0 °C sob irradiação dos LEDs azuis (445 nm). Ao término da reação, foi

realizada uma extração com água destilada e tolueno (3x 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo. O bruto reacional foi purificado pela coluna cromatográfica usando uma mistura de solvente 9:1 hexano/acetato de etila.

6.4 - Procedimento geral em fluxo contínuo na fotoarilação das olefinas com os sais de arildiazonium tetrafluoroborato

Foi utilizado o mesmo procedimento feito em batelada, porém em um balão. Após a degaseificação, a mistura foi transferida para um loop de PFA (9,0 mL) e, o mesmo foi conectado ao fotoreator (LEDs azuis de 28 W) de fluxo contínuo com capacidade de 20,0 mL, com o sistema de resfriamento a 0°C (Chiller) e a bomba (Knauer) (0,4 mL.min⁻¹ flow rate). A mistura de solvente 5:1 nitrometano/*N,N*-dimetilformamida foi utilizada para fluir a mistura reacional. Todos os produtos foram purificados com um gradiente de hexano/acetato de etila (9,5:0,5 e 9,0:1,0 mL).

1-(4-nitrophenyl)propan-2-one (90a). Obtido como um sólido amarelo com 88% de rendimento (0,88 mmol, 157,5 mg) **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ_H 2,25 (s, 3H); 3,87 (s, 2H); 7,37 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 8,19 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H). **RMN de ¹³C {¹H}** (100 MHz, CDCl₃): δ_C 29,8; 49,8; 123,5; 130,5; 141,6; 146,8; 204,3.

1-(2-nitrophenyl)propan-2-one (90b). Obtido como um óleo amarelo com 74% de rendimento (0,74 mmol, 132,5 mg). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ_H 2,30 (s, 3H); 4,12 (s, 2H); 7,27 (dd, *J*₁, *J*₂ = 7,6 e 1,2 Hz, 1H); 7,44 (td, *J*₁, *J*₂ = 8,2 and 1,3 Hz, 1H); 7,58 (td, *J*₁, *J*₂ = 7,6 e 1,2 Hz, 1H); 8,09 (dd, *J*₁, *J*₂ = 8,2 e 1,3 Hz, 1H). **RMN de ¹³C {¹H}** (100 MHz, CDCl₃): δ_C 29,9; 48,5; 125,2; 128,4; 130,4; 133,6; 133,7; 148,6; 203,7.

1-(3-nitrophenyl)propan-2-one (90c). Obtido como um óleo amarelo com 70% de rendimento (0,70 mmol, 125,3 mg). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ_H 2,26 (s, 3H); 3,88 (s, 2H); 7,50 – 7,55 (m, 2H); 8,06 (s, 1H); 8,12 – 8,15 (m, 1H). **RMN de ¹³C {¹H}** (100 MHz, CDCl₃): δ_C 29,8; 49,6; 122,1; 124,5; 129,5; 135,9; 135,9; 148,3; 204,5.

1-phenylpropan-2-one (90d). Obtido como um óleo amarelo com 30% de rendimento (0,30 mmol, 40,2 mg). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ_H 2,07 (s, 3H); 3,61 (s, 2H);

7,14 – 7,12 (m, 2H); 7,17 – 7,21 (m, 1H); 7,24 – 7,28 (m, 2H). **RMN de ^{13}C { ^1H }** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 29,3; 51,0; 127,0; 128,7; 129,4; 134,2; 206,4.

1-(4-fluorophenyl)propan-2-one (90e). Obtido como um óleo amarelo com 47% de rendimento (0,47 mmol, 71,4 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2,08 (s, 3H); 3,60 (s, 2H); 6,94 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,06 – 7,10 (m, 2H). **RMN de ^{13}C { ^1H }** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 29,3; 49,9; 115,6 (d, $J = 21,8$ Hz); 129,9 (d, $J = 2,3$ Hz); 130,95 (d, $J = 8,0$ Hz); 161,8 (d, $J = 245,4$ Hz); 206,0.

1-(2-fluorophenyl)propan-2-one (90f). Obtido como um óleo amarelo com 43% de rendimento (0,43 mmol, 65,4 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2,13 (d, $J = 0,3$ Hz, 3H); 3,67 (s, 2H); 6,97 – 7,00 (m, 1H); 7,03 (td, $J_1, J_2 = 7,3$ e 1,2 Hz, 1H); 7,10 (td, $J_1, J_2 = 7,5$ e 2,0 Hz, 1H); 7,16 – 7,22 (m, 1H). **RMN de ^{13}C { ^1H }** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 29,4; 43,9; 115,4 (d, $J = 21,8$ Hz); 121,6 (d, $J = 16,6$ Hz); 124,2 (d, $J = 3,0$ Hz); 129,0 (d, $J = 8,3$ Hz); 131,6 (d, $J = 4,5$ Hz); 161,0 (d, $J = 245,4$ Hz); 205,0.

1-(3-fluorophenyl)propan-2-one (90g). Obtido como um óleo amarelo com 54% de rendimento (0,54 mmol, 82,1 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2,09 (s, 3H); 3,62 (s, 2H); 6,82 – 6,90 (m, 2H); 7,21 (m, 1H). **RMN de ^{13}C { ^1H }** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 29,4; 50,3; 113,9 (d, $J = 20,3$ Hz); 116,4 (d, $J = 21,8$ Hz); 125,1 (d, $J = 3,0$ Hz); 130,1 (d, $J = 8,3$ Hz); 136,5 (d, $J = 7,0$ Hz); 163,0 (d, $J = 246,2$ Hz); 205,5.

1-(4-chlorophenyl)propan-2-one (90h). Obtido como um óleo amarelo com 76% de rendimento (0,76 mmol, 127,7 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2,16 (s, 3H); 3,67 (s, 2H); 7,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C { ^1H }** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 29,4; 50,0; 128,8; 130,8; 132,6; 133,0; 205,6.

1-(2-(trifluoromethyl)phenyl)propan-2-one (90i). Obtido como um óleo amarelo com 57% de rendimento (0,57 mmol, 115,1 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2,21 (s, 3H); 3,92 (s, 2H); 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,39 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,53 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C { ^1H }** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 29,6; 47,3; 124,5 (d, $J = 273,3$ Hz); 126,1 (d, $J = 5,3$ Hz); 127,3; 131,9; 132,7; 132,7; 204,6.

1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)propan-2-one (90j). Obtido como um óleo amarelo com 67% de rendimento (0,67 mmol, 135,3 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2,20 (s, 3H); 3,78 (s, 2H); 7,38 (m, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,53 (m, 1H). **RMN de ^{13}C { ^1H }** (100

MHz, CDCl₃): δ_C 29,5; 50,2; 123,9 (d, $J = 20,3$ Hz); 124,3 (d, $J = 21,8$ Hz); 126,2 (d, $J = 3,0$ Hz), 129,1; 130,9 (d, $J = 7,0$ Hz); 132,9; 135,0 (d, $J = 246,2$ Hz); 205,2.

1-(4-ethylphenyl)propan-2-one (90k). Obtido como um óleo amarelo com 43% de rendimento (0,43 mmol, 69,7 mg). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ_H 1,22 (t, $J = 7,7$ Hz, 3H); 2,13 (s, 3H); 2,63 (q, $J = 7,7$ Hz, 2H); 3,65 (s, 2H); 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H). **RMN de ¹³C {¹H}** (100 MHz, CDCl₃): δ_C 15,6; 28,4; 29,2; 50,6; 128,3; 129,35; 131,4; 143,0; 206,8.

1-(4-methoxyphenyl)propan-2-one (90l). Obtido como um óleo amarelo com 48% de rendimento (0,48 mmol, 78,7 mg). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ_H 2,06 (s, 3H); 3,56 (s, 2H); 3,72 (s, 3H); 6,80 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H). **RMN de ¹³C {¹H}** (100 MHz, CDCl₃): δ_C 29,1; 50,1; 55,2; 114,1; 126,2; 130,4; 158,6; 206,8.

1-(2-methoxyphenyl)propan-2-one (90m). Obtido como um óleo amarelo com 40% de rendimento (0,40 mmol, 65,6 mg). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ_H 2,05 (s, 3H); 3,58 (s, 2H); 3,72 (s, 2H); 6,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,84 (td, $J_1, J_2 = 7,4$ e 1,0 Hz, 1H); 7,04 (dd, $J_1, J_2 = 7,4$ e 2,0 Hz, 1H); 7,17 (td, $J_1, J_2 = 8,0$ e 2,0 Hz, 1H). **RMN de ¹³C {¹H}** (100 MHz, CDCl₃): δ_C 29,2; 45,5; 55,3; 110,4; 120,6; 123,6; 128,5; 131,1; 157,3; 207,1.

1-(3-methoxyphenyl)propan-2-one (90n). Obtido como um óleo amarelo com 33% de rendimento (0,33 mmol, 54,1 mg). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ_H 2,08 (s, 3H); 3,59 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 6,67 – 6,68 (m, 1H); 6,71 – 6,76 (m, 2H); 7,16 – 7,20 (m, 1H). **RMN de ¹³C {¹H}** (100 MHz, CDCl₃): δ_C 29,2; 51,1; 55,2; 112,5; 115,0; 121,7; 129,7; 135,7; 159,8; 206,3.

2-(4-nitrophenyl)acetaldehyde (99b). Obtido como um óleo amarelo com 45% de rendimento (0,45 mmol, 74,3 mg). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ_H 3,81 (d, $J = 1,7$ Hz, 2H); 7,33 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 8,15 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 9,75 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H). **RMN de ¹³C {¹H}** (100 MHz, CDCl₃): δ_C 50,0; 124,0; 130,6; 139,4; 147,4; 197,3.

2-(4-nitrophenyl)-1-phenylethanone (99c). Obtido como um óleo amarelo com 77% de rendimento (0,77 mmol, 186,0 mg). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ_H 4,42 (s, 2H); 7,43 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,48 – 7,52 (m, 2H); 7,59 – 7,61 (m, 1H); 8,00 – 8,03 (m, 2H); 8,19 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H). **RMN de ¹³C {¹H}** (100 MHz, CDCl₃): δ_C 44,9; 123,6; 128,4; 128,8; 130,6; 133,7; 136,1; 142,0; 147,0; 195,9.

2-(4-nitrophenyl)cycloheptanone (99d). Obtido como um óleo amarelo com 40% de rendimento (0,40 mmol, 93,2 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1,43 – 1,76 (m, 3H); 1,96 – 2,14 (m, 5H); 2,63 – 2,66 (m, 2H); 3,91 (dd, $J = 11,0$ e $3,2$ Hz, 1H); 7,37 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 8,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C { ^1H }** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 24,4; 29,1; 29,4; 32,4; 43,4; 58,0; 123,5; 129,1; 146,8; 148,1; 211,8.

2-(4-nitrophenyl)cyclohexanone (99e). Obtido como um óleo amarelo com 26% de rendimento (0,26 mmol, 57,0 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1,81 – 2,06 (m, 4H); 2,19 – 2,34 (m, 2H); 2,46 – 2,59 (m, 2H); 3,75 (dd, $J = 12,5$ e $5,1$ Hz, 1H); 7,31 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 8,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C { ^1H }** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 25,3; 27,7; 35,2; 42,2; 57,3; 123,5; 129,6; 146,4; 148,9; 208,9.

2-(4-nitrophenyl)cyclopentanone (99f). Obtido como um óleo amarelo com 31% de rendimento (0,31 mmol, 63,5 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1,98 – 2,38 (m, 4H); 2,51 – 2,61 (m, 2H); 3,45 (dd, $J_1, J_2 = 8,7$ e $12,0$ Hz, 1H); 7,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 8,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C { ^1H }** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 20,8; 31,2; 38,2; 55,0; 123,7; 129,1; 145,7; 146,9; 216,2.

2-(4-nitrophenyl)pentan-3-one (99g). Obtido como um óleo amarelo com 50% de rendimento (0,5 mmol, 74,3 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1,00 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 1,45 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); 2,40 – 2,47 (m, 2H); 3,93 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H); 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 8,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C { ^1H }** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 7,9; 17,7; 34,9; 52,3; 124,1; 128,8; 147,1; 148,1; 209,9.

6.5 - Protocolo “Two-step” em fluxo contínuo na fotoarilação do enol acetato

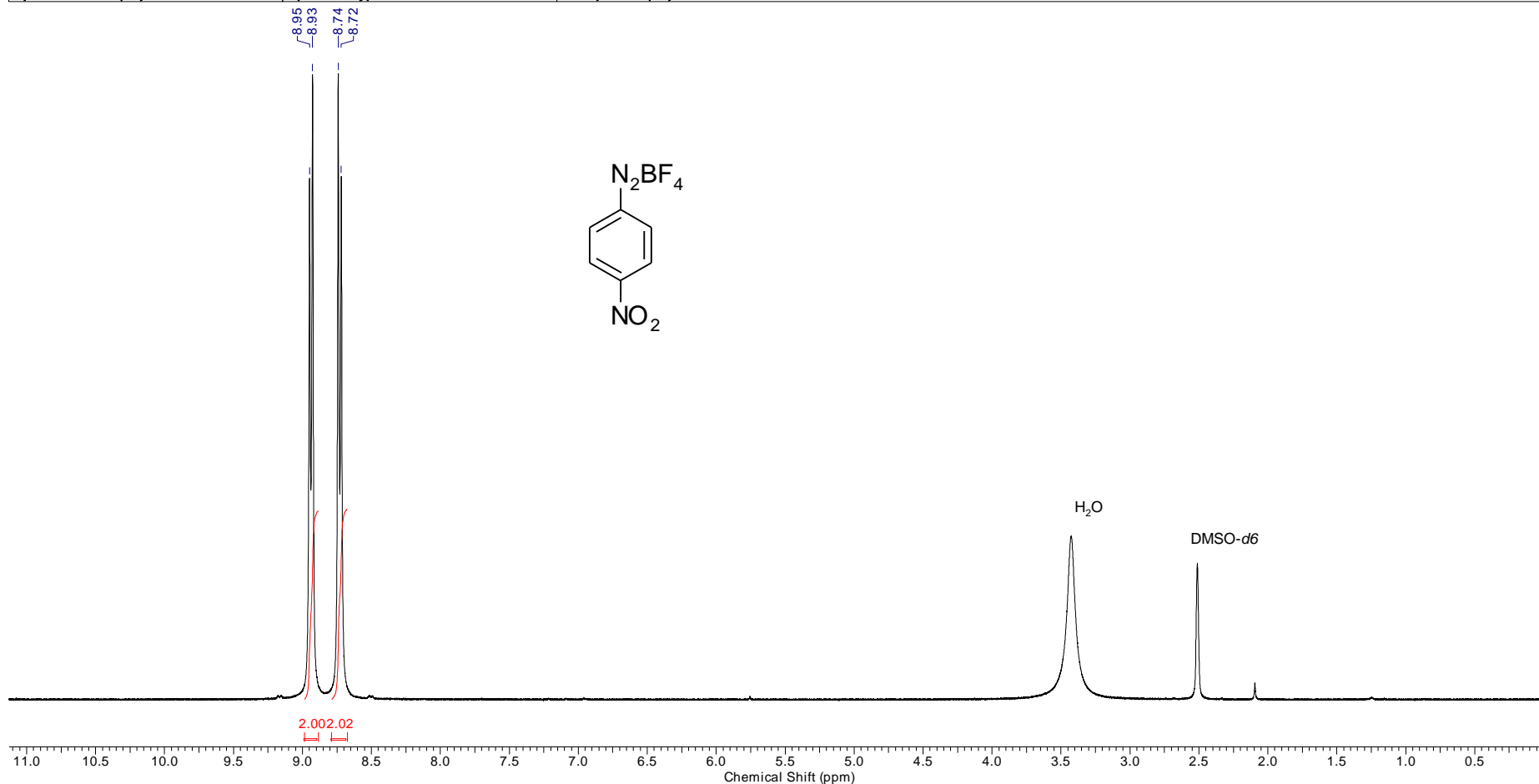
Diferente do processo anterior, foram utilizados dois loopings de 4.0 mL para a geração do sal de arenodiazônio *in situ*, mas a concentração da solução final foi a mesma. Em um balão foram colocados 4,87 mg da TPFPP (0,5 mol%, 0,005 mmol), 1,0 mmol da *p*-nitroanilina (138,0 mg, 1,0 equiv), 2,0 mL de DMF, enol acetato (15 equiv, 1,65 mL) e o tetrafluoroboric acid solution 48 w% (1,3 equiv, 0,26 mL). Em outro balão foi adicionado uma solução aquosa $4,0 \text{ mol.L}^{-1}$ NaNO_2 (2,0 equiv, 138,0 mg) e 3,5 mL de DMF. Ambas soluções foram degaseificadas durante 5 minutos. Em

seguida, as soluções foram transferidas para cada loop, os quais foram acoplados ao fotoreator de LEDs azuis (28W) e as duas bombas (Knauer), com uma razão de fluxo de 0,2 mL.min⁻¹ em cada bomba). O mesmo protocolo foi aplicado na reação de escalonamento (8h).

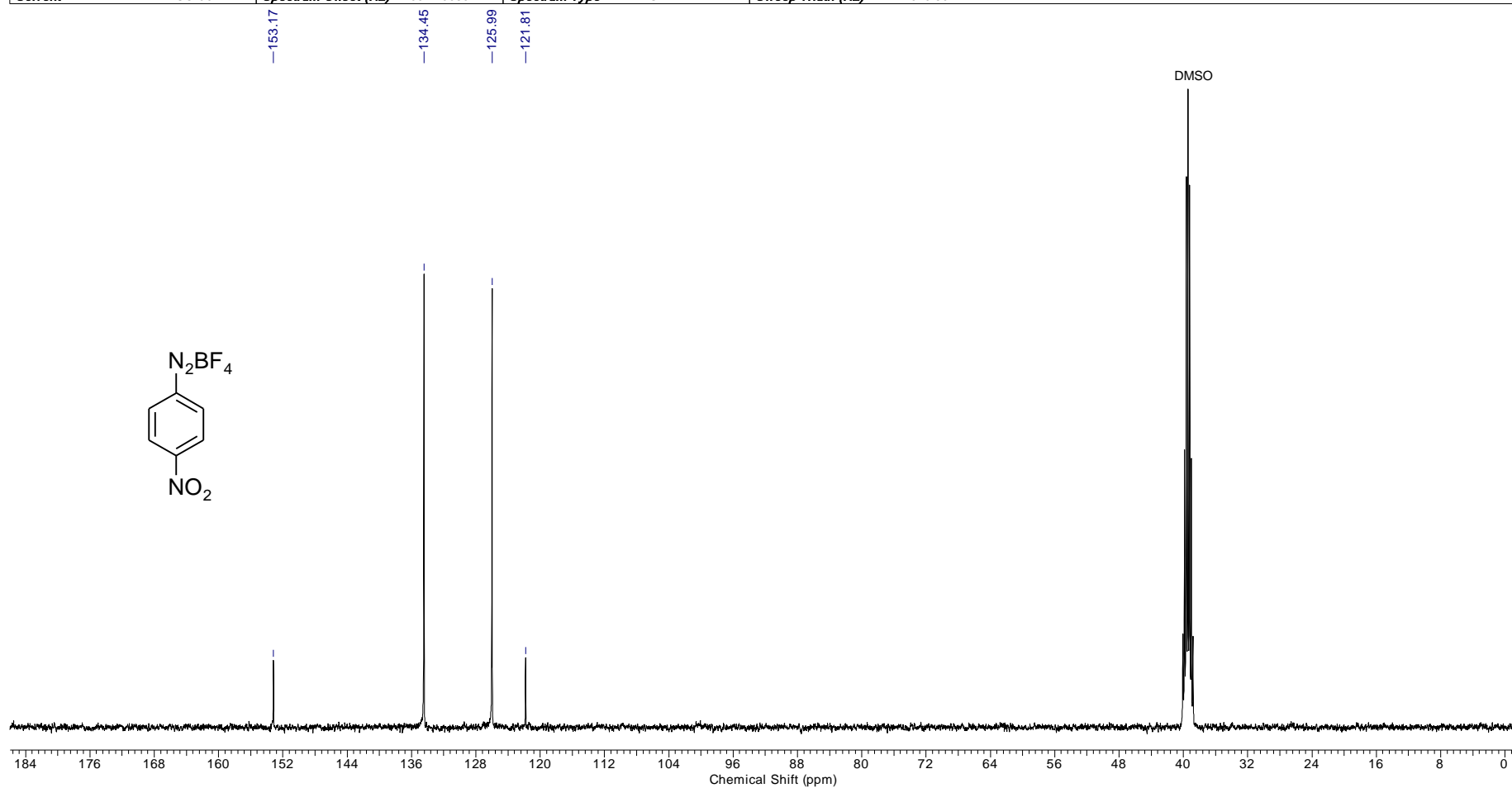
Composto 102 GC-MS. EM *m/z*: 278 (5%), 206(10%), 179(10%), 69 (100%)

7 - SEÇÃO DE ESPECTROS

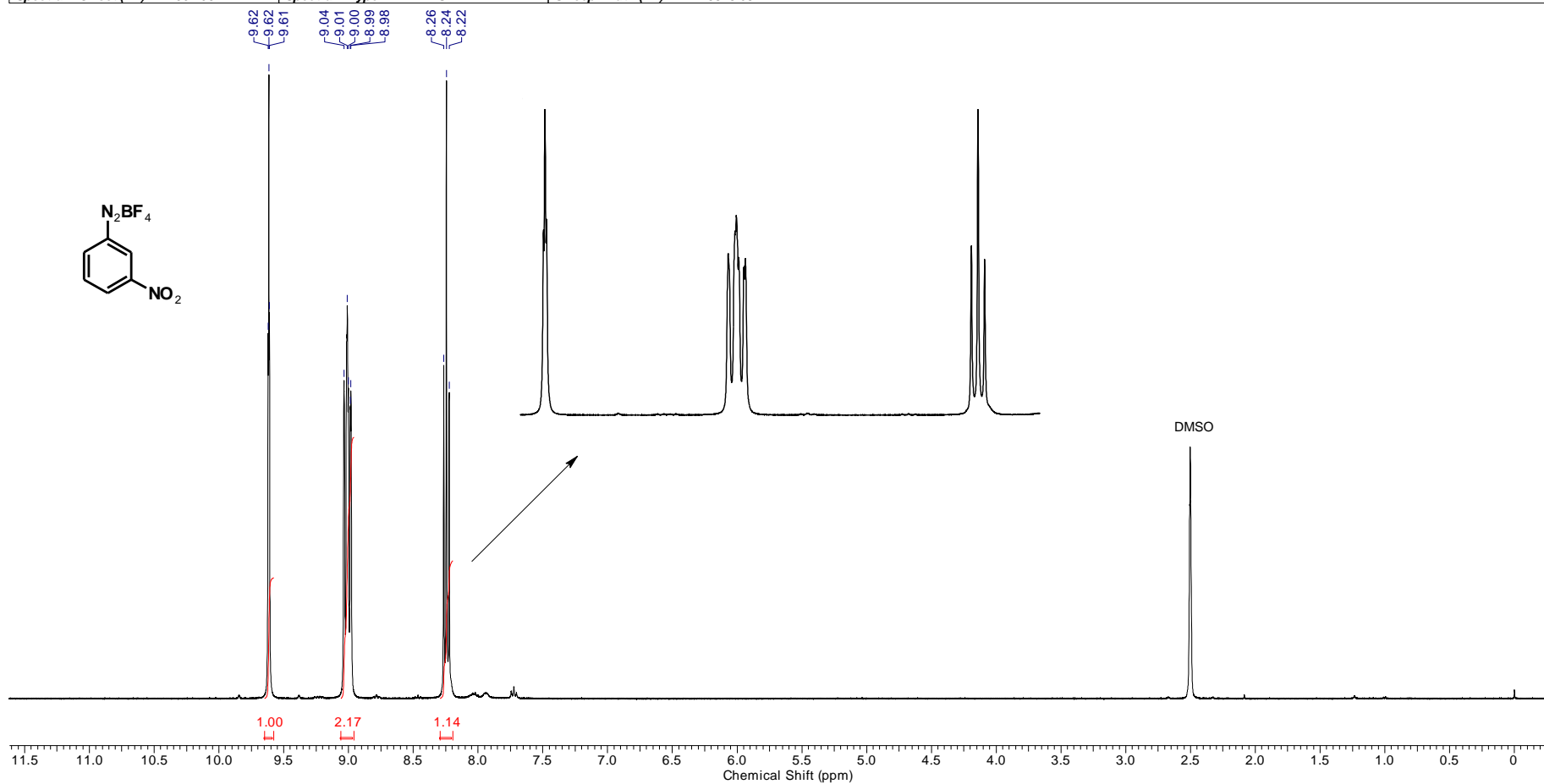
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15						
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nmrsu
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	203.00	SW(cyclical) (Hz)	6818.18	Solvent	DMSO-d6
Spectrum Offset (Hz)	3001.1238	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08				

FIGURA 1.17 - Espectro de RMN de ¹H do composto 72a

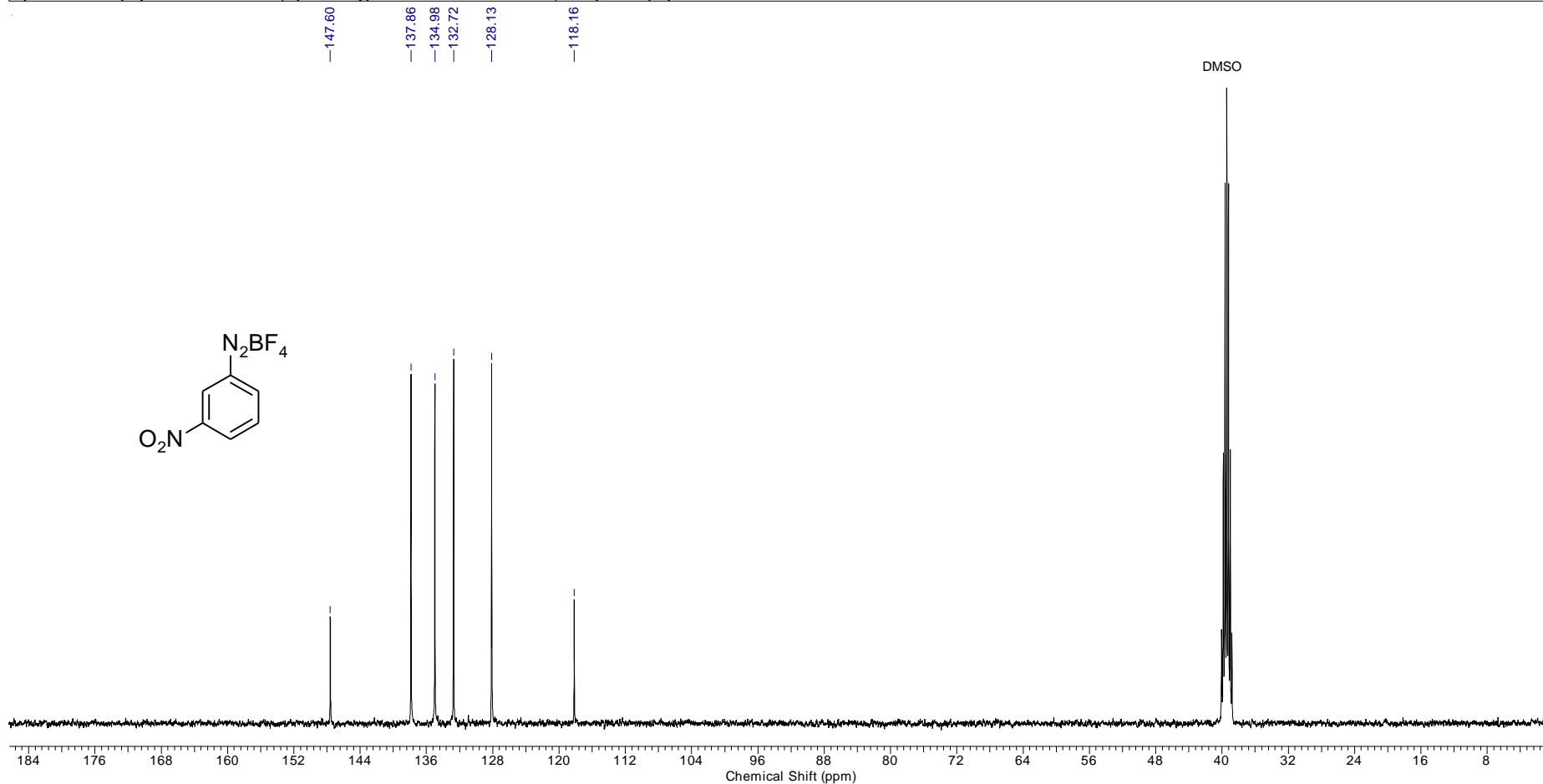
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	1024	Origin	spect		
Original Points Count	16384	Owner	nmsu	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05
Solvent	DMSO-d6	Spectrum Offset (Hz)	10011.0039	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.18 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **72a**

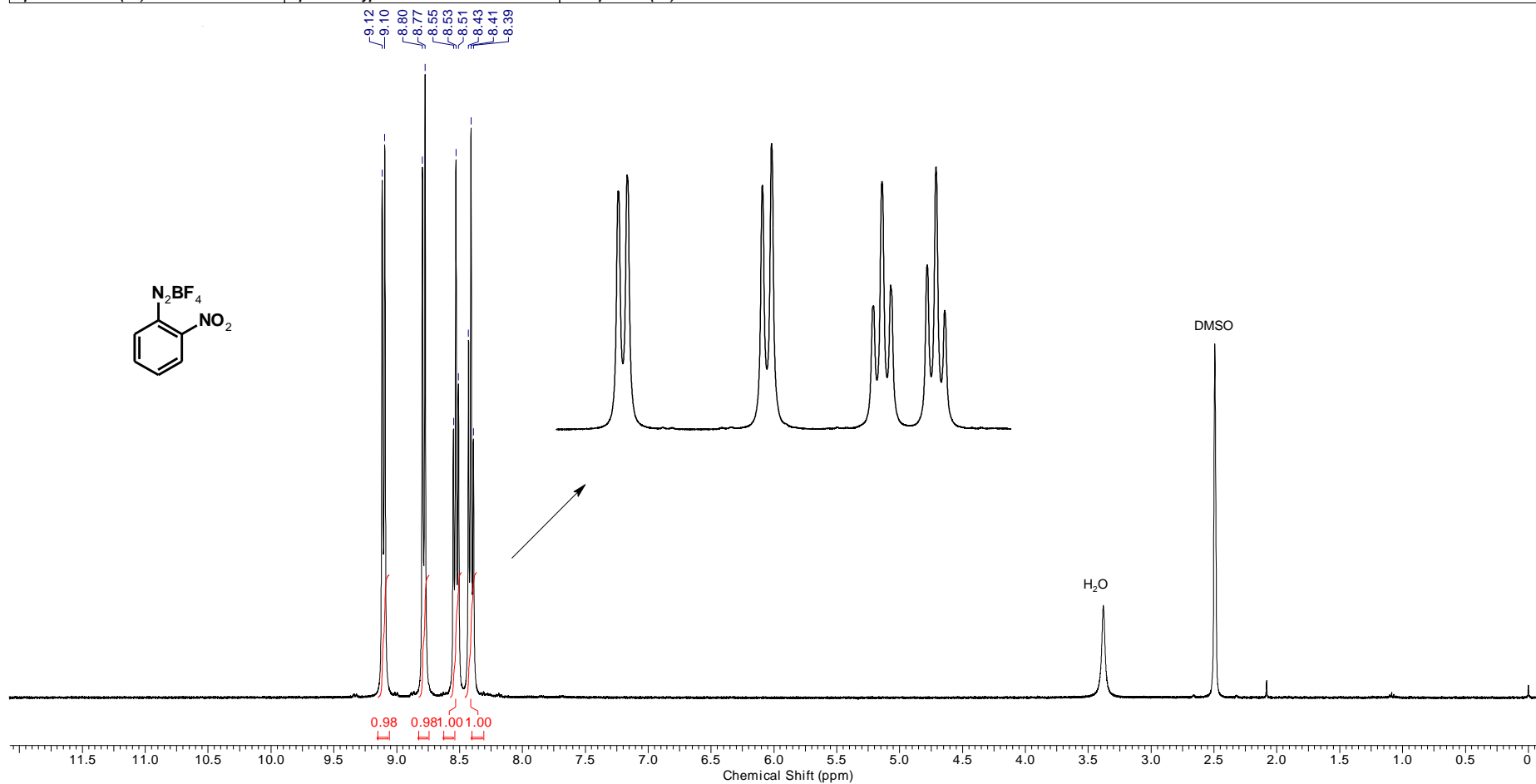
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15						
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nmrsu
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	114.00	SW(cyclical) (Hz)	6818.18	Solvent	DMSO-d6
Spectrum Offset (Hz)	2997.9624	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08				

FIGURA 1.19 - Espectro de RMN de ¹H do composto **72b**

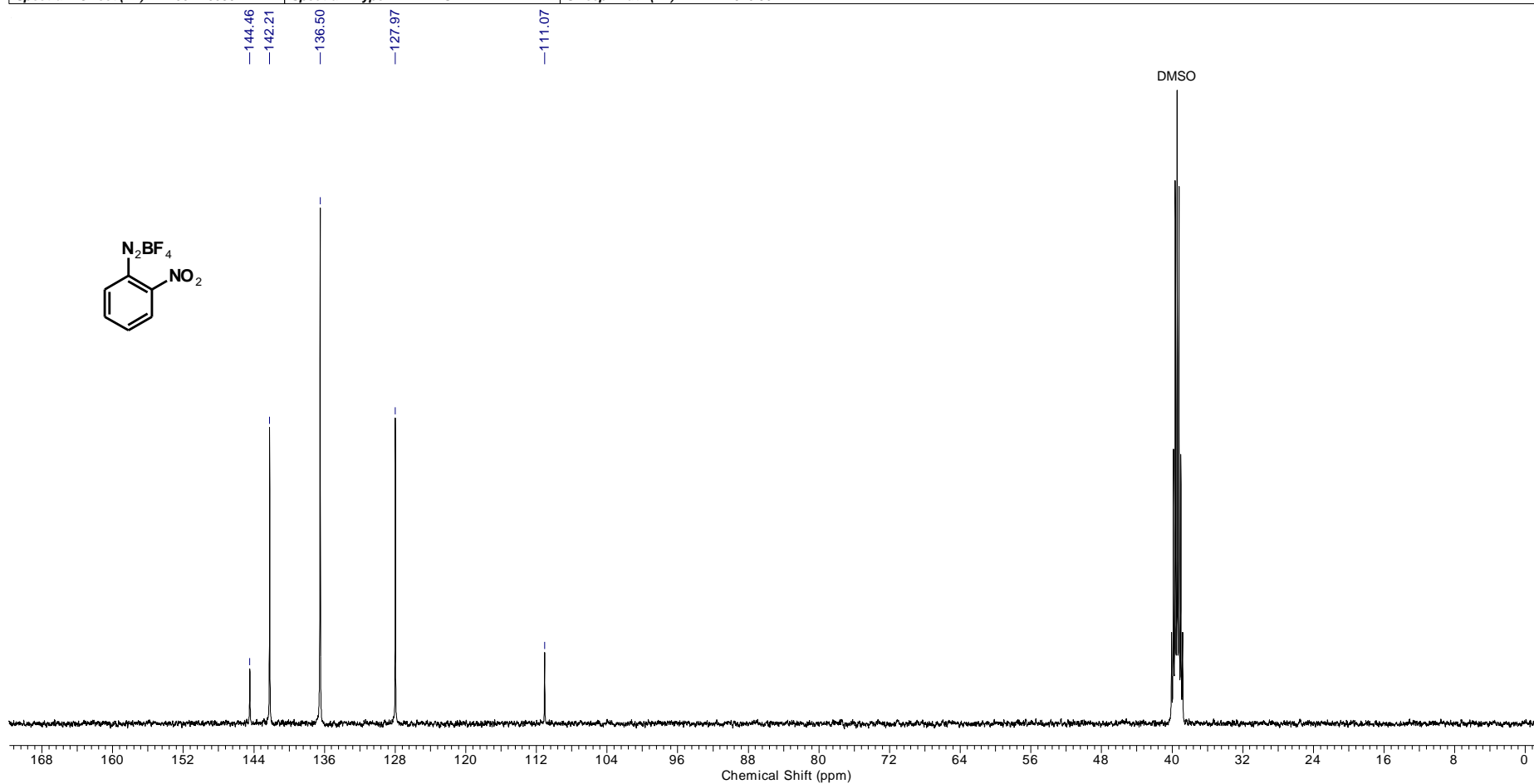
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmrsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	DMSO-d6
Spectrum Offset (Hz)	10011.0039	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.20 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **72b**

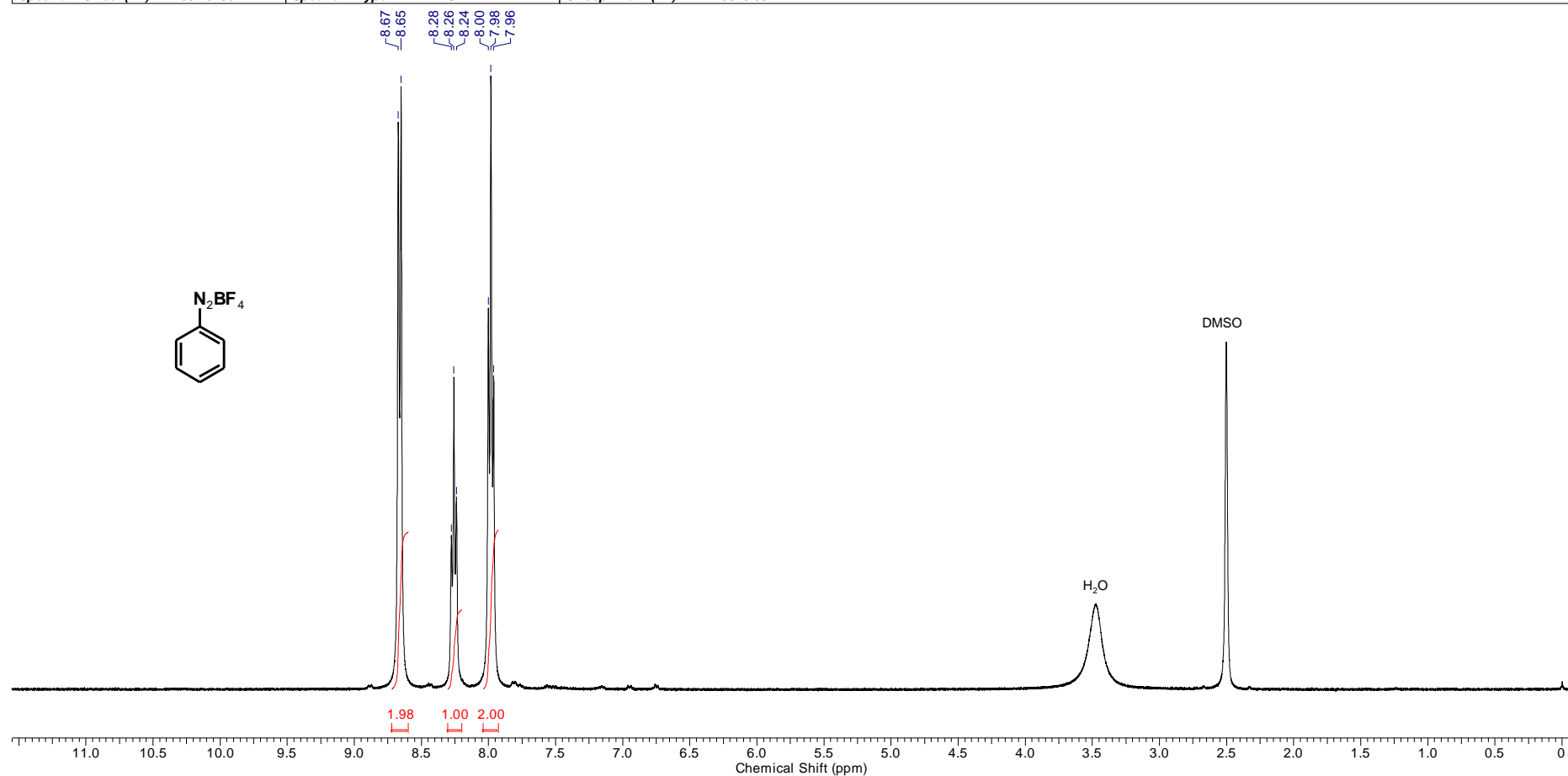
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15						
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nmsu
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	114.00	SW(cyclical) (Hz)	6818.18	Solvent	DMSO-d6
Spectrum Offset (Hz)	2994.2295	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08				

FIGURA 1.21 - Espectro de RMN de ¹H do composto 72c

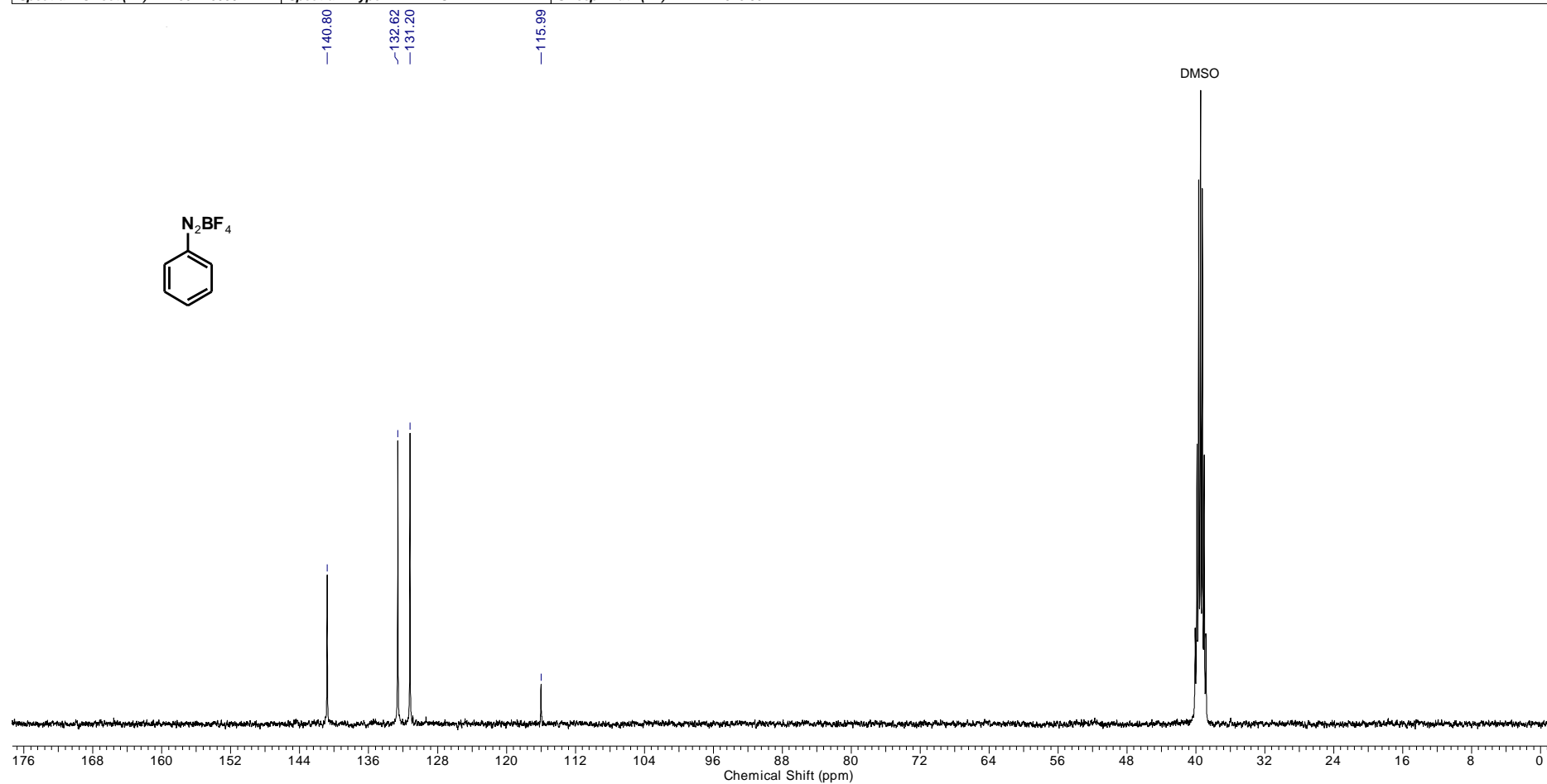
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmrsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	DMSO-d6
Spectrum Offset (Hz)	10011.0039	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.22 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **72c**

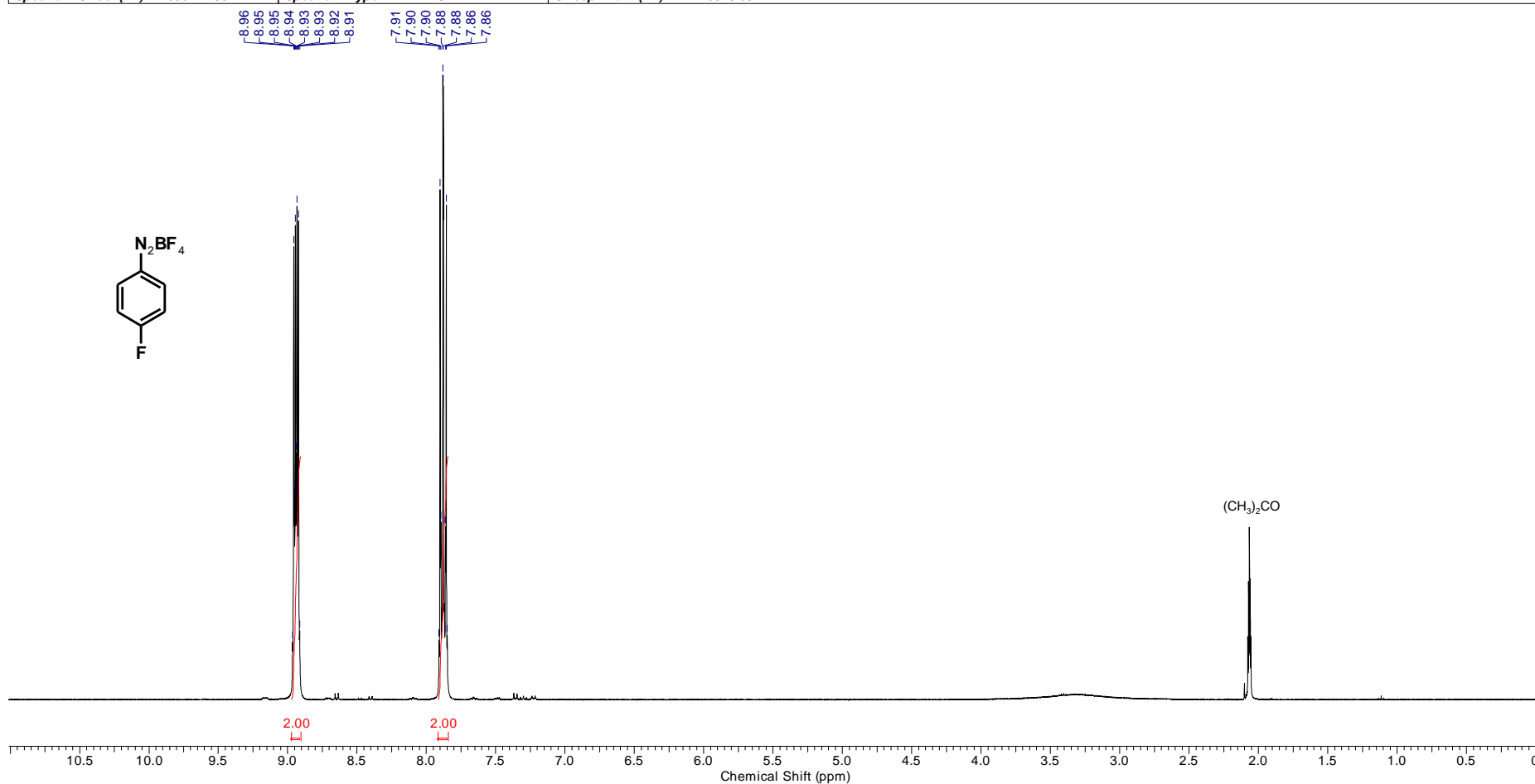
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15						
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nmsu
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	114.00	SW(cyclical) (Hz)	6818.18	Solvent	DMSO-d6
Spectrum Offset (Hz)	2997.3230	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08				

FIGURA 1.23 - Espectro de RMN de ¹H do composto 72d

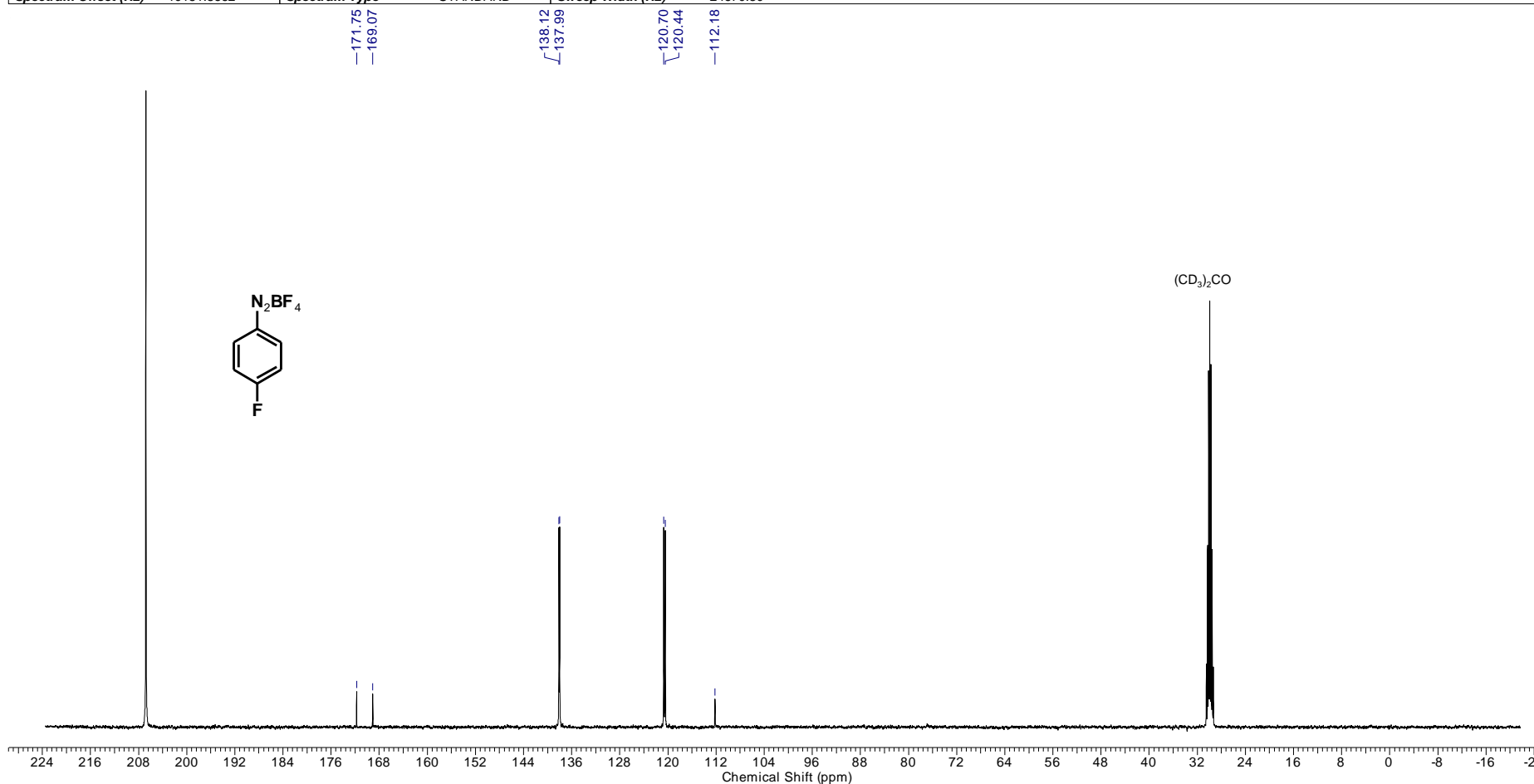
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	DMSO-d6
Spectrum Offset (Hz)	10011.0039	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.24 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **72d**

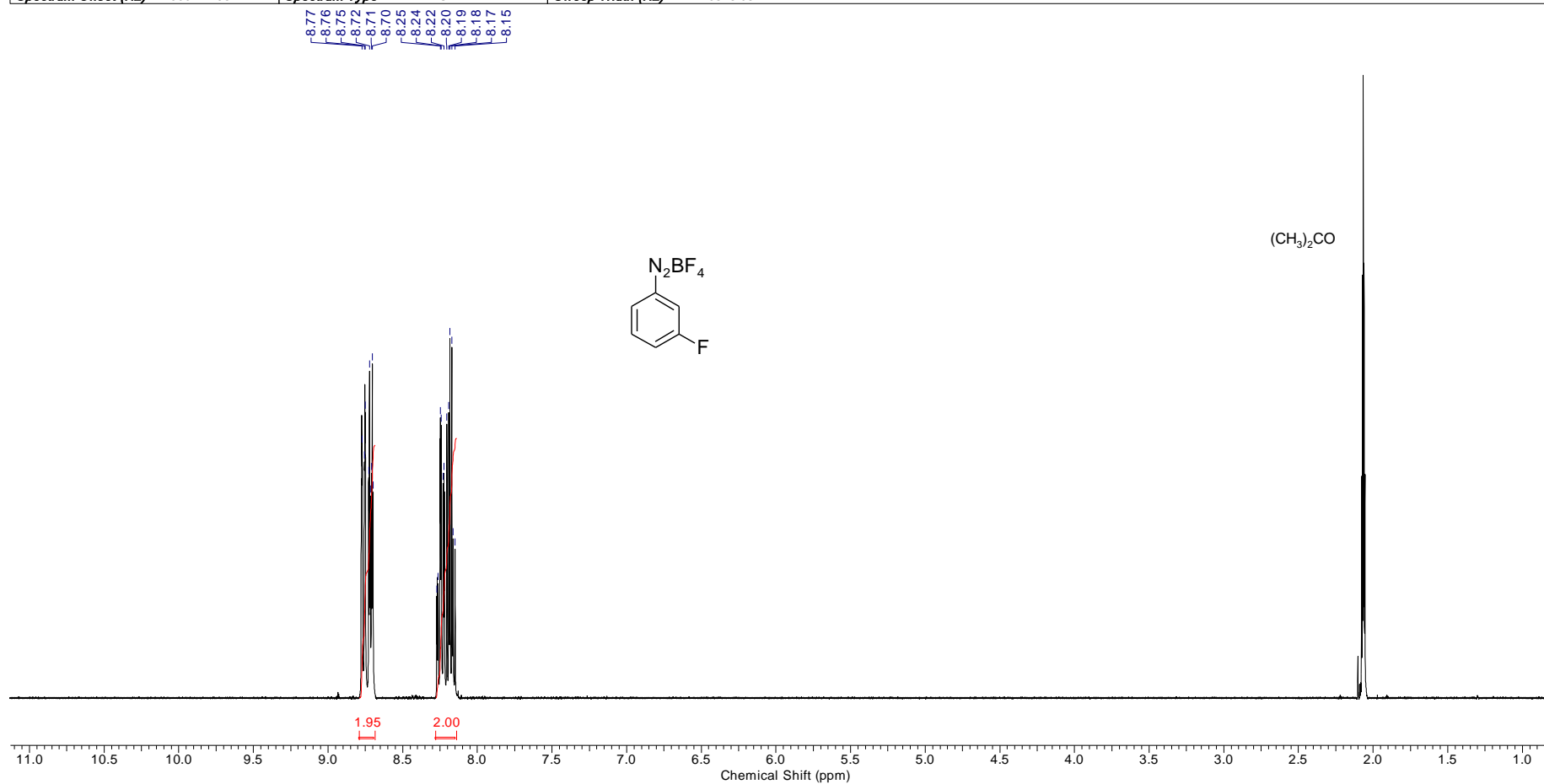
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15						
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nmsu
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	114.00	SW(cyclical) (Hz)	6818.18	Solvent	Acetone
Spectrum Offset (Hz)	3001.1238	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08				

FIGURA 1.25 - Espectro de RMN de ¹H do composto **72e**

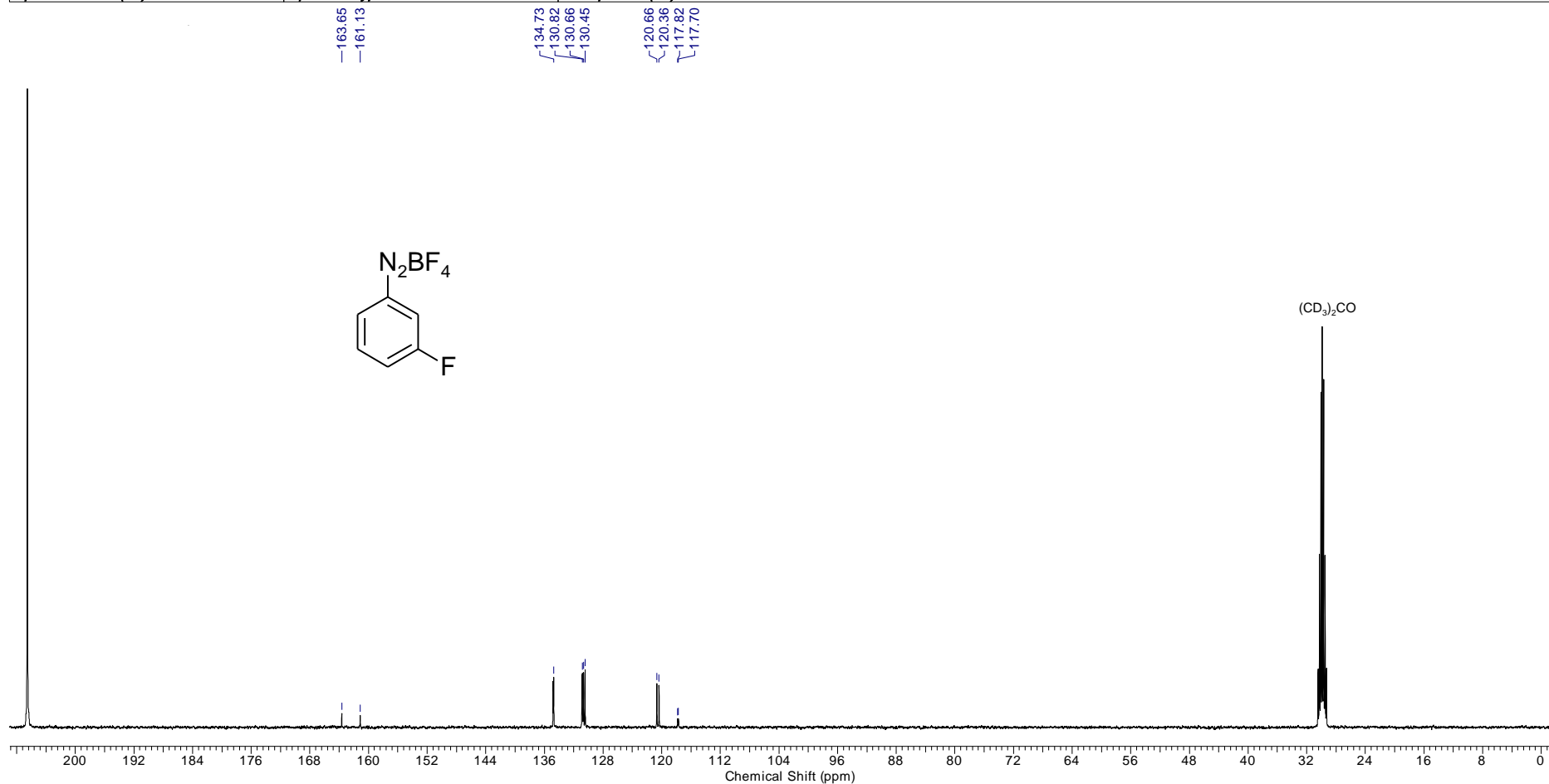
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmrsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	Acetone
Spectrum Offset (Hz)	10151.8662	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.26 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **72e**

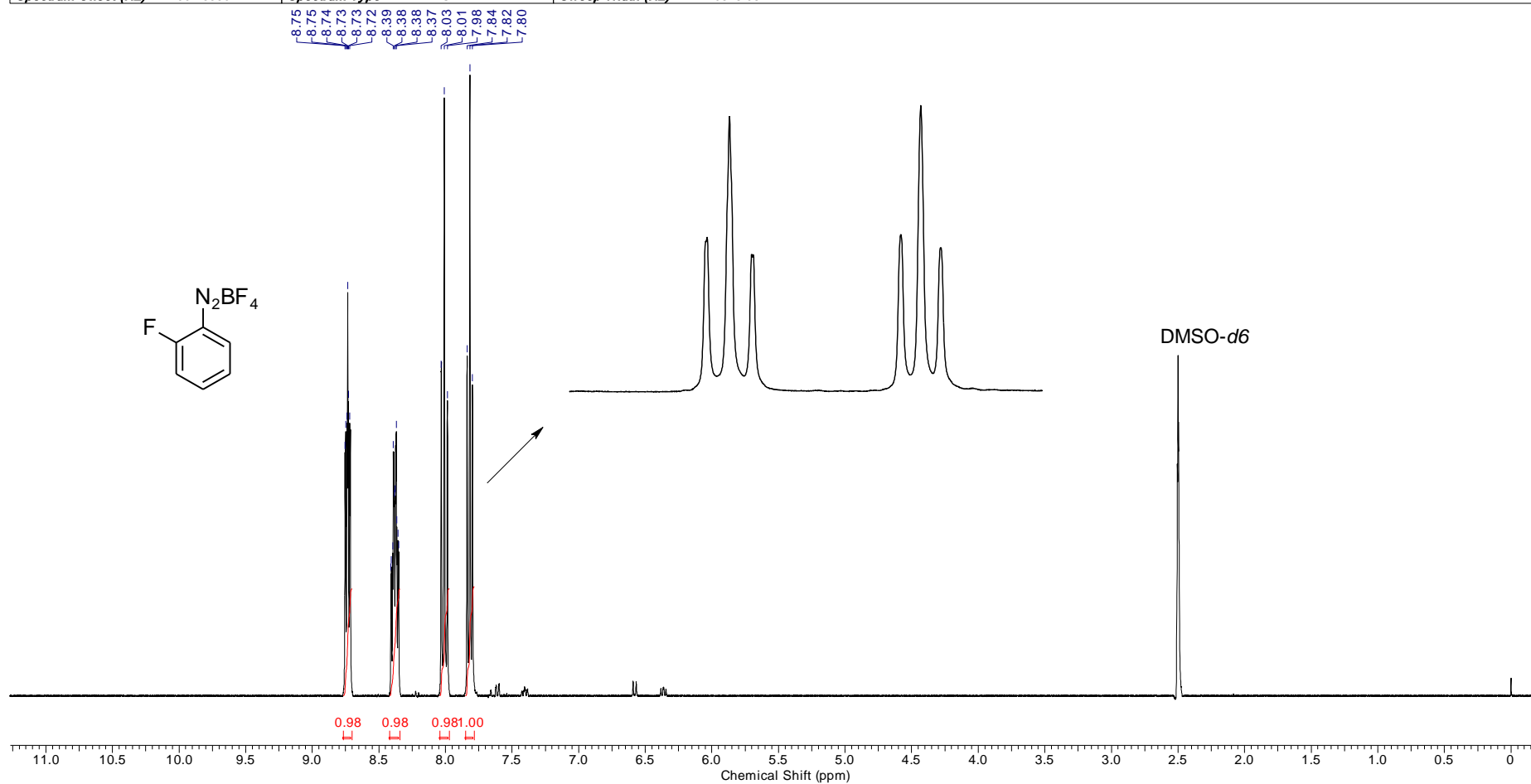
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15						
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nmsu
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	114.00	SW(cyclical) (Hz)	6818.18	Solvent	Acetone
Spectrum Offset (Hz)	3001.1238	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08				

FIGURA 1.27 - Espectro de RMN de ¹H do composto 72f

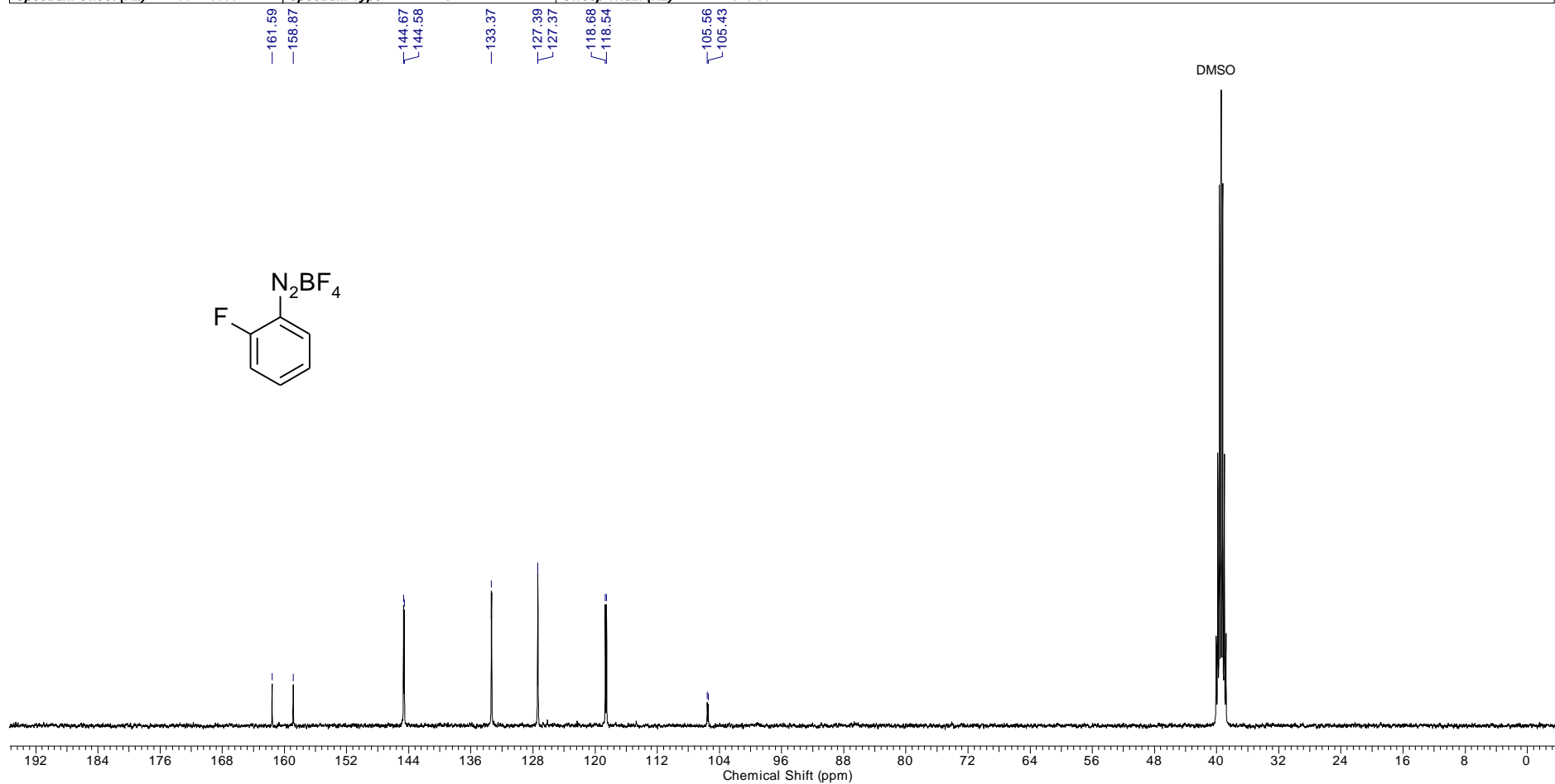
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmrsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	Acetone
Spectrum Offset (Hz)	10151.8662	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.28 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **72f**

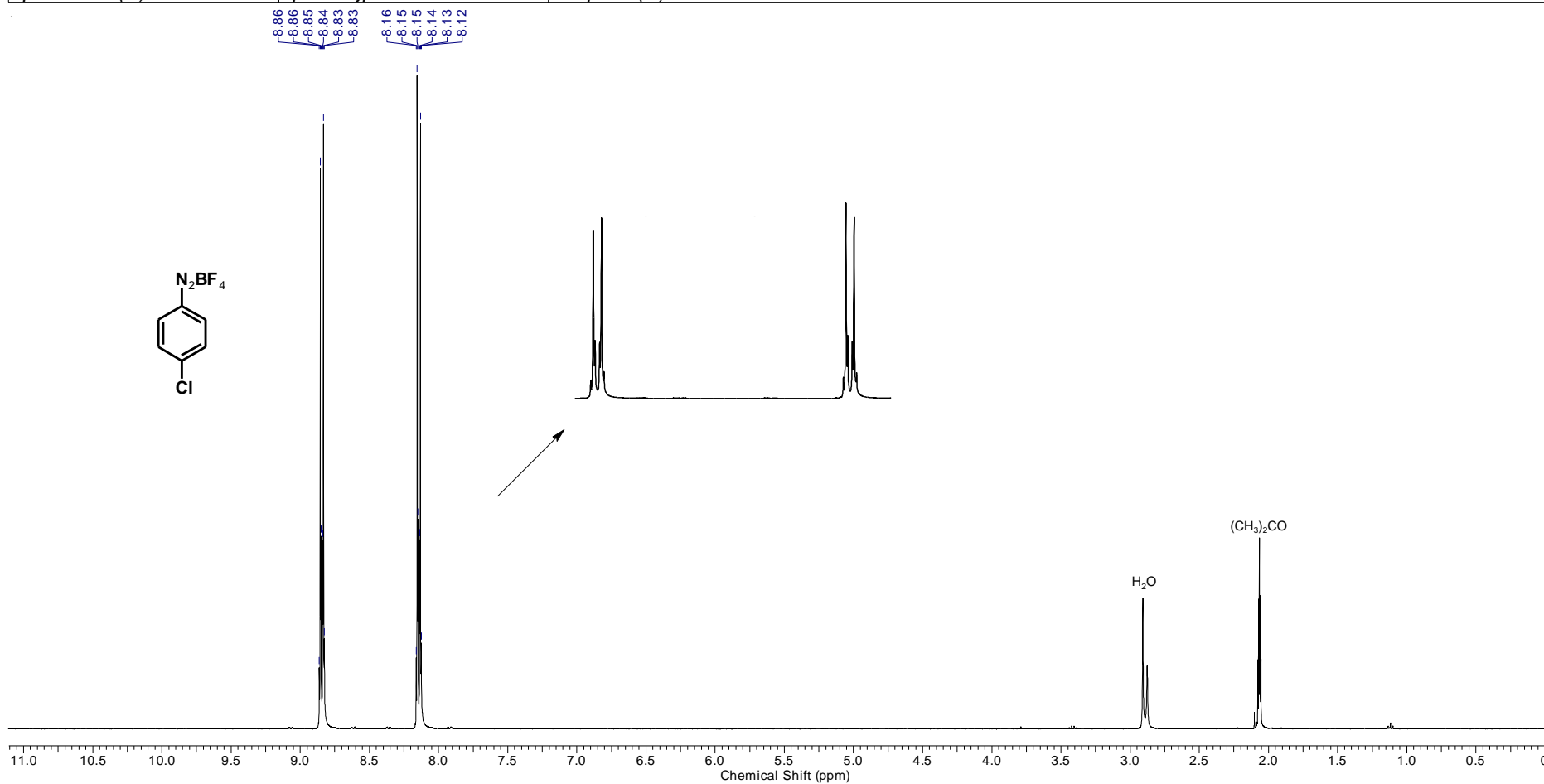
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15						
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nmrsu
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	114.00	SW(cyclical) (Hz)	6818.18	Solvent	DMSO-d6
Spectrum Offset (Hz)	2997.3550	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08				

FIGURA 1.29 - Espectro de RMN de ¹H do composto 72g

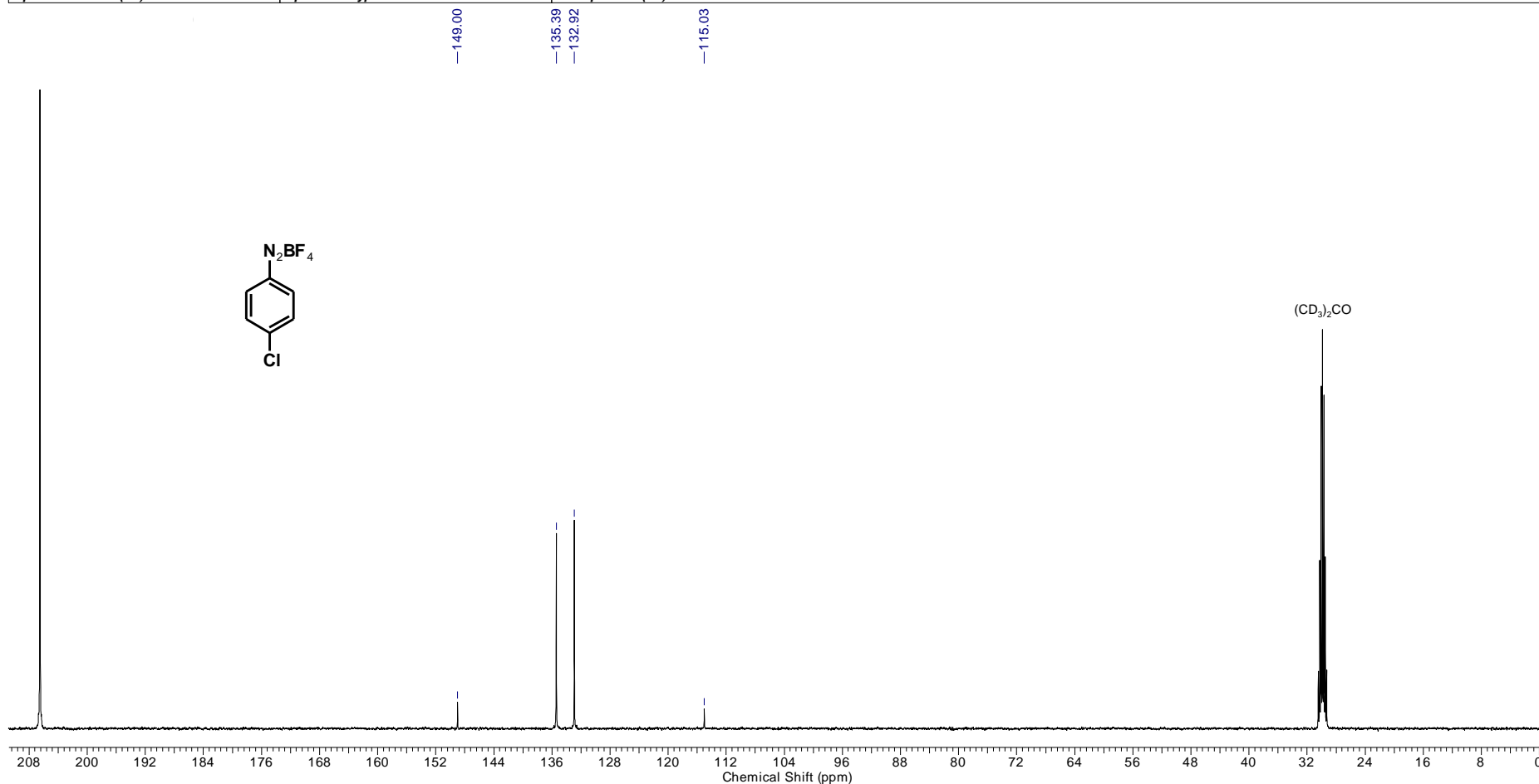
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmrsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	DMSO-d6
Spectrum Offset (Hz)	10011.0039	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.30 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **72g**

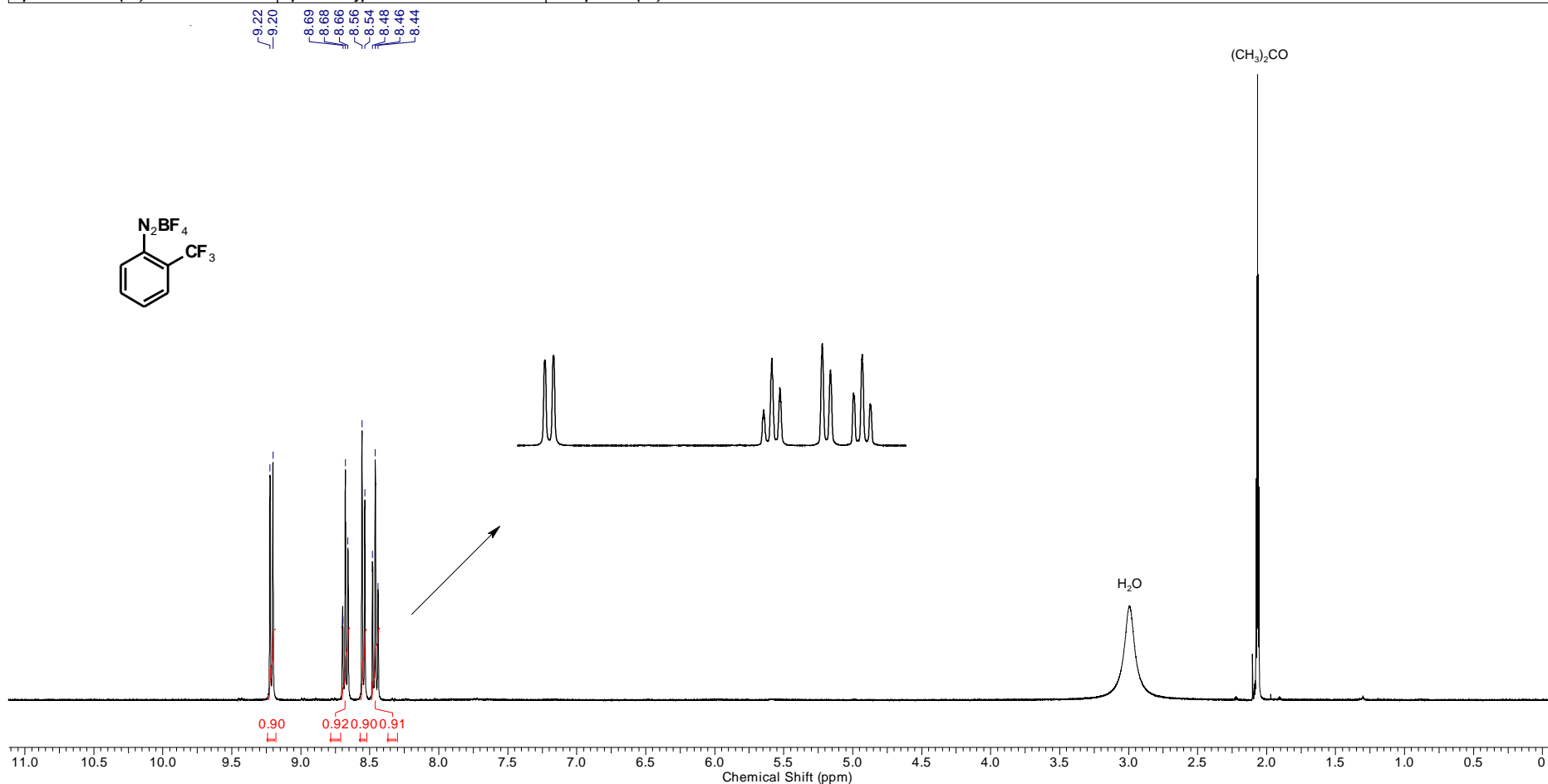
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Original Points Count	32768	Owner	nmr-su
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Origin	spect	Solvent	Acetone
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	114.00	SW(cyclical) (Hz)	6818.18
Spectrum Offset (Hz)	3001.1238	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08		

FIGURA 1.31 - Espectro de RMN de ¹H do composto 72h

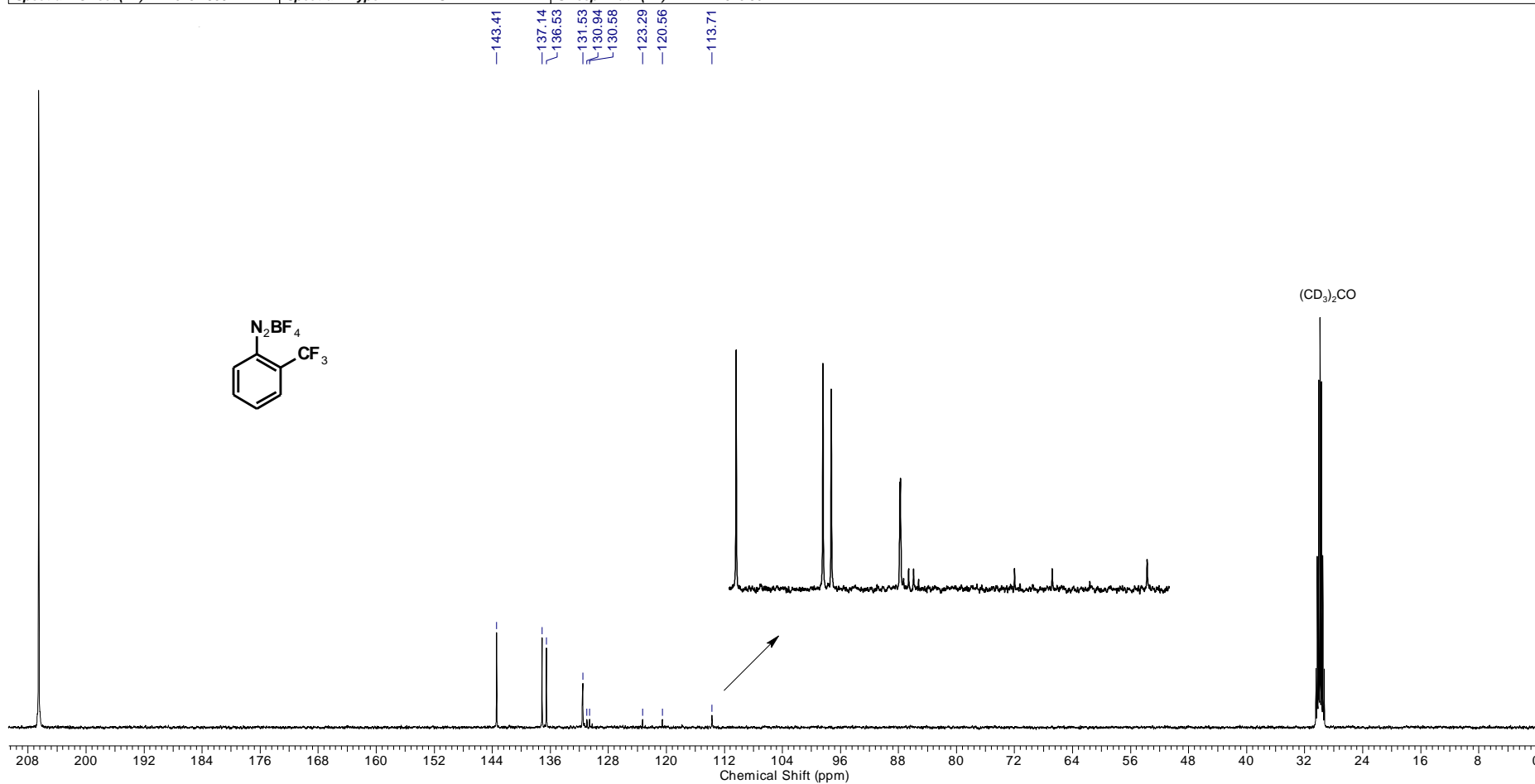
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	Acetone
Spectrum Offset (Hz)	10151.8662	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.32 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 72h

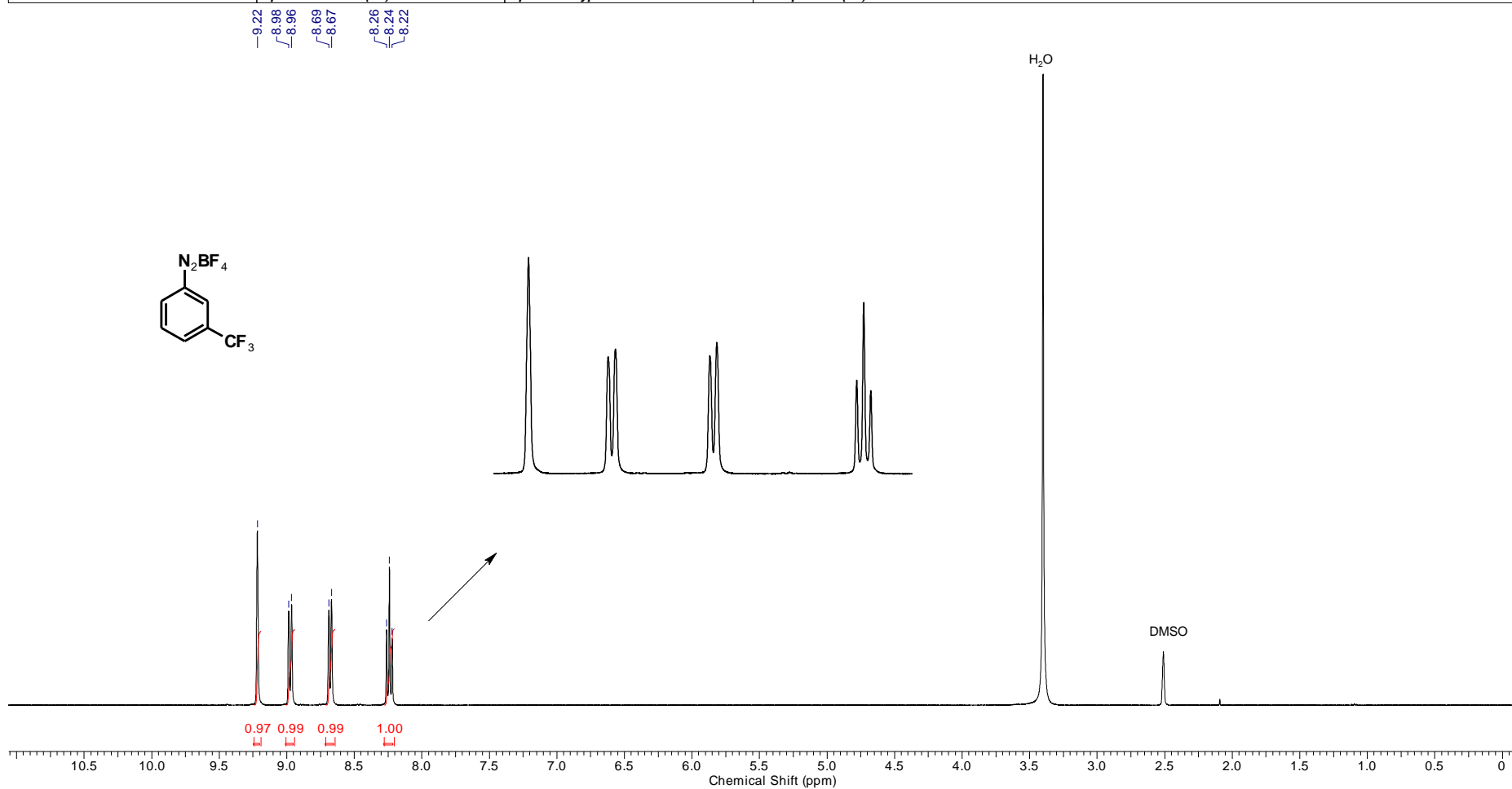
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15						
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nmrsu
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	114.00	SW(cyclical) (Hz)	6818.18	Solvent	Acetone
Spectrum Offset (Hz)	3001.1238	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08				

FIGURA 1.33 - Espectro de RMN de ^1H do composto **72i**

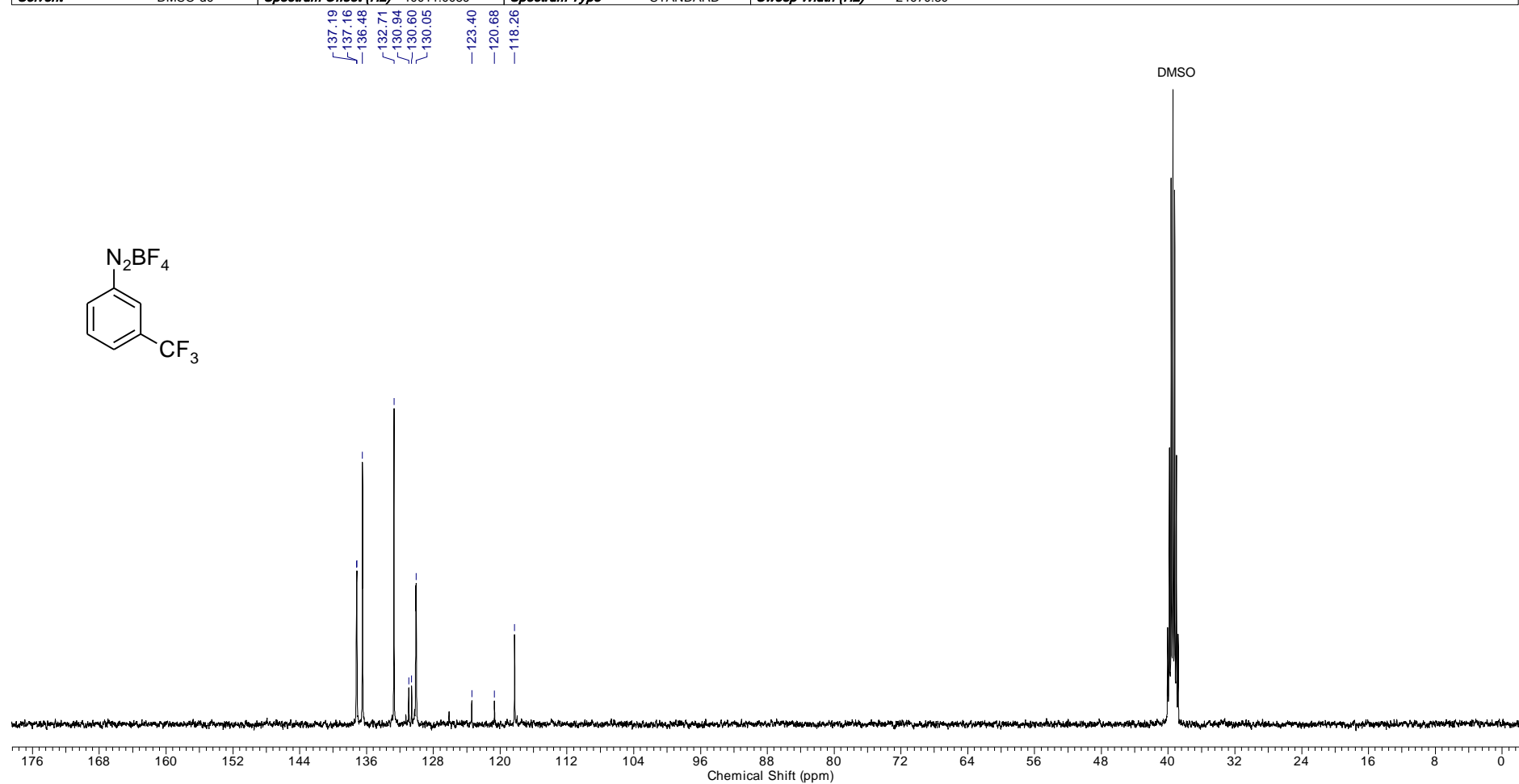
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmrslu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	Acetone
Spectrum Offset (Hz)	10151.8662	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.34 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **72i**

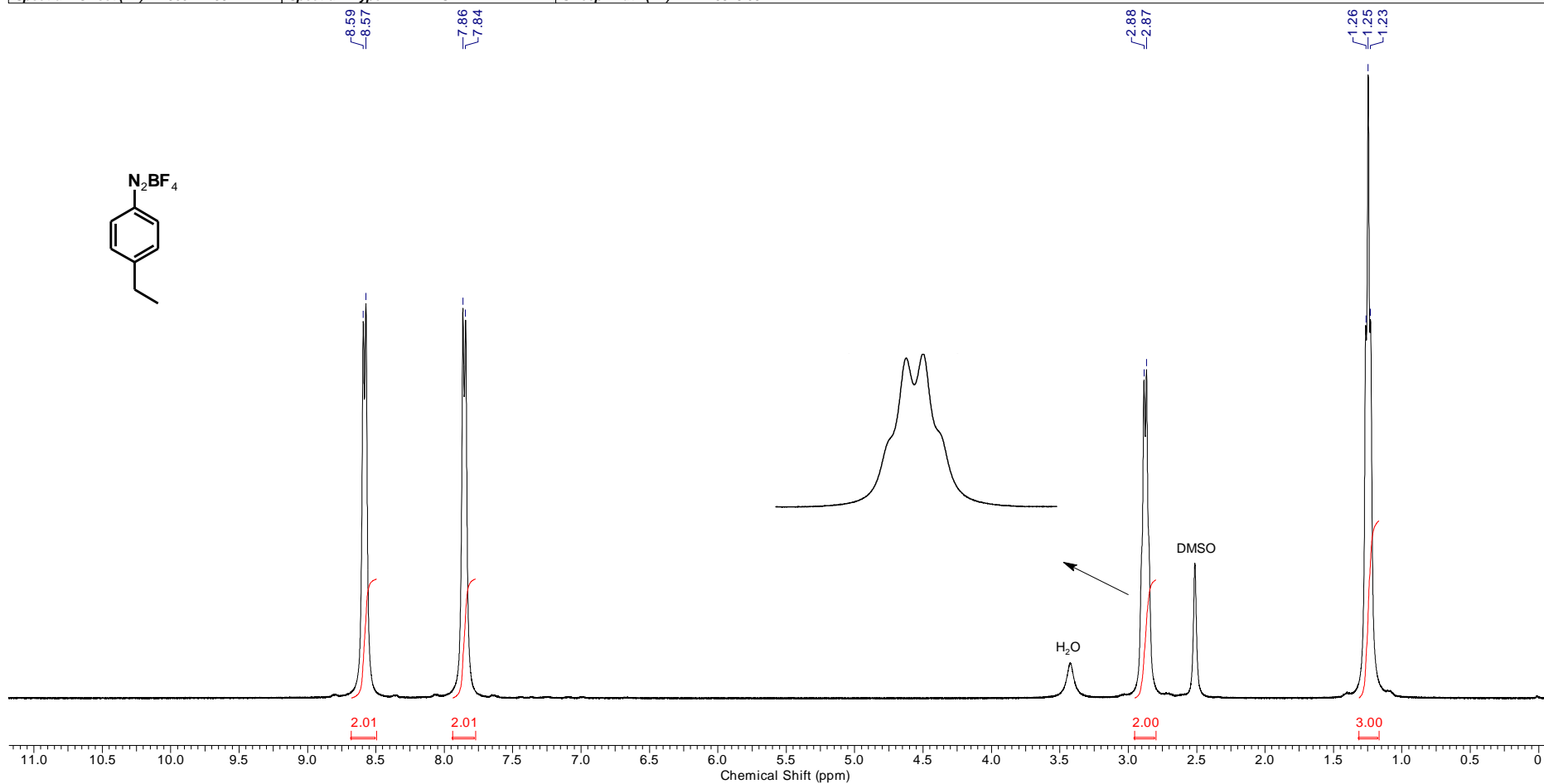
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Origin	spect		
Original Points Count	32768	Owner	nmrsu	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	114.00	SW(cyclical) (Hz)	6818.18
Solvent	DMSO-d6	Spectrum Offset (Hz)	3001.1238	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08				

