

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

Incorporação Fotocatalítica de CO₂ em Moléculas Orgânicas

Kimberly Benedetti Vega*

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

Orientador: Prof. Márcio Weber Paixão

*** Bolsista FAPESP**

SÃO CARLOS-SP

2026



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

Folha de Aprovação

Defesa de Tese de Doutorado da candidata Kimberly Benedetti Vega, realizada em 06/02/2026.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Márcio Weber Paixão (UFSCar)

Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira (UFSCar)

Prof. Dr. Antonio Aprigio da Silva Curvelo (USP)

Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia (UNICAMP)

Prof. Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso (IQSC/USP)

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

A mi família

Agradecimentos

Este trabalho é o resultado de um percurso construído ao longo do tempo, apoiado nas contribuições de pessoas que me antecederam e que tornaram possível os caminhos que hoje sigo. Agradecer, para mim, é reconhecer linhagens (de sangue, de conhecimento e de pensamento) que sustentaram cada passo deste caminho.

Aos meus ancestrais, conhecidos e desconhecidos, agradeço por terem aberto trilhas para que hoje eu pudesse caminhar com mais consciência, curiosidade e coragem. Que este trabalho seja também uma oferenda àqueles que sonharam antes de mim.

Agradeço aos meus pais, Ofir Alicia Vega Obregón e Alberto Enrique Benedetti Fernandez, pela vida, pela força transmitida e pela confiança em um percurso que nem sempre foi simples ou previsível.

Às minhas abuelitas, Flor Ides Obregón de Vega e Gladis Fernández, agradeço pela sabedoria e pelos valores transmitidos, que permanecem como referência na forma como compreendo o trabalho, a responsabilidade e o caminho a seguir.

Aos meus hermanos, Maria del Mar Benedetti Vega e Daniel Felipe Gómez Vega, companheiros de origem e de memória, por serem espelhos e âncoras.

Ao meu sobrinho, Samuel León Benedetti, por me lembrar diariamente que o futuro precisa ser cuidado com delicadeza.

À minha esposa, Marina Reghini Vanderlei, agradeço pelo amor que sustenta e transforma. Pela construção diária de novos e bons hábitos, pelas viagens pelo mundo que ampliaram não apenas geografias, mas também consciências. Pelo apoio e suporte incondicional em cada etapa deste caminho. Minha melhor amiga e minha parceira de vida.

Ao meu filho gato, Valentino, que me acompanha desde o início do doutorado, e que me ensinou que o amor pode se dar e receber de diferentes formas.

Ao meu orientador e grande amigo, Prof. Marcio Weber Paixão, minha gratidão transcende qualquer formalidade acadêmica. Obrigada pela confiança, pela liberdade intelectual, pelas discussões sobre química orgânica, pela construção

conjunta de ideias que só foram possíveis porque houve diálogo, pela generosidade e o apoio quando precisei.

Ao meu coorientador e grande amigo, Prof. José Tiago Menezes Correia, agradeço pela parceria constante, pelas discussões sobre química orgânica de forma geral, pelo conhecimento generosamente compartilhado e pela disponibilidade ao longo de todo este percurso.

Ao Prof. Burkhard König, da Universität Regensburg, orientador do meu Estágio de Pesquisa no Exterior (BEPE), agradeço pela acolhida, pela troca científica e humana e por ampliar meus horizontes acadêmicos e culturais com gentileza.

Aos amigos que marcaram este percurso, em especial Pedro Ramos de Oliveira (UFSCar) e Alejandro Heredero (Universität Regensburg) agradeço pela presença, pelas conversas e pela lembrança constante de que a ciência também se faz com afeto.

À comunidade de amigos e colegas de trabalho em Regensburg, que acolheu a mim e à minha esposa com afeto, respeito e generosidade, transformando um período distante de casa em um espaço de pertencimento.

Este trabalho não é obra de uma pessoa só. Ele existe porque foi tecido em coletivo. Por isso, agradeço profundamente a todos os coautores e colaboradores dos trabalhos que compõem esta tese: Alejandro Heredero Sánchez, Tanumoy Mandal, Wagner Silva, Prof. Ruth M. Gschwind, Attilio Chiavegatti Neto, Prof. Marco Antonio Barbosa Ferreira, André Luiz Carvalho de Oliveira, Lucas V. B. L. Pugnall, José Antonio Campos Delgado.

Agradeço, também, ao grupo de pesquisa MWP, pelas discussões nas reuniões de grupo e pelos aportes científicos, que serviram como referência direta para superar alguns desafios desta tese. Agradeço especialmente ao Prof. Marcio Weber Paixão, Prof. José Tiago Menezes Correia e ao Dr. Thiago Sabino da Silva pela leitura e correções realizadas nesta tese.

A todos os professores que me educam desde os seis anos de idade até o presente, deixo meu agradecimento mais profundo.

Reconheço, igualmente, a importância de uma equipe essencial fora da sala de aula, formada pela minha professora de inglês, Mara Godinho e pela minha psicóloga, Gisele Alexandre.

À banca examinadora — Profs. Drs. Kleber Thiago de Oliveira, Antonio Aprigio da Silva Curvelo, Carlos Roque Duarte Correia e Antonio Carlos Bender Burtoloso — pela leitura e correção desta tese e pelas contribuições realizadas.

Por fim, agradeço à própria ciência, como espaço coletivo de construção do conhecimento. Agradeço às agências de fomento que viabilizaram este trabalho: à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (Processo: 2021/01354-7 e 2023/05334-6) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Agradeço, ainda, ao Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) e ao Programa de Pós-graduação em Química da UFSCar (PPGQ) pelo suporte institucional.

Lista de Abreviações

AA	Aminoácido
ACN	Acetonitrila
ADME	Absorção, distribuição, metabolismo e excreção
APCI	Ionização química à pressão atmosférica
AIBN	2,2'-azobisisobutironitrila
BDE	Energia de dissociação de ligação
CCUS	Captura, utilização e armazenamento de carbono
ConPET	Transferência fotoinduzida consecutiva de elétron
CRPCO	<i>Crossover</i> radical–polar redutivo
DHP	Diidropiridina
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DFT	Teoria do funcional da densidade
TD-DFT	Teoria do funcional da densidade dependente do tempo
EnT	Transferência de energia
FRET	Transferência de energia por ressonância de Förster
FC	Fotocatalisador
CG	Cromatografia gasosa
CG-EM	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
HAT	Transferência de átomo de hidrogênio
HOMO	Orbital molecular ocupado de maior energia
HRMS	Espectrometria de massas de alta resolução
CL-EM	Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas
LUMO	Orbital molecular desocupado de menor energia
MOF	Estrutura metal–orgânica
EM	Espectrometria de massas
RMN	Ressonância magnética nuclear

PCET	Transferência de elétron acoplada a próton
PET	Transferência fotoinduzida de elétron
SOMO	Orbital molecular semipreenchido
SET	Transferência de um único elétron
SSET	Transferência sequencial de um elétron
TADF	Fluorescência retardada ativada termicamente
TCSPC	Contagem de fóton único correlacionada no tempo
TEA	Trietilamina
TMG	1,1,3,3-tetrametilguanidina
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il oxil
TFDC	Tetrafluoro- <i>p</i> -dicianobenzeno
UV-Vis	Ultravioleta–visível
XAT	Transferência de átomo de halogênio
4CzIPN	1,2,3,5-tetrakis(carbazol-9-il)-4,6-dicianobenzeno
3DPAFIPN	2,4,6-tris(difenilamino)-5-fluoroisofталonitrila
3DPA2FBN	4,6-tris(difenilamino)-3,5-difluorobenzonitrila
2DPAPhCzDCN	2,4-bis(difenilamino)-9-fenil-9H-carbazol-1,3-dicarbonitrila

Lista de tabelas

TABELA 1.1. Fotocatalisadores selecionados baseados em Rutênio e Irídio e suas principais propriedades fotofísicas	42
TABELA 1.2. Valores de k_H para a HAT de ligações α -C–H de aminas pelo radical CumO \cdot	72
TABELA 1.3. Valores de k_H para a HAT de ligações α -C–H de aminas pelo radical CumO \cdot	73
TABELA 4.1. Otimização das condições de reação para síntese de ácidos carboxílicos β -sulfonilados	108
TABELA 4.2. Dados espectroscópicos de HSQC do ácido 2-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3-tosilpropanoico ((CD $_3$) $_2$ SO) (δ em ppm, J em Hz).	112
TABELA 5.1. Otimização das condições de reação para a síntese multicomponente de compostos 1,2-dicarboxílicos utilizando CO $_2$, DHP-carbamoila e estireno.....	142
TABELA 9.1. Testes iniciais e otimização para a síntese de α -aminoácidos utilizando CO $_2$ e amidas.	165
TABELA 9.2. Otimização para a síntese de α -aminoácidos usando 3DPAFIPN como catalisador.	168
TABELA 9.3. Fragmentos de CL-EM, suas fórmulas químicas correspondentes e compostos identificados.	176
TABELA 9.4. Potenciais redox do 3DPAFIPN, 2DPAPhCzDCN e amidas selecionadas. ^[a]	181
TABELA 9.5. Triagem de tempo de reação e temperatura para a carboxilação das amidas 82q e 82r	195

TABELA 9.6. Potencial de redução dos substratos seleccionados e respectivos rendimentos em DMSO	196
---	-----

Lista de esquemas

ESQUEMA 1.1. Esquema simplificado de transferência de energia de um doador excitado (D) para um acceptor (A).....	28
ESQUEMA 1.2. Representação esquemática do mecanismo de transferência de energia de Dexter e um exemplo de fotocicloadição via DET.	32
ESQUEMA 1.3. Fotossubstituição <i>in situ</i> de 4CzIPN e geração de derivados mais redutores.	52
ESQUEMA 1.4. Aplicações sintéticas do mecanismo conPET em fotocatalise de luz visível.	58
ESQUEMA 1.5. Exemplos de fotocatalisadores HAT orgânicos e inorgânicos e sua aplicação em HAT direta.	75
ESQUEMA 2.1. Estratégias Mecanísticas para a Difuncionalização de Alcenos	81
ESQUEMA 2.2. Mecanismo proposto por Ryu e Sonoda para a anelação de iodetos de alquenila com alcenos e CO <i>via</i> CRPR.....	83
ESQUEMA 2.3. Ciclo fotocatalítico para difuncionalização de alcenos via <i>crossover</i> radical-polar redutivo. (A) Mecanismo redox-neutro; (B) Mecanismo fotorredox assistido por catálise HAT.	85
ESQUEMA 2.4. Substratos olefínicos utilizados em reações de difuncionalização fotocatalítica com CO ₂	86
ESQUEMA 2.5. Fotocatalisadores utilizados na síntese de ácidos carboxílicos β-funcionalizados com CO ₂ (potenciais vs. SCE em MeCN). ^{75b} ,	87
ESQUEMA 2.6. Difuncionalização fotocatalisada de estirenos com CO ₂ e CF ₃ SO ₂ Na (Martín, 2017).....	89

ESQUEMA 2.7. Difuncionalização de alcenos com CO ₂ e silanos ou alcanos C(sp ³)-H mediada por luz visível (Wu, 2018).....	90
ESQUEMA 2.8. Fosfonocarboxilação de alcenos com CO ₂ via catálise fotoredox sob luz visível (Yu, 2019).	91
ESQUEMA 2.9. Carboarilação redutiva de estirenos com CO ₂ e haletos de arila acionada por luz visível (Li, 2020).....	93
ESQUEMA 4.1. a) Principais precursores de sulfonas. b) oxidação via SET de sais de sulfinato para geração do radical sulfonil.	99
ESQUEMA 4.2. Diferentes estratégias fotocatalíticas que exploram o radical sulfonil derivado de sulfinatos de sódio.	101
ESQUEMA 4.3. Condições para a extrusão e preservação do SO ₂	102
ESQUEMA 4.4. Representação geral da difuncionalização fotocatalítica de estirenos usando RSO ₂ Na e CO ₂	103
ESQUEMA 4.5. Síntese térmica de ácidos carboxílicos β-sulfonilados	104
ESQUEMA 4.6. Difuncionalização de alcenos via redox-neutro: desafios abordados e resultados prévios.	106
ESQUEMA 4.7. Escopo de sulfinatos de sódio.	114
ESQUEMA 4.8. Escopo de estirenos sob a Condição A para a síntese de ácidos carboxílicos β-sulfonilados usando CO ₂ sulfinatos de sódio.	115
ESQUEMA 4.9. Escopo de estirenos sob a Condição B para a síntese de ácidos carboxílicos β-sulfonilados usando CO ₂ sulfinatos de sódio.	117
ESQUEMA 4.10. Estirenos inativos para a reação de difuncionalização fotocatalisada	118

ESQUEMA 4.11. Síntese de acrilatos α -substituídos empregando a Condição A. .	119
ESQUEMA 4.12. Síntese de acrilatos α -substituídos empregando a Condição B. .	120
ESQUEMA 4.13. Aplicação: marcação isotópica usando $^{13}\text{CO}_2$	122
ESQUEMA 4.14. Experimentos de controle para a elucidação do mecanismo.....	125
ESQUEMA 4.15. Mecanismo de reação proposto	127
ESQUEMA 5.1. Estratégias para a dicarboxilação dirigida por luz visível de alcenos com CO_2	132
ESQUEMA 5.2. Reatividade do grupo carbamoila. Adaptado de referência 167....	134
ESQUEMA 5.3. Precursores do radical carbamoila. Adaptado da referência 167 ..	135
ESQUEMA 5.4. Hidrocarboxilação fotocatalisada de acrilamidas utilizando $^{13}\text{CO}_2$	137
ESQUEMA 5.5. Perfil eletrônico e classes de 1,4-diidropiridinas empregadas em estratégias fotocatalíticas	139
ESQUEMA 5.6. Representação geral da nossa proposta: síntese de compostos 1,2-dicarboxílicos induzida por luz visível a partir de CO_2 , carbamoil-diidropiridina e estireno	140
ESQUEMA 5.7. Escopo de estirenos para a síntese multicomponente de compostos 1,2-dicarboxílicos utilizando CO_2 e DHP-carbamoila	144
ESQUEMA 5.8. Escopo de 4-carbamoil-1,4-diidropiridinas.....	147
ESQUEMA 5.9. Desafios da 1,2-dicarboxilação de estirenos: desvio para hidrocarbamoilação	148
ESQUEMA 5.10. Síntese de ácidos succinâmicos marcados isotopicamente usando $^{13}\text{CO}_2$	150

ESQUEMA 5.11. Ciclodesidratação intramolecular do ácido succinâmico 58	151
ESQUEMA 5.12. Condições reacionais e mecanismo das transformações divergentes do ácido succinâmico 58 em 78 e 79 via anidrido misto ativado.....	152
ESQUEMA 5.13. Experimentos de controle para a elucidação do mecanismo.....	154
ESQUEMA 5.14. Mecanismo de reação plausível.	155
ESQUEMA 7.1. Carboxilação seletiva e fotocatalisada de α -C(sp ³)-H de amidas .	163
ESQUEMA 9.1. Mecanismo proposto para a fotoconversão do 3DPAFIPN em 2DPAPhCzDCN	175
ESQUEMA 9.2. Mecanismo proposto para a formação de 2DPAPhCzMeBN a partir de 2DPAPhCzDCN sob condições fotoquímicas.	177
ESQUEMA 9.3. Escopo da carboxilação de amidas para a síntese de α -aminoácidos.	193
ESQUEMA 9.4. Mecanismo proposto para a carboxilação divergente de amidas heteroaromáticas.....	198
ESQUEMA 9.5. Reatividade do ácido 3-cloroisonicotínico sob as condições otimizadas de carboxilação fotocatalítica.	200
ESQUEMA 9.6. Aplicação: marcação isotópica de amidas via incorporação de ¹³ C e deutério.	201

Lista de figuras

FIGURA 1.1. Principais formas de utilização do CO ₂	4
FIGURA 1.2. Características estruturais e eletrônicas do CO ₂	6
FIGURA 1.3. Principais classes de transformações químicas do CO ₂ em síntese orgânica.....	9
FIGURA 1.4. Ácidos carboxílicos biologicamente ativos	10
FIGURA 1.5. Cenários mecanísticos de carboxilação mediada por metais de transição	12
FIGURA 1.6. Carboxilação de carbânions gerados por troca Sn–Li para a síntese de α-aminoácidos.....	13
FIGURA 1.7. Reação de Kolbe–Schmitt	13
FIGURA 1.8. Mecanismos gerais de eletrocarboxilação com CO ₂	15
FIGURA 1.9. Mecanismos de carboxilação envolvendo a formação fotocatalítica de carbânions.....	17
FIGURA 1.10. Mecanismos de carboxilação envolvendo a redução fotoinduzida de CO ₂ para CO ₂ ^{•-}	18
FIGURA 1.11. Representação ilustrativa da evolução da fotoquímica sintética.....	23
FIGURA 1.12. Evolução do número anual de artigos relacionados à fotocatalise por luz visível. Dados obtidos do Web of Science Core Collection usando a busca: “ <i>visible light photocatalysis</i> ” OR “ <i>visible-light-driven</i> ” OR “ <i>photoredox catalysis</i> ” OR “ <i>visible-light photoredox</i> ”.....	25

FIGURA 1.13. Representação esquemática dos principais processos fotofísicos em uma molécula orgânica. Adaptado da referência 57	26
FIGURA 1.14. Panorama geral dos modos bimoleculares de interação no estado excitado.....	28
FIGURA 1.15. Representação geral da transferência de energia radiativa do fotossensibilizador excitado (FS*) para o substrato.	29
FIGURA 1.16. Sobreposição espectral e mecanismo eletrônico da transferência de energia por ressonância de Förster.....	30
FIGURA 1.17. Representação gráfica das regiões espectrais utilizadas na estimativa de $E_{0,0}$	36
FIGURA 1.18. Gráfico representativo de Stern–Volmer	38
FIGURA 1.19. Representação esquemática de processos de SET e BET	38
FIGURA 1.20. Diagrama geral da transferência fotoinduzida de elétrons via SET ...	39
FIGURA 1.21. Vias de transferência fotoinduzida de elétrons: ciclos de supressão oxidativa e redutiva	40
FIGURA 1.22. Eventos de transferência de carga metal–ligante (MLCT) e de cruzamento intersistema (CIS) do S_0 para o T_1 do $[Ru(bpy)_3]^{+2}$, sob irradiação com luz visível. Adaptado da referência 57 e 68b	43
FIGURA 1.23. Efeitos dos ligantes nas propriedades redox do estado fundamental dos fotocatalisadores a base de Ru. Adaptado da referência 69	45
FIGURA 1.24. Exemplos de fotocatalisadores orgânicos.....	46
FIGURA 1.25. Fenômeno de TADF e critérios cinéticos para sua predominância. Caso hipotético no qual $k_{CIS} < k_{dif}$	48

FIGURA 1.26. Modulação racional dos potenciais redox de derivados de 4CzIPN por modificação doador (D)–aceptor (A).	50
FIGURA 1.27. Mecanismos simultâneo e sequencial de excitação bifotônica. Adaptada da referência 57.	55
FIGURA 1.28. Reação de transferência de um único elétron comparada com o processo ConPET.	57
FIGURA 1.29. Clivagem homolítica da ligação C–H via HAT.....	59
FIGURA 1.30. Principais fatores mecanicísticos que influenciam os parâmetros energéticos em reações de HAT e energias de dissociação de ligação (BDEs) em kcal/mol de compostos representativos. Adaptado da ref 90a.	61
FIGURA 1.31. Tendência de felicidade de radicais centrados em nitrogênio e exemplos de geração de radicais iminila e amidila.	63
FIGURA 1.32. Comportamento ambifílico do radical trifluorometila. Adaptado da ref 91.	65
FIGURA 1.33. Índices de eletrofilicidade (ω) em eV de diferentes espécies radicalares.	66
FIGURA 1.34. Índices de eletrofilicidade (ω) em eV de diferentes espécies radicalares.	67
FIGURA 1.35. Índices de eletrofilicidade (ω) em eV de diferentes espécies radicalares.	68
FIGURA 1.36. Influência dos efeitos polares no controle das reações radicais	70
FIGURA 1.37. Exemplo de efeitos de tensão.....	73
FIGURA 1.38. Exemplos de catalisadores de HAT indireta.	76

FIGURA 4.1. Sulfonas em compostos bioativos e na ciência de materiais.	97
FIGURA 4.2. Espectro de RMN de ^1H do ácido 2-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3-tosilpropanoico (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$).....	110
FIGURA 4.3. Espectro de RMN de ^{13}C do ácido 2-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3-tosilpropanoico (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$).....	111
FIGURA 4.4. Experimento de HSQC do ácido 2-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3-tosilpropanoico $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	112
FIGURA 4.5. Supressão da emissão de $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$	123
FIGURA 4.6. Artigo Científico Publicado: <i>Divergent Functionalization of Styrenes via Radical/Polar Crossover with CO_2 and Sodium Sulfinates</i>	129
FIGURA 5.1. Derivados seletos de compostos 1,2-dicarboxílicos: compostos bioativos e polímeros.....	131
FIGURA 5.2. Derivados selecionados de ácidos succinâmicos.....	136
FIGURA 5.3. Experimento de irradiação com alternância On-Off.....	153
FIGURA 5.4. Artigo Científico Publicado: <i>Visible-Light-Induced Synthesis of 1,2-Dicarboxyl Compounds from Carbon Dioxide, Carbamoyl-dihydropyridine, and Styrene</i>	157
FIGURA 7.1. Síntese de α -aminoácidos usando CO_2 como agente de carboxilação e panorama da ativação de amidas. Adaptado da referência 192.	160
FIGURA 7.2. Difuncionalização remota de alcenos via 1,5-HAT para geração de carbânions α -amida a partir de CO_2	161
FIGURA 9.1. Monitoramento temporal por UV-Vis e RMN de ^1H da mistura reacional.....	171

FIGURA 9.2. Espectros UV-Vis da amida 82a , na ausência de luz e após 15 segundos de irradiação a 405 nm.....	172
FIGURA 9.3. Espectros UV-Vis da DIPEA, na ausência de luz e após 15 segundos de irradiação a 405 nm.....	172
FIGURA 9.4. Espectros UV-Vis do 3DPAFIPN, na ausência de luz e após 15 segundos de irradiação a 405 nm.....	173
FIGURA 9.5. Espectros UV-Vis e de fluorescência do 3DPAFIPN e 2DPAPhCzDCN.	174
FIGURA 9.6. Cromatograma LC-MS da mistura bruta obtida sob as condições otimizadas.	176
FIGURA 9.7. Supressão de fluorescência de 3DPAFIPN (6,15 μ M em DMSO seco) sob atmosfera de N ₂ , na presença de quantidades crescentes de DIPEA.....	179
FIGURA 9.8. Supressão de fluorescência de 3DPAFIPN (6,15 μ M em DMSO seco) sob atmosfera de CO ₂ , na presença de quantidades crescentes de DIPEA.	180
FIGURA 9.9. Monitoramento por UV-Vis da redução eletroquímica de 2DPAPhCzDCN (esquerda) e sua regeneração (direita).	183
FIGURA 9.10. Cromatograma CL-EM mostrando a captura do radical benzílico pelo TEMPO	184
FIGURA 9.11. Estudo de irradiação <i>in situ</i> sob condições de alternância On-Off..	187
FIGURA 9.12. Estudo cinético por RMN com irradiação <i>in situ</i> em fluxo contínuo .	188
FIGURA 9.13. Perfil energético calculado para 3DPAFIPN e sua interação redutiva com a amida 82a	189

FIGURA 9.14. Mecanismo computacional calculado para a carboxilação de amidas	191
FIGURA 9.15. Materiais de partida que não reagiram na carboxilação das amidas	199
FIGURA 10.1. Artigo Científico Publicado: <i>Synthesis of α-Amino Acids by ConPET-Mediated CO₂ Fixation into Amides</i>	203
FIGURA 11.1. Conclusões gerais sobre abordagens fotocatalíticas para incorporação de CO ₂	206

RESUMO

Incorporação fotocatalítica de CO₂ em moléculas orgânicas. A fixação do dióxido de carbono (CO₂) em moléculas orgânicas representa uma abordagem poderosa para valorizar essa fonte de carbono C1 abundante, renovável e atóxica, ao mesmo tempo em que proporciona acesso a compostos altamente funcionalizados de relevância sintética e industrial. Nos últimos anos, a fotocatalise com luz visível emergiu como uma ferramenta sustentável para alcançar a fixação de CO₂ sob condições brandas, expandindo o espaço químico acessível a partir de blocos de construção simples. Uma abordagem particularmente versátil é o mecanismo de *Crossover Radical–Polar Redutivo* (CRPR) (RRPCO – *Reductive Radical Polar Crossover*), no qual um intermediário radicalar gerado fotocataliticamente é convertido em uma espécie nucleofílica durante a etapa de turnover do fotocatalisador, a qual pode ser interceptada por eletrófilos como o CO₂. Esse caminho mecanístico permite a formação seletiva de ligações C–C com alta tolerância a grupos funcionais em uma única etapa operacional.

Este trabalho descreve três estratégias distintas baseadas no mecanismo de CRPR para a incorporação de CO₂ em moléculas orgânicas, permitindo o acesso a derivados de ácidos carboxílicos.

Capítulo I: Difuncionalização multicomponente de estirenos induzida por luz visível, utilizando CO₂ e precursores radicais. Este capítulo aborda duas metodologias complementares para a instalação simultânea de duas funcionalidades distintas em derivados de estireno. Na primeira abordagem, sulfatos de sódio e CO₂ são usados como parceiros de acoplamento para acessar ácidos carboxílicos β-sulfonilados em bons rendimentos e com ampla tolerância a grupos funcionais. A escolha do catalisador foi crucial: Ru(bpy)₃ foi mais eficiente para estirenos com grupos fortemente retiradores de elétrons, enquanto 4CzIPN apresentou melhor desempenho com estirenos com grupos retiradores de elétrons por efeito indutivo. Explorando o grupo sulfona como grupo de saída, uma sequência *one-pot* de carboxi-sulfonilação-eliminação permitiu a α-carboxilação de estirenos, gerando α-aril-

acrilatos. A segunda abordagem consiste em um protocolo redox-neutro de β -amidação– α -carboxilação usando estirenos, CO₂ e 1,4-carbamoil-dihidropiridinas sob fotocatalise com 4CzIPN. Este método brando e operacionalmente simples tolera diversos grupos funcionais, permite a funcionalização em estágio final de moléculas complexas e incorpora radicais carbamoil derivados de aminoácidos, proporcionando acesso a ácidos succínamicos.

Capítulo II: Síntese de α -aminoácidos via fixação de CO₂ em amidas mediada por ConPET. Esta estratégia permite a funcionalização seletiva de ligações C(sp³)–H adjacentes ao nitrogênio em amidas por meio da combinação sinérgica de transferência de átomo de hidrogênio (HAT), transferência consecutiva de elétrons fotoinduzida (ConPET) e *crossover* radical-polar redutivo (CRPR). CO₂ e deutério foram incorporados na posição α ao nitrogênio das amidas, resultando em α -aminoácidos e amidas α -amino deuteradas com rendimentos de moderados a altos. Estudos mecanísticos revelaram que tanto o 3DPAFIPN quanto seus produtos de fotodegradação *in situ* geram carbânions α -amino reativos sob condições excepcionalmente brandas, fornecendo insights para o design de futuros fotocatalisadores e ampliando os conceitos de fotoativação de fotocatalisadores *in situ*.

Marcação Isotópica: Além disso, os três protocolos desenvolvidos mostraram-se ferramentas versáteis para a síntese de produtos isotopicamente marcados, ao permitirem a incorporação de ¹³CO₂ em estirenos e amidas resultando na formação de ácidos carboxílicos β -sulfonilados, α -aril-acrilatos, ácidos succinâmicos e α -aminoácidos isotopicamente enriquecidos, evidenciando o potencial das estratégias CRPR tanto para estudos mecanísticos quanto para aplicações em rastreadores, investigações metabólicas e desenvolvimento farmacêutico.

ABSTRACT

Photocatalytic incorporation of CO₂ into organic molecules. The fixation of carbon dioxide (CO₂) into organic molecules represents a powerful approach to valorize this abundant, renewable, and non-toxic C1 carbon source, while simultaneously enabling access to highly functionalized compounds of synthetic and industrial relevance. In recent years, visible-light photocatalysis has emerged as a sustainable tool to achieve CO₂ fixation under mild conditions, thereby expanding the chemical space accessible from simple building blocks. A particularly versatile approach relies on the Reductive Radical–Polar Crossover (RRPCO) mechanism, in which a radical intermediate generated under photocatalytic conditions is converted into a nucleophilic species during the photocatalyst turnover step, which can be intercepted by electrophiles such as CO₂. This mechanistic pathway enables the selective formation of C–C bonds with high functional-group tolerance in a single operational step.

This work describes three distinct strategies based on the RRPCO mechanism for the incorporation of CO₂ into organic molecules, providing access to carboxylic acid derivatives.

Chapter I: Visible-Light-Induced multicomponent difunctionalization of styrenes using CO₂ and radical precursors. This chapter covers two complementary methodologies for the simultaneous installation of two distinct functionalities on styrene derivatives. In the first approach, sodium sulfinates and CO₂ are used as coupling partners to access β-sulfonylated carboxylic acids in good yields and with broad functional group tolerance. Catalyst choice proved crucial: Ru(bpy)₃ was optimal for electron-poor styrenes, whereas 4CzIPN performed better with less electron-deficient substrates. Exploiting the sulfone group as a leaving group, a one-pot carboxy-sulfonylation-elimination sequence enabled the α-carboxylation of styrenes to yield α-aryl-acrylates. The second approach is a redox-neutral β-amidation–α-carboxylation protocol using styrenes, CO₂, and 1,4-carbamoyl-dihydropyridines under photocatalysis with 4CzIPN. This mild, operationally simple method tolerates diverse

functional groups, allows late-stage functionalization of complex molecules, and incorporates both sterically hindered and amino acid-derived carbamoyl radicals, granting access to succinamic acids.

Chapter II: Synthesis of α -amino acids by ConPET-mediated CO₂ fixation into amides.

This strategy enables the selective functionalization of α -C(*sp*³)-H bonds adjacent to the nitrogen atom in amides through the synergistic combination of Hydrogen Atom Transfer (HAT), consecutive Photoinduced Electron Transfer (ConPET), and RRPCO. CO₂ and deuterium were incorporated at the α -position to the amide nitrogen, affording α -amino acids and α -deuterated amides in moderate to high yields. Mechanistic studies revealed that both 3DPAFIPN and its *in situ* photodegradation products generate highly reactive α -amino carbânions under exceptionally mild conditions, providing insights for future catalyst design and expanding photocatalyst activation concepts.

Isotope labeling: In addition, the three developed protocols proved to be versatile tools for the synthesis of isotopically labeled products by enabling the incorporation of ¹³CO₂ into styrenes and amides, resulting in the formation of α -aryl acrylates, succinamic acids, and α -amino acids. These results highlight the potential of RRPCO-based strategies for mechanistic studies as well as for applications in tracer studies, metabolic investigations, and pharmaceutical development.

Sumário

1 - Introdução	1
1.1 - Fundamentos do Dióxido de Carbono	1
1.1.1 - Propriedades Físico-químicas do CO ₂ no Estado Fundamental.....	5
1.1.2 - CO ₂ como bloco de construção em síntese orgânica.....	6
1.1.3 - Panorama brasileiro de Captura, Utilização e Armazenamento de CO ₂	18
1.2 - Fotocatálise: Conceitos e Fundamentos	22
1.2.1 - Escopo e Visão Geral.....	22
1.2.2 - Princípios da Fotocatálise	25
1.2.3 - Principais Processos Fotoinduzidos.....	28
2 - CAPÍTULO I — Difuncionalização multicomponente de estirenos induzida por luz visível, utilizando CO₂ e precursores radicais	78
2.1 - Difuncionalização Fotocatalítica de Alcenos.....	78
2.2 - <i>Crossover</i> Radical – Polar Redutivo na Síntese Fotocatalítica de Ácidos β-funcionalizados via Fixação de CO ₂	82
2.2.3 - Princípios Mecanísticos e Desenho de Reação	84
2.2.4 - Estratégias de Difuncionalização de Alcenos via CRPR: Panorama e Exemplos.....	88
3 - Objetivos do Projeto de Pesquisa	95
4 - Funcionalização divergente de estirenos <i>via crossover</i> radical/polar usando CO₂ e sulfinatos de sódio	96
4.1 - Sulfonilação fotocatalítica de compostos orgânicos.....	96
4.2 - Resultados e discussão	104
4.2.1 - Estudo de otimização.....	106
4.2.2 - Elucidação estrutural do ácido 2-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3-tosilpropanoico (3) 109	

4.2.3 - Escopo de Sulfinatos de Sodio	112
4.2.4 - Escopo de estirenos.....	114
4.2.5 - Síntese fotocatalítica <i>one-pot</i> de acrilatos α -substituídos	118
4.2.6 - Aplicação: marcação isotópica usando $^{13}\text{CO}_2$	120
4.2.7 - Investigação do mecanismo reacional	122
4.3 - Conclusão	127
5 - Síntese de Compostos 1,2-Dicarboxílicos Induzida por Luz Visível a partir de Dióxido de Carbono, Carbamoil-diidropiridina e Estireno	130
5.1 - Conversão de CO_2 em Produtos de Valor Agregado: Síntese de Compostos 1,2-Dicarboxílicos	130
5.2 - Carbamoilação Fotoinduzida de Alcenos: Uma Abordagem para a Síntese de Compostos 1,2-Dicarboxílicos	132
5.3 - Resultados e Discussão.....	141
5.3.1 - Estudo de Otimização	141
5.3.2 - Escopo de Estirenos	142
5.3.3 - Escopo de 4-carbamoil-1,4-diidropiridinas	144
5.3.4 - Aplicação: marcação isotópica usando $^{13}\text{CO}_2$	148
5.3.5 - Aplicação sintéticas dos ácidos succinâmicos	150
5.3.6 - Investigação do mecanismo reacional	152
5.4 - Conclusão	155
6 - CAPÍTULO II — Síntese de α- Amino Ácidos via Fixação de CO_2 em Amidas Mediada por ConPET	158
7 - Introdução	158
8 - Objetivo do Projeto de Pesquisa	164
9 - Resultados e Discussão dos Resultados	165

9.1 - Estudo de otimização.....	165
9.2 - Investigação do mecanismo reacional.....	170
9.3 - Escopo de amidas	192
9.2 - Aplicação: sínteses de α -aminoácidos- [^{13}C] e amidas deuteradas.	200
10 - Conclusão	201
11 - Conclusões gerais	204
12 - Procedimentos Experimentais	207
13 - Referências	325
14 - Anexos.....	355

1 - Introdução

1.1 - Fundamentos do Dióxido de Carbono

O dióxido de carbono (CO₂) ocupa hoje uma posição central nas discussões científicas, tecnológicas e de políticas públicas em virtude de seu papel nas mudanças climáticas e do aumento contínuo de sua concentração atmosférica desde a era pré-industrial, impulsionado pela combustão de combustíveis fósseis, desmatamento e outras atividades humanas.¹ Ainda que se estime um limite seguro não superior a 350 ppm, o CO₂ vem aumentando a uma taxa média de aproximadamente 2 ppm por ano e já ultrapassava 430 ppm em setembro de 2025,² cenário que se torna mais preocupante quando se considera a forte dependência global de combustíveis fósseis — responsáveis por cerca de 80% da demanda energética mundial e por aproximadamente 95% dos commodities químicos orgânicos — e a consequente dificuldade de mitigar rapidamente as emissões.³ Nesse contexto, captura, utilização e armazenamento de carbono [*Carbon Capture, Utilization, and Storage* (CCUS)] surgem como um conjunto de abordagens complementares, que ganha destaque estratégico por transformar um passivo climático em insumo químico de valor, alinhando mitigação com geração de produtos de alto valor.⁴ Considerando o exposto, apresentam-se, a seguir, as definições dos pilares de CCUS como base conceitual para as discussões subsequentes.

Captura de CO₂: Isto é, a separação do dióxido de carbono da atmosfera ou de correntes gasosas industriais antes de sua liberação à atmosfera.

¹ (a) Meehl, G.A.; Washington, W.M. El Niño-like climate change in a model with increased atmospheric CO₂ concentrations. *Nature* **1996**, *382* (6586), 56–60. (b) Ebi, K.L.; Loladze, I. Elevated atmospheric CO₂ concentrations and climate change will affect our food's quality and quantity. *Lancet Planet. Heal.* **2019**, *3* (7), e283–e284

² Climate Change - NASA Science. <https://science.nasa.gov/climate-change/>

³ Tortajada, A.; Juliá-Hernández, F.; Börjesson, M.; Moragas, T.; Martin, R. Transition-Metal-Catalyzed Carboxylation Reactions with Carbon Dioxide. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, *57* (49), 15948–15982.

⁴ McLaughlin, H.; Littlefield, A.A.; Menefee, M.; et al. Carbon capture utilization and storage in review: Sociotechnical implications for a carbon reliant world. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2023**, *177*, 113215

Em linhas gerais, três rotas cobrem a maioria das aplicações: **(i)** pós-combustão (remoção de CO₂ diluído nos gases de exaustão por absorção com solventes, adsorção, membranas ou ESQUEMAS híbridos), **(ii)** pré-combustão (conversão do combustível em gás de síntese CO/H₂, deslocamento água-gás para formar uma mistura rica em CO₂ sob pressão e subsequente separação) e **(iii)** oxi-combustão (queima em oxigênio quase puro, resultando basicamente em CO₂ + H₂O e facilitando a purificação).⁵ Entre os casos industriais de referência na pós-combustão por absorção com solventes (aminas), destaca-se o Petra Nova (Texas, EUA), que integra o processo KM CDR (Kansai Mitsubishi) para “lavagem” parcial do gás de chaminé, entrega CO₂ de alta pureza para compressão e trata-se de um dos ensaios de maior escala de captura acoplada a usina termelétrica.⁶ Como método de captura por adsorção em sorventes sólidos, sobressai a família dos metal-organic frameworks (MOFs), reconhecida pelo Prêmio Nobel de Química de 2025, cujas arquiteturas cristalinas altamente porosas permitem capturar seletivamente CO₂.⁷

Armazenamento de CO₂: Consiste no confinamento e monitoramento do CO₂ capturado. Os mecanismos principais são: **(i)** aprisionamento estrutural/estratigráfico por rocha-selo (cap rock), em que o CO₂ permanece retido sob unidades de baixa permeabilidade; **(ii)** aprisionamento residual capilar no meio poroso, no qual a fase CO₂ fica imobilizada pela capilaridade; **(iii)** aprisionamento por dissolução na salmoura de um aquífero, com o CO₂ entrando em solução e reduzindo sua tendência de ascensão; e **(iv)** aprisionamento mineral por carbonatação *in situ*,

⁵ Wienchol, P.; Szlęk, A.; Ditaranto, M. Waste-to-energy technology integrated with carbon capture – Challenges and opportunities. *Energy* **2020**, *198*, 117352.

⁶ Miyamoto, O.; Maas, C.; Tsujiuchi, T.; et al. KM CDR Process™ Project Update and the New Novel Solvent Development. *Energy Procedia* **2017**, *114*, 5616-5623.

⁷ (a) Press release: Nobel Prize in Chemistry 2025 - NobelPrize.org. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2025/press-release/>. (b) Singh, S.; Sivaram, N.; Nath, B.; et al. Metal organic frameworks for wastewater treatment, renewable energy and circular economy contributions. *npj Clean Water* **2024**, *7* (1), 1–22. (c) Abdelkareem, M.A.; Abbas, Q.; Sayed, E.T.; et al. Recent advances on metal-organic frameworks (MOFs) and their applications in energy conversion devices: Comprehensive review. *Energy* **2024**, *299*, 131127.

no qual reações geoquímicas lentas convertem o CO₂ dissolvido em carbonatos estáveis.⁸ O exemplo mais “convencional” para situar o tema é Sleipner (Mar do Norte, Noruega), o primeiro armazenamento de CO₂ comercial do mundo, em operação desde 1996 no Aquífero Utsira.⁹ Embora o armazenamento, cumpra com um papel importante, sua adoção é modulada por condicionantes técnico-operacionais como a integridade e seletividade de formações; necessidade de monitoramento e verificação em longo prazo; riscos de fuga mesmo em taxas pequenas que comprometem o balanço global; integração logística para compressão/transporte do CO₂. Somam-se também condicionantes ambientais como acidificação de aquíferos e possível mobilização de metais por dissolução mineral.¹⁰

Em síntese, como mencionado acima, a captura é ferramenta necessária e o armazenamento é componente importante, ainda que cercado de condicionantes. No entanto, é na utilização que reside o vetor com maior potencial de alinhar mitigação climática, viabilidade econômica e inovação química. É exatamente nesse espaço que esta tese se posiciona.

Por **utilização de CO₂** entende-se o emprego do dióxido de carbono capturado como insumo de processos e cadeias produtivas para gerar produtos e serviços de valor. Em muitas aplicações industriais o CO₂ é utilizado sem transformação química. Por exemplo, na indústria de alimentos e bebidas, ele é empregado na carbonatação de refrigerantes, águas gaseificadas e cervejas; na conservação e logística do frio, o gelo seco (CO₂ sólido) possibilita refrigeração e transporte a baixas temperaturas; em manufatura e serviços, é comum em extintores e sistemas de refrigeração; na agricultura, o enriquecimento de estufas com CO₂

⁸ Cao, C.; Liu, H.; Hou, Z.; et al. A Review of CO₂ Storage in View of Safety and Cost-Effectiveness. *Energies* 2020, Vol. 13, Page 600 2020, 13 (3), 600.

⁹ Arts, R.; Eiken, O.; Chadwick, A.; et al. Monitoring of CO₂ injected at Sleipner using time-lapse seismic data. *Energy* 2004, 29 (9–10), 1383-1392.

¹⁰ Hanson, E.; Nwakile, C.; Hamed, V.O. Carbon capture, utilization, and storage (CCUS) technologies: Evaluating the effectiveness of advanced CCUS solutions for reducing CO₂ emissions. *Results in Surfaces and Interfaces* 2025, 18, 100381

promove o crescimento das plantas; no setor de energia e petróleo, o CO₂ é usado em recuperação avançada de petróleo (FIGURA 1.1).¹¹

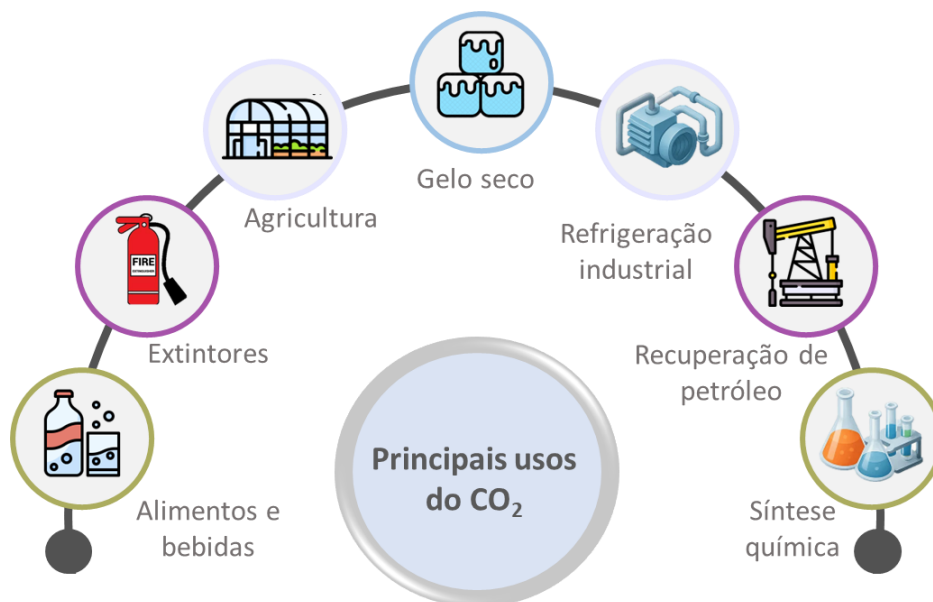


FIGURA 1.1. Principais formas de utilização do CO₂

Além desse uso direto, o CO₂ também atua como bloco de construção C1 em síntese, gerando compostos de maior valor agregado.¹² A literatura e os desdobramentos industriais recentes convergem para a mesma direção, pois a conversão de CO₂ em produtos químicos, materiais e combustíveis tornou-se um dos temas mais ativos da pesquisa contemporânea, evidenciada pelo crescimento de artigos, revisões, livros, patentes e pelo avanço de novos processos.¹³ Essa ênfase na valorização do CO₂ não ignora que a substituição integral de cadeias fósseis por

¹¹ Fu, L.; Ren, Z.; Si, W.; et al. Research progress on CO₂ capture and utilization technology. *J. CO₂ Util.* **2022**, *66*, 102260

¹² Liu, Q.; Wu, L.; Jackstell, R.; Beller, M. Using carbon dioxide as a building block in organic synthesis. *Nat. Commun.* **2015**, *6* (1), 1–15

¹³ (a) Das, S. *CO₂ As a Building Block in Organic Synthesis*; Wiley & Sons, Incorporated, John, 2020. (b) Sakakura, T.; Choi, J.C.; Yasuda, H. Transformation of carbon dioxide. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (6), 2365–2387. (c) Mikkelsen, M.; Jørgensen, M.; Krebs, F.C. The teraton challenge. A review of fixation and transformation of carbon dioxide. *Energy Environ. Sci.* **2010**, *3* (1), 43–81. (d) Mikkelsen, M.; Jørgensen, M.; Krebs, F.C. The teraton challenge. A review of fixation and transformation of carbon dioxide. *Energy Environ. Sci.* **2010**, *3* (1), 43–81.

rotas baseadas em CO₂, por si só, não resolve o balanço global do carbono. Ainda assim, substituições parciais de fontes não sustentáveis por um insumo renovável e amplamente disponível contribuem para a transição de um modelo linear para um modelo circular de uso de recursos, abrindo oportunidades concretas em química orgânica, polímeros e vetores energéticos.¹⁴ Em síntese, a utilização configura uma agenda multidisciplinar — que integra química, ciência de materiais e engenharia — na qual a reutilização do CO₂ o reconduz de resíduo climático a recurso valioso, aproximando objetivos ambientais de resultados tecnológicos e econômicos.

1.1.1 - Propriedades Físico-químicas do CO₂ no Estado Fundamental

Devido à abundância, ampla disponibilidade e possibilidade de reciclagem, o CO₂ é um bloco de construção C1 promissor em síntese orgânica. Entretanto, sua utilização permanece desafiadora porque se trata da forma mais oxidada do carbono, o que o torna intrinsecamente resistente a transformações. Termodinamicamente, trata-se de uma molécula muito estável, com entalpia padrão de formação em torno de $-393,5 \text{ kJ mol}^{-1}$ e estado fundamental linear de simetria $D_{\infty h}$, no qual o carbono central apresenta hibridização *sp* e ligações C=O com $\sim 1,16 \text{ \AA}$. A linearidade impõe dipolos de ligação opostos que se cancelam, tornando a molécula globalmente apolar e contribuindo para sua notável estabilidade (FIGURA 1.2a).¹⁵

Do ponto de vista eletrônico, os orbitais de fronteira mais relevantes para a reatividade são o $1\pi_g$ (HOMO, localizado majoritariamente nos oxigênios) e o $2\pi_u$ (LUMO, de maior caráter no carbono). Essa distribuição confere ambifilicidade: caráter ácido de Lewis no carbono e base de Lewis nos oxigênios. Em consequência, nucleófilos tendem a atacar o carbono, enquanto eletrófilos e espécies fortemente

¹⁴ Keijer, T.; Bakker, V.; Slootweg, J.C. Circular chemistry to enable a circular economy. *Nat. Chem.* **2019**, *11* (3), 190-195

¹⁵ (a) Álvarez, A.; Borges, M.; Corral-Pérez, J.J.; et al. CO₂ Activation over Catalytic Surfaces. *ChemPhysChem* **2017**, *18* (22), 3135–3141. (b) Calcara, M.; Caricaterra, M. CO₂ Dipole Moment: A Simple Model and Its Implications for CO₂-Rock Interactions. *Miner.* **2023**, Vol. 13, Page 87 **2023**, *13* (1), 87. (c) Raveendran, P.; Wallen, S.L. Exploring CO₂-Philicity: Effects of Stepwise Fluorination. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107* (6), 1473–1477

ácidas interagem com os oxigênios; de modo análogo, centros metálicos em baixos estados de oxidação — por exemplo Ni(0), Fe(0) ou W(0) em complexos fosfina/carbonila — preferem coordenação pelo carbono, ao passo que metais mais oxidados — como Ti(IV), Zr(IV), Al(III), Mg(II) ou Fe(III) — coordenam-se tipicamente via oxigênios, frequentemente dando adutos do tipo carbonato/bicarbonato. (FIGURA 1.2b).¹⁶

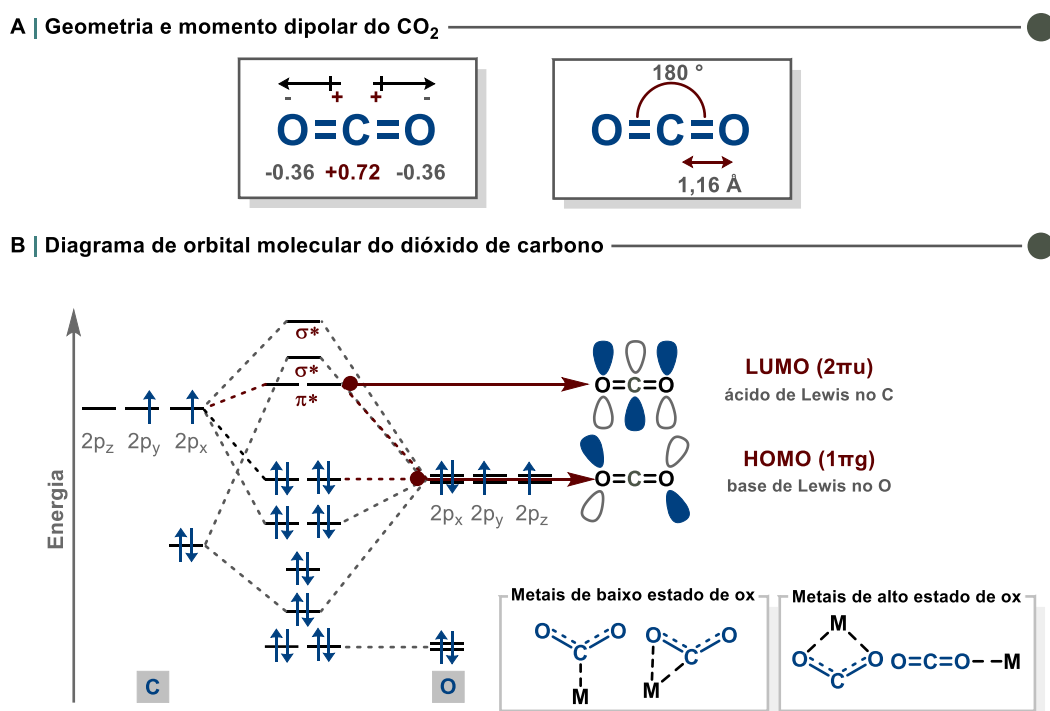


FIGURA 1.2. Características estruturais e eletrônicas do CO₂

1.1.2 - CO₂ como bloco de construção em síntese orgânica

A literatura científica vem destacando, ao longo das últimas décadas, os benefícios econômicos e ambientais da utilização do CO₂ como matéria-prima para a síntese de produtos químicos e combustíveis. No entanto, devido à sua estabilidade

¹⁶ Aresta, M.; Angelini, A. The Carbon Dioxide Molecule and the Effects of Its Interaction with Electrophiles and Nucleophiles. *Topics in Organometallic Chemistry*; Springer International Publishing: Cham, 2015; pp 1–38.

cinética e termodinâmica, o CO₂ não pode ser facilmente convertido em produtos de alto valor sem um aporte significativo de energia. Como consequência, boa parte das transformações atualmente disponíveis para o CO₂ requer quantidades estequiométricas de reagentes de alta energia, o que pode gerar quantidades significativas de resíduos e resultar em emissões adicionais de gases de efeito estufa. O grande desafio para a conversão de fluxos de resíduos de CO₂ em produtos úteis consiste em conceber processos que minimizem o consumo de energia de origem fóssil, sejam competitivos em custo e, ao mesmo tempo, apresentem ganhos climáticos mensuráveis em comparação às rotas convencionais.¹⁷ Estudos de economia e de avaliação de ciclo de vida convergem em indicar que, para que a utilização de CO₂ deixe de ocupar um nicho tecnológico e passe a atuar como vetor efetivo de descarbonização, é necessário articular energia renovável de baixo custo, cadeias de captura e logística de CO₂ bem integradas e rotas de conversão identificadas desde cedo como ambiental e economicamente vantajosas, com base em análises tecnoeconômicas e de ciclo de vida harmonizadas.¹⁸

Nesse cenário, as metodologias de transformação de CO₂ em produtos de maior valor agregado desenvolvidas em ambiente acadêmico – muitas vezes ainda distantes de requisitos de escala, custo e robustez industrial – desempenham um papel estratégico, ao constituírem um catálogo de reatividades e conceitos catalíticos que alimenta a agenda de CCUS, permitindo que engenheiros e cientistas de processos selecionem, adaptem e integrem as transformações mais promissoras em novas tecnologias de captura e conversão com potencial impacto industrial.

¹⁷ (a) National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Gaseous Carbon Waste Streams Utilization: Status and Research Needs; The National Academies Press: Washington, DC, 2019. (b) Nagireddi, S.; Agarwal, J.R.; Vedapuri, D. Carbon Dioxide Capture, Utilization, and Sequestration: Current Status, Challenges, and Future Prospects for Global Decarbonization. *ACS Eng. Au* 2023, 4 (1), 22–48

¹⁸ Hepburn, C.; Adlen, E.; Beddington, J.; et al. The technological and economic prospects for CO₂ utilization and removal. *Nature* 2019, 575 (7781), 87–97.

Em linhas gerais, as principais transformações de CO₂ em síntese orgânica podem ser organizadas, de forma simplificada, em três grandes classes. A primeira corresponde às reduções de CO₂ a combustíveis e portadores de energia (CO, metano, metanol e outros combustíveis sintéticos), desenvolvidas no contexto das tecnologias power-to-X¹⁹ e da chamada “economia do metanol”,²⁰ com forte ênfase em rotas termo-, foto- e eletrocatalíticas de redução de CO₂ (FIGURA 1.3A).²¹ A segunda engloba reações de CO₂ com substratos heteroatômicos, em particular espécies contendo nitrogênio ou oxigênio, que levam à formação de ureia (processo Bosch–Meiser),²² carbonatos cíclicos, policarbonatos e demais derivados carboxílicos ou carbonato, alguns deles já estabelecidos em escala industrial (FIGURA 1.3B).^{12,23} Por fim, a terceira classe abrange a formação de ligações C-C, nas quais o CO₂ é incorporado ao esqueleto de moléculas orgânicas, frequentemente por funcionalização direta de ligações C(sp³)–H ou C(sp²)–H, dando acesso a ácidos

¹⁹ (a) Sahu, A.K.; Rufford, T.E.; Ali, S.H.; et al. Material needs for power-to-X systems for CO₂ utilization require a life cycle approach. *Chem. Sci.* **2025**, *16* (14), 5819–5835. (b) Roshini, A., Chokri Boumrifak, A. & López González, L. F. Carbon for Power-to-X: Suitable CO₂ Sources and Integration in PtX Value Chain. *Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie (DECHEMA)*, **2024**.

²⁰ Goeppert, A.; Olah, G.A.; Surya Prakash, G.K. Toward a Sustainable Carbon Cycle: The Methanol Economy. *Green Chem. An Incl. Approach* **2018**, 919–62

²¹ (a) Kovačič, Ž.; Likozar, B.; Huš, M. Photocatalytic CO₂ Reduction: A Review of Ab Initio Mechanism, Kinetics, and Multiscale Modeling Simulations. *ACS Catal.* **2020**, 14984–15007. (b) Zhang, W.; Ma, D.; Pérez-Ramírez, J.; Chen, Z. Recent Progress in Materials Exploration for Thermocatalytic, Photocatalytic, and Integrated Photothermocatalytic CO₂-to-Fuel Conversion. *Adv. Energy Sustain. Res.* **2022**, *3* (2), 2100169. (c) Wu, Q.J.; Liang, J.; Huang, Y.B.; Cao, R. Thermo-, Electro-, and Photocatalytic CO₂ Conversion to Value-Added Products over Porous Metal/Covalent Organic Frameworks. *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55* (20), 2978–2997. (d) Samanta, S.; Srivastava, R. Catalytic conversion of CO₂ to chemicals and fuels: the collective thermocatalytic/photocatalytic/electrocatalytic approach with graphitic carbon nitride. *Mater. Adv.* **2020**, *1* (6), 1506–1545.

²² Schmitt, R. Beitrag zur Kenntniss der Kolbe'schen Salicylsäure Synthese. *J. für Prakt. Chemie* **1885**, *31* (1), 397–411.

²³ (a) (b) Guo, L.; Lamb, K.J.; North, M. Recent developments in organocatalysed transformations of epoxides and carbon dioxide into cyclic carbonates. *Green Chem.* **2021**, *23* (1), 77–118. (c) Shaikh, R.R.; Pornpraprom, S.; D'Elia, V. Catalytic Strategies for the Cycloaddition of Pure, Diluted, and Waste CO₂ to Epoxides under Ambient Conditions. *ACS Catal.* **2017**, *8* (1), 419–450. (d) Kamphuis, A.J.; Picchioni, F.; Pescarmona, P.P. CO₂-fixation into cyclic and polymeric carbonates: principles and applications. *Green Chem.* **2019**, *21* (3), 406–448. (e) Yu, B.; He, L.N. Upgrading carbon dioxide by incorporation into heterocycles. *ChemSusChem* **2015**, *8* (1), 52–62.

carboxílicos e seus derivados, que constituem o foco central desta tese (FIGURA 1.3C).

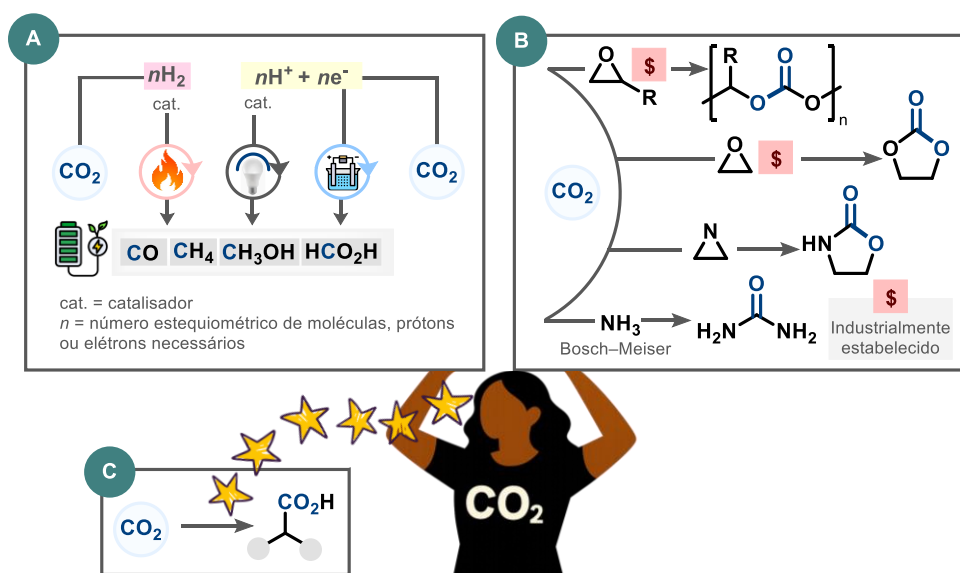


FIGURA 1.3. Principais classes de transformações químicas do CO₂ em síntese orgânica.

Os **ácidos carboxílicos** ocupam uma posição central em química orgânica e na indústria química, em grande medida devido à combinação particular de propriedades físico-químicas associadas ao grupo carboxila, como acidez, polaridade e capacidade de estabelecer extensas redes de ligações de hidrogênio. Essas características se traduzem em uma ampla gama de aplicações, que abrange materiais poliméricos e funcionais, fármacos e intermediários farmacêuticos, agroquímicos, revestimentos, aditivos para alimentos, ingredientes cosméticos, agentes desinfetantes e diversos outros produtos de base orgânica (FIGURA 1.4).²⁴ Além de seu uso direto, os ácidos carboxílicos constituem blocos de construção versáteis para a obtenção de uma série de derivados estruturalmente relacionados,

²⁴ Sang, R.; Kucmierczyk, P.; Dühren, R.; et al. Synthesis of Carboxylic Acids by Palladium-Catalyzed Hydroxycarbonylation. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58* (40), 14365–14373

incluindo sais carboxilato, anidridos, ésteres, nitrilas e amidas, entre outros, o que amplia ainda mais o seu alcance sintético e tecnológico.²⁵ Não surpreende, portanto, que se observe um interesse contínuo na descoberta de novas aplicações para ácidos carboxílicos orgânicos, acompanhado por um crescimento projetado significativo desse mercado: estimativas indicavam, para o período de 2025 a 2035, uma taxa de expansão superior a 6,3 %, com valor global previsto acima de 12,9 bilhões de dólares ao final desse intervalo.²⁶

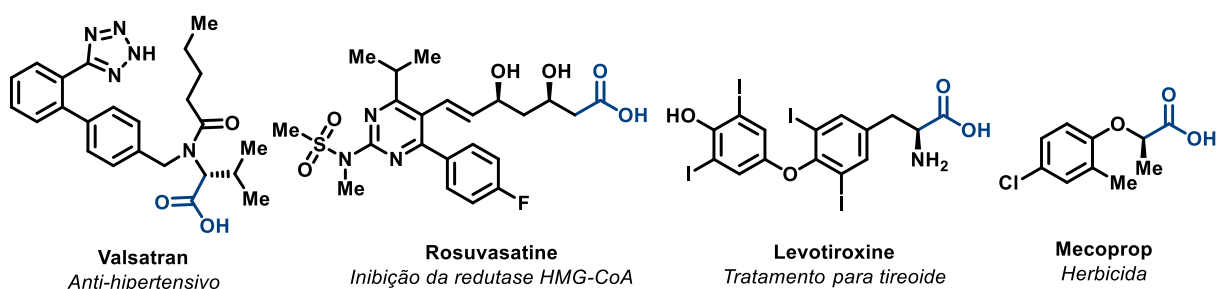


FIGURA 1.4. Ácidos carboxílicos biologicamente ativos

Tendo em vista a relevância dos ácidos carboxílicos, diversas estratégias foram desenvolvidas para empregar o CO₂ como agente de carboxilação. Essas abordagens podem ser convenientemente organizadas em três categorias: (i) rotas catalisadas por metais de transição; (ii) carboxilações estequiométricas baseadas em carbânions; e (iii) metodologias foto- e eletrocatalíticas.

No campo da **catálise por metais de transição**, a formação de ligações C–C com CO₂ pode ser formalmente racionalizada em três cenários mecanísticos. Em um primeiro caso, o centro metálico coordena e ativa CO₂, formando um intermediário M–CO₂ que, em seguida, reage com o substrato orgânico (por exemplo, via ataque

²⁵ (a) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.G. Organic chemistry. (b) McMurry, J. Química orgânica. **2012**. (c) Klein, D.R. Organic Chemistry, 3rd Edition. **2016**

²⁶ “Carboxylic Acid Market Size, Share & Trends Forecast 2035,” pode ser encontrado em <https://www.transparencymarketresearch.com/carboxylic-acids-market.html>, **2025**

nucleofílico ou inserção migratória), levando ao intermediário carboxilato metálico (FIGURA 1.5A). Em um segundo cenário, o substrato é inicialmente transformado em um intermediário organometálico (por oxidação, transmetalção ou adição oxidativa), e somente então ocorre a inserção de CO₂ na ligação M–C, gerando o fragmento carboxilato no metal (FIGURA 1.5B). Em um terceiro regime, CO₂ e substrato são coordenados ao mesmo centro metálico, permitindo trajetórias de reação em que a formação da ligação C–C ocorre em um ambiente de coordenação compartilhado (FIGURA 1.5C). Esses três arquétipos abrangem, por exemplo, as carboxilações redutivas de (pseudo)haletos orgânicos mediadas por Ni, Pd, Cu ou Co.²⁷

²⁷ (a) Tortajada, A.; Juliá-Hernández, F.; Börjesson, M.; Moragas, T.; Martín, R. Transition-Metal-Catalyzed Carboxylation Reactions with Carbon Dioxide. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, *57* (49), 15948–15982. (b) Yan, S.S.; Fu, Q.; Liao, L.L.; et al. Transition metal-catalyzed carboxylation of unsaturated substrates with CO₂. *Coord. Chem. Rev.* **2018**, *374*, 439–463. (c) Yu, D.; Teong, S.P.; Zhang, Y. Transition metal complex catalyzed carboxylation reactions with CO₂. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *293–294*, 279–291

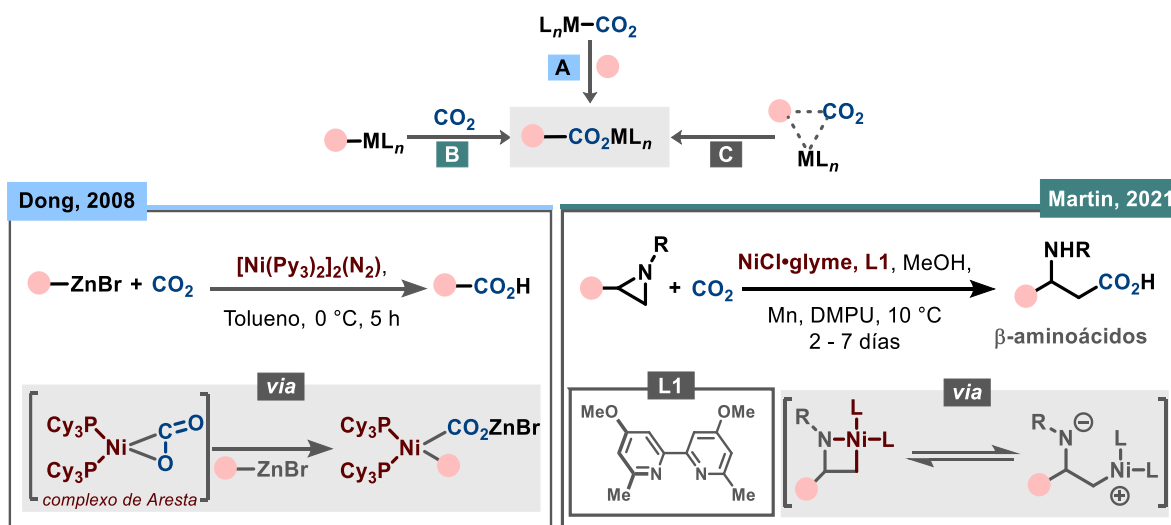


FIGURA 1.5. Cenários mecanísticos de carboxilação mediada por metais de transição²⁸

Em contraste com essas rotas catalíticas, a forma mais clássica de transformar CO₂ em ácidos carboxílicos baseia-se na geração estequiométrica de **carbânions fortemente nucleofílicos**, em particular reagentes de Grignard e organolítios. Nessa abordagem, o organometálico é preparado previamente a partir do haleto correspondente e, em seguida, submetido a uma atmosfera de CO₂, resultando na inserção direta do dióxido de carbono na ligação C–M e fornecendo, após tratamento com uma solução aquosa ácida, o ácido carboxílico desejado. Do ponto de vista mecanístico, trata-se de um caso limite do “substrato primeiro, CO₂ depois”, no qual o centro metálico faz parte do reagente e não de um ciclo catalítico (FIGURA 1.6).²⁹ Embora extremamente eficiente e previsível, essa estratégia apresenta limitações óbvias em termos de sustentabilidade e compatibilidade funcional, devido ao uso estequiométrico de espécies altamente básicas e sensíveis

²⁸ (a) Yeung, C.S.; Dong, V.M. Beyond Aresta's Complex: Ni- and Pd-Catalyzed Organozinc Coupling with CO₂. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (25), 7826–7827. (b) Davies, J.; Janssen-Müller, D.; Zimin, D.P.; et al. Ni-Catalyzed Carboxylation of Aziridines en Route to β-Amino Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (13), 4949–4954.

²⁹ Peltzer, R.M.; Gauss, J.; Eisenstein, O.; Cascella, M. The Grignard Reaction—Unraveling a Chemical Puzzle. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (6), 2984–2994.

à umidade, além da formação inevitável de grandes quantidades de sais inorgânicos como subprodutos.³⁰

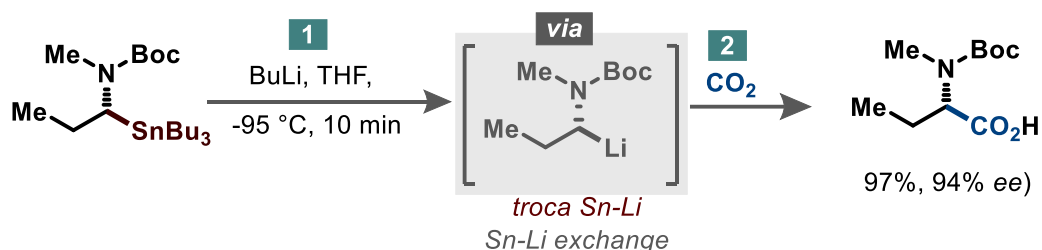


FIGURA 1.6. Carboxilação de carbânions gerados por troca Sn–Li para a síntese de α -aminoácidos.³¹

De forma independente, a reação de Kolbe–Schmitt constitui um exemplo clássico de carboxilação aromática dirigida por fenóxidos, na qual CO_2 é incorporado ao anel por formação de uma nova ligação C–C, sendo amplamente utilizado na síntese de salicilatos (FIGURA 1.7).³²

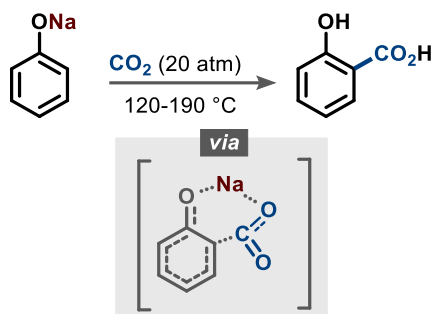


FIGURA 1.7. Reação de Kolbe–Schmitt

³⁰ (a) Valera Lauridsen, J.M.; Cho, S.Y.; Bae, H.Y.; Lee, J.W. CO_2 (De)Activation in Carboxylation Reactions: A Case Study Using Grignard Reagents and Nucleophilic Bases. *Organometallics* **2020**, 39 (9), 1652–7. (b) Dowson, G.R.M.; Dimitriou, I.; Owen, R.E.; et al. Kinetic and economic analysis of reactive capture of dilute carbon dioxide with Grignard reagents. *Faraday Discuss.* **2015**, 183 (0), 47–65

³¹ Chong, J.M.; Park, S.B. Enantiomerically enriched tert-BOC-protected α -aminoorganolithiums: preparation and configurational stability. *J. Org. Chem.* **2002**, 57 (8), 2220–2222

³² Kolbe, H. Ueber Synthese der Salicylsäure. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1860**, 113 (1), 125–127

Em paralelo às rotas clássicas, desenvolveram-se metodologias baseadas em elétrons como reagentes redox. Na **eletrocarboxilação**, a etapa chave de incorporação de CO₂ pode ser descrita, em termos mecanísticos, por dois regimes principais. No primeiro, o próprio CO₂ atua como aceitador primário de elétrons no cátodo, sofrendo redução monoelétrica para gerar o radical ânion CO₂^{•-} ($E^\circ \approx -2,2$ V vs. SCE em DMF) (FIGURA 1.8A). Essa espécie, eletronicamente ativada, pode ser capturada por substratos orgânicos adequados – por exemplo, radicais ou centros eletrofílicos gerados na interface eletrodo/solução – dando origem a intermediários carboxilados que, após etapas adicionais de transferência de elétrons e protonação, evoluem para o ácido carboxílico desejado. No segundo regime, CO₂ desempenha um papel mais sutil, atuando como agente de carboxilação transitória de intermediários nucleofílicos formados na primeira etapa de redução catódica. Nesses casos, espécies O- ou N-nucleofílicas (como alcóxidos, enolatos ou amidas ativadas) reagem rapidamente com CO₂ para formar carbonatos ou carbamatos intermediários, que “protegem” temporariamente o centro reativo (FIGURA 1.8B).³³

³³ (a) Zhang, K.; Liu, X.F.; Ren, W.M.; Lu, X.B.; Zhang, W.Z. Eletrocarboxylation Reactions Using CO₂ Both as Promoter and Carboxylative Reagent. *Chem. – A Eur. J.* **2023**, *29* (32), e202204073. (b) Matthessen, R.; Fransaer, J.; Binnemans, K.; De Vos, D.E. Electrocarboxylation: towards sustainable and efficient synthesis of valuable carboxylic acids. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10* (1), 2484–2500. (c) Mao, J.; Wang, Y.; Zhang, B.; et al. Advances in electrocarboxylation reactions with CO₂. *Green Carbon* **2024**, *2* (1), 45–56.

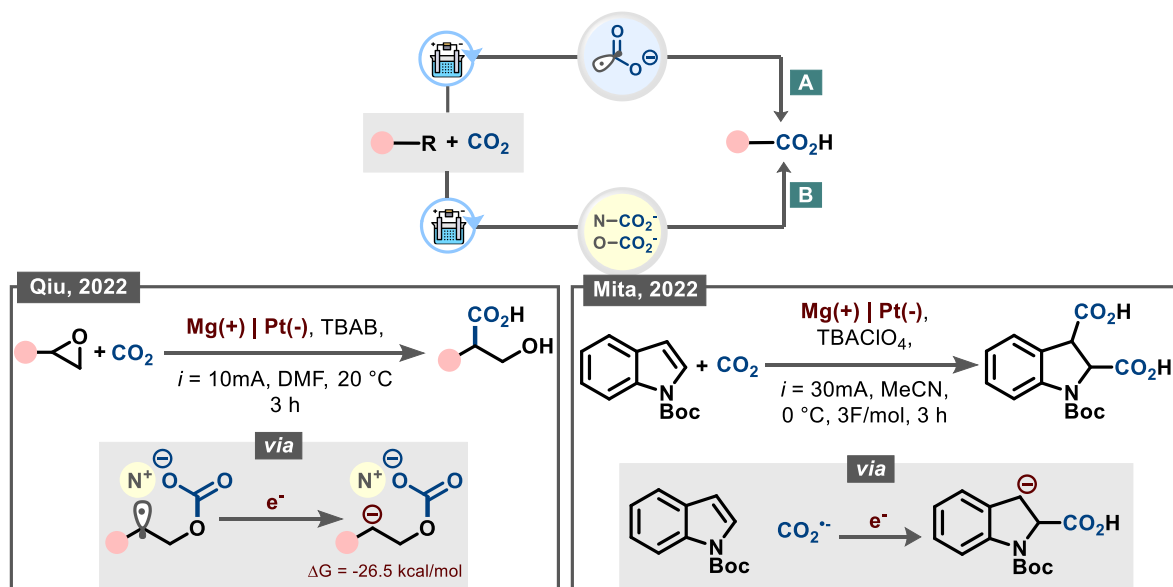


FIGURA 1.8. Mecanismos gerais de eletrocarboxilação com CO₂.³⁴

De forma complementar, **carboxilações fotoinduzidas** baseadas em fotocatalise redox exploram a capacidade de fotocatalisadores, incluindo complexos metálicos e fotocatalisadores orgânicos do tipo doador-aceptor (ver seção 1.2.2.2), de promover transferência de um único elétron sob luz visível, gerando radicais ou carbânions que reagem com CO₂.

Até a presente data, diferentes estratégias de catálise fotoredox visando a incorporação de CO₂ em moléculas orgânicas já foram relatadas e podem ser classificadas em dois grandes grupos:³⁵

- i) Formação de intermediários orgânicos de alta energia para fixação fotoquímica de CO₂: comumente ânions radicais e radicais. Sendo que em alguns casos, o

³⁴ (a) Wang, Y.; Tang, S.; Yang, G.; Qiu, Y. Electrocarboxylation of Aryl Epoxides with CO₂ for the Facile and Selective Synthesis of β -Hydroxy Acids. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2022**, *61* (38), e202207746. (b) You, Y.; Kanna, W.; Takano, H.; Mita, T. Electrochemical Dearomative Dicarboxylation of Heterocycles with Highly Negative Reduction Potentials. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144* (8), 3685–95

³⁵ Yeung, C.S. Photoredox Catalysis as a Strategy for CO₂ Incorporation: Direct Access to Carboxylic Acids from a Renewable Feedstock. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58* (17), 5492–5502

radical intermediário é convertido em uma espécie de aniônica através de um processo de *crossover* radical-polar redutivo (CRPR). Como resumido no FIGURA 1.9, podem ser distinguidos quatro mecanismos principais. No primeiro, a sinergia entre transferência de átomo de hidrogênio (HAT) e CRPR gera um carbânion que, em etapa subsequente, reage com CO₂ (FIGURA 1.9A).³⁶ Em um segundo cenário, CO₂ é incorporado em torno de ligações π por adição de um precursor radicalar (PR) à dupla ligação, seguida de CRPR e ataque nucleofílico ao CO₂ (FIGURA 1.9B).³⁷ Em um terceiro mecanismo, a redução da dupla ligação leva diretamente à formação de um ânion-radical, que então se carboxila duas vezes com CO₂, levando à formação de ácidos 1,2-dicarboxílicos (FIGURA 1.9C).³⁸ Por fim, também foram explorados substratos contendo grupos de saída com potenciais de redução compatíveis com a janela redox de fotocatalisadores fotoredox convencionais, permitindo a geração de carbânions ou ânions-radicais passíveis de carboxilação (FIGURA 1.9D).³⁹

³⁶ Meng, Q.Y.; Schirmer, T.E.; Berger, A.L.; Donabauer, K.; König, B. Photocarboxylation of Benzylic C-H Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (29), 11393–11397.

³⁷ Niu, Y.N.; Jin, X.H.; Liao, L.L.; et al. Visible-light-driven external-photocatalyst-free alkylative carboxylation of alkenes with CO₂. *Sci. China Chem.* **2021**, *64* (7), 1164–1169

³⁸ Ju, T.; Zhou, Y.-Q.; Cao, K.-G.; et al. Dicarboxylation of alkenes, allenes and (hetero)arenes with CO₂ via visible-light photoredox catalysis. *Nat. Catal.* **2021**, *4* (4), 304–311.

³⁹ Ran, C.K.; Niu, Y.N.; Song, L.; et al. Visible-Light Photoredox-Catalyzed Carboxylation of Activated C(sp³)-O Bonds with CO₂. *ACS Catal.* **2022**, *12* (1), 18–24.

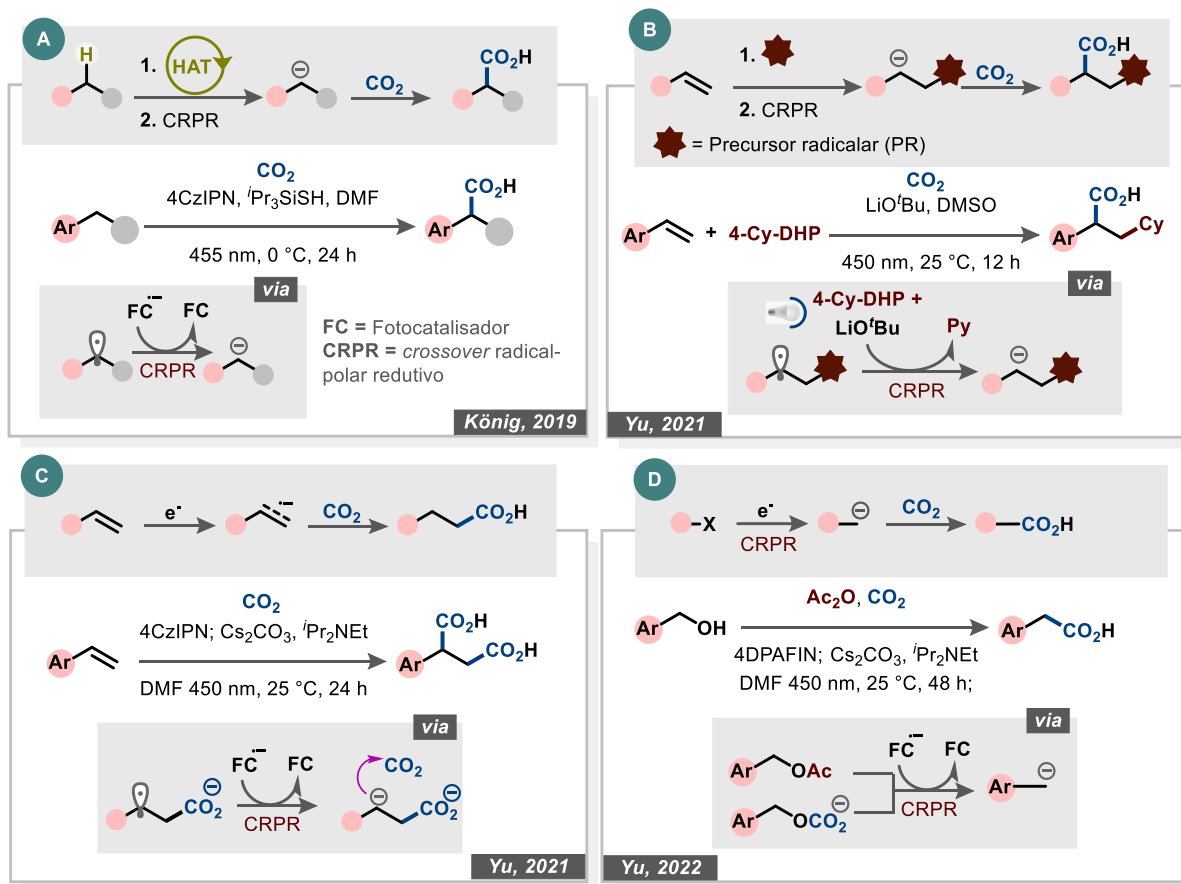


FIGURA 1.9. Mecanismos de carboxilação envolvendo a formação fotocatalítica de carbânions.

ii) Fotoativação do CO₂: via redução do CO₂ através da transferência de um único elétron para gerar o ânion do radical (CO₂^{•-}). Quando um elétron é transferido para o CO₂, ele se torna um ânion radical altamente reativo que pode se adicionar eficientemente a compostos insaturados (FIGURA 1.10).⁴⁰

⁴⁰ Song, L.; Wang, W.; Yue, J.P.; et al. Visible-light photocatalytic di- and hydro-carboxylation of unactivated alkenes with CO₂. *Nat. Catal.* **2022**, 5 (9), 832–838

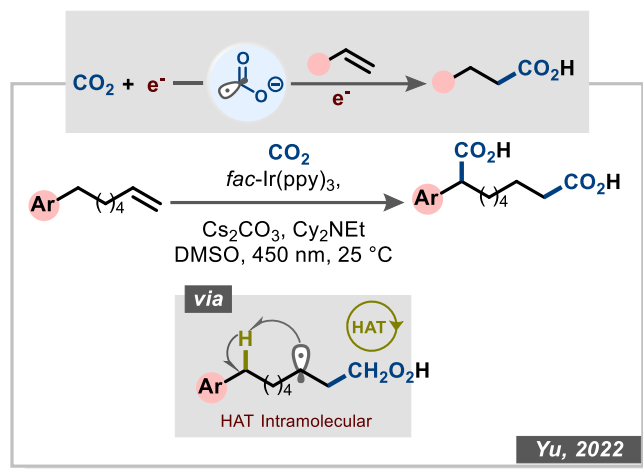


FIGURA 1.10. Mecanismos de carboxilação envolvendo a redução fotoinduzida de CO₂ para CO₂^{•-}.

1.1.3 - Panorama brasileiro de Captura, Utilização e Armazenamento de CO₂

Ao longo das últimas duas décadas, o Brasil vem se tornando um polo emergente de pesquisa distribuído ao longo de diferentes elos da cadeia de captura, utilização e armazenamento de CO₂ (CCUS). Esse avanço tem sido impulsionado pela consolidação de centros e redes cooperativas capazes de conectar fundamentos de reatividade e materiais a requisitos de processo e avaliação de impacto, criando um ecossistema que aproxima a pesquisa de fronteira das demandas de descarbonização.

Um marco dessa consolidação foi a criação, em 2015, do *Research Centre for Greenhouse Gas Innovation*, centro de pesquisa colaborativo estabelecido na Universidade de São Paulo (USP), com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e da empresa Shell. Esse centro articula projetos em gestão, transporte, armazenamento e uso do CO₂ e favorece uma visão integrada de CCUS.⁴¹ Em paralelo, iniciativas em rede ampliaram a capilaridade do tema, como

⁴¹ "Research Centre for Greenhouse Gas Innovation," Pode ser encontrado em: <https://sites.usp.br/rcgi/br/home/>.

o INCT CAPICUA, Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do CNPq com instituição-sede na Universidade Federal do Ceará, financiado com recursos do FNDCT e em parceria com CAPES e FAPESP, que agrega grupos de diferentes instituições em torno de captura por adsorção, desenvolvimento de materiais e rotas catalíticas e fotoquímicas de conversão de CO₂.⁴²

Na interface entre os conceitos de energia solar e intensificação de processos, o grupo liderado pela Prof. Lucia Helena Mascaro na UFSCar vem desenvolvendo dispositivos bifuncionais e plataformas fotoeletroquímicas que conectam simultaneamente a conversão de CO₂ e o tratamento de efluentes.⁴³ Em frentes que articulam o desenvolvimento de materiais, adsorventes e processos relacionados ao CO₂, destacam-se as contribuições da Prof. Liane M. Rossi no Instituto de Química da USP, dedicadas tanto à elaboração de redes metal-orgânicas e outros materiais para transporte e armazenamento de CO₂ quanto a processos catalíticos de conversão deste gás em combustíveis e produtos químicos de maior valor agregado.⁴⁴ No eixo de processos integrados e catálise aplicada à captura e conversão, destaca-se o grupo de pesquisa coordenado pelo Prof. Claudio J. A. Mota na UFRJ, que atua em colaboração com a startup CarbonAir Energy. A partir dessa parceria, a empresa lançou um módulo inovador de captura direta de CO₂ da atmosfera, desenvolvido inteiramente no Brasil.⁴⁵

No pilar de Utilização de Carbono, a pesquisa brasileira se caracteriza por uma diversidade de metodologias sofisticadas. No Brasil, essa agenda abrange desde

⁴² "INCT/CAPICUA – (Bio/Foto)Catálise, Adsorção e Intensificação de Processo para avançar na Captura e Utilização de CO₂," Pode ser encontrado em: <https://inctcapicua.gpsa.ufc.br/>.

⁴³ "Relatório de produção acadêmica da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) Departamento de Química (DQ)," Pode ser encontrado em: <https://web-01.ufscar.br/spdi/Scriptlattes/DQ-CCET/membro-9130022476352844.html>

⁴⁴ "Laboratory of Nanomaterials and Catalysis," Pode ser encontrado em: <https://www.lianerossi.org/>

⁴⁵ "Startup Da Coppe Lança Protótipo Nacional Para Captura Direta De CO₂ Da Atmosfera - Clube De Engenharia," pode ser encontrado em: https://portalclubedeengenharia.org.br/startup-da-coppe-lanca-prototipo-nacional-para-captura-direta-de-co2-da-atmosfera/?utm_source=chatgpt.com.

rotas associadas a combustíveis e commodities — como a hidrogenação de CO₂, a reação reversa de gás de água (RWGS) e a síntese de carbonatos cíclicos a partir de epóxidos, exploradas por grupos em catálise heterogênea e materiais⁴⁶ — até abordagens eletroquímicas voltadas à redução de CO₂, investigadas em laboratórios de eletrocatalise, foto e eletroquímica em instituições como UNIFESP, USP e Embrapa Instrumentação.⁴⁷

À luz desse panorama, em que o Brasil vem consolidando contribuições relevantes em diferentes frentes de CCUS, racionalizou-se que a combinação entre a valorização do CO₂ e ferramentas contemporâneas de síntese orgânica, em particular por meio de metodologias de utilização de CO₂ acopladas à fotocatalise de luz visível, poderia complementar o panorama nacional de CCUS com uma contribuição situada no domínio da síntese orgânica fina, baseada na formação de ligações C–C, as mais desafiadoras de serem construídas sob condições brandas.⁴⁸

Nesse contexto, este trabalho explora metodologias fotocatalíticas para a síntese de ácidos carboxílicos de alta complexidade estrutural, tanto em reações multicomponentes quanto em processos de dois componentes, nas quais o CO₂ atua

⁴⁶ (a) Aquino, A.S.; Bernard, F.L.; Vieira, M.O.; et al. A New Approach to CO₂ Capture and Conversion Using Imidazolium Based-Ionic Liquids as Sorbent and Catalyst. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25* (12), 2251–7. (b) Arpini, B.H.; Braga, A.H.; Borges, L.R.; et al. Tuning CO₂ Hydrogenation Selectivity by N-Doped Carbon Coating over Nickel Nanoparticles Supported on SiO₂. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2022**, *10* (7), 2331–42. (c) Mora Vargas, J.A.; Burtoloso, A.C.B. CO₂-Based Carbamate Synthesis Utilizing Reusable Polymer-Supported DBU. *ChemSusChem* **2023**, *16* (23), e202300936. (d) Tomazett, V.K.; Chacon, G.; Marin, G.; et al. Ionic liquid confined spaces controlled catalytic CO₂ cycloaddition of epoxides in BMIm.ZnCl₃ and its supported ionic liquid phases. *J. CO₂ Util.* **2023**, *69*, 102400. (e) Guimarães, M.M. Study of the catalytic conversion of CO₂ to CO by reverse water-gas shift reaction (RWGS) as a decarbonization alternative for the petroleum industry. *Tese.* **2024**.

⁴⁷ (a) Almeida, J.; Câmara, S.H.; Bertazzoli, R.; et al. Selective photoelectrocatalytic CO₂ reduction to ethanol using nanotubular oxides grown on metastable Ti-Cu alloy. *Chem. Eng. J.* **2023**, *477*, 147117. (b) Puppini, L.G.; da Silva, L.F.; Carmo, M.; Varela, H.; Lopes, O.F. Effect of the oxidation state and morphology of SnOx-based electrocatalysts on the CO₂ reduction reaction. *J. Mater. Res.* **2021**, *36* (20), 4240–4248. (c) Raja, S.; da Silva, G.T.S.T.; Reis, E.A.; et al. Perylenediimide-Incorporated Covalent Triazine Framework: A Highly Conductive Carbon Support for Copper Single-Atom Catalysts in Electrocatalytic CO₂ Conversion. *Energy & Fuels* **2023**, *37* (23), 19113–19123. (d) da Silva, G.T.S.T.; Nogueira, A.E.; Oliveira, J.A.; et al. Acidic surface niobium pentoxide is catalytic active for CO₂ photoreduction. *Appl. Catal. B Environ.* **2019**, *242*, 349–357.

⁴⁸ Schwan, J.; Christmann, M. Enabling strategies for step efficient syntheses. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (21), 7985–7995

como insumo renovável e agente de carboxilação de alto valor sintético. Espera-se, com isso, ampliar ainda mais o espectro das contribuições brasileiras à agenda global de utilização de CO₂, aproximando a química de CO₂ das fronteiras contemporâneas em fotocatalise de luz visível e no desenho de moléculas de alto valor agregado.

1.2 - Fotocatálise: Conceitos e Fundamentos

1.2.1 - Escopo e Visão Geral

Nas últimas décadas, a síntese orgânica tem sido continuamente desafiada a desenvolver métodos mais seletivos, eficientes e sustentáveis para a construção e a modificação de estruturas moleculares complexas. Nesse cenário, a necessidade de reduzir o uso de reagentes estequiométricos agressivos, minimizar resíduos e operar sob condições mais brandas impulsionou o surgimento e a consolidação de novas plataformas de ativação. Entre essas, têm se consolidado de forma particularmente proeminente a eletrocatalise, as tecnologias em fluxo contínuo e a fotocatalise mediada por luz visível, que passaram a ocupar papel central no desenho de transformações em síntese orgânica moderna.⁴⁹

Nesse contexto, a fotocatalise refere-se a processos químicos que dependem da luz como fonte de energia para ocorrer e que, de modo geral, empregam quantidades catalíticas de espécies capazes de absorver radiação. Esses fotocatalisadores — comumente complexos metálicos ou corantes orgânicos — acessam estados excitados após a absorção de fótons e, a partir deles, iniciam e modulam a reatividade por meio de processos bimoleculares.⁵⁰

O uso de luz para promover transformações orgânicas remonta ao início do século XX, quando Giacomo Ciamician, em colaboração com Paul Silber, demonstrou que a radiação na região do visível poderia induzir reações químicas em substratos orgânicos, antecipando de forma visionária o potencial da energia luminosa

⁴⁹ (a) Stephenson, C.R.J.; Yoon, T.P.; MacMillan, D.W.C. Visible light photocatalysis in organic chemistry. *Visible Light Photocatal.* **2017**. (b) Cambié, D.; Bottecchia, C.; Straathof, N.J.W.; Hessel, V.; Noël, T. Applications of Continuous-Flow Photochemistry in Organic Synthesis, Material Science, and Water Treatment. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 10276–102341. (c) Novaes, L.F.T.; Liu, J.; Shen, Y.; et al. Electrocatalysis as an enabling technology for organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50* (14), 7941

⁵⁰ Marzo, L.; Pagire, S.K.; Reiser, O.; König, B. Visible-Light Photocatalysis: Does It Make a Difference in Organic Synthesis? *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, *57* (32), 10034–10072

na síntese.⁵¹ Ao longo das décadas seguintes, consolidou-se a fotoquímica clássica baseada predominantemente em radiação ultravioleta, que se tornou uma disciplina madura e bem estabelecida.⁵² Apesar disso, para muitos químicos orgânicos, a aplicação prática dessas metodologias permaneceu associada a equipamentos especializados, procedimentos pouco triviais e dificuldades de controle e previsibilidade. Esse panorama começou a se transformar com o advento de fotocatalisadores e sensibilizadores ativados por luz visível, que permitiram transpor conceitos fotoquímicos para condições experimentais muito mais próximas da química térmica convencional, diferindo essencialmente na fonte de energia empregada.



A primeira vinheta representa uma reinterpretação ilustrada da fotografia original de Ciamician e Silber, publicada pelo Instituto de Química da Universidade de Bolonha (Itália), simbolizando os estudos pioneiros com luz solar. As vinhetas seguintes retratam o desenvolvimento da fotoquímica com radiação UV ao longo do século XX e as metodologias atuais baseadas em LEDs de luz visível. A imagem foi gerada com o auxílio da IA Sora

FIGURA 1.11. Representação ilustrativa da evolução da fotoquímica sintética

⁵¹ Ciamician, G. The Photochemistry of the Future. *Science*. **1912**, *36* (926), 385–394

⁵² Hoffmann, N. Photochemical Reactions as Key Steps in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (3), 1052–1103

Estudos pioneiros no final da década de 1970, baseados principalmente em complexos metálicos, demonstraram que transformações orgânicas podiam ser acionadas por luz visível sob condições brandas.⁵³ No entanto, esses avanços permaneceram pouco explorados até o final dos anos 2000, quando os trabalhos seminais dos grupos de MacMillan, Yoon, Stephenson e Akita reacenderam o interesse pelo tema e investigações sistemáticas passaram a revelar o amplo potencial da fotocatalise de luz visível em síntese orgânica.⁵⁴ Desde então, esse renascimento foi favorecido tanto por contribuições de diversos grupos quanto pelo desenvolvimento de fontes de luz mais acessíveis e eficientes, especialmente LEDs, que facilitaram a adoção prática dessas metodologias.⁵⁵ Atualmente, a fotocatalise ocupa posição central na síntese orgânica moderna, sustentada por uma diversidade crescente de fotocatalisadores organometálicos, orgânicos e heterogêneos capazes de mediar uma ampla gama de processos induzidos por luz visível (FIGURA 1.12).

⁵³ Teplý, F. Photoredox catalysis by [Ru(bpy)₃]²⁺ to trigger transformations of organic molecules. Organic synthesis using visible-light photocatalysis and its 20th century roots. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **2011**, *76* (7), 859–917

⁵⁴ (a) König, B. Photocatalysis in Organic Synthesis – Past, Present, and Future. *Eur. J. Org. Chem* **2017**, *2017* (15), 1979–1981. (b) Akita, M.; Ceroni, P.; Stephenson, C.R.J.; Masson, G. Progress in Photocatalysis for Organic Chemistry. *J. Org. Chem.* **2023**, *88* (10), 6281–6283. (c) Noël, T.; Pieber, B. Photocatalysis and photochemistry in organic synthesis. *Beilstein J. Org. Chem.* **2025**, *21* (1), 1645–1647.

⁵⁵ (a) Le, C.C.; Wismer, M.K.; Shi, Z.C.; et al. A General Small-Scale Reactor to Enable Standardization and Acceleration of Photocatalytic Reactions. *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3* (6), 647–653. (b) Visan, A.; Van Ommen, J.R.; Kreutzer, M.T.; Lammertink, R.G.H. Photocatalytic Reactor Design: Guidelines for Kinetic Investigation. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2019**, *58* (14), 5349–5357. (c) Slijepcevic, M.; Plazinic, M.; Bihelovic, F.; Vulovic, B. A Concave Mirror Photoreactor Design for Visible-Light Photocatalysis. *Eur. J. Org. Chem* **2025**, *28* (34), e202500568.

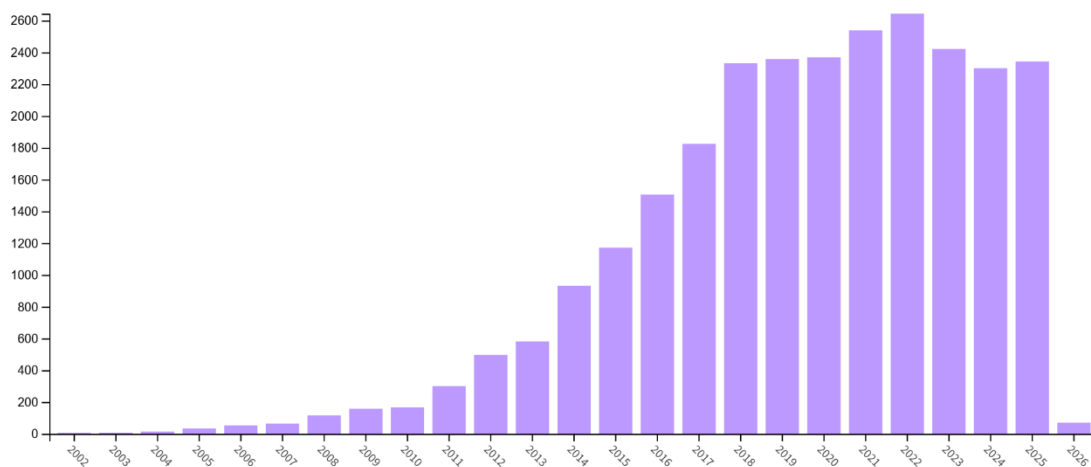


FIGURA 1.12. Evolução do número anual de artigos relacionados à fotocatalise por luz visível. Dados obtidos do Web of Science Core Collection usando a busca: “*visible light photocatalysis*” OR “*visible-light-driven*” OR “*photoredox catalysis*” OR “*visible-light photoredox*”:

1.2.2 - Princípios da Fotocatálise

A fotoquímica orgânica molecular é a área da ciência dedicada ao estudo das estruturas e dos processos dinâmicos que resultam da interação da luz com moléculas orgânicas. Esse campo pode ser convenientemente dividido em: **(i) fotoquímica de compostos orgânicos**, na qual a interação entre luz e moléculas orgânicas leva a transformações irreversíveis, como clivagens de ligação, isomerizações ou reações com outra molécula; e **(ii) fotofísica de compostos orgânicos**, que abrange transições radiativas, em que a molécula excitada emite luz e retorna ao estado fundamental, e transições não radiativas, em que parte ou toda a energia do fóton absorvido é dissipada como calor.⁵⁶

⁵⁶ (a) Turro, N.J.; Ramamurthy, V.; Scaiano, J.C. Principles of Molecular Photochemistry: An Introduction, *The MIT Press*, **2009**.
 (b) Evans, R.C.; Douglas, P.; Burrows, H.D. Applied Photochemistry, *Springer Netherlands*, **2013**.

Os possíveis processos fotofísicos são usualmente representados em um diagrama de Jablonski, ilustrado na FIGURA 1.13. Nessa perspectiva, tais processos têm início com a absorção de luz ($h\nu$), que promove um elétron do estado singlete fundamental (S_0) a estados singlete excitados de maior energia (S_{n+1}). A depender da energia da radiação incidente, diferentes estados singlete excitados podem ser populados, com variados níveis vibracionais. Contudo, em escala de picosegundos, esses estados relaxam rapidamente para o primeiro estado singlete excitado de menor energia e vibracionalmente equilibrado, S_1 , que passa então a governar o comportamento fotofísico da molécula.

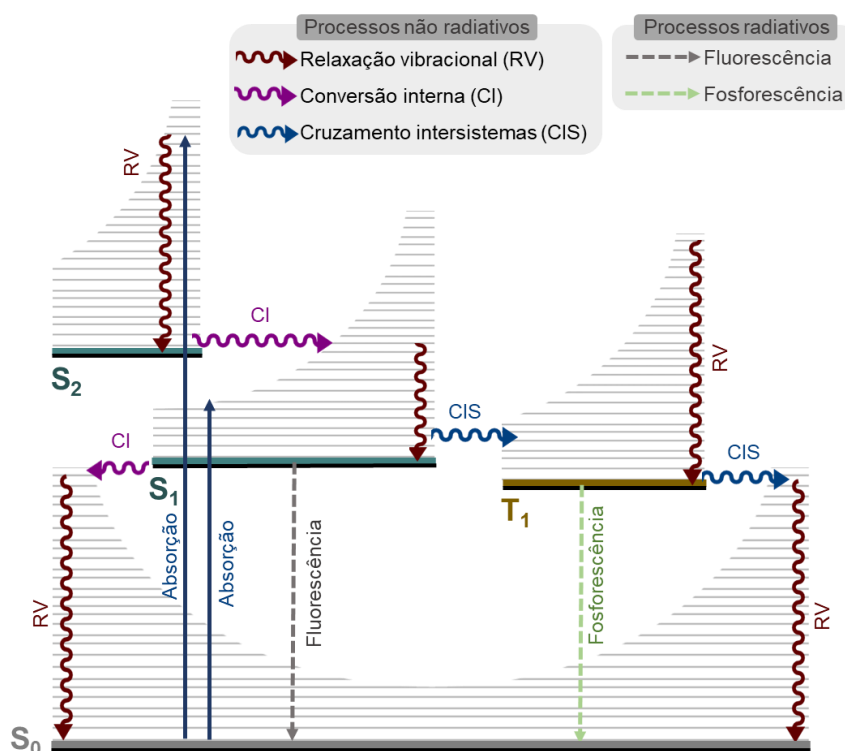


FIGURA 1.13. Representação esquemática dos principais processos fotofísicos em uma molécula orgânica. Adaptado da referência 57

A partir de S_1 , a molécula pode seguir distintos caminhos de desativação. Entre os processos radiativos, destaca-se a fluorescência, na qual o retorno a S_0

ocorre com emissão de luz. Já nas vias não radiativas, a energia absorvida é dissipada como calor, seja por conversão interna (CI), com S_1 decaindo diretamente para S_0 , seja por cruzamento intersistemas (CIS) que converte S_1 no primeiro estado tripleto excitado, T_1 . Este último processo envolve mudança na multiplicidade de spin e é, portanto, proibido por spin. Como a transição $T_1 \rightarrow S_0$ também é proibida por spin, o estado tripleto tende a apresentar tempos de vida mais longos, geralmente decaindo por fosforescência ou por processos não radiativos. Em função desses tempos de vida que se estendem da escala de nanossegundos até milissegundos, os estados excitados de S_1 e T_1 são, em geral, os principais responsáveis pela participação da molécula em processos fotoinduzidos bimoleculares, uma vez que apresentam tempos de vida suficientemente longos para sofrerem eventos de supressão por outras espécies presentes no meio reacional. No contexto da fotocatalise, esse mesmo cenário se aplica aos fotocatalisadores, cujos estados excitados singlete ou tripleto podem ser desativados por supressão envolvendo substratos, cocatalisadores ou doadores/aceptores de elétrons. Nessa perspectiva, é justamente a natureza desses processos bimoleculares (por exemplo, transferência de energia, transferência eletrônica, ou transferência de átomo) que determina o modo de ativação fotoinduzida explorado nas reações fotocatalíticas discutidas nas seções seguintes (FIGURA 1.14).⁵⁷

⁵⁷ V. Balzani, P. Ceroni, A. Juris, *Photochemistry and Photophysics: Concepts, Research, Applications*, Wiley-VCH, 2014.

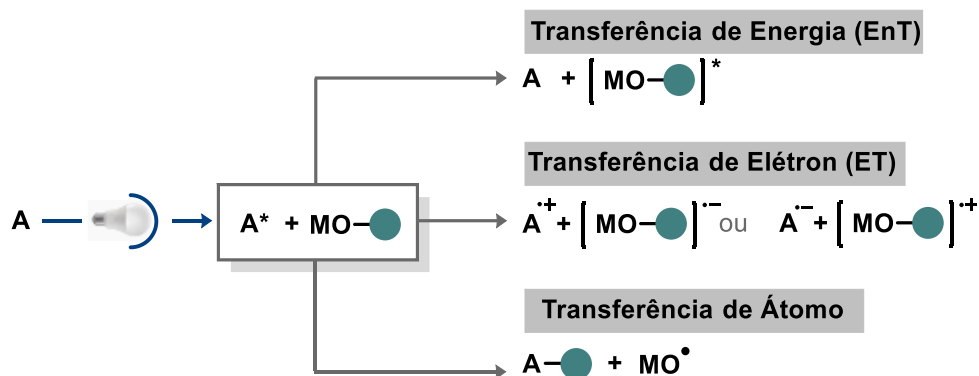


FIGURA 1.14. Panorama geral dos modos bimoleculares de interação no estado excitado

1.2.3 - Principais Processos Fotoinduzidos

1.2.3.1 - Processos de Transferência de Energia (EnT)

A transferência de energia (EnT) é entendida como um processo fotofísico no qual o estado excitado de uma espécie doadora (**D**) é desativado para um nível de energia mais baixo mediante a transferência dessa energia para uma espécie aceptora (**A**), que é promovida a um estado de maior energia, sem alteração da conectividade química de **D** ou **A**.⁵⁸ Nesse contexto, em sistemas fotocatalíticos, o fotossensibilizador desempenha o papel de doador, enquanto o substrato corresponde à espécie aceptora.



D = Doador **A** = Aceptor

ESQUEMA 1.1. Esquema simplificado de transferência de energia de um doador excitado (**D**) para um aceptor (**A**).

⁵⁸ Zhou, Q.Q.; Zou, Y.Q.; Lu, L.Q.; Xiao, W.J. Visible-Light-Induced Organic Photochemical Reactions through Energy-Transfer Pathways. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, *58* (6), 1586–1604.

A transferência de energia pode ocorrer tanto por mecanismos radiativos quanto não radiativos. Uma discussão detalhada de cada mecanismo está além do escopo desta introdução; portanto, serão apresentados apenas os conceitos fundamentais.

Transferência de energia por mecanismos radiativos

Neste caso, a transferência de energia ocorre por um mecanismo de emissão-absorção, onde o fotocatalisador, após ser excitado, emite um fóton que é subsequentemente absorvido pelo substrato (FIGURA 1.15). Embora esse caminho seja conceitualmente simples, ele envolve a emissão de luz e, em muitos contextos sintéticos, é menos eficiente ou menos controlável do que os mecanismos não radiativos.^{56a}

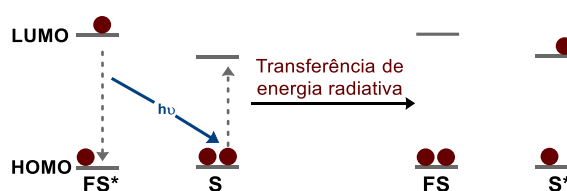


FIGURA 1.15. Representação geral da transferência de energia radiativa do fotossensibilizador excitado (**FS***) para o substrato.

Transferência de energia por mecanismos não radiativos

Em contraste com os mecanismos radiativos, a transferência de energia não radiativa ocorre sem emissão intermediária de fóton e é particularmente relevante em fotocatalise homogênea. De forma geral, podem ser distinguidos dois regimes principais:

Transferência coulômbica ou de energia por ressonância de Förster (FRET): A FRET baseia-se em acoplamento dipolo-dipolo de longo alcance entre doador e aceptor, exigindo sobreposição espectral entre a emissão do doador e a absorção do aceptor, mas não requer contato molecular direto. A energia é transferida de forma coerente

por interação eletrostática (coulômbica), com forte dependência da distância intermolecular e, tipicamente, esse regime está mais associado a estados excitados singlete (FIGURA 1.16). Esse mecanismo encontrou diversas aplicações fora da catálise, visando a medição de interações moleculares, a dinâmica de dobramento de proteínas, a cinética de reações e aplicações de marcação fluorescente e bioimagem, nas quais biomoléculas são marcadas com sondas fluorescentes para obtenção de imagens de células e tecidos.⁵⁹

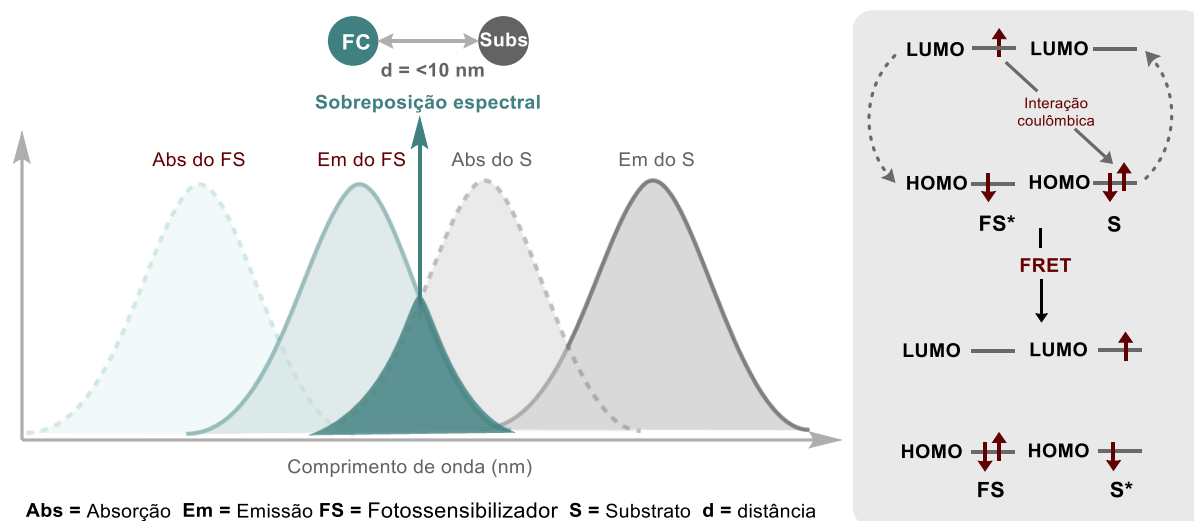


FIGURA 1.16. Sobreposição espectral e mecanismo eletrônico da transferência de energia por ressonância de Förster.

Transferência de energia de Dexter (DET): A transferência de energia de Dexter ocorre por um mecanismo de troca concertada de dois elétrons entre doador e acceptor, que exige sobreposição efetiva de orbitais e, portanto, proximidade curta

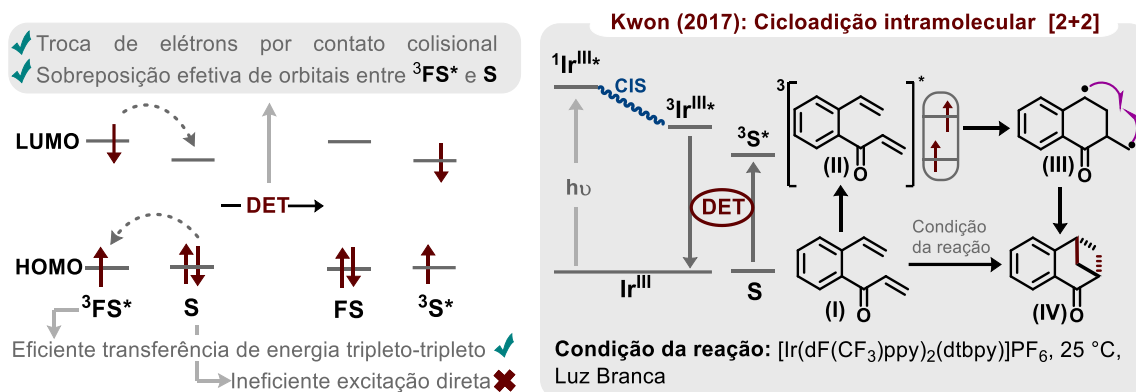
⁵⁹ (a) Förster, T. Zwischenmolekulare Energiewanderung und Fluoreszenz. *Ann. Phys.* **1948**, 437 (1–2), 55–75. (b) Kaur, A.; Kaur, P.; Ahuja, S. Förster resonance energy transfer (FRET) and applications thereof. *Anal. Methods* **2020**, 12 (46), 5532–5550. (c) Strieth-Kalthoff, F.; James, M.J.; Teders, M.; Pitzer, L.; Glorius, F. Energy transfer catalysis mediated by visible light: principles, applications, directions. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47 (19), 7190–7202.

(contato colisional). Esse regime é particularmente relevante na fotocatalise orgânica, onde a DET opera predominantemente como transferência de energia triplete–tripleto (*triplet-triplet energy transfer*, TTE_nT). Nesses casos, a viabilidade do processo depende também do critério energético, sendo favorecida quando a energia de tripleto do fotossensibilizador é igual ou superior à do substrato.⁶⁰ Após a absorção de luz visível, o fotossensibilizador é promovido ao estado excitado singlete e, em seguida, sofre cruzamento intersistemas (CIS) para o estado tripleto, que deve apresentar tempo de vida suficientemente longo para permitir um encontro bimolecular com o substrato. Em solução, a difusão leva à formação transitória de um *complexo de encontro*, no qual ocorre a troca simultânea de um elétron do doador excitado para o LUMO do acceptor e de outro do HOMO do acceptor para o doador. Como resultado, a multiplicidade de spin e a energia do estado excitado são “transportadas” para o substrato, gerando o seu estado tripleto excitado, enquanto o fotocatalisador é regenerado no estado fundamental (ESQUEMA 1.2).⁶¹ Um exemplo representativo do mecanismo DET é apresentado no ESQUEMA 1.2, no qual a irradiação da dienona I na presença de [Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ (1,0 mol%) leva à formação do respectivo ciclobutano **IV** em 93% de rendimento químico.⁶²

⁶⁰ Strieth-Kalthoff, F.; James, M.J.; Teders, M.; Pitzer, L.; Glorius, F. Energy transfer catalysis mediated by visible light: principles, applications, directions. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (19), 7190–7202.

⁶¹ Strieth-Kalthoff, F.; Glorius, F. Triplet Energy Transfer Photocatalysis: Unlocking the Next Level. *Chem* **2020**, *6* (8), 1888–1903

⁶² Zhao, J.; Brosmer, J.L.; Tang, Q.; et al. Intramolecular Crossed [2+2] Photocycloaddition through Visible Light-Induced Energy Transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (29), 9807–9810



ESQUEMA 1.2. Representação esquemática do mecanismo de transferência de energia de Dexter e um exemplo de fotocicloadição via DET.

1.2.3.2 - Processos de Transferência Fotoinduzida de Elétron (PET)

A transferência fotoinduzida de elétron (photoinduced electron transfer, PET) é um termo empregado para descrever a transferência de um elétron entre uma espécie fotoexcitada e uma espécie em estado fundamental.⁶³ Nas últimas duas décadas, esse mecanismo consolidou-se como um dos temas centrais (*hot topic*) da fotocatalise e da síntese orgânica em virtude da possibilidade de gerar, de forma controlada e sob condições suaves, espécies radiculares a partir da excitação de um fotocatalisador com luz visível, permitindo a construção de moléculas mais complexas em etapas únicas que seriam inacessíveis por rotas sintéticas convencionais.

No contexto desta tese, a PET assume papel central, pois todos os projetos aqui desenvolvidos exploram, de forma direta, sequências reacionais iniciadas por transferência fotoinduzida de elétron. Assim, torna-se necessário apresentar em maior detalhe os fundamentos fotofísicos e termodinâmicos mais relevantes dos processos de PET. A discussão apresentada nesta seção fundamenta-

⁶³ (a) Kavarnos, G.J. *Fundamental Concepts of Photoinduced Electron Transfer*, Springer, Berlin, Heidelberg, **1990**. (b) Fox, M.A. *Photoinduced Electron Transfer. Photochem. Photobiol.* **1990**, 52 (3), 617–627

se nos artigos de revisão *Organic Photoredox Catalysis*⁶⁴ e *Mechanistic Studies in Photocatalysis*,⁶⁵ os quais reúnem e organizam de forma sistemática os conceitos centrais associados aos processos de transferência fotoinduzida de elétron. Esses trabalhos, por sua vez, se apoiam nos livros pioneiros *Principles of Molecular Photochemistry*^{56a} e *Photochemistry and photophysics: concepts, research, applications*.⁵⁷

Aspectos Fotofísicos em Processos PET

Em transformações fotocatalíticas promovidas por luz, o primeiro passo indispensável é a absorção de um fóton pelo fotocatalisador (FC), gerando seu estado excitado de alta energia (FC*), a partir do qual se tornam acessíveis processos redox e reacionais que não ocorreriam no estado fundamental. Entre os parâmetros fotofísicos que descrevem esse comportamento, destaca-se o **comprimento de onda de máxima absorção** (λ_{abs}^{max}), definido como o comprimento de onda em que o fotocatalisador apresenta absorção máxima em seu espectro. Esse parâmetro orienta a escolha da fonte de irradiação. Em termos experimentais, é suficiente que exista sobreposição entre a banda de absorção do fotocatalisador e a emissão da lâmpada para que a excitação seja eficiente, e, em geral, privilegia-se a região de maior comprimento de onda do espectro de absorção, o que aumenta a eficiência energética global do sistema e reduz a excitação indesejada de outros componentes da mistura reacional por fótons mais energéticos. Contudo, apesar das vantagens do uso de luz visível, é importante lembrar que comprimentos de onda mais longos correspondem a fótons menos energéticos. Conseqüentemente, quanto maior o comprimento de onda de absorção, menor será a energia dos estados excitados singlete e tripleto gerados a partir dessa excitação.

⁶⁴ Romero, N.A.; Nicewicz, D.A. *Organic Photoredox Catalysis*. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 10075–10166

⁶⁵ Buzzetti, L.; Crisenza, G.E.M.; Melchiorre, P. *Mechanistic Studies in Photocatalysis*. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2019**, *58* (12), 3730–3747

Outro parâmetro particularmente relevante é o **tempo de vida de fluorescência (τ_f)**. Ele permite avaliar se o primeiro estado singlete excitado (S_1) pode participar de maneira eficiente em processos PET. Sob a suposição de que as vias de desativação não radiativas são significativamente mais lentas que a emissão de fótons, τ_f é uma boa aproximação para o tempo de vida de S_1 . Para muitos compostos orgânicos, τ_f situa-se tipicamente na faixa de 2–20 ns e, de forma prática, valores inferiores a 1 ns raramente são compatíveis com PET a partir do estado singlete, pois a desativação do estado excitado ocorre em escala de tempo comparável à difusão. Em termos gerais, tempos de vida de fluorescência mais longos aumentam a probabilidade de encontro entre o estado excitado e um supressor, favorecendo a ocorrência de PET.

Por outro lado, a eficiência de eventos específicos que ocorrem após a absorção é descrita como rendimento quântico. Entre eles, o **rendimento quântico de fluorescência (Φ_f)** indica a fração de espécies no estado singlete excitado que retornam ao estado fundamental por emissão de luz, refletindo a importância relativa da desativação radiativa em comparação às vias não radiativas. De forma complementar, o **rendimento quântico de cruzamento intersistema (Φ_{cis})** quantifica a proporção de moléculas que, após a excitação, são transferidas de S_1 para T_1 , determinando quão eficientemente o estado tripleto é populado e, conseqüentemente, a sua relevância como estado excitado ativo em processos de transferência fotoinduzida de elétron (PET). Por fim, o **rendimento quântico de reação (Φ)** corresponde à razão entre o número de moléculas de produto formadas e o número de fótons absorvidos e, assim, fornece uma medida global da eficiência fotoquímica de um processo.

Aspectos Termodinâmicos dos Processos PET

Considerando um processo reversível de transferência fotoinduzida de elétron entre um fotocatalisador (**FC**) e um substrato (**S**), a variação de energia livre de Gibbs associada ao evento de transferência de um elétron (ΔG_{PET}) pode ser

expressa em termos dos potenciais redox do par fotocatalisador–substrato. Quando a PET envolve a redução do fotocatalisador excitado ($FC^* \rightarrow FC^{\cdot-}$) concomitante à oxidação do substrato ($S \rightarrow S^+$), a variação de energia livre é dada por:

$$\Delta G_{PET} = -F(E_{red}^*(FC^*/FC^{\cdot-}) - E_{ox}(S^+/S))$$

enquanto, no caso em que FC^* atua como doador de elétron ($FC^* \rightarrow FC^{\cdot+}$) e o substrato é reduzido ($S \rightarrow S^{\cdot-}$), obtém-se:

$$\Delta G_{PET} = -F(E_{red}(S/S^{\cdot-}) - E_{ox}^*(FC^{\cdot+}/FC^*)).$$

Nessas expressões, F é a constante de Faraday E_{ox} e E_{red} são os potenciais de oxidação e redução de estado fundamental, determinados experimentalmente por voltametria cíclica, e E_{ox}^* e E_{red}^* correspondem aos potenciais de oxidação e redução em estado excitado.

Os potenciais de estado excitado podem ser estimados, em primeira aproximação, combinando-se os potenciais de estado fundamental com a energia do estado excitado $E_{0,0}$, de acordo com relações do tipo Rehm–Weller, nas quais se desconsideram diferenças entrópicas entre os estados fundamental e excitado e interações coulômbicas entre as espécies carregadas. Assim, para um dado fotocatalisador o potencial de oxidação e redução estariam determinados pelas seguintes equações:

$$E_{ox}^*(FC^{\cdot+}/FC^*) \approx E_{ox}(FC^{\cdot+}/FC) - E_{0,0} \quad \text{e} \quad E_{red}^*(FC^*/FC^{\cdot-}) \approx E_{red}(FC/FC^{\cdot-}) + E_{0,0}$$

Dessa forma, a combinação de dados espectroscópicos (que fornecem $E_{0,0}$) e eletroquímicos (que fornecem E_{red} e E_{ox}) permite estimar os potenciais redox em estado excitado e, conseqüentemente, avaliar a acessibilidade termodinâmica de processos PET para um determinado par fotocatalisador ou substrato.

A **energia do estado excitado** ($E_{0,0}$) corresponde à transição 0-0 entre os níveis vibracionais de menor energia do estado excitado S_1 ou T_1 e do estado

fundamental S_0 , sendo, em geral, obtida por métodos espectroscópicos. Quando o espectro apresenta estrutura vibracional bem resolvida, $E_{0,0}$ pode ser associado à energia de um nível vibracional específico v_n comum a S_0 e S_1 . Na ausência de estrutura vibracional, $E_{0,0}$ é usualmente estimada a partir do perfil de absorção, de forma aproximada, por diferentes critérios: (i) a partir da posição da cauda de maior comprimento de onda da banda de absorção (λ_{tail}) (FIGURA 1.17a); (ii) a partir do valor de λ no ponto de interseção entre a curva de absorção e a tangente traçada na região de baixa intensidade (por exemplo, em torno de $E_{0,0} \approx 10\% E_{max}$ (FIGURA 1.17b); ou (iii) a partir do valor de λ no ponto de interseção entre os espectros normalizados de absorção e emissão da espécie (FIGURA 1.17c). Adicionalmente, (iv) métodos computacionais também podem ser empregados para estimar $E_{0,0}$. A conversão entre o comprimento de onda associado a essas bandas e a energia $E_{0,0}$ é feita pela relação habitual entre energia e radiação eletromagnética (equação de Bohr [$E(\text{eV}) = hc/\lambda$]), permitindo expressar $E_{0,0}$ em elétron-volt (eV) e combiná-la diretamente com potenciais eletroquímicos medidos em volts na estimativa dos potenciais redox de estado excitado. Para o estado tripleto T_1 , a determinação de $E_{0,0}$ é mais desafiadora e, em geral, é feita a partir do máximo de fosforescência registrado em condições criogênicas, nas quais essa via de desativação se torna predominante e o espectro apresenta estrutura suficiente para a atribuição do nível 0–0.

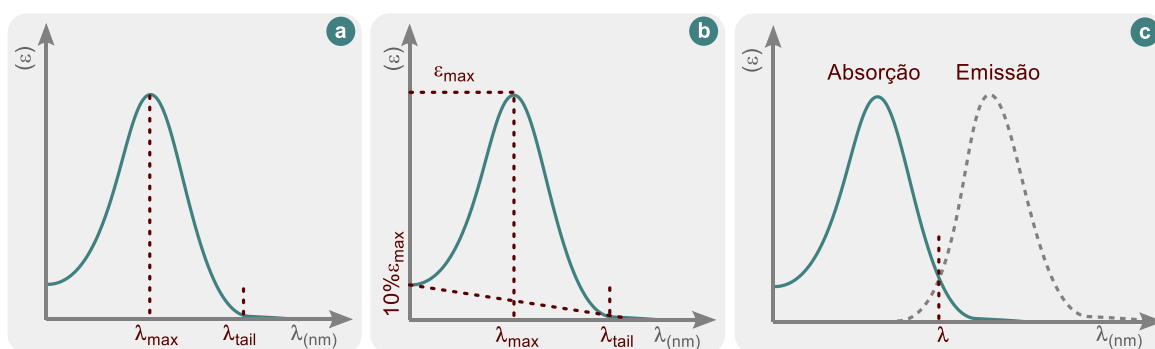


FIGURA 1.17. Representação gráfica das regiões espectrais utilizadas na estimativa de $E_{0,0}$

Todas essas propriedades fotofísicas e eletroquímicas — $(\lambda \frac{max}{abs})$, τ_f , Φ_f , Φ_{CIS} , $E_{0,0}^{S1}$, $E_{0,0}^{T1}$, E_{red} , E_{ox} — dos principais fotocatalisadores empregados em fotocatalise encontram-se tabelados no review *Organic Photoredox Catalysis*,⁶⁴ o qual serve como referência prática para a seleção e o desenho racional de novos sistemas fotocatalíticos.

Do ponto de vista cinético, a eficiência dos processos de transferência fotoinduzida de elétron (PET) depende de quão rapidamente o estado excitado do fotocatalisador é suprimido por espécies presentes no meio reacional. Essa supressão é usualmente investigada por meio do experimento de Stern–Volmer, no qual se monitora a variação do tempo de vida (τ) ou da intensidade de emissão do estado excitado do fotocatalisador (FC*) em função da concentração de um supressor [Q]. Para um único supressor e regime dinâmico, a relação entre o tempo de vida na ausência (τ^0) e na presença de [Q] é descrita pela equação de Stern-Volmer:

$$\frac{\tau^0}{\tau} = 1 + \tau^0 * k_q * (Q)$$

em que k_q é a constante bimolecular de supressão. A inclinação da reta obtida no gráfico de τ^0/τ em função de [Q], usualmente denotada por $k_{SV} = \tau^0 * k_q$, fornece, portanto, uma medida direta da eficiência cinética com que uma determinada espécie suprime o estado excitado do fotocatalisador e permite identificar quais componentes da mistura reacional desempenham papel predominante na desativação de FC* (FIGURA 1.18).

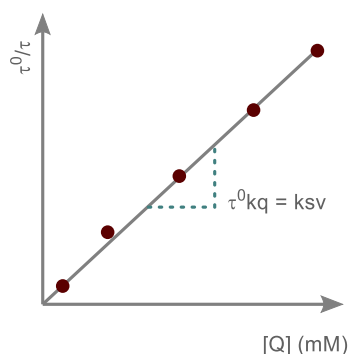


FIGURA 1.18. Gráfico representativo de Stern–Volmer

Esquemas Mecanísticos da Catálise Fotoredox

A transferência de um elétron (*Single Electron Transfer*, SET), corresponde a um processo redox bimolecular entre uma espécie doadora e uma espécie aceptor de elétrons. De forma simplificada, conforme esquematizado na FIGURA 1.19, a oxidação do doador pode ser representada por $D \rightarrow D^{+\bullet}$, enquanto a redução do aceptor é descrita por $A \rightarrow A^{\bullet-}$. O processo inverso a uma etapa de SET é conhecido como transferência de elétron de retorno (*Back Electron Transfer*, BET) e consiste na recombinação eletrônica entre as espécies carregadas, restabelecendo o doador D e o aceptor A em seus respectivos estados fundamentais.



FIGURA 1.19. Representação esquemática de processos de SET e BET

O processo de transferência fotoinduzida de elétrons tem início com a fotoexcitação do catalisador fotoredox. Em muitos sistemas, a transferência de elétron com o catalisador em estado fundamental (FC) é globalmente endergônica. Entretanto, a promoção eletrônica associada à excitação ($[FC] \rightarrow [FC]^*$), com população do LUMO e formação de uma vacância no HOMO, altera significativamente a janela redox do sistema. Em termos de orbitais moleculares, esse estado excitado

pode ser descrito, em primeira aproximação, como um estado aberto (*open-shell*) contendo dois orbitais ocupados por um único elétron (*singly occupied molecular orbitals*, SOMOs), derivados do HOMO e do LUMO do estado fundamental (FIGURA 1.20). O estado excitado $[FC]^*$ passa a ser, ao mesmo tempo, um agente oxidante mais forte e um agente redutor mais forte do que o catalisador em seu estado fundamental, tornando acessíveis processos de SET que seriam inviáveis na ausência de luz. A supressão pode ocorrer por transferência de elétron: na presença de um doador adequado, o catalisador pode atuar como fotooxidante em estado excitado e recebe um elétron, resultando na formação do catalisador reduzido (FC^-) e do doador oxidado (D^{+}). De modo semelhante, na presença de um aceptor apropriado, o catalisador pode atuar como fotoredutor em estado excitado, doando um elétron para formar o catalisador oxidado (FC^{+}) e o aceptor reduzido (A^-).⁶⁶

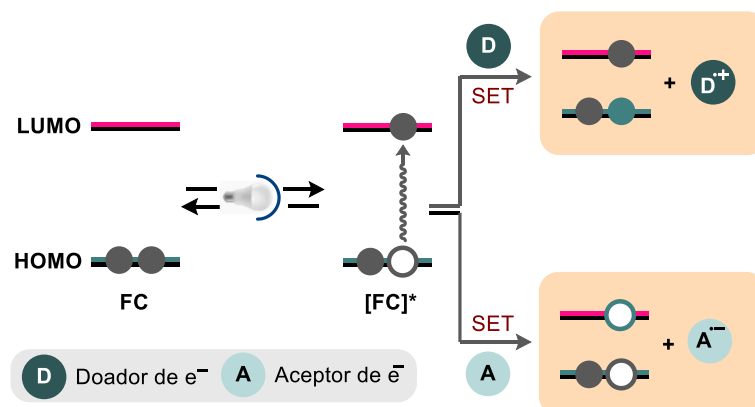


FIGURA 1.20. Diagrama geral da transferência fotoinduzida de elétrons via SET

A supressão do estado excitado por transferência de elétron pode seguir dois regimes mecanísticos clássicos, definidos pela direção do fluxo eletrônico em relação ao FC (FIGURA 1.21). Em um **ciclo de supressão oxidativa**, o estado excitado do catalisador doa um elétron para o substrato ou para um oxidante presente na mistura reacional, gerando a espécie oxidada FC^{+} . Já em um **ciclo de supressão**

⁶⁶ Akita, M. Dawn of photoredox catalysis. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* **2025**, *101* (5), 274

redutiva, FC atua como acceptor de elétron, sendo reduzido por um substrato ou por um agente redutor externo e originando $FC^{\cdot-}$. Em ambos os casos, o passo de turnover catalítico corresponde ao retorno de $FC^{\cdot+}$ ou $FC^{\cdot-}$ ao estado fundamental eletronicamente neutro, mediante um passo redox complementar. Esse reequilíbrio pode ser promovido pelo próprio substrato, por um reagente redox-ativo externo ou por um intermediário gerado ao longo do ciclo catalítico.

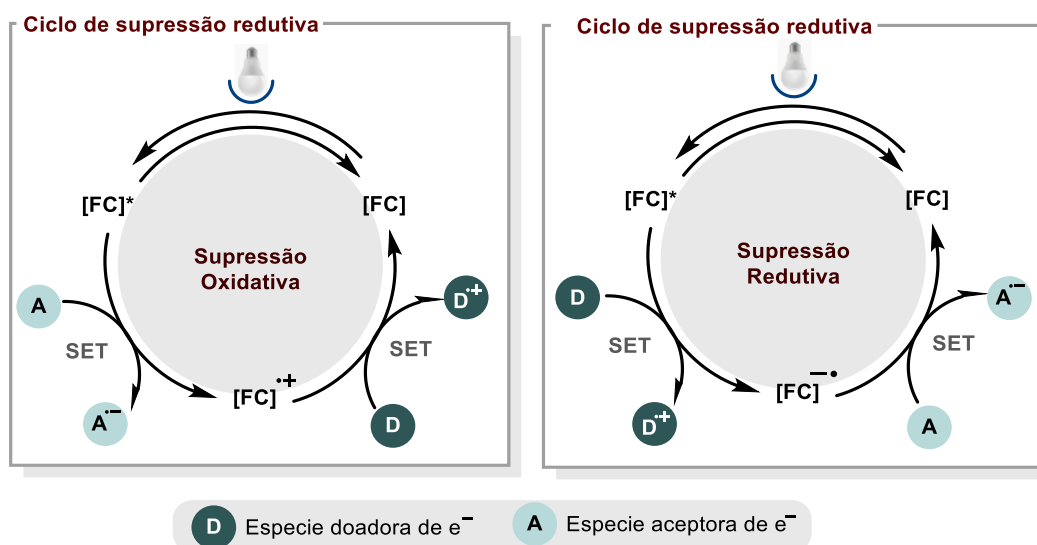


FIGURA 1.21. Vias de transferência fotoinduzida de elétrons: ciclos de supressão oxidativa e redutiva

Os ciclos de PET também podem ser classificados segundo o desfecho redox global da reação. Em reações **globalmente oxidantes**, é necessário um oxidante externo, seja na própria etapa de supressão do FC, seja por uma oxidação de retorno após uma supressão redutiva. De forma análoga, em reações **globalmente redutoras**, adiciona-se um agente redutor externo, que pode atuar diretamente na supressão ou em uma etapa posterior de redução de retorno após uma supressão oxidativa. Por fim, em processos **globalmente redox-neutros** não se empregam oxidantes nem redutores externos, pois um intermediário gerado *in situ* é responsável pela regeneração do fotocatalisador. Nesses casos, o balanço redox ao longo do ciclo

permanece neutro, embora múltiplos caminhos de SET e BET possam estar envolvidos na sequência de eventos representada esquematicamente na figura.⁶⁷

Classes de fotocatalisadores usados em PET

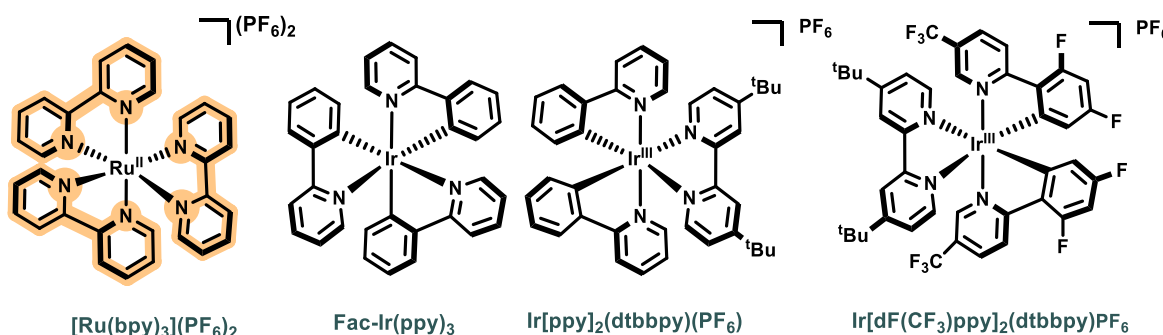
A transferência fotoinduzida de elétron pode ter origem em diferentes tipos de estados eletrônicos, a depender da natureza do fotocatalisador. O processo pode ocorrer a partir de estados excitados singlete ou tripleto, bem como de estados de transferência de carga, como aqueles de transferência de carga metal–ligante (*metal-to-ligand charge transfer*, MLCT). Do ponto de vista estrutural, os fotocatalisadores empregados em fotocatalise de luz visível abrangem, de forma geral, complexos de metais de transição e fotocatalisadores orgânicos. Em virtude da grande variedade de sistemas já descritos na literatura, a discussão que se segue será limitada aos fotocatalisadores utilizados neste trabalho, a saber, o complexo $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ e derivados de 4CzIPN, que serão examinados em maior detalhe nas subseções seguintes.

Fotocatalisadores baseados em metais de transição

Complexos polipiridínicos de metais de transição desempenharam um papel central tanto em ciência de materiais quanto em fotocatalise. Em particular, complexos Rutênio e Irídio, que apresentam bandas de absorção na região do visível associadas a transições de transferência de carga, têm sido extensivamente investigados sob os pontos de vista fotofísico e fotoquímico, bem como aplicados em uma ampla gama de transformações sintéticas (TABELA 1.1). Entre esses sistemas, destaca-se o complexo tris(2,2'-bipiridina)rutênio(II), $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{+2}$, que será adotado aqui como fotocatalisador representativo dessa classe.

⁶⁷ Cauwenbergh, R.; Das, S. Photocatalysis: A Green Tool for Redox Reactions. *Synlett* **2022**, 33 (02), 129–149

TABELA 1.1. Fotocatalisadores selecionados baseados em Rutênio e Irídio e suas principais propriedades fotofísicas



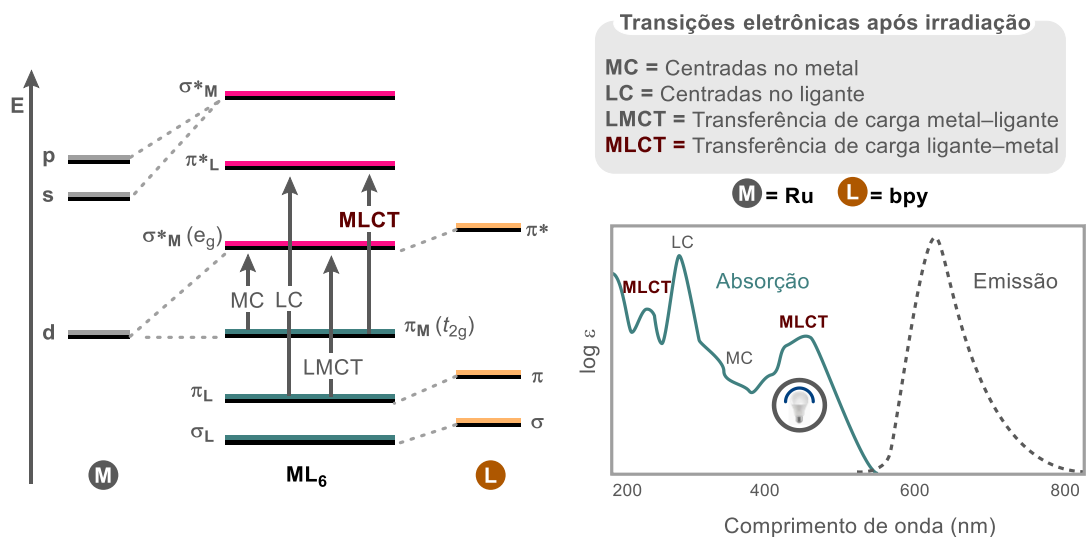
Fotocatalisador	λ (Max. Abs.) (nm)	λ (Max. Em) (nm)	τ (ns)	E (FC/FC ⁺) (V)	E (FC ⁺ /FC ⁺) (V)	E (FC ⁺ /FC) (V)	E (FC ⁺ /FC ⁺) (V)
[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂	454	639	1100	-1,33	+0,77	+1,29	-0,81
Fac-Ir(ppy) ₃	375	494	1900	-2,19	+0,31	+0,77	-1,73
Ir[ppy] ₂ (dtbbpy)(PF ₆)	-----	581	557	-1,51	0,66	+1,21	-0,96
Ir[dF(CF ₃)ppy] ₂ (dtbbpy)PF ₆	380	470	2300	-1,37	+1,21	+1,69	-0,89

τ (ns) = tempo de vida do estado excitado Potenciais em V vs SCE

Do ponto de vista fotofísico, a absorção de luz visível por [Ru(bpy)₃]⁺² promove um elétron de um orbital metálico centrado em Ru(II) (conjunto t_{2g}) para um orbital π^* localizado no ligante bipyridina, caracterizando uma transição de transferência de carga metal–ligante (MLCT). O estado inicialmente gerado é um estado excitado singlete de ¹MLCT, que sofre um cruzamento intersistema muito rápida para o correspondente estado tripleto ³MLCT, o qual constitui o verdadeiro estado fotoativo em fotocatalise. Essa elevada eficiência de conversão intersistema decorre, em grande medida, do forte efeito de átomo pesado associado ao centro de Ru(II), que intensifica o acoplamento spin–órbita e favorece a população do estado tripleto. Esse estado tripleto apresenta tempo de vida na escala de centenas de nanossegundos (\approx 1100 ns em MeCN para [Ru(bpy)₃]⁺²), suficiente para que ocorram processos bimoleculares de supressão por transferência de um elétron com substratos ou co-reagentes antes da desativação radiativa ou não radiativa. As

principais propriedades fotofísicas desse fotocatalisador estão resumidas na TABELA 1.1.⁶⁸

a | Diagrama simplificado das transições eletrônicas de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{+2}$



b | Eventos de cruzamento intersistema (CIS) do estado fundamental para o estado excitado tripleto

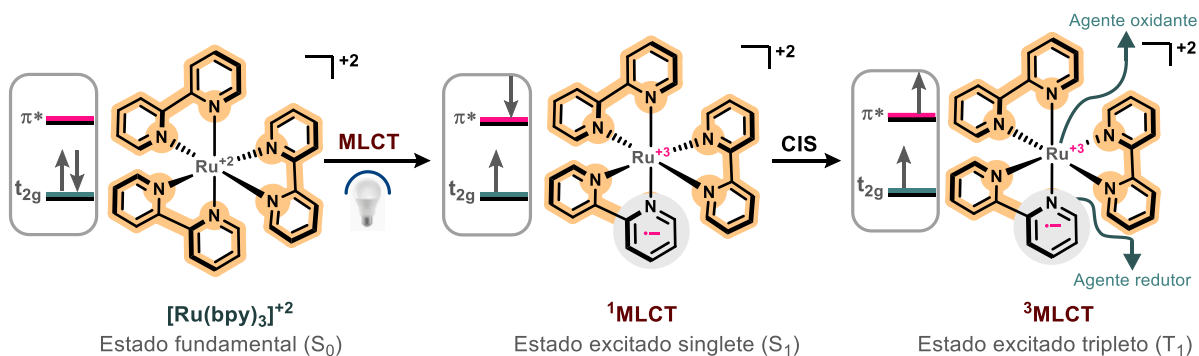


FIGURA 1.22. Eventos de transferência de carga metal–ligante (MLCT) e de cruzamento intersistema (CIS) do S_0 para o T_1 do $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{+2}$, sob irradiação com luz visível. Adaptado da referência 57 e 68b

⁶⁸ (a) Prier, C.K.; Rankic, D.A.; MacMillan, D.W.C. Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: Applications in organic synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (7), 5322–5363. (b) McAtee, R.C.; McClain, E.J.; Stephenson, C.R.J. Illuminating Photoredox Catalysis. *Trends Chem.* **2019**, *1* (1), 111.

Outro aspecto interessante desses fotocatalisadores é a possibilidade de modular finamente seus potenciais redox por meio da escolha adequada de ligantes. Como os processos oxidativos são tipicamente centrados no metal e as reduções são, em sua maioria, centradas nos ligantes, substituintes mais doadores nos ligantes tornam a oxidação Ru(II) → Ru(III) energeticamente mais fácil (potencial mais negativo), enquanto ligantes mais aceptadores de elétrons deslocam esse potencial para valores mais positivos. De maneira análoga, a introdução de ligantes mais ricos em elétrons torna o par Ru(II)/Ru(I) mais redutor (potencial mais negativo), ao passo que ligantes fortemente aceptadores estabilizam Ru(I) e tornam o complexo menos redutor (FIGURA 1.23). Essa flexibilidade sintética permitiu o desenvolvimento de uma família extensa de complexos de Ru(II) com propriedades fotofísicas e redox sob medida, desde sistemas fortemente oxidantes até fotocatalisadores altamente redutores, que podem ser escolhidos de acordo com as exigências termodinâmicas de uma dada transformação orgânica.⁶⁹

⁶⁹ Tucker, J.W.; Stephenson, C.R.J. Shining Light on Photoredox Catalysis: Theory and Synthetic Applications. *J. Org. Chem.* **2012**, 77 (4), 1617–1622

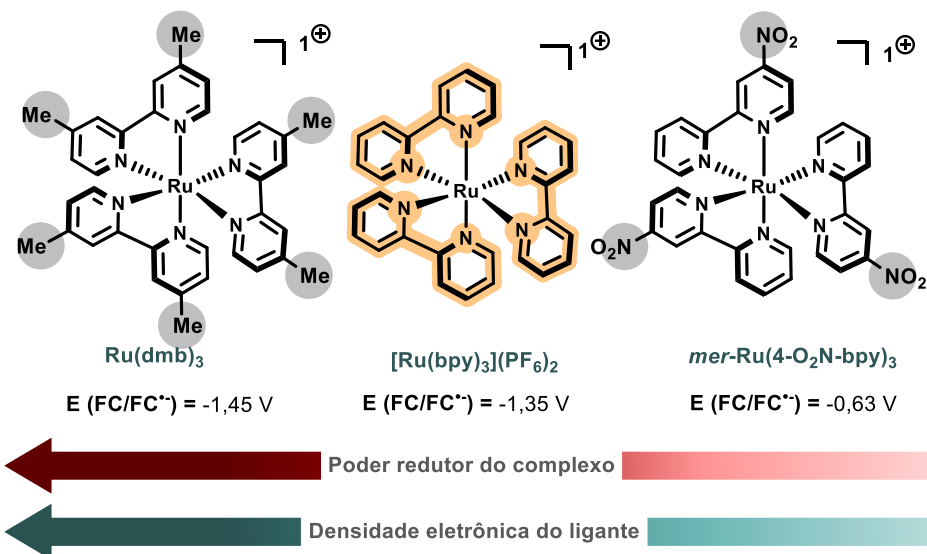


FIGURA 1.23. Efeitos dos ligantes nas propriedades redox do estado fundamental dos fotocatalisadores a base de Ru. Adaptado da referência 69

Fotocatalisadores orgânicos

Na última década, fotocatalisadores orgânicos consolidaram-se como alternativas competitivas aos fotocatalisadores baseados em metais de transição em fotocatalise mediada por luz visível, reunindo vantagens como menor custo, maior disponibilidade, menor toxicidade e menor impacto ambiental. Em particular, diversos corantes orgânicos exibem forte absorção no visível, altos rendimentos quânticos de emissão e tempos de vida de estado excitado compatíveis com processos bimoleculares de supressão, o que os torna plataformas versáteis para transformações tanto via PET quanto por transferência de energia.⁷⁰ Entre os fotocatalisadores orgânicos de maior destaque em fotocatalise de luz visível podem ser citados corantes xantenos (como eosina Y e rosa bengala), sais de acridínio (por exemplo, Mes-Acr⁺) e fotocatalisadores do tipo doador–aceptor baseados em

⁷⁰ (a) Amos, S.G.E.; Garreau, M.; Buzzetti, L.; Waser, J. Photocatalysis with organic dyes: facile access to reactive intermediates for synthesis. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16* (1), 1163–1187. (b) Liu, Q.; Huo, C.; Fu, Y.; Du, Z. Recent progress in organophotoredox reaction. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20* (34), 6721–6740.

cianoarenos, como 4CzIPN, entre outros (FIGURA 1.24). No contexto desta tese, essa última família assume papel central, pois fotocatalisadores derivados de cianoarenos foram empregados nas transformações aqui desenvolvidas.

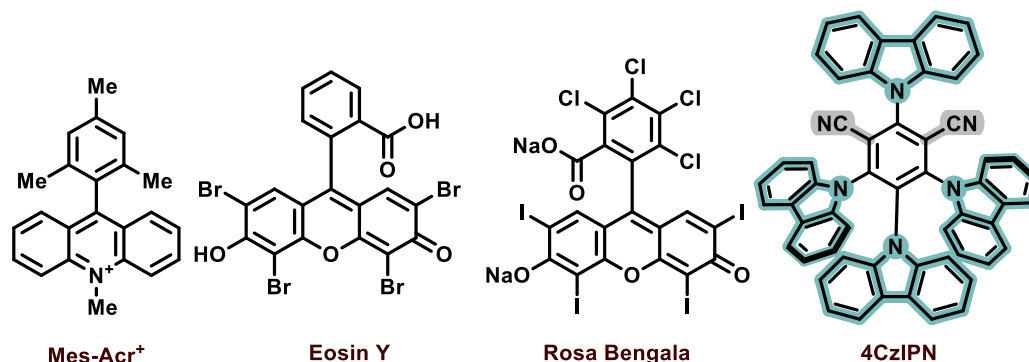


FIGURA 1.24. Exemplos de fotocatalisadores orgânicos

Os cianoarenos ocupam hoje uma posição central dentre os fotocatalisadores orgânicos. Os primeiros representantes explorados em fotocatalise eram cianoarenos estruturalmente simples, como 1,4-dicianobenzeno (DCB), 1,4-dicianonaftaleno (DCN) e tetrafluoro-*p*-dicianobenzeno (TFDC). Esses sistemas absorvem majoritariamente na região de UV e apresentam estados excitados de alta energia capazes de oxidar substratos com potenciais superiores a +2,0 V vs. SCE.⁷¹ A evolução desse campo levou ao desenvolvimento de sistemas do tipo carbazolil-dicianobenzeno como emissores orgânicos de alto desempenho, entre os quais se destaca o 1,2,3,5-tetrakis(carbazol-9-il)-4,6-dicianobenzeno (4CzIPN), inicialmente projetado como emissor TADF para dispositivos OLED (*Organic Light-Emitting Diode*

⁷¹ (a) Akai, N.; Kudoh, S.; Nakata, M. Matrix-isolation infrared spectrum and optimized structure of 2,3-dicyanonaphthalene in the T1 state. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, 392 (4–6), 480–485. (b) Ohkubo, K.; Suga, K.; Morikawa, K.; Fukuzumi, S. Selective Oxygenation of Ring-Substituted Toluene with Electron-Donating and -Withdrawing Substituents by Molecular Oxygen via Photoinduced Electron Transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (42), 12850–12859. (c) Majima, T.; Pac, C.; Nakasone, A.; Sakurai, H. Redox-photosensitized reactions. 7. Aromatic hydrocarbon-photosensitized electron-transfer reactions of furan, methylated furans, 1,1-diphenylethylene, and indene with *p*-dicyanobenzene. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 103 (15), 4499–44508.

