

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

**“ARILSULFONILAÇÃO TRI COMPONENTE DE 2,3-
DIIDROFURANO E ÉSTERES VINÍLICOS VIA CATÁLISE
DUAL NÍQUEL/FOTORREDOX”**

Lucas Valentini Bosi Loss Pugnali*

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

Orientador: Prof. Dr. Márcio Weber Paixão

* bolsista FAPESP: 2020/09353-7

**São Carlos - SP
2022**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

Folha de Aprovação

Defesa de Dissertação de Mestrado do candidato Lucas Valentin Bosi Loss Pugnall, realizada em 29/03/2022.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Márcio Weber Paixão (UFSCar)

Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab (UFSCar)

Prof. Dr. Joel Savi dos Reis (UFF)

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

Agradecimentos

A minha família, pelo incentivo e suporte para a conclusão de mais uma etapa acadêmica.

Ao Prof. Márcio, pela orientação.

Ao Dr. José Thiago e à doutoranda Kimberly, pelo apoio no desenvolvimento deste projeto de pesquisa.

Aos amigos e colegas do MWP group e da UFSCar.

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

À CNPQ, CAPES e em especial à FAPESP (2020/09353-7) pelo fomento à pesquisa em nosso laboratório.

À UFSCar e ao Departamento de Química.

Lista de tabelas

TABELA 3.1 - Estudo de otimização para a arilsulfonilação multicomponente de 2,3-diidrofuranos via catálise dual Ni/Fotorredox.....	25
TABELA 3.2 - Estudo de otimização para a arilsulfonilação multicomponente de ésteres vinílicos via catálise dual Ni/Fotorredox.....	38

Lista de figuras

FIGURA 1.1 - Representação geral da difuncionalização de alcenos catalisada por complexos de metais de transição.....	1
FIGURA 1.2 - Representação geral do mecanismo reacional para a difuncionalização de alcenos catalisada por complexos de metais de transição.....	2
FIGURA 1.3. Exemplo de difuncionalização intramolecular de alcenos catalisada por metais de transição.....	3
FIGURA 1.4. Exemplo de difuncionalização tri componente de alcenos não estabilizados catalisada por metais de transição empregando um grupo dirigente.....	5
FIGURA 1.5 - Representação geral da difuncionalização de alcenos catalisada por complexos de metais de transição sob condições redutivas.....	7
FIGURA 1.6 - Representação geral do mecanismo reacional para a difuncionalização de alcenos catalisada por complexos de metais de transição.....	7
FIGURA 1.7 - Comparação da reatividade dos complexos de níquel e paládio.....	9
FIGURA 1.8 – Exemplo de alquil-arilação redutiva de alcenos catalisada por metal de transição.....	10
FIGURA 1.9 – Exemplo de acilperfluoro-alquilação redutiva de alcenos catalisada por metal de transição.....	11
FIGURA 1.10 - Representação geral da difuncionalização de alcenos catalisada por sistemas metalafotorredox.....	12
FIGURA 1.11 - Exemplos de diferentes precursores radiculares já empregados no contexto da difuncionalização de alcenos metalafotorredox.....	13
FIGURA 1.12 - Representação geral do processo de excitação do fotocatalisador $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{+2}$	14
FIGURA 1.13 - Representação geral dos processos bi moleculares envolvendo fotocatalisadores.....	15
FIGURA 1.14 - Modelo geral mecanismo difuncionalização de alcenos dual catalisadas.....	16
FIGURA 1.15 - Exemplo selecionado de dicarbofuncionalização de alcenos dual catalisada.....	18
FIGURA 1.16 – Metodologia reportada por Rueping para a arilsulfonilação tri componente de 1,6-dienos <i>dual</i> Ni/fotorredox catalisada.....	19

FIGURA 1.17 – Metodologia reportada por Nevado para a arilsulfonilação tri componente de alcenos <i>dual</i> Ni/fotorredox catalisada.....	20
FIGURA 1.18 – (a) Relevância e aplicações das moléculas sulfoniladas nas indústrias farmacêutica e agroquímica. (b) Obtenção de duplas ligações por processos dessulfonilativos. (c) aplicação de sulfonas como pseudo-haletos em reações de acoplamento cruzado.....	22
FIGURA 3.1 – Espectro de ¹ H RMN para o composto 4a	29
FIGURA 3.2 – Espectro de ¹³ C RMN para o composto 4a	30
FIGURA 3.3 – Estrutura do composto 4a determinada através de difração de raio-X de monocristal.....	31
FIGURA 3.4 - Avaliação do escopo de brometos (hetero)arílicos na arilsulfonilação tricomponente de 2,3-diidrofuranos <i>via</i> catálise <i>dual</i> Ni/fotorredox.....	32
FIGURA 3.5 - Avaliação do escopo de brometos derivados de produtos naturais, drogas e aminoácidos na arilsulfonilação tricomponente de 2,3-diidrofuranos <i>via</i> catálise <i>dual</i> Ni/fotorredox.....	34
FIGURA 3.6 - Avaliação do escopo de sulfinatos de sódio na arilsulfonilação tricomponente de 2,3-diidrofuranos <i>via</i> catálise <i>dual</i> Ni/fotorredox.....	35
FIGURA 3.7 - Variação simultânea do brometo de (hétero)aríla e do sulfinato de sódio na arilsulfonilação tri componente do 2,3-diidrofurano.....	36
FIGURA 3.8 - Escopo de vinil éteres e ésteres na arilsulfonilação tricomponente <i>via</i> catálise <i>dual</i> Ni/fotorredox.....	37
FIGURA 3.9 - Escopo de vinil ésteres na arilsulfonilação tricomponente <i>via</i> catálise <i>dual</i> Ni/fotorredox.....	40
FIGURA 3.10 – Mecanismo plausível para a Arilsulfonilação tricomponente de 2,3-diidrofurano e vinil ésteres <i>via</i> catálise <i>dual</i> Ni/fotorredox.....	41
FIGURA 3.11 – Arilsulfonilação tri componente do 2,3-diidrofurano em larga escala.....	42
FIGURA 6.1 – Representação geral da síntese de sulfinatos de sódio a partir dos respectivos cloretos de sulfonila.....	49
FIGURA 6.2 – Representação geral da síntese de brometos derivados de fármacos e produtos naturais.....	51

Resumo

ARILSULFONILAÇÃO TRI COMPONENTE DE 2,3-DIIDROFURANO E ÉSTERES VINÍLICOS VIA CATÁLISE *DUAL* NÍQUEL/FOTORREDOX

A busca por metodologias sintéticas alinhadas aos ideais de sustentabilidade, cada vez mais necessária no contexto global no qual nos inserimos, ocasionou num grande esforço dos químicos sintéticos voltado ao desenvolvimento metodologias fotocatalíticas aplicadas à diversas transformações. Ainda, o desenvolvimento de novas metodologias de acoplamento cruzado tem permanecido no foco da academia desde a publicação dos trabalhos seminais na área, que resultaram no prêmio Nobel de química para Heck, Negishi e Suzuki no ano de 2010. Nos últimos anos, diversos grupos de pesquisa trabalharam em prol da combinação de ambas metodologias, culminando no desenvolvimento de sistemas denominado metalafotorredox. Tal combinação se mostra interessante por ser capaz de combinar ambos os ciclos catalíticos de forma sinérgica, atenuando suas principais desvantagens individuais bem como abrindo caminho para novas reatividades, inalcançáveis por ambas as metodologias isoladas. Dentro das inúmeras aplicações desses sistemas, a difuncionalização intermolecular de alcenos vem sendo bastante explorada nos últimos anos. Nesse sentido, no presente trabalho, realizou-se o desenvolvimento de uma metodologia de arilsulfonilação de 2,3-diidrofurano e vinil ésteres *via* catálise *dual* Ni/fotorredox. Pelo emprego da metodologia desenvolvida, 35 exemplos de tetraidrofuranos arilsulfonilados puderam ser obtidos com rendimentos de até 95% além de 3 exemplos oriundos da arilsulfonilação de ésteres vinílicos.

Abstract

TRICOMPONENT ARYLSULFONYLATION OF 2,3-DIHYDROFURAN AND VINYL ESTERS DUAL NICKEL/PHOTOREDOX CATALYZED

The pursuit of synthetic protocols aligned to sustainability goals, increasingly necessary in the global context in which we operate, caused a great effort by synthetic chemists to develop photocatalytic methodologies applied to different transformations. Moreover, the development of novel cross-coupling protocols has remained in the academia focus since seminal reports in this field, which rendered the 2010 chemistry Nobel prize for Heck, Negishi and Suzuki. In the past few years, many research groups worked in order to combine both methods, which led to development of systems we now call metallaphotoredox. Such combination is highly interesting once it can merge both catalytical cycles in a synergistic way, mitigating their main individual disadvantages as well as paving the way for new reactivities, unreachable by both methodologies alone. Among its numerous applications, intermolecular alkene difunctionalization has been widely explored in recent years. In this context, in this work the development of a new strategy for tricomponent arylsulfonylation of 2,3-dihydrofuran and vinyl esters via dual Ni/photoredox catalysis took place. Employment of the developed protocol led to 35 examples of arylsulfonylated tetrahydrofuran scaffolds with yields up to 95% and 3 examples of arylsulfonylated vinyl esters.

Sumário

1 – INTRODUÇÃO	1
1.1- Difuncionalização de alcenos catalisada por complexos de metais de transição	1
1.2 - Difuncionalização de alcenos sob condições redutivas	6
1.3 - Difuncionalização de alcenos via catálise metalafotorredox	12
1.3.1 - Processos fotocatalíticos	13
1.3.2 - Combinação sinérgica dos ciclos catalíticos	16
1.3.3 - Exemplos de DFA <i>dual</i> catalisadas	17
1.3.4 - Relevância dos compostos sulfonilados	21
2 – OBJETIVOS	23
2.1 - Objetivo geral	23
2.2 - Objetivos específicos	23
3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
3.1 – Arilsulfonilação de 2,3-diidrofuranos	25
3.2 – Caracterização dos tetraidrofuranos 2,3-arilsulfonilados	28
3.3 -- Escopo de brometos (hetero)arílicos	31
3.4 – Escopo de sulfinatos de sódio	34
3.5 - Escopo de éteres e ésteres vinílicos	36
3.6 - Otimização das condições reacionais para a arilsulfonilação tri componente de ésteres vinílicos	38
3.7 - Escopo ésteres vinílicos	39
3.8 - Mecanismo reacional	40
3.9 - Experimento em larga escala	42
4 – CONCLUSÕES	43
5 – REFERÊNCIAS	45
6 - PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	49
6.1 - Procedimento para a síntese de sulfinatos de sódio	49
6.2 - Procedimento para a síntese de brometos de arila	50
6.2.1 - Síntese dos brometos derivados de fármacos e produtos naturais ..	51
6.3 - Procedimento para promoção das DFA <i>dual</i> catalisadas	53
7 – ANEXOS	67
7.1 - Espectros de ¹H dos materiais de partida	67

7.2 - Espectros de ^1H e ^{13}C RMN dos produtos finais.....	73
---	-----------

1 – INTRODUÇÃO

1.1- Difuncionalização de alcenos catalisada por complexos de metais de transição

Reações de difuncionalização de alcenos (DFA) são aquelas nas quais dois fragmentos são inseridos ao longo do sistema π de uma molécula insaturada (nesse caso em especial, alcenos). Embora haja diferentes metodologias para promover esse tipo de transformações, as reações catalisadas por complexos de metais de transição estão entre as mais empregadas nesse contexto.¹

Em sua forma mais convencional, as reações de DFA catalisadas por metais de transição fazem o emprego de um nucleófilo, usualmente um reagente organometálico, e de um eletrófilo orgânico, usualmente um haleto de arila, que interagem com a espécie catalítica *via* química polar de dois elétrons (FIGURA 1.1).²

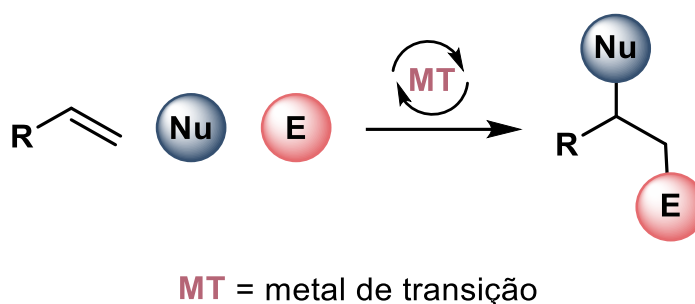


FIGURA 1.1 - Representação geral da difuncionalização de alcenos catalisada por complexos de metais de transição.

A popularização dessa classe de reações pode ser atribuída a diferentes fatores. Primeiramente, podemos destacar o fato de que tais métodos se apresentam como ferramentas poderosas para funcionalização de substratos amplamente disponíveis comercialmente ou de fácil obtenção, como é o caso de

¹ (a)Derosa, J.; Apolinar, O.; Kang, T.; Tran, V. T.; Engle, K. M. *Chem. Sci.* **2020**, 11, 4287-4296. (b)Zhang, J-S.; Liu, L.; Chen, T.; Han, L-B. *Chem. Asian J.* **2018**, 13, 2277-2291. (c) Lan, X-W.; Wang, N-X.; Xing, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 39, 5821–5851.

² Giri, R.; KC, S. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 3013–3022.

alcenos^{1,2} ou até mesmo alcinos.³ Ainda, por meio da criação de duas novas ligações σ (C-C e/ou C-X), as reações de DFA aumentam significativamente a complexidade molecular dos substratos empregados.^{1,2} Por fim, por se tratarem de metodologias *one-pot*, essa classe de reações se processa com elevado grau de simplicidade operacional, além de dispensar múltiplas etapas de *work-up*/purificações, características bastante desejáveis na busca por metodologias mais sustentáveis.⁴

De modo geral, essas reações se processam pela seguinte sequência de eventos (FIGURA 1.2).

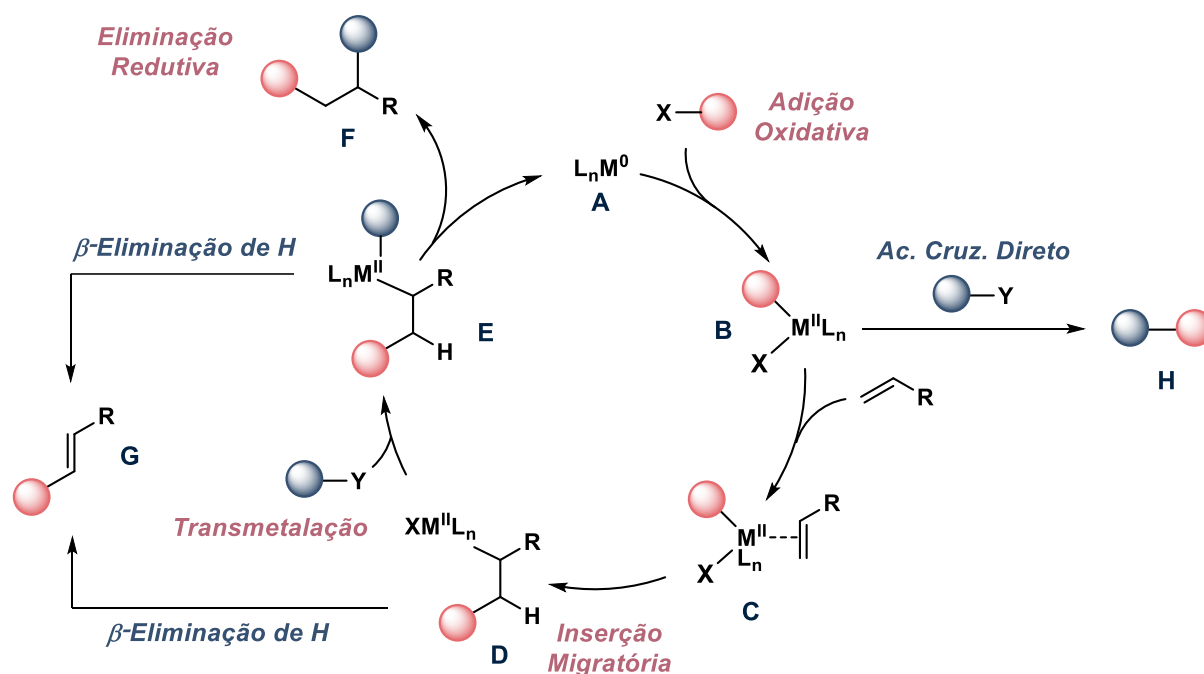


FIGURA 1.2 - Representação geral do mecanismo reacional para a difuncionalização de alcenos catalisada por complexos de metais de transição.

Inicialmente, a espécie catalítica L_nM^0 realiza uma adição oxidativa (AO) no componente eletrofílico (haleto ou pseudo-haleto de arila), dando origem ao intermediário **B**. Esse, por sua vez, coordena-se à ligação π do alceno, realizando subsequentemente uma etapa de inserção migratória (IM), levando à formação da espécie **D**. Na sequência, ocorre a transmetalatação (TM) entre o

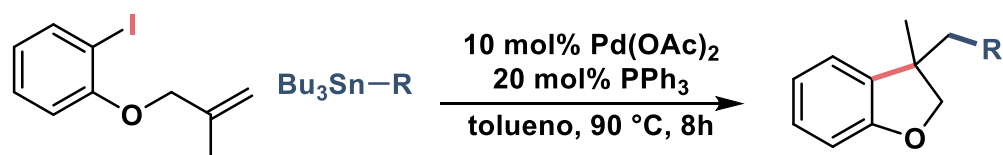
³ Liu, W.; Kong, W. *Org. Chem. Front.* **2020**, 7, 3941-3955.

⁴ Wender, P. A. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 433-440.

intermediário **D** e o reagente organometálico para a formação do composto **E** que, após eliminação redutiva (ER), gera o produto de interesse **F** e restaura a espécie catalítica **A**. É importante salientar que o bom funcionamento dessas reações está diretamente relacionado à capacidade de suprimir as possíveis reações paralelas intrínsecas a esses sistemas. Assim, para que a difuncionalização seja bem sucedida, as condições reacionais devem ser racionalizadas de forma a desfavorecer as reações de β -eliminação a partir dos intermediários **D** e **E**, que levam à formação de **G** pela restauração da insaturação do alceno, assim como a TM envolvendo a espécie **B** e o componente nucleofílico, processo que após subsequente ER leva à formação do produto de acoplamento direto **H**.

Tendo isso em vista, a grande maioria dessas metodologias tem como foco reações envolvendo dois componentes. Nesses casos, a porção olefínica e o componente eletrofílico encontram-se na mesma molécula, de forma que a difuncionalização resulta no produto de ciclização, como exemplificado na metodologia reportada por Redpath (FIGURA 1.3).⁵

Redpath 2000



R = vinila, hétero-arila

via

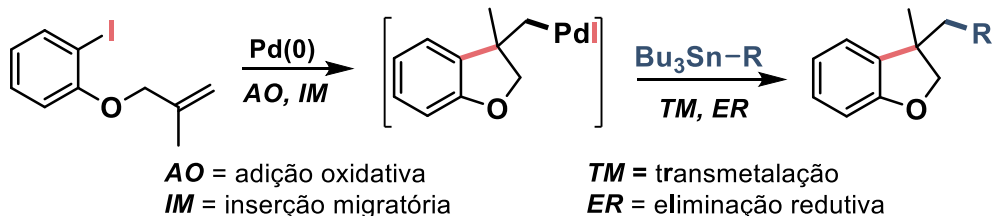


FIGURA 1.3. Exemplo de difuncionalização intramolecular de alcenos catalisada por metais de transição.

⁵ Fretwell, P.; Grigg, R.; Sansano, J. M.; Sridharan, V.; Sukirthalingam, S.; Wilson, D.; Redpath, J. *Tetrahedron*. **2000**, *56*, 7525-7539.

Pelo emprego de acetato de paládio (10 mol %) e trifenilfosfina (20 mol %) em tolueno sob aquecimento, diferentes reagentes de organo-estanho derivados de sistemas vinílicos e arílicos puderam ser utilizados na difuncionalização do sistema olefínico. No protocolo proposto por Redpath, a reação se inicia pela AO do complexo de Pd(0) à ligação C(sp²)-I seguida de uma etapa de IM intramolecular, promovendo então uma ciclização do tipo 5-exo-trig. O intermediário de Pd(II) originado no processo pode então passar por uma etapa de TM com o reagente de organo-estanho e, após subsequente ER, há a formação do produto de interesse.

É válido notar que a ocorrência de processos intramoleculares é bastante favorável para esses sistemas no que se trata de suprimir possíveis reações paralelas. Isso ocorre porque os processos intramoleculares se processam usualmente muito mais rápido que os processos intermoleculares. Dessa forma, após a AO, o intermediário de Pd(II) gerado estará muito mais propenso a realizar a IM à dupla ligação (processo intramolecular) do que a TM com o reagente de organo-estanho (processo intermolecular), processo que levaria à formação de subproduto. Ainda, é interessante ressaltar que após o processo de ciclização o intermediário de Pd(II) encontra-se vizinho a um carbono quaternário, eliminando, assim, a possibilidade da ocorrência de um processo de β -eliminação, que levaria à formação de um produto de Heck, restando então apenas o caminho reacional para a formação do produto de interesse (TM com o reagente organometálico seguida de ER).

Metodologias tri componentes, ou seja, aquelas que fazem o emprego da olefina juntamente com outros dois parceiros de acoplamento (um eletrofílico e outro nucleofílico) são mais escassas. Em grande parte, essa escassez está associada à maior dificuldade em se controlar a ocorrência de possíveis reações paralelas nos processos intermoleculares. Dessa forma, em sua grande maioria, as metodologias tri componentes de difuncionalização de alcenos catalisadas por

metais de transição limitam-se ao emprego de olefinas estabilizadas e/ou rígidas, numa tentativa de desfavorecer os processos de β -eliminação e de acoplamento direto.

Uma forma de promover a reação tri componente de alcenos não estabilizados e diferentes parceiros de acoplamento se dá pela introdução de grupos diretores ligados à molécula contendo a insaturação. Na figura 1.4 encontra-se um exemplo dessa abordagem que foi reportada pelo grupo do professor Giri (FIGURA 1.4).⁶

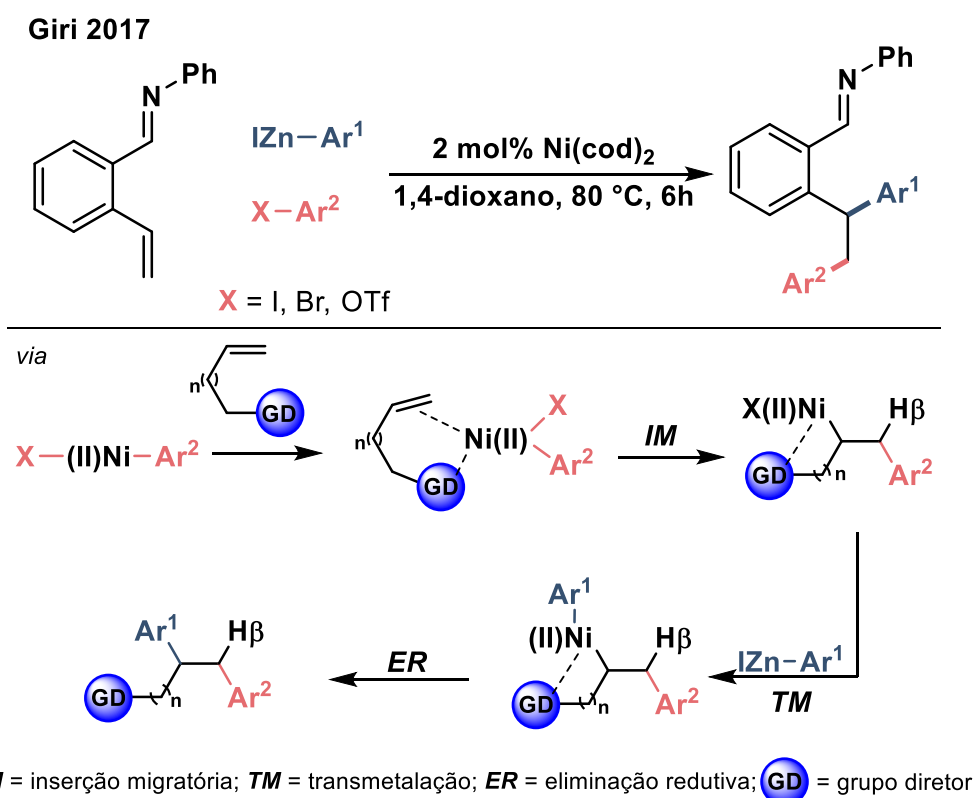


FIGURA 1.4. Exemplo de difuncionalização tri componente de alcenos não estabilizados catalisada por metais de transição empregando um grupo dirigente.

Nessa metodologia, empregando haletos e reagentes de organozinco arílicos, além de $\text{Ni}(\text{cod})_2$ como catalisador, em dioxano a $80\text{ }^\circ\text{C}$, diferentes estirenos contendo uma função imina como grupo dirigente puderam ser di-

⁶ Thapa, S.; Dhungana, R. K.; Magar, R. T.; Shrestha, B.; KC, S.; Giri, R. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 904-909.

arilados. No protocolo proposto, a imina atua como uma espécie de agente quelante na captura do intermediário proveniente da adição oxidativa do haleto de arila ao centro metálico de níquel, desfavorecendo assim a ocorrência do acoplamento direto entre o haleto e a espécie organometálica. Ainda, no decorrer da reação, o grupo diretor atua na estabilização dos intermediários alquil-metálicos pela formação de metalaciclos, reduzindo assim a taxa de β -eliminação ao reduzir a mobilidade do sistema.

No que diz respeito ao escopo dessa reação, haletos e triflatos de arila contendo grupos doadores e retiradores de elétrons puderam ser empregados, levando à formação dos produtos de interesse com rendimentos moderados a bons. Ainda, a presença de substituintes nas posições *orto*, *meta* e *para* do anel aromático foi bem tolerada. O mesmo é válido para o escopo de reagentes de organozinco. O escopo de olefinas nesse caso, é limitado a estirenos contendo o grupo diretor imina. Contudo, estirenos que apresentavam, além do grupo diretor, substituintes doadores e retiradores de elétrons nas demais posições do anel puderam ser empregados.

Apesar dos grandes avanços observados no contexto das DFA clássicas, o emprego de reagentes organometálicos e de temperaturas elevadas figuram como as principais limitações dessas metodologias. No intuito de contornar essas limitações, há o desenvolvimento de metodologias redutivas para DFA.

1.2 - Difuncionalização de alcenos sob condições redutivas

Assim como nas metodologias clássicas, a difuncionalização redutiva de alcenos ocorre mediante a ação catalítica de um complexo de metal de transição. Essas metodologias, no entanto, se diferenciam dos protocolos clássicos por empregar apenas eletrófilos como parceiros de acoplamento sob condições

redutivas, dispensando assim a utilização de reagentes organometálicos como nucleófilos (FIGURA 1.5).⁷

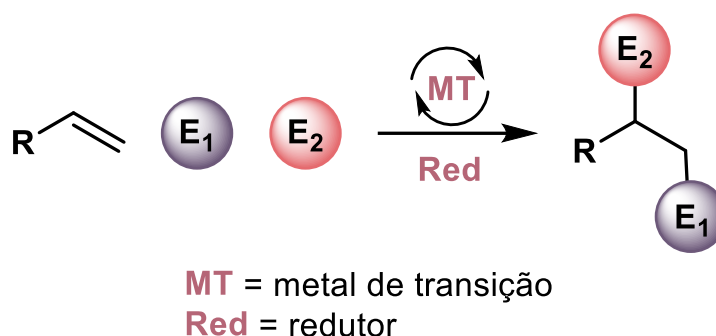


FIGURA 1.5 - Representação geral da difuncionalização de alcenos catalisada por complexos de metais de transição sob condições redutivas.

De maneira indireta, há, pelo emprego de condições redutivas, a migração de uma reatividade predominantemente polar de dois elétrons observada nas metodologias clássicas para uma reatividade mesclada entre a química polar e radicalar. De modo geral, dois caminhos reacionais são aceitos para essas transformações (FIGURA 1.6).⁷

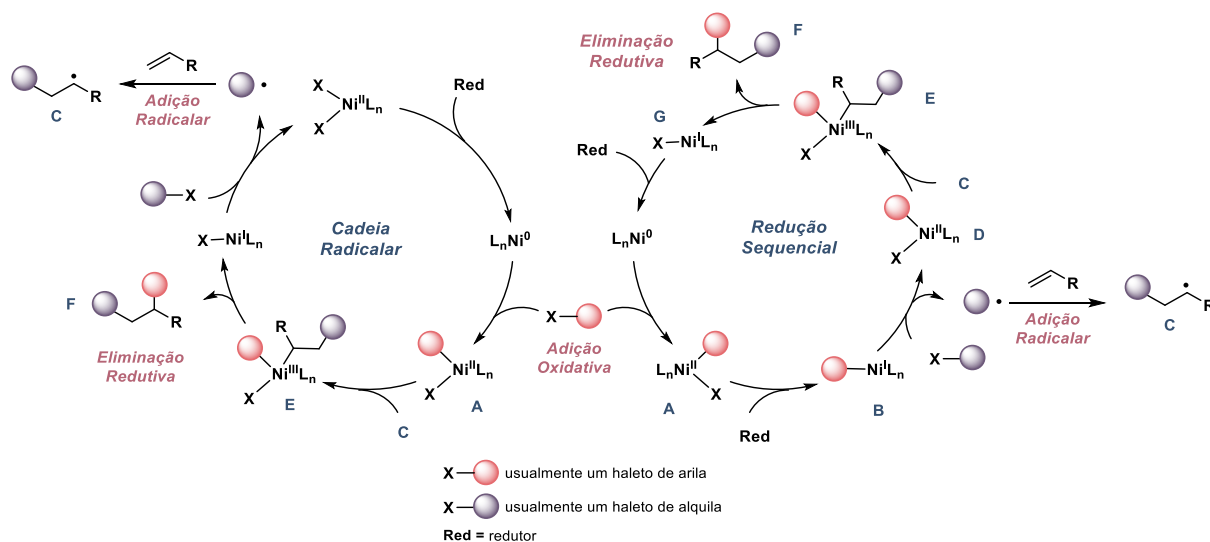


FIGURA 1.6 - Representação geral do mecanismo reacional para a difuncionalização de alcenos catalisada por complexos de metais de transição.

No mecanismo de redução sequencial, temos a ativação de um eletrófilo (usualmente um haleto ou pseudo-haleto de arila) pela espécie L_nNi^0 através de

⁷ Dicciani, J.; Lin, Q.; Diao, T. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 906–919.

uma etapa de AO. A espécie **A** resultante é então reduzida por um redutor de sacrifício para geração da espécie **B**. Esse intermediário, por sua vez, é capaz de realizar a ativação de um segundo eletrófilo (usualmente um haleto de alquila) *via* processos radicalares, culminando na geração da espécie oxidada **D** e uma espécie radicalar, que se adiciona prontamente à insaturação do alceno para gerar uma nova espécie radicalar **C**. O radical **C** é então interceptado pela espécie **D**, originando o intermediário **E**, que após ER dá origem ao produto de interesse **F** e à espécie **G**, que é reduzida para regenerar a espécie catalítica L_nNi^0 . Alternativamente, no mecanismo de cadeia radicalar, após a AO, a espécie **A** intercepta o radical **C**, e após ER há a formação do produto de interesse **F**.

A migração da reatividade polar para uma reatividade mista (polar/radicalar) representa uma grande mudança no panorama das reações de DFA. De forma direta, há a mudança da régio- e quimiosseletividade desses processos, oriunda do comportamento distinto das espécies radicalares frente àquele observado na química de dois elétrons. Indiretamente, há um aumento significativo do emprego de complexos de níquel no âmbito dessas transformações, uma vez que estes apresentam uma série de características desejáveis ao se trabalhar com processos radicalares.

Além de ser um metal muito mais abundante que o paládio, portanto muito mais barato, o níquel apresenta menor raio atômico⁸ e eletronegatividade⁹ quando comparado a seus vizinhos de grupo (Pd e Pt). Devido a esses e outros fatores, os complexos de níquel possuem características distintas das observadas em seus análogos de paládio (FIGURA 1.7).¹⁰ Por exemplo, enquanto os estados de oxidação mais comuns aos complexos de Pd são Pd(0), Pd(II) e Pd(IV), os complexos de níquel, além dos estados de oxidação Ni(0), Ni(II) e Ni(IV), acessam também com certa facilidade os estados de oxidação de esfera aberta

⁸ Batsanov, S. S. *Inorg. Mater.* **2001**, 37, 871–885.

⁹ Mann, J. B.; Meek, T. L.; Knight, E. T.; Capitani, J. F.; Allen, L. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5132–5137.

¹⁰ Ananikov, V. P. *ACS Catal.* **2015**, 5, 1964–1971.

Ni(I) e Ni(III).¹¹ Dessa forma, como visto anteriormente, a ativação de eletrófilos por complexos de Ni, pode ocorrer tanto *via* processos polares quanto radicalares,¹² ao passo que a ativação de eletrófilos por complexos de Pd, usualmente se limita a mecanismos de dois elétrons. Ainda, a barreira energética para a ocorrência de processo de β -eliminação envolvendo complexos de níquel é significativamente maior que a barreira energética para o mesmo processo envolvendo complexos de Pd.¹³ Assim, a ocorrência de processos de β -eliminação é menos frequente quando se utiliza Ni como catalisador dessas transformações, o que é ideal para se trabalhar com parceiros de acoplamento baseados em C(sp₃), bem como no contexto das DFA, visto que há formação de intermediários alquil-metálicos no processo.

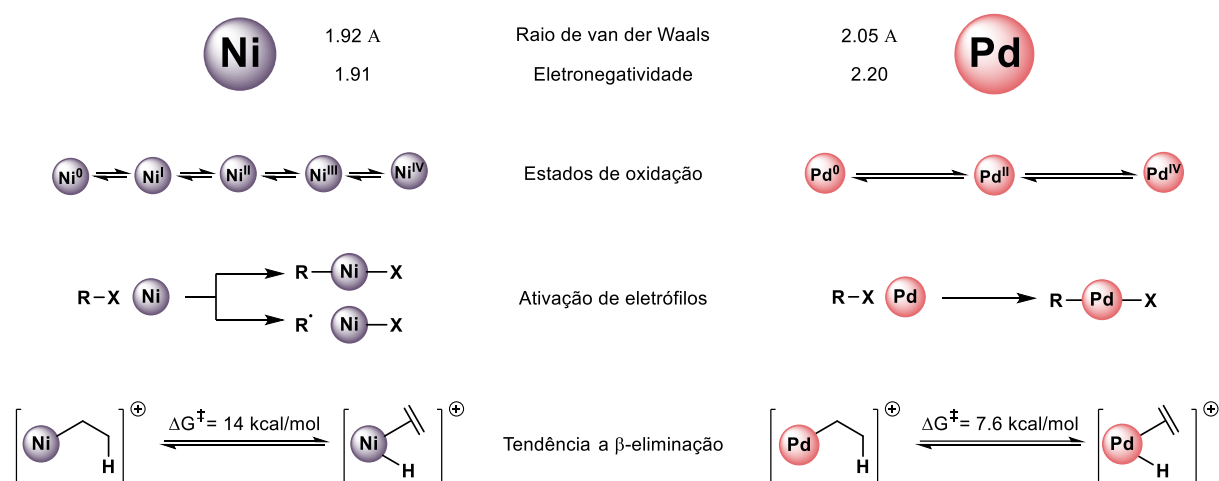


FIGURA 1.7 - Comparação da reatividade dos complexos de níquel e paládio.

O emprego de metodologias redutivas abriu espaço para a expansão do escopo dos protocolos de difuncionalização de alcenos catalisados por metais de transição, como exemplificado na figura 1.8.¹⁴

¹¹ (a) Lin, C.-Y.; Power, P. P. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 5347–5399. (b) Zheng, B.; Tang, F.; Luo, J.; Schultz, J. W.; Rath, N. P.; Mirica, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 6499–6504.

¹² (a) Tasker, S. Z.; Standley, E. A.; Jamison, T. F. *Nature.* **2014**, 509, 299–309. (b) Fu, G. C. *ACS Cent. Sci.* **2017**, 3, 692–700.

¹³ Leatherman, M. D.; Svejda, S. A.; Johnson, L. K.; Brookhart, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3068–3081.

¹⁴ Shu, W.; García-Domínguez, A.; Quirós, M. T.; Mondal, R.; Cárdenas, D. J.; Nevado, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 13812–13821.

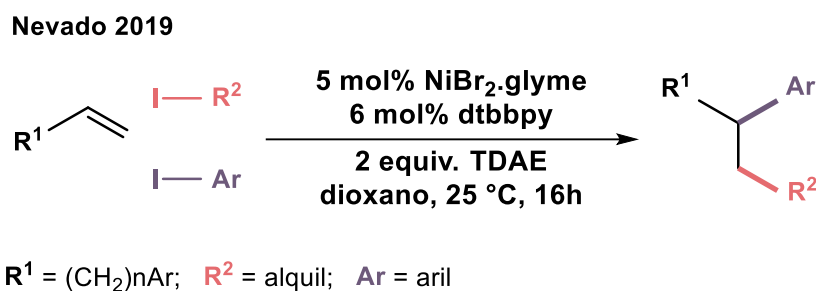


FIGURA 1.8 – Exemplo de alquil-arilação redutiva de alcenos catalisada por metal de transição.

Nesse sistema reacional, pelo emprego de dois eletrófilos diferentes na presença de brometo de níquel etileno glicol dimetil éter ($\text{NiBr}_2\text{.glyme}$) como fonte de níquel, 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridina (dtbbpy) e tetradimetilamino etano (TDAE) como redutor de sacrifício em dioxano, diferentes sistemas olefínicos puderam ser alquil-arilados de maneira regiosseletiva. Nesse sentido, diferentes alcenos terminais derivados de cadeias alquílicas terminadas em porções aromáticas ou em hétero-átomos (Br, I, OH) puderam ser alquil-ariladas com bons rendimentos. Iodetos aromáticos contendo grupos doadores e retiradores de elétrons foram bem tolerados. Iodetos arílicos *orto* substituídos puderam ser empregados, embora uma queda no rendimento tenha sido observada. Com respeito ao iodeto de alquila, derivados cíclicos e acíclicos foram empregados, contudo os exemplos se limitam a iodetos derivados de carbonos terciários.

O mais notório na metodologia proposta por Nevado é o fato de ela ser capaz de difuncionalizar alcenos não estabilizados sem a necessidade da introdução de grupos dirigentes, expandindo significativamente o escopo de olefinas passíveis de serem utilizadas nessa metodologia. Ainda, podemos ressaltar o emprego de haletos de alquila como parceiros de acoplamento, substratos comumente desafiadores para a química polar de 2 elétrons e que podem ser empregados sem muitos problemas no contexto dos acoplamentos redutivos. Contudo, é importante ressaltar que o emprego de eletrófilos de natureza química distintas é indispensável no contexto dessas reações, de forma

que o emprego de parceiros eletrofílicos com natureza química semelhante pode dar origem a problemas na régio- e quimiosseletividade dessas reações.

Uma outra metodologia que exemplifica bem o emprego de eletrófilos de natureza distinta nesse contexto foi reportada pelo grupo de Chu (FIGURA 1.9).¹⁵

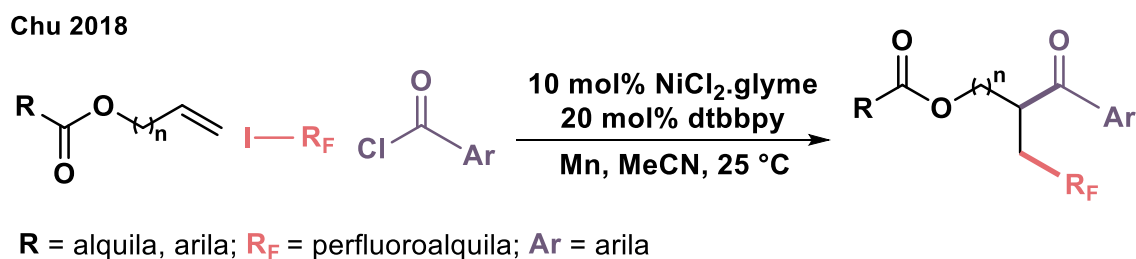


FIGURA 1.9 – Exemplo de acilperfluoro-alquilação redutiva de alcenos catalisada por metal de transição.

Nesse caso, empregando o $\text{NiCl}_2\cdot\text{glyme}$ como sal de níquel e dtbbpy como ligante, além de manganês (Mn) como redutor de sacrifício em acetonitrila, diferentes olefinas puderam ser difuncionalizadas. Para tanto, na metodologia reportada por Chu, são utilizados dois eletrófilos, sendo um deles um cloreto de acila e o outro um iodeto perfluoroalquílico. Dessa forma, há, pelo emprego das condições reacionais indicadas, a acil-perfluoroalquilação regiosseletiva de diferentes alcenos. Embora o sistema reacional desenvolvido pelo grupo de Chu seja capaz de promover a difuncionalização de olefinas não estabilizadas, nesse caso, a eficiência da reação é diretamente dependente da presença de um grupo éster como diretor.

Nas últimas décadas, grandes avanços foram observados no contexto dos acoplamentos redutivos. Contudo, a necessidade de se empregar quantidades estequiométricas de fortes redutores para manter o ciclo catalítico operante acaba por limitar o escopo de aplicações de tal metodologia e pode ser apontada como a principal desvantagem associada a esses protocolos.

¹⁵ Zhao, X.; Tu, H-Y.; Guo, L.; Zhu, S.; Qing, F-L.; Chu, L. *Nat. Commun.* **2018**, 9, nº 3488.

1.3 - Difuncionalização de alcenos via catálise metalafotorredox

Nos últimos anos, observou-se a popularização da catálise fotorredox, assim como sua combinação sinérgica com diferentes tipos de catálise.¹⁶ Nesse contexto, uma combinação bastante frutífera se deu pela mescla da fotocatalise com a catálise de metais de transição, resultando em sistemas que costumamos chamar metalafotorredox (FIGURA 1.10).¹⁷

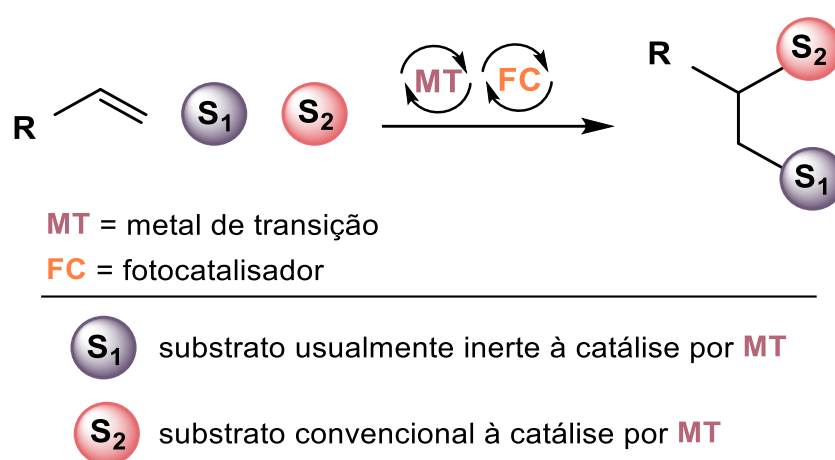


FIGURA 1.10 - Representação geral da difuncionalização de alcenos catalisada por sistemas metalafotorredox.

Nesses sistemas *dual* catalíticos para DFA são empregados dois parceiros de acoplamento, sendo um deles convencional à catálise de MT (usualmente um haleto ou pseudo-haleto de arila) e o segundo, inerte à catálise por MT, porém reativo sob condições fotocatalíticas. Essa classe de substratos é bastante abrangente e, de modo geral, nos referimos a esses compostos como precursores radiculares (PR).

Em geral, qualquer molécula passível de se fragmentar após passar por processos de transferência de um elétron (SET, do inglês *single electron transfer*) com a espécie fotocatalítica dando origem a um radical pode ser considerada um

¹⁶ (a) Mastandrea, M. M.; Pericás M. A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, 34, 3421-3431. (b) Liu, Y.; Dong, W. *Chin. J. Chem.* **2017**, 35, 1491-1500.

¹⁷ (a) Zhu, C.; Yue, H.; Chu, L.; Rueping, M. *Chem. Sci.* **2020**, 11, 4051-4064. (b) Badri, S. O.; Molander, G. A. *Chem.* **2020**, 6, 1327-1339.

precursor radicalar. Diversos PR já foram empregados no contexto das DFA *dual* catalisadas (FIGURA 1.11).¹⁸ Como exemplos, podemos citar o emprego de silicatos bis-catecolatos, trifluorboratos, oxalatos e ácidos carboxílicos como fontes de radicais centrados em átomos de carbono (C), além de sulfinatos de sódio e amidas como fontes de radicais centrados em enxofre (S) e nitrogênio (N), respectivamente.

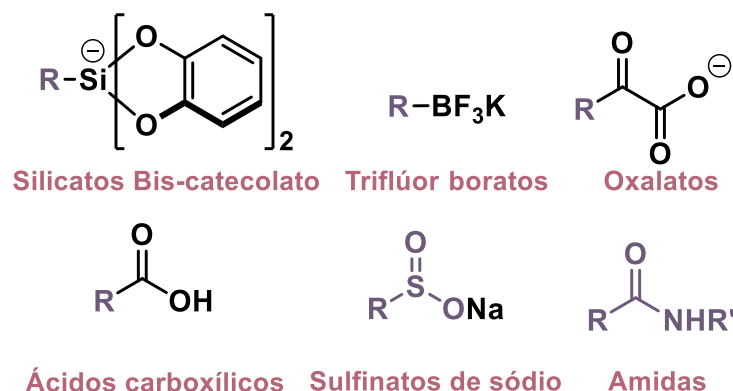


FIGURA 1.11 - Exemplos de diferentes precursores radicalares já empregados no contexto da difuncionalização de alcenos metalafotorredox.

1.3.1 - Processos fotocatalíticos

Processos fotoquímicos são aqueles nos quais há a promoção de reações químicas por meio de transições eletrônicas induzidas pela absorção de energia de fontes luminosas.¹⁹ Uma vez que a grande maioria dos compostos orgânicos são incapazes de absorver energia de radiações eletromagnéticas na região da luz visível ou mesmo ultravioleta (700-100 nm), por vezes, essas reações são promovidas pelo emprego de um fotocatalisador (FC). Metodologias que utilizam esse artifício são denominados sistemas fotocatalíticos.

¹⁸ (a) Weires, N. A.; Slutskyy, Y.; Overman, L. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 8561–8565. (b) García-Domínguez, A.; Mondal, R.; Nevado, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 12286–12290. (c) Yue, H.; Zhu, C.; Kancherla, R.; Liu, F.; Rueping, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 5738–5746. (d) Campbell, M. W.; Compton, J. S.; Kelly, C. B.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 20069–20078. (e) Zhu, C.; Yue, H.; Maity, B.; Atodiresei, I.; Cavallo, L.; Rueping, M. *Nat. Catal.* **2019**, 2, 678–687. (f) Zheng, S.; Gutiérrez-Bonet, A.; Molander, G. A. *Chem.* **2019**, 5, 339–352.

¹⁹ Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*. University Science: Sausalito, **2006**, cap. 16

Fotocatalisadores são espécies químicas capazes de absorver energia de uma fonte luminosa, de forma a excitar um elétron de um orbital ligante para um orbital antiligante de maior energia.²⁰ No processo de excitação, dizemos que o fotocatalisador em seu estado fundamental (S_0 ; [FC]) é excitado pela absorção de um fóton, passando a seu estado excitado (S_1 ; [FC*]) de maior energia.²¹ Os fotocatalisadores mais comumente empregados são complexos polipiridínicos de rutênio (Ru) e irídio (Ir), embora o emprego de fluoróforos orgânicos, como o 4CzIPN, tenha crescido bastante nos últimos anos.²² Na figura a seguir (FIGURA 1.12), o processo de excitação para o fotocatalisador de $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{+2}$ é exemplificado.

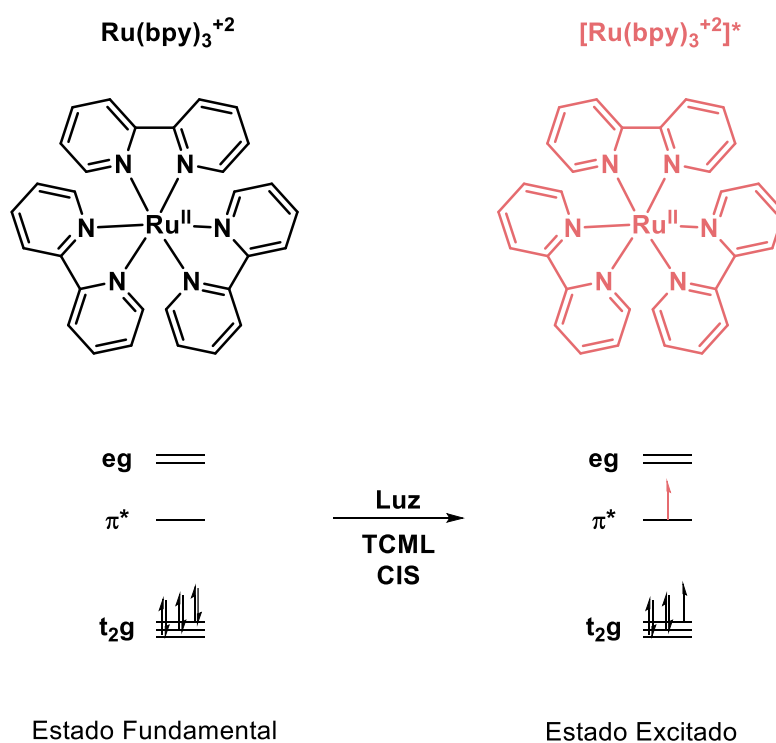


FIGURA 1.12 - Representação geral do processo de excitação do fotocatalisador $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{+2}$.

Como pode ser observado na FIGURA 1.12, o complexo de Ru, após absorver energia de fonte luminosa, promove um elétron de um orbital t_{2g} , predominantemente do metal, para um orbital antiligante π^* , predominantemente dos ligantes. Dessa forma, dizemos que houve uma transferência de carga metal-

²⁰ Shaw, M. H.; Twilton, J.; Macmillan, W. C. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6898–6926.