FIGURA 1.35 - Espectro de RMN de ¹H do composto **72j**

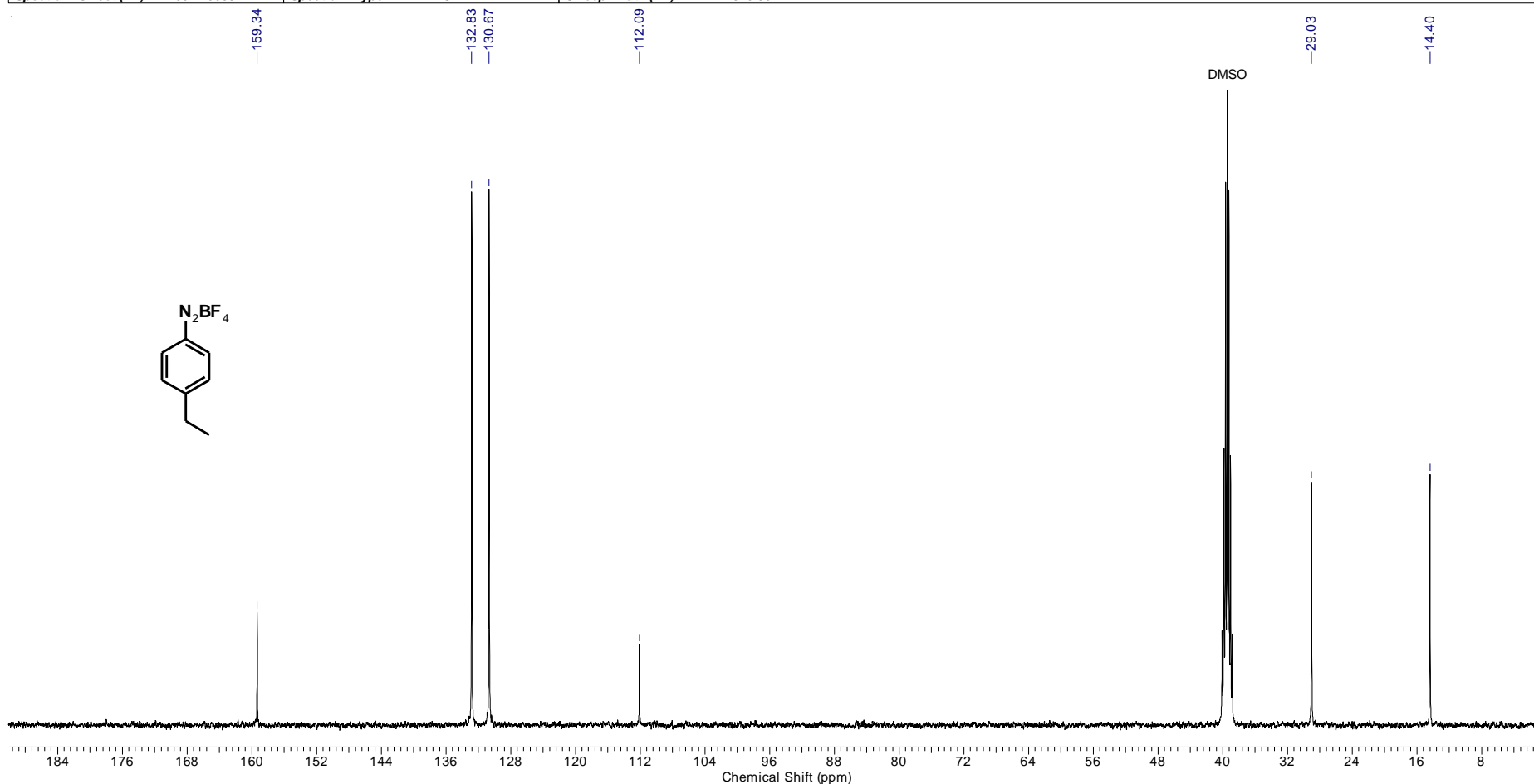
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	1024	Origin	spect		
Original Points Count	16384	Owner	nmrslu	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05
Solvent	DMSO-d6	Spectrum Offset (Hz)	10011.0039	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.36 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 72j

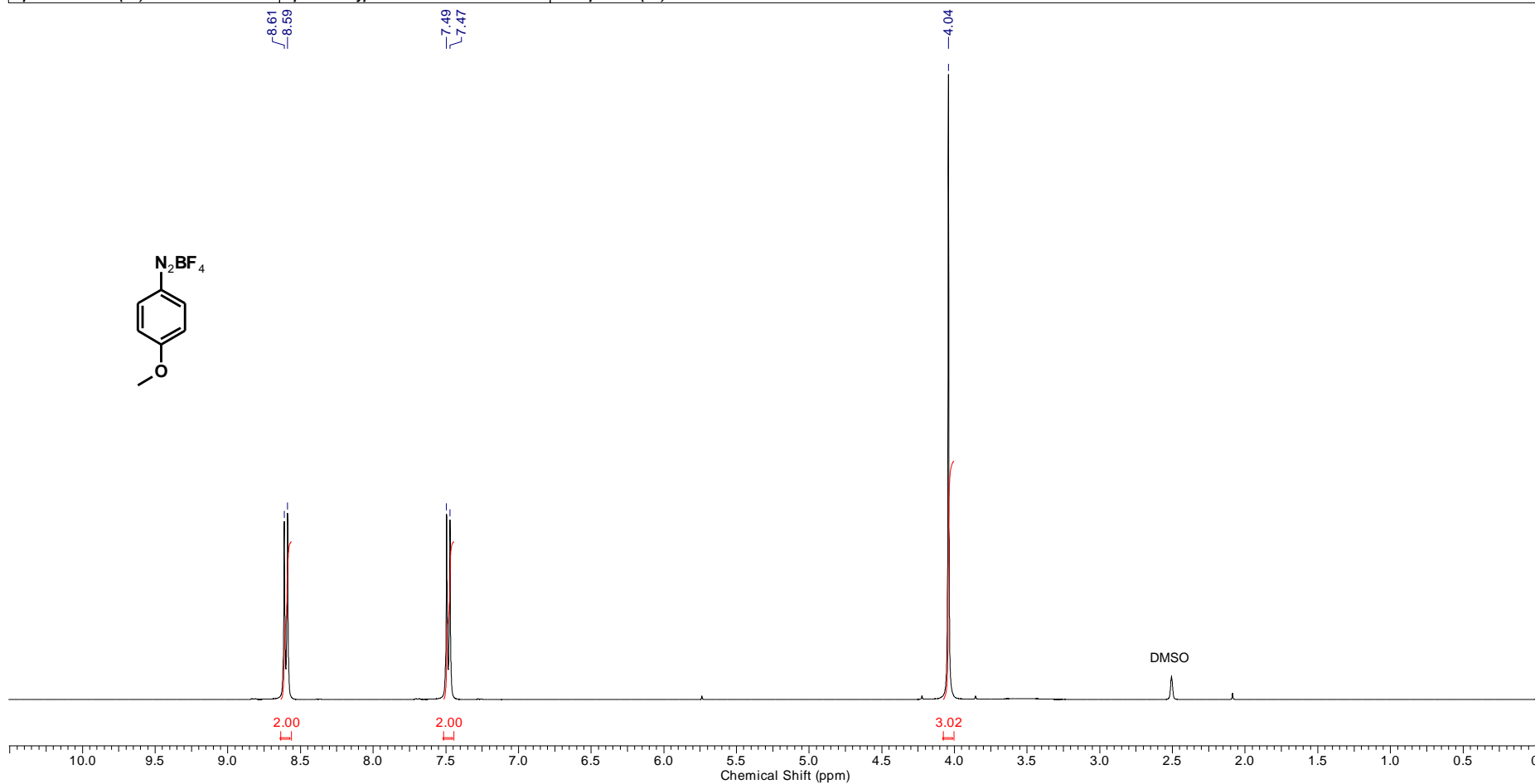
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15						
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nmrslu
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	40.30	SW(cyclical) (Hz)	6818.18	Solvent	DMSO-d6
Spectrum Offset (Hz)	3001.1238	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08				

FIGURA 1.37 - Espectro de RMN de ¹H do composto **72k**

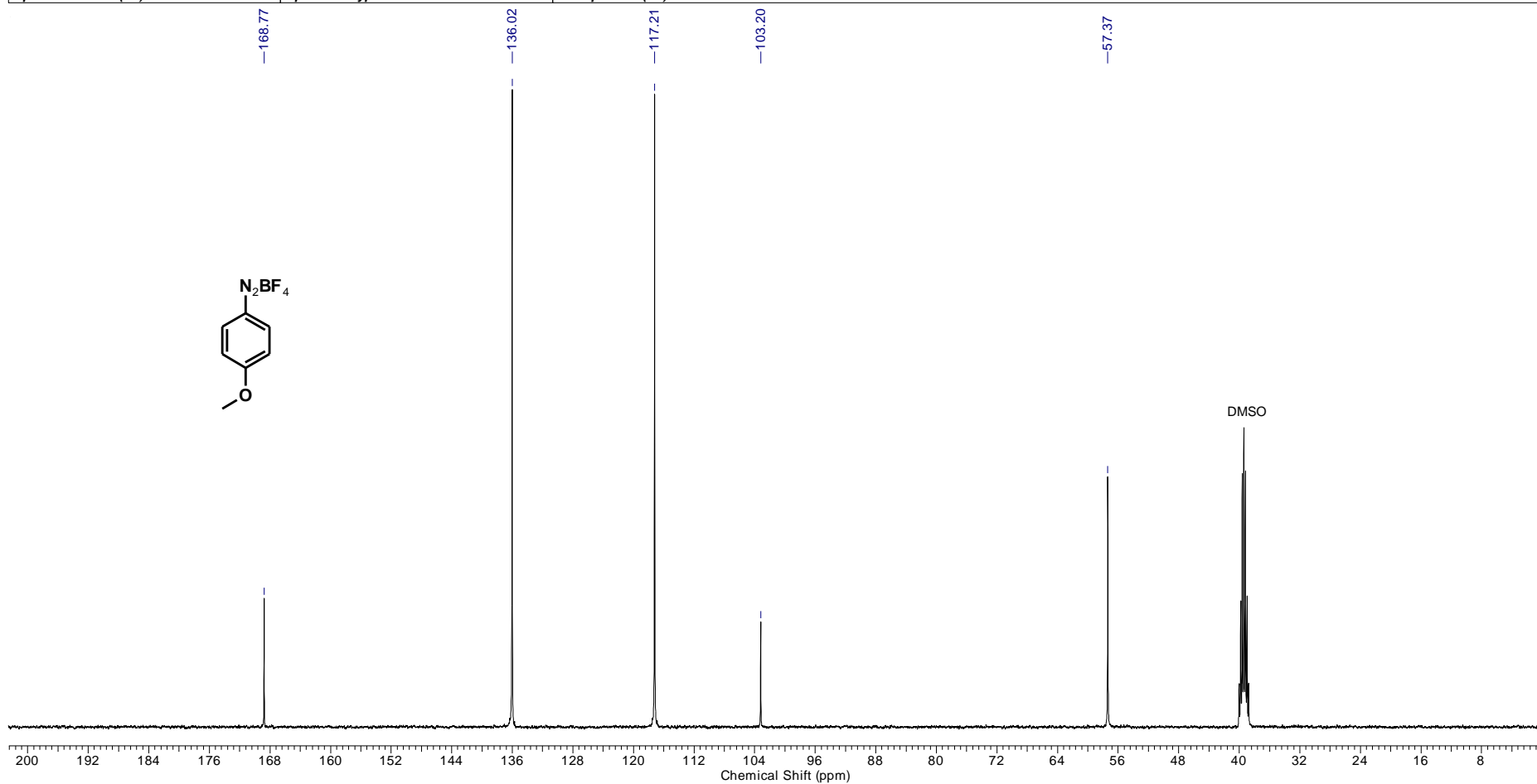
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	DMSO-d6
Spectrum Offset (Hz)	10011.0039	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.38 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 72k

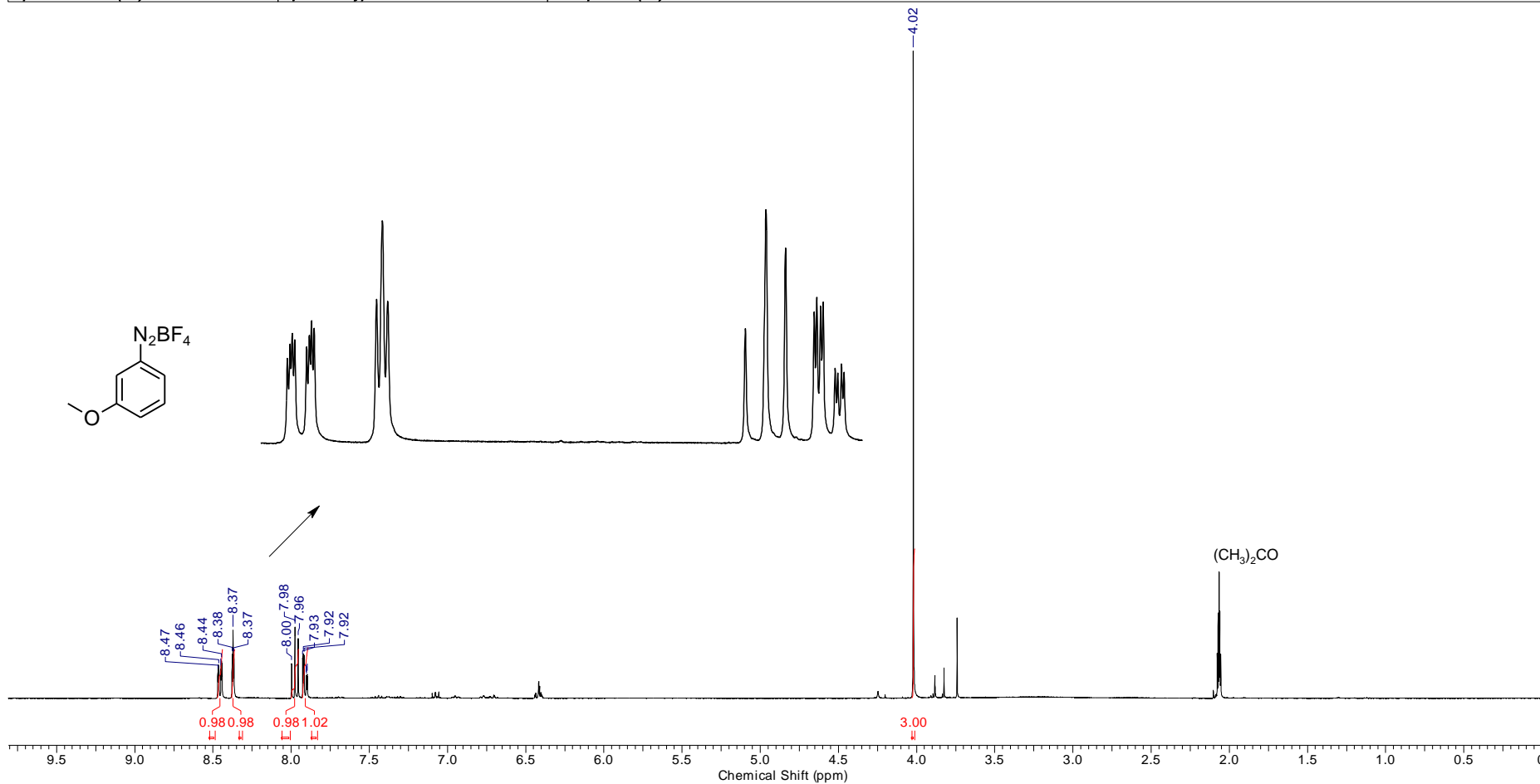
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Original Points Count	32768	Owner	nrmrsu
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect	Solvent	DMSO-d6
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	20.20	SW(cyclical) (Hz)	6818.18
Spectrum Offset (Hz)	2999.2393	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08		

FIGURA 1.39 - Espectro de RMN de ^1H do composto **721**

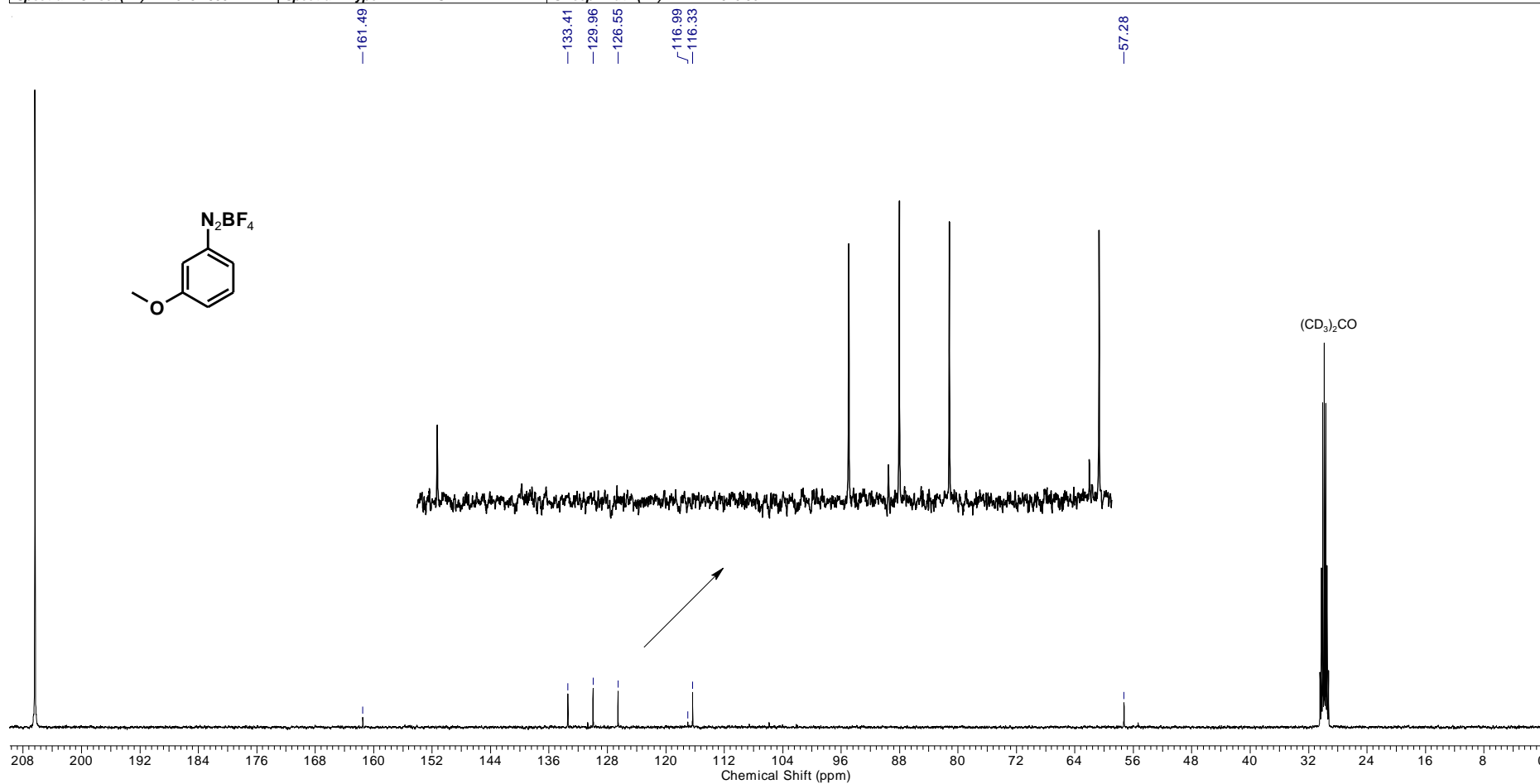
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmrsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	DMSO-d6
Spectrum Offset (Hz)	10011.0039	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

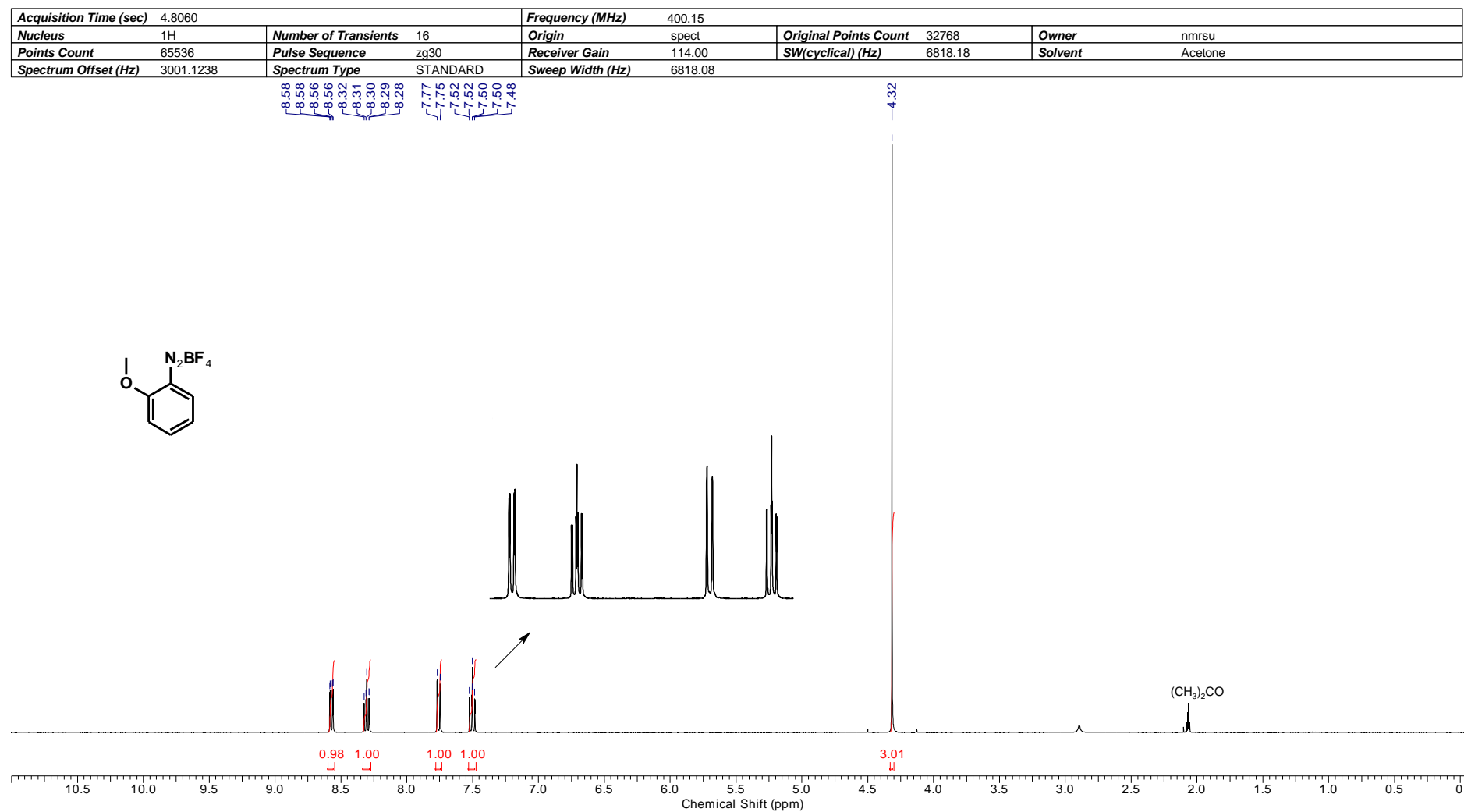
FIGURA 1.40 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **72I**

Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Original Points Count	32768	Owner	nmrsu
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect	Solvent	Acetone
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	114.00	SW(cyclical) (Hz)	6818.18
Spectrum Offset (Hz)	3001.1238	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08		

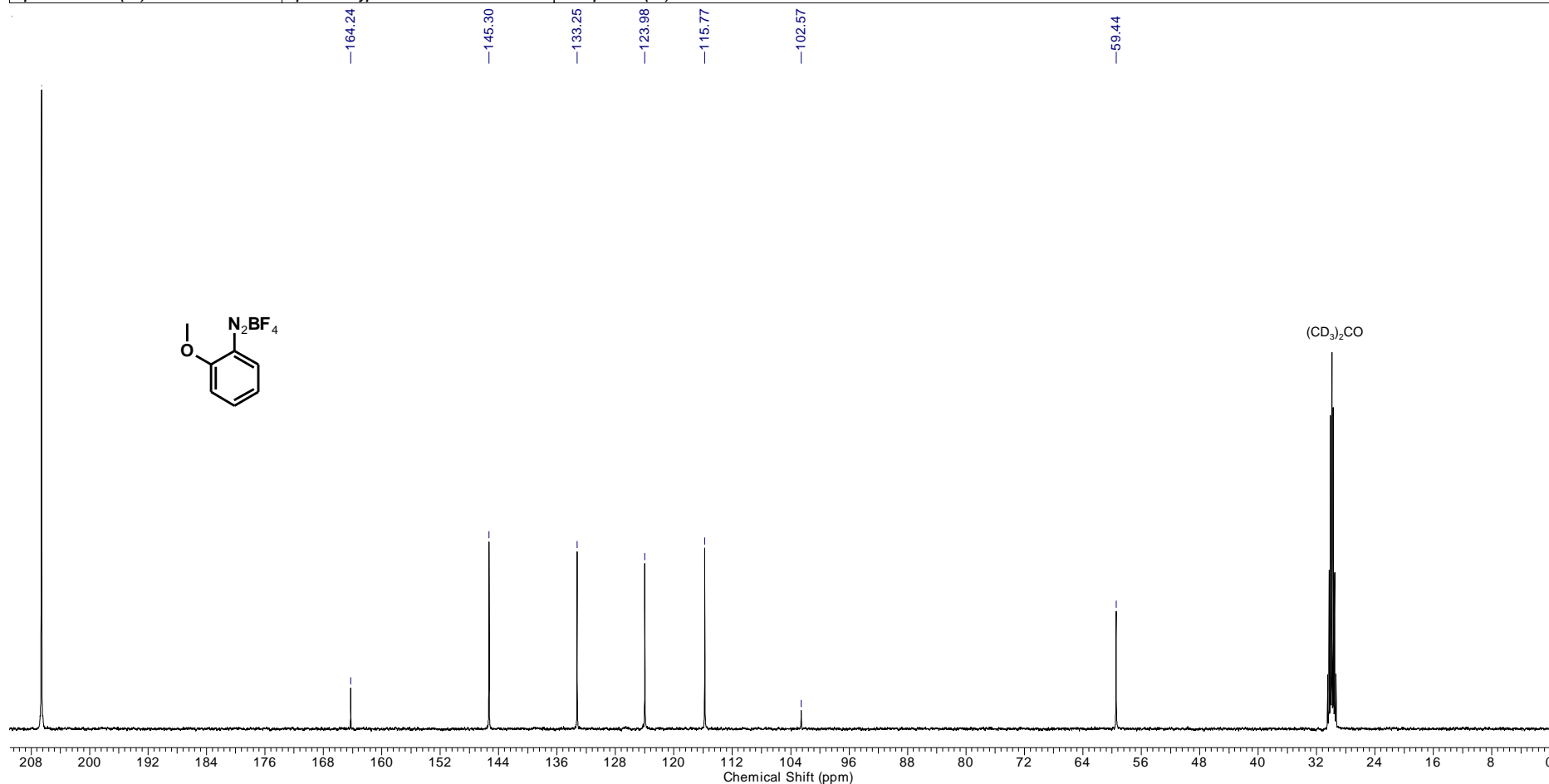
FIGURA 1.41 - Espectro de RMN de ^1H do composto 72m

Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmrsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	Acetone
Spectrum Offset (Hz)	10151.8662	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

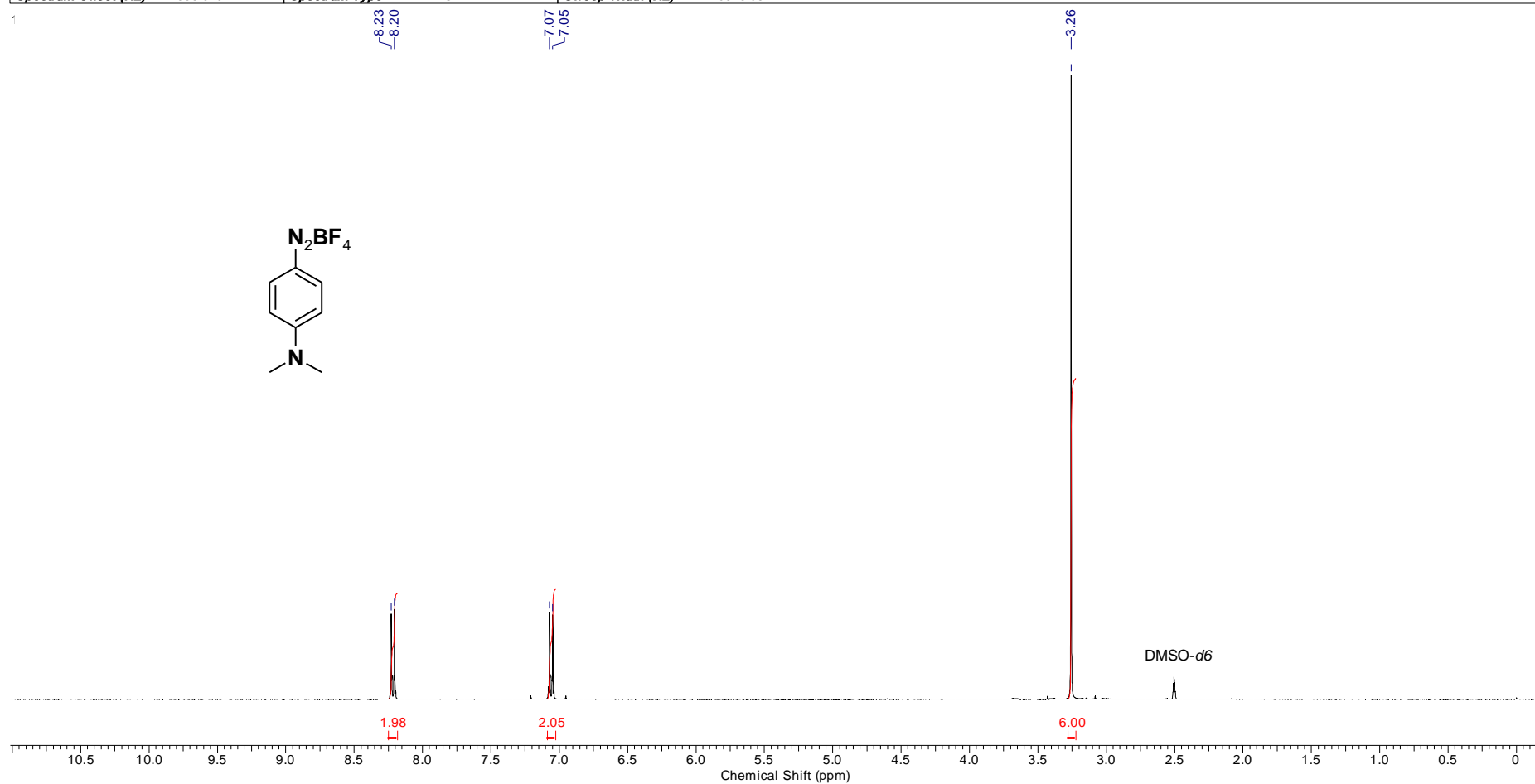
FIGURA 1.42 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 72m

FIGURA 1.43 - Espectro de RMN de ^1H do composto 72n

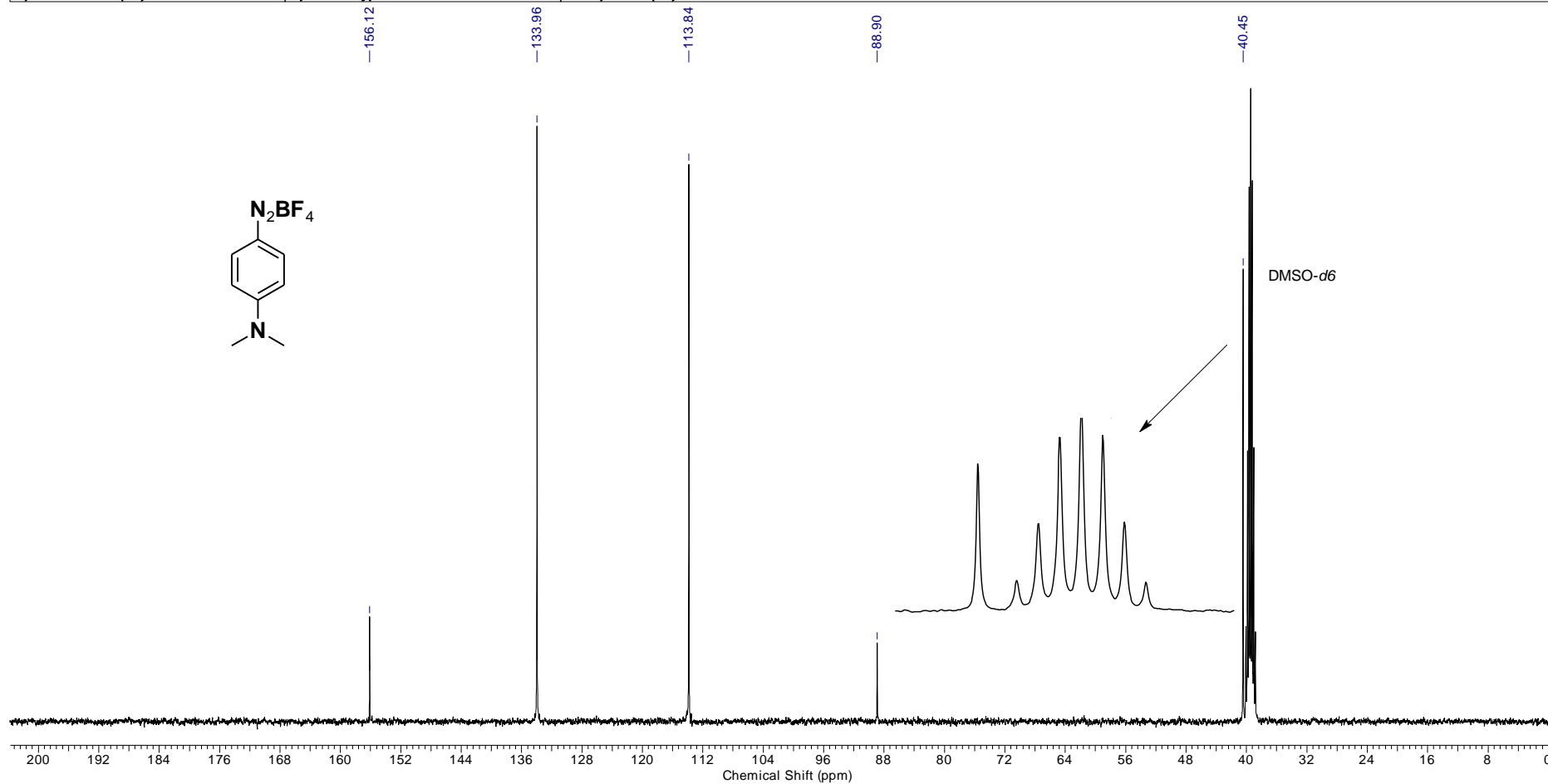
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmrsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	Acetone
Spectrum Offset (Hz)	10151.8662	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.44 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **72n**

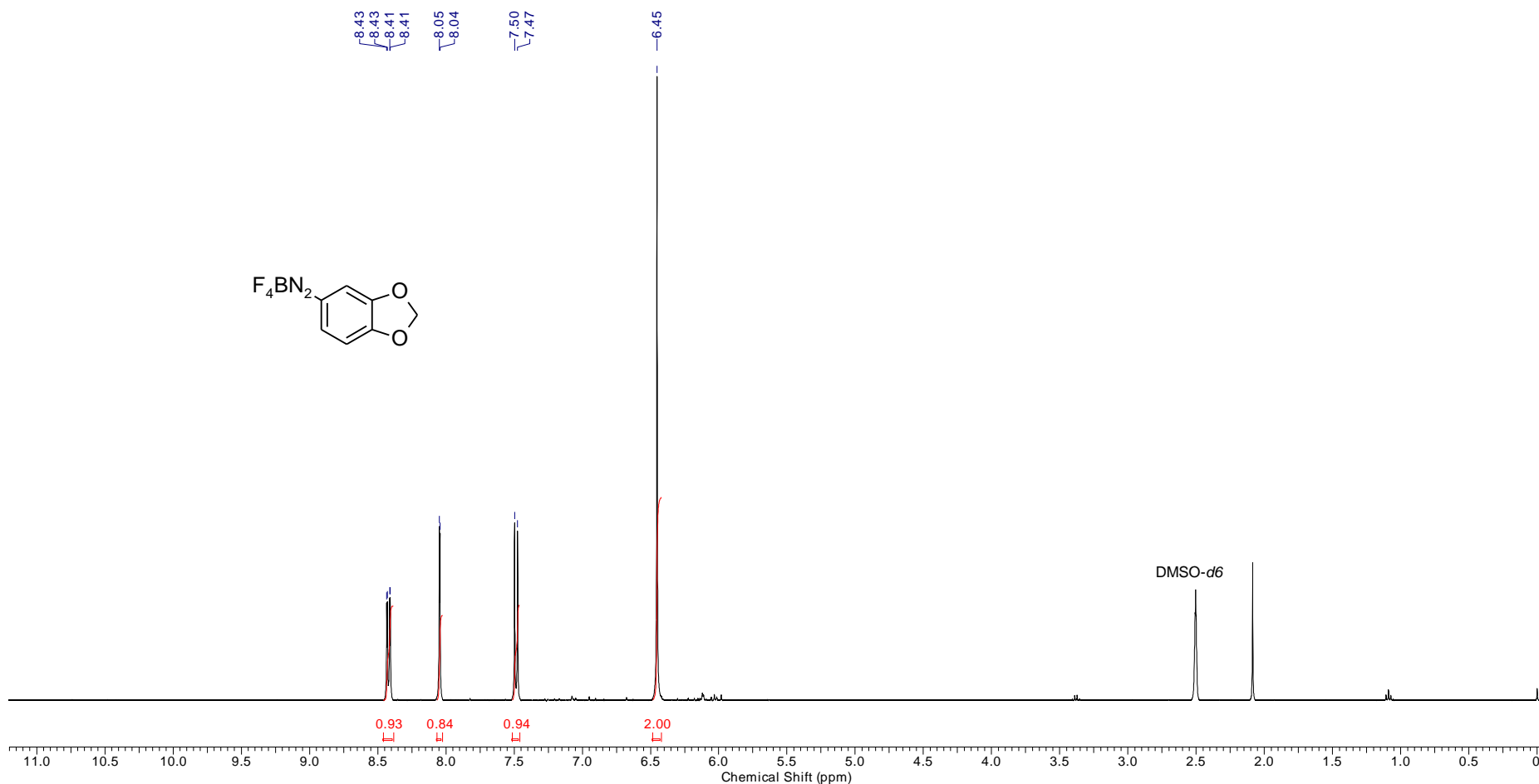
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15		
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Origin	spect
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Original Points Count	32768
Spectrum Offset (Hz)	2998.5791	Spectrum Type	STANDARD	Receiver Gain	114.00
				SW(cyclical) (Hz)	6818.18
				Solvent	DMSO-d6
				Sweep Width (Hz)	6818.08

FIGURA 1.45 - Espectro de RMN de ¹H do composto **72o**

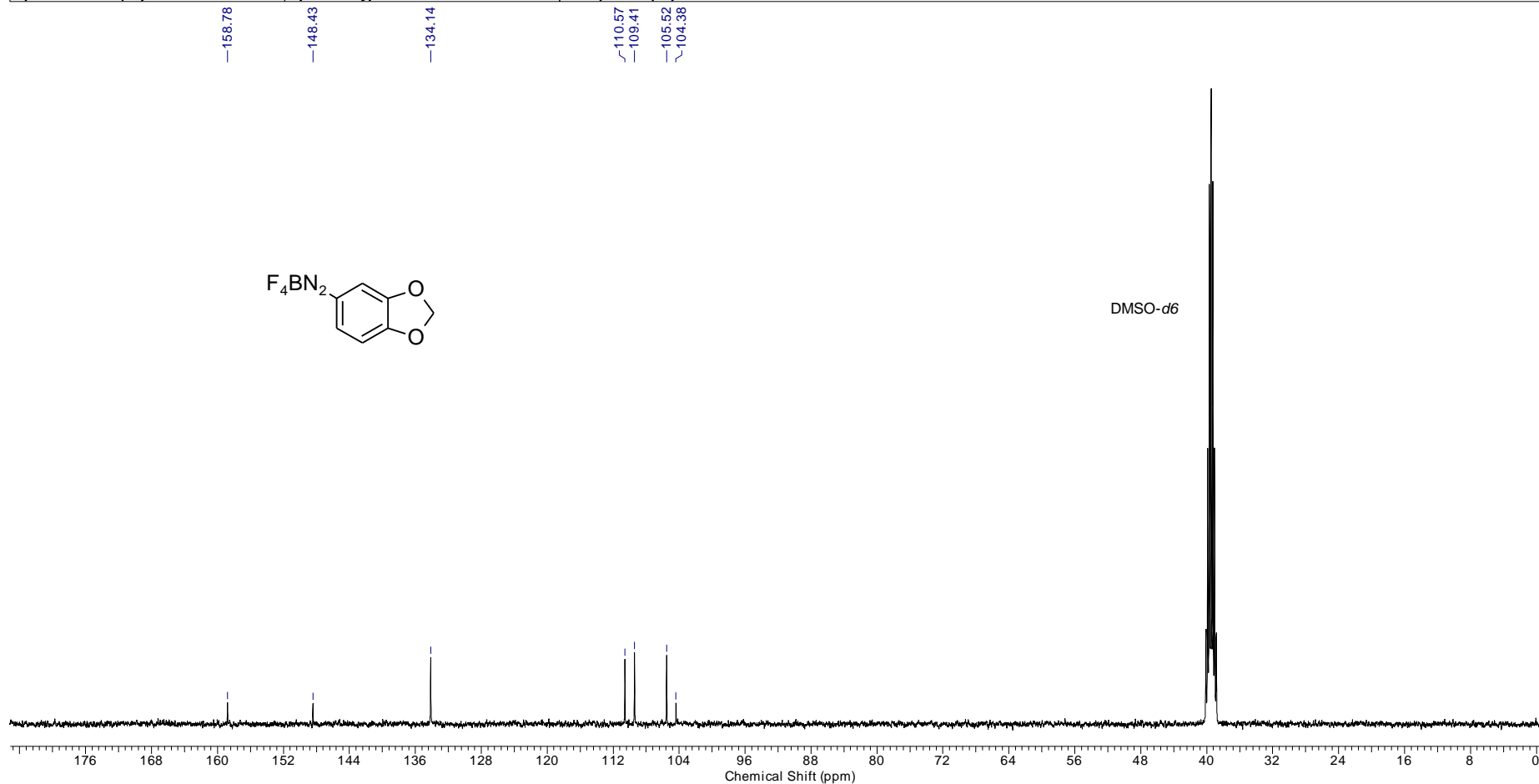
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmrsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	DMSO-d6
Spectrum Offset (Hz)	10011.0039	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.46 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **72o**

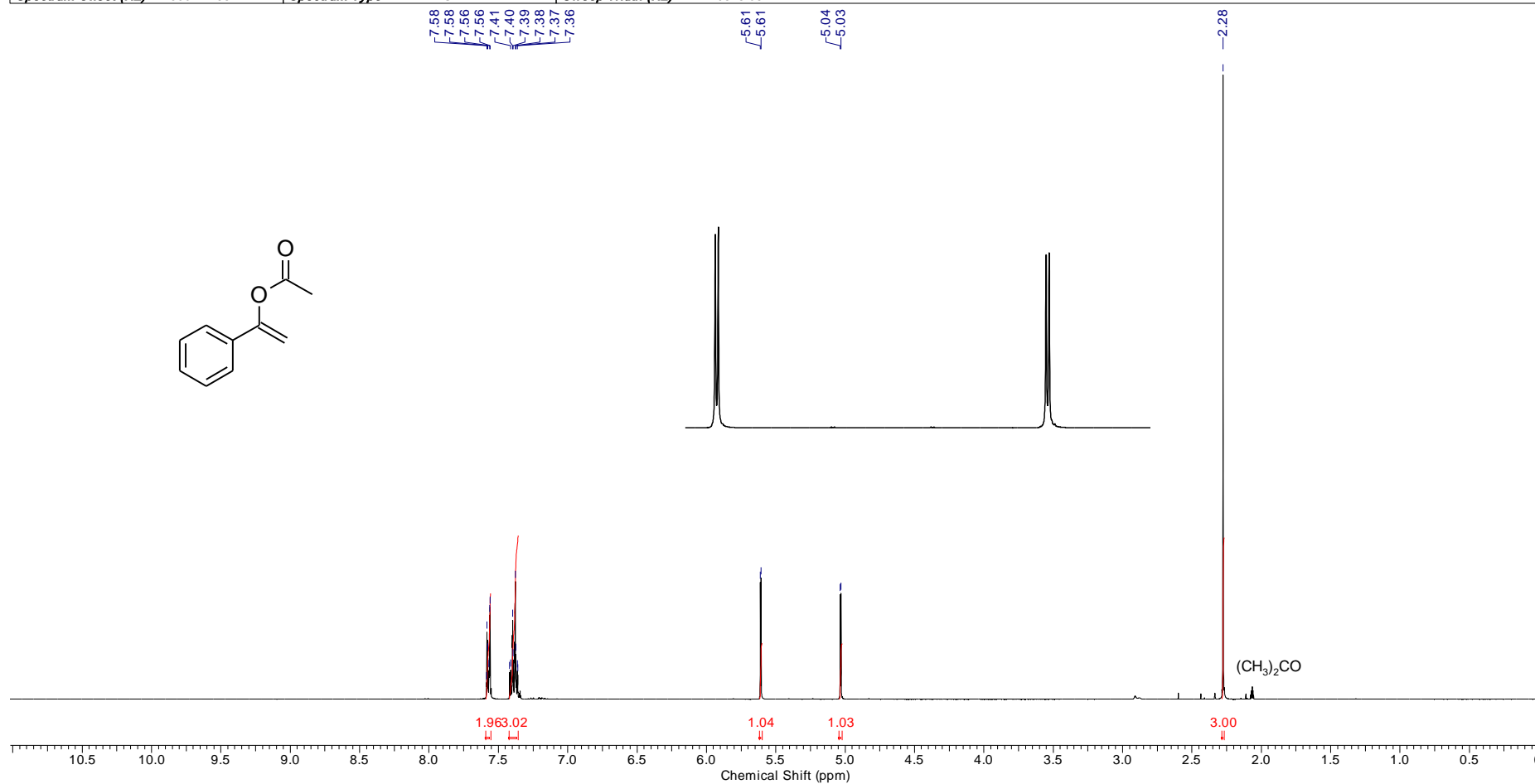
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	1H
Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768
Receiver Gain	114.00	SW(cyclical) (Hz)	6818.18	Solvent	DMSO-d6
				Spectrum Offset (Hz)	2998.7029
				Points Count	65536
				Spectrum Type	STANDARD
				Sweep Width (Hz)	6818.08

FIGURA 1.47 - Espectro de RMN de ^1H do composto 72p

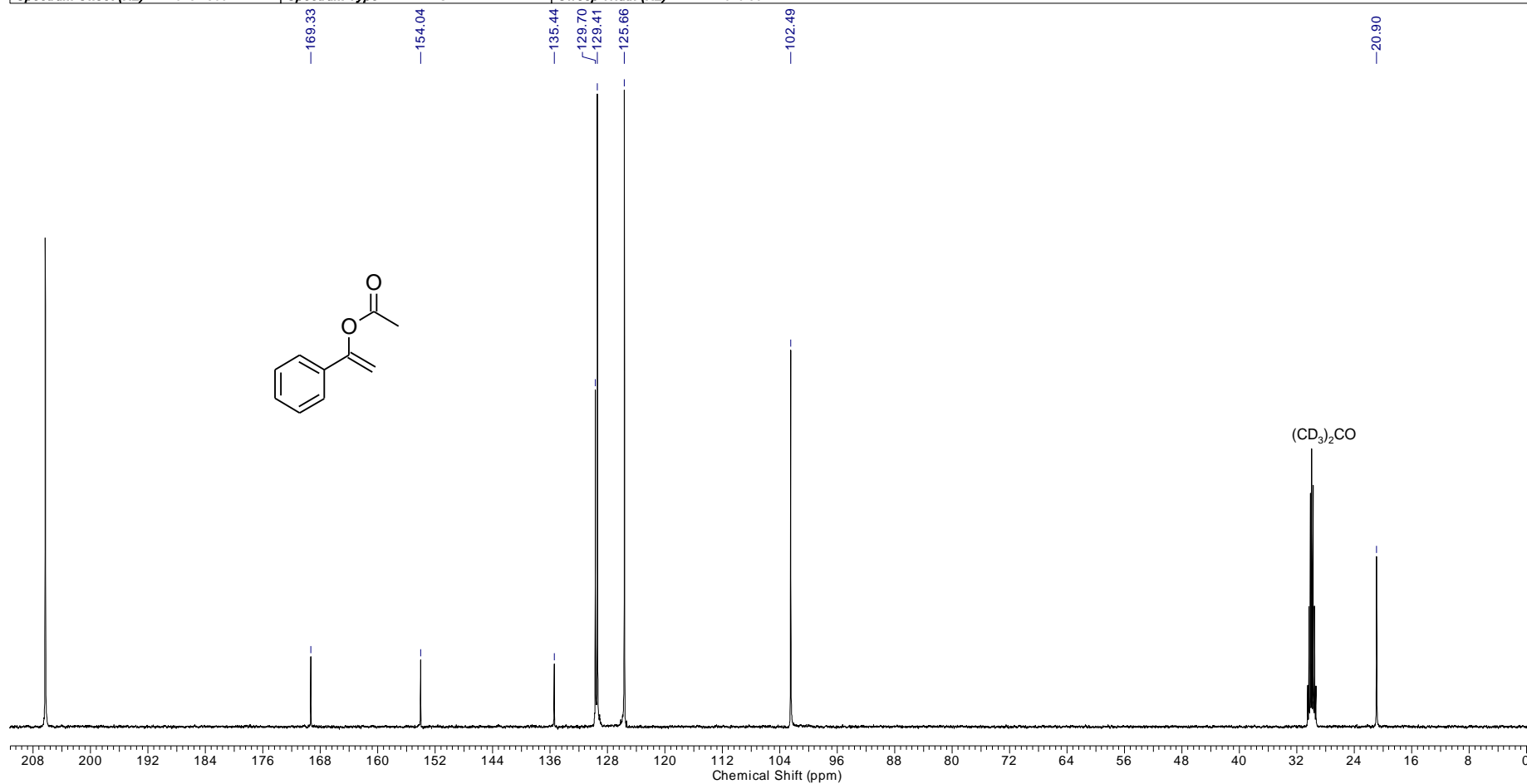
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nfrsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	DMSO-d6
Spectrum Offset (Hz)	10011.0039	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.48 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **72p**

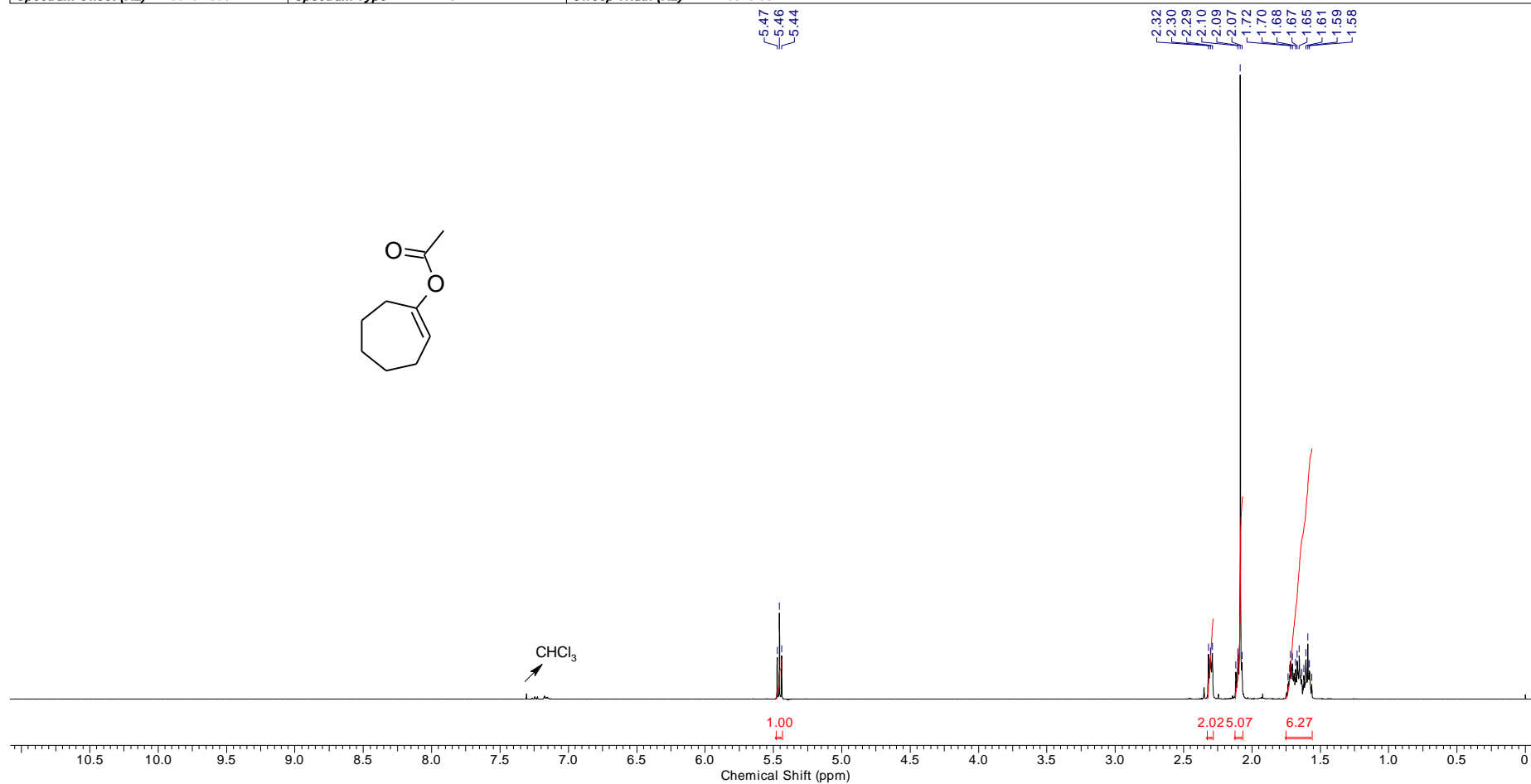
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15						
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nmrsu
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	40.30	SW(cyclical) (Hz)	6818.18	Solvent	Acetone
Spectrum Offset (Hz)	3001.1238	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08				

FIGURA 1.49 - Espectro de RMN de ¹H do composto 89c

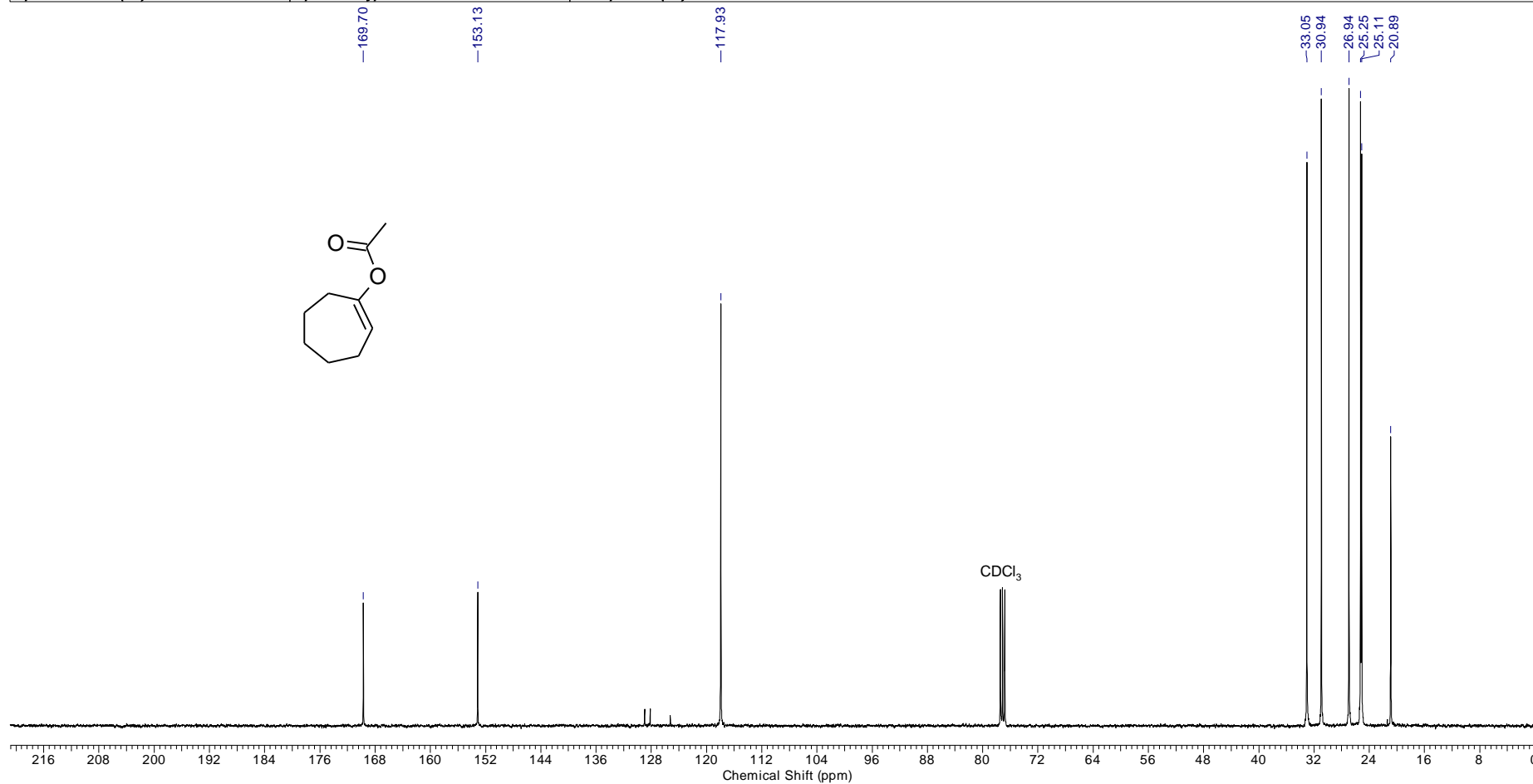
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmrsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	Acetone
Spectrum Offset (Hz)	10151.8662	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.50 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **89c**

Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15			
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Origin	spect	
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	25.40	
Spectrum Offset (Hz)	3010.1396	Spectrum Type	STANDARD	SW(cyclical) (Hz)	6818.18	
			Sweep Width (Hz)	6818.08	Owner	nmrsu
					Solvent	CHLOROFORM-d

FIGURA 1.51 - Espectro de RMN de ¹H do composto 89d

Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmr-su
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.52 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 89d

Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15		
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Origin	spect
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	16.00
Spectrum Offset (Hz)	3017.7544	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08
				Original Points Count	32768
				Owner	nmrsu
				SW(cyclical) (Hz)	6818.18
				Solvent	CHLOROFORM-d

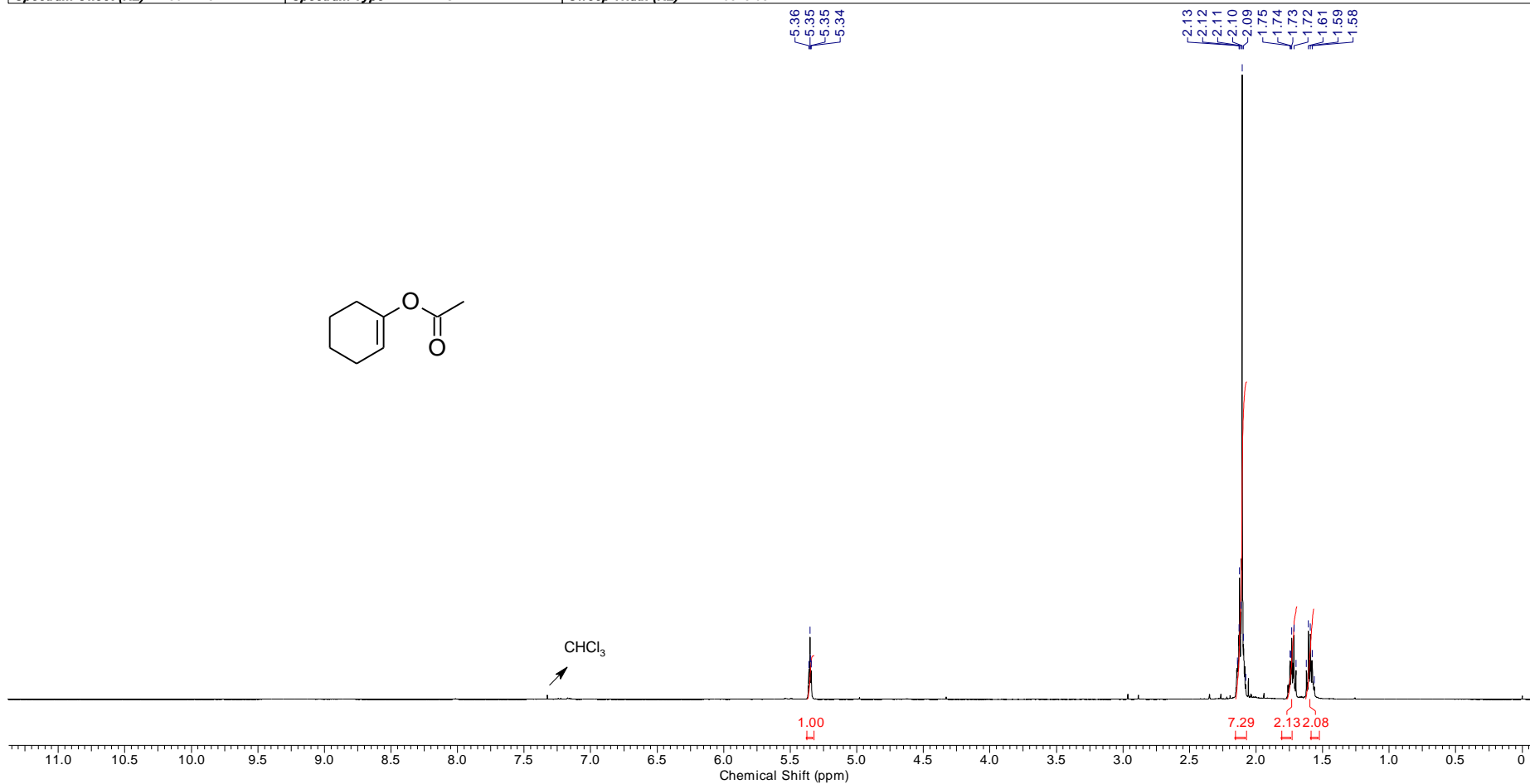
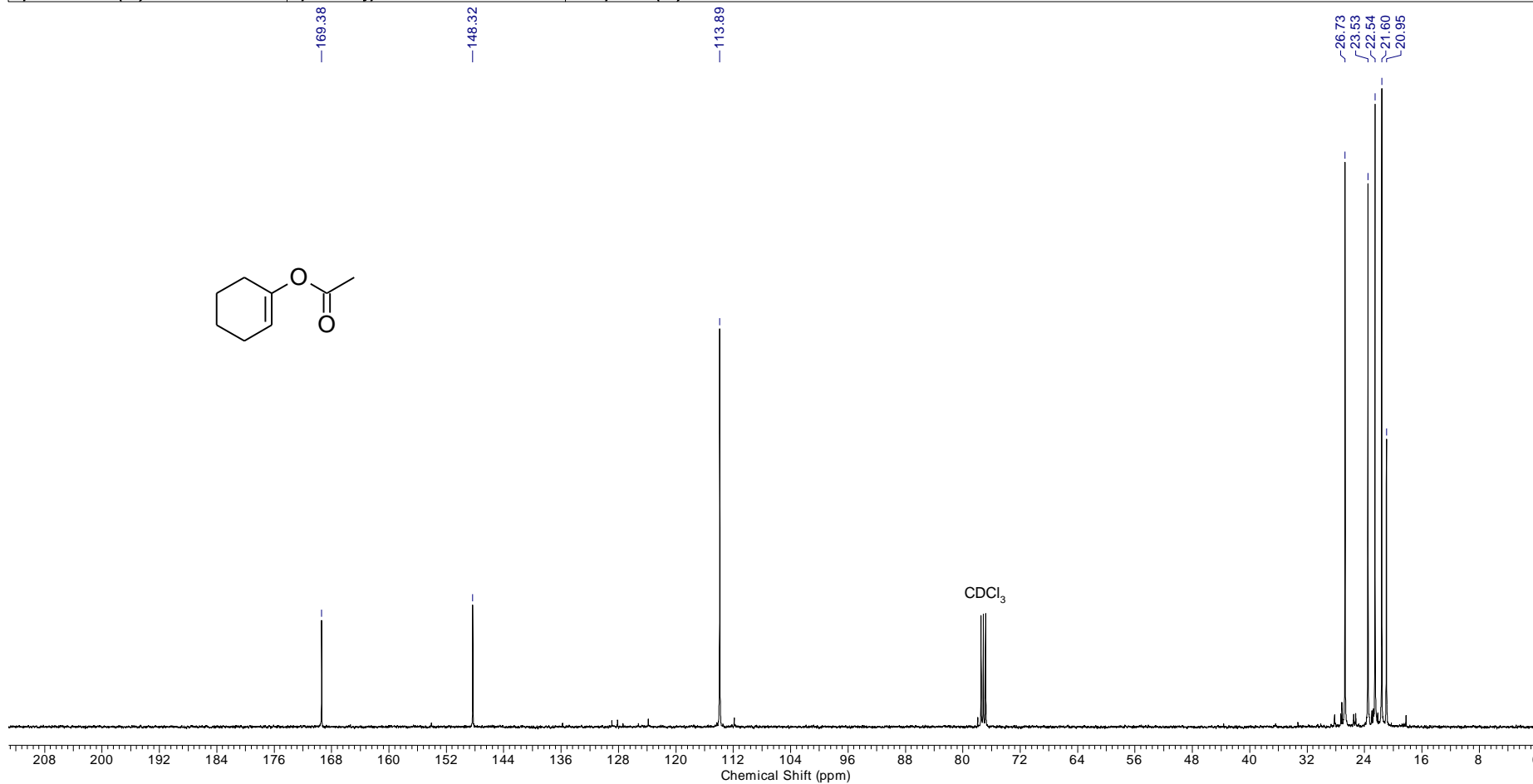
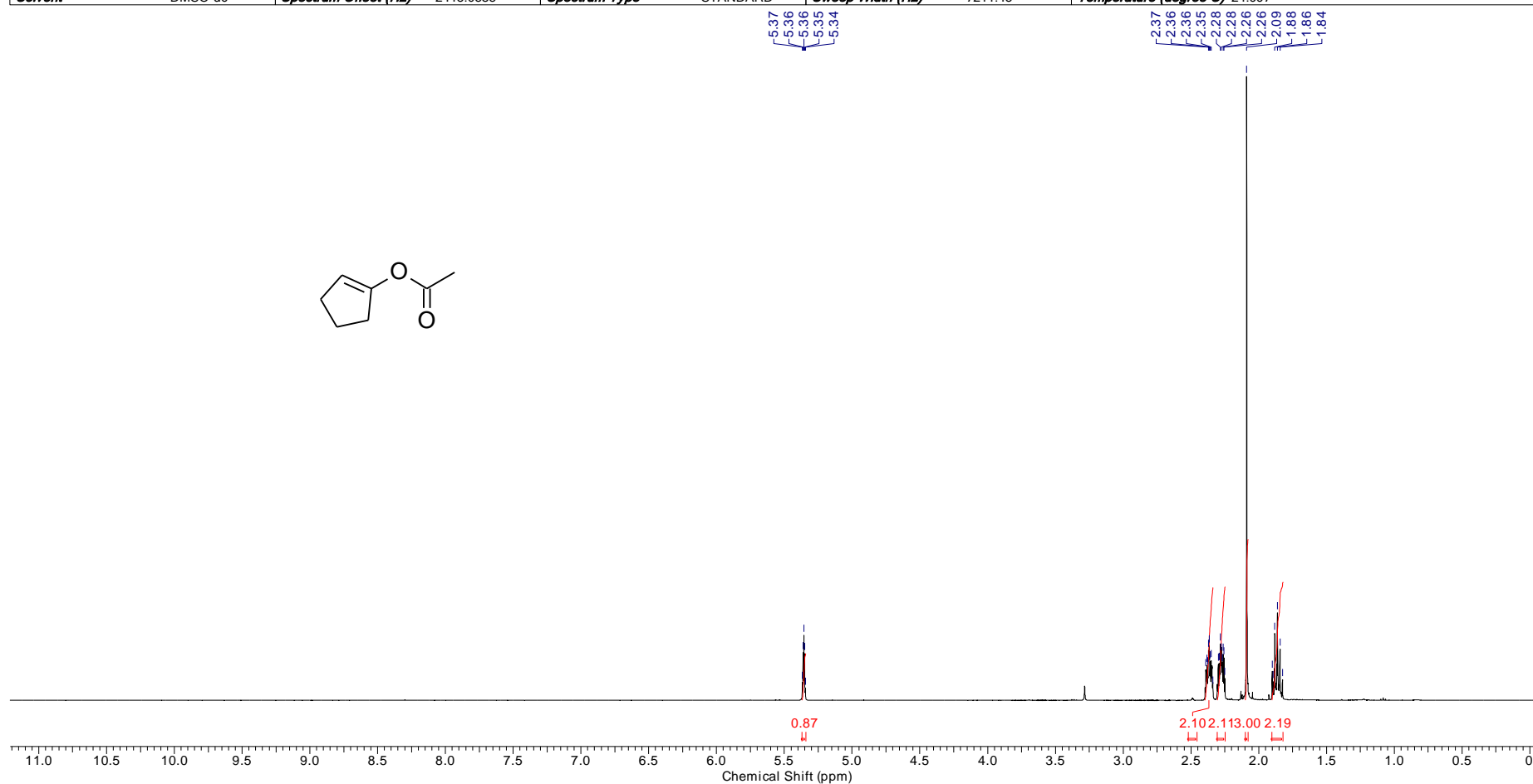


FIGURA 1.53 - Espectro de RMN de ¹H do composto 89e

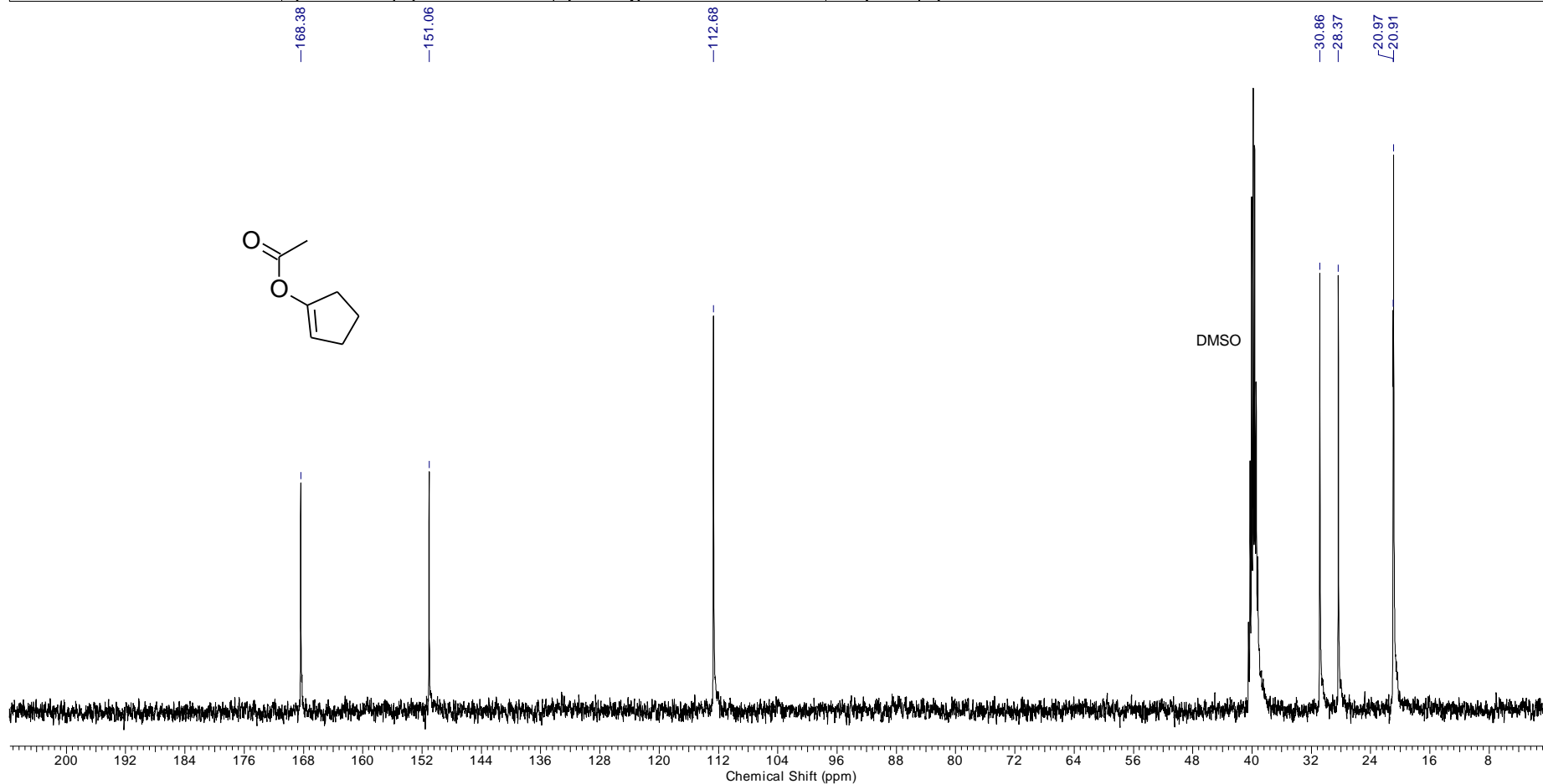
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmrsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.54 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **89e**

Acquisition Time (sec)	4.5438	Frequency (MHz)	400.13	Origin	spect	Original Points Count	32768
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Receiver Gain	7.12	SW(cyclical) (Hz)	7211.54
Owner	root	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg	Sweep Width (Hz)	7211.43
Solvent	DMSO-d6	Spectrum Offset (Hz)	2413.0383	Spectrum Type	STANDARD	Temperature (degree C)	24.997

FIGURA 1.55 - Espectro de RMN de ^1H do composto **89f**

Acquisition Time (sec)	0.6816	Frequency (MHz)	100.61		
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect
Owner	root	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30
Solvent	DMSO-d6	Spectrum Offset (Hz)	10051.7715	Receiver Gain	724.00
		Spectrum Type	STANDARD	SW(cyclical) (Hz)	24038.46

FIGURA 1.56 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **89f**

Acquisition Time (sec)	5.2691		Frequency (MHz)	400.13			
Nucleus	1H		Number of Transients	16	Origin	spect	
Owner	root	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg	Receiver Gain	7.12
Solvent	DMSO-d6	Spectrum Offset (Hz)	2850.1318	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6218.81
						Original Points Count	32768
						SW(cyclical) (Hz)	6218.91

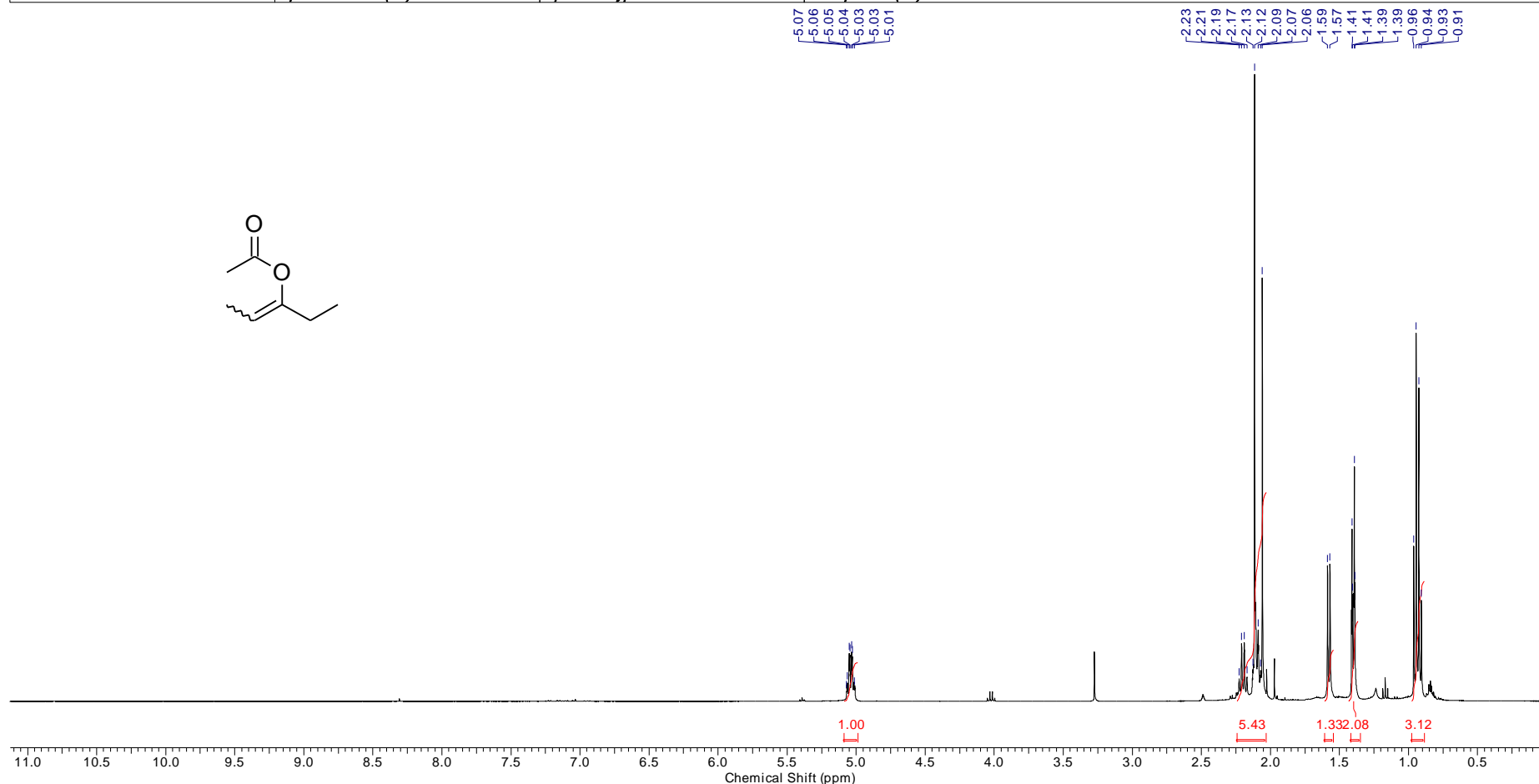


FIGURA 1.57 - Espectro de RMN de ^1H do composto **89g**

Acquisition Time (sec)	0.6816		Frequency (MHz)	100.61					
Nucleus	13C		Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	
Owner	root	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	724.00	SW(cyclical) (Hz)	24038.46
Solvent	DMSO-d6	Spectrum Offset (Hz)	10051.7715	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24037.73	Temperature (degree C)	25.010

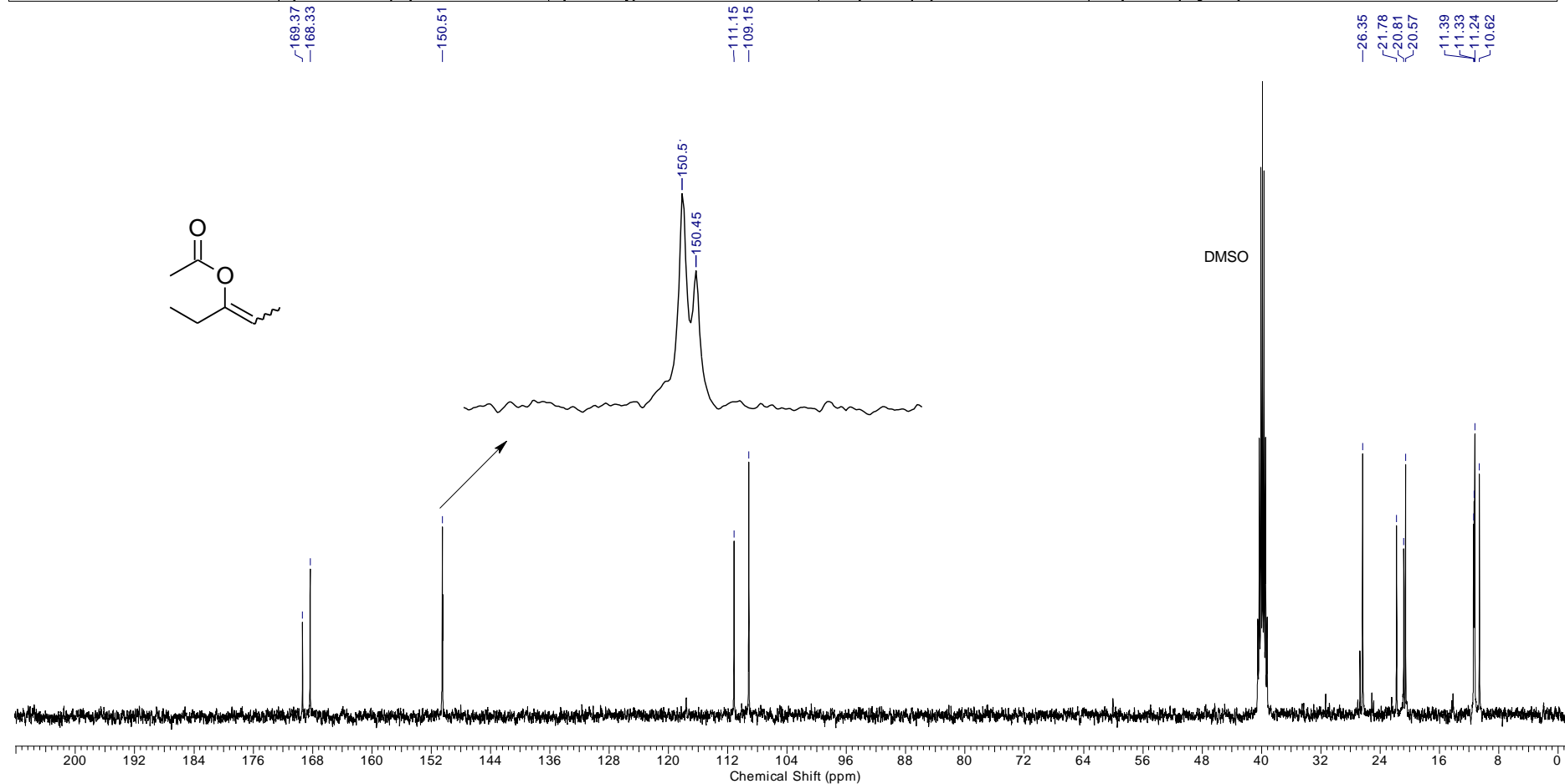
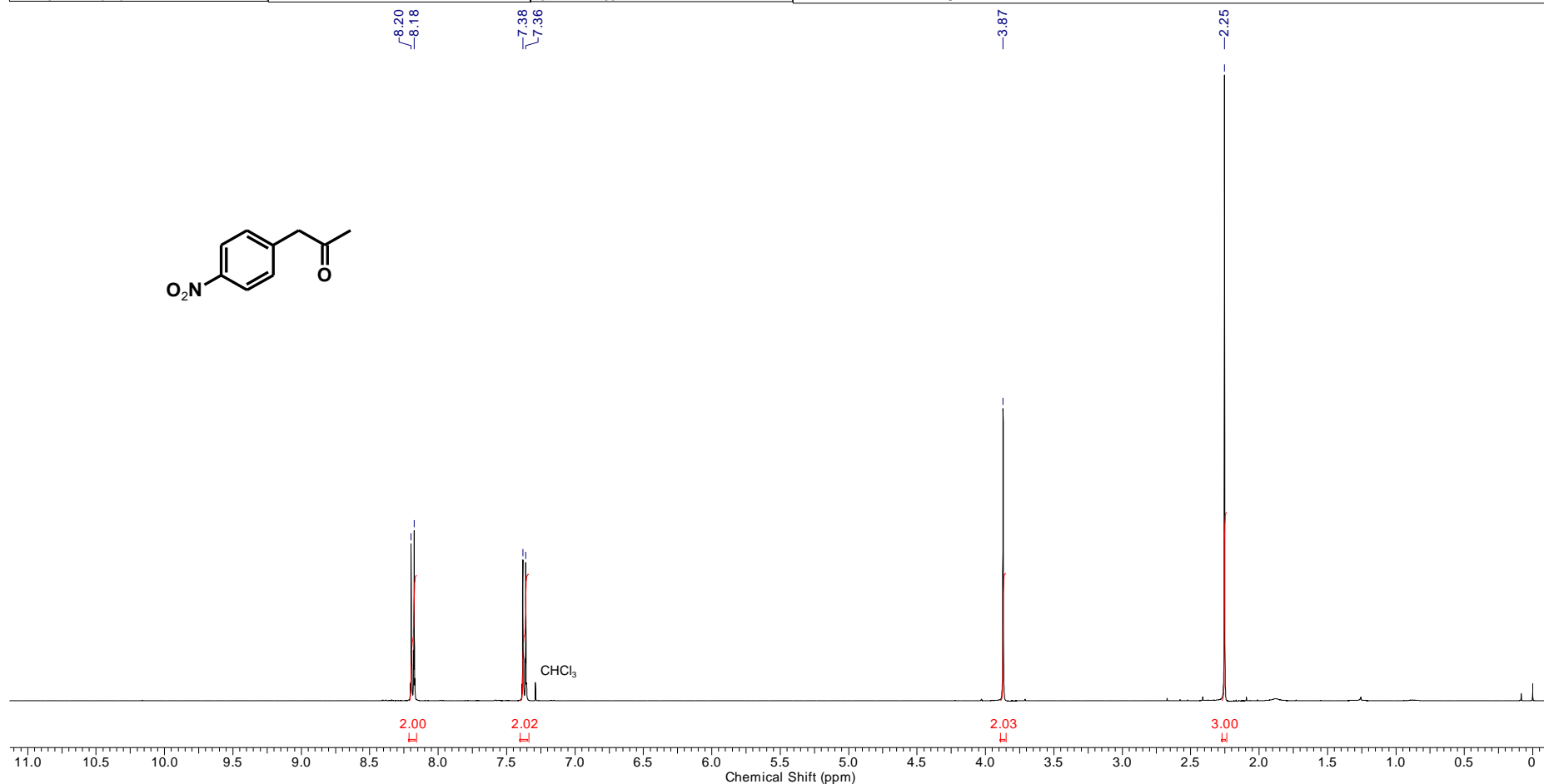
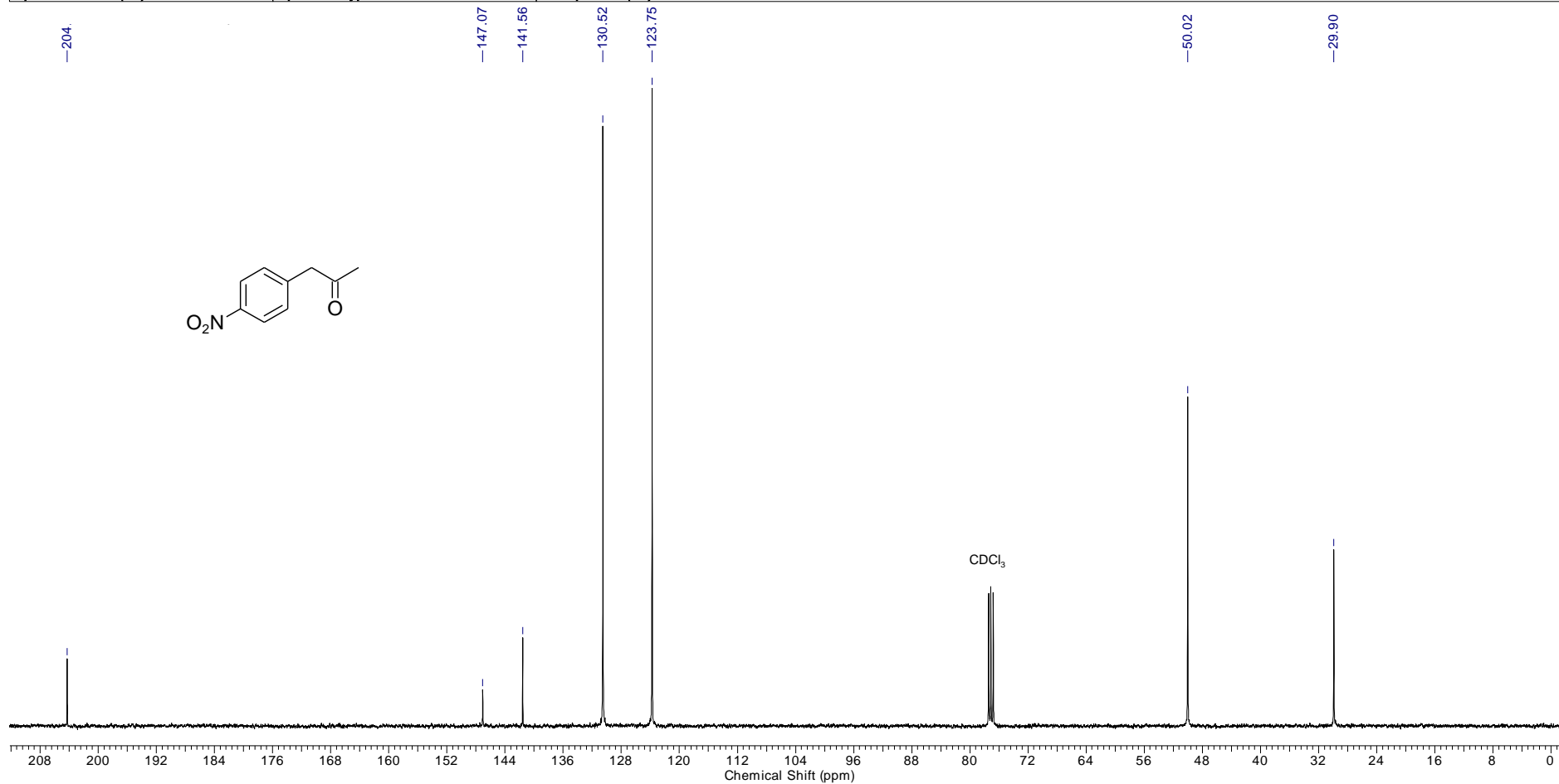


FIGURA 1.58 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **89g**

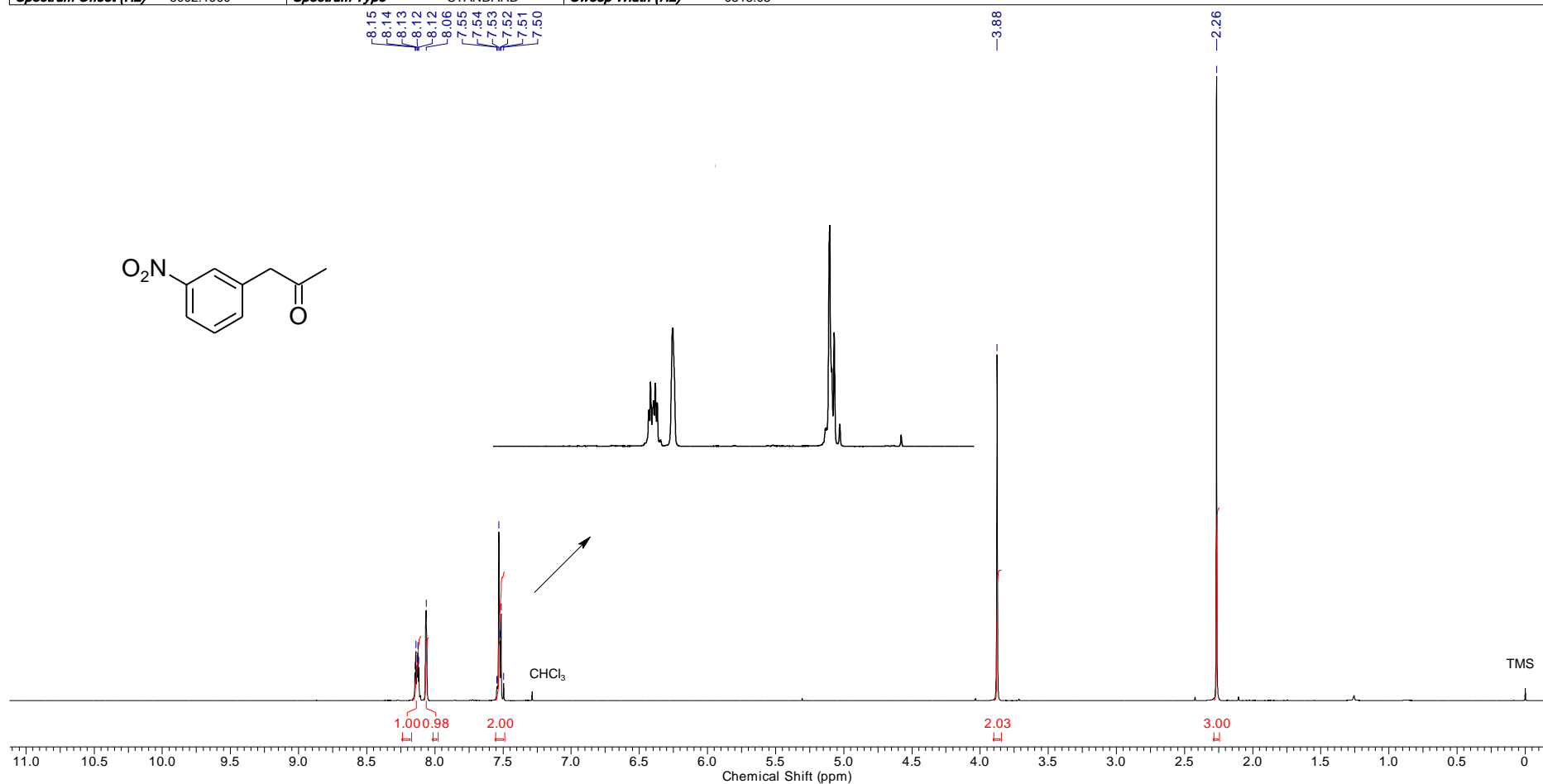
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15						
Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	root	Points Count	65536
Receiver Gain	28.50	SW(cyclical) (Hz)	6818.18	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	3003.1685		
Sweep Width (Hz)	6818.08	Nucleus	1H	Spectrum Type	STANDARD	Pulse Sequence	zg30		