- diodo orgânico emissor de luz).⁷² Pouco depois, reconheceu-se que esse mesmo motivo estrutural reunia características fotofísicas e eletroquímicas extremamente favoráveis para fotocatalise de luz visível, o que levou à rápida difusão de 4CzIPN e de seus análogos como fotocatalisadores “padrão” em uma ampla gama de transformações orgânicas.⁷³

Do ponto de vista eletrônico, os fotocatalisadores derivados de cianoarenos apresentam uma arquitetura típica doador–aceptor (D-A), em que unidades doadoras (como grupos carbazóis) interagem com um núcleo acceptor dicianoaromático. Essa separação espacial entre as regiões de maior densidade de HOMO e LUMO favorece a formação de estados excitados de transferência de carga e reduz a diferença de energia entre os estados singleto e tripleto. Nessas condições, torna-se acessível o regime de **Fluorescência Retardada Ativada Termicamente (TADF)**. Conforme discutido na Seção 1.2.2, o diagrama de Jablonski descreve os caminhos fundamentais de desativação dos estados excitados; no caso de emissores orgânicos TADF, a etapa crucial é o cruzamento intersistema reverso (CISR) (*reverse intersystem crossing*, RISC) do estado tripleto T_1 de volta ao estado singleto S_1 (FIGURA 1.25). Nesses sistemas, a diferença de energia entre S_1 e T_1 (ΔE_{ST}) é particularmente pequena (tipicamente $< 0,3$ eV), de modo que, à temperatura ambiente, a energia térmica disponível é suficiente para promover $T_1 \rightarrow S_1$, gerando um componente de fluorescência retardada em escalas de tempo semelhantes às de complexos fosforescentes de metais de transição (regime de microssegundos). Para a maior parte dos emissores orgânicos TADF, a constante de velocidade de cruzamento intersistema (k_{CIS}) é menor que a frequência de encontro difusional (k_{dif}),

⁷² Uoyama, H.; Goushi, K.; Shizu, K.; Nomura, H.; Adachi, C. Highly efficient organic light-emitting diodes from delayed fluorescence. *Nat.* 2012 4927428 **2012**, 492 (7428), 234–238

⁷³ (a) Shang, T.Y.; Lu, L.H.; Cao, Z.; et al. Recent advances of 1,2,3,5-tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzene (4CzIPN) in photocatalytic transformations. *Chem. Commun.* **2019**, 55 (38), 5408–5419. (b) Garima, K.; Srivastava, V.; Singh, P.P.; Singh, P.K. Recent Advancement of 1,2,3,5-Tetrakis(Carbazol-9-yl)-4,6-Dicyanobenzene (4-CzIPN) in Photocatalyzed Synthesis of Heterocyclic Compounds. *ChemistrySelect* **2025**, 10 (17), e202501134.

o que implica que processos de supressão bimolecular, como processos PET, ocorrem predominantemente a partir de S_1 . Entretanto, em compostos TADF nos quais taxas mais elevadas de k_{CIS} são observadas, o estado tripleto torna-se acessível à fotocatalise. Nesses casos, as populações relativas dos estados singlete e tripleto excitados passam a ser determinantes para identificar a probabilidade de ocorrência de PET a partir de cada estado excitado.⁷⁴ Na FIGURA 1.25 são reunidas as constantes de velocidade prototípicas utilizadas para definir o estado excitado fotoativo dominante em compostos TADF orgânicos são apresentadas juntamente com as constantes de velocidade requeridas para uma processo PET produtivo. Nesse contexto, k_{dif} é a constante de velocidade de difusão; k_{nr}^S é a constante de velocidade de desativação não radiativa a partir do estado singlete; k_r^T é a constante de velocidade de desativação radiativa a partir do estado tripleto; e k_{PF} e k_{DF} são, respectivamente, as constantes de velocidade da fluorescência imediata (prompt) e da fluorescência retardada.

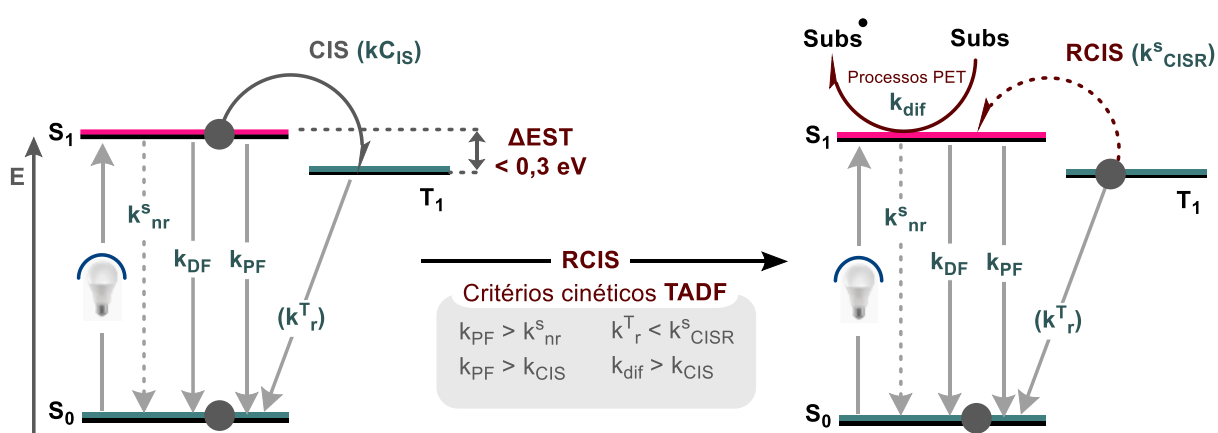


FIGURA 1.25. Fenômeno de TADF e critérios cinéticos para sua predominância. Caso hipotético no qual $k_{CIS} < k_{dif}$.

⁷⁴ Bryden, M.A.; Zysman-Colman, E. Organic thermally activated delayed fluorescence (TADF) compounds used in photocatalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50 (13), 7587–7680

Em fluoróforos D–A, os potenciais de fotoredox são determinados pelas energias de HOMO e LUMO. Ajustes no fragmento acceptor, onde se localiza o LUMO, modulam diretamente a força foto-oxidante e a facilidade de redução do fotocatalisador, enquanto modificações no doador, responsável pelo HOMO, controlam o poder redutor do estado excitado e a estabilidade dos intermediários de cátion radical ao longo do ciclo catalítico (FIGURA 1.26). Nos últimos anos, compostos D–A com geometria torcida que exibem TADF passaram a ser amplamente explorados como plataformas de desenho de fotocatalisadores orgânicos.⁷⁵

Na FIGURA 1.26 apresenta-se um exemplo de ajuste do potencial redox do ânion radical de 4CzIPN.^{75b} A primeira via de modulação ilustrada consiste em alterar sistematicamente o caráter doador do fotocatalisador. A substituição das unidades carbazólicas por fragmentos difenilamina (DPA) mais eletrodoadores, como nas estruturas do tipo 3DPAFIPN e 3DPA2FBN, eleva a energia do HOMO e intensifica o caráter doador do sistema. Essa alteração se traduz em um deslocamento dos potenciais redox, tornando o estado excitado menos oxidante ((FC^{*}/FC^{•-}) menos positivo em relação ao 4CzIPN), enquanto o potencial de redução em estado fundamental torna-se significativamente mais negativo (FC/FC^{•-}). Em termos catalíticos, essa estratégia privilegia a atividade do fotocatalisador como fotorredutor.

A segunda via ilustrada corresponde ao chamado “efeito do flúor”, em que se introduzem substituintes halogênio no núcleo cianoareno mantendo-se fixo o fragmento doador forte. Halogênios apresentam caráter dicotômico, combinando um forte efeito indutivo retirador de elétrons (σ -acceptor) com contribuição de ressonância doadora (π -doador), como descrito por seus parâmetros de Hammett. Assim, a

⁷⁵ (a) Luo, J.; Zhang, J. Donor–Acceptor Fluorophores for Visible-Light-Promoted Organic Synthesis: Photoredox/Ni Dual Catalytic C(sp³)–C(sp²) Cross-Coupling. *ACS Catal.* **2016**, *6* (2), 873–877. (b) Speckmeier, E.; Fischer, T.G.; Zeitler, K. A Toolbox Approach to Construct Broadly Applicable Metal-Free Catalysts for Photoredox Chemistry: Deliberate Tuning of Redox Potentials and Importance of Halogens in Donor–Acceptor Cyanoarenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (45), 15353–15365. (c) Kwon, Y.; Lee, J.; Noh, Y.; et al. Formation and degradation of strongly reducing cyanoarene-based radical anions towards efficient radical anion-mediated photoredox catalysis. *Nat. Commun.* **2023**, *14* (1), 1–15.

inserção de átomos de flúor nesse núcleo permite ajustar com precisão o caráter acceptor e, conseqüentemente, as propriedades redox do corante D–A. Na série 3DPAFIPN/3DPA2FBN, a presença de um acceptor relativamente fraco acoplado a um doador DPA conjugado favorece a delocalização da “lacuna” eletrônica e conduz a potenciais de redução em estado fundamental mais negativos.

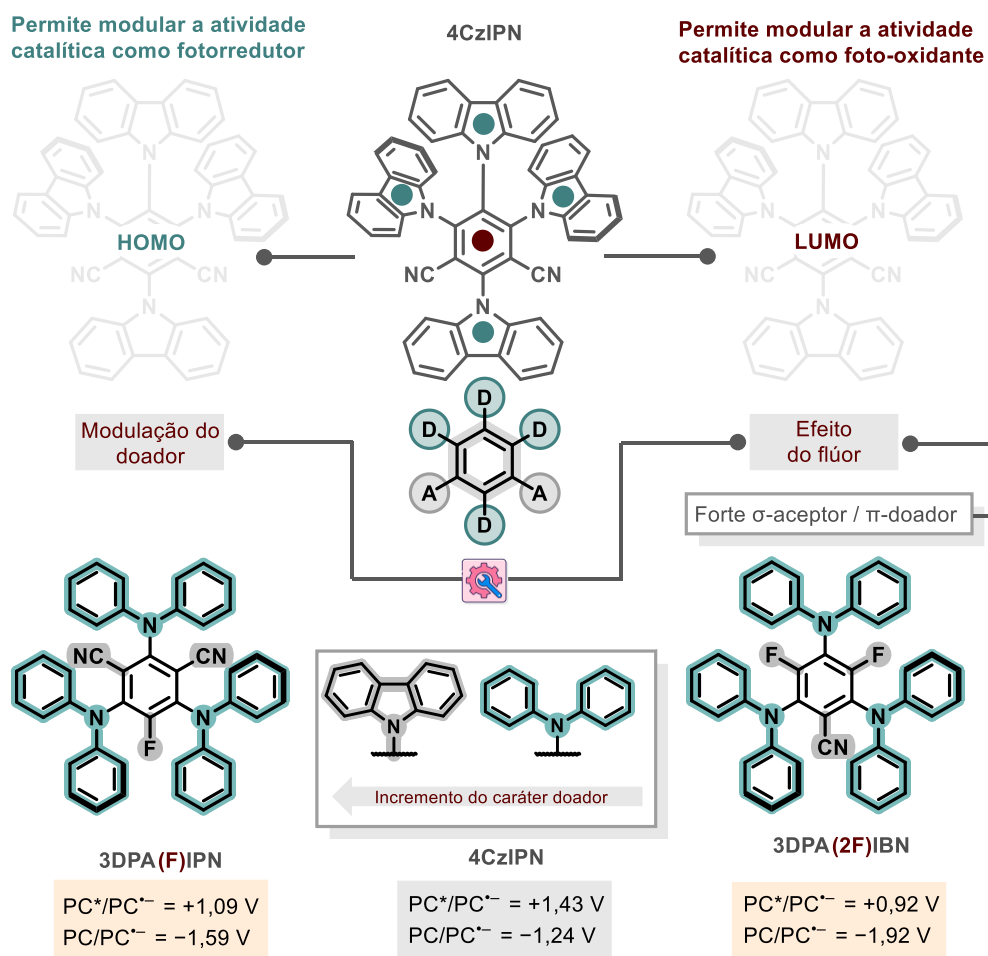


FIGURA 1.26. Modulação racional dos potenciais redox de derivados de 4CzIPN por modificação doador (D)–acceptor (A).

Em conjunto, a família formada por 4CzIPN, 3DPAFIPN e 3DPA(2F)BN exemplifica de maneira didática como a modulação independente do fragmento doador e do núcleo acceptor em fotocatalisadores orgânicos derivados de cianoarenos permite mapear uma ampla janela de potenciais redox. Essa versatilidade será

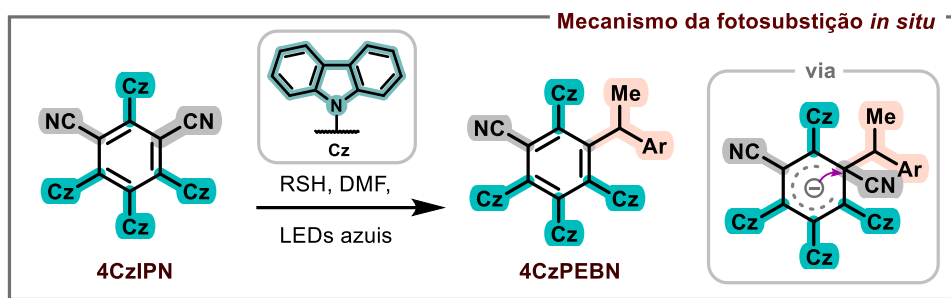
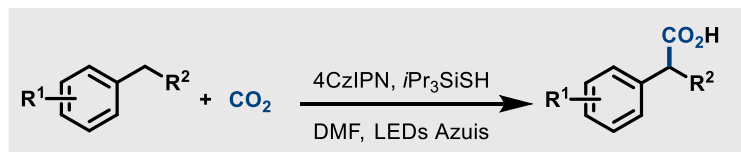
explorada experimentalmente no Capítulo II, no qual essas três espécies são aplicadas à fixação de CO₂ em amidas, visando à síntese de α-aminoácidos.

Outro aspecto relevante dos derivados de cianoarenos, é que em condições que promovem de forma sustentada a formação do radical aniônico (FC^{•-}), estes fotocatalisadores podem sofrer modificação estrutural *in situ*, em particular pela fotosubstituição de um grupo ciano por radicais centrados em carbono, gerando produtos de fotosubstituição cujos radicais aniônicos apresentam potenciais de redução ainda mais negativos e, portanto, são significativamente mais fotorredutores que o fotocatalisador original. Esse comportamento foi ilustrado por König e colaboradores na fotocarboxilação de ligações C–H benzílicas mediada por 4CzIPN. Nessas condições, o fotocatalisador é rapidamente convertido *in situ* no derivado 4CzPEBN por substituição de um grupo ciano por um fragmento benzílico, cujo radical aniônico apresenta potencial de redução mais negativo ($\approx -1,69$ V vs. SCE) e passa a ser o verdadeiro agente super-redutor do ciclo catalítico (ESQUEMA 1.3A).⁷⁶ De maneira complementar, o mesmo grupo ampliou de forma sistemática a biblioteca de derivados de 4CzIPN a partir da irradiação desse fotocatalisador na presença de ácidos carboxílicos e base, obtendo uma família de produtos de fotosubstituição cuja janela redox é deslocada para potenciais de redução mais negativos (ESQUEMA 1.3B).⁷⁷

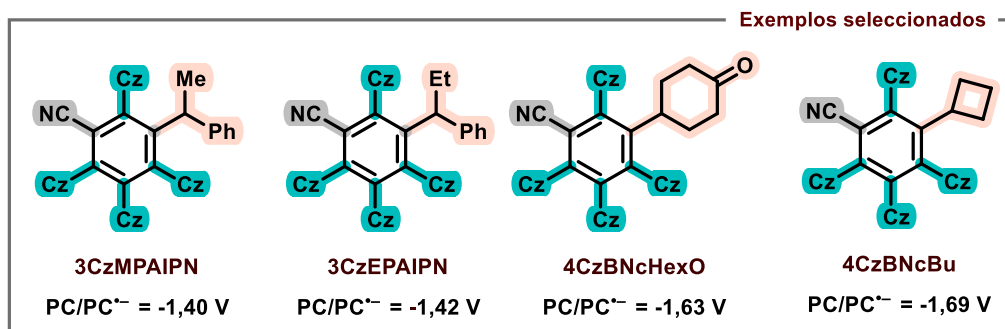
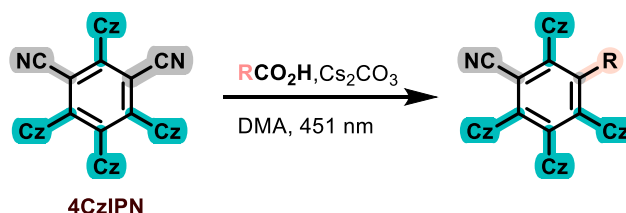
⁷⁶ Meng, Q.Y.; Schirmer, T.E.; Berger, A.L.; Donabauer, K.; König, B. Photocarboxylation of Benzylic C-H Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (29), 11393–11397

⁷⁷ Grotjahn, S.; König, B. Photosubstitution in Dicyanobenzene-based Photocatalysts. *Org. Lett.* **2021**, *23* (8), 3146–3150

A | Fotocarboxilação de ligações C–H benzílicas



B | Substituição fotoquímica de fotocatalisadores baseados em dicianobenzeno



ESQUEMA 1.3. Fotossubstituição *in situ* de 4CzIPN e geração de derivados mais redutores.

1.2.3.3 – Processos Bifotônicos

Em condições fotofísicas usuais, a interação entre luz e matéria é bem descrita pelo regime monofotônico, no qual cada evento de excitação corresponde, em primeira aproximação, à absorção de um fóton por uma molécula, gerando um estado eletrônico excitado real (ver seção 1.2.2). À medida que a intensidade da radiação aumenta – por exemplo, sob excitação a laser –, torna-se viável que uma

mesma molécula absorva dois ou mais fótons dentro de uma mesma janela de excitação. Nessa situação, fala-se em **processos multifotônicos**,⁷⁸ cuja probabilidade decresce progressivamente com o número de fótons envolvidos, de modo que, na prática, grande parte das aplicações fotofísicas e fotoquímicas concentra-se na excitação bifotônica.⁵⁷ Essa excitação de dois fótons pode ocorrer em dois limites conceituais descritos a seguir.

Excitação simultânea

A absorção simultânea de dois fótons pela mesma molécula foi analisada teoricamente pela primeira vez na década de 1930 por Maria Göppert-Mayer,⁷⁹ e demonstrada experimentalmente pela primeira vez em 1961, logo após a invenção do laser.⁸⁰ Neste mecanismo, o primeiro fóton excita a molécula para um estado virtual; somente se o segundo fóton chegar dentro de um intervalo de tempo extremamente curto, da ordem do tempo de coerência da interação luz–matéria ($\approx 10^{-16}$ s) ele poderá ser absorvido (FIGURA 1.27A). Tanto o estado fundamental quanto o estado excitado final são reais. Os dois fótons podem ter frequências idênticas ou diferentes, e a soma de suas energias é igual à diferença de energia entre o estado fundamental e o estado excitado. Em processos de dois fótons, a taxa de absorção de luz por uma molécula é proporcional ao quadrado. Esse mecanismo é explorada em diversas aplicações, incluindo terapia fotodinâmica e estereolitografia, entre outras.

Excitação sequencial

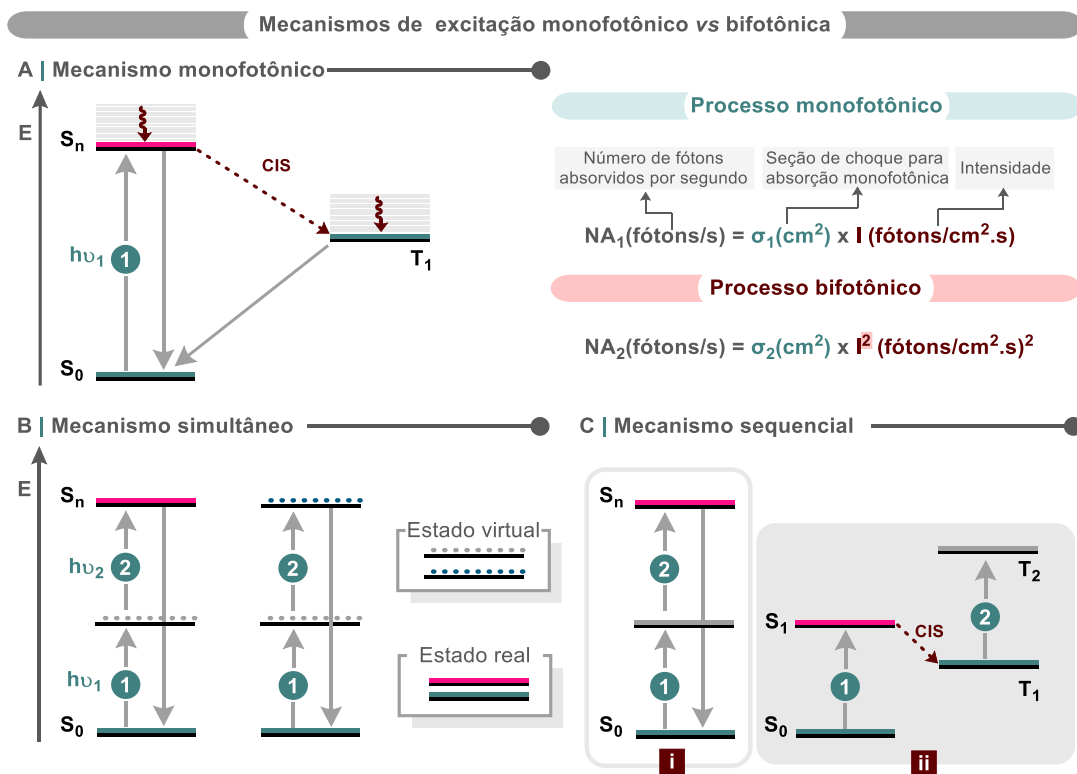
⁷⁸ Para a verificação dos princípios fotofísicos básicos **dos processos multifotônicos**, por favor consulte a seguinte literatura: Bain, A. J. Multiphoton Processes. in *Photonics: Scientific Foundations, Technology and Applications*, Wiley-VCH, **2014**, 279–320.

⁷⁹ Göppert-Mayer, M. Über Elementarakte mit zwei Quantensprüngen. *Ann. Phys.* **1931**, 401 (3), 273–294

⁸⁰ Kaiser, W.; Garrett, C.G.B. Two-Photon Excitation in CaF₂: Eu²⁺. *Phys. Rev. Lett.* **1961**, 7 (6), 229.

Ao contrário do mecanismo simultâneo, no mecanismo sequencial, o primeiro fóton é absorvido com formação de um estado excitado real. Em um limite, esse próprio estado excitado pode absorver um segundo fóton antes de se desativar (FIGURA 1.27Bi); alternativamente, ele pode sofrer desativação para um estado excitado de maior tempo de vida, que então absorve o segundo fóton (FIGURA 1.27Bii). A absorção sequencial de dois fótons é frequentemente explorada em processos de *upconversion* – que combinam fótons de baixa energia para gerar emissões ou estados excitados de maior energia.^{57,81}

⁸¹ Huang, L.; Han, G. Triplet–triplet annihilation photon upconversion-mediated photochemical reactions. *Nat. Rev. Chem.* 2024 **84** 2024, 8 (4), 238–255.



As expressões para NA_1 e NA_2 podem ser encontradas em *Principles of Fluorescence Spectroscopy*.⁸²

FIGURA 1.27. Mecanismos simultâneo e sequencial de excitação bifotônica. Adaptada da referência 57.

Fotocatálise Redox por Excitação Bifotônica

Em fotocatalise redox mediada por luz visível, os processos monofotônicos são limitados pela energia máxima de um fóton visível ($\approx 300 \text{ kJ mol}^{-1}$, 3,1 eV) e pelas perdas associadas à relaxação (conversão interna, entre outras) antes da difusão bimolecular efetiva com o substrato, o que pode torná-los insuficientes para transformações mais desafiadoras. Uma alternativa para contornar essa restrição, mantendo o uso de fotocatalisadores já estabelecidos no espectro visível, é a

⁸² J. R. Lakowicz, *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Springer, 2006.

fotocatálise redox por excitação bifotônica, na qual a energia de dois fótons é combinada em um único ciclo catalítico para satisfazer requisitos energéticos mais elevados.⁸³

Transferência Fotoinduzida Consecutiva de Elétron (ConPET)

Em analogia conceitual com os mecanismos de excitação multifotônica discutidos acima, o processo de Transferência Fotoinduzida Consecutiva de Elétron (ConPET) pode ser entendido como um regime de excitação bifotônico sequencial. Do ponto de vista mecanístico, esse regime é implementado em duas etapas fotônicas sucessivas: sob irradiação com luz visível, o fotocatalisador (FC) é inicialmente promovido ao seu estado excitado (FC*), que é então reduzido por um doador de elétrons de sacrifício para formar um ânion radicalar de longa duração (FC^{•-}), o qual atua como intermediário redox. Esse ânion radicalar pode, por sua vez, absorver um segundo fóton para originar uma espécie radicalar reduzida excitada (FC^{•-*}), a qual apresenta um potencial redutor significativamente mais negativo que o do estado excitado monofotônico original (FIGURA 1.28).⁸⁴

⁸³ Markushyna, Y.; Savateev, A. Light as a Tool in Organic Photocatalysis: Multi-Photon Excitation and Chromoselective Reactions. *Eur. J. Org. Chem* **2022**, 2022 (24), e202200026

⁸⁴ Lepori, M.; Schmid, S.; Barham, J.P. Photoredox catalysis harvesting multiple photon or electrochemical energies. *Beilstein J. Org. Chem.* **2023**, 19 (1), 1055–1145.

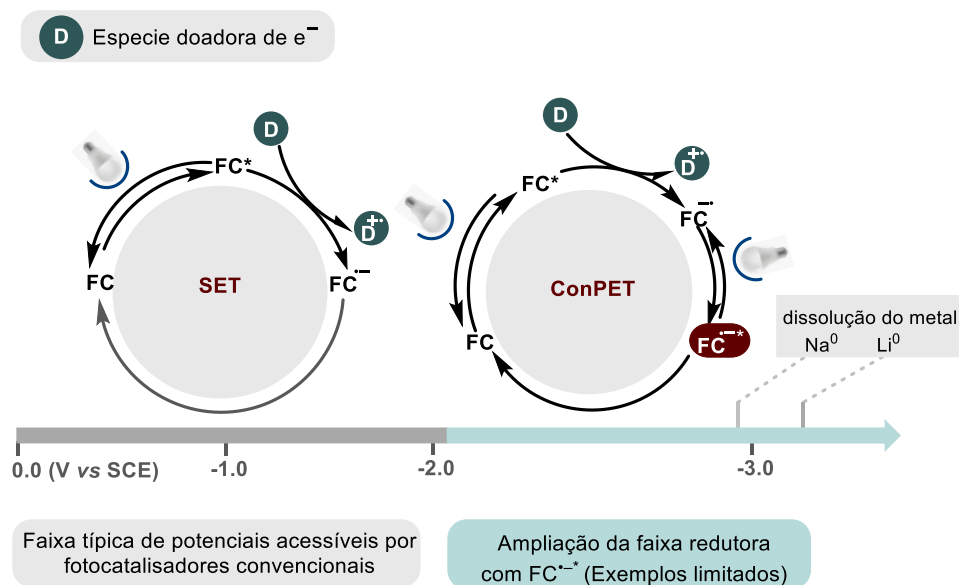
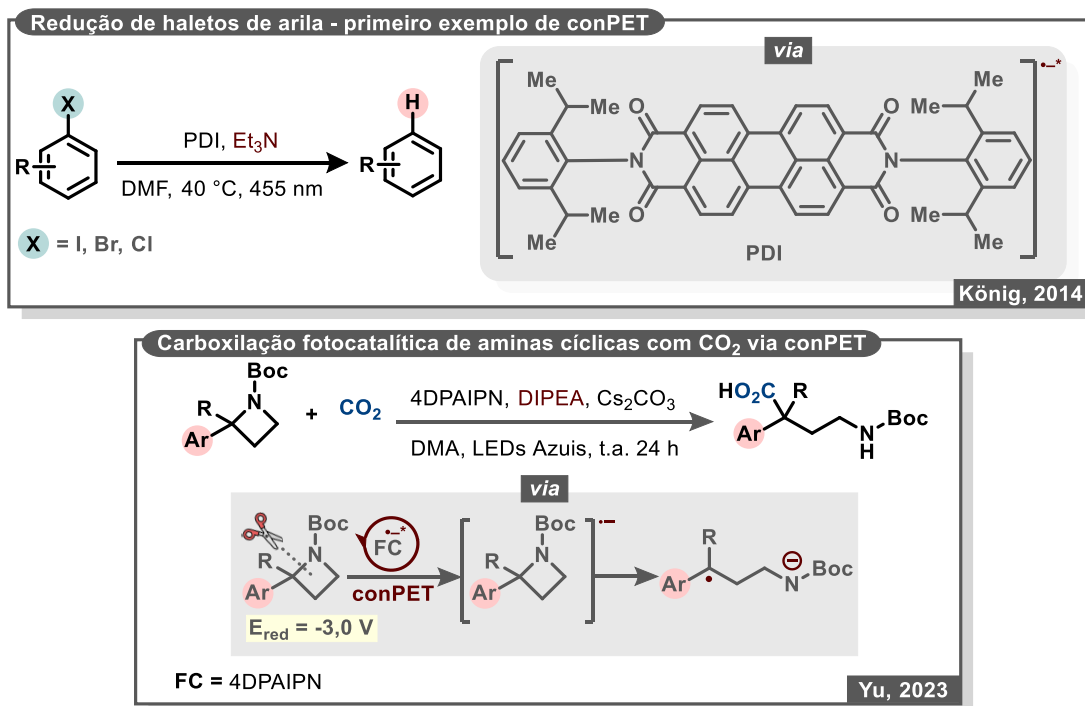


FIGURA 1.28. Reação de transferência de um único elétron comparada com o processo ConPET.

O conceito de ConPET foi introduzido em 2014 por Burkhard König em um sistema modelo baseado em perileno bisimida (PDI), no qual cloretos de arila pouco reativos são reduzidos por [PDI]^{-•} a radicais de arila sob luz visível e, em seguida, convertidos em produtos de hidrodesalogenação ou em adutos de acoplamento C-C. Esse estudo evidenciou que a excitação consecutiva do fotocatalisador permite superar as janelas de potenciais redox acessíveis em fotocatalise visível convencional (ESQUEMA 1.4).⁸⁵ Em um desenvolvimento posterior, o mecanismo conPET foi estendido à carboxilação fotocatalítica de amins cíclicas com CO₂, demonstrando que ligações C-N em substratos com potenciais de redução elevados podem ser ativadas sob luz visível. Nesse contexto, foi evidenciado que fotocatalisadores orgânicos derivados de cianoarenos são suscetíveis a processos conPET e capazes de mediar reações de carboxilação com CO₂,

⁸⁵ Ghosh, I.; Ghosh, T.; Bardagi, J.I.; König, B. Reduction of aryl halides by consecutive visible light-induced electron transfer processes. *Science*. **2014**, *346* (6210), 725–728

ampliando o escopo dessa estratégia para além de sistemas baseados em cromóforos aromáticos estendidos e consolidando o conPET como uma abordagem geral para a incorporação de CO₂.⁸⁶



ESQUEMA 1.4. Aplicações sintéticas do mecanismo conPET em fotocatalise de luz visível.

A partir desses estudos pioneiros, o mecanismo foi estendido a diversas transformações, incluindo (i) redução de haletos de arila ativados e não ativados, (ii) acoplamentos de radicais cetila derivados de carbonilas com *N*-aril acrilamidas, estirenos e dienos⁸⁷ e (iii) reações de cicloadição [3+2] fotocatalítica assimétrica entre cetonas ciclopropílicas e vinilazaarenos mediadas por 4DPAPN em presença de

⁸⁶ Chen, L.; Qu, Q.; Ran, C.K.; et al. Photocatalytic Carboxylation of C–N Bonds in Cyclic Amines with CO₂ by Consecutive Visible-Light-Induced Electron Transfer. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2023**, 62 (11), e202217918

⁸⁷ Qu, Z.; Tian, T.; Tan, Y.; et al. Redox-neutral ketyl radical coupling/cyclization of carbonyls with *N*-aryl acrylamides through consecutive photoinduced electron transfer. *Green Chem.* **2022**, 24 (19), 7403–7409

ácidos fosfóricos quirais, nas quais o estado radicalar excitado gerado por ConPET atua como espécie-chave de ativação.⁸⁸

1.2.3.4 – Processos de Transferência de Átomo de Hidrogênio (HAT)

Este processo envolve o movimento concertado de um elétron e um próton do substrato, que atua como doador de hidrogênio, para uma espécie aceitadora (um abstrator de hidrogênio), tudo isso em um único passo cinético. De maneira conceitual, a HAT pode ser considerada uma subclasse da família mais ampla dos Processos de Transferência de Elétron Acoplada a Próton (PCET), onde o próton e o elétron se deslocam juntos, compartilhando os orbitais de origem e destino (FIGURA 1.29).⁸⁹

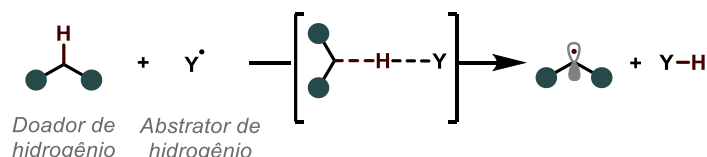


FIGURA 1.29. Clivagem homolítica da ligação C–H via HAT

1.2.3.4.1 - Processos que Governam a HAT

Os fatores que governam essa química — e, em geral, as abordagens voltadas para o design de uma HAT seletiva — podem ser classificados de acordo com o substrato ou com a estrutura do abstrator de hidrogênio, bem como os fatores dependentes do meio.

- **Energias de Dissociação da Ligação (BDE):**

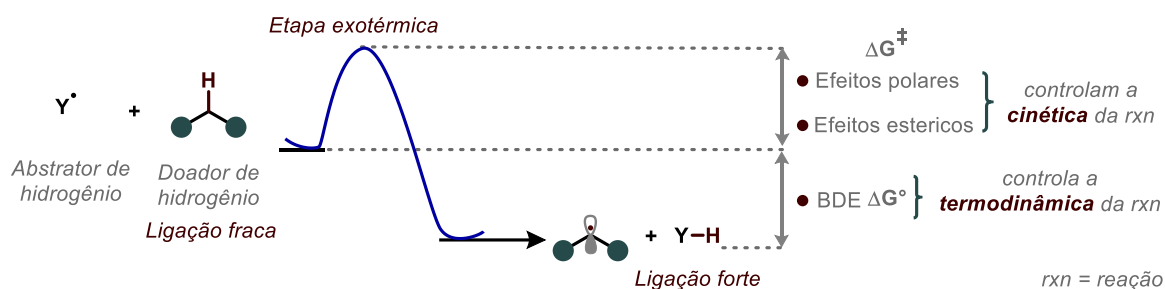
⁸⁸ Wei, W.; Li, C.; Fan, Y.; et al. Catalytic Asymmetric Redox-Neutral [3+2] Photocycloadditions of Cyclopropyl Ketones with Vinylzaarenes Enabled by Consecutive Photoinduced Electron Transfer. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2024**, 63 (30), e202406845

⁸⁹ Mayer, J.M. Understanding hydrogen atom transfer: From bond strengths to marcus theory. *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44 (1), 36–46

Um dos principais fatores relacionados ao substrato no processo de HAT é a energia de dissociação da ligação (BDE) da ligação C–H a ser rompida. Em termos simples, quanto menor a BDE e mais estável o radical gerado, mais fácil será quebrar essa ligação. Para favorecer a formação do produto desejado, a BDE da ligação Y–H deve ser maior que a da ligação C(sp^3)–H do substrato (R–H), que atua como doador de hidrogênio (FIGURA 1.30). Contudo, essa é uma regra geral que se aplica sob certas condições, e diversos fatores adicionais, como efeitos polares, estereoeletrônicos e de tensão (em substratos como os derivados de cicloexano), também influenciam a seletividade e a taxa de reação. Assim, a combinação de BDEs entre abstrator e doador de hidrogênio deve ser feita com atenção, levando em conta esses aspectos que, embora com componentes termodinâmicos, incluem também influências cinéticas e eletrônicas nos estados de transição. Em particular, em sistemas com baixa polarização, os efeitos entálpicos tendem a predominar, favorecendo a formação de uma ligação Y–H. Essa seletividade reflete a relação Bell–Evans–Polanyi, na qual a barreira de reação (ΔG^\ddagger) depende diretamente da exotermicidade (ΔG°). Já, em substratos com funcionalidades que influenciam as propriedades eletrônicas e estéricas das diversas ligações C(sp^3)–H do substrato (R–H), os efeitos polares e estéricos podem superar a termodinâmica, explicando por que esses processos radicais estão sob controle cinético e não levam à abstração da ligação C(sp^3)–H mais fraca.⁹⁰

⁹⁰ (a) Capaldo, L.; Ravelli, D.; Fagnoni, M. Direct Photocatalyzed Hydrogen Atom Transfer (HAT) for Aliphatic C–H Bonds Elaboration. *Chem. Rev.* **2022**, 122 (2), 1875–18924. (b) Blanksby, S.J.; Ellison, G.B. Bond Dissociation Energies of Organic Molecules. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36 (4), 255–263

Fatores Mecanicísticos que Influenciam os Parâmetros Energéticos em Reações de HAT



BDEs em kcal/mol de Compostos Representativos [ref 57a]

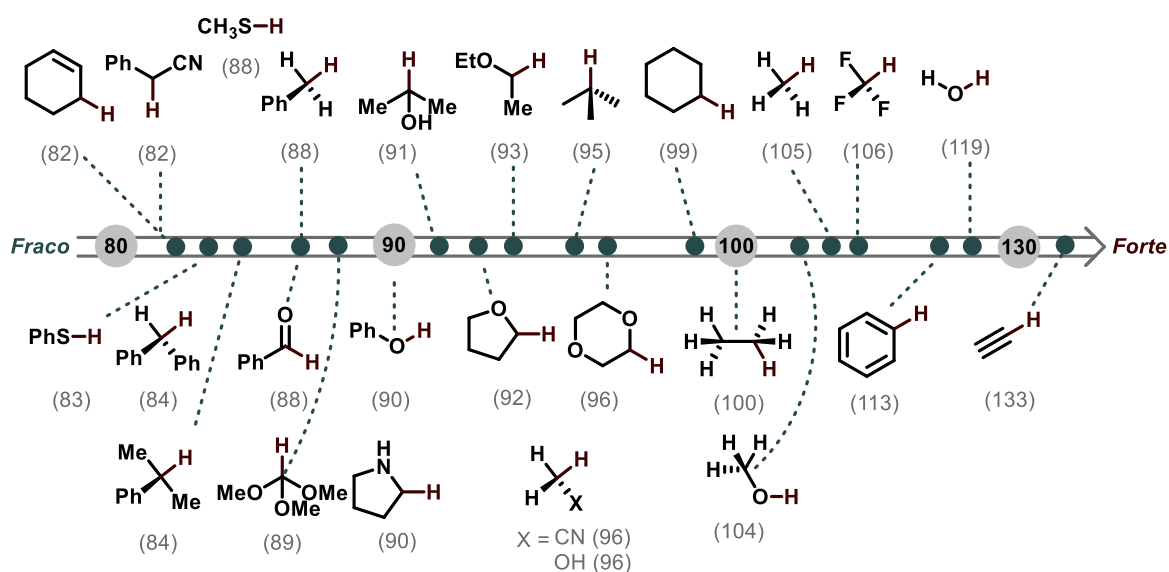


FIGURA 1.30. Principais fatores mecanicísticos que influenciam os parâmetros energéticos em reações de HAT e energias de dissociação de ligação (BDEs) em kcal/mol de compostos representativos. Adaptado da ref 90a.

- Efeitos de Polaridade:**

Embora os radicais sejam espécies eletronicamente neutras, fatores eletrônicos nos estados de transição das reações radicais influenciam significativamente sua taxa e seletividade. Nesse contexto, os efeitos polares descrevem o impacto que a transferência de carga tem sobre a energia de ativação. A polaridade (ou seja, nucleofilicidade ou eletrofilicidade) de um radical, frequentemente referida como "**filicidade**", é crucial para determinar a viabilidade e a

seletividade de mecanismos radicais importantes. O conceito de filicidade radicalar será discutido com base, principalmente, nas contribuições de Parsaee *et al.*,⁹¹ Beckwith,⁹² Pratley *et al.*,⁹³ bem como nos índices de eletrofilicidade e nucleofilicidade propostos e calculados computacionalmente por De Vleeschouwer e colaboradores.⁹⁴

De forma operacional, **radicais eletrofilicos** são aqueles que reagem preferencialmente com sítios eletronicamente ricos do substrato (por exemplo, arenos e alcenos ativados por grupos doadores de elétrons), ao passo que **radicais nucleofilicos** apresentam maior reatividade frente a centros eletronicamente pobres, frequentemente ativados por grupos retiradores de elétrons. Essa definição, baseada no tipo de parceiro de acoplamento mais favorecido, permite classificar a filicidade radicalar em termos práticos e conecta diretamente a natureza eletrônica do radical ao padrão de quimio- e regioseletividade observado nas transformações. Para ilustrar esse conceito, a FIGURA 1.31 apresenta a tendência de filicidade de radicais centrados em nitrogênio. Nesse contexto, radicais iminila são classificados como radicais do tipo σ , pois o elétron desemparelhado ocupa um orbital sp^2 e a espécie apresenta geometria aproximadamente planar. Em geral, esses radicais são considerados nucleofilicos e exibem filicidade semelhante à de radicais carbono-centrados. Radicais aminila, por sua vez, são apenas nucleófilos fracos e são menos explorados sinteticamente, uma vez que tendem a promover abstração de hidrogênio. Já os radicais amidila e amínio apresentam configuração do tipo π , com o elétron desemparelhado em um orbital p orientado perpendicularmente aos substituintes. Dentro dessa série, os radicais amínio são os mais eletrofilicos, em razão do caráter de radical cátion.

⁹¹ Parsaee, F.; Senarathna, M.C.; Kannangara, P.B.; et al. Radical philicity and its role in selective organic transformations. *Nat. Rev. Chem.* **2021**, 5 (7), 486–499.

⁹² Beckwith, A.L.J. Centenary lecture: The pursuit of selectivity in radical reactions. *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 22 (3), 143–151.

⁹³ Pratley, C.; Fenner, S.; Murphy, J.A. Nitrogen-Centered Radicals in Functionalization of sp^2 Systems: Generation, Reactivity, and Applications in Synthesis. *Chem. Rev.* **2022**, 122 (9), 8181–8260.

⁹⁴ Garwood, J.J.A.; Chen, A.D.; Nagib, D.A. Radical Polarity. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**

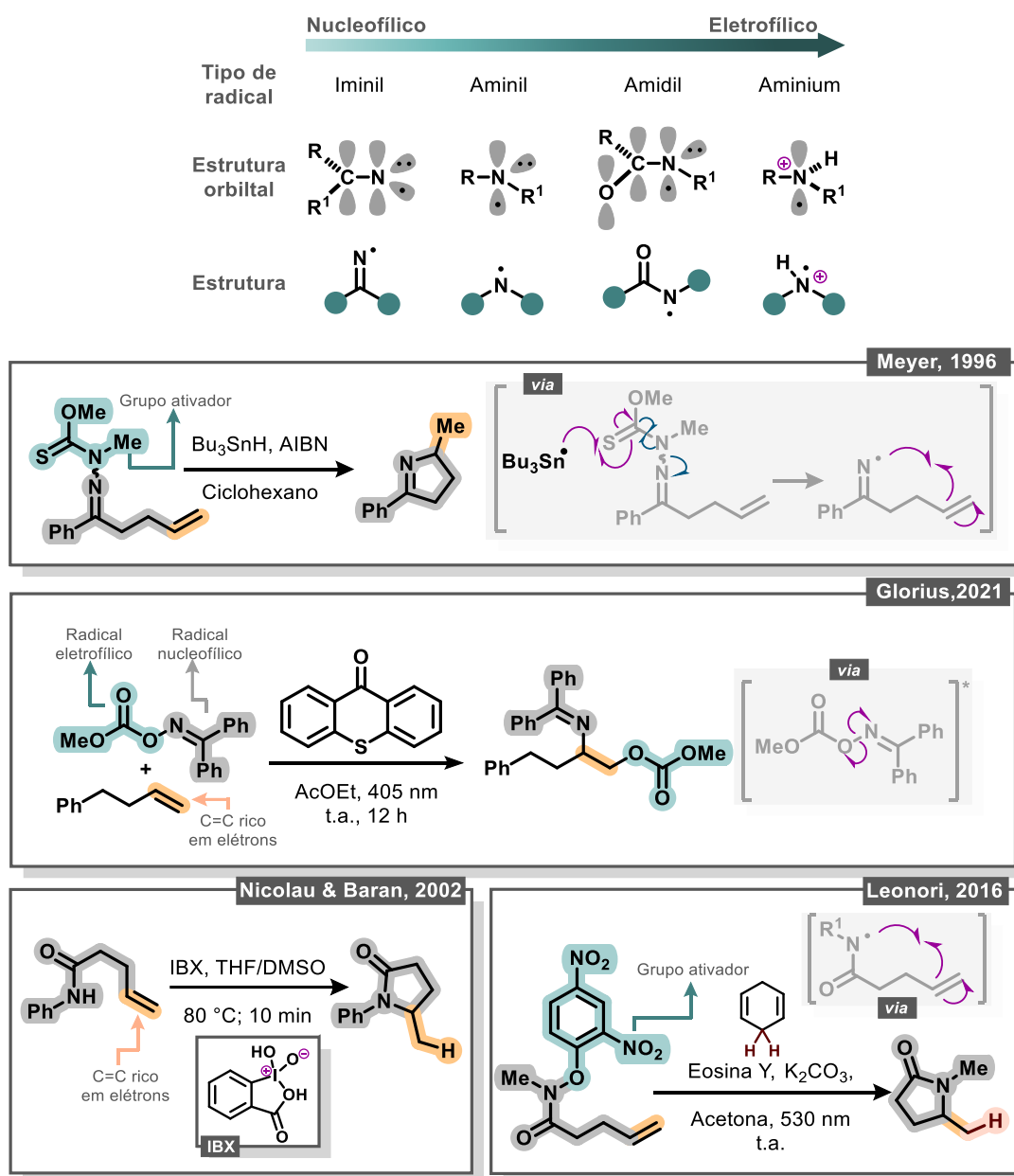


FIGURA 1.31. Tendência de fidelidade de radicais centrados em nitrogênio e exemplos de geração de radicais iminila e amidila.

Como representado na FIGURA 1.31, radicais centrados em nitrogênio podem ser gerados por rotas térmicas clássicas e por rotas fotocatalisadas, sem que isso altere o seu perfil de fidelidade. No caso dos radicais iminila, a FIGURA contrapõe uma metodologia convencional baseada em AIBN e Bu_3SnH , como no trabalho de

Meyer,⁹⁵ a uma rota fotocatalisada por transferência de energia reportada por Glorius e colaboradores.⁹⁶ Na abordagem fotocatalisada, a reatividade segue o padrão discutido acima, em que um radical O-centrado mais eletrofílico se adiciona seletivamente à dupla C=C eletronicamente rica, gerando um radical centrado em carbono que, então, reage via acoplamento radical–radical com o radical iminila. Já no exemplo de Meyer, observa-se que esse mesmo tipo de radical também pode reagir com uma dupla eletronicamente rica, pois, nesse sistema específico, a formação do produto ciclado (*5-exo-trig*) é termodinamicamente muito favorecida, compensando a tendência polar prevista. Situação análoga é ilustrada para os radicais amidila. Duas estratégias de geração são mostradas. Uma via oxidante IBX reportada por Nicolaou *et al.*, em condições térmicas,⁹⁷ e outra via fotocatalise usando Eosina Y como catalisador.⁹⁸ Em ambos os casos, o radical amidila, de caráter mais eletrofílico dentro da série dos radicais centrados em nitrogênio, reage de modo consistente com sua filicidade, preferindo interagir com duplas C=C eletronicamente ricas em processos de ciclização intramolecular.

Em contraste, as espécies reativas que possuem características tanto nucleofílicas quanto eletrofílicas, dependendo das condições reacionais ou dos substratos envolvidos, são denominadas como **radicais ambifílicos** (FIGURA 1.32). Esses radicais têm uma versatilidade que lhes permite interagir com diferentes tipos de sítios reativos, adaptando-se a centros ricos ou pobres em elétrons.

⁹⁵ El Kaim, L.; Meyer, C. An Unprecedented Radical Reaction of Benzotriazole Derivatives. A New Efficient Method for the Generation of Iminyl Radicals. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (5), 1556–1557

⁹⁶ Patra, T.; Das, M.; Daniliuc, C.G.; Glorius, F. Metal-free photosensitized oxyimination of unactivated alkenes with bifunctional oxime carbonates. *Nat. Catal.* **2021**, *4* (1), 54–61

⁹⁷ Nicolaou, K.C.; Baran, P.S.; Zhong, Y.L.; et al. Iodine(V) Reagents in Organic Synthesis. Part 3. New Routes to Heterocyclic Compounds via o-Iodoxybenzoic Acid-Mediated Cyclizations: Generality, Scope, and Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (10), 2233–2244.

⁹⁸ Davies, J.; Svejstrup, T.D.; Fernandez Reina, D.; Sheikh, N.S.; Leonori, D. Visible-Light-Mediated Synthesis of Amidyl Radicals: Transition-Metal-Free Hydroamination and N-Arylation Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (26), 8092–8095

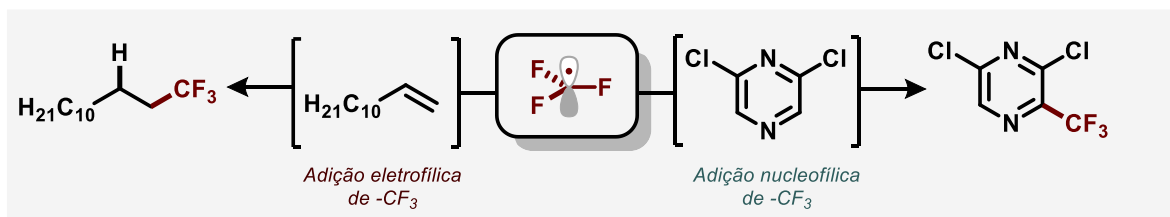


FIGURA 1.32. Comportamento ambifílico do radical trifluorometila. Adaptado da ref 91.

Com base na importância dos efeitos de polaridade para a reatividade e seletividade de radicais em síntese orgânica, a quantificação da filicidade desses intermediários emerge como uma ferramenta essencial para prever seu comportamento químico. Nesse contexto, índices como o de eletrofilicidade (ω , eV) têm sido amplamente empregados para caracterizar a tendência de radicais em reagir como espécies nucleofílicas ou eletrofílicas. Exemplos notáveis podem ser encontrados nos trabalhos de Nagib e colaboradores, que recentemente calcularam o índice de eletrofilicidade para os radicais mais usuais na área de fotocatalise, conforme apresentado nas FIGURA 1.33 à FIGURA 1.35.⁹⁴ Esses dados fornecem uma base quantitativa para interpretar a reatividade radicalar e explorar novas metodologias sintéticas, utilizando a fórmula desenvolvida por De Proft e colaboradores para determinar ω .⁹⁹

$$\omega = \frac{X^2}{2\eta} = \frac{1}{2} \frac{(I + A)^2}{(I - A)}$$

Onde:

X = eletronegatividade de Pauling, **η** = dureza química, **I** = Energia de ionização e **A** = Afinidade eletrônica.

⁹⁹ De Vleeschouwer, F.; Van Speybroeck, V.; Waroquier, M.; Geerlings, P.; De Proft, F. Electrophilicity and nucleophilicity index for radicals. *Org. Lett.* **2007**, 9 (14), 2720–2724

Polaridade do radical (ω , eV)

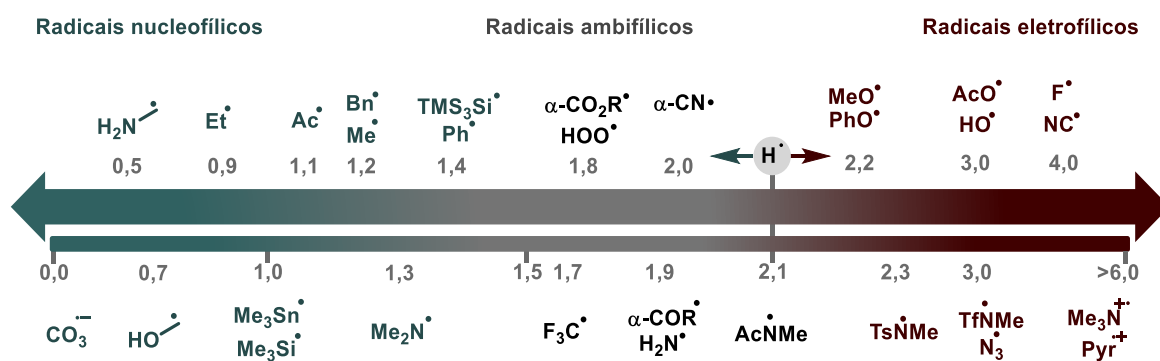


FIGURA 1.33. Índices de eletrofilicidade (ω) em eV de diferentes espécies radicalares.

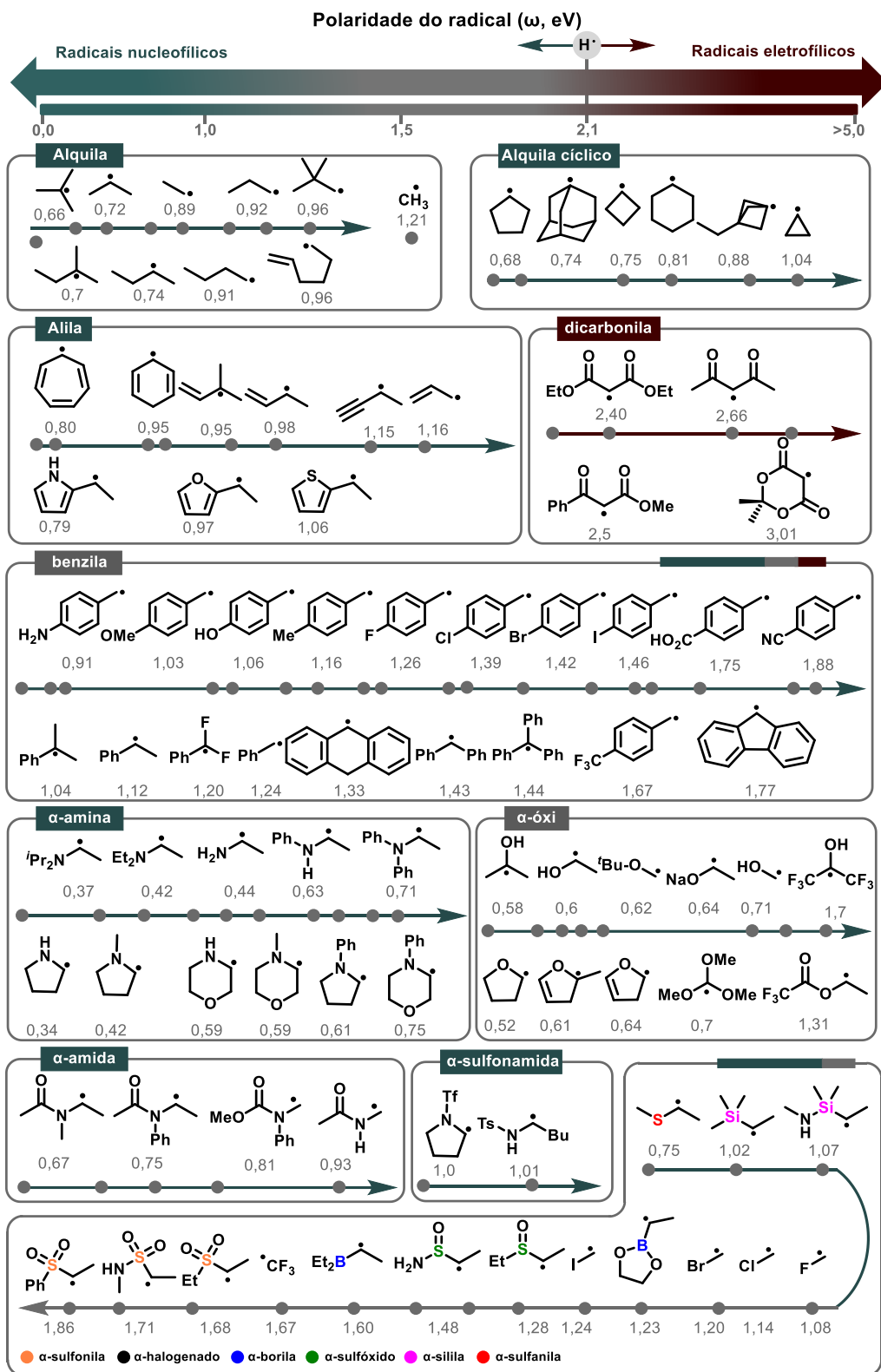


FIGURA 1.34. Índices de eletrofilicidade (ω) em eV de diferentes espécies radiculares.

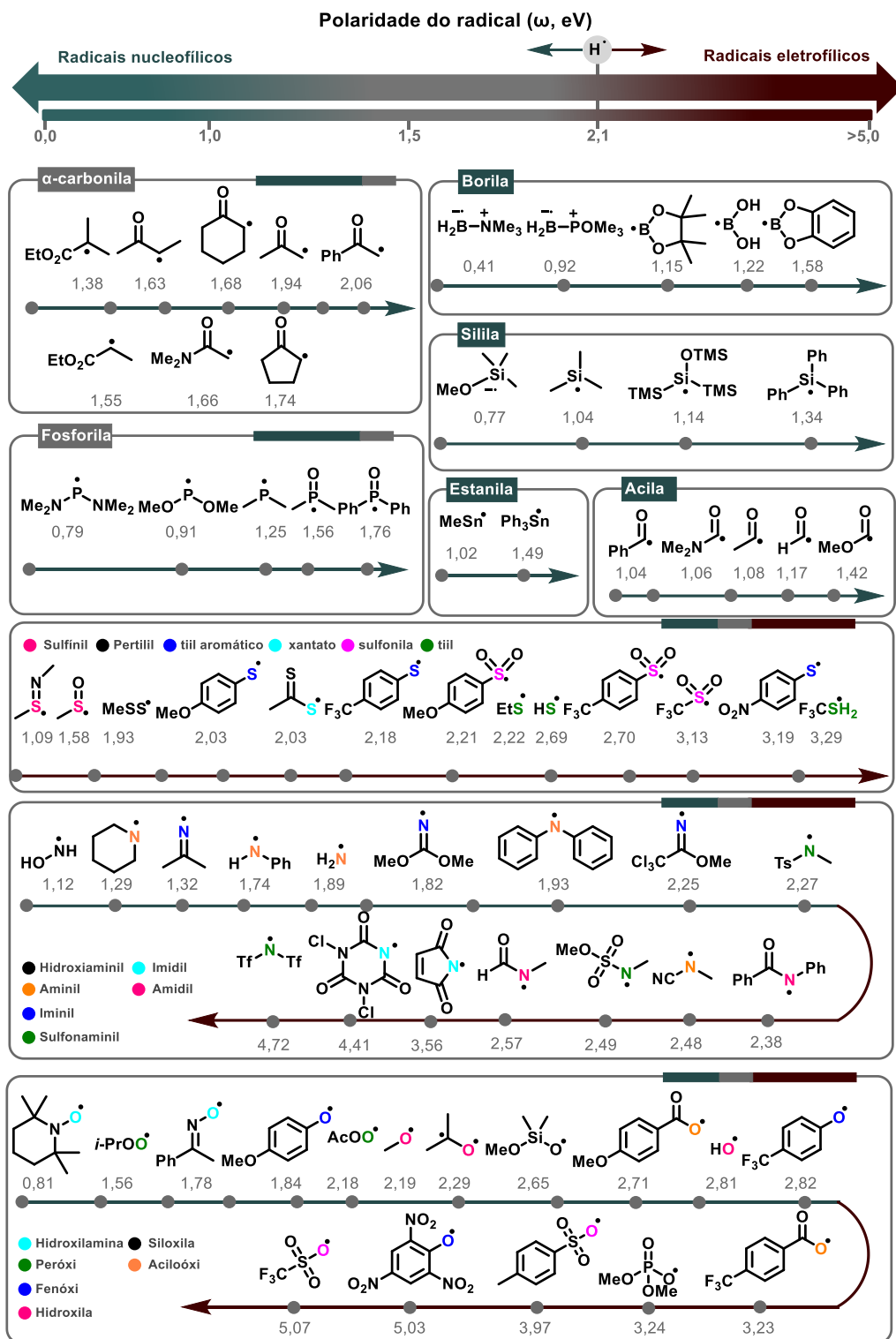


FIGURA 1.35. Índices de eletrofilicidade (ω) em eV de diferentes espécies radiculares.

Para compreender como os efeitos polares operam em uma reação HAT, podemos comparar a facilidade do radical abstrator (nucleofílico ou eletrofílico) com a polarização natural de cada ligação C(sp³)-H (hidrídico ou próticos) no substrato. Assim, para que ocorra estabilização por transferência de carga no estado de transição, as contribuições polares devem ser equivalentes; portanto, radicais eletrofílicos geralmente preferem abstrair um átomo de hidrogênio **hidrídico**, enquanto radicais nucleofílicos preferem abstrair átomos de hidrogênio **próticos**. A seletividade nos processos de HAT em moléculas complexas requer considerar que cada ligação C(sp³)-H apresentará uma reatividade intrínseca ligeiramente diferente, influenciada por efeitos conjugativos e indutivos, gerados pelo ambiente químico próximo. Na FIGURA 1.36 se ilustra um exemplo clássico que explica a influência do efeito polar na seletividade das reações HAT.¹⁰⁰

¹⁰⁰ Ruffoni, A.; Mykura, R.C.; Bietti, M.; Leonori, D. The interplay of polar effects in controlling the selectivity of radical reactions. *Nat. Synth.* 2022 19 **2022**, 1 (9), 682–695

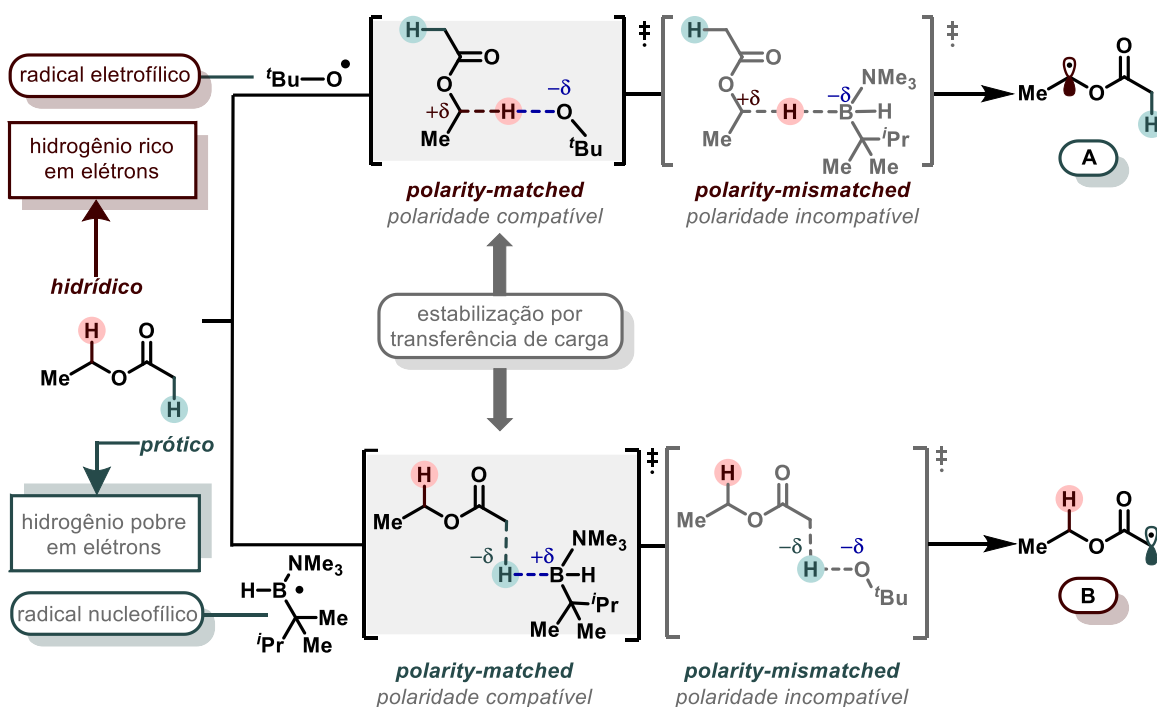


FIGURA 1.36. Influência dos efeitos polares no controle das reações radicais

Neste caso, o efeito da polaridade na seletividade do sítio de abstração de hidrogênio fica evidente ao utilizar diferentes tipos de radicais para abstrair um hidrogênio específico do acetato de etila. Assim, dependendo da natureza do radical, observa-se uma mudança no sítio $C(sp^3)-H$ onde ocorre a reação. Por exemplo, ao usar o radical eletrofílico $t\text{BuO}^\bullet$, favorece-se a abstração do hidrogênio no sítio $C(sp^3)-H$ próximo ao átomo de oxigênio (sítio $\alpha\text{-O}$), resultando no radical **A**. Isso ocorre porque o radical $t\text{BuO}^\bullet$ possui um orbital molecular semipreenchido (SOMO) de baixa energia, que se alinha favoravelmente com o orbital HOMO da ligação $C(sp^3)-H$ em $\alpha\text{-O}$, estabilizado por hiperconjugação com o par de elétrons do oxigênio. A acumulação de carga parcial positiva no carbono $\alpha\text{-O}$ e de carga negativa no oxigênio do radical $t\text{BuO}^\bullet$ facilita a reação.

Em contraste, ao utilizar um radical bórico de natureza nucleofílica, o hidrogênio abstraído provém do sítio α -carbonílico, resultando no produto **B**. Essa mudança na seletividade ocorre porque o radical bórico, com um SOMO de maior

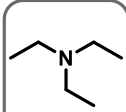
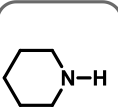
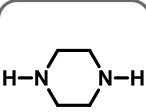
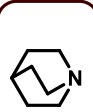
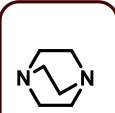
energia, alinha-se preferencialmente com o LUMO da ligação $C(sp^3)-H$ em α -carbonílico. A carga parcial negativa que se desenvolve no estado de transição neste sítio é estabilizada devido à proximidade do grupo carbonílico, tornando a reação energeticamente favorável.

- **Efeitos Estereoeletrônicos:**

Os efeitos estereoeletrônicos referem-se à influência do arranjo espacial dos átomos e da distribuição de densidade eletrônica sobre a reatividade de uma molécula. A geometria das espécies reativas pode impactar a transferência do átomo de hidrogênio. Quando o centro radical (isto é, o abstrator de hidrogênio) e a ligação $C-H$ a ser rompida adotam um alinhamento espacial favorável, a reação tende a ocorrer mais rapidamente. O alinhamento adequado minimiza a repulsão estérica e permite uma sobreposição eficiente dos orbitais, facilitando a transferência do átomo de hidrogênio. Por exemplo, no caso da abstração de hidrogênio das ligações $\alpha-C-H$ de aminas representativas pelo radical cumiloxila ($C_6H_5C(CH_3)_2O^\bullet$; $CumO^\bullet$), foram observados aumentos significativos na constante de velocidade para a transferência de átomo de hidrogênio normalizada, k_H (norm). Em comparação com trietilamina (TEA), piperidina e 1,4-piperazina, os substratos 1-azabicyclo[2.2.2]octano e 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, que apresentam ângulos diedros da ordem de 60° entre as ligações $\alpha-C-H$ e o par de elétrons isolados do nitrogênio, exibiram valores de k_H (norm) pelo menos 45 e 35 vezes maiores, respectivamente (TABELA 1.2). Essa diferença ocorre porque, nesses últimos substratos, as ligações $\alpha-C-H$ podem adotar uma orientação mais bem alinhada com o par isolado do nitrogênio, o que favorece a sobreposição orbital e, conseqüentemente, facilita a transferência de hidrogênio.¹⁰¹

¹⁰¹ (a) Salamone, M.; Dilabio, G.A.; Bietti, M. Hydrogen atom abstraction selectivity in the reactions of alkylamines with the benzyloxyl and cumyloxyl radicals. the importance of structure and of substrate radical hydrogen bonding. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (41), 16625–16634. (b) Salamone, M.; Bietti, M. Tuning Reactivity and Selectivity in Hydrogen Atom Transfer from Aliphatic C-H Bonds to Alkoxy Radicals: Role of Structural and Medium Effects. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (11), 2895–2903

TABELA 1.2. Valores de k_H para a HAT de ligações α -C–H de aminas pelo radical CumO•

					
$k_H(\text{CumO}^\bullet) / \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	$2,0 \times 10^8$	$1,1 \times 10^8$	$2,3 \times 10^8$	$3,7 \times 10^6$	$9,6 \times 10^6$
$k_H(\text{norm}) / \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	$3,3 \times 10^7$	$2,8 \times 10^7$	$2,9 \times 10^7$	$6,2 \times 10^5$	$8,0 \times 10^5$

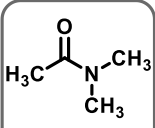
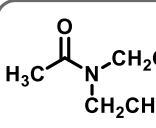
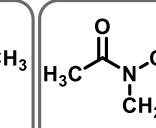
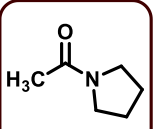
k_H = constante de velocidade (de segunda ordem) para HAT

$k_H(\text{norm})$ = k_H normalizada pelo número de ligações C–H equivalentes que podem reagir com CumO•

De maneira similar, em reações de amidas terciárias com CumO•, nas quais a abstração ocorre predominantemente das ligações C–H α ao átomo de nitrogênio, observou-se uma redução de cerca de duas vezes em k_H (norm) ao se passar de *N,N*-dimetilacetamida (DMA) e *N,N*-dietilacetamida para *N,N*-diisobutilacetamida. No entanto, ao se utilizar *N*-acetilpirrolidina, verificou-se um aumento de 29 vezes em k_H (norm) (TABELA 1.3). Esse comportamento pode ser racionalizado pela conformação específica de *N*-acetilpirrolidina, na qual as ligações α -C–H podem se alinhar de maneira quase ideal com o sistema π da amida, conferindo uma vantagem cinética significativa para a etapa de HAT. Em contraste, em *N,N*-diisobutilacetamida, os grupos *N*-alquil volumosos elevam a barreira de energia necessária para alcançar essa conformação favorável, reduzindo a taxa de HAT.¹⁰²

¹⁰²Salamone, M.; Milan, M.; Dilabio, G.A.; Bietti, M. Absolute rate constants for hydrogen atom transfer from tertiary amides to the cumyloxyl radical: Evaluating the role of stereoelectronic effects. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (15), 7179–784.

TABELA 1.3. Valores de k_H para a HAT de ligações α -C–H de aminas pelo radical CumO \cdot

				
$K_H(\text{CumO}\cdot) / \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	$1,2 \times 10^6$	$6,6 \times 10^5$	$3,1 \times 10^5$	$9,0 \times 10^6$
$K_H(\text{norm}) / \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	$2,0 \times 10^5$	$1,7 \times 10^5$	$7,8 \times 10^4$	$2,3 \times 10^6$

K_H = constante de velocidade (de segunda ordem) para HAT

$K_H(\text{norm})$ = K_H normalizada pelo número de ligações C–H equivalentes que podem reagir com CumO \cdot

- **Efeitos de tensão do anel:**

Em sistemas cíclicos, especialmente em anéis pequenos, como ciclohexano, as ligações C–H podem ser mais reativas devido ao aumento da tensão angular da ligação C–H e da tensão no anel. As ligações tensionadas são frequentemente mais fracas, o que facilita a abstração do hidrogênio.

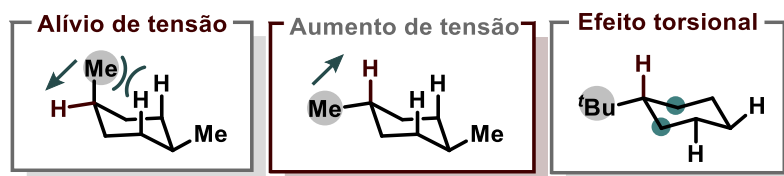


FIGURA 1.37. Exemplo de efeitos de tensão

Efeitos de tensão do anel podem ser observados no 1,4-dimetilciclohexano, onde as taxas de HAT nos sítios terciários equatoriais aumentam devido ao alívio da tensão 1,3-diaxial durante a planarização do radical centrado no carbono formado após a abstração (FIGURA 1.37). Esse efeito estrutural reduz a energia necessária para a reação, tornando a abstração mais favorável nesses sítios.

Por outro lado, a tensão torsional pode desativar as ligações C–H terciárias axiais, tornando-as menos reativas. No *tert*-butilciclohexano, a HAT acontece preferencialmente nas posições β e γ do centro terciário do anel. Essa seletividade é

explicada pela desativação das ligações C–H proximais devido à tensão torsional e à redução na constante de velocidade (k_H). Esses exemplos ilustram como a tensão do anel influencia a reatividade e a seletividade em reações de HAT.¹⁰³

1.2.3.4.3 - Estratégias de transferência de átomo de hidrogênio

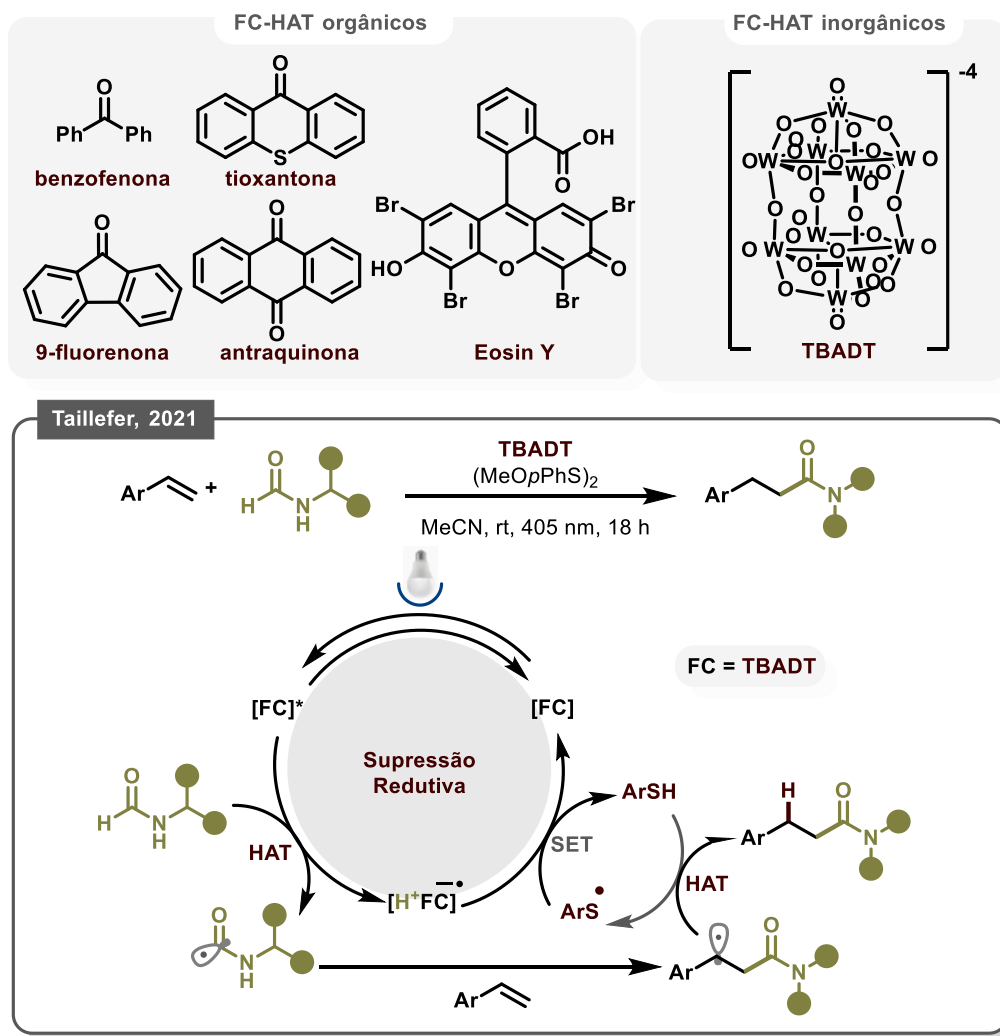
Do ponto de vista mecanístico, processos de transferência de átomo de hidrogênio em fotocatalise orgânica são frequentemente classificados em HAT direta e HAT indireta. Na HAT direta, o próprio fotocatalisador no estado excitado atua como abstrator de hidrogênio. Já na HAT indireta, o fotocatalisador é usado apenas para gerar, por SET ou transferência de energia, um segundo agente de HAT.

Nos sistemas de **HAT direta**, o estado excitado do fotocatalisador (FC-HAT) adquire caráter radicalar, geralmente centrado em oxigênio quando há um grupo oxo na estrutura, e passa a se comportar de maneira análoga a radicais alcóxila eletrofílicos, abstraindo hidrogênio de ligações C–H adequadas e gerando a forma reduzida protonada. Para que o processo seja catalítico, essa espécie é regenerada ao fotocatalisador de repouso, em geral por uma etapa de retro-HAT ou por uma sequência de transferência de elétron e próton envolvendo um aceitador de hidrogênio no meio reacional.⁹⁰ Entre os FC-HAT mais estudados estão cetonas aromáticas, (antra)quinonas e corantes do tipo xanteno, bem como fotocatalisadores inorgânicos como o ânion decatungstato (ESQUEMA 1.5). Como exemplo representativo de HAT direta, Pietro e Taillefer desenvolveram uma hidrofuncionalização fotocatalisada de estirenos baseada no sistema TBADT/*p*-metoxifenildissulfeto, aplicada principalmente a reações de hidrocarbamoilação sob irradiação a 405 nm.¹⁰⁴ Estudos mecanísticos sugerem que TBADT atua de fato como mediador catalítico de HAT, abstraindo seletivamente o átomo de hidrogênio formílico de formamidas secundárias, que então

¹⁰³ Chang, L.; Wang, S.; An, Q.; et al. Resurgence and advancement of photochemical hydrogen atom transfer processes in selective alkane functionalizations. *Chem. Sci.* **2023**, *14* (25), 6841–6859.

¹⁰⁴ Prieto, A.; Taillefer, M. Visible-Light Decatungstate/Disulfide Dual Catalysis for the Hydro-Functionalization of Styrenes. *Org. Lett.* **2021**, *23* (4), 1484–1488

se adicionam ao estireno para gerar um radical benzílico. O *p*-metoxifenildissulfeto funciona como co-catalisador de HAT, que após clivagem homolítica, o radical sulfinila é reduzido pela forma reduzida de TBADT, regenerando o fotocatalisador e formando o tiol correspondente, o qual doa um átomo de hidrogênio ao radical benzílico, fechando o ciclo catalítico.



ESQUEMA 1.5. Exemplos de fotocatalisadores HAT orgânicos e inorgânicos e sua aplicação em HAT direta.

Em contraste com a HAT direta, na qual o próprio estado excitado do fotocatalisador atua como abstrator de hidrogênio, na HAT indireta a etapa de

transferência de átomo de hidrogênio é realizada por um mediador distinto, gerado fotoquimicamente. Do ponto de vista mecanístico, esses processos podem ser organizados em duas categorias: HAT indireta intramolecular, quando o motivo responsável pela HAT faz parte da própria molécula que contém a ligação C–H a ser ativada, e HAT indireta intermolecular, quando o abstrator de hidrogênio é uma espécie separada do substrato.

Nas reações de **HAT indireta intermolecular**, o abstrator de hidrogênio é uma espécie distinta do substrato “hidrídico”. Nessa arquitetura, o fotocatalisador ativa cataliticamente um segundo agente de HAT por meio de transferência de elétron ou de energia; uma vez gerado, esse mediador radicalar é o responsável pela abstração do átomo de hidrogênio do substrato.^{90a} Os ciclos catalíticos do fotocatalisador, do agente de HAT e da transformação global precisam operar de forma coordenada, de modo que tanto o fotocatalisador quanto o catalisador de HAT sejam continuamente regenerados. Diversas classes de mediadores são conhecidas para esse tipo de processo, sendo especialmente comuns aqueles em que a espécie ativamente envolvida na HAT é um radical centrado em enxofre, nitrogênio, oxigênio ou em halogênios (FIGURA 1.38). Um exemplo representativo desse tipo de mecanismo será discutido em maior detalhe na Seção 2.2 desta tese (ESQUEMA 2.7).

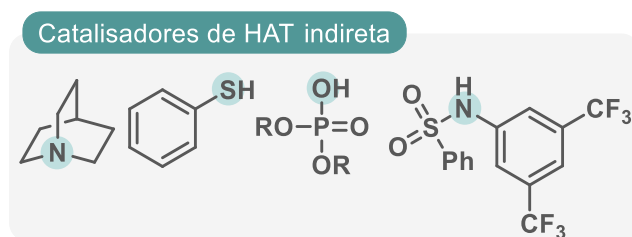


FIGURA 1.38. Exemplos de catalisadores de HAT indireta.

Diferentemente da HAT indireta intermolecular, a **HAT intramolecular** ocorre quando, sob condições apropriadas, um grupo funcional presente na própria molécula é ativado e passa a atuar como abstrator de hidrogênio em um sítio específico. Esse mecanismo intramolecular permite a ativação remota de uma ligação

C–H. Esse processo tem suas bases em rearranjos clássicos, como a reação de Hofmann–Löffler–Freytag¹⁰⁵ e a fotólise de nitrito de Barton,¹⁰⁶ que demonstraram grande potencial para a funcionalização remota de C–H.

Avanços na química quântica e em métodos computacionais permitiram a modelagem de processos HAT, revelando que a disposição ideal para o estado de transição em HAT intermolecular é quase linear, com um ângulo Y-H-C (FIGURA 1.29) de 145–180° e uma distância radical-hidrogênio de ≤ 3 Å. No caso da HAT intramolecular, desvios da geometria ideal quase linear introduzem uma penalidade na energia de ativação, que depende do tamanho da estrutura cíclica de transição. Apesar disso, o 1,5-HAT é o processo mais comumente observado, pois seu estado de transição de seis membros sustenta facilmente um ângulo quase linear C-H-Y, embora, de acordo com as regras de Baldwin, o estado de transição *6-endo-tet* seja formalmente desfavorável. Curiosamente, embora as previsões teóricas indiquem que o 1,6-HAT é ligeiramente mais favorável entalpicamente do que o 1,5-HAT, este último predomina devido a fatores entrópicos que favorecem estados de transição de seis membros em relação aos de sete membros. Em certos casos, onde tanto fatores entálpicos quanto geométricos são favoráveis, o 1,6-HAT pode competir ou até mesmo dominar sobre o 1,5-HAT. No entanto, à medida que o tamanho do estado de transição aumenta (>6 em 1, *n*-HAT), as penalidades entrópicas tornam-se significativas, tornando esses caminhos incomuns, apesar da facilidade formal de alcançar uma geometria linear ideal.¹⁰⁷

¹⁰⁵ Hofmann, A.W. Ueber die Einwirkung des Broms in alkalischer Lösung auf die Amine. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1883**, *16* (1), 558–560.

¹⁰⁶ Barton, D.H.R.; Beaton, J.M.; Geller, L.E.; Pechet, M. A New Photochemical Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82* (10), 2640–2641.

¹⁰⁷ (a) Nechab, M.; Mondal, S.; Bertrand, M.P. 1,*n*-Hydrogen-Atom Transfer (HAT) Reactions in Which *n*≠5: An Updated Inventory. *Chem. – A Eur. J.* **2014**, *20* (49), 16034–16059. (b) Sarkar, S.; Cheung, K.P.S.; Gevorgyan, V. C–H functionalization reactions enabled by hydrogen atom transfer to carbon-centered radicals. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (48), 12974–12993

2 - CAPÍTULO I — Difuncionalização multicomponente de estirenos induzida por luz visível, utilizando CO₂ e precursores radicais

2.1 - Difuncionalização Fotocatalítica de Alcenos

Os alcenos figuram entre as plataformas sintéticas mais relevantes e versáteis da química orgânica moderna. A importância destas espécies insaturadas transcende sua aplicação industrial na produção de polímeros, combustíveis e intermediários químicos, estendendo-se à sua ampla presença como blocos de construção essenciais em produtos naturais e em moléculas bioativas de interesse farmacêutico.¹⁰⁸ O substancial potencial sintético dos alcenos reside na presença da ligação dupla C=C, cuja densidade eletrônica e polarizabilidade conferem-lhe uma reatividade intrínseca a um vasto leque de espécies nucleofílicas, eletrofílicas e, notavelmente, radicalares.¹⁰⁹ Essas características posicionam as olefinas como substratos privilegiados para a edificação de esqueletos moleculares complexos e para o desenvolvimento de transformações seletivas sob condições reacionais brandas e sustentáveis.

Historicamente, a funcionalização de alcenos tem sido uma área central na síntese orgânica. Transformações clássicas, como a di-hidroilação assimétrica de

¹⁰⁸ (a) Wu, X.; Zhu, C. Radical-Mediated Remote Functional Group Migration. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53* (8), 1620–36. (b) Ioannidou, G.; Lemonidou, A.A. A comprehensive overview of C3-C4 olefins production routes with emphasis on hydrodeoxygenation of biomass derived polyols. *Fuel* **2026**, *405*, 136640. (c) Chirik, P.J. Iron- and Cobalt-Catalyzed Alkene Hydrogenation: Catalysis with Both Redox-Active and Strong Field Ligands. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (6), 1687–95.

¹⁰⁹ (a) McDonald, R.I.; Liu, G.; Stahl, S.S. Palladium(II)-Catalyzed Alkene Functionalization via Nucleopalladation: Stereochemical Pathways and Enantioselective Catalytic Applications. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (4), 2981–3019. (b) Beller, M.; Seayad, J.; Tillack, A.; Jiao, H. Catalytic Markovnikov and anti-Markovnikov Functionalization of Alkenes and Alkynes: Recent Developments and Trends. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, *43* (26), 3368–98. (c) Cresswell, A.J.; Eey, S.T.C.; Denmark, S.E. Catalytic, Stereoselective Dihaloxygenation of Alkenes: Challenges and Opportunities. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54* (52), 15642–82.

Sharpless,¹¹⁰ a oxidação de Wacker¹¹¹ e a reação de Diels–Alder,¹¹² ilustram o aproveitamento estratégico das ligações π para a formação de ligações C–C e C–heteroátomo. Contudo, nas últimas décadas, os avanços em catálise redox e, particularmente, em fotocatálise têm promovido uma expansão significativa do repertório de reações de adição. Estes progressos culminaram na concepção de processos de difuncionalização de alcenos, nos quais duas novas ligações são formadas concomitantemente, promovendo alta economia atômica e de etapas.¹¹³ Tal abordagem permite um rápido e eficiente aumento da complexidade estrutural a partir de substratos de partida simples e prontamente disponíveis.

Do ponto de vista mecanístico, as reações de difuncionalização de alcenos podem ser classificadas em quatro classes principais dependendo da natureza do intermediário reativo gerado a partir do alceno:

- **Oxidação do alceno**, que envolve a formação de um cátion radicalar intermediário, subseqüentemente interceptado por um nucleófilo e, finalmente, por um agente radicalar (ESQUEMA 2.1a);¹¹⁴
- **Cascatas radicalares**, em que a adição inicial de um radical à dupla ligação origina um intermediário radicalar secundário. Este intermediário exhibe alta versatilidade, podendo participar tanto de acoplamentos radical–radical, quanto ser interceptado por um catalisador de metal de transição (MT) (estratégia de

¹¹⁰ Kolb, H.C.; VanNieuwenhze, M.S.; Sharpless, K.B. Catalytic Asymmetric Dihydroxylation. *Chem. Rev.* **2002**, *94* (8), 2483–547

¹¹¹ Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; et al. The Oxidation of Olefins with Palladium Chloride Catalysts. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1962**, *1* (2), 80–8.

¹¹² Diels, O.; Alder, K. Synthesen in der hydroaromatischen Reihe. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460* (1), 98–122.

¹¹³ (a) Cao, G.M.; Yan, S.S.; Song, L.; et al. Navigating the functionalization of unactivated alkenes via visible light photocatalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2025**, *54* (14), 6726–806. (b) Liu, Y.; Liu, H.; Liu, X.; Chen, Z. Recent Advances in Photoredox-Catalyzed Difunctionalization of Alkenes. *Catal. 2023, Vol. 13, Page 1056* **2023**, *13* (7), 1056. (c) Zhou, Z.L.; Zhang, Y.; Cui, P.Z.; Li, J.H. Photo-/Electrocatalytic Difunctionalization of Alkenes Enabled by C–H Radical Functionalization. *Chem. – A Eur. J.* **2024**, *30* (62), e202402458.

¹¹⁴ Monos, T.M.; McAtee, R.C.; Stephenson, C.R.J. Arylsulfonylacetamides as bifunctional reagents for alkene aminoarylation. *Science (80-)*. **2018**, *361* (6409), 1369–73.

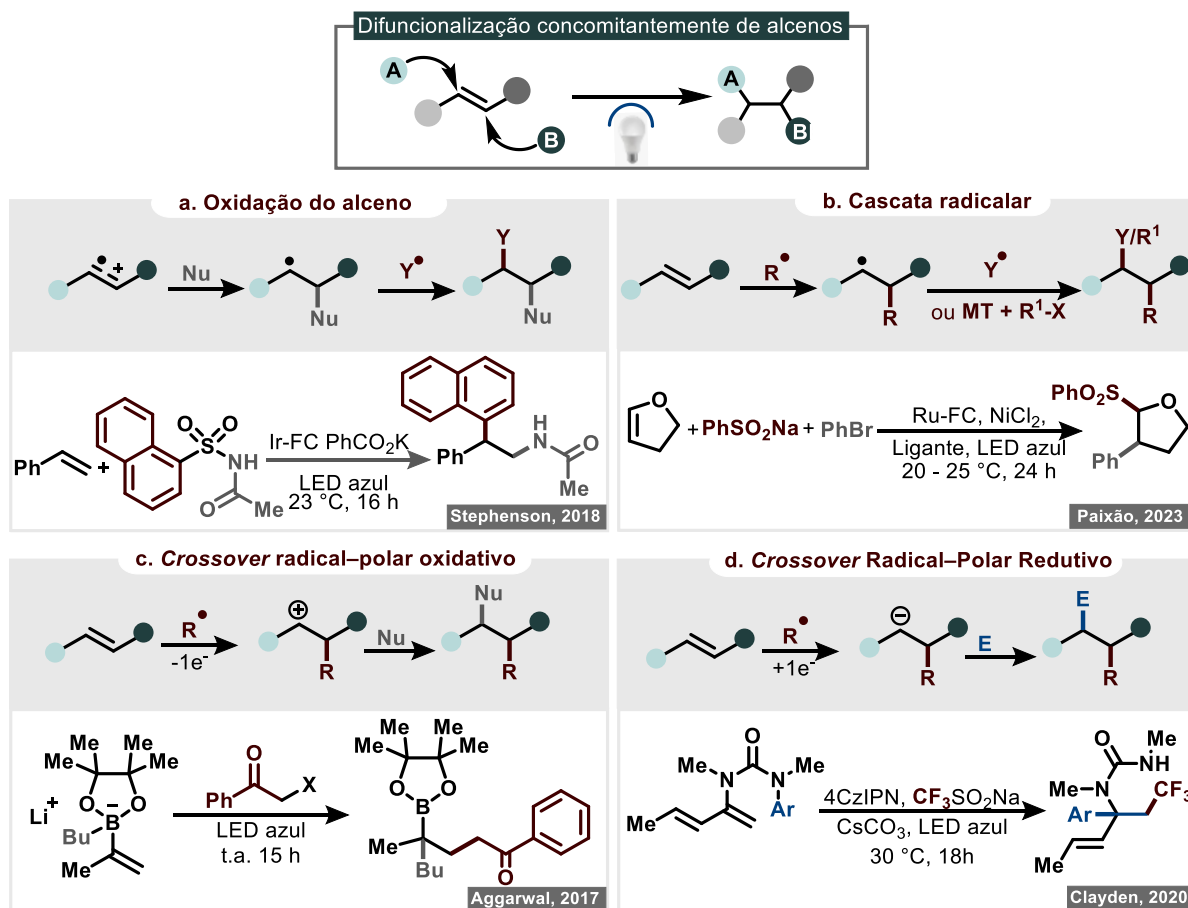
catálise metalafotorredox) para promover uma funcionalização polar subsequente (ESQUEMA 2.1b);¹¹⁵

- **Crossover radical–polar oxidativo (CRPO)**, que se inicia com a adição de um radical ao alceno, seguida pela oxidação do radical gerado a um carbocátion. Este intermediário polar é então capaz de reagir com um nucleófilo, promovendo a segunda funcionalização eletrofílica (ESQUEMA 2.1c);¹¹⁶
- **Crossover Radical–Polar Redutivo (CRPR)**, que opera de forma oposta ao arquétipo oxidativo: o radical intermediário gerado pela adição inicial é reduzido a um carbânion. Este carbânion reativo é subsequentemente interceptado por um eletrófilo, finalizando o ciclo de difuncionalização (ESQUEMA 2.1d).¹¹⁷

¹¹⁵ Pugnali, L.V.B.L.; Vega, K.B.; Pissinatti, E.F.; Paixão, M.W; et al. 1,2-Arylsulfonylation of Vinyl Ethers and Esters Enabled by Dual Ni Catalysis. *ChemCatChem* **2023**, e202201434.

¹¹⁶ Silvi, M.; Sandford, C.; Aggarwal, V.K. Merging Photoredox with 1,2-Metallate Rearrangements: The Photochemical Alkylation of Vinyl Boronate Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (16), 5736–9.

¹¹⁷ Abrams, R.; Clayden, J. Photocatalytic Difunctionalization of Vinyl Ureas by Radical Addition Polar Truce–Smiles Rearrangement Cascades. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59* (28), 11600–6.



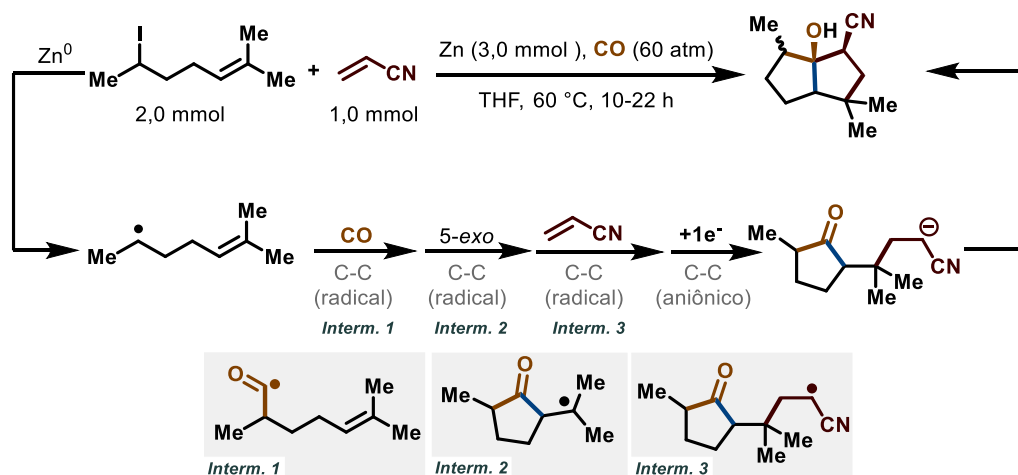
ESQUEMA 2.1. Estratégias Mecanísticas para a Difuncionalização de Alcenos

Embora todos os mecanismos de difuncionalização apresentem relevância sintética, o Crossover Radical-Polar Redutivo se destaca pela sua capacidade de gerar intermediários carbânions altamente nucleofílicos, essenciais para a funcionalização com eletrófilos desafiadores. Assim, a metodologia constitui o alicerce mecanístico da pesquisa desenvolvida nesta tese, especialmente no que concerne à carboxilação fotocatalítica usando CO₂ como agente de carboxilação.

2.2 - *Crossover* Radical – Polar Redutivo na Síntese Fotocatalítica de Ácidos β -funcionalizados via Fixação de CO₂

O mecanismo de *Crossover* Radical–Polar Redutivo (CRPR) consiste na conversão sequencial de um intermediário radicalar em um carbânion por meio de uma transferência de um único elétron, configurando uma integração elegante entre as químicas radicalar e polar, sob condições brandas e com elevado controle de seletividade. O conceito foi introduzido na literatura por Ryu, Sonoda e colaboradores, através de uma estratégia de anelação resultante da reação entre iodetos de alquenila, monóxido de carbono (CO) e alcenos, levando à formação de biciclo[3.3.0]octan-1-óis e biciclo[3.2.1]octan-1-óis. Nesse sistema, o *crossover* ocorria mediante o uso de zinco (Zn) metálico como agente redutor estequiométrico, conforme ilustrado no ESQUEMA 2.2.¹¹⁸ Embora esses trabalhos tenham evidenciado o grande potencial sintético do CRPR, a dependência de metais em quantidades estequiométricas limitava tanto a sustentabilidade quanto o escalonamento das transformações.

¹¹⁸ Tsunoi, S.; Ryu, I.; Yamasaki, S.; et al. Tandem annulations: A one operation construction of bicyclo[3.3.0]octan-1-ol and bicyclo[3.2.1]octan-1-ol skeletons by a three-component coupling reaction of alk-4-enyl iodides with CO and alkenes in the presence of zinc. *Chem. Commun.* **1997**, (19), 1889–90



ESQUEMA 2.2. Mecanismo proposto por Ryu e Sonoda para a anelação de iodetos de alquenila com alcenos e CO *via* CRPR

Com o avanço da química redox e o desenvolvimento da catálise fotoredox, essa estratégia foi progressivamente renovada por meio de metodologias catalíticas baseadas em irradiação de luz visível. No entanto, tais abordagens têm sido, em sua maioria, aplicadas a monofuncionalizações fotocatalisadas de alcenos, nas quais o intermediário carbânion formado após o *crossover* é simplesmente protonado.¹¹⁹ Mais recentemente, contudo, diversos grupos de pesquisa têm explorado a interceptação desse carbânion por uma variedade de eletrófilos, ampliando substancialmente o escopo sintético e consolidando o *crossover* radical-polar redutivo como uma ferramenta poderosa na difuncionalização fotocatalítica de

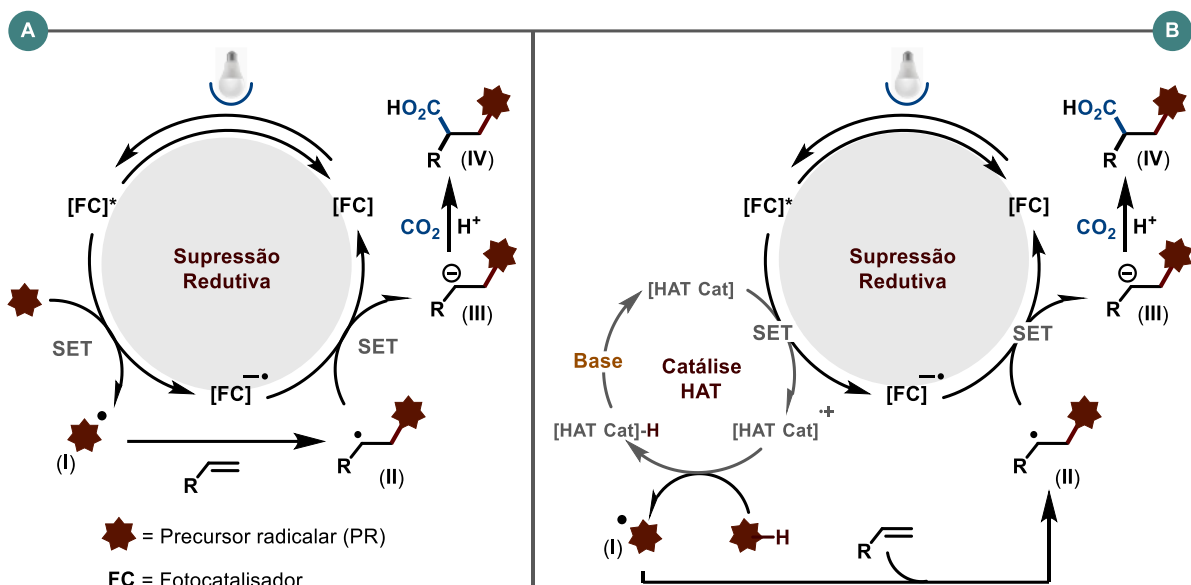
¹¹⁹ (a) Huang, H.; Yu, C.; Zhang, Y.; et al. Chemo- and Regioselective Organo-Photoredox Catalyzed Hydroformylation of Styrenes via a Radical Pathway. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (29), 9799–9802. (b) McManus, J.B.; Onuska, N.P.R.; Nicewicz, D.A. Generation and Alkylation of α -Carbamyl Radicals via Organic Photoredox Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (29), 9056–60. (c) Alfonzo, E.; Hande, S.M. Photoredox and Weak Brønsted Base Dual Catalysis: Alkylation of α -Thio Alkyl Radicals. *ACS Catal.* **2020**, 12590–5. (d) El-Hage, F.; Schöll, C.; Pospesch, J. Photo-Mediated Decarboxylative Giese-Type Reaction Using Organic Pyrimidopteridine Photoredox Catalysts. *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (21), 13853–13867. (e) Chu, L.; Ohta, C.; Zuo, Z.; MacMillan, D.W.C. Carboxylic acids as A traceless activation group for conjugate additions: A three-step synthesis of (\pm)-pregabalin. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (31), 10886–10889.

olefinas.¹²⁰ Essa evolução conceitual abriu caminho para a aplicação do CRPR em transformações envolvendo a fixação de CO₂, permitindo a construção eficiente de ácidos carboxílicos β-funcionalizados a partir de alcenos sob condições fotocatalíticas brandas.

2.2.3 - Princípios Mecanísticos e Desenho de Reação

A síntese fotocatalítica de ácidos carboxílicos β-funcionalizados a partir de alcenos e CO₂ costuma operar por um regime de supressão redutiva do fotocatalisador (ver item 1.2.2.2 para melhor compreensão dos mecanismos fotorredox de transferência de elétrons). Em linhas gerais, o desenho reacional exige compatibilização de potenciais redox entre **(a)** o precursor radicalar (PR), **(b)** o alceno e **(c)** o fotocatalisador (FC), de modo a assegurar que cada etapa do ciclo (geração do radical **(I)**, adição ao alceno, redução do intermediário radicalar **(II)** e captura de CO₂) seja termodinamicamente viável e cineticamente competitiva (ESQUEMA 2.3).

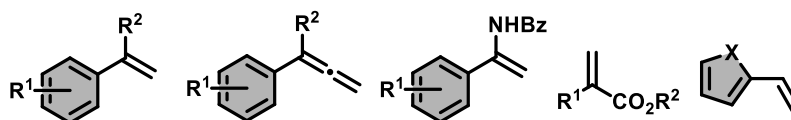
¹²⁰ (a) Pitzer, L.; Schwarz, J.L.; Glorius, F. Reductive radical-polar crossover: traditional electrophiles in modern radical reactions. *Chem. Sci.* **2019**, *10* (36), 8285-8291. (b) Wiles, R.J.; Molander, G.A. Photoredox-Mediated Net-Neutral Radical/Polar Crossover Reactions. *Isr. J. Chem.* **2020**, *60* (3-4), 281-293.



ESQUEMA 2.3. Ciclo fotocatalítico para difuncionalização de alcenos via *crossover* radical-polar redutivo. **(A)** Mecanismo redox-neutro; **(B)** Mecanismo fotorredox assistido por catálise HAT.

- a. Precursor radicalar (PR):** A geração do radical (I) pode ocorrer diretamente, por transferência de um único elétron (SET) entre o fotocatalisador no estado excitado (FC^*) e o precursor radicalar, ou indiretamente, por meio de uma etapa de catálise acoplada (p.ex., transferência de átomo de hidrogênio – HAT). No primeiro caso, o potencial de oxidação do PR deve estar dentro da janela oxidante do FC^* , evitando vias competitivas (oxidação do alceno, do solvente ou de aditivos) (ESQUEMA 2.3A). No segundo, o FC^* oxida um co-catalisador ou doador de elétrons (como uma amina ou tiól), formando uma espécie radicalar que atua como agente de HAT, gerando o radical (I) de interesse (ESQUEMA 2.3B). Em ambos os contextos, a estabilidade do radical formado, sua reatividade frente à olefina e a ausência de fragmentações colaterais são critérios essenciais para o desenho da reação.
- b. Alceno:** Geralmente empregam-se alcenos portadores de grupos estabilizadores (p.ex., arila, heterociclo, carbonila conjugada), que funcionam como armadilhas

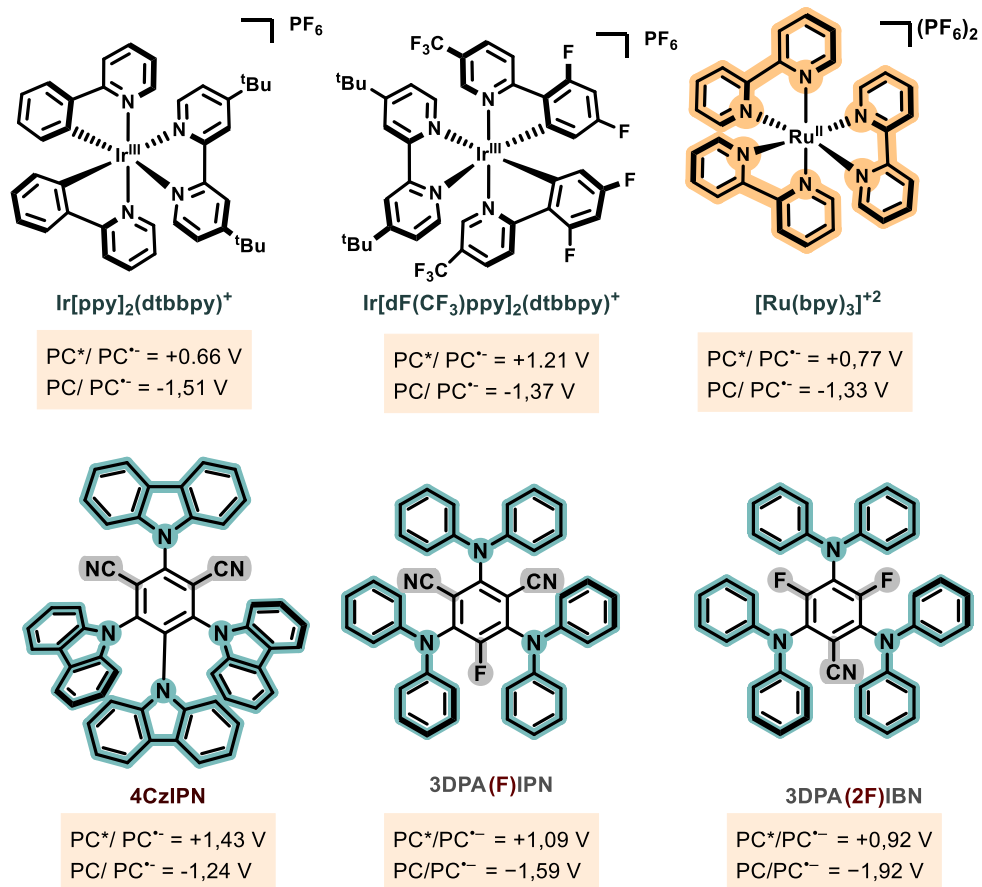
eficientes para o radical (I) gerado *in situ*. A adição radicalar ao motivo olefínico conduz a um intermediário radicalar benzílico/alílico (II), eletronicamente estabilizado, que favorece a etapa subsequente de redução (SET) levando ao aduto aniônico (III).



ESQUEMA 2.4. Substratos olefínicos utilizados em reações de difuncionalização fotocatalítica com CO₂

c. **Fotocatalisador (FC):** O FC deve satisfazer dois requisitos complementares:

- i. FC* suficientemente oxidante para promover SET do PR ao intermediário (I) (via supressão redutiva).
- ii. FC• suficientemente redutor para converter (II) em (III) (*crossover* radical-polar redutivo).



ESQUEMA 2.5. Fotocatalisadores utilizados na síntese de ácidos carboxílicos β-funcionalizados com CO₂ (potenciais vs. SCE em MeCN).^{75b,121}

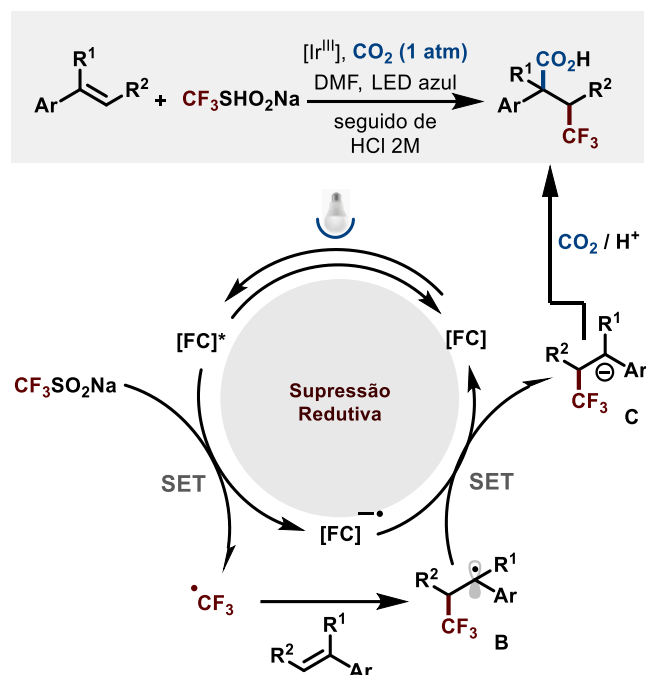
¹²¹ Photoredox/Merck - Macmillan Group. <https://macmillan.princeton.edu/photoredox-3/>

2.2.4 - Estratégias de Difuncionalização de Alcenos via CRPR: Panorama e Exemplos

Ao longo da última década, surgiram diversas estratégias fotocatalíticas para incorporar CO₂ a alcenos por meio de mecanismos de *crossover* radical–polar redutivos. Nesta seção, iniciamos pelo trabalho seminal do Ruben Martín e, na sequência, discutimos as transformações que consolidaram o campo.

Em 2017, o grupo do Martín demonstrou o elevado potencial sintético das reações de CRPR, mediante a difuncionalização de estirenos com CO₂ e radicais de carbono gerados sob fotocatalise com [Ir^{III}]. Como representado no ESQUEMA 2.6, a carboxilação seletiva de derivados de estireno foi alcançada em condições redox-neutras, utilizando complexos de irídio como fotossensibilizadores e trifluorometanossulfonato de sódio (CF₃SO₂Na) como precursor radicais. O estado excitado [Ir^{III}]* gerou espécies radicais de carbono por oxidação via transferência de um único elétron (SET) do precursor radicalar (**A**), que subsequentemente se adicionaram ao estireno para formar o radical benzílico (**B**). Um SET subsequente entre **B** e o fotocatalisador reduzido [Ir^I] origina o carbânion **C**, que reage com CO₂ e, após tratamento ácido, o ciclo fornece os ácidos carboxílicos β-funcionalizados desejados.¹²²

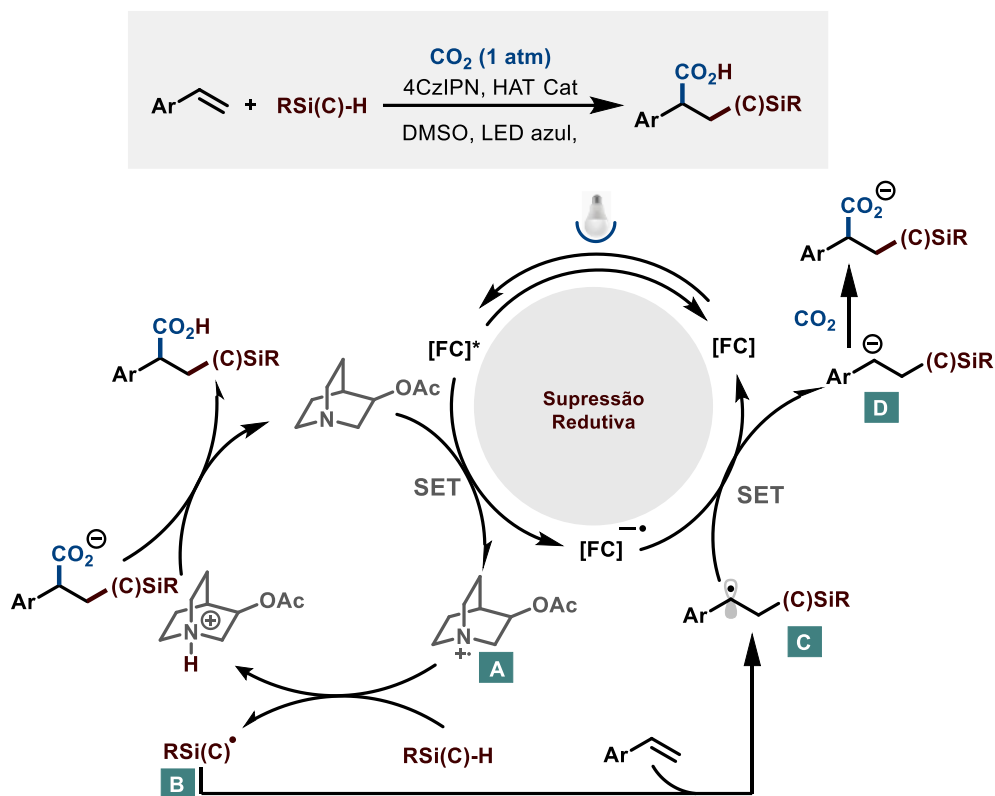
¹²² Ye, J.-H.; Miao, M.; Huang, H.; et al. Visible-Light-Driven Iron-Promoted Thiocarboxylation of Styrenes and Acrylates with CO₂. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56* (48), 15416-15420



ESQUEMA 2.6. Difuncionalização fotocatalisada de estirenos com CO_2 e $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ (Martín, 2017).

Inspirado pelos avanços reportados pelo Prof. Martin e colaboradores, o grupo do Prof. Wu, de forma independente, desenvolveu uma difuncionalização livre de metais de estirenos com CO_2 sob luz visível, integrando fotocatalise e Transferência de Átomo de Hidrogênio (HAT). Como representado no ESQUEMA 2.7, a sila-carboxilação e a carbo-carboxilação foram alcançadas em condições redox-neutras, empregando 4CzIPN como fotocatalisador e 3-acetoxiquinuclidina como catalisador de HAT. O estado excitado 4CzIPN* sofre supressão redutiva pela quinuclidina para gerar o fotocatalisador reduzido 4CzIPN⁻ e o cátion radical da amina (**A**); esta espécie promove abstração de H de ligações Si–H ou C(*sp*³)–H [RSi(C)-H], entregando o radical silila ou carbono (**B**), que se adiciona ao alceno para formar o aduto radicalar (**C**). Em seguida, **C** é reduzido pelo 4CzIPN⁻ por SET, originando o intermediário aniônico (**D**), o qual ataca nucleofilicamente o CO_2 e, após protonação,

fornece os ácidos carboxílicos alvo (β -silacarboxílicos ou γ -heterofuncionalizados, conforme o precursor radicalar).¹²³

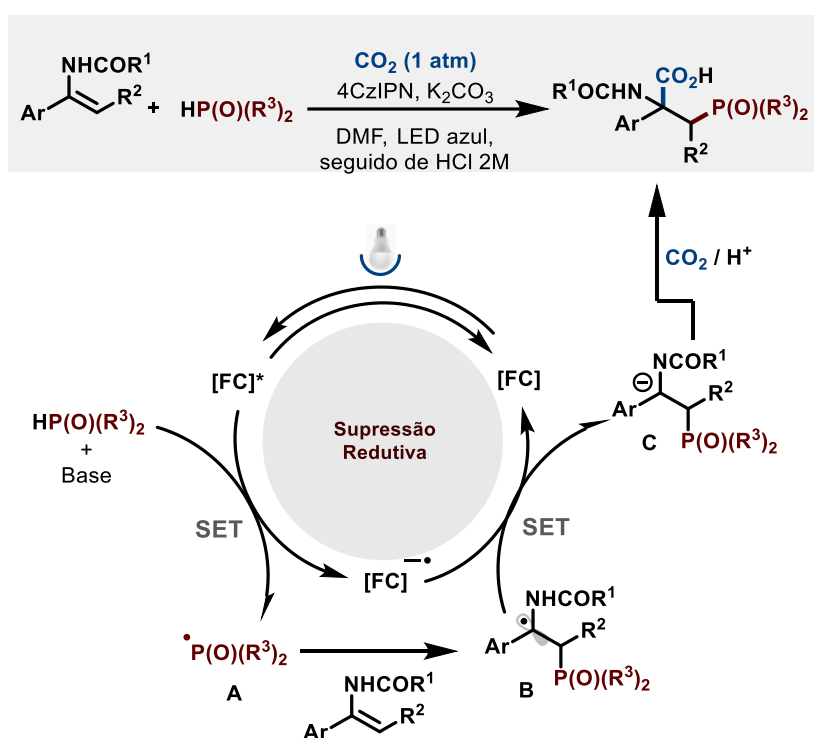


ESQUEMA 2.7. Difuncionalização de alcenos com CO₂ e silanos ou alcanos C(sp³)-H mediada por luz visível (Wu, 2018).

Empregando estratégia semelhante, o grupo de Yu apresentou um método genérico e útil para realizar a carboxilação fotocatalítica de alcenos com CO₂ a fim de produzir uma variedade de ácidos β -fosfono carboxílicos sob luz visível e sem metal de transição. Esse processo mostrou-se eficaz para diversos alcenos, incluindo enamidas, estirenos e acrilatos. O procedimento redox-neutro operou sob condições brandas, alta regio- e quimiosseletividade e boa tolerância a grupos funcionais. O

¹²³ Hou, J.; Ee, A.; Cao, H.; et al. Visible-Light-Mediated Metal-Free Difunctionalization of Alkenes with CO₂ and Silanes or C(sp³)-H Alkanes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, 57 (52), 17220-17224

ESQUEMA 2.8 apresenta o mecanismo proposto por eles. Na presença de base, radicais fosfonila foram produzidos por SET entre moléculas H–P(O) e o fotocatalisador fotoexcitado; em seguida, ocorreu adição a enamidas para produzir seletivamente radicais α -amido. A SET subsequente entre radicais α -amido e o fotocatalisador reduzido pode gerar carbânions α -amido, que, após ataque nucleofílico ao CO₂, forneceram os β -fosfono- α -aminoácidos desejados.¹²⁴



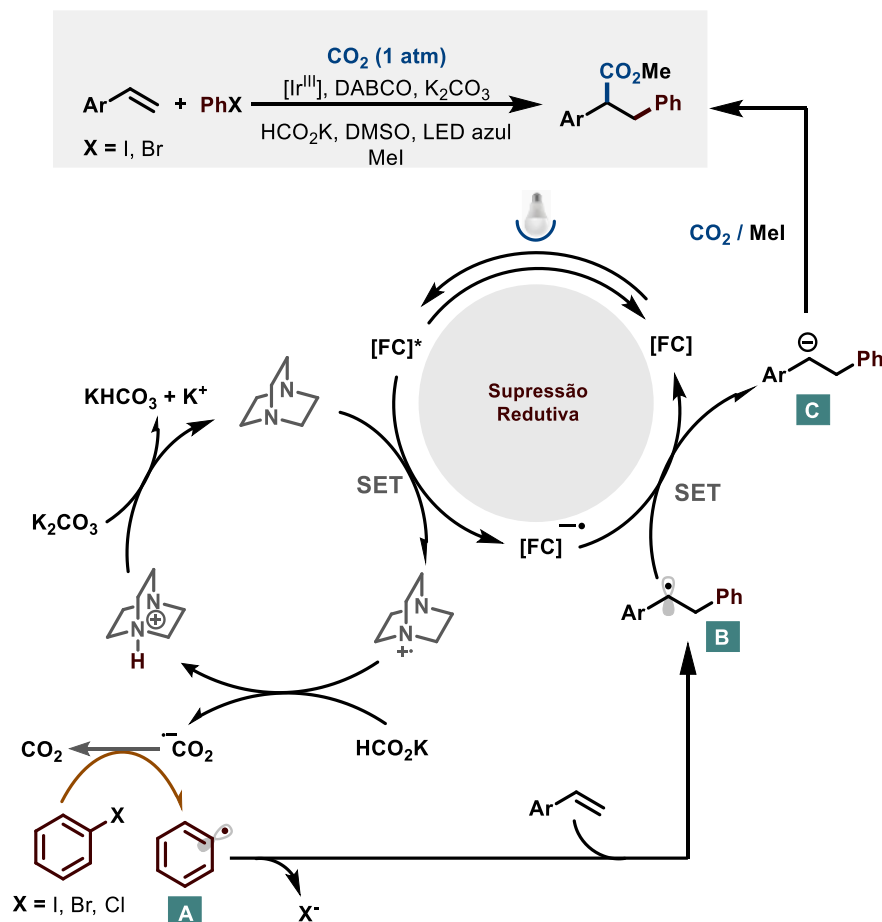
ESQUEMA 2.8. Fosfonocarboxilação de alcenos com CO₂ via catálise fotoredox sob luz visível (Yu, 2019).

Em trabalho subsequente, Li e colaboradores relataram a carboxilação redutiva de estirenos com CO₂ e haletos de arila acionada por luz visível. Como representado no ESQUEMA 2.9, a transformação ocorre de modo regiosseletivo,

¹²⁴ Fu, Q.; Bo, Z.Y.; Ye, J.H.; et al. Transition metal-free phosphonocarboxylation of alkenes with carbon dioxide via visible-light photoredox catalysis. *Nat. Commun.* **2019**, *10* (1), 1–9

empregando formiato de potássio (HCO_2K) como agente redutor e DABCO como doador de elétron. Desta forma, o estado excitado do fotocatalisador $[\text{Ir}^{\text{III}}]^*$, representado no ESQUEMA como $[\text{FC}^*]$ é reduzido por DABCO para gerar o $\text{FC}^{\cdot-}$ reduzido e o cátion radical $\text{DABCO}^{\cdot+}$; este, por sua vez, promove transferência de hidrogênio do HCO_2K , formando o ânion radical $\text{CO}_2^{\cdot-}$. O $\text{CO}_2^{\cdot-}$ reduz o haleto de arila a radical arila (**A**), que se adiciona ao estireno para gerar o radical benzílico (**B**). Um SET subsequente do FC reduzido a **B** origina o ânion benzílico (**C**), que se adiciona nucleofilicamente ao CO_2 para dar os ácidos carboxílicos β -arilados correspondentes.¹²⁵

¹²⁵ Wang, H.; Gao, Y.; Zhou, C.; Li, G. Visible-Light-Driven Reductive Carboarylation of Styrenes with CO_2 and Aryl Halides. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (18), 8122-8129



ESQUEMA 2.9. Carboarilação redutiva de estirenos com CO_2 e haletos de arila acionada por luz visível (Li, 2020).

Em conjunto, os exemplos acima ilustram como a lógica do CRPR sob luz visível viabiliza a fixação de CO_2 em alcenos. Desde então, diversos grupos ampliaram o escopo da difuncionalização para a síntese de ácidos carboxílicos β -funcionalizados, explorando precursores radicais variados. Para um panorama abrangente e discussões mecanísticas detalhadas, recomenda-se consultar as seguintes referências.¹²⁶

¹²⁶ (a) Zhang, Z.; Ye, J.H.; Ju, T.; et al. Visible-Light-Driven Catalytic Reductive Carboxylation with CO_2 . *ACS Catal.* **2020**, *10* (19), 10871-10885. (b) Ran, C.K.; Liao, L.L.; Gao, T.Y.; Gui, Y.Y.; Yu, D.G. Recent progress and challenges in carboxylation with

A difuncionalização fotocatalítica de alcenos com CO₂ tornou-se uma atraente alternativa, pelo fato de ser econômica e sustentável. Contudo, constitui uma área ainda com muito potencial de exploração. Ao longo das nossas investigações na área de catálise fotoredox, nós despertamos o interesse em contribuir com o desenvolvimento de protocolos fotocatalíticos para difuncionalização de alcenos usando CO₂ como agente de carboxilação e diferentes precursores de radicais. Assim, ao logo deste primeiro capítulo, descreveremos a funcionalização multicomponente induzida por luz visível de estirenos via *Crossover Radical/Polar* usando CO₂ e precursores de radicais: Sulfinatos de Sódio e Carbamoil-diidropiridinas.

CO₂. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2021**, *32*, 100525. (c) He, M.; Fang, Z.; Wang, P.; You, Y.; Li, Z. Recent Progress in Photocatalytic Chemical Fixation of Carbon Dioxide. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2023**, *11* (33), 12194-12217. (d) Bertuzzi, G.; Cerveri, A.; Lombardi, L.; Bandini, M. Tandem Functionalization-Carboxylation Reactions of π -Systems with CO₂. *Chinese J. Chem.* **2021**, *39* (11), 3116–3126. (e) Yan, S.-S.; Gao, T.-Y.; Liu, Y.; et al. Catalytic redox-neutral carboxylation with CO₂. *Chem. Soc. Rev.* **2025**, *54* (24), 11583–11623.

3 - Objetivos do Projeto de Pesquisa

Objetivo General

Desenvolvimento de estratégias fotocatalíticas de difuncionalização de estirenos *via* incorporação de CO₂ e precursores de radicais.

Objetivos Específicos

- Desenvolver um protocolo fotocatalítico para a difuncionalização de estirenos, enamidas e enol-éteres usando CO₂ e R-SO₂Na
- Desenvolver uma metodologia para síntese fotocatalizada de compostos 1,2-dicarboxílicos usando estirenos, CO₂ e Carbamoil-diidropiridinas.
- Investigar o mecanismo de ambas as transformações, identificando as espécies reativas e as etapas determinantes do ciclo fotocatalítico.

4 - Funcionalização divergente de estirenos *via crossover* radical/polar usando CO₂ e sulfinatos de sódio

4.1 - Sulfonilação fotocatalítica de compostos orgânicos

O enxofre é um elemento essencial para todas as espécies vivas conhecidas e desempenha um papel fundamental para o desenvolvimento e manutenção da vida na terra, o que se reflete na riqueza de metabólitos primários, macromoléculas e cofatores que contêm este elemento.¹²⁷ Para além de sua relevância biológica, destaca-se pela ampla versatilidade em estados de oxidação e funções químicas. Entre as funções químicas mais características associadas ao enxofre destacam-se as sulfonas (RSO₂R'). A incorporação desse grupo funcional em moléculas orgânicas é de grande interesse, não apenas por sua presença em compostos biologicamente ativos, mas também por constituir a base de polímeros de alto desempenho como polissulfonas e polietersulfonas (FIGURA 4.1).¹²⁸

¹²⁷ Dunbar, K.L.; Scharf, D.H.; Litomska, A.; Hertweck, C. Enzymatic Carbon-Sulfur Bond Formation in Natural Product Biosynthesis. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (8), 5521–77.

¹²⁸ Gadde, K.; Mampuy, P.; Guidetti, A.; et al. Thiosulfonylation of Unactivated Alkenes with Visible-Light Organic Photocatalysis. *ACS Catal.* **2020**, *10* (15), 8765–79.

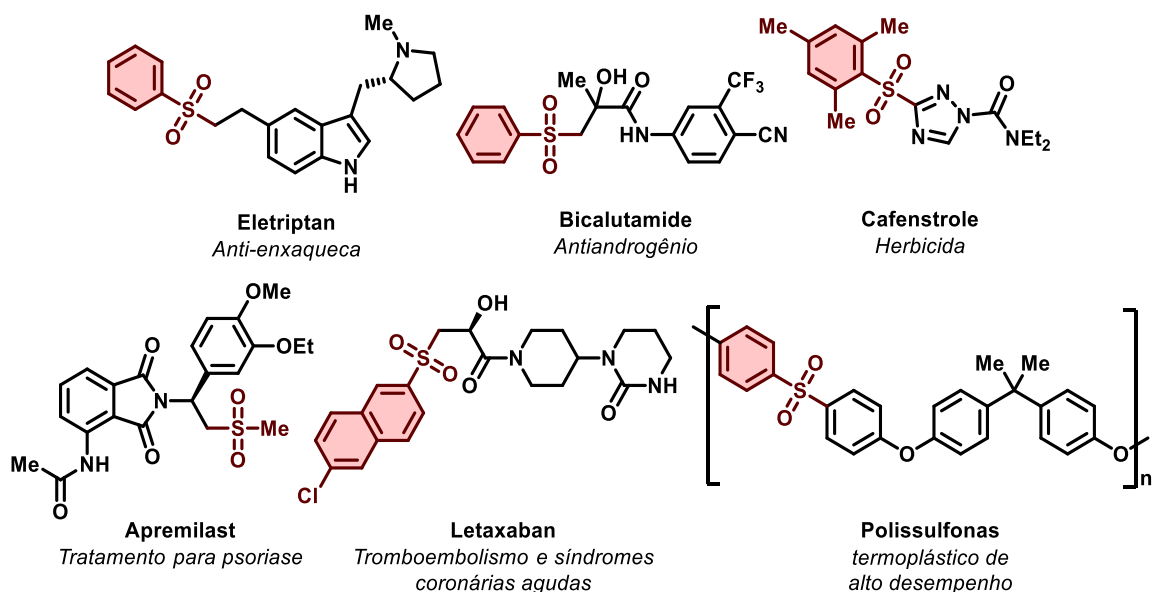


FIGURA 4.1. Sulfonas em compostos bioativos e na ciência de materiais.

No âmbito da síntese orgânica, as sulfonas apresentam propriedades físico-químicas singulares, atuando como grupos fortemente retiradores de elétrons que modulam a reatividade de centros adjacentes, viabilizando processos de substituição, adição e eliminação.¹²⁹ Tais características explicam por que esse grupo funcional tem sido descrito como “camaleão químico”, dada sua capacidade de participar em uma ampla gama de processos com perfis de reatividade que podem ser completamente modulados pelas condições reacionais empregadas.¹³⁰ Essas propriedades conferem às sulfonas notável versatilidade como intermediários

¹²⁹ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.G. Organic chemistry.

¹³⁰ (a) Alba, A.N.R.; Companyó, X.; Rios, R. Sulfones: new reagents in organocatalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39 (6), 2018–33.

(b) Trost, B.M.; Kalnmals, C.A. Sulfones as Chemical Chameleons: Versatile Synthetic Equivalents of Small-Molecule Synthons. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25 (48), 11193–213. (c) Nambo, M.; Maekawa, Y.; Cruden, C.M. Desulfonylative Transformations of Sulfones by Transition-Metal Catalysis, Photocatalysis, and Organocatalysis. *ACS Catal.* **2022**, 12 (5), 3013–32.

sintéticos, amplamente exploradas em transformações fundamentais, como a olefinação de Julia–Kocienski¹³¹ e a reação de Ramberg–Bäcklund.¹³²

Até o momento, diversos reagentes de Sulfonilação, como haletos de sulfonila, selenetos de sulfonila, sulfonatos, hidrazidas sulfonílicas e sais de sulfinato, têm sido amplamente empregados na construção de ligações químicas (ESQUEMA 4.1a).¹³³ Entre eles, os sais de sulfinato (RSO_2Met ; Met = Li, Na, Zn, Fe, etc.) ganharam destaque, em especial os sulfinatos de sódio (RSO_2Na), devido à sua reatividade versátil, facilidade de síntese e ampla aplicabilidade. Os sais de sulfinato, também conhecidos como sais de ácidos sulfínicos, foram descritos pela primeira vez em 1861 e, desde então, têm sido reconhecidos como blocos de construção valiosos, capazes de participar em uma ampla gama de transformações orgânicas sob diferentes condições reacionais.¹³⁴ Em comparação com agentes de sulfonilação convencionais, como cloretos de sulfonila, a maioria dos sais de sulfinato apresentam vantagens práticas relevantes: são inodoros, estáveis à umidade, de fácil manuseio e geralmente isolados como sólidos incolores e estáveis em bancada.¹³⁵

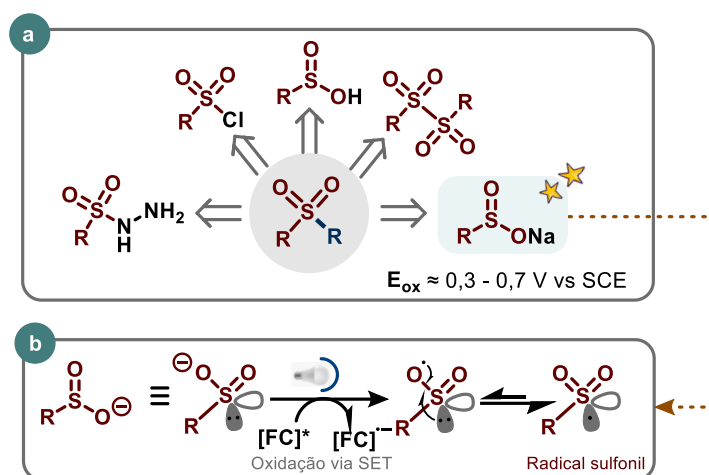
¹³¹ Julia, M.; Paris, J.M. Syntheses a l'aide de sulfones v(+)- methode de synthese generale de doubles liaisons. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14* (49), 4833–6.

¹³² Paquette, L.A.; Wittenbrook, L.S.; Kane, V. V. .alpha.-Halo sulfones. VII. The Ramberg-Baecklund rearrangement of .alpha.,.alpha.-dichloromethyl sulfones. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *89* (17), 4487–93.

¹³³ (a) Liu, N.W.; Liang, S.; Manolikakes, G. Recent Advances in the Synthesis of Sulfones. *Synth.* **2016**, *48* (13), 1939–73 (b) Wimmer, A.; König, B. Photocatalytic formation of carbon-sulfur bonds. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *14*, 54–83 (c) Dong, D.Q.; Han, Q.Q.; Yang, S.H.; et al. Recent Progress in Sulfonylation via Radical Reaction with Sodium Sulfinates, Sulfinic Acids, Sulfonyl Chlorides or Sulfonyl Hydrazides. *ChemistrySelect* **2020**, *5* (42), 13103–34.

¹³⁴ Patai, S. The chemistry of sulphinic acids, esters and their derivatives. *Chem. Sulphinic Acids, Esters Their Deriv.* **2010**, 1–728

¹³⁵ (a) Reddy, R.J.; Kumari, A.H. Synthesis and applications of sodium sulfinates (RSO_2Na): a powerful building block for the synthesis of organosulfur compounds. *RSC Adv.* **2021**, *11* (16), 9130–221. (b) Liang, S.; Hofman, K.; Friedrich, M.; Manolikakes, G. Recent Advances in the Synthesis and Direct Application of Sulfinato Salts. *Eur. J. Org. Chem* **2020**, *2020* (30), 4664–76



ESQUEMA 4.1. a) Principais precursores de sulfonas. b) oxidação via SET de sais de sulfinato para geração do radical sulfonil.

Além dessas propriedades operacionais, os sulfinatos de sódio destacam-se por suas características físico-químicas que os tornam particularmente adequados à catálise fotoredox, na qual podem atuar como doadores de elétrons ou precursores de radicais centrados em enxofre, aproveitando seu baixo potencial de oxidação ($E_{\text{ox}} \approx 0,3 - 0,7 \text{ V vs SCE}$), o que facilita sua conversão em radicais sulfonil ($\text{RSO}_2\cdot$) por transferência de um único elétron mediada por um fotocatalisador excitado (ESQUEMA 4.1b).¹³⁶ A combinação entre essas propriedades redox, boa solubilidade em solventes polares e estabilidade em condições de bancada permite sua utilização em reações fotoinduzidas, nas quais a geração controlada de espécies radicais é determinante.

A aplicabilidade dos sulfinatos de sódio em catálise fotoredox tem sido amplamente demonstrada por diferentes grupos de pesquisa, evidenciando a versatilidade do radical sulfonil como intermediário reativo. Burkhard König e colaboradores desenvolveram uma metodologia fotocatalítica livre de metais para a síntese de sulfonas vinílicas. O processo ocorre por um mecanismo de oxidação de

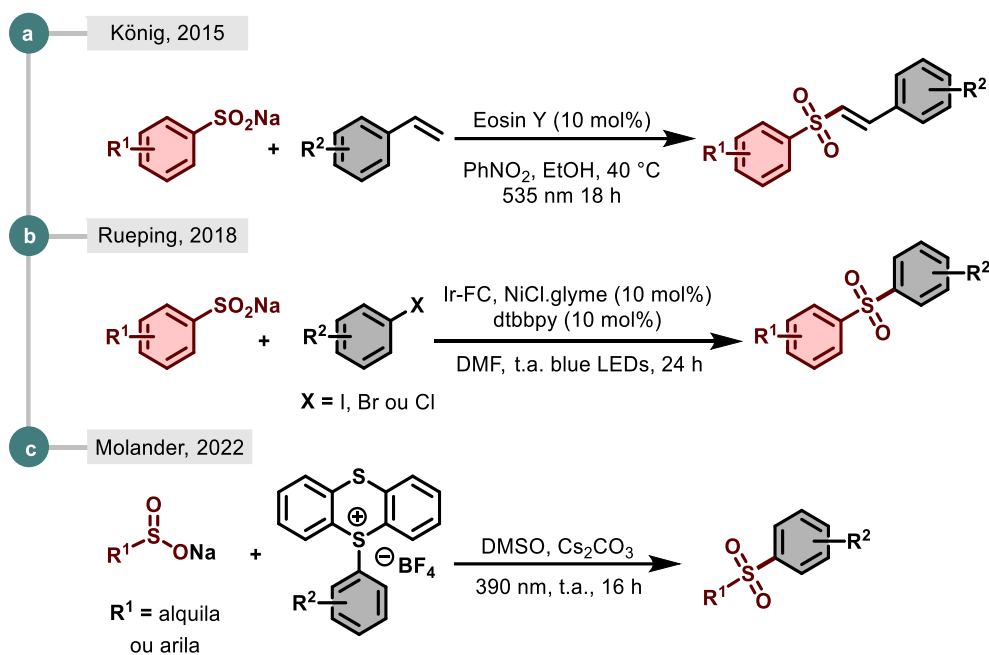
¹³⁶ Ye, X.; Wu, X.; Guo, S. rong; Huang, D.; Sun, X. Recent advances of sodium sulfinates in radical reactions. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *81*, 153368

um único elétron do ânion sulfínico, gerando o radical sulfonil que adiciona seletivamente à ligação dupla da de uma olefina, permitindo a obtenção de sulfonas vinílicas de alto valor sintético em ampla faixa de substratos (ESQUEMA 4.2a).¹³⁷ O grupo de Magnus Rueping relatou uma transformação baseada em catálise dual Ni/fotoredox, na qual haletos acrílicos reagem com sulfinatos de sódio sob irradiação visível para fornecer sulfonas aromáticas em altos rendimentos e com ampla tolerância a grupos funcionais (ESQUEMA 4.2b).¹³⁸ De modo distinto, o grupo do Prof. Gary A. Molander explorou a ativação fotoquímica de complexos doadores-aceptores (EDA), utilizando sais de tiantrênio como aceptores eletrônicos e sulfinatos de sódio como doadores. A excitação luminosa desses complexos gera, de forma controlada, radicais aril e sulfonil que se acoplam seletivamente, permitindo a formação de sulfonas por uma rota complementar às metodologias mediadas por metais de transição (ESQUEMA 4.2c).¹³⁹

¹³⁷ Meyer, A.U.; Jäger, S.; Prasad Hari, D.; König, B. Visible Light-Mediated Metal-Free Synthesis of Vinyl Sulfones from Aryl Sulfinates. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357 (9), 2050–4

¹³⁸ Yue, H.; Zhu, C.; Rueping, M. Cross-Coupling of Sodium Sulfinates with Aryl, Heteroaryl, and Vinyl Halides by Nickel/Photoredox Dual Catalysis. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, 57 (5), 1371–5

¹³⁹ Granados, A.; Cabrera-Afonso, M.J.; Escolano, M.; Badir, S.O.; Molander, G.A. Thianthrenium-enabled sulfonylation via electron donor-acceptor complex photoactivation. *Chem Catal.* **2022**, 2 (4), 898–907

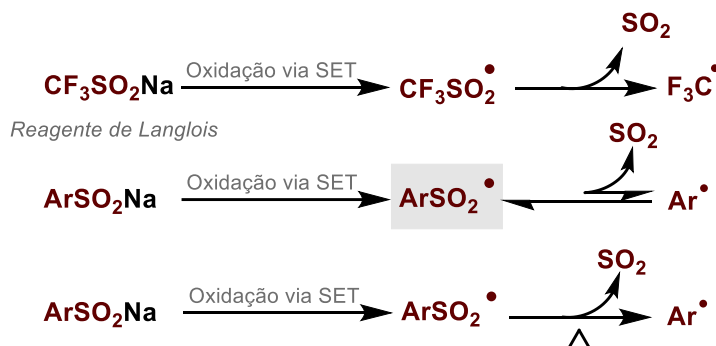


ESQUEMA 4.2. Diferentes estratégias fotocatalíticas que exploram o radical sulfonil derivado de sulfinatos de sódio.

Essas contribuições exemplificam como diferentes estratégias de ativação podem explorar a reatividade do radical sulfonil para construir novas ligações C-S sob luz visível. Juntas, elas consolidam os sulfinatos de sódio como reagentes chave em metodologias fotoinduzidas.

Apesar dessas elegantes contribuições, nenhuma abordagem de carbossulfonilação fotocatalítica multicomponente empregando CO_2 como unidade C1 — capaz de fornecer ácidos carboxílicos β -sulfonilados — havia sido descrita até o momento. Diante dessa lacuna, racionalizou-se que a adaptação dos protocolos fotocatalíticos previamente estabelecidos, em especial o desenvolvido por Rubén Martín, baseado no uso do reagente de Langlois ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$), poderia representar uma estratégia promissora para a síntese de uma nova classe de ácidos carboxílicos contendo resíduos de sulfona. Para que essa adaptação fosse bem-sucedida e fornecesse o produto sulfonilado desejado, era crucial sublinhar a diferença conceitual na reatividade entre nosso método e o sistema reportado.

Como representado no ESQUEMA 4.3, o reagente de Langlois, um sulfonato de sódio com o grupo altamente eletroatrator (-CF₃), é classicamente empregado porque o radical CF₃SO₂• resultante da oxidação sofre uma rápida extrusão de SO₂ (eliminação), gerando o radical CF₃•. Em claro contraste, o cerne de nossa proposta reside na manutenção e incorporação estratégica do grupo SO₂ no esqueleto molecular final. Propôs-se, portanto, uma modificação simples, porém conceitualmente relevante, que consistiu na substituição deste reagente CF₃-sulfonilado por um sulfonato de sódio com um substituinte alquílico ou arílico genérico (RSO₂Na) cuja tendência à extrusão é significativamente menor sob controle de temperatura.¹⁴⁰ Esta escolha garante que o radical sulfonil (RSO₂•) gerado seja cineticamente mais estável e atue como uma unidade de acoplamento, reagindo com o substrato insaturado antes de sofrer extrusão.¹⁴¹ Dessa forma, enquanto o sistema de Langlois visa a liberação do radical CF₃• (com perda de SO₂), nosso sistema utiliza o grupo SO₂ como parte integrante do ácido carboxílico β-funcionalizado no produto final, gerando diretamente uma nova classe de ácidos β-sulfonilados sob atmosfera de CO₂.

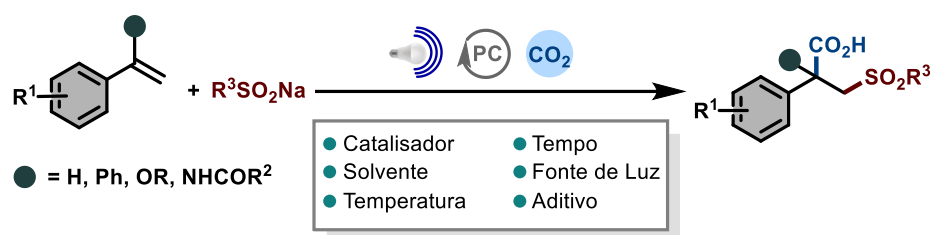


ESQUEMA 4.3. Condições para a extrusão e preservação do SO₂

¹⁴⁰ Pagire, S.K.; Hossain, A.; 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* (3), 648–51

¹⁴¹ Dos Passos Gomes, G.; Wimmer, A.; Smith, J.M.; König, B.; Alabugin, I. V. CO₂ or SO₂: Should It Stay, or Should It Go? *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (10), 6232–43

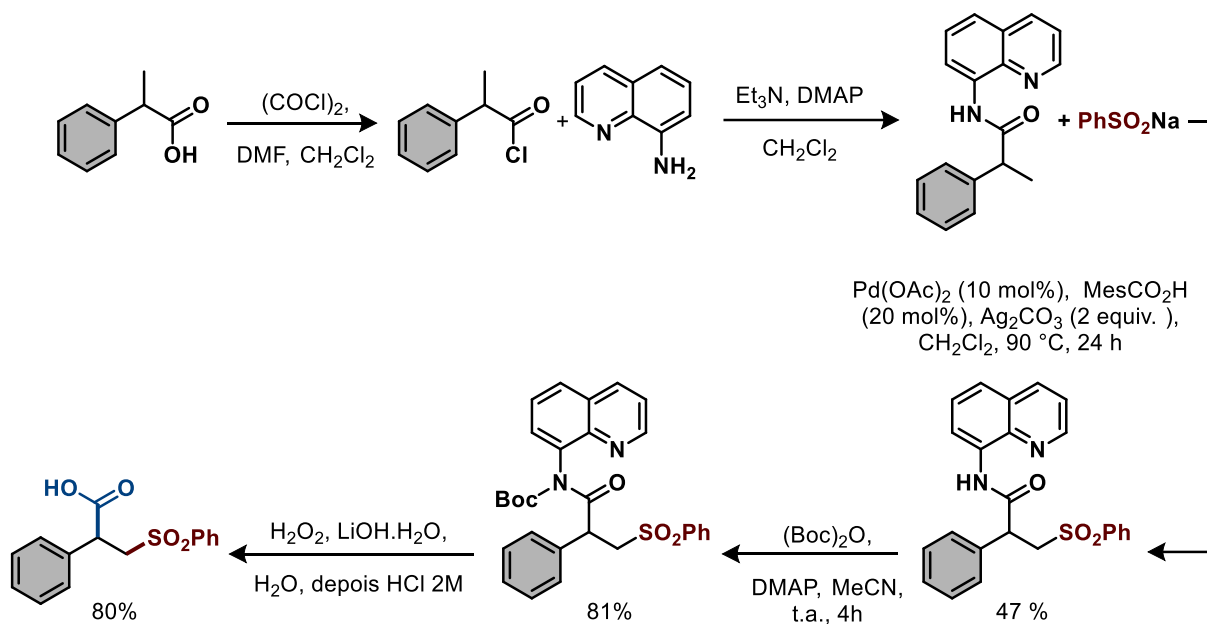
Do ponto de vista sintético, a incorporação concomitante de ambas as porções — carboxila e sulfona — sobre a ligação C=C de estirenos (obtidos *via* olefinação de Wittig de aldeídos) oferece oportunidades de funcionalização divergente, viabilizando homologações de cadeia em ambas as direções e ampliando significativamente o valor estratégico das metodologias propostas (ESQUEMA 4.4).



ESQUEMA 4.4. Representação geral da difuncionalização fotocatalítica de estirenos usando RSO₂Na e CO₂.

Em contraste, conforme ilustrado no ESQUEMA 4.5, a síntese não fotoassistida de derivados de ácidos carboxílicos β-sulfonilados reportada por Shi e colaboradores requer uma sequência de cinco etapas para a obtenção do mesmo motivo estrutural. Nessa abordagem, a etapa-chave consiste em uma sulfonilação de ligações C(sp³)-H não ativadas catalisada por Pd(II), empregando sulfinatos arílicos de sódio e uma auxiliar δ-aminoquinolina como grupo direcionador, seguida de etapas adicionais de instalação/remoção da auxiliar e transformações funcionais subsequentes.¹⁴² Assim, em termos de economia de etapas e simplicidade operacional, a abordagem fotoinduzida apresenta-se como uma alternativa mais direta para a preparação dessa classe de compostos.

¹⁴² Rao, W.H.; Zhan, B.B.; Chen, K.; et al. Pd(II)-Catalyzed Direct Sulfonylation of Unactivated C(sp³)-H Bonds with Sodium Sulfinates. *Org. Lett.* **2015**, *17* (14), 3552–5



ESQUEMA 4.5. Síntese térmica de ácidos carboxílicos β-sulfonilados

4.2 - Resultados e discussão

Como já mencionado, o primeiro objetivo deste projeto consistiu no desenvolvimento de uma estratégia sintética para a difuncionalização radicalar de alcenos usando sais de sulfinato como precursores radicalares e CO_2 como bloco de construção C1. Além disso, aproveitando a capacidade das sulfonas de se comportarem como bons grupos de saída, explorou-se em um segundo objetivo desta primeira parte do projeto, que consistiu numa abordagem de adição/eliminação sequencial da fração sulfona para fornecer acrilatos α-substituídos. Estes últimos também são blocos de construção versáteis, sendo não apenas bons aceptores de Michael, mas também capazes de serem convertidos diretamente em compostos de importância industrial, como polímeros,¹⁴³ bem como em compostos biologicamente

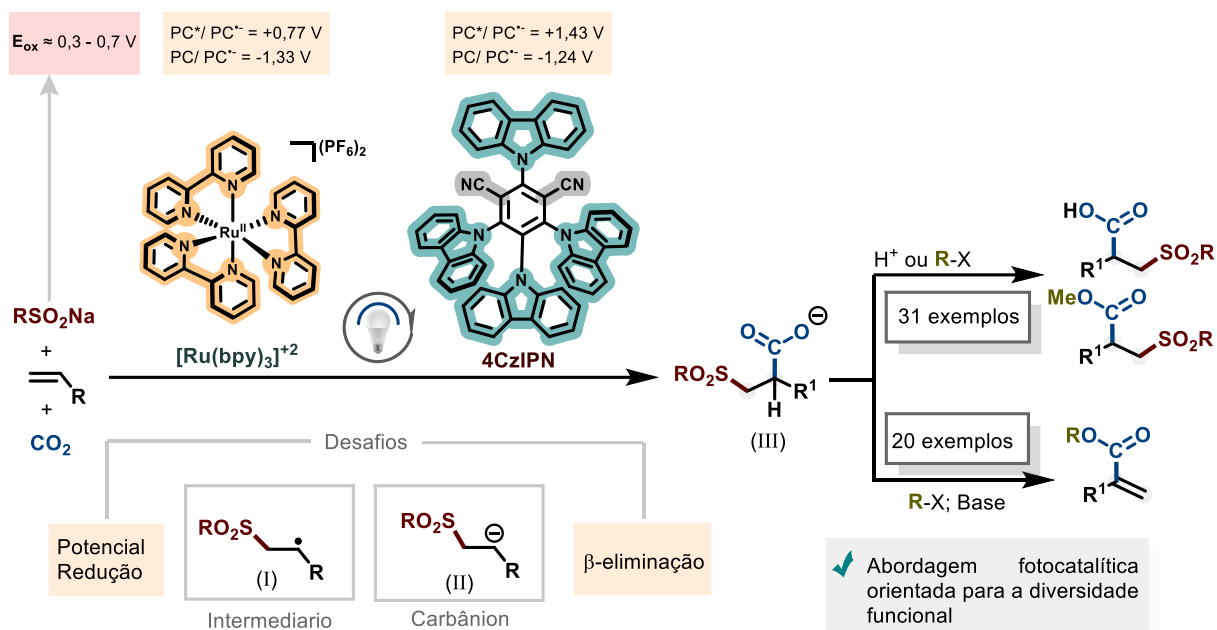
¹⁴³ (a) Kohsaka, Y.; Akae, Y.; Kawatani, R.; Kazama, A. Polymer chemistry of α-substituted acrylates designed for functional-group synergy. *J. Macromol. Sci. Part A* **2022**, *59* (2), 83–97. (b) Habaue, S.; Uno, T.; Okamoto, Y. Stereospecific anionic polymerization of ethyl α-(1-pyrrolidinylmethyl)acrylate. *Macromolecules*. **1997**, *30*, 3125–3126. (c) Yamada, B.; Kobatake, S. Radical polymerization, co-polymerization, and chain transfer of α-substituted acrylic esters. *Prog Polym Sci* **1994**, *19*, 1089–1152. (d) Kohsaka, Y.; Yamaguchi, E.; Kitayama, T. Anionic alternating copolymerization of α-arylacrylates with methyl

importantes, como inibidores de metaloproteases, ligases dependentes de ATP, antiespasmódicos e anti-inflamatórios.¹⁴⁴ Portanto, nesta seção será apresentada e discutida as metodologias desenvolvidas para difuncionalização fotocatalítica de estirenos usando sulfinatos de sódio e CO₂

O desenvolvimento de uma estratégia unificada de carboxisulfonilação apresenta vários desafios: Primeiro, o radical intermediário β -sulfonil (I) deve ter um potencial de redução compatível com o potencial redox dos fotocatalisadores comercialmente disponíveis -para garantir o turnover do ciclo catalítico. Em segundo lugar, o carbânion intermediário (II) deve ser estável o suficiente, para evitar uma β -eliminação prematura do grupo sulfonil e, nucleofílico o suficiente, para realizar o ataque ao CO₂. Em terceiro lugar, a estratégia deve permitir o controle desses eventos por meio de ajustes nas condições de reação, a fim de permitir o acesso seletivo tanto ao carboxilato β -sulfonilado (III) quanto aos acrilatos α -substituídos em alto rendimento (ESQUEMA 4.6).

methacrylate: effect of monomer sequence on fluorescence. *J Polym Sci Part A-Polym Chem* **2014**, *52*, 2806–2814. (e) Kohsaka, Y. Conjugate substitution reaction of α -(substituted methyl)acrylates in polymer chemistry. *Polym. J.* **2020**, *52* (10), 1175–1183.

