

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

**METODOLOGIAS SINTÉTICAS ENVOLVENDO REAÇÕES
FOTOQUÍMICAS E ELETROQUÍMICAS EM CONDIÇÕES DE
BATELADA E FLUXO CONTÍNUO**

Rodrigo Costa e Silva*

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

Orientador(a): Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira

*** bolsista (FAPESP: 2018/00879-6 e 2021/09145-8)**

**São Carlos - SP
2023**

DEDICATÓRIA

Dedico essa tese primeiramente à Deus e sobretudo aos meus pais, pelo amor eterno e incondicional, carinho e suporte emocional que nunca faltaram. Mãe (Raquel), a eterna malucão, ainda escuto você dizendo que lá estou com minhas casinhas de abelhas (na realidade qualquer composto cíclico), obrigado pelo conforto, alegria, vibração e sabedoria. Sem você malucão nenhum de nós estaríamos aqui!

Dedico ainda ao meu pai (Elias) e o seu famoso “é como aquele velho ditado”: e inventa o velho ditado, hahaha. Obrigado por tudo, pela segurança, apoio e às pescarias sem rede!

Dedico à minha irmã (menina), acho que se chama Evelyn Susan, obrigado por sempre estar do meu lado em tudo! Obrigado por querer o meu bem. Me divirto com suas enquetes quando toma dois goles de cerveja. hahah...Não é segredo que te amo, sabia? Você é a mãe da pessoa mais maravilhosa do mundo, a nossa MV (Maria Valentina). Amo vocês. E estendo essa dedicação ao Roney.
Desejo-lhes toda a felicidade do mundo!

E, por fim, à toda minha família, que independente das discussões políticas, sempre houve respeito e amor mútuo. Tios, tias, primos, primas, avós e avôs. Alguns, muito queridos, já se foram: Francine, tio Milton, vô Chico, vó Cida, tio Silas. Todos continuam presentes em espírito e alegrando nossos corações com as sempre boas memórias.

Obrigado a todos e é para vocês que dedico essa tese!

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira, por sua orientação, pelo voto de confiança, por compartilhar seus conhecimentos, pela disponibilidade e pela paciência. Ao Klebim amigo, que já é figura presente em minha vida há muito anos e que sempre esteve disposto a ajudar. Foi uma honra trabalhar por tantos anos ao seu lado. Aprendi muito com você. Valeu Klebim!

Ao querido e companheiro Prof. Dr. Timothy J. Brocksom pelas suas histórias de vida, de sabedoria, de memória. Tim é, e sempre será, uma referência para mim em todos os aspectos. Obrigado por toda ajuda e apoio Tim!

A todos os amigos do laboratório de química bioorgânica (LQBO), inclusive o enrolado do Hiroshi. Muito obrigado pelo ambiente sempre harmônico, pelas discussões e pela companhia ao longo desses anos.

Aos amigos do Noël Research Group (NRG) da Universidade de Amsterdã. Obrigado por me apresentar a La Chouffe pelas discussões e aprendizado. Obrigado, em especial, ao Dr. Jesús San-José Orduna e Dr. Lars Wesenberg pela supervisão e companheirismo no ambiente laboratorial.

Aos funcionários da secretaria da pós-graduação do departamento de química da UFSCAR.

A todos os docentes, técnicos e funcionários que tornaram possível a realização deste trabalho.

À FAPESP pelas bolsas de doutorado e de estágio no exterior concedidas.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Síntese fotoquímica do ácido foto-santonínico.....	3
FIGURA 2: A) Giacomo Ciamician e suas reações fotoquímicas realizadas no telhado da universidade ^[4] . B) Reação de Paternò-Büchi.....	4
FIGURA 3: Modelo simplificado dos processos fotofísicos e fotoquímicos	6
FIGURA 4: Processos de transferência de próton e de elétron A) PCET oxidativo e redutivo e B) HAT.....	7
FIGURA 5: Eletrólise pareada A) oxidativa e B) redutiva. Eletrólise não pareada C) Convergente, D) Linear, E) divergente e F) paralela.....	19
FIGURA 6: Representação do afastamento dos eventos redox para a A) fotoquímica (mesmo ciclo fotoredox) e, B) eletroquímica (macrorregiões distintas, eletrodos).....	20
FIGURA 7: A) Lei de Lambert-Beer e B) Queda ôhmica. $A =$ absorção, $\Delta E_{ohm} =$ queda ôhmica, $\epsilon =$ absortividade molar, $c =$ concentração molar, $d =$ distância, $I_0 =$ intensidade luminosa incidente, $I =$ Intensidade transmitida (esquerda), $I =$ corrente elétrica (direita), $R_{cel} =$ resistência elétrica da célula, $\rho =$ condutância específica da solução, $A =$ área do eletrodo de trabalho.....	21
FIGURA 8: a) Decaimento exponencial da transmitância da luz em função da concentração do fluoróforo e do caminho ótico ^[5] . b) relação A/V para vasos reacionais e reatores tubulares.....	22
FIGURA 9: Reator fotoquímico em regime de fluxo contínuo desenvolvido pela Merck.....	23
FIGURA 10: Reator fotoquímico em tubo de PFA (1/8 in, O.D), construído em nosso laboratório.	25
FIGURA 11: (A) Sobreposição dos espectros de emissão da luz azul com o espectro de absorção da riboflavina tetracetilada. (B) Chip HPLED.	34
FIGURA 12: (A) Recobrimento da placa dissipadora de calor com papel alumínio. (B) Colagem dos chips e soldagem dos fios nos terminais eletrônicos.	35
FIGURA 13: (A) Conexão das quatro partes do fotoreator. (B) Recirculação forçada do ar e elevação do reator da bancada. C) Montagem completa do reator.	36
FIGURA 14: (A) Evolução da temperatura do meio reacional em função do tempo de irradiação. (B) Montagem do sistema de agitação do fotoreator.	37
FIGURA 15: Montagem do sistema de automação. A) sensores de luminosidade LDR de 5mm e de temperatura Ds18b20. B) Foto da <i>proto-board</i> evidenciando os <i>push button</i> e as instalações elétricas. C) Display mostrando o timer regressivo de irradiação e a temperatura interna do reator.....	38

FIGURA 16: Fotos ilustrativas da montagem do fotoreator em regime de fluxo contínuo. A) Tubo de PFA enrolado ao tubo de vidro sendo encaixado no tubo de alumínio contendo os LED. B) Fita LED já devidamente cortada em 4 conjuntos. C) Conexão dos conjuntos com pequeno pedaço de fio. D) Conjuntos agrupados com fita dupla-face. E) Teste de funcionamento dos LED. F) Tubo metálico com os LED instalados. G) Instalação dos dois sistemas forçados de ventilação e teste final do fotoreator.	39
FIGURA 17: Estudos de UV-Vis realizados para a) 2.1a , 2.2a , a mistura 2.1a + 2.2a e a diferença entre a mistura com as espécies individuais 2.1a e 2.2a ; b) 2.1b , 2.2a , a mistura 2.1b + 2.2a e a diferença entre a mistura com as espécies individuais 2.1b e 2.2a . Em destaque, foto das cubetas com 2.1a , 2.2a e sua mistura (2.1a + 2.2a).	50
FIGURA 18: Espectro de sobreposição da banda CT com a banda de emissão do LED azul.	51
FIGURA 19: a) Cromatograma do bruto reacional obtido por CG-MS. b) e c) espectro de massas obtidos para os isômeros do radical arila capturado pelo TEMPO.	52
FIGURA 20: Aspectos relacionas à metodologia de fotoarilação de diazinas com sal de arildiazônio via complexo de EDA.	55
FIGURA 21: Melhora das propriedades biológicas de moléculas com núcleo piridínico comparadas aos análogos benzênicos. A) aumento da atividade biológica, B) aumento da estabilidade metabólica, C) aumento da permeabilidade e D) aumento da interação com biomoléculas. Adaptado de Wang e colaboradores ^[88]	58
FIGURA 22: Reator fotoquímico da Vapourtec, destacando o A) LED de ultravioleta (365 nm, 60 W) B) o tubo de PFA de 3,33 mL e, C) o arranjo experimental montado. Laboratório do grupo do Prof. Noël (Universidade de Amsterdã).	65
FIGURA 23: Poli-alquilação da piridina. LC-MS do bruto reacional com A) 1 equiv., B) 1,5 equiv. e, C) 2,0 equiv. de BP1. Hachura azul corresponde à mono-alquilação, vermelha corresponde à di-alquilação e verde à tri-alquilação.	70
FIGURA 24: Evolução da concentração do material de partida (MP), produto 3.3a , BP1 e benzopinacol com o tempo de irradiação.	71
FIGURA 25: Arranjo experimental utilizado para o escalonamento da reação. Sol. 1 é a mistura de sal de piridínio (3.1a), cicloexano (2,5 equiv.) e BP1 (1,5 equiv.) em acetonitrila (0,1 M) e Sol. 2 é a solução de DBU em DCM (0,2 M).	79
FIGURA 26: Reator impresso com PLA para o desenvolvimento dos estudos cinéticos.	80
FIGURA 27: Perfil do experimento ON/OFF.	81

FIGURA 28: Gráficos de concentração do produto (3.3a) em função do tempo de irradiação, variando A) concentração de cicloexano 3.2a (1 a 10 eq.) e, B) concentração de BP1 (0,25 a 2 eq.).....	83
FIGURA 29: Gráfico de A) $\ln(r_0)$ vs. $\ln(\mathbf{3.2a})$ e B) $\ln(r_0)$ vs. $\ln(\text{BP1})$	84
FIGURA 30: Proposta de mecanismo para a foto-alquilação na posição C-4 da piridina.....	90
FIGURA 31: Vantagens e desvantagens da metodologia de fotoalquilação C4 seletiva de piridinas.	91
FIGURA 32: A) Gráfico de barra mostrando a evolução do descobrimento de misturas reacionais frente a misturas não reacionais. A barra azul (mistura não-reacional) praticamente inicia o seu aumento somente após o descobrimento de todas as combinações reacionais. B) Evolução do índice de acerto do algoritmo da inteligência artificial (linha vermelha) em relação ao índice de acerto do modelo randômico (linha azul). Figura retirada do artigo original ^[99]	98
FIGURA 33: Espectros de UV-Vis entre A) bromotiofeno (azul), anilina (preta) e sua mistura (vermelho) ^[102] ; B) enamina (vermelho), bromofenacil (verde) e sua mistura (azul) ^[105] ; C) β -cetoester (preta), iodeto de perfluoroalquila (verde), enolato do β -cetoester (vermelho), mistura entre o enolato e o iodeto de perfluoroalquila (azul) ^[106] ; D) <i>N</i> -alcoxiftalimida, éster de Hantzsch (cinza) e sua mistura (vermelho) ^[107] ; E) piridina (azul), sal de arildiazônio (vermelho) e sua mistura (preto) ^[31] ; F) pirazina (azul), sal de arildiazônio (vermelho) e sua mistura (preto) ^[104] . Espectros adaptados dos artigos originais.	107
FIGURA 34: Fotos dos complexos EDA entre A) bromotiofeno (azul), anilina (preta) e sua mistura (vermelho) ^[102] ; B) enamina (vermelho), bromofenacil (verde) e sua mistura (azul) ^[105] ; C) β -cetoester (preta), iodeto de perfluoroalquila (verde), enolato do β -cetoester (vermelho), mistura entre o enolato e o iodeto de perfluoroalquila (azul) ^[106] ; D) <i>N</i> -alcoxiftalimida, éster de Hantzsch (cinza) e sua mistura (vermelho) ^[107] ; E) piridina (azul), sal de arildiazônio (vermelho) e sua mistura (preto) ^[31] ; F) pirazina (azul), sal de arildiazônio (vermelho) e sua mistura (preto) ^[104] . Figuras obtidas dos artigos originais.	108
FIGURA 35: Microplaca de PEAD de 96 poços contendo 28 combinações pareadas entre 8 compostos orgânicos escolhidos aleatoriamente.	109
FIGURA 36: A) Vista superior do protótipo da caixa de luz mostrando a instalação dos LED e a janela para a visualização da microplaca. B) Vista frontal do protótipo, mostrando a posição de trabalho com o suporte da microplaca. C) Caixa de luz de MDF com seus componentes, botão de liga e desliga os LED, porta amostra da microplaca de 96 poços e a janela de visualização. D) Vista interna da instalação das fitas LED e a câmera de visualização, alternativamente a aquisição pode ser realizada por câmera de celular.	111

FIGURA 37: Processamento de imagem da microplaca de 96 poços. A) imagem colorida de 8 bits. B) Imagem em escala de cinza. C) Imagem invertida da escala de cinza.....	112
FIGURA 38: Exemplo hipotético da aplicação do método de contagem de tonalidade de cinza.....	114
FIGURA 39: Reconhecimento dos poços. O círculo rosa com um ponto preto no centro é a demarcação, realizada pelo algoritmo, do que ele interpreta como sendo um poço. A) Simulação dos poços da microplaca com diversas cores. B) Reconhecimento da simulação dos poços da microplaca. C) Reconhecimento dos poços de uma microplaca transparente sem tampa contendo 28 combinações de compostos orgânicos. D) Reconhecimento dos poços de uma microplaca preta de fundo transparente. E) Imagem da microplaca transparente com sua respectiva tampa, evidenciando o abaulado circular presente na tampa. F) Imagem da microplaca transparente com a tampa. G) Reconhecimento dos poços da microplaca transparente com a tampa.....	116
FIGURA 40: A) Imagem colorida obtida pela câmera de celular. B) Imagem em escala de cinza do filtro azul. C) Imagem em escala de cinza do canal verde. D) Imagem em escala de cinza do canal vermelho. E) Espectro UV-Vis dos compostos 5 (preto) e 27 (vermelho) com a curva teórica de absorção da combinação dos dois compostos (rosa) e a curva experimental da combinação entre 5 e 27 (azul). F) Espectro UV-Vis dos compostos 7 (preto) e 28 (vermelho) com a curva teórica de absorção da combinação dos dois compostos (rosa) e a curva experimental da combinação entre 7 e 28 (azul). G) Espectro UV-Vis dos compostos 5 (preto) e 26 (vermelho) com a curva teórica de absorção da combinação dos dois compostos (rosa) e a curva experimental da combinação entre 5 e 26 (azul).....	118
FIGURA 41: Estrutura molecular dos 50 compostos orgânicos escolhidos aleatoriamente para o estudo. Os pares de compostos em azul e vermelho foram intencionalmente selecionados para a validação do método.....	120
FIGURA 42: Comparativo da classificação obtida pelo método de processamento de imagem com o de UV-Vis para A) ID-5 e ID-27 e B) ID-1 e ID46.....	122
FIGURA 43: Gráfico de barra da porcentagem de falso positivo em relação ao número de TC.....	123
FIGURA 44: A) Foto colorida de uma das combinações do estudo. B) Processamento da imagem anterior pelo algoritmo. Em vermelho são as misturas cujo Δ_{TC} foram menores que 0. Em azul estão as misturas cujo Δ_{TC} foram positivos acompanhadas do número dos compostos que compõem cada mistura, o valor de Δ_{TC} e a região do espectro eletromagnético que obteve maior alteração em relação aos compostos individuais.....	124

FIGURA 45: <i>Heatmap</i> da distribuição das misturas coloridas em relação às misturas incolores. Critério de seleção foi $\Delta_{TC} \geq 20$	125
FIGURA 46: Caixa fotográfica de MDF para aquisição das imagens da TLC.	127
FIGURA 47: A) Imagem da TLC; B) identificação dos contornos da TLC; C) subdivisão da TLC de acordo com o número de spots; D) demarcação dos centroides dos micro-retângulos para contagem da média do TC. E) tlcgrama construído a partir da imagem da TLC.	128
FIGURA 48: Tlcgrama da mistura entre os compostos de ID-3 e ID-44	129
FIGURA 49: Tlcgrama e cromatograma por as misturas A) ID4-44 (reação colorimétrica) e B) 11-37 (Hit EDA).	130
FIGURA 50: Espaço químico dos hits EDA e das reações colorimétricas em todas as combinações pareadas dos compostos utilizados neste estudo. Os círculos verdes identificam os EDA que foram propositalmente adicionados.	132
FIGURA 51: Fotoreator de 12 poços. A) placa de teflon contendo 12 poços anexados à placa de alumínio com os LED azuis. B) vista superior do suporte dos frascos reacionais. C) vista inferior do suporte destacando a linha de vácuo entre os poços, e D) montagem completa do fotoreator.	133
FIGURA 52: Modelo tridimensional para descoberta de novas reações promovidas por EDA. A primeira dimensão é a análise por imagem. A segunda e a terceira dimensões são baseadas na análise por TLC antes e após a irradiação, respectivamente.	134
FIGURA 53: <i>Heatmap</i> do espaço químico após a irradiação de todas as combinações pareadas dos 50 compostos utilizados no estudo.	135
FIGURA 54: Imagem da microplaca A) antes e B) após o processamento da imagem pelo código desenvolvido neste estudo.	136
FIGURA 55: Espectro UV-Visível do 4-nitroftalonitrilo (ID-37, linha azul), trifenilfosfina (ID-41, linha laranja), curva teórica (linha vermelha) e curva experimental (linha verde) da mistura entre ID-37 e ID-41.	136
FIGURA 56: Tlcgrama da mistura entre o 4-nitroftalonitrilo (ID-37) e a trifenilfosfina (ID-41) A) antes e B) após a irradiação com LED azul.	137
FIGURA 57: Coloração da mistura de 4-nitroftalonitrilo com trifenilfosfina em 1) MeCN, 2) DCM, 3) CHCl ₃ , 4) tolueno, 5) acetato de etila, 6) 1,4-dioxano, 7) DCE 8) carbonato de dimetila, 9) carbonato de propileno e, 10) DMSO A) antes e B) após a irradiação com LED azul.	139
FIGURA 58: Gráficos de probabilidade para reação entre trifenilfosfina e o 4-nitroftalonitrilo. A) Gráfico entre os efeitos de cada variável e sua combinação em relação ao z-score. A região cinza é estatisticamente significativa para 95% de confiança. B) Gráfico do efeito em relação as combinações das variáveis. Setas	

vermelhas representa os efeitos negativos e setas azuis os efeitos positivos no rendimento da reação.....	144
FIGURA 59: Gráfico da porcentagem do efeito de cada variável ou combinações de variáveis no rendimento da reação.	144
FIGURA 60: Vantagens da metodologia de descobrimento de reações mediadas por complexos EDA e desvantagem da síntese de iminofosforanas por EDA.	148
FIGURA 61: A) Célula eletroquímica utilizada para as reações em batelada. B) Arranjo experimental das reações eletroquímicas em batelada.	157
FIGURA 62: A) Reator eletroquímico para reações em fluxo contínuo. B) membrana de PFA para separação entre os eletrodos. C) Placa de alumínio com os recortes necessários para a fixação com os parafusos. D) placa de alumínio sobreposta à placa de PFA. E) Eletrodo de grafite.	163
FIGURA 63: Voltamogramas cíclicos obtido para a 4-nitrobenzonitrila (2 μM) usando A) velocidades de varredura de 100, 250, 500 e 750 $\text{mV}\cdot\text{s}^{-1}$ e, B) velocidade de varredura de 100 $\text{mV}\cdot\text{s}^{-1}$ e concentração de TFA de 0, 0,5 e 1 equivalente.....	171
FIGURA 64: Voltamogramas cíclicos obtido para a trifenilfosfina (8 μM) usando A) uma varredura catódica, 0,5 equivalentes de TFA e velocidades de varredura de 100 e 250 $\text{mV}\cdot\text{s}^{-1}$ e, B) varredura anódica, velocidade de varredura de 100 $\text{mV}\cdot\text{s}^{-1}$ e concentração de TFA de 0 e 0,5 equivalentes.	172
FIGURA 65: CV da mistura entre a 4-nitrobenzonitrila e TPP.....	173
FIGURA 66: Arranjo experimental para a síntese de aldiminas a partir nitroaromático e aldeídos em regime de <i>fed-batch</i> . Imagem adquirida no laboratório do Prof. Dr. Eng. Timothy Noël da universidade de Amsterdã.	181
FIGURA 67: Vantagens e desvantagens da síntese eletroquímica de iminofosforanas em fluxo contínuo.	187
FIGURA 68: A) microplaca transparente de 96 poços com tampa. B) Ampliação da imagem dos poços pela câmera fotográfica de um celular.....	197
FIGURA 69: Menu principal	199
FIGURA 70: Dados de entrada para o registro de novos compostos.	199
FIGURA 71: Lista dos compostos registrados.	200
FIGURA 72: A) Tela de confirmação para o armazenamento da nova base de dados. B) Mensagem de aviso ao usuário.	201
FIGURA 73: Lista das combinações binárias.....	202
FIGURA 74: Informações requeridas para o processamento da imagem da microplaca.	203

FIGURA 75: Imagem da microplaca destacando o sistema de reconhecimento automático dos poços.	204
FIGURA 76: Identificação dos poços com os respectivos compostos. A) Início do preenchimento, cadastro do sample 1. B) Meio do preenchimento. C) Identificação completa. Os círculos azuis e vermelhos destacam os poços contendo a mistura e o composto de referência, respectivamente. D) Imagem processada. Círculos preenchidos em vermelho são as misturas que o algoritmo não identificou mudança de coloração. Círculos preenchidos em azul são os poços que o algoritmo identificou mudança de coloração. Nos círculos azuis contém a identificação ID de cada composto presente no poço, o valor TC do poço, e a região do espectro eletromagnético que mais causou mudança de coloração para a mistura.	205
FIGURA 77: Tela questionando se o usuário deseja salvar a imagem processada e os dados no banco de dados.....	206
FIGURA 78: Informações requeridas para o processamento digital das imagens da TLC.....	207
FIGURA 79: A) Imagem da TLC. B) Subdivisão da TLC pelo número de spot. C) Fatiamento da região do spot (retângulo laranja) em 300 micro-retângulos. Em azul estão destacados os centroides dos micro-retângulos. D) Tlcgrama de cada spot.	208
FIGURA 80: A) Seleção ao momento que a TLC se refere, antes ou após a irradiação e o tipo de classificação o usuário deseja, manual ou automática. B) Identificação e classificação automática da mistura. C) Indicação da mensagem mencionando que não há misturas pendentes de classificação no banco de dados. D) Seleção para a classificação manual da mistura.	210
FIGURA 81: Tela para a análise manual das misturas contendo as imagens de TLC e o tlcgrama.....	211
FIGURA 82: Tela para a classificação manual da mistura.	212
FIGURA 83: Espaço químico para as reações promovidas por EDA.	212
FIGURA 84: Tela mostrando alguns dados estatístico sobre o estudo.....	213
FIGURA 85: Tela de saída do algoritmo.	213

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Patentes depositadas de síntese de fármacos utilizando a tecnologia <i>flow chemistry</i>	23
TABELA 2: Otimização da reação de fotoarilação da pirazina (2.1a) com o sal 4-metoxi-benzenodiazônio (2.2a).....	41
TABELA 3: Otimização da reação de fotoarilação do cloridrato de pirazina (2.1b) com o sal 4-metoxi-benzenodiazônio (2.2a).....	44
TABELA 4: Otimização da reação de fotoarilação do cloridrato de pirazina (2.1b) com o sal 4-metoxi-benzenodiazônio (2.2a) em fluxo contínuo	46
TABELA 5: Otimização do fotocatalisador HAT para a promoção da reação de alquilação da piridina em batelada.....	67
TABELA 6: Otimização do tipo do oxidante requerido para a reação de alquilação de piridinas.	69
TABELA 7: Otimização dos derivados de benzofenona para a reação de alquilação de piridinas.....	72
TABELA 8: Otimização do solvente, tempo de residência e concentração da reação de alquilação da piridina.	73
TABELA 9: Otimização da quantidade de cicloexano e BP1 para a alquilação da piridina.....	75
TABELA 10: Otimização da etapa de desproteção do sal de piridínio com DBU por uma abordagem de síntese telescópica	76
TABELA 11: Determinação da velocidade de reação variando a concentração de cicloexano e BP1	82
TABELA 12: Validação do método de TLC para a classificação das misturas entre hit EDA e reação colorimétrica.....	131
TABELA 13: <i>Screening</i> dos solventes da reação entre 4-nitroftalonitrilo e trifenilfosfina.....	139
TABELA 14: Determinação dos níveis das variáveis para o planejamento experimental	140
TABELA 15: Planejamento fatorial da reação entre a trifenilfosfina e o 4-nitroftalonitrilo	141
TABELA 16: Determinação dos níveis para as interações entre as variáveis de um planejamento fatorial experimental 2^3	142
TABELA 17: Condições da reação entre 4-nitroftalonitrilo e trifenilfosfina em regime de fluxo contínuo.....	145

TABELA 18: Otimização do tipo e quantidade de ácido requerido para a reação	160
TABELA 19: Otimização dos parâmetros eletroquímicos da reação entre 4-nitrobenzoni-trila e trifenilfosfina	162
TABELA 20: Otimização do tempo de residência da reação em regime de fluxo contínuo	165
TABELA 21: Otimização da quantidade de ácido e eletrólito suporte para a reação em fluxo contínuo	166
TABELA 22: Experimentos exploratórios da reação de aza-Wittig	178
TABELA 23: Otimização da base orgânica para a reação de aza-Wittig.....	179
TABELA 24: Otimização da quantidade de aldeído usando uma abordagem de batelada alimentada	180
TABELA 25: Otimização do tempo de residência da síntese telescópica de aldiminas a partir da 4-nitrobenzoni-trila	182
TABELA 26: Otimização da redução de Staudinger para obtenção de anilinas	185
TABELA 27: Critério para a classificação das misturas.	209

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1: Análise retrossintética baseada em desconexões A) polar e B) radicalar.	2
ESQUEMA 2: Teoria clássica das reações mediadas por complexo EDA.	9
ESQUEMA 3: Estratégia empregada para evitar o <i>back electron transfer</i> (BET). LG = <i>leaving group</i> . SET = <i>single electron transfer</i>	10
ESQUEMA 4: Acoplamento fotoquímico entre anilinas e tiofeno via complexo EDA.	10
ESQUEMA 5: Estratégia do uso de doadores eletrônicos de sacrifício.	11
ESQUEMA 6: Síntese de quinoxalina via complexo EDA usando trietilamina como espécie doadora de sacrifício.	12
ESQUEMA 7: Estratégia de diversificação para a aplicação sintética dos complexos EDA usando espécies de sacrifício e auxiliares redox.	12
ESQUEMA 8: Alquilação de olefinas via complexo EDA entre éster de Hantzsch (HE) e sal de Katritzky.	13
ESQUEMA 9: A) Catalisadores com propriedades doadoras de elétrons para complexo EDA. B) Alquilação redutiva do tipo Minisci entre N-(aciloxi)-ftalimida e quinoxalina e C) Ciclo catalítico da reação. NPhth = ftalimida. TfOH = ácido tríflico.	14
ESQUEMA 10: A) Catalisadores com propriedadesceptoras de elétrons para complexo EDA. B) Alquilação oxidativa de olefinas pobre em elétrons usando éster de Hantzsch e tetracloroftalimida.	16
ESQUEMA 11: Esquema geral de arranjo experimental em fluxo.	24
ESQUEMA 12: Principais tipos de reatores em <i>flow chemistry</i>	25
ESQUEMA 13: Compostos biologicamente ativos de <i>N</i> -heteroarenos arilados.	29
ESQUEMA 14: Mecanismos de arilações de compostos aromáticos. A) Metalção/Desprotonação concertada. B) Substituição Eletrofílica Aromática e C) Fotoredox. As abreviações AO, ER e OS significam adição oxidativa, eliminação redutiva e fotocatalisador, respectivamente.	30
ESQUEMA 15: Reações de funcionalização C(sp ²)-H radicalar de piridinas e diazinas.	32
ESQUEMA 16: Tendência na formação do radical arila.	33
ESQUEMA 17: Re-oxidação do anel aromático pirazínico.	41
ESQUEMA 18: Fotoarilação de haletos de arila com sais de arildiazônio utilizando piridina como co-catalisador para formação de complexos EDA.	43

ESQUEMA 19: Escopo reacional. Rendimentos determinados após purificação por cromatografia em coluna. ^a Reação realizada com 5 mmol de tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio (2.2a) e 75 mmol de cloridrato de pirazina (2.1b).	48
ESQUEMA 20: Reação de fotoarilação de 2.1b com 2.2a em DMSO a) na presença de 2 equivalentes de TEMPO, e b) na ausência de oxigênio.....	53
ESQUEMA 21: Proposta mecanística para a fotoarilação de diazinas com sal de diazônio via formação de EDA.	54
ESQUEMA 22: A) Estruturas canônicas de ressonância do cátion piridínio. B) Método geral da reação tipo-Minisci.	59
ESQUEMA 23: Estratégias de funcionalização C–H seletiva em C–2 da piridina.	60
ESQUEMA 24: Estratégia para funcionalização em C-4.	61
ESQUEMA 25: Estratégias de funcionalização C–H seletiva em C–4 da piridina e métodos de síntese da piridina protegida. A) Método de Hong. B) Método de Baran. AQ = antraquinona.	62
ESQUEMA 26: Proposta de estudo para a alquilação seletiva C–4 de piridinas.	64
ESQUEMA 27: Reação de alquilação de piridinas em batelada.	70
ESQUEMA 28: Escopo de substrato para a reação de alquilação de piridinas..	78
ESQUEMA 29: Ordem da reação do cicloexano e da BP1.	84
ESQUEMA 30: Gráficos da concentração do produto (3.3a) em função do tempo de irradiação. Em preto, são os dados obtidos para 3.2a e, em azul, os dados para o 3.2a-d₁₂	85
ESQUEMA 31: Efeito isotópico cinético do cicloexano.....	86
ESQUEMA 32: reação de troca H/D do cicloexano.....	86
ESQUEMA 33: Reação de alquilação da piridina em fluxo contínuo usando uma mistura saturada de oxigênio à pressão atmosférica.	87
ESQUEMA 34: Reação de alquilação de piridina usando solução saturada de oxigênio sob pressão. A) Arranjo experimental para a saturação da mistura reacional com oxigênio e, B) Arranjo experimental da reação fotoquímica.	88
ESQUEMA 35: Reação de alquilação da piridina, em batelada, usando uma mistura saturada de oxigênio à pressão atmosférica.	89
ESQUEMA 36: Química combinatória. A) Exemplo de química combinatória entre 4 substratos misturados em pares. B) Reação multicomponente descoberta por Lutz Weber.....	96

ESQUEMA 37: A) Método de descobrimento de novas reações pelo GC hit, desenvolvida por MacMillan. B) Fotoarilação C–H de aminas com ciano-arenos deficiente em elétrons.....	97
ESQUEMA 38: Reações descobertas por aprendizado de máquina.....	99
ESQUEMA 39: Estratégia da deconvolução química para descoberta da reação entre o difenilacetileno e o ácido fenilborônico.....	101
ESQUEMA 40: Reações fotoredox catalisadas por complexos de irídio. A) Desnitrogenação de benzotriazóis, e B) halogenação de fenóis.	103
ESQUEMA 41: Reações descobertas pelo modelo bidimensional desenvolvido pelo grupo do Prof. Frank Glorius. A) Fotocicloadição [2+2] de benzotiofenos e outros heterociclos. B) fotocicloadição [2+2] de enonas com alcinos ricos em elétrons. C) Fotocicloadição de enonas com alcinos pobres em elétrons.	104
ESQUEMA 42: Reações promovidas por EDA. A) Arilação de anilina com haletos de arila e heteroarilas. B) Arilação de piridinas com sais de arildiazônio.	105
ESQUEMA 43: Reação de formação da Iminofosforana.	138
ESQUEMA 44: Biblioteca de iminofosforana obtida por meio da irradiação de uma mistura de trifenilfosfina com nitroaromáticos. Rendimento determinado após purificação em coluna cromatográfica.....	146
ESQUEMA 45: A) Mecanismo de desoxigenação de nitroaromáticos pelo sistema fosfetano/silano. B) Uso de iminofosforanas na síntese orgânica.	151
ESQUEMA 46: Protocolos de síntese de iminofosforanas.....	153
ESQUEMA 47: Condensação de <i>N</i> -arilnitrosoanilinas com trifenilfosfina.	154
ESQUEMA 48: A) Formação clássica do complexo EDA evidenciando o processo BET. B) Estratégia geral para evitar o processo BET.	156
ESQUEMA 49: Condições eletroquímicas exploratórios para a eletrólise da mistura entre 4-nitrobenzonitrila e trifenilfosfina. A) Eletrólise sem adição de aditivo. B) Eletrólise na presença de moléculas doadoras de elétrons de sacrifício. C) Eletrólise na presença de moléculas receptoras de elétrons de sacrifício. Rendimento determinado por ¹ H RMN usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão externo.	159
ESQUEMA 50: Escopo de substrato para a síntese eletroquímica de iminofosforana.....	168
ESQUEMA 51: Produtos de redução de nitroaromáticos. Entre parênteses, o número de oxidação do nitrogênio está descrito.....	169
ESQUEMA 52: Reações eletroquímicas atribuídas a 4-nitrobenzonitrila. A) Redução do grupo nitro. B) Redução do grupo nitro protonado. C) Reação de disproporcionamento do radical nitro protonado.	171

ESQUEMA 53: Reações eletroquímicas atribuídas a trifenilfosfina. A) Reação de oxidação da TPP. B) Reação redox do íon trifenilfosfônio.	172
ESQUEMA 54: Reações-controle para a síntese eletroquímica de iminofosforana. A) reação de nitroso-Diels-Alder com o ciclopentadieno. B) Reação de captura de nitreno com a dietilamina.	175
ESQUEMA 55: Proposta do mecanismo da síntese eletroquímica de iminofosforana via eletrólise pareada linear.	176
ESQUEMA 56: Síntese da aldimina 5.5a a partir de 4-nitrobenzonitrila e 4-trifluorometil-benzaldeído usando um regime de <i>fed-batch</i>	181
ESQUEMA 57: Biblioteca de aldiminas obtidas a partir de nitroaromáticos e benzaldeídos por uma abordagem <i>fed-batch</i> . ^a Rendimento calculado por ¹ H RMN usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão externo. Entre parênteses, rendimento calculado após purificação por coluna cromatográfica.	183
ESQUEMA 58: Síntese de anilina usando o protocolo eletroquímico para a obtenção de iminofosforanas seguido da redução de Staudinger. ^a Rendimento calculado por ¹ H RMN usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão externo. Entre parênteses, rendimento calculado após purificação por coluna cromatográfica.	185

RESUMO

METODOLOGIAS SINTÉTICAS ENVOLVENDO REAÇÕES FOTOQUÍMICAS E ELETROQUÍMICAS EM CONDIÇÕES DE BATELADA E FLUXO CONTÍNUO. Inicialmente (Capítulo 1) alguns aspectos gerais das reações estudadas foram apresentados e no Capítulo 2 uma metodologia de fotoarilação de diazinas com sais de arildiazônio foi descrita. Esta reação foi promovida por luz visível na ausência de fotocatalisador. As diazinas (pirazina, pirimidina e piridazina) foram ariladas com rendimentos entre 69 e 84%. Estudos espectroscópicos de UV-Vis demonstraram que os componentes individuais da mistura não foram fotoativos na região da emissão da fonte de luz e que a reação foi promovida por um agregado fotoativo formado entre as espécies doadora (diazinas) e aceptoras (sais de arildiazônio) eletrônicas em solução, chamado complexo EDA. Contudo, aspectos relacionados à formação de complexos EDA em solução e algumas limitações da metodologia foram observadas. Reações de alquilação com sais de alquildiazônio não foram avaliadas por motivos de segurança. Ademais, a reação exigiu grande excesso de diazinas, não foi regioseletiva e não se mostrou vantajosa ao ser transposta para as condições de fluxo contínuo. Dado o exposto, uma metodologia para a alquilação C-4 seletiva de piridinas em regime de fluxo contínuo foi desenvolvida (Capítulo 3). A irradiação ultravioleta da benzofenona promoveu, a partir de alcanos, a formação de radicais alquilas pelo processo de transferência de átomo de hidrogênio (HAT). Os radicais reagiram com um sal de piridínio protegido e o produto foi obtido após desproteção com base. Em apenas 15 minutos de tempo de residência, piridinas substituídas e não substituídas foram alquiladas com rendimento entre 23 e 71% usando alcanos desativados e funcionalizados. Estudos sobre o mecanismo da reação sugeriram que a benzofenona promoveu a geração dos radicais alquilas e a oxidação do intermediário radicalar. Os aspectos relacionados

à formação de complexos EDA em solução foram então avaliados (Capítulo 4) e uma metodologia voltada ao descobrimento de reações mediadas por EDA foi desenvolvida. Um algoritmo, empregando técnicas de processamento de imagem, foi desenvolvido. O algoritmo avaliou a mudança de coloração, analisou placas de cromatografia em camada delgada e classificou 1225 misturas. O algoritmo classificou i) 1117 misturas como sem mudança de coloração; ii) 45 misturas como reações colorimétricas; iii) 30 misturas como possíveis EDA, mas sem formação de produtos após irradiação, e iv) 33 misturas como possíveis reações mediadas por EDA. O algoritmo identificou que a irradiação da mistura de trifenilfosfina e 4-nitroftalonnitrilo produz a iminofosforana correspondente via complexo EDA. Uma pequena biblioteca de compostos foi produzida após a otimização da reação. Contudo, as condições fotoquímicas otimizadas, 48 horas à -20 °C, foram consideradas pouco práticas. Desta maneira, uma metodologia de síntese eletroquímica de iminofosforana em fluxo contínuo foi desenvolvida (Capítulo 5). A redução quimiosseletiva de nitroaromáticos catalisada por ácido na presença de trifenilfosfina produziu iminofosforanas com rendimentos entre 17 e 92% à temperatura ambiente em somente 5 minutos de tempo de residência. Nitroaromáticos substituídos com nitrilas, aldeídos, cetonas, ésteres e triflato foram compatíveis com as condições eletroquímicas utilizadas. Estudos sobre o mecanismo da reação sugeriram a formação de intermediários nitreno gerados via eletrólise pareada sequencial. As iminofosforanas foram ainda utilizadas em outros protocolos sintéticos. Aldiminas e aminas foram obtidas pelas reações de aza-Wittig e redução de Staudinger, respectivamente.

ABSTRACT

SYNTHETIC METHODOLOGIES INVOLVING PHOTOCHEMICAL AND ELECTROCHEMICAL REACTIONS IN BOTH BATCH AND CONTINUOUS FLOW CONDITIONS. Initially (Chapter 1), general aspects of the studied reactions were presented and in the chapter 2, a methodology for the photoarylation of diazines with aryldiazonium salts was described. This reaction was promoted by visible light in the absence of a photocatalyst. The diazines (pyrazine, pyrimidine and pyridazine) were arylated from 69 to 84% yield and UV-Vis spectroscopic studies demonstrated that the individual components of the mixture were not photoactive while irradiated by visible light, but the reaction was promoted by a photoactive aggregate formed between the donor (diazines) and acceptors species (aryldiazonium salts) in solution, so-called as EDA complex. However, aspects related to the formation of EDA complexes in solution and some limitations of the methodology were observed. Alkylation reactions with alkyldiazonium salts have not been evaluated for safety reasons. Furthermore, the reaction required a large excess of diazines and was not regioselective with no advantages to be transposed to continuous flow conditions. Given the above, a methodology for the selective C-4 alkylation of pyridines under continuous flow was developed (Chapter 3). The UV irradiation of benzophenone in the presence of alkanes, promoted the formation of alkyl radicals by the hydrogen atom transfer (HAT) process. The radicals reacted with a protected pyridinium salt, and the product was formed after deprotection using base. All the transformations were carried out under continuous flow in only 15 minutes residence time. Using deactivated and functionalized alkanes, both substituted and unsubstituted pyridines were alkylated from 23 to 71% yield. Mechanism studies suggested that benzophenone promoted the generation of alkyl radicals and oxidation of the radical intermediate. In Chapter 4, aspects

related to the formation of EDA complexes in solution were evaluated and a methodology for the accelerated discovery of EDA-mediated reactions was developed. Overall, an algorithm employing image processing techniques was developed. The image-processing algorithm evaluated the color change after mixing the components, analyzed thin-layer chromatography plates and classified 1225 mixtures. The algorithm classified i) 1117 mixtures as without color change; ii) 45 mixtures as colorimetric reactions; iii) 30 mixtures as possible EDA, but without evidence of products after irradiation, and iv) 33 mixtures as possible EDA-mediated reactions. The algorithm identified that irradiation of the mixture containing triphenylphosphine and 4-nitrophthalonitrile produces the corresponding iminophosphorane via the EDA complex, thus revealing a new photocatalyzed chemical transformation. A small library of compounds was produced after reaction optimization. However, the optimized photochemical conditions, 48 hours at -20 °C, were considered impractical. In this way, a methodology for the electrochemical synthesis of iminophosphorane under continuous flow conditions was developed (Chapter 5). Acid-catalyzed chemoselective reduction of nitroaromatics in the presence of triphenylphosphine produced iminophosphoranes in up to 92% yield at room temperature and in only 5 minutes residence time. Nitroarenes substituted with nitriles, aldehydes, ketones, esters, and triflate were compatible with the electrochemical conditions used. Mechanism studies suggested the formation of intermediate nitrenes generated via sequential-paired electrolysis. Finally, iminophosphoranes were also used in other synthetic protocols. Aldimines and amines were obtained by the aza-Wittig and Staudinger reduction reactions, respectively.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Aspectos gerais.....	2
1.2	As reações fotoquímicas.....	3
1.2.1	Fotocatalisadores: Algumas propriedades relevantes para fotocatalise.	5
1.2.2	Complexos doadores-aceptores eletrônicos (Complexos EDA)	9
1.3	Síntese eletroquímica e sua correlação com a fotoquímica	17
1.4	Tecnologias para o desenvolvimento de reações em regime de fluxo contínuo.	24
2	Fotoarilação de diazinas com sal de arildiazônio via complexo EDA.....	27
2.1	Funcionalizações de <i>N</i> -heteroarenos	28
2.2	Objetivos	33
2.3	Resultados e Discussões.....	34
2.3.1	Construção do fotoreator para as reações em batelada.....	34
2.3.2	Construção do fotoreator para reações em regime de fluxo contínuo.....	38
2.3.3	Otimização dos parâmetros reacionais	40
2.3.4	Avaliação do escopo e limitações da metodologia.....	47
2.3.5	Estudos sobre o mecanismo reacional	49
2.3.6	Considerações finais da reação de fotoarilação de diazinas via complexo EDA	54
3	Alquilação C–4 seletiva de piridinas em fluxo contínuo	57
3.1	A importância e a funcionalização radicalar de piridinas	58
3.2	Objetivo do estudo	63
3.3	Resultados e Discussões.....	64
3.3.1	Arranjo experimental para as reações em fluxo contínuo	64
3.3.2	Otimização da reação de alquilação C–4 da piridina	66
3.3.3	Escopo de substrato da reação de alquilação C–4 da piridina.....	77
3.3.4	Estudos sobre o mecanismo da reação de alquilação de piridinas	80
3.3.5	Considerações finais sobre a foto-alquilação da piridina	90
4	Metodologia para descoberta de reações mediadas por EDA.....	93
4.1	Justificativas e a pandemia de COVID-19	94

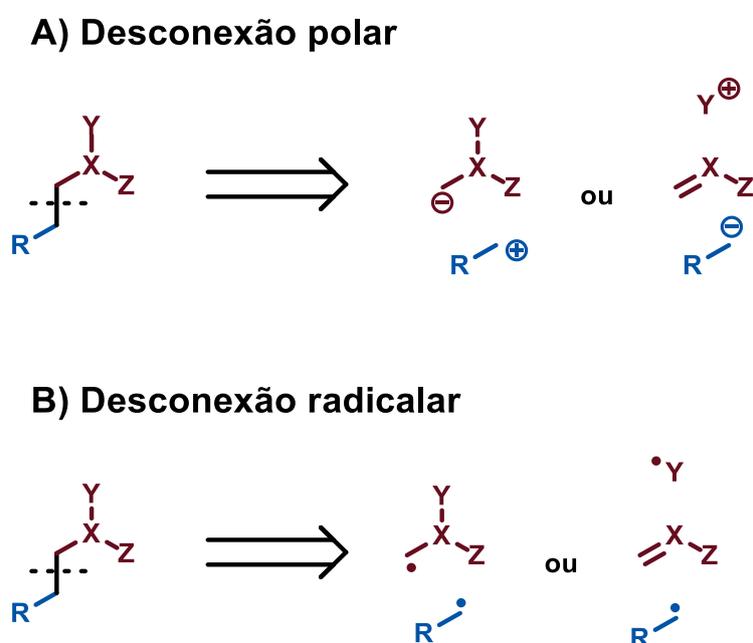
4.2	Estado da arte sobre metodologias de descobrimento de reações químicas ...	95
4.3	Reações fotocatalisadas por EDA e objetivos do estudo	104
4.4	Resultados e Discussões	106
4.4.1	Triagem baseado no mecanismo de formação do EDA	106
4.4.2	Desenvolvimento do método analítico	126
4.4.3	Otimização dos parâmetros reacionais para a síntese de iminofosforana via complexo EDA	138
4.4.4	Considerações finais do método de descobrimento de reações químicas via complexo EDA	147
5	Síntese eletroquímica de iminofosforanas em fluxo contínuo	149
5.1	Estado da arte sobre a preparação e o uso de iminofosforanas na síntese orgânica	150
5.2	Hipótese e objetivo do estudo	155
5.3	Resultado e Discussões	156
5.3.1	Célula eletroquímica e arranjo experimental para as reações em batelada ..	156
5.3.2	Testes exploratórios e otimização da reação em batelada	158
5.3.3	Reator eletroquímico para reações em regime de fluxo contínuo	163
5.3.4	Otimização da reação eletroquímica em regime de fluxo contínuo	164
5.3.5	Escopo de substrato para a síntese eletroquímica de iminofosforana em regime de fluxo contínuo	167
5.3.6	Estudos sobre o mecanismo eletroquímica de conversão de nitroaromáticos a iminofosforana	169
5.3.7	Aplicações sintéticas da iminofosforana obtida por síntese eletroquímica ..	176
5.4	Considerações finais sobre a síntese eletroquímica de iminofosforanas	186
6	Conclusão	188
7	PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA	190
7.1	Comunicações científicas	191
7.2	Artigos publicados	191
7.3	Revisão	192
7.4	Capítulo de Livro	193
7.5	Pré-Print	193
7.6	Artigo em redação	193
8	Procedimentos Gerais	194

8.1	Informações Gerais.....	195
8.2	Procedimentos operacionais do método de descoberta de EDA.....	196
8.2.1	Informações gerais.....	196
8.2.2	Preparação da microplaca de 96 poços.....	196
8.2.3	Manual de operação do algoritmo	197
8.3	Procedimentos sintéticos	213
8.3.1	Síntese de sal de arildiazônio	213
8.3.2	Procedimento para a fotoarilação de diazinas via complexo EDA (procedimento A)	214
8.3.3	Síntese do sal de piridínio 2.1a:.....	215
8.3.4	Procedimento para a fotoalquilação seletiva na posição C-4 da piridina (procedimento B)	216
8.3.5	Escalonamento da reação de fotoalquilação seletiva na posição C-4 da piridina (procedimento C).....	217
8.3.6	Síntese fotoquímica de iminofosforana via complexo EDA (procedimento D)	218
8.3.7	Síntese eletroquímica de iminofosforana em batelada (procedimento E)....	218
8.3.8	Síntese eletroquímica de iminofosforana em fluxo contínuo (procedimento F).....	219
8.3.9	Síntese de aldiminas a partir de nitroaromáticos em fed-batch (procedimento G)	220
8.4	Dados experimentais	221
8.5	Dados espectroscópios	255
9	REFERÊNCIAS	348

1 INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos gerais

A perturbação eletrônica das moléculas para a formação ou clivagem de ligações é a essência da síntese química. Durante anos, essa perturbação foi planejada, em análises retrossintéticas, considerando quase que exclusivamente desconexões polares, com o movimento de pares de elétrons (ESQUEMA 1A). Isto é devido à percepção da época de que a desconexão de 1 elétron gera intermediários radicalares de difícil controle e previsibilidade. Avanços recentes de métodos fotoredox e eletroquímicos mostram que este tipo de desconexão é uma ferramenta muito útil em aplicações sintéticas^[1] (ESQUEMA 1B). Dado o exposto, considera-se importante destacar a maneira pela qual a síntese fotoredox e eletroquímica se processam e como as tecnologias de fluxo contínuo podem melhorar suas eficiências.



ESQUEMA 1: Análise retrossintética baseada em desconexões A) polar e B) radicalar.

1.2 As reações fotoquímicas

A interação da luz com a matéria é o processo fotofísico que viabiliza desde a produção de dispositivos optoeletrônicos, como os diodos emissores de luz (LED) e células solares, até às transformações fotoquímicas nas diversas formas de vida, como o observado na fotossíntese^[2]. Possivelmente, a reação fotoquímica orgânica mais antiga documentada foi a reação da lactona sesquiterpênica santonina. Hermann Trommsdorf, em 1834, observou que os cristais de santonina “explodiam” quando expostos à luz do sol e que essa reação somente ocorria em determinado comprimento de onda da radiação eletromagnética^[3,4]. Fausto Sestini (1839-1904) e Stanislao Cannizzaro (1826-1910) investigaram a reação fotoquímica da santonina e descobriram que a irradiação da santonina em solução de ácido acético (80%) produzia o ácido foto-santonínico^[4] (FIGURA 1). Apesar das inúmeras tentativas dos autores em elucidar a estrutura desse ácido, a mesma somente foi devidamente caracterizada em 1963^[5,6].

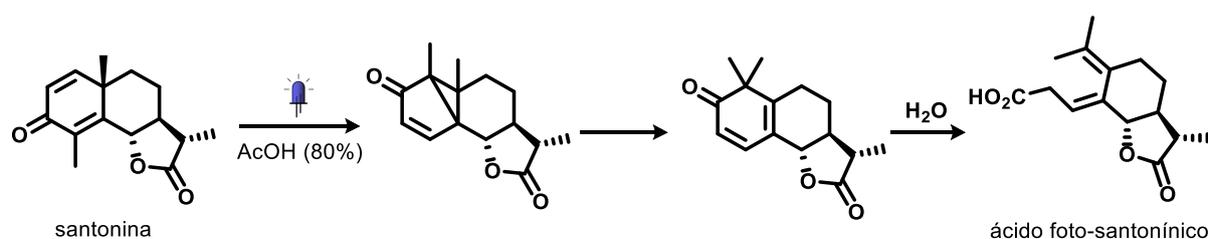
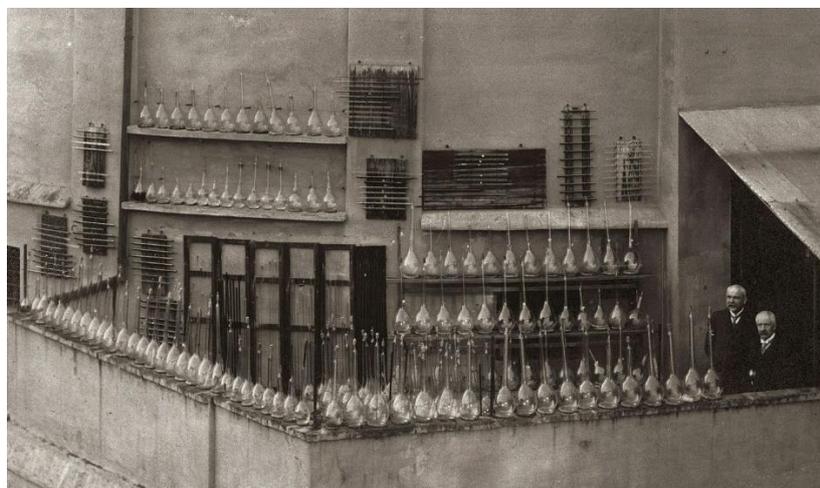


FIGURA 1: Síntese fotoquímica do ácido foto-santonínico.

Pode-se dizer que as reações fotoquímicas foram devidamente difundidas pelos alunos de Cannizzaro, como o bem conhecido Giacomo Ciamician e suas curiosas reações fotoquímicas realizadas no telhado da Universidade de Bologna^[4] (FIGURA 2A) e Emanuele Paternò com sua famosa reação de Paternò-Büchi^[7] (FIGURA 2B). Ainda no século passado estas reações despontaram

rapidamente como uma ferramenta poderosa no desenvolvimento de muitas metodologias sintéticas.

A)



B)

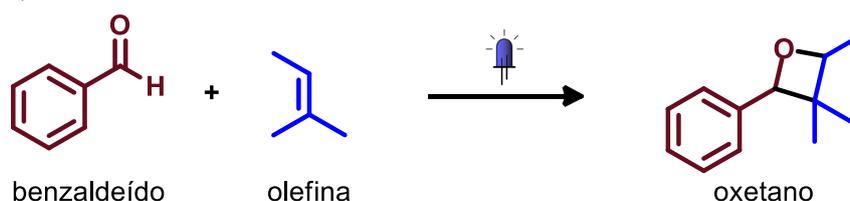


FIGURA 2: A) Giacomo Ciamician e suas reações fotoquímicas realizadas no telhado da universidade^[4]. B) Reação de Paternò-Büchi.

As reações fotoquímicas sempre figuraram como reações únicas, com seletividade e especificidade altas que permitem transformações químicas, muitas vezes, impossíveis pela ação de reagentes químicos comuns^[8]. O fato de promover moléculas para o estado excitado ou serem realizadas mediante espécies reativas de alta energia fazem com que as reações fotoquímicas e/ou fotocatalisadas sejam de grande valor para processos orgânicos em geral^[9,10].

1.2.1 Fotocatalisadores: Algumas propriedades relevantes para fotocatalise.

De uma maneira geral, fotocatalisadores orgânicos são compostos de alta conjugação que apresentam transições eletrônicas com energia compatível à região UV-Vis do espectro eletromagnético. O excedente de energia, causado pela absorção do fóton, pode promover uma série de processos fotofísicos, e convertidos em energia química pelos processos fotoquímicos. Dentre esses processos destacam-se os processos de transferência de energia e de elétrons aos substratos^[11,12].

Inicialmente, o fotocatalisador em seu estado fundamental S_0 é promovido ao estado eletrônico S_1 após a absorção de um fóton. Em seguida, o sistema pode ser convertido ao estado eletrônico triplete (T_1) por meio da mudança do spin do elétron, transição isoenergética denominada cruzamento intersistema (CIS). O tempo de vida do estado triplete é relativamente longo, da ordem de 10^{-3} s, o que possibilita processos de transferência de energia, como o *Förster Resonance Energy Transfer* (FRET) ou de elétron, *single electron transfer* (SET) (FIGURA 3)^[11,13].

No processo FRET, o fotocatalisador no estado triplete (T_1) transfere seu excedente de energia a um substrato podendo ser, por exemplo, o oxigênio molecular no seu estado fundamental triplete (3O_2). Esse processo irá promover o substrato para seu estado eletrônico singlete (oxigênio singlete, 1O_2) e o fotocatalisador retorna para seu estado fundamental (S_0) (FIGURA 3).

No processo SET, o fotocatalisador pode atuar como agente oxidante ou redutor. No primeiro caso, o substrato pode doar um elétron ao fotocatalisador formando o ânion-radical no fotocatalisador ($PC^{\bullet-}$) e o cátion-radical no substrato ($Subst^{\bullet+}$). Neste caso, o fotocatalisador é regenerado ao estado fundamento por

uma molécula aceptora de elétrons. Este processo é conhecido como ciclo redutivo devido ao fato do fotocatalisador sofrer redução. No segundo caso, ocorre o inverso, o fotocatalisador doa um elétron ao substrato, gerando o cátion-radical no fotocatalisador ($PC^{+\bullet}$) e o ânion-radical no substrato ($Subst^{-\bullet}$). O fotocatalisador é agora regenerado ao estado fundamental por uma molécula doadora de elétrons. Este ciclo é, por outro lado, conhecido como ciclo oxidativo (FIGURA 3).

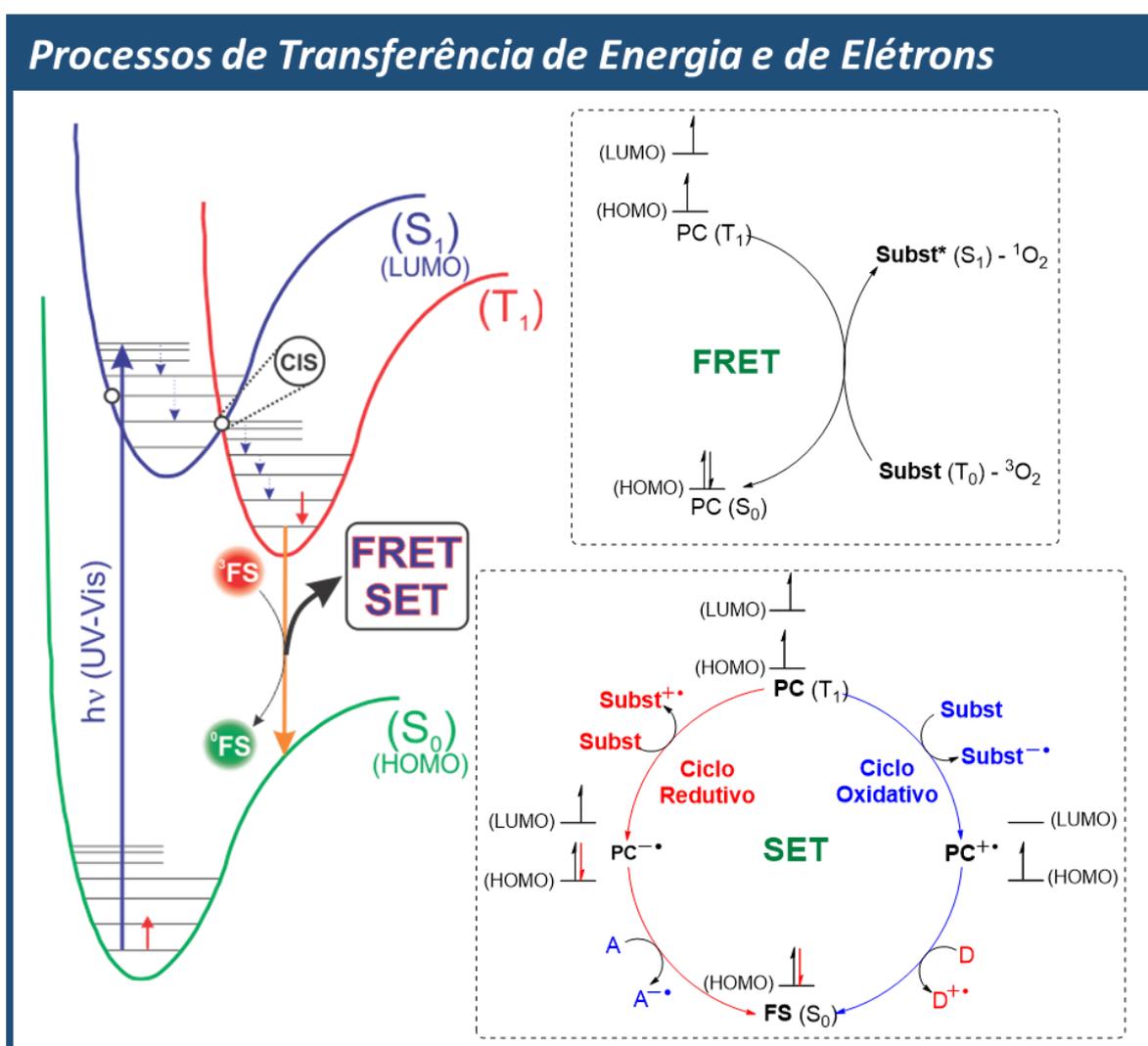


FIGURA 3: Modelo simplificado dos processos fotofísicos e fotoquímicos

Um caso particular do ciclo catalítico fotoredox é o processo de transferência de elétrons acoplado à transferência de próton (PCET)^[14-16]. Este processo

consiste no movimento, não necessariamente concertado, de um elétron e um átomo de hidrogênio de ligações químicas distintas do substrato para uma espécie aceptora (abstrator de hidrogênio), esse movimento pode ocorrer em ambos os ciclos, oxidativo e redutivo (FIGURA 4A). O caso específico onde o movimento concertado do elétron e hidrogênio provenientes necessariamente da **mesma ligação química** é chamado de transferência de átomo de hidrogênio (HAT) (FIGURA 4B)^[14,15]. O processo HAT é uma ferramenta poderosa para aplicações sintéticas pois possibilita a funcionalização C–H de compostos alifáticos, compostos estes considerados “inertes” devido a sua baixa reatividade.

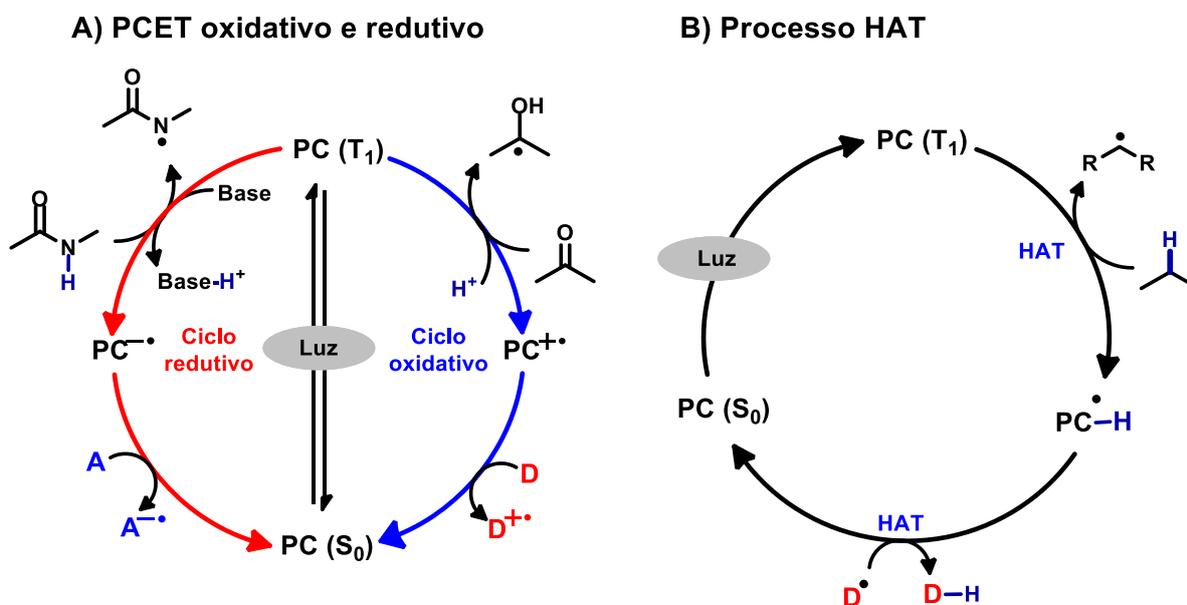


FIGURA 4: Processos de transferência de próton e de elétron A) PCET oxidativo e redutivo e B) HAT.

Os fotocatalisadores orgânicos realizam quase todos estes processos, já os complexos metálicos são mais eficientes para realizar processos de SET por meio da transferência de elétrons metal-ligante. Um dos pontos determinantes para os complexos metálicos apresentarem uma grande eficiência enquanto fotocatalisadores oxidantes é o fato destes complexos apresentarem altos potenciais de redução nos seus estados excitados ($E_{1/2}^* = +0,8$ até $+1,8$ V) e

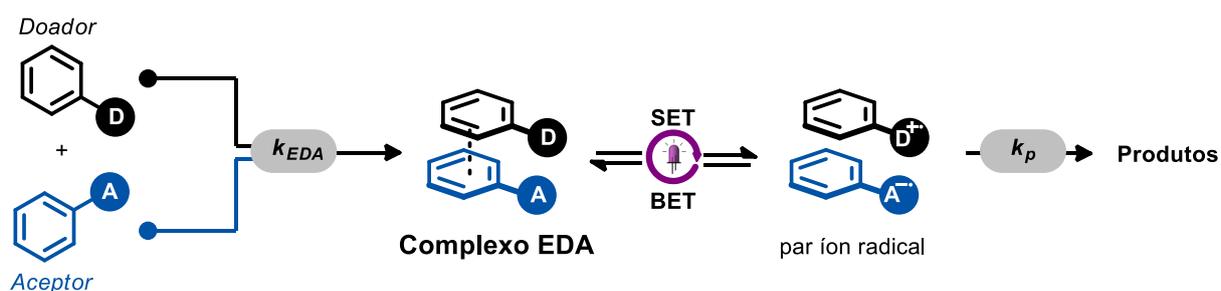
também maiores tempos de vida, podendo chegar a mais de 1000 ns^[11]. Além do potencial de redução, o tempo de vida no estado excitado é fator essencial para determinar a eficiência do catalisador enquanto espécie ativa pois, no meio reacional é preciso que o número de choques efetivos entre as espécies excitadas e os substratos sejam elevados.

Os fotocatalisadores metálicos podem, no geral, ser mais eficientes, contudo, muitos deles são à base de irídio e rutênio, compostos pouco abundantes. O irídio é um dos metais mais raros da crosta terrestre^[17], já o rutênio, apesar de ter uma abundância maior pode produzir complexos potencialmente tóxicos^[18]. Métodos eficientes para a redução a níveis aceitáveis desses metais, principalmente em produtos voltados ao uso humano, é um dos grandes desafios dos processos industriais. Geralmente, estes métodos de purificação são morosos, complexos e caros para serem amplamente utilizados na indústria^[19]. Por conta disso, o desenvolvimento de metodologias empregando fotocatalisadores orgânicos, usando processos ambientalmente amigáveis, são cada vez mais demandados.

Uma série de fotocatalisadores orgânicos atendem a esses requisitos, como os fotocatalisadores com a estrutura-base da clorofila, clorinas^[20], do grupo heme, porfirinas^[21], ou de vitaminas, riboflavina^[21,22]. Mais interessante ainda são os processos que dispensam o uso de fotocatalisadores, como os processos envolvendo a formação de complexos fotoativos entre espécies doadoras e aceptoras de elétrons no estado fundamental, os chamados complexos doadores-aceptores eletrônicos (EDA)^[23].

1.2.2 Complexos doadores-aceptores eletrônicos (Complexos EDA)

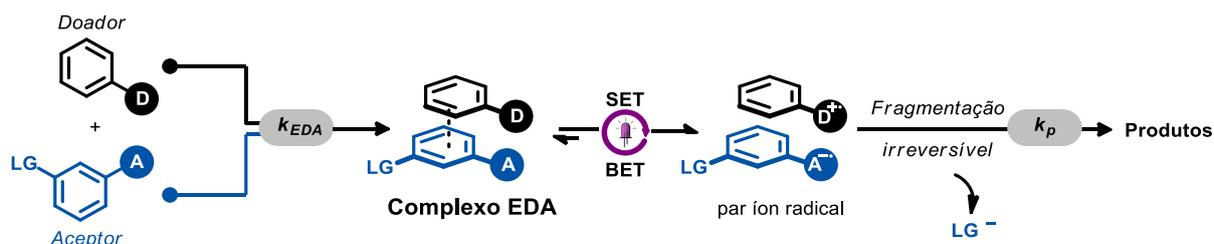
Robert Mulliken, a partir de 1950, reportou uma série de trabalhos sobre os processos de formação e transferência de carga dos complexos EDA^[24–26]. O autor relatou que o complexo doador-aceptor eletrônico (EDA), que é formado pela interação de uma espécie rica em elétrons com outra espécie pobre (base e ácido de Lewis, respectivamente), provocava a formação de uma banda larga de absorção na região do visível do espectro eletromagnético, chamada de banda de transferência de carga. Atribuiu-se a essa banda a razão pela qual, geralmente, soluções de complexos EDA serem coloridas. A irradiação do complexo EDA, na banda de transferência de carga, promove a transferência de elétrons (SET) da espécie doadora à aceptora, formando um par iônico radical. Assim, a exploração das reatividades desses íons-radicais tem permitido o acesso a novas transformações químicas (ESQUEMA 2).



ESQUEMA 2: Teoria clássica das reações mediadas por complexo EDA.

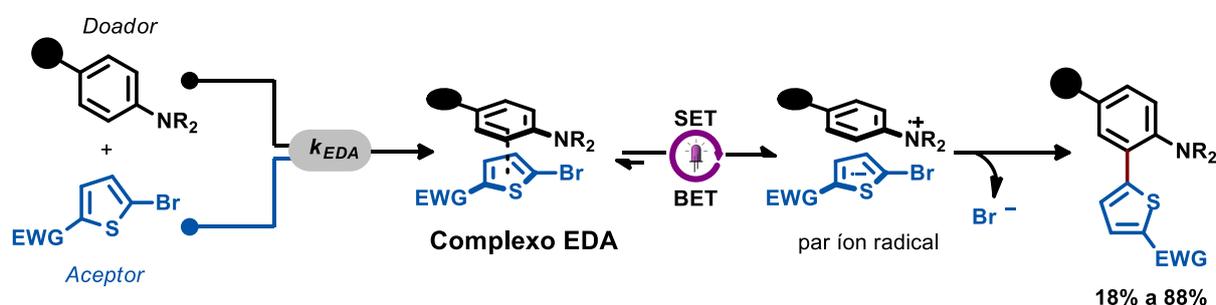
Inicialmente, aplicações sintéticas da fotoquímica dos complexos EDA eram bastante limitadas, provavelmente devido à dificuldade de se evitar a desativação do par íon radical pelo processo reverso do *single electron transfer*, que é o processo *back electron transfer* (BET)^[27]. Uma das estratégias sintéticas adotadas

para evitar o processo BET foi incorporado um *leaving group* (LG) a uma das espécies do complexo EDA, para que, após o SET, ocorra a clivagem irreversível da ligação do LG e, assim, formar a espécie radicalar em solução (ESQUEMA 3)^[28].



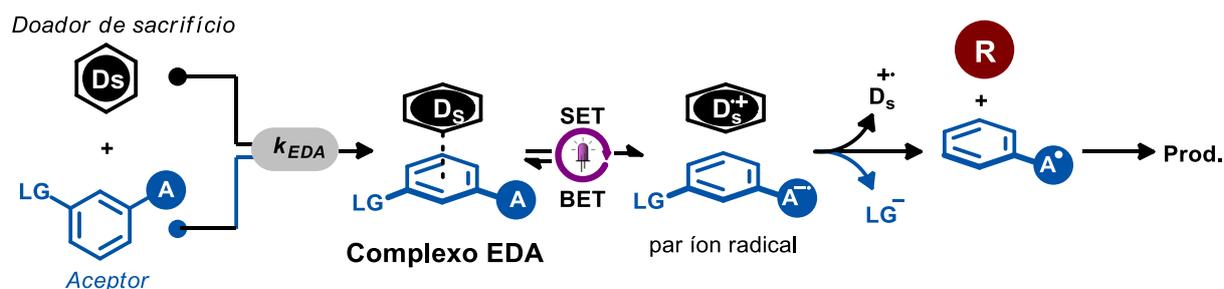
ESQUEMA 3: Estratégia empregada para evitar o *back electron transfer* (BET). LG = *leaving group*. SET = *single electron transfer*

Os LG comumente usados são os halogênios^[29], mas há relatos para grupos nitro^[30], diazo^[31], entre outros. Um exemplo do uso dessa estratégia é a reação de acoplamento fotoquímico entre anilinas e bromo-tiofeno reportado pelo grupo do Prof. Burkhard König^[32] (ESQUEMA 4). Curiosamente, a descoberta da reação via complexo EDA foi ao acaso, durante os experimentos-controle da reação, realizados na ausência do fotocatalisador.



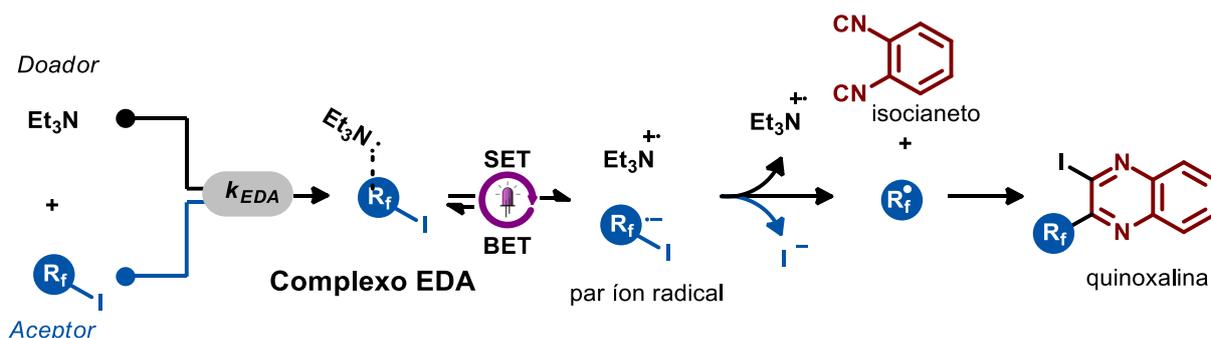
ESQUEMA 4: Acoplamento fotoquímico entre anilinas e tiofeno via complexo EDA.

As estratégias descritas acima promovem a reação somente entre os dois substratos envolvidos na formação do complexo EDA. Embora poderosa, essa estratégia limita a diversificação de síntese a compostos altamente polarizados (doador e receptor eletrônico). Uma estratégia utilizada para superar essa limitação é o uso de doadores ou aceptores eletrônicos de sacrifício, que habilitaria a formação do complexo EDA com o substrato correspondente, mas não participaria na etapa subsequente. Neste caso, uma terceira molécula reagiria com os radicais gerados, diversificando a aplicação dos complexos EDA (ESQUEMA 5).



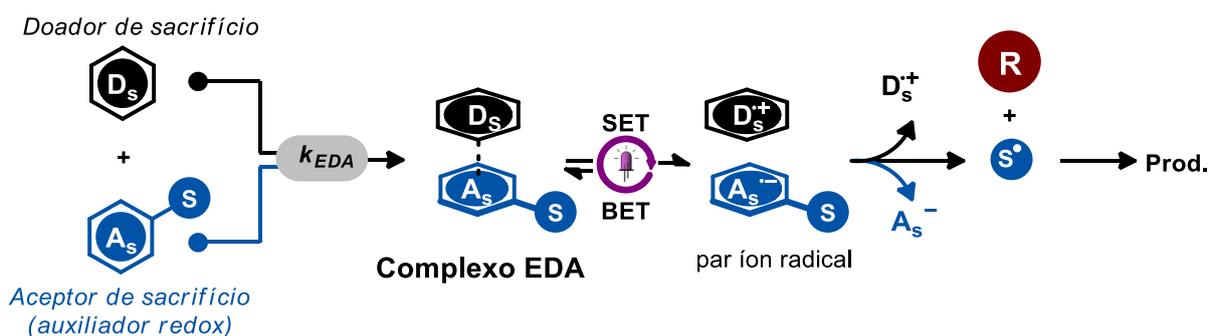
ESQUEMA 5: Estratégia do uso de doadores eletrônicos de sacrifício.

Há uma gama de compostos que podem ser utilizados como doadores e aceptores eletrônicos de sacrifício^[33]. Os mais comuns são a piridina^[34], anilina^[35] e trietilamina^[36]. Como exemplo, pode-se citar a síntese de quinoxalina pelo grupo do Prof. Shouyun Yu. A irradiação do complexo EDA formado entre o iodo-perfluoroalcano (R_fI) e trietilamina promoveu a formação do radical perfluoroalcano. A quinoxalina foi obtida após reação deste radical com isocianetos (ESQUEMA 6)



ESQUEMA 6: Síntese de quinoxalina via complexo EDA usando trietilamina como espécie doadora de sacrifício.

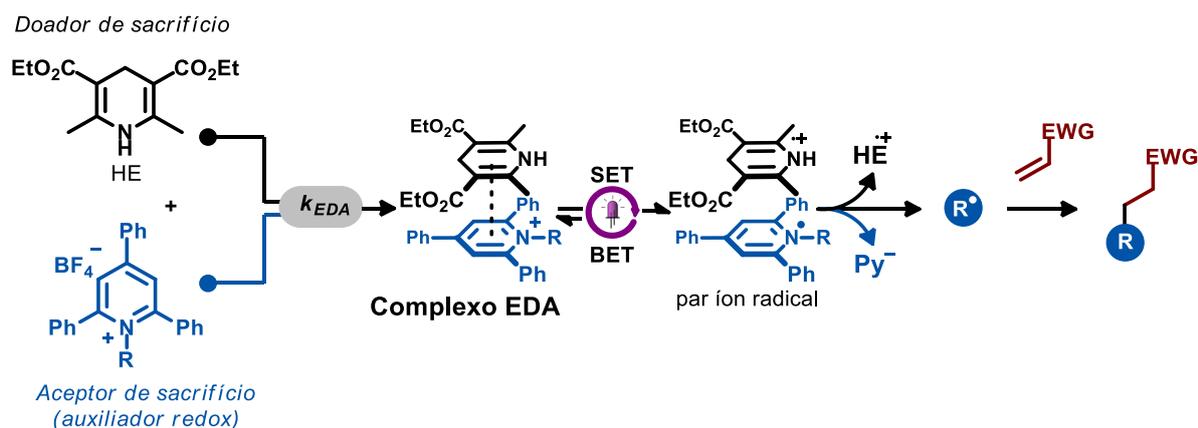
Embora essa estratégia tenha promovida certa diversificação à aplicação sintética dos complexos EDA, a necessidade do uso de substrato altamente polarizáveis, requerido para a formação do complexo EDA com a espécie de sacrifício, restringe a sua aplicação. A estratégia desenvolvida para superar essa limitação é utilizar ambas as espécies de sacrifício (doador e aceitor eletrônico) conjuntamente e, ligado a uma dessas espécie, que agiria agora como um auxiliador redox, estaria o substrato (S). A formação do radical no substrato ocorreria após a fragmentação irreversível do auxiliador redox com o substrato (ESQUEMA 7).



ESQUEMA 7: Estratégia de diversificação para a aplicação sintética dos complexos EDA usando espécies de sacrifício e auxiliadores redox.

Muitas aplicações sintéticas relevantes foram reportadas utilizando essa estratégia^[37-39]. Em 2019, Aggarwal e colaboradores^[40] reportaram um método de

alquilação de olefinas pela irradiação do complexo EDA formado entre um éster de Hantzsch e um sal de alquil-piridínio (sal de Katritzky). O radical alquil foi formado após fragmentação irreversível do intermediário cátion-radical do sal de Katritzky. O produto foi formado após adição de Giese do radical em olefinas pobre em elétrons (ESQUEMA 8).

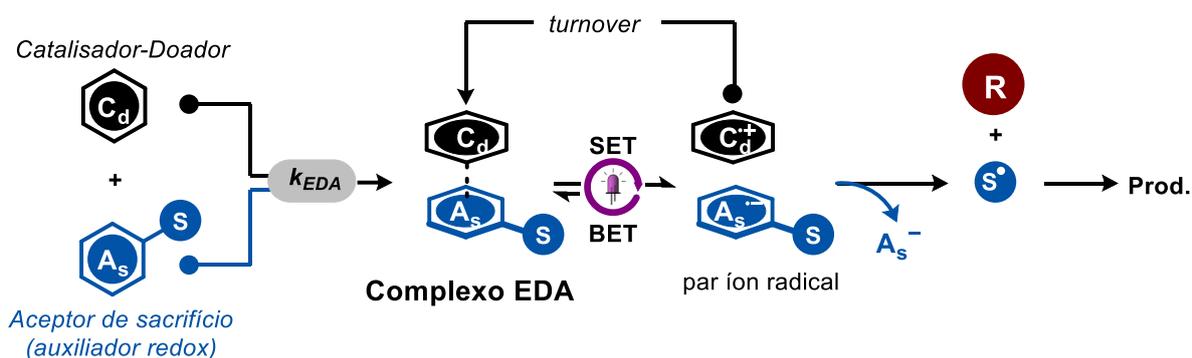


ESQUEMA 8: Alquilação de olefinas via complexo EDA entre éster de Hantzsch (HE) e sal de Katritzky.

Embora poderosa e interessante, o emprego de duas espécies de sacrifício em quantidades estequiométricas no meio reacional desestimula o seu uso. Com isso em mente, grupos de pesquisa tem desenvolvido catalisadores dessas espécies de sacrifício para o uso em reações mediadas por EDA^[41–43].

Catalisadores doadores de elétrons (C_d) interagem com os auxiliares redox aceptores eletrônicos (A_s) para formar o complexo EDA. Após *single electron transfer* e fragmentação irreversível do auxiliar redox com o substrato de interesse, ocorre a formação do radical pretendido. O catalisador é regenerado (*turnover*) por um evento redutivo subsequente (ESQUEMA 9A), sendo que o processo inverso ocorre para os catalisadores aceptores de elétrons (C_a)^[44].

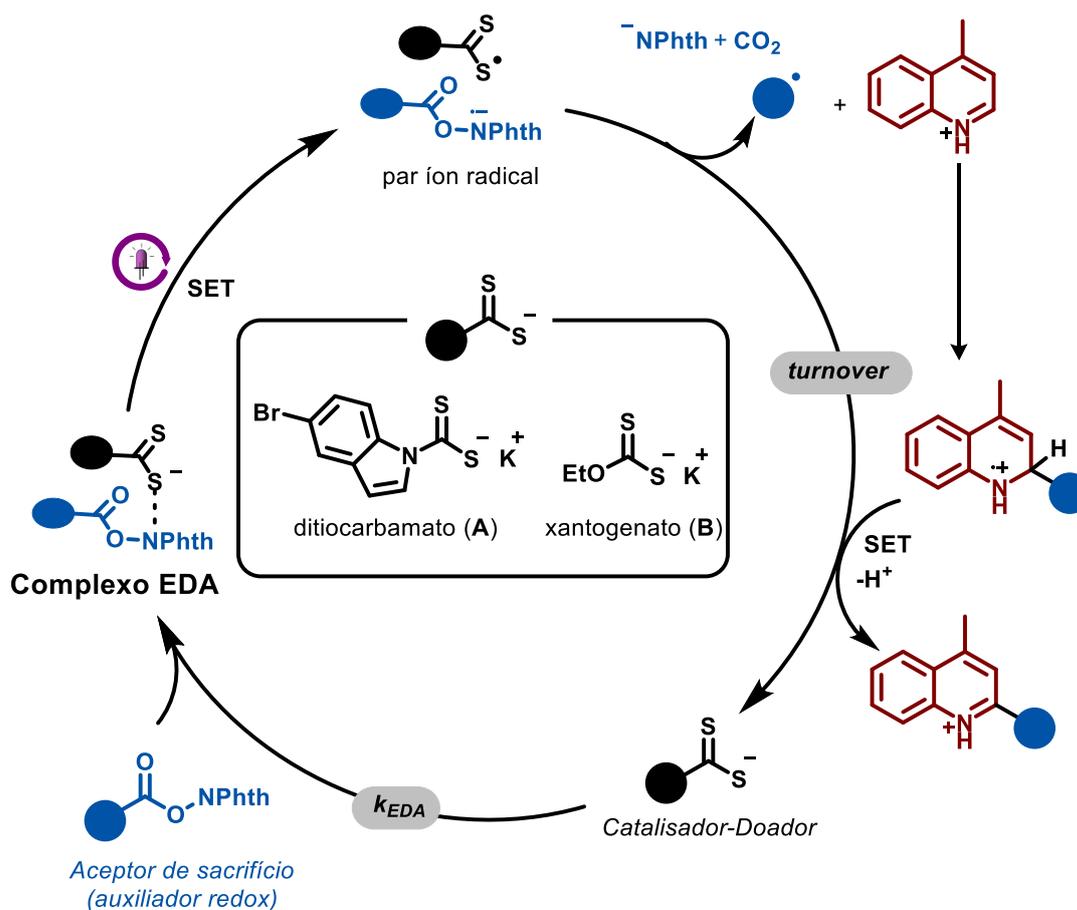
A) Catalisador com propriedades doadoras de elétrons



B) Alquilação redutiva do tipo Minisci



C) Ciclo catalítico



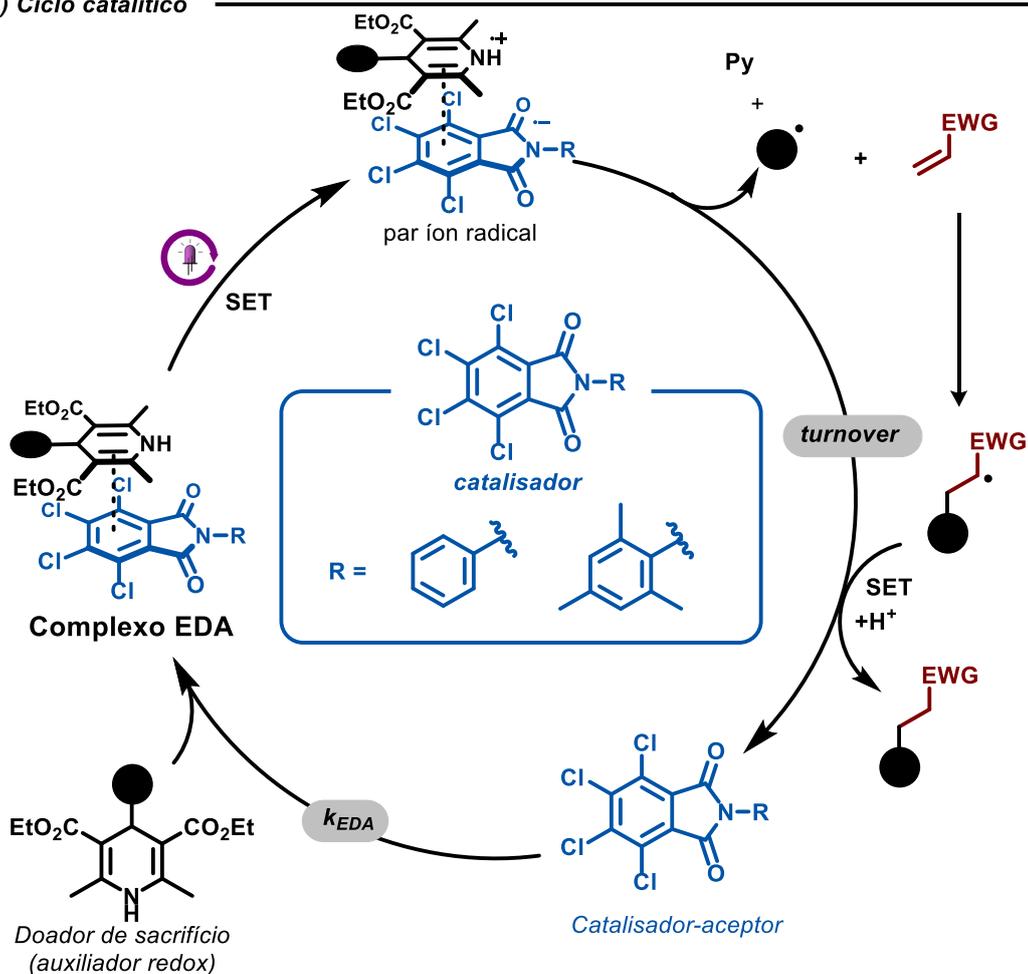
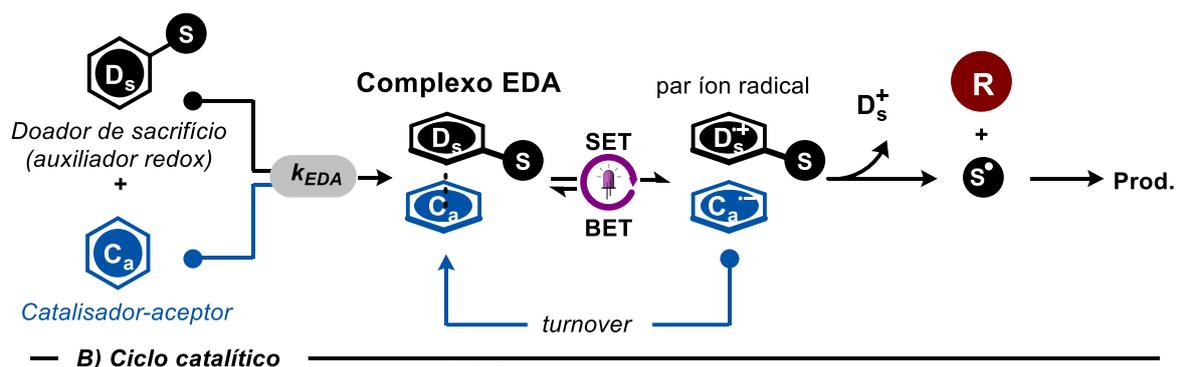
ESQUEMA 9: A) Catalisadores com propriedades doadoras de elétrons para complexo EDA. B) Alquilação redutiva do tipo Minisci entre N-(aciloxi)-ftalimida e quinoxalina e C) Ciclo catalítico da reação. NPhth = ftalimida. TfOH = ácido tríflico.

Em 2021, o grupo do Prof. Melchiorre propôs que xantogenatos e ditiocarbamatos podem atuar como catalisadores orgânicos doadores de elétrons^[45]. Os autores demonstraram que esse sistema pode ser usado efetivamente em uma gama de transformações redutivas, incluindo a reação do tipo Minisci de quinoxalina com alquil *N*-(aciloxi)-ftalimida (ESQUEMA 9B). Neste caso, o catalisador é regenerado após SET com o intermediário radical formado (ESQUEMA 9C).

Em seguida, o mesmo grupo relatou que as tetracloroftalimidias podem atuar como catalisadores aceptores de elétrons para a formação de complexo EDA^[46] (ESQUEMA 10A). O grupo demonstrou que esta plataforma pode ser usada na alquilação de olefinas pobres em elétrons (ESQUEMA 10B).

O grande número de estratégias fotocatalíticas disponível demonstra o enorme potencial dos complexos EDA em aplicações sintéticas. A identificação desses complexos em solução é relativamente simples, sendo a espectroscopia de UV-Vis geralmente suficiente para uma boa caracterização. As caracterizações a nível molecular são mais difíceis de ser realizadas devido à interação relativamente fraca dos componentes do complexo EDA. Contudo, em 2014, o grupo do Prof. Melchiorre conseguiu caracterizar, por análises de raio-X, cristais de complexos de EDA formados entre indóis e brometos de benzila^[47], sendo esta uma prova contundente da formação desses complexos em solução.

A) Catalisador com propriedadesceptoras de elétrons



ESQUEMA 10: A) Catalisadores com propriedadesceptoras de elétrons para complexo EDA. B) Alquilação oxidativa de olefinas pobre em elétrons usando éster de Hantzsch e tetracloroftalimida.

1.3 Síntese eletroquímica e sua correlação com a fotoquímica

Nas reações eletroquímicas, a energia elétrica é utilizada para aplicar um potencial elétrico entre os eletrodos imersos na solução, a qual contém o material a ser eletrolisado. Estes eletrodos, em contato com estes substratos em solução estabelecem um processo de transferência de elétrons e migrações de espécies carregadas, processo este, por vezes, mediado por íons chamados de eletrólito suporte. Nos experimentos convencionais geralmente temos os seguintes eventos: i) a reação de oxidação ocorre no ânodo; ii) a reação de redução no cátodo; iii) a conservação de carga do processo implica em fluxos eletrônicos interfacial do cátodo e ânodo iguais, e iv) a resistência elétrica da solução deve ser baixa o suficiente para propiciar o fluxo de carga em solução, geralmente, mediado pelo uso de eletrólitos suporte [1,48-50].

As reações eletroquímicas podem ser realizadas pelo método de potencial constante (potenciostática) ou por corrente constante (galvanostática). No método potenciostático, o potencial entre os eletrodos de trabalho e de referência é mantido constante, propiciando maior seletividade da reação. Contudo, eletrodos de referência são requeridos e os tempos reacionais são elevados, uma vez que a corrente diminui continuamente com o consumo do substrato. No método galvanostático (corrente constante), o arranjo experimental é mais simples, o controle da quantidade de carga é possível e a reação é mais rápida que a potenciostática. Contudo, o potencial eletroquímico da célula é gradativamente elevado com o consumo do substrato, podendo acarretar numa formação de subprodutos e menor seletividade.

Em muitas reações eletroquímicas, somente em um dos eletrodos (eletrodo de trabalho) a reação de interesse é realizada, no outro eletrodo (contra eletrodo), ocorre a reação de sacrifício (FIGURA 5A e B). A reação de redução catódica de sacrifício geralmente empregada é a de formação de gás hidrogênio e, a reação de

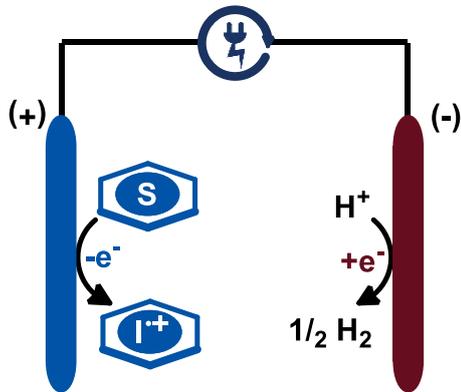
oxidação anódica de sacrifício é a oxidação de amins ou do próprio eletrodo (eletrodo de sacrifício)^[48]. Estas reações eletroquímicas são chamadas de reações não pareadas.

Métodos eletroquímicos onde ambas as reações, oxidação e redução, são aproveitáveis são chamadas de reações pareadas. Estes métodos maximizam o aproveitamento energético e reduzem a geração de resíduos, uma vez que reações de sacrifício não são necessárias. Como a eficiência de corrente é calculada pela razão entre a quantidade, em mols, de produto pela quantidade de carga, temos que a eficiência de corrente máxima das reações pareadas é de 200%, pois enquanto 1 mol de elétron passa pela célula eletroquímica, ambos os eletrodos geram produtos^[51].

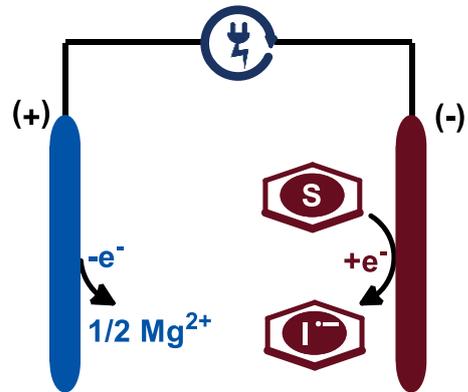
As reações pareadas podem ser divididas em: i) convergente, ii) linear ou sequencial, iii) divergente e, iv) paralela^[51]. Nas reações pareadas convergentes, dois intermediários radicais, cátion (I^1) e ânion (I^2) radicais, provenientes da oxidação e redução eletroquímica de dois substratos distintos (S^1 e S^2 , respectivamente), reagem entre si para formar o produto (P) eletroquímico (FIGURA 5C). Nas reações pareadas lineares (ou sequenciais), o produto (P) é formado após redução catódica, para gerar um intermediário ânion radical (I), e oxidação anódica do mesmo intermediário (I), ou vice-versa (FIGURA 5D). Nas reações pareadas divergente, o mesmo substrato (S) é reduzido e oxidado para formar dois produtos distintos (P1 e P2) (FIGURA 5E).

— *Eletrólise não pareada* —

A) Oxidação anódica

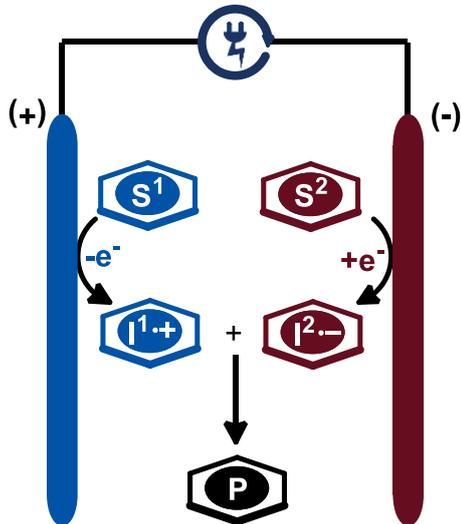


B) Redução catódica

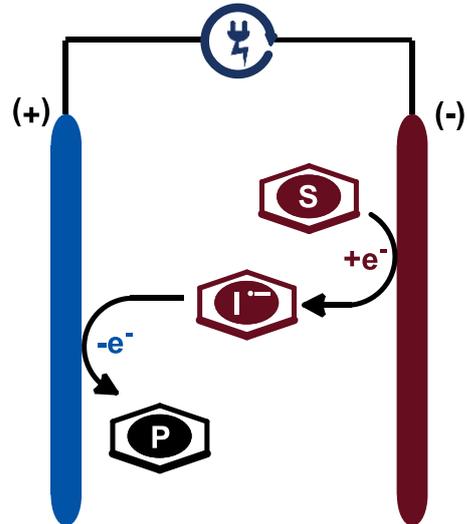


— *Eletrólise pareada* —

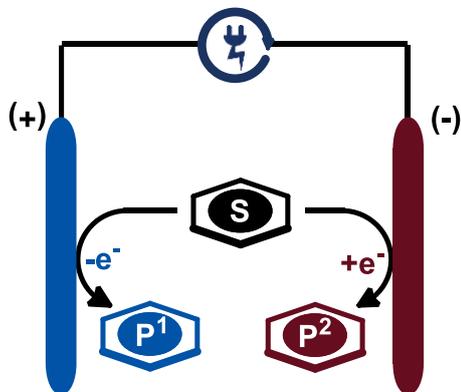
C) Convergente



D) Linear (sequencial)



E) Divergente



F) Paralela

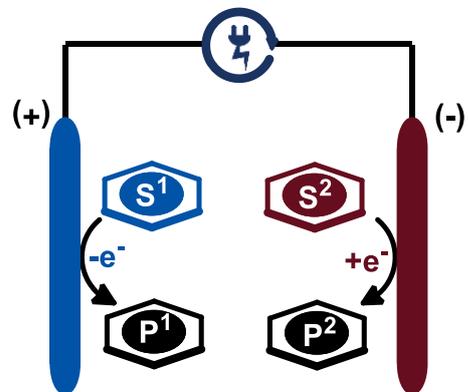


FIGURA 5: Eletrólise pareada A) oxidativa e B) redutiva. Eletrólise não pareada C) Convergente, D) Linear, E) divergente e F) paralela.

Na eletrólise pareada paralela, dois substratos (S1 e S2) são oxidados e reduzidos para formar dois produtos distintos (P1 e P2), sem interferência de um processo no outro (FIGURA 5F)^[51].

As sínteses fotoredox e a eletroquímica guardam muitas semelhanças, contudo, o método de geração dos intermediários radicalares são essencialmente diferentes. Na síntese fotoredox, a geração dos radicais é promovida pela luz no mesmo ambiente químico (ciclo fotoredox) (FIGURA 6A), na eletroquímica, pelos elétrons em macrorregiões distintas (eletrodos) (FIGURA 6B)^[1,50].

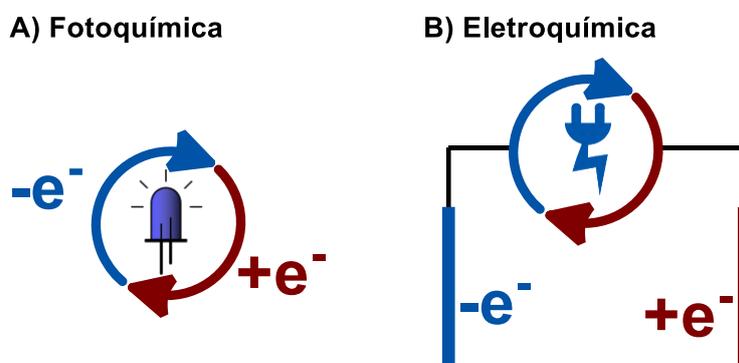


FIGURA 6: Representação do afastamento dos eventos redox para a A) fotoquímica (mesmo ciclo fotoredox) e, B) eletroquímica (macrorregiões distintas, eletrodos).

A baixa penetração da luz UV-Vis e a queda ôhmica são um dos grandes desafios das reações fotoquímicas e eletroquímicas, respectivamente. A queda ôhmica é a queda de potencial medida entre os eletrodos de trabalho e contra eletrodo (ou de referência) causada pela resistência da solução ao transporte de carga^[50]. Este fenômeno pode ser minimizado pelo uso de eletrólito suporte.

A penetração da luz no meio reacional, dada pela lei de Lambert-Beer, e a queda ôhmica são proporcionais ao caminho ótico e à distância inter-eletrodos, respectivamente (FIGURA 7A e B)^[9,50]. Quanto maior a distância menor é a penetração da luz e maior é a queda ôhmica.

A) Lei de Lambert-Beer


$$A = \varepsilon \cdot c \cdot d = \log \frac{I_0}{I}$$

$$A \sim d$$

B) Queda ôhmica


$$\Delta E_{\text{ohm}} = -I \cdot R_{\text{cel}} \text{ com } R_{\text{cel}} = \frac{d}{\rho \cdot A}$$

$$\Delta E_{\text{ohm}} \sim d$$

FIGURA 7: A) Lei de Lambert-Beer e B) Queda ôhmica. A = absorção, ΔE_{ohm} = queda ôhmica, ε = absortividade molar, c = concentração molar, d = distância, I_0 = intensidade luminosa incidente, I = Intensidade transmitida (esquerda), I = corrente elétrica (direita), R_{cel} = resistência elétrica da célula, ρ = condutância específica da solução, A = área do eletrodo de trabalho.

Um dos grandes desafios dos processos fotoquímicos e eletroquímicos sempre foi o escalonamento das reações. Nas reações fotoquímicas, o escalonamento é ainda prejudicado pela baixa penetração da luz UV-Vis em sistemas reacionais (FIGURA 8A). Além das dificuldades de escalonamento, há ainda a dificuldade para realizar um controle preciso de tempos reacionais, o que implica na irradiação excessiva de parte do produto transformado, ocorrendo em alguns casos, degradação e formação de subprodutos.

O uso de tecnologias de fluxo contínuo tem aumentado a eficiência de muitas reações químicas, propiciando, em geral, i) aumento da produtividade, ii) facilidade no escalonamento das reações químicas, iii) rapidez, iv) segurança, v) aumento da seletividade e reprodutibilidade, vi) melhora nos processos de transferência de massa e de calor, vii) redução da geração de resíduos. Uma das características mais notáveis da química de fluxo contínuo, e de onde advém muito dos benefícios supracitados, é a elevada razão área superficial-volume de seus reatores, que permite uma rápida e eficiente transferência de massa (mistura), térmica (calor), energia luminosa (fotoquímica) e energia elétrica (eletroquímica) para o conteúdo reacional (FIGURA 8B) [9,10,52–58].

Desta maneira, o uso da tecnologia de fluxo contínuo soluciona, em grande parte, as limitações das reações fotoquímicas e eletroquímicas observadas em

batelada. Na reação fotoquímica, o uso de micro-reatores e reatores tubulares permite a irradiação homogênea por todo o conteúdo da mistura reacional; na reação eletroquímica, a pequena distância inter-eletrodos (< 1 mm) reduz, significativamente, a queda ôhmica, propiciando a melhora na seletividade da reação e, em muitos casos, dispensando o uso de eletrólitos suporte^[1].

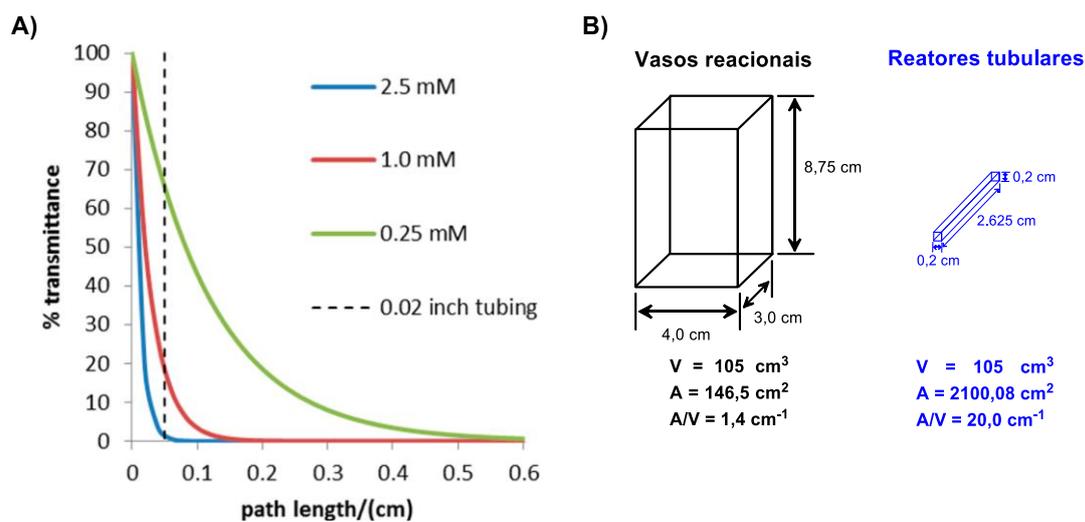


FIGURA 8: a) Decaimento exponencial da transmitância da luz em função da concentração do fluoróforo e do caminho ótico^[5]. b) relação A/V para vasos reacionais e reatores tubulares.

O uso de reatores contínuos para reações fotoquímicas e eletroquímicas tem promovido o desenvolvimento de diversos processos e arranjos industriais.^[52,59] Gradativamente, as indústrias químicas e farmacêuticas estão incorporando essa tecnologia em seus processos produtivos, como pode ser verificado em diversas patentes recentemente depositadas (TABELA 1)^[59]. As principais vantagens relatadas nestas patentes pela síntese em fluxo foram o aumento da segurança, eficiência, pureza, seletividade, produtividade e rendimento^[59]. Um exemplo interessante é o reator fotoquímico desenvolvido pela Merck para a produção da γ -fluoroleucina, o qual permite uma produção de 2,7 kg/h (FIGURA 9).

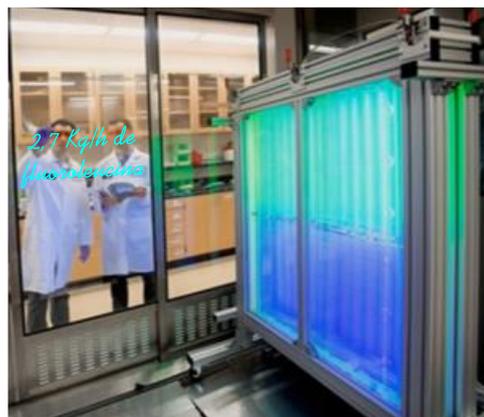
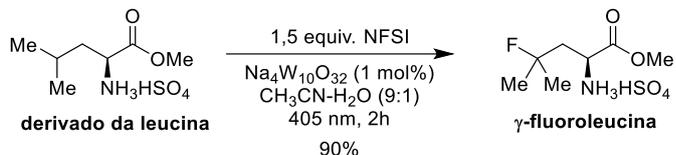
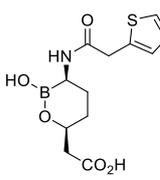
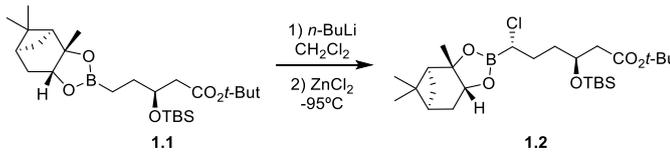
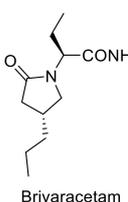
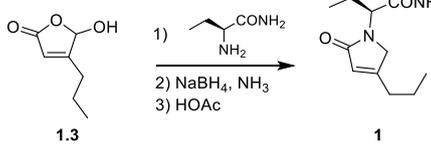
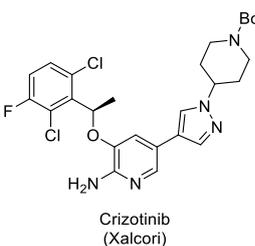
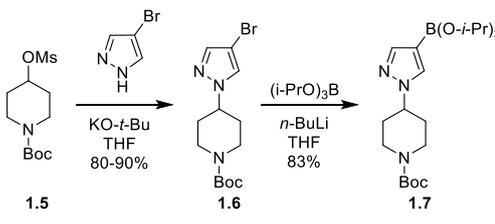


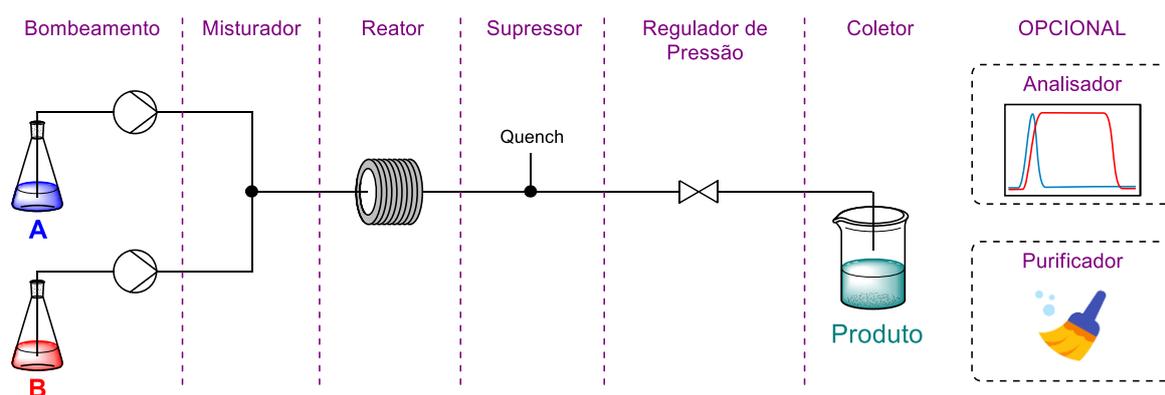
FIGURA 9: Reator fotoquímico em regime de fluxo contínuo desenvolvido pela Merck.

TABELA 1: Patentes depositadas de síntese de fármacos utilizando a tecnologia *flow chemistry*

Fármaco	Indústria	Etapa(s) em Flow
 Vaborbactam	Rempex WO 2016/100043	 1.1 $\xrightarrow[2) \text{ ZnCl}_2, -95^\circ\text{C}]{1) \text{ n-BuLi, CH}_2\text{Cl}_2}$ 1.2
 Brivaracetam (Briviact)	UCB US 6,911,461	 1.3 $\xrightarrow[3) \text{ HOAc}]{1) \text{ CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2, 2) \text{ NaBH}_4, \text{ NH}_3}$ 1.4
 Crizotinib (Xalcori)	Asymchem CN 105906656	 1.5 $\xrightarrow[80-90\%]{\text{KO-}t\text{-Bu, THF}}$ 1.6 $\xrightarrow[83\%]{(i\text{-PrO})_3\text{B, n-BuLi, THF}}$ 1.7

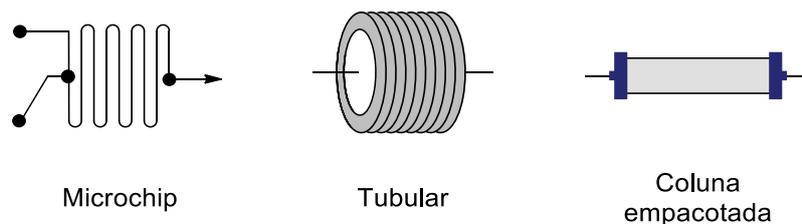
1.4 Tecnologias para o desenvolvimento de reações em regime de fluxo contínuo.

Em geral, a síntese em fluxo contínuo pode ser dividida em alguns módulos: bombeamento, misturador, reator, supressor, controlador de pressão, coletor do produto, purificador e analisador (ESQUEMA 11)^[52].



ESQUEMA 11: Esquema geral de arranjo experimental em fluxo.

Inicialmente, os reagentes devem ser bombeados para dentro do sistema utilizando-se bombas de alta precisão, como as usadas em cromatógrafos líquidos de alta eficiência (HPLC), bombas de seringa ou bombas peristálticas. Em seguida, os reagentes são direcionados a um misturador a fim de permitir a mistura rápida e eficiente dos compostos. O misturador pode ser ativo ou passivo. No primeiro, a mistura é realizada por algum agente externo, como o ultrassom; no segundo, pelas próprias características de *design* do misturador^[52]. Depois a mistura é introduzida em um reator, que geralmente são do tipo microchip, tubular ou coluna empacotada (ESQUEMA 12).



ESQUEMA 12: Principais tipos de reatores em *flow chemistry*.

Para aplicações fotoquímicas, frequentemente são empregados os reatores tubulares e microchips^[52]. A vantagem do primeiro está relacionada ao fácil escalonamento das reações e o baixo custo deste tipo de reator^[10]. O material de fabricação do reator deve possuir alta transmitância de fontes de luz UV-Vis, como o flúor-polímero (PFE). Na construção dos reatores é possível utilizar tubos de comprimentos elevados (dezenas de metros) e diâmetro interno de poucos milímetros, o que coloca praticamente toda a mistura reacional em contato eficiente com as fontes de luz multidirecionais (UV, CFL ou LED), conforme destacado no fotoreator desenvolvido pelo nosso grupo (FIGURA 10). Como mencionado anteriormente, isso resulta num aumento da eficiência do processo em todos os sentidos, seja pelos rendimentos, tempo e até mesmo na diminuição significativa da formação de produtos secundários^[57].



FIGURA 10: Reator fotoquímico em tubo de PFA (1/8 in, O.D), construído em nosso laboratório.

Geralmente, após o bombeamento da mistura reacional pelo reator, um supressor de reação (*quencher*) é adicionado à mistura a fim de evitar que a reação continue, e determinar com precisão o tempo de residência da mistura, ou que reações laterais ocorram. Em reações fotoquímicas, a adição do *quencher* é muitas vezes desnecessária, uma vez que o agente promotor da reação é a própria luz. Em seguida, a mistura é bombeada através de uma válvula reguladora de pressão cuja finalidade é controlar a pressão do sistema ou mesmo evitar o contrafluxo da mistura reacional, que pode ocorrer principalmente em reações que liberam gases.

Por último, o sistema é despressurizado e a mistura é coletada em um balão coletor. Em laboratório, a purificação e análise do produto são comumente realizados em uma etapa posterior. Porém, em aplicações industriais, muitas vezes é desejável um método de purificação contínua e análise *inline* dos produtos formados.

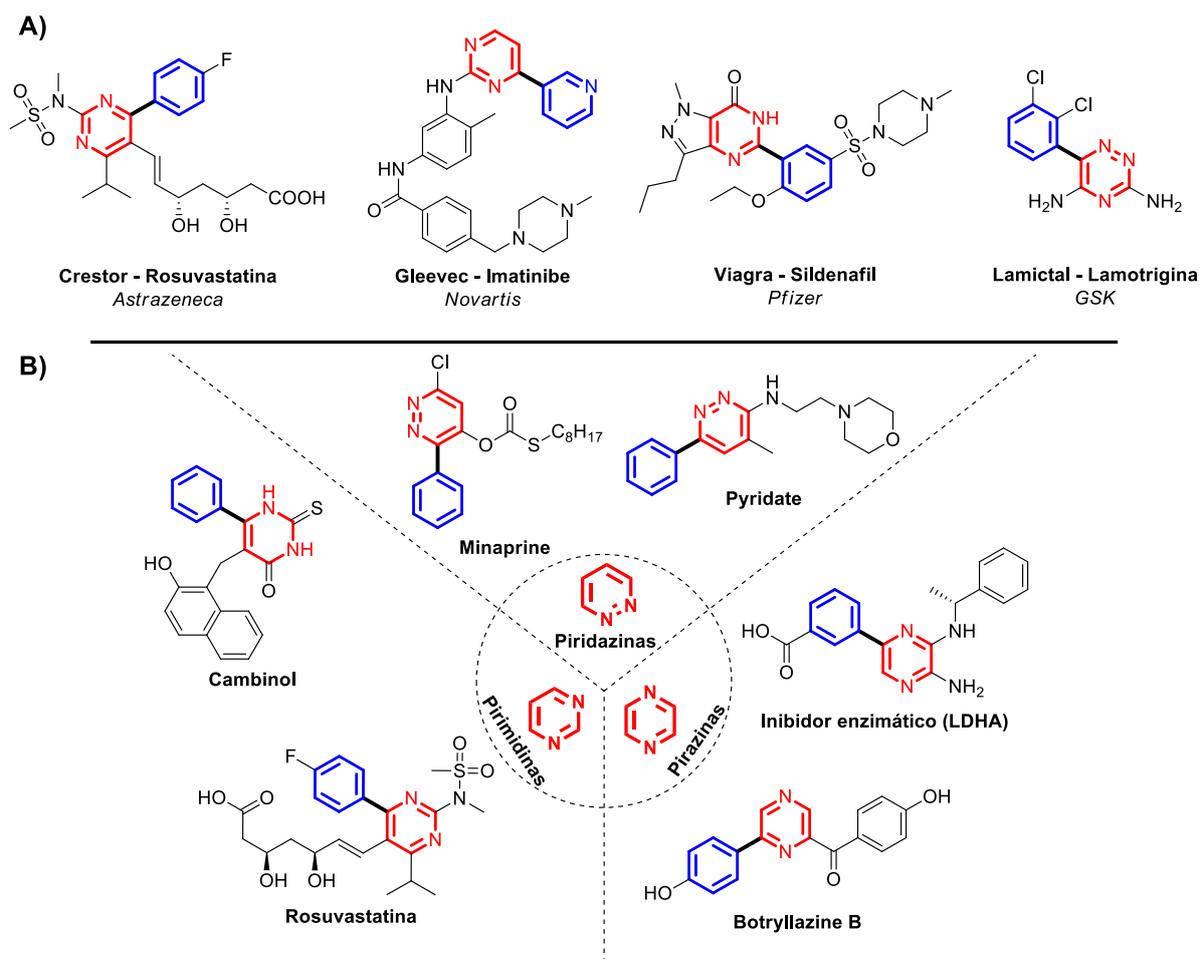
A tecnologia de fluxo contínuo permite ainda a manipulação segura e eficiente de reações gás-líquido em sistemas pressurizados para a eficiente difusão do gás à solução, em sistemas *plug-flow*. Sistemas mais eficientes de difusão de gases já foram desenvolvidos por Ley e colaboradores, denominado “*tube-in-tube*”. Estes reatores consistem em um tubo externo e impermeável (cerca de 3,2 mm de diâmetro externo (OD) e 1,6 mm de diâmetro interno (ID) contendo um tubo interno semipermeável - Teflon® AF2400 (aproximadamente de 1,0 mm OD. e 0,8 mm I. D.). Por meio deste arranjo “*tube-in-tube*” gases em geral (CO, CO₂, H₂, O₂, NH₃, acetileno, etc) podem saturar a mistura reacional com esses gases e promover diversas transformações químicas de forma eficiente e segura.^[60,61]

2 FOTOARILAÇÃO DE DIAZINAS COM SAL DE ARILDIAZÔNIO VIA COMPLEXO EDA

2.1 Funcionalizações de *N*-heteroarenos

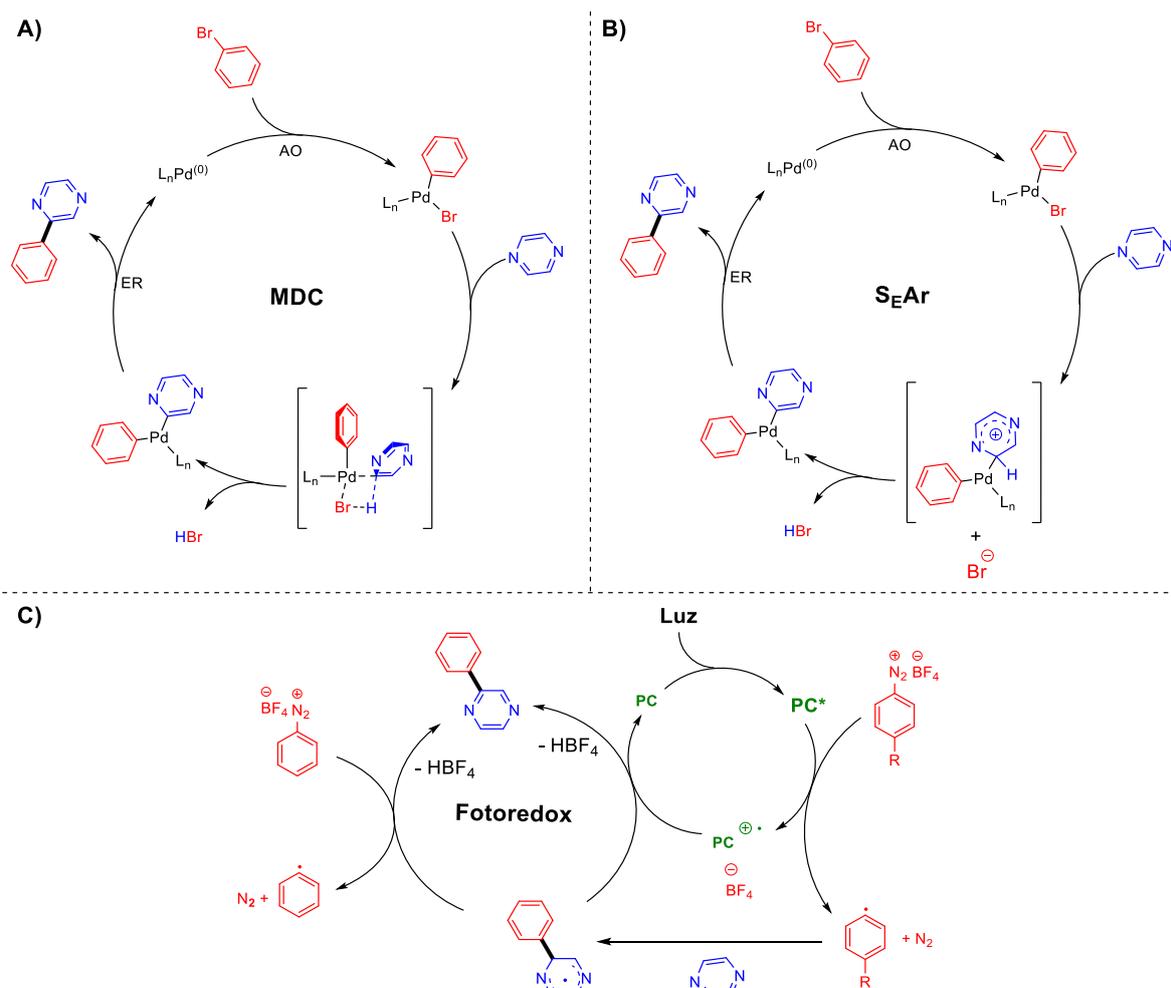
Os fragmentos de *N*-heteroarenos arilados compõem o núcleo central de diversos insumos farmacêuticos ativos (IFA), e as farmacêuticas detentoras das patentes desses produtos faturam dezenas de bilhões de dólares anualmente com sua comercialização (ESQUEMA 13A). Dentre esses compostos se destacam as 1,*n*-diazinas ($n = 2, 3, 4$) representadas pelas piridazinas ($n = 2$), pirimidinas ($n = 3$) e pirazinas ($n = 4$) (ESQUEMA 13B). Os derivados arilados desses compostos possuem uma grande diversidade de aplicação biológica, como a Rosuvastatina (Crestor[®]), o Imatinibe (Gleevec[®]), o Sildenafil (Viagra[®]) e os compostos em desenvolvimento: Cambinol e Botrilazina. O Cambinol é um inibidor SIRT1 e SIRT2 (sirtuínas tipo 1 e 2) cuja atividade anticâncer foi comprovada em estudos pré-clínicos,^[62] e a Botrilazina é um inibidor da aldose redutase humana com aplicação voltada a pacientes com diabetes.^[63]

A arilação de heteroarenos pela funcionalização da ligação C–H é o método mais direto para a obtenção de heteroarenos arilados^[64]. Os protocolos frequentemente empregados utilizam catalisadores de metais de transição para essa transformação, como Ru, Pd, Ni, Ag e Fe. No entanto, algumas aplicações sintéticas são limitadas devido ao alto custo desses metais, à própria contaminação do produto de interesse com o metal utilizado e às altas temperaturas exigidas em alguns processos^[65].



ESQUEMA 13: Compostos biologicamente ativos de *N*-heteroarenos arilados.

Outra limitação dos métodos catalisados por metais de transição são as arilações de *N*-heteroarenos deficientes de elétrons, como é o caso das diazinas, pois nestes sistemas os mecanismos envolvidos, metalação/desprotonação concertada (MDC) (ESQUEMA 14A) e substituição eletrofílica aromática (S_{EAr}) (ESQUEMA 14B), não ocorrem eficientemente^[64,66]. Nestes casos, a arilação fotoredox radicalar mediada por luz visível pode ser uma alternativa eficaz para a obtenção dos substituintes arilados (ESQUEMA 14C)^[65].



ESQUEMA 14: Mecanismos de arilações de compostos aromáticos. A) Metação/Desprotonação concertada. B) Substituição Eletrofílica Aromática e C) Fotoredox. As abreviações AO, ER e OS significam adição oxidativa, eliminação redutiva e fotocatalisador, respectivamente.

A funcionalização radicalar de *N*-heteroarenos foi primeiramente relatada pelo químico italiano Francesco Minisci em 1971. Uma mistura de 3 equivalentes de sais de prata com 30 mol% de persulfato de amônio em meio ácido promoveu a descarboxilação redutiva radicalar de ácidos carboxílicos para a formação de alquil radicais. A reação desses radicais com a piridina forneceu o produto com rendimentos de até 93%^[67] (ESQUEMA 15A). Embora pioneiro, o uso em excesso de sais de prata desestimula a sua adoção.

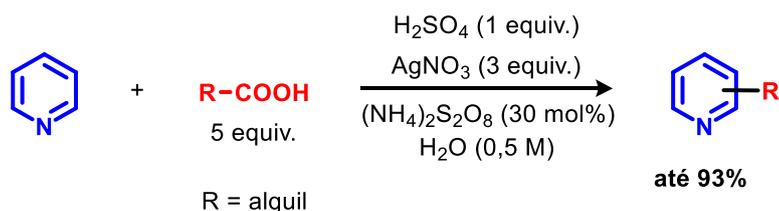
Em 2010, Phil Baran reexplorou a química de Minisci com o uso de ácidos arilborônicos como fonte de radicais arilas. Assim, piridinas e diazinas ariladas

foram obtidas em até 96% de rendimento^[68]. Os autores foram capazes de reduzir a quantidade requerida de sais de prata para 20 mol%, no entanto, 3 equivalentes de oxidante ainda foram necessários (ESQUEMA 15B).

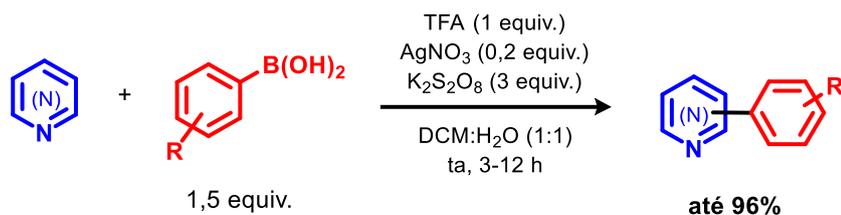
Mais tarde, em 2014, Xiao e colaboradores^[64] reportaram a arilação fotocatalisada de uma série de *N*-heteroarenos deficientes em elétrons como piridinas, xantinas, tiazóis, pirazinas e piridazinas utilizando sal de arildiazônio como agente arilante e complexo de rutênio ($\text{Ru}(\text{bby})_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) como fotocatalisador. Os autores verificaram uma melhora substancial da reação em solvente aquoso. Porém, tempos demasiadamente longos (60 a 80 horas) e fotocatalisadores de metais de transição ainda foram requeridos (ESQUEMA 15C).

Em 2019, nosso grupo reportou uma metodologia para a fotoarilação de piridinas com sais de arildiazônio que dispensa o uso de fotocatalisadores externos. A formação de um complexo EDA entre a piridina base livre e o sal de arildiazônio foi a espécie fotoativa responsável pela absorção da irradiação luminosa e transferência eletrônica entre as espécies^[69]. Rendimentos de até 96% foram obtidos após irradiação de uma mistura aquosa de sal de arildiazônio e cloridrato de piridina (ESQUEMA 15D).

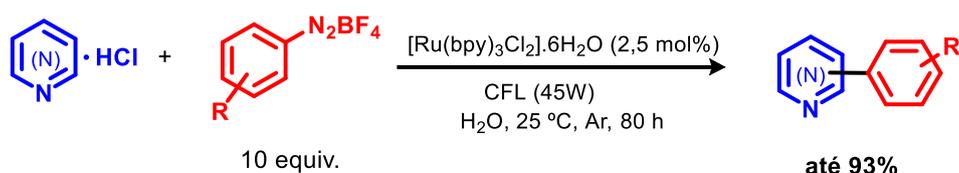
a) Minisci *et al* (1971)



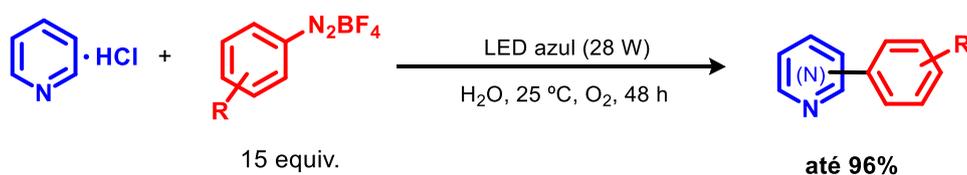
b) Baran *et al* (2010)



c) Xiao *et al* (2014)



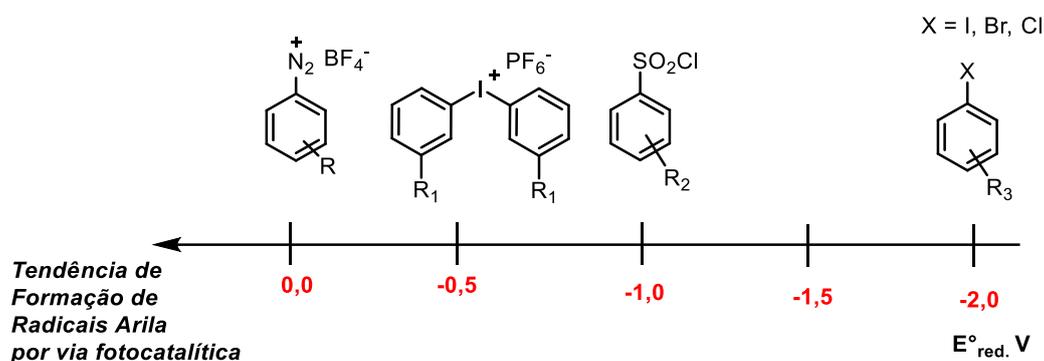
d) de Oliveira *et al* (2019)



ESQUEMA 15: Reações de funcionalização C(sp²)-H radicalar de piridinas e diazinas.

Dado o exposto, nos questionamos se a metodologia de fotoarilação de piridinas via complexo EDA poderia ser aplicada para outros *N*-heteroarenos. Desta maneira, esforços foram investidos no estudo da fotoarilação de *N*-heteroarenos deficientes em elétrons das classes das diazinas (pirimidinas, pirazinas e piridazinas) via complexo EDA.

Dentre os precursores de radicais arila, os sais de arildiazônio foram selecionados para este estudo devido à facilidade de redução desses compostos em solução^[70] (ESQUEMA 16). Suas sínteses consistem na mistura da anilina com uma fonte de nitrito (nitrito de sódio ou nitrito de *terc*-butila) na presença de ácido inorgânico ou orgânico (HCl, HBF₄, H₂SO₄, RCO₂H, RSO₃H)^[71]. Embora eficientes, questões relacionadas à segurança durante o manuseio e a preparação desses compostos devem ser observadas, uma vez que sais de diazônio são potencialmente explosivos à fricção^[72]. A versão alquila desses sais pode ser muito instável e perigosa, sendo que o seu uso deve ser evitado.



ESQUEMA 16: Tendência na formação do radical arila.

2.2 Objetivos

Estudar a reação de fotoarilação de *N*-heteroarenos deficientes em elétrons, como as piridazinas, pirimidinas e pirazina, utilizando sais de arildiazônio como precursores de radicais arila via complexo EDA. Ademais, estudar a transposição da metodologia desenvolvida em batelada para o regime de fluxo contínuo visando escalonamento e segurança da transformação.

2.3 Resultados e Discussões

2.3.1 Construção do fotoreator para as reações em batelada

A absorção do fóton é o processo fotofísico fundamental de qualquer reação fotoquímica, sendo a sobreposição dos espectros de emissão da luz com o de absorção do fotocatalisador essencial para que essas reações ocorram. Os fotocatalisadores empregados neste trabalho possuem absorção entre 400 a 500 nm. Por esse motivo, a fonte de luz utilizada na construção dos reatores foram os *Light Emitting Diodes* (LED) da cor azul, com máximo de emissão em 455 nm (FIGURA 11A). Outro aspecto considerado na construção do reator foi a potência dos LED. Fontes de luz de alta potência, como os *High Power Light Emitting Diodes* (HPLED), tem melhorado a cinética de vários processos fotocatalíticos^[73]. Portanto, quatro chips LED de alta potência (30 W cada) foram utilizados na montagem dos reatores (FIGURA 11B).

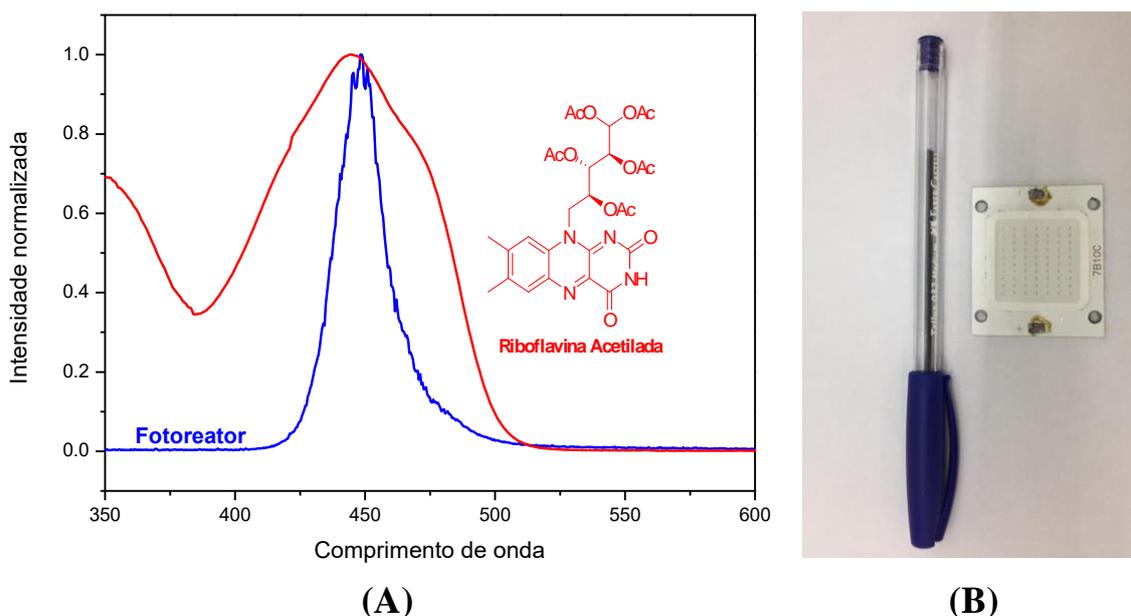


FIGURA 11: (A) Sobreposição dos espectros de emissão da luz azul com o espectro de absorção da riboflavina tetracetilada. (B) Chip HPLED.

Para montagem do fotoreator, os chips HPLED foram instalados em placas de alumínio dissipadoras de calor com o auxílio de uma pasta térmica adesiva. Em seguida, uma folha de papel alumínio foi adicionada ao redor do chip para refletir de volta ao meio reacional os fótons não absorvidos (FIGURA 12A). Posteriormente, os fios foram soldados nos terminais eletrônicos do LED e uma “fita isolante líquida” foi adicionada para isolar as ligações elétricas e evitar acidentes (FIGURA 12B).



FIGURA 12: (A) Recobrimento da placa dissipadora de calor com papel alumínio. (B) Colagem dos chips e soldagem dos fios nos terminais eletrônicos.

As quatro partes do reator foram conectadas utilizando cantoneiras e parafusos. As partes foram conectadas com o cuidado de manter os LED concêntricos um ao outro e, desta maneira, concentrar a irradiação no centro do reator (FIGURA 13A). A grande quantidade de luz provocou o aumento demasiado da temperatura do reator ($>70^{\circ}\text{C}$). A instalação de um sistema de ventilação forçada e a elevação do reator da base da bancada (FIGURA 13B) minimizaram o aumento da temperatura para, no máximo, $32,5^{\circ}\text{C}$ (FIGURA 14A).



(A)

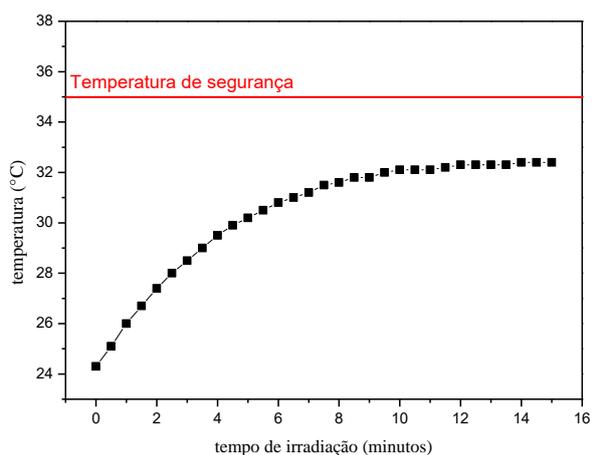
(B)



(C)

FIGURA 13: (A) Conexão das quatro partes do fotoreator. (B) Recirculação forçada do ar e elevação do reator da bancada. C) Montagem completa do reator.

A elevação do reator da bancada impossibilitou a utilização de chapas de agitação magnética convencionais. Assim, um pequeno agitador tipo agulha foi construído com um motor DC, um ímã e um regulador de tensão (*dimmer*) (FIGURA 14B).



(A)



(B)

FIGURA 14: (A) Evolução da temperatura do meio reacional em função do tempo de irradiação. (B) Montagem do sistema de agitação do fotoreator.

Um sistema automatizado de controle de tempo de irradiação (*timer*), luminosidade e temperatura foi implementado utilizando a plataforma Arduino. Os sensores de luminosidade e temperatura utilizados foram o LDR de 5mm e o DS18b20, respectivamente (FIGURA 15A).

A automação do reator conferiu segurança, facilidade e controle dos parâmetros de irradiação. O controle preciso do tempo de irradiação foi possível pela programação de um *timer* (FIGURA 15C) acoplado a um relé, cujo tempo pode ser ajustado pelo usuário utilizando os *push button* instalados na *proto board* (FIGURA 15B).

O sensor LDR, instalado dentro do próprio reator, é sensível às variações da luminosidade causadas por falta de energia ou parada proposital da irradiação. A automação do reator, com o auxílio desse sensor, detecta a queda de luminosidade e o tempo de irradiação é pausado imediatamente. A temperatura do interior do reator é monitorada continuamente durante toda a irradiação pelo sensor DS18b20. O reator foi programado para que em situações onde a temperatura exceda 35°C, a irradiação seja desligada, e somente será novamente ligada quando a temperatura for inferior a 30°C.

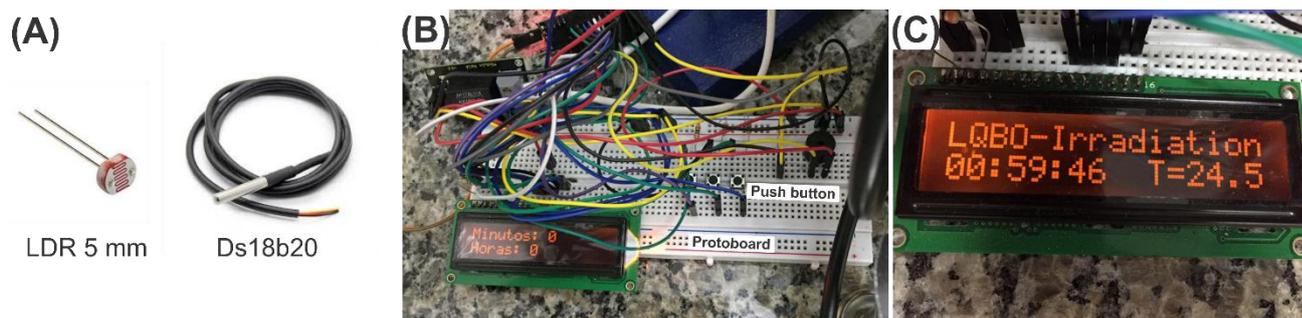


FIGURA 15: Montagem do sistema de automação. A) sensores de luminosidade LDR de 5mm e de temperatura Ds18b20. B) Foto da *protoboard* evidenciando os *push button* e as instalações elétricas. C) Display mostrando o timer regressivo de irradiação e a temperatura interna do reator.

2.3.2 Construção do fotoreator para reações em regime de fluxo contínuo

Os mesmos parâmetros de irradiação utilizados no reator em batelada foram utilizados no reator em fluxo, ou seja, comprimento de onda de emissão em 455 nm e potência de 120 W. Porém, enquanto a densidade ótica do reator em batelada foi concentrada em um único ponto, no reator em fluxo, a radiação deve ser distribuída por toda a extensão do tubo reacional. A geometria mais apropriada para este tipo de reator é cilíndrica. Assim, um tubo de PFA (OD: 3,17 mm, ID: 1,59 mm) foi enrolado em um tubo de vidro transparente de 8 cm de diâmetro e o conjunto foi disposto dentro de um segundo tubo de alumínio de 12 cm de diâmetro com os LED previamente instalados (FIGURA 16A).

O sistema de irradiação foi construído a partir de uma fita de LED azul de $25 \text{ W}\cdot\text{m}^{-1}$ contendo 24 conjuntos de 6 LED. As fitas foram cortadas em uma série contendo 4 conjuntos (FIGURA 16B). Os conjuntos foram então conectados um ao outro em série novamente por meio de um pequeno pedaço de fio, com todos os terminais devidamente soldados (FIGURA 16C). Em seguida, os conjuntos foram agrupados com o auxílio de uma fita dupla-face (FIGURA 16D). Antes de

conectar à superfície metálica do reator, eles foram testados a fim de verificar o seu pleno funcionamento (FIGURA 16E). Posteriormente, todos os conjuntos de LED foram conectados à superfície do reator (FIGURA 16F). A construção foi finalizada após o encaixe do vidro contendo o tubo de PFA enrolado à base do reator. Para evitar o superaquecimento do reator também foram instalados dois sistemas de ventilação forçada, um na parte inferior e outro na superior (FIGURA 16G).