FIGURA 1.59 - Espectro de RMN de ^1H do composto **90a**

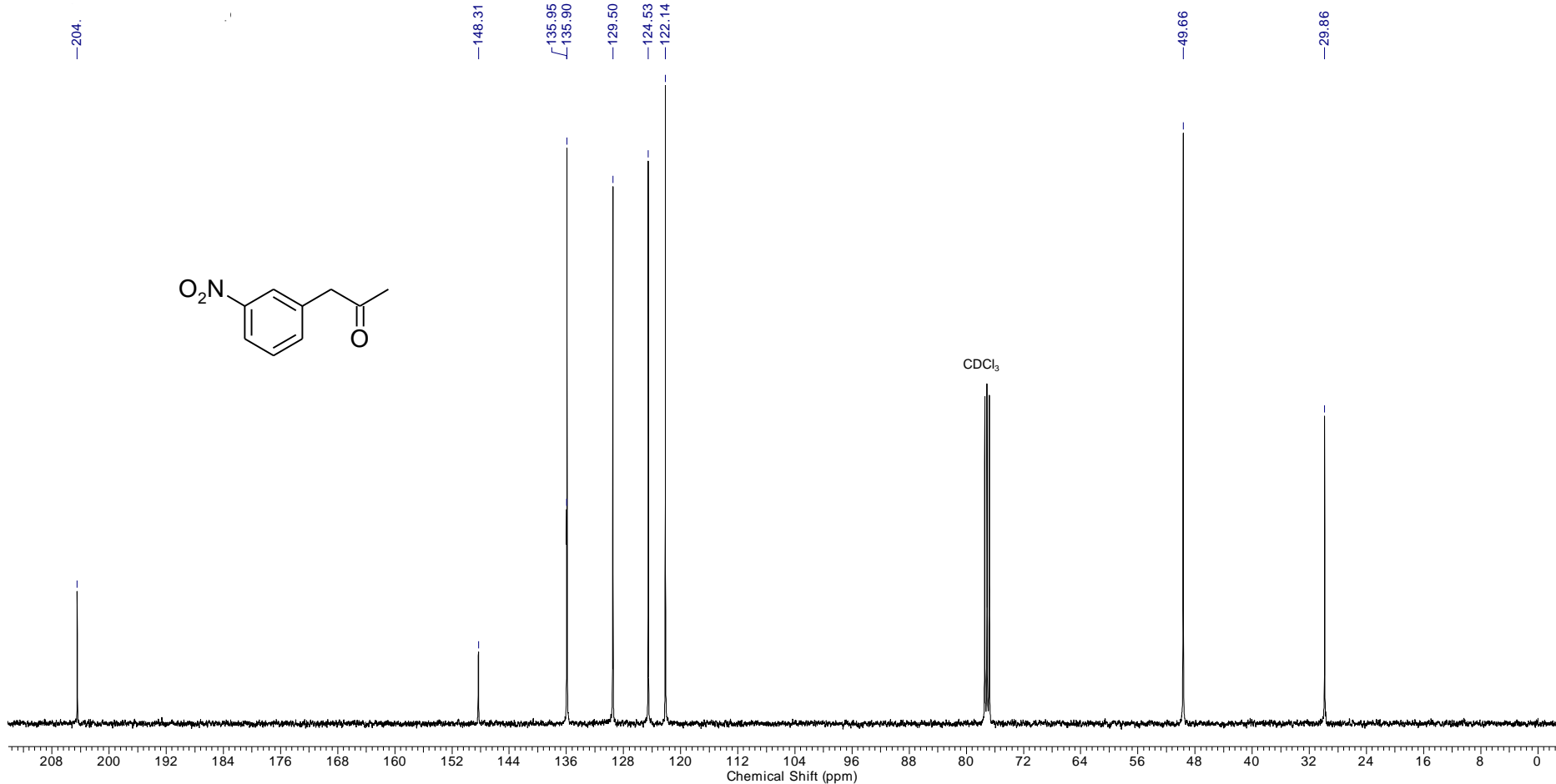
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	root
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.60 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **90a**

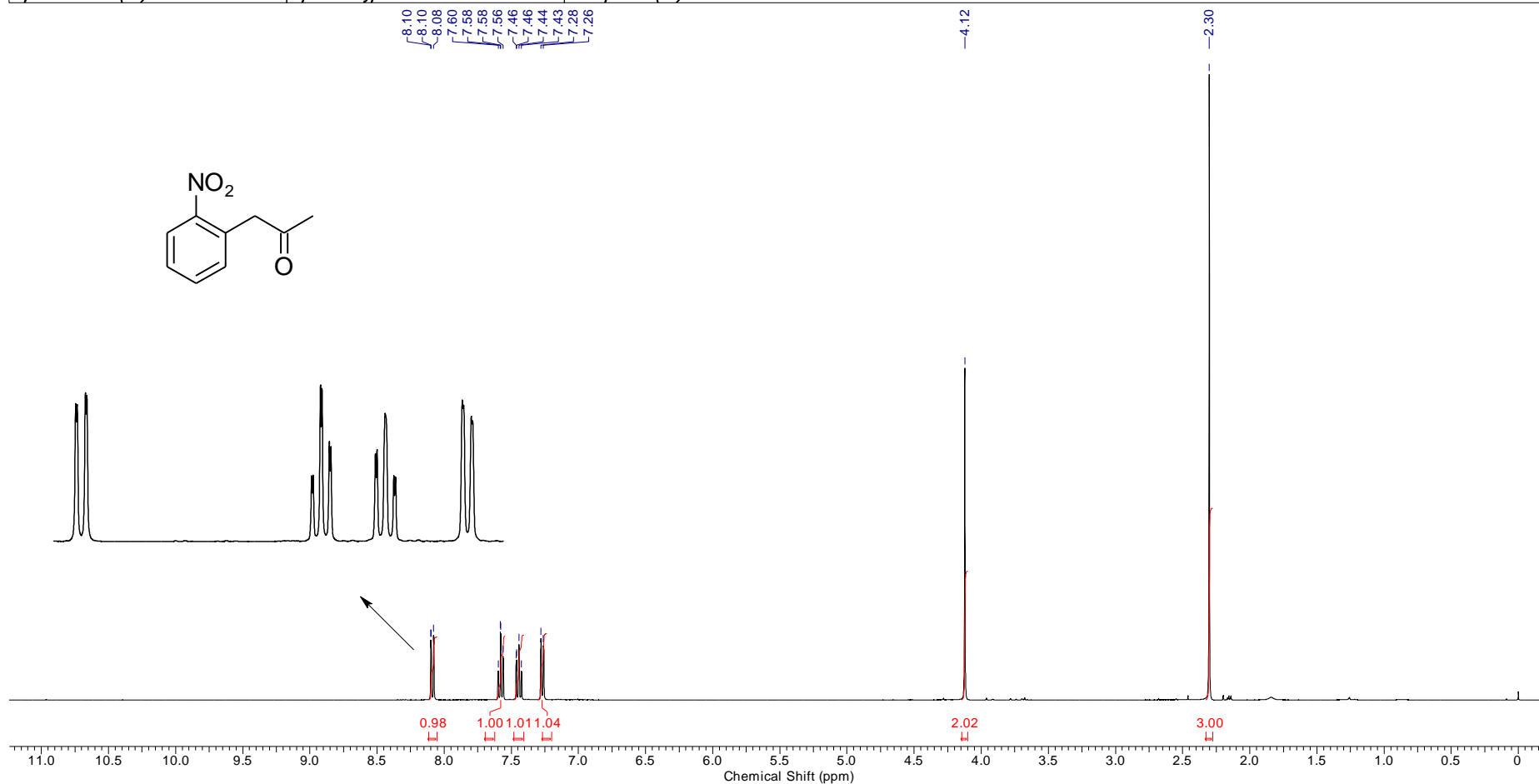
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15			
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Origin	spect	
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	64.00	
Spectrum Offset (Hz)	3002.1960	Spectrum Type	STANDARD	SW(cyclical) (Hz)	6818.18	
				Solvent	CHLOROFORM-d	
					Owner	nmrslu

FIGURA 1.61 - Espectro de RMN de ¹H do composto 90b

Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmrsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.62 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **90b**

Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Original Points Count	32768	Owner	nmr-su
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Origin	spect	Solvent	CHLOROFORM-d
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	45.20	SW(cyclical) (Hz)	6818.18
Spectrum Offset (Hz)	3000.5276	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08		

FIGURA 1.63 - Espectro de RMN de ¹H do composto **90c**

Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62		
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect
Points Count	32768	Pulse Sequence	zpgpg30	Original Points Count	16384
Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD	Receiver Gain	2050.00
				SW(cyclical) (Hz)	24671.05
				Solvent	CHLOROFORM-d

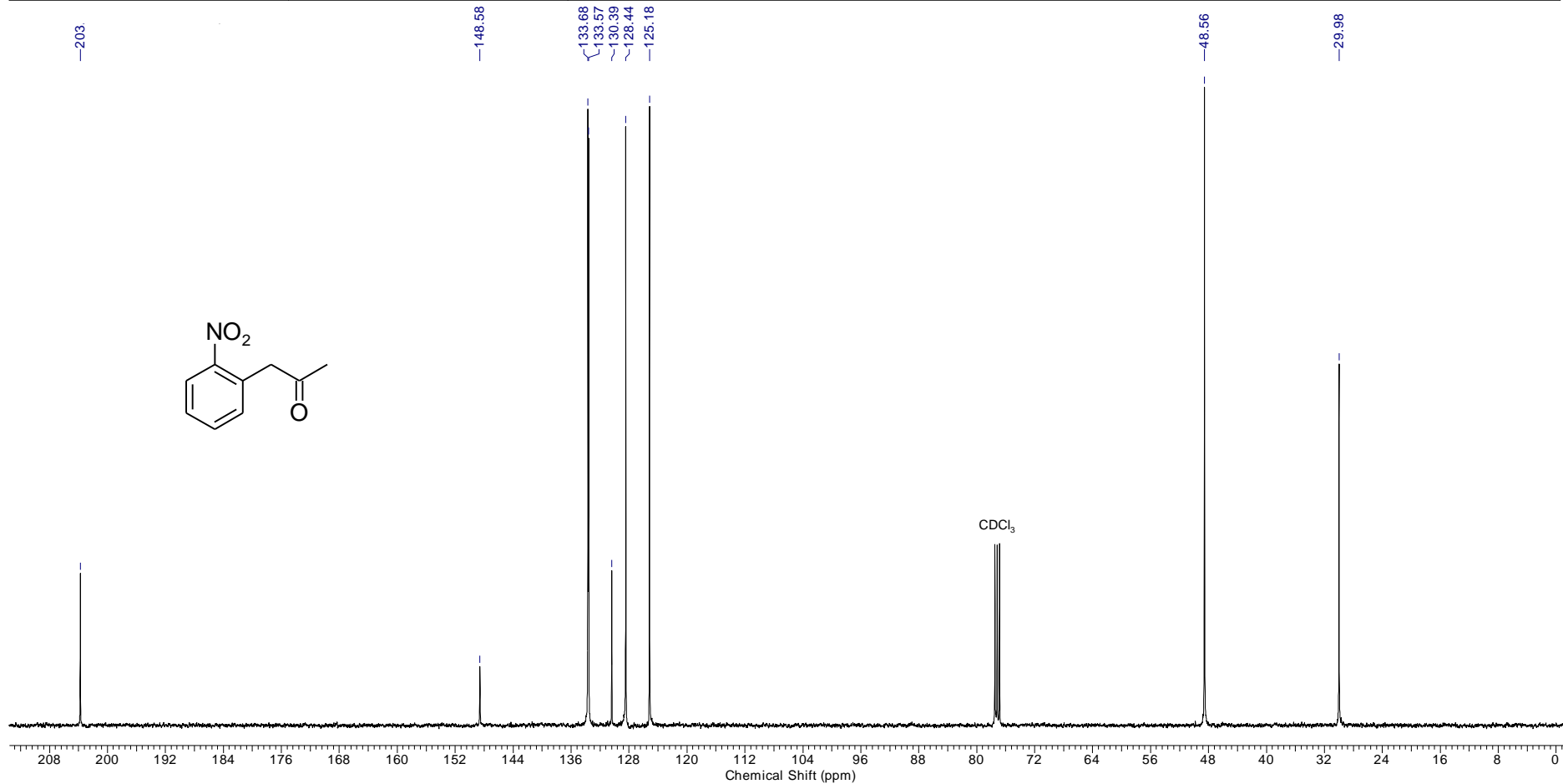
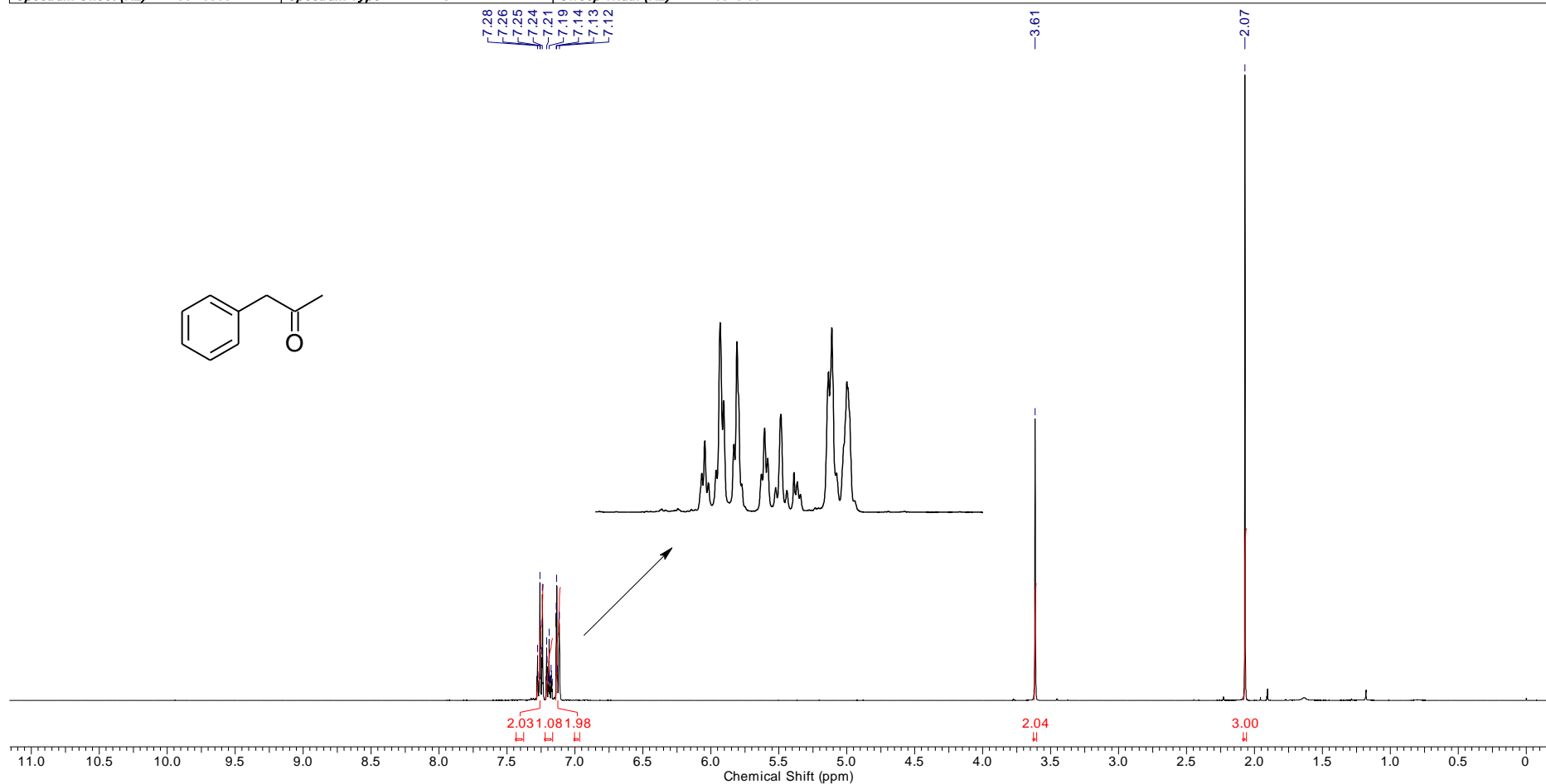
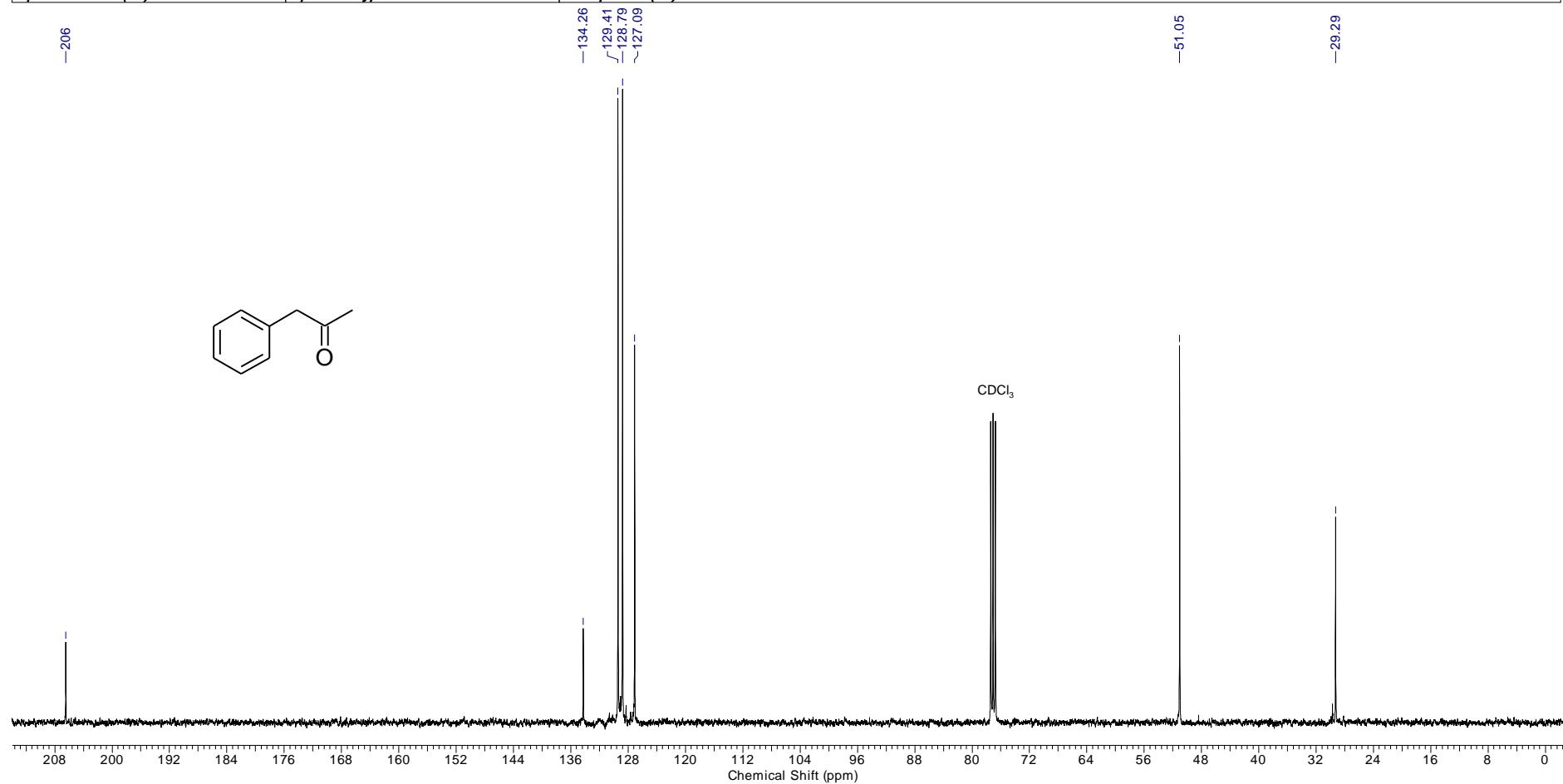


FIGURA 1.64 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **90c**

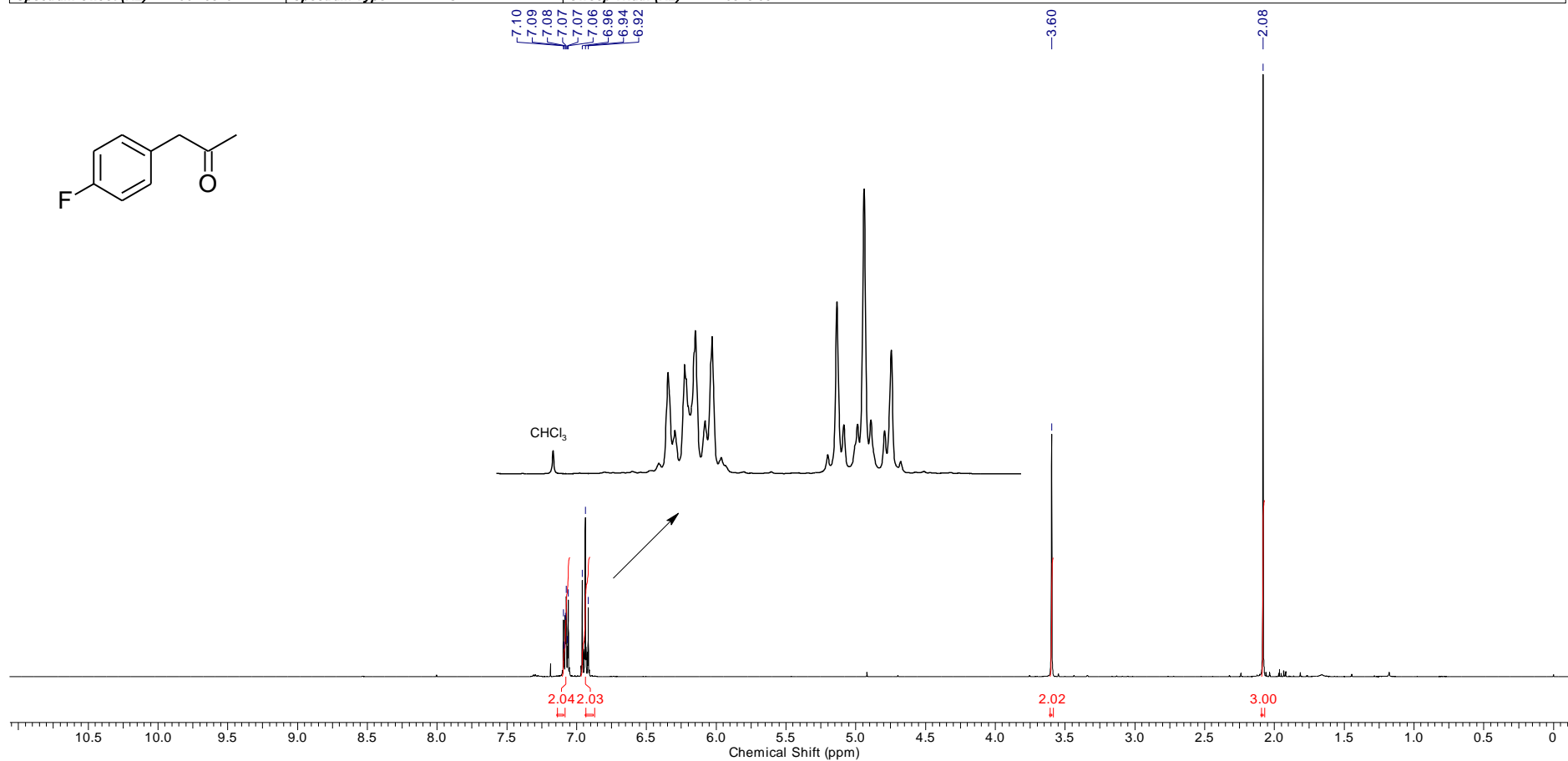
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Original Points Count	32768	Owner	nmrsu
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Origin	spect	Solvent	CHLOROFORM-d
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	57.00		
Spectrum Offset (Hz)	2957.9968	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08		

FIGURA 1.65 - Espectro de RMN de ¹H do composto 90d

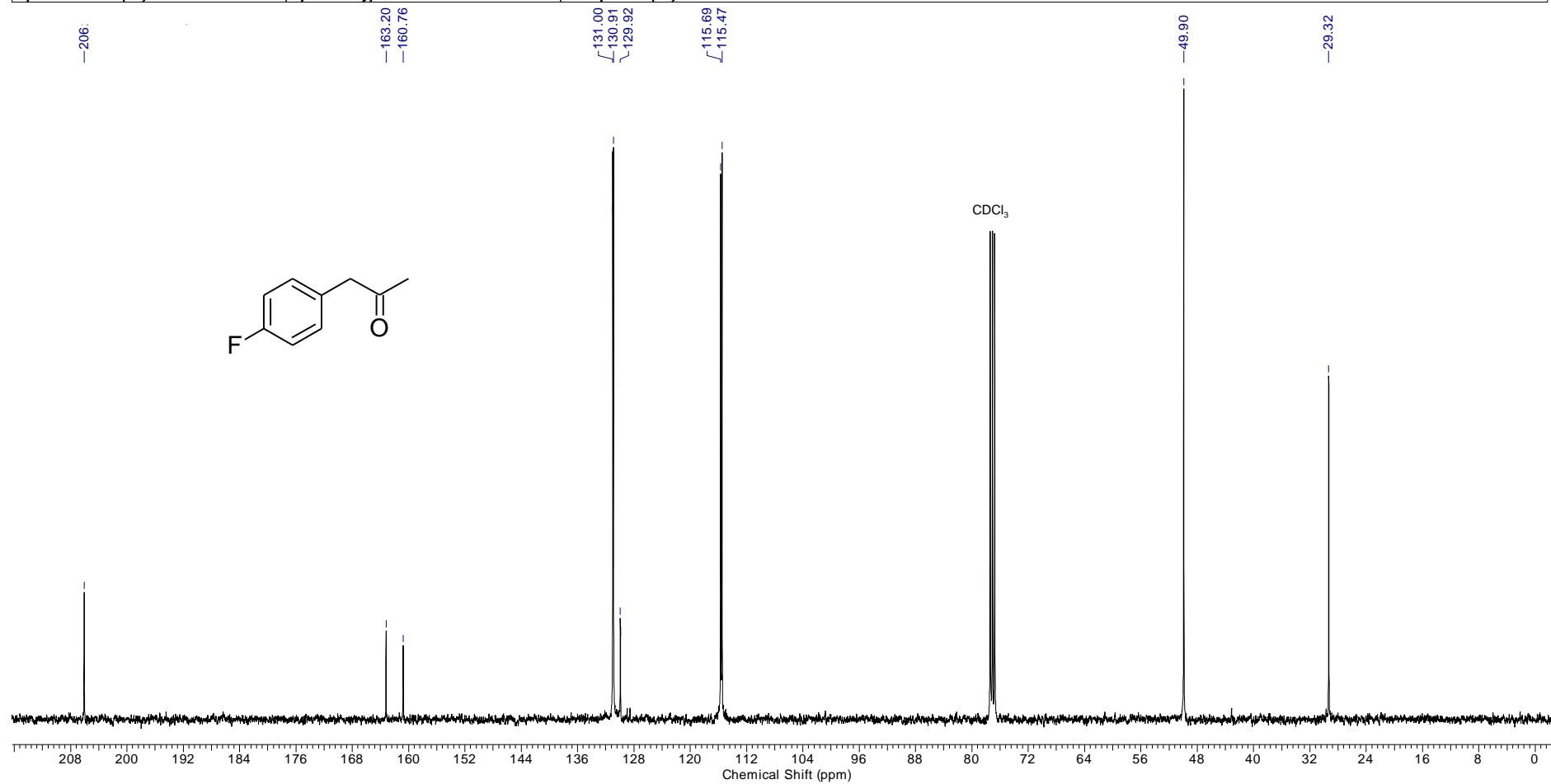
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62		
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Original Points Count	16384
Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD	Receiver Gain	2050.00
				SW(cyclical) (Hz)	24671.05
				Solvent	CHLOROFORM-d
				Sweep Width (Hz)	24670.30

FIGURA 1.66 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 90d

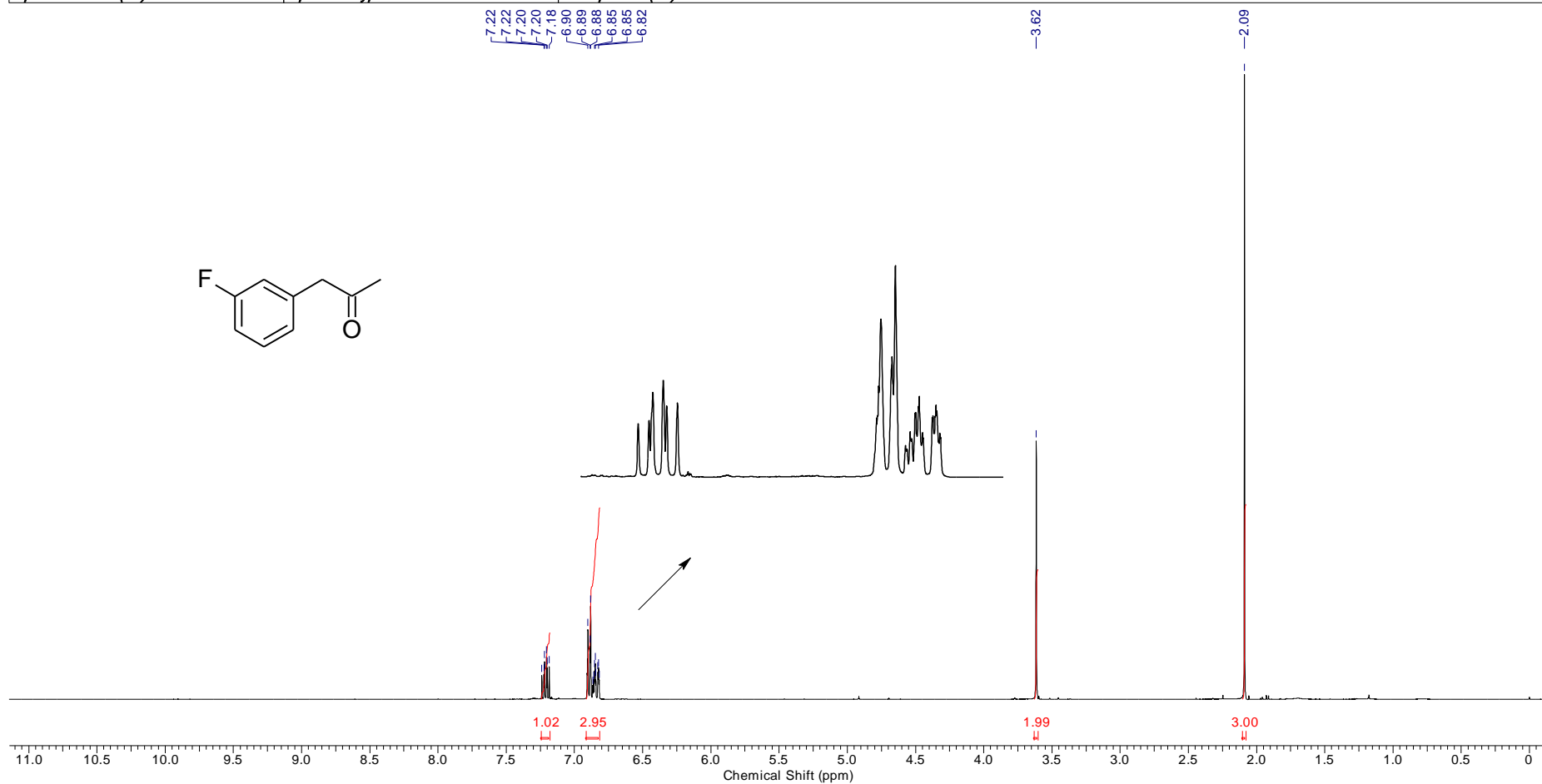
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15						
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nmsu
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	50.80	SW(cyclical) (Hz)	6818.18	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	2962.5820	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08				

FIGURA 1.67 - Espectro de RMN de ¹H do composto **90e**

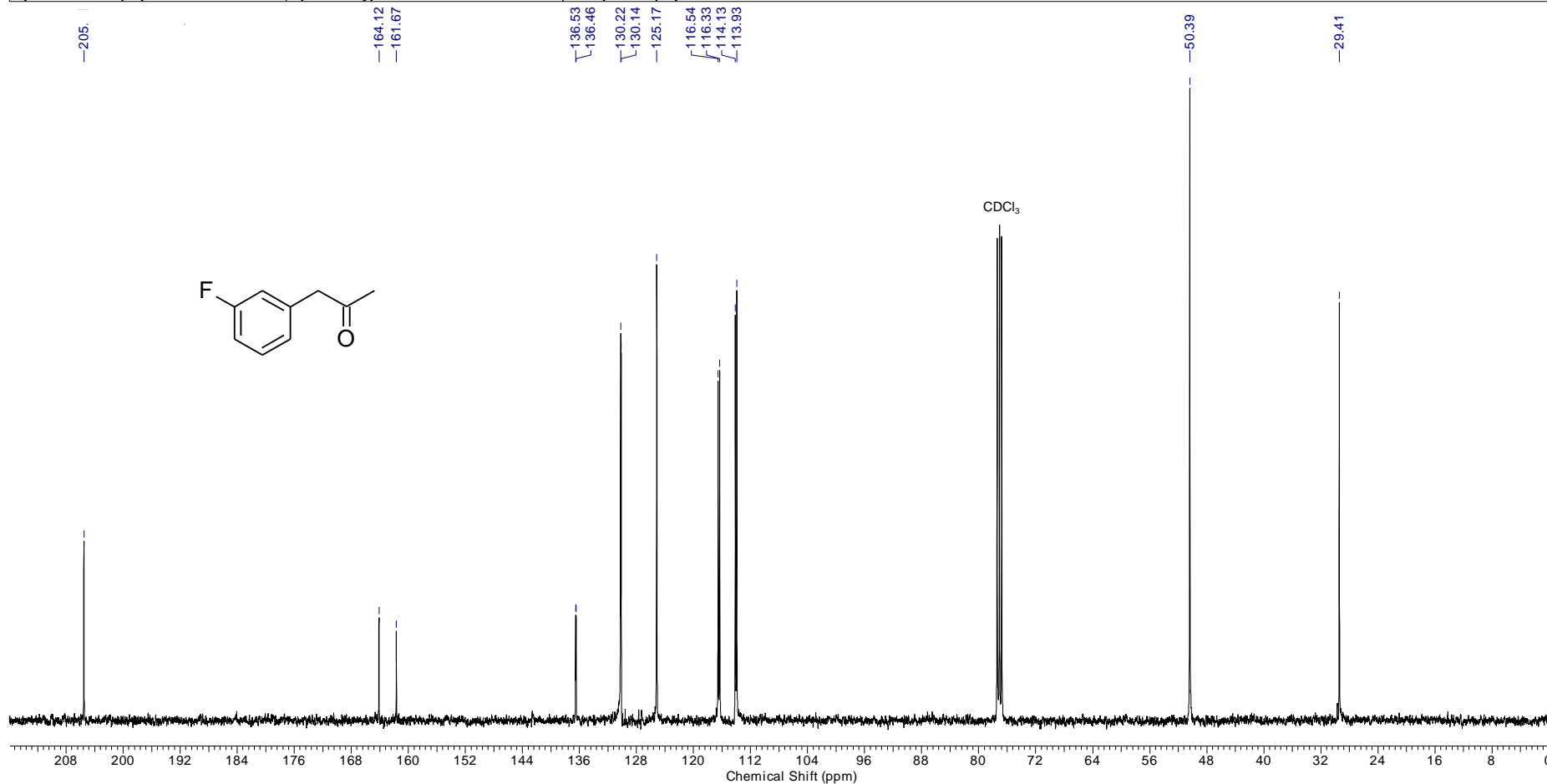
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.68 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **90e**

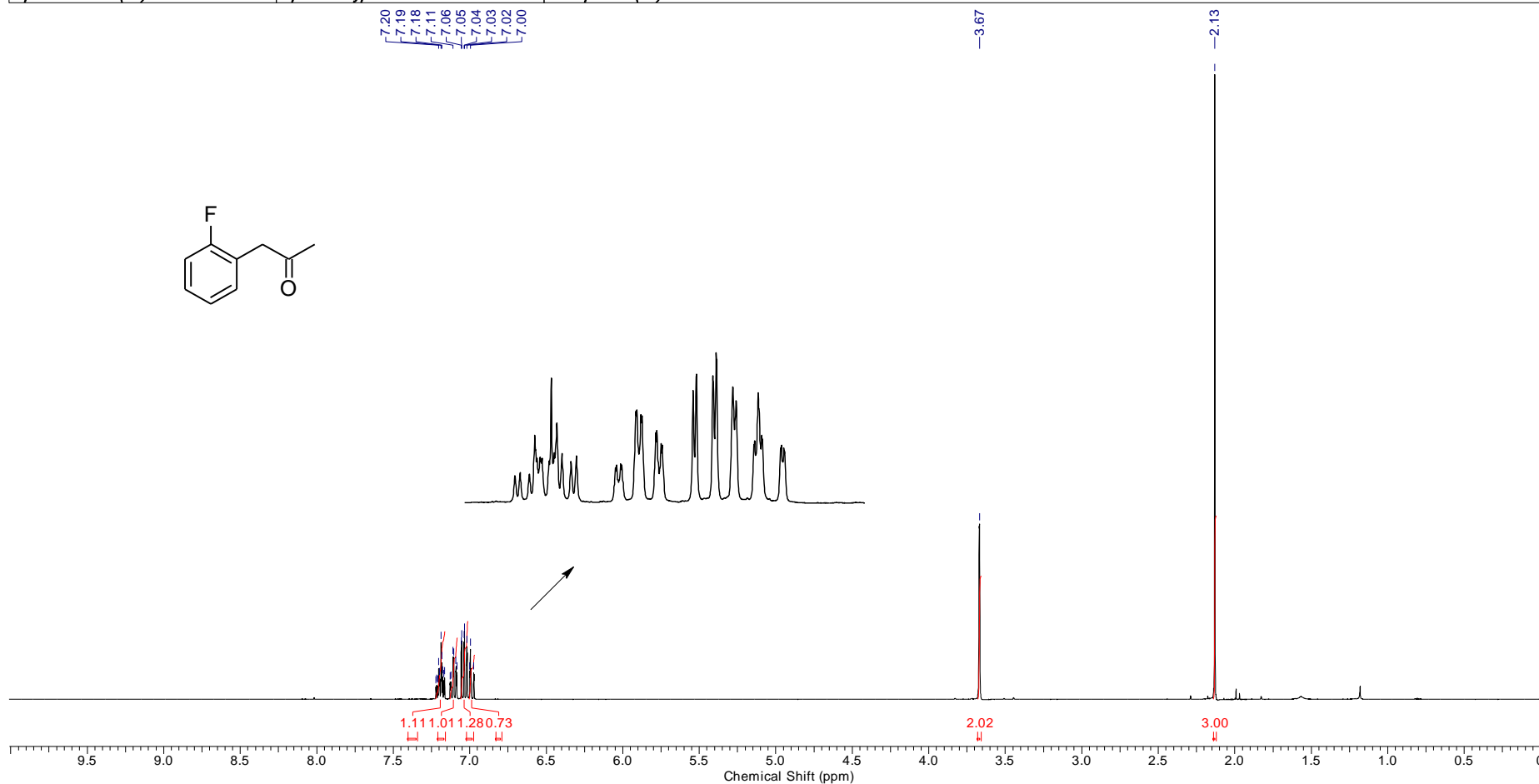
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15			
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect	
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	45.20	
Spectrum Offset (Hz)	2962.0256	Spectrum Type	STANDARD	SW(cyclical) (Hz)	6818.18	
			Sweep Width (Hz)	6818.08	Owner	nmrslu
					Solvent	CHLOROFORM-d

FIGURA 1.69 - Espectro de RMN de ^1H do composto **90f**

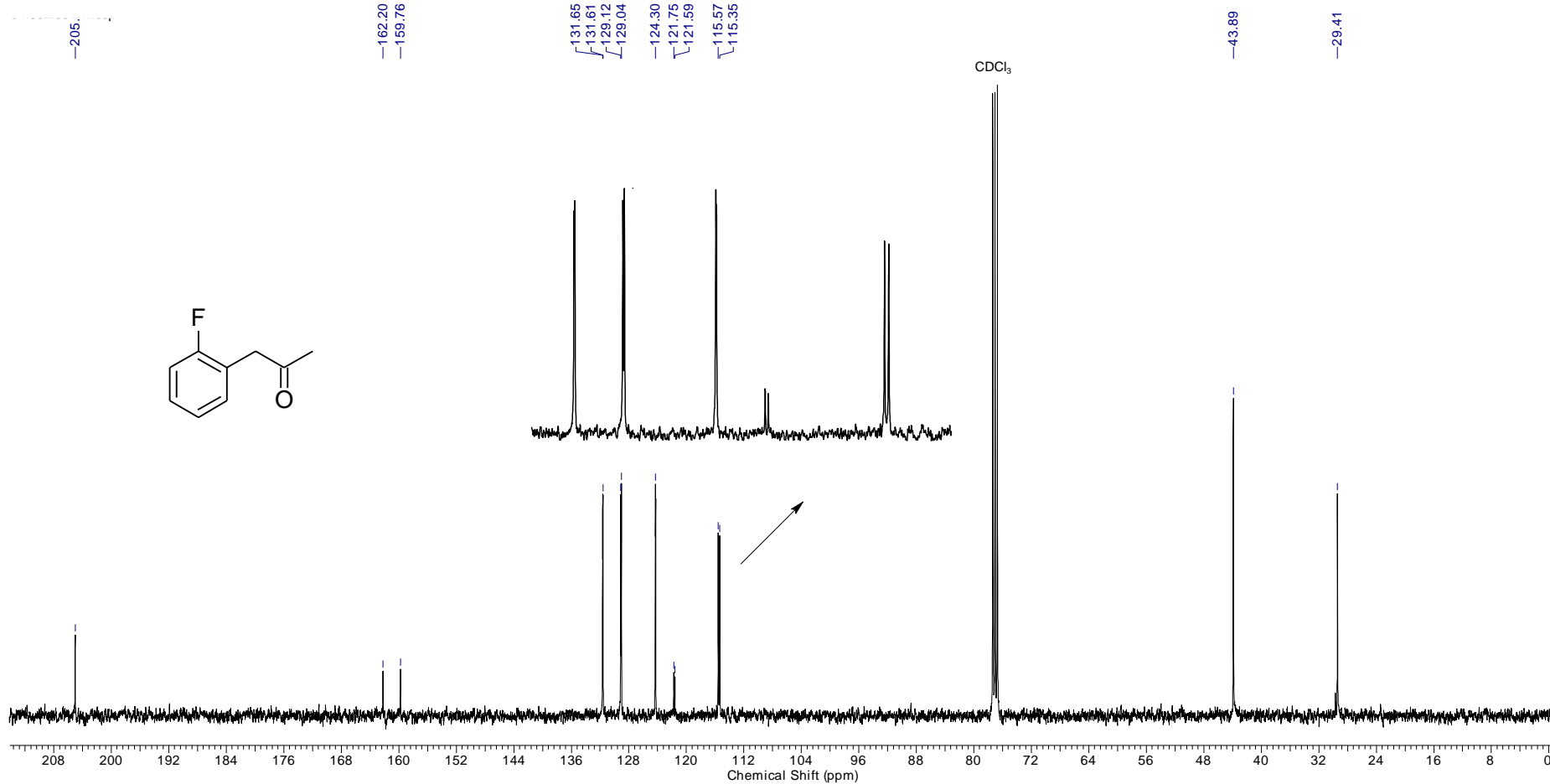
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmrslu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.70 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 90f

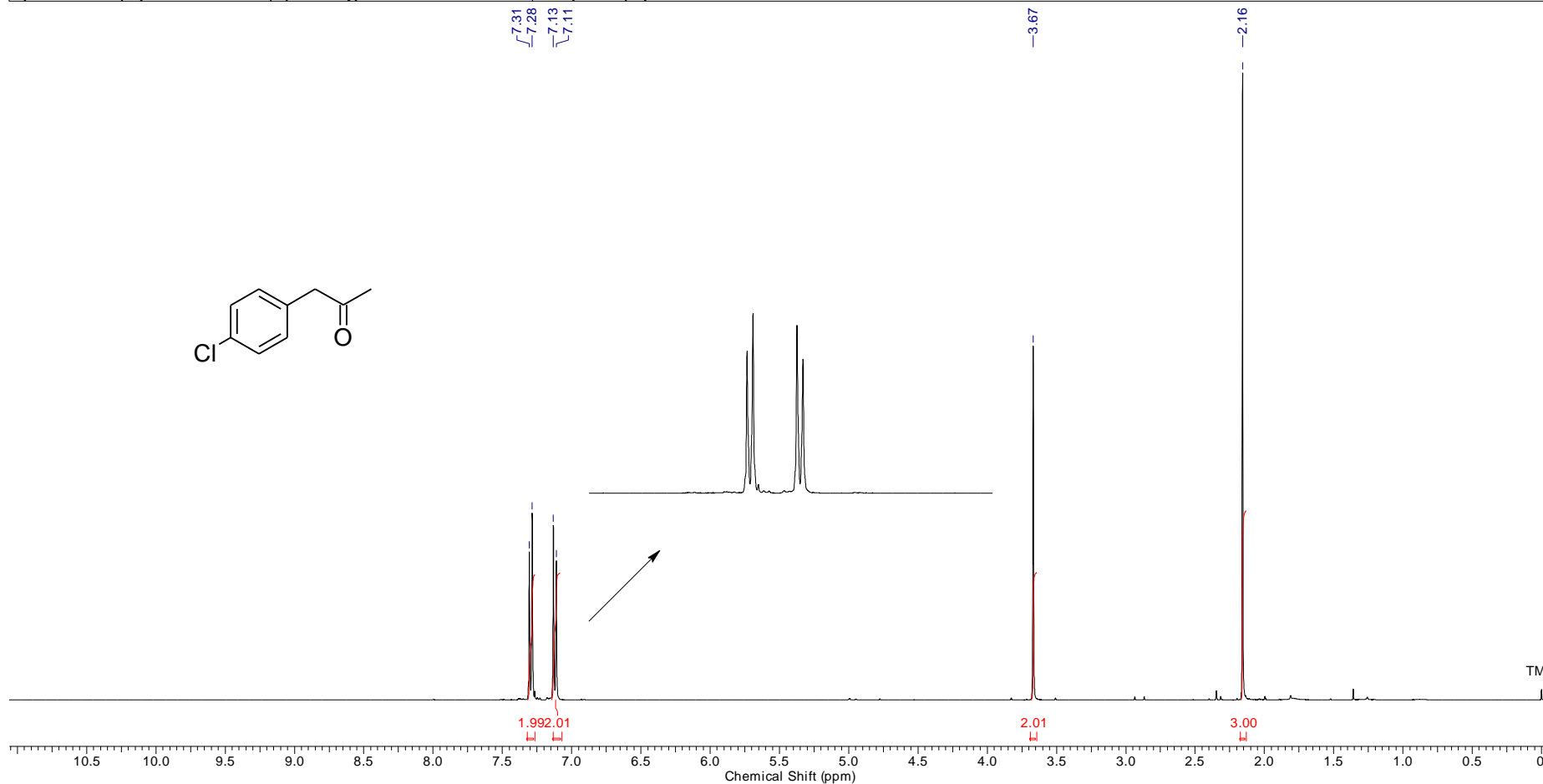
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15						
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nmr-su
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	114.00	SW(cyclical) (Hz)	6818.18	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	2962.5061	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08				

FIGURA 1.71 - Espectro de RMN de ^1H do composto **90g**

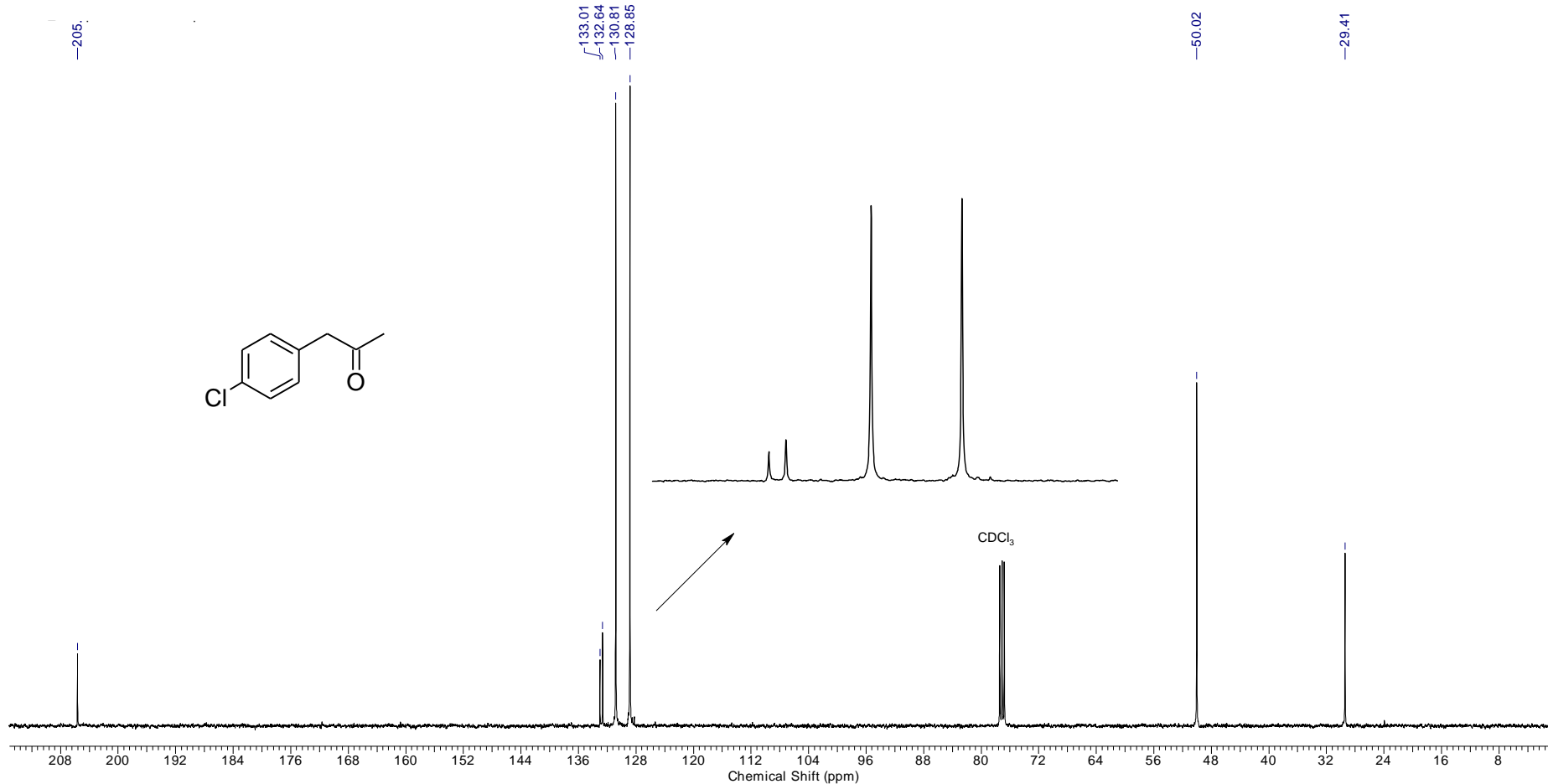
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmrslu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.72 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **90g**

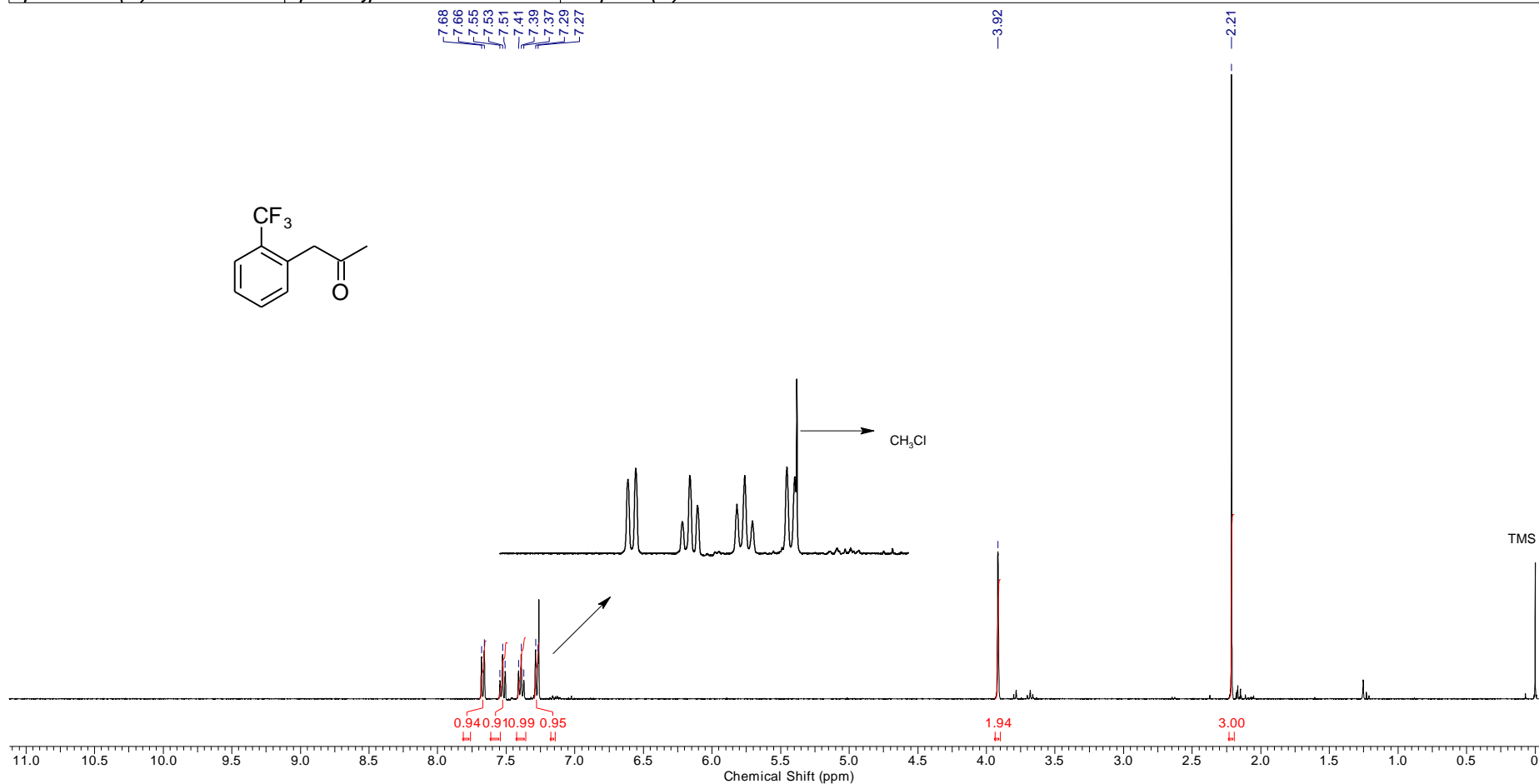
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15						
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nmrsu
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	57.00	SW(cyclical) (Hz)	6818.18	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	2993.8853	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08				

FIGURA 1.73 - Espectro de RMN de ^1H do composto 90h

Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmrsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.74 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **90h**

Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15		
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Origin	spect
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Original Points Count	32768
Spectrum Offset (Hz)	2992.1887	Spectrum Type	STANDARD	Receiver Gain	228.00
				SW(cyclical) (Hz)	6818.18
				Sweep Width (Hz)	6818.08
				Solvent	CHLOROFORM-d

FIGURA 1.75 - Espectro de RMN de ¹H do composto 90i

Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62		
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Original Points Count	16384
Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD	Receiver Gain	2050.00
				SW(cyclical) (Hz)	24671.05
				Solvent	CHLOROFORM-d
				Sweep Width (Hz)	24670.30

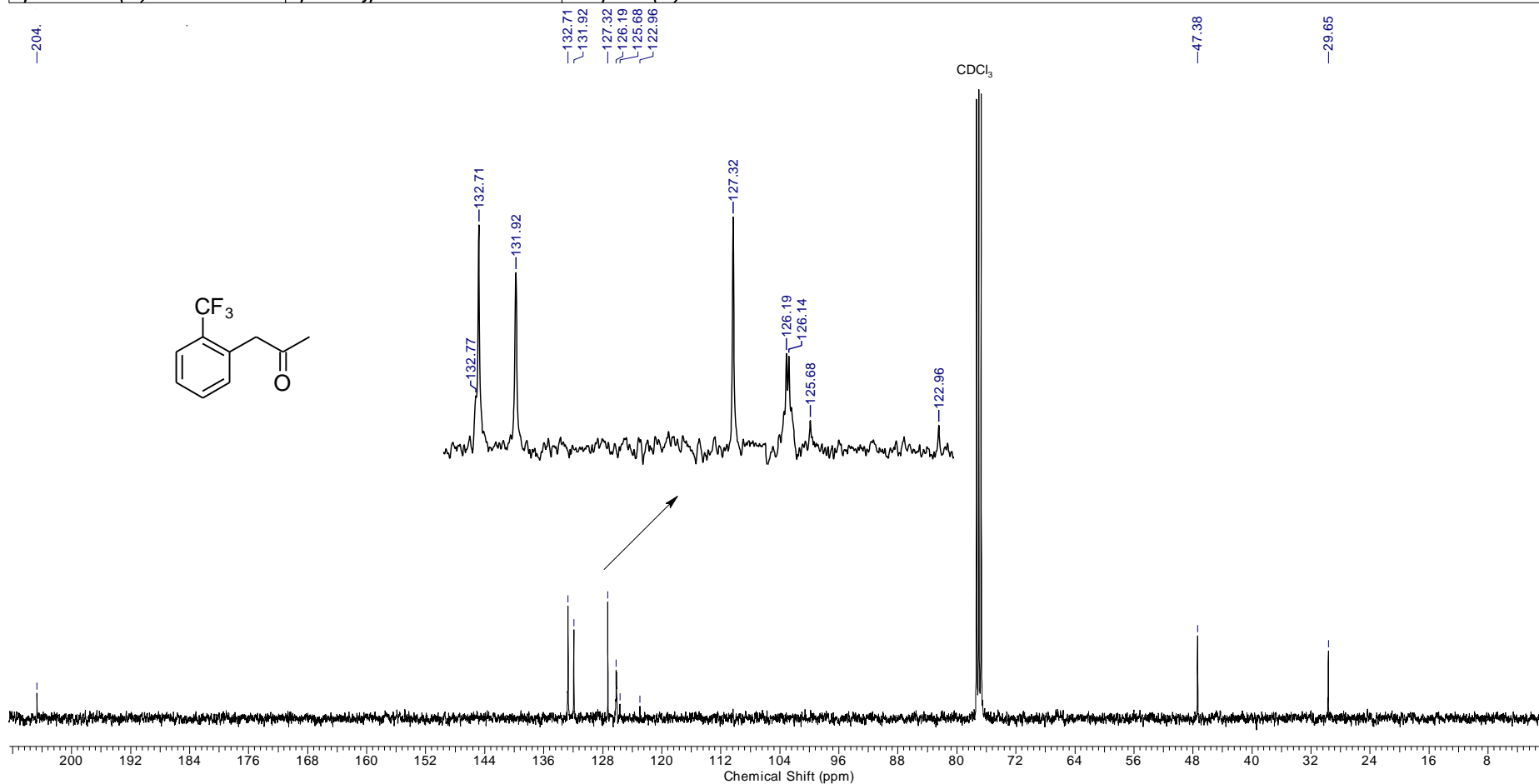
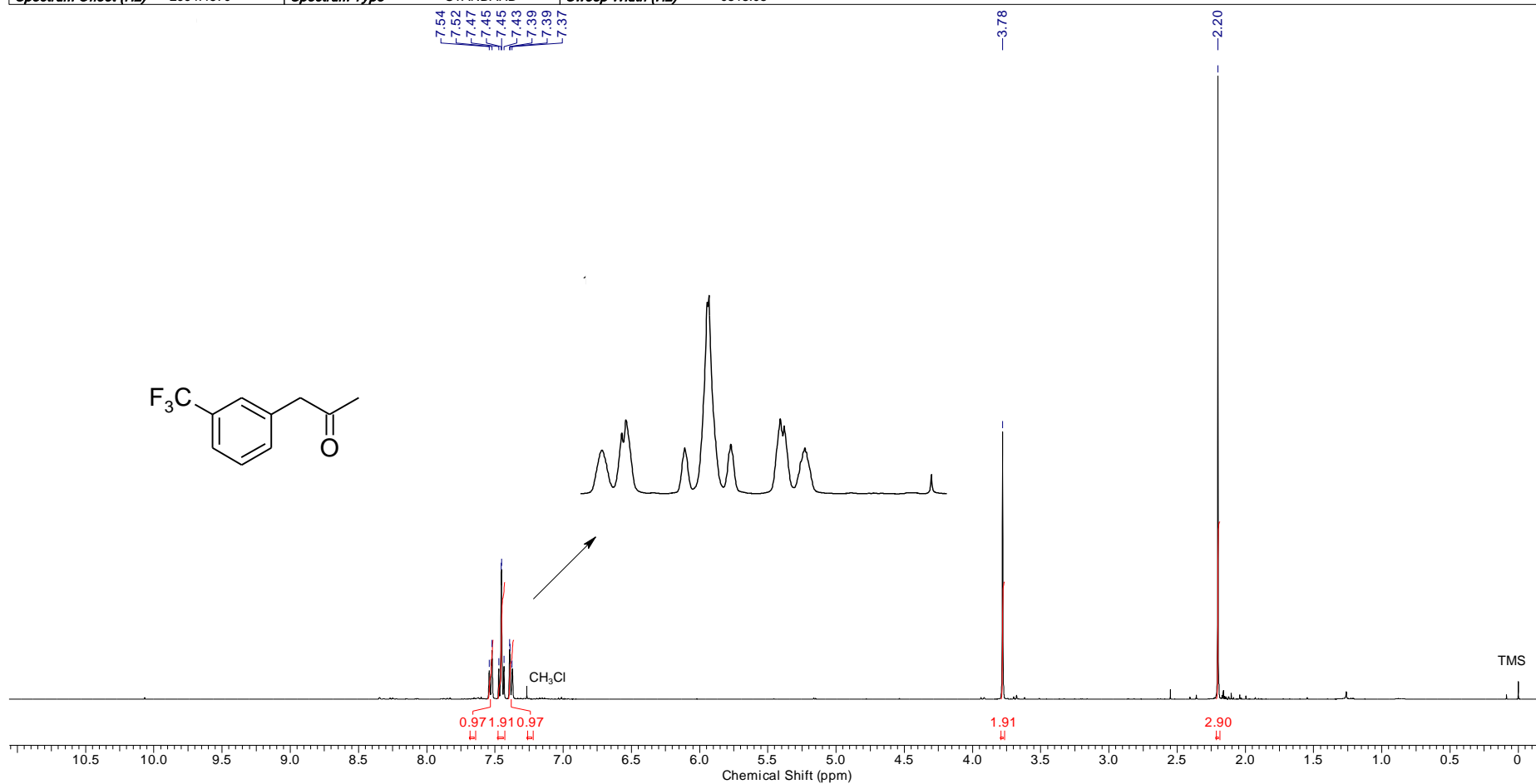


FIGURA 1.76 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 90i

Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Original Points Count	32768	Owner	nMrsu
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect	Solvent	CHLOROFORM-d
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	57.00	SW(cyclical) (Hz)	6818.18
Spectrum Offset (Hz)	2994.4370	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08		

FIGURA 1.77 - Espectro de RMN de ^1H do composto **90j**

Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62		
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect
Points Count	32768	Pulse Sequence	zpgg30	Original Points Count	16384
Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD	Receiver Gain	2050.00
				SW(cyclical) (Hz)	24671.05
				Solvent	CHLOROFORM-d
				Sweep Width (Hz)	24670.30

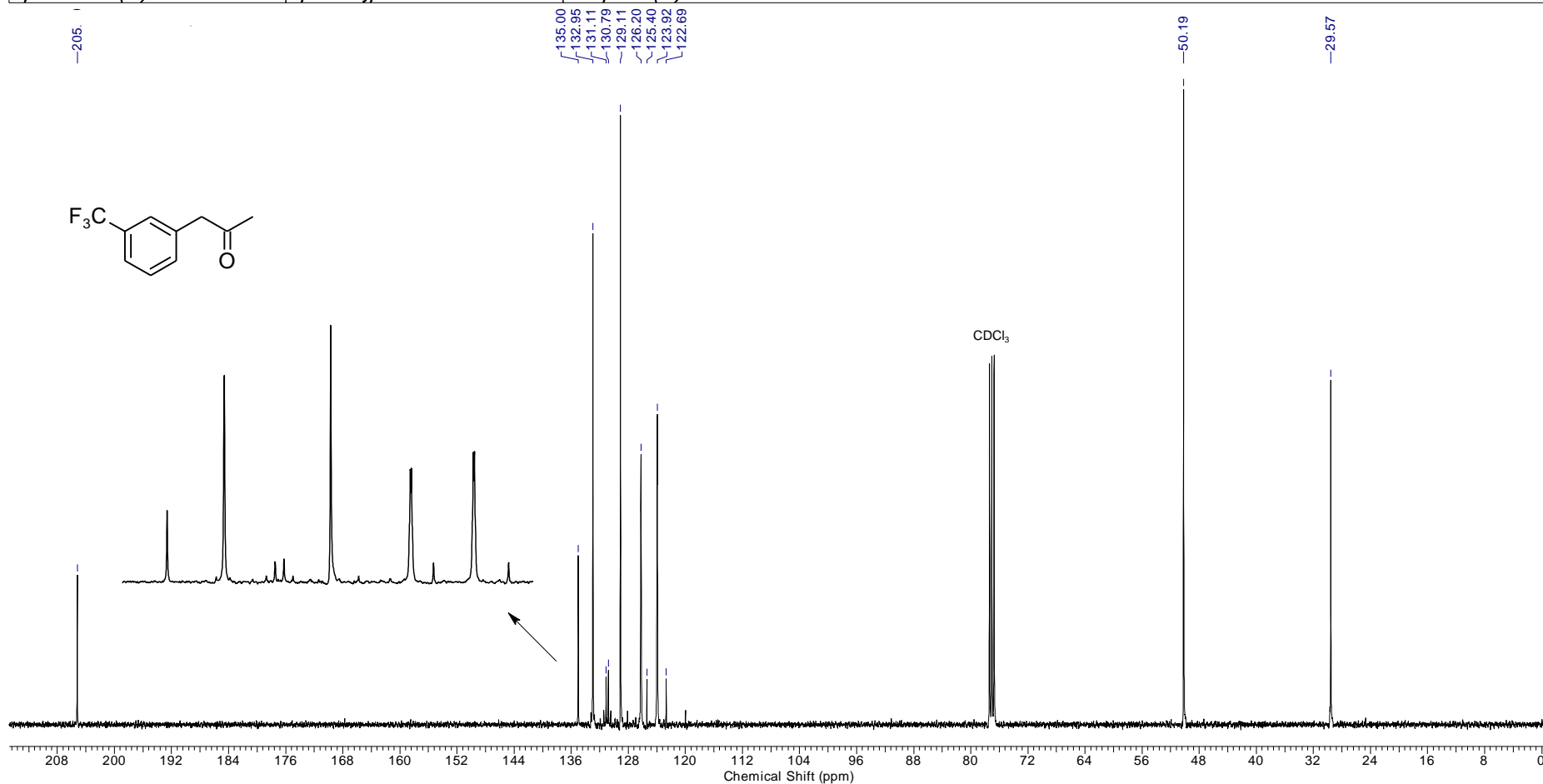
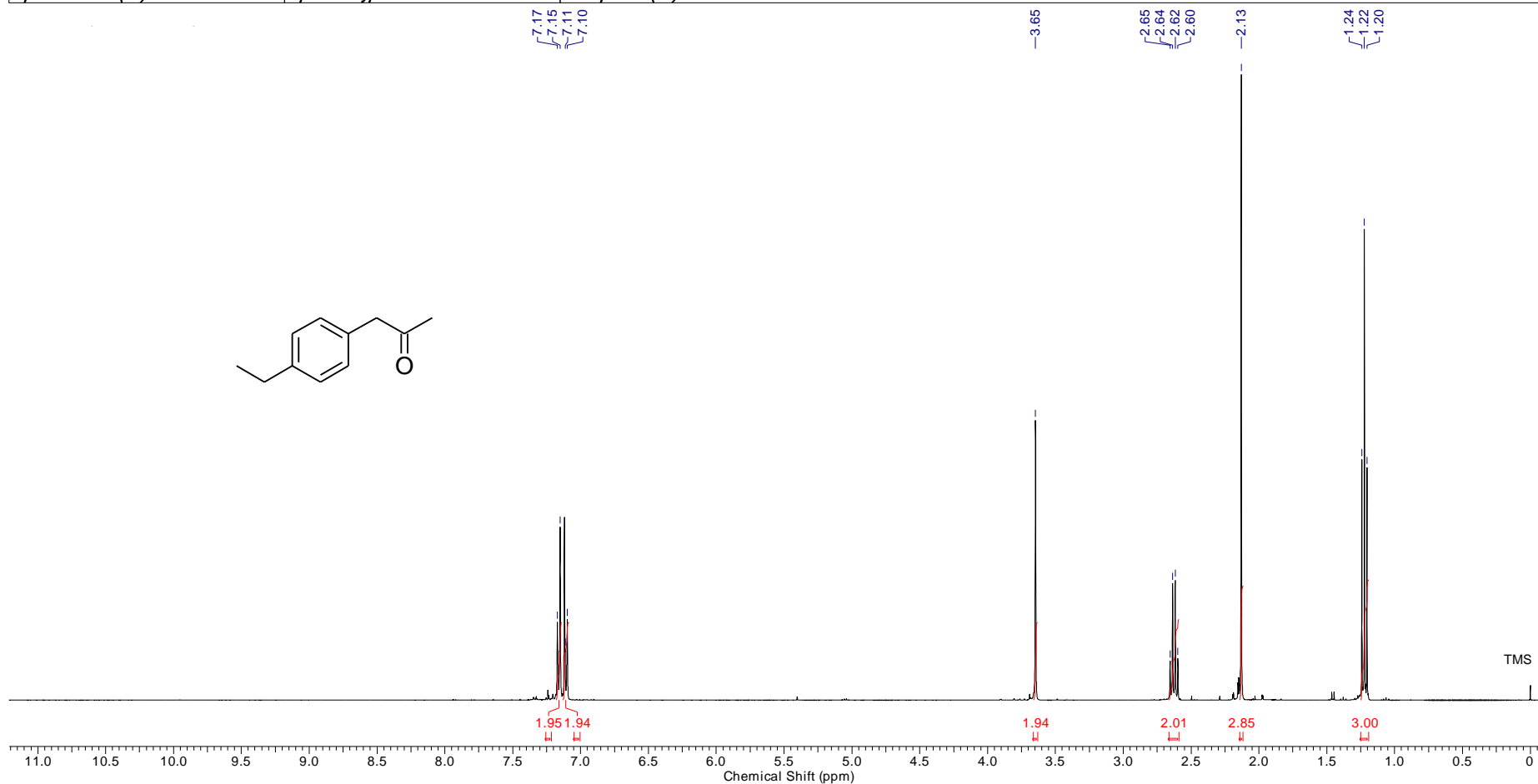
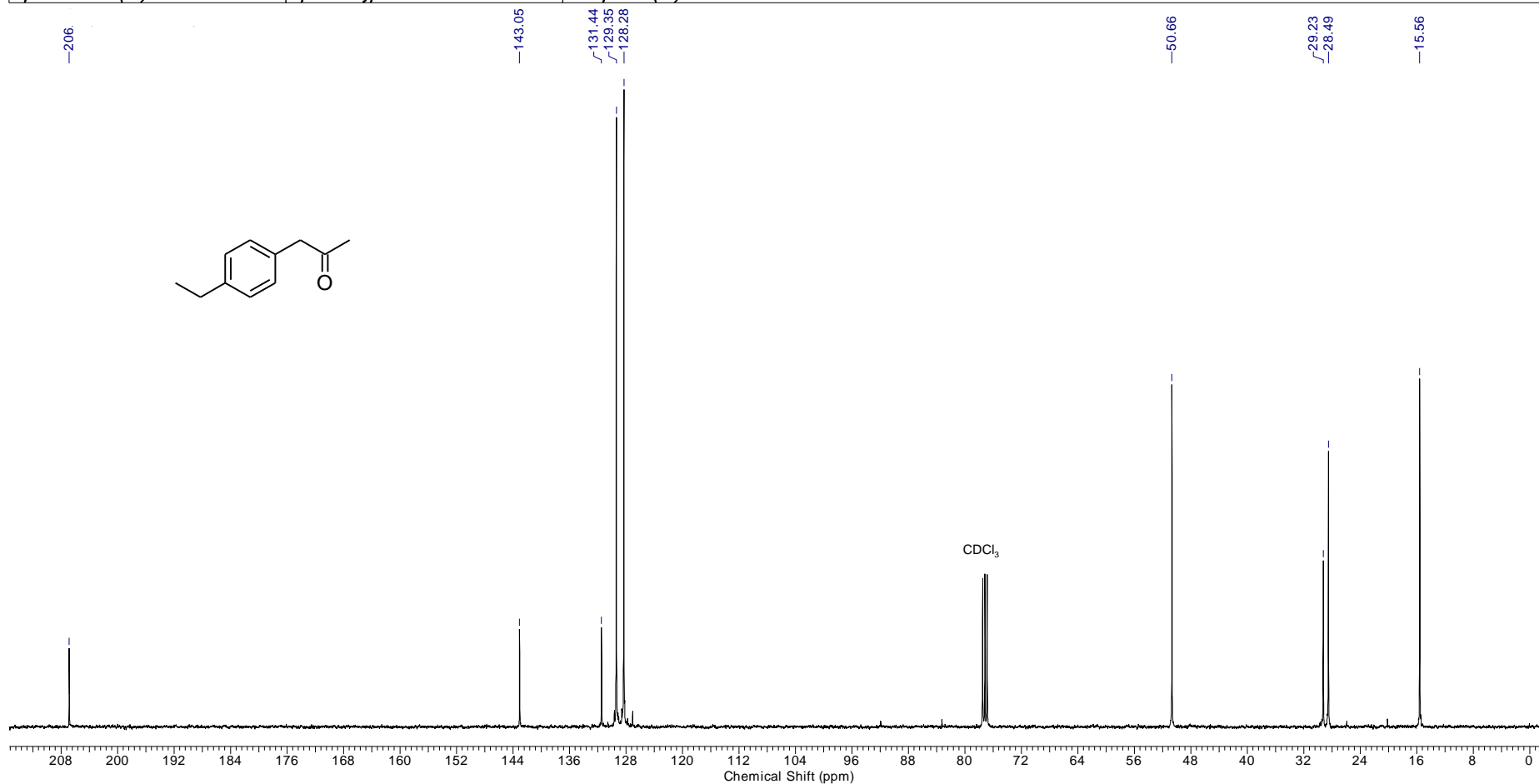


FIGURA 1.78 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 90j

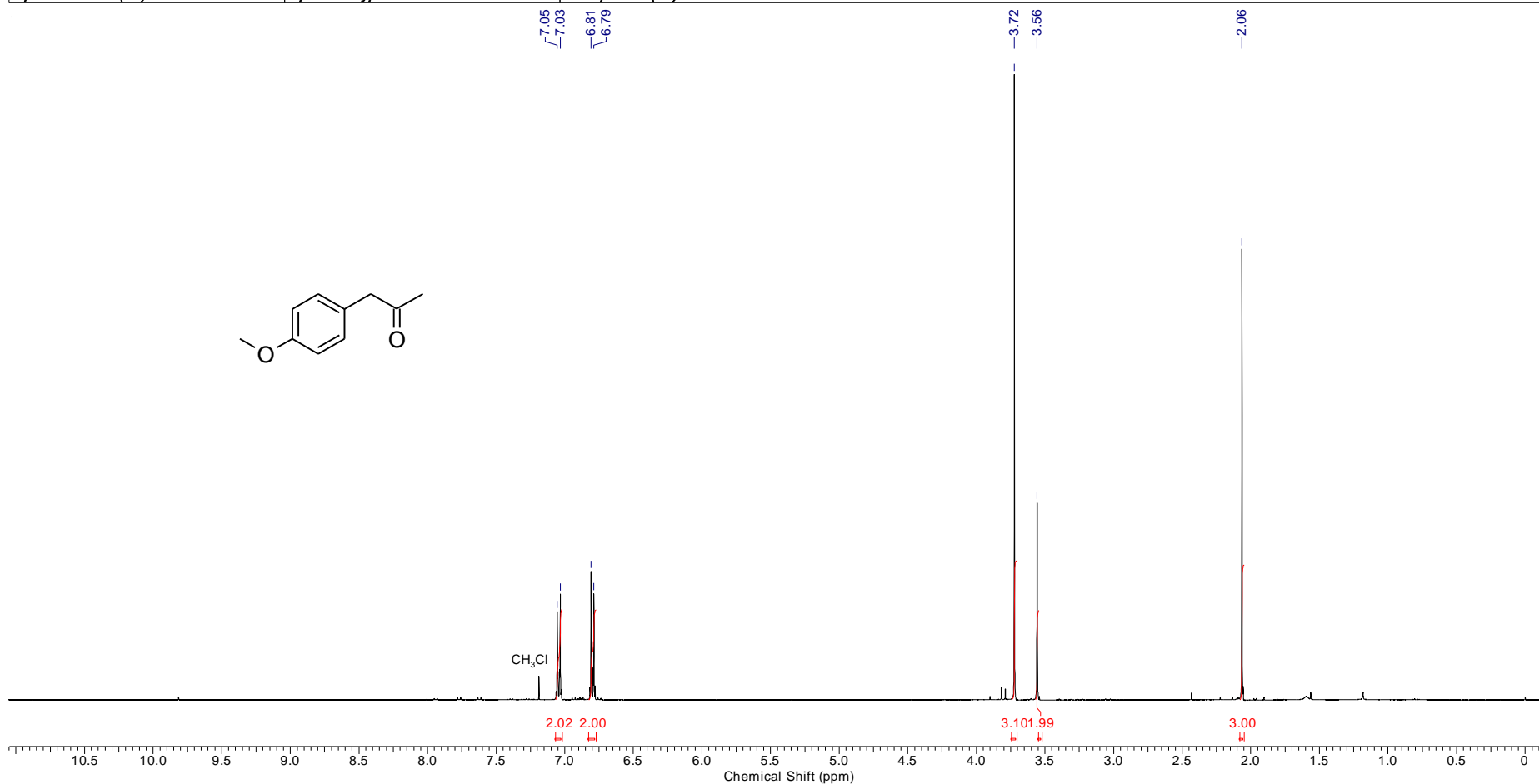
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Original Points Count	32768	Owner	nmrslu
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Origin	spect	Solvent	CHLOROFORM-d
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	36.00	SW(cyclical) (Hz)	6818.18
Spectrum Offset (Hz)	2983.9102	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08		

FIGURA 1.79 - Espectro de RMN de ¹H do composto **90k**

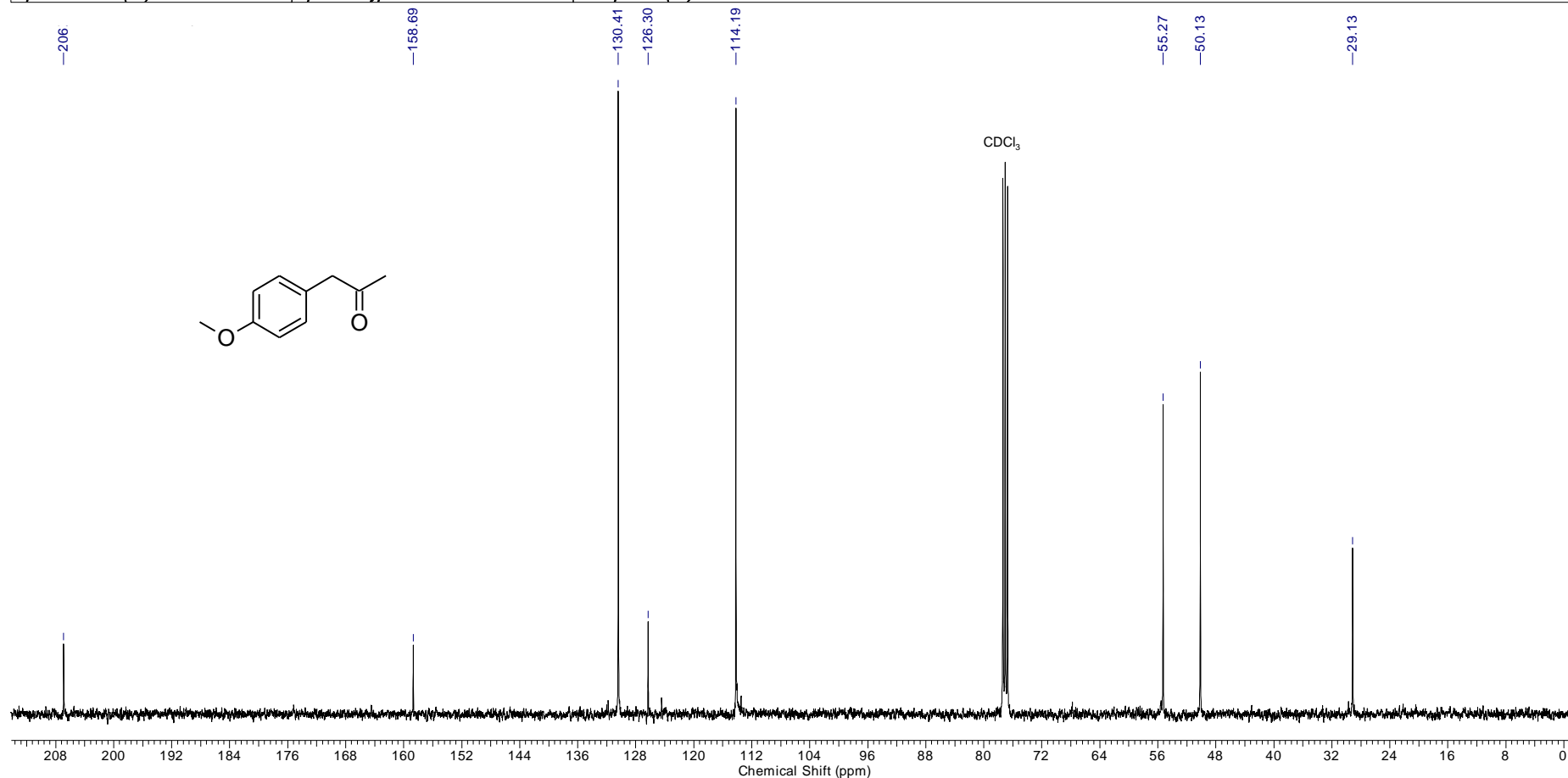
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmrsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.80 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **90k**

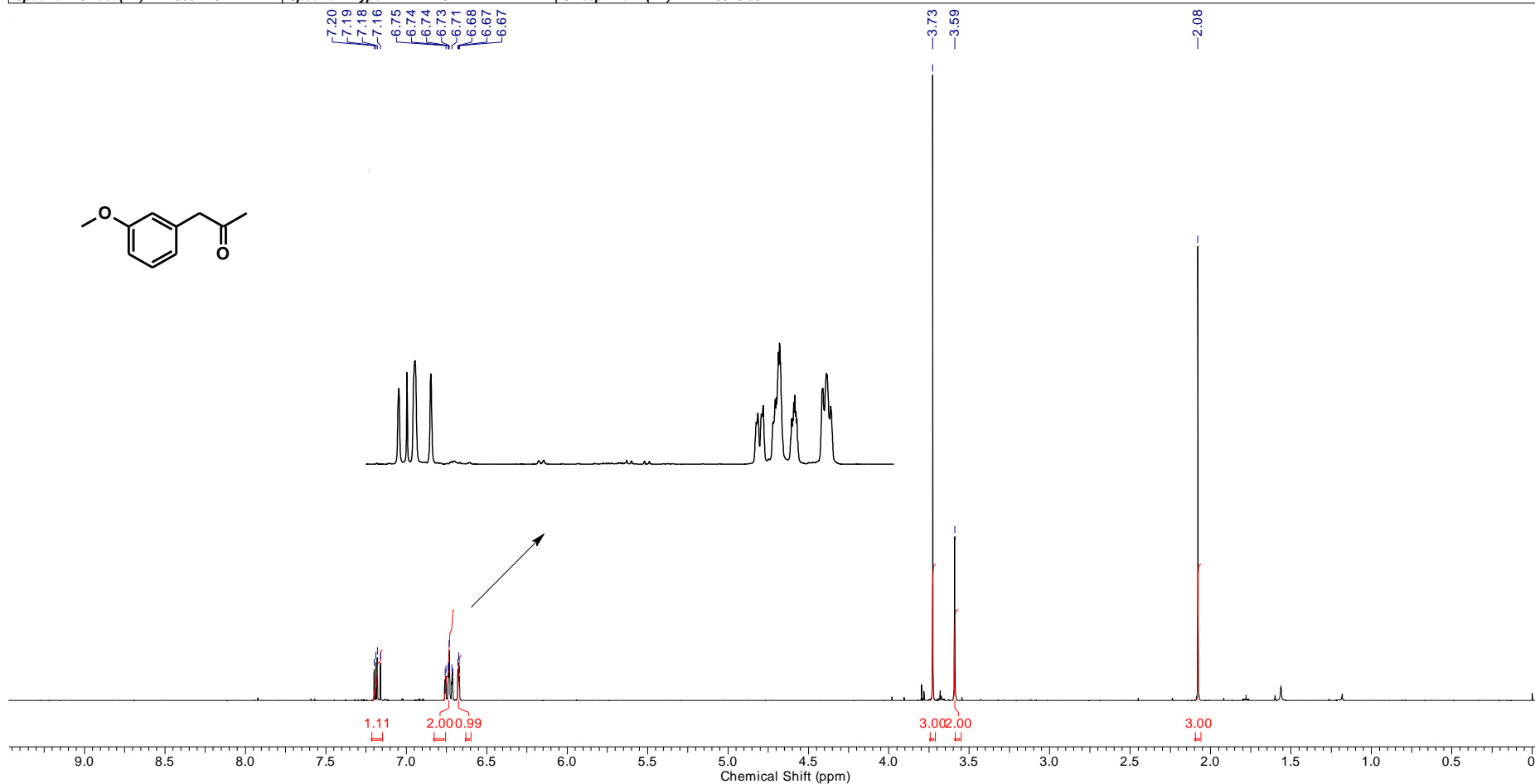
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Original Points Count	32768	Owner	nmsu
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect	Solvent	CHLOROFORM-d
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	114.00	SW(cyclical) (Hz)	6818.18
Spectrum Offset (Hz)	2962.8340	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08		

FIGURA 1.81 - Espectro de RMN de ¹H do composto **901**

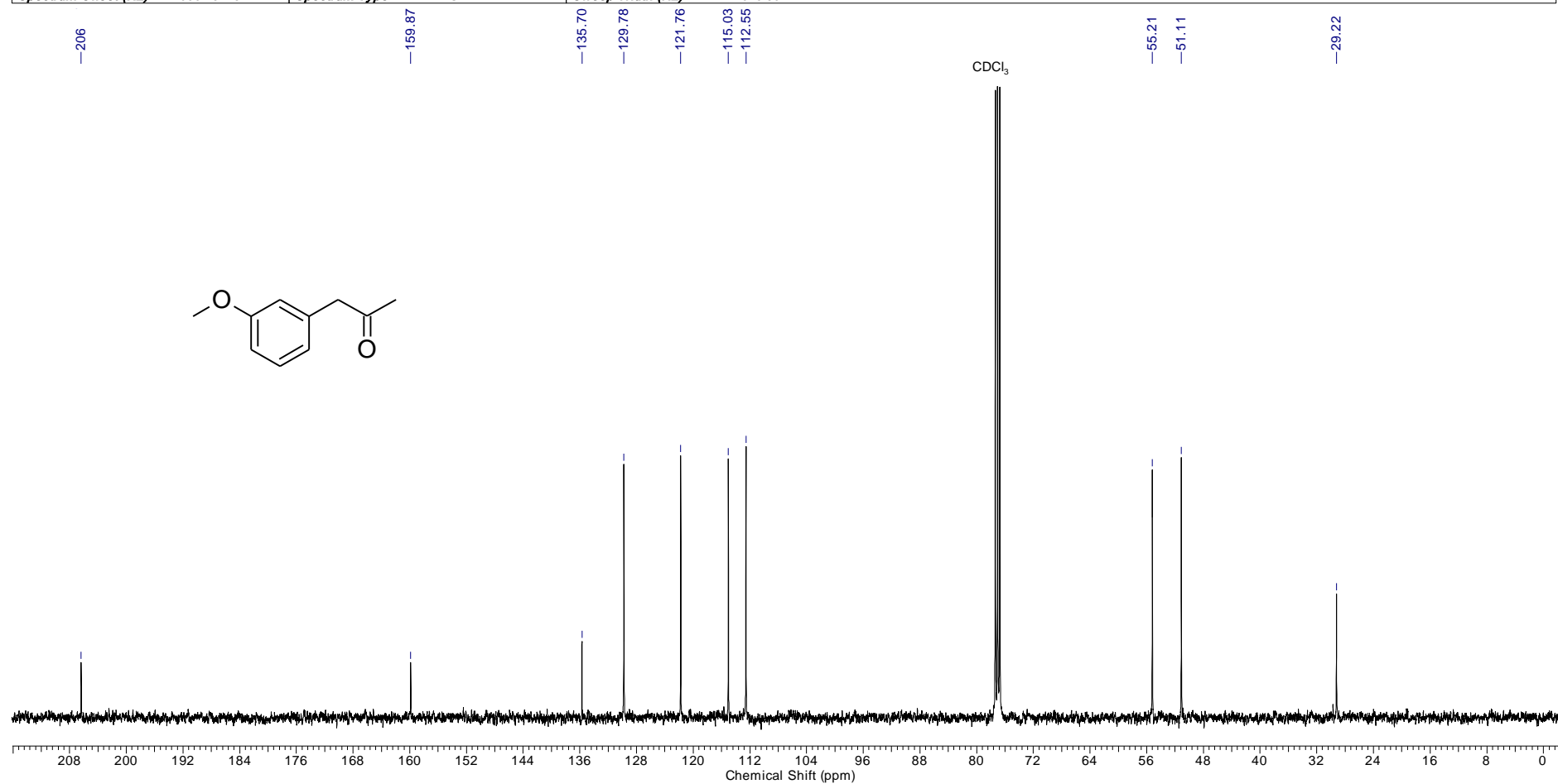
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmrsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.82 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 90I

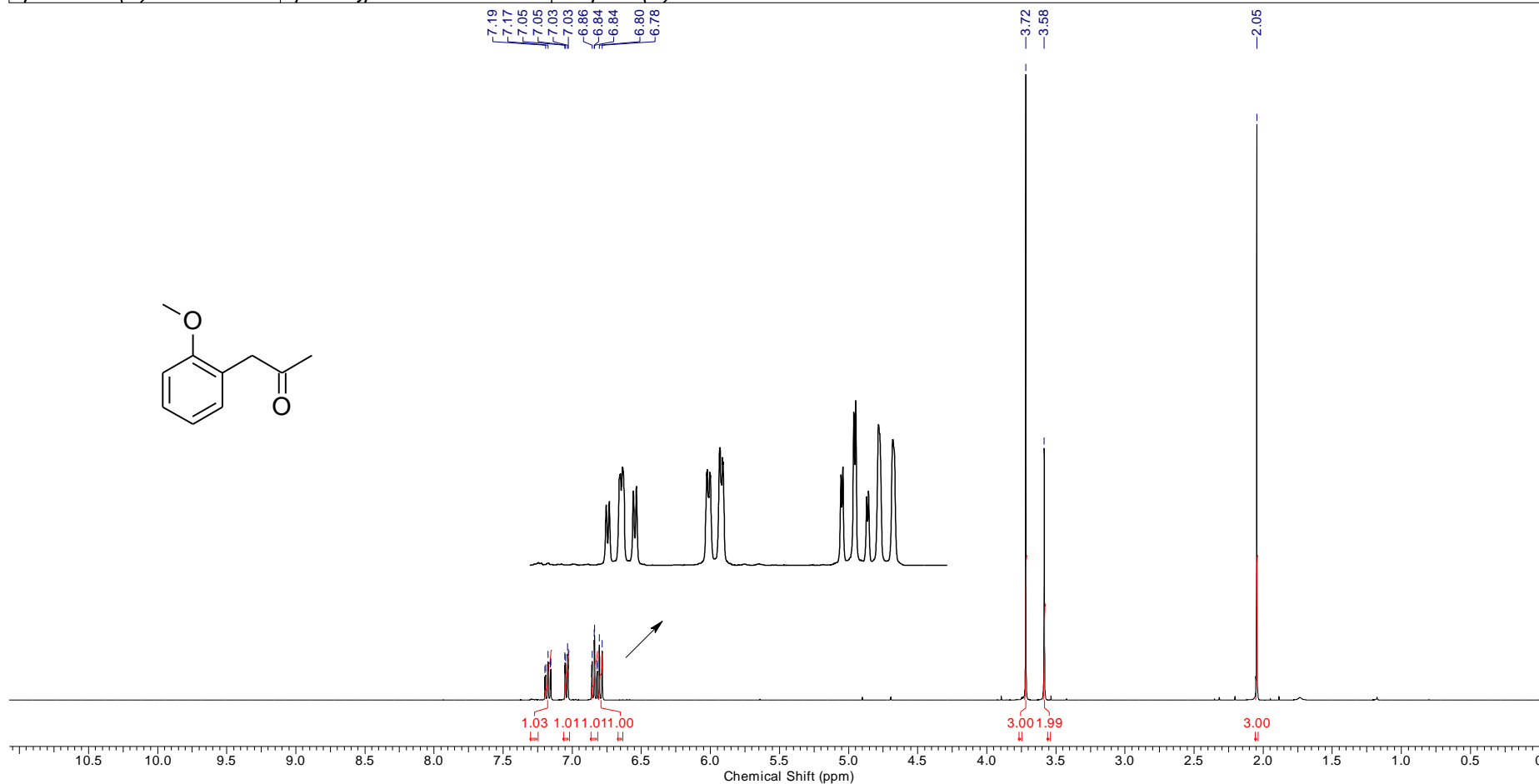
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15						
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nmrsu
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	114.00	SW(cyclical) (Hz)	6818.18	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	2963.2781	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08				