²¹ Coyle, J. D. Introduction to organic photochemistry. *John Wiley & Sons Ltd*, Nova Jersey: **1986**.

²² Pugnall, L. V. B. L.; Pissinati, E. F.; Quaglio, K. S.; Paixão, M. W. *Quim. Nova.* **2021**, 44, 3, 301-317.

ligante (TCML). Uma etapa crucial do processo de excitação é a ocorrência de uma etapa de cruzamento inter sistemas (CIS), no qual há a inversão do spin do elétron excitado. Tal inversão de spin faz com que a molécula de fotocatalisador passe do um estado excitado singlete (S_1) para um estado excitado tripleto (T_1). No estado T_1 , o FC passa a ter um tempo de meia vida relativamente alto, permitindo que o mesmo participe de processos bi moleculares, culminando na geração de espécies radicalares (FIGURA 1.13).²³

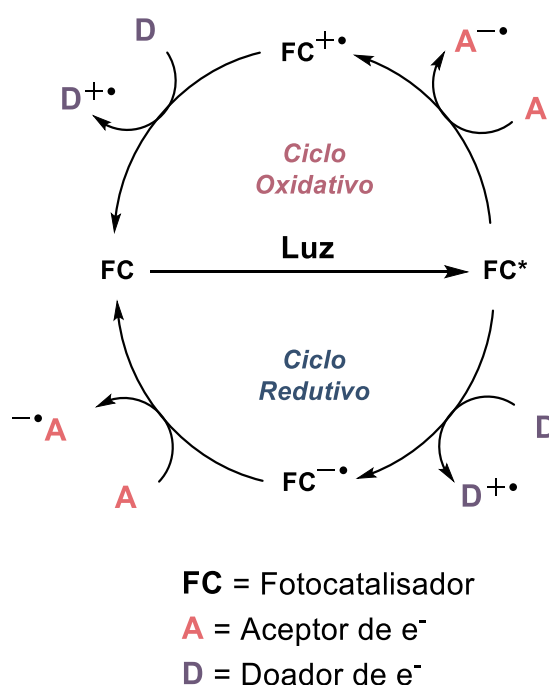


FIGURA 1.13 - Representação geral dos processos bi moleculares envolvendo fotocatalisadores.

Apesar de serem moléculas relativamente inertes no estado fundamental, os fotocatalisadores em seu estado excitado ($[FC^*]$) podem atuar tanto como oxidantes quanto como redutores.²⁴ Assim, após absorção de luz, o $[FC^*]$ pode interagir com um substrato aceptor de elétrons, passando a sua forma oxidada ($[FC^{+\bullet}]$) e subsequentemente com uma molécula doadora de elétrons sendo

²³ Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 10075–10166.

²⁴ Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322–5363.

restaurado a seu estado fundamental no que chamamos ciclo oxidativo. Alternativamente, o FC^* pode interagir primeiramente com um doador de elétrons sendo reduzido e posteriormente com um aceptor de elétrons no que chamamos de ciclo redutivo.

1.3.2 - Combinação sinérgica dos ciclos catalíticos

Mecanicamente, a combinação dos ciclos fotocatalítico e de metais de transição está representada na FIGURA 1.14.¹⁷

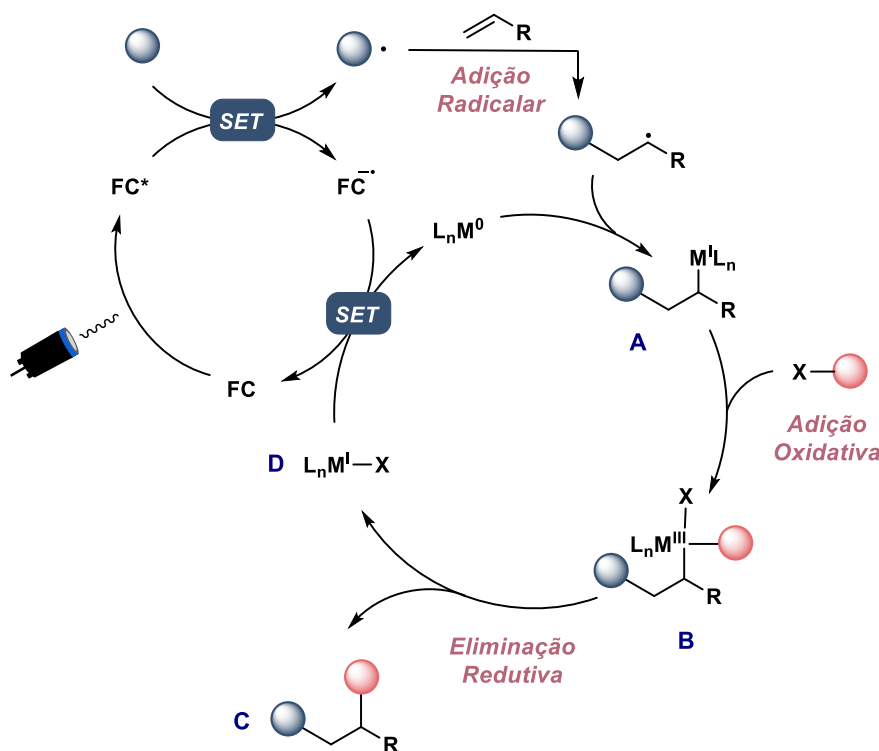


FIGURA 1.14 - Modelo geral mecanismo difuncionalização de alcenos dual catalisadas.

Pela absorção de radiação luminosa, o fotocatalisador no estado fundamental FC passa a seu estado excitado $[FC^*]$. Nesse estado, pode participar de uma etapa de *SET* com um precursor radicalar, originando o fotocatalisador no seu estado reduzido (considerando, portanto, nesse caso um ciclo redutivo) e uma espécie radicalar, que se adiciona prontamente à insaturação do alceno, gerando uma nova espécie radicalar. Esse radical, é então capturado pelo catalisador de MT originando a espécie **A**. Há subsequentemente a ativação de um eletrófilo *via*

adição oxidativa, o que leva a formação de **B**. Após eliminação redutiva, temos a formação do produto de interesse **C** assim como a espécie **D**. Por fim, há uma nova etapa de *SET* entre **D** e o fotocatalisador em seu estado reduzido, regenerando assim ambas as espécies catalíticas.

1.3.3 - Exemplos de DFA *dual* catalisadas

A combinação de metodologias fotocatalíticas e de catálise por metais de transição foi amplamente explorada no contexto da promoção do acoplamento direto entre os substratos empregados.²⁵ Contudo, o emprego de tais metodologias na promoção da DFA é relativamente recente e ainda pouco explorado. De modo geral, as metodologias mais exploradas estão voltadas para a difuncionalização intramolecular de alcenos, nas quais o componente eletrofílico e a insaturação fazem parte da mesma molécula.¹⁷

Apesar de menos comuns, metodologias para a difuncionalização tri componente de alcenos *dual* catalisadas já foram reportados na literatura. Um exemplo dessa aplicação foi reportado pelo grupo de Chu em 2019 (FIGURA 1.15).²⁶

²⁵ Chan, A. Y.; Perry, I. B.; Bissonnette, N. B.; Buksh, B. F.; Edwards, G. A.; Frye, L. I.; Garry, O. L.; Lavagnino, M. N.; Li, B. X.; Liang, Y.; Mao, E.; Millet, A.; Oakley, J. V.; Reed, N. L.; Sakai, H. A.; Seath, C. P.; MacMillan, C. W. *Chem. Rev.* **2022**, 122, 1485–1542.

²⁶ Guo, L.; Tu, H.-Y.; Zhu, S.; Chu, L. *Org. Lett.* **2019**, 21, 4771–4776.

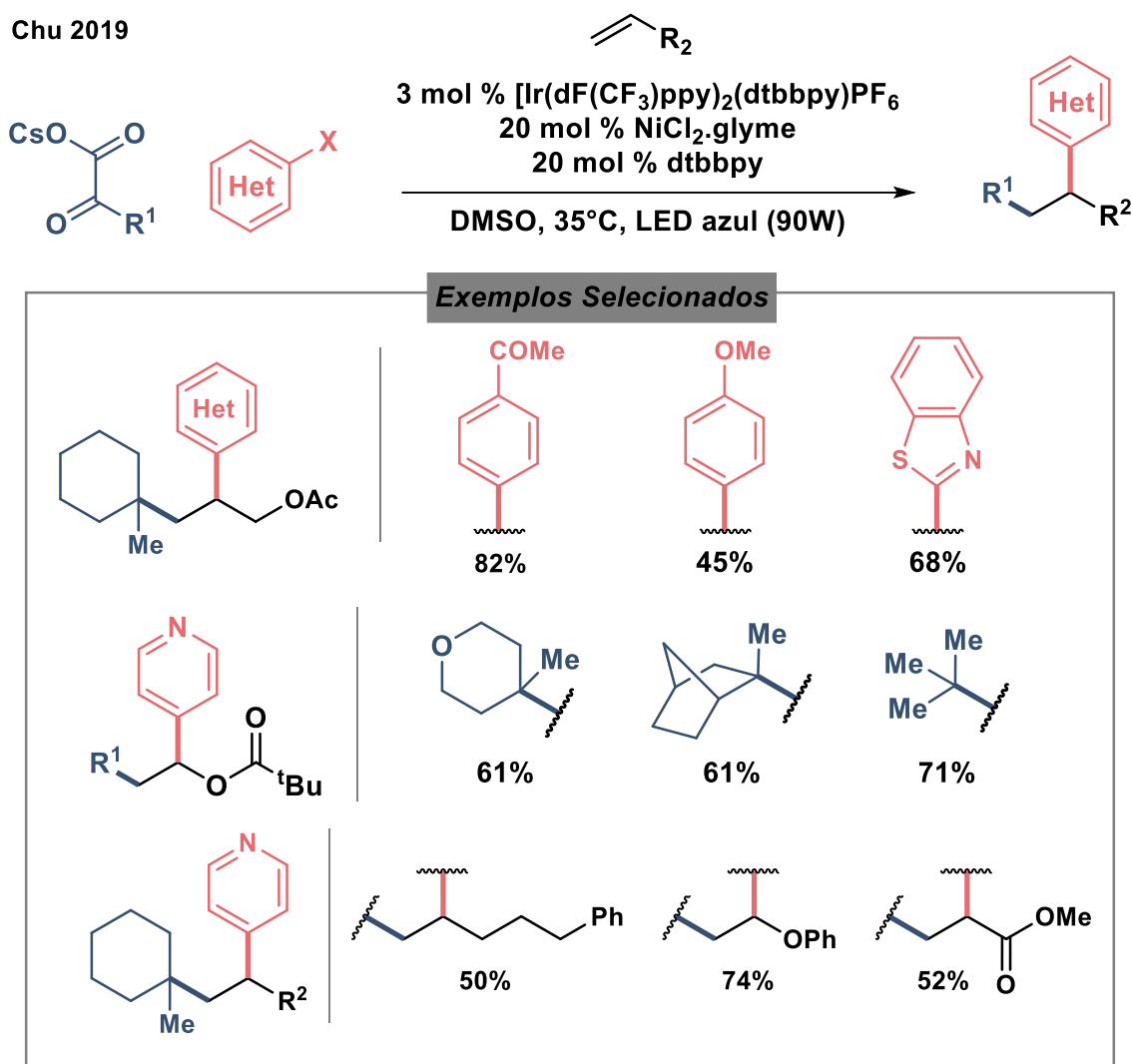


FIGURA 1.15 - Exemplo selecionado de dicarbofuncionalização de alcenos dual catalisada.

No trabalho em questão, empregou-se um fotocatalisador de Ir juntamente com $\text{NiCl}_2\cdot\text{glyme}$ e dtbbpy como fonte de Ni e ligante, respectivamente, sob irradiação de LED azul. Assim, foi realizada a dicarbofuncionalização de diferentes olefinas utilizando oxalatos de céσιο como PR além de haletos de (hetero)arila como parceiros de acoplamento.

Uma vez que as condições reacionais para essa transformação são bastante brandas, uma vasta gama de substituintes no componente aromático foi tolerada. Nesse sentido, haletos (hetero)arílicos contendo substituintes retiradores de elétrons puderam ser convertidos em produtos com bons rendimentos. Grupos doadores foram tolerados, embora nesse caso haja queda no rendimento. Com respeito aos oxalatos, derivados alquílicos mono-, poli- e acíclicos puderam ser

empregados, entretanto, apenas derivados de carbono terciário tenham sido utilizados. Ainda, em relação ao componente olefínico, tanto os estabilizados pela presença de um heteroátomo quanto os não estabilizados puderam ser convertidos com rendimentos moderados a excelentes.

Metodologias tri componentes para a criação concomitante de ligações C-C e C-X são ainda mais raras na literatura. Dos poucos exemplos reportados, podemos destacar as metodologias que fazem o emprego de sulfonatos de sódio e haletos de arila para a promoção da arilsulfonilação de alcenos. Nesse contexto, podemos destacar as contribuições dos grupos de Rueping (FIGURA 1.16)²⁷ e Nevado (FIGURA 1.17).^{18b}

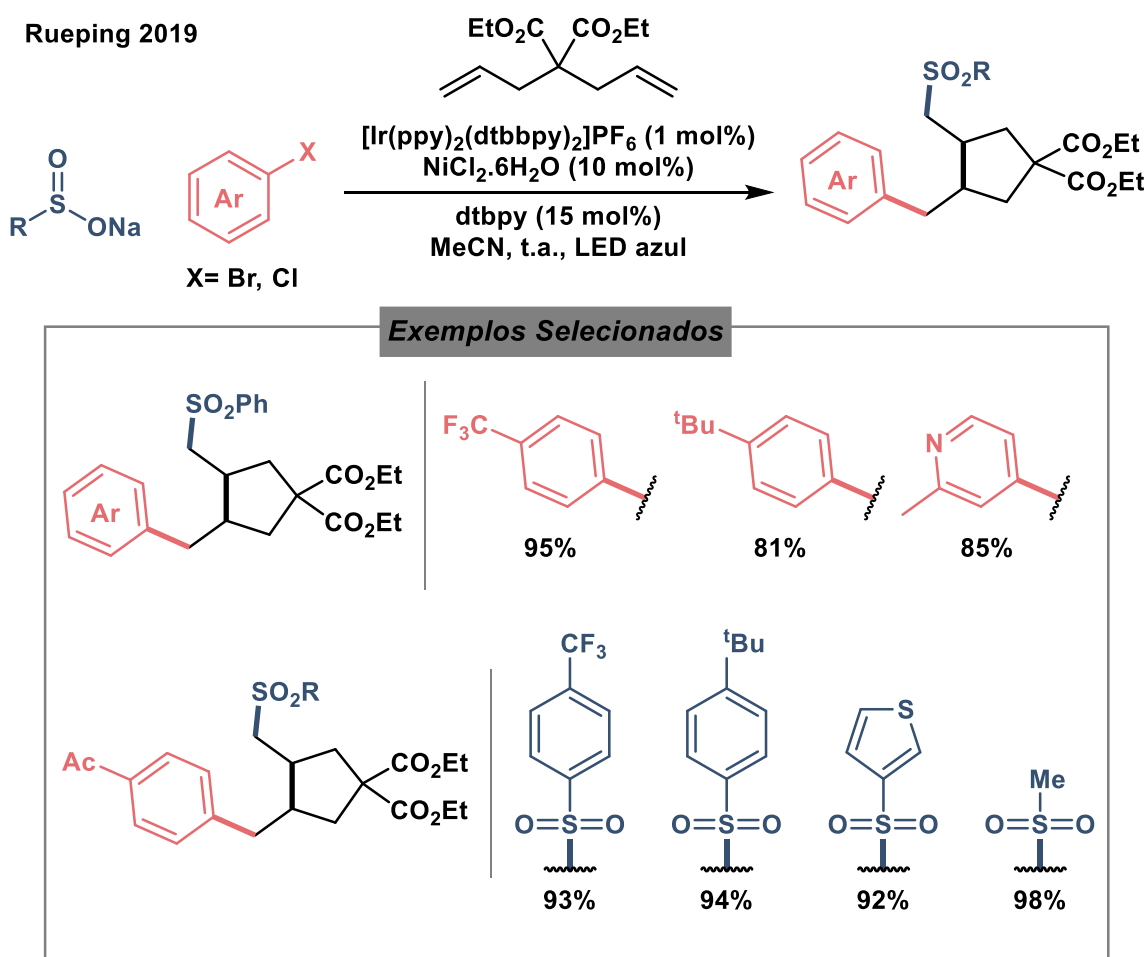


FIGURA 1.16 – Metodologia reportada por Rueping para a arilsulfonilação tri componente de 1,6-dienos *dual* Ni/fotorredox catalisada.

²⁷ Huang, L.; Zhu, C. Yi, L.; Yue, H.; Kancherla, R.; Rueping, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 2–10.

Na metodologia reportada pelo grupo de Rueping, a reação se inicia pela geração do radical centrado em enxofre a partir da oxidação do sulfinato de sódio pelo fotocatalisador em seu estado excitado. Esse radical se adiciona à uma das insaturações do 1,6-dieno gerando um radical secundário que rapidamente participa de um processo de ciclização ao se adicionar à ligação dupla remanescente na molécula. Esse processo gera um novo radical centrado em carbono, que pode então ser interceptado pelo catalisador de Ni. A espécie alquil-metálica oriunda dessa captura pode então ativar o eletrófilo (haletos de arila) por meio de uma etapa de adição oxidativa gerando uma espécie de Ni(III) que, após eliminação redutiva, dá origem ao produto de interesse.

Por meio dessa metodologia, 1,6-dienos puderam ser difuncionalizados pelo emprego de haletos de (hétero)arila contendo substituintes retiradores e doadores de elétrons com ótimos rendimentos. Ainda, sulfinatos de sódio com diferentes características eletrônicas também puderam ser empregados de maneira excelente.

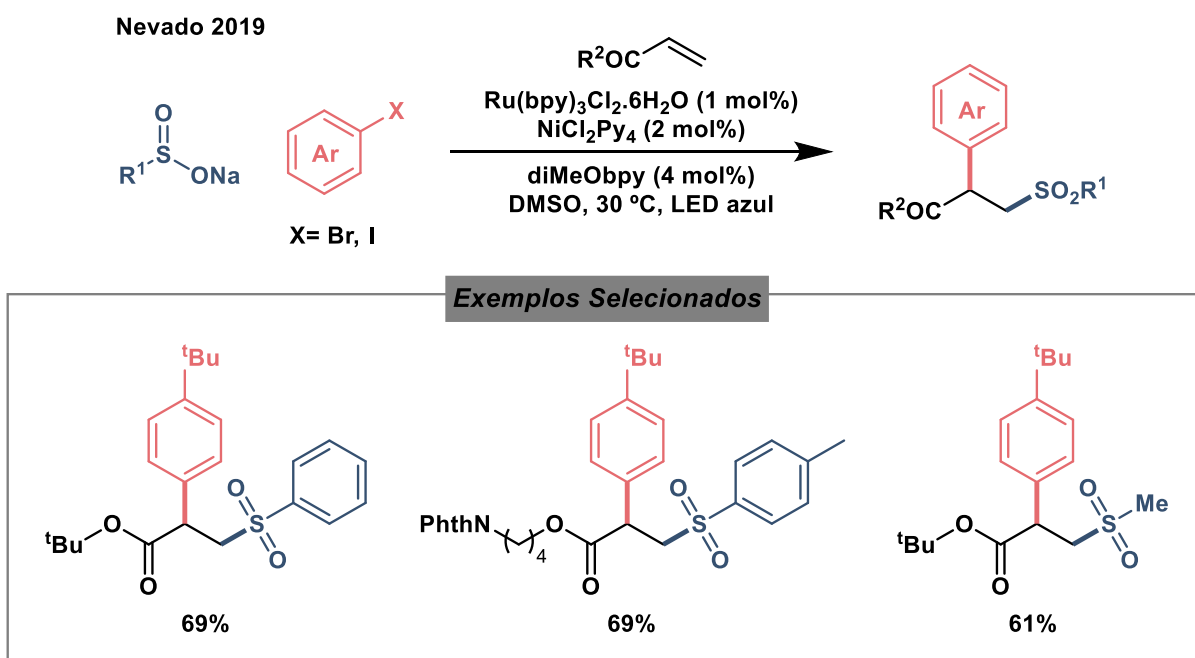


FIGURA 1.17 – Metodologia reportada por Nevado para a arilsulfonilação tri componente de alcenos *dual* Ni/fotorredox catalisada.

De forma análoga, no procedimento reportado por Nevado e colaboradores, a reação se inicia pela geração fotocatalítica do radical sulfinílico que se adiciona prontamente à insaturação do alceno. O radical secundário originado é então trapeado pelo catalisador de metal de transição que, após ativação do eletrófilo, dá origem ao produto de interesse através de uma etapa de eliminação redutiva. Com essa metodologia, diferentes olefinas pobres em elétrons foram arilsulfoniladas pelo emprego de sulfinatos de sódio e haletos de arila com características eletrônicas distintas.

O escopo de ambas as metodologias citadas é bastante abrangente quanto a natureza dos parceiros de acoplamento empregados. Contudo, nos dois casos, há restrições quanto ao componente olefínico da reação. No caso da metodologia de Rueping, a difuncionalização está limitada ao emprego de dienos enquanto a metodologia reportada por Nevado é restrita a aceptores de Michael. De toda forma, o emprego dessas metodologias permite acessar de forma bastante simples uma série de moléculas sulfoniladas, as quais podem apresentar uma série de aplicações sintéticas bem como relevância biológica.

1.3.4 - Relevância dos compostos sulfonilados

Sulfonas são moléculas que apresentam grande relevância para a indústria farmacêutica e agroquímica (FIGURA 1.18a).²⁸ Além disso, porções sulfonílicas desempenham um papel importante em transformações químicas, como a olefinação de Julia e processos dessulfonilativos (FIGURA 1.18b),²⁹ ambos processos para geração de duplas ligações. Assim, a presença de um grupo sulfona em uma molécula, em muitos casos permite a geração de uma insaturação que pode vir a ser novamente funcionalizada, ampliando mais ainda a aplicação sintética desses substratos. Por fim, metodologias mais recentes permitem o

²⁸(a) Silvestri, R.; De Martino, G. Regina, G. L.; Artico, M.; Massa, S.; Vargiu, L.; Mura, M.; Loi, A. G.; Marceddu, T.; Colla, P. L. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2482-2493; (b) Dinsmore, C. J.; Williams, T. M.; O'Neill, T. J.; Liu, D. Rands, E.; Culberson, J. C.; Lobell, R. B.; Koblan, K. S.; Kohl, N. E.; Gibbs, J. B. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1999**, *9*, 3301-3306. (c) Devendar, P.; Yang, G-F. *Top. Curr. Chem.* **2017**, *375*, 82.

²⁹ (a) Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833 – 4836. (b) Mitsunobu, M.; Hideki, K.; Katsuhiko, I.; Hiroshi, K. *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 451 – 454.

emprego de sulfonas como parceiros de acoplamento (FIGURA 1.18c),³⁰ nos quais as mesmas agem como pseudo-haletos, o que expandiu significativamente o escopo de aplicação desses compostos.

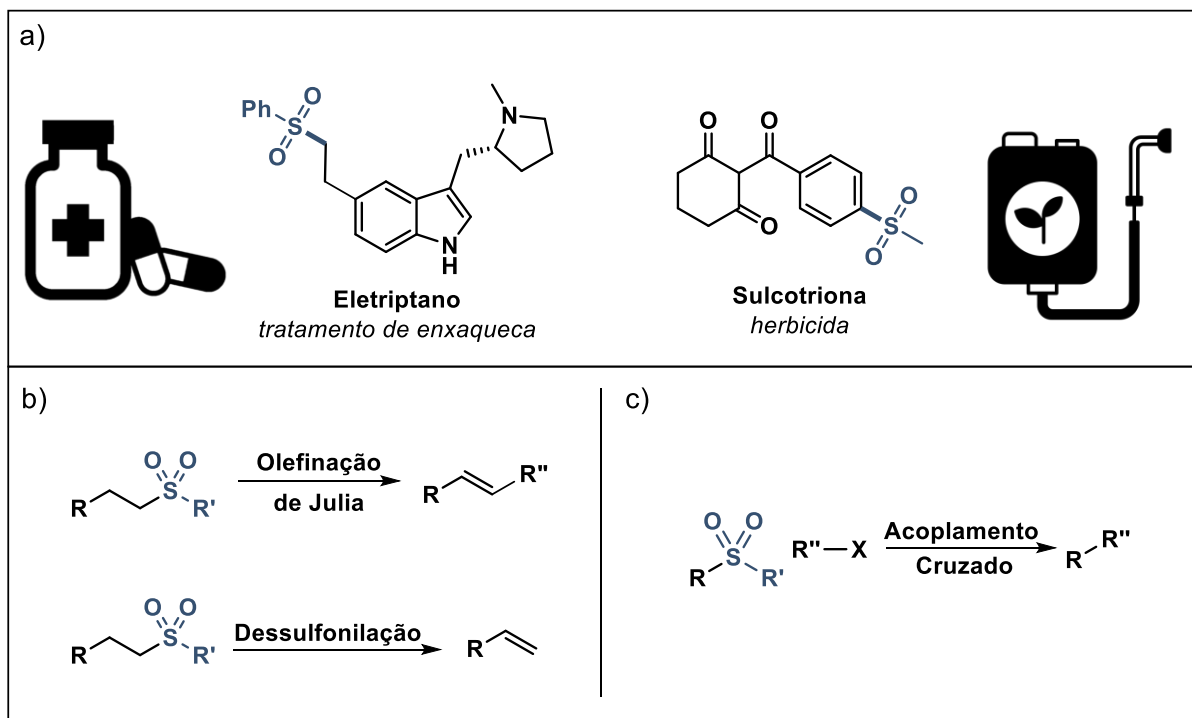


FIGURA 1.18 – (a) Relevância e aplicações das moléculas sulfoniladas nas indústrias farmacêutica e agroquímica. (b) Obtenção de duplas ligações por processos dessulfonilativos. (c) Aplicação de sulfonas como pseudo-haletos em reações de acoplamento cruzado.

Em vista da importância das moléculas sulfoniladas, o desenvolvimento de novas metodologias mais brandas e abrangentes se faz bastante necessário. Ainda, embora o emprego de sulfinatos de sódio como precursores radicalares tenha sido amplamente estudado no contexto do acoplamento direto dessa classe de substratos com diferentes parceiros de acoplamento em metodologias Ni/fotorredox catalisadas, o desenvolvimento de metodologias para a difuncionalização tri componente *dual* catalisada de alcenos foi pouco explorado. Nesse sentido, as metodologias já reportadas deixam algumas lacunas a serem exploradas, como o emprego de olefinas cíclicas e α -heteroátomo, por exemplo.

³⁰ Nambo, M.; Maekawa, Y.; Crudden, C. M. *ACS Catal.* **2022**, 12, 3013–3032.

2 – OBJETIVOS

2.1 - Objetivo geral

Tendo em vista a importância de moléculas sulfoniladas e cientes das lacunas existentes nas metodologias já reportadas, esse trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de uma nova metodologia de arilsulfonilação tri componente de olefinas α -oxigênio, bem como o emprego de tal metodologia na construção de diversas cadeias alifáticas arilsulfoniladas.

2.2 - Objetivos específicos

- Desenvolvimento de uma metodologia tricomponente Ni/fotorredox dual-catalisada para a difuncionalização de 2,3-diidrofurano e ésteres vinílicos;
- Síntese de moléculas alifáticas arilsulfoniladas pelo emprego de diferentes brometos de (hétero)arila e sulfinatos de sódio sob condições *dual* Ni/fotorredox catalisadas.

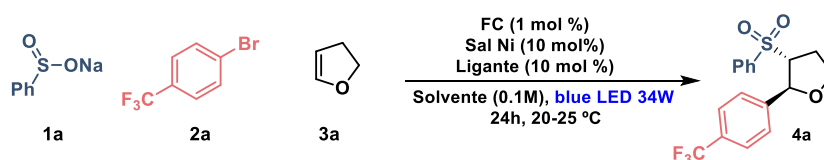
3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesse capítulo, serão discutidos o processo de otimização das condições reacionais bem como a construção do escopo reacional.

3.1. Arilsulfonilação de 2,3-diidrofuranos

Nosso primeiro objetivo no que se trata da arilsulfonilação do 2,3-diidrofurano foi o estudo das condições reacionais a fim de se determinar a condição ótima da reação. Dessa forma, empregando os reagentes modelo, uma série de parâmetros foram avaliados (TABELA 3.1).

TABELA 3.1. Estudo de otimização para a arilsulfonilação tri componente do 2,3-diidrofurano *via* catálise dual Ni/Fotorredox.



Entrada	Ligante	Sal Ni	FC	Solvente	R (%) ^[h]
1	L ₁	NiBr ₂ .dme	FC ₁	DMA	57
2	L ₁	NiBr ₂ .dme	FC ₂	DMA	62
3	L ₁	NiBr ₂ .dme	FC ₃	DMA	42
4	L ₁	NiBr ₂ .dme	FC ₄	DMA	34
5	L ₁	NiBr ₂ .dme	FC ₅	DMA	41
6	L ₁	NiBr ₂ .dme	FC ₆	DMA	44
7	L ₁	NiBr ₂ .dme	FC ₂	DMF	41
8	L ₁	NiBr ₂ .dme	FC ₂	DMSO	35
9	L ₁	NiBr ₂ .dme	FC ₂	NMP	42
10	L ₂	NiBr ₂ .dme	FC ₂	DMA	58
11	L ₃	NiBr ₂ .dme	FC ₂	DMA	57
12 ^[b]	L ₁	NiBr ₂ .dme	FC ₂	DMA	56
13 ^[c]	L ₁	NiBr ₂ .dme	FC ₁	DMA	86(77 ^[i])
14 ^[c,d]	L ₁	NiBr ₂ .dme	FC ₁	DMA	85
15 ^[c,d]	L ₁	NiBr ₂ .glyme	FC ₁	DMA	33
16 ^[c,d]	L ₁	[Ni(OH ₂) ₄ (dtbbpy)]Cl ₂	FC ₁	DMA	85
17 ^[c,d]	L ₁	NiCl ₂ .6H ₂ O	FC ₁	DMA	97(95 ^[i])
18 ^[c,d,e]	L ₁	[Ni(OH ₂) ₄ (dtbbpy)]Cl ₂	FC ₁	DMA	28
19 ^[c,d,f]	L ₁	[Ni(OH ₂) ₄ (dtbbpy)]Cl ₂	FC ₁	DMA	60
20 ^[c,d,g]	L ₁	[Ni(OH ₂) ₄ (dtbbpy)]Cl ₂	FC ₁	DMA	N.D.

FC₁ - Ru(bpy)₃²⁺

FC₂ - Ir(ppy)₂(dtbbpy)³⁺

FC₃ - 4CzIPN

FC₄ - Ir(dF(CF₃)ppy)₂(bpy)³⁺

FC₅ - Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)³⁺

FC₆ - Ir(dF(CF₃)ppy)₂(phen)³⁺

L₁

L₂

L₃

[a] 0.2 mmol de 1a; 0.4mmol de 2a; 0.2mmol de 3a; 0,002mmol de FC; 0,02mmol de sal de níquel; 0,02mmol de ligante; solvente 0.1M; irradiação de LED azul 34W por 24h a 20-25°C. [b] Sistema foi degaseificado via freeze-pump-thaw; [c] 0.3 mmol (1.5 equiv.) de 1a. [d] DMA 0.2 M. [e] Sem controle de temperatura. [f] 5 mol % de Ni. [g] Sem luz, FC ou Ni [h] Rendimento calculado por RMN. [i] Rendimento isolado.

Já no primeiro teste, no qual utilizou-se $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ como fotocatalisador, brometo de níquel(II) 2-metóxi-etil éter ($\text{NiBr}_2 \cdot \text{dme}$) como sal de níquel, dtbbpy como ligante além de dimetilacetamida (DMA) como solvente, um rendimento moderado de 57% foi obtido (entrada **1**), mostrando assim a viabilidade do sistema reacional proposto. Na sequência, outros fotocatalisadores foram empregados (entradas **2-6**). Desses, FC_2 levou a um rendimento de 62% (entrada **2**), ligeiramente maior que FC_1 , enquanto os demais fotocatalisadores testados levaram à queda no rendimento reacional. Por esse motivo, optou-se por empregar o FC_2 nos testes de otimização subsequentes. O efeito de outros solventes polares apróticos também foi avaliado (entradas **7-9**). Os solventes testados, contudo, não elevaram o rendimento reacional, de forma que o DMA seguiu como solvente padrão em nossas avaliações. Quando outros ligantes foram empregados (entradas **10** e **11**), observou-se uma ligeira diminuição do rendimento. Assim, dtbbpy se manteve como melhor ligante. Ainda, a realização de um procedimento de degaseificação via *freeze-pump-thaw* não surtiu efeito positivo sobre o rendimento da reação. Por fim, tendo em vista que metodologias similares fazem a utilização de excesso de sulfinato de sódio, um teste aumentando a quantidade de **1a** para 1,5 equivalentes (0,3 mmol) foi realizado (entrada **13**). O aumento da quantidade de sulfinato teve um grande impacto, elevando o rendimento reacional para 86%. É importante salientar que, nesse teste, optamos por utilizar FC_1 como fotocatalisador devido ao seu menor custo em relação à FC_2 (aprox. 0,94 reais/ μmol para FC_1 e 6,4 reais/ μmol para FC_2) e tendo em vista que a diferença de rendimento entre ambos nos testes preliminares foi pequena.

O grande aumento observado no rendimento da reação pelo simples aumento da quantidade de sulfinato é um indicativo de que este poderia estar atuando não só como parceiro de acoplamento, mas também em etapas fundamentais no andamento da reação proposta. Dessa forma, inferimos que **1a** participa indiretamente da redução do sal de Ni(II) para Ni(0) promovendo o

quenching redutivo do [FC]* a [FC]⁻, o qual participará ativamente da redução da espécie de níquel ($E^{\text{ox}}_{1/2} [\text{Ru}^{\text{III}}/\text{Ru}^{\text{I}}] = 1,29 \text{ V vs. SCE}$).³¹ Assim, um excesso de **1a** se faz necessário para gerar a espécie ativa de Ni(0) a partir do sal de Ni(II) utilizado, atuando como um redutor de sacrifício nos primeiros ciclos catalíticos.

Dando continuidade à otimização, a redução da quantidade de solvente não impactou no rendimento da reação (entrada **14**), de forma que optamos por seguir nossos estudos empregando o meio reacional mais concentrado. Na sequência, diferentes sais de níquel foram empregados (entradas **15-17**). Nesse sentido, o emprego do brometo de níquel(II) etileno glicol dimetil éter (NiBr₂.glyme) levou à formação do produto desejado com apenas 33% de rendimento (entrada **15**), ao passo que o emprego do complexo pré-formado [Ni(OH₂)₄(dtbbpy)]Cl₂ (entrada **16**) se equiparou ao rendimento obtido quando NiBr₂.dme foi utilizado. O emprego de cloreto de níquel hexaidratado (NiCl₂.6H₂O) por sua vez, levou à formação de produto com um excelente rendimento de 95%.

Por fim, alguns experimentos controle foram realizados a fim de se obter informações sobre a reação proposta. Assim, a ausência de controle de temperatura se mostrou indubitavelmente prejudicial para esse sistema, que, devido ao aquecimento proveniente da fonte luminosa, atingiu altas temperaturas (*c.* 50°C), resultando em um modesto rendimento de 28% para o produto desejado (entrada **18**). O efeito da temperatura sobre a reação está alinhado a nossas expectativas, uma vez que temperaturas mais elevadas poderiam vir a favorecer a degradação do tio-radical, seja por processo de desproporção ou pela extrusão de SO₂.³² A redução da carga catalítica do sal de níquel para 5 mol% foi acompanhada de significativa queda de rendimento (entrada **19**). Por fim, experimentos controle mostraram que o fotocatalisador, o sal de níquel e a fonte de radiação luminosa são imprescindíveis à reação, uma vez que não se detectou

³¹ D. DiRocco. *Electrochemical Series of Photocatalysts and Common Organic Compounds*. *Merk*, **2014**.

³² Pagire, S. K.; Hossain, A. and Reiser, O. *Org. Lett.* **2018**, 20, 648–651.

formação do produto de interesse na ausência de qualquer um desses três componentes. Com base nos experimentos realizados, a condição reacional expressa na entrada **17** foi eleita como a condição ótima para a arilsulfonilação tri componente do 2,3-diidrofurano.

3.2 – Caracterização dos tetraidrofuranos 2,3-arilsulfonilados

O produto **4a**, obtido nos testes das etapas de otimização, foi analisado por espectroscopia de RMN. Em seu espectro de RMN de ^1H (FIGURA 3.1), observam-se, na região dos aromáticos, um duplete referente aos hidrogênios **a** (δ 7.84; 2H); um tripleto referente ao hidrogênio **b** (δ 7,62; 1H) seguido de um tripleto referente aos hidrogênios **c** (δ 7,50; 2H); por fim, se observam ainda nessa região dois dupletos que correspondem aos hidrogênios **d** (δ 7,46; 2H) e **e** (δ 7,27; 2H). Em regiões de campo mais alto podemos observar os sinais dos hidrogênios alifáticos presentes no anel tetraidrofurânico. São eles, um duplete para o hidrogênio **f** (δ 5,35; 1H); um triplo duplete (δ 4,11; 1H) e um duplo duplete (δ 3,97; 2H) referentes aos hidrogênios **g**; um duplo tripleto para **h** (δ 3.56; 1H); por fim dois multipletos para os hidrogênios **i** (δ 2,46-2,39; 1H e δ 2,23-2,13; 1H).

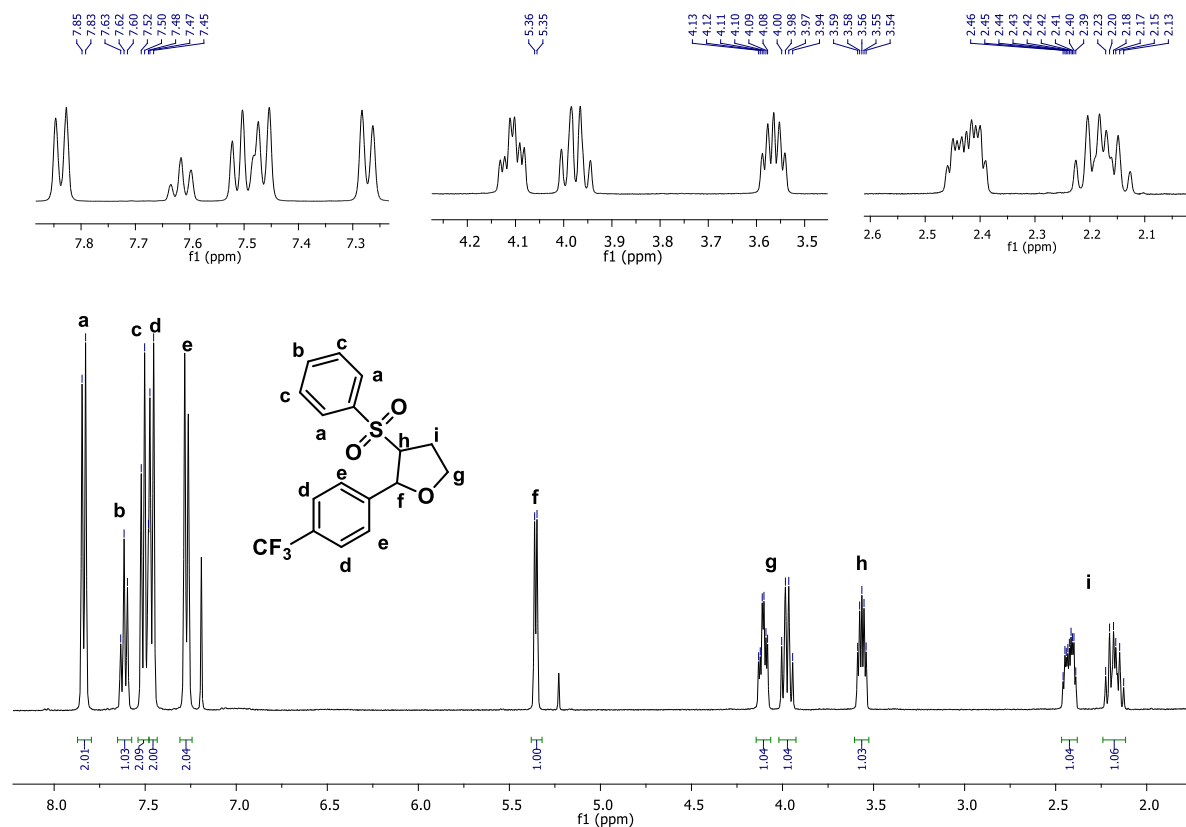


FIGURA 3.1 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) para o composto **4a** em CDCl_3 .

No espectro de RMN de ^{13}C (FIGURA 3.2), temos os seguintes sinais. Os carbonos quaternários **5** e **12** apresentam seus sinais em uma região de campo baixo com os respectivos deslocamentos de δ 144,6, δ 138,0. O carbono aromático **15** está logo a seguir com δ 134,3. No campo ligeiramente mais alto, observamos um quarteto com constante de acoplamento bastante alta, característica marcante da presença do grupo trifluormetílico na estrutura. O sinal em questão tem seu centro em δ 130,2 (q, $J = 32,4$ Hz) e está relacionado ao carbono **8**, $\alpha\text{-CF}_3$. Na sequência, 3 picos de maior intensidade com os deslocamentos δ 129,6, δ 128,7 e δ 126,2 referem-se aos carbonos aromáticos **14/16**, **13/17** e **6/10**. Os sinais para os carbonos aromáticos **7** e **9**, por se encontrarem mais próximos do grupo CF_3 , sofrem desdobramento, de forma que se observa um quarteto em δ 125,6 (q, $J = 3,9$ Hz). Ainda nessa região, um quarteto bastante discreto se apresenta em δ 124,0 (q, $J = 272,2$ Hz) e está relacionado ao carbono trifluormetílico **11**. Na região de campo alto, observam-se os carbonos alifáticos **1**, **2**, **4** e **3** com os respectivos deslocamentos δ 79,3; δ 71,3; δ 68,7 e δ 28,9.

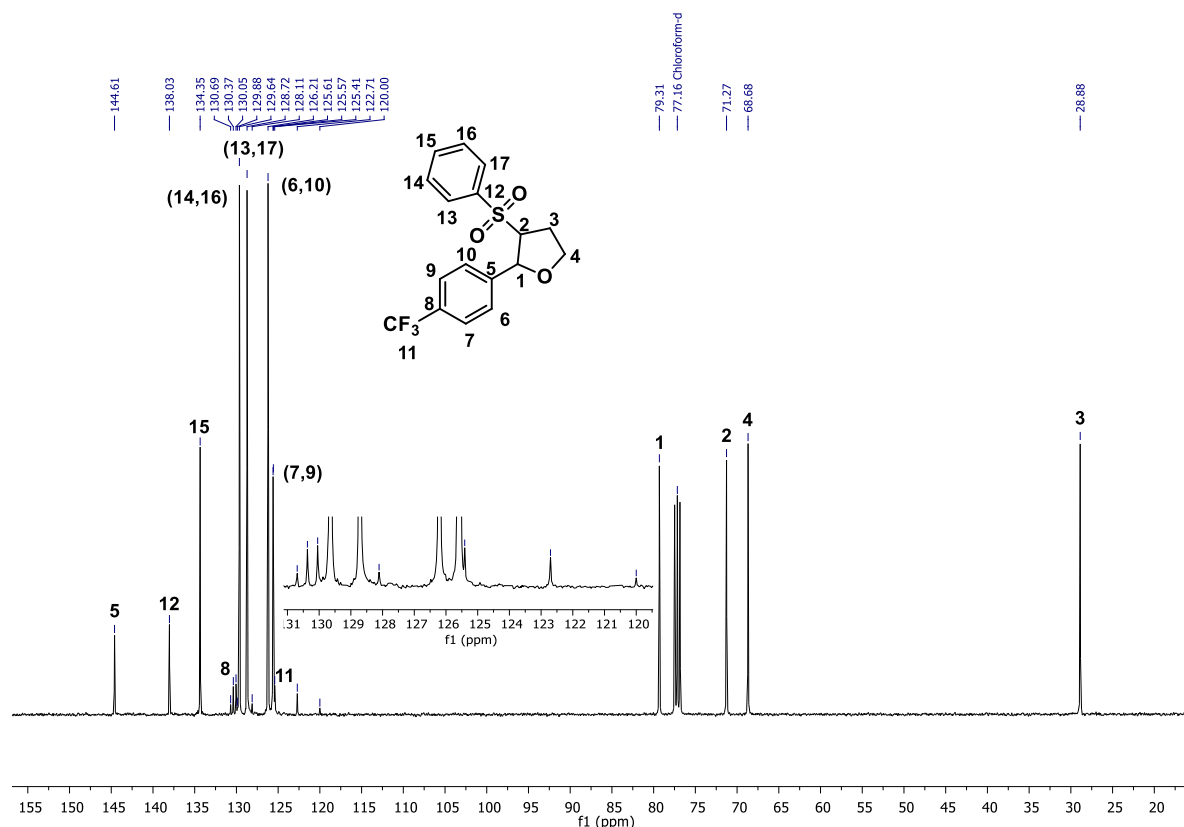


FIGURA 3.2 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) para o composto **4a** em CDCl_3 .

É importante notar que a rigidez da estrutura cíclica do diidrofurano **3a** leva à possibilidade da formação de diferentes estereoisômeros, sendo eles um σ -*syn*, com os grupos sulfona e aril se inserindo no mesmo lado do plano e um σ -*anti*, no qual os grupos se inserem em lados opostos. Nesse sentido, a análise do espectro de RMN de ^1H nos permite inferir que há formação exclusiva de um dos estereoisômeros. Tal inferência fica clara quando observamos que o sinal para o hidrogênio **f** se apresenta como um duplete ao invés de um duplo duplete, o que seria esperado caso houvesse mistura de estereoisômeros.

A fim de determinar qual estereoisômero foi obtido, foi realizada a produção de um monocristal do composto **4a**.³³ A partir da difração de raio-X de monocristal (FIGURA 3.3) foi possível determinar que a estrutura obtida corresponde ao estereoisômero σ -*anti*.

³³ Cunha, S. *Quim. Nova*. **2008**, 31, 906-909.

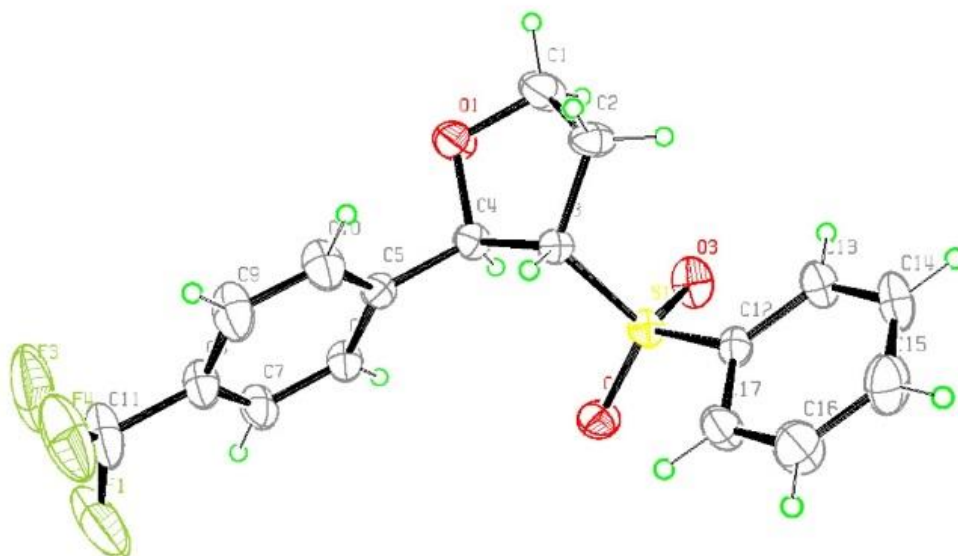
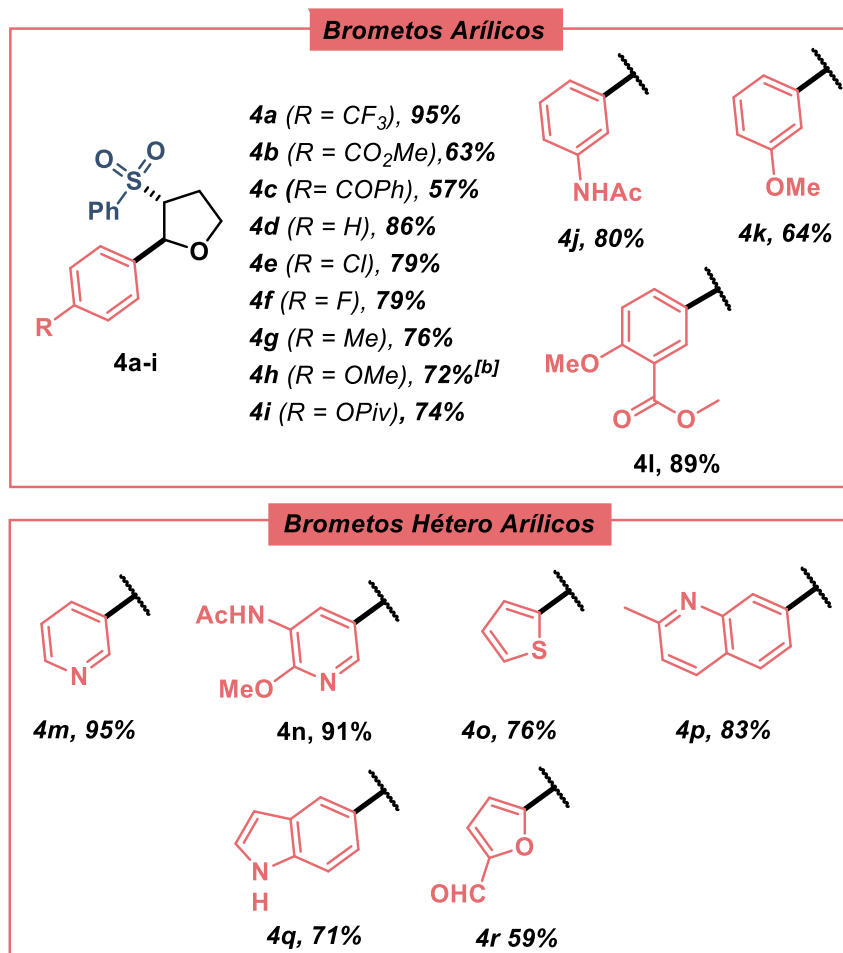
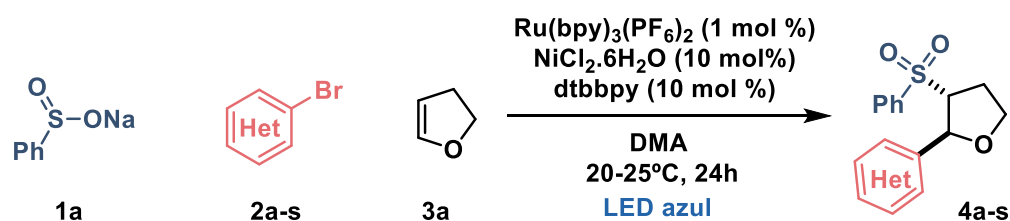


FIGURA 3.3 – Estrutura do composto **4a** determinada através de difração de raio-X de monocristal.