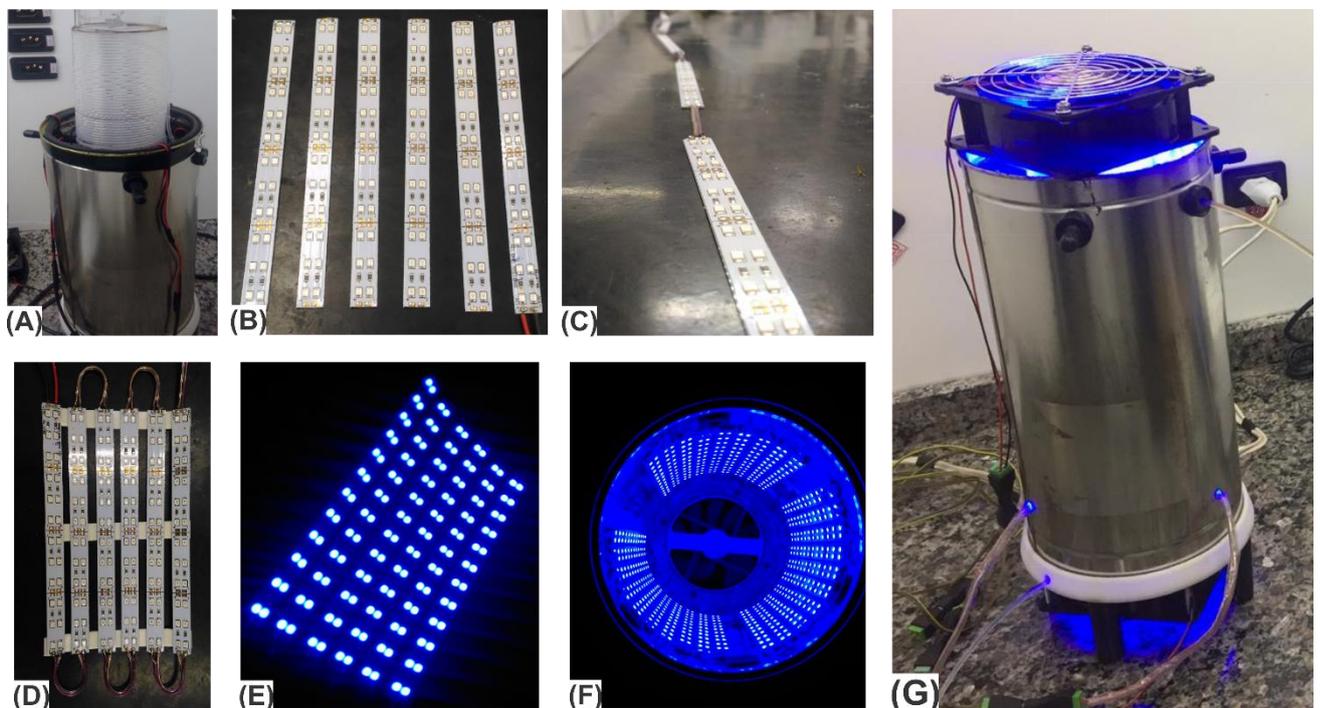


FIGURA 16: Fotos ilustrativas da montagem do fotoreator em regime de fluxo contínuo. A) Tubo de PFA enrolado ao tubo de vidro sendo encaixado no tubo de alumínio contendo os LED. B) Fita LED já devidamente cortada em 4 conjuntos. C) Conexão dos conjuntos com pequeno pedaço de fio. D) Conjuntos agrupados com fita dupla-face. E) Teste de funcionamento dos LED. F) Tubo metálico com os LED instalados. G) Instalação dos dois sistemas forçados de ventilação e teste final do fotoreator.

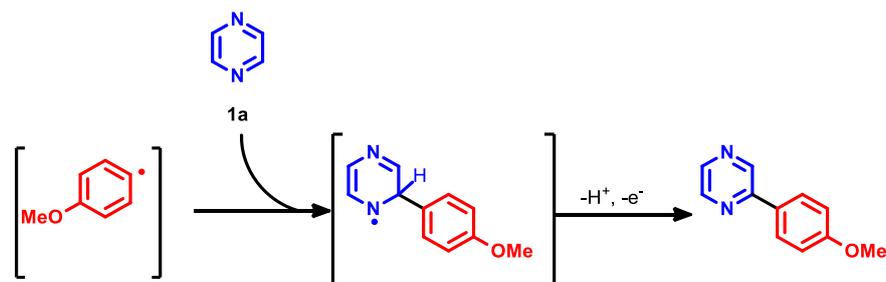
2.3.3 Otimização dos parâmetros reacionais

Dentre as diazinas disponíveis (piridazina, pirimidina e pirazina), a pirazina foi selecionada como modelo devido à simetria de sua estrutura, cuja arilação fornece apenas um regioisômero. Assim, a irradiação com LED azul (455 nm, 120 W) de uma mistura contendo 7,5 equivalentes de pirazina base livre (**2.1a**) e sal de tetrafluoroborato de 4-metóxi-benzenodiazônio (**2.2a**) em água (0,2 M) por 14 horas à 33 °C em atmosfera de oxigênio forneceu o produto 2-(4-metoxifenil)pirazina (**2.3a**) com 20% de rendimento (TABELA 2, entrada 1). Sob as mesmas condições, mas na ausência de irradiação e à 40 °C, o composto **2.3a** foi obtido em apenas 2% (TABELA 2, entrada 2).

O aumento do excesso de pirazina para 15 equiv. (TABELA 2, entrada 3), 25 equiv. (TABELA 2, entrada 4) e 30 equiv. (TABELA 2, entrada 5) forneceu o produto **2.3a** com rendimentos de 43, 52 e 59%, respectivamente. A utilização de um grande excesso da pirazina tornaria a metodologia menos atrativa, assim, nos experimentos subsequentes foram utilizados no máximo 15 equivalentes de pirazina. Também foi avaliada a utilização de excesso de sal de arildiazônio **2.2a** ao invés da pirazina **2.1a**, porém, o rendimento reacional foi de apenas 2% (TABELA 2, entrada 6).

Posteriormente, o tempo de irradiação na obtenção do produto foi avaliado. O rendimento reacional não foi alterado com o aumento do tempo de irradiação para 24 h (TABELA 2, entrada 7) demonstrando que o aumento do tempo de irradiação não causa a degradação do produto e que 14 h já seriam suficientes para a obtenção do produto na faixa dos 40% de rendimento.

Outra estratégia adotada para tentar aumentar a eficiência da reação foi utilizar um oxidante, como o persulfato de amônio ((NH₄)₂S₂O₈), com o objetivo de auxiliar a re-aromatização do anel pirazínico^[68,74] (ESQUEMA 17). Porém, o rendimento com esse oxidante foi de apenas 19% (TABELA 2, entrada 8).



ESQUEMA 17: Re-oxidação do anel aromático pirazínico.

TABELA 2: Otimização da reação de fotoarilação da pirazina (**2.1a**) com o sal 4-metoxi-benzenodiazônio (**2.2a**)

Entrada	2.1a (mmol)	2.2a (mmol)	luz	Temper. (°C)	Oxidante	Tempo	Rendimento (%) ^a
1	0,75	0,1	Azul	33	O ₂	14	20
2	0,75	0,1	Escuro	40	O ₂	14	2
3	1,5	0,1	Azul	33	O ₂	14	43
4	2,5	0,1	Azul	33	O ₂	14	52
5	3,0	0,1	Azul	33	O ₂	14	59
6	0,3	0,6	Azul	33	O ₂	14	2
7	1,5	0,1	Azul	33	O ₂	24	44
8	1,5	0,1	Azul	33	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (2 equiv.)	14	19

^aRendimento calculado por ¹H RMN, usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão externo

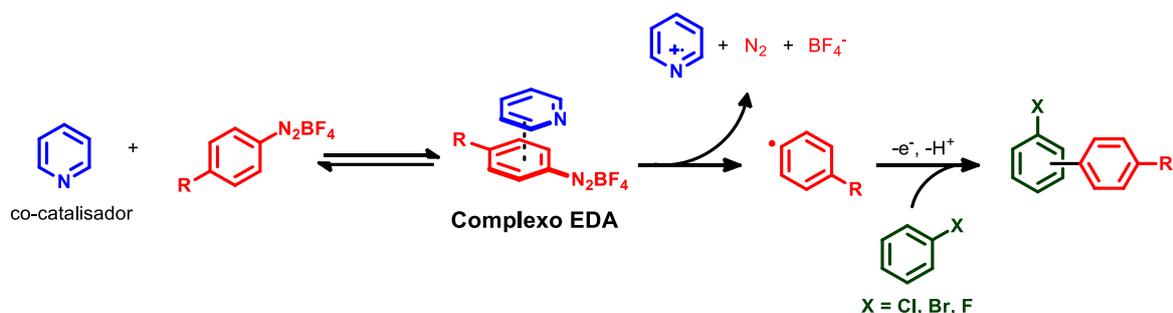
Inúmeras metodologias relatam o uso do cátion piridínio como o substrato eletrofílico da adição radicalar na reação do tipo Minisci^[64,67,75,76]. Assim, a reação foi testada com cloridrato de pirazina (**2.1b**). A irradiação de uma solução contendo 0,1 mmol de sal de 4-metóxi-benzenodiazônio (**2.2a**) com cloridrato de

pirazina em água forneceu o composto **2.3a** em apenas 8% (TABELA 3, entrada 1). O cloridrato de pirazina foi, provavelmente, desprotonado em água, uma vez que o seu pKa é de 0,6^[77].

O solvente, em fotocatalise, desempenha um papel fundamental na estabilização das espécies excitadas, dos intermediários reacionais e, no caso do mecanismo EDA, na estabilização do complexo formado no estado fundamental^[78]. Assim, o rendimento da reação com cloridrato de pirazina (**2.1b**) foi avaliado em diferentes solventes, contudo, a baixa solubilidade de **2.1b** em solventes orgânicos limitou essa avaliação a somente alguns solventes ou misturas de solventes com o DMSO, o qual a solubilidade do cloridrato de pirazina é alta. Felizmente, em DMSO, o rendimento do composto **2.3a** foi de 81% (TABELA 3, entrada 2). Provavelmente, a manutenção da protonação do cloridrato e a estabilidade do complexo EDA neste solvente devem ter propiciado este salto de rendimento. A reação com dimetilformamida (DMF) forneceu apenas 9% de rendimento (TABELA 3, entrada 3), e as misturas contendo quantidades iguais de DMSO e nitrometano (CH₃NO₂) e de DMSO e acetonitrila (CH₃CN) forneceram 37 e 44% de rendimento, respectivamente (TABELA 3, entradas 4 e 5). A reação, em DMSO, da pirazina base livre (**2.1a**) com o sal de diazônio (**2.2a**) forneceu o composto **2.3a** em apenas 15% de rendimento (TABELA 3, entrada 6), demonstrando a grande importância que o cátion eletrofílico pirazíneo tem para o sucesso da reação.

A protonação da pirazina base livre (**2.1a**) *in situ* foi avaliada com o objetivo de simplificar a metodologia reacional, para isso, o ácido *p*-toluenosulfônico (PTSA), cujo pKa é de -2,8, foi utilizado. O rendimento da reação usando pirazina base livre (**2.1a**) e 15 equivalentes de PTSA foi de 65% (TABELA 3, entrada 7). O aumento da quantidade de PTSA não levou ao aumento do rendimento reacional (TABELA 3, entrada 8). Provavelmente a presença de um contra-íon volumoso no meio reacional deve prejudicar a formação do complexo EDA.

Em 2019, Anna Lee e colaboradores^[79] mostraram que a reação de arilação entre sal de arildiazônio e haleto de arila foi co-catalisada por piridina em DMSO. A formação de um complexo EDA fotoativo entre a piridina e o sal de diazônio permitiu a geração de radicais arila no meio reacional, os quais reagiram com o haleto de arila para formar os aril haleto de arila (ESQUEMA 18). Essa estratégia foi avaliada para a fotoarilação do cloridrato da pirazina (**2.1b**) com alguns co-catalisadores voltados a esse propósito. Os rendimentos obtidos na presença de trietilamina^[80], 1,3,5-trimetoxibenzeno^[80], piridina^[79] e 1,2,4,5-tetrametilbenzeno foram de 13%, 28%, 33% e 43% (TABELA 3, entradas 9–12), respectivamente.



ESQUEMA 18: Fotoarilação de haleto de arila com sais de arildiazônio utilizando piridina como co-catalisador para formação de complexos EDA.

O aumento do tempo reacional para 24 horas não provocou o aumento do rendimento, que foi de 79% (TABELA 3, entrada 13). Ademais, a redução do excesso de cloridrato para 10 equivalentes reduziu o rendimento para 51% (TABELA 3, entrada 14).

TABELA 3: Otimização da reação de fotoarilação do cloridrado de pirazina (**2.1b**) com o sal 4-metoxi-benzenodiazônio (**2.2a**)



Entr.	2.1b (equiv)	2.2a (mmol)	Solvente	Temper. (°C)	Aditivo	Tempo	Rend. (%) ^a
1	15	0,1	H ₂ O	33	-	14	8
2	15	0,1	DMSO	33	-	14	81
3	15	0,1	DMF	33	-	14	9
4	15	0,1	DMSO:CH ₃ NO ₂ (1:1)	33	-	14	37
5	15	0,1	DMSO:CH ₃ CN (1:1)	33	-	14	44
6^b	15	0,1	DMSO	33	-	14	15
7^b	15	0,1	DMSO	33	PTSA (15 equiv.)	14	65
8^b	15	0,1	DMSO	33	PTSA (20 equiv.)	14	66
9	15	0,1	DMSO	33	Et ₃ N (2 equiv.)	14	13
10 ^c	15	0,1	DMSO	33	TMB (2 equiv.)	14	28
11	15	0,1	DMSO	33	Piridina (2 equiv.)	14	33
12	15	0,1	DMSO	33	TMeB (2 equiv.)	14	43
13	15	0,1	DMSO	33	-	24	79
14	15	0,1	DMSO:CH ₃ CN (1:1)	-22	-	14	51
15	15	0,1	DMSO:CH ₃ CN (3:1)	-22	-	14	54
16 ^b	15	0,1	DMSO	33	TPPF ₂₀ (10 mol%)	14	20
17	15	0,1	DMSO	33	RFTA (10 mol%)	14	86
18	10	0,1	DMSO	33	RFTA (10 mol%)	14	60

^aRendimento calculado por ¹H RMN, usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão externo. ^bFoi usado pirazina base livre (**2.1a**). ^cFoi usado tetrametilbenzeno como padrão para o cálculo do rendimento por ¹H RMN. PTSA: ácido *p*-toluenosulfônico, TMB: 1,3,5-trimetoxibenzeno, TMeB: 1,2,4,5-tetrametilbenzeno.

Por fim, o efeito da redução da temperatura no rendimento da reação foi avaliado. Resultados anteriores do grupo sugerem que essa é uma boa estratégia para a arilação de enolacetatos^[81]. Neste caso, uma mistura contendo quantidades iguais de DMSO e CH₃CN foi utilizada para evitar o congelamento da mistura reacional. O rendimento da reação, conforme mostrado anteriormente, foi de 44% para a reação a 33 °C (TABELA 3, entrada 5), interessante, um aumento para 51% foi obtido realizando a reação a -22 °C (TABELA 3, entrada 14). O aumento da quantidade de DMSO para (3:1) aumentou o rendimento para 54% a -22 °C (TABELA 3, entrada 15).

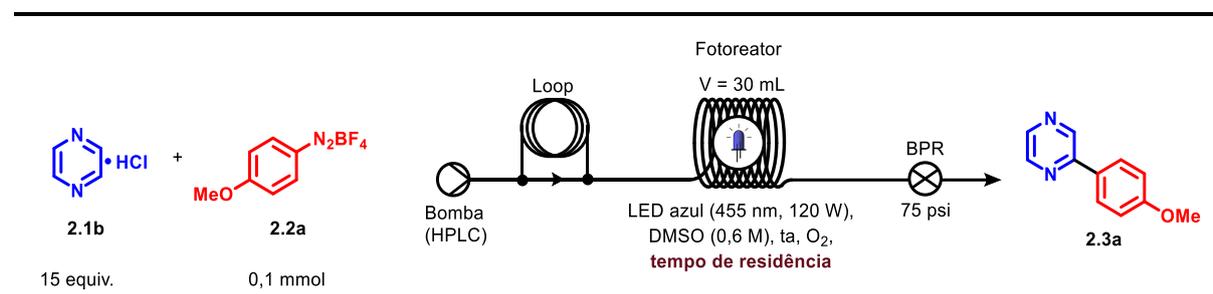
Alguns fotocatalisadores orgânicos externos foram avaliados. O uso de 10 mol% de 5,10,15,20-tetrakis(pentafluorofenil)porfirina (TPPF₂₀) forneceu o composto **2.3a** com 20% de rendimento (TABELA 3, entrada 16). No entanto, a fim de evitar a protonação e, conseqüente inativação da porfirina, a reação foi realizada com a pirazina base livre (**2.1a**) ao invés do seu cloridrato. Já o fotocatalisador riboflavina tetraacetilada (RFTA) foi testado com cloridrato de pirazina (**2.1b**), sendo o produto obtido com 86% de rendimento (TABELA 3, entrada 17). Embora a reação na presença de RFTA tenha sido maior que na sua ausência (81%, TABELA 3, entrada 2), o uso de fotocatalisadores externos não proporcionou melhora significativa no rendimento, redução do tempo reacional e redução da quantidade de diazinas na reação (TABELA 3, entrada 18), resultados estes que não justificam o seu uso na reação.

Após a otimização da reação em batelada foi decidido transpor a metodologia para o regime de fluxo contínuo. Uma mistura contendo sal de 4-metoxibenzenodiazônio (0,5 mmol) e cloridrato de pirazina (15 equivalentes) em DMSO (0,2 M) foi bombeada através do fotoreator pela bomba de HPLC. O bruto reacional foi coletado após passagem pelo *back pressure* (BPR).

Diversos tempos de residência foram avaliados (TABELA 4, entradas 1–3). O maior rendimento foi de 69% (TABELA 4, entrada 3), obtido após 10 horas

de reação. Devido ao tempo demasiadamente longo, os testes em fluxo contínuo foram descontinuados. Provavelmente a causa da reação não ser mais rápida em fluxo contínuo pode ser devido à baixa concentração do complexo fotoativo EDA em solução. A formação deste complexo EDA deve ser desfavorecido, em termos de equilíbrio, nas condições experimentais utilizadas.

TABELA 4: Otimização da reação de fotoarilação do cloridrato de pirazina (**2.1b**) com o sal 4-metoxi-benzenodiazônio (**2.2a**) em fluxo contínuo



Entrada	Tempo de residência (horas)	Fluxo (mL.min ⁻¹)	Rendimento (%) ^a
1	2	0,25	35
2	5	0,10	55
3	10	0,05	69

^aRendimento calculado por ¹H RMN, usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão externo

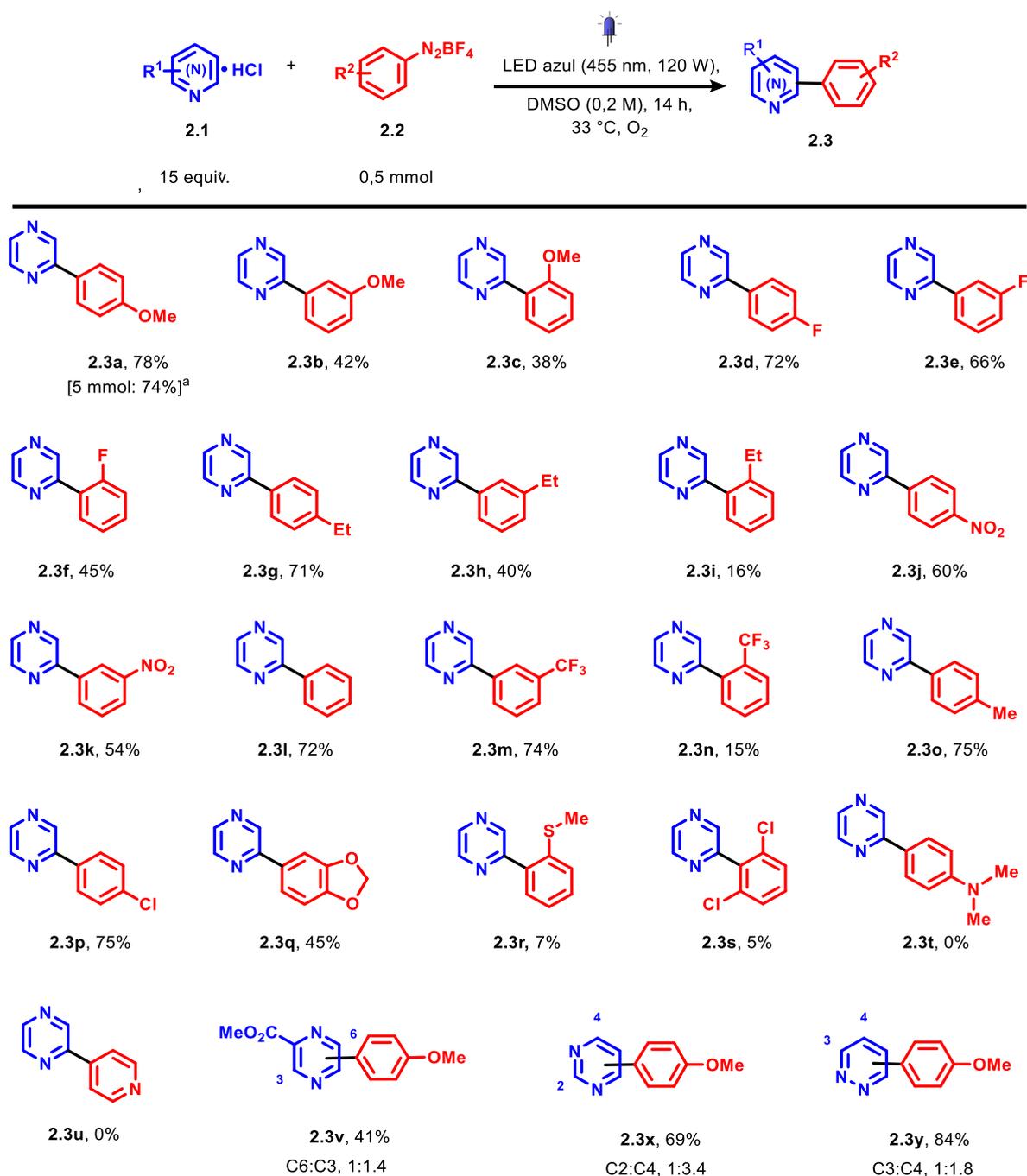
Após inúmeros ensaios realizados em batelada e em fluxo contínuo, a melhor condição reacional para a fotoarilação de diazinas via complexo EDA é a irradiação da mistura de cloridrato de pirazina (15 equivalentes) e tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio (0,5 mmol) em DMSO (0,2 M) por 14 horas usando LED azul de 120 W a 35 °C em atmosfera de oxigênio. Sob estas condições, o produto **2.3a** foi obtida com 81% de rendimento (sendo 78% o rendimento isolado) (TABELA 3, entrada 2). Esta condição foi escolhida para os estudos de escopo e limitações da metodologia.

2.3.4 Avaliação do escopo e limitações da metodologia

A reação utilizada como modelo de estudo para o desenvolvimento desta metodologia foi isolada em 78% de rendimento (ESQUEMA 19, **2.3a**). O aumento de 10x da escala não causou redução significativa do rendimento. Neste caso, 5 mmol do sal de diazônio (**2.2a**) e 75 mmol do cloridrato de pirazina (**2.1b**) em DMSO (0,2 M) forneceram 0,7 gramas do produto **2.3a** após 14 horas de irradiação com luz azul a 120 W com rendimento de 74% (ESQUEMA 19, **2.3a**).

A metodologia se mostrou eficaz para uma grande variedade de sais de diazônio e diazinas. Rendimentos na faixa de 71 e 78% foram obtidos para sais de diazônio 4-substituídos com grupos neutros (ESQUEMA 19, **2.3l** e **2.3p**) e doadores eletrônicos (ESQUEMA 19, **2.3a**, **2.3g** e **2.3o**). Para o sal de diazônio 4-substituído com grupo retirador eletrônico, o rendimento foi de 60% (ESQUEMA 19, **2.3j**).

Para o sal de diazônio 4-substituído com o grupo π -doador *N,N*-dimetilanilina, não foi observado a formação do produto esperado (**2.3t**). No trabalho publicado em 2019 pelo nosso grupo de pesquisa, que versa sobre a fotoarilação de piridinas, também foi observado o mesmo problema de reatividade com este sal de diazônio, o que reforça a incompatibilidade desse substrato em reações radicalares^[82]. Conclusão similar também pode ser aplicada para sais de diazônio substituídos com derivados de enxofre (**2.2r**), neste caso, devido ao baixo potencial requerido para a geração de radicais tiilo^[83].



ESQUEMA 19: Escopo reacional. Rendimentos determinados após purificação por cromatografia em coluna. ^aReação realizada com 5 mmol de tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio (**2.2a**) e 75 mmol de cloridrato de pirazina (**2.1b**).

Além do fator eletrônico, fatores estéricos também podem influenciar a performance da reação. De uma maneira geral, os rendimentos são maiores para os sais de diazônio 4-substituídos, seguidos pelos 3- e 2-substituídos. Fatores estéricos devem ser as principais limitações dessa metodologia já que o uso do sal

de diazônio 2,6-dissubstituído causou grande decréscimo do rendimento reacional, que foi de 5% (ESQUEMA 19, **2.3s**). Por outro lado, usando o sal de diazônio 3,4-dissubstituído, o rendimento foi de 45% (ESQUEMA 19, **2.3q**), cujo cetil não foi desprotegido pelas condições experimentais empregadas. Em se tratando de uma metodologia baseada na formação de um complexo EDA fotoativo é razoável acreditar que fatores estéricos prejudiquem a eficiência do processo.

Fotoarilações de outras diazinas com o sal 4-metoxibenzenodiazônio (**2.2a**) também foram avaliadas. A reação com a pirimidina forneceu 69% de produto arilado, cujos regioisômeros C2 e C-4 foram isolados na proporção de 1:3,4, respectivamente (ESQUEMA 19, **2.3x**). Dentre todas as reações estudadas, o melhor rendimento foi obtido quando a piridazina foi utilizada como substrato, neste caso, o produto arilado foi obtido em 84%, onde os regioisômeros C-3 e C-4 foram isolados na proporção de 1:1,8, respectivamente (ESQUEMA 19, **2.3y**).

Misturas de regioisômeros também foram obtidas para a arilação da pirazina 2-substituída (ESQUEMA 19, **2.3v**). O rendimento da reação foi de 41% e uma mistura de difícil separação dos regioisômeros C-5 e C-6 foram isolados na proporção de 1:1, aproximadamente.

2.3.5 Estudos sobre o mecanismo reacional

Com o propósito de aprofundar os estudos a respeito do mecanismo da reação, a caracterização do intermediário fotoativo (complexo EDA) foi realizada por espectroscopia UV-Vis. Tipicamente, complexos EDA são complexos coloridos que apresentam uma banda fraca de absorção na região visível do espectro eletromagnético, o qual é associada à transferência de carga (CT) entre as espécies doadora e aceptora de elétrons. Sendo assim, o espectro da pirazina

base livre (**2.1a**), do cloridrato de pirazina (**2.1b**), do sal 4-metoxibenzenodiazônio (**2.2a**) e suas respectivas misturas foram realizadas em DMSO (FIGURA 17).

A figura abaixo (FIGURA 17A) mostra os espectros de absorção UV-Vis para a solução de cloridrato de pirazina (**2.1b**), de sal 4-metoxibenzenodiazônio (**2.2a**), e da mistura de 0,05 mmol de **2.1b** com 0,75 mmol de **2a**. A diferença (curva verde) entre a mistura (**2.1a + 2.2a**) e as espécies individuais, **2.1a** e **2.2a** mostrou apenas uma supressão do sal de diazônio entre 390 e 425 nm e nenhuma nova banda foi observada. Por outro lado, a banda CT ficou bem evidente para a mistura entre a pirazina base livre (**2.1a**) e o sal 4-metoxibenzenodiazônio (**2.2a**) (FIGURA 17B), indicando a formação de um complexo EDA para este sistema. A sobreposição da banda CT com o espectro de emissão da luz, apesar de não possuir uma sobreposição total, é adequada para as reações fotoquímicas (FIGURA 18).

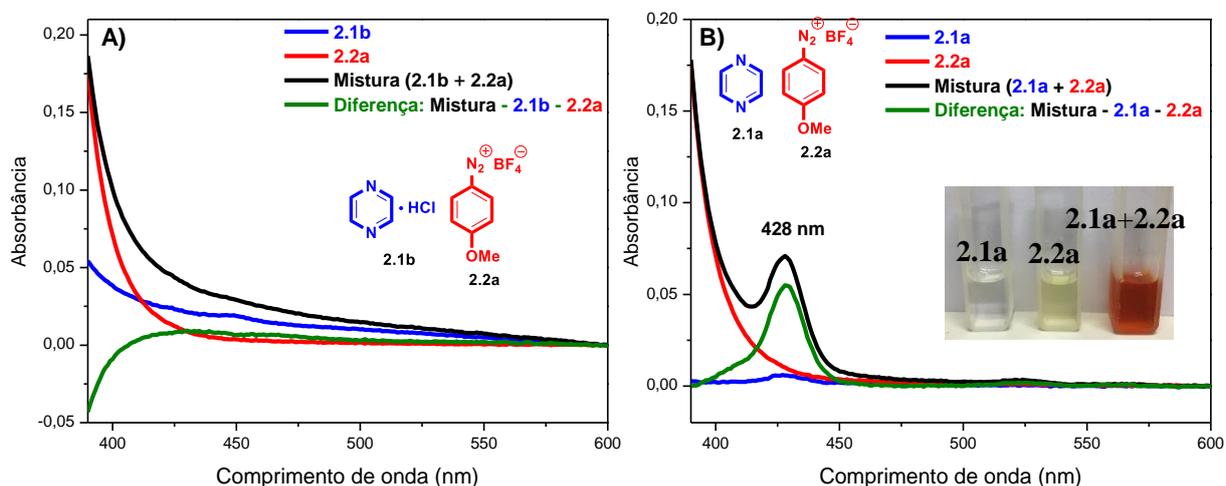


FIGURA 17: Estudos de UV-Vis realizados para a) **2.1a**, **2.2a**, a mistura **2.1a + 2.2a** e a diferença entre a mistura com as espécies individuais **2.1a** e **2.2a**; b) **2.1b**, **2.2a**, a mistura **2.1b + 2.2a** e a diferença entre a mistura com as espécies individuais **2.1b** e **2.2a**. Em destaque, foto das cubetas com **2.1a**, **2.2a** e sua mistura (**2.1a + 2.2a**).

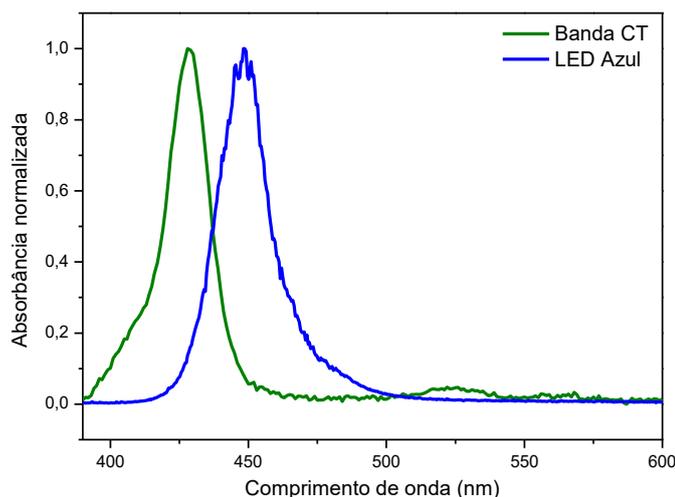


FIGURA 18: Espectro de sobreposição da banda CT com a banda de emissão do LED azul.

Pelos dados acima, pode-se inferir que não ocorreu a formação de complexo EDA com o cloridrato de pirazina (**2.1b**), somente com a pirazina base livre (**2.1a**). Porém, o rendimento reacional é maior quando **2.1b** é utilizado ao invés de **2.1a**. Desta forma, a nossa proposta de mecanismo sugere a ocorrência de um equilíbrio ácido-base no meio reacional, onde ambas espécies, **2.1a** e **2.1b**, coexistem em solução. Provavelmente, esse equilíbrio esteja bastante descolado para espécie **2.1b**, uma vez que a banda de transferência de carga (CT) entre o cloridrato de pirazina e o sal de diazônio não foi observada no espectro UV-Vis (FIGURA 17A). Enquanto a pirazina base livre (**2.1a**) é requerida para a formação do complexo EDA, a espécie eletrofílica **2.1b** é importante na etapa de adição radicalar. A fotoarilação de **2.1b** com **2.2a** foi realizada na presença de 2 equivalentes de um capturador de radical, o 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO). Neste experimento, o rendimento da reação reduziu drasticamente para 25%. Ademais, a análise do bruto reacional por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (GC-MS) apresentou sinais referente à captura do radical aril pelo TEMPO (FIGURA 19), indicando a formação do radical aril em solução (ESQUEMA 20A).

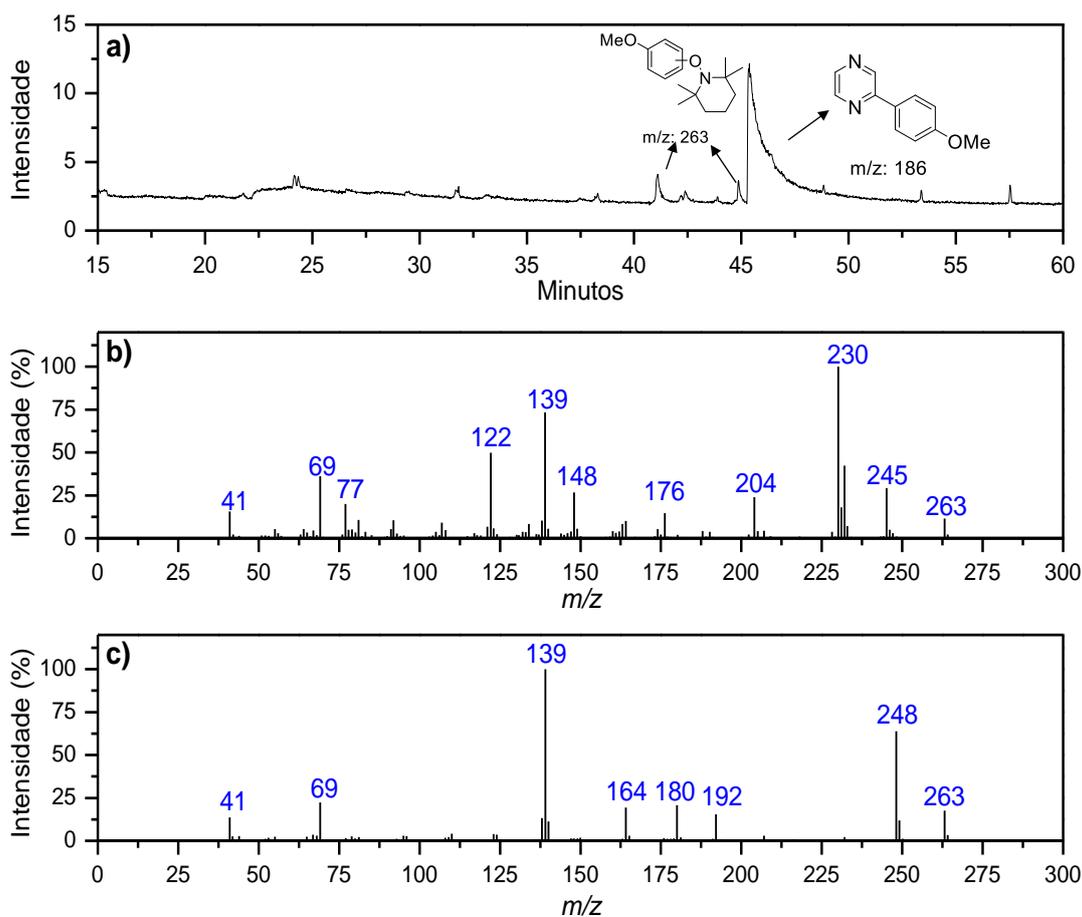
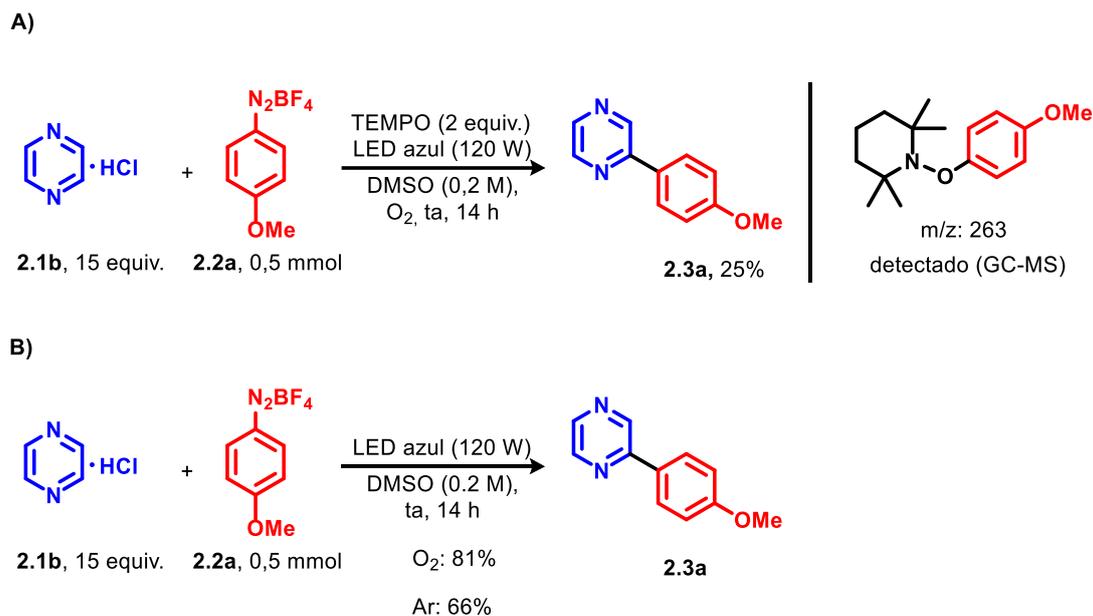


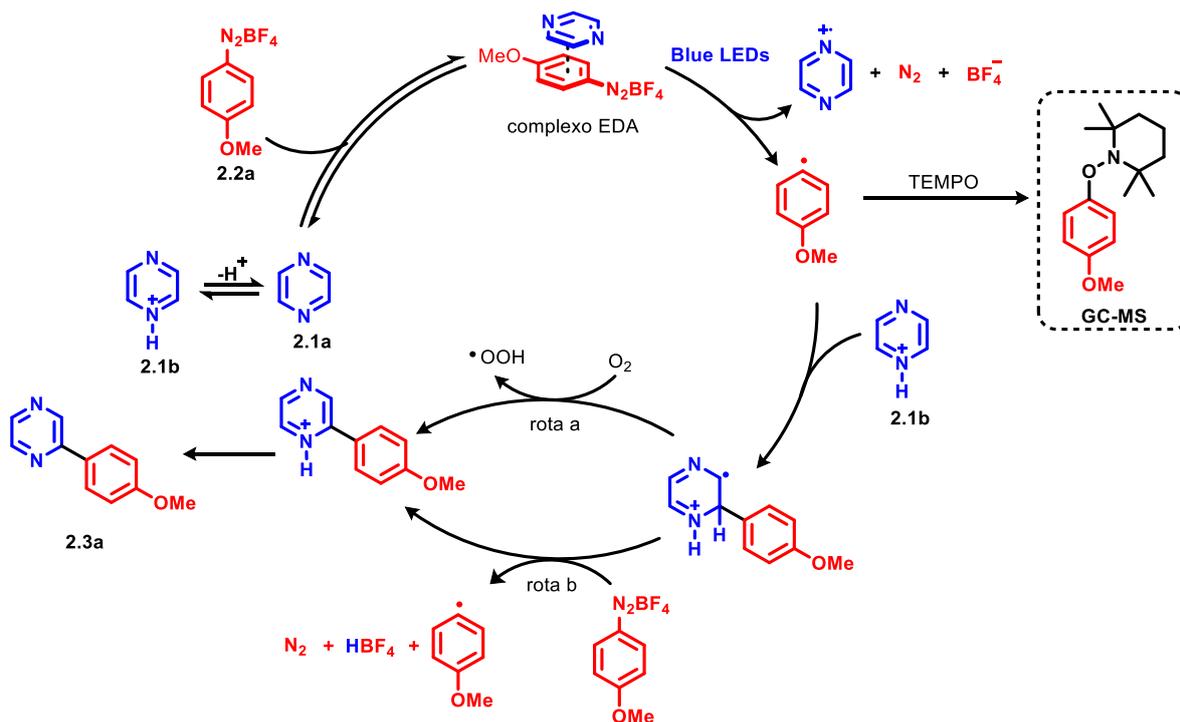
FIGURA 19: a) Cromatograma do bruto reacional obtido por CG-MS. b) e c) espectro de massas obtidos para os isômeros do radical arila capturado pelo TEMPO.

O efeito do oxigênio também foi avaliado. Após o preparo da mistura reacional, a solução foi degaseificada pelo método de *freeze, pump, thaw* (FPT) por 3x. Em seguida, a reação foi irradiada com LED azul sob atmosfera de argônio por 14 horas. Nestas condições, o rendimento do produto **2.3a** reduziu para 66%, indicando que o oxigênio pode ser importante para o desempenho da reação, mas provavelmente, outro mecanismo de transferência de elétrons pode propiciar a oxidação do intermediário radical formado (ESQUEMA 20B).



ESQUEMA 20: Reação de fotoarilação de **2.1b** com **2.2a** em DMSO a) na presença de 2 equivalentes de TEMPO, e b) na ausência de oxigênio.

Assim, a proposta mecanística para a fotoarilação do cloridrato de pirazina com sal de diazônio é a seguinte: a pirazina (**2.1a**), em equilíbrio com o seu cloridrato (**2.1b**), forma o complexo EDA com o sal de diazônio em DMSO. Este complexo absorve luz visível e promove a transferência de elétrons entre as espécies, gerando o radical arila. O radical reage com a espécie eletrofílica **2.1b** formando um intermediário radicalar, o qual é oxidado pelo oxigênio presente na reação ou por outra molécula de sal de arildiazônio para a formação do produto (ESQUEMA 21).



ESQUEMA 21: Proposta mecanística para a fotoarilação de diazinas com sal de diazônio via formação de EDA.

2.3.6 Considerações finais da reação de fotoarilação de diazinas via complexo EDA

Nesse trabalho, o qual foi publicado na *RSC Advances*^[84], uma metodologia para a arilação mediada por luz visível de diazinas com sais de arildiazônio foi reportado. O protocolo dispensa o uso de fotocatalisadores externos e foi compatível com sais de diazônio doadores e retiradores eletrônicos. Ademais, pirazina, pirimidina e piridazina foram arilados com tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio em rendimentos na faixa de 69 a 84%. Estudos sobre o mecanismo da reação suportam a proposta de formação de um complexo doador-aceptor eletrônico (EDA) fotoativo entre as espécies de diazinas base livre e o sal de arildiazônio. O efeito do oxigênio também foi elucidado por meio das reações controle da metodologia.

2.3.6.1 Limitações da metodologia e oportunidades

Muitos aspectos positivos podem ser extraídos desse trabalho, como o fato de i) utilização de luz visível; ii) da dispensa do uso de fotocatalisador e oxidantes externos; e iii) da compatibilidade da reação com sal de arildiazônio substituídos com grupos doadores e retiradores eletrônicos. Apesar dessas vantagens, algumas limitações da metodologia merecem ser destacadas como i) o excesso requerido de diazinas (15 equivalentes); ii) a geração somente de radicais arila (sais de alquildiazônio são muito instáveis e potencialmente explosivos, sendo que o seu uso deve ser evitado); iii) a obtenção de mistura de regioisômeros e iv) a impossibilidade de transpor a metodologia para o fluxo contínuo (FIGURA 20). Algumas dessas limitações foram consideradas como uma oportunidade de investigação futura conforme discutido no capítulo 3 deste documento.

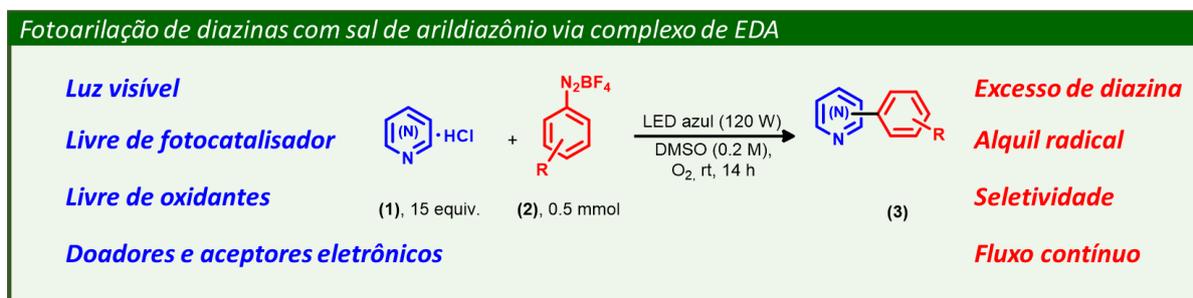


FIGURA 20: Aspectos relacionados à metodologia de fotoarilação de diazinas com sal de arildiazônio via complexo de EDA.

Outro ponto que também merece ser destacado é o aspecto relacionado à previsibilidade da formação de complexos EDA em solução. Em nosso caso, a formação de um complexo EDA após a mistura de duas espécies de caráter eletrofílico, como é o caso do sal de arildiazônio com cloridrato de pirazina, não foi óbvia. No capítulo 4, essa discussão será retomada e uma estratégia será

apresentada visando racionalizar a descoberta de reações mediadas por complexos EDA.

3 ALQUILAÇÃO C-4 SELETIVA DE PIRIDINAS EM FLUXO CONTÍNUO

3.1 A importância e a funcionalização radicalar de piridinas

As piridinas, assim como as diazinas, são comumente encontradas em produtos naturais, agroquímicos e produtos farmacêuticos^[85,86]. De fato, a prevalência do núcleo piridínico dentre as drogas que contém *N*-heterociclos aprovadas pela *US Food and Drug Administration* (FDA) se sobressai, configurando-se no top 3 da lista^[87,88]. Muitas propriedades químicas e/ou biológicas advêm da simples troca do núcleo benzênico pelo análogo piridínico, como o aumento da atividade biológica, aumento da atividade metabólica, melhora da permeabilidade e aumento da interação com biomoléculas (FIGURA 21)^[88].

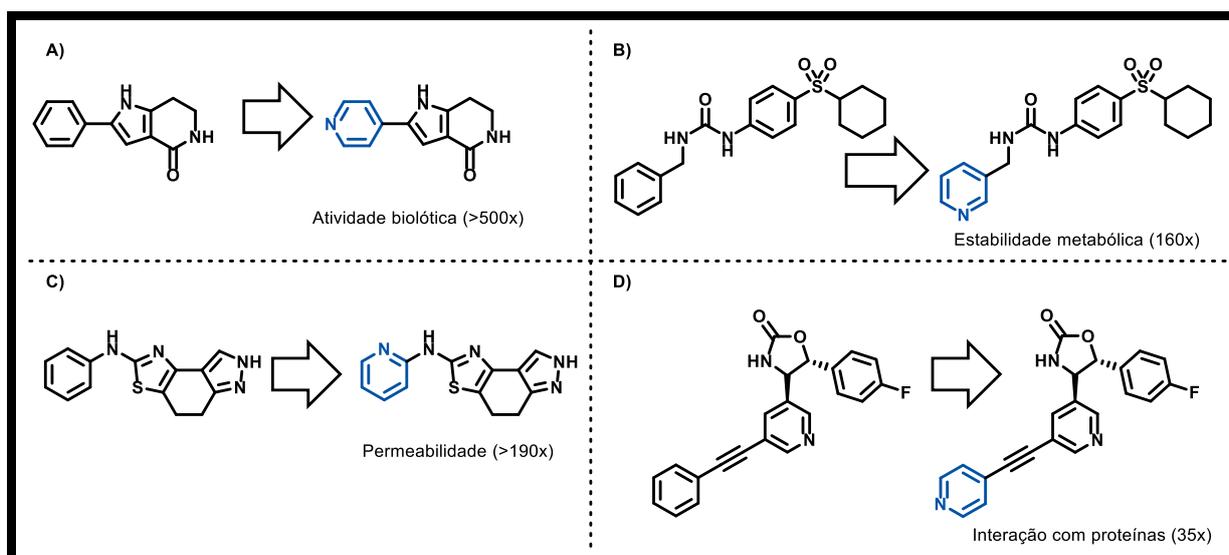
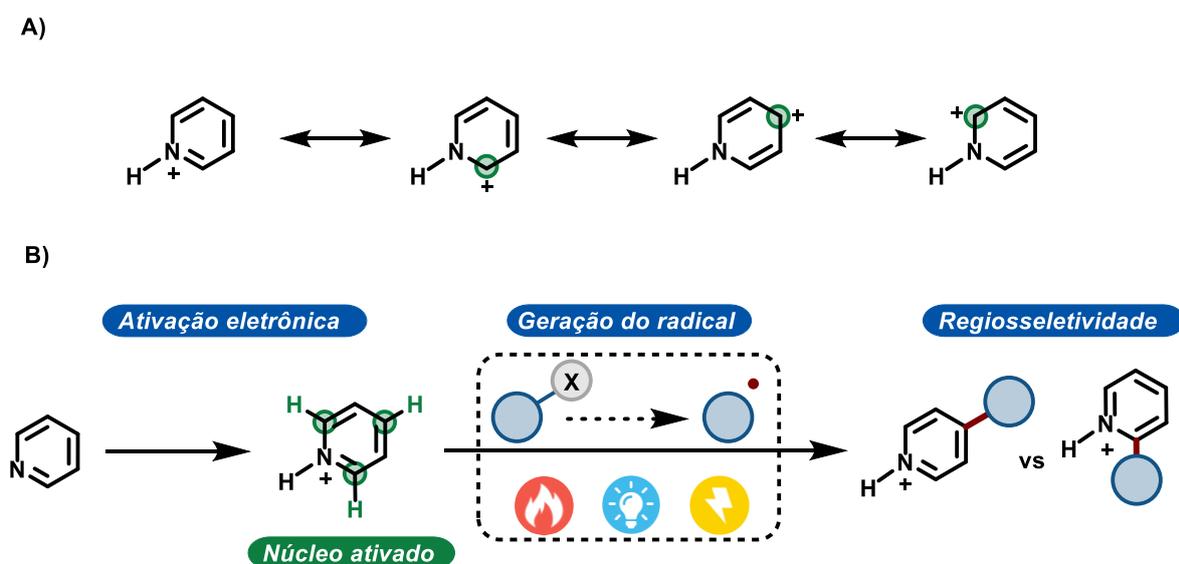


FIGURA 21: Melhora das propriedades biológicas de moléculas com núcleo piridínico comparadas aos análogos benzênicos. A) aumento da atividade biológica, B) aumento da estabilidade metabólica, C) aumento da permeabilidade e D) aumento da interação com biomoléculas. Adaptado de Wang e colaboradores^[88].

Conforme mencionado no capítulo anterior, a funcionalização radicalar de ligações C–H de *N*-heteroarenos, conhecida como reação de Minisci, é um dos

métodos mais adequado e mais empregado para a funcionalização da piridina. Pela análise cuidadosa da reação de Minisci, o método pode ser segregado em 3 partes: i) ativação do núcleo piridínico; ii) geração do radical e iii) regioseletividade da adição radicalar (ESQUEMA 22). Geralmente, a ativação do núcleo piridínico é realizado por meio da adição de ácido de Brønsted, o que torna o núcleo piridínico mais eletrofílico. A geração dos radicais pode ser realizada por uma plêiade de métodos, como térmico, fotoquímico, eletroquímico, dentre outros. O controle regioquímico da adição radicalar ao núcleo piridínico é o grande desafio do método. Termodinamicamente, os carbonos C-2 e C-4 são os sítios eletrofílicos da molécula de piridina, o que acarreta a obtenção de misturas de regioisômeros para a transformação pretendida^[89]. Uma série de fatores controlam a razão C-2/C-4 da adição radicalar como solvente, natureza do radical, efeito de substituintes, entre outros. Em geral, a adição C-2 é cineticamente favorecida acarretando maiores proporções de C-2 em relação à C-4. Por causa disso, a adição regioseletiva em C-4 é um grande desafio.

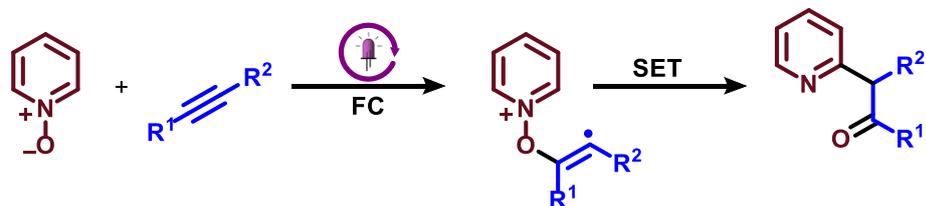


ESQUEMA 22: A) Estruturas canônicas de ressonância do cátion piridínio. B) Método geral da reação tipo-Minisci.

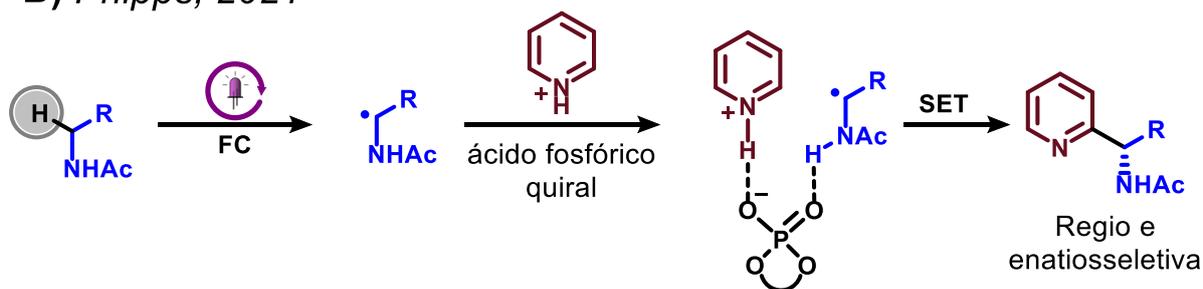
Muitos pesquisadores se debruçaram sobre a temática e, atualmente, em se tratando de reações do tipo Minisci, métodos seletivos para a funcionalização C–H da piridina em C–2 e C–4 foram desenvolvidos. Em 2019, Deng e colaboradores desenvolveram um método para a alquilação C–2 de *N*-óxido de piridinas com alcinos por fotocatálise^[90]. Nesta estratégia, o oxigênio ativa o núcleo piridínico e direciona a reação à posição C–2 para a obtenção das α -ceto-piridinas (ESQUEMA 23A).

O grupo do Prof. Phipps desenvolveu uma estratégia muito interessante para a funcionalização régio e enantiosseletiva C–H das piridinas na posição C–2 com amidas^[91] e álcoois^[92] utilizando ácidos fosfórico quirais como indutor da régio e enantiosseletividade (ESQUEMA 23B e 13C).

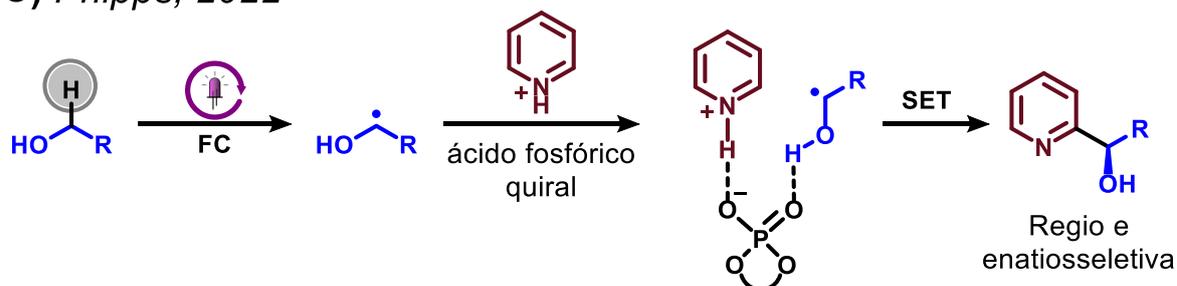
A) Deng, 2019



B) Phipps, 2021

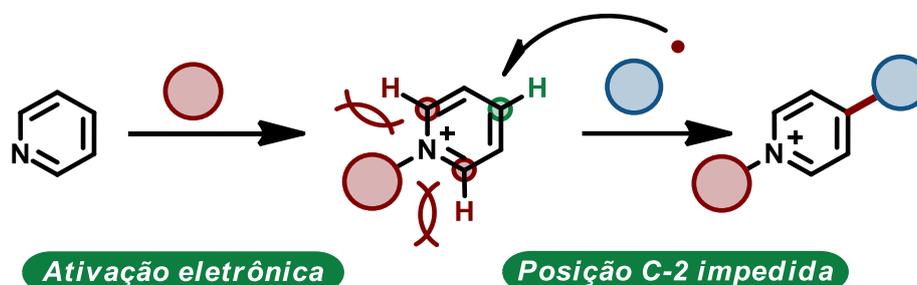


C) Phipps, 2022



ESQUEMA 23: Estratégias de funcionalização C–H seletiva em C–2 da piridina.

Em geral, a estratégia utilizada para a funcionalização C–H na posição C–4 é baseada na reação da piridina com eletrófilos volumosos, que além de promover a ativação do núcleo piridínico promove o impedimento estérico da posição C–2 (ESQUEMA 24).



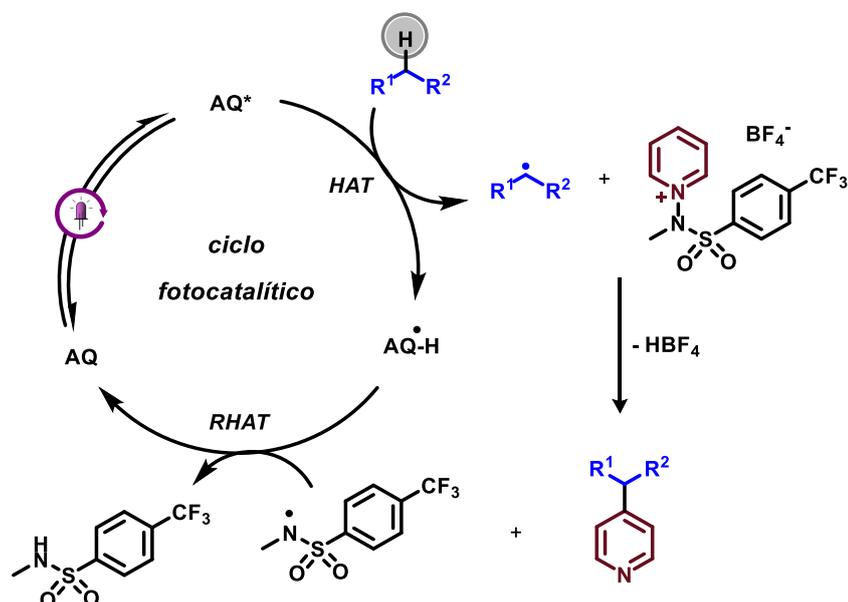
ESQUEMA 24: Estratégia para funcionalização em C-4.

Em 2021, Hong e colaboradores reportaram uma metodologia para a alquilação seletiva em C–4. Por meio de um fotocatalisador orgânico de transferência de átomo de hidrogênio, radicais alquilas foram gerados. A reação desses radicais com um sal de piridínio *N*-protegido produziu a piridina C–4 alquilada e o radical amidil, que pelo processo HAT reverso (RHAT), regenerou o fotocatalisador orgânico em solução^[93]. O grupo protetor desempenhou diversas funções nesse método, atuou como grupo ativador do núcleo piridínico, protegeu a posição C–2 da piridina e regenerou o fotocatalisador (ESQUEMA 25A). Contudo, a síntese do sal de piridínio *N*-protegido demandou o uso de reagentes comercialmente caros e uma série de etapas reacionais. Ademais, purificações por coluna cromatográfica foram necessárias (ESQUEMA 25A).

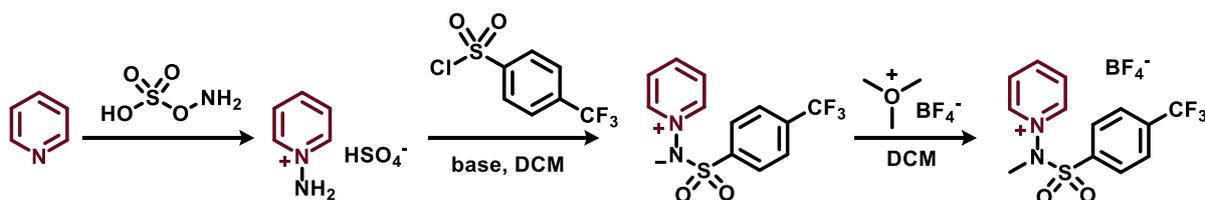
No mesmo ano, Baran e colaboradores reportaram outro método para a alquilação seletiva em C–4. Os autores desenvolveram um método simples, barato e eficiente para ativação e proteção do núcleo piridínico, que direciona a reação dos radicais alquilas, gerados pelo método clássico de Minisci, para a posição C–4 da piridina. Ademais, para a obtenção da piridina alquilada, foi necessária a desproteção do núcleo piridínico com 3 equivalentes de DBU (ESQUEMA 25B)^[94]. O método de síntese do grupo protetor consistiu na reação da piridina

com ácido maleico seguido de esterificação com etanol e ácido sulfúrico (ESQUEMA 25B).

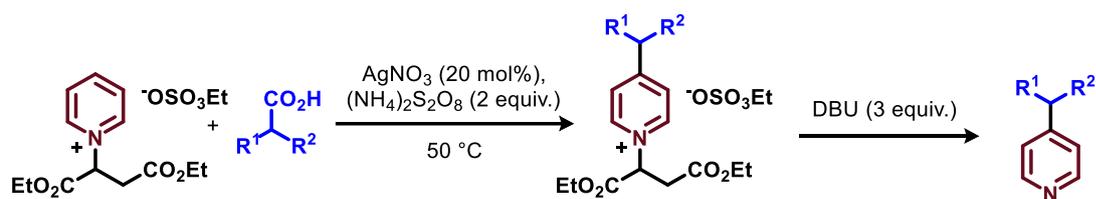
A) Hong, 2021



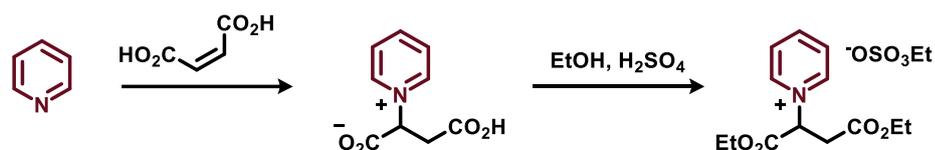
- Síntese da piridina protegida



B) Baran, 2021



- Síntese da piridina protegida



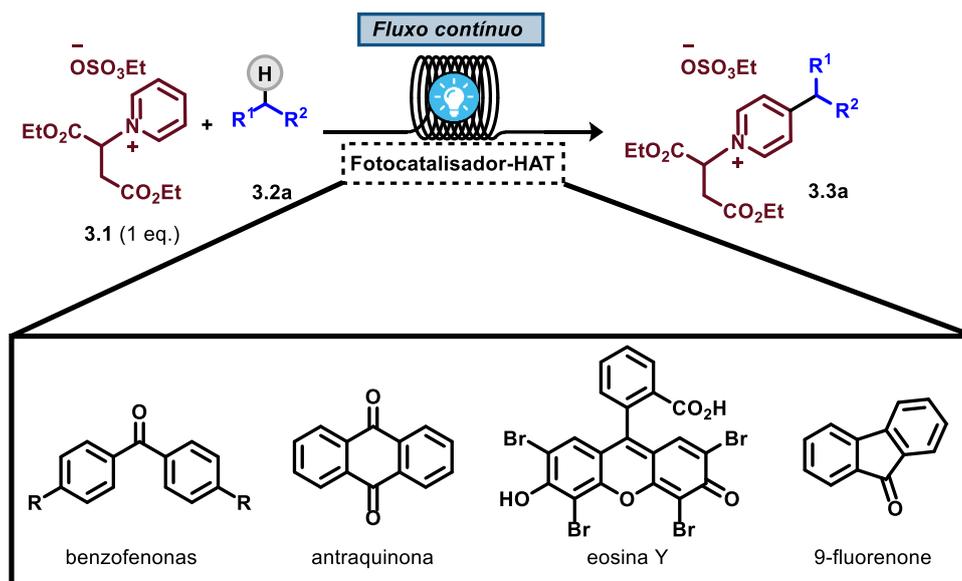
ESQUEMA 25: Estratégias de funcionalização C–H seletiva em C–4 da piridina e métodos de síntese da piridina protegida. A) Método de Hong. B) Método de Baran. AQ = antraquinona.

Embora uma etapa extra para a desproteção do grupo protetor da piridina foi requerida, o método de Baran para a proteção da posição C-2 da piridina foi simples e emprega materiais de partida baratos e disponíveis. Contudo, a geração de radicais alquila usando sais de prata e fortes oxidantes é um fator limitador do ponto de vista industrial.

Assim sendo, fotocatalisadores orgânicos do processo de transferência de átomo de hidrogênio (HAT) para a geração de radicais alquilas podem ser uma alternativa. Atualmente, uma série de fotocatalisadores HAT orgânicos capazes de gerar radicais alquilas são conhecidos, como a antraquinona, eosina Y, 9-fluorenona, benzofenona, entre outros.

3.2 Objetivo do estudo

O principal objetivo desse estudo foi superar as limitações apresentadas no capítulo anterior. Assim, buscou-se desenvolver um método simples, barato, prático e eficiente para a alquilação seletiva na posição C-4 de piridinas em fluxo contínuo. Para isso, fotocatalisadores orgânicos do processo HAT e o uso de sais de piridínio *N*-protegidos como reagentes limitantes foram propostos (ESQUEMA 26).



ESQUEMA 26: Proposta de estudo para a alquilação seletiva C-4 de piridinas.

3.3 Resultados e Discussões

3.3.1 Arranjo experimental para as reações em fluxo contínuo

Todo o estudo apresentado neste capítulo foi realizado durante a bolsa de estágio em pesquisa no exterior (BEPE), financiado pela FAPESP, na Universidade de Amsterdã sob a orientação do Prof. Dr. Eng. Timothy Noël e supervisão do Dr. Jesús San-José Orduna. Os resultados desse trabalho foram publicados na revista *Chemical Science* (*Chem. Sci.*, **2022**, *13*, 12527–12532) e foi artigo destaque da *Synfact* (*Synfacts*, **2023**, *19*(01), 0107).

Com exceção de alguns ensaios exploratórios, todo o estudo foi desenvolvido em fluxo contínuo usando um equipamento da Vapourtec equipado com um reator fotoquímico (UV-150) de luz ultravioleta (365 nm, 60 W) e um tubo de PFA (ID: 0,8 mm) de 3,33 mL (FIGURA 22). A solução contendo os reagentes foi bombeada com o auxílio de uma bomba de seringa através do reator fotoquímico. Posteriormente, a solução foi coletada e o solvente evaporado.

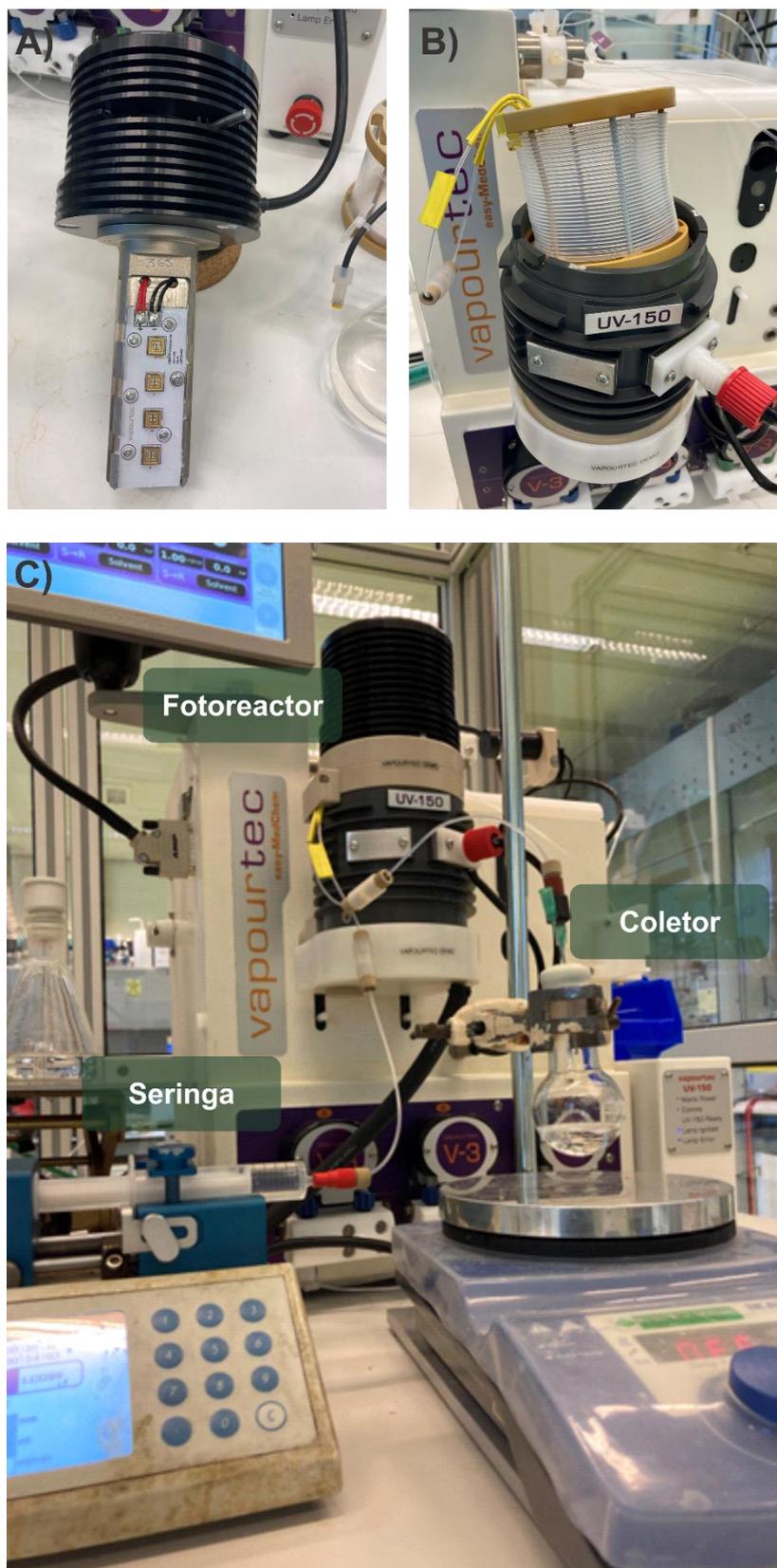


FIGURA 22: Reator fotoquímico da Vapourtec, destacando o A) LED de ultravioleta (365 nm, 60 W) B) o tubo de PFA de 3,33 mL e, C) o arranjo experimental montado. Laboratório do grupo do Prof. Noël (Universidade de Amsterdã).

3.3.2 Otimização da reação de alquilação C–4 da piridina

A piridina *N*-protegida foi sintetizada de acordo com o descrito por Baran e colaboradores e obtida com rendimento global de 45% após apenas uma única recristalização. A reação de alquilação da piridina foi avaliada usando o cicloexano como fonte de radical alquila.

Inicialmente, as condições experimentais da reação clássica de Minisci foram usadas, mas ao invés de nitrato de prata, alguns fotocatalisadores orgânicos foram usados, tais como eosina Y, 9-fluorenona, antraquinona e benzofenona (BP1). Assim, uma mistura do sal de piridínio (**3.1a**) (0,25 mmol), cicloexano (20 equiv.), persulfato de amônio (2 equiv.) e fotocatalisador (10 a 20 mol%) em solvente apropriado (0,5 M) foram irradiados com luz UV (370 nm, 30 W) por 4 horas (TABELA 5, entradas 1 a 4). Interessantemente, a benzofenona (BP1), fotocatalisador barato e comercialmente disponível, forneceu o melhor rendimento do produto **3.3a**, que foi de 20% (TABELA 5, entrada 4). O rendimento aumentou para 25% quando a quantidade de benzofenona foi elevada para 20 mol% (TABELA 5, entrada 5).

TABELA 5: Otimização do fotocatalisador HAT para a promoção da reação de alquilação da piridina em batelada

$\text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}(\text{Et})-\text{N}^+(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})-\text{OSO}_3\text{Et}^-$ + $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{H}$ (3.2a, 20 eq.) $\xrightarrow[\text{solvente (0,5 M), FC (x mol\%), ta, 4 h}]{\text{UV (370 nm, 30 W), (NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8 (2 \text{ equiv.})}$ $\text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}(\text{Et})-\text{N}^+(\text{C}_5\text{H}_3\text{N}-\text{C}_6\text{H}_{11})-\text{OSO}_3\text{Et}^-$ (3.3a)

3.1a (0,25 mmol)

Entrada	Solvente	Fotocatalisador	Rendimento (%) ^a
1	MeCN:H ₂ O (1:1)	Eosina Y (10 mol %)	0
2	MeCN:H ₂ O (1:1)	9-fluorenona (10 mol %)	5
3	MeCN:H ₂ O:DCM (1:1:0,5)	AQ (10 mol %)	16
4	MeCN:H ₂ O (1:1)	BP1 (10 mol %)	20
5	MeCN:H ₂ O (1:1)	BP1 (20 mol %)	25

^aRendimento calculado por ¹H RMN usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão externo

Para os testes subsequentes, BP1 foi escolhida como o fotocatalisador HAT da reação. Contudo, as condições experimentais avaliadas não eram ideais visando o uso em fluxo contínuo devido à imiscibilidade do grande excesso de cicloexano (20 equiv.) e da baixa solubilidade do persulfato de amônio. A redução do excesso do cicloexano para 10 equivalentes forneceu uma mistura miscível e levemente turva, que, embora não ideal, possibilitou o seu uso em regime de fluxo contínuo.

Assim, sal de piridínio (**3.1a**), cicloexano (10 equiv.), BP1 (20 mol%) e persulfato de amônio (2 equiv.) em uma mistura de MeCN:H₂O (1:1) (0,5 M) foi bombeada a 0,333 mL.min⁻¹, necessários para perfazer 10 minutos de tempo de residência, através do fotoreator UV da Vapourtec (365 nm, 60 W). O produto

3.3a foi obtido em 28% (TABELA 6, entrada 1), rendimento similar ao obtido em batelada.

O uso de misturas turvas pode prejudicar a penetração da luz na mistura reacional. Desta maneira, outros oxidantes em solventes apropriados foram avaliados. Oxidantes à base de iodo hipervalente, como a periodinana de Dess-Martin não melhorou o rendimento da reação (TABELA 6, entrada 2), já o diacetato de iodobenzeno (III) aumentou o rendimento para 38% (TABELA 6, entrada 3), contudo, uma solução turva foi obtida com esse oxidante. Dentre os oxidantes avaliados, *Selectfluor* foi o que forneceu o melhor rendimento para o produto **3.3a**, que foi de 42% (TABELA 6, entrada 4).

A reação na ausência de benzofenona e de oxidante não forneceu o produto **3.3a** (TABELA 6, entrada 5). Porém, o uso de 20 mol% de benzofenona, na ausência de oxidante, forneceu 13% de rendimento (TABELA 6, entrada 6). Nesta reação, a benzofenona foi consumida e benzopinacol foi gerado. O baixo rendimento observado poderia ser devido à falta de uma espécie oxidante no meio para regenerar o fotocatalisador. Porém, o uso estequiométrico de um fotocatalisador barato e disponível pode ser tão interessante quanto o uso de excesso de oxidantes externos. Assim, quantidades estequiométricas de BP1, na ausência de oxidantes, foram avaliadas.

Felizmente, o uso de 1 equivalente da benzofenona aumentou o rendimento do produto alvo para 63% (TABELA 6, entrada 7). Embora quantidades estequiométricas de BP1 tenham sido requeridas, essa condição dispensa o uso de excesso de oxidante e foi escolhida para os experimentos subsequentes.

TABELA 6: Otimização do tipo do oxidante requerido para a reação de alquilação de piridinas.

Entrada	Solvente	BP1 (equiv.)	Oxidante (2 equiv.)	Rendimento (%) ^a
1	MeCN:H ₂ O (1:1)	0,2	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈	28 ^b
2	MeCN:DCM (2,6:1)	0,2	DMP	27
3	MeCN	0,2	Ph(I)OAc ₂	38 ^b
4	MeCN:H ₂ O (1:1)	0,2	Selectfluor	42
5 ^c	MeCN	0	-	0
6	MeCN	0,2	-	13
7	MeCN	1,0	-	63
8	MeCN	1,5	-	70
9	MeCN	2,0	-	65

^aRendimento calculado por ¹H RMN usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão. ^bMistura insolúvel. ^cAusência de BP1. DMP = periodinana de Dess-Martin. *Selectfluor* = ditetrafluorborato de 1,4-diíon-1-(clorometil)-4-fluor-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano.

Apenas um pequeno aumento do rendimento foi obtido para 1,5 equivalentes de BP1 (TABELA 6, entrada 8) e muitos subprodutos foram observados quando 2 equivalentes de BP1 foram utilizados (TABELA 6, entrada 9). Análises por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa (LC-MS)

demonstraram que em altas quantidades de BP1 ocorre a poli-alquilação do produto **3.3a** (FIGURA 23).

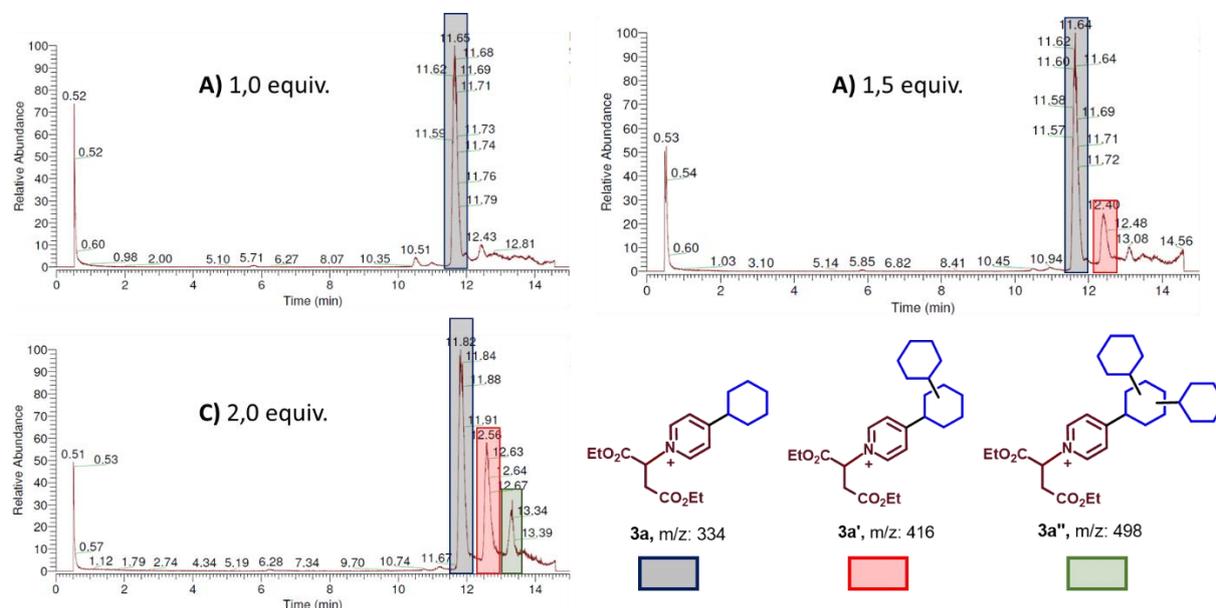
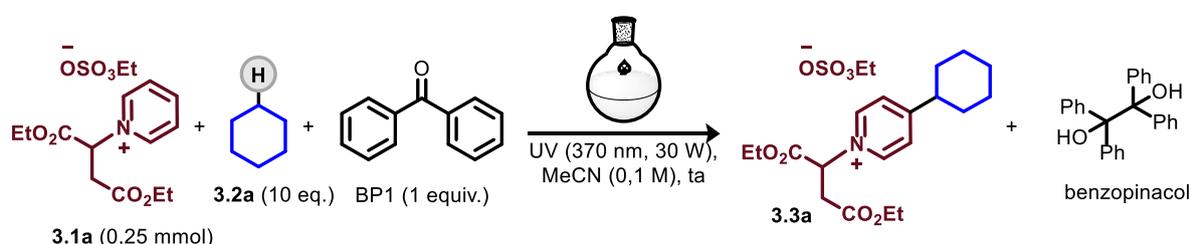


FIGURA 23: Poli-alquilação da piridina. LC-MS do bruto reacional com A) 1 equiv., B) 1,5 equiv. e, C) 2,0 equiv. de BP1. Hachura azul corresponde à mono-alquilação, vermelha corresponde à di-alquilação e verde à tri-alquilação.

Para compreender a evolução da reação, um estudo cinético da reação foi realizado em batelada. Sal de piridínio (0,25 mmol), cicloexano (10 equiv.) e benzofenona (1 equiv.) foram irradiados com luz UV (370 nm, 30 W) e a mistura foi analisada periodicamente por ^1H RMN (ESQUEMA 27).



ESQUEMA 27: Reação de alquilação de piridinas em batelada.

Após 1 hora de irradiação, a reação atingiu o seu estado de equilíbrio com 61% do produto **3.3a**, 90% do benzopinacol, 27% de material de partida e apenas 6% de BP1 (FIGURA 24, linhas coloridas). Um novo estudo foi realizado, porém após 1 hora de reação, 1 equivalente adicional de BP1 foi adicionado. Após a adição da benzofenona, o material de partida foi consumido sem o aumento significativo da formação de **3.3a** (FIGURA 24, linhas cinzas). Provavelmente, após determinada concentração do composto **3.3a** no meio reacional, a formação de um radical terciário e heterobenzílico do composto **3.3a** deve ser favorecida e um acoplamento radical-radical com o cicloexano deve ocorrer.

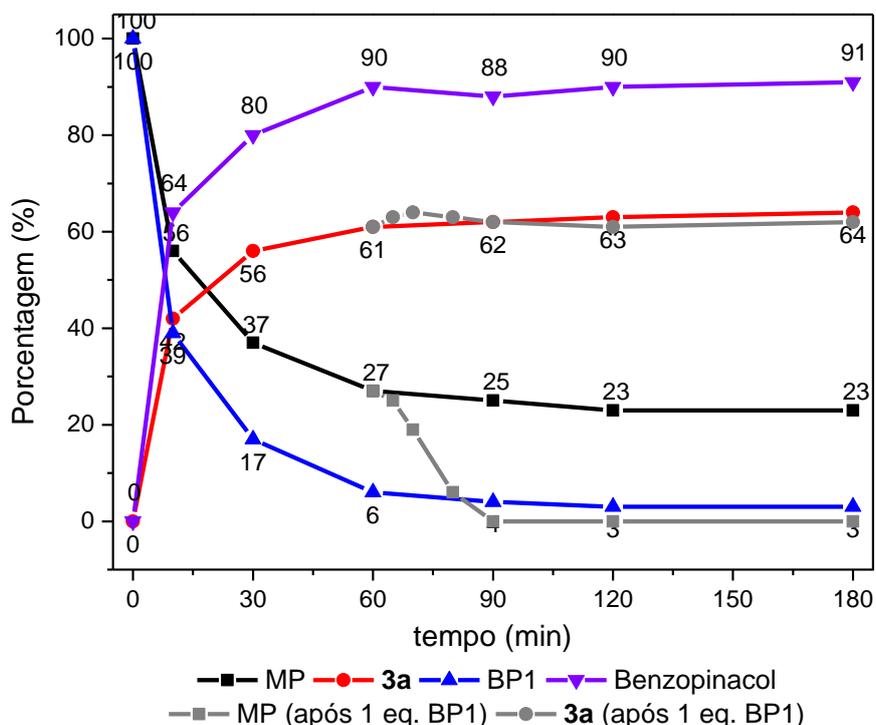
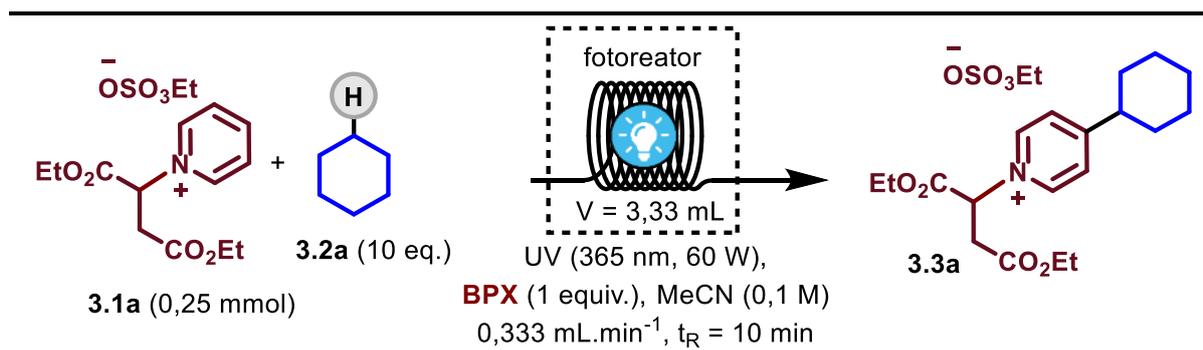


FIGURA 24: Evolução da concentração do material de partida (MP), produto **3.3a**, BP1 e benzopinacol com o tempo de irradiação.

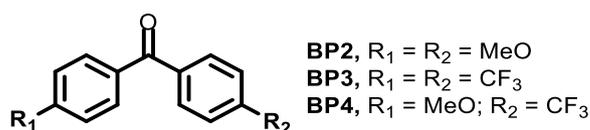
Posteriormente, outros derivados de benzofenona foram avaliados. A benzofenona substituída com grupos doadores de densidade eletrônica forneceu 36% de rendimento (TABELA 7, entrada 1), com grupos retiradores rendeu 52%

(TABELA 7, entrada 2) e a combinação de grupos doadores e retiradores (*push-pull*) forneceu 55% do produto **3.3a** (TABELA 7, entrada 3). Ou seja, nenhum dos derivados de benzofenona testados melhorou a eficiência da reação.

TABELA 7: Otimização dos derivados de benzofenona para a reação de alquilação de piridinas



Entrada	BPX	Rendimento (%) ^a
1	BP2	36
2	BP3	52
4	BP4	55



^aRendimento calculado por ¹H RMN usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão externo.

Diferentes solventes foram avaliados, tais como acetonitrila, metanol, diclorometano (DCM), clorofórmio, dicloroetano (DCE), acetona e uma mistura de acetonitrila/H₂O (2:1) (TABELA 8, entradas 1 a 8). A reação foi eficientemente promovida por acetonitrila, DCM, DCE e acetona, cujos rendimentos foram de 63%, 54%, 60% e 57%, respectivamente, sendo a acetonitrila o melhor solvente para a promoção da reação.

TABELA 8: Otimização do solvente, tempo de residência e concentração da reação de alquilação da piridina.

$\text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}(\text{Et})-\text{CO}_2\text{Et} \text{ (3.1a, 0,25 mmol)}$ + $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{H} \text{ (3.2a, 10 eq.)}$

fotoreator
 $V = 3,33 \text{ mL}$
 UV (365 nm, 60 W),
 BP1 (1 equiv.), **solvente (x M)**
tempo de residência

$\text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}(\text{Et})-\text{CO}_2\text{Et} \text{ (3.3a)}$

Entrada	Solvente	Tempo de residência (min)	Concentração (mol.L ⁻¹)	Rendimento (%) ^a
1	MeCN	10	0,1	63
2	MeOH	10	0,1	32
4	DCM	10	0,1	54
5	CHCl ₃	10	0,1	20
6	DCE	10	0,1	60
7	Acetona	10	0,1	57
8	MeCN:H ₂ O (2:1)	10	0,1	44
9	MeCN	30	0,1	61
10	MeCN	5	0,1	62
11	MeCN	3	0,1	58
12	MeCN	1	0,1	42
13	MeCN	10	0,05	62
14	MeCN	10	0,03	61
15	MeCN	10	0,01	61

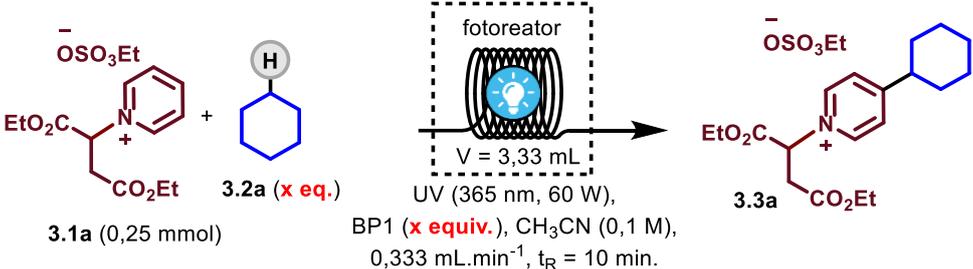
^aRendimento calculado por ¹H RMN usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão externo.

Posteriormente, o tempo de residência da reação foi avaliado pela alteração da taxa de bombeamento da mistura. Os tempos de residência de 30, 10 e 5 minutos forneceram o composto **3.3a** com rendimentos similares (TABELA 8, entradas 1, 9 e 10). Tempos de residência menores do que 5 minutos, reduziram o rendimento da reação (TABELA 8, entradas 11 e 12). Embora o tempo de residência de 5 minutos tenha sido o tempo ótimo da reação, a adoção deste tempo para outros alcanos reduziu significativamente o rendimento. Desta forma, o tempo de residência de 10 minutos foi adotado para os demais ensaios.

A concentração da mistura reacional também foi avaliada. Misturas mais concentradas do que 0,1 M provocaram a imiscibilidade do cicloexano com a mistura reacional e misturas diluídas não provocaram o aumento do rendimento da reação (TABELA 8, entradas 13 a 15).

Por fim, a quantidade de cicloexano requerida para a reação foi avaliada. Rendimentos similares foram obtidos para 15, 10 e 5 equivalentes de cicloexano (TABELA 9, entradas 1 a 3). Quantidades inferiores a 5 equivalentes reduziram o rendimento da reação (TABELA 9, entradas 4 e 5). No entanto, o uso de excesso de BP1 permitiu a redução do excesso de cicloexano (TABELA 9, entradas 6 e 7). Assim, a melhor condição reacional para a alquilação do sal de piridínio (**3.1a**) foi obtida com 2,5 equiv. de cicloexano, 1,5 equiv. de BP1 preparados em acetonitrila à 0,1 M (TABELA 9, entrada 6). Nessas condições, o produto **3.3a** foi obtido com 70% de rendimento após irradiação com luz ultravioleta (365 nm, 60 W) e 10 minutos de tempo de residência.

TABELA 9: Otimização da quantidade de cicloexano e BP1 para a alquilação da piridina



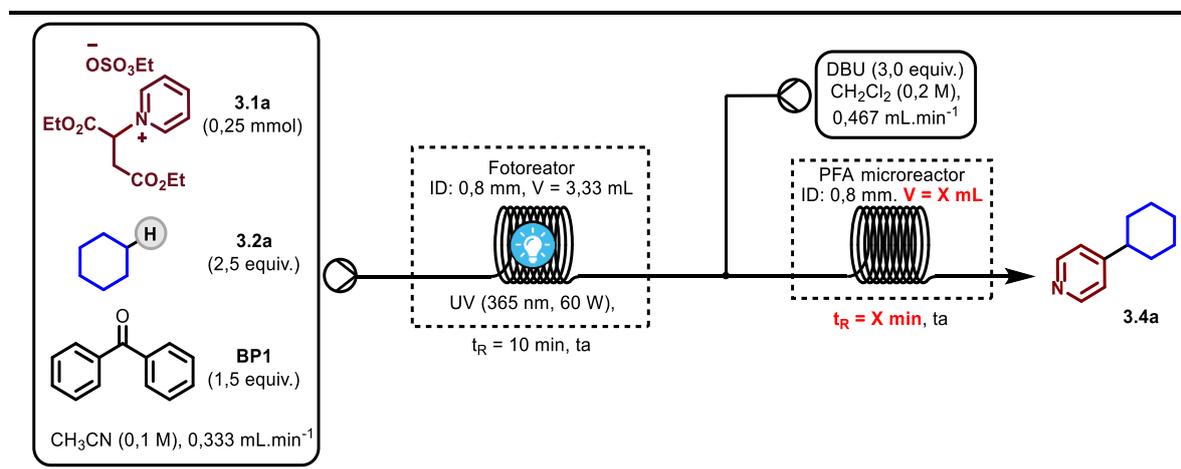
Entrada	2a (equiv.)	BP1 (equiv.)	Rendimento (%) ^a
1	15	1	64
2	10	1	63
3	5	1	65
4	2,5	1	55
5	1,5	1	41
6	2,5	1,5	70
7	1,5	1,5	50

^aRendimento calculado por ¹H RMN usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão externo.

Após a otimização da reação de Minisci, a otimização da etapa de desproteção do produto **3.3a** foi realizada por uma abordagem de síntese telescópica (*telescope*). Baran e colaboradores obtiveram grande eficiência para a etapa de desproteção misturando o sal de piridínio com 3 equivalentes da base orgânica 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) por 30 minutos à temperatura ambiente. As mesmas condições foram avaliadas em fluxo contínuo, porém com tempos de residência distintos.

Para isso, uma mistura de sal de piridínio (**3.1a**), cicloexano (2,5 equiv.) e BP1 (1,5 equiv.) foi bombeada através do reator fotoquímico à 0,333 mL.min⁻¹, necessário para perfazer 10 minutos de tempo de residência. Ao canal de saída do fotoreator, uma solução contendo DBU em DCM (0,2 M) bombeada à 0,467 mL.min⁻¹ foi adicionada por meio de um misturador-T. A mistura resultante foi bombeada por um tubo de PFA (ID: 0,8 mm) de 0,8, 4 e 8 mL de volume interno, os quais correspondem, nas condições avaliadas, em um tempo de residência de 1, 5 e 10 minutos, respectivamente. A mistura reacional foi coletada em um frasco contendo 5 equivalentes de ácido trifluoroacético (TFA) a fim de suprimir a reação de desproteção. Os rendimentos do produto **3.4a** obtidos para os tempos de residência de 1, 5 e 10 minutos foram de 54, 62 e 64%, respectivamente (TABELA 10, entradas 1 a 3). O tempo de 5 minutos foi escolhido para as etapas subsequentes.

TABELA 10: Otimização da etapa de desproteção do sal de piridínio com DBU por uma abordagem de síntese telescópica



Entrada	Volume tubo (mL)	Tempo de residência (min)	Rendimento (%) ^a
1	0,8	1	54
2	4	5	62
3	8	10	64

^aRendimento calculado por ¹H RMN usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão externo. Mistura reacional foi coletada em um frasco contendo 5 eq. de TFA.

3.3.3 Escopo de substrato da reação de alquilação C–4 da piridina

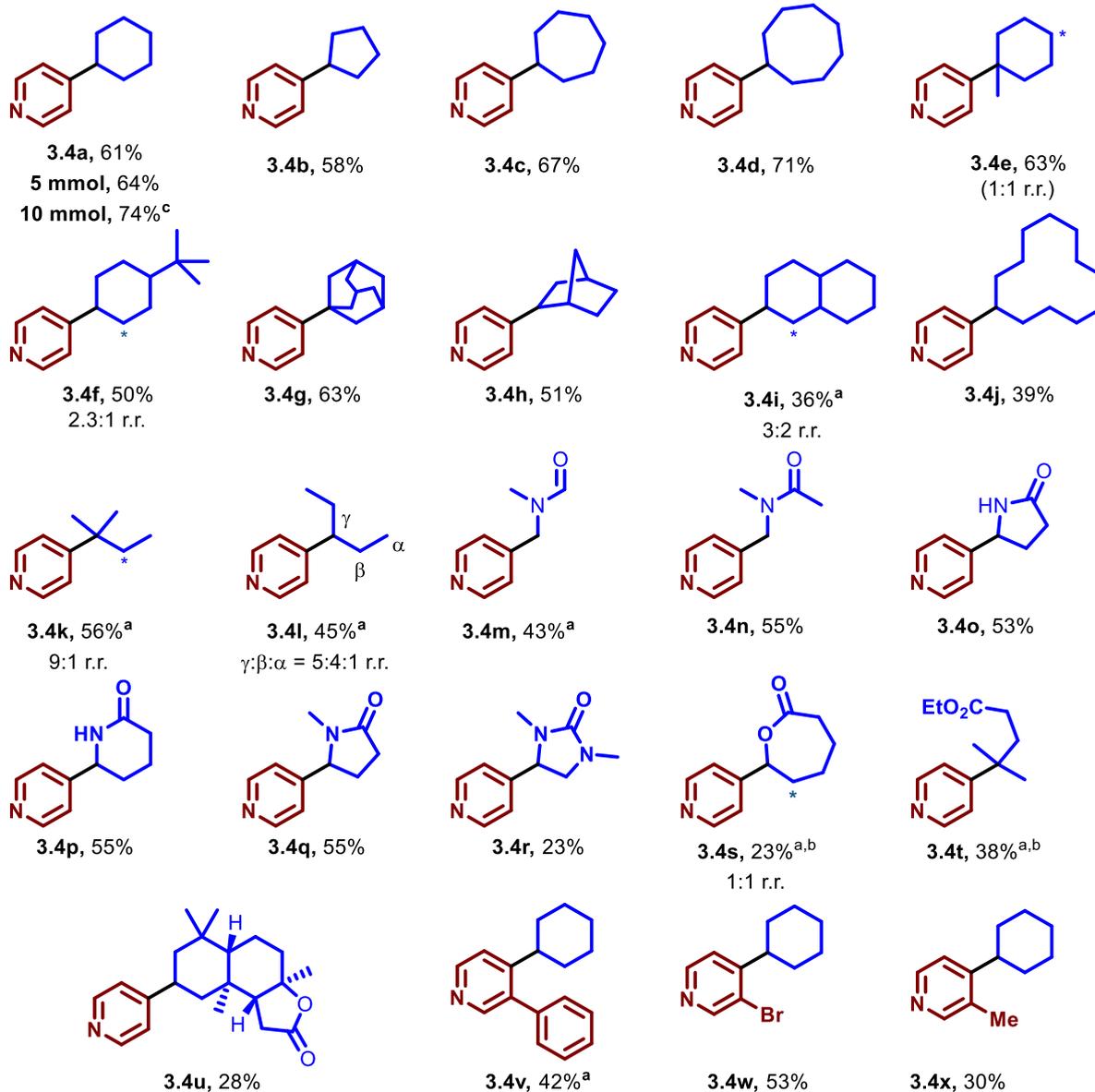
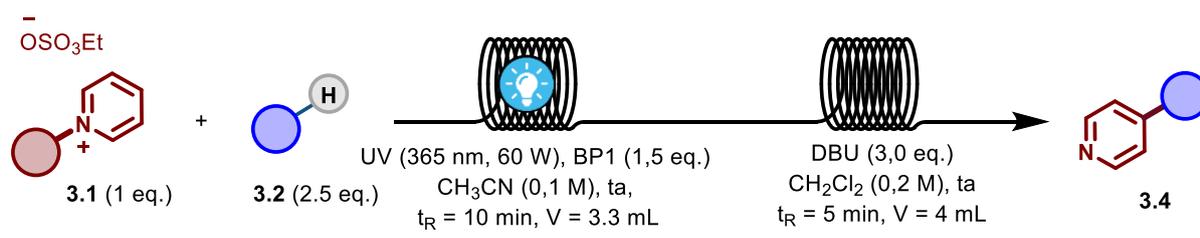
Com as condições otimizadas em mãos, um estudo de escopo de substrato para avaliar a generalidade e limitação do método foi realizada. Todos os substratos testados reagiram somente na posição C–4 da piridina, embora misturas de regioisômeros dos alquil radicais tenham sido observadas.

A metodologia foi compatível com uma série de alcanos cíclicos e lineares desativados, com rendimento variando de 36 a 71% (ESQUEMA 28, **3.4a** – **3.4l**). Compostos bicíclicos como o adamantano e norbornano forneceram rendimentos de 63 a 51%, respectivamente.

A metodologia também foi compatível com outros grupos funcionais, como amidas (ESQUEMA 28, **3.4m** e **3.4n**), lactamas (ESQUEMA 28, **3.4o** – **3.4r**), ésteres (ESQUEMA 28, **3.4t**) e lactonas (ESQUEMA 28, **3.4s**) com rendimento variando de 23 a 55%. Com exceção da lactona, não foi observada a formação de mistura de regioisômeros para essa classe de compostos.

O sal de piridínio também foi efetivamente alquilado em sua posição C–4 pela lactona sesquiterpênica Sclareolide, sendo obtido apenas um único diastereoisômero com rendimento de 28% (ESQUEMA 28, **3.4u**). Ademais, piridinas 3-substituídas com os grupos fenil (ESQUEMA 28, **3.4v**), bromo (ESQUEMA 28, **3.4w**) e metil (ESQUEMA 28, **3.4x**) foram alquiladas em C–4 com o cicloexano com rendimentos de 42, 53 e 30%, respectivamente.

ESQUEMA 28: Escopo de substrato para a reação de alquilação de piridinas



Condições reacionais: sal de piridínio (0,5 mmol), **2** (2,5 equiv.) e BP1 (1,5 equiv.) em acetonitrila (0,1 M) e DBU (3 equiv.) em DCM (0,2 M) para a etapa de desproteção. Os rendimentos foram calculados após purificação por coluna cromatográfica. ^a10 equiv de **3.2**. ^b1 h de tempo de residência na primeira etapa. ^cRendimento calculado após purificação por extração ácido-base.

Esse protocolo, operacionalmente simples, permitiu aumentar a escala do processo sem a necessidade de re-otimização das condições reacionais, que muitas vezes demanda tempo para os procedimentos convencionais realizados em batelada. Através do simples bombeamento contínuo dos materiais de partida através do conjunto de reatores, o escalonamento da reação para uma escala de grama, com rendimentos ligeiramente maiores, foi possível (FIGURA 25). O produto **3.4a** foi obtido com 74% de rendimento e 91% de pureza quando a reação foi escalonada para 10 mmol. Nesse caso, o produto foi obtido após uma extração ácido-base do bruto reacional.

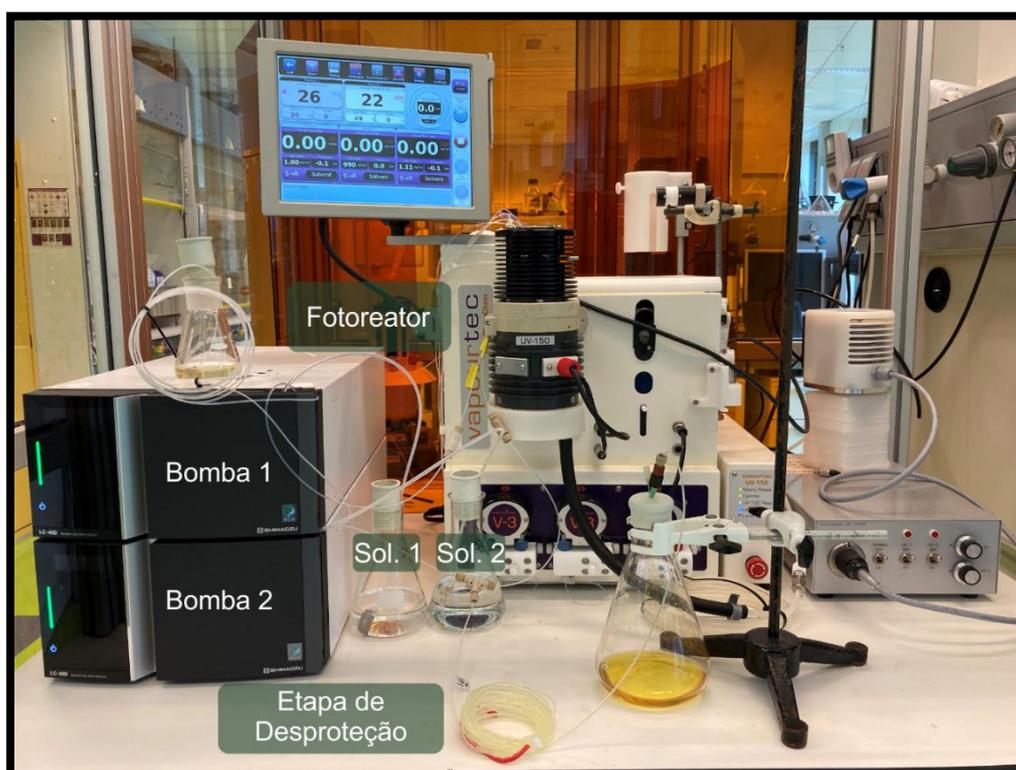


FIGURA 25: Arranjo experimental utilizado para o escalonamento da reação. Sol. 1 é a mistura de sal de piridínio (**3.1a**), cicloexano (2,5 equiv.) e BP1 (1,5 equiv.) em acetonitrila (0,1 M) e Sol. 2 é a solução de DBU em DCM (0,2 M).

3.3.4 Estudos sobre o mecanismo da reação de alquilação de piridinas

Alguns experimentos cinéticos foram propostos objetivando obter informações a respeito do mecanismo da reação, sobretudo na ausência de oxidantes. Estes experimentos foram todos conduzidos em tubos de RMN, em batelada. O reator usado foi o reator de batelada desenvolvido pelo laboratório do Prof. Timothy Noël, da Universidade de Amsterdã. Este reator foi impresso em uma impressora 3D com o ácido poliláctico (PLA). Internamente, o reator foi recoberto com folha de alumínio para melhorar a incidência da irradiação. No topo do reator, uma tampa, também impressa em PLA, com 8 furos e equipada com uma PR160L Kessil lamp (390 nm, 40 W) foi instalada. A temperatura do reator foi mantida abaixo de 30 °C por um sistema de fluxo de ar comprimido instalado na parte inferior do reator (FIGURA 26).

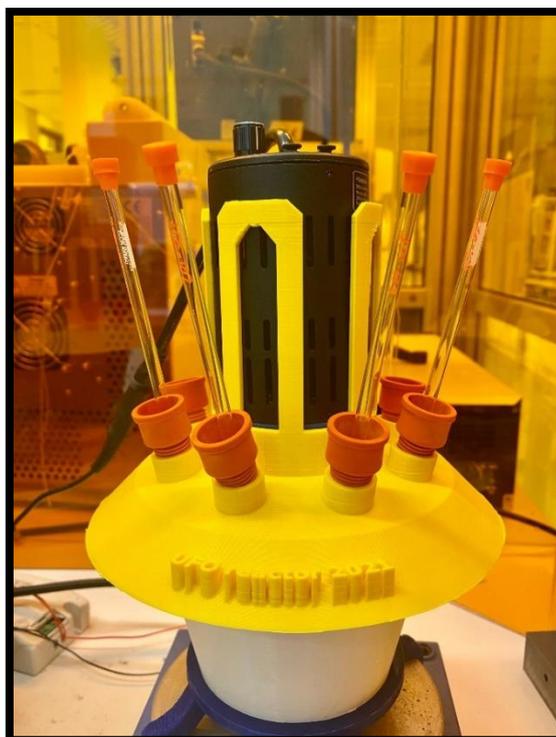


FIGURA 26: Reator impresso com PLA para o desenvolvimento dos estudos cinéticos.

Todos os ensaios foram monitorados por RMN ^1H após irradiação periódica da amostra. Para avaliar o sistema e certificar que a reação não ocorreria na ausência de luz, um experimento ON/OFF foi realizado.

3.3.4.1 Experimento ON/OFF

Uma mistura de sal de piridínio (0,02 mmol), cicloexano (5 equiv.), BP1 (1 equiv.) e CH_2Br_2 como padrão interno em acetonitrila deuterada (0,5 mL) foi irradiada intermitentemente por 5 minutos até um total de 45 minutos. Espectros de RMN foram adquiridos em cada intervalo. A partir deste experimento, pode-se verificar que nenhuma reação ocorreu na ausência de irradiação de luz UV (FIGURA 27).

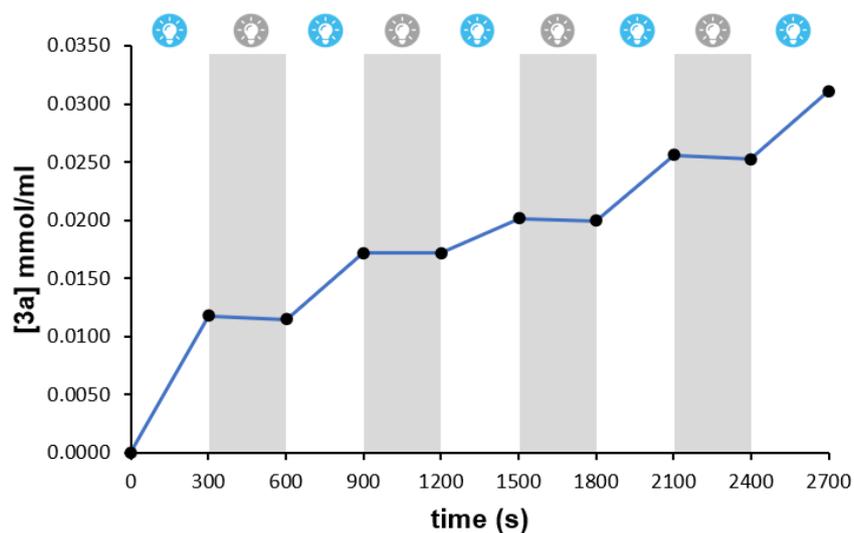


FIGURA 27: Perfil do experimento ON/OFF.

3.3.4.2 Definição da ordem cinética da reação

A ordem da reação para o cicloexano e a BP1 foi determinada utilizando misturas contendo sal de piridínio (0,01 mmol), BP1, cicloexano e CH₂Br₂ (1 equiv.), o qual foi utilizado como padrão interno, em acetonitrila deuterada (0,5 mL). As concentrações usadas de BP1 e cicloexano estão descritas na tabela abaixo (TABELA 11). As misturas foram irradiadas periodicamente e a ordem da reação foi determinada pelo método das velocidades iniciais.

TABELA 11: Determinação da velocidade de reação variando a concentração de cicloexano e BP1

Reaction scheme: BP1 (3.1a) + Cyclohexane (3.2a) $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Br}_2 (1 \text{ eq.}), \text{CD}_3\text{CN} [0,04 \text{ M}], \text{UV Kessil}]{\text{BP1 (x equiv.)}}$ Product (3.3a)

Entrada	3.2a (equiv.)	BP1 (equiv.)	Velocidade (r_0) ($10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}.\text{s}^{-1}$) ^a
1	1	1	0,49
2	2	1	1,67
3	5	1	3,18
4	10	1	4,66
5	5	0,25	1,53
6	5	0,5	1,83
7	5	1	3,50
8	5	2	5,57

^aConversão calculado por ¹H RMN usando CH₂Br₂ como padrão externo.

As velocidades das reações foram determinadas pelos coeficientes angulares das retas obtidas pelos gráficos entre a concentração do produto **3.3a** e o tempo de irradiação para diversas concentrações de cicloexano (FIGURA 28A) e benzofenona (FIGURA 28B), segundo a equação da velocidade (EQUAÇÃO 1), onde, r_0 é a velocidade.

$$[3.3a] = r_0 \cdot dt$$

EQUAÇÃO 1

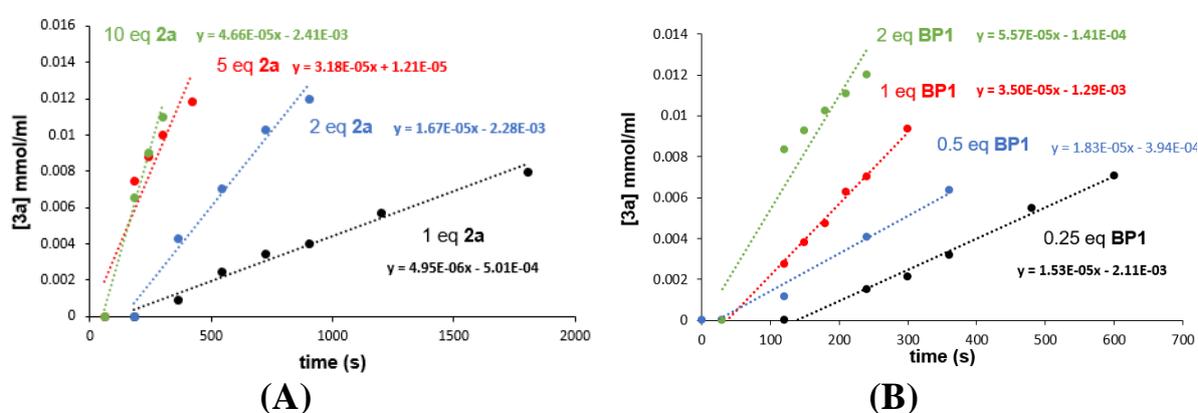


FIGURA 28: Gráficos de concentração do produto (**3.3a**) em função do tempo de irradiação, variando A) concentração de cicloexano **3.2a** (1 a 10 eq.) e, B) concentração de BP1 (0,25 a 2 eq.).

As ordens de reação para o cicloexano (**3.2a**) e BP1 foram determinadas pelos coeficientes angulares das retas obtidas do gráfico entre o logaritmo neperiano da velocidade de reação (r_0) e o logaritmo neperiano da concentração **3.2a** (FIGURA 29A) e BP1 (FIGURA 29B), respectivamente, segundo a EQUAÇÃO 2, onde k é a constante de velocidade e os coeficientes a e b as ordens da reação.

$$r_0 = k \cdot [2a]^a \cdot [BP]^b$$

$$\ln(r_0) = \ln(k) \cdot a \ln([2a]) + b \ln([BP1])$$

EQUAÇÃO 2

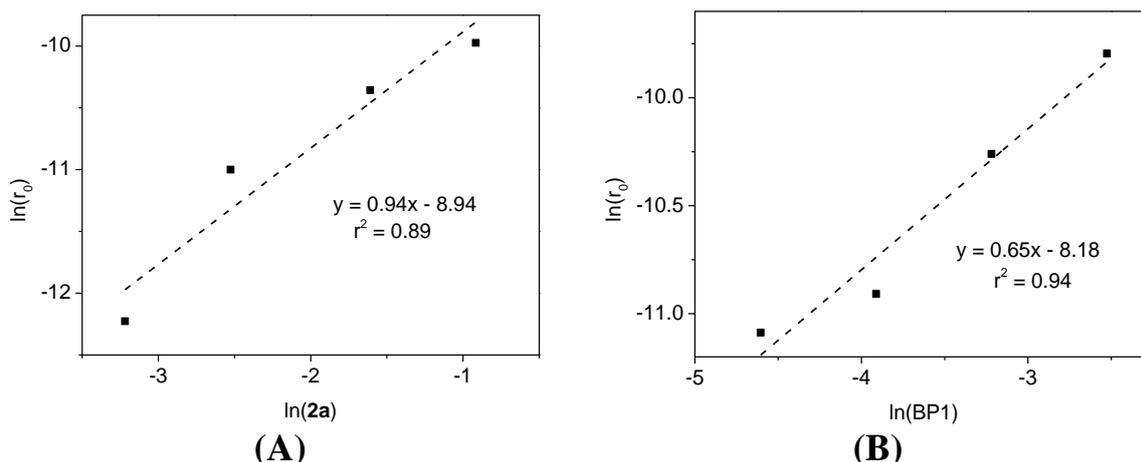
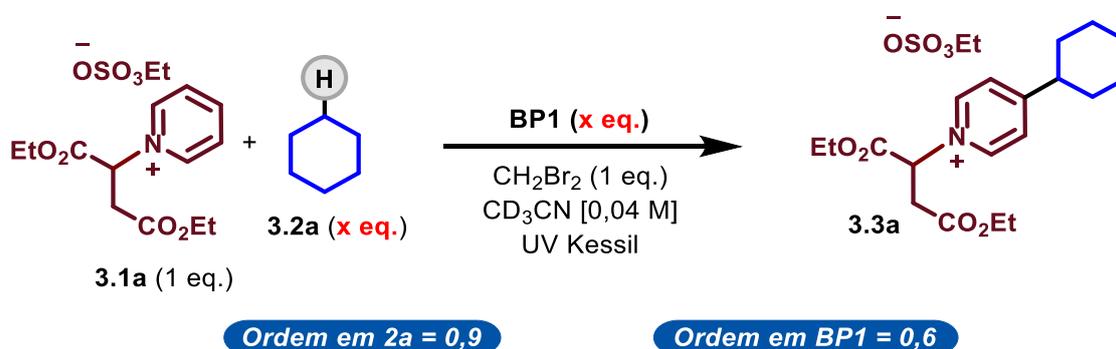


FIGURA 29: Gráfico de A) $\ln(r_0)$ vs. $\ln(\mathbf{3.2a})$ e B) $\ln(r_0)$ vs. $\ln(\text{BP1})$.

Desta forma, temos que a ordem de reação para o cicloexano é 0,9 e para a benzofenona é de 0,6 (ESQUEMA 29), indicando um mecanismo mais complexo para a benzofenona.

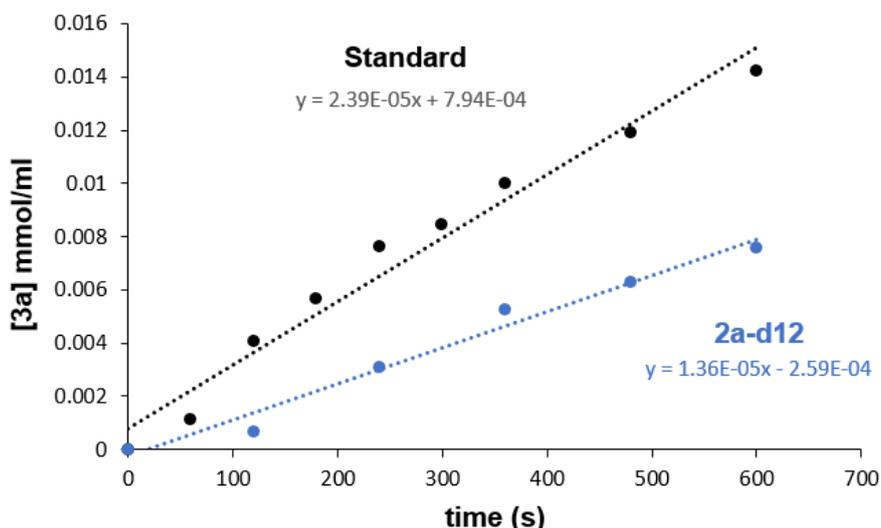


ESQUEMA 29: Ordem da reação do cicloexano e da BP1.

3.3.4.3 Efeito isotópico cinético (KIE)

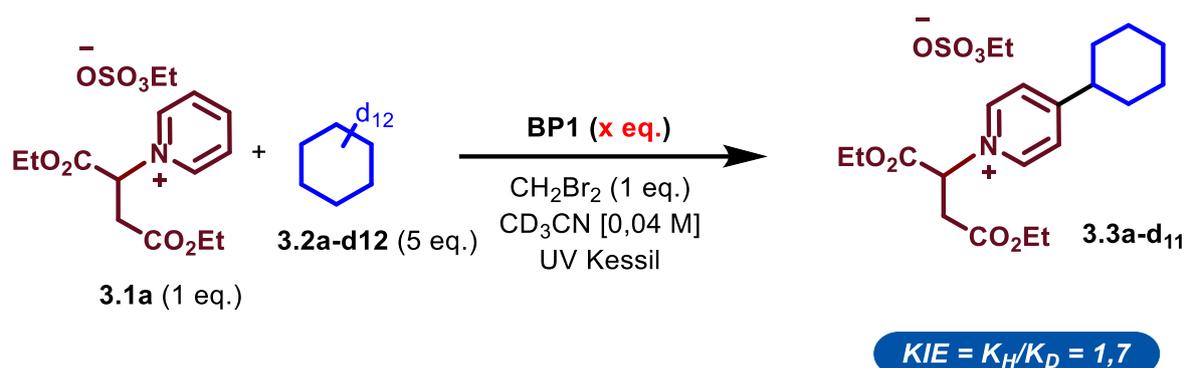
O efeito isotópico cinético do cicloexano foi determinado pela razão da velocidade da reação usando cicloexano (**3.2a**) e cicloexano deuterado (**3.2a-d₁₂**). Uma mistura contendo sal de piridínio (0,02 mmol), BP1 (1 equiv.), cicloexano (5 equiv.) e CH_2Br_2 (1 equiv.), utilizado como padrão interno, em CD_3CN (0,5 mL) foi preparada em um tubo de RMN. A mistura foi irradiada com luz UV (390

nm, 30 W), e espectros de RMN ^1H foram adquiridos periodicamente até 10 minutos de reação. O mesmo procedimento foi repetido usando cicloexano deuterado (**3.2a-d₁₂**) ao invés do cicloexano (ESQUEMA 30).



ESQUEMA 30: Gráficos da concentração do produto (**3.3a**) em função do tempo de irradiação. Em preto, são os dados obtidos para **3.2a** e, em azul, os dados para o **3.2a-d₁₂**.

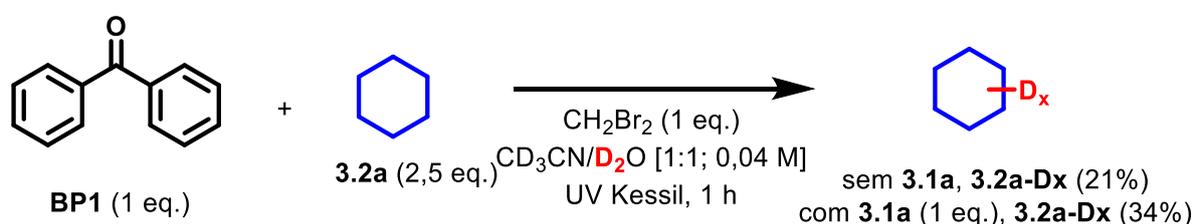
O efeito isotópico cinético calculado foi de 1,7 (ESQUEMA 31). Segundo Carey e colaboradores^[95], o efeito isotópico cinético (KIE) > 2 é um resultado incontestável de um efeito isotópico primário, ou seja, que a quebra/formação da ligação envolvida é a etapa determinante do processo. O KIE entre 0,7 e 1,5 é classificado como efeito secundário, onde a quebra/formação da ligação não é a etapa determinante, mas pode influenciar a velocidade da reação. O efeito isotópico de 1,7 sugere que a clivagem da ligação C–H do alceno não deve ser a etapa determinante do processo, mas esta influencia fortemente a sua velocidade.



ESQUEMA 31: Efeito isotópico cinético do cicloexano.

3.3.4.4 Troca H/D com solvente

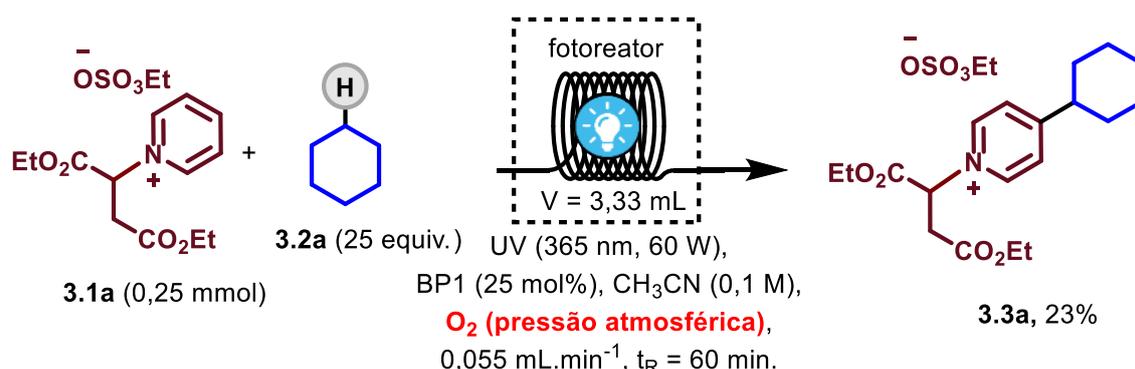
Para avaliar a reversibilidade da etapa de transferência de átomo de hidrogênio (HAT) entre a benzofenona e o fotocatalisador, uma mistura de BP1 (0,02 mmol), cicloexano (2,5 equiv.), e CH_2Br_2 (1 equiv.), usado com o padrão interno, foi preparada em $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ (1:1, 0,5 mL). A mistura foi irradiada durante 1 h por luz UV (390 nm, 60 W). A troca de hidrogênio por deutério foi monitorada por RMN ^1H , onde foi possível determinar a troca de 21% de H/D. O procedimento foi repetido na presença do sal de piridínio (1 equiv.) e a troca H/D na molécula de cicloexano foi ainda maior, de 34%, indicando a reversibilidade do processo HAT (ESQUEMA 32).



ESQUEMA 32: reação de troca H/D do cicloexano.

3.3.4.5 Efeito do oxigênio

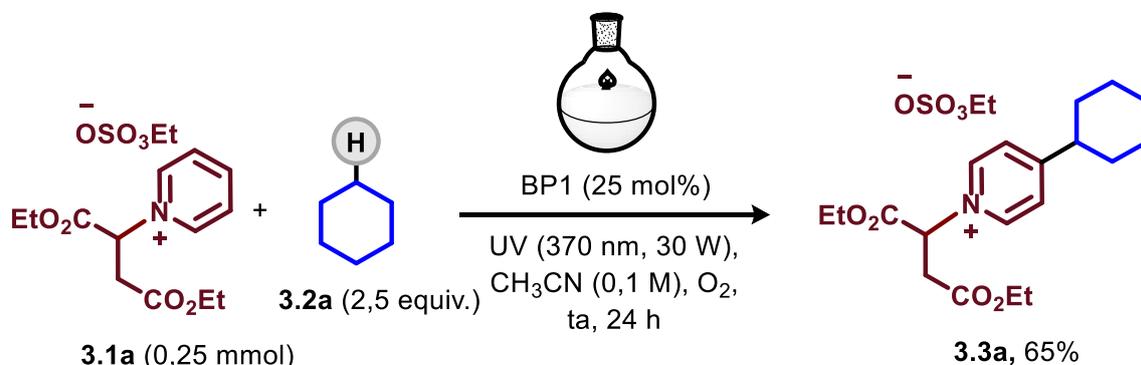
Para avaliar a hipótese do oxigênio agir como oxidante terminal da reação, uma série de ensaios foram realizados. Inicialmente, uma mistura do sal de piridínio (0,25 mmol), BP1 (25 mol%) e cicloexano (2,5 equiv.) em acetonitrila (0,1 M) foi oxigenada borbulhando gás oxigênio no meio reacional durante 1 h. Em seguida, a mistura reacional foi bombeada através do reator de fluxo contínuo à 0,055 mL.min⁻¹, necessário para um tempo de residência de 1 h. Nestas condições, o produto **3.3a** foi obtido com 23% de rendimento (ESQUEMA 33).



ESQUEMA 33: Reação de alquilação da piridina em fluxo contínuo usando uma mistura saturada de oxigênio à pressão atmosférica.

Posteriormente, o uso de misturas supersaturadas com oxigênio foram avaliadas. Para isso, uma linha de oxigênio com o fluxo ajustado à 2,8 mL.min⁻¹ (10 equiv.) foi conectada ao canal de alimentação da mistura reacional bombeada à 0,3 mL.min⁻¹. A mistura gás-líquido resultante foi coletada em um *loop* de tubo de PFA equipado com um *back pressure* de 2,8 bar (ESQUEMA 34A). Em seguida, o *loop* foi adaptado ao canal de alimentação do fotoreator de fluxo contínuo e a mistura gás-líquido foi bombeada através do fotoreator à 0,055 mL.min⁻¹ e 0,333 mL.min⁻¹, necessário para os tempos de residência de 10 e 60 minutos, respectivamente. A linha do fotoreator foi pressurizado com um *back*

foi obtido com 65% de rendimento (ESQUEMA 35), sugerindo que o oxigênio pode lentamente agir como oxidante terminal da reação.



ESQUEMA 35: Reação de alquilação da piridina, em batelada, usando uma mistura saturada de oxigênio à pressão atmosférica.

Dado o exposto, o mecanismo plausível para a foto-alquilação mediada pela benzofenona na posição C-4 da piridina consiste na transferência do átomo de hidrogênio (HAT) do alceno à benzofenona em seu estado triplete excitada formando o radical alquil e benzidril, respectivamente. O radical alquil reage com o sal de piridínio para formar o intermediário I. O produto é formado após nova HAT com outra molécula de benzofenona excitada seguido de desproteção por DBU. O acoplamento radical-radical entre as duas moléculas de benzidril produz o benzopinacol. Alternativamente, os radicais benzidril podem ser convertidos em benzofenona via oxidação/desprotonação com a molécula de oxigênio. Contudo, esse processo é extremamente lento devido à supressão eficiente do estado excitado da benzofenona provocado pelo oxigênio (FIGURA 30).

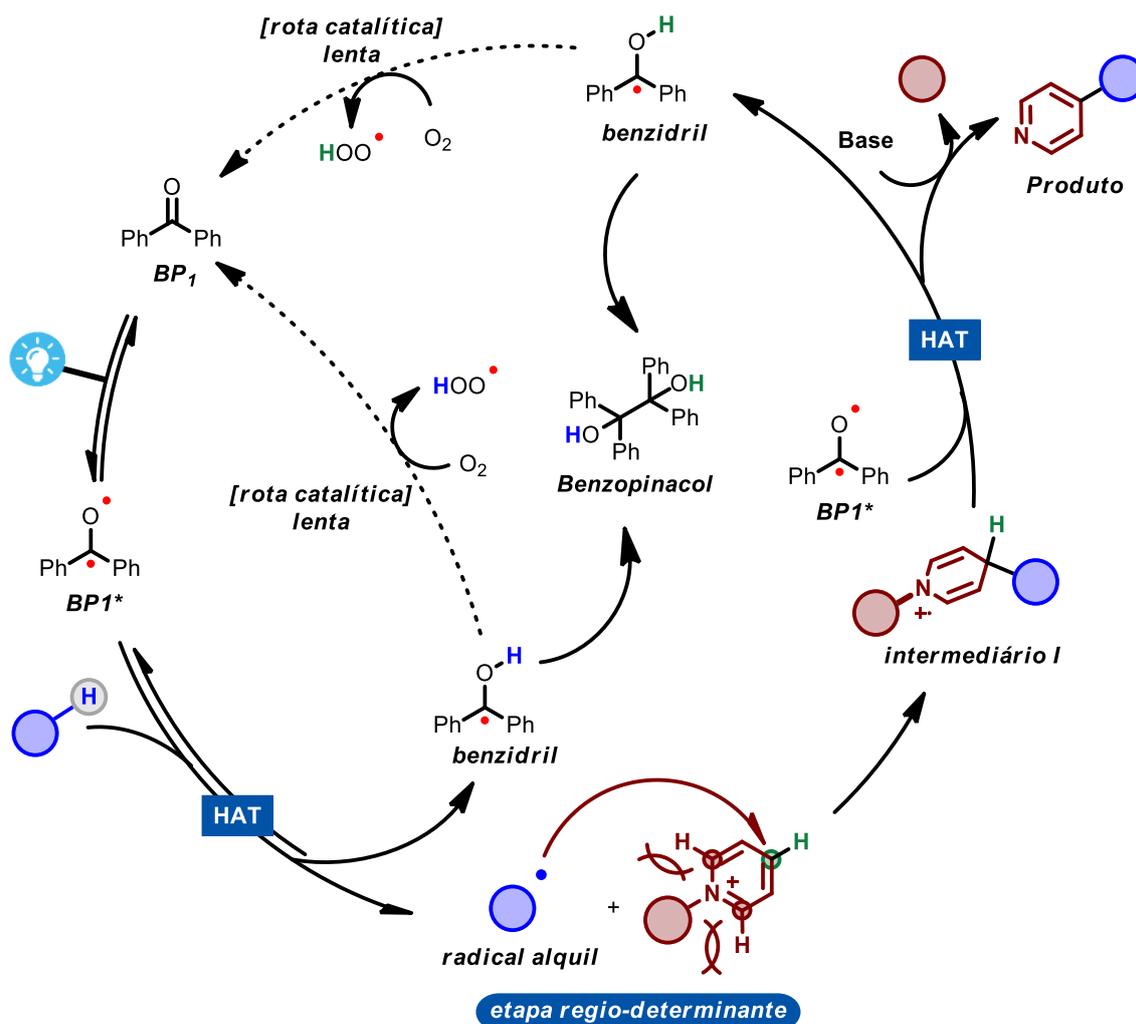


FIGURA 30: Proposta de mecanismo para a foto-alquilação na posição C-4 da piridina.

3.3.5 Considerações finais sobre a foto-alquilação da piridina

Nesta parte do trabalho, uma metodologia para a foto-alquilação seletiva na posição C-4 da piridina, mediada por benzofenona, em fluxo contínuo foi desenvolvida. Em apenas 15 minutos de reação, o sal de piridínio foi funcionalizado e, posteriormente, desprotegido em um arranjo experimental integrado. O sal de piridínio foi utilizado como reagente limitante da reação e a metodologia dispensou o uso de oxidantes. Rendimentos na faixa de 36 a 71% e de 23 a 55% foram obtidos para alcanos desativados e funcionalizados,

respectivamente. Estudos sobre o mecanismo da reação sugerem que a benzofenona pode mediar a HAT em duas situações distintas: i) com o alcano para a geração do radical alquila e, ii) no intermediário radicalar para a formação do produto. Foi demonstrado que o oxigênio pode regenerar o radical benzidril, habilitando o uso catalítico da benzofenona, contudo, esse processo foi lento devido à supressão do estado excitado da benzofenona.

Muitos dos aspectos negativos levantados no capítulo anterior foram solucionados, como i) o uso da piridina como limitante da reação, ii) a geração de radicais alquilas, iii) a seletividade da adição radicalar e, iv) a adoção do fluxo contínuo como ferramenta facilitadora da metodologia. Contudo, essa metodologia requereu o uso de luz ultravioleta e quantidades estequiométricas de benzofenona para mediar a HAT (FIGURA 31). O uso da luz ultravioleta pode excitar uma gama de outras funções orgânicas que absorvem nessa faixa de comprimento de onda, provocando uma série de reações laterais. O uso de quantidades estequiométricas de um comercialmente barato e disponível fotocatalisador não necessariamente é um aspecto negativo, pois o uso da benzofenona promoveu a dispensa de oxidantes externos.

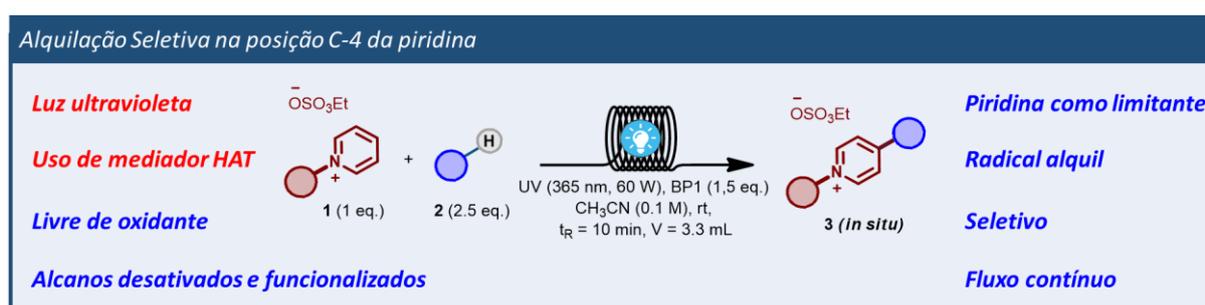


FIGURA 31: Vantagens e desvantagens da metodologia de fotoalquilação C4 seletiva de piridinas.

4 METODOLOGIA PARA DESCOBERTA DE REAÇÕES MEDIADAS POR EDA

4.1 Justificativas e a pandemia de COVID-19

A pandemia de COVID-19, que impactou e ainda impacta a vida e o cotidiano das pessoas, influenciou, de certa forma, o planejamento e estudos realizados nesta tese. Neste espaço, é oportuno detalhar aos interessados, os impactos e as ações tomadas para minimizar os efeitos da pandemia. A reitoria da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) decretou por meio da portaria GR 4370 do dia 14 de março de 2020, a suspensão das atividades acadêmicas em todos os campi a partir de 16 de março de 2020. Outra portaria, a GR 4380 de 20 de março de 2020, ampliou as atividades suspensas e estabeleceu que a suspensão seria por prazo indeterminado. A partir desta data, todas as atividades no departamento de química foram suspensas a fim de resguardar a saúde e minimizar o risco de contaminação com o novo coronavírus.

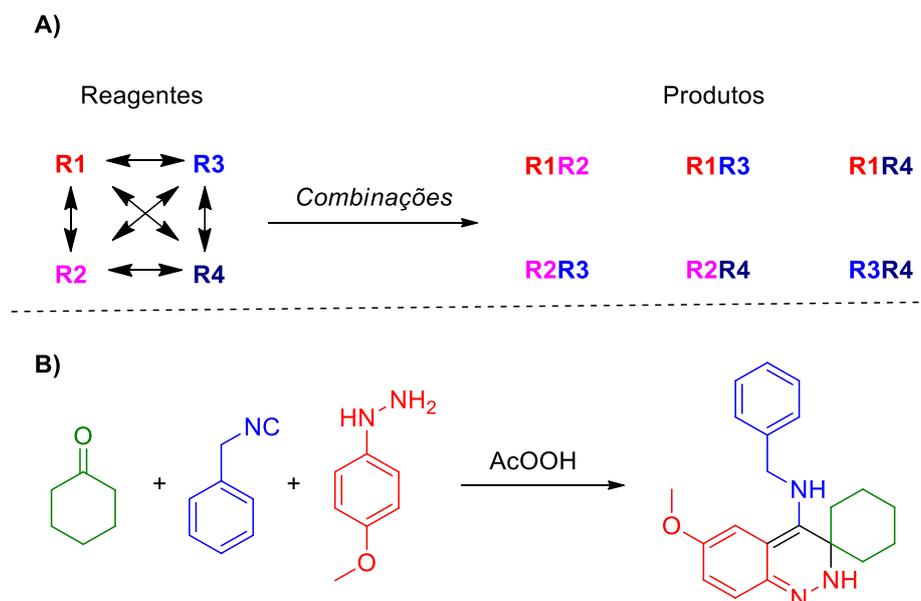
As ações necessárias ao enfrentamento da pandemia de COVID-19, como distanciamento social, quarentena, *lockdown*, trouxe à sociedade mundial um desafio sem precedentes para a manutenção das atividades socioeconômicas. Esses mesmos desafios também foram enfrentados pela comunidade científica e, especificamente no nosso caso, o desafio consistia em como realizar atividades de pesquisa, essencialmente empíricos e experimentais, em um ambiente onde se estava impedido de frequentar o laboratório ou, como ocorreu a partir de setembro/20, frequentar em tempo bastante reduzido. Esse desafio foi uma oportunidade inesperada para exercitarmos a nossa criatividade científica e, como fruto desse exercício, o trabalho que será apresentado neste capítulo foi desenvolvido.

Esse trabalho demandou o desenvolvimento de códigos computacionais específicos para o processamento de imagem e, posteriormente, atividades laboratoriais. Assim, o desenvolvimento dos códigos foi uma atividade possível de ser realizada em *home-office* e, após esse desenvolvimento, os códigos foram aplicados com sucesso no laboratório após o retorno das atividades laboratoriais.

4.2 Estado da arte sobre metodologias de descobrimento de reações químicas

A descoberta de novas reações químicas ou novas metodologias sintéticas é uma atividade extremamente desafiadora ao químico orgânico sintético^[97]. A intuição química é a capacidade que alguns pesquisadores possuem para a previsão e o descobrimento de novas reações baseadas em sua experiência química pregressa. No entanto, o descobrimento de novas reações químicas por esse método é bastante restrito, uma vez que demanda o conhecimento prévio de reatividade de determinados substratos. Assim, o descobrimento de reações disruptivas, inovadoras e inesperadas é bastante limitado. Por esse motivo, um dos grandes motores de descobrimento de novas reações químicas foi o acaso (descobertas acidentais), como foram as descobertas das reações de Friedel-Crafts, Wittig, hidroboração de Brown e muitas outras^[98].

Para contornar esse problema, alguns pesquisadores investem esforços no desenvolvimento de metodologias científicas que buscam racionalizar e acelerar o descobrimento de novas reações químicas, sem o viés do conhecimento prévio da reatividade dos substratos. Uma das metodologias voltadas para esse propósito é a química combinatória. Por essa técnica reagentes químicos são combinados aleatoriamente até ser descoberto alguma combinação que resulte em um novo produto (ESQUEMA 36A).

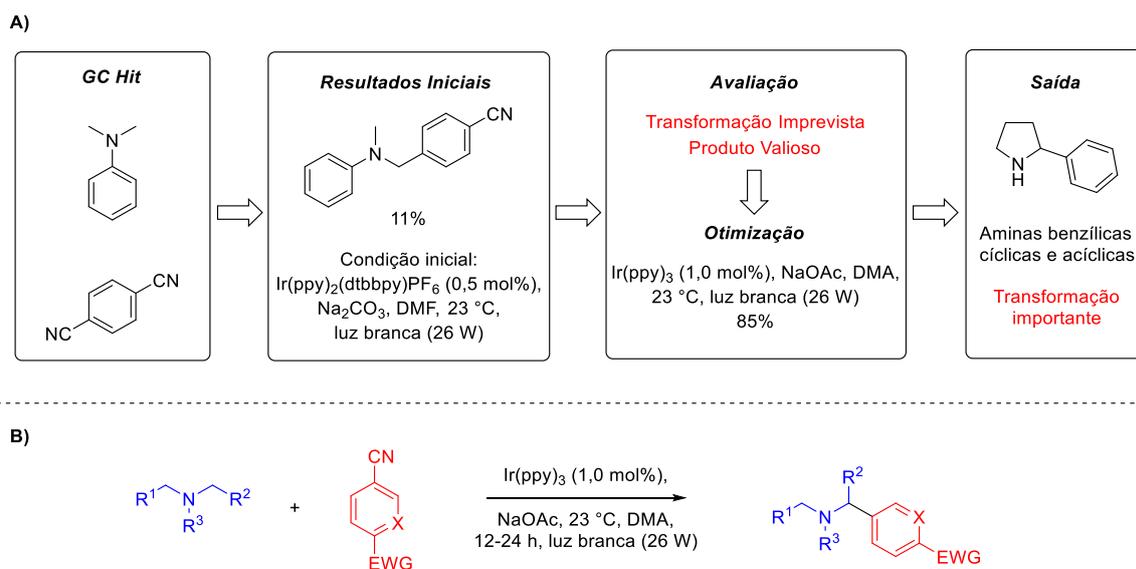


ESQUEMA 36: Química combinatória. A) Exemplo de química combinatória entre 4 substratos misturados em pares. B) Reação multicomponente descoberta por Lutz Weber.

O professor Lutz Weber, utilizando 10 substratos orgânicos, utilizou a química combinatória para descobrir uma nova reação multicomponente. Após a combinação de todos os reagentes de forma binária, ternária e até a mistura dos 10 componentes juntos, o pesquisador descobriu uma nova reação entre a cicloexanona, a benzilisonitrila e a 4-metoxibenzeno-hidrazina (ESQUEMA 36B).

Uma das desvantagens da química combinatória é a necessidade de analisar toda a combinação das misturas reacionais. Para acelerar esse processo e aumentar a velocidade de descoberta guiadas pelo acaso, o grupo do Prof. MacMillan desenvolveu, em 2011, um sistema automatizado de mistura em uma microplaca de 96 poços (*high-throughput*) e consequente análise do produto reacional por GC-MS. Nesse sistema, os pesquisadores conseguiram analisar até 1000 reações randômicas em um único dia, o que aumentava consideravelmente as chances de descobrir novas reações químicas. A combinação que apresentava algum sinal no espectrômetro de massas distinto dos materiais de partida era considerada como sendo uma mistura reacional, chamada pelos autores de “GC-MS Hit”. Se essa

combinação fosse uma nova reação, ou se a transformação era importante/interessante do ponto de vista sintético, os pesquisadores então partiam para a sua otimização (ESQUEMA 37A). Por esse método, os pesquisadores relataram a descoberta de uma importante transformação, que foi a fotoarilação C–H de aminas com rendimento de até 98% (ESQUEMA 37B).



31 exemplos: até 98%

ESQUEMA 37: A) Método de descobrimento de novas reações pelo GC hit, desenvolvida por MacMillan. B) Fotoarilação C–H de aminas com ciano-arenos deficiente em elétrons.