¹⁴⁴ (a) Jackson, P.F.; Cole, D.C.; Slusher, B.S.; et al. Design, synthesis, and biological activity of a potent inhibitor of the neuropeptidase N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase. *J. Med. Chem.* **1996**, *39* (2), 619–622. (b) Valiaeva, N.; Bartley, D.; Konno, T.; Coward, J.K. Phosphinic acid pseudopeptides analogous to glutamyl- γ -glutamate: Synthesis and coupling to pteroyl azides leads to potent inhibitors of folylpoly- γ -glutamate synthetase. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (15), 5146–5154. (c) Vassiliou, S.; Mucha, A.; Cuniassse, P.; et al. Phosphinic pseudo-tripeptides as potent inhibitors of matrix metalloproteinases: A structure-activity study. *J. Med. Chem.* **1999**, *42* (14), 2610–2620. (d) Chang, J.; Xie, W.; Wang, L.; et al. An efficient approach to the asymmetric total synthesis of (–)-anisodine. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41* (3), 397–400. (e) Li, J.; Shen, J.; Xia, C.; et al. Asymmetric Hydrogenation of α -Substituted Acrylic Acids Catalyzed by a Ruthenocenyl Phosphino-oxazoline-Ruthenium Complex. *Org. Lett.* **2016**, *18* (9), 2122–2125.



ESQUEMA 4.6. Difuncionalização de alcenos via redox-neutro: desafios abordados e resultados prévios.

4.2.1 - Estudo de otimização

Iniciamos nossa investigação selecionando o metil 4-vinilbenzoato (**1a**) e o *p*-toluenossulfonato de sódio (**2a**) como substratos modelo para o desenvolvimento do protocolo de carboxil-sulfonilação. A triagem dos parâmetros reacionais conduziu a uma condição em que o produto desejado **3**, foi obtido com rendimento de 75% por RMN de 1H , empregando $Ru(bpy)_3(PF_6)_2$ como fotocatalisador e DMA (0,2 M) como solvente, sob atmosfera de CO_2 (1,5 atm), irradiação em 451 nm e 0 °C durante 24 horas (TABELA 4.1, **entrada 1**). Para avaliar o comportamento da reação na presença de aditivo, foi utilizado o LiCl, o que levou a um rendimento de reação significativamente menor (**entrada 2**). De forma surpreendente, observou-se uma forte influência da temperatura no desempenho da reação durante os estudos de otimização. Em temperaturas mais elevadas, de 10 °C e 25 °C, o rendimento químico diminuiu para 57% e 22%, respectivamente (**entradas 3 e 4**). O fotocatalisador orgânico 4CzIPN também foi testado, porém o rendimento diminuiu consideravelmente (**entrada 5**). Posteriormente, ao aumentar a quantidade de

fotocatalisador, o produto desejado **3** pôde ser obtido em 91% de rendimento (**entrada 6**).

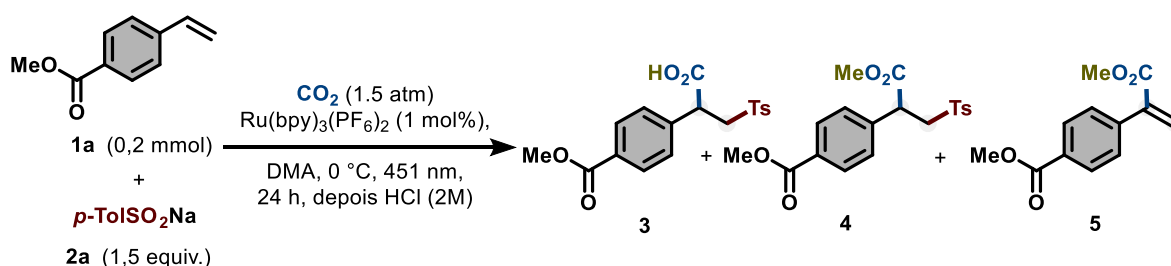
Considerando a elevada polaridade do composto **3**, sua etapa de isolamento foi inicialmente realizada empregando um protocolo sequencial de extração básica e posterior acidificação, resultando na obtenção do produto **3** com 87% de rendimento químico (TABELA 4.1, **entrada 6**). Embora esse procedimento tenha se mostrado eficiente para o composto **3**, ele não apresentou reprodutibilidade satisfatória durante a avaliação do escopo reacional. Assim, optou-se por isolar a maioria dos produtos na forma de seus respectivos ésteres, o que permitiu um processo de purificação mais simples e reprodutível. A adoção desse protocolo de esterificação *one-pot* possibilitou o isolamento do produto **4** como seu metil éster correspondente, com 79% de rendimento químico (TABELA 4.1, **entrada 7**).

Considerando a ampla aplicabilidade dos α -aril acrilatos em química orgânica sintética e ciência de polímeros, bem como a escassez de metodologias que empreguem estirenos e CO₂ como blocos de construção,¹⁴⁵ as condições reacionais da **entrada 6** foram adaptadas a fim de explorar a capacidade de grupo abandonador da porção sulfonila, visando à geração direta de α -aril acrilatos. Desse modo, a reação foi conduzida sob o protocolo fotocatalítico na presença de 1 equivalente de K₂CO₃, e a etapa de esterificação foi realizada à temperatura ambiente empregando 3 equivalentes de iodometano (CH₃I), o que resultou na formação do carboxilato β -sulfonilado **3** com 53% de rendimento químico, acompanhado do α -aril acrilato **5** em 44% de rendimento (**entrada 8**). Esse resultado preliminar indicou que a esterificação do intermediário **3** não havia sido completa, sugerindo que o uso de excesso de CH₃I

¹⁴⁵ (a) Hayen, A.; Koch, R.; Saak, W.; Haase, D.; Metzger, J.O. 1,3-Stereoinduction in radical reactions: Radical additions to dialkyl 2-alkyl-4-methyleneglutarates. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (50), 12458–12468. (b) Krawczyk, H. The Mannich Reaction of Malonic Acid. An Efficient Route to Some α -Functionalized Acrylates. *Synth. Commun.* **1995**, *25* (5), 641–650. (c) Hin, B.; Majer, P.; Tsukamoto, T. Facile synthesis of α -substituted acrylate esters. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (21), 7365–7368. (d) Liu, J.; Dong, K.; Franke, R.; et al. Selective Palladium-Catalyzed Carbonylation of Alkynes: An Atom-Economic Synthesis of 1,4-Dicarboxylic Acid Diesters. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (32), 10282–10288. (f) Liu, J.; Yang, J.; Schneider, C.; et al. Tailored Palladium Catalysts for Selective Synthesis of Conjugated Enynes by Monocarbonylation of 1,3-Diynes. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59* (23), 9032–9040.

em meio básico poderia favorecer a formação de **5** com rendimento superior. De fato, ao empregar 5 equivalentes de CH₃I e prolongar o tempo reacional para 12 horas, observou-se a formação quase exclusiva de **5**, com 88% de rendimento determinado por RMN de ¹H (**entrada 9**). Por fim, experimentos de controle confirmaram a importância essencial da irradiação luminosa e da presença do fotocatalisador para o sucesso da transformação (**entradas 10 e 11**).

TABELA 4.1. Otimização das condições de reação para síntese de ácidos carboxílicos β-sulfonilados



Entrada	Variação das condições indicadas	3 (%) ^[a]	4 (%) ^[a]	5 (%) ^[a]
1	Sem alteração	75	-	-
2	LiCl como aditivo	traços	-	-
3	10 °C	57	-	-
4	25 °C	22	-	-
5	4CzIPN em lugar de Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	30	-	-
6	2 mol % de Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	91 (87) ^[b]	-	-
7	depois CH ₃ I (3 equiv.), 10 °C, 5h	N.D.	84 (79) ^[b]	N.D.
8 ^[d]	K ₂ CO ₃ (1 equiv.), depois CH ₃ I (3 equiv.)	53	N.D.	44
9 ^[e]	K ₂ CO ₃ (3 equiv.), depois CH ₃ I (5 equiv.)	N.D.	7	88
10	Sem luz	N.D.	N.D.	N.D.
11	Sem Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	N.D.	N.D.	N.D.

N.D. = não detectado, Ru(bpy)₃(PF₆)₂ = Tris(2,2'-bipyridine)ruthenium(II) hexafluorophosphate, 4CzIPN = 2,4,5,6-tetraquis(carbazol-9-il)-1,3-dicianobenzeno, DMA = *N,N*-dimetilacetamida, DMF = *N,N*-dimetilformamida. ^[a] Rendimentos determinados por RMN de ¹H utilizando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão interno; os rendimentos dos produtos isolados estão indicados entre parênteses. ^[b] Rendimento isolado utilizando o protocolo básico de extração e acidificação. ^[c] Rendimento isolado utilizando o protocolo de esterificação. ^[d] 1 mol% de Ru(bpy)₃(PF₆)₂, 25 °C, 5 h. ^[e] 1 mol% de Ru(bpy)₃(PF₆)₂, 25 °C, 12 h.

4.2.2 - Elucidação estrutural do ácido 2-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3-tosilpropanoico (3)

O ácido carboxílico obtido foi devidamente caracterizado empregando técnicas espectroscópicas. No RMN de ^1H , observam-se dois singletos de 3H atribuídos ao grupo metoxi do éster (C10, δ 3,07 ppm, s, 3H) e ao metil aromático do anel tosil (C17, δ 1,59 ppm, s, 3H). Na região compreendida entre δ 3,31 e 3,26 ppm há um sinal sobreposto (m, 2H), atribuído ao metino (-CH) em C1 e a um dos hidrogênios diastereotópicos do CH_2 em C2 (H_a). O outro hidrogênio metilênico (H_b) aparece como dd em δ 2,87 ppm ($J = 17,1$ e $8,9$ Hz), correspondendo aos acoplamentos geminal e vicinal com o hidrogênio benzílico C1. Na região aromática, observam-se sinais compatíveis com dois anéis *para*-disubstituídos. Um conjunto entre δ 6,52 e 6,48 ppm correspondente aos CH aromáticos de C5, C7, C12 e C16. além de dupletos em δ 6,87 ppm (d, 2H em C12 e C16) e δ 7,05 ppm (d, 2H C5 e C7) (FIGURA 4.2).

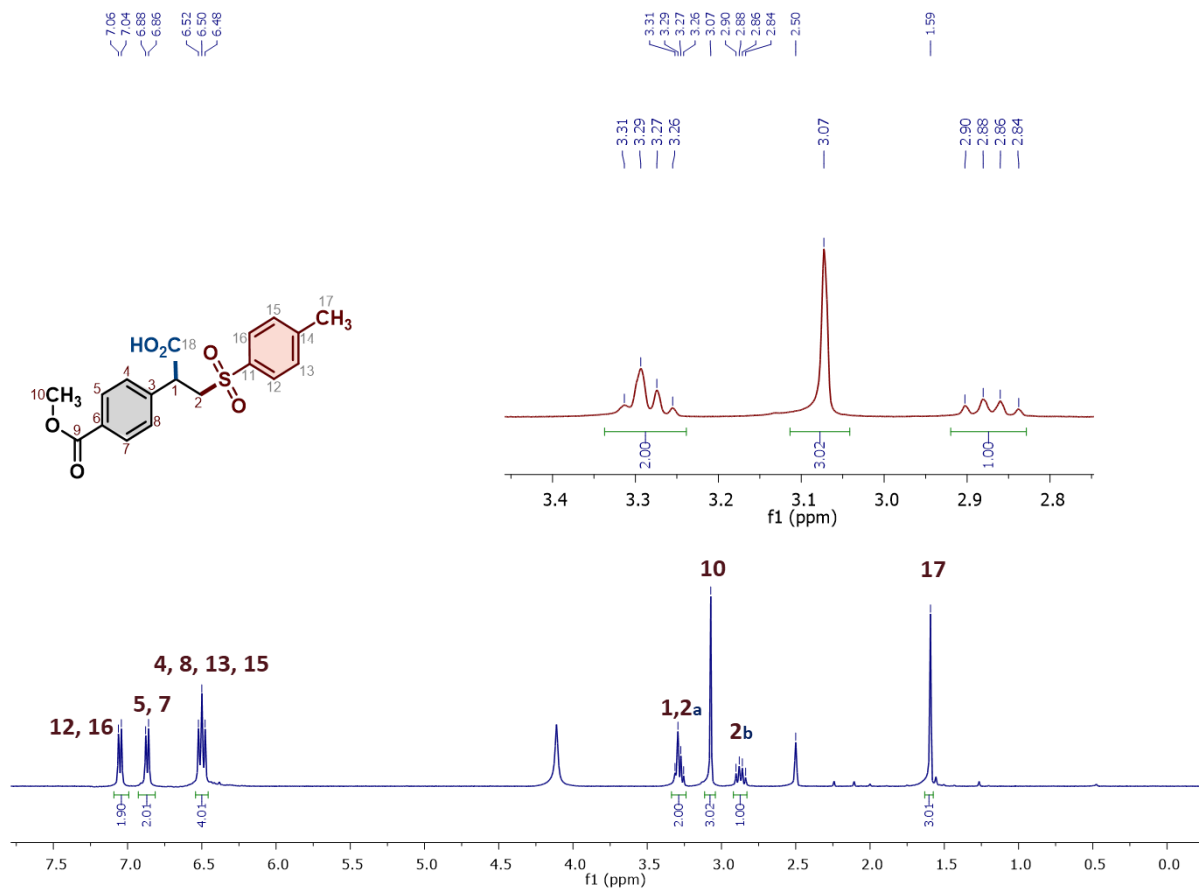


FIGURA 4.2. Espectro de RMN de ^1H do ácido 2-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3-tosilpropanoico (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$)

No espectro de RMN de ^{13}C (FIGURA 4.3) foram observados treze sinais, destacando-se o sinal em δ_c 164,1 ppm (C18), referente ao carbono carbonílico de ácido, bem como os sinais em δ_c 49,4 ppm referente ao carbono metilênico C2 e δ_c 12,1 ppm referente ao carbono metínico C17. Isso indica que houve uma incorporação efetiva de CO_2 e da sulfona ao longo da ligação π do estireno **1a**, transformando os carbonos olefínicos em carbonos metilênico e metínico. Adicionalmente, foi relacionada à quantidade total de carbonos não equivalentes (oito), bem como ao número de carbonos quaternários (quatro) e metílicos (dois) presentes na estrutura, o que é coerente com a estrutura do composto difuncionalizado **3**.

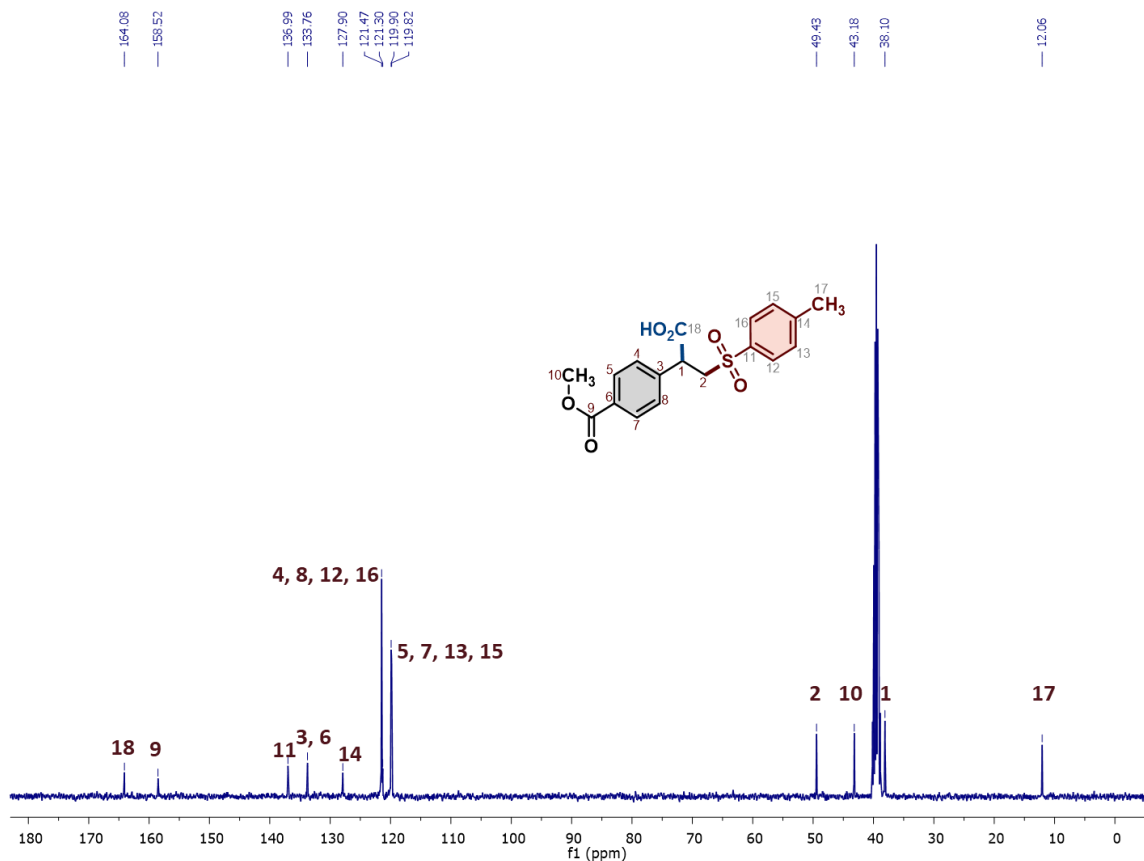


FIGURA 4.3. Espectro de RMN de ^{13}C do ácido 2-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3-tosilpropanoico (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$)

A análise do espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear a uma ligação ^1H , ^{13}C –HSQC (FIGURA 4.4), possibilitou realizar a inequívoca correlação dos deslocamentos químicos dos hidrogênios (δ_{H}) aos seus respectivos carbonos (δ_{C}) conforme mostrado na TABELA 4.2. Dentre os dados de correlação supracitados, destaca-se os correspondentes aos carbonos magneticamente equivalentes: C5 e C7, C4 e C8, C16 e C12, C15 e C13, devido a que o padrão de substituição dos anéis aromáticos é o mesmo.

TABELA 4.2. Dados espectroscópicos de HSQC do ácido 2-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3-tosilpropanoico ((CD₃)₂SO) (δ em ppm, J em Hz).

No.	C shifts	H shifts	Estrutura
17	12,1	1,59 (s, 3H)	
10	43,2	3,07 (s, 3H)	
2	49,4	2,87 (dd, $J = 17,1, 8,9$ Hz, 1H) e 3,31-3,27 (m, 1H)	
1	38,1	3,31-3,27 (m, 1H)	
5	119,8	6,87 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H)	
7	119,8	6,87 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H)	
12	128,43	7,05 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H)	
16	128,43	7,05 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H)	
13	121,5	6,52-6,48 (m, 1H)	
15	121,5	6,52-6,48 (m, 1H)	
4	128,43	6,52-6,48 (m, 1H)	
8	128,43	6,52-6,48 (m, 1H)	

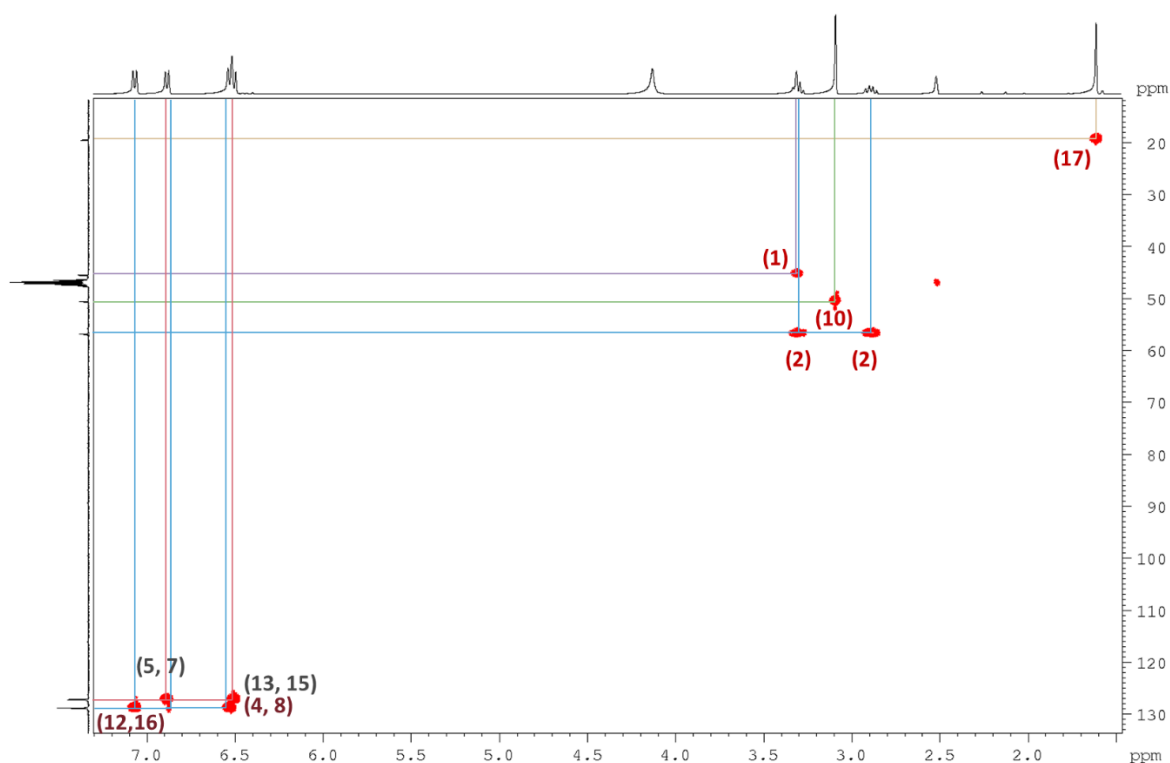


FIGURA 4.4. Experimento de HSQC do ácido 2-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3-tosilpropanoico ((CD₃)₂SO).

4.2.3 - Escopo de Sulfinatos de Sodio

Com as condições otimizadas em mãos, iniciou-se a avaliação do escopo reacional empregando um conjunto de sulfinatos de sódio (

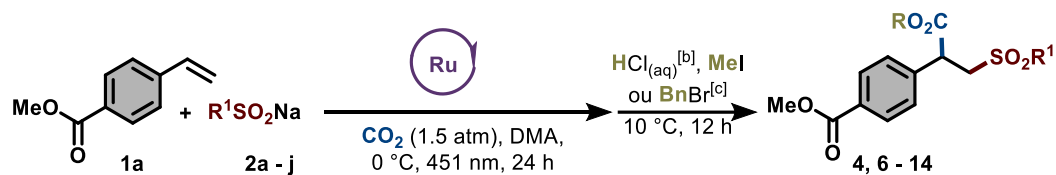
ESQUEMA 4.7). Sulfinatos arílicos contendo substituintes tanto eletroretiradores quanto eletrodoadores reagiram de forma eficiente, fornecendo seus respectivos produtos carboxi-arilsulfonilados (**4**, **6** a **11**) em bons a excelentes rendimentos. Esses resultados demonstram a ampla tolerância a grupos funcionais e sugerem que radicais arilsulfonílicos ricos em elétrons (**4**, **7**, **8**, **11**) são parceiros de acoplamento mais favoráveis nesta transformação.

Vale destacar que a incorporação de arilsulfonas halogenadas abre a possibilidade de modificações posteriores por meio de estratégias de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição.¹⁴⁶ Em contraste com outros protocolos de sulfonilação radicalar, o nosso método não se restringe a sulfinatos arílicos.¹⁴⁷ Radicais sulfonílicos alifáticos também puderam ser incorporados com sucesso ao esqueleto do estireno, fornecendo os produtos **12** a **14** em bons a excelentes rendimentos. A possibilidade de introdução de grupos sulfonílicos alifáticos amplia significativamente a aplicabilidade do nosso protocolo, uma vez que tais substratos podem ser facilmente obtidos a partir de haletos de alquila.¹⁴⁸

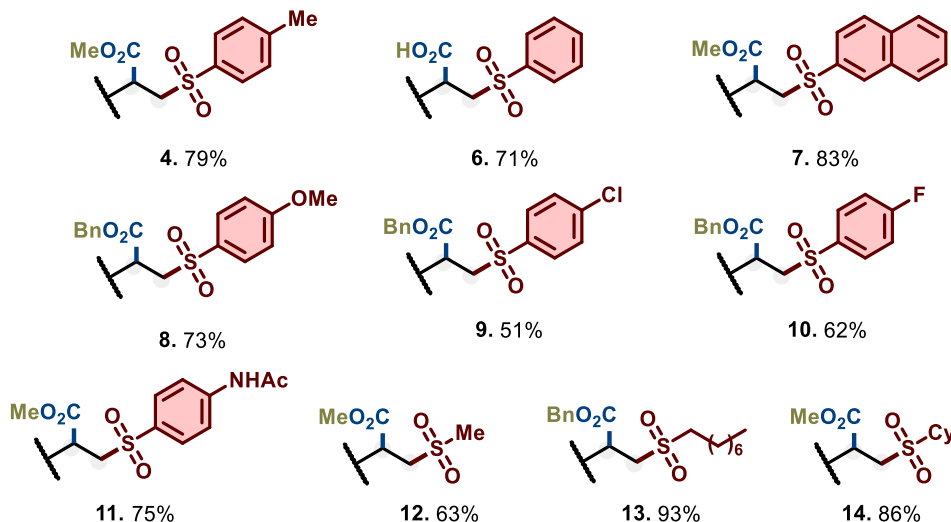
¹⁴⁶ (a) Biffis, A.; Centomo, P.; Del Zotto, A.; Zecca, M. Pd Metal Catalysts for Cross-Couplings and Related Reactions in the 21st Century: A Critical Review. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (4), 2249-2295. (b) Wu, C.; McCollom, S.P.; Zheng, Z.; et al. Aryl Fluoride Activation Through Palladium-Magnesium Bimetallic Cooperation: A Mechanistic and Computational Study. *ACS Catal.* **2020**, *10* (14), 7934–7944.

¹⁴⁷ (a) Meyer, A.U.; Jäger, S.; Prasad Hari, D.; König, B. Visible Light-Mediated Metal-Free Synthesis of Vinyl Sulfones from Aryl Sulfinates. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357* (9), 2050-2054. (b) Cabrera-Afonso, M.J.; Lu, Z.P.; Kelly, C.B.; et al. Engaging sulfinate salts via Ni/photoredox dual catalysis enables facile Csp²-SO₂R coupling. *Chem. Sci.* **2018**, *9* (12), 3186-3191. (c) García-Domínguez, A.; Mondal, R.; Nevado, C. Dual Photoredox/Nickel-Catalyzed Three-Component Carbonylfunctionalization of Alkenes. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58* (35), 12286-12290.

¹⁴⁸ (a) Day, J.J.; Neill, D.L.; Xu, S.; Xian, M. Benzothiazole Sulfinate: A Sulfinic Acid Transfer Reagent under Oxidation-Free Conditions. *Org. Lett.* **2017**, *19* (14), 3819-3822. (b) Azizi, N.; Khajeh-Amiri, A.; Ghafuri, H.; Bolourtchian, M. A highly efficient, operationally simple and selective thia-Michael addition under solvent-free condition. *Green Chem. Lett. Rev.* **2009**, *2* (1), 43–6.



Escopo de sulfinatos de sódio



^[a] Condições da reação: condições padrão (TABELA 4.1, entradas **6** ou **7**); ^[b] Rendimento isolado utilizando o protocolo básico de extração-acidificação; ^[c] Isolado como o éster correspondente após tratamento com MeI ou BnBr (3 equiv.), $10\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h; ver procedimentos experimentais para detalhes (Seção 11.3.4).

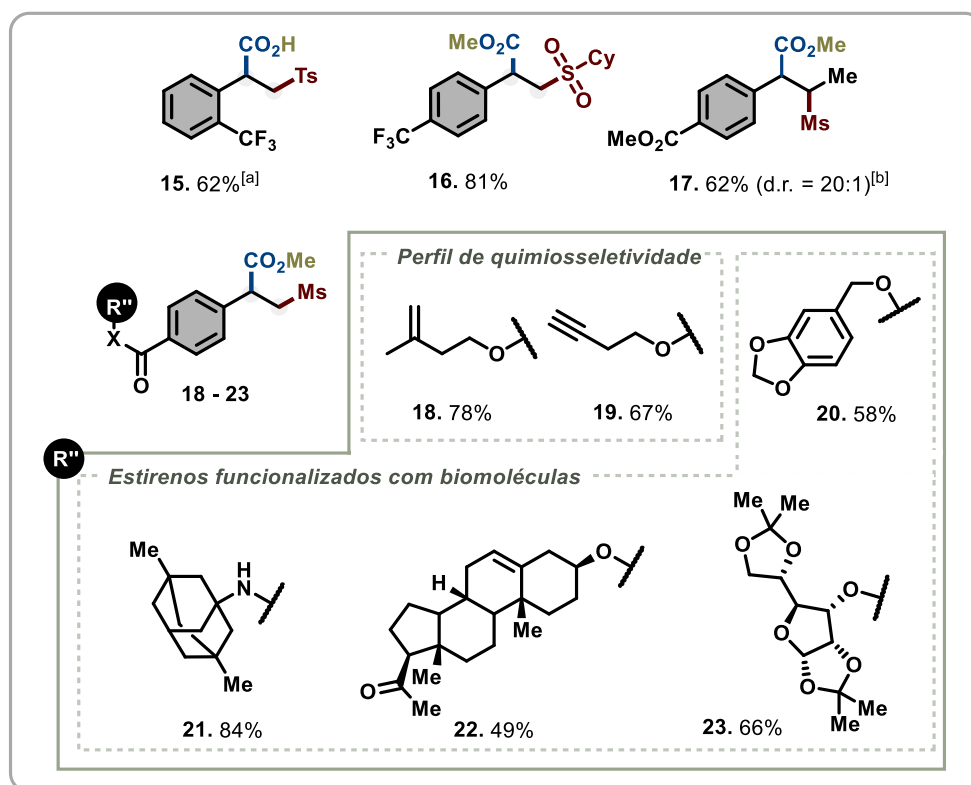
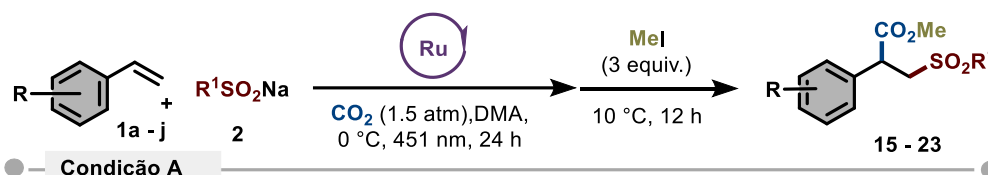
ESQUEMA 4.7. Escopo de sulfinatos de sódio.

4.2.4 - Escopo de estirenos

Em seguida, direcionou-se a atenção ao escopo dos estirenos (ESQUEMA 4.9), empregando-se sulfinatos alquílicos nesta etapa. A única exceção foi o produto **15**, obtido pelo acoplamento entre 2-trifluormetilestireno (**1b**), **2a** e CO_2 , com rendimento químico de 62%. O protocolo otimizado também se mostrou eficiente com o 4-trifluormetilestireno (**1c**) e com 4-vinilbenzoatos contendo diferentes cadeias laterais. A excelente quimiosseletividade do método ficou evidente quando 4-vinilbenzoatos contendo alcenos ou alcinos não conjugados foram convertidos exclusivamente nos produtos carboxi-sulfonilados correspondentes (**18** e **19**) em 78% e 67% de rendimento, respectivamente. Além disso, vinilbenzoatos derivados de ingredientes farmacêuticos ativos, como álcool piperonílico e memantina, bem como de estruturas de produtos naturais, como pregnenolona e uma unidade estrutural derivada de carboidrato, também apresentaram excelente desempenho sob as

condições otimizadas, fornecendo os produtos correspondentes (**20–23**) em bons rendimentos.

O método também se mostrou aplicável ao metil 4-propenilbenzoato (**1j**), produzindo o derivado carbóxi-sulfonilado **17** em 62% de rendimento e com alta diastereosseletividade.



Condições reacionais A: condições padrão (TABELA 4.1, entrada 7).

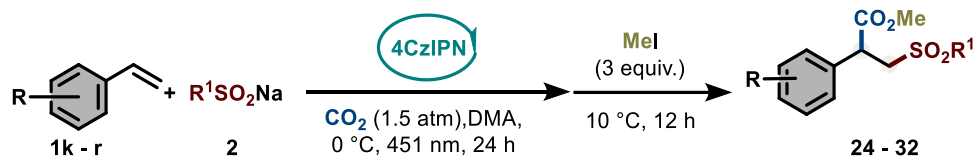
^[a]Rendimento isolado utilizando o protocolo básico de extração e acidificação. ^[b]Razão diastereoisomérica (d.r.) determinada por análise dos espectros de RMN de ¹H do produto bruto.

ESQUEMA 4.8. Escopo de estirenos sob a Condição A para a síntese de ácidos carboxílicos β-sulfonilados usando CO₂ sulfinatos de sódio.

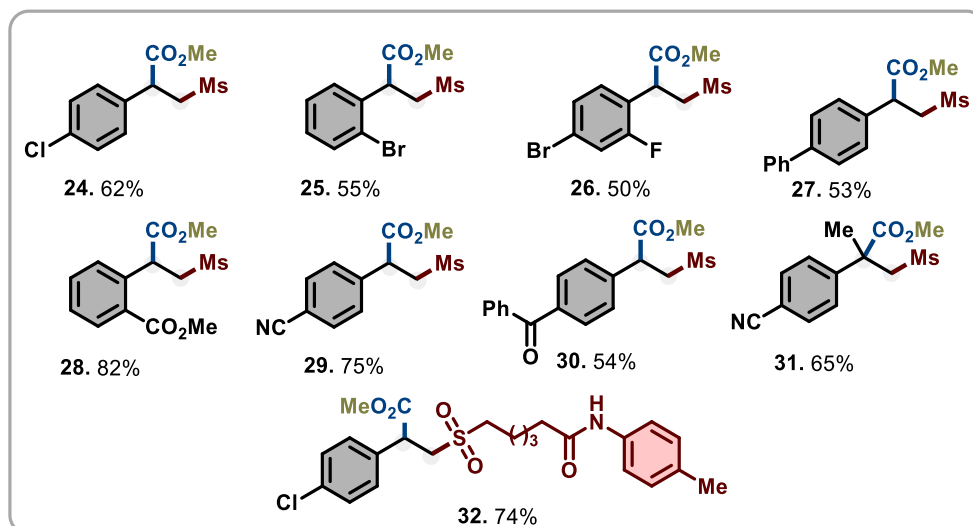
Por outro lado, observou-se que estirenos halogenados, que são substratos menos eletroretiradores do que os 4-vinilbenzoatos, não foram compatíveis

com as condições inicialmente otimizadas. Para avaliar a reatividade desses compostos, realizou-se uma nova otimização dos parâmetros reacionais, empregando metanossulfonato de sódio (**2h**) e 4-cloroestireno (**1k**) como parceiros reacionais. Verificou-se que a simples substituição do fotocatalisador $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ por 4CzIPN permitiu a formação do produto desejado **24** em 62% de rendimento. Surpreendentemente, o produto carboxi-arilsulfonilado correspondente não foi obtido quando o *p*-toluenossulfonato (**2a**) foi empregado nas mesmas condições. Esses resultados indicam que, embora ambos os fotocatalisadores sejam capazes de oxidar sulfonatos alquílicos e arílicos, como evidenciado no estudo de otimização (TABELA 4.1, **entrada 5**) e no escopo de sulfonatos (ESQUEMA 4.7), a reatividade observada poderia estar associada à etapa subsequente à adição do radical sulfonila ao estireno. No caso de estirenos substituídos com grupos menos eletroretiradores, os resultados sugerem que a redução do radical benzílico intermediário é mais favorável sob catálise por 4CzIPN do que por $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$, quando sulfonatos alquílicos são empregados nessas condições. Com base nos resultados anteriormente obtidos, procedeu-se à avaliação da aplicabilidade do protocolo alternativo frente a uma série de estirenos halogenados (ESQUEMA 4.9).

Tanto os estirenos *orto*- quanto *para*-halogenados apresentaram bom desempenho, sendo convertidos em seus respectivos produtos difuncionalizados (**25** e **26**) com bons rendimentos. Essa condição alternativa também se mostrou eficaz para outros estirenos que não haviam apresentado boa reatividade — ou nenhuma — quando o $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ foi empregado. Nesse contexto, o 4-vinil-1,1'-bifenil (**1n**) pôde ser convertido de forma suave em seu respectivo produto carboxil-sulfonilado (**27**) com rendimento de 53%.



Condição B



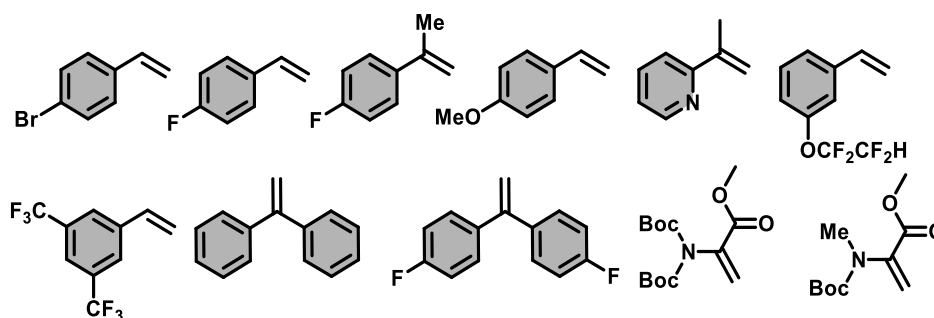
Condições reacionais B: 2 mol% de 4CzIPN em substituição a $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$; ver procedimentos experimentais para detalhes.

ESQUEMA 4.9. Escopo de estirenos sob a Condição B para a síntese de ácidos carboxílicos β -sulfonados usando CO_2 sulfatos de sódio.

Surpreendentemente, outros estirenos substituídos por grupos eletroretiradores — como metil 2-vinilbenzoato, 4-cianoestireno e 4-vinilbenzofenona — também apresentaram excelente desempenho, fornecendo os respectivos produtos (**28–30**) em bons rendimentos. A reação também demonstrou ser um método eficiente para o acesso a produtos difuncionalizados contendo centros quaternários, conforme exemplificado pela preparação do produto **31**, obtido a partir de α -metil-4-cianoestireno (**1r**) com rendimento de 65%. Vale destacar que ácidos carboxílicos terciários podem ser empregados de forma eficaz para a obtenção de centros carbônicos quaternários.¹⁴⁹ Ainda explorando o bom desempenho dos sulfatos

¹⁴⁹ (a) Chen, T.G.; Zhang, H.; Mykhailiuk, P.K.; et al. Quaternary Centers via Ni-Catalyzed Cross-Coupling of Tertiary Carboxylic Acids and Aryl Zinc Reagents. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (8), 2454-2458.

alquílicos em nosso estudo, um sulfinato alquílico contendo um motivo *p*-toluílamida na cadeia lateral também pôde ser incorporado, fornecendo o respectivo produto **32** com rendimento químico de 74%. No entanto, ao testar os estirenos e enamidas mostrados abaixo, os produtos desejados não foram obtidos, mesmo prolongando o tempo de reação para 48 horas (ESQUEMA 4.10). Os resultados experimentais indicam que a etapa de adição do radical sulfonila ao estireno, responsável pela formação do radical benzílico intermediário, é provavelmente a etapa limitante do processo. A ausência de reatividade com estirenos ricos em elétrons, como o *p*-metoxiestireno, é consistente com a tendência nucleofílica do radical sulfonila, cuja adição é favorecida em substratos mais pobres em elétrons. No caso de estirenos halogenados, por exemplo, não se observou o produto de carboxilação, mas sim o produto de hidrossulfonilação.



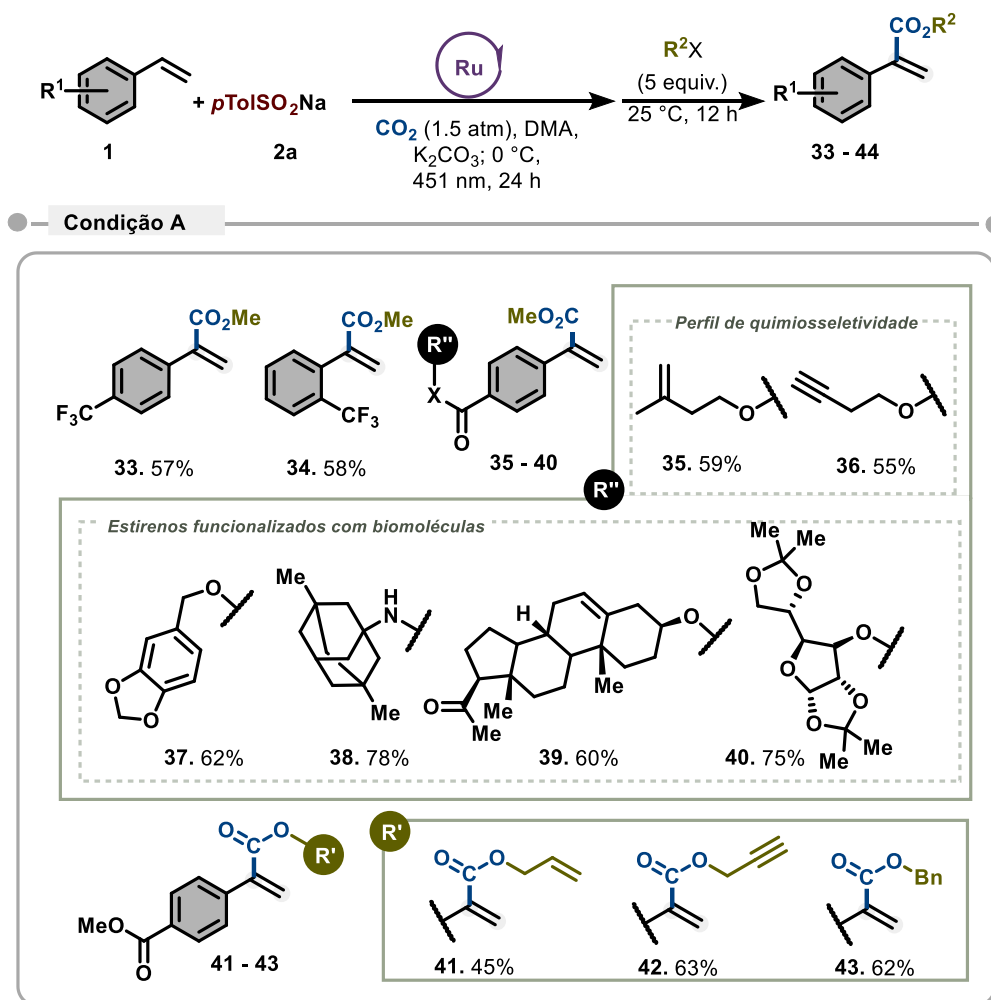
ESQUEMA 4.10. Estirenos inativos para a reação de difuncionalização fotocatalisada

4.2.5 - Síntese fotocatalítica *one-pot* de acrilatos α -substituídos

Com as condições otimizadas descritas na TABELA 4.1, **entrada 9**, procedeu-se à avaliação do escopo e das limitações de nossa síntese inédita *one-pot* de α -aril acrilatos (ESQUEMA 4.11). De modo satisfatório, *o*- e *p*-trifluormetilestirenos, bem como o conjunto previamente testado de 4-vinilbenzoatos contendo esqueletos de relevância biológica, foram convertidos de forma suave nos acrilatos correspondentes (**33–40**), com rendimentos entre 57% a 78%.

Em seguida, investigou-se a incorporação de diferentes funcionalidades na carboxilato. Brometo de alila, brometo de propargila e brometo de benzila foram

empregados com sucesso como agentes alquilantes, fornecendo os acrilatos **41–43** em bons rendimentos.

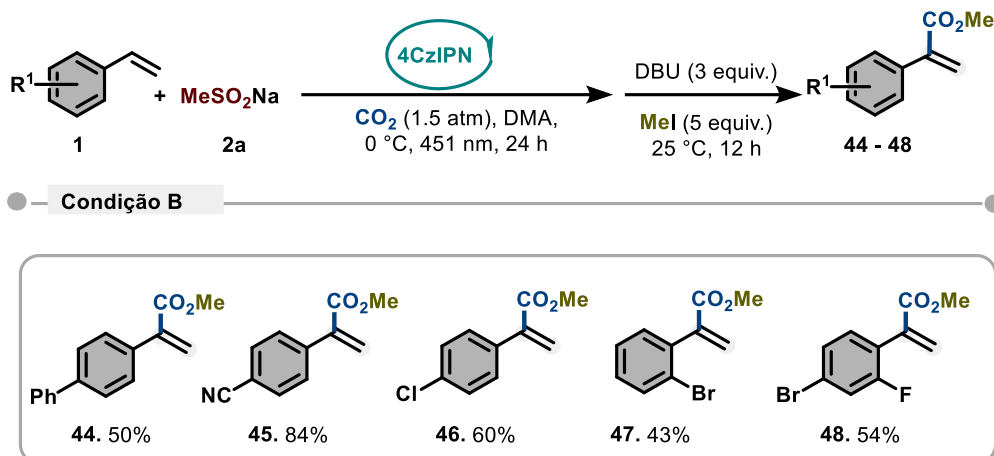


Condições reacionais A: condições padrão (TABELA 4.1, entrada 9).

ESQUEMA 4.11. Síntese de acrilatos α -substituídos empregando a Condição A.

Como representado no ESQUEMA 4.12, para acessar α -aril acrilatos derivados de estirenos halogenados, foi necessário adaptar a condição reacional desenvolvida para a difuncionalização desses substratos na seção anterior. Assim, estabeleceram-se novas condições utilizando 4CzIPN como fotocatalisador e DBU como base, o que

permitiu não apenas a síntese dos α -aril acrilatos halogenados (**46–48**), mas também de outros α -aril acrilatos *p*-substituídos (**44 e 45**), com rendimentos entre 43% e 84%. É importante destacar que a DBU foi adicionada apenas após o evento fotocatalítico, juntamente com CH₃I. A adição antecipada da base, antes da irradiação, resultou em rendimentos significativamente menores e na formação de múltiplos subprodutos.



Condições reacionais B: utilizaram-se 2 mol% de 4CzIPN em substituição a Ru(bpy)₃(PF₆)₂, e 3 equivalentes de DBU foram adicionados após a etapa fotocatalítica; ver procedimentos experimentais para detalhes.

ESQUEMA 4.12. Síntese de acrilatos α -substituídos empregando a Condição B.

4.2.6 - Aplicação: marcação isotópica usando ¹³C

A marcação isotópica de ¹³C e ¹⁴C é adequada para avaliar as características dos medicamentos, como absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME), bem como para estudos farmacocinéticos. Embora o ¹⁴C radioativo tenha frequentemente substituído o ¹³C como marcador metabólico, avanços recentes em espectrometria de massa e ressonância magnética nuclear permitiram a utilização de sondas estáveis de ¹³C para fins semelhantes. Essa melhoria aumenta a

praticidade desses estudos.¹⁵⁰ As reações de carboxilação envolvendo CO₂ marcado isotopicamente receberam atenção significativa devido à prevalência de ácidos carboxílicos em compostos biologicamente ativos. Atualmente, altos níveis de incorporação de ¹³C e ¹⁴C podem ser alcançados usando organometálicos estequiométricos e polarizados. No entanto, a alta reatividade e a baixa quimiosseletividade desses processos limitam severamente sua aplicação sintética.¹⁵¹

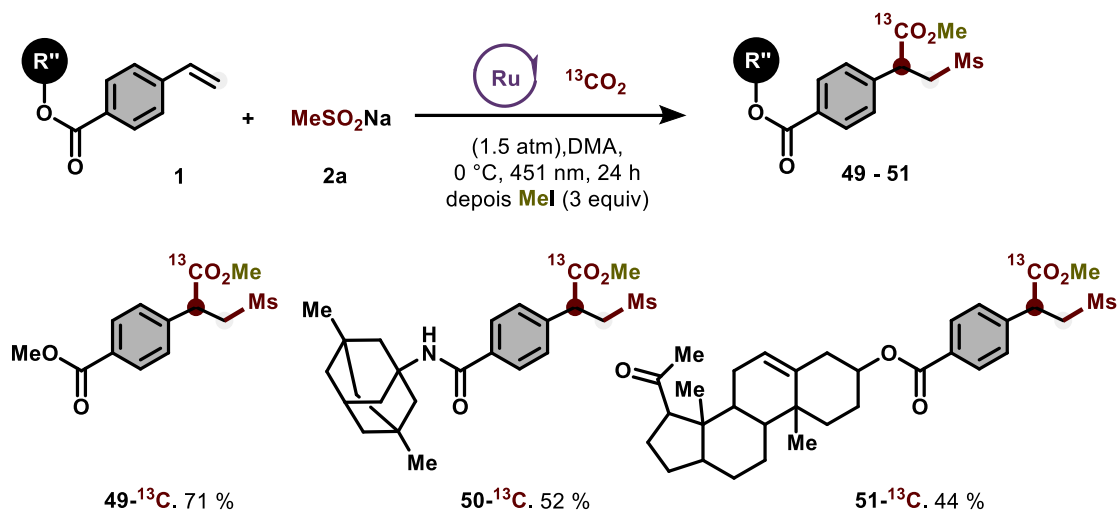
Nesse sentido, depois de conferir mediante o estudo mecanístico que a única fonte de carboxilação corresponde ao CO₂, e, dado que o protocolo de carboxilação se mostrou altamente eficiente para síntese de ácidos carboxílicos β-sulfonilados e acrilatos α-substituídos, decidimos ampliar o nosso escopo realizando experimentos de marcação isotópica com ¹³CO₂ em vez de ¹²CO₂. Desse modo, reconhecendo a relevância deste tópico, ambos os protocolos aqui desenvolvidos foram realizados usando ¹³CO₂ em vez de ¹²CO₂ (ESQUEMA 4.13).

Para nosso deleite, os respectivos ésteres β-sulfonilados marcados com **49**-¹³C, **50**-¹³C e **51**-¹³C foram acessados suavemente com rendimentos variando de 44% a 71% de rendimento químico. A incorporação de ¹³CO₂ também funcionou bem na síntese do acrilato **52**-¹³C.

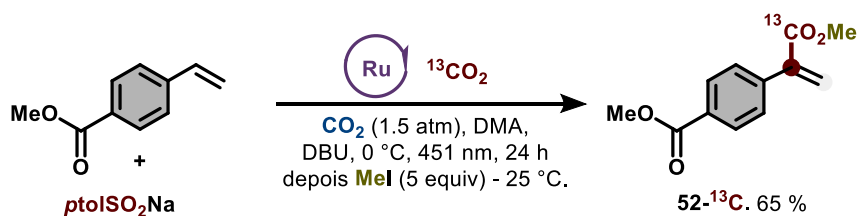
¹⁵⁰ (a) Nielsen, D.U.; Neumann, K.T.; Lindhardt, A.T.; Skrydstrup, T. Recent developments in carbonylation chemistry using [¹³C]CO, [¹¹C]CO, and [¹⁴C]CO. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2018**, *61* (13), 949–987. (b) Mutlib, A.E. Application of stable isotope-labeled compounds in metabolism and in metabolism-mediated toxicity studies. *Chem. Res. Toxicol.* **2008**, *21* (9), 1672–1689. (c) Maxwell, B.D.; Elmore, C.S. Radiosynthesis for ADME Studies. *ADME-Enabling Technol. Drug Des. Dev.* **2012**, 461–472.

¹⁵¹ Kingston, C.; Wallace, M.A.; Allentoff, A.J.; et al. Direct Carbon Isotope Exchange through Decarboxylative Carboxylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (2), 774–779

Síntese de derivados de ácidos carboxílicos β-sulfonilados marcados isotopicamente



Síntese de acrilatos α-arilados marcados isotopicamente

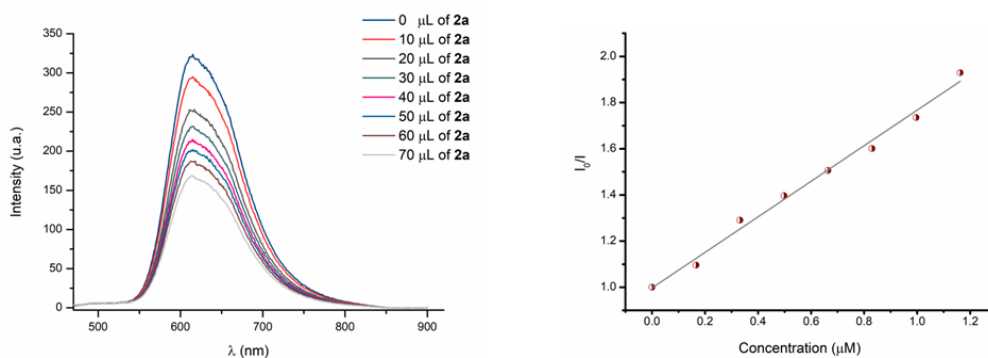


ESQUEMA 4.13. Aplicação: marcação isotópica usando $^{13}\text{CO}_2$

É importante salientar que essa etapa do trabalho de investigação foram desenvolvidas em outubro de 2022 na Universität Regensburg - Alemanha sobre a orientação do Prof. Burkhard König.

4.2.7 - Investigação do mecanismo reacional

Para elucidar o mecanismo reacional, realizaram-se experimentos de controle complementares. Em primeiro lugar, os experimentos de Stern–Volmer evidenciaram que o $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ no estado excitado é sujeito à supressão de fluorescência por **2a**, indicando que a reação é iniciada por um processo de supressão redutiva (FIGURA 4.5).



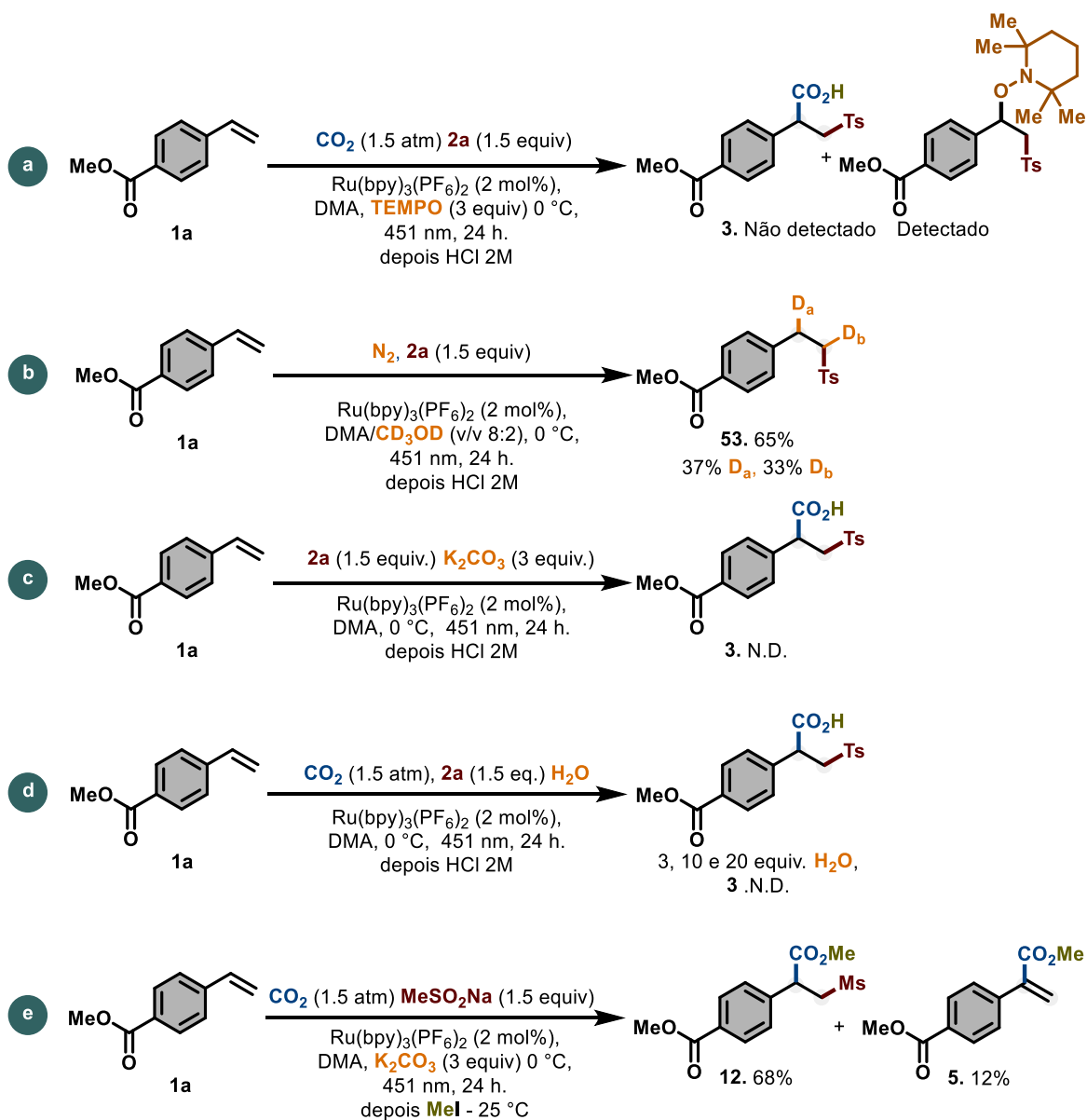
Supressão da emissão de Ru(bpy)₃(PF₆)₂ na presença de quantidades crescentes de *p*-TolSO₂Na (**2a**), com $\lambda_{\text{exc}} = 470 \text{ nm}$ e $\lambda_{\text{em}} = 615 \text{ nm}$. À direita: gráfico de Stern–Volmer, apresentando uma constante de Stern–Volmer (KSV) = 1,28 μM^{-1} .

FIGURA 4.5. Supressão da emissão de Ru(bpy)₃(PF₆)₂.

Em seguida, realizou-se um experimento de captura de radicais a fim de verificar a formação do radical benzílico intermediário. Observou-se que a adição de 2,2,6,6-tetrametilpiperidiniloxila (TEMPO) inibiu completamente a reação, achado corroborado pela detecção do aduto TEMPO–intermediário sulfonilado por espectrometria de massas (MS) do bruto reacional, o que confirma a participação de espécies radicalares no processo (ESQUEMA 4.14a). O estudo de marcação isotópica com CD₃OD sugere a formação de um intermediário aniônico benzílico, conforme demonstrado pela obtenção do composto **53**. Curiosamente, observou-se também deuteração do carbono α -sulfonila, o que pode ser racionalizado pela formação de CD₃O⁻ após a deuteração inicial do ânion benzílico. Essa espécie básica é suficientemente forte para promover a desprotonação do carbono α -sulfonila, gerando um segundo intermediário aniônico, que é subseqüentemente deutado por outra molécula de CD₃OD (ESQUEMA 4.14b). Adicionalmente, quando a reação foi conduzida empregando K₂CO₃ como fonte de CO₂ sob atmosfera de N₂, o produto difuncionalizado não foi detectado após o tratamento ácido (ESQUEMA 4.14c). Curiosamente, a adição de água nas condições otimizadas ocasionou a supressão da formação do produto de carboxil-sulfonilação, não sendo observada a formação do alquilsulfônio correspondente decorrente da protonação do intermediário aniônico (ESQUEMA 4.14d).

Por fim, em um experimento preliminar visando à síntese de α -aril acrilato, a substituição do sulfinato de metila por sulfinato de fenila de sódio, utilizando carbonato como base, resultou majoritariamente no carboxil-sulfonilado correspondente (ESQUEMA 4.14e). Esse resultado, em consonância com a ESQUEMA 4.12, demonstra que sulfinatos alifáticos são grupos abandonadores menos eficientes do que sulfinatos arílicos, requerendo o uso de bases mais fortes, como DBU, para promover a eliminação.

Em conjunto, essas evidências apoiam um cenário mecanístico envolvendo espécies radiculares, transferência de um único elétron (SET) e supressão redutiva do fotocatalisador, coerente com o mecanismo plausível discutido a seguir.



ESQUEMA 4.14. Experimentos de controle para a elucidação do mecanismo

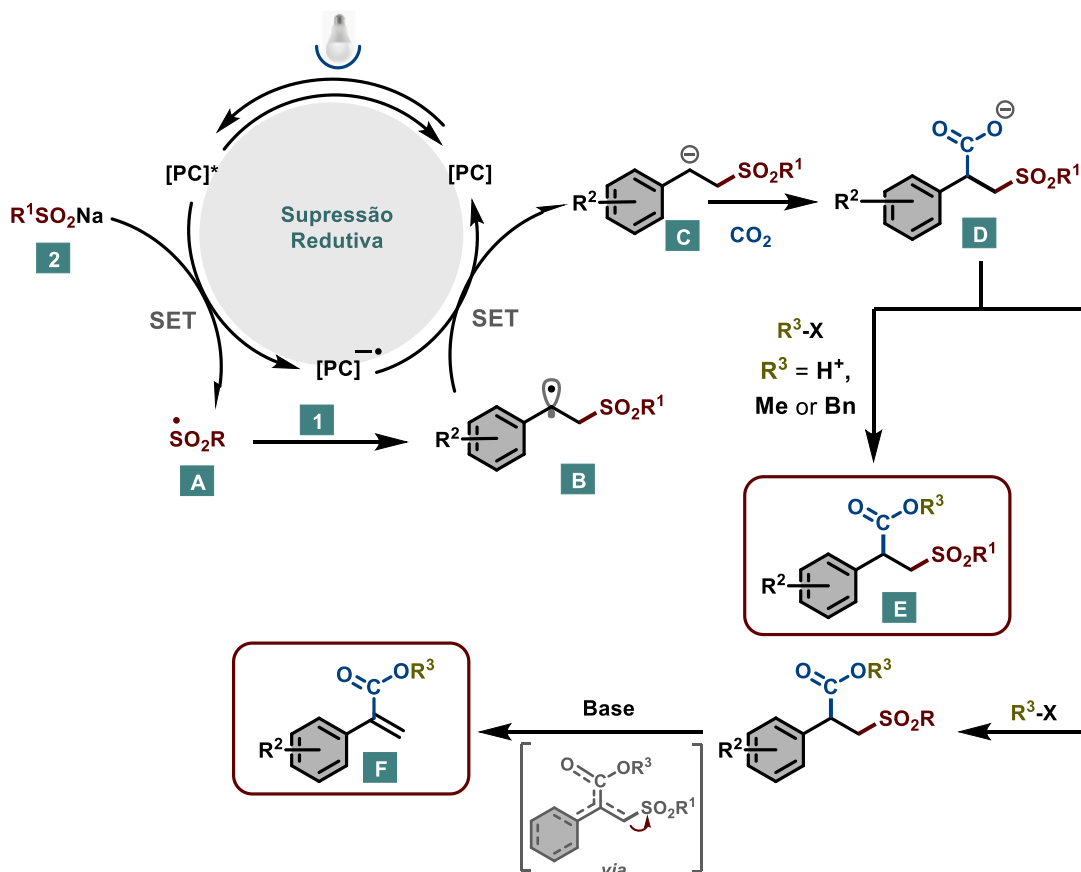
Com base na investigação mecanística e precedentes na literatura, um mecanismo de reação plausível é proposto, conforme mostrado no ESQUEMA 4.15. O catalisador fotoexcitado $[\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2]$ ($E(\text{FC}^*/\text{FC}^-) = +0,77 \text{ V vs SCE}$ em

MeCN),¹⁵² 4CzIPN (**3b**) ($E(\text{FC}^*/\text{FC}^{\bullet-}) = +1,35 \text{ V vs SCE em MeCN}$)¹⁵³] — ou um fotocatalisador excitado gerado *in situ* a partir da fotosubstituição de 4CzIPN nas condições de reação¹⁵⁴ — é submetido à supressão redutiva pelo sulfinato de sódio, levando ao radical sulfonil **A**. Subsequentemente, esta espécie se adiciona ao estireno **1** para gerar seletivamente o radical benzílico **B**. Nesse ponto, um processo de transferência de um único elétron (SET) entre **B** e o fotocatalisador reduzido fornece o carbânion benzílico **C**, que finalmente captura o CO₂ para gerar o carboxilato **D**. A partir desse estágio, dois caminhos divergentes podem ser seguidos de acordo com o tratamento final realizado: **I**) O primeiro leva à formação do ácido/éster β-sulfonilado **E** pelo tratamento da reação com um ácido ou um agente alquilante. **II**) O segundo leva à formação do acrilato α-substituído **F** quando uma base e o agente alquilante são adicionados ao sistema.

¹⁵² 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* (7), 5322–5363.

¹⁵³ Luo, J.; Zhang, J. Donor-Acceptor Fluorophores for Visible-Light-Promoted Organic Synthesis: Photoredox/Ni Dual Catalytic C(sp³)-C(sp²) Cross-Coupling. *ACS Catal.* **2016**, *6* (2), 873–877.

¹⁵⁴ Grotjahn, S.; König, B. Photosubstitution in Dicyanobenzene-based Photocatalysts. *Org. Lett.* **2021**, *23* (8), 3146–3150.



ESQUEMA 4.15. Mecanismo de reação proposto

4.3 - Conclusão

Em síntese, descrevemos uma abordagem fotocatalítica divergente que possibilitou o acesso a ácidos carboxílicos β -sulfonilados e acrilatos α -arilados. A reação mostrou melhor desempenho em baixas temperaturas e, para ampliar a diversidade estrutural, tornou-se necessário empregar dois fotocatalisadores.

De modo geral, enquanto o $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ mostrou-se o melhor catalisador para estirenos substituídos com grupos mais eletroretiradores, o 4CzIPN apresentou melhor desempenho na presença de estirenos menos deficientes em elétrons. A reação demonstrou boa tolerância a grupos funcionais, permitindo a difuncionalização de estirenos contendo motivos de fármacos e produtos naturais, bem como a incorporação de unidades sulfonila aromáticas e alifáticas.

Posteriormente, explorando a capacidade intrínseca de grupo abandonador da unidade sulfonila, adaptamos as condições reacionais para promover sua eliminação. Nesse novo protocolo, foi possível acessar de maneira simples uma família de acrilatos α -arilados, com boa tolerância a grupos funcionais e rendimentos satisfatórios.

Por fim, demonstramos que o protocolo também pode ser aplicado como uma estratégia simples e direta para a preparação de moléculas marcadas com ^{13}C . O potencial sintético dos produtos obtidos pode abrir novas oportunidades para a expansão do espaço químico acessível. Acreditamos que nossa contribuição servirá de inspiração para futuros estudos nesta área.

Research Article

Divergent Functionalization of Styrenes via Radical/Polar Crossover with CO₂ and Sodium Sulfinates

Kimberly Benedetti Vega, José Antonio Campos Delgado, Lucas V. B. L. Pugal,
Prof. Dr. Burkhard König ✉, Dr. José Tiago Menezes Correia ✉, Prof. Dr. Márcio Weber Paixão ✉

First published: 26 December 2022 | <https://doi.org/10.1002/chem.202203625> | Citations: 11

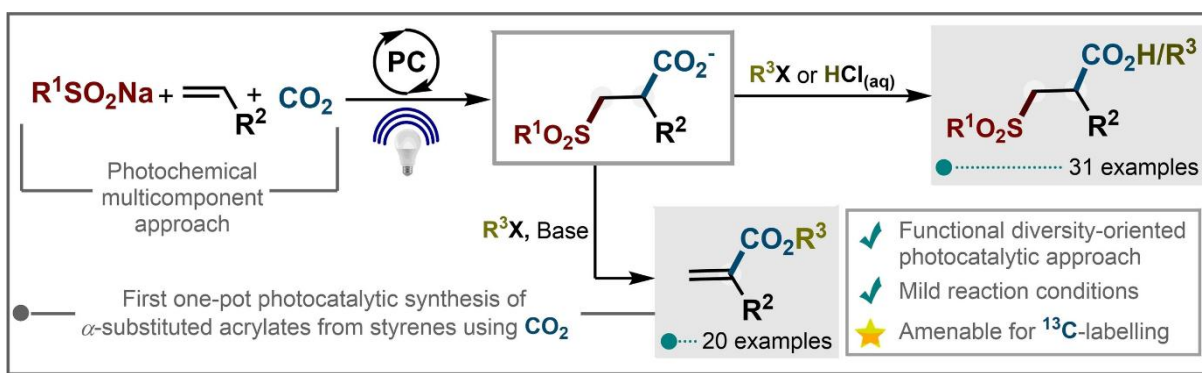


FIGURA 4.6. Artigo Científico Publicado: *Divergent Functionalization of Styrenes via Radical/Polar Crossover with CO₂ and Sodium Sulfinates*¹⁵⁵

¹⁵⁵ Benedetti Vega, K.; Campos Delgado, J.A.; Pugal, L.V.B.L.; et al. Divergent Functionalization of Styrenes via Radical/Polar Crossover with CO₂ and Sodium Sulfinates. *Chem. – A Eur. J.* **2023**, *29* (19), e202203625

5 - Síntese de Compostos 1,2-Dicarboxílicos Induzida por Luz Visível a partir de Dióxido de Carbono, Carbamoil-diidropiridina e Estireno

5.1 - Conversão de CO₂ em Produtos de Valor Agregado: Síntese de Compostos 1,2-Dicarboxílicos

Incorporar CO₂ em moléculas orgânicas visando à formação de ácidos carboxílicos é uma via particularmente atraente de utilização deste gás, pois a função carboxila ocupa lugar central tanto em cadeias produtivas quanto em síntese orgânica, onde atua como bloco de construção versátil para inúmeras transformações subsequentes.¹⁵⁶ Além de ampliar o portfólio de insumos baseados em C1, a incorporação de CO₂ alinha-se a diretrizes de sustentabilidade e economia atômica, ao empregar um reagente abundante e de baixa toxicidade relativa.

Nos últimos anos, a fotocarboxilação monofuncional — isto é, a incorporação de uma única unidade de CO₂ — foi investigada de modo sistemático para a síntese de ácidos carboxílicos (ver Seção 1.3.2 para um panorama detalhado das estratégias de incorporação de CO₂). Em contraste, a dicarboxilação com instalação concomitante de duas funções carboxila a partir de CO₂ ao longo da ligação π , para formar compostos 1,2-dicarboxílicos permanece menos desenvolvida. Essa lacuna decorre, em parte, de desafios cinético-termodinâmicos e de controle de seletividade: é necessário (i) ativar seletivamente a ligação C=C para a primeira carboxilação, (ii) suprimir rotas competitivas (p.ex., hidrogenação, polimerização ou simples monocarboxilação) e (iii) promover a segunda incorporação de CO₂ no intermediário resultante sem perda de reatividade.

¹⁵⁶ (a) Darensbourg, D.J. Making Plastics from Carbon Dioxide: Salen Metal Complexes as Catalysts for the Production of Polycarbonates from Epoxides and CO₂. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (6), 2388–23410. (b) Liu, A.H.; Yu, B.; He, L.N. Catalytic conversion of carbon dioxide to carboxylic acid derivatives. *Greenh. Gases Sci. Technol.* **2015**, *5* (1), 17–33. (c) Maag, H. Prodrugs of Carboxylic Acids. *Prodrugs* **2007**, 703–729.

Compostos 1,2-dicarboxílicos são, portanto, motivos estruturais interessantes e precursores versáteis para numerosas moléculas farmacêuticas e compostos bioativos naturais. Além disso, são utilizados como blocos de construção para a síntese de poliésteres, poliuretano, cosméticos, plastificantes e lubrificantes.¹⁵⁷ Assim como, também é um precursor para 1,2-butanodiol, vinil pirrolidona e succinimida (FIGURA 5.1).¹⁵⁸

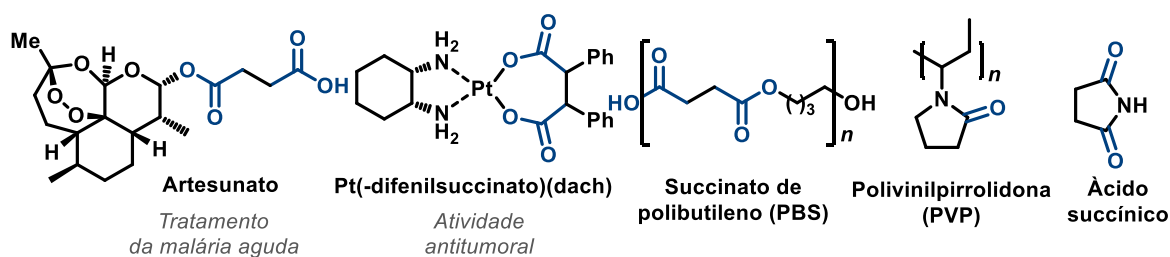


FIGURA 5.1. Derivados seletos de compostos 1,2-dicarboxílicos: compostos bioativos e polímeros

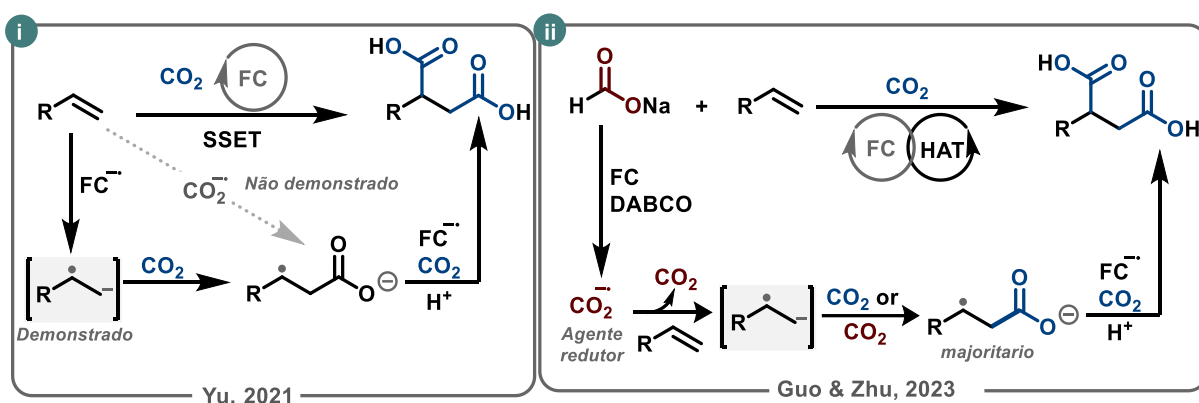
Antes do desenvolvimento desta seção do capítulo, haviam sido relatadas apenas duas metodologias para a 1,2-dicarboxilação fotoinduzida de alcenos ativados com CO₂. Em 2021, Yu e colaboradores relataram um protocolo de dicarboxilação fotoinduzida de alcenos que permite a síntese de diácidos, empregando CO₂ como fonte de C1 por uma abordagem de transferência sequencial de um elétron (SSET). Nessa reação, o alceno é reduzido por 4CzIPN⁻, gerando o radical aniônico correspondente. Os autores não descartam — embora tampouco comprovem — a possibilidade de adição de CO₂⁻ ao alceno (FIGURA 5.1; **item i**).¹⁵⁹ Posteriormente, em 2023, Guo, Zhu e colaboradores desenvolveram uma 1,2-dicarboxilação redutiva simples e sustentável de alcenos ativados, usando CO₂ e formiato de sódio como fontes sinérgicas de carbono. Nesse caso, o sal de formiato

¹⁵⁷ Cornils, B.; Lappe, P.; Staff, U. by. Dicarboxylic Acids, Aliphatic. *Ullmann's Encycl. Ind. Chem.* **2014**, 1–18.

¹⁵⁸ Palai, Y.N.; Shrotri, A.; Fukuoka, A. Selective Oxidation of Furfural to Succinic Acid over Lewis Acidic Sn-Beta. *ACS Catal.* **2022**, 12 (6), 3534–3542.

¹⁵⁹ Ju, T.; Zhou, Y.-Q.; Cao, K.-G.; et al. Dicarboxylation of alkenes, allenes and (hetero)arenes with CO₂ via visible-light photoredox catalysis. *Nat. Catal.* **2021**, 4 (4), 304–311.

atua simultaneamente como fonte de C1 e agente redutor, enquanto 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) opera como reagente de transferência de átomo de hidrogênio (FIGURA 5.1; **item ii**).¹⁶⁰ Apesar desses avanços relevantes, ampliar o portfólio de metodologias catalíticas de dicarboxilação de sistemas π para além da simples inserção concomitante de CO₂ representaria um avanço significativo, abrindo novas possibilidades para a preparação seletiva e direta de derivados de ácidos dicarboxílicos.



ESQUEMA 5.1. Estratégias para a dicarboxilação dirigida por luz visível de alcenos com CO₂.

5.2 - Carbamilação Fotoinduzida de Alcenos: Uma Abordagem para a Síntese de Compostos 1,2-Dicarboxílicos

As ligações amida, onipresentes em fármacos e produtos naturais, favorecem o reconhecimento de alvos biológicos e orientam o desenho de fármacos e agroquímicos.¹⁶¹ Além do âmbito biológico, o esqueleto amídico é unidade-chave

¹⁶⁰ Xu, P.; Wang, S.; Xu, H.; et al. Dicarboxylation of Alkenes with CO₂ and Formate via Photoredox Catalysis. *ACS Catal.* **2023**, 2149–2155

¹⁶¹ (a) Dunetz, J.R.; Magano, J.; Weisenburger, G.A. Large-Scale Applications of Amide Coupling Reagents for the Synthesis of Pharmaceuticals. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, 20 (2), 140–177. (b) Crocker, M.S.; Deng, Z.; Johnston, J.N. Preparation of N-Aryl Amides by Epimerization-Free Umpolung Amide Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144 (37), 16708–16714. (c) Kumar, V.; Bhatt, V.; Kumar, N. Amides From Plants: Structures and Biological Importance. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2018**, 56, 287–333.

em materiais poliméricos, como nylon, hidrogéis e membranas artificiais;¹⁶² por isso, as reações de formação de amidas figuram entre as transformações mais executadas em processos industriais.¹⁶³

A síntese de amidas é reconhecida como uma das reações orgânicas mais utilizadas, levando ao desenvolvimento de uma vasta infraestrutura que abrange várias tecnologias, como a síntese de peptídeos em fase sólida,¹⁶⁴ bem como uma ampla gama de matérias-primas prontamente disponíveis, como ácidos carboxílicos e aminas. Considerando o significado biológico das amidas e as suas aplicações, várias metodologias foram desenvolvidas para sua síntese. Os métodos tradicionais envolvem a condensação de aminas com ácidos carboxílicos e seus derivados correspondentes, como cloretos e anidridos ácidos.¹⁶⁵ Embora convenientes, esses métodos requerem ativadores estequiométricos e geralmente geram uma grande quantidade de resíduos.¹⁶⁶

Uma estratégia alternativa às metodologias clássicas de amidação, consiste em realizar acoplamento C–C envolvendo uma unidade carbamoila nucleofílica, oferecendo alternativa às rotas clássicas baseadas em condensação ácido (ou derivados)/amina (acoplamento C–N). Nesse conceito, a função amida já está contida no nucleófilo e é instalada no esqueleto do substrato por formação de uma nova ligação C–C com parceiros eletrofílicos como aldeídos, iminas, haletos e

¹⁶² Greenberg, A.; Breneman, C. M.; Liebman, J. F., Eds. *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science*; Wiley-Interscience: New York, **2000**. ISBN 978-0-471-35893-0.

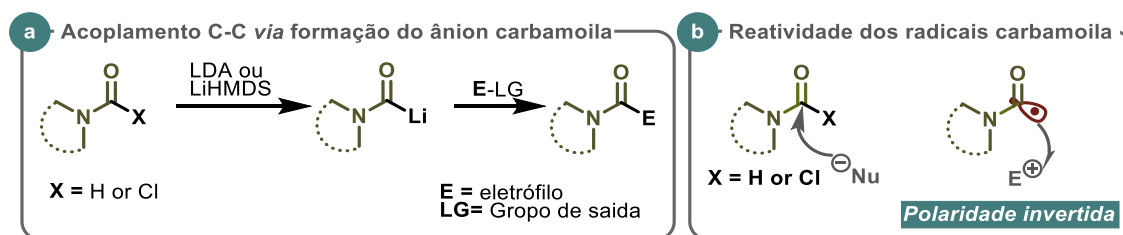
¹⁶³ (a) Brown, D.G.; Boström, J. Analysis of Past and Present Synthetic Methodologies on Medicinal Chemistry: Where Have All the New Reactions Gone? *J. Med. Chem.* **2015**, *59* (10), 4443–4458. (b) Carey, J.S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M.T. Analysis of the reactions used for the preparation of drug candidate molecules. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4* (12), 2337–2347. (c) Roughley, S.D.; Jordan, A.M. The Medicinal Chemist's Toolbox: An Analysis of Reactions Used in the Pursuit of Drug Candidates. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (10), 3451–3479

¹⁶⁴ Crocker, M.S.; Deng, Z.; Johnston, J.N. Preparation of N-Aryl Amides by Epimerization-Free Umpolung Amide Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144* (37), 16708–16714.

¹⁶⁵ (a) Valeur, E.; Bradley, M. Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (2), 606–631. (b) Dunetz, J.R.; Magano, J.; Weisenburger, G.A. Large-Scale Applications of Amide Coupling Reagents for the Synthesis of Pharmaceuticals. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20* (2), 140–177.

¹⁶⁶ Sabatini, M.T.; Boulton, L.T.; Sneddon, H.F.; Sheppard, T.D. A green chemistry perspective on catalytic amide bond formation. *Nat. Catal.* **2019**, *2* (1), 10–7.

acceptores de Michael, ampliando as possibilidades de diversificação estrutural (ESQUEMA 5.2a).¹⁶⁷ Na prática, a geração e a reatividade de ânions carbamoila a partir de formamidas ou de cloretos de carbamoila têm sido amplamente investigadas; contudo, apesar de avanços, esses métodos são altamente sensíveis à umidade e ao ar, normalmente exigem temperaturas muito baixas e grandes cargas de bases fortes, o que limita a praticidade e a tolerância a substratos polifuncionalizados.

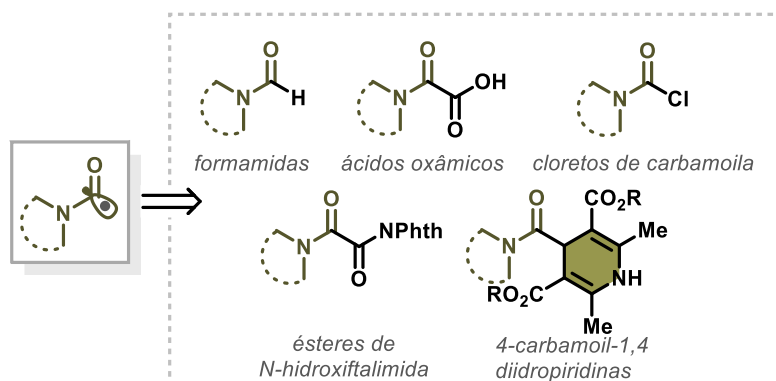


ESQUEMA 5.2. Reatividade do grupo carbamoila. Adaptado de referência 168.

Sob a perspectiva eletrônica, os radicais carbamoila podem ser interpretados como equivalentes reduzidos por um elétron de isocianatos ou, de modo alternativo, como equivalentes de polaridade invertida de suas formamidas e cloretos correspondentes (ESQUEMA 5.2b). Nessa direção, a fotocatalise surge como ferramenta particularmente eficaz para acessar radicais carbamoila sob luz visível, em condições brandas e compatíveis com ampla diversidade funcional. Diversos precursores estão disponíveis para a geração de radicais carbamoila sob processos fotoinduzidos. Basicamente, nestas condições, os radicais carbamoila foram acessados através de mecanismos de: transferência de átomos de hidrogênio (a partir de formamidas), oxidativos (a partir de ésteres de *N*-hidroxiftalimida e cloretos de

¹⁶⁷ (a) Cunico, R.F.; Chen, J. On the Preparation of Carbamoylsilanes. *Synth. Commun.* **2003**, 33 (11), 1963–1968. (b) Ramón, D.J.; Yus, M. Naphthalene-catalysed lithiation of carbamoyl and thiocarbamoyl chlorides under Barbier-type reaction conditions. *Tetrahedron* **1996**, 52 (43), 13739–13750. (c) Kambe, N.; Inoue, T.; Takeda, T.; Fujiwara, S.I.; Sonoda, N. Generation of carbamoyl- and thiocarbamoyllithium synthons having a hydrogen(s) or an aryl group on the nitrogen and their trapping with carbonyl electrophiles. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (39), 12650–12651.

carbamoila) e redutivos (a partir de 4-carbamoil-1,4-diidropiridinas e ácidos oxâmicos) (ESQUEMA 5.3).¹⁶⁸



ESQUEMA 5.3. Precursores do radical carbamoila. Adaptado da referência 168

À vista do panorama acima — que evidencia, de um lado, a relevância dos compostos 1,2-dicarboxílicos na valorização do CO₂ e, de outro, o avanço das estratégias de carbamoilação fotoinduzida para instalação direta de motivos amida — levantou-se a hipótese de que uma estratégia sequencial de três etapas, envolvendo (i) adição de radical carbamoila a sistemas π (ii) um processo de *Crossover Radical-Polar Redutivo* (CRPR) e (iii) ataque nucleofílico subsequente ao CO₂ — poderia complementar as metodologias existentes, permitindo a preparação seletiva e direta de derivados de ácidos dicarboxílicos. Essa concepção representaria um novo caminho sustentável para a dicarboxilação de alcenos, fornecendo acesso direto a ácidos succinâmicos, os quais constituem arquiteturas moleculares valiosos com aplicações em síntese orgânica, química medicinal e ciência dos materiais (FIGURA 5.2).¹⁶⁹

¹⁶⁸ Matsuo, B.T.; Oliveira, P.H.R.; Pissinati, E.F.; et al. Photoinduced carbamoylation reactions: unlocking new reactivities towards amide synthesis. *Chem. Commun.* **2022**, 58 (60), 8322–8339

¹⁶⁹ (a) Chatterjee, A. K.; Liu, H.; Tully, D. C.; Guo, J.; Epple, R.; Russo, R.; Williams, J.; Roberts, M.; Tuntland, T.; Chang, J.; Gordon, P.; Hollenbeck, T.; Tumanut, C.; Li, J.; Harris, J. L. Synthesis and SAR of Succinamide Peptidomimetic Inhibitors of Cathepsin S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17 (10), 2899–2903. (b) Hadizadeh, F.; Moradi, A.; Naghibi, G.; Vojdani, M.; Behravan, J.; Ramezani, M. Synthesis and Antitumor Activity of Substituted Succinamides Using a Potato Disc Tumor Induction Assay. *Int. J. Biomed. Sci.* **2007**, 3 (1), 60.

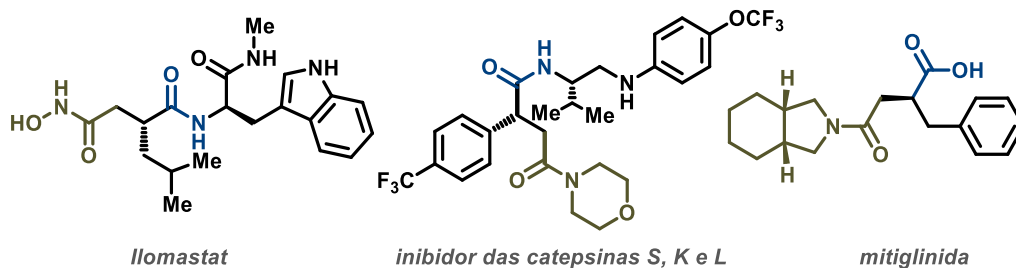


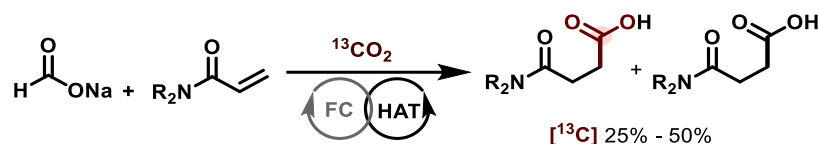
FIGURA 5.2. Derivados selecionados de ácidos succinâmicos

Nesse contexto, os derivados de ácidos oxâmicos e a 4-carbamoil-1,4-dihidropiridina apresentam potenciais redox ideais para serem explorados como parceiros de reação em processos de *crossover* radical–polar redutivo (CRPR). No entanto, embora os ácidos oxâmicos gerem apenas CO_2 como subproduto,¹⁷⁰ sua aplicação na síntese de ácidos carboxílicos marcados isotopicamente ainda é limitada. Essa limitação decorre de observações relatadas por Li e colaboradores, que indicam uma diminuição no enriquecimento isotópico de ácidos carboxílicos quando duas fontes de CO_2 coexistem no mesmo sistema reacional.¹⁷¹ Por outro lado, apenas um método foi descrito para a síntese de ácidos succinâmicos marcados com ^{13}C por meio da hidrocarboxilação de acrilamidas. Essa metodologia baseia-se na geração fotocatalítica de $^{13}\text{CO}_2^{\cdot-}$ a partir de $^{13}\text{CO}_2$ marcado isotopicamente e de sais de formiato- ^{12}C . Embora seja considerada uma estratégia de marcação isotópica eficiente em termos de economia atômica, sua principal limitação reside na incorporação incompleta do isótopo ^{13}C , resultante do equilíbrio entre compostos marcados e não marcados. Consequentemente, o método conduz à formação de ácidos succinâmicos com grau de incorporação isotópica variando entre 25% e 50% (ESQUEMA 5.4).¹⁷²

¹⁷⁰ Ogbu, I.M.; Kurtay, G.; Robert, F.; Landais, Y. Oxamic acids: useful precursors of carbamoyl radicals. *Chem. Commun.* **2022**, 58 (55), 7593–7607

¹⁷¹ Wang, H.; Gao, Y.; Zhou, C.; Li, G. Visible-Light-Driven Reductive Carboarylation of Styrenes with CO_2 and Aryl Halides. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142 (18), 8122–8129.

¹⁷² Malandain, A.; Molins, M.; Hauwelle, A.; et al. Carbon Dioxide Radical Anion by Photoinduced Equilibration between Formate Salts and ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C $[\text{CO}_2$: Application to Carbon Isotope Radiolabeling. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145 (30), 16760–16770.



ESQUEMA 5.4. Hidrocarboxilação fotocatalisada de acrilamidas utilizando $^{13}\text{CO}_2$

Em contraste com os derivados de ácidos oxâmicos, as 4-carbamoil-1,4-dihidropiridinas oferecem uma alternativa robusta, ao gerar seletivamente o radical carbamoila por transferência de um único elétron sob luz visível, sendo o anel piridínico o único resíduo deste precursor. Para contextualizar essa escolha de precursor, apresenta-se a seguir, uma breve visão das 1,4-dihidropiridinas, com foco em seu papel na síntese orgânica.

As 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHPs) foram introduzidas por Arthur Rudolf Hantzsch em 1881¹⁷³ e, desde então, tornaram-se arquétipos versáteis na síntese orgânica e na química medicinal, devido à ampla viabilidade sintética e à facilidade de derivatização no carbono C4. Historicamente, consolidaram-se como doadores orgânicos de hidreto, atuando como análogos biomiméticos da coenzima NADH.¹⁷⁴ Paralelamente ao seu uso clássico, as 1,4-DHPs também foram exploradas em química radicalar como fontes de H^\bullet e através de vias de transferência de único elétron não catalíticas – tipicamente dependentes oxidantes estequiométricos ou iniciadores.¹⁷⁵

¹⁷³ Hantzsch, A. Condensationsprodukte aus Aldehydammoniak und ketonartigen Verbindungen. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1881**, 14 (2), 1637–1638.

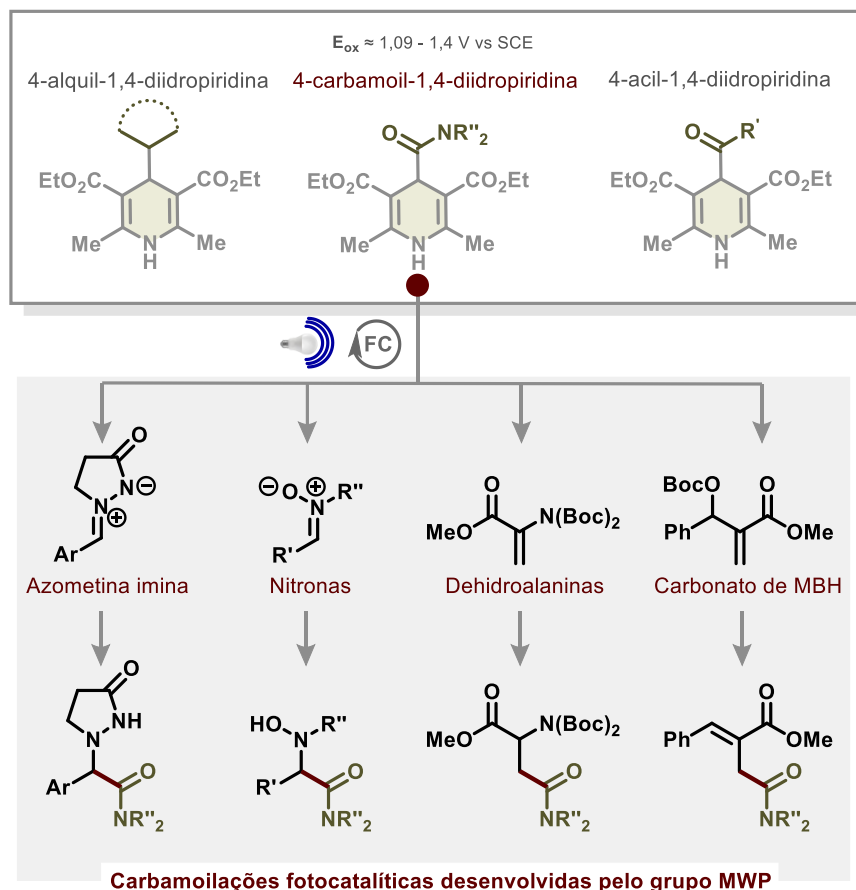
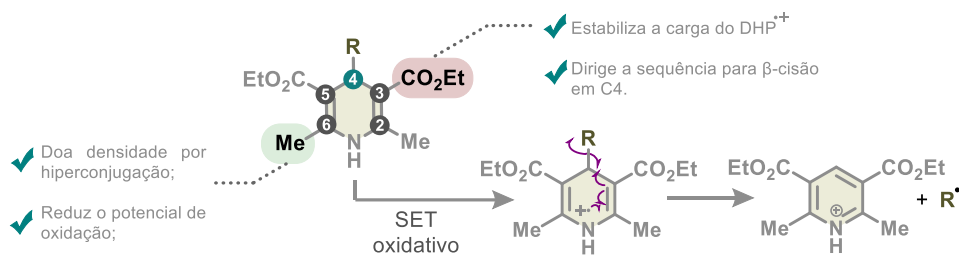
¹⁷⁴ (a) Guo, Y.Y.; Tian, Z.H.; Han, Y.C.; et al. Hantzsch Ester as Efficient and Economical NAD(P)H Mimic for In Vitro Bioredox Reactions. *Chem. – A Eur. J.* **2023**, 29 (45), e202301180. (b) Shen, G. Bin; Xie, L.; Wang, Y.X.; et al. Quantitative Estimation of the Hydrogen-Atom-Donating Ability of 4-Substituted Hantzsch Ester Radical Cations. *ACS Omega* **2021**, 6 (36), 23621. (c) Zhu, X.-Q.; Li, H.-R.; Li, Q.; et al. Determination of the C4-H Bond Dissociation Energies of NADH Models and Their Radical Cations in Acetonitrile. *Chem. – A Eur. J.* **2003**, 9 (4), 871–80.

¹⁷⁵ (a) Zeynizadeh, B.; Dilmaghani, K.A.; Roozjioy, A. Aromatization of Hantzsch Ester 1,4-Dihydropyridines with Iodine under Normal Conditions and Ultrasound Irradiation. *J. Chin. Chem. Soc.* **2005**, 52 (5), 1001–1004. (b) Wang, P.Z.; Chen, J.R.; Xiao, W.J. Hantzsch esters: an emerging versatile class of reagents in photoredox catalyzed organic synthesis. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17 (29), 6936–51. (c) Litvic, M.; Cepanec, I.; Filipan, M.; et al. Mild, Selective, and High-Yield Oxidation of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines with Lead(IV) Acetate. *ChemInform* **2005**, 36 (21). (d) Vanden Eynde, J.J.; Delfosse, F.; Mayence, A.; Van

Nas últimas décadas, o avanço da fotocatalise sob luz visível consolidou as 1,4-DHPs como precursores radicalares valiosos em transformações fotoinduzidas. Essa relevância está associada à facilidade de síntese desses compostos e ao seu potencial redox moderado, que permite a oxidação eficiente sob condições brandas de irradiação. Tal potencial, por sua vez, decorre da ação integrada de substituintes que modulam a janela redox e o perfil do intermediário oxidado, conduzindo o sistema para a clivagem homolítica em C4 com rearomatização do anel. Como mostrado na ESQUEMA 5.5, os grupos metila em C2/C6 aumentam a densidade eletrônica do anel por hiperconjugação e reduzem o potencial de oxidação, permitindo o SET sob condições brandas de luz visível. Após formação do radical cátion DHP^{•+}, os ésteres em C3/C5 estabilizam a carga do intermediário por efeito mesomérico, promovendo a clivagem homolítica em C4 que libera substituinte **R**[•] e restabelece a aromaticidade.¹⁷⁶ Esse equilíbrio estrutural explica por que 1,4-DHPs atuam como precursores versáteis para a geração de radicais sob fotocatalise, conciliando eficiência e seletividade em condições energeticamente favoráveis.

Haverbeke, Y. Old reagents, new results: Aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines with manganese dioxide and 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone. *Tetrahedron* **1995**, 51 (23), 6511–6516.

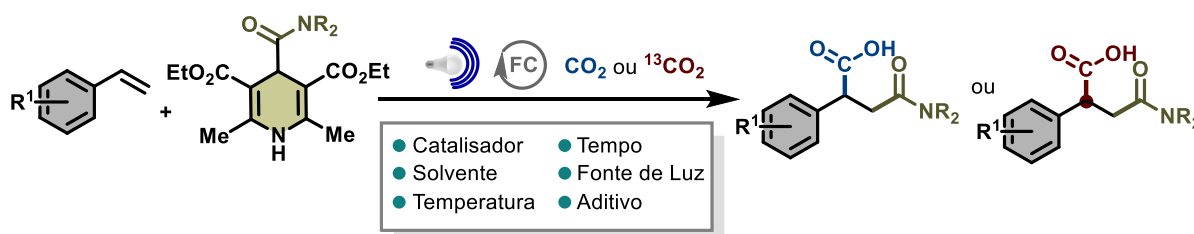
¹⁷⁶ Shen, G. Bin; Xie, L.; Yu, H.Y.; et al. Theoretical investigation on the nature of 4-substituted Hantzsch esters as alkylation agents. *RSC Adv.* **2020**, 10 (52), 31425.



ESQUEMA 5.5. Perfil eletrônico e classes de 1,4-diidropiridinas empregadas em estratégias fotocatalíticas

De forma progressiva, o repertório de radicais obtidos a partir de 1,4-DHPs tem sido ampliado. A formação de radicais alquila e acila está bem documentada na literatura e, mais recentemente, a plataforma de 1,4-DHPs passou a incluir radicais carbamóila, expandindo o escopo de transformações dirigidas a motivos amida. Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo metodologias fotocatalíticas baseadas na formação e adição do radical carbamóila a

íons azometina imina,¹⁷⁷ nitronas¹⁷⁸, dehidroalaninas¹⁷⁹ e carbonatos de Morita-Baylis-Hillman¹⁸⁰ para obtenção de amidas altamente funcionalizadas (ESQUEMA 5.5). Além disso, realizamos uma revisão aprofundada dos avanços mais recentes nesse campo sob a perspectiva dos protocolos fotoinduzidos, na qual observamos que essas metodologias foram aplicadas apenas a sistemas de dois componentes.¹⁸¹ Considerando as limitações identificadas, tornou-se relevante desenvolver uma reação multicomponente e fotocatalítica para a síntese de ácidos succinâmicos e de análogos marcados com ¹³C em alto enriquecimento isotópico. Nesse contexto, foi projetada uma reação livre de metais e redox-neutra, empregando [¹²C, ¹³C] CO₂ como única fonte de carboxilação e 4-carbamoil-1,4-diidropiridina como precursor de radical carbamoíla na presença de estireno (ESQUEMA 5.6).



ESQUEMA 5.6. Representação geral da nossa proposta: síntese de compostos 1,2-dicarboxílicos induzida por luz visível a partir de CO₂, carbamoil-diidropiridina e estireno

¹⁷⁷ Matsuo, B.T.; Oliveira, P.H.R.; Correia, J.T.M.; Paixão, M.W. Carbamoylation of Azomethine Imines via Visible-Light Photoredox Catalysis. *Org. Lett.* **2021**, *23* (17), 6775–6779

¹⁷⁸ Oliveira, P.H.R.; Tordato, É.A.; Vélez, J.A.C.; Carneiro, P.S.; Paixão, M.W. Visible-Light Mediated Carbamoylation of Nitrones under a Continuous Flow Regime. *J. Org. Chem.* **2022**, *88* (10), 6407–6419

¹⁷⁹ Pissinati, E.F.; Delgado, J.A.C.; Moro, P.A.M.; et al. Expanding the Chemical Space of Non-Proteinogenic N4-Substituted Asparagine: Racemic, Enantioenriched, and Deuterated Derivatives. *Eur. J. Org. Chem* **2023**, *26* (21), e202300274

¹⁸⁰ Marchini, L.; Vélez, J.A.C.; Andre, E.; et al. Organophotocatalytic Carbamoylation of Morita-Baylis-Hillman Carbonates. *Adv. Synth. Catal.* **2024**, *366* (9), 2063–2071.

¹⁸¹ Matsuo, B.T.; Oliveira, P.H.R.; Pissinati, E.F.; et al. Photoinduced carbamoylation reactions: unlocking new reactivities towards amide synthesis. *Chem. Commun.* **2022**, *58* (60), 8322–8339.

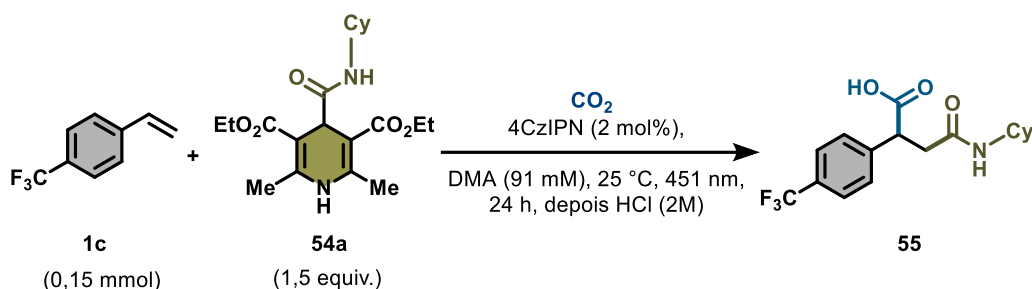
5.3 - Resultados e Discussão

A incorporação direta e seletiva de radicais carbamoila com alta complexidade estrutural em moléculas orgânicas funcionalizadas ou inativadas representa uma alternativa de desconexão mais branda e importante no contexto da racionalização retrossintética.

5.3.1 - Estudo de Otimização

Iniciamos nossa investigação sobre o protocolo multicomponente de dicarboxilação avaliando o efeito de diferentes parâmetros nas condições de reação, utilizando o *p*-trifluorometilestireno (**1c**) e a diidropiridina derivada da cicloexilamina (**54a**) como sistema modelo. Para nossa satisfação, quando uma solução de DMA contendo **1c** (0,15 mmol, 1,0 equiv.), **54a** (0,23 mmol, 1,5 equiv.), 4CzIPN (2 mol%) foi irradiada sob atmosfera de CO₂ com LEDs azuis ($\lambda_{\text{max}} = 451 \text{ nm}$) por 24 horas à temperatura ambiente (25 °C), o composto dicarboxílico **55** foi obtido com rendimento químico de 46% (TABELA 5.1, **entrada 1**). Em seguida, avaliamos DMSO e DMF como sistemas de solvente, no entanto, ambas as condições forneceram o produto desejado com rendimento químico inferior (TABELA 5.1, **entradas 1 vs 2 e 3**). Satisfatoriamente, a redução da temperatura de reação para 10 °C forneceu o produto **54** com rendimento químico de 73% (rendimento de 81% por RMN de ¹H) - (TABELA 5.1, **entrada 4**). A diluição do sistema reacional para 60 mM não afetou significativamente o resultado da reação. No entanto, uma diminuição substancial no rendimento foi observada sob condições de alta concentração (TABELA 5.1, **entrada 5**). Além disso, a adição de bases inorgânicas como aditivos, a estequiometria da DHP derivada da *N*-cicloexilamida e a carga do fotocatalisador também foram investigadas, resultando em rendimentos químicos inferiores em todos os casos (TABELA 5.1 **entradas 6-8**). Finalmente, nenhum produto desejado foi observado sem o fotocatalisador ou sem a irradiação de luz visível (TABELA 5.1, **entrada 9**).

TABELA 5.1. Otimização das condições de reação para a síntese multicomponente de compostos 1,2-dicarboxílicos utilizando CO₂, DHP-carbamoila e estireno



Entrada	Varição das condições indicadas	Rendimento (%) ^a
1	Sem alteração	46
2	DMSO em lugar de DMA	41
3	DMF em lugar de DMA	44
4	10 °C	73 (81%)^b
5 ^c	60 mM e 150 mM	64, 25
6 ^c	K ₂ CO ₃ , NaHCO ₃ , LiCl	26, 35, 17
7 ^c	2 equiv. de 54a	52
8 ^c	1 mol% de 4CzIPN	33
9 ^c	Sem <i>hν</i> ou 4CzIPN	N.D.

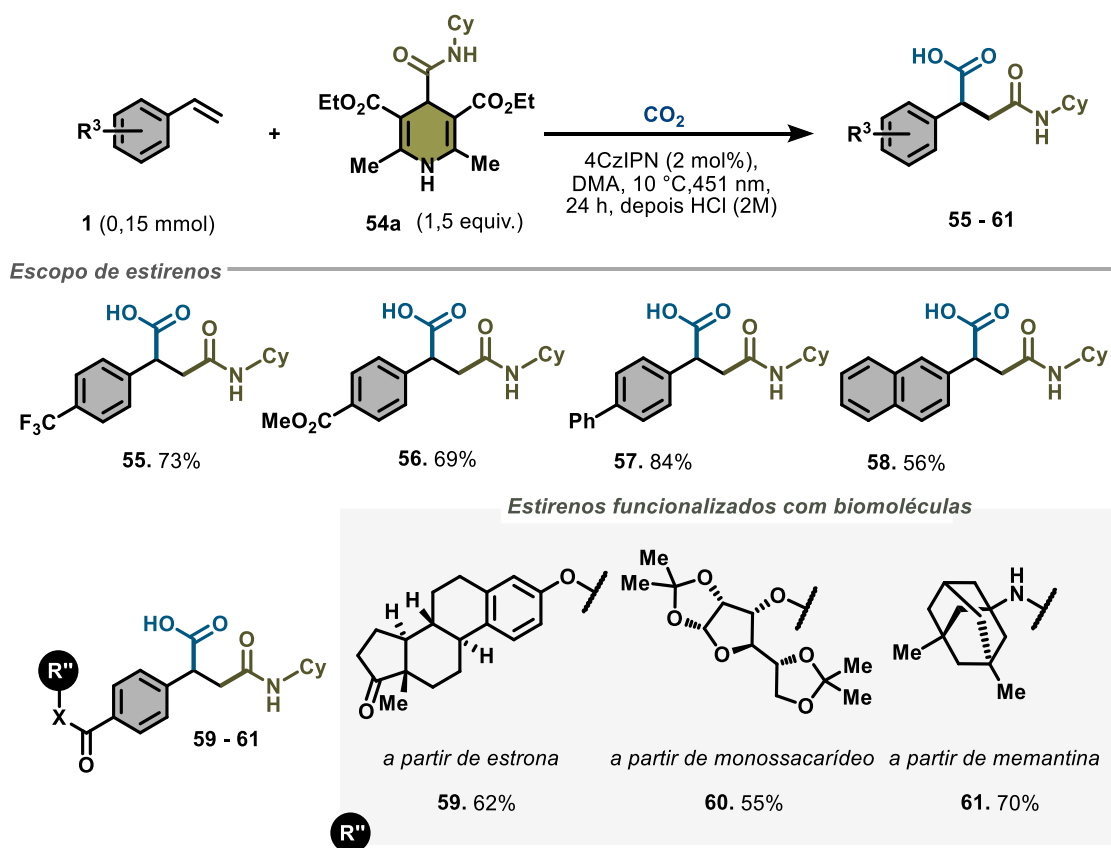
4CzIPN = 2,4,5,6-tetrakis(carbazol-9-il)-1,3-dicianobenzeno. r.t. = 25 °C. ^[a]Os rendimentos são dos produtos isolados.

^[b]Rendimentos determinados por RMN de ¹H utilizando 1,3,5 trimetoxibenzeno como padrão interno. ^[c]Utilizando DMA como solvente a 10 °C. N.D. = Não detectado.

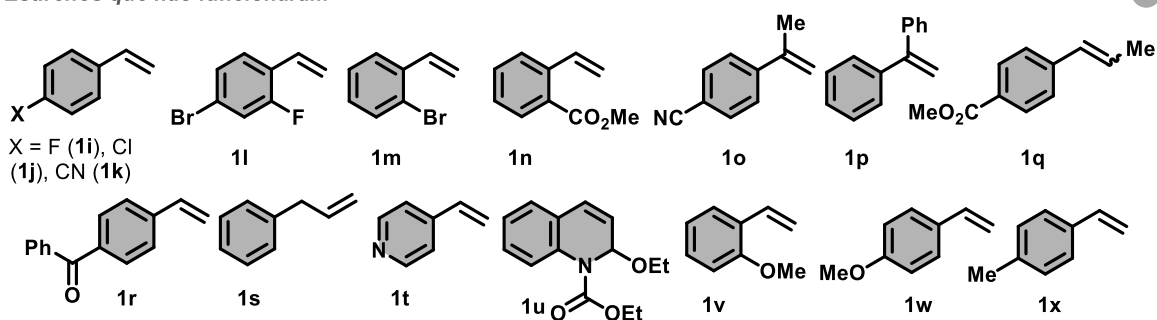
5.3.2 - Escopo de Estirenos

Com as condições reacionais ideais em mãos, avaliamos ainda o escopo e as limitações do nosso protocolo em uma gama de estirenos. Os resultados obtidos para os substratos avaliados estão sumarizados no ESQUEMA 5.7, **entradas 3 - 6**. Assim, o metil 4-vinilbenzoato (**1a**), o 4-vinil-1,1'-bifenil (**1h**) e o 2-vinilnaftaleno (**1aa**) entregaram seus respectivos produtos carboxi-amidados (**56 - 58**) com rendimentos químicos de bons a excelentes. Da mesma forma, modificações em estágio final de produtos naturais complexos e moléculas de fármacos mostraram-se compatíveis com a condição reacional otimizada. Essas transformações foram conduzidas a temperaturas moderadas e sob ambiente redox-neutro, sem a necessidade de agentes redutores ou oxidantes externos. Por exemplo, integramos perfeitamente estireno derivado de estrona — um importante contribuinte para a atividade hormonal estrogênica — e um grupo derivado de carboidrato em nosso protocolo, resultando

nos compostos **59** e **60** com rendimentos químicos de 62% e 55%, respectivamente. A porção vinilbenzoato, que continha a molécula do fármaco memantina — utilizada no tratamento da doença de Alzheimer — passou por uma transformação eficiente no respectivo ácido succinâmico **61**. Sob condições reacionais idênticas, estirenos contendo grupos halogenados e grupos doadores de elétrons não resultaram nos produtos de dicarboxilação correspondentes (ESQUEMA 5.7, estirenos 1i – 1x). Essa observação pode ser atribuída às propriedades eletrônicas inerentes ao intermediário radical benzílico, tornando impossível sofrer transferência de um único elétron (SET) para formar um carbânion benzílico ao usar o 4CzIPN [PC/PC^{•-}= -1,24 V] como fotocatalisador.



Estirenos que não funcionaram



ESQUEMA 5.7. Escopo de estirenos para a síntese multicomponente de compostos 1,2-dicarboxílicos utilizando CO₂ e DHP-carbamoila

5.3.3 - Escopo de 4-carbamoil-1,4-diidropiridinas

Em seguida, voltamos nossa atenção para o escopo do precursor radical carbamoila. Nesse sentido, nosso protocolo de dicarboxilação demonstrou versatilidade, permitindo a conversão de amidas derivadas de aminas primárias com grupos funcionais não mascarados. A versatilidade do protocolo é demonstrada no ESQUEMA 5.8, onde radicais carbamoila derivados de ciclohexilamina e toluidina

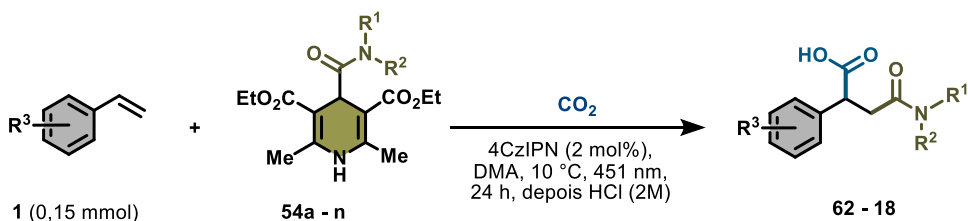
foram efetivamente incorporados ao metil 4-vinilbenzoato (**1a**), resultando em ácidos succinâmicos **56** e **62** com rendimentos químicos de 69% e 51%, respectivamente. O perfil de quimiosseletividade de nosso protocolo foi avaliado quando a 1,4-DHP contendo um alcino não conjugado foi empregado, resultando na formação exclusiva do composto dicarboxilado **63** com um rendimento químico de 57%. Além disso, investigamos a viabilidade de incorporar uma amida estéricamente impedida, visando ao acesso a produtos dicarboxilados estruturalmente complexos, cuja síntese por metodologias convencionais de condensação desidratante seria desafiadora. Como resultado, o radical carbamoil derivado da DHP-*N*-memantina (**54d**) demonstrou eficácia, fornecendo o produto dicarboxilado **64** com um rendimento de 63%.

Compostos baseados em DHP-carbamoila emergiram como uma ferramenta valiosa na síntese de peptídeos, demonstrando compatibilidade com uma ampla gama de derivados de aminoácidos, incluindo aqueles com cadeias laterais polares, não polares, lineares e aromáticas.¹⁸² Devido ao crescente interesse em peptídeos modificados como potenciais candidatos a medicamentos,¹⁸³ avaliamos ainda a viabilidade de nosso protocolo para a incorporação simultânea de radicais carbamoil derivados de aminoácidos proteicos e CO₂ ao longo do sistema π do vinilbenzoato. Essa abordagem inovadora permite a síntese de aminoácidos não proteicos em um único recipiente de reação. Assim, a reação de dicarboxilação empregando DHPs derivadas de α-aminoácidos exibiu compatibilidade significativa com diversos derivados de aminoácidos. Por exemplo, o aminoácido L-valina, com uma cadeia lateral apolar, resultou no produto desejado **65** com um rendimento químico de 75%. Além disso, a dicarboxilação utilizando aminoácidos aromáticos

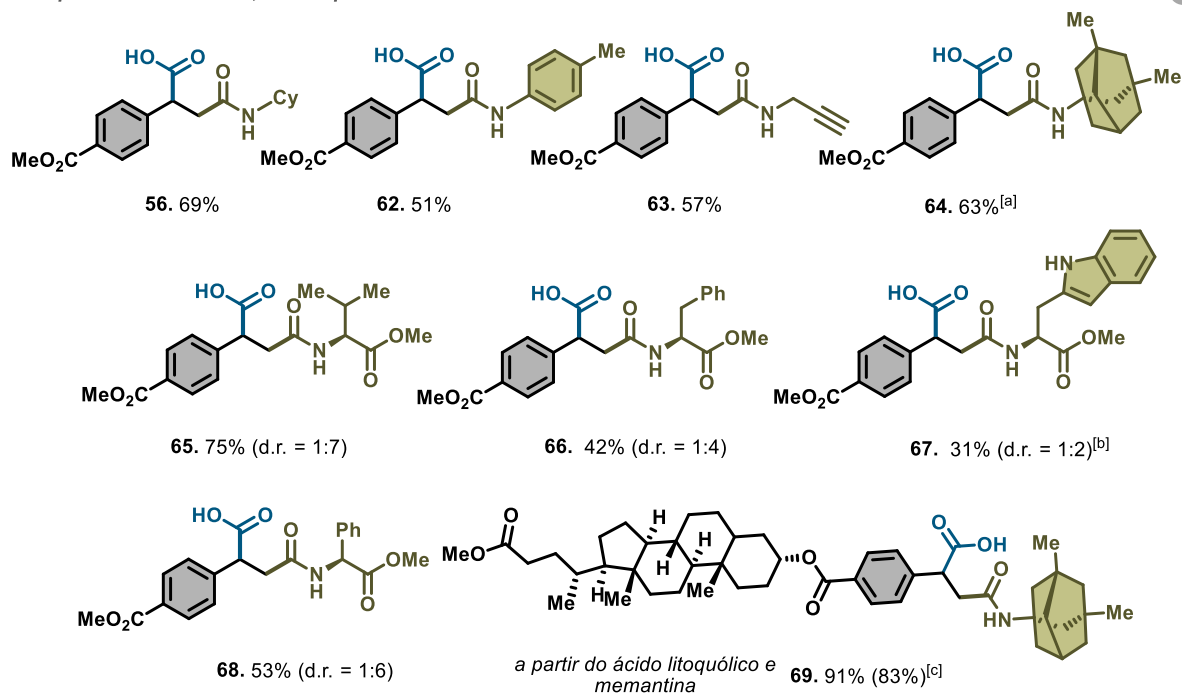
¹⁸² Wang, S.; Zhou, Q.Q.; Zhang, X.; Wang, P. Site-Selective Itaconation of Complex Peptides by Photoredox Catalysis. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2022**, *61* (5), e202111388

¹⁸³ (a) Wang, L.; Wang, N.; Zhang, W.; et al. Therapeutic peptides: current applications and future directions. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2022**, *7* (1), 1–27. (b) Lee, A.C.L.; Harris, J.L.; Khanna, K.K.; Hong, J.H. A Comprehensive Review on Current Advances in Peptide Drug Development and Design. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20* (10), 2383. (c) Vinogradov, A.A.; Yin, Y.; Suga, H. Macrocyclic Peptides as Drug Candidates: Recent Progress and Remaining Challenges. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (10), 4167–4181. (d) Jin, K. Developing Cyclic peptide-based Drug Candidates: an Overview. *Future Med. Chem.* **2020**, *12* (19), 1687–1690.

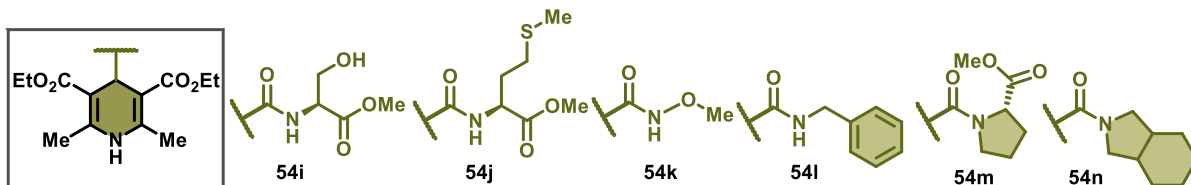
como L-fenilalanina e L-triptofano resultou em ácidos carboxílicos **66** e **67** com rendimentos de 42% e 31%, respectivamente. Ao avaliar a reatividade do aminoácido não proteico L-fenilglicina, o ácido succinâmico **68** foi obtido com um rendimento isolado de 53%. É importante notar que, entre os DHPs derivados de aminoácidos, aqueles que apresentaram maior diastereoseletividade (d.r.) foram DHP-valina (**54e**) com uma razão diastereomérica de 1:7 e DHP-Phe-Gly (**54f**) com uma razão diastereomérica de 1:6. Os valores de dr sugerem que o controle diastereosseletivo está fortemente associado ao impedimento estérico imposto pela cadeia lateral do aminoácido. Substituintes volumosos e próximos ao C α — como a cadeia isopropil da valina e o grupo fenila da fenilglicina — dificultam o ataque do estireno por uma das faces do intermediário radical, favorecendo a formação de um dos diastereoisômeros e resultando em razões diastereoméricas mais altas. Em contraste, cadeias aromáticas mais longas e flexíveis, como as da fenilalanina e do triptofano, podem adotar conformações que reduzem o bloqueio estérico efetivo levando a menores valores de d.r..



Escopo de 4-carbamoil-1,4-diidropiridinas



4-carbamoil-1,4-diidropiridinas que não funcionaram



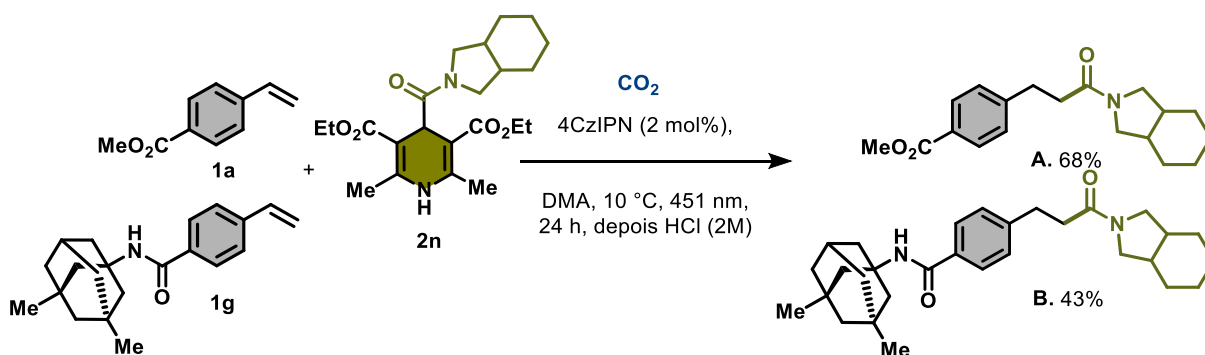
Condições da reação: condições padrão (TABELA 5.1, entrada 4). ^[a] Condição: **54d** (2 equivalentes). ^[b] Condição: **54h** (2 equivalentes), a 5 °C por 30 h. ^[c] Escala de 1 mmol. A relação d.r. é baseada na análise dos espectros de RMN de ¹H.

ESQUEMA 5.8. Escopo de 4-carbamoil-1,4-diidropiridinas

Quando DHPs derivados de serina, metionina e prolina foram examinados, apenas traços dos produtos desejados foram detectados. Aproveitando o desempenho eficaz de nosso protocolo de dicarboxilação para modificações em estágio avançado, submetemos 4-vinilbenzoato acoplado a um fragmento de ácido litocólico—um ácido biliar monohidroxílico com propriedades anti-inflamatórias e

antitumorais—à reação com o radical carbamoil derivado de memantina **54d** e CO₂, resultando na produção do ácido succinâmico **69** com um rendimento excepcional, mesmo quando realizado em larga escala.

Ao empregar a diidropiridina derivada de amina terciária octaidro-1H-isoindol-DHP em combinação com estirenos contendo grupos fortemente retiradores de elétrons no anel aromático (tais como o metil 4-vinilbenzoato **1a** e o vinilbenzoato acoplado à memantina **1g**), observou-se a formação preferencial dos produtos hidrocarbamoilados **A** e **B**, isolados em rendimentos de 68% e 43%, respectivamente. Apenas traços dos correspondentes produtos β-amidado-α-carboxilado foram detectados (ESQUEMA 5.9).

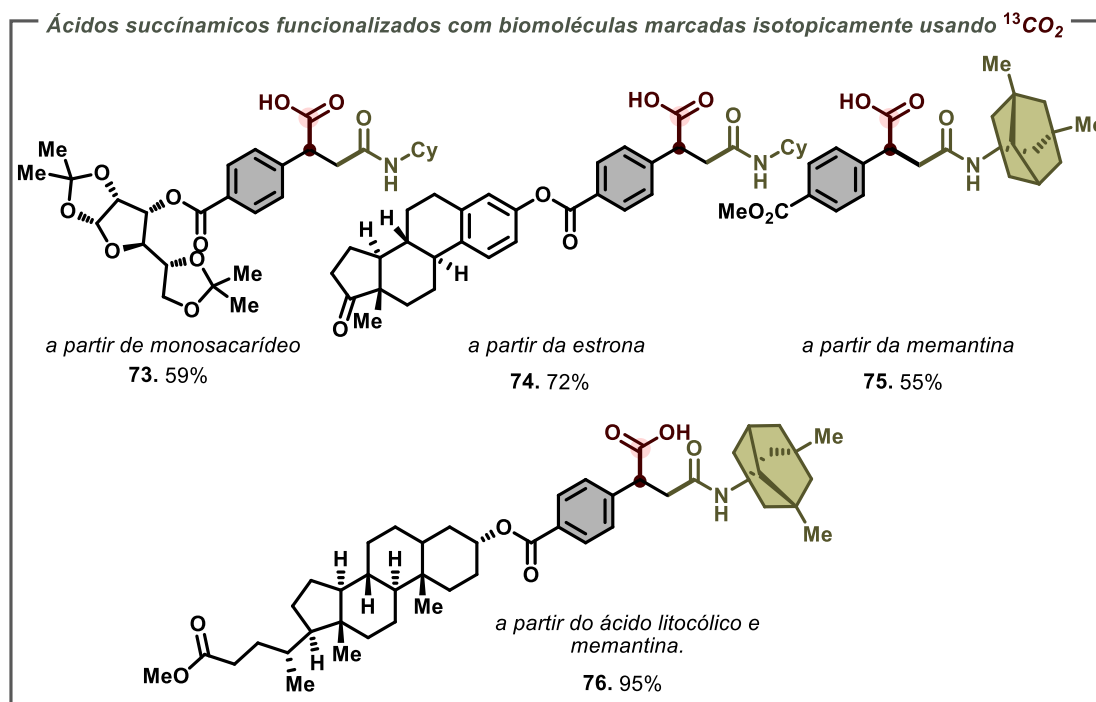
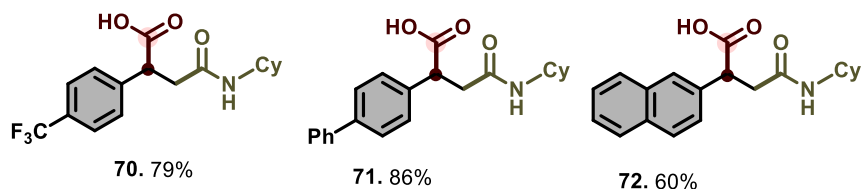
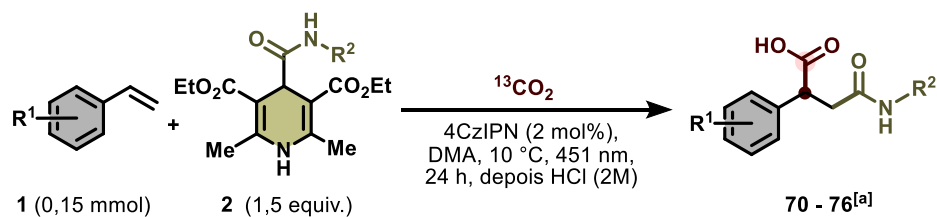


ESQUEMA 5.9. Desafios da 1,2-dicarboxilação de estirenos: desvio para hidrocarbamoilação

De modo consistente, a reação entre a DHP **54m** e o estireno **1a** (ver ESQUEMA 5.8), conduzida sob as condições otimizadas, resultou majoritariamente no produto hidrocarbamoilado, conforme indicado por cromatografia em camada delgada (CCD). Tendência semelhante foi observada quando estirenos **1k**, **1o**, **1p** e **1q** foram empregados em combinação com a DHP **54a** (ver ESQUEMA 5.7), com formação predominante dos respectivos produtos hidrocarbamoilados, sem evidências significativas de carboxilação. Nesses casos, não foi realizado o isolamento dos produtos devido às baixas conversões para o ácido carboxílico, limitando-se a observação qualitativa via CCD.

5.3.4 - Aplicação: marcação isotópica usando ¹³CO₂

Com o objetivo de demonstrar a versatilidade tanto do dióxido de carbono quanto dos radicais carbamoila como blocos de construção essenciais na síntese fotocatalisada de ácidos succinâmicos, investigamos a preparação de ácidos succinâmicos marcados com ^{13}C utilizando $^{13}\text{CO}_2$ como fonte de átomos de ^{13}C . Iniciamos nossa investigação usando um sistema reacional semelhante ao desenvolvido para a dicarboxilação de estirenos, porém usando dióxido de carbono isotopicamente marcado. Para nossa satisfação, os estirenos **1c**, **1h** e **1aa** reagiram suavemente com a DHP derivada da *N*-cicloexilamida e $^{13}\text{CO}_2$, resultando nos respectivos ácidos dicarboxílicos marcados com rendimentos que variaram de 60% a 86%. Além disso, os estirenos **1g**, **1i**, **1f** e **1ab**, assim como 1,4-DHP **54d**, foram submetidos às condições de dicarboxilação para produzir derivados marcados com ^{13}C de compostos biologicamente relevantes [^{13}C]**73** – [^{13}C]**76** com rendimentos entre 55% e 95% (ESQUEMA 5.10). Em todos os casos, a taxa de incorporação de ^{13}C é de 99%.



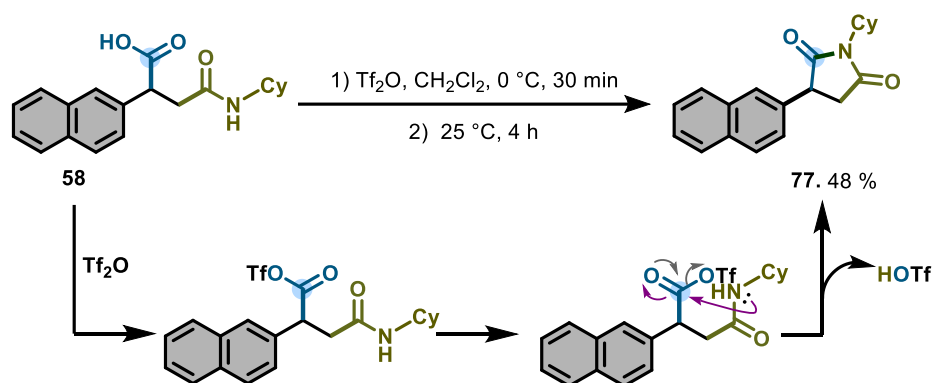
Condições da reação: condições padrão (TABELA 5.1, entrada 4). ^[a]Rendimento isolado usando o protocolo de precipitação em éter etílico. ^[b]A taxa de incorporação de ^{13}C para os ácidos succinâmicos 19 a 25 é de 99%.

ESQUEMA 5.10. Síntese de ácidos succinâmicos marcados isotopicamente usando $^{13}\text{CO}_2$.

5.3.5 - Aplicação sintéticas dos ácidos succinâmicos

Para evidenciar a utilidade sintética dos produtos obtidos, realizamos derivatizações do ácido succinâmico **58** para ilustrar seu potencial. Em particular, a ciclização de **58** na presença de anidrido trifluorometanosulfônico em diclorometano ocorre via ativação do ácido carboxílico terminal ao correspondente aciltriflato

altamente eletrofílico, seguida pelo ataque intramolecular do nitrogênio amídico ao centro acilado, gerando um intermediário tetraédrico que colapsa com eliminação de triflinato. Como resultado, a ciclodesidratação intramolecular do ácido succinâmico converte eficientemente o precursor **58** na imida de cinco membros **77** em 48% de rendimento químico (ESQUEMA 5.11).¹⁸⁴

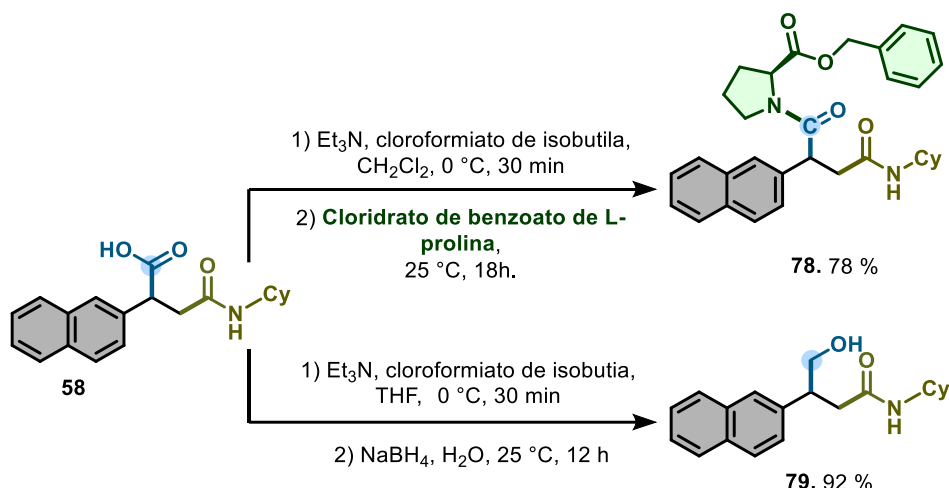


ESQUEMA 5.11. Ciclodesidratação intramolecular do ácido succinâmico **58**

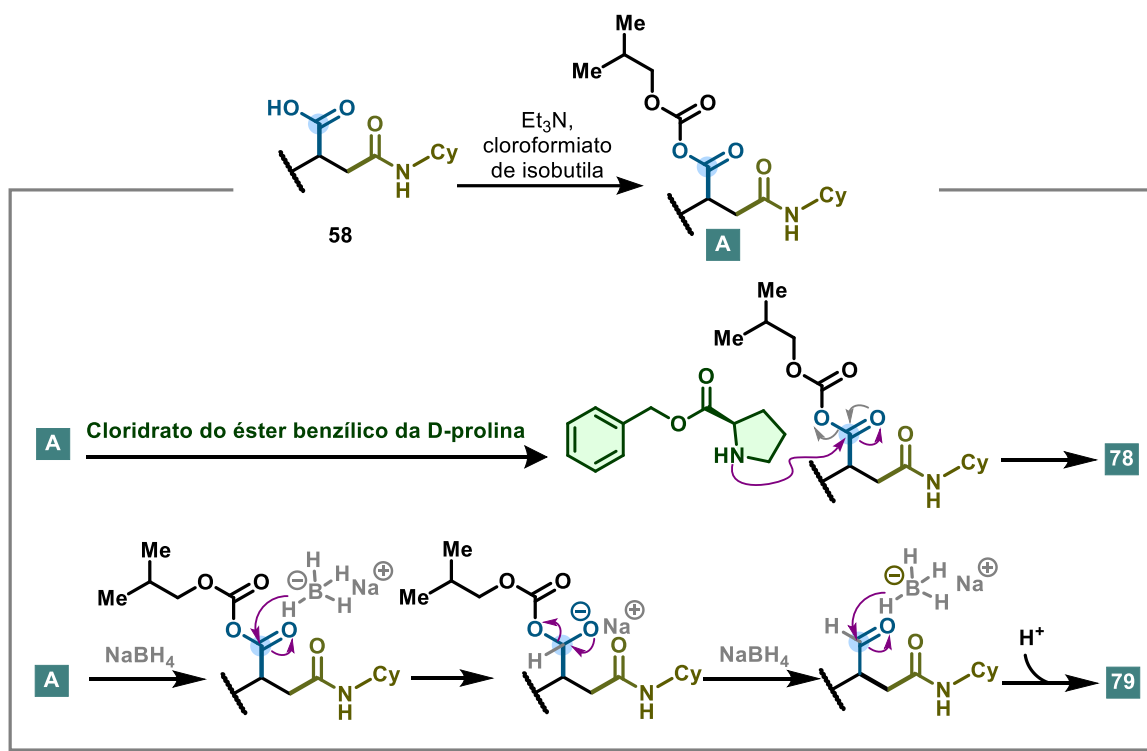
Além disso, como representado no ESQUEMA 5.12, a ativação seletiva do ácido succinâmico **58** com clorofornato de isobutilo e Et₃N permitiu explorar duas transformações divergentes a partir do mesmo anidrido misto intermediário: (i) na presença do cloridrato de éster benzílico da L-prolina, previamente neutralizado por Et₃N, o nucleófilo aminado ataca o centro acílico do anidrido misto, promovendo a formação de uma ligação amida do tipo peptídica e fornecendo a 1,2-diamida **78** em bom rendimento; (ii) por outro lado, a reação do mesmo intermediário com NaBH₄ em meio aquoso resulta em redução quimiosseletiva do grupo carboxílico ativado, via formação transitória do aldeído correspondente, conduzindo ao álcool primário **79** com excelente rendimento.¹⁸⁵

¹⁸⁴ Xiang, S.H.; Xu, J.; Yuan, H.Q.; Huang, P.Q. Amide activation by Tf₂O: Reduction of amides to amines by NaBH₄ under mild conditions. *Synlett* **2010**, 2010 (12), 1829–1832

¹⁸⁵ Zhang, W.; Chen, Z.; Jiang, Y.X.; et al. Arylcarboxylation of unactivated alkenes with CO₂ via visible-light photoredox catalysis. *Nat. Commun.* **2023**, 14 (1), 1–10



Mecanismo proposto para a derivatização de 58 nos produtos 78 e 79



ESQUEMA 5.12. Condições reacionais e mecanismo das transformações divergentes do ácido succinâmico **58** em **78** e **79** via anidrido misto ativado.

5.3.6 - Investigação do mecanismo reacional

Para obter insights sobre o mecanismo da reação, foram realizados alguns experimentos de controle. A fim de avaliar a possível participação de um mecanismo radicalar em cadeia, realizamos um experimento *on-off*, no qual

alternamos a exposição à luz em intervalos definidos. Esse tipo de experimento é comumente utilizado para investigar reações que dependem da ativação por luz, permitindo observar o efeito da luz na dinâmica da reação ao alternar entre condições iluminadas e não iluminadas. Os resultados mostraram que não houve formação de produto durante as fases de escuridão do experimento (FIGURA 5.3).

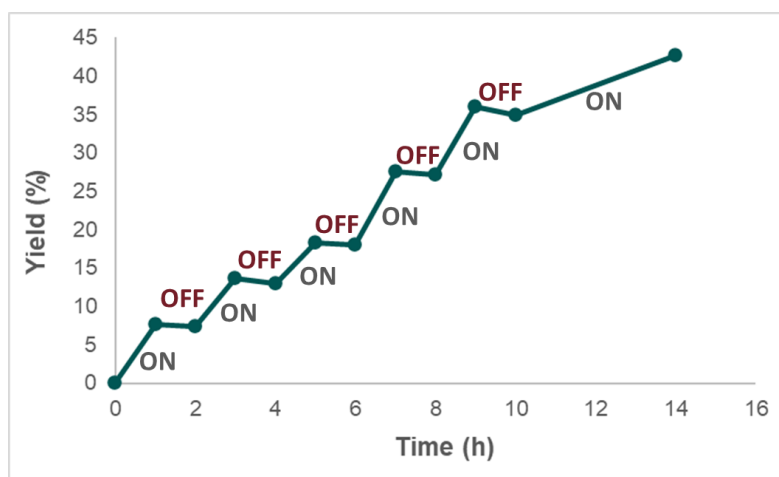
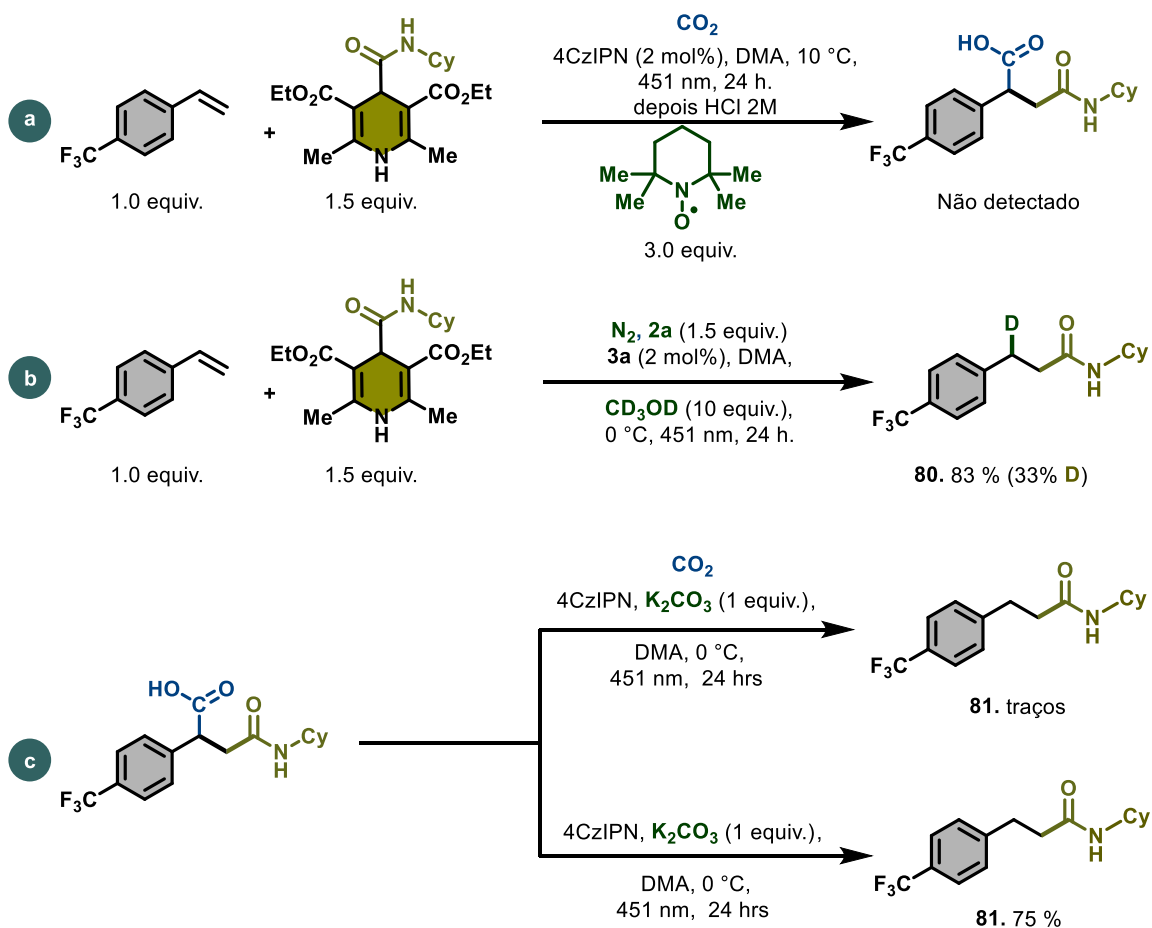


FIGURA 5.3. Experimento de irradiação com alternância On-Off

Como ilustrado no ESQUEMA 5.13, **item a**, a adição de 2,2,6,6-tetrametil-piperidinyloxil (TEMPO) indicou que espécies radicais estão envolvidas no processo, através da formação de um aduto entre TEMPO e o intermediário radical amídico benzílico. O estudo de marcação isotópica com MeOD-d₄ sugere a formação de um intermediário aniônico benzílico (ESQUEMA 5.13, **item b**). Para avaliar se o carboxilato succinâmico poderia sofrer descarboxilação fotocatalisada nas condições reacionais, submetemos o produto succinâmico isolado às condições otimizadas (TABELA 5.1, **entrada 4**), adicionando base para gerar o carboxilato em solução e realizando dois ensaios paralelos: (i) sob N₂ (ausência de CO₂) e (ii) sob CO₂. Em N₂, observou-se a formação da amida correspondente (produto descarboxilado — *N*-cicloexil-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanamida (**81**)), confirmando que o carboxilato succinâmico pode descarboxilar sob fotocatalise. Por outro lado, na presença de CO₂, foram detectados apenas traços da amida **81**, enquanto o succinâmico **55** permaneceu majoritário (ESQUEMA 5.13, **item c**). Esses resultados indicam que, embora ocorra descarboxilação *in situ*, quando o sistema está sob atmosfera de CO₂,

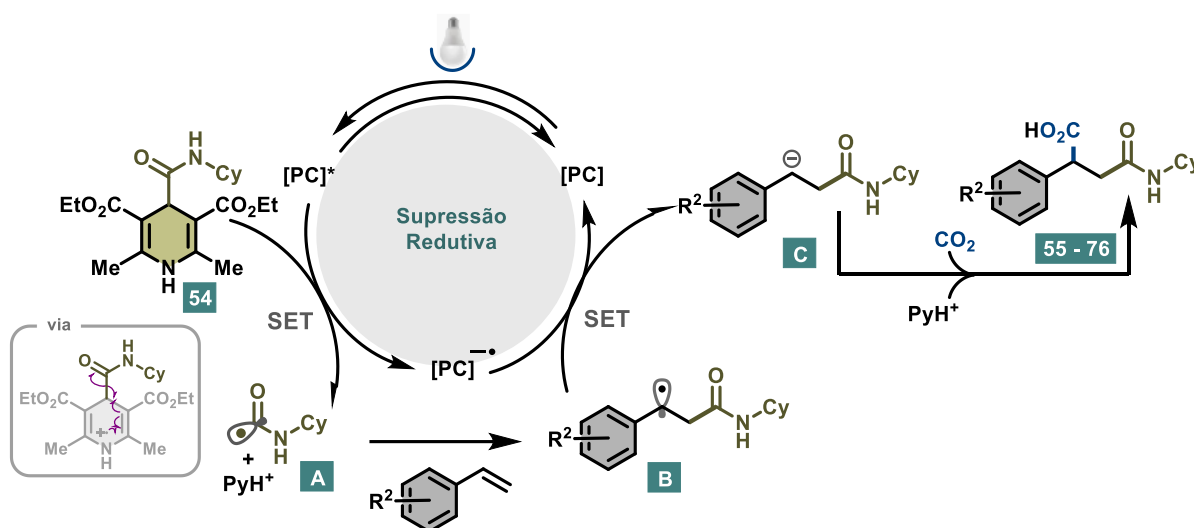
o crossover radical-polar redutivo (CRPR) seguido de carboxilação é favorecido cineticamente, levando à formação do produto dicarboxilado **55**.



ESQUEMA 5.13. Experimentos de controle para a elucidação do mecanismo

Em consonância com nossas observações experimentais e relatos anteriores, propomos um mecanismo de reação plausível (ESQUEMA 5.14). A fotoexcitação de 4CzIPN [(PC^{*}/PC^{•-}) = +1,35 V vs SCE] forma uma espécie oxidante forte que pode facilmente retirar um elétron da *N*-ciclohexil-dihidropiridina **54a** (E_{ox} =

+1,09 V vs SCE)¹⁸⁶ via oxidação por transferência de um único elétron (SET). Após a fragmentação, o radical carbamoila **A** se adiciona ao estireno **1**, gerando seletivamente o radical benzílico **B**. Esse radical passa por redução SET com o fotocatalisador reduzido, gerando o carbânion benzílico **C**, que subsequente reage com CO₂ para formar os ácidos dicarboxílicos **55 - 76**.



ESQUEMA 5.14. Mecanismo de reação plausível.

5.4 - Conclusão

Em síntese, desenvolvemos um protocolo fotocatalítico suave e operacionalmente simples para a β -amidação- α -carboxilação de estirenos, empregando 4-carbamoyl-1,4-dihydropyridinas (DHPs) como precursores radicais, CO₂ como agente carboxilante e 4CzIPN como fotocatalisador. Observou-se melhor desempenho em baixas temperaturas e na ausência de aditivos, sob condições redox-neutras.

Embora a metodologia tenha mostrado maior eficácia para estirenos pobres em elétrons, apresentou boa compatibilidade em modificações de estágio final

¹⁸⁶ Oliveira, P.H.R.; Tordato, É.A.; Vélez, J.A.C.; Carneiro, P.S.; Paixão, M.W. Visible-Light Mediated Carbamoylation of Nitrones under a Continuous Flow Regime. *J. Org. Chem.* **2022**, *88* (10), 6407–6419

realizadas em estirenos conjugados a motivos bioativos. DHPs derivadas de α -aminoácidos revelaram boa compatibilidade na condição otimizada, e os valores de diastereosseletividade (dr) indicaram controle diastereosseletivo dominado por impedimento estérico no carbono α adjacente à carbonila do grupo amida— com destaque para valina e fenilglicina, que forneceram dr superiores aos de cadeias mais flexíveis.

Aplicações e utilidade sintética foram demonstradas por meio (i) do escalamento para 1 mmol da condição otimizada, resultando na síntese de um ácido succinâmico altamente funcionalizado e isolado por precipitação; (ii) da marcação isotópica com $^{13}\text{CO}_2$, que forneceu ácidos succinâmicos ^{13}C -marcados com 99% de incorporação de ^{13}C ; e (iii) Por fim, os ácidos succinâmicos atuaram como plataformas sintéticas: a partir deles, acessamos derivados por ciclização, redução e formação de amidas (via acoplamento), expandindo de forma prática o alcance estrutural do método.

Visible-Light-Induced Synthesis of 1,2-Dicarboxyl Compounds from Carbon Dioxide, Carbamoyl-dihydropyridine, and Styrene

Kimberly Benedetti Vega, André Luiz Carvalho de Oliveira, Burkhard König,* and Márcio Weber Paixão*

Cite This: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c04015>

Read Online

ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information

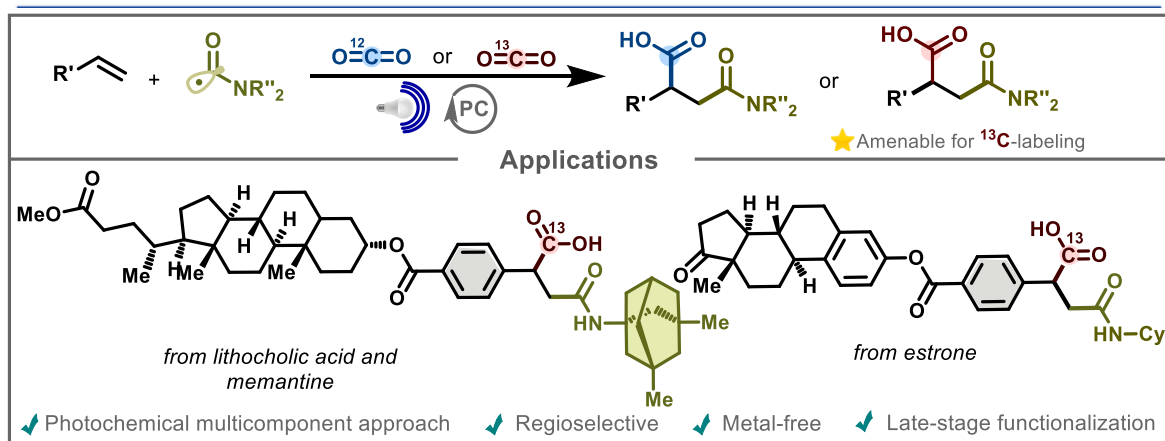


FIGURA 5.4. Artigo Científico Publicado: *Visible-Light-Induced Synthesis of 1,2-Dicarboxyl Compounds from Carbon Dioxide, Carbamoyl-dihydropyridine, and Styrene*¹⁸⁷

¹⁸⁷ Benedetti Vega, K.; Luiz Carvalho de Oliveira, A.; König, B.; Weber Paixão, M. Visible-Light-Induced Synthesis of 1,2-Dicarboxyl Compounds from Carbon Dioxide, Carbamoyl-dihydropyridine, and Styrene. *Org. Lett.* **2024**, *26* (4), 860–865

6 - CAPÍTULO II — Síntese de α -Amino Ácidos via Fixação de CO₂ em Amidas Mediada por ConPET

7 - Introdução

A demanda global por produção de aminoácidos (AA) tem aumentado em função de seu uso crescente em fármacos, agroquímicos e processos biotecnológicos. Esse aumento de demanda reforça a necessidade de rotas sintéticas sustentáveis e escaláveis que atendam aos requisitos dessas aplicações.¹⁸⁸ Apesar da ampla adoção da reação de Strecker como protocolo sintético clássico, sua dependência de cianeto de hidrogênio tóxico ou de seus equivalentes, bem como o meio fortemente ácido necessário para a hidrólise final, levantam preocupações quanto ao impacto ambiental e à compatibilidade com grupos funcionais, motivando assim a busca por estratégias alternativas.¹⁸⁹ Nesse contexto, a fixação direta de dióxido de carbono (CO₂) – um insumo C1 abundante, renovável e não tóxico – em compostos contendo nitrogênio representa um paradigma atraente dentro da química sustentável.