3.3 - Escopo de brometos (hetero)arílicos

Com a condição ótima em mãos, foi dado início à avaliação do escopo reacional. Nesse sentido, benzenosulfonato de sódio **1a** e 2,3-diidrofurano **3a** foram submetidos à condição reacional ótima juntamente com uma série de brometos (hetero)aromáticos (FIGURA 3.4).



^[a]0,2 mmol **1a**; 0,3 mmol **2a**; 0,4 mmol **3a**; 0,002 mmol $\text{Ru(bpy)}_3\text{(PF}_6)_2$; 0,02 mmol $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; 0,02 mmol dtbbpy ; 1 mL DMA ; LED azul 34W; 24h; $20\text{-}25^\circ\text{C}$. ^[b]48h.

FIGURA 3.4 – Avaliação do escopo de brometos (hetero)arílicos na arilsulfonilação tri-componente de 2,3-diidrofuranos *via* catálise *dual* Ni/fotorredox.

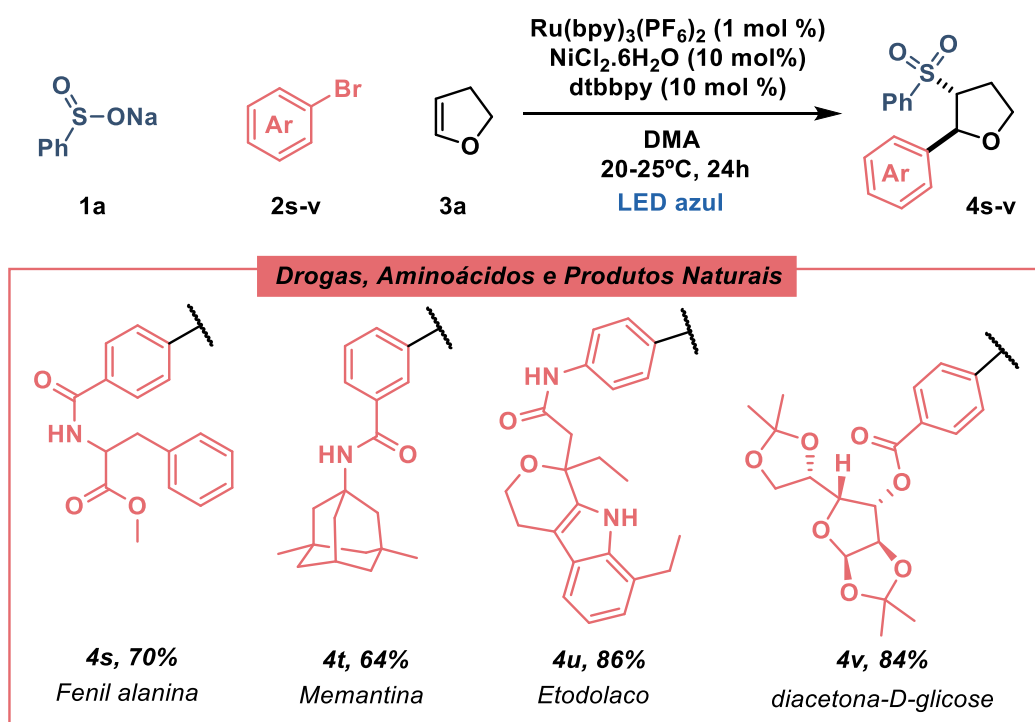
Como já mencionado anteriormente, o produto da otimização, **4a**, o qual apresenta a porção CF_3 na posição *para* do anel aromático, foi obtido com excelente rendimento isolado de 95%. Em contrapartida, brometos 4-substituídos contendo outros grupos capazes de retirar elétrons por conjugação na posição *para* foram convertidos com rendimentos moderados (**4b** e **4c**).

Quando bromobenzeno foi utilizado como substrato, um bom rendimento de 86% pode ser obtido (**4d**). A presença de halogênios, que podem atuar como doadores π , aumentando a densidade de carga do sistema aromático, na posição *para* do anel levou a uma ligeira queda no rendimento da reação quando comparados ao substrato sem substituintes (**4e** e **4f**). Nesses casos, é interessante notar que a adição oxidativa se processa seletivamente na ligação C(sp₂)-Br enquanto as ligações C(sp₂)-F e em especial, C(sp₂)-Cl, se mantêm intactas, abrindo espaço para que esses substratos sejam empregados novamente como parceiros de acoplamento sob condições reacionais adequadas. De forma análoga, quando temos uma metila como substituinte o rendimento também é menor que na molécula sem substituintes (**4g**). Quando 4-metoxibromobenzeno foi empregado, se fez necessário dobrar o tempo reacional. Nessas condições, um rendimento de 72% foi obtido (**4h**).

O brometo contendo uma porção 4-OPiv levou à formação do produto desejado com 74% de rendimento (**4i**). Brometos 3-substituídos e 3,4-dissubstituídos puderam ser convertidos aos respectivos produtos com bons rendimentos (**4j-l**). Contudo, a conversão de brometos de arila *orto* substituídos aos seus respectivos produtos não foi possível pelo emprego de nossa metodologia, provavelmente em virtude do efeito negativo do impedimento estérico imposto pela presença do substituinte vicinal em possíveis etapas de adição oxidativa.

Com o intuito de expandir o escopo reacional de brometos, alguns derivados heteroaromáticos foram submetidos à condição reacional otimizada. Brometos derivados da piridina, com e sem substituintes, foram convertidas em produtos com excelentes rendimentos (**4m** e **4n**). Ainda, derivados de heterociclos, como tiofeno, quinolina, indol e furano, foram convertidos com rendimentos de moderados a bons (**4o-r**).

Impulsionados pelos excelentes resultados obtidos no escopo de brometos (hetero)arílicos, passamos a testar nossa metodologia frente à substratos um pouco mais desafiadores. Nesse sentido, alguns brometos derivados de fármacos e produtos naturais foram submetidos à condição reacional otimizada (FIGURA 3.5).



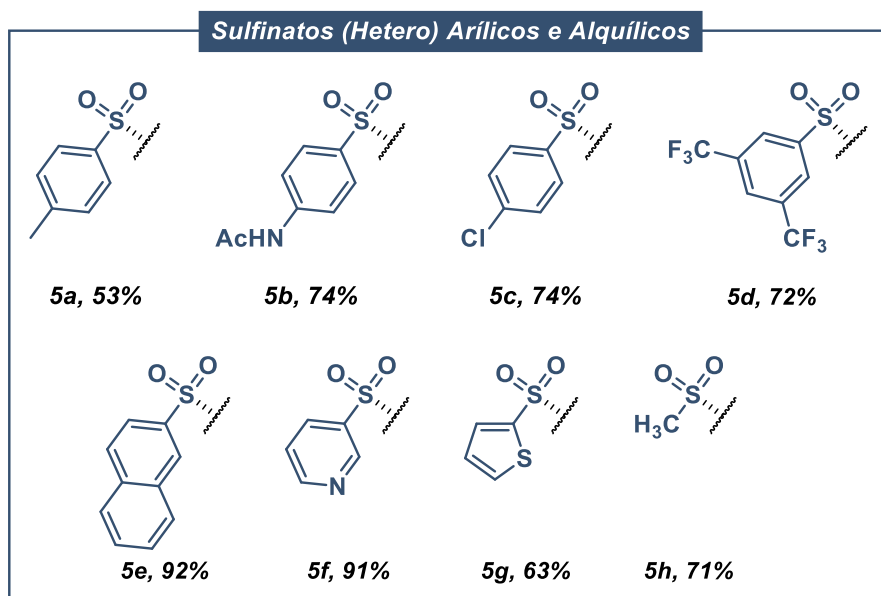
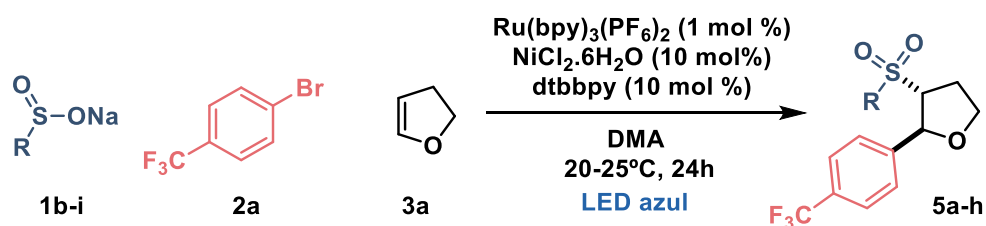
^[a]0,2 mmol **1a**; 0,3 mmol **2a**; 0,4 mmol **3a**; 0,002 mmol $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$; 0,02 mmol $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; 0,02 mmol dtbbpy; 1 mL DMA; LED azul 34W; 24h; 20-25 °C.

FIGURA 3.5 – Avaliação do escopo de brometos derivados de produtos naturais, fármacos e aminoácidos na arilsulfonilação tri componente de 2,3-diidrofuranos via catálise dual Ni/fotorredox.

Nessa etapa, brometos derivados da fenil alanina, memantina, etodolaco e diacetona-*D*-glicose foram convertidos a seus respectivos produtos com rendimentos moderados a bons (**4s-v**).

3.4 -- Escopo de sulfinatos de sódio

Dando continuidade ao trabalho, uma série de sulfinatos de sódio foram empregados na construção do escopo de sulfinatos (FIGURA 3.6).



^[a] 0,2 mmol **1a**; 0,3 mmol **2a**; 0,4 mmol **3a**; 0,002 mmol $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$; 0,02 mmol $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; 0,02 mmol dtbbpy; 1 mL DMA; LED azul 34W; 24h; 20-25 °C.

FIGURA 3.6 – Avaliação do escopo de sulfínatos de sódio na arilsulfonilação tri componente de 2,3-diidrofuranos via catálise dual Ni/fotorredox.

Sulfínatos aromáticos 4-substituídos puderam ser convertidos aos respectivos produtos com rendimentos moderados a bons (**5a-d**). O sulfínato de sódio contendo anel aromático 3,5-dissubstituído também pode ser convertido com bom rendimento (**5e**). A presença de um grupo mais volumoso, como é o caso do naftil sulfínato de sódio, foi bem tolerada, e o produto correspondente obtido com excelente rendimento de 92% (**5f**). Os substratos heteroaromáticos por sua vez foram convertidos com excelente rendimento, no caso do sulfínato derivado da piridina (**4g**), e bom rendimento, no caso do derivado do tiofeno (**4h**). Ainda, um análogo empregando o substrato alquílico metil sulfínato de sódio foi empregado com sucesso e o produto correspondente pode ser obtido com um bom rendimento de 71% (**4i**).

Ainda, para ilustrar a versatilidade dessa metodologia, um exemplo empregando brometo e sulfonato de sódio diferentes daqueles empregados na reação modelo foi sintetizado (FIGURA 3.7).

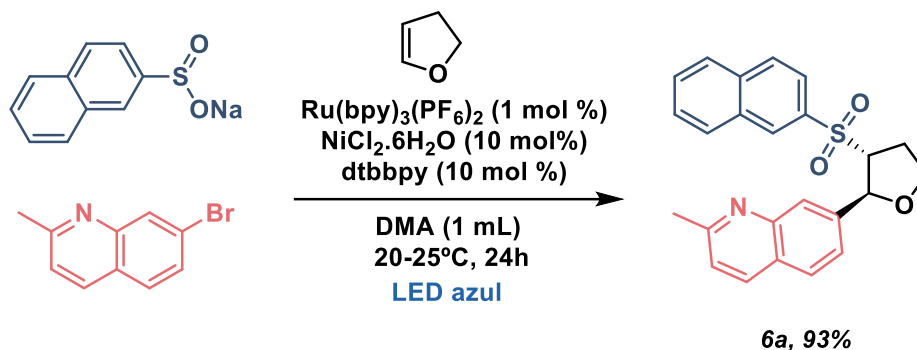
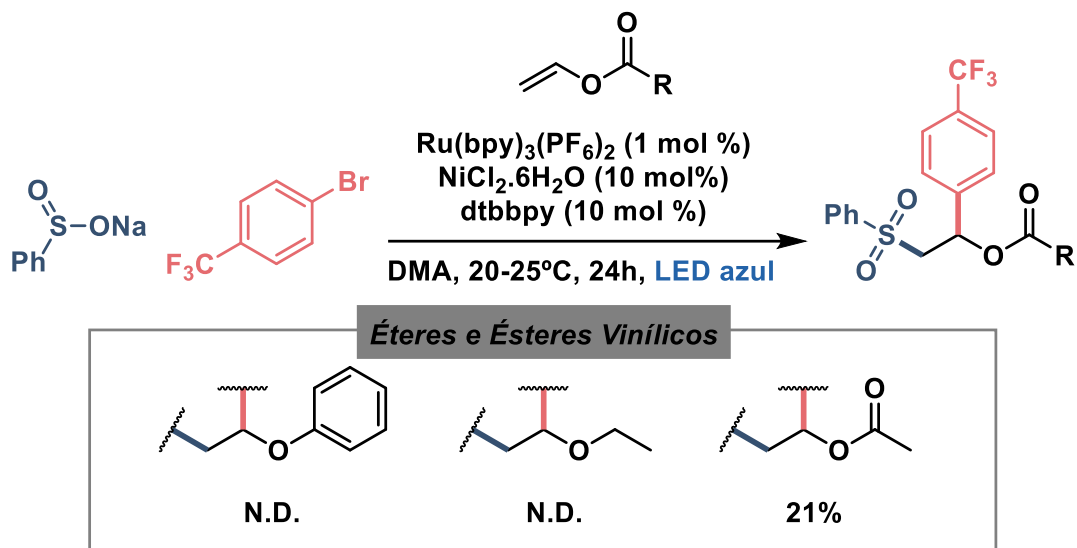


FIGURA 3.7 - Variação simultânea do brometo de (hetero)arila e do sulfonato de sódio na arilsulfonilação tri componente do 2,3-diidrofurano.

Assim, o 2,3-diidrofurano foi difuncionalizado ao se empregar um sulfonato e um brometo derivados do naftaleno e da metil quinolina respectivamente, sendo o produto correspondente (**6a**) obtido com 93% de rendimento.

3.5 - Escopo de éteres e ésteres vinílicos

No intuito de expandir a metodologia para componentes olefínicos diferentes do 2,3-diidrofurano, alguns éteres e ésteres vinílicos foram submetidos à condição reacional otimizada (FIGURA 3.8).



^[a] 0,2 mmol **1a**; 0,3 mmol **2a**; 0,4 mmol **3a**; 0,002 mmol $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$; 0,02 mmol $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; 0,02 mmol dtbbpy; 1 mL DMA; LED azul 34W; 24h; 20-25 °C.

FIGURA 3.8 - Escopo de éteres e ésteres vinílicos na arilsulfonilação tri componente via catálise dual Ni/fotorredox.

A arilsulfonilação de éteres vinílicos acíclicos se mostrou muito desafiadora sob as condições reacionais utilizadas para a difuncionalização do 2,3-diidrofurano. Contudo, quando um éster vinílico foi empregado, um moderado rendimento de 21% foi obtido.

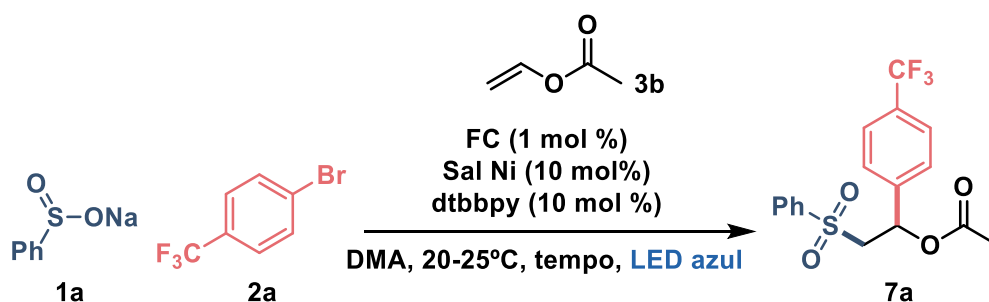
Uma possível explicação para essas observações pode ser racionalizada através da efetividade da interação do par de elétrons não ligante do oxigênio e a insaturação nos três tipos de sistemas testados. Dessa forma, no sistema cíclico (2,3-diidrofurano), há, por conta da rigidez estrutural, menor interação entre o sistema π e os pares de elétrons do oxigênio quando comparado aos sistemas acíclicos (éteres vinílicos de fenila e etila) que possuem rotação livre ao redor do eixo de ligação. Ainda, se levarmos em consideração o éster vinílico acíclico (acetato de vinila), embora este apresente também rotação livre, o par de elétrons do oxigênio neste caso tende a interagir com a carbonila, ficando, assim, menos disponível para interagir com a insaturação. Assim, a interação mais eficaz no caso dos éteres vinílicos acíclicos, poderia acarretar em uma maior barreira

energética para a adição do radical sulfinílico à insaturação ou mesmo dificultar a captura do radical secundário pelo complexo de níquel.

3.6 - Otimização das condições reacionais para a arilsulfonilação tri componente de ésteres vinílicos

Para podermos expandir nossa metodologia de arilsulfonilação para ésteres vinílicos, uma pequena etapa de re-otimização foi realizada (TABELA 3.2).

TABELA 3.2 - Estudo de otimização para a arilsulfonilação multicomponente de ésteres vinílicos via catálise dual Ni/Fotorredox.



Entrada	Sal Ni	FC	Tempo (h)	R (%) ^[d]
1	NiCl ₂ .6H ₂ O	FC ₁	24	21 ^[e]
2	NiBr ₂ .dme	FC ₁	24	38 ^[e]
3	NiBr ₂ .dme	FC ₃	24	33
4	NiBr ₂ .dme	FC ₄	24	41
5	NiBr ₂ .dme	FC ₁	36	46
6	NiBr ₂ .dme	FC ₁	48	51
7 ^[b]	NiBr ₂ .dme	FC ₁	48	35
8 ^[c]	NiBr ₂ .dme	FC ₁	48	37

FC₁ - Ru(bpy)₃²⁺

FC₂ - Ir(ppy)₂(dtbbpy)³⁺

FC₃ - 4CzIPN

FC₄ - Ir[dF(CF₃)ppy]₂(bpy)³⁺

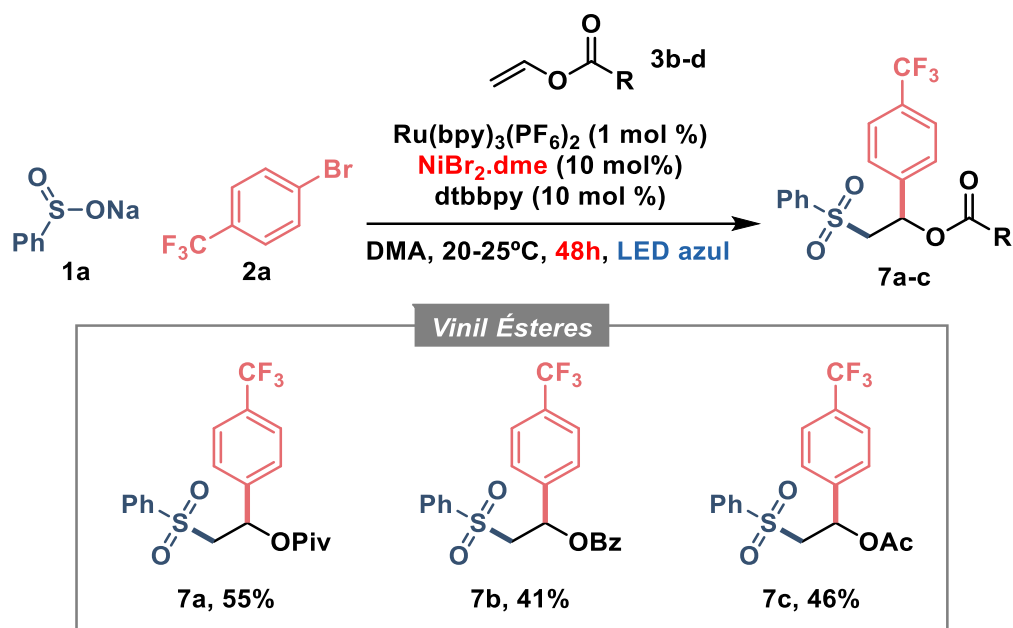
^[a] 0,2 mmol **1a**; 0,3 mmol **2a**; 0,4 mmol **3b**; 0,002 mmol FC; 0,02 mmol SN; 0,02 mmol dtbbpy; 1 mL DMA; LED azul; tempo; 20-25 °C. ^[b] 3 mol % de FC. ^[c] 5 equiv. acetato de vinila. ^[d] Rendimento determinado por RMN de ¹H. ^[e] Rendimento isolado.

Nesse sentido, foram avaliados diferentes sais de níquel e fotocatalisadores. Houve também uma reavaliação do tempo reacional a fim de melhorar o desempenho reacional. Assim, a mudança do sal de níquel de NiCl₂.6H₂O para NiBr₂.dme se mostrou positiva para a reação, de forma que o rendimento reacional praticamente dobrou em virtude dessa modificação (entrada **2**). A mudança do

fotocatalisador de Ru para para o fluoróforo orgânico 4CzIPN (FC₃) levou a uma ligeira queda no rendimento reacional (entrada **3**). Por outro lado, ao substituir o fotocatalisador de Ru por um complexo de Ir (FC₄), observou-se um pequeno aumento no rendimento reacional (entrada **4**). Apesar do leve aumento, optou-se por seguir utilizando o fotocatalisador de Ru, uma vez que os complexos de Ir são significativamente mais caros que os de Ru e tendo em vista que o aumento no rendimento reacional proporcionado pela troca do FC foi irrisório. O aumento do tempo reacional de 24h para 36 h mostrou-se benéfico para essa transformação, de forma que um aumento do rendimento reacional foi observado (entrada **5**). Ainda, a extensão do tempo reacional para 48 h também acarretou no aumento do rendimento da reação (entrada **6**). Por fim, o aumento da quantidade de fotocatalisador e da quantidade de olefina falharam em aumentar o rendimento reacional (entradas **7** e **8**). Nesse contexto, as condições reacionais expressas na entrada **6** foram eleitas como condição ótima para a arilsulfonilação de ésteres vinílicos *dual* Ni/fotorredox catalisada.

3.7- Escopo ésteres vinílicos

Com a nova condição ótima em mãos, alguns exemplos empregando ésteres vinílicos foram sintetizados (FIGURA 3.9).



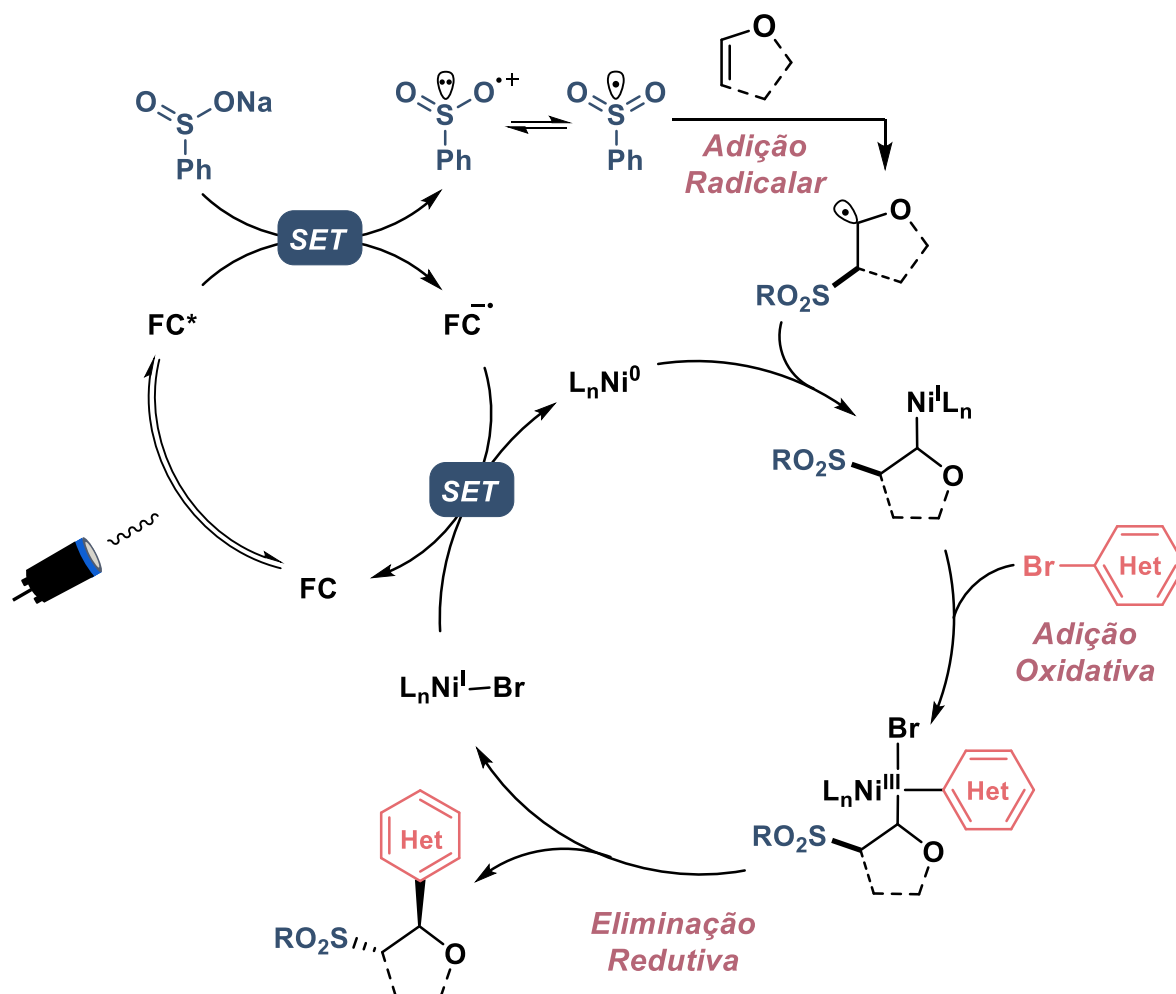
[a] 0,2 mmol **1a**; 0,3 mmol **2a**; 0,4 mmol **3**; 0,002 mmol Ru(bpy)₃(PF₆)₂; 0,02 mmol NiBr₂.dme; 0,02 mmol dtbbpy; 1 mL DMA; LED azul; 48h; 20-25 °C.

FIGURA 3.9 - Escopo de ésteres vinílicos na arilsulfonilação tri componente via catálise dual Ni/fotorredox.

Pelo emprego de nossa metodologia, vinil pivalato, benzoato e acetato puderam ser arilsulfonilados com rendimentos moderados.

3.8 - Mecanismo reacional

Com base nos artigos similares já reportados,^{18b,27} bem como nas observações realizadas ao longo do desenvolvimento de nossa metodologia, um mecanismo plausível é apresentado a seguir (FIGURA 3.10).



SET = transferência de um elétron (do inglês *single electron transfer*)

FIGURA 3.10 – Mecanismo plausível para a Arilsulfonilação tricomponente de 2,3-diidrofurano e vinil ésteres *via* catálise *dual* Ni/fotorredox.

O processo se inicia pela absorção de luz pelo fotocatalisador que passa a seu estado excitado [FC*]. Nesse estado, o fotocatalisador participa de uma etapa de transferência de um elétron (*SET*, do inglês *single electron transfer*) com o sulfinato de sódio, se reduzindo e dando origem ao radical sulfinílico. Esse radical se adiciona prontamente à insaturação do alceno empregado gerando um radical centrado em um carbono α-oxigênio. Esse novo radical é capturado pelo catalisador de níquel, gerando uma espécie de Ni(I). Subsequentemente, há a adição oxidativa do brometo de arila a essa espécie gerando um intermediário de Ni(III). Após eliminação redutiva, há a formação do produto de interesse, bem como de uma espécie de Ni(I), que passa por uma nova etapa de *SET* com o

fotocatalisador reduzido, regenerando ambas as espécies catalíticas. Tal proposta é hipotética, de forma que estudos mecanísticos detalhados ainda são necessários para que o mesmo seja validado.

3.9 - Experimento em larga escala

Para ilustrar a robustez de nossa metodologia, um experimento em larga escala foi realizado (FIGURA 3.11).

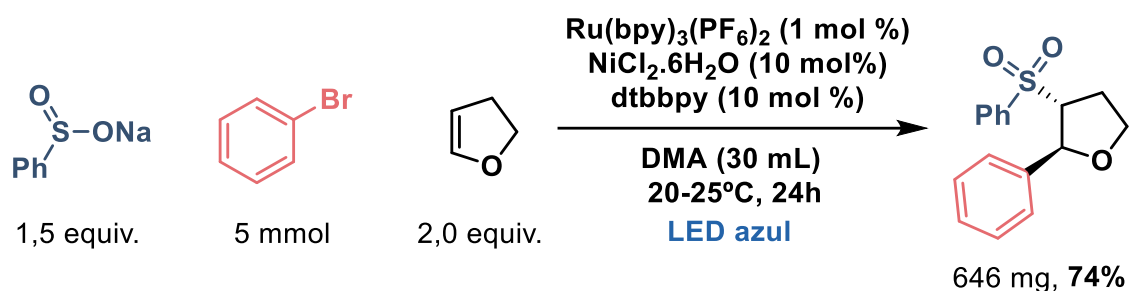


FIGURA 3.11 – Arilsulfonilação tri componente do 2,3-diidrofurano em larga escala.

Para a realização desse teste, empregou-se bromobenzeno como componente eletrofílico. A fim de facilitar a permeação da luz no meio reacional, optou-se por realizar a reação em um meio mais diluído (0.1M) que aquele empregado nas reações padrão. Ainda, foram utilizadas duas lâmpadas Kessil 34W na montagem do sistema. Tendo em vista a importância do controle de temperatura para essa reação, o sistema foi imerso em um banho de água com controle de temperatura (20 - 25°C). Nessas condições, 646 mg do produto de interesse puderam ser obtidos (74%).

4 – CONCLUSÕES

Os resultados obtidos nos permitem concluir que a condição otimizada se mostrou eficaz na conversão de brometos (hetero)arílicos contendo tanto grupos doadores quanto retiradores de elétrons nas posições *meta* e *para* do anel aromático, além de brometos derivados de fármacos e produtos naturais. Quanto ao escopo de sulfatos, a metodologia se mostrou capaz de converter uma série de sulfatos com características eletrônicas distintas, incluindo o substrato alifático MeSO₂Na.

Apesar de funcionar bastante bem na difuncionalização de 2,3-diidrofuranos, a metodologia proposta se mostrou ineficiente na conversão de éteres vinílicos acíclicos, provavelmente em função da maior interação do par de elétrons do oxigênio com a insaturação nesses sistemas em relação ao 2,3-diidrofurano. Contudo, com apenas algumas modificações na condição reacional, o sistema proposto se mostrou capaz de difuncionalizar diferentes ésteres vinílicos com rendimentos moderados. Dados espectroscópicos sugerem a formação estereosseletiva do produto de difuncionalização do 2,3-diidrofurano, ao passo que a análise de difração de raio-X de monocristal aponta a formação exclusiva do estereoisômero σ -anti.

Ainda, a realização de um experimento em larga escala foi bem-sucedida. Nesse sentido, empregando bromobenzeno como componente eletrofílico juntamente com os demais componentes da reação, o produto de interesse pode ser obtido com 74 % de rendimento.

Por fim, a realização de estudos mecanísticos bem como a funcionalização dos análogos obtidos se fazem necessários para melhor entender a reação, além de sua aplicação sintética.

5 – REFERÊNCIAS

1. (a) Derosa, J.; Apolinar, O.; Kang, T.; Tran, V. T.; Engle, K. M. Recent developments in nickel-catalyzed intermolecular dicarbofunctionalization of alkenes *Chem. Sci.* **2020**, 11, 4287-4296. (b) Zhang, J-S.; Liu, L.; Chen, T.; Han, L-B. Recent Advances in Transition Metal-Catalyzed Three-Component Difunctionalization of Alkenes. *Chem. Asian J.* **2018**, 13, 2277-2291. (c) Lan, X-W.; Wang, N-X.; Xing, Y. Recent Advances in Radical Difunctionalization of Simple Alkenes *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 39, 5821–5851.
2. Giri, R.; KC, S. J. Strategies toward Dicarbofunctionalization of Unactivated Olefins by Combined Heck Carbometalation and Cross-Coupling *Org. Chem.* **2018**, 83, 3013–3022.
3. Liu, W.; Kong, W. Ni-Catalyzed stereoselective difunctionalization of alkynes. *Org. Chem. Front.* **2020**, 7, 3941-3955.
4. Wender, P. A. Toward the ideal synthesis and molecular function through synthesis-informed design. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 433-440.
5. Fretwell, P.; Grigg, R.; Sansano, J. M.; Sridharan, V.; Sukirthalingam, S.; Wilson, D.; Redpath, J. Palladium Catalysed Tandem Cyclisation–Anion Capture Processes. Part 4: Organotin(IV) Transfer Agents. *Tetrahedron.* **2000**, 56, 7525-7539.
6. Thapa, S.; Dhungana, R. K.; Magar, R. T.; Shrestha, B.; Kc, S.; Giri, R. Ni-catalysed regioselective 1,2-diarylation of unactivated olefins by stabilizing Heck intermediates as pyridylsilyl-coordinated transient metallacycles. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 904-909.
7. Diccianni, J.; Lin, Q.; Diao, T. Mechanisms of Nickel-Catalyzed Coupling Reactions and Applications in Alkene Functionalization. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 906–919.
8. Batsanov, S. S. Van der Waals Radii of Elements. *Inorg. Mater.* **2001**, 37, 871–885.
9. Mann, J. B.; Meek, T. L.; Knight, E. T.; Capitani, J. F.; Allen, L. C. Configuration Energies of the d-Block Elements. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5132–5137.
10. Ananikov, V. P. Nickel: The “Spirited Horse” of Transition Metal Catalysis. *ACS Catal.* **2015**, 5, 3, 1964–1971.
11. (a) Lin, C.-Y.; Power, P. P. Complexes of Ni(I): a “rare” oxidation state of growing importance. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 5347–5399. (b) Zheng, B.; Tang,

F.; Luo, J.; Schultz, J. W.; Rath, N. P.; Mirica, L. M. Organometallic Nickel(III) Complexes Relevant to Cross-Coupling and Carbon–Heteroatom Bond Formation Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 6499–6504.

12. (a) Tasker, S. Z.; Standley, E. A.; Jamison, T. F. Recent advances in homogeneous nickel catalysis. *Nature* **2014**, 509, 299-309. (b) Fu, G. C. Transition-Metal Catalysis of Nucleophilic Substitution Reactions: A Radical Alternative to S_N1 and S_N2 Processes. *ACS Cent. Sci.* **2017**, 3, 692–700.

13. Leatherman, M. D.; Svejda, S. A.; Johnson, L. K.; Brookhart, M. Mechanistic Studies of Nickel(II) Alkyl Agostic Cations and Alkyl Ethylene Complexes: Investigations of Chain Propagation and Isomerization in (α-diimine)Ni(II)-Catalyzed Ethylene Polymerization. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3068–3081.

14. Shu, W.; García-Domínguez, A.; Quirós, M. T.; Mondal, R.; Cárdenas, D. J.; Nevado, C. Ni-Catalyzed Reductive Dicarbofunctionalization of Nonactivated Alkenes: Scope and Mechanistic Insights. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 13812–13821.

15. Zhao, X.; Tu, H-Y.; Guo, L.; Zhu, S.; Qing, F-L.; Chu, L. Intermolecular selective carboacylation of alkenes via nickel-catalyzed reductive radical relay *Nat. Commun.* **2018**, 9, n° 3488.

16. (a) Mastandrea, M. M.; Pericás M. A. Photoredox Dual Catalysis: A Fertile Playground for the Discovery of New Reactivities. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, 34, 3421-3431. (b) Liu, Y.; Dong, W. Functionalization of Carbonyl Compounds via Photoredox Organocatalysis. *Chin. J. Chem.* **2017**, 35, 1491-1500.

17. (a) Zhu, C.; Yue, H.; Chu, L.; Rueping, M. Recent advances in photoredox and nickel dual catalyzed cascade reactions: pushing the boundaries of complexity. *Chem. Sci.* **2020**, 11, 4051-4064. (b) Badri, S. O.; Molander, G. A. Developments in Photoredox/Nickel Dual-Catalyzed 1,2-Difunctionalizations *Chem.* **2020**, 6, 1327–1339.

18. (a) Weires, N.A.; Slutskyy, Y.; Overman, L. E. Facile Preparation of Spirolactones by an Alkoxy carbonyl Radical Cyclization–Cross-Coupling Cascade. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 8561–8565. (b) García- Domínguez, A.; Mondal, R.; Nevado, C. Dual Photoredox/Nickel-Catalyzed Three-Component Carbofunctionalization of Alkenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 12286–12290. (c) Yue, H.; Zhu, C.; Kancherla, R.; Liu, F.; Rueping, M. Regioselective Hydroalkylation and Arylalkylation of Alkynes by Photoredox/Nickel Dual Catalysis: Application and Mechanism. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 5738–5746. (d) Campbell, M. W.; Compton, J. S.; Kelly, C. B.; Molander, G. A. Three-Component Olefin Dicarbofunctionalization Enabled by

- Nickel/Photoredox Dual Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 20069–20078.
- (e) Zhu, C.; Yue, H.; Maity, B.; Atodiresei, I.; Cavallo, L.; Rueping, M. Regioselective Hydroalkylation and Arylalkylation of Alkynes by Photoredox/Nickel Dual Catalysis: Application and Mechanism. *Nat. Catal.* **2019**, 2, 678–687. (f) Zheng, S.; Gutiérrez-Bonet, A.; Molander, G. A. Merging Photoredox PCET with Nickel-Catalyzed Cross-Coupling: Cascade Amidoarylation of Unactivated Olefins. *Chem.* **2019**, 5, 339–352.
19. Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*. University Science: Sausalito, **2006**, cap. 16.
20. Shaw, M. H.; Twilton, J.; Macmillan, W. C. Photoredox Catalysis in Organic Chemistry. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6898–6926.
21. Coyle, J. D. Introduction to organic photochemistry. *John Wiley & Sons Ltd*, Nova Jersey: **1986**.
22. Pugnall, L. V. B. L.; Pissinati, E. F.; Quaglio, K. S.; Paixão, M. W. Recentes aplicações do organofotocatalisador 1,2,3,5-tetraquis(carbazol-9-il)-4,6-dicianobenzeno em transformações químicas *Quim. Nova.* **2021**, 44, 3, 301-317.
23. Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 10075–10166.
24. Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322–5363.
25. Chan, A. Y.; Perry, I. B.; Bissonnette, N. B.; Buksh, B. F.; Edwards, G. A.; Frye, L. I.; Garry, O. L.; Lavagnino, M. N.; Li, B. X.; Liang, Y.; Mao, E.; Millet, A.; Oakley, J. V.; Reed, N. L.; Sakai, H. A.; Seath, C. P.; MacMillan, C. W. Metallaphotoredox: The Merger of Photoredox and Transition Metal Catalysis. *Chem. Rev.* **2022**, 122, 1485–1542.
26. Guo, L.; Tu, H-Y.; Zhu, S.; Chu, L. Selective, Intermolecular Alkylarylation of Alkenes via Photoredox/Nickel Dual Catalysis. *Org. Lett.* **2019**, 21, 4771–4776.
27. Huang, L.; Zhu, C. Yi, L.; Yue, H.; Kancherla, R.; Rueping, M. Cascade Cross-Coupling of Dienes: Photoredox and Nickel Dual Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 2–10.
28. (a) Silvestri, R.; De Martino, G. Regina, G. L.; Artico, M.; Massa, S.; Vargiu, L.; Mura, M.; Loi, A. G.; Marceddu, T.; Colla, P. L. Novel Indolyl Aryl Sulfones Active against HIV-1 Carrying NNRTI Resistance Mutations: Synthesis and SAR Studies. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2482-2493; (b) Dinsmore, C. J.; Williams, T.

M.; O'Neill, T. J.; Liu, D. Rands, E.; Culberson, J. C.; Lobell, R. B.; Koblan, K. S.; Kohl, N. E.; Gibbs, J. B. Imidazole-containing diarylether and diarylsulfone inhibitors of farnesyl-protein transferase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1999**, 9, 3301-3306. (c) Devendar, P.; Yang, G-F. Sulfur-Containing Agrochemicals. *Top. Curr. Chem.* **2017**, 375, n° 82.

29. (a) Julia, M.; Paris, J.-M. Syntheses a l'aide de sulfones $v^{(+)}$ - methode de synthese generale de doubles liaisons. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 4833 – 4836.

(b) Mitsunobu, M.; Hideki, K.; Katsuhiko, I.; Hiroshi, K. PALLADIUM-CATALYZED REGIO- AND STEREOSELECTIVE DESULFONYLATION OF ALLYLIC SULFONES WITH $LiHBEt_3$. APPLICATION TO THE SYNTHESIS OF SQUALENE. *Chem. Lett.* **1985**, 14, 451 – 454.

30. Nambo, M.; Maekawa, Y.; Crudden, C. M. Desulfonylative Transformations of Sulfones by Transition-Metal Catalysis, Photocatalysis, and Organocatalysis. *ACS Catal.* **2022**, 12, 3013–3032.

31. D. DiRocco. Electrochemical Series of Photocatalysts and Common Organic Compounds. *Merk*, **2014**.

32. Pagire, S. K.; Hossain, A. and Reiser, O. Temperature Controlled Selective C–S or C–C Bond Formation: Photocatalytic Sulfonylation versus Arylation of Unactivated Heterocycles Utilizing Aryl Sulfonyl Chlorides. *Org. Lett.* **2018**, 20, 648–651.

33. Cunha, S. MÉTODOS SIMPLES DE FORMAÇÃO DE MONOCRISTAL DE SUBSTÂNCIA ORGÂNICA PARA ESTUDO ESTRUTURAL POR DIFRAÇÃO DE RAIOS X. *Quim. Nova.* **2008**, 31, 906-909.

34. Liu, L. k.; Chi, Y. and Jen, K-Y. Copper-catalyzed additions of sulfonyl iodides to simple and cyclic alkenes. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 406-410.

6 - PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

6.1 - Procedimento para a síntese de sulfinatos de sódio

Os sulfinatos de sódio foram obtidos de fontes comerciais ou preparados segundo o procedimento geral A.³⁴

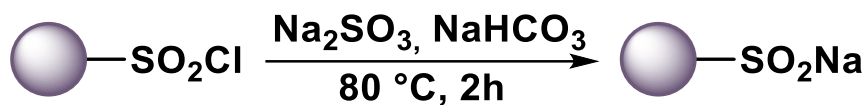
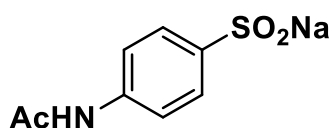


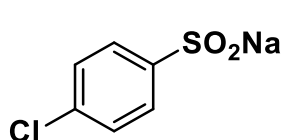
FIGURA 6.1 – Representação geral da síntese de sulfinatos de sódio a partir dos respectivos cloretos de sulfonila.

Procedimento geral A: em um balão de fundo redondo contendo um agitador magnético foram adicionados o cloreto sulfonila (10 mmol), o sulfito de sódio (20 mmol) e o bicarbonato de sódio (20 mmol) e a água (50 mL). A reação foi aquecida a 80 °C durante 2h. Após o tempo reacional, a água foi evaporada sob pressão reduzida. O sólido resultante foi transferido para um funil de placa sinterizada e lavado com EtOH (3 x 20 mL). O produto desejado foi obtido pela evaporação do EtOH de lavagem, seco sob pressão reduzida e utilizado sem purificação adicional.

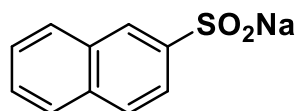


4-acetamidobenzenosulfinato de sódio (1c): sólido branco (1,64 g; 74%). **RMN ¹H** (400 MHz, D₂O) δ 7,57 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H;), 7,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 2,11 (s, 3H). **RMN ¹³C** (101 MHz, DMSO) δ 177,8; 163,9; 148,4; 135,6; 134,3; 127,7; 127,4; 49,0; 33,6.

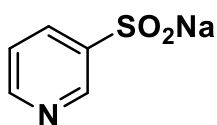
³⁴ Liu, L. k.; Chi, Y. and Jen, K-Y. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 406-410.



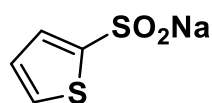
4-clorobenzenosulfinato de sódio (1d): sólido branco (1,85g, 93%). **RMN ¹H** (400 MHz, D₂O) δ 7,71 – 7,61 (m, 2H); 7,28 – 7,23 (m, 2H). **RMN ¹³C** (101 MHz, D₂O) δ 152,0; 135,7; 128,9; 125,0.



naftaleno-2-sulfinato de sódio (1f): sólido branco (2,01 g, 95%). **RMN ¹H** (400 MHz, D₂O) δ 8,06 (s, 1H); 7,99 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 7,95 – 7,89 (m, 1H); 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,57 (dd, *J* = 6,1, 3,2 Hz, 2H). **RMN ¹³C** (101 MHz, D₂O) δ 150,6; 133,9; 132,4; 129,2; 128,6; 127,8; 127,4; 126,9; 123,4; 119,9.



piridina-3-sulfinato de sódio (1g): sólido branco (1,32 g, 80%). **RMN ¹H** (400 MHz, D₂O) δ 8,73 – 8,71 (m, 1H); 8,61 (dd, *J* = 4,9, 1,4 Hz, 1H); 8,06 (dt, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H); 7,58 (dd, *J* = 7,9, 5,0 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (101 MHz, D₂O) δ 150,1; 149,4; 144,7; 132,8; 124,6.



tiofeno-2-sulfinato de sódio (1h): sólido branco (1,56 g, 92%). **RMN ¹H** (400 MHz, D₂O) δ 7,55 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H); 7,30 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H); 7,08 (s, 1H). **RMN ¹³C** (101 MHz, D₂O) δ 158,1; 128,3; 127,5; 126,3.

6.2 - Procedimento para a síntese de brometos de arila

De modo geral, os brometos utilizados foram adquiridos de fontes comerciais e utilizados sem nenhuma purificação prévia. Alguns brometos, no entanto, foram submetidos à processos de acetilação a fim de proteger grupos funcionais como álcoois e aminas, uma vez que esses podem ser prejudiciais ao andamento da reação sob condições fotocatalíticas

6.2.1 - Síntese dos brometos derivados de fármacos e produtos naturais

Brometos derivados de fármacos e produtos naturais foram sintetizados *via* reações de esterificação ou amidação a partir da interação de porções nucleofílicas como -OH e NH₂ presentes nesses sistemas e cloreto de bromobenzoíla (FIGURA 6.2). Para efetuar essas reações, empregou-se o procedimento geral B.

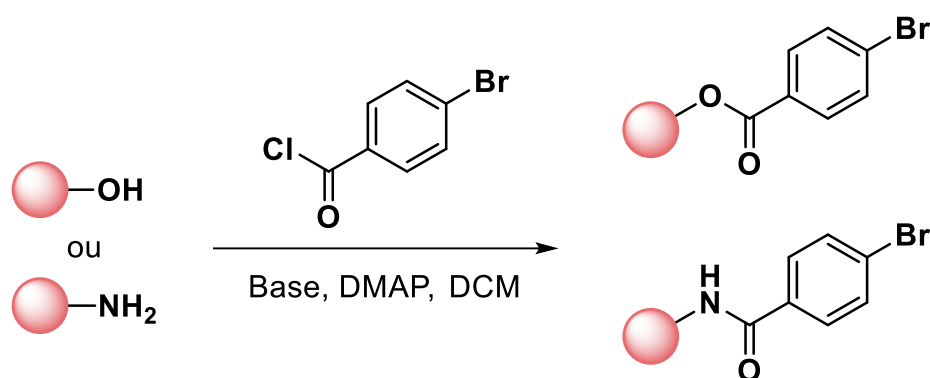


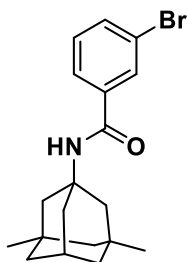
FIGURA 6.2 – Representação geral síntese de brometos derivados de fármacos e produtos naturais.

Procedimento geral B: em um balão de fundo redondo contendo o derivado de fármaco ou produto natural de interesse (3,0 mmol) dissolvido em DCM (30 mL), adicionou-se a dimetilaminopiridina (DMAP) (0,3 mmol) seguida do cloreto de 4-bromobenzoíla (6,0 mmol)* e da base (6,0 mmol)**. A mistura resultante foi agitada durante 12 h. Após remoção do solvente, a reação foi extraída com AcOEt (3 x 30 mL) e lavada com água (3 x 30 mL). O produto final foi obtido após purificação por cromatografia líquida utilizando sílica como fase estacionária e uma mistura de Hex/AcOEt como eluente.

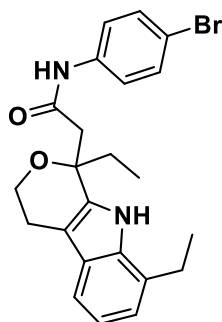
* para a síntese do brometo **2t** foi utilizado o cloreto de 3-bromobenzoíla.