A grande quantidade de dados gerados pela automação do controle analítico e o aperfeiçoamento dos algoritmos de inteligência artificial possibilitou, em 2018, o desenvolvimento de um sistema autônomo, gerenciado por inteligência artificial, para descobrir novas reações químicas. Esse sistema, desenvolvido pelo grupo do Prof. Leroy Cronin^[99], decodifica a estrutura química em um vetor binário aleatório, de modo a evitar o viés da estrutura química no algoritmo de aprendizado de máquina (*machine learning*). Em seguida, apenas 10% das combinações possíveis dos substratos foram utilizados para fazer o treinamento do algoritmo de inteligência artificial. A partir dessa amostragem, o algoritmo foi capaz de prever a reatividade das outras combinações com um índice de acerto de

cerca de 80%. Além do mais, quanto mais combinações são realizadas maior é o índice de acerto da inteligência artificial (FIGURA 32). Pelo método de aprendizado de máquina, os pesquisadores realizaram a descoberta de 4 novas reações químicas, cujos produtos são moléculas de alta complexidade (ESQUEMA 38).

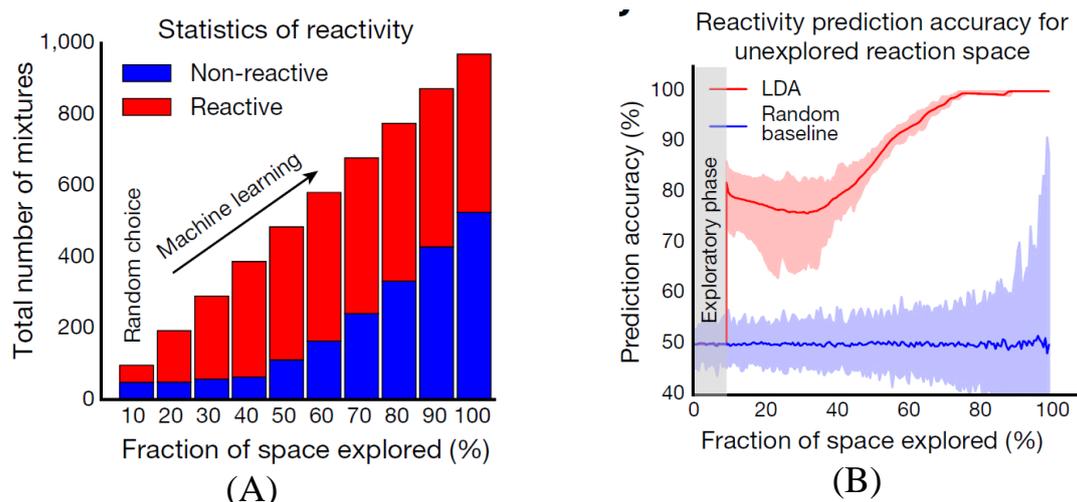
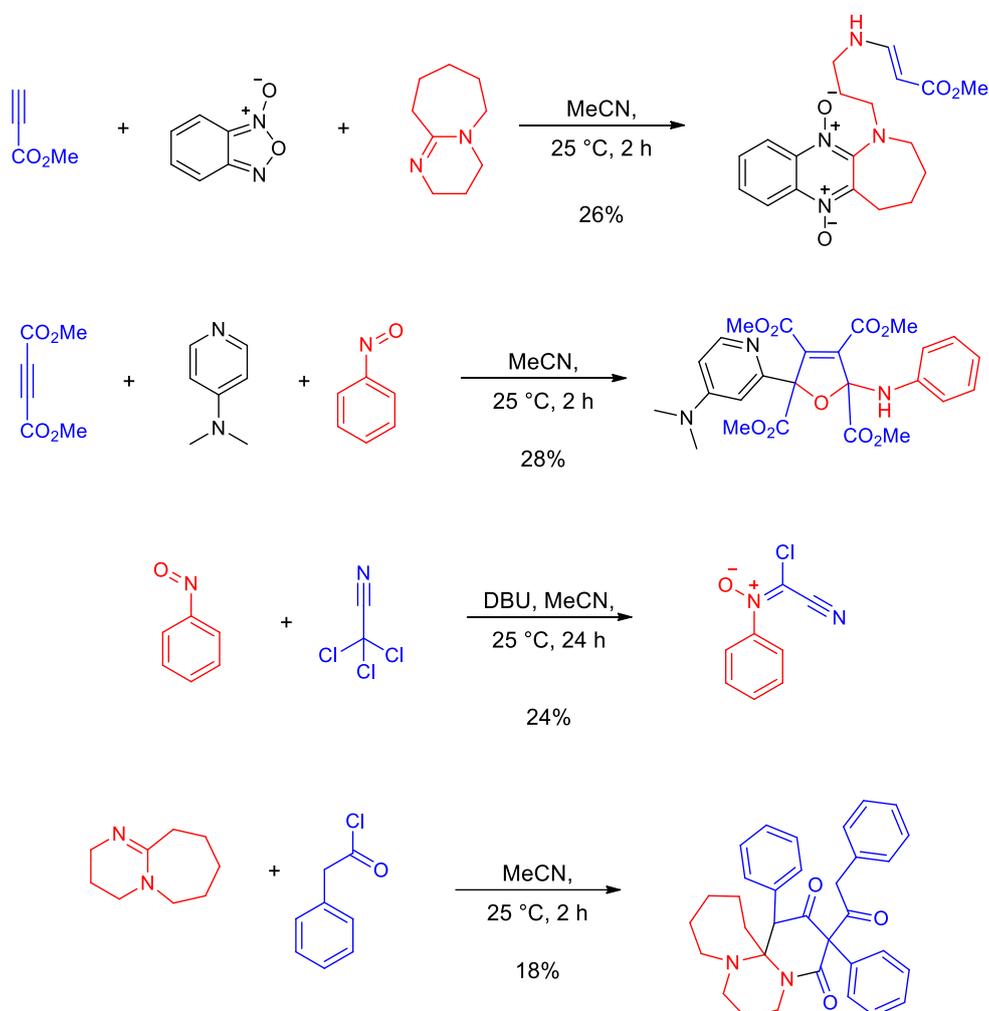


FIGURA 32: A) Gráfico de barra mostrando a evolução do descobrimento de misturas reacionais frente a misturas não reacionais. A barra azul (mistura não-reacional) praticamente inicia o seu aumento somente após o descobrimento de todas as combinações reacionais. B) Evolução do índice de acerto do algoritmo da inteligência artificial (linha vermelha) em relação ao índice de acerto do modelo randômico (linha azul). Figura retirada do artigo original^[99].

A automação do controle analítico trouxe mais velocidade ao processo de descobrimento de novas reações químicas. No entanto, a acessibilidade e, por conseguinte, a adoção desse sistema em outros laboratórios ainda é bastante restrito. Para contornar esse problema, o grupo do Prof. John F. Hartwig reportou o desenvolvimento de um método bastante inteligente de deconvolução de reações químicas, cuja finalidade foi diminuir o número de ensaios analíticos sem diminuir o número de reações analisadas^[100].

Este método consiste em adicionar, em um mesmo reator, uma quantidade grande de substratos e catalisadores com massas moleculares similares. Neste reator, ocorre simultaneamente uma quantidade enorme de possíveis combinações

e, por conseguinte, reações. A mistura é então analisada por GC-MS, e caso não haja qualquer sinal no espectrômetro de massa maior que os sinais dos substratos, todas as combinações podem ser descartadas em uma única análise.

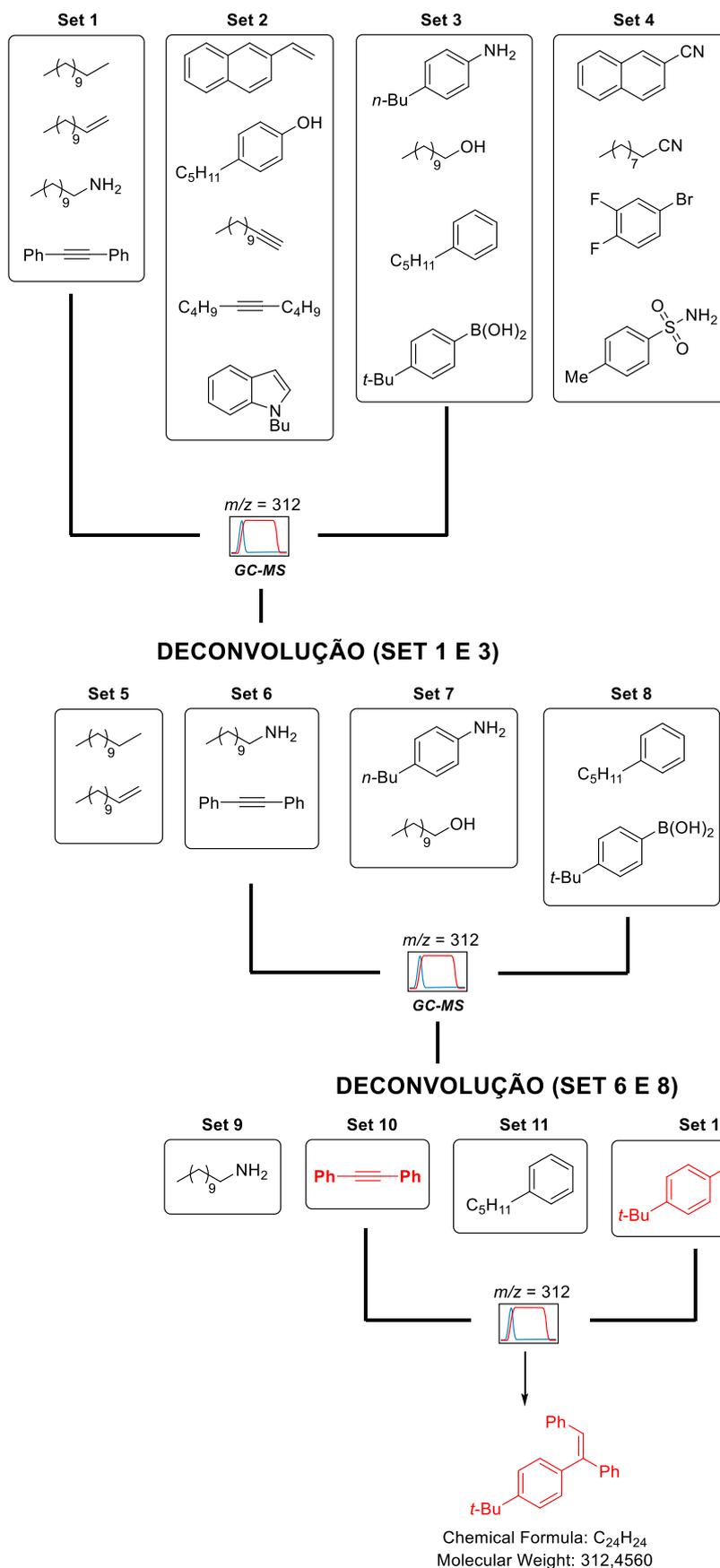


ESQUEMA 38: Reações descobertas por aprendizado de máquina.

O surgimento de um novo sinal no espectro do GC-MS é um indicativo que alguma daquelas combinações promoveu alguma reação química, e então é realizado o processo de deconvolução dessas combinações. O conjunto de substratos daquela mistura é subdividida em combinações menores até se descobrir qual combinação promoveu o surgimento daquele novo sinal. Assim, essa metodologia torna possível o descobrimento de novas reações químicas com um número reduzido de controle analítico em relação ao número de combinações

possíveis. Como exemplo, tome-se um conjunto de amostra contendo 17 substratos (ESQUEMA 39). Esses substratos são divididos em 4 subconjuntos (set 1 a 4). Os subconjuntos de substratos são misturados e a mistura reacional é analisado por GC-MS. A partir dessa mistura foi identificado que o conjunto de substratos do set 1 e o set 3 apresentou um novo sinal no espectro de massas ($m/z = 312$). Assim, somente os substratos do set 1 e set 3 foram redivididos em um novo conjunto de substratos (set 5 a 8). Posteriormente, as combinações entre os subconjuntos são realizadas e a mistura analisada por GC-MS, e agora o sinal de m/z 312 foi encontrado entre o set 6 e 8. Após mais uma deconvolução dos substratos encontra-se que o produto reacional é proveniente do acoplamento entre o difenilacetileno e o ácido fenilborônico.

Em 2017, o grupo do Prof. Hartwig desenvolveu um algoritmo de automação desse processo, assim, a deconvolução e o controle analítico foi desenvolvido para serem realizados de forma autônoma pelo computador^[101].



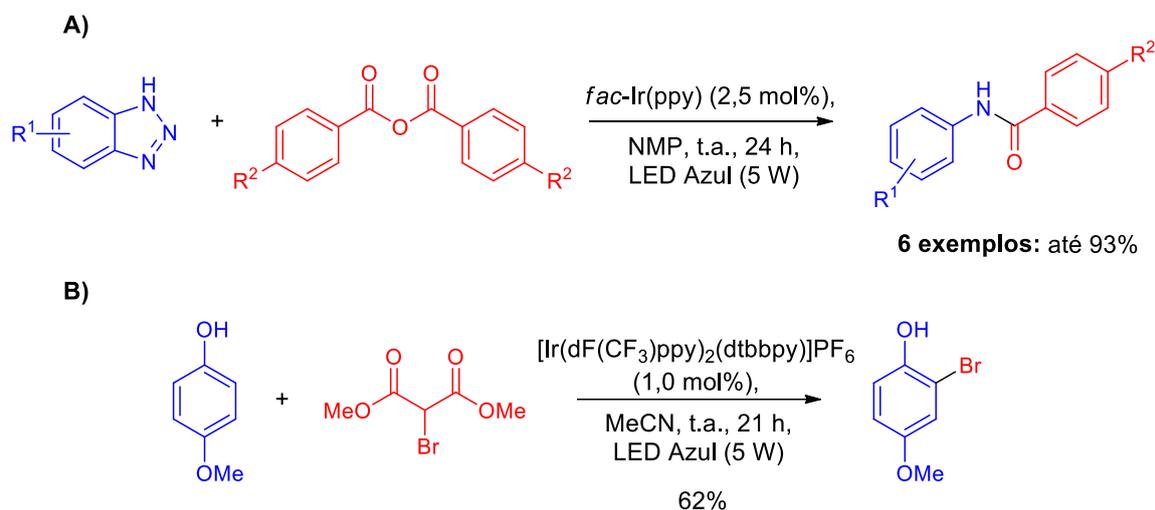
ESQUEMA 39: Estratégia da deconvolução química para descoberta da reação entre o difenilacetileno e o ácido fenilborônico.

O hit reacional, ou seja, a combinação dos substratos que pode indicar o descobrimento de uma nova reação química, foi baseada exclusivamente na observação da formação de um produto reacional que, na maioria dos casos, é determinada por GC-MS. Este tipo de método é denominado de triagem baseado na reação (*Reaction-based screening methods*). O grupo do Prof. Frank Glorius, em 2016, desenvolveu um novo tipo de método de triagem, que seria o método de triagem baseado no mecanismo da reação (*Mechanism-based screening method*). Esse é um método de descobrimento de novas reações mais dirigido, onde o objetivo é descobrir novos substratos que podem realizar determinadas reações químicas cujo mecanismo geral já tenha sido amplamente estudado.

Os pesquisadores exemplificaram a aplicação desse método no descobrimento de novas reações químicas fotoredox, cujo mecanismo geral é bastante conhecido. Neste tipo de reação, o fotocatalisador no estado excitado interage com os substratos do meio reacional possibilitando a transferência de elétrons entre as espécies e, conseqüentemente, a formação de íons-radicais. Esses íons-radicais são espécies altamente reativas com a capacidade de promover uma variedade de reações químicas. Assim, os pesquisadores propuseram que ao descobrir a força de interação entre o substrato reacional e o fotocatalisador, por técnicas espectroscópicas como a supressão da fluorescência do fotocatalisador, seria possível inferir a respeito da reatividade do substrato em reações fotoredox para determinado fotocatalisador. Ou seja, quanto maior a supressão de fluorescência de um fotocatalisador para um determinado substrato, maior é a probabilidade desse substrato ser passível a reações de transferência de elétrons com esse fotocatalisador, e esse substrato seria, portanto, um hit reacional.

Em um conjunto de 100 substratos orgânicos, utilizados pelos autores, foram identificados que os benzotriazóis e os fenóis promoviam a supressão da fluorescência de um fotocatalisador de irídio de forma bastante eficiente. Em seguida, os autores realizaram diversos ensaios com essas 2 classes de substratos e diferentes fotocatalisadores a fim de encontrar o melhor fotocatalisador para

cada classe de substrato. Após a otimização da reação, os autores reportaram a desnitrogenação de benzotriazóis com anidrido benzóico para a formação de amidas e a halogenação de fenóis com bromomalonato de dimetila, ambas reações fotocatalisadas por complexos de irídio (ESQUEMA 40).

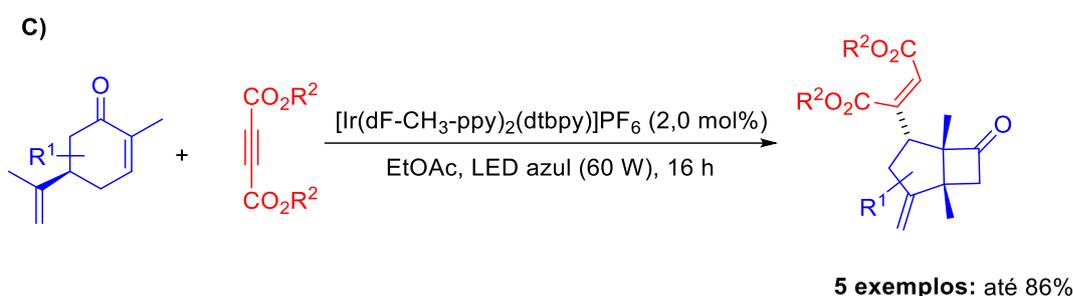
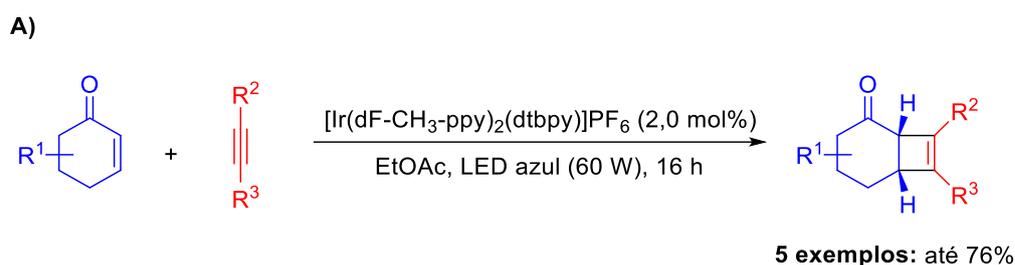
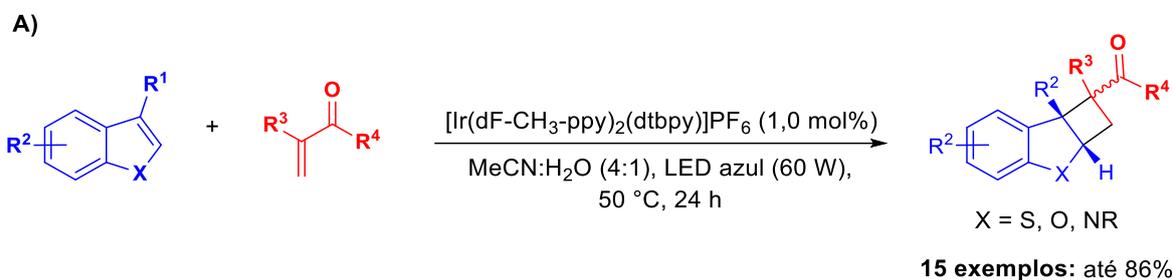


ESQUEMA 40: Reações fotoredox catalisadas por complexos de irídio. A) Desnitrogenação de benzotriazóis, e B) halogenação de fenóis.

Em 2019, o mesmo grupo aperfeiçoou esse modelo e desenvolveu um método bidimensional para o descobrimento de novas reações. A primeira dimensão do método é o descobrimento das classes de compostos que causam a supressão da fluorescência do fotocatalisador, os hits de fluorescência, conforme mostrado anteriormente no modelo de triagem baseada no mecanismo da reação. A segunda dimensão do modelo é a triagem baseada na reação química, ou seja, pela verificação da formação de novos produtos químicos após a mistura dos hits de fluorescência com outros compostos orgânicos escolhidos aleatoriamente.

Com esse método, os autores descobriram três novas reações de fotocicloadição pela transferência de energia do fotocatalisador aos substratos. A primeira envolve a fotocicloadição [2+2] de benzotiofenos e outros heterocíclicos, as outras duas novas reações descobertas são a fotocicloadição [2+2] de enonas com alcinos ricos e pobres em elétrons, respectivamente, cujos

produtos foram diferentes. Para os alcinos pobres em elétrons, uma cascata de rearranjos ainda não conhecida foi descoberta (ESQUEMA 41).

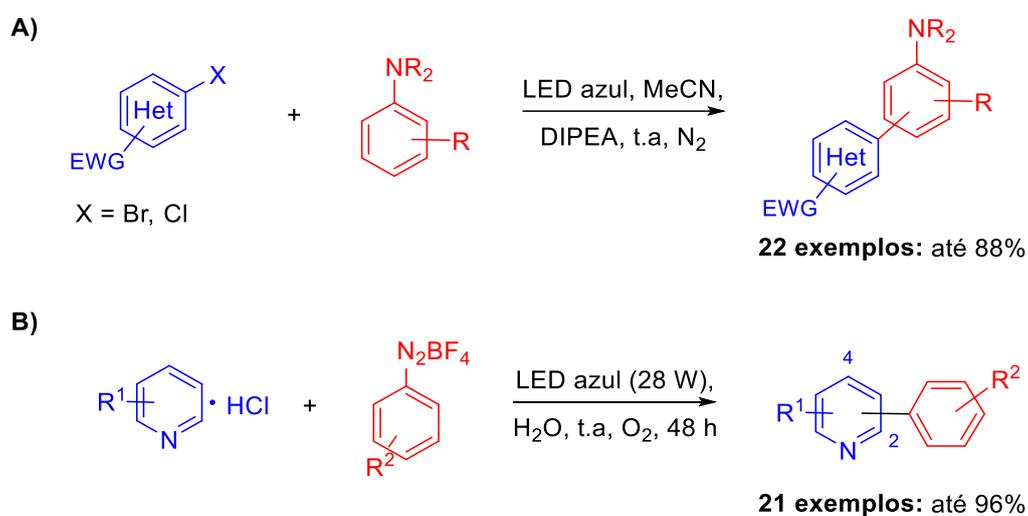


ESQUEMA 41: Reações descobertas pelo modelo bidimensional desenvolvido pelo grupo do Prof. Frank Glorius. A) Fotocicloadição [2+2] de benzotiofenos e outros heterociclos. B) fotocicloadição [2+2] de enonas com alcinos ricos em elétrons. C) Fotocicloadição de enonas com alcinos pobres em elétrons.

4.3 Reações fotocatalisadas por EDA e objetivos do estudo

As reações catalisadas por complexos doador-aceptor eletrônico (EDA) são muitas vezes descobertas por acaso. Conforme anteriormente mencionado, em 2017, o grupo do Prof. Burkhard König, reportou a arilação de anilina com haletos de arila e heteroarila na ausência de fotocatalisador^[102]. A proposta inicial dos pesquisadores seria avaliar a transformação na presença de um fotocatalisador orgânico, a rodamina 6G (Rh-6G), e para surpresa dos autores, a reação ocorreu

na ausência de qualquer fotocatalisador (ESQUEMA 42A). No nosso grupo, dois exemplos racionalizam e exemplificam esse fato. A reação de arilação de piridina com sais de arildiazônio foi primeiramente reportado por Xue e colaboradores^[103]. Esse grupo reportou a fotoarilação de piridinas com sais de arildiazônio utilizando complexos de rutênio como fotocatalisador. O objetivo primário do nosso grupo de pesquisa, ao estudar essa química, foi tentar remover esses complexos metálicos desse tipo de transformação. Desta maneira, esforços foram investidos na tentativa de realizar essas reações por meio de fotocatalisadores orgânicos, como as porfirinas. Durante esses estudos, descobriu-se que essa transformação não necessitava de qualquer fotocatalisador para ser promovida. O complexo EDA formado entre a piridina e os sais de arildiazônio é a espécie fotoativa dessa reação (ESQUEMA 42B)^[31,104].



ESQUEMA 42: Reações promovidas por EDA. A) Arilação de anilina com haletos de arila e heteroarilas. B) Arilação de piridinas com sais de arildiazônio.

Diante do exposto, o nosso grupo de pesquisa observou que existia uma lacuna a respeito de metodologias voltadas ao descobrimento de reações promovidas por EDA que deveria ser preenchida. Esse método poderia acelerar e racionalizar o processo de descobrimento de novas reações por esse tipo de mecanismo, reduzindo os descobrimentos realizados por puro acaso ou por estudo

cuidadoso das condições de *background* reacional (teste da reação sem fotocatalisador). Até o limite de nosso conhecimento, nenhum método foi desenvolvido especificamente para esse fim. Desta maneira, o objetivo desta etapa da tese foi desenvolver uma metodologia capaz de distinguir as reações promovidas por EDA das demais reações químicas.

O método de triagem das reações químicas deve ser baseado no mecanismo da reação, conforme os conceitos apresentados pelo Prof. Frank Glorius, uma vez que foi proposto desenvolver um método que identificasse reações químicas promovidas por EDA. Adicionalmente, o método também deve ser capaz de identificar se o possível EDA (hit EDA) é capaz de produzir um novo produto químico, desta maneira, a metodologia deve incluir o método de triagem baseado na formação de produto. Assim, o delineamento do estudo foi proposto para ser multi-dimensional, por meio da triagem pelo mecanismo da reação e pela formação de novos produtos.

Um objetivo secundário, porém, muito importante, foi desenvolver um método acessível e de baixo custo para que o mesmo possa ser aplicado em qualquer laboratório de síntese orgânica. Dispositivos autônomos com amostradores automáticos acoplados a controles analíticos *online* são ferramentas tecnológicas que promovem muitos benefícios em termos de qualidade e velocidade dos dados obtidos ao experimentador, porém, ainda são caros e pouco acessíveis a maioria dos laboratórios de síntese orgânica.

4.4 Resultados e Discussões

4.4.1 Triagem baseado no mecanismo de formação do EDA

Para desenvolver o método de triagem baseado no mecanismo da reação por EDA foi necessário identificar os principais aspectos que caracterizam esse

mecanismo. O complexo EDA é caracterizado pela interação fraca e reversível entre uma espécie rica em elétrons, que atua como doador eletrônico e uma espécie pobre em elétrons, o acceptor eletrônico^[80]. Uma das principais características do complexo EDA é o surgimento de uma banda de transferência de carga no espectro de UV-Vis após a mistura dessas espécies em solução. A literatura está repleta de exemplos que identificam o EDA pelo surgimento dessa nova banda de transferência de carga (FIGURA 33).

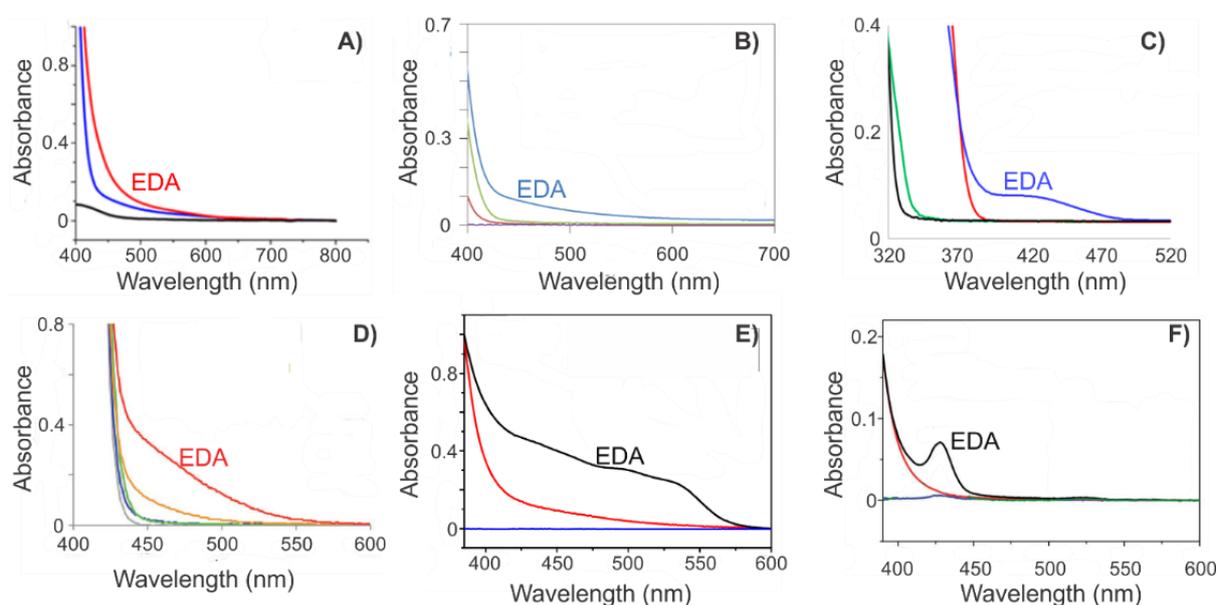


FIGURA 33: Espectros de UV-Vis entre A) bromotiofeno (azul), anilina (preta) e sua mistura (vermelho)^[102]; B) enamina (vermelho), bromofenacil (verde) e sua mistura (azul)^[105]; C) β -cetoester (preta), iodeto de perfluoroalquila (verde), enolato do β -cetoester (vermelho), mistura entre o enolato e o iodeto de perfluoroalquila (azul)^[106]; D) *N*-alcoxifitalimida, éster de Hantzsch (cinza) e sua mistura (vermelho)^[107]; E) piridina (azul), sal de arildiazônio (vermelho) e sua mistura (preto)^[31]; F) pirazina (azul), sal de arildiazônio (vermelho) e sua mistura (preto)^[104]. Espectros adaptados dos artigos originais.

A aquisição de espectros UV-Vis da mistura e da solução dos compostos individuais foi uma das abordagens que poderia ser implementada para o descobrimento de um possível EDA (hit EDA). No entanto, essa abordagem seria muito morosa e demandaria uma quantidade enorme de espectros, apesar do

equipamento necessário para essa análise ser relativamente acessível, inclusive para aquisição de espectros em placas multi-poços.

Uma segunda característica típica dos complexos EDA fotoativos no visível, é a mudança da coloração da solução como consequência da formação da nova banda de transferência de carga no espectro UV-Vis. Da mesma maneira que os espectros de UV-Vis são bastante reportados como uma característica da formação de complexos EDA, as fotos que evidenciam essa mudança de coloração também são comumente mostradas. As mudanças de coloração das soluções foram devidas à formação dos complexos EDA em solução (FIGURA 34), cujos espectros de UV-Vis foram mostrados na figura anterior. Assim, o nosso grupo propôs que a identificação de hits de EDA poderia ser efetuada apenas pela visualização da mudança da coloração da solução após mistura de seus componentes individuais, desde que essa mudança de coloração não seja devido a reações colorimétricas.

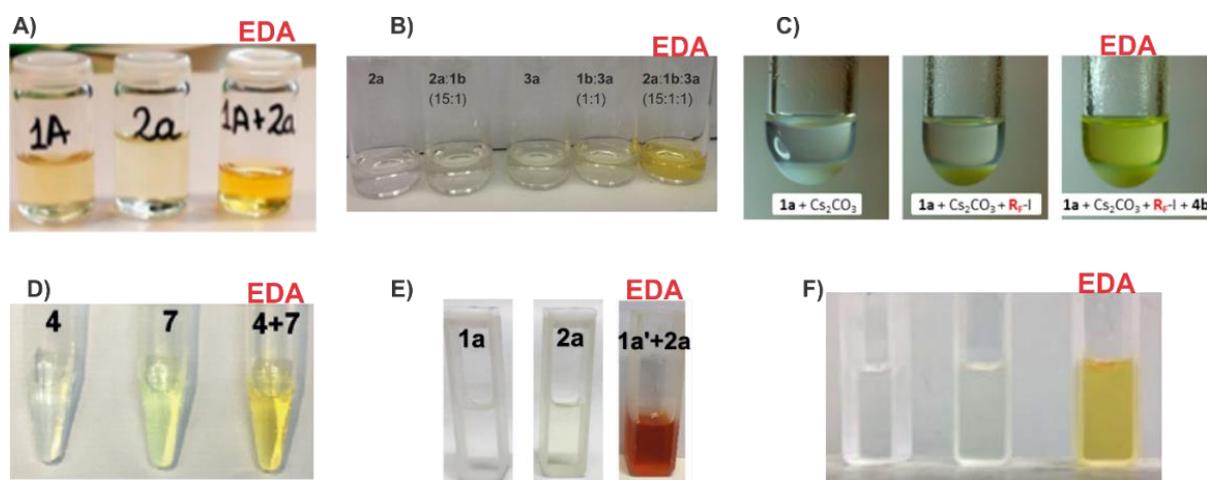


FIGURA 34: Fotos dos complexos EDA entre A) bromotiofeno (azul), anilina (preta) e sua mistura (vermelho)^[102]; B) enamina (vermelho), bromofenacil (verde) e sua mistura (azul)^[105]; C) β -cetoéster (preta), iodeto de perfluoroalquila (verde), enolato do β -cetoéster (vermelho), mistura entre o enolato e o iodeto de perfluoroalquila (azul)^[106]; D) *N*-alcoxiftalimida, éster de Hantzsch (cinza) e sua mistura (vermelho)^[107]; E) piridina (azul), sal de arildiazônio (vermelho) e sua mistura (preto)^[31]; F) pirazina (azul), sal de arildiazônio (vermelho) e sua mistura (preto)^[104]. Figuras obtidas dos artigos originais.

Para testar essa hipótese, a visualização da coloração de misturas de 8 compostos orgânicos, selecionados aleatoriamente, à 50 μM em acetonitrila (MeCN) foi efetuada em uma placa de polietileno de alta densidade (PEAD) de 96 poções. A combinação foi realizada em pares totalizando 28 combinações possíveis $((n^2-n)/2)$. As soluções dos compostos puros (**1-8**), utilizadas como referências às colorações das misturas, foram adicionadas na transversal da placa. As linhas e colunas são utilizadas como referência para a montagem das misturas reacionais, conforme demonstrada na figura abaixo (FIGURA 35).

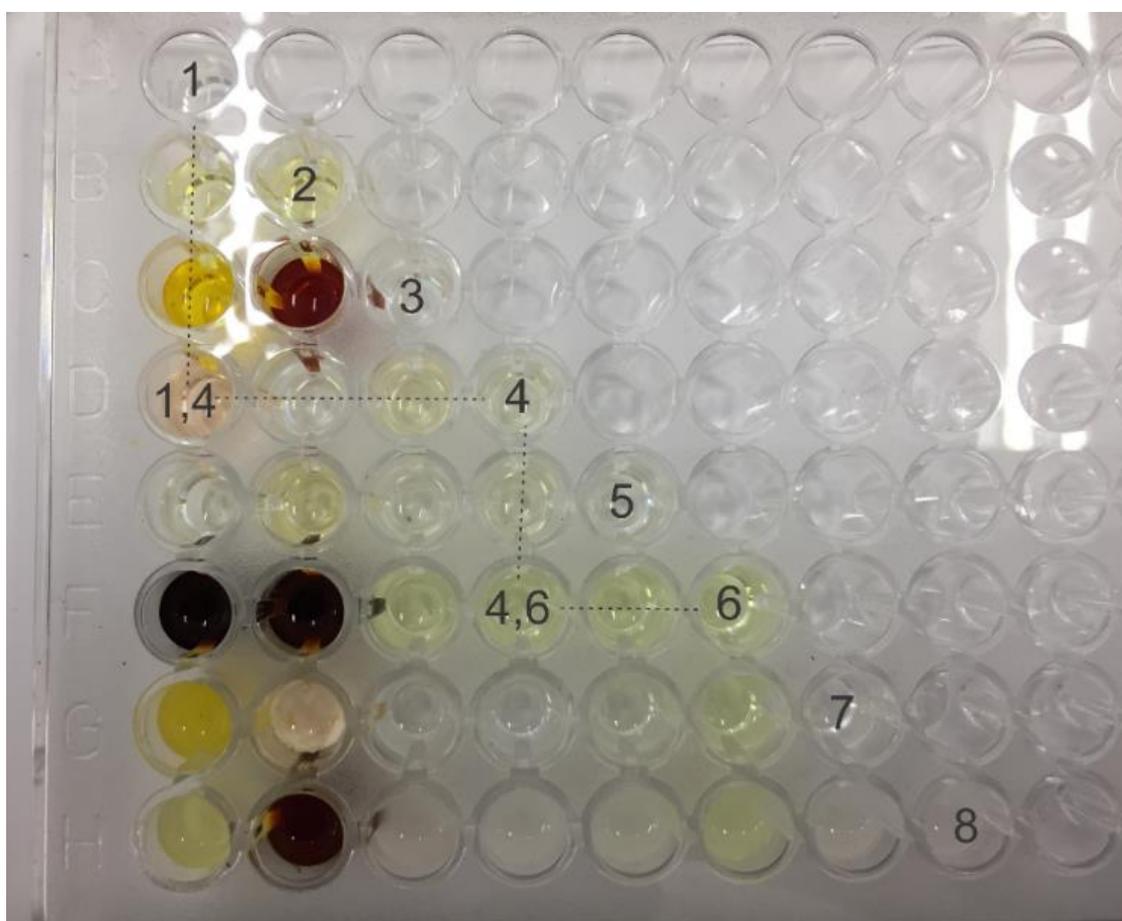


FIGURA 35: Microplaca de PEAD de 96 poços contendo 28 combinações pareadas entre 8 compostos orgânicos escolhidos aleatoriamente.

A partir da análise visual dessa prova de conceito, foi verificado que muitas misturas apresentaram uma mudança de coloração bem nítida, como é o caso, por exemplo, da mistura entre os compostos **1** e **4**. A coloração do composto **1** é

transparente, e a do composto **4**, levemente amarelada. A mistura do composto **1** com o **4** (**1,4**) apresentou uma solução roseada, bem diferente da coloração dos compostos individuais. Por outro lado, a mistura entre os compostos **4** e **6**, torna esse tipo de análise muito difícil de ser realizada, pois a resposta pode ser diferente dependendo do observador. Outro fator que dificulta essa análise visual é a diferença de luminosidade na microplaca de 96 poços. A sombra do observador e o reflexo da luminária na câmera podem ser fatores que podem atrapalhar essa análise.

Diante desses primeiros resultados, foi possível inferir que as imagens das microplacas de 96 poços contendo as combinações de um número n de compostos orgânicos podem ser utilizadas para identificar mudanças de coloração em misturas de compostos orgânicos. Essa alternativa analítica possui a vantagem de processar uma grande quantidade de combinações em uma única análise (imagem da microplaca), além disso, o único equipamento necessário para realizar essa análise seria uma câmera fotográfica, que pode ser uma câmera de celular.

Porém, alguns fatores ainda necessitavam ser aperfeiçoados, como a minimização da subjetividade desse tipo de análise e a uniformização da luminosidade do ambiente de trabalho. A uniformização do ambiente de trabalho foi solucionada pela construção de uma caixa de luz, onde o reflexo da iluminação externa e a sombra do observador seriam eliminados. Já a eliminação da subjetividade dessa análise somente seria possível pela remoção do observador na tomada de decisão.

Um protótipo de caixa de luz foi construído utilizando uma caixa de sapatos. Dentro dessa caixa foram adicionadas fitas de LED em cada uma das paredes laterais. As aquisições das imagens foram realizadas com a caixa na posição vertical, a uma distância de 28 cm do suporte da microplaca, a fim de obter a imagem dos poços no ângulo mais reto possível (FIGURA 36A e B). A partir desse protótipo foi construído uma caixa de luz em MDF, equipado com um botão liga e desliga dos LED, uma gaveta porta amostra (necessária para inserir e retirar

a microplaca de 96 poços da caixa de luz) e uma janela de visualização. As fitas de LED foram instaladas nas 4 paredes internas da caixa e na parte superior pode ser instalada uma webcam ou, alternativamente, pode ser utilizada a janela de visualização para adquirir as fotos por meio da câmera de celular (FIGURA 36C e D). Por opção, as fotos foram adquiridas pela câmera de um celular e (iphone 6 com resolução da câmera de 8 megapixels e zoom de 5x), por meio da rede sem fio, foram armazenadas diretamente na nuvem para serem processadas posteriormente. Com essa caixa de luz foram eliminadas qualquer interferência da iluminação externa oferecendo maior reprodutibilidade da aquisição das fotos e uniformidade da iluminação. A luz indireta, proporcionada pela instalação das fitas LED nas laterais da caixa, evitou qualquer reflexo que poderia ter na exposição direta da iluminação na microplaca.

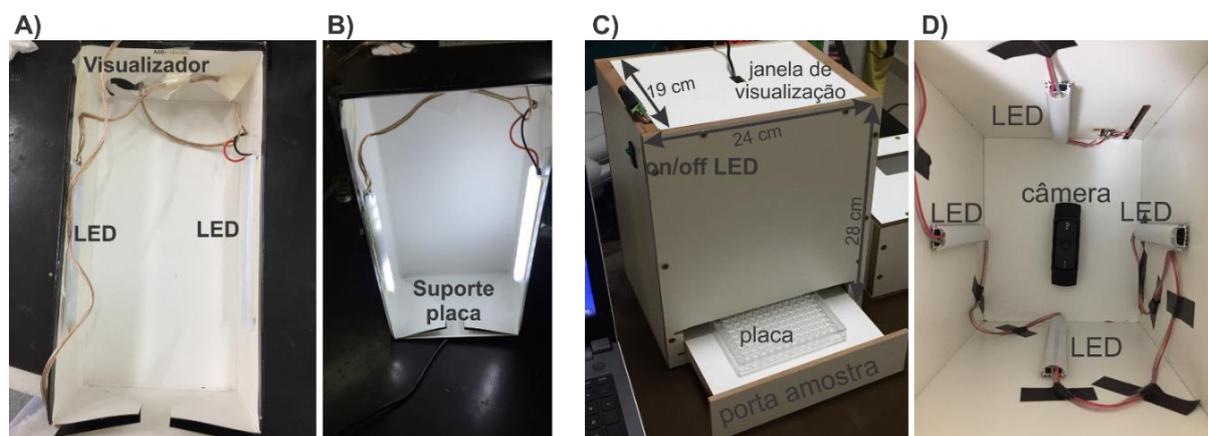


FIGURA 36: A) Vista superior do protótipo da caixa de luz mostrando a instalação dos LED e a janela para a visualização da microplaca. B) Vista frontal do protótipo, mostrando a posição de trabalho com o suporte da microplaca. C) Caixa de luz de MDF com seus componentes, botão de liga e desliga os LED, porta amostra da microplaca de 96 poços e a janela de visualização. D) Vista interna da instalação das fitas LED e a câmera de visualização, alternativamente a aquisição pode ser realizada por câmera de celular.

Após a resolução do problema da aquisição das imagens, nosso foco se voltou para a subjetividade da tomada de decisão em relação à mudança de coloração de uma determinada mistura de compostos orgânicos. A hipótese foi

que essa tomada de decisão poderia ser realizada por meio de um algoritmo computacional que pudesse realizar o processamento da imagem de forma autônoma e, por conseguinte, tomasse a decisão a respeito da mudança da coloração de determinada mistura.

Para avaliar essa hipótese, vários tipos de processamento de imagem de uma microplaca contendo 28 misturas (FIGURA 37A) foram testados. O processamento de imagem que apresentou melhores resultados foi a conversão da imagem colorida de 8 bits para a escala de cinza, contendo 2^8 (256) tonalidades de cinza (TC). Na escala de cinza, o número TC é menor quanto mais escura é a imagem, porém, as misturas mais coloridas ficaram escuras na escala de cinza, o que representa número de TC baixo (FIGURA 37B). Assim, foi decidido que seria mais conveniente trabalhar com a lógica de que quanto maior o número TC, mais colorido seria a combinação dos compostos. Desta maneira, a inversão da imagem, para que essa lógica pudesse ser aplicada, foi realizada (FIGURA 37C). Importante destacar que o olho humano consegue identificar a diferença de tonalidade de apenas 30 a 60 tons de cinza^[108], desta maneira, a análise computacional da imagem seria muito mais sensível à variação de cor que o próprio olho humano.

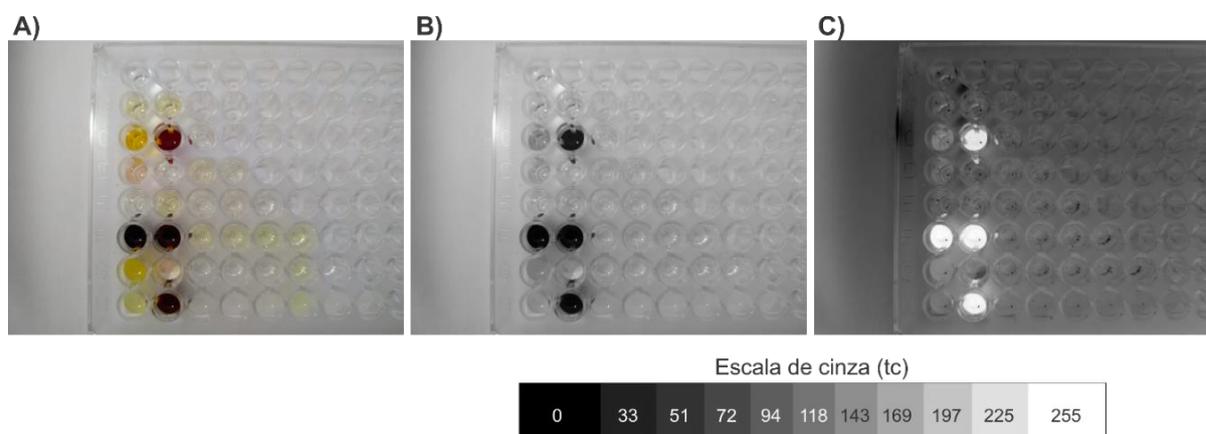


FIGURA 37: Processamento de imagem da microplaca de 96 poços. A) imagem colorida de 8 bits. B) Imagem em escala de cinza. C) Imagem invertida da escala de cinza.

A estratégia adotada para solucionar o problema da subjetividade da tomada de decisão a respeito da alteração de cor de uma determinada mistura foi mensurar a variação da tonalidade de cinza da mistura (Δ_{TC}). O cálculo dessa variação é a subtração da média da tonalidade de cinza (TC) do poço contendo a mistura da média da TC dos dois poços cujos compostos estão isolados (poços padrão) (equação 3). Se a variação da TC da mistura for maior que zero, em teoria, seria um indicativo que houve o aumento da coloração dessa mistura. É importante lembrar que cada poço da microplaca possui uma quantidade variada de número de pixel, sendo que cada pixel contém um valor de TC que representa a sua cor. Não necessariamente todos os pixels do poço possuem o mesmo valor, por esse motivo, optou-se por trabalhar com a média do TC de cada poço.

$$\Delta_{TC} = \overline{TC}_{i,j} - (\overline{TC}_i + \overline{TC}_j) \quad \text{EQUAÇÃO 3}$$

onde,

Δ_{TC} : variação da tonalidade de cinza da mistura i,j

$\overline{TC}_{i,j}$: média da tonalidade de cinza do poço contendo a mistura dos compostos i e j ;

\overline{TC}_i : média da tonalidade de cinza do poço contendo o composto i ;

\overline{TC}_j : média da tonalidade de cinza do poço contendo o composto j ;

Um exemplo hipotético é apresentado abaixo (FIGURA 38). A solução do composto i (amarelo) é misturado com a solução do composto j (laranja), cuja mistura (i,j) apresentou uma coloração vermelha. A imagem foi convertida à escala de cinza e depois foi invertida. As TC desses 3 poços foram de 19, 110 e 150 para os compostos i,j e a mistura (i,j), respectivamente. O cálculo da variação de TC (Δ_{TC}), pela equação 2, foi de 21, resultado que indica que a mistura entre os compostos i e j apresentou mudança de coloração.

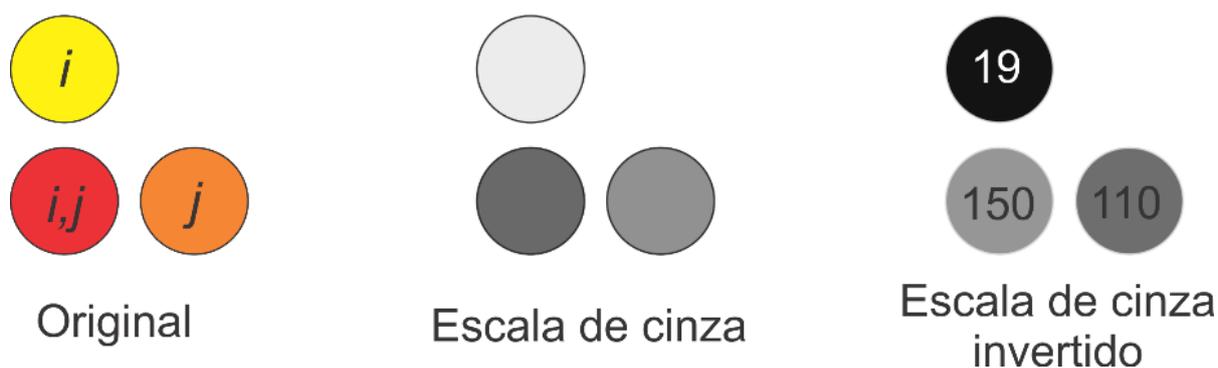


FIGURA 38: Exemplo hipotético da aplicação do método de contagem de tonalidade de cinza.

Delineado a estratégia de trabalho, o próximo desafio foi escrever um código computacional que realizasse de modo prático todas as operações necessárias para a obtenção desse resultado. As operações deveriam incluir, i) carregamento da imagem no banco de dados, ii) conversão da imagem em escala de cinza, iii) inversão da imagem de escala de cinza, iv) identificação automática de todos os poços, v) contagem do número da média de TC de todos os poços, vi) cálculo do Δ_{TC} das misturas, e vii) armazenamento dos dados processados.

O código foi escrito na linguagem de programação python 3, utilizando um notebook DELL equipado com um processador core i5 2,20 GHz, 8 Gb de memória RAM operando com o sistema operacional Windows 10 de 64 bits. A biblioteca de visão computacional de código aberto OpenCV foi utilizada para os métodos de processamento de imagem. O carregamento de imagem, a inserção da fórmula do cálculo do Δ_{TC} e o armazenamento dos dados processados foram realizados por comandos básicos dessa linguagem de programação. A conversão da imagem para escala de cinza e a sua inversão foram realizados pelos métodos da biblioteca OpenCV `COLOR_BGR2GRAY` e `BITWISE_NOT`, respectivamente. A detecção dos poços foi realizada pelo método de reconhecimento de círculos da mesma biblioteca chamado `HOUGHCIERCLES`.

A detecção automática dos poços da microplaca é parte essencial do trabalho, pois promove ao pesquisador agilidade, reprodutibilidade e confiabilidade na análise dos dados. Uma figura contendo vários círculos de cores diferentes foi

utilizado para testar o algoritmo de reconhecimento dos poços (FIGURA 39A). O código foi escrito para demarcar a identificação desses círculos por uma borda rosa e as coordenadas do centro do círculo por um ponto preto. Nessa simulação, o algoritmo operou com sucesso, reconhecendo todos os círculos com exatidão (FIGURA 39B). Porém, o algoritmo falhou no reconhecimento dos poços de uma placa contendo a combinação de alguns compostos orgânicos (FIGURA 39C). Após diversas tentativas de aperfeiçoamento do código e do modo de aquisição da imagem, descobriu-se que a falha no reconhecimento dos poços estava vinculada à falta de contraste dos poços e fundo de imagem. Uma microplaca preta de fundo transparente foi utilizada com a finalidade de resolver esse problema. Nesta microplaca, o algoritmo operou com sucesso no reconhecimento de todos os poços, no entanto, o uso da microplaca preta prejudicou demasiadamente a contagem das tonalidades de cinza devido à sombra que a placa causou no interior de cada poço (FIGURA 39D). A tampa das microplacas de 96 poços possui um abaulado branco delineando as bordas de cada poço da microplaca (FIGURA 39E), e por sorte, o abaulado causava uma diferença sutil de contraste, suficiente para promover o reconhecimento dos poços (FIGURA 39F). As microplacas de 96 poços de PEAD transparentes equipadas com suas respectivas tampas para a aquisição da imagem foram utilizadas durante o restante desse estudo. As tampas, além de promoverem maior segurança ao operador durante a manipulação das microplacas, auxiliaram no reconhecimento dos poços (FIGURA 39G).

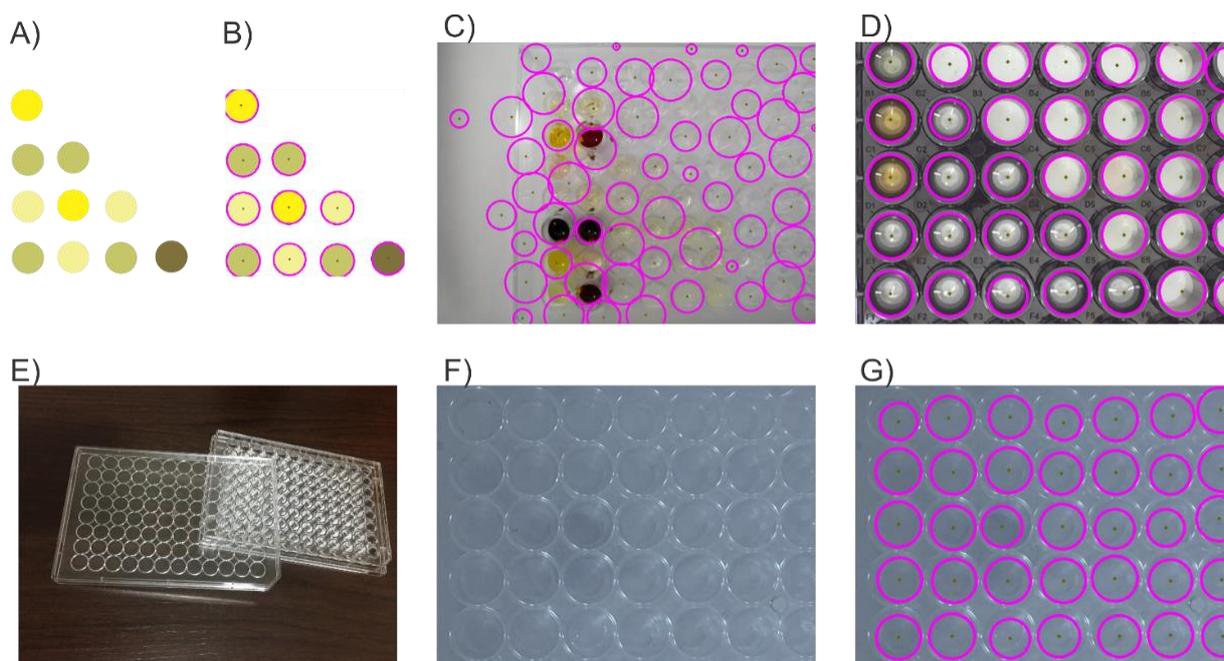


FIGURA 39: Reconhecimento dos poços. O círculo rosa com um ponto preto no centro é a demarcação, realizada pelo algoritmo, do que ele interpreta como sendo um poço. A) Simulação dos poços da microplaca com diversas cores. B) Reconhecimento da simulação dos poços da microplaca. C) Reconhecimento dos poços de uma microplaca transparente sem tampa contendo 28 combinações de compostos orgânicos. D) Reconhecimento dos poços de uma microplaca preta de fundo transparente. E) Imagem da microplaca transparente com sua respectiva tampa, evidenciando o abaulado circular presente na tampa. F) Imagem da microplaca transparente com a tampa. G) Reconhecimento dos poços da microplaca transparente com a tampa.

A aquisição de qualquer imagem colorida é composta pela combinação de 3 canais de cores primárias, que são os canais BGR (*Blue* – azul), (*Green* – verde) e (*Red* – vermelho), também conhecido como RGB. Ao fazer a conversão para escala de cinza de uma imagem colorida, o algoritmo efetua a conversão a partir da mistura desses 3 canais para a nova escala de cores. Com isso, se uma pequena variação de tonalidade de cinza (TC) acontecer em apenas 1 canal, essa pequena variação não seria perceptível pelo código devido à interferência dos outros canais naquele determinado pixel. Desta forma, decidimos realizar a separação da imagem colorida em 3 imagens, imagem do canal B, G e R, respectivamente, e aplicar a conversão da escala de cinza, a inversão da imagem e a contagem do

número de TC em cada canal. Depois, o algoritmo calcularia o Δ_{TC}^{total} , que seria a somatória dos Δ_{TC} de cada canal (Equação 4).

$$\Delta_{TC}^{total} = \Delta_{TC}^B + \Delta_{TC}^G + \Delta_{TC}^R \quad \text{EQUAÇÃO 4}$$

onde,

Δ_{TC}^{total} : somatória dos Δ_{TC} de cada canal BGR;

Δ_{TC}^B : variação da tonalidade de cinza (TC) do canal azul;

Δ_{TC}^G : variação da tonalidade de cinza (TC) do canal verde;

Δ_{TC}^R : variação da tonalidade de cinza (TC) do canal vermelho;

Com isso, o método ganhou sensibilidade e foi possível identificar variações ínfimas de tonalidade de cores que não foi possível identificar com o olho humano. Em uma das placas do estudo com as combinações dos compostos de identificação interna (ID) de **ID-5** a **8** e **ID-26** a **29** (essa identificação será detalhado no próximo tópico) a aquisição da imagem colorida foi realizada (FIGURA 40A). Depois, os canais BGR da imagem foram divididos, e cada uma das imagens desses canais foi convertida em escala de cinza (FIGURA 40A-C) e a imagem foi invertida. Interessante observar que todos os poços contendo o composto **ID-5** apresentaram coloração amarela na imagem colorida, e esta coloração foi visível apenas na imagem do canal azul. O espectro UV-Vis da combinação entre os compostos **ID-5** e **ID-27** (FIGURA 40E) apresentou absorção somente na região do azul (400-450), resultado condizente com as imagens dos canais B, G e R, pois a mesma combinação somente foi visível na imagem do canal B (azul). O espectro UV-Vis da combinação entre os compostos **ID-7** e **ID-28** apresentou bandas de absorção por toda região visível do espectro eletromagnético (FIGURA 40F), por conseguinte, as imagens dessa combinação foi visível em todos os canais BGR.

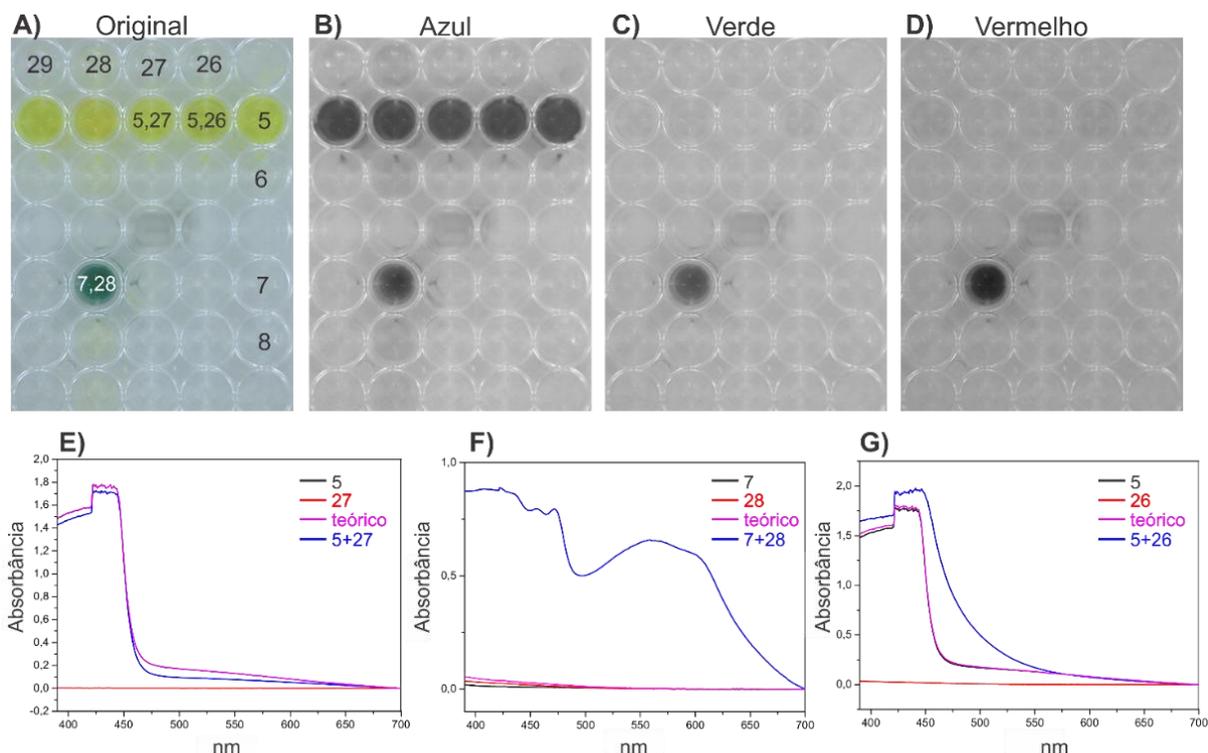


FIGURA 40: A) Imagem colorida obtida pela câmera de celular. B) Imagem em escala de cinza do filtro azul. C) Imagem em escala de cinza do canal verde. D) Imagem em escala de cinza do canal vermelho. E) Espectro UV-Vis dos compostos 5 (preto) e 27 (vermelho) com a curva teórica de absorção da combinação dos dois compostos (rosa) e a curva experimental da combinação entre 5 e 27 (azul). F) Espectro UV-Vis dos compostos 7 (preto) e 28 (vermelho) com a curva teórica de absorção da combinação dos dois compostos (rosa) e a curva experimental da combinação entre 7 e 28 (azul). G) Espectro UV-Vis dos compostos 5 (preto) e 26 (vermelho) com a curva teórica de absorção da combinação dos dois compostos (rosa) e a curva experimental da combinação entre 5 e 26 (azul).

A comparação visual da coloração do poço contendo somente o composto **ID-5** com a coloração do poço contendo a combinação dos compostos **ID-5** e **ID-26**, evidencia a dificuldade em realizar essa análise pelo próprio olho humano. O espectro UV-Vis é bastante preciso nessa análise, deixando claro que houve uma mudança das bandas de absorção após a combinação dos dois compostos. De forma convincente, o método desenvolvido pela contagem do número de tonalidade de cinza (TC) também foi sensível em capturar essa pequena diferença. A diferença de TC entre a combinação **5,26** e seus respectivos compostos puros foram de 6 TC. Nas combinações **5,27** e **7,28**, a diferença de TC foram de 0 e 283,

respectivamente, o que está condizente com a observação do espectro eletromagnético (FIGURA 40E-F).

Desta forma, a estratégia de separação dos canais BGR da imagem colorida e posterior processamento dessas imagens na escala de cinza, possibilitou maior sensibilidade da análise além de tornar possível identificar a região de absorção de determinada combinação no espectro eletromagnético. O algoritmo foi escrito para expressar o quantitativo de mudança de tonalidade de cinza das combinações dos compostos, além de informar a região do espectro eletromagnético de maior mudança dessa tonalidade.

Como mencionado anteriormente, o objetivo desse trabalho é descobrir novas reações promovidas pelo mecanismo de EDA. Assim, selecionamos, aleatoriamente, 50 compostos orgânicos a partir da lista de reagentes do nosso laboratório, sendo que 4 destes compostos foram intencionalmente adicionados à lista para validar o método. Os compostos para validação do método foram a piridina (**ID-36**), o sal de 4-metoxibenzenodiazônio (**ID-1**), o reagente de Umemoto (**ID-4**) e a *N,N*-dimetilanilina (**ID-7**) (FIGURA 41). O complexo de EDA formado entre a piridina e o sal de arildiazônio^[69] e entre o reagente de Umemoto e a *N,N*-dimetilanilina^[35] são conhecidos e foram anteriormente estudados pelo nosso grupo de pesquisa.

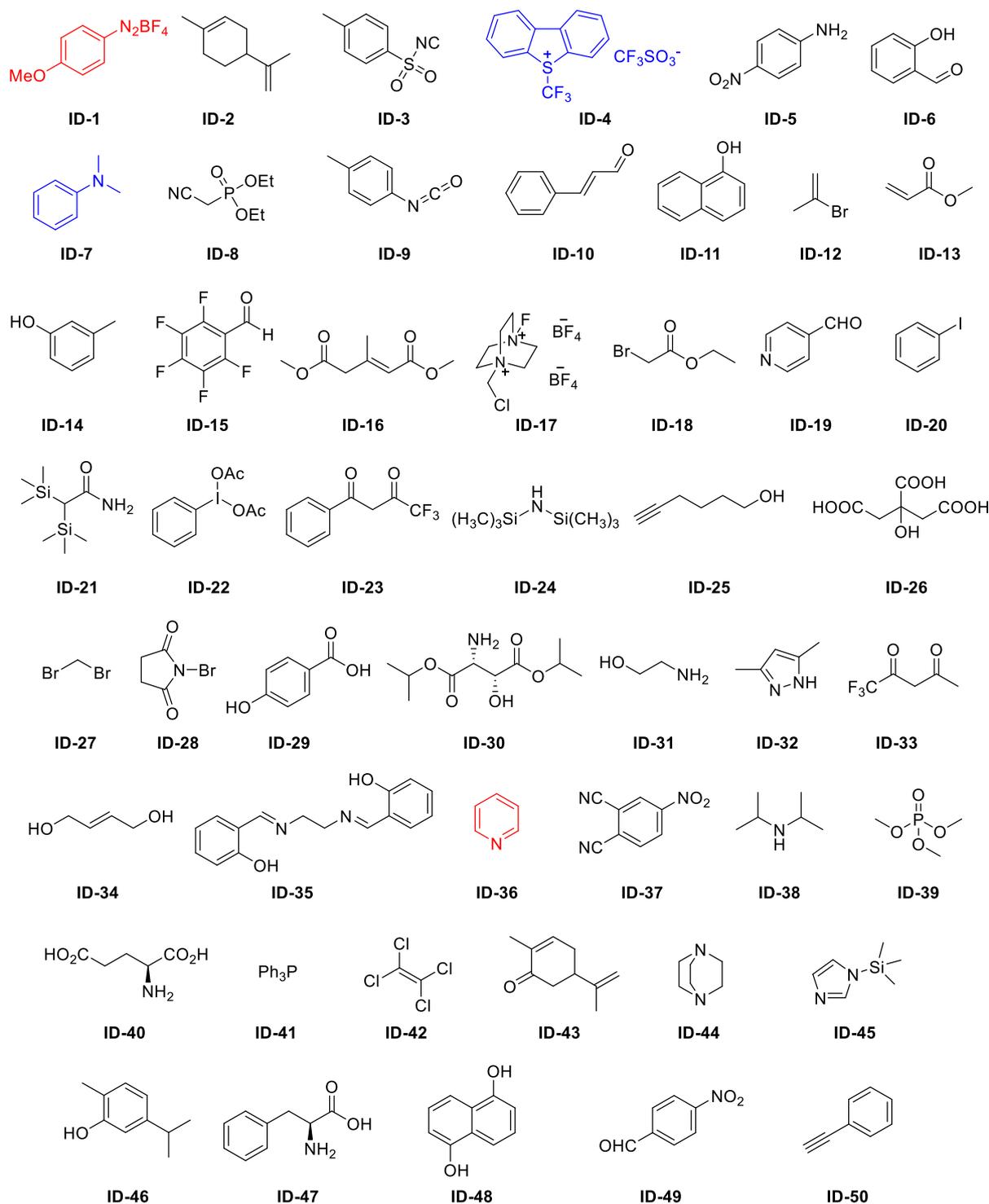


FIGURA 41: Estrutura molecular dos 50 compostos orgânicos escolhidos aleatoriamente para o estudo. Os pares de compostos em azul e vermelho foram intencionalmente selecionados para a validação do método.

As misturas binárias entre os 50 compostos orgânicos perfizeram 1225 combinações possíveis $((n^2-n)/2)$. Inicialmente, o critério adotado para identificar a mudança da coloração de uma mistura era avaliar se a diferença de tonalidade

de cinza (TC) da mistura era maior que a somatória do TC dos componentes isolados, ou seja, $\Delta_{TC} > 0$. As fotos das misturas foram realizadas em triplicata, sendo identificado uma pequena variação do Δ_{TC} dentre essas imagens. Essas variações são causadas provavelmente devido ao erro embutido na análise da foto. Decidiu-se, desta maneira, acrescentar um limiar ao valor do Δ_{TC} para que a partir desse valor a mistura fosse considerada como uma mistura colorida. Para decidir sobre qual valor do limiar deveria ser adotado, realizou-se a validação do método de aquisição da imagem pela comparação dos valores de Δ_{TC} com os espectros de UV-Vis obtidos para a mesma mistura.

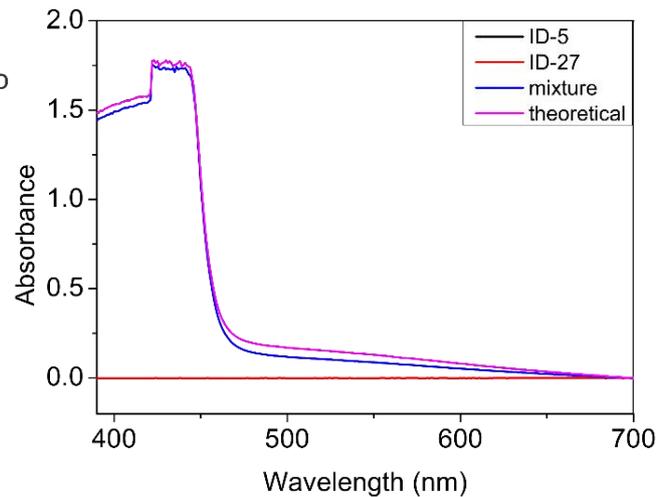
O critério utilizado para a classificação da mistura a partir dos espectros de UV-Vis foi avaliar a intensidade do espectro obtido para a mistura (linha azul) e do espectro resultante da somatória dos espectros dos compostos de referência (linha rosa). Nos casos, onde a intensidade do espectro da mistura (azul) for menor ou igual ao espectro da somatória (rosa), a mistura foi classificada como “sem mudança de cor” (FIGURA 42A), caso contrário, “com mudança de cor” (FIGURA 42B).

A)

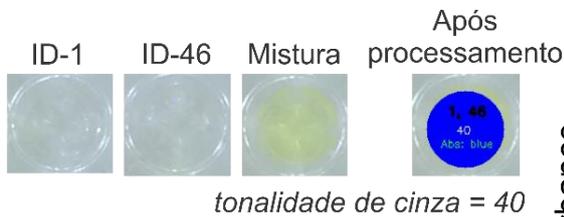


Algoritmo: sem mudança de coloração

UV-Vis: sem mudança de coloração



B)



Algoritmo: mudança de coloração

UV-Vis: mudança de coloração

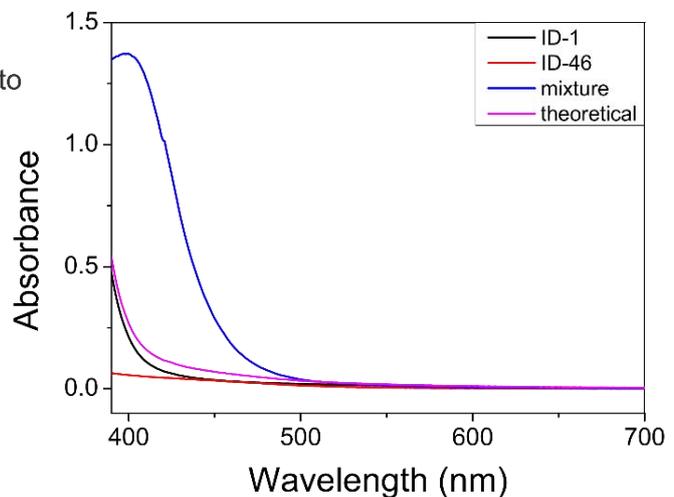


FIGURA 42: Comparativo da classificação obtida pelo método de processamento de imagem com o de UV-Vis para A) ID-5 e ID-27 e B) ID-1 e ID46.

Após a aquisição das imagens de todas as 1225 combinações, as misturas, cujo valor de Δ_{TC} tenha sido de 0 a 40 TC, foram selecionadas para essa validação, totalizando, assim, 208 combinações. O gráfico abaixo (FIGURA 43) foi construído com os resultados atribuídos para EDA a partir dos espectros UV-Vis e comparados com a contagem do número de TC. A partir desse gráfico foi possível constatar que a quantidade de falso positivo foi inversamente proporcional ao número de TC, ou seja, quanto mais forte é a mudança de cor mais preciso é a análise realizada pelo algoritmo.

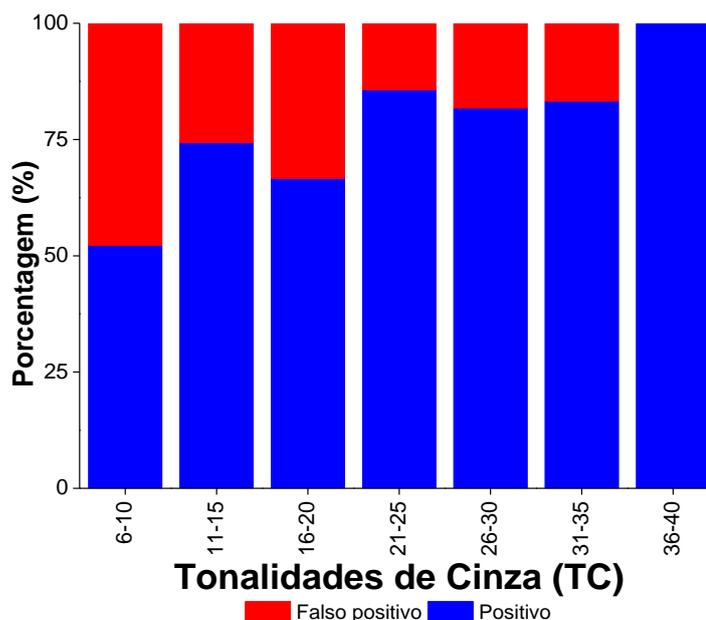


FIGURA 43: Gráfico de barra da porcentagem de falso positivo em relação ao número de TC.

Um ponto importante que deve ser destacado é que diferenças de até 20 TC ainda são muito difíceis de serem visualizadas pelo olho humano, sendo perceptível somente quando essa diferença é superior a 30 TC (FIGURA 44A-B). Para efeitos práticos, decidiu-se que uma porcentagem de até 20% de erro seria adequado para uma metodologia tão simples como a proposta neste trabalho, cuja análise é realizada somente pela imagem adquirida da mistura dos componentes orgânicos. Desta maneira, uma mistura entre 2 compostos orgânicos seria considerada como uma mistura colorida, quando o cálculo de Δ_{TC} fosse maior ou igual a 20 TC.

Após a conclusão do código, o algoritmo foi capaz de identificar as combinações que apresentaram mudança de coloração, rotular os compostos presentes, o valor de TC e a região do espectro eletromagnético que aquela combinação absorve (FIGURA 44B).

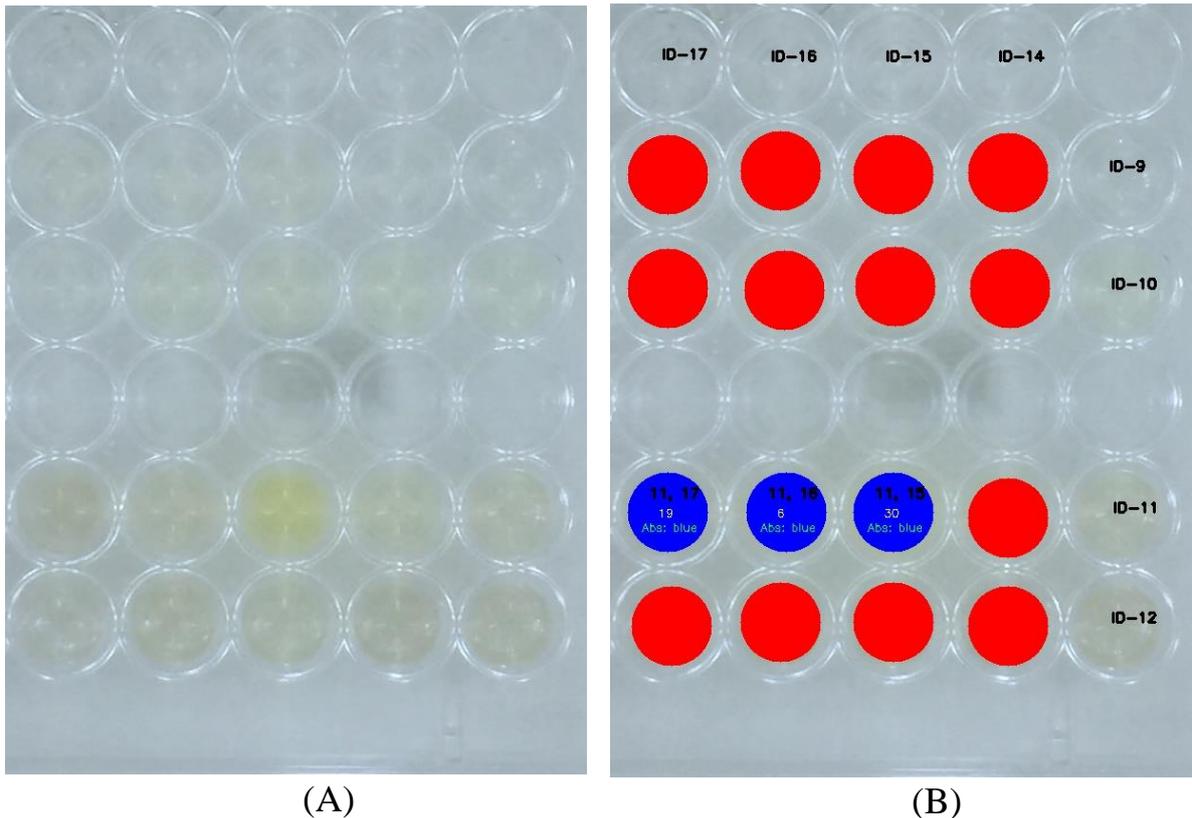


FIGURA 44: A) Foto colorida de uma das combinações do estudo. B) Processamento da imagem anterior pelo algoritmo. Em vermelho são as misturas cujo Δ_{TC} foram menores que 0. Em azul estão as misturas cujo Δ_{TC} foram positivos acompanhadas do número dos compostos que compõem cada mistura, o valor de Δ_{TC} e a região do espectro eletromagnético que obteve maior alteração em relação aos compostos individuais.

A quantidade de misturas que obedeceram a esse critério de seleção foi de 108, valor que representa 8,82% das 1225 combinações avaliadas. A identificação de cada mistura com a sua classificação de mistura incolor e mistura colorida está mostrada abaixo (FIGURA 45).

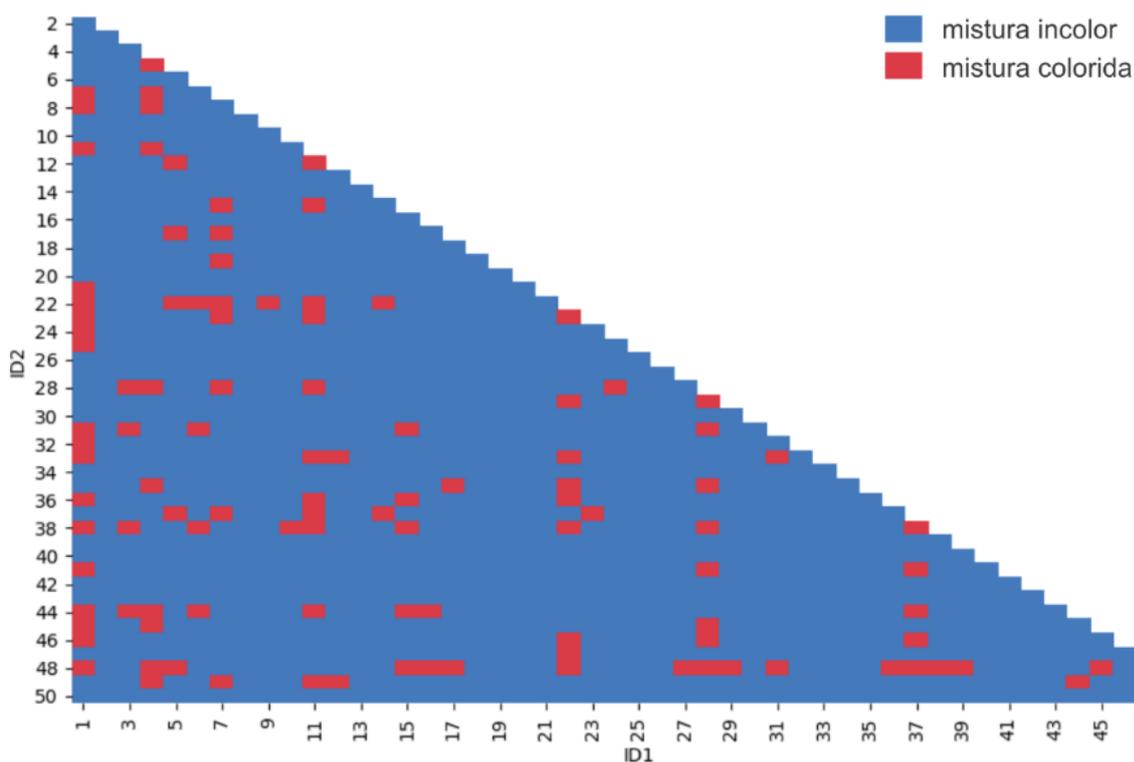


FIGURA 45: *Heatmap* da distribuição das misturas coloridas em relação às misturas incolores. Critério de seleção foi $\Delta_{TC} \geq 20$.

Vale ressaltar aqui que todas as 108 misturas que causaram a mudança de coloração da solução não necessariamente são complexos EDA. Muitas dessas podem ser provenientes de reações colorimétricas, ou seja, reações químicas acompanhadas da formação de um novo produto químico. Vale lembrar que complexos EDA são interações fracas e reversíveis entre espécies doadoras eceptoras de elétrons, sem a formação de um novo produto químico^[80]. Assim, a triagem das misturas coloridas baseado na formação de um novo produto químico pode definir se determinada mistura se trata de uma reação colorimétrica ou de um hit EDA. O hit EDA seria definido, portanto, após um procedimento bidimensional, triagem baseado no mecanismo e na formação de um novo produto químico.

4.4.2 Desenvolvimento do método analítico

Um dos grandes entraves à adoção de metodologias de descobrimento de novas reações químicas em laboratórios de síntese orgânica é o requerimento de boas estruturas analíticas. Hartwig e colaboradores apontaram esse problema em seu trabalho de deconvolução das reações químicas, recomendando que o desenvolvimento de metodologias de triagem de reações deveria considerar o uso de equipamentos comumente disponíveis em laboratórios de síntese orgânica ou obtidos a um baixo custo^[100]. Estes mesmos autores desenvolveram sua metodologia utilizando como ferramenta analítica o GC-MS. Esse é um equipamento analítico comumente disponível nos laboratórios de química orgânica, a um custo relativamente baixo, porém a análise do meio reacional por GC-MS muitas vezes é demorada e tediosa, o que dificulta a análise em *high-throughput experimentation* (HTE).

Conforme mencionado anteriormente, um dos objetivos do nosso estudo é desenvolver uma metodologia acessível, rápida e de baixo custo que, preferencialmente, possa ser aplicado na própria bancada do pesquisador. Com essa filosofia em mente, propôs-se que a cromatografia em camada delgada (TLC) atenderia às necessidades e seria uma excelente alternativa ao GC-MS. A TLC é uma ferramenta analítica que atende a todos os nossos requisitos, sendo possível inclusive realizar várias análises simultaneamente. O eluente de escolha para eluir todas as TLC foi uma mistura de hexano:acetato de etila (7:3).

O elevado número de análises requeridas em nosso estudo de triagem de reações químicas exigiu o desenvolvimento de um algoritmo de análise autônoma das TLC a fim de configurar velocidade e economia de recursos nesta etapa do trabalho. Todas as TLC dos compostos puros foram efetuadas e fotografadas, posteriormente, o mesmo procedimento foi realizado para as 108 misturas coloridas do nosso estudo.

Uma caixa fotográfica de MDF (28 cm de comprimento, 19 cm de largura e 12 cm de altura) foi construída especificamente para este fim. No topo da caixa foi feita uma abertura retangular de 18 cm² para posicionar a lâmpada reveladora de UV (254 nm, 6 W) e próxima a essa abertura, um segundo orifício foi destinado à passagem do fio USB da webcam (FIGURA 46). As placas de TLC de sílica gel contendo indicador fluorescente foram acondicionadas em um suporte de fundo preto a fim de promover maior contraste entre as TLC e o suporte. As fotografias foram realizadas por uma webcam HP de 5 megapixels de resolução



FIGURA 46: Caixa fotográfica de MDF para aquisição das imagens da TLC.

As dimensões das TLC utilizadas nesse trabalho foram de 1,5 cm de largura e 5 cm de comprimento, contendo no máximo 3 *spots* (FIGURA 47A), contudo, nosso método pode ser aplicado para qualquer tamanho e número de análises da TLC. Um código foi desenvolvido para identificar as coordenadas da TLC na fotografia. Para isso, foi utilizado o método *findContours* da biblioteca OpenCV e o contorno da TLC foi delimitado por linhas vermelhas (FIGURA 47B). Após a identificação da TLC, que pode estar em qualquer ângulo na fotografia, o código traça 2 segmentos de retas (linhas laranjas) paralelas à face de maior tamanho da TLC (FIGURA 47C). Esse procedimento divide a TLC em 3 partes iguais contendo em cada uma delas um *spot*. A extensão de cada uma dessas partes foi subdividida em 300 micro-retângulos, que foi a região delimitada para o cálculo

da média de tonalidade de cinza (TC). Os centroides de cada micro-retângulo foram desenhados em azul na imagem (FIGURA 47D).

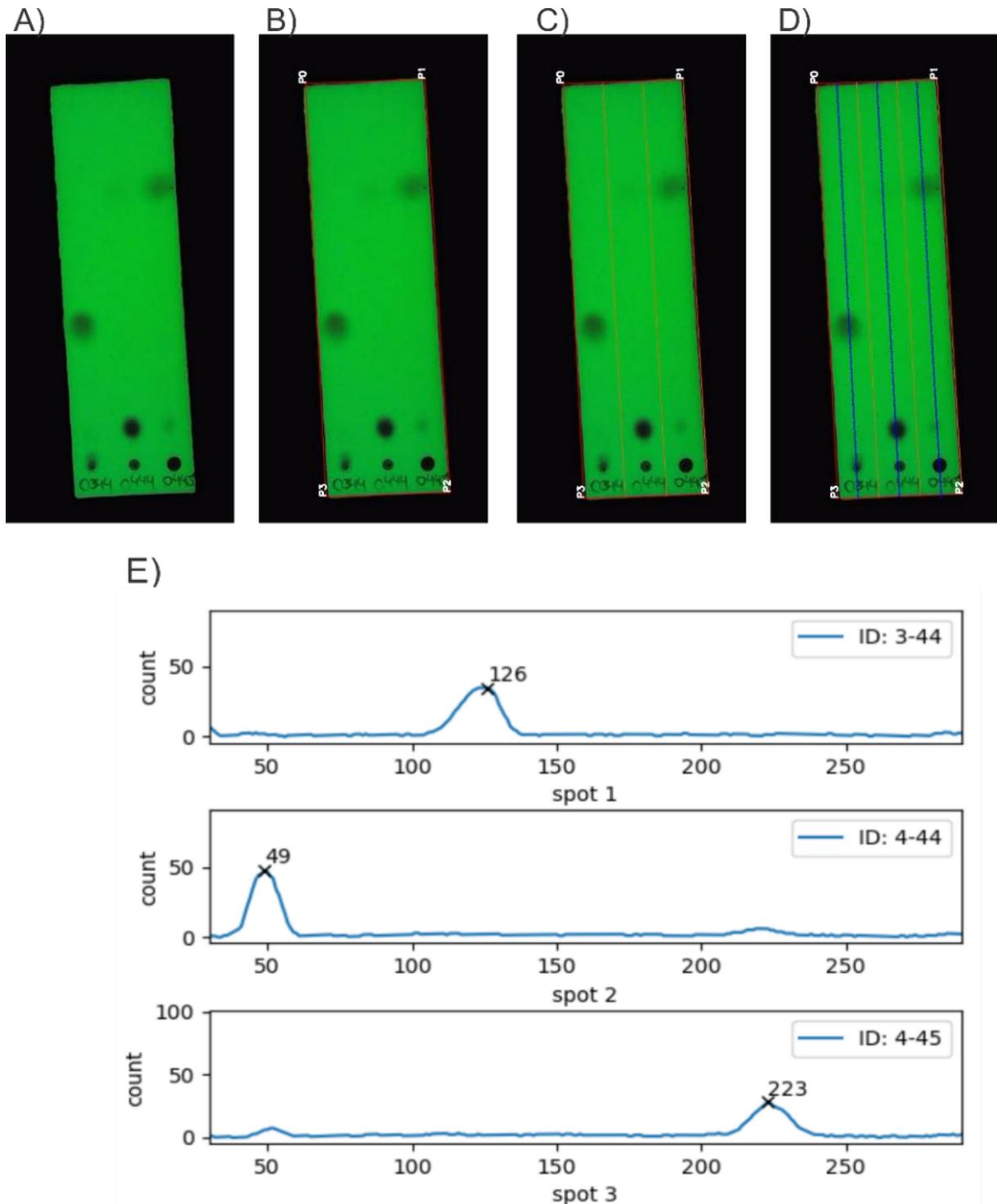


FIGURA 47: A) Imagem da TLC; B) identificação dos contornos da TLC; C) subdivisão da TLC de acordo com o número de spots; D) demarcação dos centroides dos micro-retângulos para contagem da média do TC. E) tlcgrama construído a partir da imagem da TLC.

As coordenadas dos centroides dos retângulos foram posicionadas no centro dos *spots* da TLC. Um gráfico da TC de cada micro-retângulo em relação ao número de cada retângulo foi plotado, construindo, assim, um cromatograma que denominamos de “TLCGRAMA” (FIGURA 47E). A linha de base do tlcgrama é corrigido pelo método *BaselineRemoval* e os picos são identificados pelo método *Find_peaks* da biblioteca *scipy.signal*.

O tlcgrama permitiu aplicar ferramentas de análise de gráficos e, assim, automatizar a tomada de decisão a respeito da formação de novos produtos químicos em determinada mistura. Como exemplo, a mistura do composto **ID-3** com o **ID-44** foi devidamente classificada pelo algoritmo como EDA, pois não foi observado a formação de outros produtos na TLC (FIGURA 48). Importante salientar que o experimentador não necessita avaliar os dados da TLC, após a aquisição da imagem, a classificação é realizada automaticamente.

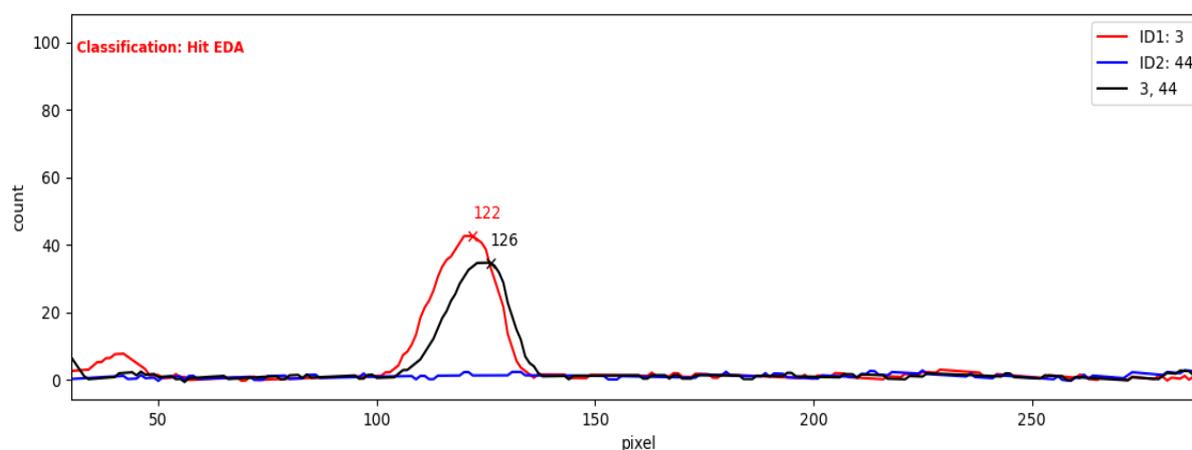


FIGURA 48: Tlcgrama da mistura entre os compostos de **ID-3** e **ID-44**.

A validação das análises por TLC foi realizada por GC-MS utilizando as misturas que foram classificadas como hits EDA e reações colorimétricas. Misturas que apresentassem um novo pico na análise por GC-MS eram classificadas como reações colorimétricas (FIGURA 49A) e as que não apresentassem novos picos, como Hit EDA (FIGURA 49B).

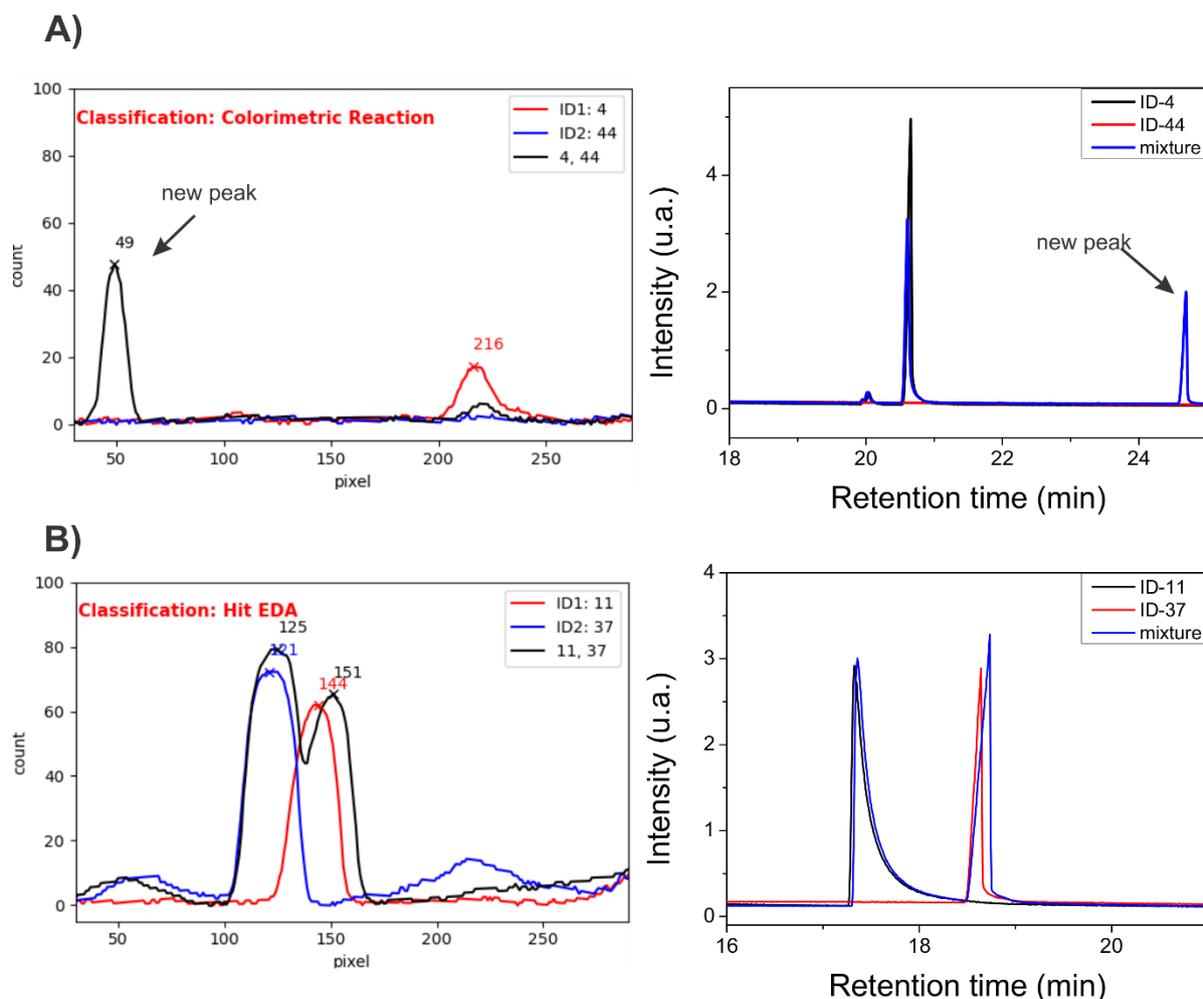


FIGURA 49: Tlcgrama e cromatograma por as misturas A) ID4-44 (reação colorimétrica) e B) 11-37 (Hit EDA).

A validação foi realizada em 75 misturas coloridas, sendo 29 classificadas como misturas reacionais e 46 como hits EDA, segundo o método de TLC (TABELA 12). As análises por GC-MS **não** identificaram novos produtos químicos para 4 misturas classificadas como reacionais, erro de 13,8% para essa classificação. De maneira semelhante, as análises por GC-MS identificaram novos produtos químicos para 5 misturas classificadas como hits EDA, o que equivale a um erro de 10,9% (TABELA 12). Em geral, das 75 análises realizadas na validação do método de TLC foi identificado erro de classificação em apenas 9 amostras, o que equivale a um índice de acerto de 88% do método de TLC, índice considerado satisfatório devido à simplicidade, rapidez e acessibilidade desse método. Ademais, a classificação automática realizada pelo algoritmo teve

um índice de concordância com o experimentador, nas análises de TLC, de 96%, indicando que o método automático é bastante eficiente.

TABELA 12: Validação do método de TLC para a classificação das misturas entre hit EDA e reação colorimétrica

	<i>n</i>	Erro*
Mistura reacional	29	4 (13,8%)
Hit EDA	46	5 (10,9 %)
Total	75	9 (12%)

* Erro baseado nas análises realizadas por GC-MS.

Após a aplicação das triagens baseadas no mecanismo reacional e na reação química foi possível identificar os hits EDA de todas as 1225 combinações dos 50 compostos utilizados neste estudo. Como visto anteriormente, a aplicação da primeira dimensão, utilizando o método de contagem do número de TC (triagem baseada no mecanismo da reação), selecionou 108 misturas que obedeceram ao critério de seleção ($\Delta_{TC} \geq 20$). A aplicação da segunda dimensão, nessas 108 misturas, classificou 45 como reações colorimétricas e 63 como um possível EDA (hit EDA). Ou seja, cerca de 5% das combinações orgânicas realizadas neste estudo foram hits EDA, sendo sua distribuição no espaço químico das combinações mostrado abaixo (FIGURA 50).

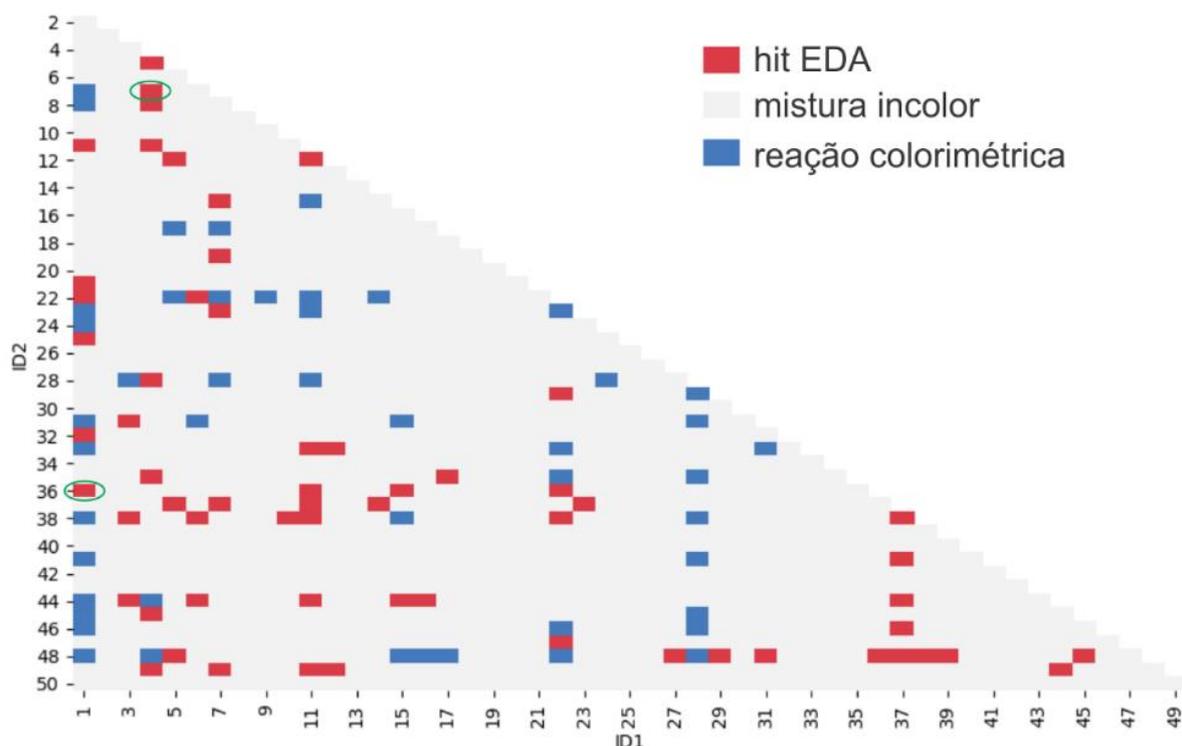


FIGURA 50: Espaço químico dos hits EDA e das reações colorimétricas em todas as combinações pareadas dos compostos utilizados neste estudo. Os círculos verdes identificam os EDA que foram propositalmente adicionados.

Para avaliar quais hits EDA poderiam promover novas reações químicas, as misturas classificadas como hits EDA foram irradiadas com LED azul (10 W) por 3 horas em um fotoreator de 12 poços e uma nova análise por TLC foi efetuada.

O fotoreator de 12 poços, construído em nosso laboratório, possui uma placa de teflon contendo 12 poços, a qual foi anexada a uma placa de alumínio com 12 LED azuis de 10 W (FIGURA 51A). O suporte dos reatores, que é posicionado acima da placa de teflon, foi construído em alumínio. Uma linha de vácuo conectada aos 12 poços foi instalada na parte inferior do suporte para evitar a condensação de água (FIGURA 51B). Dois dissipadores de calor, construídos em alumínio, foram instalados na parte superior e inferior do fotoreator (FIGURA 51C). Os dissipadores possuem um sistema interno que permite o fluxo de líquidos refrigerantes requeridos para a refrigeração da placa de LED e do conteúdo reacional (FIGURA 51D). Com esse fotoreator foi possível realizar 12

reações simultaneamente, o que acelerou consideravelmente o tempo necessário para otimizações e descobrimento de novas reações.

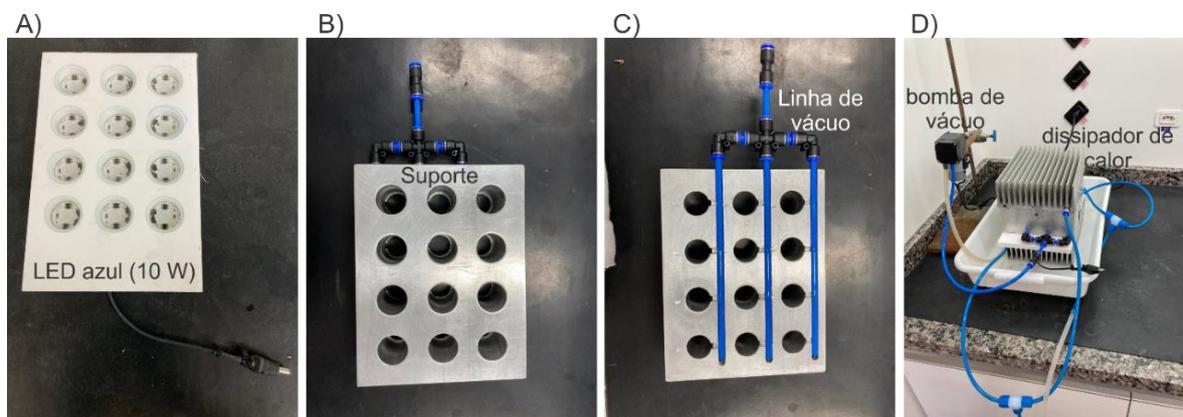


FIGURA 51: Fotoreator de 12 poços. A) placa de teflon contendo 12 poços anexados à placa de alumínio com os LED azuis. B) vista superior do suporte dos frascos reacionais. C) vista inferior do suporte destacando a linha de vácuo entre os poços, e D) montagem completa do fotoreator.

Em resumo, um sistema tridimensional voltado para descobrir novas reações químicas promovidas por EDA foi desenvolvido. A primeira dimensão seleciona as misturas por mudança de coloração, a segunda dimensão separa hits EDA de reações colorimétricas e, a terceira dimensão identifica novos produtos químicos após irradiação dos hits EDA, conforme fluxograma mostrado abaixo (FIGURA 52).

É oportuno destacar que não necessariamente os hits EDA, descoberto na 2^a dimensão, irão reagir entre si após irradiação. Muitas vezes, uma terceira molécula pode ser necessária para trapear os radicais formados pelo EDA para promover a reação química^[35,79]. Esse aspecto não foi explorado no escopo desse trabalho.

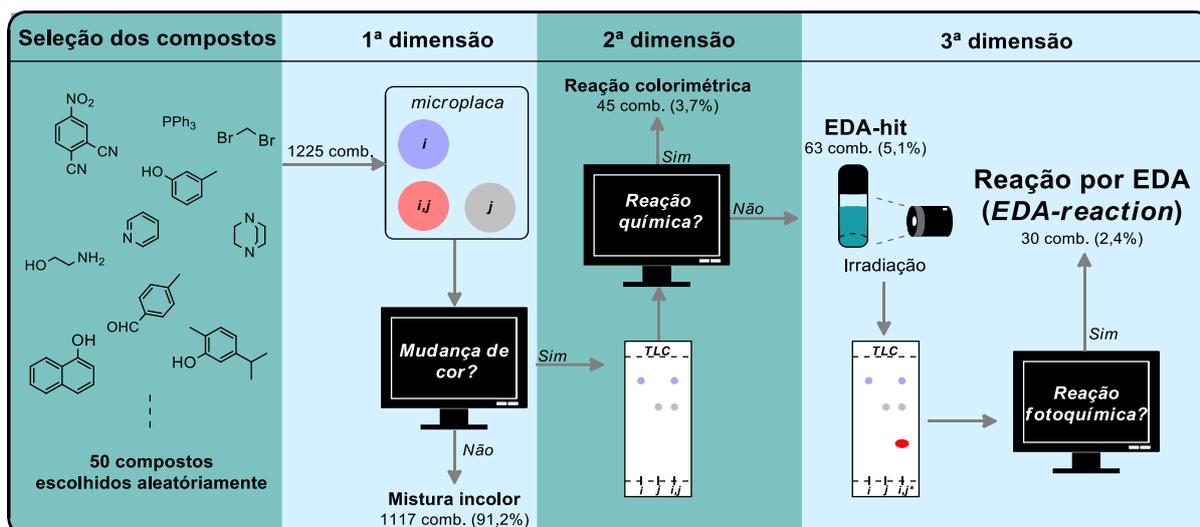


FIGURA 52: Modelo tridimensional para descoberta de novas reações promovidas por EDA. A primeira dimensão é a análise por imagem. A segunda e a terceira dimensões são baseadas na análise por TLC antes e após a irradiação, respectivamente.

Após a 3ª dimensão, o *heatmap* do espaço químico entre todas as 1225 combinações binárias dos 50 compostos utilizados neste estudo está mostrado abaixo (FIGURA 53). Interessante notar que 52% (33 das 63 misturas) dos hits EDA promoveram alguma transformação química entre os compostos utilizados. Ademais, pode-se verificar que o espaço químico das reações foi aumentado em 2,7% (33 de 1225 misturas) após a irradiação com luz azul. Dentro do nosso conhecimento, essa é a primeira demonstração de como o espaço químico das reações orgânicas pode ser alterado apenas com o uso da luz visível, sendo que a causa mais provável para essa alteração se deve aos complexos EDA formados em solução. Obviamente, investigações mais aprofundadas acerca do mecanismo individual de cada reação aqui descoberta devem ser confirmadas em estudos mais detalhados.

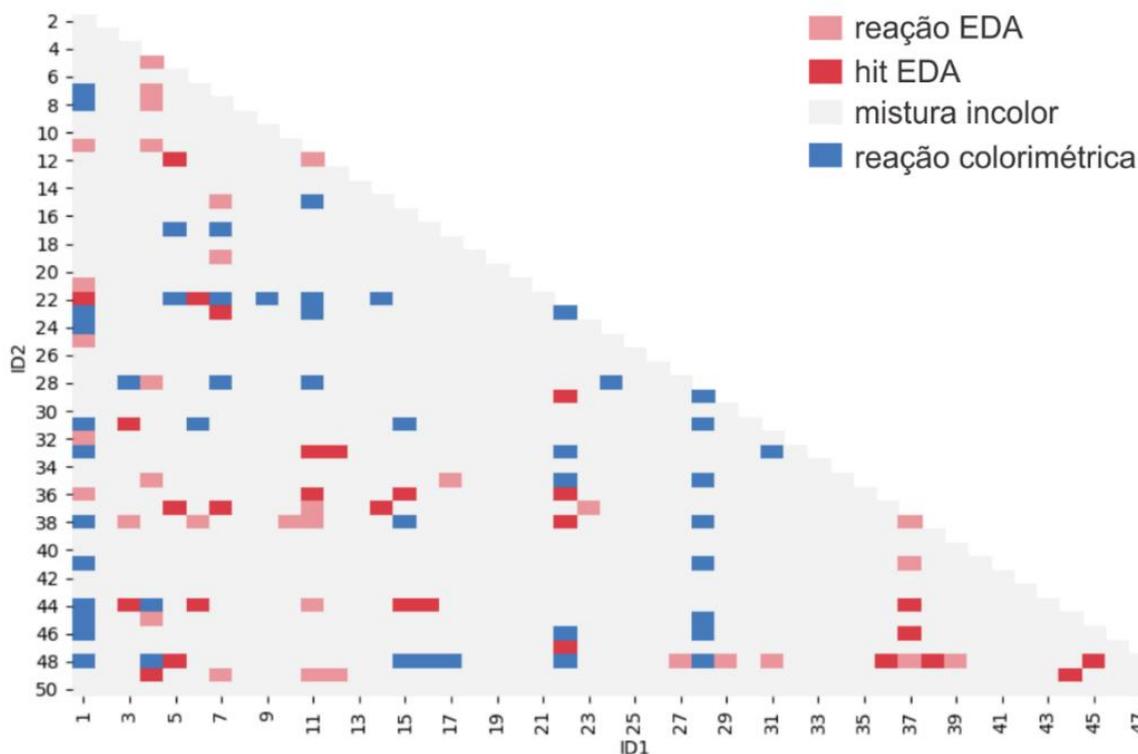


FIGURA 53: *Heatmap* do espaço químico após a irradiação de todas as combinações pareadas dos 50 compostos utilizados no estudo.

A exploração dos resultados mostrou que o método foi capaz de “redescobrir” as duas reações intencionalmente adicionada para a validação do método, que foram as reações entre i) a piridina (**ID-36**) com sal de arildiazônio (**ID-1**)^[31] e o reagente de Umemoto (**ID-4**) com a *N,N*-dimetilnilina (**ID-7**)^[35].

Dentre as outras reações descobertas pela nossa metodologia, destaca-se a reação entre o 4-nitroftalonitrilo (**ID-37**) com a trifetilfosfina (**ID-41**). O processamento da imagem da mistura entre esses dois compostos na microplaca mostrou uma diferença de tonalidade de cinza de 38 TC, cuja absorção se dava na região do azul (FIGURA 54).

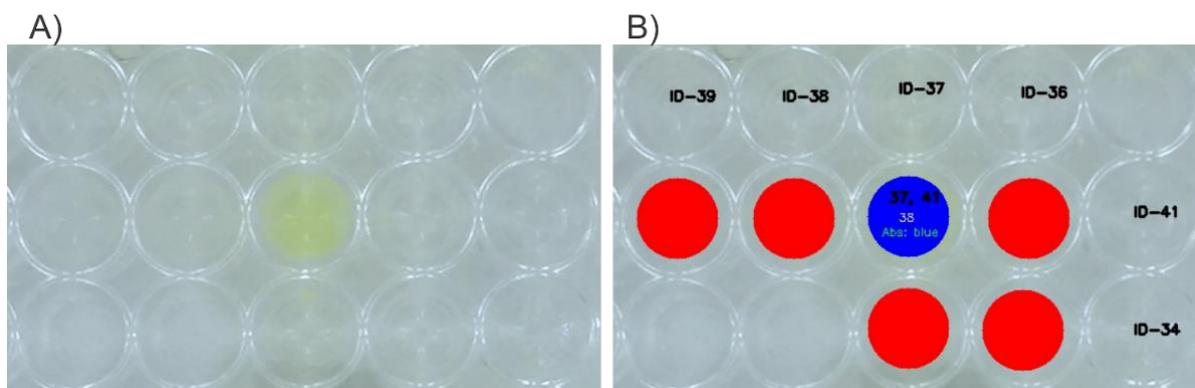


FIGURA 54: Imagem da microplaca A) antes e B) após o processamento da imagem pelo código desenvolvido neste estudo.

A análise de UV-Vis confirmou a formação de uma nova banda de transferência de carga na região do azul para essa mistura (FIGURA 55). A linha vermelha é o espectro teórico calculado pela somatória da absorção das espécies individuais. A linha verde é a linha experimental, que indica que houve o deslocamento batocrômico das bandas de absorção.

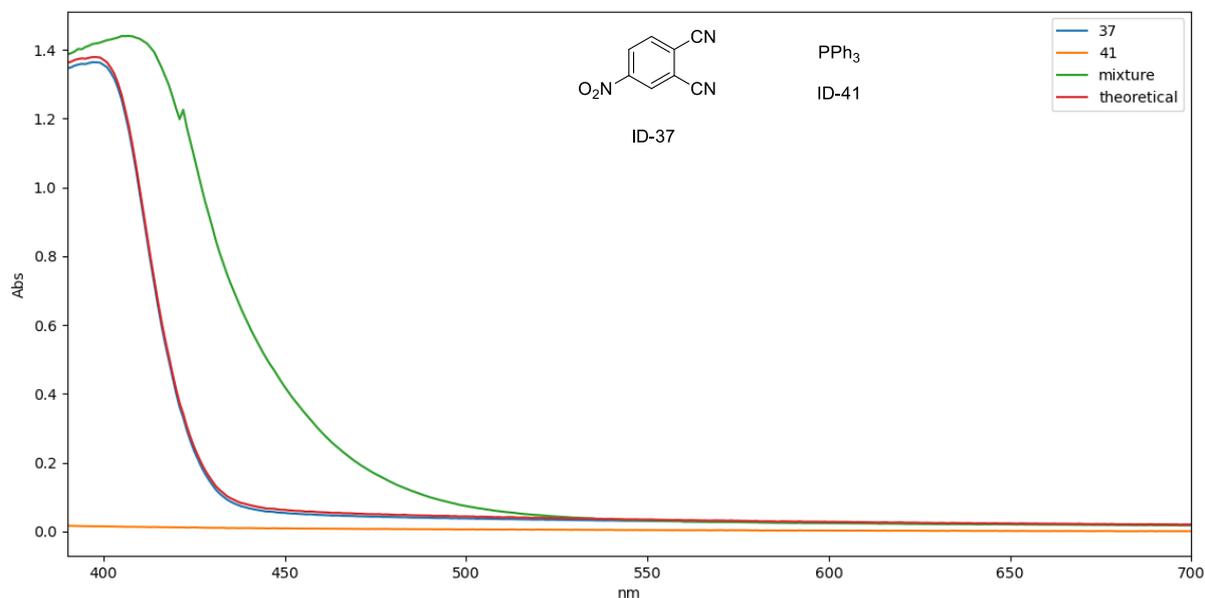


FIGURA 55: Espectro UV-Visível do 4-nitroftalonitrilo (ID-37, linha azul), trifetilfosfina (ID-41, linha laranja), curva teórica (linha vermelha) e curva experimental (linha verde) da mistura entre ID-37 e ID-41.

O tlcgrama da mistura entre **ID-37** e **41** antes da irradiação (2ª dimensão) não mostrou a formação de nenhum produto, confirmando se tratar de um hit EDA

(FIGURA 56A). Após a irradiação da mistura com LED azul (3ª dimensão) foi possível observar o total consumo da trifetilfosfina (**ID-41**) e a formação produtos reacionais (FIGURA 56B).

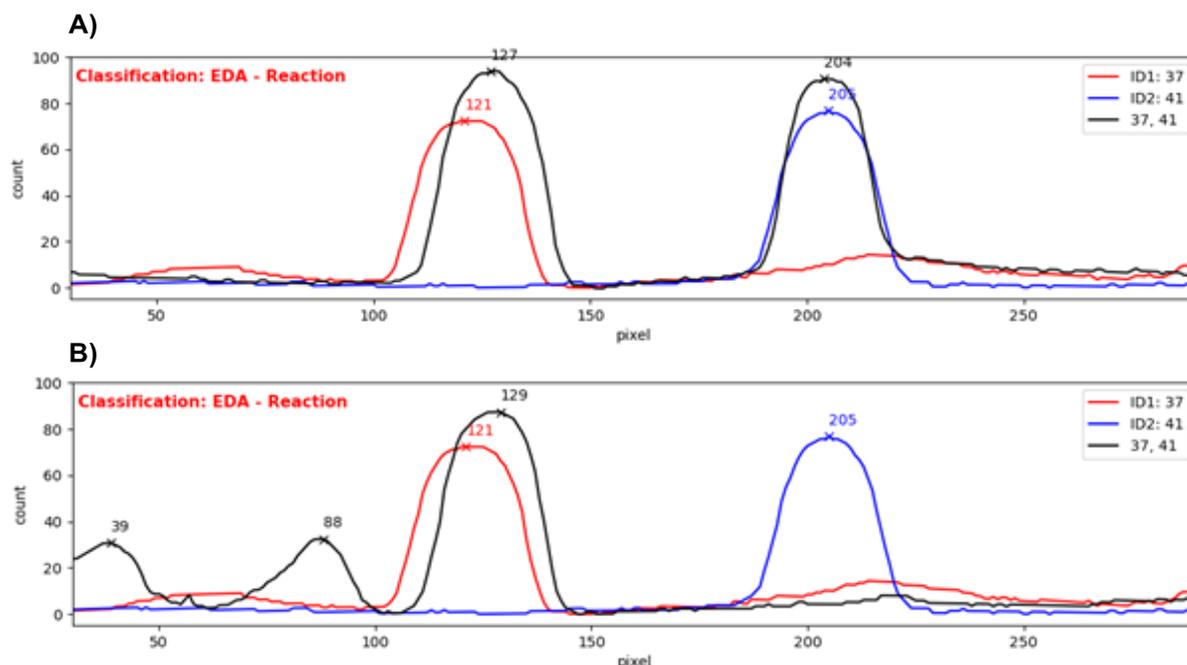
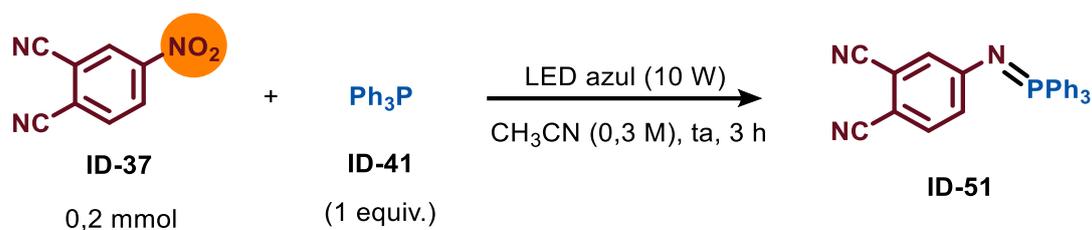


FIGURA 56: Tlcgrama da mistura entre o 4-nitroftalonnitrilo (**ID-37**) e a trifetilfosfina (**ID-41**) **A**) antes e **B**) após a irradiação com LED azul.

Para caracterização do produto, a reação foi repetida usando 0,2 mmol de trifetilfosfina e 0,2 mmol de 4-nitroftalonnitrilo em 600 μ L de acetonitrila. A reação foi irradiada com luz azul de 10 W por três horas no fotoreator de 12 poços à 25 °C. O produto foi isolado por cromatografia em coluna de sílica gel e caracterizado como iminofosforana (**ID-51**) pelas análises de HRMS (espectrometria de massas de alta resolução) e espectroscopia de ressonância magnética dos núcleos de hidrogênio (^1H NMR), carbono (^{13}C NMR) e fósforo (^{31}P NMR) (ESQUEMA 43).



ESQUEMA 43: Reação de formação da Iminofosforana.

Até o melhor de nosso conhecimento, nenhuma conversão de nitroarenos a iminofosforanas por fotocatalise havia sido relatada até o momento. Dado esse aspecto, nosso grupo investiu esforços na otimização dessa reação.

4.4.3 Otimização dos parâmetros reacionais para a síntese de iminofosforana via complexo EDA

A otimização dos parâmetros reacionais foi iniciada pela avaliação do solvente da reação. Em um frasco de vidro com tampa foram adicionados o 4-nitroftalonitrilo (0,2 mmol) e a trifetilfosfina (3 equivalentes) em 2 mL de solvente (0,1 M). A mistura reacional foi mantida sob irradiação de LED azul (10 W) por 12 horas à temperatura ambiente. Depois, a mistura reacional foi evaporada e o rendimento da reação foi calculado por ressonância magnética nuclear de hidrogênio utilizando a 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão. Os solventes testados foram acetonitrila (MeCN), diclorometano (DCM), CHCl_3 , tolueno, acetato de etila, 1,4-dioxano, 1,2-dicloroetano (DCE), carbonato de dimetila (DMC), carbonato de propileno e DMSO. Infelizmente, a trifetilfosfina foi insolúvel em carbonato de propileno e nenhum produto foi observado por TLC na mistura com DMSO. Curiosamente, a reação apresentou melhores rendimentos para os solventes halogenados, cujo melhor resultado foi obtido com DCM em 76% de rendimento (TABELA 13, entrada 2). Além disso, todas as reações apresentaram uma coloração escura após a irradiação, exceto as soluções de DCM e DCE (FIGURA 57).

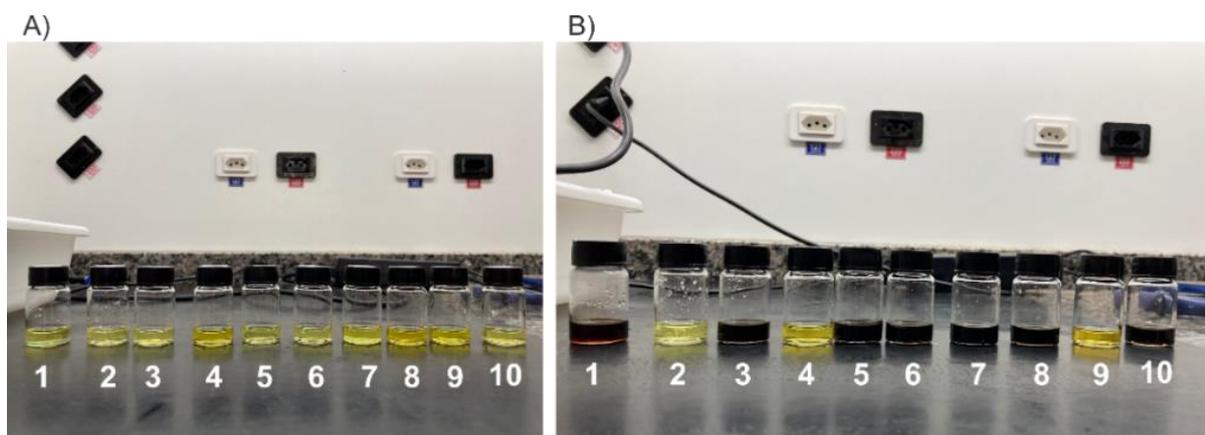


FIGURA 57: Coloração da mistura de 4-nitroftalonnitrilo com trifetilfosfina em 1) MeCN, 2) DCM, 3) CHCl_3 , 4) tolueno, 5) acetato de etila, 6) 1,4-dioxano, 7) DCE 8) carbonato de dimetila, 9) carbonato de propileno e, 10) DMSO A) antes e B) após a irradiação com LED azul.

TABELA 13: *Screening* dos solventes da reação entre 4-nitroftalonnitrilo e trifetilfosfina

Entrada	Solvente	Rend. (%) ^a
1	MeCN	21
2	CH_2Cl_2	76
3	CHCl_3	50
4	Tolueno	16
5	Acetato de Etila	5
6	1,4-Dioxano	15
7	1,2-Dicloroetano	42
8	Carbonato de dimetila (DMC)	30
9	Carbonato de propileno ^b	0
10	DMSO	0

^aRendimento calculado por ^1H NMR. ^bTrifetilfosfina foi insolúvel. Condições reacionais: 4-nitroftalonnitrilo (0,2 mmol) e trifetilfosfina (0,6 mmol) em 2 mL de solvente irradiado com LED azul (10 W) por 12 horas à temperatura ambiente.

Decidiu-se empregar métodos quimiométricos de análise multivariada para a otimização dos demais parâmetros reacionais a fim de compreender o comportamento da reação frente as diversas variáveis e suas respectivas interações. O método de planejamento fatorial (2^k) foi escolhido para inferir sobre

os efeitos que cada variável causa no rendimento da reação. As variáveis escolhidas para este estudo foram: i) número de equivalentes de trifetilfosfina, ii) concentração do componente limitante em solução e, iii) tempo reacional, perfazendo um planejamento 2^3 . Cada variável foi dividida em 2 níveis, um alto (+1) e outro baixo (-1), sendo o ponto central (0) utilizado para o cálculo, em triplicata, do erro experimental (TABELA 14).

TABELA 14: Determinação dos níveis das variáveis para o planejamento experimental

Variável	Nível baixo (-1)	Ponto central (0)	Nível alto (+1)
Variável 1: equivalentes de PPh_3	3	4	5
Variável 2: concentração de 4-nitroftalonnitrilo (mol L^{-1})	0,05	0,10	0,15
Variável 3: Tempo de reação (h)	6	9	12

Após a definição das variáveis e dos seus respectivos limítrofes quantitativos, o conjunto de experimentos foi planejado (TABELA 15). Mais uma vez cabe destacar aqui a praticidade e velocidade que o fotoreator de 12 poços promoveu ao estudo. Todas as 11 reações listadas abaixo foram realizadas simultaneamente, sendo possível, no dia seguinte, obter todos os resultados pertinentes acerca do comportamento da reação frente a todas essas variáveis.

TABELA 15: Planejamento fatorial da reação entre a trifetilfosfina e o 4-nitroftalonitrilo

N#Cc1ccc(C#N)c(C#N)c1 (ID-37, 0,2 mmol) + P(c1ccccc1)(c1ccccc1)c1ccccc1 (ID-41, x equiv.) $\xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN (x M), ta, tempo (h)}]{\text{LED azul (10 W)}}$ N#Cc1ccc(C#N)c(C#N)c1N=P(c1ccccc1)(c1ccccc1)c1ccccc1 (ID-51)

Entrada	Equivalentes de PPh ₃		Concentração de 4-nitroftalonitrilo		Tempo		Rendimento (%) ^a
	Nível	Real (equiv.)	Nível	Real (mol L ⁻¹)	Nível	Real (h)	
1	1	5	1	0,15	1	12	87
2	-1	3	1	0,15	1	12	76
3	1	5	-1	0,05	1	12	88
4	-1	3	-1	0,05	1	12	72
5	1	5	1	0,15	-1	6	46
6	-1	3	1	0,15	-1	6	52
7	1	5	-1	0,05	-1	6	81
8	-1	3	-1	0,05	-1	6	68
9	0	4	0	0,10	0	9	74
10	0	4	0	0,10	0	9	74
11	0	4	0	0,10	0	9	75

^aRendimento determinado por ¹H NMR. Condição reacional: mistura entre trifetilfosfina e 4-nitroftalonitrila em 2 mL de CH₂Cl₂ sob irradiação de LED azul (10 W) à temperatura ambiente.

Com os dados apresentados na tabela acima foi calculado o efeito de cada variável com suas respectivas interações e o seu grau de influência (peso) no rendimento reacional. O número de efeitos para 3 variáveis são 7 (2³ – 1). Esses efeitos estão mostrados na tabela abaixo (TABELA 16).

TABELA 16: Determinação dos níveis para as interações entre as variáveis de um planejamento fatorial experimental 2^3

Entrada	Efeitos							Rendimento (%) ^a
	1	2	3	12	13	23	123	
1	+	+	+	+	+	+	+	87
2	-	+	+	-	-	+	-	76
3	+	-	+	-	+	-	-	88
4	-	-	+	+	-	-	+	72
5	+	+	-	+	-	-	-	46
6	-	+	-	-	+	-	+	52
7	+	-	-	-	-	+	+	81
8	-	-	-	+	+	+	-	68
9	0	0	0	0	0	0	0	74
10	0	0	0	0	0	0	0	74
11	0	0	0	0	0	0	0	75

^aRendimento determinado por RMN ¹H.

O efeito de cada variável foi calculado pela diferença entre a média dos rendimentos dos níveis alto (+1) e baixo (-1) (Equação 5). Por exemplo, o efeito da variável 1 foi de $[\frac{1}{4}(87 + 88 + 46 + 81) - \frac{1}{4}(76+72+52+68)] = +8,5$. Que é a diferença dos rendimentos da variável 1 de todos os níveis altos pelos níveis baixos. Esse número significa que a variável 1 (número de equivalentes de trifenilfosfina), possui um efeito positivo no rendimento, ou seja, o aumento do número de equivalentes de trifenilfosfina causa o aumento do rendimento da reação com um peso de 8,5.

$$Efeito = \bar{y}_+ - \bar{y}_-$$

EQUAÇÃO 5

Pelas réplicas do ponto central foi possível calcular o erro experimental e o erro do efeito (equações 6 e 7, respectivamente). Com esses dados em mãos, foi

determinado os efeitos que foram considerados estatisticamente significativos (95% de confiança), utilizando por meio do programa livre *Octave* com a rotina de cálculo “fabi-efeito”, proposta por Pereira e Pereira-Filho^[109].

$$Erro_{experimental} = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x})}{n-1}} \quad \text{EQUAÇÃO 6}$$

$$Erro_{efeito} = \frac{2 \times Erro_{experimental}}{\sqrt{n \times 2^k}} \quad \text{EQUAÇÃO 7}$$

Onde,

x_i : rendimento de cada experimento do ponto central;

\bar{x} : média dos rendimentos no ponto central;

n: é o número de réplicas;

k: é o número de variáveis;

Os gráficos de probabilidade (FIGURA 58), construídos a partir dos estudos quimiométricos da reação entre a trifenilfosfina e o 4-nitroftalonitrilo, mostram que todas as variáveis e suas respectivas combinações são estatisticamente significativas dentro de um índice de confiança de 95% (FIGURA 58A). Outras informações relevantes também podem ser extraídas dos gráficos abaixo. A variável 2, que é a concentração de 4-nitroftalonitrilo em solução, possui um efeito negativo no rendimento, ou seja, quanto maior é a concentração desse composto menor é o rendimento da reação. Esse comportamento é esperado em reações promovidas pela luz, uma vez que a penetração da luz no meio reacional diminui exponencialmente com o aumento da concentração das espécies fotoativas em solução. Ademais, a combinação entre as variáveis 1, que é o número de equivalentes de trifenilfosfina, e 2 (combinação 12) também possui um efeito negativo, indicando que o uso de excesso de trifenilfosfina em solução deve ser acompanhado da diminuição da concentração do 4-nitroftalonitrilo (FIGURA 58B).

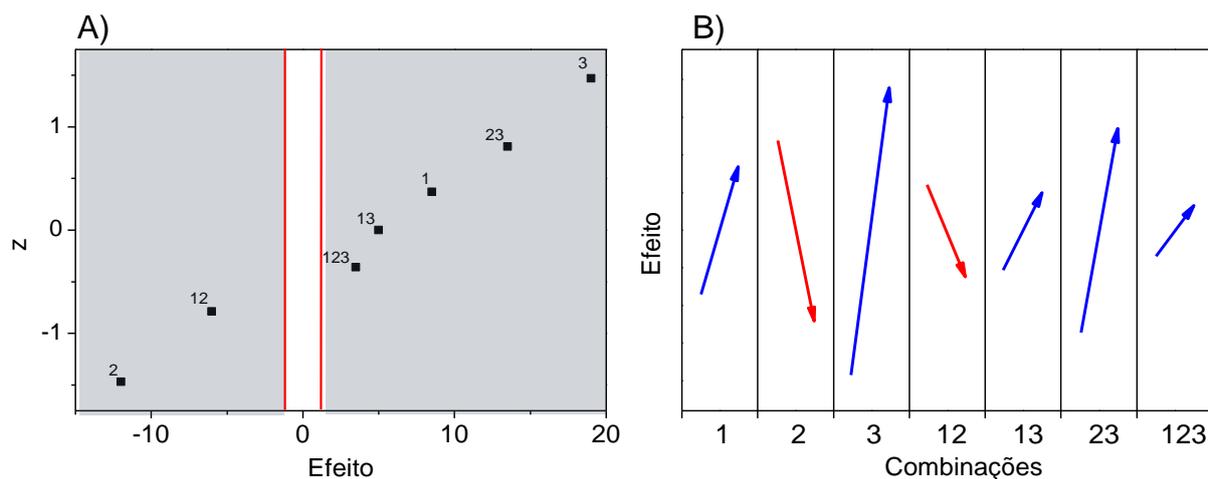


FIGURA 58: Gráficos de probabilidade para reação entre trifenilfosfina e o 4-nitroftalonitrilo. A) Gráfico entre os efeitos de cada variável e sua combinação em relação ao z-score. A região cinza é estatisticamente significativa para 95% de confiança. B) Gráfico do efeito em relação as combinações das variáveis. Setas vermelhas representa os efeitos negativos e setas azuis os efeitos positivos no rendimento da reação.

O gráfico da porcentagem de efeito mostra que a variável que possui maior peso no rendimento da reação é a variável 3, que é o tempo da reação, seguido pela combinação das variáveis 2 e 3, que são a concentração de 4-nitroftalonitrilo e o tempo da reação, respectivamente (FIGURA 59).

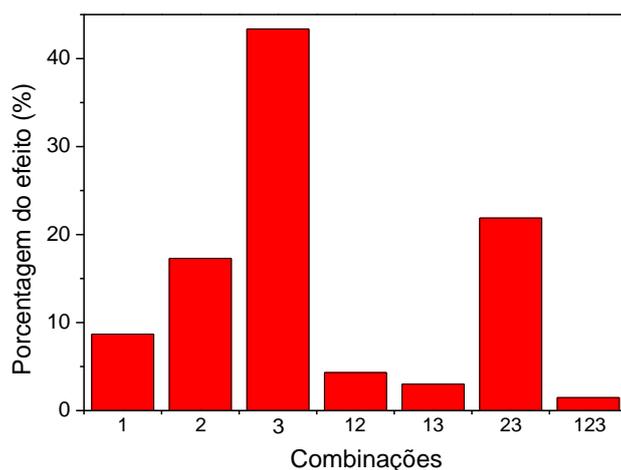


FIGURA 59: Gráfico da porcentagem do efeito de cada variável ou combinações de variáveis no rendimento da reação.

Dados esses resultados, decidiu-se explorar alternativas tecnológicas, como a fotocatalise em regime de fluxo contínuo, que pudessem diminuir o tempo requerido para essa transformação, uma vez que essa é a variável de maior peso para a determinação do rendimento. O fotoreator de fluxo contínuo utilizado neste estudo foi o mesmo do estudo da fotoarilação da pirazina.

Assim, 4-nitroftalonitrilo (0,2 mmol) e trifetilfosfina (0,8 mmol) foram misturados em 2 mL de diclorometano. Essa solução foi bombeada pelo fotoreator a um fluxo de 0,167 e 0,083 mL min⁻¹ perfazendo um tempo de residência de 3 e 6 horas, respectivamente. Infelizmente, o rendimento reacional foi de no máximo 46% (TABELA 17).

TABELA 17: Condições da reação entre 4-nitroftalonitrilo e trifetilfosfina em regime de fluxo contínuo

Entrada	Fluxo (mL min ⁻¹)	Tempo de residência (h)	Rendimento (%) ^a
1	0,167	3	26
2	0,083	6	46

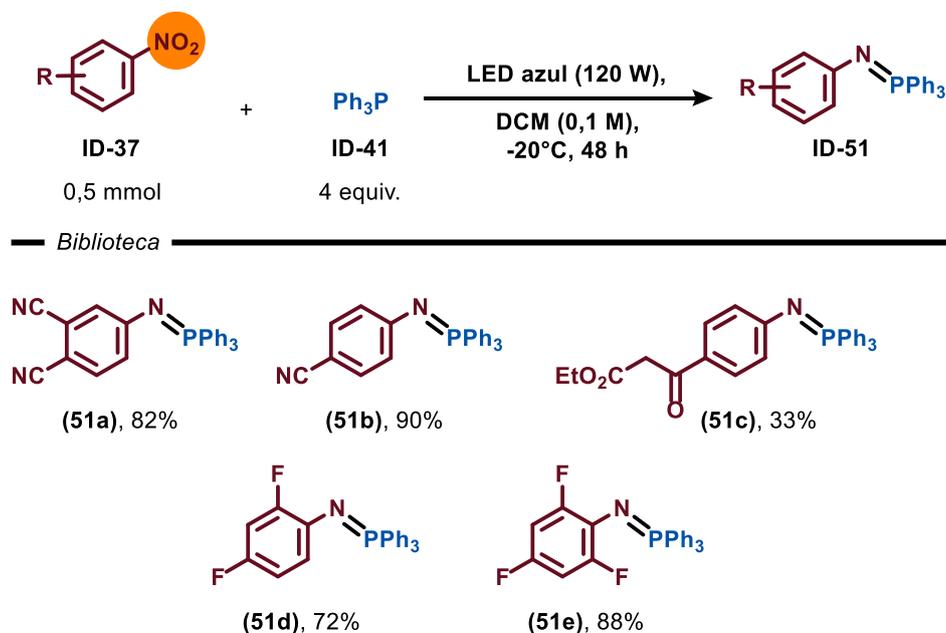
^aRendimento calculado por ¹H NMR usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão. Condições reacionais: 4-nitroftalonitrilo (0,2 mmol) e trifetilfosfina (0,8 mmol) em 2 mL de solvente irradiado com LED azul (120 W) à temperatura ambiente.

O uso de tempos de residência superior a 6 horas torna o uso da tecnologia em fluxo contínuo pouco viável, desta forma, o estudo retornou ao regime de batelada. O fotoreator de 12 poços foi essencial para entender o comportamento da reação em relação às variáveis. No entanto, esse não é o reator mais adequado para realizar o ganho de escala da reação devido à limitação do tamanho dos frascos reacionais. O fotoreator utilizado para o seguimento dos estudos foi o

reator de alta potência de LED azul (455 nm, 120 W) que também foi utilizado nos estudos da fotoarilação da pirazina.

A condição experimental escolhida, a partir dos estudos quimiométricos, foi a irradiação com LED azul (455 nm, 120 W) de uma mistura entre 4-nitroftalonitrilo (1 mmol) e trifetilfosfina (4 equiv.) em diclorometano (10 mL) por 24 horas. Nestas condições, a iminofosforana (**ID-51**) foi obtida em 73% de rendimento. Contudo, a adoção dessas condições experimentais para outros nitroaromáticos provocou o escurecimento da mistura reacional e, conseqüentemente, baixo rendimento foi obtido. A redução da temperatura para -20 °C (utilizando-se um tubo com “dedo frio”) evitou o escurecimento da reação, no entanto, 48 horas de irradiação foram requeridos.

Assim, a irradiação da mistura reacional por 48 horas à -20 °C forneceu o produto em 82% de rendimento isolado. Nessas condições, uma pequena biblioteca de iminofosforanas foi obtida com rendimentos entre 33 e 90% a partir de nitroarenos substituídos com grupos elétron retiradores (ESQUEMA 44).



ESQUEMA 44: Biblioteca de iminofosforana obtida por meio da irradiação de uma mistura de trifetilfosfina com nitroaromáticos. Rendimento determinado após purificação em coluna cromatográfica.

4.4.4 Considerações finais do método de descobrimento de reações químicas via complexo EDA

Nesta parte da tese, uma metodologia voltada ao descobrimento de reações fotoquímicas mediadas por complexos EDA foi desenvolvida. A metodologia consiste em identificar a mudança de coloração após a mistura de dois compostos orgânicos e determinar, por análise de TLC, se a mudança de coloração é proveniente ou não de uma reação química. Um algoritmo de processamento de imagem, escrito em python, foi desenvolvido para realizar ambas as atividades e decidir, de maneira autônoma e baseado nos dados coletados, a classificação da mistura. Os métodos analíticos propostos, processamento de imagem e TLC, foram validados por espectroscopia de UV-Vis e GC-MS, respectivamente. Em um conjunto de 1225 misturas binárias de substâncias orgânicas, o algoritmo classificou 1117 como misturas sem mudança de coloração, 45 como misturas com mudança de coloração provenientes de reações colorimétricas e 63 como possíveis EDA. A irradiação das misturas classificadas como EDA forneceu novos produtos químicos para 33 misturas. Dentre essas, 2 misturas foram intencionalmente adicionadas para validar a metodologia. Dentre as reações descobertas, destaca-se a síntese de iminofosforanas a partir de nitroaromáticos e trifenilfosfina. Estudos espectroscópicos corroborou o mecanismo de formação de EDA. A síntese foi otimizada e uma biblioteca de iminofosforanas foi obtida com rendimentos entre 33 e 90%.

4.4.4.1 Limitações da metodologia e oportunidades

A metodologia desenvolvida neste trabalho usou recursos analíticos simples e baratos para a identificação, por meio de um algoritmo, de 33 reações mediadas

por complexos EDA (FIGURA 60). Embora não fosse inicialmente o objetivo do estudo, a síntese de iminofosforana por complexo EDA exigiu a irradiação da mistura reacional por longos períodos (48 horas) à baixa temperatura (-20 °C). Essas condições são pouco atrativas do ponto de vista de aplicações mais amplas e industriais. Uma vez que iminofosforanas são intermediários sintéticos importantes para a formação, principalmente, de ligação C–N, novas metodologias que utilizam matérias primas baratas e disponíveis, como são os nitroaromáticos, ainda necessitam serem aperfeiçoadas. As limitações da síntese de iminofosforanas via EDA foram avaliadas e a abordagem pela qual elas foram sanadas será discutida no próximo capítulo deste documento.