A catálise fotoredox emergiu como uma plataforma poderosa para esse tipo de transformação, ao explorar a luz visível como fonte de energia limpa e abundante para viabilizar a construção de arquiteturas moleculares complexas sob condições brandas. A combinação entre fotocatalise e fixação de CO₂, portanto, surge como uma estratégia promissora para enfrentar desafios centrais na síntese de α -aminoácidos, oferecendo uma via direta e com boa economia atômica para acessar esses blocos de construção essenciais com maior sustentabilidade.¹²⁶

¹⁸⁸ Grand View Research, Amino Acids Market Analysis, By Type (Essential, Non-essential), By Application (Food & Beverages, Pharmaceuticals, Animal Feed, Personal Care & Cosmetics), By Regional Outlook, Competitive Market Share & Forecast, 2024–2030, **2025**.

¹⁸⁹ a) W. J. Greenlee. Synthesis of β,γ -Unsaturated Amino Acids by the Strecker Reaction. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2632–2634; b) J. Wang, X. Liu, X. Feng. Asymmetric Strecker Reactions. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6947–6983; c) Y. Wu, T. Gu, J. Zhao, B. Li, L. Wang. Recent Advances in the Synthesis of Amino Acid Derivatives through Multicomponent Reactions. *Eur. J. Org. Chem.* **2025**, *28*, e202401299.

Nos últimos anos, avanços significativos foram alcançados no desenvolvimento de métodos fotocatalíticos para a síntese de α -aminoácidos a partir de CO₂. Entre os exemplos mais relevantes, destacam-se a carboxilação de aminas benzílicas utilizando *p*-terfenil como fotocatalisador sob irradiação UV (FIGURA 7.1Bi),¹⁹⁰ bem como a carboxilação de enamidas e iminas empregando fotocatalisadores como 4CzIPN e um complexo de irídio–fenilpiridina sob luz visível (FIGURA 7.1Bii).¹⁹¹ Apesar desses avanços importantes em estratégias fotocatalíticas para a incorporação de CO₂ em compostos nitrogenados, a carboxilação direta de amidas para acesso a α -aminoácidos permanece em grande parte inexplorada. Os estudos de ativação de amidas têm se concentrado predominantemente na reatividade do grupo carbonila e na funcionalização de ligações α -C(sp³)–H adjacentes ao centro sp².¹⁹² No entanto, a ativação seletiva de ligações α -C(sp³)–H adjacentes ao átomo de nitrogênio em amidas continua sendo um grande desafio sintético e, até o momento, recebeu atenção limitada comparada com as outras posições (FIGURA 7.1C).¹⁹³

¹⁹⁰ H. Seo, M. H. Katcher, T. F. Jamison. Photoredox Activation of Carbon Dioxide for Amino Acid Synthesis in Continuous Flow. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 453–456.

¹⁹¹ a) T. Ju, Q. Fu, J. H. Ye, Z. Zhang, L. L. Liao, S. S. Yan, X. Y. Tian, S. P. Luo, J. Li, D. G. Yu. Selective and Catalytic Hydrocarboxylation of Enamides and Imines with CO₂ to Generate α,α -Disubstituted α -Amino Acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13897–13901; b) X. Fan, X. Gong, M. Ma, R. Wang, P. J. Walsh. Visible Light-Promoted CO₂ Fixation with Imines to Synthesize Diaryl α -Amino Acids. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 4936.

¹⁹² a) L. Q. Nguyen, R. R. Knowles. Catalytic C-N Bond-Forming Reactions Enabled by Proton-Coupled Electron Transfer Activation of Amide N-H Bonds. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2894–2903; b) G. Li, M. Szostak. Transition-Metal-Free Activation of Amides by N-C Bond Cleavage. *Chem. Rec.* **2020**, *20*, 649–659; c) G. Li, S. Ma, M. Szostak. Amide Bond Activation: The Power of Resonance. *Trends Chem.* **2020**, *2*, 914–928; d) M. Feng, H. Zhang, N. Maulide. Challenges and Breakthroughs in Selective Amide Activation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202212213; e) D. Kaiser, A. Bauer, M. Lemmerer, N. Maulide. Amide Activation: An Emerging Tool for Chemoselective Synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7899–7925.

¹⁹³ P. Spieß, M. Berger, D. Kaiser, N. Maulide. Direct Synthesis of Enamides via Electrophilic Activation of Amides. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 10524–10529.

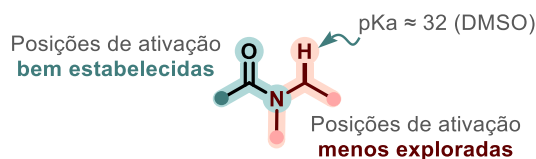
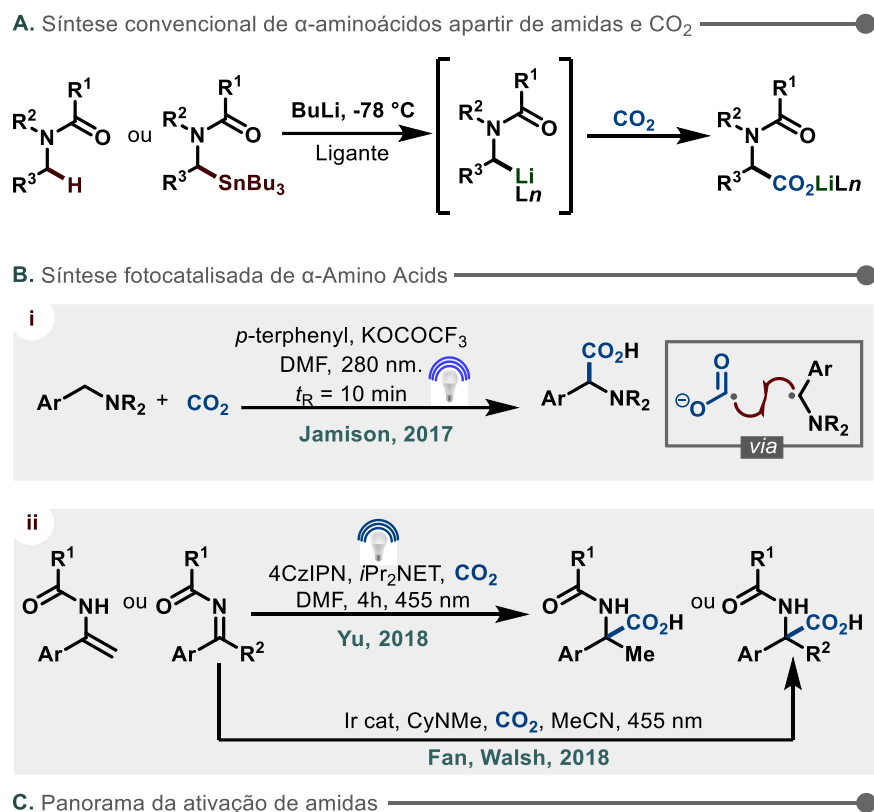


FIGURA 7.1. Síntese de α -aminoácidos usando CO_2 como agente de carboxilação e panorama da ativação de amidas. Adaptado da referência 193.

Carbânions adjacentes ao nitrogênio em amidas representam uma estratégia atrativa para a síntese direta de α -aminoácidos via fixação de CO_2 . Apesar de seu potencial, essa abordagem permanece pouco desenvolvida, principalmente devido às dificuldades inerentes à geração de um intermediário carbânion com caráter “ α -amino”.¹⁹⁴ O carbono α adjacente ao nitrogênio apresenta carga parcial positiva, o

¹⁹⁴ a) M. Murakami, M. Hayashi, Y. Ito. Generation and Alkylation of Carbânions α to the Nitrogen of Amines by a New Metalation Procedure *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 793–794. b) L. Song, D.-M. Fu, L. Chen, Y.-X. Jiang, J.-H. Ye, L. Zhu, Y. Lan, Q. Fu, D.-G. Yu. Visible-Light Photoredox-Catalyzed Remote Difunctionalizing Carboxylation of Unactivated Alkenes with CO_2 . *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59*, 19821–19827. c) K. Murugesan, K. Donabauer, R. Narobe, V. Derdau, A. Bauer, B. König. Photoredox-

que exige inversão de polaridade (umpolung) para viabilizar a interação com eletrófilos como CO₂ (FIGURA 7.1A). Abordagens convencionais dependem de bases fortes ou redutores metálicos, muitas vezes incompatíveis com moléculas estruturalmente complexas.¹⁹⁵

Uma estratégia elegante foi recentemente relatada pelo grupo de Yu, envolvendo uma difuncionalização remota de alcenos catalisada por Ir^{III} com incorporação de CO₂ em carbânions α-amida. Nessa transformação, emprega-se o reagente de Langlois, cujo radical adiciona-se à ligação π do alceno, gerando, ao final, o carbânion α-amida (FIGURA 7.2). Embora seja efetiva para a síntese de α-aminoácidos fluorados, essa metodologia requer um fotocatalisador de metal de transição, um precursor radicalar e um alceno pré-funcionalizado.^{194b} Consequentemente, um protocolo simples, isento de metais, para a funcionalização direta de ligações α-C(sp³)-H de amidas simples continua sendo altamente desejável.

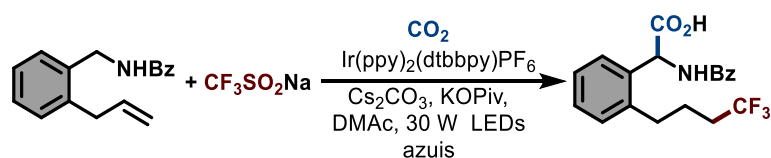


FIGURA 7.2. Difuncionalização remota de alcenos via 1,5-HAT para geração de carbânions α-amida a partir de CO₂

Nesse contexto, consideramos que a sinergia entre transferência de átomo de hidrogênio (HAT), cruzamento radical-polar redutivo (CRPR) e catálise fotoredox mediada por luz visível poderia constituir uma alternativa interessante para a funcionalização seletiva de amidas. Essa abordagem multifacetada não apenas

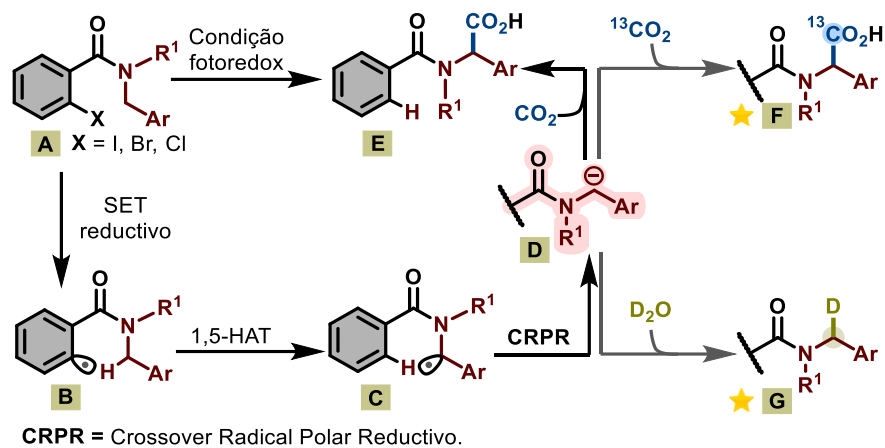
Catalyzed Site-Selective Generation of Carbânions from C(sp³)-H Bonds in Amines. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 3974–3984. d) M. Zhang, L. Yang, C. Zhou, L. Fu, G. Li. Visible-Light-Induced Arylcarboxylation of Enamides with CO₂ and Aryl Iodides to Synthesize α-Amino Acids. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e202200087.

¹⁹⁵ a) N. G. Rondan, K. N. Houk, P. Beak, W. J. Zajdel, J. Chandrasekhar, P. v. R. Schleyer. Dipole Stabilization of α-Heteroatom Carbânions: Theory and Experiment. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4108–4110; b) K. B. Wiberg, W. F. Bailey. Dipole-Stabilized Carbânions: A Computational Study of N-Methylformamide Anion and Methyl N-Methylcarbamate Anion. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5365–5368.

contorna as limitações dos métodos convencionais para a geração de intermediários carbânion em amidas, como também permite a substituição branda e direta de ligações $\alpha\text{-C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ por CO_2 , fornecendo acesso a α -aminoácidos de alto valor agregado e a outros compostos nitrogenados em condições ambientalmente mais amigáveis.

Conforme ilustrado no ESQUEMA 7.1, propomos o uso de uma amida ligada a um grupo “translocador” de radical, especificamente um grupo *orto*-halogenofenílico (**A**), para promover um evento de HAT intramolecular cineticamente favorecido.¹⁹⁶ Nessa abordagem, a amida **A** é suavemente ativada por transferência de um elétron (SET), gerando uma espécie radicalar arílica eletrofílica (**B**). Em seguida, uma etapa de transferência de átomo de hidrogênio 1,5 (1,5-HAT), produz um intermediário radicalar α -aminoalquil nucleofílico (**C**), que é rapidamente reduzido pela forma reduzida do fotocatalisador, originando um carbânion benzílico (**D**). O carbânion benzílico (**D**) gerado abre uma via versátil para a funcionalização da posição $\alpha\text{-C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ em amidas. Essa estratégia permite a incorporação de CO_2 para a síntese de α -aminoácidos, bem como o uso de variantes isotópicas, como $^{13}\text{CO}_2$, para a obtenção de aminoácidos isotopicamente marcados (**F**). Além disso, a abordagem viabiliza a incorporação de deutério para gerar amidas deuteradas (**G**), ampliando o escopo de aplicações em marcação isotópica para estudos bioquímicos e farmacológicos.

¹⁹⁶ a) A. Bisoyi, A. Behera, A. R. Tripathy, V. K. Simhadri, V. R. Yatham. Chemoselective Dehydrogenation and Hetero-Arylation of Amides via Radical Translocation Enabled by Photoexcited Triplet Ketone Catalysis. *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 17818–17823; b) S. Sarkar, S. Wagulde, X. Jia, V. Gevorgyan. General and Selective Metal-Free Radical $\alpha\text{-C-H}$ Borylation of Aliphatic Amines. *Chem* **2022**, *8*, 3096–3108; c) R. Guo, H. Xiao, S. Li, Y. Luo, J. Bai, M. Zhang, Y. Guo, X. Qi, G. Zhang. Photoinduced Copper-Catalyzed Asymmetric C(Sp³)-H Alkynylation of Cyclic Amines by Intramolecular 1,5-Hydrogen Atom Transfer. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202208232; d) J. Zheng, H. Zhang, S. Kong, Y. Ma, Q. Du, B. Yi, G. Zhang, R. Guo. Copper-Catalyzed General and Selective $\alpha\text{-C}(\text{Sp}^3)\text{-H}$ Silylation of Amides via 1,5-Hydrogen Atom Transfer. *ACS Catal.* **2024**, *14*, 1725–1732.



ESQUEMA 7.1. Carboxilação seletiva e fotocatalisada de $\alpha\text{-C}(sp^3)\text{-H}$ de amidas

8 - Objetivo do Projeto de Pesquisa

Objetivo geral

Desenvolver uma metodologia fotocatalítica via HAT e CRPR para promover a incorporação seletiva de CO₂ em ligações α -C(sp³)-H de amidas, visando à obtenção de α -aminoácidos.

Objetivos específicos

- Projetar e otimizar reações de carboxilação fotocatalítica de amidas utilizando CO₂ como única fonte de carbono.
- Realizar estudos que permitam elucidar o mecanismo das carboxilações induzidas por luz visível.
- Investigar os fatores estruturais e eletrônicos que influenciam a reatividade e a seletividade das reações desenvolvidas.
- Aplicar as condições otimizadas à síntese de α -aminoácidos, incluindo analogos marcados isotopicamente com ¹³C.

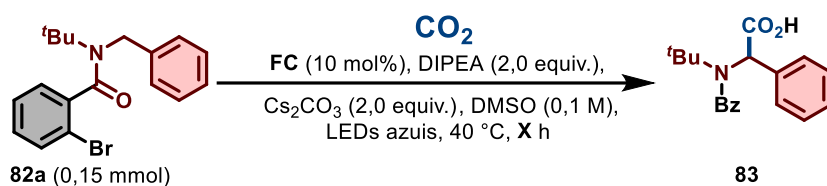
9 - Resultados e Discussão dos Resultados

9.1 - Estudo de otimização

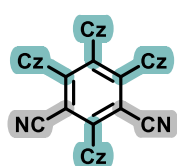
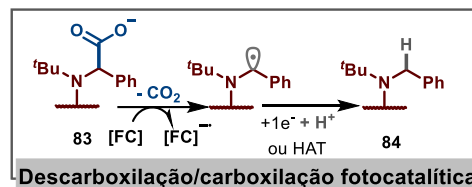
As entradas de otimização mais significativas foram selecionadas e reunidas na TABELA 9.1, destacando-se as condições que elucidam tendências e efeitos-chave no comportamento da reação. Detalhes adicionais do estudo de otimização encontram-se nas TABELA S12.3 à TABELA S12.12 , na Seção de Procedimentos Experimentais do Capítulo II.

Iniciamos o estudo selecionando um ciclo catalítico capaz de atender a dois objetivos centrais: (i) reduzir a ligação C(sp²)-Br ($E_{\text{red}} = -2,43 \text{ V vs. SCE}$ em DMSO para a amida **82a**) e (ii) promover a redução subsequente do radical α -aminoalquil para gerar o carbânion correspondente. Para isso, avaliamos fotossensibilizadores baseados em cianoarenos — 4CzIPN, 3DPAFIPN e 3DPA2FBN. Embora esses fotocatalisadores não apresentem potencial de redução suficientemente negativo para efetuar diretamente a redução do brometo de benzamida, a literatura descreve que, sob condições específicas, podem sofrer fotodegradação, gerando espécies mais redutoras, ou operar por processos de dois fótons, elevando transitoriamente o poder redutor do sistema (Mais detalhes: Seção 1.2.3.2).

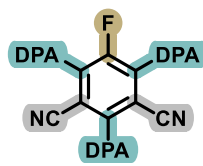
TABELA 9.1. Testes iniciais e otimização para a síntese de α -aminoácidos utilizando CO₂ e amidas.



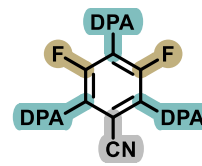
Entrada	Tempo (h)	4CzIPN (%) ^[a] (451 nm)	3DPAFIPN (%) ^[a] (405 nm)	3DPA2FBN (%) ^[a] (451 nm)
1	2	4	32	7
2	6	30	43	28
3	12	16	33	32
4	18	N.D.	N.D.	N.D.



4CzIPN
 FC*/FC^{•-} = +1.43 V
 FC/FC^{•-} = -1.24 V



3DPAFIPN
 FC*/FC^{•-} = +1.31 V
 FC/FC^{•-} = -1.50 V



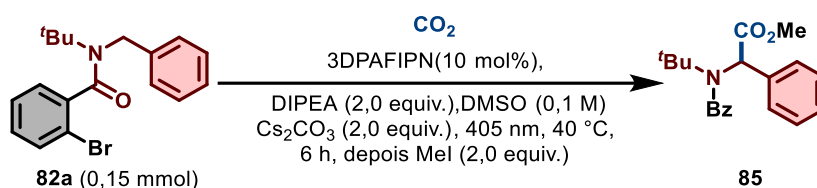
3DPA2FBN
 FC*/FC^{•-} = +0.92 V
 FC/FC^{•-} = -1.92 V

^[a] Rendimentos determinados por análise de ¹H RMN das misturas brutas, utilizando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão interno.

Para orientar a etapa de otimização, conduzimos experimentos preliminares empregando *N*-benzil-2-bromo-*N*-(*tert*-butil)benzamida (**82a**) (0,15 mmol, 1,0 equiv), fotossensibilizador derivado de cianoareno (10 mol %) e DIPEA ($E_{ox} = +0,70$ V vs. SCE em DMSO; 2,0 equiv) em DMSO sob atmosfera de CO₂. Carbonato de céσιο (Cs₂CO₃) foi adicionado para estabilizar o ânion brometo e o intermediário carboxilato. A mistura reacional foi irradiada com LEDs azuis a 40 °C, variando-se o tempo de reação conforme indicado na TABELA 9.1. Esses experimentos revelaram que 3DPAFIPN (TABELA 9.1, **entrada 2**) foi o fotossensibilizador mais eficiente, permitindo a conversão completa de **82a** e fornecendo o α-aminoácido **83** em 43% de rendimento em 6 h; o material remanescente correspondeu ao subproduto de hidrodessalogenação, *N*-benzil-*N*-(*tert*-butil)benzamida (**84**). O controle preciso do tempo reacional foi crucial para evidenciar a extrusão de CO₂ por c (SET) e evitar a redução adicional do intermediário carboxilato em **84**.

Com base nos testes preliminares, investigamos ainda a carboxilação de amidas utilizando 3DPAFIPN, mantendo o tempo de reação em 6 horas. Para facilitar a análise do resultado, adicionou-se iodeto de metila para converter o carboxilato no éster correspondente. Inicialmente, examinamos a influência de diversas bases inorgânicas, incluindo Li_2CO_3 , Na_2CO_3 e K_2CO_3 , que proporcionaram rendimentos entre 14% e 35%. O nitrato de céσιο (CsNO_3), um sal neutro de céσιο, também foi testado sob as mesmas condições, porém resultou em rendimento significativamente menor, de 12% (TABELA 9.2, **entrada 5**). Bases orgânicas solúveis, como 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG) e 2-*tert*-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (*t*Bu-TMG), foram avaliadas, mas não promoveram melhoria significativa no resultado da reação (TABELA 9.2, **entrada 6**). A reação não ocorreu na ausência de DIPEA (TABELA 9.2, **entrada 11**). A substituição da DIPEA por Et_3N e HCO_2Na também não melhorou o desempenho da reação, mantendo a hidrodeshalogenação como via predominante (TABELA 9.2, **entrada 7**). A redução da quantidade de DIPEA para 1,0 equivalente resultou em aumento modesto de 7% na reatividade, enquanto variações de temperatura não apresentaram influência significativa no resultado (TABELA 9.2, **entradas 8 e 9**). Além disso, a diminuição da carga do fotocatalisador de 10 mol% para 5 mol% facilitou a carboxilação da amida **82a**, fornecendo o produto desejado com rendimento de 54%. Embora se esperasse tolerância a pequenas quantidades de água, ficou evidente que o ambiente anidro é decisivo, pois a adição de peneiras moleculares de 3 Å removeu traços de água do sistema reacional, evitou a protonação do carbânion gerado após o *crossover* radical-polar reductivo e permitiu que a espécie aniônica prosseguisse até a etapa de carboxilação com CO_2 , elevando o rendimento de carboxilação de 52% para 92%, conforme demonstrado na TABELA 9.2, **entrada 10**. Experimentos de controle confirmaram que a irradiação, o fotocatalisador, o CO_2 e o Cs_2CO_3 são essenciais para o desempenho da reação (TABELA 9.2, **entradas 12 a 15**).

TABELA 9.2. Otimização para a síntese de α -aminoácidos usando 3DPAFIPN como catalisador.

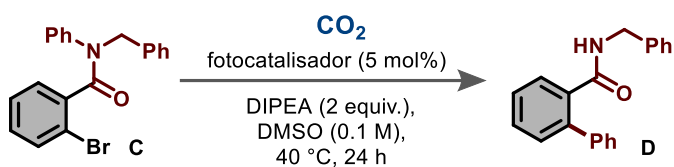


Entrada	Variações em relação às condições indicadas	Rendimento (%) ^[a]
5	($\text{K}_2/\text{Na}_2/\text{Li}_2$) CO_3 ou CsNO_3 , ao invés de Cs_2CO_3	35, 24, 14, 12
6	TMG ou ^t Bu-TMG ao invés de Cs_2CO_3	4, 37
7	Et_3N , HCO_2Na ou $\text{P}(\text{Ph})_3$ ao invés de DIPEA	26, 29, N.D.
8	1,0 equiv. de DIPEA	50
9 ^[b]	25 °C ao invés de 40 °C	52
10 ^[c]	Peneiras moleculares de 3 Å	92 (81)^[d]
11	sem DIPEA	N.D.
12	sem Cs_2CO_3	traços
13	sem CO_2	N.D.
14	sem 3DPAFIPN	N.D.
15	sem $h\nu$	N.D.

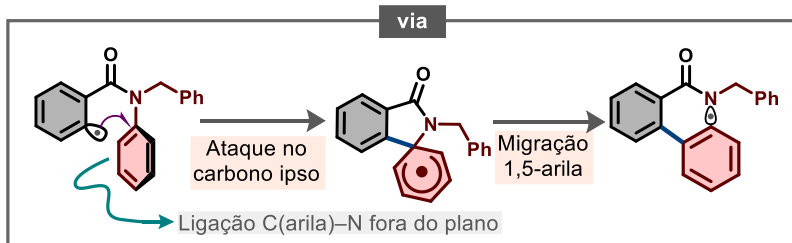
^[a] Rendimentos determinados por análise de RMN de ^1H das misturas brutas, utilizando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão interno. ^[b] Utilizando 1,0 equiv. de DIPEA. ^[c] Utilizando 1,0 equiv. de DIPEA, 5 mol% de 3DPAFIPN a 25 °C. ^[d] Rendimento do produto isolado. 4CzIPN = 1,2,3,5-Tetrakis(carbazol-9-il)-4,6-dicianobenzeno, 3DPA2FBN = 2,4,6-Tris(difenilamino)-3,5 difluorobenzonitrila, 3DPAFIPN = 2,4,6-tris(difenilamino)-5-fluoroisofaltonitrila; DIPEA = *N,N*-Diisopropiletilamina, TMG = 1,1,3,3-tetrametilguanidina, ^tBu-TMG = 2-*tert*-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina.

Quadro 1 – Desvio mecanístico

No início do projeto, o primeiro substrato a ser avaliado foi o *N*-benzil-2-bromo-*N*-fenilbenzamida (**C**) como substrato modelo, em substituição à *N*-benzil-2-bromo-*N*-(*tert*-butil)benzamida (**82a**). Nessa triagem, contudo, o produto de carboxilação esperado não foi observado. Em seu lugar, identificou-se como majoritário o produto de migração 1,5-fenil, *N*-benzil-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (**D**), consistente com um rearranjo radicalar do tipo *Smiles*. À época, essa migração 1,5-arila ainda não havia sido descrita na literatura, o que nos motivou a investigar seu mecanismo e a explorar sua aplicabilidade sintética. Entretanto, em maio de 2024, um estudo na *Angewandte Chemie International Edition* reportou uma elucidação detalhada desse processo, empregando um regime de transferência de átomo de halogênio (XAT) para a síntese de *ipso*-biarilas.¹⁹⁷ Diante disso, optamos por descontinuar essa linha de investigação, uma vez que os aspectos mecanísticos centrais já haviam sido substancialmente estabelecidos.



Entrada	Fotocatalisador	Rendimento (%)
1	4CzIPN	58
2	3DPAFIPN	63
3	3DPA2FBN	15



¹⁹⁷ Sephton, T.; Large, J.M.; Natrajan, L.; Butterworth, S.; Greaney, M.F. XAT-Catalysis for Intramolecular Biaryl Synthesis. *Angew. Chemie Int. Ed.* 2024, e202407979

9.2 - Investigação do mecanismo reacional

Para aprofundar o entendimento do mecanismo da carboxilação de amidas, realizou-se uma série de estudos experimentais visando investigar a natureza dos principais intermediários e etapas envolvidas na carboxilação fotocatalítica de amidas.

Inicialmente, buscou-se avaliar a possível existência de um período de indução associado à ativação do fotocatalisador. Para isso, realizou-se um monitoramento temporal por espectroscopia UV-Vis e RMN de ^1H . Para isso, cinco misturas reacionais (0,1 mmol cada) foram preparadas sob as condições otimizadas (TABELA 9.2, **entrada 10**), utilizando DMSO- d_6 , e irradiadas por 0, 5, 10, 15 e 20 minutos. Em cada intervalo, retirou-se uma alíquota para análise por UV-Vis, registrando-se as alterações espectrais, e quantificou-se a formação do α -aminoácido **83** por RMN de ^1H (FIGURA 9.1).

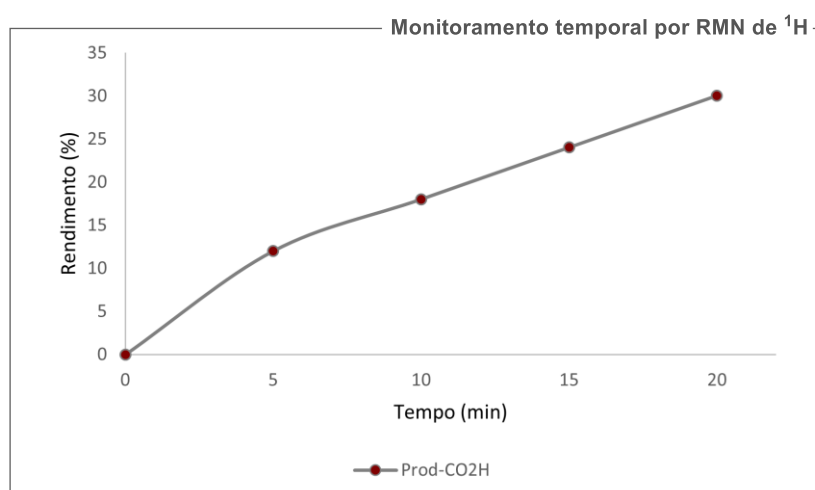
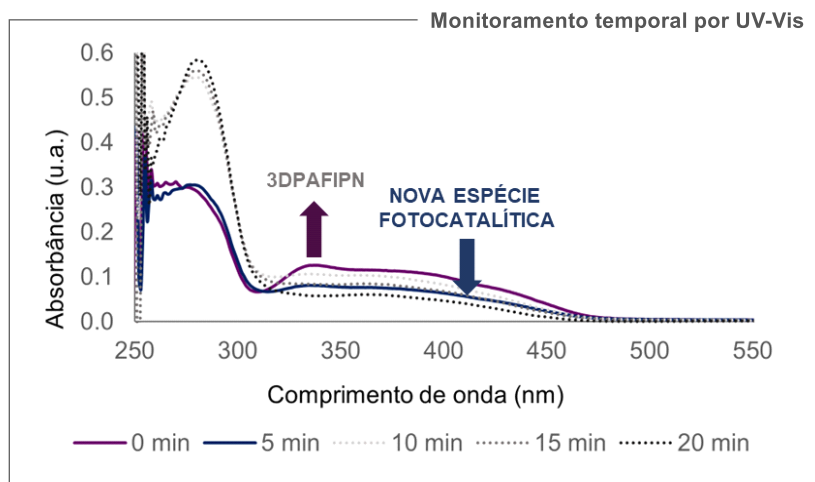
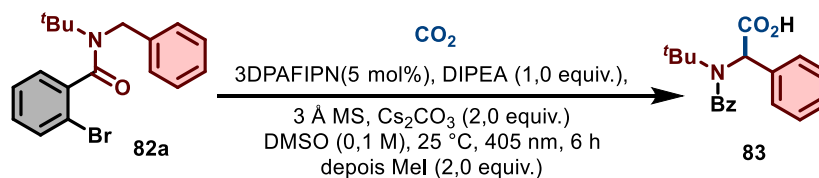


FIGURA 9.1. Monitoramento temporal por UV-Vis e RMN de ^1H da mistura reacional

A avaliação do comportamento espectral em função do tempo não revelou período de indução nos primeiros 5 minutos; contudo, observou-se a formação de uma nova espécie fotocatalítica por UV-Vis. Para determinar as condições sob as quais essa transformação ocorre, foram registrados espectros UV-Vis de cada componente da reação, tanto na ausência de luz quanto após 15 segundos de irradiação a 405 nm. Como representado nas FIGURA 9.2 e FIGURA 9.3, nem a amida **82a** nem a DIPEA apresentaram absorção significativa. Em contraste, observou-se

que o 3DPAFIPN transformou-se em uma nova espécie independentemente da via de supressão redutiva FIGURA 9.4.

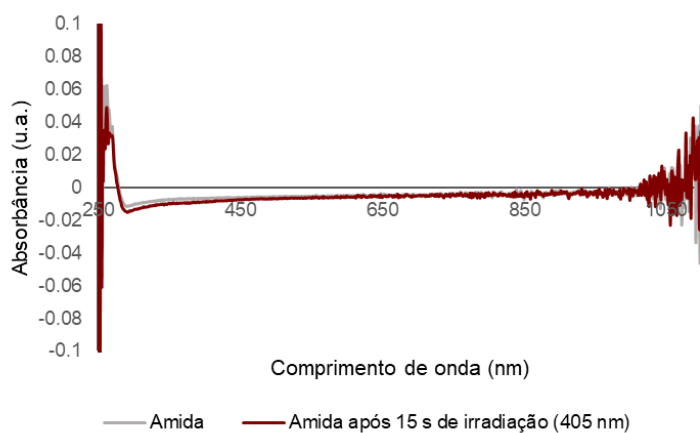


FIGURA 9.2. Espectros UV-Vis da amida **82a**, na ausência de luz e após 15 segundos de irradiação a 405 nm.

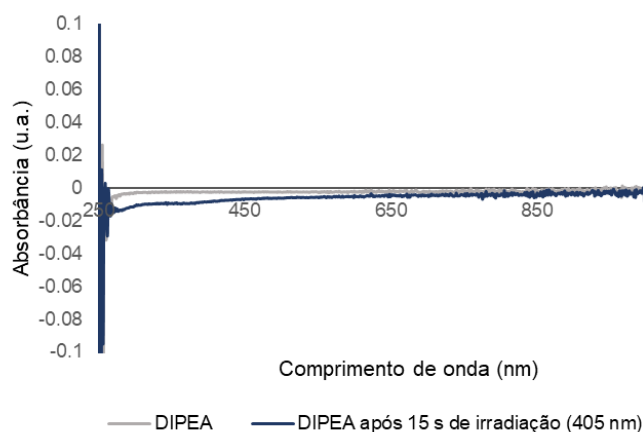


FIGURA 9.3. Espectros UV-Vis da DIPEA, na ausência de luz e após 15 segundos de irradiação a 405 nm.

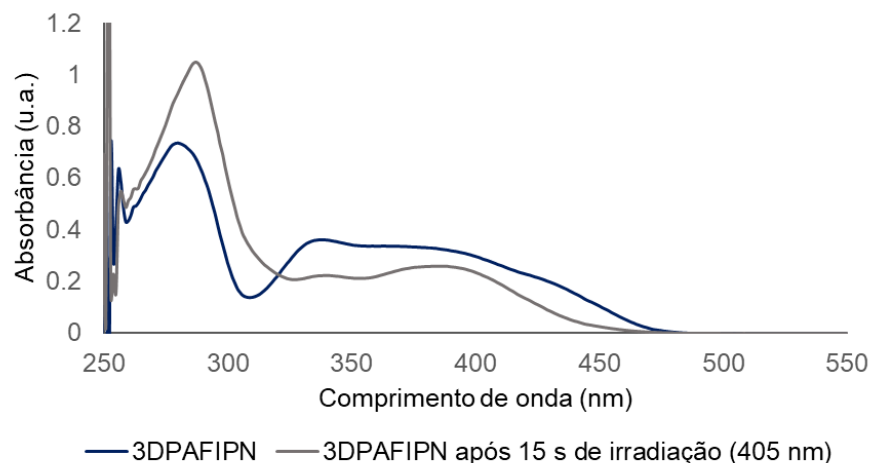
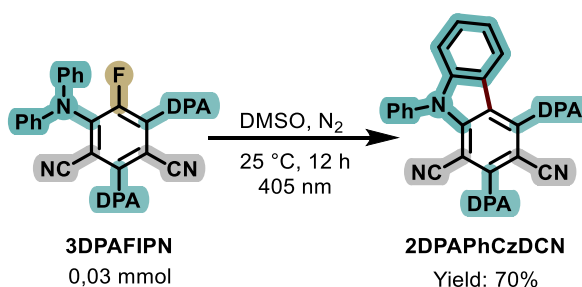


FIGURA 9.4. Espectros UV-Vis do 3DPAFIPN, na ausência de luz e após 15 segundos de irradiação a 405 nm.

Para elucidar a estrutura da nova espécie observada no espectro UV-Vis de 3DPAFIPN após a irradiação, foi conduzida uma reação fotoquímica empregando 0,05 mmol desse fotocatalisador em DMSO seco, a 25 °C, sob atmosfera de N₂ e irradiação a 405 nm por 24 h. Nessas condições, o produto de fotodegradação foi isolado e caracterizado por UV-Vis, fluorescência (FIGURA 9.5) e RMN de ¹H e ¹³C, sendo identificado como 2,4-bis(difenilamino)-9-fenil-9*H*-carbazol-1,3-dicarbonitrila (2DPAPhCzDCN).



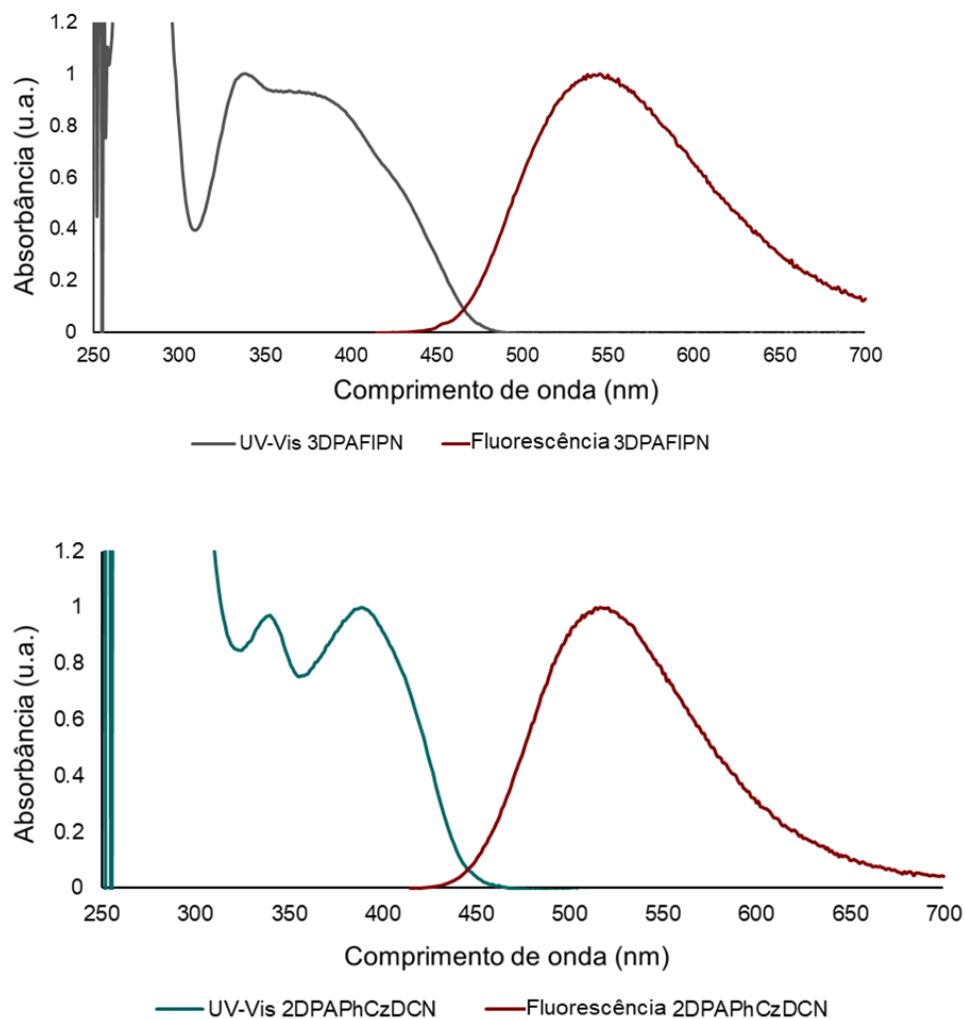
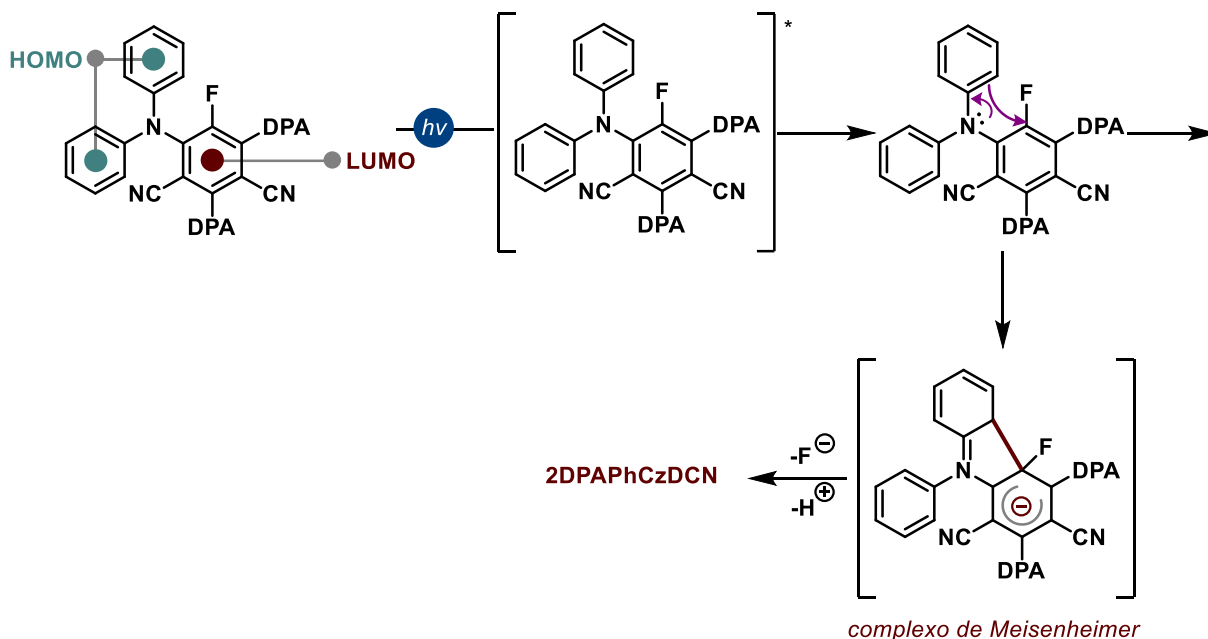


FIGURA 9.5. Espectros UV-Vis e de fluorescência do 3DPAFIPN e 2DPAPhCzDCN.

Essa transformação pode ser racionalizada pela formação inicial de um estado excitado de transferência de carga no 3DPAFIPN, no qual ocorre migração eletrônica dos fragmentos difenilamina (DPA) para o núcleo dicianado acceptor — correspondendo à promoção HOMO → LUMO — aumentando simultaneamente o caráter oxidante da unidade DPA e o caráter eletrofílico do anel central ativado por dois grupos ciano e por flúor. Nessa configuração eletronicamente polarizada, um dos braços DPA parcialmente oxidado atua como nucleófilo intramolecular, atacando o carbono *ipso* portador de flúor por um processo tipo S_NAr fotoassistido, gerando o

complexo de Meisenheimer.¹⁹⁹ A subsequente eliminação de fluoreto e rearomatização gera uma unidade carbazol-1,3-dicarbonitrila fusionada ao anel dicianobenzeno, levando à formação seletiva do fotocatalisador TADF mais rígido, 2DPAPhCzDCN (ESQUEMA 9.1). Esse produto de fotodegradação já havia sido isolado anteriormente sob outras condições experimentais, conforme relatado na literatura.²⁰⁰



ESQUEMA 9.1. Mecanismo proposto para a fotoconversão do 3DPAFIPN em 2DPAPhCzDCN

Adicionalmente, considerando relatos anteriores de degradação *in-situ* de fotocatalisadores à base de cianoarenos, via substituição de um grupo nitrila por uma cadeia alquila proveniente de aminas terciárias como a DIPEA sob irradiação,²⁰¹

¹⁹⁹ (a) Meisenheimer, J. Ueber reactionen aromatischer nitrokörper. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1902**, 205–245. (b) Chen, H.; Chen, H.; Cooks, R.G. Meisenheimer complexes bonded at carbon and at oxygen. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2004**, *15* (7), 998–1004.

²⁰⁰ Pinosa, E.; Bassan, E.; Cetin, S.; et al. Light-Induced Access to Carbazole-1,3-dicarbonitrile: A Thermally Activated Delayed Fluorescent (TADF) Photocatalyst for Cobalt-Mediated Allylations. *J. Org. Chem.* **2023**, *88* (10), 6390–6400.

²⁰¹ Kwon, Y.; Lee, J.; Noh, Y.; et al. Formation and degradation of strongly reducing cyanoarene-based radical anions towards efficient radical anion-mediated photoredox catalysis. *Nat. Commun.* **2023**, *14* (1), 1–15

investigamos se uma transformação semelhante poderia ocorrer em nosso sistema. A análise por CL-EM (*Cromatografia Líquida–Espectrometria de Massas*) da mistura bruta da reação fotoquímica otimizada (TABELA 9.2, **entrada 10**) revelou não apenas a presença dos produtos esperados de carboxilação e redução (RT: 4,85 e 5,136 min, respectivamente), mas também a DIPEA (RT: 0,4 a 0,607 min).

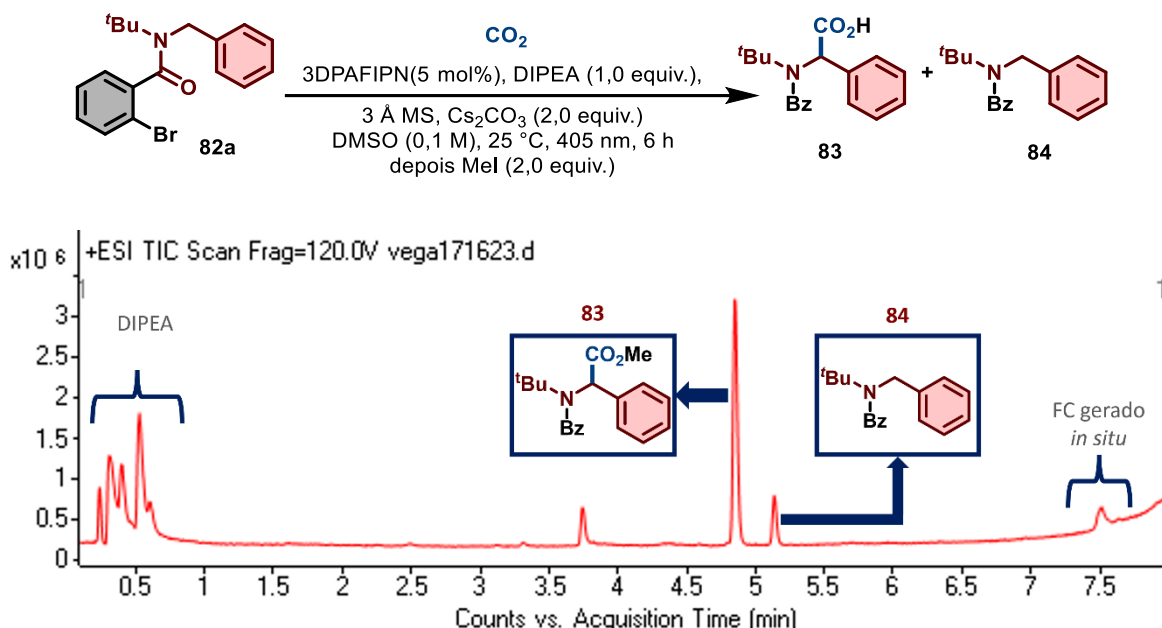


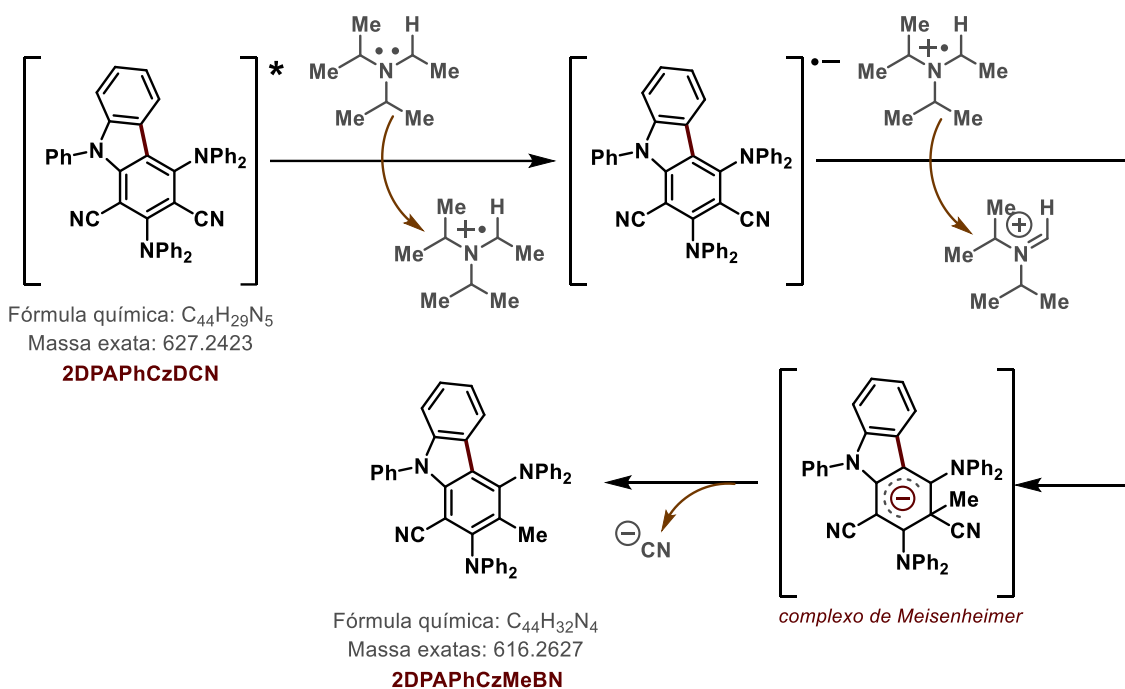
FIGURA 9.6. Cromatograma LC-MS da mistura bruta obtida sob as condições otimizadas.

TABELA 9.3. Fragmentos de CL-EM, suas fórmulas químicas correspondentes e compostos identificados.

Entrada	TR (min) ^[a]	m/z ^[b]	Formula química	Massa	Composto
1	0.4	130.1591	C ₈ H ₁₉ N	129.1517	DIPEA
2	0.607	130.1593	C ₈ H ₁₉ N	129.1517	DIPEA
3	4.85	326.1756	C ₂₀ H ₂₃ NO ₃	325.1678	83
4	5.136	268.1703	C ₁₈ H ₂₁ NO	267.1623	84
5	7.901	639.2518 ^[c]	C ₄₄ H ₃₂ N ₄	616.2628	2DPAPhCzDCN (-CN, +Me)

^[a]TR = tempo de retenção; ^[b]m/z = M+H⁺; ^[c]m/z = M+Na⁺

Além disso, foi detectado um sinal em TR = 7,901 min com m/z = 616,2628, que foi atribuído ao composto 2DPAPhCzMeBN (m/z calculado = 616,2627), formado a partir de 2DPAPhCzDCN sob as condições reacionais. De acordo com o mecanismo proposto (ESQUEMA 9.2), essa transformação decorre do suprimento redutiva entre o 2DPAPhCzDCN e DIPEA, gerando o radical ânion 2DPAPhCzDCN^{•-} e o cátion radical DIPEA^{•+}; a subsequente β-cisão de DIPEA^{•+} produz radicais metila,²⁰² os quais reagem com 2DPAPhCzDCN^{•-} por um processo de S_NAr, com formação de um intermediário do tipo complexo de Meisenheimer e eliminação de cianeto (CN⁻), resultando em 2DPAPhCzMeBN. Até onde sabemos, este é o primeiro relato de tal reatividade envolvendo 2DPAPhCzDCN sob condições fotoquímicas.



ESQUEMA 9.2. Mecanismo proposto para a formação de 2DPAPhCzMeBN a partir de 2DPAPhCzDCN sob condições fotoquímicas.

²⁰² Wayner, D.D.M.; Dannenberg, J.J.; Griller, D. Oxidation potentials of α-aminoalkyl radicals: bond dissociation energies for related radical cations. *Chem. Phys. Lett.* **1986**, *131* (3), 189–191.

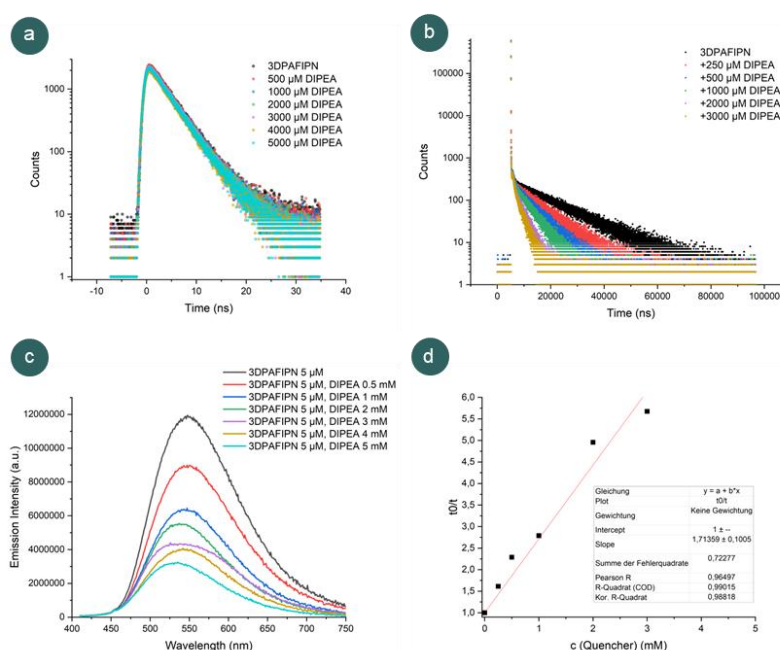
Até aqui, os resultados obtidos nos permitiram esclarecer quais espécies fotocatalíticas estão presentes no sistema reacional. Dessa forma, por meio do monitoramento temporal por UV-Vis e RMN de ^1H da mistura reacional, verificamos que o 3DPAFIPN não permanece estruturalmente intacto sob irradiação a 405 nm, mas se transforma *in situ* em 2DPAPhCzDCN. Além disso, observamos que essa nova espécie, ao ser excitada e interagir com DIPEA via SET, gera 2DPAPhCzMeBN. Assim, ficou evidente que essas três espécies coexistem em solução durante a reação e constituem o conjunto ativo responsável pela fotocatalise na síntese dos α -aminoácidos. Tendo consolidado esse cenário, o passo seguinte consistiu em avaliar se tais transformações ocorrem, de fato, dentro de um regime de supressão redutiva, conforme previsto mecanisticamente. Para isso, conduzimos estudos de supressão de fluorescência resolvida no tempo do 3DPAFIPN, visando mapear as etapas iniciais do processo de SET.

Nesse contexto, realizamos um conjunto de experimentos de supressão de fluorescência em diferentes escalas de tempo: (i) fluorescência de estado estacionário, (ii) fluorescência imediata resolvida no tempo (*Time-resolved prompt fluorescence*) e (iii) fluorescência retardada resolvida no tempo. Enquanto a fluorescência de estado estacionário permite avaliar a supressão da emissão de forma integrada (sob excitação contínua), a fluorescência imediata resolvida no tempo monitora a extinção da fluorescência do fotocatalisador no regime de nanossegundos, correspondente à desativação radiativa do estado singlete excitado. Por sua vez, a análise de fluorescência retardada acessa processos mais lentos, em microssegundos, associados ao equilíbrio entre os estados tripleto e singletos reativados termicamente.²⁰³ Assim, a comparação entre esses regimes temporais possibilita identificar seletivamente se o extinguidor atua sobre o estado excitado

²⁰³ Whitaker, W.; Sazanovich, I. V.; Kwon, Y.; et al. Characterization of the Reversible Intersystem Crossing Dynamics of Organic Photocatalysts Using Transient Absorption Spectroscopy and Time-Resolved Fluorescence Spectroscopy. *J. Phys. Chem. a* **2023**, *127* (51), 10775.

inicial ou sobre TADF (Fluorescência Retardada Ativada Termicamente), fornecendo assim evidências diretas sobre a natureza do SET.

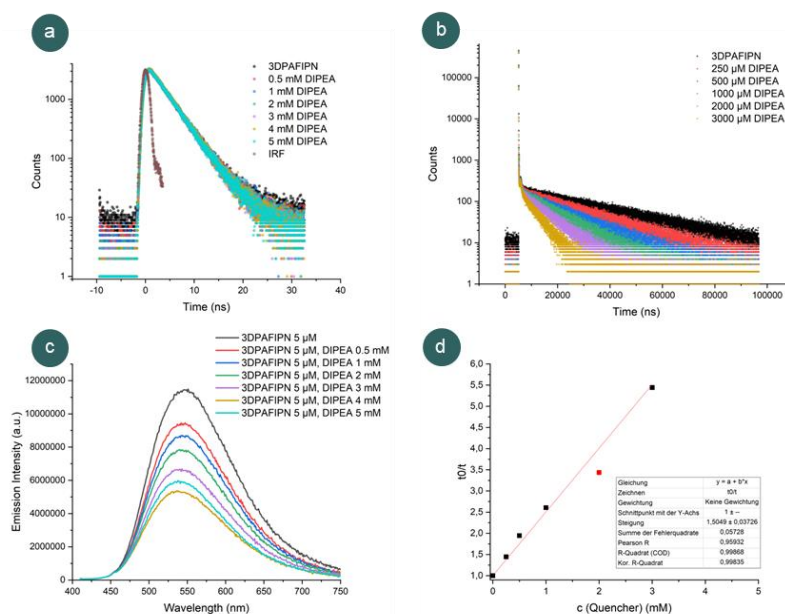
Sob atmosfera de N₂, observou-se que DIPEA não promove supressão significativa da fluorescência imediata do 3DPAFIPN, uma vez que nenhuma aceleração relevante no decaimento do estado excitado foi observada na escala de nanossegundos (FIGURA 9.7a). Entretanto, observou-se supressão da fluorescência retardada (TADF) na escala de microssegundos, em concordância com relatos prévios para fotocatalisadores estruturalmente semelhantes (ver sessão 1.2.2.2) (FIGURA 9.7b). A fluorescência de estado estacionário exibiu diminuição gradual da intensidade de emissão na presença de DIPEA (FIGURA 9.7c), o que, em conjunto com as análises resolvidas no tempo, confirma que o processo catalítico ocorre por via redutiva, manifestando-se predominantemente na componente TADF do fotocatalisador. A análise do gráfico de Stern–Volmer permitiu determinar a constante de supressão, cujo valor foi de $1,17 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (FIGURA 9.7d)



a) Fluorescência imediata resolvida no tempo; **b)** Fluorescência retardada termicamente ativada (TADF) resolvida no tempo; **c)** Fluorescência em estado estacionário; **d)** Gráfico de Stern-Volmer e constante de supressão.

FIGURA 9.7. Supressão de fluorescência de 3DPAFIPN (6,15 μM em DMSO seco) sob atmosfera de N₂, na presença de quantidades crescentes de DIPEA.

Quando o experimento foi repetido sob atmosfera de CO₂, observou-se comportamento análogo: DIPEA não extinguiu a fluorescência imediata, mas suprimiu exclusivamente a componente TADF, com constante de supressão de $4,85 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (FIGURA 9.8).



a) Fluorescência imediata resolvida no tempo; **b)** Fluorescência retardada termicamente ativada (TADF) resolvida no tempo; **c)** Fluorescência em estado estacionário; **d)** Gráfico de Stern-Volmer e constante de supressão.

FIGURA 9.8. Supressão de fluorescência de 3DPAFIPN (6,15 μM em DMSO seco) sob atmosfera de CO₂, na presença de quantidades crescentes de DIPEA.

Uma vez estabelecida a natureza da supressão do estado excitado do fotocatalisador, prosseguimos para a avaliação da segunda etapa do mecanismo, referente à redução da ligação C(sp²)-Br. Para isso, foram realizadas medidas de voltametria cíclica em DMSO, a fim de determinar os potenciais redox das principais espécies fotocatalíticas e de três derivados de bromobenzamida com substituintes de diferentes naturezas eletrônicas (TABELA 9.4).

TABELA 9.4. Potenciais redox do 3DPAFIPN, 2DPAPhCzDCN e amidas selecionadas.^[a]

Fotocatalisador	λ (Max. Abs.) (nm)	λ (Max. FI.) (nm)	E (FC/FC ^{•+}) (V)	E (FC [*] /FC ^{•+}) (V)	E (FC ^{•+} /FC) (V)	E (FC ^{•+} /FC [*]) (V)
3DPAFIPN	377	545	-1,50	+1,16	+1,31 ^[b]	-1,36
2DPAPhCzDCN	389	518	-1,70	+1,08	+1,31 ^[b]	-1,47

82a
 $E_{red} = -2,43$

82e
 $E_{red} = -2,46$

82q
 $E_{red} = -2,16$

^[a] Os potenciais foram medidos sob atmosfera de Ar em DMSO anidro, utilizando TBATFB (0,1 M) como eletrólito condutor, e são referenciados ao eletrodo de referência de prata/cloreto de prata (SCE), calculados a partir dos valores medidos contra ferroceno, adicionando 0,38 V.¹⁴⁶ Os potenciais no estado excitado foram estimados a partir dos potenciais no estado fundamental e do ponto de cruzamento dos espectros normalizados de absorção e emissão em DMSO. ^[b] Potenciais em ACN.¹⁴⁴

Os potenciais redox apresentados na TABELA 9.4 demonstram que tanto 3DPAFIPN quanto 2DPAPhCzDCN não exibem valores compatíveis com a redução direta das bromobenzamidas estudadas, seja em seus estados fundamentais ou excitados. Essa incompatibilidade termodinâmica indica que espécies mais redutoras devem participar da etapa de ativação da ligação C(sp²)-Br.

Considerando que a literatura descreve processos envolvendo dois eventos sequenciais de fotoexcitação (conPET, ver seção 1.2.3.3) para 3DPAFIPN²⁰⁴ e que, sob as condições reacionais empregadas, esse fotocatalisador é convertido *in situ* em 2DPAPhCzDCN, tornou-se necessário avaliar se o derivado formado também seria capaz de gerar um radical ânion suficientemente persistente para ser fotoexcitado. Para isso, realizamos experimentos de espectroeletrólise de absorção do 2DPAPhCzDCN, técnica híbrida que combina medidas eletroquímicas e

²⁰⁴ Kwon, Y.; Lee, J.; Noh, Y.; et al. Formation and degradation of strongly reducing cyanoarene-based radical anions towards efficient radical anion-mediated photoredox catalysis. *Nat. Commun.* 2023 14 (1) 2023, 14 (1), 1–15.

espectroscópicas, na qual a varredura controlada de potencial é acompanhada pelo registro simultâneo de espectros — tipicamente de absorção UV-Vis — das espécies formadas na região próxima ao eletrodo. Essa abordagem permite monitorar diretamente a geração, persistência e evolução espectral das espécies redox relevantes à medida que se desenvolvem os eventos de oxidação e redução.²⁰⁵

Os resultados obtidos revelaram que a aplicação de potenciais progressivamente mais negativos ao 2DPAPhCzDCN resultou na diminuição da banda de absorção em 389 nm e no aparecimento de novas bandas em 374 e 390 nm, juntamente com uma banda larga em 705 nm, compatíveis com a formação do seu ânion radical, em acordo com o processo redutivo associado ao pico catódico observado em $-1,85$ V. Até onde sabemos, este constitui o primeiro registro experimental do espectro de absorção do ânion radical de 2DPAPhCzDCN. A reversão do potencial a partir de $-2,2$ V levou ao desaparecimento dessas bandas e à recuperação do espectro inicial, confirmando o caráter reversível do processo (FIGURA 9.9). Ademais, a sobreposição entre o espectro obtido e a região de emissão em 405 nm indica que o ânion radical pode ser eficientemente excitado nessa faixa de energia, reforçando a hipótese de que espécies ânion radical fotoexcitadas — e não o estado fundamentais do fotocatalisador — atuam como agentes altamente redutores responsáveis pela ativação da ligação $C(sp^2)$ -Br.

²⁰⁵ (a) Barbosa, C.; Rodrigues, C.F.; Lončar, N.; et al. Spectroelectrochemistry for determination of the redox potential in heme enzymes: Dye-decolorizing peroxidases. *BBA Adv.* **2023**, *5*, 100112. (b) Rao, R.R.; Corby, S.; Bucci, A.; et al. Spectroelectrochemical Analysis of the Water Oxidation Mechanism on Doped Nickel Oxides. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144* (17), 7622–7633

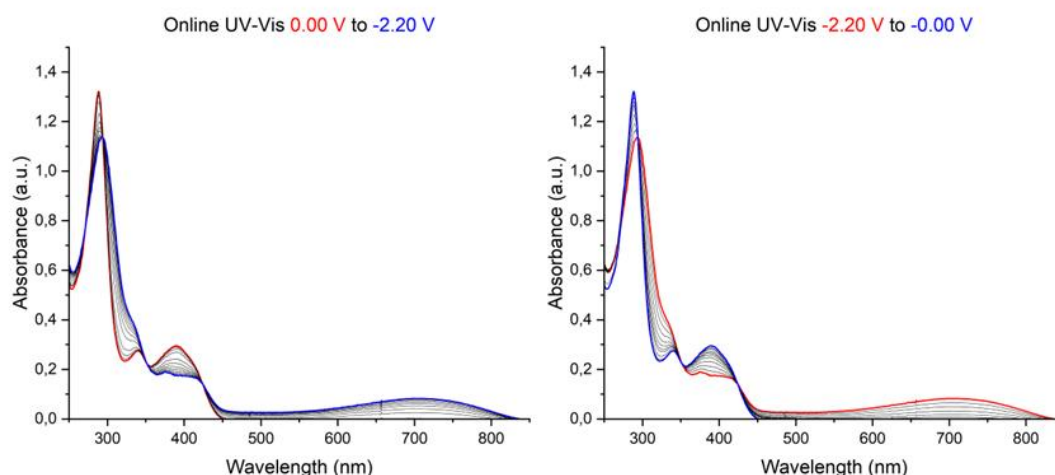


FIGURA 9.9. Monitoramento por UV–Vis da redução eletroquímica de 2DPAPhCzDCN (esquerda) e sua regeneração (direita).

Para descartar um mecanismo de transferência de átomo de halogênio (XAT), realizamos um experimento controle utilizando o formiato de sódio (HCO_2Na), um doador de elétrons alternativo que não gera espécies capazes de abstrair um átomo de halogênio e cujo potencial de oxidação ($E_{\text{ox}} = +1.25 \text{ V vs SCE}$)²⁰⁶ é compatível com o necessário para a redução do fotocatalisador. Conforme apresentado na TABELA 9.2, **entrada 7**, foi observada a formação do α -aminoácido **83** quando o HCO_2Na foi empregado como doador de elétrons. Esse resultado sustenta que o mecanismo principal envolve uma etapa SET entre o fotocatalisador reduzido e a bromo benzamida **82a**, descartando a via de transferência de átomo de halogênio mediada por DIPEA nessa etapa.

Tendo elucidado a etapa inicial do ciclo catalítico, na qual demonstramos que o fotossensibilizador promove a redução da ligação $\text{C}(sp^2)\text{--Br}$ da amida por meio de um processo conPET, o passo subsequente consistiu em verificar a ocorrência da etapa 1,5-HAT, na qual o radical arílico formado após a extrusão de brometo abstrai

²⁰⁶ Majhi, J.; Molander, G.A. Recent Discovery, Development, and Synthetic Applications of Formic Acid Salts in Photochemistry. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2024**, *63* (4), e202311853

um átomo de hidrogênio do carbono benzílico, originando o correspondente radical benzílico. Para isso, realizamos um experimento de captura radicalar mediante a adição de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil (TEMPO) ao sistema reacional. O envolvimento de um intermediário benzílico radicalar foi confirmado pela formação do respectivo aduto (FIGURA 9.10). Ademais, o *crossover* radical-polar redutivo foi corroborado por experimentos de deuteração, cujos resultados são apresentados no escopo de deuteração de amidas (ESQUEMA 9.6).

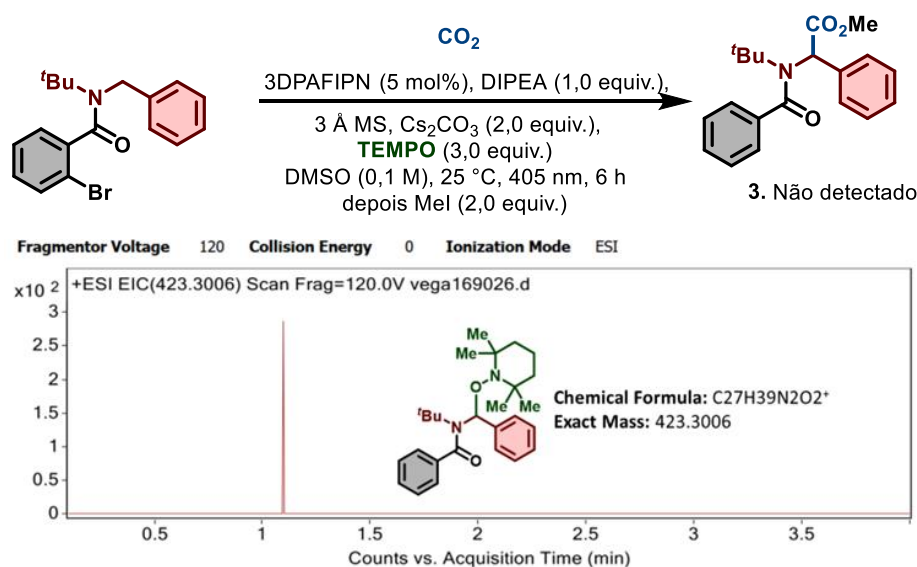


FIGURA 9.10. Cromatograma CL-EM mostrando a captura do radical benzílico pelo TEMPO

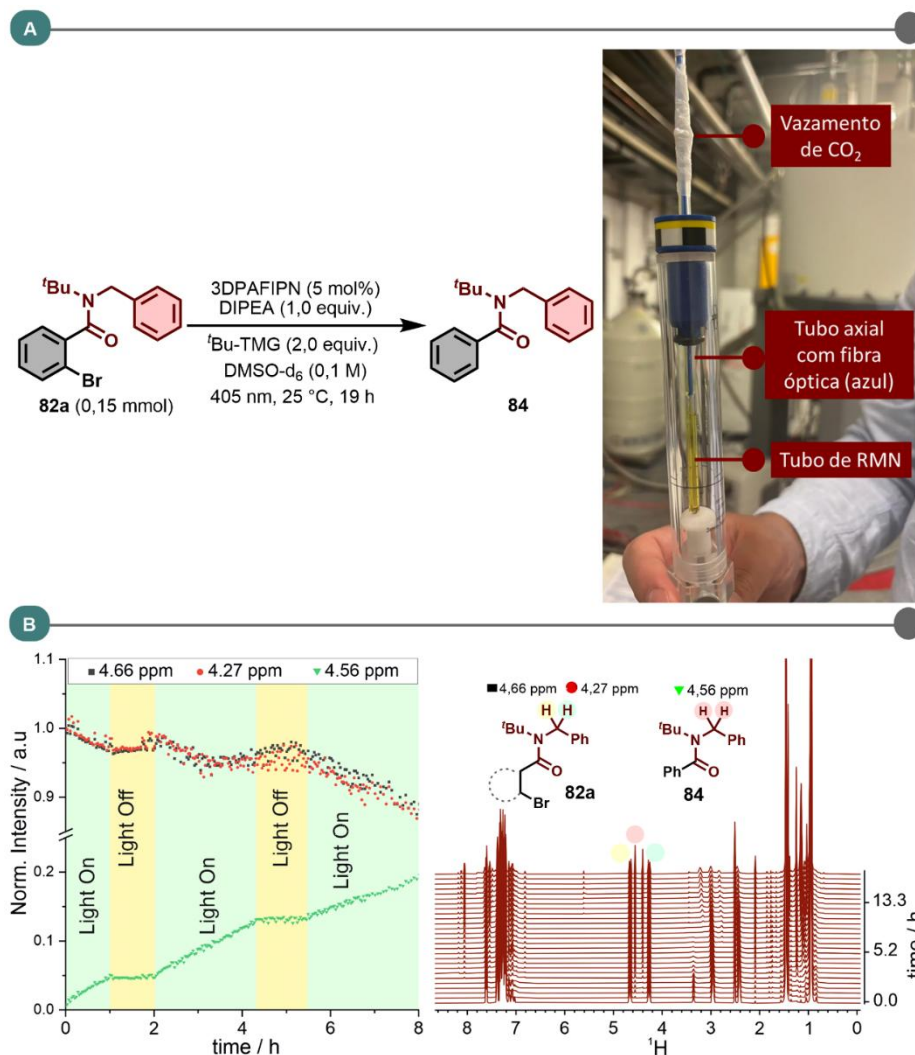
O papel do CO_2 como fonte exclusiva de carboxilação foi confirmado por experimentos empregando $^{13}\text{CO}_2$, nos quais se observou exclusivamente o produto carboxilado contendo ^{13}C , sem qualquer detecção de incorporação de ^{12}C (ESQUEMA 9.6). Além disso, experimentos controle realizados na presença de carbonato de céσιο, porém na ausência de CO_2 (TABELA 9.2, **entrada 12**), não levaram à formação do produto carboxilado, corroborando que o CO_2 é de fato a única fonte de carboxilação no sistema.

A fim de avaliar a possível participação de um mecanismo radicalar em cadeia, realizamos um experimento de alternância de luz (On–Off), no qual a irradiação é alternada em intervalos definidos. Durante a etapa de otimização, observou-se que o carboxilato **83** pode sofrer extrusão de CO₂ via SET, gerando o produto desbromado **84**; esse comportamento poderia influenciar a interpretação cinética caso o experimento fosse conduzido em regime *batch*, dificultando a distinção entre processos genuinamente fotoinduzidos e eventuais transformações radicalares em cadeia que possam ocorrer subsequente à etapa fotocatalítica. Assim, para acompanhar de forma direta e não ambígua a dinâmica do sistema, optamos por realizar um experimento cinético por RMN de ¹H com irradiação *in situ* em modo On–Off. A utilização de RMN com irradiação *in situ* é particularmente adequada nesse contexto, pois permite monitorar simultaneamente, de forma quantitativa e estrutural, a evolução de reagentes, intermediários e produtos. Ademais, técnicas de LED-RMN têm sido amplamente empregadas na investigação de processos fotoinduzidos, fornecendo informações cinéticas e mecanísticas detalhadas, o que justifica plenamente sua aplicação no presente estudo.²⁰⁷

Para implementar essa abordagem, o estudo de irradiação *in situ* apresentado foi realizado em um espectrômetro Bruker Avance III 600 MHz. Conduziu-se um experimento cinético de RMN para a reação correspondente à TABELA S12.5, **entrada 8**, na qual 2-*terc*-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina foi empregada em substituição ao Cs₂CO₃ (FIGURA 9.11A). A mistura reacional foi monitorada por até 19 horas sob irradiação de LED de 405 nm, resultando na aquisição de aproximadamente 10 mil espectros consecutivos de RMN de ¹H a 298 K, permitindo acompanhar a evolução do sistema ao longo dos ciclos de luz e escuro.

²⁰⁷ (a) Ji, Y.; DiRocco, D.A.; Kind, J.; et al. LED-Illuminated NMR Spectroscopy: A Practical Tool for Mechanistic Studies of Photochemical Reactions. *ChemPhotoChem* **2019**, 3 (10), 984–992. (b) Feldmeier, C.; Bartling, H.; Riedle, E.; Gschwind, R.M. LED based NMR illumination device for mechanistic studies on photochemical reactions - Versatile and simple, yet surprisingly powerful. *J. Magn. Reson.* **2013**, 232, 39–44.

Devido a limitações operacionais do equipamento, observou-se vazamento de CO₂ durante a aquisição, o que impossibilitou a etapa de carboxilação; dessa forma, o perfil temporal foi monitorado a partir da redução da ligação C(sp³)–Br da amida **82a**, levando à formação do produto desbromado **84**. Os sinais empregados para o acompanhamento da reação — localizados em 4,66 e 4,27 ppm — correspondem aos prótons metilênicos benzílicos da bromobenzamida **82a**, enquanto o singlete em 4,56 ppm foi atribuído ao singlete metileno do produto reduzido **84**. Conforme apresentado na FIGURA 9.11B, tanto o consumo da amida quanto a formação do produto foram imediatamente interrompidos durante os períodos em que a irradiação foi desligada, sendo retomados de forma eficiente tão logo a luz foi novamente acionada. Esse comportamento, estritamente correlacionado aos ciclos On–Off, confirma a dependência direta da reação em relação à luz e afasta a possibilidade de um mecanismo de propagação radicalar em cadeia sob as condições estudadas.

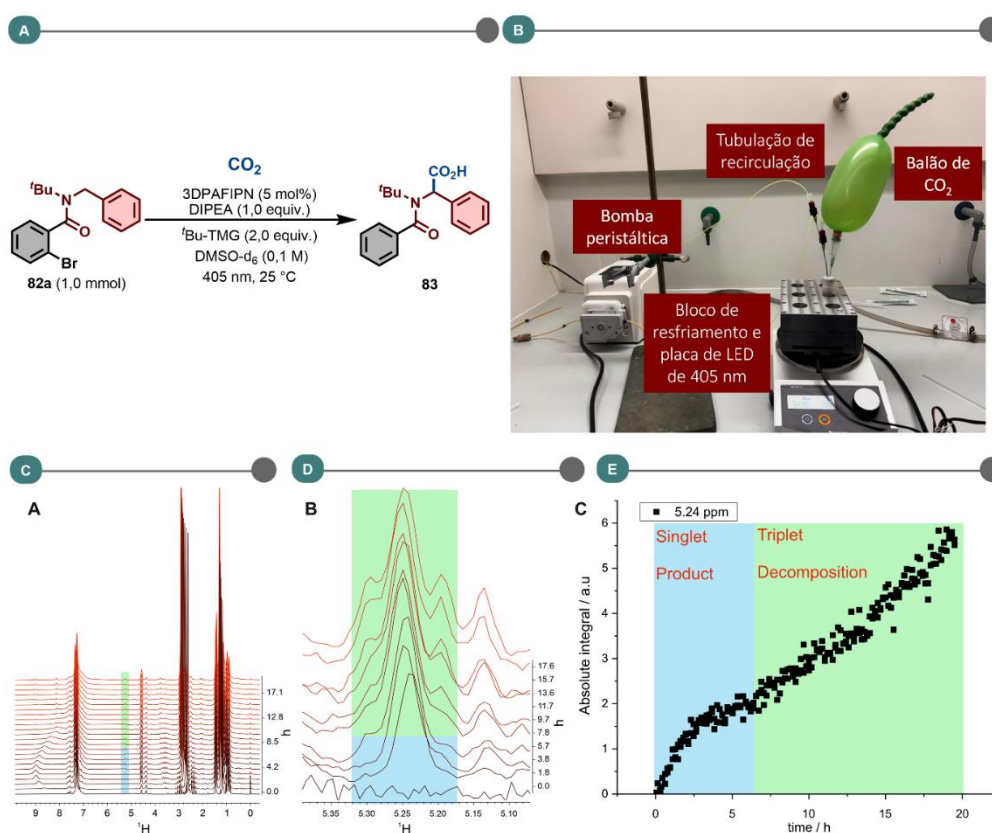


A) Montagem experimental e condições de reação para o experimento de RMN de ¹H com irradiação *in situ* sob alternância On–Off; **B)** Experimento cinético de RMN com irradiação *in situ* com alternância On–Off.

FIGURA 9.11. Estudo de irradiação *in situ* sob condições de alternância On–Off

Considerando o vazamento de CO₂ observado no experimento anterior e visando monitorar a tendência cinética da carboxilação de amidas sob condições controladas de atmosfera e irradiação, empregamos RMN acoplada a fluxo em um espectrômetro Spinsolve ULTRA (Magritek®, 80 MHz). O monitoramento foi conduzido utilizando o modo *stop-flow*, no qual a mistura reacional era bombeada por 110 segundos a 31 rpm — tempo significativamente superior ao necessário para uma circulação completa pelo sistema — seguido da aquisição de um espectro de RMN de ¹H. Essa configuração permitiu detectar o produto carboxilado sob irradiação contínua em

atmosfera rica em CO₂ (FIGURA 9.12B). Para a análise da tendência cinética da reação de carboxilação, utilizou-se a integração do sinal correspondente ao próton benzílico do produto carboxilado, observado em 5,241 ppm (FIGURA 9.12D). O acompanhamento *in situ* por RMN de ¹H revelou que a formação do carboxilato segue um perfil cinético monoexponencial nas primeiras seis horas de reação, após o qual se observa o surgimento de um sinal adicional, atribuído à formação de um produto de degradação do sistema reacional que não pôde ser identificado (região do tripleto destacada em verde claro na FIGURA 9.12E).



A) Sistema modelo para o monitoramento da carboxilação de amidas utilizando CO₂; **B)** Montagem experimental de RMN em fluxo contínuo; **C)** Cinética de RMN de ¹H; **D)** Ampliação da região correspondente à formação do produto carboxilado (singleto, destacado em azul claro) durante as primeiras 6 horas, seguida pela formação de um produto de degradação do sistema reacional (região do tripleto, destacada em verde claro); **E)** Integral absoluta do sinal em 5,24 ppm ao longo de 20 horas de irradiação.

FIGURA 9.12. Estudo cinético por RMN com irradiação *in situ* em fluxo contínuo

Após reunir evidências experimentais que delineiam as etapas elementares do ciclo catalítico, complementamos nossos estudos com cálculos de

teoria do funcional da densidade (*Density-Functional Theory* [DFT]) e DFT dependente do tempo (TD-DFT), a fim de avaliar as energias livres relativas dos intermediários e estados de transição que governam o percurso reacional. Conforme mostrado na FIGURA 9.13A, o fotocatalisador 3DPAFIPN (**FC**) é excitado ao estado S_1 pela absorção de luz a 444 nm, em concordância com os espectros UV-vis experimentais (FIGURA 9.5). De acordo com os experimentos de supressão de fluorescência (FIGURA 9.7), espera-se que o doador de elétrons DIPEA promova a supressão do tripleto FC_{T1} , gerando o ânion radical $FC^{\bullet-}$ (FIGURA 9.13A). A excitação vertical de $FC^{\bullet-}$ para seu primeiro estado excitado (transição $D_0 \rightarrow D_1$) foi calculada em $24,8 \text{ kcal mol}^{-1}$, originando o ânion radical excitado $[FC^{\bullet-}]^*$. Utilizando as energias de excitação verticais calculadas por TD-DFT para **FC** e $FC^{\bullet-}$ como correções para suas respectivas energias livres, estimamos os valores de ΔG de **FC** e $[FC^{\bullet-}]^*$ relativos a **FC**. Essas estimativas indicam que o ânion radical $FC^{\bullet-}$ isolado apresenta capacidade redutora insuficiente para ativar o brometo de arila, em concordância com nossa discussão prévia sobre o desajuste entre seus potenciais redox. Em contraste, a redução mediada por $[FC^{\bullet-}]^*$ é termodinamicamente favorecida, conduzindo à diminuição da energia livre do sistema (FIGURA 9.13B).

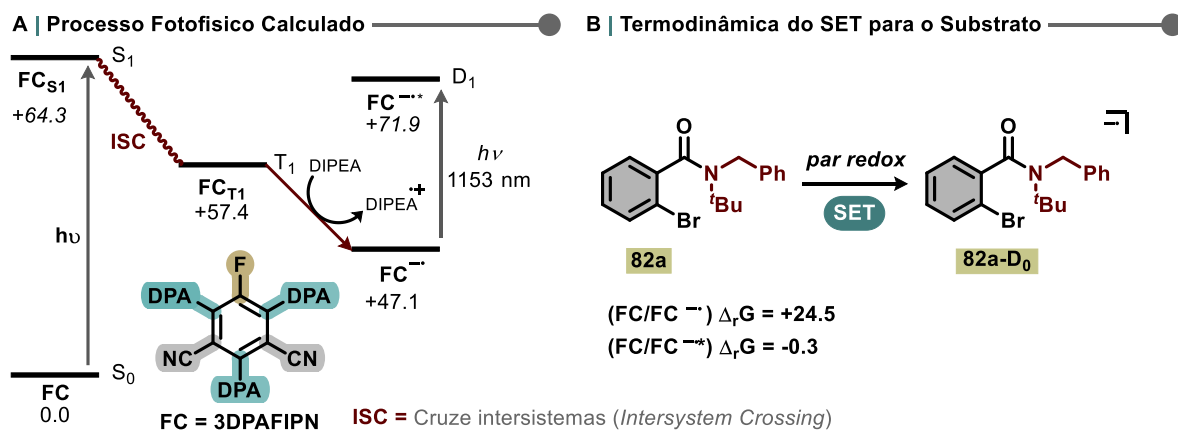


FIGURA 9.13. Perfil energético calculado para **3DPAFIPN** e sua interação redutiva com a amida **82a**

Em seguida, calculamos o mecanismo reacional utilizando a amida **82a** como substrato, iniciando a partir de seu ânion radical **82a-D₀** (FIGURA 9.14, linha

vermelha). Após a extrusão de brometo, o radical arílico **A** sofre uma rápida transferência intramolecular de hidrogênio 1,5-HAT (**TS1**, $\Delta G^\ddagger = 2,4 \text{ kcal mol}^{-1}$), formando o radical benzílico mais estabilizado **B**. Um subsequente evento de *crossover* radical-polar redutivo, por SET com $\text{PC}^{\cdot-}$ ou $[\text{PC}^{\cdot-}]^*$, gera o carbânion **C**, o qual ataca CO_2 por meio de **TS2**. A etapa de carboxilação através de **TS2** apresenta uma barreira moderada de aproximadamente 13 kcal mol^{-1} em relação ao carbânion, constituindo o passo determinante da velocidade. A transformação global, contudo, permanece altamente exergônica ($\Delta G = -68,4 \text{ kcal mol}^{-1}$), levando à formação do carboxilato **83**.

Quando a amida **82q**, substituída por CN, foi empregada como substrato, observou-se que a barreira de ativação para a etapa de 1,5-HAT manteve-se comparável à da amida **82a** ($\Delta G^\ddagger = 2,3 \text{ kcal mol}^{-1}$). Entretanto, o ataque nucleofílico subsequente ao CO_2 apresentou barreira significativamente maior ($\Delta G^\ddagger = 18,1 \text{ kcal mol}^{-1}$) (FIGURA 9.14, **linha azul**). Esse efeito pode ser racionalizado pelo forte caráter retirador de elétrons do grupo CN, que estabiliza o ânion **C** formado, reduzindo sua nucleofilicidade e explicando, assim, a ausência de reatividade experimentalmente observada para substratos contendo grupos fortemente eletroretiradores no anel aromático. Em conjunto, esses resultados indicam que a estabilização do radical centrado em carbono é assistida pela conjugação com o anel fenílico, sendo este o fator dominante no controle da reatividade.

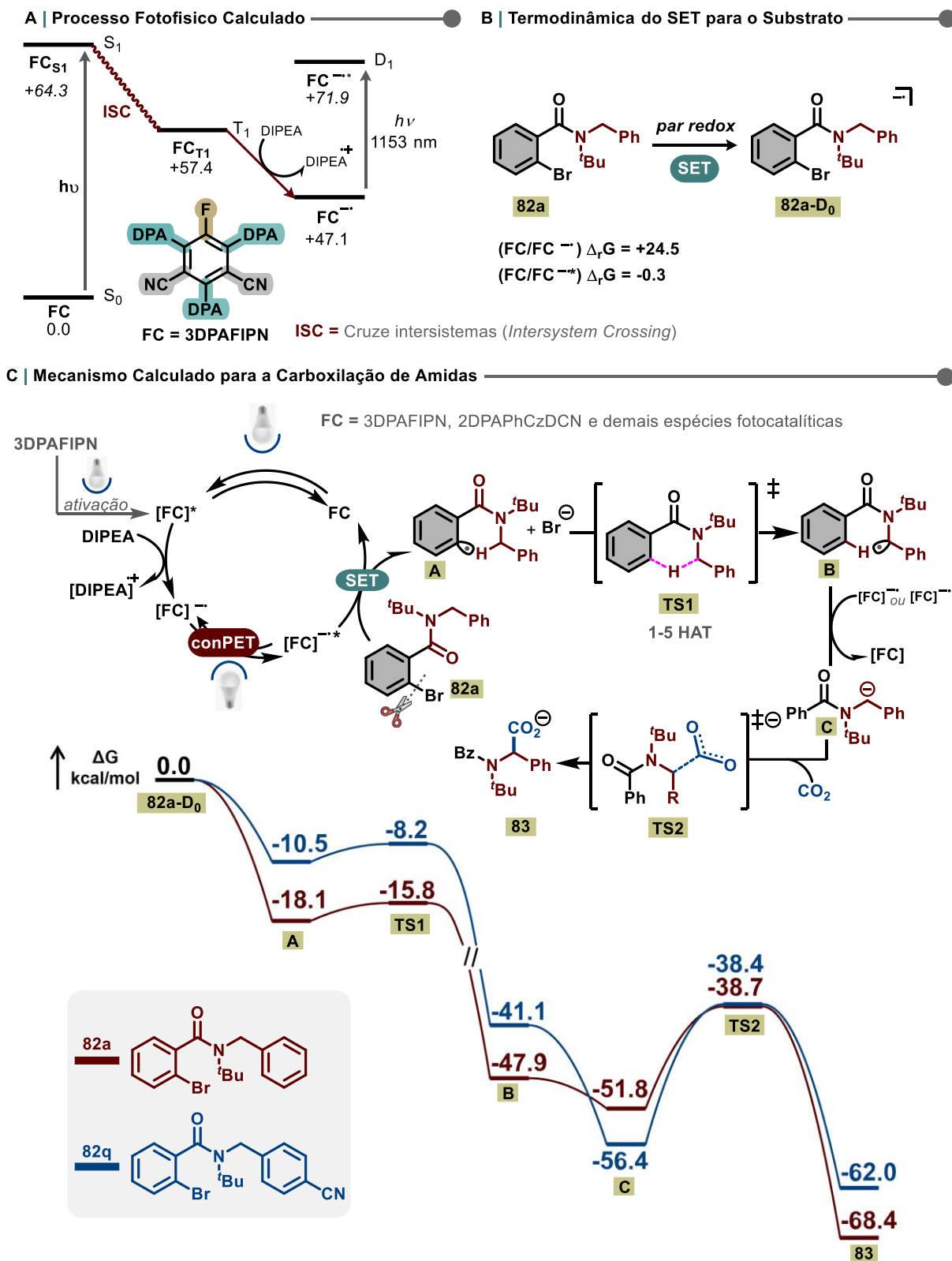


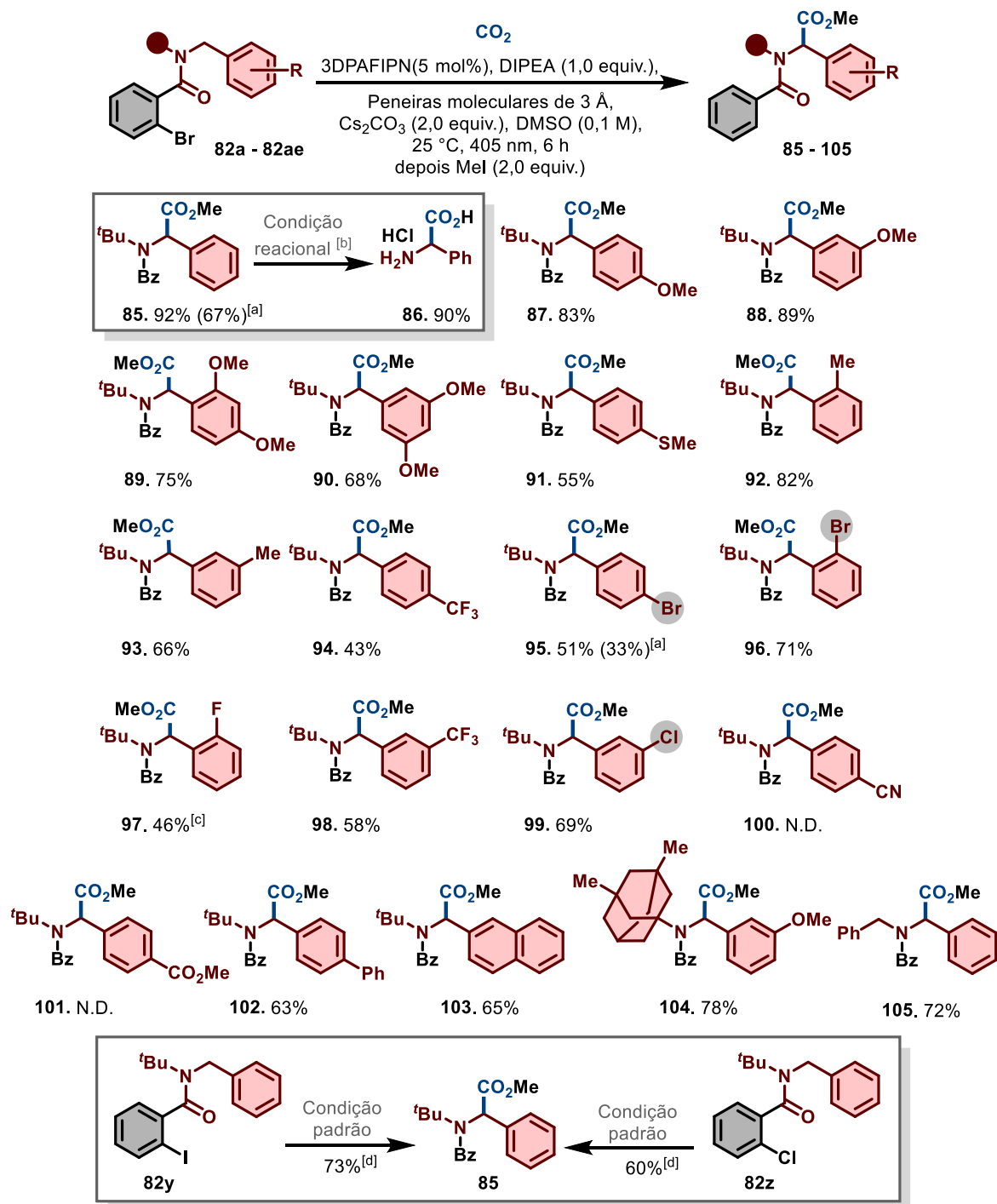
FIGURA 9.14. Mecanismo computacional calculado para a carboxilação de amidas

9.3 - Escopo de amidas

Com base nos dados mecanísticos que sustentam nossa hipótese, investigamos o escopo da carboxilação de amidas. As amidas **82a a 82ae** foram avaliadas sob as condições otimizadas (TABELA 9.2, **entrada 10**) para examinar a abrangência da reação de carboxilação.

Conforme apresentado no ESQUEMA 9.3, amidas contendo grupos doadores de elétrons, como –OMe, –SMe e –Me, exibiram alta eficiência de carboxilação, este resultado é atribuído ao aumento da nucleofilicidade do carbânion benzílico formado.²⁰⁸ Notavelmente, as amidas metoxissubstituídas (**82b, 82m, 82o e 82p**) forneceram os α -aminoácidos **87 – 90** em rendimentos químicos excelentes (68%–89%). De modo análogo, amidas contendo grupos tioéter (–SMe) ou metil (–Me) também resultaram em bons rendimentos, reforçando que efeitos doadores de elétrons favorecem a fixação de CO₂.

²⁰⁸ Grotjahn, S.; Graf, C.; Zelenka, J.; et al. Reactivity of Superbasic Carbânions Generated via Reductive Radical-Polar Crossover in the Context of Photoredox Catalysis. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2024**, *63* (18), e202400815



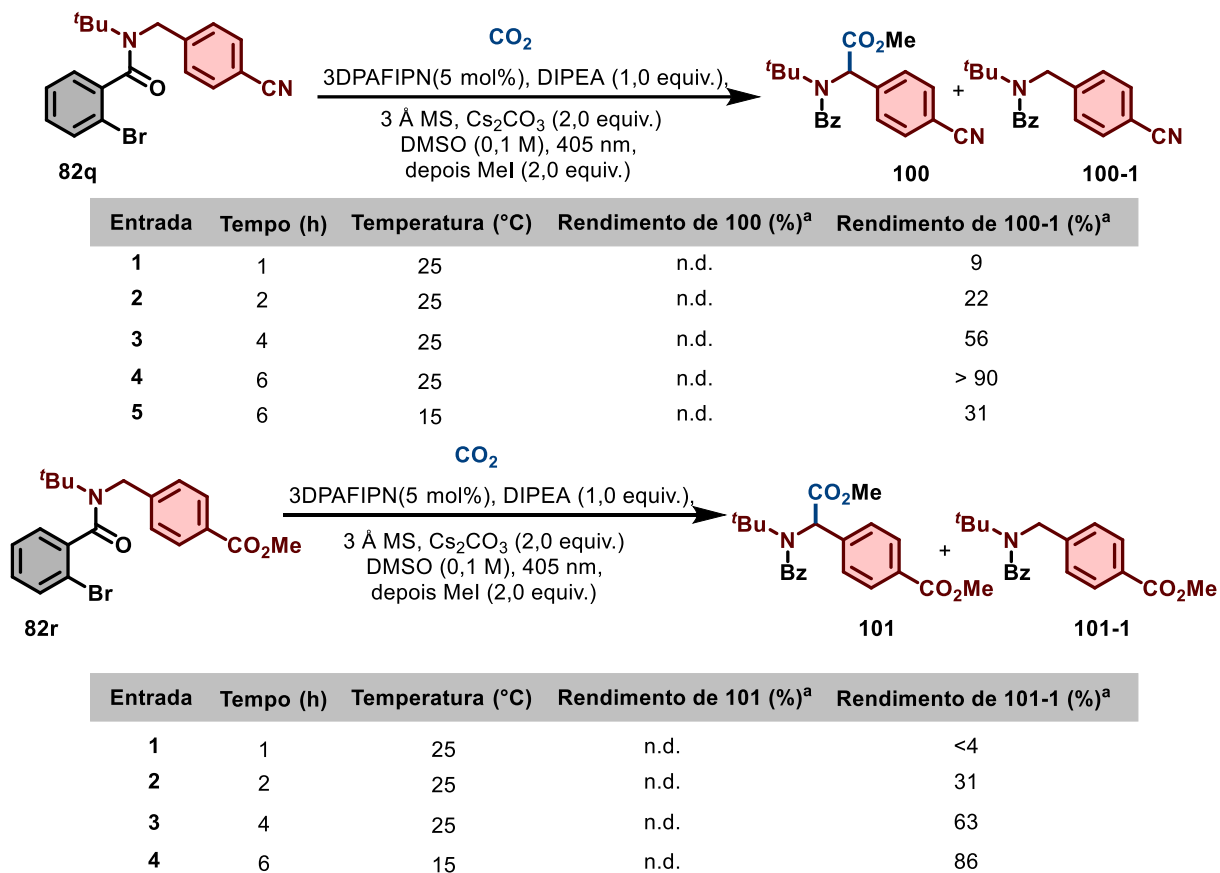
Reações realizadas em escala de 0,1 mmol. ^[a]Em escala de 3,0 mmol. ^[b]**Condições reacionais:** Composto **85** (0,3 mmol), HCl/ácido acético glacial (60:40) (5 mL), refluxo, 7 h. ^[c]Realizada utilizando ^tBu-TMG em substituição à DIPEA. ^[d]Rendimentos determinados por análise de RMN de ¹H usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão interno.

ESQUEMA 9.3. Escopo da carboxilação de amidas para a síntese de α -aminoácidos.

Em contraste, os radicais benzílicos derivados de amidas contendo substituintes retiradores de elétrons apresentaram reatividade distinta. Embora amidas com grupos retiradores por efeito indutivo ($-\text{CF}_3$, $-\text{Br}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$) exibissem menor eficiência de carboxilação em comparação os seus análogos doadores de elétrons, ainda assim forneceram os ácidos carboxílicos **94** – **99** em rendimentos moderados (43%–71%). Um aspecto adicional observado para os substratos **95**, **96** e **99** foi a ocorrência de uma segunda redução na ligação $\text{C}(sp^2)\text{-Br/Cl}$ na porção benzílica, resultando na formação do composto **85** em 6%, 10% e 9% de rendimento químico, respectivamente.

Por outro lado, amidas contendo grupos retiradores de elétrons por efeito mesomérico ($-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CN}$) não sofreram carboxilação. Para investigar mais detalhadamente esse comportamento, realizamos uma série de experimentos sob condições reacionais modificadas, com o objetivo de obter os produtos finais **100** e **101**. Especificamente, foram avaliados tempos de reação mais curtos (1, 2 e 4 horas), partindo da hipótese de que o intermediário carboxilato inicialmente formado poderia sofrer descarboxilação sob irradiação prolongada. Também foi testada uma temperatura mais baixa (15 °C), buscando estabilizar possíveis intermediários. Contudo, em todos os casos, os materiais de partida permaneceram praticamente inalterados, e o único produto observado foi o produto de redução correspondente (TABELA 9.5).

TABELA 9.5. Triagem de tempo de reação e temperatura para a carboxilação das amidas **82q** e **82r**.

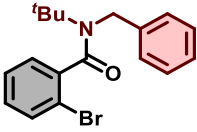


[a] Rendimentos determinados por análise de RMN de ¹H utilizando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão interno.

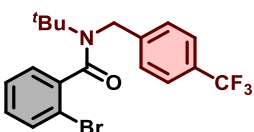
Para compreender melhor a ausência de carboxilação em amidas contendo grupos fortemente retiradores de elétrons no anel aromático adjacente à posição benzílica, foram medidos os potenciais de redução de substratos representativos com diferentes propriedades eletrônicas nessa região (TABELA 9.6).

TABELA 9.6. Potencial de redução dos substratos selecionados e respectivos rendimentos em DMSO

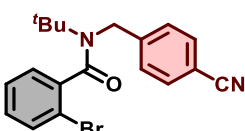
Substância	Potencial vs SCE	Rendimento de carboxilação
Amida 82a / 82a ⁻	-2,43	92
Amida 82e / 82e ⁻	-2,46	43
Amida 82q / 82q ⁻	-2,16	0



82a



82e



82q

Os potenciais foram medidos sob atmosfera de Ar em DMSO seco, utilizando TBATFB (0,1 M) como eletrólito de suporte, e são reportados em relação ao SCE, calculados a partir dos valores medidos contra ferroceno, aplicando-se 0,38 V.

Curiosamente, embora a amida **82q** seja mais facilmente reduzida ($E_{red} = -2,16$ V vs SCE) em comparação com **82a** e **82e**, nenhum produto de carboxilação foi observado para esse substrato sob as condições padrão. Em vez disso, **82q** foi convertida quase quantitativamente no produto de redução correspondente (>90%), conforme confirmado por análise de RMN de 1H . Esse comportamento sugere que a baixa densidade eletrônica no anel aromático de **82q**, causada pelo substituinte fortemente retirador de elétrons, resulta em um ânion benzílico altamente estabilizado, porém pouco nucleofílico, incapaz de sofrer carboxilação de forma eficiente. Além disso, as amidas **82a** e **82e** exibem potenciais de redução muito semelhantes ($-2,43$ V e $-2,46$ V, respectivamente), mas diferem significativamente em reatividade: enquanto **82a** leva ao produto carboxilado com 92% de rendimento, **82e** fornece apenas 43%. Essa diferença é atribuída à maior nucleoficidade do ânion benzílico derivado de **82a**, que não possui substituintes no anel aromático, em contraste com

82e, que contém um grupo –CF₃ retirador de elétrons na posição para, reduzindo a reatividade do ânion em relação ao CO₂.²⁰⁹

Como apresentado no ESQUEMA 9.3, a carboxilação de amidas contendo unidades naftila ou bifenila ocorreu de forma eficiente, gerando os produtos carboxilados correspondentes **102** e **103** em 63% e 65% de rendimento químico, respectivamente. Além disso, a metodologia mostrou-se compatível com funcionalização em estágio avançado, permitindo a carboxilação de esqueletos bioativos sob condições brandas. Por exemplo, a amida derivada da memantina, um fármaco usado para tratar o Alzheimer, foi eficientemente transformada no α -aminoácido **104** em 78% de rendimento. A carboxilação da *N,N*-dibenzil-2-bromobenzamida (**82ad**) sob as condições otimizadas originou o derivado α -aminoácido **105** em 72% de rendimento.

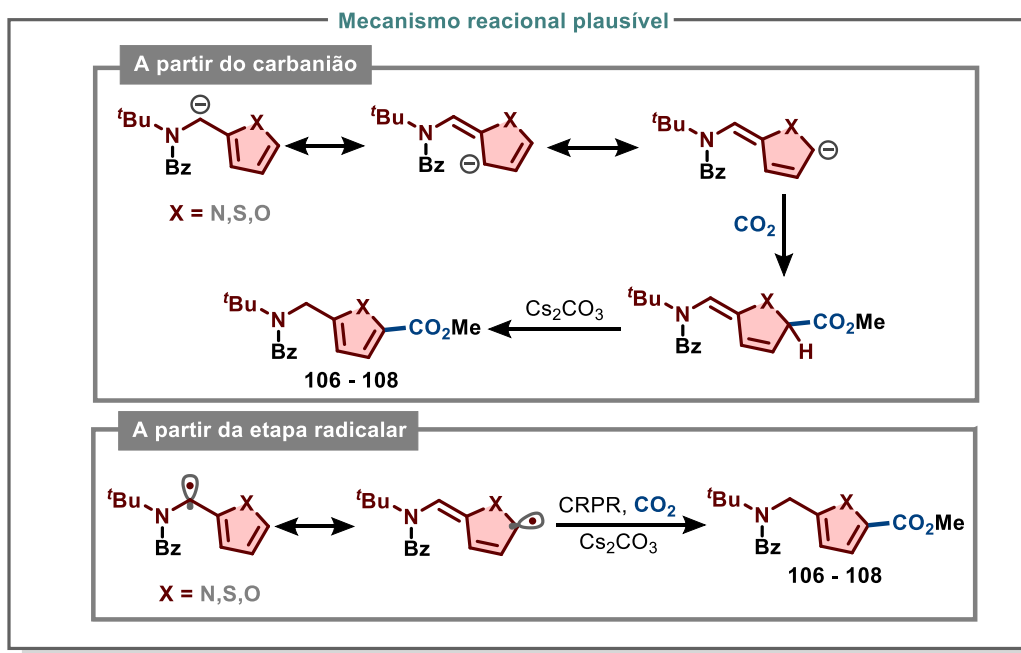
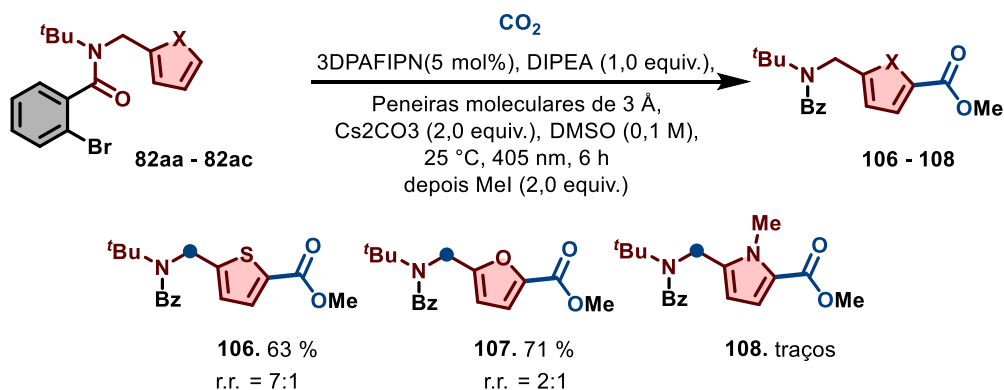
Quando orto-iodo e orto-clorobenzamidas (**82y** e **82z**) foram submetidas às condições padrão de carboxilação (TABELA 9.2, **entrada 10**), o produto correspondente **85** foi obtido em **73%** e **60%** de rendimento, respectivamente. Enquanto a transformação da *orto*-clorobenzamida **82z** é consistente com o mecanismo plausível mediado por ConPET, proposto na FIGURA 9.14, a transformação da *orto*-iodobenzamida **82y** pode, alternativamente, ocorrer por um mecanismo de transferência de átomo de halogênio (XAT) iniciado por um radical α -aminoalquila (DIPEA^{•+}).²¹⁰ A subsequente hidrólise de **85** forneceu o α -aminoácido livre **86** em 90% de rendimento químico, evidenciando a eficiência desta abordagem para acessar tanto α -aminoácidos protegidos quanto desprotegidos.

Surpreendentemente, substratos contendo anéis heteroaromáticos ricos em elétrons, como furano (**82aa**), pirrol (**82ab**) e tiofeno (**82ac**), forneceram apenas traços dos produtos carboxilados esperados. Nestes casos, a carboxilação ocorreu

²⁰⁹ Grotjahn, S.; Graf, C.; Zelenka, J.; et al. Reactivity of Superbasic Carbânions Generated via Reductive Radical-Polar Crossover in the Context of Photoredox Catalysis. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2024**, 63 (18), e202400815

²¹⁰ Mondal, K.; Mallik, S.; Sardana, S.; Baidya, M. A Visible-Light-Induced α -Aminoalkyl-Radical-Mediated Halogen-Atom Transfer Process: Modular Synthesis of Phenanthridinone Alkaloids. *Org. Lett.* **2023**, 25 (10), 1689– 1694

predominantemente na posição α em relação ao heteroátomo do anel aromático. A delocalização mesomérica no anel heteroaromático pode ocorrer na etapa radicalar, na etapa do carbânion ou em ambas, sugerindo que o *crossover* radical-polar reductivo poderia prosseguir por meio de um intermediário delocalizado. Essa redistribuição eletrônica desloca o caráter nucleofílico para a posição α em relação ao heteroátomo, levando à carboxilação nesse sítio inesperado (ESQUEMA 9.4).



A razão regioisomérica (r.r.) foi determinada a partir da análise dos espectros de RMN de ¹H.

ESQUEMA 9.4. Mecanismo proposto para a carboxilação divergente de amidas heteroaromáticas

Amidas cíclicas e acíclicas (**82t** – **82w**) contendo sítios C–H competitivos foram avaliadas sob as condições padrão. Os resultados revelaram seletividade distinta, com a etapa de 1,5-HAT sendo cineticamente favorecida em ligações C–H alquílicas menos impedidas, levando preferencialmente à formação de radicais não benzílicos. Apesar dessa tendência, observaram-se traços do α -aminoácido no caso da amida **82u**, indicando que a carboxilação ainda pode ocorrer em pequena extensão quando a geometria do substrato favorece, ao menos parcialmente, o acesso ao carbono benzílico. Por outro lado, o protocolo foi ineficaz para amidas secundárias, como **82x**, uma vez que nenhum produto carboxilado foi detectado sob as condições padrão.

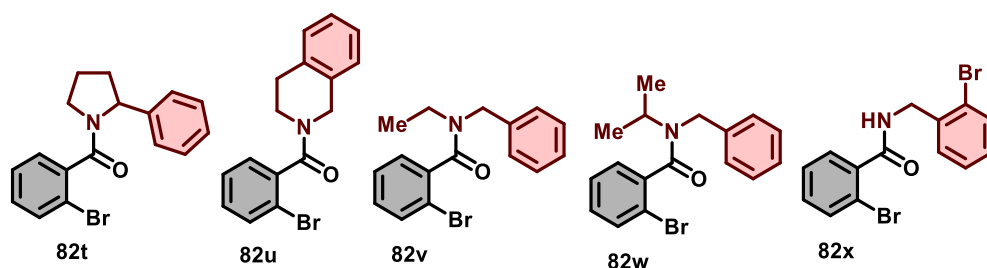
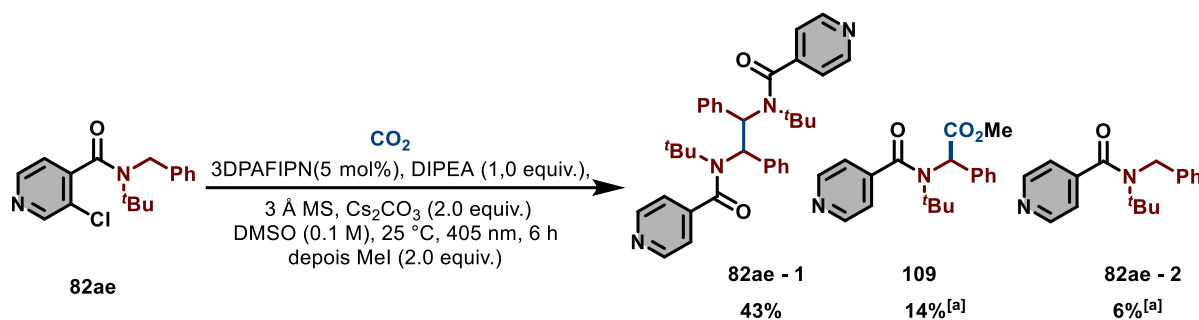


FIGURA 9.15. Materiais de partida que não reagiram na carboxilação das amidas

Em contraste, quando o ácido 3-cloroisonicotínico (**82ae**) foi avaliado, o principal produto formado foi o dímero *N,N*-(1,2-difeniletano-1,2-diil)bis(*N*-(*tert*-butil)isonicotinamida) (**82ae-1**), resultante do acoplamento do intermediário radical benzílico derivado de *N*-benzil-*N*-(*tert*-butil)isonicotinamida (**1ae-2**), isolado com rendimento de 43%. O α -aminoácido desejado, metil 2-(*N*-(*tert*-butil)isonicotinamido)-2-fenilacetato (**108**), foi detectado com rendimento de apenas 14%, enquanto o composto **1ae-2** foi formado em 6% (ESQUEMA 9.5). Esses resultados foram quantificados por RMN de ^1H , utilizando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão interno.



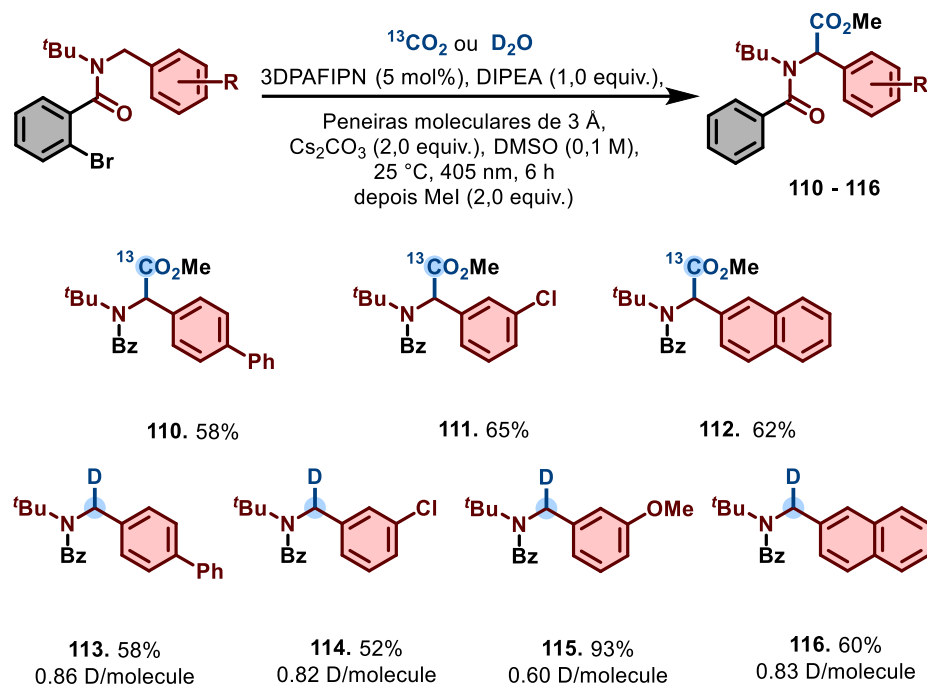
^[a]Quantificado por análise de RMN de ¹H utilizando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão interno.

ESQUEMA 9.5. Reatividade do ácido 3-cloroisonicotínico sob as condições otimizadas de carboxilação fotocatalítica.

9.2 - Aplicação: sínteses de α -aminoácidos- [¹³C] e amidas deuteradas.

Para demonstrar a versatilidade do intermediário carbânion α -aminoalquil como precursor chave na síntese de amidas isotopicamente marcadas, exploramos a preparação de amidas marcadas com ¹³C e ²H (

ESQUEMA 9.6). Nestes experimentos, o ¹³CO₂ foi utilizado como fonte de ¹³C, enquanto D₂O forneceu o deutério. As reações foram conduzidas sob condições as padrão da TABELA 9.2, **entrada 10**. Para nossa satisfação, as amidas **82d**, **82k** e **82n** reagiram de forma eficiente com ¹³CO₂, fornecendo os correspondentes α -aminoácidos marcados com incorporação completa de ¹³C e rendimento de 58% a 65%. Além disso, nosso protocolo facilitou efetivamente a incorporação seletiva de deutério, alcançando uma taxa de até 86%. É importante destacar que a síntese bem-sucedida de α -aminoácidos marcados com ¹³C proporciona acesso a monômeros marcados que podem ser usados na construção de moléculas mais complexas. Esses blocos de construção isotopicamente marcados apresentam aplicações valiosas em estudos metabólicos, farmacêuticos e bioquímicos.



Reações realizadas em escala de 0,1 mmol a 25 °C. A taxa de incorporação de ^{13}C para os α -aminoácidos **110–112** foi de 99%. Para a reação de deuteração das amidas, não foram utilizadas peneiras moleculares nem MeI. A reação de incorporação de deutério foi conduzida por 24 horas, usando 5 equivalentes de D_2O , e a incorporação de deutério foi determinada por HRMS.

ESQUEMA 9.6. Aplicação: marcação isotópica de amidas via incorporação de ^{13}C e deutério.

10 - Conclusão

Em síntese, desenvolvemos uma metodologia fotocatalítica eficiente para a funcionalização seletiva de ligações $\alpha\text{-C}(sp^3)\text{-H}$ adjacentes ao nitrogênio em amidas, explorando a ação sinérgica entre transferência intramolecular de hidrogênio (1,5-HAT), transferência eletrônica consecutiva fotoinduzida (conPET) e *crossover* radical-polar redutivo. Essa estratégia permitiu a incorporação de eletrófilos de elevado valor sintético — incluindo CO_2 , $^{13}\text{CO}_2$ e deutério — diretamente na posição $\alpha\text{-N}$, viabilizando o acesso a α -aminoácidos e derivados marcados isotopicamente em bons rendimentos.

Os estudos mecanísticos revelaram que tanto 3DPAFIPN quanto seu fotoproduto formado *in situ* (2DPAPhCzDCN) são capazes de gerar carbânions α -amino sob condições excepcionalmente brandas por meio de ativação mediada por conPET. Esse achado amplia a compreensão atual sobre ativação fotocatalítica *in situ* e fornece novos elementos para o desenho racional de fotocatalisadores em química redox por luz. Cálculos DFT/TD-DFT corroboraram o modelo mecanístico proposto.

A metodologia demonstrou que a modulação das propriedades eletrônicas das amidas possibilita direcionar a eficiência da carboxilação, resultando numa alta eficiência para amidas contendo grupos doadores de elétrons, reatividade intermediária para amidas com substituintes indutivamente retiradores e completa supressão da carboxilação na presença de grupos fortemente desativadores por ressonância. A compatibilidade com funcionalização em estágio avançado — ilustrada pelo derivado da memantina — e a eficiente incorporação de isótopos ressaltam o potencial da transformação como ferramenta sintética para a obtenção de blocos de construção isotopicamente enriquecidos e moléculas de interesse bioquímico e farmacêutico.

Synthesis of α -Amino Acids by ConPET-Mediated CO₂ Fixation into Amides

Kimberly Benedetti Vega, Alejandro Heredero Sánchez, Tanumoy Mandal, Wagner Silva, Ruth M. Gschwind, Attilio Chiavegatti Neto, Marco Antonio Barbosa Ferreira, Burkhard König,* and Márcio Weber Paixão*

Cite This: *ACS Catal.* 2025, 15, 18087–18096

Read Online

ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information

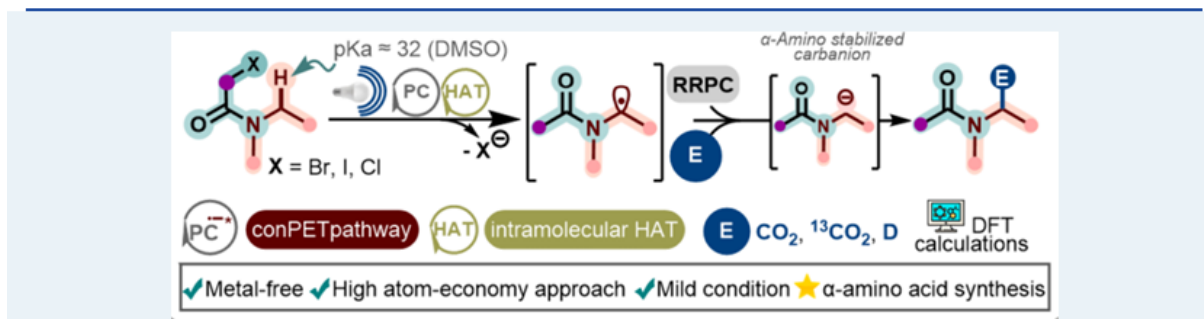


FIGURA 10.1. Artigo Científico Publicado: *Synthesis of α -Amino Acids by ConPET-Mediated CO₂ Fixation into Amides*²¹¹

²¹¹ Vega, K.B.; Sánchez, A.H.; Mandal, T.; et al. Synthesis of α -Amino Acids by ConPET-Mediated CO₂ Fixation into Amides. *ACS Catal.* 2025, 15, 18087–18096

11 - Conclusões gerais

Nesta tese, foi desenvolvido um conjunto de estratégias fotocatalíticas mediadas por luz visível para a incorporação seletiva de CO₂ como bloco de construção C1 na síntese de ácidos carboxílicos. De forma geral, o trabalho se organiza em três abordagens complementares. A primeira e a segunda abordagens, discutidas no Capítulo I, correspondem à difuncionalização multicomponente e redox-neutra de estirenos induzida por luz visível, utilizando CO₂ e diferentes precursores radicais, tais como sulfinatos de sódio e 4-carbamoil-1,4-diidropiridinas. A terceira abordagem, apresentada no Capítulo II, consiste na síntese de α -aminoácidos via fixação de CO₂ em amidas, mediada por transferência de átomo de hidrogênio intramolecular (1,5-HAT) e transferência fotoinduzida consecutiva de um único elétron (ConPET). Em conjunto, essas abordagens demonstram o potencial da fotocatalise de luz visível e do mecanismo *crossover* radical-polar redutivo (CRPR) como ferramentas versáteis para a formação de ligações C-C a partir da incorporação CO₂ sob condições brandas, com alto controle quimiosseletivo e regioseletivo.

Do ponto de vista sintético, as metodologias desenvolvidas permitiram a preparação de 121 ácidos carboxílicos, incluindo ácidos carboxílicos β -sulfonilados, acrilatos α -arilados, derivados de ácidos succinâmicos e α -aminoácidos, bem como versões marcadas isotopicamente com ¹³C (FIGURA 11.1). Esses resultados evidenciam a capacidade das estratégias propostas em acessar a uma família de compostos de alto valor sintético a partir de substratos simples, ampliando o escopo da utilização química do CO₂ em síntese orgânica.

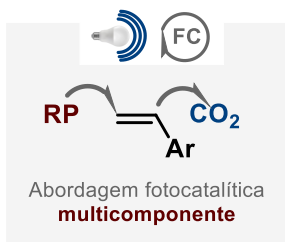
Sob uma perspectiva conceitual e mecanística, esta tese se insere no contexto de avanços recentes da fotocatalise ao demonstrar como a ativação fotocatalítica, quando combinada a mecanismos de CRPR, bem como regimes bifotônicos via ConPET, permite modular a reatividade de intermediários radicalares em processos de carboxilação com CO₂, oferecendo uma alternativa a reatividades tradicionalmente associadas a condições mais severas.

Além disso, a identificação do papel de espécies foto geradas *in situ* contribui para uma compreensão mais profunda dos fatores que governam eficiência nesses sistemas catalíticos, oferecendo diretrizes mecanísticas relevantes para o desenho racional de fotocatalisadores orgânicos e para o desenvolvimento de novas transformações mediadas por luz visível.

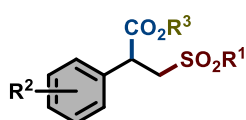
De forma mais ampla, os resultados apresentados reforçam a utilização química do CO₂ como uma estratégia viável, sustentável e sinteticamente relevante, conectando princípios da química verde e inovação metodológica. Espera-se que os conceitos, abordagens e resultados discutidos nesta tese estimulem novos estudos em fotocatalise de luz visível e química de CO₂, contribuindo para a expansão contínua desse campo em direção a aplicações cada vez mais sofisticadas e de impacto.

CAPÍTULO I

Difuncionalização multicomponente de estirenos induzida por luz visível, utilizando CO₂ e precursores radicais

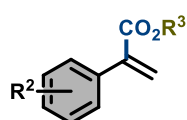


- ✓ Incorporação concomitante de dois grupos funcionais distintos (C–C, C–X)
- ✓ Homologações de cadeia viáveis em ambas as direções
- ✓ Estratégia redox-neutro
- ✓ Funcionalização em estágio avançado
- ✓ Transformação regioseletiva
- ✓ Condições reacionais brandas



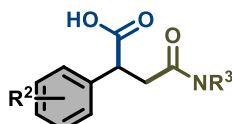
Ácidos carboxílicos β-sulfonilados

31 exemplos
49% - 93%



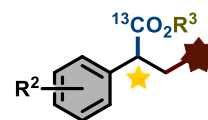
Acrilatos α-arilados

20 exemplos
43% - 84%



Derivados de ácidos succinâmicos

25 exemplos
31% - 95%

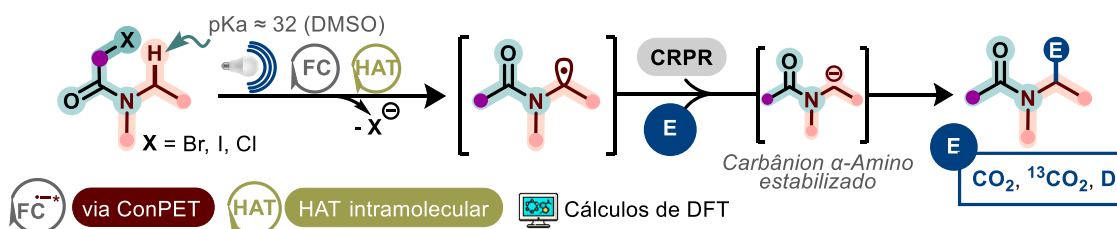


Ácidos carboxílicos β-funcionalizados marcados com ¹³C

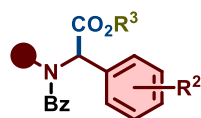
11 exemplos
44% - 95%

CAPÍTULO II

Síntese de α-Amino Ácidos via Fixação de CO₂ em Amidas Mediada por ConPET

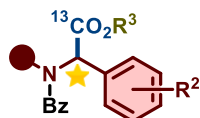


- ✓ Livre de metais
- ✓ Condições reacionais brandas
- ✓ Regioseletividade e alta economia atômica
- ✓ Escala de 0,1 mmol
- ★ Síntese de α-aminoácidos
- ✓ Geração *in situ* de FC altamente redutores



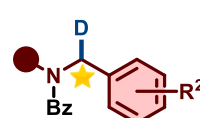
α-Aminoácidos

30 exemplos



α-Aminoácidos marcados com ¹³C

4 exemplos



Amidas deuteradas

4 exemplos

FIGURA 11.1. Conclusões gerais sobre abordagens fotocatalíticas para incorporação de CO₂.

12 - Procedimentos Experimentais

12.1 - Informações gerais

Todos os reagentes adquiridos foram usados sem purificação adicional, salvo indicação em contrário. Todos os outros solventes anidros foram adquiridos ou obtidos em torres de purificação de solventes. Todas as reações sensíveis ao ar ou à umidade foram conduzidas em vidraria seca e em atmosfera de nitrogênio.

Todas as reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada usando folhas de alumínio de sílica gel Merck 60 F254, usando Hexano/AcOEt como fase móvel e visualizadas por lâmpada UV e permanganato de potássio foi realizada utilizando sílica gel 60 (230–400 mesh) e sistemas eluentes compostos por acetona, hexano, hexano/AcOEt ou AcOEt/MeOH. Os espectros de RMN dos produtos final foram registrados à temperatura ambiente em espectrômetros Bruker Avance 400/600 RMN (^1H , 400/600 MHz; $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, 101/151 MHz; $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$, 377 MHz). Os deslocamentos químicos de RMN de ^1H são reportados em relação ao TMS e foram referenciados pelas ressonâncias residuais de prótons do solvente deuterado correspondente (CDCl_3 : 7.26 ppm; CD_3OD : 3.310 ppm; CD_3COCD_3 : 2.05 ppm; DMSO-d_6 : 2.50 ppm; D_2O : 4.79 ppm), enquanto os espectros de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN são reportados em relação ao TMS e referenciados pelos sinais de carbono do solvente deuterado (CDCl_3 : 77.16 ppm; CD_3OD : 49.00 ppm; CD_3COCD_3 : 206.26 ppm; DMSO-d_6 : 39.52 ppm).²¹² Todos os espectros de ^{13}C e ^{19}F NMR foram adquiridos com desacoplamento de ^1H em banda larga. As constantes de acoplamento J são expressas em Hertz (Hz). Abreviações utilizadas para a multiplicidade dos sinais: RMN de ^1H : b = largo, s = singlete, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto, p = quinteto

²¹² Gottlieb, H.E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. NMR chemical shifts of common laboratory solvents as trace impurities. *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (21), 7512-7515:

e m = multipletto. As razões diastereoisoméricas foram determinadas por análise de RMN.

Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos nas instalações centrais de espectrometria de massas da Faculdade de Química e Farmácia da Universidade de Ratisbona, sendo reportados de acordo com as recomendações da IUPAC (2013). Todos os espectros de massas foram registrados em instrumentos Finnigan MAT 95, Thermo Quest Finnigan TSQ 7000, Finnigan MATSSQ 710 A ou Agilent Q TOF 6540 UHD.

As medidas de voltametria cíclica foram realizadas na Faculdade de Química e Farmácia da Universidade de Ratisbona, utilizando um sistema de três eletrodos composto por um eletrodo de trabalho de carbono vítreo, um eletrodo contra de fio de platina e um eletrodo de referência de fio de prata. Os dados foram processados em um potenciostato PGSTAT302N (Metrohm Autolab). Antes das medições, o solvente DMSO seco foi desgaseificado com argônio, e TBATFB (0.1 M) foi adicionado como eletrólito de suporte. Todos os experimentos foram conduzidos sob atmosfera de argônio. Ferroceno foi utilizado como referência interna. As medições foram realizadas a uma taxa de varredura de 0.05 V·s⁻¹. Os potenciais são reportados em relação ao eletrodo de calomelano saturado (SCE) como referência.

Os espectros de UV-vis foram registrados na Faculdade de Química e Farmácia da Universidade de Ratisbona, em espectrofotômetros Cary 60 ou Cary 300 (Agilent). Os espectros de emissão em estado estacionário foram obtidos em um espectrofluorímetro Horiba Fluorolog 3, utilizando 400 nm como comprimento de onda de excitação. Os experimentos de emissão resolvidos no tempo, correspondentes à fluorescência imediata (prompt fluorescence), foram realizados em um sistema *time-correlated single photon counting* (TCSPC) construído internamente, empregando uma fonte de excitação pulsada de 445 nm, que proporcionou uma resolução temporal de aproximadamente 1 ns (IRF). Os experimentos de fluorescência retardada induzida termicamente (TADF) foram conduzidos em um espectrofluorímetro Horiba Fluorolog

3, utilizando uma fonte de excitação LED de 371 nm. Em todos os casos, utilizou-se cubeta hermética (Spectrosil © Far UV Quartz, Starna 3-Q-10-GL14-S).

12.1.1 - Configuração Experimental Fotocatalítica

Configuração A — Capítulo I, Parte 1

Projeto: Funcionalização Divergente de Estirenos via Crossover Radical/Polar Usando CO₂ e Sulfinatos de Sódio

LEDs azuis (1,12 W; 0,9 A; emissão: 451 nm) foram utilizados como fonte de luz visível. Todos os produtos químicos e fotocatalisadores foram adquiridos e utilizados conforme recebidos dos fornecedores, salvo indicação em contrário. As reações foram conduzidas em tubos de Schlenk, utilizando até seis tubos por reator. A temperatura foi controlada por meio de um banho ultratermostático SL-152 (FIGURA S12.1).

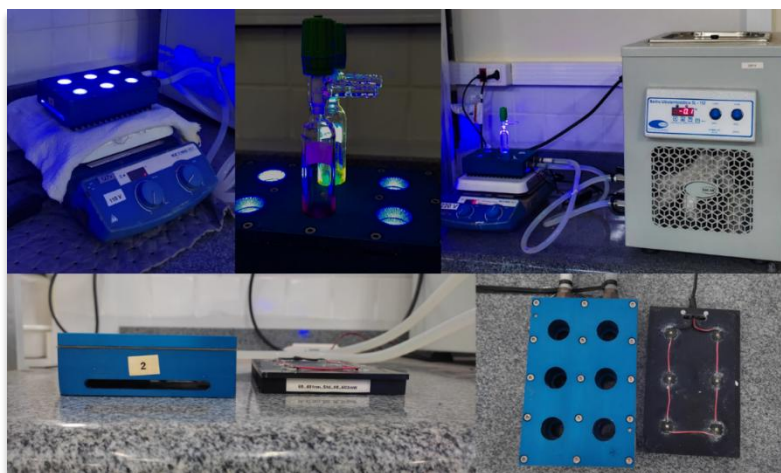


FIGURA S12.1. Configuração Experimental Fotocatalítica: Configuração A — Capítulo I, Parte 1.

Configuração B — Capítulo I, Parte 2 e Capítulo III

Projetos:

- (i) Síntese multicomponente induzida por luz visível de compostos 1,2-dicarboxílicos: um coquetel reacional de CO₂, DHP-carbamoila e estireno (**Capítulo I, Parte 2**)
- (ii) Síntese de α -aminoácidos via fixação de CO₂ em amidas mediada por ConPET (**Capítulo III**)

LEDs azuis (20 V, 0,7 A; emissão: 400–405 nm) foram utilizados como fonte de luz visível. O espectro de emissão dos LEDs foi caracterizado utilizando um espectrômetro Ocean Optics HR4000CG-UV-NIR, confirmando que a emissão está centrada na faixa de 400–405 nm (FIGURA S12.2). A potência óptica foi medida em aproximadamente 0,8 W utilizando um medidor de potência Coherent FieldMaxII-TO (Serial No. 1098579) acoplado a um sensor de termopilha PowerMax-USB PM10.

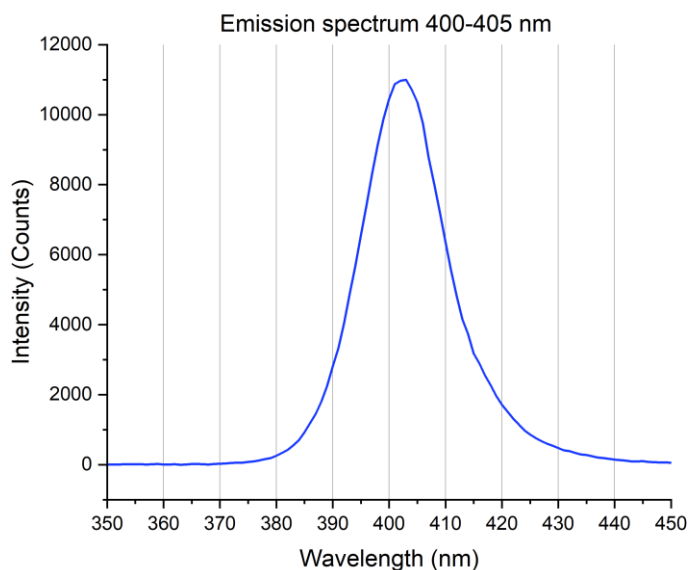


FIGURA S12.2. Perfil de emissão da fonte de luz LED de 400–405 nm

Todos os reagentes e fotocatalisadores foram adquiridos comercialmente e utilizados conforme recebidos dos fornecedores, salvo indicação em contrário. Os fotocatalisadores 4CzIPN, 3DPAFIPN e 3DPA2FBN foram preparados segundo procedimento experimental previamente relatado.²¹³ Solventes secos foram empregados em todas as reações fotocatalisadas.

As reações fotorredox foram conduzidas sob irradiação de LED azul, utilizando frascos tipo snap de 10 mL como reatores. As amostras foram irradiadas pela parte inferior enquanto eram resfriadas por blocos de alumínio refrigerados a água, confeccionados sob medida. A temperatura foi controlada por meio de um banho termostatzado Colora MC 15 (FIGURA S12.3).

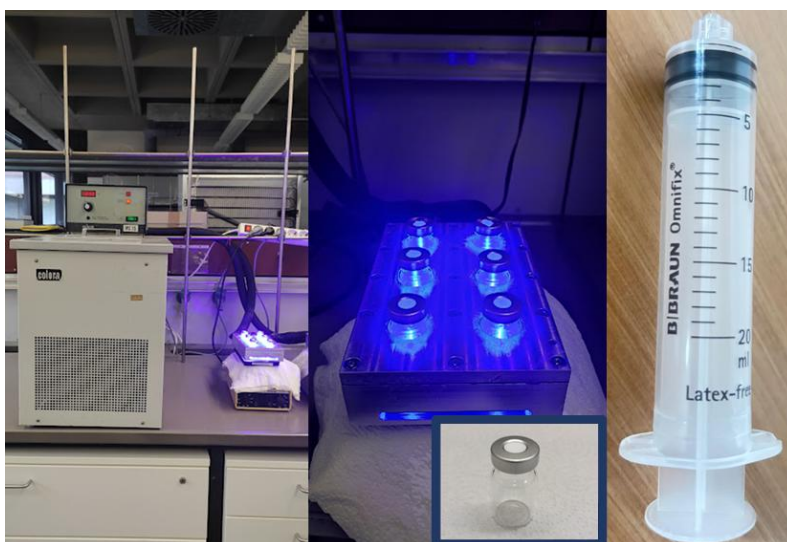


FIGURA S12.3. Configuração Experimental Fotocatalítica: Configuração B — Capítulo I, Parte 2 e Capítulo III

²¹³ Speckmeier, E.; Fischer, T.G.; Zeitler, K. A Toolbox Approach to Construct Broadly Applicable Metal-Free Catalysts for Photoredox Chemistry: Deliberate Tuning of Redox Potentials and Importance of Halogens in Donor-Acceptor Cyanoarenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (45), 15353-15365

Aplicação: Marcação isotópica de ^{13}C usando $^{13}\text{CO}_2$

A marcação de ^{13}C foi realizada usando $^{13}\text{CO}_2$ (99% de átomos de ^{13}C , 99,93% de átomos de ^{16}O) adquirido e usado conforme recebido da SigmaAldrich (FIGURA S12.4).



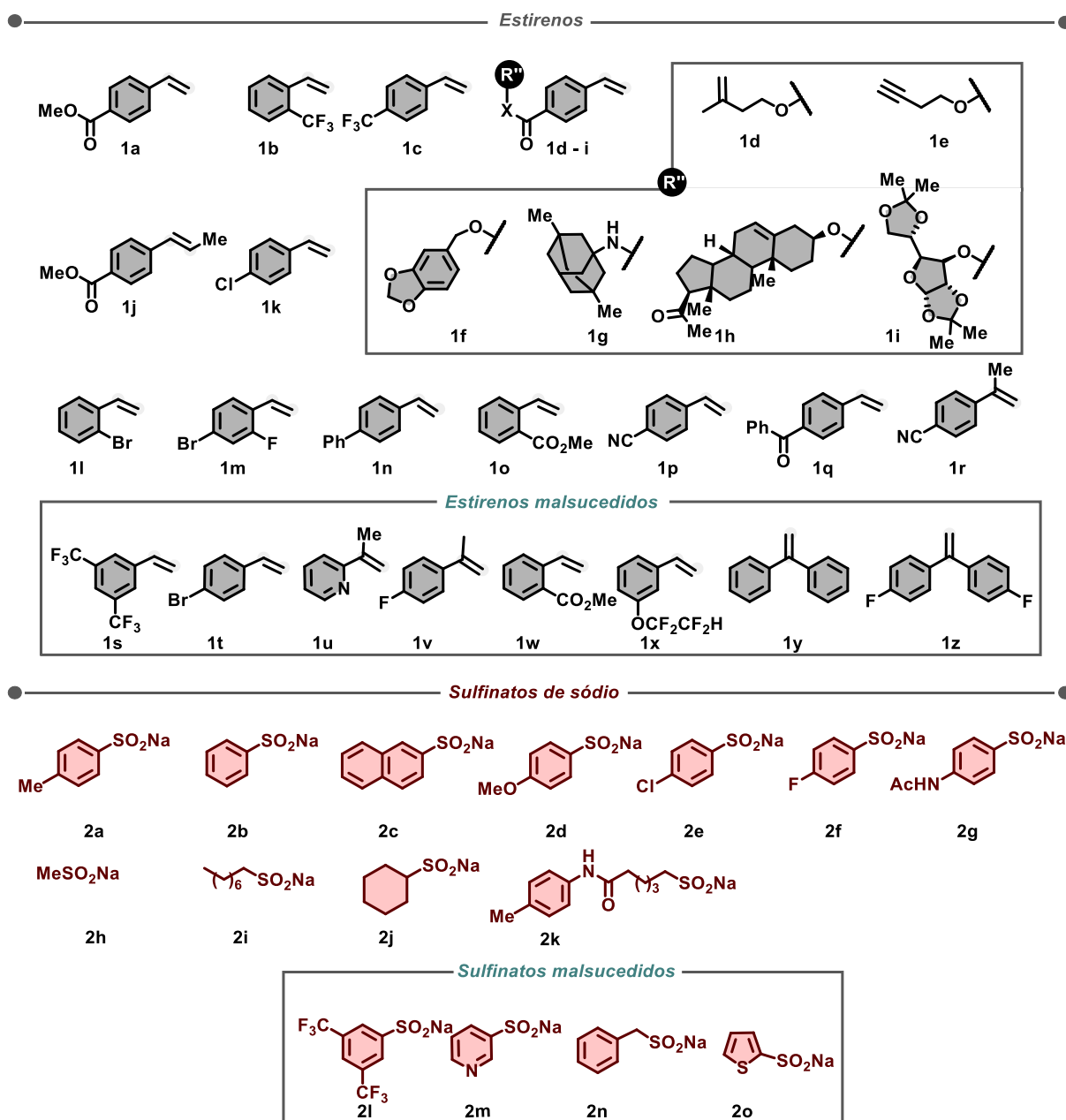
FIGURA S12.4. Configuração Experimental Fotocatalítica: Marcação isotópica de ^{13}C usando $^{13}\text{CO}_2$

12.2 - Procedimentos experimentais: Capítulo I

12.3 - Funcionalização Divergente de Estirenos via Crossover Radical/Polar Usando CO₂ e Sulfinatos de Sódio

12.3.1 - Estruturas dos Substratos

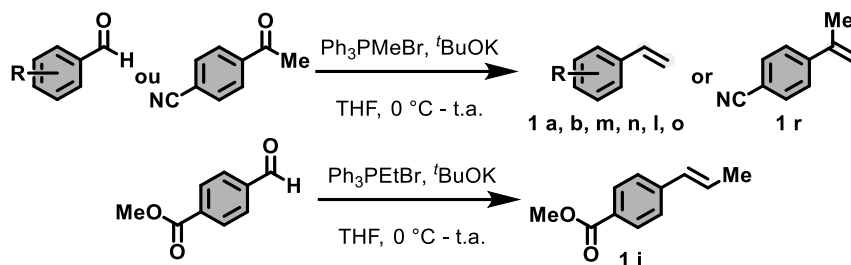
Os seguintes substratos foram utilizados como materiais de partida para a avaliação do escopo.



ESQUEMA S12.1. Estruturas dos substratos

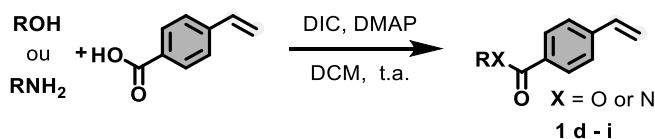
12.3.2 - Preparação dos Materiais de Partida

Procedimento geral para a síntese dos estirenos 1a, b, j, m, n, l, o, r:



A um balão de fundo redondo ou frasco de Schlenk seco, contendo uma solução/suspensão de Ph_3PMeBr (1,2 equiv.) em THF seco (0,2 M), a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e sob atmosfera de N_2 , adicionou-se $t\text{BuOK}$ (1,2 equiv.) em uma única porção. A suspensão amarela resultante foi agitada a $0\text{ }^\circ\text{C}$ por 30 minutos. Em seguida, adicionou-se uma solução do aldeído ou cetona correspondente (1,0 equiv.) em THF (1 M), e a mistura resultante foi gradualmente aquecida à temperatura ambiente, sendo agitada até a completa conversão do substrato. A reação foi então extinta com solução saturada de cloreto de amônio, extraída com éter dietílico ($3 \times 30\text{ mL}$), seca sobre Na_2SO_4 anidro e purificada por cromatografia em coluna flash utilizando hexanos como eluente. Os dados analíticos dos estirenos obtidos estão em concordância com aqueles previamente reportados.²¹⁴

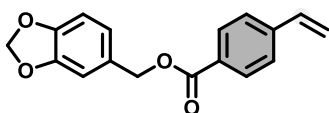
Procedimento geral para a síntese de estirenos 1d - i:



²¹⁴ (a) Baś, S.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. Development of Brønsted Base-Photocatalyst Hybrid Systems for Highly Efficient C-C Bond Formation Reactions of Malonates with Styrenes. *ACS Catal.* **2020**, *10* (18), 10546-10550. (b) Ning, S.; Zheng, L.; Bai, Y.; et al. Highly selective electroreductive linear dimerization of electron-deficient vinylarenes. *Tetrahedron* **2021**, *102*, 132535

A uma mistura de ácido 4-vinilbenzoico (1,0 equiv.), do álcool ou amina correspondente (1,5 equiv.) e DMAP (0,2 equiv.) em CH₂Cl₂ (0,2 M), adicionou-se *N,N*-diisopropilcarbodiimida (1,2 equiv.) gota a gota. A reação foi agitada à temperatura ambiente até a completa conversão do substrato (monitorada por TLC). Em seguida, a mistura reacional foi diluída com CH₂Cl₂ e lavada sequencialmente com uma solução de HCl 5% (2x), solução saturada de NaHCO₃ (1x) e salmoura (1x). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. A purificação por cromatografia em coluna flash (AcOEt/hexano = 1:5) forneceu o produto desejado. Os dados analíticos dos estirenos estão em concordância com aqueles previamente reportados.²¹⁵

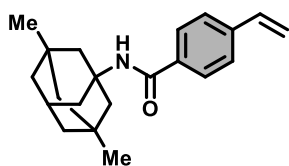
Benzo[1,3]dioxol-5-ylmetil 4-vinilbenzoato (1f)



O produto alvo 1f foi obtido como um sólido amarelado em rendimento de 63%. ¹H RMN (400 MHz, (CDCl₃)): δ 7,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,78 – 6,68 (m, 2H), 6,62 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 17,6, 10,9 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 0,8 Hz, 2H), 5,66 (dd, *J* = 17,6, 0,9 Hz, 1H), 5,19 (dd, *J* = 10,9, 0,9 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H). ¹³C RMN (126 MHz, (CDCl₃)): δ 166,24, 147,84, 147,65, 142,04, 136,01, 129,92 (*J* = 20,8 Hz), 126,13, 122,26, 116,59, 108,29, 101,20, 66,69. HRMS (ESI): *m/z* calculado para [C₁₇H₁₅O₄] [M+H⁺]: 305,0784, encontrado: 305,0787.

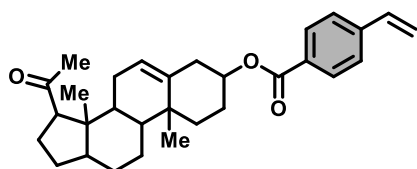
N-(3,5-dimetiladamantan-1-il)-4-vinilbenzamida (1g)

²¹⁵ (a) Fattahi, N.; Ayubi, M.; Ramazani, A. Amidation and esterification of carboxylic acids with amines and phenols by *N,N'*-diisopropylcarbodiimide: A new approach for amide and ester bond formation in water. *Tetrahedron* **2018**, *74* (32), 4351-4356. (b) Chen, S.; Wang, J.; Xie, L.G. Transition metal-free formal hydro/deuteromethylthiolation of unactivated alkenes. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19* (18), 4037-4042.



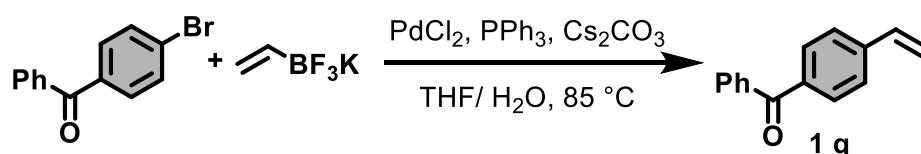
O produto alvo 1g foi obtido como um sólido amarelado em rendimento de 71%. **¹H RMN (400 MHz, (CDCl₃)):** δ 7,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,73 (dd, *J* = 17,6, 10,9 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 2,27 – 2,13 (m, 1H), 1,96 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 1,85 – 1,71 (m, 4H), 1,66 – 1,59 (m, 3H), 1,47 – 1,39 (m, 2H), 1,32 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 1,27 – 1,12 (m, 2H), 0,88 (s, 6H). **¹³C RMN (126 MHz, (CDCl₃)):** δ 140,23, 136,00, 134,98, 127,00, 126,24, 115,71, 53,92, 50,62, 47,64, 42,69, 40,22, 32,50, 30,19, 30,10, **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₂₁H₂₈NO] [M+H⁺]: 310,2165, encontrado: 310,2171.

15-acetil-10,14-dimetil-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradeca-hidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno-3-il 4-vinilbenzoato (1h)



O produto alvo 1h foi obtido como um sólido amarelado em rendimento de 63%. **¹H RMN (400 MHz, (CDCl₃)):** δ 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,49 – 7,33 (m, 2H), 6,67 (dd, *J* = 17,6, 10,9 Hz, 1H), 5,78 (dd, *J* = 17,6, 0,8 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 5,30 (dd, *J* = 10,9, 0,7 Hz, 1H), 4,88 – 4,70 (m, 1H), 2,46 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,41 – 2,38 (m, 2H), 2,13 – 2,08 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,99 – 1,89 (m, 3H), 1,87 – 1,78 (m, 1H), 1,73 – 1,35 (m, 8H), 1,23 – 1,04 (m, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,56 (s, 3H). **¹³C RMN (126 MHz, (CDCl₃)):** δ 209,61, 165,75, 141,78, 139,65, 136,05, 129,86, 126,05, 122,47, 116,41, 74,42, 63,67, 56,82, 49,87, 44,00, 38,78, 38,18, 37,04, 31,82, 31,60, 27,86, 24,50, 22,81, 21,06, 19,39, 13,25, **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₃₀H₃₉O₃] [M+H⁺]: 447,2894, encontrado: 447,2889.