** para a síntese de **2t** e **2u** utilizou-se Na₂CO₃ como base, ao passo que Et₃N foi empregada na síntese de **2v**.

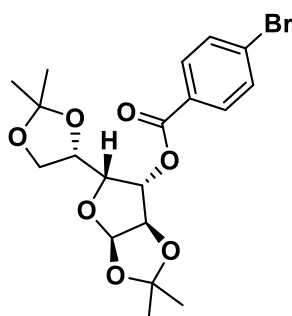
*** para a síntese do brometo **2u** utilizou-se 4-bromoanilina juntamente com o etodolaco na presença de carbonato de sódio como base.



3-bromo-N-((1r,3R,5S,7r)-3,5-dimetiladamantan-1-il)benzamida (2t): sólido amarelo (0,85 g; 78%). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H); 7,61 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,58 – 7,54 (m, 1H); 7,25 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 5,83 (s, 1H); 2,18 (dt, *J* = 6,1, 3,0 Hz, 1H); 1,94 (s, 2H); 1,76 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H); 1,72 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H); 1,49 (s, 1H); 1,21 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H); 1,15 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H); 1,08 (s, 1H); 0,86 (s, 6H); 0,82 (s, 2H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 165,3; 138,1; 134,1; 130,2; 130,0; 125,5; 122,7; 54,3; 50,7; 47,7; 42,7; 42,4; 40,2; 32,7; 32,6; 30,3; 30,3; 30,2; 30,1.



N-(4-bromofenil)-2-(1,8-dietil-1,3,4,9-tetraidropirano[3,4-b]indol-1-il)acetamida (2u): sólido branco (0,91 g; 69%). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 9,08 (s, 1H); 8,80 (s, 1H); 7,36 (dt, *J* = 17,1, 8,4 Hz, 5H); 7,04 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 6,92 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H); 3,11 (s, 2H); 2,89 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H); 2,64 (dq, *J* = 15,1, 7,6 Hz, 1H); 2,52 (dq, *J* = 15,4, 7,7 Hz, 1H); 2,16 (dq, *J* = 14,2, 7,2 Hz, 1H); 2,09 – 1,97 (m, 1H); 1,75 (s, 1H); 1,39 – 1,23 (m, 1H); 1,11 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); 0,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 169,8; 138,1; 137,5; 136,2; 135,1; 135,0; 134,1; 129,5; 128,7; 127,0; 126,4; 126,4; 126,1; 120,2; 120,2; 119,6; 115,7; 107,8; 79,8; 76,4; 71,2; 68,5; 60,8; 45,2; 31,2; 28,6; 28,6; 23,7; 23,7; 22,5; 13,5; 13,4; 7,9.



(3aR,5R,6S,6aR)-5-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetraidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-il 4-bromobenzoato (2v): sólido branco (1,14 g; 86%). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H); 7,60 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 5,95 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H); 5,49 (s, 1H); 4,63 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H); 4,37 – 4,28 (m, 2H); 4,10 (qd, *J* = 8,5, 4,6 Hz, 2H); 1,56 (s, 3H); 1,41 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,27 (s, 3H). **RMN ¹³C** (101

MHz, CDCl_3) δ 164,7; 132,1; 131,3; 128,8; 128,5; 112,5; 109,6; 105,2; 83,4; 80,0; 77,0; 72,6; 67,5; 27,0; 26,8; 26,3; 25,3.

6.3 - Procedimento para promoção das DFA *dual* catalisadas

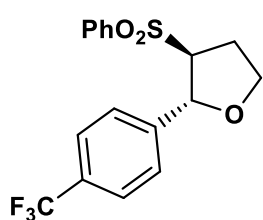
Para a difuncionalização do 2,3-diidrofurano utilizou-se o procedimento geral C.

Procedimento geral C: em um tubo de Schlenck seco, contendo um agitador magnético foram adicionados os componentes sólidos* e a atmosfera da reação foi trocada por 3x consecutivas com o auxílio de uma bomba de vácuo e uma linha de $\text{N}_2(\text{g})$. Sob a atmosfera de N_2 , adicionou-se os reagentes líquidos** e o solvente da reação. O tubo de Schlenck foi então fechado e submetido a irradiação luminosa (LED azul, 456nm, 34W) durante 24h sob temperatura controlada (c. 20-25°C). Após o término da reação, a mistura obtida foi extraída com AcOEt (3x 10 mL). A fase orgânica resultante foi lavada com H_2O destilada (3x 10 mL) e então seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto desejado foi obtido após purificação por coluna cromatográfica utilizando sílica como fase estacionária e um gradiente de AcOEt/Hexano como eluente (c. 0/100 – 5/95).

* No geral, os componentes sólidos são, o fotocatalisador, o sal de níquel, o ligante e o sulfinato de sódio.

** No geral, os componentes líquidos são, o diidrofurano e o brometo de (hetero)arila.

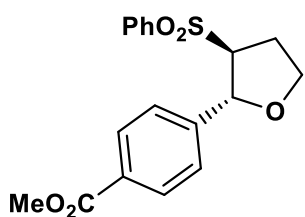
A difuncionalização dos ésteres vinílicos segue o procedimento geral C, porém empregando $\text{NiBr}_2 \cdot \text{dme}$ como sal de níquel e um tempo reacional de 48h.



3-(fenilsulfonil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)tetraidrofurano

(4a): sólido branco (69 mg; 95%). **P.F.** 98.2 – 99.0 °C. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,84 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,62 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,50 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H);

7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 5,35 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H); 4,11 (td, $J = 8,0, 3,6$ Hz, 1H); 3,97 (dd, $J = 15,7, 8,4$ Hz, 1H); 3,56 (dt, $J = 9,3, 4,5$ Hz, 1H); 2,47 – 2,38 (m, 1H); 2,23-2,13 (m, 1H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 144,6; 138,0, 134,3; 130,2 (q, $J = 130,2$ Hz); 129,6; 128,7; 126,2; 125,6 (q, $J = 125,6$ Hz); 124,1 (q, $J = 124,1$ Hz); 79,3; 77,1; 71,3; 68,7; 28,9.



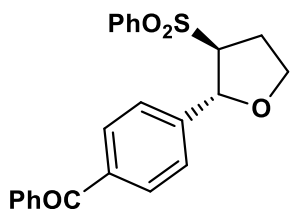
metil 4-(3-(fenilsulfonil)tetraidrofuran-2-il)benzoato

(4b): sólido branco (43.5 mg, 63%). **P.F.** 100,1 – 100,6 °C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H);

7,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,68 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,56 (t,

$J = 7,7$ Hz, 2H); 7,26 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 5,40 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H); 4,17 (td, $J = 8,1, 3,7$ Hz, 1H); 4,04 (dt, $J = 15,4, 7,8$ Hz, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,66 (dt, $J = 9,3, 4,5$ Hz, 1H); 2,55 – 2,46 (m, 1H); 2,32-2,2 (m, 1H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 166,8; 145,6; 138,1; 134,3; 130,0; 129,6; 128,8; 125,8; 79,6; 77,2; 71,3; 68,7; 52,3; 28,8.



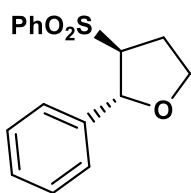
fenil(4-(3-(fenilsulfonil)tetraidrofuran-2-

il)fenil)metanona (4c): sólido branco (44,9 mg; 57%).

P.F. 115,0-124,5 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92

(d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,69 (dd, $J =$

12,2, 7,5 Hz, 3H); 7,62 – 7,54 (m, 3H); 7,48 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 5,44 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H); 4,20 (td, $J = 8,1, 3,7$ Hz, 1H); 4,06 (dd, $J = 15,4, 8,7$ Hz, 1H); 3,72 – 3,66 (m, 1H); 2,57 – 2,48 (m, 1H); 2,28 (ddd, $J = 17,4, 13,7, 8,6$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ 196,3; 145,1; 138,1; 137,5; 137,3; 134,4; 132,7; 130,5; 130,2; 129,7; 128,8; 128,4; 125,8; 79,7; 71,3; 68,8; 28,9.



2-fenil-3-(fenilsulfonil)tetraidrofurano (4d): sólido branco

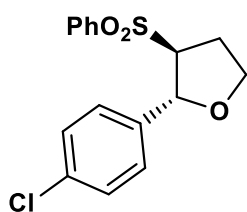
(49,4 mg; 86%). **P.F.** 73,4 – 74,5 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3)

δ 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,58 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,47 (t, $J = 7,6$

Hz, 2H); 7,21 – 7,14 (m, 3H); 7,07 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H); 5,26 (d, J

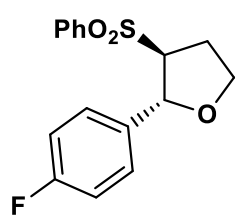
$= 5,1$ Hz, 1H); 4,10 (td, $J = 8,1, 3,6$ Hz, 1H); 3,95 (dd, $J = 15,8, 8,4$ Hz, 1H); 3,62

(dt, $J = 9,2, 4,4$ Hz, 1H); 2,50 – 2,41 (m, 1H); 2,21 (ddd, $J = 17,5, 13,9, 8,8$ Hz, 1H). **RMN** ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 140,4; 138,2; 134,1; 129,5; 128,8; 128,7; 128,1; 125,8; 80,2; 77,2; 71,3; 68,5; 28,7.



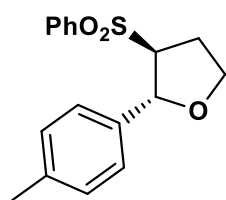
2-(4-clorofenil)-3-(fenilsulfonil)tetraidrofurano (4e):

sólido branco (50,9 mg; 79%). **P.F.** 90,0 – 90,7 °C. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,67 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 7,23 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H); 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 5,30 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H); 4,15 (td, $J = 8,1, 3,5$ Hz, 1H); 3,99 (dd, $J = 16,1, 8,2$ Hz, 1H); 3,61 (dt, $J = 9,3, 4,5$ Hz, 1H); 2,53 – 2,44 (m, 1H); 2,25 (dt, $J = 22,2, 8,8$ Hz, 1H). **RMN** ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 139,0; 138,1; 134,3; 133,9; 129,6; 128,8; 128,7; 127,3; 79,5; 77,2; 71,2; 68,6; 28,8.



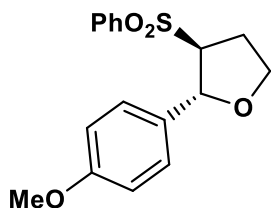
2-(4-fluorofenil)-3-(fenilsulfonil)tetraidrofurano (4f):

sólido branco (48,3 mg; 79%). **P.F.** 101,8 – 102,6 °C. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,66 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,54 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H); 7,14 (dd, $J = 8,4, 5,4$ Hz, 2H); 6,94 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H); 5,29 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H); 4,15 (td, $J = 8,1, 3,6$ Hz, 1H); 3,99 (dd, $J = 15,5, 8,7$ Hz, 1H); 3,68 – 3,59 (m, 1H); 2,56 – 2,44 (m, 1H); 2,27 (ddd, $J = 17,3, 13,6, 9,1$ Hz, 1H). **RMN** ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 163,7; 161,3; 138,3; 136,1; 134,2; 129,6; 128,7; 127,8; 127,7; 115,6; 115,4; 79,7; 71,2; 68,5; 28,8.

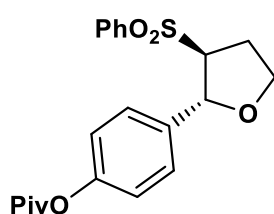


3-(fenilsulfonil)-2-(p-toluid)tetraidrofurano (4g):

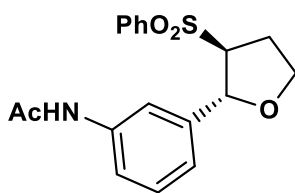
sólido branco (46,0 mg; 76%). **P.F.** 90,1 – 90,5 °C. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,89 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,65 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,54 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H); 7,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 5,29 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H); 4,15 (td, $J = 8,1, 3,6$ Hz, 1H); 4,00 (dd, $J = 15,5, 8,5$ Hz, 1H); 3,71 – 3,64 (m, 1H); 2,57 – 2,48 (m, 1H); 2,34 – 2,22 (m, 4H). **RMN** ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 138,3; 137,9; 137,4; 134,1; 129,5; 129,3; 128,8; 125,8; 80,2; 77,2; 71,3; 68,5; 28,7; 21,2.



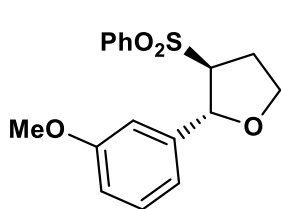
2-(4-metoxifenil)-3-(fenilsulfonil)tetraidrofurano (4h): sólido branco (45,8 mg; 72%). **P.F.** 68,8 – 69,9 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,64 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,53 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 6,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 5,23 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H); 4,15 (td, *J* = 8,1, 3,4 Hz, 1H); 3,98 (dd, *J* = 16,1, 8,2 Hz, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,66 (dt, *J* = 9,6, 4,6 Hz, 1H); 2,57 – 2,48 (m, 1H); 2,29 (ddd, *J* = 17,8, 13,7, 8,8 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 159,4; 138,3; 134,0; 132,2; 129,4; 128,7; 127,2; 114,0; 80,1; 77,2; 71,0; 68,3; 55,3; 28,7.



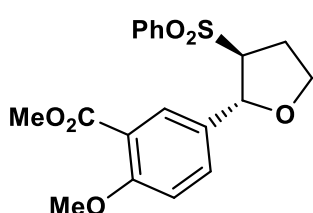
4-(3-(fenilsulfonil)tetraidrofuran-2-il)fenil pivalato (4i): óleo viscoso incolor (57,6 mg; 74%). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,59 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H); 7,48 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 5,28 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 4,08 (td, *J* = 8,1, 3,6 Hz, 1H); 3,94 (dd, *J* = 15,4, 8,7 Hz, 1H); 3,61 – 3,55 (m, 1H); 2,46 – 2,38 (m, 1H); 2,18 (ddd, *J* = 17,4, 13,7, 8,9 Hz, 1H); 1,26 (s, 9H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 177,1; 150,8; 138,2; 137,8; 134,2; 129,6; 128,7; 126,8; 121,7; 79,6; 71,3; 68,5; 39,1; 28,7; 27,2.



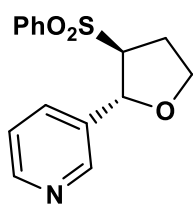
N-(3-(3-(fenilsulfonil)tetraidrofuran-2-il)fenil)acetamida (4j): sólido branco (55,4 mg; 80%). **P.F.** 99,2 – 117,6 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H); 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,62 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,51 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,48 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,14 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 6,84 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 5,28 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 4,09 (td, *J* = 8,0, 3,9 Hz, 1H); 3,95 (dd, *J* = 15,5, 8,4 Hz, 1H); 3,69 (dt, *J* = 9,4, 4,5 Hz, 1H); 2,45 – 2,36 (m, 1H); 2,26 – 2,15 (m, 1H); 2,10 (s, 3H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 169,0; 141,2; 138,5; 138,0; 134,2; 129,6; 129,2; 128,6; 121,5; 119,7; 117,3; 79,7; 77,2; 71,1; 68,4; 28,7; 24,5.



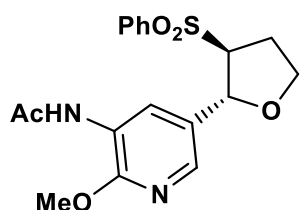
2-(3-metoxifenil)-3-(fenilsulfonil)tetraidrofuran (4k): sólido branco (40,8 mg; 64%). **P.F.** 71,3 – 74,2 °C **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,66 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,55 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,16 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 6,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,71 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H); 5,32 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H); 4,16 (td, *J* = 8,1, 3,5 Hz, 1H); 4,02 (dd, *J* = 16,1, 8,0 Hz, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,72 – 3,66 (m, 1H); 2,55 – 2,47 (m, 1H); 2,27 (dq, *J* = 17,5, 8,7 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 159,8; 142,2; 138,2; 134,2; 129,8; 129,5; 128,8; 118,0; 113,7; 111,2; 80,02; 77,2; 71,4; 68,6; 55,4.



metil 2-metoxi-5-(3-(fenilsulfonil)tetraidrofuran-2-il)benzoato (4l): óleo incolor muito viscoso (67,2 mg; 89%). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88 – 7,83 (m, 2H); 7,66 – 7,60 (m, 1H); 7,56 – 7,48 (m, 3H); 7,29 – 7,23 (m, 1H); 6,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 5,21 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H); 4,20 – 4,14 (m, 1H); 3,97 (td, *J* = 8,9, 6,6 Hz, 1H); 3,86 (s, 6H); 3,68 – 3,60 (m, 1H); 2,53 (ddt, *J* = 14,0, 6,7, 3,7 Hz, 1H); 2,30 (dtd, *J* = 13,6, 9,4, 7,7 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 166,3; 159,0; 138,2; 134,2; 131,9; 131,5; 129,5; 129,3; 128,7; 120,0; 112,2; 79,7; 70,9; 68,5; 56,2; 52,2; 28,8.

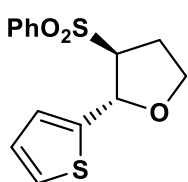


3-(3-(fenilsulfonil)tetraidrofuran-2-il)piridina (4m): sólido branco (55,1 mg; 95%). **P.F.** 85,0 – 85,9 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,50 – 8,44 (m, 1H); 8,36 (s, 1H); 7,87 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,66 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,54 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); 7,19 (dd, *J* = 7,7, 4,9 Hz, 1H); 5,32 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H); 4,17 (td, *J* = 8,0, 3,3 Hz, 1H); 4,06 – 3,96 (m, 1H); 3,69 – 3,61 (m, 1H); 2,58 – 2,48 (m, 1H); 2,34 – 2,22 (m, 1H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 149,5; 147,7; 138,1; 135,9; 134,4; 133,8; 129,7; 128,7; 123,5; 78,3; 77,2; 71,0; 68,7; 28,9.



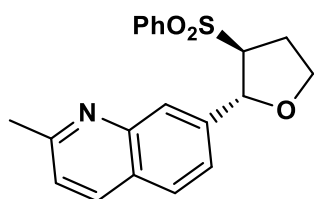
N-(2-metoxi-5-(3-(fenilsulfonil)tetraidrofuran-2-il)piridin-3-il)acetamida (4n): óleo incolor muito viscoso

(68,8 mg; 91%). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H); 7,89 – 7,83 (m, 2H); 7,64 – 7,57 (m, 3H); 7,51 (dd, *J* = 10,6, 4,8 Hz, 2H); 5,18 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H); 4,20 – 4,14 (m, 1H); 4,01 – 3,93 (m, 4H); 3,71 (ddd, *J* = 10,2, 6,0, 4,5 Hz, 1H); 2,55 (ddt, *J* = 13,5, 6,9, 4,0 Hz, 1H); 2,35 (ddd, *J* = 17,6, 13,6, 8,9 Hz, 1H); 2,19 (s, 3H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 168,8; 152,8; 138,6; 138,2; 134,1; 129,5; 129,1; 128,7; 124,0; 122,9; 78,5; 70,3; 68,4; 54,1; 28,8; 25,0.



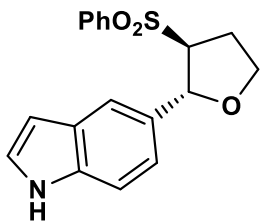
3-(fenilsulfonil)-2-(tiofen-2-il)tetraidrofurano (4o): sólido

branco (44,7 mg; 76%). **P.F.** 76,9 – 79,9 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,59 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,10 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 6,75 (t, *J* = 4,3 Hz, 1H); 6,56 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H); 5,45 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H); 4,06 (tt, *J* = 15,6, 7,8 Hz, 1H); 3,92 (dd, *J* = 15,9, 8,0 Hz, 1H); 3,71 (dt, *J* = 9,8, 4,9 Hz, 1H); 2,51 (ddd, *J* = 11,2, 7,7, 4,4 Hz, 1H); 2,36 – 2,24 (m, 1H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 143,6; 138,1; 134,2; 129,5; 128,7; 127,0; 125,5; 124,9; 77,2; 77,0; 71,2; 68,3; 28,4.



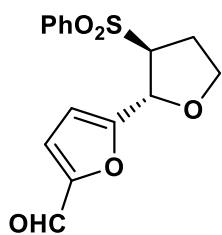
2-metil-6-(3-(fenilsulfonil)tetraidrofuran-2-il)quinolina (4p): sólido branco (58,7 mg; 83%). **P.F.**

120,4 – 121,1 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); 7,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,52 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,45 – 7,37 (m, 4H); 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 5,39 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H); 4,14 (td, *J* = 8,1, 3,5 Hz, 1H); 3,97 (dd, *J* = 15,5, 8,7 Hz, 1H); 3,66 (dt, *J* = 9,4, 4,6 Hz, 1H); 2,63 (s, 3H); 2,50 – 2,41 (m, 1H); 2,23 (ddd, *J* = 17,2, 13,7, 8,9 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 159,4; 147,4; 138,1; 137,6; 136,3; 134,1; 129,5; 129,1; 128,7; 127,0; 126,1; 124,7; 122,5; 80,0; 77,2; 71,0; 68,6; 28,7; 25,3.



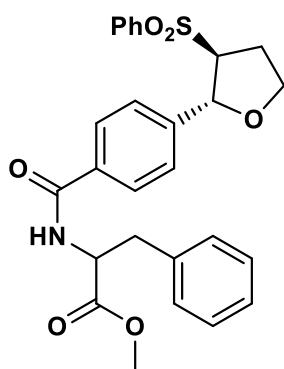
5-(3-(fenilsulfonil)tetraidrofuran-2-il)-1H-indol (4q):

sólido branco (46,4 mg; 71%). **P.F.** 115,7 – 121,0 °C. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,27 (s, 1H); 7,77 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,50 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,39 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 7,24 (s, 1H); 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,05 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 6,33 (s, 1H); 5,32 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H); 4,13 (td, $J = 8,1, 3,4$ Hz, 1H); 3,94 (dd, $J = 15,5, 8,7$ Hz, 1H); 3,74 – 3,65 (m, 1H); 2,47 (ddt, $J = 13,7, 6,8, 3,6$ Hz, 1H); 2,34 – 2,18 (m, 1H). **RMN** ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 138,2; 135,6; 134,0; 131,5; 129,4; 128,7; 127,8; 125,1; 119,8; 118,2; 111,4; 102,6; 81,1; 77,2; 71,4; 68,4; 28,6.



5-(3-(fenilsulfonil)tetraidrofuran-2-il)furan-2-carbaldeído (4r):

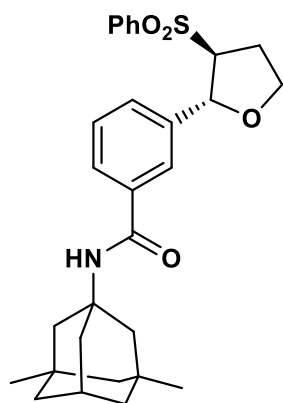
óleo amarelo (36,1 mg; 59%). **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,49 (s, 1H); 7,86 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,63 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,53 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 7,06 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H); 6,35 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H); 5,30 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H); 4,13 – 3,99 (m, 3H); 2,57 (dq, $J = 12,7, 6,4$ Hz, 1H); 2,45 – 2,34 (m, 1H). **RMN** ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 177,7; 157,5; 152,7; 137,8; 134,4; 129,6; 128,5; 111,3; 77,2; 73,9; 68,8; 67,4; 28,3.



metil (4-(3-(fenilsulfonil)tetraidrofuran-2-il)benzoil)fenilalaninato (4t):

óleo incolor muito viscoso (69,1 mg; 70%). **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,81 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,58 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,47 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H); 7,24 – 7,13 (m, 5H); 7,04 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H); 6,56 (dd, $J = 7,3, 2,6$ Hz, 1H); 5,30 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H); 4,98 (dd, $J = 13,0, 5,8$ Hz, 1H); 4,07 (td, $J = 8,1, 3,7$ Hz, 1H); 3,94 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,59 – 3,52 (m, 1H); 3,16 (qd, $J = 13,8, 5,7$ Hz, 2H); 2,47 – 2,34 (m, 1H); 2,16 (ddd, $J = 17,3, 13,8, 8,9$ Hz,

1H). **RMN** ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 172,1; 166,4; 144,4; 138,0; 134,2; 133,5; 129,6; 129,3; 128,7; 127,3; 127,2; 126,0; 79,4; 77,1; 68,6; 53,5; 52,5; 37,8; 28,7.



N-((1r,3R,5S,7r)-3,5-dimetiladamantan-1-il)-3-(3-

(fenilsulfonil)tetraidrofuran-2-il)benzamida (4u): óleo

incolor muito viscoso (63,2 mg; 64%). **RMN** ^1H (400 MHz,

CDCl_3) δ 7,79 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,57 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H);

7,52-7,43 (m, 4H); 7,24 – 7,14 (m, 2H); 5,81 (s, 1H); 5,25

(d, $J = 5,4$ Hz, 1H); 4,09 (td, $J = 8,1, 3,6$ Hz, 1H); 3,92 (dd,

$J = 15,5, 8,7$ Hz, 1H); 3,60 (dt, $J = 9,5, 4,6$ Hz, 1H); 2,45 –

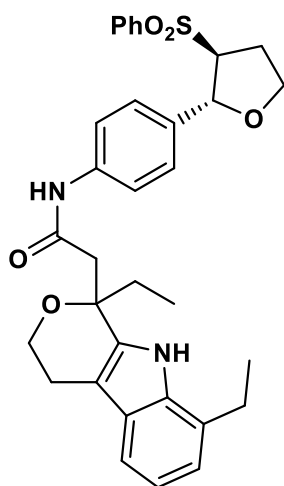
2,36 (m, 1H); 2,26 – 2,15 (m, 1H); 2,14 – 2,07 (m, 1H); 1,87 (s, 2H); 1,68 (q, $J =$

11,9 Hz, 4H); 1,34 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H); 1,24 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H); 1,17 (t, $J = 7,0$

Hz, 1H); 1,10 (t, $J = 11,0$ Hz, 2H); 0,80 (s, 6H). **RMN** ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ

166,4; 140,8; 138,0; 136,4; 134,2; 129,5; 128,8; 128,7; 128,6; 126,5; 124,2; 79,8;

71,0; 68,5; 54,0; 50,6; 47,6; 42,7; 40,1; 32,5; 30,2; 30,1; 28,7; 14,2.



2-(1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-il)-N-

(4-(3-(fenilsulfonil)tetraidrofuran-2-il)fenil)acetamida

(4v): sólido amarelo (74,6 mg; 59%). **P.F.** 102,8 – 105,1 °C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,41 (s, 1H); 8,91 (s, 1H);

7,86 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H); 7,58 (dd, $J = 15,3, 7,7$ Hz, 1H); 7,49

(q, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,35 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H); 7,05 (dd, $J =$

13,3, 6,7 Hz, 3H); 6,90 (s, 1H); 5,28 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H); 4,17

– 4,12 (m, 2H); 4,05 – 3,94 (m, 1H); 3,66 – 3,59 (m, 1H);

3,15 (q, $J = 16,0$ Hz, 2H); 2,88 (d, $J = 15,0$ Hz, 2H); 2,60 (dt,

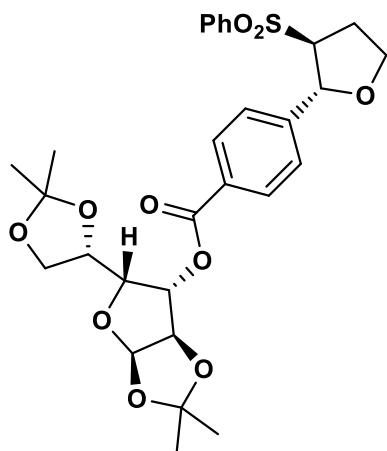
$J = 15,3, 7,7$ Hz, 1H); 2,47 (ddd, $J = 22,7, 11,5, 5,4$ Hz, 2H); 2,33 – 2,12 (m, 2H);

2,07 (s, 1H); 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H); 1,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H); 0,94 (s, 3H). **RMN**

^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 169,8; 138,1; 137,5; 136,2; 135,0; 134,1; 129,5; 128,7;

127,0; 126,4; 126,4; 126,1; 120,2; 120,2; 119,6; 115,7; 107,8; 79,8; 76,4; 71,2;

68,5; 60,8; 45,2; 31,2; 28,6; 28,6; 23,7; 23,7; 22,5; 13,5; 13,4; 7,9.

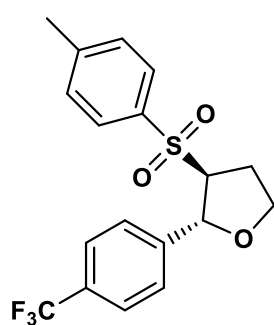


(3aR,5R,6S,6aR)-5-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetraidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-il

4-(3-(fenilsulfonil)tetraidrofuran-2-yl)benzoato (4w):

óleo incolor muito viscoso (96,5 mg; 84%). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 – 7,88 (m, 4H); 7,72 – 7,65 (m, 1H); 7,61 – 7,54 (m, 2H); 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 5,94 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H); 5,47 (d, *J* = 2,2

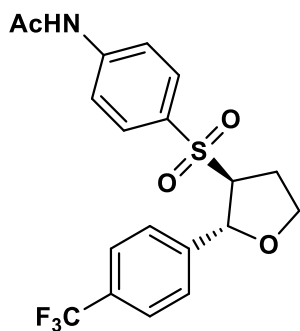
Hz, 1H); 5,42 (dd, *J* = 5,0, 3,4 Hz, 1H); 4,61 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H); 4,36 – 4,29 (m, 2H); 4,17 (td, *J* = 8,1, 3,7 Hz, 1H); 4,12 – 4,06 (m, 2H); 4,06 – 3,99 (m, 1H); 3,62 (ddt, *J* = 9,1, 5,0, 3,8 Hz, 1H); 2,54 – 2,43 (m, 1H); 2,30 – 2,17 (m, 1H); 1,55 (s, 3H); 1,41 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H); 1,31 (s, 3H); 1,26 (d, *J* = 4,1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 164,9; 146,4; 146,4; 138,1; 134,4; 130,1; 129,7; 129,2; 128,8; 126,0; 112,5; 109,5; 105,2; 83,4; 80,0; 79,5; 72,7; 71,3; 68,8; 67,3; 28,9; 26,9; 26,8; 26,3; 25,3.



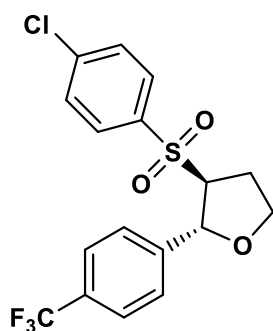
3-tosil-2-(4-(trifluorometil)fenil)tetraidrofurano (5a):

óleo incolor (39,0 mg; 53%). **P.F.** 69,1 – 69,8 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,36 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H); 5,40 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H); 4,15 (td, *J* = 8,1, 3,8 Hz, 1H); 4,02 (q, *J* = 7,8 Hz, 1H); 3,62 (dt, *J* = 9,4, 4,5 Hz, 1H); 2,51 – 2,45 (m, 1H); 2,44 (s, 3H);

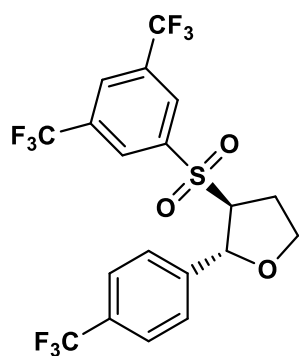
2,29 – 2,17 (m, 1H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 145,5; 144,6; 135,0; 130,2; 130,2 (q; *J* = 32,4 Hz) 128,8; 126,3; 125,6 (q; *J* = 3,9 Hz); 124,2 (q; *J* = 271,8 Hz); 79,4; 71,3; 68,7; 28,9; 21,7.



N-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenil)tetraidrofuran-3-il)sulfonyl) fenil) acetamida (5b): sólido branco (61,0 mg; 74%). **P.F.** 162,1 – 162,9 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H); 7,78 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 5,39 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H); 4,15 (td, *J* = 8,1, 4,0 Hz, 1H); 4,01 (dd, *J* = 16,0, 8,0 Hz, 1H); 3,63 (dt, *J* = 9,4, 4,6 Hz, 1H); 2,45 – 2,39 (m, 1H); 2,30 – 2,21 (m, 1H); 2,20 (s, 3H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 169,3; 144,5; 143,73; 132,01; 129,99; 125,7 (d; *J* = 4,0 Hz); 124,2 (q; *J* = 272,3 Hz) 119,61; 79,36; 71,42; 68,61; 28,84; 24,76.

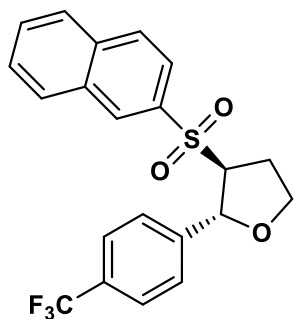


3-((4-clorofenil)sulfonyl)-2-(4-(trifluorometil)fenil)tetraidrofurano (5c): sólido branco (57,5 mg; 74%). **P.F.** 119,6 – 122,0 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 – 7,80 (m, 2H); 7,57 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,55 – 7,51 (m, 2H); 7,40 (dd, *J* = 8,1, 0,6 Hz, 2H); 5,42 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H); 4,21 – 4,14 (m, 1H); 4,04 (td, *J* = 8,7, 6,6 Hz, 1H); 3,62 (ddd, *J* = 9,6, 5,4, 4,2 Hz, 1H); 2,44 (ddt, *J* = 13,6, 6,7, 4,0 Hz, 1H); 2,32 – 2,18 (m, 1H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 167,5; 165,0; 144,5; 134,1; 131,7; 131,6; 130,4 (q; *J* = 32,6 Hz); 124,1 (q; *J* = 271,8 Hz); 126,3; 125,7; 125,7; 117,2; 117,0; 79,34; 71,5; 68,6; 29,0.



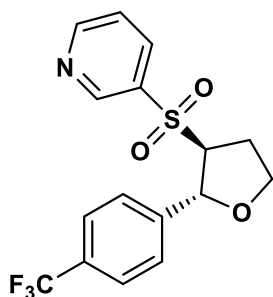
3-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-2-(4-(trifluorometil) fenil) tetraidrofurano (5d): sólido branco (71,0 mg; 72%). **P.F.** 125,5 – 132,8 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (s, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,46 (dd, *J* = 64,7, 8,0 Hz, 2H); 5,36 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H); 4,24 (td, *J* = 8,1, 4,1 Hz, 1H); 4,09 (dd, *J* = 16,3, 8,1 Hz, 1H); 3,89 – 3,62 (m, 1H); 2,53 – 2,46 (m, 1H); 2,41 – 2,29 (m, 1H). **RMN ¹³C** δ 143,19; 141,12; 133,6 (q; *J* = 34,8 Hz); 130,9 (q; *J* = 32,7 Hz); 128,95;

127,87; 126,66; 125,9 (d; $J = 3,8$ Hz); 123,9 (q; $J = 272,2$ Hz); 122,3 (q; $J = 273,7$ Hz); 79,67; 70,90; 68,46; 28,77.



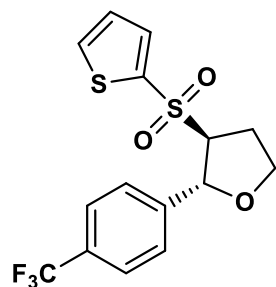
3-(naftalen-2-ilsulfonil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)tetraidrofurano (5e): sólido branco (60,2 mg; 74%). **P.F.** 106,9 – 109,9 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (s, 1H); 7,98 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H); 7,96 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 7,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 7,71 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,65 (t, $J = 7,4$ Hz,

1H); 7,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,35 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 5,47 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H); 4,18 (td, $J = 8,0, 3,8$ Hz, 1H); 4,07 (dd, $J = 15,7, 8,3$ Hz, 1H); 3,74 (dt, $J = 9,6, 4,7$ Hz, 1H); 2,61 – 2,47 (m, 1H); 2,34 – 2,17 (m, 1H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 144,5; 135,5; 134,8; 132,2; 130,8; 130,1 (q; $J = 19,5$ Hz); 130,0; 129,8; 129,5; 128,1; 126,3; 125,5; 125,5; 124,2 (q; $J = 272,2$ Hz); 122,9; 79,4; 71,3; 68,7; 28,9.

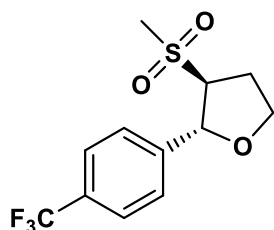


3-((2-(4-(trifluorometil)fenil)tetraidrofuran-3-il)sulfonil)piridina (5f): sólido branco (51,5 mg; 72%). **P.F.** 76,1 – 81,8 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (s, 1H); 8,87 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H); 8,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,48 (dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz, 1H); 7,41 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 5,44 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H); 4,17 (td, $J = 8,1,$

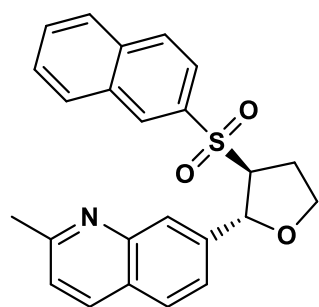
4,0 Hz, 1H); 4,03 (dd, $J = 15,6, 8,4$ Hz, 1H); 3,66 (dt, $J = 9,6, 4,8$ Hz, 1H); 2,49 – 2,39 (m, 1H); 2,33 – 2,20 (m, 1H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 154,8; 149,5; 144,0; 136,4; 134,7; 130,5 (q; $J = 35,5$ Hz); 126,3; 125,7; 125,7; 124,7 (q; $J = 272,0$ Hz); 124,1; 79,2; 71,5; 68,5; 28,9.



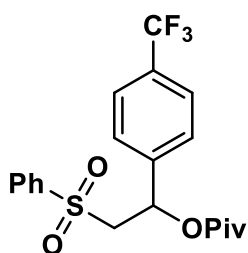
3-(tiofen-2-ilsulfonil)-2-(4-(trifluorometil) fenil) tetraidrofurano (5g): óleo incolor (45,7 mg; 63%). **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (dd, $J = 16,3, 4,3$ Hz, 2H); 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,19 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H); 5,45 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H); 4,19 (td, $J = 8,1, 3,7$ Hz, 1H); 4,00 (dd, $J = 15,9, 8,1$ Hz, 1H); 3,72 (dt, $J = 9,1, 4,4$ Hz, 1H); 2,61 – 2,46 (m, 1H); 2,44 – 2,25 (m, 1H). **RMN** ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 144,4; 138,5; 135,1 (d; $J = 17,9$ Hz); 128,3; 126,1; 125,6; 125,6; 79,5; 72,6; 68,6; 29,2.



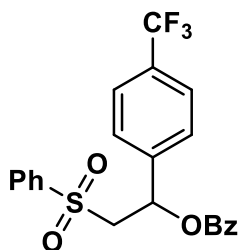
3-(metilsulfonil)-2-(4-(trifluorometil) fenil) tetraidrofurano (5h): óleo incolor (42,0 mg; 71%). **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (dd, $J = 19,0, 8,2$ Hz, 4H); 5,43 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H); 4,24 (dd, $J = 12,7, 8,0$ Hz, 1H); 4,13 (q, $J = 7,9$ Hz, 1H); 3,62 – 3,51 (m, 1H); 2,91 (s, 3H); 2,56 – 2,39 (m, 2H). **RMN** ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 144,3; 130,6 (q; $J = 32,7$ Hz); 126,5; 125,9; 125,8; 125,8; 125,8; 124,0 (q; $J = 272,2$ Hz); 78,9; 69,8; 68,5; 40,0; 28,9.



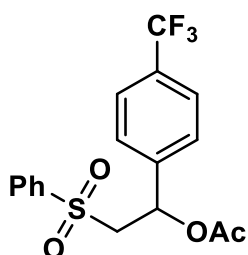
2-metil-7-(3-(naphthalen-2-ilsulfonil)tetraidrofuran-2-il)quinolina (6a): sólido branco (75,0 mg, 93%). **P.F.** 154,0 – 156,5 °C. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,48 (s, 1H); 7,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,84 (t, $J = 8,2$ Hz, 3H); 7,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 7,65 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,63 – 7,57 (m, 2H); 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 5,46 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H); 4,25 (td, $J = 8,2, 3,3$ Hz, 1H); 4,09 (dd, $J = 16,2, 7,9$ Hz, 1H); 3,83 (dt, $J = 9,6, 4,6$ Hz, 1H); 2,68 (s, 3H); 2,66 – 2,58 (m, 1H); 2,35 (td, $J = 17,5, 8,6$ Hz, 1H). **RMN** ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 159,3; 147,4; 137,3; 136,1; 135,4; 134,9; 132,1; 130,7; 129,9; 129,6; 129,4; 129,3; 128,0; 128,0; 126,9; 125,9; 124,9; 122,9; 122,4; 80,3; 70,9; 68,7; 28,7; 25,4.



2-(fenilsulfonil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil pivalato (7a): sólido branco (45,6 mg; 55%). **P.F.** 86,5 – 87,7 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (dt, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 2H); 7,59 (ddd, *J* = 6,8, 4,0, 1,2 Hz, 1H); 7,48 (dd, *J* = 10,4, 4,9 Hz, 4H); 7,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 6,16 (dd, *J* = 8,9, 3,4 Hz, 1H); 3,74 (dd, *J* = 14,8, 8,9 Hz, 1H); 3,36 (dd, *J* = 14,8, 3,4 Hz, 1H); 1,06 (s, 9H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 176,8; 142,2; 139,3; 134,2; 131,5; 131,0 (q; *J* = 32,8 Hz); 130,6; 129,6; 128,2; 127,1; 126,7; 126,1; 126,0; 123,8 (q; *J* = 272,2 Hz); 119,8; 69,1; 61,2; 38,7; 27,1; 27,0; 26,9.

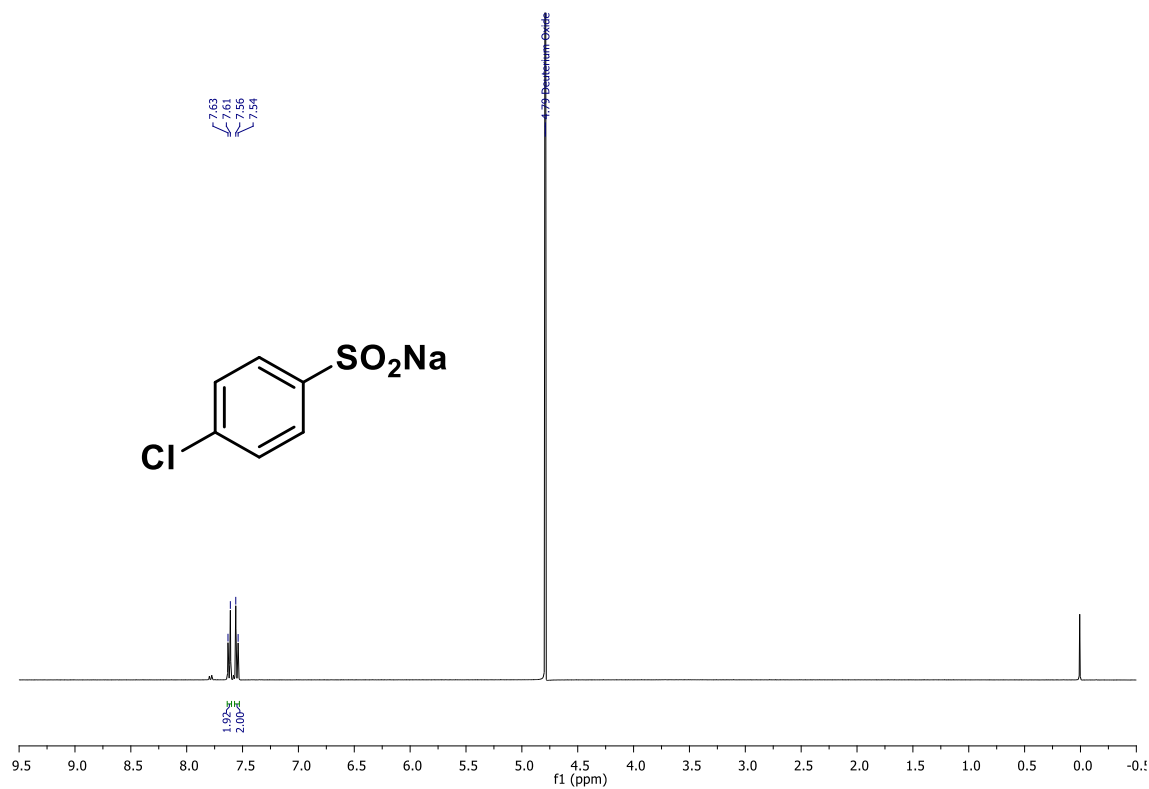


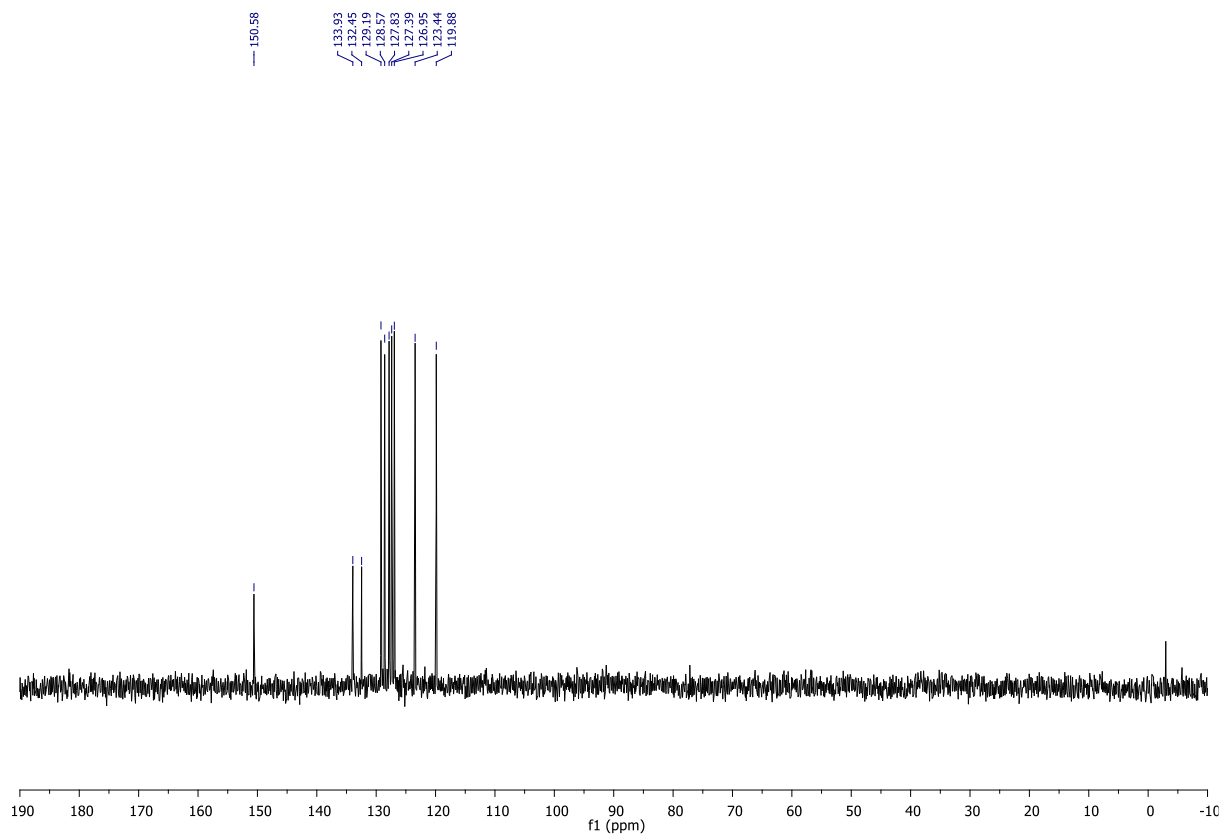
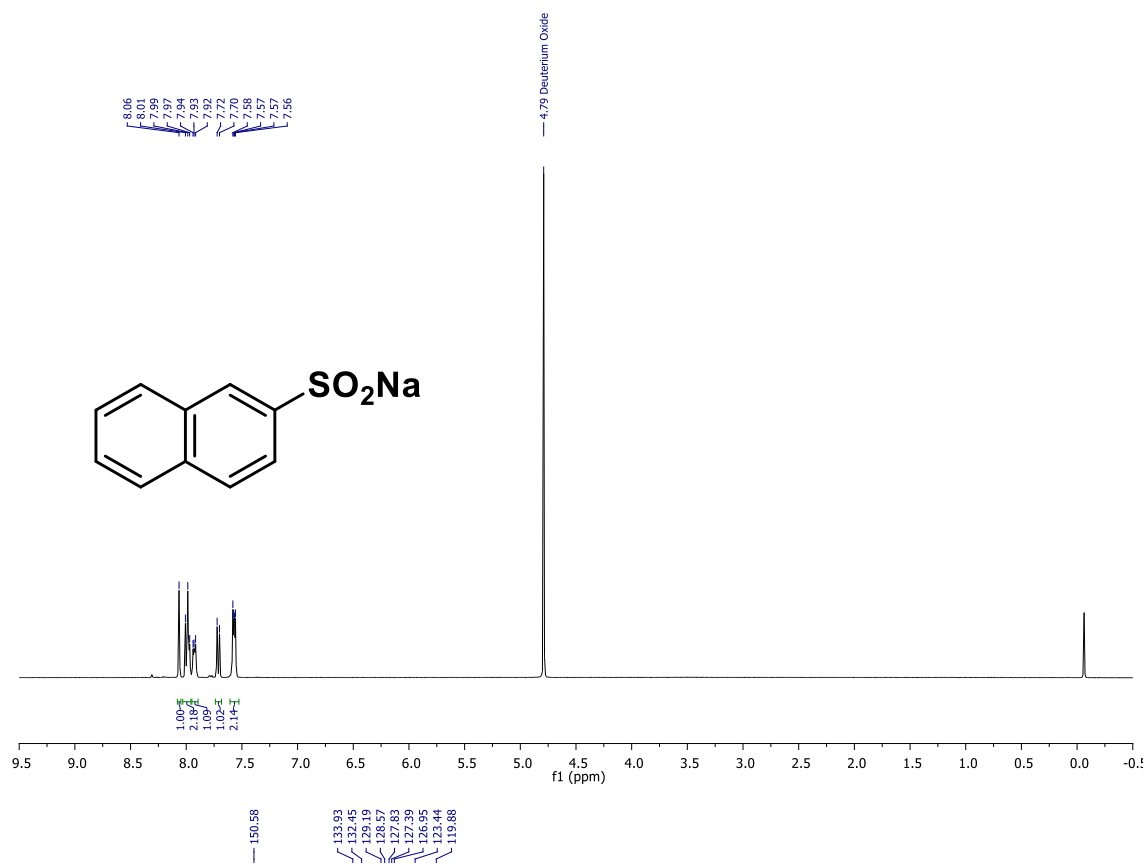
2-(fenilsulfonil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil benzoato (7b): sólido branco (36,0 mg; 41%). **P.F.** 153,9 – 155,2 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,67 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,48 (dd, *J* = 18,5, 7,9 Hz, 3H); 7,39 (dd, *J* = 7,2, 4,3 Hz, 3H); 7,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,28 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 6,41 (dd, *J* = 9,6, 2,8 Hz, 1H); 3,92 (dd, *J* = 15,0, 9,7 Hz, 1H); 3,49 (dd, *J* = 15,0, 2,9 Hz, 1H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 164,8; 141,8; 139,4; 134,0; 133,7; 131,2 (q; *J* = 32,6 Hz); 130,7; 129,8; 129,5; 128,8; 128,4; 128,1; 126,8; 126,3 (d; *J* = 3,4 Hz); 123,8 (q; *J* = 272,3 Hz); 70,4; 61,3.