FIGURA 1.83 - Espectro de RMN de ¹H do composto **90m**

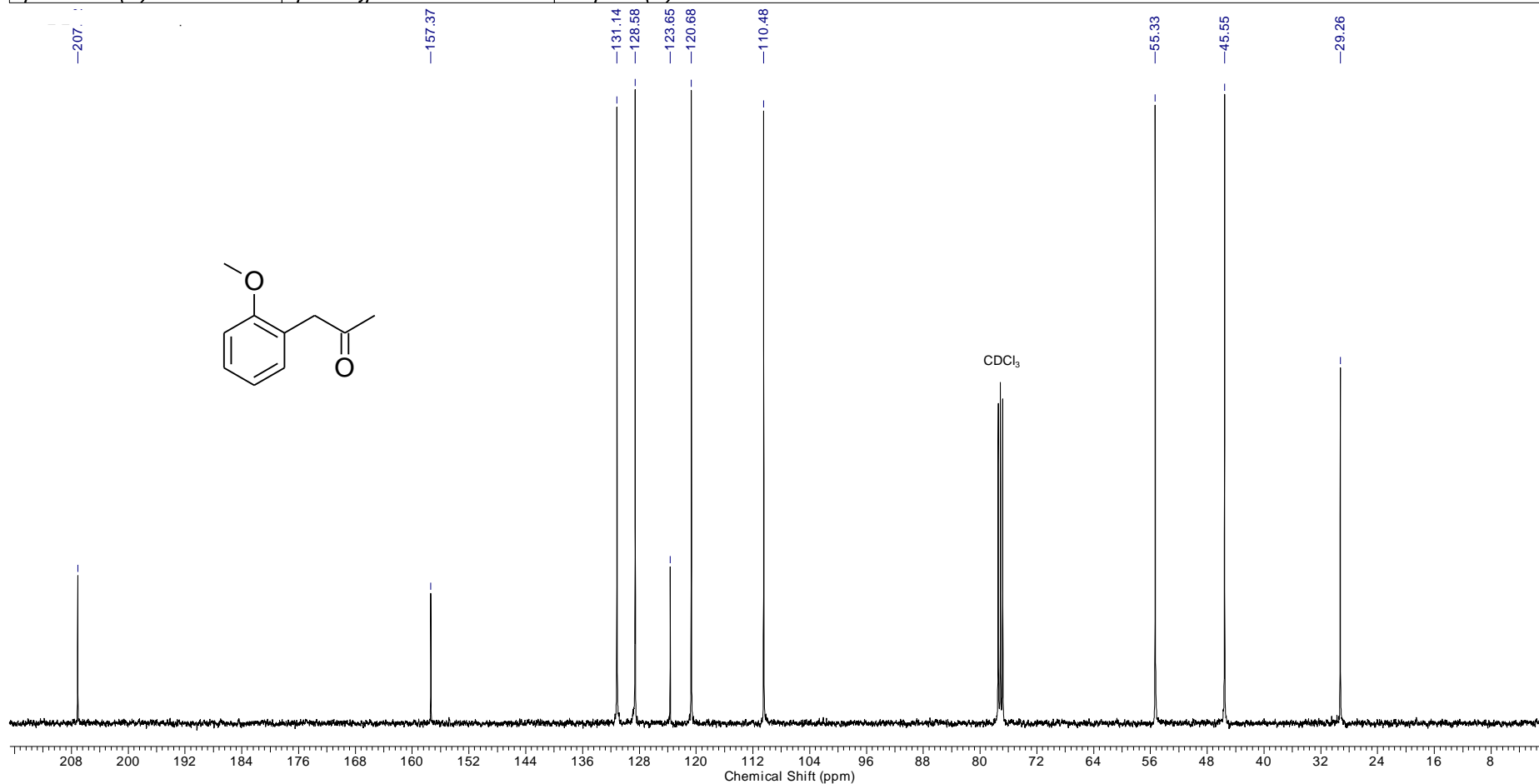
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.84 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 90m

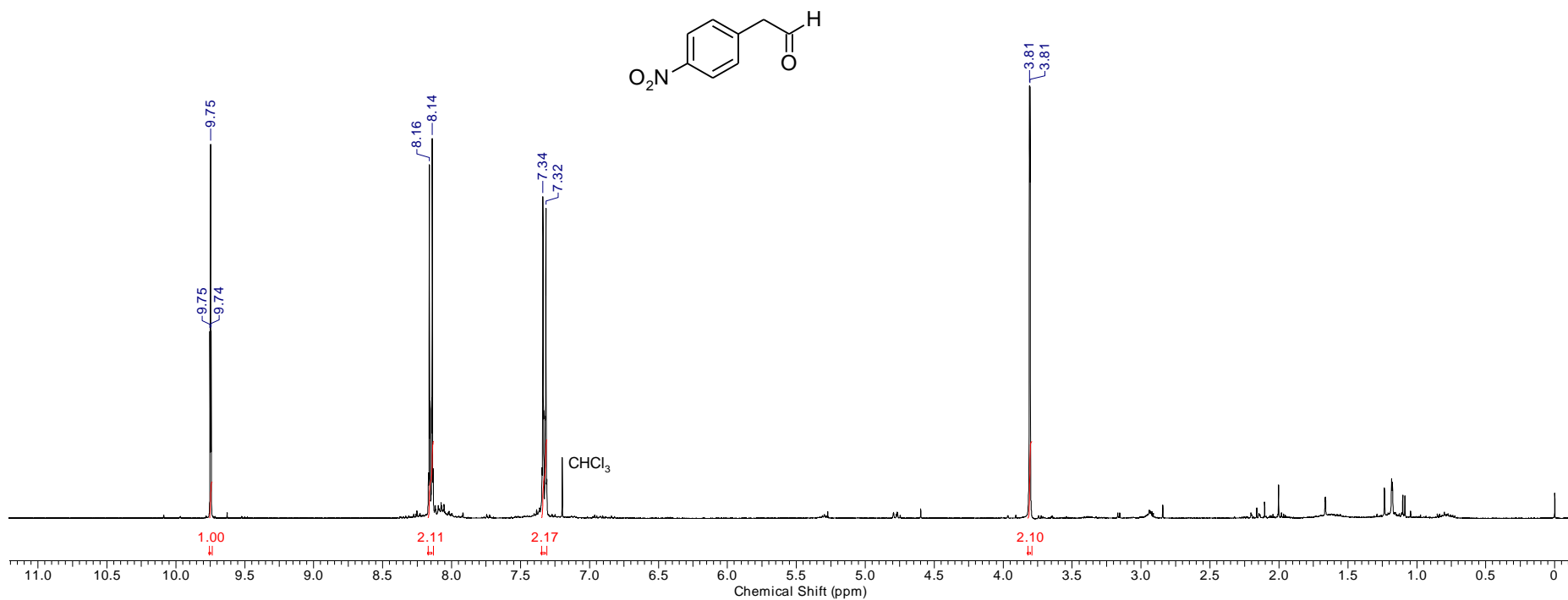
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15						
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nmrsu
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	45.20	SW(cyclical) (Hz)	6818.18	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	2956.2241	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08				

FIGURA 1.85 - Espectro de RMN de ^1H do composto **90n**

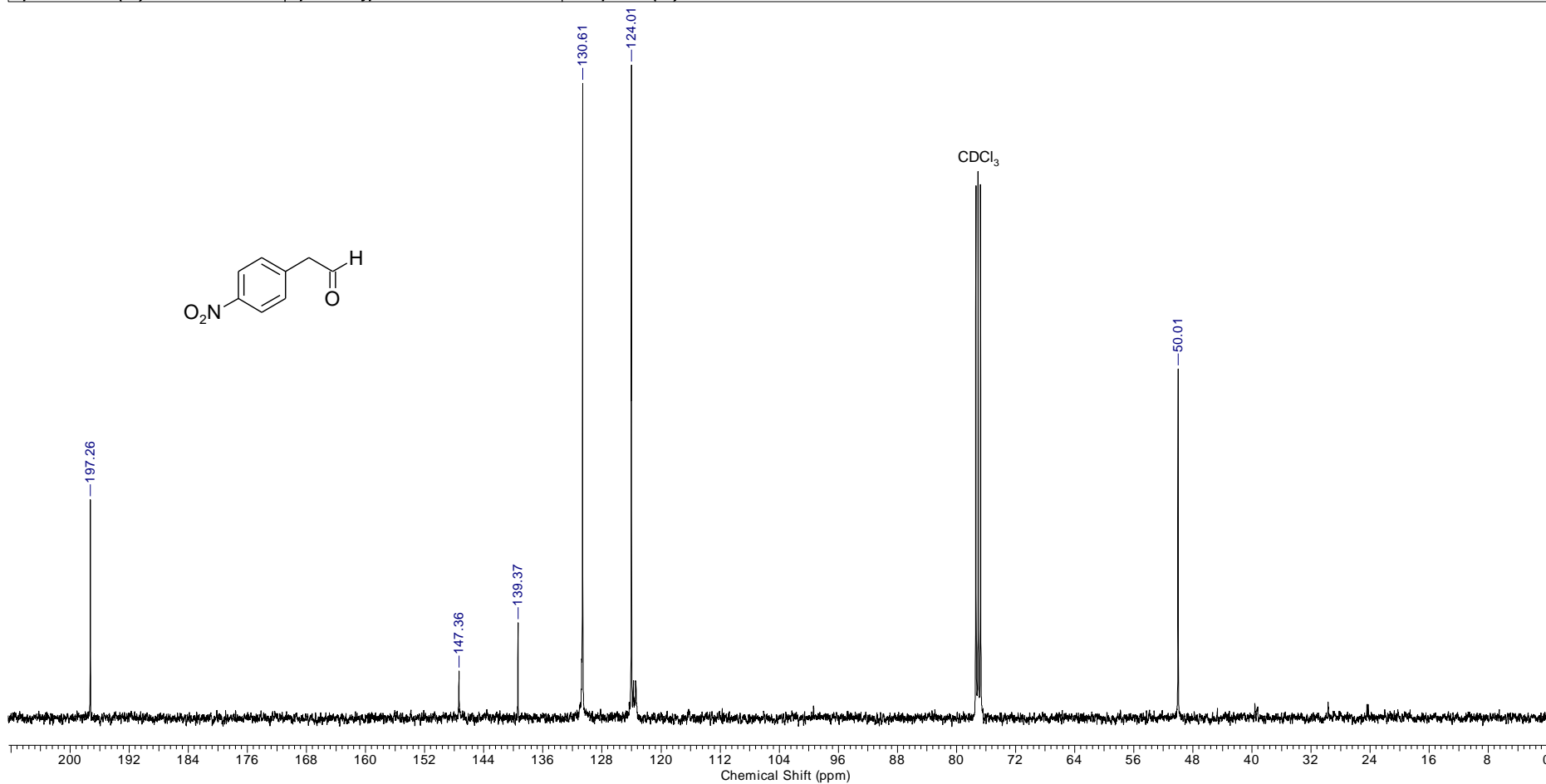
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmrsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.86 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **90n**

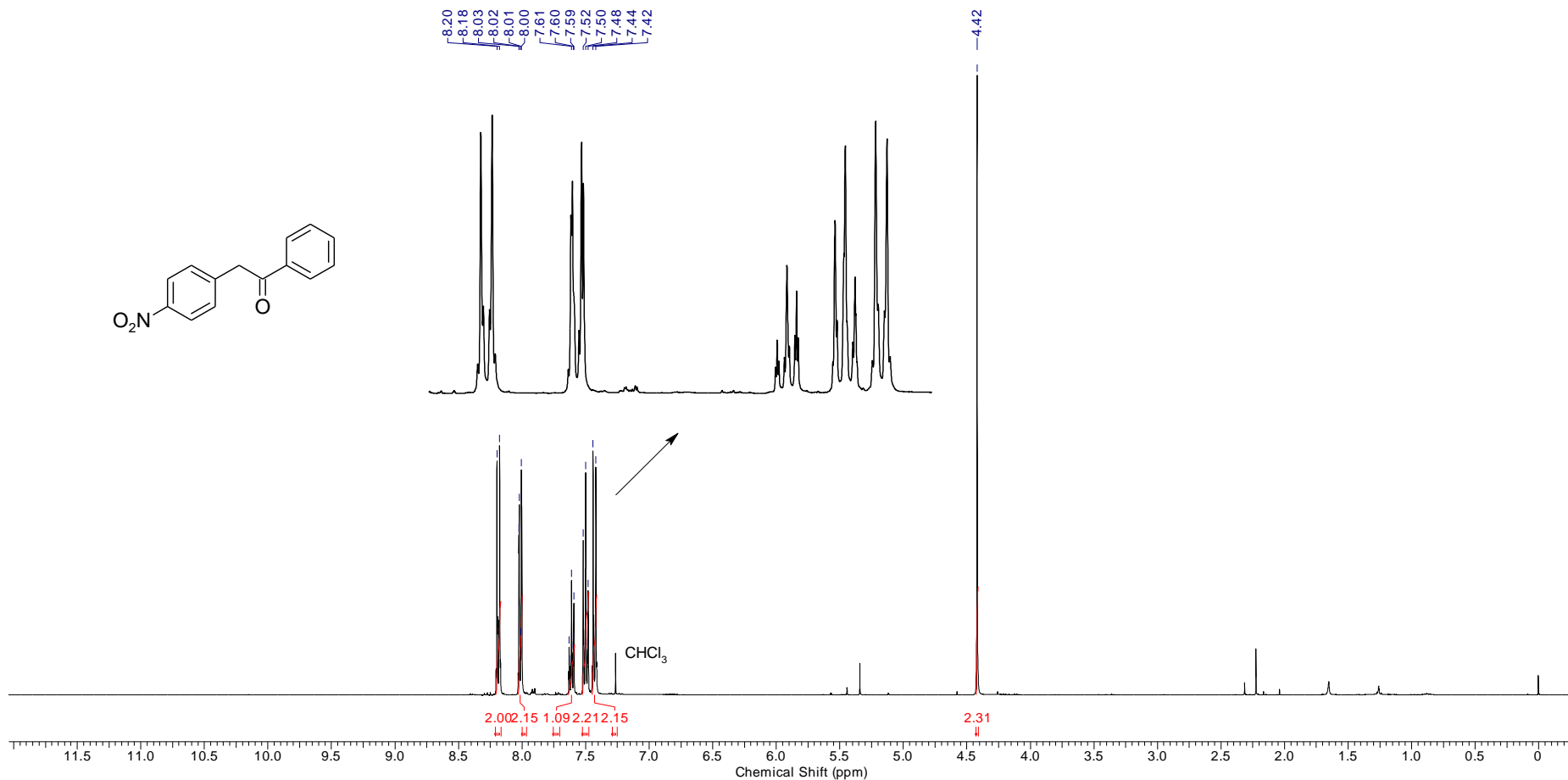
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Original Points Count	32768	Owner	nmsu
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect	Solvent	CHLOROFORM-d
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	114.00	SW(cyclical) (Hz)	6818.18
Spectrum Offset (Hz)	2966.4646	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08		

FIGURA 1.87 - Espectro de RMN de ¹H do composto **99b**

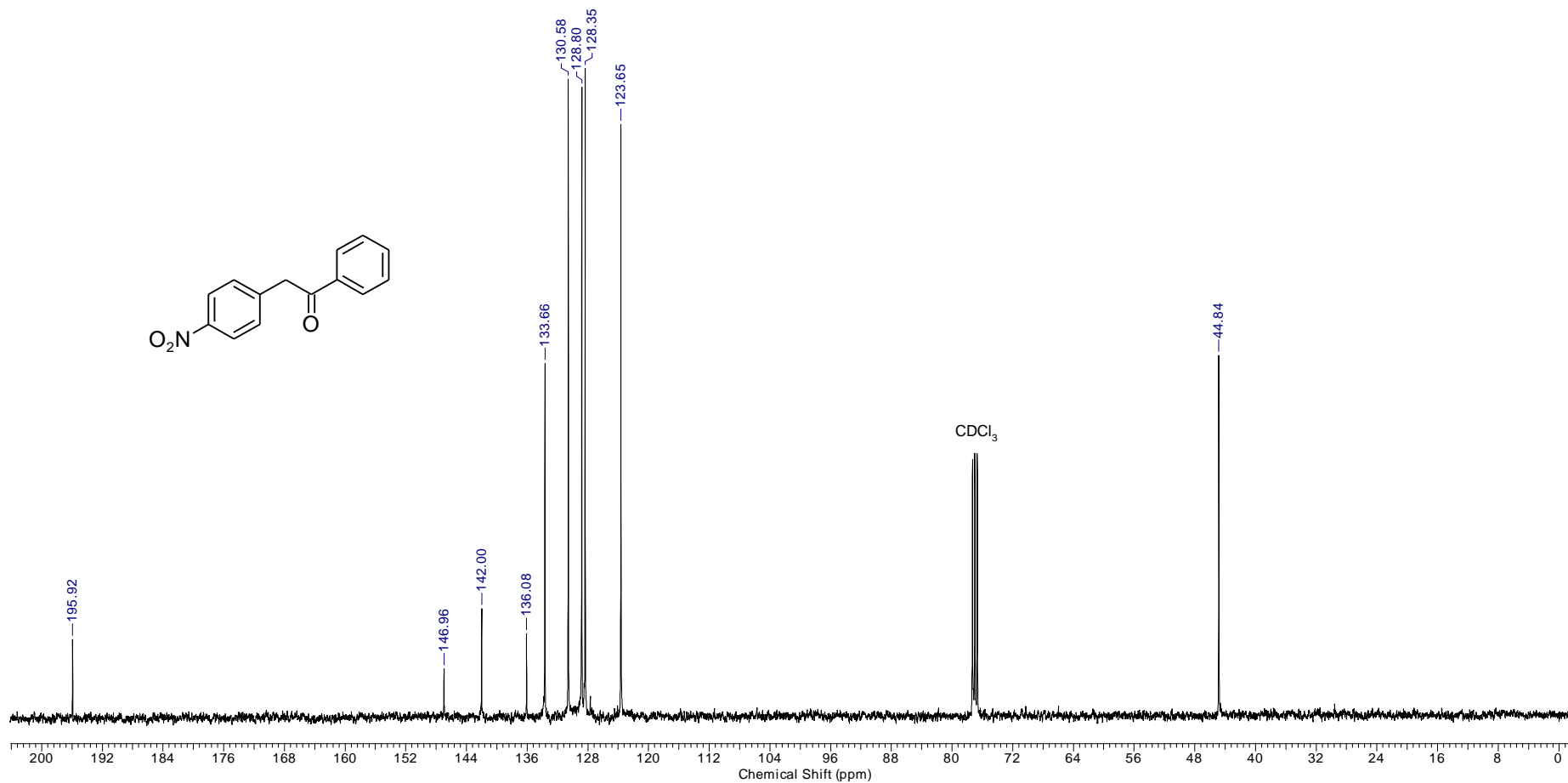
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62	Original Points Count	16384	Owner	nmrsu
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Solvent	CHLOROFORM-d
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05
Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30		

FIGURA 1.88 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **99b**

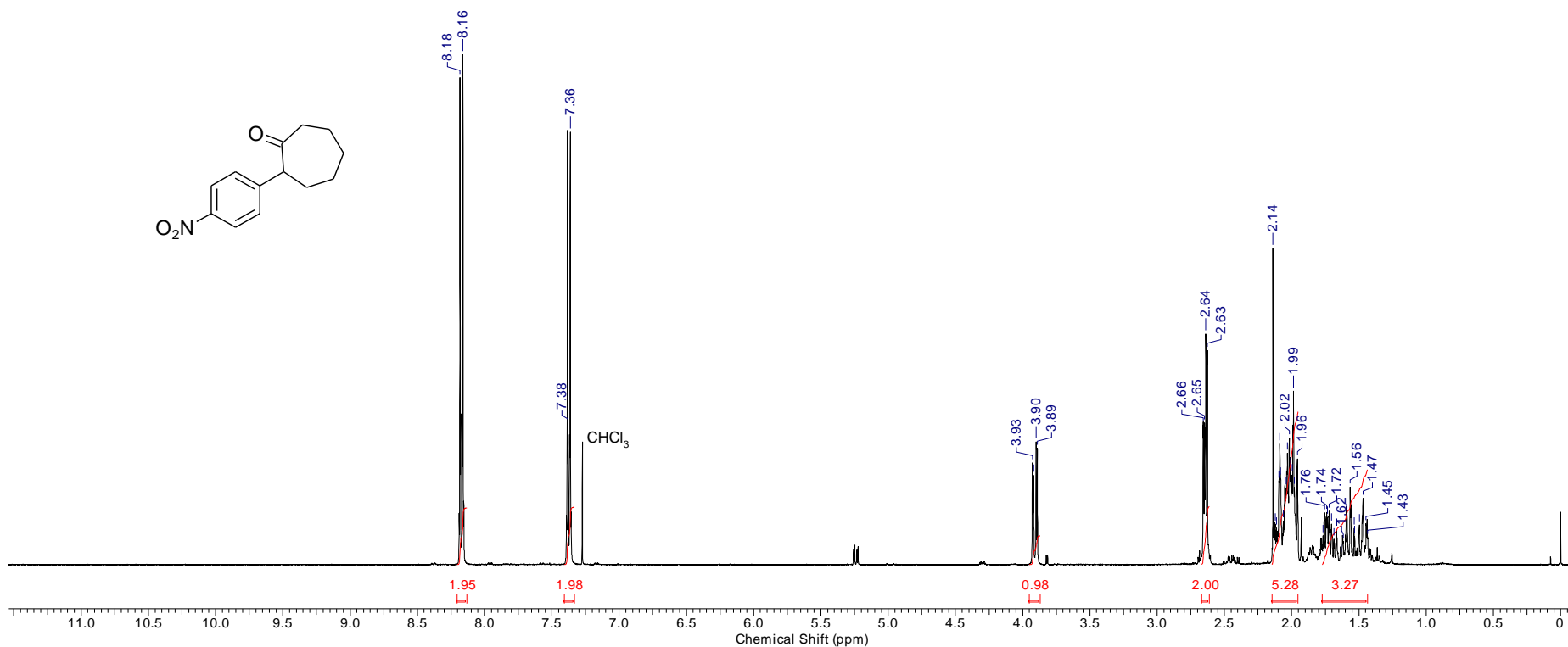
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.13	Origin	spect	Original Points Count	32768
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Receiver Gain	32.00	SW(cyclical) (Hz)	6818.18
Owner	root	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg	Spectrum Type	STANDARD
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2995.7383			Sweep Width (Hz)	6818.08

FIGURA 1.89 - Espectro de RMN de ¹H do composto 99c

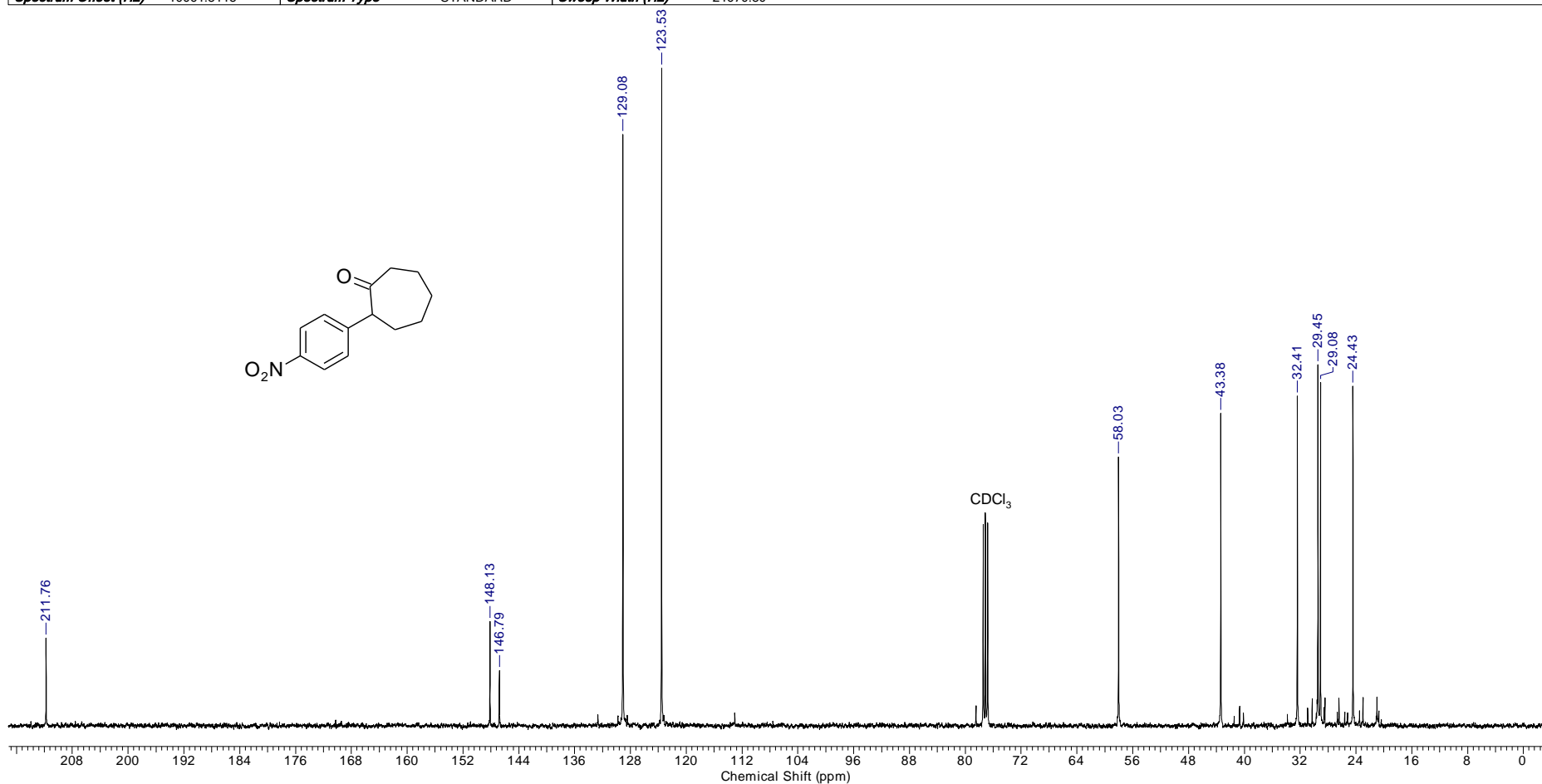
Acquisition Time (sec)	0.6816	Frequency (MHz)	100.61		
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect
Owner	root	Points Count	32768	Receiver Gain	724.00
Solvent	CHLOROFORM-d	Pulse Sequence	zgpg30	SW(cyclical) (Hz)	24038.46
		Spectrum Offset (Hz)	10049.9600	Spectrum Type	STANDARD
				Sweep Width (Hz)	24037.73

FIGURA 1.90 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **99c**

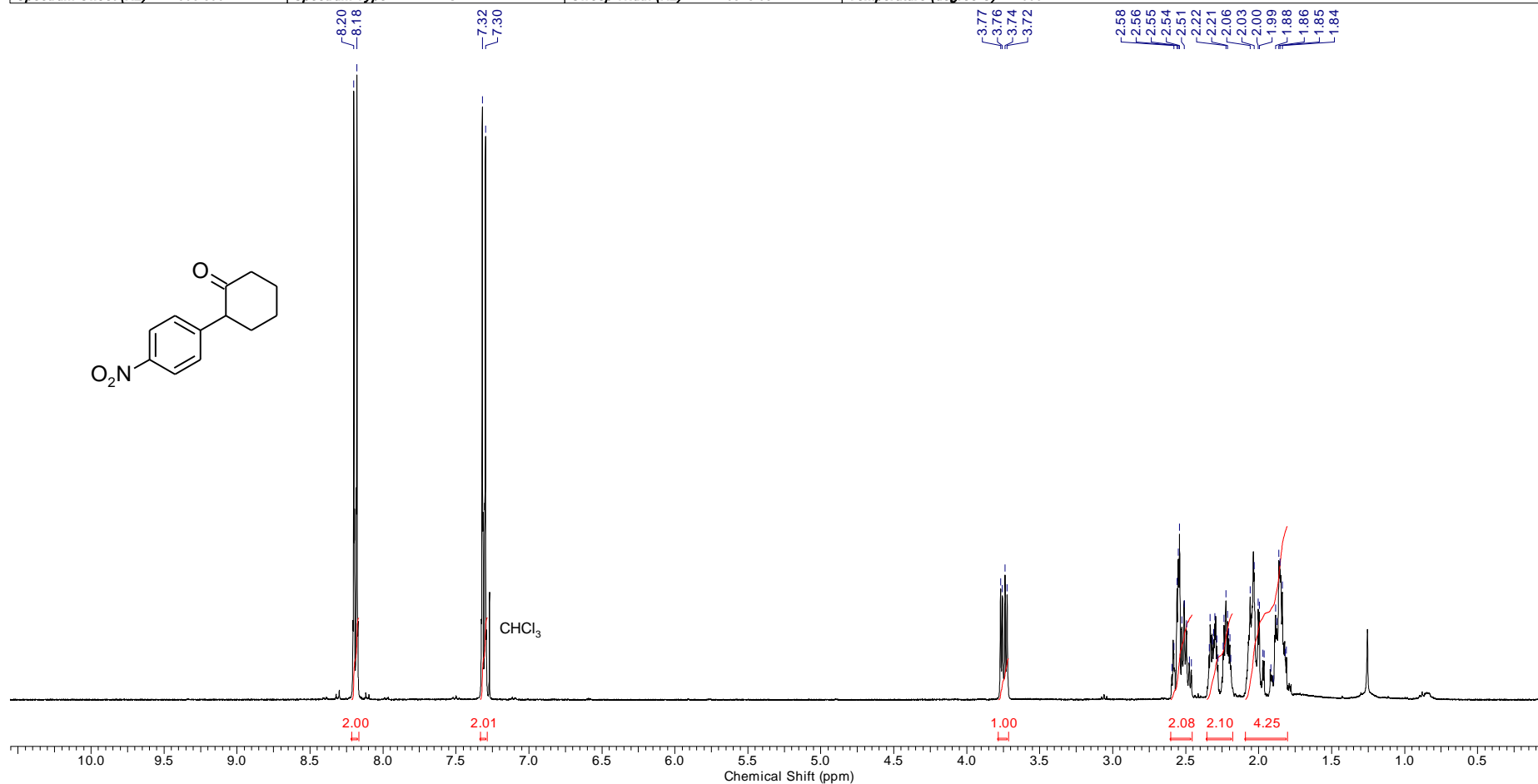
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15		
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect
Owner	nmrsu	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2996.8625	Receiver Gain	114.00
		Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08
				Original Points Count	32768
				SW(cyclical) (Hz)	6818.18
				Temperature (degree C)	22.600

FIGURA 1.91 - Espectro de RMN de ¹H do composto 99d

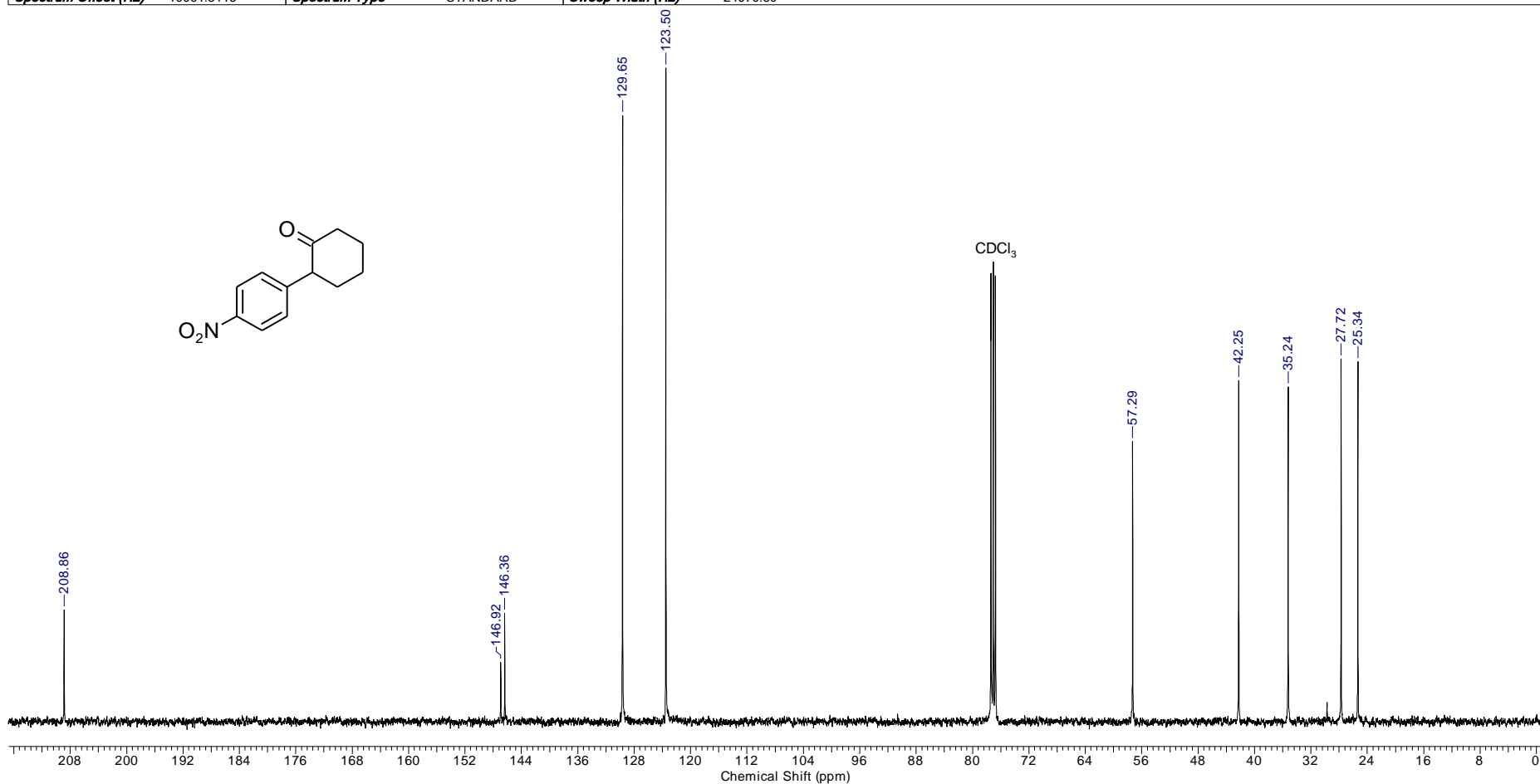
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmrsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.92 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **99d**

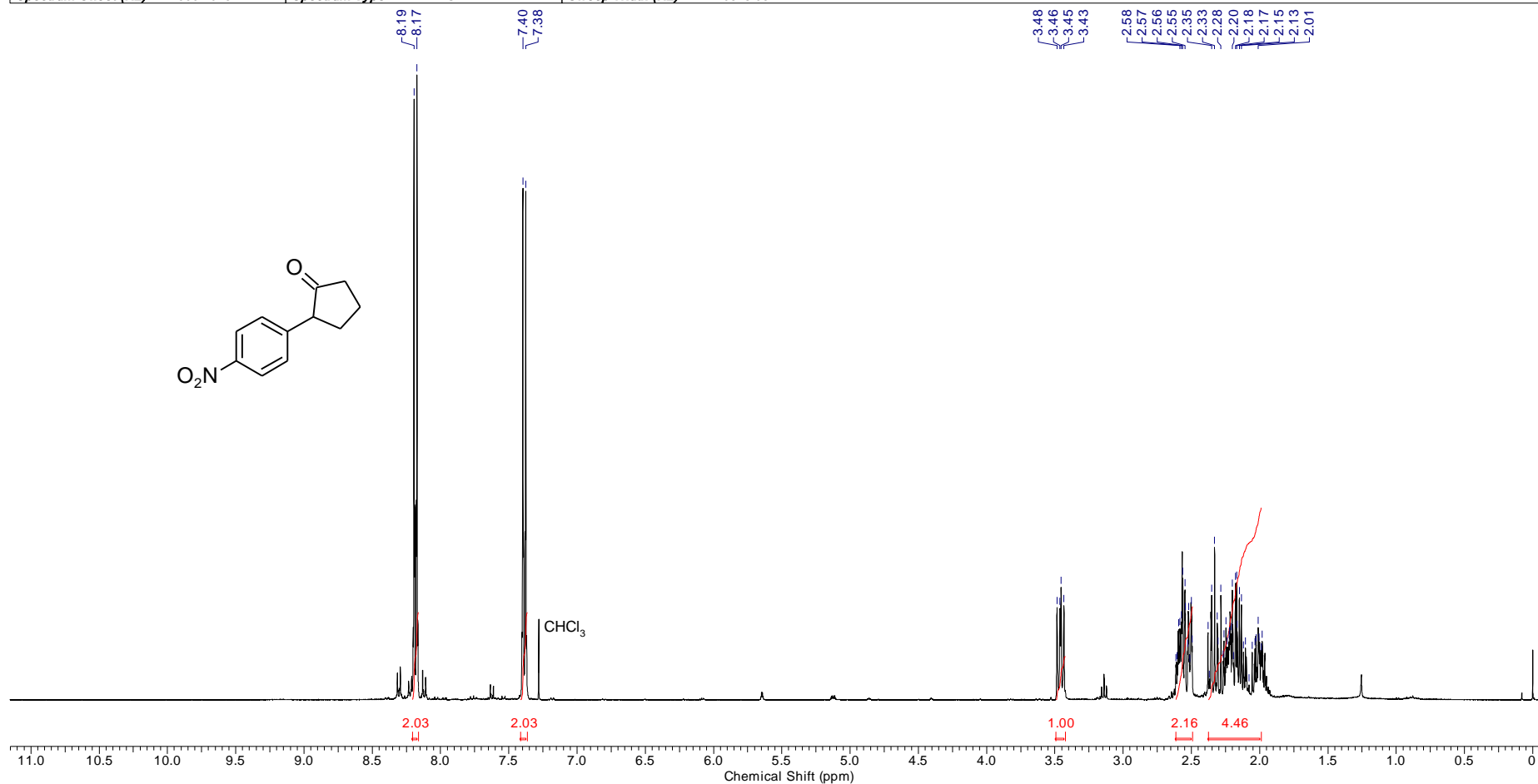
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Original Points Count	32768	Owner	nmrsu
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Origin	spect	Solvent	CHLOROFORM-d
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	114.00	SW(cyclical) (Hz)	6818.18
Spectrum Offset (Hz)	2995.8064	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08	Temperature (degree C)	22.600

FIGURA 1.93 - Espectro de RMN de ¹H do composto 99e

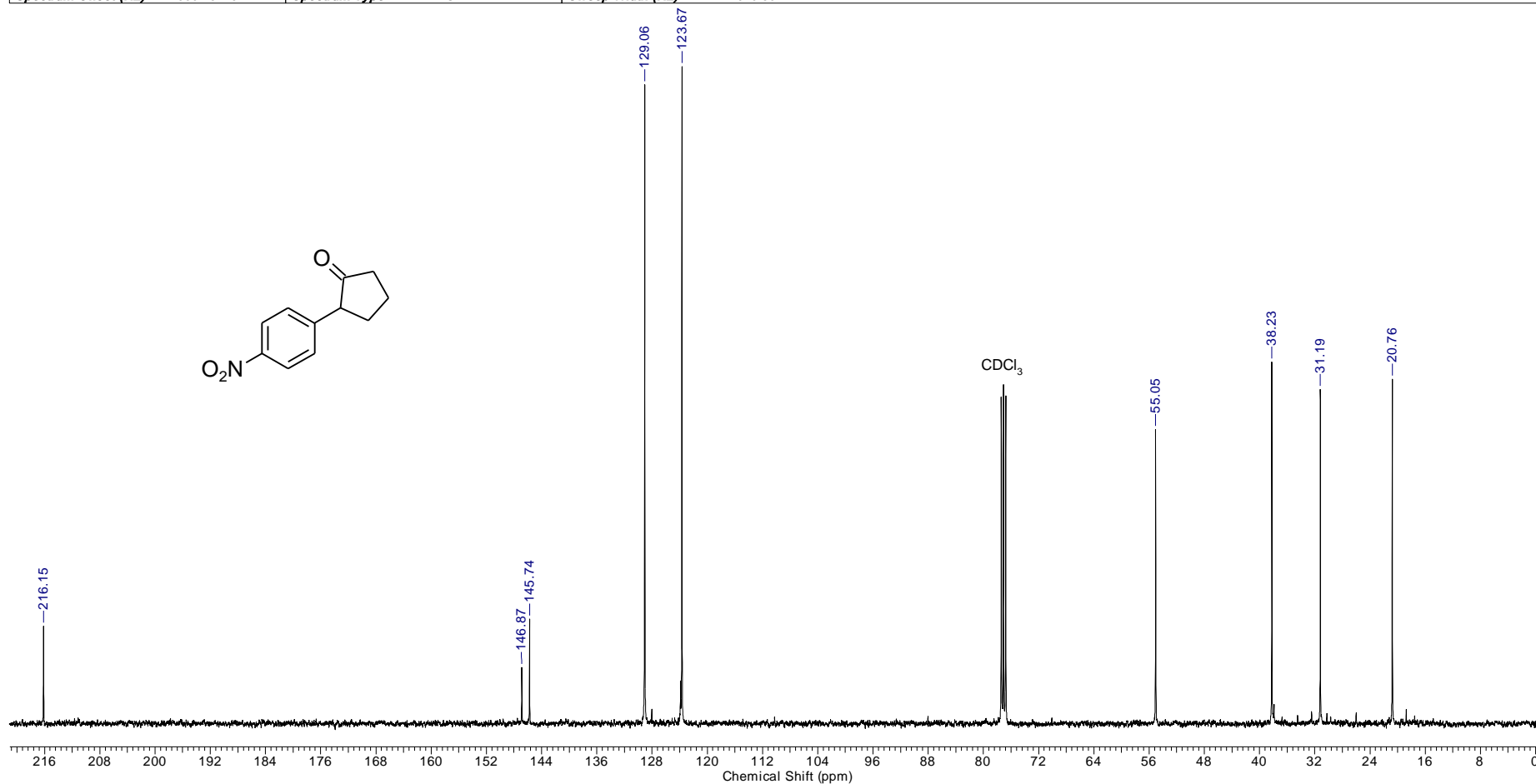
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62		
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Original Points Count	16384
Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD	Receiver Gain	2050.00
				SW(cyclical) (Hz)	24671.05
				Owner	nmrsu
				Solvent	CHLOROFORM-d
				Sweep Width (Hz)	24670.30

FIGURA 1.94 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **99e**

Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15						
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nmrsu
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	114.00	SW(cyclical) (Hz)	6818.18	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	2999.7073	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08				

FIGURA 1.95 - Espectro de RMN de ¹H do composto **99f**

Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62	Original Points Count	16384	Owner	nmsu
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Solvent	CHLOROFORM-d
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05
Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30		

FIGURA 1.96 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **99f**

Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15		
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Origin	spect
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Original Points Count	32768
Spectrum Offset (Hz)	2997.5266	Spectrum Type	STANDARD	Receiver Gain	114.00
				SW(cyclical) (Hz)	6818.18
				Solvent	CHLOROFORM-d
				Sweep Width (Hz)	6818.08

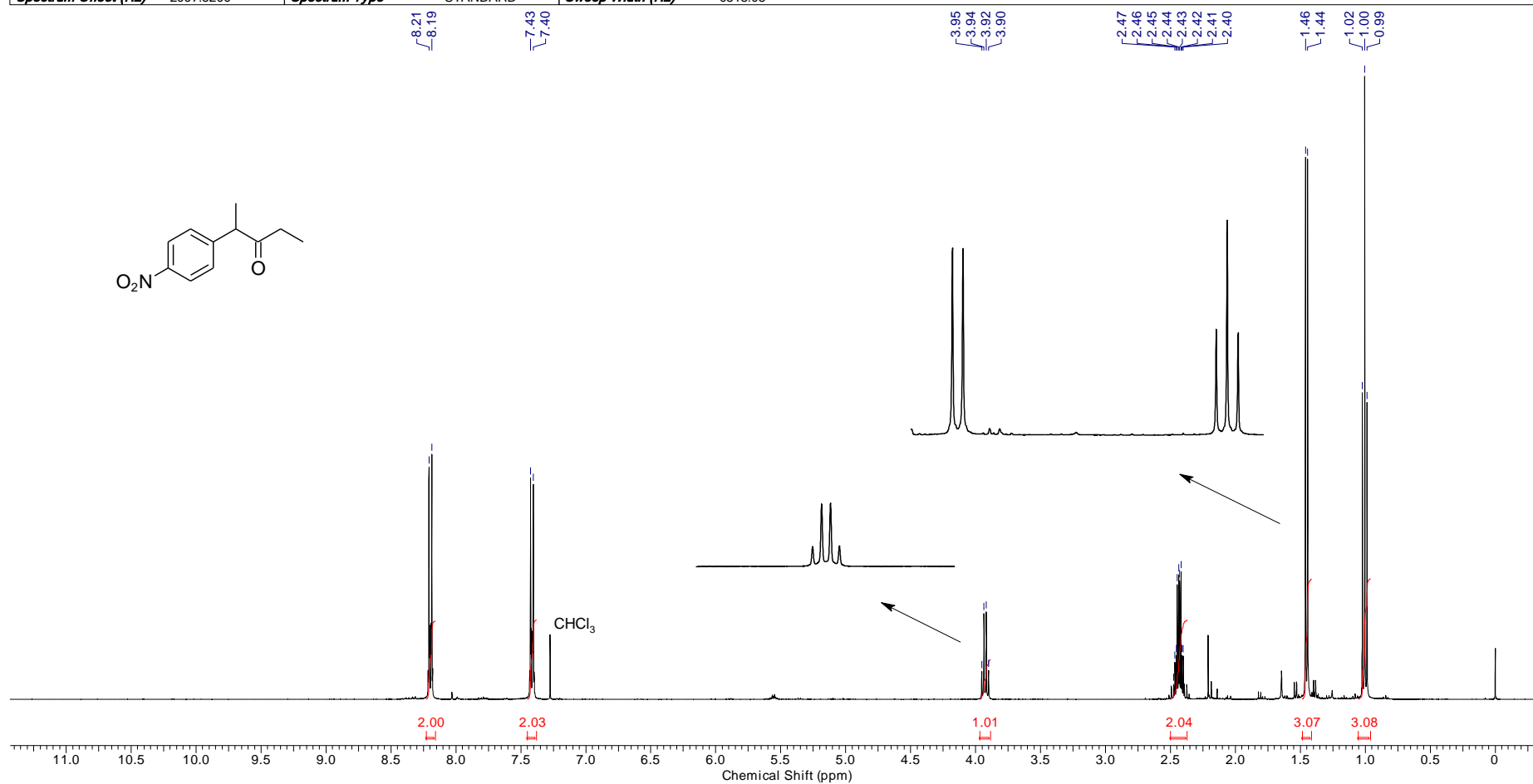
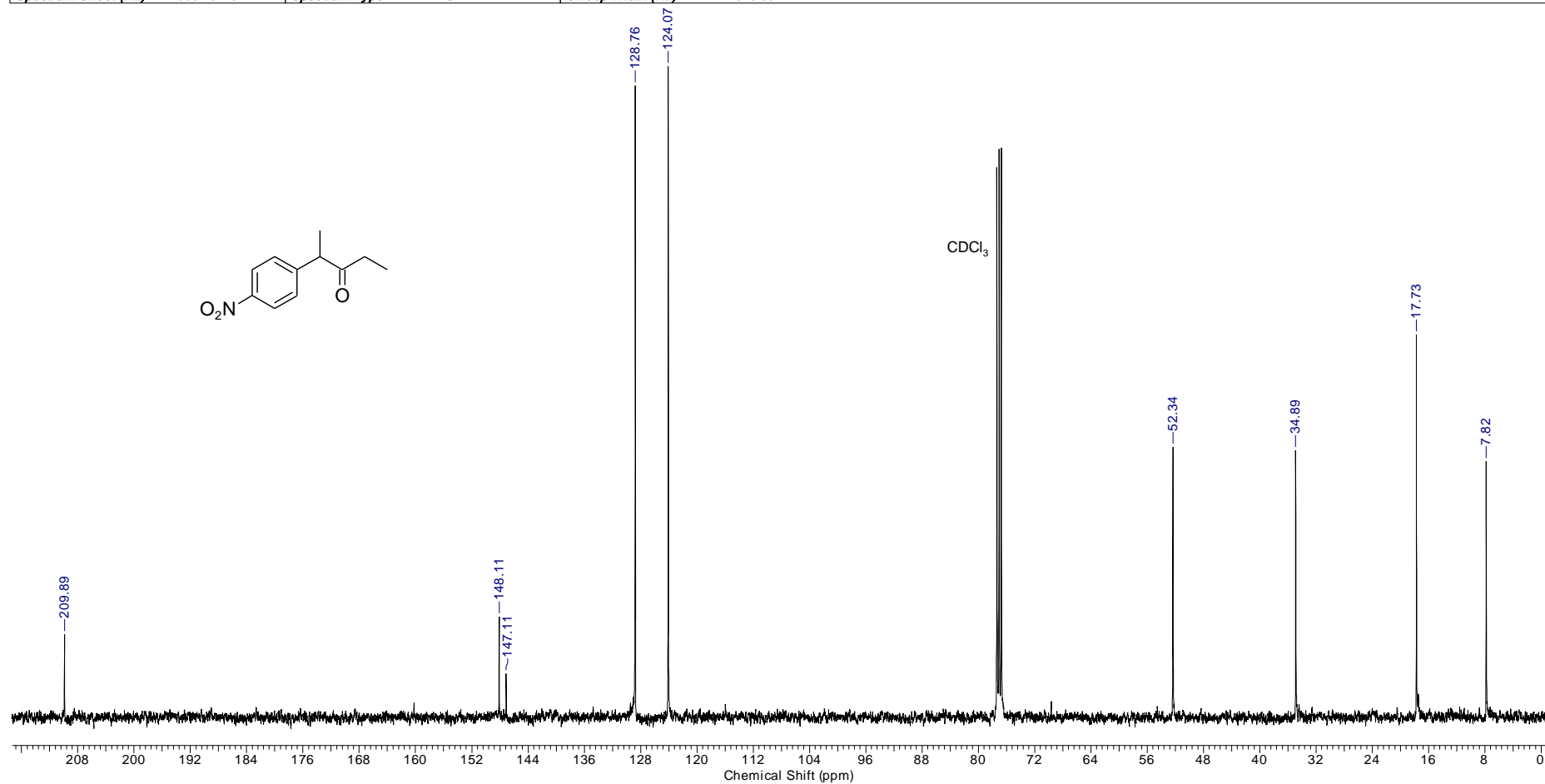
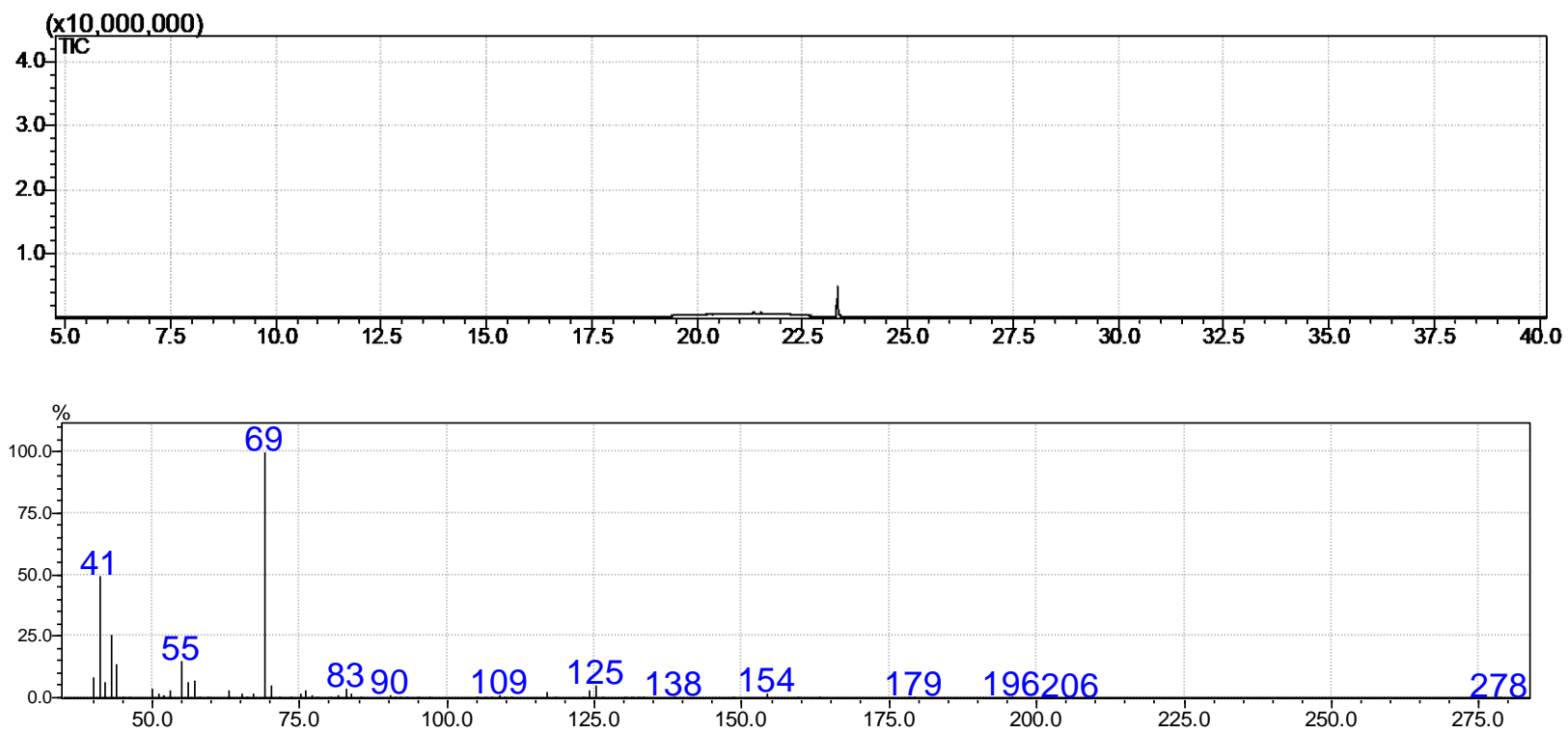
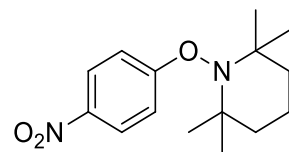


FIGURA 1.97 - Espectro de RMN de ¹H do composto 99g

Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62						
Nucleus	13C	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zpgg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30				

FIGURA 1.98 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **99g**

FIGURA 1.99 - Espectro de massas do composto **102**

CAPÍTULO II

**EXPLORANDO REAÇÕES
FOTOCATALISADAS POR
PORFIRINAS EM CONDIÇÕES DE
FLUXO CONTÍNUO – EXTENSÃO
DA METODOLOGIA**

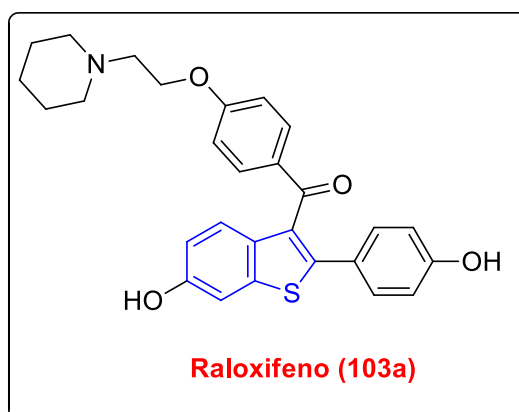
1 - Introdução

1.1 - Aplicação da metodologia de fotoarilação desenvolvida: novas funcionalizações em C (sp²)-H para a construção de moléculas bioativas

Após o desenvolvimento da metodologia como primeira parte do trabalho da Tese, nós decidimos estudar a viabilidade de aplicação desse protocolo de arilação na síntese de dois blocos construtores presentes nos ativos farmacêuticos dos medicamentos Raloxifeno e Elagolix, ambos já comerciais.

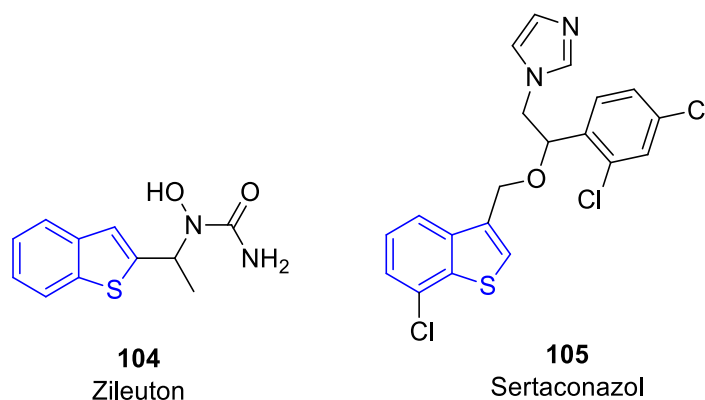
1.1.2 - Raloxifeno

O Raloxifeno (**103a**) (ESQUEMA 2.35) é um derivado benzotiofênico e substância ativa do medicamento comercialmente conhecido com *Evista*[®], descoberto há quase 40 anos. Este medicamento atua como modulador seletivo do receptor de estrógeno de segunda geração, bloqueando o hormônio feminino (ação antagonista) em alguns tecidos do corpo e mimetizando-o (ação agonista) em outros. Ele é capaz de aumentar a massa óssea na coluna, fêmur e nos demais ossos em geral, por esse motivo sua utilização é dada para a prevenção de osteoporose em mulheres pós-menopausa. Para aquelas mulheres que já sofrem dessa enfermidade, sua utilização é dada para o tratamento da doença, ao possibilitar a redução em 50% do número de incidências de fraturas vertebrais. No sistema cardiovascular, o medicamento é responsável por reduzir o colesterol total, LDL-colesterol, fibrinogênio e lipoproteína (a), não tendo efeito nos triglicérides e HDL-colesterol total.⁹⁰ Em ambos os casos citados o fármaco atua de forma agonista, no entanto, sua ação antagonista também é reconhecida quando se trata de células mamárias e uterinas. De tal forma que Raloxifeno é o único medicamento aprovado que ajuda a reduzir os riscos de câncer de mama em mulheres pós-menopausa (uma dose corresponde a 60 mg, sendo o valor de 0,13 R\$/mg.⁹¹



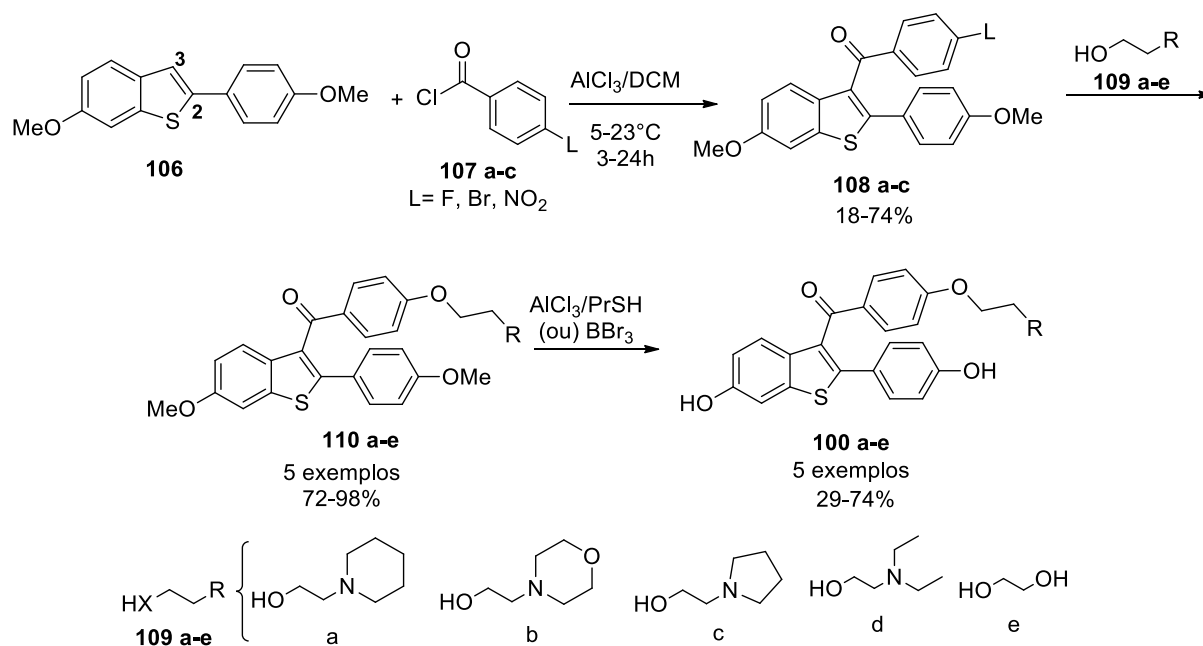
ESQUEMA 2.35 - Estrutura Molecular do Raloxifeno

Além do Raloxifeno (**103a**), outros fármacos comercializados apresentam como sua estrutura base o núcleo benzotiofeno, tais como (ESQUEMA 2.36): Zileuton (**104**, *Zyflo*[®]), um potente e seletivo inibidor oral ativo da 5-lipoxigenase, utilizado para o tratamento de manutenção da asma; e Sertaconazol (**105**, *Ertaczo*[®], *Dermofix*[®], *Konzert*[®], *Zalain*[®]), pertencente à classe dos imidazóis, é o componente principal de medicamentos antifúngicos, utilizados para tratamentos de infecções de pele. A presença desses fármacos no mercado evidencia a crescente aplicação, interesse e demanda dos derivados benzotiofênicos.



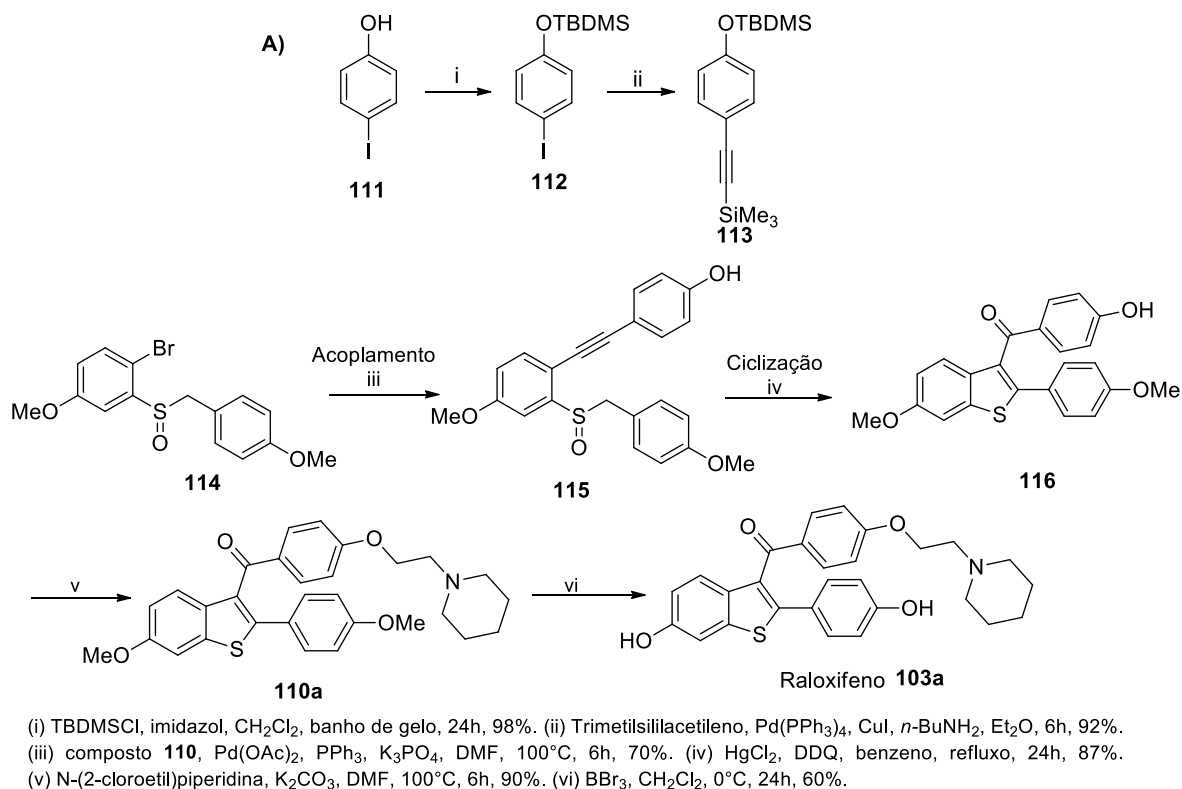
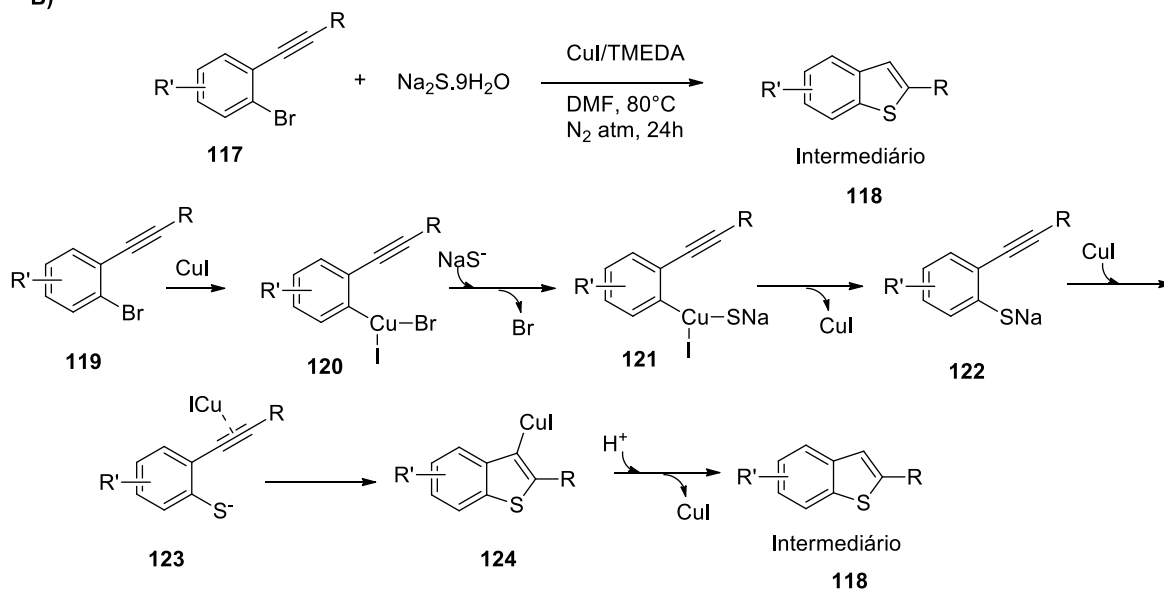
ESQUEMA 2.36 - Outros fármacos que possuem o núcleo benzotiofênico como estrutura base

Inúmeras metodologias já são reportadas⁹², sendo a maioria delas baseadas em duas principais abordagens: a arilação direta do benzotiofênico e depois utilizá-lo na rota de síntese; a obtenção do núcleo a partir da ciclização eletrofílica, ou ainda, da ciclização por acoplamento.⁹³ Alguns exemplos estão destacados nos ESQUEMAS 2.37 e 2.38.



Condições reacionais: (a) NaH, DMF, t.a. 15 min; (b) 3:1 DMF:Et(OH)₂, NaH, 90°C, 1h; (c) Et₂O, NaH, DMF, 40°C, 1h; (d) 37% KF/Al₂O₃, DMSO, 120°C, 12h; (e) NaH, DMF, 50°C, 3h.

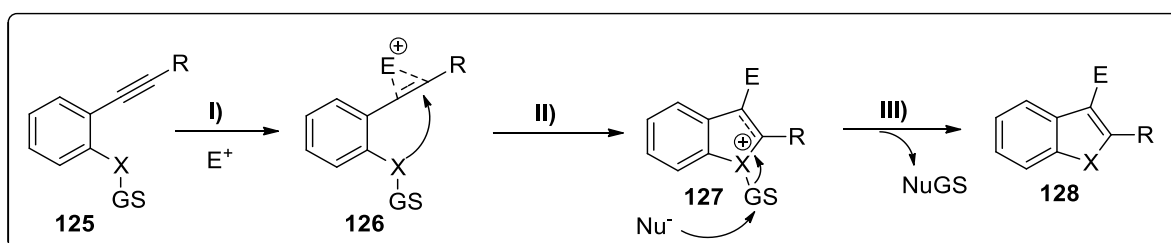
ESQUEMA 2.37 - Síntese do Raloxifeno e seus análogos^{92a}

**B)**

ESQUEMA 2.38 - A) Ciclização catalisada por Hg(II)^{92b}. B) Ciclização catalisada por Cu(I) para obtenção de um intermediário da rota sintética do fármaco^{92c}

Os exemplos envolvendo reações de ciclização são encontrados na literatura em maior frequência em comparação às reações de arilação direta, uma vez que reações de arilação podem ser menos seletivas e, conseqüentemente, favorecer a

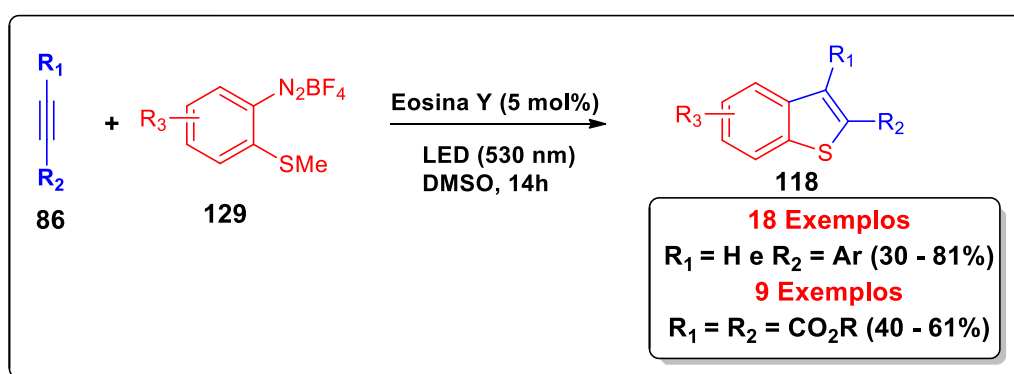
obtenção de uma mistura de regioisômeros indesejada, devido a presença de dois sítios ativos (C2 e C3, ESQUEMA 2.37). Do ponto de vista metodológico, as reações de ciclização são mais interessantes por contornarem essa dificuldade (ESQUEMA 2.38). Por isso, as ciclizações eletrofílicas tem se demonstrado como uma alternativa eficiente para a síntese de indóis altamente funcionalizados, furanos, tiofenos, selenofenos, benzo[b]furanos, benzo[b]tiofenos, benzo[b]selenofenos e pirróis, empregando eletrófilos como I_2 , ICl ou derivados de organocalcogenios.^{94,95} De forma geral, ciclizações eletrofílicas envolvem a adição de uma fonte eletrofílica a ligações C(sp) ou C(sp²) de alcenos, alcinos, alenos, dienos conjugados e outras ligações carbono-carbono. As três etapas principais que as compõem são: I) coordenação do eletrófilo a ligação insaturada carbono-carbono, que tem como objetivo ativar a ligação na direção do ataque nucleofílico; II) ataque nucleofílico do heteroátomo na face oposta da ligação C-C ativada; e III) remoção do grupo substituinte ligado ao heteroátomo, via S_N2 (ESQUEMA 2.39).⁹⁴ Grande parte das metodologias sintéticas envolvem essa abordagem utilizando metais de transição como catalisadores, dentre esses Pd(II), Cu(I) e Hg(II).



ESQUEMA 2.39 - Três principais etapas que compõem as reações de ciclização eletrofílica⁹⁴

Em 2012, König e colaboradores⁹³ publicaram um estudo relatando a luz visível como mediadora da síntese de benzotiofênicos substituídos (**118**) (ESQUEMA 2.40), contornando, assim, a utilização de metais de transição, os quais não são interessantes para a indústria farmacêutica, dada as problemáticas envolvendo possíveis contaminações do produto final sendo permitido uma quantidade específica para casa metal (Ru 10 ppm e Ir 1 ppm), processos adicionais de purificação e um maior custo da metodologia. Nesse estudo, reações de foto-arilação entre alcinos (**86**) e sais de *o*-metiltio-arenodiazônio (**129**) foram promovidas pela presença da eosina Y

(**76**) em um mecanismo de ciclização radicalar. A aplicação da metodologia desenvolvida pelos pesquisadores proporcionou a obtenção regioselectiva do intermediário benzotiofênico da rota sintética do Raloxifeno (**103a**). Entretanto, tal aplicação requer a utilização de uma quantidade significativa do fotocatalisador **76** (5 mol%), além de empregar como material de partida um substrato de alto custo e exigir 14h de reação. Esses fatores podem agregar um elevado valor ao produto final, e, conseqüentemente, torná-lo menos acessível ao consumidor em um possível uso desta abordagem numa rota industrial.



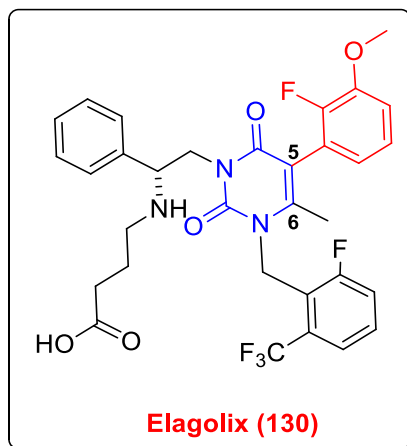
ESQUEMA 2.40 - Síntese de benzotiofenos substituídos via catálise fotoredox

Diante dos problemas apresentados para sintetizar esse composto, propusemos uma aplicação da metodologia desenvolvida para fotoarilação de olefinas ativadas (**89**) por funcionalização da ligação $C(sp^2)-H$, com o intuito de obter intermediários benzotiofênicos. Pensando na síntese do Raloxifeno (**103a**) o emprego da tecnologia de fluxo contínuo traria grandes vantagens para a realização de reações de fotoarilação, ao proporcionar a obtenção do intermediário chave para a síntese do fármaco de maneira mais eficiente e em elevada taxa de produtividade ($g \cdot dia^{-1}$), podendo suprir em partes a demanda exigida pelo mercado.

1.1.3 - Elagolix

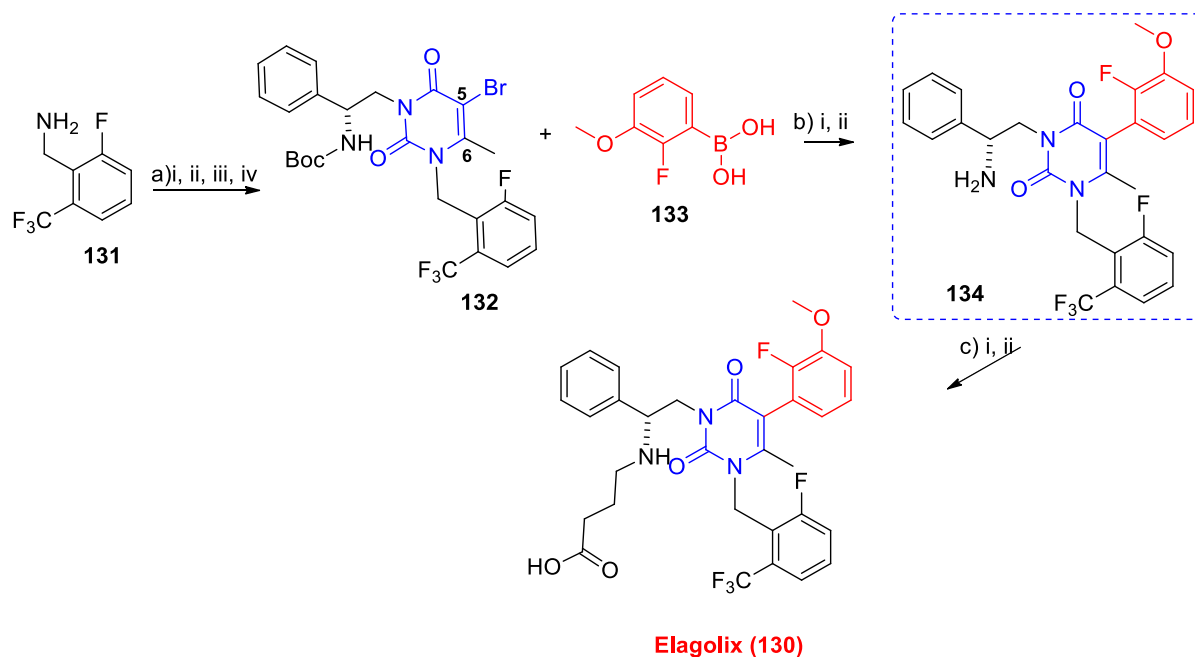
O Elagolix (**130**) (ESQUEMA 2.41), comercializado sob a marca Orilissa, é um medicamento utilizado no tratamento da dor associada à endometriose e é

classificado como um antagonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) reduzindo a liberação de estrogênio.⁹⁶



ESQUEMA 2.41 - Estrutura química do Elagolix

Há poucos trabalhos que relatam a síntese desse fármaco e de seus derivados. Geralmente, essas metodologias necessitam de várias etapas reacionais e levam muito tempo. Os protocolos já existentes envolvem uma etapa em comum, a funcionalização do núcleo uracílico (C-5) (destacado em azul no ESQUEMA 2.42), a qual emprega complexos metálicos de Pd para promover o acoplamento.^{96,97}

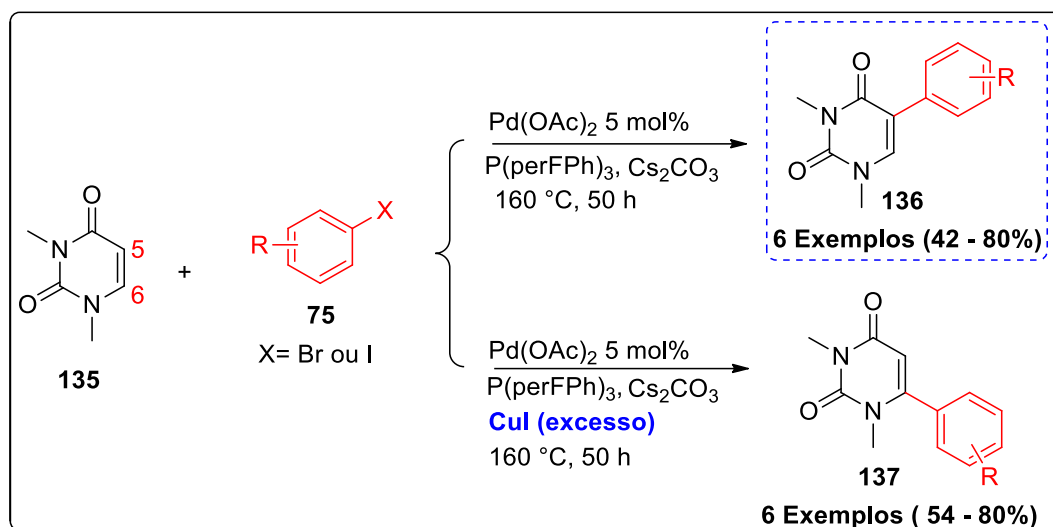


(a) i. $\text{CO}(\text{NH}_2)_2(\text{aq})$, HCl, refluxo, 6 h; ii. diceteno, TMSCl, NaI, $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ de 0°C até t.a., 20 h; iii. Br_2 , HOAc, t.a., 2 h; iv. PPh_3 , $(t\text{BuOCON})_2$, DIAD, THF t.a., 16 h; (b) i. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 , dioxano/ H_2O a 90°C , 16 h; ii. TFA e DCM t.a., 2 h; (c) i. $\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{COOEt}$, Et_3N , ACN, refluxo, 16 h; ii. LiOH, MeOH/ H_2O a 50°C , 16 h.

ESQUEMA 2.42 - Protocolo clássico para síntese do Elagolix

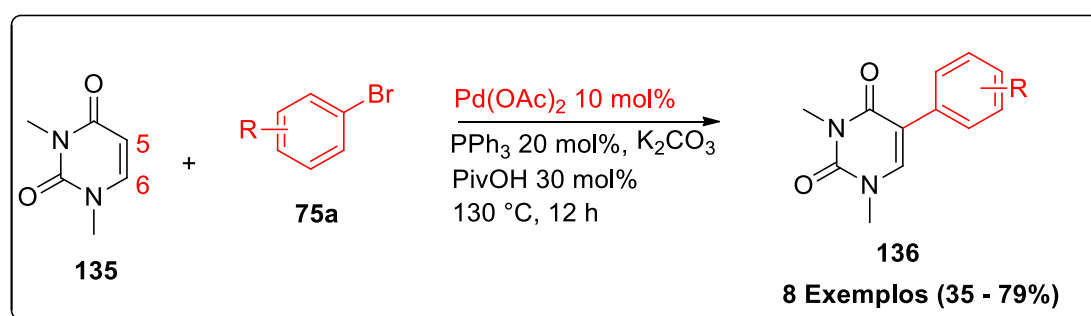
Além da utilização de complexos metálicos, uma pré-funcionalização do sítio ativo (C-5) é necessária. Não somente na síntese desse fármaco, mas também para outras metodologias que envolvem a funcionalização por arilação desse núcleo, o uso dessa estratégia é requerido para aumentar a seletividade.⁹⁸

Neste contexto, Hocek e colaboradores desenvolveram um protocolo para a funcionalização via arilação seletiva (C-5) do composto 1,3-dimetiluracila (**135**), com derivados de haletos de arila **75** e mediada por um catalisador de paládio (ESQUEMA 2.43).⁹⁹ Ao adicionar um excesso de CuI ao meio reacional, a arilação foi direcionada a posição C-6, tornando essa funcionalização ainda mais dispendiosa. Ao avaliar o escopo reacional, apenas seis exemplos, com estruturas simples, foram apresentados para validar a metodologia com rendimentos entre 42 – 80%. Além da pouca aplicabilidade, o baixo escalonamento das reações, o uso de aditivos, elevada temperatura e longo período reacional (50 h) se configuram como grandes desvantagens dessa metodologia.



ESQUEMA 2.43 - Arilação da 1,3-dimetiluracila mediada por catálise metálica

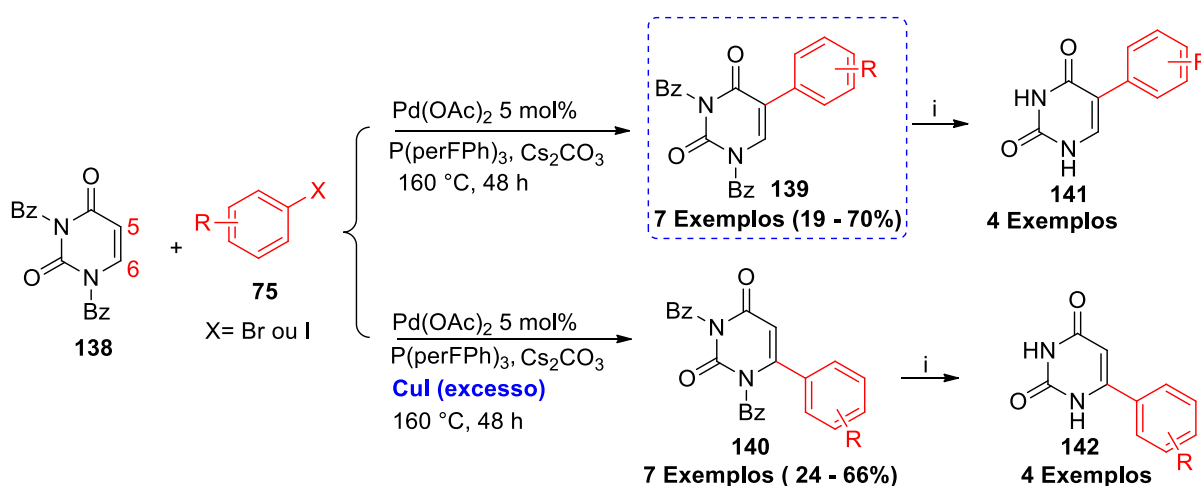
Em 2011 Kim e colaboradores também desenvolveram uma metodologia de arilação seletiva C-5 do núcleo 1,3-dimetiluracila (**135**), porém, selecionaram o haletó de arila **75a** como fonte de cadeia aromática (ESQUEMA 2.44).¹⁰⁰ Nesse caso, o acoplamento foi mediado por um grande excesso do catalisador de paládio (10 mol%), bem como dos aditivos como a base e o ligante. Foi necessário utilizar uma temperatura elevada para promover tal reação. Apesar dessas desvantagens, foram avaliados dez exemplos com rendimentos entre 35 – 79%. O escalonamento dessa metodologia seria inviável, uma vez que requer uma quantidade elevada do catalisador de paládio (10 mol%) e dos aditivos.



ESQUEMA 2.44 - Arilação da 1,3-dimetiluracila via acoplamento mediada pelo Pd(II)

Em 2011, Hocek e colaboradores publicaram outro trabalho envolvendo a arilação seletiva da mesma base nitrogenada, porém, agora utilizando compostos

benzilados para proteger os átomos de nitrogênio (**138**) e com diferentes haletos de arila (**75**) (ESQUEMA 2.45).¹⁰¹ A seleção desse grupo protetor foi baseada em experimentos de desproteção após a funcionalização. Semelhante ao trabalho de 2009, Hocek utilizou um excesso do catalisador de paládio para promover a arilação na posição C-5, bem como do CuI para favorecer a arilação na posição C-6. As condições empregadas foram idênticas às utilizadas na metodologia desenvolvida anteriormente e até mesmo o escopo reacional.⁹⁹ O foco deste trabalho foi demonstrar que desproteção após a funcionalização era possível. Para alguns exemplos a técnica funcionou bem. Assim como a metodologia de 2009, o excesso de catalisador metálico torna esse protocolo pouco atraente para um possível escalonamento. Nesse caso, ao considerar a aplicação da química de fluxo contínuo, o ganho operacional poderia ser significativo.

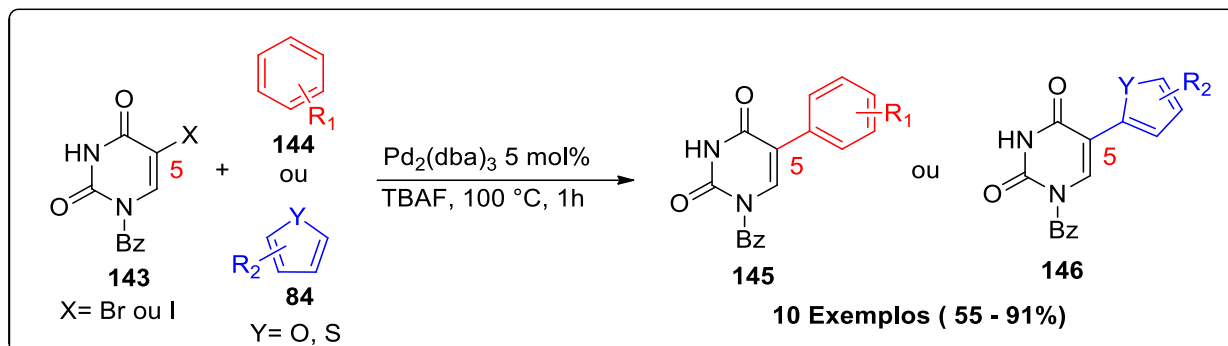


i- Desproteção 10% Pd/C, NH_4HCO_2 , CH_3OH , 72°C , 17 h.

ESQUEMA 2.45 - Arilação seletiva da 1,3-dibenziluracila via catálise metálica

Em 2014, Wnuk e colaboradores também desenvolveram um protocolo de arilação dessas bases nitrogenadas, protegidas com metilas ou compostos benzilados. Porém, adotaram uma estratégia diferente, utilizaram a uracila pré-funcionalizada com haletos na posição C-5 **143**, para utilizar diferentes derivados aromáticos **144**, incluindo heteroarenos **84** (ESQUEMA 2.46).¹⁰² Como nas metodologias descritas anteriormente, o uso do catalisador de paládio, aditivos e uma elevada temperatura são indispensáveis para obtenção dos produtos desejados. A

uracila pré-funcionalizada com halogênios tem um custo bem mais elevado se comparado com esse composto sem esses átomos.



ESQUEMA 2.46 - Arilação dos derivados da uracila com heteroarenos via catálise metálica

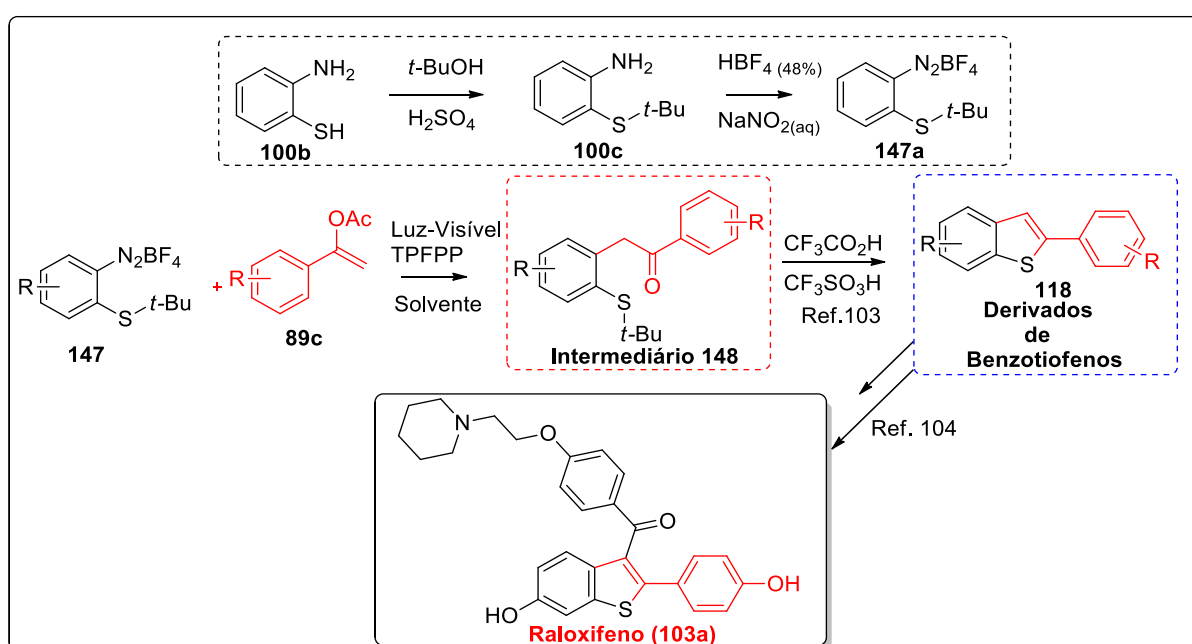
Como apresentado, existem poucas metodologias que envolvem a funcionalização seletiva dos núcleos uracílicos e, aquelas já desenvolvidas fazem uso de condições drásticas e catalisadores metálicos com cargas altas, sendo necessário o desenvolvimento de novos protocolos que permitam contornar esses problemas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

2 - Resultados e Discussão

2.1 - Síntese do intermediário benzotiofênico do Raloxifeno

Com o intuito de estender e adaptar a metodologia fotoredox em fluxo contínuo desenvolvida anteriormente, nossa proposta foi formulada para a síntese de um intermediário por via fotoquímica, que pudesse levar a formação de diferentes benzotiofênos, os quais são blocos construtores de alguns fármacos, dentre eles o Raloxifeno (ESQUEMA 2.47).

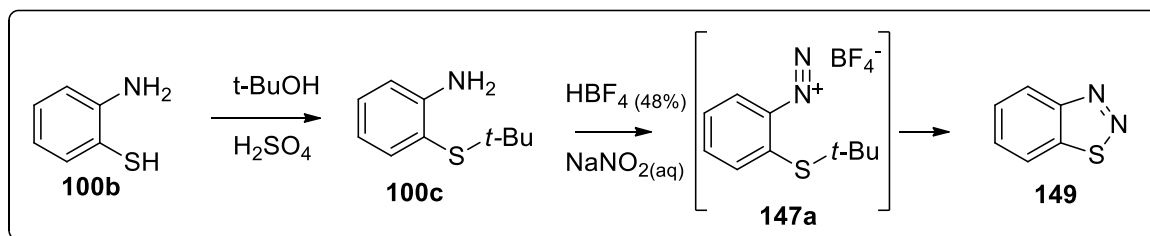


ESQUEMA 2.47 - Proposta de aplicação da metodologia desenvolvida para obtenção do intermediário sintético da rota do Raloxifeno.^{103,104}

2.1.1 - Desenvolvimento metodológico

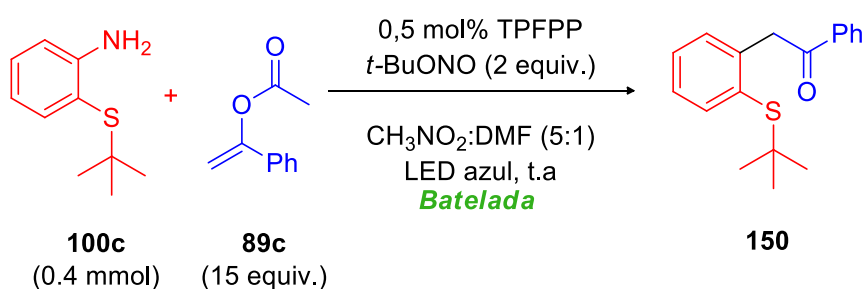
A fim de avaliar a aplicabilidade do protocolo desenvolvido anteriormente, partimos para a síntese do sal *o*-(*t*-butiltio)benzenodiazônio (**147a**). Inicialmente, a *o*-(*t*-butiltio)anilina (**100c**) foi preparada em condições ácidas para gerar o carbocátion terciário proveniente do *t*-BuOH e manter a porção amina protonada deixando assim o enxofre (-SH) promover o ataque nucleofílico via S_N1.