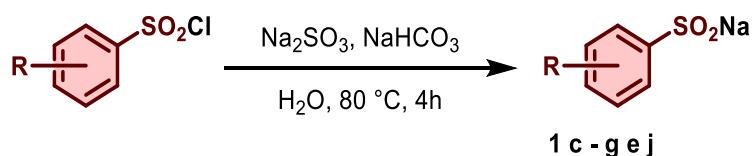
Procedimento geral para a síntese do estireno 1q:



Uma solução de borato de vinilpotássio (1,0 equiv.), PdCl₂ (0,02 equiv.), PPh₃ (0,06 equiv.), Cs₂CO₃ (3,0 equiv.) e 4-bromoacetofenona (1,0 equiv.) em THF/H₂O (9:1, 2 mL) foi aquecida a 85 °C sob atmosfera de N₂ em tubo selado. A mistura reacional foi agitada a 85 °C por 22 h, resfriada à temperatura ambiente e diluída com H₂O (3 mL), seguida de extração com CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). As fases orgânicas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (AcOEt/hexano = 1:20). Os dados espectrais obtidos estão em concordância com aqueles previamente descritos na literatura. Os dados analíticos do alceno estão de acordo com os valores reportados.²¹⁶

Procedimento geral para a síntese de sulfinatos de sódio

Procedimento geral para a síntese de sulfinatos de sódio 2c – g e j:

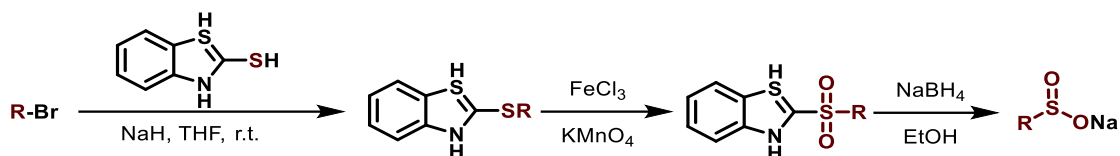


Sulfito de sódio (2,0 equiv.), bicarbonato de sódio (2,0 equiv.) e o correspondente cloreto de aril sulfônico (1,0 equiv.) foram dissolvidos em água destilada (8 mL). A mistura reacional foi agitada a 80 °C por 4 h. Após esfriar até a temperatura ambiente, a fase aquosa foi removida sob pressão reduzida. Então, o sólido branco obtido foi lavado com etanol (100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro e removidas sob pressão reduzida para dar os sulfinatos de sódio desejados como pó cristalino branco.

²¹⁶ Molander, G.A.; Brown, A.R. Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions of potassium vinyltrifluoroborate with aryl and heteroaryl electrophiles. *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (26), 9681-9686

Os dados analíticos dos sulfinatos de sódio estão de acordo com os dados reportados.²¹⁷

Procedimento geral para a síntese de sulfinatos de sódio 2i e 2k:



A um frasco de Schlenk seco, contendo uma solução de 2-mercaptobenzotiazol (1,0 equiv.) em DMF, foi adicionado NaH (60% em óleo mineral, 1,3 equiv.) a 0 °C. A mistura foi agitada nessa temperatura por 30 minutos e tratada com o brometo de alquila correspondente (1,1 equiv.). A mistura reacional foi então agitada à temperatura ambiente durante a noite, amortecida com água e extraída com AcOEt (3 × 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas sob vácuo, fornecendo o 2-(alquiltiol)benzo[b]tiazol.

Em seguida, sem purificação prévia, este intermediário foi solubilizado em 10 mL de acetonitrila e tratado com KMnO₄ (0,6 mmol) e FeCl₃ (0,06 mmol). A mistura escura foi agitada vigorosamente por 90 minutos à temperatura ambiente em recipiente fechado. Após esse período, adicionaram-se 10 mL de água ao resíduo reacional, seguido de extração com acetato de etila (3 × 10 mL). A fase orgânica foi lavada com H₂O (3 × 10 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada, obtendo-se o correspondente (alquil-sulfonyl)benzo[b]tiazol.

Finalmente, o material foi dissolvido em 2 mL de etanol à temperatura ambiente, e a esta solução adicionou-se NaBH₄ (0,4 mmol), permitindo a agitação por 2 horas. Após esse período, a solução foi concentrada e tratada com hexano, revelando o respectivo sulfinato de sódio alquil como um sólido branco, que foi filtrado,

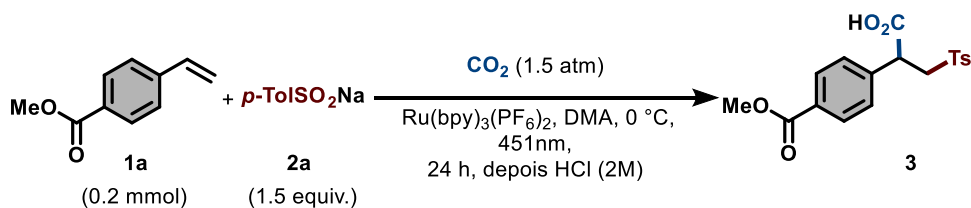
²¹⁷ Yan, Q.; Cui, W.; Song, X.; et al. Sulfonylation of Aryl Halides by Visible Light/Copper Catalysis. *Org. Lett.* **2021**, 23 (9), 3663–3668.

lavado com hexano adicional e seco sob vácuo elevado. O produto foi obtido em rendimento praticamente quantitativo, em concordância com o descrito na literatura.²¹⁸

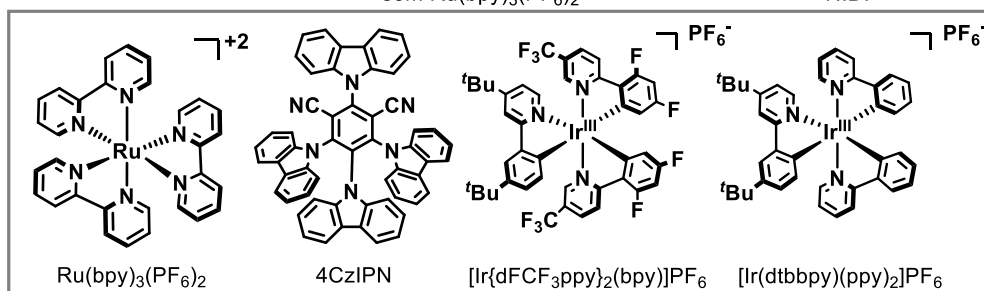
12.3.3 - Processo Detalhado de Otimização da Reação

²¹⁸ Day, J.J.; Neill, D.L.; Xu, S.; Xian, M. Benzothiazole Sulfinic Acid Transfer Reagent under Oxidation-Free Conditions. *Org. Lett.* **2017**, *19* (14), 3819-3822.

TABELA S12.1. Otimização das condições de reação para a difuncionalização dos estirenos

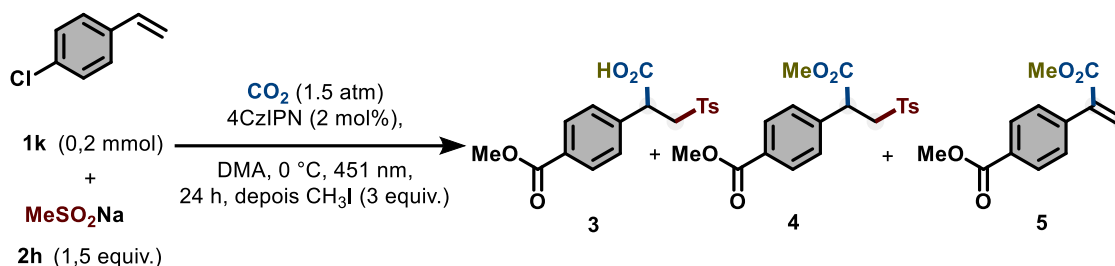


Entrada	Varição das condições indicadas	Rendimentos (%) ^a
1	sem nenhuma alteração	75
2	10 °C	57
3	25 °C	22
4	LiCl como aditivo	traços
5	4CzIPN em lugar de Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	30
6	[Ir{dFCF ₃ ppy} ₂ (bpy)]PF ₆ em lugar de Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	64
7	[Ir(dtbbpy)(ppy) ₂]PF ₆ em lugar de Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	26
8	DMC em lugar de DMA	38
9	DMF em lugar de DMA	72
10	MeCN em lugar de DMA	14
11	0,5 M e 0,1 M	50, 63
12	0,5 e 2,5 equiv. de <i>p</i> TolSO ₂ Na	54, 58
13	2 mol % de Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	91 (87% ^b , 79% ^c)
14	Sem luz	N.D.
15	sem Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	N.D.



N.D. = não detectado, 4CzIPN = 2,4,5,6-tetrakis(carbazol-9-yl)-1,3-dicyanobenzeno. ^[a] Rendimentos determinados por 1H NMR usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão interno e rendimentos dos produtos isolados entre parênteses. ^[b] Rendimentos isolados usando o protocolo básico de extração-acidificação. ^[c] Rendimentos isolados usando o protocolo de esterificação.

TABELA S 12.2 Otimização das condições de reação para a síntese de acrilatos α -substituídos usando o estireno **1k**.



Entrada	Variação das condições indicadas	3 (%) ^[a]	4 (%) ^[a]	5 (%) ^[a]
1	Sem alteração	N.D	62 ^[b]	-
2	K ₂ CO ₃ (3 equiv.), depois CH ₃ I (5 equiv.)	N.D	37	10
3	K ₂ CO ₃ (3 equiv.) e CH ₃ I (5 equiv.) depois da rxn fotocatalítica	N.D	41	traços
4	DBU (3 equiv.), depois CH ₃ I (5 equiv.)	N.D	19	25
5	DBU (3 equiv.) e CH ₃ I (5 equiv.) depois da rxn fotocatalítica	N.D	traços	60

N.D. = não detectado, 4CzIPN = 2,4,5,6-tetrakis(carbazol-9-yl)-1,3-dicyanobenzene. Rxn = reação. ^[a] Rendimentos determinados por RMN de ¹H usando 1,3,5-trimetoxibenzene como padrão interno. ^[b] Rendimento isolado.

12.3.4 - Procedimentos Gerais para a Síntese de Ácidos Carboxílicos β-funcionalizados

Protocolo de esterificação: Protocolo para isolamento dos produtos como ésteres. Em um tubo Schlenk (10 mL) pré-aquecido, equipado com uma barra de agitação, foram adicionados o estireno **1a-z** (0,2 mmol), o sulfinato de sódio **2a-o** (1,5 equivalentes) e o fotocatalisador (2 mol%). Em seguida, o tubo Schlenk foi conectado a uma linha Schlenk, e a atmosfera foi trocada através de três ciclos de evacuação seguidos de preenchimento com CO₂. Em seguida, mantendo o fluxo de CO₂ aberto, adicionou-se DMA (1 mL), o Schlenck foi fechado novamente e a pressão interna do sistema ajustada para 1,5 atm (0,613 mmol). O tubo foi devidamente lacrado e a mistura foi colocada no reator a uma temperatura pré-estabelecida de 0 °C e irradiada sob agitação por 24 horas (antes de iniciar a irradiação, a reação foi deixada agitando por cerca de 5 minutos para permitir a estabilização da temperatura). Após esse período, o sistema foi transferido do reator para a linha Schlenk, e a atmosfera mudou para N₂ (novamente *via* protocolo cuidadoso de evacuação e preenchimento). Mantendo o fluxo de N₂, a mistura foi tratada com CH₃I ou BnBr e mantida sob agitação a 10 °C por 12 horas. Ao final deste período, o sistema foi aberto e diluído com cerca de 2-3 mL de água destilada e extraído com AcOEt pelo menos 3 vezes. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura (3X), secas sobre Na₂SO₄

anidro, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (Hexano:AcOEt, 90-80:10-20) para fornecer o produto desejado puro.

Protocolo de extração ácido-base de 4: Após a conclusão, a reação foi cuidadosamente neutralizada com 3 mL de NaHCO₃(aq) saturado e a mistura foi extraída com AcOEt (3 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas novamente com solução saturada de NaHCO₃. As camadas aquosas combinadas foram ajustadas ao pH 4 com solução de HCl 10%. Em seguida, a mistura foi extraída com AcOEt e seca sobre Na₂SO₄ anidra e concentrada sob pressão reduzida.

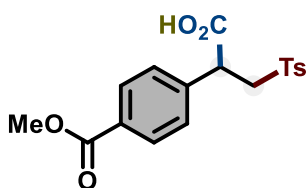
12.3.5 - Procedimentos Gerais para a Síntese de Acrilatos α -Substituídos

Condição A: Um tubo Schlenk pré-aquecido (10 mL) equipado com uma barra de agitação foi adicionado o estireno correspondente (0,2 mmol), o sulfinato de sódio (1,5 equiv), K₂CO₃ (3,0 equiv) e Ru(bpy)₃(PF₆)₂ (1 mol%). Em seguida, o balão foi conectado a uma linha Schlenk, e a atmosfera foi trocada através de três ciclos de evacuação seguidos de reenchimento com CO₂. Em seguida, mantendo o fluxo de CO₂ aberto, adicionou-se DMA (1 mL), o Schlenk foi fechado novamente e a pressão interna do sistema ajustada para 1,5 atm (0,613 mmol). O tubo foi devidamente lacrado e a mistura foi colocada no reator a uma temperatura pré-estabelecida de 0 °C e irradiada sob agitação por 24 horas (antes de iniciar a irradiação, a reação foi deixada agitando por cerca de 5 minutos para permitir a estabilização da temperatura). Após este período, o sistema foi transferido do reator para a linha Schlenk, e a atmosfera foi mudada para N₂ (novamente via evacuação e reabastecimento com N₂). Mantendo o fluxo de N₂, a mistura foi tratada com CH₃I e mantida sob agitação à temperatura ambiente por 12 horas. Ao final deste período, o sistema foi aberto e diluído com cerca de 2-3 mL de água destilada e extraído com AcOEt pelo menos 3 vezes. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄ anidra, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (Hexanos:AcOEt, 90-80:10-20) para obter o produto desejado puro.

Condição B: Um tubo Schlenk pré-aquecido (10 mL) contendo uma barra de agitação foi adicionado o estireno (0,2 mmol), o sulfinato de sódio (1,5 equiv) e 4CzIPN (2 mol%). Em seguida, o balão foi conectado a uma linha Schlenk, e a atmosfera foi trocada através de três ciclos de evacuação seguidos de preenchimento com CO₂. Em seguida, mantendo o fluxo de CO₂ aberto, adicionou-se DMA (1 mL), o Schlenck foi fechado novamente e a pressão interna do sistema ajustada para 1,5 atm (0,613 mmol). O tubo foi devidamente lacrado e a mistura foi colocada no reator a uma temperatura pré-estabelecida de 0 °C e irradiada sob agitação por 24 horas (antes de iniciar a irradiação, a reação foi deixada agitando por cerca de 5 minutos para permitir a estabilização da temperatura). Após este período, o sistema foi transferido do reator para a linha Schlenk, e a atmosfera foi mudada para N₂ (novamente via evacuação e reabastecimento com N₂). Mantendo o fluxo de N₂, a mistura foi tratada com CH₃I e DBU, e mantida sob agitação à temperatura ambiente por 12 horas. Ao final deste período, o sistema foi aberto e diluído com cerca de 2-3 mL de água destilada e extraído com AcOEt pelo menos 3 vezes. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄ anidra, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (Hexanos:AcOEt, 90-80:10-20) para obter o produto desejado puro.

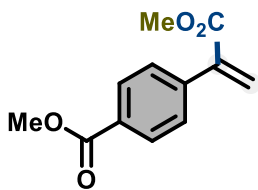
12.3.6 - Dados de Caracterização dos Compostos Sintetizados

2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-3-tosylpropanoic acid (**3**)



Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **3** foi obtido como sólido branco (63 mg, 87%). **RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD)** δ 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* = 9,0 Hz, 4H), 4,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H). **RMN de ¹³C (126 MHz, CD₃OD)** δ 171,9; 166,3; 142,5; 139,4; 134,4; 129,8; 129,3; 128,9; 128,2; 57,1; 52,7; 46,3. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para [C₁₇H₁₆O₆S] [M+H⁺]: 363,0897; encontrado: 363,0898.

Metil 4-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)benzoato (**5**)



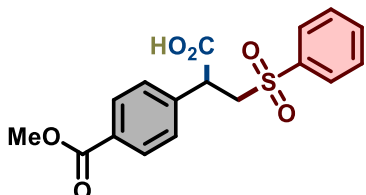
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **5** foi obtido como óleo incolor (36 mg, 88%).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 166,9; 141,2; 140,6; 129,8; 129,5; 128,5; 52,42.

HRMS (EI): m/z calculado para $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4]$ $[\text{M}^+]$: 220,0736; encontrado: 220,07301.

Ácido 2-(4-(metoxicarbonil)fenil)-3-(fenilsulfonil)propanoico (**6**)



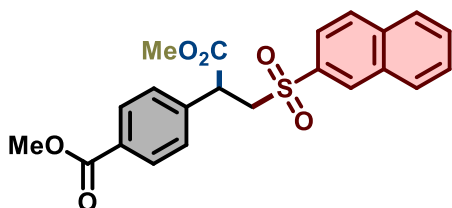
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **6** foi obtido como sólido branco (49 mg, 71%).

RMN de ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 7,82 (d, $J = 7,8$ Hz, 4H), 7,69 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 4,10 (dd, $J = 14,3, 7,3$ Hz, 1H), 3,97

(t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,90–3,85 (m, 1H), 3,83 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 171,9; 166,3; 142,5; 139,4; 134,4; 129,8; 129,3; 128,9; 128,2; 57,1; 52,7; 46,3. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{S}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 348,0668; encontrado: 348,067.

Metil 4-(1-metoxi-3-((naftalen-2-il)sulfonil)-1-oxopropan-2-il)benzoato (**7**)



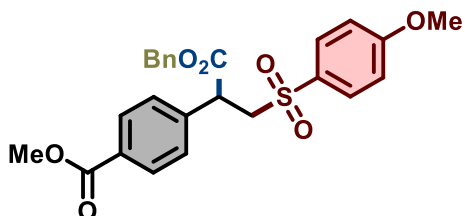
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **7** foi obtido como sólido branco (69 mg, 83%).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,39 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,95 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,84 (dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,67 (dt, $J = 14,9, 7,0$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,32 (dd, $J = 8,9, 4,5$ Hz, 1H), 4,21 (dd, $J = 14,2, 8,9$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,56–3,50 (m, 4H).

RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 171,1; 166,3; 140,7; 135,6; 135,4; 132,0; 130,4; 130,3; 130,1; 129,8; 129,6; 129,5; 128,1; 127,9;

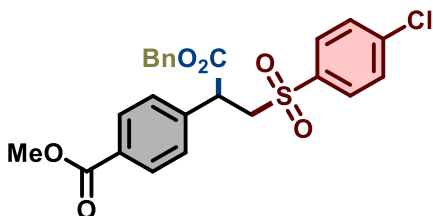
58,44; 53,2; 52,3; 45,9. **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₂₂H₂₁O₆S] [M+H⁺]: 413,1053; encontrado: 413,1059.

Metil 4-(1-(benziloxi)-3-((4-metoxifenil)sulfonil)-1-oxopropan-2-il)benzoato (8)



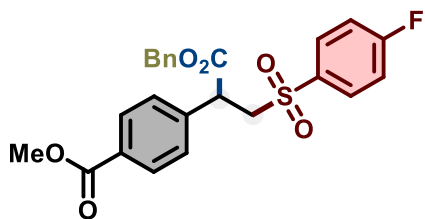
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **8** foi obtido como sólido branco (68 mg, 73%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,24–7,21 (m, 3H), 7,20–7,16 (m, 2H), 7,13–7,10 (m, 2H), 6,88–6,84 (m, 2H), 4,95 (q, *J* = 12,3 Hz, 2H), 4,18 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 14,2, 9,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,32 (dd, *J* = 14,2, 4,2 Hz, 1H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170,5; 166,5; 164,1; 140,9; 135,1; 130,5; 130,4; 130,2; 130,1; 128,7; 128,5; 128,1; 127,9; 114,7; 114,6; 67,7; 58,7; 55,8; 52,4; 46,2. **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₂₅H₂₅O₇S] [M+H⁺]: 469,1316; encontrado: 469,1321.

Metil 4-(1-(benziloxi)-3-((4-clorofenil)sulfonil)-1-oxopropan-2-il)benzoato (9)



Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **9** foi obtido como sólido branco (48 mg, 51%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,81–7,75 (m, 2H), 7,50–7,43 (m, 2H), 7,37–7,31 (m, 3H), 7,27 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,21 (dd, *J* = 5,3, 4,2 Hz, 2H), 5,05 (q, *J* = 12,3 Hz, 2H), 4,34–4,26 (m, 1H), 4,16 (dd, *J* = 14,2, 9,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,44 (dd, *J* = 14,2, 4,3 Hz, 1H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170,3; 166,4; 140,9; 140,5; 137,3; 134,9; 130,4; 130,2; 129,7; 128,6; 128,5; 128,1; 127,9; 67,8; 58,4; 52,3; 45,9. **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₂₄H₂₂ClO₆S] [M+H⁺]: 473,0820; encontrado: 473,0824.

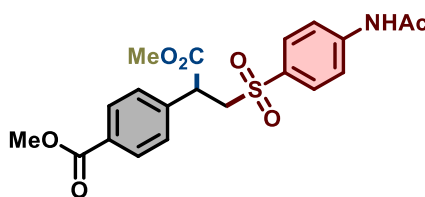
Metil 4-(1-(benziloxi)-3-((4-fluorofenil)sulfonil)-1-oxopropan-2-il)benzoato (10)



The Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **10** foi obtido como sólido branco (57 mg, 62%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,98–7,94 (m, 2H), 7,90–7,84 (m, 2H), 7,36–7,32 (m, 3H), 7,28 (t, $J = 4,2$ Hz, 3H), 7,22–7,17 (m, 3H), 5,05 (q, $J = 12,3$ Hz, 2H), 4,31 (dd, $J = 9,2, 4,2$ Hz, 1H), 4,21–4,14 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,44 (dd, $J = 14,2, 4,2$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 170,4; 167,3; 165,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 172,4$ Hz); 140,7; 135,0; 131,2; 131,1; 130,4; 130,2; 128,7; 128,6; 128,5; 128,2; 127,9; 117,0; 116,9; 116,6; 67,8; 58,6; 52,4; 46,0. **^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3)** δ –102,56.

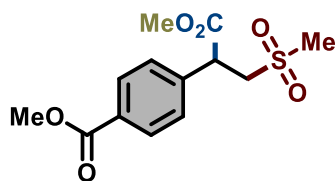
HRMS (ESI): m/z calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FO}_6\text{S}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 457,1116; encontrado: 457,1117.

Metil 4-(3-((4-acetamidofenil)sulfonyl)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)benzoato (**11**)



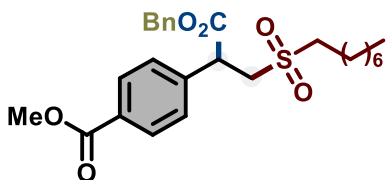
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **11** foi obtido como sólido branco (26 mg, 75%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,93–7,81 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,24–7,16 (m, 2H), 4,05 (dd, $J = 13,9, 9,4$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,33–3,24 (m, 1H), 3,05–2,97 (m, 1H), 2,13 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 171,06; 169,21; 166,53; 142,71; 140,75; 130,35; 130,11; 130,06; 129,44; 128,43; 127,84; 58,49; 52,33; 52,21; 45,82; 24,70. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{S}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 420,1111; encontrado: 420,1107.

Metil 4-(1-metoxi-3-(metilsulfonyl)-1-oxopropan-2-il)benzoato (**12**)



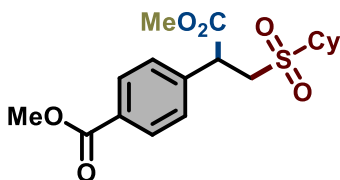
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **12** foi obtido como sólido branco (38 mg, 63%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,32 (dd, $J = 8,7, 5,1$ Hz, 1H), 4,01 (dd, $J = 14,4, 8,7$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,33 (dd, $J = 14,4, 5,1$ Hz, 1H), 2,79 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 171,5; 166,4; 140,9; 130,6; 130,4; 128,1; 57,4; 53,2; 52,4; 45,8; 42,2. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{S}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 301,0740; encontrado: 301,0742.

Metil 4-(1-(benziloxi)-3-(octilsulfonyl)-1-oxopropan-2-il)benzoato (13)



Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **13** foi obtido como sólido branco (88 mg, 93%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,95–7,93 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,32–7,27 (m, 2H), 7,25–7,21 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,13 (ddd, $J = 4,2, 3,0, 2,3$ Hz, 2H), 5,07 (dd, $J = 27,3, 12,3$ Hz, 2H), 4,32 (dd, $J = 8,7, 4,9$ Hz, 1H), 3,90 (dd, $J = 14,3, 8,7$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,19 (dd, $J = 14,3, 4,9$ Hz, 1H), 2,78–2,66 (m, 2H), 1,80–1,61 (m, 2H), 1,25–1,11 (m, 10H), 0,86–0,73 (m, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 170,9; 166,5; 141,0; 135,1; 130,6; 130,3; 129,2; 128,6; 128,6; 128,2; 128,1; 67,9; 55,2; 54,4; 52,4; 45,6; 31,8; 29,0; 29,0; 28,4; 22,7; 21,9; 14,2. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{S}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 475,2149; encontrado: 475,2154.

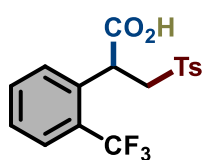
Metil 4-(1-(benziloxi)-3-(cicloexilsulfonyl)-1-oxopropan-2-il)benzoato (14)



Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **14** foi obtido como sólido branco (65 mg, 86%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,34 (dd, $J = 9,0, 4,4$ Hz, 1H), 3,98–3,93 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,19 (dd, $J = 13,8, 4,4$ Hz, 1H), 2,75–2,64 (m, 1H), 2,19–2,07 (m, 2H), 1,91 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 1,70 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 1,50 (ddd, $J = 12,4, 8,1, 4,7$ Hz, 2H), 1,27–1,13 (m, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 171,7; 166,5; 141,4; 130,5; 130,2; 128,1; 62,2; 53,2; 52,4; 52,1; 44,6; 25,1; 24,9.

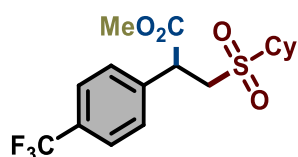
HRMS (ESI): m/z calculado para [C₁₈H₂₅O₆S] [M+H⁺]: 369,1366; encontrado: 369,1371.

Ácido 3-tosil-2-(2-(trifluorometil)fenil)propanóico (15)



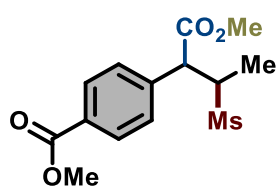
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **15** foi obtido como sólido branco (39 mg, 62%). **RMN de ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO)** δ 7,72 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 7,50–7,43 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,20 (dd, *J* = 9,0, 3,7 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 14,2, 9,0 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J* = 14,2, 3,7 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H). **RMN de ¹³C (126 MHz, (CD₃)₂SO)** δ 171,1; 144,4; 135,6; 134,8; 132,7; 129,6; 129,2; 128,1; 127,7; 125,8 (d, *J*_{C-F} = 5,6 Hz); 57,2; 40,9; 20,9. **¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃)** δ -57,43. **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₁₇H₁₆F₃O₄S] [M+H⁺]: 373,0716; encontrado: 373,0714.

Metil 3-(cicloexilsulfonil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)propanoato (16)



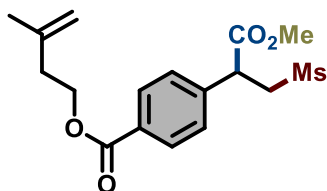
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **16** foi obtido como sólido branco (61 mg, 81%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,35 (dd, *J* = 8,9, 4,6 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 13,8, 8,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,18 (dd, *J* = 13,8, 4,6 Hz, 1H), 2,75–2,64 (m, 1H), 2,13 (dd, *J* = 20,8, 8,4 Hz, 2H), 1,90 (ddd, *J* = 6,7, 5,7, 3,2 Hz, 2H), 1,73–1,65 (m, 1H), 1,50 (ddd, *J* = 12,3, 6,3, 3,8 Hz, 2H), 1,26–1,12 (m, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 171,6; 140,5; 130,6 (q, *J*_{C-F} = 32,8 Hz); 128,4; 126,2 (d, *J*_{C-F} = 3,5 Hz); 123,8 (d, *J*_{C-F} = 272,4 Hz); 62,3; 53,2; 52,0; 44,5; 25,1; 24,9. **¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃)** δ -65,74. **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₁₇H₂₂F₃O₄S] [M+H⁺]: 379,1185; encontrado: 379,1189.

Metil 4-(1-metoxi-3-(metilsulfonil)-1-oxobutan-2-il)benzoato (17)



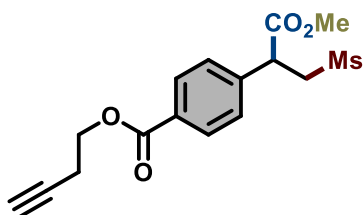
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **17** foi obtido como sólido marrom (39 mg, 62%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,11–7,99 (m, 2H), 7,60–7,47 (m, 2H), 4,18 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,63 (dd, $J = 9,2, 7,0$ Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 171,18; 166,48; 140,28; 130,52; 129,27; 62,74; 52,95; 52,65; 52,48; 41,44; 11,76. **HRMS (APCI):** m/z calculado para $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{S}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 315,0897; encontrado: 315,0892.

3-metilbuto-3-en-1-il 4-(1-metoxi-3-(metilsulfonil)-1-oxopropan-2-il)benzoato (18)



Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **18** foi obtido como sólido branco (50 mg, 78%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,09–8,00 (m, 2H), 7,44–7,36 (m, 2H), 4,92–4,76 (m, 2H), 4,45 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,35 (dd, $J = 8,7, 5,1$ Hz, 1H), 4,04 (ddd, $J = 14,4, 8,7, 0,5$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,36 (dd, $J = 14,4, 5,1$ Hz, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,49 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,82 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 171,6; 165,9; 141,7; 140,9; 130,7; 128,1; 112,6; 63,5; 57,5; 53,3; 45,9; 42,4; 36,9; 22,6. **HRMS (APCI):** m/z calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{S}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 355,1210; encontrado: 355,1210.

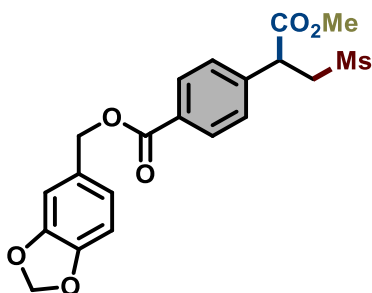
But-3-in-1-il 4-(1-metoxi-3-(metilsulfonil)-1-oxopropan-2-il)benzoato (19)



The Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **19** foi obtido como sólido branco (48 mg, 67%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,43 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,35 (dd, $J = 8,7, 5,1$ Hz, 1H), 4,08–3,96 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,35 (dd, $J = 14,4, 5,1$ Hz, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,67 (td, $J = 6,7, 2,7$ Hz, 2H), 2,04 (dd, $J = 4,8, 2,2$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 171,4; 165,6; 141,0; 130,7; 130,2; 128,0; 79,9; 70,1; 62,8; 57,3; 53,2; 45,8; 42,3; 19,1. **HRMS (APCI):** m/z calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{S}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 339,0897; encontrado: 339,0898.

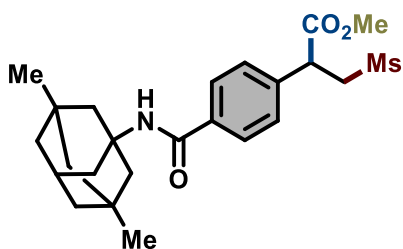
**Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil
il)benzoato (20)**

**4-(1-metoxi-3-(metilsulfonyl)-1-oxopropan-2-
il)benzoato (20)**



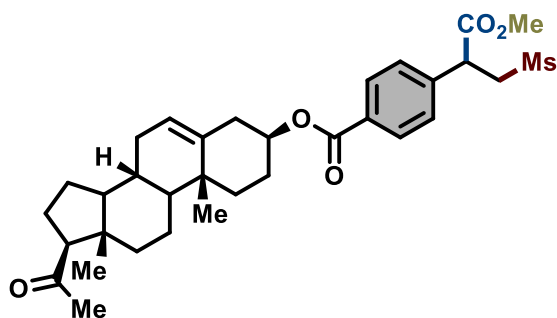
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **20** foi obtido como sólido amarelo (49 mg, 58%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,88–6,80 (m, 2H), 6,77–6,67 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,26 (dd, $J = 8,6, 5,2$ Hz, 1H), 3,94 (dd, $J = 14,5, 8,6$ Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,26 (dd, $J = 14,5, 5,2$ Hz, 1H), 2,73 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 171,5; 165,7; 147,9; 141,0; 130,7; 130,4; 129,6; 128,1; 122,5; 109,2; 108,4; 101,3; 67,0; 57,4; 53,6; 45,9; 42,3. **HRMS (APCI):** m/z calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{SNH}_4]$ $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$: 438,1217; encontrado: 438,122.

**Metil2-(4-((3,5-dimetiladamantan-1-il)carbamoil)fenil)-3-(metilsulfonyl)
propanoato (21)**



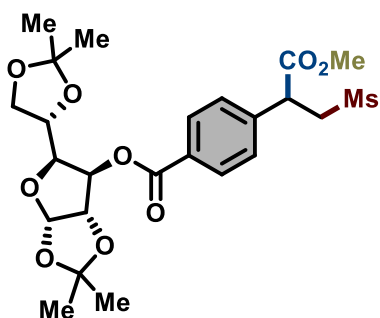
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **21** foi obtido como sólido branco (64 mg, 84%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,27 (dd, $J = 8,4, 5,4$ Hz, 1H), 4,03–3,91 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,32 (dd, $J = 14,5, 5,4$ Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 1,92 (d, $J = 2,7$ Hz, 2H), 1,73 (d, $J = 4,2$ Hz, 4H), 1,38 (s, 2H), 1,31 (s, 2H), 1,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 0,85 (s, 6H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 171,6; 165,9; 138,9; 136,2; 128,1; 127,8; 57,4; 54,1; 53,1; 50,6; 47,6; 45,7; 42,7; 42,3; 40,2; 32,5; 30,2; 30,1. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NO}_5\text{S}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 448,2152; encontrado: 448,2153.

**15-acetil-10,14-dimetil-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecaidro-1H-
ciclopentafenantren-3-il 4-(1-metoxi-3-(metilsulfonyl)-1-oxopropan-2-il)benzoato
(22)**



Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **22** foi obtido como sólido rosado (31 mg, 49%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,41 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,89–4,79 (m, 1H), 4,33 (dd, $J = 8,6, 5,2$ Hz, 1H), 4,01 (dd, $J = 14,4, 8,6$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,34 (dd, $J = 14,4, 5,2$ Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,54 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 2,16 (s, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,97 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 1,92 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 1,79–1,71 (m, 1H), 1,71–1,60 (m, 4H), 1,51 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H), 1,47 (d, $J = 9,9$ Hz, 2H), 1,27–1,14 (m, 4H), 1,06 (s, 3H), 0,63 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 209,7; 171,5; 165,3; 140,7; 139,5; 131,1; 130,6; 127,9; 122,7; 74,8; 63,7; 57,4; 56,9; 53,2; 49,9; 45,8; 44,1; 42,3; 38,8; 38,2; 37,0; 36,7; 31,9; 31,6; 29,8; 27,9; 24,5; 22,9; 21,1; 19,4; 13,34. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{O}_7\text{SNH}_4]$ $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$: 602,3146; encontrado: 602,3137.

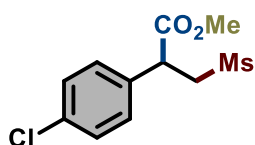
(3aS,5S,6S,6aS)-5-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetraidrofur[2,3-d][1,3]dioxol-6-il 4-(1-metoxi-3-(metilsulfonyl)-1-oxopropan-2-il)benzoato (23)



Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **23** foi obtido como sólido amarelo (42 mg, 66%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,03–7,90 (m, 2H), 7,37–7,29 (m, 2H), 5,87 (dd, $J = 3,7, 1,1$ Hz, 1H), 5,49–5,33 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,31–4,26 (m, 2H), 4,25 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J = 7,1, 2,8$ Hz, 1H), 3,96 (dd, $J = 14,4, 8,6$ Hz, 1H), 3,66 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 3,27 (dd, $J = 14,4, 5,1$ Hz, 1H), 2,77 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,20 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 171,4; 165,8; 164,6; 142,1; 141,6; 131,1; 130,8; 129,1; 128,8; 128,4; 128,3; 112,6; 112,6; 109,6; 105,2; 105,1; 83,4; 83,2; 79,9; 79,7; 72,6; 71,9; 68,4; 67,4; 64,2; 57,3; 57,2; 53,3; 45,8; 42,4; 31,0; 27,0; 26,8; 26,7; 25,3.

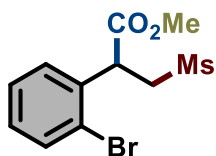
HRMS (ESI): m/z calculado para [C₂₀H₂₁O₈S] [M+H⁺]: 529,1738; encontrado: 529,1736.

Metil 2-(4-clorofenil)-3-(metilsulfonil)propanoato (24)



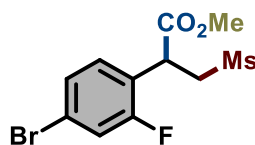
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **24** foi obtido como sólido amarelo (33 mg, 62%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,27 (dd, *J* = 8,6, 5,2 Hz, 1H), 4,00 (dd, *J* = 14,4, 8,7 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,33 (dd, *J* = 14,4, 5,2 Hz, 1H), 2,82 (s, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 171,8; 134,7; 134,5; 129,7; 129,3; 57,6; 53,2; 45,3; 42,4. **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₁₁H₁₄ClO₄S] [M+H⁺]: 277,0296; encontrado: 277,0296.

Metil 2-(2-bromofenil)-3-(metilsulfonil)propanoato (25)



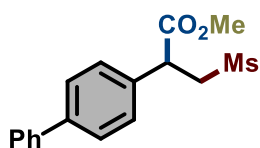
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **25** foi obtido como óleo amarelo (34 mg, 55%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,69–7,56 (m, 1H), 7,33 (dd, *J* = 3,9, 2,3 Hz, 2H), 7,22 (ddd, *J* = 8,0, 6,2, 2,9 Hz, 1H), 4,79–4,66 (m, 1H), 4,07–3,96 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,39 (dd, *J* = 14,7, 4,8 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 171,4; 135,6; 133,8; 129,9; 129,7; 128,3; 123,9; 56,6; 53,2; 45,9; 42,0. **HRMS (APCI):** m/z calculado para [C₁₁H₁₄BrO₄S] [M+H⁺]: 320,9791; encontrado: 320,9796.

Metil 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-3-(metilsulfonil)propanoato (26)



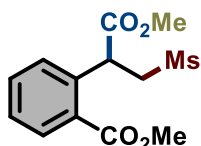
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **26** foi obtido como óleo amarelo (35 mg, 50%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,37–7,25 (m, 2H), 7,20 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,46 (dd, *J* = 7,5, 6,0 Hz, 1H), 4,03 (dd, *J* = 14,6, 7,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,33 (dd, *J* = 14,6, 5,9 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170,8; 160,1 (d, *J*_{C–F} = 252,3 Hz); 131,2 (d, *J*_{C–F} = 3,9 Hz); 128,4 (d, *J*_{C–F} = 3,2 Hz); 122,8 (d, *J*_{C–F} = 14,3 Hz); 119,9 (d, *J*_{C–F} = 24,8 Hz); 56,2; 53,4; 42,2; 39,9. **¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃)** δ –113,78. **HRMS (EI):** m/z calculado para [C₁₁H₁₂BrFO₄S] [M⁺]: 337,9624; encontrado: 337,9608.

Metil 2-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(metilsulfonil)propanoato (27)



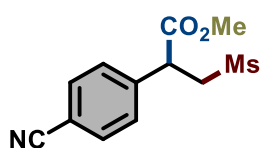
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **27** foi obtido como sólido amarelo (35 mg, 53%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,62–7,55 (m, 4H), 7,47–7,42 (m, 2H), 7,41–7,36 (m, 3H), 4,32 (dd, *J* = 8,7, 5,2 Hz, 1H), 4,04 (ddd, *J* = 14,5, 8,7, 0,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,40 (dd, *J* = 14,5, 5,2 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 172,1; 141,5; 140,1; 134,9; 128,9; 128,3; 128,1; 127,8; 127,1; 57,8; 53,1; 45,7; 42,23. **HRMS (EI):** *m/z* calculado para [C₁₇H₁₈O₄S] [M⁺]: 318,0926; encontrado: 318,0918.

Metil 2-(1-metoxi-3-(metilsulfonil)-1-oxopropan-2-il)benzoato (28)



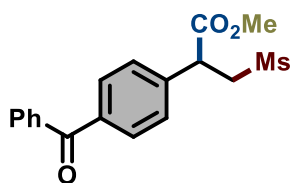
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **28** foi obtido como óleo incolor (49 mg, 82%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,04 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,55 (td, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,50–7,35 (m, 2H), 4,96 (dd, *J* = 7,1, 5,1 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J* = 14,9, 7,7 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,43 (dd, *J* = 14,8, 4,9 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 171,8; 167,4; 137,7; 133,1; 131,7; 130,4; 128,6; 128,4; 57,8; 52,8; 52,5; 44,4; 41,9. **HRMS (APCI):** *m/z* calculado para [C₁₃H₁₇O₆S] [M+H⁺]: 301,0740; encontrado: 301,0746.

Metil 2-(4-cianofenil)-3-(metilsulfonil)propanoato (29)



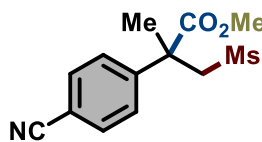
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **29** foi obtido como óleo amarelo (39 mg, 75%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,75–7,62 (m, 2H), 7,49–7,39 (m, 2H), 4,34 (dd, *J* = 8,7, 5,0 Hz, 1H), 4,01 (ddd, *J* = 14,3, 8,8, 0,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,37–3,29 (m, 1H), 2,87 (s, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 171,1; 141,2; 133,1; 128,9; 118,2; 112,7; 57,1; 53,4; 45,6; 42,4. **HRMS (APCI):** *m/z* calculado para [C₁₂H₁₄NO₄S] [M+H⁺]: 268,0638; encontrado: 268,0638.

Metil 2-(4-benzofenil)-3-(metilsulfonil)propanoato (30)



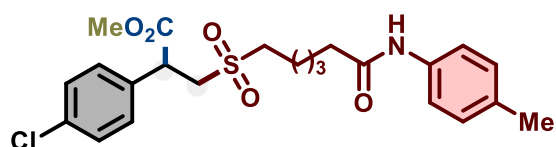
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **30** foi obtido como sólido branco (38 mg, 54%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,82–7,76 (m, 4H), 7,63–7,58 (m, 1H), 7,51–7,46 (m, 2H), 7,45–7,41 (m, 2H), 4,37 (dd, $J = 8,9, 4,9$ Hz, 1H), 4,06 (ddd, $J = 14,4, 8,9, 0,6$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,36 (ddd, $J = 14,4, 4,9, 0,4$ Hz, 1H), 2,85 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 195,9; 171,6; 140,4; 140,4; 137,8; 137,2; 132,9; 131,1; 130,1; 128,5; 127,9; 57,5; 53,3; 45,8; 42,4. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{S}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 347,0948; encontrado: 347,0949.

Metil 2-(4-cianofenil)-2-metil-3-((metilsulfonil)sulfonil)propanoato (31)



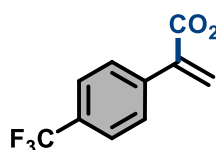
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **31** foi obtido como óleo amarelo (33 mg, 65%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,67 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,50–7,46 (m, 2H), 3,94 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,55 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 173,3; 145,6; 132,8; 126,9; 118,3; 112,2; 62,8; 53,4; 49,2; 44,2; 21,89. **HRMS (EI):** m/z calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}]$ $[\text{M}^+]$: 281,0722; encontrado: 281,07088.

Metil 2-(4-clorofenil)-3-((4-oxo-4-(p-tolilamino)butil)sulfonil)propanoato (32)



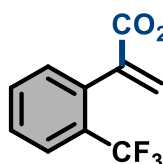
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **32** foi obtido como óleo amarelo (54 mg, 74%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,27–7,23 (m, 2H), 7,18–7,13 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,16 (dd, $J = 8,9, 4,8$ Hz, 1H), 3,85 (dd, $J = 14,2, 8,9$ Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,15 (dd, $J = 14,2, 4,8$ Hz, 1H), 2,83–2,74 (m, 2H), 2,25 (s, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,81–1,69 (m, 2H), 1,67–1,59 (m, 2H), 1,43–1,33 (m, 2H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 171,8; 170,8; 135,4; 134,6; 134,5; 133,9; 129,5; 129,2; 119,9; 55,5; 53,9; 53,1; 44,7; 36,8; 27,8; 24,7; 21,5; 20,8. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClNO}_5\text{S}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 466,1449; encontrado: 466,1453.

Metil 2-(4-(trifluorometil)fenil)acrilato (33)



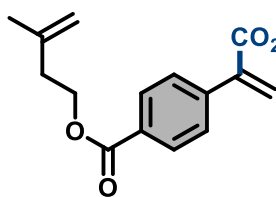
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **33** foi obtido como óleo incolor (26 mg, 57%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,84 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 166,6; 140,3; 128,8; 128,8; 125,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,4$ Hz); 52,55. **^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3)** δ -62,74. **HRMS (EI):** m/z calculado para $[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2]$ $[\text{M}^+]$: 230,0555; encontrado: 230,05497.

Metil 2-(2-(trifluorometil)fenil)acrilato (34)



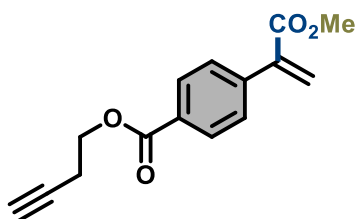
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **34** foi obtido como óleo incolor (28 mg, 58%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,64–7,56 (m, 1H), 7,49–7,44 (m, 2H), 7,40 (dd, $J = 4,8, 3,6$ Hz, 1H), 7,26–7,11 (m, 1H), 6,53 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,68 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 3,67 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 166,4; 139,4; 135,9; 131,5; 129,7; 128,91 (d, $J_{\text{C-F}} = 30,1$ Hz); 128,3; 126,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 4,7$ Hz); 124,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 274,1$ Hz); 52,4. **^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3)** δ -58,66. **HRMS (EI):** m/z calculado para $[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2]$ $[\text{M}^+]$: 230,0555; encontrado: 230,05448.

3-metilbuto-3-en-1-il 4-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)benzoato (35)



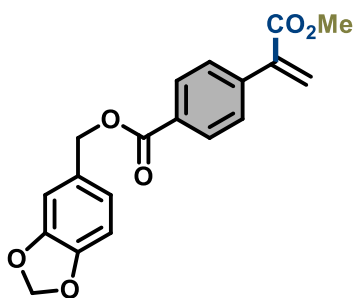
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **35** foi obtido como óleo incolor (30 mg, 59%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,95 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,39 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,90 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 4,75 (dd, $J = 6,9, 6,1$ Hz, 2H), 4,37 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,42 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,74 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 166,8; 166,3; 141,8; 141,2; 140,6; 130,1; 129,5; 128,5; 112,6; 63,3; 52,5; 36,9; 22,6. **HRMS (EI):** m/z calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4]$ $[\text{M}^+]$: 274,1205; encontrado: 274,11975.

But-3-in-1-il 4-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)benzoato (36)



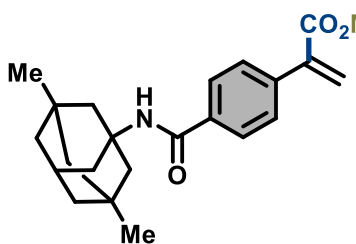
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **36** foi obtido como óleo amarelado (30 mg, 55%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,47 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,98 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,68 (td, *J* = 6,8, 2,7 Hz, 2H), 2,03 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 166,8; 166,1; 141,5; 140,6; 129,6; 128,5; 80,1; 70,2; 62,7; 52,5; 19,2. **HRMS (EI):** m/z calculado para [C₁₅H₁₄O₄] [M⁺]: 258,0892; encontrado: 258,08848.

Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil 4-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)benzoato (37)



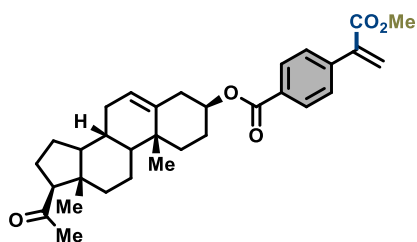
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **37** foi obtido como óleo amarelado (27 mg, 62%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,23–7,96 (m, 2H), 7,61–7,39 (m, 2H), 7,02–6,92 (m, 2H), 6,88–6,79 (m, 1H), 6,48 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,98 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,85 (s, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 166,6; 166,0; 147,8; 141,2; 140,5; 129,7; 129,5; 128,3; 122,2; 109,0; 108,2; 66,7; 52,3; 29,7. **HRMS (EI):** m/z calculado para [C₁₉H₁₆O₆] [M⁺]: 340,0947; encontrado: 340,09414.

Metil 2-(4-((3,5-dimetiladamantan-1-il)carbamoil)fenil)acrilato (38)



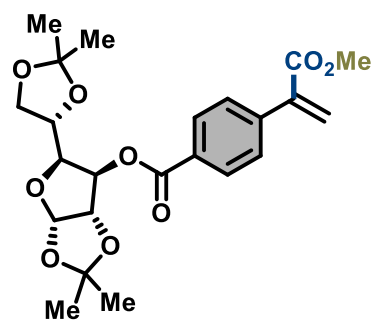
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **38** foi obtido como óleo incolor (49 mg, 78%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,42 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,94 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 1,96 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 1,77 (d, *J* = 4,4 Hz, 4H), 1,41 (s, 2H), 1,34 (s, 2H), 1,26–1,13 (m, 2H), 0,88 (s, 6H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 166,8; 166,2; 140,4; 139,3; 135,5; 128,4; 127,9; 126,5; 53,9; 52,3; 50,6; 47,5; 42,6; 40,1; 32,4; 30,2; 30,1. **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₂₃H₃₀NO₃] [M+H⁺]: 368,2220; encontrado: 368,2221.

15-acetil-10,14-dimetil-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecaidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il 4-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)benzoato (39)



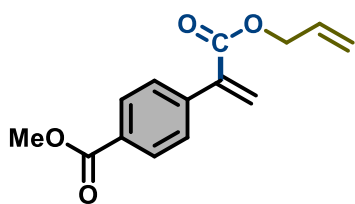
The Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **39** foi obtido como sólido branco (31 mg, 60%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,03 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,46 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,43 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,87 (ddd, $J = 11,8, 7,6, 4,2$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,56 (s, 1H), 2,47 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,26–2,14 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,06–1,85 (m, 4H), 1,77–1,59 (m, 5H), 1,50 (t, $J = 9,9$ Hz, 3H), 1,33–1,13 (m, 4H), 1,07 (s, 3H), 0,65 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 166,6; 165,6; 141,0; 140,6; 139,6; 130,3; 129,3; 128,3; 122,5; 74,5; 63,7; 53,9; 52,4; 49,8; 44,0; 38,8; 38,2; 37,0; 36,7; 31,8; 31,6; 27,8; 24,5; 22,8; 21,1; 19,3; 13,2. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{NH}_4]$ $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$: 522,3214; encontrado: 522,3209.

(3aS,5S,6S,6aS)-5-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetraidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-il 4-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)benzoato (40)



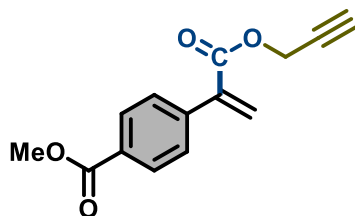
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **40** foi obtido como óleo amarelado (36 mg, 75%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,48 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,98 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,95 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,50 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,63 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,44–4,25 (m, 2H), 4,11 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,27 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 166,5; 164,8; 141,7; 140,3; 129,7; 129,5; 129,1; 128,6; 128,5; 112,4; 109,4; 105,1; 83,3; 79,9; 72,5; 67,2; 52,4; 26,8; 26,7; 26,2; 25,2. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_9]$ $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$: 522,3214; encontrado: 522,3209.

Metil 4-(3-(aliloxi)-3-oxoprop-1-en-2-il)benzoato (41)



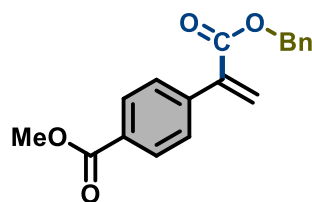
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **41** foi obtido como óleo incolor (25 mg, 45%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,09–8,02 (m, 2H), 7,56–7,47 (m, 2H), 6,51 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,33 (ddd, $J = 13,8, 11,8, 1,4$ Hz, 2H), 4,80–4,72 (m, 2H), 3,95 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 166,7; 165,8; 141,1; 140,5; 134,1; 131,8; 129,7; 129,3; 128,3; 118,5; 65,8; 52,1. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 247,0965; encontrado: 247,0969.

Metil 4-(3-oxo-3-(prop-2-in-1-iloxi)prop-1-en-2-il)benzoato (42)



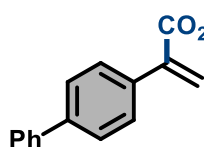
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **42** foi obtido como óleo amarelo (31 mg, 63%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,76 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,44 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 166,7; 165,3; 140,7; 139,8; 129,8; 129,4; 129,3; 128,3; 75,2; 52,7; 52,2. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_4]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 245,0808; encontrado: 245,0811.

Metil 4-(3-(benziloxi)-3-oxoprop-1-en-2-il)benzoato (43)



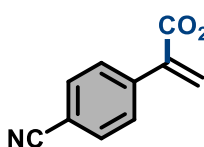
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **43** foi obtido como óleo incolor (38 mg, 62%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 4,5$ Hz, 5H), 6,42 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,85 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 166,8; 165,9; 141,1; 140,4; 135,6; 129,7; 129,4; 128,6; 128,4; 128,3; 128,2; 67,0; 52,2. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_4]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 297,1121; encontrado: 297,1128.

Metil 2-([1,1'-bifenil]-4-il)acrilato (44)



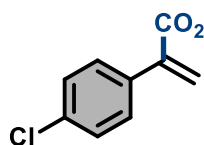
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **44** foi obtido como óleo amarelado (26 mg, 50%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,60 (ddt, *J* = 6,3, 4,0, 1,6 Hz, 4H), 7,52–7,48 (m, 2H), 7,48–7,43 (m, 2H), 7,37 (dt, *J* = 9,4, 4,3 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,96 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 167,4; 141,2; 140,9; 140,7; 135,7; 128,9; 128,8; 127,6; 127,2; 127,0; 52,4. **HRMS (EI):** *m/z* calculado para [C₁₆H₁₄O₂] [M⁺]: 238,0994; encontrado: 238,0988.

Metil 2-(4-cianofenil)acrilato (45)



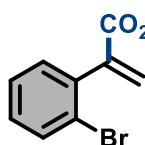
The Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **45** foi obtido como óleo amarelado (26 mg, 50%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,67–7,63 (m, 2H), 7,54–7,51 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,84 (s, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 166,26; 141,31; 139,92; 132,05; 129,43; 129,24; 118,79; 112,02; 52,62. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para [C₁₁H₁₀NO₂] [M+H⁺]: 188,0706; encontrado: 188,0718.

Metil 2-(4-clorofenil)acrilato (46)



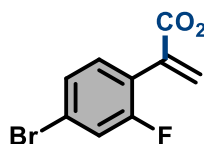
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **46** foi obtido como óleo amarelado (23 mg, 60%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,41–7,28 (m, 4H), 6,39 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,90 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 166,9; 140,2; 135,2; 134,3; 129,8; 128,4; 127,5; 52,46. **HRMS (EI):** *m/z* calculado para [C₁₀H₉ClO₂] [M⁺]: 196,0291; encontrado: 196,02856.

Metil 2-(2-bromofenil)acrilato (47)



Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **47** foi obtido como óleo incolor (21 mg, 43%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,56–7,46 (m, 1H), 7,28–7,23 (m, 1H), 7,20–7,11 (m, 2H), 6,45 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5,69 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 166,3; 141,8; 138,6; 132,5; 130,9; 129,6; 129,2; 127,4; 123,3; 52,4. **HRMS (EI):** m/z calculado para $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrO}_2]$ $[\text{M}^+]$: 239,9786; encontrado: 239,97804.

Metil 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acrilato (48)



Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **48** foi obtido como óleo amarelado (29 mg, 54%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,26–7,17 (m, 2H), 7,08 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 5,90–5,76 (m, 1H), 3,72 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 166,1; 159,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 252,9$ Hz); 135,5; 131,1 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz); 129,9; 127,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,4$ Hz); 119,4; 119,1; 52,4. **^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3)** δ -110,93. **HRMS (EI):** m/z calculado para $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrFO}_2]$ $[\text{M}^+]$: 257,9692; encontrado: 257,96862.

12.3.7 - Aplicação: Marcação com ^{13}C Utilizando $^{13}\text{CO}_2$

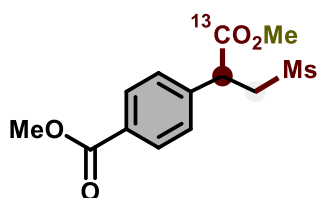
Procedimento geral para a síntese de 49- ^{13}C , 50- ^{13}C e 51- ^{13}C

Em um frasco tipo *snap vial* (10 mL) equipado com barra magnética de agitação foram adicionados o estireno (0,2 mmol), o sulfinato de sódio (1,5 equiv.) e o fotocatalisador $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ (2 mol%). Em seguida, o frasco foi conectado a uma linha de Schlenk, e a atmosfera foi trocada por três ciclos de vácuo seguidos de purga com N_2 . Mantendo o fluxo de CO_2 aberto, adicionou-se DMA (1 mL). A solução foi borbulhada com N_2 por 5 minutos. Posteriormente, $^{13}\text{CO}_2$ (12 mL, 0,491 mmol) foi injetado no sistema reacional por meio de seringa, o frasco foi selado com parafilme e colocado no reator a 0 °C, sob irradiação e agitação por 24 horas (antes do início da irradiação, a mistura foi mantida sob agitação por cerca de 5 minutos para

estabilização da temperatura). Após esse período, o sistema foi retirado do reator e reconectado à linha de Schlenk, realizando-se nova troca de atmosfera para N₂. Sob fluxo contínuo de N₂, a mistura reacional foi tratada com CH₃I e mantida sob agitação a 10 °C por 12 horas. Em seguida, o sistema foi aberto e diluído com 2–3 mL de água destilada, sendo extraído com EtOAc (3 X). As fases orgânicas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas in vacuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (éter de petróleo:EtOAc, 80:20), fornecendo o produto puro desejado.

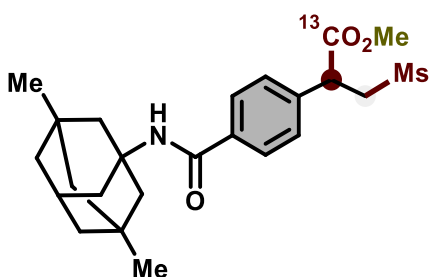
12.3.8 - Dados de Caracterização dos Compostos Marcados Isotópicamente

Metil 4-(1-metoxi-3-(metilsulfonil)-1-oxopropan-2-il)benzoato (49)



Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **49** foi obtido como sólido branco (38 mg, 71%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,32 (dd, *J* = 8,7, 5,1 Hz, 1H), 4,01 (dd, *J* = 14,4, 8,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,33 (dd, *J* = 14,4, 5,1 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 171,5; 166,4; 140,9; 130,6; 130,4; 128,1; 57,4; 53,2; 52,4; 45,8; 42,2. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para [C₁₂¹³CH₁₆O₆S] [M+H⁺]: 302,0774, encontrado: 302,0774.

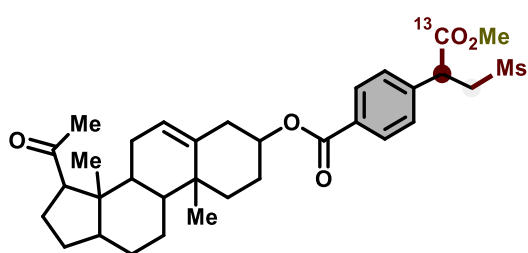
Metil 2-(4-((3,5-dimetiladamantan-1-il)carbamoil)fenil)-3-(metilsulfonil)propanoato (50)



Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **50** foi obtido como sólido branco (43 mg, 52%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,30 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,08–3,89 (m, 1H), 3,70 (d, *J* = 3,9 Hz, 3H), 3,32 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,26–2,12 (m, 1H), 1,94 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 1,86–1,62 (m, 5H), 1,45–1,39 (m, 2H), 1,32 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 1,19 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 2H), 0,87 (s, 6H). **RMN de ¹³C (101 MHz,**

CDCl_3) δ 171,6; 165,9; 138,9; 136,2; 128,1; 127,8; 57,4; 54,1; 53,1; 50,6; 47,6; 45,7; 42,7; 42,3; 40,2; 32,5; 30,2; 30,1. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{23}^{13}\text{CH}_3\text{NO}_5\text{S}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 449,2186, encontrado: 449,2192.

15-acetil-10,14-dimetil-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecaidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il 4-(1-metoxi-3-(metilsulfonil)-1-oxopropan-2-il)benzoato (51)



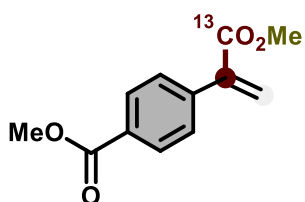
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **51** foi obtido como sólido rosado (31 mg, 44%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,41 (dd, $J = 5,1, 1,9$ Hz, 1H), 4,85 (dt, $J = 7,9, 3,8$ Hz, 1H), 4,33 (td, $J = 8,2, 5,2$ Hz, 1H), 4,08–3,93 (m, 1H), 3,71 (d, $J = 3,9$ Hz, 3H), 3,34 (dt, $J = 14,6, 5,8$ Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,54 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 2,48–2,37 (m, 2H), 2,24–2,16 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,08–1,88 (m, 5H), 1,80–1,43 (m, 10H), 1,21 (ddt, $J = 18,0, 13,4, 6,2$ Hz, 4H), 1,06 (s, 3H), 0,64 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 209,7; 171,5; 165,3; 140,7; 139,5; 131,1; 130,6; 127,9; 122,7; 74,8; 63,7; 57,4; 56,9; 53,2; 49,9; 45,8; 44,1; 42,3; 38,8; 38,2; 37,0; 36,7; 31,9; 31,6; 29,8; 27,9; 24,5; 22,9; 21,1; 19,4; 13,3. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{32}^{13}\text{CH}_{44}\text{O}_7\text{SNH}_4]$ $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$: 603,3180, encontrado: 603,3182.

Procedimento geral para a síntese do composto 52

Em um frasco tipo *snap vial* (10 mL) equipado com barra magnética de agitação foram adicionados o estireno **1a** (0,2 mmol), o sulfinato de sódio **2a** (1,5 equiv.), K_2CO_3 (3,0 equiv.) e o fotocatalisador $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ (1 mol%). Em seguida, o frasco foi conectado a uma linha de Schlenk, e a atmosfera foi trocada por três ciclos de vácuo seguidos de purga com N_2 . Mantendo o fluxo de N_2 aberto, adicionou-se DMA (1 mL). A solução foi borbulhada com N_2 por 5 minutos. Posteriormente, $^{13}\text{CO}_2$ (12 mL) foi injetado no sistema reacional por meio de seringa, o frasco foi selado com parafilme e colocado no reator a 0°C , sob irradiação e agitação por 24 horas (antes do início da irradiação, a mistura foi mantida sob agitação por cerca de 5 minutos para

estabilização da temperatura). Após esse período, o sistema foi retirado do reator e reconectado à linha de Schlenk, realizando-se nova troca de atmosfera para N₂. Sob fluxo contínuo de N₂, a mistura reacional foi tratada com CH₃I e mantida sob agitação à 25 °C por 12 horas. Em seguida, o sistema foi aberto e diluído com 2–3 mL de água destilada, sendo extraído com EtOAc (3X). As fases orgânicas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (éter de petróleo:EtOAc, 95:5), fornecendo o produto puro desejado.

Metil 4-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)benzoato (52)



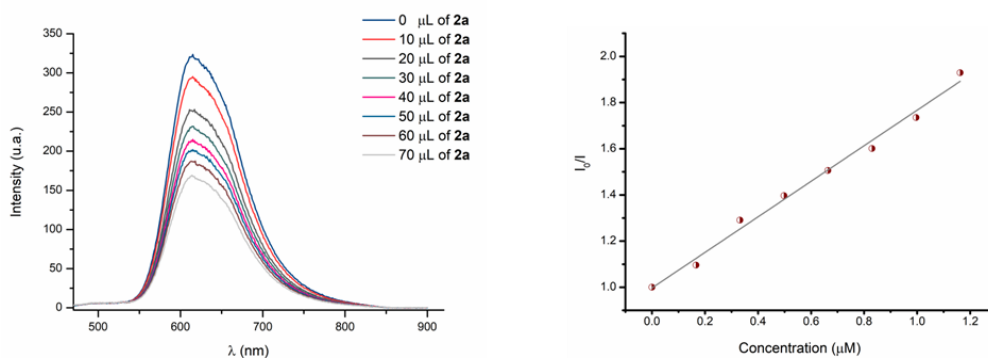
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **52** foi obtido como óleo incolor (36 mg, 65%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,83 (s, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 166,9; 141,2; 140,6; 129,8; 129,5; 128,5; 52,4. **HRMS (EI):** *m/z* calculado para [C₁₁¹³CH₁₂O₄] [M⁺]: 222,0842, encontrado: 222,0844.

12.3.9 - Estudos Mecanísticos

Estudos de supressão de fluorescência

As análises de supressão de luminescência de Stern–Volmer foram realizadas em um espectrofluorímetro RF-5301 PC. As fendas de excitação foram ajustadas para 1,5 nm e as de emissão para 3 nm. As amostras utilizadas nos experimentos de supressão foram preparadas em cubetas de quartzo de 4 mL previamente purgadas com argônio e DMA.

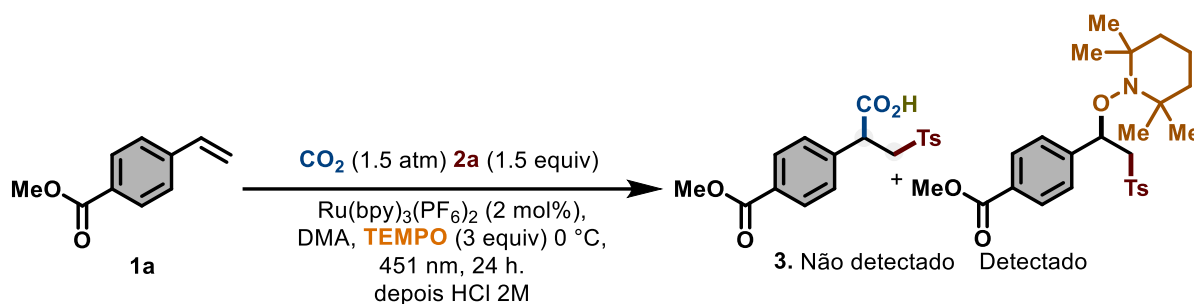
Ru(bpy)₃(PF₆)₂: Uma solução-estoque de Ru(bpy)₃(PF₆)₂ (20 μM) e *p*TolSO₂Na (0,166 μM) em DMA desgaseificada foi preparada. Em seguida, diferentes volumes da solução de *p*TolSO₂Na foram adicionados à solução do fotocatalisador para avaliar o efeito de supressão.



Supressão da emissão de Ru(bpy)₃(PF₆)₂ na presença de quantidades crescentes de *p*-TolSO₂Na (**2a**), com λ_{exc} = 470 nm e λ_{em} = 615 nm. À direita: gráfico de Stern–Volmer, apresentando uma constante de Stern–Volmer (KSV) = 1,28 μM⁻¹.

FIGURA S12.5 Supressão da emissão de Ru(bpy)₃(PF₆)₂.

Experimento de captura radicalar



Em um tubo de Schlenk (10 mL) equipado com barra magnética, adicionaram-se metil 4-vinilbenzoato **1a** (0,2 mmol), *p*-toluenossulfonato de sódio **2a** (1,5 equiv.), TEMPO (3 equiv.) e Ru(bpy)₃(PF₆)₂ (2 mol%). O tubo foi conectado a uma linha de Schlenk. A atmosfera do sistema foi trocada por três ciclos de vácuo e posterior reenchimento com CO₂, mantendo o fluxo aberto, e então adicionou-se DMA (1 mL). A pressão interna foi ajustada para 1,5 atm, o tubo foi devidamente selado e colocado no reator a 0 °C sob irradiação e agitação por 24 h. Após esse período, o sistema foi aberto, diluído com 2–3 mL de água destilada e extraído com AcOEt (3X). As fases orgânicas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas. Uma alíquota do bruto reacional foi dissolvida em MeOH contendo 1% de HCOOH e analisada por espectrometria de massas por infusão direta em um equipamento ACQUITY UPC²-MS.

O experimento de varredura completa (MS full scan) revelou a presença de TEMPO ($m/z = 157,9065$) e de seu dímero correspondente ($m/z = 313,3127$). O pico em $m/z = 474,2330$ foi atribuído ao aduto formado pela captura do radical benzílico pelo TEMPO, em concordância com a proposta mecanística. Por fim, como mostrado na FIGURA S3, não foram observados picos correspondentes aos materiais de partida nem ao produto de difuncionalização esperado.

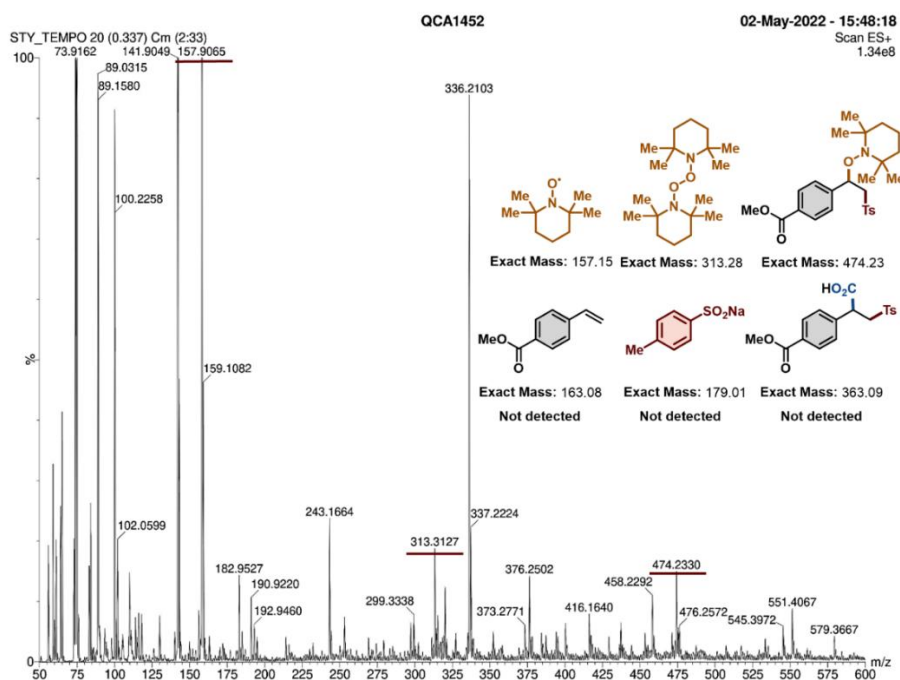
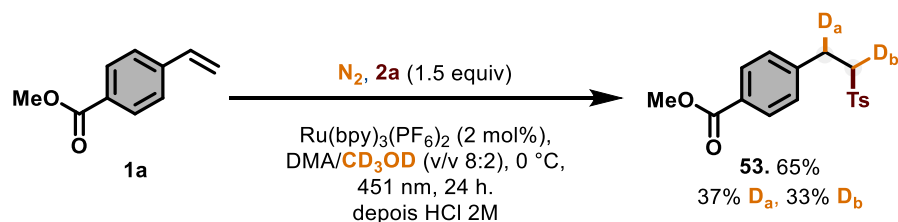


FIGURA S12.6. Espectro de varredura completa por infusão direta do bruto reacional.

Estudos de marcação isotópica com deutério



Seguindo o procedimento geral para a Síntese de Ácidos Carboxílicos β -funcionalizados. Utilizou-se metil 4-vinilbenzoato (0,2 mmol), *p*-toluenossulfonato de sódio (1,5 equiv.), Ru(bpy)₃(PF₆)₂ (2 mol%), DMA (0,8 mL) e CD₃OD (0,2 mL) na ausência de CO₂, por 24 h a 0 °C. Após esse período, o sistema foi aberto, diluído com 2–3 mL de água destilada e extraído com AcOEt (3X). As fases orgânicas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano:AcOEt = 80:20), fornecendo o produto desejado ácido 4-(2-tosiletil-1,2-D₂)benzoico (**53**) (20,7 mg, 65%, 70% de incorporação de deutério) como óleo incolor.

Curiosamente, observou-se também deuteração no carbono α -sulfonila. A explicação mais plausível envolve a formação de CD₃O⁻ após a deuteração do ânion benzílico. Essa base é suficientemente forte para desprotonar o carbono α -sulfonila, gerando um segundo ânion que, por sua vez, é novamente deutado por outra molécula de CD₃OD, levando ao composto **53**.²¹⁹ **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39–7,34 (m, 2H), 7,21–7,16 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,38–3,31 (m, 2H), 3,13–3,06 (m, 2H), 2,46 (s, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 166,87; 145,13; 142,98; 136,05; 130,23; 130,17; 129,04; 128,51; 128,27; 57,23; 52,26; 28,98; 21,79. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para [C₁₆H₁₅DO₄S] [M+Na⁺]: 328,0724, encontrado: 328,0720.

²¹⁹ Zheng, Y.; You, Y.; Shen, Q.; et al. Visible-light-induced anti-Markovnikov hydrosulfonation of styrene derivatives. *Org. Chem. Front.* **2020**, 7 (15), 2069–2074

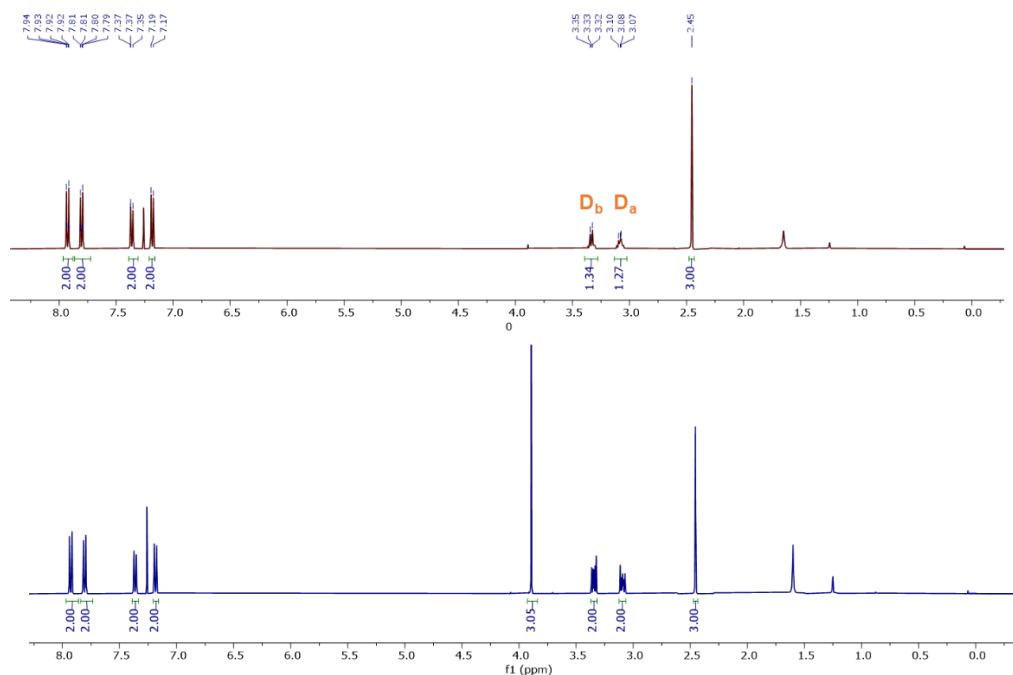
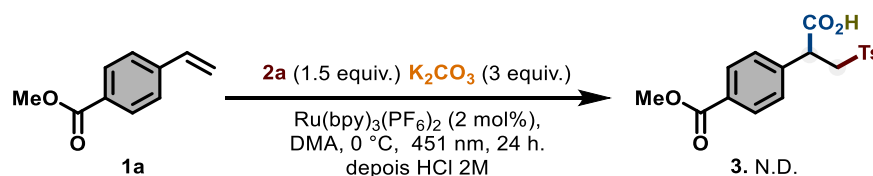


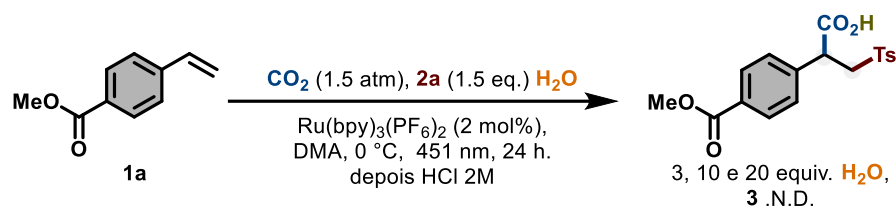
FIGURA S12.7. Análise da marcação isotópica por espectroscopia de ^1H NMR.

Influência de K_2CO_3 como fonte de CO_2 na dicarboxissulfonilação de estirenos



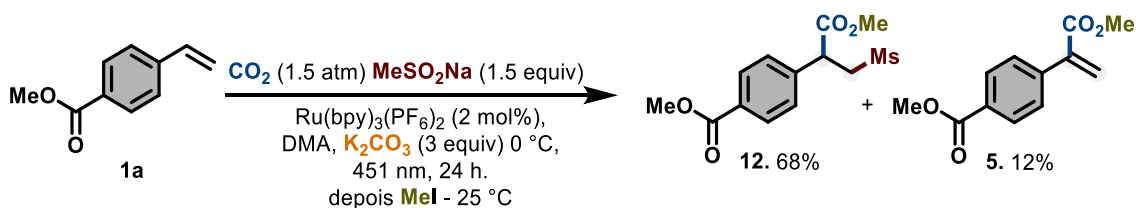
Seguindo o procedimento geral para a Síntese de Ácidos Carboxílicos β -funcionalizados, empregando metil 4-vinilbenzoato (0,2 mmol), *p*-toluenossulfonato de sódio (1,5 equiv.), K_2CO_3 (3 equiv.), $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ (2 mol%) e DMA (1 mL) na ausência de CO_2 por 24 h a 0°C , não foi detectada a formação do produto de difuncionalização após a tratamento ácido.

Efeito de H_2O na dicarboxissulfonilação de estirenos



Seguindo o procedimento geral para a Síntese de Ácidos Carboxílicos β -funcionalizados, empregando metil 4-vinilbenzoato (0,2 mmol), *p*-toluenossulfinato de sódio (1,5 equiv.), H_2O (3, 10 e 20 equiv.), $\text{Ru(bpy)}_3\text{(PF}_6)_2$ (2 mol%) e DMA (1 mL) na ausência de CO_2 por 24 h a 0 °C, não foi detectada a formação do produto de difuncionalização após a tratamento ácido.

Uso de metanossulfinato de sódio na síntese de acrilatos alfa-arílicos

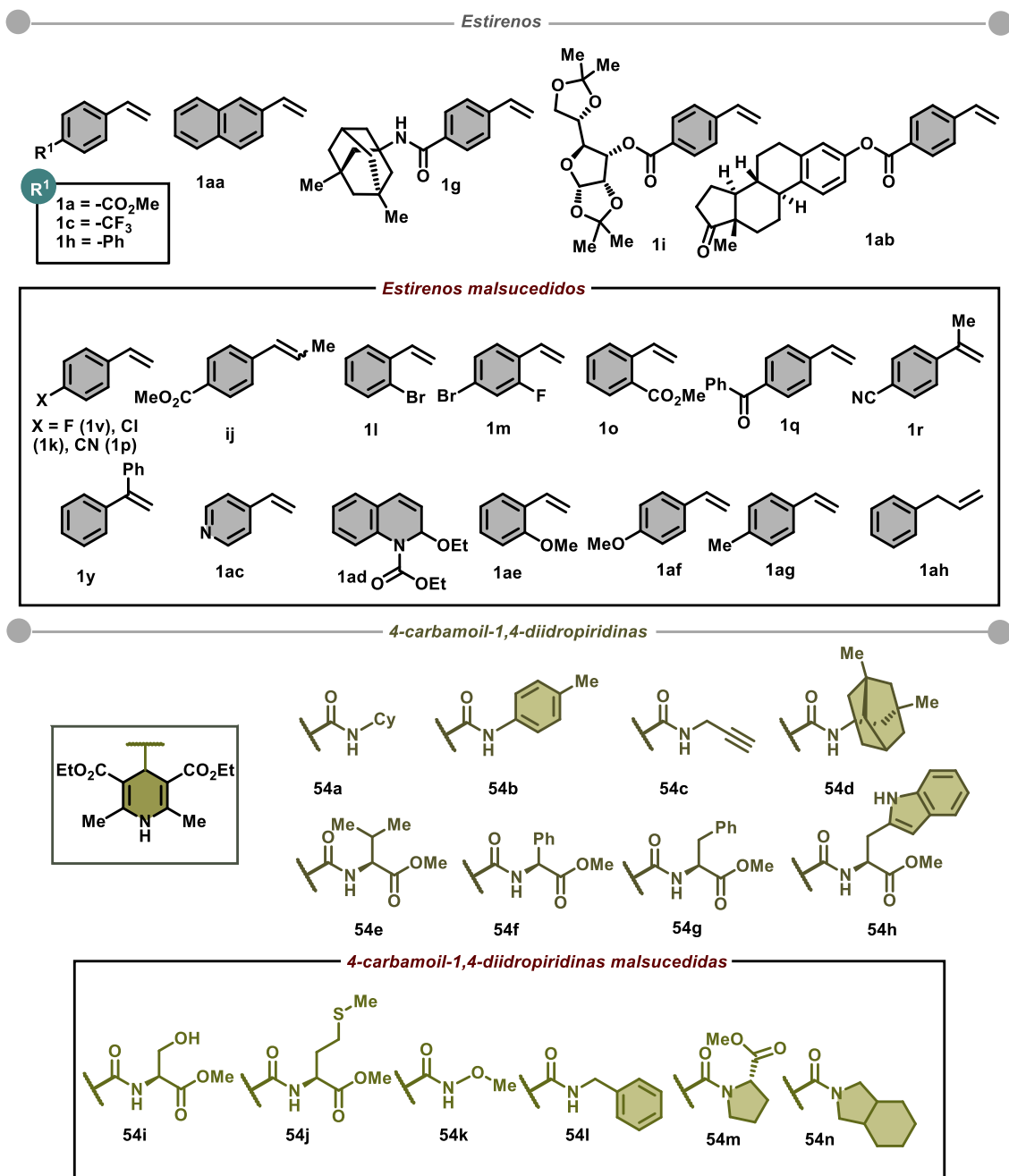


Seguindo o procedimento geral para a Síntese de Ácidos Carboxílicos β -funcionalizados, utilizaram-se metil 4-vinilbenzoato (0,2 mmol), metanossulfinato de sódio (1,5 equiv.), K_2CO_3 (3 equiv.), $\text{Ru(bpy)}_3\text{(PF}_6)_2$ (2 mol%), DMA (1 mL) e CO_2 (1,5 atm) por 24 h a 0 °C. Após esse período, o sistema foi transferido do reator para a linha de Schlenk, e a atmosfera foi trocada para N_2 (por ciclos de vácuo e reenchimento). Mantendo o fluxo de N_2 , a mistura foi tratada com CH_3I e mantida sob agitação à temperatura ambiente por 12 h. O sistema foi então aberto, diluído com 2–3 mL de água destilada e extraído com AcOEt (3x). As fases orgânicas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano: AcOEt = 95:5), fornecendo o produto **12** em rendimento de 68% e o composto **5** em 12%.

12.4 - Síntese de Compostos 1,2-Dicarboxílicos Induzida por Luz Visível a partir de Dióxido de Carbono, Carbamoil-diidropiridina e Estireno

12.4.1 - Estruturas dos Substratos

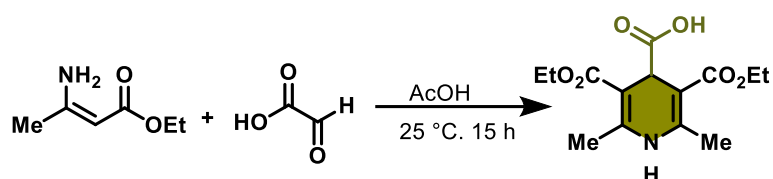
Os seguintes estirenos foram utilizados como materiais iniciais para o escopo da dicarboxilação.



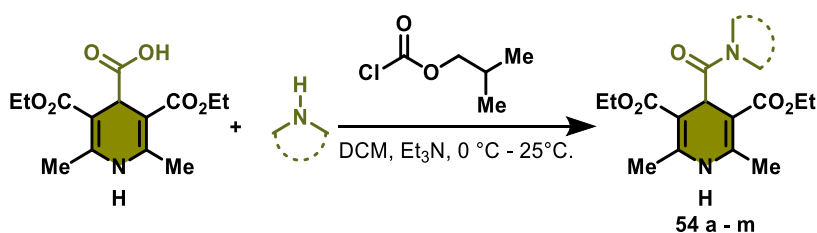
ESQUEMA S 12.2. Estruturas dos Substratos

12.4.2 - Procedimento Geral para a Síntese de 4-carbamoyl-1,4-dihidropiridinas

As seguintes 4-carbamoyl-1,4-dihidropiridinas foram utilizados como materiais iniciais para a avaliação da aplicabilidade. Os compostos reportados foram preparados e caracterizados conforme literatura.²²⁰



Passo 1: Ácido glicóxico 50 % p/p em H₂O (1,0 equiv.) foi adicionado gradualmente a uma solução de etil-3-aminocrotonato (2,0 equiv.) em ácido acético glacial (2M) a 0 °C. A mistura resultante rapidamente adquiriu cor amarela e um precipitado se formou. Em seguida, a mistura reacional foi agitada durante 15 h à temperatura ambiente. O produto sólido foi separado por filtração e lavado com ácido acético frio e água. Os sólidos coletados foram secos sob pressão reduzida para obter o ácido 1,4-dihidropiridínico-4-carbóxico na forma de um pó branco.



Passo 2: Em um balão de fundo redondo, o ácido carboxílico obtido no passo 1 (1,0 equiv.) foi suspenso em DCM seco (0,2 M) seguido pela adição de trietilamina (1,2 equiv. ou 2 equiv. quando são sais de amina cloridrato usados). A solução amarela

²²⁰ Matsuo, B.T.; Correia, J.T.M.; Paixão, M.W. Visible-Light-Mediated α -Amino Alkylation of Azomethine Imines: An Approach to N-(β -Aminoalkyl)pyrazolidinones. *Org. Lett.* **2020**, 22 (20), 7891–7896

resultante foi resfriada a 0 °C e cloroformiato de isobutilo (1,2 equiv.) foi adicionado gota a gota. Após 10 minutos, a mistura foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 20 minutos. Em seguida, a amina primária (1,2-1,5 equiv.) foi adicionada e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por mais 60 minutos (durante a noite para aminas secundárias). Após a conclusão da reação, a solução foi diluída com DCM, lavada com NaHCO₃ saturado e água. As fases orgânicas foram combinadas, secas (MgSO₄) e concentradas. O resíduo restante foi purificado por cromatografia em coluna flash ou recristalizado do éter dietílico para fornecer as 4-carbamoyl-1,4-dihidropiridinas desejadas **54a-m**.

Dados espectroscópicos de 4-carbamoyl-1,4-dihidropiridinas: 54a, 54b,²²¹ 54c, 54f, 54m,²²² 54d, 54e, 54f, 54g, 54h, 54p, 54i, 54j, 54k.²²³

12.4.3 - Procedimento Geral para a Síntese de Ácidos Succinâmicos

Em um frasco de fundo redondo (10 mL) equipado com uma barra de agitação, foram adicionados o estireno **1** (0,2 mmol), a 4-carbamoyl-1,4-dihidropiridina **54** (1,5 equiv.) e o fotocatalisador 4CzIPN (2 mol%). Em seguida, o frasco foi conectado a uma linha de Schlenk, e a atmosfera foi trocada através de três ciclos de evacuação seguidos de preenchimento com CO₂. Mantendo o fluxo de CO₂ aberto, DMA seco (2,2 mL) foi adicionado. A solução foi então borbulhada com CO₂ por 3 minutos. Em seguida, 12 mL (0,491 mmol) de CO₂ foram injetados no sistema reacional usando uma seringa, e a tampa foi selada com parafilme e colocada no reator a uma temperatura pré-ajustada de 10 °C e irradiada sob agitação por 24 h (antes do início da irradiação, a reação foi mantida em agitação por cerca de 5 minutos para permitir a estabilização da temperatura). Após este período, o sistema foi aberto,

²²¹ Luo, X.; Wang, P. Ynylation of Acyl Radicals by Electroinduced Homolysis of 4-Acyl-1,4-dihydropyridines. *Org. Lett.* **2021**, 23 (13), 4960–4965.

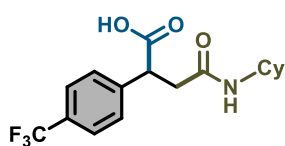
²²² Matsuo, B.T.; Oliveira, P.H.R.; Correia, J.T.M.; Paixão, M.W. Carbamoylation of Azomethine Imines via Visible-Light Photoredox Catalysis. *Org. Lett.* **2021**, 23 (17), 6775–6779.

²²³ Alandini, N.; Buzzetti, L.; Favi, G.; et al. Amide Synthesis by Nickel/Photoredox-Catalyzed Direct Carbamoylation of (Hetero)Aryl Bromides. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, 59 (13), 5248–5253.

diluído com cerca de 2-3 mL de solução de HCl 2 M e extraído com AcOEt pelo menos 3 vezes. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado através de cristalização usando éter dietílico ou via cromatografia flash em gel de sílica (Petróleo:AcOEt, 10:80 – AcOEt:MeOH, 99:1) para fornecer o produto desejado puro.

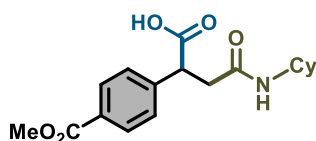
12.4.4 - Dados de Caracterização dos Ácidos Succinâmicos

Ácido 4-(cicloexilamino)-4-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)butanoico (55)



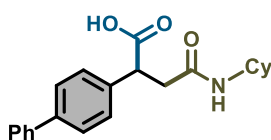
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **55** foi obtido como sólido branco (37,8 mg, 73%). **RMN de ¹H (400 MHz, MeOD-d₄)** δ 7,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,13 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,57–3,41 (m, 1H), 2,91 (dd, *J* = 14,8, 8,2 Hz, 1H), 2,58 (dd, *J* = 14,8, 7,5 Hz, 1H), 1,82–1,51 (m, 5H), 1,34–1,22 (m, 2H), 1,19–1,08 (m, 2H), 1,04–0,91 (m, 1H). **RMN de ¹³C (101 MHz, MeOD-d₄)** δ 175,7; 171,8; 144,4; 129,9 (q, *J*_{C-F} = 6,7 Hz); 126,4 (q, *J*_{C-F} = 3,7 Hz); 126,4 (q, *J*_{C-F} = 265,3 Hz); 40,3; 40,2; 33,6; 33,6; 26,6; 26,0. **¹⁹F NMR (377 MHz, MeOD-d₄)**: δ -62,40. **HRMS (ESI)**: m/z calculado para [C₁₇H₂₁F₃NO₃] [M+H⁺]: 344,1468; encontrado: 344,1472.

Ácido 4-(cicloexilamino)-2-(4-(metoxicarbonil)fenil)-4-oxobutanóico (56)



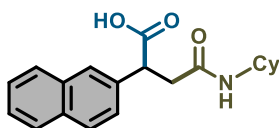
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **56** foi obtido como sólido branco (34 mg, 69%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,17 (dd, *J* = 9,2, 5,3 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,58 (dd, *J* = 11,4, 7,2 Hz, 1H), 2,91 (dd, *J* = 15,0, 9,3 Hz, 1H), 2,48 (dd, *J* = 15,0, 5,3 Hz, 1H), 1,78–1,63 (m, 2H), 1,59–1,39 (m, 3H), 1,19 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,09–0,86 (m, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 175,2; 166,9; 143,0; 130,2; 129,6; 128,1; 52,3; 48,7; 47,7; 39,9; 32,9; 29,8; 25,4; 24,8. **HRMS (ESI)**: m/z calculado para [C₁₈H₂₄NO₅] [M+H⁺]: 334,1649; encontrado: 334,1652.

Ácido 2-([1,1'-bifenil]-4-il)-4-(cicloexilamino)-4-oxobutanóico (57)



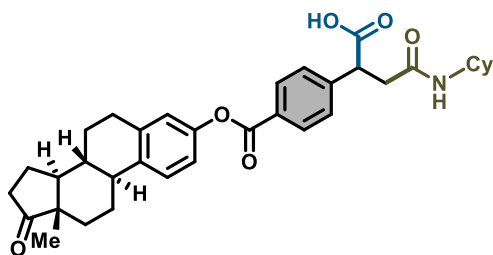
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **57** foi obtido como sólido branco (44,3 mg, 84%). **RMN de ¹H (400 MHz, MeOD-d₄)** δ 7,60–7,51 (m, 4H), 7,45–7,36 (m, 4H), 7,32 (ddd, *J* = 7,4, 3,9, 1,2 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 9,2, 6,5 Hz, 1H), 3,55 (tt, *J* = 10,7, 3,6 Hz, 1H), 2,94 (dd, *J* = 14,8, 8,5 Hz, 1H), 2,60 (dd, *J* = 14,8, 7,2 Hz, 1H), 1,84–1,54 (m, 5H), 1,38–1,00 (m, 5H). **RMN de ¹³C (101 MHz, MeOD-d₄)** δ 175,1; 170,9; 140,6; 140,2; 137,6; 128,4; 128,2; 126,98; 126,8; 126,5; 39,2; 32,2; 25,2; 24,6; 24,6. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para [C₂₂H₂₅NO₃] [M-H⁻]: 350,1763; encontrado: 350,1765.

Ácido 4-(cicloexilamino)-2-(naftalen-2-il)-4-oxobutanóico (58)



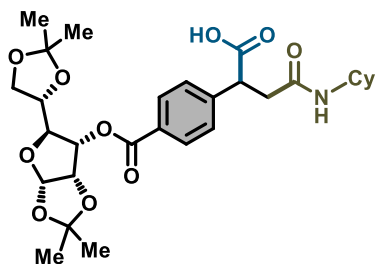
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **58** foi obtido como sólido branco (27,3 mg, 56%). **RMN de ¹H (400 MHz, MeOD-d₄)** δ 7,85–7,72 (m, 4H), 7,44 (dt, *J* = 7,8, 2,1 Hz, 3H), 4,22 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,52 (tt, *J* = 10,4, 3,4 Hz, 1H), 2,99 (dd, *J* = 14,7, 8,4 Hz, 1H), 2,72–2,58 (m, 1H), 1,80–1,47 (m, 5H), 1,21–0,88 (m, 5H). **RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆)** δ 178,3; 178,3; 142,4; 141,5; 137,3; 137,1; 136,9; 135,8; 135,7; 135,3; 56,8; 41,9; 40,2; 34,7; 33,9. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para [C₂₀H₂₄NO₃] [M+H⁺]: 326,1751; encontrado: 326,1754.

Ácido 4-(cicloexilamino)-2-(4-(((8R,9S,13S,14S)-13-metil-17-oxo-3-il)oxi) carbonil) fenil)-4-oxobutanóico (59)



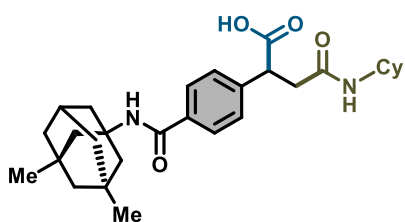
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **59** foi obtido como sólido amarelo (53 mg, 62%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,08 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,96–6,76 (m, 2H), 4,22 (dd, $J = 9,2, 4,9$ Hz, 1H), 3,62 (dd, $J = 11,3, 7,3$ Hz, 1H), 2,95 (dd, $J = 15,1, 9,4$ Hz, 1H), 2,90–2,82 (m, 2H), 2,49 (ddd, $J = 27,4, 16,9, 6,6$ Hz, 2H), 2,37–2,20 (m, 2H), 2,14–1,83 (m, 4H), 1,75 (t, $J = 13,6$ Hz, 1H), 1,63–1,36 (m, 9H), 1,31–1,17 (m, 3H), 1,09–0,90 (m, 3H), 0,85 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 221,0; 174,8; 169,9; 165,2; 148,9; 143,7; 138,3; 137,7; 130,8; 129,2; 128,4; 126,6; 121,8; 118,9; 66,0; 50,6; 48,9; 48,1; 47,7; 44,3; 39,8; 38,2; 36,0; 32,9; 31,7; 29,6; 26,5; 25,9; 25,5; 24,8; 21,8; 15,4; 13,9. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{NO}_6]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 572,3007; encontrado: 572,3016.

Ácido 4-(cicloexilamino)-2-(4-(((3aR,5R,6R,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetraidrofurano[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)oxi)carbonil)fenil)-4-oxobutanóico (60)



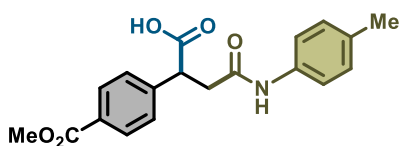
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **60** foi obtido como óleo amarelo (46 mg, 55%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,95 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 5,92 (t, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,63–4,54 (m, 1H), 4,34–4,31 (m, 2H), 4,30–4,23 (m, 1H), 4,13–4,08 (m, 2H), 3,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,66 (dd, $J = 14,2, 7,2$ Hz, 1H), 3,21 (dd, $J = 14,2, 7,4$ Hz, 1H), 2,15–2,06 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,35–1,29 (m, 7H), 1,28–1,22 (m, 6H), 0,89–0,81 (m, 2H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 174,9; 169,8; 164,9; 143,8; 130,4; 129,0; 128,4; 112,6; 109,6; 105,3; 83,5; 80,0; 72,7; 67,4; 48,8; 47,7; 39,7; 32,9; 26,9; 26,4; 25,4; 24,8. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{NO}_{10}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 562,2647; encontrado: 562,2654.

Ácido 4-(cicloexilamino)-2-(4-(((1*r*,3*R*,5*S*)-3,5-dimetiladamantan-1-il)carbamoil)fenil)-4-oxobutanóico (61)



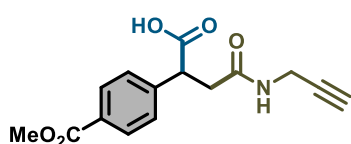
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **61** foi obtido como óleo amarelo (51 mg, 70%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,06 (dd, *J* = 9,2, 5,1 Hz, 1H), 3,72–3,50 (m, 1H), 2,86 (dd, *J* = 15,1, 9,2 Hz, 1H), 2,44 (dd, *J* = 15,0, 5,1 Hz, 1H), 2,11 (dd, *J* = 5,9, 2,9 Hz, 1H), 1,87 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 1,75–1,50 (m, 8H), 1,40–1,29 (m, 2H), 1,26–0,90 (m, 10H), 0,81 (s, 6H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 174,78; 170,28; 167,28; 141,54; 135,14; 128,19; 127,36; 54,34; 50,73; 47,69; 42,79; 40,24; 32,92; 32,63; 30,21; 25,55; 24,88. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para [C₂₉H₄₁N₂O₄] [M+H⁺]: 481,3061; encontrado: 481,3067.

Ácido 2-(4-(metoxicarbonil)fenil)-4-oxo-4-(*p*-toluilamino)butanoico (62)



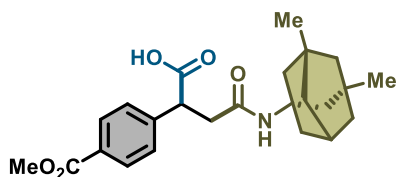
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **62** foi obtido como óleo amarelo (26,2 mg, 51%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,17–4,11 (m, 1H), 3,85 (d, *J* = 3,4 Hz, 3H), 3,10 (dd, *J* = 15,9, 9,4 Hz, 1H), 2,76–2,68 (m, 1H), 2,24 (s, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 174,1; 168,9; 166,5; 144,9; 137,03; 132,4; 129,9; 129,5; 128,9; 128,7; 119,4; 59,6; 52,6; 47,3; 29,5; 20,9. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para [C₁₉H₂₀NO₅] [M+H⁺]: 342,1336; encontrado: 342,1342.

Ácido 2-(4-(metoxicarbonil)fenil)-4-oxo-4-(prop-2-in-1-ilamino)butanoico (63)



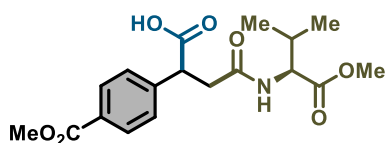
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **63** foi obtido como óleo amarelo (25 mg, 57%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,00 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,28–4,23 (m, 1H), 3,99 (ddd, $J = 7,7, 5,3, 2,5$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,05 (dd, $J = 15,4, 9,8$ Hz, 1H), 2,56 (dd, $J = 15,4, 5,0$ Hz, 1H), 2,20 (s, 1H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 175,6; 170,4; 166,9; 142,8; 130,4; 129,7; 128,1; 72,0; 52,4; 47,2; 39,3; 29,5. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_5]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 290,1023; encontrado: 290,1027.

Ácido 4-(((1*r*,3*R*,5*S*)-3,5-dimetiladamantan-1-il)amino)-2-(4-(metoxicarbonil)fenil)-4-oxobutanóico (**64**)



Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **64** foi obtido como óleo amarelo (38 mg, 63%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,19 (dd, $J = 9,3, 4,7$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,94 (dd, $J = 15,1, 9,5$ Hz, 1H), 2,52 (dd, $J = 15,2, 4,7$ Hz, 1H), 2,10–2,05 (m, 1H), 1,72 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 1,53 (q, $J = 12,6$ Hz, 4H), 1,33 (d, $J = 11,5$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 1,14 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 0,81 (s, 6H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 174,7; 170,2; 166,8; 143,1; 130,2; 129,6; 128,3; 54,3; 52,3; 50,6; 47,7; 47,5; 42,6; 40,5; 40,1; 32,5; 30,2; 30,1; 29,9; 23,5. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_5]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 414,2275; encontrado: 414,2278.

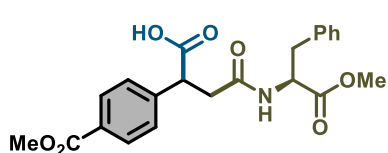
Ácido 4-(((*S*)-1-metoxi-3-metil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-(4-(metoxicarbonil)fenil)-4-oxobutanóico (**65**)



Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **65** foi obtido como óleo amarelo (41 mg, 75%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,89 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 4,20 (ddd, $J = 28,7, 10,7, 7,1$ Hz, 2H), 3,88 (d, J

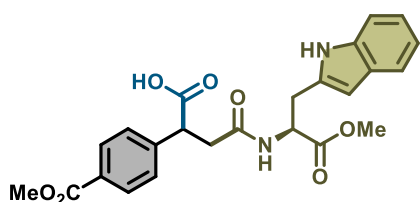
= 7,1 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,57 (dd, $J = 14,1, 7,0$ Hz, 1H), 3,14 (dd, $J = 14,1, 7,6$ Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 175,7; 167,9; 166,7; 143,5; 130,0; 128,2; 127,6; 61,9; 52,2; 51,7; 33,7; 29,7; 23,1; 13,9. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_7]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 366,1547; encontrado: 366,1550.

Ácido 4-(((S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-2-(4-(metoxicarbonil)fenil)-4-oxobutanóico (66)



Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **66** foi obtido como óleo amarelo (26,4 mg, 42%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,01 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,25–7,17 (m, 3H), 6,92–6,83 (m, 2H), 4,84 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,30–4,21 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,11–3,06 (m, 1H), 3,02 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,57 (dd, $J = 15,3, 6,2$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 175,3; 171,8; 169,9; 166,7; 142,9; 135,5; 130,1; 129,6; 129,1; 128,5; 128,2; 127,1; 53,3; 52,4; 52,2; 47,2; 39,3; 37,7. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_7]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 414,1547; encontrado: 414,1553.

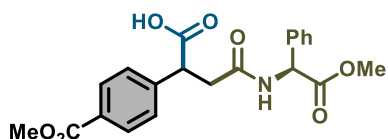
Ácido 4-(((S)-3-(1H-indol-2-il)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(metoxicarbonil)fenil)-4-oxobutanóico (67)



Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **67** foi obtido como óleo amarelo (21,8 mg, 31%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,93 (dt, $J = 8,0, 3,9$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,34–7,31 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,18–7,12 (m, 1H), 7,11–7,02 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,89 (ddd, $J = 31,6, 17,0, 6,5$ Hz, 1H), 4,21 (dd, $J = 10,5, 4,2$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 1,4$ Hz, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,29–3,18 (m, 2H), 2,99 (ddd, $J = 21,2, 13,1, 8,5$ Hz, 1H), 2,52 (dd, $J = 15,5, 4,3$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 175,9; 172,3; 170,4; 166,7; 142,7; 136,2; 130,1; 129,5; 127,9; 127,5; 123,3; 122,0; 119,5; 118,3; 111,5;

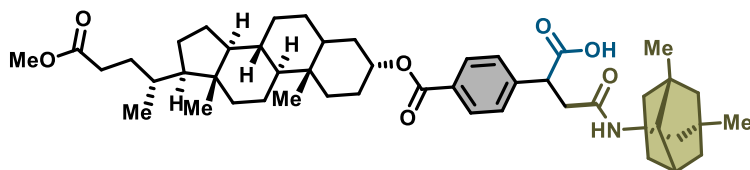
109,2; 60,4; 52,9; 52,5; 52,2; 47,1; 39,1; 27,5; 21,1; 14,2. **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₂₄H₂₅N₂O₇] [M+H⁺]: 453,1656; encontrado: 453,1659.

Ácido 4-(((S)-2-metoxi-2-oxo-1-feniletil)amino)-2-(4-(metoxicarbonil)fenil)-4-oxobutanóico (68)



Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **68** foi obtido como óleo amarelo (30 mg, 53%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H), 7,21–7,16 (m, 2H), 5,50 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,13 (dd, *J* = 15,3, 9,0 Hz, 1H), 2,60 (dd, *J* = 15,2, 6,0 Hz, 1H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 175,4; 171,4; 169,9; 166,9; 142,9; 136,3; 130,3; 129,7; 129,1; 128,6; 128,2; 127,2; 56,6; 53,1; 52,3; 47,4; 39,4. **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₂₁H₂₂NO₇] [M+H⁺]: 400,1391; encontrado: 400,1396.

Ácido 4-(((1*r*,3*R*,5*S*)-3,5-dimetiladamantan-1-il)amino)-2-(4-(((3*R*,8*R*,9*S*,10*S*,13*R*,14*S*,17*R*)-17-((*R*)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetil-hexadecaidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantreno-3-il)oxi)carbonil)fenil)-4-oxobutanóico (69)



Após purificação do bruto por tratamento com éter dietílico (Et₂O), o produto desejado **69** foi obtido como sólido branco (94 mg, 91%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,89 (dt, *J* = 11,4, 6,3 Hz, 1H), 4,14 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,98–2,80 (m, 1H), 2,44 (dd, *J* = 15,2, 4,7 Hz, 1H), 2,28 (td, *J* = 10,2, 5,0 Hz, 1H), 2,20–2,10 (m, 1H), 2,05–2,00 (m, 1H), 1,90 (t, *J* = 11,5 Hz, 2H), 1,85–1,66 (m, 6H), 1,54–1,31 (m, 12H), 1,30–1,13 (m, 10H), 1,04 (q, *J* = 9,4 Hz, 8H), 0,89 (s, 3H), 0,85 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,74 (s, 6H), 0,59 (s, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 174,8; 169,8; 165,8; 160,5; 143,0; 130,2; 130,0; 127,9; 75,1; 56,5; 56,0; 51,5; 47,2; 42,8; 41,9; 40,5;

40,1; 35,8; 35,2; 35,1; 34,6; 34,6; 33,0; 32,9; 31,1; 27,1; 25,4; 25,0; 24,72; 24,2; 23,4; 20,9; 18,3; 12,1. **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₄₈H₇₀NO₇] [M+H⁺]: 772,5147; encontrado: 772,5157.

12.4.5 - Procedimento para a reação fotoquímica em maior escala

Seguindo o procedimento geral para a síntese de ácidos succinâmicos, empregando 4-vinilbenzoato acoplado a um fragmento de ácido litocólico (**1ab**) (1,0 mmol), DHP de *N*-memantina (**54d**) (1,5 equiv.), 4CzIPN (2 mol%), DMA (91 mM) e 20 mL de CO₂ (0,818 mmol), por 24 h a 10 °C. Após esse período, o sistema foi aberto, diluído com cerca de 8 mL de solução de HCl 2 M e extraído com AcOEt por pelo menos 3 vezes. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. Em seguida, o bruto reacional (óleo amarelo) foi tratado com 4 mL de éter etílico e agitado, levando à precipitação do ácido succinâmico **69**. O sólido branco obtido foi então filtrado e lavado três vezes com éter etílico (643 mg, 83%).

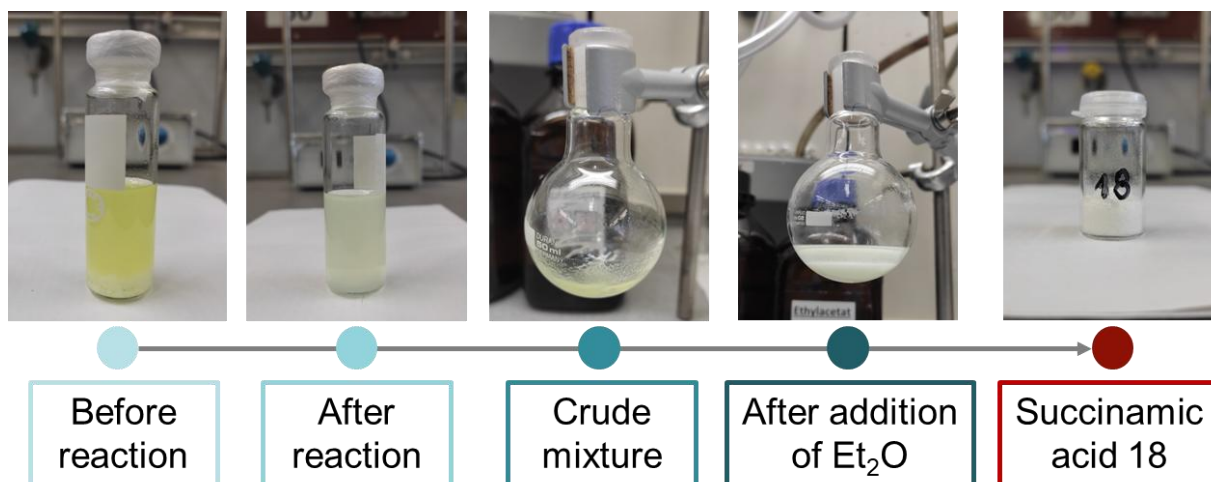


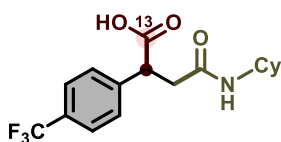
FIGURA S12.8. Progressão visual da reação de dicarboxilação em larga escala

12.4.6 - Procedimento Geral para a Síntese de Ácidos Succinâmicos Isotopicamente Marcados Usando ¹³CO₂

A um frasco tipo snap vial (10 mL) equipado com barra magnética de agitação foram adicionados o estireno **1** (0.2 mmol), a 4-carbamoil-1,4-diidropiridina **54** (1.5 equiv.) e o 4CzIPN (2 mol%). Em seguida, o frasco foi conectado a uma linha de Schlenk, realizando-se três ciclos de evacuação seguidos de preenchimento com N₂. Mantendo o fluxo de N₂ aberto, adicionou-se DMA seco (2.2 mL). A solução foi então borbulhada com N₂ por 3 minutos. Posteriormente, ¹³CO₂ (12 mL, 0,491 mmol) foi injetado no sistema reacional com o auxílio de uma seringa, o frasco foi vedado com parafilme e colocado no reator previamente ajustado a 10 °C, sendo irradiado sob agitação por 24 h (antes do início da irradiação, a mistura foi deixada sob agitação por cerca de 5 minutos para estabilização da temperatura). Após esse período, o sistema foi aberto, diluído com cerca de 2–3 mL de solução de HCl 2 M e extraído com AcOEt ao menos três vezes. As fases orgânicas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por cristalização com éter etílico ou por cromatografia em coluna de sílica gel, obtendo-se o produto puro desejado.

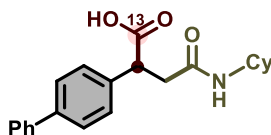
12.4.7 - Dados de Caracterização dos Ácidos Succínamicos Marcados Isotopicamente

Ácido 4-(cicloexilamino)-4-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)butanoico (**70**)



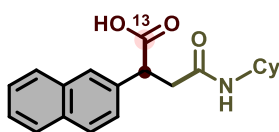
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **70** foi obtido como sólido branco (41 mg, 79%). **RMN de ¹H (400 MHz, CD₃COCD₃)** δ 7,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,23 (dd, *J* = 14,6, 7,9 Hz, 1H), 3,70–3,56 (m, 1H), 3,02–2,94 (m, 1H), 2,68–2,53 (m, 1H), 1,77 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 1,69–1,53 (m, 4H), 1,33–1,23 (m, 2H), 1,17–1,01 (m, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CD₃COCD₃)** δ 173,92; 169,90; 144,81; 130,03 (q, *J*_(C–F) = 6,7 Hz); 129,77; 126,17 (q, *J*_(C–F) = 3,7 Hz); 124,01 (q, *J*_(C–F) = 262,3 Hz); 48,84; 47,91; 39,85; 33,43; 26,29; 25,55. **¹⁹F NMR (377 MHz, CD₃COCD₃)**: δ –62,87. **HRMS (ESI)**: *m/z* calculado para [C₁₆¹³CH₂₁F₃NO₃] [M+H⁺]: 345,1502; encontrado: 345,1504.

Ácido 2-([1,1'-bifenil]-4-il)-4-(cicloexilamino)-4-oxobutanóico (71)



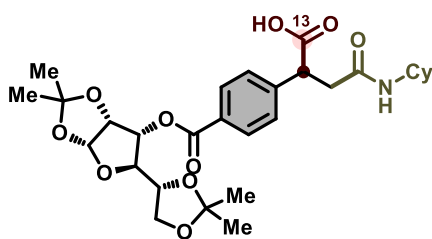
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **71** foi obtido como sólido branco (45,4 mg, 86%). **RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)** δ 7,67–7,59 (m, 4H), 7,47 (dd, J = 10,4, 4,8 Hz, 2H), 7,36 (dt, J = 7,3, 1,8 Hz, 3H), 3,99 (dd, J = 15,7, 7,0 Hz, 1H), 3,51–3,42 (m, 1H), 2,84 (ddd, J = 15,1, 9,0, 3,0 Hz, 1H), 2,47 (dd, J = 8,6, 6,7 Hz, 1H), 1,73–1,48 (m, 5H), 1,18–1,00 (m, 5H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6)** δ 174,72; 169,34; 140,31; 139,33; 138,92; 129,38; 128,84; 127,84; 127,18; 127,05; 47,10; 25,69; 24,97. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{21}^{13}\text{CH}_{26}\text{NO}_3]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 353,1941; encontrado: 353,1945.

Ácido 4-(cicloexilamino)-2-(naftalen-2-il)-4-oxobutanóico (72)



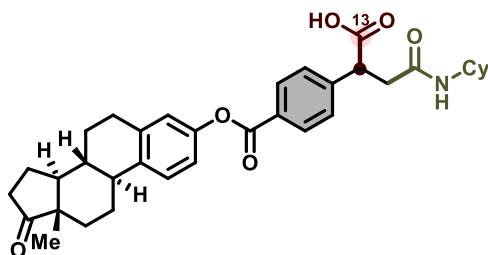
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **72** foi obtido como sólido branco (30 mg, 60%). **RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)** δ 7,86 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51–7,46 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 15,3, 7,3 Hz, 1H), 3,48–3,41 (m, 1H), 2,92–2,84 (m, 1H), 2,57–2,51 (m, 1H), 1,71–1,50 (m, 5H), 1,18–0,97 (m, 5H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6)** δ 174,36; 168,88; 136,92; 132,92; 132,02; 127,84; 127,55; 127,44; 126,28; 126,26; 126,18; 125,76; 47,76; 47,28; 32,39; 32,33; 25,19; 24,48. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{19}^{13}\text{CH}_{24}\text{NO}_3]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 327,1784; encontrado: 327,1789.

Ácido 4-(cicloexilamino)-2-(4-(((3aR,5R,6R,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahydrofurano[2,3-d][1,3]dioxol-6-il)oxi)carbonil)fenil)-4-oxobutanóico (73)



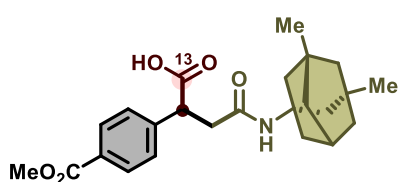
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **73** foi obtido como óleo amarelo (49,3 mg, 59%). **RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD)** δ 7,98 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,57–7,46 (m, 2H), 6,00 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,43 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,43–4,28 (m, 2H), 4,21–4,07 (m, 2H), 4,03 (dd, $J = 8,5, 5,0$ Hz, 1H), 3,66–3,48 (m, 1H), 2,98–2,89 (m, 1H), 2,62 (dddd, $J = 15,0, 7,7, 5,9, 2,4$ Hz, 1H), 1,86–1,57 (m, 5H), 1,53 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,32–1,27 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,22–1,01 (m, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CD_3OD)** δ 174,78; 164,94; 129,52; 128,40; 128,23; 112,03; 109,12; 105,30; 83,29; 79,89; 76,53; 72,66; 66,75; 38,93 (d, $J = 6,0$ Hz); 25,65; 25,61; 25,21; 24,99; 24,60 (d, $J = 3,5$ Hz); 23,99. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{28}^{13}\text{CH}_{40}\text{NO}_{10}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 563,2680; encontrado: 563,2687.

Ácido 4-(cicloexilamino)-2-(4-(((8R,9S,13S,14S)-13-metil-17-oxo-...-3-il)oxi)carbonil)fenil)-4-oxobutanóico (74)



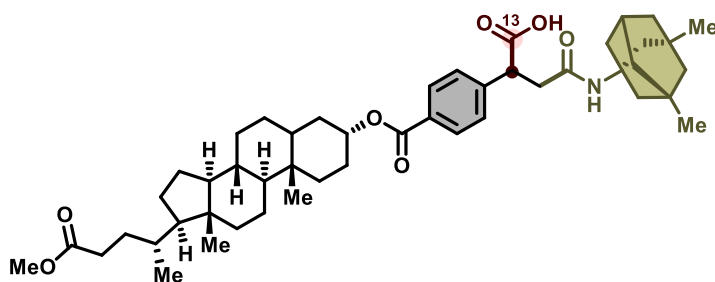
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **74** foi obtido como sólido branco (61,5 mg, 72%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,08 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,96–6,76 (m, 2H), 4,22 (dd, $J = 9,2, 4,9$ Hz, 1H), 3,62 (dd, $J = 11,3, 7,3$ Hz, 1H), 2,95 (dd, $J = 15,1, 9,4$ Hz, 1H), 2,90–2,82 (m, 2H), 2,49 (ddd, $J = 27,4, 16,9, 6,6$ Hz, 2H), 2,37–2,20 (m, 2H), 2,14–1,83 (m, 4H), 1,75 (t, $J = 13,6$ Hz, 1H), 1,63–1,36 (m, 9H), 1,31–1,17 (m, 3H), 1,09–0,90 (m, 3H), 0,85 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO-d_6)** δ 220,07; 174,80; 165,04; 148,91; 138,35; 137,79; 130,20; 129,00; 126,84; 122,05; 119,42; 50,06; 47,79; 44,08; 37,98; 35,85; 32,84; 31,81; 29,35; 26,30; 25,85; 25,68; 24,94; 13,97. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{34}^{13}\text{CH}_{42}\text{NO}_6]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 573,3040; encontrado: 573,3045.

Ácido 4-(((1r,3R,5S)-3,5-dimetiladamantan-1-il)amino)-2-(4-(metoxicarbonil)fenil)-4-oxobutanóico (75)



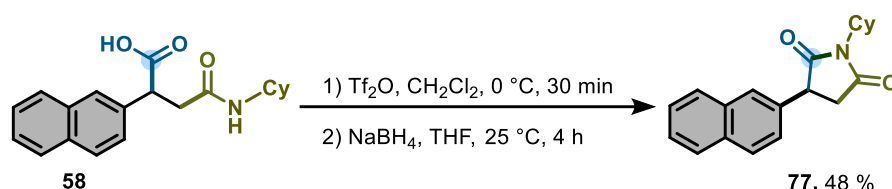
Após purificação por cromatografia em coluna flash, o produto desejado **75** foi obtido como óleo amarelo (30,1 mg, 55%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,19 (dd, $J = 9,3, 4,7$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,94 (dd, $J = 15,1, 9,5$ Hz, 1H), 2,52 (dd, $J = 15,2, 4,7$ Hz, 1H), 2,10–2,05 (m, 1H), 1,72 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 1,53 (q, $J = 12,6$ Hz, 4H), 1,33 (d, $J = 11,5$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 1,14 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 0,81 (s, 6H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 175,31; 166,77; 139,30; 130,06; 128,13; 124,78; 114,08; 54,14; 53,77; 52,17; 50,44; 47,31; 42,50; 39,89; 34,31; 32,35; 31,94; 22,70; 14,13. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{23}^{13}\text{CH}_{32}\text{NO}_5]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 415,2309; encontrado: 415,2304.

Ácido 4-(((1r,3R,5S)-3,5-dimetiladamantan-1-il)amino)-2-(4-(((3R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-17-((R)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetil-hexadecidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno-3-il)oxi)carbonil)fenil)-4-oxobutanóico (76)

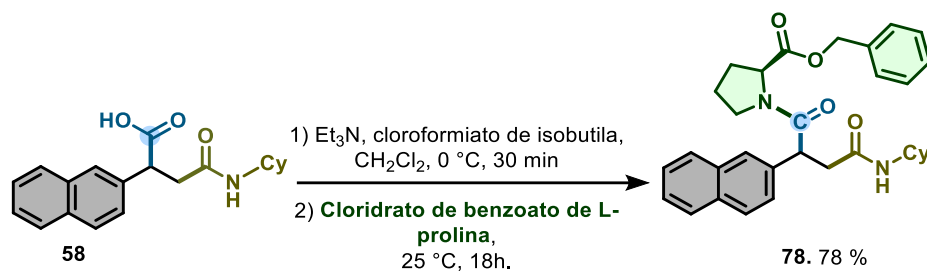


Após purificação por precipitação e lavagens com éter dietílico, o produto desejado **76** foi obtido como sólido branco (99,2 mg, 95%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,95 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J = 7,7, 4,8$ Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,95 (dd, $J = 9,7, 6,4$ Hz, 1H), 2,52 (ddd, $J = 15,2, 7,2, 4,6$ Hz, 1H), 2,41–2,31 (m, 2H), 2,28–2,17 (m, 1H), 2,10 (dd, $J = 5,9, 3,0$ Hz, 1H), 1,95–1,78 (m, 8H), 1,57–1,48 (m, 8H), 1,44–1,37 (m, 6H), 1,31–1,24 (m, 7H), 1,15–1,06 (m, 8H), 0,95 (s, 3H), 0,92 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 0,65 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 174,63; 170,15; 165,33; 160,46–158,69 (m); 136,31–135,06 (m); 130,07; 130,04; 129,64; 128,00; 56,02; 54,19; 51,51; 50,46; 47,33; 42,77; 42,52; 41,98; 40,50; 40,15; 35,83; 35,38; 34,66; 32,37; 31,08; 29,99; 28,21; 24,20; 23,38; 20,89; 18,30; 12,06. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{47}^{13}\text{CH}_{70}\text{NO}_7]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 773,5180; encontrado: 773,5183.

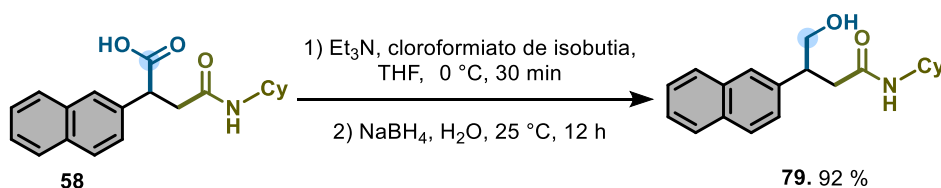
12.4.8 - Aplicação Sintéticas dos Ácidos Succinâmicos



Redução via ativação com Tf₂O: A uma solução do ácido carboxílico **58** (0,134 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (1,5 mL) adicionou-se Tf₂O (1,1 equiv.) em banho de gelo. Após agitação por 0,5 h, adicionou-se NaBH₄ (0,3 equiv.) de uma única vez e THF (2 mL) foi adicionado gota a gota. Após 60 min à temperatura ambiente, a reação foi extinta com H₂O (3 mL). Ajustou-se o pH para 10,5–11,0 mediante adição de solução aquosa saturada de carbonato de sódio a 0 °C. A fase aquosa fria foi extraída com Et₂O; as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₂ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica (éter de petróleo:AcOEt = 90:10), fornecendo o produto final **77** (22 mg, 53%). **RMN de ¹H (400 MHz, MeOD-d₄)** δ 7,73–7,57 (m, 4H), 7,31 (ddd, *J* = 8,6; 7,3; 3,0 Hz, 3H), 3,77–3,63 (m, 1H), 3,41–3,26 (m, 1H), 2,63 (dd, *J* = 13,8; 5,9 Hz, 1H), 2,43 (dd, *J* = 13,8; 9,6 Hz, 1H), 1,66–1,48 (m, 2H), 1,45–1,32 (m, 2H), 1,28–1,08 (m, 3H), 0,98 (dddt, *J* = 20,8; 15,3; 8,9; 3,1 Hz, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, MeOD-d₄)** δ 138,9; 133,5; 132,6; 127,5; 127,2; 127,1; 126,4; 125,9; 125,5; 125,0; 65,6; 45,60; 39,0; 32,1; 32,0; 25,1; 24,5. **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₂₀H₂₂NO₂] [M+H⁺]: 307,1572; encontrado: 307,1567.



Acoplamento com L-prolina benzílica: Em um balão de Schlenk (25 mL) equipado com barra magnética foi adicionado o ácido carboxílico **58** (0,134 mmol, 1,0 equiv.). O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo e reenchimento com N₂. Após adição de CH₂Cl₂ seco (2 mL), adicionou-se Et₃N (2,0 equiv.) a 0 °C, seguida de adição gota a gota de cloroformiato de isobutíla (1,2 equiv.); a mistura foi mantida a 0 °C por 30 min. Em seguida, adicionou-se, sequencialmente, L-prolina éster benzílico hidrocloreto (2,0 equiv.) e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 h. Concentrou-se e purificou-se o resíduo por cromatografia flash (éter de petróleo:AcOEt = 80:20), obtendo-se o produto desejado **27** como óleo amarelo (41,9 mg, 78%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,76–7,63 (m, 5H), 7,44–7,33 (m, 4H), 7,31 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,24–7,07 (m, 2H), 5,16–4,96 (m, 2H), 4,54 (dd, *J* = 8,9; 4,0 Hz, 1H), 4,34 (dd, *J* = 9,6; 4,6 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,79–3,54 (m, 2H), 3,17 (ddd, *J* = 9,8; 8,1; 5,0 Hz, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,40 (dd, *J* = 14,3; 4,6 Hz, 1H), 2,09 (td, *J* = 8,7; 5,6 Hz, 1H), 1,80–1,38 (m, 8H), 1,31–1,19 (m, 1H), 1,10–0,92 (m, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 171,8; 170,0; 135,7; 133,5; 132,5; 128,64; 128,5; 128,4; 128,1; 127,9; 127,8; 127,6; 127,0; 126,1; 125,8; 66,6; 59,2; 48,2; 47,4; 46,8; 42,0; 32,8; 29,0; 25,5; 24,7. **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₃₂H₃₇N₂O₄] [M+H⁺]: 513,2748; encontrado: 513,2753.



Redução via formação de misto anidrido: Em um balão de Schlenk (25 mL) equipado com barra magnética adicionou-se o ácido carboxílico **58** (0,15 mmol, 1,0 equiv.). O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo e reenchimento com N₂. Após adição de THF seco (5 mL), adicionou-se Et₃N (5,0 equiv.) a 0 °C, seguida de adição gota a gota de cloroformiato de isobutila (0,75 mmol, 6,0 equiv.), mantendo-se a 0 °C por 30 min. Em seguida, adicionaram-se, sequencialmente, água (0,25 mL) e NaBH₄ (7 equiv.), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 12 h. Purificou-se por cromatografia flash em sílica (éter de petróleo:AcOEt = 80:20), fornecendo o produto desejado **28** como sólido branco (43 mg, 92%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,65–7,52 (m, 3H), 7,45 (dd, *J* = 2,0; 0,9 Hz, 1H), 7,31–7,21 (m, 2H), 7,07–6,99 (m, 1H), 3,94–3,77 (m, 2H), 2,98 (dd, *J* = 18,4; 9,6 Hz, 1H), 2,62 (dd, *J* = 18,4; 4,6 Hz, 1H), 2,08–1,90 (m, 2H), 1,60 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 1,50–1,35 (m, 3H), 1,09–1,05 (m, 5H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 176,4; 135,1; 133,5; 132,9; 129,4; 126,4; 124,8; 52,2; 45,9; 37,2; 30,5; 29,1; 28,9; 25,9; 25,14. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para [C₂₀H₂₆NO₂] [M+H⁺]: 312,1958; encontrado: 312,1960.

12.4.9 - Estudos Mecanísticos

Experimento de Irradiação com Alternância On-Off

Seguindo o procedimento geral para a síntese de 4-carbamoyl-1,4-dihidropiridinas, em um frasco tipo snap vial (10 mL) equipado com barra magnética foram adicionados 4-carbamoyl-1,4-DHP **54a** (1,5 equiv.) e 4CzIPN (2 mol%). Em seguida, o frasco foi conectado a uma linha de Schlenk, realizando-se três ciclos de evacuação seguidos de preenchimento com CO₂. Mantendo o fluxo de CO₂ aberto, adicionou-se DMA seco (3,2 mL) e a solução foi borbulhada com CO₂ por 3 minutos. Posteriormente, adicionaram-se o estireno **1c** (0,3 mmol) e trifluorotolueno (padrão interno, 36.8 µL). O frasco foi vedado com parafilm e colocado no reator previamente ajustado a 10 °C, sob irradiação e agitação (antes de iniciar a irradiação, a reação foi mantida sob agitação por cerca de 5 minutos para permitir a estabilização da

temperatura). O monitoramento foi realizado a cada hora, coletando-se alíquotas em intervalos regulares sob fluxo contínuo de CO₂. As amostras foram submetidas a work-up e posteriormente analisadas por ressonância magnética nuclear de flúor (¹⁹F RMN) (FIGURA S12.9).

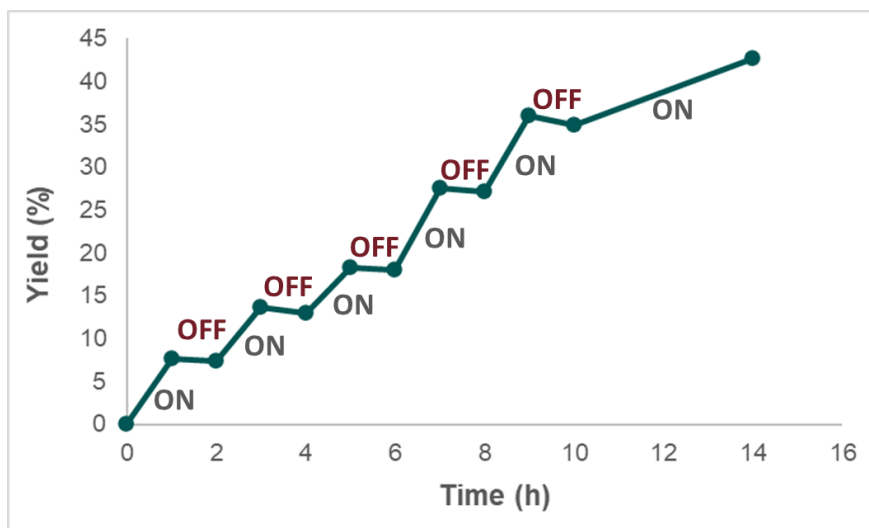
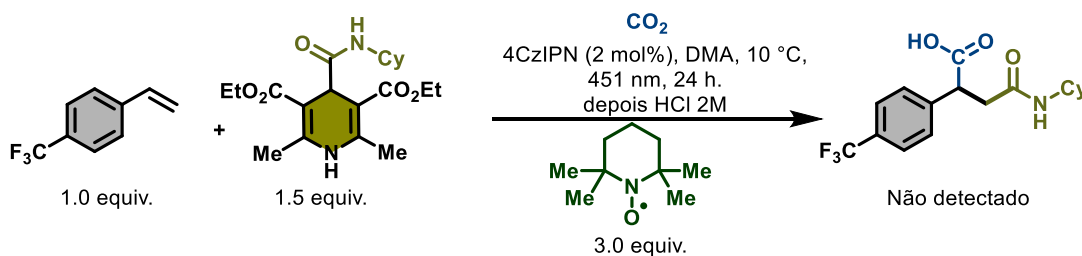


FIGURA S12.9. Experimento de Irradiação com Alternância On-Off

Experimento de captura radicalar



Em um frasco tipo *snap vial* (10 mL) equipado com barra magnética foram adicionados estireno **1c** (0,2 mmol), 4-carbamoil-1,4-di-hidropiridina **54a** (1,5 equiv.), (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxil (TEMPO) (3 equiv.) e 4CzIPN (2 mol%). Em seguida, o frasco foi conectado a uma linha de Schlenk, realizando-se três ciclos de evacuação seguidos de preenchimento com CO₂. Mantendo o fluxo de CO₂ aberto, adicionou-se DMA seco (2,2 mL), e a solução foi borbulhada com CO₂ por 3 minutos. Posteriormente, CO₂ (12 mL) foi injetado no sistema reacional com o auxílio de uma

seringa, o frasco foi vedado com *parafilm* e colocado no reator a 10 °C sob irradiação e agitação por 24 h (antes de iniciar a irradiação, a reação foi mantida sob agitação por cerca de 5 minutos para estabilização da temperatura). Após esse período, o sistema foi aberto, diluído com 2–3 mL de solução de HCl 2 M e extraído com AcOEt (3x). As fases orgânicas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. Uma alíquota do bruto reacional foi analisada por GC-MS, e o espectro de varredura completa (MS *full scan*) indicou a formação do aduto de captura do radical benzílico pelo TEMPO com pico em $m/z = 477,0$, em concordância com a proposta mecanística (FIGURA S12.1).

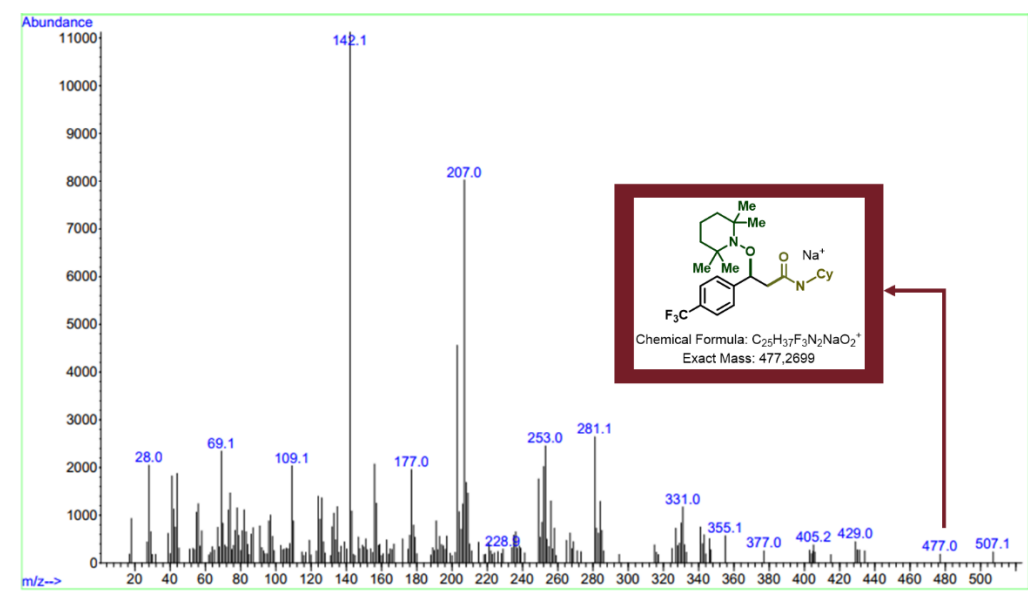
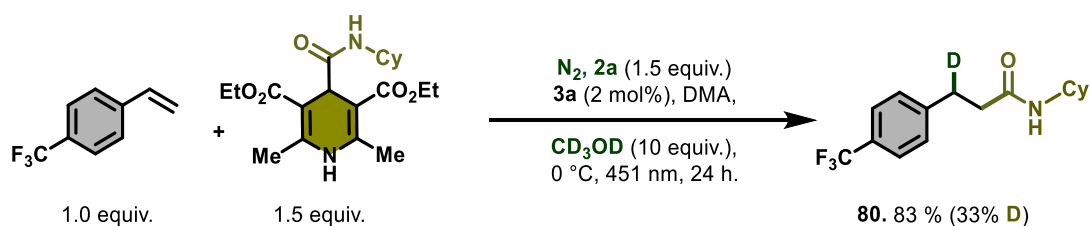


FIGURA S12.10. Espectro de varredura completa (MS *full scan*) via GC-MS do bruto reacional.

Estudos de marcação isotópica com deutério



Seguindo o procedimento geral para a síntese de 4-carbamoyl-1,4-dihidropiridinas, em um snap vial (10 mL) equipado com barra magnética foram adicionados estireno **1c** (0,2 mmol), 4-carbamoyl-1,4-dihidropiridina **54a** (1,5 equiv.) e 4CzIPN (2 mol%). O snap vial foi conectado a uma linha de Schlenk e a atmosfera foi trocada por três ciclos de evacuação seguidos de preenchimento com N₂. Mantendo o fluxo de N₂ aberto, adicionaram-se DMA seco (2,2 mL) e MeOD-*d*₄ (10,0 equiv.), e a solução foi borbulhada com N₂ por 3 minutos. O frasco foi então vedado com *parafilm* e colocado no reator a 10 °C sob irradiação e agitação por 24 h (a reação foi mantida sob agitação por 5 min antes do início da irradiação para estabilização da temperatura). Após esse período, o sistema foi aberto, diluído com 2–3 mL de água destilada e extraído com AcOEt (3x). As fases orgânicas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo:AcOEt = 70:30), fornecendo o produto *N*-cicloexil-3-(4-(trifluorometil)fenil)propenamida deuterada (**80**) como sólido branco (57 mg, 83%, 33% de incorporação de deutério) (FIGURA S12.11). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,46 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 3,67 (dt, *J* = 7,7, 3,6 Hz, 1H), 2,95 (t, *J* = 7,6 Hz, 1,38H), 2,38 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,77 (dd, *J* = 12,6, 4,3 Hz, 2H), 1,69–1,48 (m, 3H), 1,38–1,17 (m, 2H), 1,10–0,87 (m, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170,4; 145,1; 128,8; 128,4; 125,4 (d, *J* = 3,7 Hz); 48,2; 38,2 (d, *J* = 6,7 Hz); 33,1; 31,5; 25,5; 24,8. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para [C₁₆H₂₁F₃NO] [M+H⁺]: 300,1570; encontrado: 300,1575.

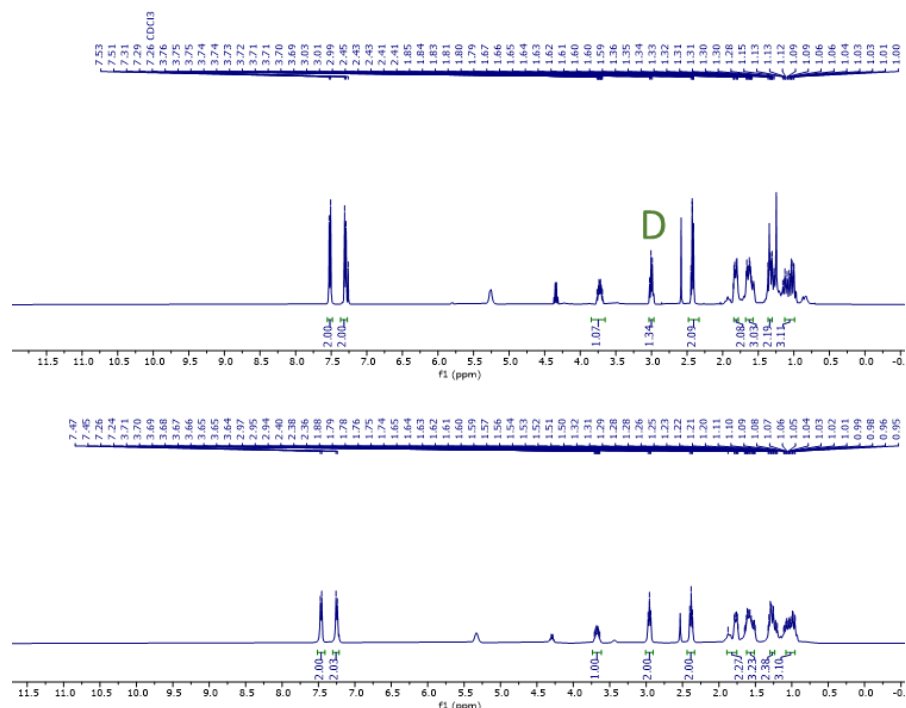
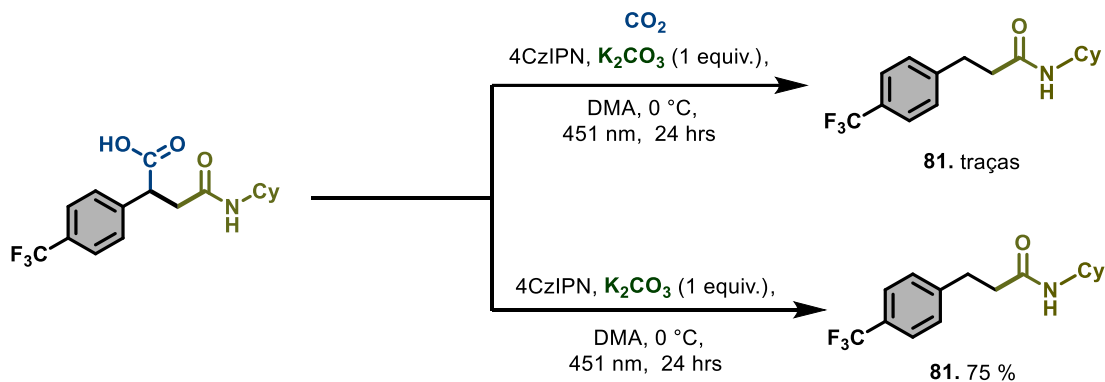


FIGURA S12.11. Análise da marcação isotópica por espectros de ^1H RMN (CDCl_3).

Estudo da descarboxilação/carboxilação de ácidos succinâmicos



Sob atmosfera de CO_2 — Seguindo o procedimento geral 4.2, empregando ácido 4-(cicloexilamino)-4-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)butanoico (**55**) (0,2 mmol), K_2CO_3 (1,0 equiv.) e 4CzIPN (2 mol%). O frasco foi conectado a uma linha de Schlenk, realizando-se três ciclos de evacuação seguidos de preenchimento com CO_2 . Mantendo o fluxo de CO_2 aberto, adicionou-se DMA seco (2,2 mL), e a solução foi borbulhada com CO_2

por 3 min. Em seguida, CO₂ (12 mL) foi injetado no sistema reacional por seringa, e o frasco foi vedado com parafilm e irradiado a 10 °C sob agitação por 24 h (com pré-agitação de 5 min para estabilização da temperatura). Após esse período, o sistema foi aberto, diluído com 2–3 mL de solução de HCl 2 M e extraído com AcOEt (3x). As fases orgânicas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. O bruto reacional foi analisado por RMN de ¹H utilizando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão interno, e foram detectados traços de *N*-cicloexil-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanamida (**81**).

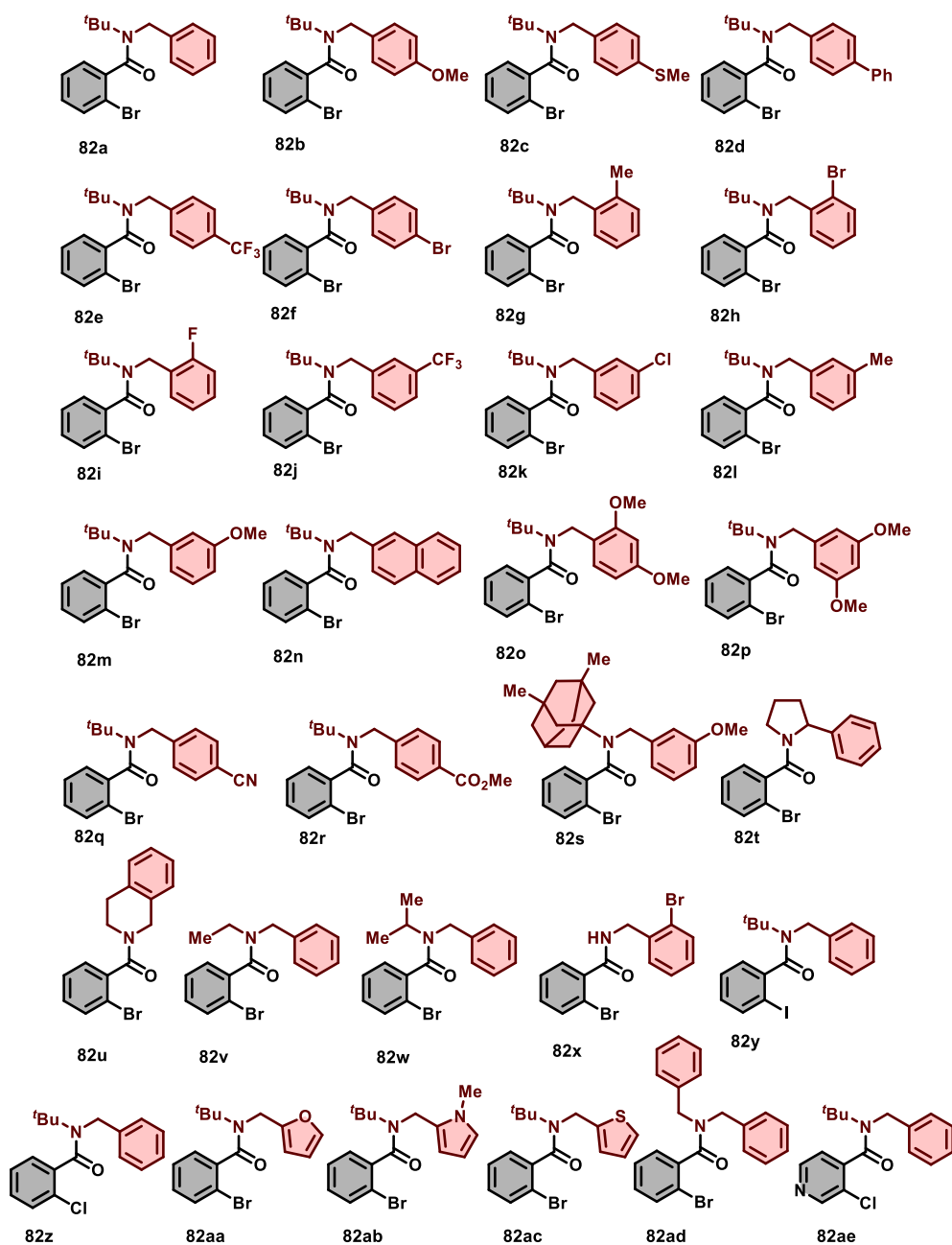
Na ausência de CO₂ — Seguindo as mesmas condições, mas sob atmosfera de N₂, empregando ácido 4-(cicloexilamino)-4-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenil)butanoico (**55**) (0,2 mmol), K₂CO₃ (1,0 equiv.) e 4CzIPN (2 mol%), o sistema foi submetido a três ciclos de evacuação seguidos de preenchimento com N₂, seguido da adição de DMA seco (2,2 mL) e borbulhamento com N₂ por 3 min. Após injeção de N₂ (12 mL) por seringa, o frasco foi vedado e irradiado a 10 °C sob agitação por 24 h. O sistema foi então aberto, diluído com 2–3 mL de água destilada e extraído com AcOEt (3x). As fases orgânicas foram lavadas, secas, filtradas e concentradas sob vácuo. O bruto reacional foi analisado por RMN de ¹H (padrão interno: 1,3,5-trimetoxibenzeno), e foi detectado 75 % de *N*-cicloexil-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanamida (**81**).

12.5 - Procedimentos experimentais: Capítulo II

12.6 - Síntese de α - Amino Ácidos via Fixação de CO₂ em Amidas Mediada por ConPET

12.6.1 - Estruturas dos Substratos

As seguintes amidas foram utilizadas como materiais de partida para a avaliação do escopo reacional.

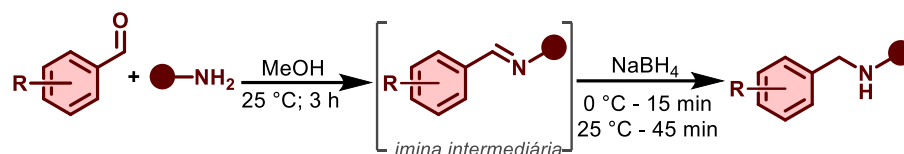


ESQUEMA S12.3. Amidas usadas na síntese de α -aminiácidos

12.6.2 - Procedimento Geral para a Síntese de Amidas

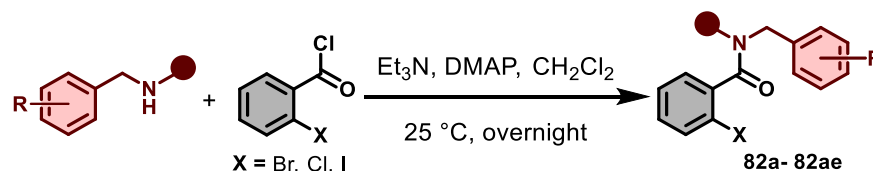
A síntese das amidas foi realizada em duas etapas: **(i)** aminação redutiva para obtenção da amina secundária e **(ii)** sua subsequente acilação com o cloreto de benzoíla correspondente.