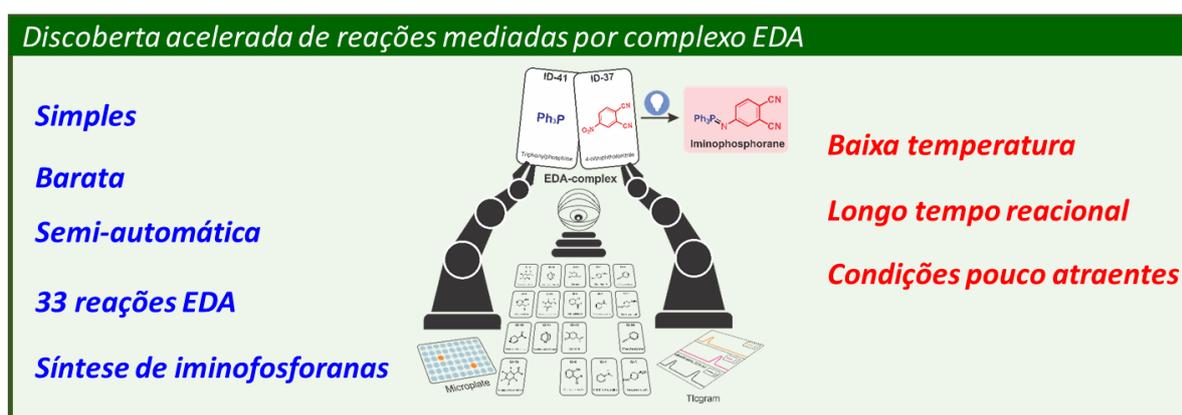


FIGURA 60: Vantagens da metodologia de descobrimento de reações mediadas por complexos EDA e desvantagem da síntese de iminofosforanas por EDA.

Este trabalho foi publicado na plataforma pré-print da Research Square (DOI: 10.21203/rs.3.rs-955369/v1).

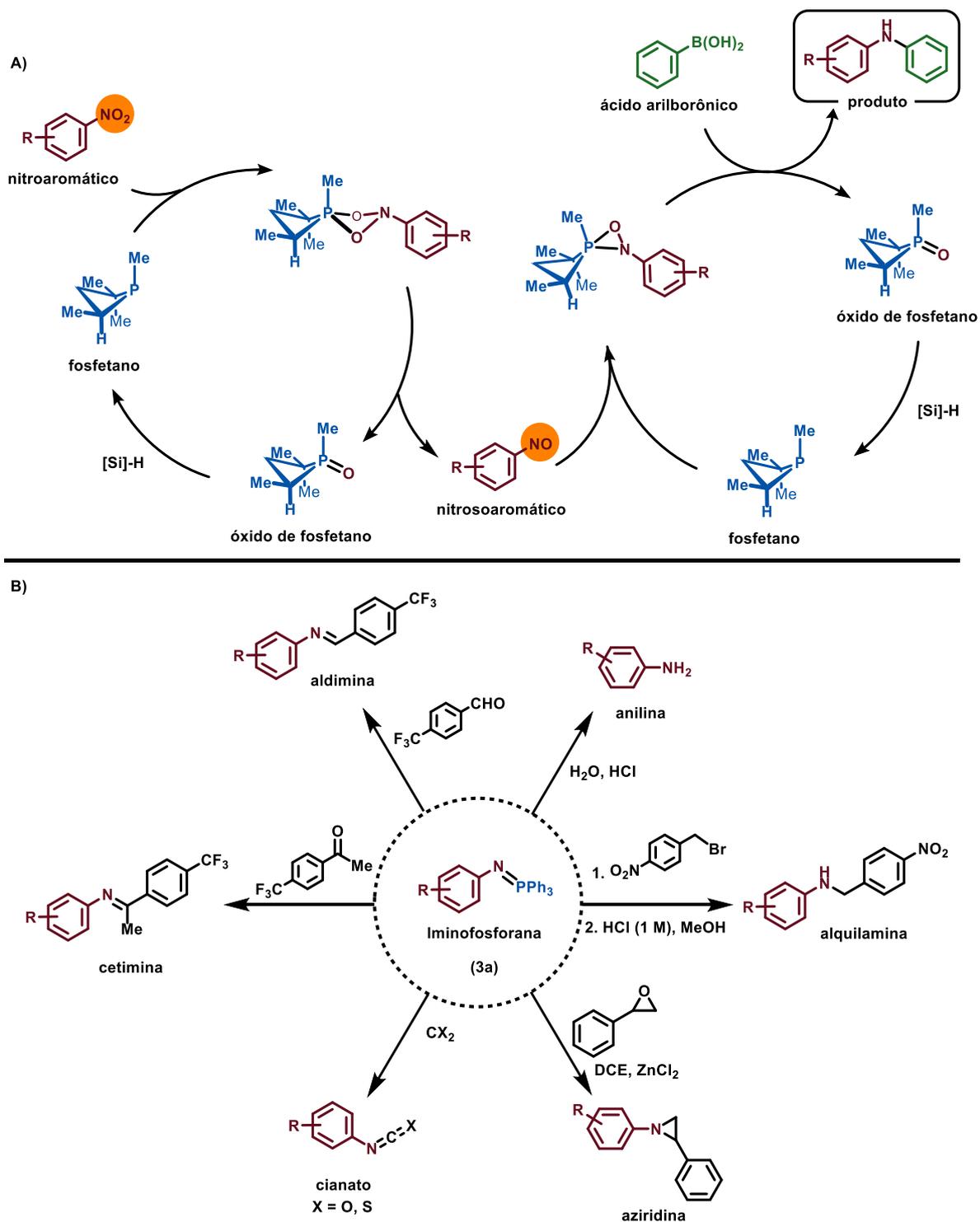
5 SÍNTESE ELETROQUÍMICA DE IMINOFOSFORANAS EM FLUXO CONTÍNUO

5.1 Estado da arte sobre a preparação e o uso de iminofosforanas na síntese orgânica

A iminofosforana é um grupo funcional bastante versátil na química orgânica, sendo material de partida para diversas transformações químicas, que a empregam principalmente para a formação de ligações C–N. Mais de 80% dos novos insumos farmacêuticos ativos (IFA) recentemente registrados na FDA contém ao menos uma ligação C–N em sua estrutura^[110,111]. Por essa razão, o desenvolvimento de novas estratégias e protocolos para a instalação eficiente deste tipo de ligação em moléculas orgânicas é um dos objetivos mais perseguidos pela química orgânica sintética.

A produção de iminofosforanas a partir de nitro compostos é uma estratégia muito relevante. Nitro compostos têm sido considerados, se não ideal, um dos reagentes mais convenientes e versáteis na síntese de IFA devido a sua capacidade em promover a formação de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo. Ademais, são matérias-primas acessíveis, disponíveis e comercialmente baratas^[112,113].

O uso direto de nitro compostos para produzir ligação C–N tem ganhado considerável atenção nas últimas décadas, principalmente em protocolos de aminação redutiva^[114]. Dentre esses protocolos, destaca-se o sistema óxido de fosfetano/silano no acoplamento redutivo de nitroaromático com ácidos borônicos. Nesse caso, uma série de reação redox entre nitro/nitroso compostos com fosfetano promove a desoxigenação do substrato formando o óxido de fosfetano (V). O ciclo redox do fosfetano (P(III)/P(V)=O) é estabelecido pela redução da espécie de fósforo (V) pelo silano e o intermediário oxazafosfenato é convertido no produto após reação com o ácido arilborônico (ESQUEMA 45A)^[115,116].



ESQUEMA 45: A) Mecanismo de desoxigenação de nitroaromáticos pelo sistema fosfetano/silano. B) Uso de iminofosforanas na síntese orgânica.

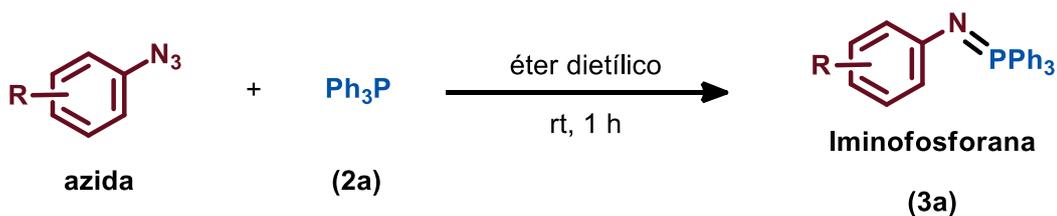
As iminofosforanas são blocos de construção importantes para a síntese de diversos compostos orgânicos, como as aldiminas e cetiminas pela reação de aza-Wittig^[117], aziridinas^[118], alquilaminas^[119], isocianatos e tiocianatos^[120], que

podem ser convertidos à carbamatos, tiocarbamatos, ureias e amidas, além de anilinas pela redução de Staudinger (ESQUEMA 45B). A diversidade de aplicação das iminofosforanas ressalta ainda mais a importância em desenvolver um método eficiente para sintetizá-los.

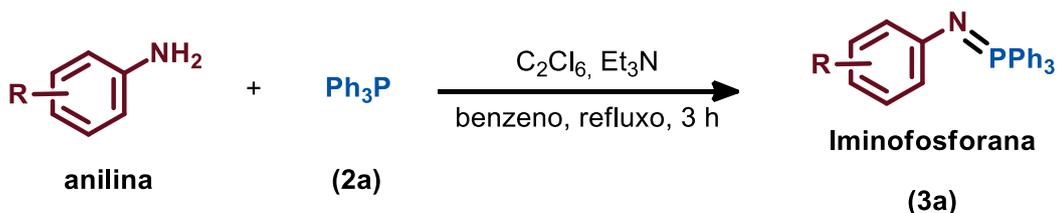
As iminofosforanas foram primeiramente sintetizadas por Staudinger e Mayer, em 1919^[121]. Os autores observaram a formação dessa azo-ilida após reação de azida com trifetilfosfina, reação que ficou conhecida como reação de Staudinger^[122,123]. Em geral, este é o método empregado para a síntese desses compostos. Outros métodos de obtenção das iminofosforanas incluem a reação de aminas com fosfinas na presença de agentes halogenantes^[124], azodicarboxilatos^[125] ou etilenodicarboxilatos^[126], a reação de ilidas com bases de Shiffs^[127] e a condensação de 2-nitrodianilaminas^[128,129] (ESQUEMA 46).

Síntese de iminofosforanas a partir de nitro ou nitroso compostos foi relatada pelo grupo do Prof. Wróbel^[128-130]. Inicialmente, iminofosforanas foram obtidas com rendimentos entre 85 e 98% a partir da mistura de *N*-aril-nitrosoanilinas com 2,5 equivalentes de trifetilfosfina em acetonitrila à temperatura ambiente por uma noite. Segundo os autores, essa transformação ocorreu por meio da formação de nitrenos no meio reacional (ESQUEMA 47)^[129].

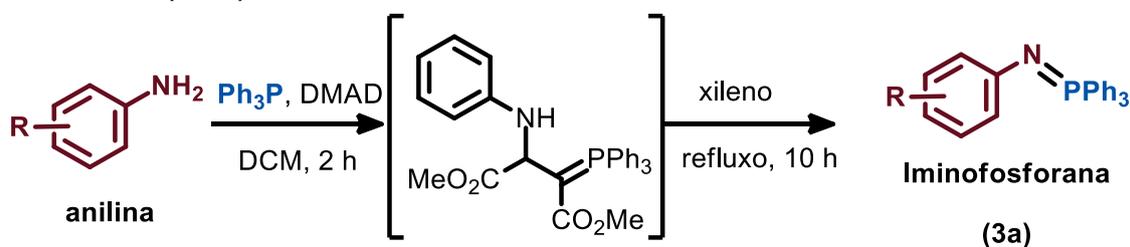
— Método de Staudinger^[8] —



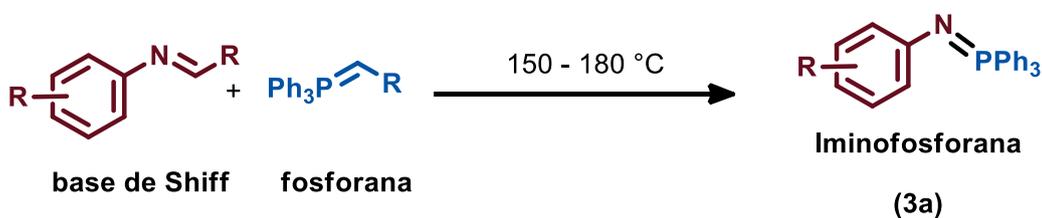
— Raslan (2017)^[9] —



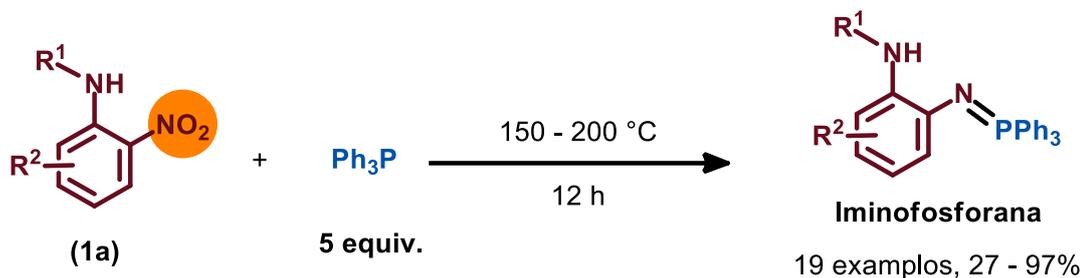
— Yavari (2002)^[10] —



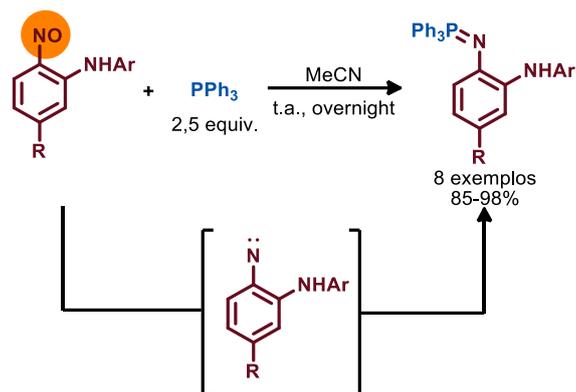
— Seng (1963)^[9] —



— A partir de Nitroaromáticos^[15] —



ESQUEMA 46: Protocolos de síntese de iminofosforanas.



ESQUEMA 47: Condensação de *N*-arilnitrosoanilinas com trifetilfosfina.

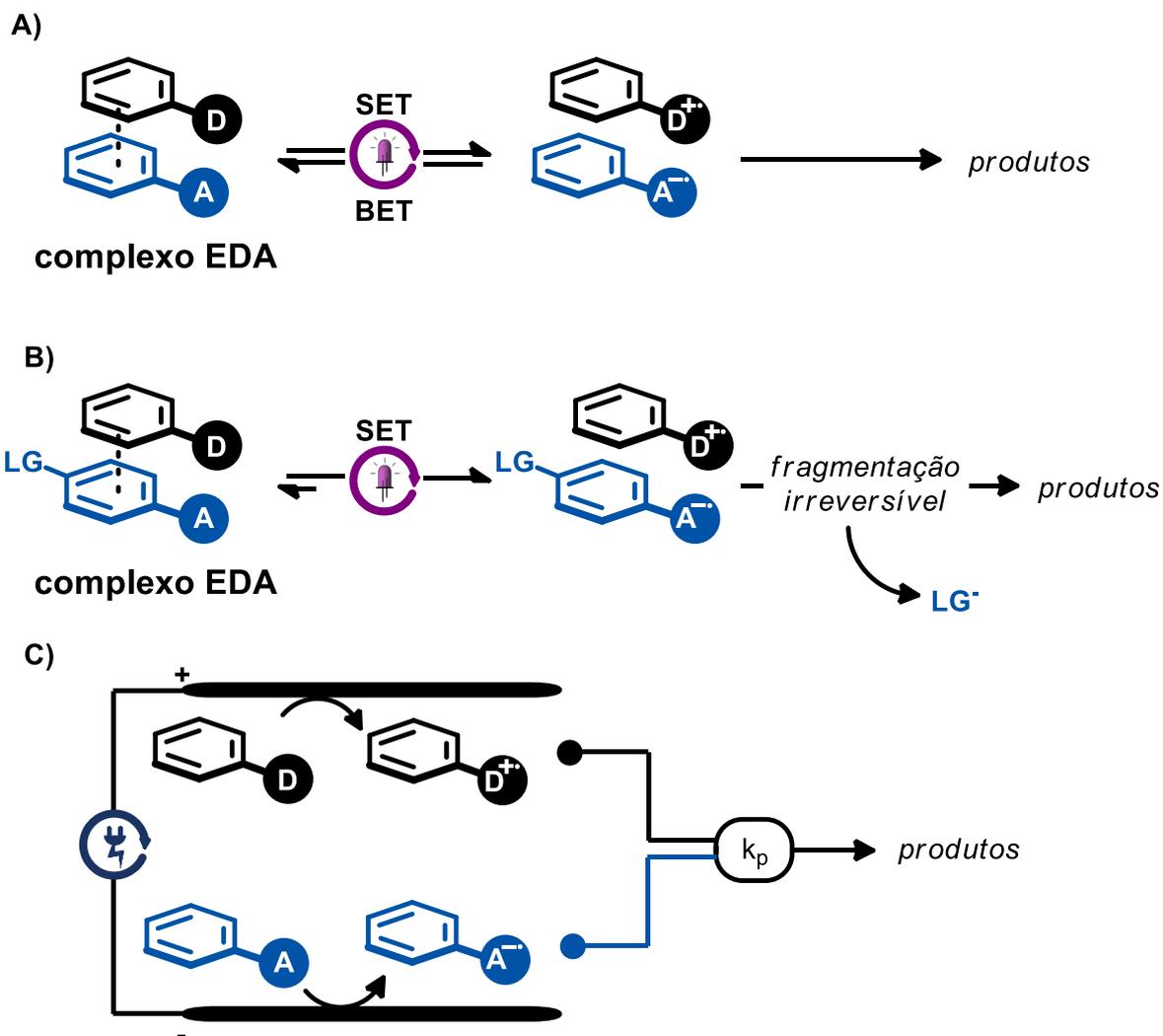
Um dos desafios dessa metodologia foi a preparação dos nitrosoarenos, cuja síntese envolve a substituição nucleofílica aromática de nitroarenos com anilinas na presença de uma base forte à baixa temperatura^[131]. Baixa reatividade de aminas heteroaromáticas e a formação de outros produtos para nitroarenos substituídos com grupos retiradores de elétrons foram alguns dos problemas relatados pelos autores para a síntese do material de partida^[130]. Então, em 2016, o mesmo grupo desenvolveu uma metodologia de conversão de *N*-arilnitroanilinas para iminofosforanas^[130] usando excesso de trifetilfosfina (5 a 10 equivalentes), altas temperaturas (150 a 220°C) e tempo reacional de até 12 horas. Com essa metodologia, os autores produziram uma variedade de iminofosforanas com rendimentos entre 27 e 97%. No entanto, as condições reacionais drásticas requeridas para essa síntese são pouco atrativas em aplicações industriais (ESQUEMA 46).

Dado o exposto, nosso grupo decidiu investir esforços no desenvolvimento de uma metodologia que fosse potencialmente atrativa às aplicações industriais utilizando materiais de partida comercialmente disponíveis e baratos, como são os compostos nitroaromáticos e a trifetilfosfina.

5.2 Hipótese e objetivo do estudo

Como apresentado no capítulo anterior, nosso grupo desenvolveu a síntese fotoquímica de iminofosforanas mediada pelo complexo EDA formado a partir de nitroaromáticos e trifenilfosfina. A irradiação de complexos EDA leva à transferência de elétrons via *single electron transfer* (SET) do grupo doador ao grupo aceptor formando o par iônico radical em solução. As condições pouco atrativas para a reação fotoquímica, provavelmente, devem estar associadas ao eficiente mecanismo de desativação de seu par iônico radical pelo processo *back electron transfer* (BET), que é o processo reverso do SET (ESQUEMA 48A).

Na química de EDA, a estratégia comumente utilizada para evitar o processo BET é o uso de grupos de saída (LG) em uma das espécies para que, após a ocorrência do SET, a fragmentação irreversível do LG leve à formação de radicais persistentes em solução^[27] (ESQUEMA 48B). Para evitar o uso de grupos de saída e aumentar a eficiência da síntese de iminofosforana a partir de nitroaromáticos e trifenilfosfina, nosso grupo propôs que o processo BET poderia ser evitado se o par iônico radical fosse produzido em macrorregiões distintas, como no cátodo e ânodo da síntese eletroquímica. Desta forma, o objetivo deste estudo foi avaliar se a abordagem eletroquímica evitaria o processo BET da química de EDA e produziria iminofosforana de maneira eficiente.



ESQUEMA 48: A) Formação clássica do complexo EDA evidenciando o processo BET. B) Estratégia geral para evitar o processo BET.

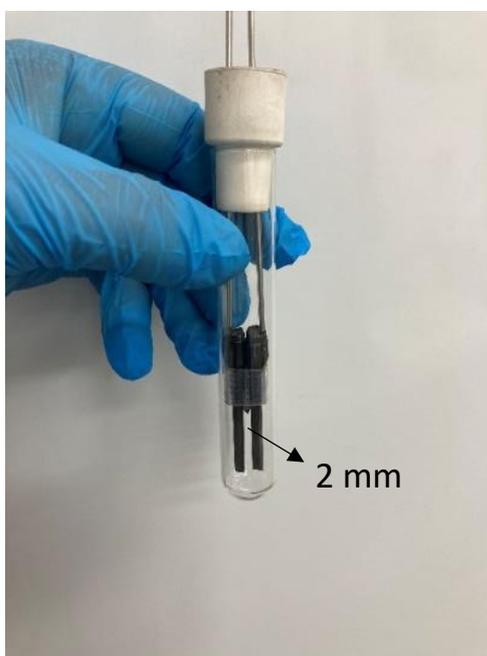
5.3 Resultado e Discussões

5.3.1 Célula eletroquímica e arranjo experimental para as reações em batelada

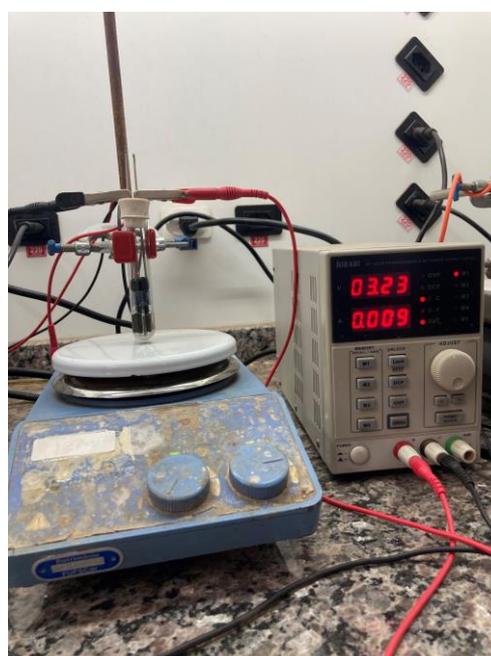
Este trabalho foi desenhado e proposto pelo nosso grupo. A otimização da reação em batelada foi realizada em nosso laboratório (LQBO) e a transposição

para o fluxo contínuo no grupo do Prof. Dr. Eng. Timothy Noël (Noël Research Group, NRG) sob a supervisão do Dr. Lars Wesenberg. Recentemente, a aluna de doutorado Clara Veiga, do NRG, foi inserida ao trabalho para ajudar nos estudos de escopo e limitações da metodologia.

Os estudos iniciais foram realizados em batelada usando um sistema eletroquímica similar ao descrito por Baran e colaboradores^[132]. O sistema consiste em um tubo de ensaio (ID: 10 mm) com dois eletrodos de grafite (60 x 10 mm) fixados por uma haste de aço inoxidável. A distância entre os eletrodos foi ajustada para 2 mm por uma membrana de silicone instalada entre os eletrodos (FIGURA 61A). O arranjo experimental foi completado com uma placa de agitação magnética e uma fonte de energia da Hikari (FIGURA 61B). Todas as reações eletroquímicas foram realizadas no regime galvanostático, ou seja, foi mantida a corrente constante a fim de controlar a quantidade de equivalentes de elétrons introduzidos à reação.



A



B

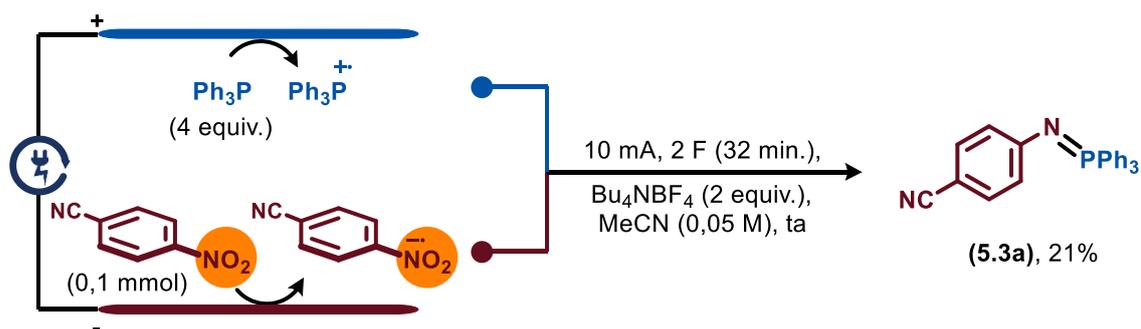
FIGURA 61: A) Célula eletroquímica utilizada para as reações em batelada. B) Arranjo experimental das reações eletroquímicas em batelada.

5.3.2 Testes exploratórios e otimização da reação em batelada

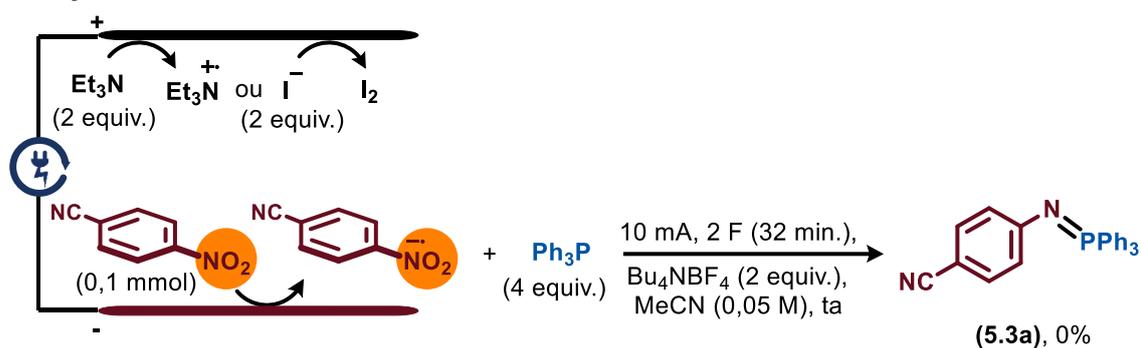
Para este estudo, 4-nitrobenzoni-trila e trifenilfosfina foram selecionados como substratos modelo para a otimização da reação. Inicialmente, 3 condições eletroquímicas foram exploradas. Na condição eletroquímica A, a eletrólise galvanostática (10 mA) com 2 equivalentes de elétrons (2 F) da 4-nitrobenzoni-trila (0,1 mmol) e trifenilfosfina (4 equiv.) em acetonitrila (0,05 M) à temperatura ambiente usando tetrafluoroborato de tetrabutilamônio (2 equiv.) como eletrólito suporte e grafite como eletrodos foi realizada. Felizmente, neste primeiro teste, a iminofosforana de interesse (**5.3a**) foi obtida com 21% de rendimento (ESQUEMA 49A), indicando que a hipótese de obter a iminofosforana por eletroquímica é possível.

Na condição eletroquímica B, o objetivo foi evitar a oxidação da trifenilfosfina no ânodo pela adição de moléculas doadoras de elétrons de sacrifício. Assim, a eletrólise das espécies nas mesmas condições supracitadas (condição A) na presença de 2 equivalentes de iodeto de potássio ou 2 equivalentes de trietilamina, não forneceu o produto **5.3a** (ESQUEMA 49B). Na condição eletroquímica C, o objetivo foi o oposto, evitar a redução da 4-nitrobenzoni-trila pela adição de moléculas aceptoras de elétrons de sacrifício. Então, a eletrólise das espécies usando 2 equivalentes de ácido clorídrico aumentou o rendimento da iminofosforana (**5.3a**) para 52% (ESQUEMA 49C). Embora o objetivo da condição C fosse evitar a redução do grupo nitro pela adição de ácido, a evolução de gás hidrogênio no cátodo, que é indicativo da redução dos íons H^+ , não foi observada. Desta forma, não foi possível concluir que a redução do grupo nitro foi evitada nessas condições.

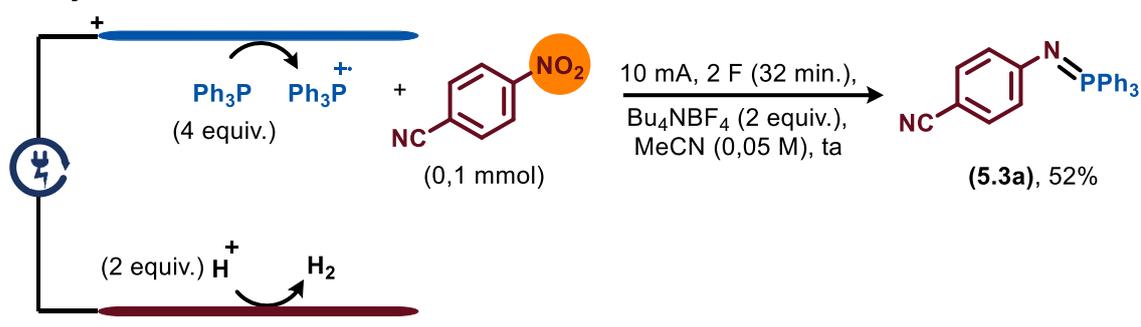
A) Condição A



B) Condição B



C) Condição C



ESQUEMA 49: Condições eletroquímicas exploratórias para a eletrólise da mistura entre 4-nitrobenzotrile e trifenilfosfina. A) Eletrólise sem adição de aditivo. B) Eletrólise na presença de moléculas doadoras de elétrons de sacrifício. C) Eletrólise na presença de moléculas receptoras de elétrons de sacrifício. Rendimento determinado por ^1H RMN usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão externo.

Posteriormente, ácidos inorgânicos, sulfônicos e orgânicos foram avaliados. A reação foi compatível com ácido metanosulfônico (TABELA 18, entrada 2), ácido clorídrico (TABELA 18, entrada 4) e ácido trifluoroacético (TFA), sendo o melhor rendimento obtido para o TFA (59%, TABELA 18, entrada 6). A redução da quantidade de TFA em solução até quantidades catalíticas não acarretou perdas

significativas de rendimento. Usando 0,5 equivalentes de TFA, o produto **5.3a** foi obtido com 53% rendimento (TABELA 18, entrada 8). Contudo, concentrações menores do que 0,5 equivalentes provocaram a redução do rendimento reacional (TABELA 18, entradas 9 e 10). A compatibilidade da reação com uso catalítico de ácido atesta a hipótese de que a espécie que sofre a redução catódica é o grupo nitroaromáticos e não íons H^+ .

TABELA 18: Otimização do tipo e quantidade de ácido requerido para a reação

Entrada	ácido (equiv.)	Rendimento (%) ^a	Material de partida (%) ^a
1	PTSA (2 equiv.)	22	69
2	MeSO ₃ H (2 equiv.)	53	30
3	HClO ₄ (2 equiv.)	36	50
4	HCl (2 equiv.)	52	35
5	AcOH (2 equiv.)	19	60
6	TFA (2 equiv.)	59	24
7	TFA (1 equiv.)	58	29
8	TFA (0,5 equiv.)	53	34
9	TFA (0,25 equiv.)	39	41
10	TFA (0,10 equiv.)	31	57

^aRendimento calculado por ¹H RMN usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão externo.

Em seguida, uma variedade de eletrólitos suporte foi avaliada, tais como Bu_4NBF_4 , Me_4BF_4 , LiClO_4 e Bu_4NClO_4 (TABELA 19, entradas 1 a 4). Os rendimentos obtidos para o Me_4BF_4 e Bu_4NClO_4 foram de 60 e 63%, respectivamente, sendo o Bu_4NClO_4 escolhido para as reações subsequentes. A redução da quantidade de eletrólito para 1 equivalente aumentou o rendimento para 67% (TABELA 19, entrada 5), contudo o uso de 0,5 e 0,25 equivalentes de eletrólito suporte reduziu o rendimento da reação para 60 e 55%, respectivamente (TABELA 19, entradas 6 e 7).

Além dos eletrodos de grafite, outros materiais também foram avaliados, como o aço inoxidável (*Steel Stainless*, SS) e a platina (Pt) (TABELA 19, entradas 8 a 11). Felizmente, o melhor resultado foi obtido para o comercialmente disponível e barato eletrodo de grafite (TABELA 19, entrada 5). Outras combinações entre o aço inoxidável e o grafite também foram testadas, porém com rendimentos inferiores.

Posteriormente, a quantidade de elétrons (F) utilizada na reação foi avaliada. Mantendo a corrente constante em 10 mA (0,01 C/s), a quantidade de elétrons foi avaliada pelo tempo da reação. Assim, mantendo a reação eletroquímica por 48 minutos, o que equivale a 3 equivalentes de elétrons (3 F), o rendimento reacional foi de 90% (TABELA 19, entrada 13). Embora o uso de 3,5 F tenha aumentado o rendimento da reação para 93%, subprodutos foram observados nessas condições. Por causa disso, os testes subsequentes foram realizados com 3 F.

A quantidade necessária de trifetilfosfina também foi avaliada. A redução para 3,5 equivalentes não reduziu o rendimento da reação (TABELA 19, entrada 15). Contudo, quantidades menores do que 3,5 equivalentes, o rendimento reduz consideravelmente (TABELA 19, entradas 16 e 17). Desta forma, 3,5 equivalentes de trifetilfosfina foi utilizada para os testes subsequentes.

TABELA 19: Otimização dos parâmetros eletroquímicos da reação entre 4-nitrobenzonitrila e trifenilfosfina

NC1=CC=C([N+](=O)[O-])C=C1 (5.1a) + P(c1ccccc1)c2ccccc2c3ccccc3 (5.2a) $\xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN (0,05 M), TFA (50 mol\%), ta}]{\text{eletrodos, 10 mA, elétrons (F) (x min), Eletr. sup. (x equiv.)}}$ NC1=CC=C([N+](=O)[O-])C=C1N=P(c2ccccc2)c3ccccc3 (5.3a)

(0,1 mmol) (x equiv.)

Entr.	PPh ₃ (equiv.)	Eletr. Sup. (equiv.)	Eletrodos	Eletrons (F) / tempo (min)	Rendimento (%) ^a	Material de partida (%) ^a
1	4	Bu ₄ NBF ₄ (2 equiv.)	C(+) C(-)	2 (32 min)	53	34
2	4	Me ₄ NBF ₄ (2 equiv.)	C(+) C(-)	2 (32 min)	60	30
3	4	LiClO ₄ (2 equiv.)	C(+) C(-)	2 (32 min)	42	44
4	4	Bu ₄ NClO ₄ (2 equiv.)	C(+) C(-)	2 (32 min)	63	24
5	4	Bu ₄ NClO ₄ (1 equiv.)	C(+) C(-)	2 (32 min)	67	27
6	4	Bu ₄ NClO ₄ (0.5 equiv.)	C(+) C(-)	2 (32 min)	60	24
7	4	Bu ₄ NClO ₄ (0.25 equiv.)	C(+) C(-)	2 (32 min)	55	28
8	4	Bu ₄ NClO ₄ (1 equiv.)	SS(+) SS(-)	2 (32 min)	0	87
9	4	Bu ₄ NClO ₄ (1 equiv.)	C(+) SS(-)	2 (32 min)	54	29
10	4	Bu ₄ NClO ₄ (1 equiv.)	SS(+) C(-)	2 (32 min)	24	63
11	4	Bu ₄ NClO ₄ (1 equiv.)	Pt(+) Pt(-)	2 (32 min)	47	36
12	4	Bu ₄ NClO ₄ (1 equiv.)	C(+) C(-)	2,5 (40 min)	75	24
13	4	Bu ₄ NClO ₄ (1 equiv.)	C(+) C(-)	3 (48 min)	90	10
14	4	Bu ₄ NClO ₄ (1 equiv.)	C(+) C(-)	3,5 (56 min)	93	0
15	3,5	Bu ₄ NClO ₄ (1 equiv.)	C(+) C(-)	3 (48 min)	90	9
16	3	Bu ₄ NClO ₄ (1 equiv.)	C(+) C(-)	3 (48 min)	75	21
17	2,5	Bu ₄ NClO ₄ (1 equiv.)	C(+) C(-)	3 (48 min)	58	24

^aRendimento calculado por ¹H RMN usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão externo.

5.3.3 Reator eletroquímico para reações em regime de fluxo contínuo

Neste ponto do trabalho, a metodologia desenvolvida em batelada foi transposta para o regime de fluxo contínuo usando um reator eletroquímico desenvolvido pelo grupo do Prof. Dr. Eng. Timothy Noël da Universidade de Amsterdã (FIGURA 62A). O reator, cujo volume interno é de 750 μL , contém 2 eletrodos de grafites (FIGURA 62E) separados por um filme de PFA de 250 μm (FIGURA 62B), que é por onde a solução eletrolítica é bombeada. Os eletrodos são fixados por duas placas de PFA e duas de alumínio por meio de parafusos e porcas (FIGURA 62C e D). A solução eletrolítica é bombeada por 8 canais independentes, a interconexão entre os canais é realizada por meio de tubos de PFA (ID: 0,8 mm) instalados nos finais de cada canal.

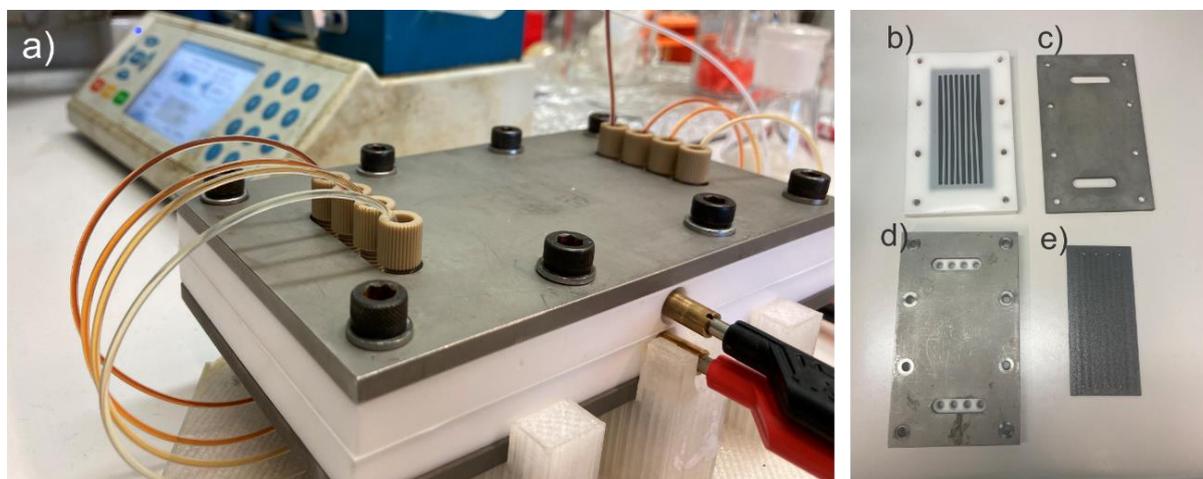


FIGURA 62: A) Reator eletroquímico para reações em fluxo contínuo. B) membrana de PFA para separação entre os eletrodos. C) Placa de alumínio com os recortes necessários para a fixação com os parafusos. D) placa de alumínio sobreposta à placa de PFA. E) Eletrodo de grafite.

5.3.4 Otimização da reação eletroquímica em regime de fluxo contínuo

As mesmas condições estabelecidas em batelada foram utilizadas para a reação em fluxo contínuo, ou seja, 1 equivalente de 4-nitrobenzotrila, 3,5 equivalentes de trifetilfosfina, 50 mol% de TFA e 1 equivalente de Bu_4NClO_4 em acetonitrila (0,05 M). A mistura foi eletrolisada com 3 equivalentes de elétrons (3 F) e bombeada com diferentes fluxos. Contudo, diferentes fluxos requerem diferentes amperagens a fim de manter a quantidade de equivalentes de elétrons constante. Para estabelecer a amperagem que deve ser ajustada na fonte de energia basta aplicar o seguinte raciocínio: bombeando uma solução eletrolítica, cuja concentração do reagente limitante é de 0,05 M, à 0,150 mL.min⁻¹, temos que a taxa (em mmol) de reagente bombeado é de 0,0075 mmol.min⁻¹. Logo, o sistema eletroquímico deve fornecer 3 x 0,0075 mmol.min⁻¹ de elétrons para perfazer os 3 F requeridos pela reação, ou seja, 0,0225 mmol.min⁻¹ de elétrons. Sabendo que a constante de Faraday é de 96485 C.mol⁻¹, temos que a quantidade de carga, em coulombs, requeridos pela reação é de 2,17 C.min⁻¹. Sabendo que a amperagem é dada em C.s⁻¹, temos que a amperagem requerida é de, aproximadamente, 37 mA. Todo o raciocínio apresentado acima pode ser resumido à equação abaixo:

$$A (mA) = \frac{c (mol.L^{-1}) \times \varnothing (mL.min^{-1}) \times n_e \times 96485 (C.mol^{-1})}{60} \text{(EQUAÇÃO 8)}$$

onde,

A: amperagem em mA;

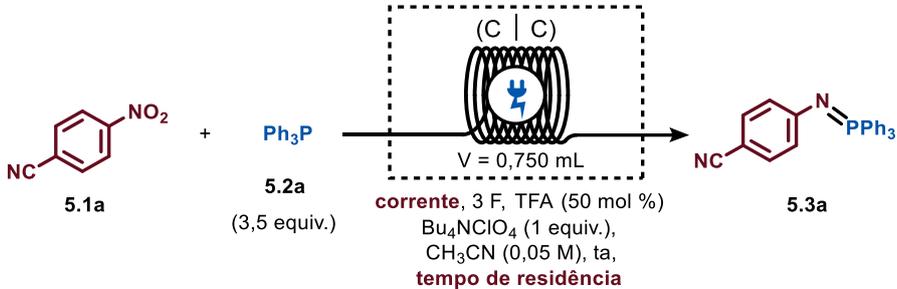
c: concentração em mol.L⁻¹;

\varnothing : fluxo em mL.min⁻¹;

n_e : número de equivalentes de elétrons;

A reação foi avaliada com diferentes taxas de fluxo, 0,150, 0,300 e 0,450 mL.min⁻¹, o que corresponde a tempos de residência de 5, 2,5 e 1,4 minutos, respectivamente (TABELA 20, entradas 1 a 3). Felizmente, o composto **5.3a** foi obtido em 91% de rendimento quando a mistura foi bombeada a uma taxa de 0,150 mL min⁻¹ a 37 mA (TABELA 20, entrada 3), rendimento similar ao obtido em batelada à 10 mA. Ou seja, a adoção do fluxo contínuo aumentou a velocidade da reação em 3,7 vezes sem perda de rendimento.

TABELA 20: Otimização do tempo de residência da reação em regime de fluxo contínuo



Entr.	Corrente (mA)	Fluxo (mL.min ⁻¹)	Tempo de residência (min)	Rendimento (%) ^a	Material de partida (%) ^a
1	111	0,450	1,40	57	30
2	74	0,300	2,5	63	28
3	37	0,150	5	91	8

Condições reacionais: 4-nitrobenzonitrila (0,2 mmol), trifetilfosfina (3,5 equiv.), perclorato de tetrabutilamônio (1 equiv.) e TFA (50 mol%) em acetonitrila (0,05 M) foram eletrolisados com a amperagem e a taxa de fluxo descritas na tabela. ^aRendimento calculado por ¹H RMN usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão externo.

Posteriormente, a necessidade do uso de ácido e eletrólito suporte foi reavaliada, uma vez que a alta eficiência de transferência de massa proporcionada no regime de fluxo contínuo pode alterar a dinâmica da reação eletroquímica. O requerimento do uso de ácido pela reação é patente pois, a redução da concentração de ácido reduziu consideravelmente o rendimento da reação (TABELA 21, entradas 1 a 4). Contudo, a redução da quantidade de eletrólito suporte aumentou levemente o rendimento da reação (TABELA 21, entradas 5 a

7). A iminofosforana **5.3a** foi obtido em 95% de rendimento na ausência de Bu_4NClO_4 (TABELA 21, entrada 7). O aumento do rendimento da reação na ausência de eletrólito suporte em reações eletroquímicas em regime fluxo contínuo tem sido relacionado à inexistência de um possível filme de eletrólito suporte na superfície do eletrodo de grafite que atrapalharia a reação eletroquímica^[133].

TABELA 21: Otimização da quantidade de ácido e eletrólito suporte para a reação em fluxo contínuo

$\text{NC-C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$ (5.1a) + Ph_3P (5.2a, 3,5 equiv.) $\xrightarrow[\text{C | C, } V = 0,750 \text{ mL}]{\text{37 mA, 3 F, TFA (x mol \%), Bu}_4\text{NClO}_4 \text{ (x equiv.), CH}_3\text{CN (0,05 M), rt, 5 min, 0,150 mL}\cdot\text{min}^{-1}}$ $\text{NC-C}_6\text{H}_4\text{-N=PPh}_3$ (5.3a)

Entrada	TFA (mol%)	Bu_4NClO_4 (equiv.)	Rendimento (%) ^a	Material de partida (%) ^a
1	50	1	91	8
2	25	1	57	39
3	10	1	52	40
4	0	1	48	44
5	50	0,5	90	8
6	50	0,1	91	8
7	50	0	95	0

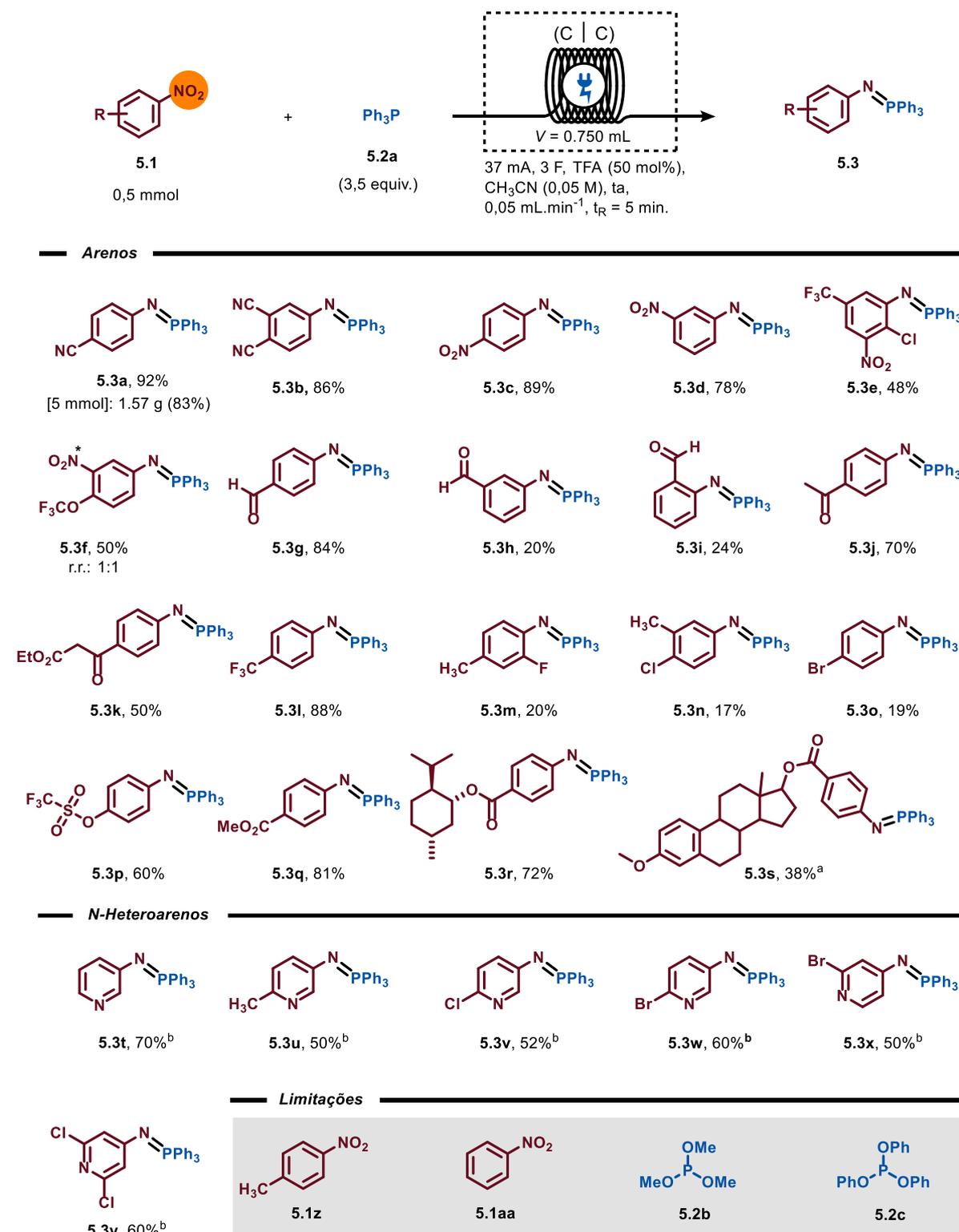
Condições reacionais: 4-nitrobenzonitrila (0,2 mmol), trifetilfosfina (3,5 equiv.), perclorato de tetrabutilamônio e TFA nas quantidades descritas na tabela em acetonitrila (0,05 M) a um fluxo de 0,150 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ foram eletrolisados com 37 mA. ^aRendimento calculado por ¹H RMN usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão externo.

5.3.5 Escopo de substrato para a síntese eletroquímica de iminofosforana em regime de fluxo contínuo

Com as condições eletroquímicas otimizadas em mãos, a generalidade da metodologia foi avaliada usando outros compostos nitroaromáticos. Uma enorme variedade de grupos funcionais foi compatível à nossa metodologia incluindo nitrilas (ESQUEMA 50, **5.3a** e **5.3b**), dinitrobenzenos (ESQUEMA 50, **5.3c** – **5.3f**), trifluorometoxil (-OCF₃, ESQUEMA 50, **5.3f**), trifluorometil (CF₃, ESQUEMA 50, **5.3e** e **5.3l**), triflato (OSO₂CF₃, ESQUEMA 50, **5.3p**), aldeídos (ESQUEMA 50, **5.3g** – **5.3i**), cetonas (ESQUEMA 50, **5.3j** e **5.3k**) e ésteres (ESQUEMA 50, **5.3p** – **5.3s**) com rendimentos variando de 50 a 92% para o 4-nitrosubstituídos. Moléculas complexas, como os derivados de ésteres de mentol (ESQUEMA 50, **5.3r**) e estradiol (ESQUEMA 50, **5.3s**) foram convertidas em suas respectivas iminofosforanas com 72 e 38% de rendimento, respectivamente. Porém, as iminofosforanas de nitroaromáticos substituídos com halogênios foram obtidas na faixa de 20% de rendimento.

Nitropiridinas, incluindo nitro-halopiridinas, também foram efetivamente convertidas em suas respectivas iminofosforanas com rendimentos entre 50 e 70% (ESQUEMA 50, **5.3t** – **5.3y**). Contudo, 1,5 equivalentes de TFA foram requeridos. Notavelmente, os eletrodos de grafite permaneceram livres de contaminantes, ativos e limpos após a eletrólise, fato que permitiu o seu uso em experimentos de longo período, capacitando o escalonamento da reação sem grandes prejuízos de rendimento. De fato, a eletrólise de 5 mmol de 4-nitrobenzonitrila forneceu a iminofosforana **5.3a** com 83% de rendimento após 11 horas de reação (ESQUEMA 50, **5.3a**).

ESQUEMA 50: Escopo de substrato para a síntese eletroquímica de iminofosforana

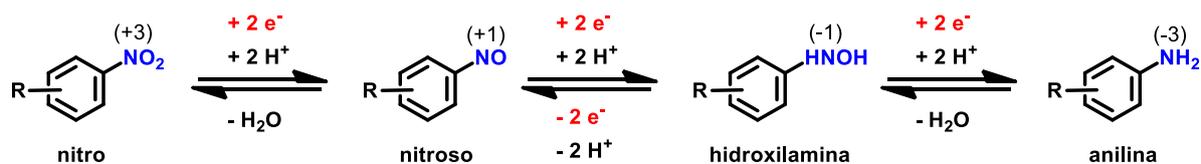


Condições reacionais: nitroarômico (0,5 mmol), trifetilfosfina (3,5 equiv.) e TFA (50 mol%) em acetonitrila (0,05 M) foram bombeados a $0,150 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ através do reator eletroquímico e eletrolisados a 37 mA. Os rendimentos foram calculados após purificação por coluna cromatográfica. ^aReação realizada em batelada. ^bFoi usado 1,5 equivalentes de TFA.

Embora a metodologia tenha sido compatível a uma gama de funcionalidades orgânicas, somente nitroaromáticos substituídos com grupos retiradores de elétrons foram compatíveis. Baixos rendimentos ou mistura complexa de subprodutos foram obtidos para nitroaromáticos não substituídos ou substituídos com grupos doadores de elétrons (ESQUEMA 50, **5.1z** e **5.1aa**). Além disso, outras espécies de fósforo (III) também foram avaliadas como a trimetil- e a trifenil-fosfito (ESQUEMA 50, **5.2b** e **5.2c**), porém para ambos, a deposição de um material escuro nas superfícies do eletrodo foi verificada.

5.3.6 Estudos sobre o mecanismo eletroquímica de conversão de nitroaromáticos a iminofosforana

A redução eletroquímica de nitroaromáticos pode fornecer nitroso, hidroxilaminas e anilinas como produtos de reação^[134]. O grupo nitroso é mais susceptível à redução do que o grupo nitro, sendo difícil a sua obtenção direta pela redução de nitro compostos, para isso, eletrodos modificados são requeridos. Hidroxilaminas são, geralmente, os produtos formados a partir da redução de nitroaromáticos. Porém, esses compostos são propensos a oxidação, formando assim o par redox com o grupo nitroso e dificultando a obtenção de anilinas. Para obtenção de anilinas é necessário evitar a oxidação das hidroxilaminas, assim, células divididas são requeridas (ESQUEMA 51)^[134].



ESQUEMA 51: Produtos de redução de nitroaromáticos. Entre parênteses, o número de oxidação do nitrogênio está descrito.

A obtenção de anilinas, que possui átomo de nitrogênio (N) com número de oxidação -3, a partir de nitroaromáticos, cujo número de oxidação do N é +3, requer 6 equivalentes de elétrons e 6 equivalentes de ácido (ESQUEMA 51). Contudo, a obtenção de iminofosforana, que também tem N com número de oxidação -3, a partir de nitroaromáticos pela nossa metodologia, exigiu apenas 3 mols de elétrons e quantidades catalíticas de ácido. Para melhor compreender a síntese eletroquímica de iminofosforana, estudos de voltametria cíclica (CV) foram realizados.

Os experimentos CV foram realizados a 25 °C em acetonitrila com Bu_4NClO_4 (0,2 M) como eletrólito suporte, Ag/AgNO_3 como eletrodo de referência, carbono vítreo como eletrodo de trabalho e platina como contra-eletrodo. Os voltamogramas cíclicos da 4-nitrobenzocianidrina em diferentes velocidades de varredura e na ausência de TFA exibiram os picos de par redox reversível (picos I e II) com potenciais de pico catódico (E_{pc}) e anódico (E_{pa}) de -1350 mV e -1100 mV vs. Ag/AgNO_3 , respectivamente. As correntes de pico catódica (I_{pc}) e anódica (I_{pa}) aumentaram com o aumento da velocidade de varredura, porém o aumento da corrente de pico catódica foi mais pronunciado do que a anódica (FIGURA 63A). Os picos (I/II) correspondem a reação redox do grupo nitro (ESQUEMA 52A).

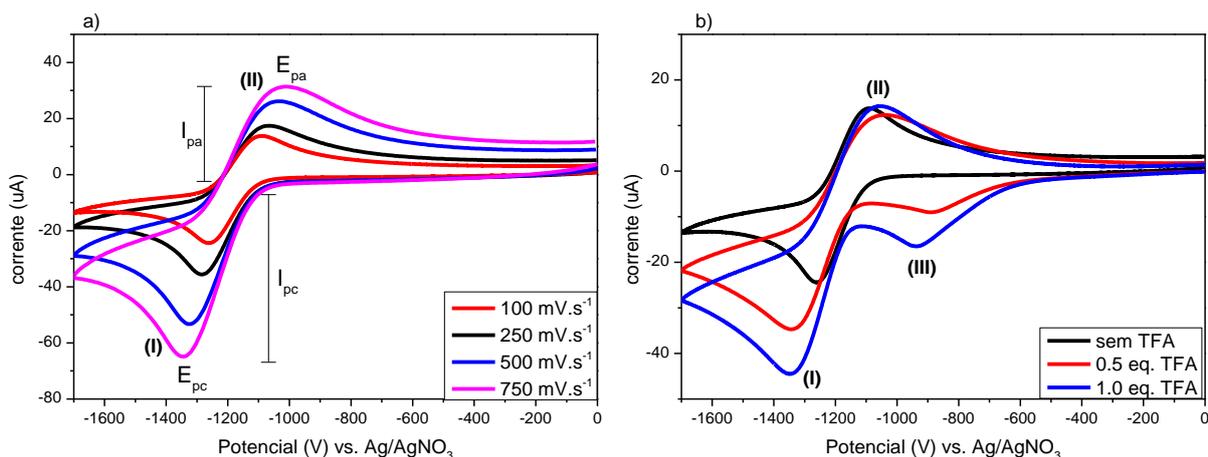
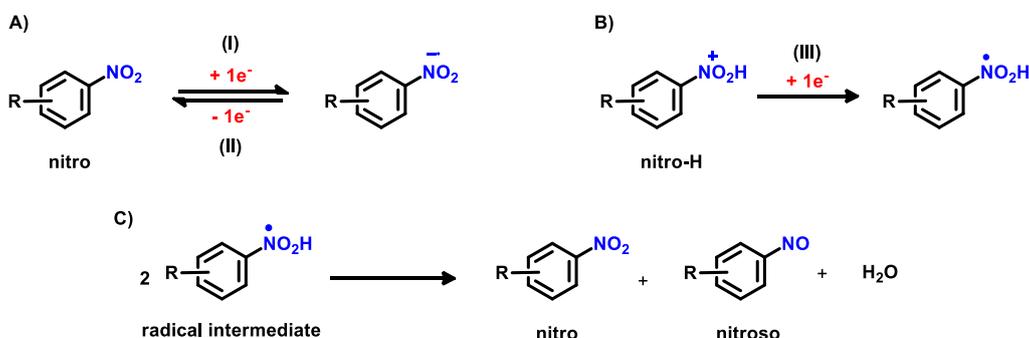


FIGURA 63: Voltamogramas cíclicos obtido para a 4-nitrobenzotrila ($2 \mu\text{M}$) usando A) velocidades de varredura de 100, 250, 500 e $750 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ e, B) velocidade de varredura de $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ e concentração de TFA de 0, 0,5 e 1 equivalente.

A adição de ácido à solução acarreta o aparecimento de um novo pico de redução irreversível (pico III) por volta de -900 mV (E_{pc}) vs Ag/AgNO_3 (FIGURA 63B), esse pico é atribuído à redução do composto nitro protonado, que ocorre em potencial mais baixo (ESQUEMA 52B). Ademais, o aumento da concentração de ácido aumenta a corrente de pico catódica (I_{pc}) sem aumentar a corrente de pico anódica (I_{pa}). Esse comportamento está associado à reação de desproporcionamento do radical nitro protonado (ESQUEMA 52C), assim a corrente de pico anódica (I_{pa}) é menor porque a concentração do radical nitro é menor^[135].



ESQUEMA 52: Reações eletroquímicas atribuídas a 4-nitrobenzotrila. A) Redução do grupo nitro. B) Redução do grupo nitro protonado. C) Reação de desproporcionamento do radical nitro protonado.

Os CV para a trifenilfosfina (TPP) foram também registrados, exibindo uma corrente de pico anódica irreversível em +1400 mV (E_{pa}) vs Ag/AgNO₃ (FIGURA 64B), que é atribuído a reação de oxidação da trifenilfosfina para a formação do seu correspondente cátion radical (ESQUEMA 53A)^[136]. Em meio ácido, a protonação da TPP para a formação do íon trifenilfosfônio (pKa (Ph₃PH⁺) = 2,73)^[137] ocorre e os picos (V/VI) do par redox reversível em -1500 (E_{pc}) e -800 mV (E_{pa}) (FIGURA 64A) são atribuídos à reação redox do íon fosfônio (ESQUEMA 53B)^[138]. Ademais, a protonação da TPP acarreta a diminuição da sua corrente de pico anódico devido à diminuição de sua concentração em solução (FIGURA 64B).

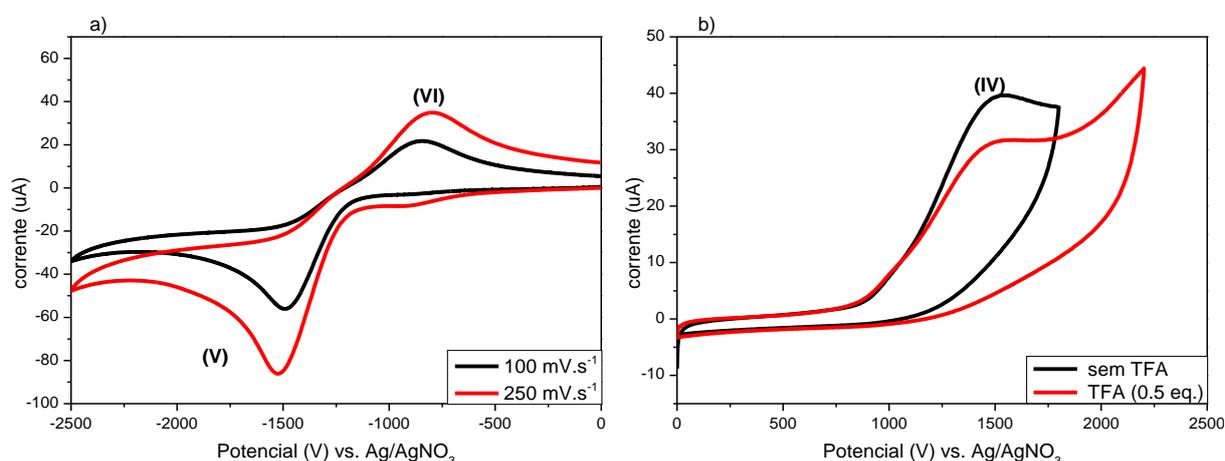
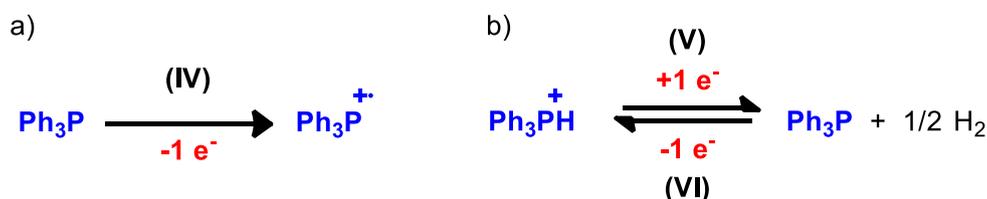


FIGURA 64: Voltamogramas cíclicos obtido para a trifenilfosfina (8 μM) usando A) uma varredura catódica, 0,5 equivalentes de TFA e velocidades de varredura de 100 e 250 mV.s⁻¹ e, B) varredura anódica, velocidade de varredura de 100 mV.s⁻¹ e concentração de TFA de 0 e 0,5 equivalentes.



ESQUEMA 53: Reações eletroquímicas atribuídas a trifenilfosfina. A) Reação de oxidação da TPP. B) Reação redox do íon trifenilfosfônio.

A CV da mistura entre a 4-nitrobenzoni-trila e a trifenilfosfina usando uma varredura catódica à $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ (FIGURA 65, linha vermelha) exibiu os picos atribuídos ao par redox reversível do grupo nitro (pico I e II) e o pico de redução irreversível atribuído à redução do grupo nitro protonado (pico III). Posteriormente, a CV de varredura completa com velocidade de varredura de $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ com escaneamento inicial anódico (FIGURA 65, linha azul) exibiu os mesmos picos I, II e III, o pico IV, que foi atribuído à oxidação da TPP, e um novo pico de redução catódica em aproximadamente -600 mV (E_{pc}) vs Ag/AgNO_3 (pico VII). Esse pico não havia aparecido anteriormente para os estudos de CV da 4-nitrobenzoni-trila e da trifenilfosfina, ele somente apareceu após a oxidação da TPP na presença da 4-nitrobenzoni-trila. O CV na ausência de TFA (FIGURA 65, linha preta), continuou exibindo o pico de redução catódica (VII) com praticamente a mesma corrente de pico catódica, indicando que o TFA não afeta a redução dessa espécie.

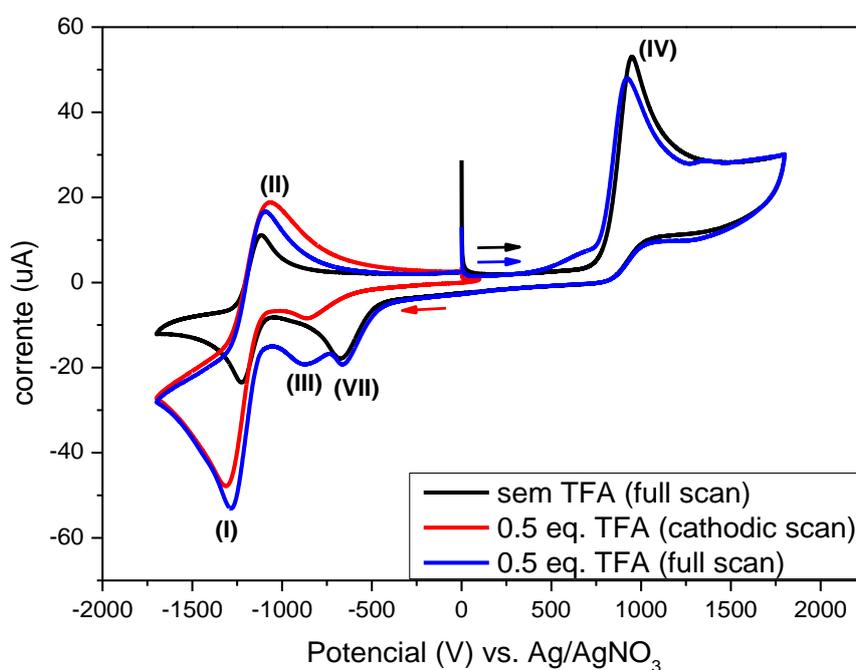
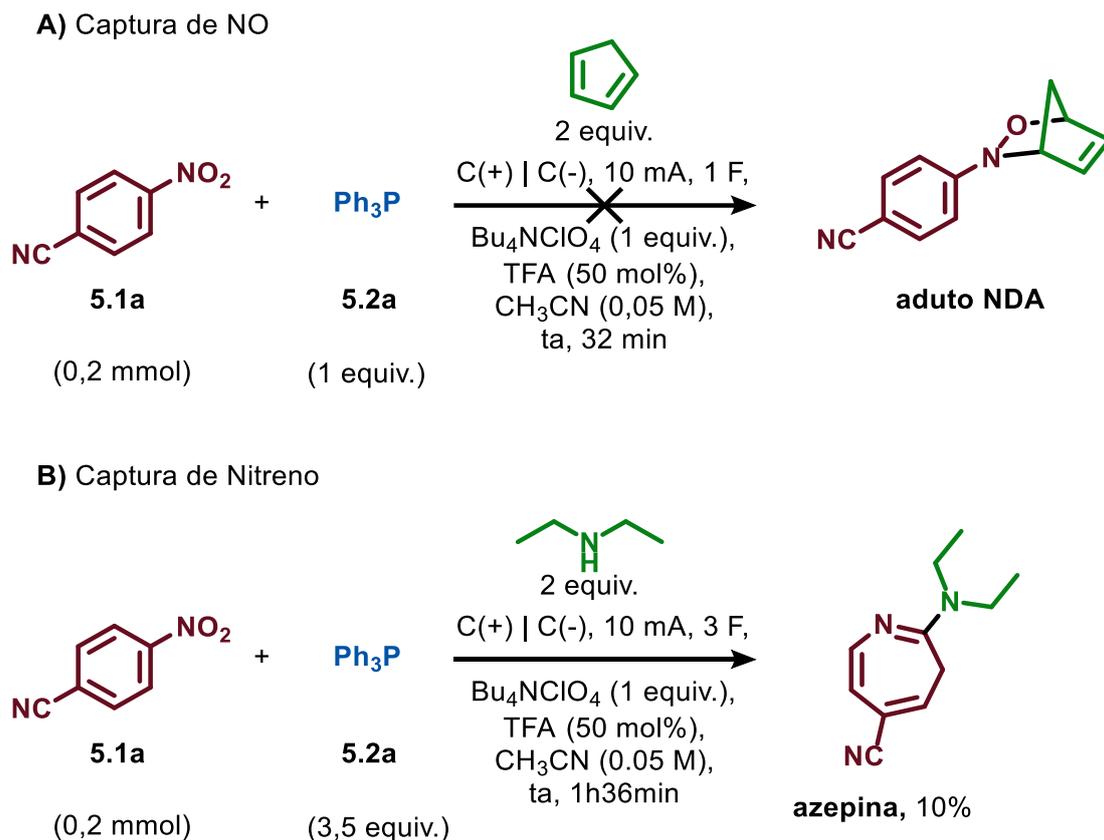


FIGURA 65: CV da mistura entre a 4-nitrobenzoni-trila e TPP.

O surgimento de um pico catódico somente após a oxidação da trifenilfosfina sugere o mecanismo de eletrólise pareada linear entre as espécies, ou seja, as reações redox do sistema eletroquímico ocorrem de maneira sequencial. Inicialmente, a oxidação da TPP gera o seu cátion radical, que reage com a 4-nitrobenzocianidrina para a formação de um intermediário cátion radical. O novo pico catódico VII pode ser atribuído à redução desse intermediário reacional para a formação do produto ou de um novo intermediário reacional.

Para avaliar a formação de intermediários reacionais, algumas reações-controle foram delineadas. Uma das reações características do grupo nitroso é a reação de nitroso-Diels-Alder (NDA)^[139], que é a reação pericíclica de cicloadição [4+2] entre o dienófilo nitroso e dienos. Desta maneira, a formação de aduto de nitroso-Diels-Alder comprovaria a formação de compostos nitroso como intermediário de reação. Para promover a formação do grupo nitroso, a reação eletroquímica entre a 4-nitrobenzocianidrina foi realizada na presença de 1 equivalente de TPP e 2 equivalentes de ciclopentadieno em batelada. A mistura foi eletrolisada com 10 mA com apenas 1 equivalente de elétrons (1 F). Infelizmente, nenhum aduto de NDA foi observado na condição experimental testada (ESQUEMA 54A). Provavelmente, a cinética de redução do grupo nitroso é mais veloz do que a reação de captura do dieno.

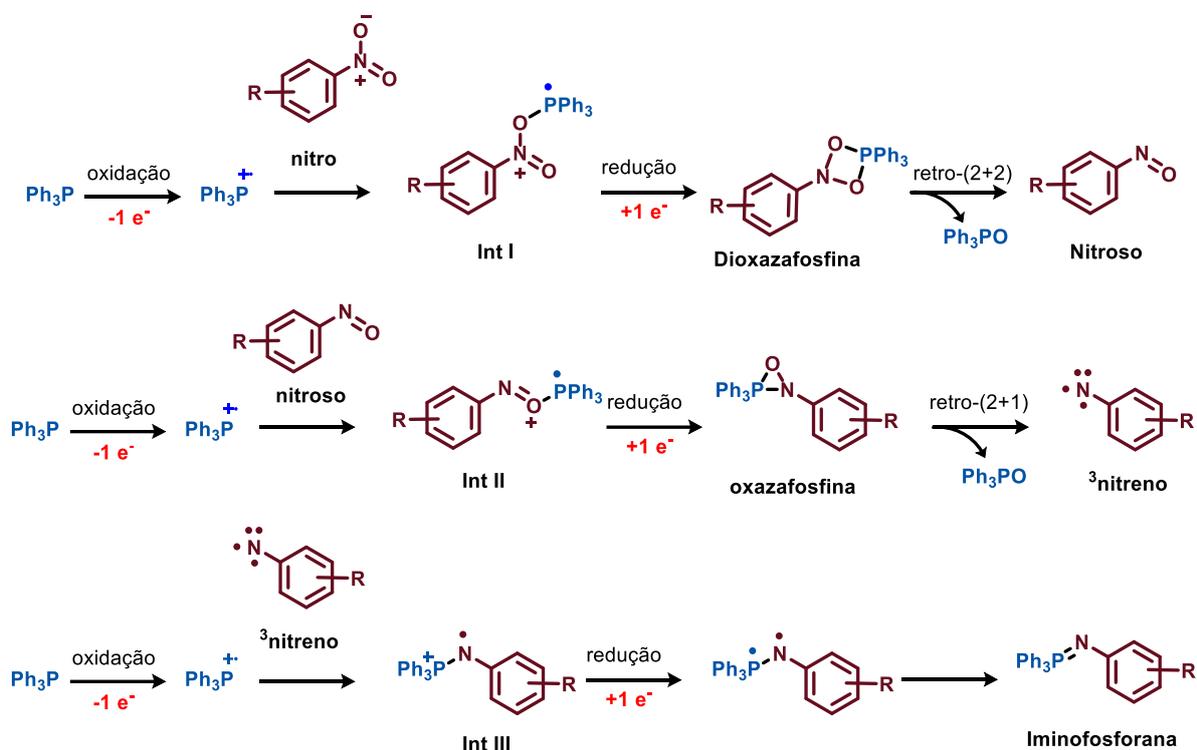
Um dos intermediários propostos na síntese de iminofosforana a partir de nitroaromáticos por via térmica é o nitreno. Para confirmar a formação deste intermediário pelo nosso protocolo eletroquímico, a reação de captura de nitreno com amina para formar azepina foi avaliada. Uma mistura de 4-nitrobenzocianidrina (0,2 mmol), trifenilfosfina (3,5 equivalentes), dietilamina (2 equiv.), TFA (50 mol%) e Bu₄NClO₄ (1 equiv.) foi eletrolisada em batelada com 10 mA por 96 minutos (3 F). Interessantemente, o aduto de captura de nitreno, a azepina, foi obtida com 10% de rendimento (ESQUEMA 54B), indicando que o mecanismo da reação envolve a formação desse intermediário reacional.



ESQUEMA 54: Reações-controle para a síntese eletroquímica de iminofosforana. A) reação de nitroso-Diels-Alder com o ciclopentadieno. B) Reação de captura de nitreno com a dietilamina.

A partir destes estudos, o mecanismo para conversão de nitroaromáticos em iminofosforana via eletrólise pareada linear foi proposto. O processo deve iniciar pela oxidação da TPP com subsequente reação com o nitroaromático para formar o intermediário I. A redução do intermediário I produz a dioxazafosfina e, por meio de uma retro-(2+2), óxido de trifenilfosfina (TPPO) e o nitroso composto são formados. O nitroso composto reage com mais uma molécula de TPP cátion radical para formar o intermediário II, o qual é convertido na oxazafosfina após redução catódica. O nitreno é então formado a partir da retro-(2+1). Por fim, o nitreno reage com mais uma molécula de TPP cátion radical para formar o intermediário III, que após mais uma redução catódica produz o produto reacional, iminofosforana (ESQUEMA 55). Os intermediários dioxazafosfina e

oxazafosfina também foram propostos em estudos similares realizados por Radosevich e colaboradores^[116].



ESQUEMA 55: Proposta do mecanismo da síntese eletroquímica de iminofosforana via eletrólise pareada linear.

5.3.7 Aplicações sintéticas da iminofosforana obtida por síntese eletroquímica

Como mencionado anteriormente, as iminofosforanas são blocos de construção bastante versáteis para a síntese orgânica. Desta maneira, a síntese de outros compostos orgânicos, a partir de iminofosforanas produzidas pelo nosso protocolo eletroquímico, foi avaliada.

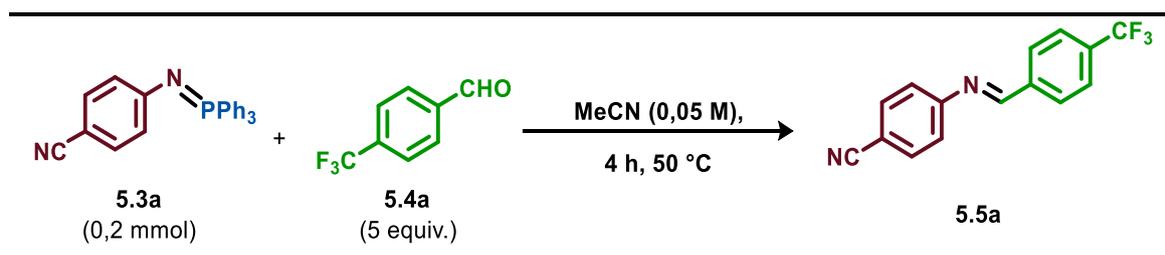
5.3.7.1 *Reação de aza-Wittig*

A reação de aza-Wittig é uma das reações mais relevantes das iminofosforanas. Esta reação consiste na mistura de iminofosforana com grupos carbonílicos, como aldeídos e cetonas, para produzir aldiminas e cetiminas, respectivamente.

Inicialmente, alguns experimentos exploratórios da reação de aza-Wittig foram efetuadas. Uma mistura de iminofosforana **5.3a** com 5 equivalentes de 4-trifluorometil-benzaldeído (**5.4a**) em acetonitrila foi aquecida à 50 °C por 4 h, fornecendo a aldimina **5.5a** com 58% de rendimento (TABELA 22, entrada 1). Posteriormente, a reação foi repetida na presença de TFA (50 mol%) e o rendimento reduziu para 23% (TABELA 22, entrada 2). O composto 4-ciano-anilina foi observado, indicando que a hidrólise da aldimina **5.5a** deve ocorrer em meio ácido. Depois, a reação de aza-Wittig foi realizada com o bruto reacional da síntese eletroquímica, o produto **5.5a** foi obtido com 26% de rendimento (TABELA 22, entrada 3), indicando que, possivelmente, somente o TFA presente no bruto reacional, prejudica a reação de aza-Wittig.

Com esses resultados, esforços foram investidos no desenvolvimento da reação de aza-Wittig com o uso direto do bruto reacional da síntese eletroquímica de iminofosforana. Devido à interferência do TFA, a prévia neutralização do bruto reacional na síntese da aldimina **5.5a** foi avaliada

TABELA 22: Experimentos exploratórios da reação de aza-Wittig

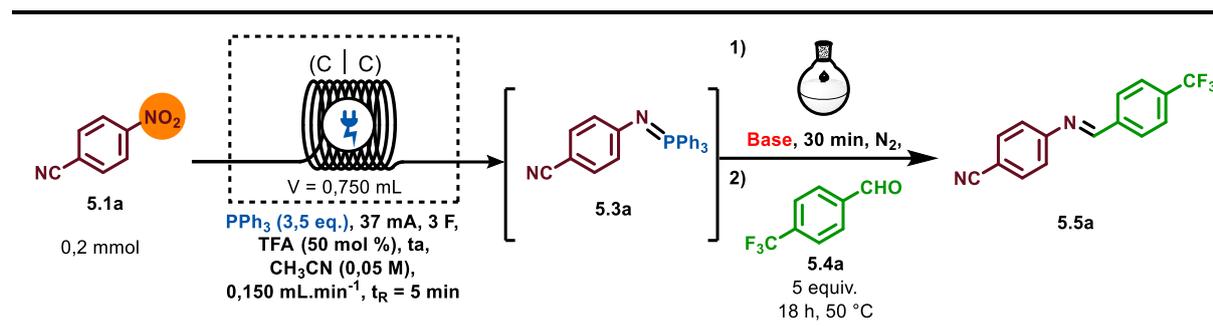


Entrada	TFA (mol%)	Rendimento (%) ^a
1	-	58
2	50	23
3 ^b	50	26

Condições reacionais: iminofosforana **5.3a** (0,2 mmol), 4-trifluorometil-benzaldeído **5.4a** (5 equiv.) em acetonitrila anidro (0,05 M) foram aquecidos à 50 °C por 4 h. ^aRendimento calculado por ¹H RMN usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão. ^bFoi usado o bruto reacional da síntese eletroquímica de iminofosforana em fluxo: 4-nitro-benzonitrila (0,2 mmol), trifetilfosfina (3,5 equiv.) e TFA (50 mol%) em acetonitrila (0,05 M) foram bombeados à 0,150 mL.min⁻¹ e eletrolisados com 37 mA.

O bruto da síntese eletroquímica em fluxo contendo 4-nitro-benzonitrila (0,2 mmol) e os demais componentes foram neutralizados com 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 50 mol%) por 30 minutos em batelada. Depois, 4-trifluorometil-benzaldeído (**5.4a**) (5 equiv.) foi adicionado e a mistura foi mantida à 50 °C por 18 h. Nessas condições, a aldimina **5.5a** foi obtida com 87% de rendimento (TABELA 23, entrada 1). Outras bases orgânicas foram testadas, como a trietilamina (TABELA 23, entrada 2), 2,6-lutidina (TABELA 23, entrada 3), diisopropilamina (DIPEA) (TABELA 23, entrada 4), e também na ausência de base (TABELA 23, entrada 5).

TABELA 23: Otimização da base orgânica para a reação de aza-Wittig



Entrada	Base (50 mol%)	Rendimento (%) ^a	Anilina (%) ^a
1	DBU	87	10
2	Et ₃ N	76	19
3	2,6-lutidine	72	20
4	DIPEA	72	11
5	-	37	20

Condições reacionais: 4-nitro-benzonitrila (0,2 mmol), trifetilfosfina (3,5 equiv.) e TFA (50 mol%) em acetonitrila anidro (0,05 M) foram bombeados através do reator eletroquímico à 0,150 mL.min⁻¹ e eletrolisados com 37 mA. A base orgânica (50 mol%) foi adicionada e a mistura foi mantida em agitação por 30 minutos. Depois, 4-trifluorometil-benzaldeído (5 equiv.) foi adicionado e a mistura foi aquecida à 50 °C por 18 h sob atmosfera de nitrogênio. ^aRendimento calculado por ¹H RMN usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão externo.

Com o intuito de desenvolver uma metodologia prática, um protocolo em regime de batelada alimentada (*fed-batch*) foi avaliado. A saída do reator eletroquímico foi conectada ao balão reacional contendo uma mistura de DBU (50 mol%) e aldeído **5.4a** à 50 °C. Após a completa adição do bruto reacional, a mistura foi mantida em agitação por 18 h. Embora a aldimina **5.5a** tenha sido obtida em 73% de rendimento usando 5 equiv. do aldeído **5.4a** (TABELA 24, entrada 1), o rendimento diminuiu consideravelmente com a redução da quantidade de aldeído em solução (TABELA 24, entradas 2 e 3).

TABELA 24: Otimização da quantidade de aldeído usando uma abordagem de batelada alimentada

Entrada	Aldeído (equiv.)	Rendimento (%) ^a	Amina (%) ^a
1	5	73	5
2	2,5	56	7
3	1,5	44	9

Condições reacionais: 4-nitro-benzonitrila (0,2 mmol), trifetilfosfina (3,5 equiv.) e TFA (50 mol%) em acetonitrila anidro (0,05 M) foram bombeados através do reator eletroquímico à 0,150 mL.min⁻¹ e eletrolisados com 37 mA. O bruto reacional foi adicionado a uma mistura contendo DBU (50 mol%) e 4-trifluorometil-benzaldeído à quente (50 °C) em atmosfera de nitrogênio. A mistura foi mantida em agitação por 18 h. ^aRendimento calculado por ¹H RMN usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão externo.

Objetivando reduzir a quantidade de aldeído, decidiu-se neutralizar o bruto eletroquímico em fluxo contínuo antes da reação de aza-Wittig. Desta maneira, à saída do reator eletroquímico, uma solução de DBU (0,075 M) foi bombeada à 0,050 mL.min⁻¹ (0,5 equivalentes de DBU). A mistura resultante foi bombeada através de um tubo de PFA (ID: 0,8 mm) de 1 mL, que corresponde a 5 minutos de tempo de residência. Em seguida, a mistura foi adicionada a uma solução de 4-trifluorometil-benzaldeído (**5.4a**) (2,5 equiv.) à 50°C (FIGURA 66). Por meio desta abordagem *fed-batch*, a aldimina **5.5a** foi obtida com 78% de rendimento após 18 h de reação (ESQUEMA 56).

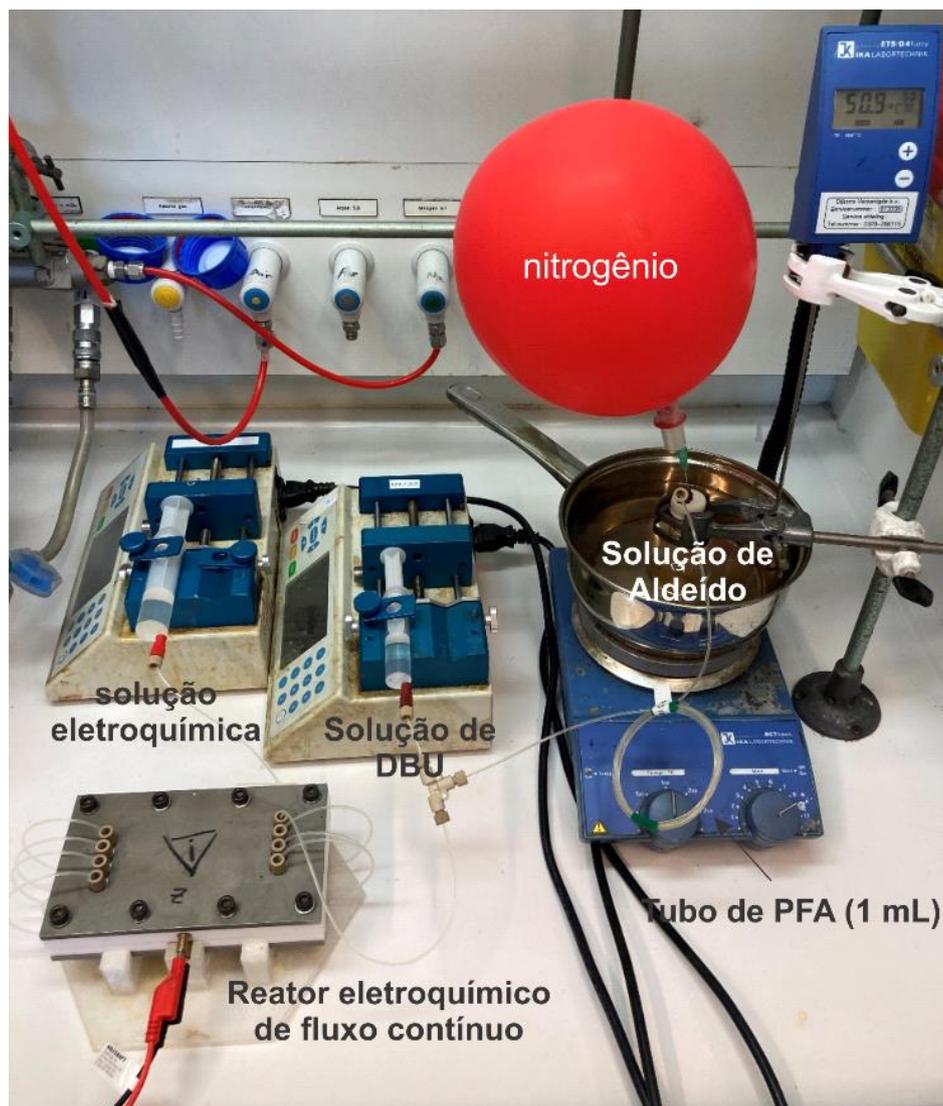
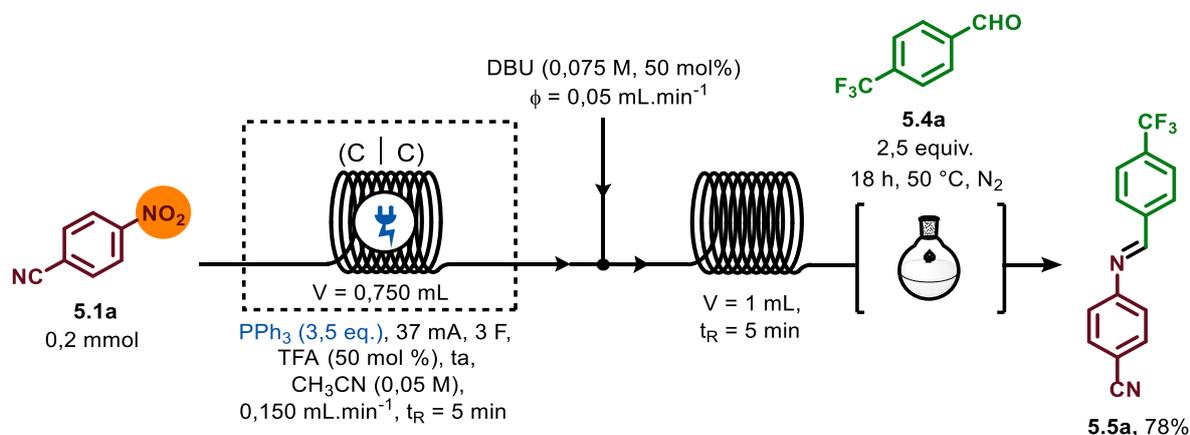


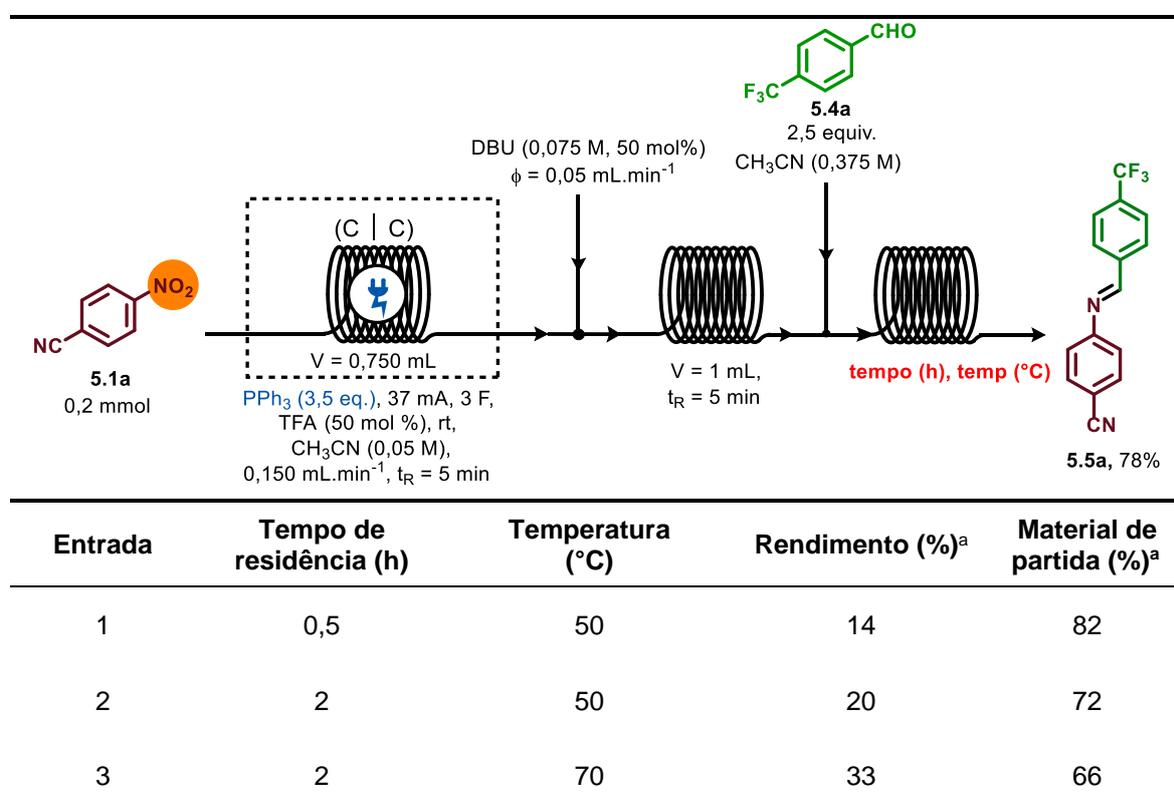
FIGURA 66: Arranjo experimental para a síntese de aldiminas a partir nitroaromático e aldeídos em regime de *fed-batch*. Imagem adquirida no laboratório do Prof. Dr. Eng. Timothy Noël da universidade de Amsterdã.



ESQUEMA 56: Síntese da aldimina **5.5a** a partir de 4-nitrobenzotrila e 4-trifluorometil-benzaldeído usando um regime de *fed-batch*.

A síntese telescópica de aldiminas, onde todos os reagentes são adicionados sequencialmente em fluxo contínuo, também foi avaliada (TABELA 25, entradas 1 a 3). Contudo, a etapa da conversão da iminofosforana em aldimina requereu tempos de residência elevados por essa abordagem. Mesmo após 2 horas de reação a 70 °C, a aldimina **5.5a** foi obtida somente com 33% de rendimento (TABELA 25, entrada 3).

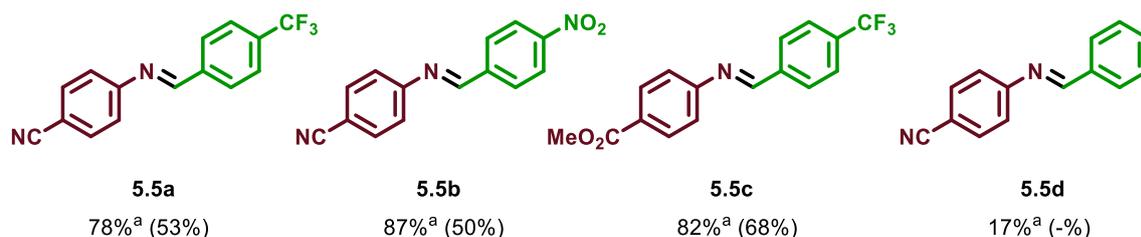
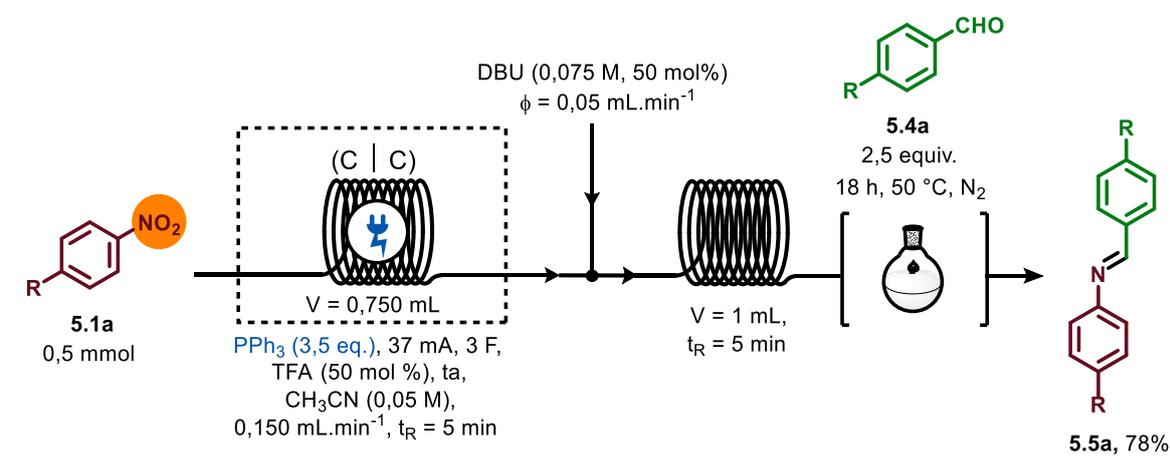
TABELA 25: Otimização do tempo de residência da síntese telescópica de aldiminas a partir da 4-nitrobenzonitrila



Condições reacionais: 4-nitro-benzonitrila (0,2 mmol), trifetilfosfina (3,5 equiv.) e TFA (50 mol%) em acetonitrila anidro (0,05 M) foram bombeados através do reator eletroquímico à 0,150 mL.min⁻¹ e eletrolisados com 37 mA. À saída do reator eletroquímico, uma solução de DBU (0,075 M) foi bombeada à 0,050 mL.min⁻¹ através de um tubo de PFA de 1 mL. À saída do tubo, uma solução de 4-trifluorometil-benzaldeído (0,375 M) foi bombeada através de um segundo tubo de PFA de tamanho apropriado aos tempos de residência e temperatura descritos na tabela acima. ^aRendimento calculado por ¹H RMN usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão externo.

Desta maneira, por meio do arranjo experimental *fed-batch* mostrado acima (FIGURA 66), uma pequena biblioteca de aldiminas foi obtida (ESQUEMA 57).

As aldiminas foram purificadas por coluna cromatográfica em sílica gel apassivada com solução de 1% de trietilamina. Mesmo nestas condições de purificação, a hidrólise parcial das aldiminas foi observada.



ESQUEMA 57: Biblioteca de aldiminas obtidas a partir de nitroaromáticos e benzaldeídos por uma abordagem *fed-batch*. ^aRendimento calculado por ¹H RMN usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão externo. Entre parênteses, rendimento calculado após purificação por coluna cromatográfica.

5.3.7.2 Redução de Staudinger

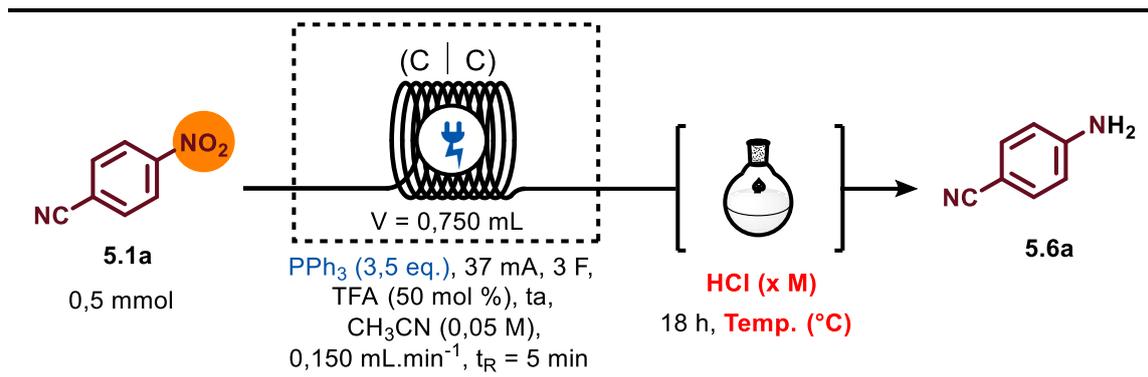
Conforme supramencionado, a redução eletroquímica de nitroaromáticos produz essencialmente hidroxilaminas como produto da reação devido aos potenciais eletroquímicos das espécies envolvidas. A obtenção das anilinas é viabilizada por meio da redução eletroquímica em células não-divididas, onde a reoxidação de hidroxilaminas a nitroso é inibida^[134]. O protocolo de síntese eletroquímica de iminofosforanas a partir de nitroaromáticos em fluxo contínuo é

realizado em célula não-dividida, o que facilita o arranjo eletroquímico experimental. A obtenção das anilinas seria, portanto, viabilizada após a hidrólise das iminofosforanas, reação conhecida como redução de Staudinger^[121].

Notavelmente, como observado pelo escopo de substrato, o protocolo eletroquímico desenvolvido pelo nosso grupo promoveu a redução quimiosseletiva do grupo nitro na presença de outras funções orgânicas passíveis de ser igualmente reduzidas como aldeídos, cetonas e ésteres, capacitando a obtenção de anilinas na presença dessas funções, após redução de Staudinger. Ademais, a obtenção de apenas mono-iminofosforanas a partir de di-nitroaromáticos habilitaria a obtenção de apenas nitroanilinas, ao invés de misturas complexas oriundas das mono e di-redução desses compostos.

Devido às vantagens apresentadas, a síntese de anilinas a partir de nitroaromáticos foi estudada. Felizmente, uma mistura de água (20%) com o bruto eletroquímico reacional da síntese da iminofosforana **5.3a** aquecida à 80 °C forneceu a anilina correspondente com 76% de rendimento após 18 horas de agitação (TABELA 26, entrada 1). A diminuição da temperatura para 50 °C reduziu o rendimento para 55% (TABELA 26, entrada 2). Interessantemente, a adição de ácido em diferentes concentrações inibiu a hidrólise da iminofosforana (TABELA 26, entradas 3 a 5).

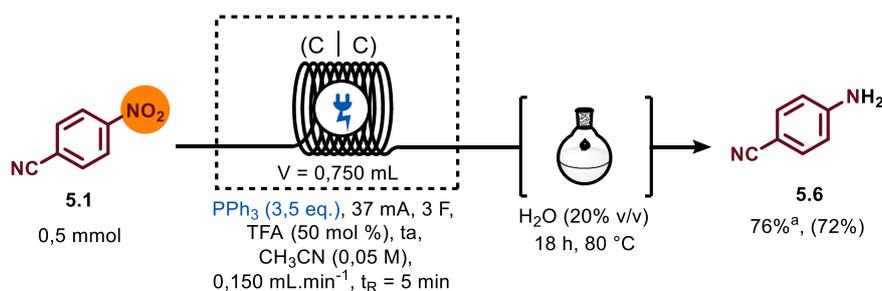
TABELA 26: Otimização da redução de Staudinger para obtenção de anilinas



Entrada	Solução (20% v/v)	Temperatura (°C)	Rendimento (%) ^a
1	H ₂ O	80	76
2	H ₂ O	50	55
3	HCl (1 M)	50	0
4	HCl (3 M)	50	0
5	HCl (6 M)	50	0

Condições reacionais: 4-nitro-benzonitrila (0,2 mmol), trifetilfosfina (3,5 equiv.) e TFA (50 mol%) em acetonitrila anidro (0,05 M) foram bombeados através do reator eletroquímico à 0,150 mL.min⁻¹ e eletrolisados com 37 mA. O bruto eletroquímico foi adicionado a uma mistura aquosa contendo ou não ácido clorídrico, conforme detalhes da tabela. A mistura resultante foi aquecida conforme demonstrado na tabela por 18 h. ^aRendimento calculado por ¹H RMN usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão externo.

A hidrólise da iminofosforana **5.1** em água a 80 °C forneceu a amina **5.6** em 72% de rendimento isolado (ESQUEMA 58).



ESQUEMA 58: Síntese de anilina usando o protocolo eletroquímico para a obtenção de iminofosforanas seguido da redução de Staudinger. ^aRendimento calculado por ¹H RMN usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão externo.

Entre parênteses, rendimento calculado após purificação por coluna cromatográfica.

5.4 Considerações finais sobre a síntese eletroquímica de iminofosforanas

Um protocolo eletroquímico para a síntese de iminofosforana a partir de nitroaromáticos e trifenilfosfina em fluxo contínuo foi desenvolvido. A síntese foi realizada na presença catalítica de ácido trifluoroacético e a adoção do fluxo contínuo dispensou o uso de eletrólito suporte e reduziu o tempo reacional para apenas 5 minutos. Nitroaromáticos substituídos com grupos retiradores de densidade eletrônica foram convertidos na correspondente iminofosforana com rendimento isolado de até 92%. Dentre esses compostos, destacam-se os derivados de ésteres de mentol e estradiol. Nitropiridinas também foram efetivamente convertidas em iminofosforanas com rendimentos entre 48 e 70%. O protocolo eletroquímico foi estável e reproduzível mesmo em experimentos de longa duração, permitindo o escalonamento da reação em 10 vezes sem perda considerável de rendimento e com alta produtividade. Estudos de voltametria cíclica e de controle suportam o mecanismo da reação, o qual envolve a formação do intermediário nitreno no meio reacional. Alguns protocolos de aplicação sintética foram desenvolvidos. Dentre eles destaca-se a síntese de aldiminas pela reação de aza-Wittig e a síntese de anilinas pela redução de Staudinger.

Vale ressaltar que, embora inúmeras vantagens podem ser enumeradas, alguns desafios ainda persistem, como na redução da quantidade de trifenilfosfina e a incompatibilidade da metodologia com nitroaromáticos não substituídos ou substituídos com grupos doadores eletrônicos (FIGURA 67). Esses desafios, na verdade são janelas de oportunidade para o aprimoramento da metodologia aqui reportada buscando a todo momento metodologias mais eficientes e práticas.

Síntese Eletroquímica de Iminofosforanas

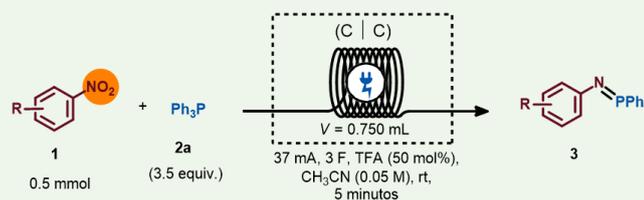
Rápida

MP baratos

Vasta funcionalidade

Escalonável

Catalisada por ácido



Excesso de PPh₃

Somente EWG

FIGURA 67: Vantagens e desvantagens da síntese eletroquímica de iminofosforanas em fluxo contínuo.

6 CONCLUSÃO

Reações radicalares podem e devem ser consideradas em análises retrossintéticas dada a enorme gama de metodologias recentemente desenvolvidas. As ferramentas sintéticas que melhor empregam e controlam este tipo de reação são as reações fotoquímicas e eletroquímicas, que aliadas às tecnologias de fluxo contínuo, tornam-se muito atrativas do ponto de vista das aplicações industriais. Contudo, nem toda reação fotoquímica e/ou eletroquímica pode ser efetivamente transposta para o fluxo contínuo. Como demonstrado, as reações de fotoarilação de diazinas com sal de arildiazônio e a reação fotoquímica de produção de iminofosforana, ambas promovidas por complexos EDA, apresentaram baixos rendimentos em regime de fluxo contínuo nos tempos de residência avaliados. Tempos de residência demasiadamente longos são contraproduativos e indesejáveis. Já o método de alquilação fotoquímica seletiva de piridinas e o protocolo eletroquímico para a obtenção de iminofosforanas a partir de nitroaromáticos forneceram altos rendimentos em tempos de residência de minutos em condições contínuas. Um aspecto que vale destacar é a correlação das sínteses fotoquímica e eletroquímica. Enquanto a síntese de iminofosforana demandou 48 h à -20 °C via transformação fotoquímica por EDA, a mesma reação foi processada em apenas 5 minutos à temperatura ambiente por eletroquímica. Isso demonstra que, às vezes, não é o uso de um aditivo que fará a reação ser eficiente, mas a adoção da tecnologia e do método adequado.

Outro ponto que merece destaque nesta tese é o método acelerado de descobrimento de reações fotoquímicas mediadas por complexos EDA desenvolvido. Esse foi o primeiro método voltado com essa finalidade para os complexos EDA. O protocolo pode facilmente ser empregado em qualquer laboratório de síntese orgânica, pois demanda materiais prontamente disponíveis e baratos, como uma câmera fotográfica e placas de TLC. Esse método propiciou o descobrimento da reação fotoquímica entre a trifenilfosfina e nitroaromáticos via complexo EDA.

7 PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

7.1 Comunicações científicas

SILVA, R. C.; BROCKSOM, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. Direct C–H Photocatalyzed Arylation of Diazines with Aryldiazonium Salts. Joinville-SC, 42^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2019 (apresentação de pôster).

SILVA, R. C.; VILLELA, L. F.; BROCKSOM, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. Metal-Free Photoarylation of Diazines with Aryldiazonium Salts. Reunião Virtual, 43^a Reunião Anual Virtual da Sociedade Brasileira de Química, 2020 (apresentação de pôster).

SILVA, R. C.; ORDUNA, J.S.; REUS, B.; RAYMENANTS, F.; THAENS, J.; DE OLIVEIRA, K. T; NOËL T. Selective C–4 alkylation of Pyridines using Photocatalysis in Flow. Ischia Advanced School of Organic Chemistry, IASOC, 2022 (apresentação de pôster).

7.2 Artigos publicados

SILVA, R. C.; VILLELA, L. F.; BROCKSOM, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. Direct C–H photoarylation of Diazines using Aryldiazonium Salts and Visible-Light. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 31115–31122.

SILVA, R. C.; ORDUNA, J. S.; RAYMENANTS, F.; REUS, B.; THAENS, J.; DE OLIVEIRA, K. T.; NOËL, T. Dual Role of Benzophenone Enables a Fast and Scalable C–4 Selective Alkylation of Pyridines in Flow. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 12527–12532.

BARTOLOMEU, A. A.; SILVA, R. C.; BROCKSOM, T. J.; NOËL, T.; DE OLIVEIRA, K. T. Photoarylation of Pyridiens usin Aryldiazonium Salts and Visible-Light: An EDA Approach. *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 10459–10471.

GRUNDKE, C.; SILVA, R. C.; KITZMANN, W. R.; HEINZE, K.; DE OLIVEIRA, K. T.; OPATZ, T. Photochemical α -Aminonitrile Synthesis Using Zn-Phthalocyanines as Near-Infrared Photocatalysts. *J. Org. Chem.*, **2022**, *87*, 5630–5642, 2022.

DE CARVALHO, G. G.; MATEO, R. P.; SILVA, R. C.; HUACHO, P. M. M.; RASTELLI, A. N. S.; DE OLIVEIRA, K. T.; MARCANTONIO, R. A. C.; ZANDIM-BARCELOS, D. L.; SPOLIDORIO, D. M. P. Chlorin-Based Photosensitizer under Blue or Red-Light Irradiation against multi-species Biofilms related to Periodontitis. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **2022**, 103219–X.

NIE, M.; SILVA, R. C.; DE OLIVEIRA, K. T.; BAGNATO, V. S.; DE SOUZA RASTELLI, A. N.; CRIELAARD, W.; YANG, J.; DENG, D. M. Synergetic antimicrobial effect of chlorin e6 and hydrogen peroxide on multi-species biofilms. *Biofouling*, **2021**, *37*, 656-665.

7.3 Revisão

SILVA, R. C.; DA SILVA, L. O.; BARTOLOMEU A. A.; BROCKSOM, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. Recent applications of porphyrins as photocatalysts in organic synthesis: batch and continuous flow approaches. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 917–955.

7.4 Capítulo de Livro

MARTINS, G. M.; SILVA, R. C.; ZIMMER, G. C.; BROCKSOM, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. C–C Bond Formation in Flow Systems Through Cross-Dehydrogenative Coupling. *Science of Synthesis* (Submetido).

7.5 Pré-Print

SILVA, R. C.; BATISTA, G.; BROCKSOM, T. J.; DE OLIVEIRA, K. T. Discovery of EDA-Complex Photocatalyzed Reactions Using Multidimensional Image Processing: Iminophosphorane Synthesis as a Case Study. *Research Square*. **2021**. DOI: 10.21203/rs.3.rs-955369/v1.

7.6 Artigo em redação

SILVA, R. C.; WESENBERG, L.; VEIGA, C.; NOËL, T.; DE OLIVEIRA, K. T. Electrochemistry Synthesis of Iminophosphoranes Under Flow Conditions.

8 PROCEDIMENTOS GERAIS

8.1 Informações Gerais

Reagentes e materiais de partida foram comprados da Sigma-Aldrich, TCI, VWR, Merck e Fluorochem e usados sem futuras purificações. Cromatografia em camada delgada em sílica gel (F254, Supelco Sigma-Aldrich) foi usada para identificar a formação de produto e/ou o consumo de materiais de partida. A purificação dos produtos foi realizada em coluna cromatográfica (sílica gel, P60). Soluções orgânicas foram concentradas à pressão reduzida usando evaporadores rotativos da Büchi. Os espectros de ressonância magnética de hidrogênio (^1H , 400 MHz), carbono desacoplado ($^{13}\text{C}\{\text{H}\}$, 100 MHz), fósforo (^{31}P ,) e flúor (^{19}F , 376,5 MHz) foram adquiridos a temperatura ambiente usando o Bruker-Advance 400. Os espectros foram reportados em partes por milhão (ppm) e ajustados com o deslocamento químico relativo ao sinal do clorofórmio, 7,26 e 77,0 ppm para os espectros de hidrogênio e carbono, respectivamente. Os dados reportados de RMN usaram as seguintes abreviaturas para descrever a multiplicidade dos sinais: s (singlete), d (dubleto), t (triplete), q (quadruplete), p (quintuplete), h (hexteto), hept (hepteto), m (multiplete), dd (duplo dubleto), td (triplo dubleto), ddd (duplo duplo dubleto). As constante de acoplamento (J) foram reportados em hertz (Hz). Os dados de RMN foram processados usando o software MestReNova 14 e TopSpin 4.0.6. Produtos já reportados na literatura foram caracterizados por comparação dos espectros de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$. Espectros de massa de alta resolução (HRMS) foram adquiridos pelos espectrômetros AccuTOF GC v 4g, JMS-T100GCV ou pelo Agilent LC-6545, Q-TOF MS. Os espectros de UV-Vis foram adquiridos no espectrofotômetro da PerkinElmer Lambda 25. Pontos de fusão foram adquiridos no equipamento da Microquímica MQAPF-301.

8.2 Procedimentos operacionais do método de descoberta de EDA

8.2.1 Informações gerais

O objetivo do trabalho não foi compilar um aplicativo (app) para download dos usuários finais, mas auxiliar no gerenciamento dos muitos arquivos e, principalmente, processar as imagens adquiridas das microplacas de 96 poços e das TLC. Desta forma, o algoritmo pode ser aberto, visualizado e editado conforme às necessidades de cada usuário, segundo seus próprios critérios de seleção.

Todas as imagens das microplacas foram adquiridas com a câmera traseira de um iPhone 6, cuja resolução é de 8 megapixels. Cada imagem foi adquirida em triplicata e armazenada pelo serviço de computação em nuvem oferecido pelo Dropbox[®]. Todas as imagens e dados gerados nesse trabalho podem ser acessados na plataforma pública *GitHub* pelo link a seguir: https://github.com/LQBO/Discovery_EDA

8.2.2 Preparação da microplaca de 96 poços

As microplacas de 96 poços de PEAD transparente com tampa são materiais acessíveis, baratos e descartáveis (FIGURA 68A), item comum em empresas revendedoras de materiais voltados para ensaios clínicos. Descobriu-se, após diversos testes, que para minimizar o erro de leituras de TC de cada poço, o ajuste de zoom da câmera fotográfica deve ser suficiente para enquadrar no máximo 6 colunas e 5 linhas da placa, perfazendo o enquadramento de 30 poços (FIGURA 68B). Infelizmente, as imagens do poço posicionado exatamente no centro da

imagem (poço da coluna 4 com a linha 3) ficou comprometida devido ao reflexo do orifício da caixa de luz onde é posicionado o celular. Por esse motivo, todos os poços da coluna 4 não foram utilizados no estudo.

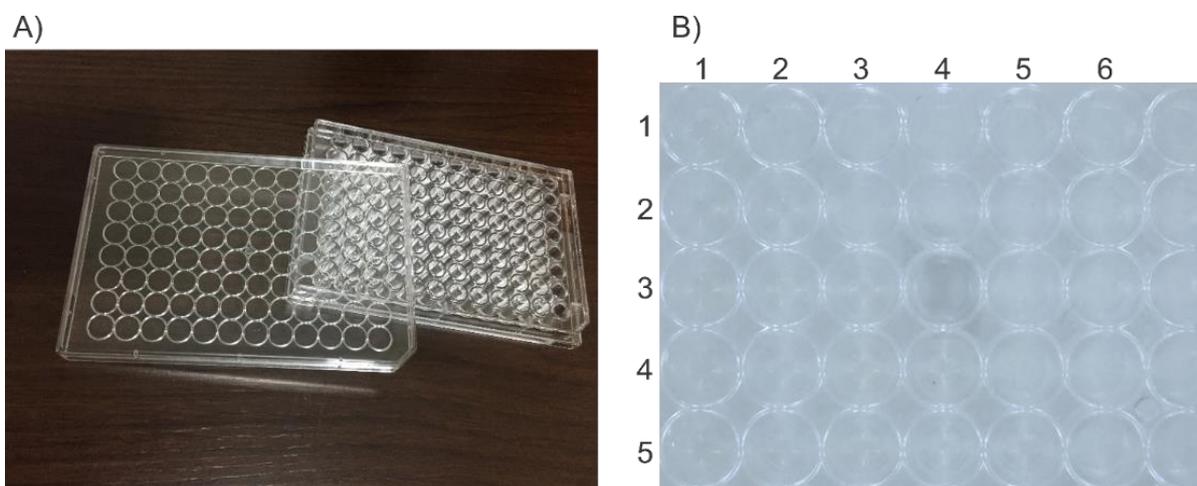


FIGURA 68: A) microplaca transparente de 96 poços com tampa. B) Ampliação da imagem dos poços pela câmera fotográfica de um celular.

O estudo foi elaborado para que todas as imagens das microplacas contivessem poços padrões de análise (compostos puros) e os poços de mistura. Soluções estoque de cada composto à 100 μM foram preparadas em acetonitrila. Nos poços de mistura, 100 μL de cada solução estoque dos compostos de interesse foram adicionados. Nos poços padrões de análise, 100 μL da solução estoque do composto de interesse e 100 μL de acetonitrila foram adicionados. Assim, todos os poços continham o mesmo volume de solução (200 μL) com todos os compostos na mesma concentração (50 μM).

8.2.3 Manual de operação do algoritmo

O algoritmo foi escrito em módulos, onde cada módulo desempenha uma função específica, sendo que o módulo principal que conecta todos eles é o

“*Main.py*”. O software foi implementado usando a linguagem de programação *Python 3* usando a plataforma de desenvolvimento *PyCharm IDE*. O processamento de imagem foi desenvolvido usando o pacote de programação *OpenCV*. Outras bibliotecas comuns do *Python* também foram usadas e devem ser instaladas para o correto funcionamento do código, como o *Pandas*, *NumPy* e *Matplotlib*.

O módulo principal (*root*) é responsável pelo gerenciamento, visualização e análise dos dados. Os outros 3 módulos, que são acessíveis a partir do módulo principal são i) o módulo de processamento das imagens digitais das microplacas com o sistema de classificação automático da mistura como colorida ou incolor, ii) o módulo de conversão das imagens da TLC em gráfico (tlegrama) com o registro dos gráficos em um banco de dados e, iii) módulo de classificação automático ou manual das misturas em reações colorimétricas, Hit-EDA e reações mediadas por EDA (*EDA-reaction*).

Ao acessar o módulo principal (*Main.py*), 9 opções são mostradas ao usuário: 1) registro de um novo composto, 2) mostrar todos os compostos registrados, 3) fazer a combinação binária entre os compostos, 4) Mostrar as combinações binárias, 5) Fazer o processamento de imagem das microplacas, 6) fazer o processamento de imagem das TLC, 7) fazer a classificação das misturas e 8) mostrar o gráfico de classificação e os dados estatísticos (FIGURA 69).

```
----- MENU -----
(1) - New compound registration
(2) - Show registered compounds
(3) - Make the binary combination
(4) - Show the binary combinations
(5) - Microplate image registration
(6) - TLC image registration
(7) - Mixture classification
(8) - Heatmap and statistics
(9) - Exit
Option:
```

FIGURA 69: Menu principal

8.2.3.1 Opção 1: Registro de um novo composto

Esta opção faz o registro de novos compostos inseridos no estudo. Ao demarcar essa opção o código requisita ao usuário que ele confirme que gostaria de registrar um novo composto de ID subsequente ao último ID registrado. Após confirmação o usuário deve inserir o nome comercial e a representação SMILE do composto (FIGURA 70). A representação SMILE do composto é necessária para a próxima versão do programa, que usará essa representação e *machine learning* para predizer possíveis EDA.

```
Option: 1
Register the ID: 51? (Y) or (N): y
Commercial name of the compound: benzaldehyde
SMILE representation: O=Cc1ccccc1
```

FIGURA 70: Dados de entrada para o registro de novos compostos.

8.2.3.2 Opção 2: Mostrar os compostos registrados

Após o registro dos compostos que será utilizado no estudo, o usuário pode verificar o registro de todos os compostos cadastros por meio da função 2 (*Show registered compounds*) (FIGURA 71).

```
Option: 2
Showing registered compounds...
ID      Nome
1       Diazonium salt
2       Limonene
3       TESCl
4       Umemoto's reagent
5       4-Nitroaniline
6       Salicylaldehyde
7       N,N-Dimethylaniline
8       Diethyl cyanomethylphosphonate
9       p-tolyl isocyanate
10      Cinnamaldehyde
11      1-Naphthol
12      2-Bromopropene
13      Methyl acrylate
14      m-Cresol
15      Pentafluorobenzaldehyde
16      Dimethyl 3-methylglutaconate
17      Select fluor
18      Ethyl bromoacetate
19      4-Pyridinecarboxaldehyde
20      Iodo-benzene
21      Bis(trimethylsilyl)acetamide
22      Iodobenzene diacetate
23      4,4,4-trifluoro-1-phenyl-1,3-butanedione
24      Hexamethyldisilazane
25      5-Hexyn-1-ol
26      Citric acid
27      Dibromomethane
28      NBS
29      4-Hydroxybenzoic acid
30      Diisopropyl L-tartrate
31      Ethanolamine
32      3,5-Dimethyl pyrazole
33      Trifluoro-2,4-pentanedione
34      2-Butene-1,4-diol
35      N,N-Bis-(Salicylidine)-Ethylenediamine
36      Pyridine
37      4-nitrophthalonitrile
38      Diisopropylamine
39      Trimethyl phosphate
40      L-Glutamic Acid
41      Triphenylphosphine
42      Perchloroethylene
43      Carvone
44      1,4-Diazabicyclo [2.2.2] octane
45      1-(Trimethylsilyl)imidazole
46      Carvacrol
47      L-Phenylalanine
48      1,5-dihydroxynaphthalene
49      4-nitrobenzaldehyde
50      phenylacetylene
```

FIGURA 71: Lista dos compostos registrados.

8.2.3.3 Opção 3: Fazer a combinação binária

O estudo é focado na descoberta de reações mediadas por complexos EDA que podem ser formados pela interação de uma espécie rica em elétrons com outra pobre em elétrons. Por conta disso, o estudo foi realizado com misturas binárias (2 a 2) dos compostos. Assim, a criação do banco de dados com todas as possíveis

misturas binárias pode ser realizada pela opção 3: *Make the binary combination*. Após a seleção desta opção, o usuário deve confirmar que deseja salvar o novo banco de dados (FIGURA 72A). O código somente realiza uma nova combinação se realmente existir novos compostos registrados. Caso contrário, uma mensagem de alerta é mostrada ao usuário (FIGURA 72B).

```
Option: 3
Making the binary combinations...
Save? [Y]/[N]: |
```

(A)

```
Option: 3
There aren't new compounds to be added!
```

(B)

FIGURA 72: A) Tela de confirmação para o armazenamento da nova base de dados. B) Mensagem de aviso ao usuário.

8.2.3.4 Opção 4: *Mostrar a combinação binária*

O usuário pode visualizar todas as combinações binárias e a quantidade total de combinações por meio da opção 4 (*Show the binary combination*). Para 50 compostos cadastrados foram realizadas 1225 combinações binárias (FIGURA 73).

43		Carvone	48	1,5-dihydroxynaphthalene
43		Carvone	49	4-nitrobenzaldehyde
43		Carvone	50	Phenylacetylene
44	1,4-Diazabicyclo [2.2.2] octane		45	1-(Trimethylsilyl)imidazole
44	1,4-Diazabicyclo [2.2.2] octane		46	Carvacrol
44	1,4-Diazabicyclo [2.2.2] octane		47	L-Phenylalanine
44	1,4-Diazabicyclo [2.2.2] octane		48	1,5-dihydroxynaphthalene
44	1,4-Diazabicyclo [2.2.2] octane		49	4-nitrobenzaldehyde
44	1,4-Diazabicyclo [2.2.2] octane		50	Phenylacetylene
45	1-(Trimethylsilyl)imidazole		46	Carvacrol
45	1-(Trimethylsilyl)imidazole		47	L-Phenylalanine
45	1-(Trimethylsilyl)imidazole		48	1,5-dihydroxynaphthalene
45	1-(Trimethylsilyl)imidazole		49	4-nitrobenzaldehyde
45	1-(Trimethylsilyl)imidazole		50	Phenylacetylene
46	Carvacrol		47	L-Phenylalanine
46	Carvacrol		48	1,5-dihydroxynaphthalene
46	Carvacrol		49	4-nitrobenzaldehyde
46	Carvacrol		50	Phenylacetylene
47	L-Phenylalanine		48	1,5-dihydroxynaphthalene
47	L-Phenylalanine		49	4-nitrobenzaldehyde
47	L-Phenylalanine		50	Phenylacetylene
48	1,5-dihydroxynaphthalene		49	4-nitrobenzaldehyde
48	1,5-dihydroxynaphthalene		50	Phenylacetylene
49	4-nitrobenzaldehyde		50	Phenylacetylene

Total: 1225 combinations

FIGURA 73: Lista das combinações binárias.

8.2.3.5 Opção 5: Processamento da imagem das microplacas

Após a aquisição da imagem da microplaca na caixa de foto, as imagens são processadas por meio da opção 5 (*Microplate image registration*). O usuário deve informar ao algoritmo a quantidade de compostos presente na placa, o nome pelo qual a microplaca foi salva no diretório “Micro” do programa (o nome deve ser inserido juntamente com a extensão jpg, png, tiff, etc.) e o ID de identificação dos compostos (FIGURA 74).

```
Option: 5
How many samples are there?: 8
Enter the name of the photo (with extension: jpg, png, etc): placa_31.jpg
for sample 1, what is the sample ID: 1
for sample 2, what is the sample ID: 2
for sample 3, what is the sample ID: 3
for sample 4, what is the sample ID: 4
for sample 5, what is the sample ID: 5
for sample 6, what is the sample ID: 6
for sample 7, what is the sample ID: 7
for sample 8, what is the sample ID: 8
Resized Dimensions : (816, 612, 3)
```

FIGURA 74: Informações requeridas para o processamento da imagem da microplaca.

O algoritmo abre a imagem da microplaca com um tamanho redimensionado, necessário para a melhor visualização da microplaca na tela do computador. A porcentagem do redimensionamento pode ser diretamente ajustada no código do programa (Micro_eng.py, linha 68). Após pressionar qualquer tecla do teclado, o código reconhece automaticamente todos os poços da microplaca e os destaca por um círculo rosa (FIGURA 75).

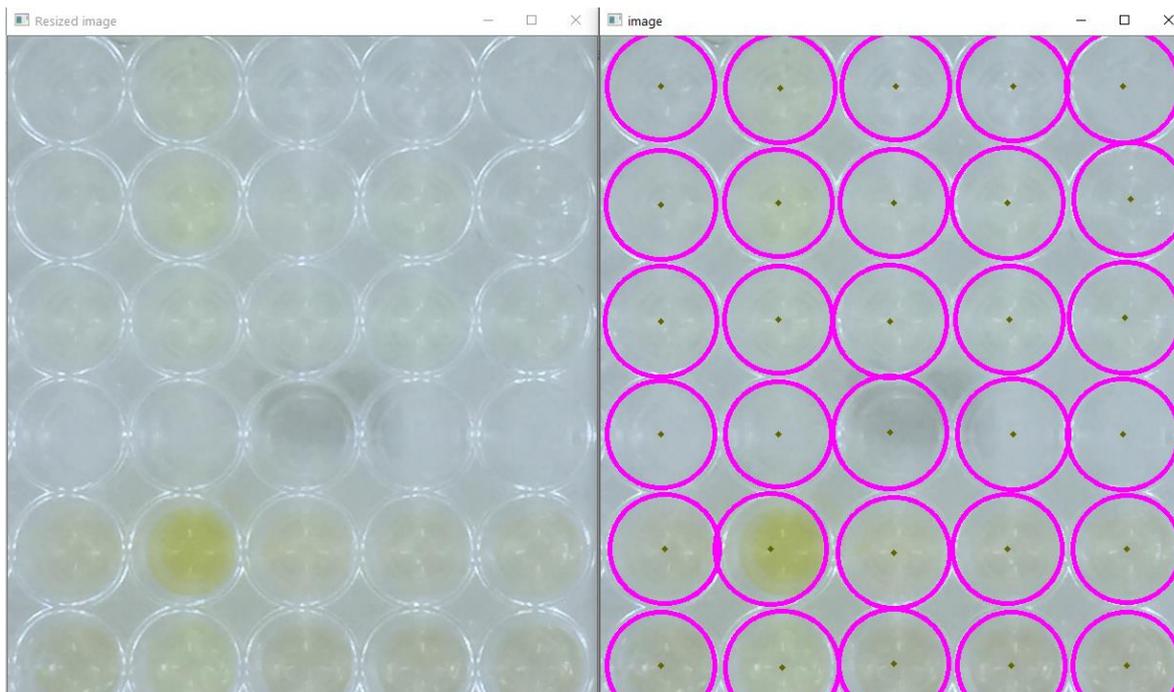


FIGURA 75: Imagem da microplaca destacando o sistema de reconhecimento automático dos poços.

Posteriormente, o usuário deve identificar os poços onde cada composto foi adicionado. A identificação deve iniciar pelo composto cadastrado no *sample 1* e finalizar com o composto cadastrado no *sample 8* (FIGURA 76). A troca de uma amostra pela outra é realizada após pressionar qualquer tecla do teclado.

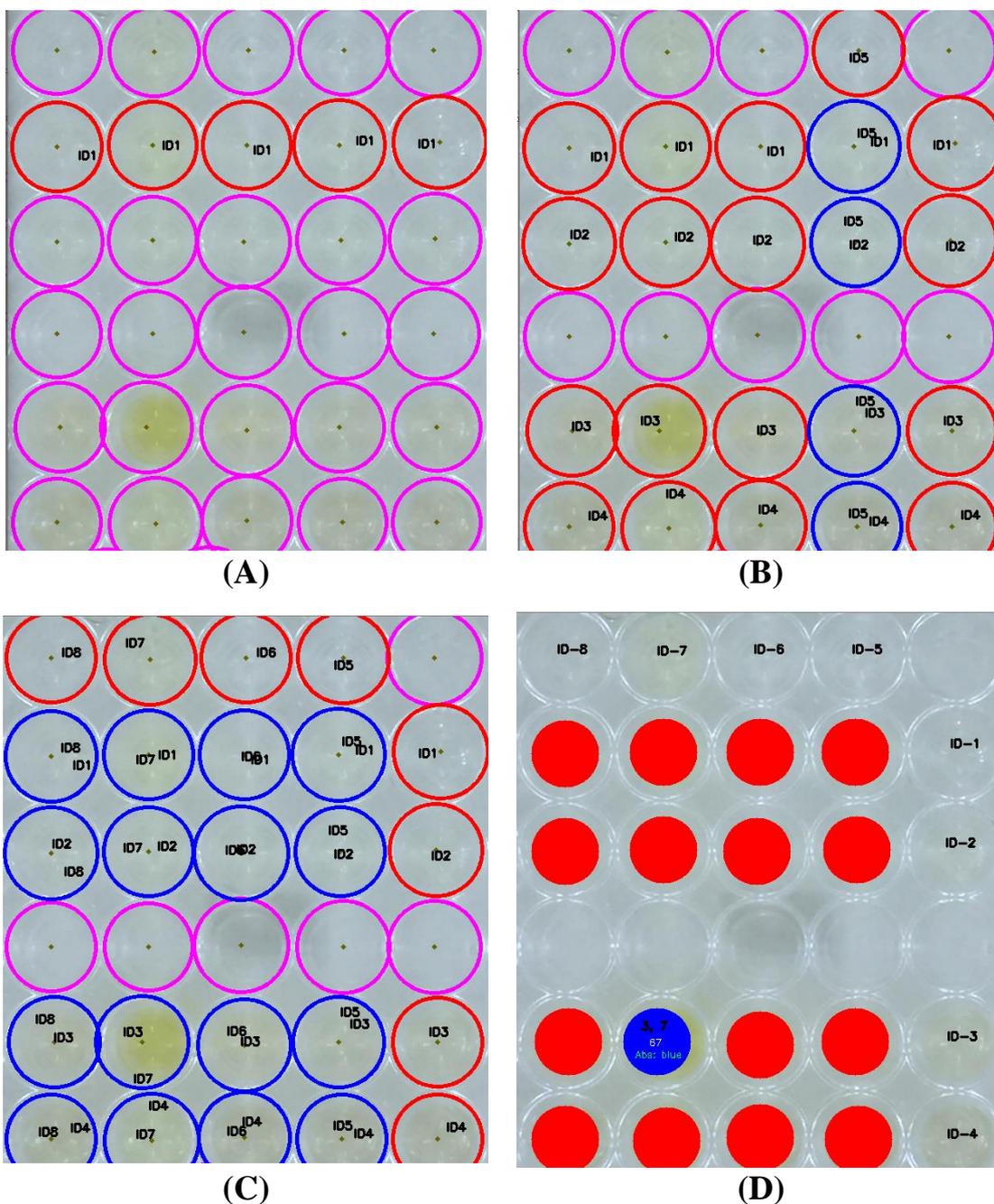


FIGURA 76: Identificação dos poços com os respectivos compostos. A) Início do preenchimento, cadastro do sample 1. B) Meio do preenchimento. C) Identificação completa. Os círculos azuis e vermelhos destacam os poços contendo a mistura e o composto de referência, respectivamente. D) Imagem processada. Círculos preenchidos em vermelho são as misturas que o algoritmo não identificou mudança de coloração. Círculos preenchidos em azul são os poços que o algoritmo identificou mudança de coloração. Nos círculos azuis contém a identificação ID de cada composto presente no poço, o valor TC do poço, e a região do espectro eletromagnético que mais causou mudança de coloração para a mistura.

Depois, o usuário deve informar se deseja salvar a imagem processada e os dados no bando de dados do programa (FIGURA 77). A imagem é processada no diretório “\Micro\Placa_Image” e os dados no arquivo “pxeda.csv”.

```
Save the processed image? [Y]/[N]: n
Save the data? [Y]/[N]:
```

FIGURA 77: Tela questionando se o usuário deseja salvar a imagem processada e os dados no banco de dados.

8.2.3.6 Opção 6: *Processamento das imagens de TLC*

Após a seleção das misturas coloridas, a verificação da ocorrência de reações químicas nessas misturas é realizada por meio da opção 6 (*TLC image registration*). Essa análise é realizada em dois momentos: antes e após a irradiação. Inicialmente, o usuário deve informar o número de *spots* que será analisada na TLC, os quais devem estar simetricamente distribuídas e o ID de cada composto de cada *spot*. Em situações em que o *spot* contém apenas o composto de referência, o ID deste composto deve ser informado duplamente. Posteriormente, o usuário deve informar ao algoritmo se a TLC da mistura foi realizada antes ou após a irradiação e o nome da imagem (com extensão) (FIGURA 78). A imagem da TLC deve ser salva no diretório “TLC”

```

Option: 6
How many spot are there?: 3
----- SPOT-1 -----
Enter the first ID sample for SPOT-1: 11
Enter the second ID sample for SPOT-1: 35
----- SPOT-2 -----
Enter the first ID sample for SPOT-2: 11
Enter the second ID sample for SPOT-2: 36
----- SPOT-3 -----
Enter the first ID sample for SPOT-3: 11
Enter the second ID sample for SPOT-3: 37
(1) TLC - Before irradiation
(2) TLC - After irradiation
Enter the option: 1
-----
TLC - EDA hit
-----
Enter the TLC photo name (with extension: jpg, png, etc): 1135_1136_1137.jpg
Resized Dimensions : (672, 896, 3)

```

FIGURA 78: Informações requeridas para o processamento digital das imagens da TLC.

O código abre a imagem da TLC para a conferência pelo usuário (FIGURA 79A). Após pressionar qualquer tecla, o algoritmo reconhece as bordas da TLC por um retângulo vermelho (FIGURA 79B) e, subsequentemente, subdivide a TLC pelo número de *spots* informado (linha laranja). Cada sessão do retângulo laranja é fatiada em 300 micro-retângulos, cujos centroides estão destacados por um ponto azul (FIGURA 79C). Nesse micro-retângulo é realizada a medida de tonalidade de cinza e, o gráfico do número do micro-retângulo (300) pela tonalidade de cinza (TC) de cada um deles dá origem ao tlcgrama (FIGURA 79D).

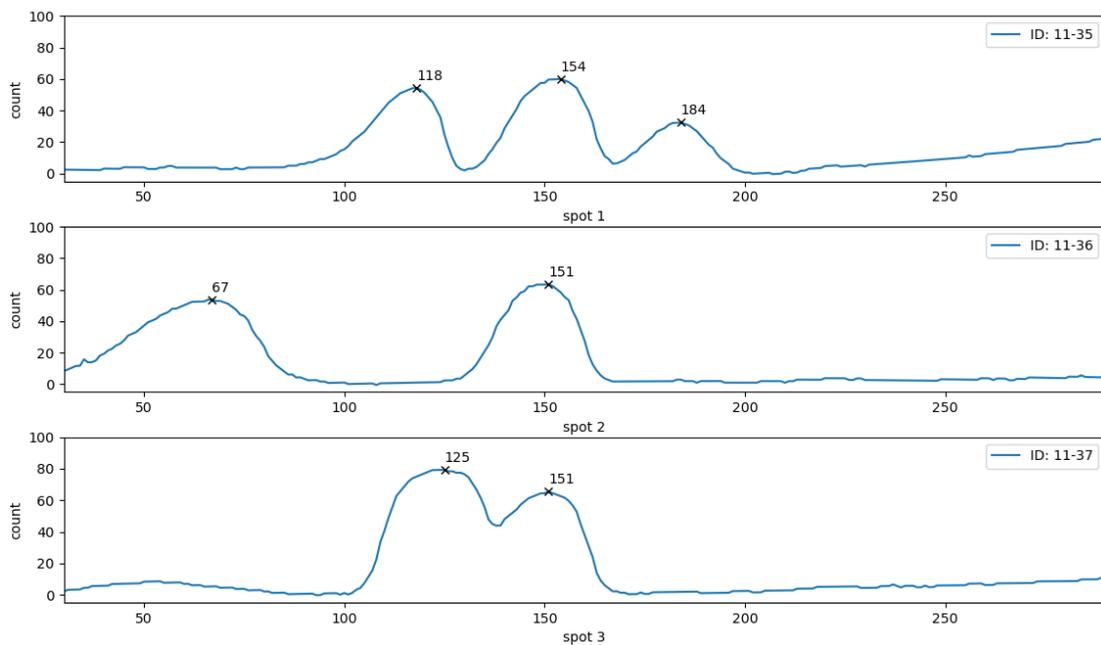
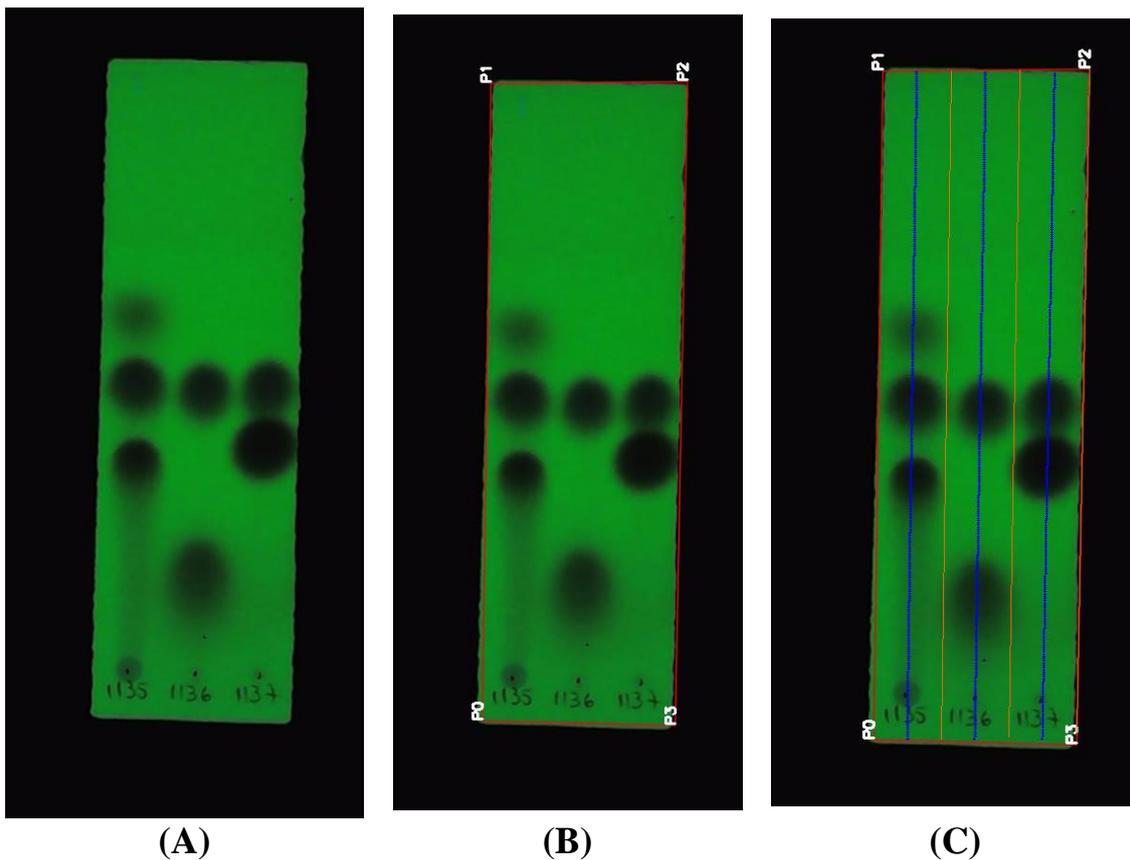


FIGURA 79: A) Imagem da TLC. B) Subdivisão da TLC pelo número de spot. C) Fatiamento da região do spot (retângulo laranja) em 300 micro-retângulos. Em azul estão destacados os centroides dos micro-retângulos. D) Tlcgrama de cada spot.

Posteriormente, o usuário deve informar se deseja salvar a imagem processada e os dados em um banco de dados. A imagem processada é salva no diretório “\TLC\TLC_Image” e os dados do tlcgrama no arquivo “tlcgrama.csv”.

8.2.3.7 Opção 7: Classificação das misturas

Após o registro das TLC, as misturas podem ser classificadas por meio da opção 7 (*Mixture classification*) seguindo o critério de classificação estabelecido na tabela abaixo. A classificação das misturas quanto a sua mudança de coloração é realizada pela opção 5 (*Microplate image registration*). As misturas coloridas que apresentou alguma reatividade na análise de TLC antes da irradiação são classificadas como reações colorimétricas. As misturas que não apresentou novos produtos químicos antes da irradiação foram classificadas como um possível EDA (EDA-hit). E, finalmente, as misturas que não apresentaram reatividade no escuro, mas apresentaram novos produtos químicos após a irradiação foram classificadas como possíveis reações mediadas por complexo EDA (EDA-reaction) (TABELA 27).

TABELA 27: Critério para a classificação das misturas.

TC	TLC – antes da irradiação	TLC – após a irradiação	Classificação
<20	-	-	Mistura incolor ^a
≥20	Reativo	-	Reação colorimétrica
≥20	Não reativo	Não-reativo	EDA-hit
≥20	Não-reativo	Reativo	EDA-reaction

^aMisturas que não apresentaram mudança de coloração foram classificadas pela opção 5 (*Microplate image registration*).