Contudo, já na obtenção do sal de diazônio de partida enfrentamos um problema de instabilidade em solução do mesmo, o qual sofria ciclização formando o composto **149**, o benzo[d][1,2,3]tiadiazol (ESQUEMA 2.48).



ESQUEMA 2.48 - Diazotação da o-(t-butiltio)anilina

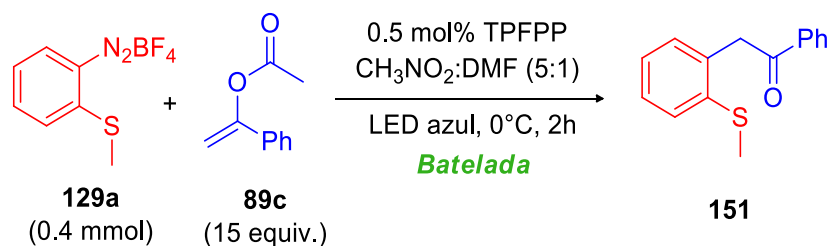
A presença de uma carga positiva no nitrogênio (**147a**), durante o processo de diazotização, forneceu condições favoráveis para a ocorrência de um ataque nucleofílico do enxofre ao nitrogênio. Foram feitas várias alterações nas proporções dos reagentes, condições reacionais, temperatura, porém, sem sucesso. Baseado em experiências anteriores envolvendo a síntese de sais de diazônio *in situ* pelo uso de nitrito orgânico, nós avaliamos a arilação do acetato de fenil-vinila (**89c**) com a geração do sal o-(t-butiltio)benzenodiazônio através da diazotação da anilina **100c** com *t*-BuONO (ESQUEMA 2.49).



ESQUEMA 2.49 - Fotoarilação do acetato de fenil-vinila com geração do sal *in situ* em regime de batelada

O acompanhamento reacional por CG-MS permitiu detectar a formação do intermediário cíclico novamente, sem qualquer vestígio do produto de arilação desejado **150**. Considerando que o problema poderia estar relacionado à natureza do

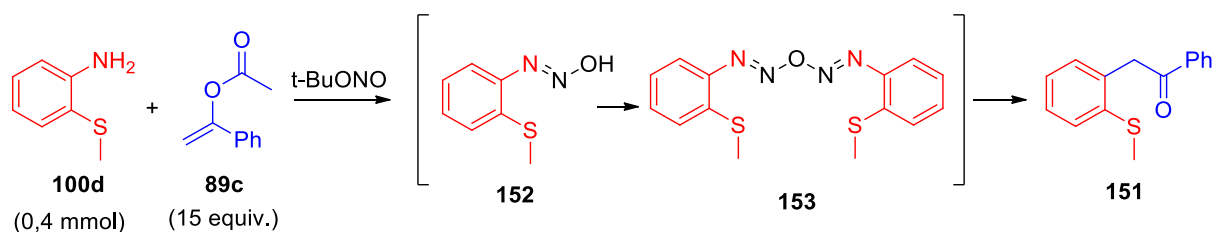
grupo substituinte do enxofre (*t*-Bu) e atentando-se à estudos anteriores de ciclização de compostos similares,⁹³ decidimos avaliar outro sal de benzenodiazônio, contendo o grupo S-metila **129a**. Felizmente, conseguimos preparar o sal **129a**, o que permitiu a realização do teste reacional de arilação (ESQUEMA 2.50).



ESQUEMA 2.50 - Fotoarilação do acetato de fenil-vinila com o sal de o-(metil)arenodiazônio em batelada.

Nesta condição reacional, apenas traços eram formados do produto arilado **151**. Diante disso, algumas adaptações na metodologia foram feitas, como a troca de solvente por DMF ou DMSO, maior período reacional (24 h) e um teste a temperatura ambiente. Contudo, as alterações realizadas não influenciaram no rendimento, sendo obtido apenas traços do produto arilado.

Diante desses resultados pouco promissores, decidimos então avaliar a arilação da olefina **89c** com a geração do sal benzenodiazônio *in situ* através da diazotação com *t*-BuONO. Com essa condição o produto arilado **151** começou a ser formado (TABELA 2.7). Acreditamos que isso se deve ao fato da formação de um diferente intermediário **153** no momento da diazotação, o qual está mais propenso a sofrer reações fotoredox (ESQUEMA 2.51) conforme já reportado na literatura.¹⁰⁵



ESQUEMA 2.51 - Fotoarilação do acetato de fenil-vinila via formação do intermediário **153**

TABELA 2.7 - Testes para obtenção do produto **151** in situ

Entrada ^{a,b}	Tempo (h)	Rend. 151 (%) ^c
1	6	38
2	12	30
3	24	40
4	48	55(47) ^d
5	48	0 ^e

^a 0.4 mmol de **100d** e 15 equiv. de **89c** em 2,4 mL de CH₃NO₂:DMF (5:1), TPFPP (0,5 mol%), *t*-BuONO (2 equiv.), t.a.

^b Fotoreator batelada "Homemade", LEDs azuis (28W)

^c Rendimentos determinados por RMN utilizando o padrão interno 1,3,5-trimetoxibenzeno

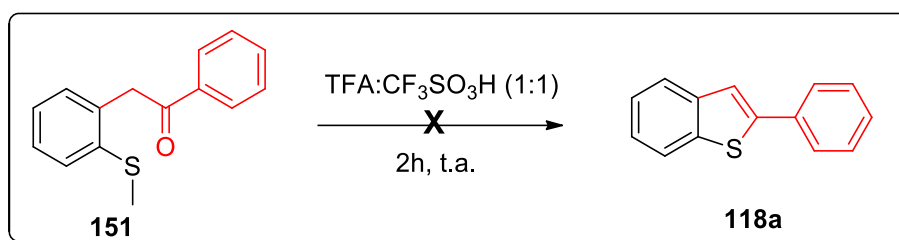
^d Rendimento isolado

^e Sem fotocatalisador

Com o primeiro teste realizado (Entrada 1, TABELA 2.7) o produto arilado **151** foi formado com 38% de rendimento, resultado esse considerado positivo uma vez que apenas traços eram obtidos. Ao dobrar o período reacional (Entrada 2, TABELA 2.7) houve uma queda de 8% no rendimento. A fim de verificar a influência de um maior tempo de reação, dois longos experimentos de 24 e 48h (Entradas 3 e 4, TABELA 2.7) foram avaliados. O melhor resultado foi o obtido em 48h com 47% de rendimento do composto **151**. O teste controle na ausência de fotocatalisador (Entrada 5, TABELA 2.7) não forneceu o produto arilado **151**, demonstrando assim a influência da atividade fotocatalítica.

Apesar da condição encontrada ter proporcionado 47% de rendimento isolado do produto desejado **151**, alterações na metodologia ainda precisavam ser feitas a fim de melhorar os resultados para obtenção desse composto. Variáveis como carga de catalisador, proporções de reagentes e temperatura foram consideradas e vários experimentos realizados, porém, sem sucesso. Infelizmente, nosso melhor resultado foi o obtido em 48h (Entrada 4, TABELA 2.7) com rendimento isolado máximo de 47%.

Apesar dos resultados obtidos não terem sido satisfatórios, nós decidimos avaliar a viabilidade de ciclização do intermediário **151** (ESQUEMA 2.52), submetendo o mesmo as condições já descritas na literatura¹⁰³ para o intermediário inicialmente projetado na proposta de síntese.

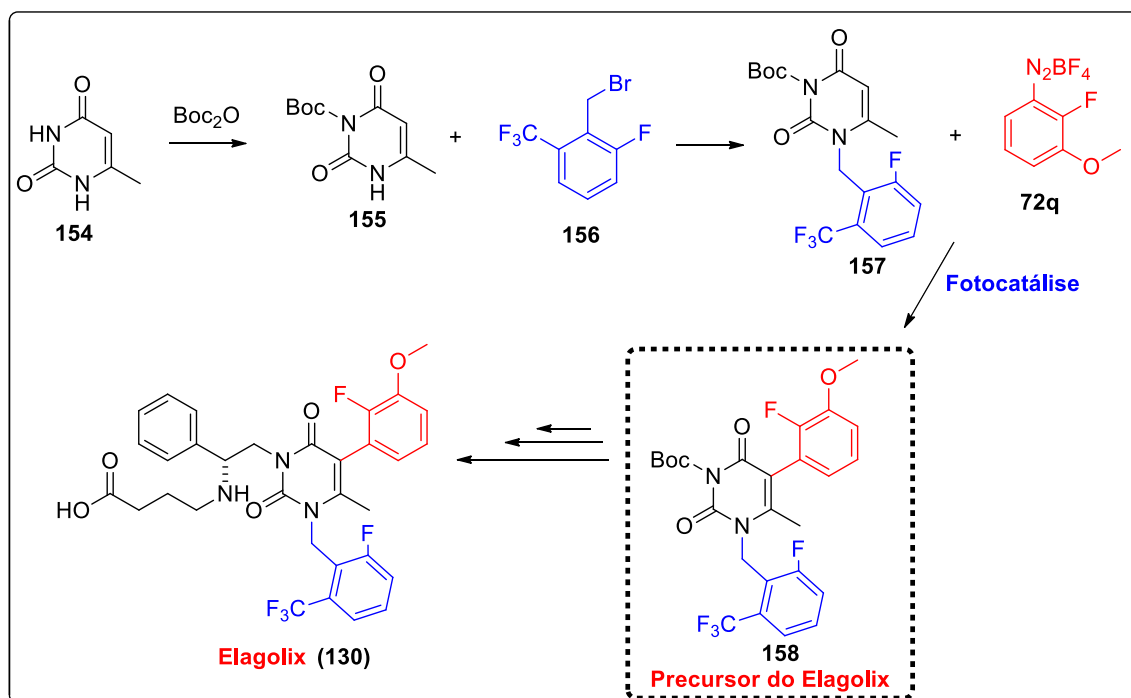


ESQUEMA 2.52 - Tentativa de ciclização do intermediário **151**

Infelizmente, após algumas tentativas não conseguimos promover a ciclização do intermediário **151**. Diante desses resultados e visto que muito tempo foi investido para encontrar a condição ideal, nós decidimos deixar estes estudos paralisados para que em momento oportuno outro pesquisador possa avaliar a continuidade dos mesmos.

2.2 - Arilação da base nitrogenada Uracila

Com intuito de contornar os problemas envolvendo a utilização de catalisadores metálicos para a arilação de derivados da uracila, nós propusemos uma aplicação de nossa metodologia fotoredox para a funcionalização via arilação seletiva C-5 de derivados dessa base nitrogenada, visando melhorias em processamento, e a eliminação de catalisadores metálicos. Com essa nova proposta de funcionalização, a aplicação do protocolo poderia ser estendida para a síntese de um intermediário do fármaco Elagolix (**130**) (ESQUEMA 2.53), apresentado anteriormente.

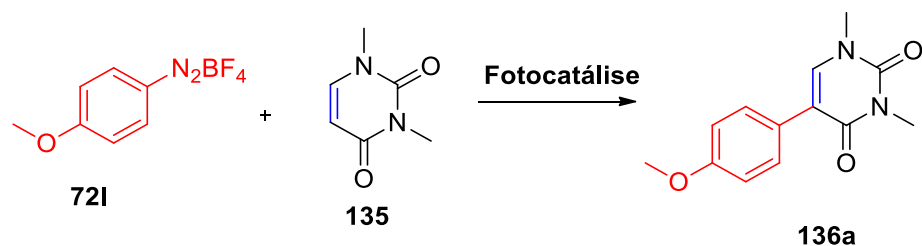


ESQUEMA 2.53 - Proposta de síntese de um precursor do Elagolix

2.2.1 - Desenvolvimento metodológico

Antes de iniciarmos os primeiros estudos propostos nesta parte do trabalho foi necessário realizar uma derivatização da base nitrogenada uracila com a inserção de grupos metílicos **135** ou benzílicos **138** nos átomos de nitrogênio, devido à baixa solubilidade da mesma em grande parte dos solventes orgânicos.

Seguindo a linha de raciocínio das metodologias desenvolvidas para a arilação da uracila **135**, um excesso da fonte de radicais arila foi avaliado em um primeiro momento, na presença de diferentes solventes e fotocatalisadores (ESQUEMA 2.54, TABELA 2.8). O sal de escolha foi o p -metoxibenzenodiazônio (**72i**), rico em densidade eletrônica e conseqüentemente mais estável em solução, uma vez que o sal p -nitrobenzenodiazônio (**72a**), deficiente em densidade eletrônica, não forneceu o produto desejado em avaliações anteriores devido sua maior reatividade em solução e pelo fato da uracila apresentar uma dupla menos reativa que o acetato de isopropenila (**89a**).



ESQUEMA 2.54 - Arilação fotoredox da 1,3-dimetiluracila em regime de batelada

TABELA 2.8 - Condições de fotoarilação para o 1,3-dimetiluracila

Entradas ^{a,b}	Catalisador	Solvente	Rendimento 135a (%)
1	TPFPP	DMSO	10
2 ^c	TPFPP	DMSO	5
3	TPFPP	DMF	-
4	TPFPP	DMF/H ₂ O	-
5	TPFPP	CH ₃ NO ₂ /DMF	-
6	TPFPP	ACN	-
7	TPP	DMSO/DCM	-
8 ^d	Rodamina 6G	DMSO	-
9	Riboflavina	DMSO	9
10 ^e	Riboflavina	DMSO	-
	Tetraacetilada		
11 ^f	TPFPP	DMSO	19
12 ^f	Ausência	DMSO	-

^a 0,1 mmol de **135** e 0,2 mmol de **721** em 1 mL de solvente, Catalisador (10 mol%), 24 h a t.a.

^b Fotoreator batelada "Homemade", LEDs azuis (28W)

^c Reação permaneceu por 48h

^d Fotoreator batelada "Homemade", LEDs verdes (28W)

^e 0,2 mmol de **135** e 0,4 mmol de **721** em 2 mL de solvente, Catalisador (1 mol%), 24 h a t.a.

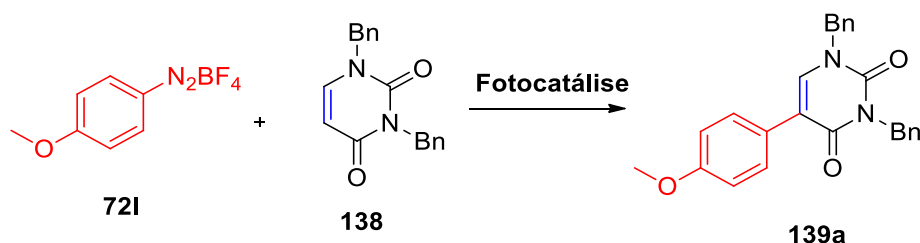
^f 2,5 mmol de **135** e 0,25 mmol de **721** em 3 mL de solvente

Conforme apresentado na TABELA 2.8, diferentes solventes foram testados sempre levando em consideração a solubilidade dos reagentes. A formação do composto **136a** foi confirmado pela técnica de GCMS. Na primeira condição (Entrada 1, TABELA 2.8) o produto arilado **136a** foi obtido com 10% de rendimento. A fim de

avaliar o efeito do tempo, um experimento de 48h foi conduzido (Entrada 2, TABELA 2.8), contudo, o rendimento caiu pela metade. Assim, o tempo de 24h foi escolhido para realizar os demais testes. Diferentes solventes foram avaliados com a TPFPP (Entradas 3 – 6, TABELA 2.8), porém, eles não apresentaram influências positivas no resultado final. Ao avaliar diferentes fotocatalisadores (Entradas 7 – 9, TABELA 2.8) a Riboflavina foi a que apresentou o resultado semelhante ao da porfirina fluorada **78**, contudo, sua solubilidade é mais limitada. Como não foi possível melhorar os rendimentos com esse perfil metodológico, decidimos aumentar a proporção dos materiais de partida, bem como trocar o reagente limitante para o sal de benzenodiazônio **72I** e diminuir a carga de catalisador (Entrada 11, TABELA 2.8). Com isso o rendimento do produto **136a** foi para 19%, indicando assim que o excesso da base nitrogenada pode ser a melhor opção para essa reação. O experimento controle realizado para avaliar a influência do catalisador (Entrada 12, TABELA 2.8), confirmou a importância do mesmo.

Apesar desse estudo inicial ter nos dado uma orientação do perfil reacional, não conseguimos encontrar uma condição em que os resultados fossem promissores. Diante disso, começamos a avaliar o comportamento do outro bloco construtor, a uracila benzilada **138** (ESQUEMA 2.55).

Como determinado anteriormente que o DMSO se apresentou como o melhor solvente encontrado para essa reação, os demais experimentos foram realizados utilizando esse solvente. Diferentes fotocatalisadores foram avaliados, como apresentado na TABELA 2.9.



ESQUEMA 2.55 - Fotoarilação da 1,3-dibenziluracila em regima de batelada

TABELA 2.9 - Condições de fotoarilação para o 1,3-dibenziluracila

Entradas ^{a,b}	Catalisador	Rendimento 139a (%)
1	TPFPP	41
2	TPFPP	42 ^c
3	Riboflavina	38
4	Riboflavina Tetraacetilada	35
5	Rodamina B	35 ^d

^a 2,5 mmol de **138** e 0,25 mmol de **72I** em 3 mL de DMSO, Catalisador (1 mol%), 24 h de reação a t.a.

^b Fotoreator batelada “Homemade”, LEDs azuis (28W)

^c Reação permaneceu por 48h

^d Fotoreator batelada “Homemade”, LEDs verdes (35W)

Na primeira condição avaliada (Entrada 1, TABELA 2.9) o produto arilado **139a** foi obtido com 41% de rendimento utilizando a TPFPP como fotocatalisador, resultado melhor do que aqueles encontrados para o outro derivado da uracila. Tal seletividade foi comprovada pelos dados de RMN disponibilizados na literatura.¹⁰¹ Um maior tempo de reação (Entrada 2, TABELA 2.9) não teve influência no rendimento. Ao testar diferentes fotocatalisadores (Entradas 3 – 5, TABELA 2.9) a uracila arilada **139a** foi obtida em rendimentos menores que 41%.

A porfirina fluorada **78** foi escolhida como fotocatalisador dessa reação, pois apesar da Riboflavina (Entrada 3, TABELA 2.9) ter apresentado um resultado similar à da TPFPP (**78**) e ser um corante de menor custo, ele apresentou baixa solubilidade no sistema reacional, impossibilitando a continuidade dos testes. A partir de então, nós avaliamos algumas variáveis (TABELA 2.10) a fim de melhorar a eficiência da reação e, sempre utilizando a Entrada 1 (TABELA 2.9) como base da metodologia.

TABELA 2.10 - Avaliação de algumas variáveis para a fotoarilação de **138**

Entradas	Catalisador	Rendimento 139a (%)
1 ^a	Padrão	41
2 ^b	P1	43
3 ^c	P2	27
4 ^d	P3	46
5 ^e	P4	46
6 ^f	P5	18
7 ^g	P6	0

^a 2,5 mmol de **138** e 0,25 mmol de **72I** em 3 mL de DMSO, TPFPP (1 mol%), 24 h de reação a t.a. e LEDs azuis (28W); ^b 5 mol% da TPFPP; ^c 1,25 mmol de **138** e 0,125 mmol de **72I**; ^d 5 mmol de **138** e 0,5 mmol de **72I**; ^e LED branco (120 W). ^f 2 equiv. de Piridina sem TPFPP; ^g 2 equiv. de *N,N*-dimetilanilina sem TPFPP.

Ao aumentar a carga da TPFPP para 5 mol% (Entrada 2, TABELA 2.10) o produto arilado **139a** foi obtido em 43% de rendimento, ou seja, não houve influência no resultado final. Foram feitos dois experimentos alterando a concentração do meio reacional, um em que o meio ficou mais diluído (Entrada 3, TABELA 2.10) ao reduzir pela metade a quantidade dos reagentes e outro mais concentrado (Entrada 4, TABELA 2.10) ao dobrar a quantidade dos mesmos. Os rendimentos isolados desse produto **139a** foram de 27 e 46%, respectivamente, ou seja, em um meio diluído a formação do produto não é favorável. Ao aumentar a potência dos LEDs para 120 W (Entrada 5, TABELA 2.10) o rendimento manteve-se em 46%. Com o intuito de avaliar uma possível formação do complexo EDA, dois testes foram realizados na ausência da TPFPP mas na presença da piridina (Entrada 6, TABELA 2.10) e da *N,N*-dimetilanilina (entrada 7, TABELA 2.10), porém, os resultados não foram promissores, sendo obtido apenas 18% de rendimento do composto **139a**. Como as tentativas para melhorar a eficiência não surtiram efeitos positivos, nós decidimos avaliar um teste em fluxo contínuo, deixando a reação com um tempo de residência por 8h. Nestas condições, o rendimento obtido foi de 34%, um resultado considerado razoável se comparado com o de batelada (24 h). Apesar de nossos esforços para aumentar a eficiência da reação, ao transpor para o fluxo contínuo, os rendimentos não passaram de 40%. Infelizmente, apesar de se tratar de uma metodologia seletiva e sem a adição

de catalisadores metálicos para favorecer tal acoplamento, nós decidimos dar por encerrado os trabalhos envolvendo a arilação dessa base nitrogenada devido aos baixos rendimentos e à poucas perspectivas de melhorias mais significativas que justificassem investir numa rota de síntese para obtenção de um precursor do Elagolix.

3 - Conclusões

Foram avaliadas duas extensões do protocolo metodológico desenvolvido anteriormente. Consideramos diferentes adaptações em ambos os casos, que foram desde a alteração da quantidade dos reagentes até a modificação no setup reacional. Infelizmente, os resultados obtidos não foram suficientes para darmos continuidade ao desenvolvimento, uma vez que a aplicação metodológica estaria envolvendo a síntese de apenas um intermediário da rota sintética dos fármacos que envolvem várias etapas reacionais.

Parte Experimental

4. - Parte Experimental

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram adquiridos num espectrômetro do tipo Bruker Avance 400 a 400,15 MHz, e 100,04 MHz, respectivamente, utilizando CDCl_3 como solvente sendo o TMS a referência interna. Os deslocamentos químicos estão apresentados em partes por milhão, δ (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS). As purificações dos compostos obtidos foram efetuadas por cromatografia flash, utilizando sílica gel Aldrich[®] (230–400 mesh), e, quando necessário, por cromatografia preparativa em camada fina, utilizando placas 20 x 20 cm impregnadas com sílica gel Aldrich[®] 60 (1 mm). Os reagentes foram utilizados na sua maioria da forma como foram adquiridos diretamente das empresas Aldrich[®]. Os nomes de todos os compostos foram atribuídos pelo programa ChemDraw Ultra 12.0.

4.1 - Intermediário benzotiofênico

4.1.2 - Procedimento para a síntese da *o*-(*terc*-butiltio)anilina (**100c**)¹⁰⁶

Em um balão de fundo redondo contendo 6 mL de H_2SO_4 (25 M), adicionou-se gota a gota, com o auxílio de um funil de adição, *terc*-butanol (0,89 g, 12 mmol) a 0°C. Em sequência, *o*-aminotiofenol (1 g, 8 mmol) foi adicionado lentamente ao longo de 40 minutos. A mistura reacional foi mantida em banho de gelo e sob agitação magnética durante ambos os processos de adição e permaneceu nessas condições por mais 1h. Após o período reacional, adicionou-se a solução 6 mL de uma solução aquosa de KHSO_4 e, em seguida, a solução obtida foi basificada com NaOH 30% em solução aquosa até pH 9. A mistura foi, então, lavada com dietil éter (3 x 20 mL). A fase orgânica foi recolhida, seca com NaSO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Por fim, a purificação do produto **100c** foi realizada por cromatografia em coluna, usando uma mistura de hexano:acetato de etila (9,7:0,3 v/v) como eluente. O produto de interesse foi, assim, obtido como um óleo cinza em 21% de rendimento.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 -*d*): δ_{H} 1,34 (s, 9H); 4,49 (s largo, 2H); 6,70 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H); 6,76 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,17 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,39 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C { ^1H }** (100 MHz, CDCl_3 -*d*): δ_{C} 30,9; 47,7; 114,7; 117,7; 130,5; 139,4; 150,3.

4.1.3 - Procedimento para a síntese da *o*-(metiltio)anilina (100d)¹⁰⁷

Em um balão de fundo redondo, o *o*-aminotiofenol (2 g, 16 mmol) foi solubilizado em 48 mL de MeOH. Em seguida, adicionou-se lentamente ao meio reacional uma solução de NaOH (0,76 g, 19 mmol) em 16 mL de água destilada. A mistura foi mantida em agitação magnética a temperatura ambiente por 10 minutos. De maneira cuidadosa, adicionou-se CH_3I (2,72 g, 19 mmol) gota a gota. O sistema reacional foi deixado em agitação à temperatura ambiente por mais 3h. Após o período reacional, a solução obtida foi diluída em CHCl_3 (20 mL) e água destilada (20 mL), possibilitando a separação das fases. A fase aquosa foi lavada com CHCl_3 (2 x 20 mL) e as porções orgânicas resultantes reunidas em um único frasco. Posteriormente, a fase orgânica foi, então, seca com NaSO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Por fim, a purificação do produto **100d** foi realizada por cromatografia em coluna, usando uma mistura de hexano:acetato de etila (9,6:0,4 v/v) como eluente. O produto de interesse foi obtido como um líquido azul claro em 87% de rendimento.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 -*d*): δ_{H} 2,38 (s, 3H); 4,16 (s largo, 2H); 6,74 (m, 2H); 7,12 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,38 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C { ^1H }** (100 MHz, CDCl_3 -*d*): δ_{C} 17,6; 114,8; 118,6; 120,1; 128,8; 133,3; 147,0.

4.1.4 - Procedimento para a síntese do sal *o*-(metiltio)benzenodiazônio tetrafluoroborato (129a)⁶⁹

Para obtenção desse sal, foi utilizado o mesmo procedimento padrão apresentado na parte experimental no primeiro capítulo desta tese. O produto foi obtido como um sólido amarelo com 49% de rendimento (3,4 mmol, 810 mg).

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ_{H} 2,84 (s, 3H); 7,71 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,97 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 8,15 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H); 8,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C { ^1H }** (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ_{C} 15,6; 112,8; 127,4; 129,1; 133,2; 140,0; 146,7.

4.1.5 - Procedimento Geral para a fotoarilação empregando a geração *in situ* do sal de arenodiazônio

Em um tubo selado, solubilizou-se 4,87 mg da TPFPP (0,5 mol%) em 1 mL de DMF. Posteriormente, em um pequeno frasco de béquer solubilizou-se 19,4 mg de acetato de fenil-vinila (**89c**, 1,2 mmol) em 5 mL de CH₃NO₂. A este meio reacional, adicionou-se 55,7 mg de *o*-(ariltio)anilina (**100d**, 0,4 mmol) e, em seguida, a mistura foi transferida com o auxílio de uma pipeta para o tubo selado contendo o fotocatalisador solubilizado em DMF. O frasco foi fechado com septo, devidamente protegido da luz e degaseificado com argônio (Ar) durante 5 minutos. O sistema de agitação e irradiação foram ligados. Na sequência, adicionou-se lentamente 0,09 mL de *tert*-butilnitrito (0,8 mmol) a mistura reacional, que foi mantida em agitação magnética durante todo o período de reação a temperatura ambiente (25 °C) sob irradiação dos LEDs azuis (445 nm). Após o tempo de reação, a solução obtida foi diluída em água destilada (20 mL) e lavada com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi separada da fase aquosa, e então seca com NaSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Por fim, o bruto reacional foi analisado por RMN, o que possibilitou o cálculo de rendimento, e posteriormente purificado por cromatografia em coluna, usando uma mistura de hexano:acetato de etila (9,0:1,0 v/v) como eluente.

2-(*o*-metiltiofenil)-1-feniletanona (151). Obtido como um óleo amarelo com 47%. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃-*d*): δ_H 2,42 (s, 3H); 4,43 (s, 2H); 7,12 – 7,17 (m, 2H); 7,31 – 7,33 (m, 1H); 7,44 – 7,58 (m, 4H); 8,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H). **RMN de ¹³C {H}** (100 MHz, CDCl₃-*d*): δ_C 16,6; 43,5; 125,6; 127,3; 127,8; 128,3; 128,6; 130,5; 133,1; 134,0; 136,7; 137,7; 197,2.

4.2 - Arilação dos derivados da uracila

4.2.2 - Síntese do derivado 1,3-dibenzilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (138)¹⁰¹

Em um balão de fundo redondo de 250 mL, previamente seco em estufa a 120 °C, foram adicionados a uracila (3,7 g; 33,2 mmol) e a base K₂CO₃ (11,0 g; 79,7 mmol). O balão foi fechado com um septo para que a degaseificação com argônio fosse realizada. Em seguida, adicionou-se o DMF (140 mL) e a mistura foi mantida em agitação por 18 h. Posteriormente, o brometo de benzila (12 mL; 99,5 mmol) foi adicionado e a reação foi mantida em agitação por 72 h. Após o período reacional, o bruto foi concentrado sob pressão reduzida. Em seguida foi realizada a extração por meio da adição de água destilada (50 mL) e acetato de etila (2 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com água destilada (2 x 50 mL), separada e, então seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A purificação feita em sílica gel (7:3 Hexano/ AcOEt) resultou num rendimento de 85% do produto, obtido na forma de cristais brancos.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃-d): δ_H. 4,90 (s, 2H); 5,14 (s, 2H); 5,73 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,10 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,25 – 7,38 (m, 8H); 7,47 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H).

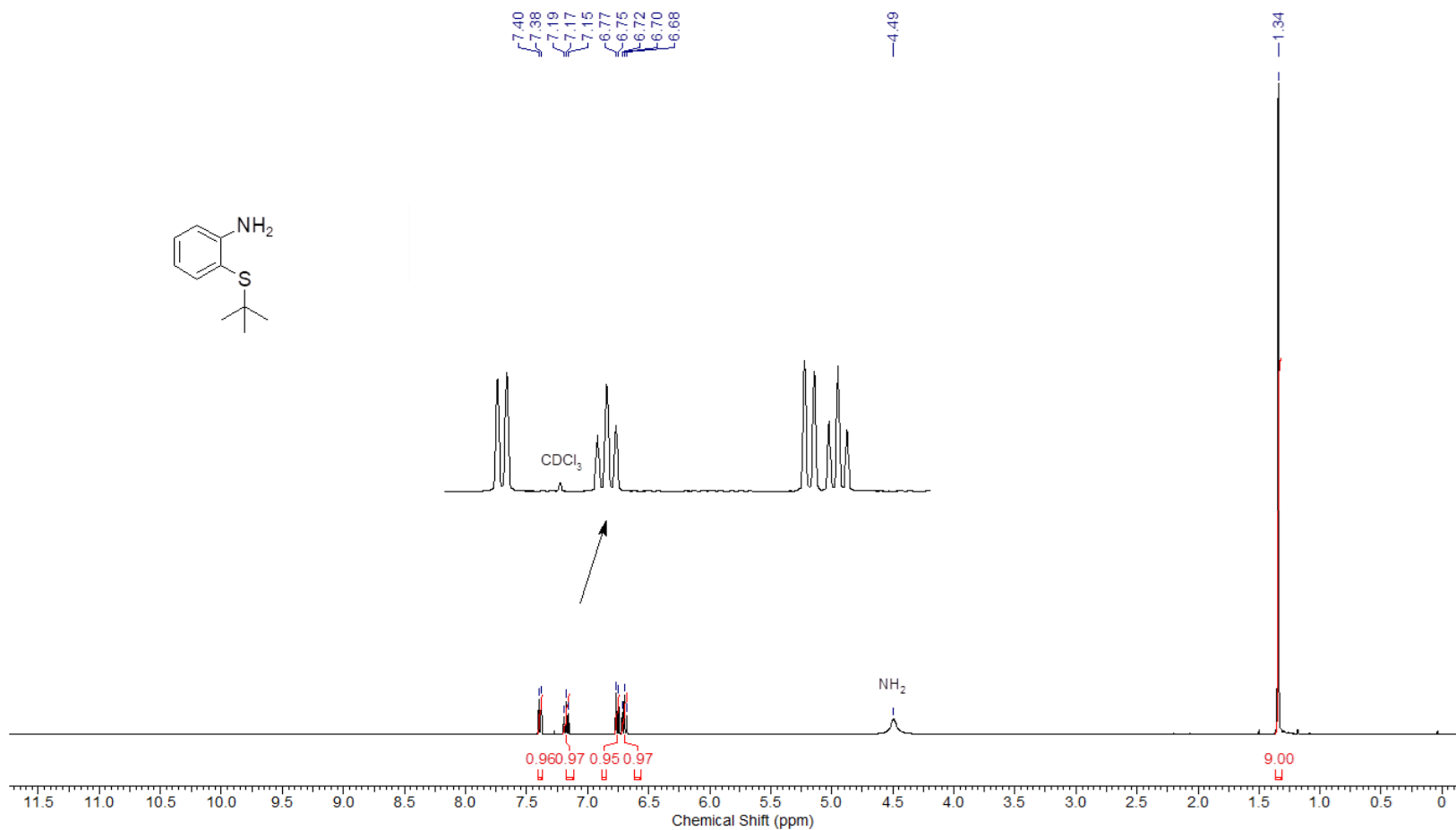
4.2.3 - Procedimento geral para a fotoarilação em batelada do derivado da uracila 138

Em um tubo de ensaio foram adicionados o fotocatalisador (1 e/ou 10 mol%), o derivado da uracila (2,5 mmol) e o sal *p*-metoxibenzenodiazônio (0,25 mmol). Em seguida, os sólidos foram solubilizados no solvente orgânico (3 mL) correspondente e então o frasco foi fechado com um septo e devidamente protegido da luz. A solução foi degaseificada durante 5 minutos com argônio (Ar). A mistura reacional foi agitada durante 24 horas sob irradiação dos LEDs azuis (445 nm). Ao término da reação, foi realizada uma extração com água destilada e acetato de etila (2x 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo. O bruto reacional foi purificado pela coluna cromatográfica usando uma mistura de solvente 8:2 hexano/acetato de etila.

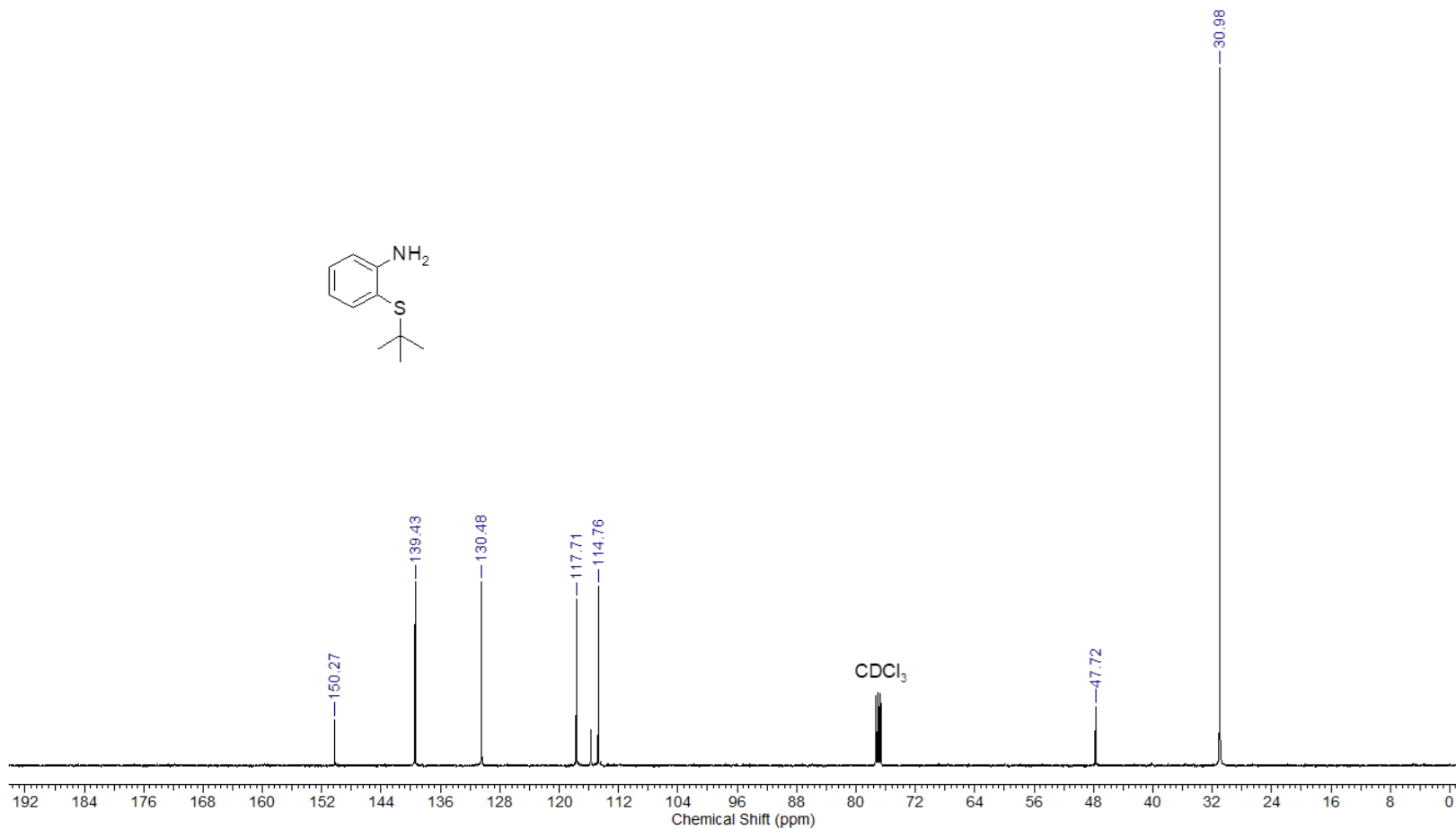
1,3-dibenzyl-5-(4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (139a)- RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ_{H} 3,76 (s, 3H); 5,03 (s, 2H); 5,07 (s, 2H); 6,95 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,29 – 7,37 (m, 10H); 7,50 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 8,12 (s, 1H). **RMN de ^{13}C {H}** (100 MHz, DMSO-*d*6): δ_{C} 44,5; 52,3; 55,6; 112,7; 114,0; 125,7; 127,6; 128,0; 128,1; 128,2; 128,8; 129,1; 129,9; 137,2; 137,6; 141,6; 151,1; 159,1; 162,0.

5 - SEÇÃO DE ESPECTROS

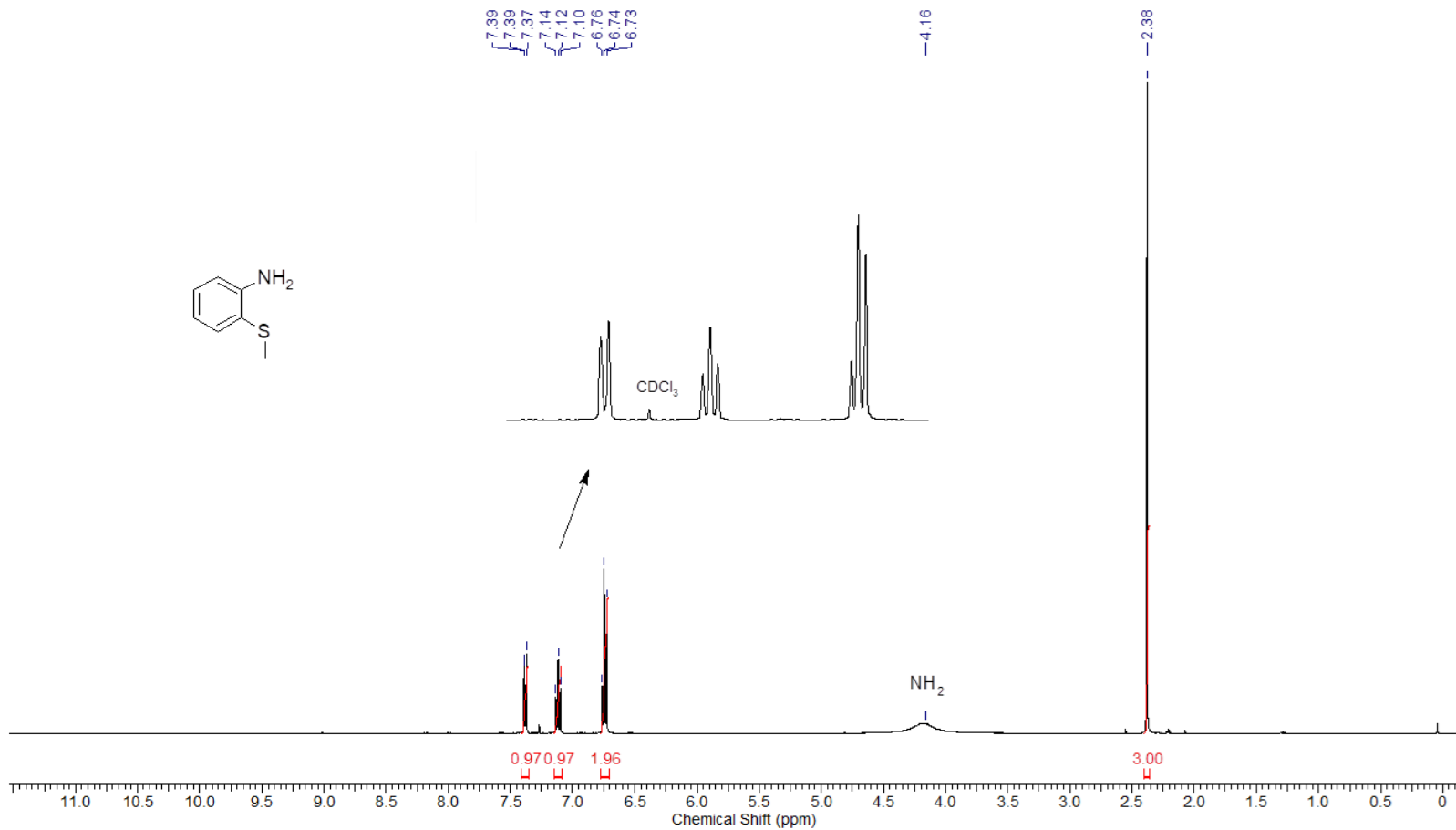
Acquisition Time (sec)	4.8060	Nucleus	¹ H	Frequency (MHz)	400.15		
Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nm/su
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	28.95	SW(cyclical) (Hz)	6818.18
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2994.8694	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08

Figura 2.100 - Espectro de RMN de ¹H do composto **100c**

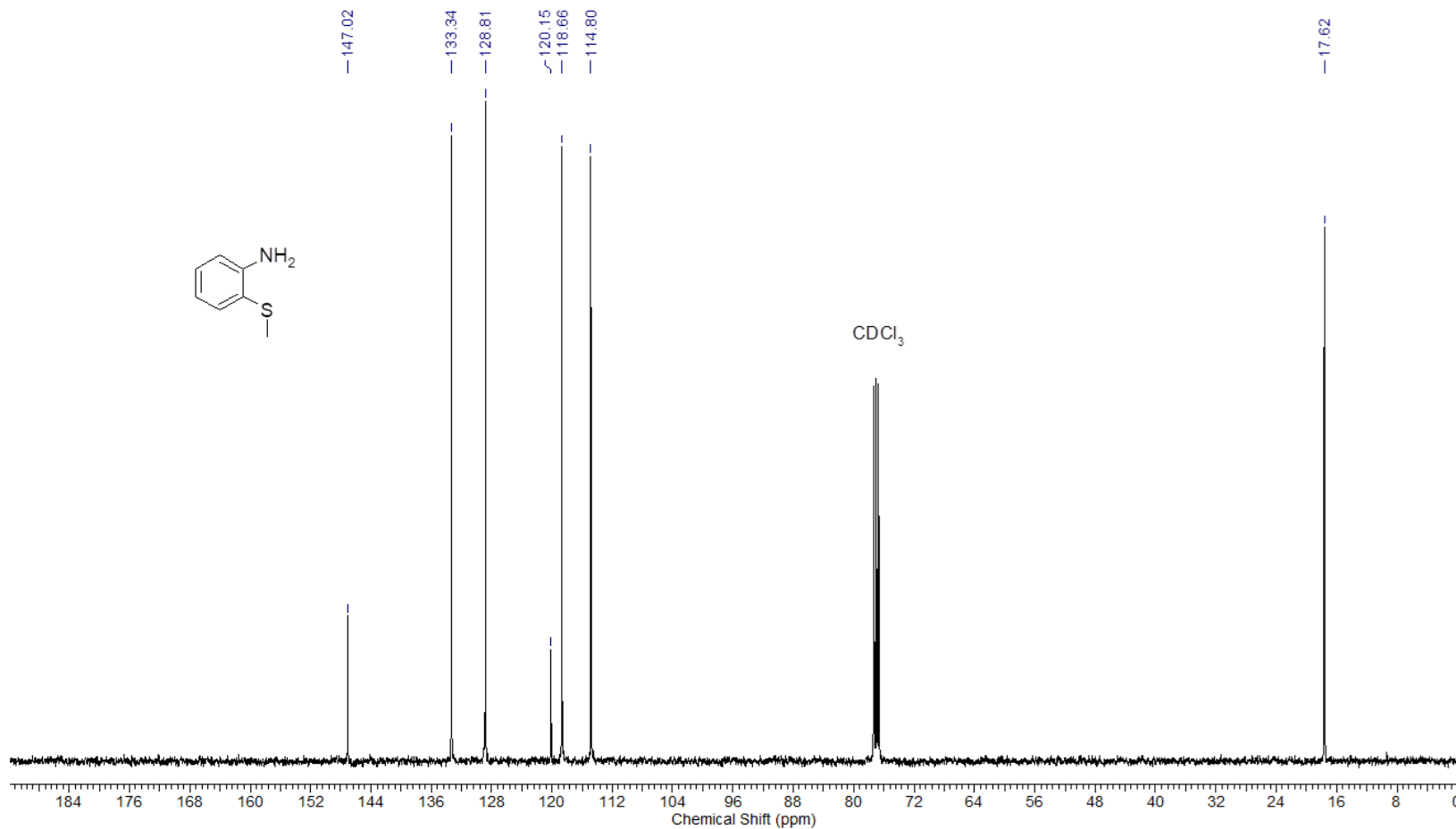
Acquisition Time (sec)	0.6641	Nucleus	¹³ C	Frequency (MHz)	100.62		
Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nmsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	10050.3174	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30

Figura 2.101 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 100c

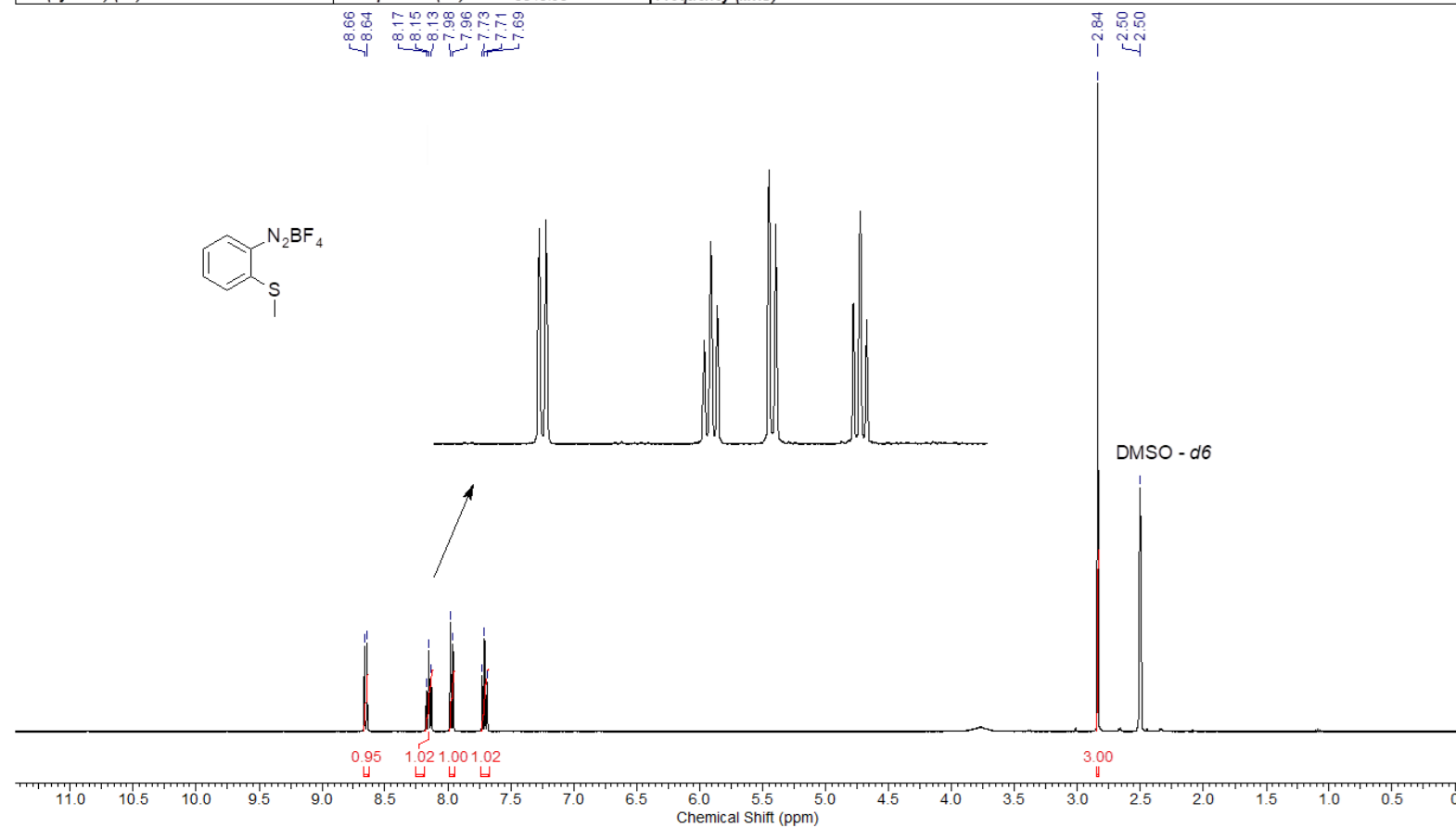
Acquisition Time (sec)	4.8060	Nucleus	1H	Frequency (MHz)	400.15		
Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768	Owner	nmsu
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	51.04	SW(cyclical) (Hz)	6818.18
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2994.8694	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08

Figura 2.102 - Espectro de RMN de ¹H do composto 100d

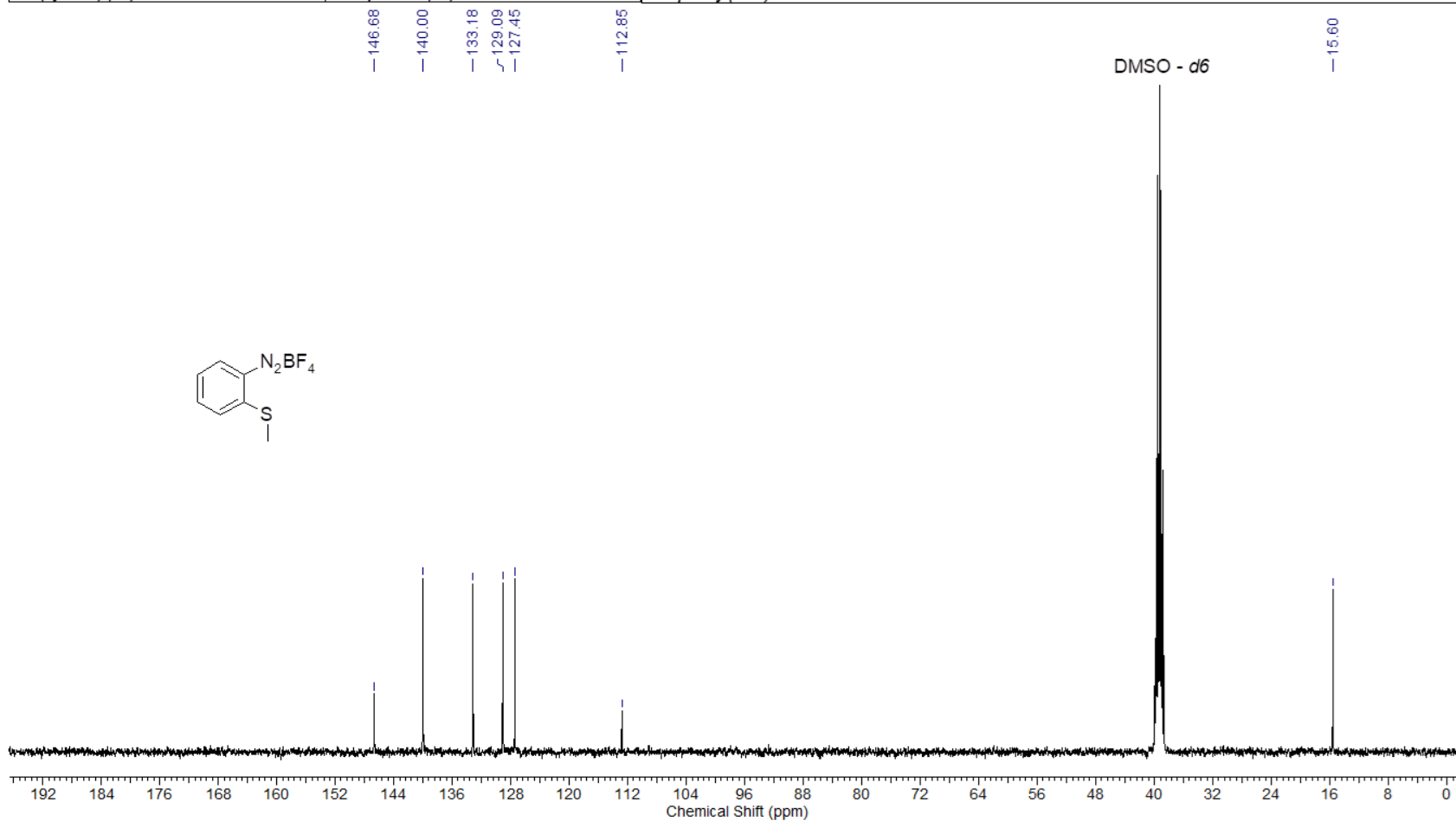
Acquisition Time (sec)	0.6641	Nucleus	^{13}C	Frequency (MHz)	100.62		
Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	Owner	nfrsu
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	SW(cyclical) (Hz)	24671.05
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	10049.5645	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30

Figura 2.103 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **100d**

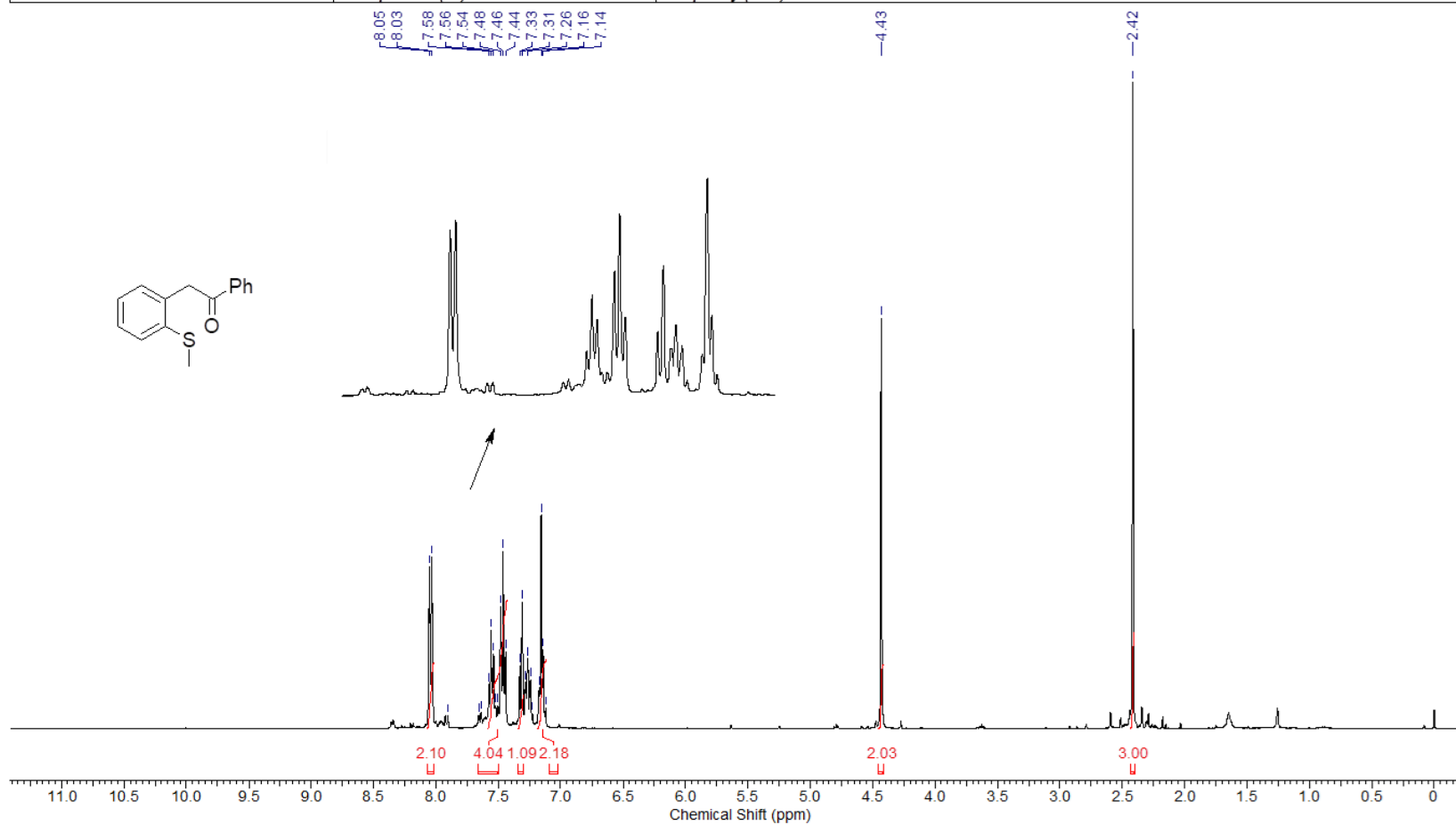
Acquisition Time (sec)	4.8060	Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768
Nucleus	1H	Points Count	65536	Pulse Sequence	zq30	Receiver Gain	105.73
Owner	nmsu	Solvent	DMSO-d6	Spectrum Offset (Hz)	2998.5654	Spectrum Type	STANDARD
SW(cyclical) (Hz)	6818.18	Sweep Width (Hz)	6818.08	Frequency (MHz)	400.15		

Figura 2.104 - Espectro de RMN de ^1H do composto **129a**

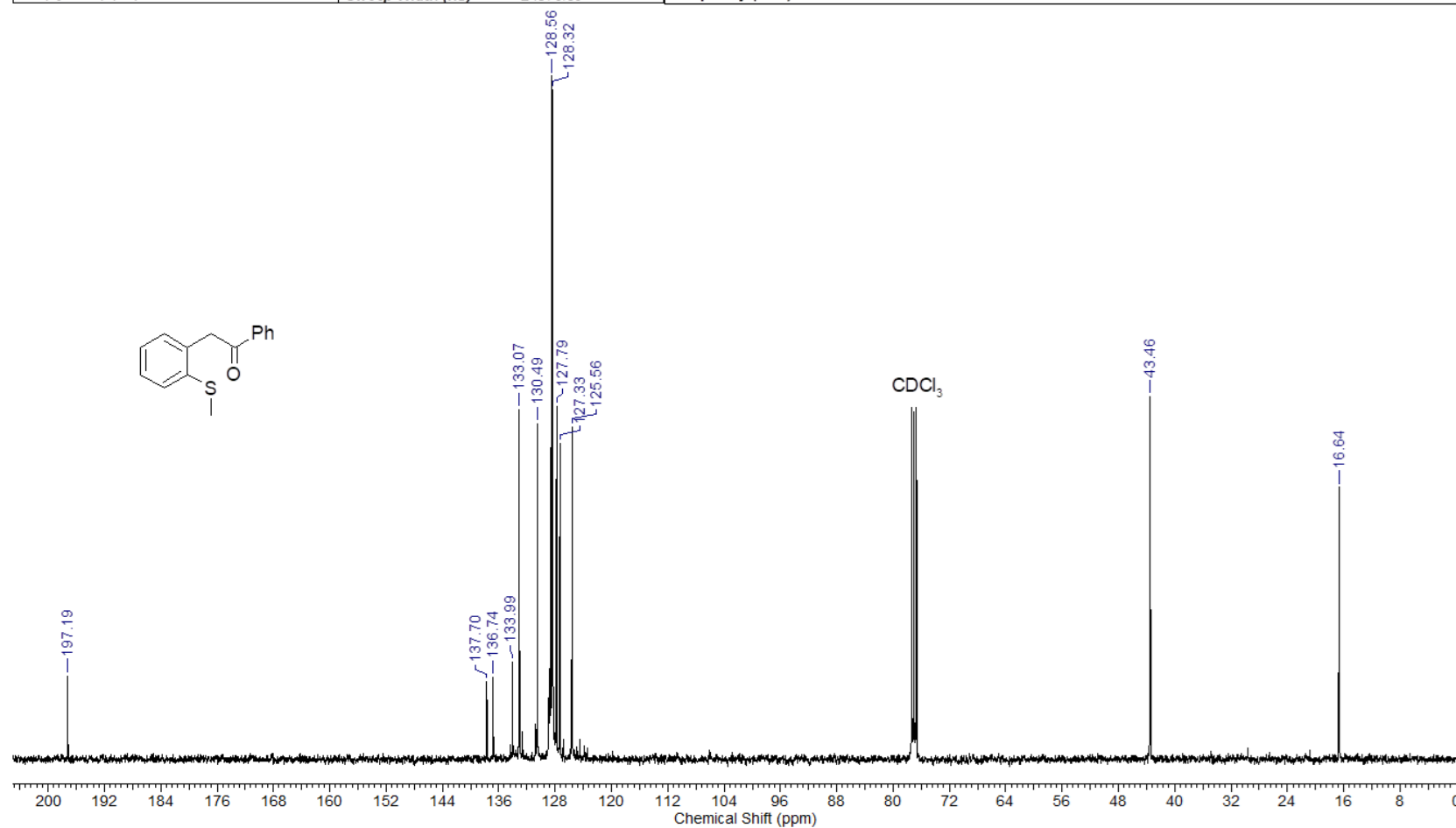
Acquisition Time (sec)	0.6641	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384
Nucleus	¹³ C	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00
Owner	nmsu	Solvent	DMSO-d6	Spectrum Offset (Hz)	9993.7217	Spectrum Type	STANDARD
SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Sweep Width (Hz)	24670.30	Frequency (MHz)	100.62		

Figura 2.105 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 129a

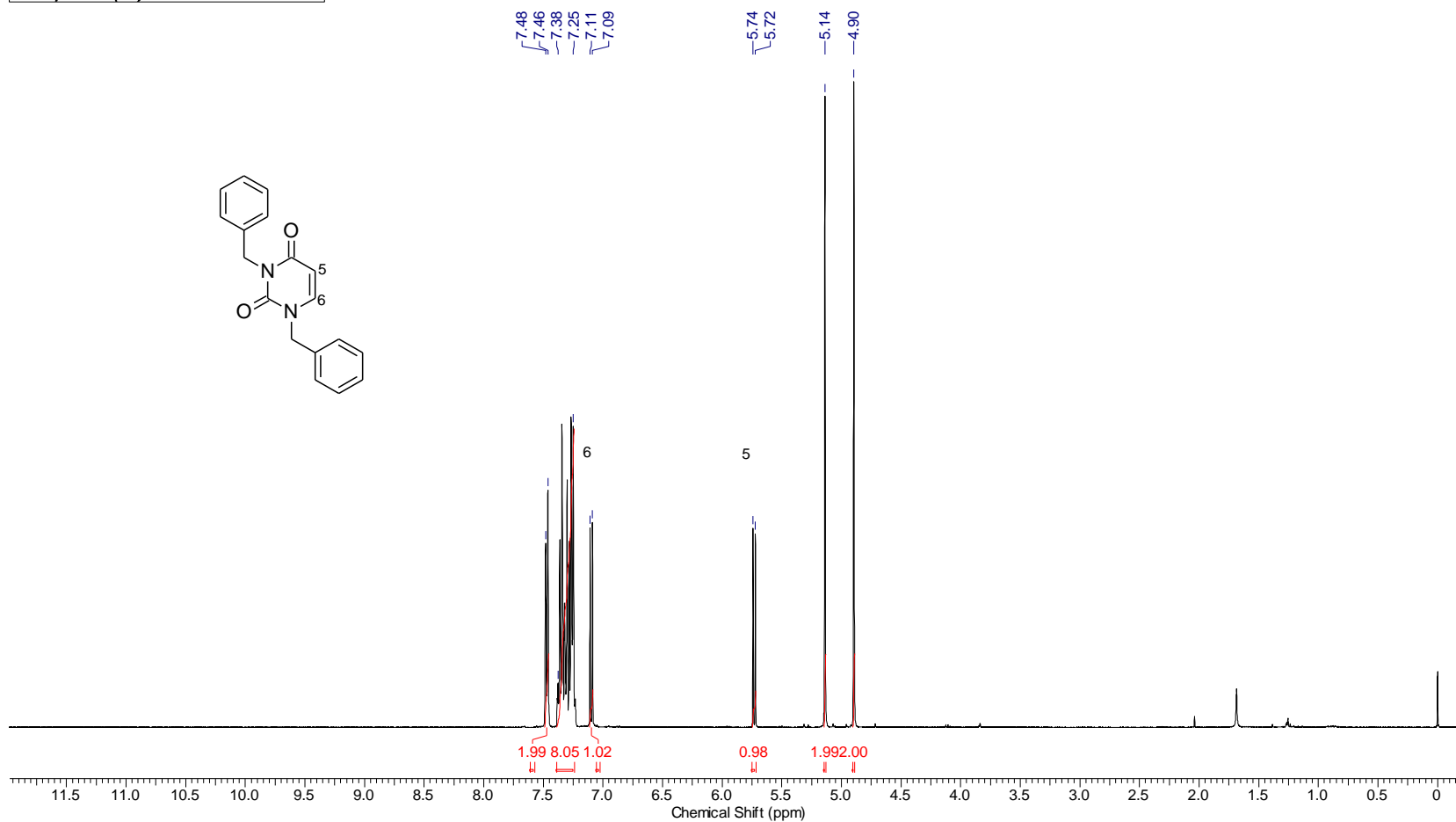
Acquisition Time (sec)	4.8060	Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768
Nucleus	¹ H	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	20.99
Owner	nmrsu	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2984.0469	Spectrum Type	STANDARD
SW(cyclical) (Hz)	6818.18	Sweep Width (Hz)	6818.08	Frequency (MHz)	400.15		

Figura 2.106 - Espectro de RMN de ¹H do composto 151

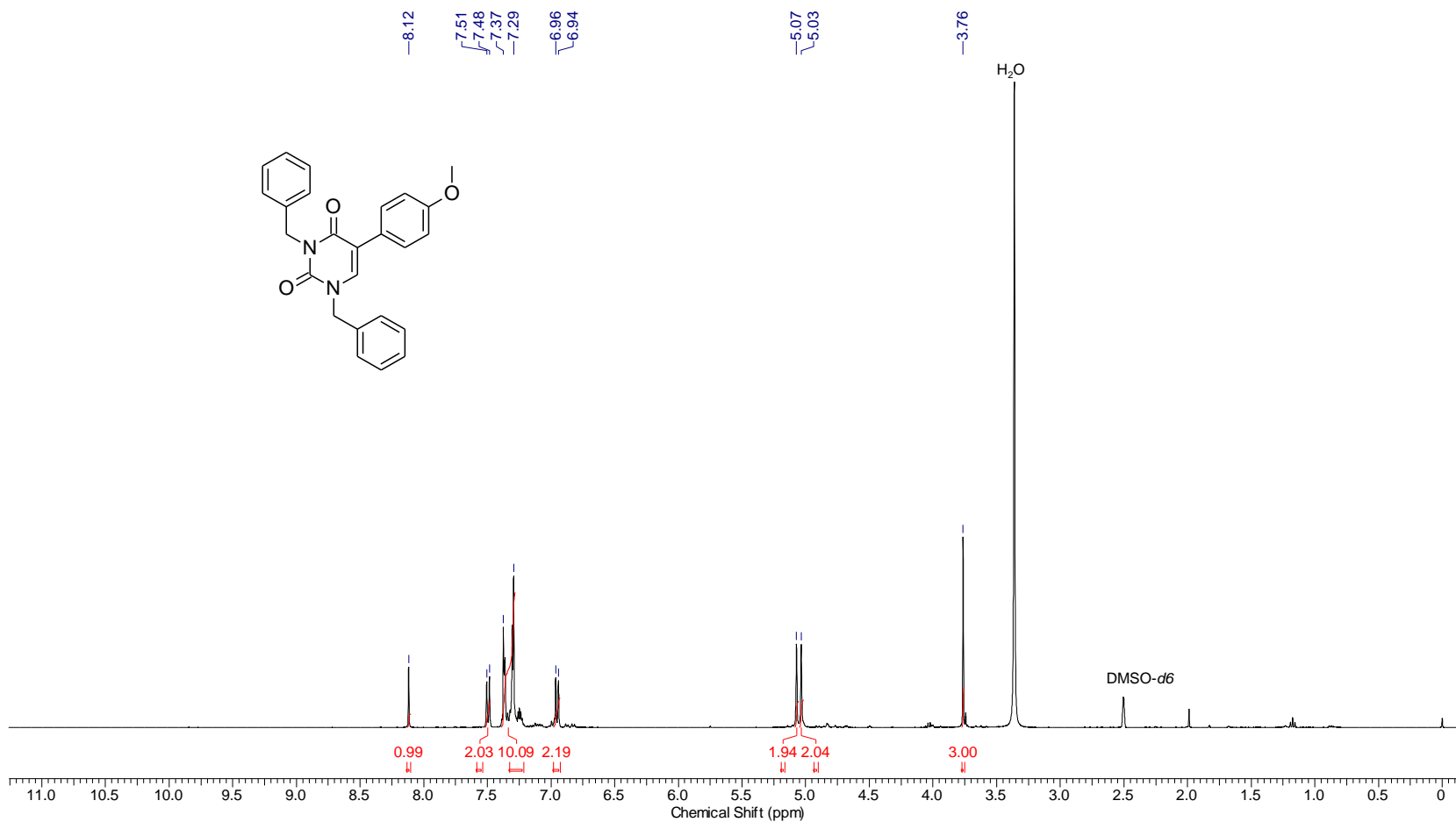
Acquisition Time (sec)	0.6641	Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384
Nucleus	^{13}C	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00
Owner	nmsu	Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	10051.0703	Spectrum Type	STANDARD
SW(cyclical) (Hz)	24671.05	Sweep Width (Hz)	24670.30	Frequency (MHz)	100.62		

Figura 2.107 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 151

Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	1H
Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	59.97
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2987.7795	SW(cyclical) (Hz)	6818.18
Sweep Width (Hz)	6818.08			Spectrum Type	STANDARD

Figura 2.108 - Espectro de RMN de ^1H do composto **138**

Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	¹ H
Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	27.14
Solvent	DMSO-d6	Spectrum Offset (Hz)	2999.3950	SW(cyclical) (Hz)	6818.18
		Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08

Figura 2.109 - Espectro de RMN de ¹H do composto 139a

Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	13C
Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00
Solvent	DMSO-d6	Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD
				SW(cyclical) (Hz)	24671.05
				Sweep Width (Hz)	24670.30

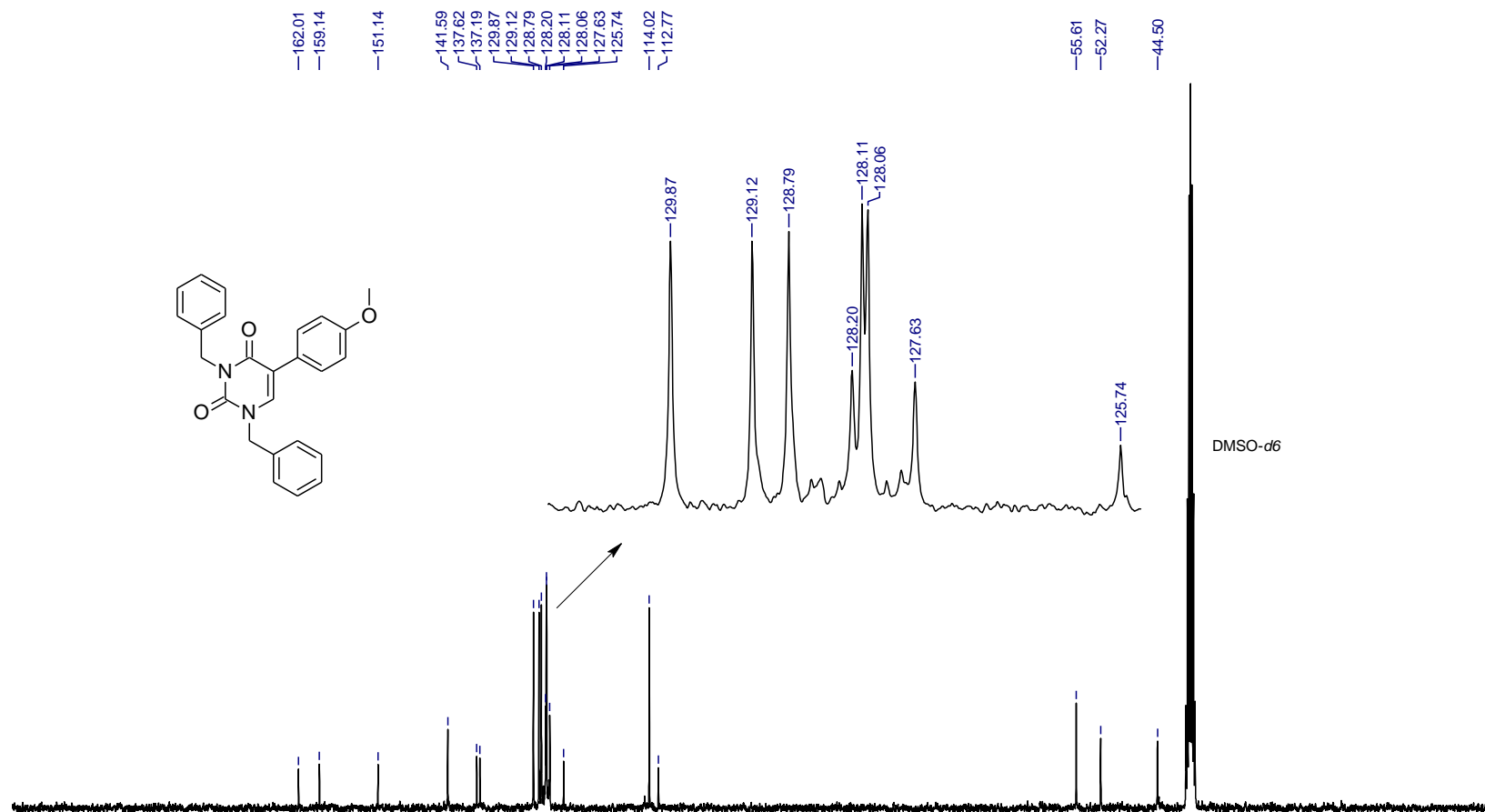


Figura 2.110 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 139a

CAPÍTULO III

APLICAÇÃO DA ELETROCATÁLISE PARA PROMOVER ACOPLAMENTOS C-S

1. - Introdução

1.1 - Eletroquímica Orgânica - Breve histórico

A eletroquímica é uma área multidisciplinar que abrange diversos campos nas ciências físicas, químicas e biológicas. Ela se baseia na interação eletrostática entre elétrons e núcleos, implicando na adição ou remoção de elétrons através da aplicação direta de um potencial elétrico. Tais processos são conhecidos como reações de oxirredução.¹⁰⁸

O primeiro relato da transformação de energia química em eletricidade foi feito em 1800 por Alessandro Volta na descoberta da pilha voltaica, através de um fluxo contínuo de elétrons feito por um circuito, utilizando eletrodos de zinco e cobre. Essa foi considerada a primeira célula eletroquímica.¹⁰⁹ Este estudo foi essencial para o desenvolvimento de uma alternativa sintética “verde”, a **eletrólise**. Ela baseia-se na utilização da corrente elétrica para promover as reações de oxirredução consideradas não espontâneas.¹¹⁰

Michael Faraday e Adolph W. H. Kolbe são considerados os pioneiros na investigação de processos eletroquímicos orgânicos. Por volta de 1833 Faraday observou a formação de hidrocarbonetos gasosos, ao aplicar corrente elétrica numa solução de acetato de potássio. Por tal fato, ele foi considerado o pioneiro na eletrosíntese orgânica.¹⁰⁹

Em 1849, Kolbe investiu mais esforços nessa linha de pesquisa e descobriu que ao aplicar corrente elétrica em soluções contendo ácidos carboxílicos, ocorria a formação de hidrocarbonetos diméricos e a liberação do gás dióxido de carbono (CO₂) por um processo de oxidação anódica. A **eletrólise de Kolbe**, foi o primeiro relato de uma transformação eletro-orgânica.¹⁰⁹

1.2 - Aspectos fundamentais

As reações promovidas por eletrólise são realizadas dentro de uma célula eletrolítica (reator) a qual é composta basicamente por dois eletrodos (um ânodo e um cátodo), uma espécie eletroativa, eletrólito de suporte e solvente. O ânodo é

conectado ao polo positivo de uma fonte de energia (galvanostática ou potenciostática) promovendo oxidações anódicas e, o cátodo é conectado ao polo negativo, dando suporte para as reduções catódicas. Para tais processos podem ser utilizados reatores com células não-divididas (FIGURA 3.111a) e divididas (FIGURA 3.111b). No primeiro caso, os eletrodos são colocados no mesmo compartimento, sendo esse o setup preferido, pois além de ser construído facilmente, permite que as reações de oxidação e redução aconteçam no mesmo recipiente. Já no segundo caso, os eletrodos são colocados em diferentes recipientes e separados por uma membrana porosa que permite apenas o fluxo de cargas, pois os intermediários formados sofrem algum tipo de degradação ou interferem no funcionamento do outro eletrodo.¹¹¹

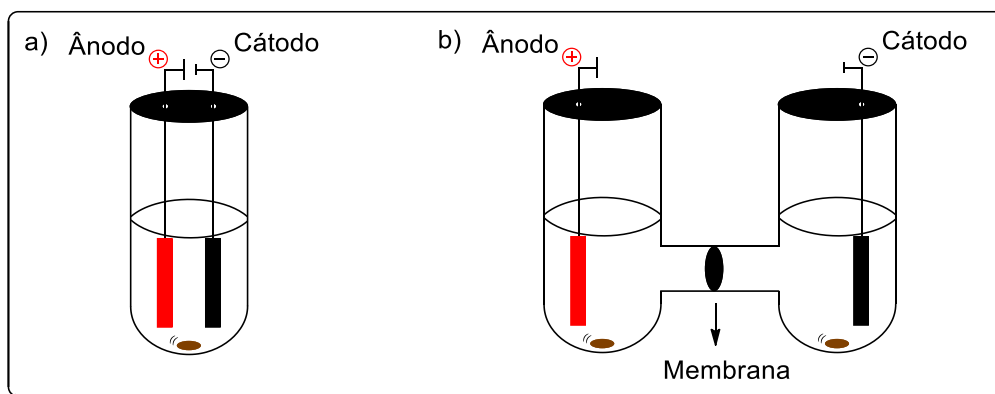


FIGURA 3.111 - Configuração dos reatores eletroquímicos

Para construir um setup ideal (eletrodos, solventes, eletrólitos e fonte de energia) é necessário conhecer alguns parâmetros básicos.¹¹²

A princípio os eletrodos utilizados podem ser construídos a partir de materiais inertes e que permitam a transferência de elétrons na solução (processos redox). Alguns dos mais utilizados são a base de carbono (grafite, carbono vítreo e carbono vítreo reticulado), pois são de baixo custo, mais estáveis e possuem uma ampla faixa de potencial. Em seguida vem os de aço, de diamante dopado com boro (BDD), platina (Pt), zinco (Zn), níquel (Ni) e alumínio (Al).¹¹²

O ideal é utilizar solventes que solubilizem todo o meio reacional e que sejam inertes aos eletrodos, tais como a acetonitrila (ACN) e o *N,N*-dimetilacetamida (DMA). Caso a oxidação anódica seja a reação desejada, os solventes polares próticos como

a água (H_2O) e metanol (MeOH) e apróticos como o diclorometano (DCM) são empregados, pois servem como reagentes de sacrifício na redução que acontece no cátodo.¹¹²

Os eletrólitos são extremamente importantes para a condutividade elétrica, pois quando são dissociados/ionizados nos solventes e um potencial elétrico é aplicado, eles promovem o transporte de cargas modificando a superfície do eletrodo. Os sais contendo os cátions de lítio (Li^+) e o tetrabutilamônio (Bu_4N^+) são os mais utilizados por serem inertes, juntamente com os ânions perclorato (ClO_4^-), hexafluorofosfato (PF_6^-) e o tetrafluoroborato (BF_4^-).¹¹²

Pode-se escolher entre dois modos de eletrólise, a galvanostática em que se aplica corrente constante, sendo esse o modo mais conveniente de se iniciar estudos exploratórios devido a um setup mais simples e de maiores conversões à medida que o potencial aumenta gradualmente, até que todas as espécies redox sejam consumidas. Contudo, neste caso a seletividade pode ser baixa. O outro modo é o potenciostático, em que o potencial é mantido constante e, dependendo da resistência do meio, ocorre o ajuste da corrente elétrica. A vantagem desse método é a seletividade. Algumas consequências por optar por esse modo são: a necessidade de utilizar um eletrodo de referência e uma menor taxa da velocidade da reação, pois como a corrente é dependente da concentração do substrato e resistência do meio, à medida que o mesmo é consumido a corrente diminui e isso desacelera as reações.¹¹²

Os processos redox envolvem a transferência de elétrons entre as espécies em solução e a superfície dos eletrodos. A movimentação de elétrons pode ser representada pelo diagrama da Teoria de Orbital Molecular (TOM). Existe uma faixa de energia de elétrons no eletrodo que é preenchida até o nível de Fermi (potencial químico total dos elétrons). Quando a oxidação acontece, um elétron é transferido do HOMO do substrato para o anodo e uma espécie de cátion radical é formada. Quando a redução é favorecida, um elétron do eletrodo (cátodo) é transferido para o LUMO do substrato gerando um ânion radical. Essas espécies intermediárias sofrem então reações subsequentes (FIGURA 3.112).¹¹³

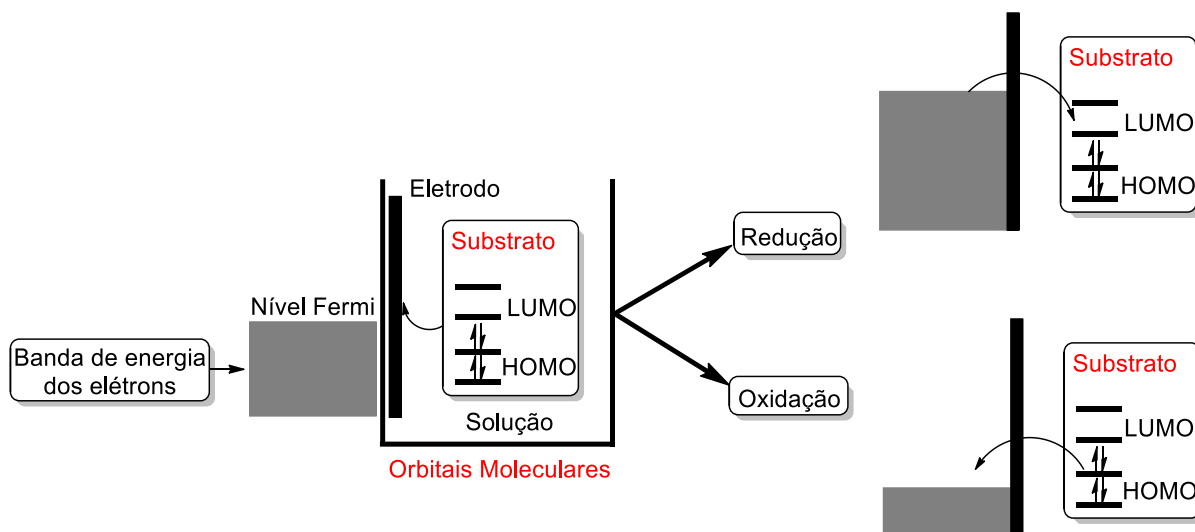


FIGURA 3.112 - Transferência de elétrons entre eletrodo e substrato representada pelo Diagrama da Teoria de Orbital Molecular

A eletrólise é baseada na transferência de elétrons entre eletrodos e substratos, como demonstrado anteriormente, porém, podem ocorrer de forma direta ou indireta dependendo do modo de operação dos eletrodos. A maneira mais comum é a utilização de eletrodos inertes (direta), cuja a eletro-conversão acontece na superfície do mesmo e a seletividade pode ser atingida ajustando-se o potencial (FIGURA 3.113a). Contudo, quando se trata de moléculas mais complexas contendo duplas e grupos extremamente reativos como os álcoois, um eletrodo ativado (indireta) deve ser utilizado para alcançar certa seletividade. Eles possuem espécies eletro-ativas na superfície (imobilizadas), formando um revestimento compacto e eletricamente condutor, que funcionam como um filtro redox, cujo qual é responsável pela eletro-conversão e não mais pelo potencial aplicado (FIGURA 3.113b). Outro modo de operação que permite trabalhar com moléculas mais reativas e contorna o problema de transferência heterogênea de elétrons é a adição de espécies eletroativas solúveis nos eletrólitos (eletrólise indireta), conhecidas como mediadores (FIGURA 3.113c). Neste caso, o potencial pode ser controlado permitindo que a eletro-conversão seja conduzida de forma mais branda. Custos adicionais e geração de resíduos são as limitações do uso desse modo de operação.¹¹⁴

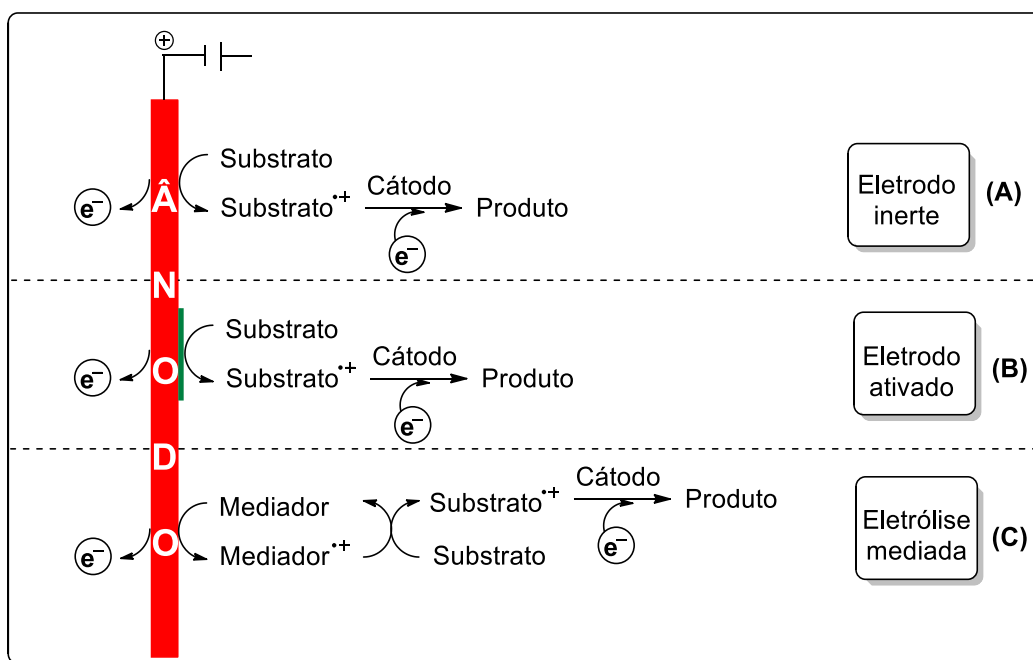


FIGURA 3.113 - Diferentes tipos de eletrólises

Apesar das reações de eletrólise serem difíceis de controlar, sendo dependentes de vários fatores como apresentados acima, elas representam uma alternativa “verde” e vantajosa quando comparado aos métodos sintéticos tradicionais,¹¹⁵ principalmente na funcionalização de ligações C-H, a qual é de extremo interesse tanto para a indústria farmacêutica, quanto para a academia.

1.3 - Eletrossíntese Orgânica

Apesar da síntese eletro-orgânica ter sido descoberta em meados do século XVIII por Kolbe e Faraday, ela ganhou notoriedade na academia apenas na última década, pois muitos químicos sintéticos a consideravam como uma metodologia de nicho voltada apenas para a indústria.¹¹⁶

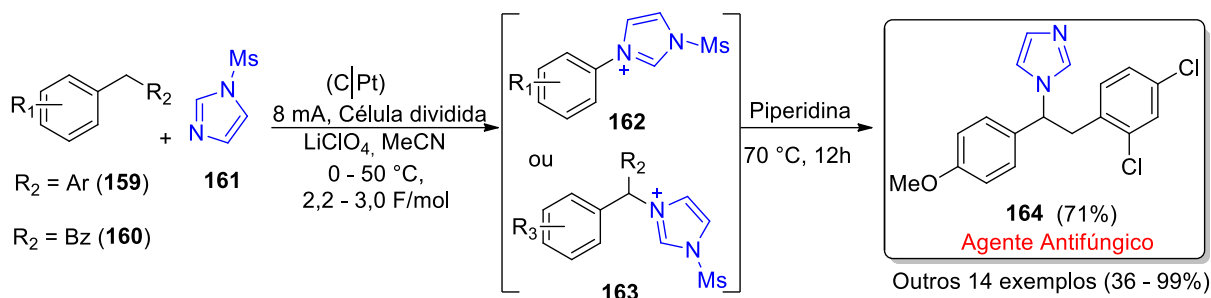
Na atualidade, vários grupos de pesquisas têm dado maior atenção a essa alternativa sintética, principalmente na funcionalização das ligações C-H ativadas^{114, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123} e não ativadas,¹²⁴ pois têm apresentado diversas vantagens, como:

- i) permitir a troca de agentes redox convencionais por corrente elétrica, permitir o ajuste de potencial redox para promover as reações de forma seletiva,
- ii) diminuir as etapas reacionais, diminuir a geração de resíduos, aumentar a economia de átomos e possibilitar a obtenção de uma variedade de moléculas com diversos grupos funcionais e em uma única etapa sintética,
- iii) contornar os problemas de pré-funcionalização requeridos pelos métodos tradicionais.¹²³

Porém, um dos maiores problemas que envolvem essas reações é a possível eletrodegradação dos produtos formados, sendo este um dos desafios a serem estudados.