Etapa 1: Aminoação redutiva



Em um balão de fundo redondo (25 mL) equipado com barra magnética de agitação, adicionou-se 2,0 mmol do aldeído correspondente. Quando o aldeído era líquido, ele foi adicionado após a introdução de 5,0 mL de uma solução 0,8 M da amina primária em metanol. O sistema reacional foi purgado com N₂ por 2 minutos, e a mistura foi agitada a 25 °C por 3 horas. Em seguida, a mistura reacional foi resfriada a 10 °C por 15 minutos, e o borohidreto de sódio (NaBH₄) (2,4 mmol, 1,2 equiv.) foi adicionado em pequenas porções. A reação foi mantida sob agitação a 10 °C por 15 minutos e, posteriormente, a 25 °C por mais 45 minutos. A reação foi interrompida pela adição lenta de 5 mL de água destilada gelada, seguida de 3 mL de diclorometano. As fases orgânica e aquosa foram separadas, e a fase orgânica foi lavada com água destilada, seca sobre Mg₂SO₄ anidro e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e a amina bruta obtida foi utilizada diretamente na etapa seguinte, sem purificação adicional.²²⁴

Etapa 2: Reação de amidação



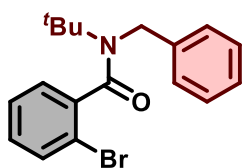
²²⁴ Mo, S.; Xu, J. Chemospecific Intramolecular Buchner Reaction Catalyzed by Copper(II) Acetylacetonate. *ChemCatChem* **2014**, 6 (6), 1679–1683

Para a reação de amidação, a amina secundária obtida na primeira etapa foi transferida para um balão de fundo redondo de 25 mL contendo uma barra magnética de agitação e submetida a três ciclos de vácuo/N₂. Em seguida, adicionaram-se 4 mL de diclorometano seco por seringa, e a solução foi resfriada a 0 °C. Foi adicionada trietilamina (Et₃N) (2,9 mmol, 1,5 equiv.) gota a gota ao longo de 30 minutos. Posteriormente, adicionou-se uma solução de diclorometano (2,0 mL) contendo DMAP (0,09 mmol, 0,05 equiv.) e o cloreto de benzoíla correspondente (1,8 mmol, 0,9 equiv.), mantendo a mistura sob agitação à temperatura ambiente (25 °C) durante a noite. Após o término da reação, a mistura foi extraída sequencialmente com 3,0 mL de água destilada, seguida de três extrações com 3,0 mL de solução aquosa de HCl 2,0 M, e uma lavagem final com 3,0 mL de salmoura. A fase orgânica foi seca sobre Mg₂SO₄ anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando uma mistura de éter de petróleo/acetato de etila como eluente, fornecendo as benzamidas desejadas **82a–82ae**.²²⁵

A seção a seguir apresenta os dados espectroscópicos das amidas que, até onde sabemos, não foram previamente descritas na literatura.

Dados espectroscópicos das amidas sintetizadas:

***N*-benzil-2-bromo-*N*-(*tert*-butil)benzamida**

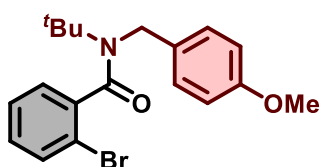


Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 9:1), o produto desejado **82a** foi obtido como sólido branco (69%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,47 (dd, *J* = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,32–7,23 (m, 3H), 7,23–7,10 (m, 4H), 7,07 (td, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 1,53

²²⁵ (a) Suárez-Meneses, J. V.; Oukhrib, A.; Gouygou, M.; et al. [N,P]-pyrrole PdCl₂ complexes catalyzed the formation of dibenzo- α -pyrone and lactam analogues. *Dalt. Trans.* **2016**, 45 (23), 9621–9630. (b) Cybularczyk-Cecotka, M.; Predygier, J.; Crespi, S.; Szczepanik, J.; Giedyk, M. Photocatalysis in Aqueous Micellar Media Enables Divergent C–H Arylation and N-Dealkylation of Benzamides. *ACS Catal.* **2022**, 12 (6), 3543–3549

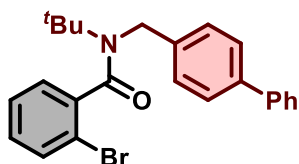
(s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 170,6, 140,3, 139,6, 132,6, 129,6, 128,6, 127,6, 127,6, 127,1, 126,1, 119,0, 58,8, 50,9, 28,7. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrNO}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 346,0801; encontrado: 346,0809.

2-bromo-*N*-(*tert*-butil)-*N*-(4-metoxibenzil)benzamida



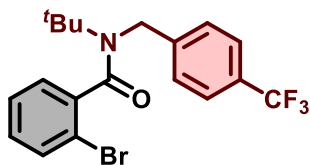
Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 9:1), o produto desejado **82b** foi obtido como óleo incolor (38%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,49 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,32–7,22 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,17 (td, $J = 7,5, 1,3$ Hz, 1H), 7,14–7,05 (m, 3H), 6,87–6,79 (m, 2H), 4,50 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,54 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 170,6, 158,7, 140,4, 132,7, 131,4, 129,7, 127,7, 127,6, 127,2, 119,1, 114,0, 58,8, 55,4, 50,3, 28,7. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrNO}_2]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 376,0907; encontrado: 376,0910.

2-*N*-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-2-bromo-*N*-(*tert*-butil)benzamida



Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 9:1), o produto desejado **82d** foi obtido como sólido branco (56%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,61–7,50 (m, 5H), 7,47–7,40 (m, 2H), 7,38–7,32 (m, 1H), 7,31 (dd, $J = 7,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,19 (td, $J = 7,5, 1,3$ Hz, 1H), 7,12 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 4,62 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 1,59 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 170,7, 140,6, 140,4, 140,1, 138,7, 132,7, 129,7, 128,9, 127,7, 127,7, 127,5, 127,3, 127,1, 126,6, 119,1, 58,9, 50,7, 28,8. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{BrNO}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 422,1114; encontrado: 422,1124.

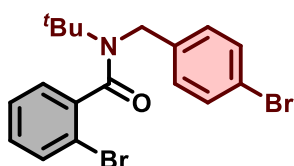
2-bromo-*N*-(*tert*-butil)-*N*-(4-(trifluorometil)benzil)benzamida



Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 9:1), o produto desejado **82e** foi obtido como óleo incolor (55%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,51 (dd, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,31

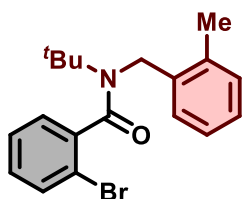
(d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,21 (dd, $J = 7,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,17 (td, $J = 7,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,12 (td, $J = 7,5, 2,1$ Hz, 1H), 4,63 (d, $J = 17,9$ Hz, 1H), 4,47 (d, $J = 17,9$ Hz, 1H), 1,54 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 170,7, 143,9, 140,0, 132,9, 129,9, 129,7, 129,4, 129,2, 127,7, 127,4, 126,4, 125,7, 125,7, 125,7, 125,4 (d, $J = 53,4$ Hz), 123,1–118,9 (m), 59,0, 50,6, 28,8. **RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3)** δ -62,43. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrF}_3\text{NO}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 414,0675; encontrado: 414,0679.

2-bromo-*N*-(4-bromobenzil)-*N*-(*tert*-butil)benzamida



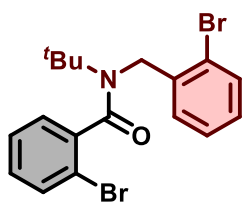
Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 9:1), o produto desejado **82f** foi obtido como óleo incolor (46%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,5 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,5–7,4 (m, 2H), 7,2–7,0 (m, 5H), 4,5 (d, $J = 17,9$ Hz, 1H), 4,4 (d, $J = 17,8$ Hz, 1H), 1,5 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 170,6, 140,0, 138,6, 132,7, 131,7, 129,7, 127,7, 127,6, 127,4, 120,8, 118,9, 58,8, 50,3, 28,6. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{NO}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 423,9906; encontrado: 423,9905.

2-bromo-*N*-(*tert*-butil)-*N*-(2-metilbenzil)benzamida



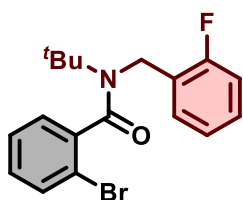
Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 9:1), o produto desejado **82g** foi obtido como óleo amarelo (52%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,51–7,45 (m, 1H), 7,43 (dd, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,29–7,20 (m, 1H), 7,17–7,10 (m, 2H), 7,10–7,05 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,67–4,49 (m, 1H), 4,26–4,17 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,57 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 170,8, 140,3, 137,4, 133,9, 132,5, 130,4, 129,6, 127,4, 127,2, 126,8, 126,0, 125,9, 119,0, 58,7, 48,0, 28,6, 19,0. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrNO}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 360,0958; encontrado: 360,0959.

2-bromo-*N*-(2-bromobenzil)-*N*-(*tert*-butil)benzamida



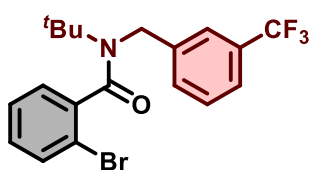
Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 9:1), o produto desejado **82h** foi obtido como óleo amarelo claro (36%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,55–7,46 (m, 2H), 7,44 (dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,35 (td, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,17–7,06 (m, 4H), 4,73 (d, $J = 18,4$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J = 18,4$ Hz, 1H), 1,56 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 170,9, 140,0, 138,3, 133,0, 132,9, 129,9, 128,7, 128,0, 127,5, 127,4, 127,0, 121,6, 119,1, 59,0, 51,1, 28,6. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{NO}] [\text{M}+\text{H}^+]$: 423,9906; encontrado: 423,9906.

2-bromo-*N*-(*tert*-butil)-*N*-(2-fluorobenzil)benzamida



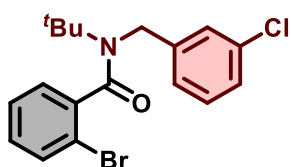
Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 9:1), o produto desejado **82i** foi obtido como óleo amarelo claro (47%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,51 (dd, $J = 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,46–7,38 (m, 1H), 7,24–7,07 (m, 5H), 6,94 (ddd, $J = 10,5, 8,0, 1,4$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J = 18,1$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 18,1$ Hz, 1H), 1,55 (d, $J = 1,3$ Hz, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 170,9, 160,8 (d, $J = 245,6$ Hz), 132,9, 131,5, 129,8, 128,8, 128,7, 128,2, 127,6, 127,5, 126,8, 124,1, 115,6, 115,4, 58,8, 44,4, 28,6. **RMN de ^{19}F (377 MHz, CDCl_3)** δ -119,40. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrFNO}] [\text{M}+\text{H}^+]$: 364,0707; encontrado: 364,0710.

2-bromo-*N*-(*tert*-butil)-*N*-(3-(trifluorometil)benzil)benzamida



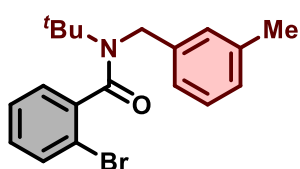
Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 9:1), o produto desejado **82j** foi obtido como óleo incolor (46%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,49 (td, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 2H), 7,45–7,36 (m, 3H), 7,21–7,14 (m, 2H), 7,11 (td, $J = 7,4, 2,3$ Hz, 1H), 4,64 (d, $J = 17,9$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J = 17,8$ Hz, 1H), 1,55 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 170,7, 140,8, 140,1, 132,9, 131,1 (q, $J = 32,3$ Hz), 129,9, 129,4, 129,2, 128,1, 127,7, 127,4, 125,4, 124,1, 124,0, 123,0, 123,0–118,9 (m), 59,0, 50,5, 28,8. **RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3)** δ -63,23. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrF}_3\text{NO}] [\text{M}+\text{H}^+]$: 414,0675; encontrado: 414,0679.

2-bromo-*N*-(*tert*-butil)-*N*-(3-clorobenzil)benzamida



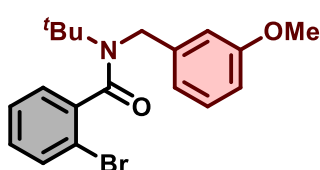
Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 9:1), o produto desejado **82k** foi obtido como óleo incolor (58%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,50 (dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,26–7,15 (m, 5H), 7,12 (td, $J = 7,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 17,9$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 17,8$ Hz, 1H), 1,55 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 170,7, 141,89, 140,1, 134,7, 132,8, 130,0, 130,0, 127,7, 127,5, 127,4, 126,3, 124,2, 119,0, 59,0, 50,4, 28,8. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrClNO}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 380,0411; encontrado: 380,0416.

2-bromo-*N*-(*tert*-butil)-*N*-(3-metilbenzil)benzamida



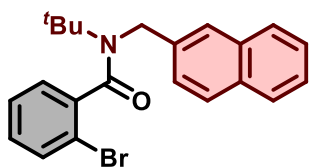
Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 9:1), o produto desejado **82l** foi obtido como óleo incolor (72%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,49 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,18 (qd, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 2H), 7,10 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 16,8, 7,9$ Hz, 3H), 4,53 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,55 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 170,7, 140,4, 139,6, 138,3, 132,7, 129,6, 128,5, 127,8, 127,7, 127,6, 126,8, 123,2, 119,1, 58,9, 50,9, 28,7, 21,6. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrNO}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 360,0958; encontrado: 360,0955.

2-bromo-*N*-(*tert*-butil)-*N*-(3-metoxibenzil)benzamida



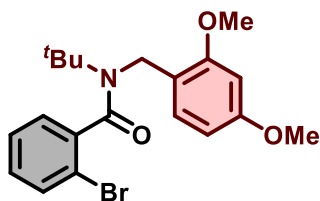
Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 9:1), o produto desejado **82m** foi obtido como óleo incolor (48%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,49 (dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 7,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,17 (td, $J = 7,5, 1,3$ Hz, 1H), 7,11 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 6,80–6,70 (m, 3H), 4,53 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,55 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 170,7, 160,0, 141,4, 140,3, 132,7, 129,7, 127,7, 119,1, 118,4, 112,4, 111,9, 58,9, 55,3, 50,9, 28,8. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrNO}_2]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 376,0907; encontrado: 376,0911.

2-bromo-*N*-(*tert*-butil)-*N*-(naftalen-2-ilmetil)benzamida



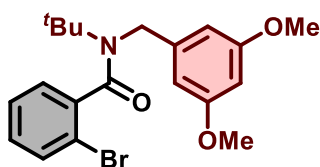
Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 9:1), o produto desejado **82n** foi obtido como sólido branco (60%). Mistura de rotâmeros. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,83–7,75 (m, 3H), 7,72–7,66 (m, 1H), 7,55–7,42 (m, 3H), 7,34–7,28 (m, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 7,12 (td, $J = 7,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,08 (td, $J = 7,5, 2,0$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 17,8$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 1,59 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 170,8, 140,3, 137,2, 133,4, 132,8, 132,7, 129,8, 128,5, 127,8, 127,8, 127,7, 127,6, 126,5, 126,0, 124,8, 124,3, 119,1, 59,0, 51,1, 28,8. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrNO}] [\text{M}+\text{H}^+]$: 396,0958; encontrado: 396,0962.

2-bromo-*N*-(*tert*-butil)-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)benzamida



Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 9:1), o produto desejado **82o** foi obtido como óleo incolor (40%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,5 (dd, $J = 7,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,2–7,2 (m, 2H), 7,2–7,0 (m, 2H), 6,5 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 6,3 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,6 (d, $J = 18,1$ Hz, 1H), 4,1 (d, $J = 18,2$ Hz, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 1,5 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 170,7, 159,8, 156,7, 140,5, 132,5, 129,3, 127,7, 127,3, 127,2, 120,0, 119,1, 103,6, 98,3, 58,4, 55,4, 55,2, 44,9, 28,4. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BrNO}_3] [\text{M}+\text{H}^+]$: 406,1012; encontrado: 406,1019.

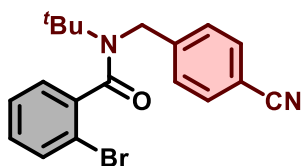
2-bromo-*N*-(*tert*-butil)-*N*-(3,5-dimetoxibenzil)benzamida



Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 9:1), o produto desejado **82p** foi obtido como óleo incolor (32%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,50 (dt, $J = 8,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,18 (tt, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,11 (tt, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 6,32 (dd, $J = 12,8, 2,2$ Hz, 3H), 4,49 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 3,758 (s, 3H), 3,755 (s, 3H), 1,56 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 170,7, 161,1, 142,3, 140,3,

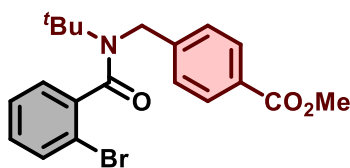
132,7, 129,7, 127,7, 127,6, 119,1, 104,2, 98,8, 58,9, 55,4, 51,0, 28,7. **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₂₀H₂₅BrNO₃] [M+H⁺]: 406,1012; encontrado: 406,1017.

2-bromo-*N*-(*tert*-butil)-*N*-(4-cianobenzil)benzamida



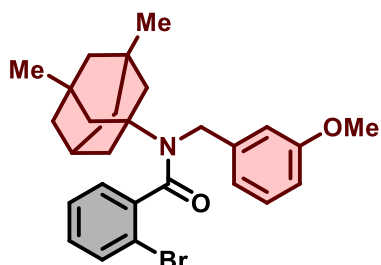
Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 9:1), o produto desejado **82q** foi obtido como sólido branco (63%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,65–7,55 (m, 2H), 7,50 (dt, *J* = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,34–7,27 (m, 2H), 7,19–7,06 (m, 3H), 4,62 (d, *J* = 18,3 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 18,2 Hz, 1H), 1,53 (s, 9H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170,7, 145,3, 139,8, 132,9, 132,5, 130,0, 127,7, 127,3, 126,8, 119,0, 118,6, 111,2, 59,0, 50,7, 28,8. **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₁₉H₂₀BrN₂O] [M+H⁺]: 371,0754; encontrado: 371,0758.

4-((2-bromo-*N*-(*tert*-butil)benzamido)metil)benzoato



Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 9:1), o produto desejado **82r** foi obtido como sólido branco (60%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,00–7,93 (m, 2H), 7,48 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (dd, *J* = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (dtd, *J* = 17,3, 7,4, 1,6 Hz, 2H), 4,65–4,57 (m, 1H), 4,49–4,40 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,53 (s, 9H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170,7, 166,8, 144,9, 140,0, 132,8, 131,8, 130,0, 129,8, 129,1, 127,6, 127,4, 126,0, 118,9, 58,9, 52,2, 50,7, 28,7. **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₂₀H₂₃BrNO₃] [M+H⁺]: 404,0856; encontrado: 404,0860.

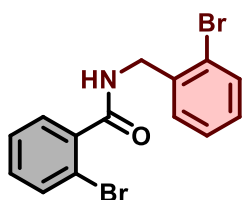
2-bromo-*N*-(3,5-dimetiladamantan-1-il)-*N*-(3-metoxibenzil)benzamida



Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 9:1), o produto desejado **82s** foi obtido como óleo amarelo (40%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,5 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,3–7,2 (m, 2H), 7,2–7,1 (m, 2H), 6,9–6,7 (m, 3H), 4,7 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 4,4 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 3,8 (s, 3H), 2,3–2,0 (m, 7H), 1,5–1,4 (m, 2H), 1,4–1,2 (m, 4H), 0,9 (s, 6H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 170,7, 159,7, 141,6, 133,2,

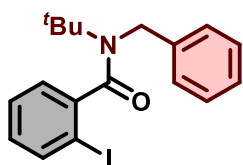
132,5, 129,5, 129,3, 127,5, 119,2, 118,8, 118,3, 112,3, 111,6, 62,1, 54,6, 47,5, 42,7, 40,1, 38,3, 32,9, 32,5, 30,7, 30,4. **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₂₇H₃₃BrNO₂] [M+H⁺]: 482,1689; encontrado: 482,1687.

2-bromo-N-(2-bromobenzil)benzamida



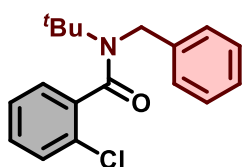
Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 9:1), o produto desejado **82x** foi obtido como óleo incolor (41%), mistura de rotâmeros. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,5 (dd, *J* = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,4 (dd, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,3 (dd, *J* = 13,9, 1,6 Hz, 3H), 7,2–7,1 (m, 3H), 6,4 (s, 1H), 4,5 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H). **RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃)** δ 167,6, 137,7, 133,4, 131,2, 129,5, 128,7, 128,0, 127,6, 127,5, 119,4, 44,1.

N-benzil-N-(*tert*-butil)-2-iodobenzamida



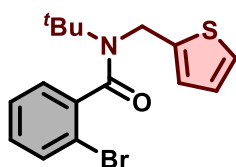
Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 9:1), o produto desejado **82y** foi obtido como óleo amarelo (63%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,8 (dd, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,3–7,3 (m, 2H), 7,2–7,2 (m, 5H), 6,9 (ddd, *J* = 7,9, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 4,6 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 4,4 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 1,6 (s, 9H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 172,2, 144,2, 139,6, 139,2, 129,6, 128,6, 128,3, 127,2, 127,1, 126,1, 92,8, 58,9, 51,2, 28,8. **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₁₈H₂₁INO] [M+H⁺]: 394,0662; encontrado: 394,0663.

N-benzil-N-(*tert*-butil)-2-clorobenzamida



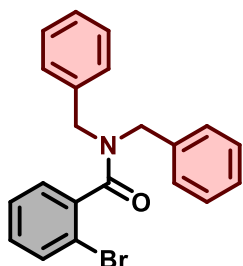
Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 9:1), o produto desejado **82z** foi obtido como sólido branco (64%). **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ 7,33–7,27 (m, 4H), 7,24–7,15 (m, 4H), 7,12 (td, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 1,54 (s, 9H). **RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃)** δ 170,0, 139,6, 138,3, 129,9, 129,6, 129,5, 128,6, 127,6, 127,1, 127,1, 126,1, 58,8, 50,8, 28,7. **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₁₈H₂₁ClNO] [M+H⁺]: 302,1306; encontrado: 302,1309.

2-bromo-*N*-(*tert*-butil)-*N*-(tiofen-2-ilmetil)benzamida



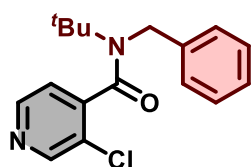
Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 9:1), o produto desejado **82ac** foi obtido como óleo incolor (54%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,49 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,22 (td, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,17–7,15 (dd, $J = 3,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,15–7,11 (td, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 5,1, 3,5$ Hz, 1H), 6,78–6,75 (m, 1H), 4,75 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 4,49 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 1,58 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 170,2, 160,9, 143,6, 140,0, 135,1, 134,2, 132,7, 132,6, 129,9, 129,8, 128,2, 127,6, 127,6, 126,9, 124,4, 124,3, 123,1, 118,9, 58,9, 46,5, 28,7. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrNOS}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 352,0365; encontrado: 352,0370.

N,N-dibenzil-2-bromobenzamida



Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 9:1), o produto desejado **82ad** foi obtido como óleo incolor (80%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,58 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,40–7,28 (m, 10H), 7,22 (td, $J = 7,6, 1,9$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 5,31 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 4,24–4,04 (m, 2H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 169,81, 138,13, 136,43, 135,94, 133,09, 130,45, 129,18, 128,94, 128,69, 128,21, 127,95, 127,81, 127,77, 127,61, 119,59, 50,90, 46,67. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrNO}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 380,0645; encontrado: 380,0646.

N-benzil-*N*-(*tert*-butil)-3-cloroisonicotinamida

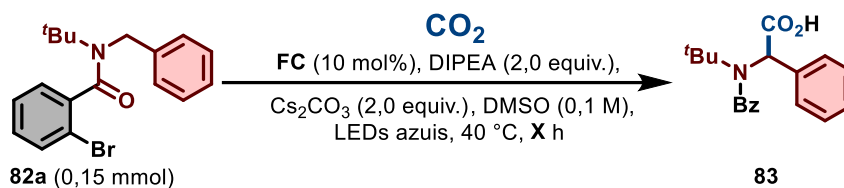


Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 9:1), o produto desejado **82ae** foi obtido como óleo amarelo (71%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 8,4 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,4 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,3–7,2 (m, 3H), 7,2–7,2 (m, 1H), 7,2–7,1 (m, 2H), 4,6 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 4,3 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 1,5 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 167,3, 150,0, 148,0, 139,9, 138,7, 134,3, 128,8, 127,4, 125,9, 124,4, 59,1, 50,7, 28,6. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 303,1259; encontrado: 303,1259.

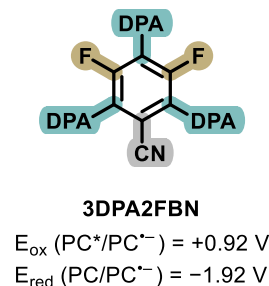
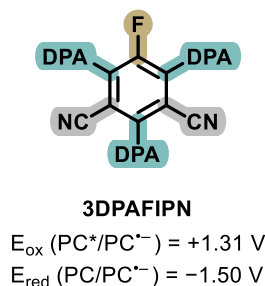
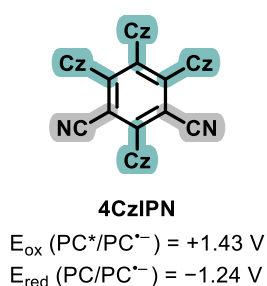
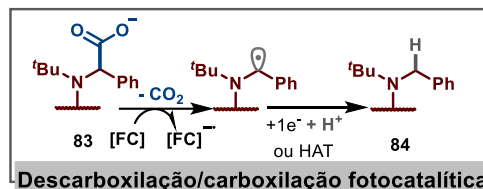
12.6.3 - Otimização Inicial da Síntese de α -Aminoácidos a partir de CO₂ e Amidas

Em um frasco tipo *snap vial* (5 mL) foram adicionados *N*-benzil-2-bromo-*N*-(*tert*-butil)benzamida (**82a**) (0,15 mmol), Cs₂CO₃ (2,0 equiv.) e o fotocatalisador (10 mol%). Em seguida, o frasco foi conectado a uma linha de Schlenk, e a atmosfera foi trocada por três ciclos de evacuação seguidos de preenchimento com CO₂. Mantendo um fluxo contínuo de CO₂, adicionaram-se DMSO-*d*₆ seco (1 mL) e *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) destilada (2,0 equiv.). Em seguida, CO₂ (12 mL, 0,491 mmol) foi injetado no sistema reacional com o auxílio de uma seringa, o frasco foi vedado com parafilm e colocado no reator a uma temperatura pré-ajustada de 40 °C. A mistura foi irradiada sob agitação por 2, 6, 12 e 18 horas. Após esse período, o CO₂ foi removido do sistema, e uma solução de 1,3,5-trimetoxibenzeno (0,05 mmol) em DMSO-*d*₆ foi adicionada. O sistema foi então homogeneizado. Por fim, 700 μ L da mistura foram filtrados e transferidos para um tubo de RMN, sendo então analisados por RMN de ¹H (TABELA S12.3).

TABELA S12.3. Screening de fotocatalisadores



Entrada	Tempo (h)	4CzIPN (%) ^[a] (451 nm)	3DPAFIPN (%) ^[a] (405 nm)	3DPA2FBN (%) ^[a] (451 nm)
1	2	4	32	7
2	6	30	43	28
3	12	16	33	32
4	18	N.D.	N.D.	N.D.



^[a] Rendimentos determinados por análise de RMN de ¹H das misturas brutas, utilizando 1,3,5-trimetoxibenzeno como padrão interno.

12.6.4 - Estudos de Otimização Utilizando 3DPAFIPN como Fotocatalisador

Em um frasco tipo *snap vial* (5 mL) foram adicionados *N*-benzil-2-bromo-*N*-(*tert*-butil)benzamida (**82a**) (0,15 mmol), Cs₂CO₃ e 3DPAFIPN. Em seguida, o frasco foi conectado a uma linha de Schlenk, e a atmosfera foi trocada por três ciclos de evacuação seguidos de preenchimento com CO₂. Mantendo um fluxo contínuo de CO₂, adicionaram-se solvente seco e o doador de elétrons. Em seguida, CO₂ (12 mL, 0,491 mmol) foi injetado no sistema reacional com o auxílio de uma seringa; o frasco foi vedado com parafilm e colocado no reator. A mistura foi irradiada sob agitação por 6 horas. Após esse período, o CO₂ foi removido do sistema e adicionou-se iodeto de metila (2,0 equiv.). A mistura reacional foi agitada por 1 hora antes de ser diluída com acetato de etila (EtOAc) e lavada pelo menos três vezes com salmoura. A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. Em seguida, foram adicionados CDCl₃ e 1,3,5-trimetoxibenzeno (0,05 mmol), e a mistura foi homogeneizada. Por fim, 500 μL da mistura foram transferidos para um tubo de RMN e analisados por RMN de ¹H. Todas as avaliações realizadas para a otimização da

reação estão organizadas de acordo com os parâmetros estudados e podem ser consultadas nas TABELA S12.4 a TABELA S12.12, apresentadas a seguir.

TABELA S12.4. Screening de solventes

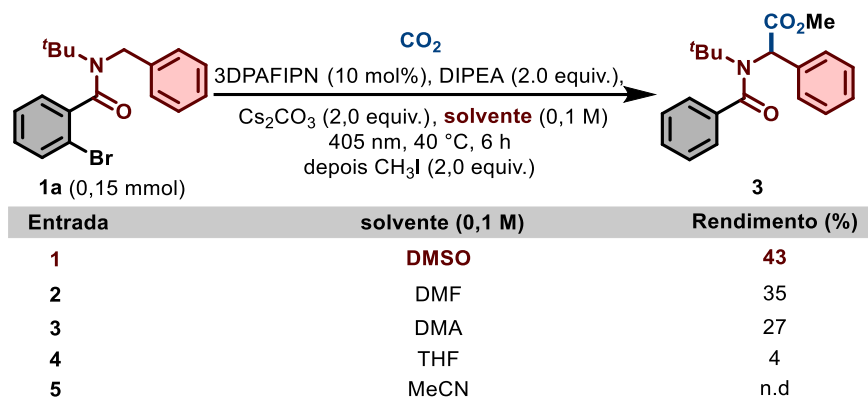


TABELA S12.5. Screening de bases

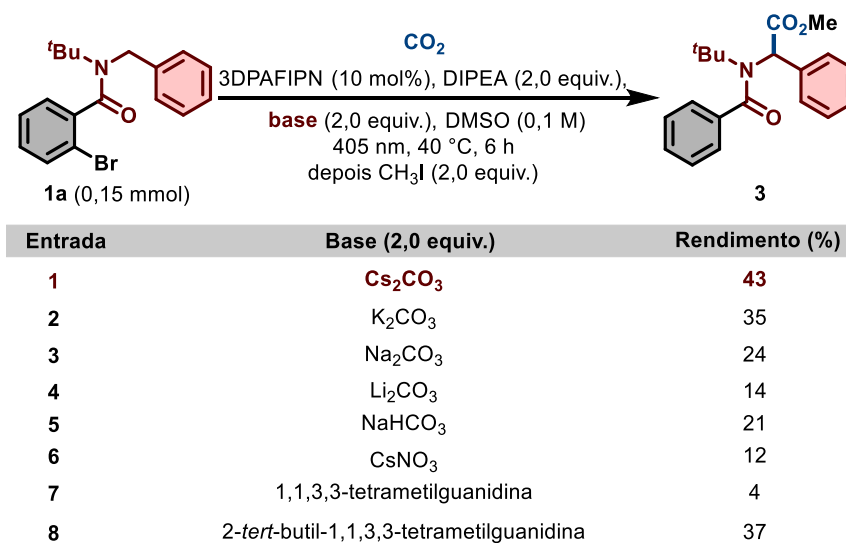
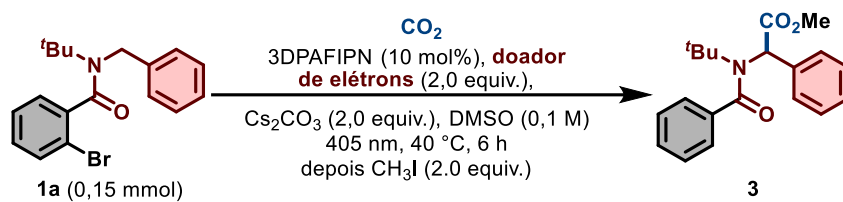
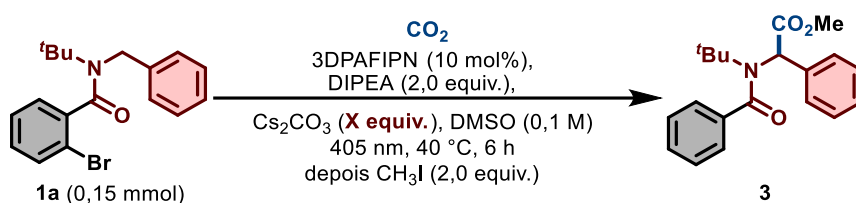


TABELA S12.6. Screening de doadores de elétrons



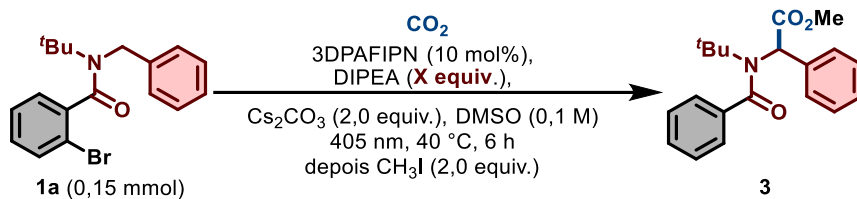
Entrada	doador de elétrons (2,0 equiv.)	Rendimento (%)
1	DIPEA	43
2	DABCO	n.d.
3	Et ₃ N	26
4	HCO ₂ Na	29
5	^t Bu ₃ N	31
6	Bu ₃ N	28
7	P(Ph) ₃	n.d.
8	DABCO + HCO ₂ Na	40

TABELA S12.7. Screening dos equivalentes de base



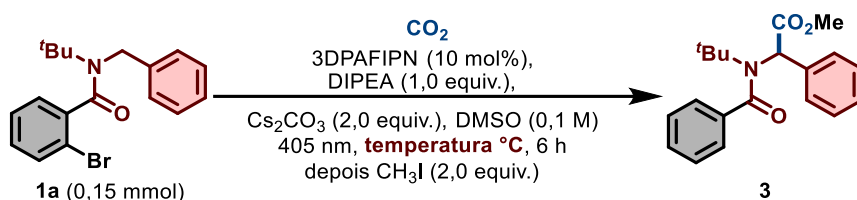
Entrada	Cs ₂ CO ₃ (X equiv.)	Rendimento (%)
1	0 equiv.	n.d.
2	1 equiv.	24
3	2 equiv.	43
4	3 equiv.	41
5	5 equiv.	44

TABELA S12.8. Screening dos equivalentes de doador de elétrons



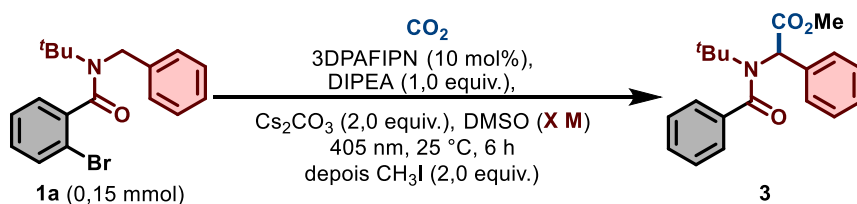
Entrada	DIPEA (X equiv.)	Rendimento (%)
1	0.8 equiv.	40
2	1 equiv.	50
3	2 equiv.	43
4	4 equiv.	40

TABELA S12.9. Avaliação da temperatura



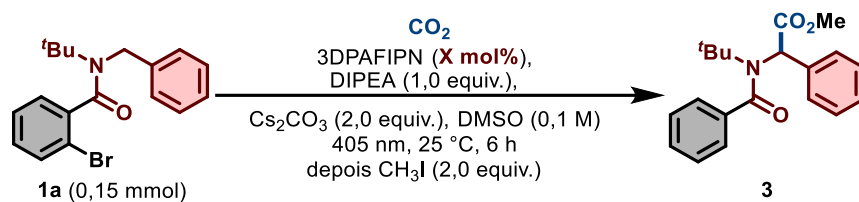
Entrada	temperatura °C	Rendimento (%)
1	0	26
2	25	52
3	40	50
4	50	47

TABELA S12.10. Avaliação da concentração do solvente



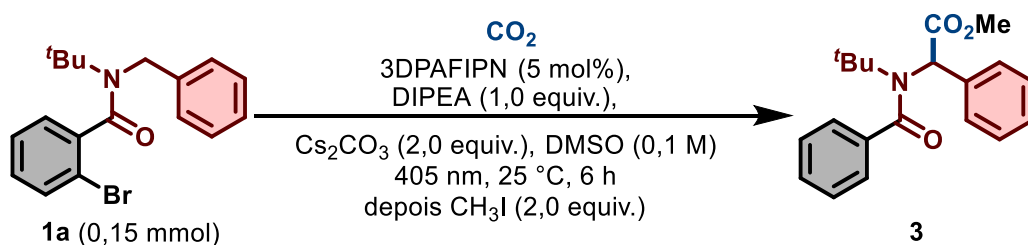
Entrada	concentração (X M)	Rendimento (%)
1	0.05	48
2	0.1	52
3	0.2	40

TABELA S12.11. Avaliação da carga do fotocatalisador



Entrada	carga do fotocatalisador (mol%)	Rendimento (%)
1	2	43
2	5	54
3	10	52
4	15	43
5	20	37

TABELA S12.12. Experimentos de controle



Entrada	Variações	Rendimentos (%)
1	sem alteração	54
2	sem DIPEA	n.d
3	sem CO ₂	n.d
4	sem 4DPAIPN	n.d
5	sem <i>hν</i>	n.d
6	sem Cs ₂ CO ₃	traças
7 ^[a]	com peneiras moleculares de 3 Å em grânulos (40 mg)	52
8 ^[a]	com peneiras moleculares em pó de 3 Å (40 mg)	76
9 ^[a]	com peneiras moleculares em pó de 3 Å (120 mg)	92
10 ^[a]	385 nm + peneiras moleculares em pó de 3 Å (120 mg)	40
11 ^[a]	455 nm + peneiras moleculares em pó de 3 Å (120 mg)	54

^[a] Após a esterificação do carboxilato, as peneiras moleculares foram filtradas, e a mistura reacional resultante foi diluída com acetato de etila (EtOAc) e lavada pelo menos três vezes com solução saturada de cloreto de sódio.

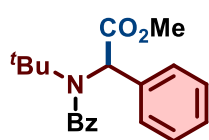
12.6.5 - Procedimento Geral para a Síntese de α-Aminoácidos

Em um frasco tipo *snap vial* (5 mL) foram adicionados bromobenzamida (**82a–82ae**) (0,1 mmol), Cs₂CO₃ (2,0 equiv.), 3DPAFIPN (5 mol%) e peneira molecular de 3 Å ativada recém-triturada (130 mg). Em seguida, o frasco foi conectado a uma linha de Schlenk, e a atmosfera foi trocada por três ciclos de evacuação seguidos de preenchimento com CO₂. Mantendo um fluxo contínuo de CO₂, adicionaram-se DMSO seco (1 mL) e *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) destilada (1,0 equiv.). Em seguida, CO₂ (12 mL, 0,491 mmol) foi injetado no sistema reacional com o auxílio de uma seringa; o frasco foi vedado com parafilm e colocado no reator a uma temperatura pré-ajustada de 25 °C. A mistura foi irradiada sob agitação por 6 horas. Após esse período, o CO₂ foi removido do sistema e adicionou-se iodeto de metila (2,0 equiv.). A mistura reacional foi agitada por 1 hora antes de ser filtrada, diluída com acetato de etila (EtOAc) e lavada pelo menos três vezes com salmoura. A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 90:10), fornecendo o α-aminoácido desejado.

Nota: Para alcançar rendimentos ideais, é essencial utilizar DMSO seco, DIPEA destilada e peneira molecular de 3 Å ativada e recém-triturada.

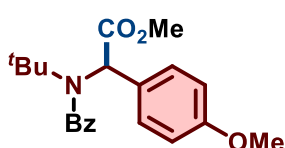
12.6.6 - Dados de Caracterização dos α-Aminoácidos Sintetizados

Metil 2-(*N*-(*tert*-butil)benzamido)-2-fenilacetato (**85**)



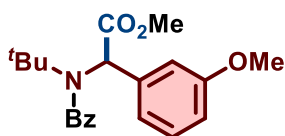
Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 90:10), o produto desejado **85** foi obtido como óleo marrom (37 mg, 92%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,37–7,20 (m, 9H), 7,19–7,16 (m, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,27 (s, 9H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 173,9, 171,0, 140,1, 137,2, 129,1, 128,5, 128,3, 128,2, 127,5, 126,3, 64,1, 59,1, 52,6, 30,3. **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₂₀H₂₄NO₃] [M+H⁺]: 326,1751; encontrado: 326,1755.

Metil 2-(*N*-(*tert*-butil)benzamido)-2-(4-metoxifenil)acetato (87)



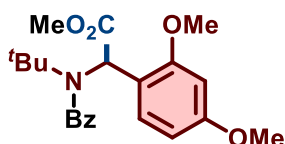
Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 90:10), o produto desejado **87** foi obtido como óleo marrom (36 mg, 83%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,42–7,36 (m, 2H), 7,34–7,26 (m, 5H), 6,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,38 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 1,33 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 173,9, 171,3, 158,9, 140,2, 129,7, 129,3, 129,1, 128,3, 126,3, 113,6, 63,6, 59,1, 55,4, 52,6, 30,3. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 356,1856; encontrado: 356,1858.

Metil 2-(*N*-(*tert*-butil)benzamido)-2-(3-metoxifenil)acetato (88)



Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 90:10), o produto desejado **88** foi obtido como óleo amarelo (39 mg, 89%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,31 (dd, $J = 7,3, 2,3$ Hz, 2H), 7,24 (dq, $J = 4,8, 0,9$ Hz, 3H), 7,16 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,89 (dt, $J = 7,8, 0,9$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 8,1, 2,6$ Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 1,27 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 173,8, 170,8, 159,3, 139,9, 138,7, 129,1, 129,0, 128,2, 126,1, 120,8, 114,5, 112,6, 63,9, 59,1, 55,2, 52,5, 30,1. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 356,1856; encontrado: 356,1851.

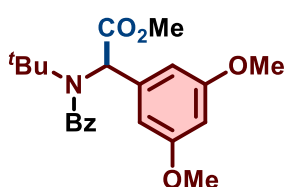
Metil 2-(*N*-(*tert*-butil)benzamido)-2-(2,4-dimetoxifenil)acetato (89)



Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 90:10), o produto desejado **89** foi obtido como óleo amarelo (35 mg, 75%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,43–7,37 (m, 2H), 7,31 (dd, $J = 5,0, 1,9$ Hz, 3H), 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 5,57 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 1,26 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 174,0, 171,3, 160,4, 157,8, 140,6, 130,1, 128,8,

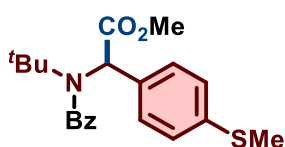
128,0, 126,3, 118,4, 104,4, 98,2, 58,8, 58,6, 55,5, 55,3, 52,3, 30,2. **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₂₂H₂₈NO₅] [M+H⁺]: 386,1962; encontrado: 386,1957.

Metil 2-(*N*-(*tert*-butil)benzamido)-2-(3,5-dimetoxifenil)acetato (**90**)



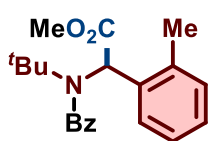
Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 90:10), o produto desejado **90** foi obtido como óleo amarelo (31 mg, 68%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,4–7,3 (m, 2H), 7,3–7,2 (m, 3H), 6,5 (s, 2H), 6,3 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,3 (s, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,7 (s, 6H), 1,3 (s, 9H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 174,0, 170,8, 160,5, 140,0, 139,5, 129,1, 128,3, 126,2, 106,9, 99,3, 64,0, 59,3, 55,4, 52,6, 30,1. **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₂₂H₂₈NO₅] [M+H⁺]: 386,1962; encontrado: 386,1964.

Metil 2-(*N*-(*tert*-butil)benzamido)-2-(4-(metiltio)fenil)acetato (**91**)



Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 90:10), o produto desejado **91** foi obtido como óleo marrom (25 mg, 55%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,34–7,29 (m, 2H), 7,28–7,20 (m, 5H), 7,16–7,10 (m, 2H), 5,28 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,25 (s, 9H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 173,8, 170,8, 139,9, 137,7, 134,0, 129,0, 128,9, 128,2, 126,2, 126,1, 63,6, 59,0, 52,5, 30,3, 15,7. **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₂₁H₂₆NO₃S] [M+H⁺]: 372,1628; encontrado: 372,1632.

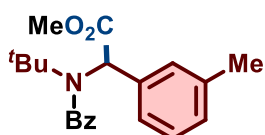
Metil 2-(*N*-(*tert*-butil)benzamido)-2-(*o*-tolil)acetato (**92**)



Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 90:10), o produto desejado **92** foi obtido como óleo marrom (34 mg, 82%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,43–7,31 (m, 2H), 7,31–7,24 (m, 4H), 7,15–7,03 (m, 3H), 5,20 (s, 1H), 3,64 (s, 3H),

2,24 (s, 3H), 1,15 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 173,7, 170,3, 140,3, 135,9, 135,5, 130,3, 128,9, 128,1, 127,9, 127,6, 126,2, 62,0, 58,7, 52,5, 30,7, 19,6. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_3]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 340,1907; encontrado: 340,1909.

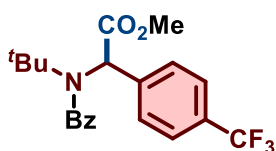
Metil 2-(*N*-(*tert*-butil)benzamido)-2-(*m*-tolil)acetato (93)



Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 90:10), o produto desejado **93** foi obtido como óleo amarelo (27 mg, 66%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)**

δ 7,36–7,27 (m, 2H), 7,26–7,19 (m, 3H), 7,15–7,03 (m, 2H), 7,03–6,93 (m, 2H), 5,33 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,27 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 173,9, 171,1, 140,0, 137,6, 137,0, 129,1, 128,9, 128,2, 128,2, 128,0, 126,2, 125,4, 64,0, 59,0, 52,4, 30,1, 21,6. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_3]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 340,1907; encontrado: 340,1915.

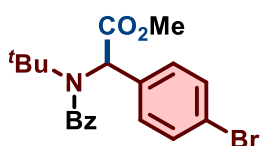
Metil 2-(*N*-(*tert*-butil)benzamido)-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetato (94)



Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 90:10), o produto desejado **94** foi obtido como óleo translúcido (20 mg, 43%). **RMN de ^1H (400**

MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,37–7,24 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,22 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 173,8, 170,1, 139,8, 129,2, 128,8, 128,3, 126,1, 125,1 (d, $J = 3,9$ Hz), 125,0, 63,6, 59,0, 52,7, 30,6. **RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3)** δ -63,1. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_3]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 394,1625; encontrado: 394,1625.

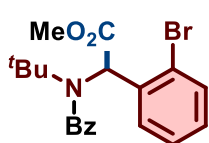
Metil 2-(4-bromofenil)-2-(*N*-(*tert*-butil)benzamido)acetato (95)



Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 90:10), o produto desejado **95** foi obtido como óleo amarelo claro (25 mg, 51%). **RMN de ^1H (400 MHz,**

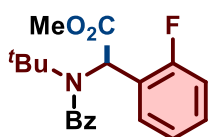
CDCl_3) δ 7,5 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,4 (d, $J = 8,7$ Hz, 5H), 7,3–7,2 (m, 2H), 5,3 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 1,3 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 173,7, 170,3, 139,8, 136,4, 131,2, 130,2, 129,1, 128,4, 128,3, 128,1, 126,1, 121,5, 63,5, 59,0, 52,6, 30,5. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrNO}_3]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 404,0856; encontrado: 404,0858.

Metil 2-(2-bromofenil)-2-(*N*-(*tert*-butil)benzamido)acetato (96)



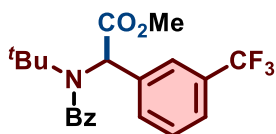
Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 90:10), o produto desejado **96** foi obtido como óleo amarelo (34 mg, 71%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,63 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,49–7,38 (m, 5H), 7,35 (td, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,17 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 173,7, 169,1, 140,1, 137,2, 132,5, 129,7, 129,1, 129,0, 128,2, 127,8, 126,1, 124,5, 64,3, 58,8, 52,6, 31,0. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrNO}_3]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 404,0856; encontrado: 404,0850.

Metil 2-(*N*-(*tert*-butil)benzamido)-2-(2-fluorofenil)acetato (97)



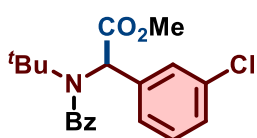
Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 90:10), o produto desejado **97** foi obtido como óleo amarelo (28 mg, 53%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,41 (td, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,35–7,31 (m, 2H), 7,30–7,25 (m, 3H), 7,23–7,17 (m, 1H), 7,04 (td, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 6,95 (ddd, $J = 10,6, 8,2, 1,3$ Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,15 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 173,9, 169,7, 161,8, 159,4, 140,2, 129,9 (d, $J = 3,0$ Hz), 129,5 (d, $J = 8,7$ Hz), 129,2, 128,3, 126,3, 125,3 (d, $J = 12,6$ Hz), 124,3 (d, $J = 3,5$ Hz), 115,0 (d, $J = 22,1$ Hz), 58,8, 58,1, 52,8, 30,7. **RMN de ^{19}F (377 MHz, CDCl_3)** δ -117,4. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FNO}_3]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 344,1656; encontrado: 344,1661.

Metil 2-(*N*-(*tert*-butil)benzamido)-2-(3-(trifluorometil)fenil)acetato (98)



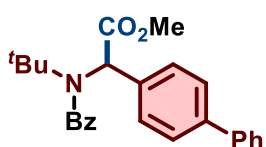
Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 90:10), o produto desejado **98** foi obtido como óleo translúcido (28 mg, 58%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,59–7,53 (m, 2H), 7,49–7,44 (m, 1H), 7,43–7,35 (m, 1H), 7,34–7,24 (m, 5H), 5,28 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,23 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 173,7, 170,1, 139,7, 138,2, 131,8, 130,6, 130,2, 129,2, 128,6, 128,3, 126,1, 125,3 (d, $J = 4,2$ Hz), 124,3 (d, $J = 3,9$ Hz), 124,1 (d, $J = 272,3$ Hz), 63,4, 59,0, 52,7, 30,5. **RMN de ^{19}F (377 MHz, CDCl_3)** δ -63,2. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_3]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 394,1625; encontrado: 394,1624.

Metil 2-(*N*-(*tert*-butil)benzamido)-2-(3-clorofenil)acetato (**99**)



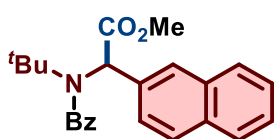
Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 90:10), o produto desejado **99** foi obtido como óleo amarelo (30 mg, 69%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,42–7,33 (m, 6H), 7,31–7,26 (m, 2H), 7,26–7,22 (m, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,30 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 173,7, 170,2, 139,8, 139,3, 134,0, 129,3, 129,1, 128,7, 128,3, 127,7, 126,6, 126,1, 63,5, 59,0, 52,7, 30,5. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClNO}_3]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 360,1361; encontrado: 360,1367.

Metil 2-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-(*N*-(*tert*-butil)benzamido)acetato (**102**)



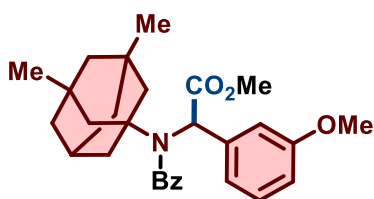
Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 90:10), o produto desejado **102** foi obtido como óleo amarelo (30 mg, 63%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,61–7,57 (m, 2H), 7,55–7,51 (m, 2H), 7,47–7,39 (m, 6H), 7,37–7,30 (m, 4H), 5,46 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,37 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 173,9, 170,9, 140,7, 140,2, 140,0, 136,1, 129,0, 128,8, 128,2, 127,4, 127,1, 126,8, 126,2, 63,7, 59,0, 52,5, 30,3. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NO}_3]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 402,2064; encontrado: 402,2066.

Metil 2-(*N*-(*tert*-butil)benzamido)-2-(naftalen-2-il)acetato (103)



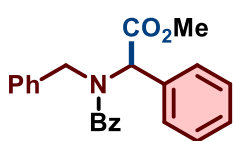
Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 90:10), o produto desejado **103** foi obtido como sólido branco (30 mg, 65%); pf: 165 °C. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,79–7,70 (m, 4H), 7,47–7,32 (m, 5H), 7,24 (dd, *J* = 5,7, 1,6 Hz, 3H), 5,51 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,28 (s, 9H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 173,9, 170,9, 140,0, 134,7, 133,0, 132,6, 129,1, 128,2, 128,2, 127,8, 127,6, 127,5, 126,3, 126,2, 126,1, 64,2, 59,2, 52,5, 30,3. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para [C₂₄H₂₆NO₃] [M+H⁺]: 376,1907; encontrado: 376,1905.

Metil 2-(*N*-(3,5-dimetiladamantan-1-il)benzamido)-2-(3-metoxifenil)acetato (104)



Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 90:10), o produto desejado **104** foi obtido como sólido branco (42 mg, 78%); pf: 142 °C. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 7,34–7,27 (m, 5H), 7,21 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,93–6,89 (m, 1H), 6,86 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,81–6,75 (m, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,04 (s, 2H), 1,87–1,80 (m, 1H), 1,77–1,51 (m, 5H), 1,20–1,18 (m, 2H), 1,06–0,95 (m, 2H), 0,88 (ddd, *J* = 11,4, 6,8, 3,2 Hz, 1H), 0,74 (s, 3H), 0,72 (s, 3H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 173,9, 171,0, 159,2, 140,5, 138,9, 128,9, 128,8, 128,0, 126,2, 121,0, 114,6, 112,5, 62,3, 62,3, 60,4, 55,2, 52,4, 47,4, 47,2, 42,2, 40,0, 32,8, 30,5, 30,2. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para [C₂₉H₃₆NO₄] [M+H⁺]: 462,2639; encontrado: 462,2647.

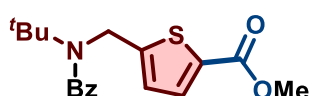
Metil 2-(*N*-benzilbenzamido)-2-fenilacetato (105)



Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 90:10), o produto desejado **105** foi obtido como óleo alaranjado (26 mg, 72%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)**

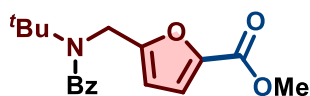
δ 7,42 (s, 5H), 7,32 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,29 (q, $J = 3,2$ Hz, 4H), 7,18 (q, $J = 10,2, 8,6$ Hz, 3H), 7,05 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 5,49 (s, 1H), 4,61 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 3,66 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 171,90, 169,83, 136,98, 135,74, 134,06, 129,89, 129,57, 128,57, 128,31, 128,14, 127,24, 127,19, 126,58, 126,29, 62,73, 52,25, 51,82. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_3]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 360,1594; encontrado: 360,1594.

Metil 5-((*N*-(*tert*-butil)benzamido)metil)tiofeno-2-carboxilato e metil 5-(1-(*N*-(*tert*-butil)benzamido)-2-metoxi-2-oxoetil)tiofeno-2-carboxilato (106)



Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 95:5), a mistura desejada de isômeros **106** foi obtida como sólido amarelo (29 mg, 63%), pf: 110–115 °C. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,5 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,4–7,3 (m, 2H), 7,3 (dd, $J = 5,1, 1,9$ Hz, 3H), 6,8–6,7 (m, 1H), 4,7 (d, $J = 1,1$ Hz, 2H), 3,8 (s, 3H), 1,5 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 173,5, 162,4, 151,8, 138,7, 133,4, 129,2, 128,5, 126,2, 125,2, 58,3, 52,2, 47,1, 28,8. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 332,1315; encontrado: 332,1316.

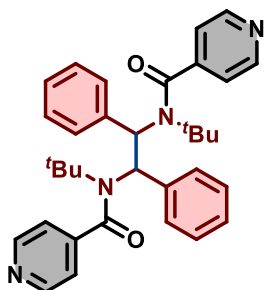
Metil 5-((*N*-(*tert*-butil)benzamido)metil)furano-2-carboxilato e metil 5-(1-(*N*-(*tert*-butil)benzamido)-2-metoxi-2-oxoetil)furano-2-carboxilato (107)



Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 95:5), a mistura desejada de isômeros **107** foi obtida como óleo amarelo (31 mg, 71%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,4 (t, $J = 3,7$ Hz, 1,15H), 7,3 (dd, $J = 4,0, 1,8$ Hz, 3H), 7,3–7,2 (m, 5H), 6,6 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,5 (d, $J = 3,3$ Hz, 0,5H), 6,3 (dd, $J = 3,3, 1,8$ Hz, 0,5H), 5,6 (s, 0,44H), 4,8 (s, 2H), 3,8 (s, 1,42H), 3,7 (s, 3H), 1,4 (s, 9H), 1,3 (s, 4,6H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 174,2, 163,6, 158,6, 141,6, 141,4, 139,0, 130,1, 129,2, 129,1, 128,5, 128,4, 128,4, 126,7, 126,5, 126,3, 113,3, 111,1, 110,9, 109,6, 59,0, 57,5, 52,7,

51,6, 44,4, 28,9, 28,3. **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₁₈H₂₂NO₄] [M+Na⁺]: 338,1363; encontrado: 338,1361.

***N,N'*- (1,2-difenileetano-1,2-dil)bis(*N*-(*tert*-butil)isonicotinamida) (1ae-1)**



Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 90:10), a mistura desejada de isômeros **1ae-1** foi obtida como óleo amarelo (23 mg, 43%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 8,6 (dd, *J* = 4,9, 1,6 Hz, 2H), 8,1 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 2H), 7,5–7,2 (m, 14H), 5,7 (s, 2H), 1,5 (s, 18H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 168,0, 165,6, 152,8, 138,8, 131,7, 129,1, 128,2, 126,7, 125,9, 123,2, 66,2, 56,4, 28,6. **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₃₄H₃₉N₄O₂] [M+H⁺]: 535,3068; encontrado: 267,1536 (m/z correspondente ao monômero).

12.6.7 - Procedimento para a Síntese em Maior Escala dos α-Aminoácidos 85 e 95

Seguindo procedimento geral para a síntese de α-aminoácidos, *N*-benzil-2-bromo-*N*-(*tert*-butil)benzamida ou 2-bromo-*N*-(4-bromobenzil)-*N*-(*tert*-butil)benzamida (**82a** / **82f**, 3,0 mmol), Cs₂CO₃ (2,0 equiv.), 3DPAFIPN (5 mol%) e peneira molecular de 3 Å ativada e recém-triturada (3,9 g) foram adicionados a um frasco tipo snap vial de 50 mL. Em seguida, o frasco foi conectado a uma linha de Schlenk, e a atmosfera foi trocada por três ciclos de evacuação seguidos de preenchimento com CO₂. Posteriormente, DMSO seco (30 mL) e DIPEA destilada (1,0 equiv.) foram adicionados sob fluxo contínuo de CO₂, seguido da injeção de CO₂ (30 mL, 1,23 mmol). O frasco foi vedado e colocado no reator a 25 °C, sendo a mistura irradiada sob agitação por 6 horas. Após esse período, o CO₂ foi removido e adicionou-se iodeto de metila (2,0 equiv.). A mistura foi agitada por mais 2 horas, diluída com éter dietílico, filtrada e lavada com salmoura. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 90:10), fornecendo os α-aminoácidos desejados: metil-2-(*N*-

(*tert*-butil)benzamido)-2-fenilacetato (**85**) (653 mg, 67%) e metil 2-(4-bromofenil)-2-(*N*-(*tert*-butil)benzamido)acetato (**95**) (398 mg, 33%).

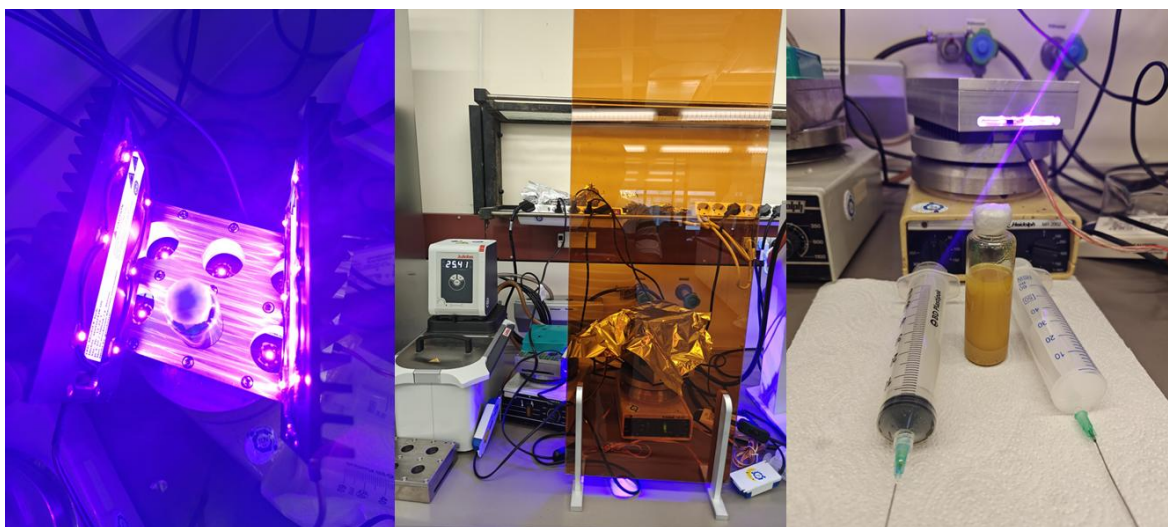
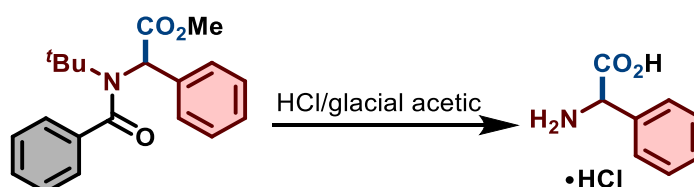


FIGURA S12.12. Configuração experimental para a síntese em maior escala de α -aminoácidos

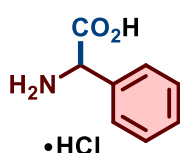
12.6.8 - Desproteção de Metil-2-(*N*-(*tert*-butil)benzamido)-2-fenilacetato (**85**)



O composto **85** (0,3 mmol) foi dissolvido em uma mistura de HCl/ácido acético glacial (60:40) (5 mL), e o sistema foi submetido a refluxo por 7 horas. Após a conclusão da reação, o ácido acético foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em H₂O (20 mL). Os subprodutos orgânicos foram extraídos com CHCl₃

(3 × 10 mL), e a fase aquosa foi coletada. A remoção da água sob pressão reduzida forneceu o cloridrato de 2-fenilglicina (**86**) com rendimento de 90%.²²⁶

Cloridrato de 2-fenilglicina (**86**)

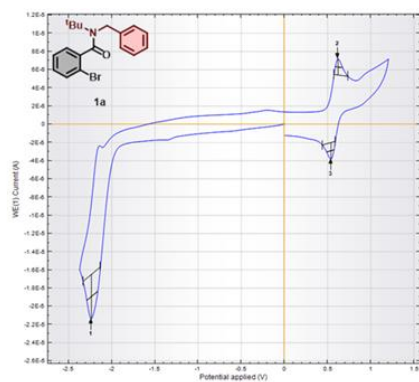


Após purificação de acordo com o procedimento geral 4.3.1, o produto desejado **86** foi obtido como sólido branco (41 mg, 90%). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ 9,1 (s, 3H), 7,6–7,5 (m, 2H), 7,5–7,4 (m, 3H), 5,0 (s, 1H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 169,6, 133,3, 129,3, 128,9, 128,3, 55,6.

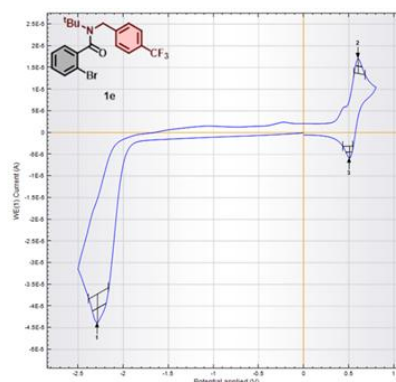
12.6.9 - Voltamogramas Cíclicos Mostrando a Redução das Amidas **82a**, **82e** e **82q**.

TABELA **S12.13**. Voltamogramas cíclicos mostrando a redução dos materiais de partida **82a**, **82e** e **82q**. Os picos destacados em negrito correspondem ao padrão interno, ferroceno.

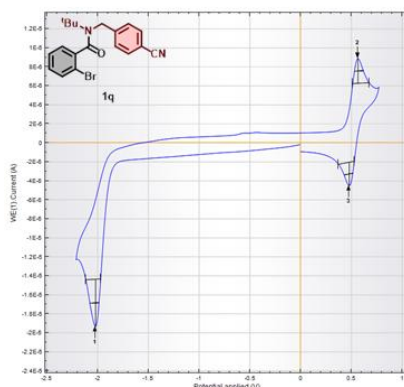
²²⁶ Salerno, C.P.; Magde, D.; Patron, A.P. Enzymatic synthesis of caged NADP cofactors: Aqueous NADP photorelease and optical properties. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (13), 3971–3981



Entrada	Posição do sinal
1	-2.2357
2	0.61935
3	0.53879



Entrada	Posição do sinal
1	-2.2861
2	0.60425
3	0.50858



Entrada	Posição do sinal
1	-2.0192
2	0.56396
3	0.47836

12.6.10 - Procedimento Geral para a Síntese de α -Aminoácidos Marcados Isotopicamente com $^{13}\text{CO}_2$

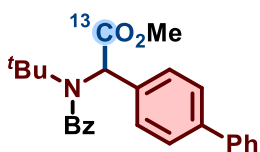
Em um frasco tipo *snap vial* (5 mL) foram adicionados amida (0,15 mmol), Cs_2CO_3 (2,0 equiv.), 3DPAFIPN (5 mol%) e peneira molecular de 3 Å ativada e recém-triturada (130 mg). O frasco foi conectado a uma linha de Schlenk, e a atmosfera foi trocada por três ciclos de evacuação e preenchimento com N_2 . Mantendo um fluxo contínuo de N_2 , adicionaram-se DMSO seco (1 mL) e *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) destilada (1,0 equiv.). Em seguida, $^{13}\text{CO}_2$ (6 mL, 0,245 mmol) foi injetado no sistema reacional com o auxílio de uma seringa; o frasco foi

vedado com parafilm e colocado no reator a uma temperatura pré-ajustada de 25 °C. A mistura foi irradiada sob agitação por 6 horas. Após esse período, o $^{13}\text{CO}_2$ foi removido do sistema e adicionou-se iodeto de metila (2,0 equiv.). A mistura reacional foi agitada por 2 horas, diluída com acetato de etila, filtrada, e lavada pelo menos três vezes com salmoura. A fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 90:10), fornecendo o α -aminoácido desejado.

Nota: Para alcançar rendimentos ideais, é essencial utilizar DMSO seco, DIPEA destilada e peneira molecular de 3 Å ativada e recém-triturada.

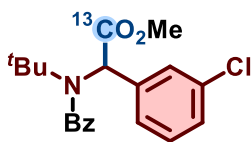
12.6.11 - Dados de Caracterização dos α -Aminoácidos Marcados Isotopicamente

Metil-2-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-(*N*-(*tert*-butil)benzamido)acetato-1- ^{13}C (110)



Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 90:10), o produto desejado **110** foi obtido como óleo amarelo (28 mg, 58%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,54–7,50 (m, 2H), 7,48–7,44 (m, 2H), 7,39–7,32 (m, 6H), 7,30–7,22 (m, 4H), 5,38 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,73 (t, $J = 1,9$ Hz, 3H), 1,29 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 173,9, 171,0, 140,8, 140,4, 140,1, 136,3, 129,1, 128,9, 128,3, 127,5, 127,2, 127,0, 126,3, 63,7 (t, $J = 32,8$ Hz), 59,2, 52,7, 30,4. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{25}^{13}\text{CH}_{28}\text{NO}_3] [\text{M}+\text{H}^+]$: 403,2097; encontrado: 403,2100.

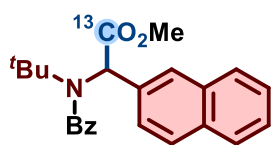
Metil-2-(*N*-(*tert*-butil)benzamido)-2-(3-clorofenil)acetato-1- ^{13}C (111)



Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 90:10), o produto desejado **111** foi obtido como óleo amarelo (29 mg, 65%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,33–7,20 (m, 8H), 7,18–7,17 (m, 1H), 5,22 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,70 (t, $J = 1,9$ Hz, 3H), 1,23 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 171,0, 170,4, 139,9, 139,4, 134,1, 129,5, 129,3, 128,8, 128,4, 127,8, 126,8, 126,2, 63,6 (t, $J = 30,2$ Hz), 59,1, 52,8, 30,6.

HRMS (ESI): m/z calculado para [C₁₉¹³CH₂₃CINO₃] [M+H⁺]: 361,1395; encontrado: 361,1398.

Metil-2-(N-(*tert*-butil)benzamido)-2-(naftalen-2-il)acetato-1-¹³C (112)



Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 90:10), o produto desejado **112** foi obtido como óleo amarelo pálido (29 mg, 62%). **RMN de ¹H (400**

MHz, CDCl₃) δ 7,77–7,70 (m, 4H), 7,46–7,33 (m, 5H), 7,24 (dd, *J* = 5,7, 1,7 Hz, 3H), 5,51 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,73 (t, *J* = 1,7 Hz, 3H), 1,28 (s, 9H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ 173,9, 170,9, 140,0, 134,7, 133,0, 132,6, 129,1, 128,2, 128,2, 127,8, 127,5, 126,3, 126,2, 126,1, 64,2 (t, *J* = 31,0 Hz), 59,1, 52,5, 30,3. **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₂₃¹³CH₂₆NO₃] [M+H⁺]: 377,1941; encontrado: 377,1946.

12.6.12 - Procedimento Geral para a Síntese de Amidas Deuteradas

Em um frasco tipo *snap vial* (5 mL) foram adicionados amida (0,1 mmol), Cs₂CO₃ (2,0 equiv.) e 3DPAFIPN (5 mol%). O frasco foi conectado a uma linha de Schlenk, e a atmosfera foi trocada por três ciclos de evacuação e preenchimento com N₂. Mantendo um fluxo contínuo de N₂, adicionaram-se DMSO seco (1 mL) e *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) destilada (1,0 equiv.). Em seguida, D₂O (5,0 equiv.) foi injetado no sistema reacional com o auxílio de uma seringa; o frasco foi vedado com parafilm e colocado no reator a uma temperatura pré-ajustada de 25 °C. A mistura foi irradiada sob agitação por 24 horas. Após esse período, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila e lavada pelo menos três vezes com salmoura. A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 90:10), fornecendo a amida marcada desejada.

Nota: Para alcançar rendimentos ideais, é essencial utilizar DMSO seco e DIPEA destilada.

Cálculo da incorporação de deutério

A porcentagem de deuteração foi determinada com base nas abundâncias relativas das espécies não deuteradas (M) e monodeuteradas (M + 1D) obtidas por espectrometria de massas de alta resolução (HRMS). Como a abundância natural do isótopo ^{13}C contribui para o pico M + 1D, aplicou-se uma correção para obter a abundância corrigida de M + 1D, conforme descrito a seguir:

1. Estimativa da contribuição do ^{13}C

A contribuição do isótopo ^{13}C para o sinal **M + 1D** foi calculada pela fórmula:

$$\text{Contribuição do } ^{13}\text{C} = \# \text{carbonos} \times 1.1\%$$

onde *número de carbonos* representa a quantidade de átomos de carbono na molécula.

2. Correção da abundância de M + 1D

A contribuição efetiva do ^{13}C para o pico **M + 1D** foi determinada por:

$$\text{Contribuição do } ^{13}\text{C} \text{ para } \mathbf{M + 1D} = \text{contribuição do } ^{13}\text{C} \times \text{abundância de } M$$

A abundância corrigida de **M + 1D** foi então obtida subtraindo essa contribuição do valor observado:

$$\mathbf{M + 1D \text{ corrigido}} = M + 1D \text{ observado} - [\text{contribuição do } ^{13}\text{C} \text{ para } M + 1D]$$

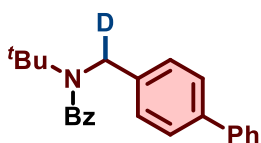
3. Determinação da porcentagem de deuteração

Por fim, a porcentagem de deuteração foi calculada pela fórmula:

$$\text{Porcentagem de deuteração} = \frac{\text{Abundância corrigida de } M + 1D}{M + 1D \text{ observado}} \times 100$$

12.6.13 - Dados de Caracterização das Amidas Deuteradas

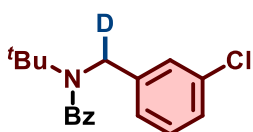
N-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil-*D*)-*N*-(*tert*-butil)benzamida (**113**)



Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 95:5), o produto desejado **113** foi obtido como óleo amarelo (25 mg, 58%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)

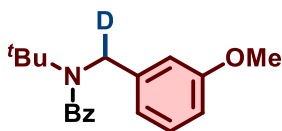
δ 7,45–7,36 (m, 4H), 7,30–7,25 (m, 4H), 7,21–7,09 (m, 6H), 4,51–4,44 (m, 1,14H, marcado), 1,38 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 173,9, 140,6, 139,9, 139,3, 139,0, 129,0, 128,8, 128,4, 127,4, 127,2, 127,0, 126,8, 126,2, 58,1 (d, $J = 3,4$ Hz), 51,4, 28,8. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{DNO}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 345,2072; encontrado: 345,2076.

***N*-(*tert*-butil)-*N*-((3-clorofenil)metil-*D*)benzamida (114)**



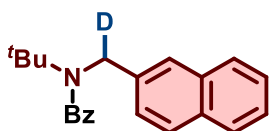
Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 95:5), o produto desejado **114** foi obtido como óleo amarelo (20 mg, 52%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,31–7,26 (m, 1H), 7,24–7,08 (m, 7H), 7,06–7,01 (m, 1H), 4,52–4,45 (m, 1,18H, marcado), 1,43 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 173,8, 142,3, 139,0, 134,5, 129,8, 129,1, 128,5, 127,2, 126,4, 126,1, 124,4, 58,2 (d, $J = 3,5$ Hz), 51,1, 28,8. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{DCINO}]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 303,1369; encontrado: 303,1374.

***N*-(*tert*-butil)-*N*-((3-metoxifenil)metil-*D*)benzamida (115)**



Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 95:5), o produto desejado **115** foi obtido como óleo amarelo (41 mg, 93%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,44–7,34 (m, 2H), 7,30–7,12 (m, 4H), 6,84–6,64 (m, 3H), 4,56–4,46 (m, 1,35H, marcado), 3,76 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ 173,8, 159,8, 141,8, 141,7, 139,3, 129,6, 129,0, 128,4, 126,2, 118,6, 118,6, 112,3, 112,0, 112,0, 58,1 (d, $J = 3,4$ Hz), 55,2, 51,6, 28,7. **HRMS (ESI):** m/z calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{DNO}_2]$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 299,1864; encontrado: 299,1861.

***N*-(*tert*-butil)-*N*-(naftalen-2-ilmetil-*D*)benzamida (116)**

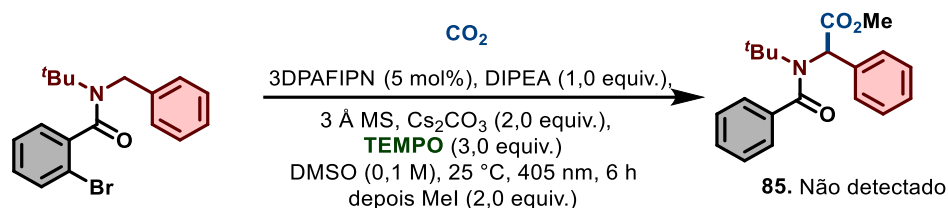


Após purificação por cromatografia em coluna flash (éter de petróleo:acetato de etila, 95:5), o produto desejado **116** foi obtido como óleo amarelo (24 mg, 60%). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ 7,77–7,67 (m, 3H), 7,61 (dd, $J = 2,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,44–7,31 (m, 4H), 7,27–7,09 (m, 4H), 4,71–4,61 (m, 1,24H, marcado), 1,45 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)** δ

174,0, 139,3, 137,7, 137,6, 133,3, 132,6, 129,0, 128,4, 128,4, 127,7, 127,7, 126,4, 126,2, 125,9, 125,0, 125,0, 124,4, 58,2 (d, $J = 3,4$ Hz), 51,8, 28,8. **HRMS (ESI):** m/z calculado para [C₂₂H₂₃DNO] [M+H⁺]: 319,1915; encontrado: 319,1919.

12.6.14 - Estudos Mecanísticos

Experimento de captura radicalar



Em um frasco tipo *snap vial* (5 mL) foram adicionados *N*-benzil-2-bromo-*N*-(*tert*-butil)benzamida (**82a**) (0,15 mmol), Cs₂CO₃ (2,0 equiv.), 3DPAFIPN (5 mol%), (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxil (TEMPO) (3,0 equiv.) e peneira molecular de 3 Å ativada e recém-triturada (130 mg). O frasco foi conectado a uma linha de Schlenk, e a atmosfera foi trocada por três ciclos de evacuação seguidos de preenchimento com CO₂. Em seguida, mantendo o fluxo contínuo de CO₂, adicionaram-se DMSO seco (1 mL) e *N,N*-diisopropiletilamina destilada (1,0 equiv.). CO₂ (12 mL) foi então injetado no sistema reacional com o auxílio de uma seringa; o frasco foi selado com parafilme e colocado no reator a 25 °C. A mistura foi irradiada sob agitação por 6 horas. Após esse período, o CO₂ foi removido do sistema, e uma alíquota do meio reacional bruto foi coletada, preparada e analisada por LC-MS.

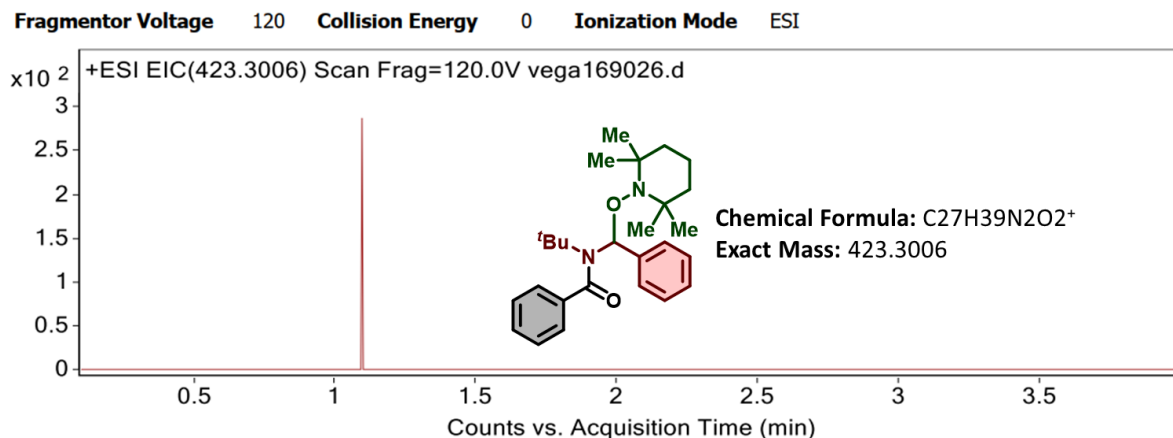


FIGURA S12.13. Cromatograma LC-MS mostrando a captura do radical benzílico pelo TEMPO.

Estudos de ativação do fotocatalisador

Com o objetivo de investigar a possível presença de um período de indução associado ao processo de ativação do fotocatalisador, foi realizada uma análise temporal (*time-course*) empregando espectroscopias de RMN de ¹H e UV-Vis. Cinco misturas reacionais independentes (0,1 mmol cada) foram preparadas sob as condições otimizadas (TABELA S12.12, **entrada 9**), utilizando DMSO-*d*₆ em vez de DMSO, e irradiadas por 0, 5, 10, 15 e 20 minutos. Em cada intervalo de tempo, uma alíquota de 1,5 μL da mistura reacional bruta foi retirada, diluída em 1,5 mL de DMSO e analisada por espectroscopia UV-Vis para monitorar as variações espectrais ao longo do tempo. O composto 1,3,5-trimetoxibenzeno (0,1 mmol) foi adicionado ao restante de cada mistura reacional no respectivo frasco, e a solução resultante foi filtrada para um tubo de RMN. Por fim, a mistura bruta remanescente foi analisada por RMN de ¹H.

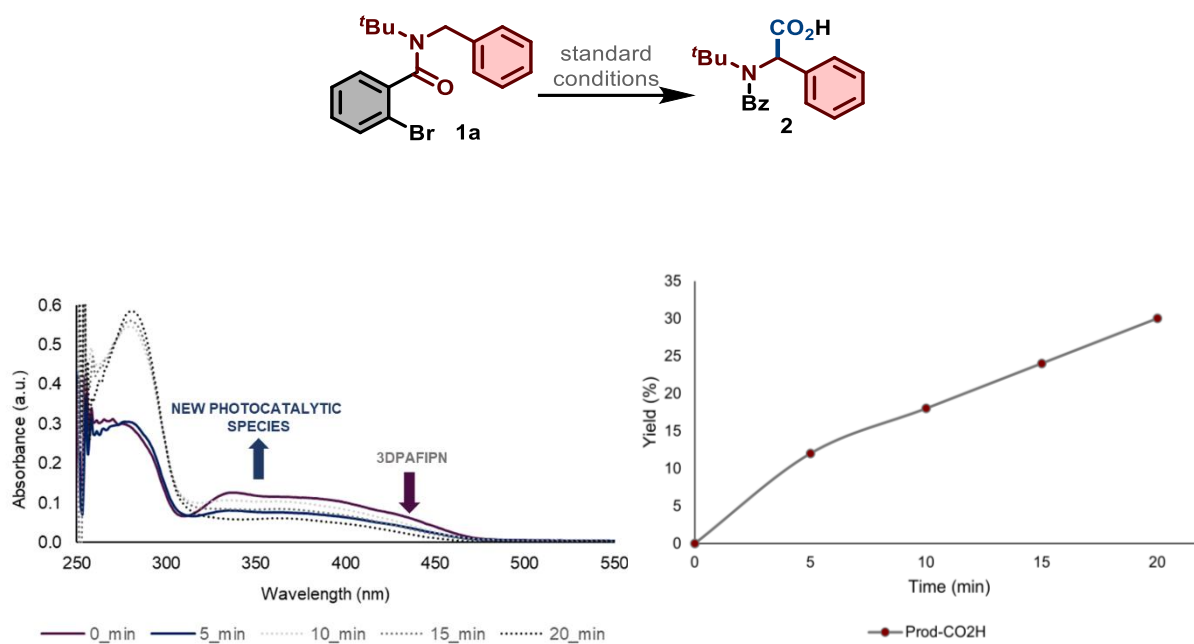
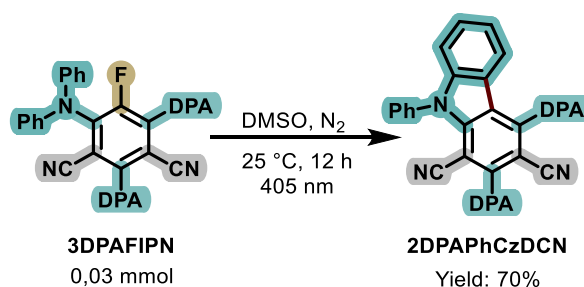


FIGURA S12.14. Monitoramento da ativação do fotocatalisador por espectroscopias de RMN de ¹H e UV-vis.

Procedimento para a Síntese do 2,4-bis(difenilamino)-9-fenil-9H-carbazol-1,3-dicarbonitrila (2DPAPhCzDCN)



Em um frasco tipo *snap vial* (5 mL) equipado com barra magnética de agitação, adicionou-se 3DPAFIPN (0,03 mmol). O frasco foi conectado a uma linha de Schlenk, e a atmosfera foi trocada por três ciclos de evacuação seguidos de preenchimento com N₂. Em seguida, mantendo o fluxo contínuo de N₂, adicionou-se DMSO seco (1 mL). O frasco foi então tampado, selado com parafilme e colocado no reator a 25 °C. A solução foi irradiada sob agitação por 12 horas. Após esse período,

a reação foi diluída com acetato de etila e lavada pelo menos três vezes com salmoura. A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (éter de petróleo:EtOAc, 85:15), fornecendo o 2DPAPhCzDCN desejado como sólido branco (13 mg, 70%). **RMN de ¹H (600 MHz, CD₃CN):** δ 7,6 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,5–7,5 (m, 3H), 7,4 (dd, *J* = 6,6, 3,1 Hz, 2H), 7,3 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,2 (d, *J* = 7,8 Hz, 3H), 7,2–7,1 (m, 9H), 7,0–6,9 (m, 10H). **RMN de ¹³C (151 MHz, CD₃CN):** δ 153,2, 148,2, 146,0, 145,1, 144,6, 143,2, 134,9, 130,4, 129,9, 129,5, 129,4, 129,3, 129,3, 129,2, 127,8, 124,6, 123,5, 123,5, 122,9, 122,8, 122,4, 121,9, 120,9, 119,7, 114,2, 112,3, 110,5, 108,0. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para [C₄₄H₃₀N₅] [M+H⁺]: 628,2496; encontrado: 628,2494.

Propriedades fotofísicas de 3DPAFIPN e 2DPAPhCzDCN.

Voltametria cíclica

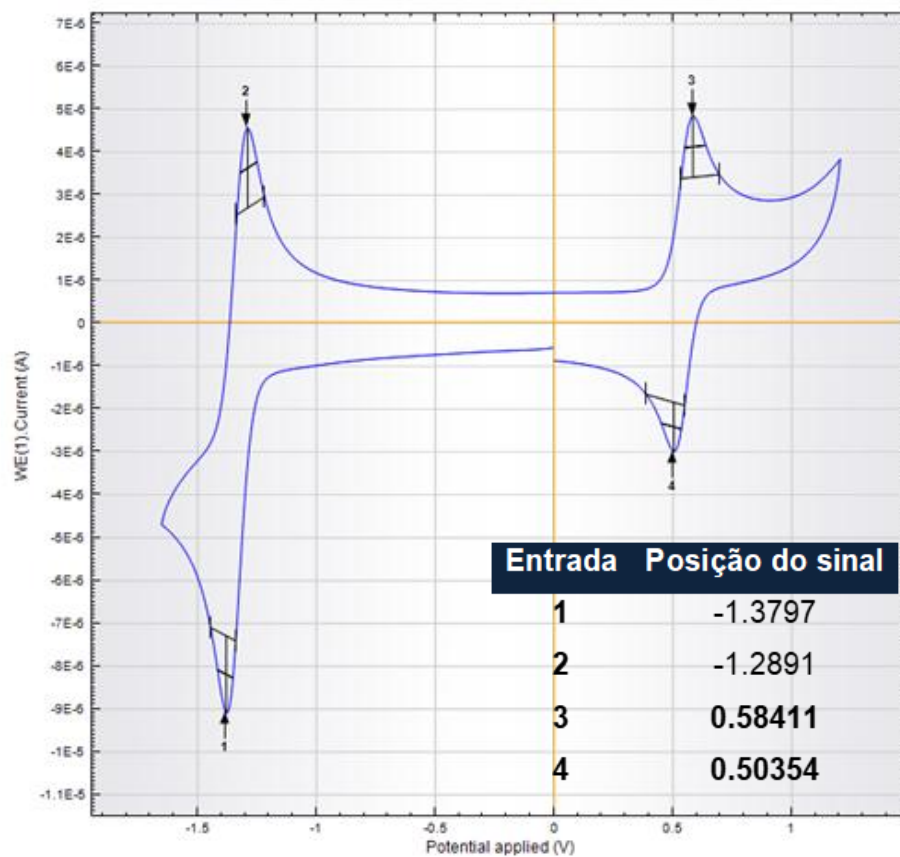


FIGURA S12.15. Voltamograma cíclico mostrando a redução de 3DPAFIPN. Os sinais destacados em negrito correspondem ao padrão interno, ferroceno.

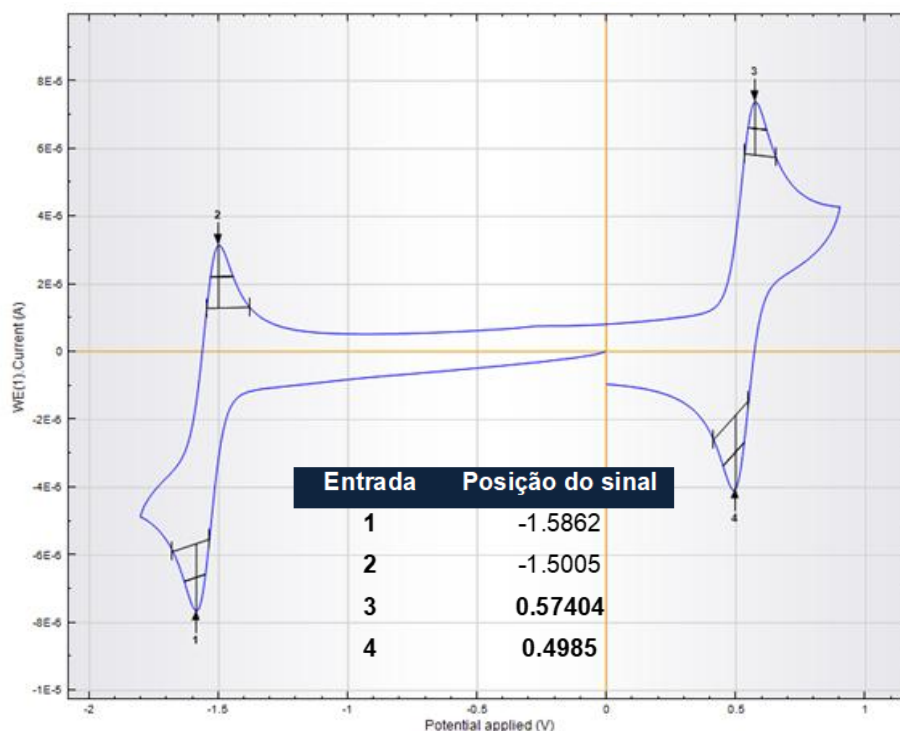


FIGURA S12.16. Voltamogramas cíclicos mostrando a redução de 2DPAPhCzDCN. Os picos destacados em negrito correspondem ao padrão interno, ferroceno.

TABELA S12.14. Propriedades fotofísicas de 3DPAFIPN e 2DPAPhCzDCN^[a]

Photocatalyst	λ_{ABS}^{MAX} (nm)	λ_{FL}^{MAX} (nm)	$E(PC/PC^{\cdot-})$ (V)	$E(PC^*/PC^{\cdot-})$ (V)	$E(PC^+/PC)$ (V)	$E(PC^+/PC^*)$ (V)
3DPAFIPN	377	545	-1,50	+1,16	+1,31 ^[b]	-1,35
2DPAPhCzDCN	389	518	-1,70	+1,08	+1,31 ^[b]	-1,47

^[a]Os potenciais foram medidos sob atmosfera de Ar, em DMSO seco utilizando TBATFB (0,1 M) como eletrólito condutor, e são relatados em relação ao Eletrodo Calomelano Saturado (SCE), calculados a partir dos valores medidos contra ferroceno pela adição de 0,38 V.²²⁷ Os potenciais do estado excitado foram estimados a partir dos potenciais do estado fundamental e do ponto de cruzamento dos espectros normalizados de absorção e emissão em DMSO. ^[b]Potenciais em ACN.²²⁸

²²⁷ Pavlishchuk, V. V.; Addison, A.W. Conversion constants for redox potentials measured versus different reference electrodes in acetonitrile solutions at 25°C. *Inorganica Chim. Acta* **2000**, *298* (1), 97–102

²²⁸ Pinosa, E.; Bassan, E.; Cetin, S.; et al. Light-Induced Access to Carbazole-1,3-dicarbonitrile: A Thermally Activated Delayed Fluorescent (TADF) Photocatalyst for Cobalt-Mediated Allylations. *J. Org. Chem.* **2023**, *88* (10), 6390–6400

Análise de espectroeletróquímica do 2DPAPhCzDCN

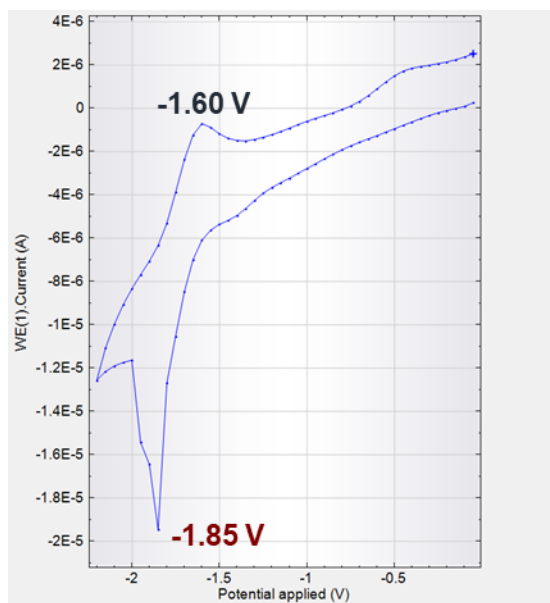


FIGURA S12.17. Voltamograma cíclico do 2DPAPhCzDCN utilizado no experimento. Os potenciais são referenciados em relação a um fio de prata utilizado como eletrodo pseudo-referência.

Em um frasco tipo *crimp vial* (5 mL) foram adicionados 2DPAPhCzDCN (31 mg, 50 μmol). O frasco foi selado, desaerado e purgado com N_2 (3 vezes). Em seguida, adicionou-se DMSO seco e degaseificado (5 mL) por meio de seringa, e nitrogênio foi borbulhado na solução por 15 minutos. Uma célula OTTLE previamente purgada com N_2 foi então carregada com a solução preparada, posicionada no caminho óptico de um espectrofotômetro UV-Vis e conectada a um potenciostato. Realizou-se um ciclo de potencial iniciando em 0,00 V (vs. fio de prata pseudo-referência), com taxa de varredura de 0,005 V/s e ponto de inversão ajustado em -2,2 V. Os espectros UV-Vis foram registrados a cada 10 segundos.

A aplicação de potenciais progressivamente mais negativos induziu uma diminuição na intensidade da banda de absorção em 389 nm, que evoluiu para duas bandas distintas em 374 e 390 nm, acompanhadas do surgimento de uma nova banda larga em 705 nm. Essas alterações espectrais indicam a redução do 2DPAPhCzDCN ao seu ânion radical (processo evidenciado pelo pico catódico em -1,85 V no

voltamograma cíclico da FIGURA S12.17). Até onde sabemos, trata-se da primeira observação do espectro de absorção do ânion radical do 2DPAPhCzDCN. Ao atingir o ponto de inversão em $-2,2$ V, a reversão do potencial levou ao desaparecimento das novas bandas formadas e à recuperação do perfil espectral inicial do 2DPAPhCzDCN.

Estudos da supressão de fluorescência

Para os estudos de supressão de fluorescência em estado estacionário e resolvidos no tempo, concentrações crescentes do supressor foram adicionadas a uma solução do fotocatalisador em DMSO, com concentração de $6,15$ μM e densidade óptica de $0,12$ em 400 nm.

Em uma cubeta hermética, 1 mL de uma solução estoque de 3DPAFIPN ($12,3$ μM em DMSO seco e filtrado) foi combinada com volumes crescentes de uma solução de 10 mM do supressor selecionado, ajustando-se o volume final para 2 mL com o mesmo solvente, de modo a obter concentração final do fotocatalisador de $6,15$ μM e concentrações do supressor de $0,5$, $1,0$, $2,0$, $3,0$, $4,0$ e $5,0$ mM. Antes de cada medição, a cubeta foi purgada com N_2 ou CO_2 por 4 minutos.

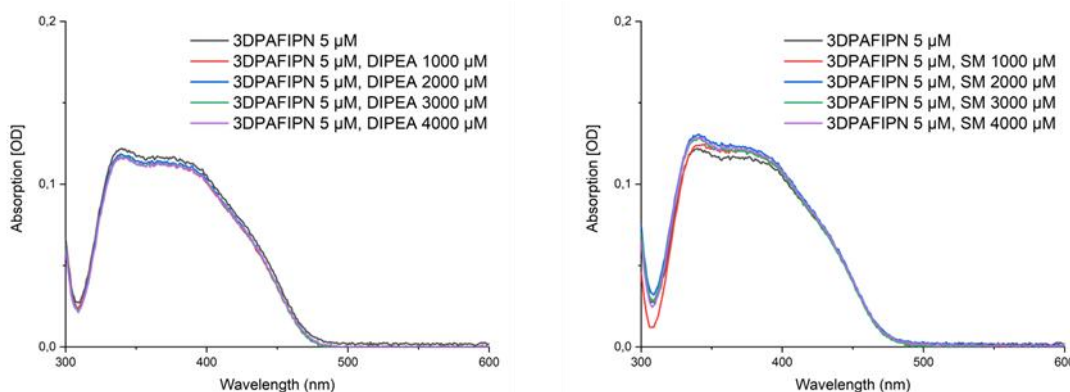


FIGURA S12.18. Espectro UV-Vis do 3DPAFIPN ($6,15$ μM em DMSO seco) sob atmosfera de N_2 , na presença de quantidades crescentes de DIPEA (à esquerda) e do material de partida, amida **82a** (à direita).

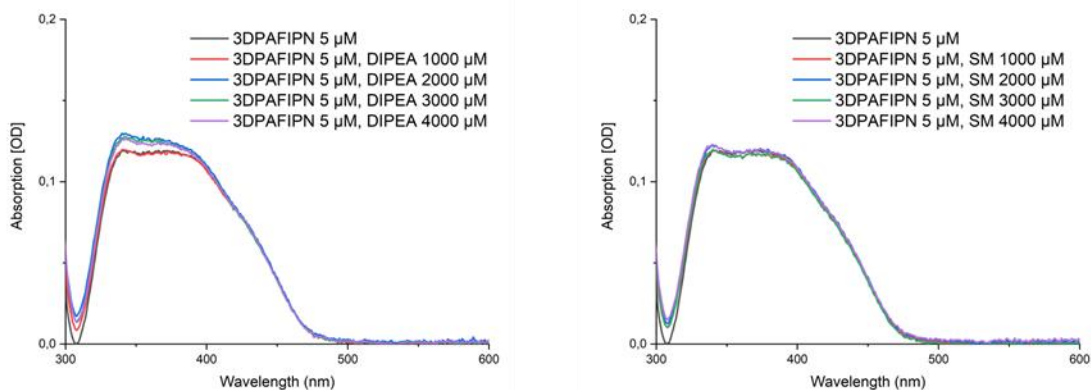
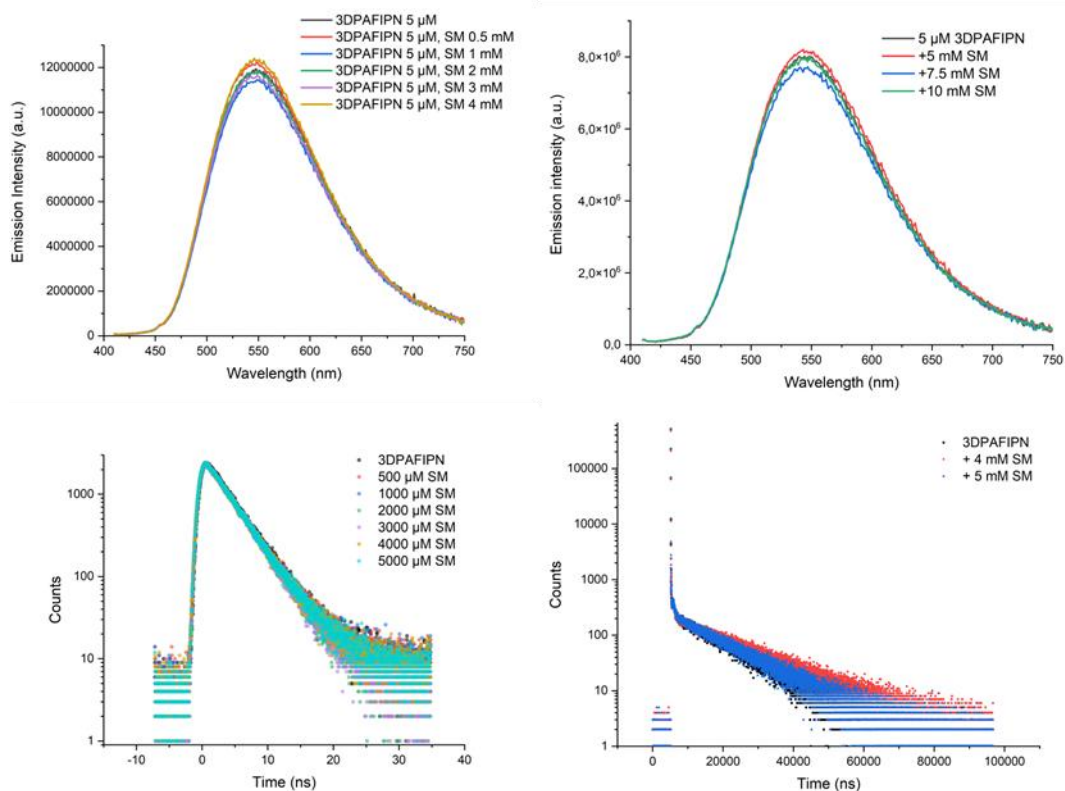


FIGURA S12.19. Espectro UV-Vis do 3DPAFIPN (6,15 μM em DMSO seco) sob atmosfera de CO_2 , na presença de quantidades crescentes de DIPEA (à esquerda) e do material de partida, amida **82a** (à direita).

O espectro de absorção do fotocatalisador não é afetado pela adição de quantidades crescentes de DIPEA ou do material de partida, tanto sob atmosfera de N_2 quanto de CO_2 . Isso permite descartar um possível **efeito de filtro interno**, que poderia interferir nos resultados das medições de fluorescência.

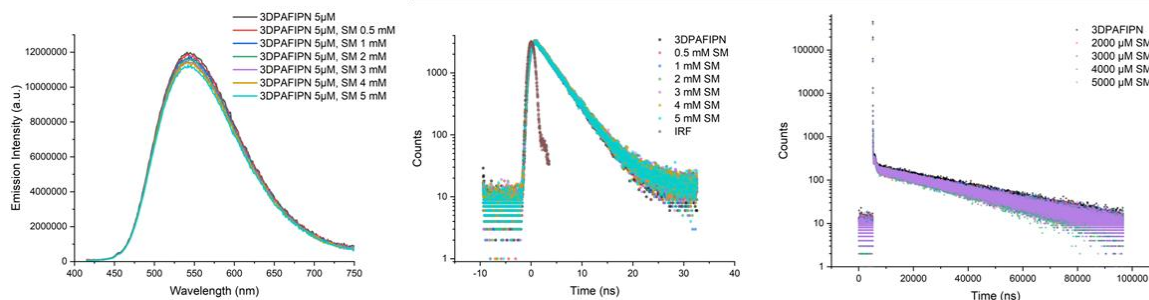
Supressão de fluorescência pelo amida **82a** sob atmosfera de N_2



1) Fluorescência em estado estacionário; 2) Fluorescência resolvida no tempo (componente prompt); 3) Fluorescência retardada termicamente ativada (TADF), 4) Gráfico de Stern-Volmer e constante de supressão.

FIGURA S12.20. Supressão de fluorescência de 3DPAFIPN (6,15 μ M em DMSO seco) sob atmosfera de N₂, na presença de quantidades crescentes do material de partida 82a.

Supressão de fluorescência pelo amida 82a sob atmosfera de CO₂



1) Fluorescência em estado estacionário; 2) Fluorescência resolvida no tempo (componente prompt); 3) Fluorescência retardada termicamente ativada (TADF)

Figure S12-1. Supressão de fluorescência de 3DPAFIPN (6,15 μM em DMSO seco) sob atmosfera de CO_2 , na presença de quantidades crescentes do material de partida **82a**.

Não foi observada supressão significativa do fotocatalisador excitado pelo material de partida, tanto sob atmosfera de N_2 quanto sob CO_2 .

Cálculos de teoria do funcional da densidade (DFT)

Todos os cálculos de DFT e TD-DFT foram realizados com o programa ORCA 6.0.1.²²⁹ Dependendo da multiplicidade de spin, considerou-se o formalismo restrito ou irrestrito. As otimizações geométricas e os cálculos de frequências vibracionais foram realizados com o funcional de DFT $\omega\text{B97X-D4rev}$ ²³⁰ e o conjunto de bases def2-svp²³¹. Os efeitos de solvatação foram modelados de forma implícita por meio do modelo SMD²³², utilizando dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente. As

²²⁹ Neese, F. Software Update: The ORCA Program System—Version 6.0. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2025**, *15* (2), e70019

²³⁰ (a) Müller, M.; Hansen, A.; Grimme, S. $\omega\text{B97X-3c}$: A composite range-separated hybrid DFT method with a molecule-optimized polarized valence double- ζ basis set. *J. Chem. Phys.* **2023**, *158* (1). (b) Najibi, A.; Goerigk, L. DFT-D4 counterparts of leading meta-generalized-gradient approximation and hybrid density functionals for energetics and geometries. *J. Comput. Chem.* **2020**, *41* (30), 2562–2572.

²³¹ Weigend, F.; Ahlrichs, R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7* (18), 3297–3305.

²³² Marenich, A. V.; Cramer, C.J.; Truhlar, D.G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113* (18), 6378–6396

energias eletrônicas refinadas foram obtidas empregando o funcional ω B97X-D4rev e o conjunto de bases ma-def2-tzvpp²³³, com solvatação implícita SMD(DMSO).

Os cálculos de TD-DFT foram realizados utilizando o funcional híbrido PBE0-D3BJ²³⁴ com o conjunto de bases ma-def2-tzvpp e solvatação implícita SMD(DMSO). A energia livre em solução reportada inclui a correção da energia eletrônica calculada a 298,15 K e 1 atm de pressão.

Os estados de transição e intermediários foram caracterizados por análise vibracional, apresentando exatamente uma ou nenhuma frequência imaginária, respectivamente. Os cálculos de coordenada intrínseca de reação (IRC) foram realizados para assegurar que os estados de transição conectam os reagentes e produtos corretos.

Para todos os pontos estacionários e estados de transição, buscas conformacionais foram conduzidas com o programa CREST 2.12²³⁵, empregando o campo de força GFN-FF²³⁶ e o modelo de solvatação ALPB para DMSO. O conjunto resultante foi posteriormente otimizado de forma incremental ao nível de teoria DFT, utilizando os métodos GFN2-xTB²³⁷ e r2SCAN-3c²³⁸.

Dados calculados por DFT

²³³ Zheng, J.; Xu, X.; Truhlar, D.G. Minimally augmented Karlsruhe basis sets. *Theor. Chem. Acc.* **2011**, *128* (3), 295–305

²³⁴ Adamo, C.; Barone, V. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110* (13), 6158–6170

²³⁵ Pracht, P.; Grimme, S.; Bannwarth, C.; et al. CREST—A program for the exploration of low-energy molecular chemical space. *J. Chem. Phys.* **2024**, *160* (11), 114110

²³⁶ Spicher, S.; Grimme, S. Robust Atomistic Modeling of Materials, Organometallic, and Biochemical Systems. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2020**, *59* (36), 15665–15673

²³⁷ Grimme, S.; Bannwarth, C.; Shushkov, P. A Robust and Accurate Tight-Binding Quantum Chemical Method for Structures, Vibrational Frequencies, and Noncovalent Interactions of Large Molecular Systems Parametrized for All spd-Block Elements (Z = 1–86). *J. Chem. Theory Comput.* **2017**, *13* (5), 1989–2009.

²³⁸ Grimme, S.; Hansen, A.; Ehlert, S.; Mewes, J.M. R2SCAN-3c: A “swiss army knife” composite electronic-structure method. *J. Chem. Phys.* **2021**, *154* (6).

TABELA S12.15. Resumo das energias eletrônicas e das correções termoquímicas calculadas para os intermediários e estados de transição no nível de teoria ω B97X-D4rev/ma-def2-tzvpp SMD(DMSO) // ω B97X-D4rev/def2-svp SMD(DMSO).

Entrada	E(el) (def2-svp)	H (def2-svp)	G (def2-svp)	E(el) (ma-def2-tzvpp)
brometo	-2573.902402	-2573.900041	-2573.918595	-2574.239005
CO ₂	-188.4754188	-188.4599963	-188.484933	-188.7005804
dipea-cation	-370.8137055	-370.5370282	-370.5870595	-371.2148426
DIPEA	-370.9950032	-370.7193448	-370.7681934	-371.3957243
int_1a	-3401.532027	-3401.168242	-3401.235037	-3402.728406
int_1aD0	-3401.590191	-3401.230369	-3401.298836	-3402.78939
int_2	-1016.366275	-1015.9893	-1016.056756	-1017.477051
int_A	-827.6832275	-827.3242145	-827.3886585	-828.5663089
int_B	-827.7305381	-827.3724847	-827.4364174	-828.6133182
int_C	-827.8383201	-827.4818174	-827.5449881	-828.724349
int_1q	-3493.733253	-3493.36888	-3493.439403	-3495.034546
int_1aD0-CN	-3493.802499	-3493.441553	-3493.513765	-3495.108122
int_2-CN	-1108.569293	-1108.191831	-1108.26349	-1109.784498
int_A-CN	-919.8845617	-919.5248486	-919.5929897	-920.872468
int_B-CN	-919.933346	-919.5745059	-919.6420461	-920.92105
int_C-CN	-920.0594175	-919.7013363	-919.7682711	-921.0508426
FC_ Ânion	-2067.873144	-2067.203869	-2067.313894	-2070.068283
FC	-2067.775628	-2067.10344	-2067.211093	-2069.967986
FC_triplete	-2067.678069	-2067.009025	-2067.117874	-2069.872167
ts1	-827.6776624	-827.3242137	-827.3865278	-828.5591286
ts1-CN	-919.8786908	-919.5246251	-919.5908565	-920.8650191
ts2-CN	-1108.528984	-1108.155257	-1108.22835	-1109.741641
ts2-CN	-1016.315585	-1015.943055	-1016.012894	-1017.422921

TABELA S12.16. Energias de transição calculadas no nível PBE0-D3BJ/ma-def2-tzvpp SMD(DMSO) para os estados excitados de menor energia do FC e FC⁻.

	Confômero	E(el)	G	Transição	Energia de transição (eV)	Peso de Boltzmann
FC	1	-2070.068258	-2069.508741	S ₀ →S ₁	2.7849230	0.56426
FC	2	-2070.069241	-2069.508504	S ₀ →S ₁	2.9007060	0.04212
FC	3	-2070.067353	-2069.508915	S ₀ →S ₁	2.7856430	0.39362

FC_Ânion	1	-2070.069248	-2069.508542	D ₀ →D ₁	0.1582842	1.04735
FC_Ânion	2	-2070.068283	-2069.509034	D ₀ →D ₁	0.1231456	1.12918
FC_Ânion	3	-2070.067232	-2069.508884	D ₀ →D ₁	0.1903164	1.06638
FC_Ânion	4	-2069.967986	-2069.403451	D ₀ →D ₁	0.1282032	1.12930
FC_Ânion	5	-2069.968157	-2069.401001	D ₀ →D ₁	0.2158816	1.05476
FC_Ânion	6	-2069.967951	-2069.403111	D ₀ →D ₁	0.1841690	1.05827

Os pesos de Boltzmann para cada conformero foram calculados a 298,15 K. As energias eletrônicas (Eel) e energias livres (G) foram determinadas no nível de teoria ωB97X-D4rev/ma-def2-tzvp SMD(DMSO) // ωB97X-D4rev/def2-svp SMD(DMSO).

Estudo de Irradiação *In Situ* sob Condições de Alternância On–Off

O estudo de irradiação *in situ* apresentado nesta seção foi realizado em um espectrômetro Bruker Avance III 600 MHz com *prodigy*, operando a 600,28 MHz para prótons, equipado com sonda BBO de alta resolução de 5 mm e unidades de gradiente de campo pulsado, capazes de gerar gradientes de campo magnético na direção z de até 0,52 Tm⁻¹. A temperatura foi certificada por amostras internas de calibração da Bruker®. Em todas as medições, as amostras foram equilibradas por 10 minutos antes da aquisição.

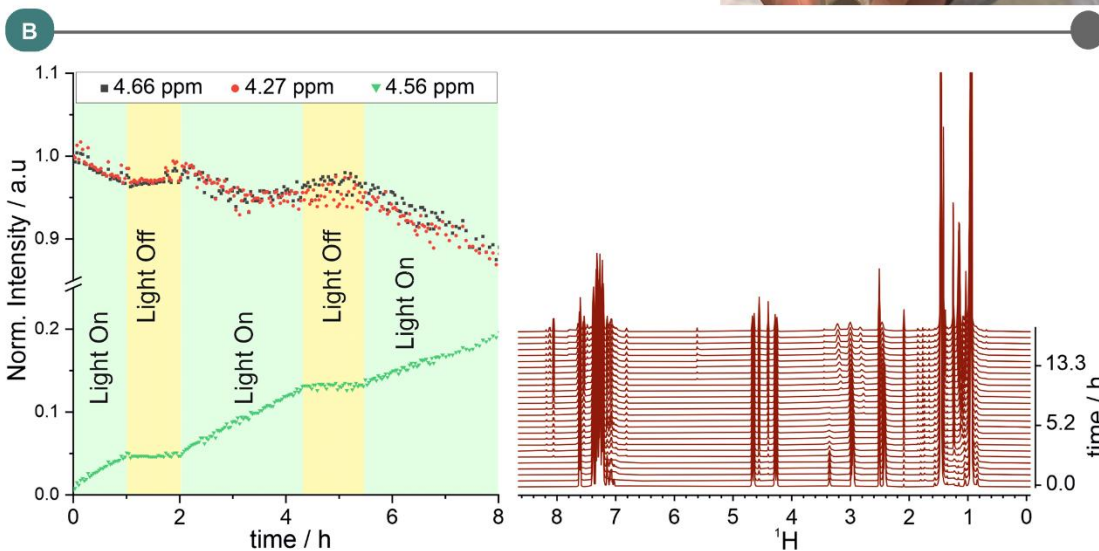
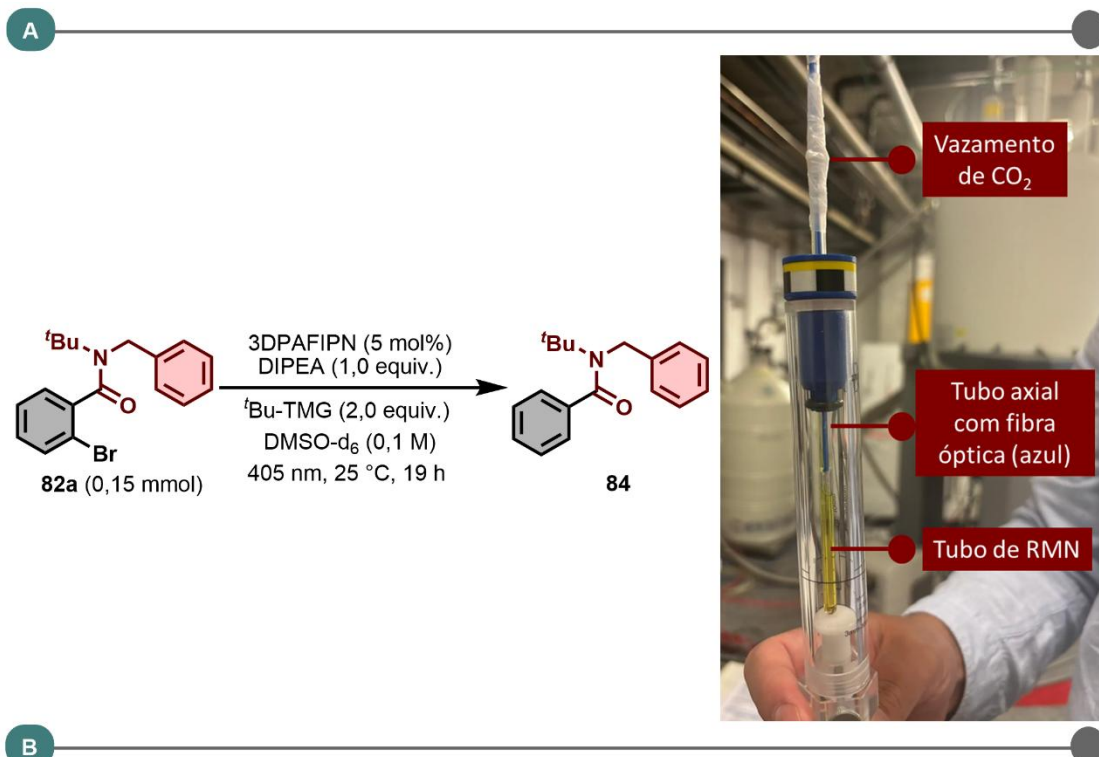
O uso de técnicas de RMN combinadas com irradiação *in situ* fornece informações quantitativas e estruturais sobre reagentes, intermediários e produtos. Experimentos de LED-RMN têm sido empregados para obter informações estruturais, cinéticas e mecanísticas em uma ampla variedade de processos fotoinduzidos.²³⁹

Um experimento cinético de RMN com irradiação *in situ* de irradiação com alternância On-Off foi realizado para a reação fotoquímica apresentada na TABELA S12.5, **entrada 8**, na qual 2-*terc*-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina foi utilizada em substituição ao Cs₂CO₃ (FIGURA S12.21A). A reação foi monitorada por até 19

²³⁹ (a) Ji, Y.; DiRocco, D.A.; Kind, J.; et al. LED-Illuminated NMR Spectroscopy: A Practical Tool for Mechanistic Studies of Photochemical Reactions. *ChemPhotoChem* **2019**, 3 (10), 984–992. (b) Feldmeier, C.; Bartling, H.; Riedle, E.; Gschwind, R.M. LED based NMR illumination device for mechanistic studies on photochemical reactions - Versatile and simple, yet surprisingly powerful. *J. Magn. Reson.* **2013**, 232, 39–44.

horas sob irradiação de LED de 405 nm. O progresso foi acompanhado por meio da aquisição de uma série de espectros de RMN de ^1H a 298 K, utilizando os seguintes parâmetros: 8 varreduras (NS), 65k pontos de dados (TD) e um tempo de relaxação de 4,5 s. Os espectros foram processados utilizando o software MestReNova, e os dados foram plotados no programa Origin (FIGURA **S12.21B**).

Devido a limitações do equipamento, ocorreu vazamento de CO_2 durante o experimento, o que impediu a etapa de carboxilação de ocorrer. Como consequência, o perfil cinético foi acompanhado monitorando-se a redução da ligação $\text{C}(sp_3)\text{-Br}$ no substrato amida, levando à formação do produto desbromado **84**.



Os sinais utilizados para o controle do experimento On/Off, observados em 4,656 e 4,265 ppm, correspondem aos prótons metilênicos benzílicos (*dd*) da bromobenzamida **82a**. O sinal em 4,556 ppm corresponde ao singlete do metileno do produto reduzido **84**.

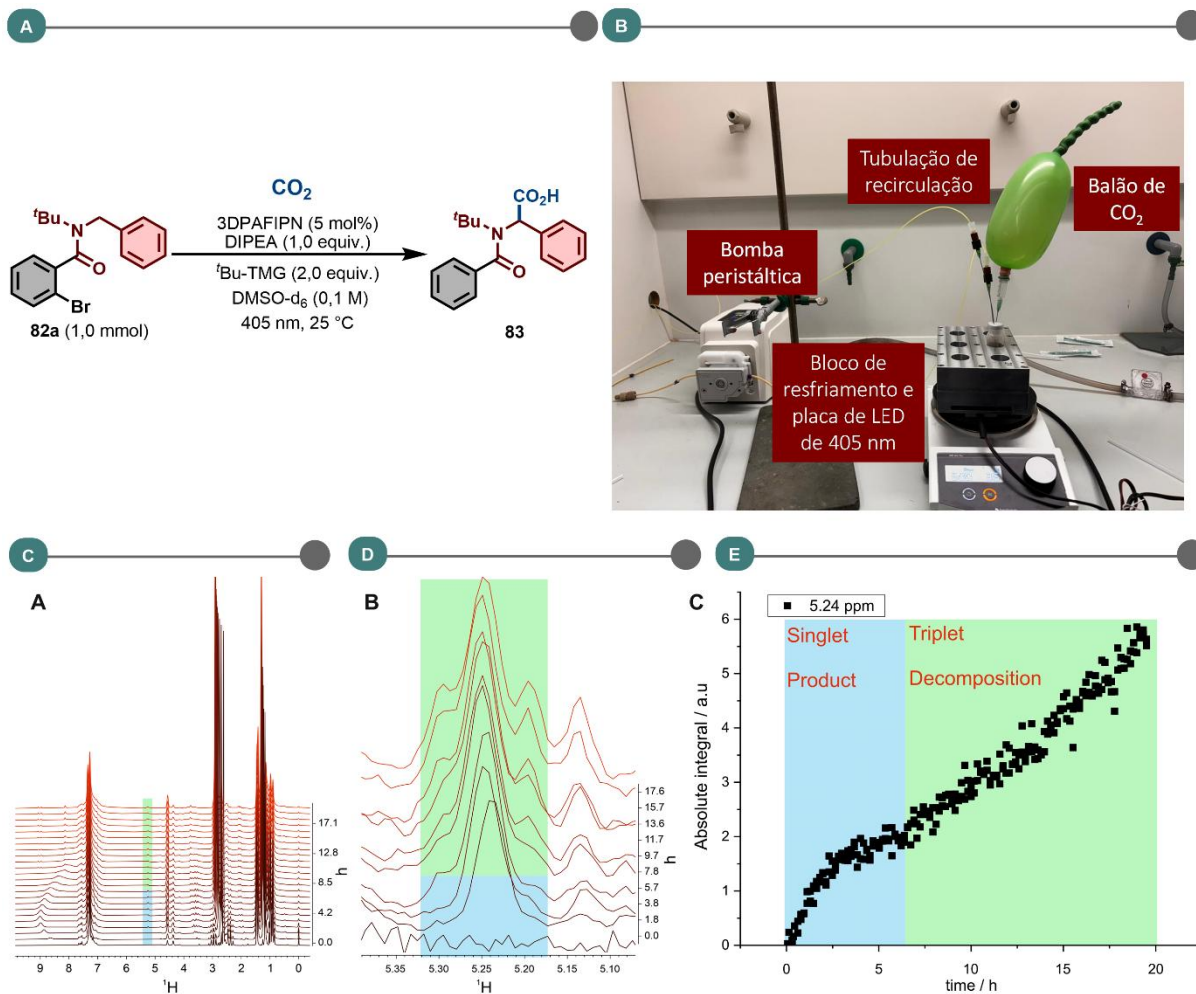
FIGURA S12.21. A) Montagem experimental e condições de reação para o experimento de RMN de ¹H com irradiação *in situ* sob alternância On–Off; **B)** Experimento cinético de RMN com irradiação *in situ* com alternância On–Off.

Estudo cinético por RMN com irradiação *in situ* em fluxo contínuo

O monitoramento da reação foi realizado por RMN em fluxo em um espectrômetro Spinsolve ULTRA (Magritek®) de 80 MHz. A reação ocorreu em um *snap vial* de 15 mL equipado com balões contendo CO₂, posicionado sobre uma plataforma com lâmpadas de LED integradas de 405 nm, disposta sobre uma placa de agitação magnética. A mistura reacional foi circulada através do espectrômetro utilizando uma bomba peristáltica.

O monitoramento por RMN em fluxo seguiu o método *stop-flow*, consistindo em 110 segundos de bombeamento a 31 rpm — tempo significativamente superior ao necessário para uma circulação completa da mistura reacional pelo sistema de tubos e pelo espectrômetro — seguido da aquisição de um espectro de ¹H RMN com 32 varreduras (*scans*), domínio temporal de 32k pontos e tempo de relaxação de 5 segundos. O *shimming* automático foi realizado a cada quatro ciclos para manter a qualidade espectral.

Essa configuração permitiu a detecção do produto carboxilado sob irradiação contínua em atmosfera rica em CO₂. O sinal integrado utilizado para a análise cinética correspondeu ao próton benzílico do produto carboxilado, observado em 5,241 ppm, conforme mostrado na FIGURA **S12.22**.



A) Sistema modelo para o monitoramento da carboxilação de amidas utilizando CO_2 ; **B)** Montagem experimental de RMN em fluxo contínuo; **C)** Cinética de RMN de ^1H ; **D)** Ampliação da região correspondente à formação do produto carboxilado (singlete, destacado em azul claro) durante as primeiras 6 horas, seguida pela formação de um produto de degradação do sistema reacional (região do tripleto, destacada em verde claro); **E)** Integral absoluta do sinal em 5,24 ppm ao longo de 20 horas de irradiação.

FIGURA S12.22. Estudo cinético por RMN com irradiação *in situ* em fluxo contínuo

13 - Referências

- [1] (a) Meehl, G.A.; Washington, W.M. El Nino-like climate change in a model with increased atmospheric CO₂ concentrations. *Nature* **1996**, *382* (6586), 56–60. (b) Ebi, K.L.; Loladze, I. Elevated atmospheric CO₂ concentrations and climate change will affect our food's quality and quantity. *Lancet Planet. Heal.* **2019**, *3* (7), e283–e284.
- [2] Climate Change - NASA Science. <https://science.nasa.gov/climate-change/>
- [3] Tortajada, A.; Juliá-Hernández, F.; Börjesson, M.; Moragas, T.; Martin, R. Transition-Metal-Catalyzed Carboxylation Reactions with Carbon Dioxide. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, *57* (49), 15948–15982.
- [4] McLaughlin, H.; Littlefield, A.A.; Menefee, M.; et al. Carbon capture utilization and storage in review: Sociotechnical implications for a carbon reliant world. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2023**, *177*, 113215.
- [5] Wienchol, P.; Szlęk, A.; Ditaranto, M. Waste-to-energy technology integrated with carbon capture – Challenges and opportunities. *Energy* **2020**, *198*, 117352.
- [6] Miyamoto, O.; Maas, C.; Tsujiuchi, T.; et al. KM CDR Process™ Project Update and the New Novel Solvent Development. *Energy Procedia* **2017**, *114*, 5616–5623.
- [7] (a) Press release: Nobel Prize in Chemistry 2025 - NobelPrize.org. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2025/press-release/>. (b) Singh, S.; Sivaram, N.; Nath, B.; et al. Metal organic frameworks for wastewater treatment, renewable energy and circular economy contributions. *npj Clean Water* **2024**, *7* (1), 1–22. (c) Abdelkareem, M.A.; Abbas, Q.; Sayed, E.T.; et al. Recent advances on metal-organic frameworks (MOFs) and their applications in energy conversion devices: Comprehensive review. *Energy* **2024**, *299*, 131127.
- [8] Cao, C.; Liu, H.; Hou, Z.; et al. A Review of CO₂ Storage in View of Safety and Cost-Effectiveness. *Energies* **2020**, *13* (3), 600.

- [9] Arts, R.; Eiken, O.; Chadwick, A.; et al. Monitoring of CO₂ injected at Sleipner using time-lapse seismic data. *Energy* **2004**, *29* (9–10), 1383–1392.
- [10] Hanson, E.; Nwakile, C.; Hammed, V.O. Carbon capture, utilization, and storage (CCUS) technologies: Evaluating the effectiveness of advanced CCUS solutions for reducing CO₂ emissions. *Results in Surfaces and Interfaces* **2025**, *18*, 100381.
- [11] Fu, L.; Ren, Z.; Si, W.; et al. Research progress on CO₂ capture and utilization technology. *J. CO₂ Util.* **2022**, *66*, 102260.
- [12] Liu, Q.; Wu, L.; Jackstell, R.; Beller, M. Using carbon dioxide as a building block in organic synthesis. *Nat. Commun.* **2015**, *6* (1), 1–15.
- [13] (a) Das, S. *CO₂ As a Building Block in Organic Synthesis*; Wiley & Sons, Incorporated, John, **2020**. (b) Sakakura, T.; Choi, J.C.; Yasuda, H. Transformation of carbon dioxide. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (6), 2365–2387. (c) Mikkelsen, M.; Jørgensen, M.; Krebs, F.C. The teraton challenge. A review of fixation and transformation of carbon dioxide. *Energy Environ. Sci.* **2010**, *3* (1), 43–81. (d) Mikkelsen, M.; Jørgensen, M.; Krebs, F.C. The teraton challenge. A review of fixation and transformation of carbon dioxide. *Energy Environ. Sci.* **2010**, *3* (1), 43–81.
- [14] Keijer, T.; Bakker, V.; Sloopweg, J.C. Circular chemistry to enable a circular economy. *Nat. Chem.* **2019**, *11* (3), 190–195.
- [15] (a) Álvarez, A.; Borges, M.; Corral-Pérez, J.J.; et al. CO₂ Activation over Catalytic Surfaces. *ChemPhysChem* **2017**, *18* (22), 3135–3141. (b) Calcara, M.; Caricaterra, M. CO₂ Dipole Moment: A Simple Model and Its Implications for CO₂-Rock Interactions. *Miner.* **2023**, *13* (1), 87. (c) Raveendran, P.; Wallen, S.L. Exploring CO₂-Philicity: Effects of Stepwise Fluorination. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107* (6), 1473–1477.
- [16] Aresta, M.; Angelini, A. The Carbon Dioxide Molecule and the Effects of Its Interaction with Electrophiles and Nucleophiles. *Topics in Organometallic Chemistry*; Springer International Publishing: Cham, **2015**; pp 1–38.

- [17] (a) National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Gaseous Carbon Waste Streams Utilization: Status and Research Needs*; The National Academies Press: Washington, DC, **2019**. (b) Nagireddi, S.; Agarwal, J.R.; Vedapuri, D. Carbon Dioxide Capture, Utilization, and Sequestration: Current Status, Challenges, and Future Prospects for Global Decarbonization. *ACS Eng. Au* **2023**, *4* (1), 22–48.
- [18] Hepburn, C.; Adlen, E.; Beddington, J.; et al. The technological and economic prospects for CO₂ utilization and removal. *Nature* **2019**, *575* (7781), 87–97.
- [19] (a) Sahu, A.K.; Rufford, T.E.; Ali, S.H.; et al. Material needs for power-to-X systems for CO₂ utilization require a life cycle approach. *Chem. Sci.* **2025**, *16* (14), 5819–5835. (b) Roshini, A.; Boumrifak, A.C.; López González, L.F. Carbon for Power-to-X: Suitable CO₂ Sources and Integration in PtX Value Chain. *Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie (DECHEMA)*, **2024**.
- [20] Goeppert, A.; Olah, G.A.; Surya Prakash, G.K. Toward a Sustainable Carbon Cycle: The Methanol Economy. *Green Chem. An Incl. Approach* **2018**, 919–62.
- [21] (a) Kovačič, Ž.; Likožar, B.; Huš, M. Photocatalytic CO₂ Reduction: A Review of Ab Initio Mechanism, Kinetics, and Multiscale Modeling Simulations. *ACS Catal.* **2020**, 14984–15007. (b) Zhang, W.; Ma, D.; Pérez-Ramírez, J.; Chen, Z. Recent Progress in Materials Exploration for Thermocatalytic, Photocatalytic, and Integrated Photothermocatalytic CO₂-to-Fuel Conversion. *Adv. Energy Sustain. Res.* **2022**, *3* (2), 2100169. (c) Wu, Q.J.; Liang, J.; Huang, Y.B.; Cao, R. Thermo-, Electro-, and Photocatalytic CO₂ Conversion to Value-Added Products over Porous Metal/Covalent Organic Frameworks. *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55* (20), 2978–2997. (d) Samanta, S.; Srivastava, R. Catalytic conversion of CO₂ to chemicals and fuels: the collective thermocatalytic/photocatalytic/electrocatalytic approach with graphitic carbon nitride. *Mater. Adv.* **2020**, *1* (6), 1506–1545.
- [22] Schmitt, R. Beitrag zur Kenntniss der Kolbe'schen Salicylsäure Synthese. *J. für Prakt. Chemie* **1885**, *31* (1), 397–411.

- [23] (a) Guo, L.; Lamb, K.J.; North, M. Recent developments in organocatalysed transformations of epoxides and carbon dioxide into cyclic carbonates. *Green Chem.* **2021**, *23* (1), 77–118. (c) Shaikh, R.R.; Pornpraprom, S.; D’Elia, V. Catalytic Strategies for the Cycloaddition of Pure, Diluted, and Waste CO₂ to Epoxides under Ambient Conditions. *ACS Catal.* **2017**, *8* (1), 419–450. (d) Kamphuis, A.J.; Picchioni, F.; Pescarmona, P.P. CO₂-fixation into cyclic and polymeric carbonates: principles and applications. *Green Chem.* **2019**, *21* (3), 406–448. (e) Yu, B.; He, L.N. Upgrading carbon dioxide by incorporation into heterocycles. *ChemSusChem* **2015**, *8* (1), 52–62.
- [24] Sang, R.; Kucmierczyk, P.; Dühren, R.; et al. Synthesis of Carboxylic Acids by Palladium-Catalyzed Hydroxycarbonylation. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58* (40), 14365–14373.
- [25] (a) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.G. *Organic chemistry*. (b) McMurry, J. *Química orgánica*. **2012**. (c) Klein, D.R. *Organic Chemistry*, 3rd Edition. **2016**.
- [26] “Carboxylic Acid Market Size, Share & Trends Forecast 2035,” <https://www.transparencymarketresearch.com/carboxylic-acids-market.html>, **2025**.
- [27] (a) Tortajada, A.; Juliá-Hernández, F.; Börjesson, M.; Moragas, T.; Martin, R. Transition-Metal-Catalyzed Carboxylation Reactions with Carbon Dioxide. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, *57* (49), 15948–15982. (b) Yan, S.S.; Fu, Q.; Liao, L.L.; et al. Transition metal-catalyzed carboxylation of unsaturated substrates with CO₂. *Coord. Chem. Rev.* **2018**, *374*, 439–463. (c) Yu, D.; Teong, S.P.; Zhang, Y. Transition metal complex catalyzed carboxylation reactions with CO₂. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, 293–294, 279–291.
- [28] (a) Yeung, C.S.; Dong, V.M. Beyond Aresta’s Complex: Ni- and Pd-Catalyzed Organozinc Coupling with CO₂. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (25), 7826–7827. (b) Davies, J.; Janssen-Müller, D.; Zimin, D.P.; et al. Ni-Catalyzed Carboxylation of Aziridines en Route to β -Amino Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (13), 4949–4954.
- [29] Peltzer, R.M.; Gauss, J.; Eisenstein, O.; Cascella, M. The Grignard Reaction—Unraveling a Chemical Puzzle. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (6), 2984–2994.

- [30] (a) Valera Lauridsen, J.M.; Cho, S.Y.; Bae, H.Y.; Lee, J.W. CO₂ (De)Activation in Carboxylation Reactions: A Case Study Using Grignard Reagents and Nucleophilic Bases. *Organometallics* **2020**, *39* (9), 1652–1657. (b) Dowson, G.R.M.; Dimitriou, I.; Owen, R.E.; et al. Kinetic and economic analysis of reactive capture of dilute carbon dioxide with Grignard reagents. *Faraday Discuss.* **2015**, *183* (0), 47–65.
- [31] Chong, J.M.; Park, S.B. Enantiomerically enriched tert-BOC-protected.alpha.-aminoorganolithiums: preparation and configurational stability. *J. Org. Chem.* **2002**, *57* (8), 2220–2222.
- [32] Kolbe, H. Ueber Synthese der Salicylsäure. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1860**, *113* (1), 125–127.
- [33] (a) Zhang, K.; Liu, X.F.; Ren, W.M.; Lu, X.B.; Zhang, W.Z. Electrocarboxylation Reactions Using CO₂ Both as Promoter and Carboxylative Reagent. *Chem. – A Eur. J.* **2023**, *29* (32), e202204073. (b) Matthesen, R.; Fransaer, J.; Binnemans, K.; De Vos, D.E. Electrocarboxylation: towards sustainable and efficient synthesis of valuable carboxylic acids. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10* (1), 2484–2500. (c) Mao, J.; Wang, Y.; Zhang, B.; et al. Advances in electrocarboxylation reactions with CO₂. *Green Carbon* **2024**, *2* (1), 45–56.
- [34] (a) Wang, Y.; Tang, S.; Yang, G.; Qiu, Y. Electrocarboxylation of Aryl Epoxides with CO₂ for the Facile and Selective Synthesis of β -Hydroxy Acids. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2022**, *61* (38), e202207746. (b) You, Y.; Kanna, W.; Takano, H.; Mita, T. Electrochemical Dearomative Dicarboxylation of Heterocycles with Highly Negative Reduction Potentials. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144* (8), 3685–3695.
- [35] Yeung, C.S. Photoredox Catalysis as a Strategy for CO₂ Incorporation: Direct Access to Carboxylic Acids from a Renewable Feedstock. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58* (17), 5492–5502.
- [36] Meng, Q.Y.; Schirmer, T.E.; Berger, A.L.; Donabauer, K.; König, B. Photocarboxylation of Benzylic C–H Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (29), 11393–11397.

- [37] Niu, Y.N.; Jin, X.H.; Liao, L.L.; et al. Visible-light-driven external-photocatalyst-free alkylative carboxylation of alkenes with CO₂. *Sci. China Chem.* **2021**, *64* (7), 1164–1169.
- [38] Ju, T.; Zhou, Y.-Q.; Cao, K.-G.; et al. Dicarboxylation of alkenes, allenes and (hetero)arenes with CO₂ via visible-light photoredox catalysis. *Nat. Catal.* **2021**, *4* (4), 304–311.
- [39] Ran, C.K.; Niu, Y.N.; Song, L.; et al. Visible-Light Photoredox-Catalyzed Carboxylation of Activated C(sp³)–O Bonds with CO₂. *ACS Catal.* **2022**, *12* (1), 18–24.
- [40] Song, L.; Wang, W.; Yue, J.P.; et al. Visible-light photocatalytic di- and hydro-carboxylation of unactivated alkenes with CO₂. *Nat. Catal.* **2022**, *5* (9), 832–838.
- [41] (a) Stephenson, C.R.J.; Yoon, T.P.; MacMillan, D.W.C. *Visible light photocatalysis in organic chemistry.* **2017**. (b) Cambié, D.; Bottecchia, C.; Straathof, N.J.W.; Hessel, V.; Noël, T. Applications of Continuous-Flow Photochemistry in Organic Synthesis, Material Science, and Water Treatment. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 10276–102341. (c) Novaes, L.F.T.; Liu, J.; Shen, Y.; et al. Electrocatalysis as an enabling technology for organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50* (14), 7941.
- [42] Marzo, L.; Pagire, S.K.; Reiser, O.; König, B. Visible-Light Photocatalysis: Does It Make a Difference in Organic Synthesis? *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, *57* (32), 10034–10072.
- [43] Ciamician, G. The Photochemistry of the Future. *Science* **1912**, *36* (926), 385–394.
- [44] Hoffmann, N. Photochemical Reactions as Key Steps in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (3), 1052–1103.
- [45] Teplý, F. Photoredox catalysis by [Ru(bpy)₃]²⁺ to trigger transformations of organic molecules. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **2011**, *76* (7), 859–917.

- [46] (a) König, B. Photocatalysis in Organic Synthesis – Past, Present, and Future. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017 (15), 1979–1981. (b) Akita, M.; Ceroni, P.; Stephenson, C.R.J.; Masson, G. Progress in Photocatalysis for Organic Chemistry. *J. Org. Chem.* **2023**, 88 (10), 6281–6283. (c) Noël, T.; Pieber, B. Photocatalysis and photochemistry in organic synthesis. *Beilstein J. Org. Chem.* **2025**, 21 (1), 1645–1647.
- [47] (a) Le, C.C.; Wismer, M.K.; Shi, Z.C.; et al. A General Small-Scale Reactor to Enable Standardization and Acceleration of Photocatalytic Reactions. *ACS Cent. Sci.* **2017**, 3 (6), 647–653. (b) Visan, A.; Van Ommen, J.R.; Kreutzer, M.T.; Lammertink, R.G.H. Photocatalytic Reactor Design: Guidelines for Kinetic Investigation. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2019**, 58 (14), 5349–5357. (c) Slijepcevic, M.; Plazinic, M.; Bihelovic, F.; Vulovic, B. A Concave Mirror Photoreactor Design for Visible-Light Photocatalysis. *Eur. J. Org. Chem.* **2025**, 28 (34), e202500568.
- [48] (a) Turro, N.J.; Ramamurthy, V.; Scaiano, J.C. *Principles of Molecular Photochemistry: An Introduction*; The MIT Press, **2009**. (b) Evans, R.C.; Douglas, P.; Burrows, H.D. *Applied Photochemistry*; Springer Netherlands, **2013**.
- [49] Balzani, V.; Ceroni, P.; Juris, A. *Photochemistry and Photophysics: Concepts, Research, Applications*; Wiley-VCH, **2014**.
- [50] Zhou, Q.Q.; Zou, Y.Q.; Lu, L.Q.; Xiao, W.J. Visible-Light-Induced Organic Photochemical Reactions through Energy-Transfer Pathways. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, 58 (6), 1586–1604.
- [51] (a) Förster, T. Zwischenmolekulare Energiewanderung und Fluoreszenz. *Ann. Phys.* **1948**, 437 (1–2), 55–75. (b) Kaur, A.; Kaur, P.; Ahuja, S. Förster resonance energy transfer (FRET) and applications thereof. *Anal. Methods* **2020**, 12 (46), 5532–5550. (c) Strieth-Kalthoff, F.; James, M.J.; Teders, M.; Pitzer, L.; Glorius, F. Energy transfer catalysis mediated by visible light: principles, applications, directions. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47 (19), 7190–7202.

- [52] Strieth-Kalthoff, F.; James, M.J.; Teders, M.; Pitzer, L.; Glorius, F. Energy transfer catalysis mediated by visible light: principles, applications, directions. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (19), 7190–7202.
- [53] Strieth-Kalthoff, F.; Glorius, F. Triplet Energy Transfer Photocatalysis: Unlocking the Next Level. *Chem* **2020**, *6* (8), 1888–1903.
- [54] Zhao, J.; Brosmer, J.L.; Tang, Q.; et al. Intramolecular Crossed [2+2] Photocycloaddition through Visible Light-Induced Energy Transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (29), 9807–9810.
- [55] (a) Kavarnos, G.J. *Fundamental Concepts of Photoinduced Electron Transfer*; Springer, Berlin, Heidelberg, **1990**. (b) Fox, M.A. Photoinduced Electron Transfer. *Photochem. Photobiol.* **1990**, *52* (3), 617–627.
- [56] Romero, N.A.; Nicewicz, D.A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 10075–10166.
- [57] Buzzetti, L.; Crisenza, G.E.M.; Melchiorre, P. Mechanistic Studies in Photocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2019**, *58* (12), 3730–3747.
- [58] Akita, M. Dawn of photoredox catalysis. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* **2025**, *101* (5), 274.
- [59] Cauwenbergh, R.; Das, S. Photocatalysis: A Green Tool for Redox Reactions. *Synlett* **2022**, *33* (02), 129–149.
- [60] (a) Prier, C.K.; Rankic, D.A.; MacMillan, D.W.C. Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: Applications in organic synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (7), 5322–5363. (b) McAtee, R.C.; McClain, E.J.; Stephenson, C.R.J. Illuminating Photoredox Catalysis. *Trends Chem.* **2019**, *1* (1), 111.
- [61] Tucker, J.W.; Stephenson, C.R.J. Shining Light on Photoredox Catalysis: Theory and Synthetic Applications. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (4), 1617–1622.

[62] (a) Amos, S.G.E.; Garreau, M.; Buzzetti, L.; Waser, J. Photocatalysis with organic dyes: facile access to reactive intermediates for synthesis. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16* (1), 1163–1187. (b) Liu, Q.; Huo, C.; Fu, Y.; Du, Z. Recent progress in organophotoredox reaction. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20* (34), 6721–6740.

[63] (a) Akai, N.; Kudoh, S.; Nakata, M. Matrix-isolation infrared spectrum and optimized structure of 2,3-dicyanonaphthalene in the T1 state. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *392* (4–6), 480–485. (b) Ohkubo, K.; Suga, K.; Morikawa, K.; Fukuzumi, S. Selective Oxygenation of Ring-Substituted Toluenes with Electron-Donating and -Withdrawing Substituents by Molecular Oxygen via Photoinduced Electron Transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (42), 12850–12859. (c) Majima, T.; Pac, C.; Nakasone, A.; Sakurai, H. Redox-photosensitized reactions. 7. Aromatic hydrocarbon-photosensitized electron-transfer reactions of furan, methylated furans, 1,1-diphenylethylene, and indene with p-dicyanobenzene. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *103* (15), 4499–44508.

[64] Uoyama, H.; Goushi, K.; Shizu, K.; Nomura, H.; Adachi, C. Highly efficient organic light-emitting diodes from delayed fluorescence. *Nat.* **2012**, *492* (7428), 234–238.

[65] (a) Shang, T.Y.; Lu, L.H.; Cao, Z.; et al. Recent advances of 1,2,3,5-tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzene (4CzIPN) in photocatalytic transformations. *Chem. Commun.* **2019**, *55* (38), 5408–5419. (b) Garima, K.; Srivastava, V.; Singh, P.P.; Singh, P.K. Recent Advancement of 1,2,3,5-Tetrakis(Carbazol-9-yl)-4,6-Dicyanobenzene (4-CzIPN) in Photocatalyzed Synthesis of Heterocyclic Compounds. *ChemistrySelect* **2025**, *10* (17), e202501134.

[66] Bryden, M.A.; Zysman-Colman, E. Organic thermally activated delayed fluorescence (TADF) compounds used in photocatalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50* (13), 7587–7680.

[67] (a) Luo, J.; Zhang, J. Donor–Acceptor Fluorophores for Visible-Light-Promoted Organic Synthesis: Photoredox/Ni Dual Catalytic C(sp³)–C(sp²) Cross-Coupling. *ACS Catal.* **2016**, *6* (2), 873–877. (b) Speckmeier, E.; Fischer, T.G.; Zeitler, K. A Toolbox Approach to Construct Broadly Applicable Metal-Free Catalysts for Photoredox

Chemistry: Deliberate Tuning of Redox Potentials and Importance of Halogens in Donor-Acceptor Cyanoarenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (45), 15353–15365. (c) Kwon, Y.; Lee, J.; Noh, Y.; et al. Formation and degradation of strongly reducing cyanoarene-based radical anions towards efficient radical anion-mediated photoredox catalysis. *Nat. Commun.* **2023**, *14* (1), 1–15.

[68] Meng, Q.Y.; Schirmer, T.E.; Berger, A.L.; Donabauer, K.; König, B. Photocarboxylation of Benzylic C-H Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (29), 11393–11397.

[69] Grotjahn, S.; König, B. Photosubstitution in Dicyanobenzene-based Photocatalysts. *Org. Lett.* **2021**, *23* (8), 3146–3150.

[70] Bain, A.J. Multiphoton Processes. In *Photonics: Scientific Foundations, Technology and Applications*; Wiley-VCH, **2014**, 279–320.

[71] Göppert-Mayer, M. Über Elementarakte mit zwei Quantensprüngen. *Ann. Phys.* **1931**, *401* (3), 273–294.

[72] Kaiser, W.; Garrett, C.G.B. Two-Photon Excitation in CaF₂: Eu²⁺. *Phys. Rev. Lett.* **1961**, *7* (6), 229.

[73] Huang, L.; Han, G. Triplet–triplet annihilation photon upconversion-mediated photochemical reactions. *Nat. Rev. Chem.* **2024**, *8* (4), 238–255.

[74] Lakowicz, J.R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*; Springer, **2006**.

[75] Markushyna, Y.; Savateev, A. Light as a Tool in Organic Photocatalysis: Multi-Photon Excitation and Chromoselective Reactions. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022* (24), e202200026.

[76] Lepori, M.; Schmid, S.; Barham, J.P. Photoredox catalysis harvesting multiple photon or electrochemical energies. *Beilstein J. Org. Chem.* **2023**, *19* (1), 1055–1145.

- [77] Ghosh, I.; Ghosh, T.; Bardagi, J.I.; König, B. Reduction of aryl halides by consecutive visible light-induced electron transfer processes. *Science* **2014**, *346* (6210), 725–728.
- [78] Qu, Z.; Tian, T.; Tan, Y.; et al. Redox-neutral ketyl radical coupling/cyclization of carbonyls with N-aryl acrylamides through consecutive photoinduced electron transfer. *Green Chem.* **2022**, *24* (19), 7403–7409.
- [79] Wei, W.; Li, C.; Fan, Y.; et al. Catalytic Asymmetric Redox-Neutral [3+2] Photocycloadditions of Cyclopropyl Ketones with Vinylazaarenes Enabled by Consecutive Photoinduced Electron Transfer. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2024**, *63* (30), e202406845.
- [80] Mayer, J.M. Understanding hydrogen atom transfer: From bond strengths to marcus theory. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44* (1), 36–46.
- [81] (a) Capaldo, L.; Ravelli, D.; Fagnoni, M. Direct Photocatalyzed Hydrogen Atom Transfer (HAT) for Aliphatic C-H Bonds Elaboration. *Chem. Rev.* **2022**, *122* (2), 1875–18924. (b) Blanksby, S.J.; Ellison, G.B. Bond Dissociation Energies of Organic Molecules. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36* (4), 255–263.
- [82] Parsaee, F.; Senarathna, M.C.; Kannangara, P.B.; et al. Radical philicity and its role in selective organic transformations. *Nat. Rev. Chem.* **2021**, *5* (7), 486–499.
- [83] Beckwith, A.L.J. Centenary lecture: The pursuit of selectivity in radical reactions. *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22* (3), 143–151.
- [84] Pratley, C.; Fenner, S.; Murphy, J.A. Nitrogen-Centered Radicals in Functionalization of sp² Systems: Generation, Reactivity, and Applications in Synthesis. *Chem. Rev.* **2022**, *122* (9), 8181–8260.
- [85] Garwood, J.J.A.; Chen, A.D.; Nagib, D.A. Radical Polarity. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**.

- [86] El Kaim, L.; Meyer, C. An Unprecedented Radical Reaction of Benzotriazole Derivatives. A New Efficient Method for the Generation of Iminyl Radicals. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (5), 1556–1557.
- [87] Patra, T.; Das, M.; Daniliuc, C.G.; Glorius, F. Metal-free photosensitized oxyimination of unactivated alkenes with bifunctional oxime carbonates. *Nat. Catal.* **2021**, *4* (1), 54–61.
- [88] Nicolaou, K.C.; Baran, P.S.; Zhong, Y.L.; et al. Iodine(V) Reagents in Organic Synthesis. Part 3. New Routes to Heterocyclic Compounds via o-Iodoxybenzoic Acid-Mediated Cyclizations: Generality, Scope, and Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (10), 2233–2244.
- [89] Davies, J.; Svejstrup, T.D.; Fernandez Reina, D.; Sheikh, N.S.; Leonori, D. Visible-Light-Mediated Synthesis of Amidyl Radicals: Transition-Metal-Free Hydroamination and N-Arylation Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (26), 8092–8095.
- [90] De Vleeschouwer, F.; Van Speybroeck, V.; Waroquier, M.; Geerlings, P.; De Proft, F. Electrophilicity and nucleophilicity index for radicals. *Org. Lett.* **2007**, *9* (14), 2720–2724.
- [91] Ruffoni, A.; Mykura, R.C.; Bietti, M.; Leonori, D. The interplay of polar effects in controlling the selectivity of radical reactions. *Nat. Synth.* **2022**, *1* (9), 682–695.
- [92] (a) Salamone, M.; Dilabio, G.A.; Bietti, M. Hydrogen atom abstraction selectivity in the reactions of alkylamines with the benzyloxy and cumyloxy radicals. the importance of structure and of substrate radical hydrogen bonding. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (41), 16625–16634. (b) Salamone, M.; Bietti, M. Tuning Reactivity and Selectivity in Hydrogen Atom Transfer from Aliphatic C-H Bonds to Alkoxy Radicals: Role of Structural and Medium Effects. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (11), 2895–2903.
- [93] Salamone, M.; Milan, M.; Dilabio, G.A.; Bietti, M. Absolute rate constants for hydrogen atom transfer from tertiary amides to the cumyloxy radical: Evaluating the role of stereoelectronic effects. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (15), 7179–784.