Para efetuar a classificação por meio do sistema, o usuário deve informar a qual momento a análise de TLC foi realizada: antes ou após a irradiação, e o tipo de classificação desejada: manual ou automática (FIGURA 80A).

```
Option: >
          MIXTURE CLASSIFICATION
(1) Before irradiation
(2) After irradiation
Enter the option: 1
-----
Automatic classification? [Y]/[N]:
```

(A)

```
-----
Automatic classification? [Y]/[N]: y
BEFORE IRRADIATION
-----
ID: 11-36, Peaks: [], Classified as HIT-EDA
Save? [Y]/[N]: y
Saved successfully
```

(B)

```
-----
Automatic classification? [Y]/[N]: y
BEFORE IRRADIATION
-----
There aren't mixtures to be classified!
```

(C)

```
-----
Automatic classification? [Y]/[N]: n
BEFORE IRRADIATION
-----
ID1 ID2 pixel
11 12 33
22 23 173
22 24 37
28 29 21
31 33 24
37 38 22
5 12 35
5 17 177
7 15 57
7 17 375
11 15 30
22 29 185
24 28 172

Enter ID1 of the mixture: 11
Enter ID2 of the mixture: 36
```

(D)

FIGURA 80: A) Seleção ao momento que a TLC se refere, antes ou após a irradiação e o tipo de classificação o usuário deseja, manual ou automática. B) Identificação e classificação automática da mistura. C) Indicação da mensagem mencionando que não há misturas pendentes de classificação no banco de dados. D) Seleção para a classificação manual da mistura.

A classificação automática é realizada somente para as misturas pendentes de classificação. O algoritmo não reprocessa misturas já classificadas. O software compara os picos do tlcgrama da mistura com os picos dos tlcgrama dos compostos individuais e determina se houve ou não a formação de novos produtos. Antes de salvar os dados no banco de dados, o usuário deve confirmar a operação (FIGURA 80B). Em situações em que não há misturas a serem classificadas no banco de dados, o algoritmo informa essa informação ao usuário (FIGURA 80C). A classificação manual pode ser realizada a qualquer momento, mesmo para reclassificar uma mistura. Neste caso, o código informa todas as misturas classificadas como coloridas ao usuário, e o usuário informa ao algoritmo a mistura que deseja analisar (FIGURA 80D). Posteriormente, o algoritmo busca no banco de dados as imagens e os tlcgrama dos compostos de referência e da mistura e as apresenta ao usuário (FIGURA 81). A classificação automática, realizada pelo algoritmo, é mostrado no tlcgrama e o usuário pode mantê-la ou alterá-la de acordo com sua própria análise (FIGURA 82).

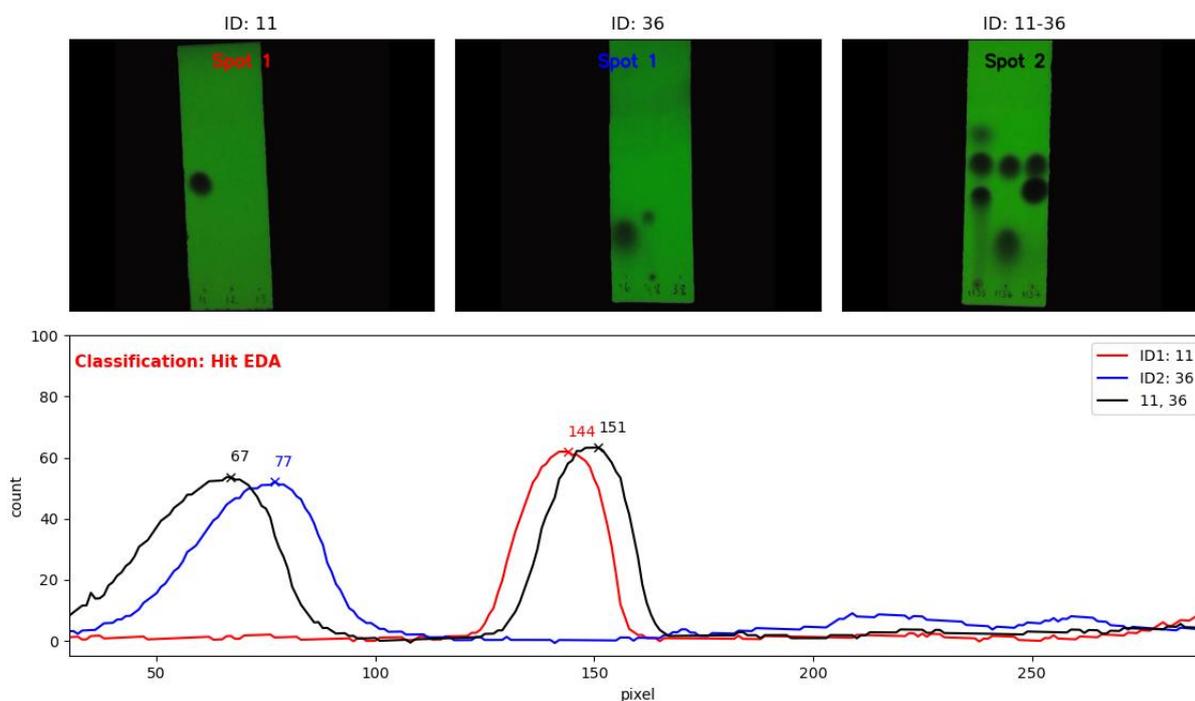


FIGURA 81: Tela para a análise manual das misturas contendo as imagens de TLC e o tlcgrama.

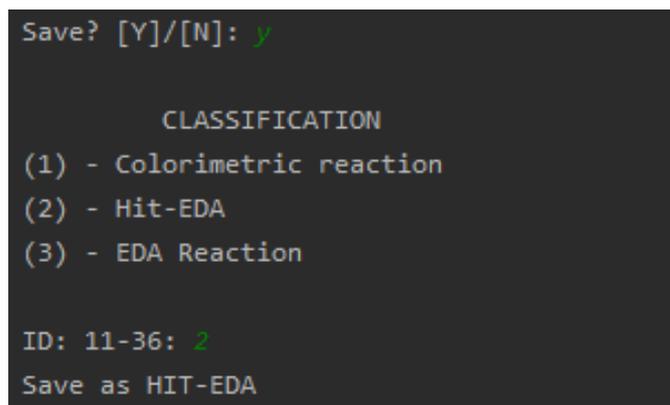


FIGURA 82: Tela para a classificação manual da mistura.

8.2.3.8 Opção 8: Heatmap e análise estatística

A qualquer momento do estudo, o usuário pode visualizar, pela opção 8 (*Heatmap and statistics*), o gráfico do espaço químico das reações promovidas por EDA descobertas (FIGURA 83). O algoritmo mostra ainda o total de mistura do estudo, a quantidade e porcentagem de cada classificação em relação ao total de misturas analisadas (FIGURA 84).

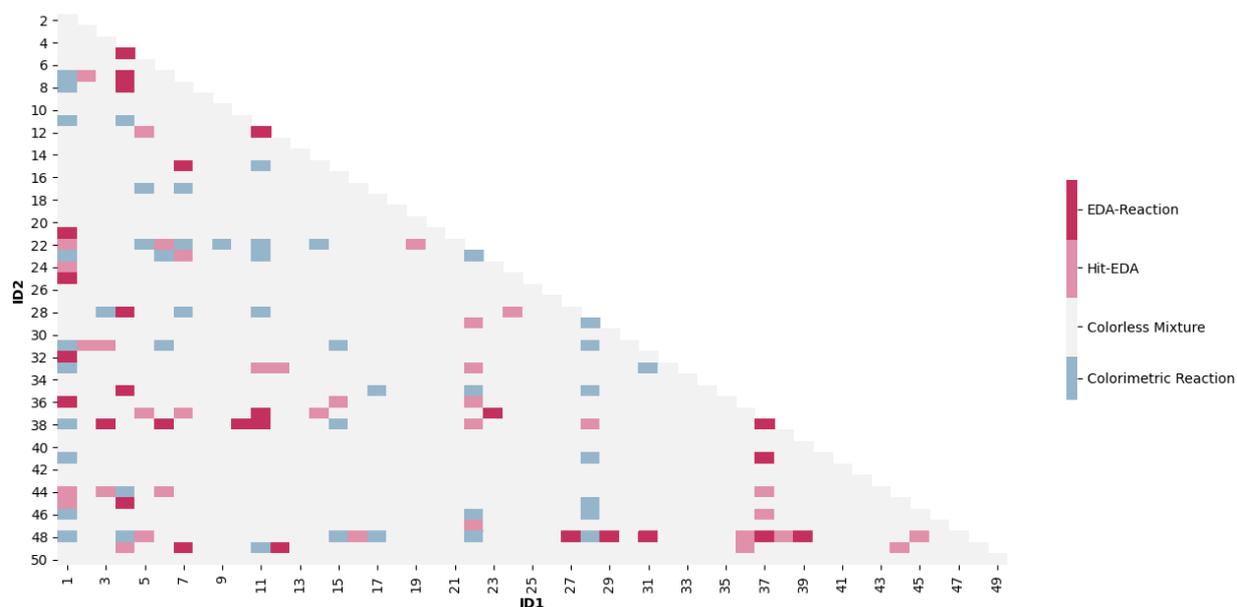


FIGURA 83: Espaço químico para as reações promovidas por EDA.

```
Total: 1225 mixtures.
Colorless: 1117(91.2%) mixtures.
Colorimetric reaction: 45(3.7%) mixtures.
hit-EDA: 63(5.1%) mixtures, of which 27(2.2%) are reactive!
```

FIGURA 84: Tela mostrando alguns dados estatístico sobre o estudo.

8.2.3.9 Opção 9: Saída

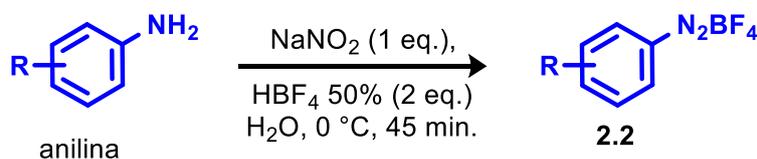
Finalmente o usuário pode encerrar as atividades no algoritmo pela função 9 (*Exit*) (FIGURA 85).

```
Option: 9
Bye bye!!! :)
```

FIGURA 85: Tela de saída do algoritmo.

8.3 Procedimentos sintéticos

8.3.1 Síntese de sal de arildiazônio

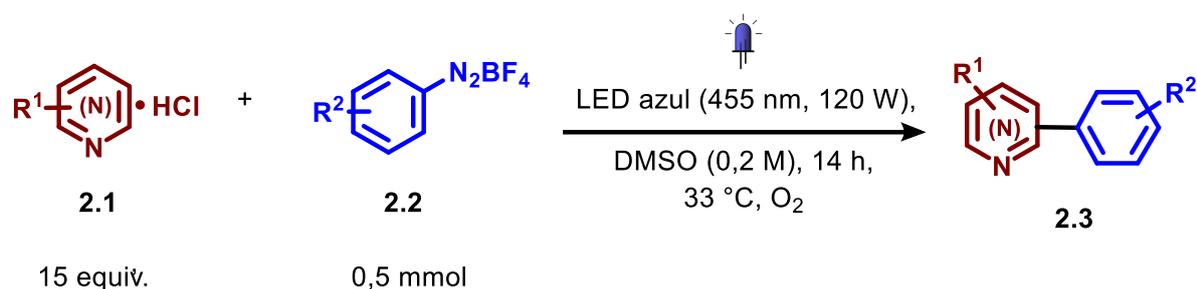


À solução de anilina (10 mmol) em água destilada (4 mL) foi adicionada solução aquosa de HBF₄ 50% p/p (3,4 mL) e a mistura foi resfriada a 0 °C. Posteriormente, uma solução de NaNO₂ (10 mmol, 690 mg) em água (2 mL) foi adicionada vagarosamente. A mistura foi agitada por 45 minutos e o sólido filtrado à pressão reduzida. O sólido foi recristalizado em uma mistura de acetona e éter

dietílico. Após filtração, o sólido foi seco sob vácuo por 2 horas e caracterizado por RMN ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$.

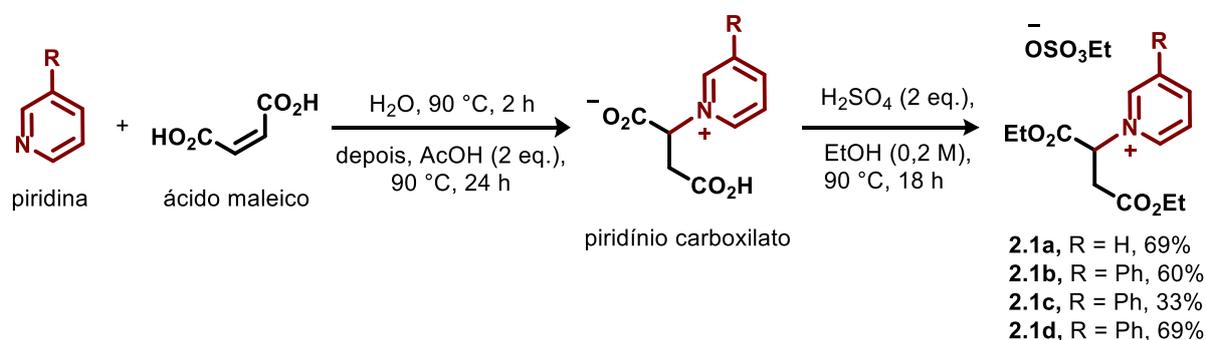
8.3.2 Procedimento para a fotoarilação de diazinas via complexo

EDA (procedimento A)



À um tubo de ensaio (borossilicato, 10 mm de diâmetro interno e 1mm de espessura) cloridrato da diazina (**2.1b** – **2.1d**, 7,5 mmol, 15 equiv.) foi adicionada em 3 mL de DMSO. O tubo de ensaio foi mantido por 10 minutos no sonicador para desgaseificação da solução e oxigênio foi borbulhado por 10 minutos adicionais. Depois, o sal de arildiazônio (**2.2a** – **2.2u**, 0,5 mmol, 1 equiv.) foi rapidamente adicionado. O tudo foi fechado e selado com um septo de borracha e fita de politetrafluoroetileno (PTFE). A mistura reacional foi mantida em agitação por 14 horas sob irradiação de LED Azul (455 nm, 120 W) à 33 °C. À mistura reacional foi adicionada solução saturada de NaHCO_3 (20 mL) e o bruto reacional foi extraído com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi combinada, lavada com solução saturada de NaCl (1 x 10 mL) e seca com sulfato de sódio anidro. A mistura foi filtrada e o solvente removido à pressão reduzida. A aril-diazina foi obtida após purificação em coluna cromatográfica em sílica gel.

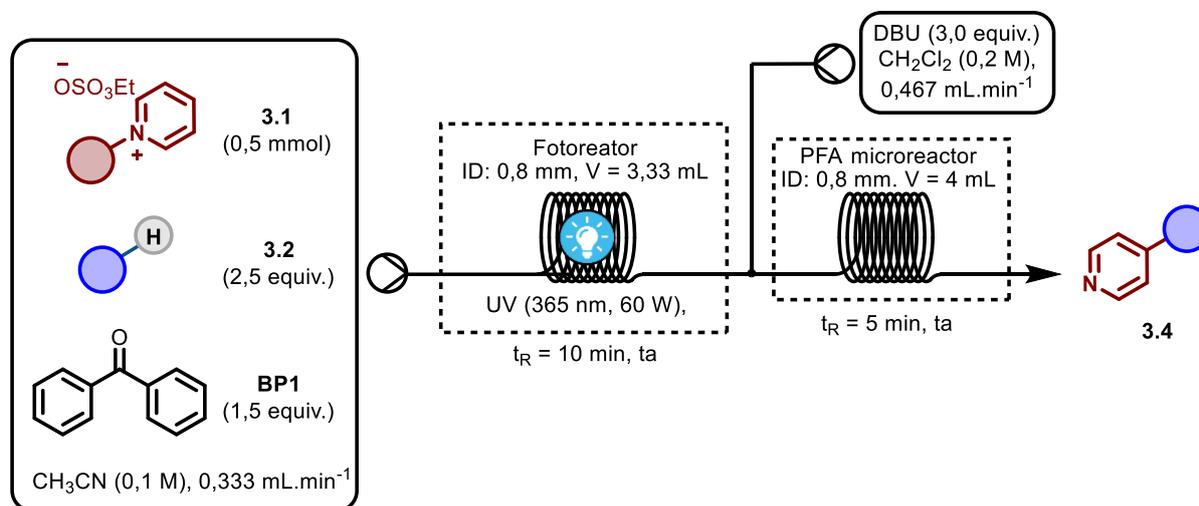
8.3.3 Síntese do sal de piridínio 2.1a:



À solução de ácido maleico (11,61 g, 100 mmol) em água (50 mL) foi adicionada a piridina correspondente (100 mmol). A solução foi agitada à 90 °C por 2 h. Após esse tempo, um sólido cristalino precipita em solução e ácido acético (6,90 mL, 120 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado. A suspensão foi mantida em agitação à 90 °C por 24 h. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada e o precipitado foi lavado com água (20 mL), metanol (10 mL) e acetato de etila (10 mL). O sal piridínio carboxilato foi seco por uma noite sob pressão reduzida e usado na próxima etapa sem purificação.

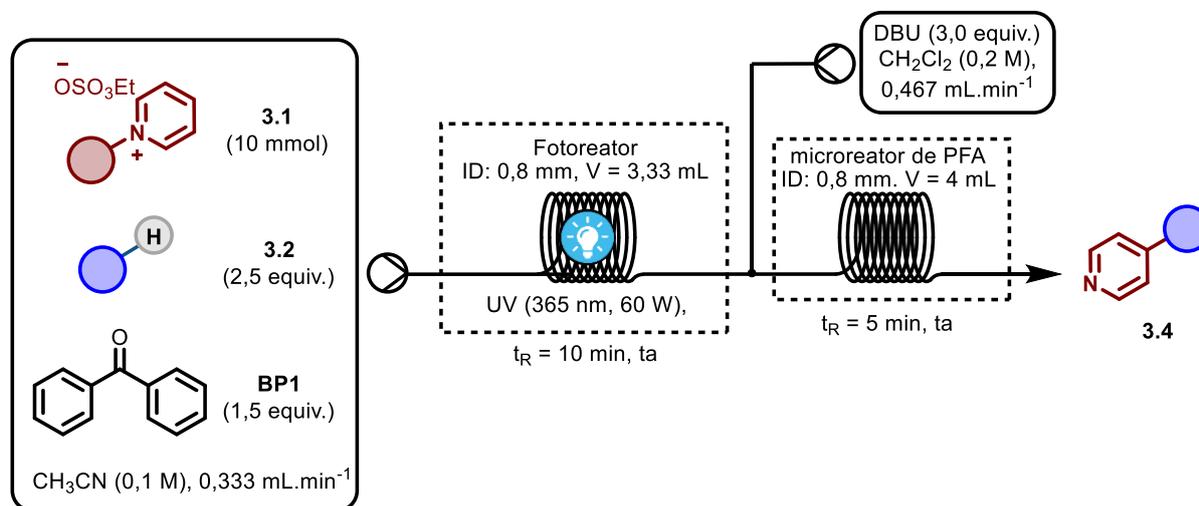
À solução do sal piridínio carboxilato (1 equiv.) em etanol (0,2 M) foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (2 equiv.). A solução foi agitada à 90 °C por 18 horas. O solvente foi eliminado à pressão reduzida e o bruto reacional foi diluído com uma mistura de diclorometano/água (0,5 M, 9:1). A mistura foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (10x). O combinado orgânico foi seco com MgSO_4 , filtrado e o solvente eliminado à pressão reduzida. O sal de piridínio foi seco por uma noite à pressão reduzida e usado sem futuras purificações.

8.3.4 Procedimento para a fotoalquilação seletiva na posição C-4 da piridina (procedimento B)



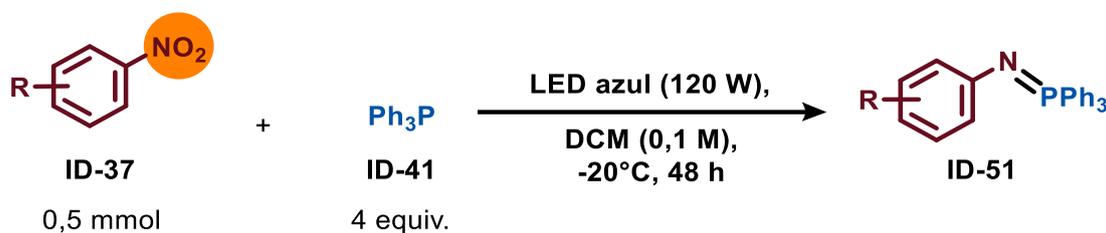
Uma mistura do sal de piridínio (**3.1**) (0,5 mmol), BP1 (136,7 mg, 0,75 mmol, 1,5 equiv.), alceno (**3.2**) (2,5 equiv.) em acetonitrila (0,1 M) foi bombeada através do tubo de PFA (ID: 0,8 mm, V = 3,33 mL) para o fotoreator de luz ultravioleta (UV-A, 365 nm, 60 W) a um fluxo de 0,333 mL.min⁻¹ à temperatura ambiente. Ao canal de saída do fotoreator, uma solução de DBU em CH₂Cl₂ (0,2 M) foi bombeada à temperatura ambiente a um fluxo de 0,467 mL.min⁻¹, perfazendo aproximadamente 3 equivalentes de DBU. A mistura resultante foi coletada após passar por um tubo de PFA (ID: 0,8 mm, V = 4 mL). O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto foi isolado por coluna cromatográfica.

8.3.5 Escalonamento da reação de fotoalquilação seletiva na posição C-4 da piridina (procedimento C)



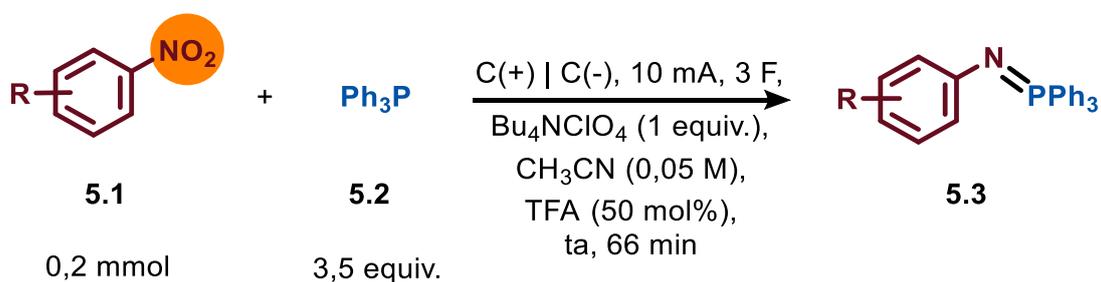
Uma mistura do sal de piridínio (**3.1a**) (3,77 g, 10 mmol), BP1 (2,73 g, 15 mmol, 1,5 equiv.), cicloexano (**3.2a**) (2,70 mL, 25 mmol, 2,5 equiv.) em acetonitrila (0,1 M) foi bombeada através do tubo de PFA (ID: 0,8 mm, V = 3,33 mL) para o fotoreator de luz ultravioleta (UV-A, 365 nm, 60 W) a um fluxo de 0,333 mL.min⁻¹ à temperatura ambiente. Ao canal de saída do fotoreator, uma solução de DBU em CH₂Cl₂ (0,2 M) foi bombeada à temperatura ambiente a um fluxo de 0,467 mL.min⁻¹, perfazendo aproximadamente 3 equivalentes de DBU. A mistura resultante foi coletada após passar por um tubo de PFA (ID: 0,8 mm, V = 4 mL). O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o bruto reacional foi diluído em uma mistura de cicloexano (100 mL) e solução de ácido clorídrico (1 M, 75 mL). A fase aquosa foi extraída com cicloexano (3 x 50 mL). O pH do combinado aquoso foi elevado para 10 com solução aquosa de NaOH (1 M). Depois, a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). O combinado orgânico foi seco com MgSO₄ anidro, filtrado e o solvente evaporado à pressão reduzida.

8.3.6 Síntese fotoquímica de iminofosforana via complexo EDA (procedimento D)



Uma solução de nitroarômático (0,5 mmol) e trifetilfosfina (2 mmol, 4 equiv.) em diclorometano (0,1 M) foi preparada em um tubo Schlenck, equipado com um dedo frio e conectado ao sistema de refrigeração (Huber Minichiller). A mistura foi desgaseificada por 3 ciclos de *freeze-pump-thaw* e irradiada com LED azul (455 nm, 120 W) à -20 °C por 48 h. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto purificado por coluna cromatográfica em sílica gel.

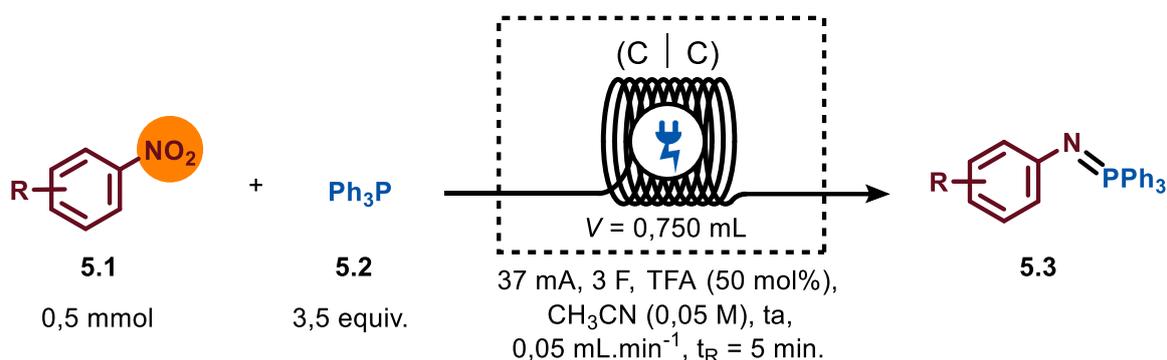
8.3.7 Síntese eletroquímica de iminofosforana em batelada (procedimento E)



Uma solução de nitroarômático (0,2 mmol), trifetilfosfina (183,6,0 mg, 0,70 mmol, 3,5 equiv.), Bu₄NClO₄ (68,4 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.) e ácido trifluoroacético (7,4 μL, 0,1 mmol, 0,5 equiv.) em acetonitrila (4 mL, 0,05 M) foi preparada em um tubo de ensaio (ID: 10 mm, espessura: 1 mm) equipado com os

eletrodos de grafite (10 x 40 mm). A solução foi mantida em agitação à temperatura ambiente e eletrolisada com 10 mA (6,25 mA.cm⁻²) por 66 minutos (3 F). Depois, o solvente foi eliminado à pressão reduzida e diluída com acetato de etila (10 mL). A mistura foi neutralizada com solução saturada de NaHCO₃ (10 mL) e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). O combinado orgânico foi lavado com solução saturada de NaCl (10 mL), seco com MgSO₄, filtrado e o solvente eliminado à pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel.

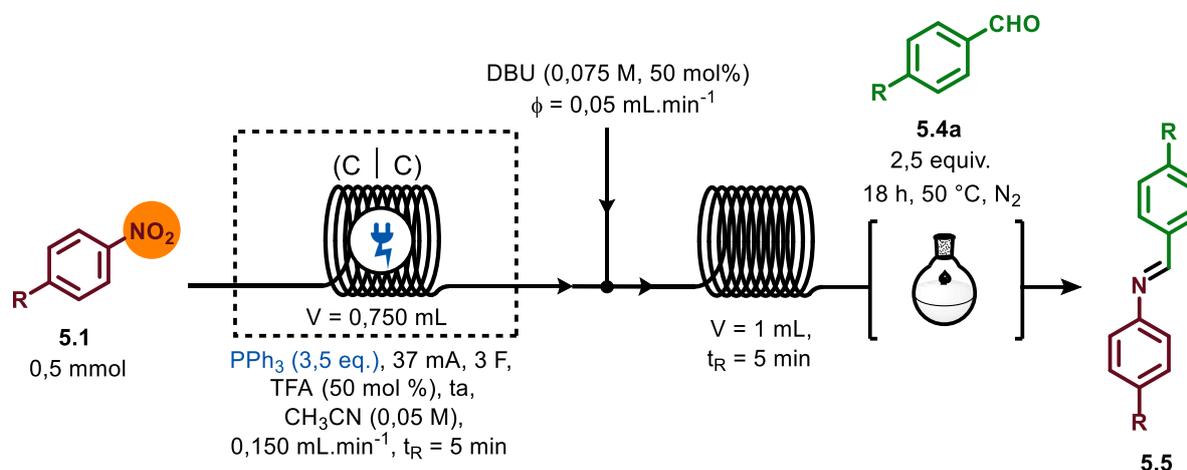
8.3.8 Síntese eletroquímica de iminofosforana em fluxo contínuo (procedimento F)



Uma solução estoque de nitroaromático (1 mmol), trifetilfosfina (917,7 mg, 3,5 mmol, 3,5 equiv.) e ácido trifluoroacético (37 μL , 0,5 mmol, 0,5 equiv.) em acetonitrila (0,05 M) foi preparada em um balão volumétrico (20 mL). A mistura foi bombeada através da célula eletroquímica equipada com eletrodos de grafite à $0,150 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ à temperatura ambiente e eletrolisada com 37 mA. Após a eletrólise de 3 mL de solução (20 minutos, 4 vezes o tempo de residência), a reação atingiu seu estado estacionário e 10 mL da mistura reacional foram coletadas. Depois, o solvente foi eliminado à pressão reduzida e diluída com acetato de etila (25 mL). A mistura foi neutralizada com solução saturada de

NaHCO₃ (25 mL) e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 25 mL). O combinado orgânico foi lavado com solução saturada de NaCl (25 mL), seco com MgSO₄, filtrado e o solvente eliminado à pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel.

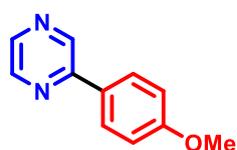
8.3.9 Síntese de aldiminas a partir de nitroaromáticos em fed-batch (procedimento G)



Uma solução estoque de nitroaromático (1 mmol), trifetilfosfina (917,7 mg, 3,5 mmol, 3,5 equiv.) e ácido trifluoroacético (37 μL , 0,5 mmol, 0,5 equiv.) em acetonitrila (0,05 M) foi preparada em um balão volumétrico (20 mL). A mistura foi bombeada através da célula eletroquímica equipada com eletrodos de grafite à $0,150 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ à temperatura ambiente e eletrolisada com 37 mA. Ao mesmo tempo, uma solução de DBU (112 μL , 0,75 mmol) em acetonitrila (10 mL, 0,075 M) foi bombeada à $0,050 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ à jusante no canal de saída do reator eletroquímico. A mistura resultante foi bombeada através de um tubo de PFA (ID: 0,8 mm) de 1 mL. Após a reação de 5 mL da mistura reacional (25 minutos, 2,5 vezes o tempo de residência), a reação atingiu seu estado estacionário e 10 mL da mistura reacional foram gotejadas em um balão de 50 mL contendo uma solução de aldeído (2,5 equiv.) em acetonitrila (100 μL) à 50 °C. A mistura foi mantida

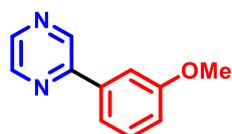
em agitação nesta temperatura por 18 h. Posteriormente, o solvente foi eliminado à pressão reduzida e o produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel. O eluente usado para a passivação e a percolação na coluna foi uma mistura de solventes orgânicos contendo 1% de trietilamina.

8.4 Dados experimentais



2.3a

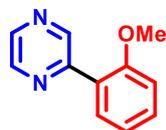
2-(4-methoxyphenyl)pyrazine (2.3a): o composto **2.3a** (composto reportado)^[140] foi obtido com 78% de rendimento (0,391 mmol, 72,8 mg) como um sólido amarelo seguindo o procedimento A. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1) como eluente. mp 85–86 °C (lit. mp 86–87)^[140]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.97 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J* = 2.5, 1.5, 1H), 8.44 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.2, 152.6, 144.0, 142.1, 141.6, 128.9, 128.3, 114.5, 55.4.



2.3b

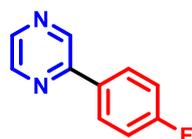
2-(3-methoxyphenyl)pyrazine (2.3b): o composto **2.3b** (composto reportado)^[140] foi obtido com 42% de rendimento (0,21 mmol, 39,1 mg) como um óleo alaranjado seguindo o procedimento A. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1 a 8:2) como eluente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.95 (br.s., 1H), 8.56 (br.s.,

1H), 8.43 (br.s., 1H), 7.53–7.48 (m, 2H), 7.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.97–6.93 (m, 1H), 3.82 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 160.3, 152.7, 144.1, 142.9, 142.2, 137.7, 130.1, 119.2, 116.1, 112.1, 55.4.



2.3c

2-(2-methoxyphenyl)pyrazine (2.3c): o composto **2.3c** (composto reportado)^[140] foi obtido com 38% de rendimento (0,192 mmol, 35,8 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento A. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1 a 7:3) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.14 (br.s., 1H), 8.63 (br.s., 1H), 8.44 (br.s., 1H), 7.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 157.1, 152.0, 146.5, 144.1, 142.1, 131.2, 131.0, 125.8, 121.3, 111.4, 55.6.



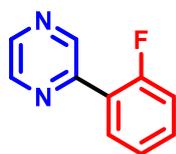
2.3d

2-(4-fluorophenyl)pyrazine (2.3d): o composto **2.3d** (composto reportado)^[140,141] foi obtido com 72% de rendimento (0,362 mmol, 63,0 mg) como um sólido amarelo seguindo o procedimento A. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1 a 8:2) como eluente. mp 93–95 °C (lit. mp 97–98 °C)^[142]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.00 (br.s., 1H), 8.64 (br.s., 1H), 8.52 (br.s., 1H), 8.07–7.98 (dd, $J = 7.7, 5.5$ Hz, 2H), 7.25–7.16 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 164.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 250.8$ Hz), 152.0, 144.2, 142.5, 141.6, 132.4, 128.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.5$ Hz), 116.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.0$ Hz). ^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl_3): δ -110.9.



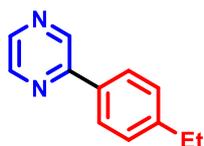
2.3e

2-(3-fluorophenyl)pyrazine (2.3e): o composto **2.3e** (composto reportado)^[140] foi obtido com 66% de rendimento (0,328 mmol, 57,2 mg) como um sólido amarelo seguindo o procedimento A. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1) como eluente. mp 55–57 °C (lit. mp 56–57 °C)^[140]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.02 (br.s., 1H), 8.64 (br.s., 1H), 8.56–8.51 (m, 1H), 8.82–7.74 (m, 2H), 7.52–7.44 (m, 1H), 7.21–7.13 (m, 1H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.4 (d, J_{C-F} = 247.6 Hz), 151.5, 144.3, 143.4, 142.1, 138.5 (d, J_{C-F} = 7.7 Hz), 130.6 (d, J_{C-F} = 8.2 Hz), 122.4 (d, J_{C-F} = 2.4 Hz), 116.8 (d, J_{C-F} = 21.1 Hz), 113.9 (d, J_{C-F} = 22.8 Hz). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃): δ -111.9.



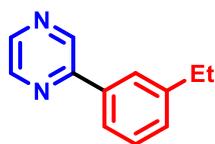
2.3f

2-(2-fluorophenyl)pyrazine (2.3f): o composto **2.3f** (composto reportado)^[140] foi obtido com 45% de rendimento (0,226 mmol, 39,3 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento A. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1 a 8:2) como eluente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.11 (br.s., 1H), 8.70 (br.s., 1H), 8.54 (br.s., 1H), 8.04–7.97 (m, 1H), 7.49–7.42 (m, 1H), 7.35–7.28 (m, 1H), 7.25–7.18 (m, 1H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.5 (d, J_{C-F} = 251.2 Hz), 149.5, 145.5 (d, J_{C-F} = 12.2 Hz), 144.5, 143.0, 131.6 (d, J_{C-F} = 8.5 Hz), 131.0 (d, J_{C-F} = 2.6 Hz), 124.9 (d, J_{C-F} = 3.1 Hz), 124.3 (d, J_{C-F} = 11.9 Hz), 116.4 (d, J_{C-F} = 22.6 Hz). ¹⁹F NMR (376.5 MHz, CDCl₃): δ -115.8.



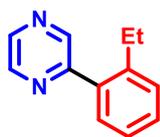
2.3g

2-(4-ethylphenyl)pyrazine (2.3g): o composto **2.3g** (composto não reportado) foi obtido com 71% de rendimento (0,360 mmol, 66,4 mg) como um sólido amarelo seguindo o procedimento A. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1) como eluente. mp 43–44 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.94 (br.s., 1H), 8.55 (br.s., 1H), 8.40 (br.s., 1H), 7.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.65 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 153.0, 146.5, 144.1, 142.4, 141.9, 133.7, 128.6, 126.9, 28.7, 15.4. HRMS-ESI-TOF: m/z calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 185.1079, encontrado 185.1073.



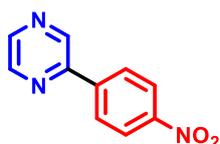
2.3h

2-(3-ethylphenyl)pyrazine (2.3h): o composto **2.3h** (composto não reportado) foi obtido com 40% de rendimento (0,205 mmol, 37,7 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento A. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1 a 8:2) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.03 (br.s., 1H), 8.63 (br.s., 1H), 8.51 (br.s., 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.75 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 153.1, 145.2, 144.1, 142.8, 142.4, 136.4, 129.6, 129.1, 126.6, 124.3, 28.9, 15.6. HRMS-ESI-TOF: m/z calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 185.1079, encontrado 185.1076.



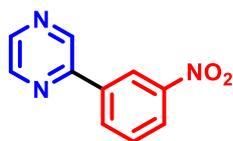
2.3i

2-(2-ethylphenyl)pyrazine (**2.3i**): o composto **2.3i** (composto reportado)^[143] foi obtido com 16% de rendimento (0,08 mmol, 14,7 mg) como um óleo alaranjado seguindo o procedimento A. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1) como eluente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.64 (br.s., 1H), 8.60 (br.s., 1H), 8.48 (br.s., 1H), 7.37–7.21 (m, 4H), 2.66 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.0, 144.9, 143.9, 142.6, 142.3, 136.3, 130.0, 129.5, 129.4, 126.1, 26.0, 15.7.



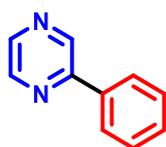
2.3j

2-(4-nitrophenyl)pyrazine (**2.3j**): o composto **2.3j** (composto reportado)^[140] foi obtido com 60% de rendimento (0,30 mmol, 60,4 mg) como um sólido amarelo seguindo o procedimento A. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1 a 7:3) como eluente. mp 181–182 °C (lit. mp 178-179 °C)^[140]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.12 (dd, *J* = 1.6, 0.2 Hz, 1H), 8.72 (dd, *J* = 2.4, 1.6 Hz, 1H), 8.63 (dd, *J* = 2.4, 0.2 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.23 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.3, 148.7, 144.5, 144.4, 142.5, 142.2, 127.8, 124.2.



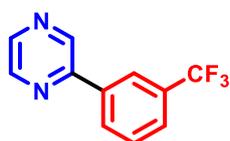
2.3k

2-(3-nitrophenyl)pyrazine (2.3k): o composto **2.3k** (composto reportado)^[144] foi obtido com 54% de rendimento (0,269 mmol, 54,2 mg) como um sólido laranja seguindo o procedimento A. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1 a 8:2) como eluente. mp 133–135 °C (lit. mp 133–134 °C)^[144]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.13 (br.s., 1H), 8.95–8.92 (m, 1H), 8.71 (br.s., 1H), 8.63 (br.s., 1H), 8.41–8.32 (m, 2H), 7.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.3, 149.0, 144.5, 144.2, 142.1, 138.1, 132.5, 130.1, 124.5, 121.9.



2.3l

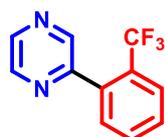
2-phenylpyrazine (2.3l): o composto **2.3l** (composto reportado)^[140] foi obtido com 72% de rendimento (0,358 mmol, 55,9 mg) como um sólido amarelo seguindo o procedimento A. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1 a 8:2) como eluente. mp 66–67 °C (lit. mp 73–74 °C)^[140]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.03 (br.s., 1H), 8.63 (br.s., 1H), 8.50 (br.s., 1H), 8.04–7.99 (m, 2H), 7.54–7.44 (m, 3H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.8, 144.2, 142.9, 142.2, 136.3, 129.9, 129.1, 126.9.



2.3m

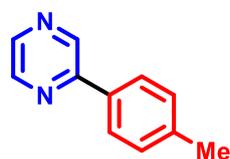
2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)pyrazine (2.3m): o composto **2.3m** (composto não reportado) foi obtido com 74% de rendimento (0,368 mmol, 82,5 mg) como um sólido vermelho seguindo o procedimento A. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1 a 8:2) como eluente. mp 47–48 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.08

(br.s., 1H), 8.69 (br.s., 1H), 8.59 (br.s., 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 151.3, 144.4, 143.6, 142.0, 137.1, 131.7 (q, $J_{\text{C-F}} = 32$ Hz), 130.0, 129.6, 126.5 (q, $J_{\text{C-F}} = 3$ Hz), 124.0 (q, $J_{\text{C-F}} = 272$ Hz), 123.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz). ^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl_3): δ -62.7. HRMS-ESI-TOF: m/z calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 225.0640, encontrado 225.0628.



2.3n

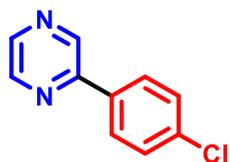
2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyrazine (**2.3n**): o composto **2.3n** (composto reportado)^[145] foi obtido com 15% de rendimento (0,074 mmol, 16,6 mg) como um óleo vermelho seguindo o procedimento A. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1 a 8:2) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.73 (br.s., 1H), 8.68 (br.s., 1H), 8.62 (br.s., 1H), 7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 153.7, 144.7, 143.8, 143.6, 136.4, 131.8, 131.7, 129.3, 128.8 (q, $J_{\text{C-F}} = 32$ Hz), 126.6 (q, $J_{\text{C-F}} = 5$ Hz), 123.9 (q, $J_{\text{C-F}} = 273$ Hz). ^{19}F NMR (376.5 MHz, CDCl_3): δ -56.7.



2.3o

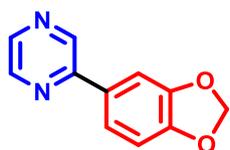
2-(*p*-tolyl)pyrazine (**2.3o**): o composto **2.3o** (composto reportado)^[140] foi obtido com 75% de rendimento (0,376 mmol, 64,0 mg) como um sólido amarelo seguindo o procedimento A. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/acetato de etila (9,5:0,5 a 9:1) como

eluente. mp 52–53 °C (lit. mp 56–57 °C)^[140]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.01 (br.s., 1H), 8.63 (br.s., 1H), 8.48 (br.s., 1H), 7.92 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.0, 144.2, 142.2, 141.8, 140.3, 133.4, 129.8, 126.8, 21.4.



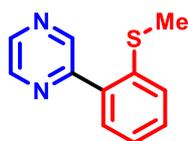
2.3p

2-(4-chlorophenyl)pyrazine (2.3p): o composto **2.3p** (composto reportado)^[143,145] foi obtido com 75% de rendimento (0,375 mmol, 71,5 mg) como um sólido laranja seguindo o procedimento A. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1 a 8:2) como eluente. mp 73–74 °C (lit. 72–73 °C)^[145]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.02 (br.s., 1H), 8.64 (br.s., 1H), 8.53 (br.s., 1H), 7.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 151.7, 144.3, 143.1, 141.8, 136.3, 134.7, 129.3, 128.2.



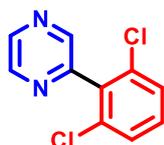
2.3q

2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)pyrazine (2.3q): o composto **2.3q** (composto reportado)^[146] foi obtido com 45% de rendimento (0,227 mmol, 45,4 mg) como um sólido vermelho seguindo o procedimento A. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1 a 8:2) como eluente. mp 122–123 °C (lit. 115–116 °C)^[146]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.95 (br.s., 1H), 8.59 (br.s., 1H), 8.46 (br.s., 1H), 7.55–7.52 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.5, 149.4, 148.6, 144.0, 142.0, 141.4, 130.5, 121.3, 108.8, 107.2, 101.6.



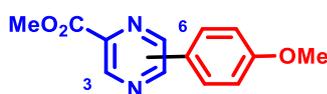
2.3r

2-(2-(methylthio)phenyl)pyrazine (**2.3r**): o composto **2.3r** (composto não reportado) foi obtido com 7% de rendimento (0,035 mmol, 7,1 mg) como um sólido amarelo seguindo o procedimento A. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1 a 8:2) como eluente. mp 48–49 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.90 (br.s., 1H), 8.72 (br.s., 1H), 8.56 (br.s., 1H), 7.50–7.39 (m, 3H), 7.33–7.28 (m, 1H), 3.22 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 154.4, 144.8, 143.8, 142.1, 138.0, 136.0, 130.2, 130.0, 126.9, 125.4, 16.7. HRMS-ESI-TOF: m/z calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 203.0643, encontrado 203.0636.



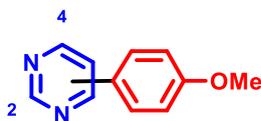
2.3s

2-(2,6-dichlorophenyl)pyrazine (**2.3s**): o composto **2.3s** (composto não reportado) foi obtido com 5% de rendimento (0,023 mmol, 5,2 mg) como um óleo laranja seguindo o procedimento A. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1 a 7:3) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.75 (br.s., 1H), 8.68–8.62 (m, 2H), 7.47–7.43 (m, 2H), 7.37–7.32 (m, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 151.6, 145.9, 144.4, 143.7, 135.1, 135.0, 130.8, 128.4. HRMS-ESI-TOF: m/z calcd para $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 224.9986, encontrado 224.9979.



2.3v

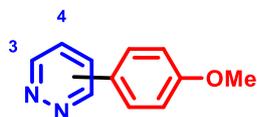
methyl 3-(4-methoxyphenyl)pyrazine-2-carboxylate e *methyl 5-(4-methoxyphenyl)pyrazine-2-carboxylate (2.3v)*: os compostos **2.3v** foram obtidos como misturas de regioisômero seguindo o procedimento A. O substituinte 3-aril foi obtido com 24% de rendimento e o substituinte 5-aril com 17% de rendimento. Os compostos foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1 a 8:2) como eluente. Para o 3-aril: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.26 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 9.05 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.87 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 164.8, 162.3, 155.0, 145.8, 140.8, 140.2, 129.4, 127.9, 114.9, 55.6, 53.1. Para o 5-aril: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 167.2, 161.2, 153.2, 145.3, 144.1, 141.2, 130.2, 129.2, 114.3, 55.5, 53.1.



2.3x

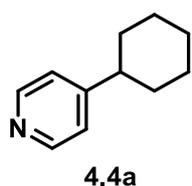
2-(4-methoxyphenyl)pyrimidine and 4-(4-methoxyphenyl)pyrimidine (2.3x): A mistura dos compostos 2-aril e 4-aril foram preparados seguindo o procedimento A. Os compostos foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1 a 7:3) como eluente. O composto 2-aril (composto reportado)^[147,148] foi obtido com 16% de rendimento (0,079 mmol, 14,7 mg) como um sólido amarelo. mp 58–59 °C (lit. mp 65–66 °C)^[148]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.75 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.11 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 164.5, 161.9, 157.2, 130.2, 129.8, 118.3, 114.0, 55.4. O composto 4-aril (composto reportado)^[103,149] foi obtido com 53% de rendimento (0,267 mmol, 49,8 mg) como um sólido amarelo. mp 80–81 °C (lit. mp 79,7–80,3 °C)^[149]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.14 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.01

(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 163.6, 162.3, 158.7, 156.8, 128.8, 116.1, 114.5, 55.5.



2.3y

2-(4-methoxyphenyl)pyrimidine and 4-(4-methoxyphenyl)pyrimidine (2.3y): A mistura dos compostos 3-aryl e 4-aryl foram preparados seguindo o procedimento A. Os compostos foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/acetato de etila (2:8 a 1:9) como eluente. O composto 3-aryl (composto reportado)^[150] foi obtido com 30% de rendimento (0,150 mmol, 27,9 mg) como um sólido amarelo. mp 104–106 °C (lit. mp 111–112 °C)^[150]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.08 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 4.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 161.4, 159.0, 149.5, 128.8, 128.5, 126.7, 123.2, 114.4, 55.4. O composto 4-aryl (composto reportado)^[103] foi obtido com 54% de rendimento (0,272 mmol, 50,7 mg) como um sólido amarelo. mp 79–80 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.45–9.42 (m, 1H), 9.16 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.63–7.59 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 161.4, 151.3, 149.6, 138.1, 128.3, 126.4, 122.4, 115.0, 55.5.



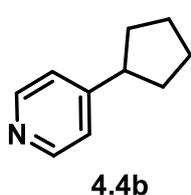
4.4a

4-cyclohexylpyridine (4.4a): o composto **4.4a** (composto reportado)^[94] foi obtido com 61% de rendimento (0,305 mmol, 50,1 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento B e usando cicloexano (135 μL , 1,25 mmol, 2,5 equiv.) como substrato. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de DCM/metanol (99,5:0,5) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.48 (bs, 2H); 7.11 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H); 2.54 – 2.43 (m, 1H); 1.91 – 1.81 (m,

4H); 1.76 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H); 1.39 (pent, $J = 12.6$ Hz, 4H); 1.31 – 1.21 (m, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 156.6; 149.6; 122.4; 43.8; 33.5; 26.5; 25.9.

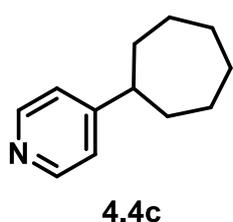
Escala de 5 mmol: o composto **4.4a** foi obtido seguindo o procedimento B usando cicloexano (1,35 mL, 2,5 equiv.) como substrato. O composto foi isolado por coluna cromatográfica (516,1 mg, 64%).

Escala de 10 mmol: o composto **4.4a** foi obtido seguindo o procedimento C. O composto foi isolado por extração ácido-base (1,20 g, 74%, 91% de pureza).



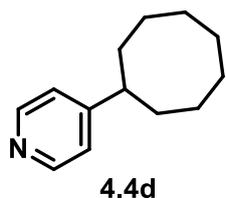
4-cyclopentylpyridine (4.4b): o composto **4.4b** (composto reportado)^[151] foi obtido com 58% de rendimento (0,29 mmol, 43,0 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento B e usando ciclopentano (117 μL , 1,25 mmol, 2,5 equiv.) como substrato. O

composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de tolueno/acetato de etila (95: 5) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.42 (bs, 2H); 7.09 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H); 2.91 (quint, $J = 8.40$ Hz, 1H); 2.08 – 1.97 (m, 2H); 1.81 – 1.70 (m, 2H); 1.70 – 1.59 (m, 2H); 1.58 – 1.46 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 155.8; 149.4; 122.7; 45.2; 33.9; 25.5.



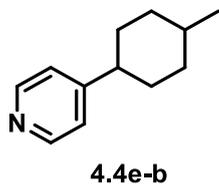
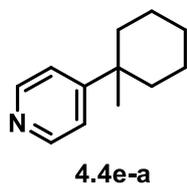
4-cycloheptylpyridine (4.4c): o composto **4.4c** (composto reportado)^[152] foi obtido com 67% de rendimento (0,34 mmol, 58,7 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento B e usando cicloheptano (152 μL , 1,25 mmol, 2,5 equiv.) como

substrato. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de tolueno/acetato de etila (95: 5) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.40 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H); 7.03 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H); 2.63 – 2.53 (m, 1H); 1.86 – 1.78 (m, 2H); 1.78 – 1.69 (m, 2H); 1.68 – 1.43 (m, 8H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 158.5; 149.7; 122.3; 46.2; 35.9, 27.8, 27.1.

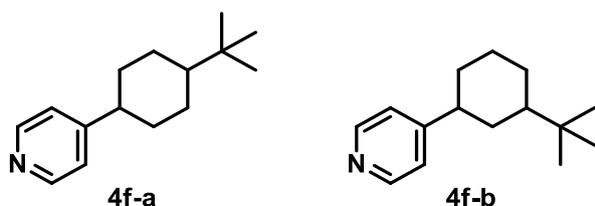


4-cyclooctylpyridine (**4.4d**): o composto **4.4d** (composto reportado)^[153] foi obtido com 71% de rendimento (0,36 mmol, 66,9 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento B e usando ciclooctano (169 μ L, 1,25 mmol, 2,5 equiv.) como

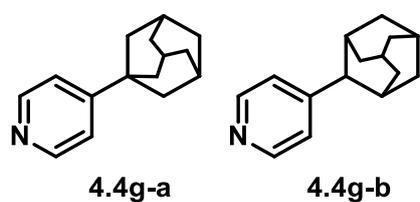
substrato. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de tolueno/acetato de etila (95: 5) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,39 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H); 7,03 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H); 2,73 – 2,61 (m, 1H); 1,82 – 1,43 (m, 14H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 158,8; 149,7; 122,5; 44,0; 33,7; 26,8; 26,2; 25,8.



4-(1-methylcyclohexyl)pyridine (**4.4e-a**) and *4-(4-methylcyclohexyl)pyridine* (**4.4e-b**): os compostos **4.4e-a** e **4.4e-b** (compostos reportados)^[94] foram obtidos como uma mistura inseparável de regioisômeros (1:1 r.r.) com 63% de rendimento (0,32 mmol, 55,2 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento B e usando metil-cicloexano (160 μ L, 1,25 mmol, 2,5 equiv.) como substrato. A mistura foi obtida após coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de DCM/MeOH (99,5: 0,5) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,63–8,39 (m, 3,4H); 7,29–7,25 (m, 2,4H); 7,18–7,05 (m, 1,8H); 2,87–2,75 (m, 0,1H); 2,52 (dt, $J = 12,0, 3,2$ Hz, 0,5H); 2,48–2,37 (m, 0,2H); 2,12–1,70 (m, 7,4H); 1,66–1,51 (m, 5,3H); 1,51–1,25 (m, 7H); 1,17 (s, 3H); 1,14–0,98 (m, 1,6H); 0,95 (d, $J = 6,5$ Hz, 1,9H); 0,66 (d, $J = 6,5$ Hz, 0,7H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 159,0; 155,6; 149,8; 149,7; 124,0; 121,0; 52,0; 43,7; 42,1; 38,0; 37,3; 37,2; 37,0; 35,4; 35,2; 34,9; 34,6; 33,4; 33,0; 32,9; 32,2; 31,5; 30,0; 26,5; 26,4; 26,3; 26,1; 22,7; 22,6; 22,4; 20,6.

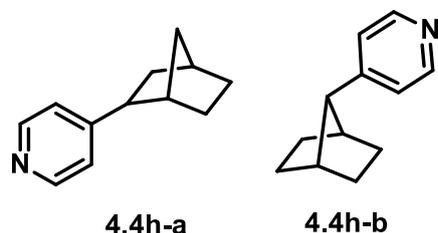


4-(4-(*tert*-butyl)cyclohexyl)pyridine (**4.4f-a**) and 4-(3-(*tert*-butyl)cyclohexyl)pyridine (**4.4f-b**): os compostos **4.4f-a** e **4.4f-b** (compostos não reportados) foram obtidos como uma mistura inseparável de regioisômeros (2,3:1 r.r., respectivamente) com 50% de rendimento (0,25 mmol, 54,1 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento B e usando *tert*-butilcicloexano (845 μ L, 5 mmol, 10 equiv.) como substrato. A mistura foi obtida após coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de DCM/MeOH (99,5: 0,5) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,48 (bs, 2H); 7,15–7,07 (m, 2H); 2,47 (dt, $J = 11,6, 3,3$ Hz, 0,8H); 2,42 (dt, $J = 12,1, 3,1$ Hz, 0,2H); 1,97–1,79 (m, 4H); 1,46–1,24 (m, 3H); 1,22–0,93 (m, 3,7H); 0,87 (s, 2,5H); 0,86 (s, 6H); 0,79 (s, 0,8H); 0,77 (s, 0,5H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 156,6; 156,4; 154,1; 149,6; 149,6; 149,6; 149,5; 142,0; 129,3; 128,5; 128,3; 126,8; 126,5; 122,4; 48,1; 48,0; 47,5; 44,3; 43,8; 42,1; 36,6; 35,9; 34,7; 33,8; 33,2; 32,5; 32,4; 30,4; 29,8; 28,9; 27,5; 27,5; 27,4; 27,3; 27,2; 26,7; 26,6. HRMS (ESI): m/z calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_1$: 218,1909; encontrado: 218,1913.



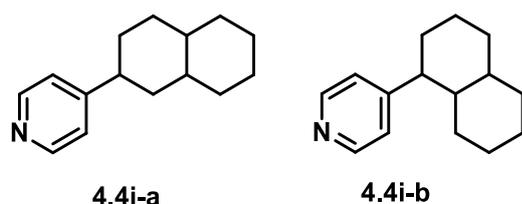
4-(adamantan-1-yl)pyridine (**4.4g-a**) and 4-(adamantan-2-yl)pyridine (**4.4g-b**): os compostos **4.4g-a** e **4.4g-b** (compostos reportados)^[94] foram obtidos como uma mistura inseparável de regioisômeros (94:6 r.r., respectivamente) com 63% de rendimento (0,32 mmol, 67,0 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento B e usando adamantano (170,3 mg, 1,25 mmol, 2,5 equiv.) como substrato. A mistura foi obtida após coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de DCM/MeOH (99,5: 0,5) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,51 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H); 7,23 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H); 2,96 (s, 0,07); 2,46 (s, 0,14); 2,11 (bs,

3H); 2,07–1,92 (m, 0,45H); 1,89 (bs, 6H); 1,78 (q, $J = 12,6$ Hz, 6H); 1,62–1,54 (m, 0,21H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 159,8, 149,7, 122,3, 120,3, 53,4, 46,4, 42,3, 38,8, 37,6, 36,5, 36,2, 31,9, 30,5, 28,7, 28,6, 27,8, 27,6.



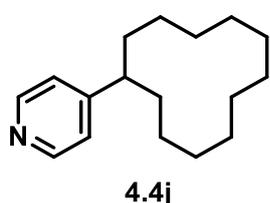
4-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)pyridine (4.4h-a) *4-(bicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)pyridine (4.4h-b)*: os compostos **4.4h-a** e **4.4h-b** (compostos reportados)^[154] foram obtidos como uma mistura inseparável de regioisômeros (95:5 r.r.,

respectivamente) com 51% de rendimento (0,26 mmol, 44,3 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento B e usando norbornano (120,2 mg, 1,25 mmol, 2,5 equiv.) como substrato. A mistura foi obtida após coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de DCM/MeOH (99,5:0,5) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,46 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H); 7,10 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H); 3,20–3,12 (m, 0,06H); 2,74–2,64 (m, 1H); 2,41–2,32 (m, 2H); 2,00–1,90 (m, 0,14H), 1,81–1,73 (m, 1H); 1,64–1,55 (m, 3H); 1,49–1,41 (m, 1H); 1,37–1,19 (m, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 156,2; 149,6; 149,3; 123,6; 122,5; 46,6; 45,4; 42,5; 42,2; 42,0; 40,4; 38,5; 37,3; 36,7; 36,6; 36,1; 33,6; 30,7; 30,3; 29,9; 28,7; 22,9.



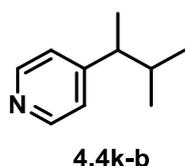
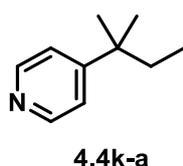
4-(decahydronaphthalen-2-yl)pyridine (4.4i-a) and *4-(decahydronaphthalen-1-yl)pyridine (4.4i-b)*: os compostos **4.4i-a** e **4.4i-b** (compostos não reportados) foram obtidos como uma mistura inseparável de regioisômeros (3:2 r.r., respectivamente) com 36% de rendimento (0,18 mmol, 38,1 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento B e usando decahidronaftaleno (193 μL , 1,25 mmol, 2,5 equiv.) como substrato. A mistura foi obtida após coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de pentano/acetato de etila (95:5 a 90:10) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,46 (bs, 4H); 7,10 (d, $J =$

5,4 Hz, 2H); 7,05 (d, $J=5,4$ Hz, 2H); 2,55 (tt, $J = 12,1, 3,4$ Hz, 1H); 2,16 (td, $J = 10,9, 3,7$ Hz, 1H); 1,91–1,54 (m, 15H); 1,50–1,35 (m, 4H); 1,34–0,90 (m, 18H); 0,74 (dq, $J = 12,7, 3,7$ Hz, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 156,2; 149,6; 149,3; 123,6; 122,5; 46,6; 45,4; 42,5; 42,2; 42,0; 40,4; 38,5; 37,3; 36,7; 36,6; 36,1; 33,6; 30,7; 30,3; 29,9; 28,7; 22,9, 156,3, 155,4, 149,6, 149,6, 123,2, 122,3, 50,58, 47,2, 43,7, 43,1, 43,0, 42,8, 40,7, 35,1, 34,2, 34,0, 33,8, 33,8, 33,6, 33,3, 31,0, 26,6, 26,5, 26,5, 26,2. HRMS (EI): m/z calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}$: 215,1674; encontrado: 215,1667.



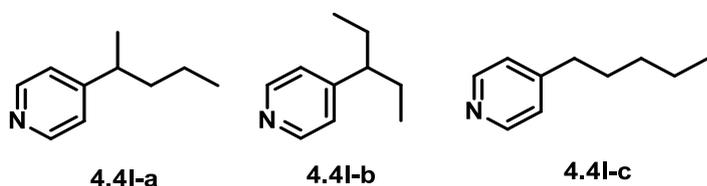
4-cyclododecylpyridine (4.4j): o composto **4.4j** (composto reportado)^[153] foi obtido com 39% de rendimento (0,20 mmol, 48,1 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento B e usando ciclooctano (210,4 mg, 1,25 mmol, 2,5 equiv.) como

substrato. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de DCM/MeOH (99,5:0,5) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,46 (bs, 2H); 7,09 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H); 2,73 (p, $J = 6,3$ Hz, 1H); 1,84–1,71 (m, 2H); 1,53–1,14 (m, 20H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 156,4; 149,5; 123,2; 39,4; 30,7; 23,8; 23,6; 23,4; 23,2; 22,4.

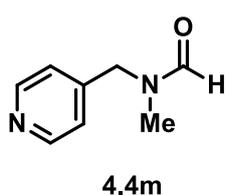


4-(tert-pentyl)pyridine (4.4k-a) and 4-(3-methylbutan-2-yl)pyridine (4.4k-b): os compostos **4.4k-a** e **4.4k-b** (compostos reportados)^[155] foram obtidos como uma mistura inseparável de regioisômeros (9:1 r.r., respectivamente) com 56% de rendimento (0,28 mmol, 42,0 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento B e usando isopentano (582 μL , 5 mmol, 10 equiv.) como substrato. A mistura foi obtida após coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de DCM/MeOH (99,5:0,5) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,49 (m, 2H); 7,20 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H); 7,06 (d, $J = 5,6$ Hz, 0,2H); 2,40 (pent, $J = 7,5$ Hz,

0,1H); 1,76 (h, $J = 6,8$ Hz, 0,1H); 1,62 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,25 (s, 6H); 1,20 (d, $J = 7,0$ Hz; 0,4H); 0,91 (d, $J = 6,6$ Hz, 0,4H); 0,74 (d, $J = 6,7$ Hz, 0,4H); 0,66 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 158,5; 155,9; 149,4; 149,4; 123,2; 121,4; 46,2; 37,9; 36,1; 33,8; 27,6; 20,9; 19,8; 17,9; 8,9.

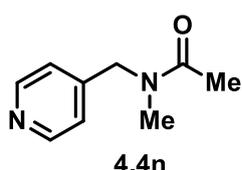


4-(pentan-2-yl)pyridine (4.4l-a), *4-(pentan-3-yl)pyridine (4.4l-b)* and *4-pentylpyridine (4.4l-c)*: os compostos **4.4l-a**, **4.4l-b** e **4.4l-c** (compostos não reportados) foram obtidos como uma mistura inseparável de regioisômeros (5:4:1 r.r., respectivamente) com 45% de rendimento (0,22 mmol, 33,8 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento B e usando pentano (573 μL , 5 mmol, 10 equiv.) como substrato. A mistura foi obtida após coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de DCM/MeOH (99,5:0,5) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,63–8,35 (m, 2,7H); 7,21 (d, $J = 5,0$ Hz, 0,2H); 7,09 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H); 7,05 (d, $J = 5,0$ Hz, 0,8H); 2,67 (h, $J = 7,1$ Hz, 1H); 2,58 (t, $J = 7,7$ Hz, 0,1H); 2,35–2,23 (m, 0,4H); 1,75–1,60 (m, 1H); 1,59–1,48 (m, 2,6H); 1,31–1,11 (m, 6H); 0,86 (t, $J = 7,3$ Hz; 3H); 0,75 (t, $J = 7,3$ Hz, 2,1H); 0,66 (t, $J = 7,6$ Hz, 0,2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 156,7; 154,9; 149,6; 149,5; 129,3; 128,5; 126,8; 123,4; 122,6; 49,1; 39,8; 39,1; 37,9; 36,2; 35,2; 31,3; 29,9; 28,5; 27,6; 22,4; 21,4; 20,5; 14,0; 13,9; 11,9; 8,9, HRMS (ESI): m/z calcd para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_1$: 150,1283; encontrando: 150,1283.

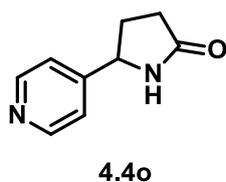


N-methyl-N-(pyridin-4-ylmethyl)formamide (4.4m): o composto **4.4m** (composto reportado)^[156] foi obtido com 43% de rendimento (0,22 mmol, 32,3 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento B e usando *N,N*-dimetilformamida (389 μL , 5 mmol, 10 equiv.) como substrato. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de DCM/MeOH (99:1)

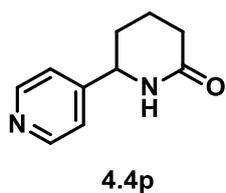
como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,57, 8,53 (cada bs, total 2H); 8,22, 8,16 (cada s, total 1H); 7,12, 7,10 (cada d, $J = 5,9$ Hz, total 2H); 4,48, 4,38 (cada s, total 2H); 2,86, 2,77 (cada s, total 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 162,8, 162,7; 150,2, 150,0; 145,0, 144,9; 129,2, 128,5; 122,7, 122,0; 52,2, 46,8; 34,2, 29,7.



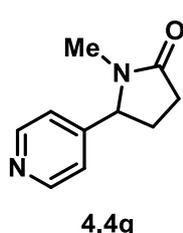
N-methyl-*N*-(pyridin-4-ylmethyl)acetamide (**4.4n**): o composto **4.4n** (composto não reportado) foi obtido com 55% de rendimento (0,28 mmol, 45,5 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento B e usando *N,N*-dimetilacetamida (116 μL , 1,25 mmol, 2,5 equiv.) como substrato. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de DCM/MeOH (99:1) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,59, 8,53 (cada d, $J = 5,5$ Hz, total 2H); 7,11, 7,08 (cada d, $J = 5,5$ Hz, total 2H); 4,55, 4,50 (cada s, total 2H); 2,94, 2,93 (cada s, total 3H); 2,16, 2,07 (cada s, total 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170,9; 150,4, 150,0; 146,3, 145,8; 122,6, 121,1; 53,3, 49,9; 36,0, 34,0; 21,6, 21,3. HRMS (ESI): m/z calcd para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_1$: 165,1028; encontrado: 165,1025.



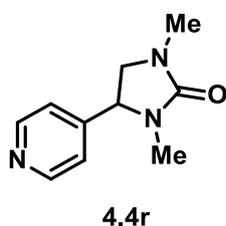
5-(pyridin-4-yl)pyrrolidin-2-one (**4.4o**): o composto **4.4o** (composto não reportado) foi obtido com 53% de rendimento (0,26 mmol, 43,2 mg) como um sólido marrom seguindo o procedimento B e usando pirrolidin-2-ona (96 μL , 1,25 mmol, 2,5 equiv.) como substrato. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de pentano/DCM/MeOH (4:5,5:0,5) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,54 (bs, 2H); 7,70 (bs, 1H); 7,19 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H); 4,72 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H); 2,64–2,53 (m, 1H); 2,42–2,35 (m, 2H); 1,93–1,83 (m, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 179,1; 151,6; 150,1; 120,4; 56,9; 30,3; 29,9. HRMS (ESI): m/z calcd para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_1$: 163,0871; encontrado: 163,0866.



6-(pyridin-4-yl)piperidin-2-one (4.4p): o composto **4.4p** (composto não reportado) foi obtido com 55% de rendimento (0,28 mmol, 48,6 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento B e usando piperidin-2-ona (123,9 mg, 1,25 mmol, 2,5 equiv.) como substrato. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de DCM/MeOH (99:1) como eluente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,62 (bs, 2H); 7,24 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H); 6,10 (bs, 1H); 4,58 (dd, *J* = 7,5; 5,5 Hz, 1H); 2,50–2,42 (m, 2H); 2,20–2,11 (m, 1H); 1,88–1,78 (m, 2H); 1,73–1,66 (m, 1H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172,3; 151,4; 150,3; 121,0; 56,6; 31,4; 31,3; 19,2. HRMS (ESI): *m/z* calcd para C₁₀H₁₂N₂O₁: 177,1028; encontrado: 177,1029.

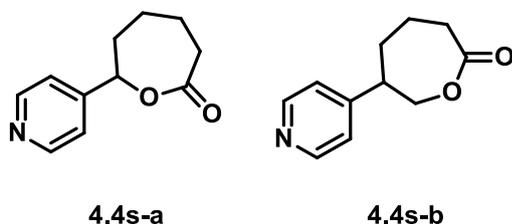


1-methyl-5-(pyridin-4-yl)pyrrolidin-2-one (4.4q): o composto **4.4q** (composto não reportado) foi obtido com 55% de rendimento (0,28 mmol, 48,6 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento B e usando 1-metil-pirrolidin-2-ona (120 μL, 1,25 mmol, 2,5 equiv.) como substrato. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de pentano/DCM/MeOH (4:5,5:0,5) como eluente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,57 (bs, 2H); 7,08 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H); 4,47 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H); 2,66 (s, 3H); 2,52–2,38 (m, 3H); 1,86–1,73 (m, 1H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 175,4; 150,4; 150,1; 121,1; 63,4; 29,5; 28,3; 27,7. HRMS (ESI): *m/z* calcd para C₁₀H₁₂N₂O₁: 177,1028; encontrado: 177,1029.

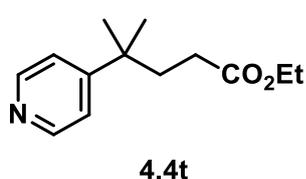


1,3-dimethyl-4-(pyridin-4-yl)imidazolidin-2-one (4.4r): o composto **4.4r** (composto não reportado) foi obtido com 23% de rendimento (0,12 mmol, 21,8 mg) como um óleo incolor seguindo o procedimento B e usando 1,3-dimetilimidazolidin-2-ona (135 μL, 1,25 mmol, 2,5 equiv.) como substrato. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de DCM/MeOH (99,5:0,5 a 98:2) como eluente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,61 (bs, 2H); 7,22

(d, $J = 5,7$ Hz, 2H); 4,36 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H); 3,67 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H); 3,01 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H); 2,81 (s, 3H); 2,64 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 161,5; 150,4; 148,6; 121,7; 59,5; 53,3; 31,2; 29,9. HRMS (ESI): m/z calcd para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_1$: 192,1137; encontrado: 192,1135.

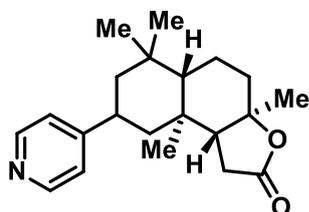


7-(pyridin-4-yl)oxepan-2-one (**4.4s-a**) and 6-(pyridin-4-yl)oxepan-2-one (**4.4s-b**): os compostos **4.4s-a** e **4.4s-b** (compostos não reportados) foram obtidos como uma mistura inseparável de regioisômeros (1:1 r.r.) com 23% de rendimento (0,12 mmol, 22,1 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento B e usando oxapan-2-ona (554 μL , 5 mmol, 10 equiv.) como substrato. A mistura foi obtida após coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de DCM/MeOH (99,5:0,5) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,63–8,45 (m, 2H); 7,15–7,06 (m, 2H); 4,43 – 4,35 (m, 1H); 4,35–4,25 (m, 1H); 3,10–2,70 (m, 3H); 2,18–1,76 (m, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 175,0; 173,6; 153,8; 153,3; 150,2; 150,1; 122,0; 121,6; 68,9; 67,6; 46,3; 40,4; 39,8; 36,8; 35,8; 33,3; 29,4; 28,7. HRMS (ESI): m/z calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_1\text{O}_1$: 192,1025; encontrado: 192,1023.



Ethyl 4-methyl-4-(pyridin-4-yl)pentanoate (**4.4t**): o composto **4.4t** (composto não reportado) foi obtido com 38% de rendimento (0,19 mmol, 42,5 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento B, usando 4-metil-pentanoato de etila (829 μL , 5 mmol, 10 equiv.) como substrato e tempo de residência de 30 minutos. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de DCM/MeOH (99,5:0,5) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,50 (bs, 2H); 7,20 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H); 4,01 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 2,04 – 1,90 (m, 4H); 1,27 (s, 6H); 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

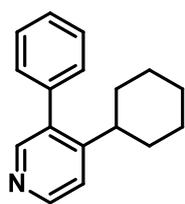
NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173,3; 157,2; 149,7; 121,2; 60,3; 38,0; 37,2; 29,9; 27,8; 14,0. HRMS (ESI): *m/z* calcd para C₁₃H₁₉N₁O₂: 222,1494; encontrado: 222,1490.



4.4u

(3a*R*,5a*S*,9a*S*,9b*R*)-3a,6,6,9a-tetramethyl-8-(pyridin-4-yl)decahydronaphtho[2,1-*b*]furan-2(3a*H*)-one (4.4u): o composto 4.4u (composto não reportado) foi obtido com 28% de rendimento (0,14 mmol, 45,1 mg) como um sólido branco seguindo o procedimento B, usando *sclareolide*

(313 mg, 1,25 mmol, 2,5 equiv.) como substrato. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de DCM/MeOH (99,5:0,5) como eluente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,52 (bs, 2H); 7,13 (bs, 2H); 2,95 (tt, *J* = 12,7, 3,2 Hz, 1H); 2,47–2,36 (m, 1H); 2,22 (dd, *J* = 16,2, 6,4 Hz, 1H); 2,12 (dt, *J* = 11,9, 3,1 Hz, 1H); 2,04 (dd, *J* = 14,7, 6,4 Hz, 1H); 1,99–1,91 (m, 1H); 1,73 (td, *J* = 12,5, 4,0, 1H); 1,67–1,56 (m, 2H); 1,43–1,38 (m, 1H); 1,36 (s, 3H); 1,28–1,14 (m, 3H); 1,05 (s, 3H); 0,99–0,94 (m, 6H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176,3; 154,9; 149,8; 122,5; 86,0; 58,9; 56,3; 48,9; 46,1; 38,6; 36,8; 35,1; 34,0; 33,0; 28,6; 21,6; 21,3; 20,4; 15,7. HRMS (ESI): *m/z* calcd para C₂₁H₂₉N₁O₂: 328,2277; encontrado: 328,2270.



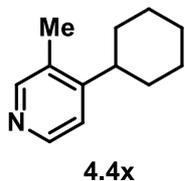
4.4v

4-cyclohexyl-3-phenylpyridine (4.4v): o composto 4.4v (composto reportado)^[94] foi obtido com 42% de rendimento (0,21 mmol, 49,8 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento B, usando composto 4.1b (0,5 mmol) e cicloexano (541 μL, 5 mmol, 10 equiv.) como substratos. O composto foi purificado por coluna

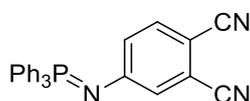
cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de cicloexano/acetato de etila (99:1 a 93:7) como eluente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,49 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,50–7,35 (m, 3H); 7,30–7,19 (m, 2H, 1H); 2,65 (tt, *J* = 12,6, 12,1, 3,5 Hz, 2H); 1,76–1,62 (m, 5H), 1,46–1,33 (m, 2H), 1,29–1,08 (m, 3H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153,9; 150,3; 148,6; 138,0; 129,4; 128,5; 128,3; 127,5; 126,5; 121,3; 39,6; 33,8; 26,4; 25,9.



3-bromo-4-cyclohexylpyridine (4.4w): o composto **4.4w** (composto reportado)^[94] foi obtido com 53% de rendimento (0,27 mmol, 63,3 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento B, usando composto **4.1c** (0,5 mmol) e cicloexano (135 μ L, 1,25 mmol, 2,5 equiv.) como substratos. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de pentano/acetato de etila (99:1 a 93:7) como eluente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.64 (s, 1H); 8.41 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H); 7.16 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H); 2.91 (tt, $J = 11.6, 3.1$ Hz, 1H); 1.93–1.83 (m, 4H); 1.79 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H); 1.52–1.19 (m, 6H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.8; 151.8; 148.4; 123.0; 122.4; 42.8; 32.3; 26.4; 25.9.

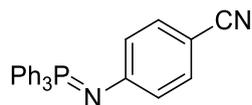


4-cyclohexyl-3-methylpyridine (4.4x): o composto **4.4x** (composto reportado)^[94] foi obtido com 48% de rendimento (0,24 mmol, 42,0 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento B, usando composto **4.1d** (0,5 mmol) e cicloexano (135 μ L, 1,25 mmol, 2,5 equiv.) como substratos. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de pentano/acetato de etila (99,5:0,5) como eluente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,35 (d, 1H, 1H); 7,10 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H); 2,67 (tt, $J = 11,0, 3,1$ Hz, 1H); 2,29 (s, 3H); 1,93–1,75 (m, 6H); 1,49–1,32(m, 4H); 1,31–1,22 (m, 1H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154,4; 150,6; 147,7; 130,7; 39,8; 32,7; 26,8; 26,1; 16,0.

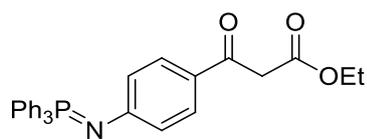


4-((triphenylphosphoranylidene)amino)phthalonitrile (5.51a): O composto **5.51a** (composto não reportado) foi obtido com 82% de rendimento (0,41 mmol, 165,2 mg) como um sólido branco seguindo o procedimento D. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/DCM/acetato de etila (5:3:2) como eluente. mp: 194/195 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,70 (dd, $J = 12,0, J = 7,9$ Hz, 6H), 7,65 – 7,58 (m, 3H), 7,52 (dt,

$J = 7,7, J = 3,0$ Hz, 6H), 7,29 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 157,2, 134,0, 132,7 ($J = 2,1$ Hz), 132,4 ($J = 10,5$ Hz), 129,2 ($J = 12,1$ Hz), 128,5 ($J = 100,7$ Hz), 127,6 ($J = 20,7$ Hz), 126,7 ($J = 19,0$ Hz), 117,5, 116,6, 116,1, 100,8. ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) = 8,3. HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]$ calcd para $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{P}$, 404,1317; encontrado, 404,1312.

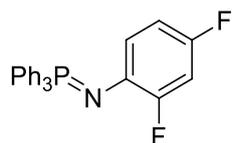


4-((triphenylphosphoranylidene)amino)benzonitrile (5.51b): O composto **5.51b** (composto reportado)^[157] foi obtido com 90% de rendimento (0,45 mmol, 170,6 mg) como um sólido amarelo seguindo o procedimento D. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/DCM/acetato de etila (6:2:2) como eluente. mp: 193194 °C (lit.^[157] 192–193 °C). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,72 (dd, $J = 12,3, J = 8,0$ Hz, 6H), 7,60 – 7,52 (m, 3H), 7,48 (dt, $J = 7,4, J = 2,6$ Hz, 6H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 156,2, 133,0, 132,5 ($J = 9,6$ Hz), 132,3 (d, $J = 2,1$ Hz), 129,6 (d, $J = 99,6$ Hz), 128,9 (d, $J = 12,2$ Hz), 123,4 (d, $J = 18,9$ Hz), 121,1, 98,5. ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) = 6,3.



ethyl 3-oxo-3-(4-((triphenylphosphoranylidene)amino)phenyl)propanoate (5.51c): O composto **5.51c** (composto não reportado) foi obtido com 33% de rendimento (0,16 mmol, 76,2 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento D. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/tolueno/acetato de etila (5:2:3) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,73 (dd, $J = 12,1, J = 8,1$ Hz, 6H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,60 – 7,53 (m, 3H), 7,52 – 7,44 (m, 6H), 6,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H),

4,18 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 190,5, 168,5, 158,5, 132,6 (d, $J = 9,6$ Hz), 132,2 (d, $J = 2,1$ Hz), 130,3, 129,7 (d, $J = 99,2$ Hz), 128,9 (d, $J = 12,1$ Hz), 125,4, 122,8 (d, $J = 19,0$ Hz), 61,2, 45,5, 14,1. ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) = 6,5. HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]$ calcd para $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{P}$, 468,1728; encontrado, 468,1733.

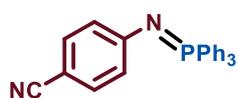


2,4-difluoro-N-(triphenylphosphoranylidene)aniline (5.51d): O composto **5.51d** (composto não reportado) foi obtido com 72% de rendimento (0,36 mmol, 140,2 mg) como um sólido amarelo seguindo o procedimento D e usando 8 equivalentes de trifetilfosfina. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/DCM/acetato de etila (6:2:2) como eluente. mp: 110–111 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,73 (dd, $J = 12,1$, $J = 8,0$ Hz, 6H), 7,57 – 7,49 (m, 3H), 7,44 (dt, $J = 7,6$, $J = 2,5$ Hz, 6H), 6,72 – 6,61 (m, 2H), 6,49 (t, $J = 8,0$, $J = 1,9$ Hz, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 155,2 (dt, $J = 243,6$, 12,9 Hz), 153,8 (dd, $J = 237,4$, 10,9 Hz), 133,7 (d, $J = 13,2$ Hz), 131,4 (d, $J = 9,8$ Hz), 130,6 (d, $J = 2,1$ Hz), 130,2 (d, $J = 100,5$ Hz), 127,5 (d, $J = 12,1$ Hz), 123,8 (ddd, $J = 13,6$, 8,2, 4,2 Hz), 109,0 (dd, $J = 21,1$, $J = 3,3$ Hz), 102,5 (t, $J = 25,6$ Hz). ^{19}F NMR (376,5 MHz, CDCl_3) = -120,7, -125,0. ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) = 5,5. HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]$ calcd para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NP}$, 390,1223; encontrado, 390,1225.



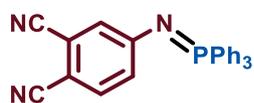
2,4,6-trifluoro-N-(triphenylphosphoranylidene)aniline (5.51e): O composto **5.51e** (composto não reportado) foi obtido com 88% de rendimento (0,44 mmol, 180,0 mg) como um sólido amarelo seguindo o procedimento D e usando 8 equivalentes de trifetilfosfina. O composto foi purificado por coluna

cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de hexano/acetato de etila (9:1) como eluente. mp: 98–99 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,72 (dd, $J = 12,2$, $J = 8,1$ Hz, 6H), 7,56 – 7,48 (m, 3H), 7,43 (dt, $J = 8,0$, 2,6 Hz, 6H), 6,48 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 158,9 – 156,0 (m), 153,4 (dt, $J = 237,5$, 14,0 Hz), 132,5 (d, $J = 9,8$ Hz), 131,7 (d, $J = 2,1$ Hz), 131,6 (d, $J = 102,3$ Hz), 128,4 (d, $J = 12,2$ Hz), 124,0 (m), 99,4 (m). ^{19}F NMR (376,5 MHz, CDCl_3) = -119,4, -124,3. ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) = 7,5. HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]$ calcd para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NP}$, 408,1129; encontrado, 408,1131.



5.3a

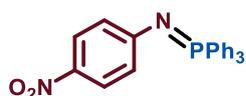
4-((triphenylphosphoranylidene)amino)benzonitrile (**5.3a**): O composto **5.3a** (composto reportado)^[157] foi obtido com 92% de rendimento (0,46 mmol, 174,0 mg) como um sólido amarelo seguindo o procedimento F. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de pentano/acetato de etila (9,5:0,5 a 8:2) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,64 (dd, $J = 12,1$, $J = 7,3$ Hz, 6H), 7,53 – 7,45 (m, 3H), 7,40 (dt, $J = 7,5$, $J = 2,8$ Hz, 6H), 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 156,6, 133,0 (d, $J = 1,5$ Hz), 132,5 ($J = 9,7$ Hz), 132,3 (d, $J = 2,8$ Hz), 129,6 (d, $J = 99,9$ Hz), 128,9 (d, $J = 12,2$ Hz), 123,3 (d, $J = 18,9$ Hz), 121,0, 98,5. ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) = 6,1.



5.3b

4-((triphenylphosphoranylidene)amino)phthalonitrile (**5.3b**): O composto **5.3b** (composto não reportado) foi obtido com 86% de rendimento (0,43 mmol, 173,3 mg) como um sólido branco seguindo o procedimento F. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de

hexano/DCM/acetato de etila (6:2:2) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (dd, $J = 12,3$, $J = 8,1$ Hz, 6H), 7,61 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 7,52 (dt, $J = 7,7$, $J = 2,8$ Hz, 6H), 7,29 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 8,6$, 2,0 Hz, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 157,1, 135,1, 132,7 (d, $J = 2,0$ Hz), 132,4 (d, $J = 10,0$ Hz), 129,0 (d, $J = 12,6$ Hz), 128,4 (d, $J = 100,6$ Hz), 128,1 (d, $J = 45,5$ Hz), 126,6 (d, $J = 18,4$ Hz), 117,5, 116,6, 116,1, 100,7. ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) = 8,3.



5.3c

N-(4-nitrophenyl)-1,1,1-triphenyl- λ^5 -phosphanimine (**5.3c**): O composto **5.3c** (composto reportado) foi obtido com 89% de rendimento (0,44 mmol, 177,1 mg) como um sólido branco seguindo o procedimento F. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de pentano/acetato de etila (9:1 a 8:2) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,91 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,77 – 7,68 (m, 6H), 7,63 – 7,56 (m, 3H), 7,50 (dt, $J = 7,6$, 3,0 Hz, 6H), 6,68 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 159,9, 138,0, 132,5 (d, $J = 9,7$ Hz), 132,4 ($J = 2,8$ Hz), 129,2 (d, $J = 100,0$ Hz), 129,0 (d, $J = 12,3$ Hz), 125,5 (d, $J = 1,8$ Hz), 122,2 (d, $J = 19,1$ Hz). ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) = 7,3.



5.3d

N-(3-nitrophenyl)-1,1,1-triphenyl- λ^5 -phosphanimine (**5.3d**): O composto **5.3d** (composto reportado) foi obtido com 78% de rendimento (0,39 mmol, 155,4 mg) como um sólido branco seguindo o procedimento F. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de pentano/acetato

de etila (9:1 a 8:2) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,83 – 7,71 (m, 6H), 7,60 – 7,51 (m, 4H), 7,51 – 7,43 (m, 7H), 7,13 – 7,02 (m, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 152,7, 148,9, 132,5 (d, $J = 9,8$ Hz), 132,1 ($J = 2,8$ Hz), 129,8 (d, $J = 99,7$ Hz), 129,6, 129,5, 128,8 (d, $J = 12,2$ Hz), 117,1 (d, $J = 18,3$ Hz), 112,0. ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) = 5,7.



N-(2-chloro-3-nitro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-1,1,1-triphenyl- λ^5 -

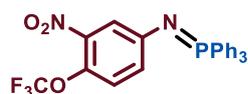
phosphanimine (**5.3e**): O composto **5.3e** (composto não reportado) foi obtido com 48% de rendimento (0,24 mmol, 120,2 mg) como um sólido branco seguindo o procedimento F. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de pentano/acetato de etila (9:1 a 8:2) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,80 (dd, $J = 12,3, 7,6$ Hz, 6H), 7,60 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 7,52 (td, $J = 7,4, 2,5$ Hz, 6H), 7,13 (s, 1H), 6,65 (s, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 151,1 (d, $J = 3,2$ Hz); 150,2 (d, $J = 2,6$ Hz); 132,6; 132,5 (d, $J = 10,2$ Hz); 129,0 (d, $J = 101,8$ Hz); 129,0 (d, $J = 12,4$ Hz); 128,4 (q, $J = 33,3$ Hz); 124,0 (d, $J = 25,6$ Hz); 123,0 (q, $J = 272,8$ Hz); 119,5 – 119,1 (m); 108,4 (q, $J = 3,8$ Hz). ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) = 7,0. HRMS (m/z): [M] calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$, 500,0668; encontrado, 500,0662.



N-(5-nitro-2-(trifluoromethoxy)phenyl)-1,1,1-triphenyl- λ^5 -*phosphanimine*

(**5.3fa**): O composto **5.3fa** (composto não reportado) foi obtido com 25% de rendimento (0,12 mmol, 57,9 mg) como um sólido branco seguindo o procedimento F. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de pentano/acetato de etila (9:1 a 8:2) como eluente. ^1H

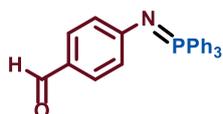
NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,82 – 7,74 (m, 6H), 7,62 – 7,54 (m, 3H), 7,54 – 7,46 (m, 6H), 7,43 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 2,7, 1,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,8, 1,0 Hz, 1H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 148,1 (d, J = 21 Hz); 146,0 (d, J = 66,7 Hz); 132,5 (d, J = 9,9 Hz); 132,3 (d, J = 2,8 Hz); 129,4 (d, J = 101,1 Hz); 128,9 (d, J = 12,3 Hz); 120,8 (q, J = 257,4 Hz); 121,8; 119,1; 116,9 (d, J = 11,2 Hz); 111,7. HRMS (m/z): [M] calcd para C₂₅H₁₈F₃N₂O₃P, 482,1007; encontrado, 482,1017.



5.3fb

N-(3-nitro-4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1,1,1-triphenyl- λ^5 -phosphanimine

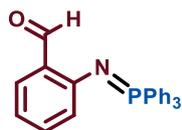
(**5.3fb**): O composto **5.3fb** (composto não reportado) foi obtido com 25% de rendimento (0,13 mmol, 62,7 mg) como um sólido branco seguindo o procedimento F. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de pentano/acetato de etila (9:1 a 8:2) como eluente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,77 – 7,69 (m, 6H), 7,58 (dt, J = 7,2, 1,3 Hz, 3H), 7,50 (dt, J = 7,5, 3,0 Hz, 6H), 7,21 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 151,6; 142,9; 132,4 (d, J = 9,7 Hz); 132,3 (d, J = 2,8 Hz); 131,4 (q, J = 2,0 Hz); 129,4 (d, J = 100,2 Hz); 128,9 (d, J = 12,0 Hz); 123,7; 127,7 (d, J = 17,8 Hz); 120,4 (q, J = 258,0 Hz); 118,5 (d, J = 18,9 Hz). HRMS (m/z): [M] calcd para C₂₅H₁₈F₃N₂O₃P, 482,1007; encontrado, 182,1009.



5.3g

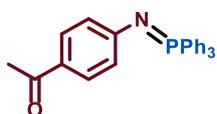
4-((triphenyl- λ^5 -phosphanylidene)amino)benzaldehyde (**5.3g**): O composto **5.3g** (composto reportado) foi obtido com 84% de rendimento (0,42 mmol, 160,2 mg) como um sólido branco seguindo o procedimento F. O composto foi purificado

por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de pentano/acetato de etila (9:1 a 8:2) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,68 (s, 1H), 7,74 (dd, $J = 12,2, 7,3$ Hz, 6H), 7,62 – 7,42 (m, 11H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 190,5; 159,2, 132,5 (d, $J = 9,9$ Hz); 132,2 (d, $J = 2,7$ Hz); 129,6 (d, $J = 99,8$ Hz), 128,9 (d, $J = 12,1$ Hz); 126,5; 123,1 (d, $J = 19,0$ Hz); 114,0. ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) = 29,2 ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$), 6,4.



5.3i

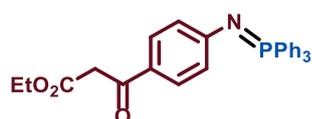
2-((triphenyl- λ^5 -phosphanylidene)amino)benzaldehyde (5.3i): O composto **5.3i** (composto reportado) foi obtido com 24% de rendimento (0,12 mmol, 45,8 mg) como um sólido branco seguindo o procedimento F. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de pentano/acetato de etila (9,5:0,5 a 8:2) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11,08 (s, 1H), 7,75 (dd, $J = 11,9, 7,8$ Hz, 6H), 7,67 (dd, $J = 11,9, 7,7$ Hz, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 3H), 7,50 – 7,43 (m, 6H), 7,03 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,65 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 193,9; 155,2, 134,6, 132,5 (d, $J = 9,9$ Hz); 132,0 (d, $J = 2,6$ Hz); 130,4 (d, $J = 100,6$ Hz), 128,8 (d, $J = 12,0$ Hz); 128,0 (d, $J = 2,2$ Hz); 126,5; 123,1 (d, $J = 10,9$ Hz); 117,0. ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) = 29,2 ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$), 3,9.



5.3j

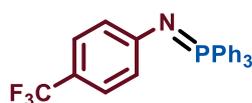
1-(4-((triphenyl- λ^5 -phosphanylidene)amino)phenyl)ethan-1-one (5.3j): O composto **5.3j** (composto reportado) foi obtido com 70% de rendimento (0,35 mmol, 138,3 mg) como um sólido branco seguindo o procedimento F. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de pentano/acetato de etila (9,5:0,5 a 8:2) como eluente. ^1H NMR (400 MHz,

CDCl₃): δ 7,78 – 7,71 (m, 6H), 7,66 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,58 – 7,53 (m, 3H), 7,50 – 7,44 (m, 6H), 6,76 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 196,7; 157,6, 132,5 (d, $J = 9,6$ Hz); 132,1 (d, $J = 2,8$ Hz); 129,9 (d, $J = 1,8$ Hz); 129,8 (d, $J = 99,5$ Hz), 128,8 (d, $J = 12,2$ Hz); 126,7; 122,6 (d, $J = 18,8$ Hz); 26,0. ³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) = 29,2 (Ph₃P=O), 6,1.



5.3k

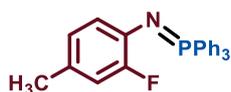
ethyl 3-oxo-3-(4-((triphenyl- λ^5 -phosphanylidene)amino)phenyl)propanoate (5.3k): O composto **5.3k** (composto reportado) foi obtido com 50% de rendimento (0,25 mmol, 116,9 mg) como um sólido branco seguindo o procedimento F. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de pentano/acetato de etila (9:1 a 7:3) como eluente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,73 (dd, $J = 12,1$, $J = 8,1$ Hz, 6H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,60 – 7,53 (m, 3H), 7,52 – 7,44 (m, 6H), 6,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,18 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 190,5, 168,5, 158,5, 132,6 (d, $J = 9,6$ Hz), 132,2 (d, $J = 2,1$ Hz), 130,3, 129,7 (d, $J = 99,2$ Hz), 128,9 (d, $J = 12,1$ Hz), 125,4, 122,8 (d, $J = 19,0$ Hz), 61,2, 45,5, 14,1. ³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) = 6,4.



5.3l, 88%

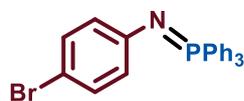
1,1,1-triphenyl-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)- λ^5 -phosphanimine (5.3l): O composto **5.3l** (composto reportado) foi obtido com 88% de rendimento (0,44 mmol, 185,3 mg) como um sólido branco seguindo o procedimento F. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de pentano/acetato de etila (9,5:0,5 a 8:2) como eluente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,80 – 7,70 (m, 6H), 7,60 – 7,52 (m, 3H), 7,51 – 7,44 (m, 6H), 7,23 (d,

$J = 8,3$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 154,9, 132,6 (d, $J = 9,8$ Hz), 132,0 (d, $J = 2,8$ Hz), 130,2 (d, $J = 99,5$ Hz), 128,8 (d, $J = 11,9$ Hz), 125,9 – 125,71 (m), 125,3 (d, $J = 270,4$ Hz), 122,7 (d, $J = 18,4$ Hz), 118,6 (q, $J = 32,1$ Hz). ^{19}F NMR (376,5 MHz, CDCl_3) = -60,8. ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) = 5,0.



5.3m

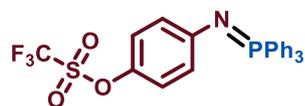
N-(2-fluoro-4-methylphenyl)-1,1,1-triphenyl- λ^5 -phosphanimine (**5.3m**): O composto **5.3m** (composto não reportado) foi obtido com 20% de rendimento (0,10 mmol, 38,5 mg) como um sólido branco seguindo o procedimento F. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de pentano/acetato de etila (9,5:0,5 a 8:2) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,80 – 7,70 (m, 6H), 7,54 – 7,48 (m, 3H), 7,47 – 7,40 (m, 6H), 6,76 – 6,66 (m, 2H), 6,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,19 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 156,7 (dd, $J = 239,7, 14,9$ Hz), 135,5 (d, $J = 12,8$ Hz), 132,5 (d, $J = 9,7$ Hz), 131,5 (d, $J = 2,8$ Hz), 131,5 (d, $J = 100,4$ Hz), 128,4 (d, $J = 12,1$ Hz), 127,5 (d, $J = 6,5$ Hz), 125,1 (dd, $J = 14,5, 3,7$ Hz), 124,2 (d, $J = 3,0$ Hz), 115,9 (d, $J = 20,9$ Hz), 20,4. ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) = 5,4, HRMS (m/z): [M] calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{FNP}$, 385,1396; encontrado, 385,1426.



5.3o

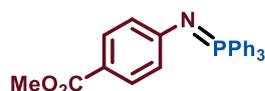
N-(4-bromophenyl)-1,1,1-triphenyl- λ^5 -phosphanimine (**5.3o**): O composto **5.3o** (composto reportado) foi obtido com 19% de rendimento (0,10 mmol, 41,1 mg) como um sólido branco seguindo o procedimento F. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de pentano/acetato de etila (9,5:0,5 a 8:2) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,77 – 7,68

(m, 6H), 7,59 – 7,51 (m, 3H), 7,50 – 7,42 (m, 6H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 150,0, 132,6 (d, $J = 9,6$ Hz), 131,9 (d, $J = 2,8$ Hz), 131,4, 130,2 (d, $J = 99,2$ Hz), 128,7 (d, $J = 12,1$ Hz), 124,9 (d, $J = 17,4$ Hz), 109,7.



5.3p

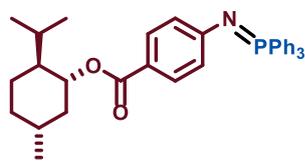
4-((triphenyl- λ^5 -phosphanylidene)amino)phenyl trifluoromethanesulfonate (5.3p): O composto **5.3p** (composto não reportado) foi obtido com 60% de rendimento (0,30 mmol, 150,4 mg) como um sólido branco seguindo o procedimento F. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de pentano/acetato de etila (9,5:0,5 a 8:2) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,76 – 7,69 (m, 6H), 7,59 – 7,53 (m, 3H), 7,50 – 7,44 (m, 6H), 6,87 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,72 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 151,4, 141,3, 132,6 (d, $J = 9,6$ Hz), 132,0 (d, $J = 2,9$ Hz), 130,2 (d, $J = 100,1$ Hz), 128,8 (d, $J = 12,2$ Hz), 123,6 (d, $J = 17,5$ Hz), 121,3, 118,7 (q, $J = 321,0$ Hz). ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) = 29,4 (Ph_3PO), 4,8, HRMS (m/z): [M] calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_3\text{PS}$, 501,0775; encontrado, 501,0774.



5.3q, 81%

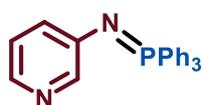
methyl 4-((triphenyl- λ^5 -phosphanylidene)amino)benzoate (5.3q): O composto **5.3q** (composto reportado) foi obtido com 81% de rendimento (0,40 mmol, 166,6 mg) como um sólido branco seguindo o procedimento F. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de pentano/acetato de etila (9,5:0,5 a 8:2) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,69 – 7,63 (m, 6H), 7,56 – 7,51 (m, 3H), 7,47 – 7,42 (m, 6H), 6,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz,

CDCl₃): δ 167,1, 150,9, 132,4 (d, $J = 103,9$ Hz), 132,0 (d, $J = 10,0$ Hz), 131,9 (d, $J = 2,8$ Hz), 131,5, 128,4 (d, $J = 12,0$ Hz), 119,42, 113,7, 51,5.



5.3r, 72%

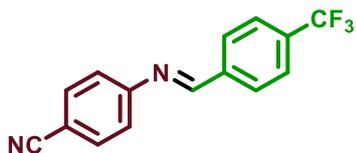
(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl 4-((triphenyl- λ^5 -phosphanylidene)amino)benzoate (**5.3r**): O composto **5.3r** (composto não reportado) foi obtido com 72% de rendimento (0,36 mmol, 192,8 mg) como um sólido branco seguindo o procedimento F. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de pentano/acetato de etila (9,5:0,5 a 8:2) como eluente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,79 – 7,70 (m, 8H), 7,58 – 7,52 (m, 3H), 7,50 – 7,43 (m, 6H), 6,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,84 (td, $J = 10,8, 4,3$ Hz, 1H), 2,09 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,98 (ddt, $J = 13,9, 6,9, 2,6$ Hz, 1H), 1,69 (d, $J = 11,5$ Hz, 2H), 1,60 – 1,43 (m, 2H), 1,15 – 0,98 (m, 2H), 0,95 – 0,92 (m, 1H), 0,89 (dd, $J = 6,8, 2,8$ Hz, 6H), 0,77 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166,6, 156,7, 132,5 (d, $J = 9,6$ Hz), 132,0 (d, $J = 2,5$ Hz), 130,6 (d, $J = 1,3$ Hz), 130,0 (d, $J = 99,4$ Hz), 128,7 (d, $J = 11,9$ Hz), 122,5 (d, $J = 18,7$ Hz), 119,0, 73,5, 47,3, 41,1, 34,4, 31,4, 26,2, 23,5, 22,0, 20,8, 16,4. ³¹P NMR (160 MHz, CDCl₃) = 29,1 (Ph₃PO), 5,4. HRMS (m/z): [M] calcd para C₃₅H₃₈NO₂P, 535,2640; encontrado, 535,2622.



5.3t

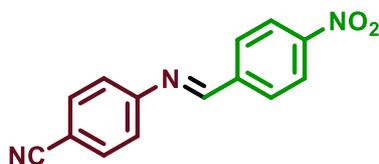
1,1,1-triphenyl-*N*-(pyridin-3-yl)- λ^5 -phosphanimine (**5.3t**): O composto **5.3t** (composto reportado) foi obtido com 70% de rendimento (0,35 mmol, 124,0 mg) como um sólido branco seguindo o procedimento F. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de pentano/acetato

de etila (9,5:0,5 a 8:2) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,11 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,92 – 7,85 (m, 1H), 7,80 – 7,68 (m, 6H), 7,60 – 7,51 (m, 3H), 7,49 – 7,41 (m, 6H), 7,09 – 7,01 (m, 1H), 6,91 (dd, $J = 8,2, 4,6$ Hz, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 147,6, 145,1 (d, $J = 17,8$ Hz), 138,4, 132,5 (d, $J = 9,6$ Hz), 131,9 (d, $J = 2,7$ Hz), 130,3 (d, $J = 99,6$ Hz), 129,4 (d, $J = 18,1$ Hz), 128,7 (d, $J = 12,0$ Hz), 123,3. ^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) = 29,2 (Ph_3PO), 5,6.



5.5a

4-((4-(trifluoromethyl)benzylidene)amino)benzonitrile (5.5a): O composto **5.5a** (composto reportado) foi obtido com 53% de rendimento (0,35 mmol, 73,0 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento G. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de pentano/acetato de etila/ Et_3N (94,5:4,5:1 a 89,5:9,5:1) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 8,59 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CD_3CN): δ 162,7, 156,4, 140,2, 134,7, 134,5, 133,4 (q, $J = 32,4$ Hz), 126,8 (q, $J = 3,8$ Hz), 125,0 (q, $J = 271,7$ Hz), 124,4, 119,7, 110,2.

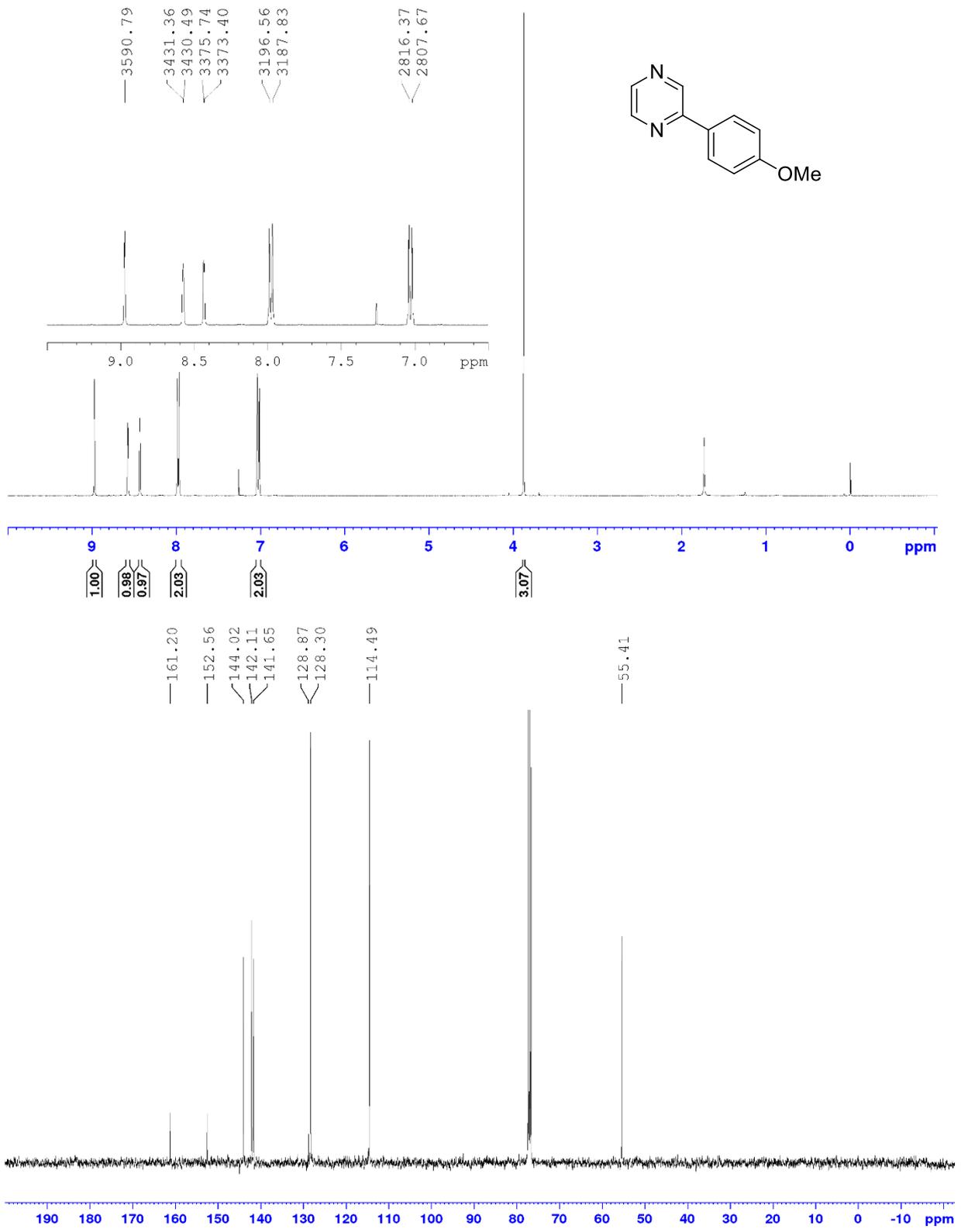


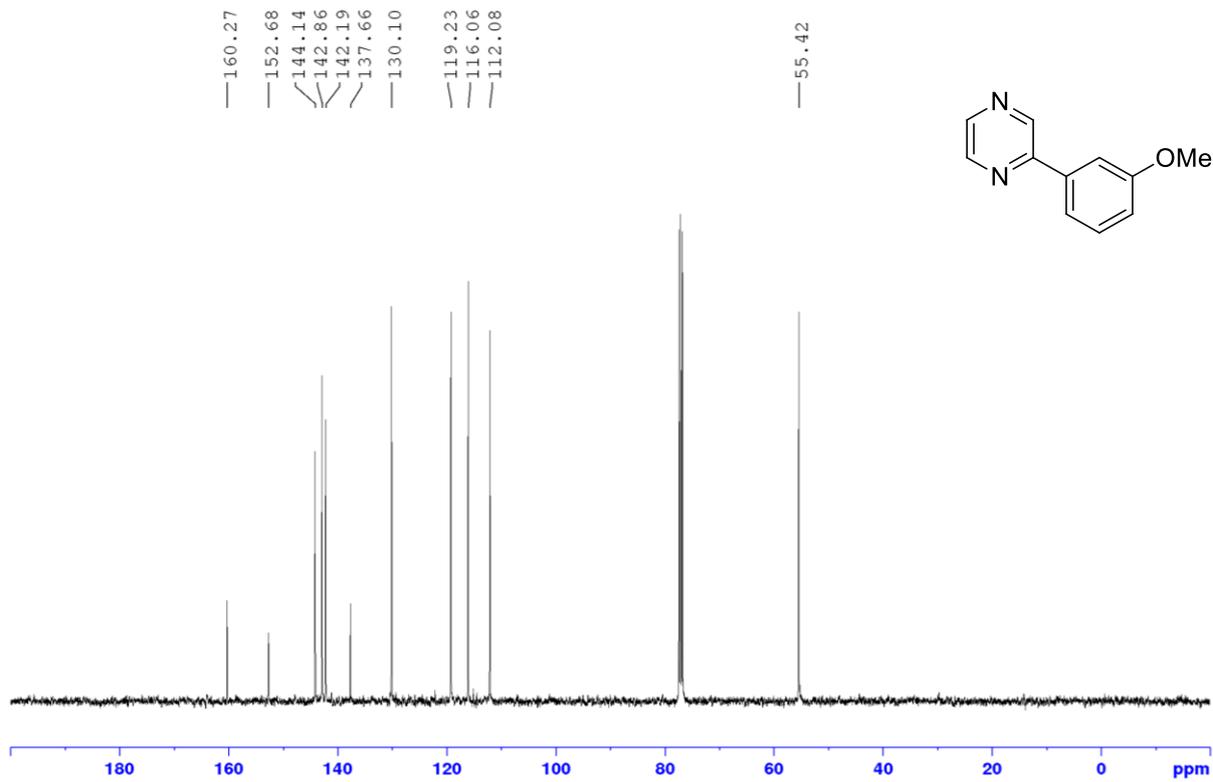
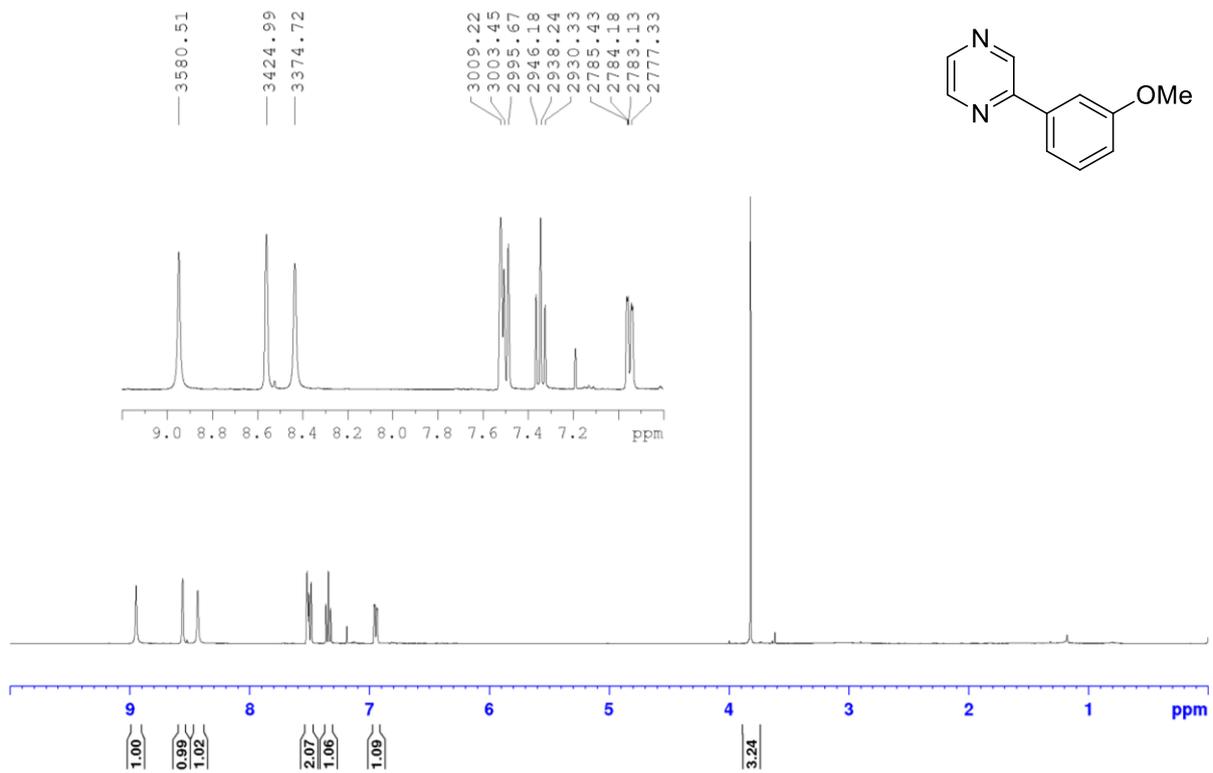
5.5b

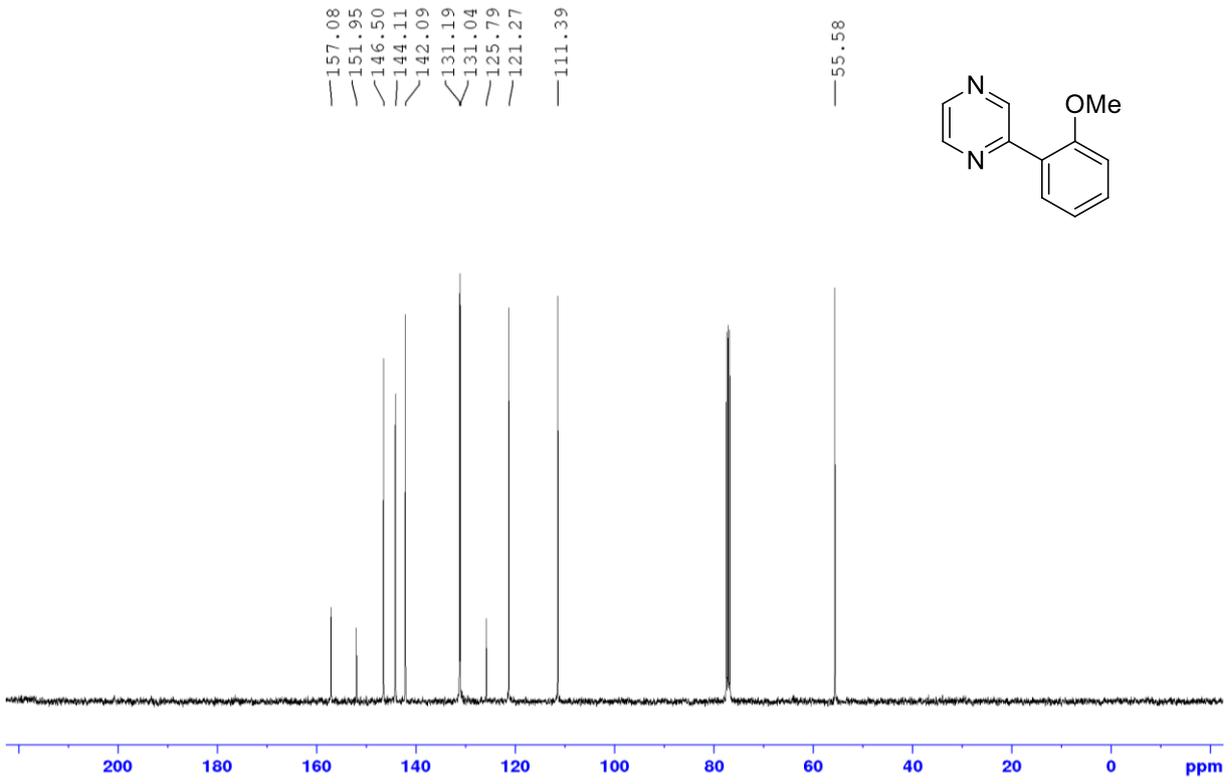
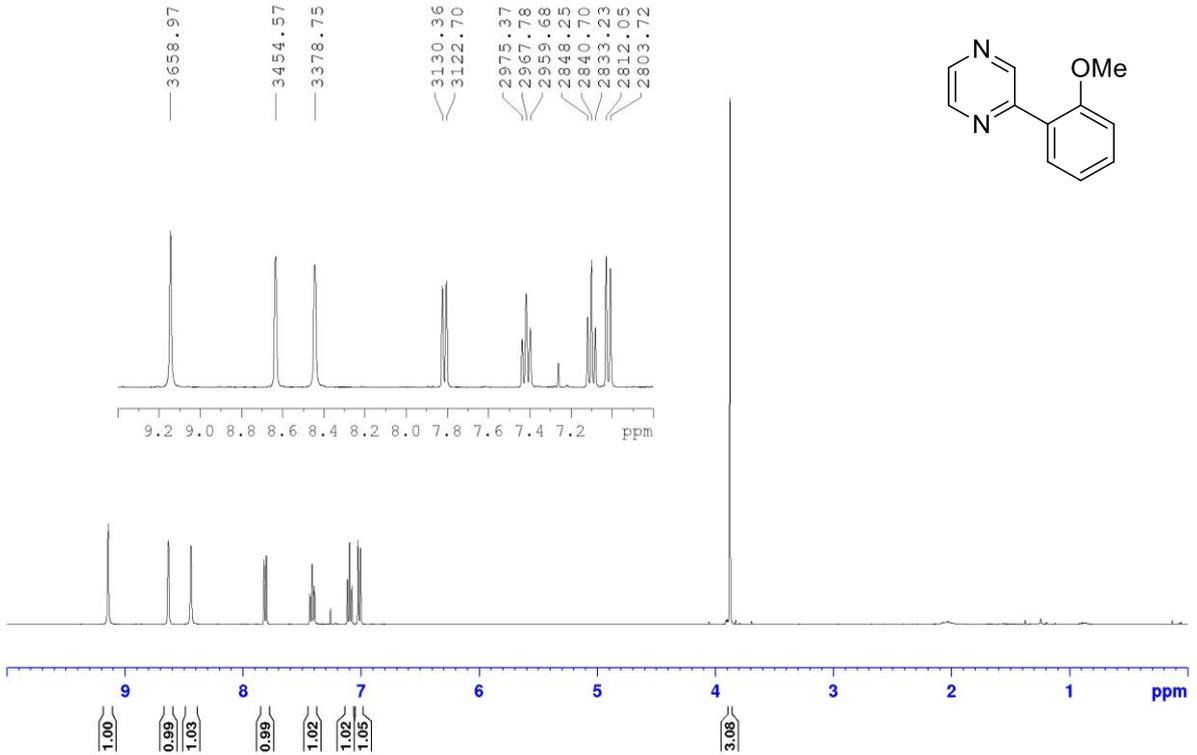
4-((4-nitrobenzylidene)amino)benzonitrile (5.5b): O composto **5.5b** (composto reportado) foi obtido com 50% de rendimento (0,25 mmol, 62,3 mg) como um óleo amarelo seguindo o procedimento G. O composto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel usando uma mistura de pentano/acetato de etila/ Et_3N (94,5:4,5:1 a 89,5:9,5:1) como eluente. ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 8,64 (s,

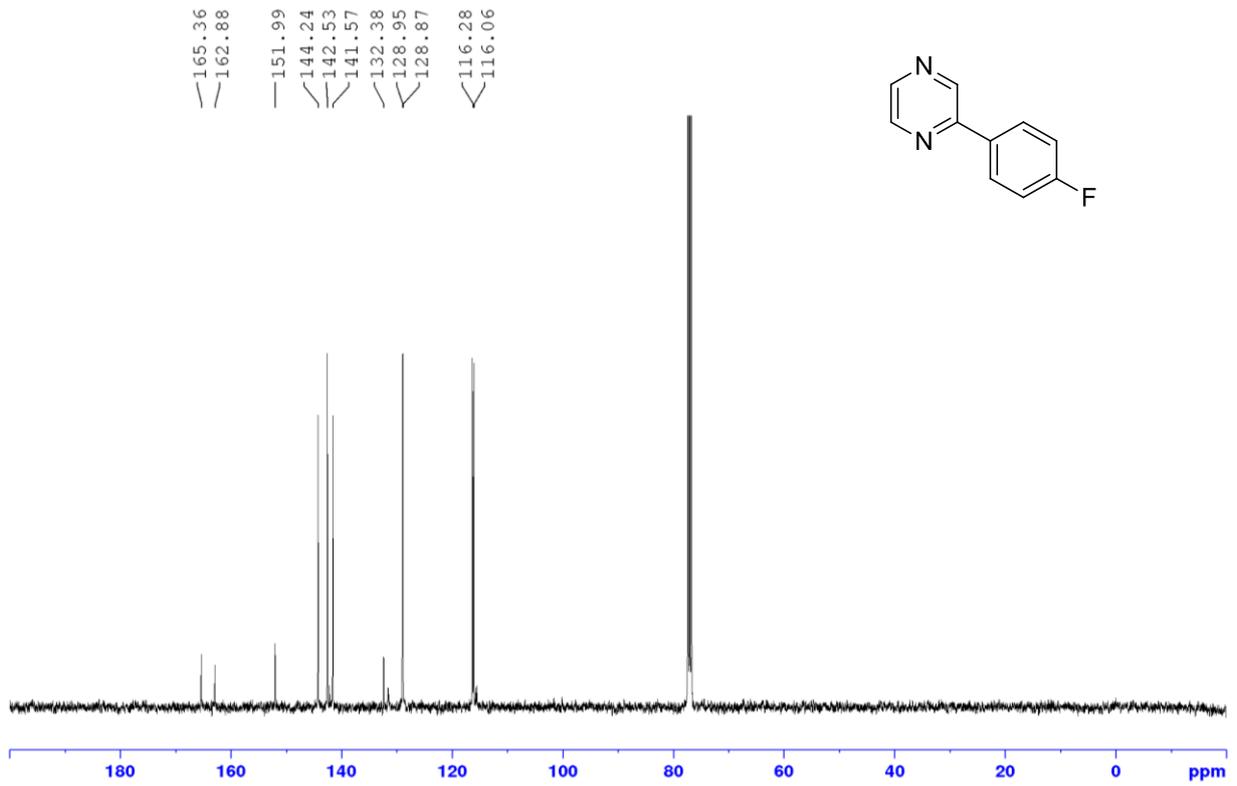
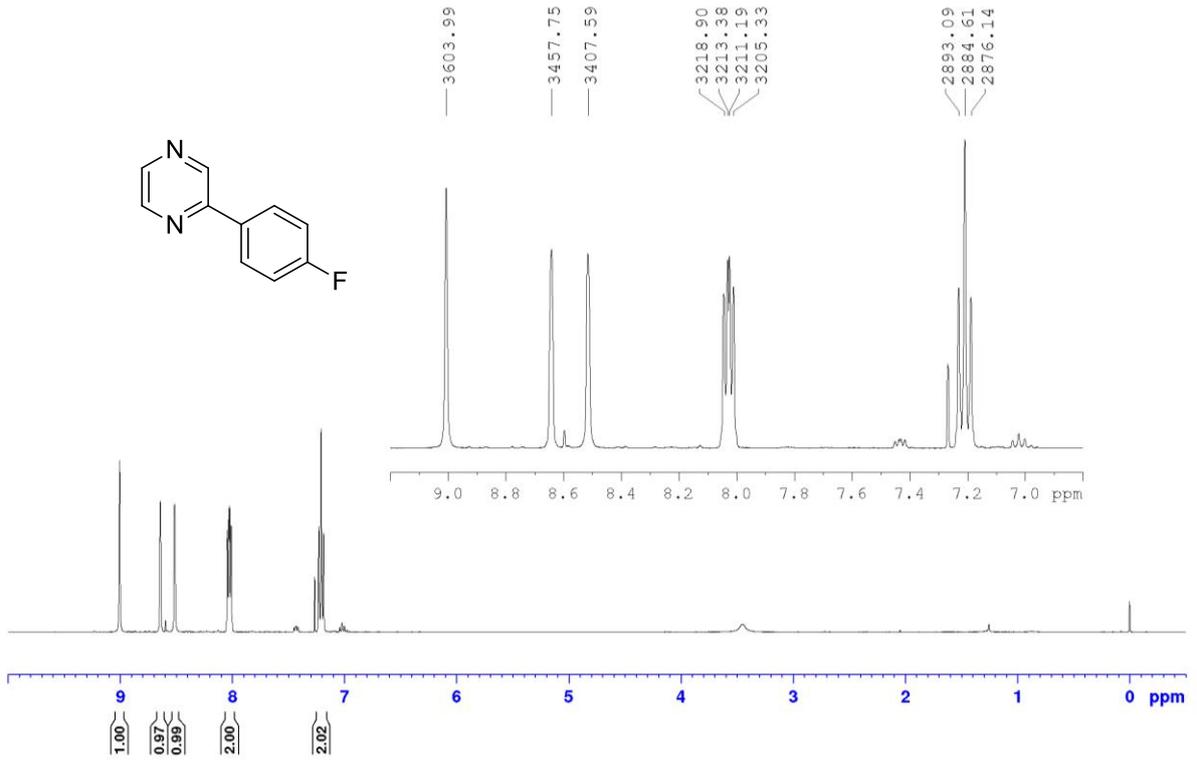
1H), 8,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CD_3CN): δ 162,3, 156,1, 150,7, 142,0, 134,5, 130,8, 125,0, 122,7, 119,6, 110,4.