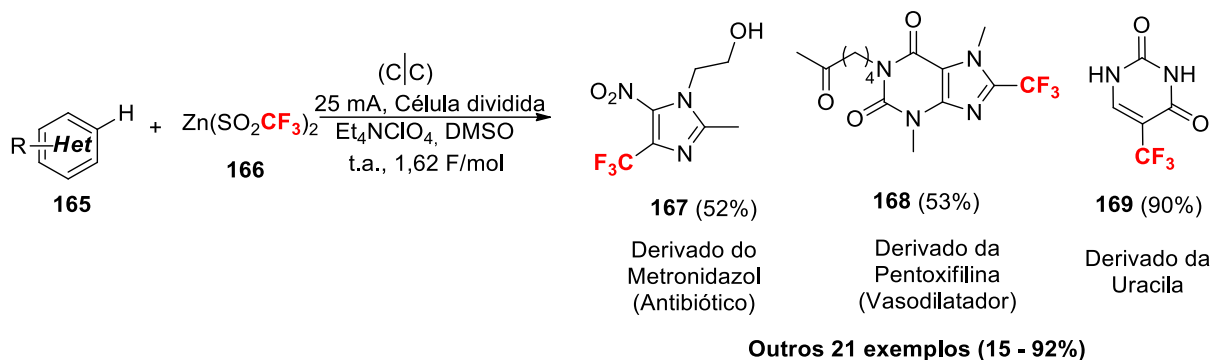
Dentre os métodos de ativação C-H, as reações orgânicas promovidas por oxidação eletroquímica têm ganhado destaque, pois trata-se do desenvolvimento de metodologias que aumentam a complexidade das moléculas, formando novas ligações C-C, inserindo novos heteroátomos (C-N, C-O e C-S) e grupos funcionais de uma forma eficaz, simples e econômica.¹²⁵

Reações eletroquímicas que envolvem a funcionalização C-H, pela adição de substituintes com heteroátomos fornecem, na maioria das vezes, produtos com menor potencial de oxidação que seus precursores, devido a maior disponibilidade de elétrons, podendo sofrer uma degradação oxidativa. Para contornar esse problema, pesquisadores tem aplicado conceitos da catálise metálica¹²⁶ para gerar intermediários catiônicos, deficientes em elétrons e resistentes a oxidações adicionais. Porém, torna-se necessário o uso de células separadas devido a tendência de os intermediários catiônicos sofrerem uma redução catódica. Em 2014, Yoshida e colaboradores usaram desta tática e desenvolveram uma metodologia de aminação de arenos (**159**) e compostos benzílicos (**160**) na presença de imidazóis protegidos (**161**) através da oxidação eletroquímica (ESQUEMA 3.56). Nessa abordagem galvanostática, os íons arilimidazólio **162** ou **163** (eletro-oxidativamente inativos) formados pela oxidação anódica, são convertidos nos compostos de interesse ao terem o grupo protetor removido por uma base (15 exemplos, rendimentos entre 36-99%).¹²⁷



ESQUEMA 3.56 - Aminoação de arenos via oxidação eletroquímica

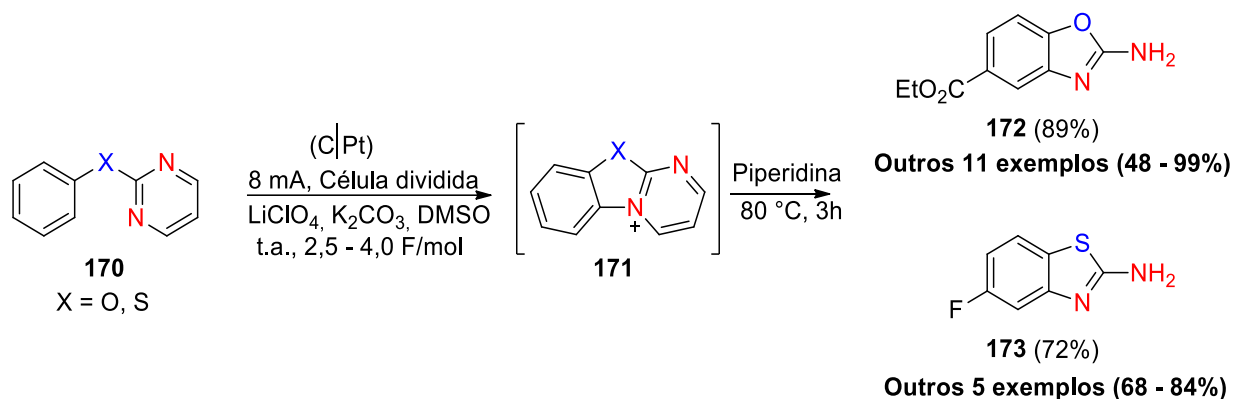
Em 2014, Baran e colaboradores desenvolveram uma metodologia de fluoroalquilação de diferentes heterociclos (**165**) através da oxidação eletroquímica do trifluorometanosulfonato de zinco (**166**). Neste protocolo galvanostático os radicais CF₃ formados, reagem com os substratos e, subsequentemente, fornecem os produtos trifluorometilados (ESQUEMA 3.57). Com esse protocolo mais brando que o convencional, que utiliza o hidroperóxido de *tert*-butila (TBHP) como oxidante, foram obtidos rendimentos significativamente melhores (para alguns casos maior que 40%) para várias moléculas com elevado grau de complexidade (mais de 24 exemplos), que são de grande interesse para a indústria farmacêutica (**167-169**).¹²⁸



ESQUEMA 3.57 - Fluoroalquilação de heterociclos via oxidação anódica

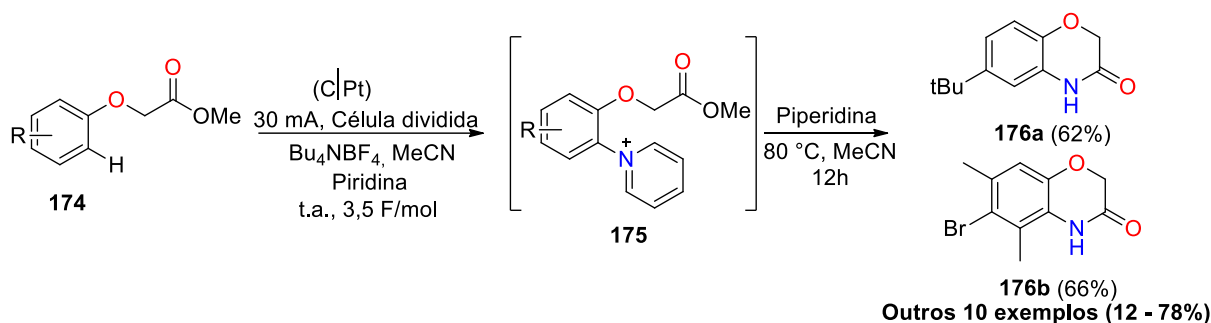
Em 2015, Yoshida e colaboradores desenvolveram uma metodologia de aminoação eletroquímica intramolecular de C-H para a síntese de uma variedade de compostos 2-aminobenzoxazóis (**172**) e 2-aminobenzotiazóis (**173**) (ESQUEMA 3.58). Neste protocolo galvanostático, a primeira etapa envolveu a formação dos íons *N*-arilpiridínio (**171**) por uma oxidação anódica (grafite), os quais na presença da

piperidina resultaram nos heterociclos correspondentes. Sem a geração desse tipo de íon, dificilmente a aminação seletiva aconteceria. Essa abordagem mostrou-se mais eficiente que as tradicionais (condições extremas), permitindo a validação da metodologia com 18 exemplos (rendimentos entre 48 – 99%) e com escalonamento (2,0 mmol).¹²⁹



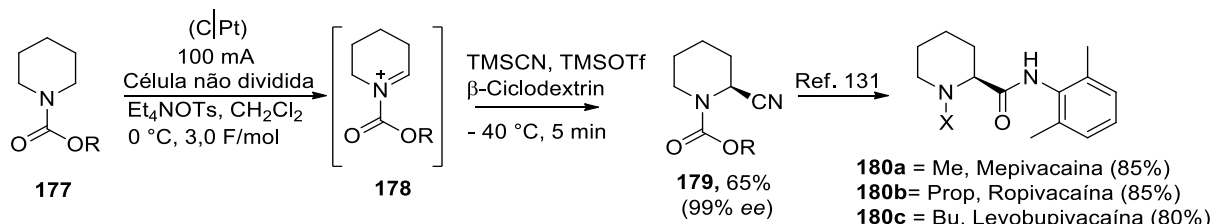
ESQUEMA 3.58 - Síntese dos derivados de 2-aminobenzoxazóis através da oxidação anódica

Em 2017 Waldvogel e colaboradores desenvolveram uma metodologia para a síntese de derivados de Benzoxazinonas (**176**) (blocos construtores de produtos naturais) via oxidação eletroquímica de uma variedade de fenoxiacetatos (**174**, ESQUEMA 3.59). A oxidação anódica de **174**, via eletrólise galvanostática, na presença de piridinas fornece os íons piridínio (**175**, sais de Zincke), os quais na presença da piperidina sofrem a aminação intramolecular, formando os heterociclos de interesse. Apesar de se tratar de uma alternativa verde, que exclui a utilização de complexos metálicos e outros oxidantes, poucos substratos foram avaliados nessa metodologia (12 exemplos, rendimentos entre 12- 78%).¹³⁰



ESQUEMA 3.59 - Aminoação intramolecular via eletrossíntese galvanostática para obtenção de Benzoxazinonas

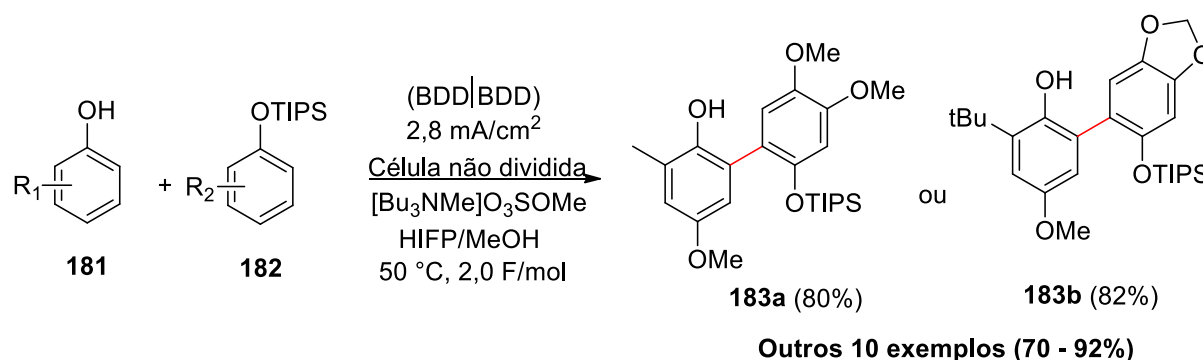
Nem sempre os intermediários formados sofrem algum tipo de eletrodegradação, pois não apresentam potencial favorável para tal processo. Nesses casos, não há necessidade de trabalhar com células divididas, tornando assim o *setup* mais simples. Em 2008 Santos e colaboradores desenvolveram um novo protocolo de síntese da ropivacaína e análogos (**180a-b** medicamentos anestésicos). Na primeira etapa da síntese foi utilizada uma abordagem galvanostática de oxidação anódica para geração direta de íons *N*-acilímínio (**178**, altamente reativos), tendo a Pt como eletrodo (ESQUEMA 3.60).¹³¹ Esse protocolo que utilizou a técnica de acúmulo de íons em solução por eletrólise a baixa temperatura (“*cation pool*”), mostrou-se bastante eficiente devido aos rendimentos (80 – 85%) e a enantiosseletividade, sendo essa uma limitação das metodologias desenvolvidas para a obtenção dessas substâncias.



ESQUEMA 3.60 - Cianoação via oxidação anódica de *N*-carbamatos cíclicos

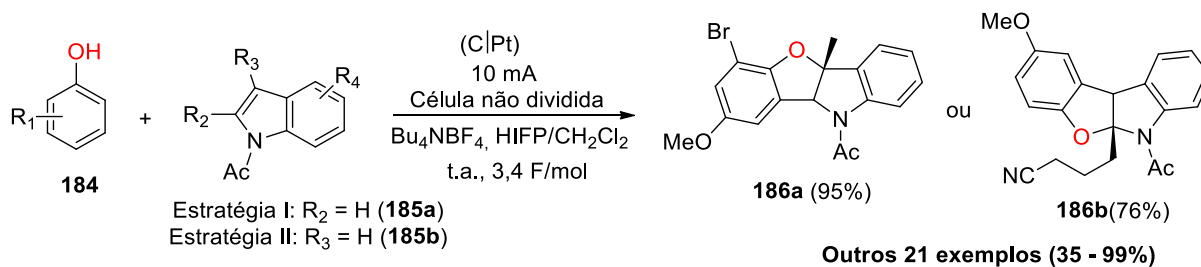
Em 2016 Waldvogel e colaboradores desenvolveram um protocolo de oxidação eletroquímica direta de fenóis não simétricos **181** e parcialmente protegidos por grupos siliil **182** para promover o homo-acoplamento, gerando os bifenóis **183**

(ESQUEMA 3.61),¹³² moléculas que são utilizadas como blocos construtores de produtos naturais¹³³ e na síntese de ligantes¹³⁴. Neste protocolo galvanostático foram utilizados os eletrodos de BDD, que segundo os autores tem propriedades eletroquímicas únicas e o solvente 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP) que pode promover um efeito estabilizador dos intermediários. Essa metodologia se mostrou bem mais vantajosa (12 exemplos, rendimentos 70-92%) que as convencionais, que usam complexos metálicos de transição, condições severas, agentes oxidantes que não permitem escalonamento por falta de segurança e que acabam gerando resíduos tóxicos.¹³²



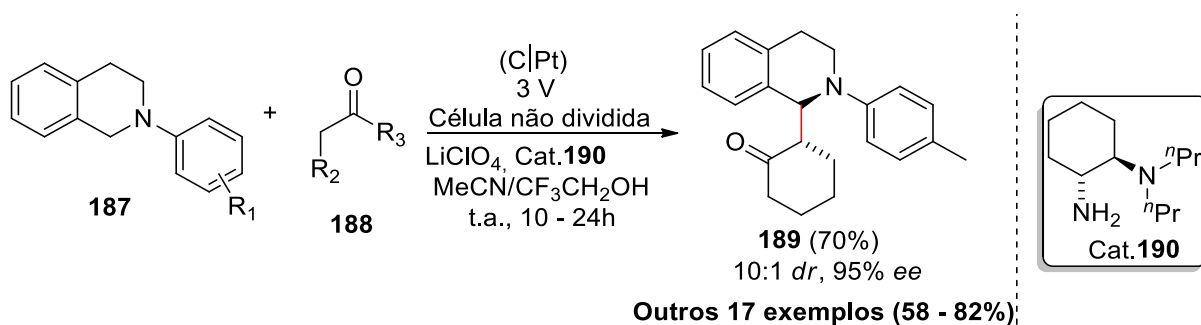
ESQUEMA 3.61 - Homo-acoplamento de fenóis via oxidação eletroquímica

Em 2017 Liu e colaboradores desenvolveram uma metodologia de anelação eletro-oxidativa [3+2] entre diferentes fenóis **184** e derivados de indóis **185** para fornecer os núcleos benzofuroindolinas (**186**, Esquema 3.62), as quais estão presentes em estruturas de produtos naturais. Essa abordagem galvanostática, que tem como eletrodos o grafite (ânodo) e a platina (cátodo) e o tetrabutilamônio tetrafluoroborato (Bu₄NBF₄) como eletrólito é uma excelente alternativa para a síntese desses compostos (23 exemplos, rendimento entre 35-99%), pois não há necessidade de utilizar oxidantes adicionais e nem catalisadores metálicos para facilitar a desidrogenação, como na metodologia convencional, e o único subproduto da reação é o H₂.¹³⁵



ESQUEMA 3.62 - Síntese de benzofuroindolinas via anelação eletro-oxidativa [3+2]

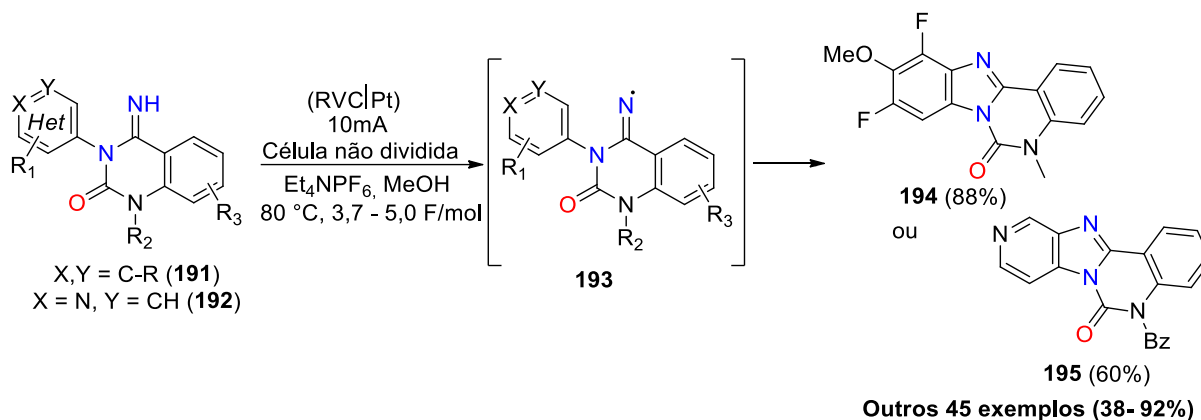
Em 2017 Lou e colaboradores desenvolveram uma metodologia para a síntese de tetra-hidroisoquinlinas alquiladas (**189**) através do acoplamento oxidativo eletroquímico de derivados de *N*-feniltetrahidroisoquinolinas (**187**) com cetonas simples **188** e amina quiral **190** como catalisador (ESQUEMA 3.63). Esse protocolo se mostrou promissor (18 exemplos, rendimentos entre 58 – 82%, enantiosseletividade entre 59-95% e diastereosseletividade entre 3:1 – 10:1) comparado com os convencionais, que fazem uso de oxidantes terminais, complexos metálicos para aumentar a seletividade e condições menos branda.¹³⁶



ESQUEMA 3.63 - Síntese de tetra-hidroisoquinlinas alquiladas (**189**) mediada pela oxidação anódica entre *N*-feniltetrahidroisoquinolinas (**187**) e cetonas (**188**)

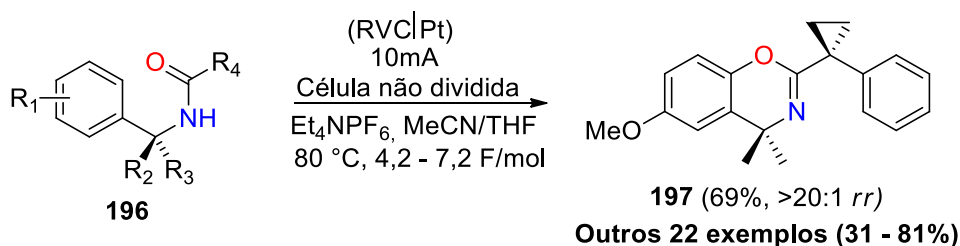
Metodologias recentes têm demonstrado que a geração de radical centrado nos átomos de nitrogênio, têm facilitado a aminação eletroquímica.¹³⁷ Em 2017 Xu e colaboradores publicaram um trabalho aplicando a oxidação eletroquímica para a aminação intramolecular de diferentes heteroarenos (**191** e **192**, ESQUEMA 3.64). Nesse protocolo galvanostático, ocorre a clivagem eletroquímica oxidativa das ligações N-H no eletrodo de carbono vítreo (anodo), gerando os radicais amidinil (**193**,

intermediários com o radical centrado no átomo de N) que subsequentemente sofrem a ciclização com heteroarenos fornecendo os derivados de benzimidazóis **194** e piridoimidazóis **195** (47 exemplos, rendimentos entre 38-92%).¹³⁸ Este foi o primeiro relato de utilização desses radicais para promover a aminação intramolecular, uma metodologia que oferece uma maior economia comparada às demais.¹³⁹



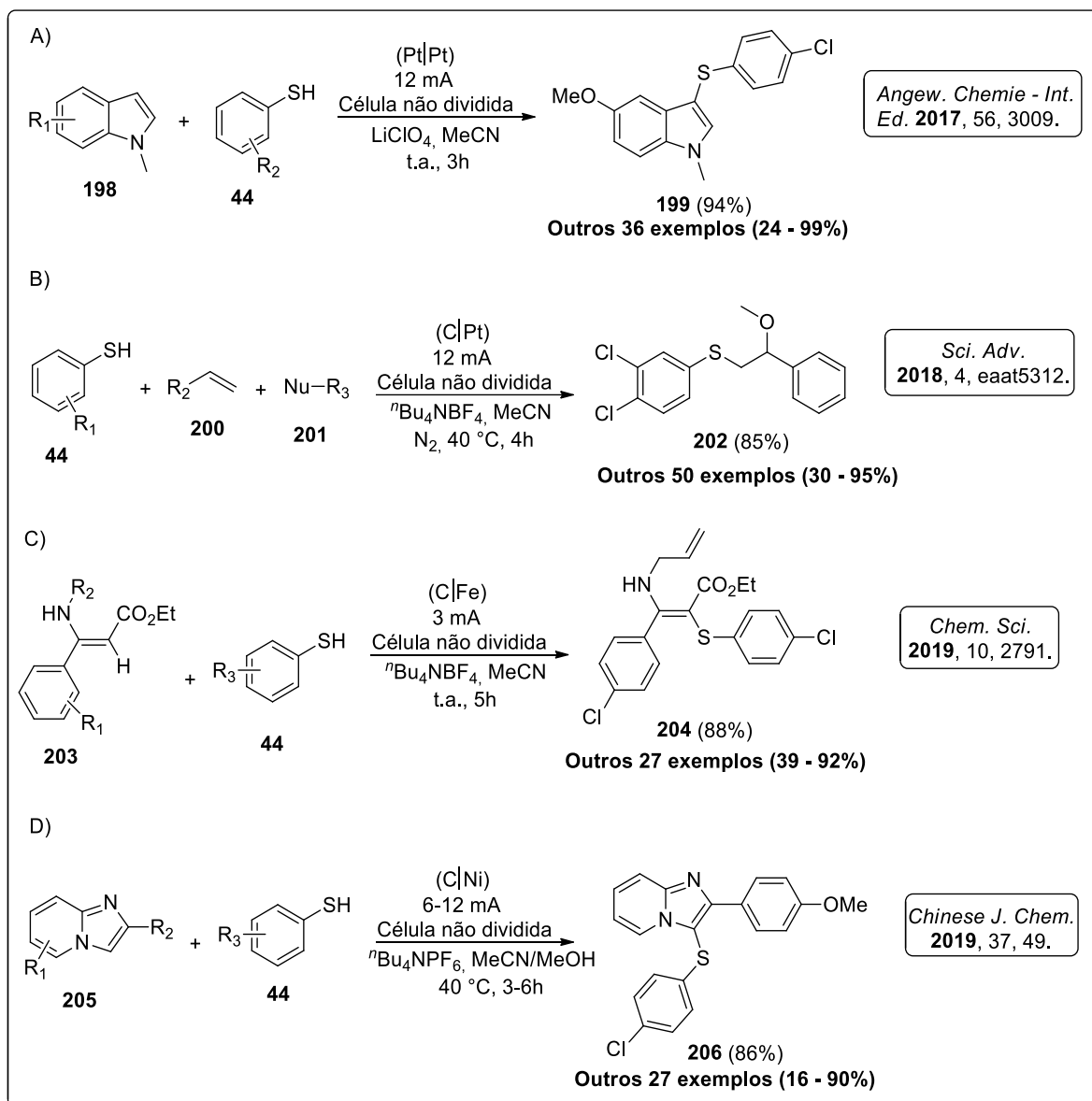
ESQUEMA 3.64 - Eletrossíntese de benzimidazóis e piridoimidazóis via aminação intramolecular

Trabalhos recentes têm utilizado a oxigenação eletroquímica de aromáticos para promover as ciclizações oxidativas.¹⁴⁰ O grupo de Xu, publicou um trabalho em 2017 envolvendo a síntese 4H-1,3-benzoxazinas (**197**) por meio de uma oxidação aromática eletroquímica direta dos compostos *N*-benzilamidas (**196**, ESQUEMA 63.5).¹⁴¹ Neste protocolo galvanostático, a oxigenação aromática ocorreu devido a formação de um cátion radical no sistema aromático, diferente do que foi demonstrando em trabalhos publicados por Waldvogel,¹⁴² que tentaram favorecer esse tipo de ciclização pela geração de radicais centrados no átomo de nitrogênio, porém, não tiveram muito sucesso. A metodologia foi aplicada em um amplo escopo (23 exemplos, rendimentos entre 31 -81%), excluiu a necessidade de complexos metálicos e oxidantes adicionais. Ao transpor essa reação para o fluxo contínuo houve ganhos no processo relacionados a economia de tempo e energia.



ESQUEMA 3.65 - Eletrooxidação aromática direta de *N*-benzilamidas para síntese de 4H-1,3-benzoxazinas (**197**)

Apenas recentemente, o emprego de tióis e tiofenóis tem se tornado uma alternativa no desenvolvimento de metodologias eletroquímicas, para promover o acoplamento C-S.¹⁴³ Essa funcionalização está presente em uma ampla gama de produtos naturais,¹⁴⁴ bem como catalisadores.¹⁴⁵ O fato desses compostos sofrerem uma superoxidação dificultou o estudo dessas transformações por essa via. Lei e colaboradores deram grandes contribuições no desenvolvimento de protocolos que utilizam esses compostos para promover a sulfenilação eletroquímica com heterocíclicos ou alcenos (ESQUEMA 3.66), sem a necessidade de oxidantes adicionais, complexos metálicos ou mediadores.^{146,147,148,149}

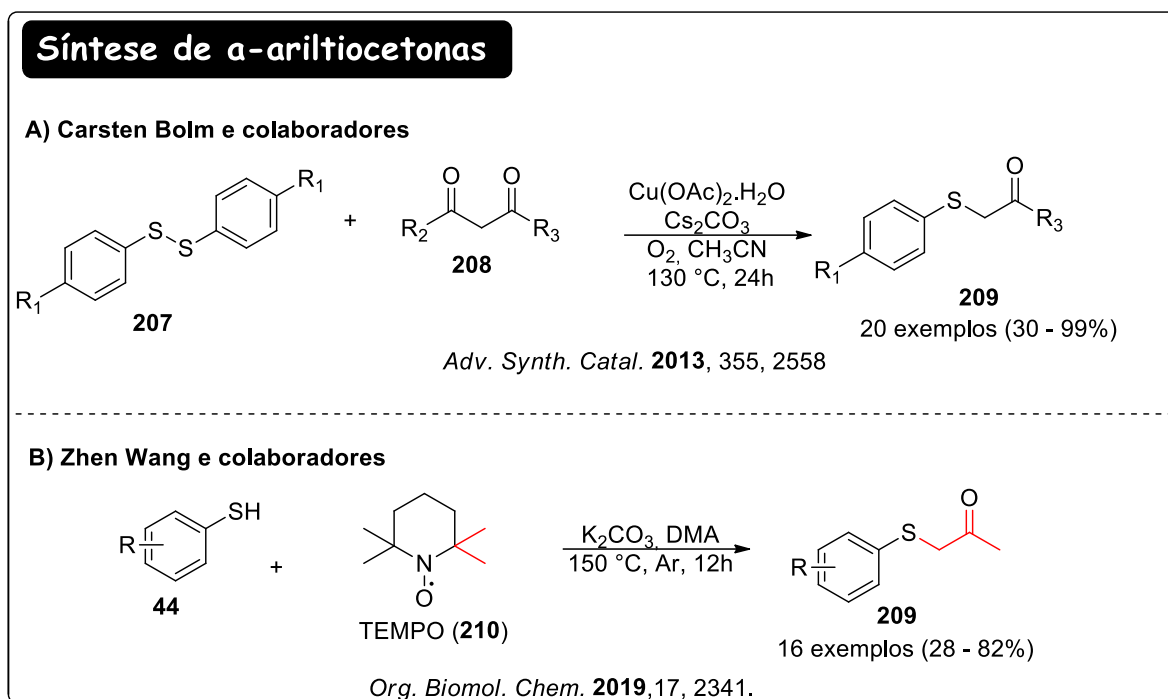


ESQUEMA 3.66 - Recentes avanços nas reações de sulfenilação eletroquímica

Apesar das contribuições do pesquisador Aiwen Lei e colaboradores, ainda se trata de uma química muito pouco arquitetada devido à baixa estabilidade desses compostos a base de enxofre.

Uma classe de moléculas que têm chamado a atenção são os compostos carbonílicos α -sulfenilados (**209**), pois a introdução desse heteroátomo na posição alfa altera o potencial de oxidação do carbono adjacente e facilita a formação de novas ligações C-C.¹⁵⁰ Convencionalmente, na síntese desses compostos são utilizados complexos metálicos, oxidantes ou substratos pré-funcionalizados o que acaba

tornando as metodologias menos viáveis. Essas estratégias de síntese foram utilizadas por Bolm¹⁵¹ e Wang¹⁵² em trabalhos publicados recentemente (ESQUEMA 3.67). Assim, há a necessidade de desenvolver novas abordagens, econômicas, sustentáveis e eficientes para a obtenção desses compostos tão importantes para a síntese orgânica.

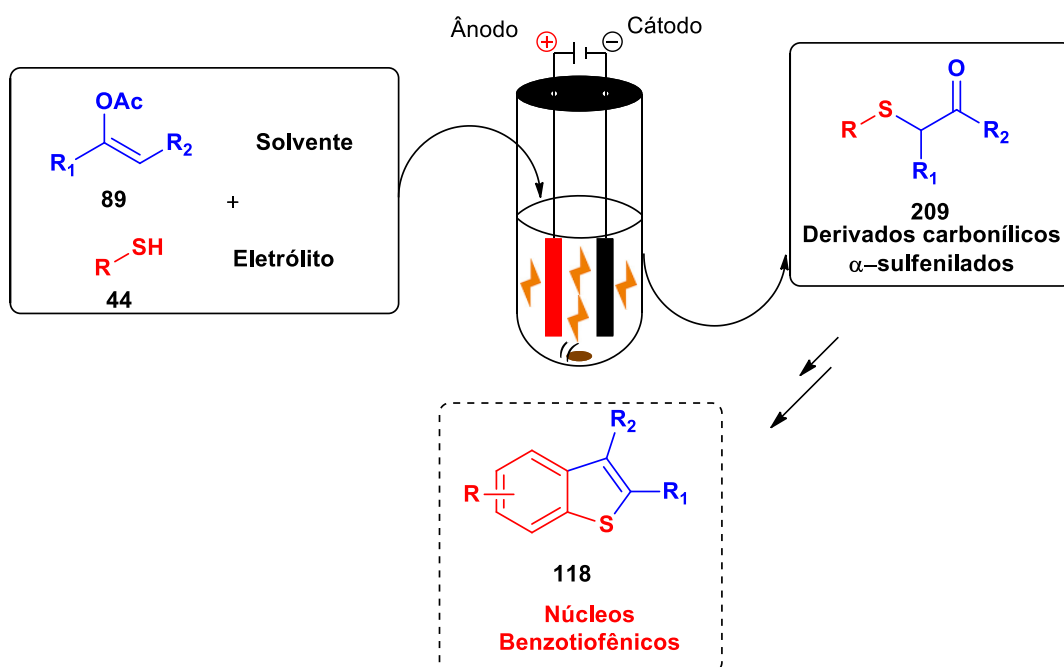


ESQUEMA 3.67 - Metodologias desenvolvidas para a síntese dos derivados de α -ariltiocetonas

2. Objetivos

Neste capítulo nos propusemos:

- ✓ aplicar a funcionalização eletroquímica na síntese de compostos organossulfurados, mais especificamente em compostos α -ariltiocetonas, com o intuito de eliminar qualquer tipo de oxidantes, complexos metálicos ou aditivos para promover tal acoplamento;
- ✓ Transpor a metodologia desenvolvida para o fluxo contínuo



ESQUEMA 3.68 - Proposta de desenvolvimento metodológico de sulfenilação via eletrossíntese

RESULTADOS E DISCUSSÃO

3 - Resultados e Discussão

3.1 - Desenvolvimento da metodologia de eletrossíntese -orgânica em regime de batelada

Com o intuito de darmos continuidade aos estudos de eletrossíntese iniciados recentemente em nosso grupo de pesquisa em colaboração,¹⁵³ propusemos o desenvolvimento de uma nova metodologia para a síntese de compostos carbonílicos α -sulfenilados, os quais podem levar a formação de derivados benzotiofênicos que são utilizados como blocos construtores de IFAs, bem como outras aplicabilidades, como já citadas.

Para avaliarmos a viabilidade da eletrossíntese via oxidação anódica nessa proposta (setup apresentado na FIGURA 3.20), nós utilizamos o tiofenol (**44a**) e o acetato de isopropenila (**89a**) como os substratos para o desenvolvimento do protocolo (ESQUEMA 3.69). Inicialmente, nós decidimos trabalhar com o método potencioestático (2,5 V), para avaliar uma possível seletividade na formação do produto de interesse. Assim, a influência do eletrólito foi a primeira variável a ser estudada (TABELA 3.114).

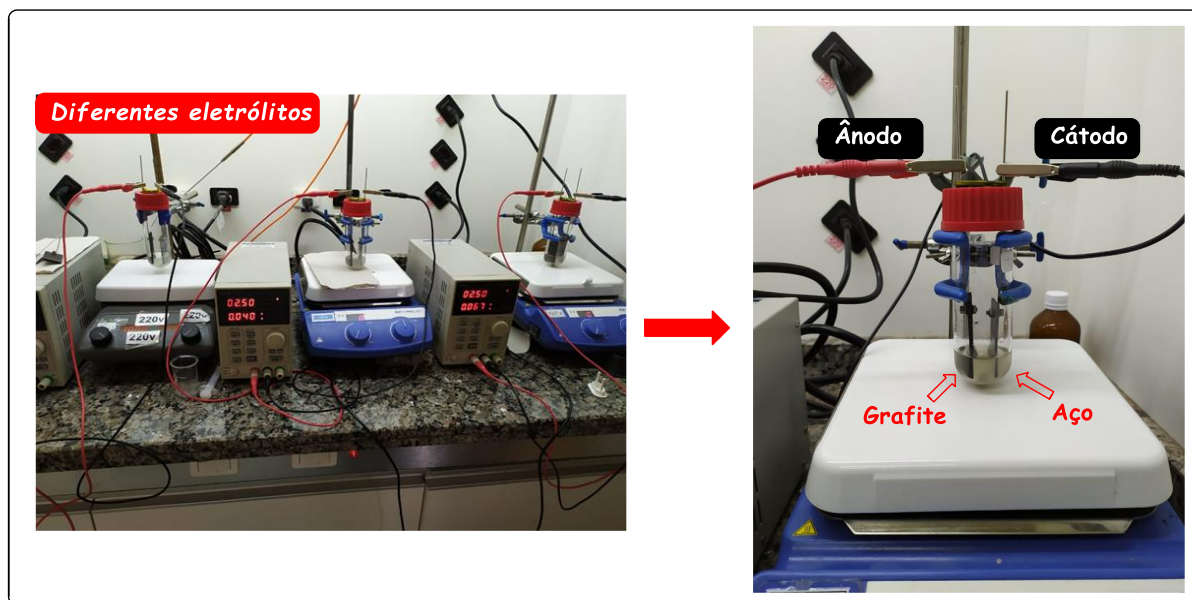
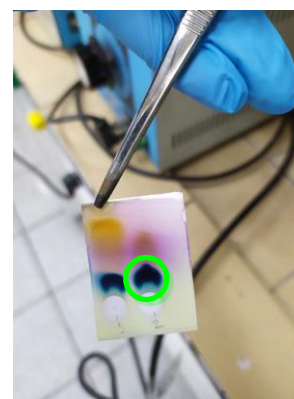
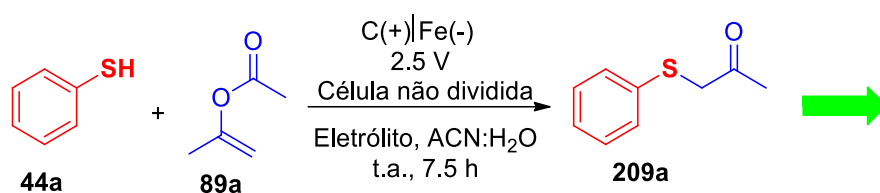


FIGURA 3.114 - Configuração dos reatores para a eletrossíntese em regime de batelada (Foto tirada pela autora)



Vanilina como revelador

ESQUEMA 3.69 - Sulfenilação do acetato de isopropenila via eletrossíntese potencioestática

TABELA 3.11 - Eletrossíntese potencioestática com diferentes eletrólitos em batelada

Entradas ^a	Eletrólitos	Rendimento 209a(%) ^c
1	TBAF	0
2	HBF ₄ :Py	0
3	KCl	36
4	KF	21
5	Bu ₄ NBF ₄	59
6	Et ₄ NBF ₄	50
7 ^b	LiClO ₄	39

^a 1 mmol de **44a**, 15 mmol de **89a** e 5 mmol de eletrólito em 10 mL de ACN:H₂O (5:5), em condição potencioestática (2,5 V) durante 7,5h

^b HBF₄:Piridina (5:5) mmol

^c Rendimento isolado

Para minimizar qualquer tipo de degradação dos compostos contendo o átomo de enxofre, seguiu-se uma ordem de adição dos reagentes (eletrólito, solvente, enóis acetato e tióis/tiofenóis). Outro ponto importante é a distância mantida entre os eletrodos utilizados bem como a velocidade de agitação, as quais devem ser as mesmas em todas as condições, pois essas “variáveis” podem interferir nos resultados de uma maneira positiva ou negativa. Como apresentado na TABELA 3.11, dois

eletrólitos (Entradas 1 e 2) não renderam resultados positivos para essa reação. Os demais (Entradas 3 a 7) apresentaram rendimentos razoáveis (21 - 59%) do produto sulfenilado **209a**, ou seja, o transporte de cargas no potencial escolhido não estava sendo eficiente.

Após uma avaliação prévia das condições potenciostáticas, nós decidimos aplicar o método galvanostático, ou seja, fixando um valor de corrente na melhor condição encontrada anteriormente (Entrada 5, TABELA 3.11). Essa estratégia é menos seletiva, pois as espécies existentes no meio reacional podem sofrer oxidações posteriores, o que pode causar a degradação do produto. No entanto, decidimos começar com uma corrente mais baixa (10-15 mA), para garantir que os substratos não sofreriam degradação significativa (TABELA 3.12).

TABELA 3.12 - Eletrossíntese galvanostática com diferentes eletrólitos em batelada

Entradas ^a	Eletrólitos	Rendimento 209a (%) ^b
1	Bu ₄ NBF ₄	91 (70) ^c
2	KBF ₄	0
3	KCl	9
4	KF	0
5	Et ₄ NBF ₄	60
6	LiClO ₄	30
7 ^d	HBF ₄ :Py	40
8 ^e	Me ₄ NBF ₄	71

^a 1 mmol de **44a**, 15 mmol de **89a** e 5 mmol de eletrólito em 10 mL de ACN:H₂O (5:5), em condição galvanostática (15 mA) durante 7,5h

^b Rendimento isolado

^c Condição reacional com corrente de 10 mA

^d Eletrólito insolúvel

^e Eletrólito parcialmente solúvel

Dois valores de corrente foram escolhidos para avaliar o progresso da reação. A melhor condição foi uma corrente de 15 mA (Entrada 1, TABELA 3.12) na qual o

derivado de α -ariltiocetona **209a** foi obtido com rendimento de 91%. A partir de então, outros eletrólitos foram avaliados a fim de encontrar o eletrólito de suporte ideal. Para alguns eletrólitos como o KBF_4 , KCl e KF a condição galvanostática não favoreceu a formação do produto **209a** (Entradas 2 a 4, TABELA 3.12). Já para os demais, os resultados foram melhores, com rendimentos entre 30 e 71% (Entradas 5-8 TABELA 3.12). Apesar do tetrafluoroborato de tetrametilamônio ter apresentado um rendimento de 71% do produto **209a** (Entrada 8, TABELA 3.12), sua solubilidade intermediária tornou inviável a continuidade dos estudos. Assim, com esses resultados fica nítido que em condições galvanostáticas a reação é favorecida.

Após a escolha do eletrólito ideal e a condição eletroquímica, as influências de outras variáveis foram estudadas, como o tempo reacional, a quantidade de eletrólito bem como o excesso do acetato de isopropenila (**89a**) (TABELA 3.13).

TABELA 3.13 - Eletrossíntese galvanostática com Bu_4NBF_4 em batelada

Entradas ^a	Bu_4NBF_4 (mmol)	Olefina 86a (mmol)	Tempo (h)	Rendimento 209a (%) ^b
1	5	15	7,5	91
2	3	15	7,5	90/89^c
3	2,5	15	7,5	75
4	1,25	15	7,5	55
5	3	15	9	67
6	3	15	6	84
7	3	10	7,5	58
8	3	5	7,5	37

^a 1 mmol de **41a** em 10 mL de $\text{ACN}:\text{H}_2\text{O}$ (5:5), em condição galvanostática (15 mA)

^b Rendimento isolado

^c Duplicata

A entrada 1 (TABELA 3.13) apresenta o mesmo resultado da entrada 1 TABELA 3.12, pois se trata apenas de uma rerepresentação do resultado a fim de

facilitar a comparação com os demais parâmetros da TABELA 3.13. A melhor condição foi a da entrada 2 (TABELA 3.13) fornecendo o produto **209a** com rendimento de 90%, o mesmo obtido na entrada 1 (TABELA 3.12) porém, com uma quantidade menor de eletrólito. Ao avaliar menores proporções do eletrólito de suporte, o produto sulfenilado **209a** foi obtido com rendimentos menores de 55 e 75 % (entradas de 3 a 4, TABELA 3.13). Um experimento de maior período reacional (Entrada 5, TABELA 3.13) forneceu **209a** com o rendimento de 67%, dando indício fortes que a condição galvanostática degrada o produto. Já um menor período reacional (Entrada 6, TABELA 3.13) demonstrou ser insuficiente, pois produziu **209a** com 84% de rendimento. Outra variável que influenciou muito nos rendimentos do produto sulfenilado **209a** foi a concentração do enol acetato **89a**, pois ao diminuir a quantidade de equivalentes molares do mesmo, os rendimentos caíram para 58 e 37%, entradas 7 e 8 (TABELA 3.13), respectivamente.

Com a melhor condição encontrada (Entrada 2, TABELA 3.13), nós avaliamos a transposição dessa reação para o sistema de fluxo contínuo, com o intuito de executar escopo da metodologia em condições contínuas. Para isso, foi utilizado o reator eletroquímico da Syrris, com capacidade de 225 μL , bem como os módulos de bombas e o misturador do tipo *microchip*. A mistura reacional foi acondicionada em dois balões volumétricos de 10 mL, sendo que um deles continha os reagentes (P1: acetato de isopropenila **89a**, tiofenol **44a**, solvente) e outro o eletrólito de suporte e a mistura de solvente (P2) (FIGURA 3.115).

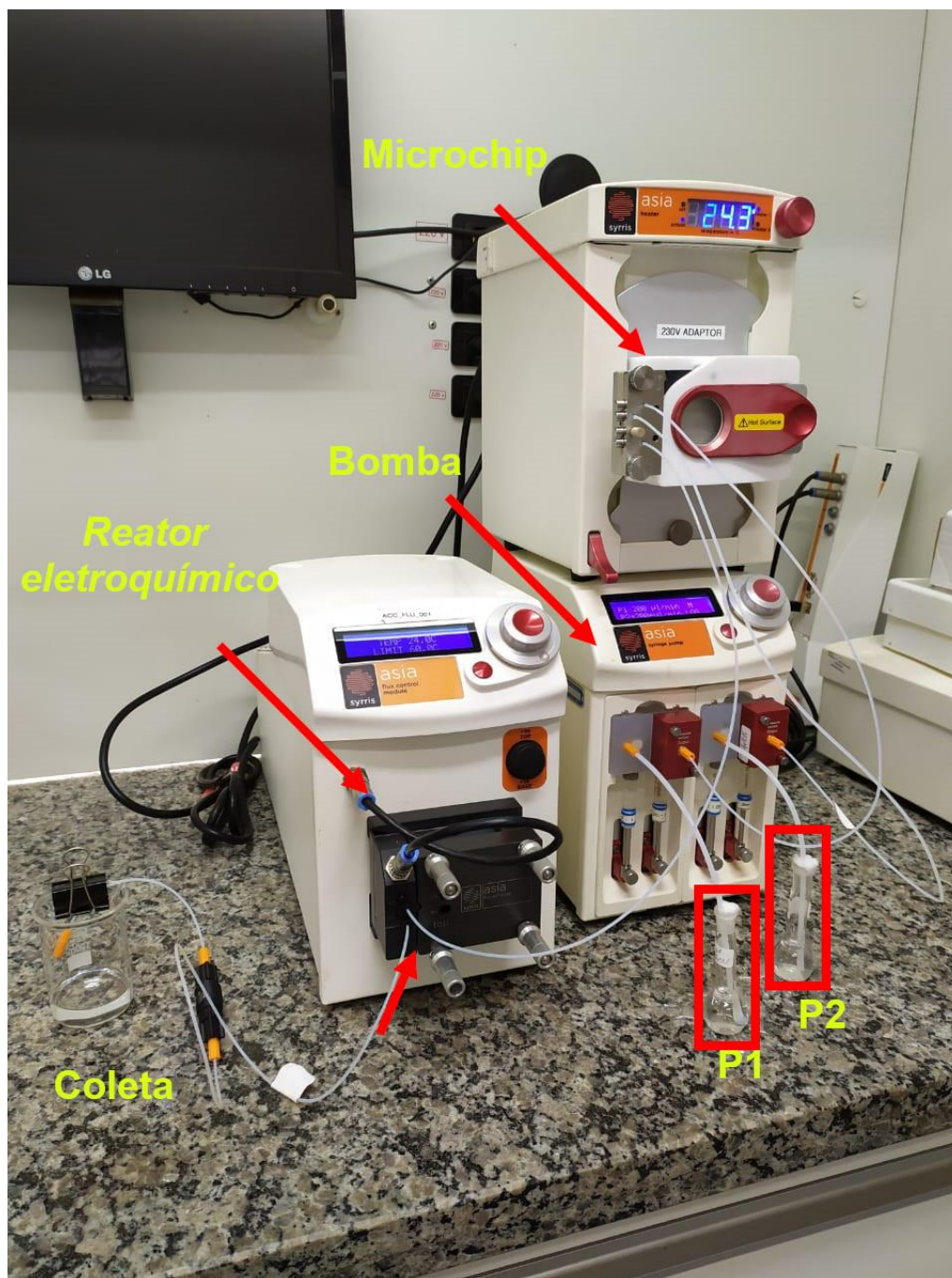


FIGURA 3.115 - Setup para as reações eletroquímicas de sulfenilação em regime contínuo

Ao iniciarmos os testes, observamos que a mistura de solvente contida nos balões não estava homogênea, e que conseqüentemente conduziu há uma baixa eficiência de contato entre todo o meio reacional. Tentando contornar esse problema e, após revisar nossos resultados ao avaliar diferentes eletrólitos, decidimos utilizar a

composição HBF₄:Piridina como o novo eletrólito, mantendo assim os solventes ACN e água em balões separados, evitando a separação de fases. Com a configuração ideal já estabelecida, avaliamos algumas variáveis nesse protocolo contínuo (TABELA 3.14).

TABELA 3.14 - Eletrossíntese galvanostática em fluxo contínuo

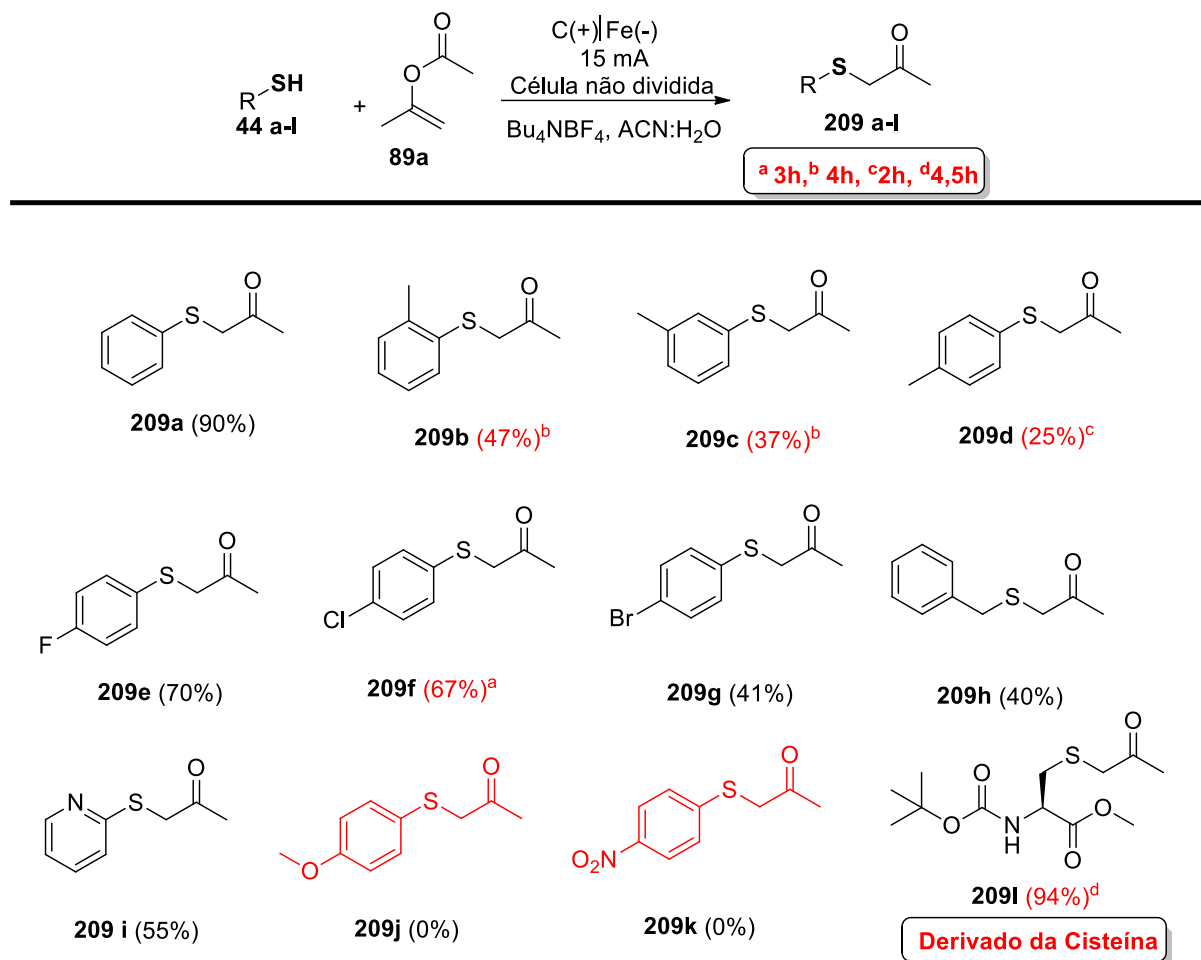
Entradas	Fluxo P1 ($\mu\text{L}/\text{min}$)	Fluxo P2 ($\mu\text{L}/\text{min}$)	t_r (minutos)	i (mA)	Rendimento 209a (%)
1	100	100	1,12	5	0
2	100	100	1,12	10	0
3	100	100	1,12	15	24
4	100	100	1,12	30	29
5	50	50	2,25	30	34
6	25	25	4,5	30	28
7	100	50	1,5	30	36
8	25	12,5	6	30	54
9	20	10	7,5	30	76
10	30	10	5,6	30	56
11 ^b	20	10	7,5	30	79 (78) ^c
12 ^d	20	10	7,5	30	4

^aCondições: P1 – Solução com 30 mmol de **89a**, 2 mmol de **44a** e ACN (10 mL). P2 – Solução com HBF₄:Piridina (7:5) e água (10 mL). ^bP1 – Solução com 15 mmol de **89a**, 1 mmol de **44a** e ACN (10 mL). P2 – Solução com HBF₄:Piridina (3,5:2,5) e água (10 mL). ^cDuplicata. ^dSem eletrólito.

Conforme apresentado na TABELA 3.14, diferentes valores de corrente foram avaliados (Entradas 1 a 4), sempre mantendo a concentração do meio reacional equivalente as reações em batelada. A condição inicial que apresentou uma melhor resposta foi utilizando a corrente de 30 mA (Entrada 4), fornecendo o produto **209a** com 29% de rendimento. A condição galvanostática foi avaliada com valores de corrente maiores (40, 50, 60 e 70 mA), porém nenhum resultado foi considerado promissor. Ao avaliar um maior tempo de residência (Entradas 5 e 6, TABELA 3.14), o produto **209a** foi obtido com rendimentos de 34 e 28%, respectivamente. Como não houve um aumento significativo no rendimento, decidimos avaliar a proporção entre os reagentes, assumindo valores de fluxos distintos em P1 e P2, diminuindo pela

metade a quantidade do eletrólito de suporte (Entradas 7 a 9. TABELA 3.14). A melhor condição encontrada foi a da entrada 9, pois forneceu o produto **209a** com 76% de rendimento. A razão do fluxo determinada na entrada 9 (TABELA 3.14) foi nosso limite devido a capacidade das seringas utilizadas. Uma proporção diferente foi avaliada (Entrada 10, TABELA 3.14), porém o composto **209a** foi obtido com 56% de rendimento. Ao avaliar uma condição mais diluída (Entrada 11, TABELA 3.14) o produto sulfenilado **209a** foi obtido com 79% de rendimento. Um experimento em duplicata confirmou esse resultado. Ao avaliar a reação na ausência do eletrólito de suporte, o produto **209a** foi obtido com 4% de rendimento (Entrada 12, TABELA 3.14), confirmando assim a necessidade do eletrólito para mediar a reação.

Apesar de termos encontrado uma condição bastante satisfatória em regime de fluxo contínuo (Entrada 11, TABELA 3.14), não foi possível atingir uma melhor eficiência em regime contínuo devido à baixa capacidade volumétrica do reator eletroquímico. Infelizmente, essa limitação técnica da célula eletroquímica da Syrris nos fez retornar ao desenvolvimento do escopo em regime de batelada. Assim, a entrada 2 (TABELA 3.13) foi escolhida como condição ideal otimizada para o desenvolvimento do escopo de eletrossíntese dos derivados de α -ariltioacetona (**209a-I**), sendo avaliado primeiro o escopo de diferentes tiofenóis (ESQUEMA 3.70).

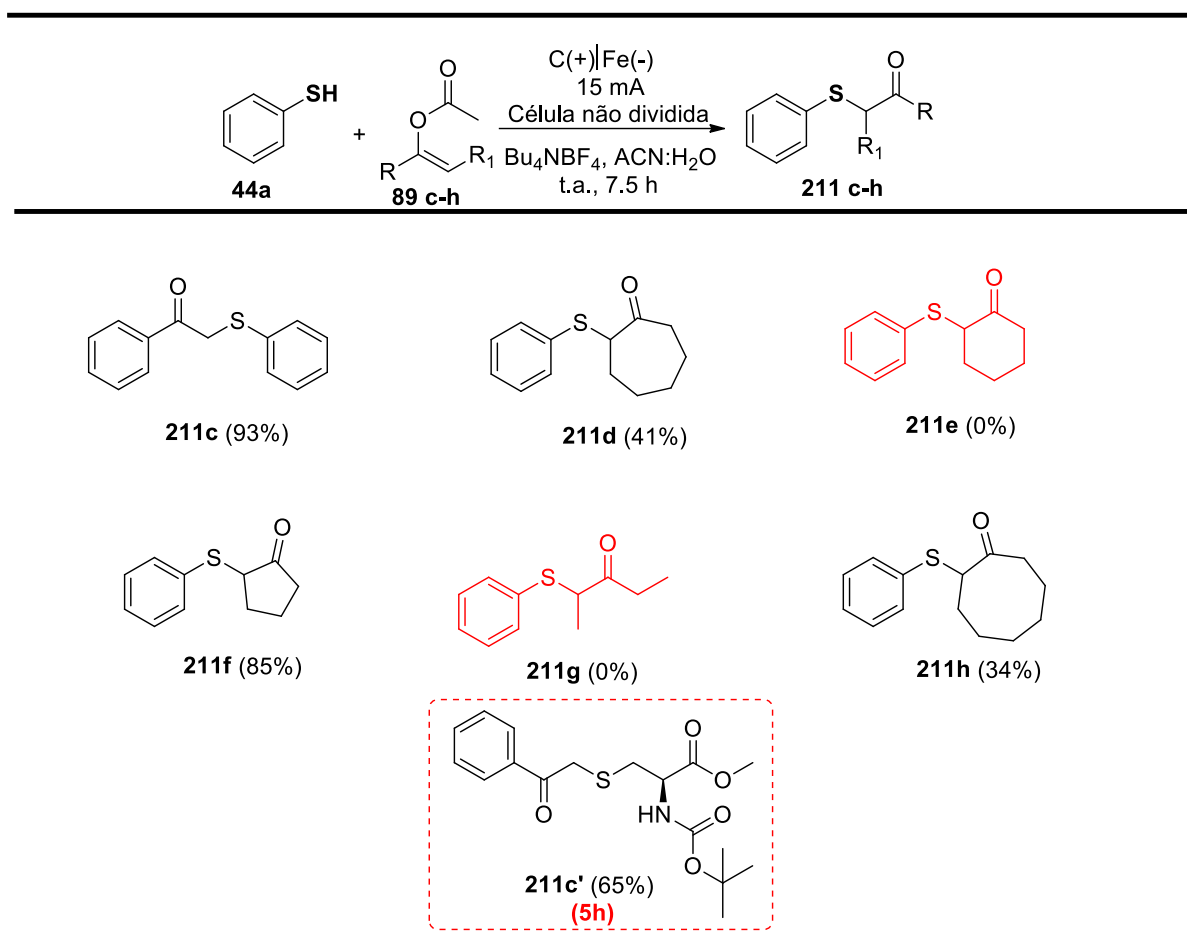


ESQUEMA 3.70 - Escopo com diferentes tiofenóis

Ao iniciar a avaliação do escopo reacional nós percebemos que alguns produtos estavam sofrendo algum tipo de degradação que foi evidenciada pelo GC-MS, por TLC e pelo o aumento abrupto do potencial no decorrer das 7,5h de reação. Por isso, todas as reações foram acompanhadas periodicamente. Os três substratos contendo grupos halogenados (**209 e-g**) foram obtidos com os rendimentos de 41 a 70%, indicando assim uma influência positiva dos halogênios na reatividade desses substratos. Contudo, os compostos contendo grupos doadores de densidade eletrônica de média intensidade (**209 b-d**) foram obtidos com rendimentos moderados (25 – 47%). Os produtos **209h** e **209i** foram obtidos com rendimentos de 40 e 55%, respectivamente. O produto sulfenilado com grupos fortemente doadores e/ou retiradores de densidade eletrônica (**209j** e **209k**) não foram obtidos. Ao avaliarmos um derivado da cisteína (**44l**) em nosso protocolo eletroquímico, foi possível obter o

produto **209i** com 94% de rendimento, o que pode ser considerado um resultado bastante relevante e permitir estudos futuros de funcionalização de peptídeos e proteínas por via eletroquímica.

Após explorar o escopo dos tiofenóis e tiois, investigamos também diferentes enóis acetatos (**89c-h**, sintetizados por nós) com o tiofenol **44a**, usando as condições otimizadas (ESQUEMA 3.71).



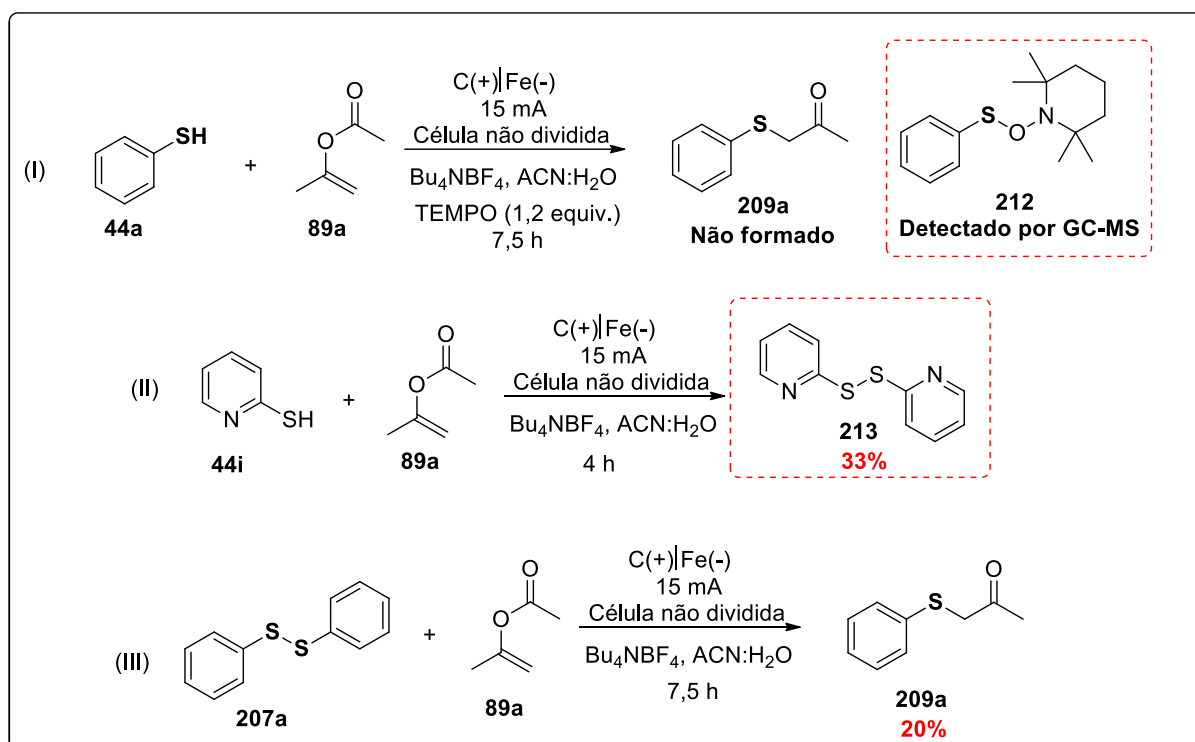
ESQUEMA 3.71 - Escopo com diferentes enóis acetatos

Ao avaliar o escopo dos enóis acetato, os rendimentos dos derivados de α -ariltiocetonas **211 c-h** foram obtidos entre 34 e 93%. O derivado da cisteína **44i** também foi avaliado com o enol-acetato **89c**, fornecendo o produto **211c'** com 65% de rendimento em 5h reacionais, ampliando ainda mais a possibilidade de uso desta metodologia para a síntese de possíveis blocos construtores baseados em

aminoácidos. Todos os enóis utilizados tiveram seus excessos recuperados no momento da purificação dos respectivos produtos.

3.1.1 - Proposta de Mecanismo

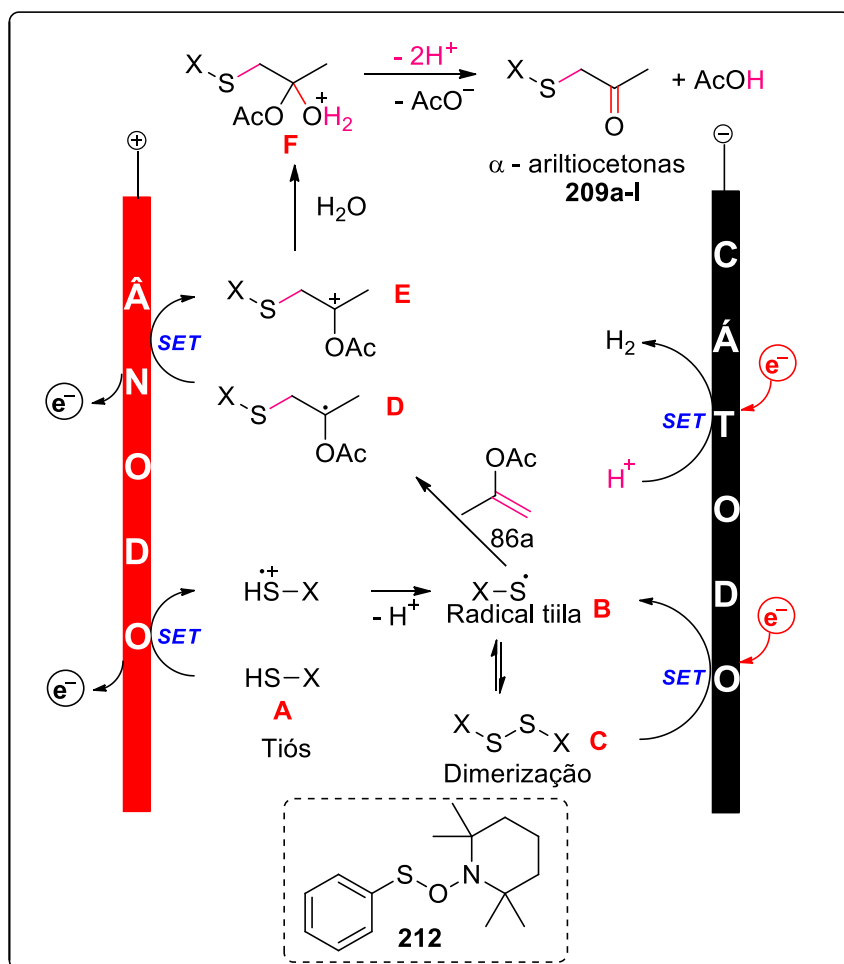
Para propor o mecanismo reacional, foram realizados alguns experimentos controle para compreender os principais passos reacionais (ESQUEMA 3.72).



ESQUEMA 3.72 - Experimentos controle para o estudo de mecanismo

Para confirmar a hipótese de que a formação do produto se iniciava a partir de uma reação radicalar, foi realizado um teste com um capturador de radical, o TEMPO (ESQUEMA 3.72.I). A reação foi acompanhada por CG-MS, sendo possível detectar a formação do produto **212** e a supressão completa da formação do produto desejado **209a**. Ao avaliar as reações por CG-MS, nós observamos que em todas elas ocorria a formação de um intermediário antes da formação do produto. Ao isolar e caracterizar o intermediário da reação entre a 2-mercaptopiridina (**44i**) e enol acetato **89a**, foi possível detectar a formação do dímero desse tiofenol (**213**) (ESQUEMA 3.72.II). Isso

nos sugere que a formação do radical capturado pelo TEMPO viria do dissulfeto. Assim, foi realizado um experimento controle a partir do dissulfeto **207a** (ESQUEMA 3.72.III) e o produto desejado **209a** foi obtido. Com esses resultados em mãos propusemos o mecanismo reacional (ESQUEMA 3.73).



ESQUEMA 3.73 - Proposta de mecanismo

O mecanismo reacional se inicia pela geração do radical tiila (**B**), através de uma oxidação anódica do enxofre (**A**), promovida pela aplicação de uma corrente elétrica favorável para tal processo. Este radical formado fica em equilíbrio com o seu dímero (**C**) através de uma redução catódica devido à baixa estabilidade. Na sua forma radicalar, o intermediário **B** reage prontamente com a olefina presente no meio, gerando o intermediário radicalar **D**, o qual sofre uma oxidação anódica dando origem

ao cátion **E**. A água presente no sistema, além de funcionar como solvente também tem o importante papel de nucleófilo, formando assim o composto **209a**.

4 - Conclusões

Um novo protocolo eletroquímico foi desenvolvido para a síntese dos derivados carbonílicos α -sulfenilados em regime de batelada sendo possível eliminar qualquer tipo de oxidantes adicionais, catálise metálica ou aditivos, como previamente desenvolvido nas metodologias clássicas. Neste protocolo eletrossintético foi possível obter carbonílicos α -sulfenilados com rendimentos de até 94%. A metodologia apresentou algumas limitações com substituintes fortemente retiradores/doadores de densidade eletrônica. Infelizmente, não conseguimos transpor a metodologia para o fluxo contínuo devido às limitações técnicas relacionadas a baixa capacidade volumétrica do reator eletroquímico da Syrris e não tivemos tempo hábil para construir uma nova célula eletroquímica de maior capacidade. Dentre os resultados mais expressivos desta parte do trabalho destaca-se o comportamento do derivado da cisteína, o que pode abrir para a possibilidade de síntese de novos blocos construtores baseados em aminoácidos.

5 – Perspectivas Futuras

Devido às restrições impostas pela pandemia de COVID-19, o desenvolvimento de um escopo mais amplo desta metodologia ficou prejudicado. Como o tempo para a conclusão do doutorado está no limite, nós decidimos apresentar o Capítulo 3 com o escopo que conseguimos até o momento, porém, já estamos trabalhando na avaliação de diferentes tióis/tiofenóis para ampliar nosso estudo metodológico. Dentre eles estão tióis alquílicos, com grupos SH ligados a heteroaromáticos, SH ligados a outros anéis aromáticos e o fármaco Captopril (utilizado no tratamento da hipertensão arterial). Este trabalho será finalizado nos próximos meses e os resultados viabilizados para uma publicação.

Parte Experimental

6 - Parte Experimental

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram adquiridos num espectrômetro do tipo Bruker Avance 400 a 400,15 MHz, e 100,04 MHz, respectivamente, utilizando CDCl_3 (TMS referência interna), $\text{DMSO}-d_6$ e $\text{Acetona}-d_6$ como solventes. Os deslocamentos químicos estão apresentados em partes por milhão, δ (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS). As purificações dos compostos obtidos foram efetuadas por cromatografia flash, utilizando sílica gel Aldrich[®] (230–400 mesh), e, quando necessário, por cromatografia preparativa em camada fina, utilizando placas 20 x 20 cm impregnadas com sílica gel Aldrich[®] 60 (1 mm). Os reagentes foram utilizados na sua maioria da forma como foram adquiridos diretamente das empresas Aldrich[®]. Os nomes de todos os compostos foram atribuídos pelo programa ChemDraw Ultra 12.0.

6.1 - Procedimento geral para a síntese dos enóis-acetato não comerciais⁸⁹

A um frasco contendo PTSA (0,5 g), foi adicionada uma solução contendo a cetona de interesse (1,0 equiv., 160 mmol), e o isopropenil acetato (1,8 equiv, 288 mmol). A mistura foi aquecida a 100 °C. Após 24h, a mistura reacional foi diluída em 30 mL de acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com água (3 x 50 mL) e uma solução saturada de NaHCO_3 (50 mL). A fase orgânica foi separada e seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a pressão reduzida. Todos os produtos foram purificados por coluna cromatográfica, usando o eluente tolueno/acetato de etila (9,8:0,2).

Cyclooct-1-en-1-yl acetate (89h). Obtido como um óleo incolor com 70% de rendimento. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1,55 – 1,65 (m, 8H); 2,10 – 2,15 (m, 5H); 2,30 – 2,33 (m, 2H); 5,27 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C { ^1H }** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 21,0; 24,8; 25,7; 26,1; 27,8; 29,0; 29,5; 116,3; 150,2; 169,8.

6.2 - Protocolo em batelada para a síntese eletroorgânica dos derivados de α -ariltioacetona

Um procedimento realizado antes da pesagem dos reagentes é a limpeza dos eletrodos para ativar a superfície dos mesmos. No caso do aço são utilizadas uma solução ácida e uma lixa e nos de grafite a superfície oxidada é removida com auxílio de uma espátula e o excesso é retirado com ACN e papel.

Em um frasco com capacidade de 40 mL (confeccionado exclusivamente para essas reações) foram adicionados 3 mmol (3 equiv., 0,987 g) do sal Bu_4NBF_4 , 5 mL de acetonitrila e 5 mL de água destilada e por último 15 mmol (15 equiv) do enol acetato e 1 mmol (1 equiv.) do tiol, correspondentes. Os eletrodos foram submersos nessa mistura reacional e a corrente de 15 mA foi aplicada. Todas as reações foram acompanhadas por TLC, sendo esse o método com maior indicativo do término, bem como o aumento do potencial. Após o período reacional (variando de 2 a 7h), foi realizada uma extração com água destilada e acetato de etila (2x 20 mL). À fase orgânica foi adicionado o Na_2SO_4 , sendo a mesma filtrada e concentrada sob vácuo. Todos os produtos foram purificados pela coluna cromatográfica usando gradiente de uma mistura de solvente hexano/acetato de etila (9,5:0,5; 9:1; 8,5:1,5).

1-(phenylthio)propan-2-one (209a). Obtido como um sólido branco com 90% de rendimento (0,9 mmol, 150,0 mg) **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2,30 (s, 3H); 3,69 (s, 2H); 7,2 – 7,26 (m, 1H); 7,29 – 7,37 (m, 4H). **RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 28,0; 44,7; 126,9; 129,2; 129,5; 134,7; 203,6.

1-(o-tolylthio)propan-2-one (209b). Obtido como um óleo laranja com 40% de rendimento (0,4 mmol, 72,0 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2,30 (s, 3H); 2,43 (s, 3H); 3,67 (s, 2H); 7,15 – 7,21 (m, 3H); 7,25 – 7,27 (m, 1H). **RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 20,3; 28,1; 43,9; 126,7; 126,8; 128,7; 130,4; 133,9; 137,9; 203,6.

1-(m-tolylthio)propan-2-one (209c). Obtido como um óleo laranja com 37% de rendimento (0,37 mmol, 67,0 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2,27 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 3,66 (s, 2H); 7,01 (d, $J = 7,07$ Hz, 1H); 7,13 – 7,20 (m, 3H). **RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 21,3; 28,0; 44,7; 126,5; 127,8; 129,0; 130,1; 134,4; 139,0; 203,7.

1-(*p*-tolylthio)propan-2-one (209d). Obtido como um óleo laranja com 25% de rendimento (0,25 mmol, 45,0 mg) **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2,26 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 3,61 (s, 2H); 7,10 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,25 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 21,0; 27,9; 45,4; 129,9; 130,5; 130,8; 137,3; 203,6.

1-((*p*-fluorophenyl)thio)propan-2-one (209e). Obtido como um sólido branco com 70% de rendimento (0,7 mmol, 129,0 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2,28 (s, 3H); 3,62 (s, 2H); 7,01 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,35 – 7,38 (m, 2H). **RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 28,0; 45,7; 116,3 (d, $J = 22,6$ Hz); 129,4 (d, $J = 3,8$ Hz); 132,9 (d, $J = 7,5$ Hz); 162,2 (d, $J = 247,7$ Hz); 203,2.

1-((*p*-chlorophenyl)thio)propan-2-one (209f). Obtido como um sólido branco com 67% de rendimento (0,67 mmol, 134,0 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2,20 (s, 3H); 3,57 (s, 2H); 7,19 (sl, 4H). **RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 28,0; 44,7; 129,3; 130,9; 133,0; 133,1; 203,0.

1-((*p*-bromophenyl)thio)propan-2-one (209g). Obtido como um sólido alaranjado com 41% de rendimento (0,41 mmol, 100,0 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2,28 (s, 3H); 3,66 (s, 2H); 7,20 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,41 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 28,0; 44,6; 120,9; 131,1; 132,2; 133,8; 203,0.

1-(benzylthio)propan-2-one (209h). Obtido como um óleo incolor com 40% de rendimento (0,4 mmol, 72,0 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2,27 (s, 3H); 3,14 (s, 2H); 3,71 (s, 2H); 7,28 – 7,35 (m, 5H). **RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 28,0; 35,9; 40,7; 127,3; 128,6; 129,2; 137,3; 203,6.

1-(pyridin-2-ylthio)propan-2-one (209i). Obtido como um óleo incolor com 55% de rendimento (0,55 mmol, 92,0 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ_{H} 2,25 (s, 3H); 4,10 (s, 2H); 7,09 – 7,12 (m, 1H); 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,62 – 7,66 (m, 1H); 8,39 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 29,2; 40,3; 120,4; 122,0; 137,1; 149,7; 157,5; 203,2.

(R)-methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-((2-oxopropyl)thio)propanoate (209l). Obtido como um sólido branco com 94% de rendimento (0,94 mmol, 273,0 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1,39 (s, 9H); 2,19 (s, 3H); 2,71 (dd, $J_1, J_2 = 9,6$ e 13,6 Hz, 1H); 2,83 (dd, $J_1, J_2 = 5,0$ e 13,6 Hz, 1H); 3,45 (s, 2H); 3,64 (s, 3H); 4,11 –

4,17 (m, 1H); 7,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 28,5; 28,6; 33,1; 42,0; 52,5; 53,5; 78,9; 155,8; 171,9; 204,2. **HRMS:** ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 292,1210.

1-phenyl-2-(phenylthio)ethanone (211c). Obtido como um sólido branco com 93% de rendimento (0,93 mmol, 212,0 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 4,28 (s, 2H); 7,20 – 7,30 (m, 3H); 7,38 – 7,41 (m, 2H); 7,46 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,58 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H); 7,94 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H) **RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 41,2; 127,1; 128,7; 129,1; 130,5; 133,5; 134,7; 135,4; 194,1.

2-(phenylthio)cycloheptanone (211d). Obtido como um óleo cor de palha com 41% de rendimento (0,41 mmol, 90,0 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1,30 – 1,69 (m, 4H); 1,76 – 1,83 (m, 1H); 1,90 – 1,99 (m, 2H); 2,21 – 2,28 (m, 1H); 2,36 – 2,42 (m, 1H); 2,74 – 2,81 (m, 1H); 3,77 (dd, $J_1, J_2 = 5,5$ e 10,6 Hz, 1H); 7,24 – 7,30 (m, 3H); 7,39 – 7,41 (m, 2H). **RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 25,5; 27,1; 29,9; 30,4; 39,9; 57,4; 127,6; 129,0; 131,9; 133,8; 208,9.

2-(phenylthio)cyclopentanone (211f). Obtido como um óleo laranja com 85% de rendimento (0,85 mmol, 163,0 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1,85 – 1,99 (m, 2H); 2,01 – 2,10 (m, 1H); 2,25 – 2,39 (m, 3H); 3,57 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H); 7,26 – 7,32 (m, 3H); 7,45 – 7,48 (m, 2H). **RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 20,3; 30,6; 36,6; 52,3; 127,7; 128,9; 132,5; 133,4; 213,9.

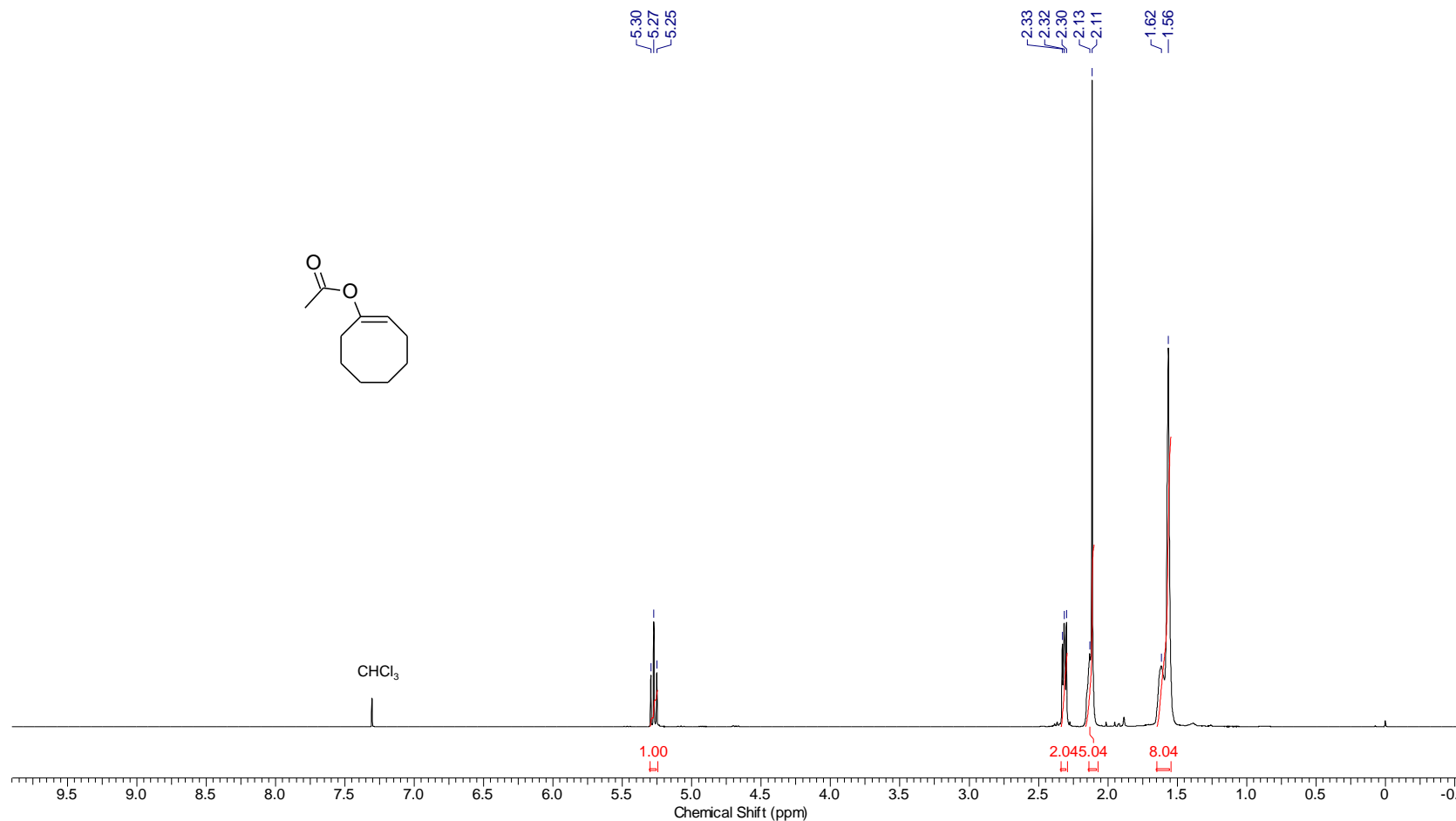
2-(phenylthio)cyclooctanone (211h). Obtido como um óleo cor de palha com 34% de rendimento (0,34 mmol, 80,0 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1,14 – 1,24 (m, 1H); 1,29 – 1,38 (m, 1H); 1,56 – 1,74 (m, 5H); 1,84 – 1,91 (m, 1H); 2,04 – 2,12 (m, 2H); 2,18 – 2,22 (m, 1H); 2,84 (td, $J_1, J_2 = 3,6$ e 12,5 Hz, 1H); 3,65 – 3,69 (m, 1H); 7,24 – 7,29 (m, 3H); 7,38 – 7,40 (m, 1H). **RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 24,4; 25,7; 26,9; 28,6; 28,8; 37,2; 57,7; 127,9; 129,0; 132,5; 133,2; 211,2.

(R)-methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-((2-oxo-2-phenylethyl)thio)propanoate (211c'). Obtido como um sólido branco com 65% de rendimento (0,65 mmol, 229,0 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1,44 (s, 9H); 2,98 (dd, $J_1, J_2 = 5,7$ e 13,8 Hz, 1H); 3,08 (dd, $J_1, J_2 = 4,2$ e 13,8 Hz, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,90 (s, 2H); 4,55 – 4,60 (m, 1H); 5,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,48 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,59 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,96 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 28,3; 34,5; 37,7; 52,6; 53,1; 80,2; 128,7; 128,8; 133,6; 135,1; 155,2; 171,5; 194,2.

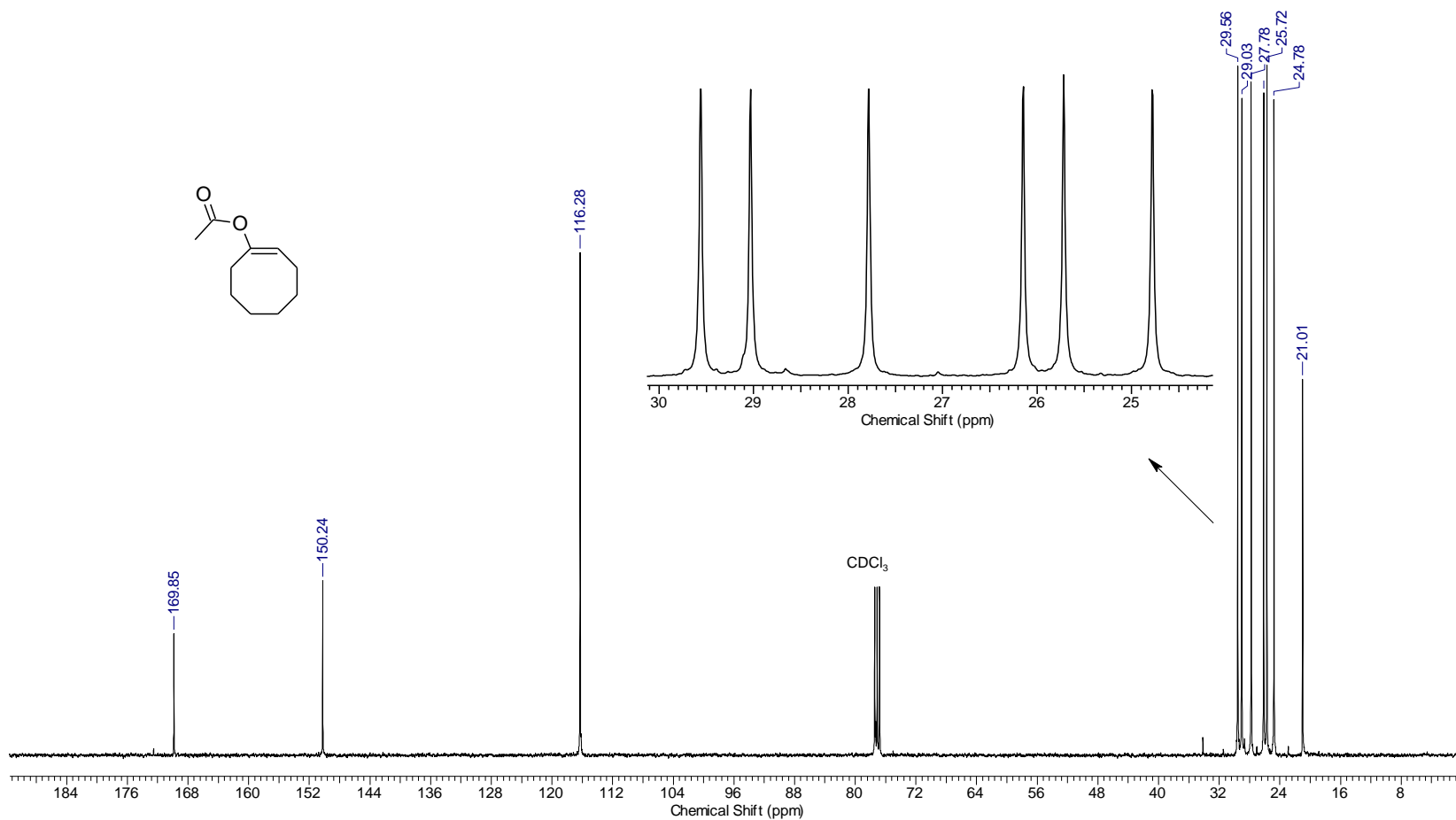
1,2-di(pyridin-2-yl)disulfane (213). Obtido como um sólido branco com 33% de rendimento (0,33 mmol, 73,0 mg). **RMN de ^1H** (400 MHz, DMSO-*d*6): δ_{H} 7,28 (m, 2H); 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,8 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 8,47 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C** { ^1H } (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 120,1; 122,3; 138,6; 150,2; 157,8.