- [94] Chang, L.; Wang, S.; An, Q.; et al. Resurgence and advancement of photochemical hydrogen atom transfer processes in selective alkane functionalizations. *Chem. Sci.* **2023**, *14* (25), 6841–6859.
- [95] Prieto, A.; Taillefer, M. Visible-Light Decatungstate/Disulfide Dual Catalysis for the Hydro-Functionalization of Styrenes. *Org. Lett.* **2021**, *23* (4), 1484–1488.
- [96] Hofmann, A.W. Ueber die Einwirkung des Broms in alkalischer Lösung auf die Amine. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1883**, *16* (1), 558–560.
- [97] Barton, D.H.R.; Beaton, J.M.; Geller, L.E.; Pechet, M. A New Photochemical Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82* (10), 2640–2641.
- [98] (a) Nechab, M.; Mondal, S.; Bertrand, M.P. 1,n-Hydrogen-Atom Transfer (HAT) Reactions in Which n≠5: An Updated Inventory. *Chem. – A Eur. J.* **2014**, *20* (49), 16034–16059. (b) Sarkar, S.; Cheung, K.P.S.; Gevorgyan, V. C–H functionalization reactions enabled by hydrogen atom transfer to carbon-centered radicals. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (48), 12974–12993.
- [99] (a) Wu, X.; Zhu, C. Radical-Mediated Remote Functional Group Migration. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53* (8), 1620–1636. (b) Ioannidou, G.; Lemonidou, A.A. A comprehensive overview of C3-C4 olefins production routes with emphasis on hydrodeoxygenation of biomass derived polyols. *Fuel* **2026**, *405*, 136640. (c) Chirik, P.J. Iron- and Cobalt-Catalyzed Alkene Hydrogenation: Catalysis with Both Redox-Active and Strong Field Ligands. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (6), 1687–1695.
- [100] (a) McDonald, R.I.; Liu, G.; Stahl, S.S. Palladium(II)-Catalyzed Alkene Functionalization via Nucleopalladation: Stereochemical Pathways and Enantioselective Catalytic Applications. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (4), 2981–3019. (b) Beller, M.; Seayad, J.; Tillack, A.; Jiao, H. Catalytic Markovnikov and anti-Markovnikov Functionalization of Alkenes and Alkynes: Recent Developments and Trends. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, *43* (26), 3368–3398. (c) Cresswell, A.J.; Eey, S.T.C.; Denmark, S.E. Catalytic, Stereoselective Dihalogenation of Alkenes: Challenges and Opportunities. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54* (52), 15642–15682.

- [101] Kolb, H.C.; VanNieuwenhze, M.S.; Sharpless, K.B. Catalytic Asymmetric Dihydroxylation. *Chem. Rev.* **2002**, *94* (8), 2483–547.
- [102] Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; et al. The Oxidation of Olefins with Palladium Chloride Catalysts. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1962**, *1* (2), 80–8.
- [103] Diels, O.; Alder, K. Synthesen in der hydroaromatischen Reihe. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460* (1), 98–122.
- [104] (a) Cao, G.M.; Yan, S.S.; Song, L.; et al. Navigating the functionalization of unactivated alkenes via visible light photocatalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2025**, *54* (14), 6726–806. (b) Liu, Y.; Liu, H.; Liu, X.; Chen, Z. Recent Advances in Photoredox-Catalyzed Difunctionalization of Alkenes. *Catal.* **2023**, *13* (7), 1056. (c) Zhou, Z.L.; Zhang, Y.; Cui, P.Z.; Li, J.H. Photo-/Electrocatalytic Difunctionalization of Alkenes Enabled by C–H Radical Functionalization. *Chem. – A Eur. J.* **2024**, *30* (62), e202402458.
- [105] Monos, T.M.; McAtee, R.C.; Stephenson, C.R.J. Arylsulfonylacetamides as bifunctional reagents for alkene aminoarylation. *Science (80-.)*. **2018**, *361* (6409), 1369–73.
- [106] Pugnall, L.V.B.L.; Vega, K.B.; Pissinati, E.F.; et al. 1,2-Arylsulfonylation of Vinyl Ethers and Esters Enabled by Dual Ni Catalysis. *ChemCatChem* **2023**, e202201434.
- [107] Silvi, M.; Sandford, C.; Aggarwal, V.K. Merging Photoredox with 1,2-Metallate Rearrangements: The Photochemical Alkylation of Vinyl Boronate Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (16), 5736–9.
- [108] Abrams, R.; Clayden, J. Photocatalytic Difunctionalization of Vinyl Ureas by Radical Addition Polar Truce–Smiles Rearrangement Cascades. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59* (28), 11600–6.
- [109] Tsunoi, S.; Ryu, I.; Yamasaki, S.; et al. Tandem annulations: A one operation construction of bicyclo[3.3.0]octan-1-ol and bicyclo[3.2.1]octan-1-ol skeletons by a

three-component coupling reaction of alk-4-enyl iodides with CO and alkenes in the presence of zinc. *Chem. Commun.* **1997**, (19), 1889–90.

[110] (a) Huang, H.; Yu, C.; Zhang, Y.; et al. Chemo- and Regioselective Organo-Photoredox Catalyzed Hydroformylation of Styrenes via a Radical Pathway. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (29), 9799–9802. (b) McManus, J.B.; Onuska, N.P.R.; Nicewicz, D.A. Generation and Alkylation of α -Carbamyl Radicals via Organic Photoredox Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (29), 9056–60. (c) Alfonzo, E.; Hande, S.M. Photoredox and Weak Brønsted Base Dual Catalysis: Alkylation of α -Thio Alkyl Radicals. *ACS Catal.* **2020**, 12590–5. (d) El-Hage, F.; Schöll, C.; Pospesch, J. Photo-Mediated Decarboxylative Giese-Type Reaction Using Organic Pyrimidopteridine Photoredox Catalysts. *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (21), 13853–13867. (e) Chu, L.; Ohta, C.; Zuo, Z.; MacMillan, D.W.C. Carboxylic acids as A traceless activation group for conjugate additions: A three-step synthesis of (\pm)-pregabalin. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (31), 10886–10889.

[111] (a) Pitzer, L.; Schwarz, J.L.; Glorius, F. Reductive radical-polar crossover: traditional electrophiles in modern radical reactions. *Chem. Sci.* **2019**, *10* (36), 8285–8291. (b) Wiles, R.J.; Molander, G.A. Photoredox-Mediated Net-Neutral Radical/Polar Crossover Reactions. *Isr. J. Chem.* **2020**, *60* (3–4), 281–293.

[112] Photoredox/Merck - Macmillan Group.
<https://macmillan.princeton.edu/photoredox-3/>

[113] Ye, J.-H.; Miao, M.; Huang, H.; et al. Visible-Light-Driven Iron-Promoted Thiocarboxylation of Styrenes and Acrylates with CO₂. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56* (48), 15416–15420.

[114] Hou, J.; Ee, A.; Cao, H.; et al. Visible-Light-Mediated Metal-Free Difunctionalization of Alkenes with CO₂ and Silanes or C(sp³)-H Alkanes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, *57* (52), 17220–17224.

- [115] Fu, Q.; Bo, Z.Y.; Ye, J.H.; et al. Transition metal-free phosphonocarboxylation of alkenes with carbon dioxide via visible-light photoredox catalysis. *Nat. Commun.* **2019**, *10* (1), 1–9.
- [116] Wang, H.; Gao, Y.; Zhou, C.; Li, G. Visible-Light-Driven Reductive Carboarylation of Styrenes with CO₂ and Aryl Halides. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (18), 8122–8129.
- [117] (a) Zhang, Z.; Ye, J.H.; Ju, T.; et al. Visible-Light-Driven Catalytic Reductive Carboxylation with CO₂. *ACS Catal.* **2020**, *10* (19), 10871–10885. (b) Ran, C.K.; Liao, L.L.; Gao, T.Y.; Gui, Y.Y.; Yu, D.G. Recent progress and challenges in carboxylation with CO₂. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2021**, *32*, 100525. (c) He, M.; Fang, Z.; Wang, P.; You, Y.; Li, Z. Recent Progress in Photocatalytic Chemical Fixation of Carbon Dioxide. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2023**, *11* (33), 12194–12217. (d) Bertuzzi, G.; Cerveri, A.; Lombardi, L.; Bandini, M. Tandem Functionalization-Carboxylation Reactions of π -Systems with CO₂. *Chinese J. Chem.* **2021**, *39* (11), 3116–3126. (e) Yan, S.-S.; Gao, T.-Y.; Liu, Y.; et al. Catalytic redox-neutral carboxylation with CO₂. *Chem. Soc. Rev.* **2025**, *54* (24), 11583–11623.
- [118] Dunbar, K.L.; Scharf, D.H.; Litomska, A.; Hertweck, C. Enzymatic Carbon-Sulfur Bond Formation in Natural Product Biosynthesis. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (8), 5521–77.
- [119] Gadde, K.; Mampuy, P.; Guidetti, A.; et al. Thiosulfonylation of Unactivated Alkenes with Visible-Light Organic Photocatalysis. *ACS Catal.* **2020**, *10* (15), 8765–79.
- [120] Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.G. *Organic chemistry*.
- [121] (a) Alba, A.N.R.; Companyó, X.; Rios, R. Sulfones: new reagents in organocatalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39* (6), 2018–33. (b) Trost, B.M.; Kalnmals, C.A. Sulfones as Chemical Chameleons: Versatile Synthetic Equivalents of Small-Molecule Synthons. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25* (48), 11193–213. (c) Nambo, M.; Maekawa, Y.; Crudden, C.M. Desulfonylative Transformations of Sulfones by Transition-Metal Catalysis, Photocatalysis, and Organocatalysis. *ACS Catal.* **2022**, *12* (5), 3013–32.

- [122] Julia, M.; Paris, J.M. Syntheses a l'aide de sulfones v(+)- methode de synthese generale de doubles liaisons. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14* (49), 4833–6.
- [123] Paquette, L.A.; Wittenbrook, L.S.; Kane, V. V. .alpha.-Halo sulfones. VII. The Ramberg-Baecklund rearrangement of .alpha.,.alpha.-dichloromethyl sulfones. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *89* (17), 4487–93.
- [124] (a) Liu, N.W.; Liang, S.; Manolikakes, G. Recent Advances in the Synthesis of Sulfones. *Synth.* **2016**, *48* (13), 1939–73. (b) Wimmer, A.; König, B. Photocatalytic formation of carbon-sulfur bonds. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *14*, 54–83. (c) Dong, D.Q.; Han, Q.Q.; Yang, S.H.; et al. Recent Progress in Sulfonylation via Radical Reaction with Sodium Sulfinates, Sulfinic Acids, Sulfonyl Chlorides or Sulfonyl Hydrazides. *ChemistrySelect* **2020**, *5* (42), 13103–34.
- [125] Patai, S. The chemistry of sulphinic acids, esters and their derivatives. *Chem. Sulphinic Acids, Esters Their Deriv.* **2010**, 1–728.
- [126] (a) Reddy, R.J.; Kumari, A.H. Synthesis and applications of sodium sulfinates (RSO₂Na): a powerful building block for the synthesis of organosulfur compounds. *RSC Adv.* **2021**, *11* (16), 9130–221. (b) Liang, S.; Hofman, K.; Friedrich, M.; Manolikakes, G. Recent Advances in the Synthesis and Direct Application of Sulfinates Salts. *Eur. J. Org. Chem* **2020**, *2020* (30), 4664–76.
- [127] Ye, X.; Wu, X.; Guo, S. rong; Huang, D.; Sun, X. Recent advances of sodium sulfinates in radical reactions. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *81*, 153368.
- [128] Meyer, A.U.; Jäger, S.; Prasad Hari, D.; König, B. Visible Light-Mediated Metal-Free Synthesis of Vinyl Sulfones from Aryl Sulfinates. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357* (9), 2050–4.
- [129] Yue, H.; Zhu, C.; Rueping, M. Cross-Coupling of Sodium Sulfinates with Aryl, Heteroaryl, and Vinyl Halides by Nickel/Photoredox Dual Catalysis. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, *57* (5), 1371–5.

- [130] Granados, A.; Cabrera-Afonso, M.J.; Escolano, M.; Badir, S.O.; Molander, G.A. Thianthrenium-enabled sulfonylation via electron donor-acceptor complex photoactivation. *Chem Catal.* **2022**, *2* (4), 898–907.
- [131] Pagire, S.K.; Hossain, A.; 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* (3), 648–51.
- [132] Dos Passos Gomes, G.; Wimmer, A.; Smith, J.M.; König, B.; Alabugin, I. V. CO₂ or SO₂: Should It Stay, or Should It Go? *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (10), 6232–43.
- [133] (a) Kohsaka, Y.; Akae, Y.; Kawatani, R.; Kazama, A. Polymer chemistry of α -substituted acrylates designed for functional-group synergy. *J. Macromol. Sci. Part A* **2022**, *59* (2), 83–97. (b) Habae, S.; Uno, T.; Okamoto, Y. Stereospecific anionic polymerization of ethyl α -(1-pyrrolidinylmethyl)acrylate. *Macromolecules.* **1997**, *30*, 3125–3126. (c) Yamada, B.; Kobatake, S. Radical polymerization, co-polymerization, and chain transfer of α -substituted acrylic esters. *Prog Polym Sci* **1994**, *19*, 1089–1152. (d) Kohsaka, Y.; Yamaguchi, E.; Kitayama, T. Anionic alternating copolymerization of α -arylacrylates with methyl methacrylate: effect of monomer sequence on fluorescence. *J Polym Sci Part A-Polym Chem* **2014**, *52*, 2806–2814. (e) Kohsaka, Y. Conjugate substitution reaction of α -(substituted methyl)acrylates in polymer chemistry. *Polym. J.* **2020**, *52* (10), 1175–1183.
- [134] (a) Jackson, P.F.; Cole, D.C.; Slusher, B.S.; et al. Design, synthesis, and biological activity of a potent inhibitor of the neuropeptidase N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase. *J. Med. Chem.* **1996**, *39* (2), 619–622. (b) Valiaeva, N.; Bartley, D.; Konno, T.; Coward, J.K. Phosphinic acid pseudopeptides analogous to glutamyl- γ -glutamate: Synthesis and coupling to pteroyl azides leads to potent inhibitors of folylpoly- γ -glutamate synthetase. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (15), 5146–5154. (c) Vassiliou, S.; Mucha, A.; Cuniasse, P.; et al. Phosphinic pseudo-tripeptides as potent inhibitors of matrix metalloproteinases: A structure-activity study. *J. Med. Chem.* **1999**, *42* (14), 2610–2620. (d) Chang, J.; Xie, W.; Wang, L.; et al. An efficient approach to the asymmetric total synthesis of (–)-anisodine. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41* (3), 397–

400. (e) Li, J.; Shen, J.; Xia, C.; et al. Asymmetric Hydrogenation of α -Substituted Acrylic Acids Catalyzed by a Ruthenocenyl Phosphino-oxazoline-Ruthenium Complex. *Org. Lett.* **2016**, *18* (9), 2122–2125.

[135] (a) Hayen, A.; Koch, R.; Saak, W.; Haase, D.; Metzger, J.O. 1,3-Stereinduction in radical reactions: Radical additions to dialkyl 2-alkyl-4-methyleneglutarates. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (50), 12458–12468. (b) Hayen, A.; Koch, R.; Saak, W.; Haase, D.; Metzger, J.O. 1,3-Stereinduction in radical reactions: Radical additions to dialkyl 2-alkyl-4-methyleneglutarates. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (50), 12458–12468. (c) Krawczyk, H. The Mannich Reaction of Malonic Acid. An Efficient Route to Some α -Functionalized Acrylates. *Synth. Commun.* **1995**, *25* (5), 641–650. (d) Hin, B.; Majer, P.; Tsukamoto, T. Facile synthesis of α -substituted acrylate esters. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (21), 7365–7368. (e) Liu, J.; Dong, K.; Franke, R.; et al. Selective Palladium-Catalyzed Carbonylation of Alkynes: An Atom-Economic Synthesis of 1,4-Dicarboxylic Acid Diesters. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (32), 10282–10288. (f) Liu, J.; Yang, J.; Schneider, C.; et al. Tailored Palladium Catalysts for Selective Synthesis of Conjugated Enynes by Monocarbonylation of 1,3-Diynes. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59* (23), 9032–9040. (g) Liu, D.; Ke, M.; Ru, T.; Ning, Y.; Chen, F.E. Room-temperature Pd-catalyzed methoxycarbonylation of terminal alkynes with high branched selectivity enabled by bisphosphine-picolinamide ligand. *Chem. Commun.* **2022**, *58* (7), 1041–1044. (h) Williams, D.B.G.; Shaw, M.L.; Hughes, T. Recyclable Pd(OAc)₂/ligand/Al(OTf)₃ catalyst for the homogeneous methoxycarbonylation and hydrocarboxylation reactions of phenylacetylene. *Organometallics* **2011**, *30* (18), 4968–4973.

[136] (a) Biffis, A.; Centomo, P.; Del Zotto, A.; Zecca, M. Pd Metal Catalysts for Cross-Couplings and Related Reactions in the 21st Century: A Critical Review. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (4), 2249–2295. (b) Wu, C.; McCollom, S.P.; Zheng, Z.; et al. Aryl Fluoride Activation Through Palladium-Magnesium Bimetallic Cooperation: A Mechanistic and Computational Study. *ACS Catal.* **2020**, *10* (14), 7934–7944.

- [137] (a) Meyer, A.U.; Jäger, S.; Prasad Hari, D.; König, B. Visible Light-Mediated Metal-Free Synthesis of Vinyl Sulfones from Aryl Sulfinates. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357 (9), 2050–2054. (b) Cabrera-Afonso, M.J.; Lu, Z.P.; Kelly, C.B.; et al. Engaging sulfinate salts via Ni/photoredox dual catalysis enables facile Csp²–SO₂R coupling. *Chem. Sci.* **2018**, 9 (12), 3186–3191. (c) García-Domínguez, A.; Mondal, R.; Nevado, C. Dual Photoredox/Nickel-Catalyzed Three-Component Carbofunctionalization of Alkenes. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, 58 (35), 12286–12290.
- [138] (a) Day, J.J.; Neill, D.L.; Xu, S.; Xian, M. Benzothiazole Sulfinate: A Sulfinic Acid Transfer Reagent under Oxidation-Free Conditions. *Org. Lett.* **2017**, 19 (14), 3819–3822. (b) Azizi, N.; Khajeh-Amiri, A.; Ghafuri, H.; Bolourtchian, M. A highly efficient, operationally simple and selective thia-Michael addition under solvent-free condition. *Green Chem. Lett. Rev.* **2009**, 2 (1), 43–6.
- [139] (a) Chen, T.G.; Zhang, H.; Mykhailiuk, P.K.; et al. Quaternary Centers via Ni-Catalyzed Cross-Coupling of Tertiary Carboxylic Acids and Aryl Zinc Reagents. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58 (8), 2454–2458.
- [140] (a) Nielsen, D.U.; Neumann, K.T.; Lindhardt, A.T.; Skrydstrup, T. Recent developments in carbonylation chemistry using [¹³C]CO, [¹¹C]CO, and [¹⁴C]CO. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2018**, 61 (13), 949–987. (b) Mutlib, A.E. Application of stable isotope-labeled compounds in metabolism and in metabolism-mediated toxicity studies. *Chem. Res. Toxicol.* **2008**, 21 (9), 1672–1689. (c) Maxwell, B.D.; Elmore, C.S. Radiosynthesis for ADME Studies. *ADME-Enabling Technol. Drug Des. Dev.* **2012**, 461–472.
- [141] Kingston, C.; Wallace, M.A.; Allentoff, A.J.; et al. Direct Carbon Isotope Exchange through Decarboxylative Carboxylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141 (2), 774–779.
- [142] 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 (7), 5322–5363.

- [143] Luo, J.; Zhang, J. Donor-Acceptor Fluorophores for Visible-Light-Promoted Organic Synthesis: Photoredox/Ni Dual Catalytic C(sp³)-C(sp²) Cross-Coupling. *ACS Catal.* **2016**, *6* (2), 873–877.
- [144] Grotjahn, S.; König, B. Photosubstitution in Dicyanobenzene-based Photocatalysts. *Org. Lett.* **2021**, *23* (8), 3146–3150.
- [145] Benedetti Vega, K.; Campos Delgado, J.A.; Pungal, L.V.B.L.; et al. Divergent Functionalization of Styrenes via Radical/Polar Crossover with CO₂ and Sodium Sulfinates. *Chem. – A Eur. J.* **2023**, *29* (19), e202203625.
- [146] (a) Darensbourg, D.J. Making Plastics from Carbon Dioxide: Salen Metal Complexes as Catalysts for the Production of Polycarbonates from Epoxides and CO₂. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (6), 2388–23410. (b) Liu, A.H.; Yu, B.; He, L.N. Catalytic conversion of carbon dioxide to carboxylic acid derivatives. *Greenh. Gases Sci. Technol.* **2015**, *5* (1), 17–33. (c) Maag, H. Prodrugs of Carboxylic Acids. *Prodrugs* **2007**, 703–729.
- [147] Cornils, B.; Lappe, P.; Staff, U. by. Dicarboxylic Acids, Aliphatic. *Ullmann's Encycl. Ind. Chem.* **2014**, 1–18.
- [148] Palai, Y.N.; Shrotri, A.; Fukuoka, A. Selective Oxidation of Furfural to Succinic Acid over Lewis Acidic Sn-Beta. *ACS Catal.* **2022**, *12* (6), 3534–3542.
- [149] Ju, T.; Zhou, Y.-Q.; Cao, K.-G.; et al. Dicarboxylation of alkenes, allenes and (hetero)arenes with CO₂ via visible-light photoredox catalysis. *Nat. Catal.* **2021**, *4* (4), 304–311.
- [150] Xu, P.; Wang, S.; Xu, H.; et al. Dicarboxylation of Alkenes with CO₂ and Formate via Photoredox Catalysis. *ACS Catal.* **2023**, 2149–2155.
- [151] (a) Dunetz, J.R.; Magano, J.; Weisenburger, G.A. Large-Scale Applications of Amide Coupling Reagents for the Synthesis of Pharmaceuticals. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20* (2), 140–177. (b) Crocker, M.S.; Deng, Z.; Johnston, J.N. Preparation of N-Aryl Amides by Epimerization-Free Umpolung Amide Synthesis. *J. Am. Chem.*

Soc. **2022**, *144* (37), 16708–16714. (c) Kumar, V.; Bhatt, V.; Kumar, N. Amides From Plants: Structures and Biological Importance. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2018**, *56*, 287–333.

[152] Greenberg, A.; Breneman, C. M.; Liebman, J. F., Eds. *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science*; Wiley-Interscience: New York, **2000**. ISBN 978-0-471-35893-0.

[153] (a) Brown, D.G.; Boström, J. Analysis of Past and Present Synthetic Methodologies on Medicinal Chemistry: Where Have All the New Reactions Gone? *J. Med. Chem.* **2015**, *59* (10), 4443–4458. (b) Carey, J.S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M.T. Analysis of the reactions used for the preparation of drug candidate molecules. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4* (12), 2337–2347. (c) Roughley, S.D.; Jordan, A.M. The Medicinal Chemist's Toolbox: An Analysis of Reactions Used in the Pursuit of Drug Candidates. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (10), 3451–3479.

[154] Crocker, M.S.; Deng, Z.; Johnston, J.N. Preparation of N-Aryl Amides by Epimerization-Free Umpolung Amide Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144* (37), 16708–16714.

[155] (a) Valeur, E.; Bradley, M. Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (2), 606–631. (b) Dunetz, J.R.; Magano, J.; Weisenburger, G.A. Large-Scale Applications of Amide Coupling Reagents for the Synthesis of Pharmaceuticals. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20* (2), 140–177.

[156] Sabatini, M.T.; Boulton, L.T.; Sneddon, H.F.; Sheppard, T.D. A green chemistry perspective on catalytic amide bond formation. *Nat. Catal.* **2019**, *2* (1), 10–7.

[157] (a) Cunico, R.F.; Chen, J. On the Preparation of Carbamoylsilanes. *Synth. Commun.* **2003**, *33* (11), 1963–1968. (b) Ramón, D.J.; Yus, M. Naphthalene-catalysed lithiation of carbamoyl and thiocarbamoyl chlorides under Barbier-type reaction conditions. *Tetrahedron* **1996**, *52* (43), 13739–13750. (c) Kambe, N.; Inoue, T.; Takeda, T.; Fujiwara, S.I.; Sonoda, N. Generation of carbamoyl- and thiocarbamoyllithium synthons having a hydrogen(s) or an aryl group on the nitrogen

and their trapping with carbonyl electrophiles. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (39), 12650–12651.

[158] Matsuo, B.T.; Oliveira, P.H.R.; Pissinati, E.F.; et al. Photoinduced carbamoylation reactions: unlocking new reactivities towards amide synthesis. *Chem. Commun.* **2022**, *58* (60), 8322–8339.

[159] (a) Chatterjee, A.K.; Liu, H.; Tully, D.C.; et al. Synthesis and SAR of Succinamide Peptidomimetic Inhibitors of Cathepsin S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (10), 2899–2903. (b) Hadizadeh, F.; Moradi, A.; Naghibi, G.; et al. Synthesis and Antitumor Activity of Substituted Succinamides Using a Potato Disc Tumor Induction Assay. *Int. J. Biomed. Sci.* **2007**, *3* (1), 60.

[160] Ogbu, I.M.; Kurtay, G.; Robert, F.; Landais, Y. Oxamic acids: useful precursors of carbamoyl radicals. *Chem. Commun.* **2022**, *58* (55), 7593–7607.

[161] Wang, H.; Gao, Y.; Zhou, C.; Li, G. Visible-Light-Driven Reductive Carboarylation of Styrenes with CO₂ and Aryl Halides. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (18), 8122–8129.

[162] Malandain, A.; Molins, M.; Hauwelle, A.; et al. Carbon Dioxide Radical Anion by Photoinduced Equilibration between Formate Salts and [11C, 13C, 14C]CO₂: Application to Carbon Isotope Radiolabeling. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145* (30), 16760–16770.

[163] Hantzsch, A. Condensationsprodukte aus Aldehydammoniak und ketonartigen Verbindungen. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1881**, *14* (2), 1637–1638.

[164] (a) Guo, Y.Y.; Tian, Z.H.; Han, Y.C.; et al. Hantzsch Ester as Efficient and Economical NAD(P)H Mimic for In Vitro Bioredox Reactions. *Chem. – A Eur. J.* **2023**, *29* (45), e202301180. (b) Shen, G. Bin; Xie, L.; Wang, Y.X.; et al. Quantitative Estimation of the Hydrogen-Atom-Donating Ability of 4-Substituted Hantzsch Ester Radical Cations. *ACS Omega* **2021**, *6* (36), 23621. (c) Zhu, X.-Q.; Li, H.-R.; Li, Q.; et al. Determination of the C4-H Bond Dissociation Energies of NADH Models and Their Radical Cations in Acetonitrile. *Chem. – A Eur. J.* **2003**, *9* (4), 871–80.

- [165] (a) Zeynizadeh, B.; Dilmaghani, K.A.; Roozijoy, A. Aromatization of Hantzsch Ester 1,4-Dihydropyridines with Iodine under Normal Conditions and Ultrasound Irradiation. *J. Chin. Chem. Soc.* **2005**, *52* (5), 1001–1004. (b) Wang, P.Z.; Chen, J.R.; Xiao, W.J. Hantzsch esters: an emerging versatile class of reagents in photoredox catalyzed organic synthesis. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17* (29), 6936–51. (c) Litvic, M.; Capanec, I.; Filipan, M.; et al. Mild, Selective, and High-Yield Oxidation of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines with Lead(IV) Acetate. *ChemInform* **2005**, *36* (21). (d) Vanden Eynde, J.J.; Delfosse, F.; Mayence, A.; Van Haverbeke, Y. Old reagents, new results: Aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines with manganese dioxide and 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone. *Tetrahedron* **1995**, *51* (23), 6511–6516.
- [166] Shen, G. Bin; Xie, L.; Yu, H.Y.; et al. Theoretical investigation on the nature of 4-substituted Hantzsch esters as alkylation agents. *RSC Adv.* **2020**, *10* (52), 31425.
- [167] Matsuo, B.T.; Oliveira, P.H.R.; Correia, J.T.M.; Paixão, M.W. Carbamoylation of Azomethine Imines via Visible-Light Photoredox Catalysis. *Org. Lett.* **2021**, *23* (17), 6775–6779.
- [168] Oliveira, P.H.R.; Tordato, É.A.; Vélez, J.A.C.; Carneiro, P.S.; Paixão, M.W. Visible-Light Mediated Carbamoylation of Nitrones under a Continuous Flow Regime. *J. Org. Chem.* **2022**, *88* (10), 6407–6419.
- [169] Pissinati, E.F.; Delgado, J.A.C.; Moro, P.A.M.; et al. Expanding the Chemical Space of Non-Proteinogenic N4-Substituted Asparagine: Racemic, Enantioenriched, and Deuterated Derivatives. *Eur. J. Org. Chem* **2023**, *26* (21), e202300274.
- [170] Marchini, L.; Vélez, J.A.C.; Andre, E.; et al. Organophotocatalytic Carbamoylation of Morita-Baylis-Hillman Carbonates. *Adv. Synth. Catal.* **2024**, *366* (9), 2063–2071.
- [171] Wang, S.; Zhou, Q.Q.; Zhang, X.; Wang, P. Site-Selective Itaconation of Complex Peptides by Photoredox Catalysis. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2022**, *61* (5), e202111388.
- [172] (a) Wang, L.; Wang, N.; Zhang, W.; et al. Therapeutic peptides: current applications and future directions. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2022**, *7* (1), 1–27.

(b) Lee, A.C.L.; Harris, J.L.; Khanna, K.K.; Hong, J.H. A Comprehensive Review on Current Advances in Peptide Drug Development and Design. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20* (10), 2383. (c) Vinogradov, A.A.; Yin, Y.; Suga, H. Macrocyclic Peptides as Drug Candidates: Recent Progress and Remaining Challenges. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (10), 4167–4181. (d) Jin, K. Developing Cyclic peptide-based Drug Candidates: an Overview. *Future Med. Chem.* **2020**, *12* (19), 1687–1690.

[173] Xiang, S.H.; Xu, J.; Yuan, H.Q.; Huang, P.Q. Amide activation by Tf₂O: Reduction of amides to amines by NaBH₄ under mild conditions. *Synlett* **2010**, *2010* (12), 1829–1832.

[174] Zhang, W.; Chen, Z.; Jiang, Y.X.; et al. Arylcarboxylation of unactivated alkenes with CO₂ via visible-light photoredox catalysis. *Nat. Commun.* **2023**, *14* (1), 1–10.

[175] Benedetti Vega, K.; Luiz Carvalho de Oliveira, A.; König, B.; Weber Paixão, M. Visible-Light-Induced Synthesis of 1,2-Dicarboxyl Compounds from Carbon Dioxide, Carbamoyl-dihydropyridine, and Styrene. *Org. Lett.* **2024**, *26* (4), 860–865.

[176] (a) Förster, T. Zwischenmolekulare Energiewanderung und Fluoreszenz. *Ann. Phys.* **1948**, *437* (1–2), 55–75. (b) Kaur, A.; Kaur, P.; Ahuja, S. Förster resonance energy transfer (FRET) and applications thereof. *Anal. Methods* **2020**, *12* (46), 5532–5550.

[177] Strieth-Kalthoff, F.; James, M.J.; Teders, M.; Pitzer, L.; Glorius, F. Energy transfer catalysis mediated by visible light: principles, applications, directions. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (19), 7190–7202.

[178] Strieth-Kalthoff, F.; Glorius, F. Triplet Energy Transfer Photocatalysis: Unlocking the Next Level. *Chem* **2020**, *6* (8), 1888–1903.

[179] Zhao, J.; Brosmer, J.L.; Tang, Q.; et al. Intramolecular Crossed [2+2] Photocycloaddition through Visible Light-Induced Energy Transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (29), 9807–9810.

- [180] (a) Kavarnos, G.J. *Fundamental Concepts of Photoinduced Electron Transfer*; Springer: Berlin, Heidelberg, **1990**. (b) Fox, M.A. Photoinduced Electron Transfer. *Photochem. Photobiol.* **1990**, *52* (3), 617–627.
- [181] Romero, N.A.; Nicewicz, D.A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 10075–10166.
- [182] Buzzetti, L.; Crisenza, G.E.M.; Melchiorre, P. Mechanistic Studies in Photocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (12), 3730–3747.
- [183] Akita, M. Dawn of photoredox catalysis. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* **2025**, *101* (5), 274.
- [184] Cauwenbergh, R.; Das, S. Photocatalysis: A Green Tool for Redox Reactions. *Synlett* **2022**, *33* (02), 129–149.
- [185] (a) Prier, C.K.; Rankic, D.A.; MacMillan, D.W.C. Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: Applications in organic synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (7), 5322–5363. (b) McAtee, R.C.; McClain, E.J.; Stephenson, C.R.J. Illuminating Photoredox Catalysis. *Trends Chem.* **2019**, *1* (1), 111.
- [186] Tucker, J.W.; Stephenson, C.R.J. Shining Light on Photoredox Catalysis: Theory and Synthetic Applications. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (4), 1617–1622.
- [187] (a) Amos, S.G.E.; Garreau, M.; Buzzetti, L.; Waser, J. Photocatalysis with organic dyes: facile access to reactive intermediates for synthesis. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16* (1), 1163–1187. (b) Liu, Q.; Huo, C.; Fu, Y.; Du, Z. Recent progress in organophotoredox reaction. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20* (34), 6721–6740.
- [188] (a) Akai, N.; Kudoh, S.; Nakata, M. Matrix-isolation infrared spectrum and optimized structure of 2,3-dicyanonaphthalene in the T1 state. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *392* (4–6), 480–485. (b) Ohkubo, K.; Suga, K.; Morikawa, K.; Fukuzumi, S. Selective Oxygenation of Ring-Substituted Toluenes with Electron-Donating and -Withdrawing Substituents by Molecular Oxygen via Photoinduced Electron Transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (42), 12850–12859. (c) Majima, T.; Pac, C.; Nakasone, A.; Sakurai, H.

Redox-photosensitized reactions. 7. Aromatic hydrocarbon-photosensitized electron-transfer reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *103* (15), 4499–4508.

[189] Uoyama, H.; Goushi, K.; Shizu, K.; Nomura, H.; Adachi, C. Highly efficient organic light-emitting diodes from delayed fluorescence. *Nature* **2012**, *492* (7428), 234–238.

[190] (a) Shang, T.Y.; Lu, L.H.; Cao, Z.; et al. Recent advances of 4CzIPN in photocatalytic transformations. *Chem. Commun.* **2019**, *55* (38), 5408–5419. (b) Garima, K.; Srivastava, V.; Singh, P.P.; Singh, P.K. Recent Advancement of 4-CzIPN in Photocatalyzed Synthesis of Heterocycles. *ChemistrySelect* **2025**, *10* (17), e202501134.

[191] Bryden, M.A.; Zysman-Colman, E. Organic thermally activated delayed fluorescence (TADF) compounds used in photocatalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50* (13), 7587–7680.

[192] Kingston, C.; Wallace, M.A.; Allentoff, A.J.; et al. Direct Carbon Isotope Exchange through Decarboxylative Carboxylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (2), 774–779.

[193] 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* (7), 5322–5363.

[194] Luo, J.; Zhang, J. Donor-Acceptor Fluorophores for Visible-Light-Promoted Organic Synthesis: Photoredox/Ni Dual Catalytic C(sp³)-C(sp²) Cross-Coupling. *ACS Catal.* **2016**, *6* (2), 873–877.

[195] Grotjahn, S.; König, B. Photosubstitution in Dicyanobenzene-based Photocatalysts. *Org. Lett.* **2021**, *23* (8), 3146–3150.

[196] Benedetti Vega, K.; Campos Delgado, J.A.; Pungal, L.V.B.L.; et al. Divergent Functionalization of Styrenes via Radical/Polar Crossover with CO₂ and Sodium Sulfinates. *Chem. – A Eur. J.* **2023**, *29* (19), e202203625.

- [197] (a) Darensbourg, D.J. Making Plastics from Carbon Dioxide: Salen Metal Complexes as Catalysts for the Production of Polycarbonates from Epoxides and CO₂. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (6), 2388–23410. (b) Liu, A.H.; Yu, B.; He, L.N. Catalytic conversion of carbon dioxide to carboxylic acid derivatives. *Greenh. Gases Sci. Technol.* **2015**, *5* (1), 17–33. (c) Maag, H. Prodrugs of Carboxylic Acids. *Prodrugs* **2007**, 703–729.
- [198] Cornils, B.; Lappe, P.; Staff, U. by. Dicarboxylic Acids, Aliphatic. *Ullmann's Encycl. Ind. Chem.* **2014**, 1–18.
- [199] Palai, Y.N.; Shrotri, A.; Fukuoka, A. Selective Oxidation of Furfural to Succinic Acid over Lewis Acidic Sn-Beta. *ACS Catal.* **2022**, *12* (6), 3534–3542.
- [200] Ju, T.; Zhou, Y.-Q.; Cao, K.-G.; et al. Dicarboxylation of alkenes, allenes and (hetero)arenes with CO₂ via visible-light photoredox catalysis. *Nat. Catal.* **2021**, *4* (4), 304–311.
- [201] Xu, P.; Wang, S.; Xu, H.; et al. Dicarboxylation of Alkenes with CO₂ and Formate via Photoredox Catalysis. *ACS Catal.* **2023**, 2149–2155.
- [202] (a) Baś, S.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. Development of Brønsted Base-Photocatalyst Hybrid Systems for Highly Efficient C-C Bond Formation Reactions of Malonates with Styrenes. *ACS Catal.* **2020**, *10* (18), 10546–10550. (b) Ning, S.; Zheng, L.; Bai, Y.; et al. Highly selective electroreductive linear dimerization of electron-deficient vinylarenes. *Tetrahedron* **2021**, *102*, 132535.
- [203] (a) Fattahi, N.; Ayubi, M.; Ramazani, A. Amidation and esterification of carboxylic acids with amines and phenols by N,N'-diisopropylcarbodiimide: A new approach for amide and ester bond formation in water. *Tetrahedron* **2018**, *74* (32), 4351–4356. (b) Chen, S.; Wang, J.; Xie, L.G. Transition metal-free formal hydro/deuteromethylthiolation of unactivated alkenes. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19* (18), 4037–4042.

- [204] Molander, G.A.; Brown, A.R. Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions of potassium vinyltrifluoroborate with aryl and heteroaryl electrophiles. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (26), 9681–9686.
- [205] Yan, Q.; Cui, W.; Song, X.; et al. Sulfonylation of Aryl Halides by Visible Light/Copper Catalysis. *Org. Lett.* **2021**, *23* (9), 3663–3668.
- [206] Day, J.J.; Neill, D.L.; Xu, S.; Xian, M. Benzothiazole Sulfinat: A Sulfinic Acid Transfer Reagent under Oxidation-Free Conditions. *Org. Lett.* **2017**, *19* (14), 3819–3822.
- [207] Zheng, Y.; You, Y.; Shen, Q.; et al. Visible-light-induced anti-Markovnikov hydrosulfonation of styrene derivatives. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7* (15), 2069–2074.
- [208] Matsuo, B.T.; Correia, J.T.M.; Paixão, M.W. Visible-Light-Mediated α -Amino Alkylation of Azomethine Imines: An Approach to N-(β -Aminoalkyl)pyrazolidinones. *Org. Lett.* **2020**, *22* (20), 7891–7896.
- [209] Luo, X.; Wang, P. Ynonylation of Acyl Radicals by Electroinduced Homolysis of 4-Acyl-1,4-dihydropyridines. *Org. Lett.* **2021**, *23* (13), 4960–4965.
- [210] Matsuo, B.T.; Oliveira, P.H.R.; Correia, J.T.M.; Paixão, M.W. Carbamoylation of Azomethine Imines via Visible-Light Photoredox Catalysis. *Org. Lett.* **2021**, *23* (17), 6775–6779.
- [211] Alandini, N.; Buzzetti, L.; Favi, G.; et al. Amide Synthesis by Nickel/Photoredox-Catalyzed Direct Carbamoylation of (Hetero)Aryl Bromides. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59* (13), 5248–5253.
- [212] Mo, S.; Xu, J. Chemospecific Intramolecular Buchner Reaction Catalyzed by Copper(II) Acetylacetonate. *ChemCatChem* **2014**, *6* (6), 1679–1683.
- [213] (a) Suárez-Meneses, J.V.; Oukhrib, A.; Gouygou, M.; et al. [N,P]-pyrrole PdCl₂ complexes catalyzed the formation of dibenzo- α -pyrone and lactam analogues. *Dalt. Trans.* **2016**, *45* (23), 9621–9630. (b) Cybularczyk-Cecotka, M.; Predygier, J.; Crespi,

S.; Szczepanik, J.; Giedyk, M. Photocatalysis in Aqueous Micellar Media Enables Divergent C–H Arylation and N-Dealkylation of Benzamides. *ACS Catal.* **2022**, *12* (6), 3543–3549.

[214] Salerno, C.P.; Magde, D.; Patron, A.P. Enzymatic synthesis of caged NADP cofactors: Aqueous NADP photorelease and optical properties. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (13), 3971–3981.

[215] Pavlishchuk, V.V.; Addison, A.W. Conversion constants for redox potentials measured versus different reference electrodes in acetonitrile solutions at 25°C. *Inorganica Chim. Acta* **2000**, *298* (1), 97–102.

[216] Pinosa, E.; Bassan, E.; Cetin, S.; et al. Light-Induced Access to Carbazole-1,3-dicarbonitrile: A Thermally Activated Delayed Fluorescent (TADF) Photocatalyst for Cobalt-Mediated Allylations. *J. Org. Chem.* **2023**, *88* (10), 6390–6400.

[217] Neese, F. Software Update: The ORCA Program System—Version 6.0. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2025**, *15* (2), e70019.

[218] (a) Müller, M.; Hansen, A.; Grimme, S. ω B97X-3c: A composite range-separated hybrid DFT method with a molecule-optimized polarized valence double- ζ basis set. *J. Chem. Phys.* **2023**, *158* (1). (b) Najibi, A.; Goerigk, L. DFT-D4 counterparts of leading meta-generalized-gradient approximation and hybrid density functionals for energetics and geometries. *J. Comput. Chem.* **2020**, *41* (30), 2562–2572.

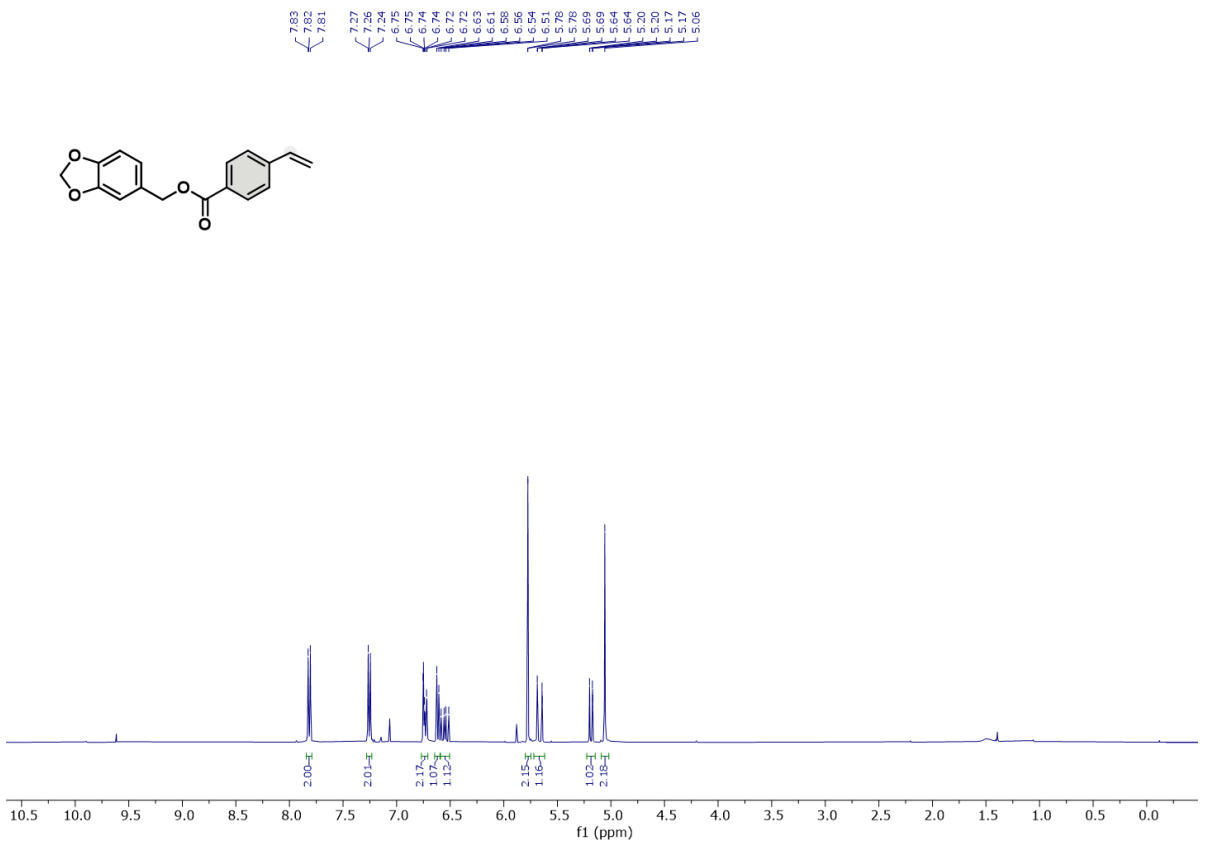
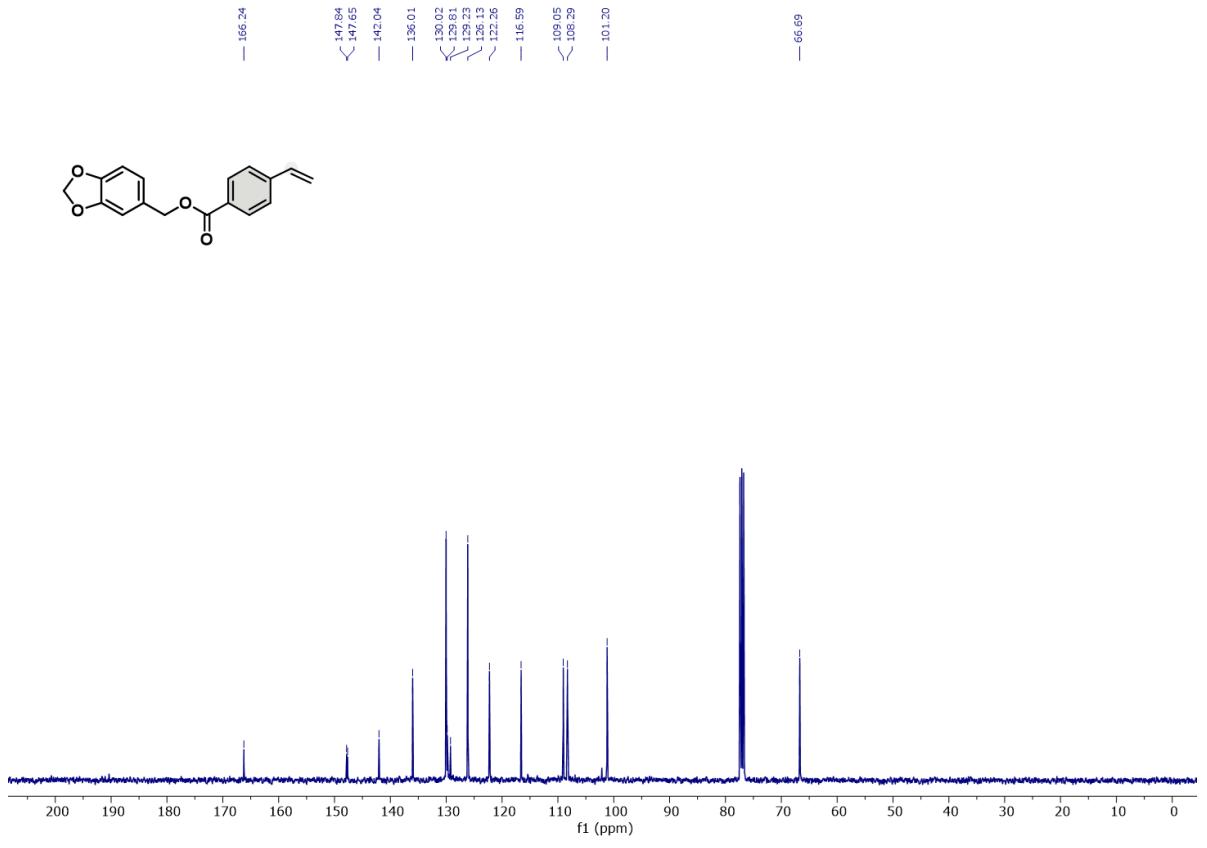
[219] Weigend, F.; Ahlrichs, R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7* (18), 3297–3305.

[220] Marenich, A.V.; Cramer, C.J.; Truhlar, D.G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113* (18), 6378–6396.

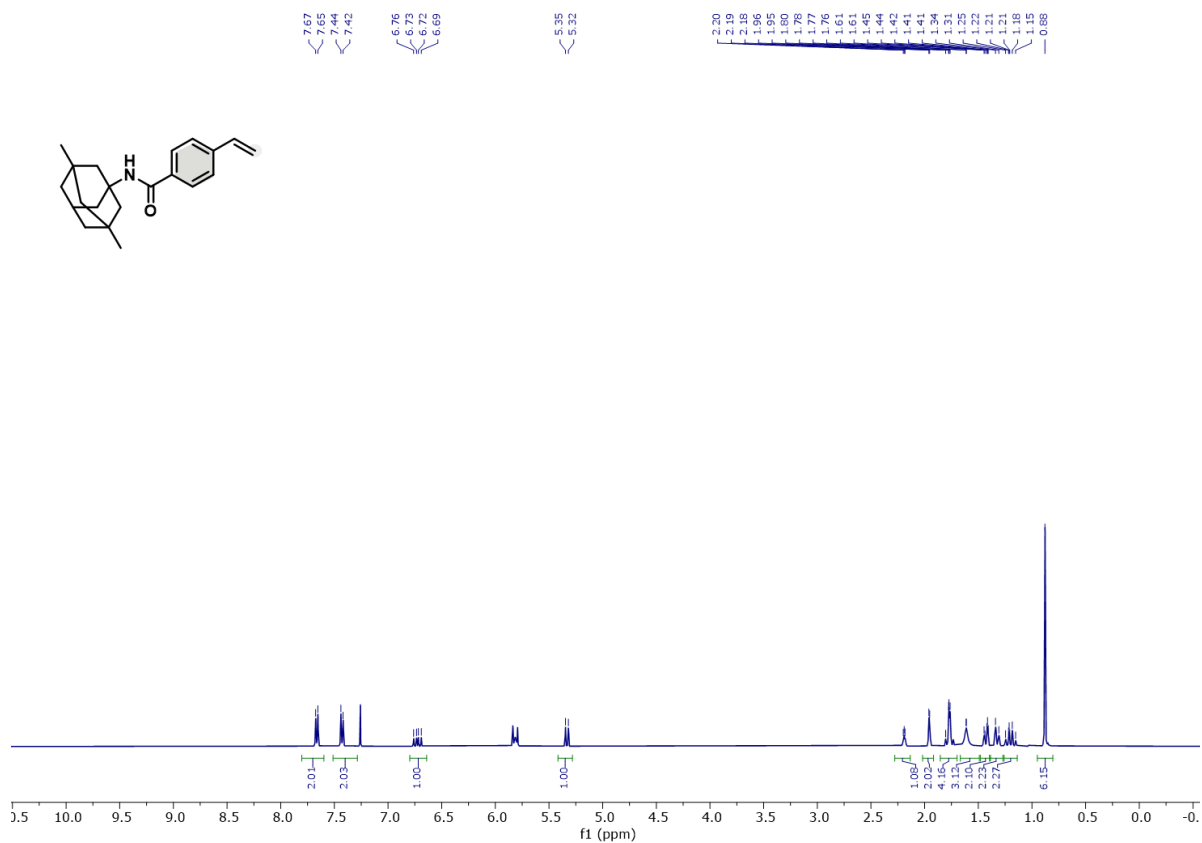
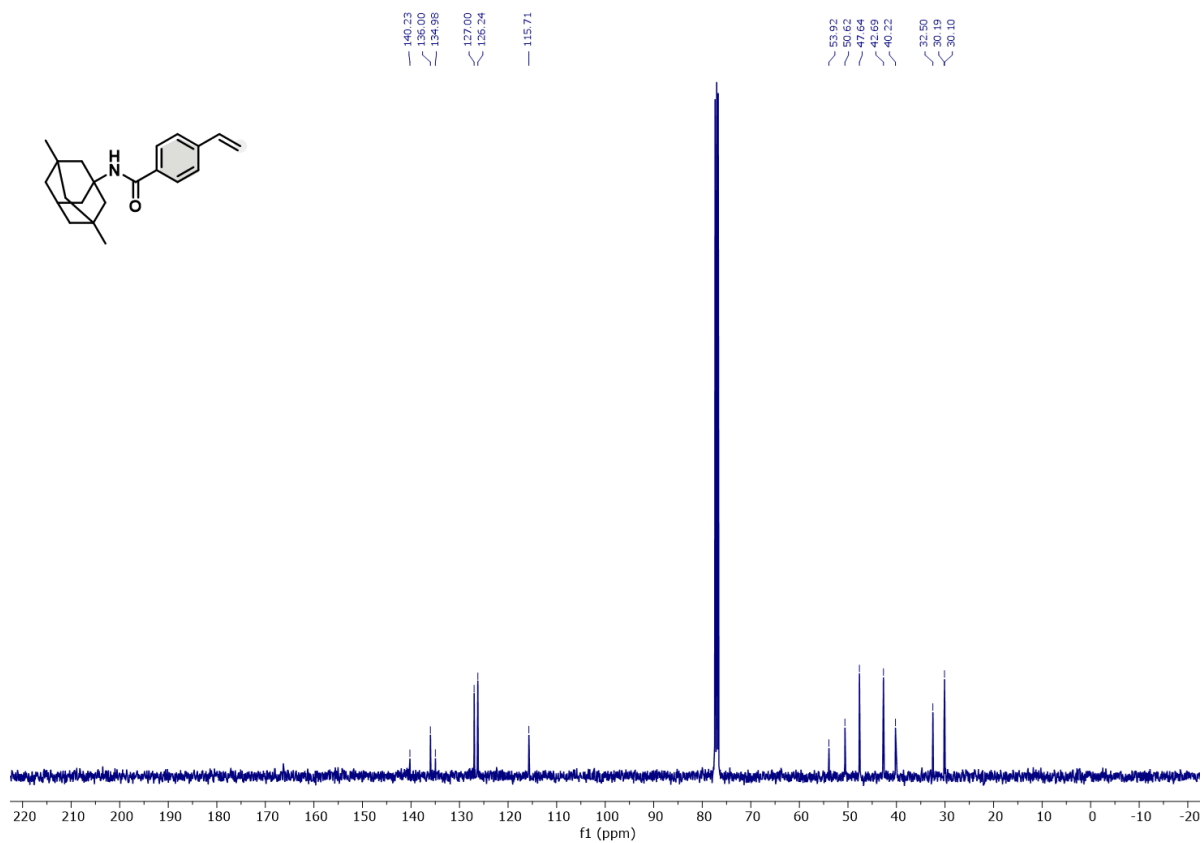
- [221] Zheng, J.; Xu, X.; Truhlar, D.G. Minimally augmented Karlsruhe basis sets. *Theor. Chem. Acc.* **2011**, *128* (3), 295–305.
- [222] Adamo, C.; Barone, V. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110* (13), 6158–6170.
- [223] Pracht, P.; Grimme, S.; Bannwarth, C.; et al. CREST—A program for the exploration of low-energy molecular chemical space. *J. Chem. Phys.* **2024**, *160* (11), 114110.
- [224] Spicher, S.; Grimme, S. Robust Atomistic Modeling of Materials, Organometallic, and Biochemical Systems. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2020**, *59* (36), 15665–15673.
- [225] Grimme, S.; Bannwarth, C.; Shushkov, P. A Robust and Accurate Tight-Binding Quantum Chemical Method for Structures, Vibrational Frequencies, and Noncovalent Interactions of Large Molecular Systems Parametrized for All spd-Block Elements (Z = 1–86). *J. Chem. Theory Comput.* **2017**, *13* (5), 1989–2009.
- [226] Grimme, S.; Hansen, A.; Ehlert, S.; Mewes, J.M. R2SCAN-3c: A “swiss army knife” composite electronic-structure method. *J. Chem. Phys.* **2021**, *154* (6).
- [227] (a) Ji, Y.; DiRocco, D.A.; Kind, J.; et al. LED-Illuminated NMR Spectroscopy: A Practical Tool for Mechanistic Studies of Photochemical Reactions. *ChemPhotoChem* **2019**, *3* (10), 984–992. (b) Feldmeier, C.; Bartling, H.; Riedle, E.; Gschwind, R.M. LED based NMR illumination device for mechanistic studies on photochemical reactions – Versatile and simple, yet surprisingly powerful. *J. Magn. Reson.* **2013**, *232*, 39–44.

14 - Anexos

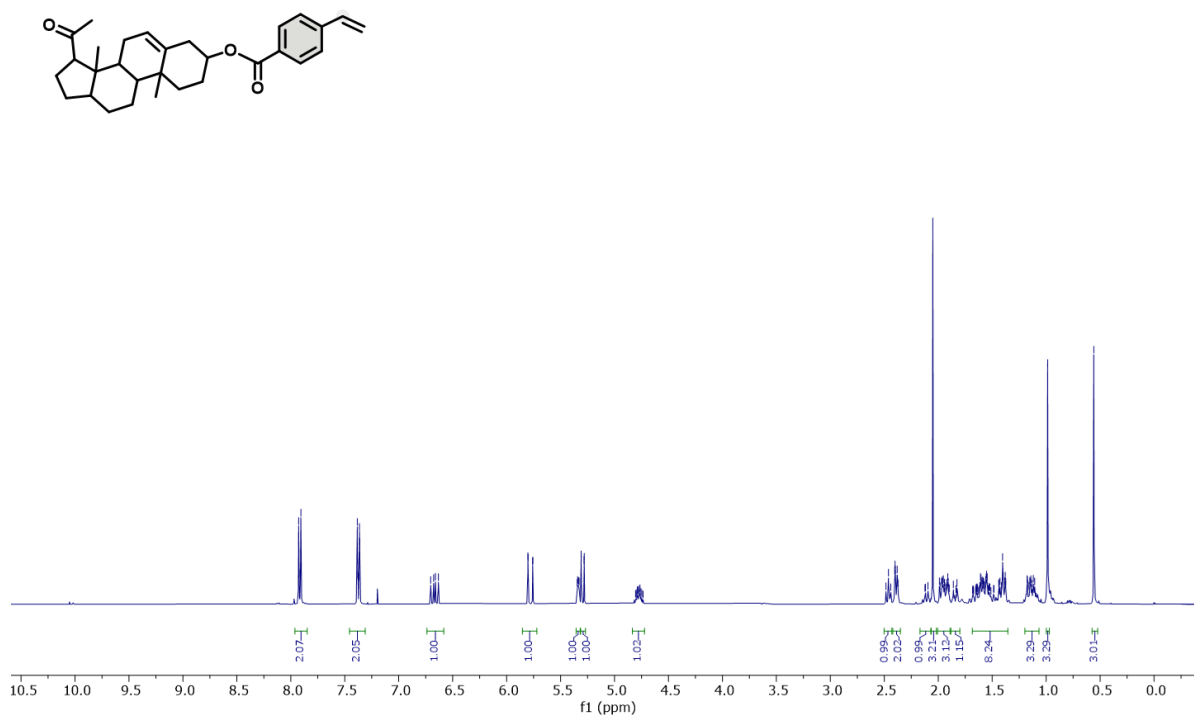
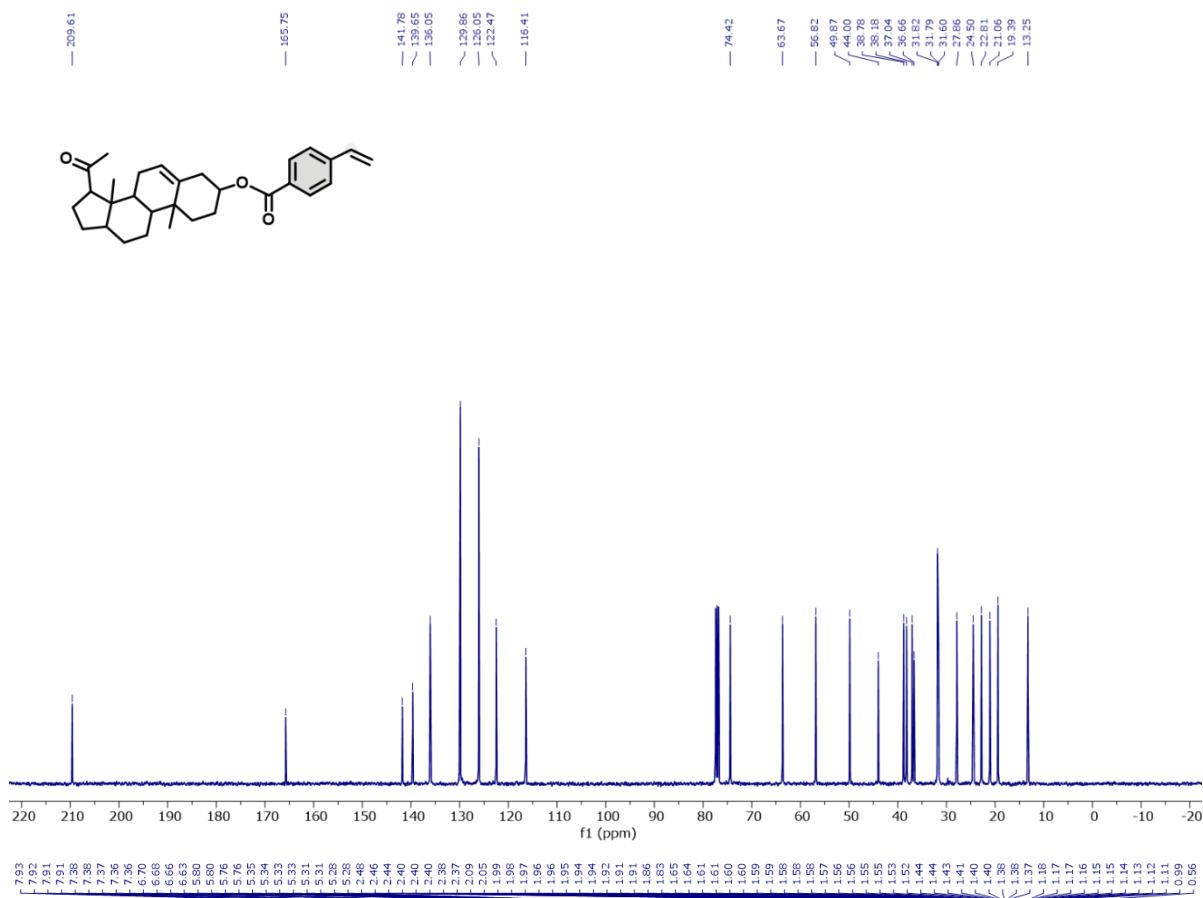
**Funcionalização divergente de estirenos *via* crossover radical/polar
usando CO₂ e sulfinatos de sódio**



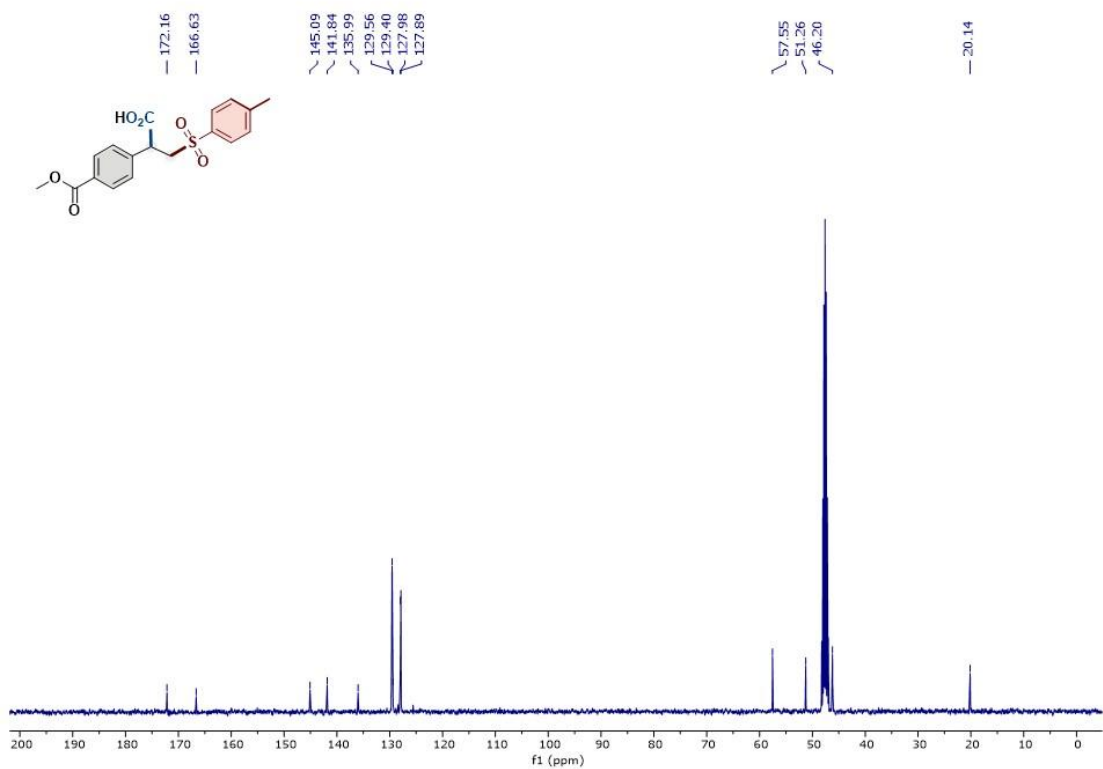
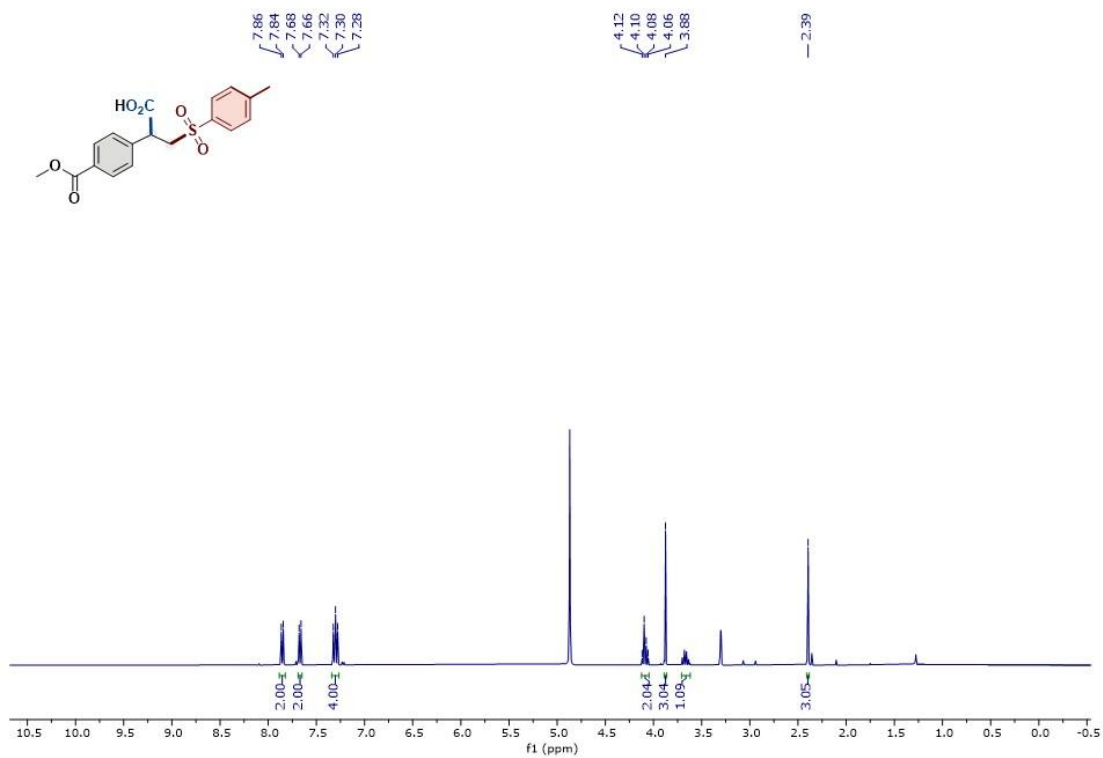
Composto 1f, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3).



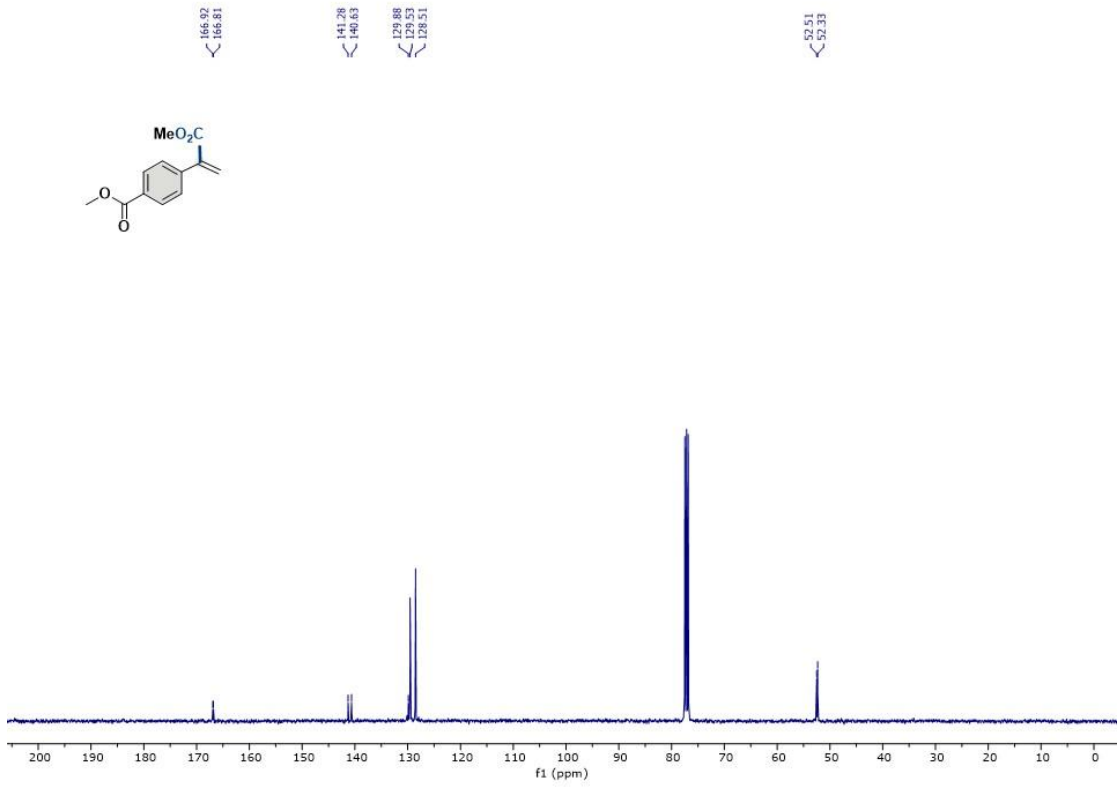
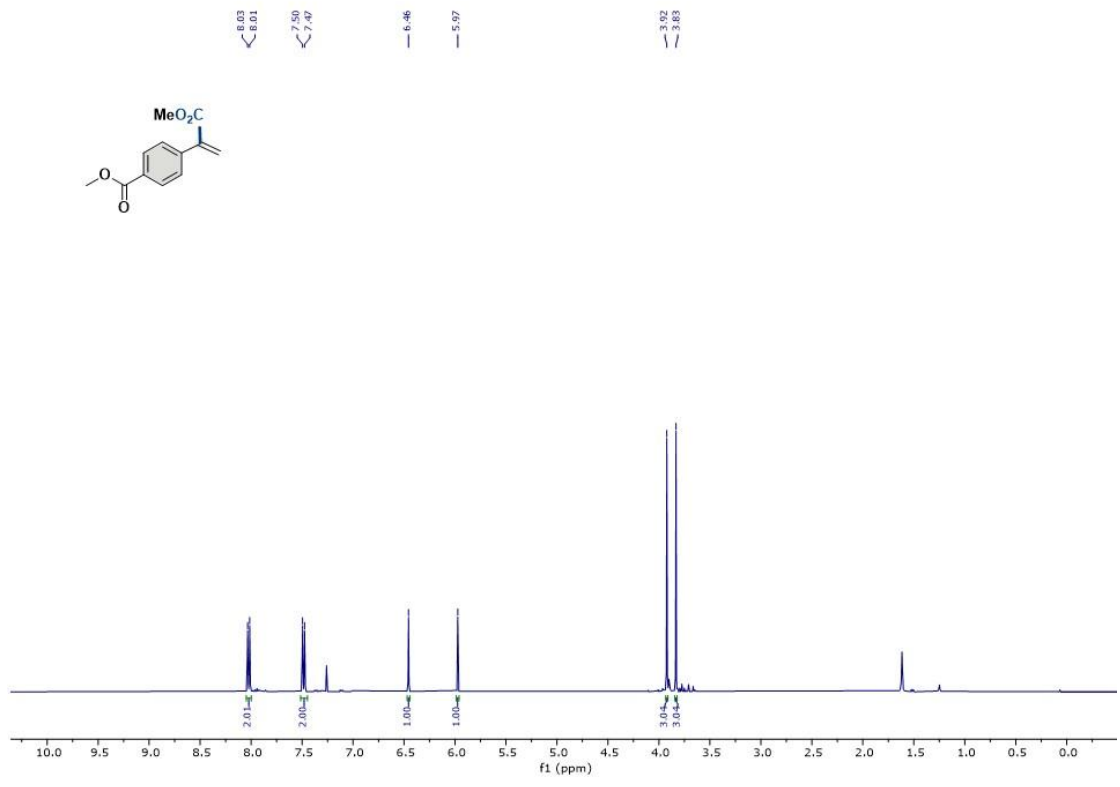
Composto 1g, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3).



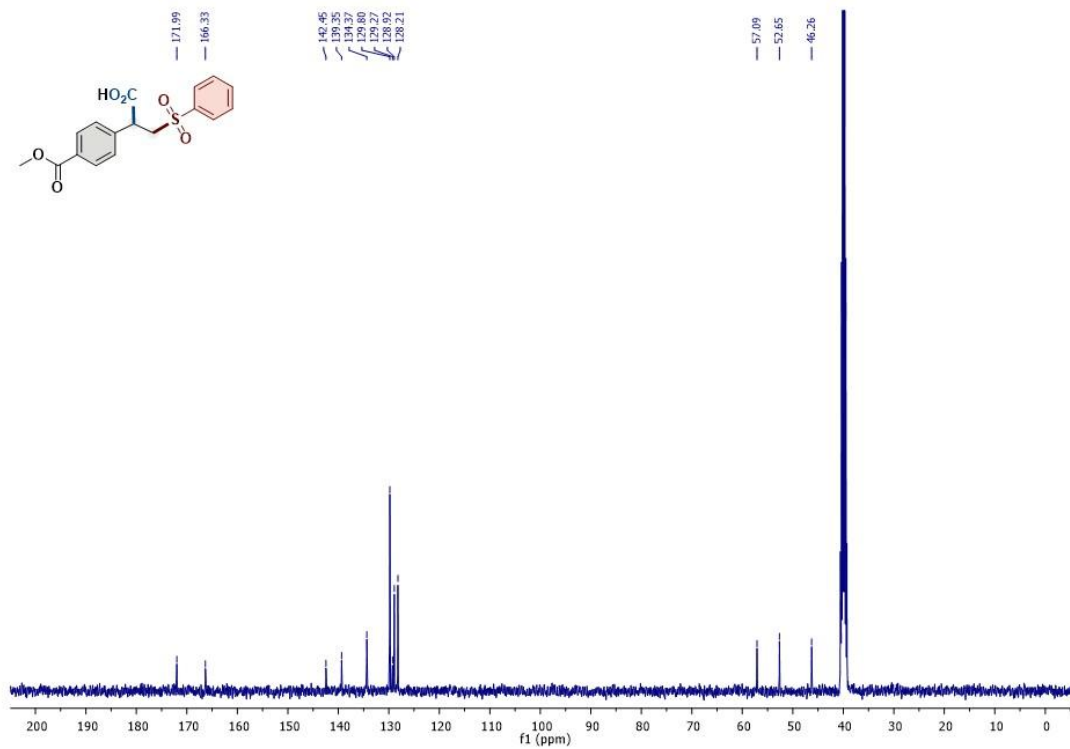
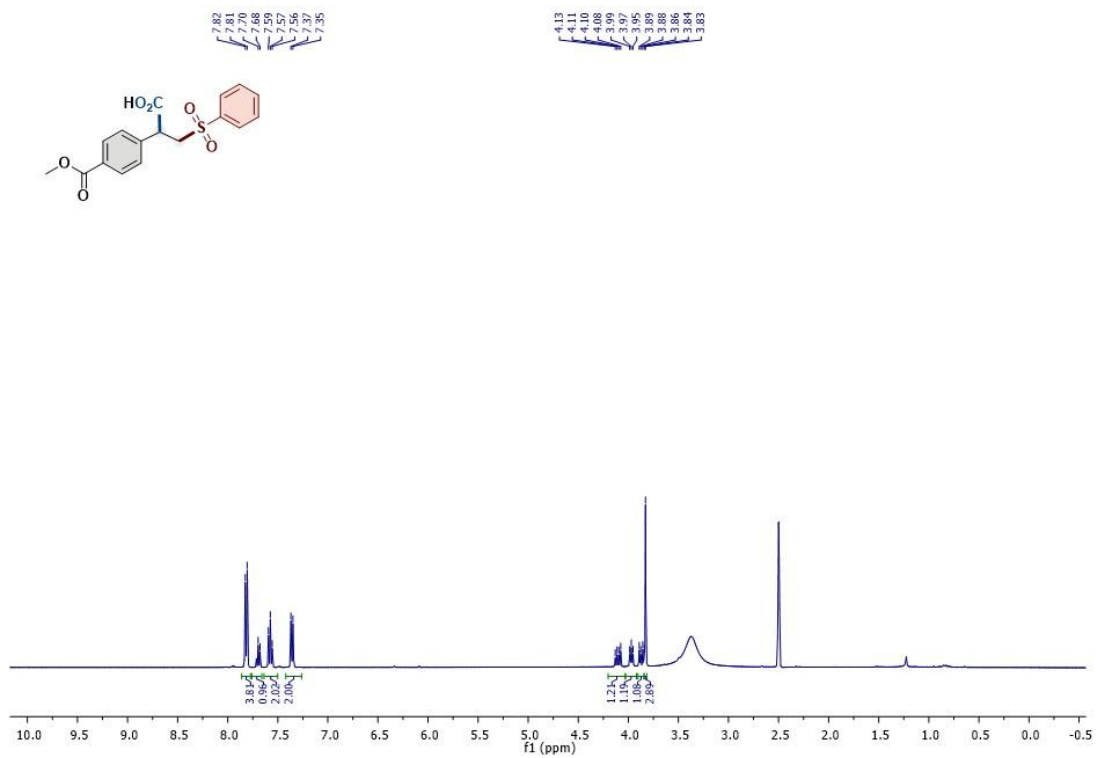
Composto 1h, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3).



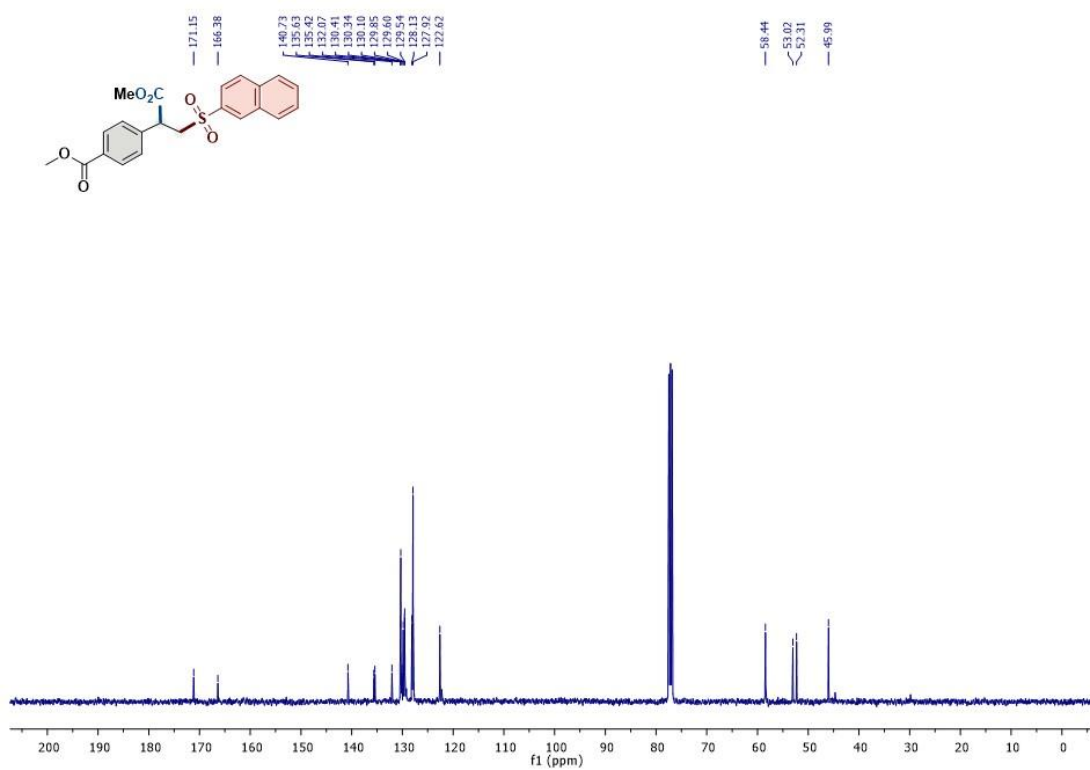
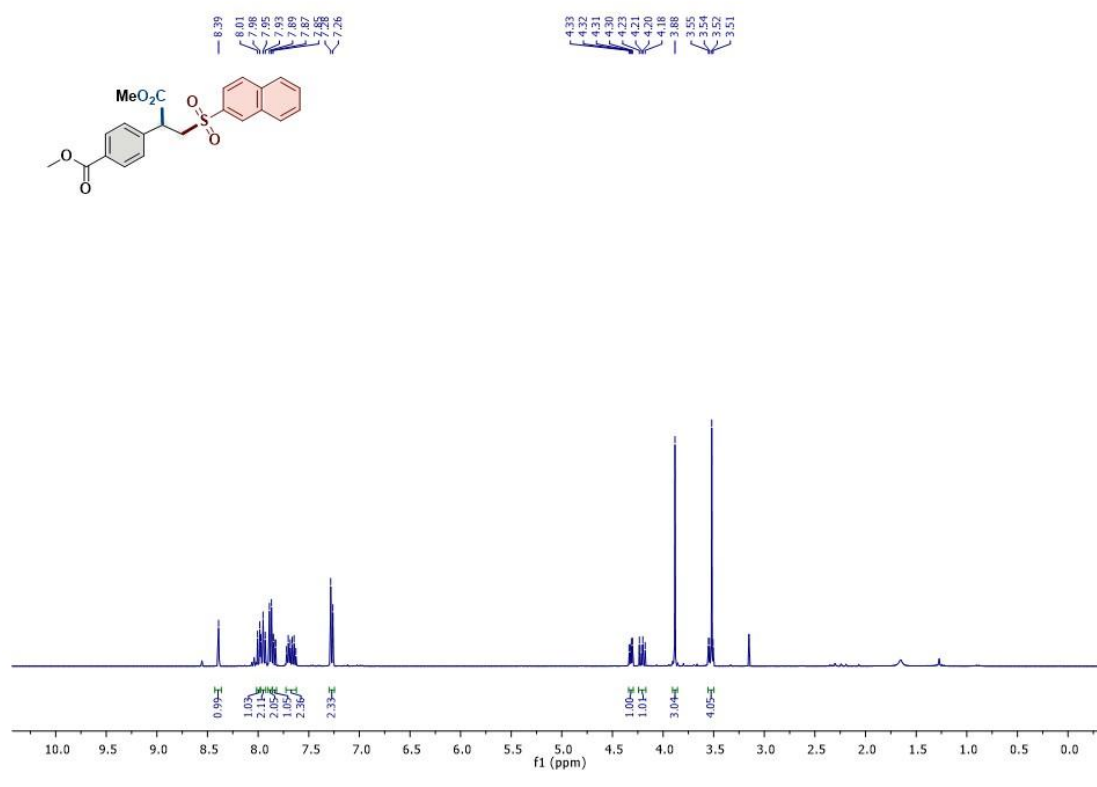
Composto 3, RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CD_3OD).



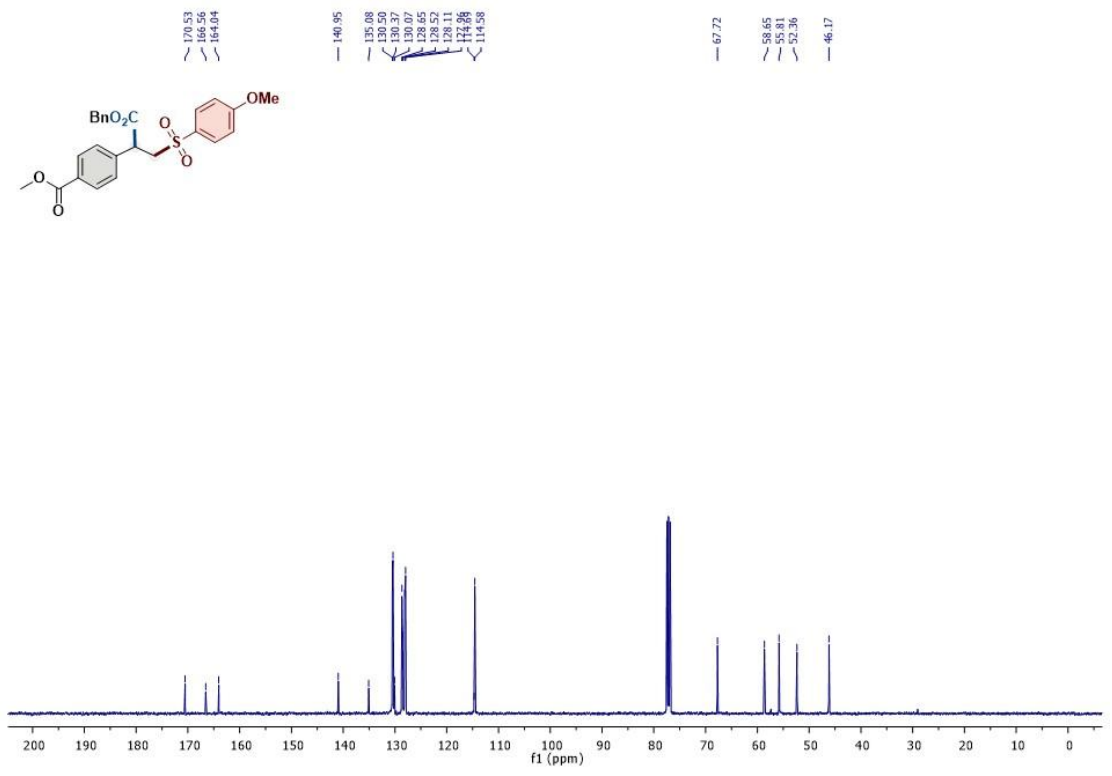
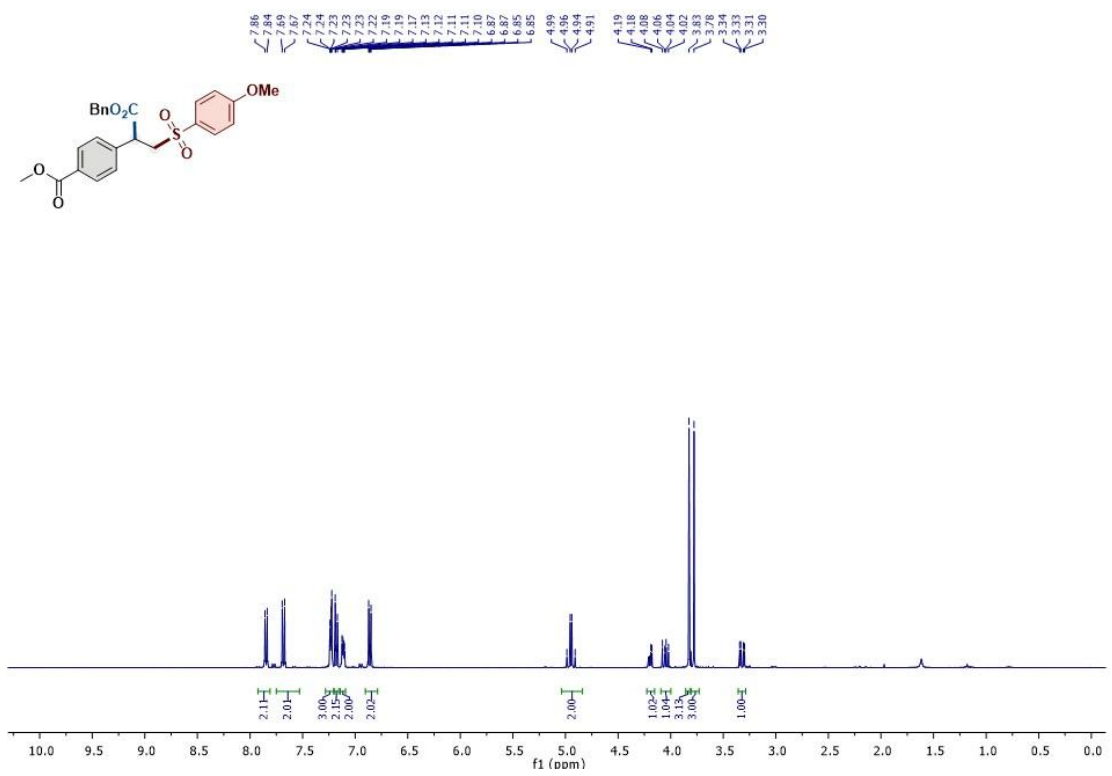
Composto 5, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3).



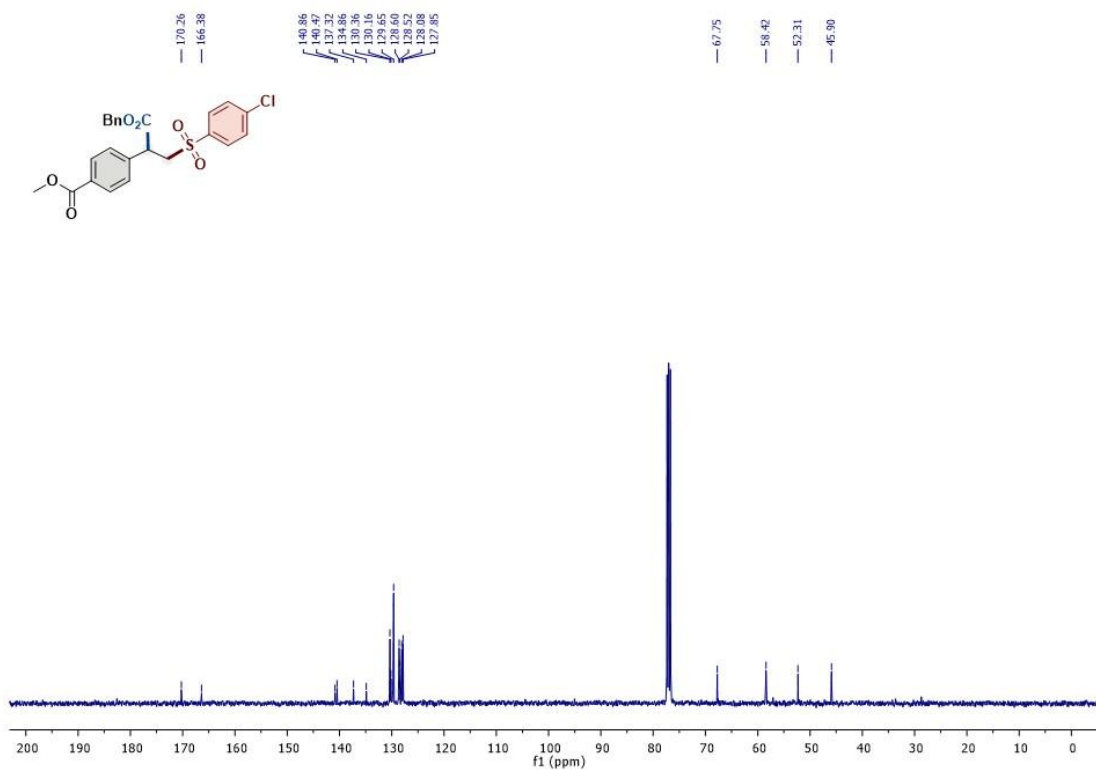
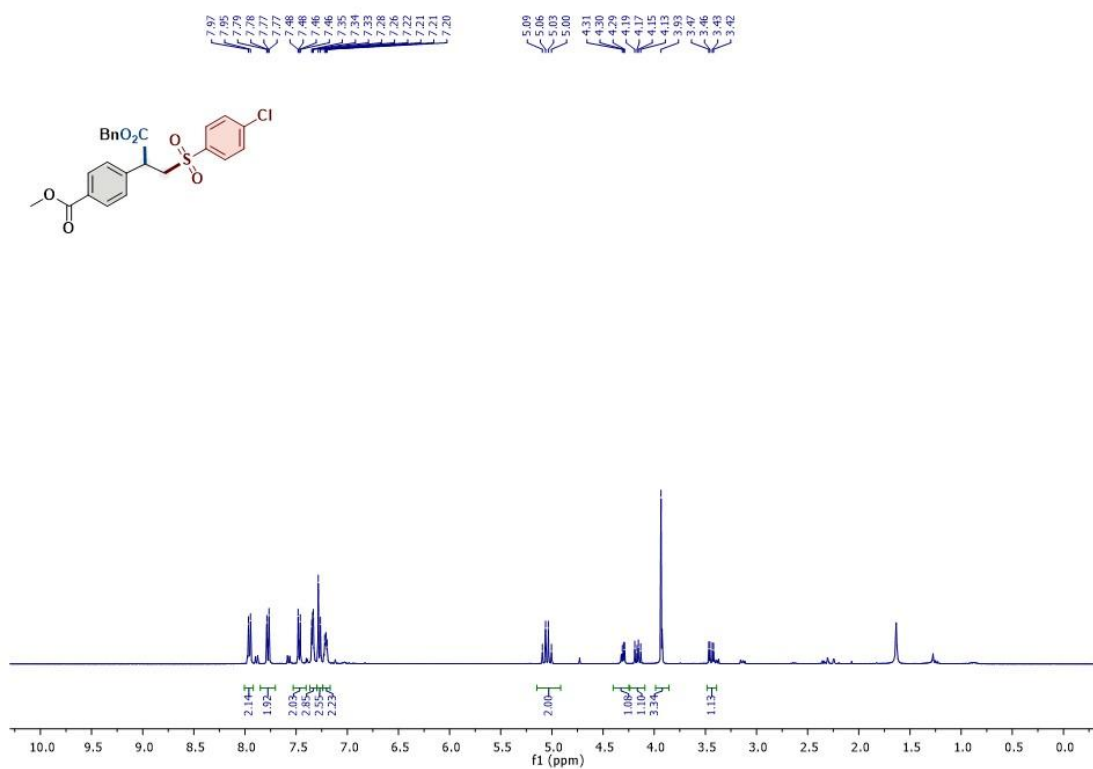
Composto 6, RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) e RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO-



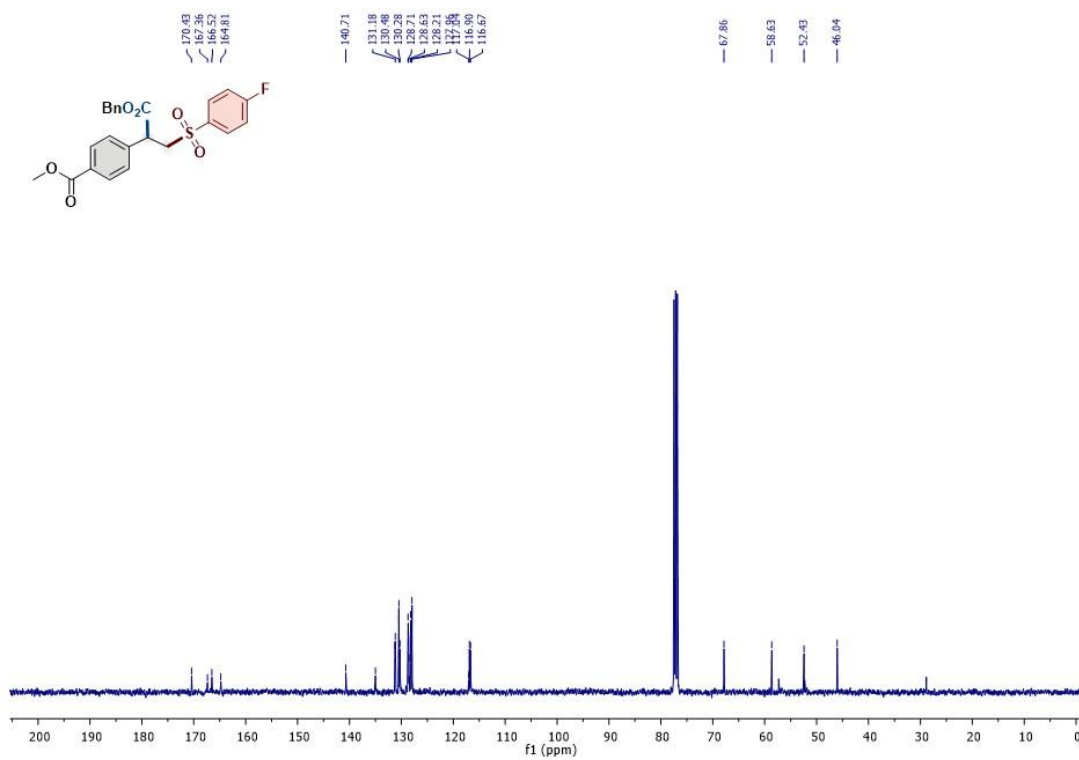
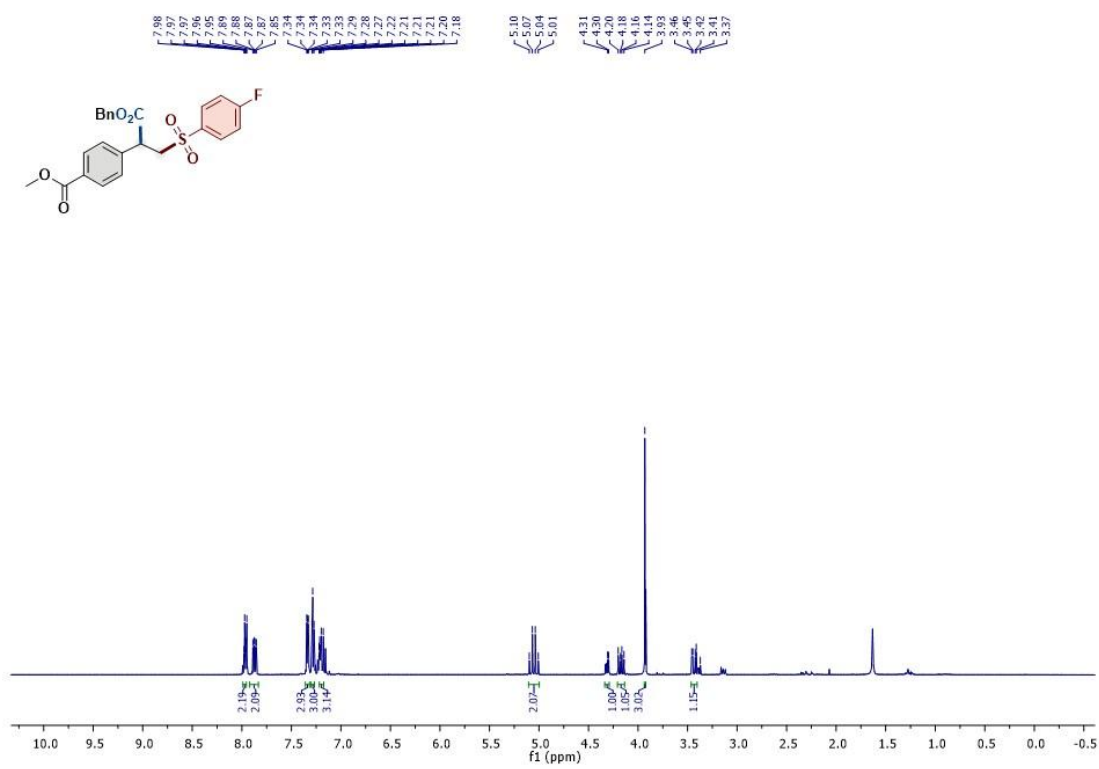
Composto 7, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3).



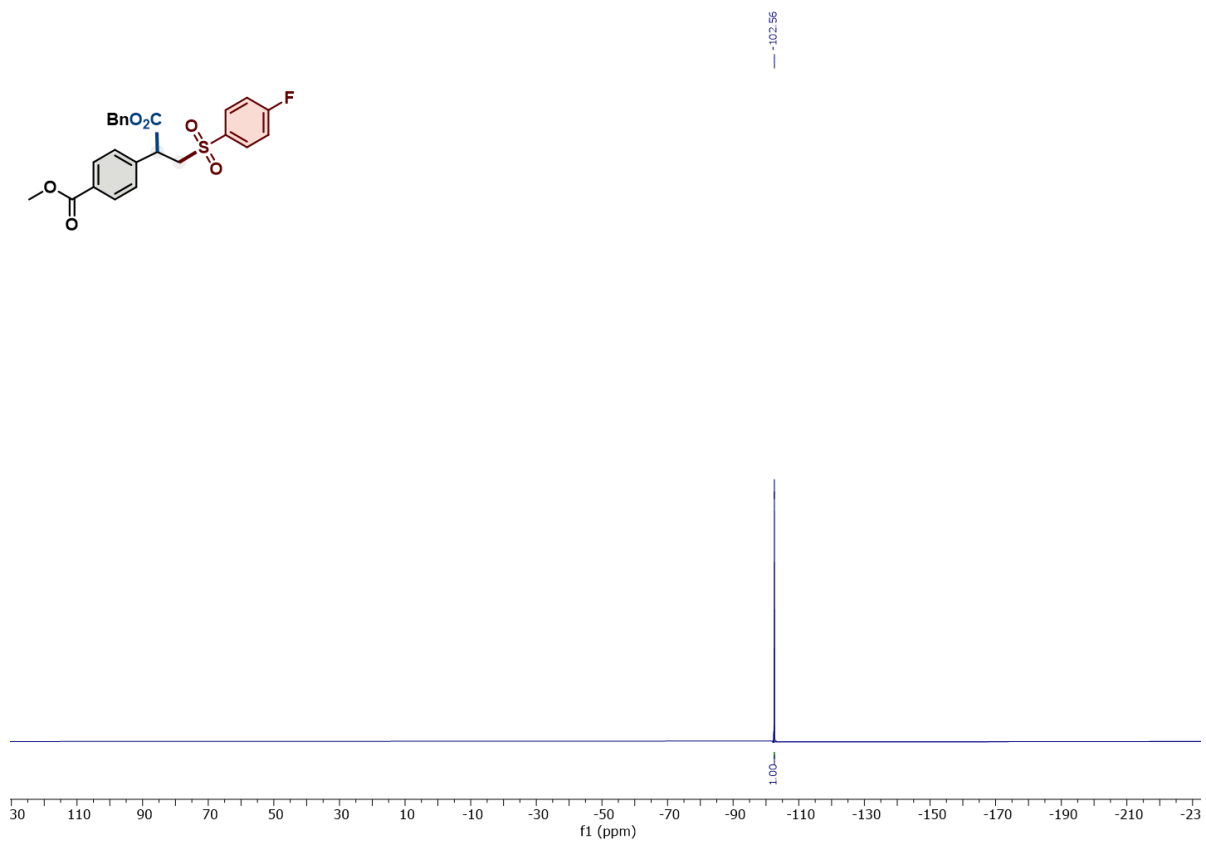
Composto 8, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃).



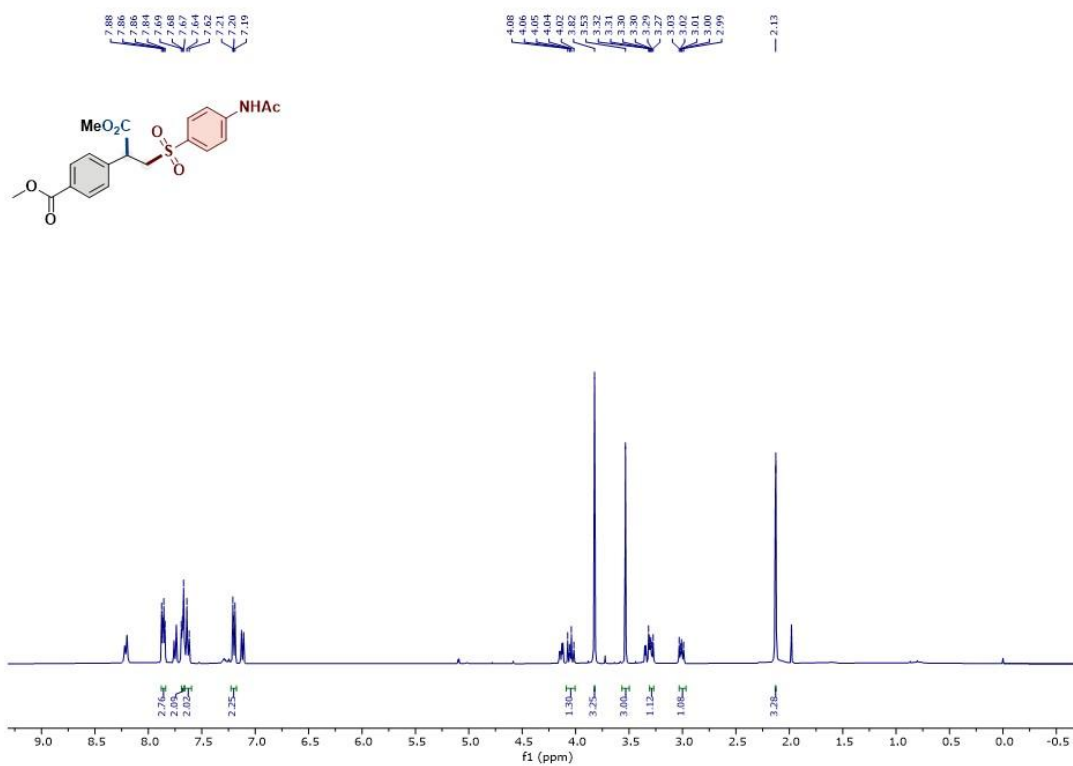
Composto 9, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃).

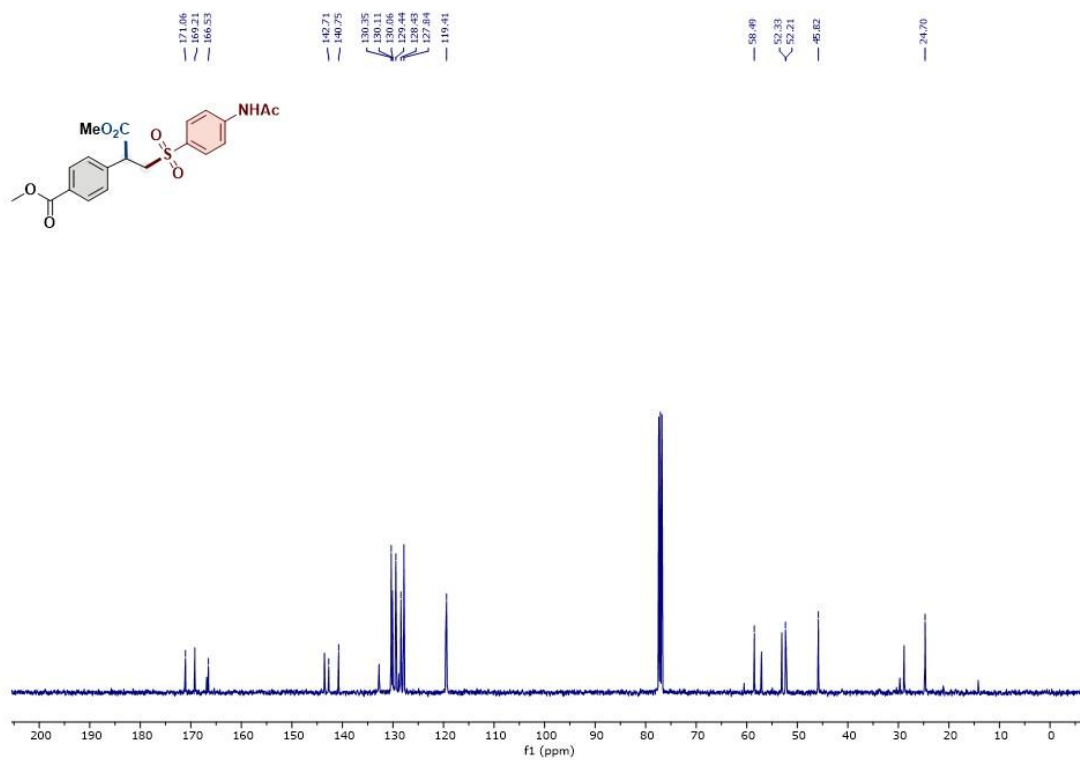


Composto 10, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃).

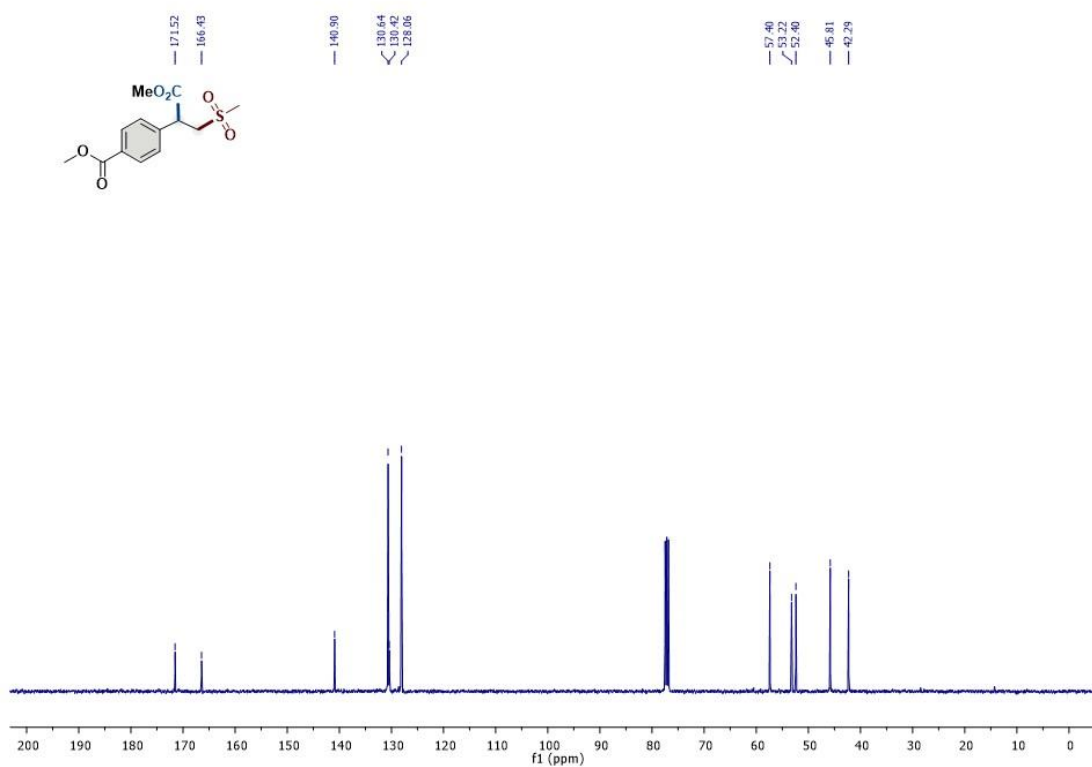
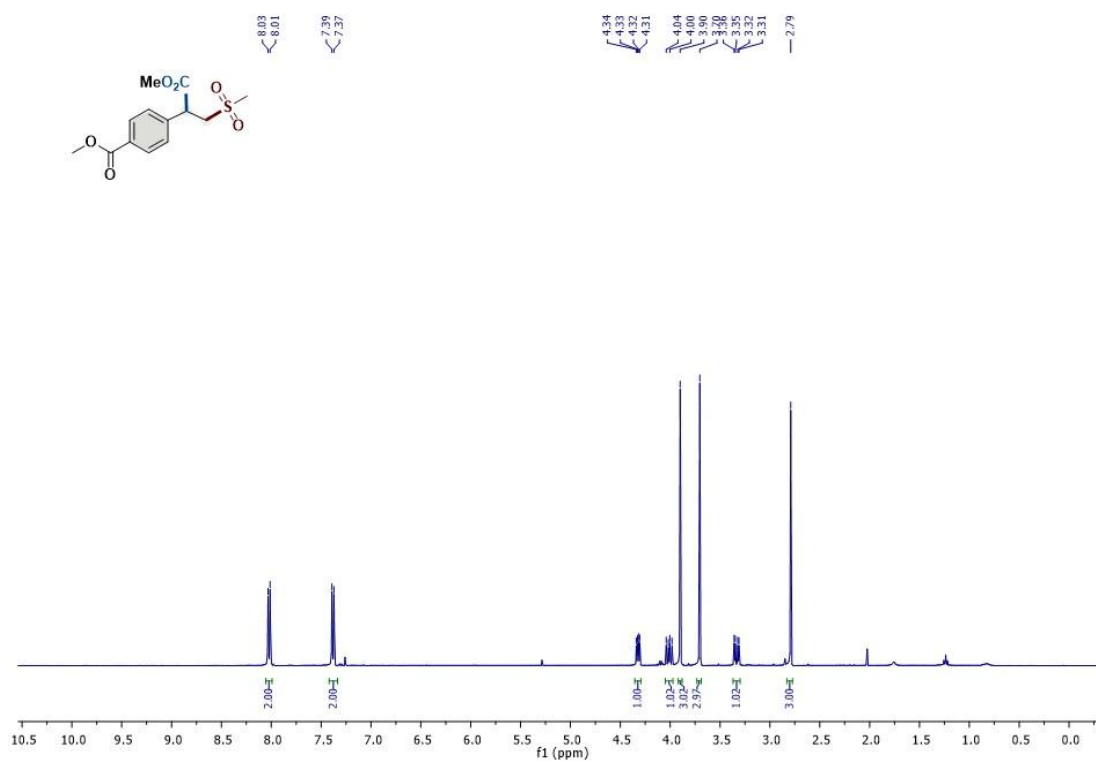


Composto 10, ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3).

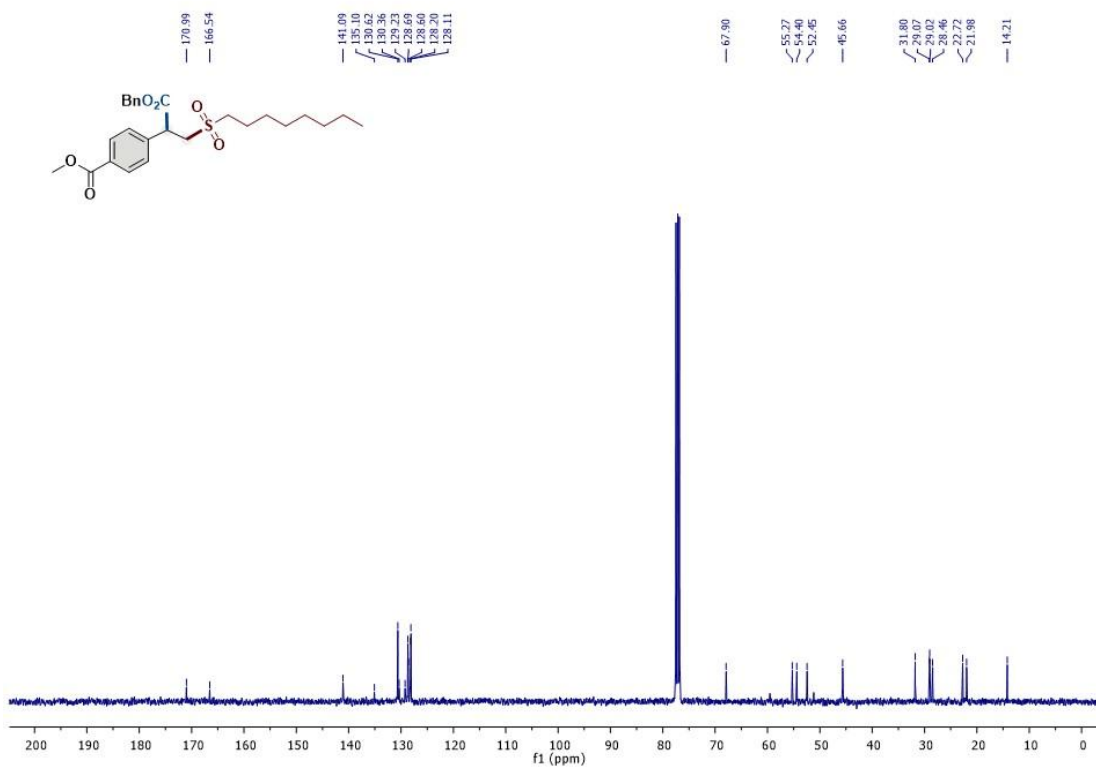
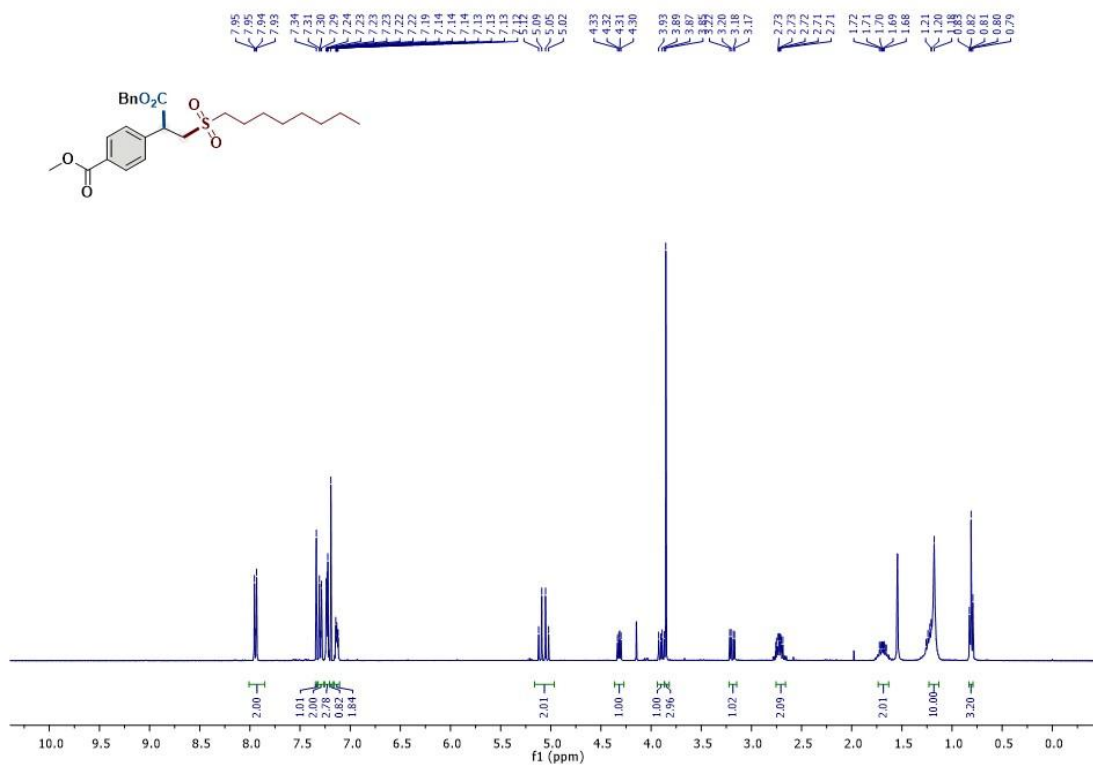




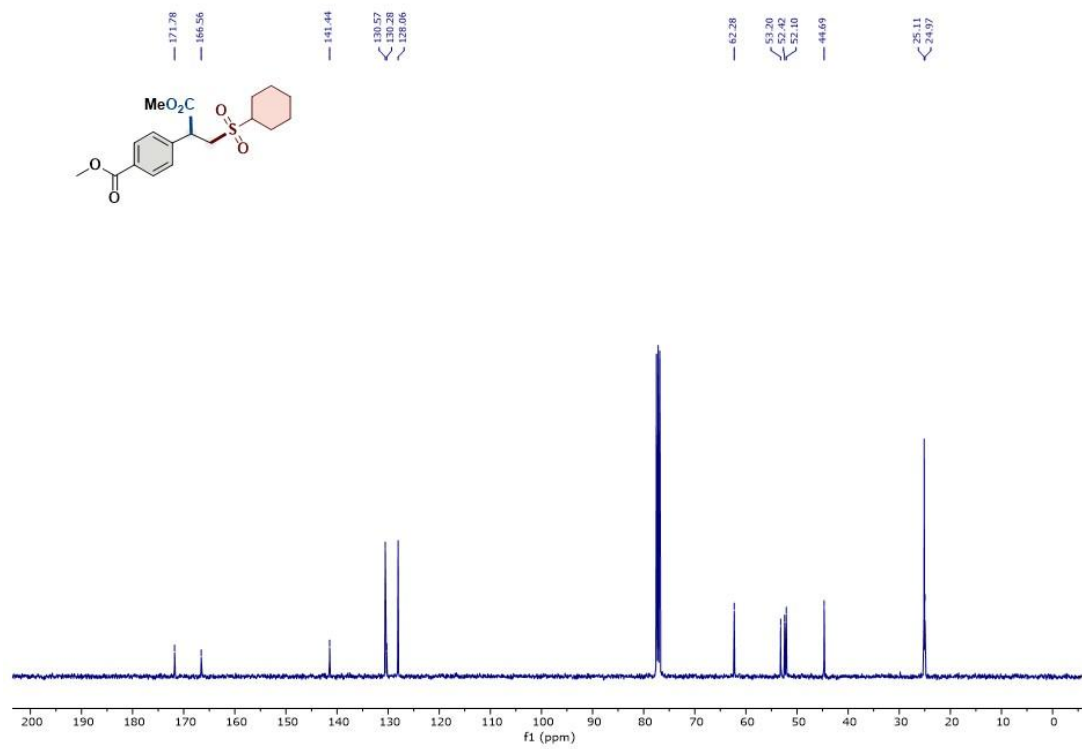
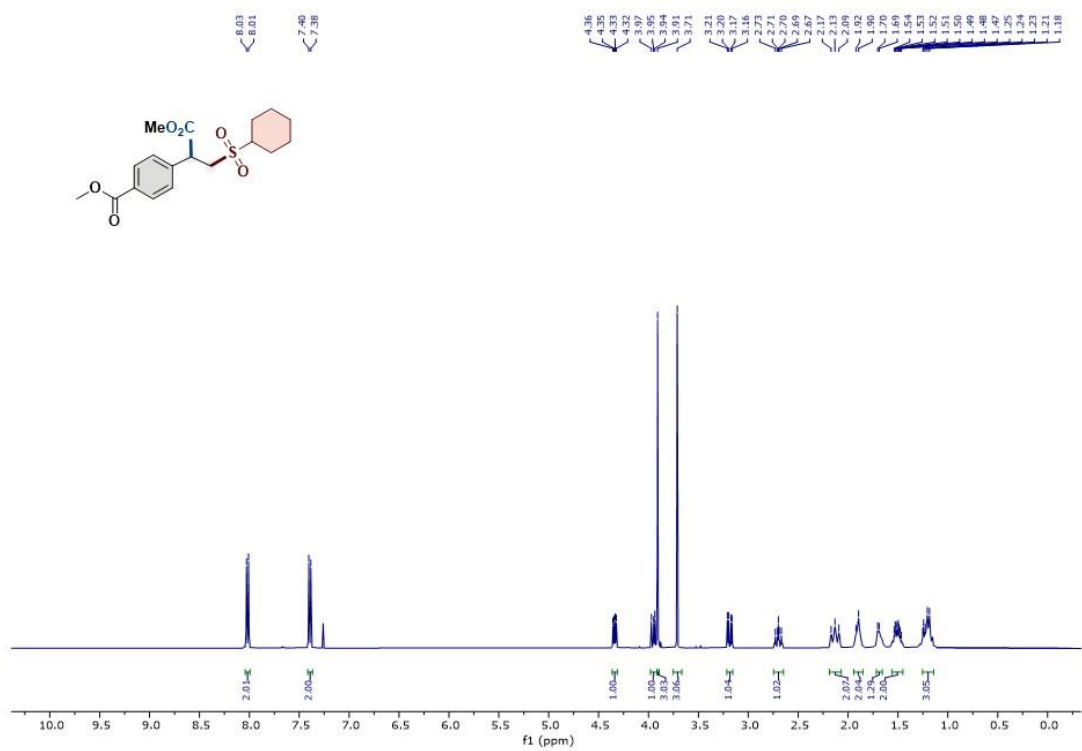
Composto 11, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



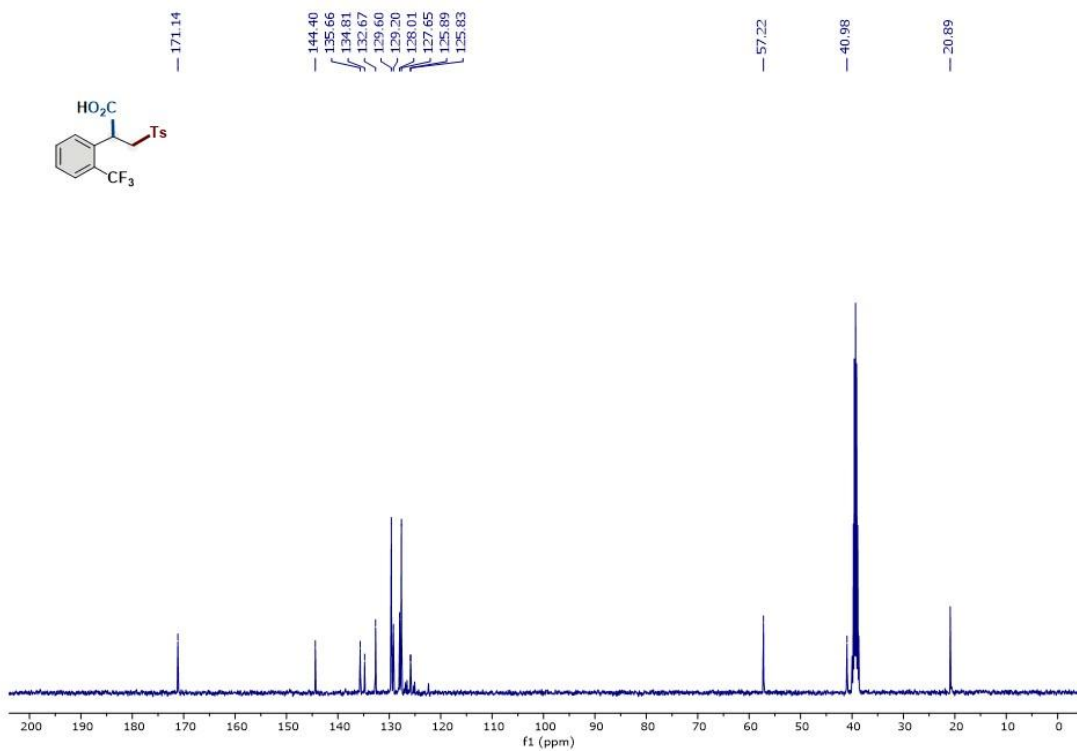
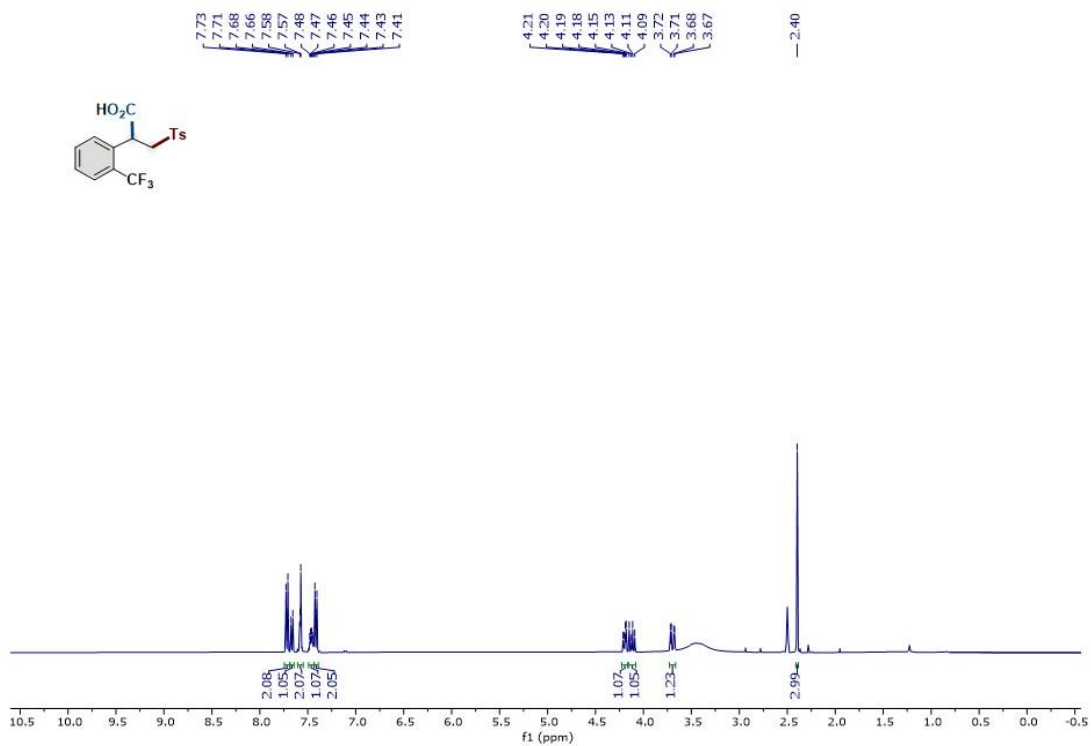
Composto 12, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃).



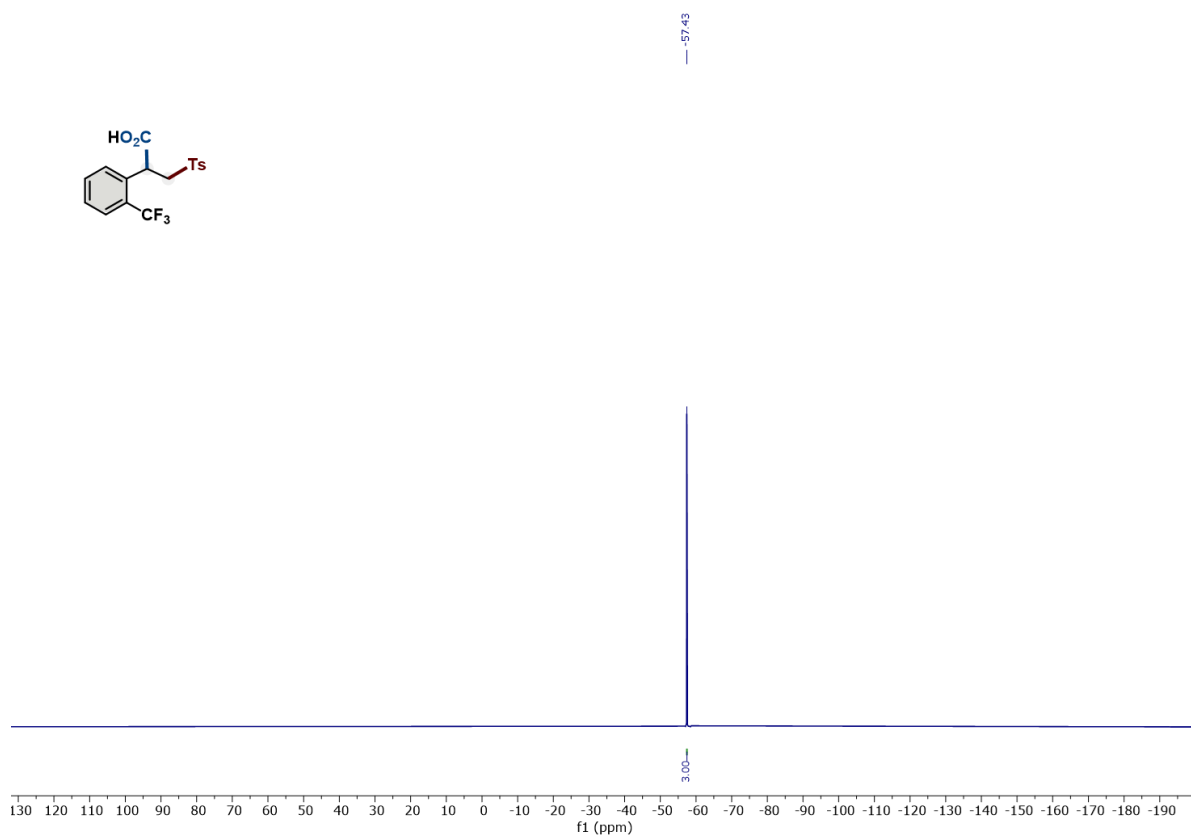
Composto 13, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃).



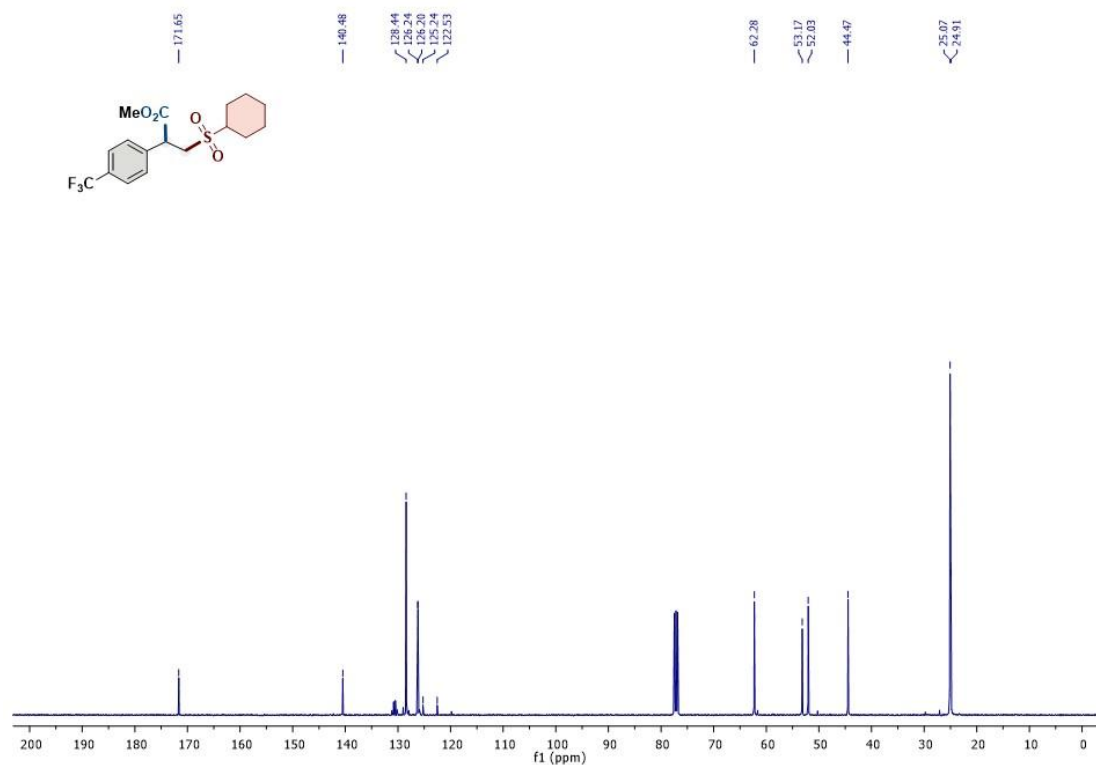
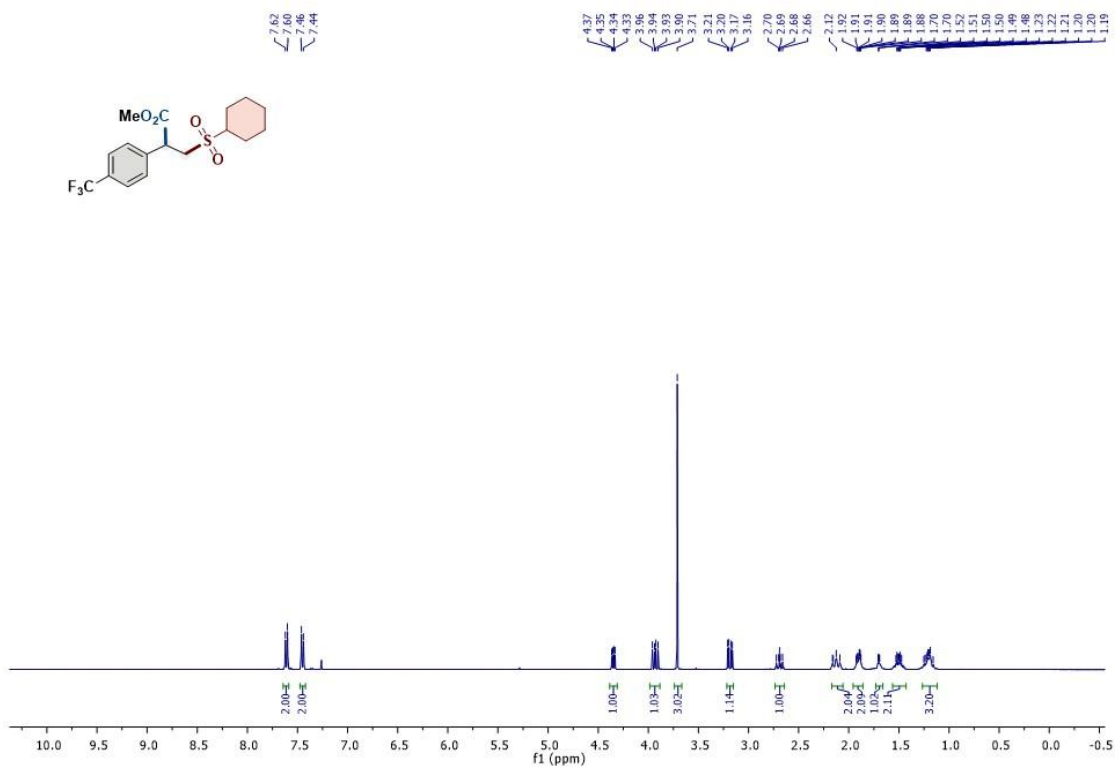
Composto 14, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃).



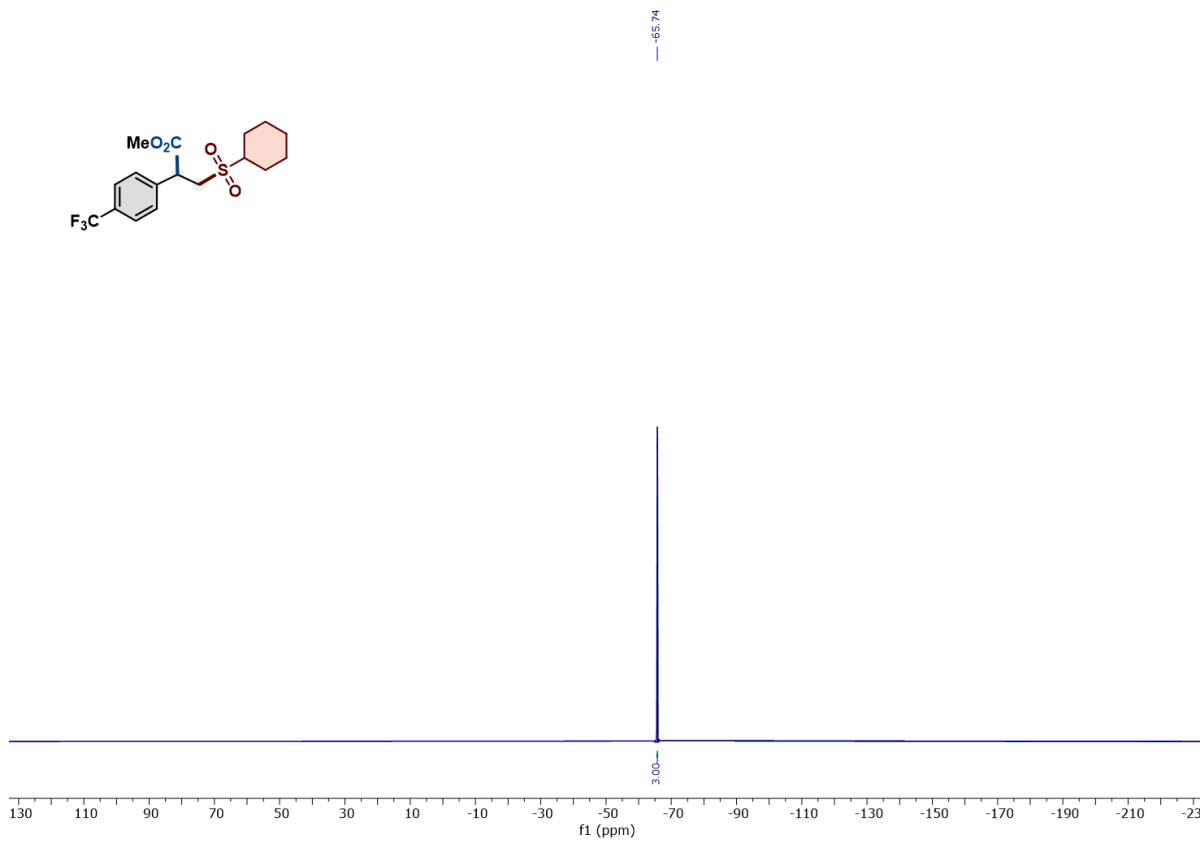
Composto 15, RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6), RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO-d_6)



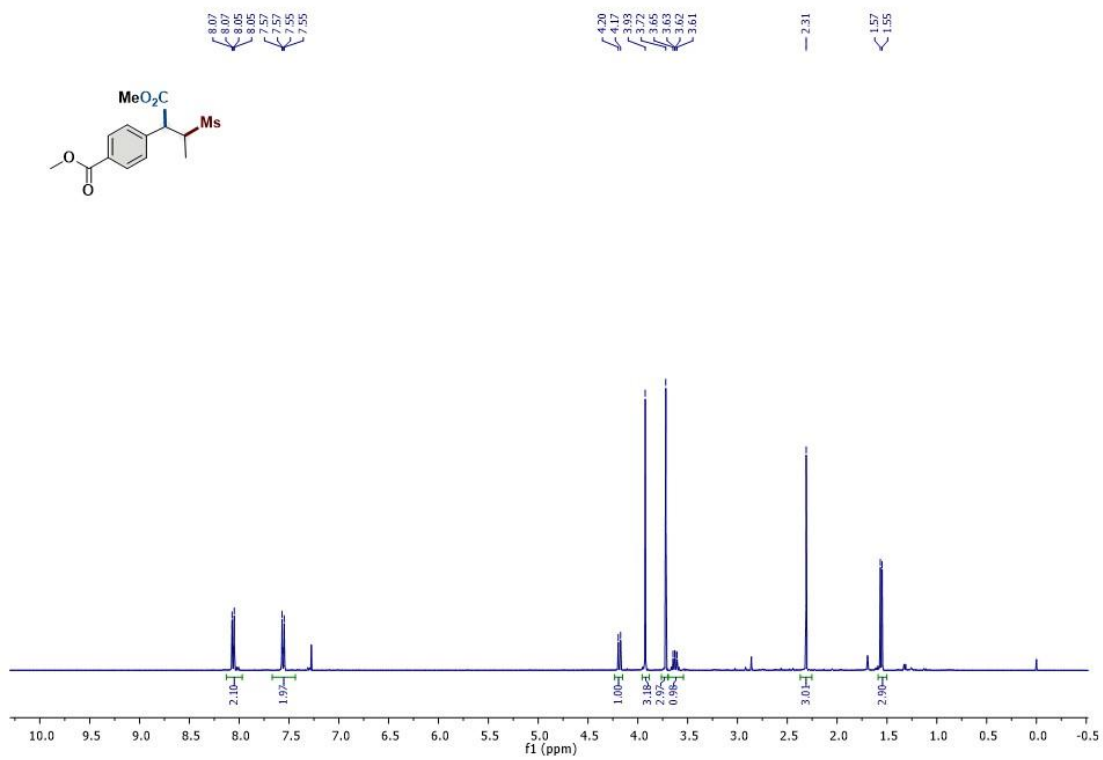
Composto 15, ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3).

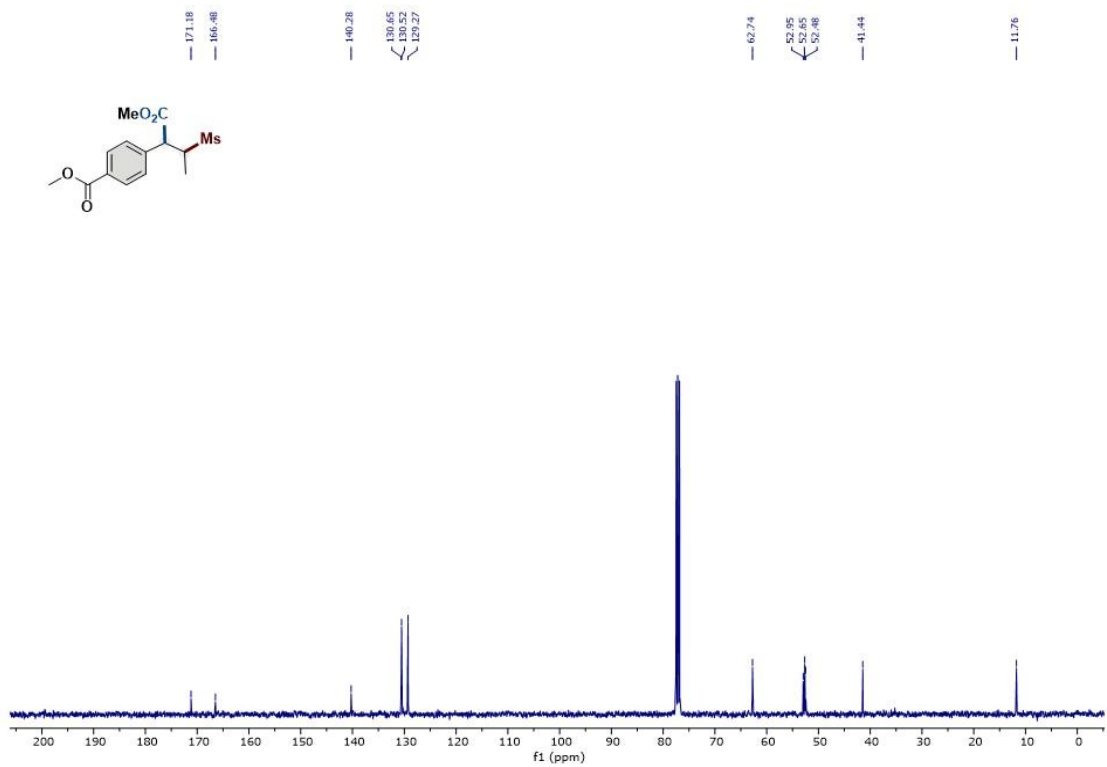


Composto 16, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)

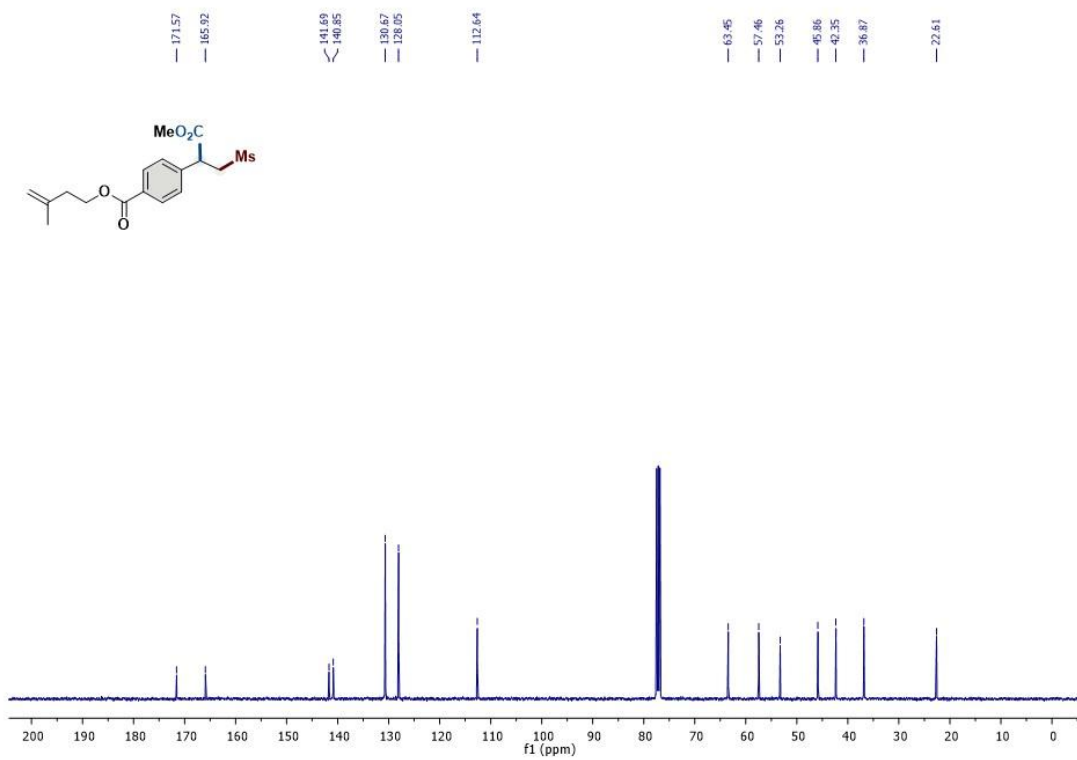
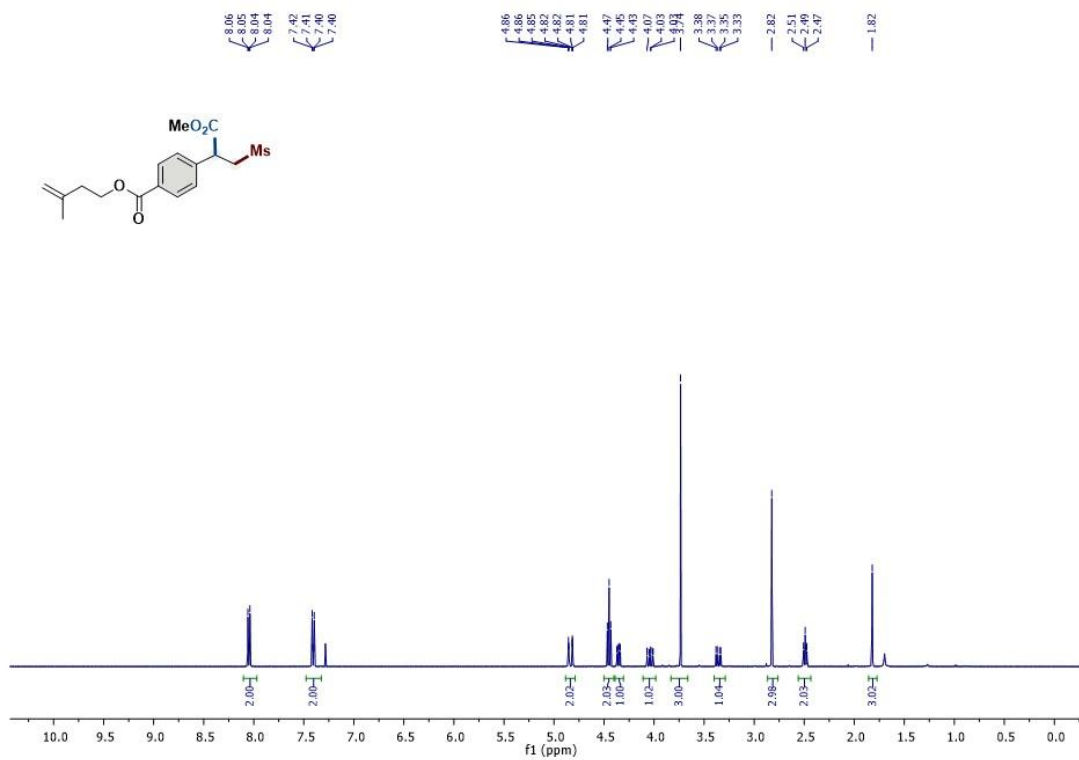


Composto 16, ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3).