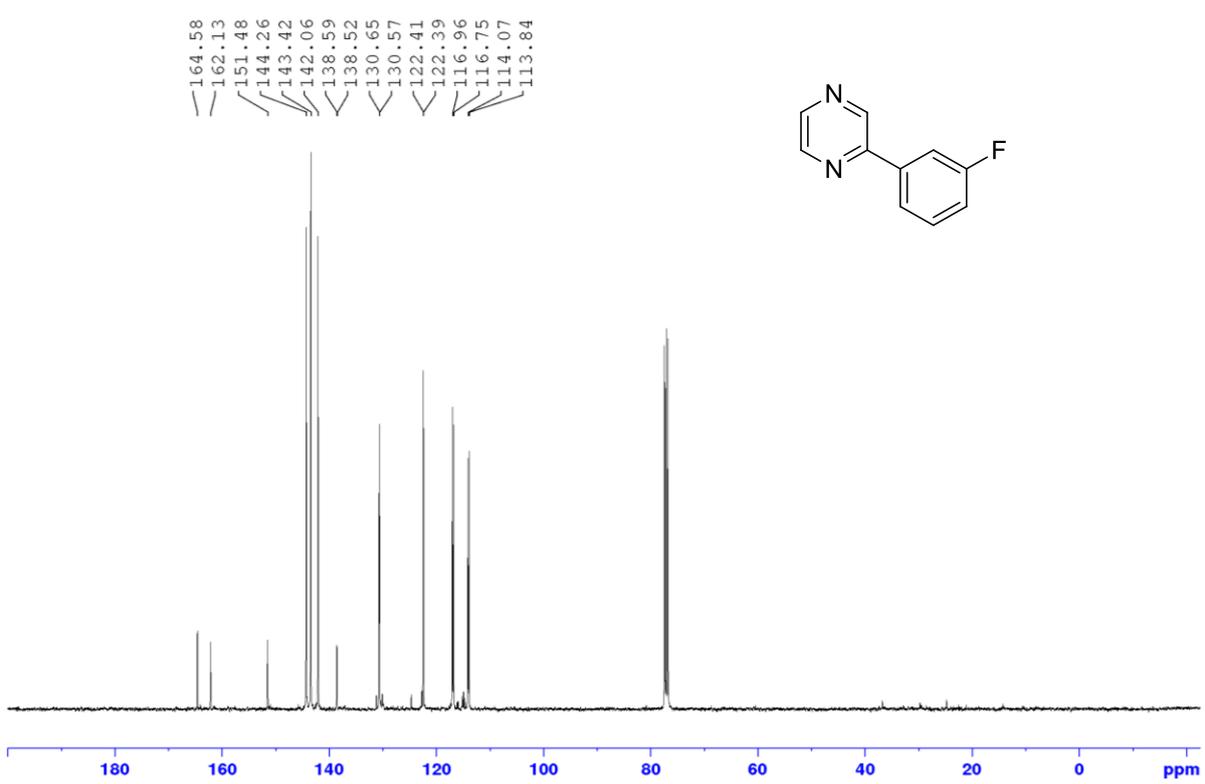
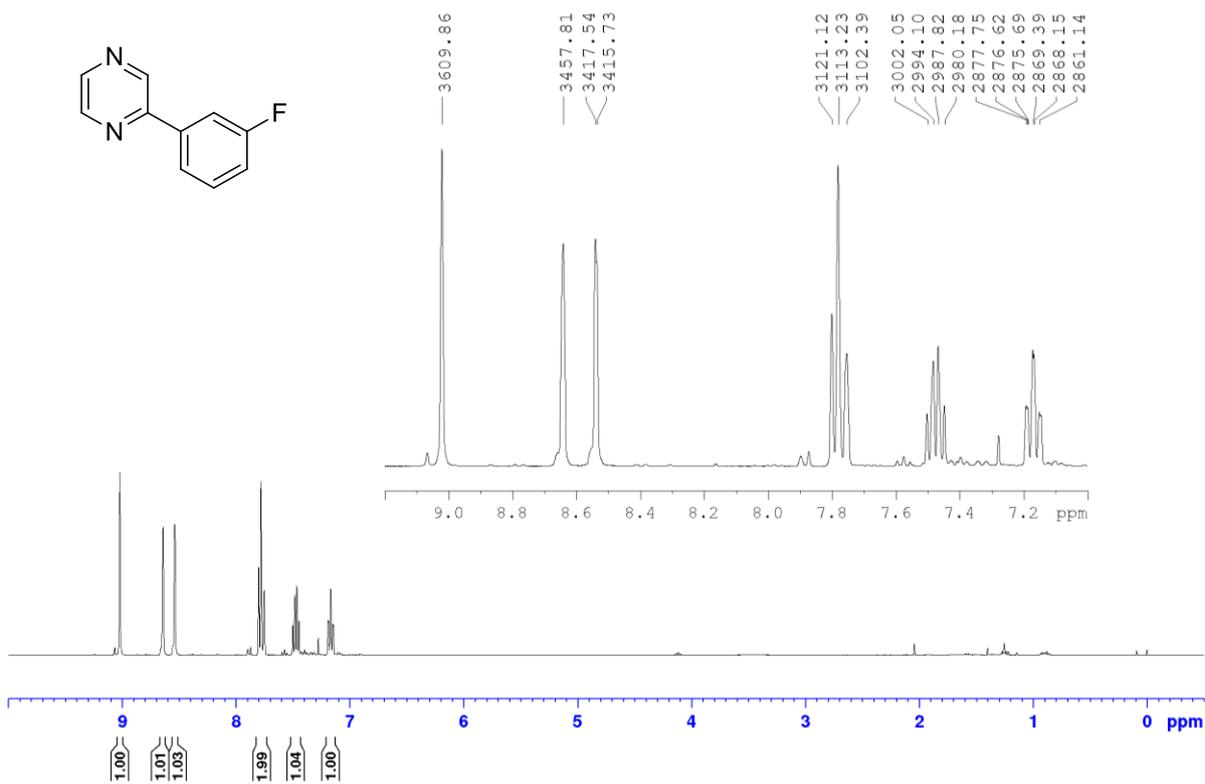
8.5 Dados espectroscópicos

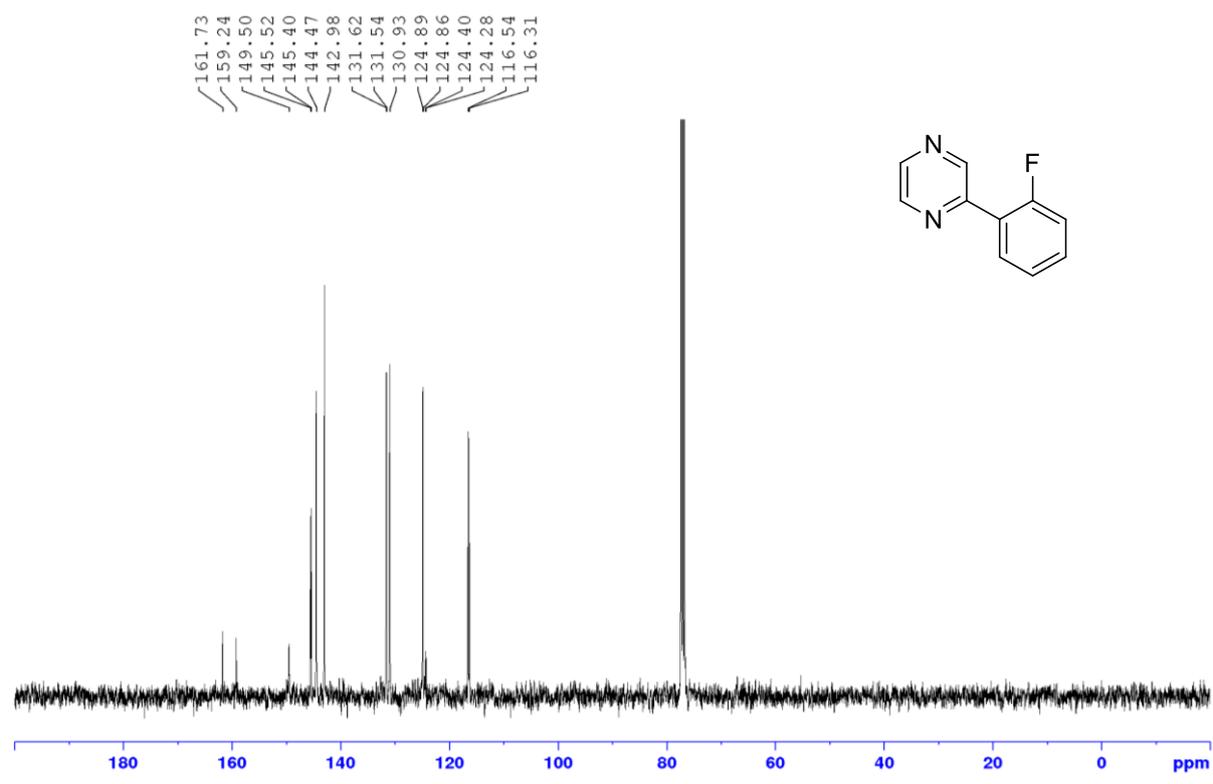
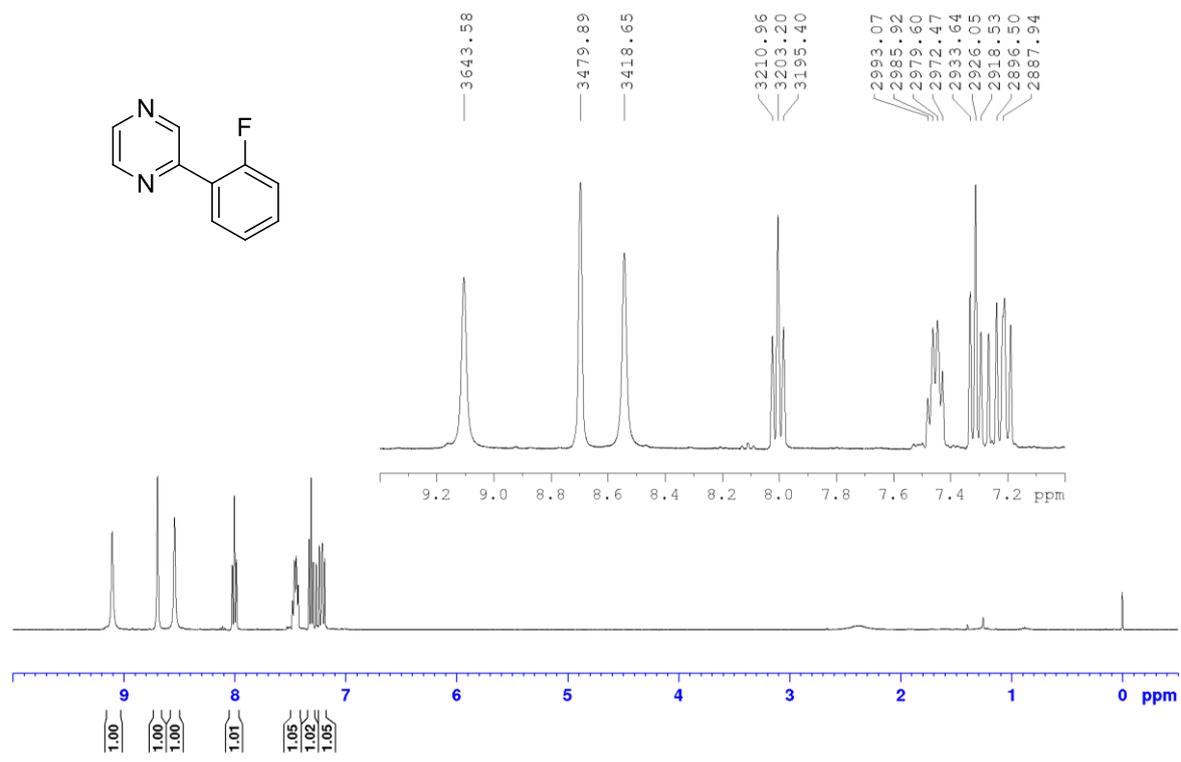


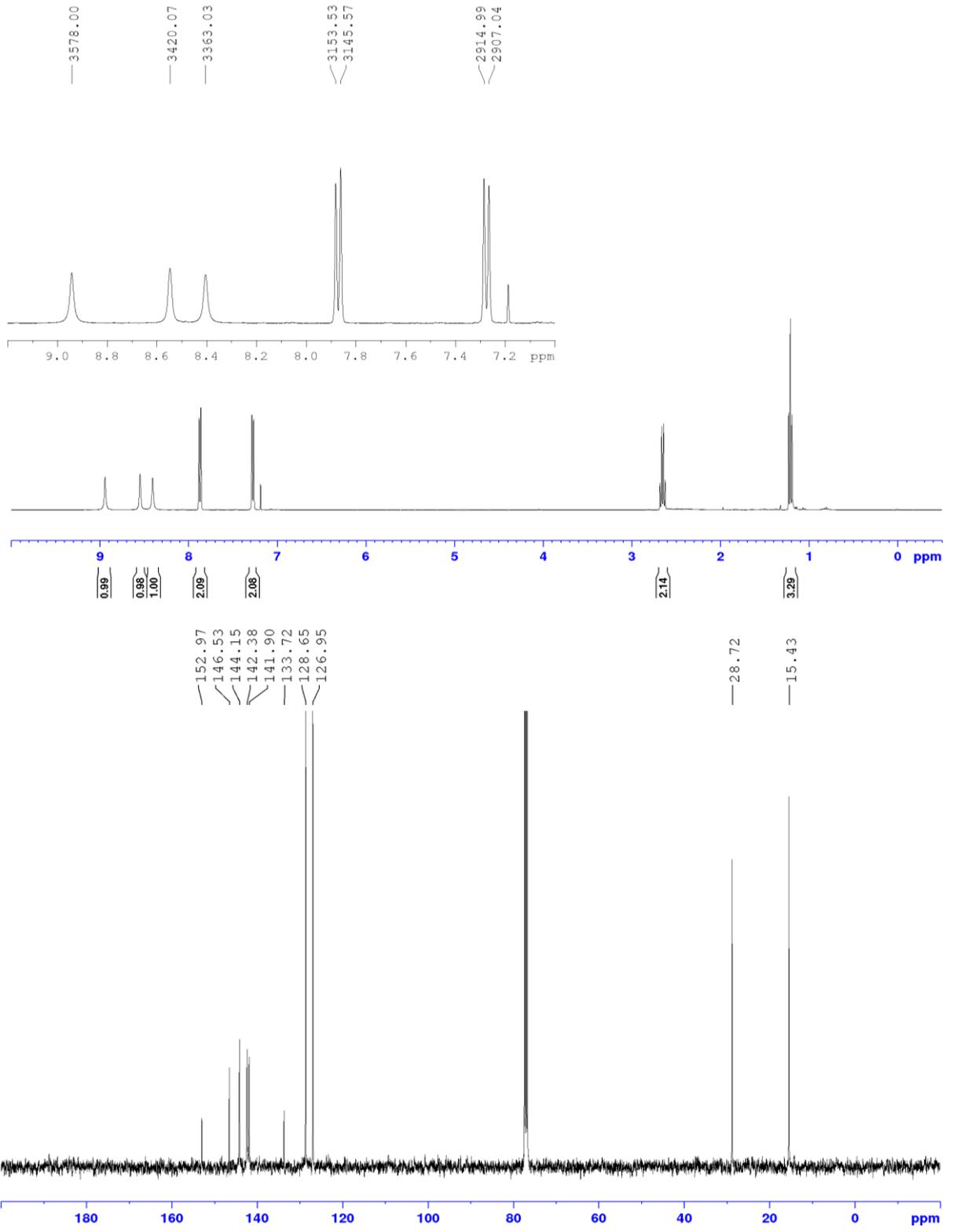


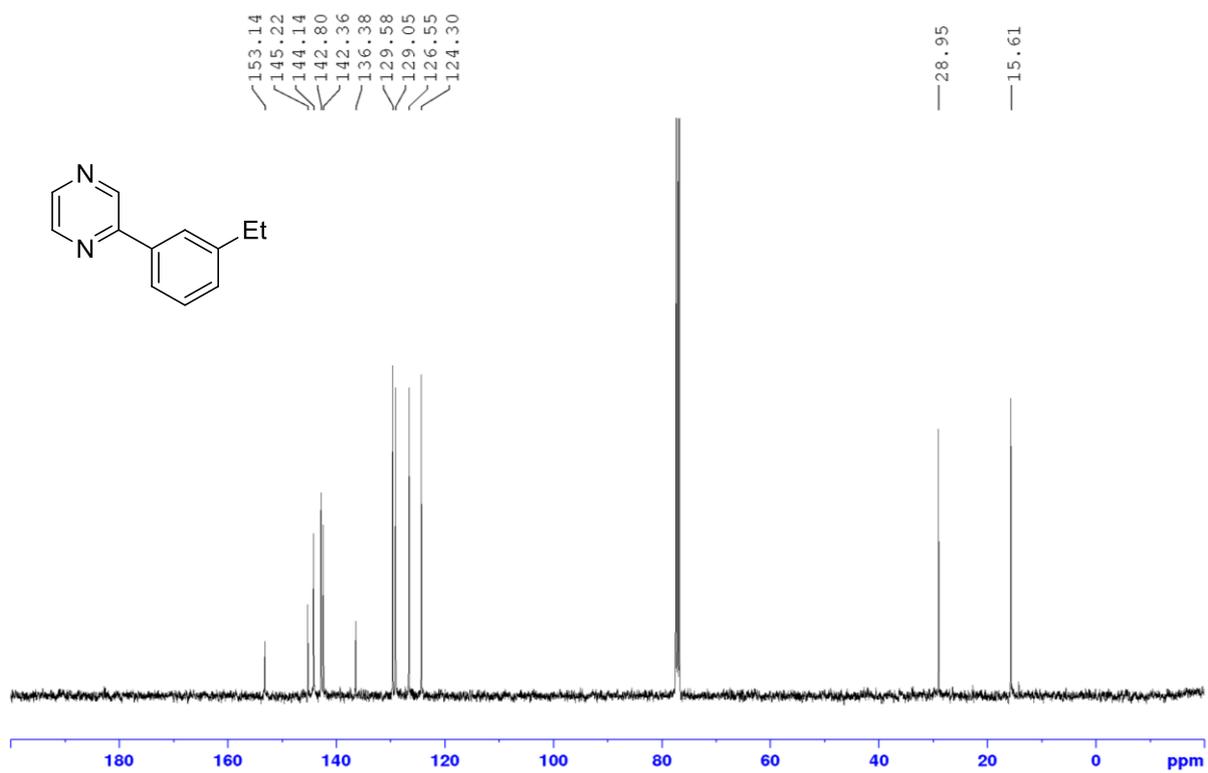
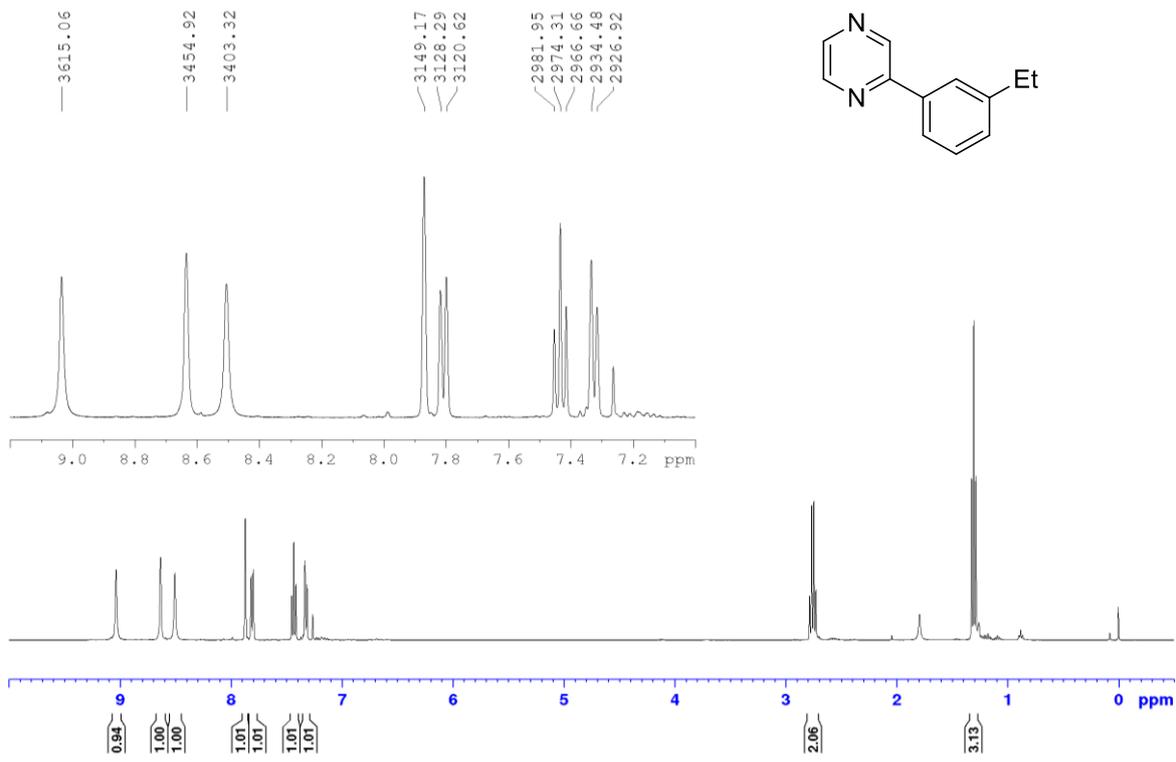


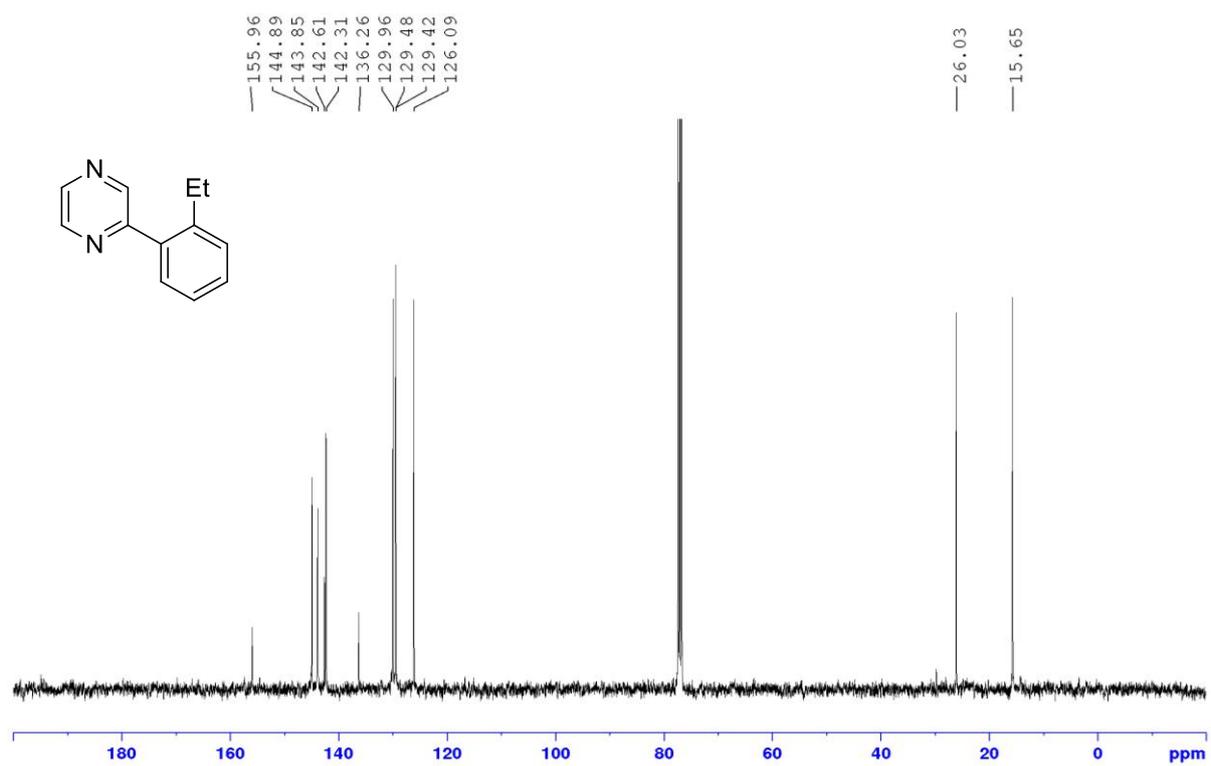
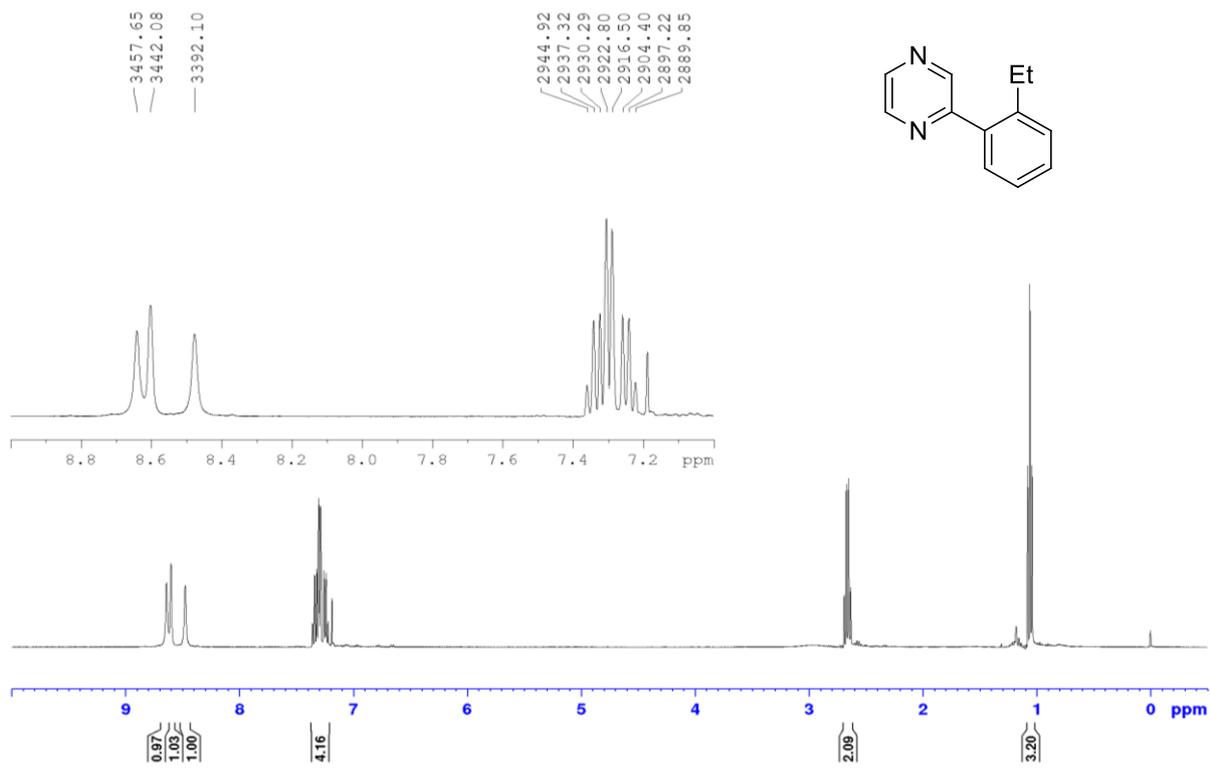


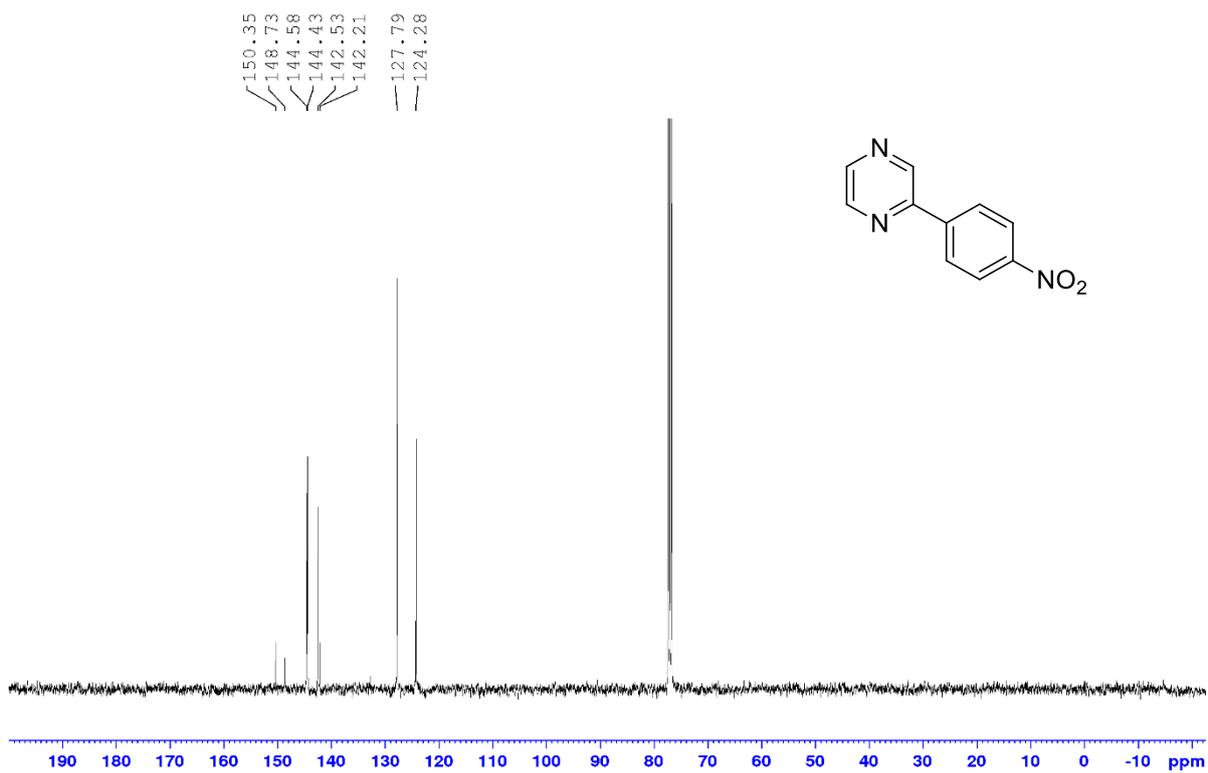
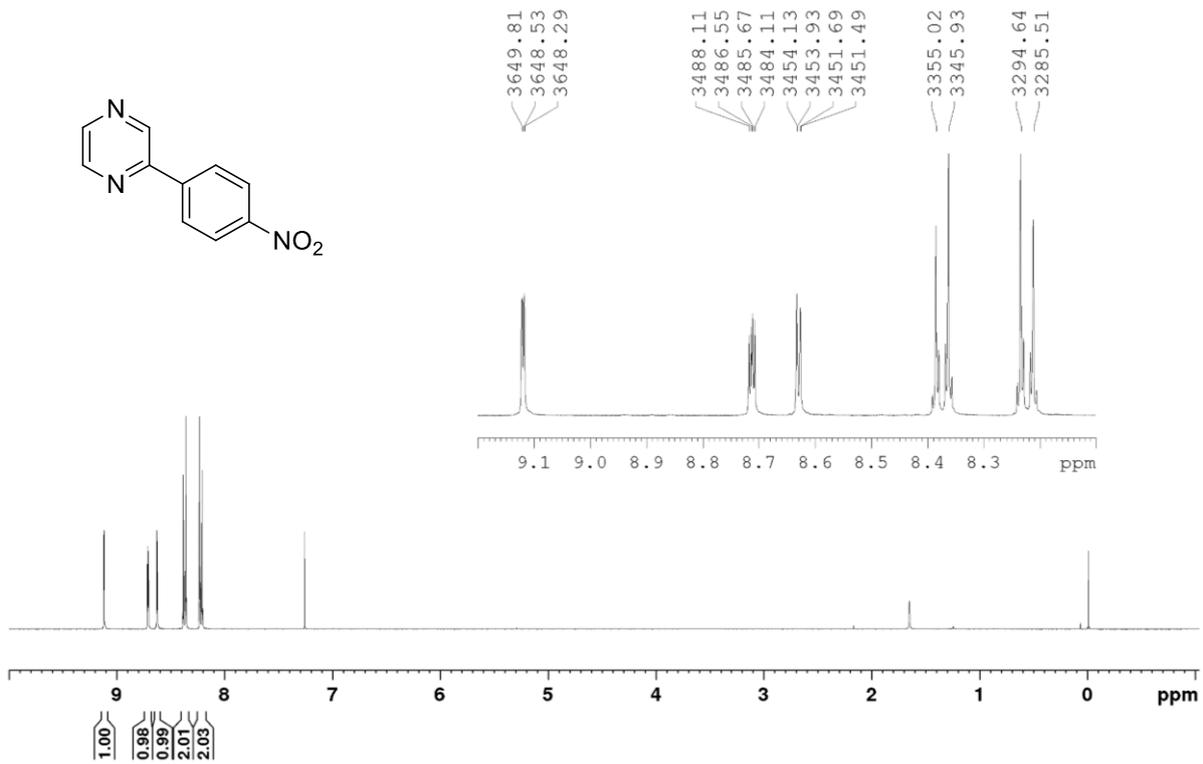


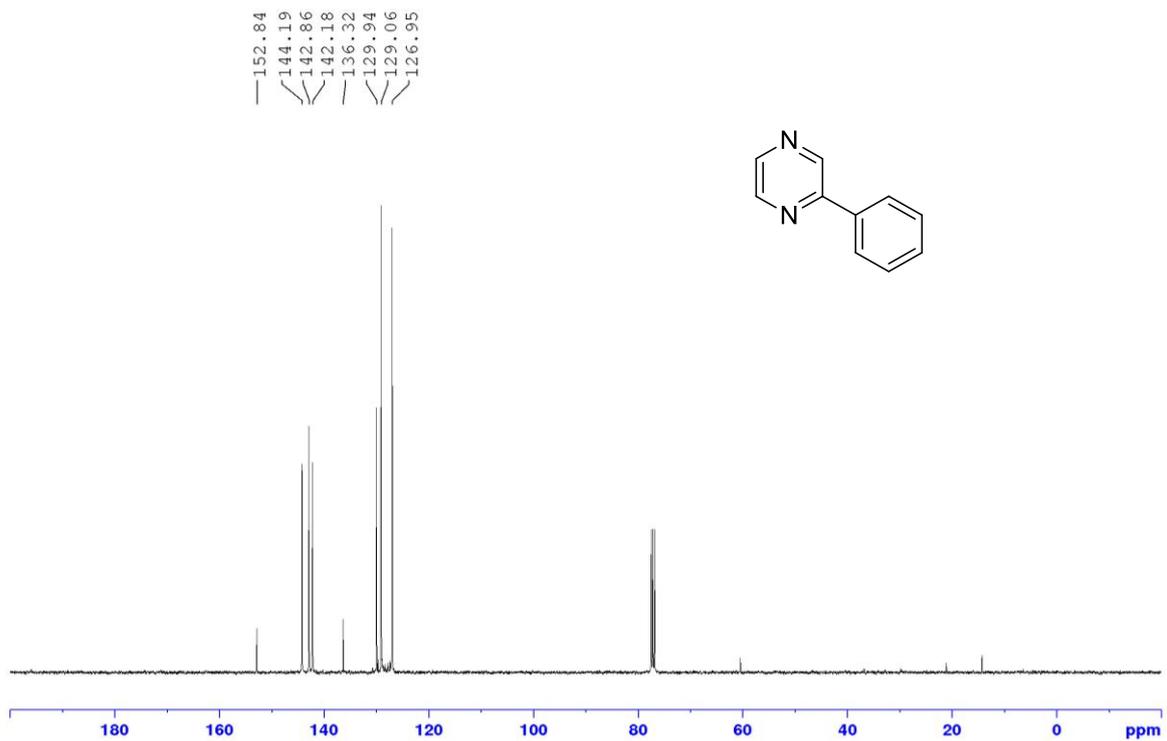
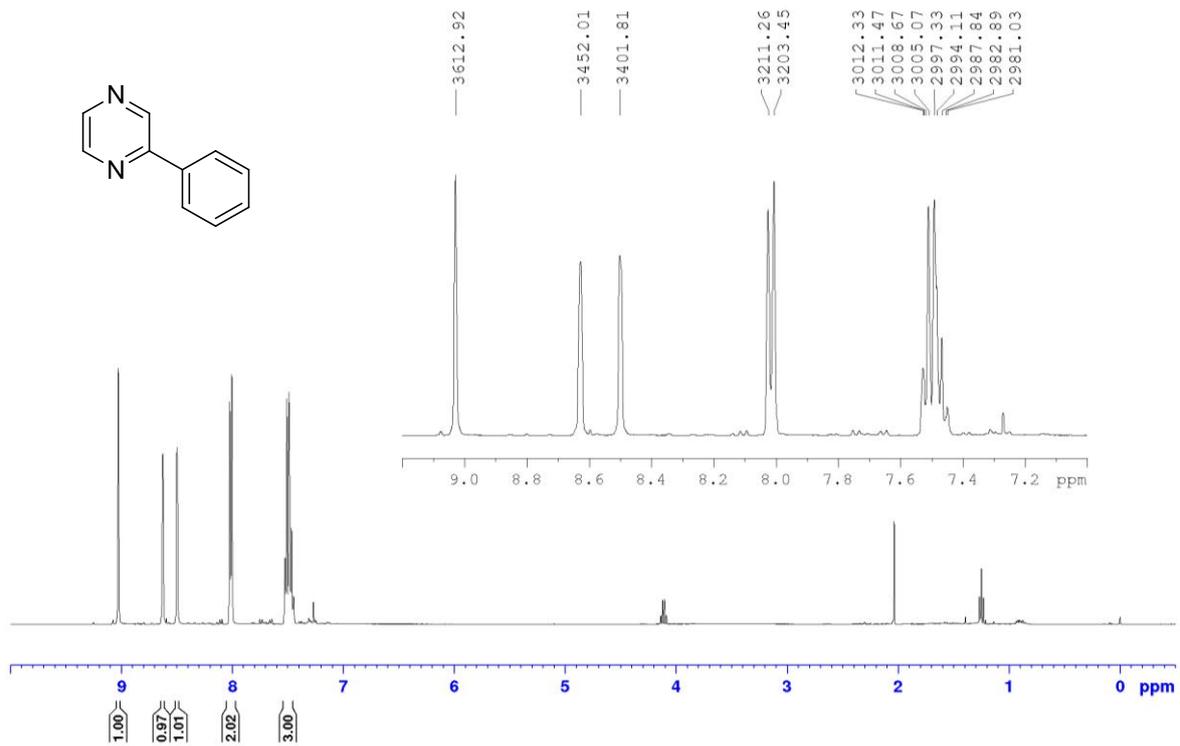


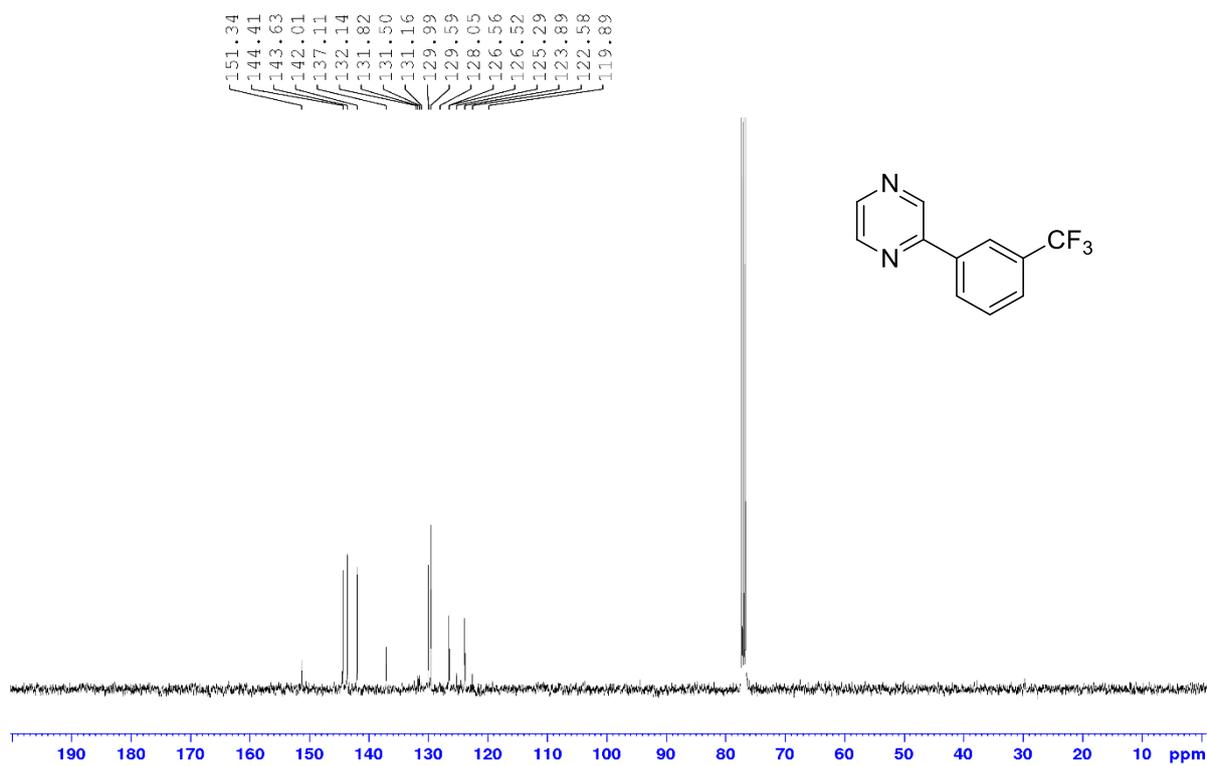
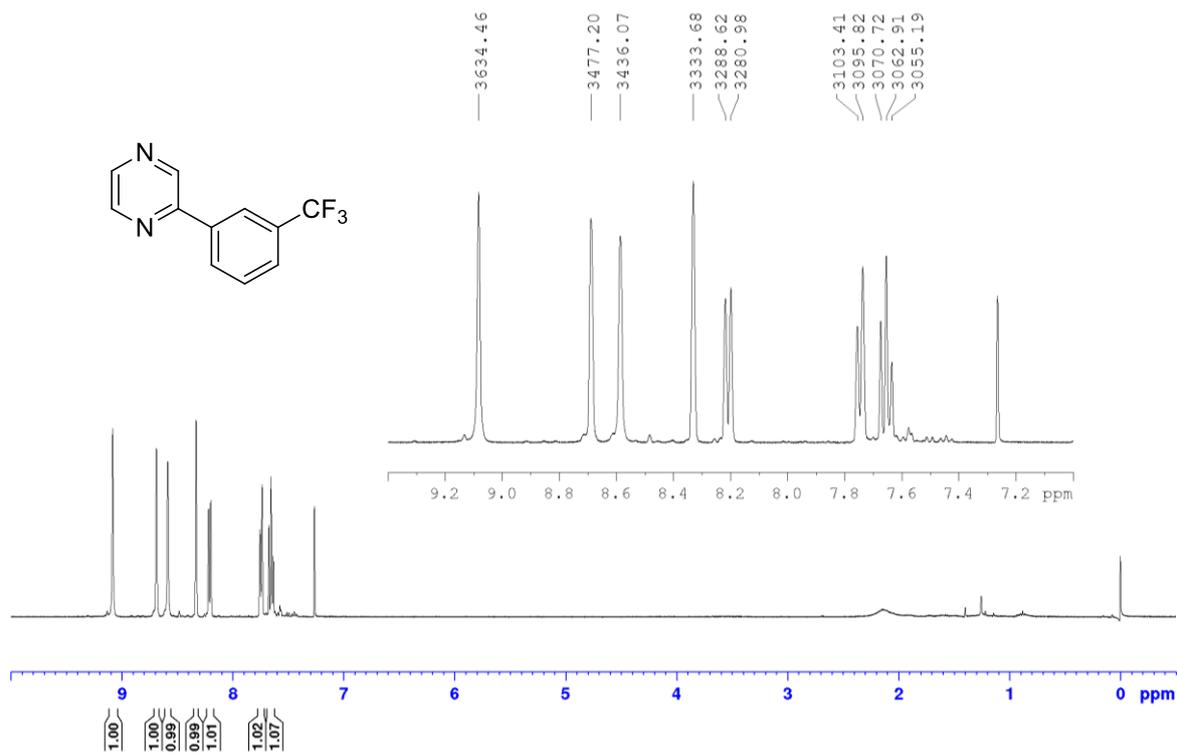


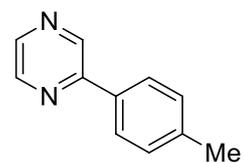
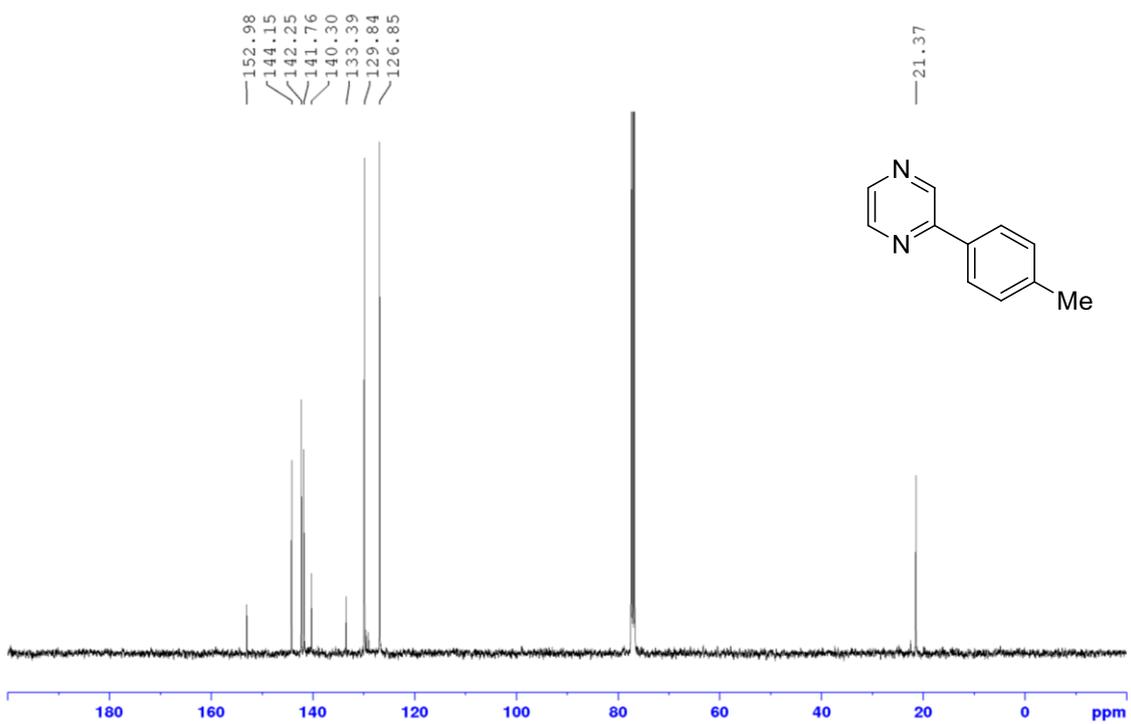
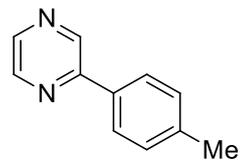
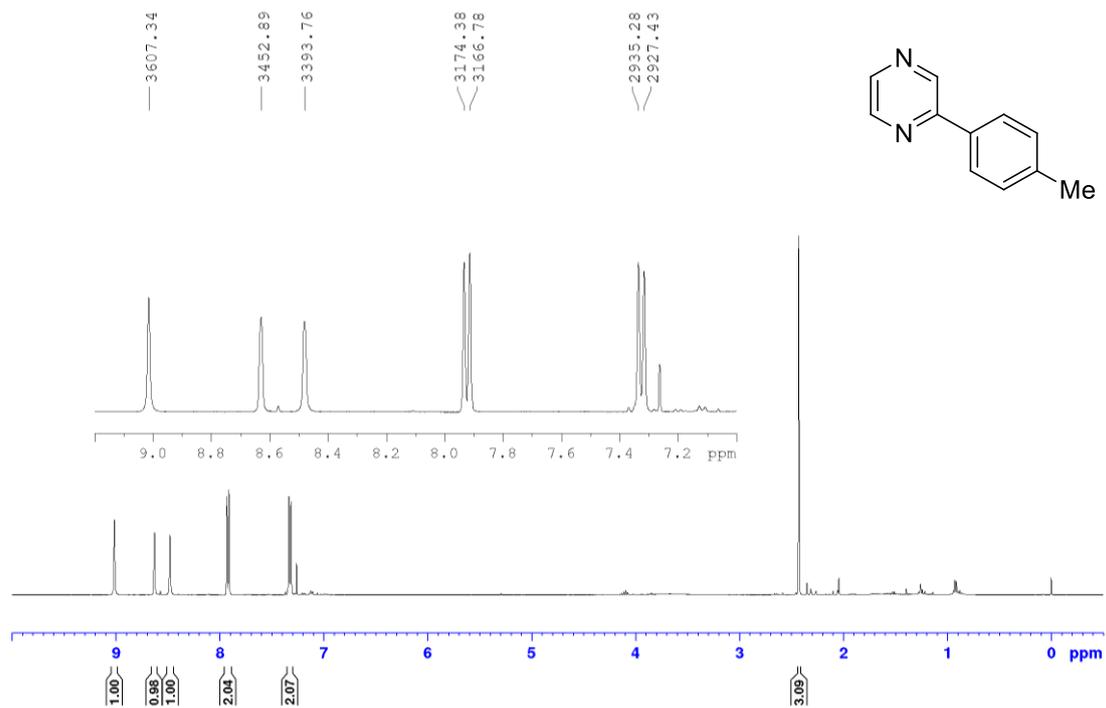


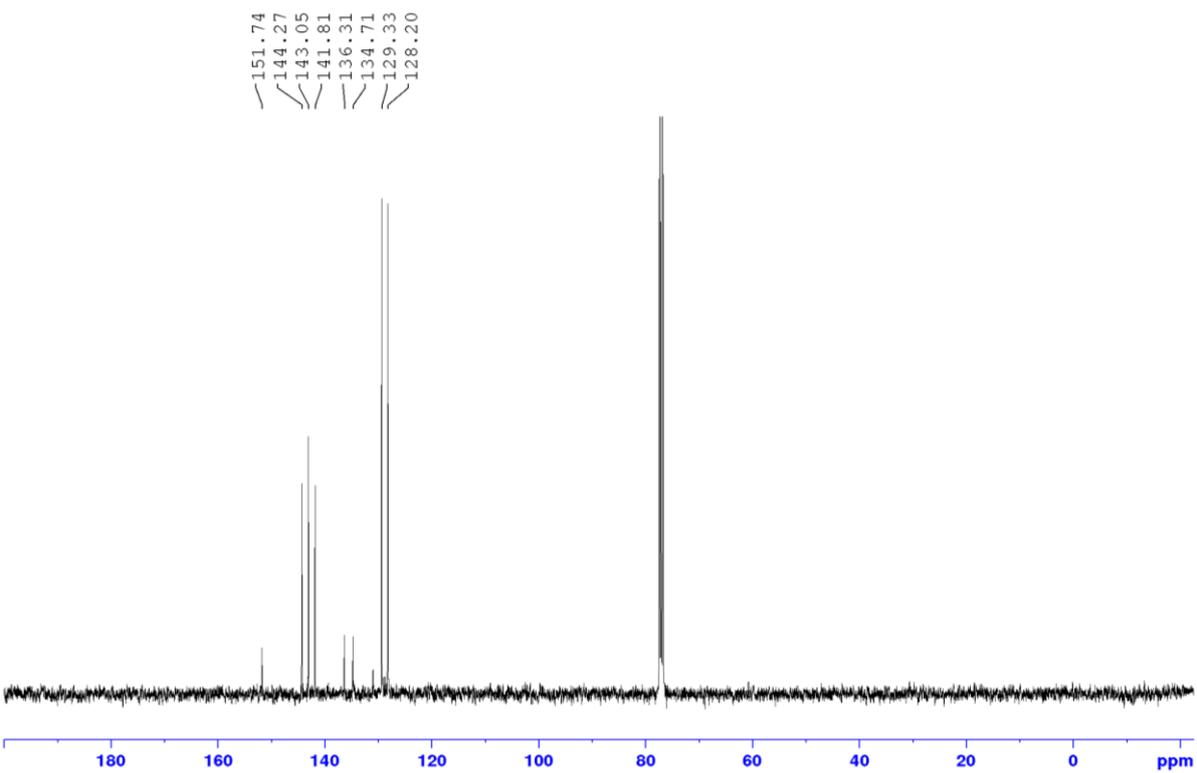
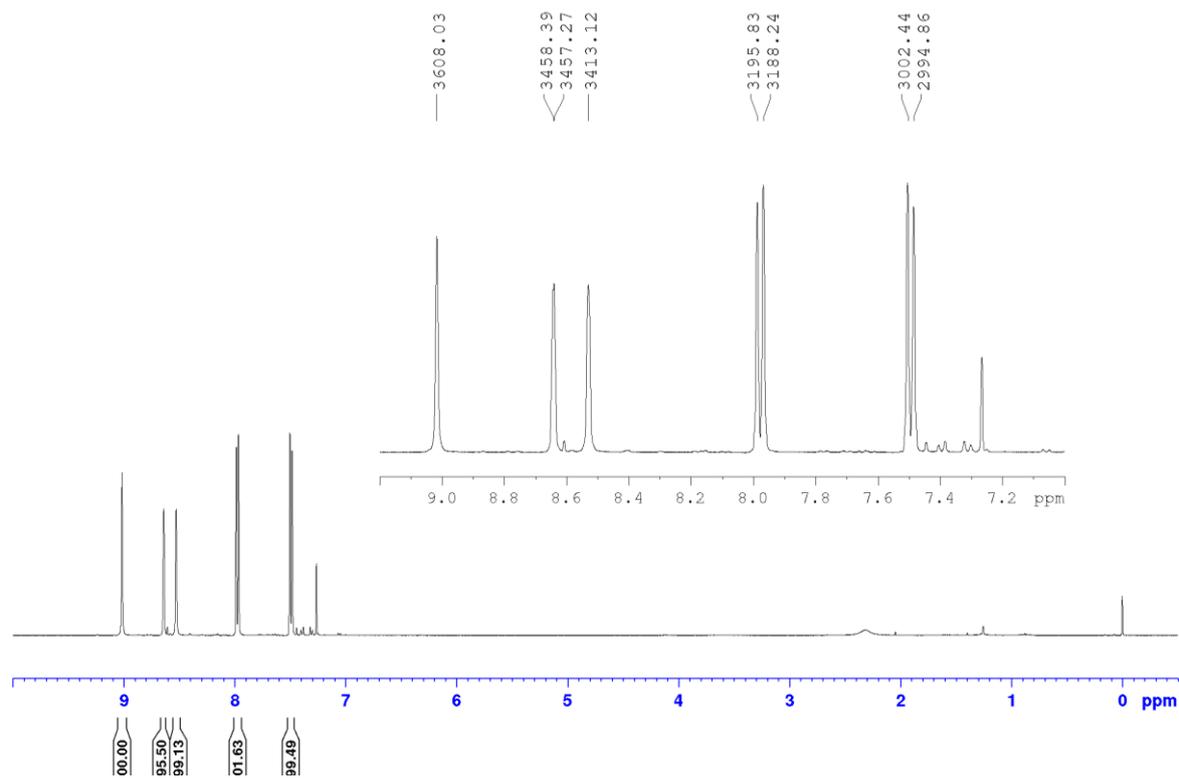


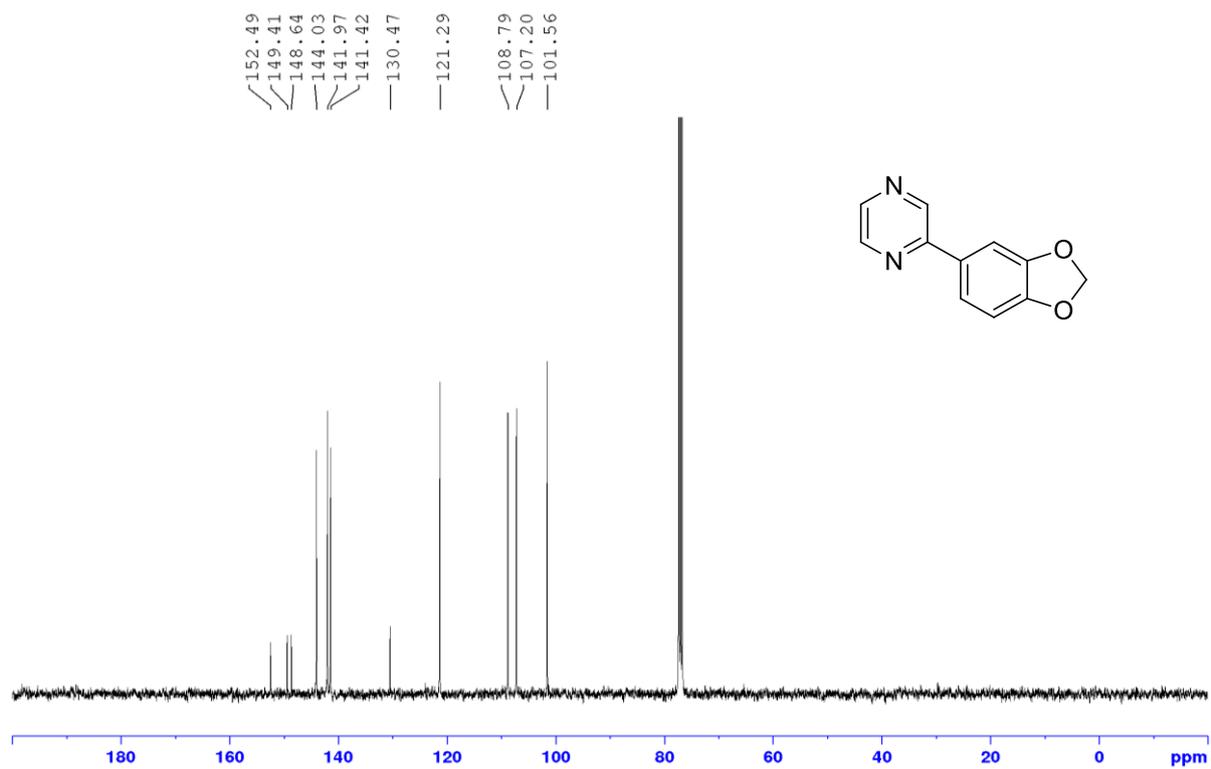
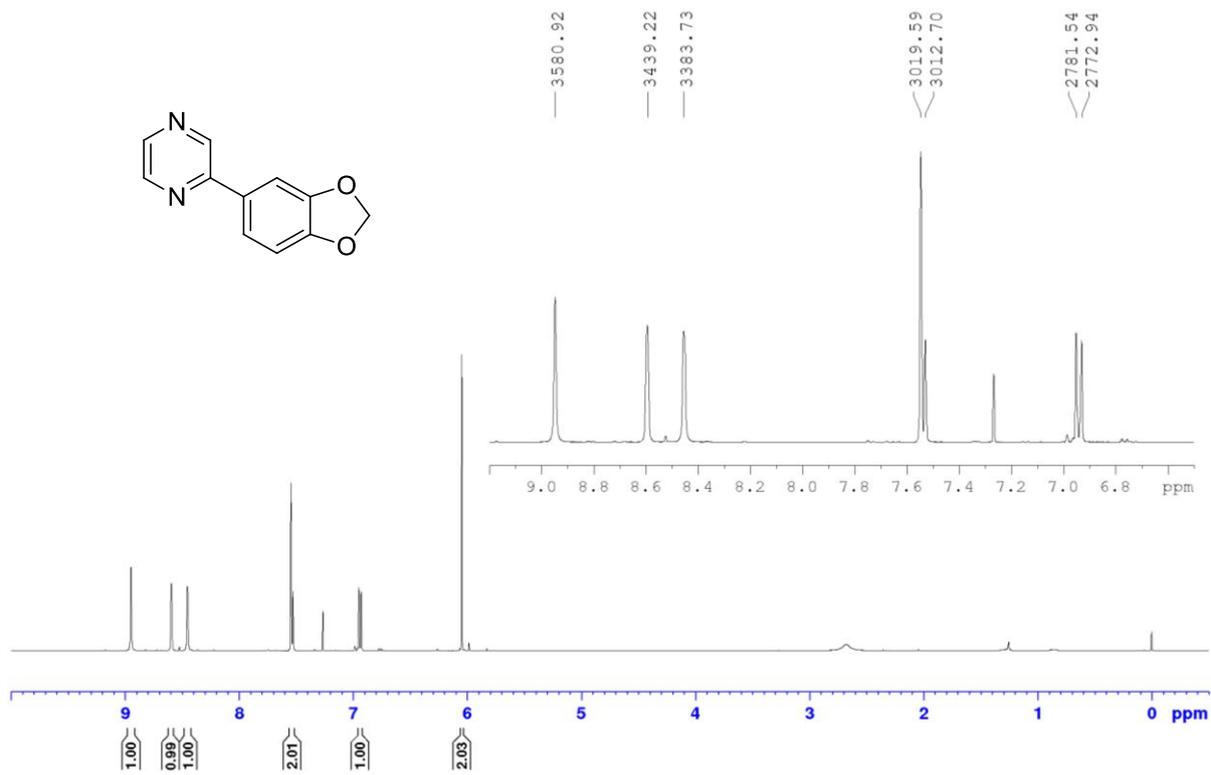


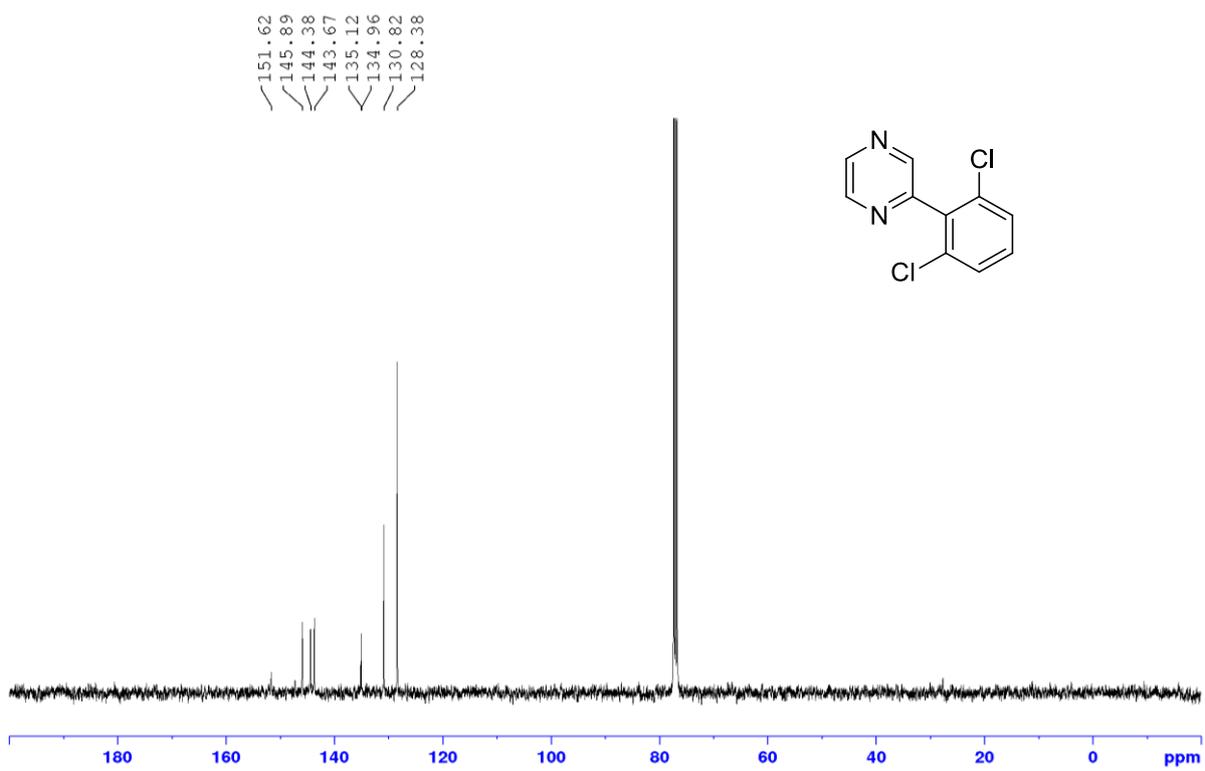
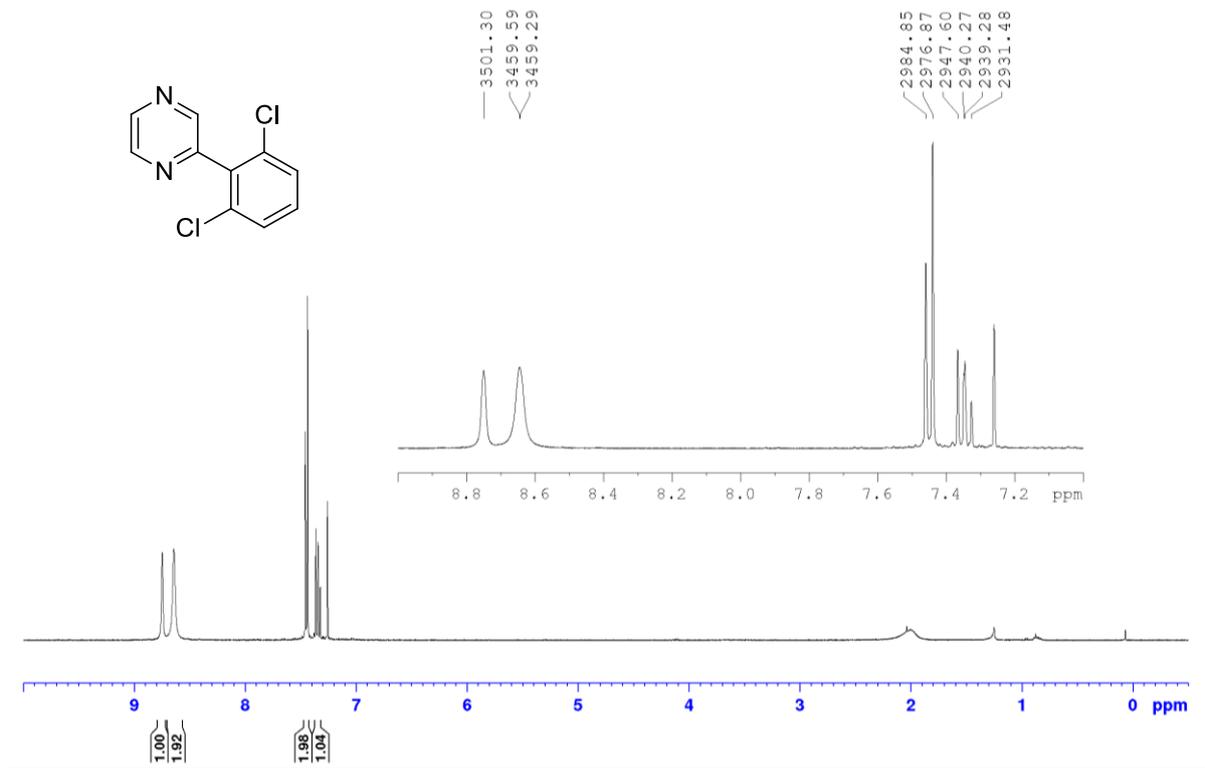


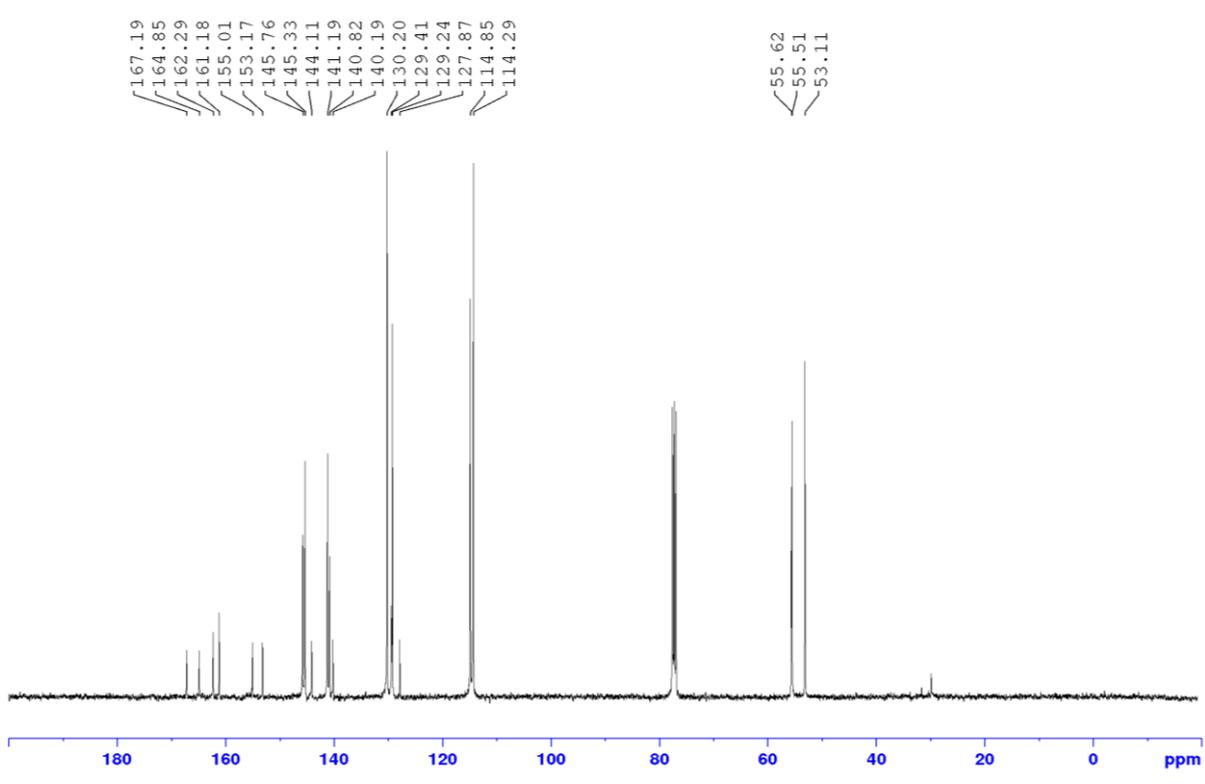
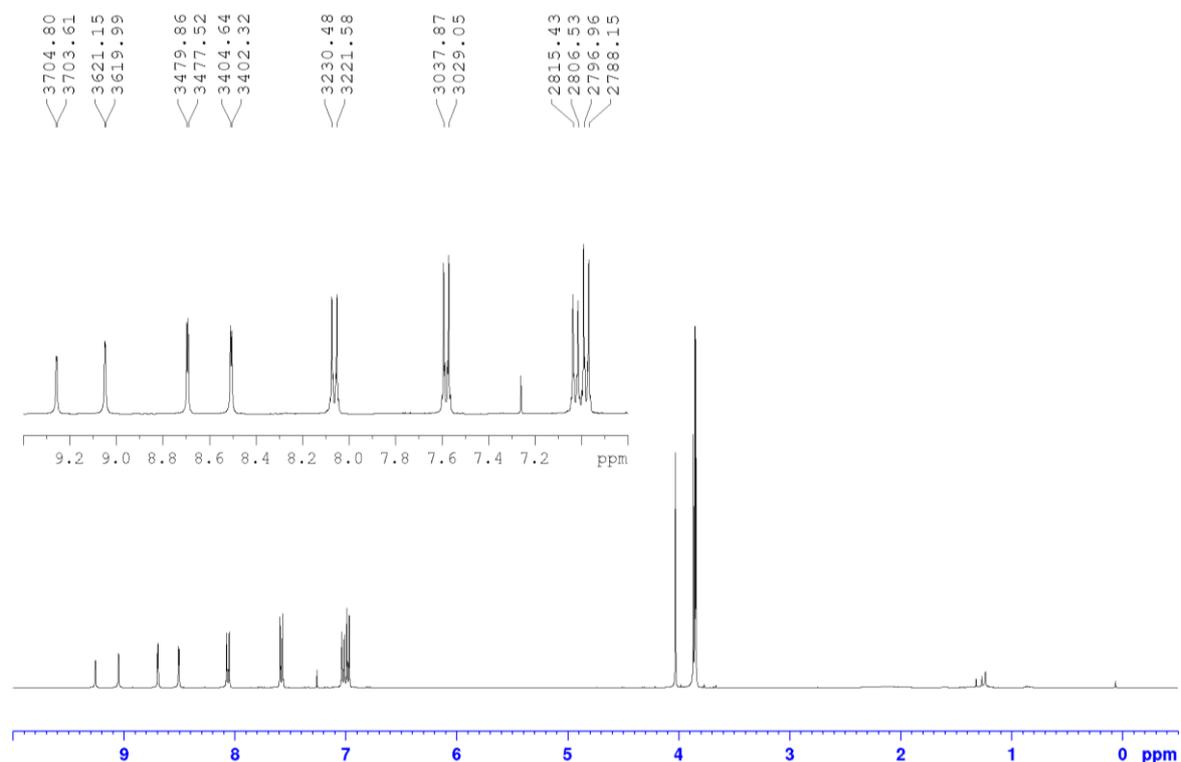


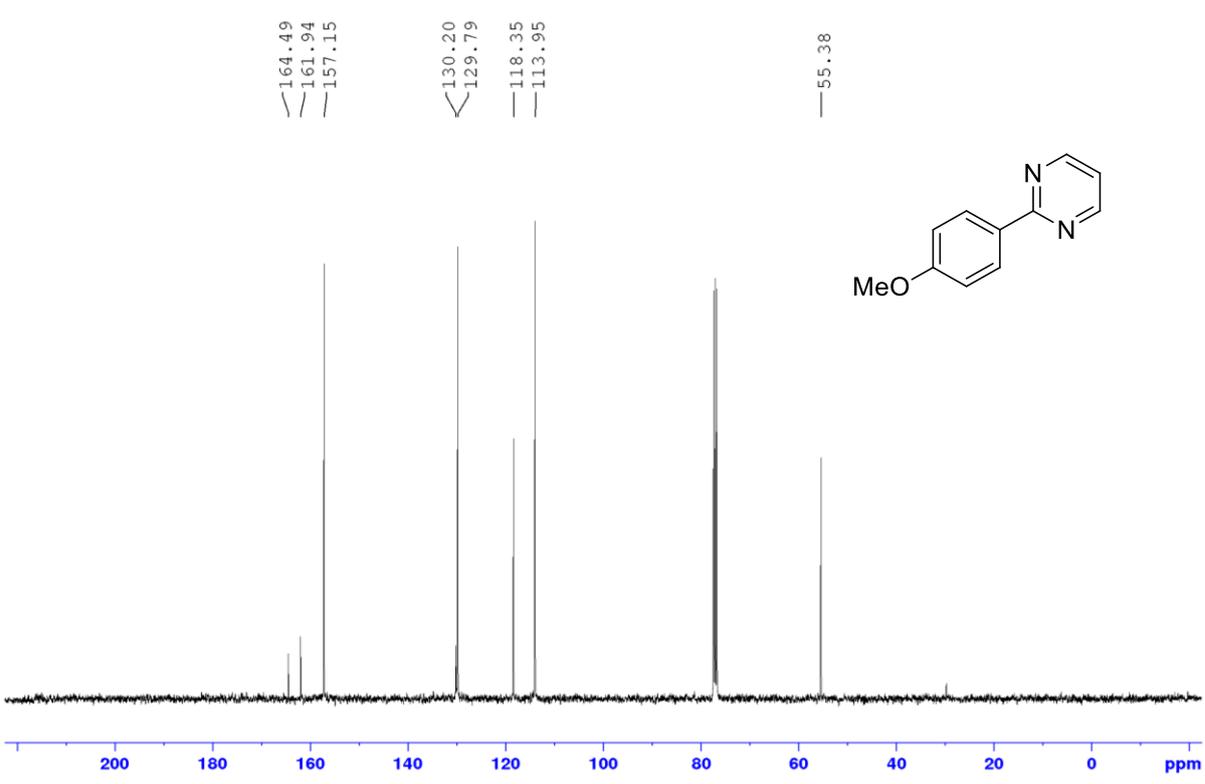
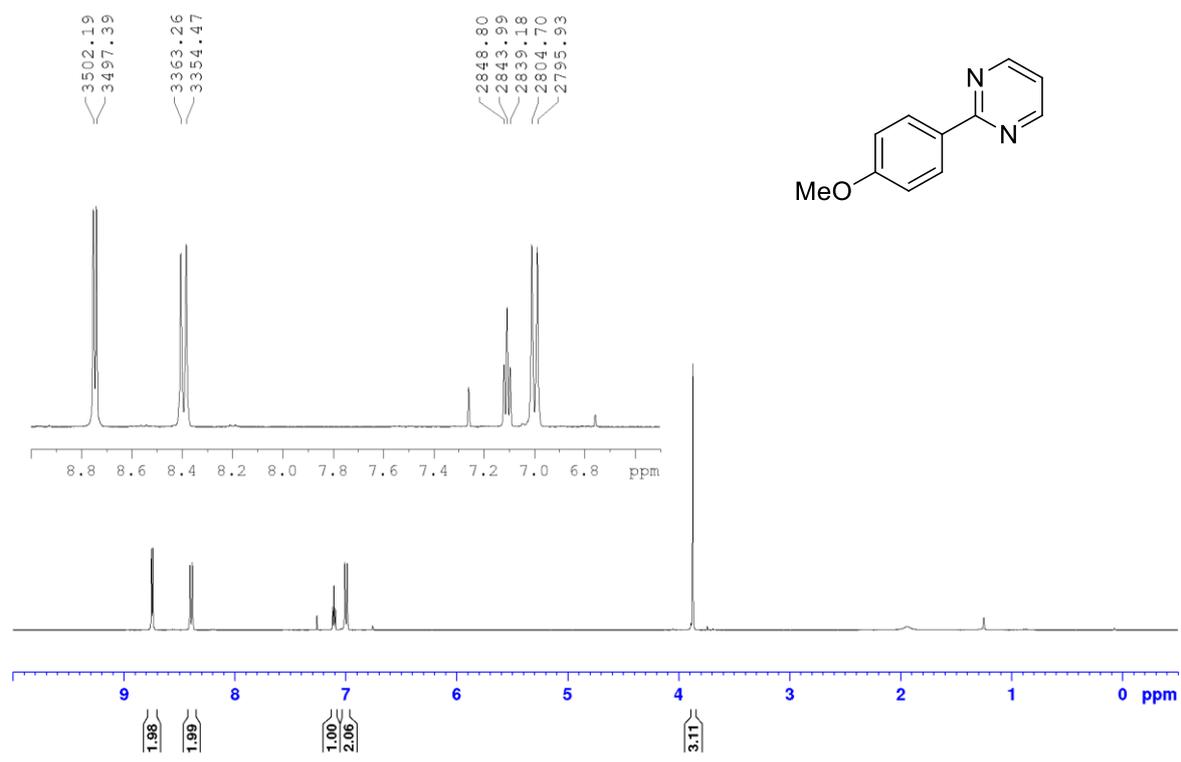


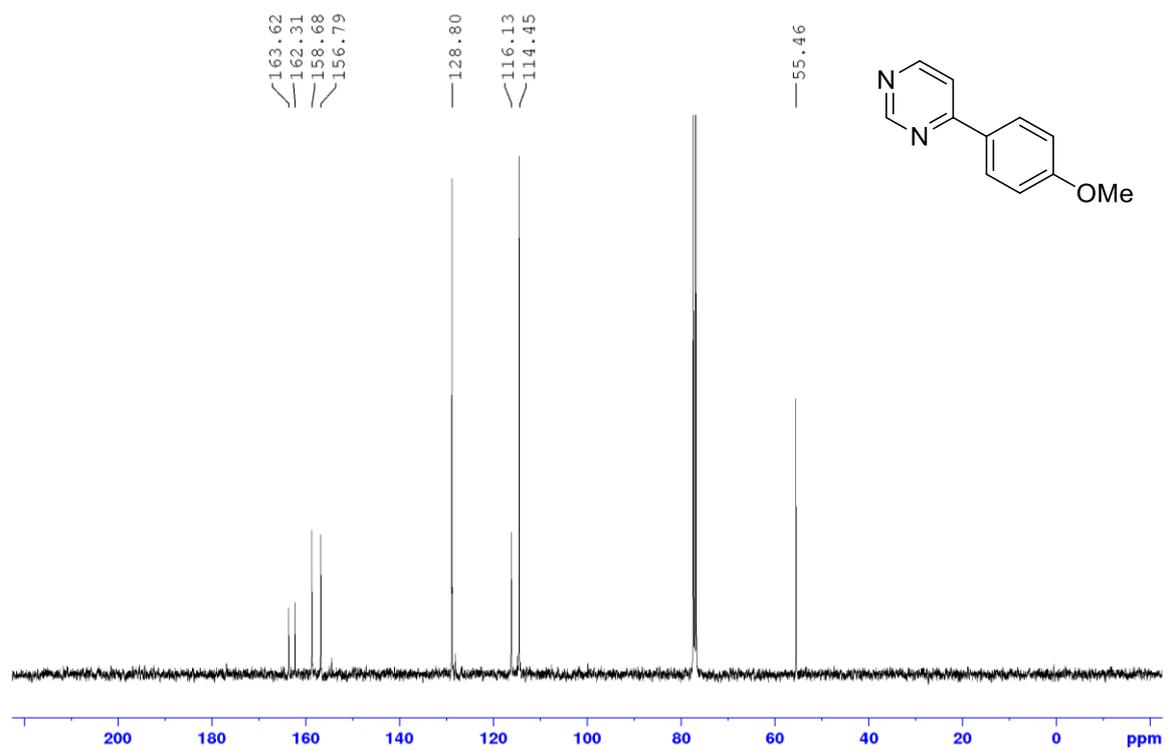
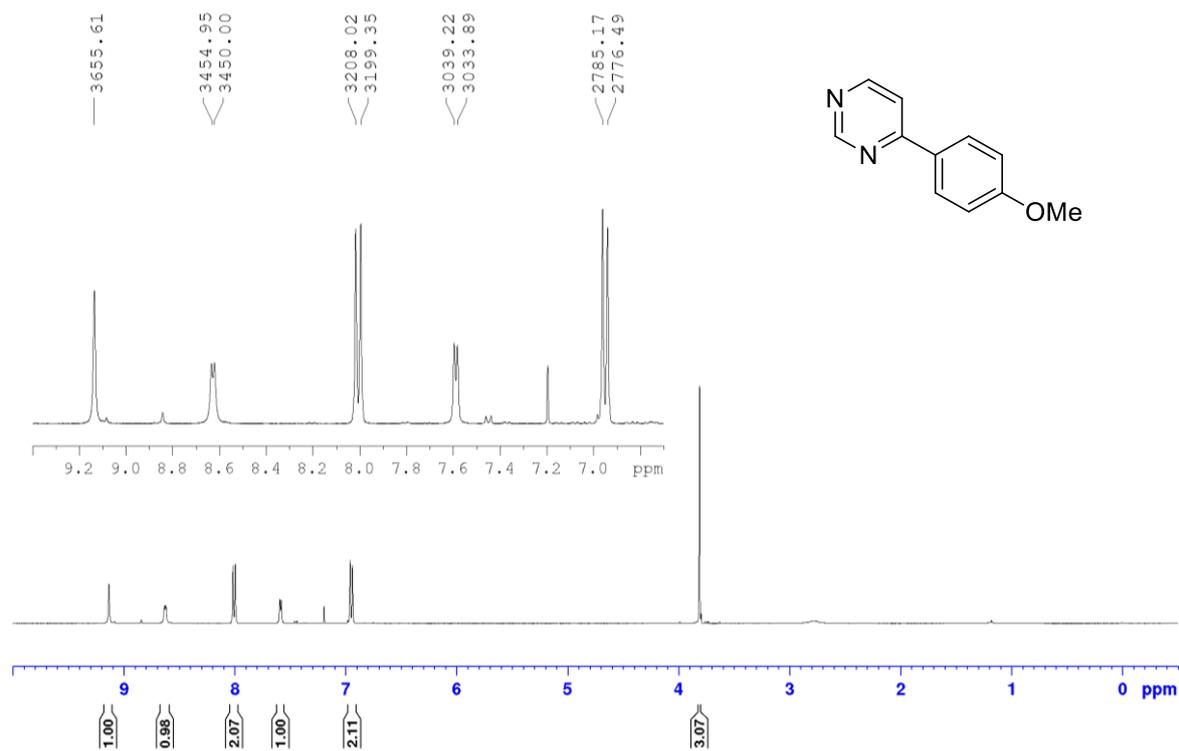


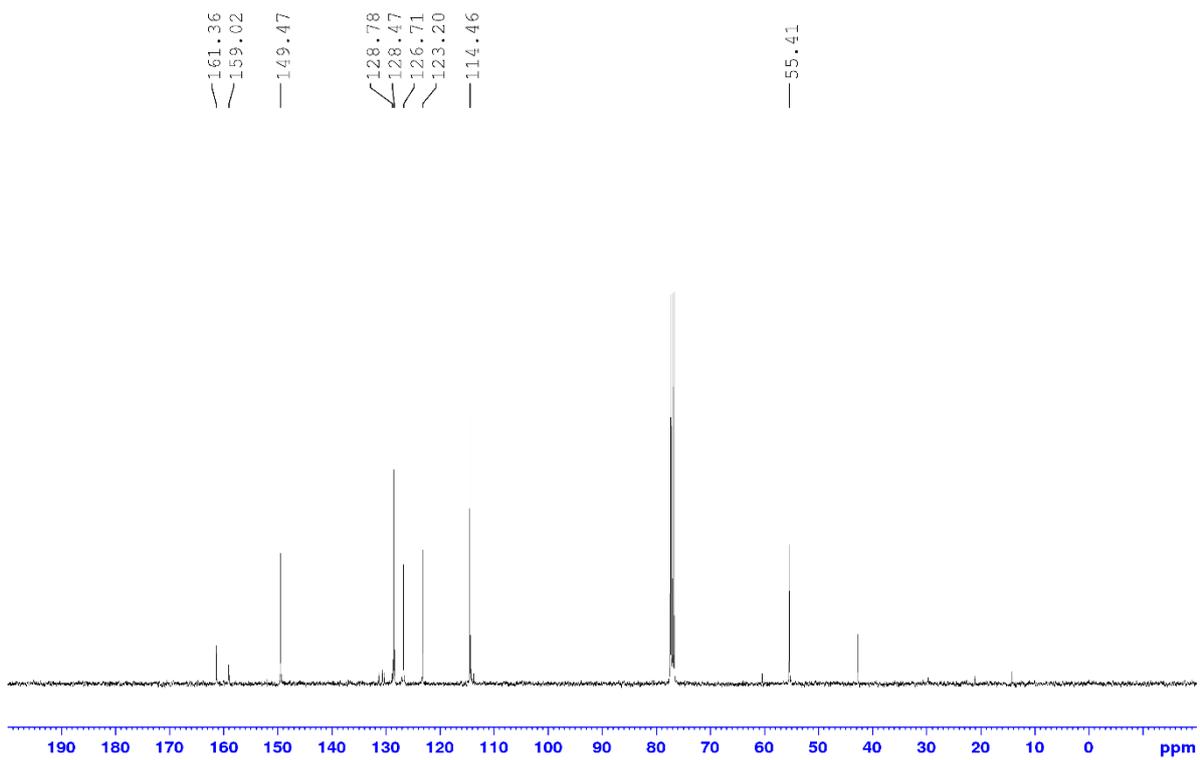
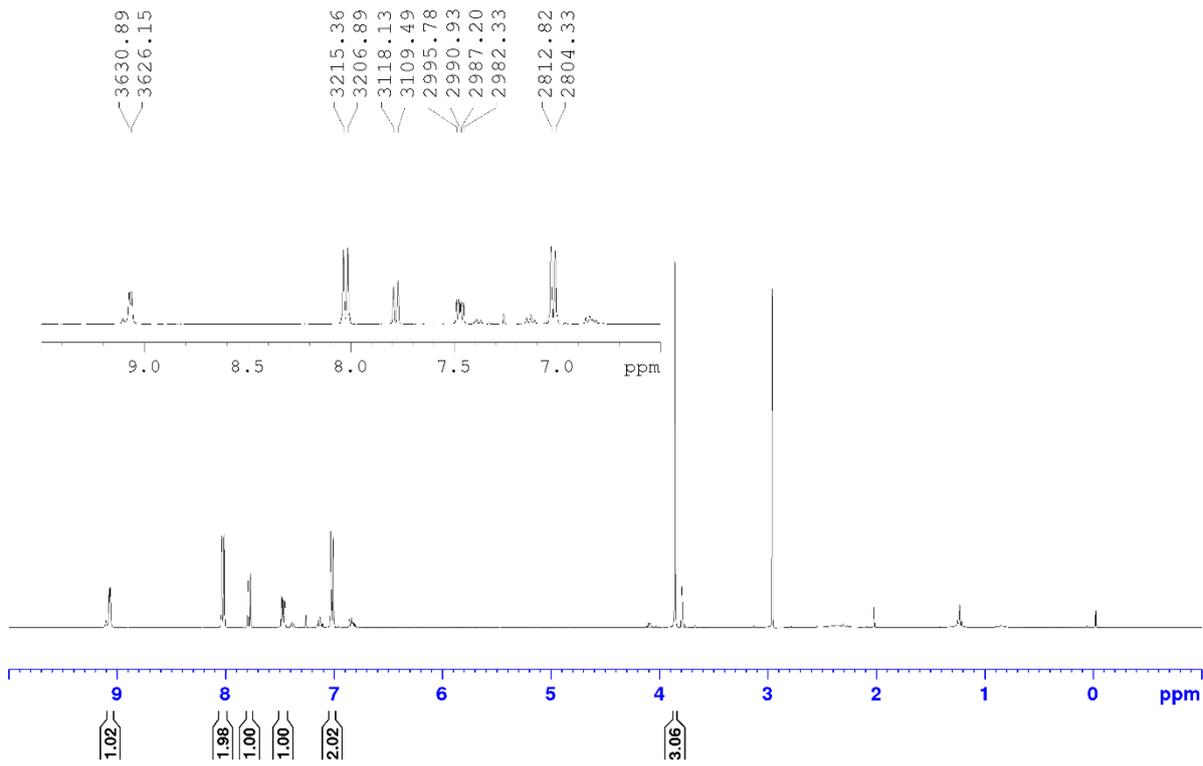


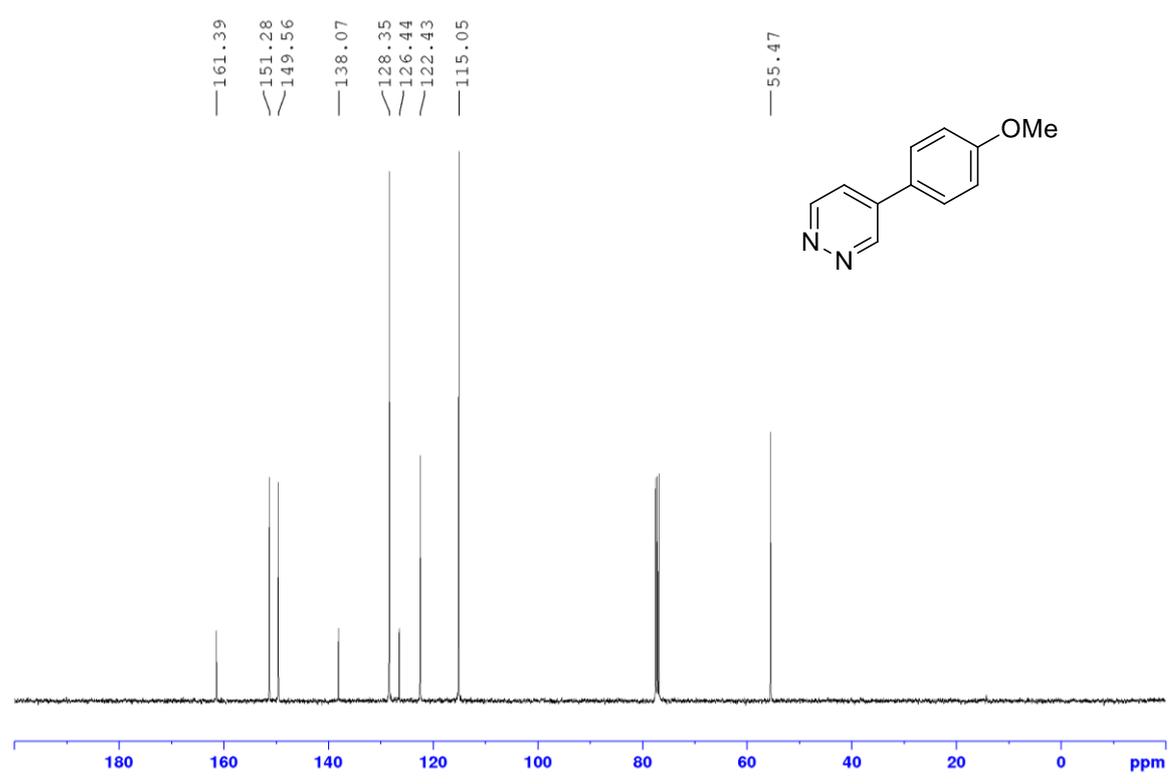
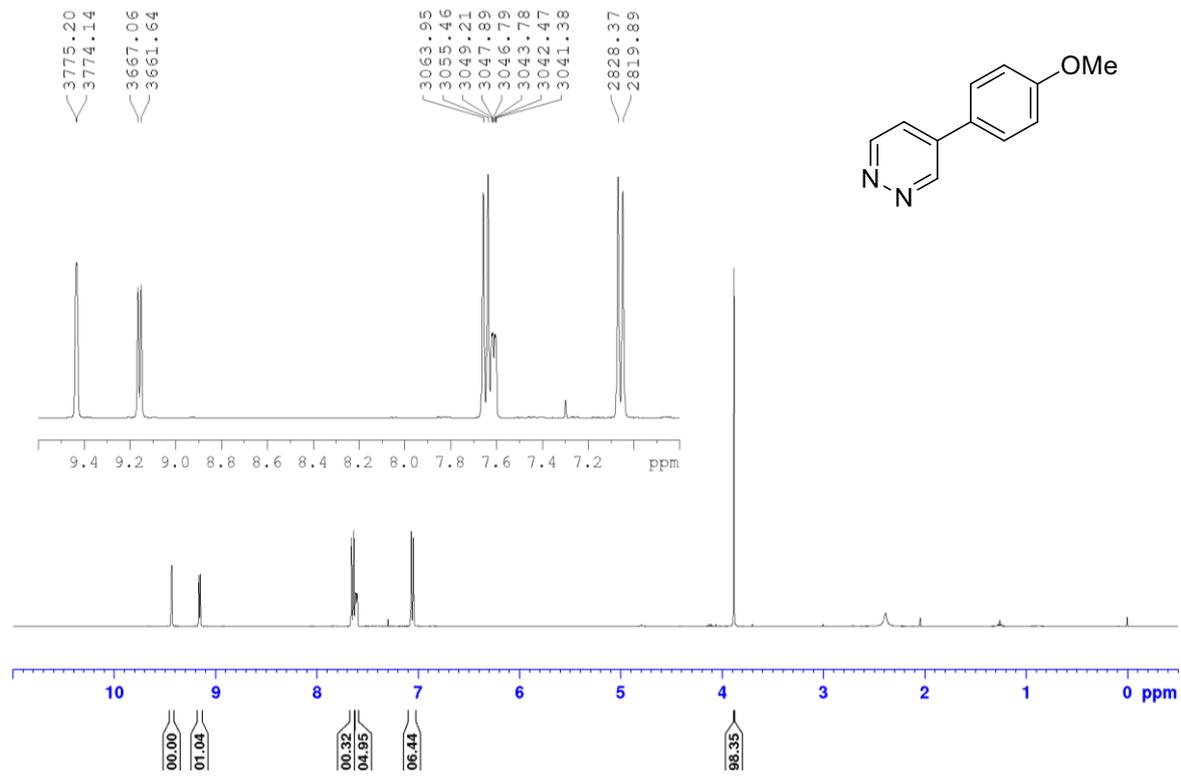




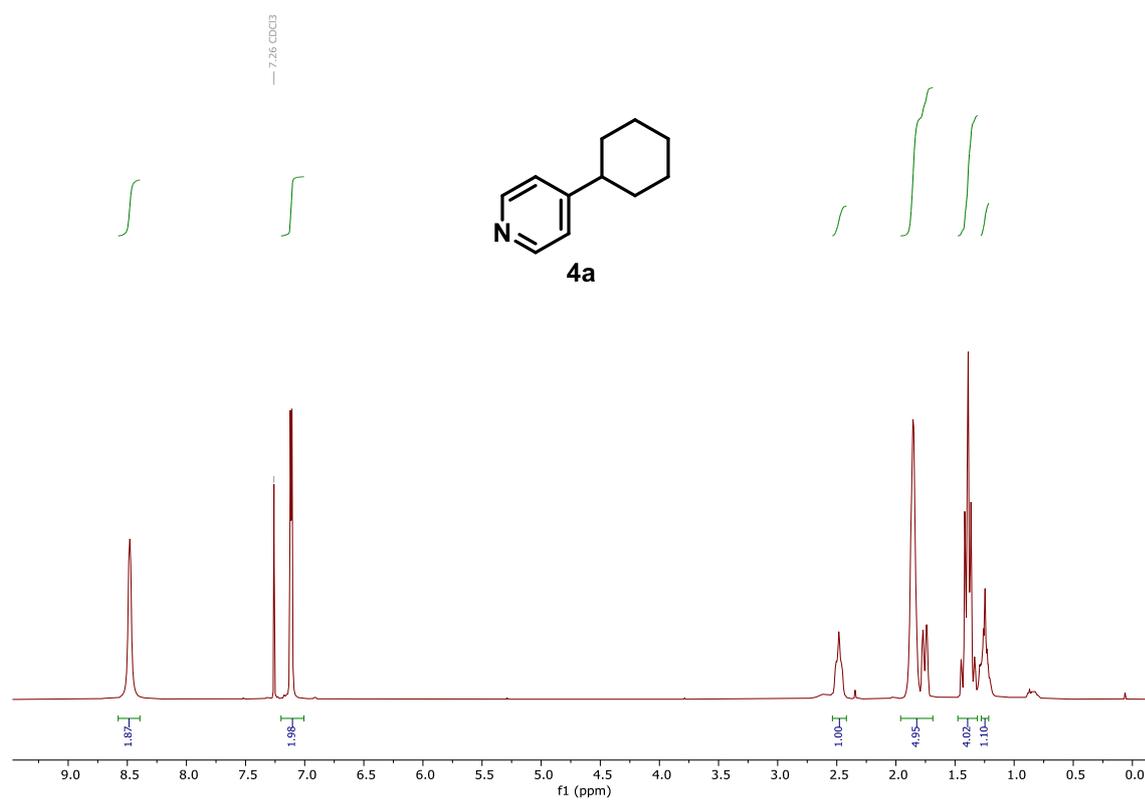




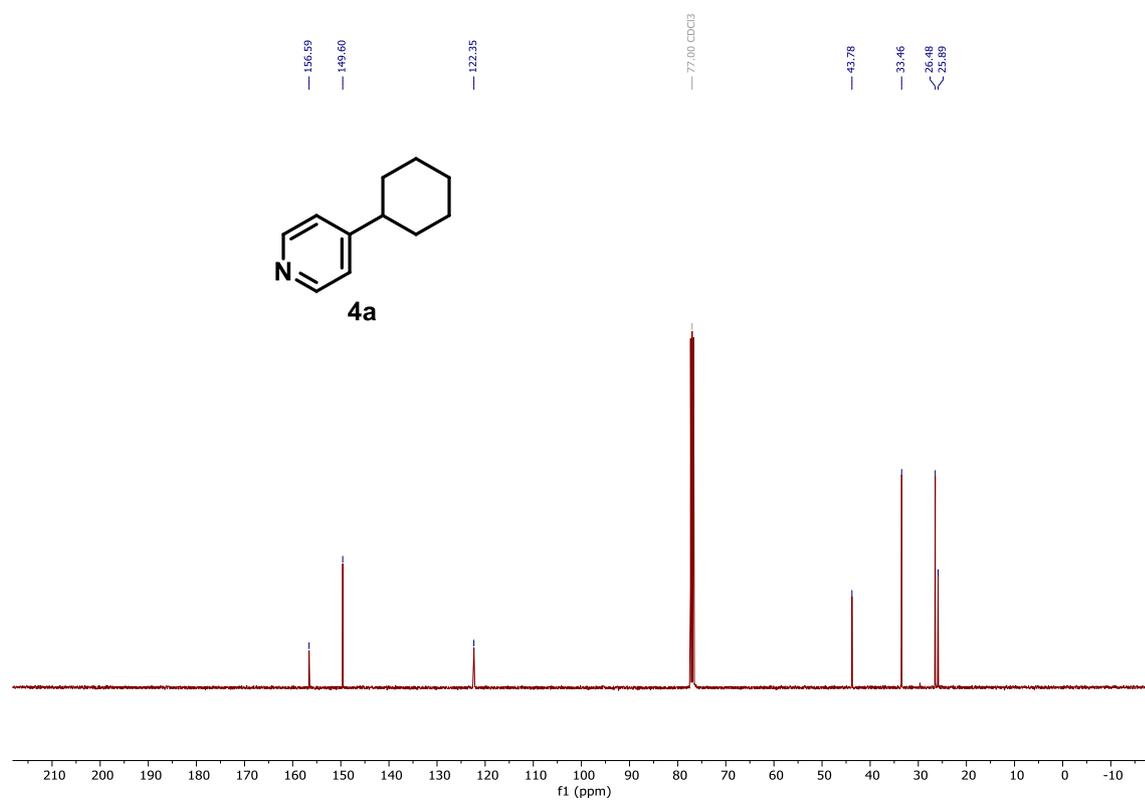




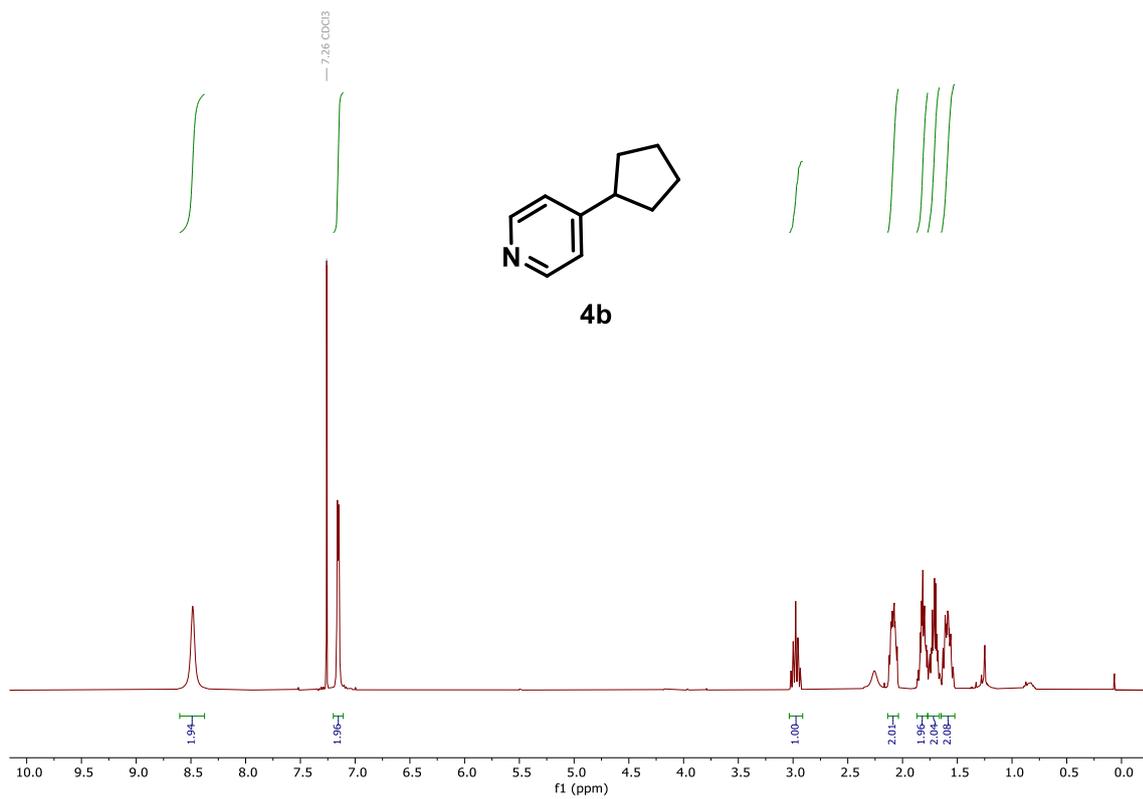
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) – **4a**



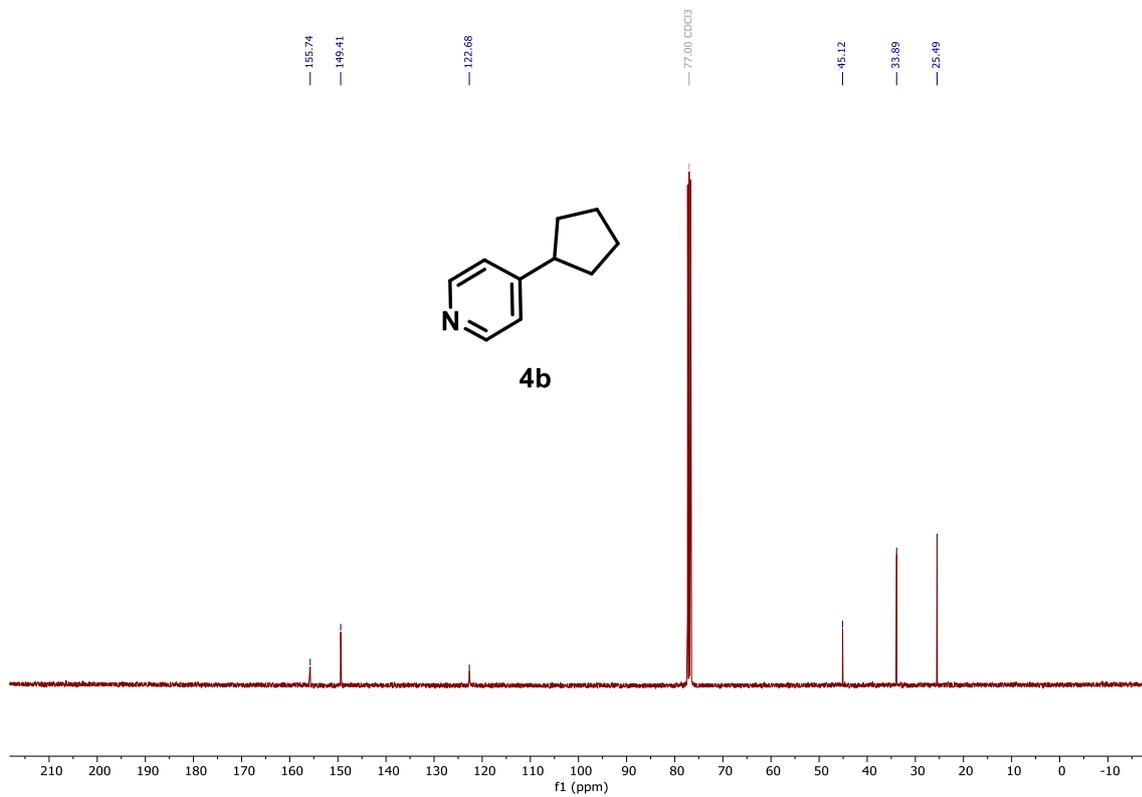
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) – **4a**



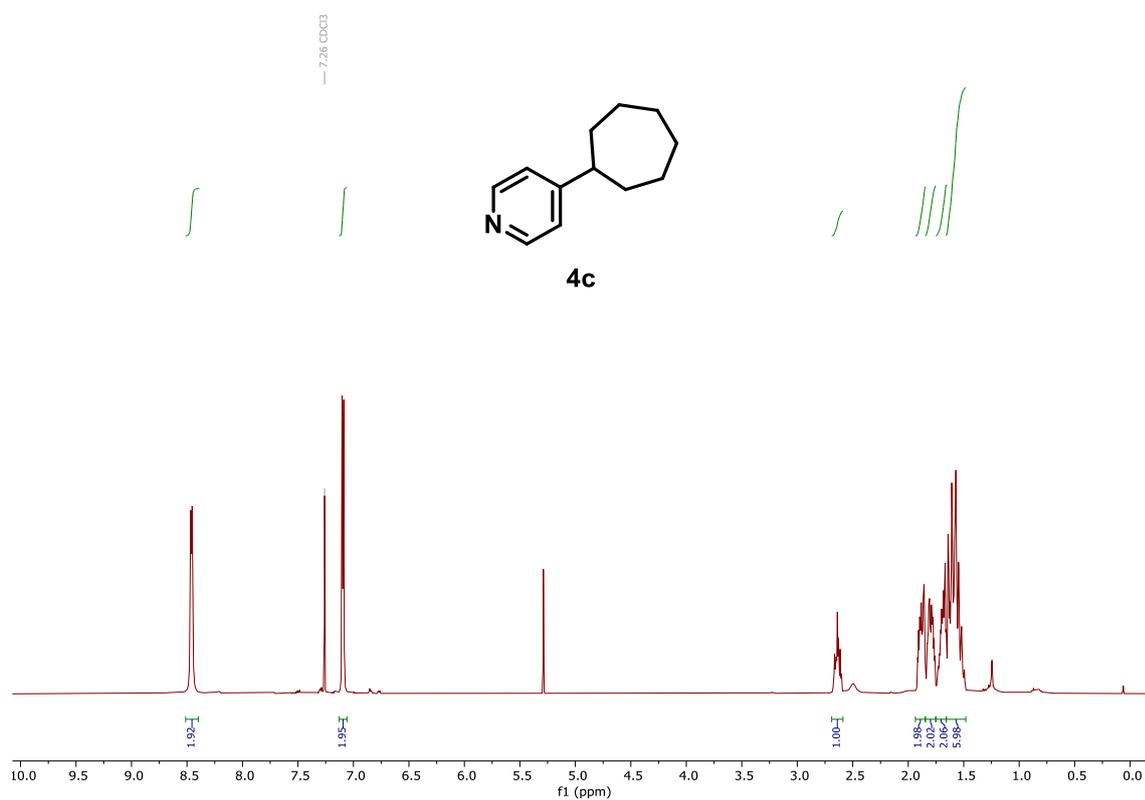
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) – **4b**



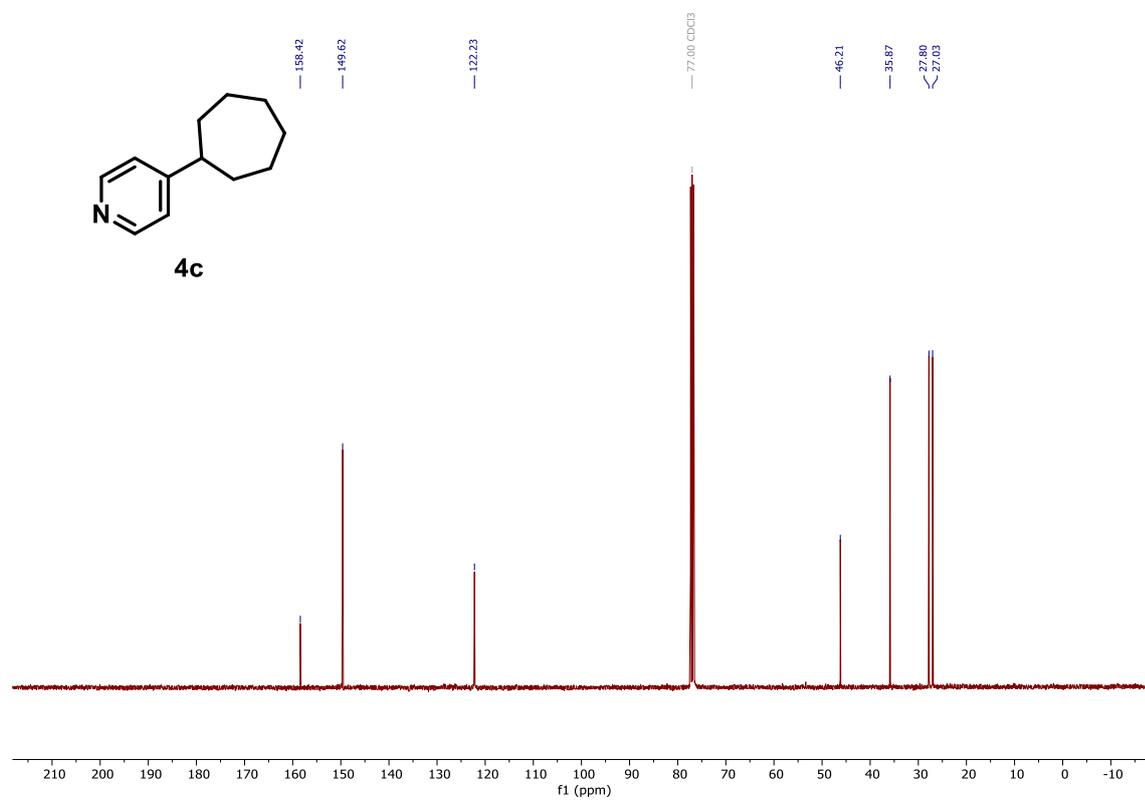
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) – 4b



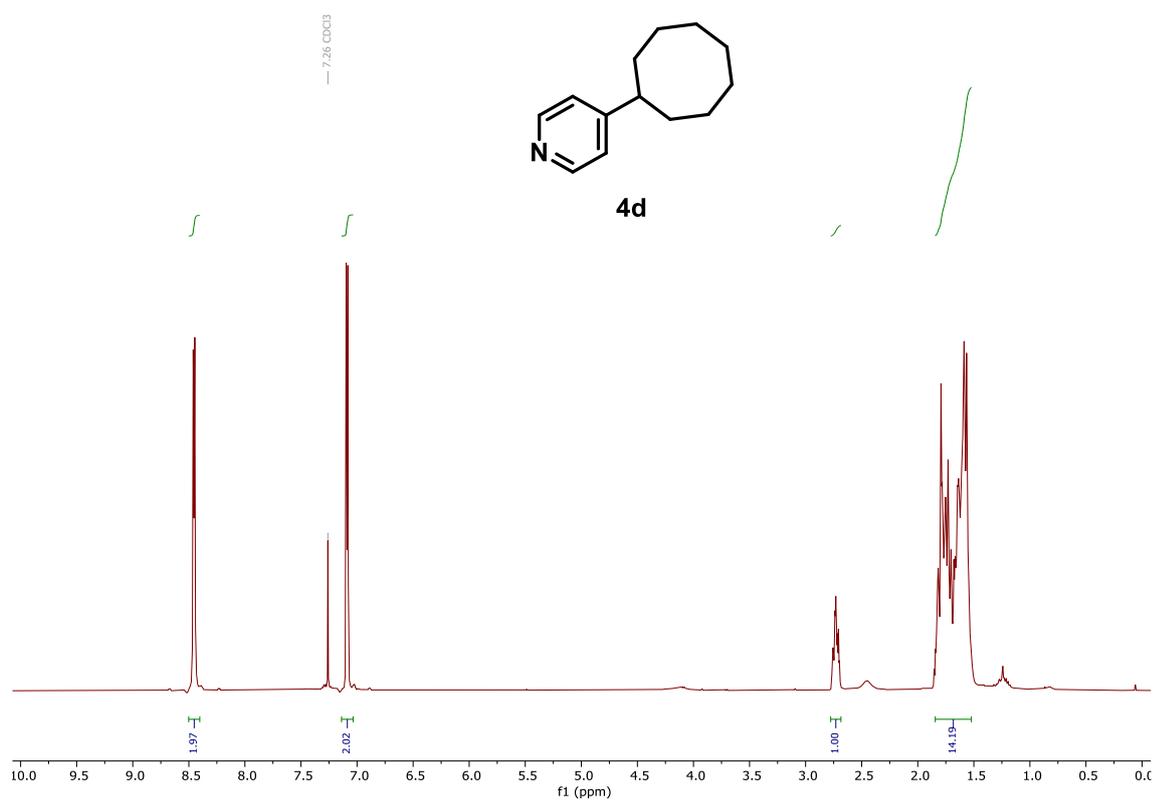
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) – 4c



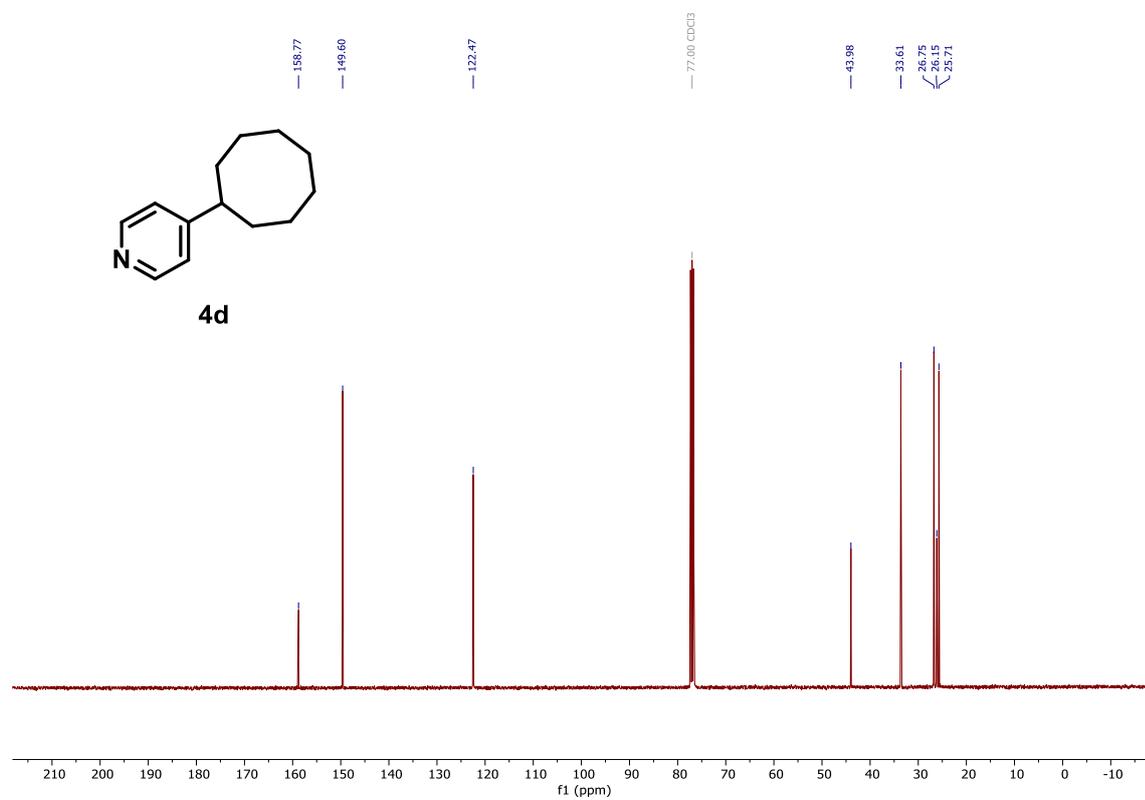
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) – 4c



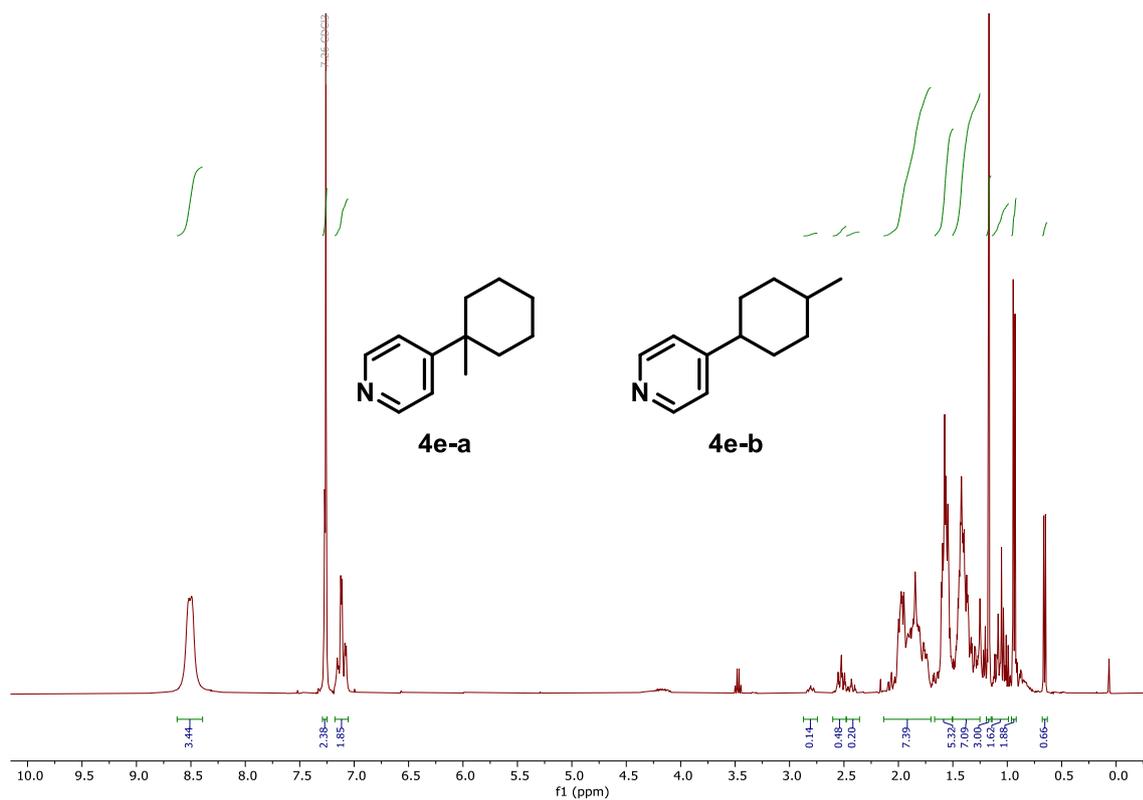
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) – 4d



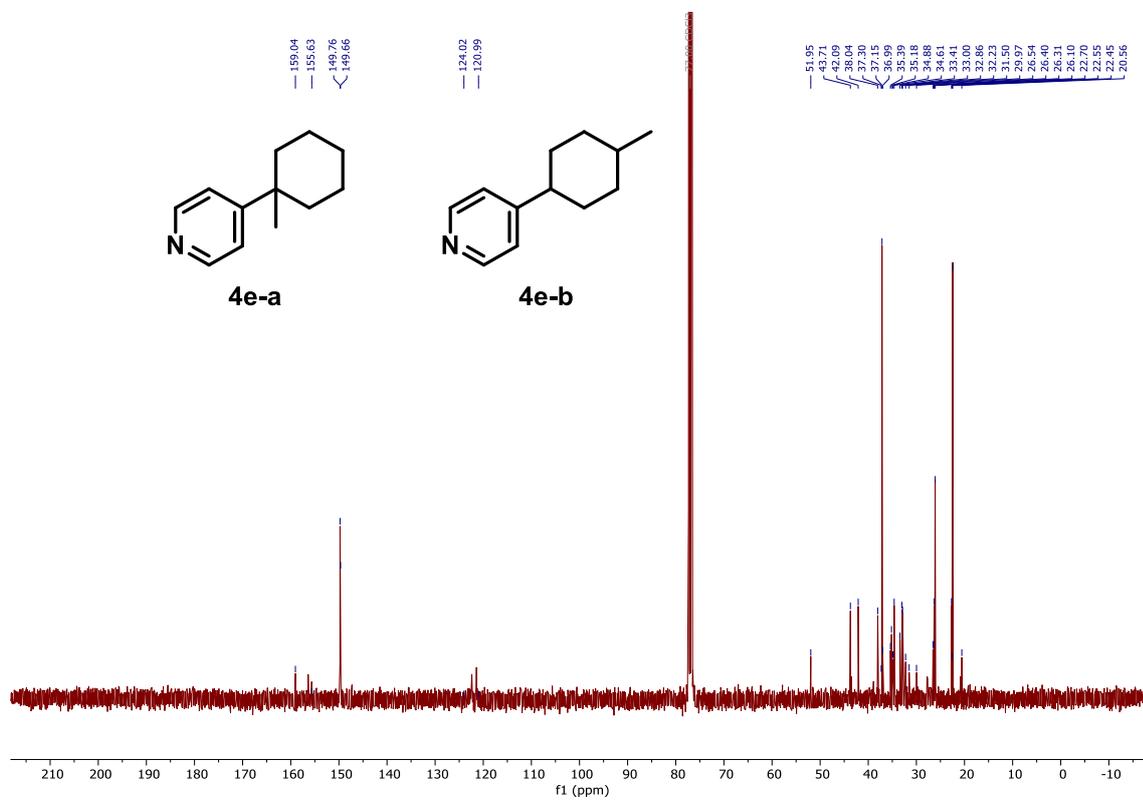
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) – 4d



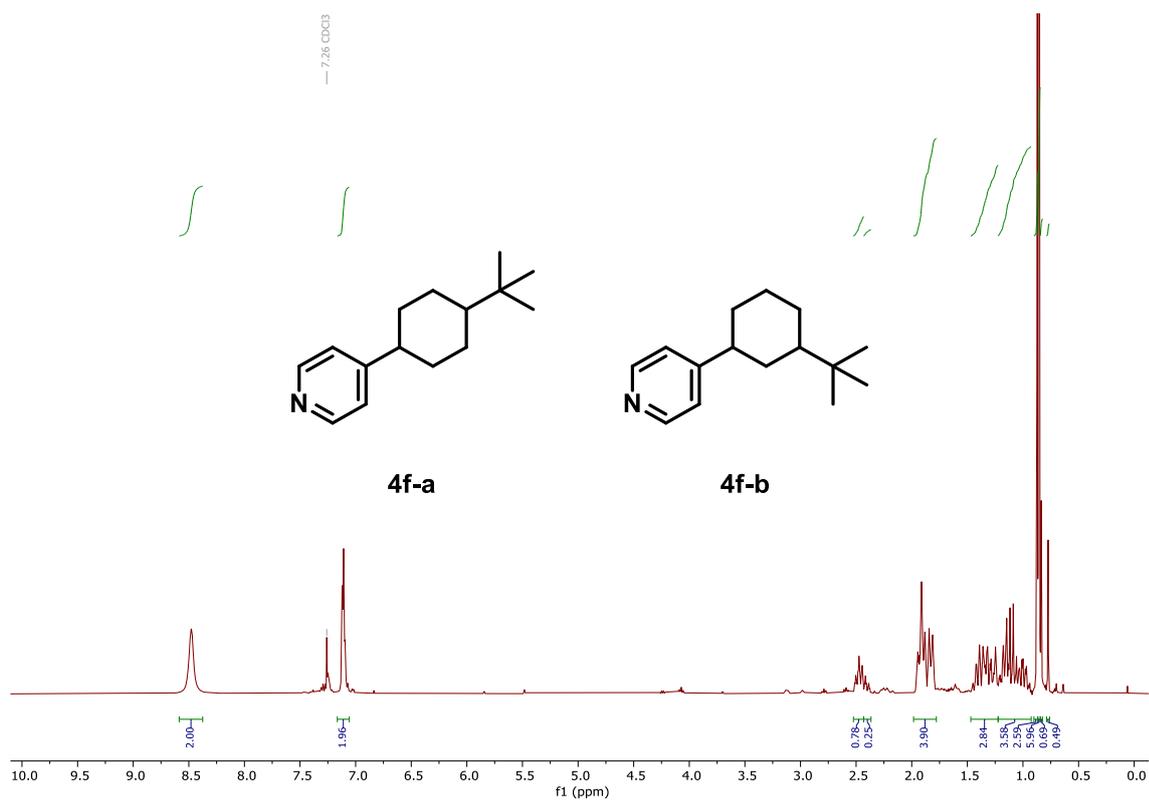
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) – 4e



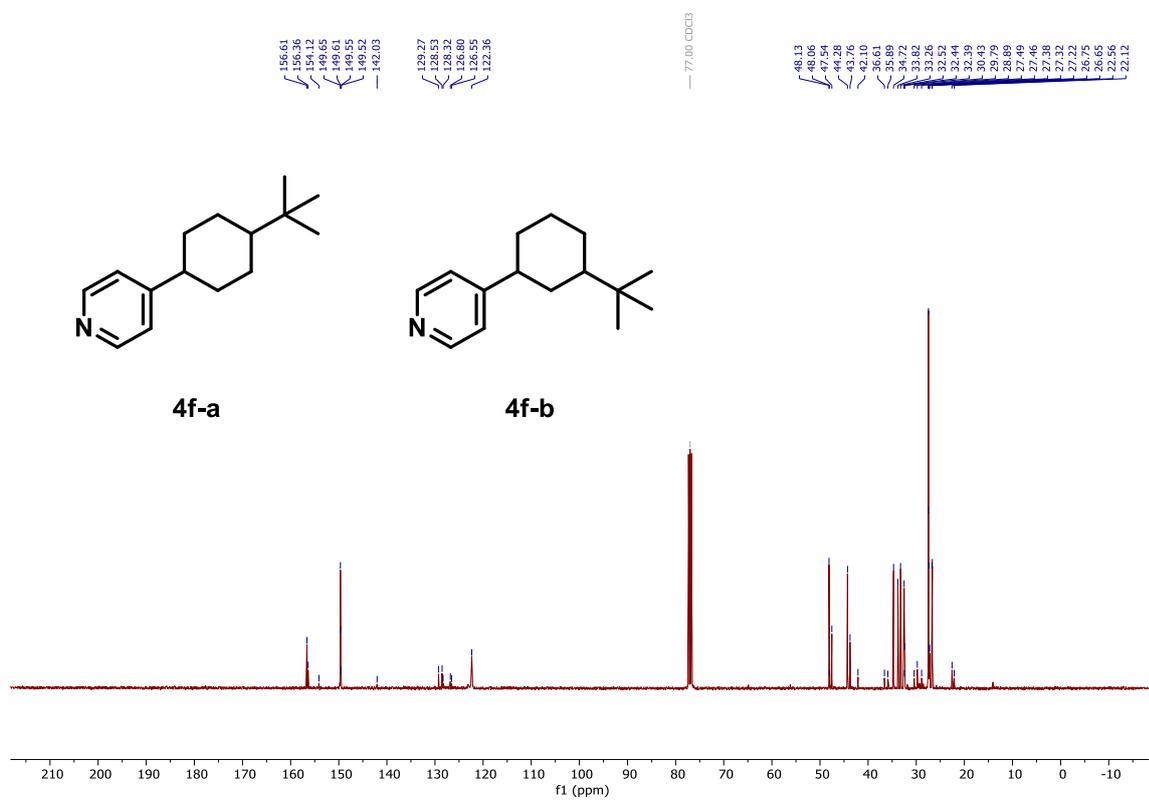
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) – 4e



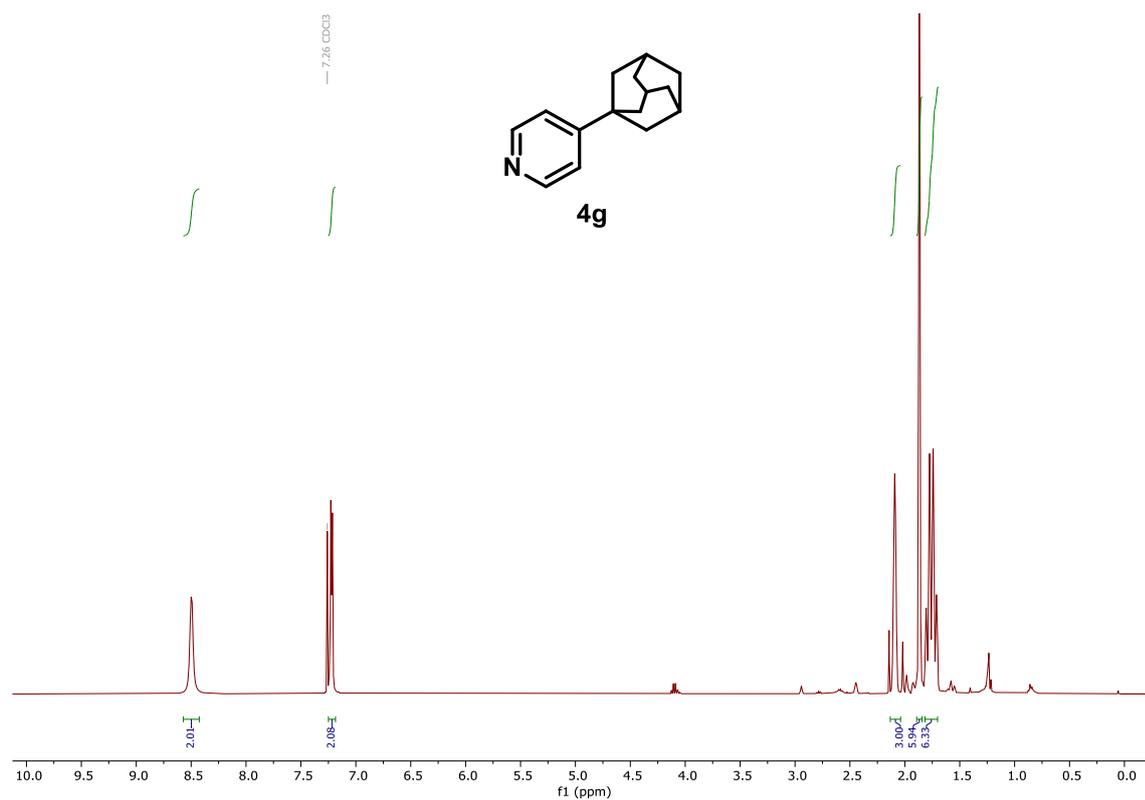
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) – 4f



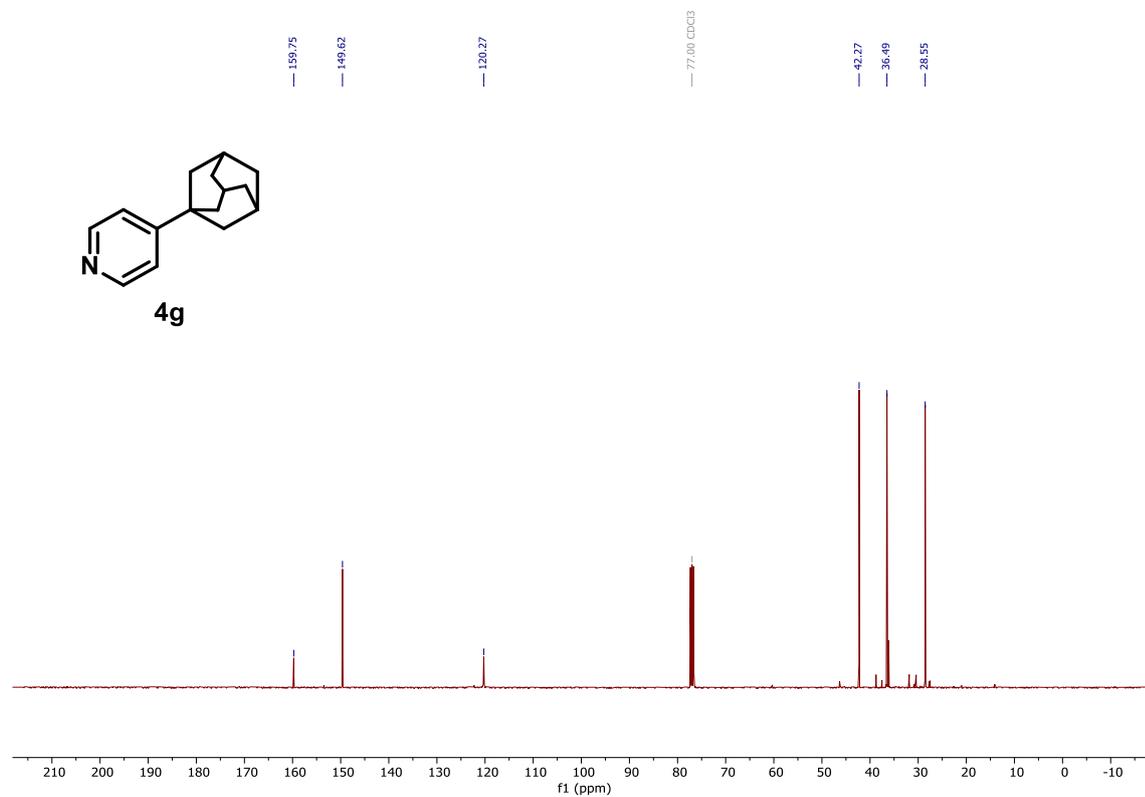
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) – 4f



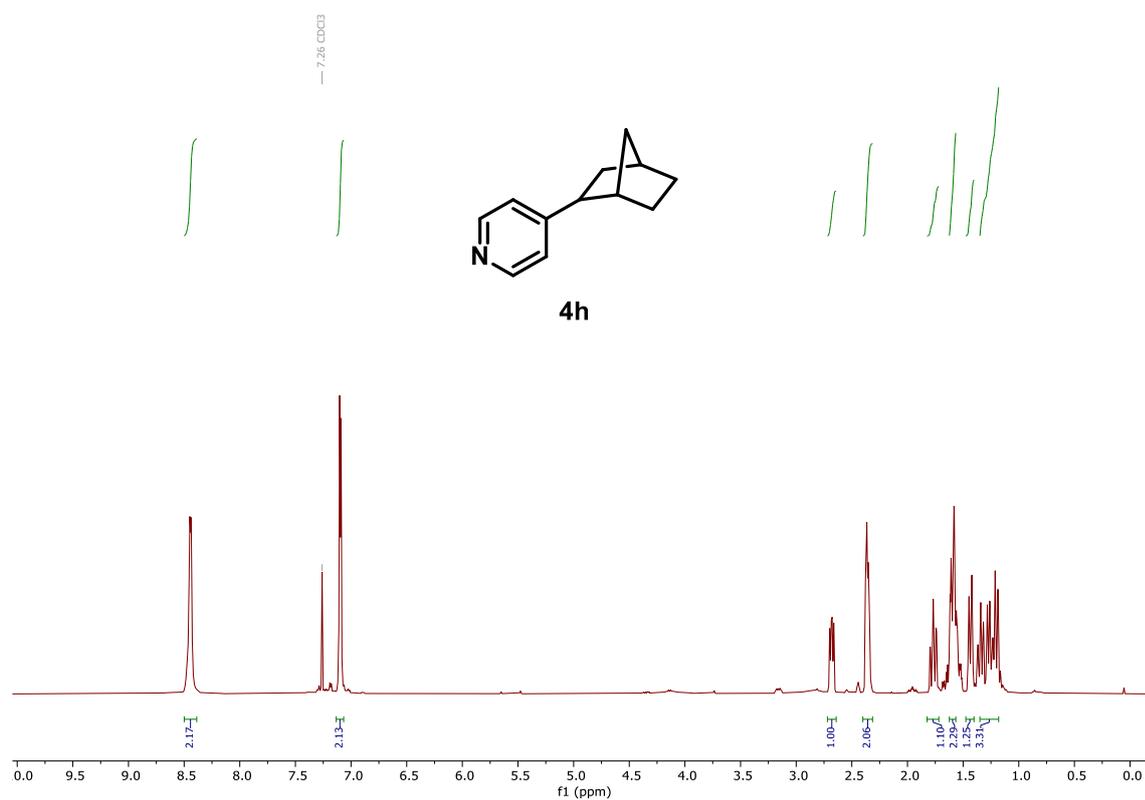
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) – 4g



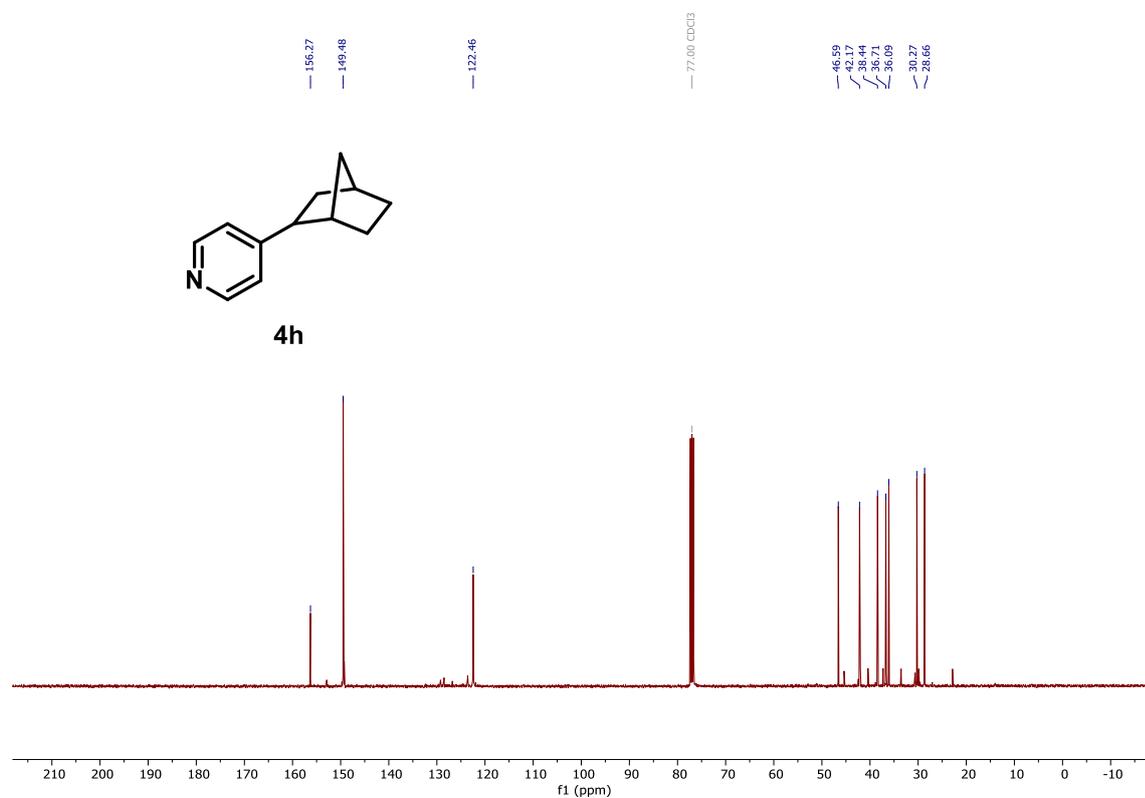
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) – 4g



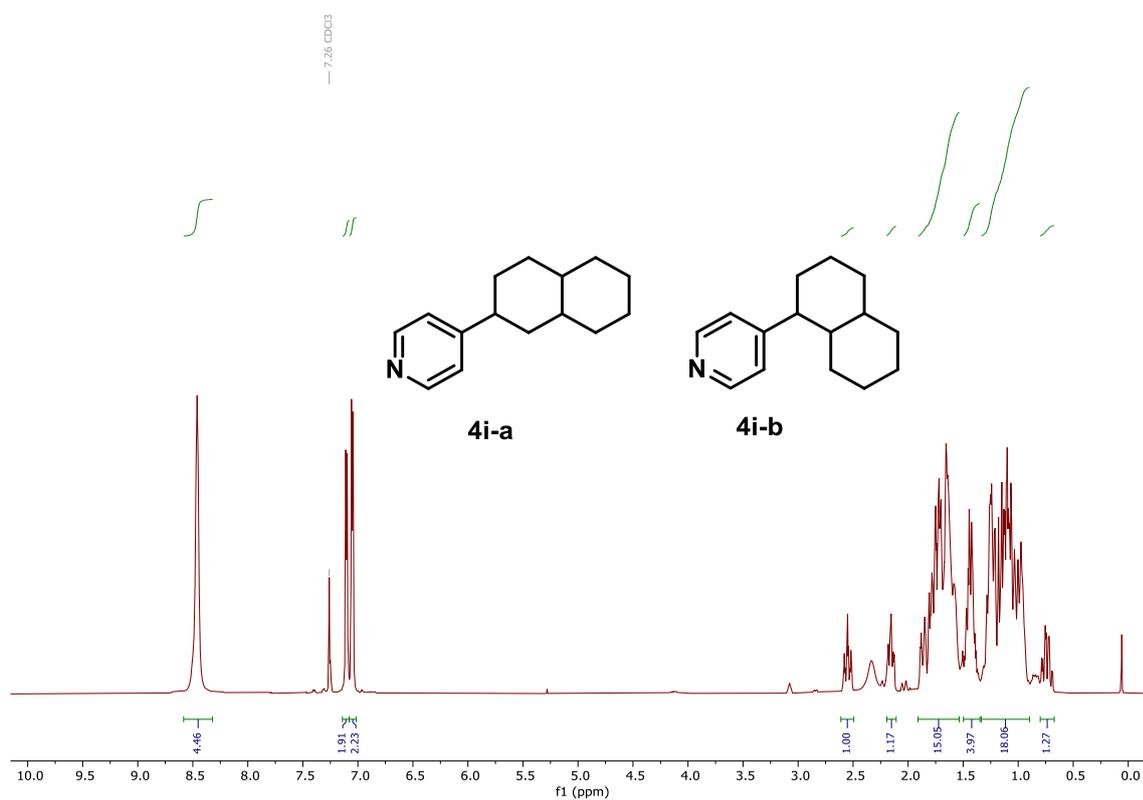
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) – 4h



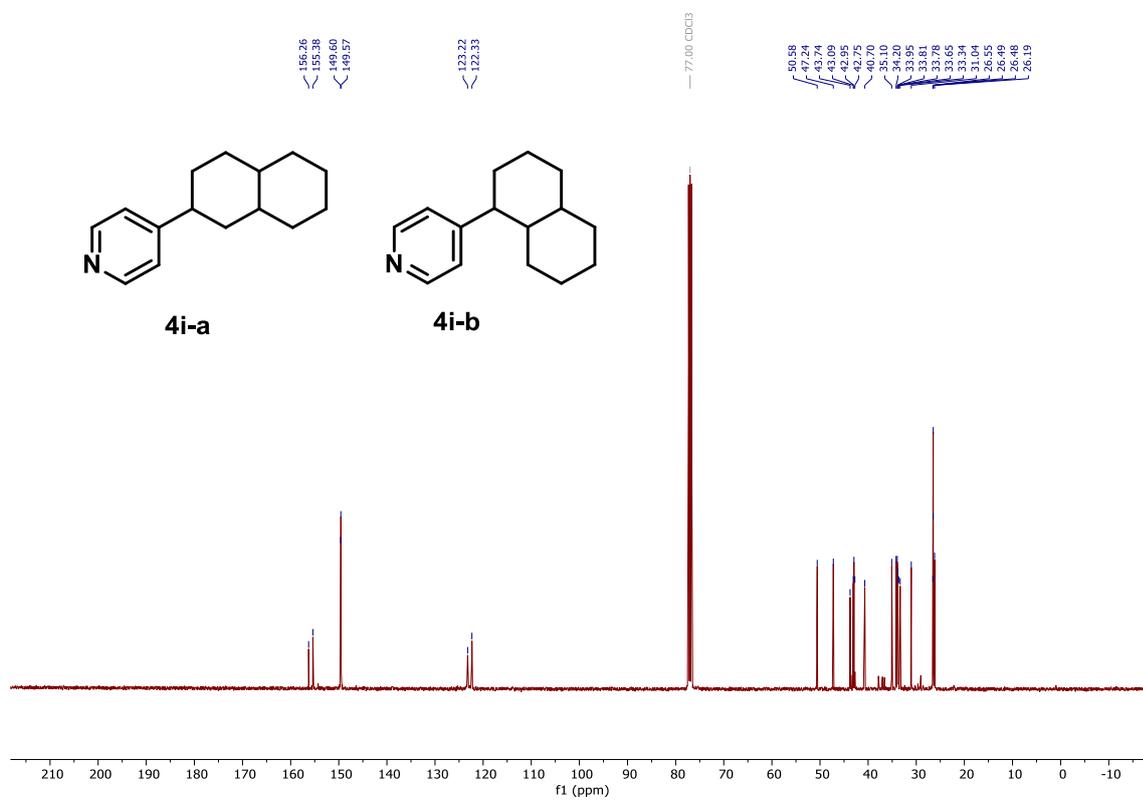
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) – 4h



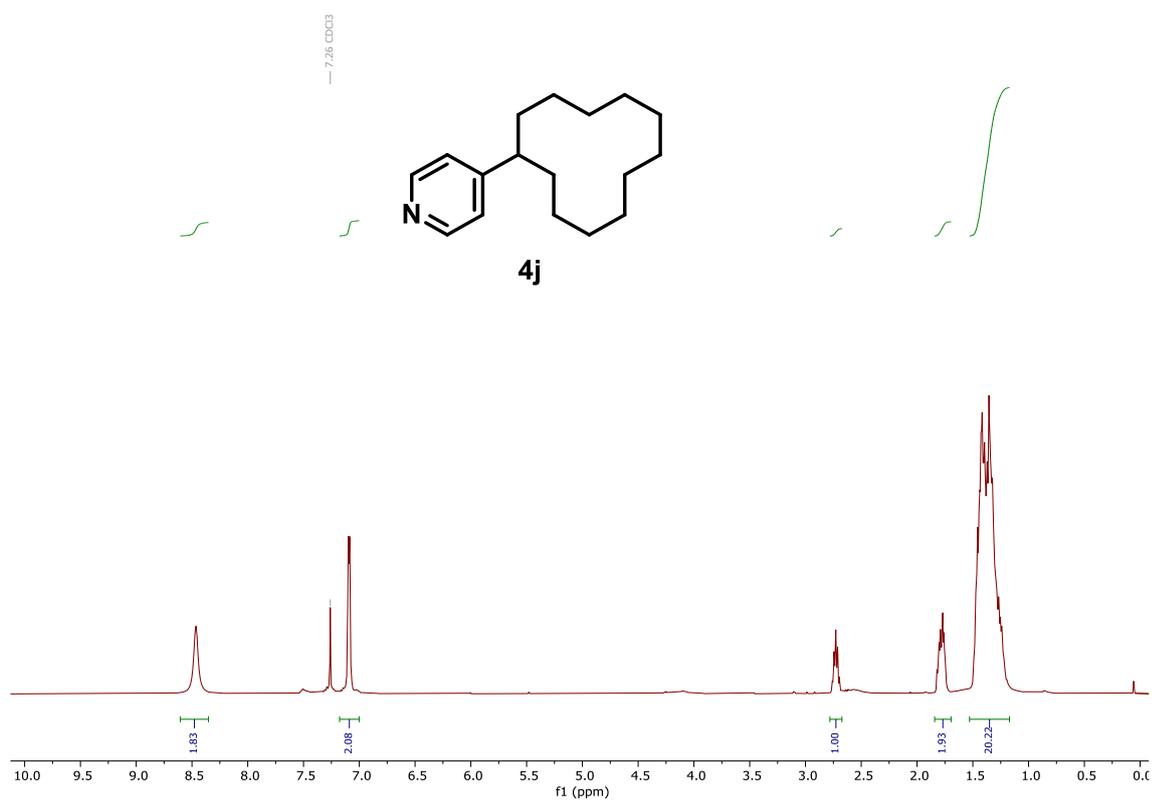
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) – 4i



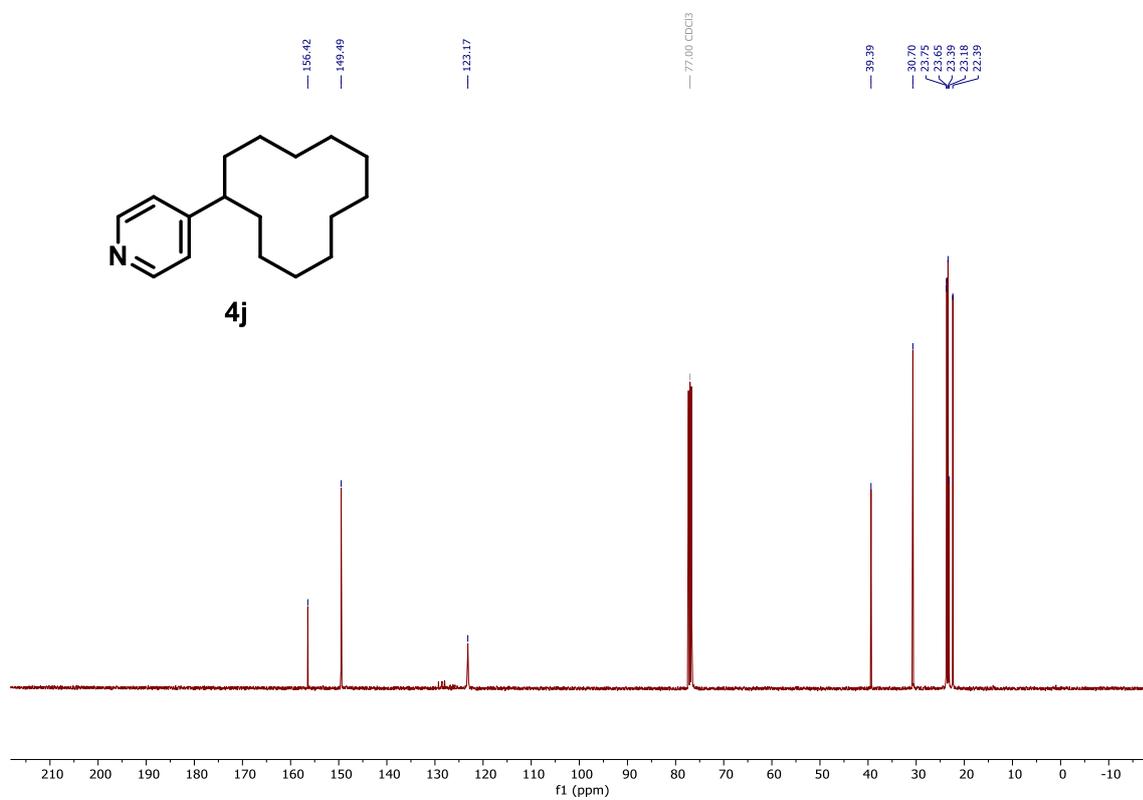
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) – 4i



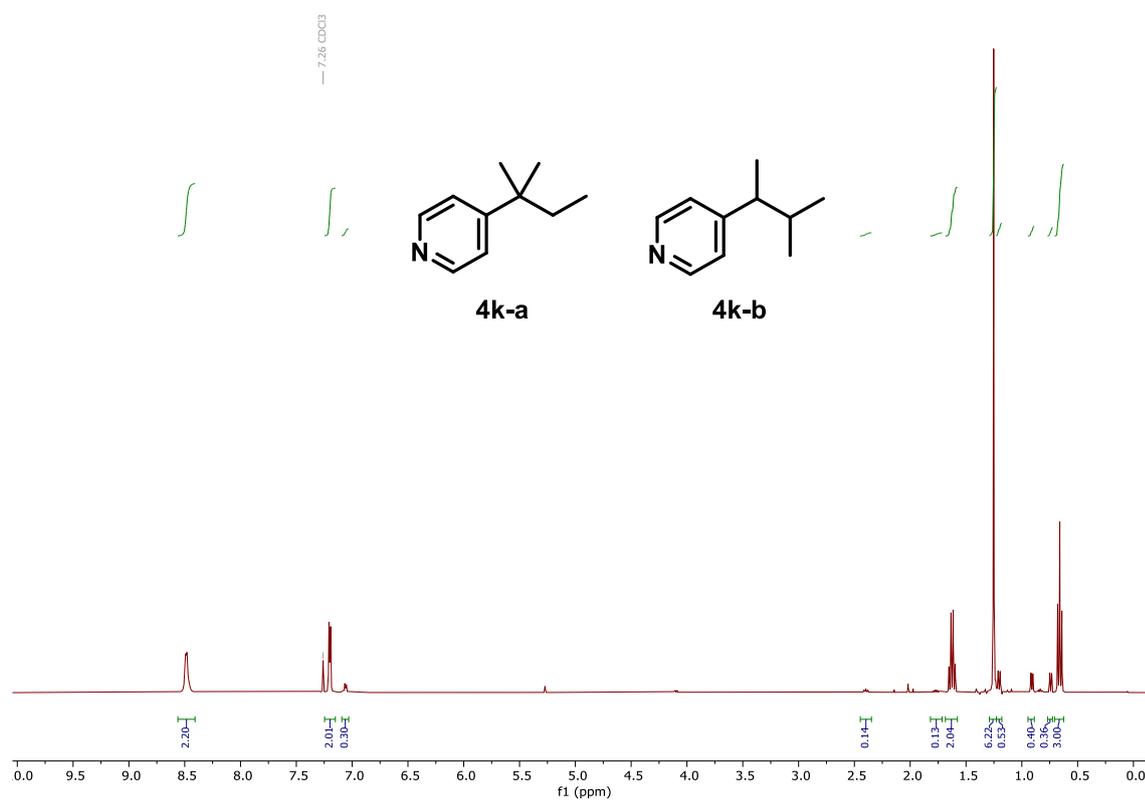
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) – **4j**



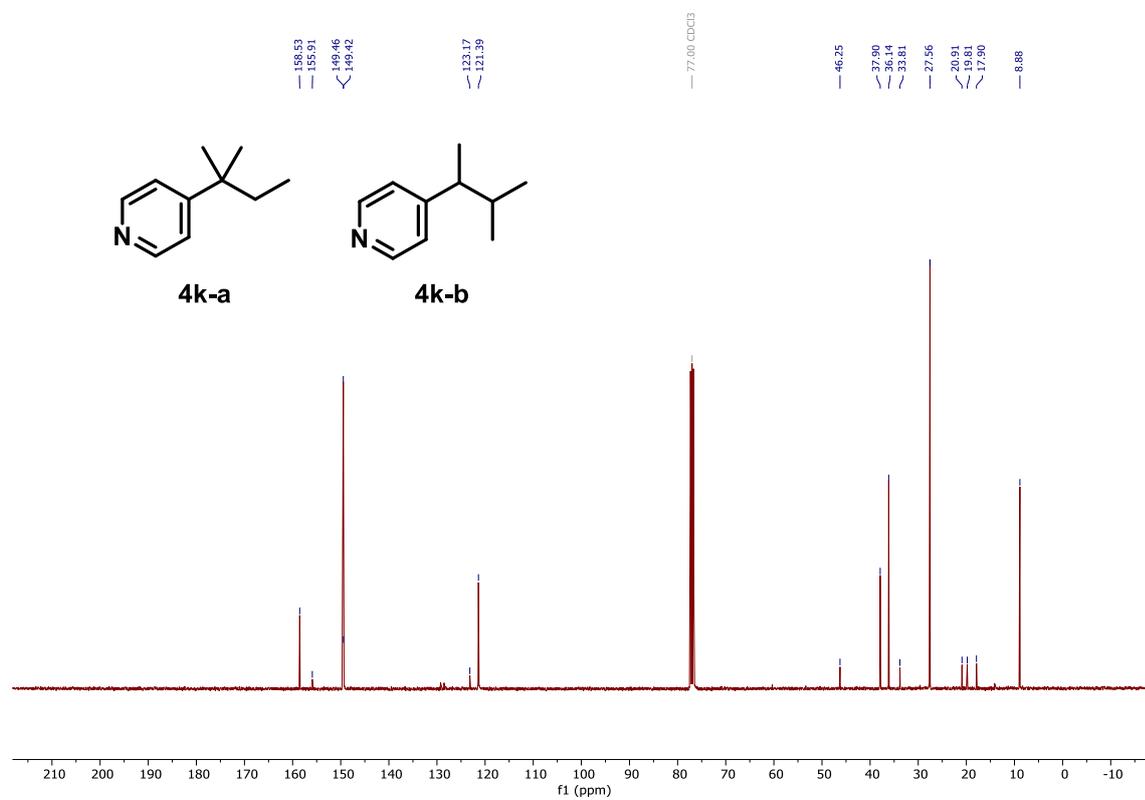
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) – **4j**



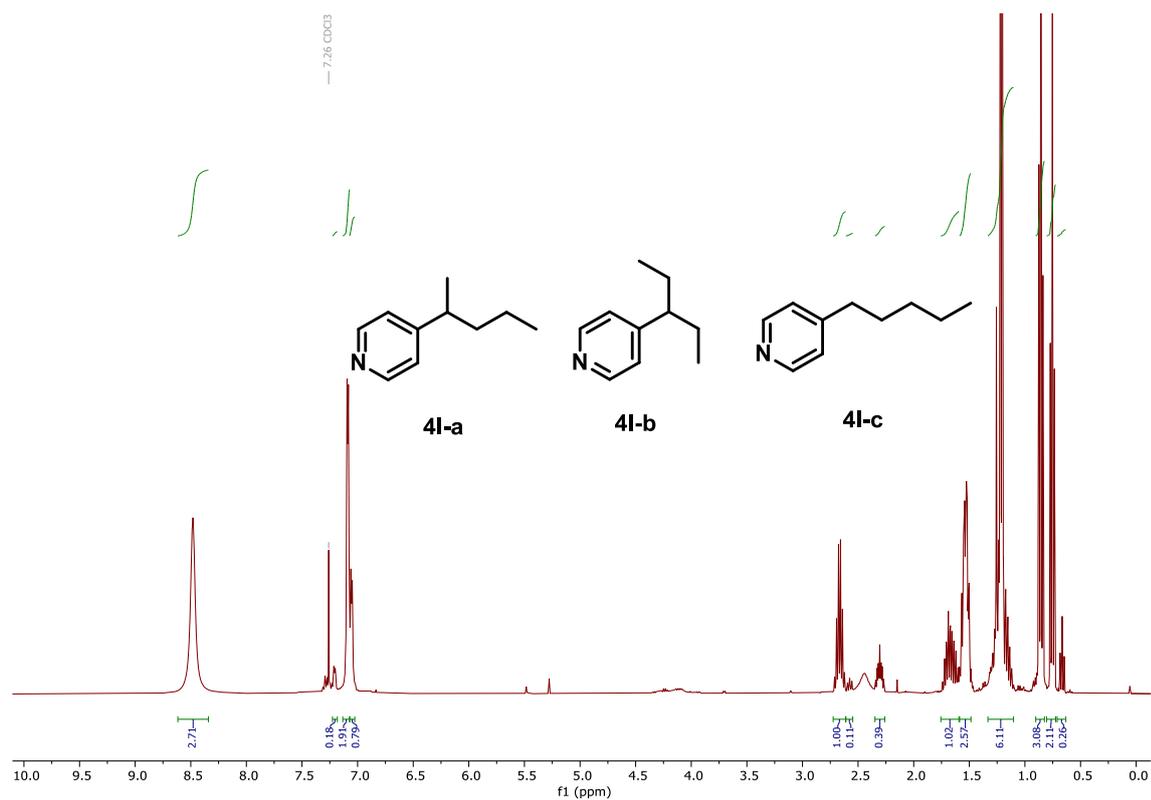
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) – 4k