7 - SEÇÃO DE ESPECTROS

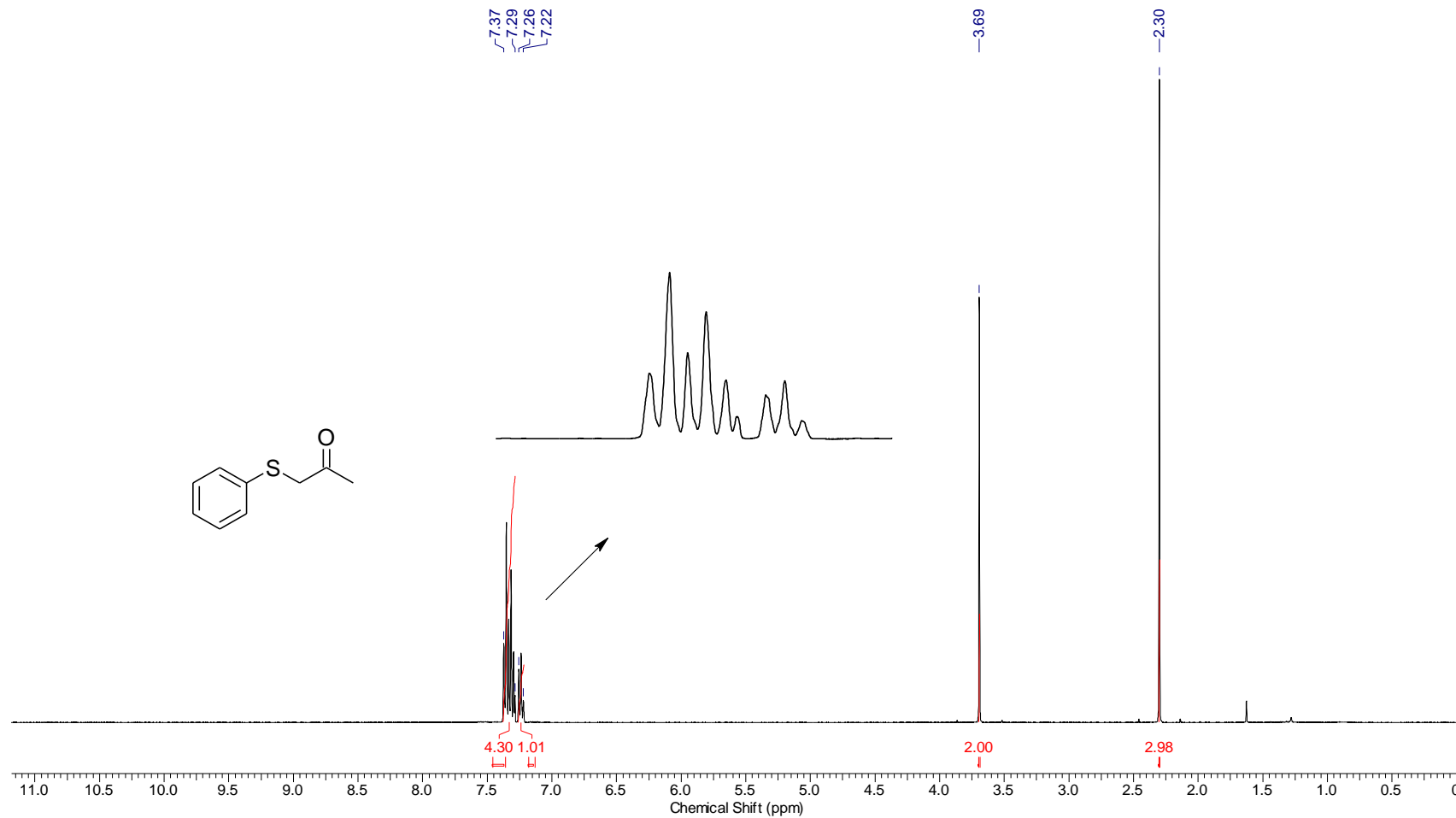
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	¹ H
Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	16.22
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	3009.8757	Spectrum Type	STANDARD
				SW(cyclical) (Hz)	6818.18
				Sweep Width (Hz)	6818.08

FIGURA 3.116 - Espectro de RMN de ¹H do composto 89h

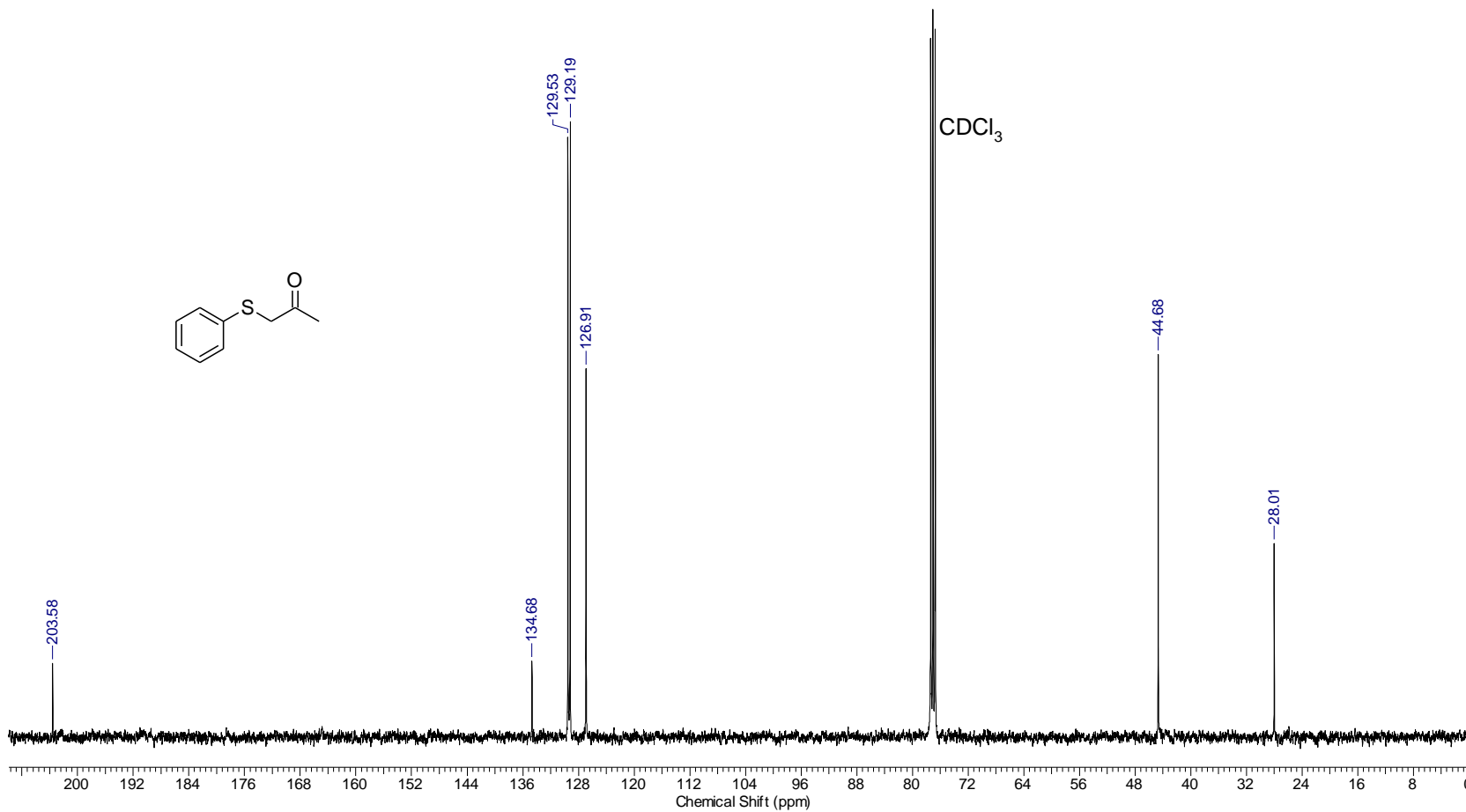
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	^{13}C
Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD
				SW(cyclical) (Hz)	24671.05
				Sweep Width (Hz)	24670.30

FIGURA 3.117 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **89h**

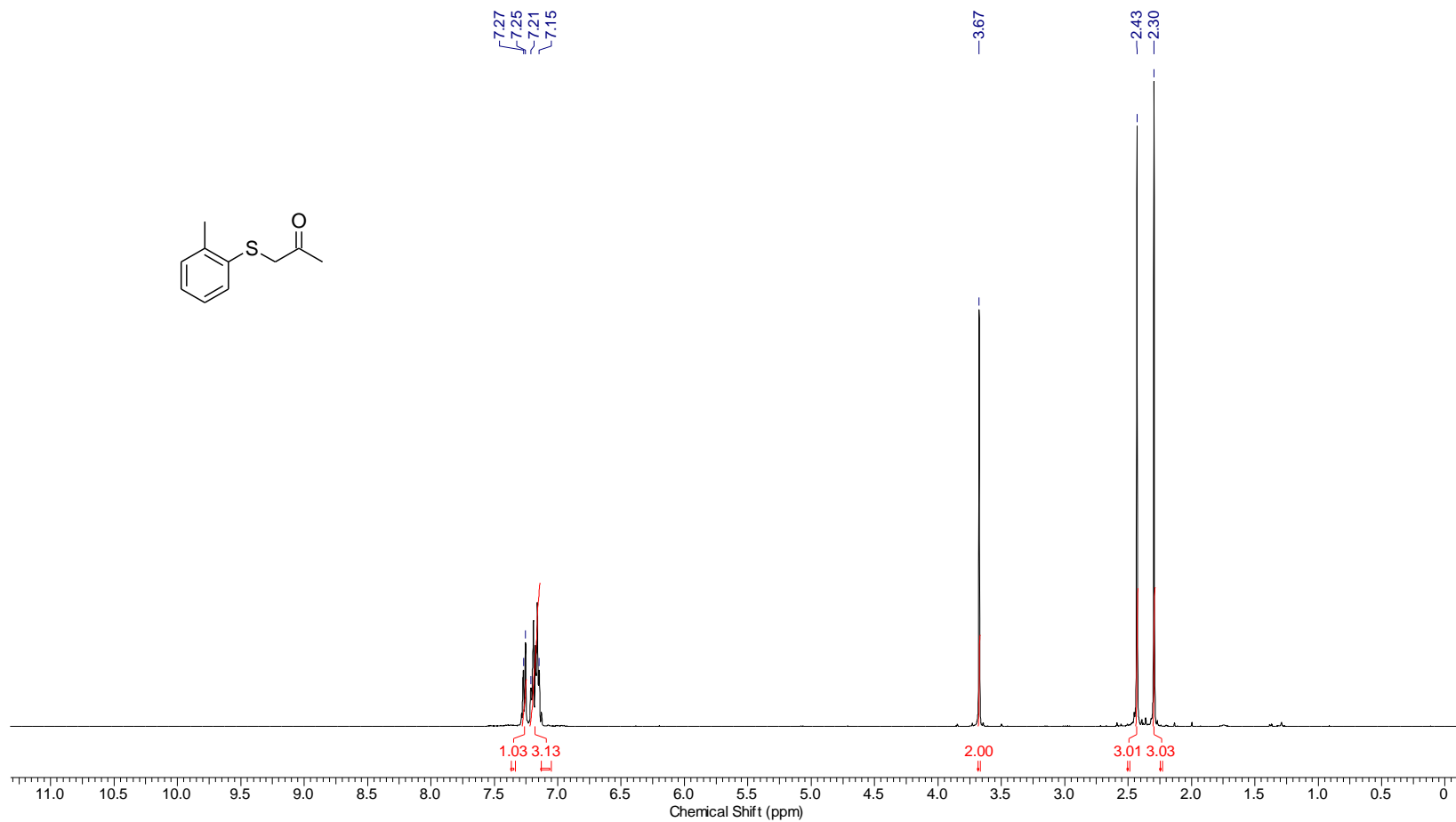
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	¹ H
Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	40.78
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	3001.1238	Spectrum Type	STANDARD
				SW(cyclical) (Hz)	6818.18
				Sweep Width (Hz)	6818.08

FIGURA 3.118 - Espectro de RMN de ¹H do composto **209a**

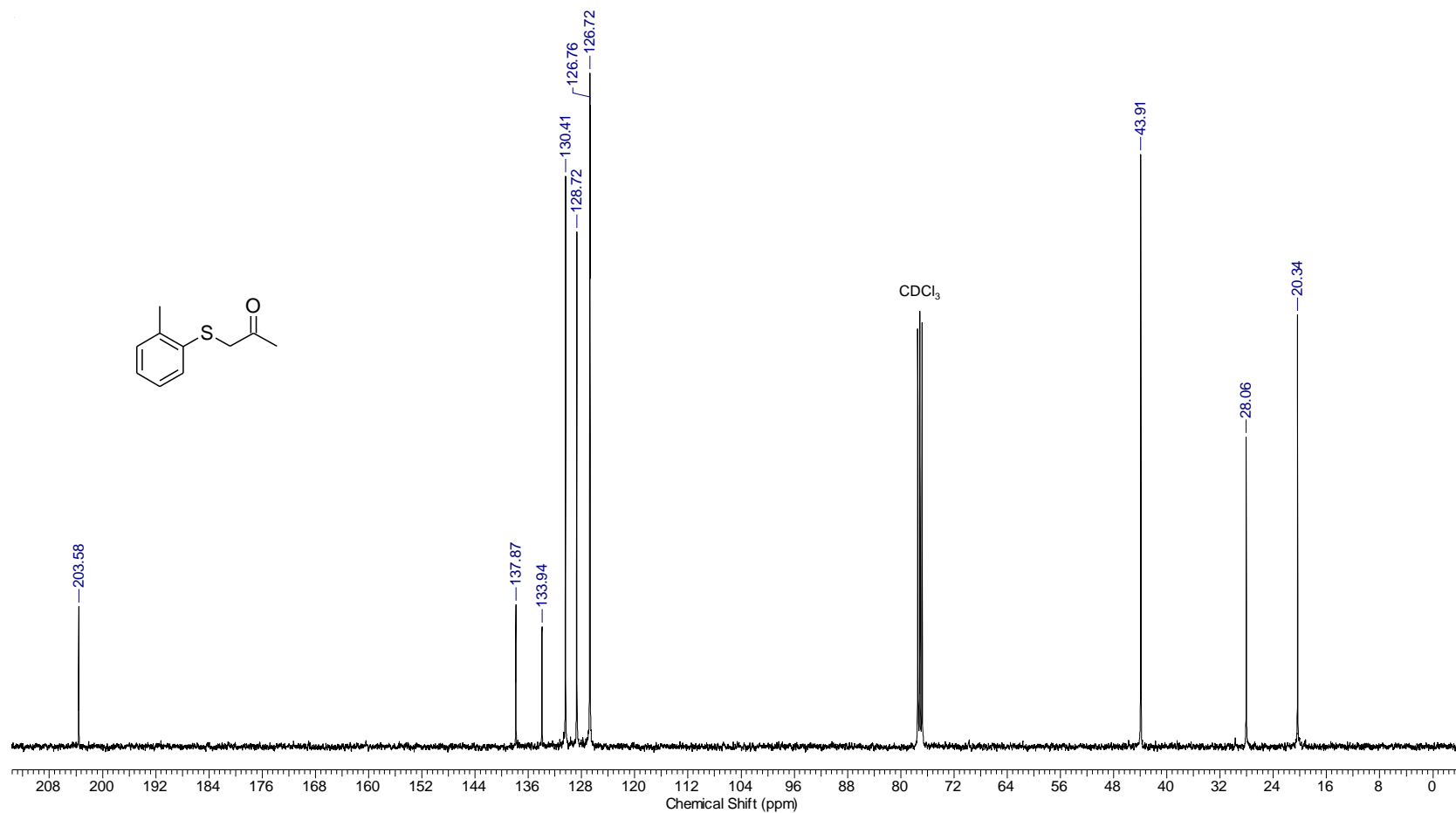
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	^{13}C
Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD
				Sweep Width (Hz)	24670.30

FIGURA 3.119 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **209a**

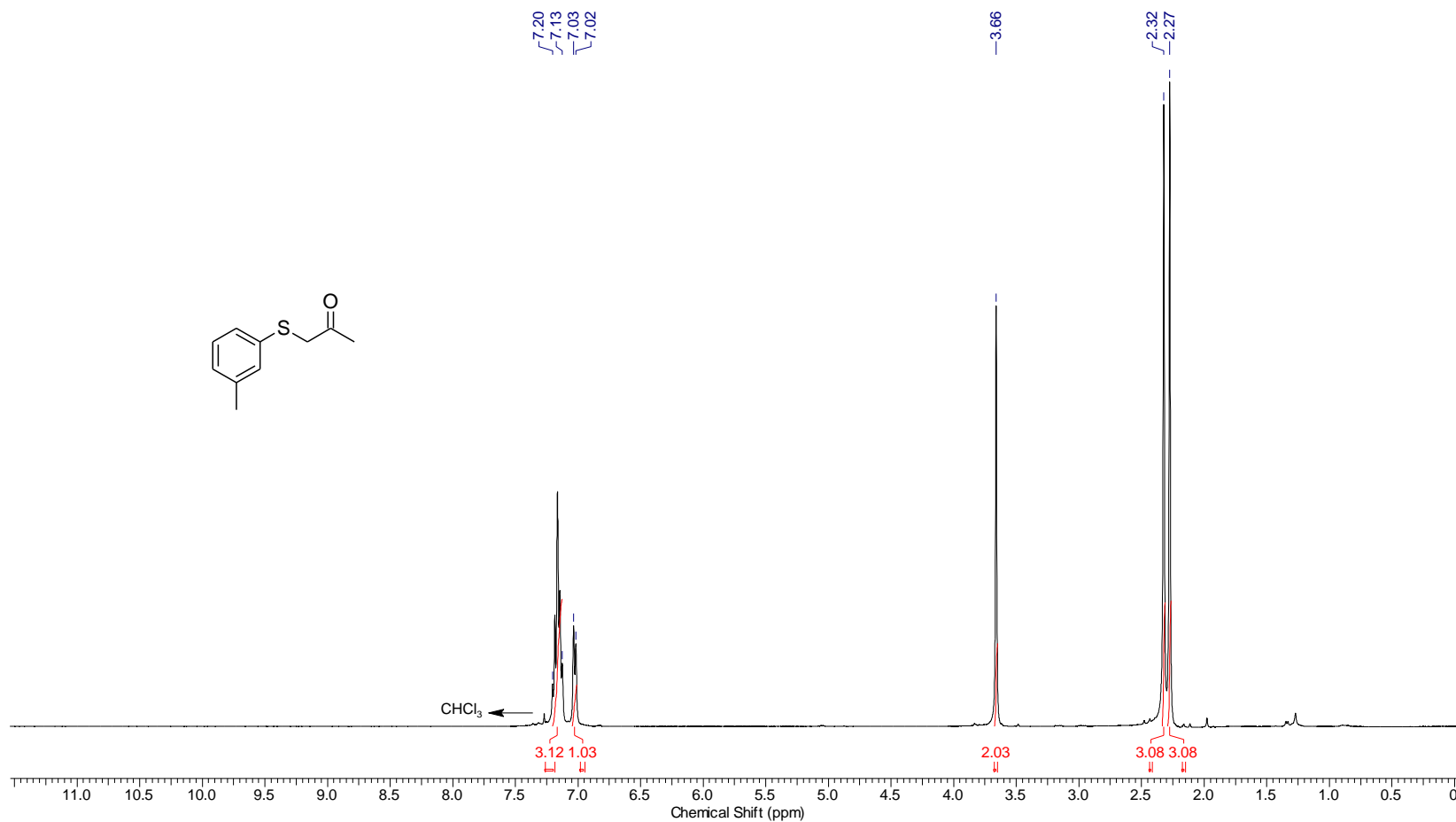
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	¹ H
Number of Transients	16	Origin	spect	Owner	nmsu
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	28.95
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	3001.1238	SW(cyclical) (Hz)	6818.18
		Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08

FIGURA 3.120 - Espectro de RMN de ¹H do composto 209b

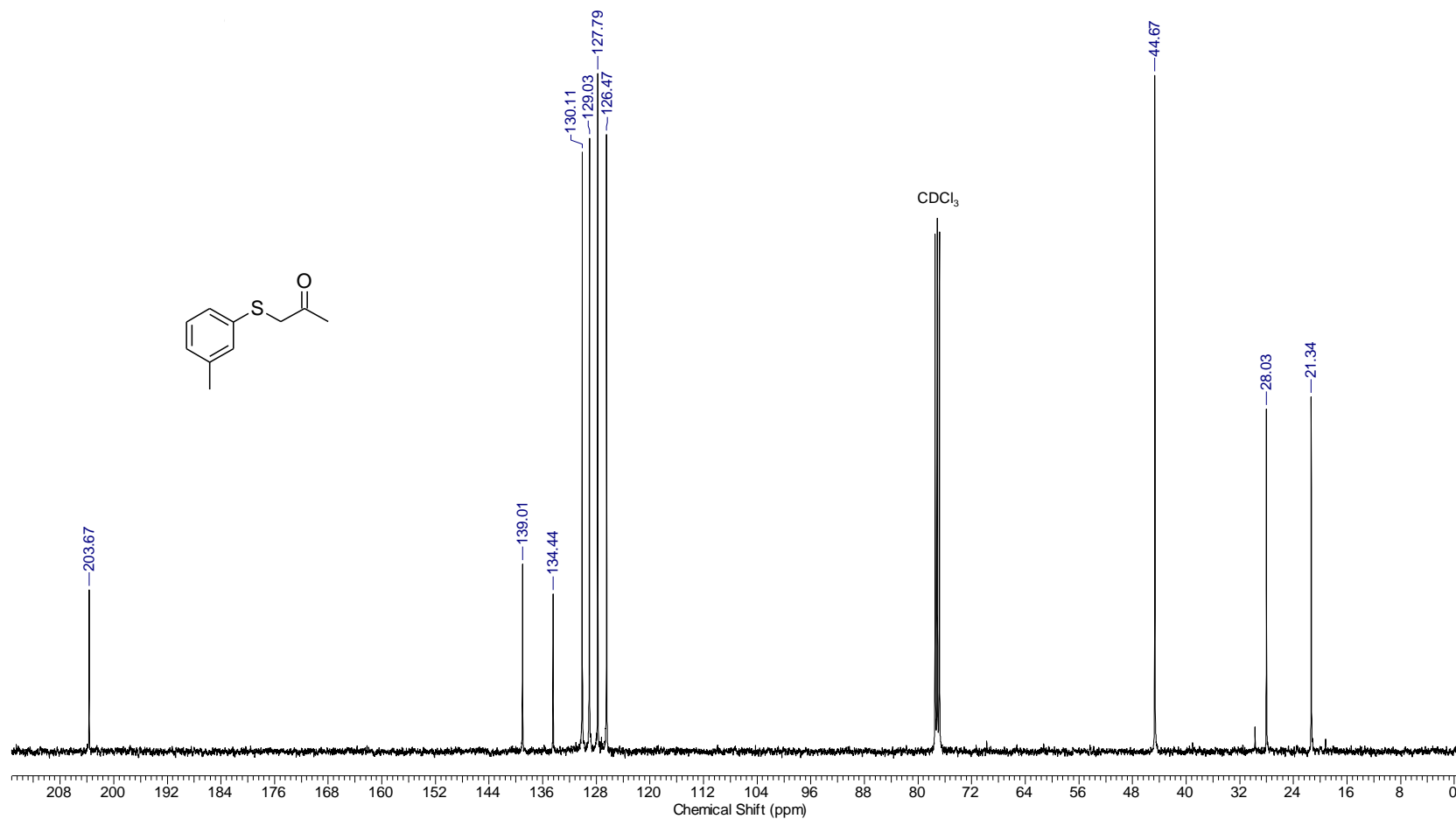
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	¹³ C
Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD
				SW(cyclical) (Hz)	24671.05
				Sweep Width (Hz)	24670.30

FIGURA 3.121 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 209b

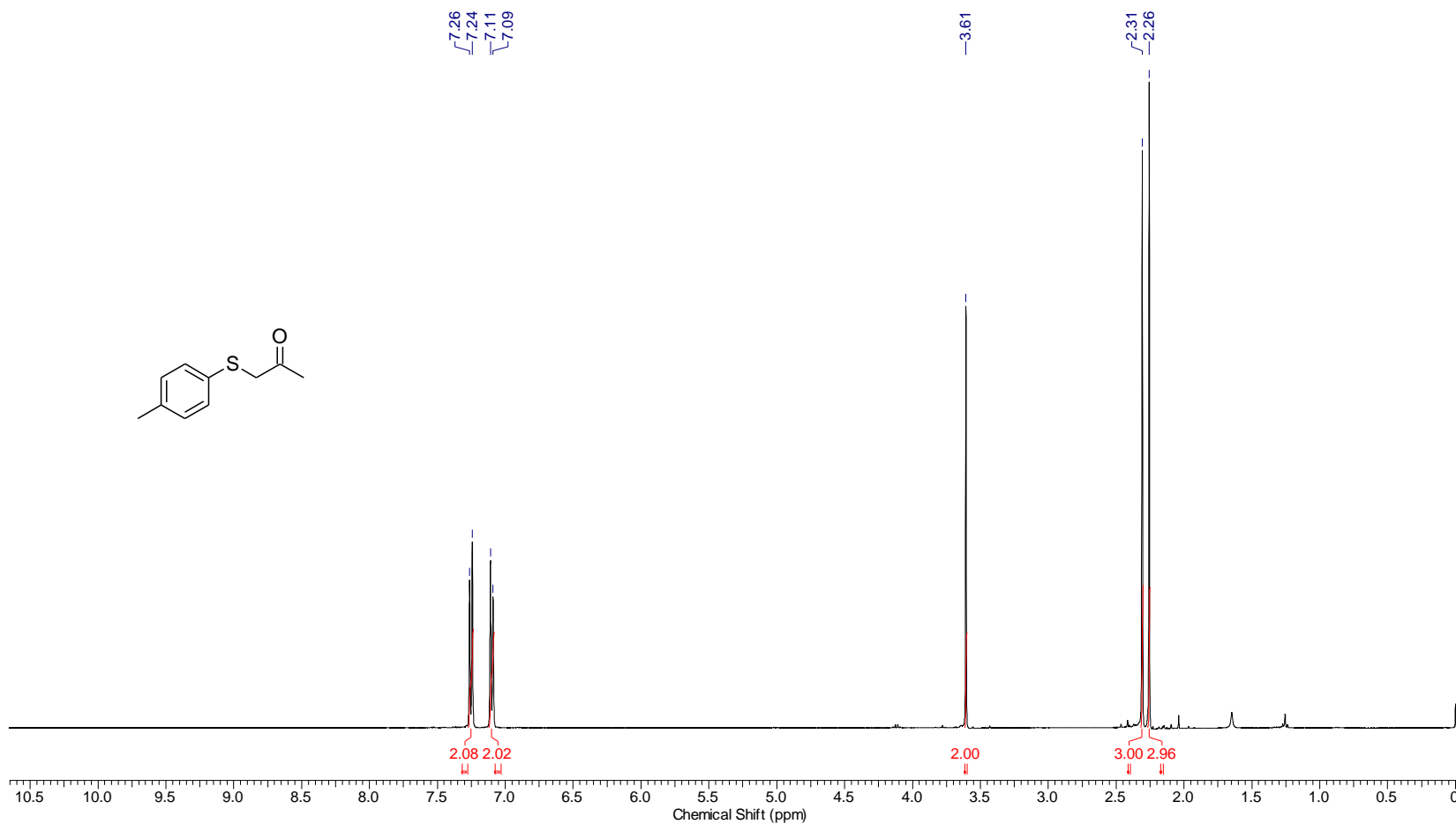
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	¹ H
Number of Transients	16	Original Points Count	32768	Owner	nmrslu
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	28.95
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2995.1814	Spectrum Type	STANDARD
				SW(cyclical) (Hz)	6818.18
				Sweep Width (Hz)	6818.08

FIGURA 3.122 - Espectro de RMN de ¹H do composto **209c**

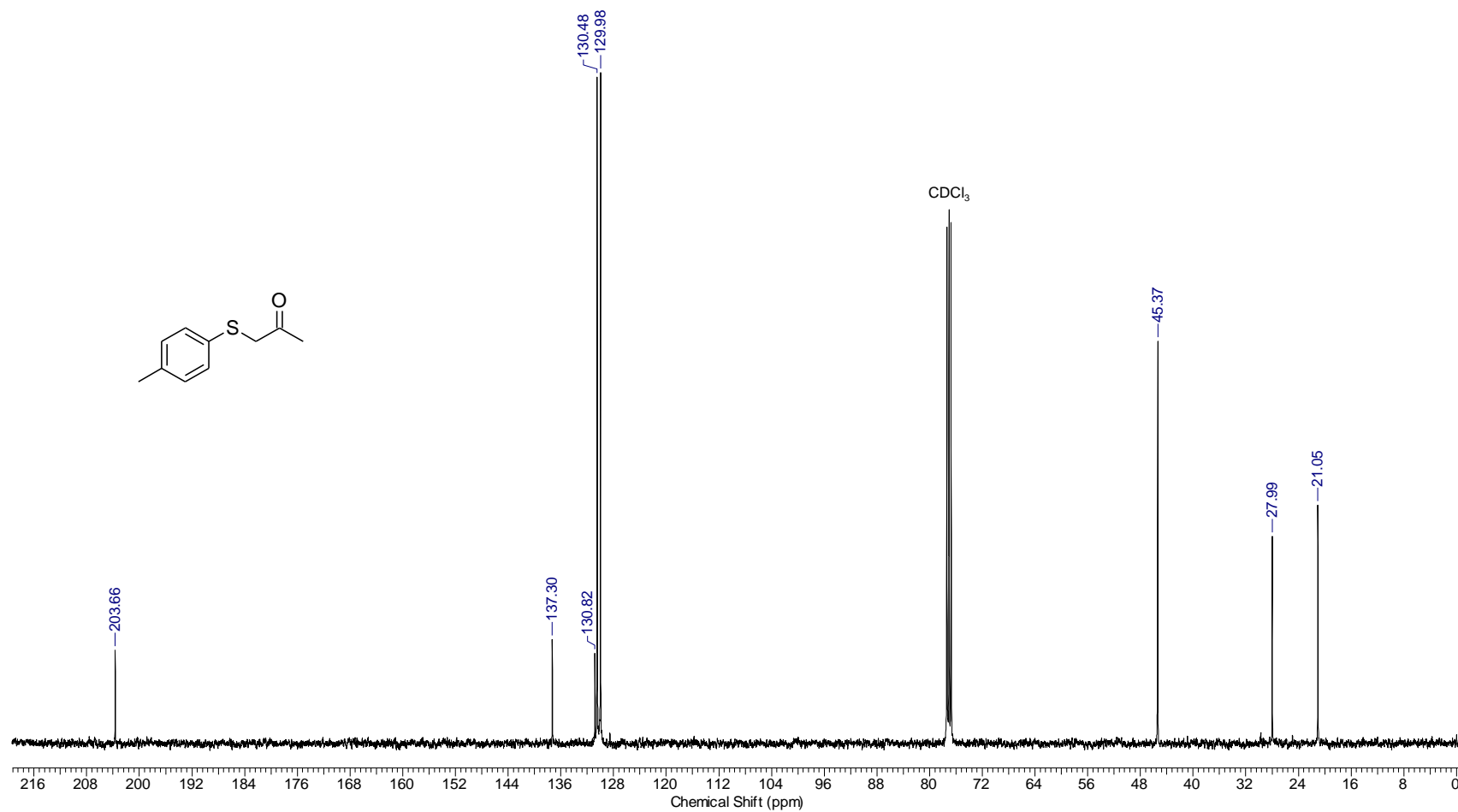
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	¹³ C
Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD
				SW(cyclical) (Hz)	24671.05
				Sweep Width (Hz)	24670.30

FIGURA 3.123 - Espectro de RMN de ¹³C do composto **209c**

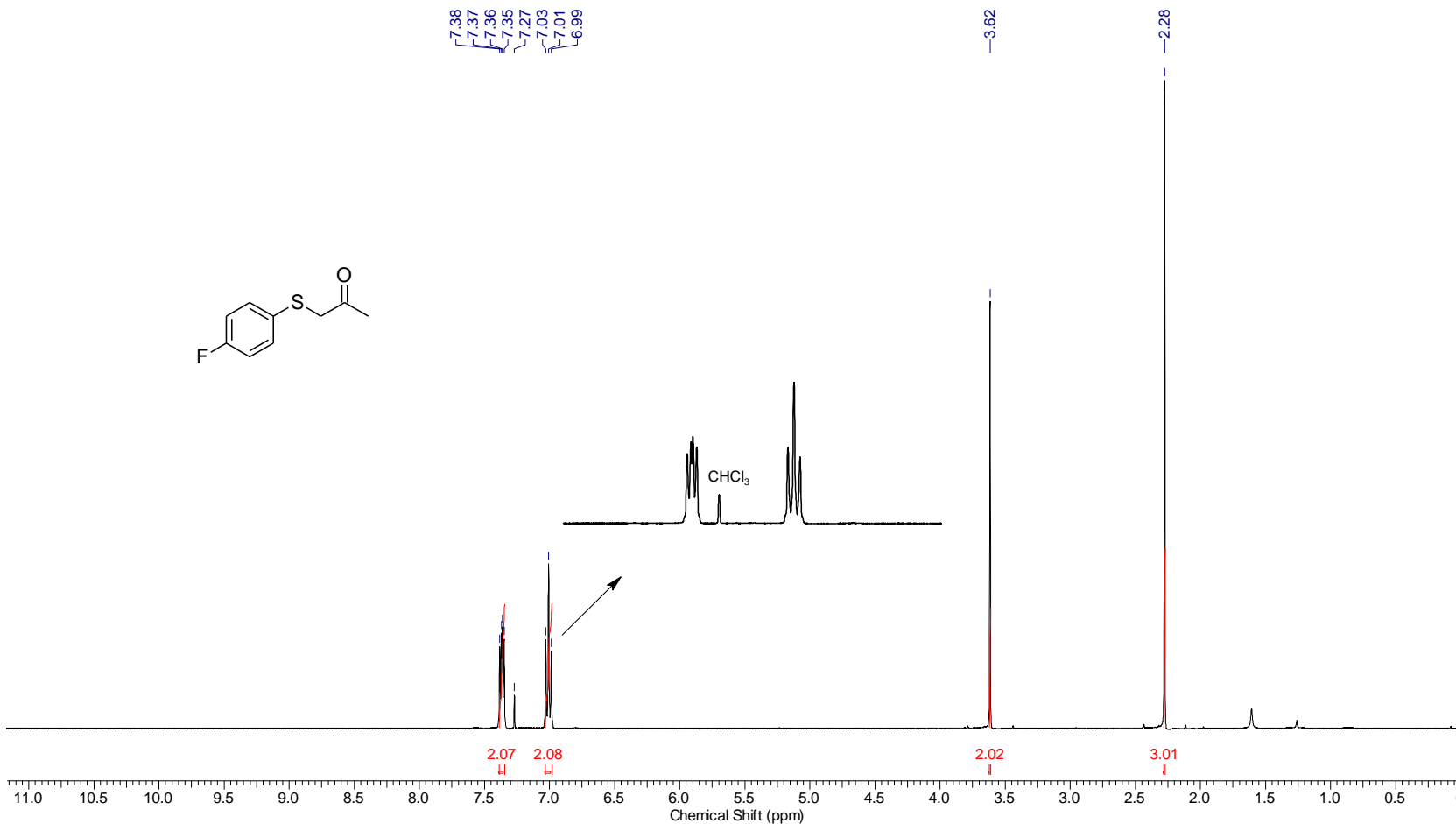
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	¹ H
Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	57.51
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2990.8726	Spectrum Type	STANDARD
				SW(cyclical) (Hz)	6818.18
				Sweep Width (Hz)	6818.08

FIGURA 3.124 - Espectro de RMN de ¹H do composto **209d**

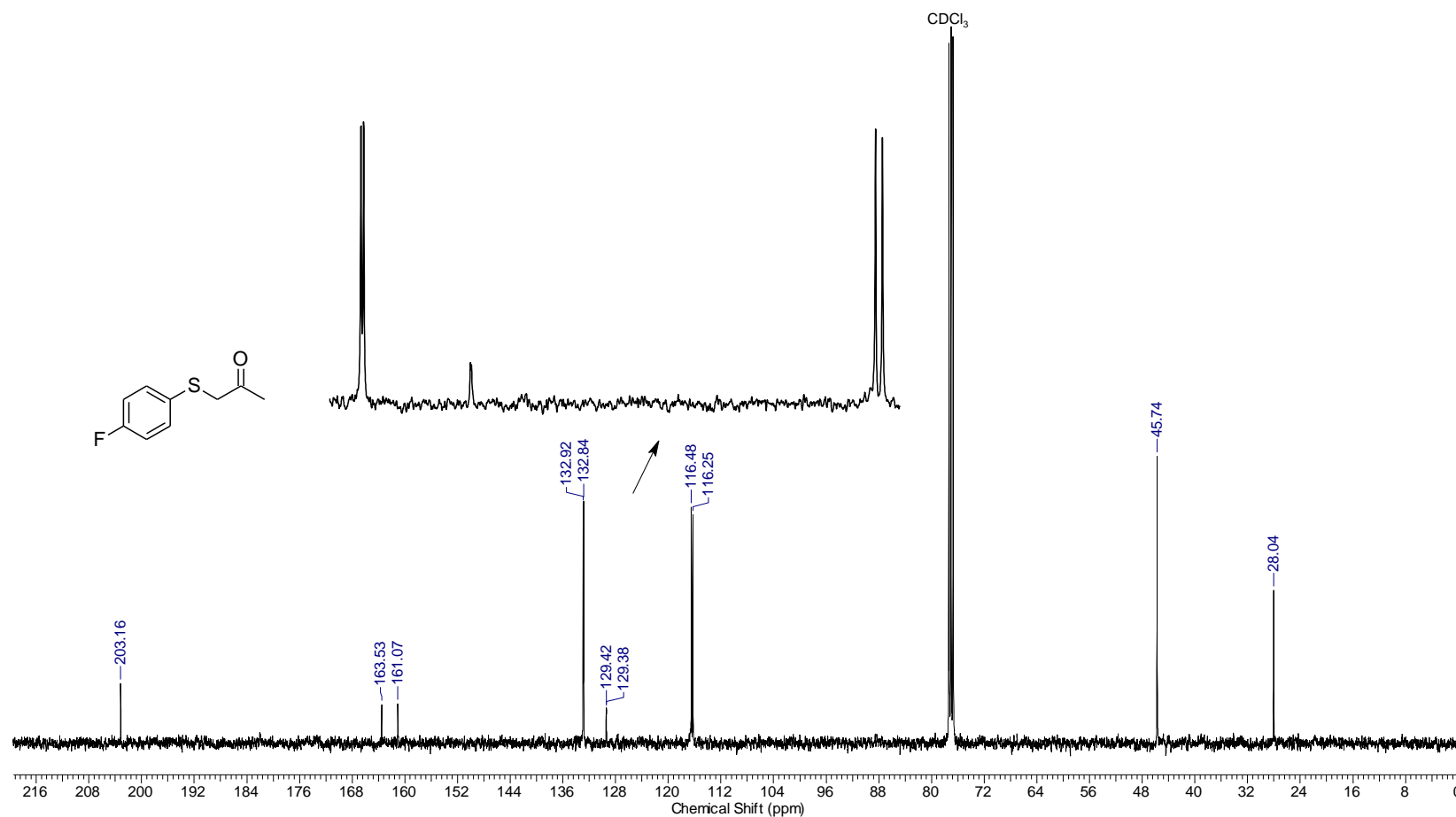
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	¹³ C
Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD
				SW(cyclcal) (Hz)	24671.05
				Sweep Width (Hz)	24670.30

FIGURA 3.125 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 209d

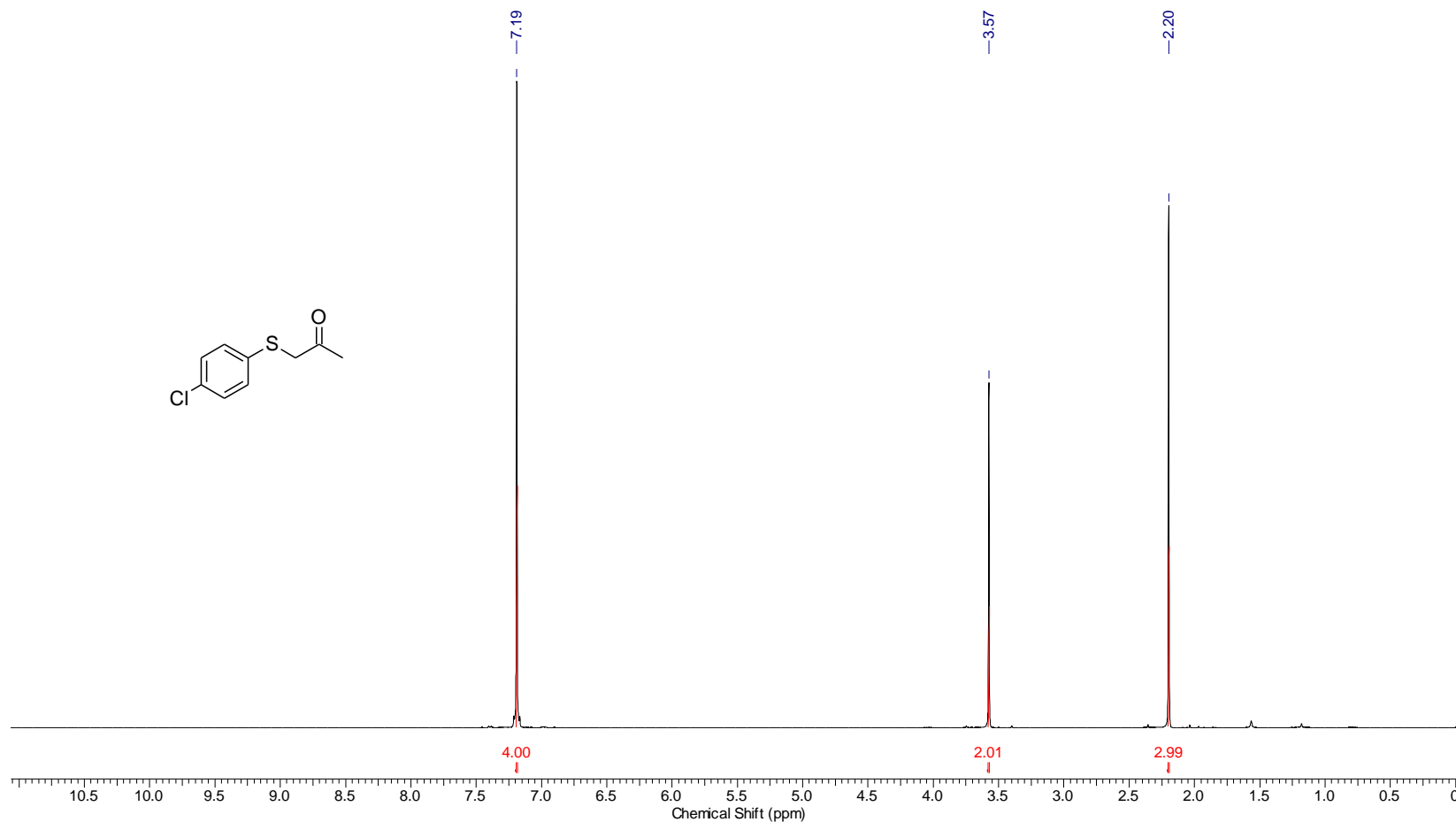
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	¹ H
Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	105.73
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2995.0774	Spectrum Type	STANDARD
				SW(cyclical) (Hz)	6818.18
				Sweep Width (Hz)	6818.08

FIGURA 3.126 - Espectro de RMN de ¹H do composto 209e

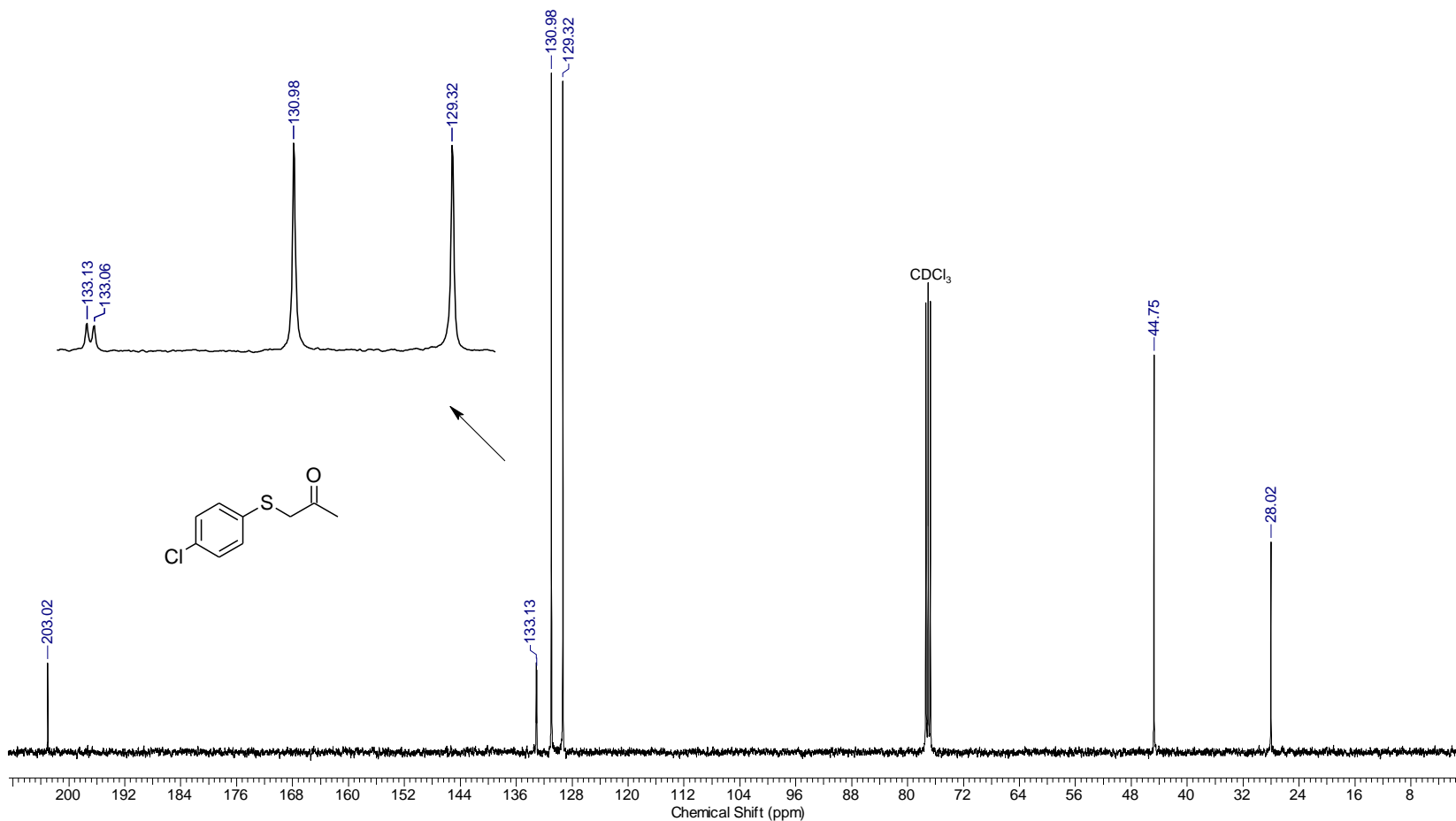
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	^{13}C
Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD
				SW(cyclcal) (Hz)	24671.05
				Sweep Width (Hz)	24670.30

FIGURA 3.127 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **209e**

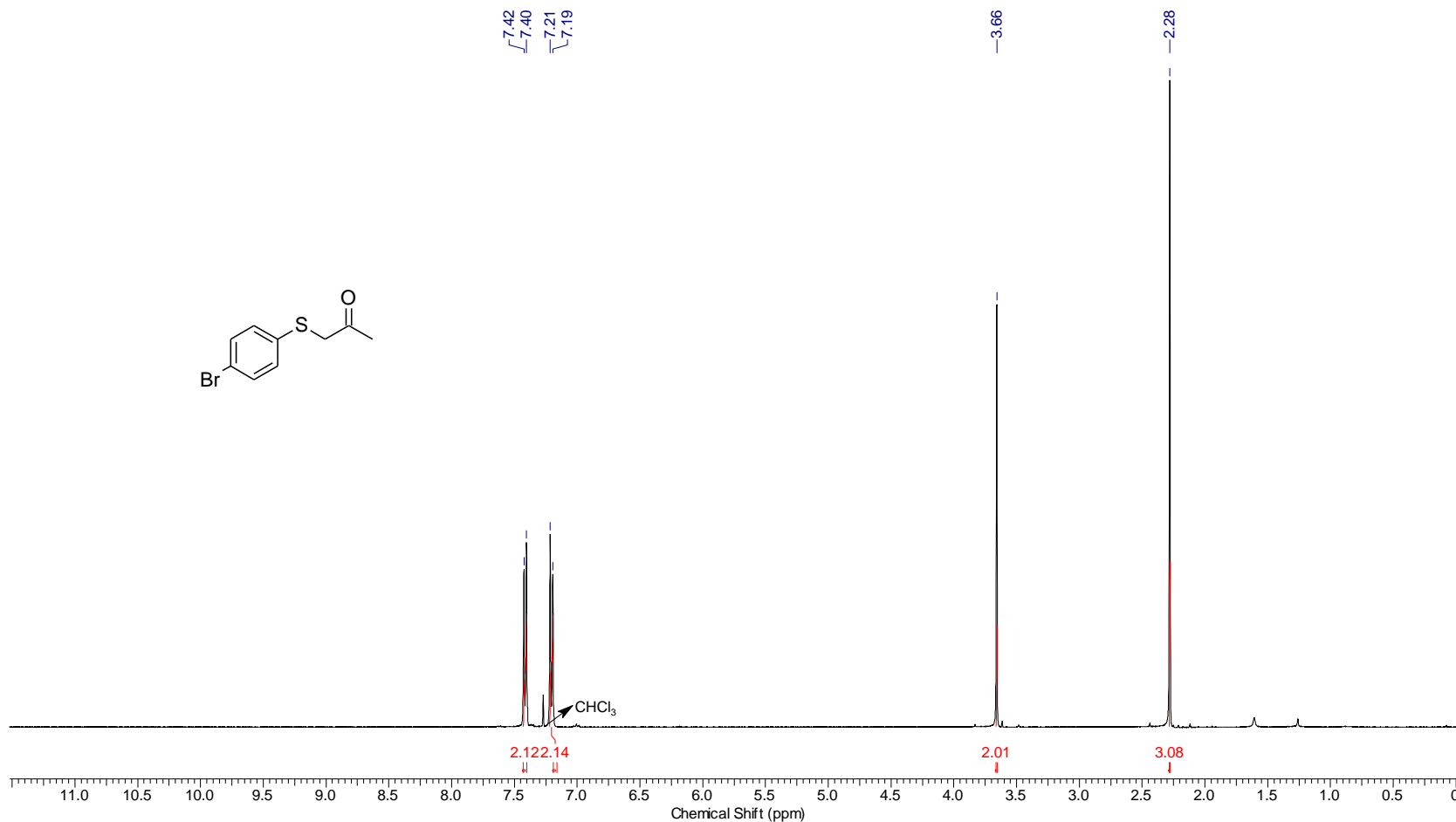
Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	¹ H
Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	23.86
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2964.3838	SW(cyclical) (Hz)	6818.18
		Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08

FIGURA 3.128 - Espectro de RMN de ¹H do composto **209f**

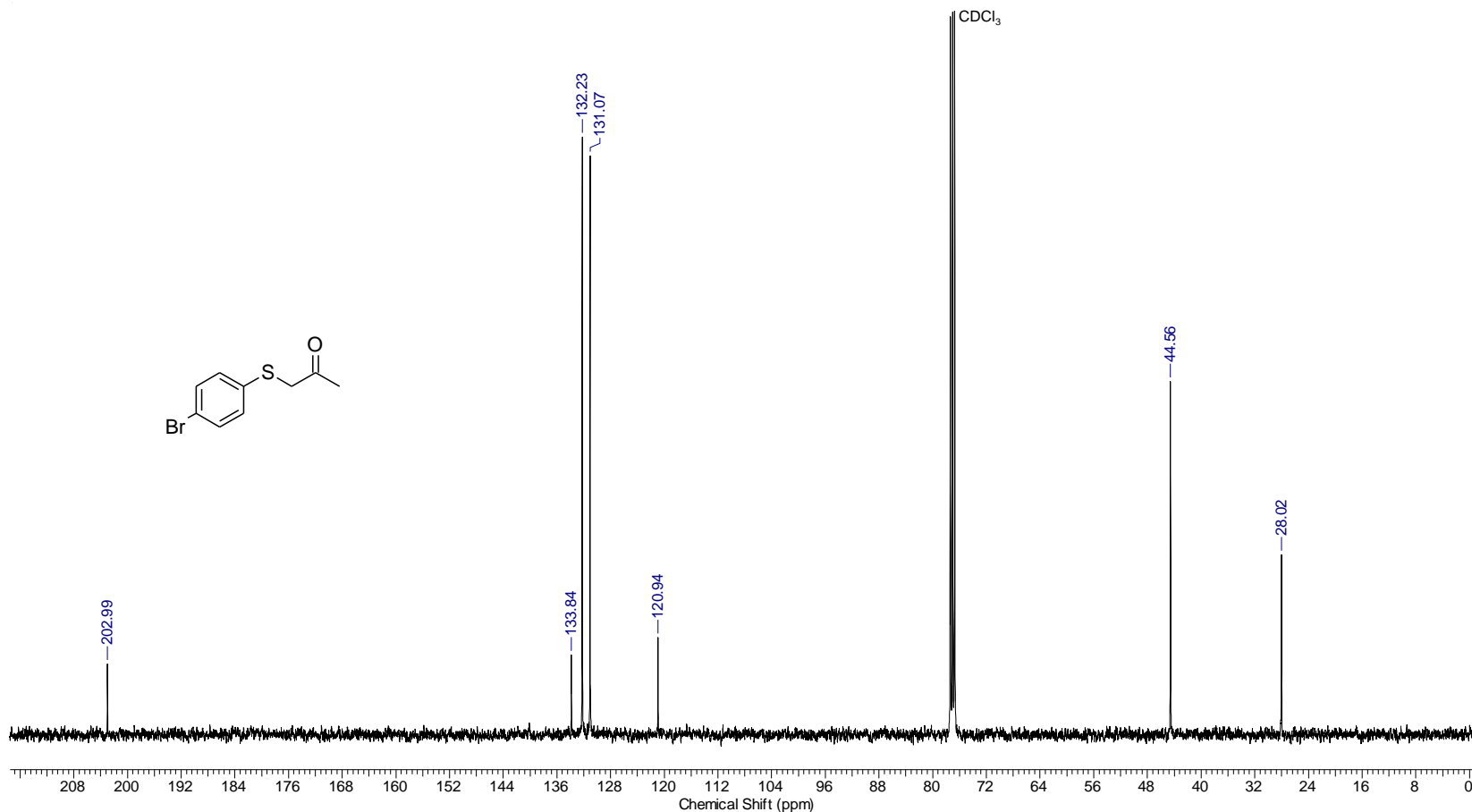
Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	^{13}C
Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD
				SW(cyclical) (Hz)	24671.05
				Sweep Width (Hz)	24670.30

FIGURA 3.129 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 209f

Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	¹ H
Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	105.73
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2995.1814	Spectrum Type	STANDARD
				SW(cyclical) (Hz)	6818.18
				Sweep Width (Hz)	6818.08

FIGURA 3.130 - Espectro de RMN de ¹H do composto **209g**

Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	¹³ C
Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD
				SW(cyclical) (Hz)	24671.05
				Sweep Width (Hz)	24670.30

FIGURA 3.131 - Espectro de RMN de ¹³C do composto 209g

Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	¹ H
Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	105.73
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2588.0974	Spectrum Type	STANDARD
				SW(cyclical) (Hz)	6818.18
				Sweep Width (Hz)	6818.08

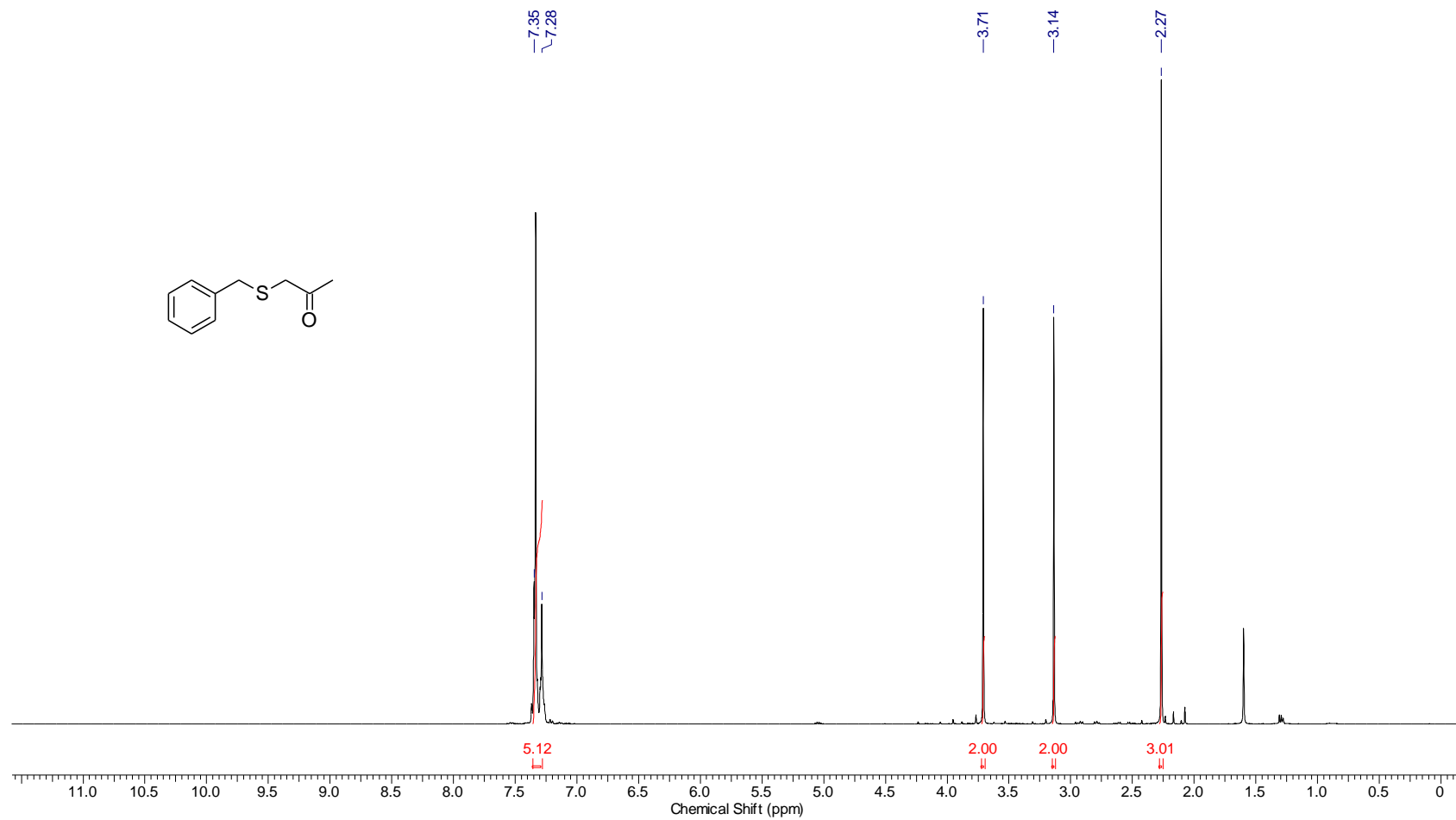


FIGURA 3.132 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **209h**

Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	^{13}C
Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD
				SW(cyclical) (Hz)	24671.05
				Sweep Width (Hz)	24670.30

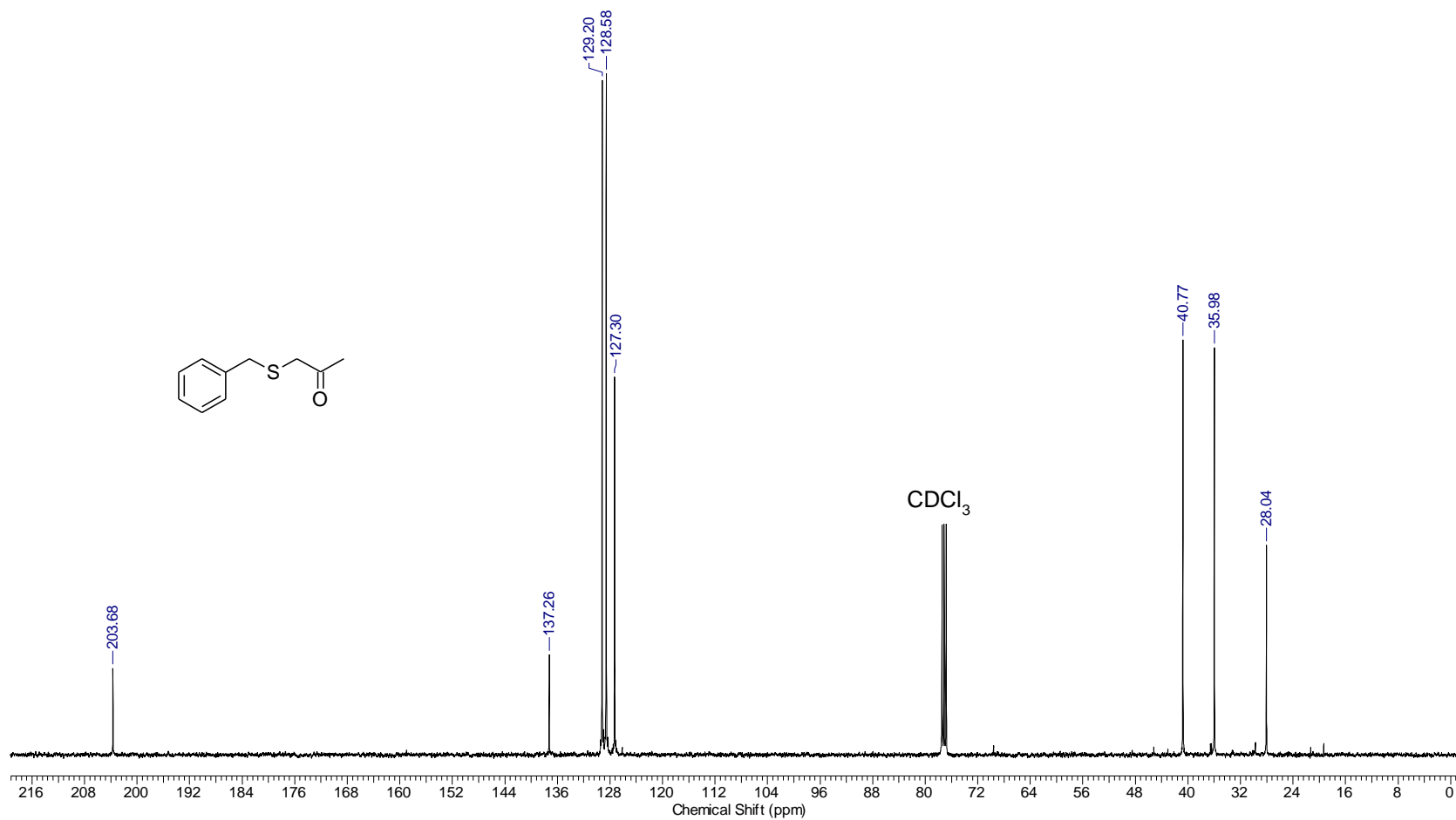


FIGURA 3.133 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **209h**

<i>Acquisition Time (sec)</i>	4.8060	<i>Frequency (MHz)</i>	400.15	<i>Nucleus</i>	^1H
<i>Number of Transients</i>	16	<i>Origin</i>	spect	<i>Original Points Count</i>	32768
<i>Points Count</i>	65536	<i>Pulse Sequence</i>	zg30	<i>Receiver Gain</i>	47.32
<i>Solvent</i>	DMSO-d6	<i>Spectrum Offset (Hz)</i>	3001.1238	<i>Spectrum Type</i>	STANDARD
				<i>SW(cyclical) (Hz)</i>	6818.18
				<i>Sweep Width (Hz)</i>	6818.08

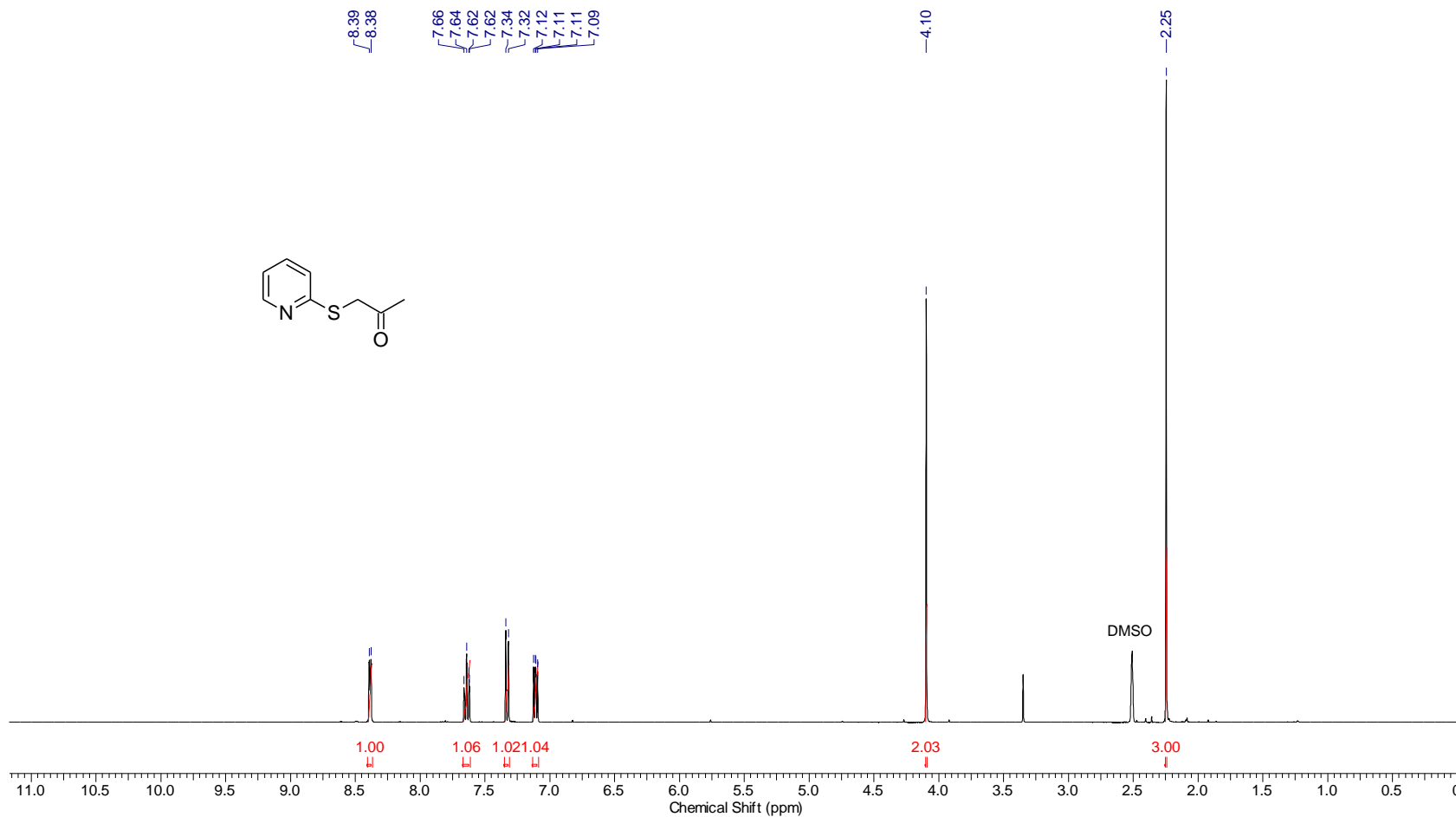


FIGURA 3.134 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **209i**

<i>Acquisition Time (sec)</i>	0.6641	<i>Frequency (MHz)</i>	100.62	<i>Nucleus</i>	^{13}C
<i>Number of Transients</i>	1024	<i>Origin</i>	spect	<i>Original Points Count</i>	16384
<i>Points Count</i>	32768	<i>Pulse Sequence</i>	zgpg30	<i>Receiver Gain</i>	2050.00
<i>Solvent</i>	DMSO-d ₆	<i>Spectrum Offset (Hz)</i>	10061.3115	<i>Spectrum Type</i>	STANDARD
				<i>SW(cyclical) (Hz)</i>	24671.05
				<i>Sweep Width (Hz)</i>	24670.30

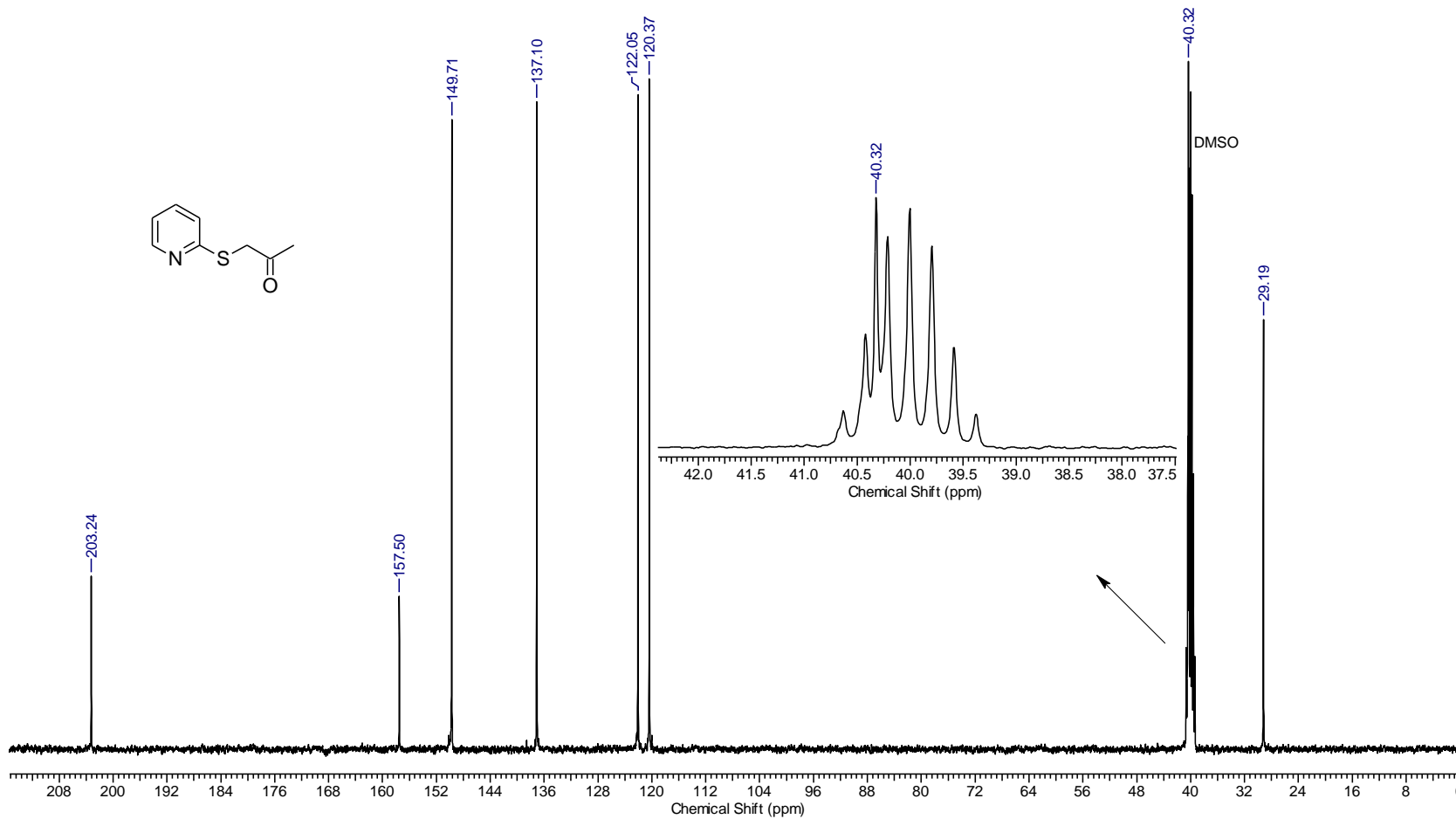


FIGURA 3.135 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **209i**

Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	^1H
Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	47.32
Solvent	DMSO-d6	Spectrum Offset (Hz)	3001.1238	Spectrum Type	STANDARD
				SW(cyclical) (Hz)	6818.18
				Sweep Width (Hz)	6818.08

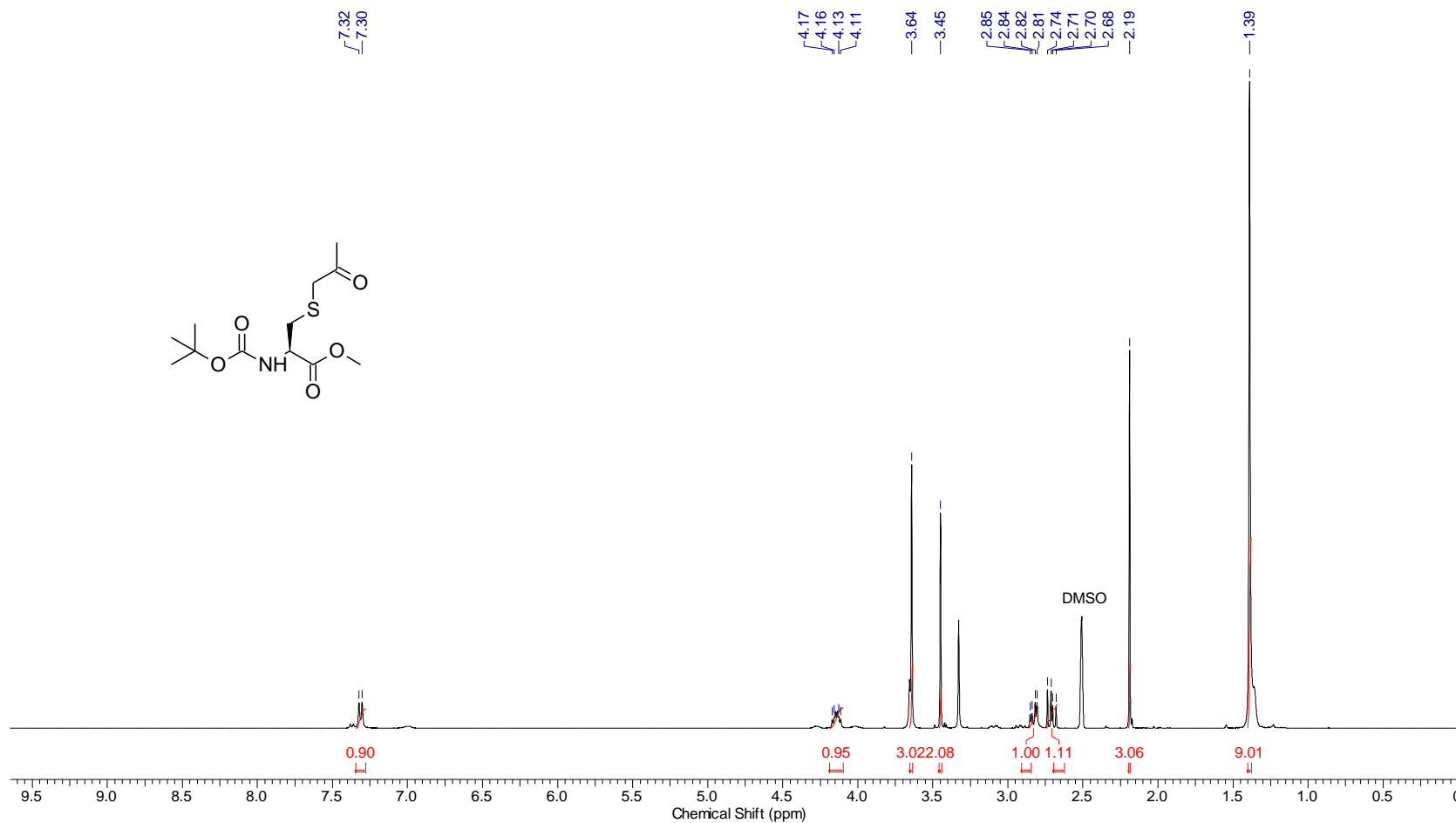


FIGURA 3.136 - Espectro de RMN de ^1H do composto **209I**

Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	^{13}C	
Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384	
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00	
Solvent	DMSO-d ₆	Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	SW(cyclical) (Hz)	24671.05	
			Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	24670.30

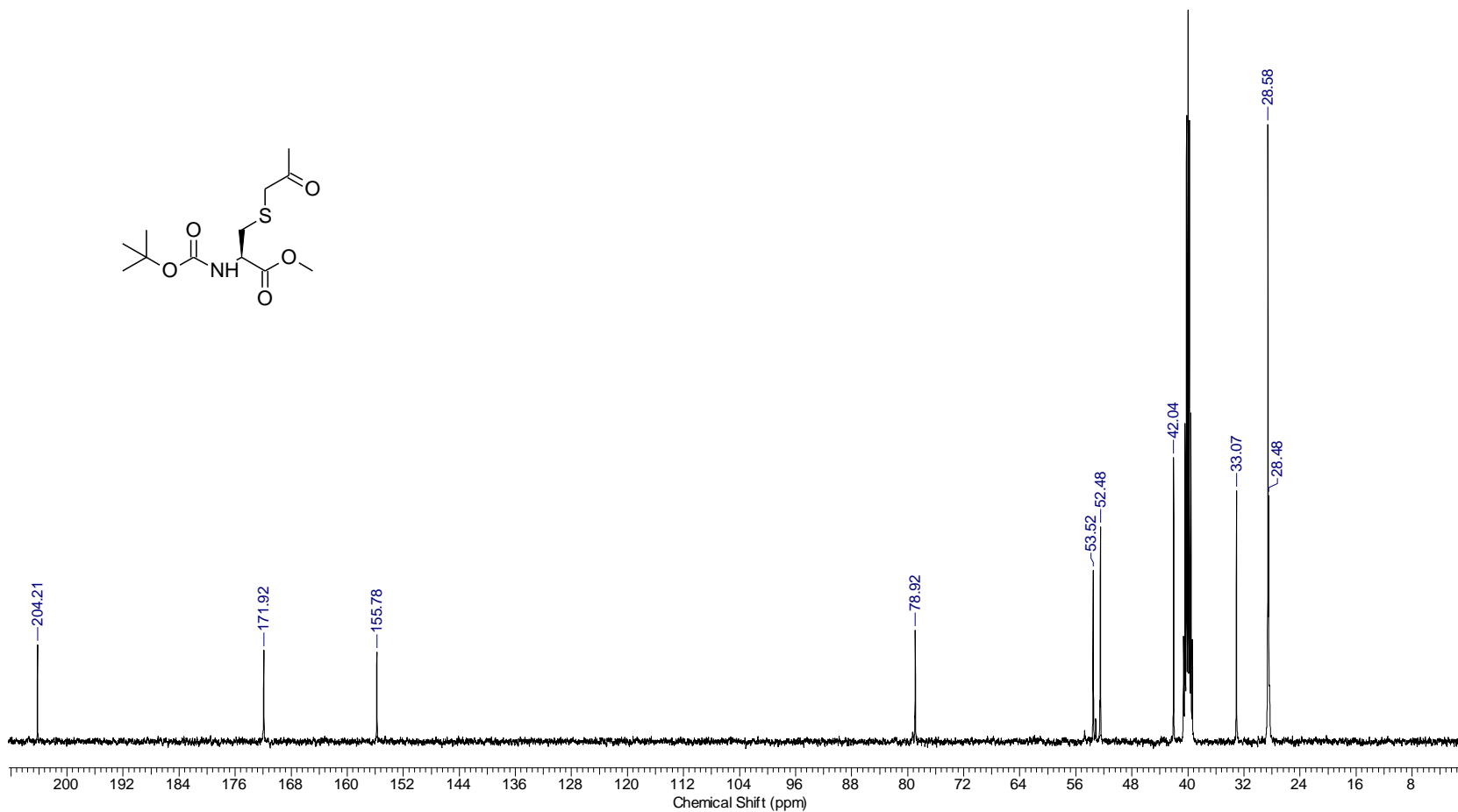


FIGURA 3.137 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **209I**

<i>Acquisition Time (sec)</i>	4.8060	<i>Frequency (MHz)</i>	400.15	<i>Nucleus</i>	^1H
<i>Number of Transients</i>	16	<i>Origin</i>	spect	<i>Original Points Count</i>	32768
<i>Points Count</i>	65536	<i>Pulse Sequence</i>	zg30	<i>Receiver Gain</i>	27.14
<i>Solvent</i>	CHLOROFORM-d	<i>Spectrum Offset (Hz)</i>	2987.8118	<i>Spectrum Type</i>	STANDARD
				<i>SW(cyclical) (Hz)</i>	6818.18
				<i>Sweep Width (Hz)</i>	6818.08

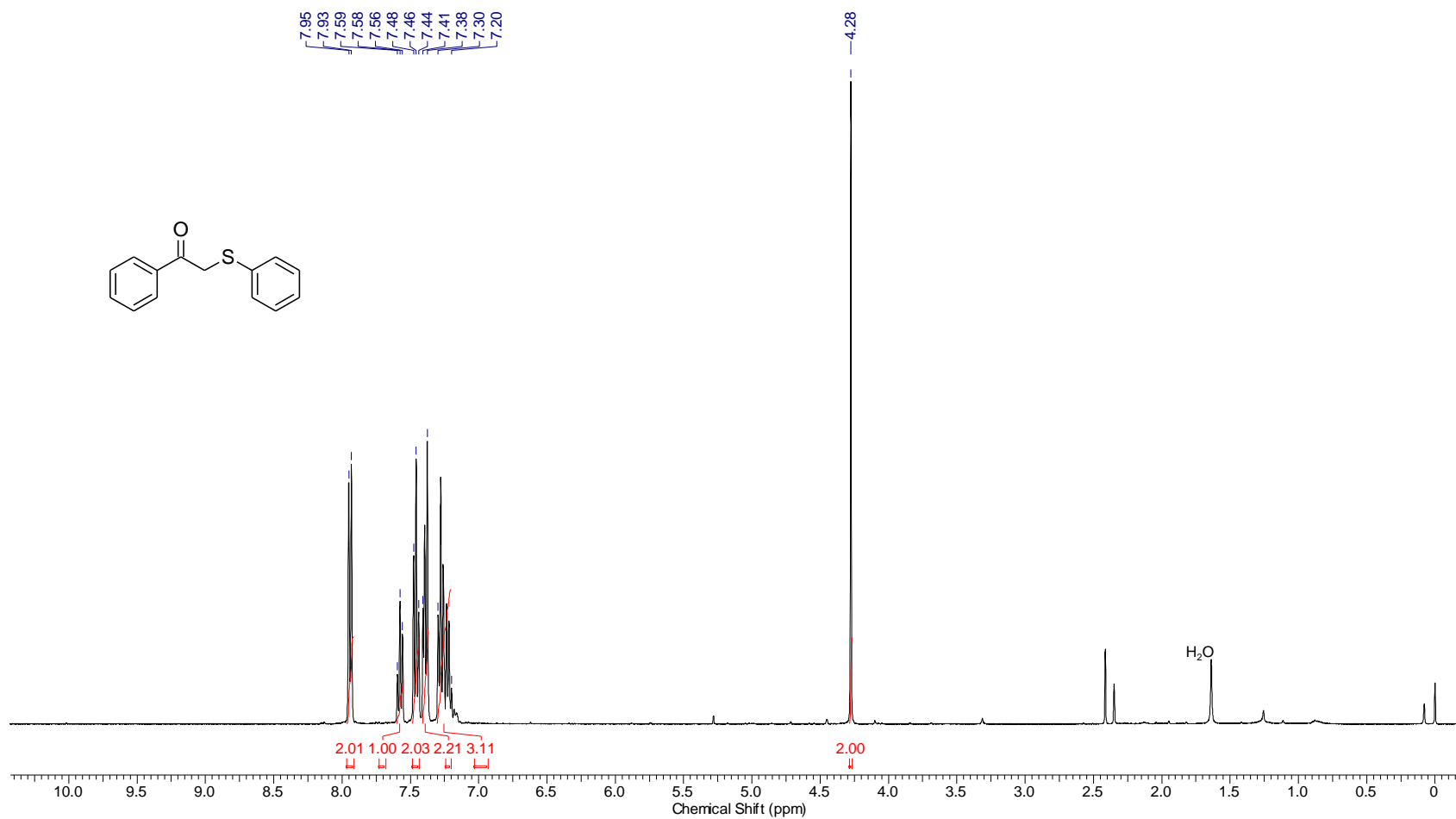


FIGURA 3.138 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **211c**

<i>Acquisition Time (sec)</i>	0.6641	<i>Frequency (MHz)</i>	100.62	<i>Nucleus</i>	^{13}C
<i>Number of Transients</i>	1024	<i>Origin</i>	spect	<i>Original Points Count</i>	16384
<i>Points Count</i>	32768	<i>Pulse Sequence</i>	zgpg30	<i>Receiver Gain</i>	2050.00
<i>Solvent</i>	CHLOROFORM-d	<i>Spectrum Offset (Hz)</i>	10061.3115	<i>Spectrum Type</i>	STANDARD
				<i>SW(cyclical) (Hz)</i>	24671.05
				<i>Sweep Width (Hz)</i>	24670.30

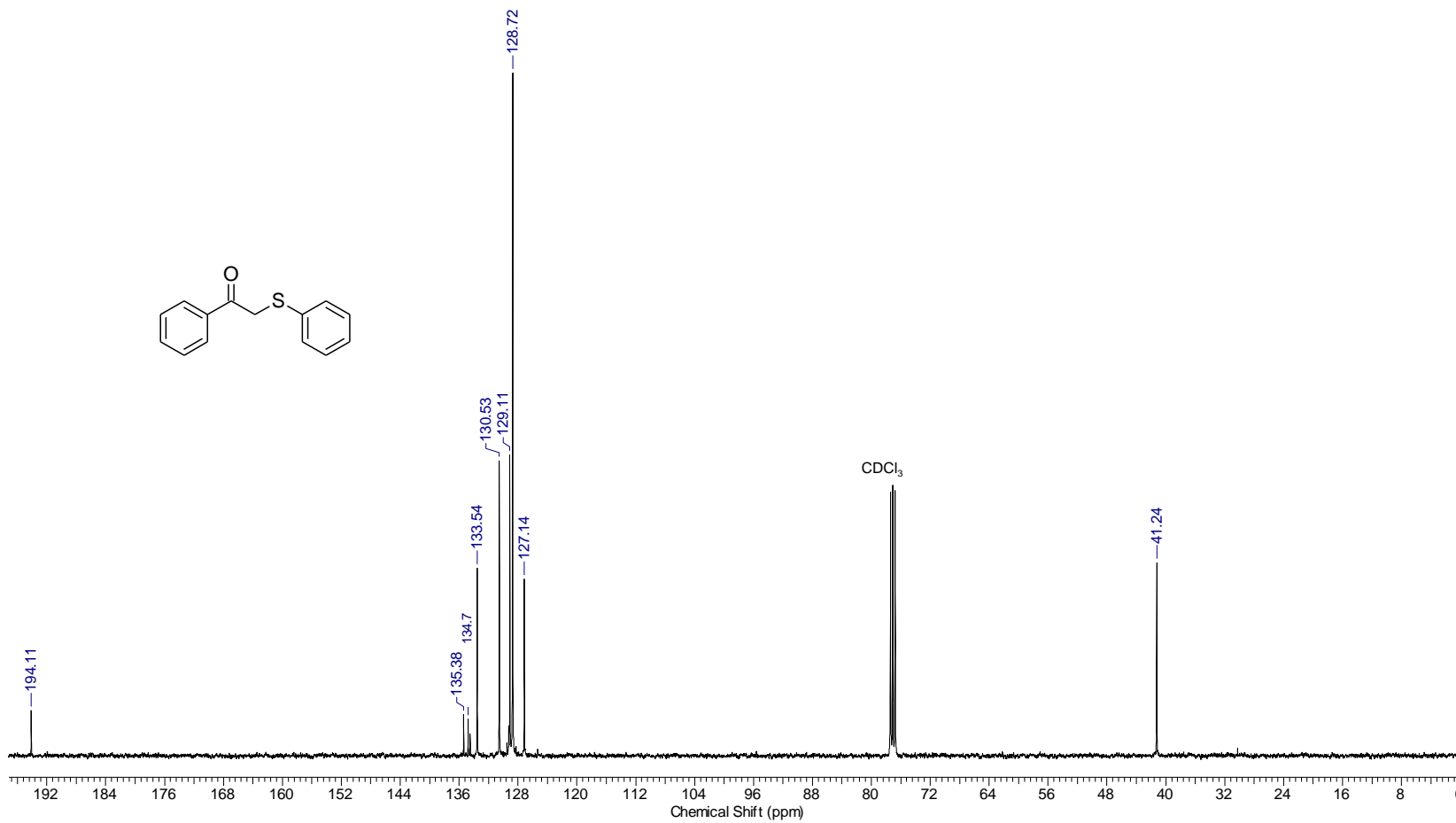


FIGURA 3.139 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **211c**

Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	^1H
Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	36.14
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2991.8972	SW(cyclical) (Hz)	6818.18
		Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08

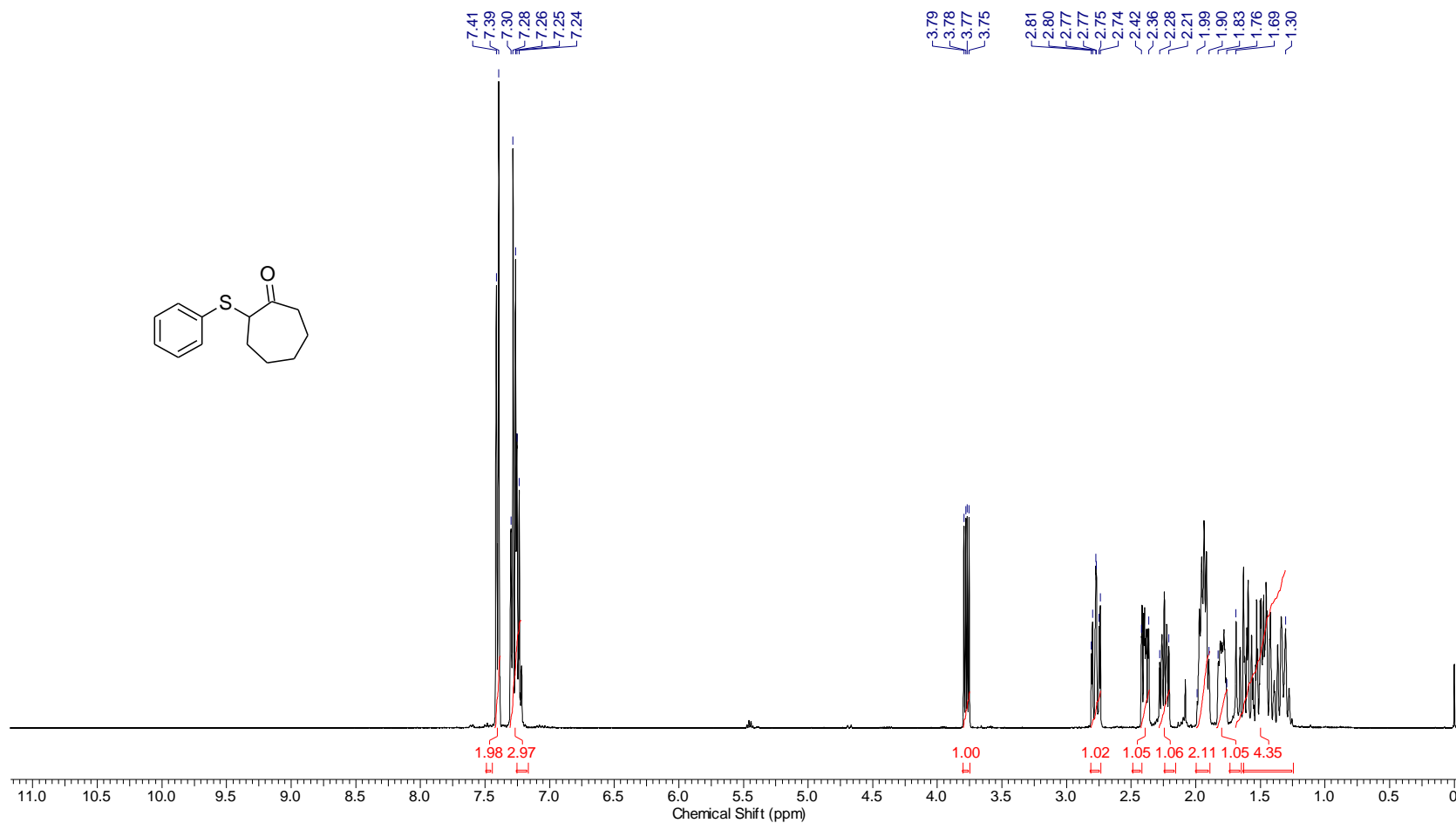


FIGURA 3.140 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **211d**

Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	^{13}C
Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD
				SW(cyclical) (Hz)	24671.05
				Sweep Width (Hz)	24670.30

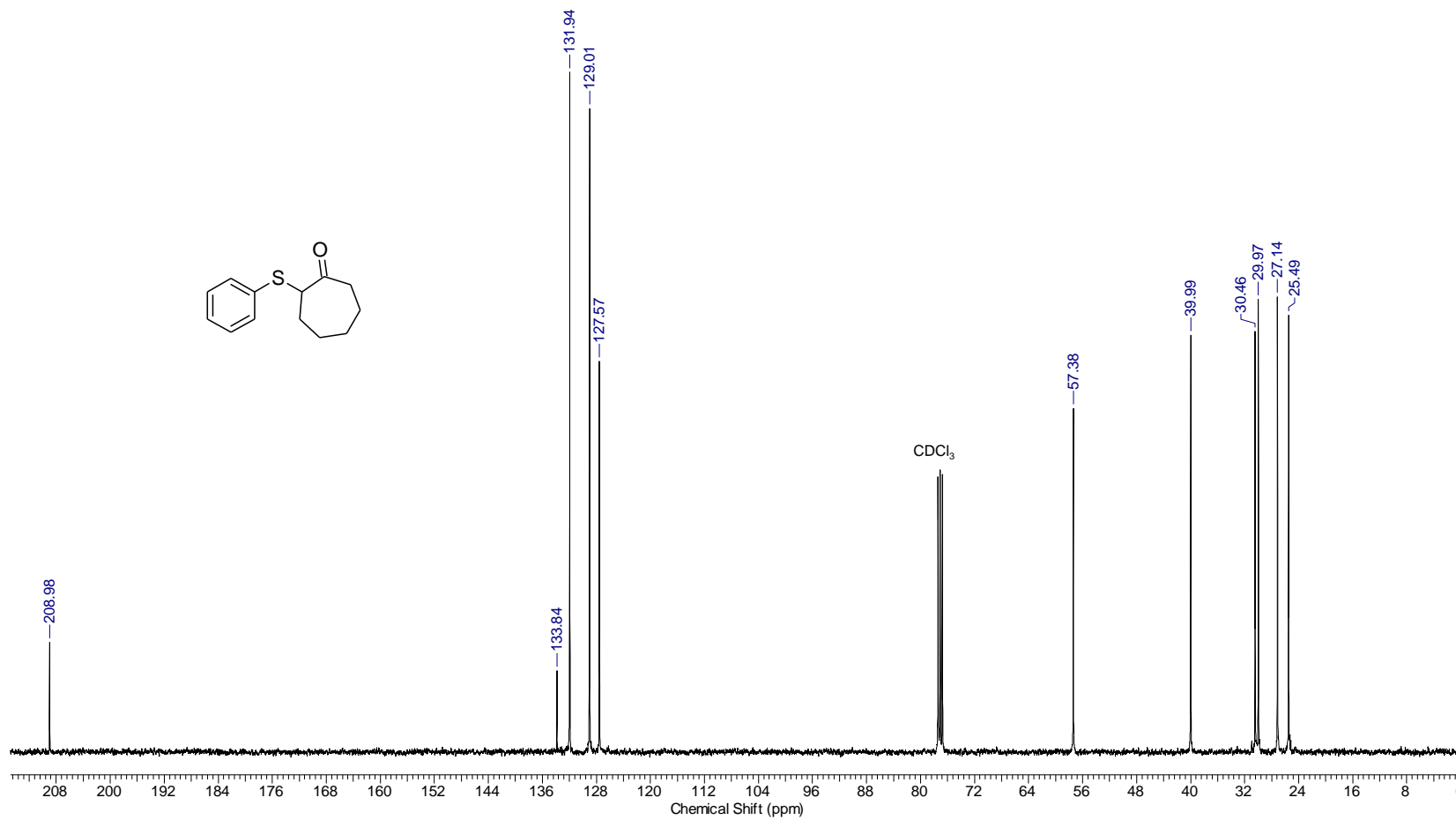


FIGURA 3.141 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **211d**

Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	^1H
Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	36.14
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2993.6184	SW(cyclical) (Hz)	6818.18
		Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08

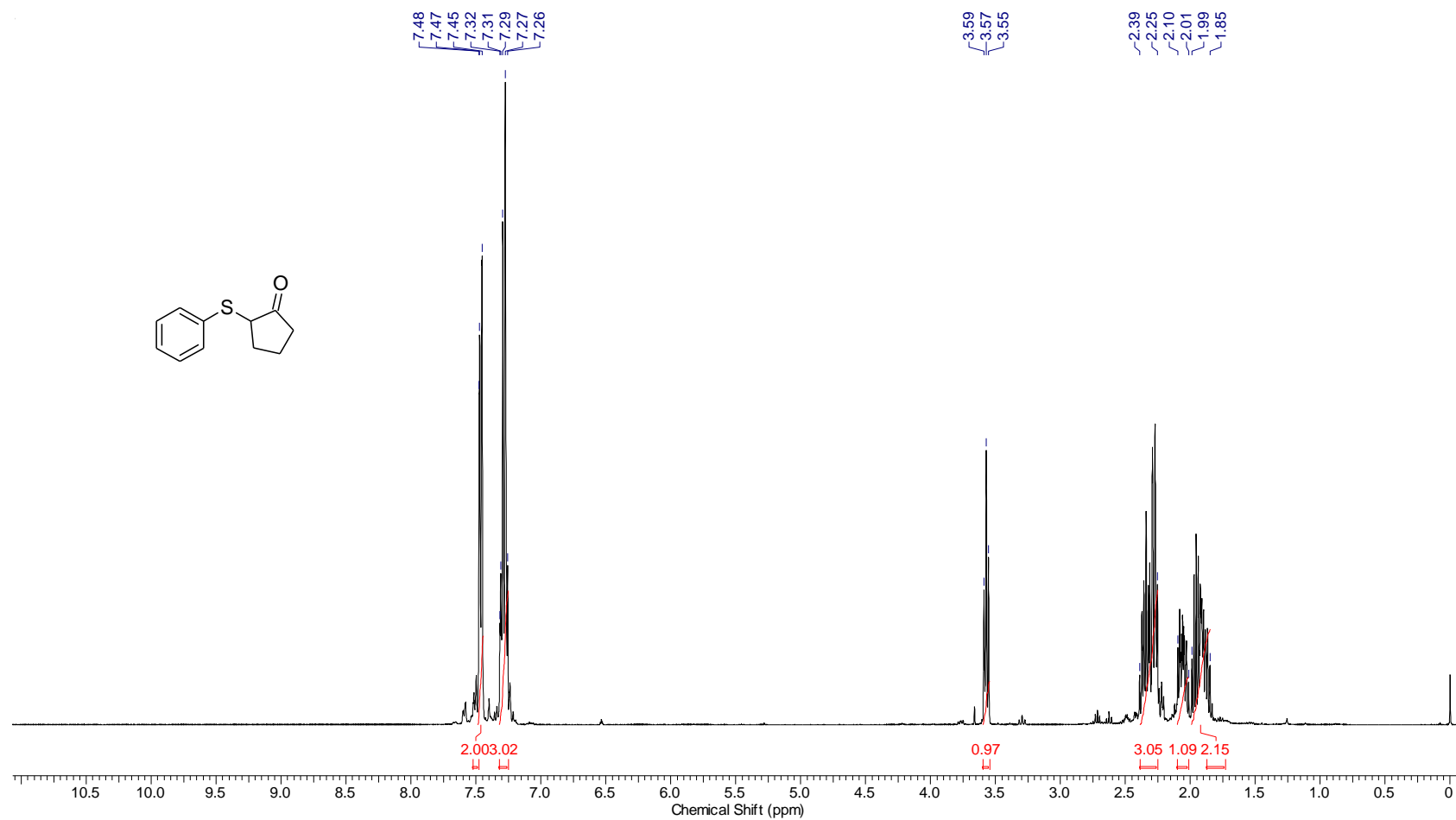


FIGURA 3.142 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **211f**

Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	^{13}C
Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD
				SW(cyclical) (Hz)	24671.05
				Sweep Width (Hz)	24670.30

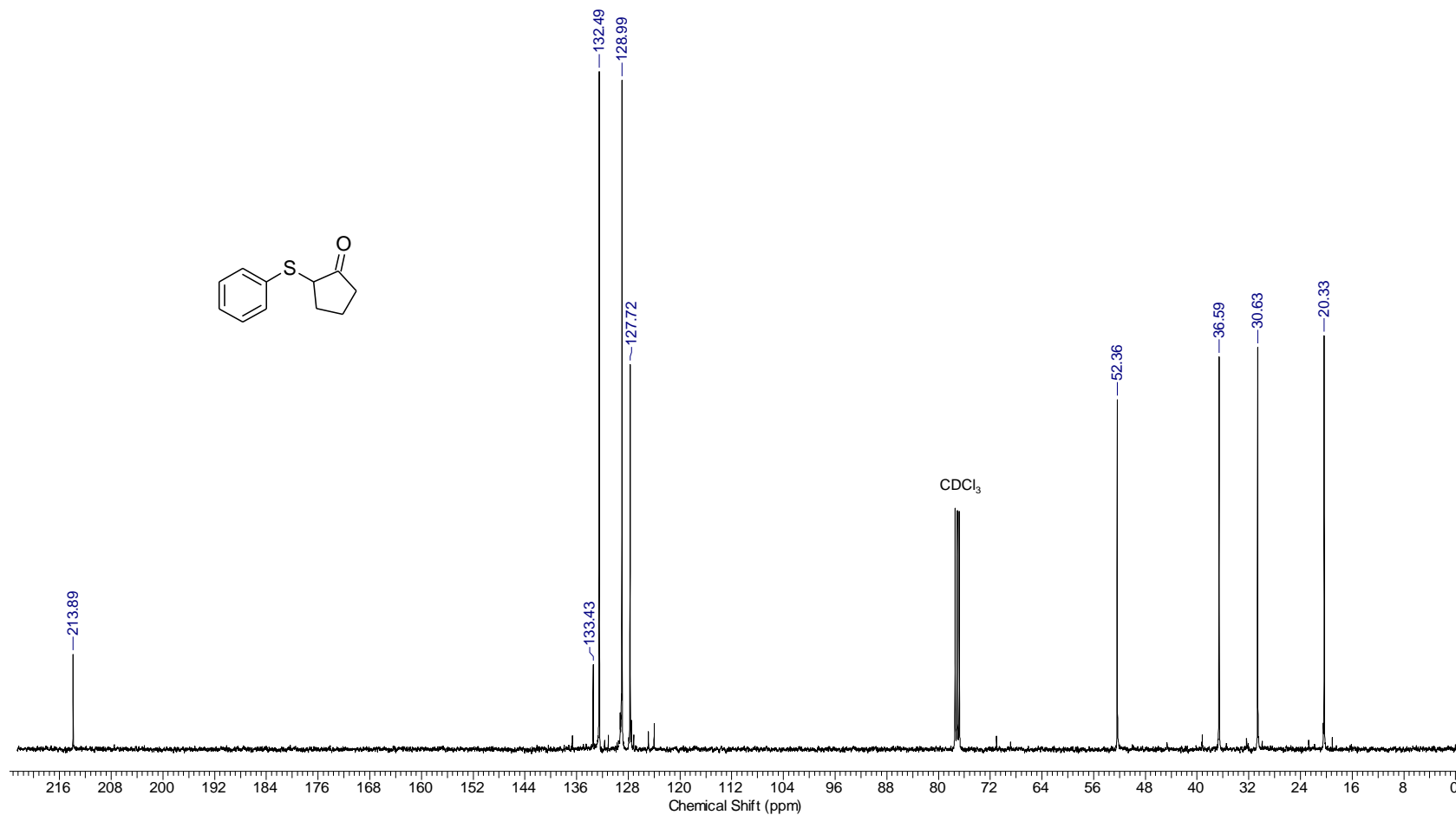


FIGURA 3.143 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto 211f

Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	^1H
Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	11.48
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2996.9702	Spectrum Type	STANDARD
				SW(cyclical) (Hz)	6818.18
				Sweep Width (Hz)	6818.08