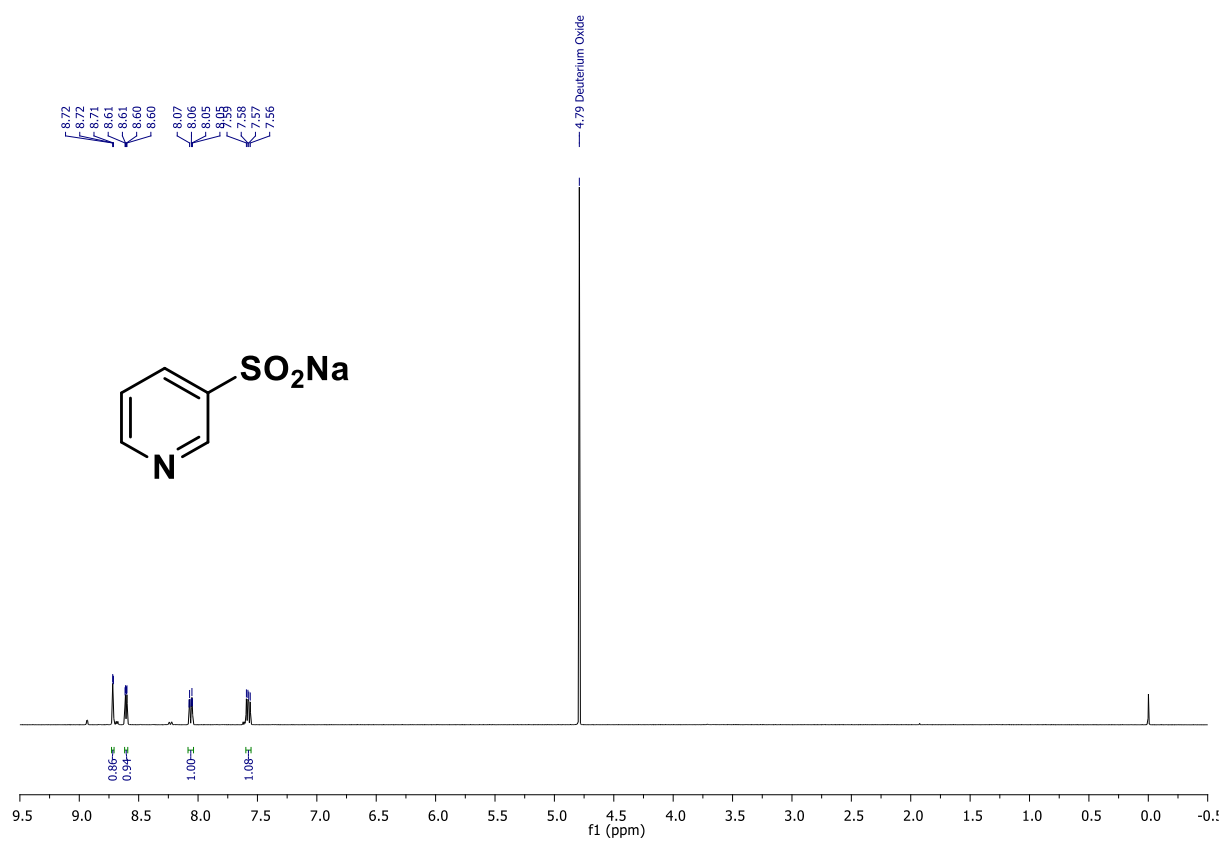


2-(fenilsulfonil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil acetato (7c): sólido branco (34,3 mg; 46%). **P.F.** 93,6 – 95,4 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,68 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,61 – 7,53 (m, 4H); 7,38 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 6,26 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 3,81 (dd, *J* = 14,9, 9,4 Hz, 1H); 3,43 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H); 1,83 (s, 3H). **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃) δ 176,8; 142,2; 139,3; 134,2; 131,5; 131,0 (q; *J* = 32,8 Hz); 130,6; 129,6; 128,2; 127,1; 126,7; 126,1; 126,0; 123,8 (q; *J* = 272,2 Hz); 119,8; 69,1; 61,2; 38,7; 27,1; 27,0; 26,9.

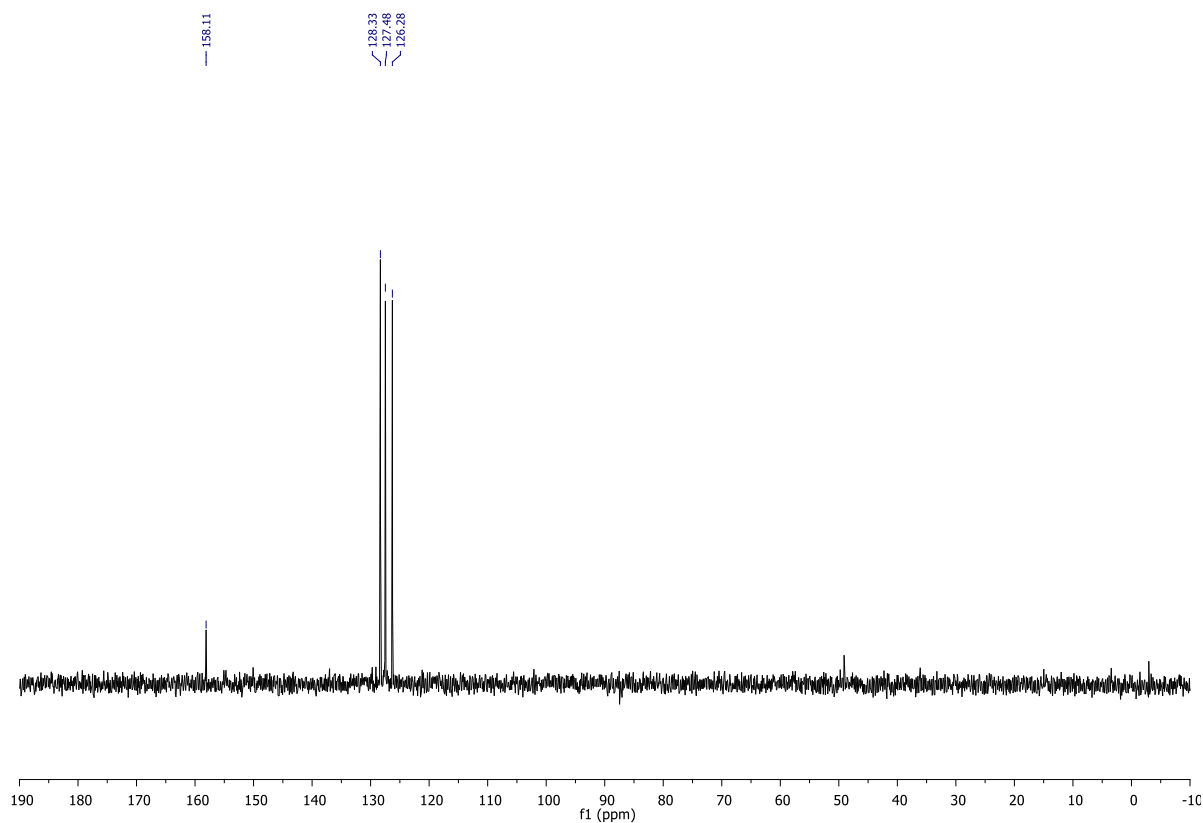
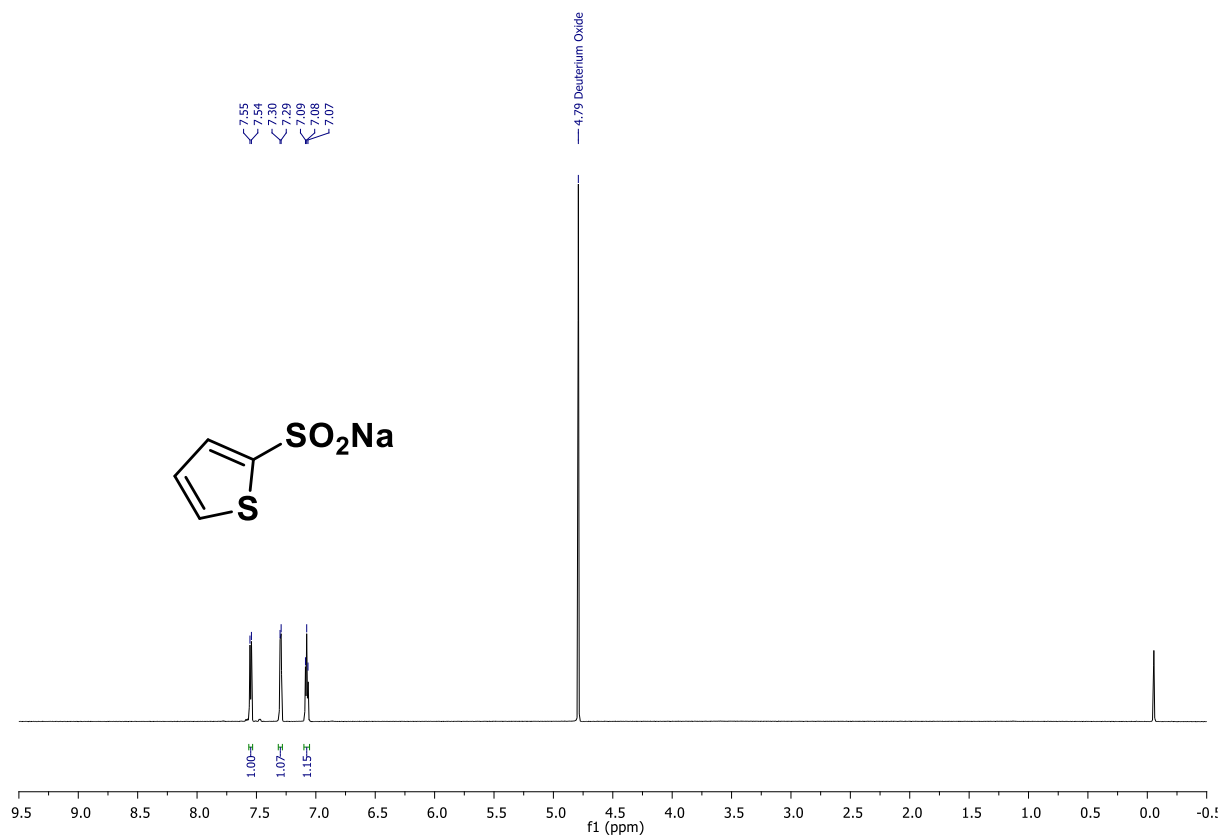
7 – ANEXOS

7.1 - Espectros de ^1H dos materiais de partidaEspectro de RMN ^1H para o composto **1c**.Espectro de RMN ^1H para o composto **1d**.

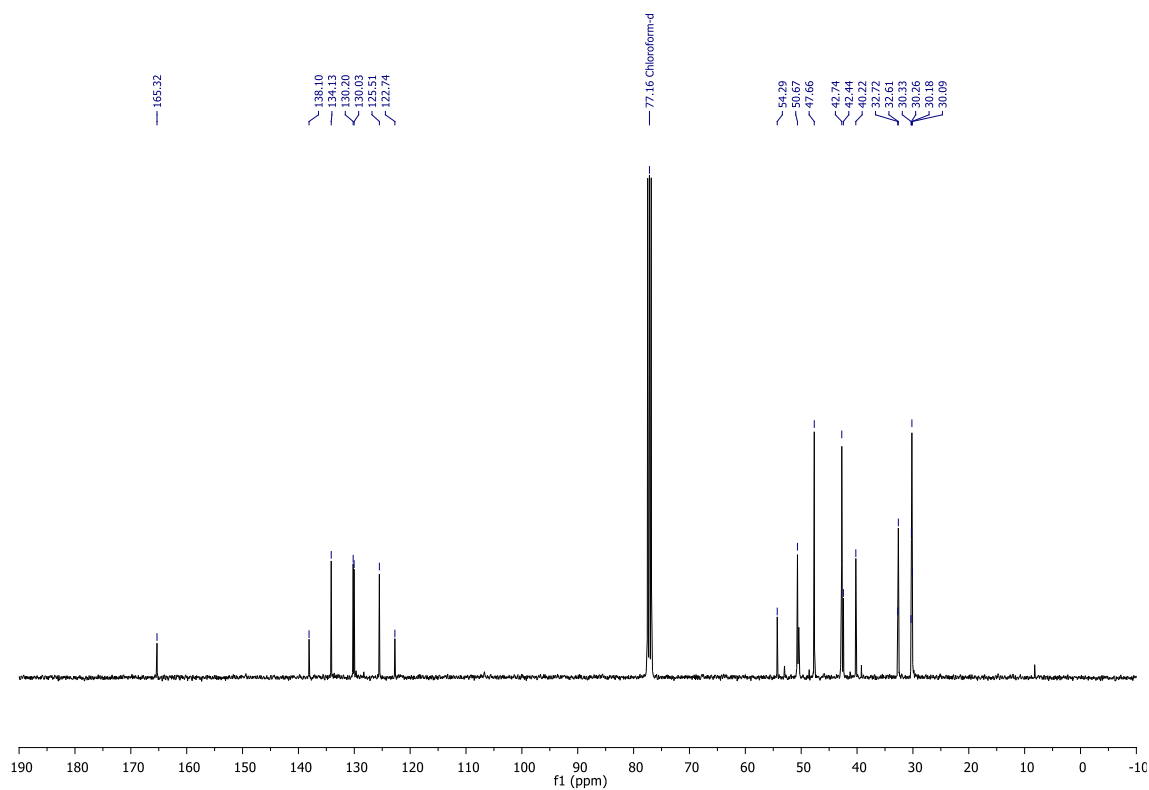
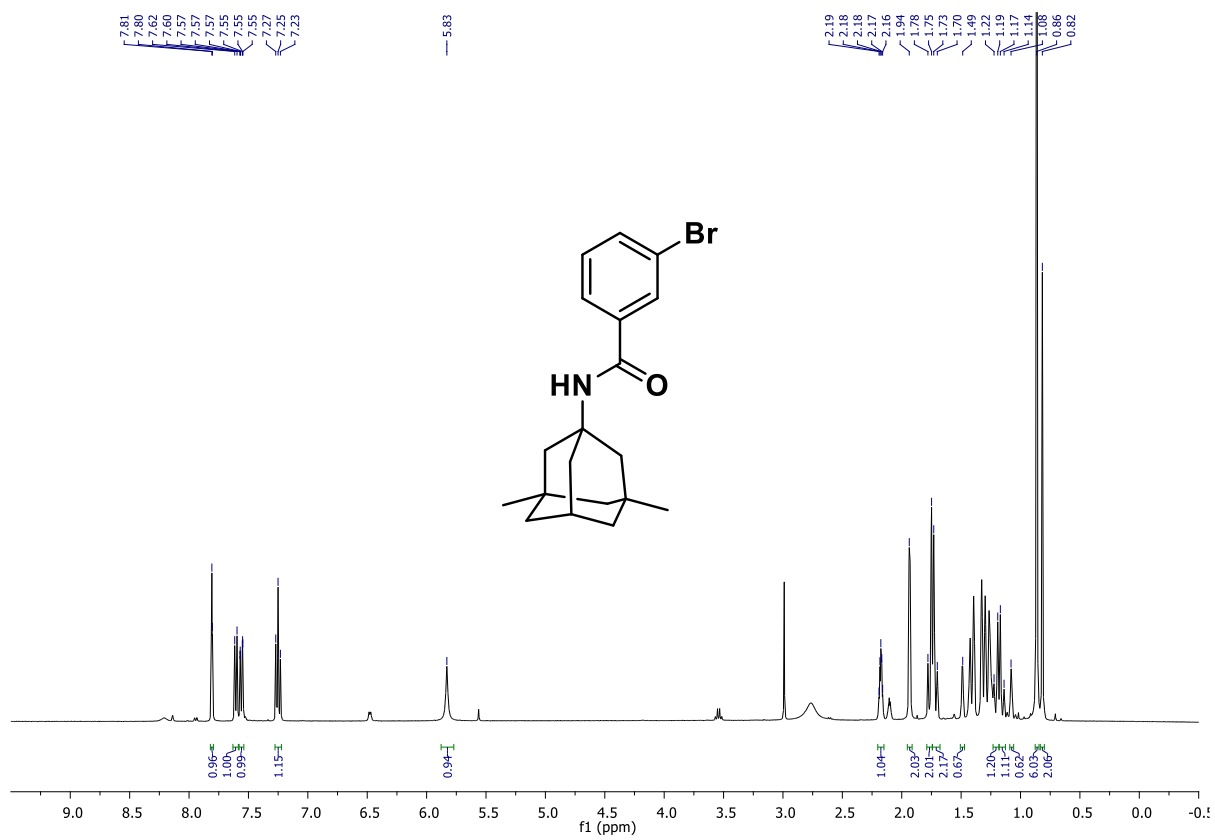
Espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o composto **1f**.



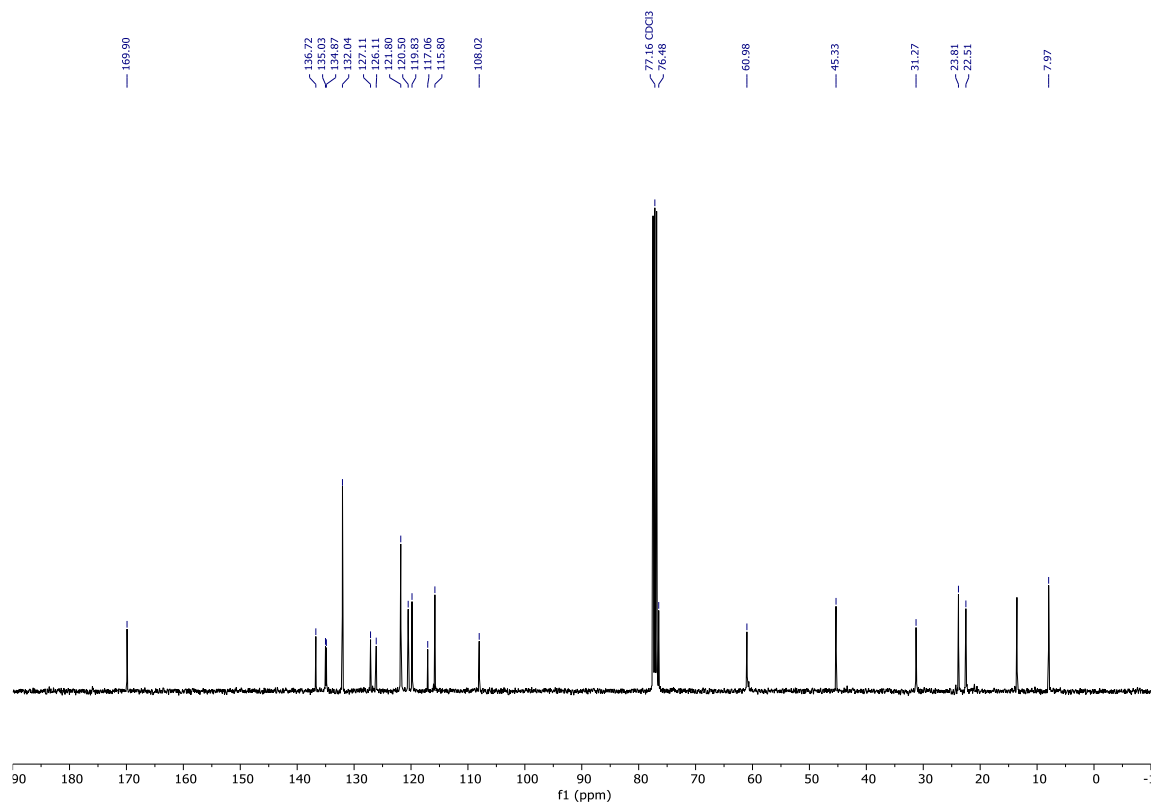
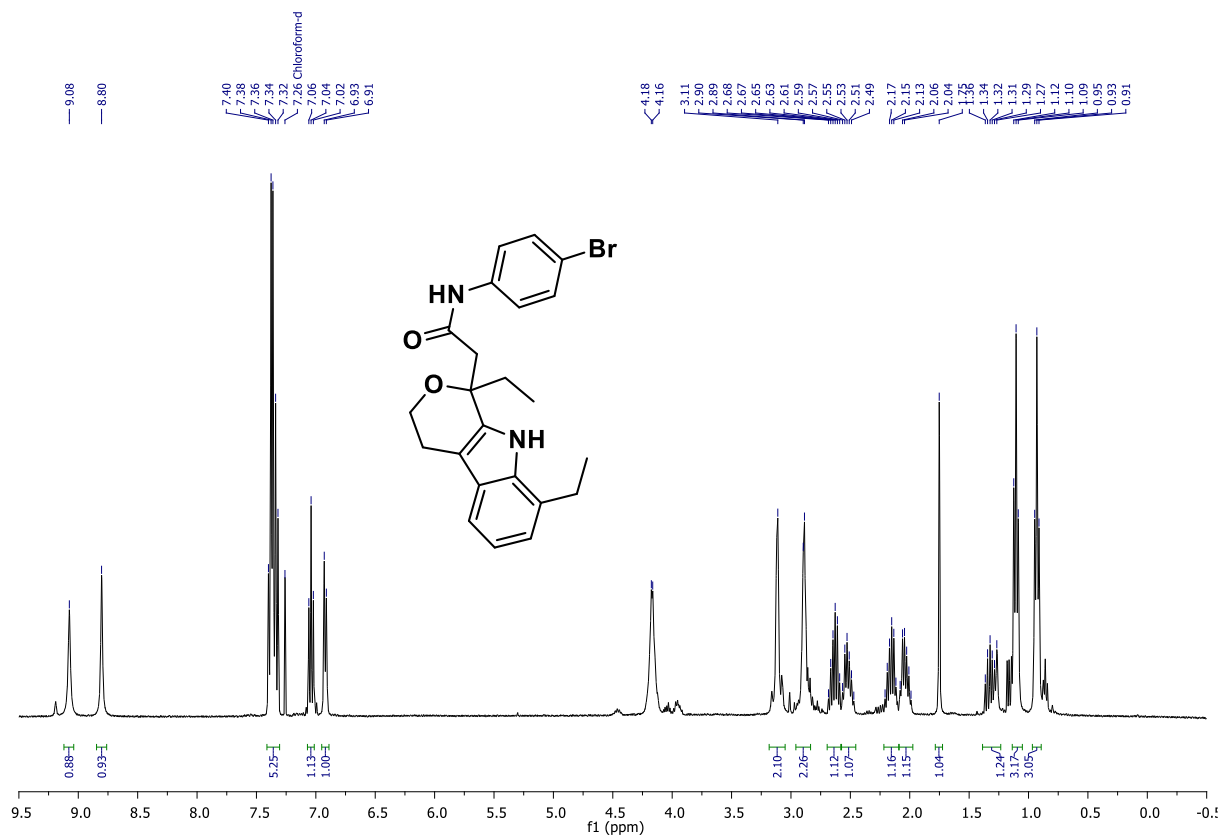
Espectro de RMN ^1H para o composto **1g**.



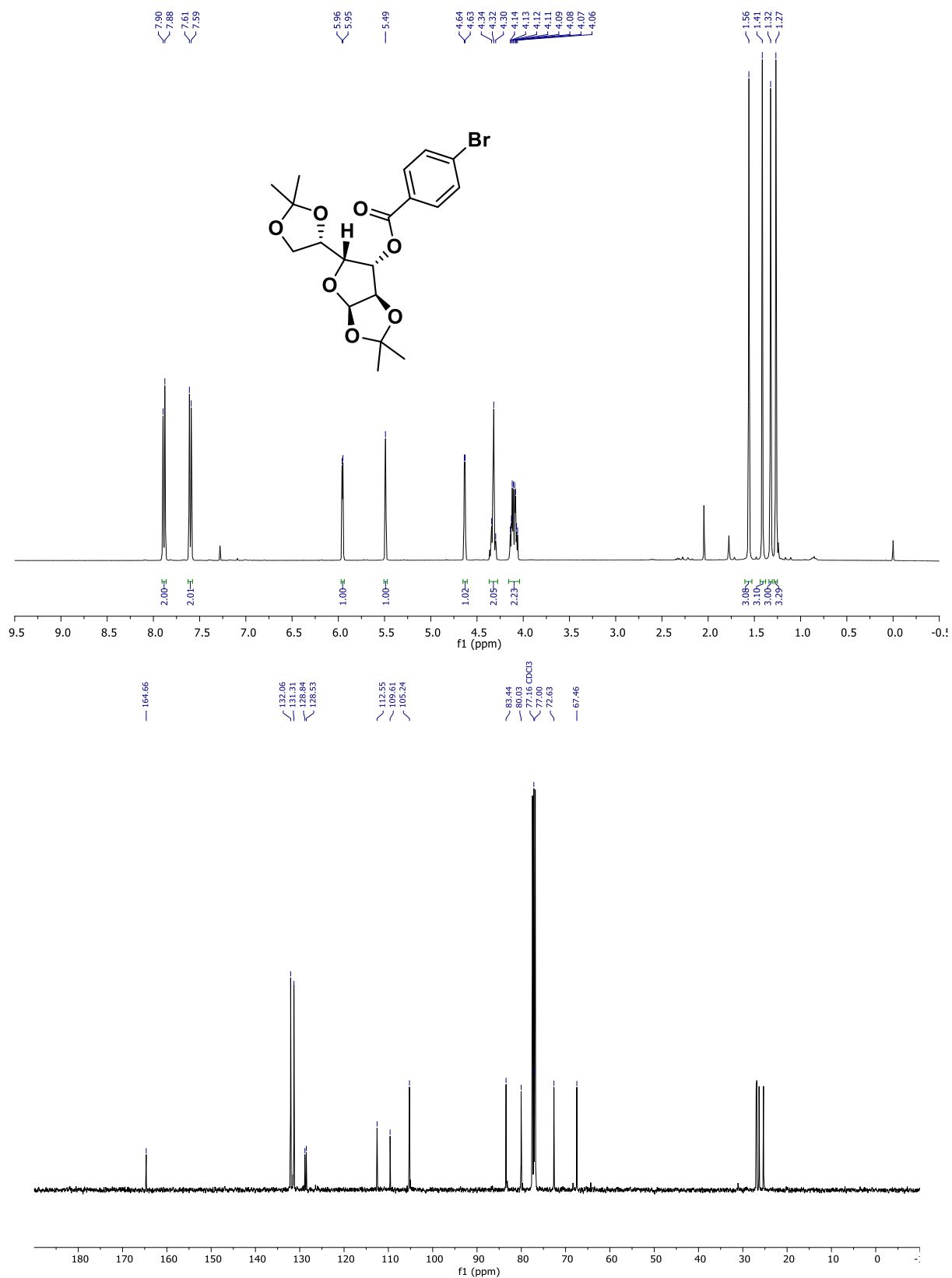
Espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o composto **1h**.



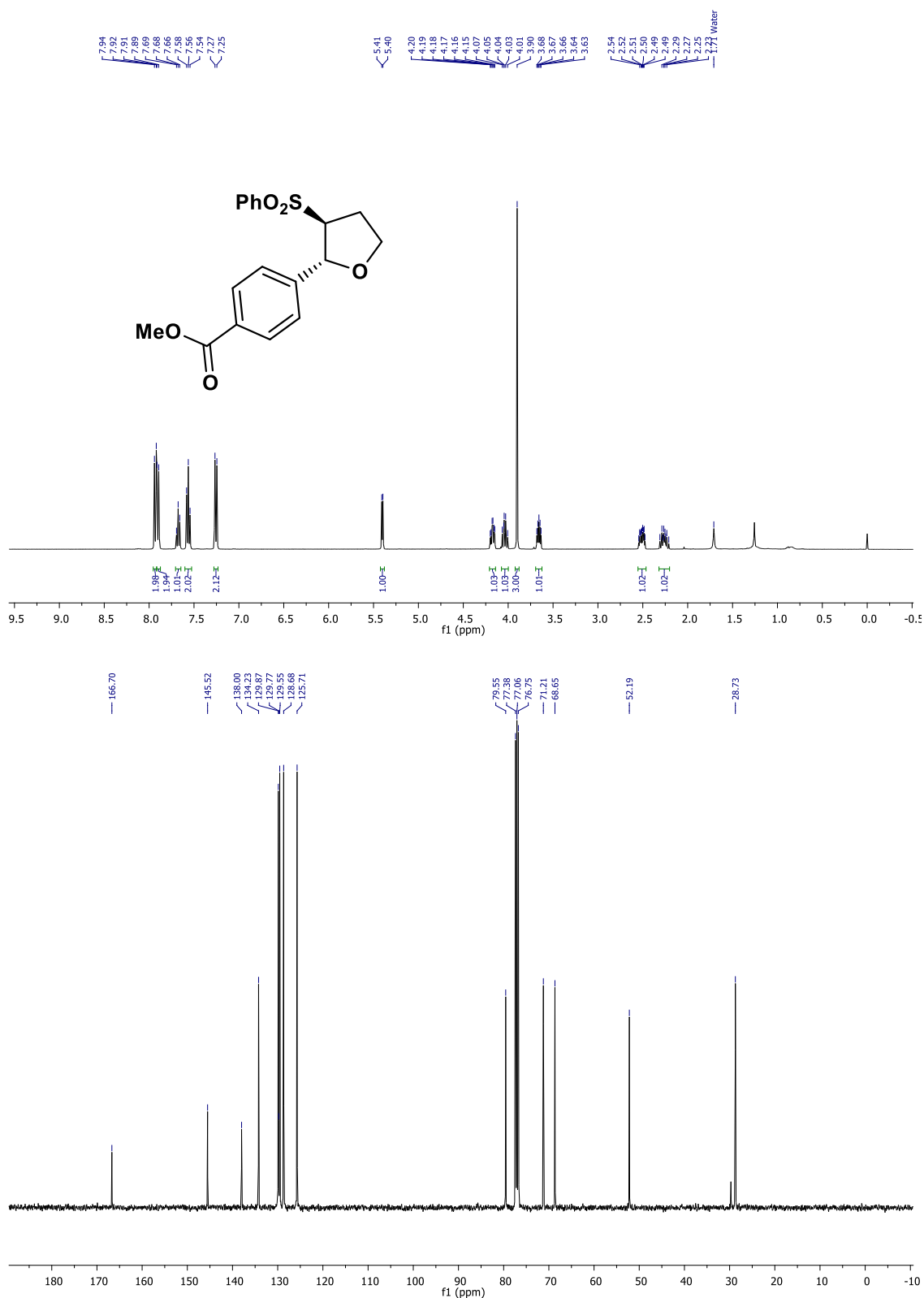
Espectros de RMN ¹H e ¹³C para o composto **2t**.

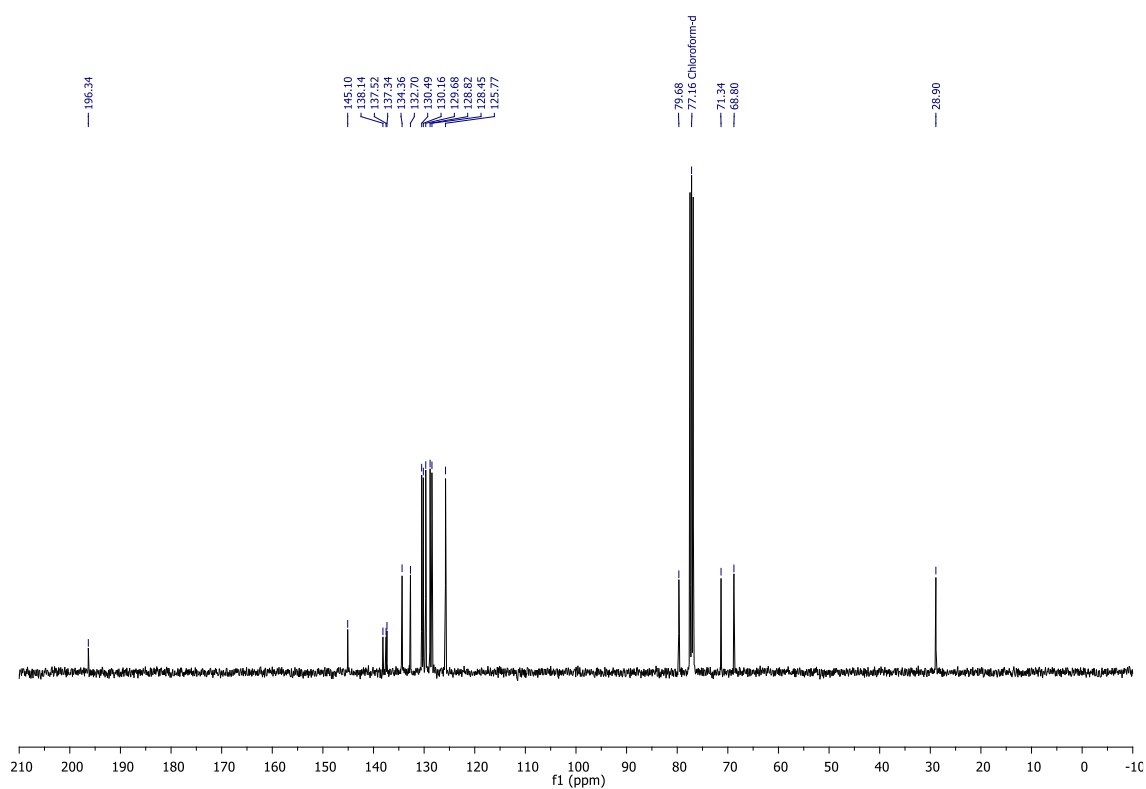
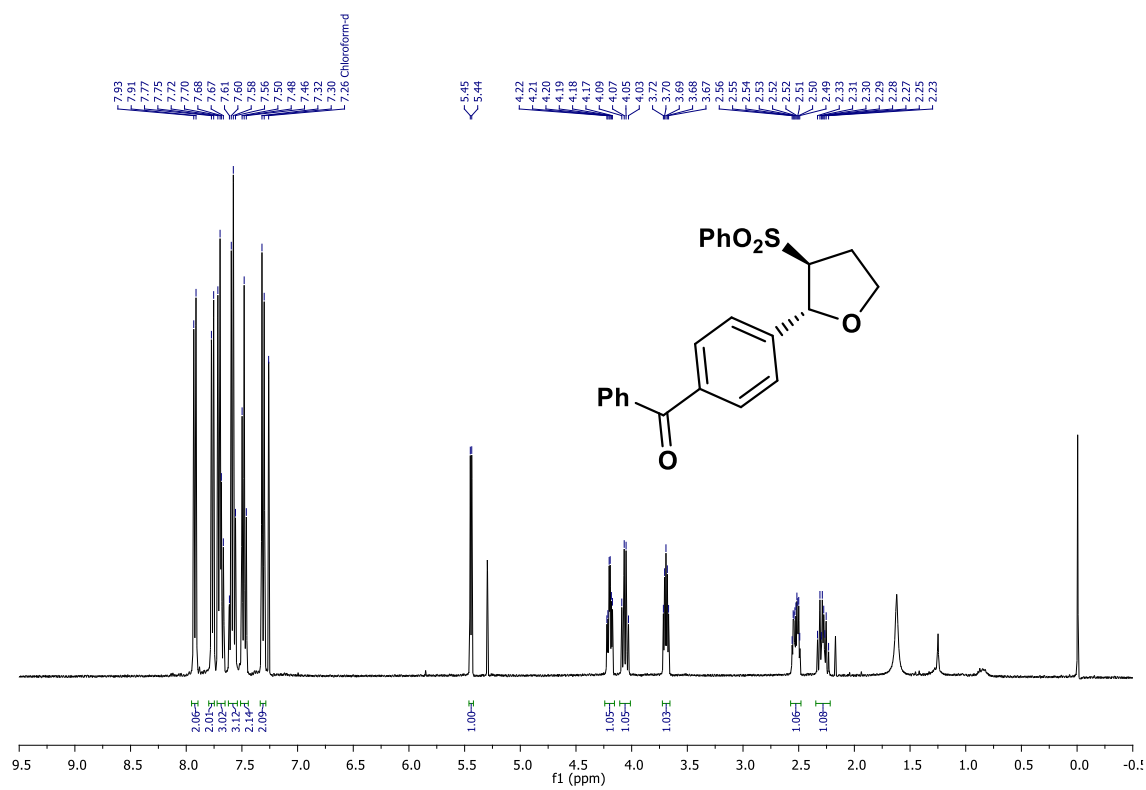


Espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o composto **2u**.

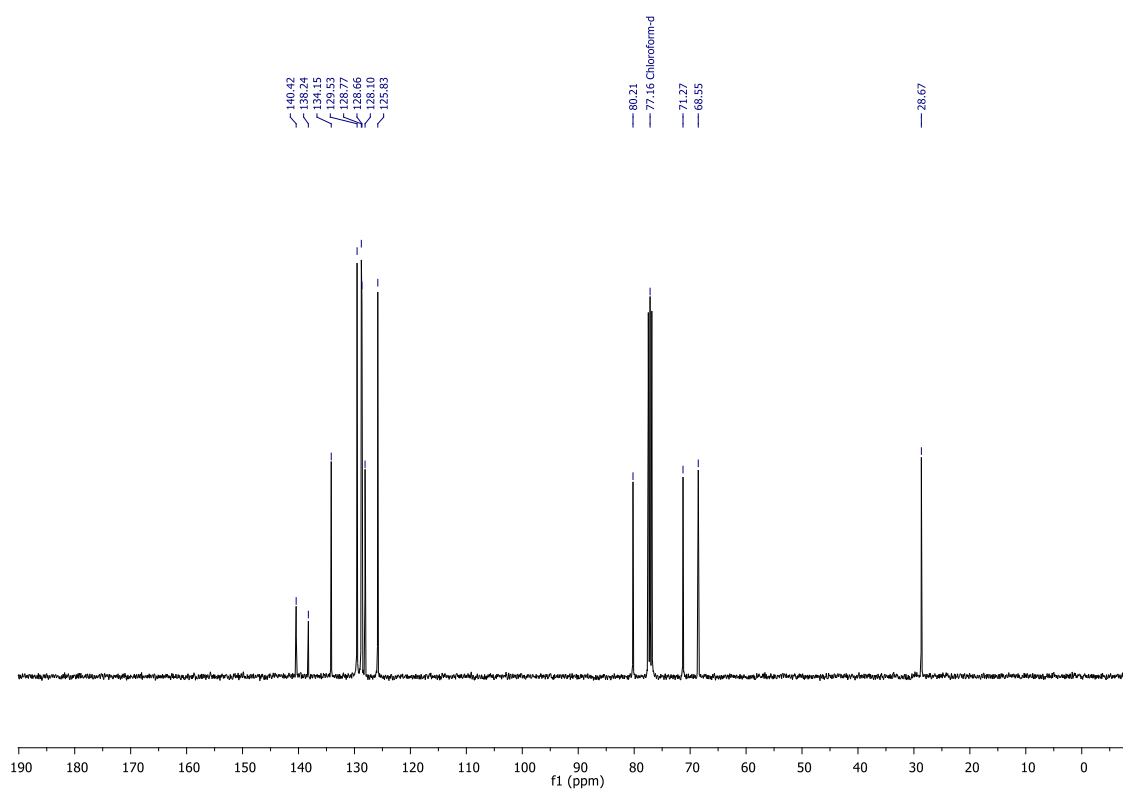
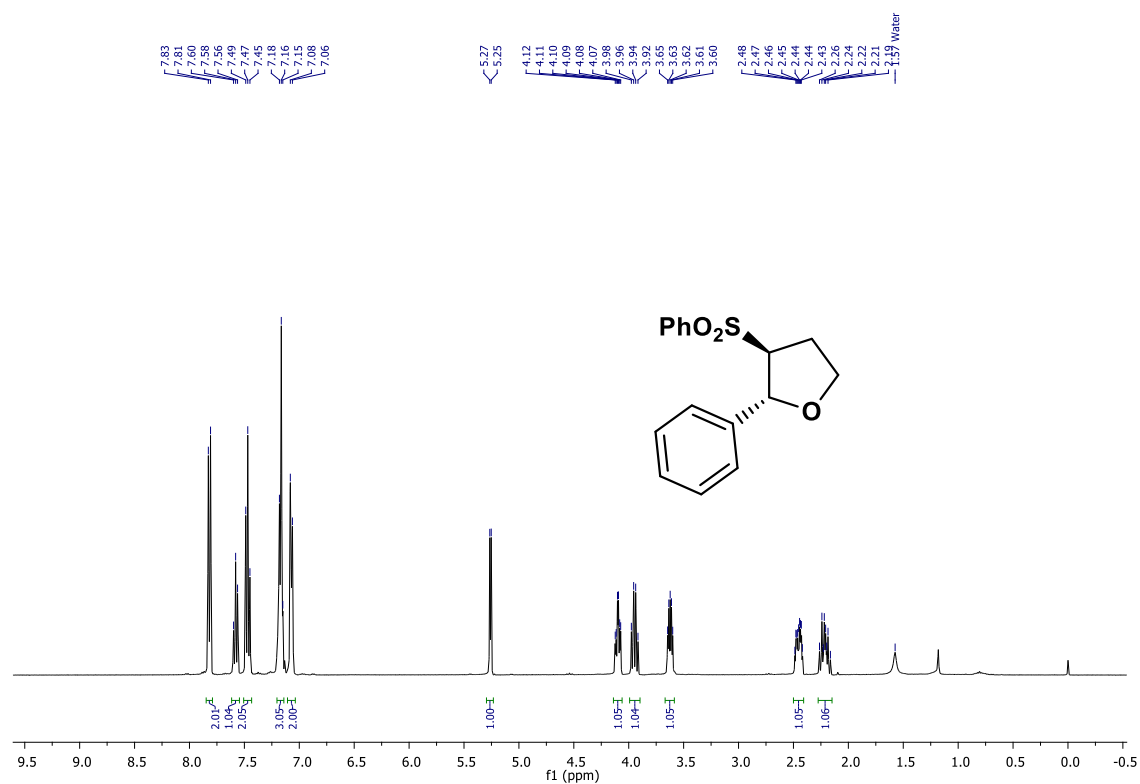


Espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o composto **2v**.

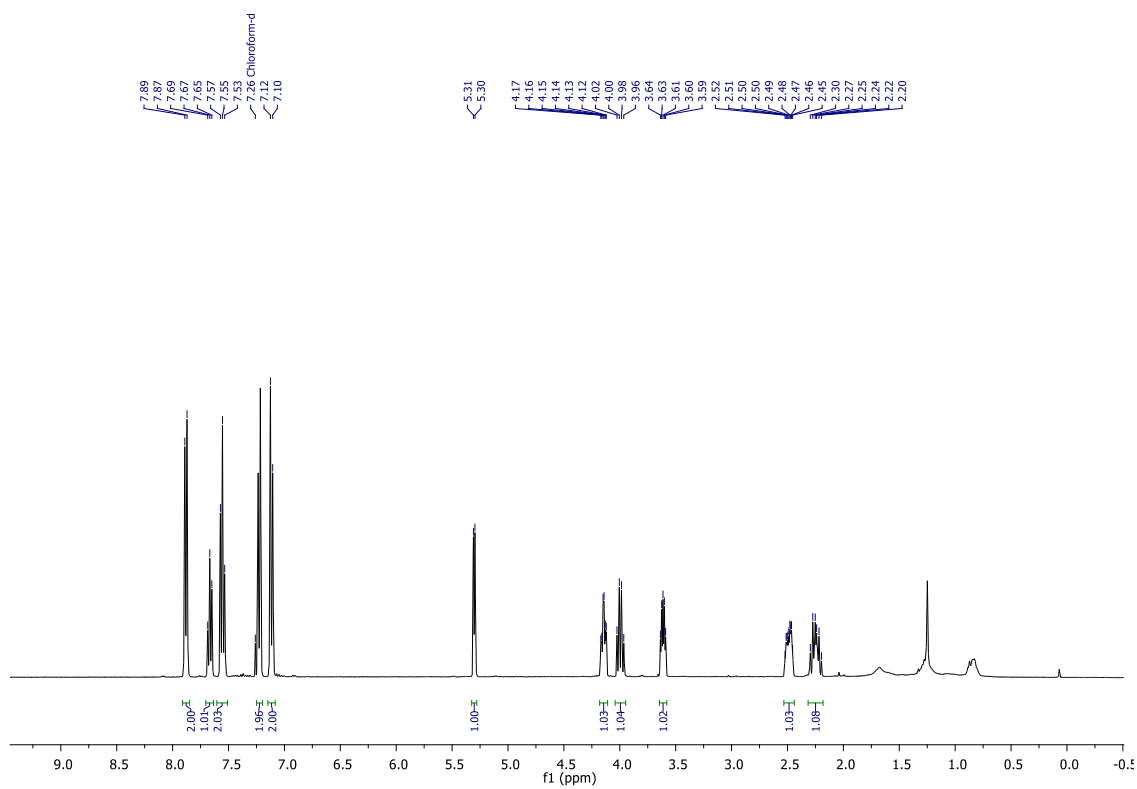
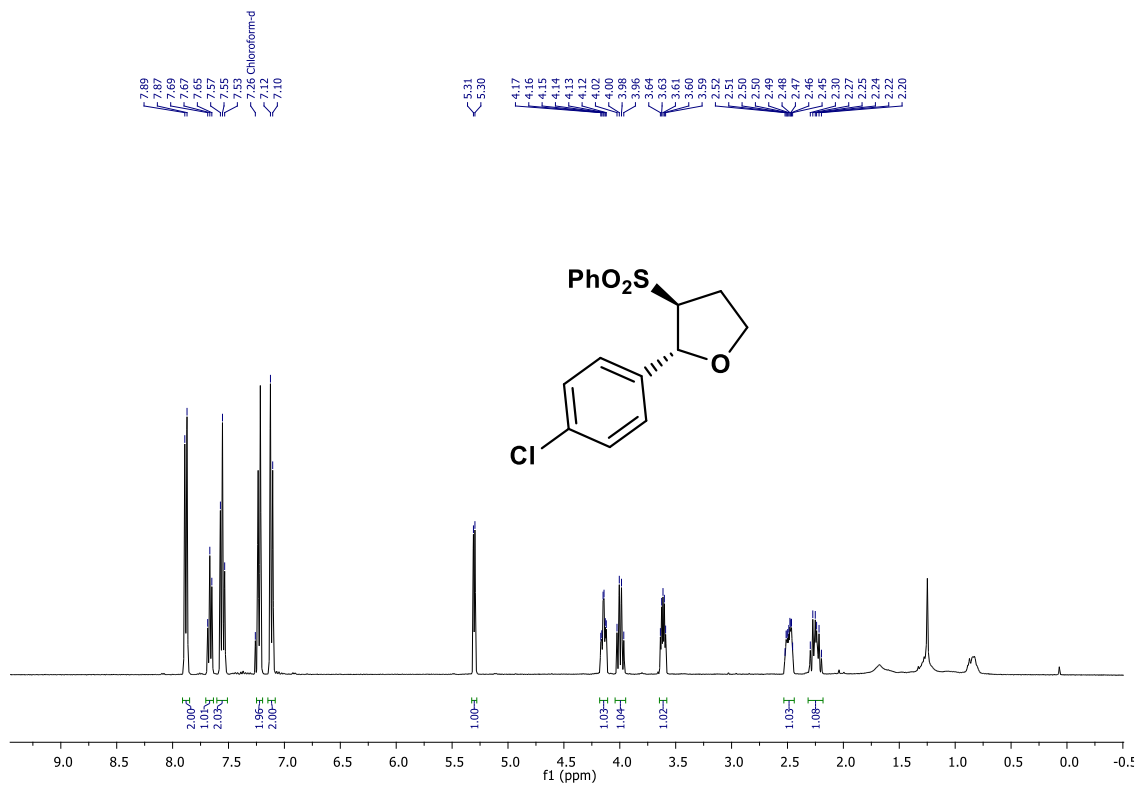
7.2 - Espectros de ^1H e ^{13}C RMN dos produtos finaisEspectros de RMN ^1H e ^{13}C para o composto **4b**.