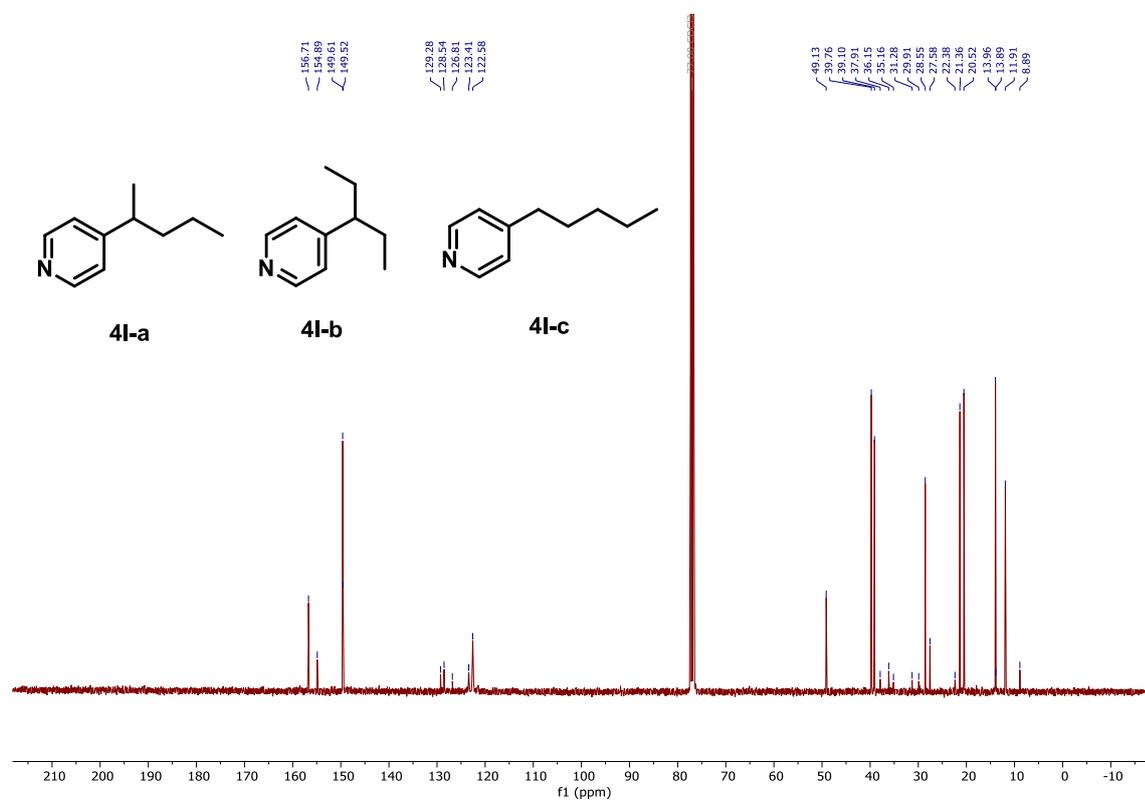
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) – 4k



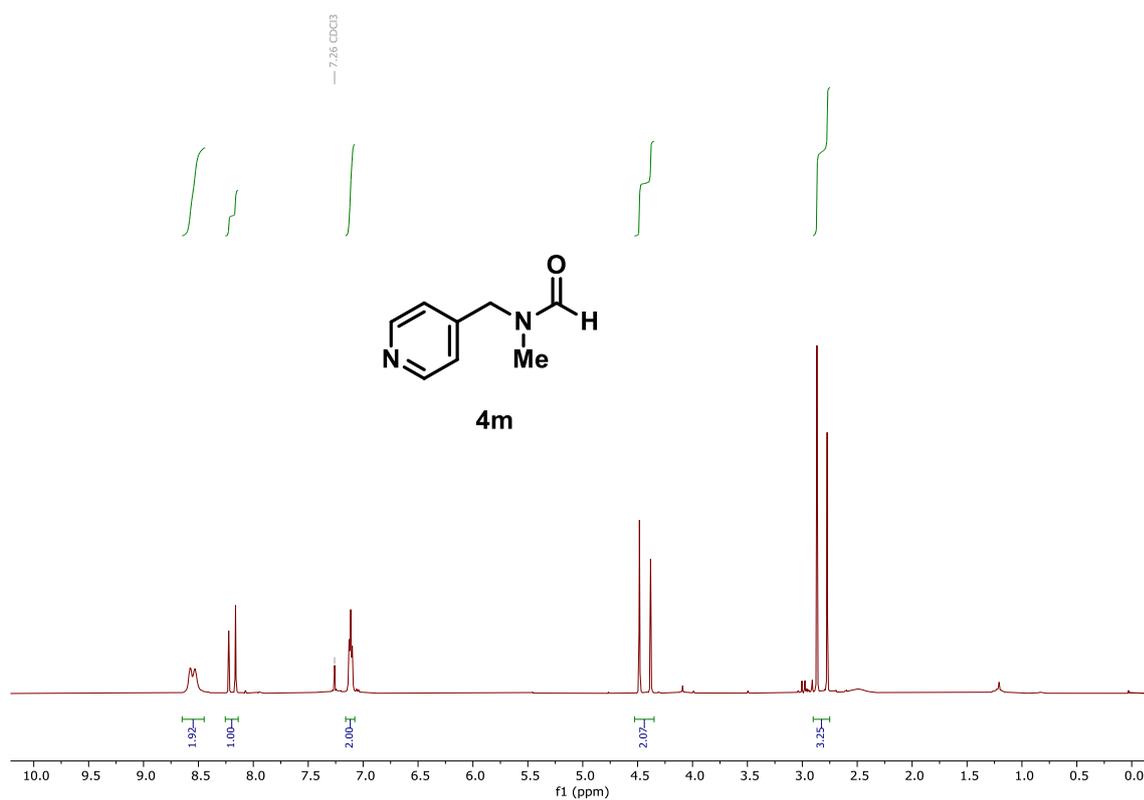
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) – 4I



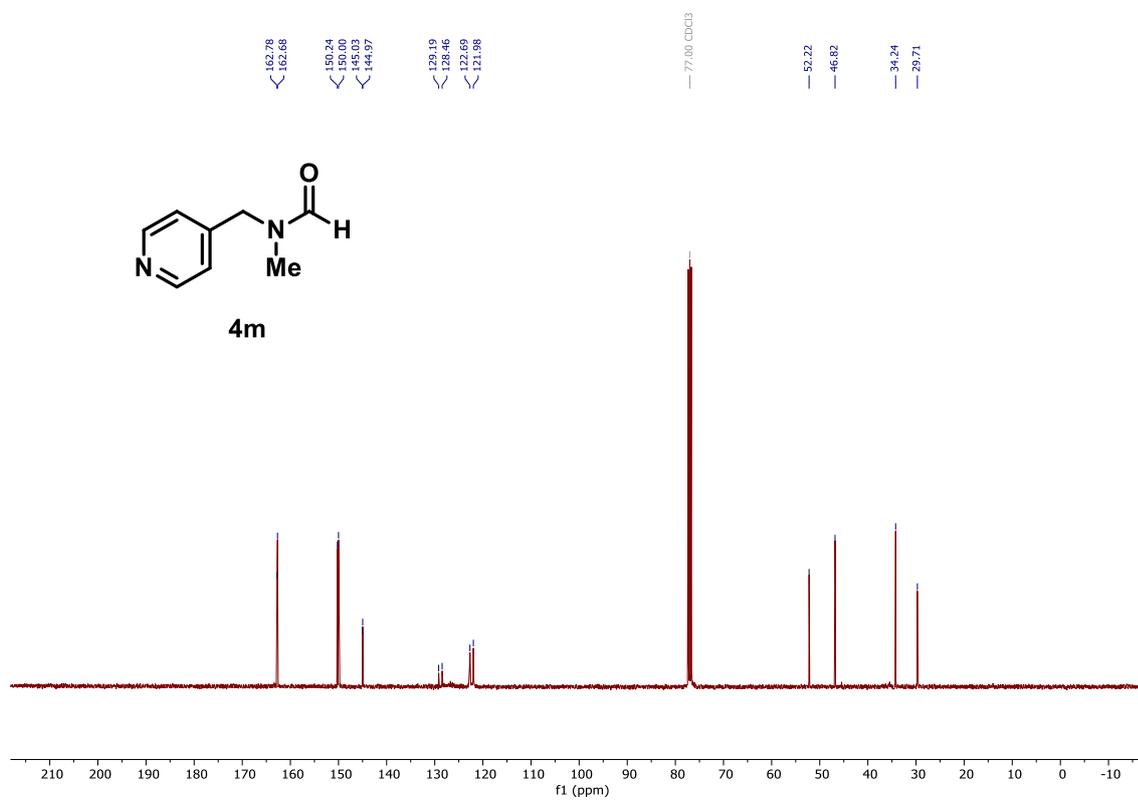
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) – 4I



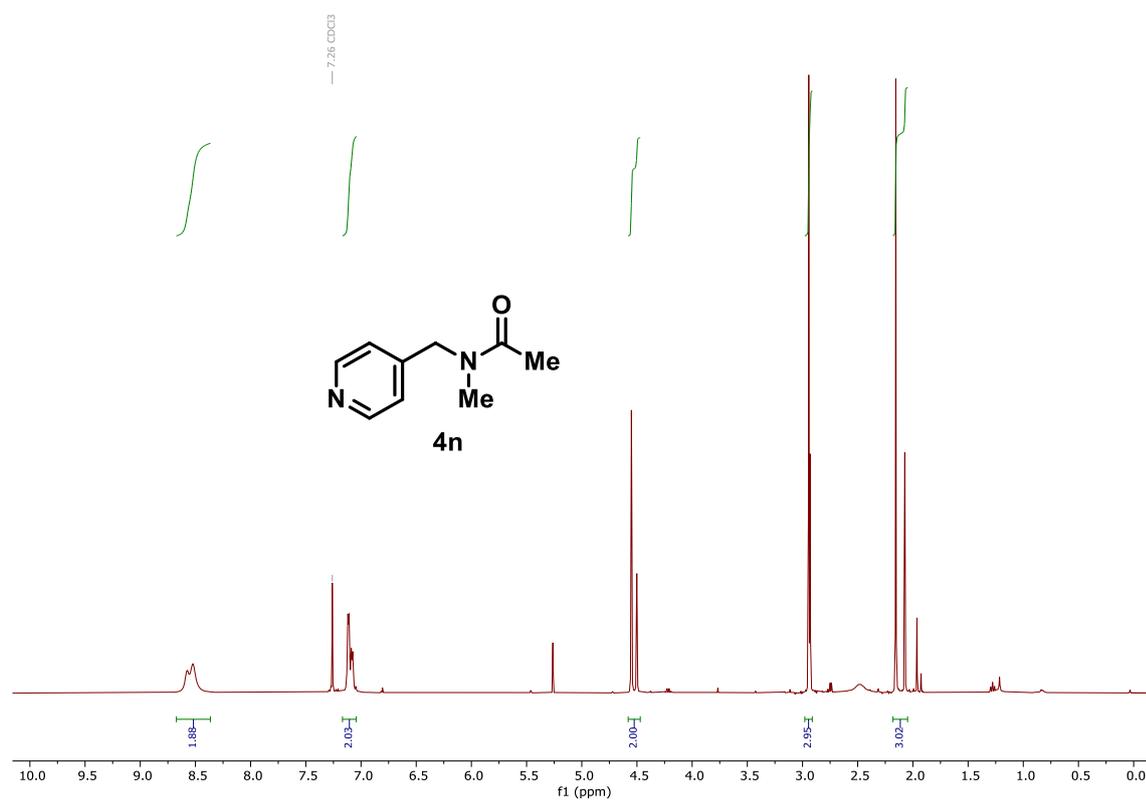
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) – 4m



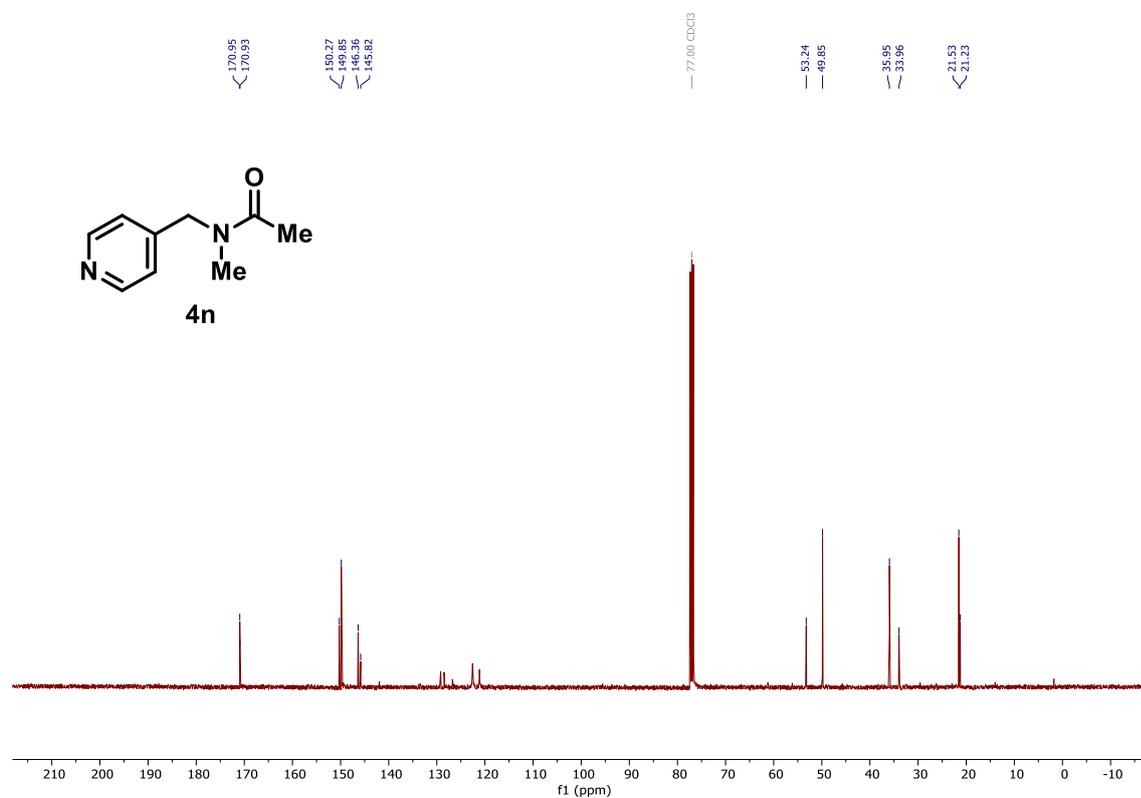
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) – 4m



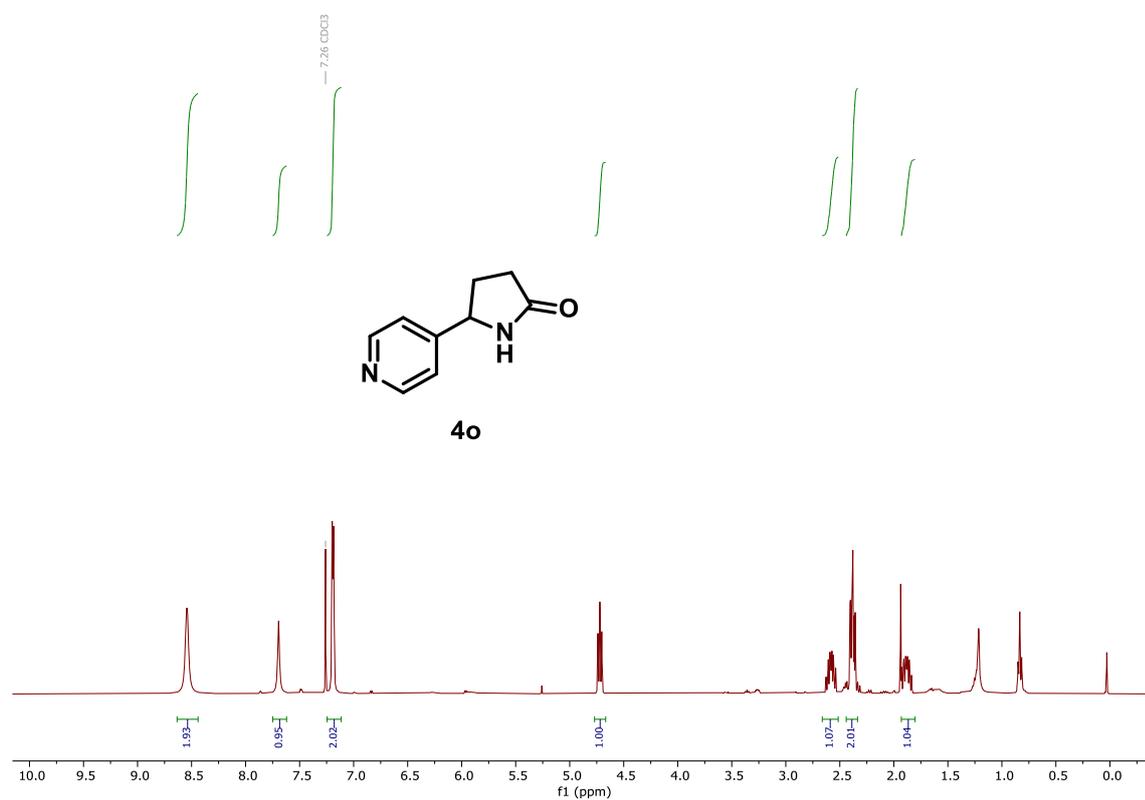
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) – **4n**



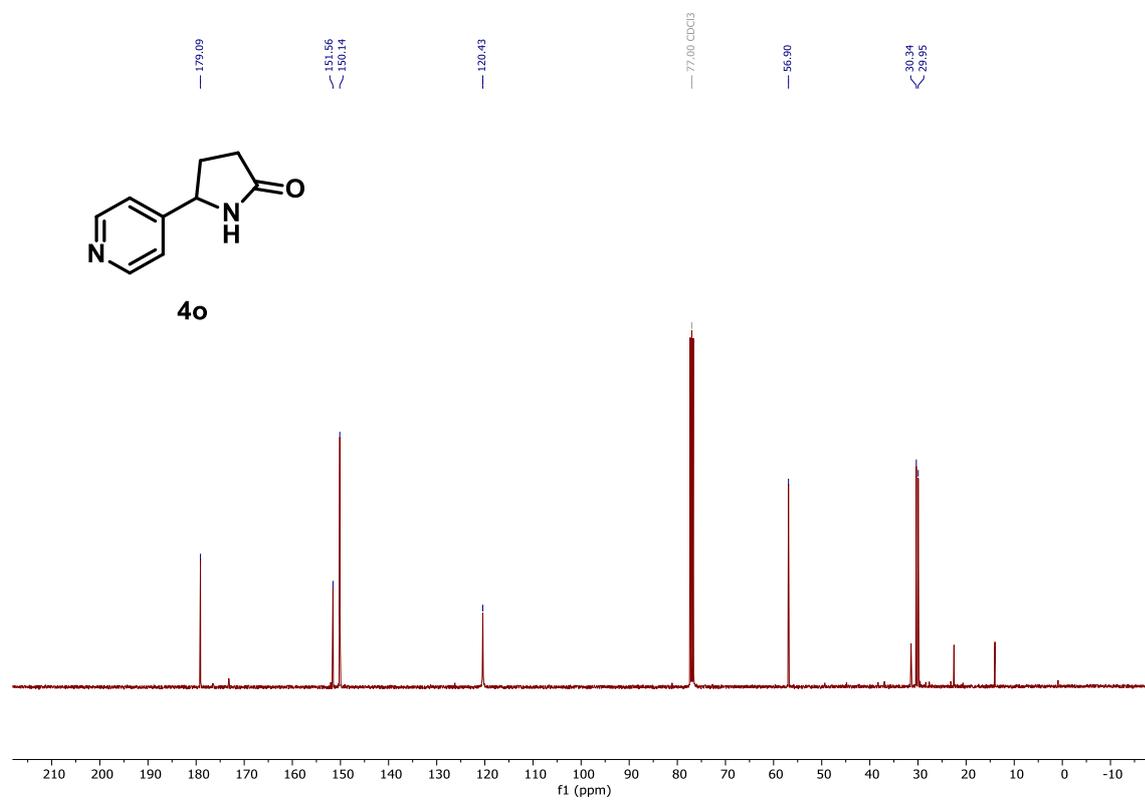
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) – **4n**



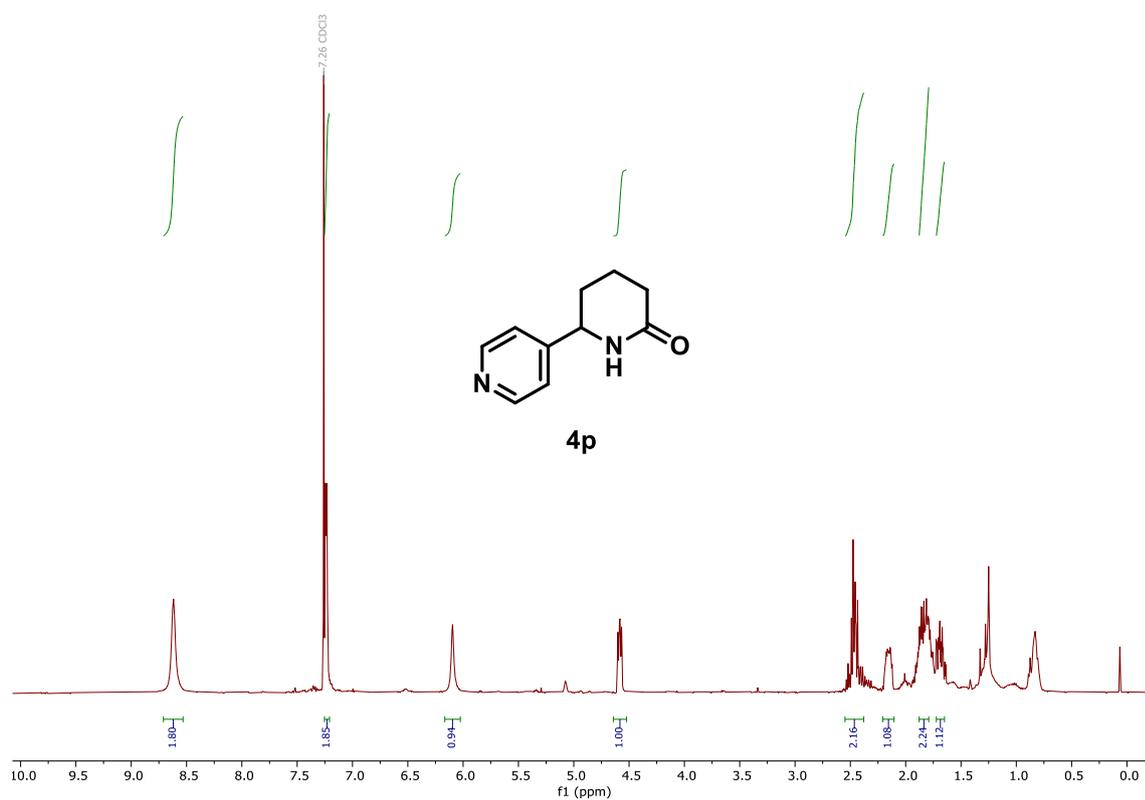
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) – 4o



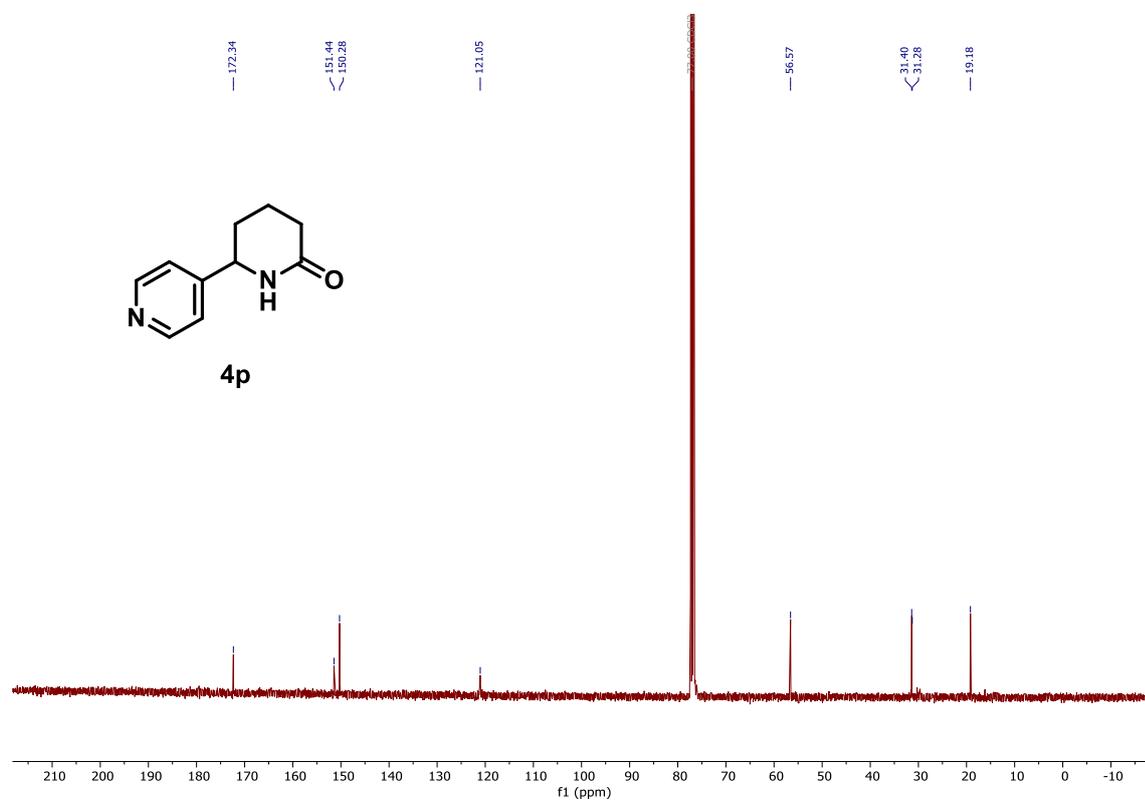
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) – 4o



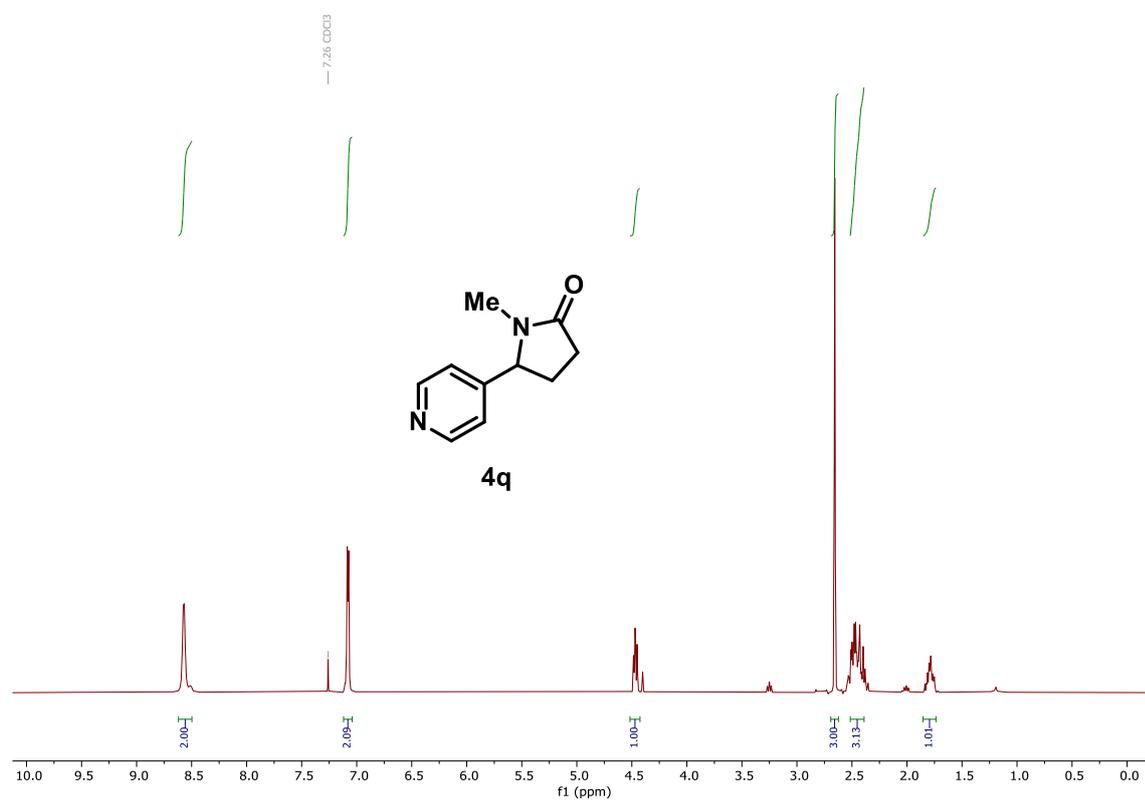
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) – **4p**



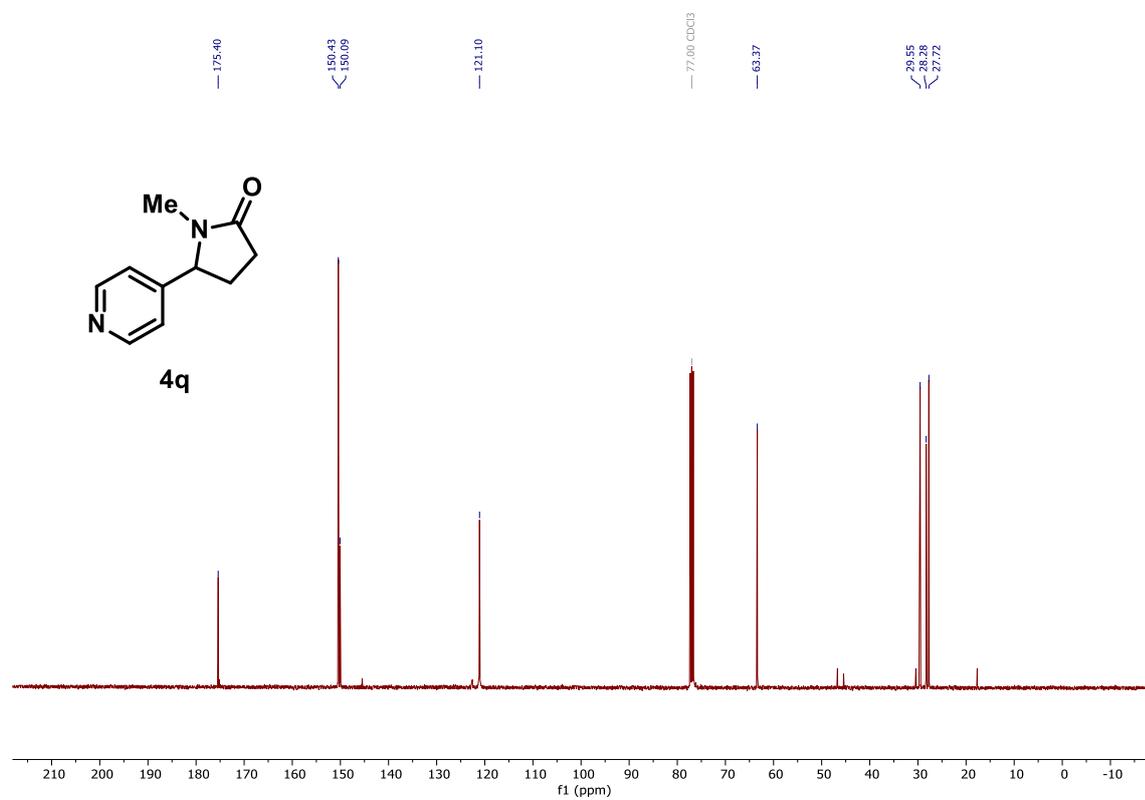
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) – **4p**



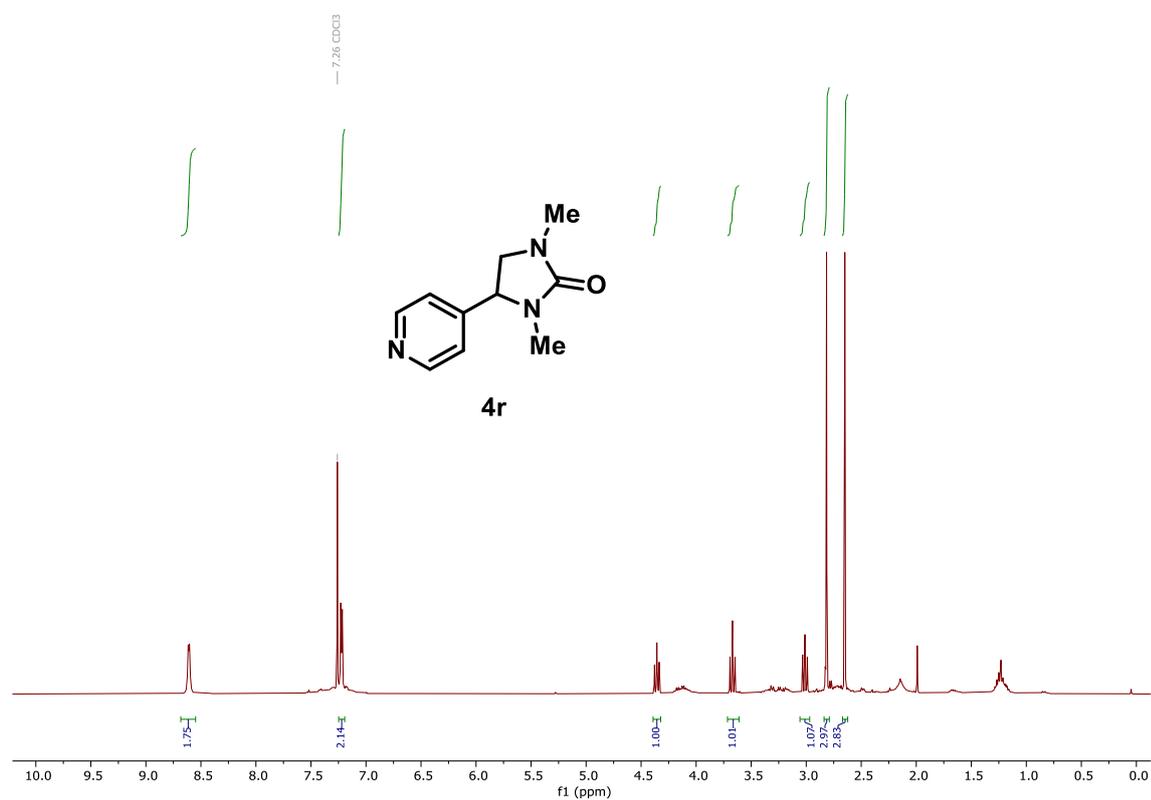
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) – **4q**



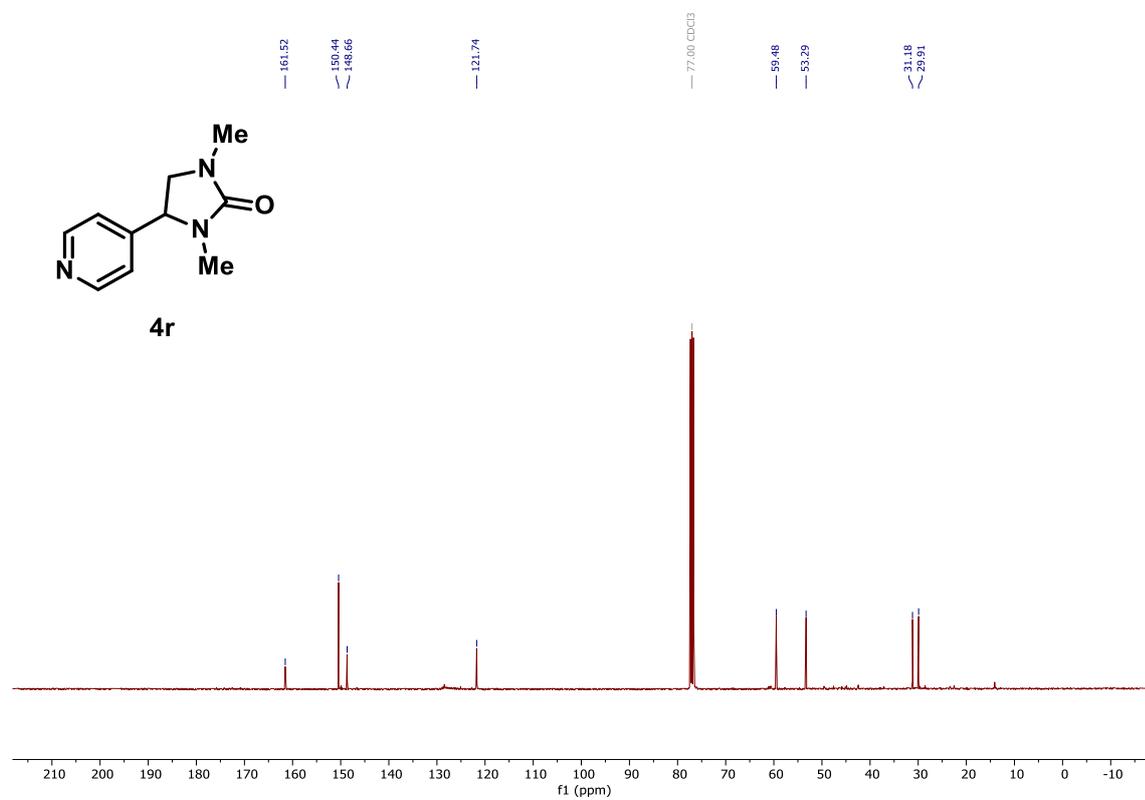
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) – **4q**



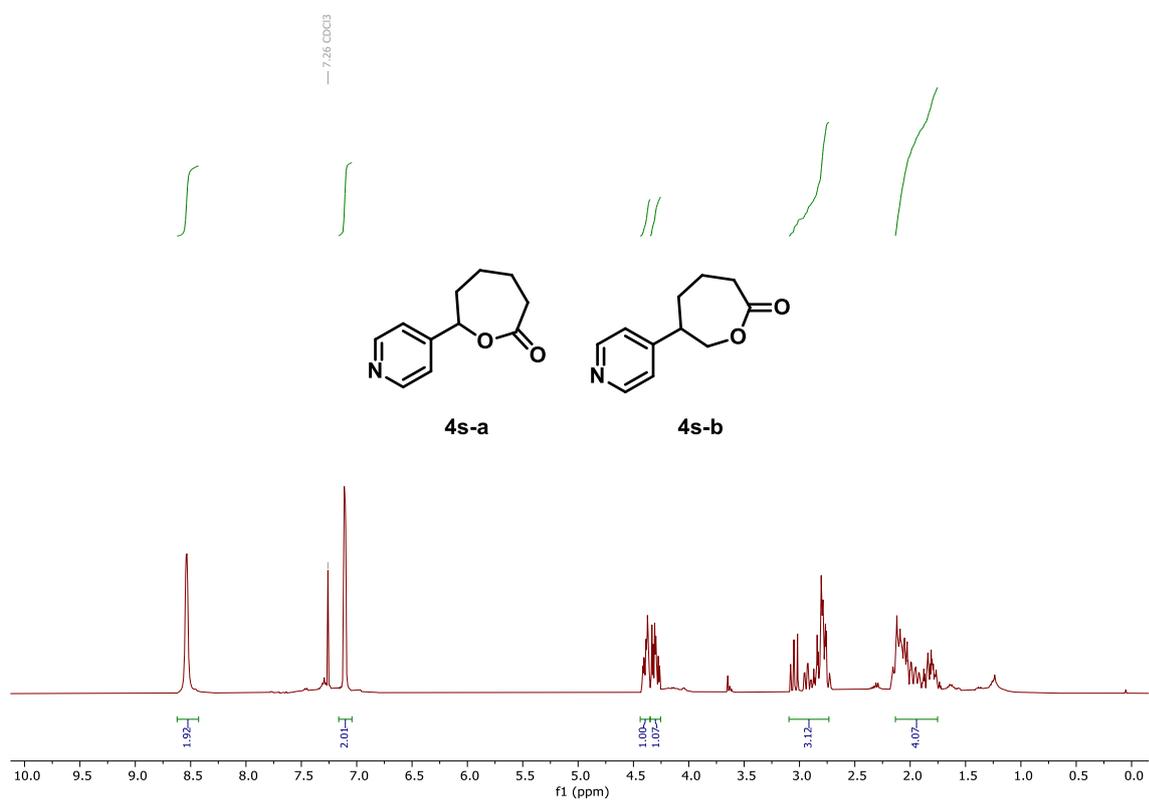
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) – 4r



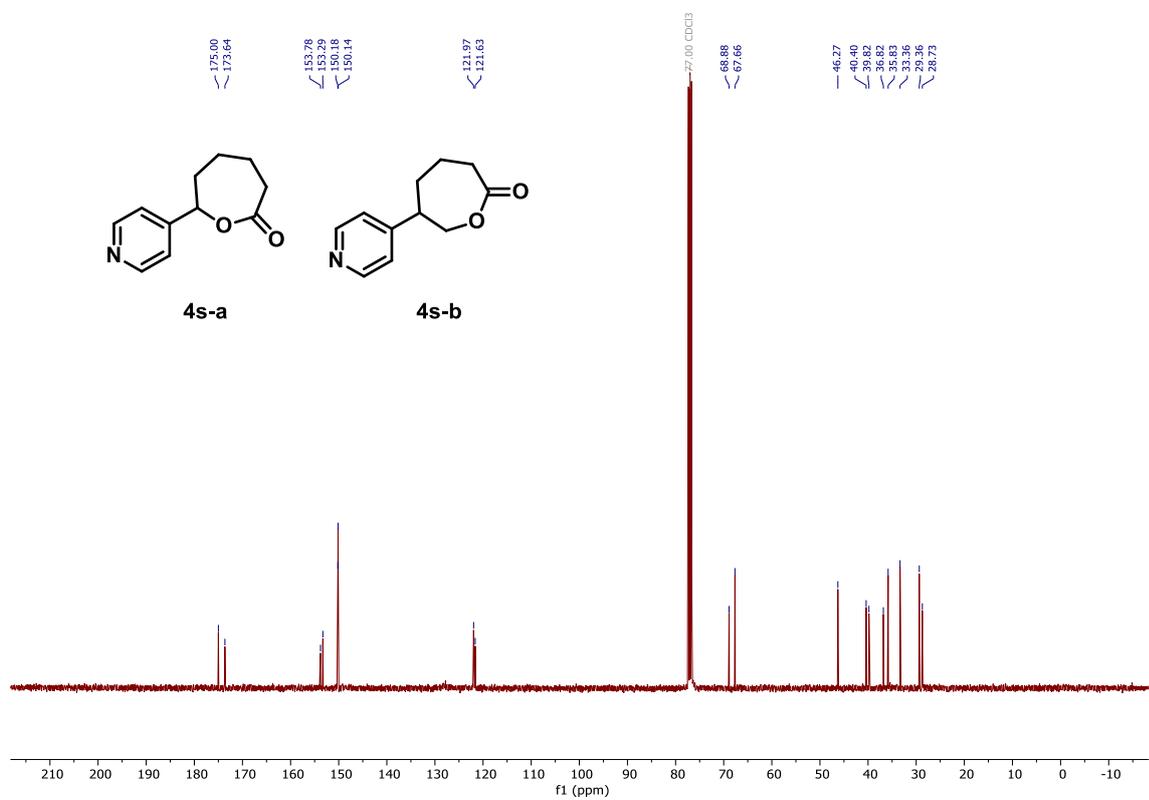
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) – 4r



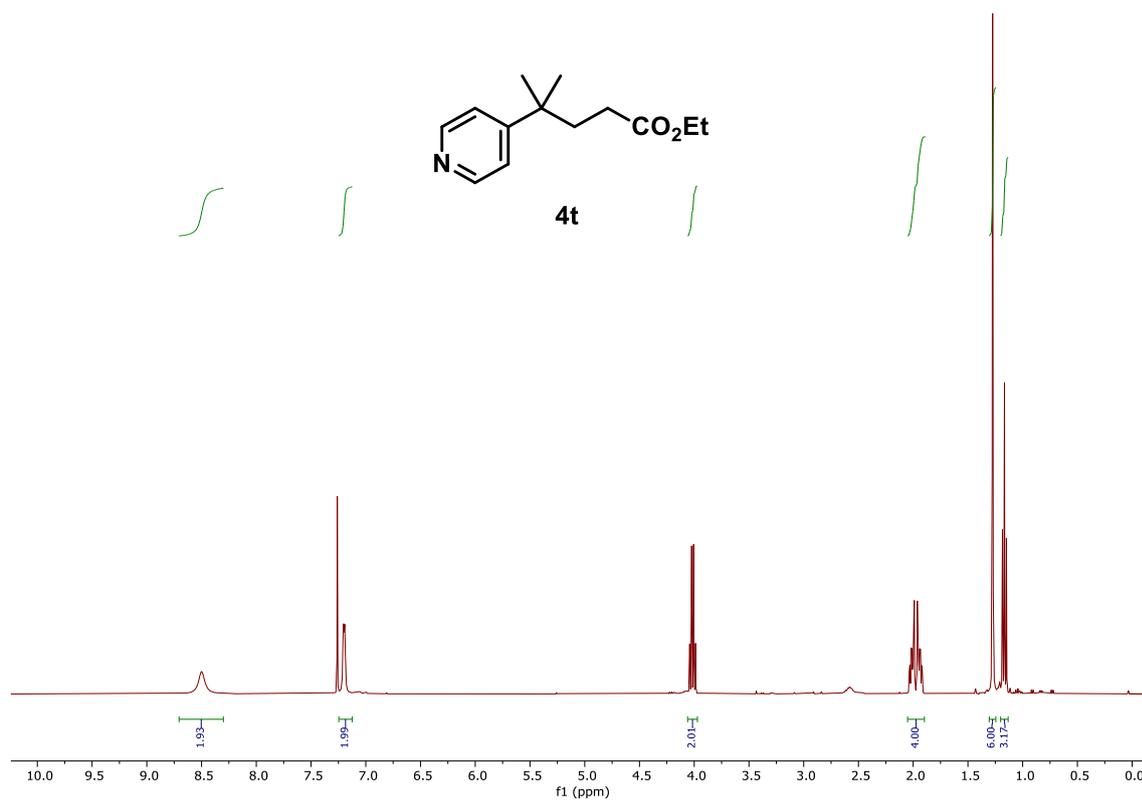
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) – 4s



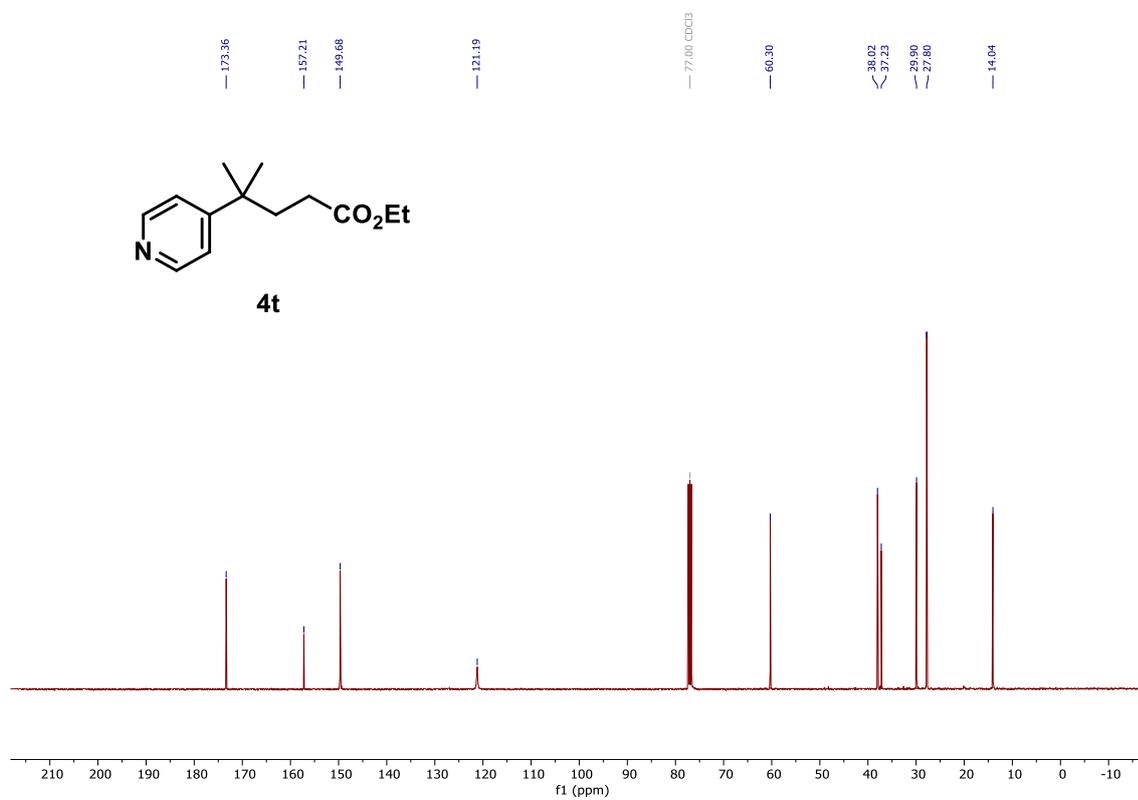
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) – 4s



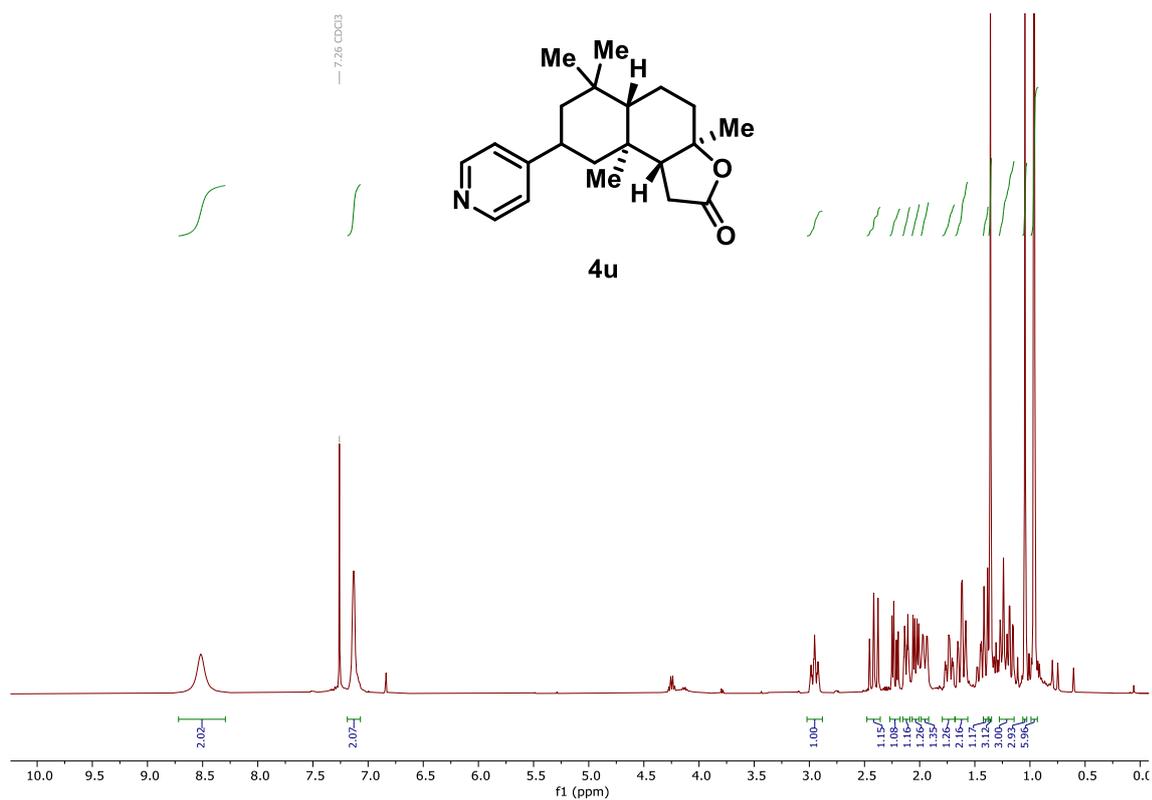
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) – **4t**



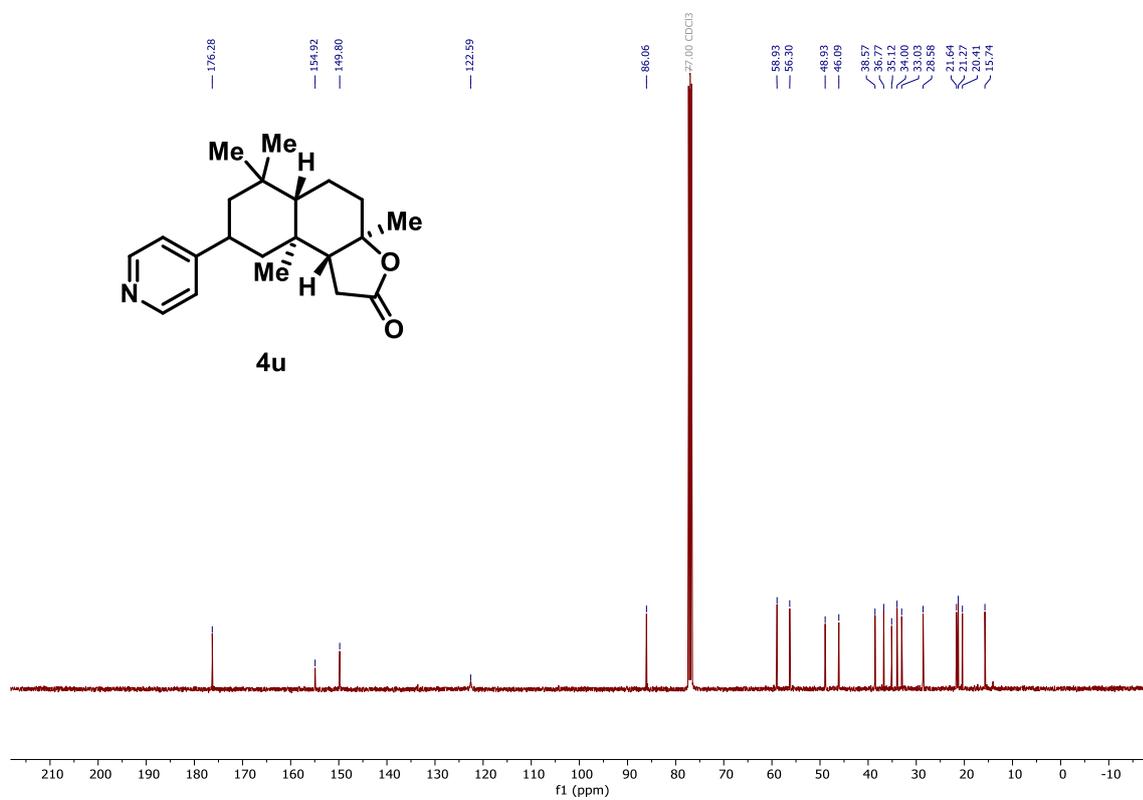
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) – **4t**



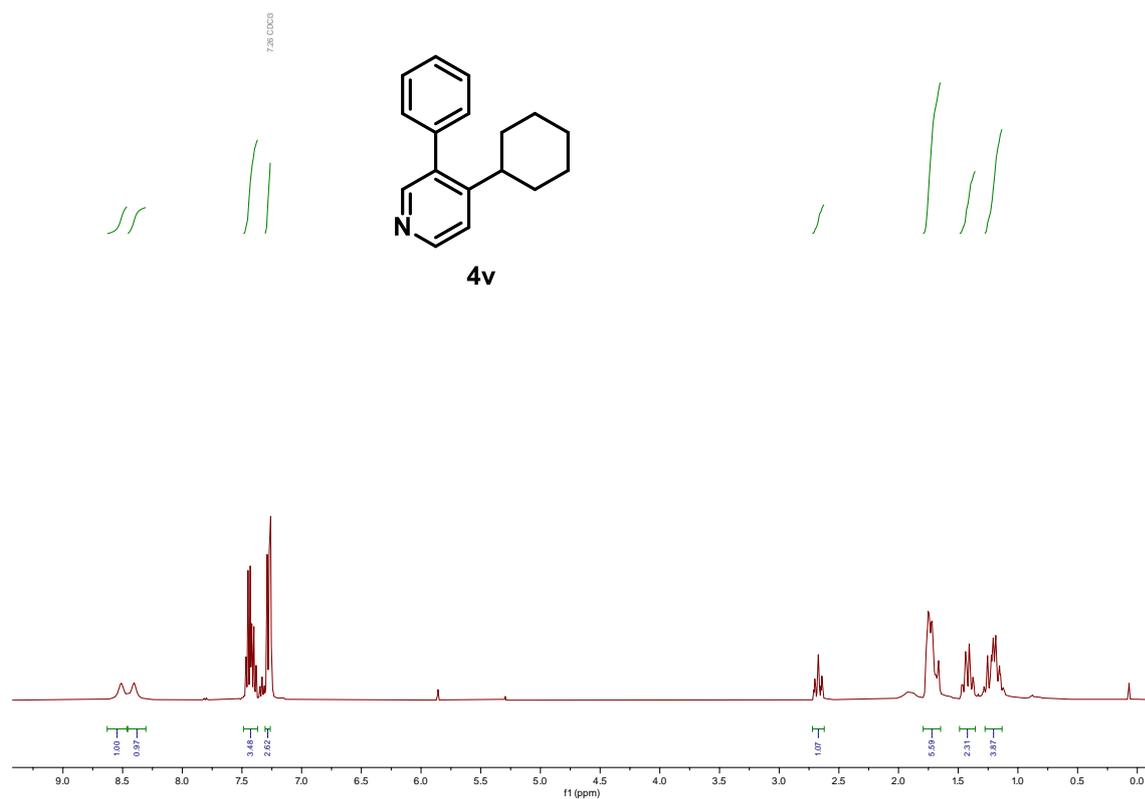
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) – 4u



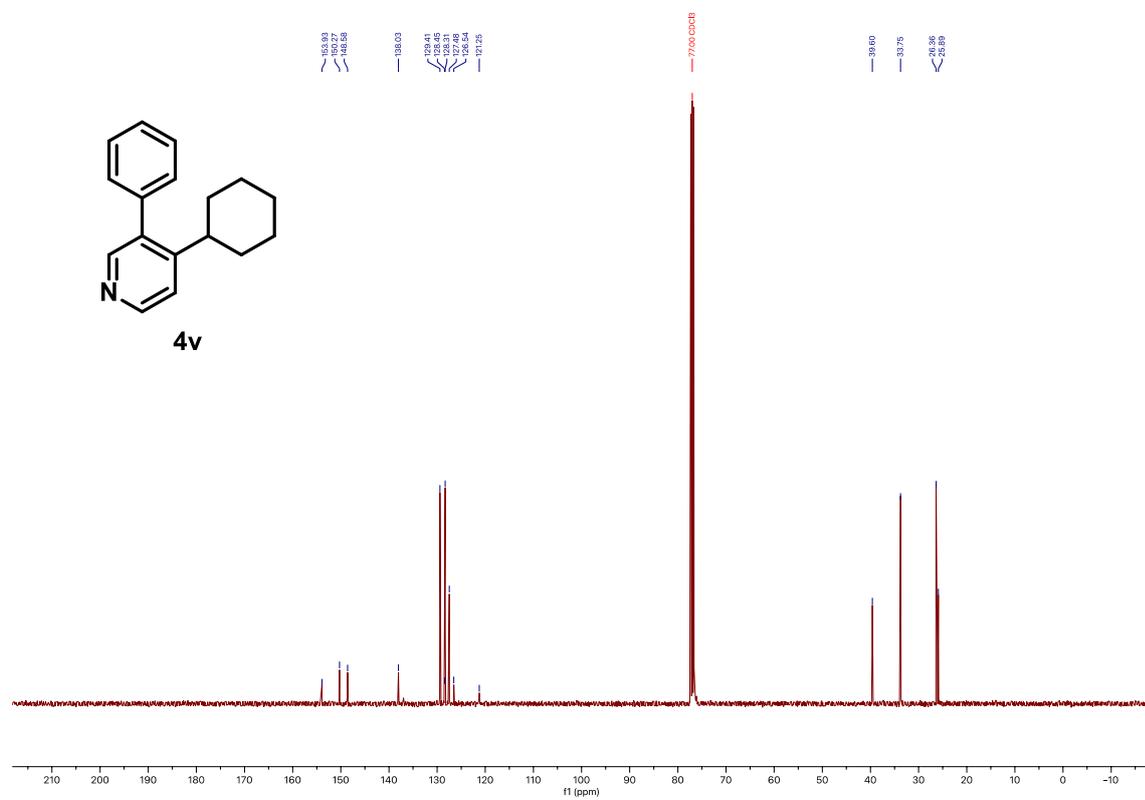
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) – 4u



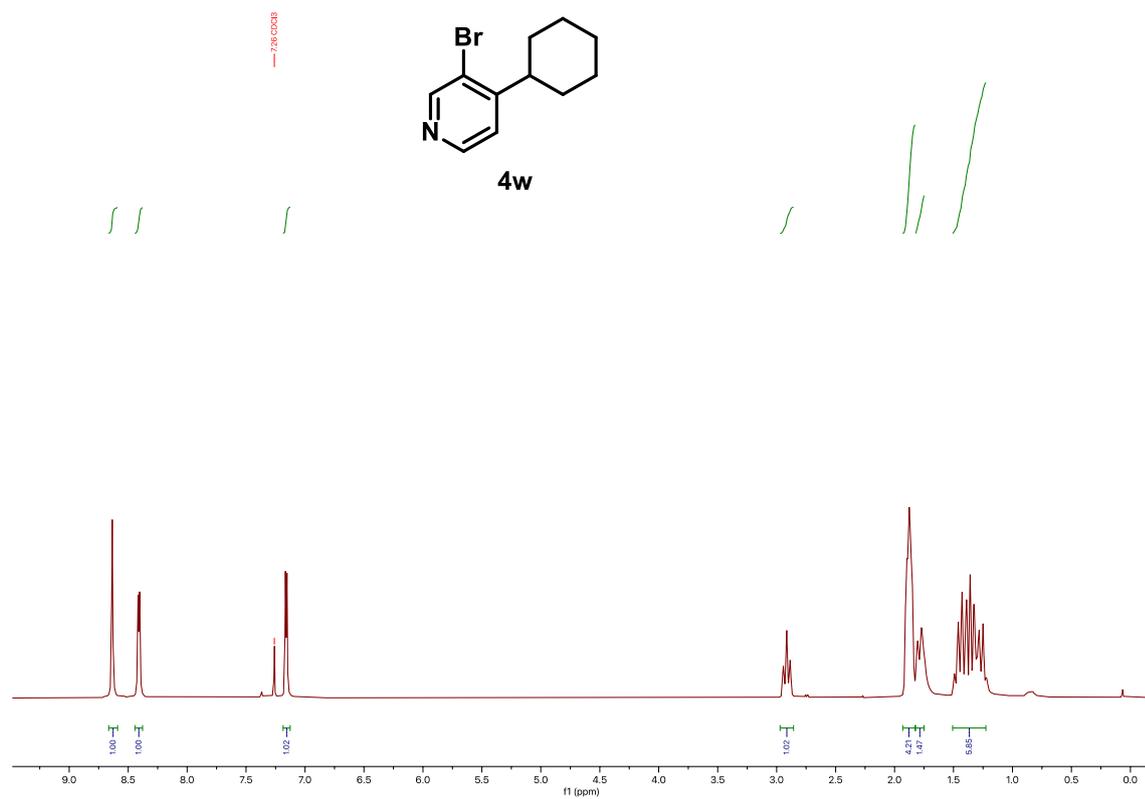
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) – **4v**



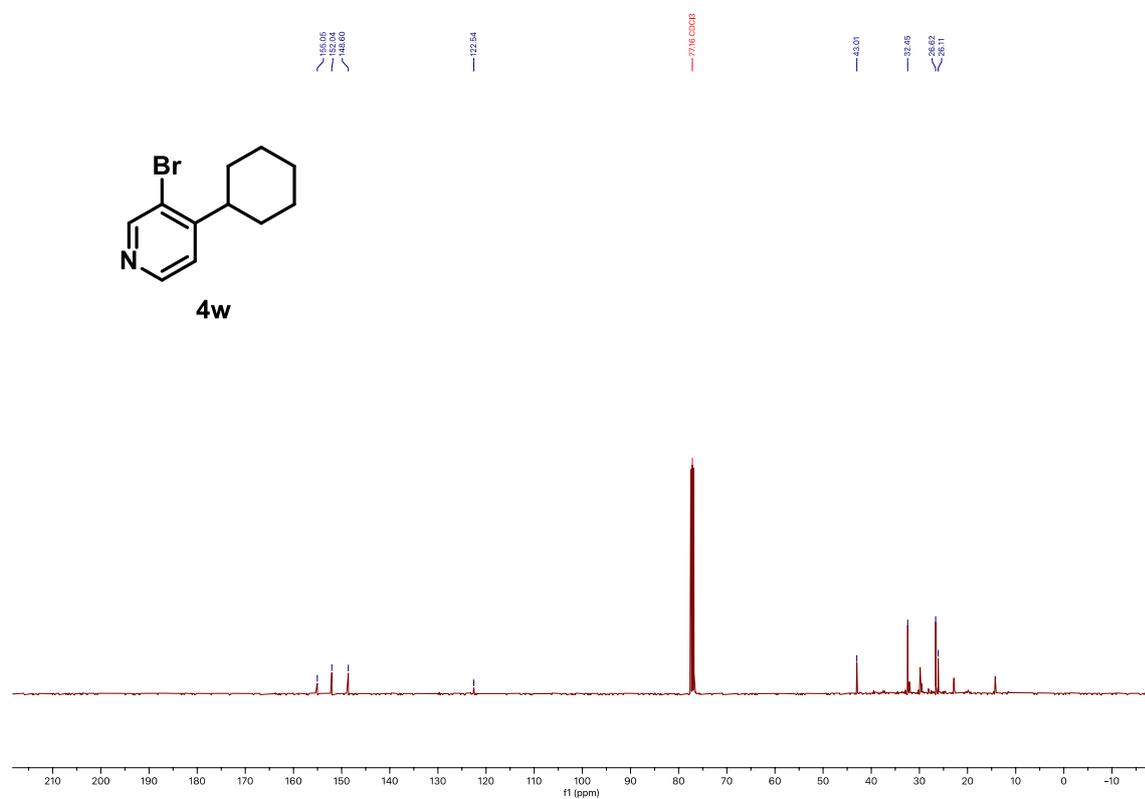
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) – **4v**



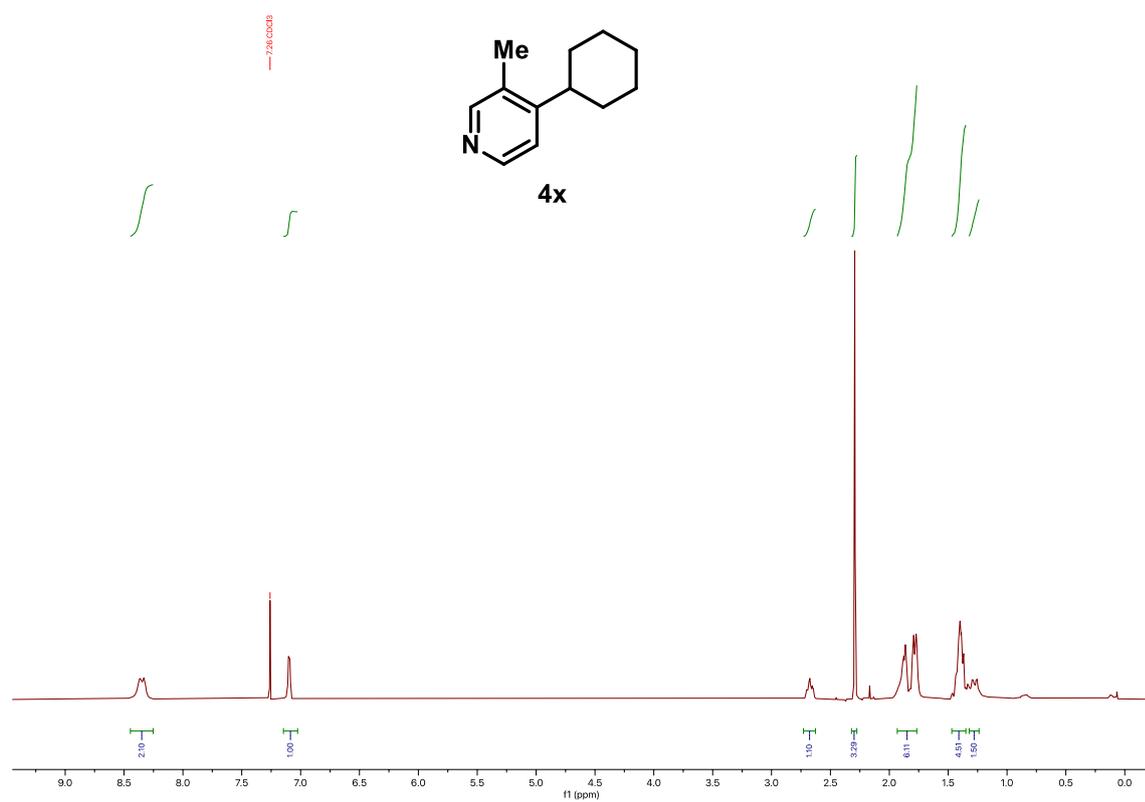
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) – **4w**



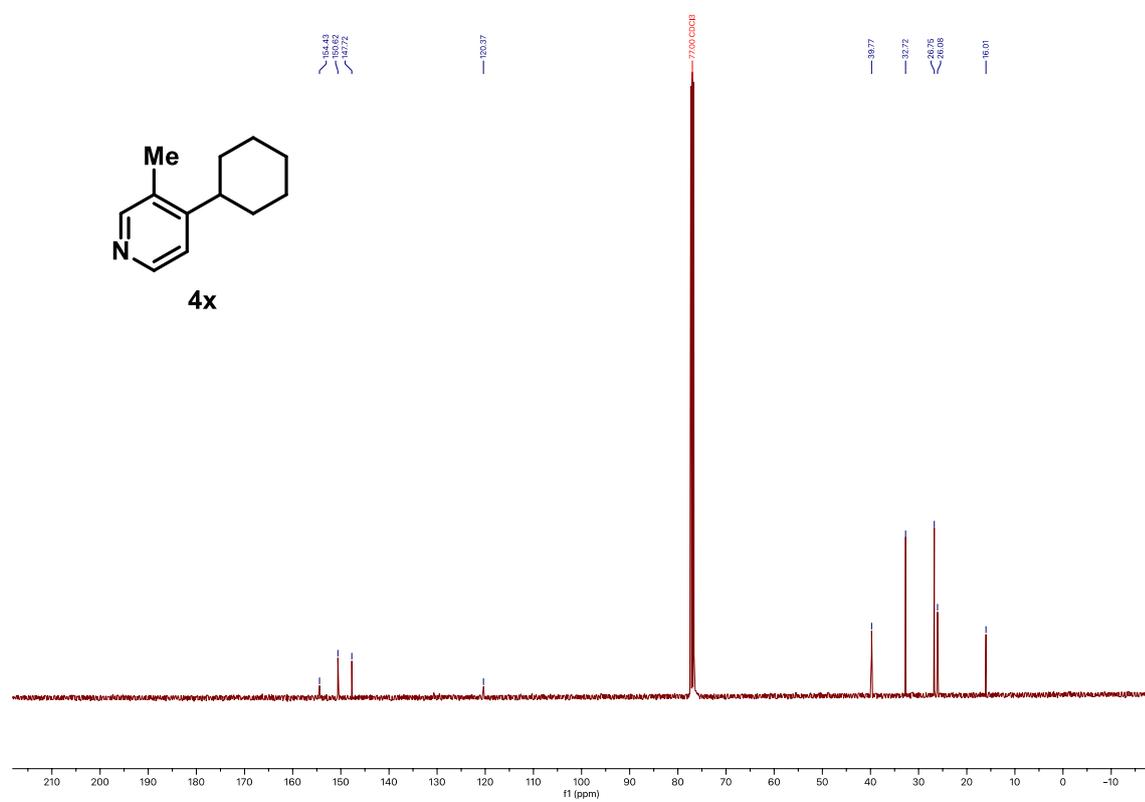
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) – **4w**



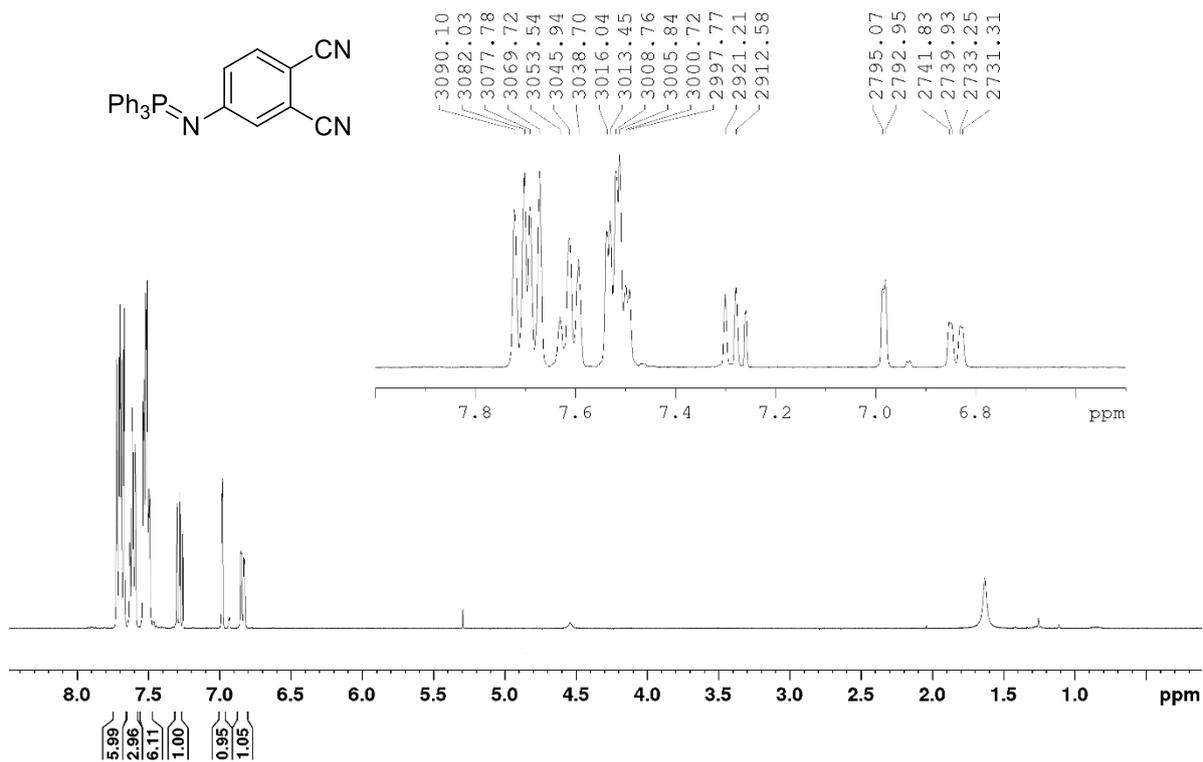
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) – 4x



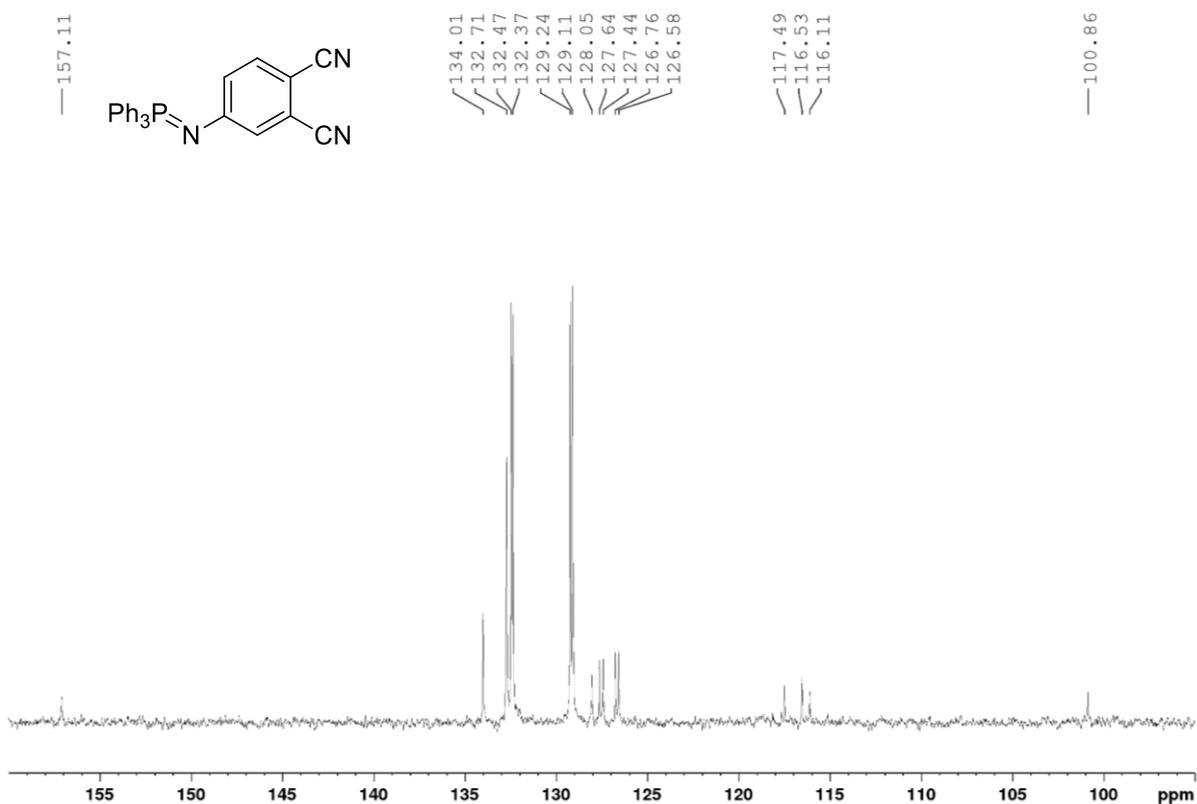
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) – 4x



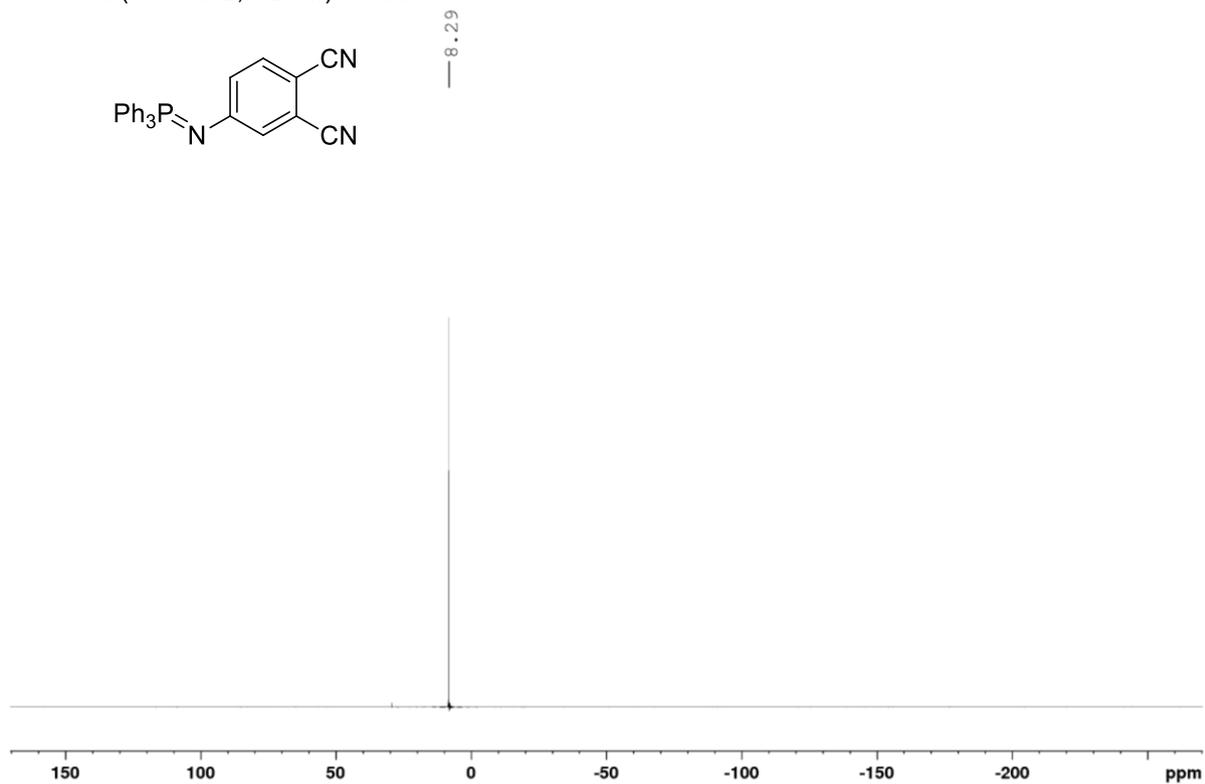
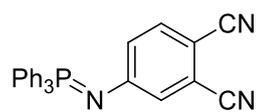
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) – 51a



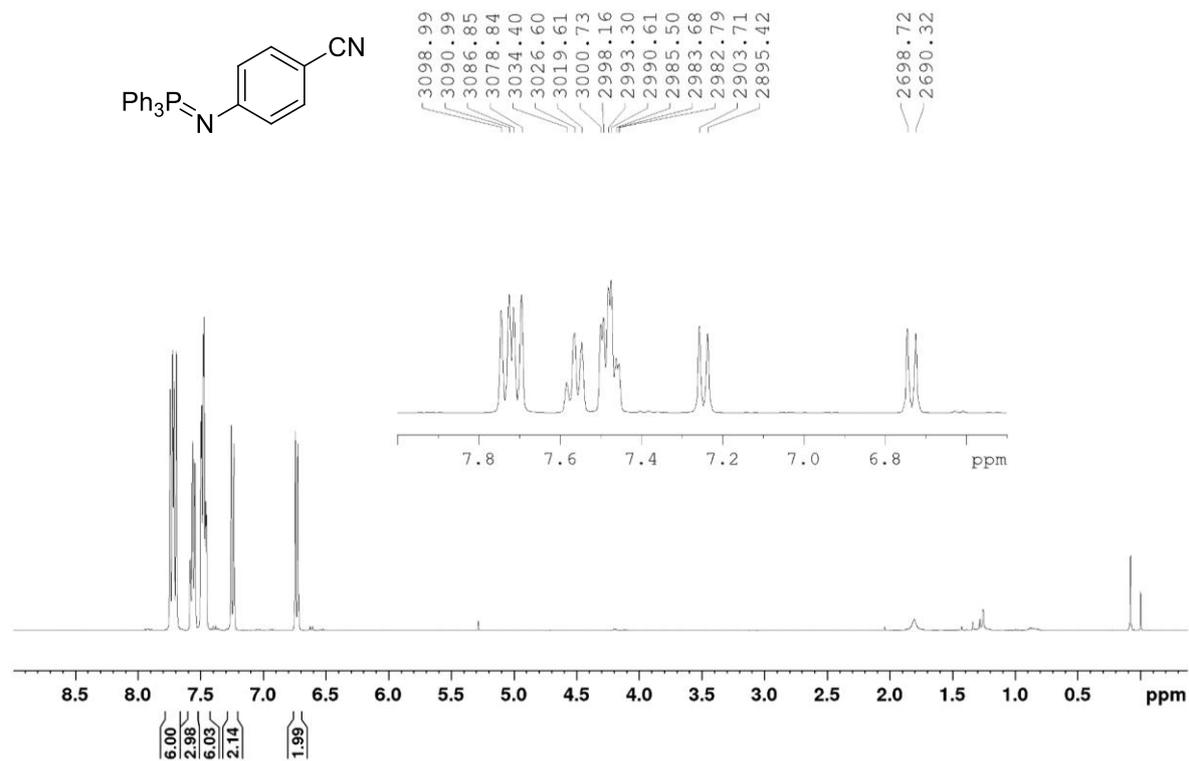
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) – 51a



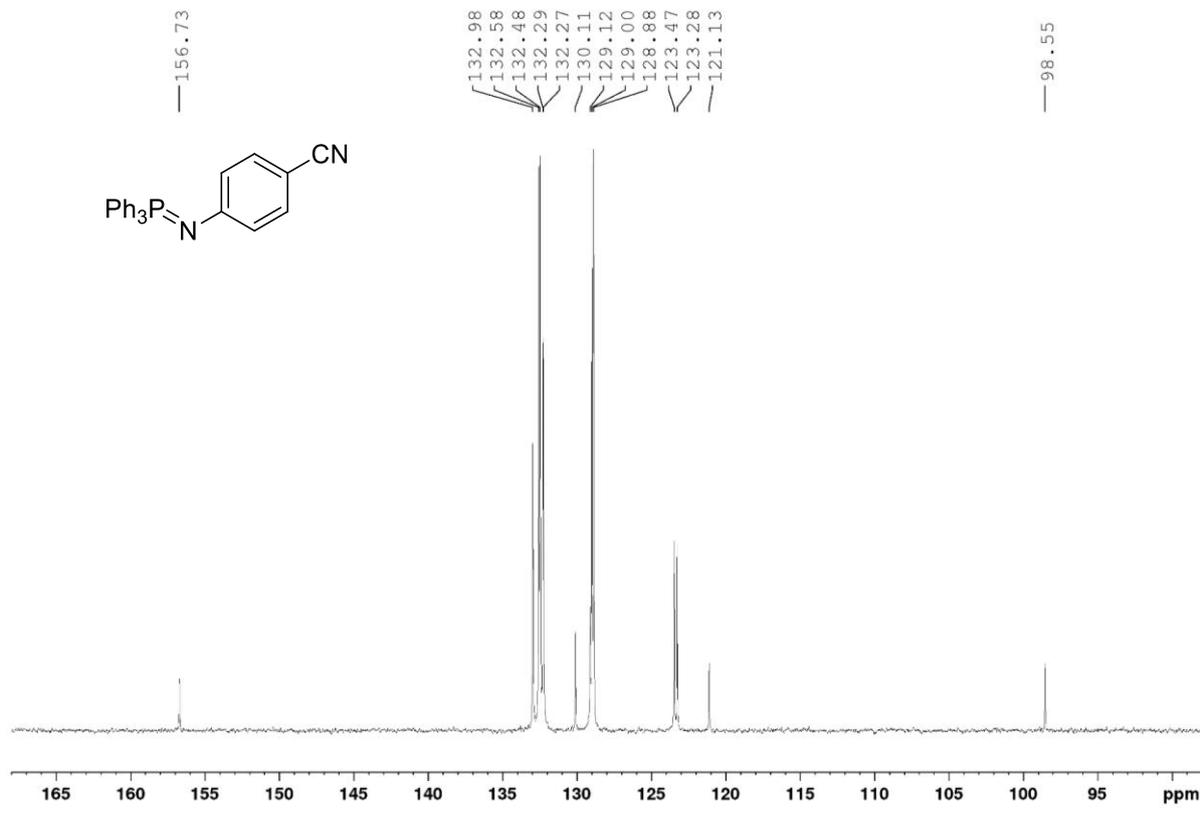
^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) – **51a**



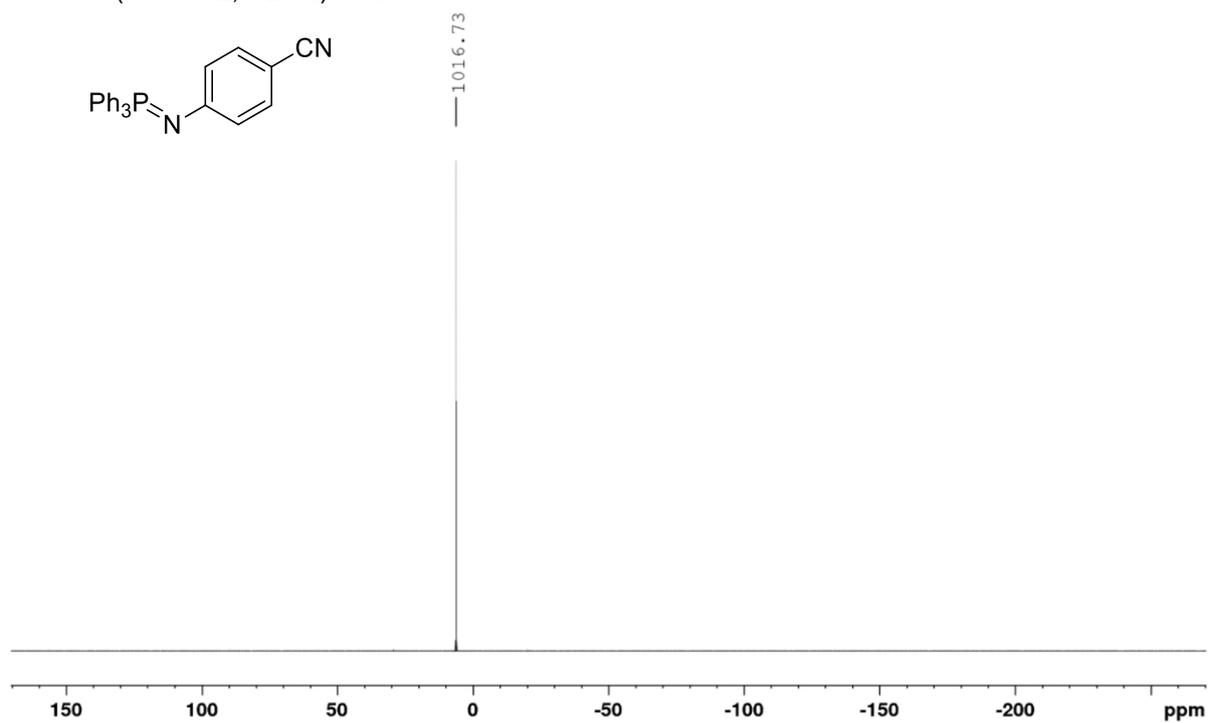
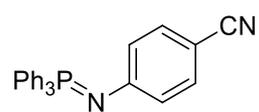
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) – **51b**



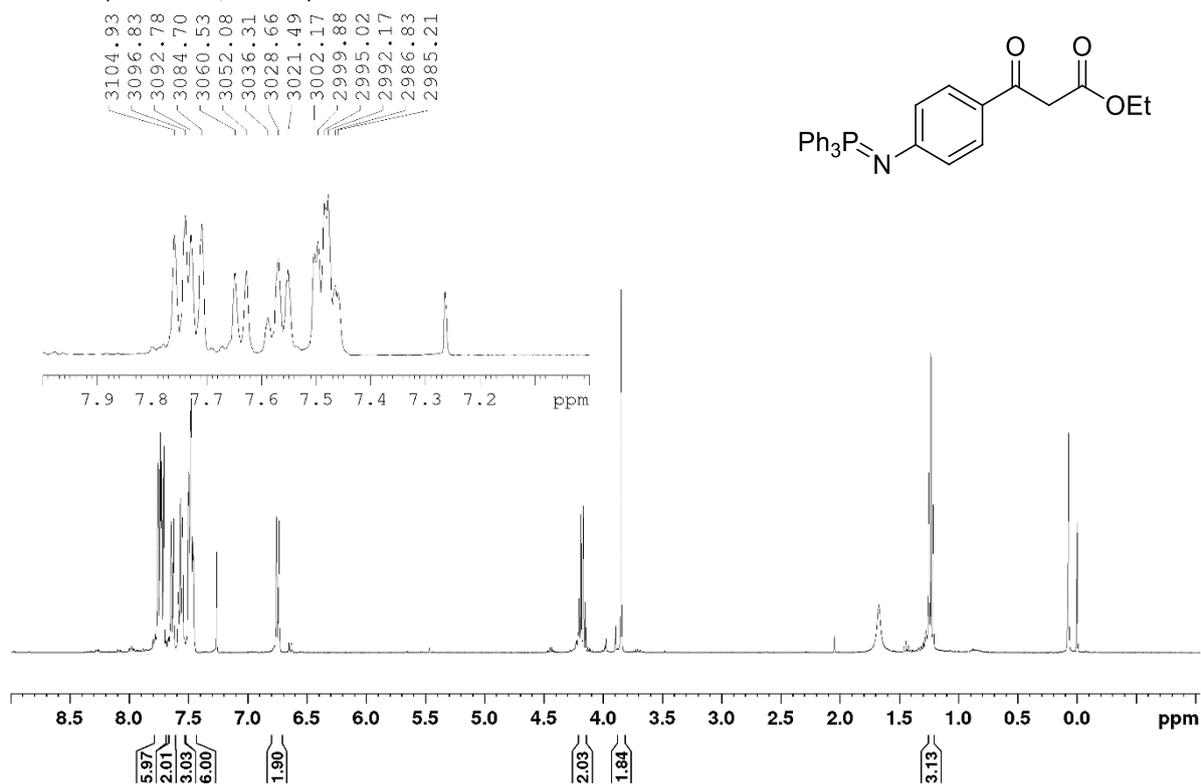
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) – **51b**



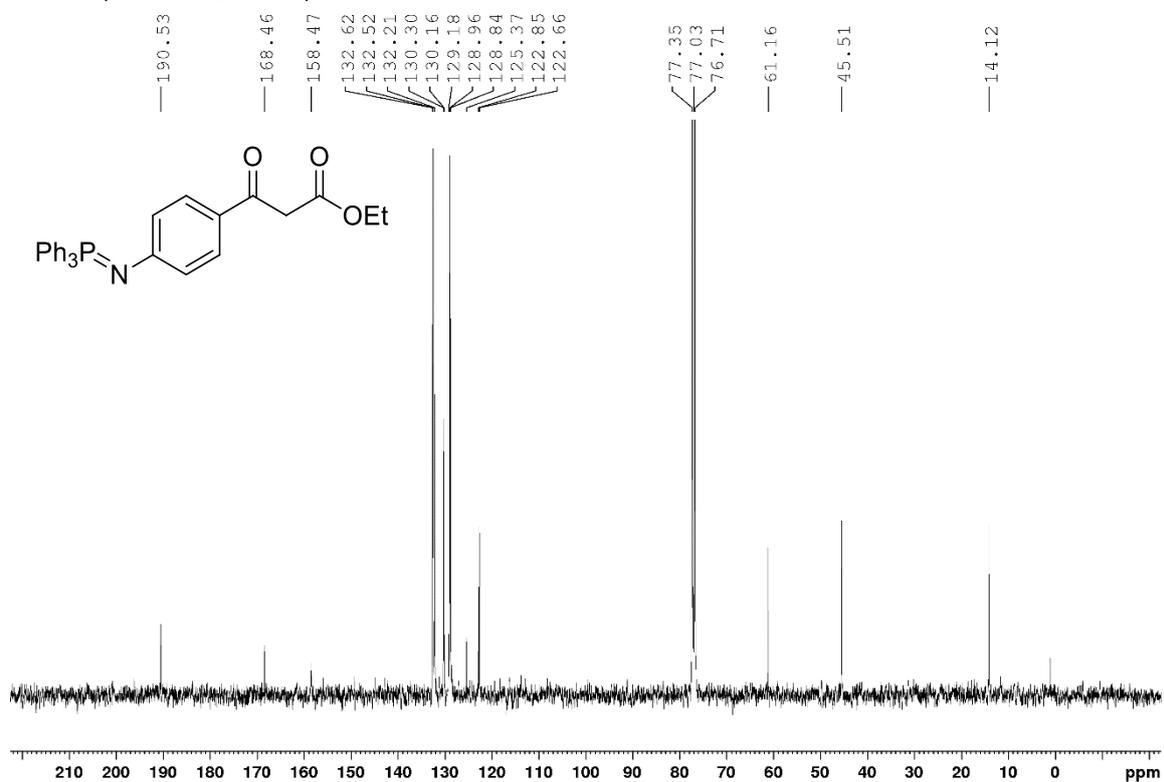
^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) – **51b**



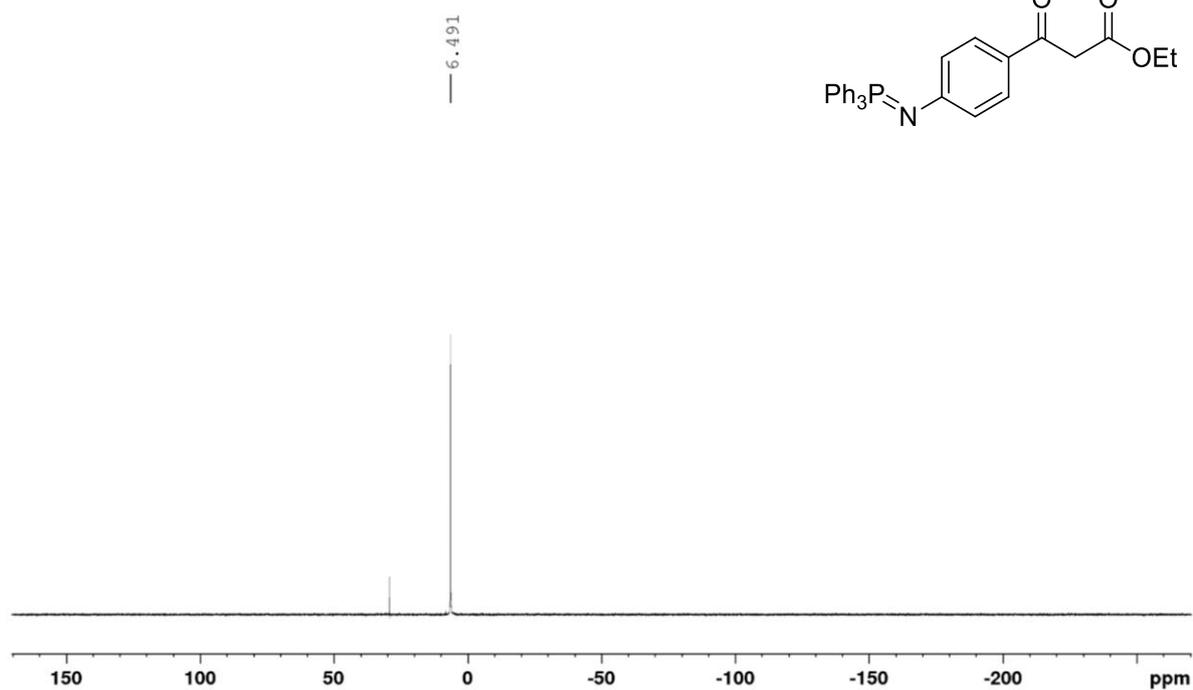
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) – 51c



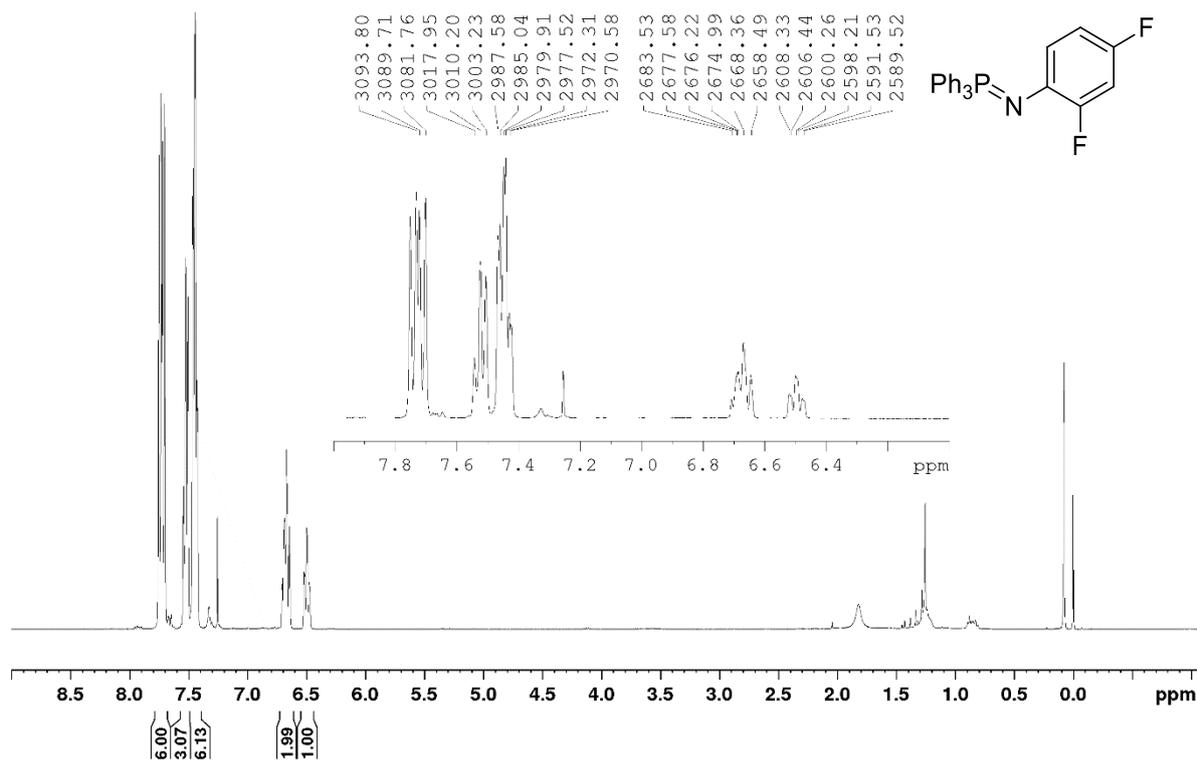
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) – 51c



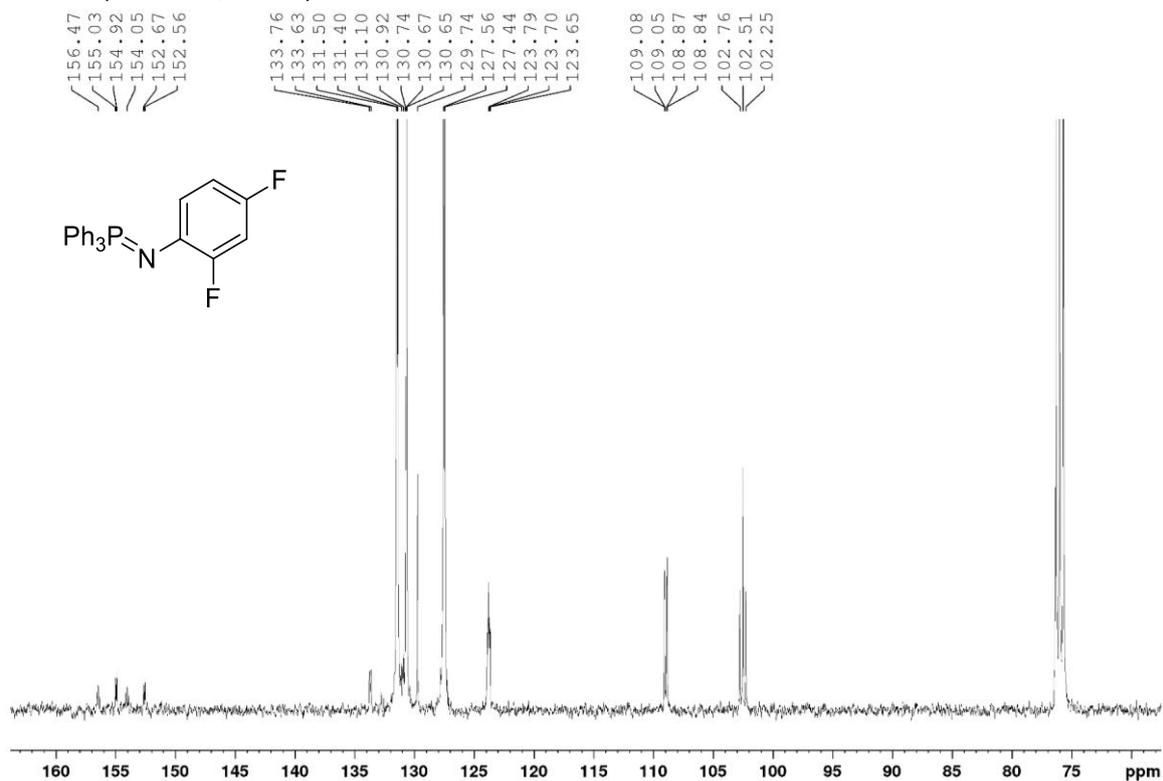
^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) – **51c**



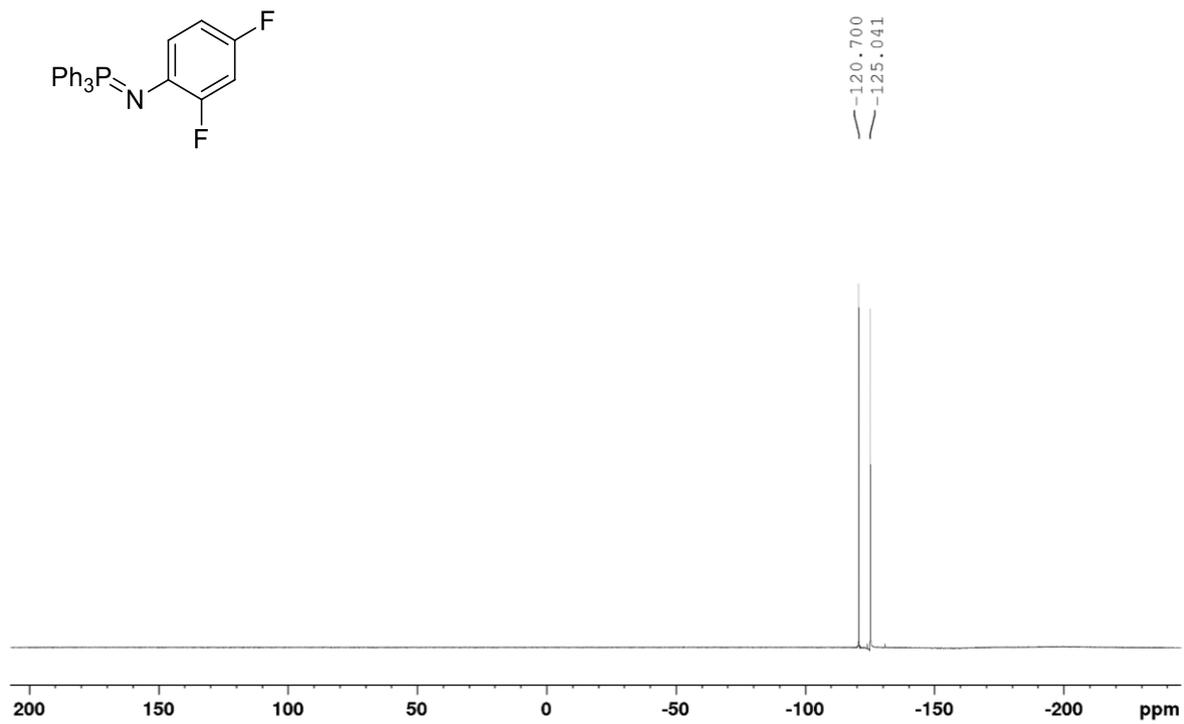
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) – 51d



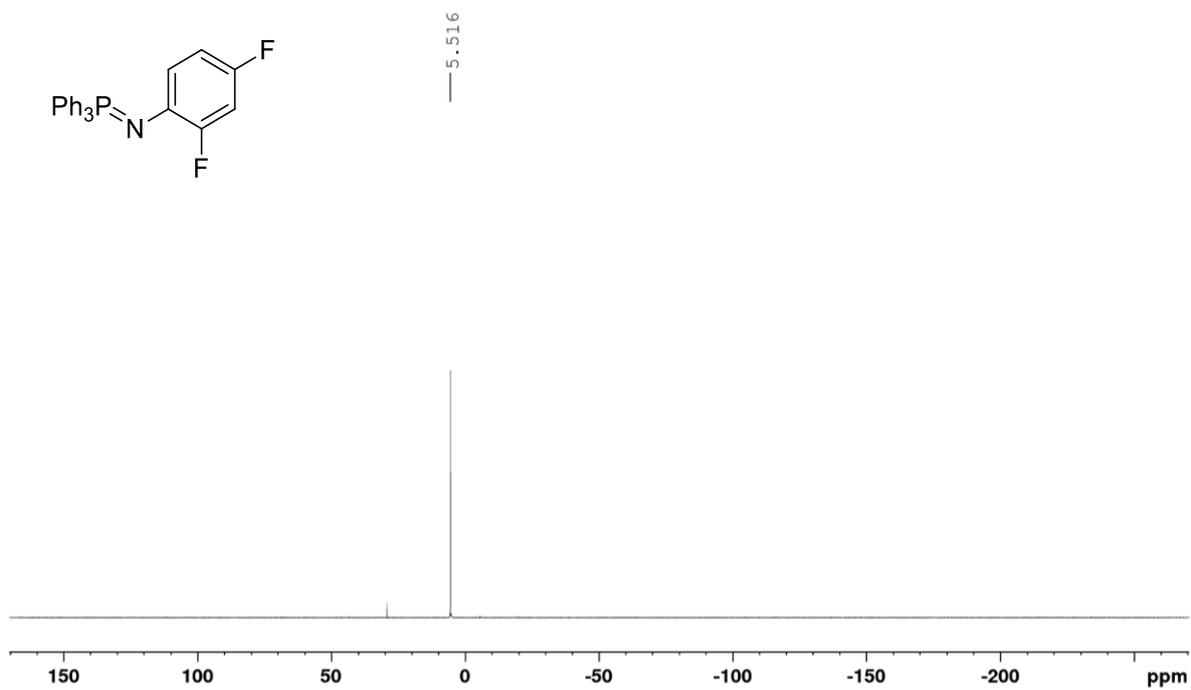
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) – 51d



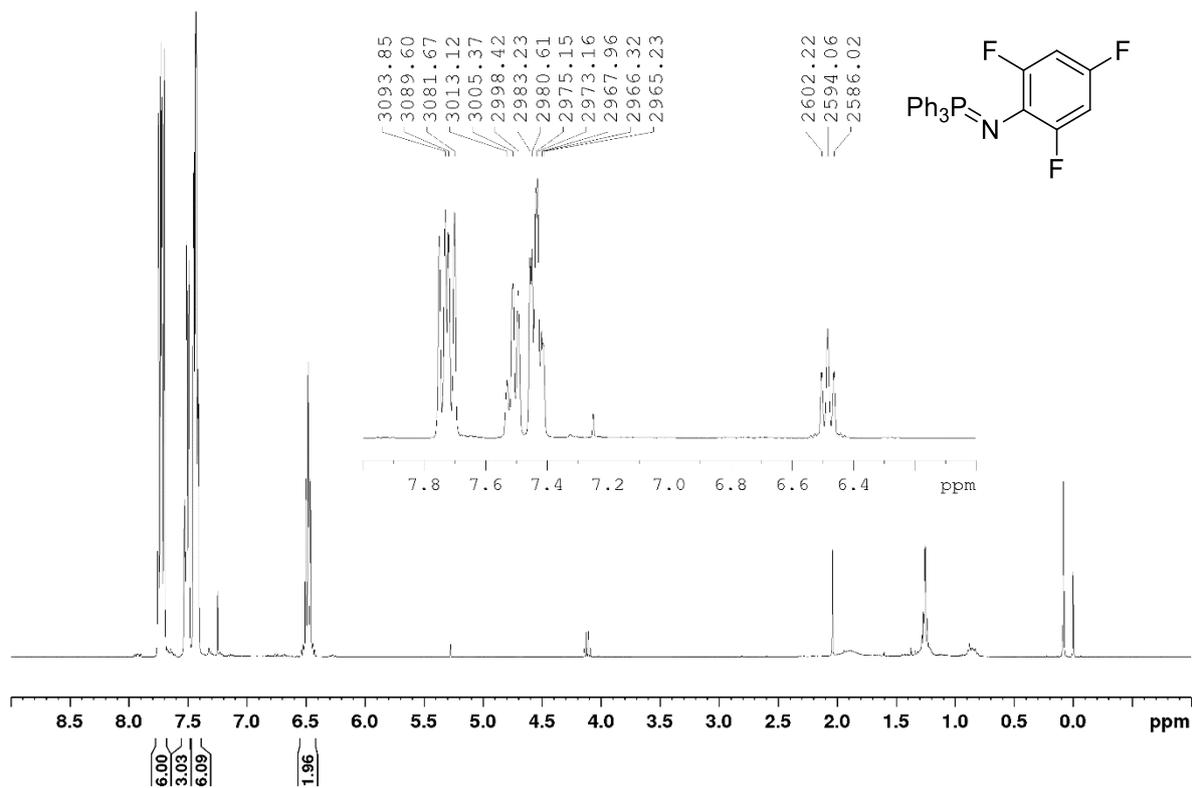
^{19}F NMR (376,5 MHz, CDCl_3) – **51d**



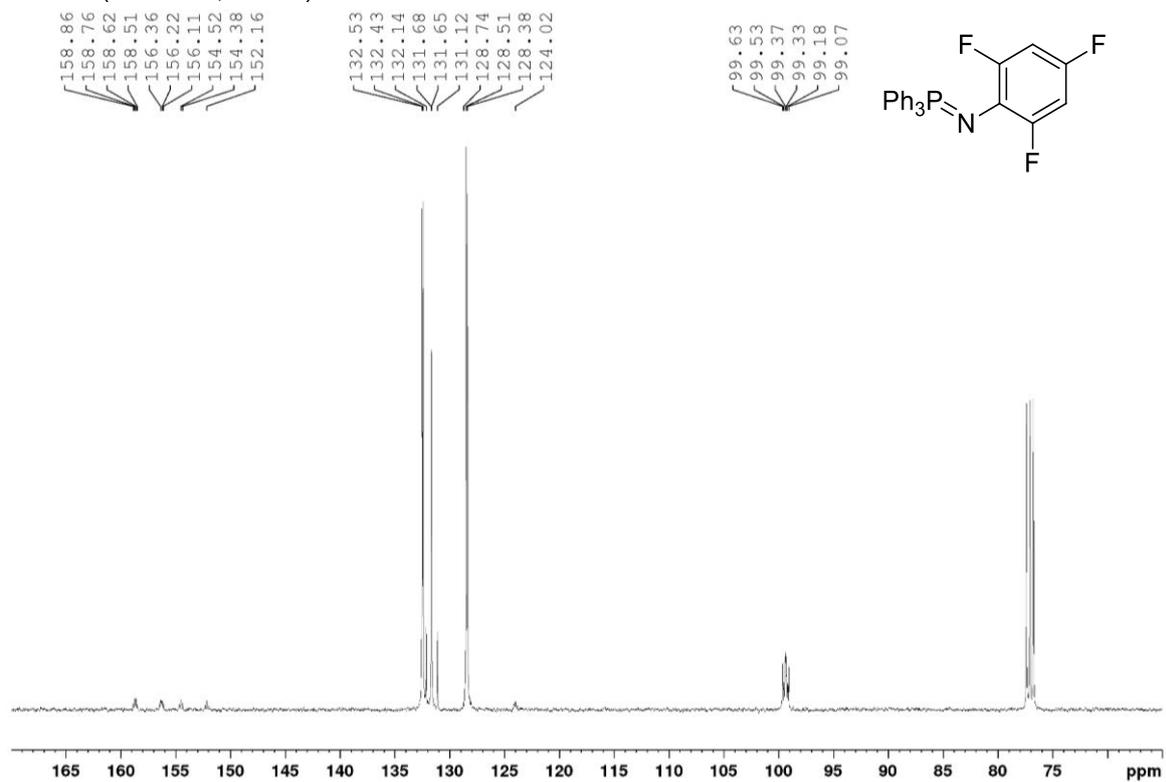
^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) – **51d**



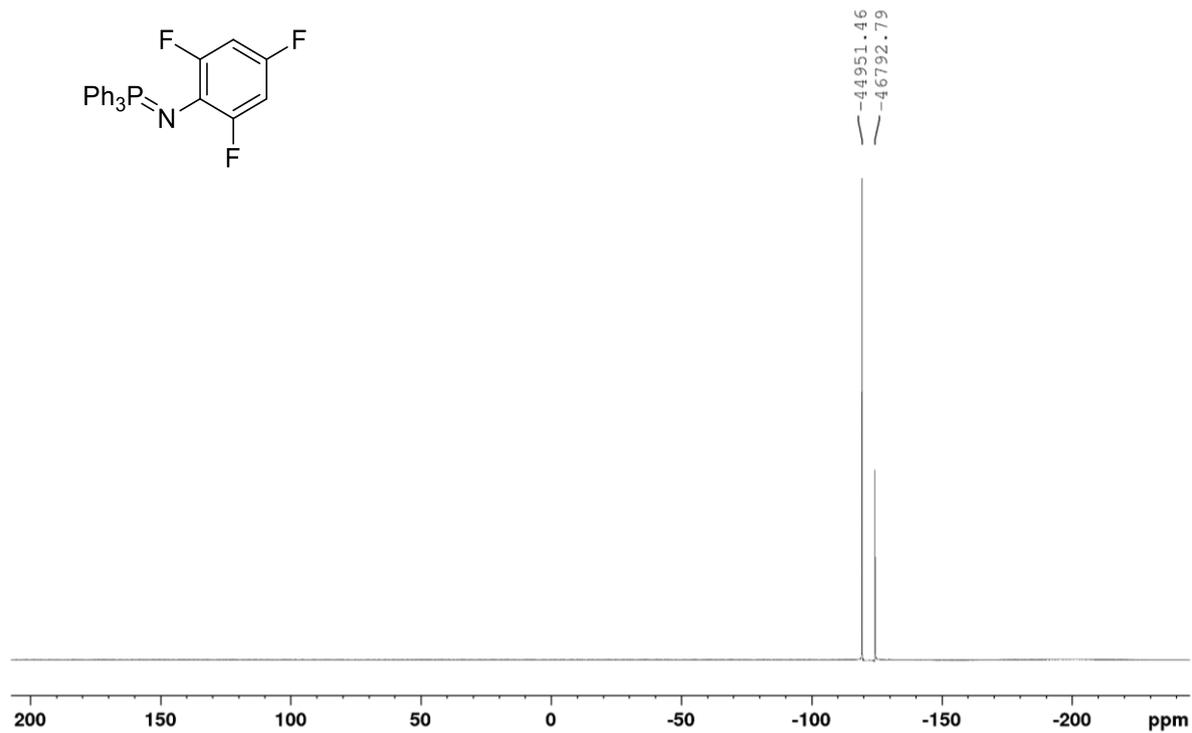
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) – **51e**



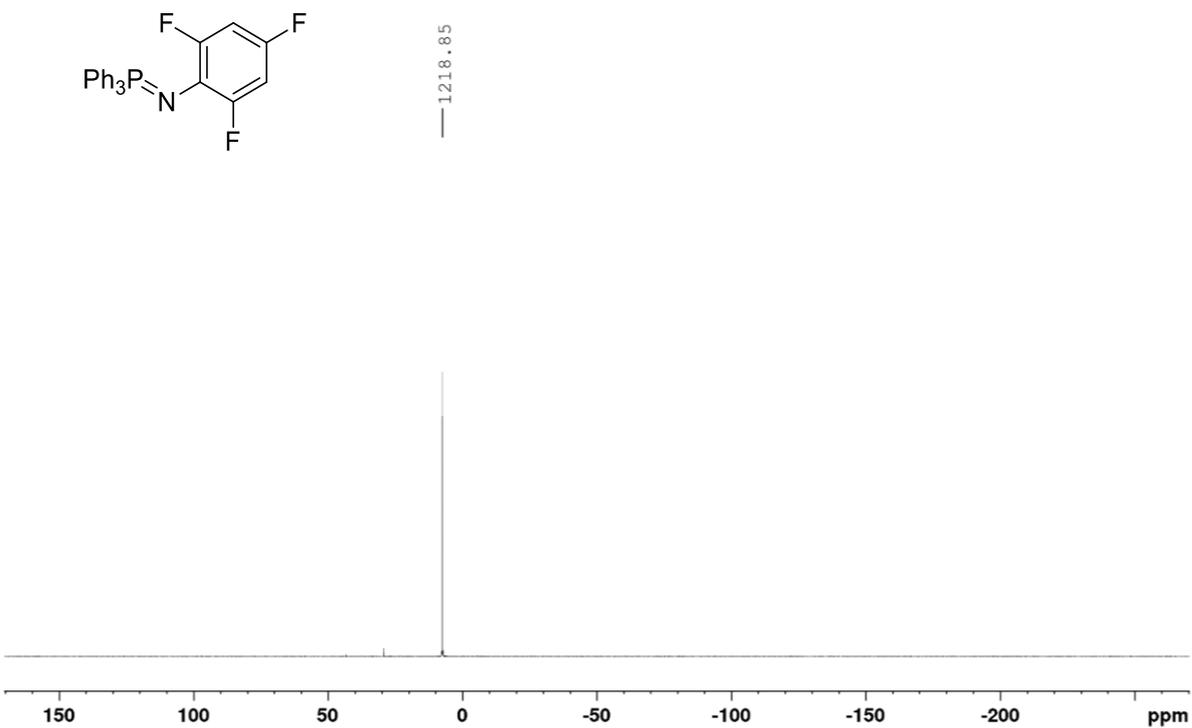
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) – **51e**



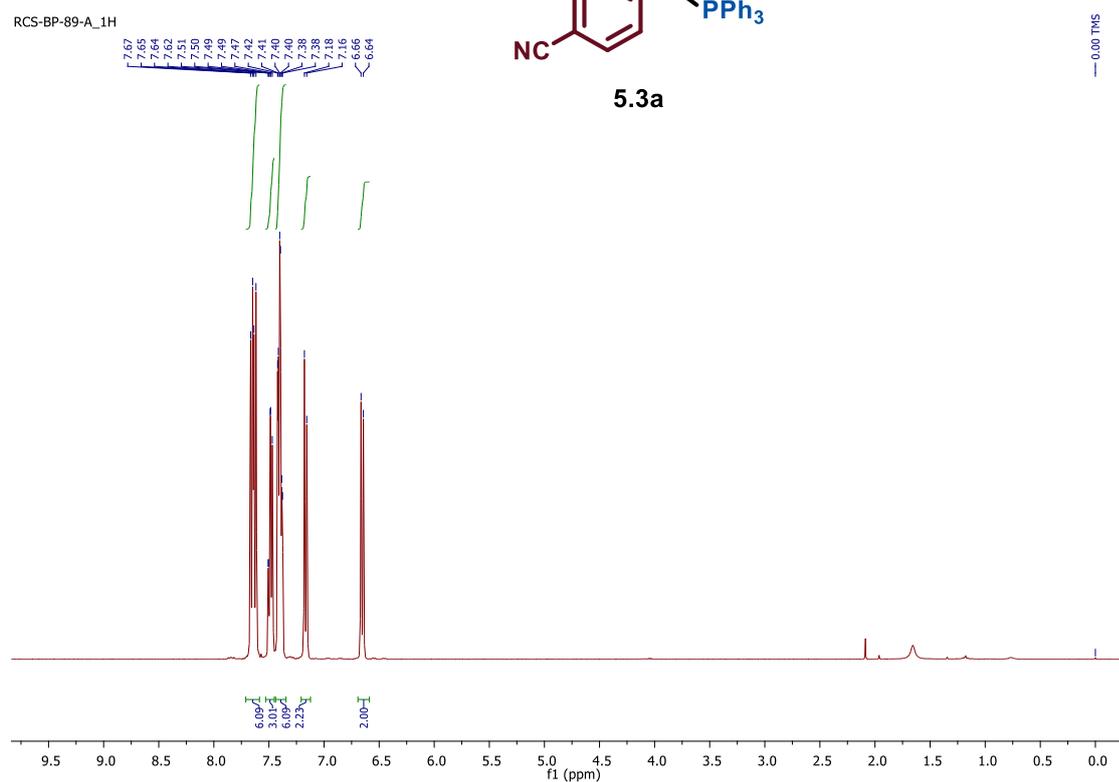
^{19}F NMR (376,5 MHz, CDCl_3) – **51e**



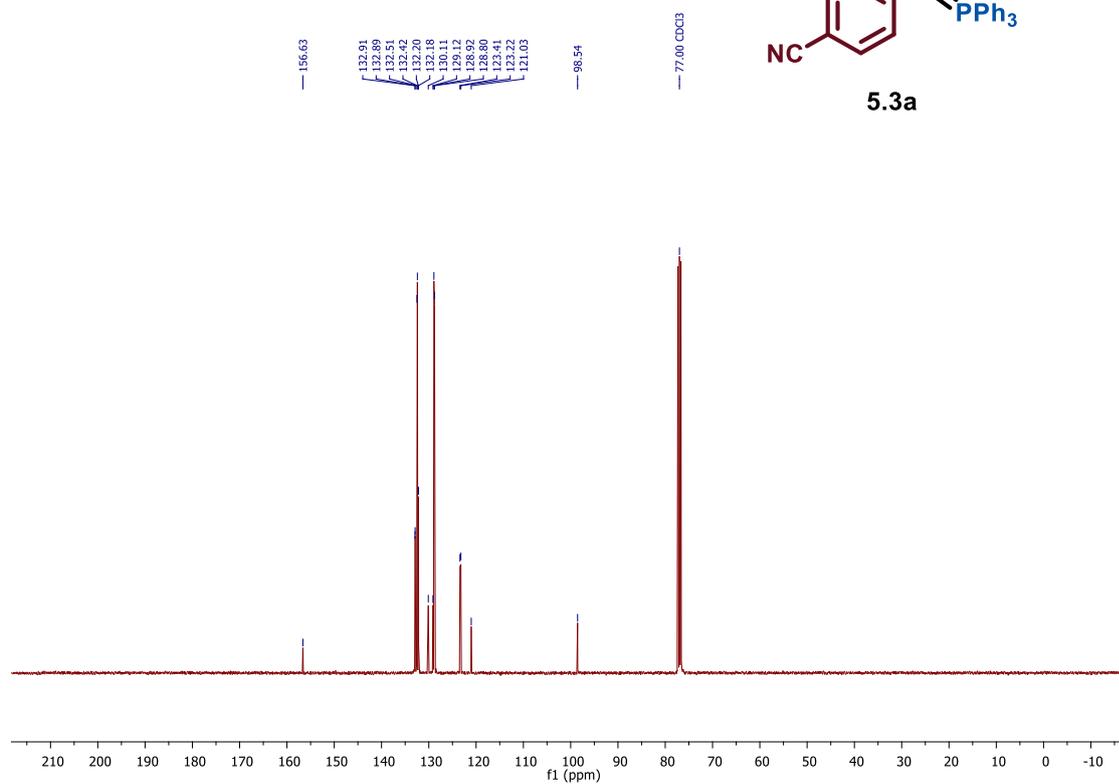
^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) – **51e**



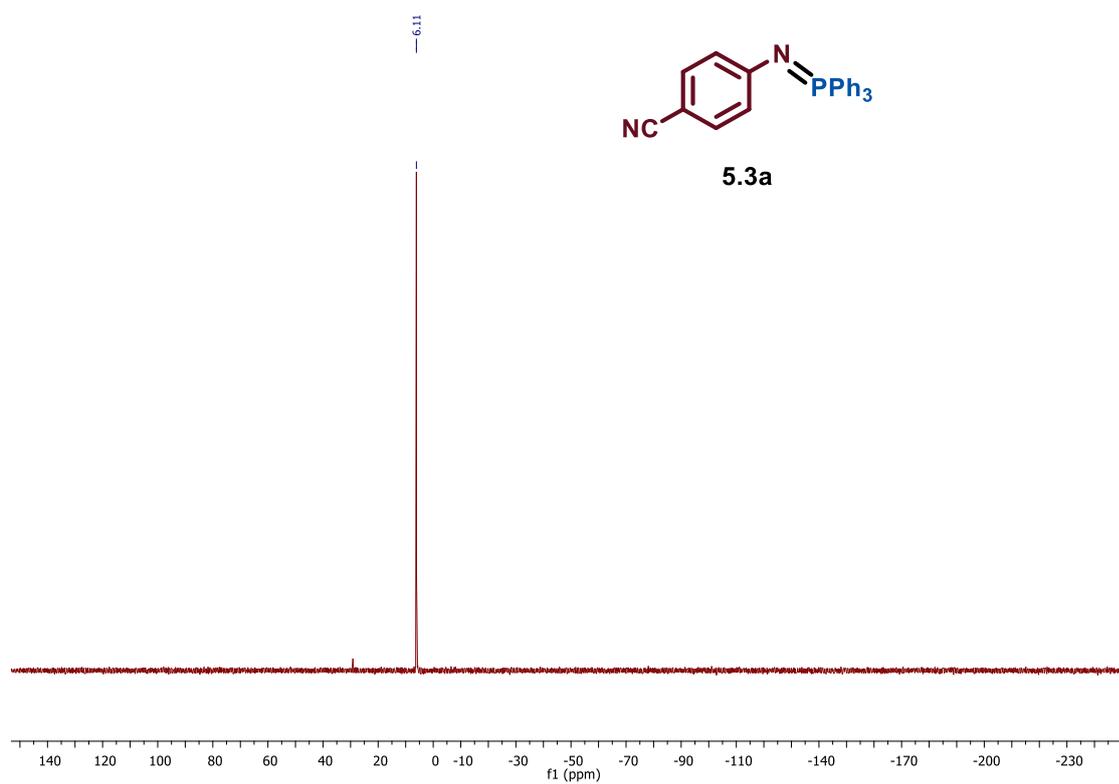
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) – 5.3a



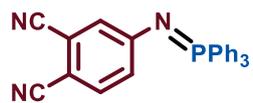
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) – 5.3a



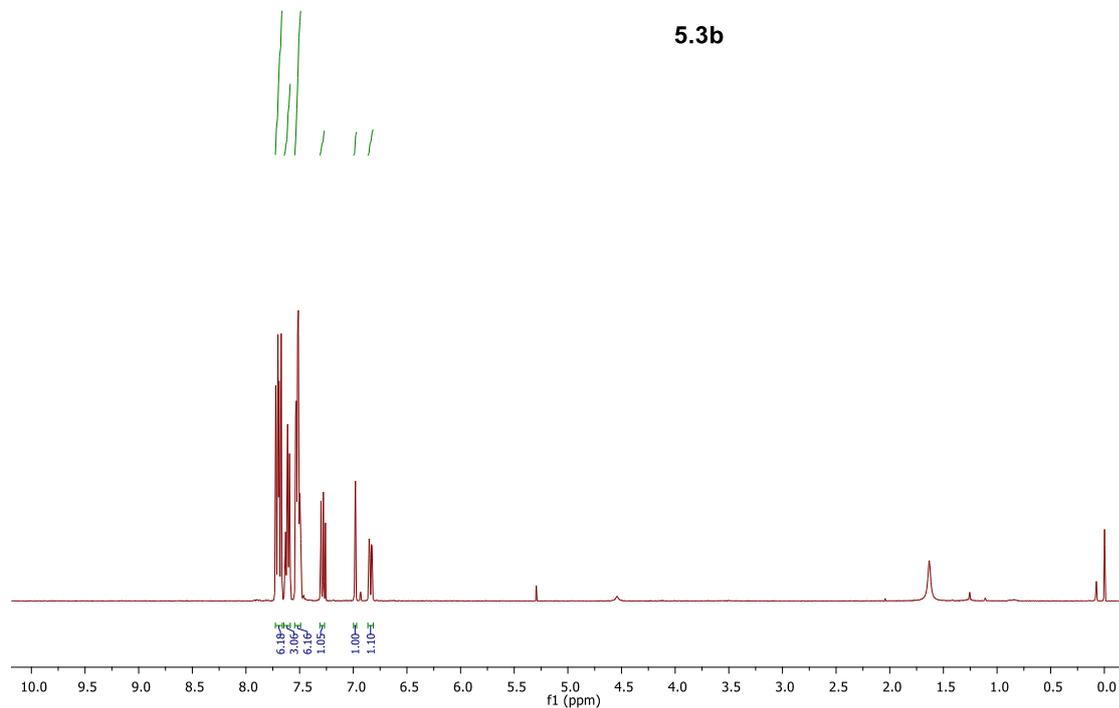
^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) – **5.3a**



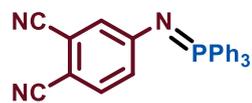
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) – **5.3b**



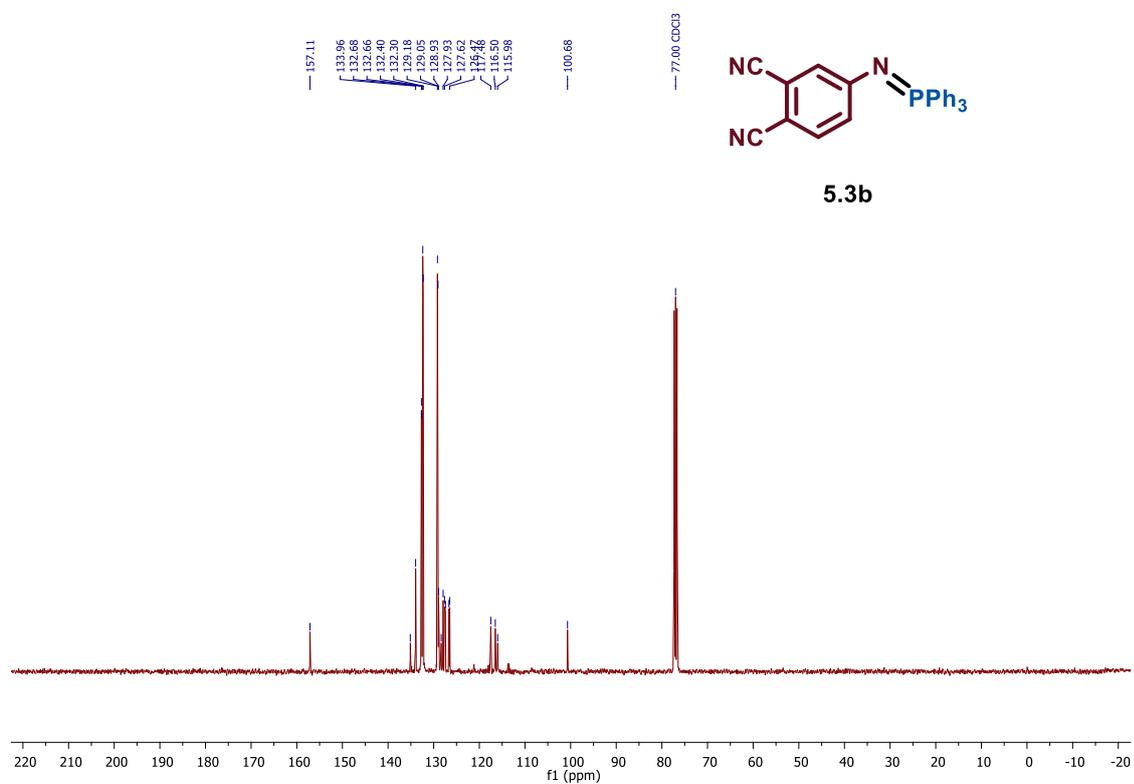
5.3b



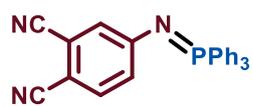
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) – **5.3b**



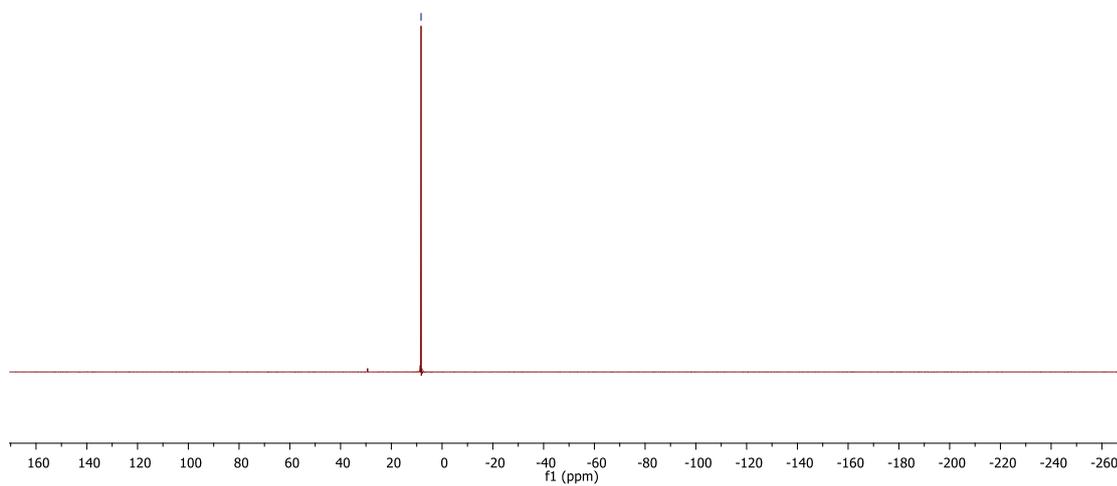
5.3b



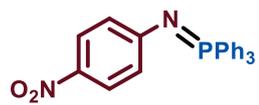
^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) – **5.3b**



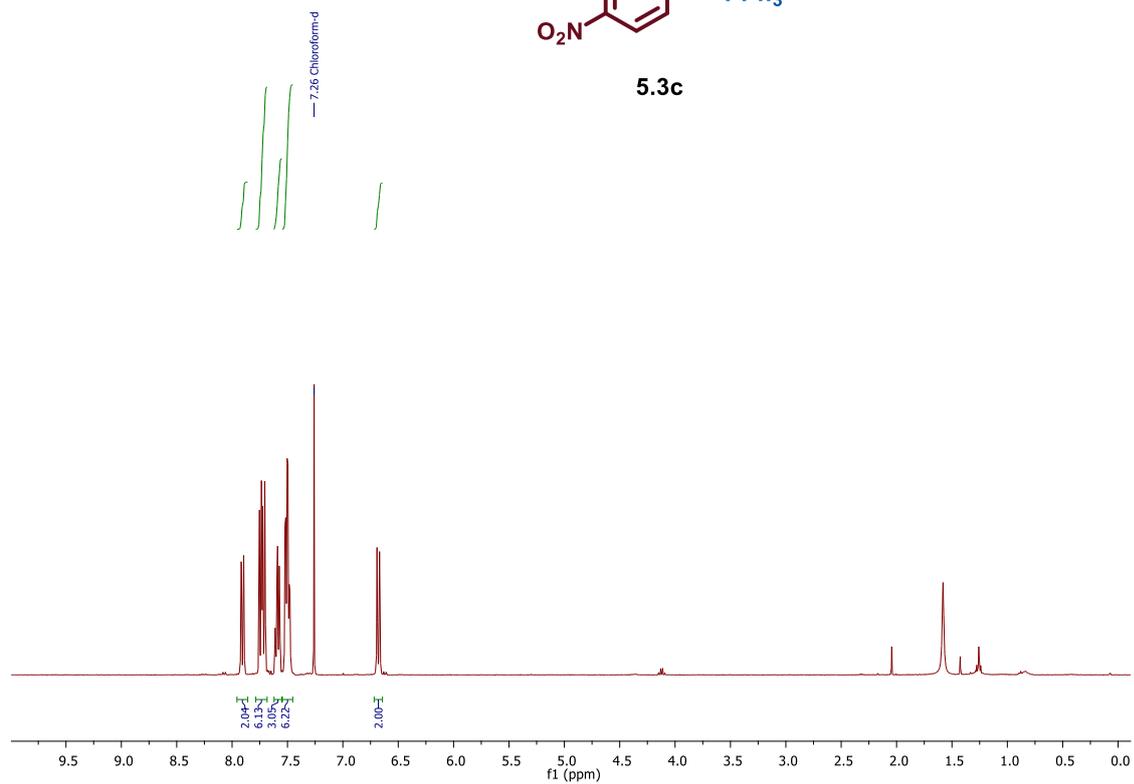
5.3b



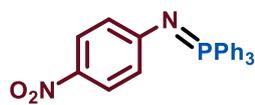
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) – **5.3c**



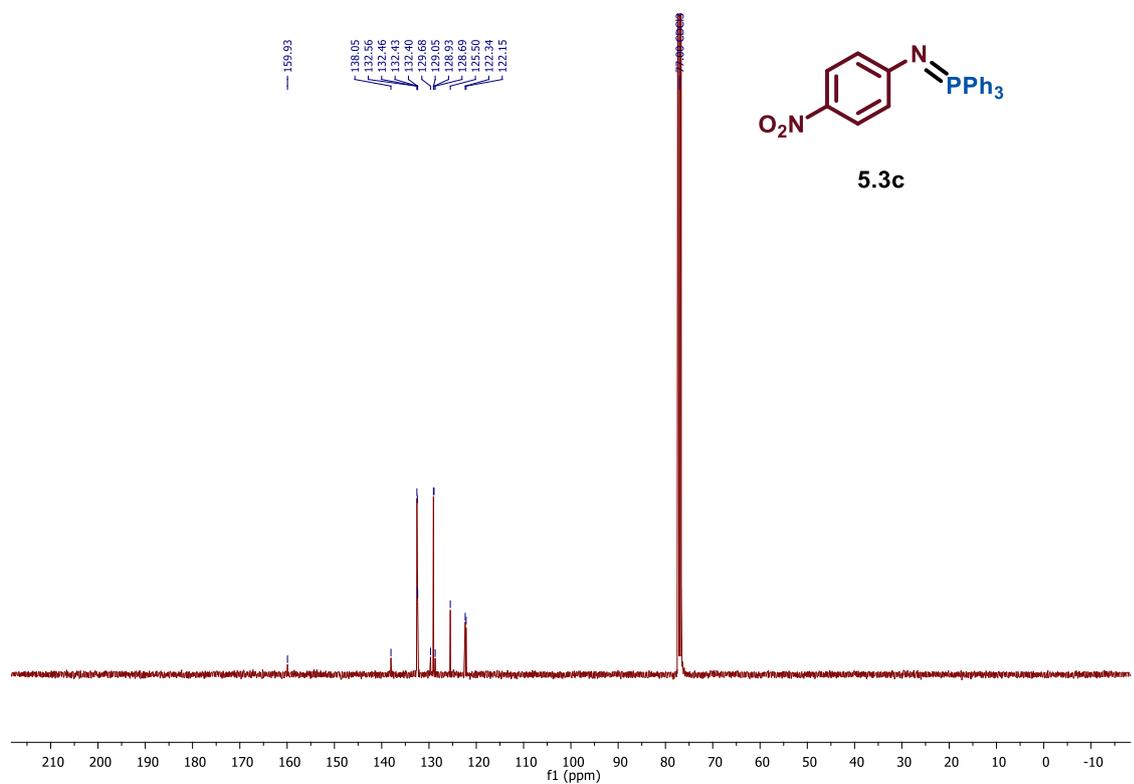
5.3c



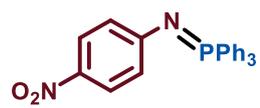
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) – **5.3c**