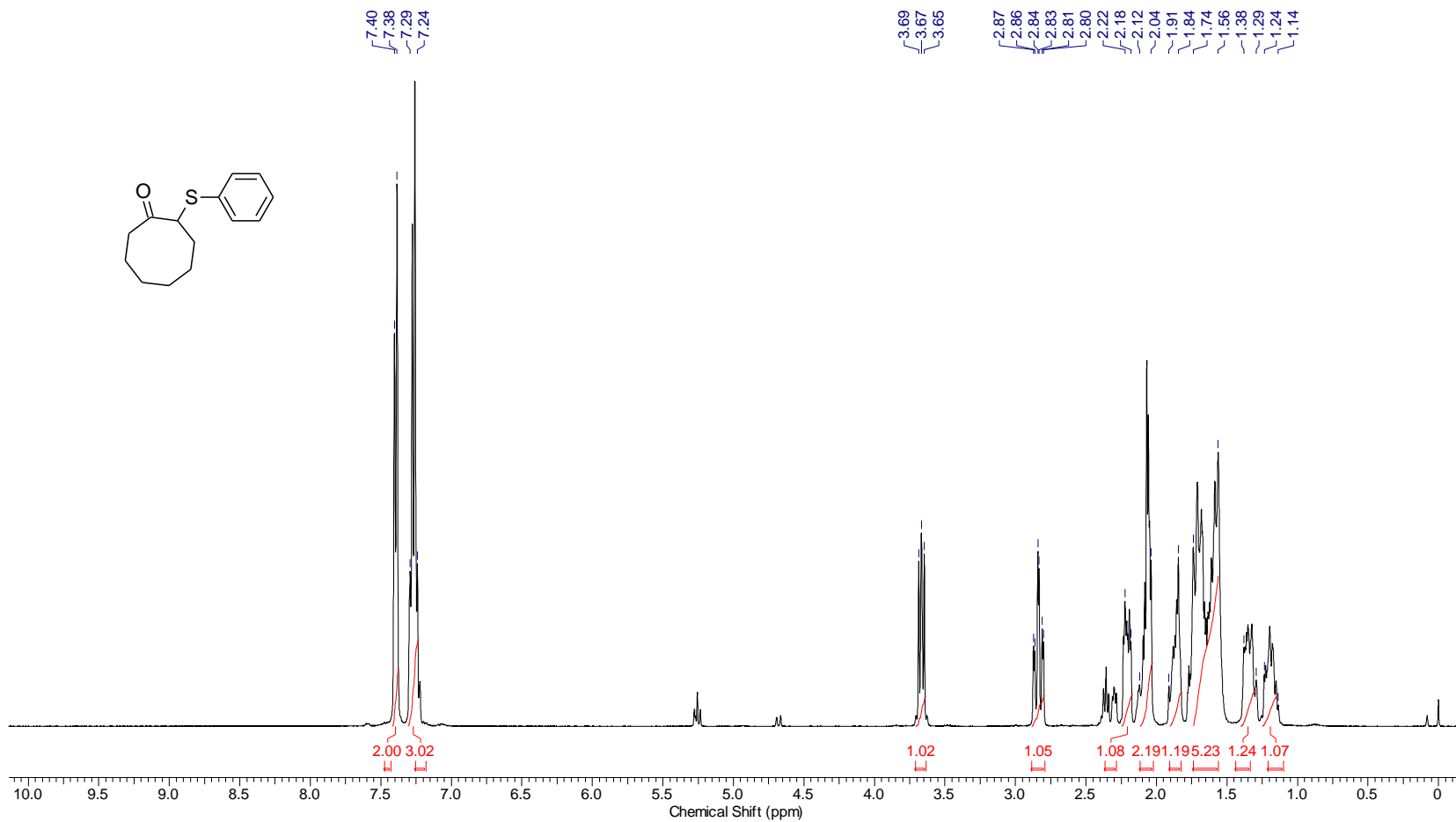


FIGURA 3.144 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **211h**

<i>Acquisition Time (sec)</i>	0.6641	<i>Frequency (MHz)</i>	100.62	<i>Nucleus</i>	^{13}C
<i>Number of Transients</i>	1024	<i>Origin</i>	spect	<i>Original Points Count</i>	16384
<i>Points Count</i>	32768	<i>Pulse Sequence</i>	zpgpg30	<i>Receiver Gain</i>	2050.00
<i>Solvent</i>	CHLOROFORM-d	<i>Spectrum Offset (Hz)</i>	10061.3115	<i>Spectrum Type</i>	STANDARD
				<i>SW(cyclical) (Hz)</i>	24671.05
				<i>Sweep Width (Hz)</i>	24670.30

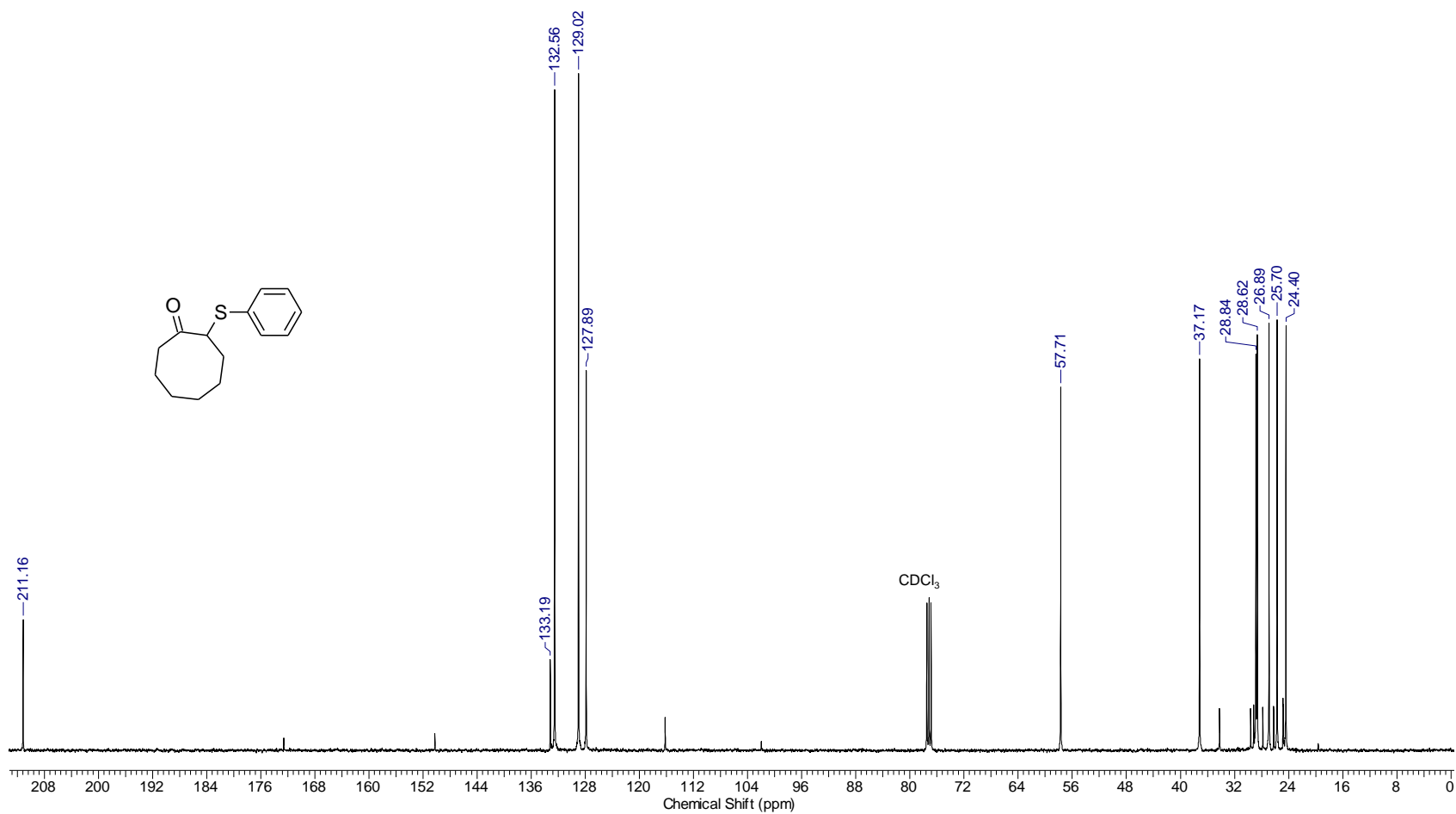


FIGURA 3.145 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **211h**

Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	^1H
Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	27.14
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	2996.1338	Spectrum Type	STANDARD
				SW(cyclical) (Hz)	6818.18
				Sweep Width (Hz)	6818.08

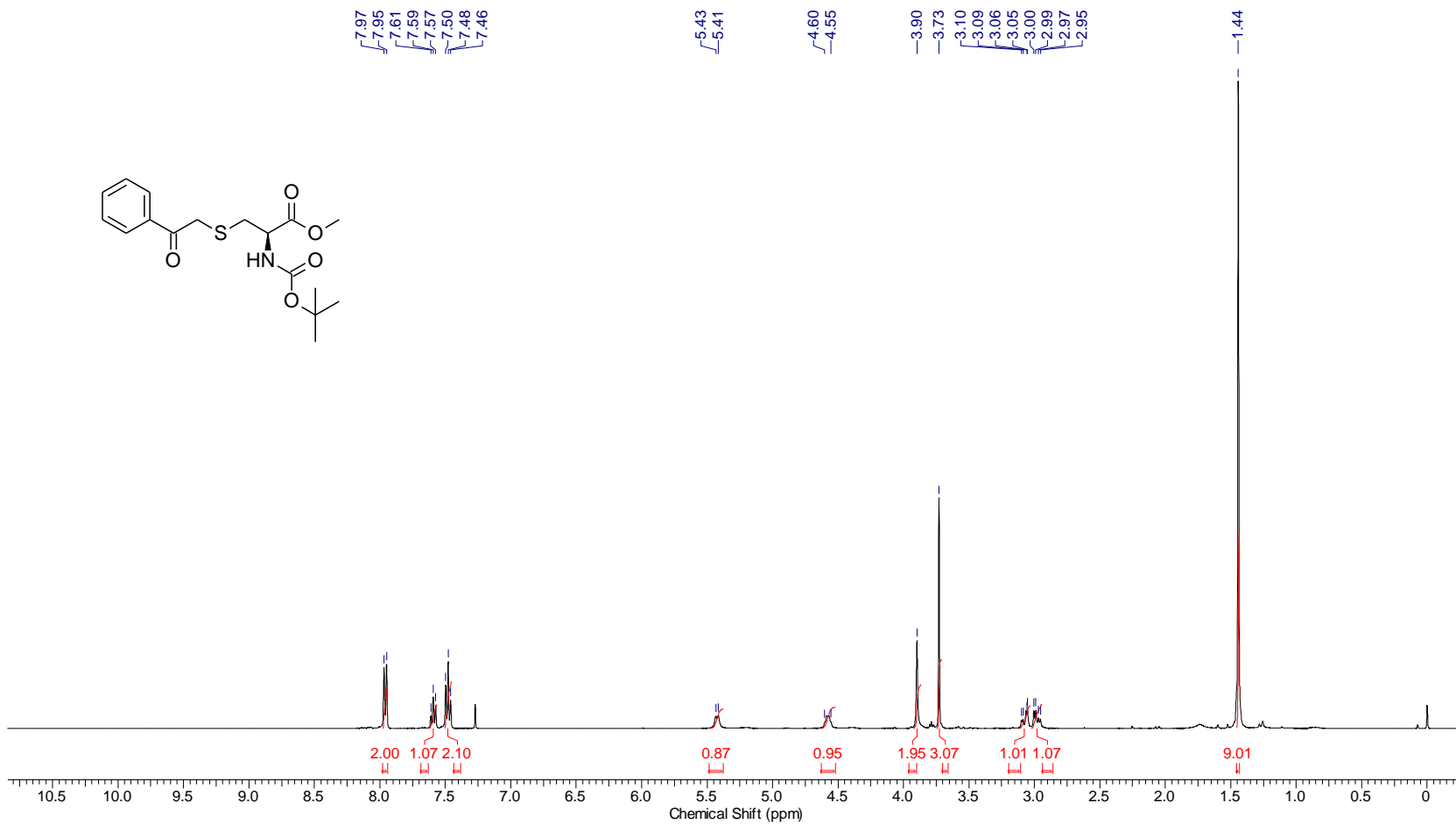


FIGURA 3.146 - Espectro de RMN de ^1H do composto **211c'**

Acquisition Time (sec)	0.6641	Frequency (MHz)	100.62	Nucleus	^{13}C
Number of Transients	1024	Origin	spect	Original Points Count	16384
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	2050.00
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	10061.3115	Spectrum Type	STANDARD
Temperature (degree C)	20.660			Sweep Width (Hz)	24670.30

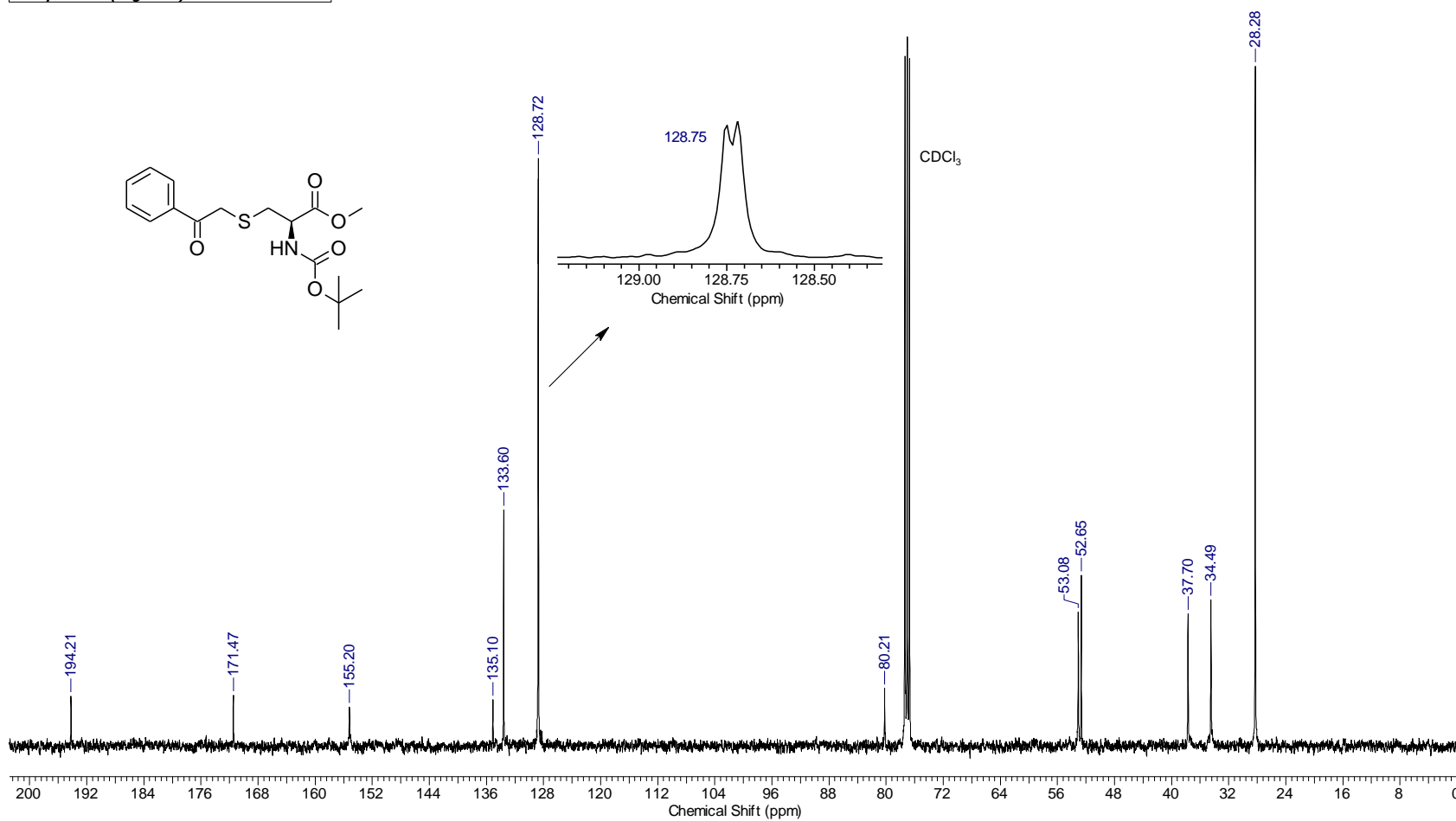


FIGURA 3.147 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **211c'**

Acquisition Time (sec)	4.8060	Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	1H	
Number of Transients	16	Origin	spect	Original Points Count	32768	
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg30	Receiver Gain	105.73	
Solvent	DMSO-d6	Spectrum Offset (Hz)	2997.3169	SW(cyclical) (Hz)	6818.18	
			Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	6818.08

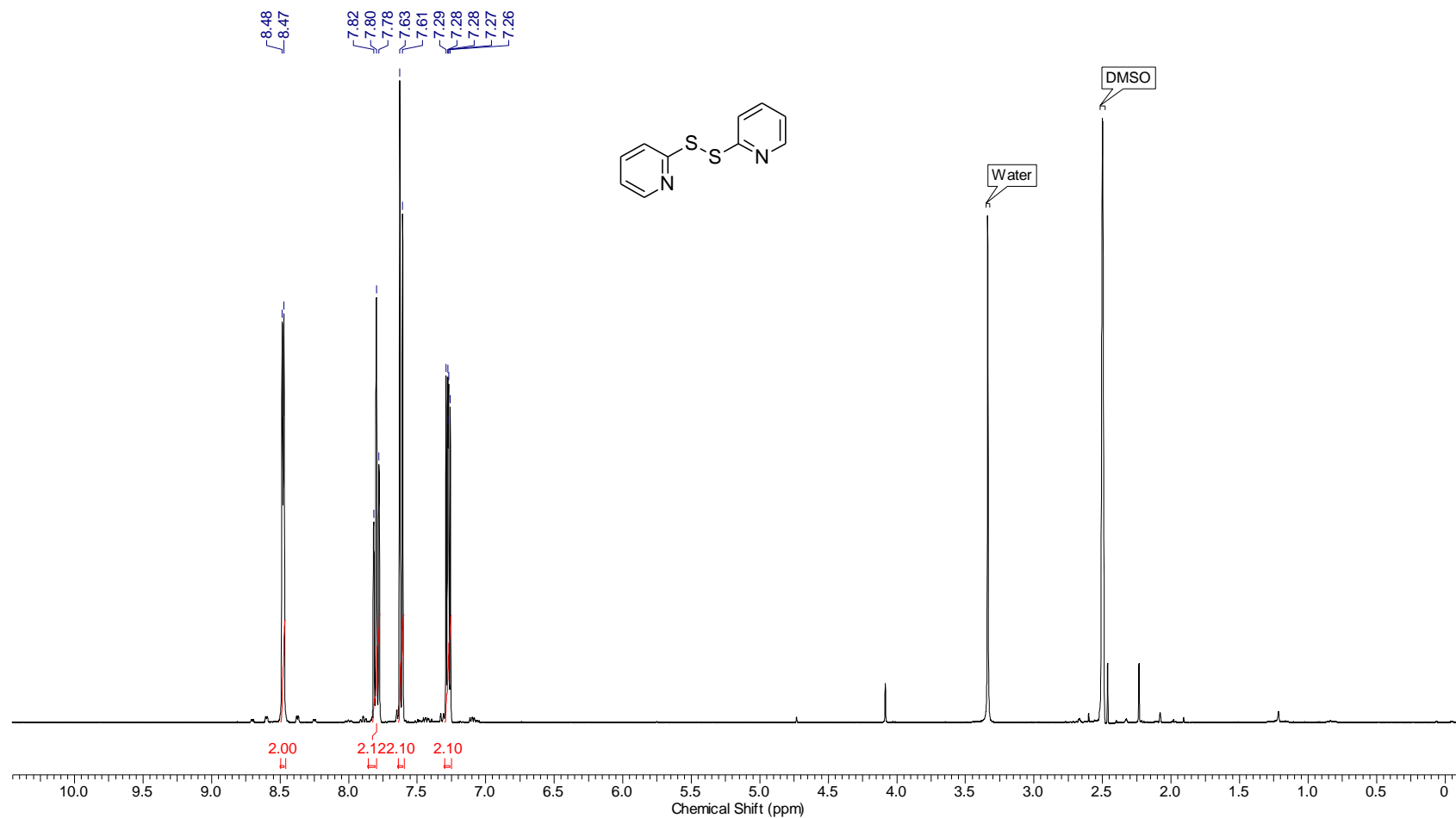


FIGURA 3.148 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **213**

<i>Acquisition Time (sec)</i>	0.6641	<i>Frequency (MHz)</i>	100.62	<i>Nucleus</i>	^{13}C
<i>Number of Transients</i>	1024	<i>Origin</i>	spect	<i>Original Points Count</i>	16384
<i>Points Count</i>	32768	<i>Pulse Sequence</i>	zgpg30	<i>Receiver Gain</i>	2050.00
<i>Solvent</i>	DMSO-d6	<i>Spectrum Offset (Hz)</i>	10061.3115	<i>Spectrum Type</i>	STANDARD
				<i>SW(cyclical) (Hz)</i>	24671.05
				<i>Sweep Width (Hz)</i>	24670.30

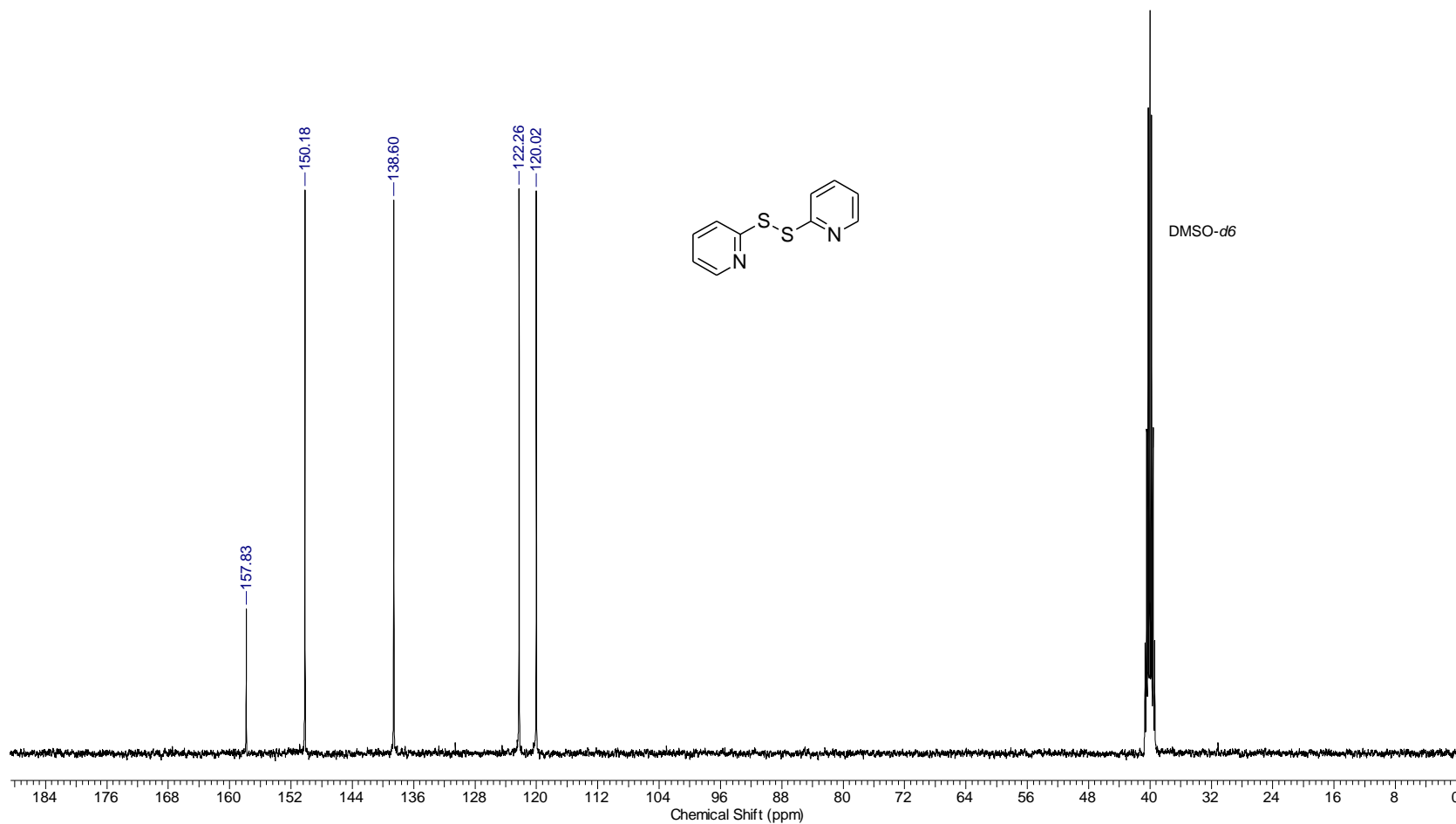


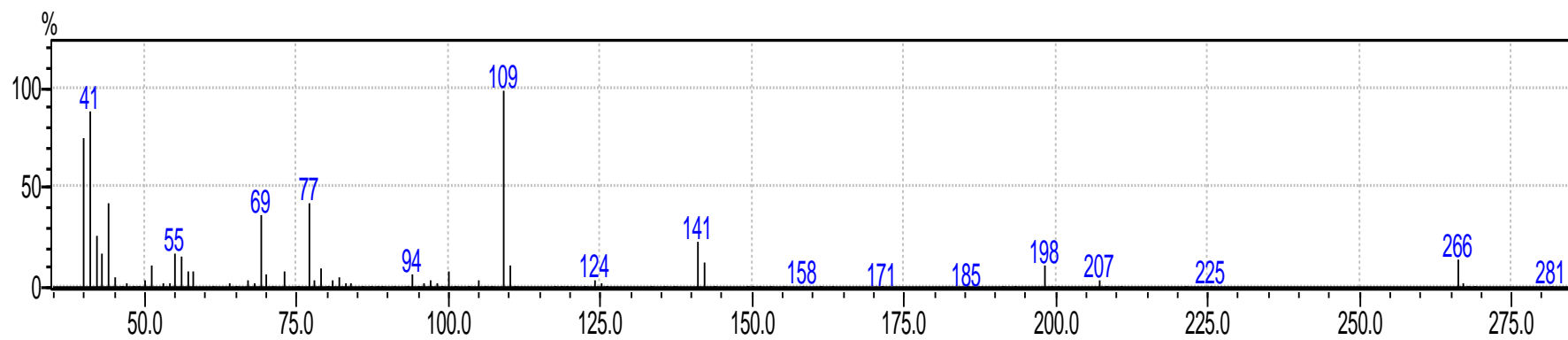
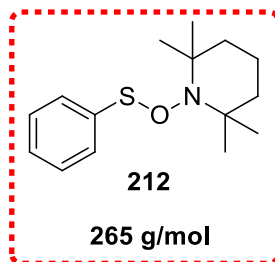
FIGURA 3.149 - Espectro de RMN de ^{13}C do composto **213**

Figura 3.150 - Espectro de massas do composto 212

8 - Trabalhos Publicados

Ao longo do curso de doutorado alguns trabalhos foram publicados, bem como algumas premiações, sendo elas:

De Souza, J. M.; Galaverna, R.; **De Souza, A. A. N.**; Brocksom, T. J.; Pastre, J. C.; De Souza, R. O. M. A.; De Oliveira, K. T. "Impact of continuous flow chemistry in the synthesis of natural products and active pharmaceutical ingredients. Annals the Brazilian Academy of Sciences", v.90, p.1131 - 1174, 2018.



Anais da Academia Brasileira de Ciências (2018) 90(1 Suppl. 2): 1131-1174
(Annals of the Brazilian Academy of Sciences)
Printed version ISSN 0001-3765 / Online version ISSN 1678-2690
<http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201820170778>
www.scielo.br/aabc | www.fb.com/aabcjournal



Impact of continuous flow chemistry in the synthesis of natural products and active pharmaceutical ingredients

JULIANA M. DE SOUZA^{1}, RENAN GALAVERNA^{2**}, ALINE A.N. DE SOUZA^{1**}, TIMOTHY J. BROCKSON¹, JULIO C. PASTRE², RODRIGO O.M.A. DE SOUZA³ and KLEBER T. DE OLIVEIRA¹**

¹Department of Chemistry, Federal University of São Carlos – UFSCar, Rodovia Washington Luís, Km 235, Bairro Monjolinho, 13565-905 São Carlos, SP, Brazil

²Institute of Chemistry, University of Campinas – UNICAMP, Cidade Universitária Zeferino Vaz, P.O. Box 6154, 13083-592 Campinas, SP, Brazil

³Institute of Chemistry, Federal University of Rio de Janeiro – UFRJ, Av. Athos da Silveira Ramos, 149, Cidade Universitária, 22941-909 Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Manuscript received on October 3, 2017; accepted for publication on November 22, 2017

ABSTRACT

We present a comprehensive review of the advent and impact of continuous flow chemistry with regard to the synthesis of natural products and drugs, important pharmaceutical products and definitely responsible for a revolution in modern healthcare. We detail the beginnings of modern drugs and the large scale batch mode of production, both chemical and microbiological. The introduction of modern continuous flow chemistry is then presented, both as a technological tool for enabling organic chemistry, and as a fundamental research endeavor. This part details the syntheses of bioactive natural products and commercial drugs.

Key words: Continuous flow, natural products, APIs, synthesis.

Premiação como um dos melhores trabalhos (envolvendo a aplicação da tecnologia de fluxo contínuo no desenvolvimento metodológico) apresentados no evento *FROST6* (6th Conference on Frontiers in Organic Synthesis Technology) que aconteceu em Budapeste- Hungria, sendo o único trabalho da América Latina a ser premiado.



Reaction Chemistry & Engineering

This is to certify that

Aline A. N. de Souza

Has been awarded a *Reaction Chemistry & Engineering* poster
prize at
FROST 6

Budapest, Hungary
18-20 October 2017

Dr Neil Hammond

Executive Editor, *Reaction Chemistry & Engineering*

Um ano depois, nosso trabalho foi publicado.

De Souza, A. A. N.; Silva, N. S.; Müller, A. V.; Polo, A. S.; Brocksom, T. J.; De Oliveira, K. T. "Porphyrins as Photoredox Catalysts in C(sp²)-H Arylations: Batch and Continuous Flow Approaches. *Journal of Organic Chemistry*". v.83, p.15077 - 15086, 2018.

JOC

The Journal of Organic Chemistry

Cite This: *J. Org. Chem.* 2018, 83, 15077–15086

Article


pubs.acs.org/joc

Porphyrins as Photoredox Catalysts in Csp²-H Arylations: Batch and Continuous Flow Approaches

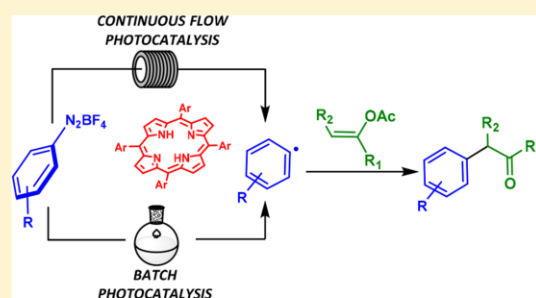
Aline A. N. de Souza,[†] Nathalia S. Silva,[†] Andressa V. Müller,[‡] André S. Polo,[‡] Timothy J. Brocksom,^{†,‡} and Kleber T. de Oliveira^{*,†}

[†]Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, São Paulo 13565-905, Brazil

[‡]Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC, Santo André, São Paulo 09210-580, Brazil

 Supporting Information

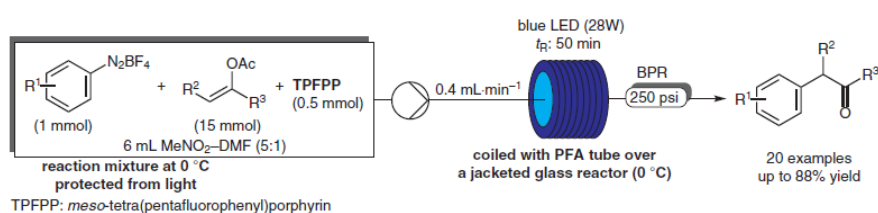
ABSTRACT: We have investigated both batch and continuous flow photoarylations of enol-acetates to yield different α -arylated aldehyde and ketone building blocks by using diazonium salts as the aryl-radical source. Different porphyrins were used as SET photocatalysts, and photophysical as well as electrochemical studies were performed to rationalize the photoredox properties and suggest mechanistic insights. Notably, the most electron-deficient porphyrin (*meso*-tetra-(pentafluorophenyl)porphyrin) shows the best photoactivity as an electron donor in the triplet excited state, which was rationalized by the redox potentials of excited states and the turnover of the porphyrins in the photocatalytic cycle. A two-step continuous protocol and multigram-scale reactions are also presented revealing a robust, cost-competitive, and easy methodology, highlighting the significant potential of porphyrins as SET photocatalysts.



Em 2019 esse mesmo trabalho foi reconhecido como de grande relevância na síntese em fluxo contínuo pelos contribuidores Mark Lautens, José F. Rodríguez na revista *Synfacts*.

A. A. N. DE SOUZA, N. S. SILVA, A. V. MÜLLER, A. S. POLO, T. J. BROCKSOM, K. T. DE OLIVEIRA* (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS, SÃO PAULO, AND UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC, SÃO PAULO, BRAZIL)
 Porphyrins as Photoredox Catalysts in Csp²-H Arylations: Batch and Continuous Flow Approaches
J. Org. Chem. **2018**, *83*, 15077–15086.

Photoredox Arylation of Enol Acetates via Porphyrin Catalysis



Category

Flow Chemistry

Key words

porphyrins

photoredox
arylation

diazonium salts

E em 2021 nós escrevemos um capítulo de livro intitulado “Improved Synthesis of Bioactive Molecules Through Flow Chemistry” como tópico do livro “Topics in Medicinal Chemistry”.

De Souza A.A.N.; Paez E.B.A.; de Assis F.F.; Brocksom T.J.; de Oliveira K.T. (2021) Improved Synthesis of Bioactive Molecules Through Flow Chemistry. In: Topics in Medicinal Chemistry. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/7355_2021_117.

9 - Referências

- [1] (a) BARTON, D. H. R.; DE MAYO, P.; SHAFIQ, M. "180. Photochemical transformations. Part I. Some preliminary investigations". *J. Chem. Soc.*, 929, 1957. (b) LIU, H.-J.; LEE, S. P. "Total synthesis of 5-epikessane and dehydrokessane". *Tetrahedron Lett.*, **18**: 3699, 1977. (c) PIRRUNG, M. C. "Total synthesis of (+)-isocomene and related studies". *J. Am. Chem. Soc.*, **103**: 82, 1981. (d) WENDER, P. A.; HOWBERT, J. J. "Synthetic studies on arene-olefin cycloadditions: total synthesis of (+)-alpha-cedrene". *J. Am. Chem. Soc.*, **103**: 688, 1981. (e) ROTH, H. D. "The Beginnings of Organic Photochemistry". *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **28**: 1193, 1989.
- [2] NATARAJAN, A.; TSAI, C. K.; KHAN, S. I.; MCCARREN, P.; HOUK, K. N.; GARCIA-GARIBAY, M. A. "The Photoarrangement of α -Santonin is a Single-Crystal-to-Single-Crystal Reaction: A Long Kept Secret in Solid-State Organic Chemistry Revealed". *J. Am. Chem. Soc.*, **129**: 9846, 2007.
- [3] OELGEMÖLLER, M. "Solar Photochemical Synthesis: From the Beginnings of Organic Photochemistry to the Solar Manufacturing of Commodity Chemicals". *Chem. Rev.*, **116**: 9664, 2016.
- [4] (a) <https://www.gratispng.com/png-5wsjj8/>; (b) ATKINS, P. W. *Physical Chemistry*, Eighth Edition., Oxford University Press, **2006**, 495.
- [5] ROMERO, N. A.; NICEWICZ, D. A. "Organic Photoredox Catalysis". *Chem. Rev.*, **116**: 10075, 2016.
- [6] 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.
- [7] BONARDI, A.-H.; DUMUR, F.; NOIRBENT, G.; LALEVÉE, J.; GIGMES, D. "Organometallic vs organic photoredox catalysts for photocuring reactions in the visible region". *Beilstein J. Org. Chem.*, **14**: 3025, 2018.
- [8] DARVAS F., DORMAN G., HESSEL V. *Flow Chemistry, Volume 1: Fundamentals*. Walter de Gruyter GmbH, 2014. p. 295.
- [9](a) KOCKMANN, N.; GOTTSPONER, M.; ZIMMERMANN, B.; ROBERGE, D. M. "Enabling Continuous-Flow Chemistry in Microstructured Devices for Pharmaceutical and Fine-Chemical Production". *Chem. Eur. J.*, **14**: 7470, 2008. (b) MCQUADE, D. T.; SEEBERGER, P. H. "Applying flow chemistry: methods, materials, and multistep synthesis". *J. Org. Chem.*, **78**: 6384, 2013. (c) GUTMANN, B.; CANTILLO, D.; KAPPE, O. "Continuous-flow technology- A tool for the safe manufacturing of active pharmaceutical ingredients". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**: 6688, 2015. (d) LEHMANN, H. "A scalable and safe continuous flow procedure for in-line generation of diazomethane and its precursor MNU". *Green Chem.*, **19**: 1449, 2017. (e) HUGHES, D. L. "Applications of Flow Chemistry in Drug Development: Highlights of Recent Patent Literature". *Org. Process Res. Dev.*, **22**: 13, 2018. (f) DE SOUZA, J.; M.;

GALAVARNA, R.; DE SOUZA, A. A. N.; BROCKSOM, T. J.; PASTRE, J. C.; DE SOUZA, R. O. M. A.; DE OLIVEIRA, K. T. "Impact of continuous flow chemistry in the synthesis of natural products and active pharmaceutical ingredients". *An. Acad. Bras. Ciênc.*, **90**: 1131, 2018. (g) AKWI, F. M.; WATTS, P. "Continuous flow chemistry: where are we now? Recent applications, challenges and limitations". *Chem. Commun.*, **54**: 13894, 2018. (h) LÉVESQUE, F.; ROGUS, N. J.; SPENCER, G.; GRIGOROV, P.; MCMULLEN, J.; THAISRIVONGS, D. A.; DAVIES, I.; NABER, J. R. "Advancing Flow Chemistry Portability: A Simplified Approach to Scaling Up Flow Chemistry". *Org. Process Res. Dev.*, **22** (8): 1015, 2018.

[10] PLUTSCHACK, M. B.; PIEBER, B.; GILMORE, K.; SEEBERGER, P. H. "The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry". *Chem. Rev.*, **117**: 11796, 2017.

[11] BOGDAN, A. R.; DOMBROWSKI, A. W. "Emerging Trends in Flow Chemistry and Applications to the Pharmaceutical Industry". *J. Med. Chem.*, **62**: 6422, 2019.

[12] BERTON, M., DE SOUZA, J. M., ABDIAJ, I. MCQUADE, D. T.; SNEAD, D. R. "Scaling continuous API synthesis from milligram to kilogram: extending the enabling benefits of micro to the plant". *J. Flow Chem.*, **10**: 73, 2020.

[13] DONG, Z.; WEN, Z.; ZHAO, F.; KUHN, S.; NOËL, T. "Scale-up of Micro- and Milli-Reactors: An Overview of Strategies, Design Principles and Applications". *Chem. Eng. Sci.*, **10**, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cesx.2021.100097>.

[14] (a) MAY, S. A.; JOHNSON, M. D.; BUSER, J. Y.; CAMPBELL, A. N.; FRANK, S. A.; HAEBERLE, B. D.; HOFFMAN, P. C.; LAMBERTUS, G. R.; MCFARLAND, A. D.; MOHER, E. D.; WHITE, HURLEY, T. D. D. D.; CORRIGAN, A. P.; GOWRAN, O.; KERRIGAN, N. G.; KISSANE, M. G.; LYNCH, R. R.; SHEEHAN, P.; SPENCER, R. D.; PULLEY, S. R.; STOUT, J. R. "Development and Manufacturing GMP Scale-Up of a Continuous Ir-Catalyzed Homogeneous Reductive Amination Reaction". *Org. Process Res. Dev.*, **20** (11): 1870, 2016. (b) YAVORSKYY, A.; SHVYDKIV, O.; LIMBURG, C.; NOLAN, K.; DELAURÉC, Y. M. C.; OELGEMÖLLER, M. "Photooxygenations in a bubble column reactor". *Green Chem.*, **14**: 888, 2012.

[15] AL-LABABIDI, S.; MBA, D.; ADDALI, A. "Upstream Multiphase Flow Assurance Monitoring Using Acoustic Emission". Wojciech Sikorski, *Intech Open*, 2012, Cap. 10, p. 218 - 250.

[16] (a) YAYLA, H. G.; PENG, F.; MANGION, I. K.; MCLAUGHLIN, M.; CAMPEAU, L.-C.; DAVIES, I. W.; DIROCCO, D. A.; KNOWLES, R. R. "Discovery and mechanistic study of a photocatalytic indoline dehydrogenation for the synthesis of elbasvir". *Chem. Sci.*, **7**: 2066, 2016.

[17] PETERS, J.-G.; RUBENBAUER, P.; GOETZ, D.; GROSSBACH, D.; MAIS, F.-J.; SCHIRMER, H.; STIEHL, J.; LOVIS, K.; LENDER, A.; SEYFRIED, M.; ZWEIFEL, T.; MARTY, M.; WEINGÄRTNER, G. US Patent 10, 494,372 B2, 3 Dec 2019 (2019).

[18] HARSANYI, A.; CONTE, A.; PICHON, L.; RABION, A.; GRENIER, S.; SANDFORD G. "One-Step Continuous Flow Synthesis of Antifungal WHO Essential Medicine Flucytosine Using Fluorine". *Org. Process Res. Dev.*, **21**: 273, 2017.

[19] KOBBIERSKI, M. E.; KOPACH, M. E.; MARTINELLI, J. R.; VARIE, D. L.; WILSON, T. M.; PCT Int. Patent Application WO 2016/205487, 22 Dec 2016 (2016).

[20] (a) LUMLEY, E. K.; DYER, C. E.; PAMME, N.; BOYLE, R. W. "Comparison of Photo-oxidation Reactions in Batch and a New Photosensitizer-Immobilized Microfluidic Device". *Org. Lett.*, **14**: 5724, 2012. (b) RACKL, D.; KREITMEIER, P.; REISER, O. "Synthesis of a Polyisobutylene-Tagged fac-Ir(ppy)₃ Complex and its Application as Recyclable Visible-Light Photocatalyst in a Continuous Flow Process". *Green Chem.*, **18**: 214, 2016.

[21] (a) ARAI, K.; WIRTH, T. "Rapid Electrochemical Deprotection of the Isonicotinyloxycarbonyl Group from Carbonates and Thiocarbonates in a Microfluidic Reactor". *Org. Process Res. Dev.*, **18**: 1377, 2014. (b) GREEN, R. A.; PLETCHER, D.; LEACH, S. G.; BROWN, R. C. D. "N-Heterocyclic Carbene-Mediated Microfluidic Oxidative Electrosynthesis of Amides from Aldehydes". *Org. Lett.*, **18**: 1198, 2016.

[22] (a) HAMANO, M.; NAGY, K. D.; JENSEN, K. F. "Continuous Flow Metal-Free Oxidation of Picolines Using Air". *Chem. Commun.*, **48**: 2086, 2012. (b) ALAM, M. P.; JAGODZINSKA, B.; CAMPAGNA, J.; SPILMAN, P.; JOHN, V. "CO Bond Formation in a Microfluidic Reactor: High Yield S_NAr Substitution of Heteroaryl Chlorides". *Tetrahedron Lett.*, **57**: 2059, 2016. (c) KÖCKINGER M.; HONE, C. A.; GUTMANN, B.; HANSELMANN, P.; BERSIER, M.; TORVISCO, A.; KAPPE, C. O. "Scalable Continuous Flow Process for the Synthesis of Eflornithine Using Fluoroform as Difluoromethyl Source" *Org. Process Res. Dev.*, **22**: 1553, 2018. (d) YU, E.; MANGUNURU, H. P. R.; TELANG, N. S.; KONG, C. J.; VERGHESE, J.; GILLILAND, S. E.; AHMAD, S.; DOMINEY, R. N.; GUPTON, B. F. "High-yielding continuous-flow synthesis of antimalarial drug hydroxychloroquine". *Beilstein J. Org. Chem.*, **14**: 583, 2018

[23] TSUBOGO, T.; OYAMADA, H.; KOBAYASHI, S. "Multistep Continuous-Flow Synthesis of (R)- and (S)-Rolipram Using Heterogeneous Catalysts". *Nature*, **520**: 329, 2015.

[24] ROJO, M. V.; GUETZOYAN, L.; BAXENDALE, I. R. "A Monolith Immobilised Iridium Cp* Catalyst for Hydrogen Transfer Reactions Under Flow Conditions". *Org. Biomol. Chem.*, **13**: 1768, 2015.

[25] ÖTVÖS, S. B.; GEORGIÁDES, Á.; MÁNDITY, I. M.; KISS, L.; FÜLÖP, F. "Efficient Continuous-Flow Synthesis of Novel 1,2,3-triazole-Substituted β -aminocyclohexanecarboxylic Acid Derivatives with Gram-Scale Production". *Beilstein J. Org. Chem.*, **9**: 1508, 2013.

[26] (a) AMARA, Z.; BELLAMY, J. F. B.; HORVATH, R.; MILLER, S. J.; BEEBY, A.; BURGARD, A.; ROSSEN, K.; POLIAKOFF, M.; GEORGE, M. W. "Applying Green Chemistry to the Photochemical Route to Artemisinin". *Nat. Chem.*, **7**: 489, 2015. (b) BOTTECCHIA, C.; ERDMANN, N.; TIJSSEN, P. M. A.; MILROY, L.-G.; BRUNSVELD, L.; HESSEL, V.; NOEL, T. "Batch and Flow Synthesis of Disulfides by Visible-Light-Induced TiO₂ Photocatalysis". *ChemSusChem*, **9**: 1781, 2016.

-
- [27] BRZOZOWSKI, M.; O'BRIEN, M.; LEY, S. V.; POLYZOS, A. "Flow Chemistry: Intelligent Processing of Gas-Liquid Transformations Using a Tube-in-Tube Reactor". *Acc. Chem. Res.*, **48**: 349, 2015.
- [28] BATTILOCCHIO, C.; IANNUCCI, G.; WANG, S.; GODINEAU, E.; KOLLETH, A.; DE MESMAEKER, A.; LEY, S.V. "Flow synthesis of cyclobutanones via [2 + 2] cycloaddition of keteneiminium salts and ethylene gas". *React. Chem. Eng.*, **2**: 295, 2017.
- [29] HILT, G. "Basic Strategies and Types of Applications in Organic Electrochemistry". *ChemElectroChem*, **7**: 395, 2020.
- [30] SANS, V.; PORWOL, V.; DRAGONE, V.; CRONIN, L. "A self-optimizing synthetic organic reactor system using real-time in-line NMR spectroscopy". *Chem. Sci.*, **6**: 1258, 2015.
- [31] FABRY, D. C.; SUGIONO, E.; RUEPING, M. "Self-Optimizing Reactor Systems: Algorithms, On-line Analytics, Setups, and Strategies for Accelerating Continuous Flow Process Optimization". *Isr. J. Chem.*, **54**: 341, 2014.
- [32] HARTMAN, R. L.; MCMULLEN, J. P.; JENSEN, K. F. "Deciding Whether To Go with the Flow: Evaluating the Merits of Flow Reactors for Synthesis". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**: 7502, 2011.
- [33] (a) RAZZAQ, T.; KAPPE, C. O. "Continuous Flow Organic Synthesis under High-Temperature/Pressure Conditions". *Chem. Asian J.*, **5**: 1274, 2010. (b) HESSEL, V.; LÖL, P.; LÖWE, H. "Development of reactors to enable chemistry rather than subduing chemistry around the reactor-potentials of micro-structured reactors for organic synthesis". *Curr. Org. Chem.*, **9**: 765, 2005. (c) HESSEL, V. "Novel Process Windows - Gate to Maximizing Process Intensification via Flow Chemistry". *Chem. Eng. Technol.*, **32**: 1655, 2009. (d) ILLG, T.; LÖB, P.; HESSEL, V. "Flow chemistry using milli- and microstructured reactors-from conventional to novel process windows". *Bioorg. Med. Chem.*, **18**: 3707, 2010. (e) HESSEL, V.; CORTESE, B.; DE CROON, M. H. J. "Novel process windows - Concept, proposition and evaluation methodology, and intensified superheated processing". *Chem. Eng. Sci.*, **66**: 1426, 2011. (f) HESSEL, V.; KRALISCH, D.; KOCKMANN, N. "Novel Process Windows: Innovative Gates to Intensified and Sustainable Chemical Processes". Wiley VCH Verlag GmbH & Co, 2014, 344 p.
- [34] SU, Y.; STRAATHOF, N. J. W.; HESSEL, V.; NÖEL, T. "Photochemical Transformations Accelerated in Continuous-Flow Reactors: Basic Concepts and Applications". *Chem. Eur. J.*, **20**: 10562, 2014.
- [35] REHM, T. H. "Reactor Technology Concepts for Flow Photochemistry". *Chem. Photo. Chem.*, **4**: 235, 2020.
- [36] KNOWLES, J. P.; ELLIOTT, L. D.; BOOKER-MILBURN, K. I. "Flow photochemistry: Old light through new windows". *Beilstein J. Org. Chem.*, **8**: 2025, 2012.

-
- [37] BUZZETTI, L.; CRISENZA, G. E. M.; MELCHIORRE, P. "Mechanistic Studies in Photocatalysis". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **58**: 3730, 2019.
- [38] CAMBIÉ, D.; BOTTECCHIA, C.; STRAATHOF, N. J. W.; HESSEL, V.; NOËL, T. "Applications of Continuous-Flow Photochemistry in Organic Synthesis, Material Science, and Water Treatment". *Chem. Rev.*, **116**: 10276, 2016.
- [39] BILLAUD, E. M. F.; SHAHBAZALI, E.; AHAMED, M.; CLEEREN, F.; NÖEL, T.; KOOLE, M.; VERBRUGGEN, A.; HESSEL, V.; BORMANS, G. "Micro-flow photosynthesis of new dienophiles for inverse-electron-demand Diels–Alder reactions. Potential applications for pretargeted in vivo PET imaging". *Chem. Sci.*, **8**: 1251, 2017.
- [40] LIMA, F.; KABESHOV, M. A.; TRAN, D.N.; BATTILOCCHIO, C.; SEDELMEIER, J.; SEDELMEIER, G.; SCHENKEL, B.; LEY, S.V. "Visible Light Activation of Boronic Esters Enables Efficient Photoredox C(sp²)-C(sp³) Cross-Couplings in Flow". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **55**: 14085, 2016.
- [41] - JENSEN, K. F. "Microreaction Engineering - Is Small Better". *Chem. Eng. Sci.*, **56**: 293, 2001.
- [42] PINHO, V. D., MIRANDA, L. S. M.; DE SOUZA, R. O. M. A. "Fotoquímica sob Condições de Fluxo Contínuo". *Rev. Virtual Quim.*, **7**: 144, 2015.
- [43] KOPETZKI, D.; LÉVESQUE, F.; SEEBERGER, P. H. "A Continuous-Flow Process for the Synthesis of Artemisinin". *Chem. Eur. J.*, **19**: 5450, 2013.
- [44] STERK, D.; JUKIC, M.; CASAR, Z. "Application of Flow Photochemical Bromination in the Synthesis of a 5-Bromomethylpyrimidine Precursor of Rosuvastatin: Improvement of Productivity and Product Purity". *Org. Process. Res. Dev.*, **17**: 145, 2013.
- [45] OELGEMÖLLER, M; SHVYDKIV, O. "Recent Advances in Microflow Photochemistry". *Molecules*, **16**: 7522, 2011.
- [46] RALPH, M.; NG, S.; BOOKER-MILBURN, K. I. "Short Flow-Photochemistry Enabled Synthesis of the Cytotoxic Lactone (+)-Goniofufurone" *Org. Lett.*, **18**: 968, 2016.
- [47] BLACKHAM, E. E.; BOOKER-MILBURN, K. I. "A Short Synthesis of (±)-3-Demethoxyerythratidinone by Ligand-Controlled Selective Heck Cyclization of Equilibrating Enamines" *Angew. Chem. Int. Ed.*, **56**: 6613, 2017.
- [48] ROSSO, C.; WILLIAMS, J. D.; FILIPPINI, G.; PRATO, M.; KAPPE, C. O. "Visible-Light-Mediated Iodoperfluoroalkylation of Alkenes in Flow and Its Application to the Synthesis of a Key Fulvestrant Intermediate" *Org. Lett.*, **21**: 5341, 2019.

-
- [49] TUCKER, J. W.; STEPHENSON, C. R. J. "Shining Light on Photoredox Catalysis: Theory and Synthetic Applications". *J. Org. Chem.*, **77**: 1617, 2012.
- [50] - BEATTY, J. W.; STEPHENSON, C. R. J. "Synthesis of (-)-Pseudotabersonine, (-)-Pseudovincadifformine, and (+)-Coronaridine Enabled by Photoredox Catalysis in Flow". *J. Am. Chem. Soc.*, **136**: 10270, 2014.
- [51] GARLETS, Z. J.; NGUYEN, J. D.; STEPHENSON, C. R. J. "The Development of Visible-Light Photoredox Catalysis in Flow". *Isr. J. Chem.*, **54**: 351, 2014.
- [52] BOU-HAMDAN, F. R.; SEEBERGER, P. H. "Visible-light-mediated photochemistry: accelerating Ru(bpy)₃²⁺-catalyzed reactions in continuous flow". *Chem. Sci.*, **3**: 1612, 2012.
- [53] CHEN, Y. Y.; KAMLET, A. S.; STEINMAN J. B.; LIU, D. R. "A biomolecule-compatible visible-light-induced azide reduction from a DNA-encoded reaction-discovery system". *Nat. Chem.*, **3**: 146, 2011.
- [54] STRAATHOF, N. J. W.; TEGELBECKERS, B. J. P.; HESSEL, V.; WANG, X.; NÖEL, T. "A mild and fast photocatalytic trifluoromethylation of thiols in batch and continuous-flow". *Chem. Sci.*, **5**: 4768, 2014.
- [55] LIMA, F.; KABESHOV, M. A.; TRAN, D. N.; BATTILOCCHIO, C.; SEDELMEIER, J.; SEDELMEIER, G.; SCHENKEL, B.; LEY, S.V. "Visible Light Activation of Boronic Esters Enables Efficient Photoredox C(sp²)-C(sp³) Cross-Couplings in Flow". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **55**: 14085, 2016.
- [56] TELLIS, J. C.; PRIMER, D. N.; MOLANDER, G. A. "Dual catalysis. Single-electron transmetalation in organoboron cross-coupling by photoredox/nickel dual catalysis". *Science*, **345**: 433, 2014
- [57] STRAATHOF, N. J. W.; CRAMER, S. E.; HESSEL, V.; NÖEL, T. "Practical Photocatalytic Trifluoromethylation and Hydrotrifluoromethylation of Styrenes in Batch and Flow". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **55**: 15549, 2016.
- [58] SHARMA, U. K.; GEMOETS, H. P. L.; SCHRÖDER, F.; NOËL, T.; VAN DER EYCKEN, E. V. "Merger of Visible-Light Photoredox Catalysis and C–H Activation for the Room-Temperature C-2 Acylation of Indoles in Batch and Flow". *ACS Catal.*, **7**: 3818, 2017.
- [59] VEGA, J. A.; ALONSO, J. M.; MENDEZ, G.; CIORDIA, M.; DELGADO, F.; TRABANCO, A. A. "Continuous Flow α -Arylation of N,N-Dialkylhydrazones under Visible-Light Photoredox Catalysis". *Org. Lett.*, **19**: 938, 2017.
- [60] GHOSH, I.; MARZO, L.; DAS, A.; SHAIKH, R.; KÖNIG, B. "Visible Light Mediated Photoredox Catalytic Arylation Reactions". *Acc. Chem. Res.*, **49**: 1566, 2016.
- [61] (a) KALYANI, D.; MCMURTREY, K. B.; NEUFELDT, S. R.; SANFORD, M. S. "Room-Temperature C–H Arylation: Merger of Pd-Catalyzed C–H Functionalization

and Visible-Light Photocatalysis". *J. Am. Chem. Soc.*, **133**: 18566, 2011. (b) SCHROLL, P.; HARI, D. P.; KÖNIG, B. "Photocatalytic Arylation of Alkenes, Alkynes and Enones with Diazonium Salts". *Chemistry Open*, **1**: 130, 2012. (c) LIU, Y.-X.; XUE, D.; WANG, J.-D.; ZHAO, C.-J.; ZOU, Q.-Z.; WANG, C.; XIAO, J. "Room-Temperature Arylation of Arenes and Heteroarenes with Diaryl-iodonium Salts by Photoredox Catalysis". *Synlett*, **24**: 507, 2013. (d) CHENG, Y.; GU, X.; LI, P. "Visible-Light Photoredox in Homolytic Aromatic Substitution: Direct Arylation of Arenes with Aryl Halides". *Org. Lett.*, **15**: 2664, 2013. (e) ZHANG, J.; CHEN, J.; ZHANG, X.; LEI, X. "Total Syntheses of Menisporphine and Daurioxoisoporphine C Enabled by Photoredox-Catalyzed Direct C–H Arylation of Isoquinoline with Aryldiazonium Salt". *J. Org. Chem.*, **79**: 10682, 2014. (f) XUE, D.; JIA, Z.-H.; ZHAO, C.-J.; ZHANG, Y.-Y.; WANG, C.; XIAO, J. "Direct Arylation of N-Heteroarenes with Aryldiazonium Salts by Photoredox Catalysis in Water". *Chem. Eur. J.*, **20**: 2960, 2014. (g) GOMES, F.; NARBONNE, V.; BLANCHARD, F.; MAESTRI, G.; MALACRIA, M. "Formal base-free homolytic aromatic substitutions via photoredox catalysis". *Org. Chem. Front.*, **2**: 464, 2015. (h) YAO, C.-J.; SUN, Q.; RASTOGI, N.; KÖNIG, B. "Intermolecular Formyloxyarylation of Alkenes by Photoredox Meerwein Reaction". *ACS Catal.*, **5**: 2935, 2015. (i) NATARAJAN, P.; BALA, A.; MEHTA, S. K.; BHASIN, K. K. "Visible-light photocatalyzed synthesis of 2-aryl N-methylpyrroles, furans and thiophenes utilizing arylsulfonyl chlorides as a coupling partner". *Tetrahedron*, **72**: 2521, 2016. (j) LIANG, L.; XIE, MS.; WANG, HX.; NIU, HY.; QU, GR.; GUO, H. -M. "Visible-Light-Mediated Monoselective Ortho C–H Arylation of 6-Arylpurine Nucleosides with Diazonium Salts". *J. Org. Chem.*, **82**: 5966, 2017.

[62] KÜRTI, L.; CZAKÓ, B. "Strategic Applications of Organic Named Reactions in Organic Synthesis". Elsevier Academic Press, Pensilvânia: Filadélfia. 2005, p. 278-280.

[63] VERRIER, C.; LASSALAS, P.; THÉVEAU, L.; QUÉGUINER, G.; TRÉCOURT, F.; MARSAIS, F.; HOARAU, C. "Recent advances in direct C–H arylation: Methodology, selectivity and mechanism in oxazole series". *Beilstein J. Org. Chem.*, **7**: 1584, 2011.

[64] DAUGULIS, O.; DO, H.-Q.; SHABASHOV, D. "Palladium- and Copper-Catalyzed Arylation of Carbon–Hydrogen Bonds". *Acc. Chem. Res.*, **42**: 1074, 2009.

[65] PANDIT, R. P.; LEE, Y. R. "Direct Oxidative Arylation of C(sp³)–H Bonds Adjacent to Oxygen of Ethers and Alcohols". *Adv. Synth. Catal.*, **13**: 3171, 2014.

[66] WANG, C.-S.; DIXNEUF, P. H.; SOULÉ, J.-F. "Photoredox Catalysis for Building C–C Bonds from C(sp²)–H Bonds". *Chem. Rev.*, **118**: 7532, 2018.

[67] 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.

[68] XI, Y.; YI, H.; LEI, A. "Synthetic applications of photoredox catalysis with visible light". *Org. Biomol. Chem.*, **11**: 2387, 2013.

[69] (a) HANSON, P.; JONES, J. R.; TAYLOR, A. B.; WALTON, P. H.; TIMMSB, A. W. "Sandmeyer reactions. Part 7.1 An investigation into the reduction steps of Sandmeyer hydroxylation and chlorination reactions". *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2**: 1135, 2002. (b) OGER, N.; LE GROGNEC, E.; FELPIN, F.-X. "Handling diazonium salts in flow for organic and material chemistry" *Org. Chem. Front.*, **2**: 590, 2015. (c) HU, T.; BAXENDALE, I. R.; BAUMANN, M. "Exploring Flow Procedures for Diazonium Formation". *Molecules*, **21**(7): 918, 2016.

[70] HARI, D. P.; KÖNIG, B. "The photocatalyzed Meerwein arylation: classic reaction of aryl diazonium salts in a new light". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**: 4734, 2013.

[71] MAJEK, M.; JACOBI VON WANGELIN, A. "Mechanistic Perspectives on Organic Photoredox Catalysis for Aromatic Substitutions". *Acc. Chem. Res.*, **49**: 2316, 2016.

[72] WU, Y.; KIM, D.; TEETS, T. S. "Photophysical Properties and Redox Potentials of Photosensitizers for Organic Photoredox Transformations". *Synlett*, DOI: 10.1055/a-1390-9065, 2021.

[73] HARI, D. P.; SCHROLL, P.; KÖNIG, B. "Metal-Free, Visible-Light-Mediated Direct C–H Arylation of Heteroarenes with Aryl Diazonium Salts". *J. Am. Chem. Soc.*, **134**: 2958, 2012.

[74] WEI, L.; BROSSI, A.; KENDALL, R.; BASTOW, K. F.; MORRIS-NATSCHKE, S. L.; SHI, Q.; LEE, K.-H. "Antitumor agents 251: synthesis, cytotoxic evaluation, and structure-activity relationship studies of phenanthrene-based tylophorine derivatives (PBTs) as a new class of antitumor agents". *Bioorg. Med. Chem.*, **14**: 6560, 2006.

[75] XIAO, T.; DONG, X.; TANG, Y.; ZHOU, L. "Phenanthrene Synthesis by Eosin Y-Catalyzed, Visible Light-Induced [4+2] Benzannulation of Biaryldiazonium Salts with Alkynes". *Adv. Synth. Catal.*, **354**: 3195, 2012.

[76] HERING, T.; HARI, D. P.; KÖNIG, B. "Visible-Light-Mediated α -Arylation of Enol Acetates Using Aryl Diazonium Salts". *J. Org. Chem.*, **77**: 10347, 2012.

[77] (a) UCHOA, A. F.; DE OLIVEIRA, K. T.; BAPTISTA, M. S.; BORTOLUZZI, A. J.; IAMAMOTO, Y.; SERRA, O. A. "Chlorin Photosensitizers Sterically Designed To Prevent Self-Aggregation". *J. Org. Chem.*, **76**: 8824, 2011. (b) CARVALHO, C. M. B.; BROCKSOM, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. "Tetrabenzoporphyrins: synthetic developments and applications". *Chem. Soc. Rev.*, **42**: 3302, 2013. (c) DOS SANTOS, F. A. B.; UCHOA, A. F.; BAPTISTA, M. S.; IAMAMOTO, Y.; SERRA, O. A.; BROCKSOM T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. "Synthesis of functionalized chlorins sterically-prevented from self-aggregation". *Dyes Pigm.*, **99**: 402, 2013. (d) MENEZES, J. C. J. M. D. S.; FAUSTINO, M. A. F.; DE OLIVEIRA, K. T.; ULIANA, M. P.; FERREIRA, V. F.; HACKBARTH, S.; RÖDER, B.; TASSO, T. T.; FURUYAMA, T.; KOBAYASHI, N.; SILVA, A. M. S.; NEVES M. G. P. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S. "Synthesis of New Chlorin e6 Trimethyl and Protoporphyrin IX Dimethyl Ester Derivatives and Their Photophysical and Electrochemical Characterizations". *Chem. Eur. J.*, **20**: 13644, 2014. (e) MOMO, P. B.; PAVANI, C.; BAPTISTA, M. S.;

BROCKSOM, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. "Chemical Transformations and Photophysical Properties of meso-Tetrathienyl-Substituted Porphyrin Derivatives". *Eur. J. Org. Chem.*, **20**: 4536, 2014. (f) ULIANA, M. P.; PIRES, L.; PRATAVIEIRA, S.; BROCKSOM, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T.; BAGNATO V. S.; KURACHI, C. "Photobiological characteristics of chlorophyll a derivatives as microbial PDT agents". *Photochem. Photobiol. Sci.*, **13**: 1137, 2014.

[78] (a) MURAHASHI, S.-I. "Synthetic Aspects of Metal-Catalyzed Oxidations of Amines and Related Reactions". *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **34**: 2443, 1995. (b) MATSUMOTO, M.; KITANO, Y. "Singlet oxygenation of 1-aminomethyl-1-tert-butyl-2-methoxy-2-(3-methoxy-phenyl)ethylenes: Marked effect of allylic nitrogen on the reaction pathways and chemoselectivity". *Tetrahedron Lett.*, **37**: 8191, 1996. (c) FAUSTINO, M.A.; NEVES, M.G.; CAVALEIRO, J.A.; NEUMANN, M.; BRAUER, H.D.; JORI, G. "meso-tetraphenylporphyrin dimer derivatives as potential photosensitizers in photodynamic therapy. Part 2". *Photochem. Photobiol.*, **72**: 217, 2000. (d) COSSY, J.; BELOTTI, D. "Efficient synthesis of substituted quinoline-5,8-quinones from 8-hydroxyquinolines by photooxygenation". *Tetrahedron Lett.*, **42**: 4329, 2001. (e) COYLE, E.E.; JOYCE, K.; NOLAN, K.; OELGEMÖLLER, M. "Green photochemistry: the use of microemulsions as green media in photooxygenation reactions". *Green Chem.*, **12**: 1544, 2010. (f) PADDOCK, V.L.; PHIPPS, R.J.; CONDE-ANGULO, A.; BLANCO-MARTIN, A.; GIRÓ-MAÑAS, C.; MARTIN, L.J.; WHITE, A.J.P.; SPIVEY, A.C. "(±)-trans,cis-4-Hydroxy-5,6-di-O-isopropylidencyclohex-2-ene-1-one: Synthesis and Facile Dimerization to Decahydrodibenzofurans". *J. Org. Chem.*, **76**: 1483, 2011. (g) DE OLIVEIRA, K.T.; MILLER, L.Z.; MCQUADE, D.T. "Exploiting photooxygenations mediated by porphyrinoid photocatalysts under continuous flow conditions". *RSC Adv.*, **6**: 12717, 2016.

[79] (a) OGILBY, P.R. "Singlet oxygen: there is indeed something new under the sun". *Chem. Soc. Rev.*, **39**: 3181, 2010. (b) BARONA-CASTAÑO, J.; CARMONA-VARGAS, C.; BROCKSOM, T.; DE OLIVEIRA, K.T. "Porphyrins as Catalysts in Scalable Organic Reactions". *Molecules*, **21**: 310, 2016.

[80] (a) RYBICKA-JASIŃSKA, K.; SHAN, W.; ZAWADA, K.; KADISH, K. M.; GRYKO, D. "Porphyrins as Photoredox Catalysts: Experimental and Theoretical Studies". *J. Am. Chem. Soc.*, **138**: 15451, 2016. (b) BLANK, A.; GALILI, T.; LEVANON, H. "Triplet porphyrins as donors in intramolecular electron transfer and their intermolecular interaction with free radicals". *J. Porphyr. Phthalocyanines*, **5**: 58, 2001. (c) NAYAK, A.; ROY, S.; SHERMAN, B. D.; ALIBABAEI, L.; LAPIDES, A. M.; BRENNAMAN, M. K.; WEE, K-R.; MEYER, T. J. "Phosphonate-Derivatized Porphyrins for Photoelectrochemical Applications". *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **8**: 3853, 2016.

[81](a) LINDSEY, J. S.; SCHREIMAN, I. C.; HSU, H. C.; KEARNEY, P. C.; MARGUERETTAZ, A. M. "Rothemund and Adler-Longo reactions revisited: synthesis of tetraphenylporphyrins under equilibrium conditions". *J. Org. Chem.*, **52**: 827, 1987. (b) GONSALVES, A. M. D'A. R.; VAREJÃO, J. M. T. B.; PEREIRA, M. M. "Some new aspects related to the synthesis of meso-substituted porphyrins". *J. Heterocycl. Chem.*, **28**: 635, 1991.

[82] (a) MOMO, P. B.; BELLETE, B. S.; BROCKSOM, T. J.; DE SOUZA, R. O. M. A.; DE OLIVEIRA, K. T. "Exploiting novel process windows for the synthesis of meso-substituted porphyrins under continuous flow conditions". *RSC Adv.*, **5**: 84350, 2015. (b) CHEN, I.; LI, A.; HUANG, ZH.; WANG, LN.; KANG, F. "Porphyrin-Based Nanostructures for Photocatalytic Applications". *Nanomaterials*, **6**: 51, 2016. (c) NAYAK, A.; ROY, S.; SHERMAN, B. D.; ALIBABAEI, L.; LAPIDES, A. M.; BRENNAMAN, M. K.; WEE, K.-R.; MEYER, T. J. "Phosponate-Derivatized Porphyrins for Photoelectrochemical Applications". *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **8**: 3853, 2016.

[83] KOJIMA, M.; OISAKI, K.; KANAI, M. "Metal-free C(3)-H arylation of coumarins promoted by catalytic amounts of 5,10,15,20-tetrakis(4-diethylaminophenyl)porphyrin". *Chem. Comm.*, **51**: 9718, 2015.

[84] GRYKO, D.; RYBICKA-JASIŃSKA, K.; KÖNIG, B. "Porphyrin-Catalyzed Photochemical C-H Arylation of Heteroarenes". *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**: 2104, 2017.

[85] DE SOUZA, J. M.; BROCKSOM, T. J.; MCQUADE, D. T.; DE OLIVEIRA, K. T. "Continuous Endoperoxidation of Conjugated Dienes and Subsequent Rearrangements Leading to C-H Oxidized Synthons". *J. Org. Chem.*, **83**: 7574, 2018.

[86] GALLI, C. "Radical reactions of arenediazonium ions: An easy entry into the chemistry of the aryl radical". *Chem. Rev.*, **88**: 765, 1988.

[87] (a) HARRIMA, A. "Luminescence of Porphyrins and Metalloporphyrins". *J. Chem. Soc. Faraday Trans. I*, **78**: 2127, 1982. (b) OKURA, I. "Photosensitization of Porphyrins and Phthalocyanines". CRC Press, 2001, p. 48-50.

[88] DE SOUZA, A. A. N.; SILVA, N. S.; MÜLLER, A. V.; POLO, A. S.; BROCKSOM, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. "Porphyrins as Photoredox Catalysts in C(sp²)-H Arylations: Batch and Continuous Flow Approaches". *J. Org. Chem.*, **83**: 15077, 2018.

[89] ONISHI, Y.; NISHIMOTO, Y.; YASUDA, M.; BABA, A. "InCl₃/Me₃SiBr-Catalyzed Direct Coupling between Silyl Ethers and Enol Acetates". *Org. Lett.*, **13**: 2762, 2011.

[90] KAYATH, M. J. "Raloxifeno e Osteoporose: Revisão de Um Novo Modulador Seletivo do Receptor de Estrógeno". *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, **43**: 433, 1999.

[91] **Tamoxifen and Raloxifene for Lowering Breast Cancer Risk**. American Cancer Society. 2017. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/risk-and-prevention/tamoxifen-and-raloxifene-for-breast-cancer-prevention.html#written_by>

[92] (a) DADIBOYENA, S. "Recent advances in the synthesis of raloxifene: A selective estrogen receptor Modulator". *Eur. J. Med. Chem.*, **51**: 17, 2012. (b) WEN, S.-M.; LIN, C.-H.; CHEN, C.-C.; WU, M.-J. "Efficient synthesis of 3-benzoyl

Benzo[b]thiophenes and raloxifene via Mercury(II)-Catalyzed cyclization of 2-alkynylphenyl alkyl sulfoxides". *Tetrahedron*, **74**: 2493, 2018. (c) SUN, L.-L.; DENG, C.-L.; TANG, R.-Y.; ZHANG, G.-X. "CuI/TMEDA-Catalyzed Annulation of 2-Bromo Alkynylbenzenes with Na₂S: Synthesis of Benzo[b]thiophenes". *J. Org. Chem.*, **76**: 7546, 2011. (d) CHAVAKULA, R.; SALADI, C. J. S.; MUTYALA, N.; MADDALA, V. R.; BABU, R. K. "Industrially Viable Demethylation Reaction in Synthesis of Raloxifene Hydrochloride". *Org Chem Ind J.*, **14**(3): 128, 2018. (e) SHODA, T.; KATO, M.; FUJISATO, T.; MISAWA, T.; DEMIZU, Y.; INOUE, H.; NAITO, M.; KURIHARA, M. "Synthesis and evaluation of raloxifene derivatives as a selective estrogen receptor down-regulator". *Bioorg. Med. Chem.*, **24**: 2914, 2016. (f) SACH, N.W.; RICHTER, D.T.; CRIPPS, S.; TRAN-DUBÉ, M.; ZHU, H.; HUANG, B.; CUI, J.; SUTTON, S. C. "Synthesis of Aryl Ethers via a Sulfonyl Transfer Reaction". *Org. Lett.*, **15**: 3886, 2012.

[93] HARI, D. P.; HERING, T.; KÖNIG, B. "Visible Light Photocatalytic Synthesis of Benzothiophenes". *Org. Lett.*, **20**: 5334, 2012.

[94] GODOI, B.; SCHUMACHER, R. F.; ZENI, G. "Synthesis of Heterocycles via Electrophilic Cyclization of Alkynes Containing Heteroatom". *Chem. Rev.*, **111**: 2937, 2011.

[95] (a) LAROCK, R. C. "In Acetylene Chemistry. Chemistry, Biology and Material Science". DIEDERICH, F.; STANG, P. J.; TYKWINSKI, R. R. (eds.), Wiley- VCH: New York; 2005, p. 51-99. (b) RODRÍGUEZ, F.; FANANAS, F. J. "In Handbook of Cyclization Reactions". MA, S. (ed.); Wiley-VCH: New York, 2010, Vol. 2, p. 951.

[96] (a) PEDDIREDDY, S. R.; ALLAM S. K.; KOTTUR, M. K.; ORUGANTI, S.; KANDAGATLA, B. "Process for the preparation of elagolix sodium and its polymorph". PCT Int. Patent Application WO/2017/221144 A1, 28 Dec 2017. (b) WANG, P.; LI, P.; GU, X.; YANG, H.; WANG, Z.; JIANG, Q.; LIU, Y.; XIA, H. "Processes to produce elagolix". PCT Int. Patent Application WO/2019/112968 A1, 13 Jun 2019.

[97] CHEN, C.; WU, D.; GUO, Z.; XIE, Q.; REINHART, G. J.; MADAN, A.; WEN, J.; CHEN, T.; HUANG, C. Q.; CHEN, M.; CHEN, Y.; TUCCI, F. C.; ROWBOTTOM, M.; PONTILLO, J.; ZHU, Y.-F.; WADE, W.; SAUNDERS, J.; BOZIGIAN, H.; STRUTHERS, R. S. "Discovery of sodium R-(+)-4-{2-[5-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-(2-fluoro-6-[trifluoromethyl]benzyl)-4-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-1-phenylethylamino}butyrate (elagolix), a potent and orally available nonpeptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor". *J. Med. Chem.*, **51**: 7478, 2008.

[98] GAYAKHE, V.; SANGHVI, Y. S.; FAIRLAMB, I. J. S.; KAPDI, A.R. "Catalytic C–H bond functionalisation of purine and pyrimidine nucleosides: a synthetic and mechanistic perspective". *Chem. Commun.*, **51**: 11944, 2015.

[99] ČERŇOVÁ, M.; POHL, R.; HOCEK, M. "Switching the Regioselectivity of Direct C–H Arylation of 1,3-Dimethyluracil". *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**: 3698, 2009.

-
- [100] KIM, K. H.; LEE, H. S.; KIM, J. N.; "Palladium-catalyzed direct 5-arylation of 1,3-dimethyluracil with aryl bromides: an electrophilic metalation–deprotonation with electrophilic arylpalladium intermediate". *Tetrahedron Lett.*, **52** (47): 6228, 2011.
- [101] ČERŇOVÁ, M.; ČERŇA, I.; POHL, R.; HOCEK, M. "Regioselective Direct C–H Arylations of Protected Uracils. Synthesis of 5- and 6-Aryluracil Bases". *J. Org. Chem.*, **76**: 5309, 2011.
- [102] LIANG, Y.; GLOUDEMANN, J.; WNUK, S. F. "Palladium-Catalyzed Direct Arylation of 5-Halouracils and 5-Halouracil Nucleosides with Arenes and Heteroarenes Promoted by TBAF". *J. Org. Chem.*, **79**: 4094, 2014.
- [103] ROBERTS, C. F.; HARTLEY, R. C. "Titanium Reagents for the Synthesis of 2-Substituted Benzo[b]thiophenes on the Solid Phase". *J. Org. Chem.*, **69**: 6145, 2004.
- [104] SHINDE, P. S.; SHINDE, S. S.; RENGE, A. S.; PATIL, G. H.; RODE, A. B.; PAWAR, R. R. "An Efficient Synthesis of Raloxifene in Ionic Liquid: A Green Approach". *Lett. Org. Chem.*, **6**: 8, 2009
- [106] SINGH, V.; WANG, S.; KOOL, E. T. "Genetically Encoded Multispectral Labeling of Proteins with Polyfluorophores on a DNA Backbone". *J. Am. Chem. Soc.*, **135**: 6184, 2013.
- [107] BOSSET, C.; LEFEBVRE, G.; ANGIBAUD, P.; STANSFIELD, I.; MEERPOEL, L.; BERTHELOT, D.; GUÉRINOT, A.; COSSY, J. "Iron-Catalyzed Synthesis of Sulfur-Containing Heterocycles". *J. Org. Chem.*, **82**: 4020, 2017.
- [108] STOCK, J. T. "Electrochemistry in Retrospect - Electrochemistry, Past and Present". *ACS Symposium Series*, cap. 1, **390**: 1, 2011.
- [109] FUCHIGAMI, T.; ATOBE, M.; INAGI, S. "Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry. Synthesis, Materials, Devices. By Toshio Fuchigami, Mahito Atobe and Shinsuke Inagi". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54** (34): 9751, 2015.
- [110] LUND, H. "A Century of Organic Electrochemistry". *J. Electrochem. Soc.*, **149** (4): S21, 2002.
- [111] KÄRKÄS, M. D. "Electrochemical strategies for C–H functionalization and C–N bond formation". *Chem. Soc. Rev.*, **47**: 5786, 2018.
- [112] KINGSTON, C.; PALKOWITZ, M. D.; TAKAHIRA, Y.; VANTOUROUT, J. C.; PETERS, B. K.; KAWAMATA, Y.; BARAN, P. S. "A Survival Guide for the "Electrocurious"". *Acc. Chem. Res.*, **53**: 72, 2020.
- [113] YOSHIDA, J.-I.; NISHIWAKI, K. "Redox selective reactions of organo-silicon and -tin compounds". *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **16**: 2589, 1998.

-
- [114] MÖHLE, S.; ZIRBES, M.; RODRIGO, E.; GIESHOFF, T.; WIEBE, A.; WALDVOGEL, S. R. "Modern Electrochemical Aspects for the Synthesis of Value-Added Organic Products". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **57**: 6018, 2018.
- [115] YUAN, Y.; LEI, A. "Electric-field-driven non-volatile multi-state switching of individual skyrmions in a multiferroic heterostructure". *Nat Commun.*, **11**(3577): 1, 2020.
- [116] CARDOSO, D. S. P.; ŠLJUKIĆ, B.; SANTOS, D. M. F.; SEQUEIRA, C. A. C. "Organic Electrosynthesis: From Laboratorial Practice to Industrial Applications". *Org. Process Res. Dev.*, **21**: 1213, 2017.
- [117] WIEBE, A.; GIESHOFF, T.; MÖHLE, S.; RODRIGO, E.; ZIRBES, M.; WALDVOGEL, S. R. "Electrifying Organic Synthesis". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **57**: 5594, 2018.
- [118] FRONTANA-URIBE, B. A.; LITTLE, R. D.; IBANEZ, J. G.; PALMAD, A.; VASQUEZ-MEDRANO, R. "Organic electrosynthesis: a promising green methodology in organic chemistry". *Green Chem.*, **12**: 2099, 2010.
- [119] HOLADE, Y.; SERVAT, K.; TINGRY, S.; NAPPORN, T. W.; REMITA, H.; CORNU, D.; KOKOH, K. B. "Advances in Electrocatalysis for Energy Conversion and Synthesis of Organic Molecules". *ChemPhysChem*, **18**(19): 2573, 2017.
- [120] SHATSKIY, A.; LUNDBERG, H.; KÄRKÄS, M. D. "Organic Electrosynthesis: Applications in Complex Molecule Synthesis". *ChemElectroChem*, **6**: 4067, 2019.
- [121] YAN, M.; KAWAMATA, Y.; BARAN, P. S. "Synthetic Organic Electrochemical Methods Since 2000: On the Verge of a Renaissance". *Chem. Rev.*, **117**: 13230, 2017.
- [122] FRANCKE, R.; LITTLE, R. D.; INAGI, S. "Organic Electrosynthesis". *ChemElectroChem*, **6**: 4065, 2019.
- [123] YANG, Q.-L.; FANG, P.; MEI, T.-S. "Recent Advances in Organic Electrochemical C-H Functionalization". *Chin. J. Chem.*, **36**(4): 338, 2018.
- [124] (a) HORN, E. J.; ROSEN, B. R.; CHEN, Y.; TANG, J.; CHEN, K.; EASTGATE, M. D.; BARAN, P. S. "Scalable and sustainable electrochemical allylic C-H oxidation". *Nature*, **533**: 77, 2016. (b) KAWAMATA, Y.; YAN, M.; LIU, Z.; BAO, D.-H.; CHEN, J.; STARR, J. T.; BARAN, P. S. "Scalable, Electrochemical Oxidation of Unactivated C-H Bonds". *J. Am. Chem. Soc.*, **139**: 7448, 2017. (c) YANG, Q.-L.; LI, Y.-Q.; MA, C.; FANG, P.; ZHANG, X.-J.; MEI, T.-S. "Palladium-Catalyzed C(sp³)-H Oxygenation via Electrochemical Oxidation". *J. Am. Chem. Soc.*, **139**: 3293, 2017.
- [125] WANG, F.; STAHL, S. S. "Electrochemical Oxidation of Organic Molecules at Lower Overpotential: Accessing Broader Functional Group Compatibility with Electron-Proton Transfer Mediators". *Acc. Chem. Res.*, **53**(3): 561, 2020.

[126] (a) XIA, Q.; CHEN, W.; QIU, H. "Direct C–N Coupling of Imidazoles and Benzylic Compounds via Iron-Catalyzed Oxidative Activation of C–H Bonds". *J. Org. Chem.*, **76**: 7577, 2011. (b) PAN, S.; LIU, J.; WANG, Z.; GUO, X.; LI, Z. "Iron-Catalyzed N-Alkylation of Azoles via Oxidation of C–H Bond Adjacent to an Oxygen Atom". *Org. Lett.*, **12**: 1932, 2010. (c) XUE, Q.; XIE, J.; LI, H.; CHENG, Y.; ZHU, C. "Metal-free, highly efficient organocatalytic amination of benzylic C–H bonds". *Chem. Commun.*, **49**: 3700, 2013.

[127] MOROFUJI, T.; SHIMIZU, A.; YOSHIDA, J. "Direct C–N Coupling of Imidazoles with Aromatic and Benzylic Compounds via Electrooxidative C–H Functionalization". *J. Am. Chem. Soc.*, **136**: 4496, 2014.

[128] O'BRIEN, A. G.; MARUYAMA, A.; INOKUMA, Y.; FUJITA, M.; BARAN, P. S.; BLACKMOND, D. G. "Radical C-H functionalization of heteroarenes under electrochemical control". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**: 11868, 2014.

[129] MOROFUJI, T.; SHIMIZU, A.; YOSHIDA, J.-I. "Electrochemical Intramolecular C–H Amination: Synthesis of Benzoxazoles and Benzothiazoles". *Chem. Eur. J.*, **21**: 3211, 2015.

[130] WESENBERG, L. J.; HEROLD S.; SHIMIZU A.; YOSHIDA J.-I.; WALDVOGEL S. R. "New Approach to 1,4-Benzoxazin-3-ones by Electrochemical C-H Amination". *Chem. Eur. J.*, **23**: 12096, 2017.

[131] SHANKARAIHAH, N.; PILLI, R. A.; SANTOS, L. S. "Enantioselective total syntheses of ropivacaine and its analogues". *Tetrahedron Lett.*, **49**: 5098, 2008.

[132] WIEBE, A.; SCHOLLMEYER, D.; DYBALLA, K. M.; FRANKE, R.; WALDVOGEL, S. R. "Selective Synthesis of Partially Protected Nonsymmetric Biphenols by Reagent- and Metal-Free Anodic Cross-Coupling Reaction". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **55**: 11801, 2016.

[133] VON NUSSBAUM, F.; BRANDS, M.; HINZEN, B.; WEIGAND, S.; HBICH, D. "Antibacterial natural products in medicinal chemistry--exodus or revival?". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**: 5072, 2006.

[134] LIU, Y.-J.; ZHANG, Z.-Z.; YAN, S.-Y.; LIU, Y.-H.; SHI, B.-F. "Ni(II)/BINOL-catalyzed alkenylation of unactivated C(sp³)-H bonds". *Chem. Commun.*, **51**: 7899, 2015.

[135] LIU, K.; TANG, S.; HUANG, P.; LEI, A. "External oxidant-free electrooxidative [3 + 2] annulation between phenol and indole derivatives". *Nat. Commun.*, **8** (775): 1, 2017.

[136] FU, N.; LI, L.; YANG, Q.; LUO, S. "Catalytic Asymmetric Electrochemical Oxidative Coupling of Tertiary Amines with Simple Ketones". *Org. Lett.*, **19**: 2122, 2017.

-
- [137] LI, J.-S.; YANG, P.-P.; XIE, X.-Y.; JIANG, S.; TAO, L.; LI, Z.W.; LUA, C. H.; LIU W.-D. "Catalyst-Free Electrosynthesis of Benzimidazolones through Intramolecular Oxidative C–N Coupling". *Adv. Synth. Catal.*, **362**: 1977, 2020.
- [138] ZHAO, H.-B.; HOU, Z.-W.; LIU, Z.-J.; ZHOU, Z.-F.; SONG, J.; XU, H.-C. "Amidiny Radical Formation through Anodic N–H Bond Cleavage and Its Application in Aromatic C–H Bond Functionalization". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **56**: 587, 2017.
- [139] ZARD S. Z. "Recent progress in the generation and use of nitrogen-centred radicals". *Chem. Soc. Rev.*, **37**: 1603, 2008.
- [140] TAO, X.-Z.; DAI, J.; ZHOU, J.; XU, J.; XU, H.-J. "Electrochemical C–O Bond Formation: Facile Access to Aromatic Lactones". *Chem. Eur. J.*, **24**: 6932, 2018.
- [141] XU, F.; QIAN, X.-Y.; LI, Y.-J.; XU, H.-C. "Synthesis of 4H-1,3-Benzoxazines via Metal- and Oxidizing Reagent-Free Aromatic C–H Oxygenation". *Org. Lett.*, **19**: 6332, 2017.
- [142] (a) GIESHOFF, T.; KEHL, A.; SCHOLLMEYER, D.; MOELLER, K. D.; WALDVOGEL, S. R. "Electrochemical synthesis of benzoxazoles from anilides – a new approach to employ amidyl radical intermediates". *Chem. Commun.*, **53**: 2974, 2017. (b) GIESHOFF, T.; KEHL, A.; SCHOLLMEYER, D.; MOELLER, K. D.; WALDVOGEL, S. R. "Insights into the Mechanism of Anodic N–N Bond Formation by Dehydrogenative Coupling". *J. Am. Chem. Soc.*, **139**: 12317, 2017.
- [143] MENDES, S. R.; MARTINS, G. M.; MEIRINHO, A. G.; AHMED, N.; BRAGA, A. L. "Recent Advances in Electrochemical Chalcogen (S/Se)-Functionalization of Organic Molecules". *ChemElectroChem*, **6**: 5928, 2019.
- [144] (a) NICOLAOU, K. C.; LI, R.; LU, Z.; PITSINOS, E. N.; ALEMANY, L. B.; AUJAY, M.; LEE, C.; SANDOVAL, J.; GAVRILYUK, J. "Streamlined Total Synthesis of Shishijimicin A and Its Application to the Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Analogues thereof and Practical Syntheses of PhthNSSMe and Related Sulfonylating Reagents". *J. Am. Chem. Soc.*, **140**: 12120, 2018. (b) NICOLAOU, K. C.; TOTOKOTSOPOULOS, S.; GIGUÈRE, D.; SUN, Y.-P.; SARLAH, D. "Total Synthesis of Epicoccin G". *J. Am. Chem. Soc.*, **133**: 8150, 2011. (c) POIRIER, D.; AUGER, S.; MERAND, Y.; SIMARD, J.; LABRIE, F. "Synthesis and Antiestrogenic Activity of Diaryl Thioether Derivatives". *J. Med. Chem.*, **37**: 1115, 1994.
- [145] KE, Z.; TAN, C. K.; CHEN, F.; YEUNG, Y.-Y. "Catalytic Asymmetric Bromoetherification and Desymmetrization of Olefinic 1,3-Diols with C2-Symmetric Sulfides". *J. Am. Chem. Soc.*, **136**: 5627, 2014.
- [146] WANG, P.; TANG, S.; HUANG, P.; LEI, A. "Electrocatalytic Oxidant-Free Dehydrogenative C–H/S–H Cross-Coupling". *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **56**: 3009, 2017.

-
- [147] YUAN, Y.; CHEN, Y.; TANG, S.; HUANG, Z.; LEI, A. "Electrochemical oxidative oxysulfenylation and aminosulfenylation of alkenes with hydrogen evolution". *Sci. Adv.*, **4**:(eaat5312), 1, 2018.
- [148] LI, D.; LI, S.; PENG, C.; LU, L.; WANG, S.; WANG, P.; CHEN, Y.-H.; CONG, H.; LEI, A. "Electrochemical oxidative C–H/S–H cross-coupling between enamines and thiophenols with H₂ evolution". *Chem. Sci.*, **10**: 2791, 2019.
- [149] YUAN, Y.; CAO, Y.; QIAO, J.; LIN, Y.; JIANG, X.; WENG, Y.; TANG, S.; LEI, A. "Electrochemical Oxidative C–H Sulfenylation of Imidazopyridines with Hydrogen Evolution". *Chinese J. Chem.*, **37**: 49, 2019.
- [150] TROST, B. M. ".alpha.-Sulfenylated carbonyl compounds in organic synthesis". *Chem. Rev.*, **78**: 363, 1978.
- [151] ZOU, L.-H.; PRIEBBENOW, D. L.; WANG L.; MOTTWEILER, J.; BOLM, C. "Copper-Catalyzed Synthesis of α -Thioaryl Carbonyl Compounds Through S-S and C-C Bond Cleavage". *Adv. Synth. Catal.*, **355**: 2558, 2013.
- [152] ZOU, J.-X.; JIANG, Y.; LEI, S.; YIN, G.-F.; HU, X.-L.; ZHAO, Q.-Y.; WANG, Z. "Synthesis of α -arylthioacetones using TEMPO as the C3 synthon via a reaction cascade of sequential oxidation, skeletal rearrangement and C-S bond formation". *Org. Biomol. Chem.*, **17**: 2341, 2019.
- [153] (a) LAUDADIO, G.; BARTOLOMEU, A. DE A.; VERWIJLEN, L. M. H. M.; CAO, Y.; DE OLIVEIRA, K. T.; NOËL, T. "Sulfonyl Fluoride Synthesis through Electrochemical Oxidative Coupling of Thiols and Potassium Fluoride". *J. Am. Chem. Soc.*, **141** (30), 11832, 2019. (b) CAO, Y.; ADRIAENSSENS, B.; DE A. BARTOLOMEU, A.; LAUDADIO, G.; DE OLIVEIRA, K. T.; NOËL, T. "Accelerating Sulfonyl Fluoride Synthesis through Electrochemical Oxidative Coupling of Thiols and Potassium Fluoride in Flow". *J. Flow Chem.*, **10**: 191, 2020.