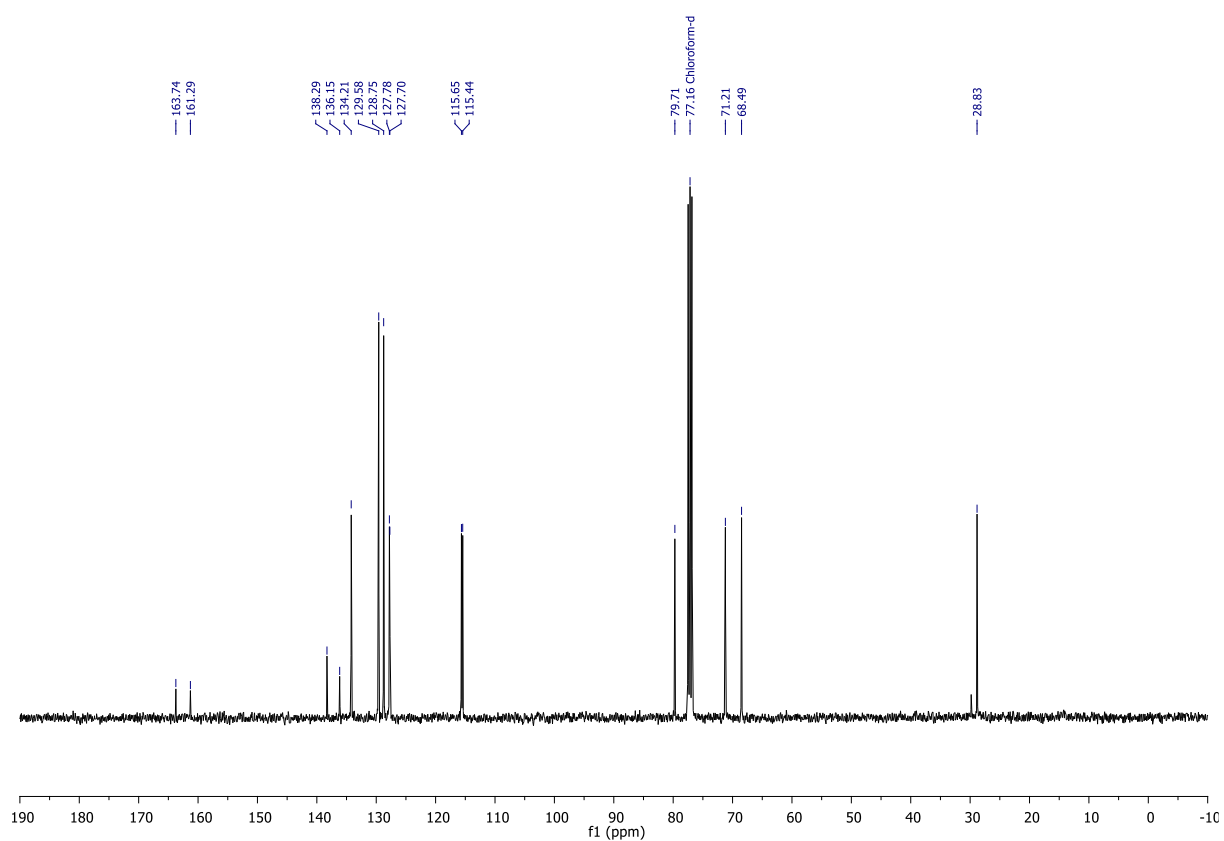
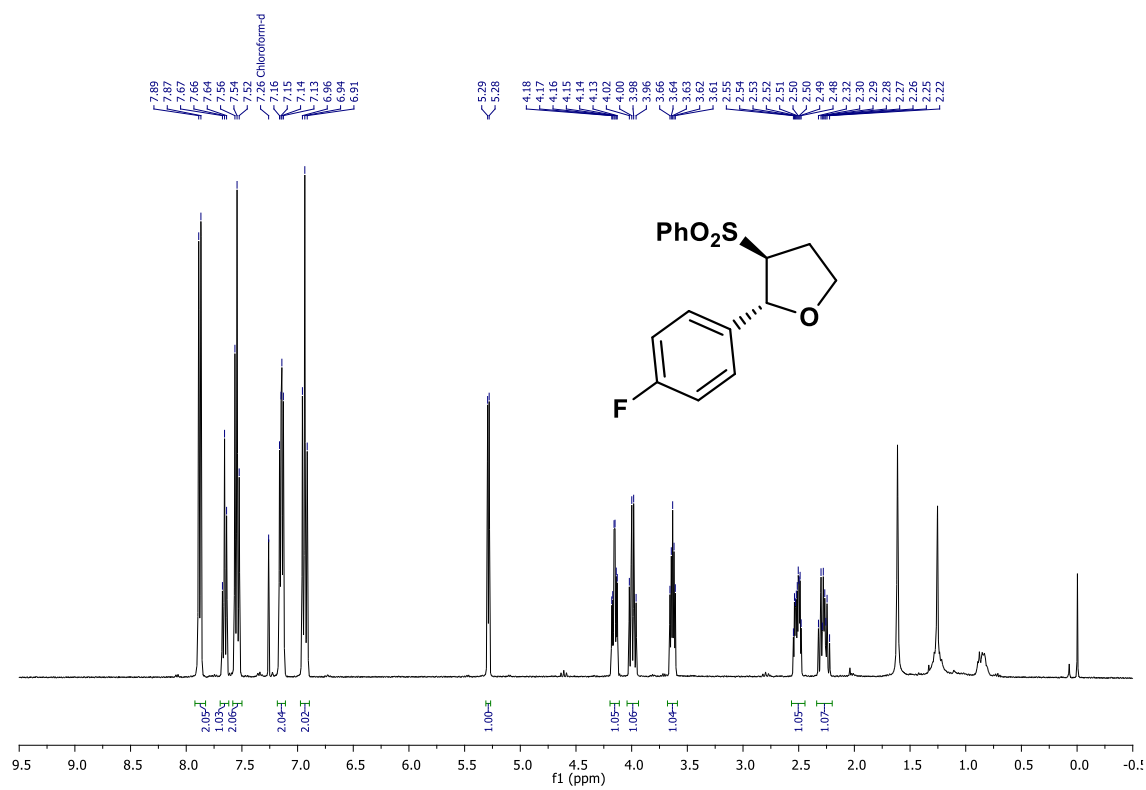
Espectros de RMN ¹H e ¹³C para o composto 4c.



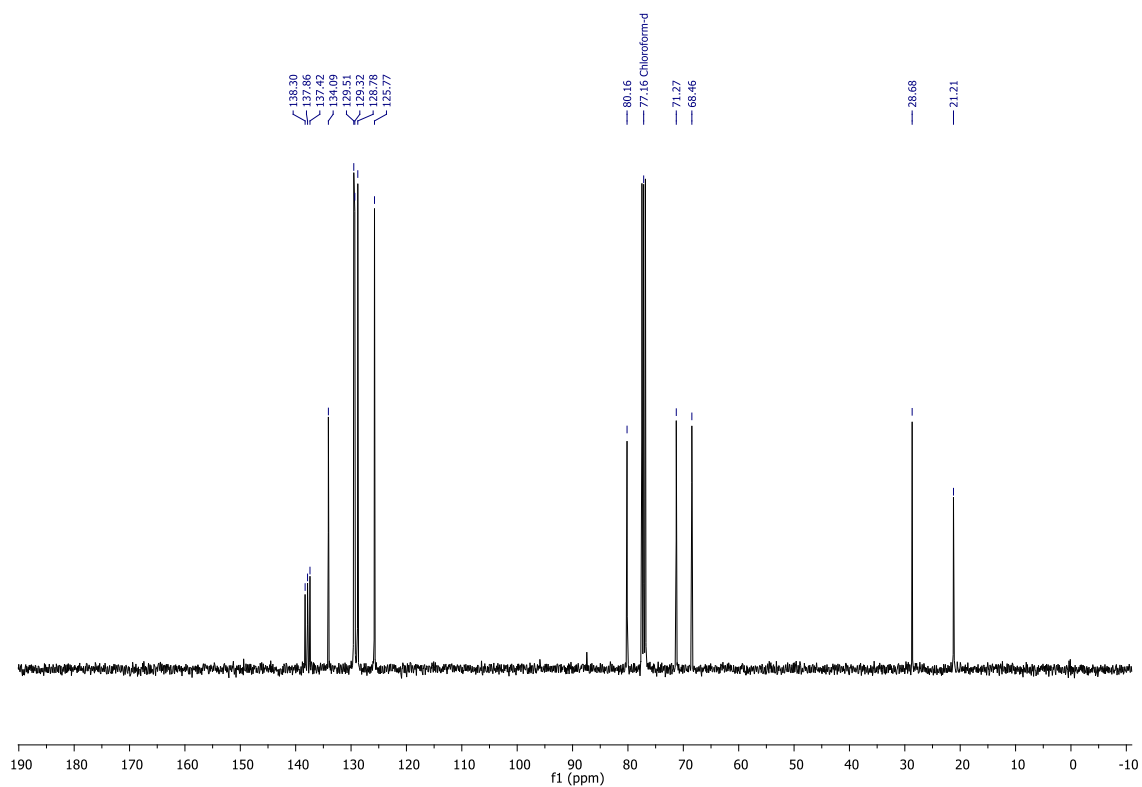
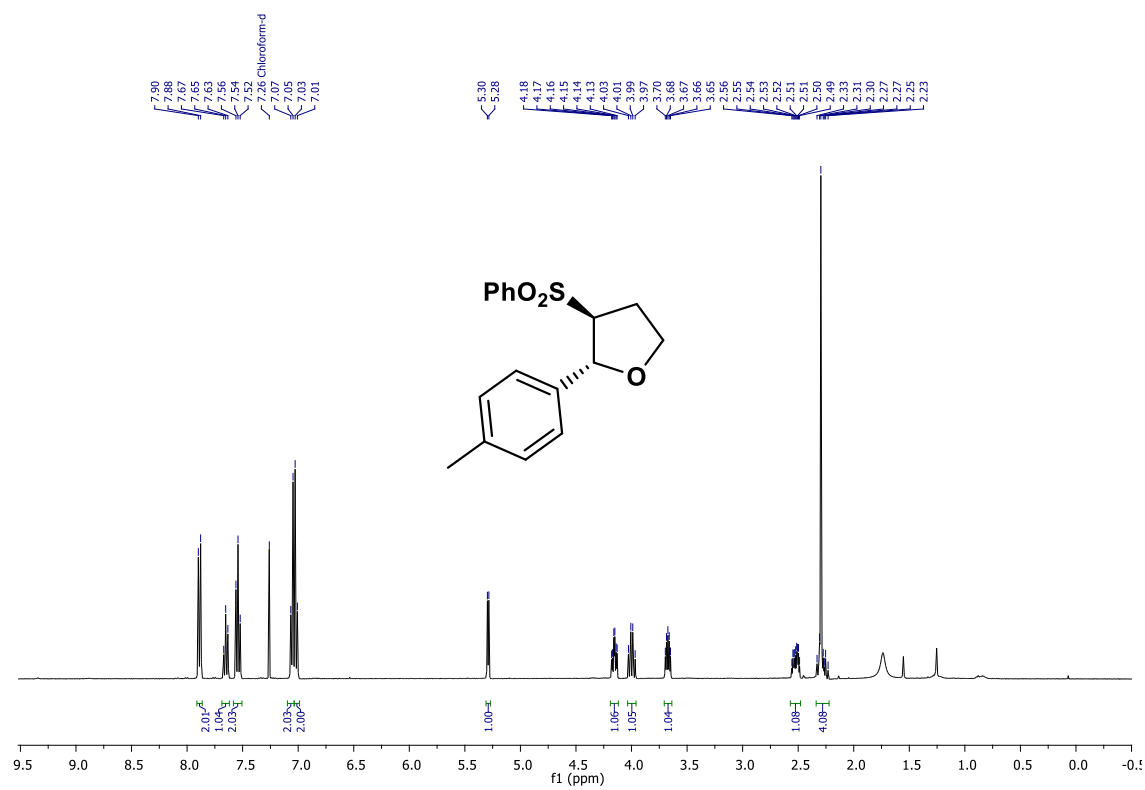
Espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o composto **4d**.

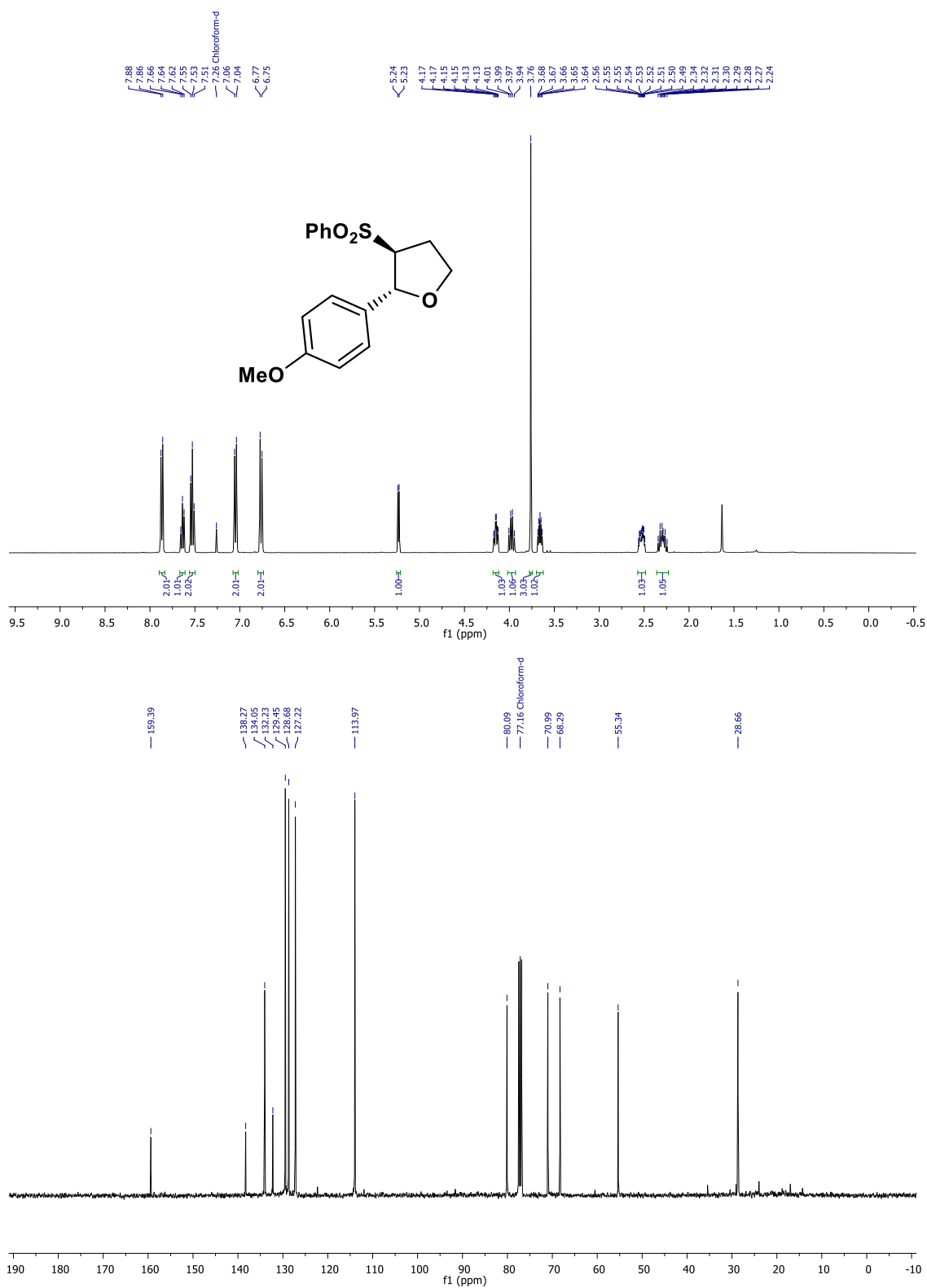


Espectros de RMN ¹H e ¹³C para o composto 4e.

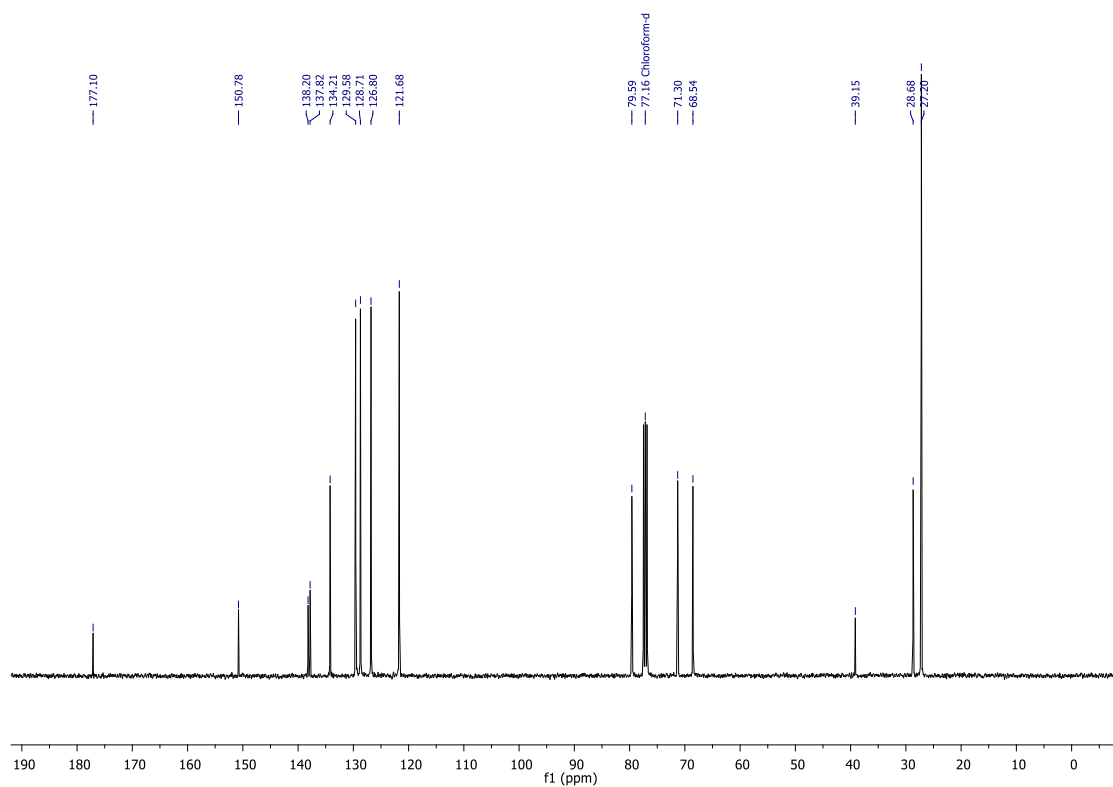
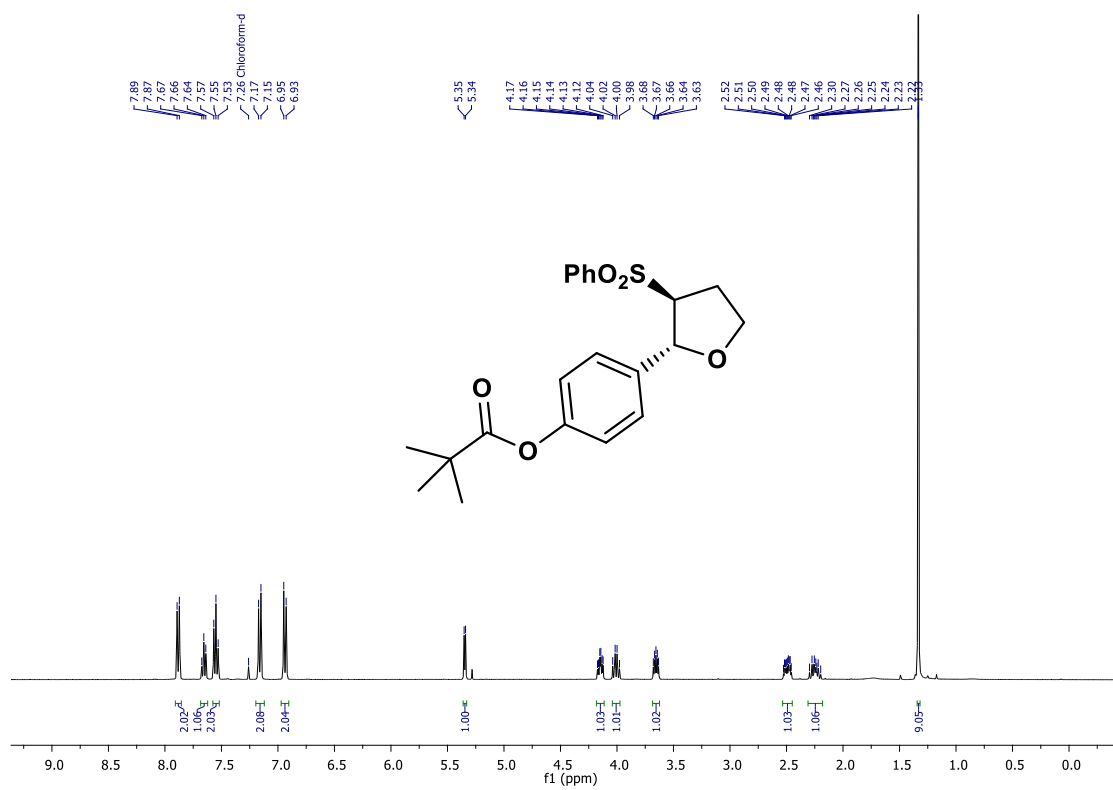


Espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o composto **4f**.

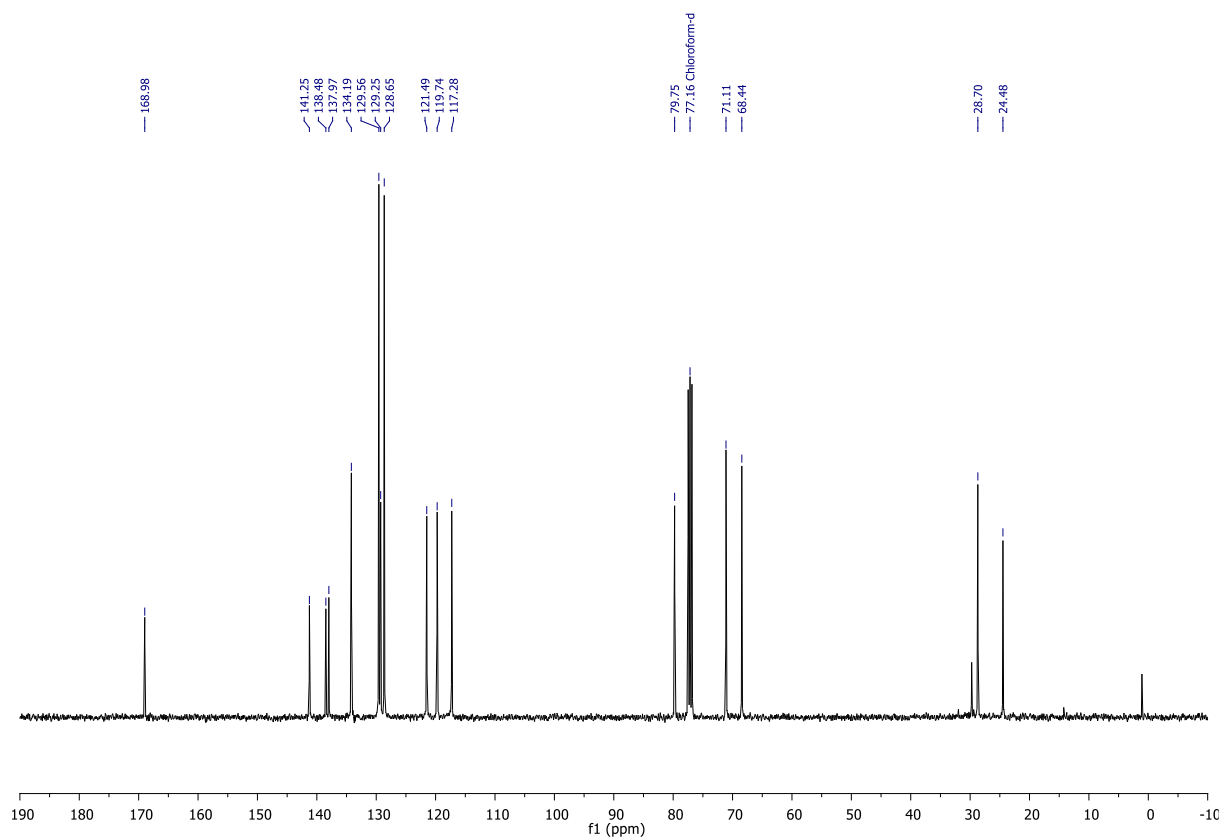
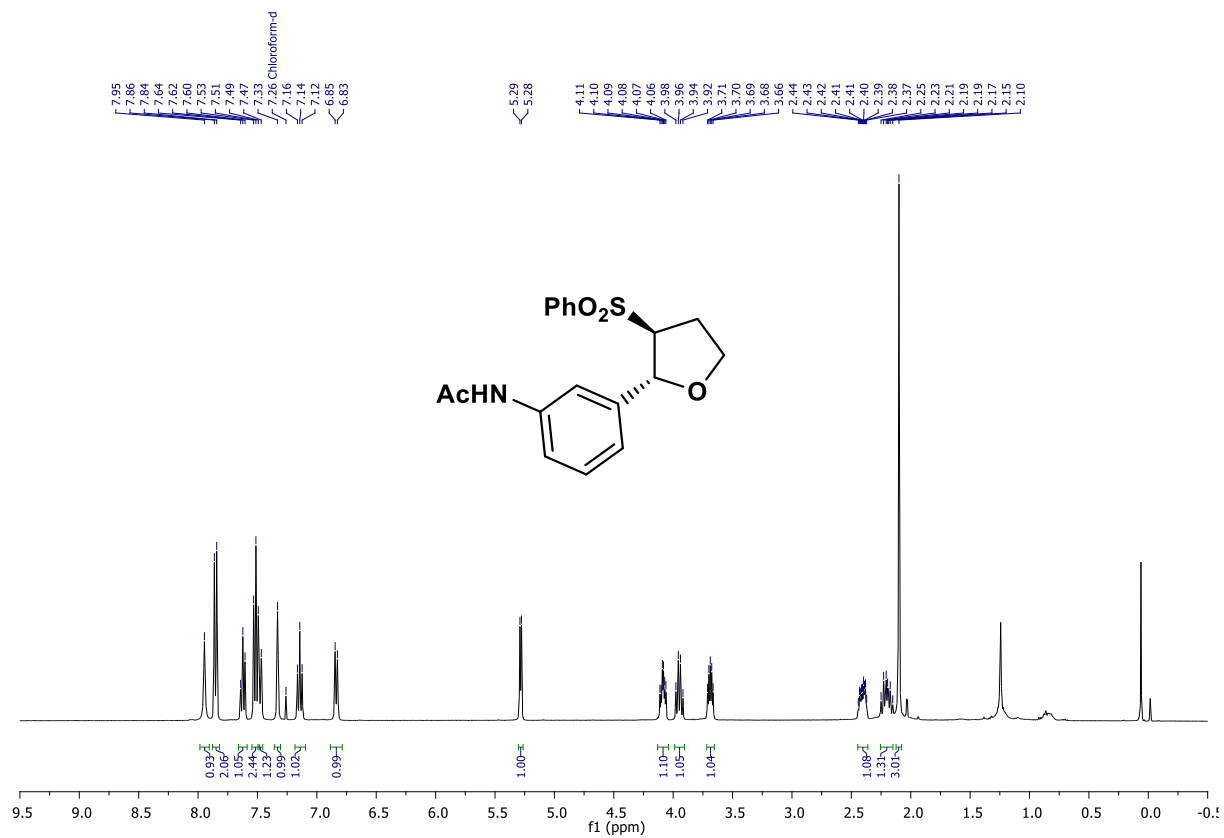
Espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o composto 4g.



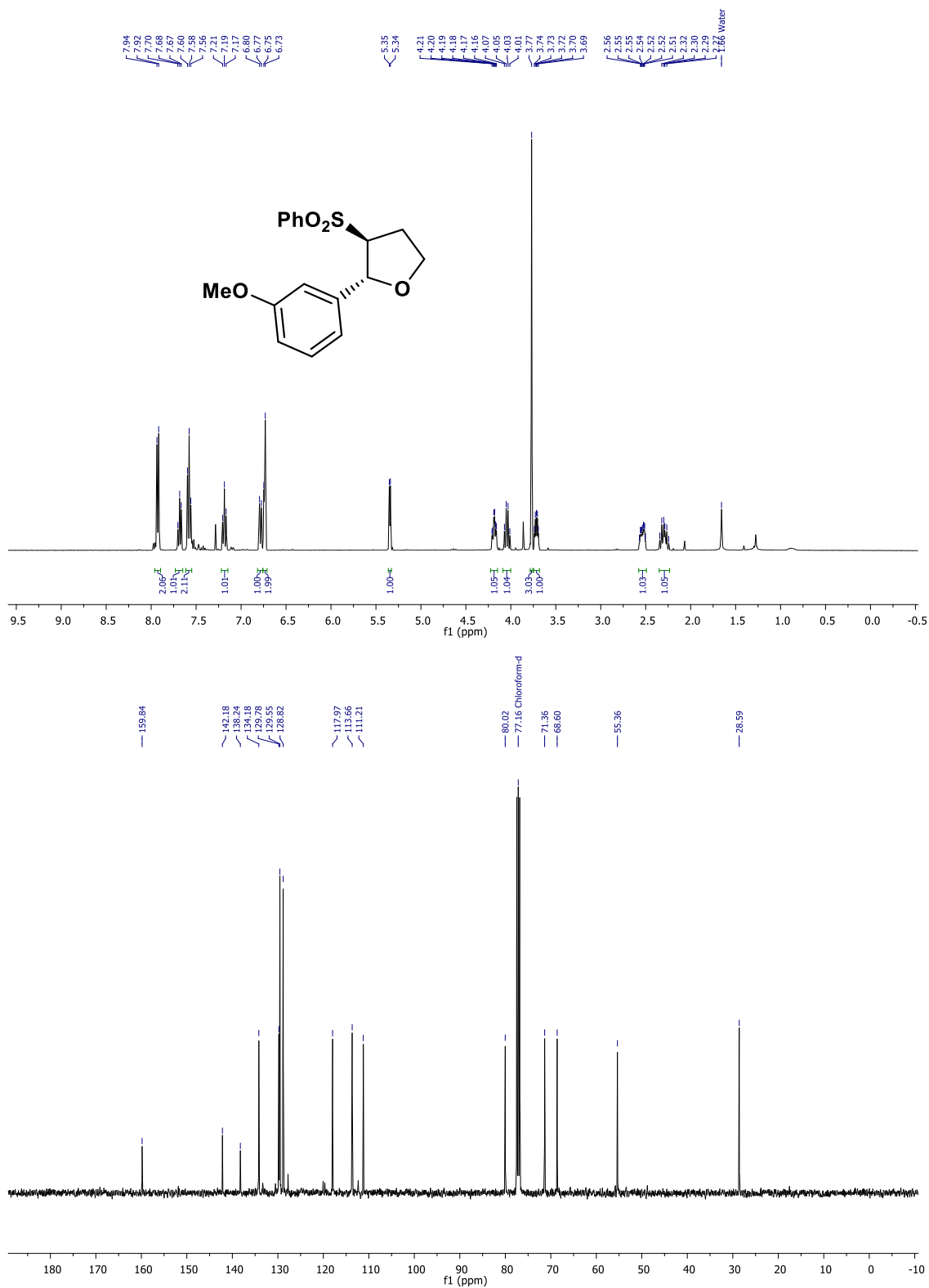
Espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o composto **4h**.



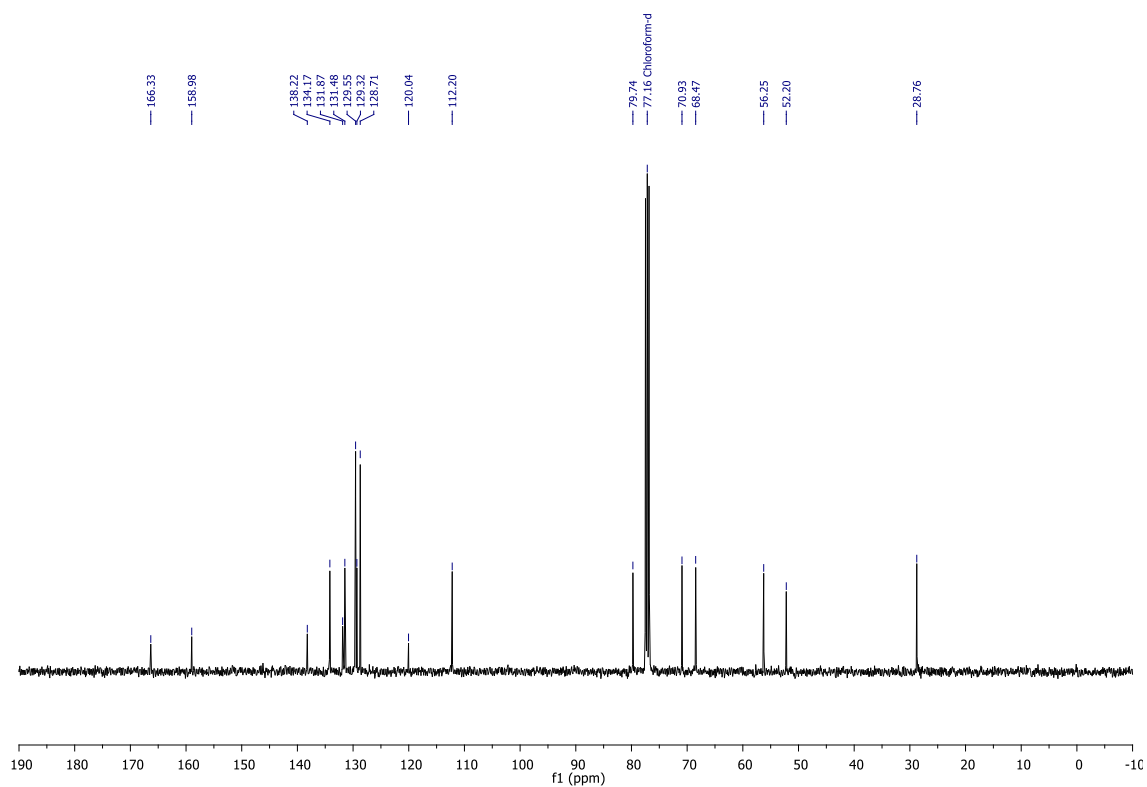
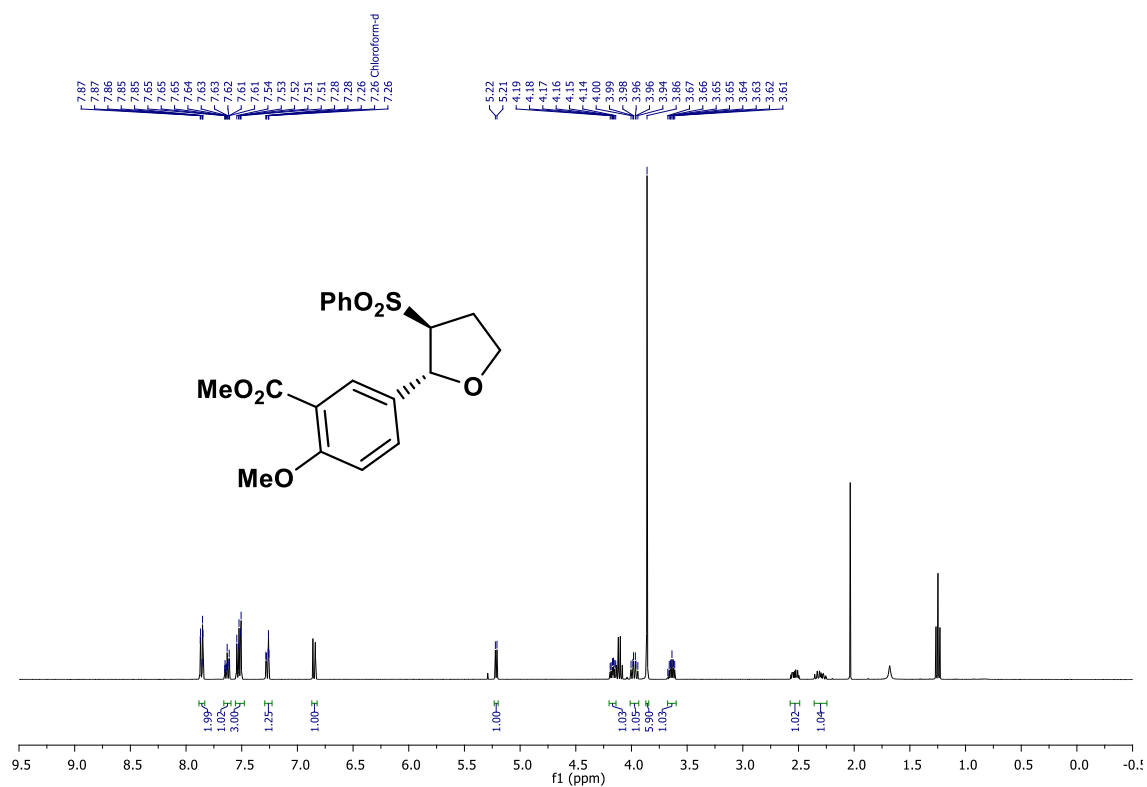
Espectros de RMN ¹H e ¹³C para o composto **4i**.



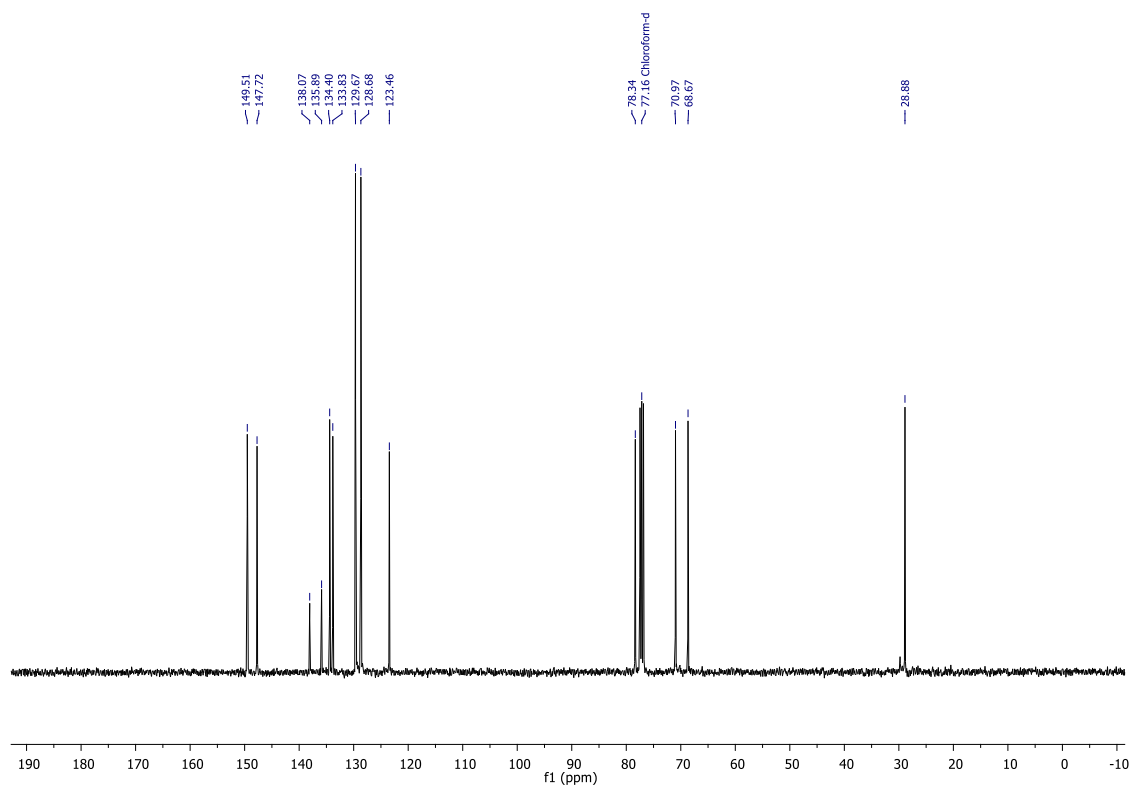
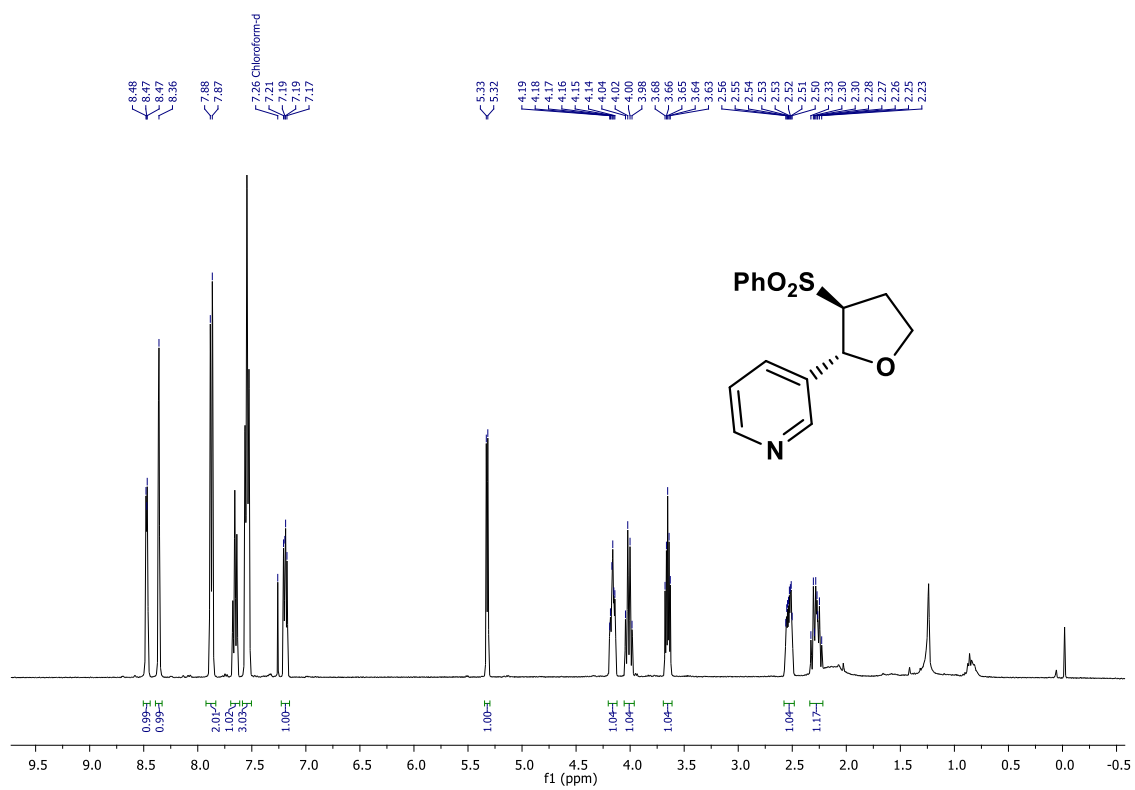
Espectros de RMN ¹H e ¹³C para o composto **4j**.

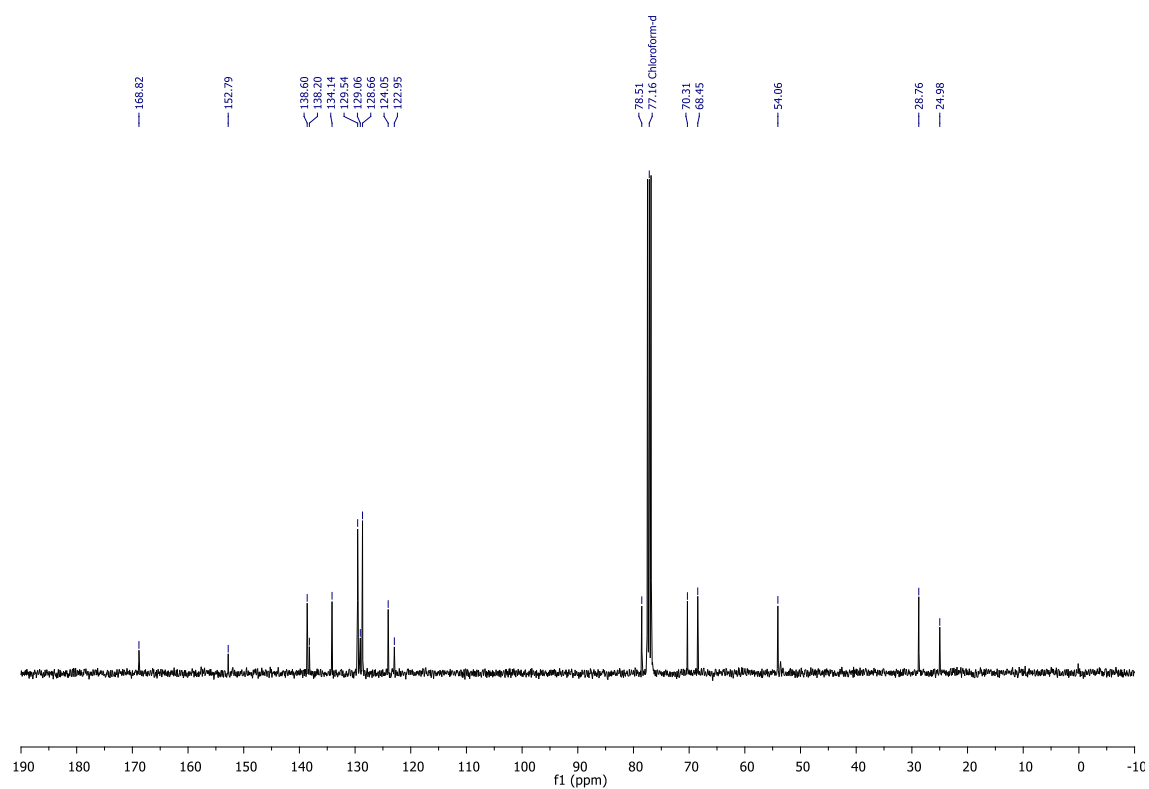
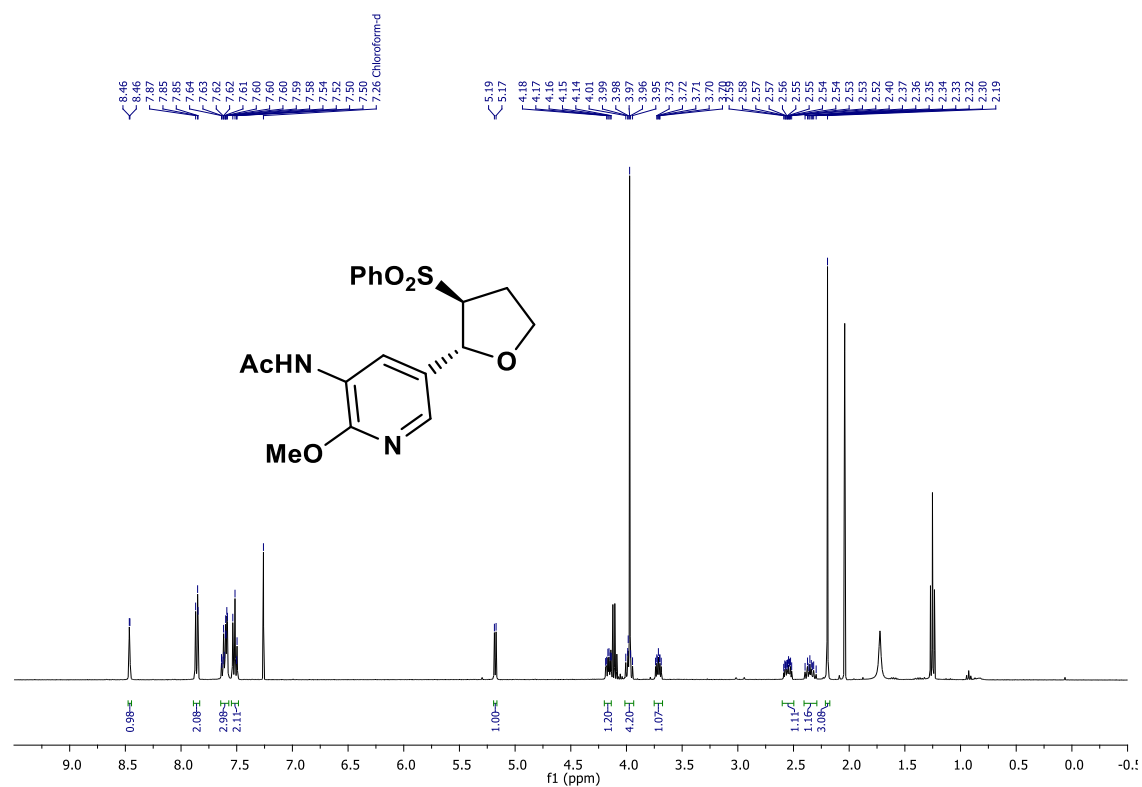


Espectros de RMN ¹H e ¹³C para o composto **4k**.