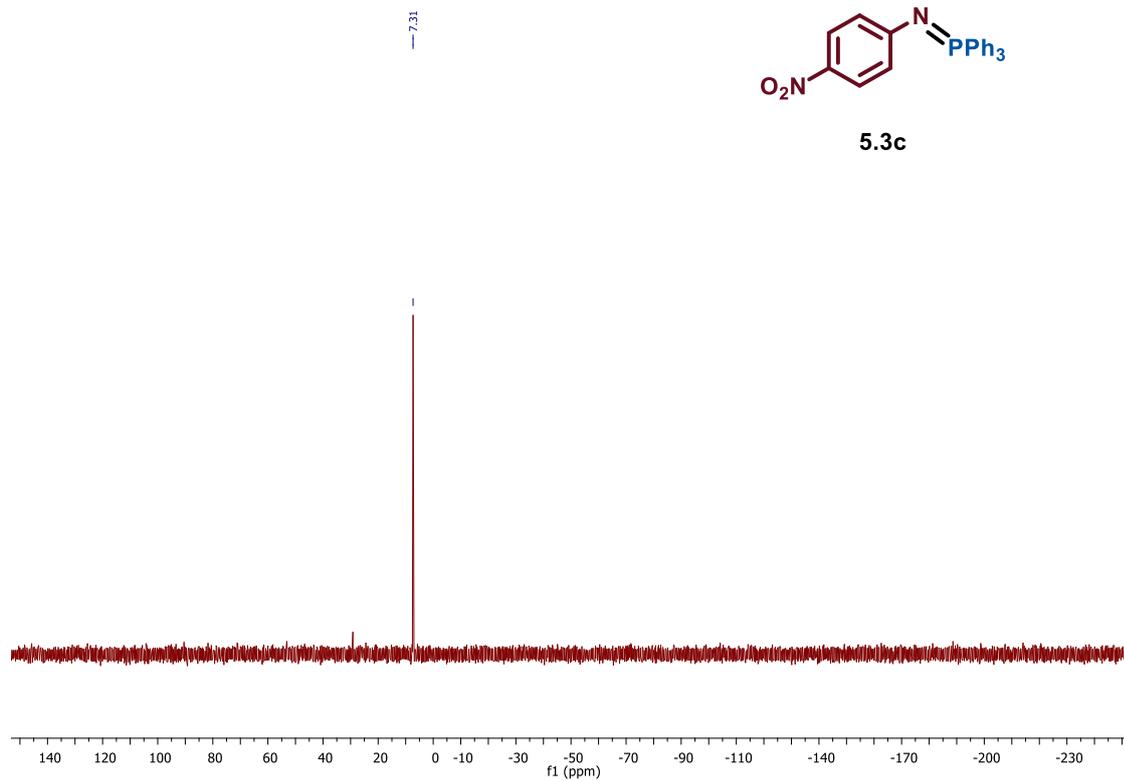
5.3c



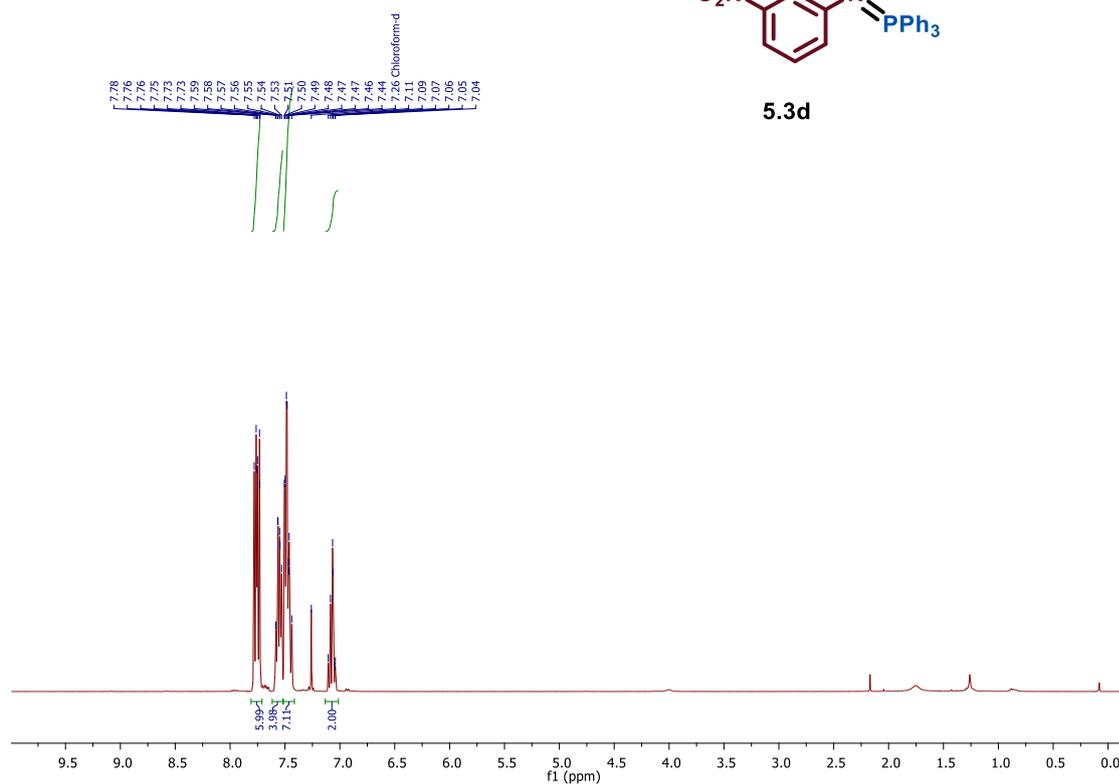
^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) – **5.3c**



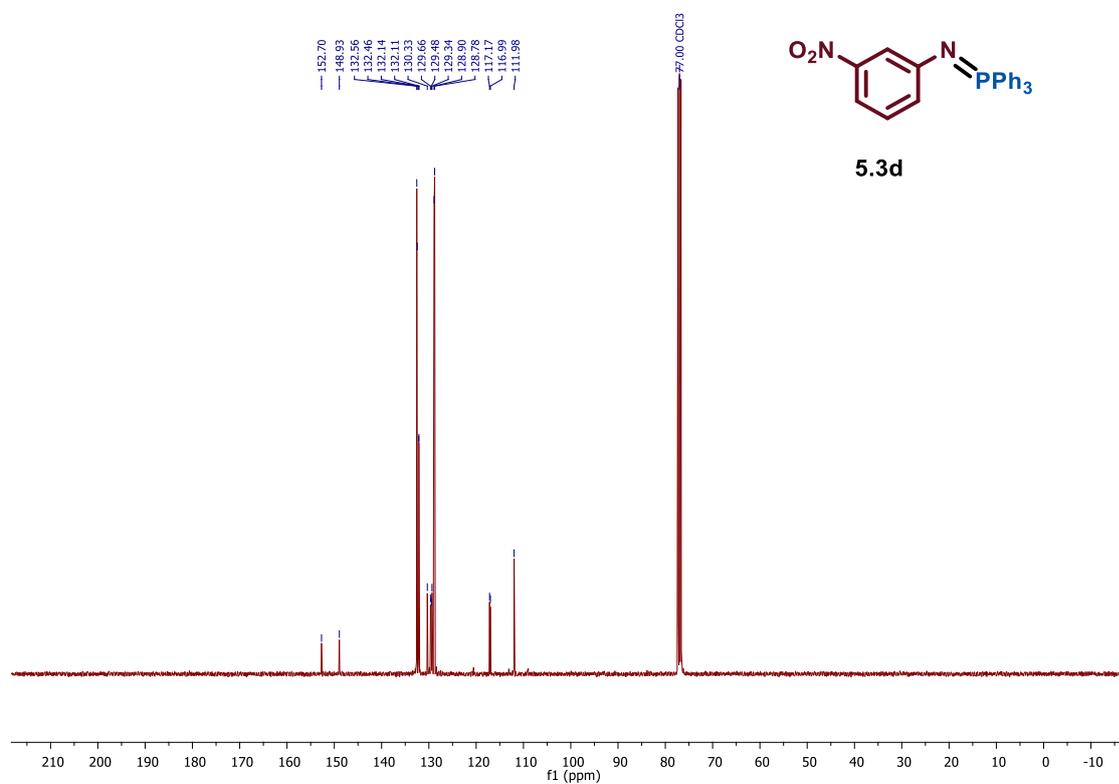
5.3c



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) – 5.3d



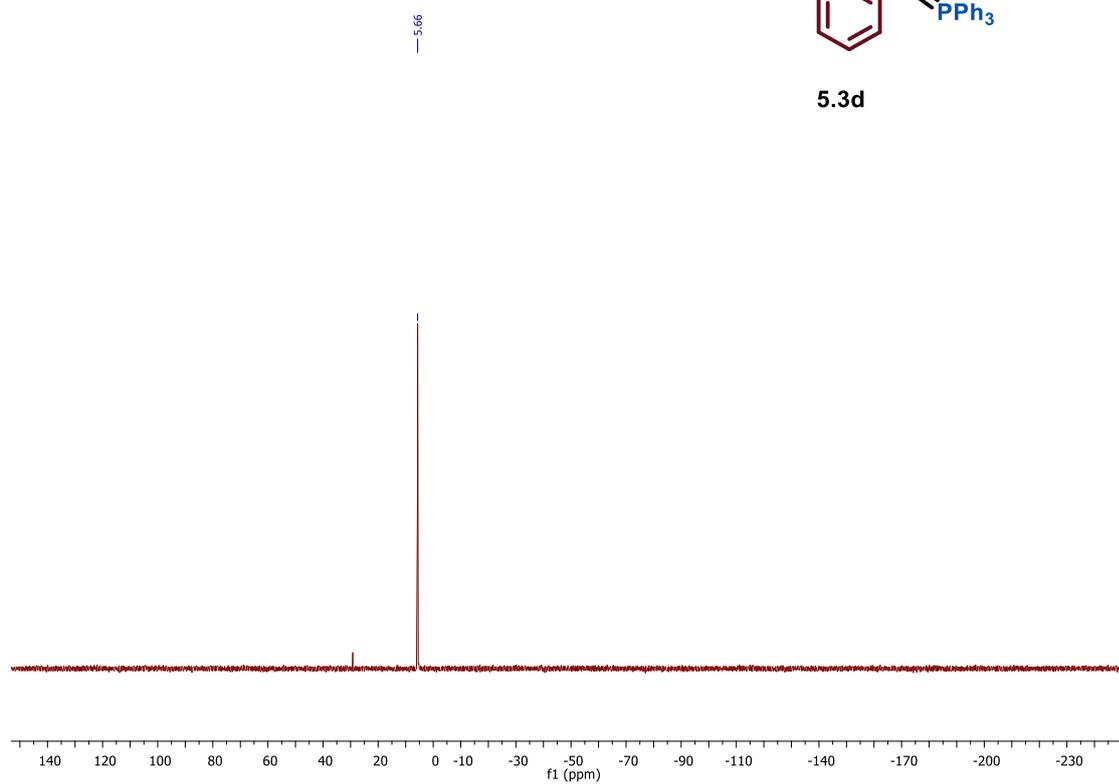
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) – 5.3d



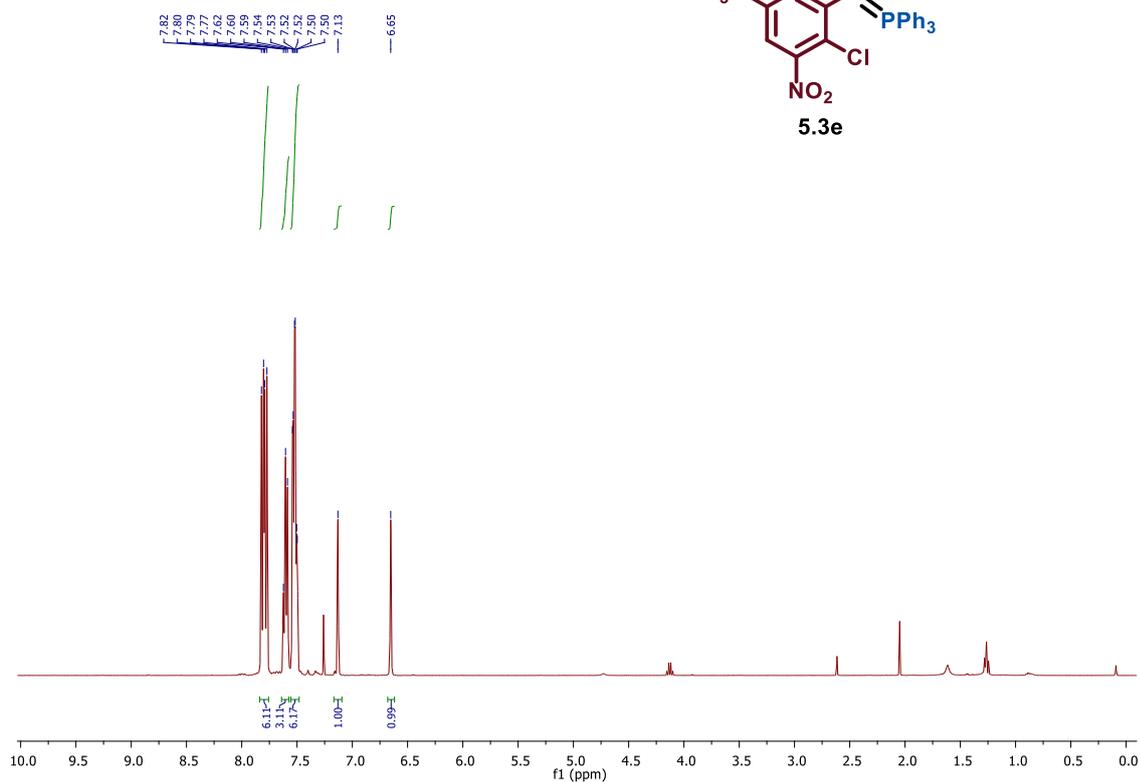
^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) – **5.3d**



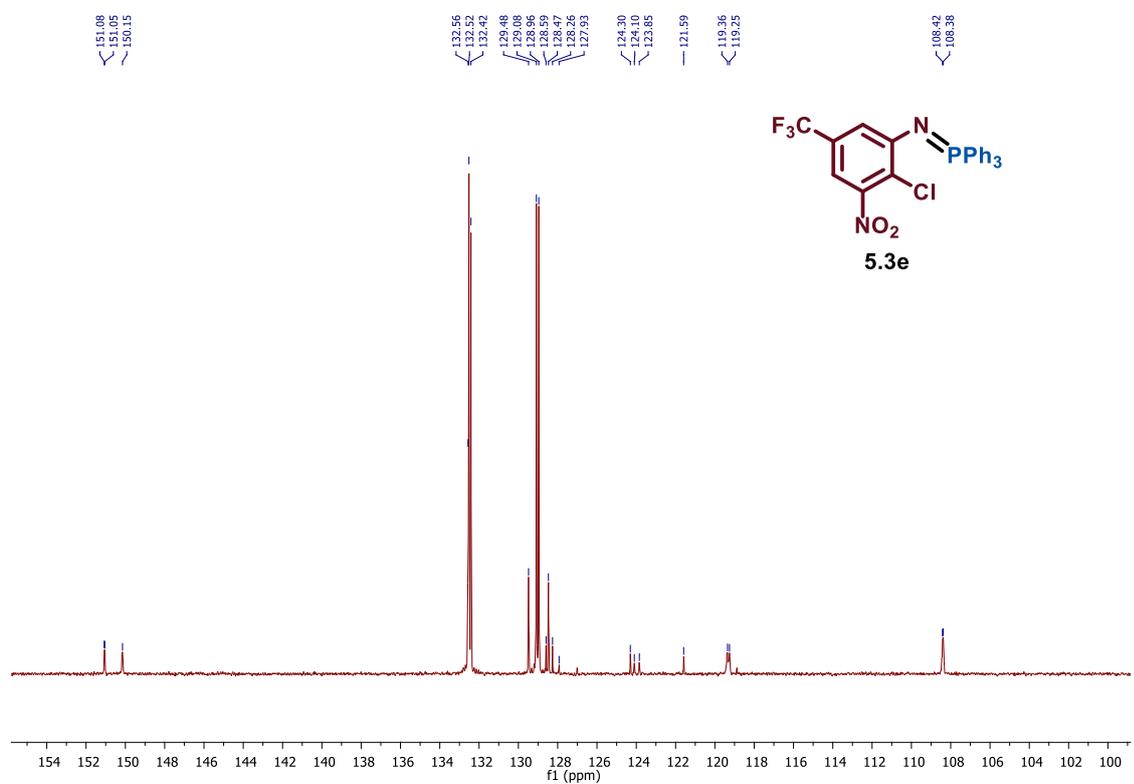
5.3d



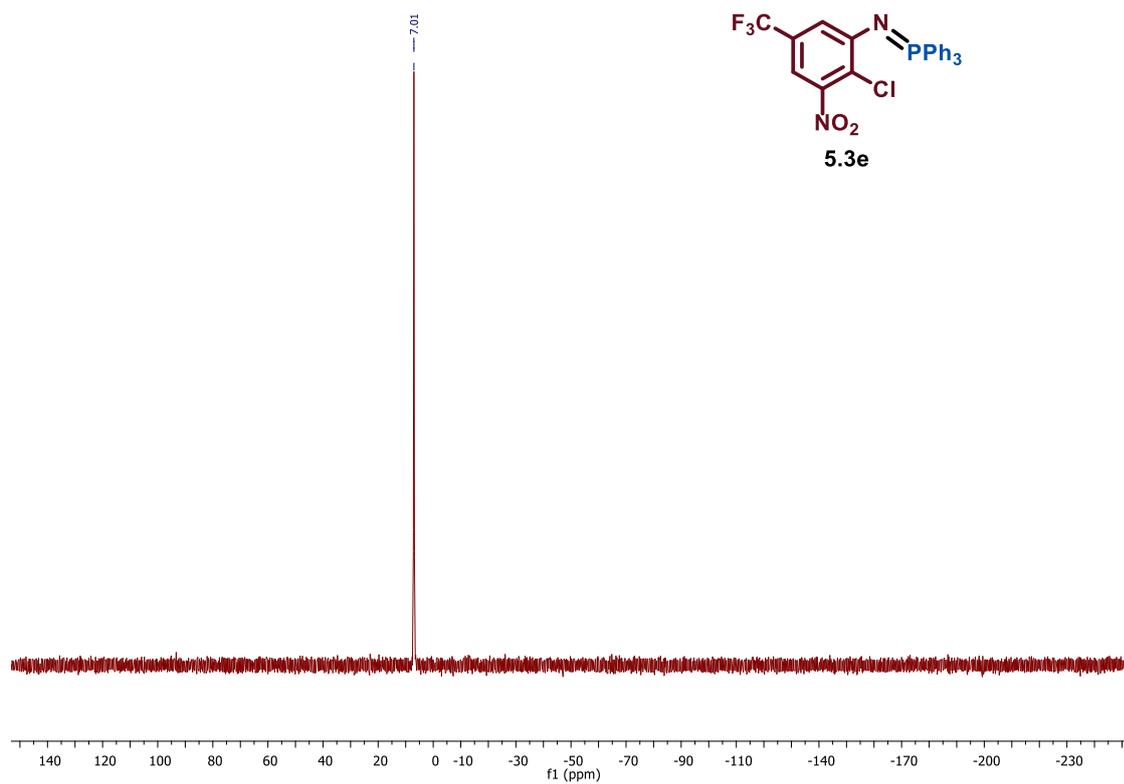
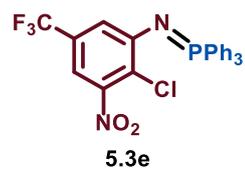
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) – 5.3e



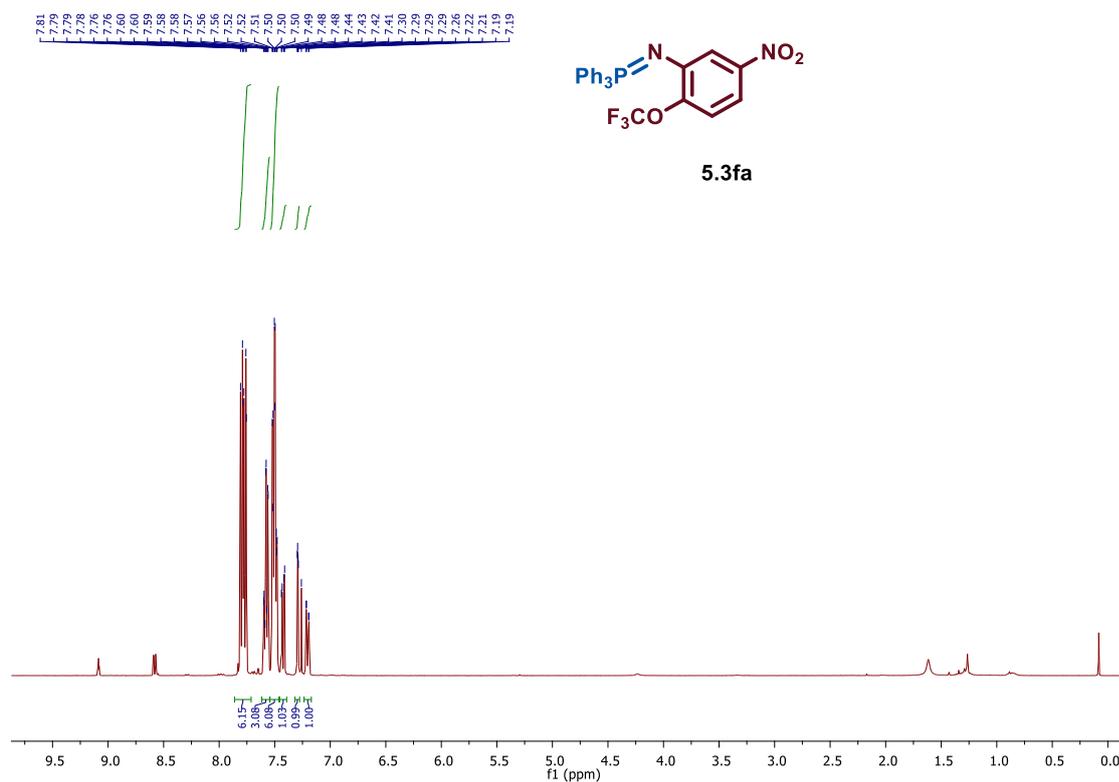
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) – 5.3e



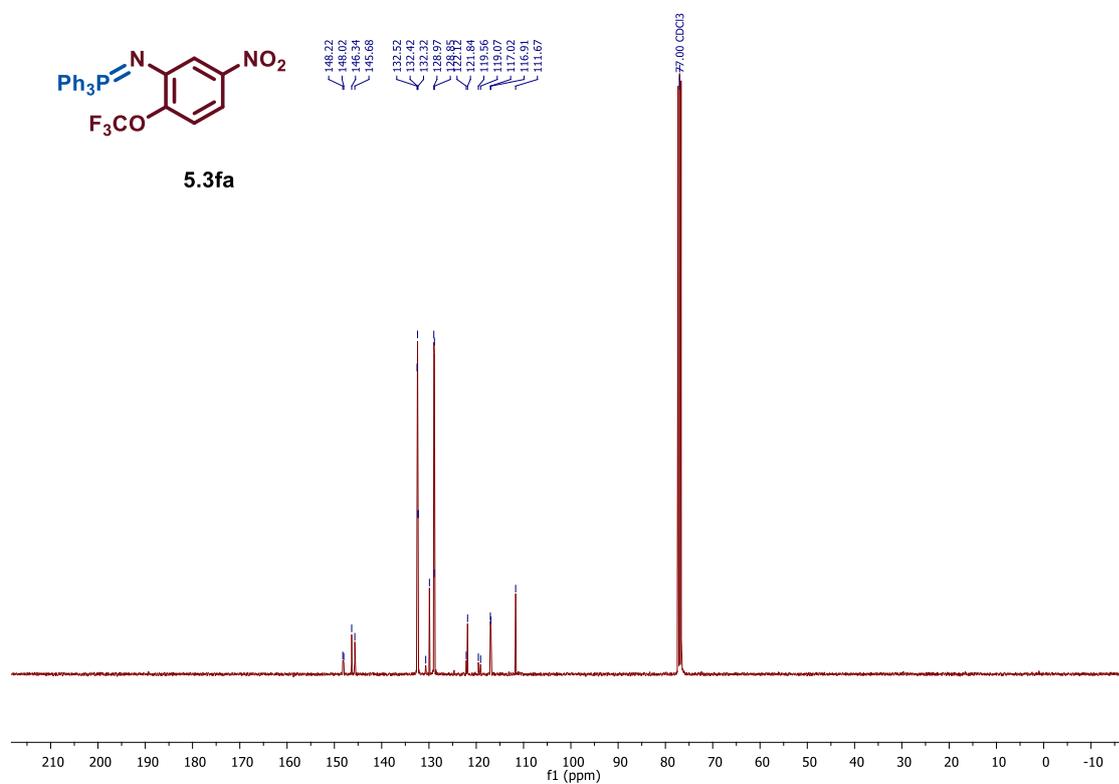
^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) – **5.3e**



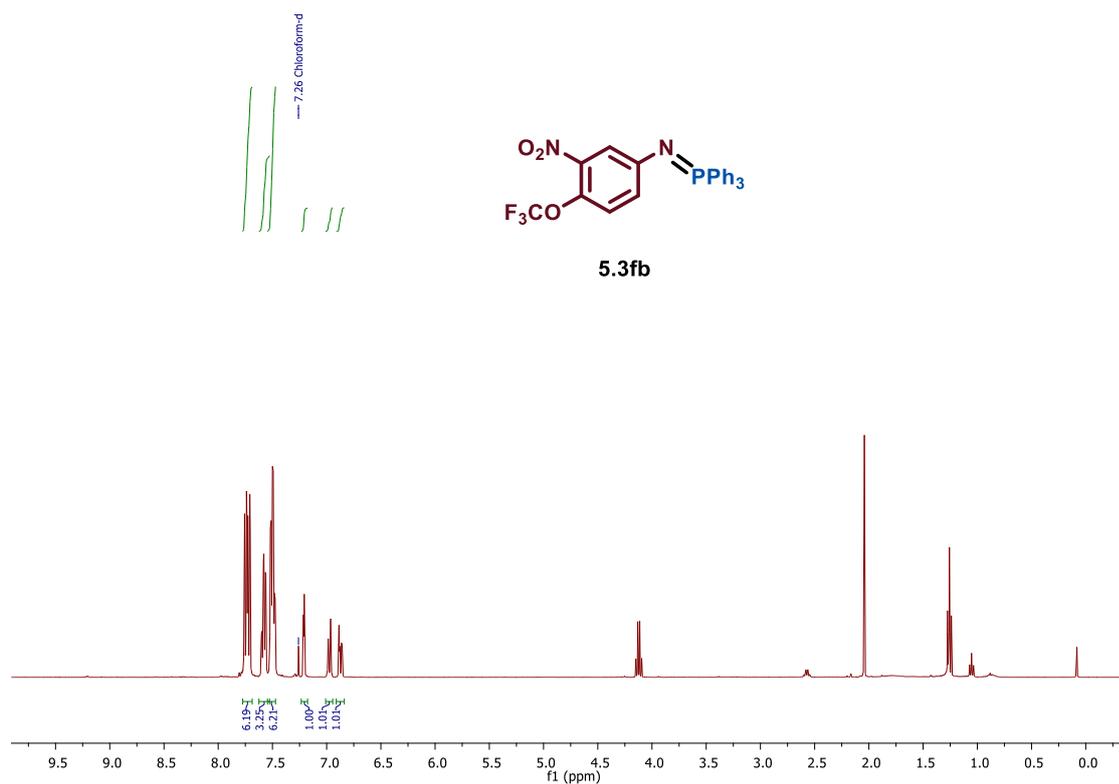
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) – **5.3fa**



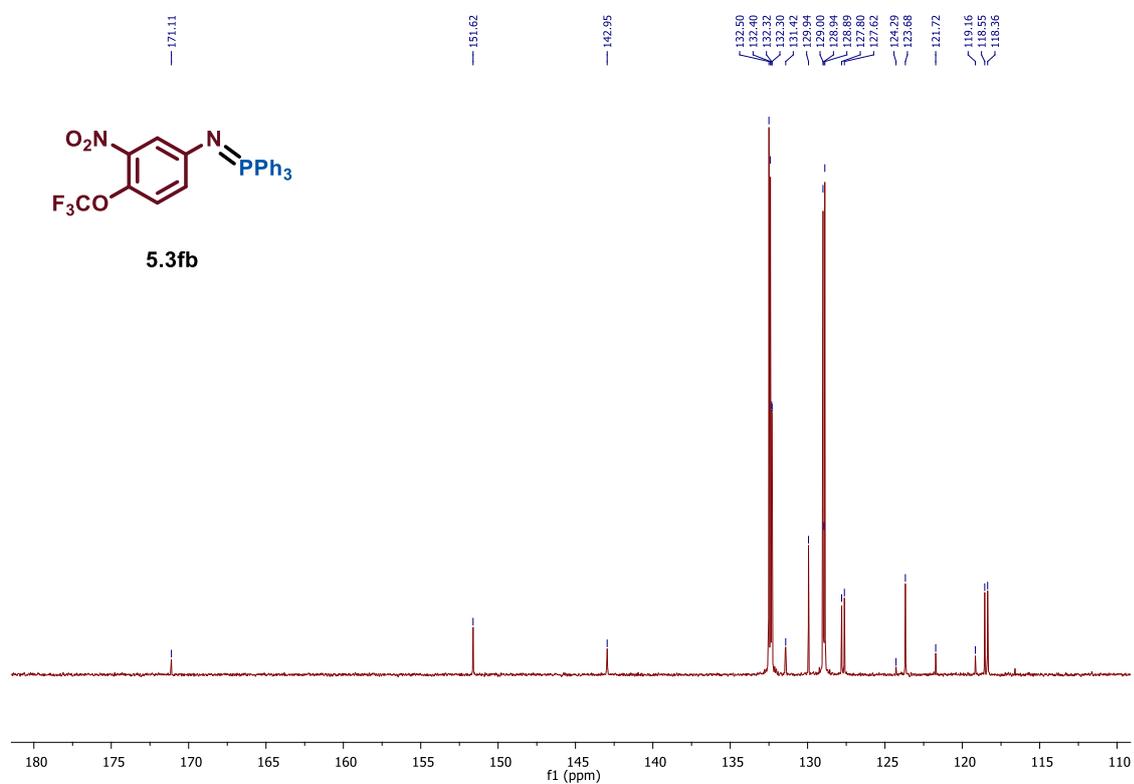
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) – **5.3fa**



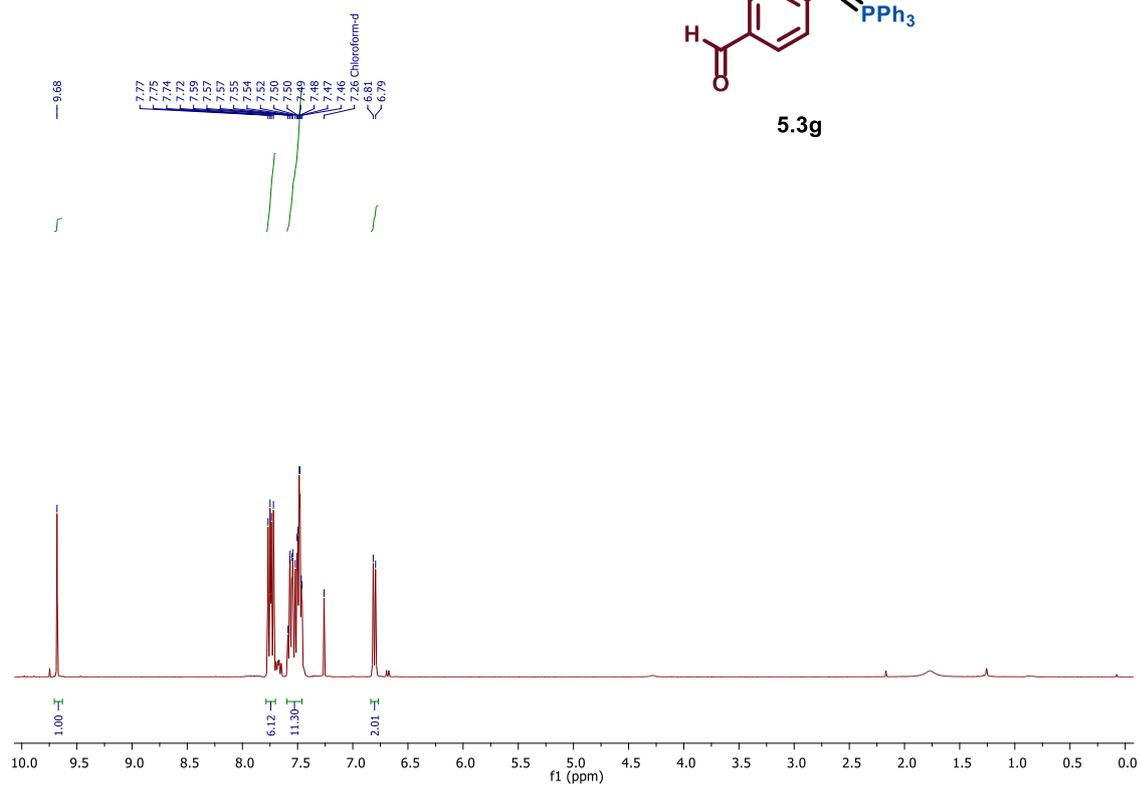
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) – **5.3fb**



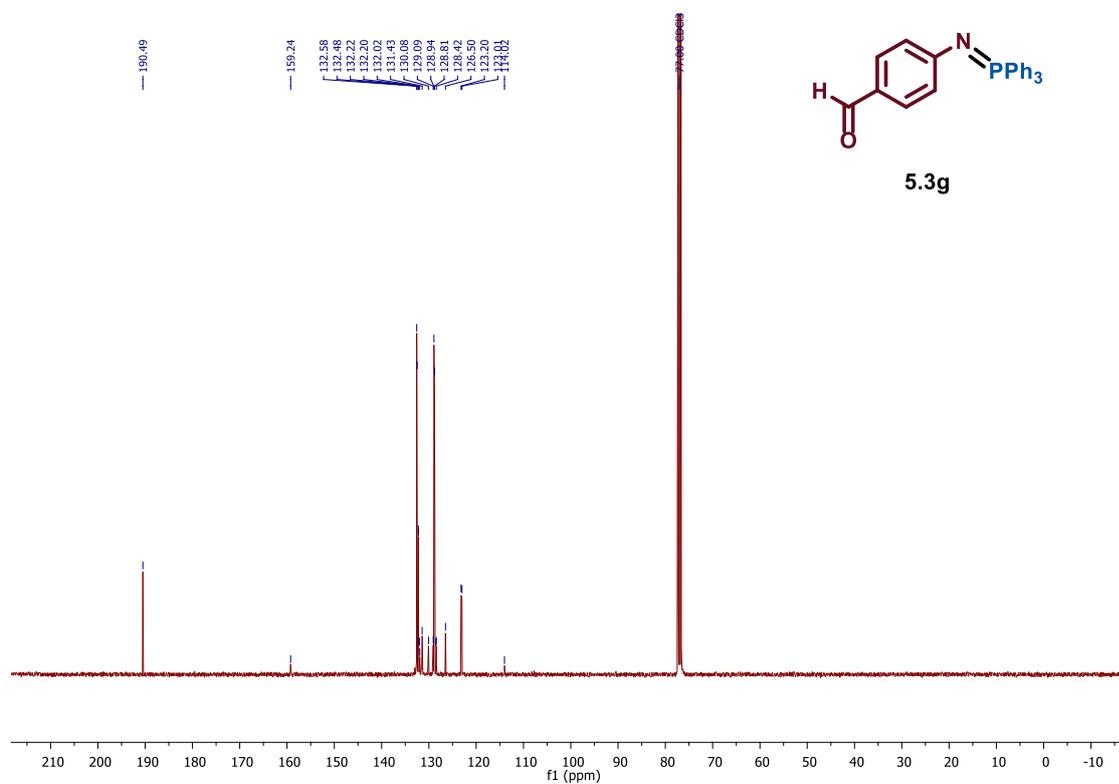
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) – **5.3fb**



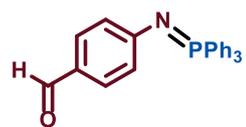
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) – 5.3g



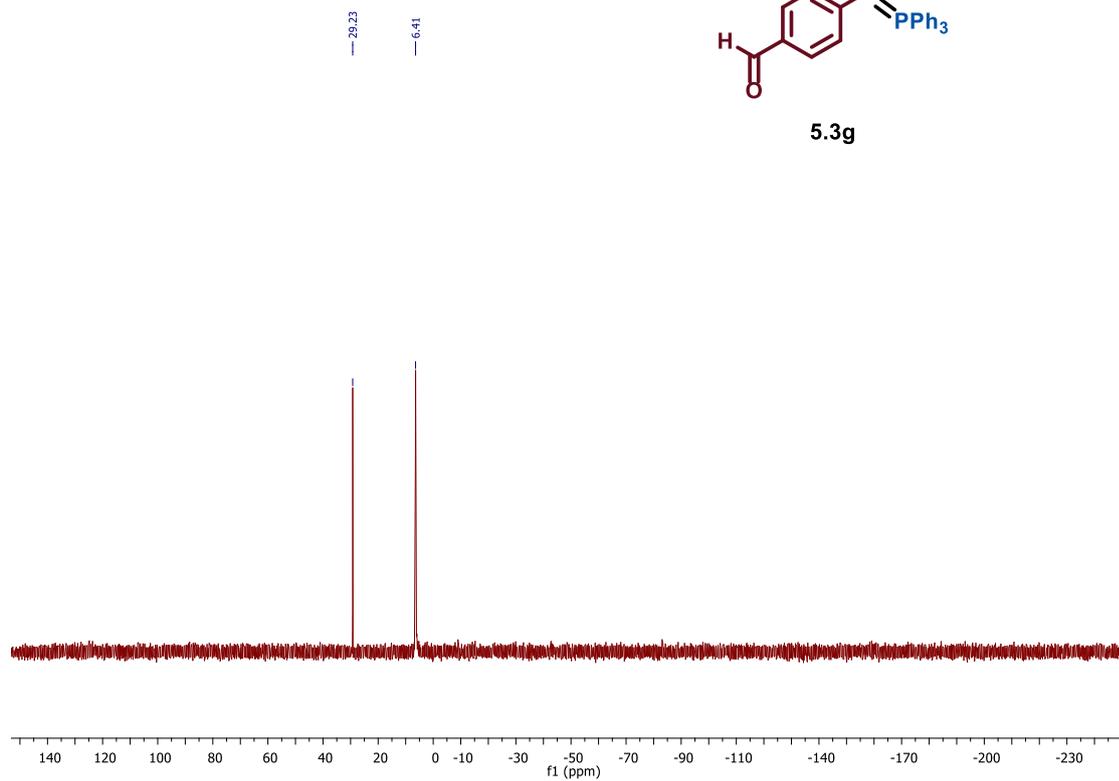
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) – 5.3g



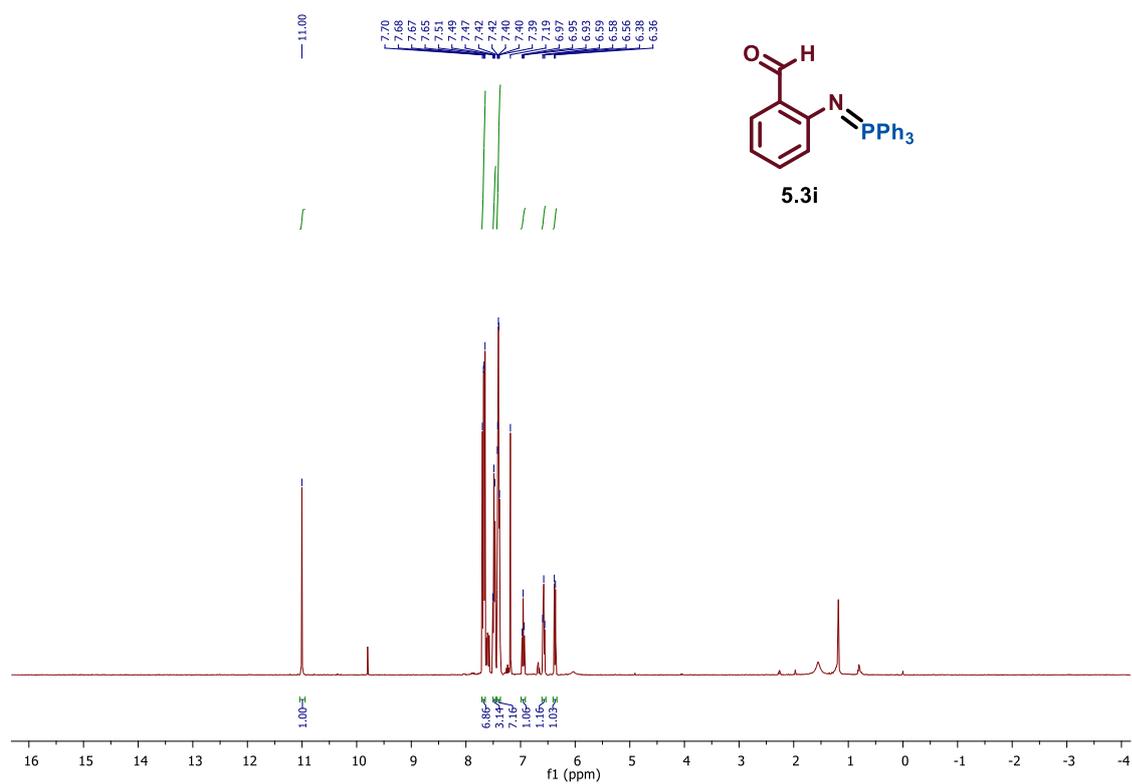
^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) – **5.3g**



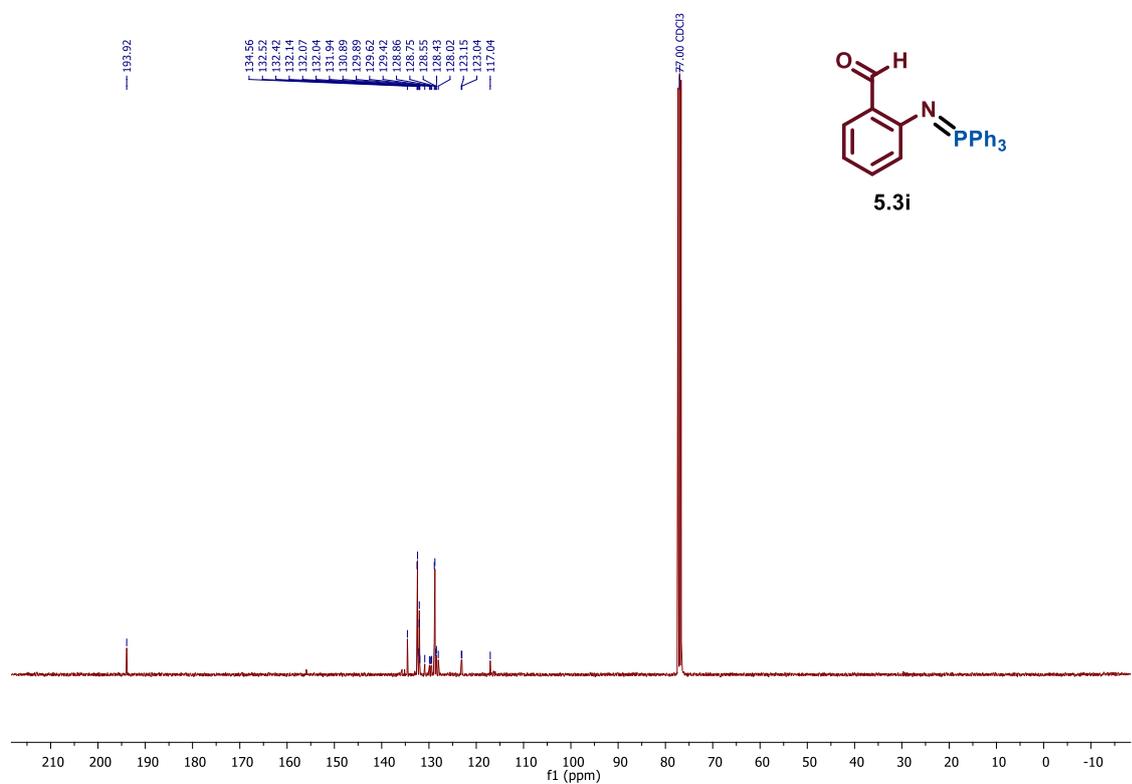
5.3g



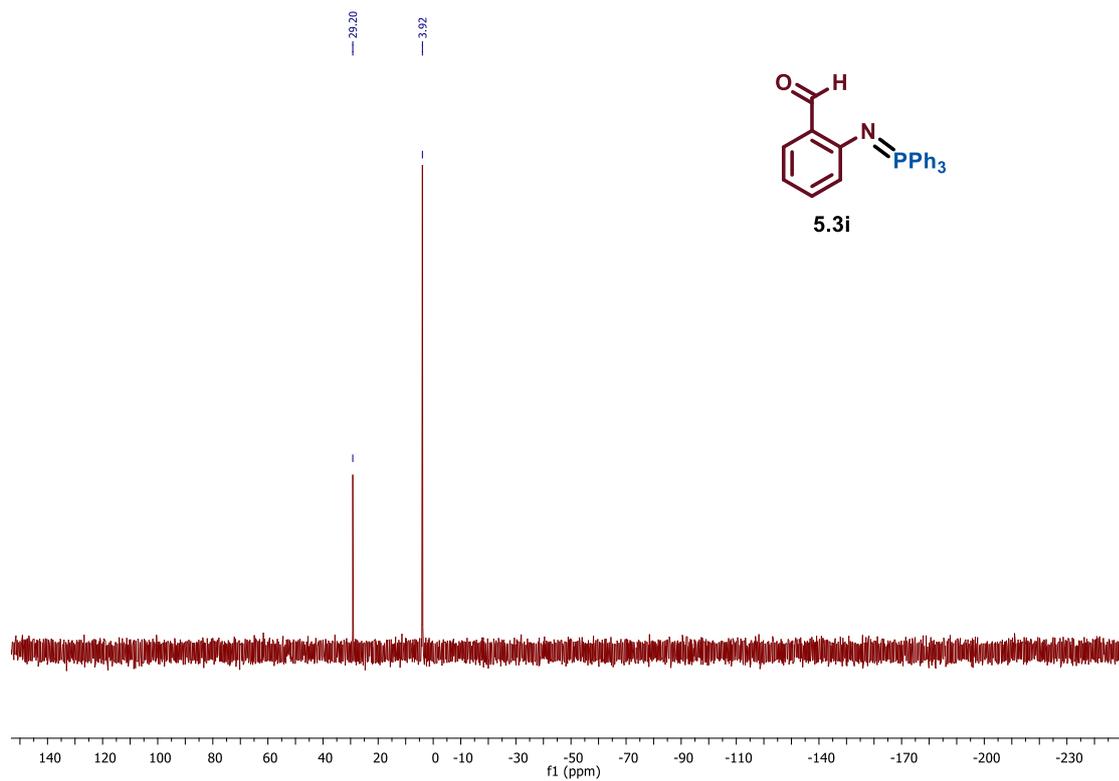
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) – 5.3i



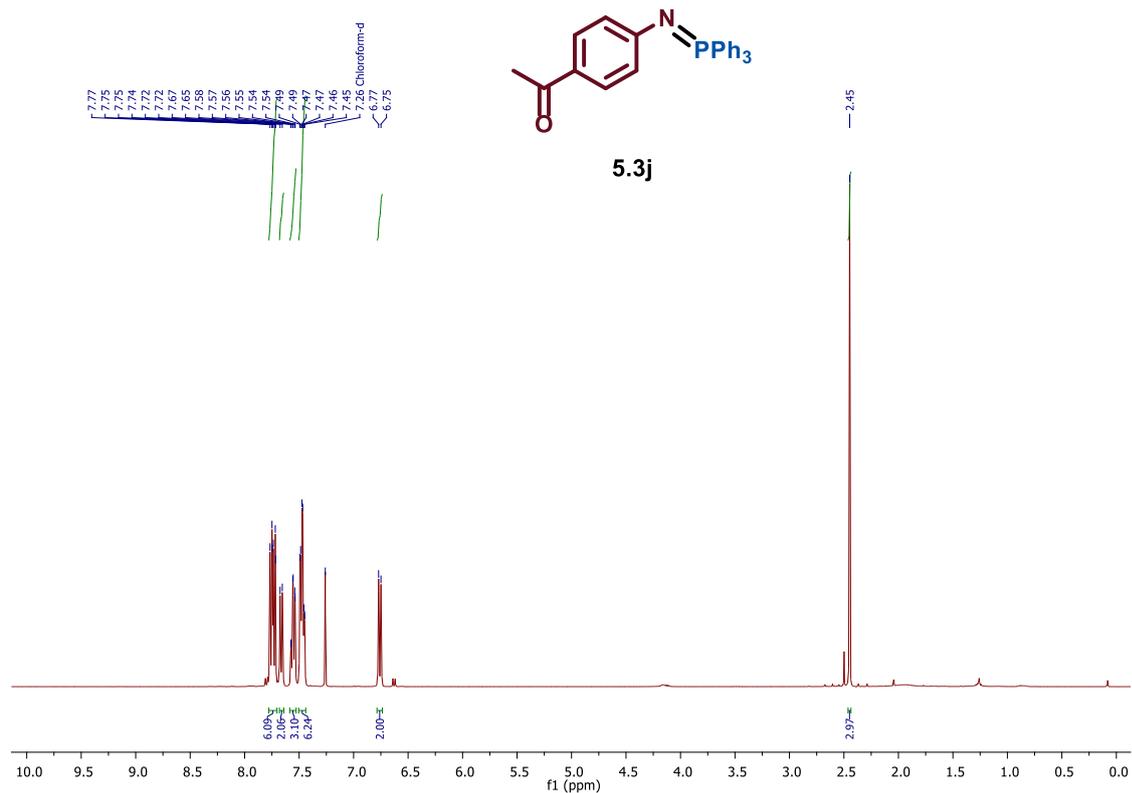
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) – 5.3i



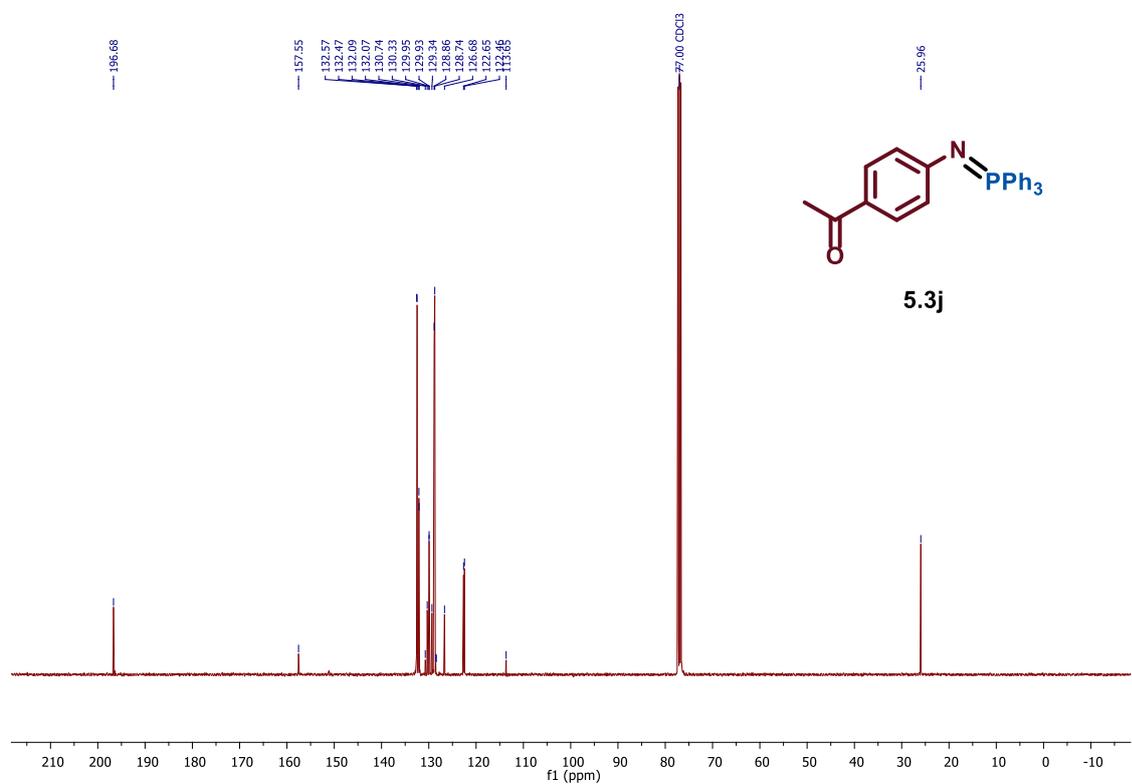
^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) – **5.3i**



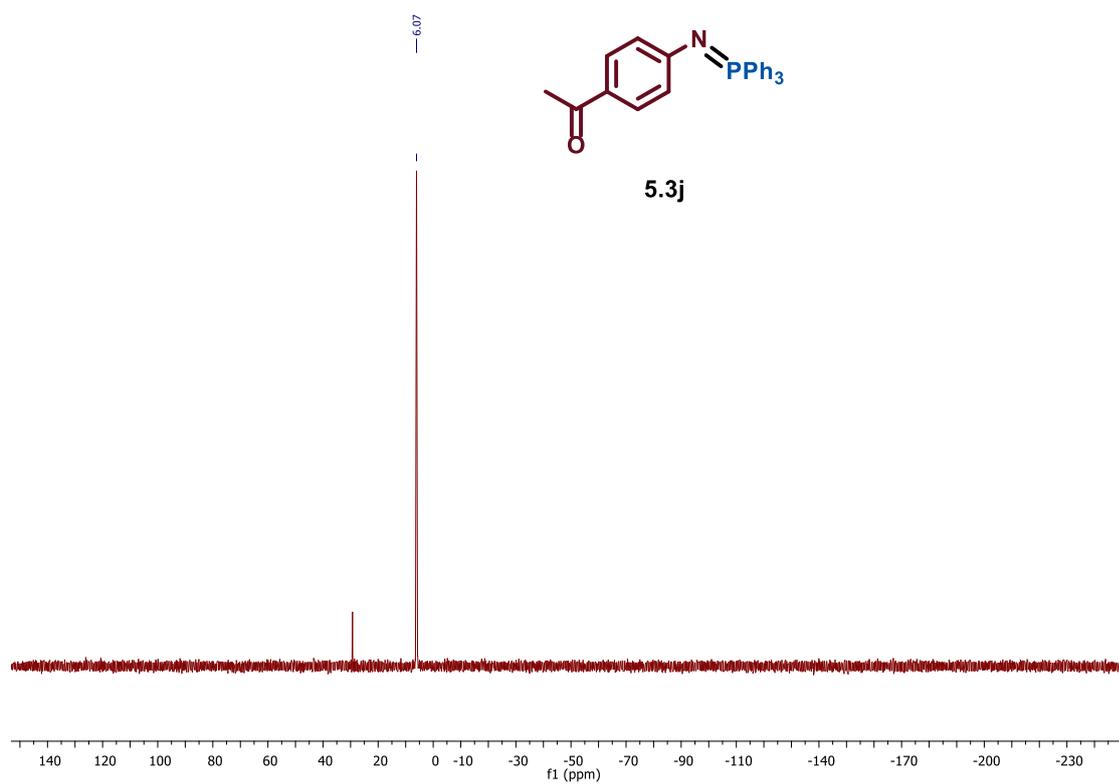
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) – 5.3j



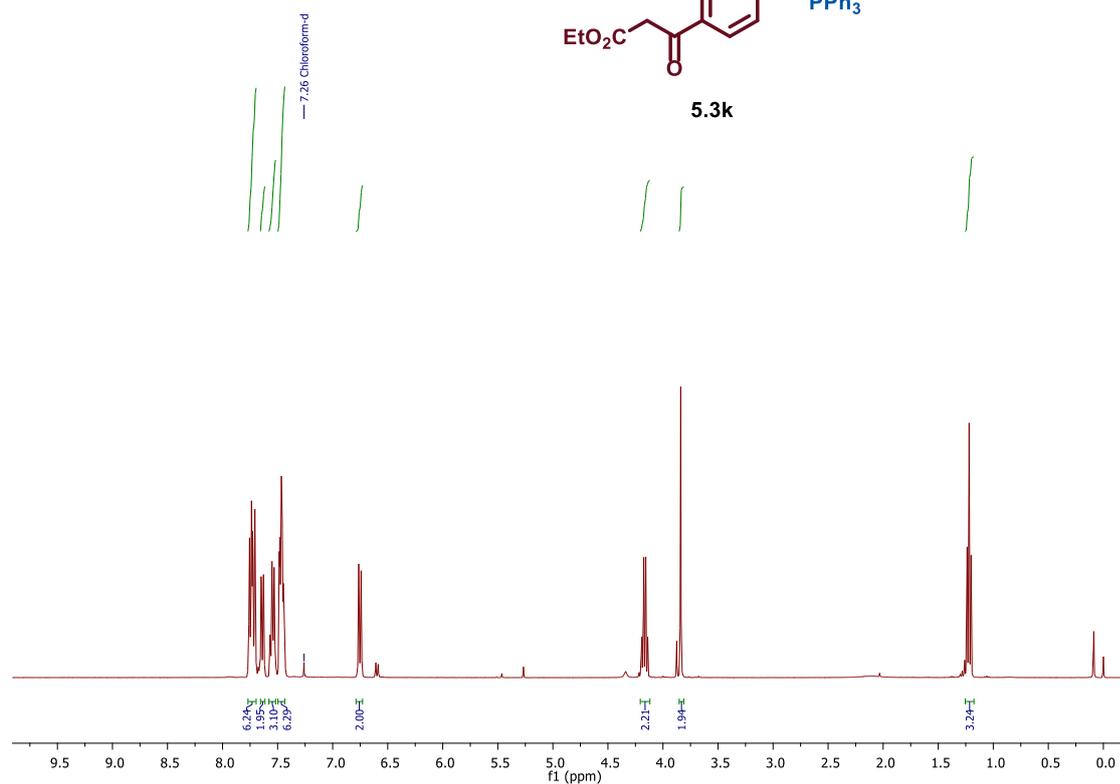
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) – 5.3j



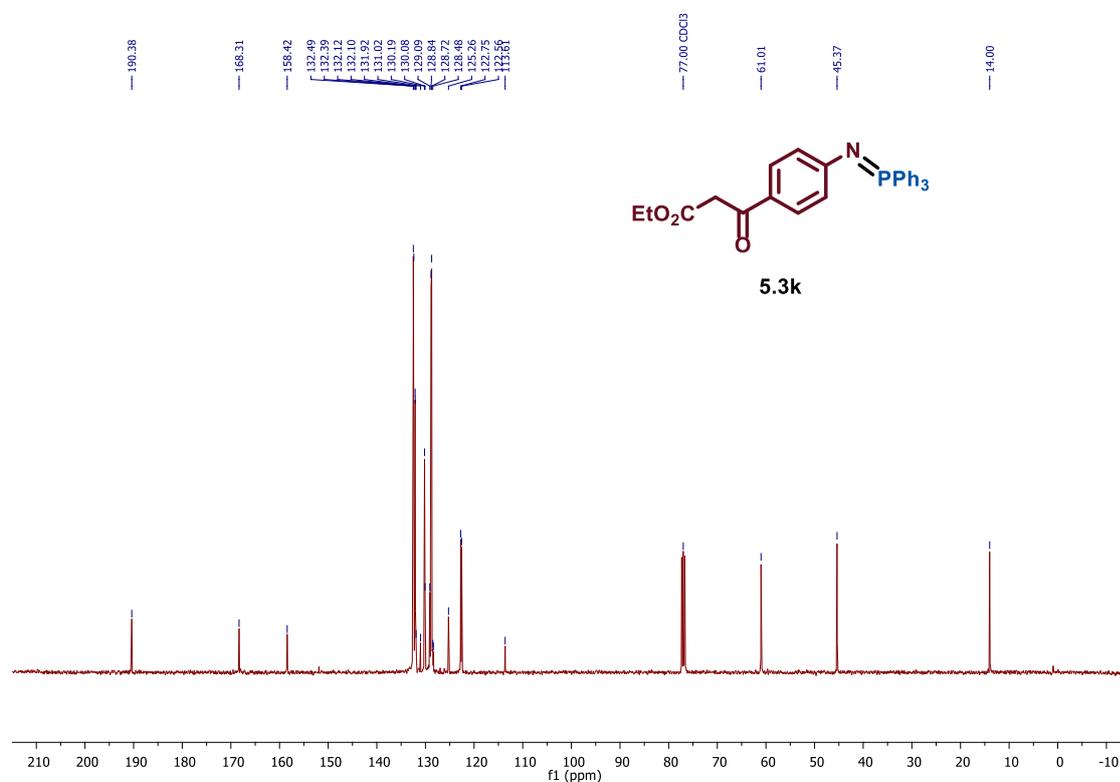
^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) – 5.3j



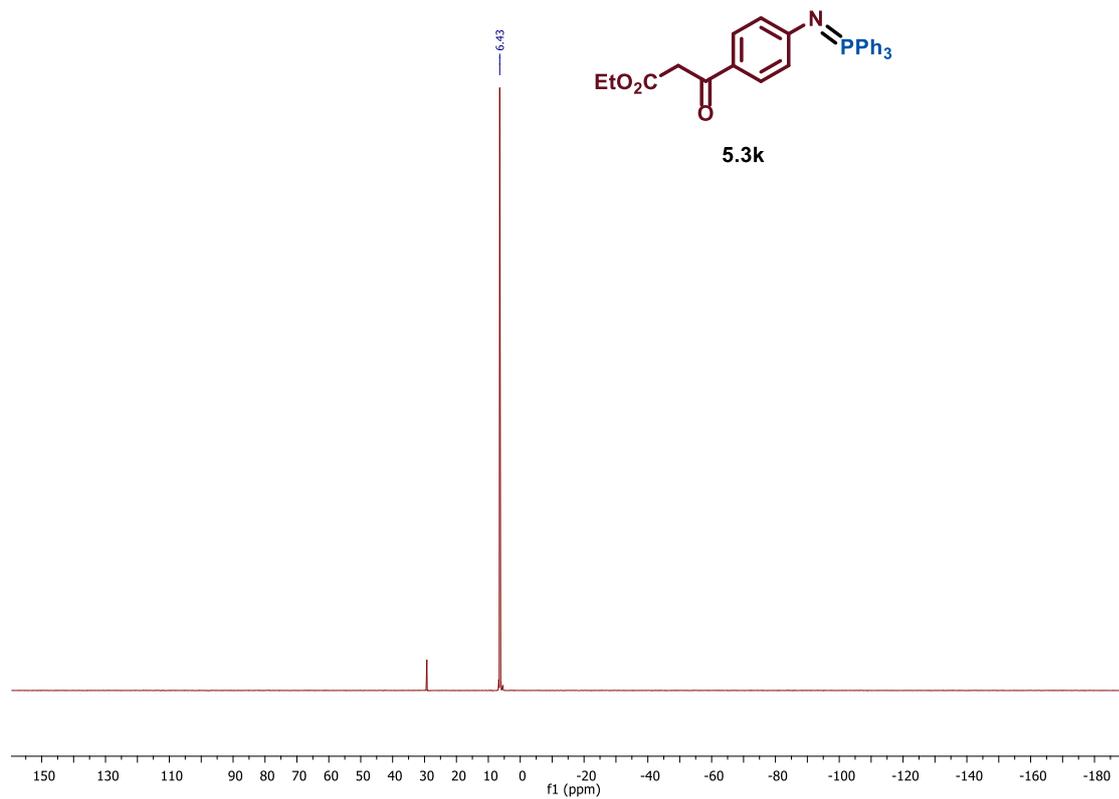
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) – **5.3k**



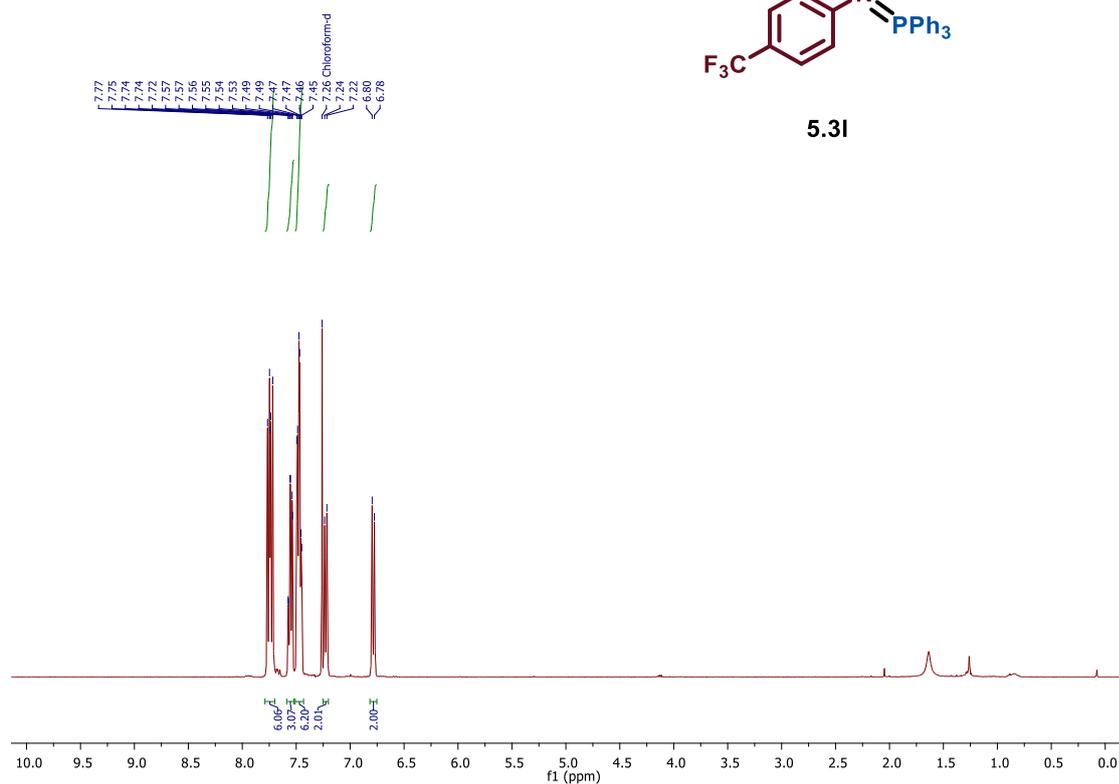
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) – **5.3k**



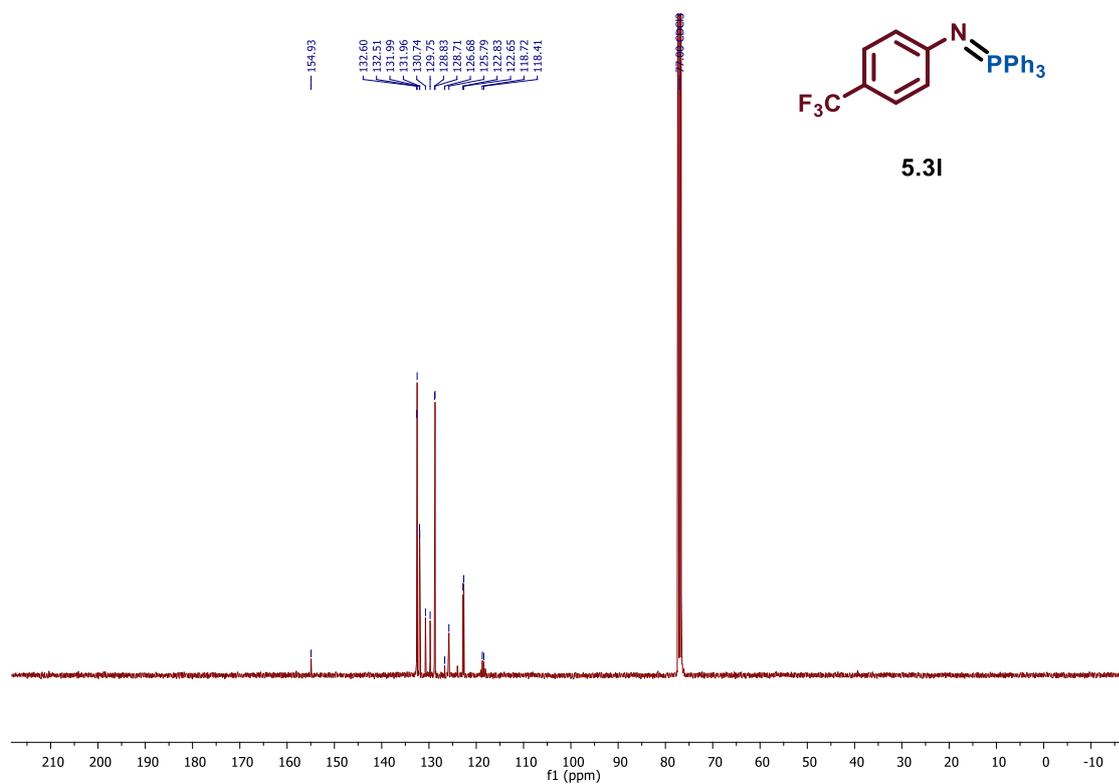
^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) – **5.3k**



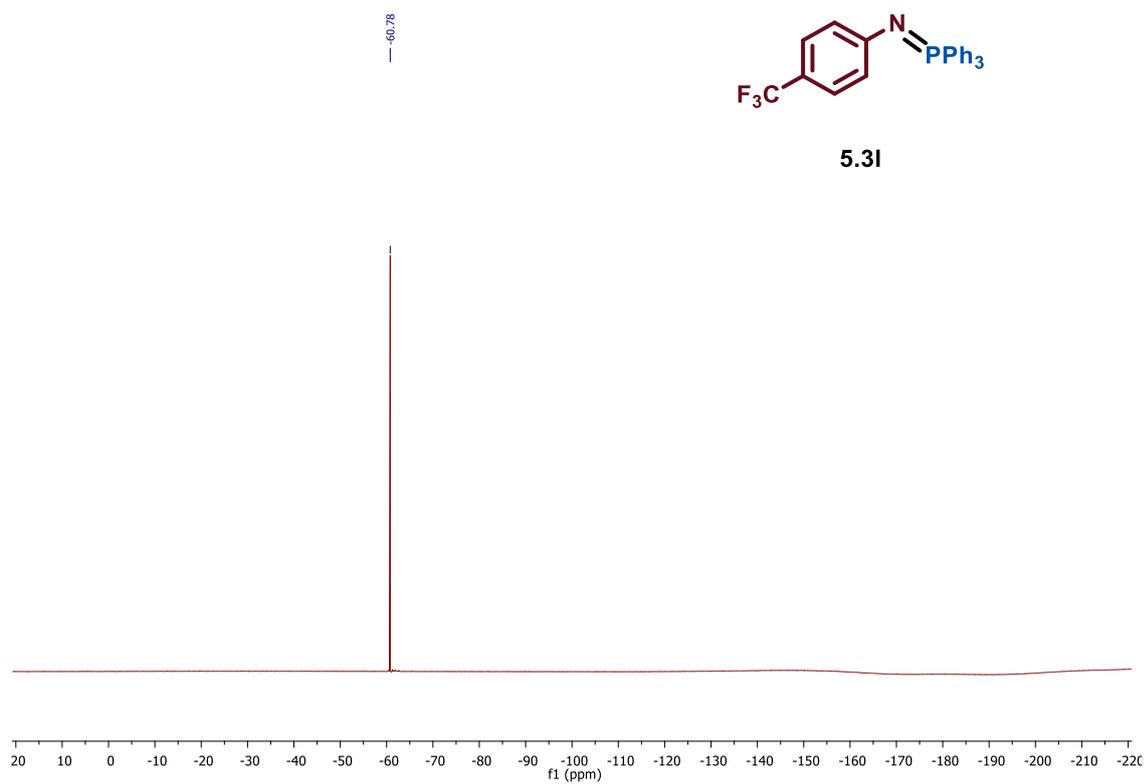
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) – 5.3I



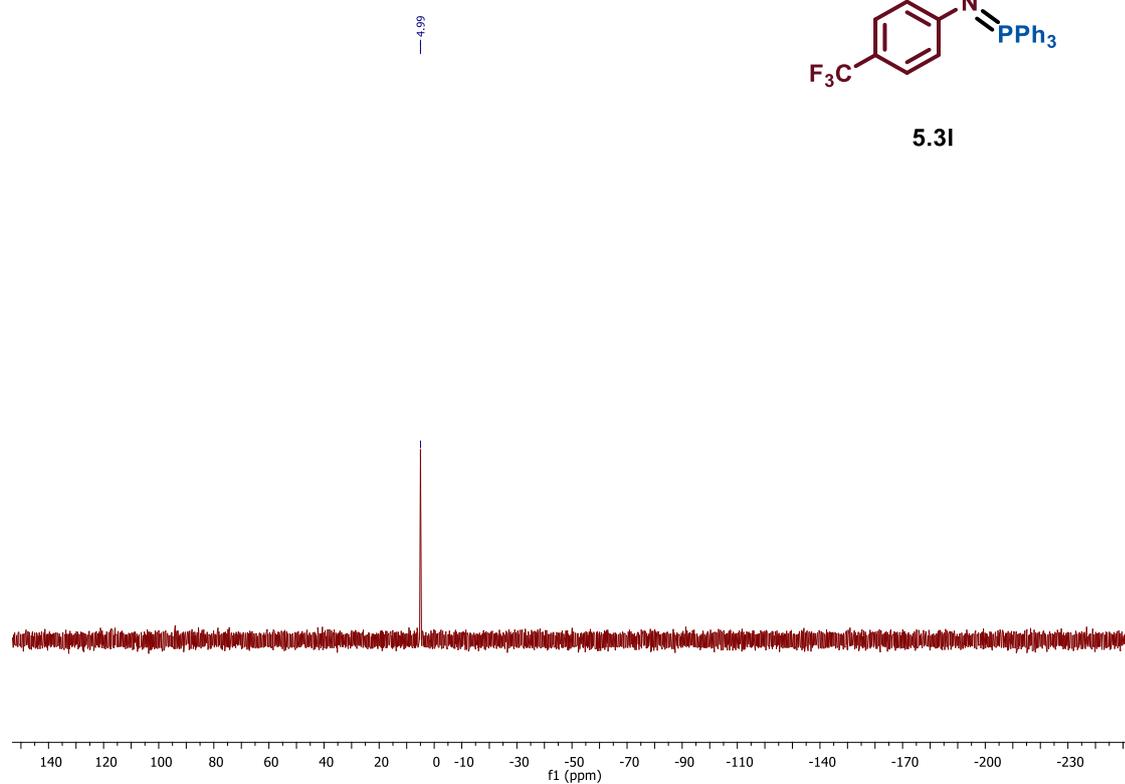
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) – 5.3I



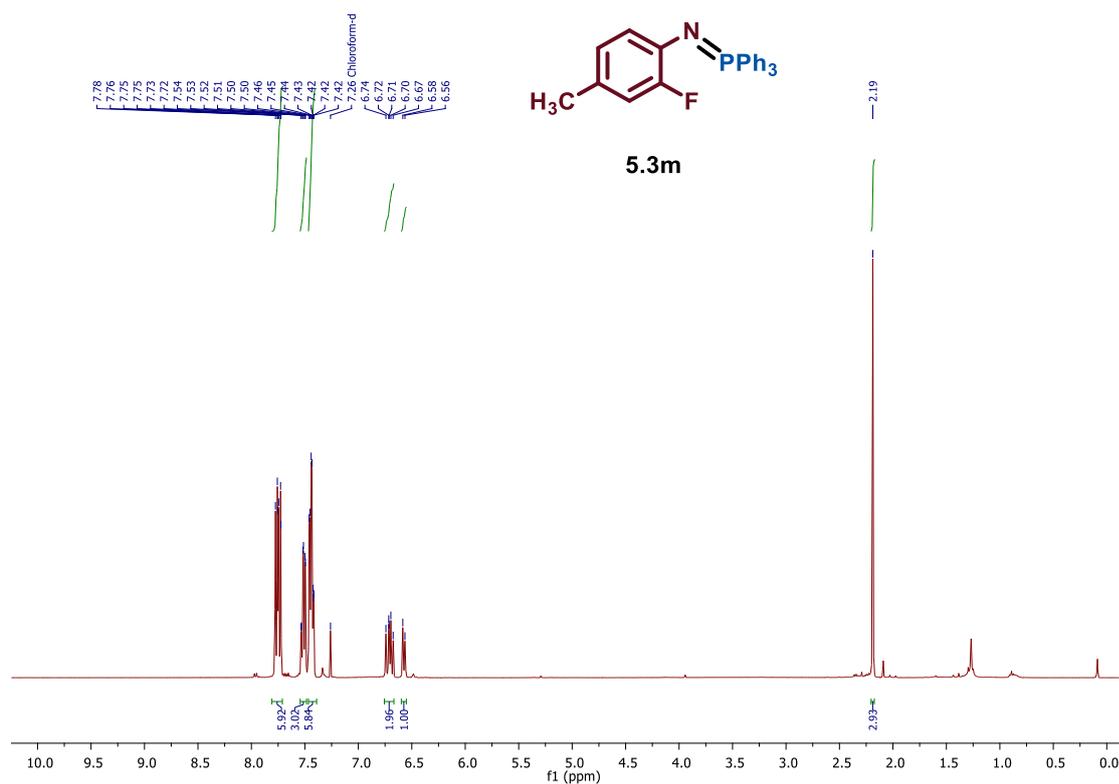
^{19}F NMR (376,5 MHz, CDCl_3) – **5.3I**



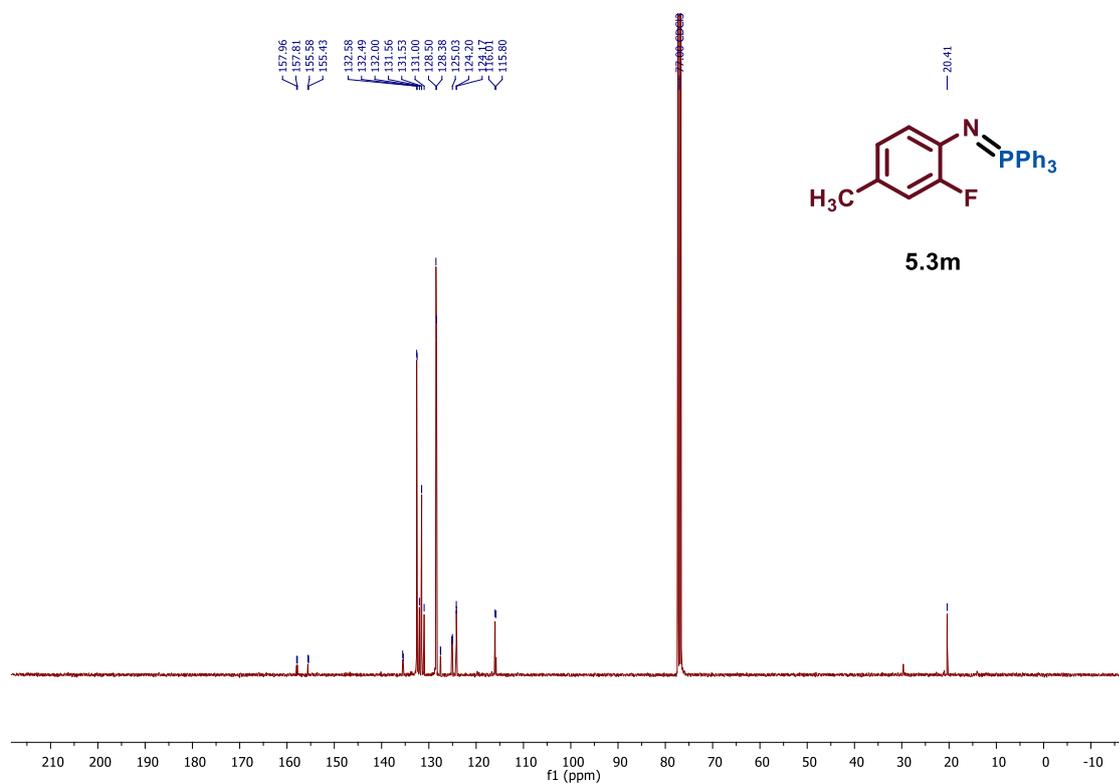
^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) – **5.3I**



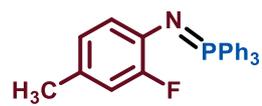
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) – 5.3m



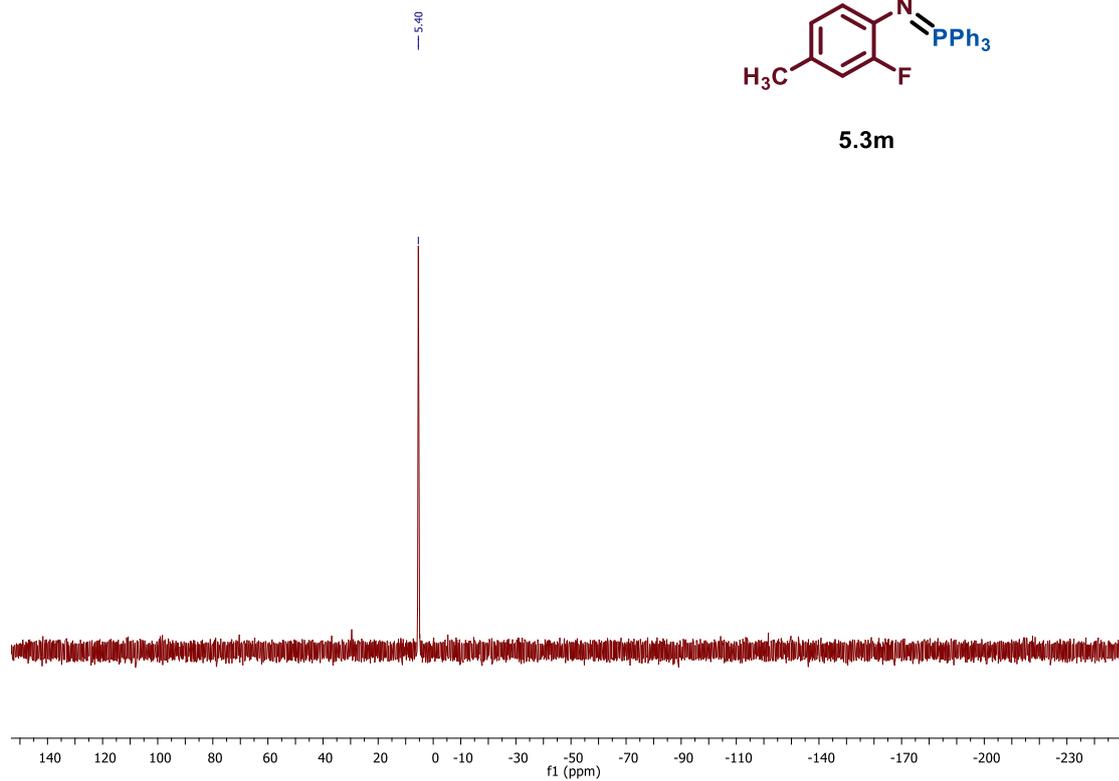
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) – 5.3m



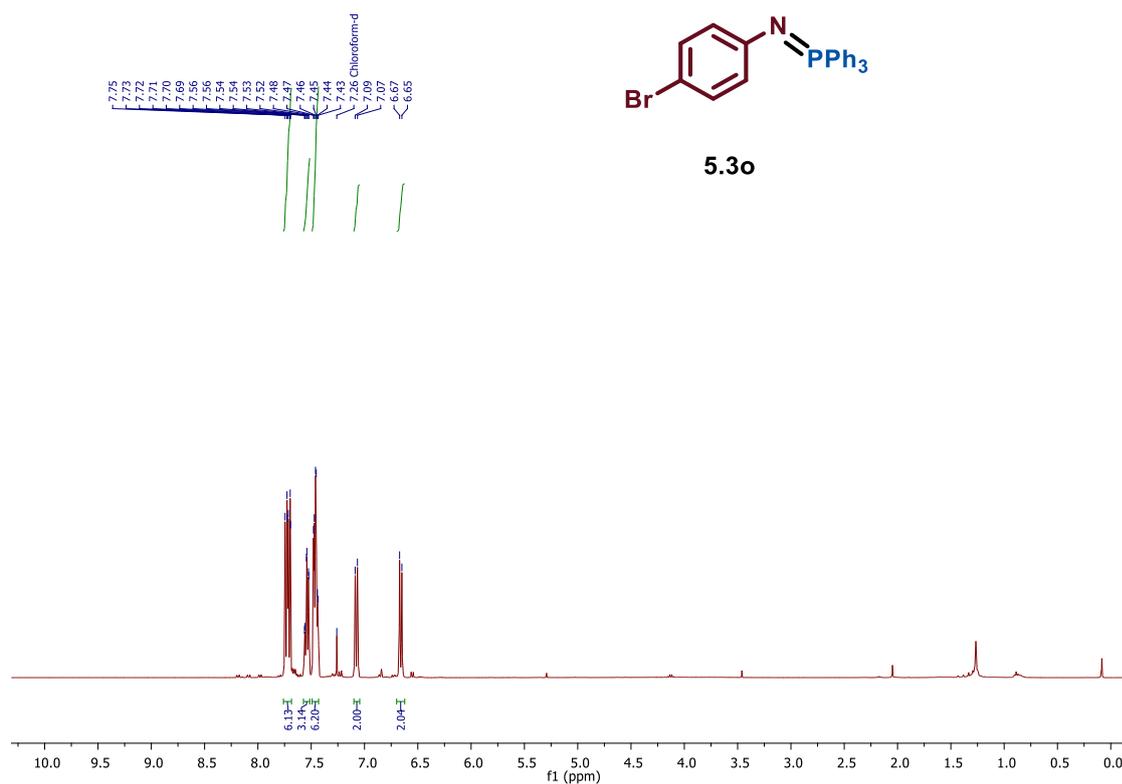
^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) – 5.3m



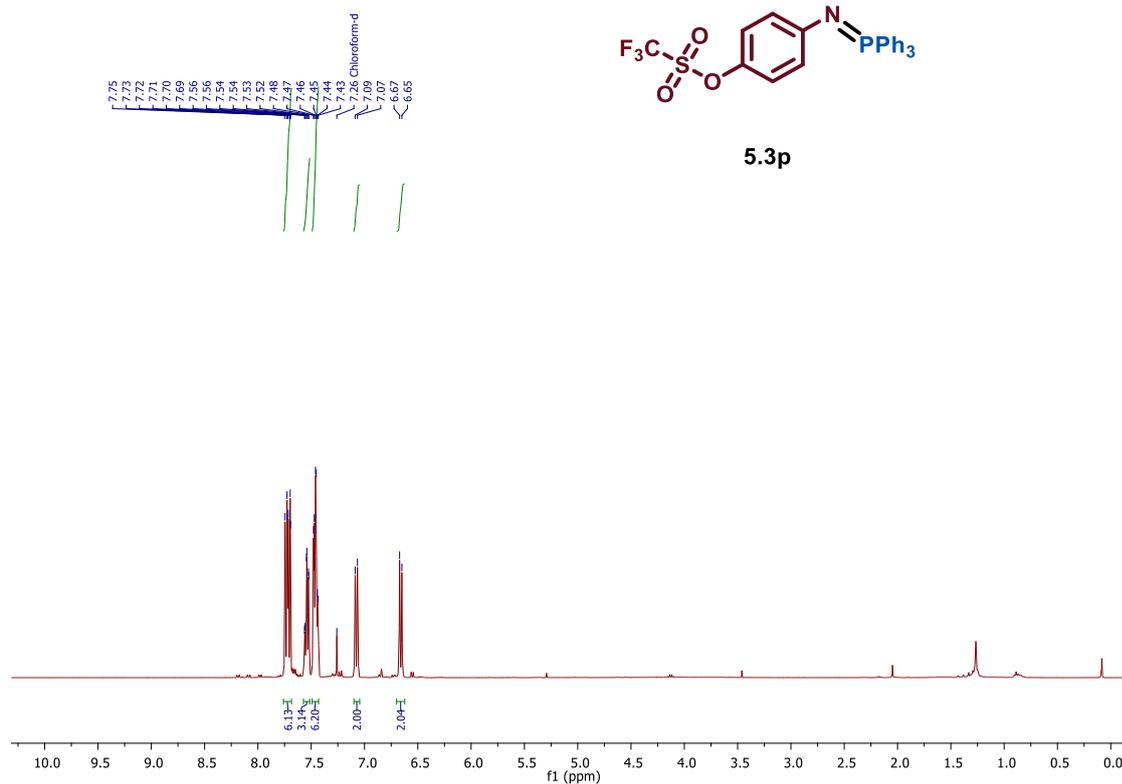
5.3m



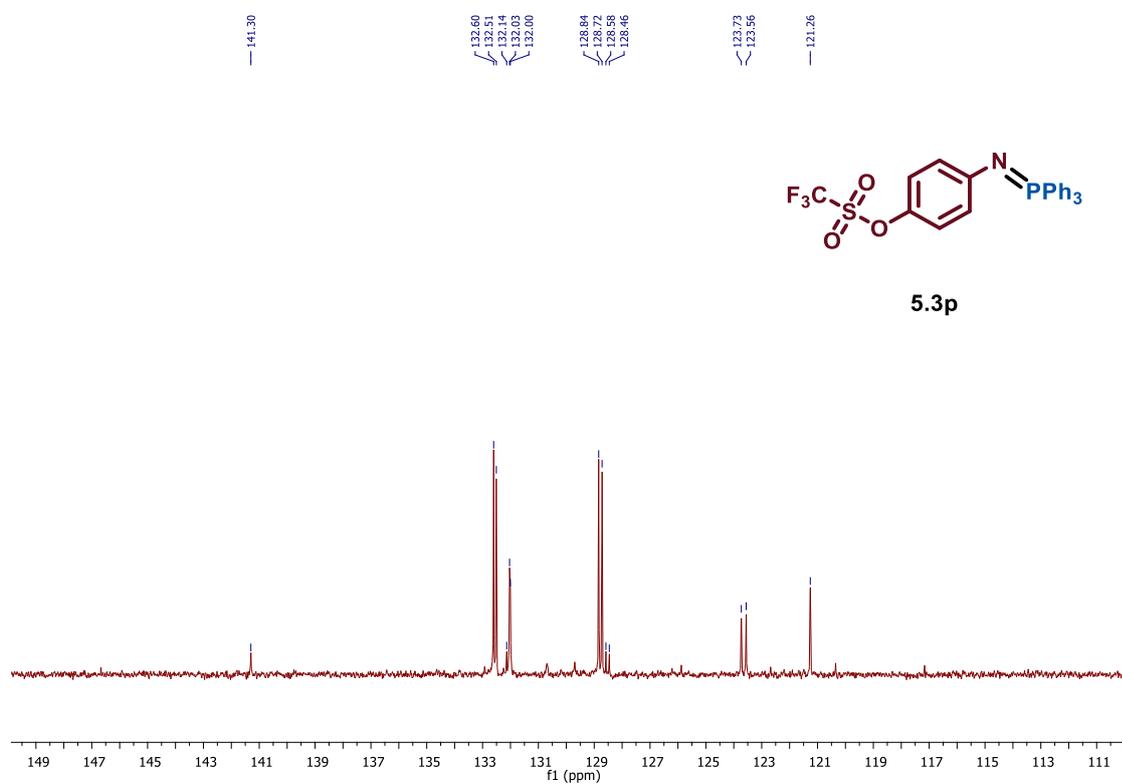
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) – **5.3o**



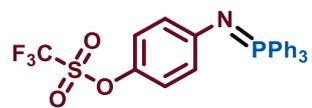
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) – 5.3p



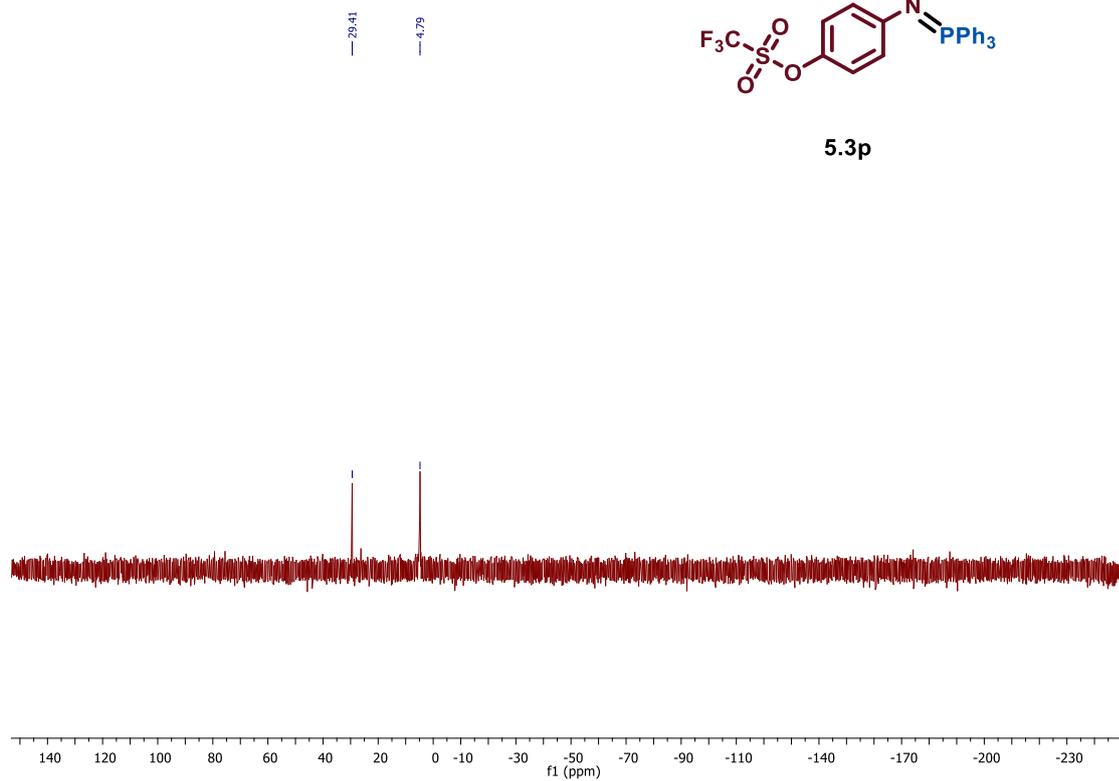
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) – 5.3p



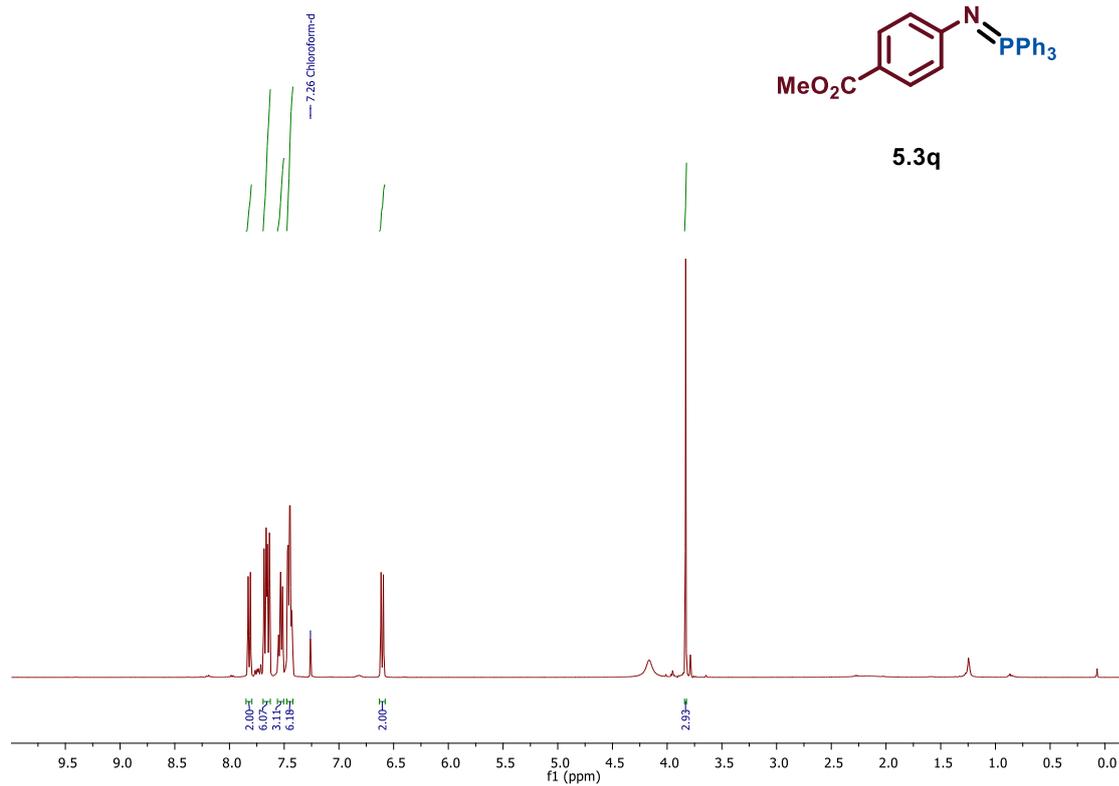
^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) – **5.3p**



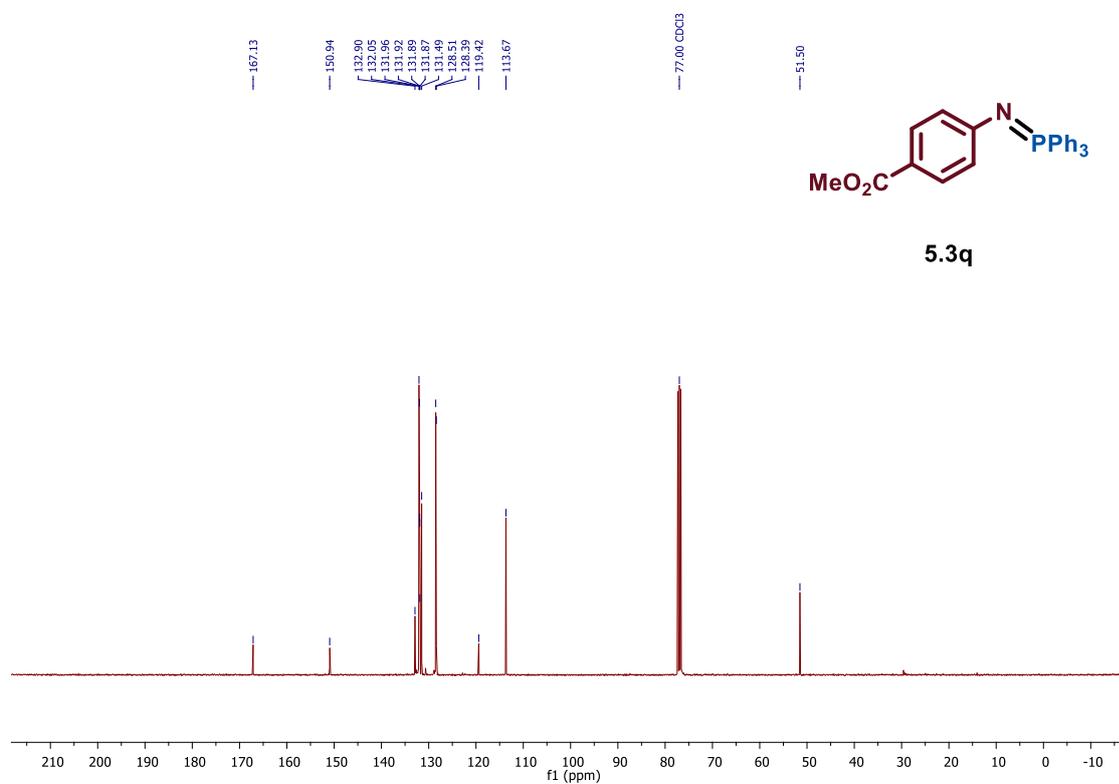
5.3p



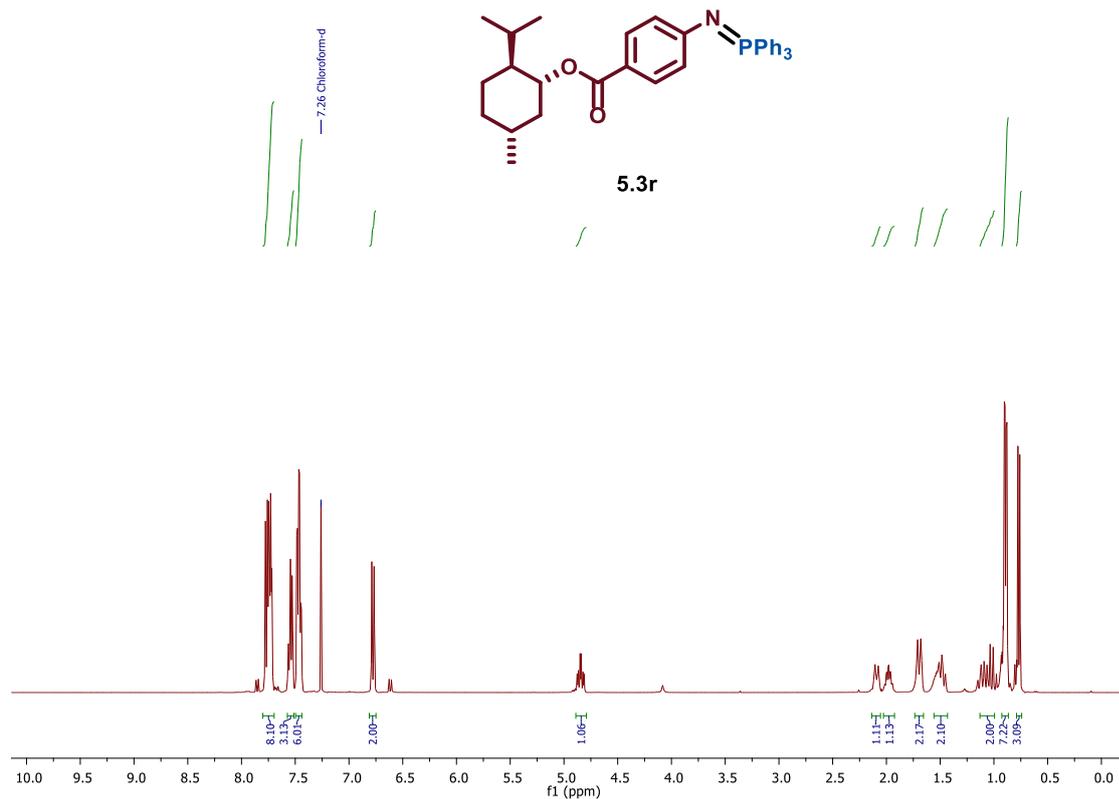
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) – **5.3q**



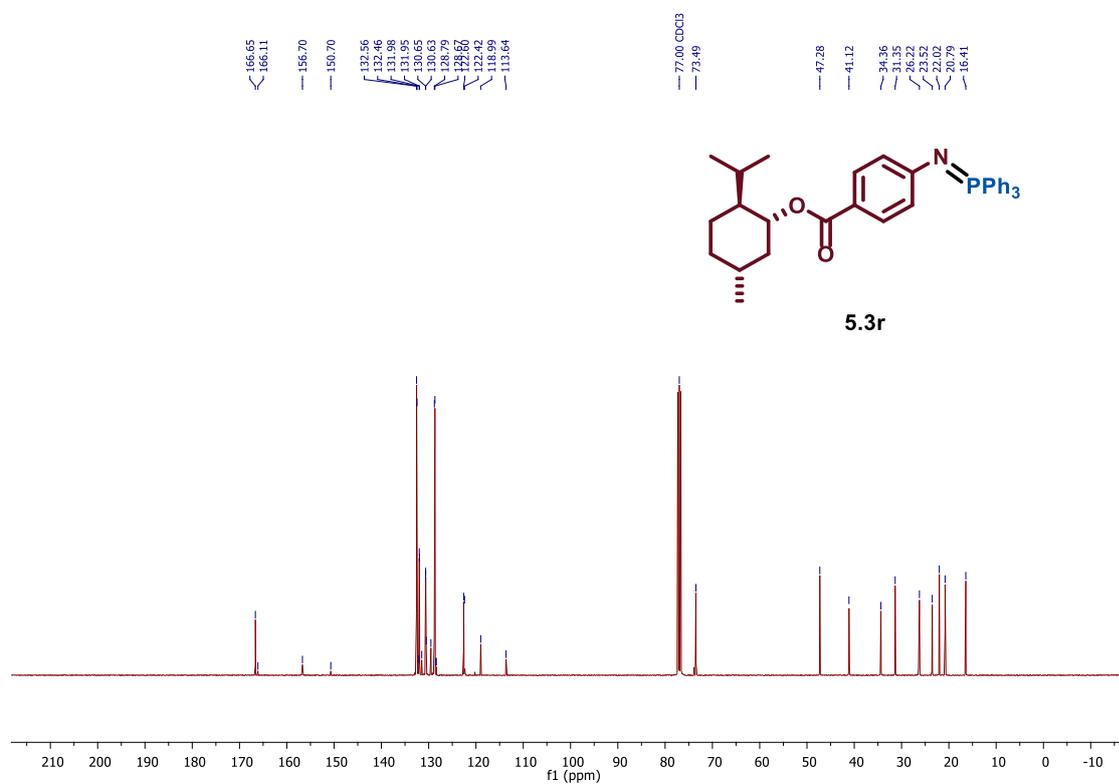
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) – **5.3q**



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) – **5.3r**

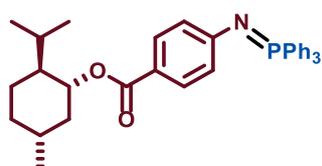


^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) – **5.3r**

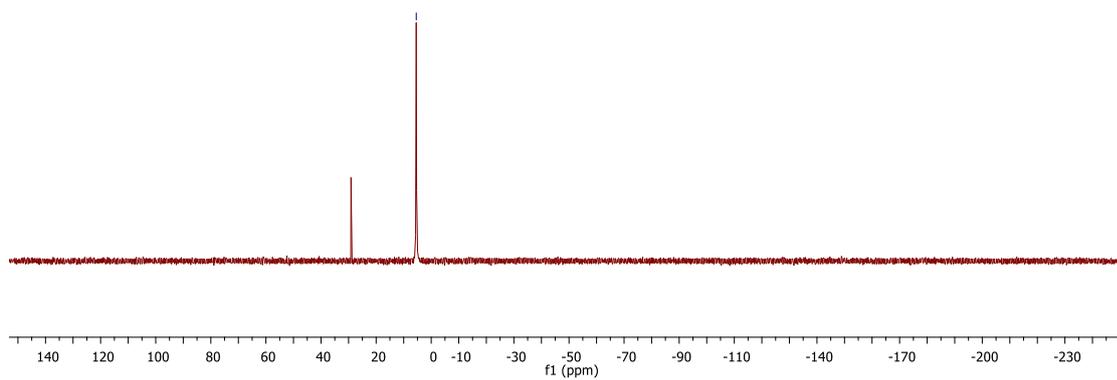


^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) – **5.3r**

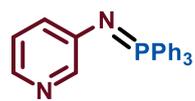
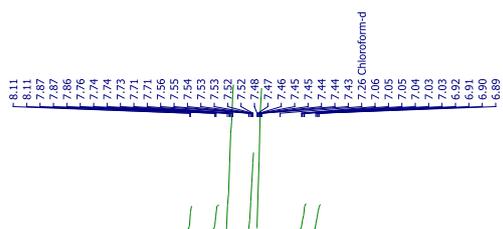
—5.43



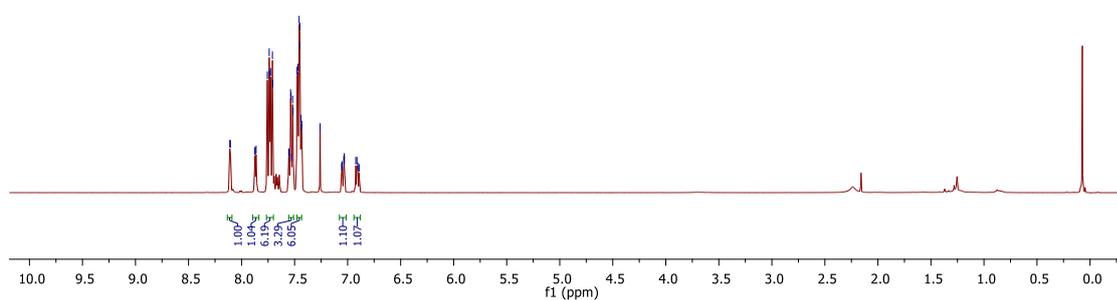
5.3r



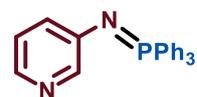
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) – 5.3t



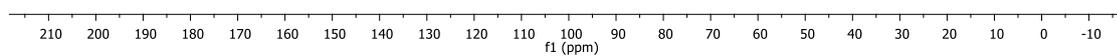
5.3t



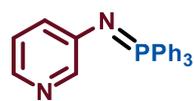
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) – 5.3t



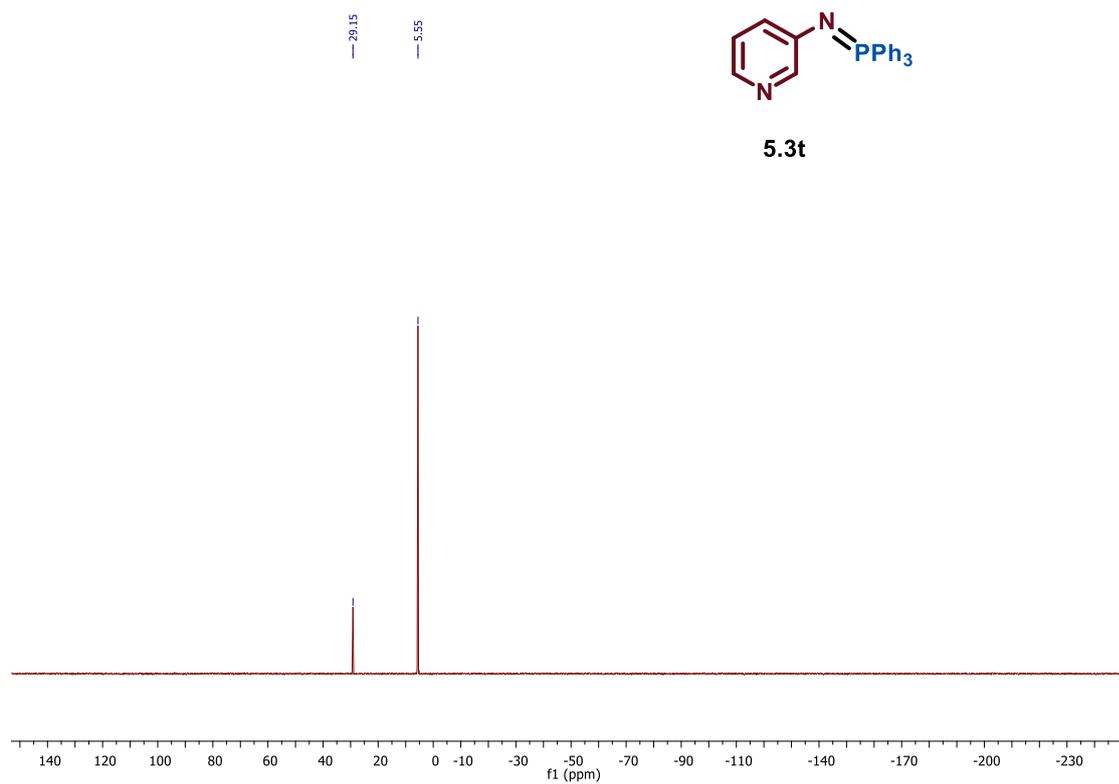
5.3t



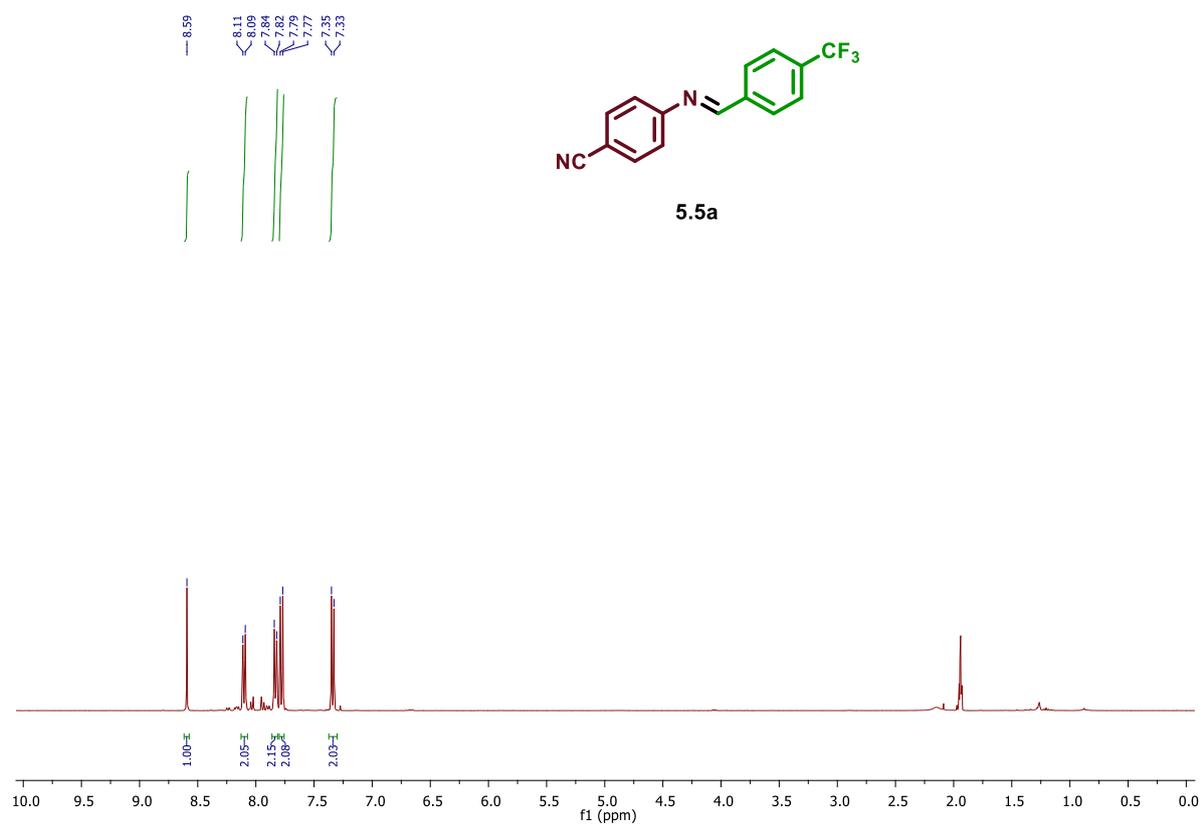
^{31}P NMR (160 MHz, CDCl_3) – **5.3t**



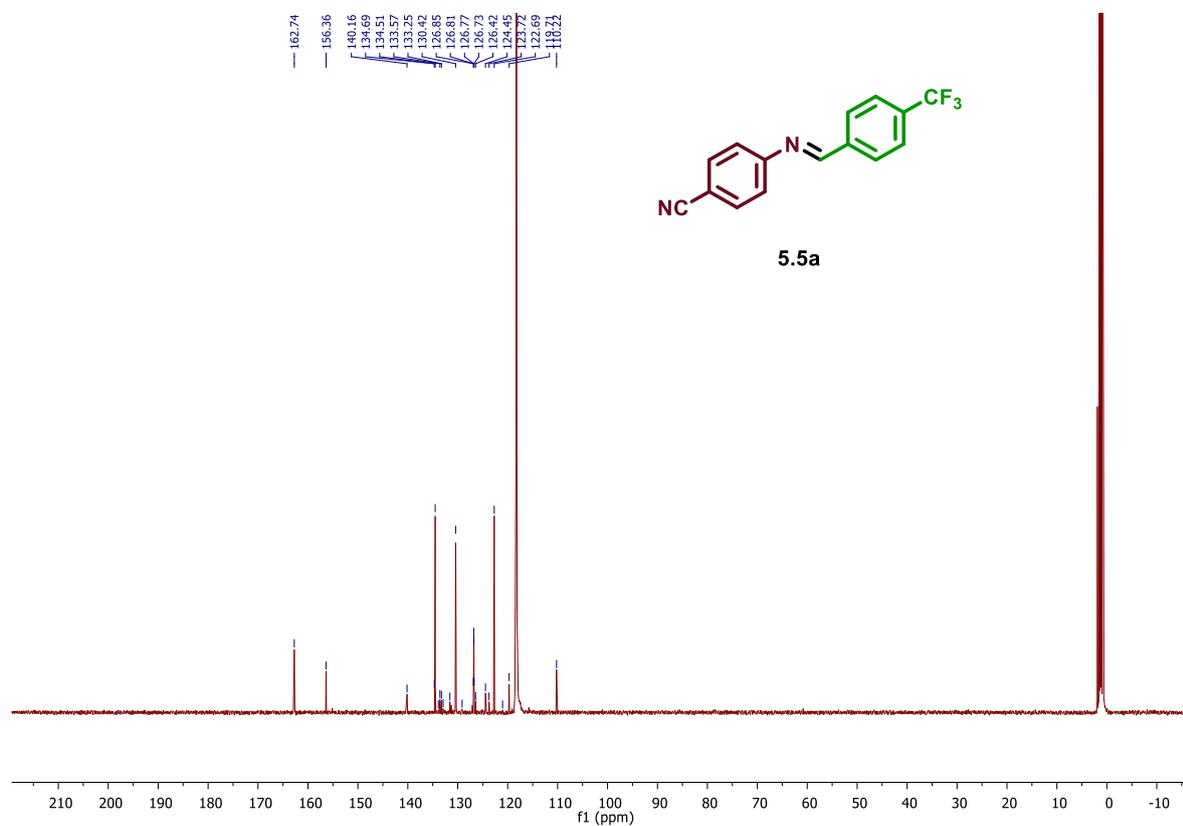
5.3t



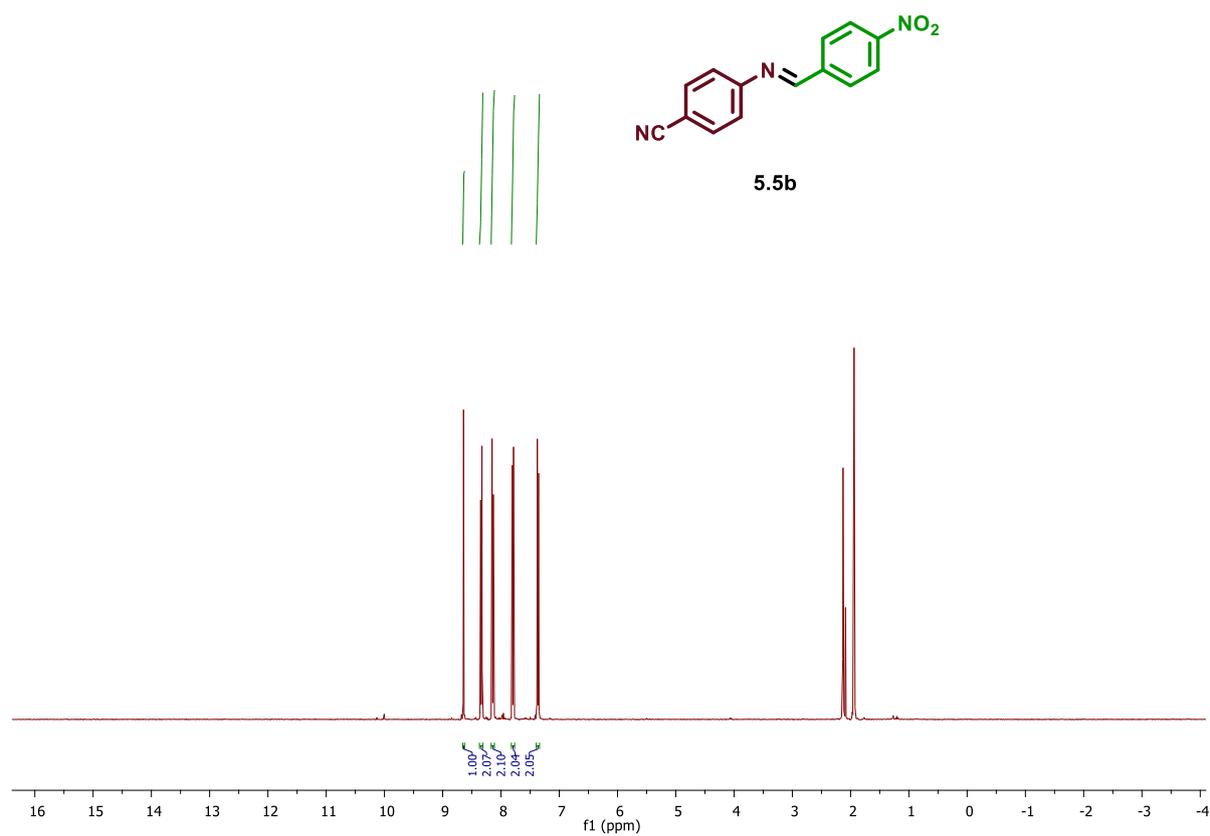
¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) – 5.5a



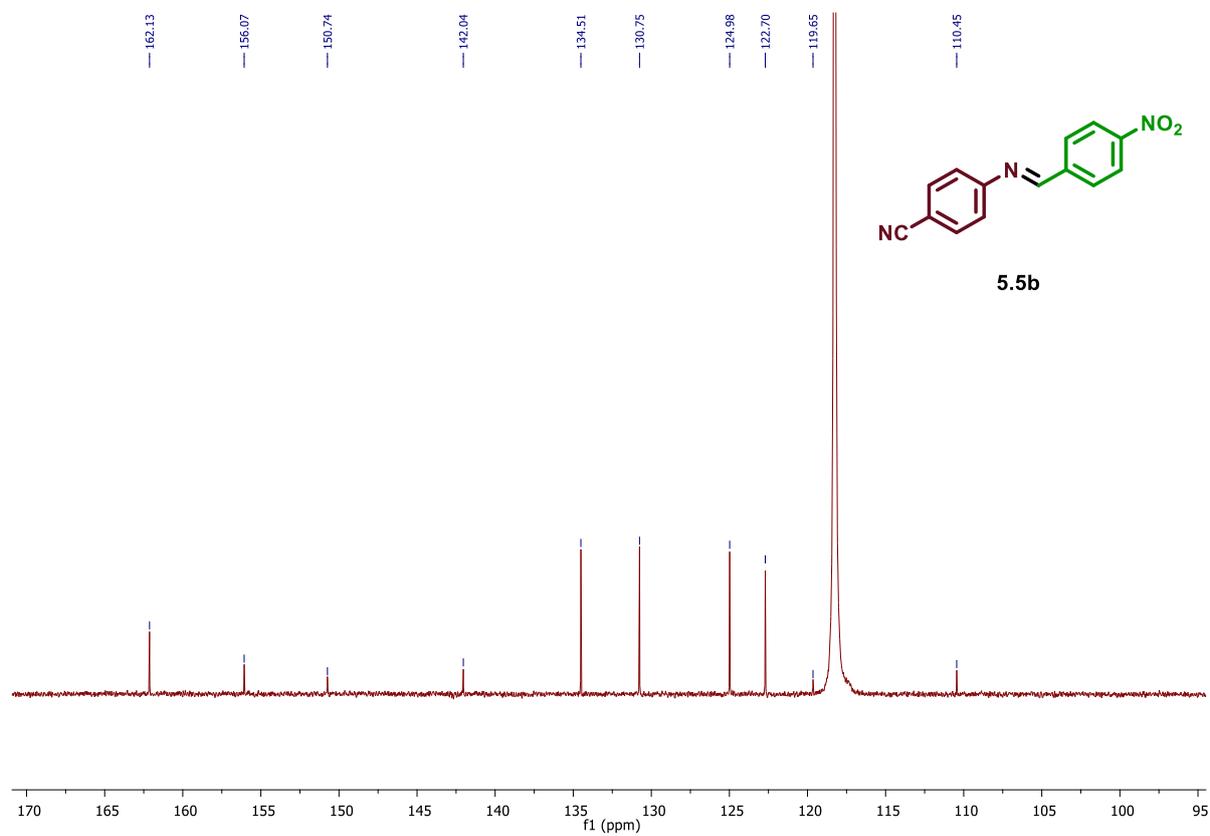
¹³C NMR (100 MHz, CD₃CN) – 5.5a



¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) – **5.5b**



¹³C NMR (100 MHz, CD₃CN) – **5.5b**



9 REFERÊNCIAS

- [1] N. E. S. Tay, D. Lehnerr, T. Rovis, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2487–2649.
- [2] R. Gutzler, M. Garg, C. R. Ast, K. Kuhnke, K. Kern, *Nat. Rev. Phys.* **2021**, *3*, 441–453.
- [3] H. D. Roth, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2011**, *10*, 1849–1853.
- [4] H. D. Roth, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1989**, *28*, 1193–1207.
- [5] O. L. Chapman, L. F. Englert, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3028–3029.
- [6] M. H. Fisch, J. H. Richards, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3029–3030.
- [7] M. D’Auria, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2019**, *18*, 2297–2362.
- [8] X. Yang, D. Wang, *ACS Appl. Energy Mater.* **2018**, *1*, 6657–6693.
- [9] Y. Su, N. J. W. Straathof, V. Hessel, T. Noël, *Chem. - A Eur. J.* **2014**, *20*, 10562–10589.
- [10] J. P. Knowles, L. D. Elliott, K. I. Booker-Milburn, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2025–2052.
- [11] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363.
- [12] M. Fagnoni, D. Dondi, D. Ravelli, A. Albini, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2725–2756.
- [13] T.-L. To, M. J. Fadul, X. Shu, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 1–9.
- [14] S. Reischauer, B. Pieber, *iScience* **2021**, *24*, 102209.
- [15] J. E. M. N. Klein, G. Knizia, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, *57*, 11913–11917.
- [16] L. Capaldo, D. Ravelli, M. Fagnoni, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1875–1924.

- [17] D. Payne, *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 392–392.
- [18] H. Kruszyna, R. Kruszyna, J. Hurst, R. P. Smith, *J. Toxicol. Environ. Health* **1980**, *6*, 757–773.
- [19] U. Bremberg, J. Eriksson-Bajtner, F. Lehmann, V. Oltner, E. Sölver, J. Wennerberg, *Org. Process Res. Dev.* **2018**, acs.oprd.8b00092.
- [20] A. F. Uchoa, K. T. de Oliveira, M. S. Baptista, A. J. Bortoluzzi, Y. Yamamoto, O. A. Serra, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8824–8832.
- [21] R. Costa e Silva, L. Oliveira da Silva, A. de Andrade Bartolomeu, T. J. Brocksom, K. T. de Oliveira, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 917–955.
- [22] V. Srivastava, P. K. Singh, A. Srivastava, P. P. Singh, *RSC Adv.* **2021**, *11*, 14251–14259.
- [23] Z. Yang, Y. Liu, K. Cao, X. Zhang, H. Jiang, J. Li, *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 771–799.
- [24] R. S. Mulliken, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 600–608.
- [25] R. S. Mulliken, *J. Phys. Chem.* **1952**, *56*, 801–822.
- [26] R. S. Mulliken, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 811–824.
- [27] G. E. M. Crisenza, D. Mazzarella, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, DOI 10.1021/jacs.0c01416.
- [28] R. Rathore, J. K. Kochi, in *Adv. Phys. Org. Chem.*, **2000**, pp. 193–318.
- [29] D. Cantacuzène, C. Wakselman, R. Dorme, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 1365–1371.
- [30] S. Sankararaman, W. A. Haney, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7824–7838.
- [31] A. D. A. Bartolomeu, R. C. Silva, T. J. Brocksom, T. Noël, K. T. De Oliveira, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 10459–10471.

- [32] L. Marzo, S. Wang, B. König, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5976–5979.
- [33] C. G. S. Lima, T. de M. Lima, M. Duarte, I. D. Jurberg, M. W. Paixão, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1389–1407.
- [34] J. Lee, B. Hong, A. Lee, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9297–9306.
- [35] G. M. F. Batista, P. P. de Castro, H. F. Dos Santos, K. T. de Oliveira, G. W. Amarante, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8598–8602.
- [36] X. Sun, W. Wang, Y. Li, J. Ma, S. Yu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4638–4641.
- [37] J. Davies, S. G. Booth, S. Essafi, R. A. W. Dryfe, D. Leonori, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 14017–14021.
- [38] J. Zhang, Y. Li, R. Xu, Y. Chen, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56*, 12619–12623.
- [39] M. Yang, T. Cao, T. Xu, S. Liao, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8673–8678.
- [40] J. Wu, P. S. Grant, X. Li, A. Noble, V. K. Aggarwal, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58*, 5697–5701.
- [41] M.-C. Fu, R. Shang, B. Zhao, B. Wang, Y. Fu, *Science (80-.)*. **2019**, *363*, 1429–1434.
- [42] I. Bosque, T. Bach, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9103–9109.
- [43] V. Quint, F. Morlet-Savary, J.-F. Lohier, J. Lalevée, A.-C. Gaumont, S. Lakhdar, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7436–7441.
- [44] G. E. M. Crisenza, D. Mazzarella, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5461–5476.
- [45] E. de Pedro Beato, D. Spinnato, W. Zhou, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 12304–12314.
- [46] W. Zhou, S. Wu, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 8914–8919.
- [47] S. R. Kandukuri, A. Bahamonde, I. Chatterjee, I. D. Jurberg, E. C.

- Escudero-Adán, P. Melchiorre, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 1485–1489.
- [48] C. Kingston, M. D. Palkowitz, Y. Takahira, J. C. Vantourout, B. K. Peters, Y. Kawamata, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 72–83.
- [49] M. Yan, Y. Kawamata, P. S. Baran, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230–13319.
- [50] R. H. Verschueren, W. M. De Borggraeve, *Molecules* **2019**, *24*, 2122.
- [51] N. Sbei, T. Hardwick, N. Ahmed, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2021**, *9*, 6148–6169.
- [52] M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P. H. Seeberger, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796–11893.
- [53] D. Cambié, C. Bottecchia, N. J. W. Straathof, V. Hessel, T. Noël, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10276–10341.
- [54] N. J. W. Straathof, S. E. Cramer, V. Hessel, T. Noël, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55*, 15549–15553.
- [55] E. M. F. Billaud, E. Shahbazali, M. Ahamed, F. Cleeren, T. Noël, M. Koole, A. Verbruggen, V. Hessel, G. Bormans, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1251–1258.
- [56] F. Lima, M. A. Kabeshov, D. N. Tran, C. Battilocchio, J. Sedelmeier, G. Sedelmeier, B. Schenkel, S. V. Ley, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55*, 14085–14089.
- [57] V. D. Pinho, R. O. M. A. de Souza, L. S. M. Miranda, *Rev. Virtual Química* **2015**, *7*, 144–164.
- [58] K. F. Jensen, *Chem. Eng. Sci.* **2001**, *56*, 293–303.
- [59] D. L. Hughes, *Org. Process Res. Dev.* **2018**, acs.oprd.7b00363.
- [60] P. B. Cranwell, M. O'Brien, D. L. Browne, P. Koos, A. Polyzos, M. Peña-López, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5774.

- [61] C. J. Mallia, I. R. Baxendale, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 327–360.
- [62] J. Lugin, E. Ciarlo, A. Santos, G. Grandmaison, I. Dos Santos, D. Le Roy, T. Roger, *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.* **2013**, *1833*, 1498–1510.
- [63] R. Saito, M. Tokita, K. Uda, C. Ishikawa, M. Satoh, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3019–3026.
- [64] D. Xue, Z. H. Jia, C. J. Zhao, Y. Y. Zhang, C. Wang, J. Xiao, *Chem. - A Eur. J.* **2014**, *20*, 2960–2965.
- [65] I. Ghosh, L. Marzo, A. Das, R. Shaikh, B. König, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1566–1577.
- [66] I. Hyodo, M. Tobisu, N. Chatani, *Chem. - An Asian J.* **2012**, *7*, 1357–1365.
- [67] F. Minisci, R. Bernardi, F. Bertini, R. Galli, M. Perchinnamo, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3575–3579.
- [68] I. B. Seiple, S. Su, R. a Rodriguez, R. Gianatassio, Y. Fujiwara, A. L. Sobel, P. S. Baran, *Jacs* **2010**, *132*, 13194–13196.
- [69] A. de A. Bartolomeu, R. C. Silva, T. J. Brocksom, T. Noël, K. T. de Oliveira, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 10459–10471.
- [70] D. Prasad Hari, T. Hering, B. König, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53*, 725–728.
- [71] N. Oger, E. Le Grogneec, F.-X. Felpin, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 590–614.
- [72] M. Sheng, D. Frurip, D. Gorman, *J. Loss Prev. Process Ind.* **2015**, *38*, 114–118.
- [73] M. Khademalrasool, M. Farbod, M. D. Talebzadeh, *J. Sci. Adv. Mater. Devices* **2016**, *1*, 382–387.
- [74] T. R. Blum, Y. Zhu, S. A. Nordeen, T. P. Yoon, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2014**, *53*, 11056–11059.

- [75] A. A. Bartolomeu, R. C. Silva, T. J. Brocksom, T. Noël, **n.d.**, 70.
- [76] I. B. Seiple, S. Su, R. A. Rodriguez, R. Gianatassio, Y. Fujiwara, A. L. Sobel, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13194–13196.
- [77] M. Tišler, B. Stanovnik, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1968**, *9*, 211–320.
- [78] B. König, *Chemical Photocatalysis*, DE GRUYTER, Berlin, Boston, **2013**.
- [79] J. Lee, B. Hong, A. Lee, *J. Org. Chem.* **2019**, acs.joc.9b00557.
- [80] C. G. S. Lima, T. D. M. Lima, M. Duarte, I. D. Jurberg, M. W. Paixão, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1389–1407.
- [81] A. A. N. de Souza, N. S. Silva, A. V. Müller, A. S. Polo, T. J. Brocksom, K. T. de Oliveira, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15077–15086.
- [82] A. D. A. Bartolomeu, R. C. Silva, T. J. Brocksom, T. Noël, K. T. De Oliveira, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 10459–10471.
- [83] D. P. Hari, T. Hering, B. König, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5334–5337.
- [84] R. C. Silva, L. F. Villela, T. J. Brocksom, K. T. de Oliveira, *RSC Adv.* **2020**, *10*, 31115–31122.
- [85] J. B. Epp, A. L. Alexander, T. W. Balko, A. M. Buysse, W. K. Brewster, K. Bryan, J. F. Daeuble, S. C. Fields, R. E. Gast, R. A. Green, N. M. Irvine, W. C. Lo, C. T. Lowe, J. M. Renga, J. S. Richburg, J. M. Ruiz, N. M. Satchivi, P. R. Schmitzer, T. L. Siddall, J. D. Webster, M. R. Weimer, G. T. Whiteker, C. N. Yerkes, *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 362–371.
- [86] Y. Ogawa, E. Tokunaga, O. Kobayashi, K. Hirai, N. Shibata, *iScience* **2020**, *23*, DOI 10.1016/j.isci. 2020.101467.
- [87] E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.
- [88] Y. Ling, Z.-Y. Hao, D. Liang, C.-L. Zhang, Y.-F. Liu, Y. Wang, *Drug Des. Devel. Ther.* **2021**, *Volume 15*, 4289–4338.

- [89] F. O'Hara, D. G. Blackmond, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12122–12134.
- [90] J. P. Markham, B. Wang, E. D. Stevens, S. C. Burris, Y. Deng, *Chem. – A Eur. J.* **2019**, *25*, 6638–6644.
- [91] R. S. J. Proctor, P. Chuentragool, A. C. Colgan, R. J. Phipps, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 4928–4934.
- [92] A. C. Colgan, R. S. J. Proctor, D. C. Gibson, P. Chuentragool, A. S. K. Lahdenperä, K. Ermanis, R. J. Phipps, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2022**, *61*, DOI 10.1002/anie.202200266.
- [93] W. Lee, S. Jung, M. Kim, S. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 3003–3012.
- [94] J. Choi, G. Laudadio, E. Godineau, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 11927–11933.
- [95] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms*, **2007**.
- [96] L. Zhang, B. Pfund, O. S. Wenger, X. Hu, *Angew. Chemie* **2022**, *134*, DOI 10.1002/ange.202202649.
- [97] L. Weber, K. Illgen, M. Almstetter, *Synlett* **1999**, *1999*, 366–374.
- [98] A. McNally, C. K. Prier, D. W. C. MacMillan, *Science (80-.)*. **2011**, *334*, 1114–1117.
- [99] J. M. Granda, L. Donina, V. Dragone, D.-L. Long, L. Cronin, *Nature* **2018**, *559*, 377–381.
- [100] D. W. Robbins, J. F. Hartwig, *Science (80-.)*. **2011**, *333*, 1423–1427.
- [101] K. Troshin, J. F. Hartwig, *Science (80-.)*. **2017**, *357*, 175–181.
- [102] L. Marzo, S. Wang, B. König, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5976–5979.

- [103] D. Xue, Z.-H. Jia, C.-J. Zhao, Y.-Y. Zhang, C. Wang, J. Xiao, *Chem. - A Eur. J.* **2014**, *20*, 2960–2965.
- [104] R. C. Silva, L. F. Villela, T. J. Brocksom, K. T. de Oliveira, *RSC Adv.* **2020**, *10*, 31115–31122.
- [105] E. Arceo, I. D. Jurberg, A. Álvarez-Fernández, P. Melchiorre, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 750–756.
- [106] Ł. Woźniak, J. J. Murphy, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5678–5681.
- [107] J. Zhang, Y. Li, R. Xu, Y. Chen, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56*, 12619–12623.
- [108] D. Merkel, E. Brinkmann, J. C. Kämmer, M. Köhler, D. Wiens, K.-M. Derwahl, *J. Ultrasound Med.* **2015**, *34*, 1529–1534.
- [109] F. Pereira, E. Pereira-Filho, *Quim. Nova* **2018**, *2018*, 1061–1071.
- [110] Y. Zheng, H. Zheng, T. Li, W. Wei, *ChemSusChem* **2021**, *14*, 5340–5358.
- [111] Y. Zhao, W. Xia, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 2591–2608.
- [112] A. Y. Sukhorukov, *Front. Chem.* **2020**, *8*, 2887–2939.
- [113] S. Wang, T. Li, C. Gu, J. Han, C.-G. Zhao, C. Zhu, H. Tan, J. Xie, *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 2432.
- [114] Y. Gao, S. Yang, Y. Huo, X. Hu, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3971–3986.
- [115] G. Li, S. P. Miller, A. T. Radosevich, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 14464–14469.
- [116] G. Li, Y. Kanda, S. Y. Hong, A. T. Radosevich, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 8242–8248.
- [117] F. Palacios, D. Aparicio, J. García, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1647–1656.

- [118] D. Kühnau, I. Thomsen, K. A. Jørgensen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1167–1170.
- [119] C. Patel, M. Mohnike, M. C. Hilton, A. McNally, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2607–2610.
- [120] U. S. Ismailani, M. Munch, B. A. Mair, B. H. Rotstein, *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 5266–5269.
- [121] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635–646.
- [122] F. Palacios, C. Alonso, D. Aparicio, G. Rubiales, J. M. de los Santos, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 523–575.
- [123] J. E. Leffler, R. D. Temple, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5235–5246.
- [124] O. A. Omran, S. M. Sayed, M. A. Raslan, *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 1103–1108.
- [125] M. Adib, E. Sheikhi, A. Deljoush, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4137–4140.
- [126] I. Yavari, M. Adib, L. Hojabri, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7213–7219.
- [127] H. J. Bestmann, F. Seng, *Angew. Chemie* **1963**, *75*, 475–475.
- [128] M. Trynieszewski, R. Bujok, P. Cmoch, R. Gańczarczyk, I. Kulszewicz-Bajer, Z. Wróbel, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2277–2286.
- [129] E. Łukasik, Z. Wróbel, *Synlett* **2013**, *25*, 217–220.
- [130] E. Łukasik, Z. Wróbel, *Heteroat. Chem.* **2016**, *27*, 372–380.
- [131] E. Łukasik, Z. Wróbel, *Synlett* **2013**, *25*, 217–220.
- [132] C. Li, Y. Kawamata, H. Nakamura, J. C. Vantourout, Z. Liu, Q. Hou, D. Bao, J. T. Starr, J. Chen, M. Yan, P. S. Baran, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56*, 13088–13093.
- [133] G. Laudadio, E. Bampoutsis, C. Schotten, L. Struik, S. Govaerts, D. L. Browne, T. Noël, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5664–5668.

- [134] T. Wirtanen, E. Rodrigo, S. R. Waldvogel, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2088–2101.
- [135] J. Squella, S. Bollo, L. Nunez-Vergara, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 565–581.
- [136] J. A. Caram, E. J. Vasini, *Electrochim. Acta* **1994**, *39*, 2395–2400.
- [137] W. A. Henderson, C. A. Streuli, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5791–5794.
- [138] G. Schiavon, S. Zecchin, G. Cogoni, G. Bontempelli, *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1973**, *48*, 425–431.
- [139] S. Carosso, M. J. Miller, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7445–7468.
- [140] K. K. D. R. Viswanadham, M. Prathap Reddy, P. Sathyanarayana, O. Ravi, R. Kant, S. R. Bathula, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13517–13520.
- [141] M. Shigeno, Y. Kai, T. Yamada, K. Hayashi, K. Nozawa-Kumada, C. Denneval, Y. Kondo, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 2082–2086.
- [142] Z. Ma, J. M. Bobbitt, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6110–6114.
- [143] P. P. Singh, S. K. Aithagani, M. Yadav, V. P. Singh, R. A. Vishwakarma, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2639–2648.
- [144] L. Fu, X. Cao, J. Wan, Y. Liu, *Chinese J. Chem.* **2020**, *38*, 254–258.
- [145] M. Li, R. Hua, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1478–1481.
- [146] L. S. Liebeskind, J. Srogl, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 979–981.
- [147] T. Markovic, P. R. D. Murray, B. N. Rocke, A. Shavnya, D. C. Blakemore, M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15916–15923.
- [148] X. Zheng, B. Song, B. Xu, *European J. Org. Chem.* **2010**, 4376–4380.
- [149] T. Sasada, F. Kobayashi, N. Sakai, T. Konakahara, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2161–2164.
- [150] M. Balkenhohl, H. Jangra, T. Lenz, M. Ebeling, H. Zipse, K.

- Karaghiosoff, P. Knochel, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, *58*, 9244–9247.
- [151] Q. Chen, T. Leñon, P. Knochel, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53*, 8746–8750.
- [152] G. A. Molander, O. A. Argintaru, I. Aron, S. D. Dreher, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5783–5785.
- [153] T. Hoshikawa, M. Inoue, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3118.
- [154] J. A. Bristol, R. Brambilla, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1889–1891.
- [155] L. Gao, G. Wang, J. Cao, H. Chen, Y. Gu, X. Liu, X. Cheng, J. Ma, S. Li, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 10142–10151.
- [156] S. Ohmiya, M. Tsuji, K. Higashiyama, T. Yamauchi, H. Kubo, *Heterocycles* **2001**, *54*, 1027.
- [157] E. M. Briggs, G. W. Brown, J. Jiricny, M. F. Meidine, *Synthesis (Stuttg.)* **1980**, *1980*, 295–296.