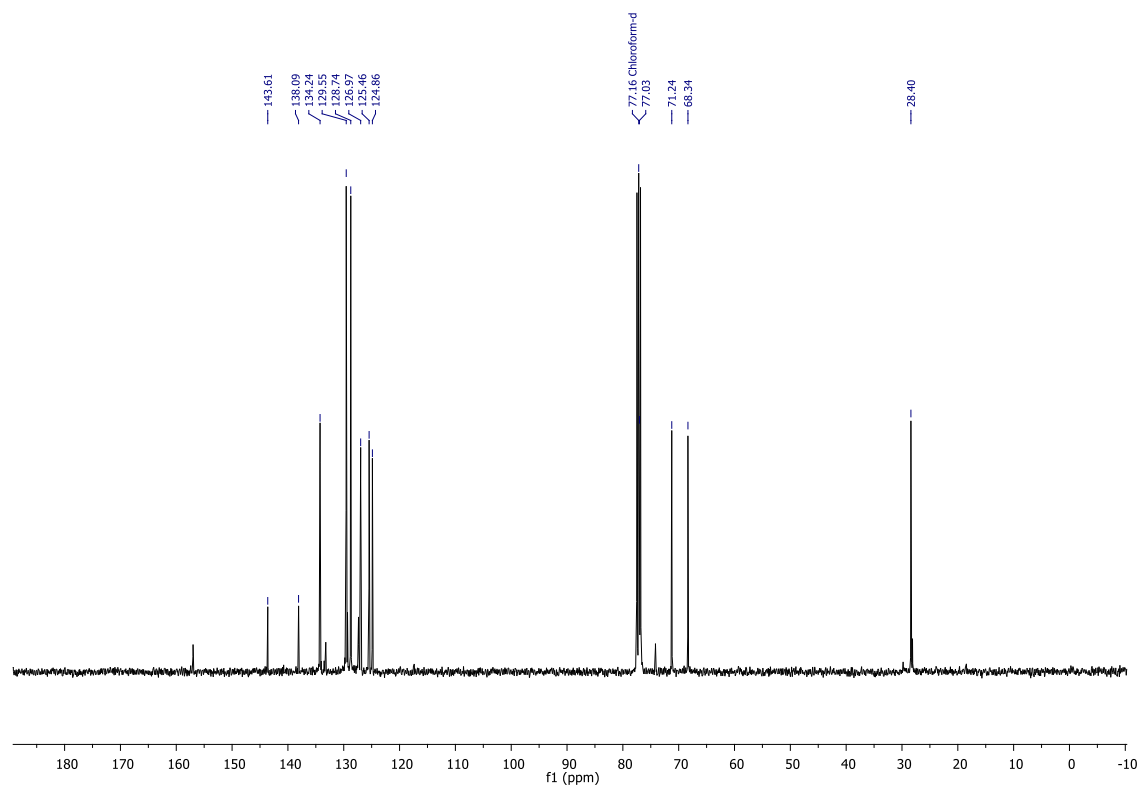
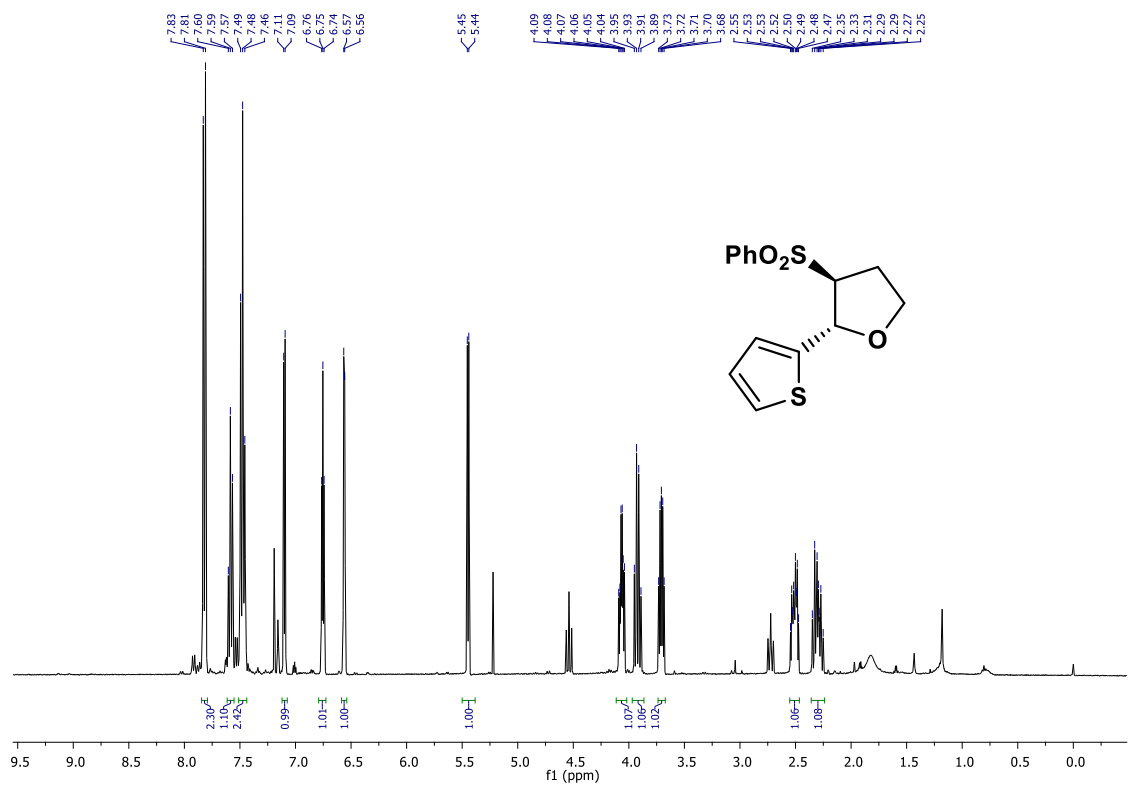


Espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o composto **4l**.

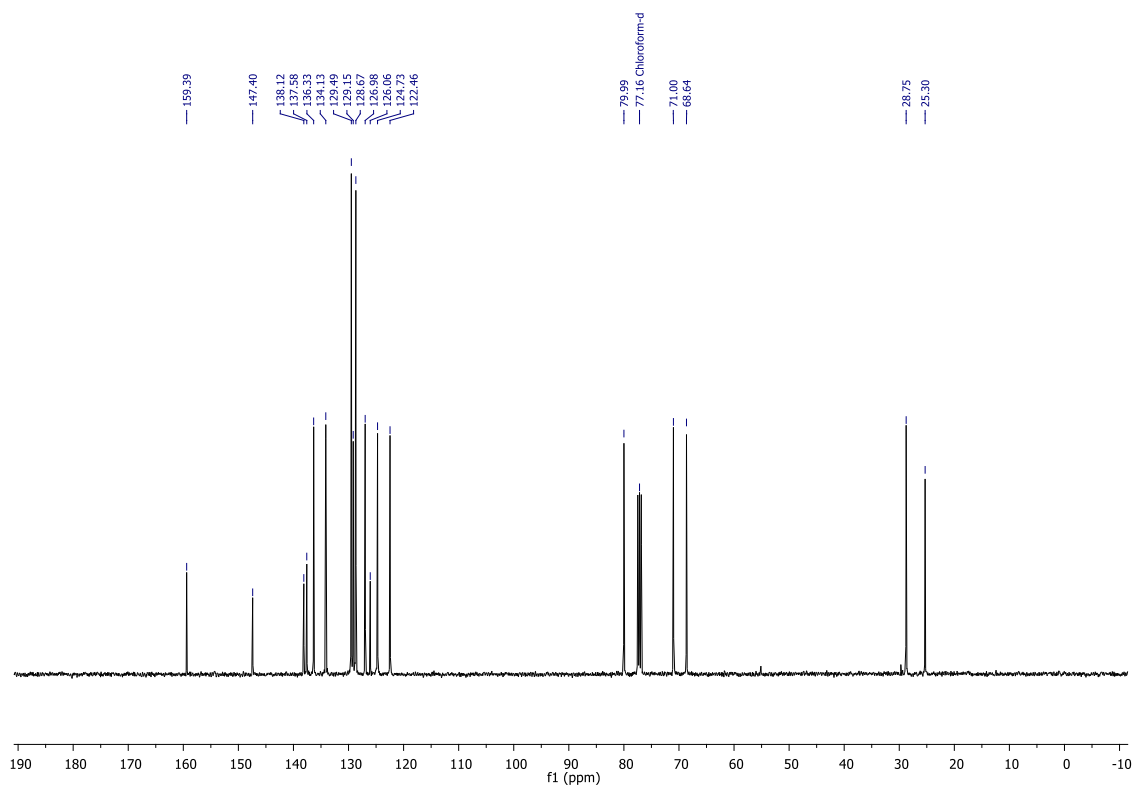
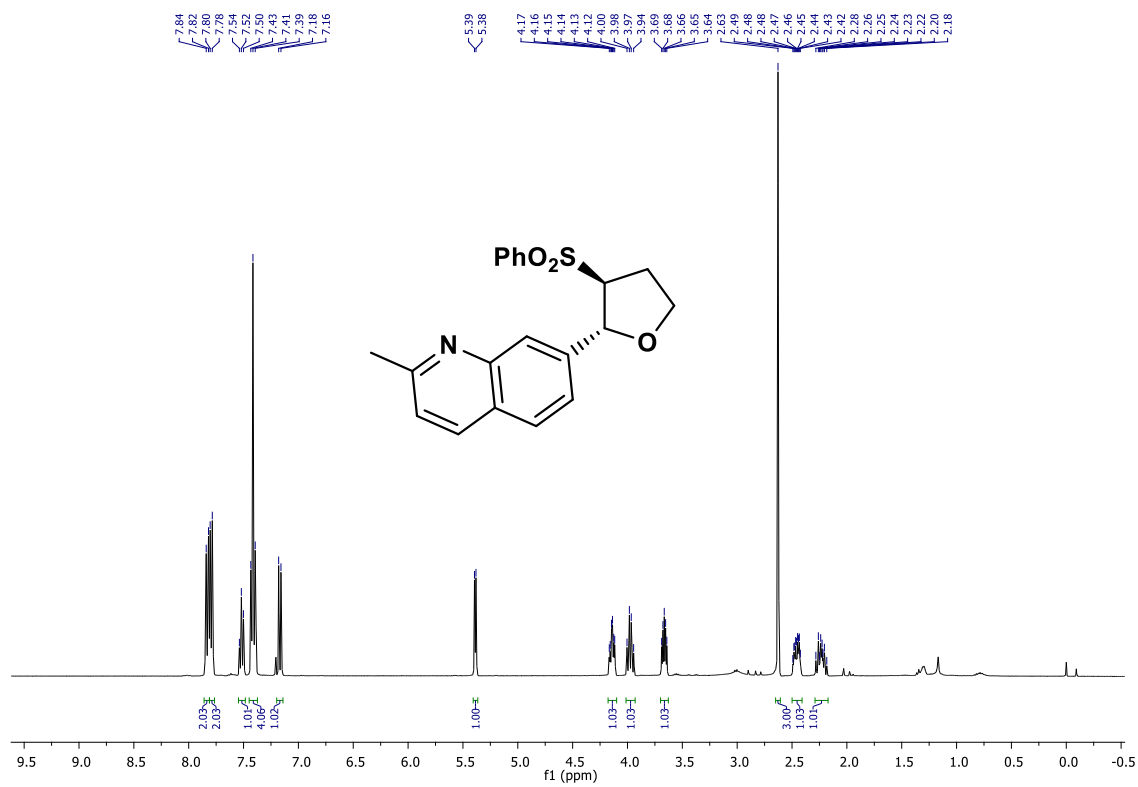
Espectros de RMN ¹H e ¹³C para o composto 4m.



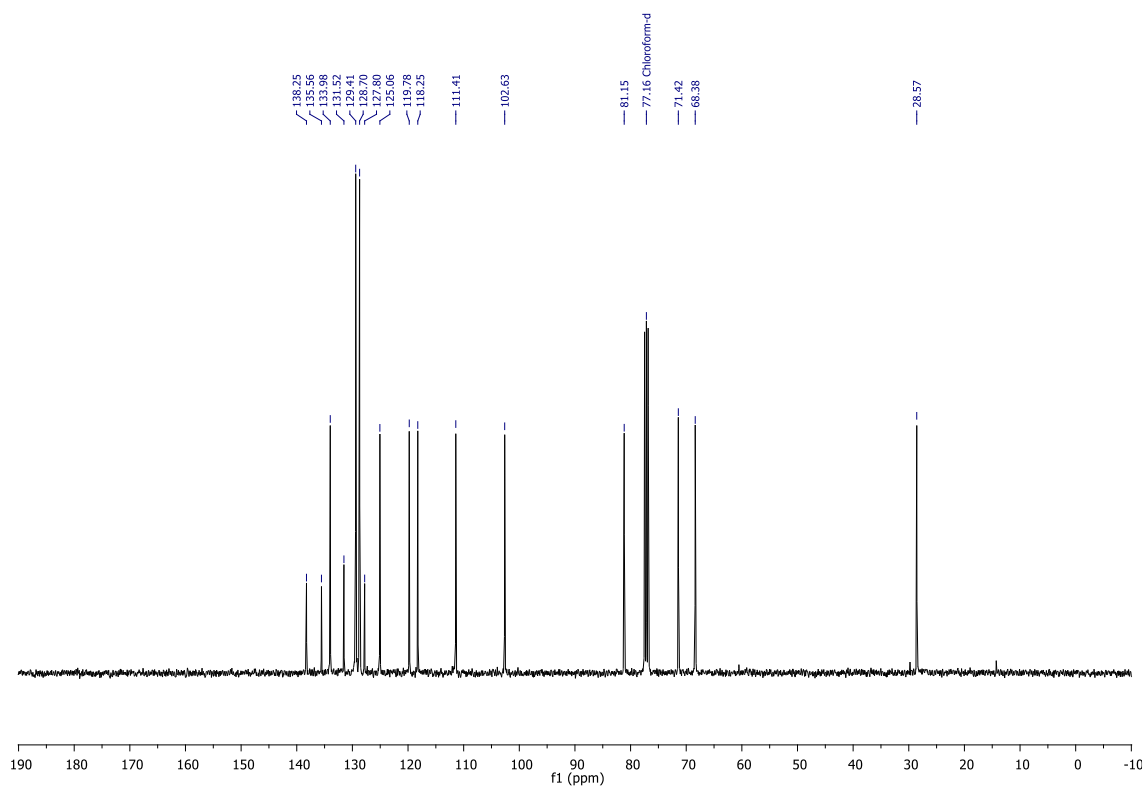
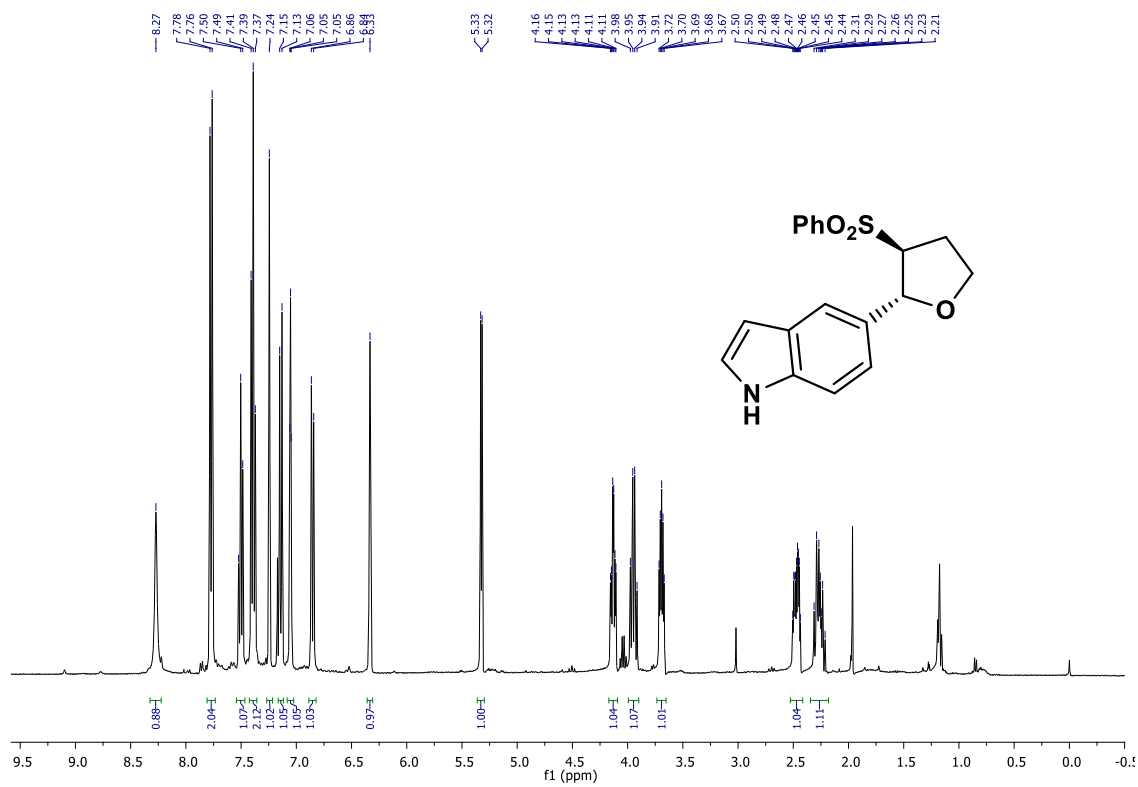
Espectros de RMN ¹H e ¹³C para o composto **4n**.



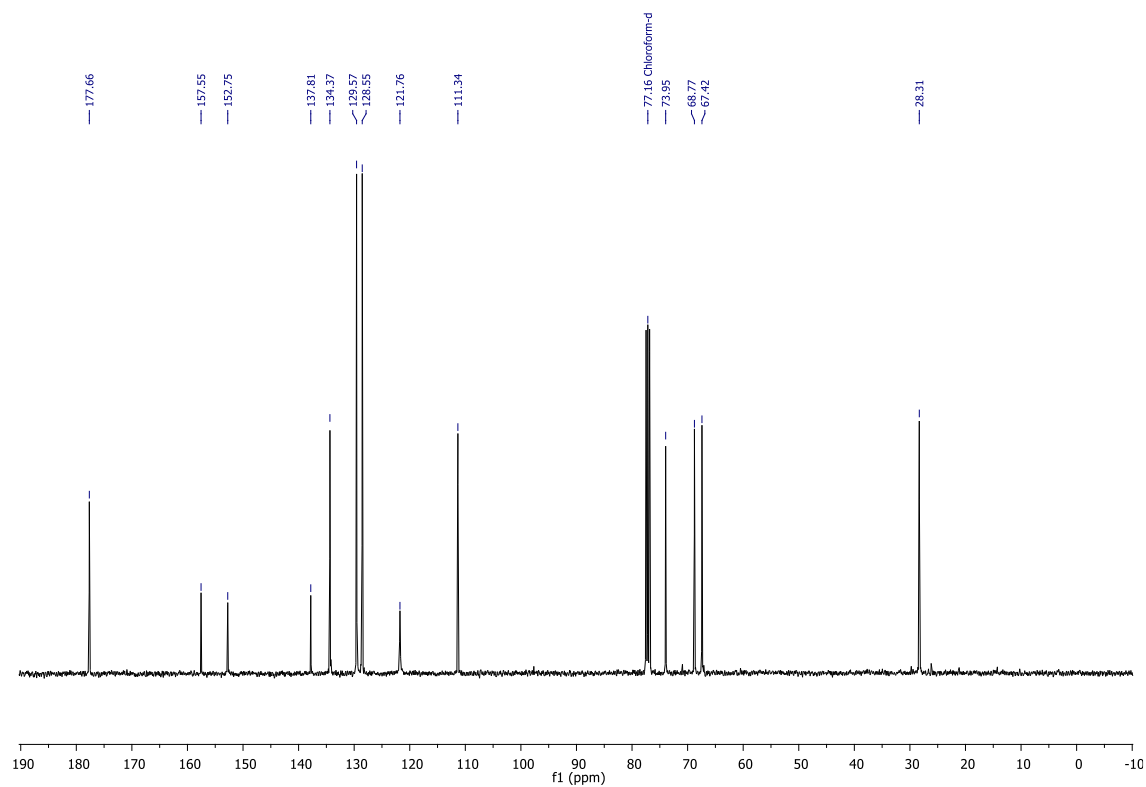
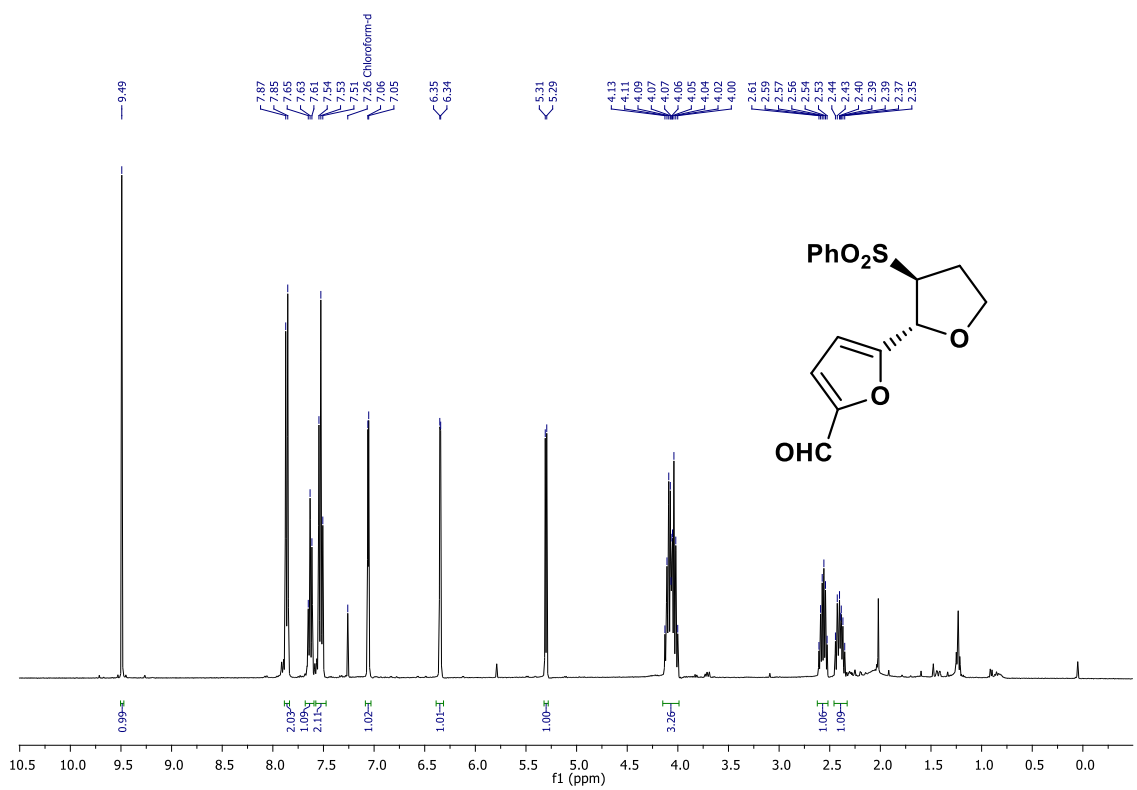
Espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o composto **4o**.



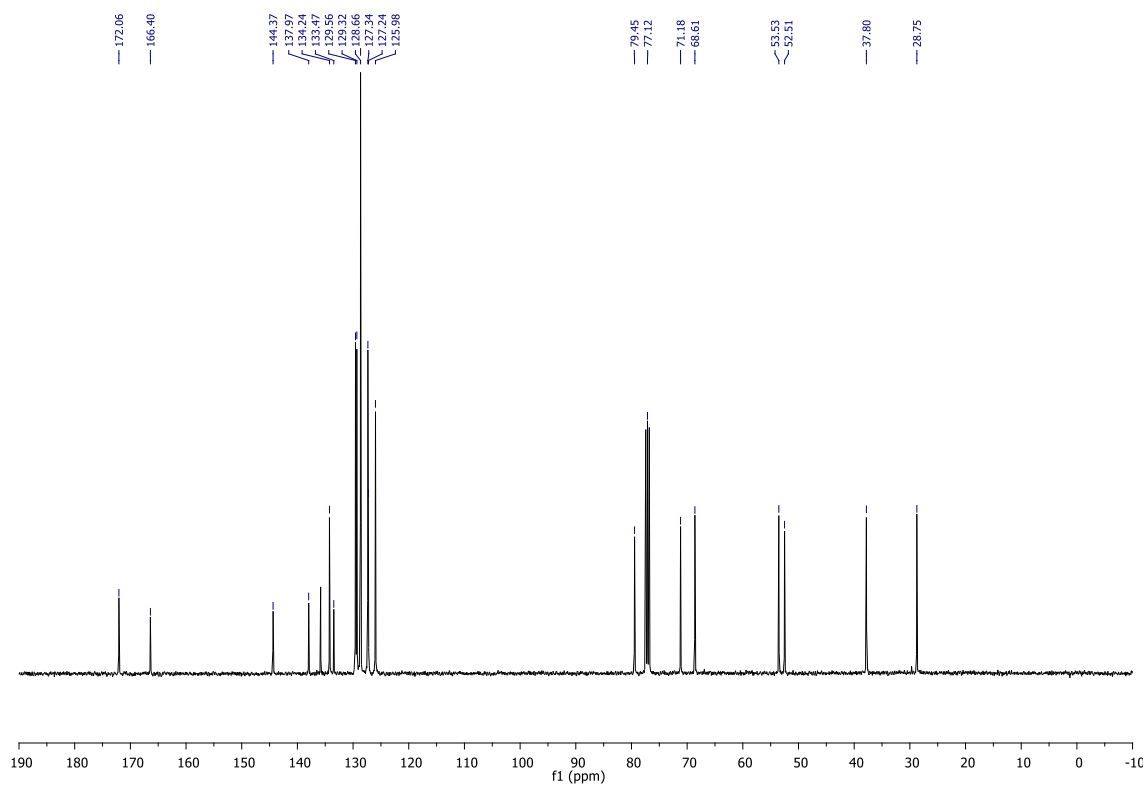
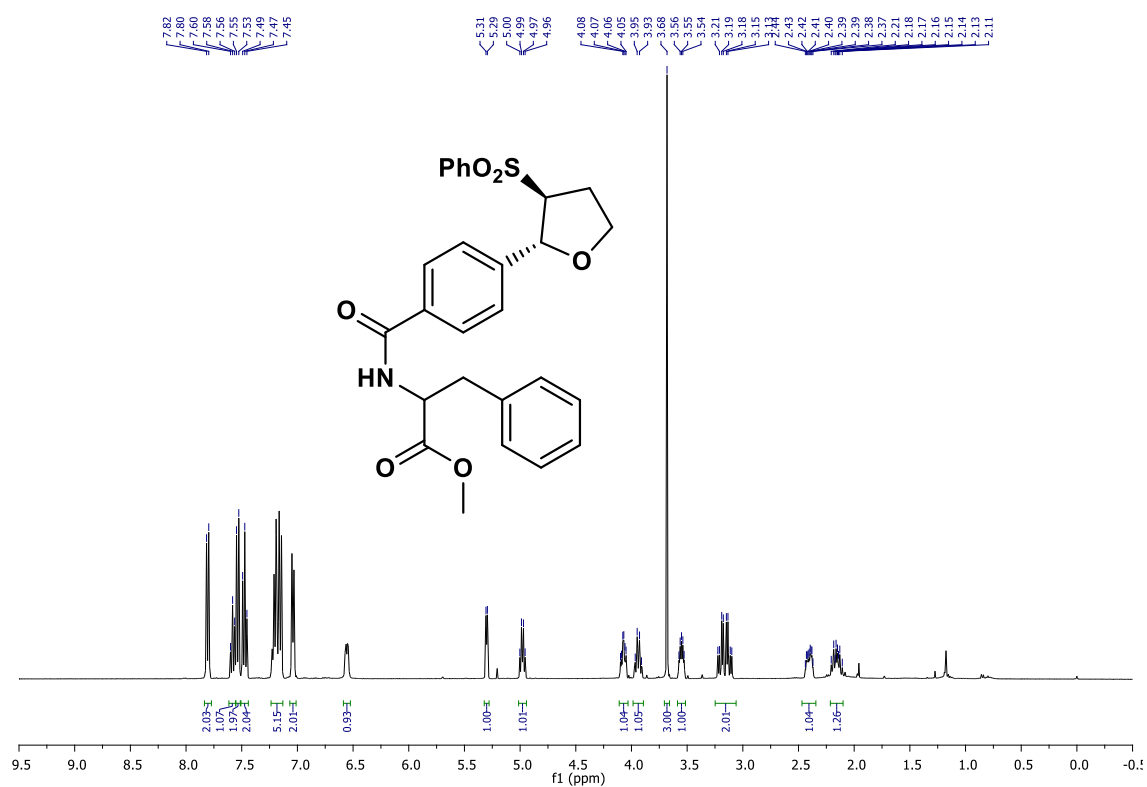
Espectros de RMN ¹H e ¹³C para o composto **4p**.



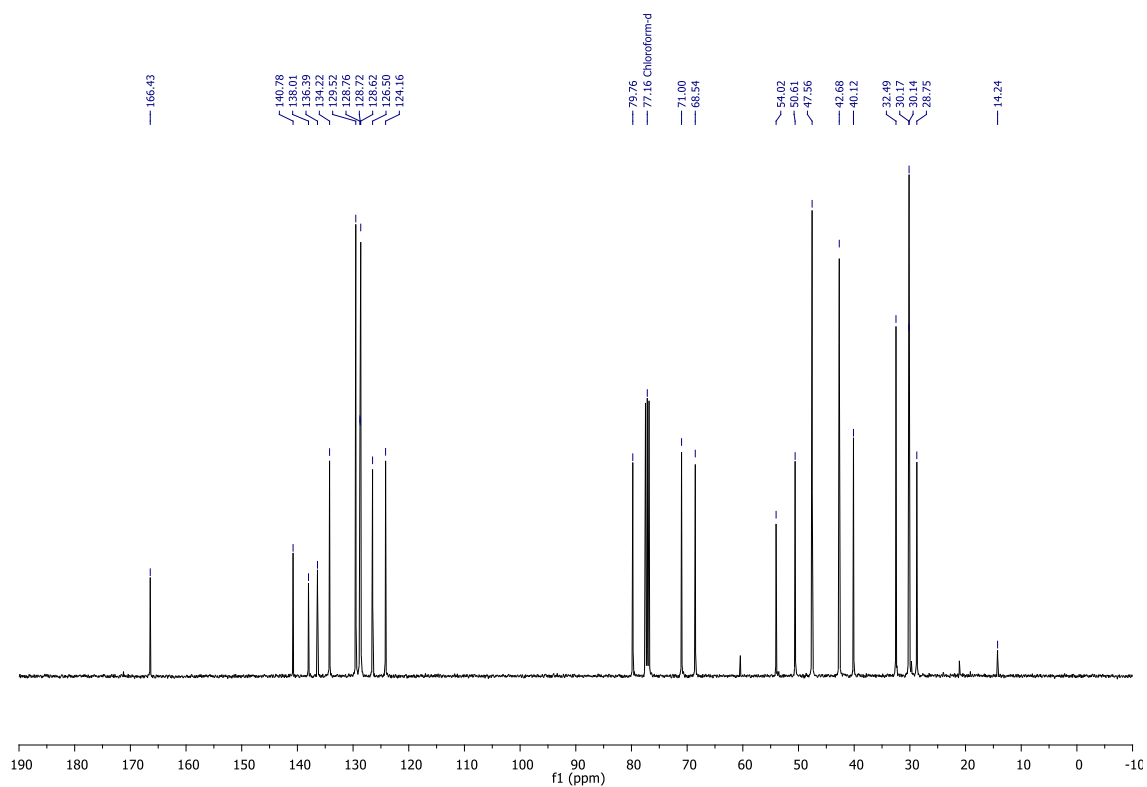
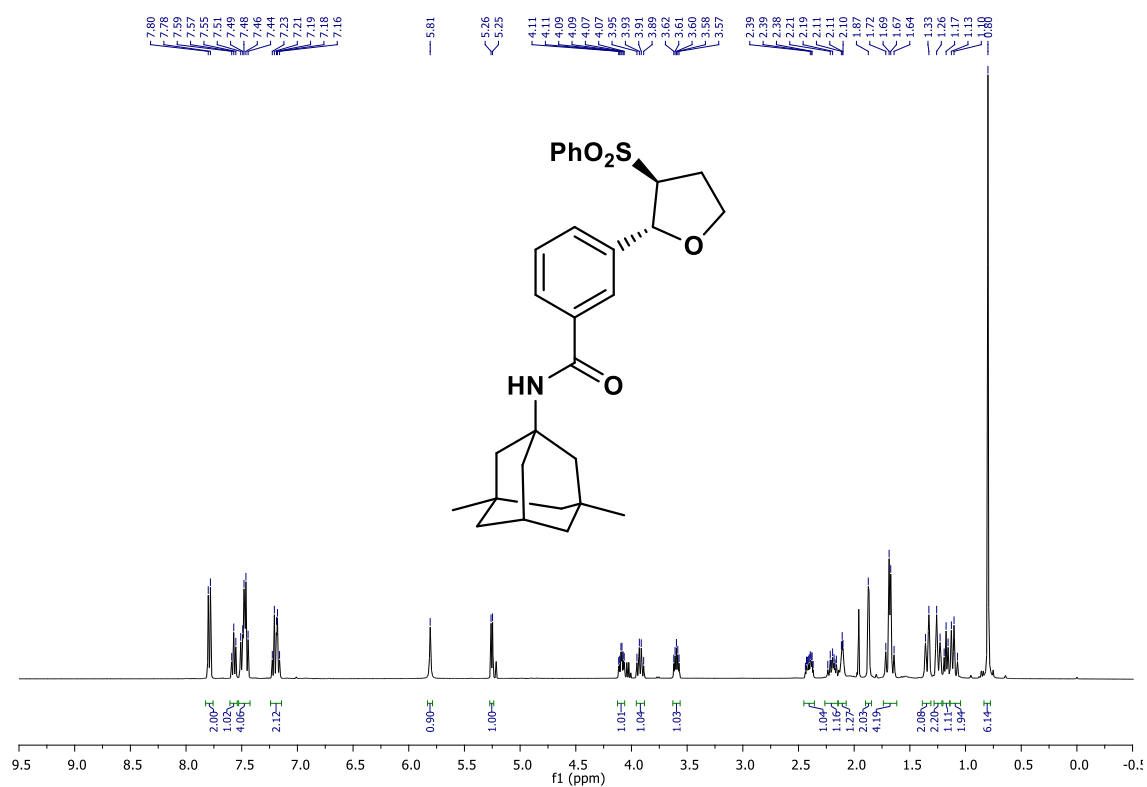
Espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o composto **4q**.



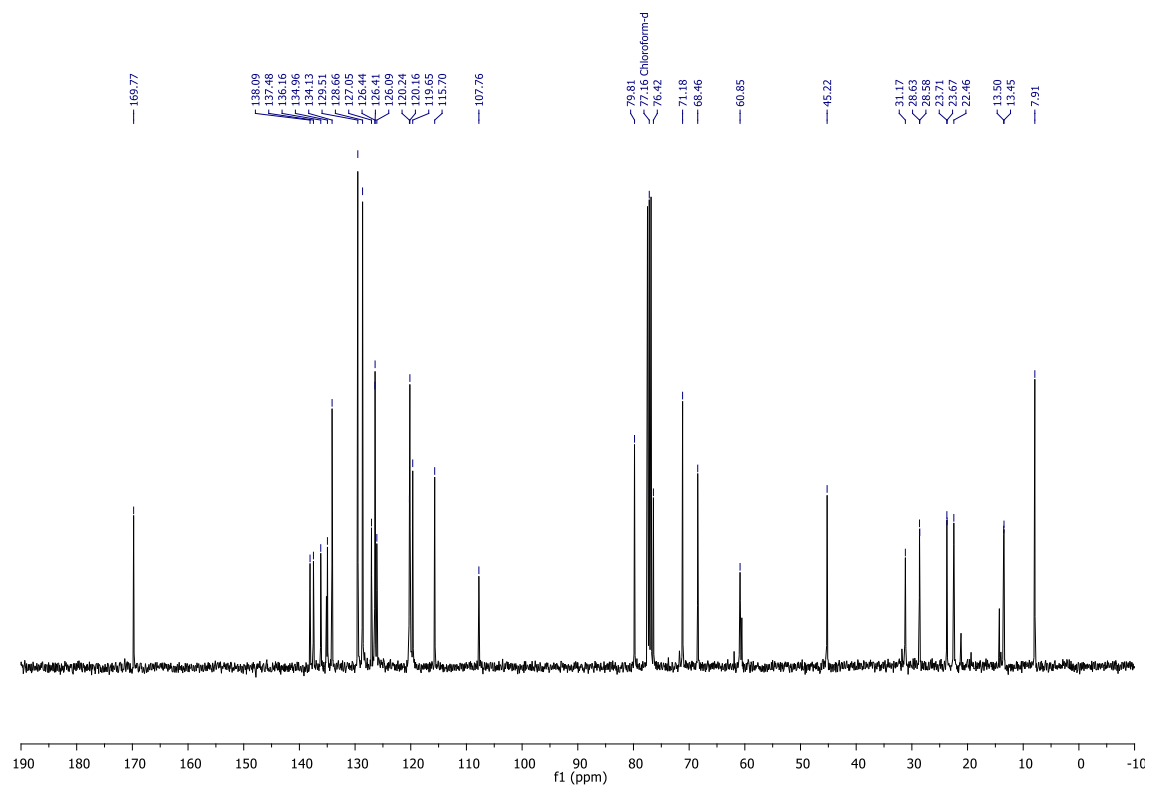
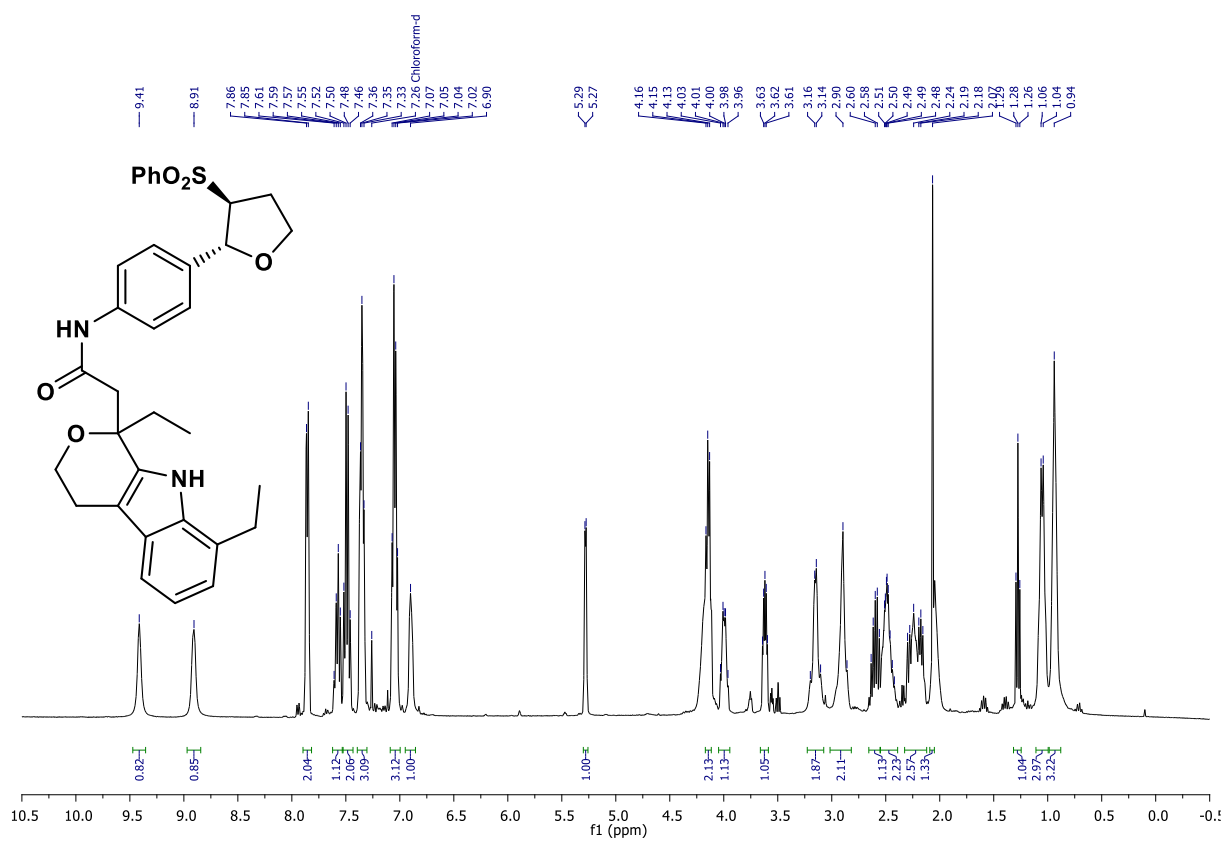
Espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o composto **4r**.



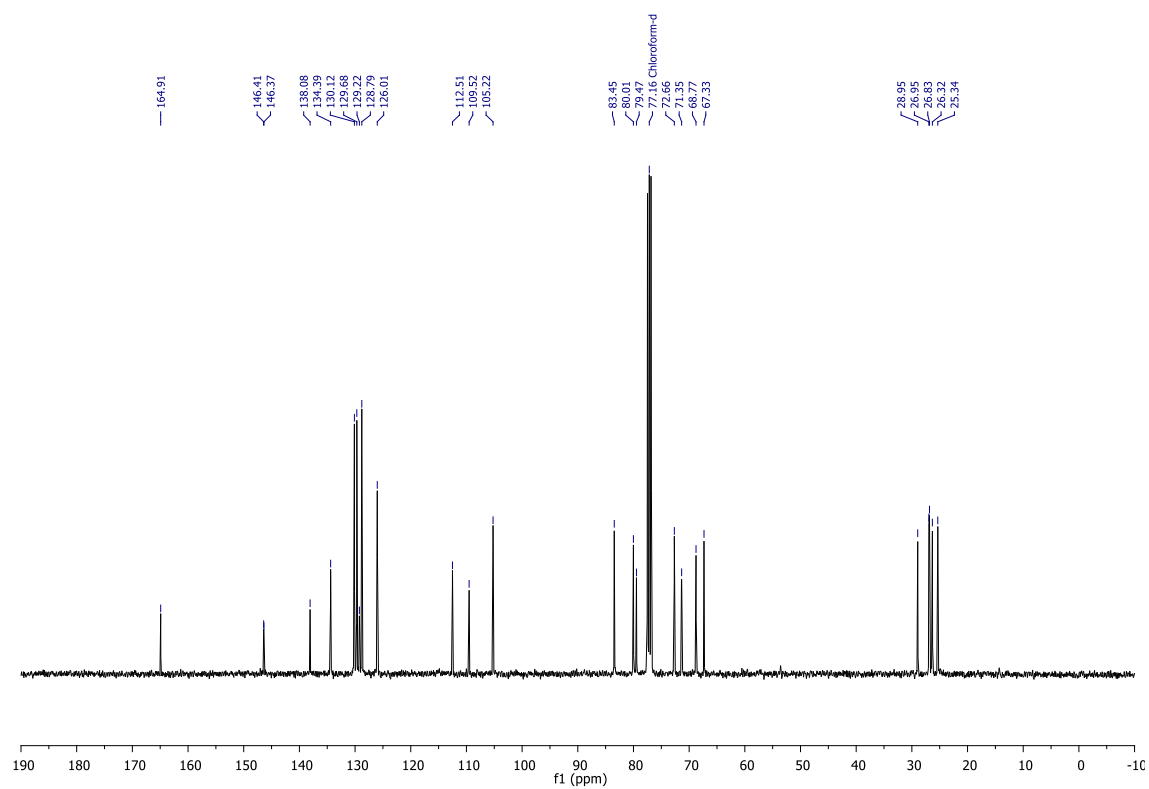
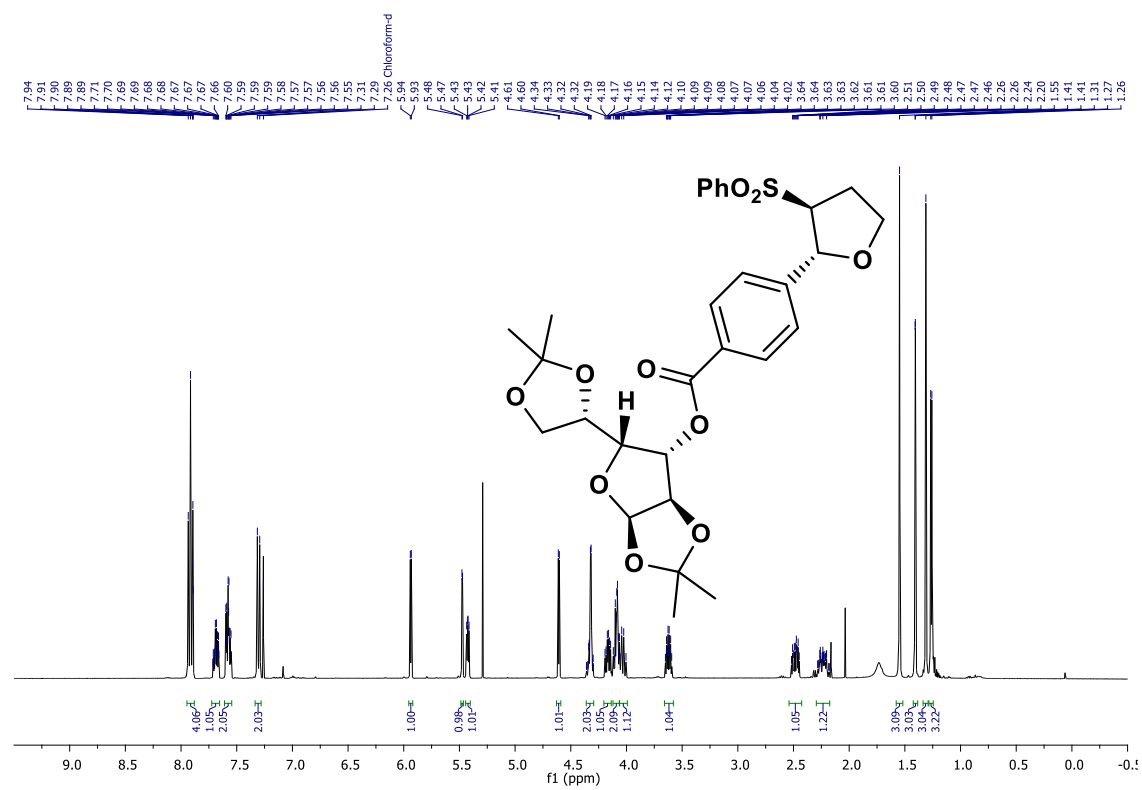
Spectros de RMN ^1H e ^{13}C para o composto 4s.



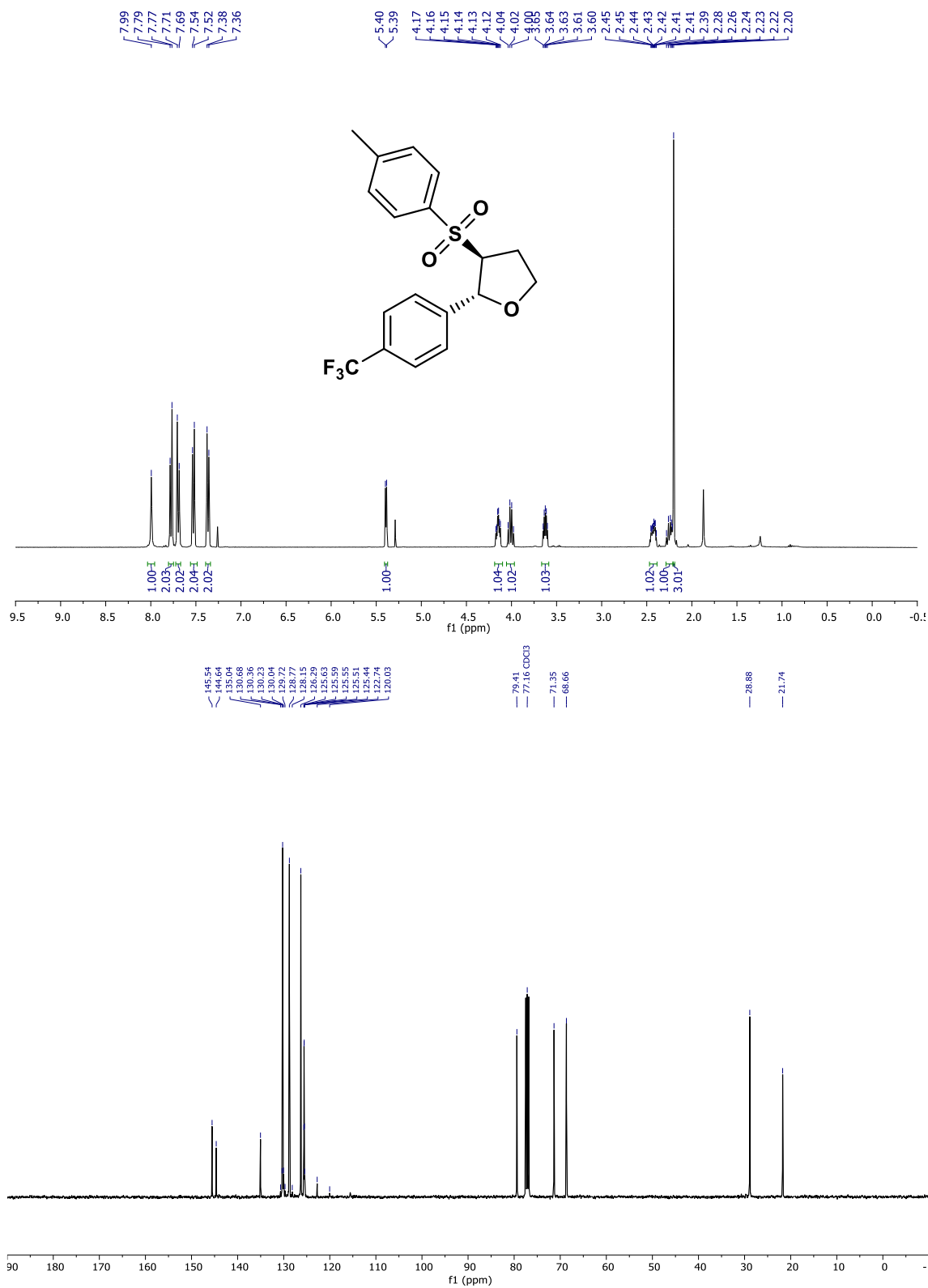
Espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o composto **4t**.



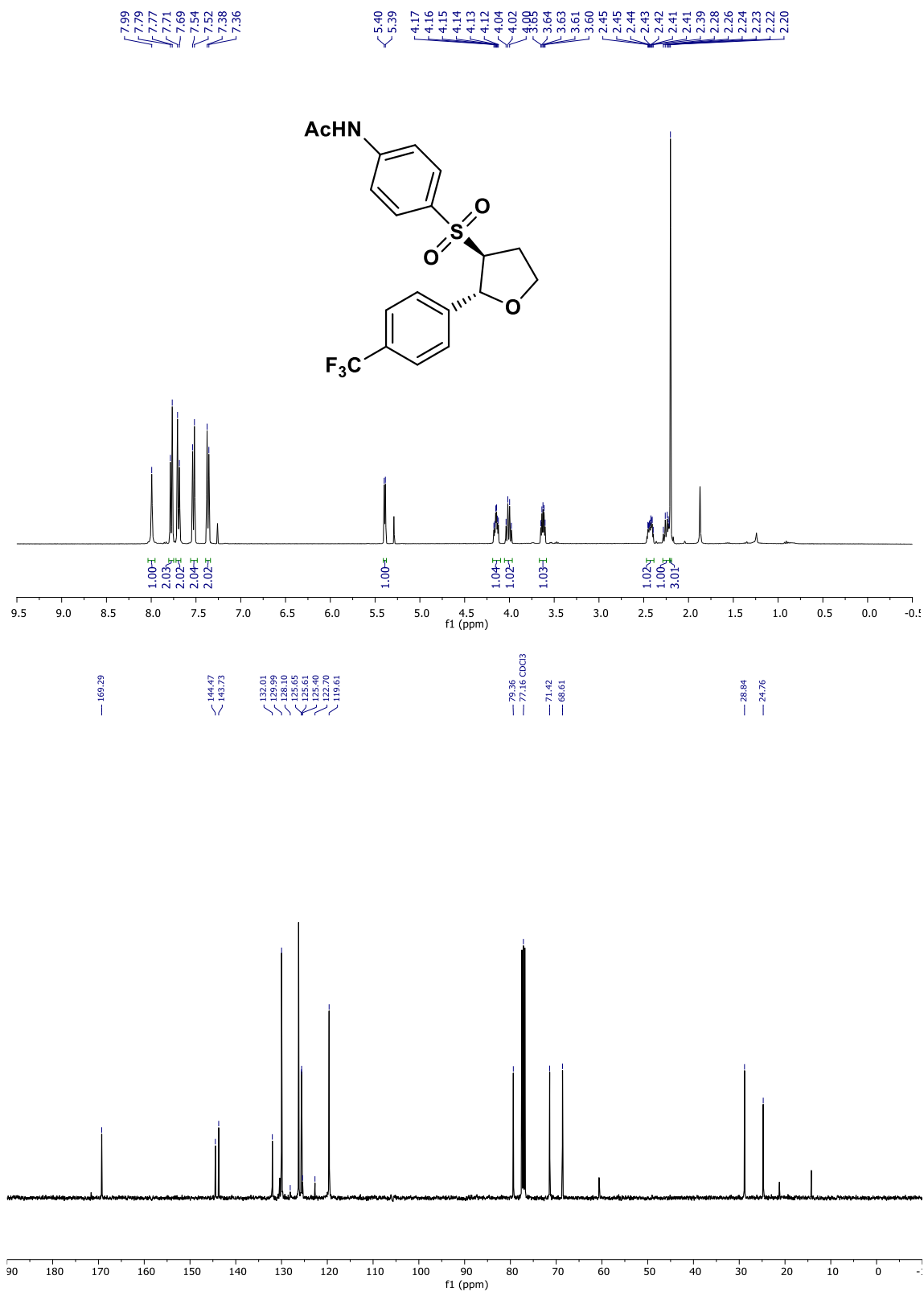
Espectros de RMN ¹H e ¹³C para o composto **4u**.



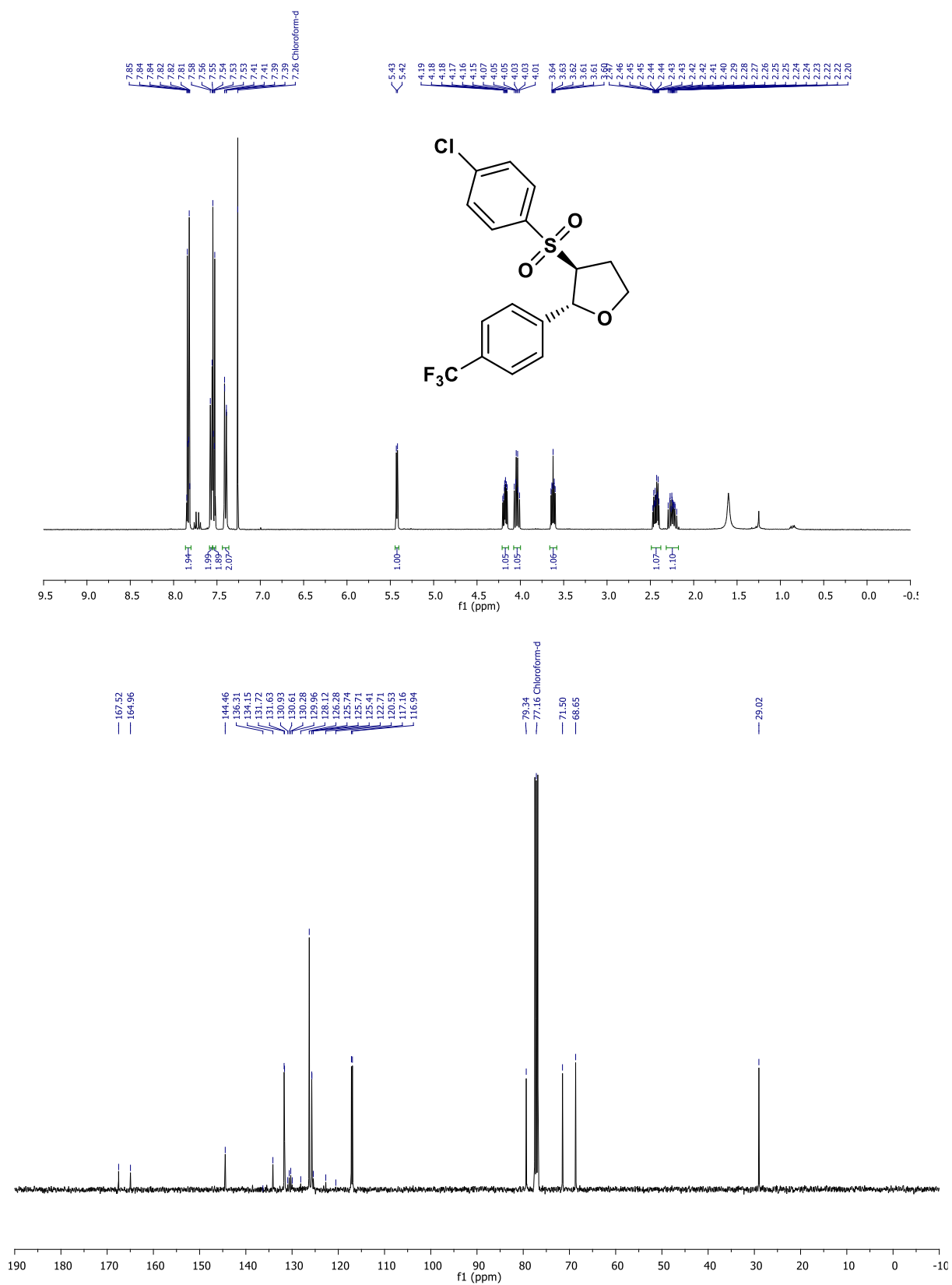
Espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o composto 4v.



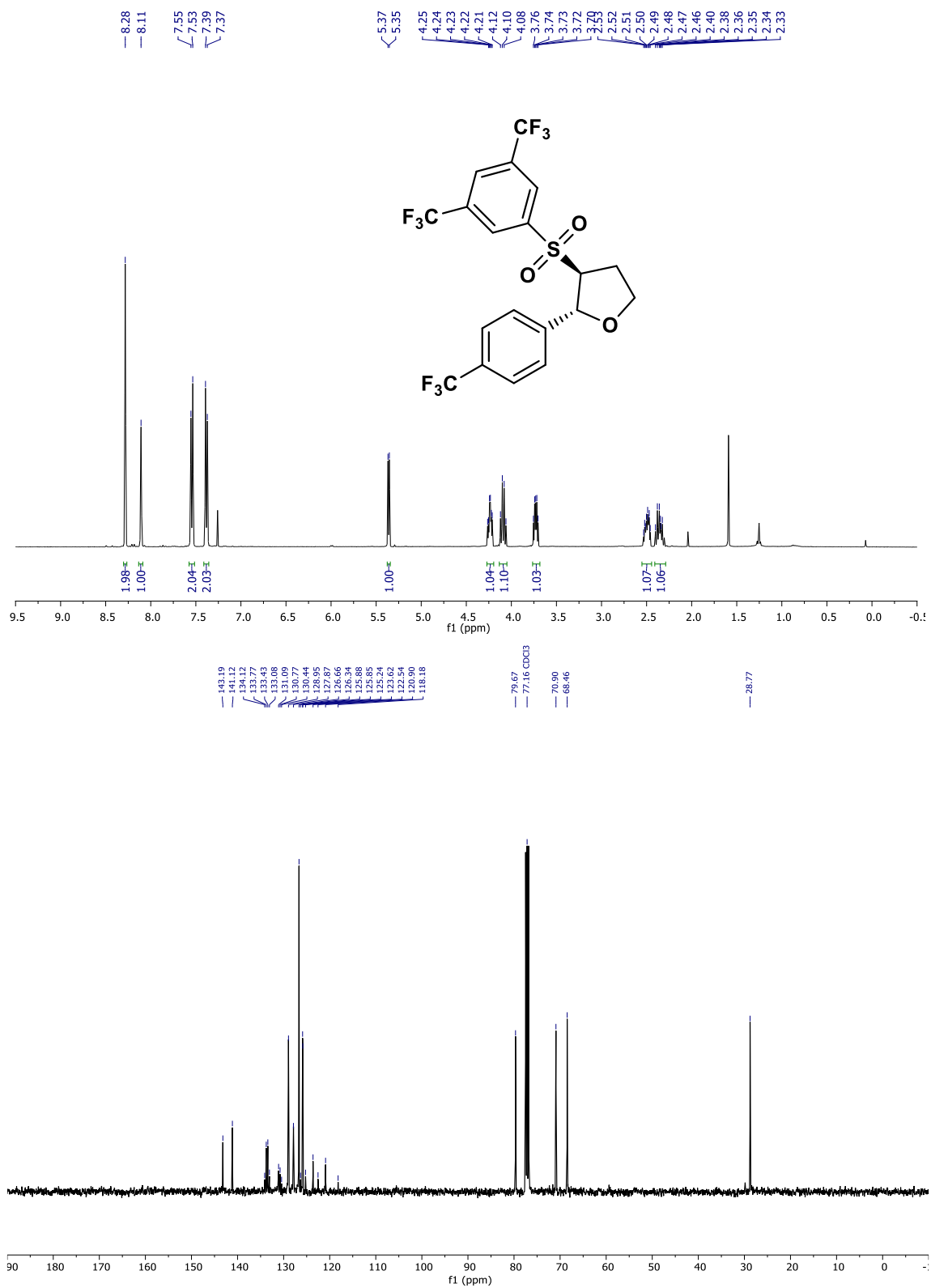
Espectros de RMN ¹H e ¹³C para o composto **5a**.



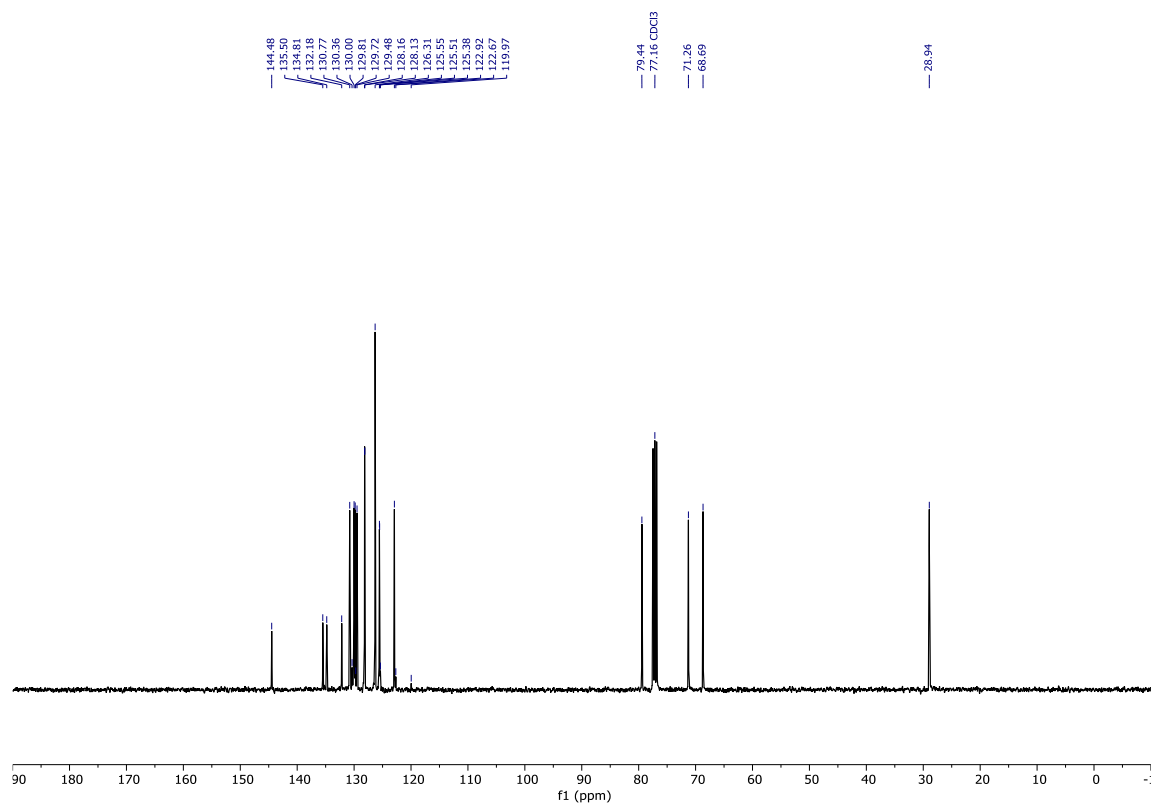
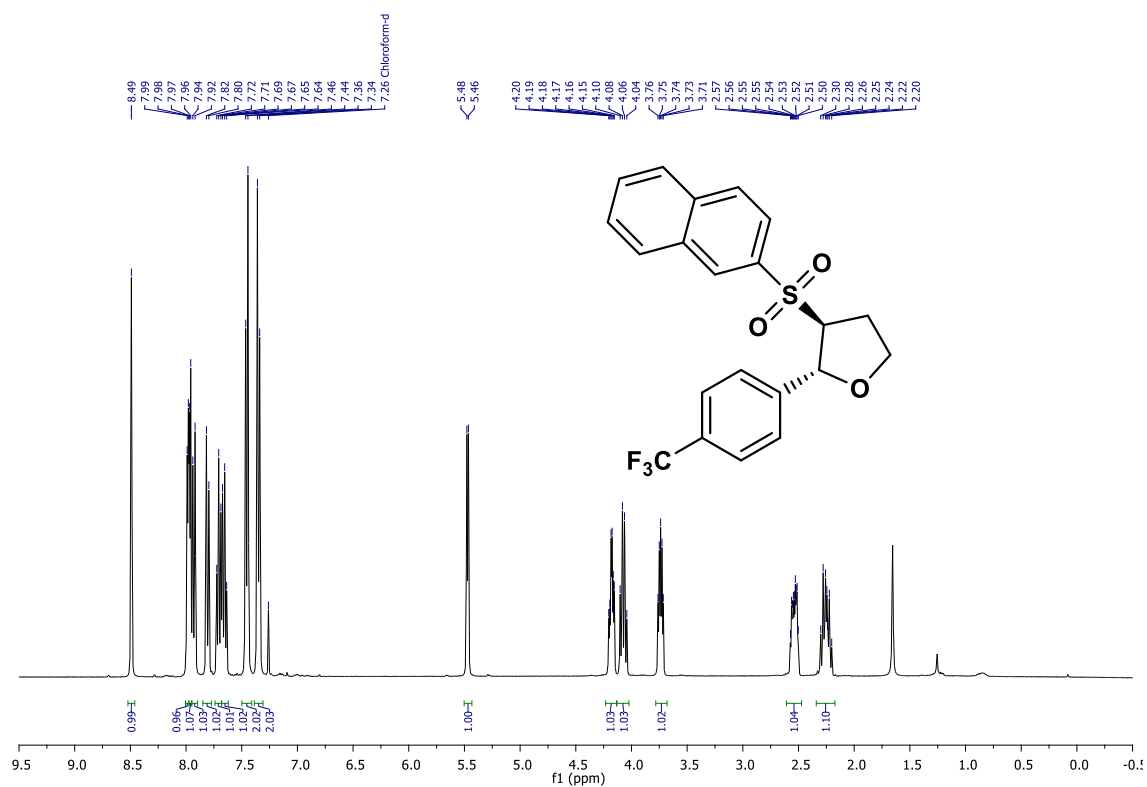
Espectros de RMN ¹H e ¹³C para o composto **5b**.



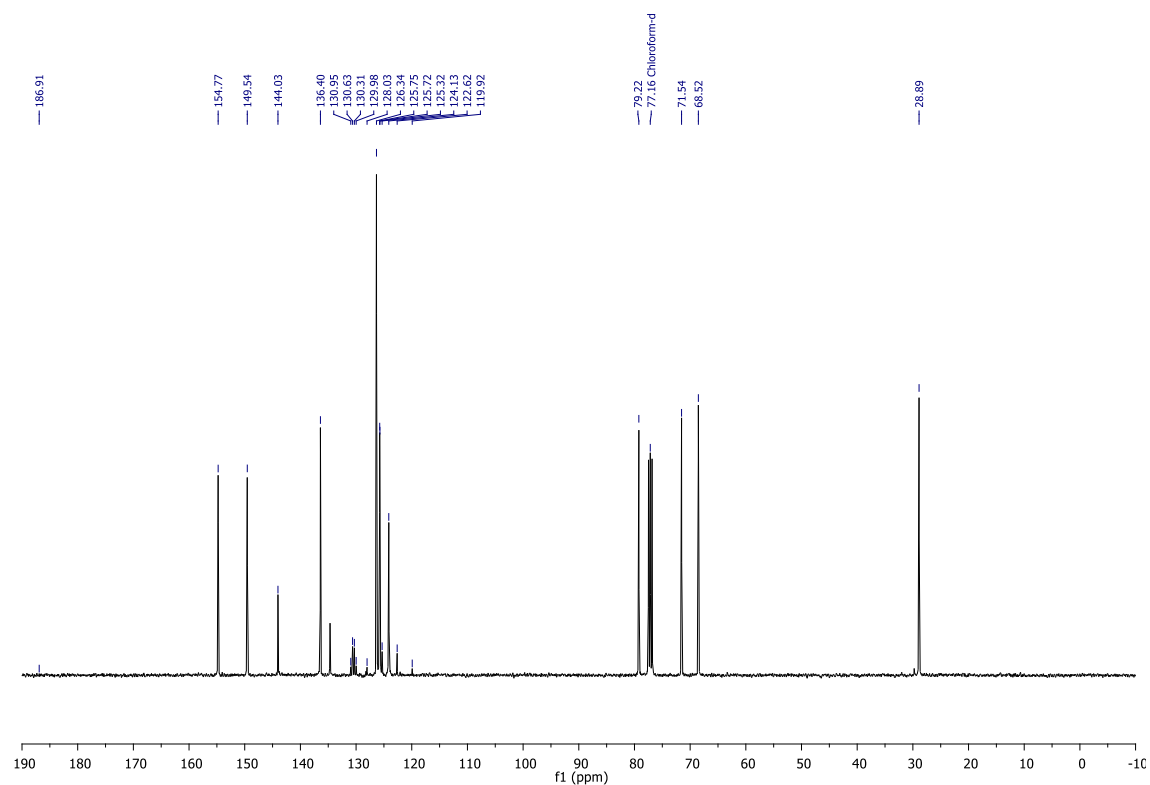
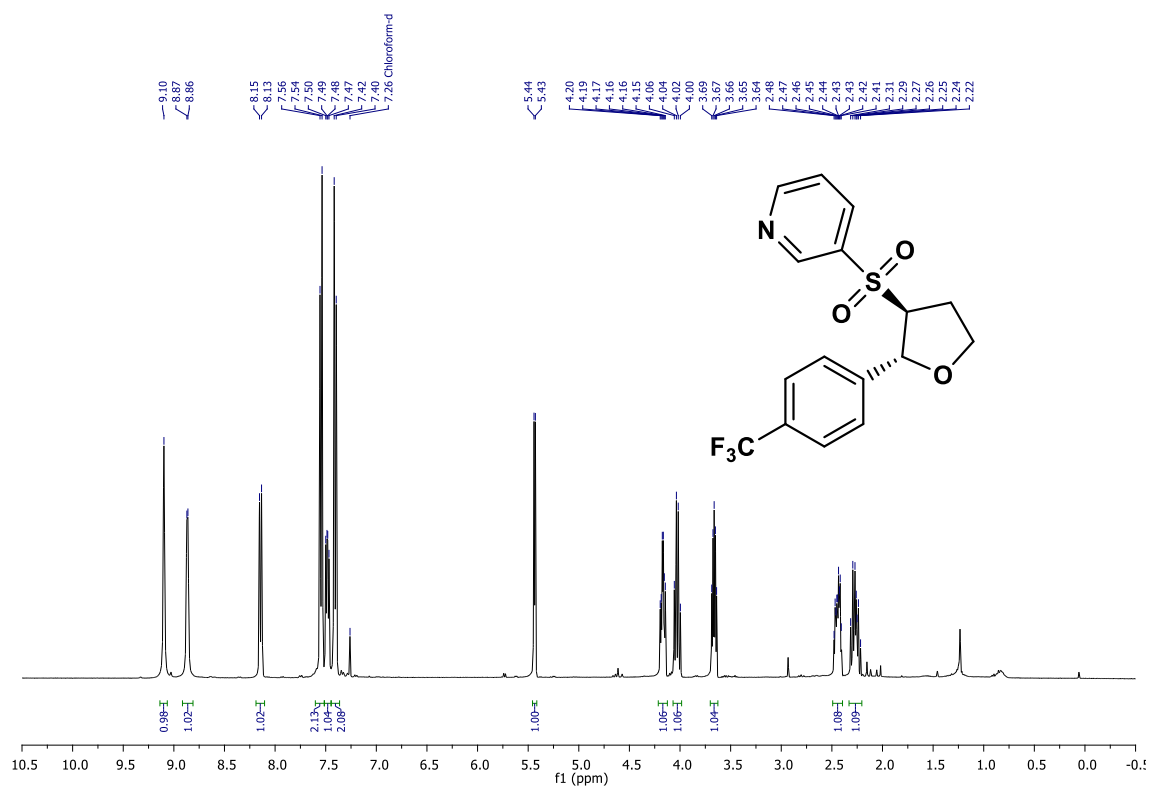
Espectros de RMN ¹H e ¹³C para o composto **5c**.



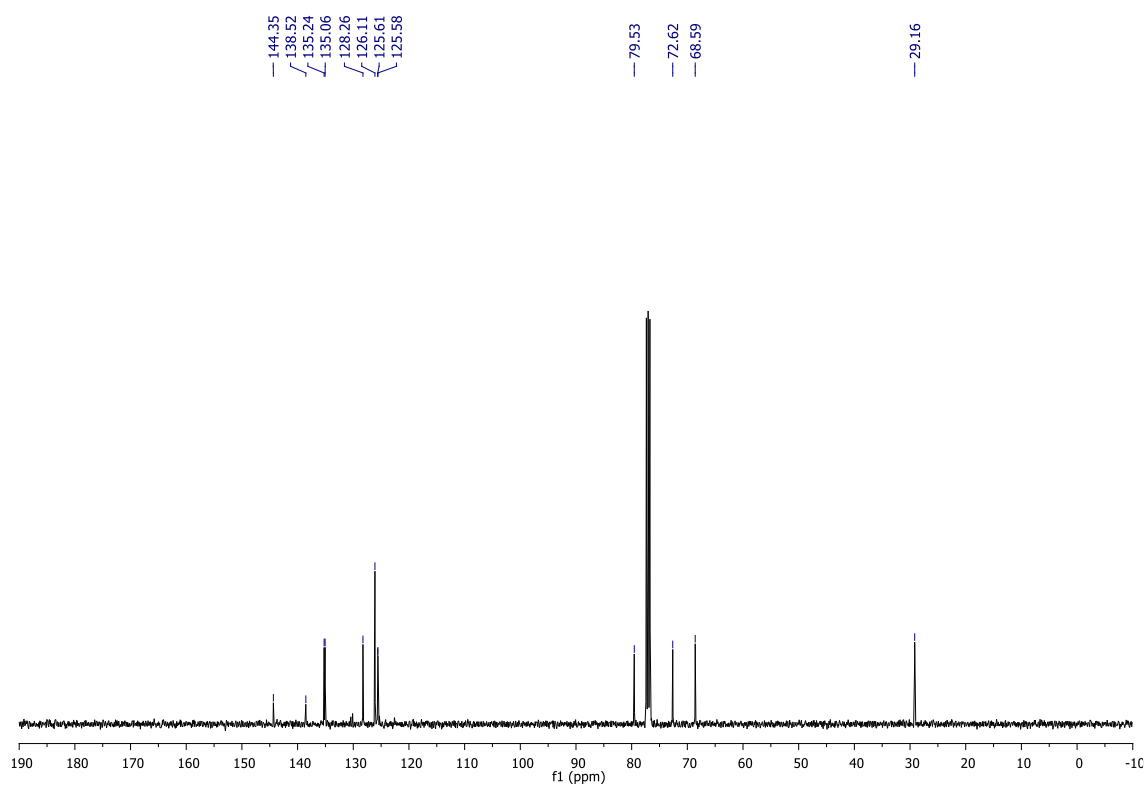
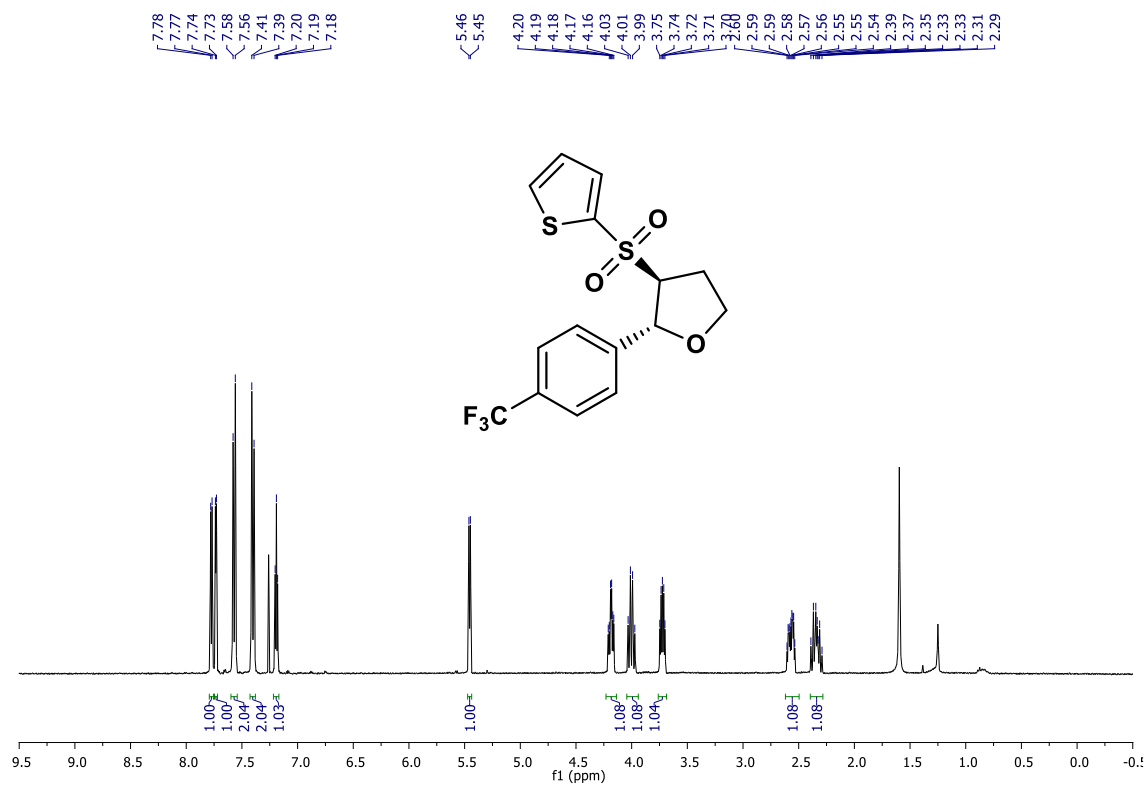
Espectros de RMN ¹H e ¹³C para o composto **5d**.



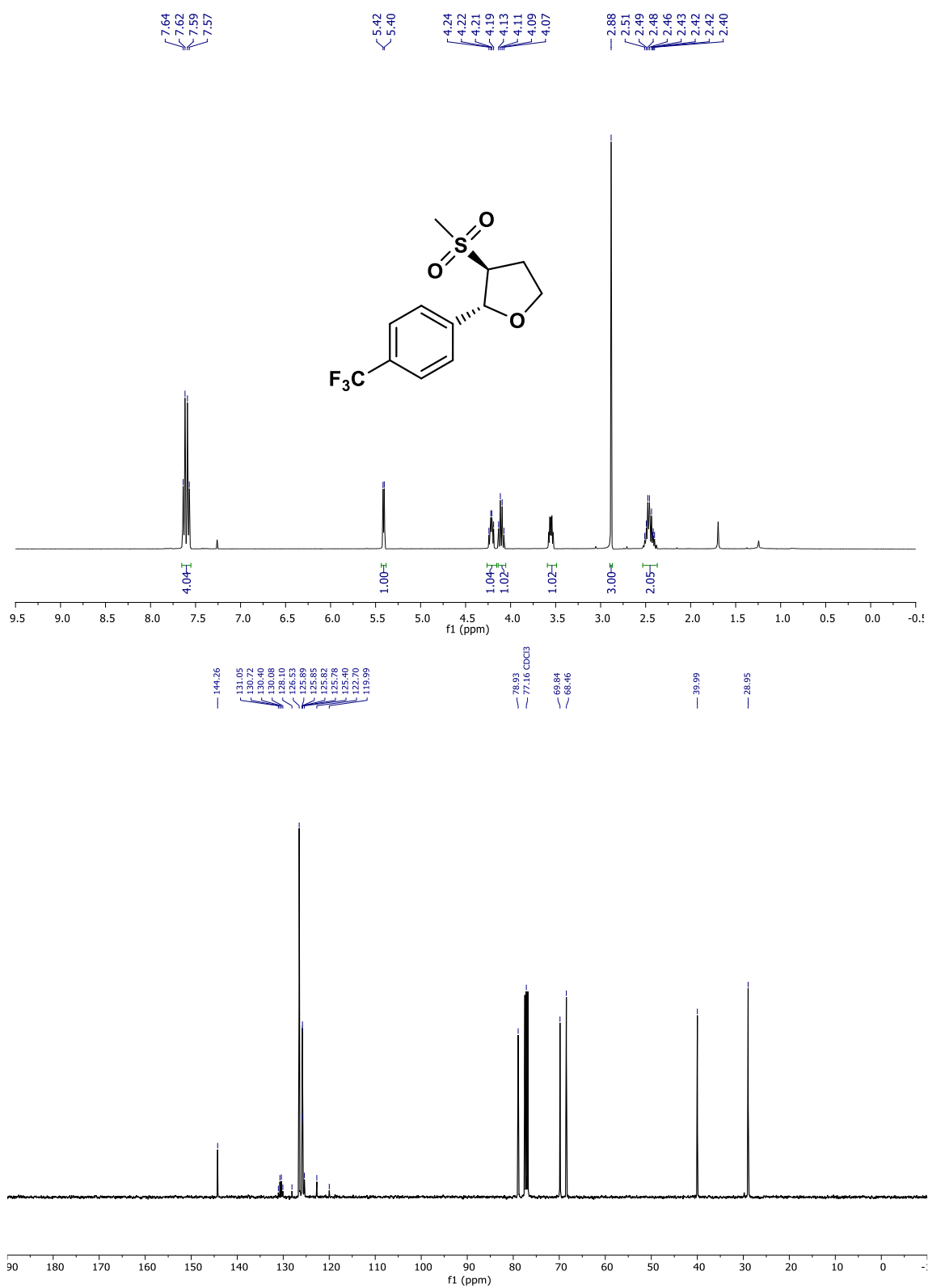
Espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o composto **5e**.



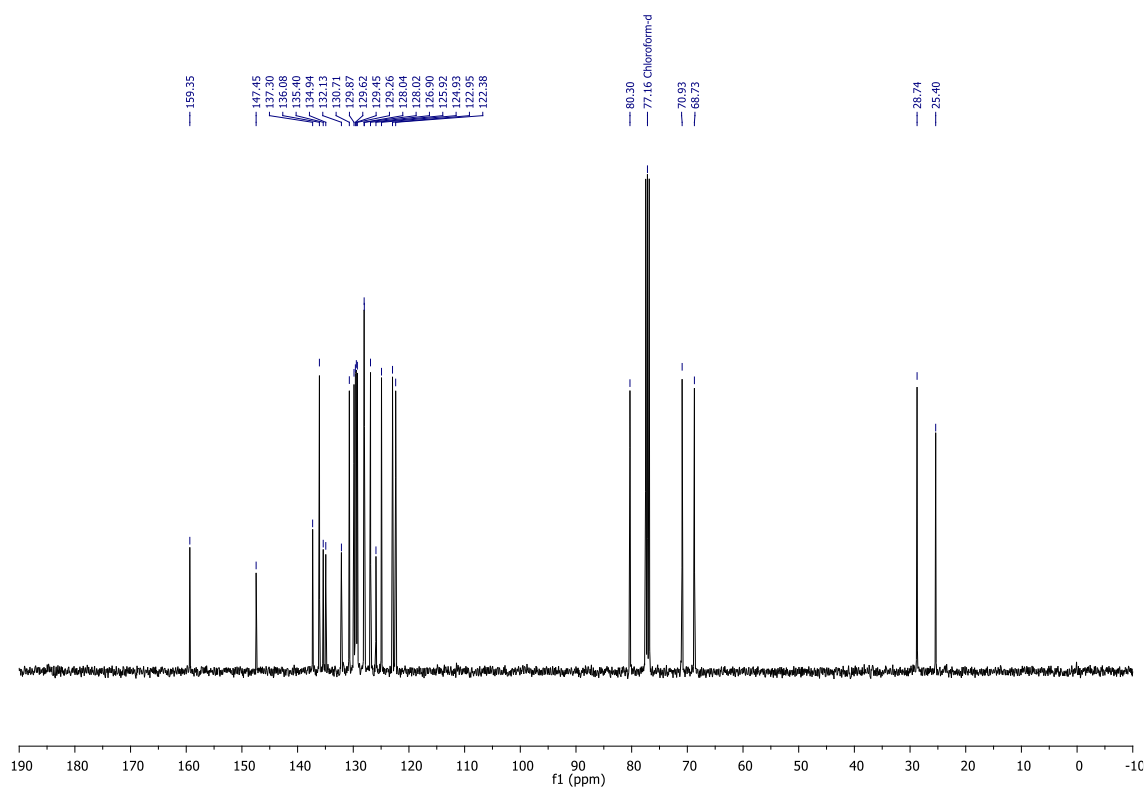
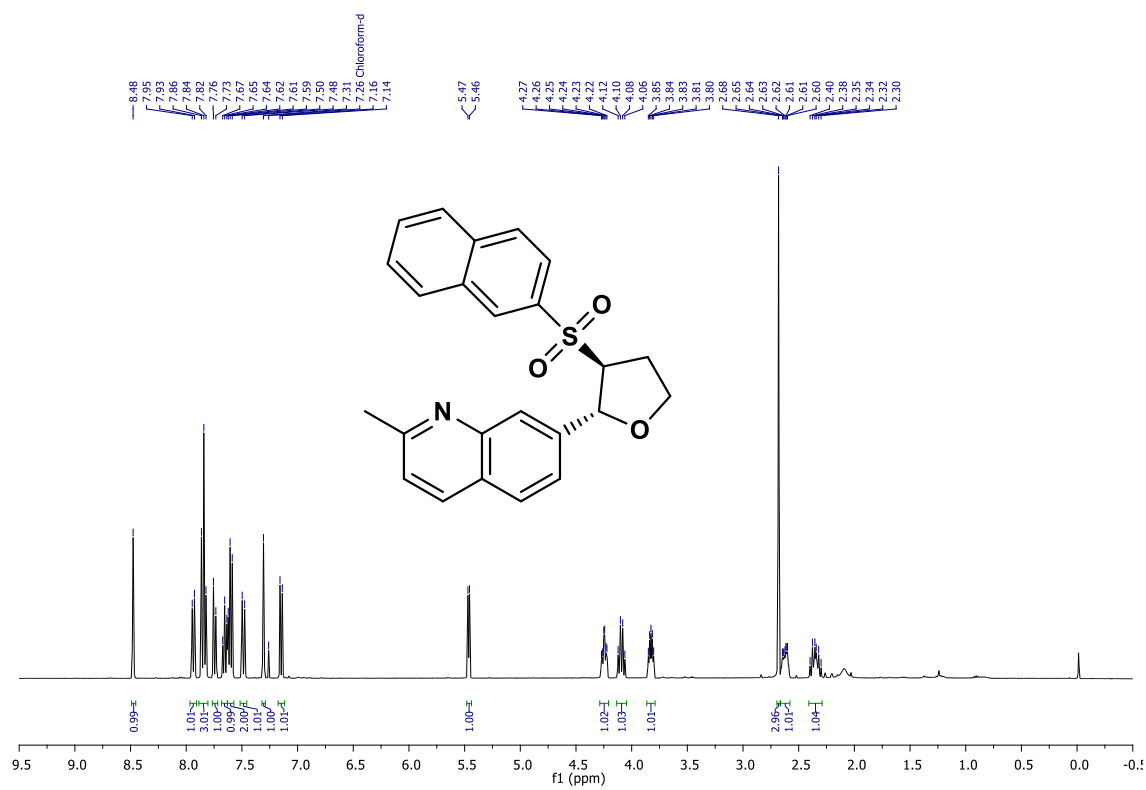
Espectros de RMN ¹H e ¹³C para o composto **5f**.



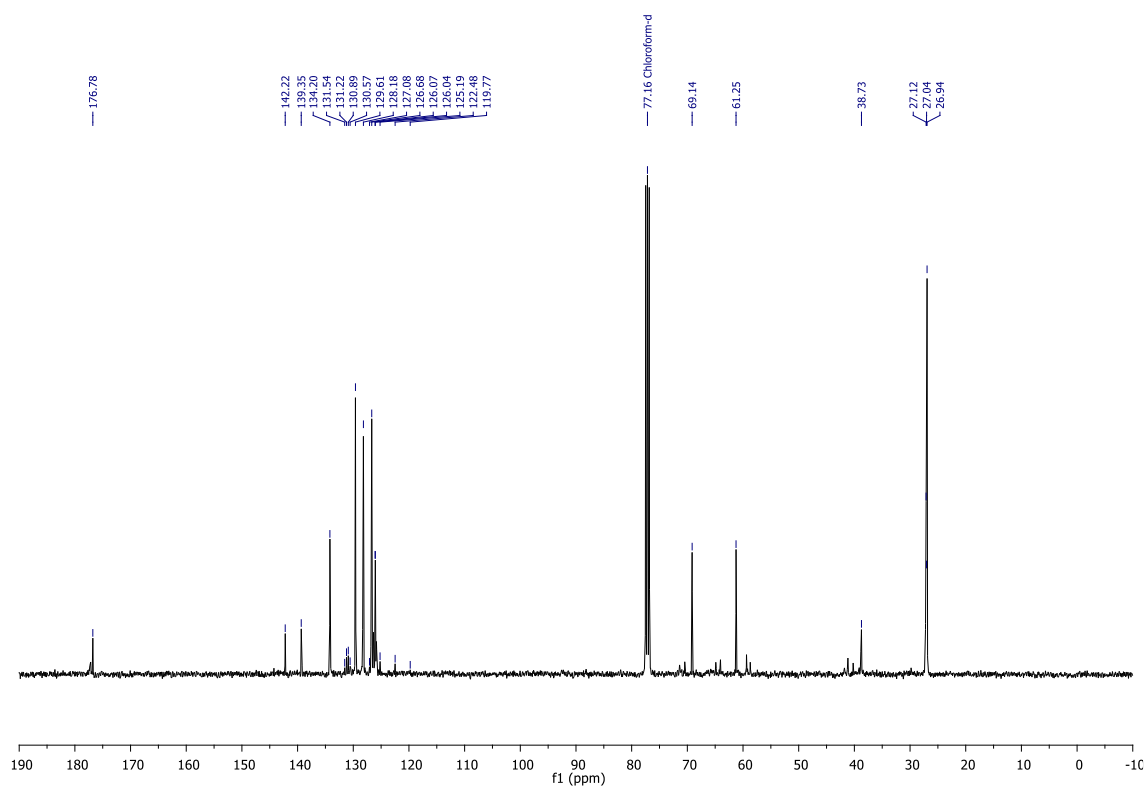
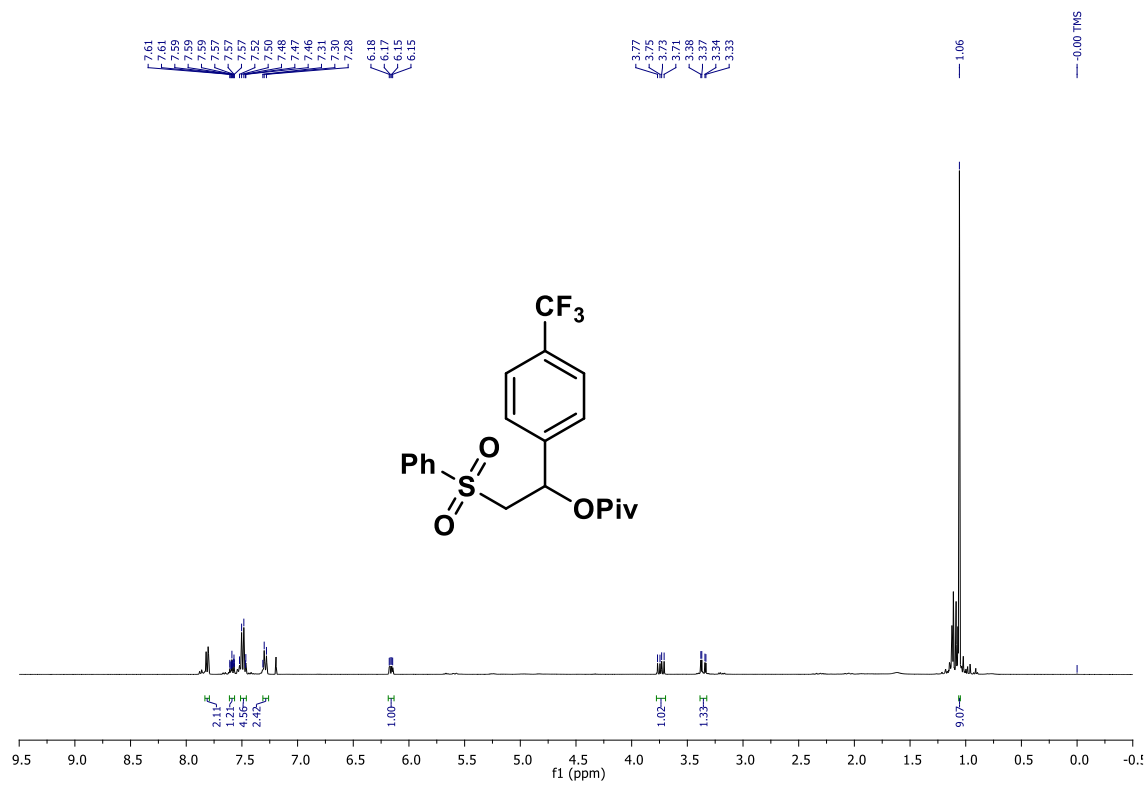
Espectros de RMN ¹H e ¹³C para o composto **5g**.



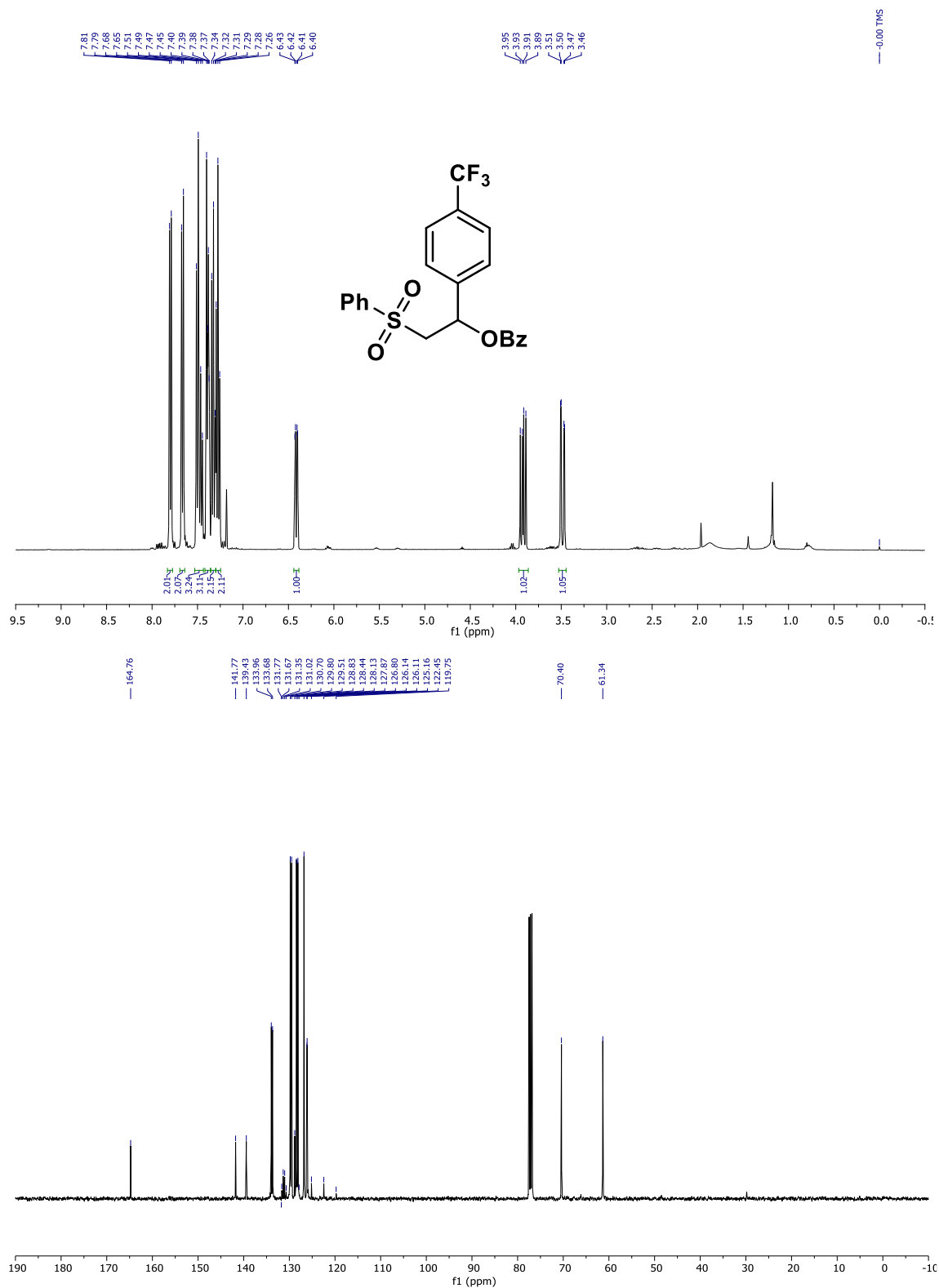
Espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o composto **5h**



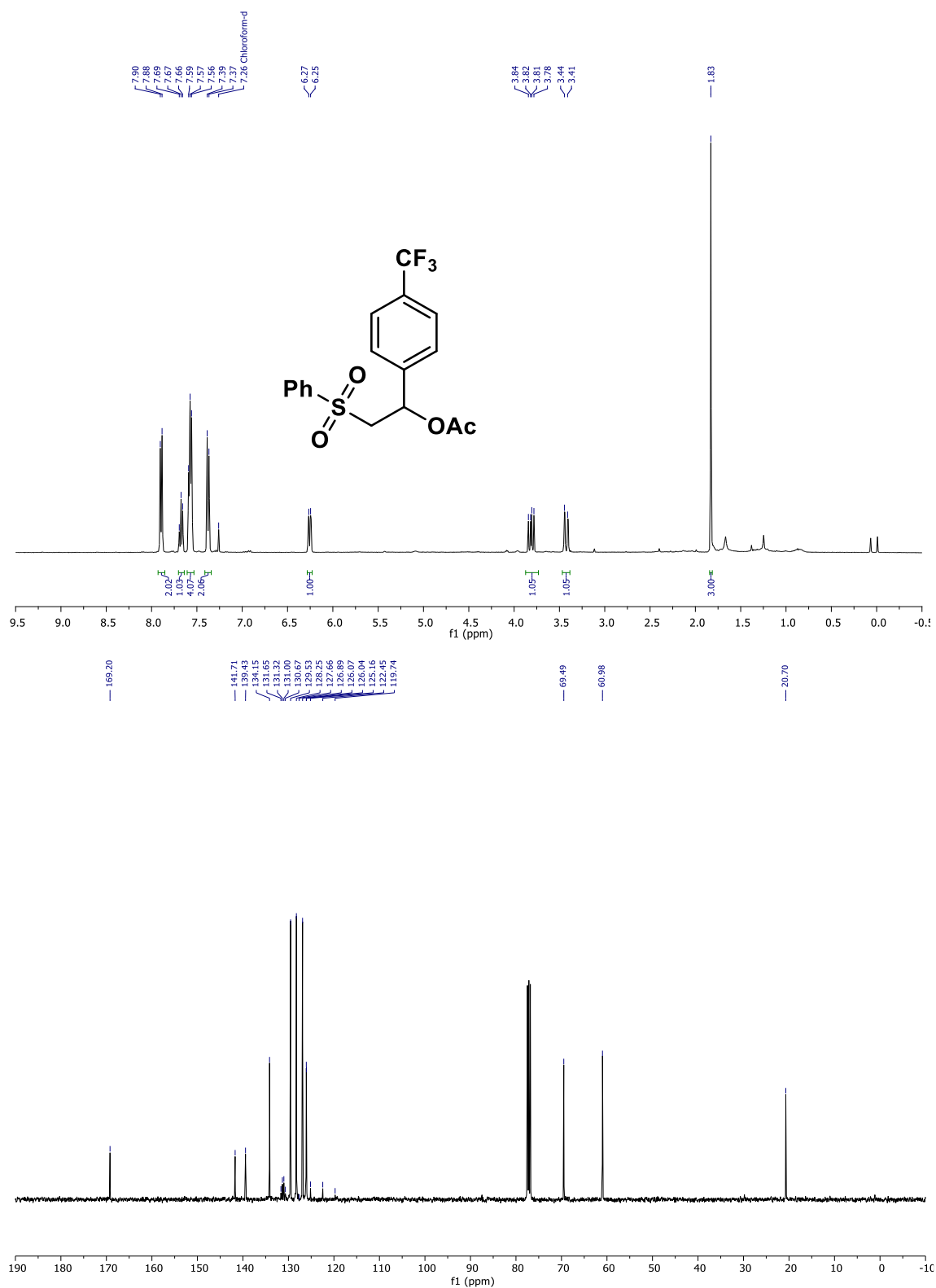
Espectros de RMN ¹H e ¹³C para o composto **6a**.



Espectros de RMN ¹H e ¹³C para o composto **7a**.



Espectros de RMN ¹H e ¹³C para o composto **7b**.

Espectros de RMN ^1H e ^{13}C para o composto **7c**.