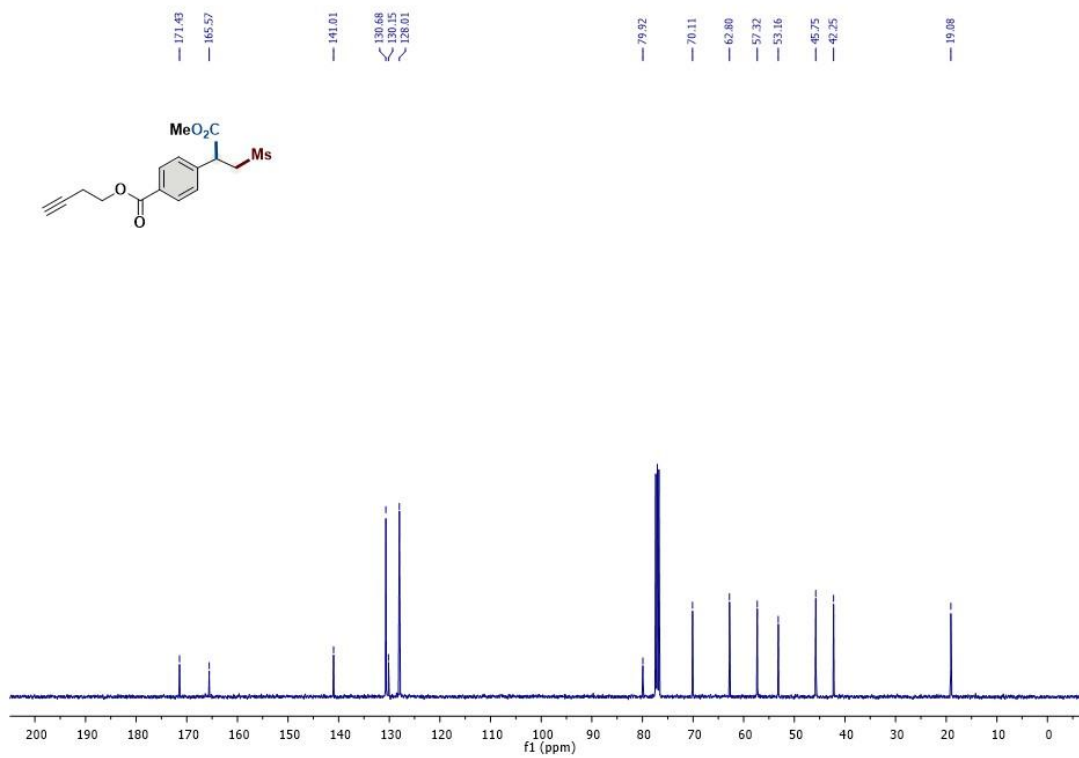
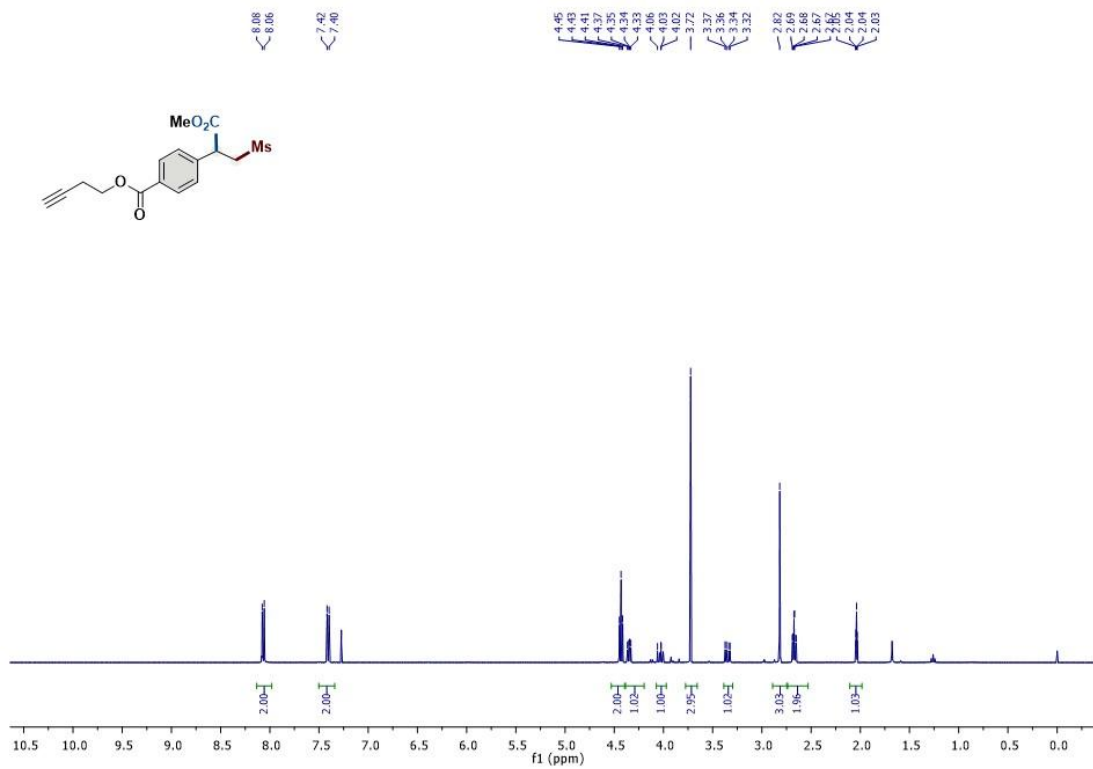




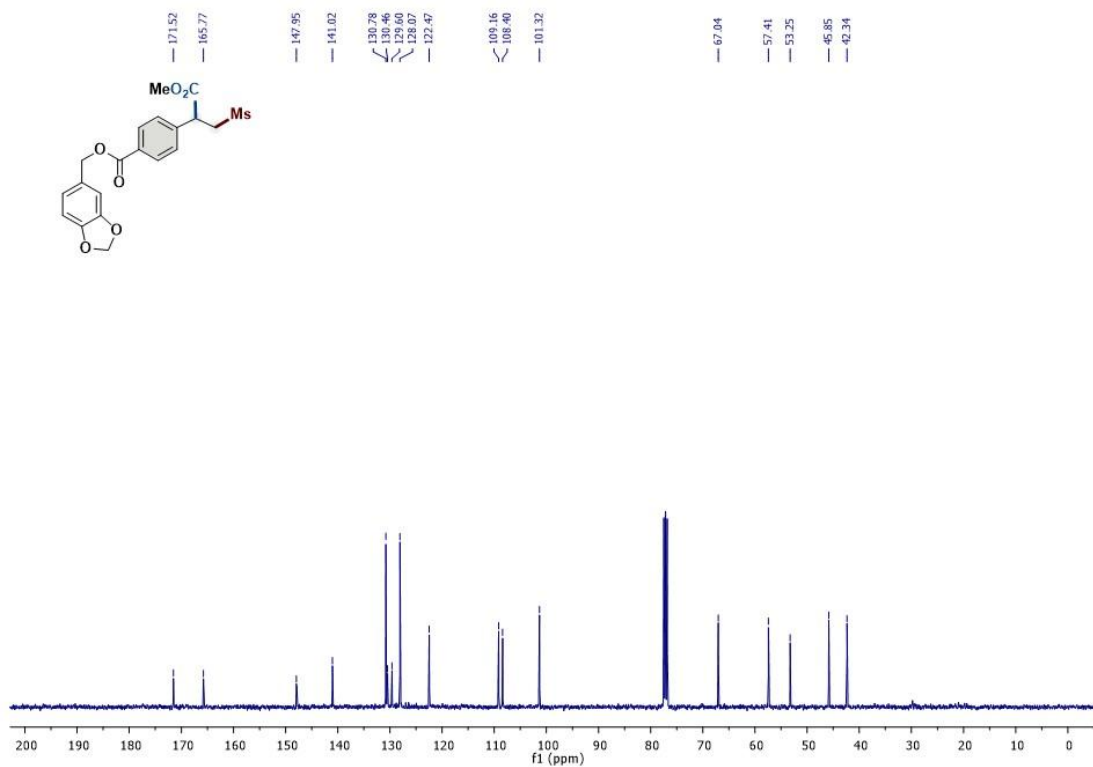
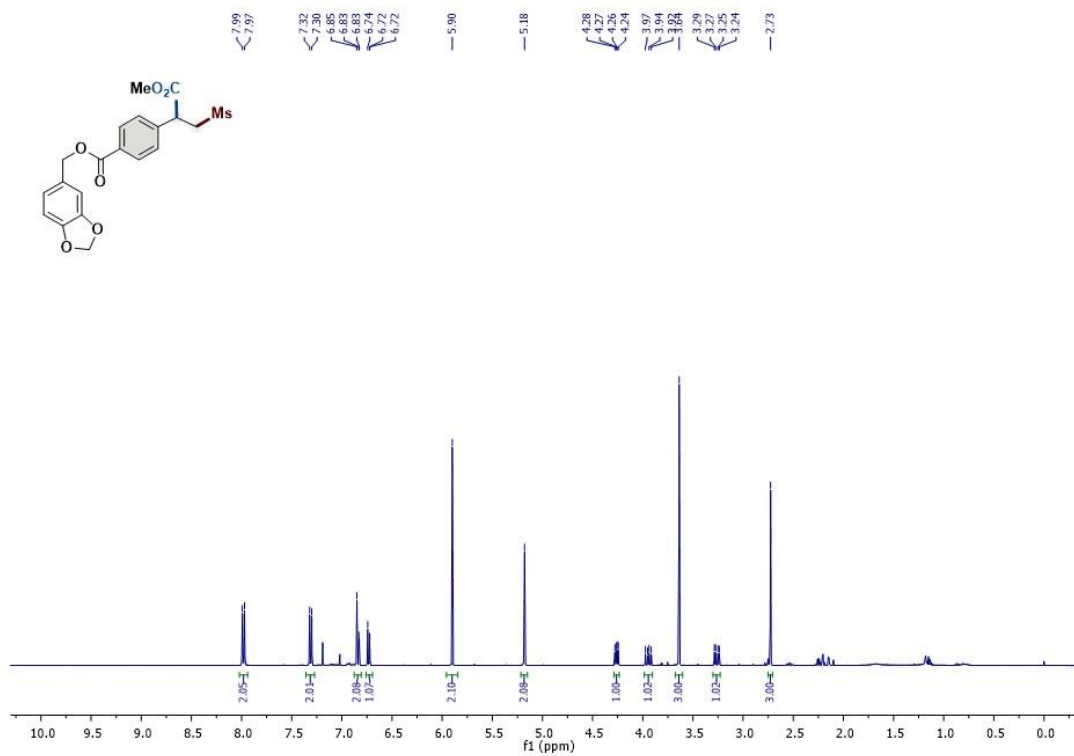
Composto 17, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3).



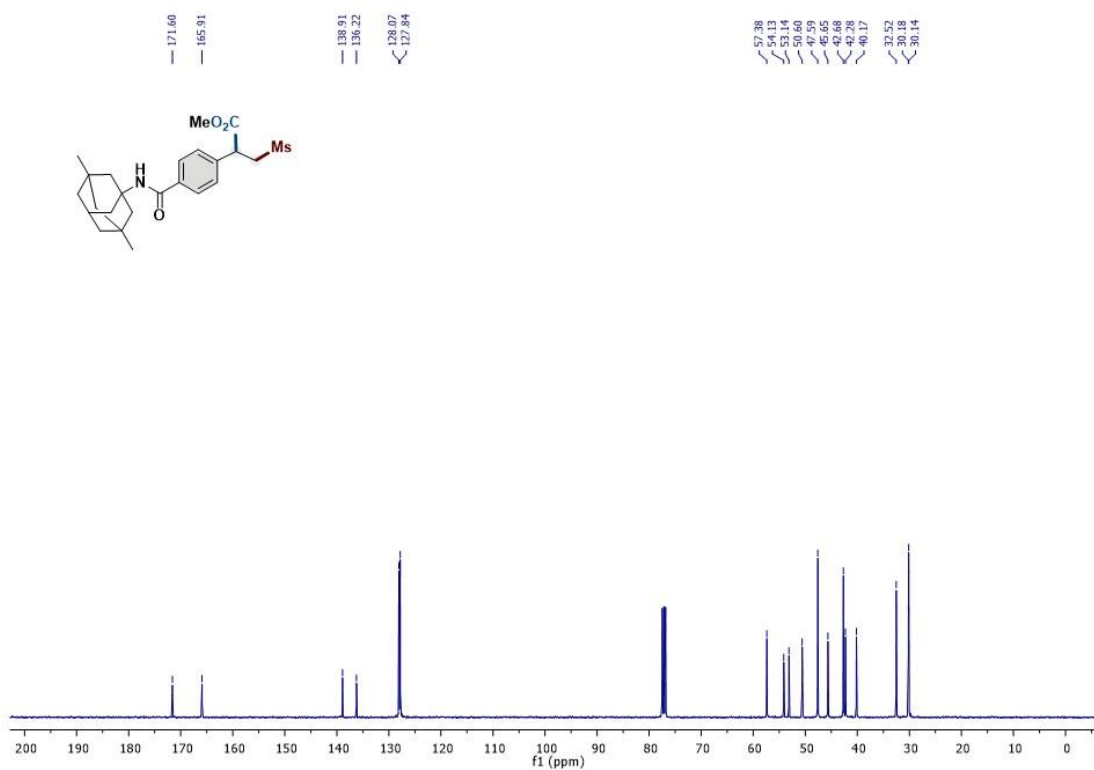
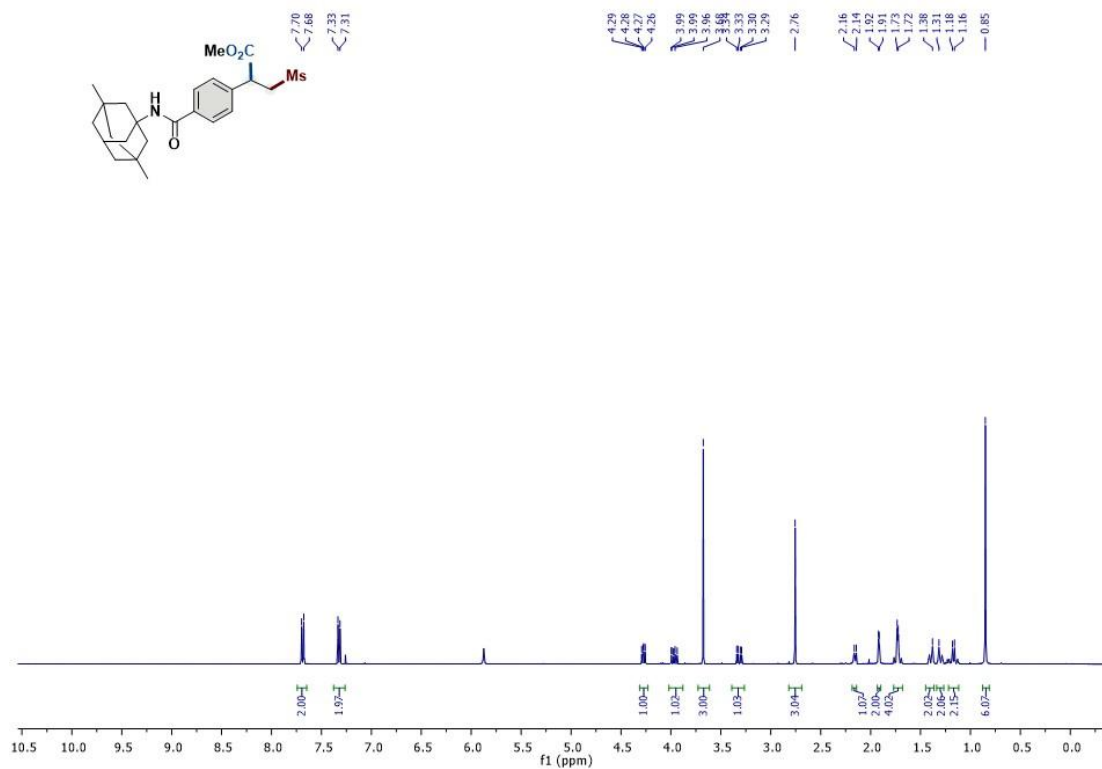
Composto 18, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃).



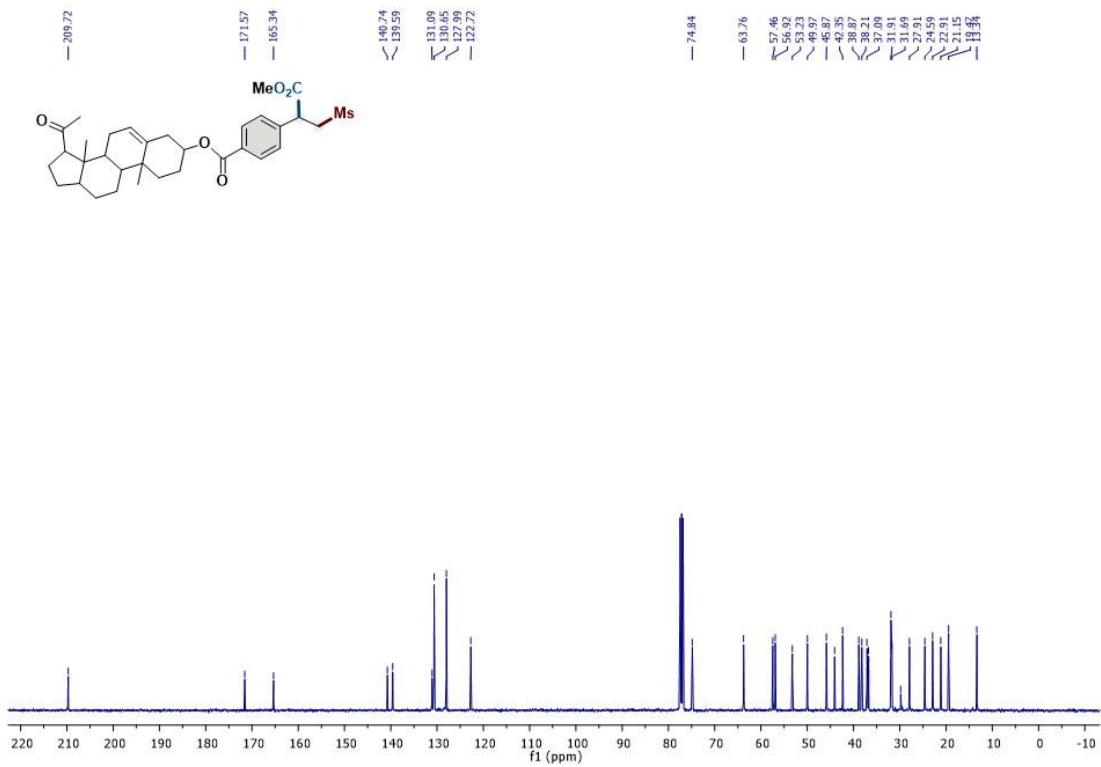
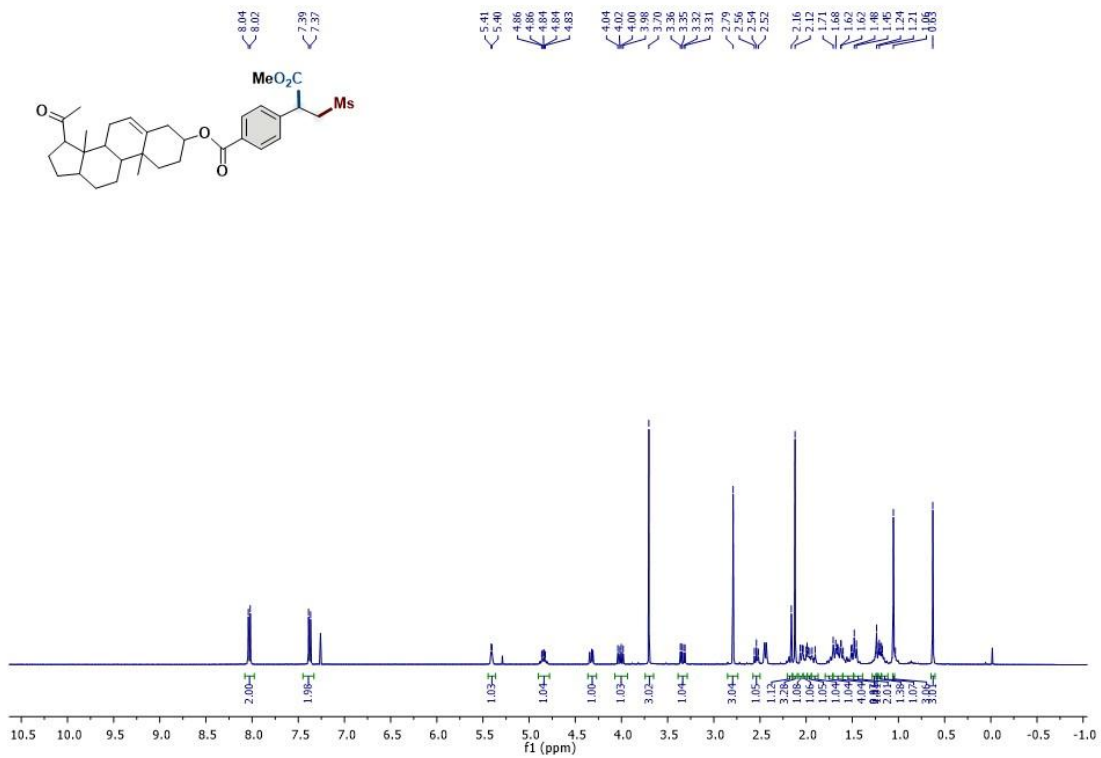
Composto 19, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3).



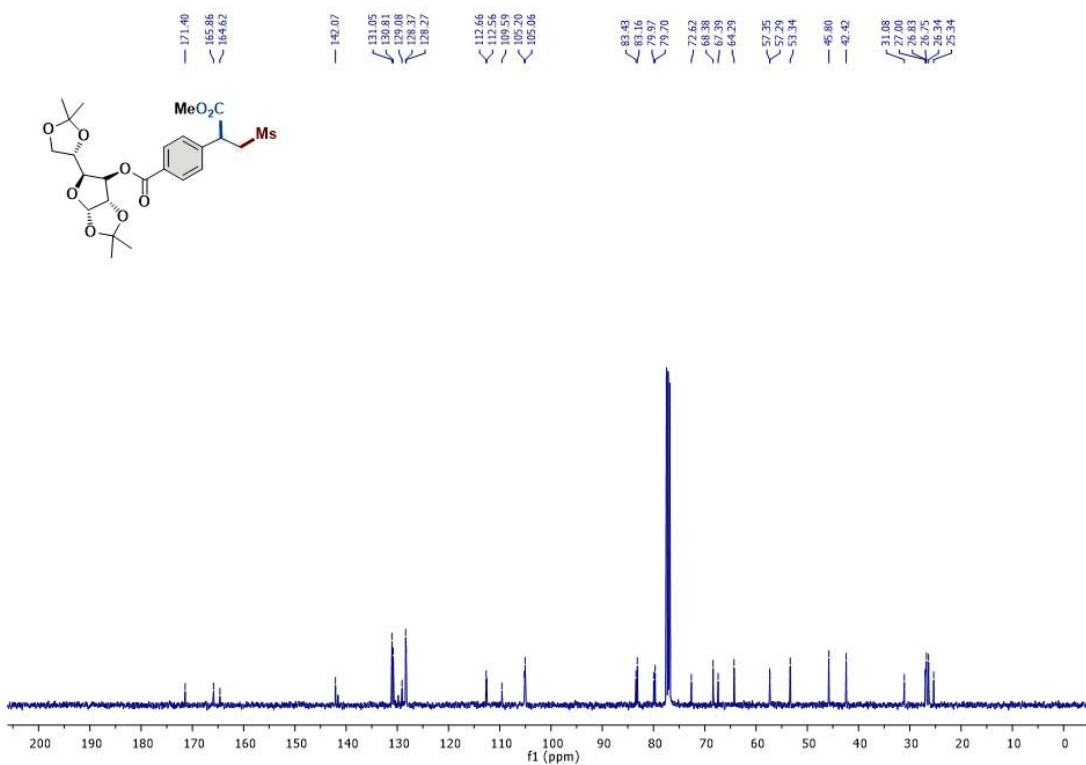
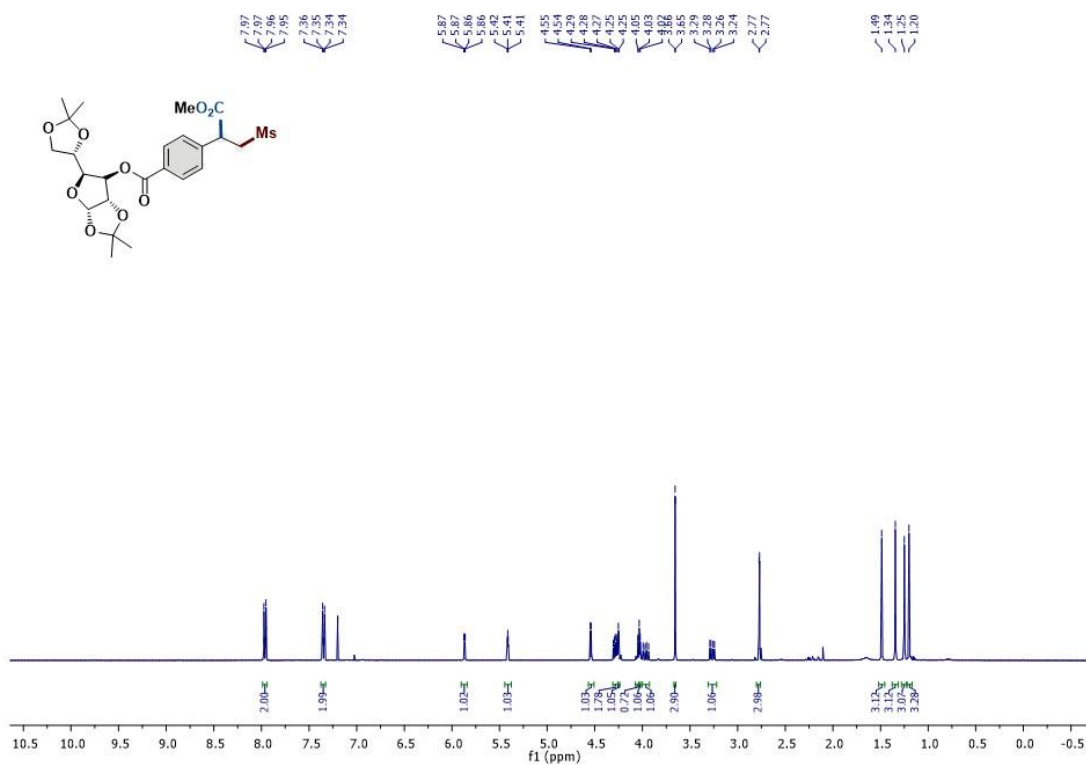
Composto 20, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃).



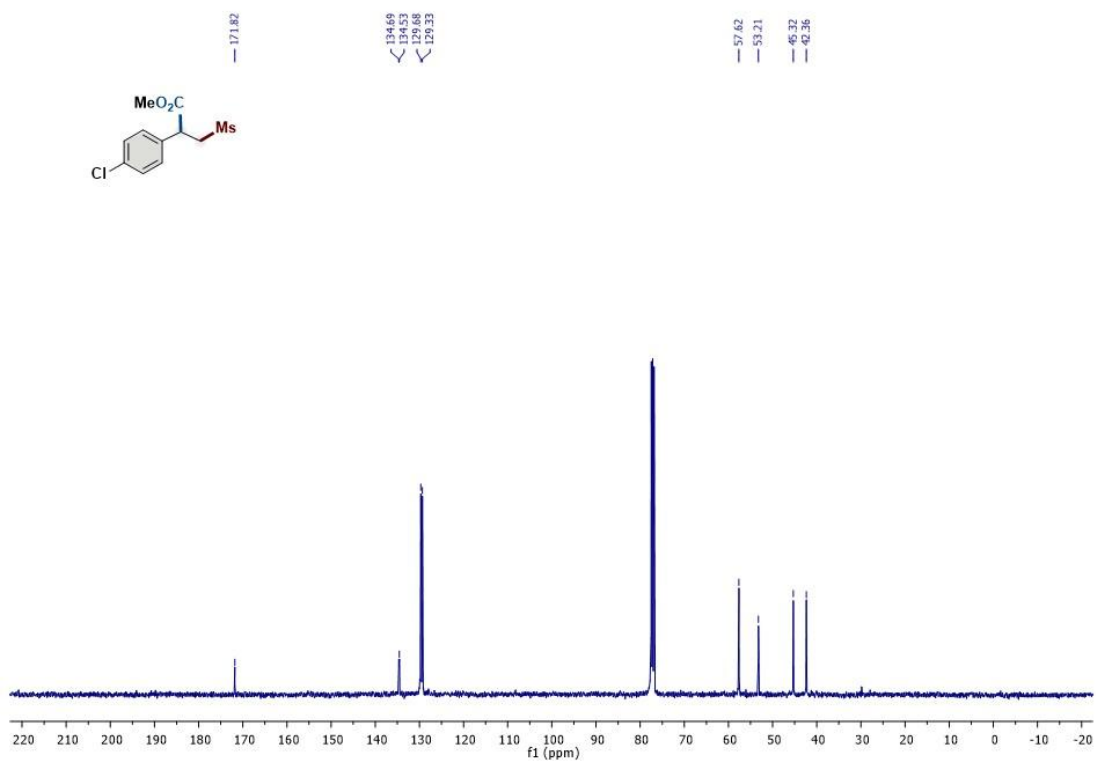
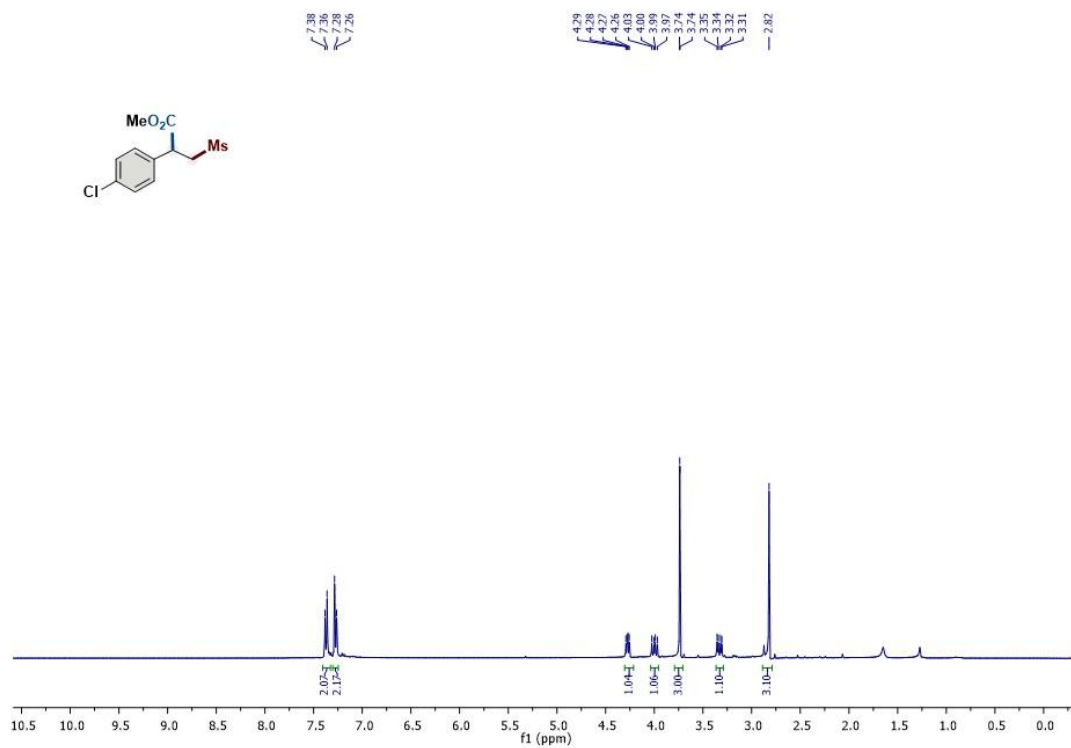
Composto 21, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃).



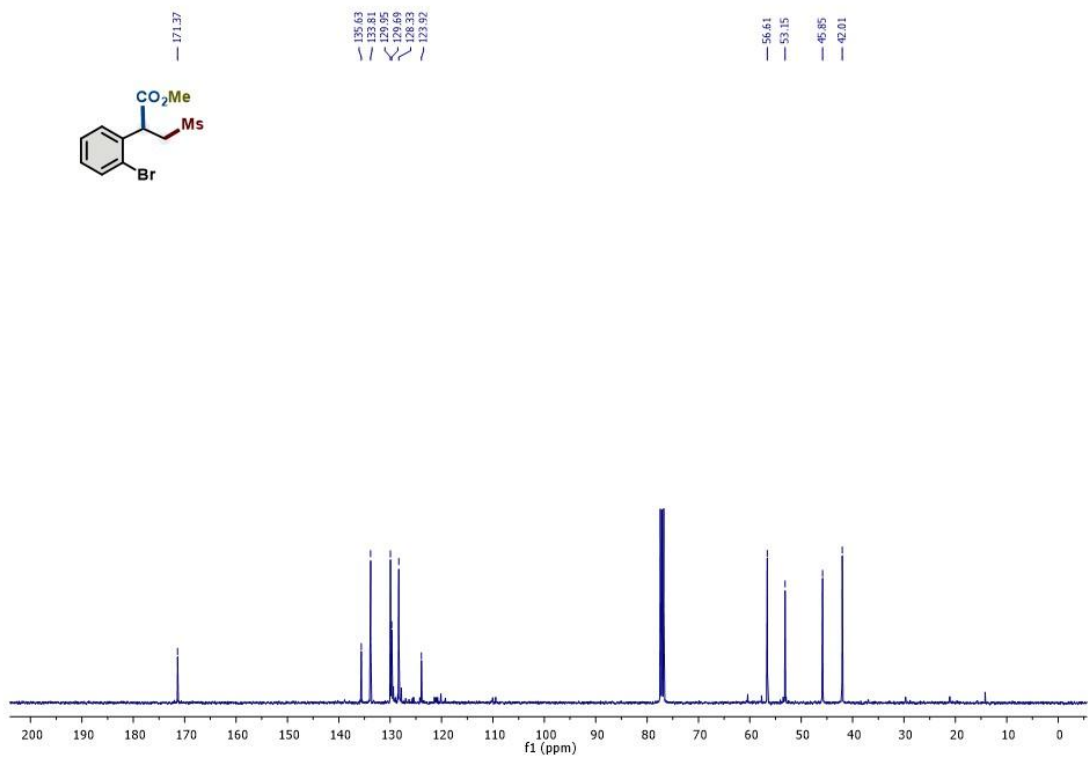
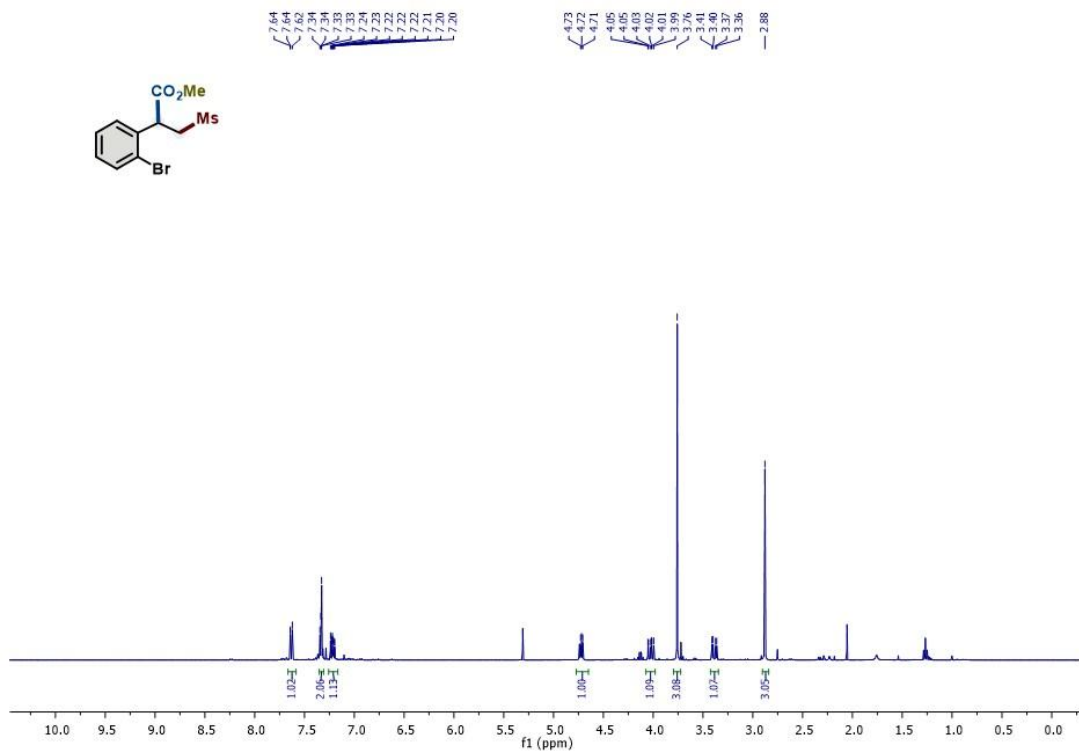
Composto 22, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃).



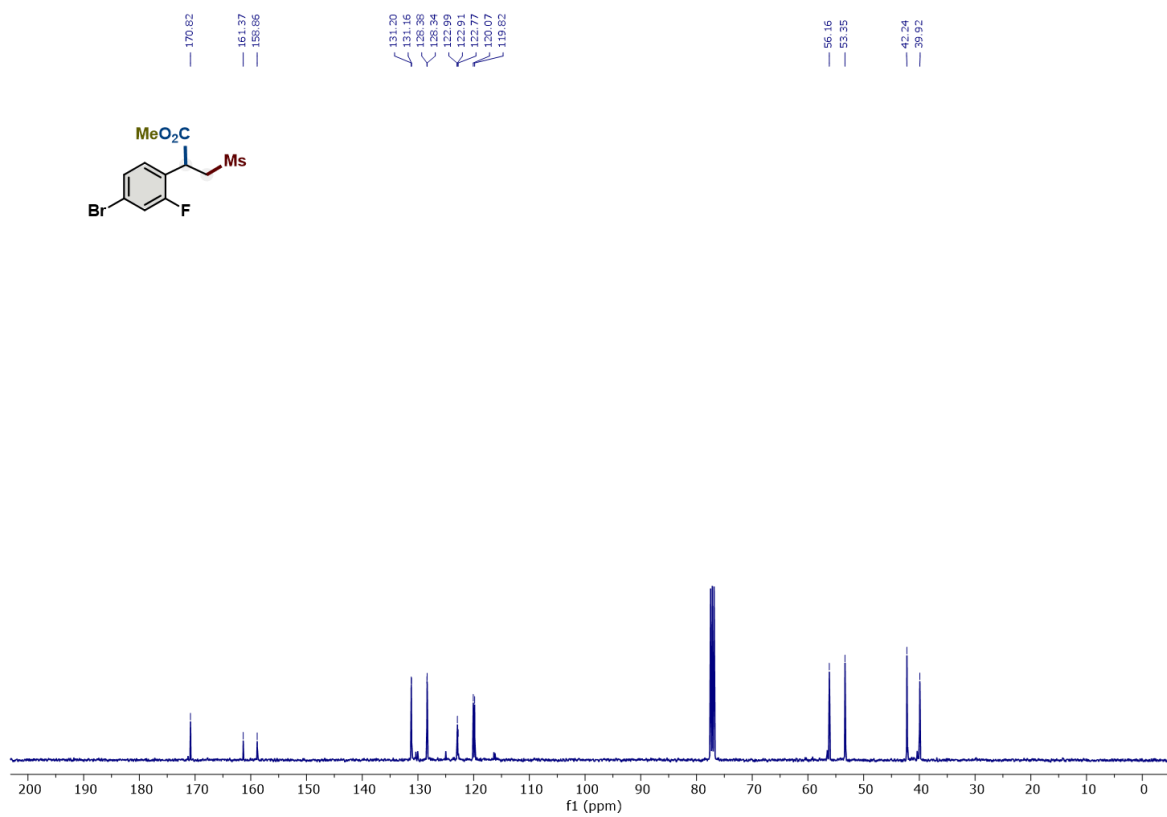
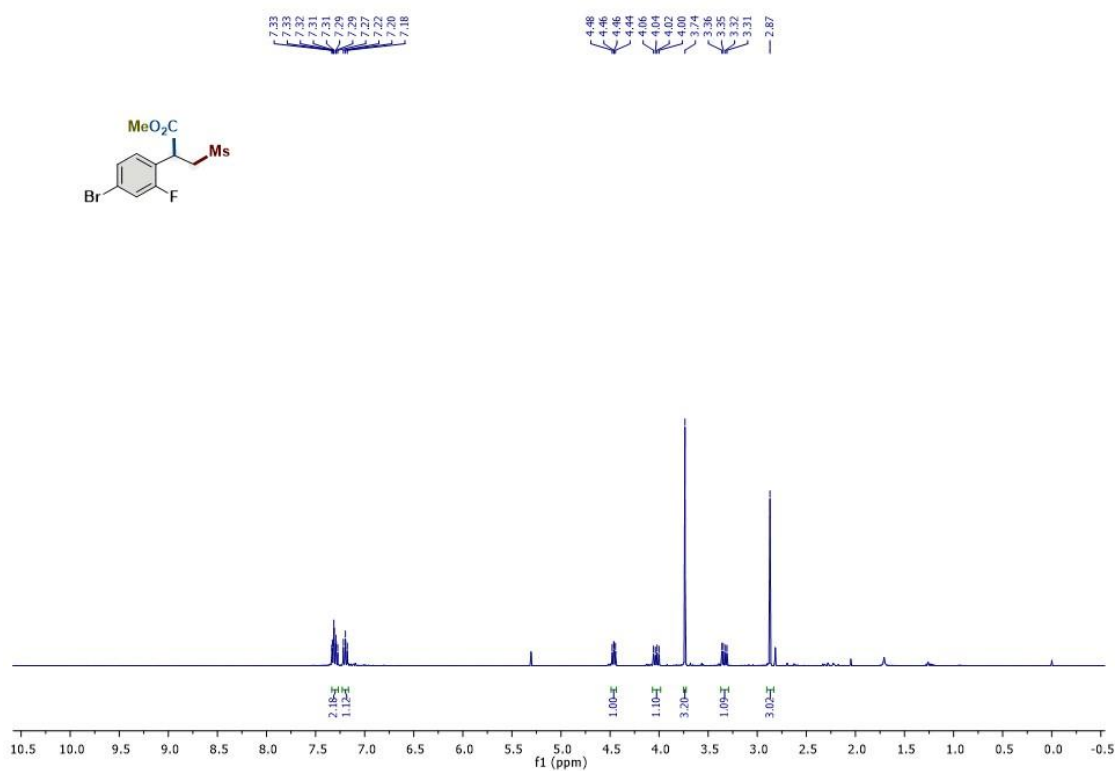
Composto 23, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3).

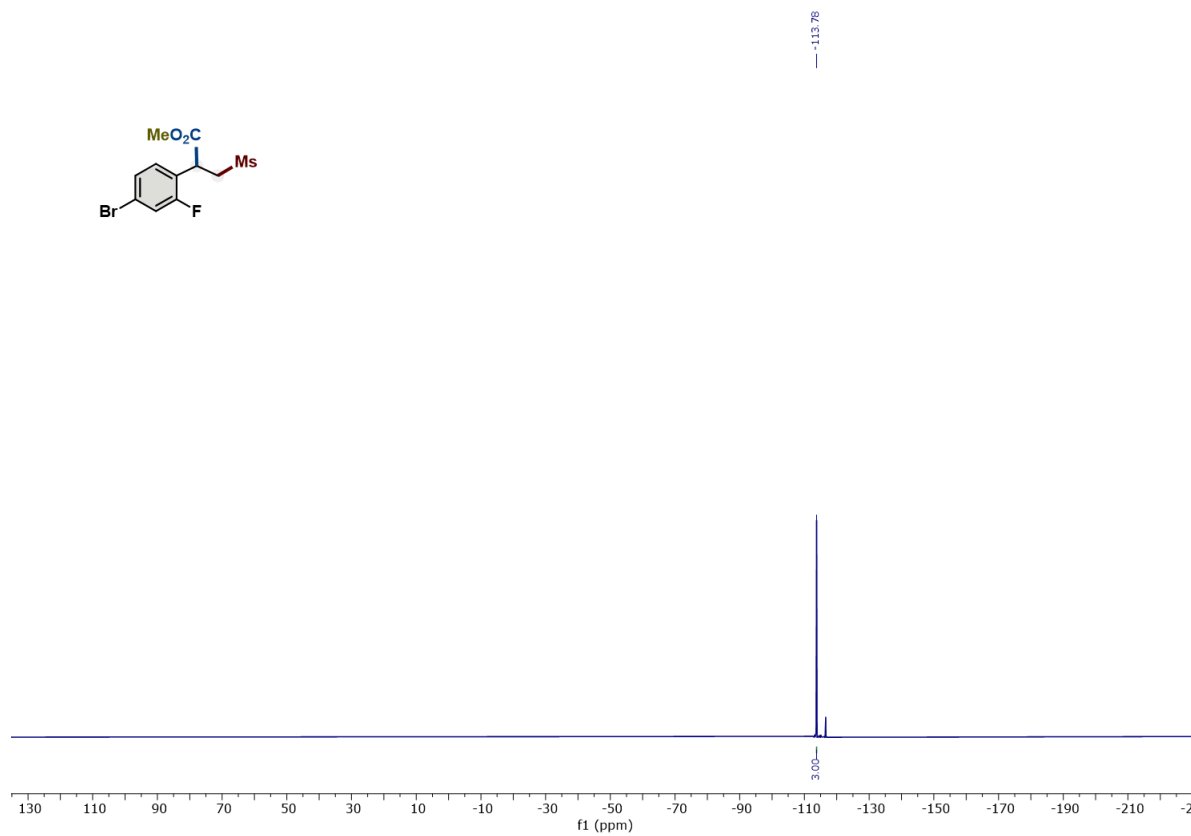


Composto 24, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃).

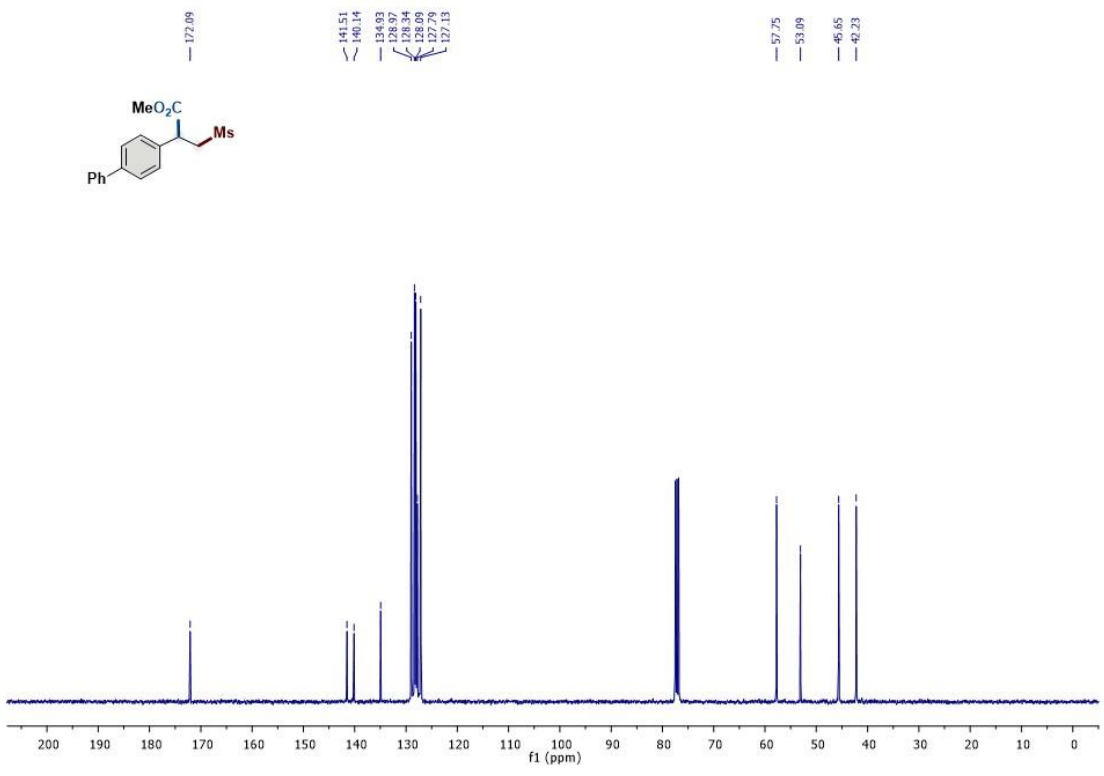
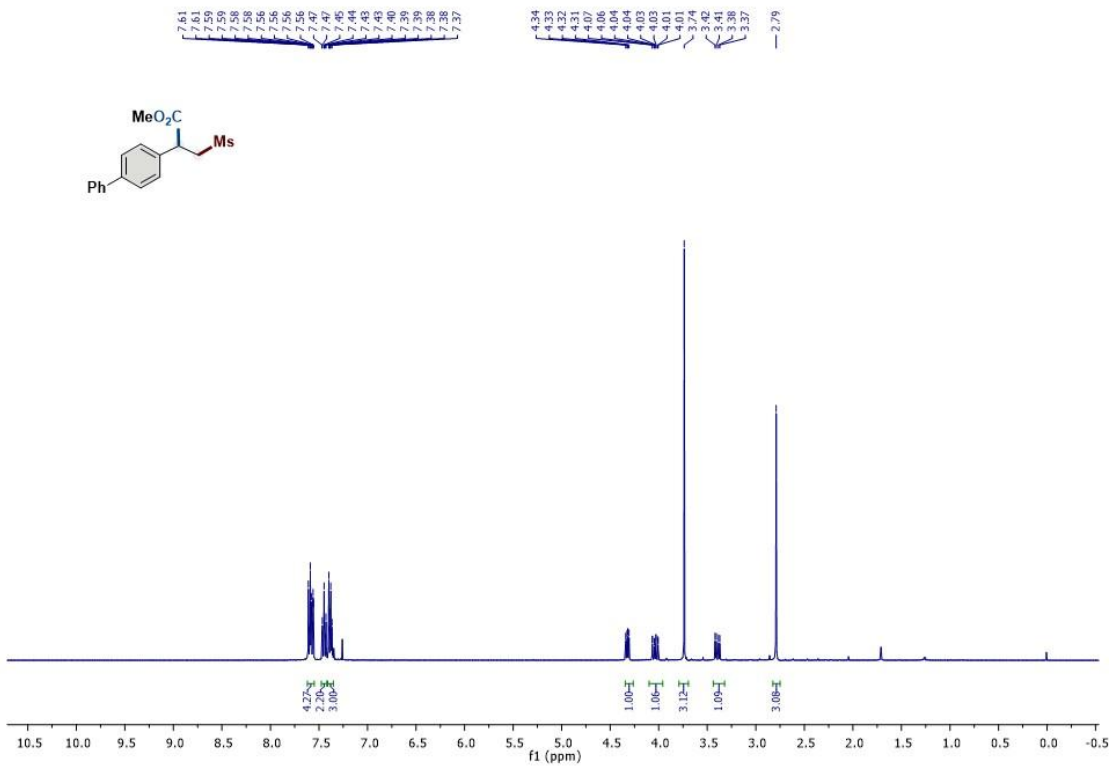


Composto 25, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃).

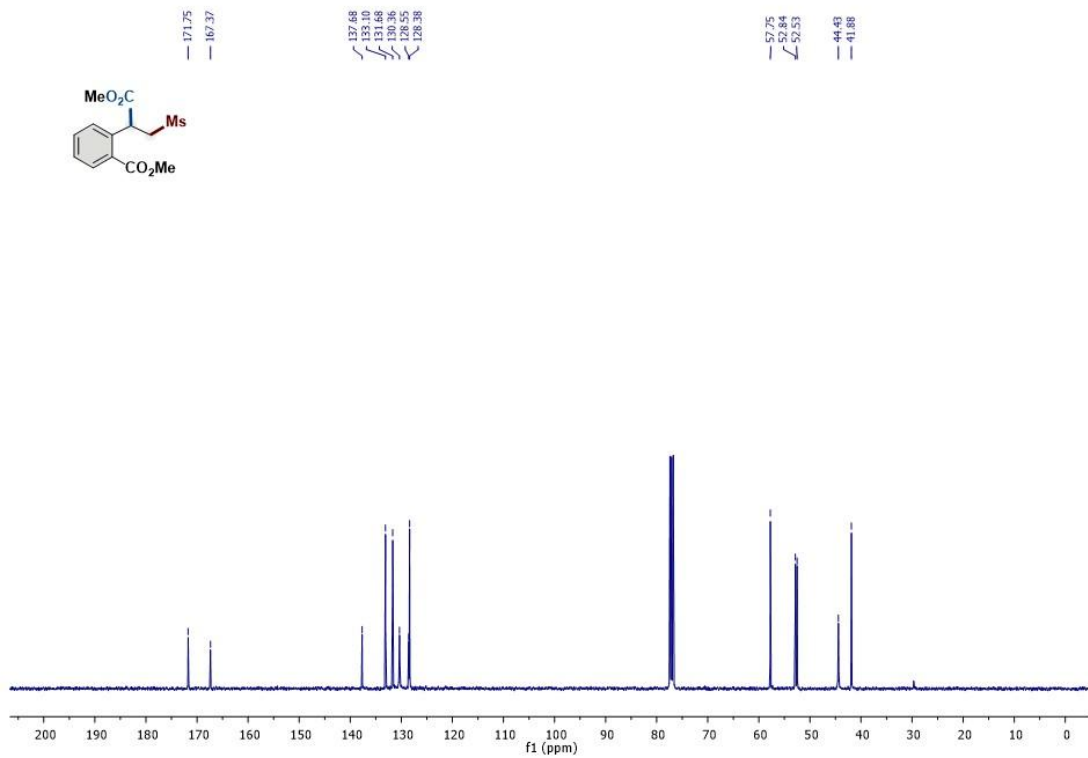
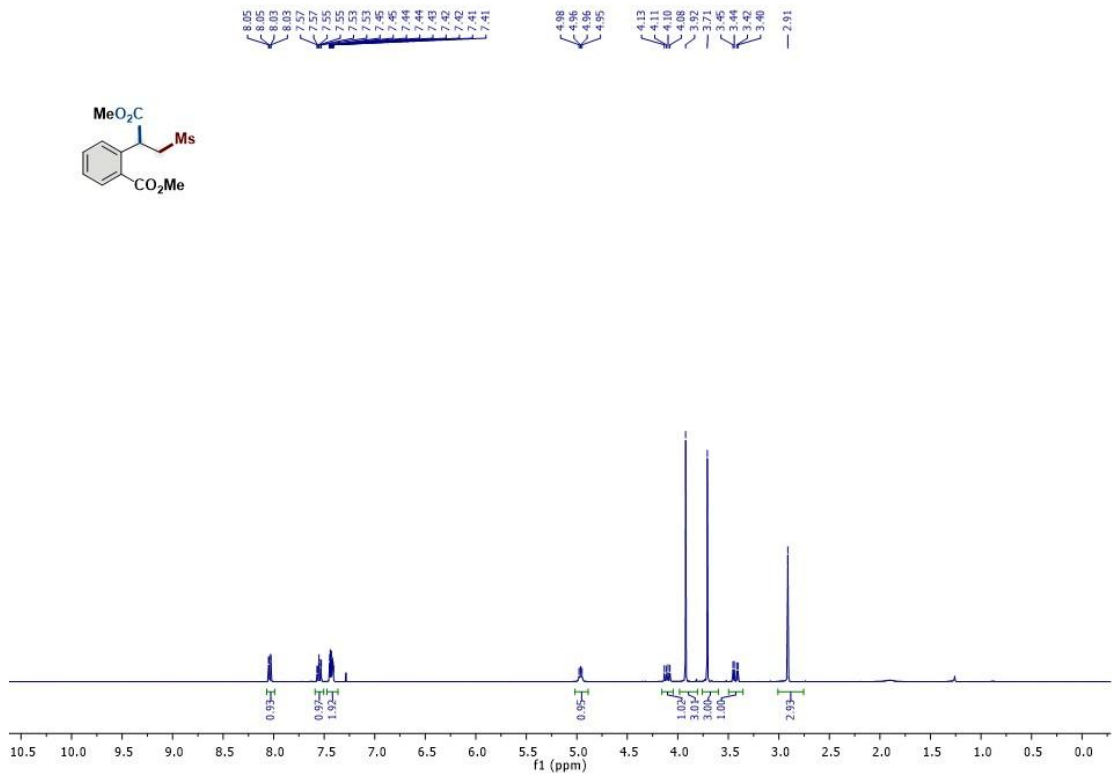




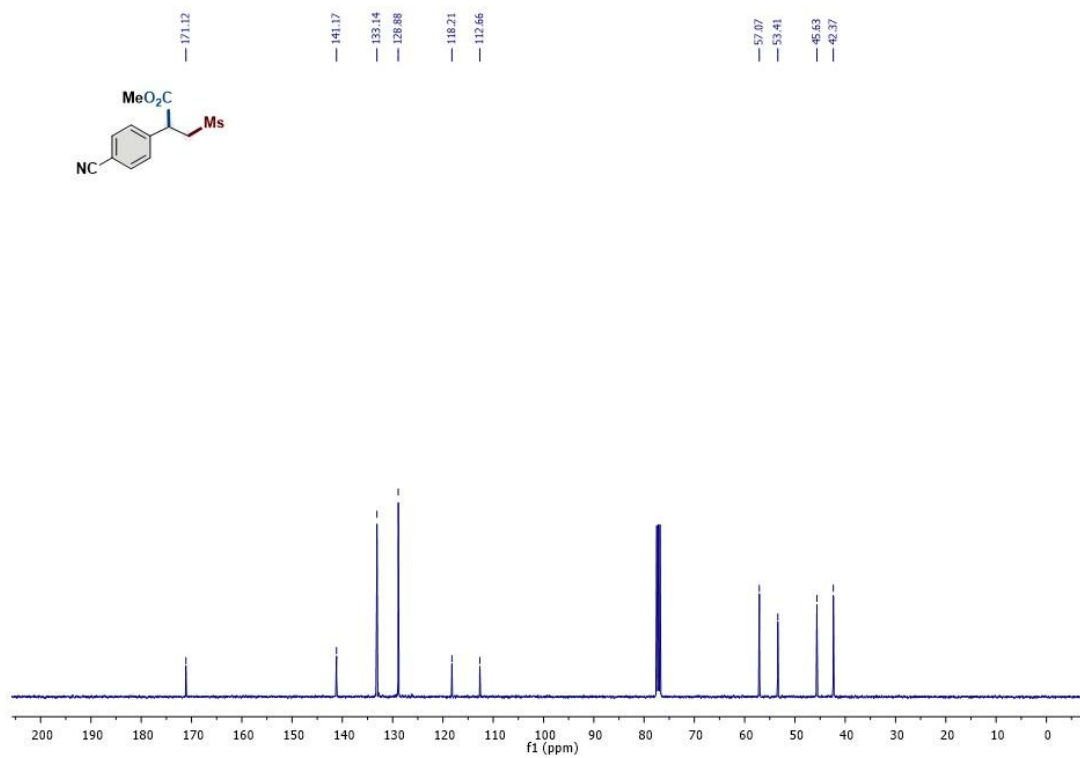
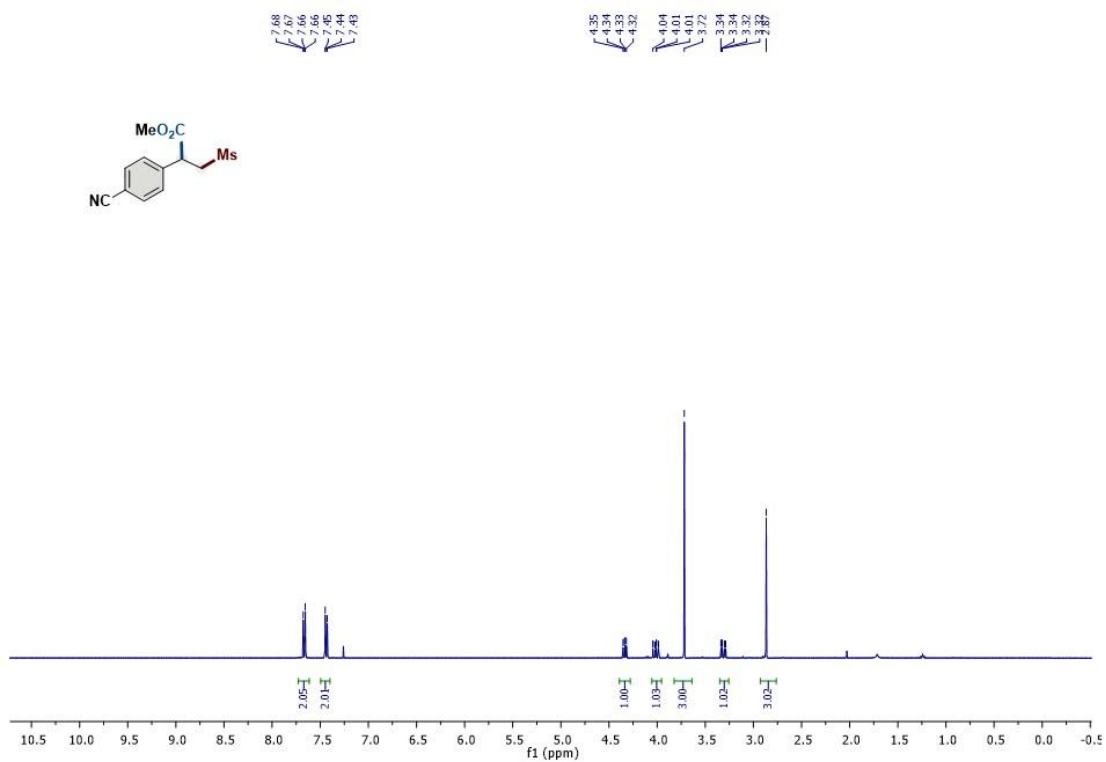
Composto 26, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) e ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃).



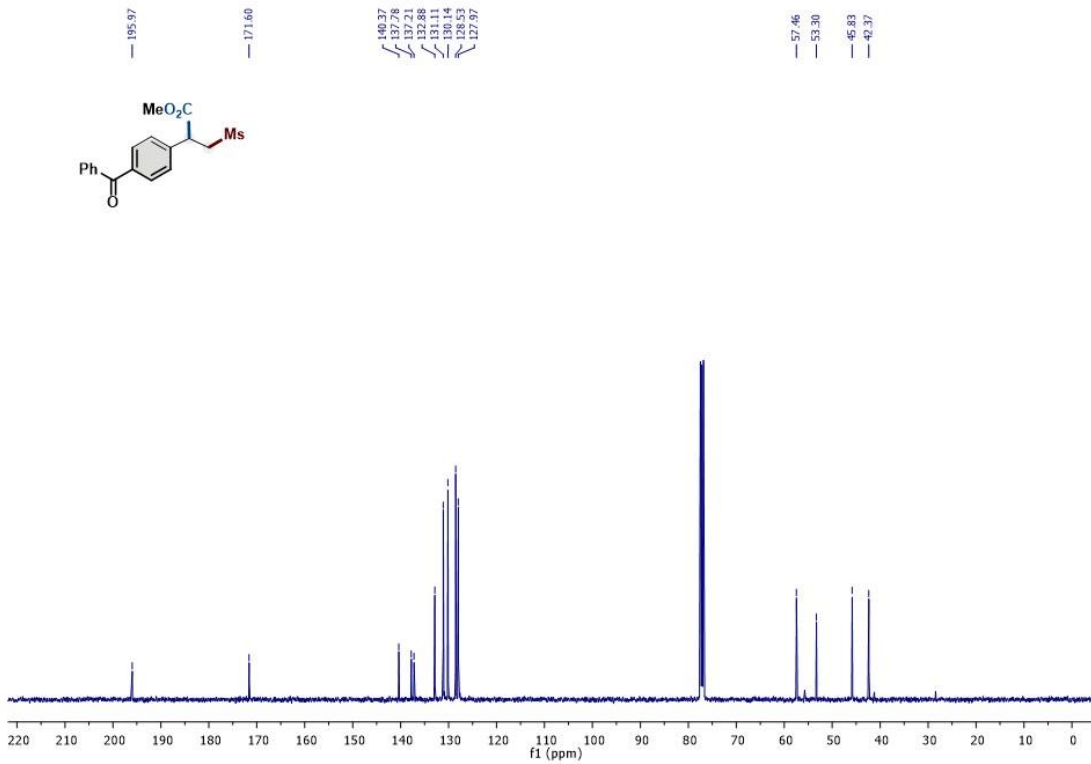
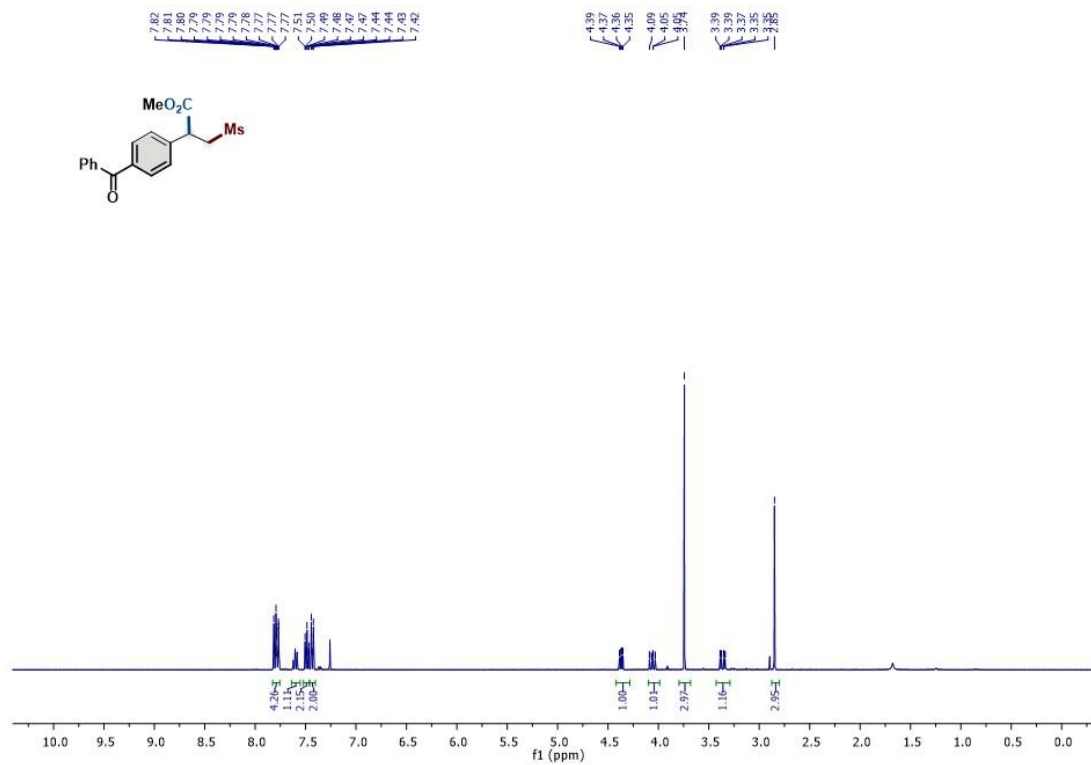
Composto 27, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3).



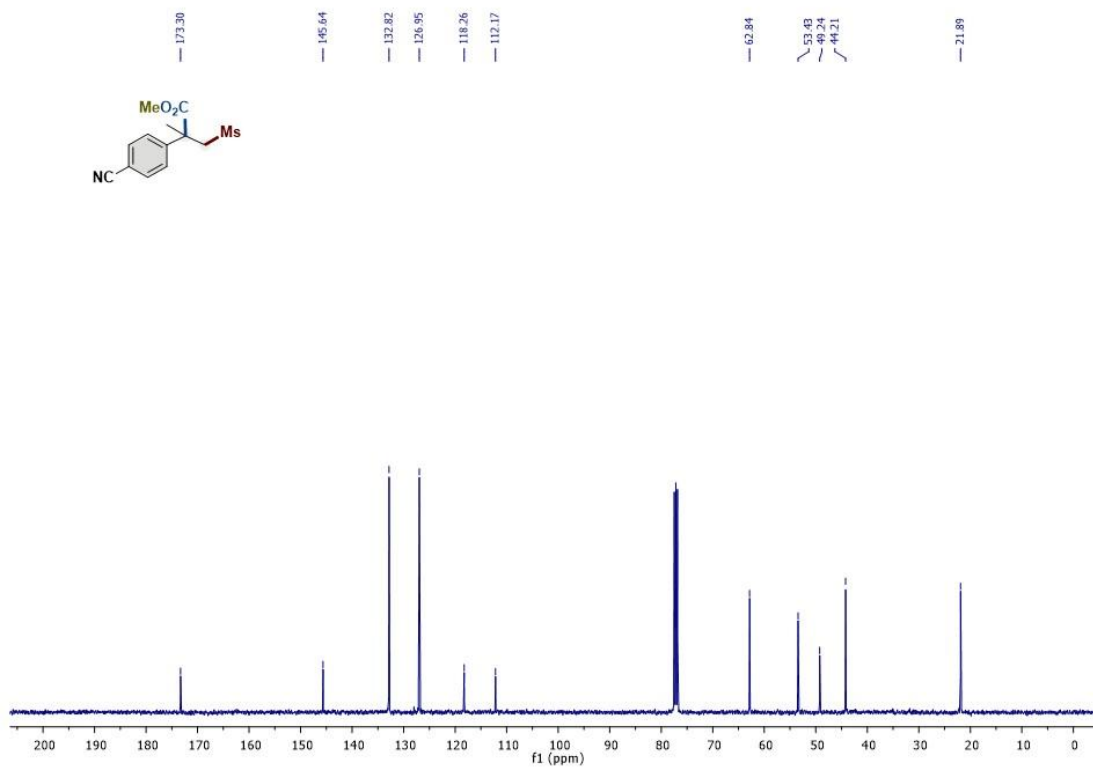
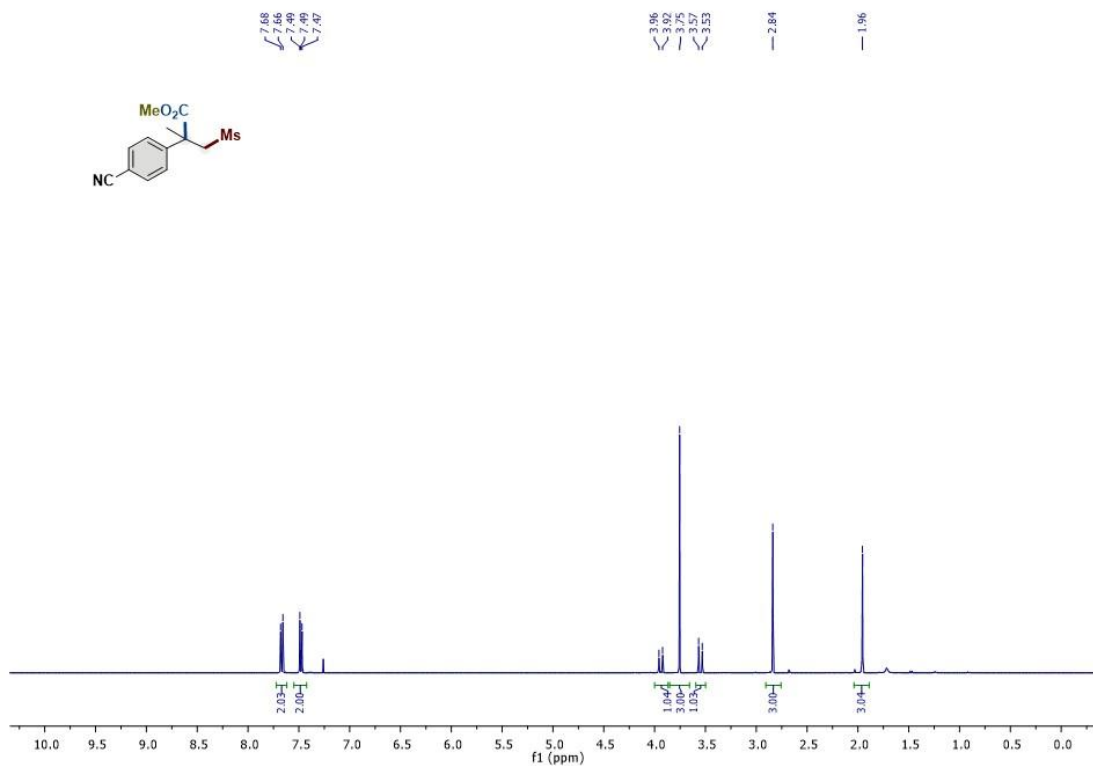
Composto 28, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃).



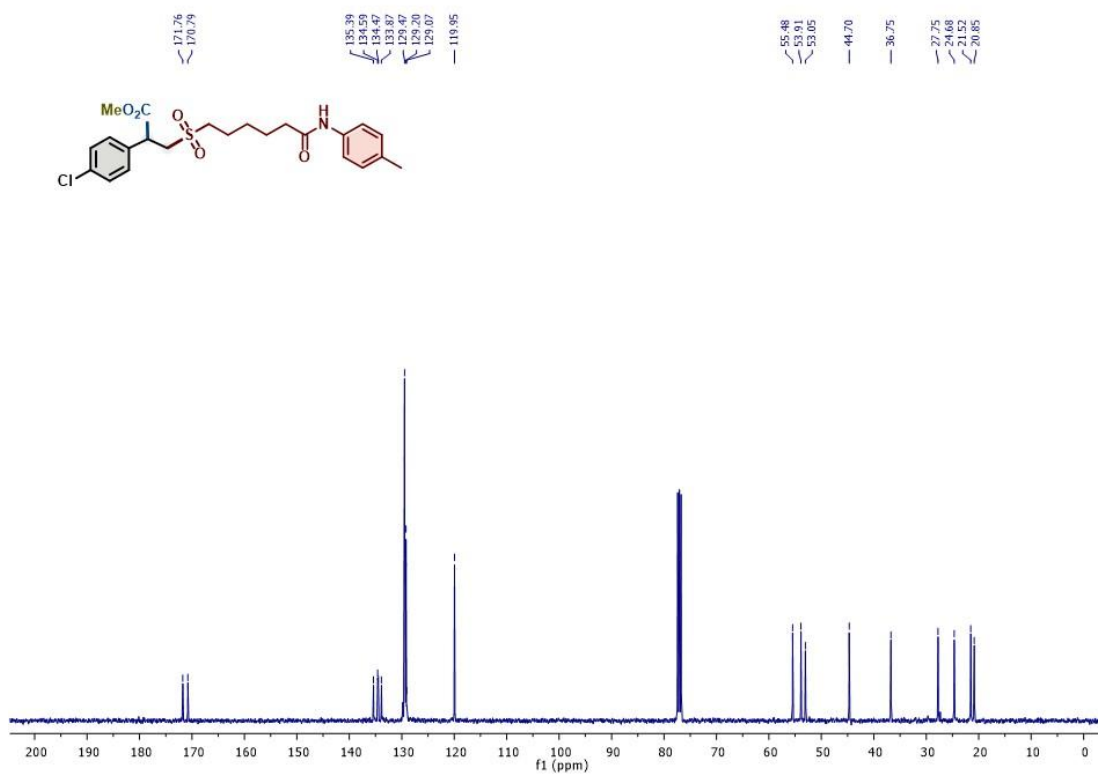
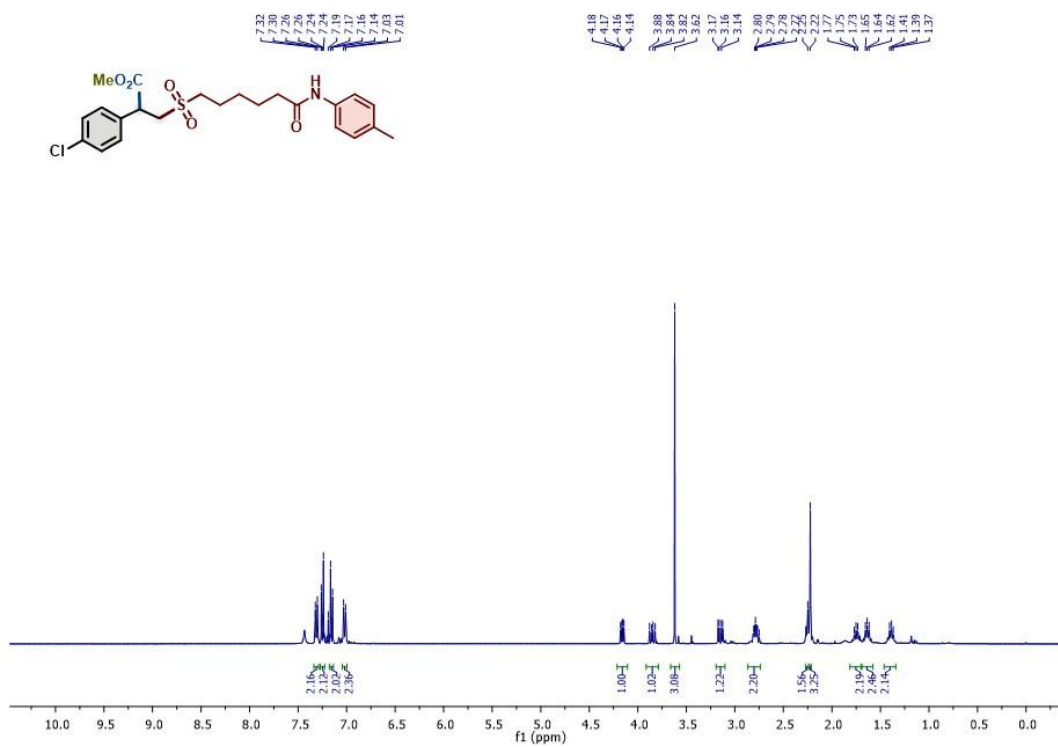
Composto 29, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3).



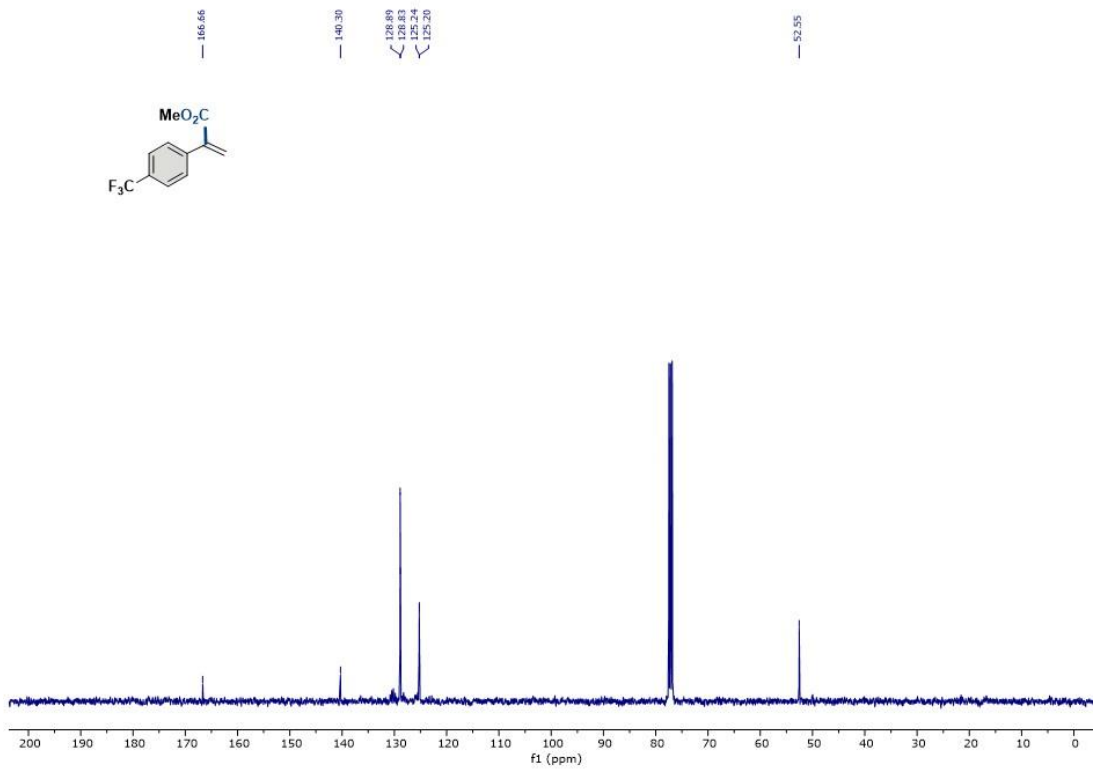
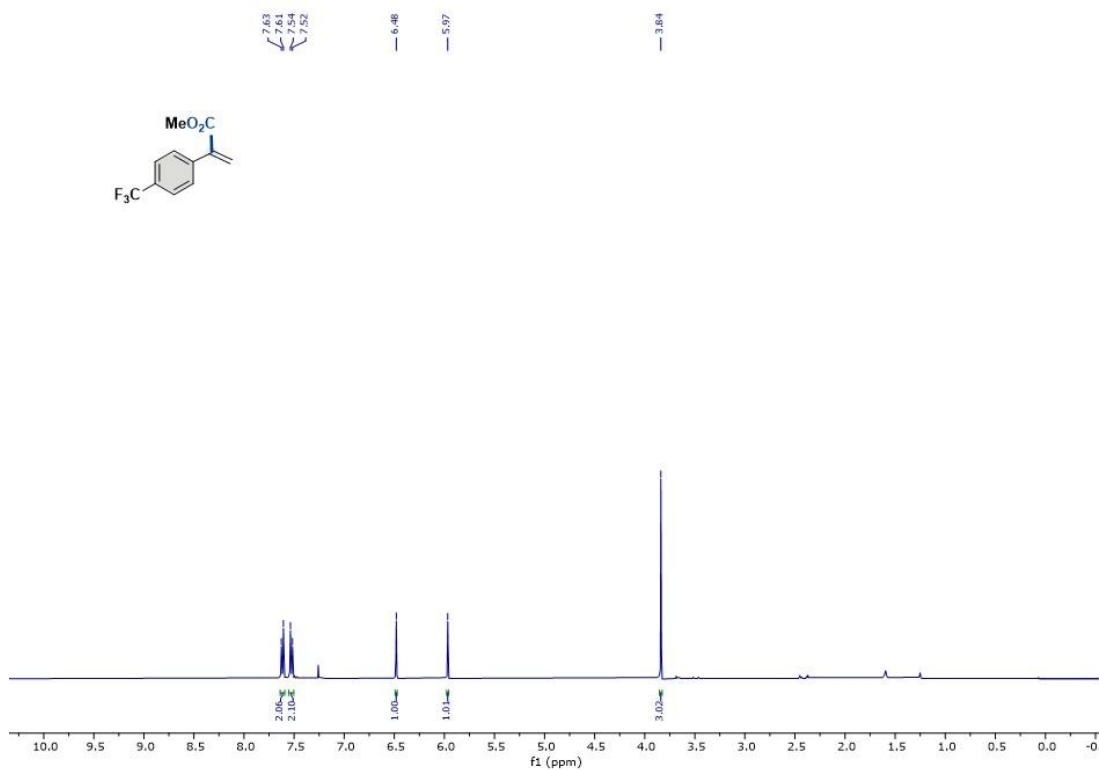
Composto 30, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃).

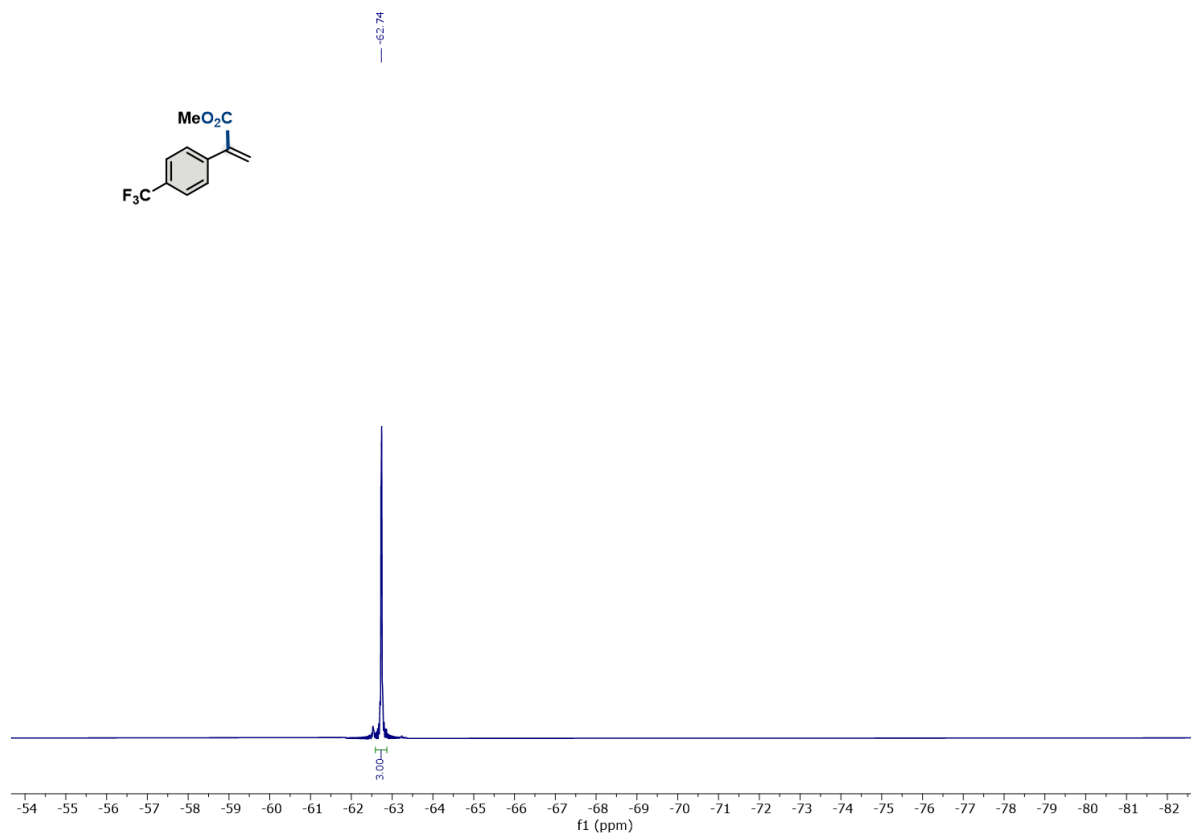


Composto 31, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃).

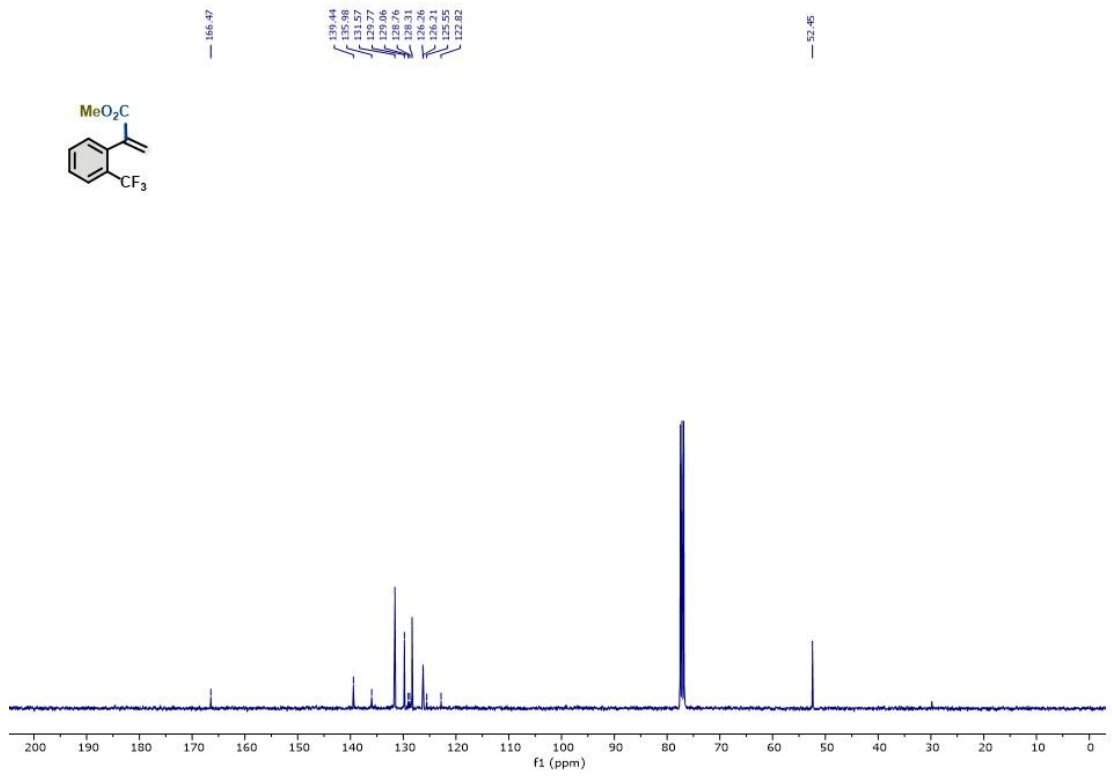
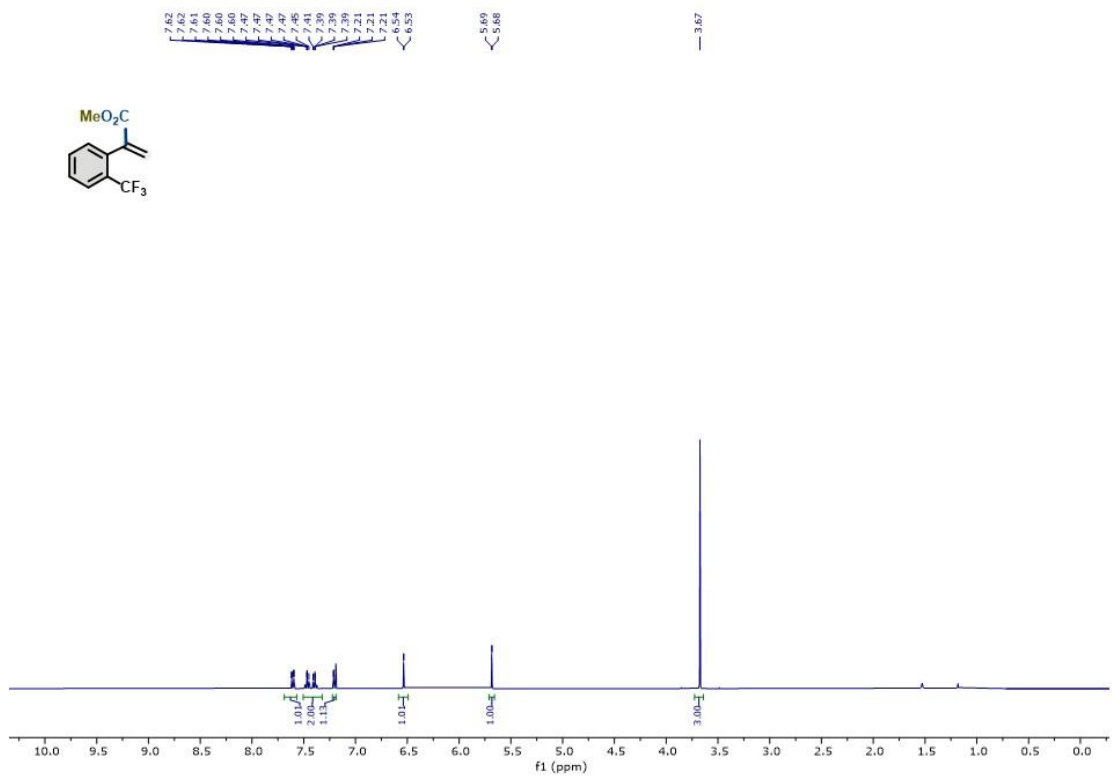


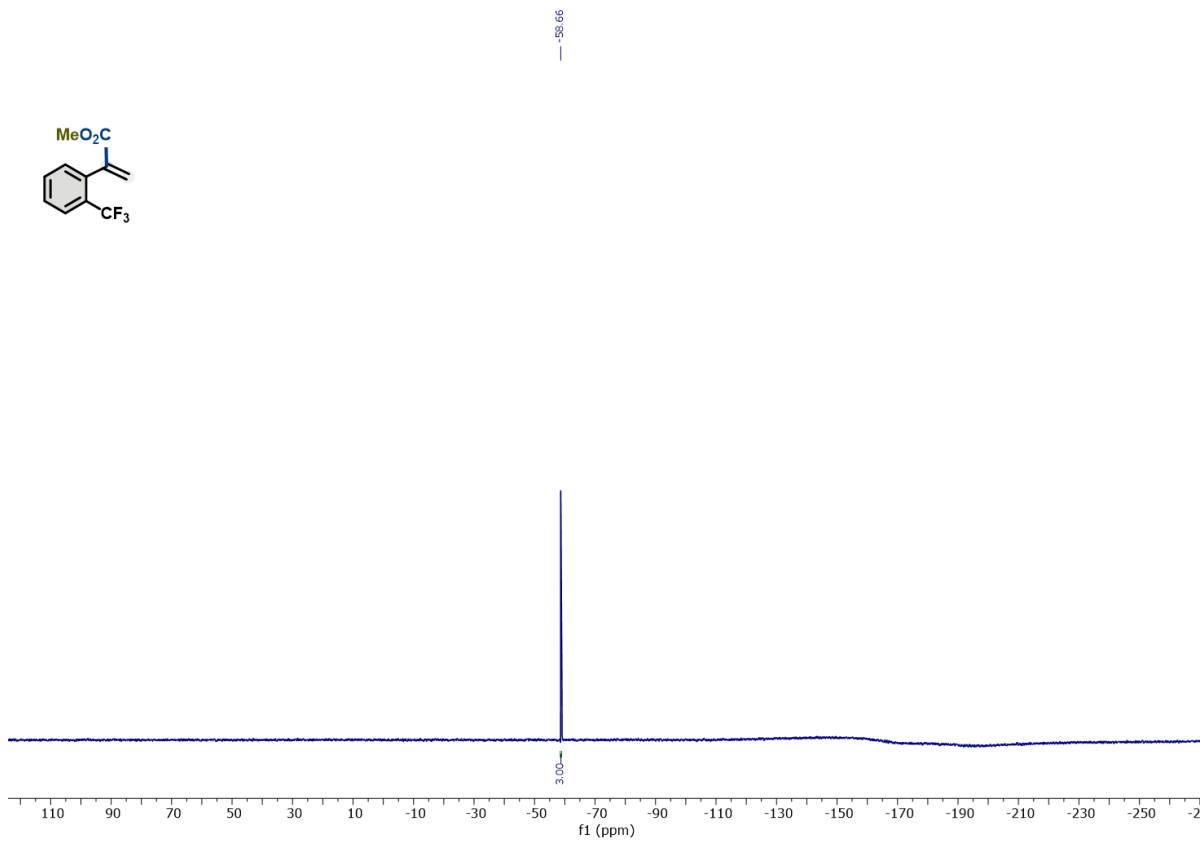
Composto 32, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃).



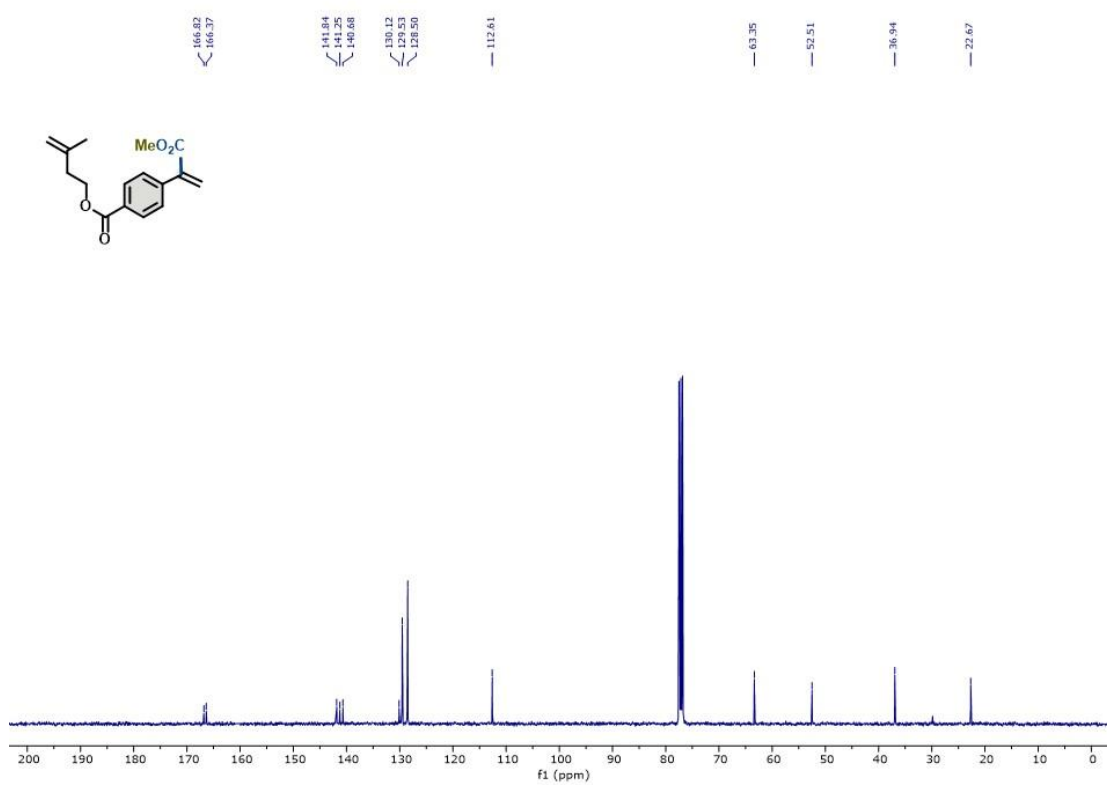
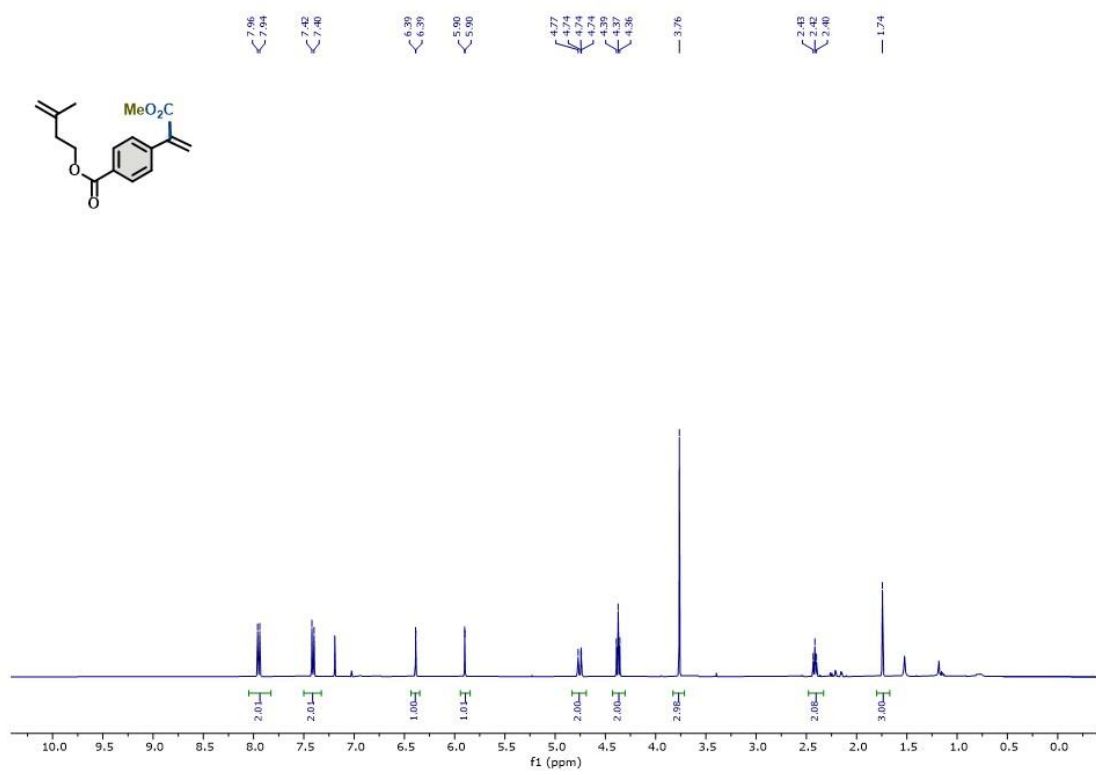


Composto 33, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) e ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3).

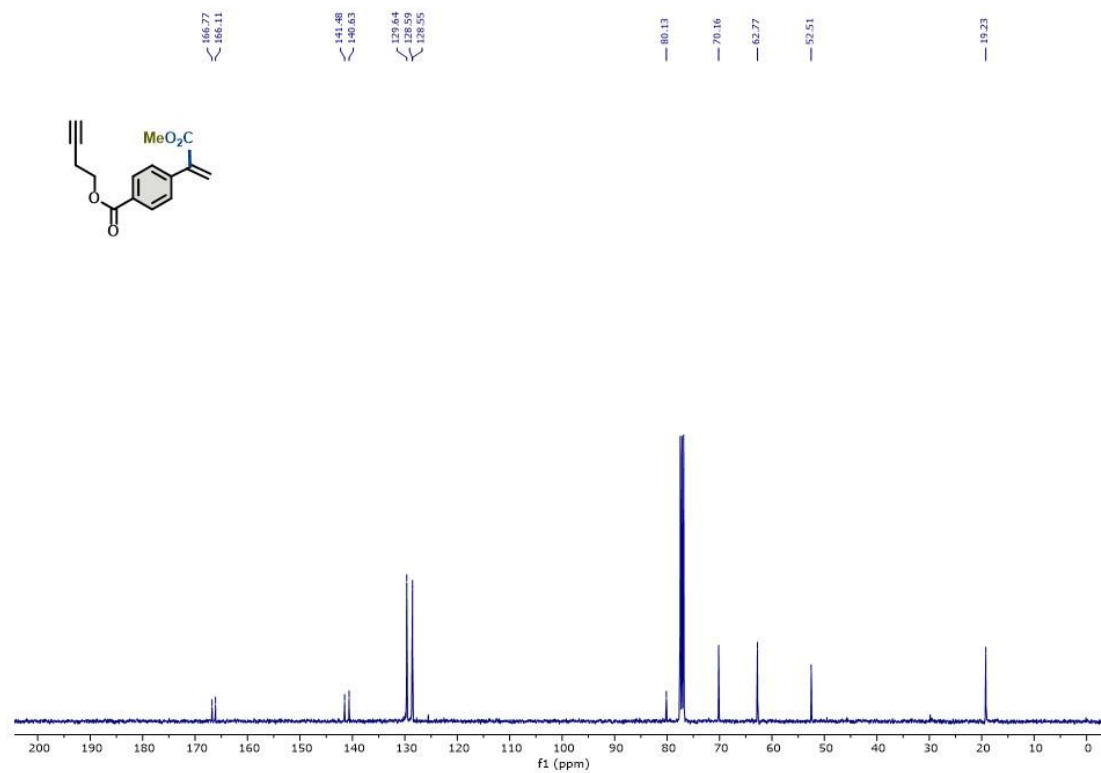
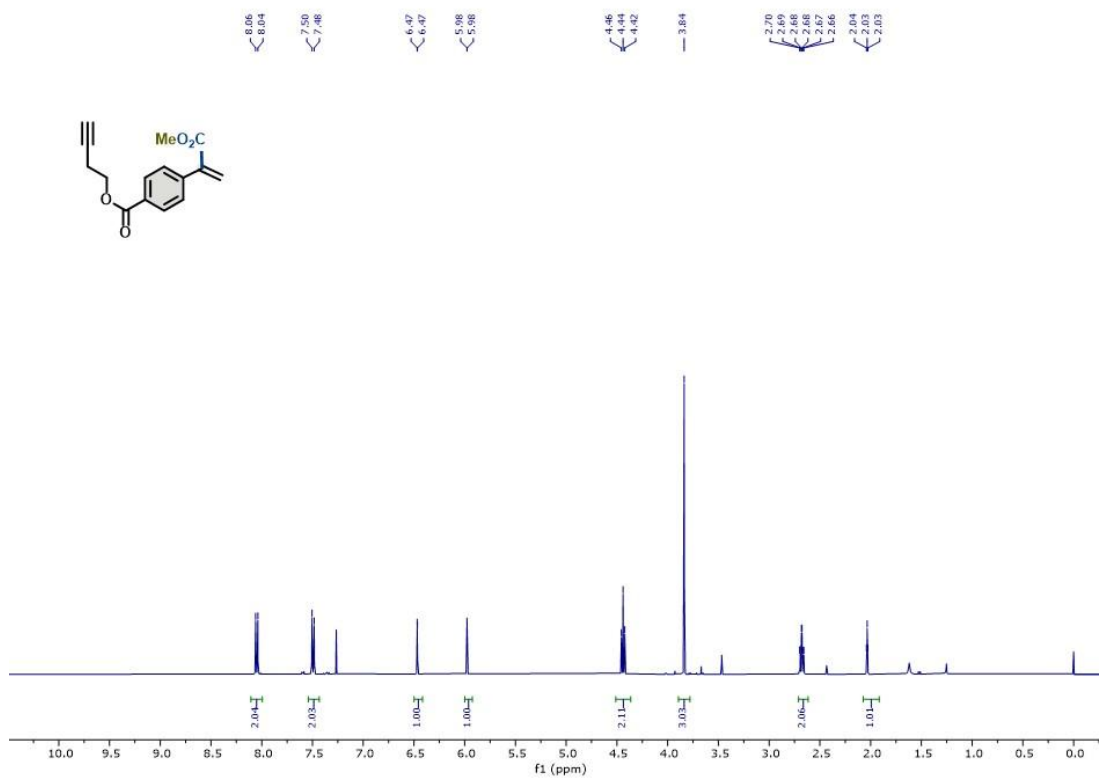




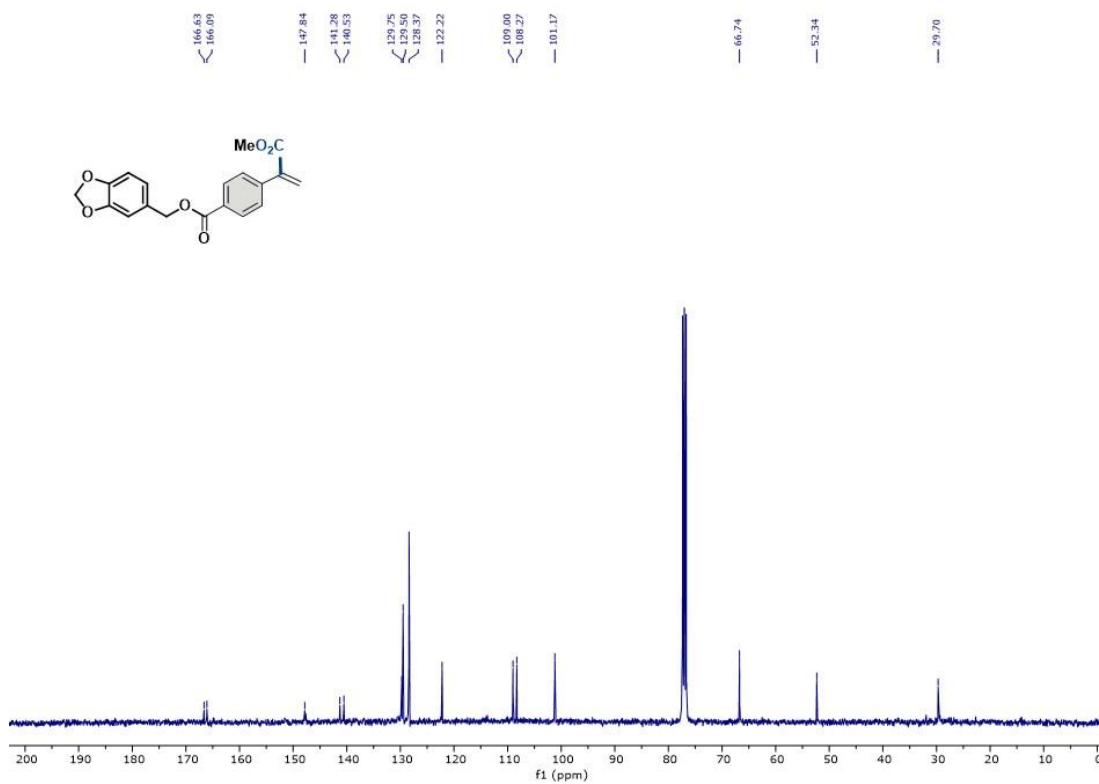
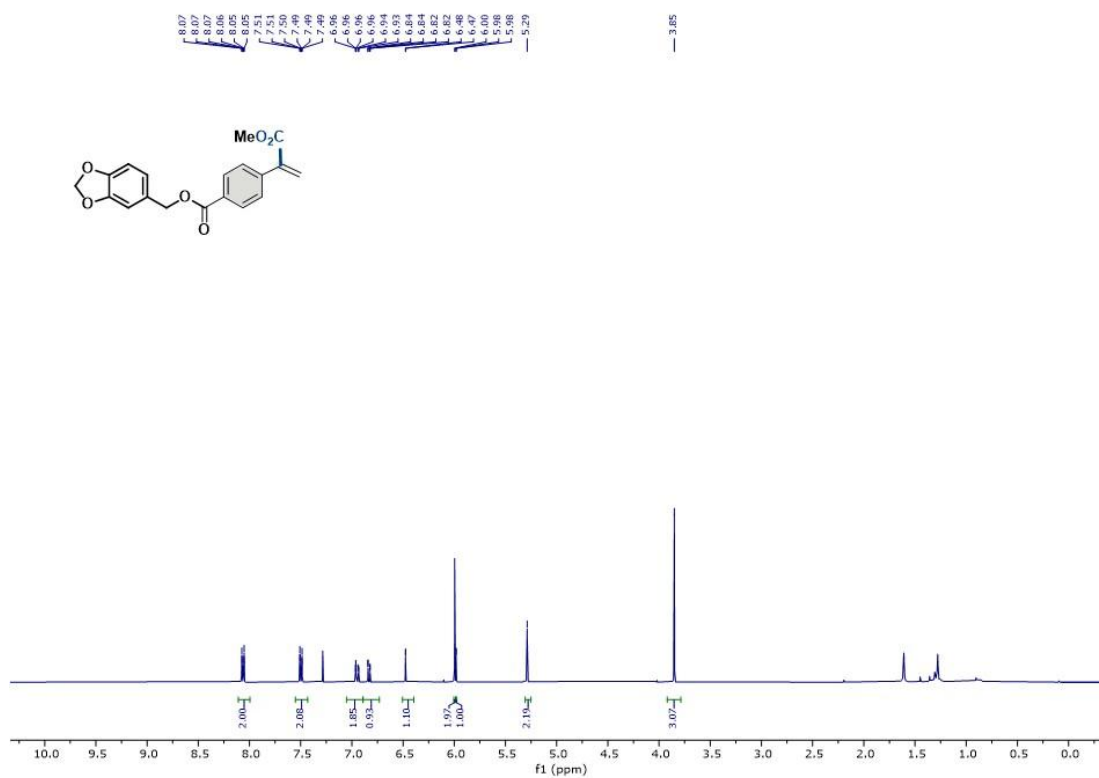
Composto 34, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) e ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3).



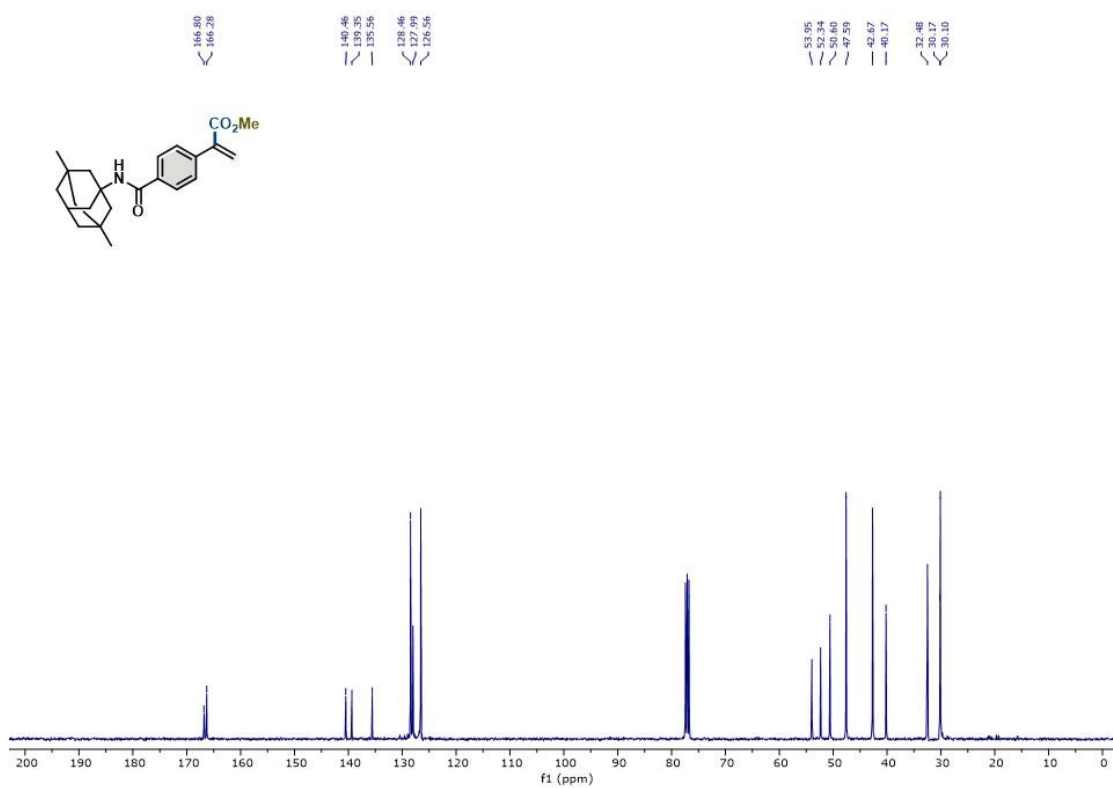
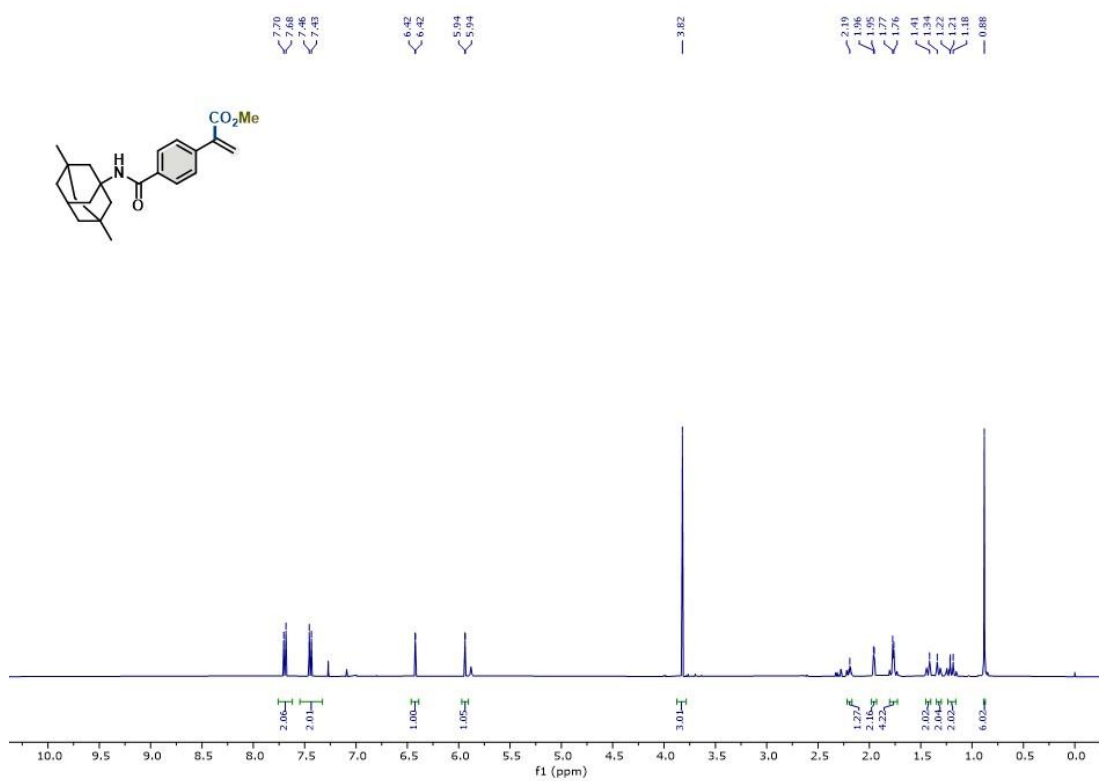
Composto 35, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3).



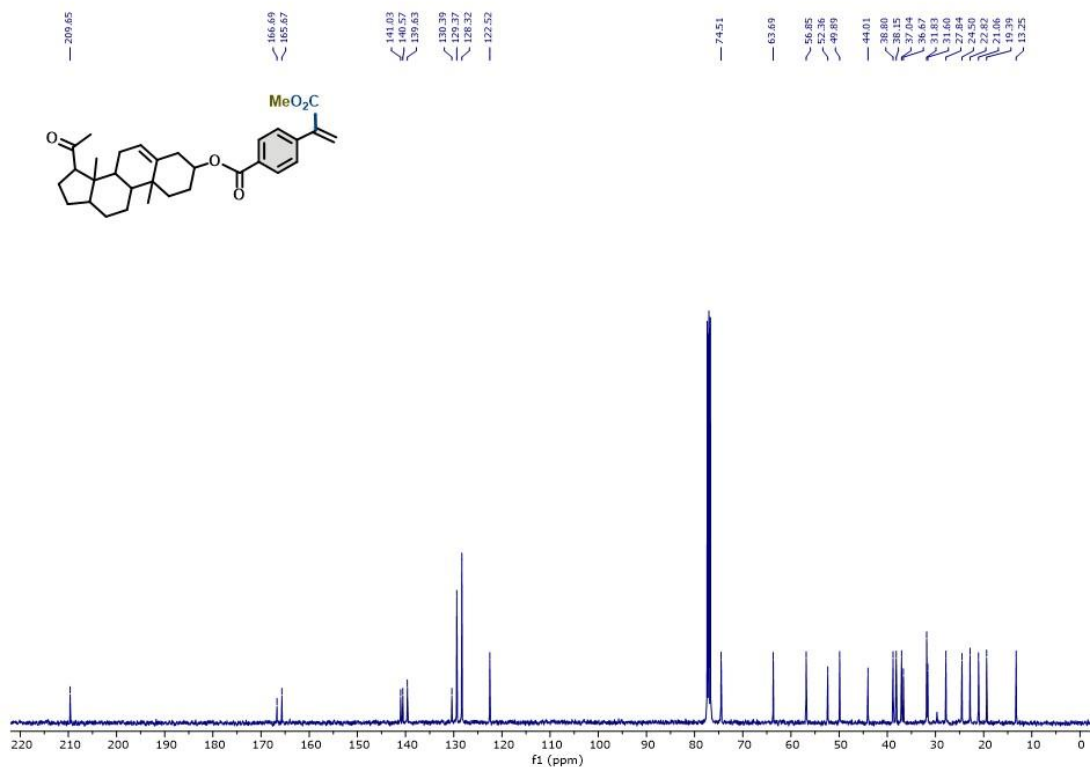
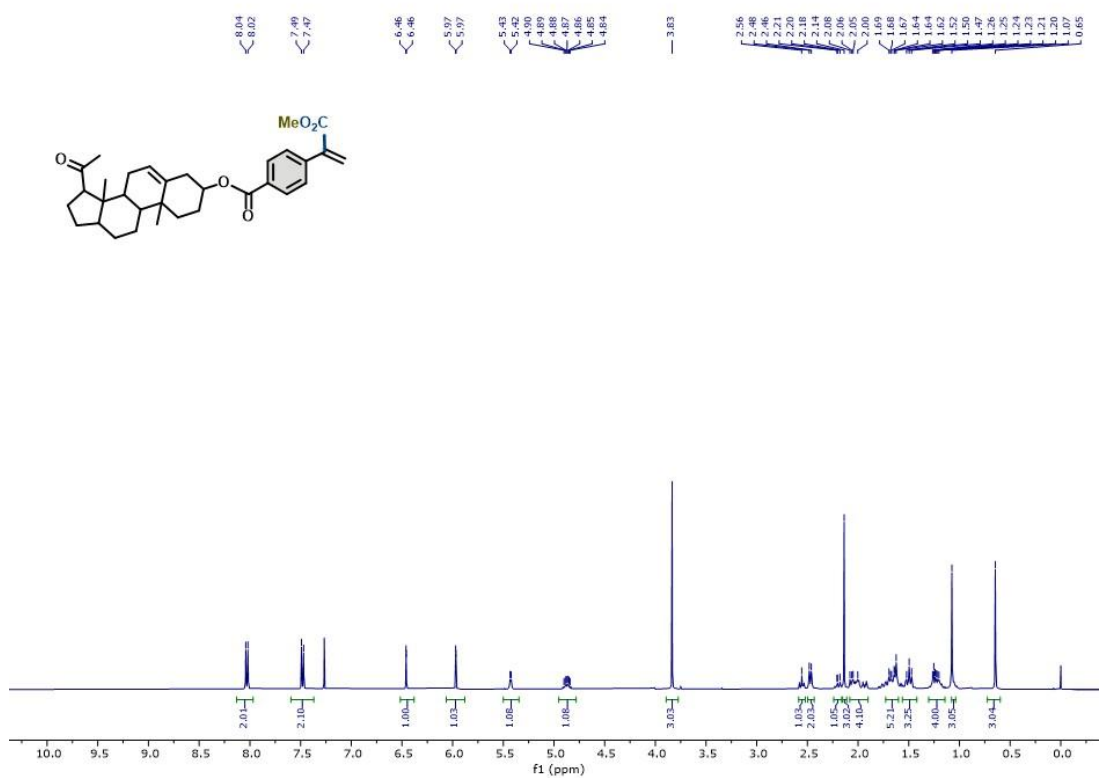
Composto 36, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃).



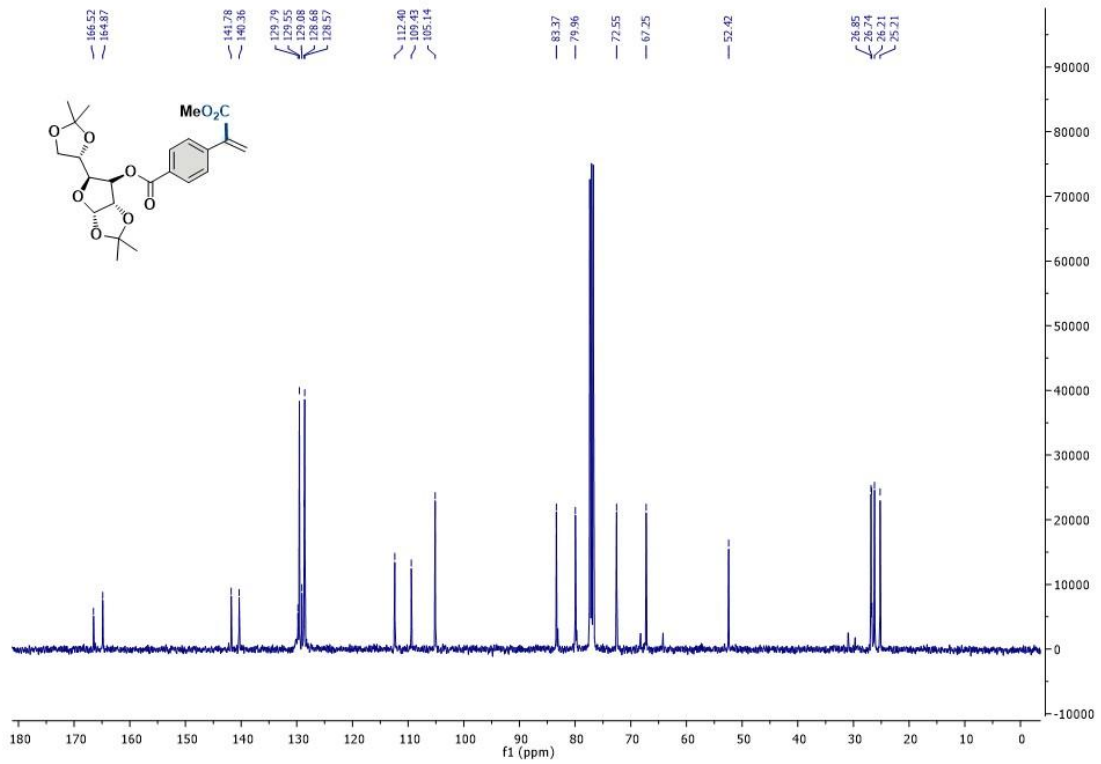
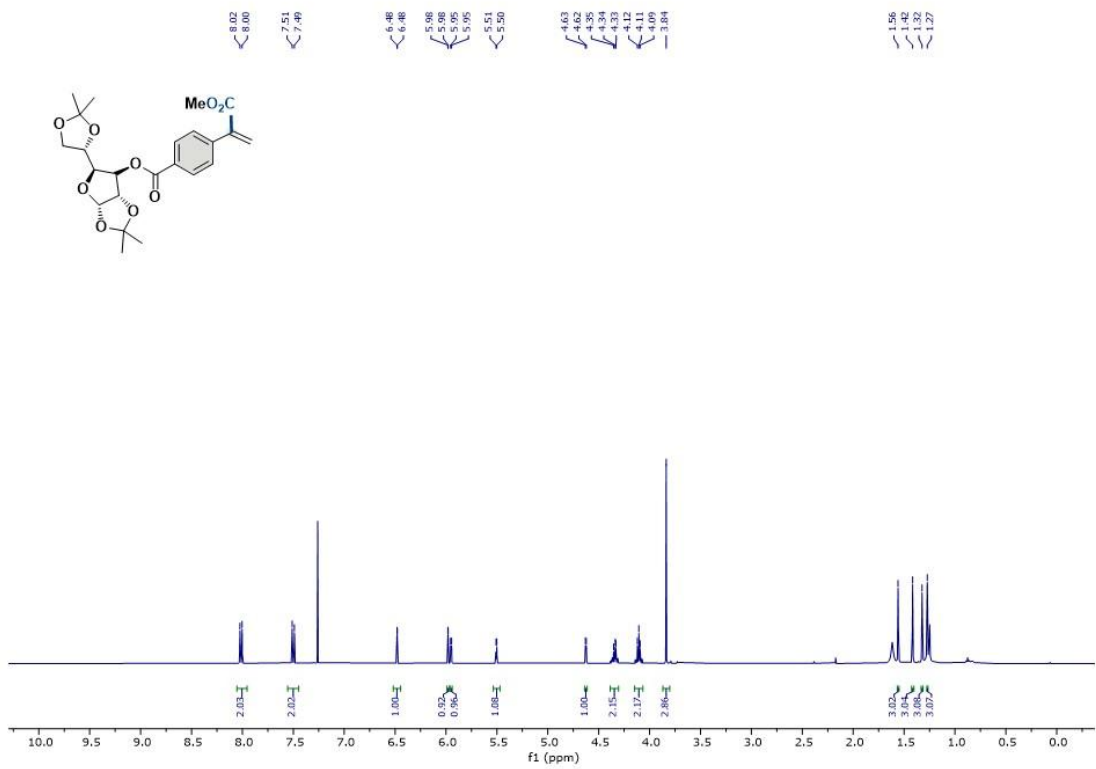
Composto 37, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃).



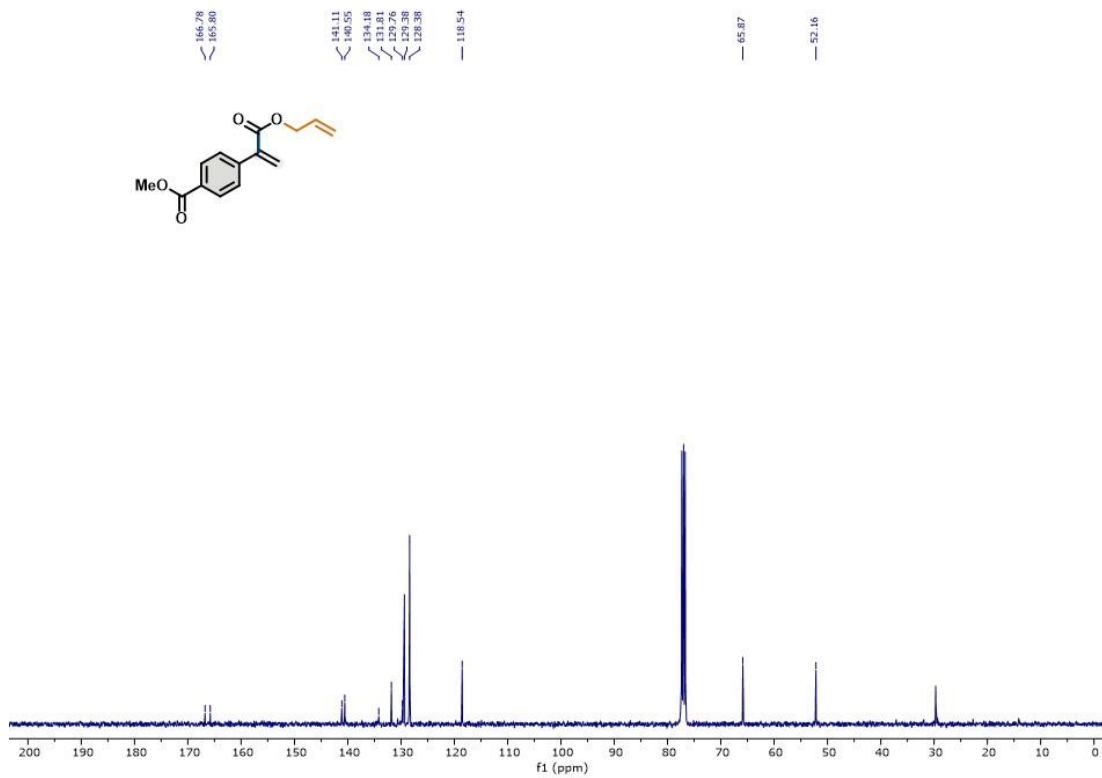
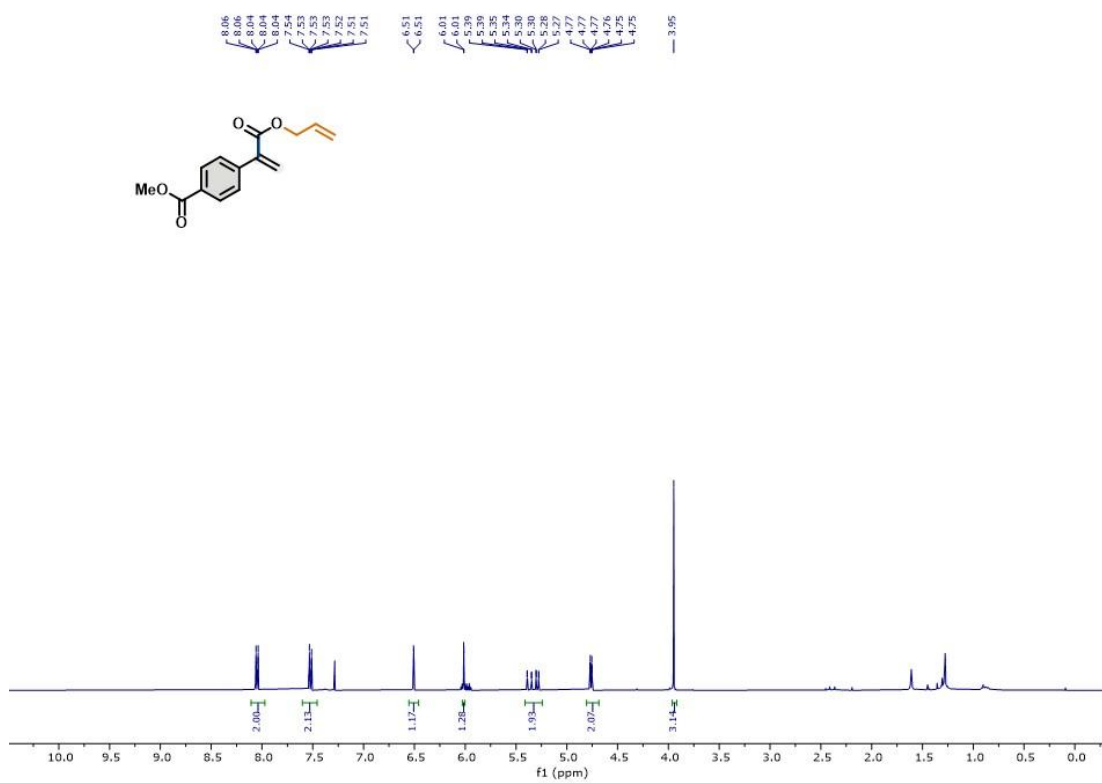
Composto 38, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3).



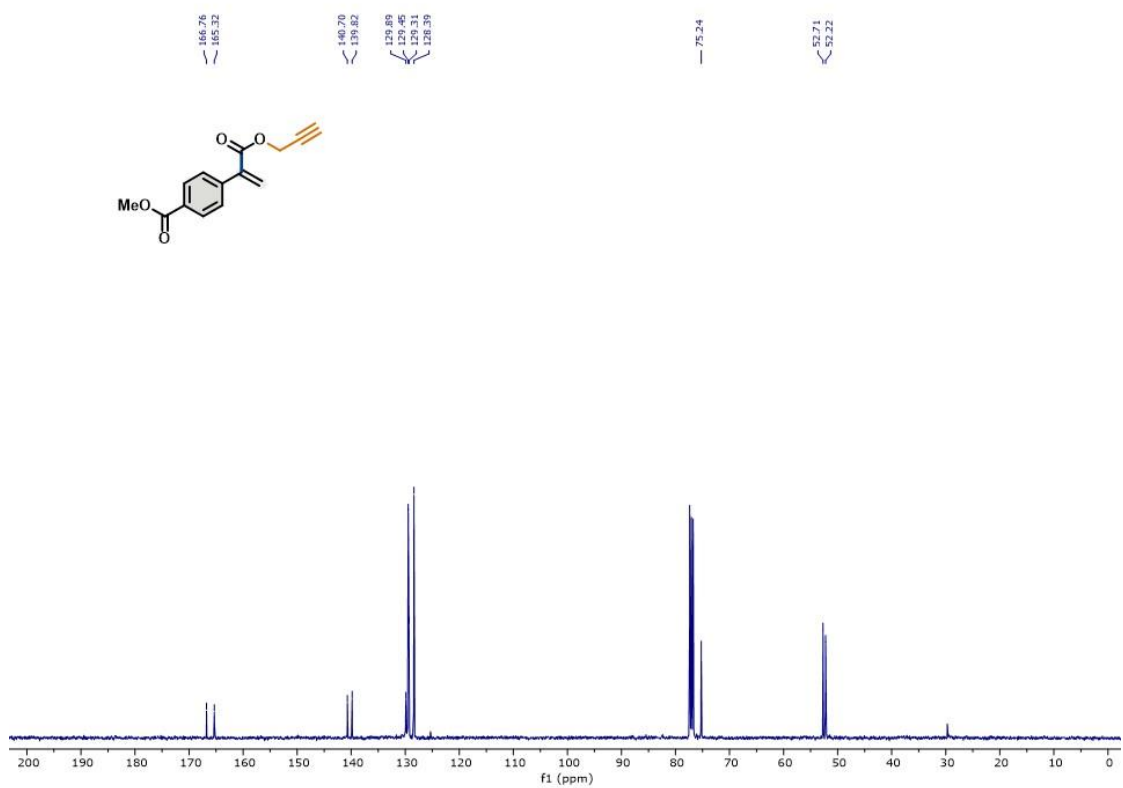
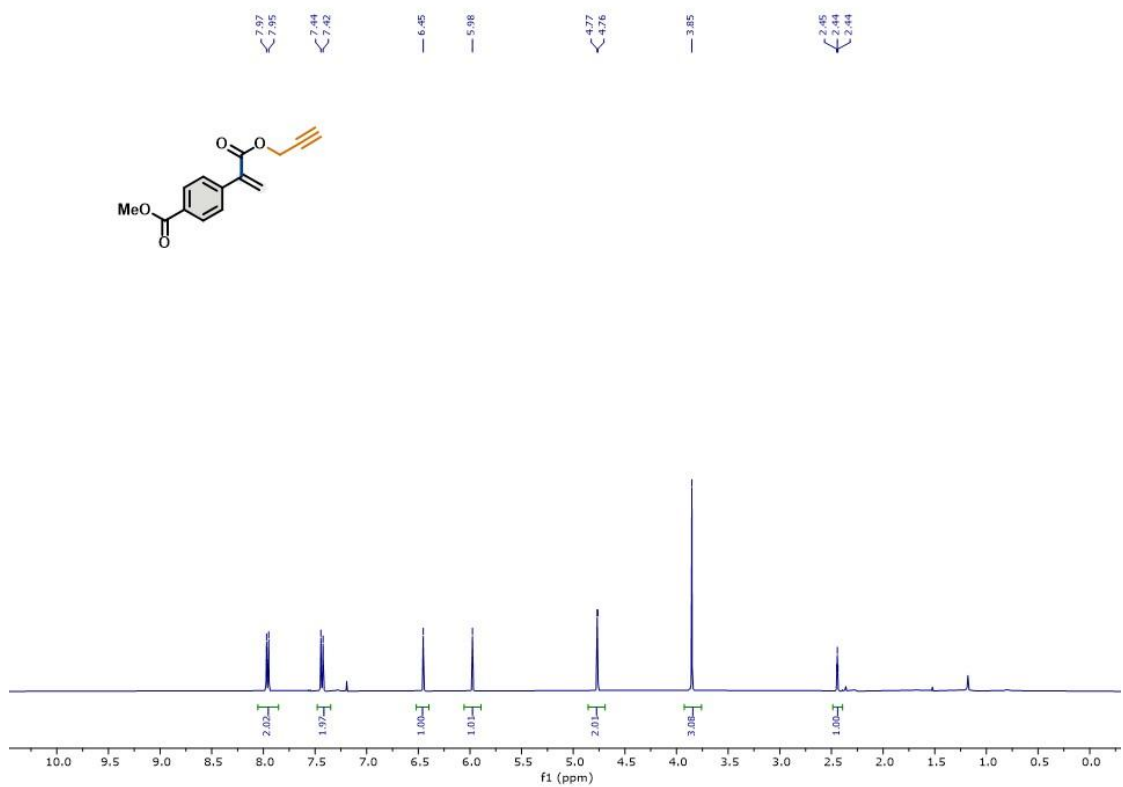
Composto 39, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3).



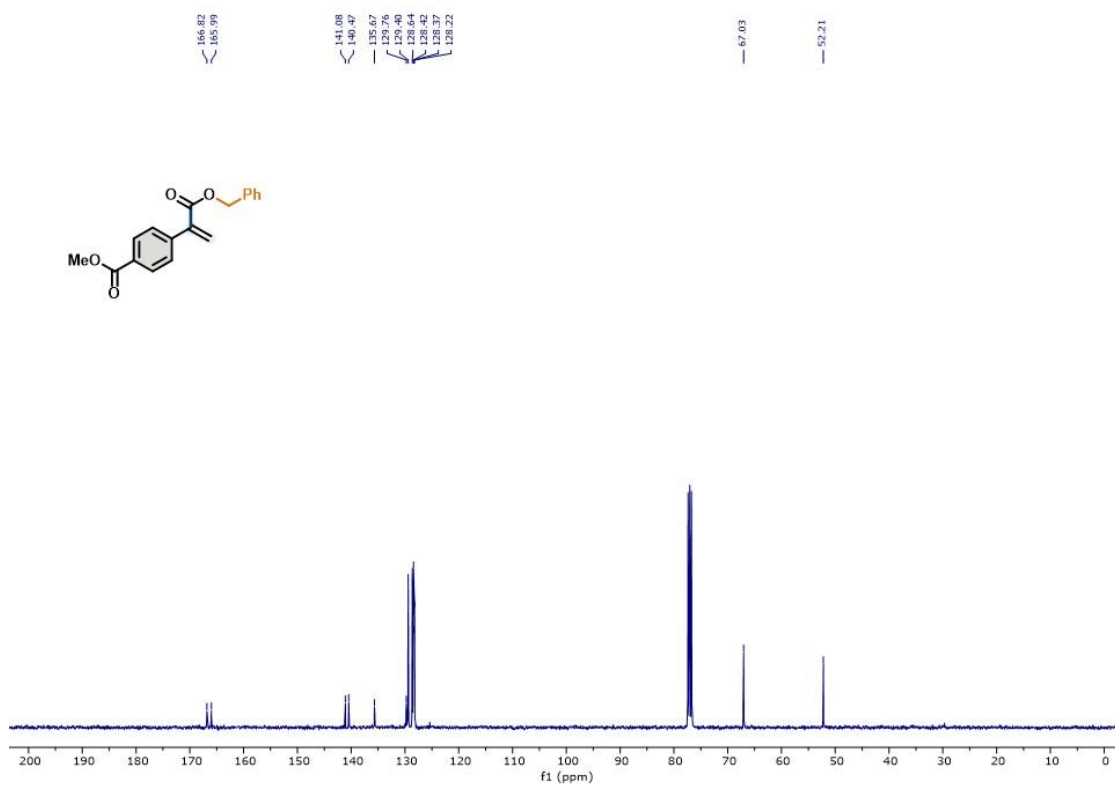
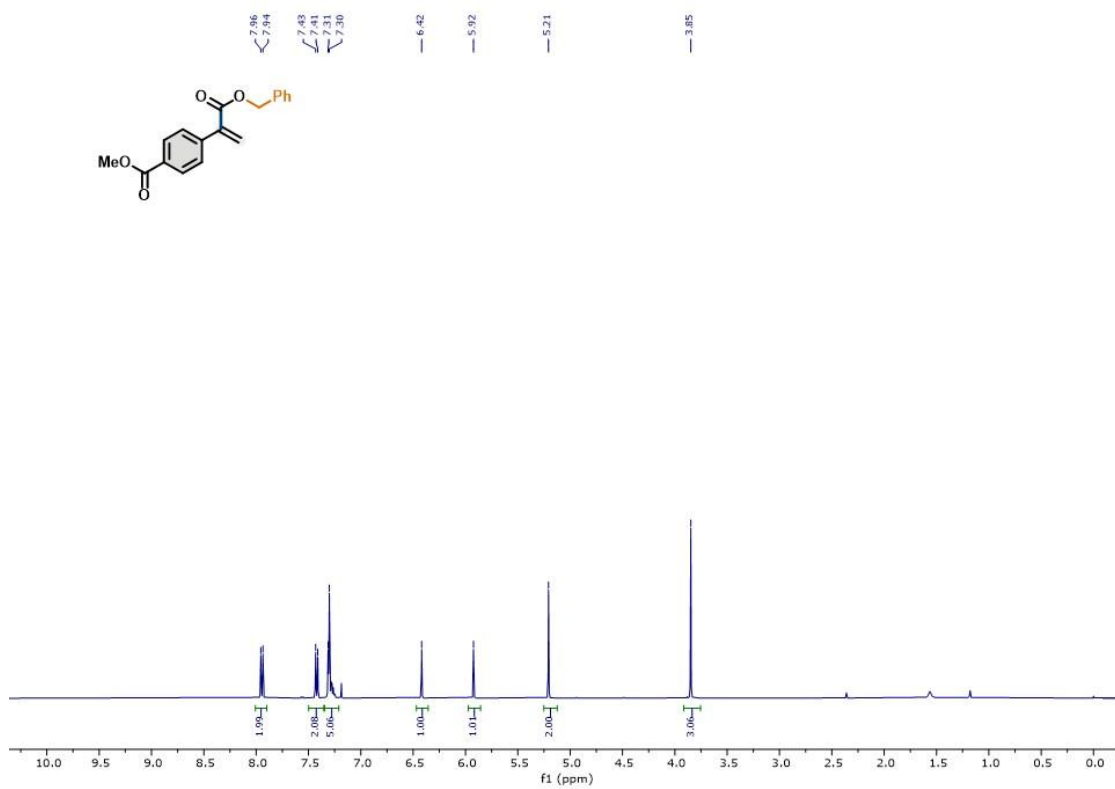
Composto 40, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3).



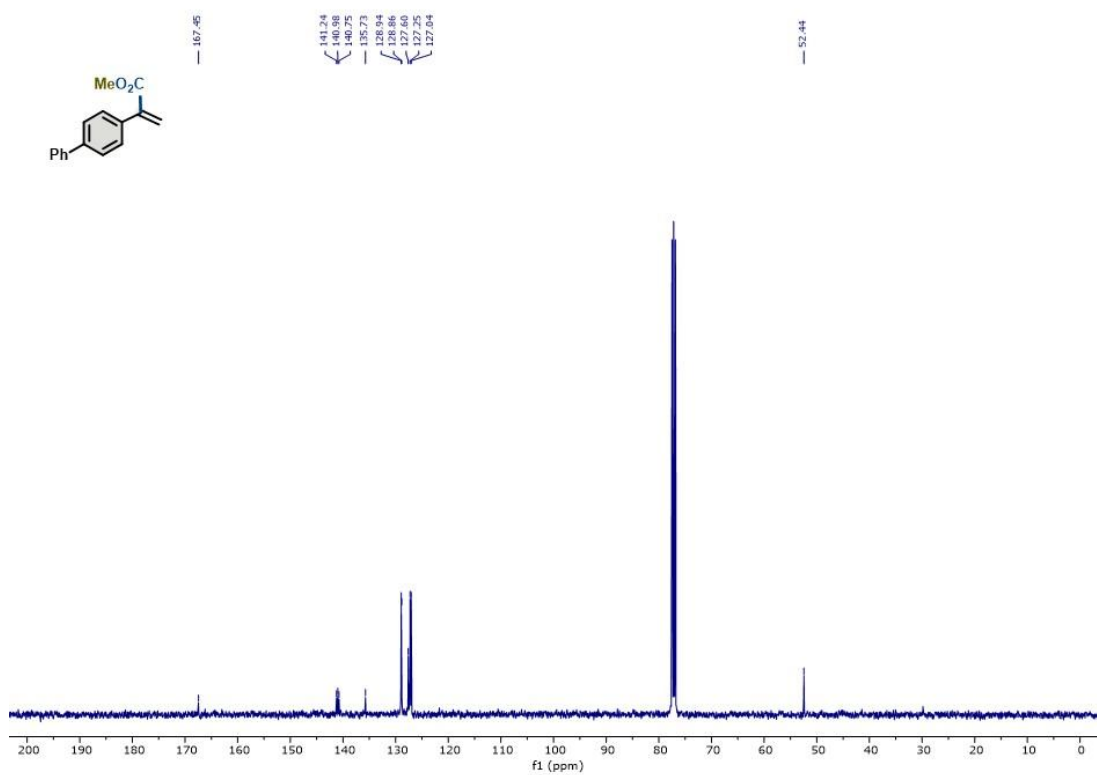
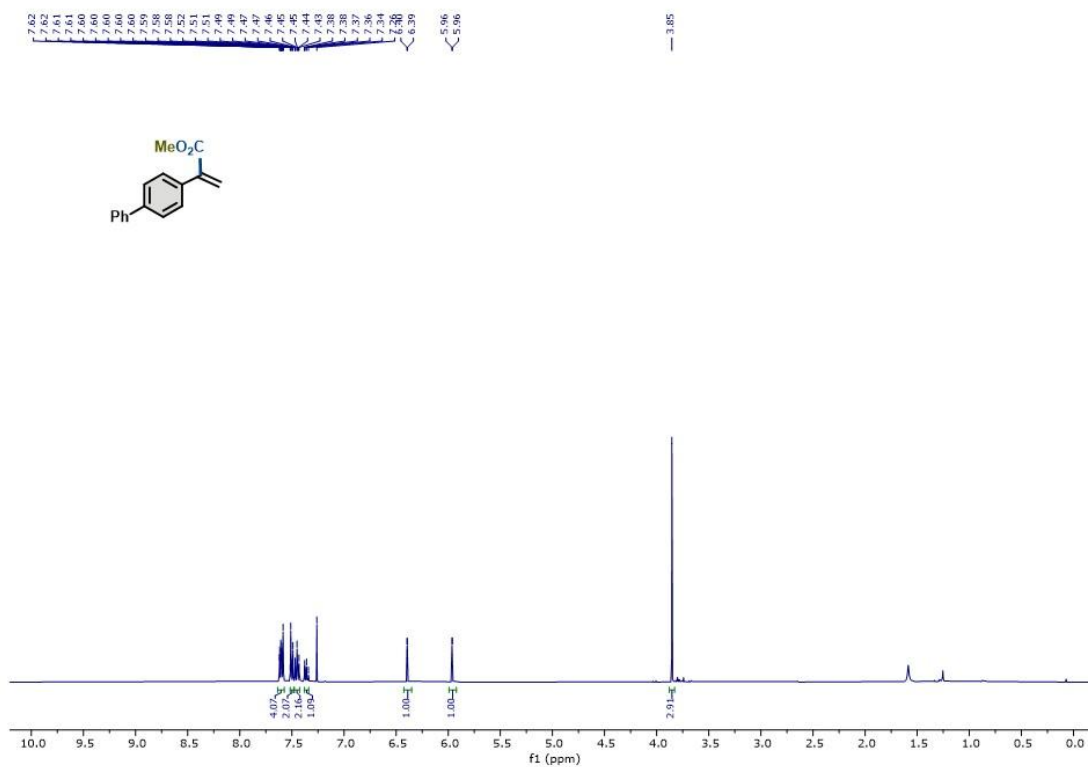
Composto 41, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃).



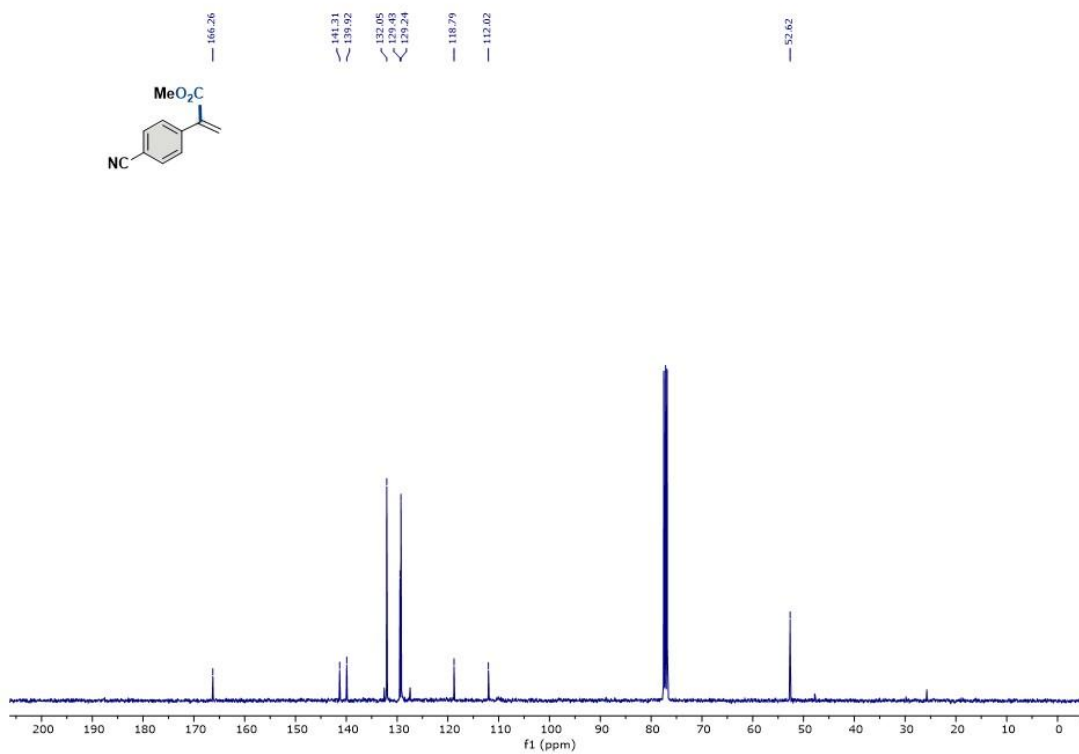
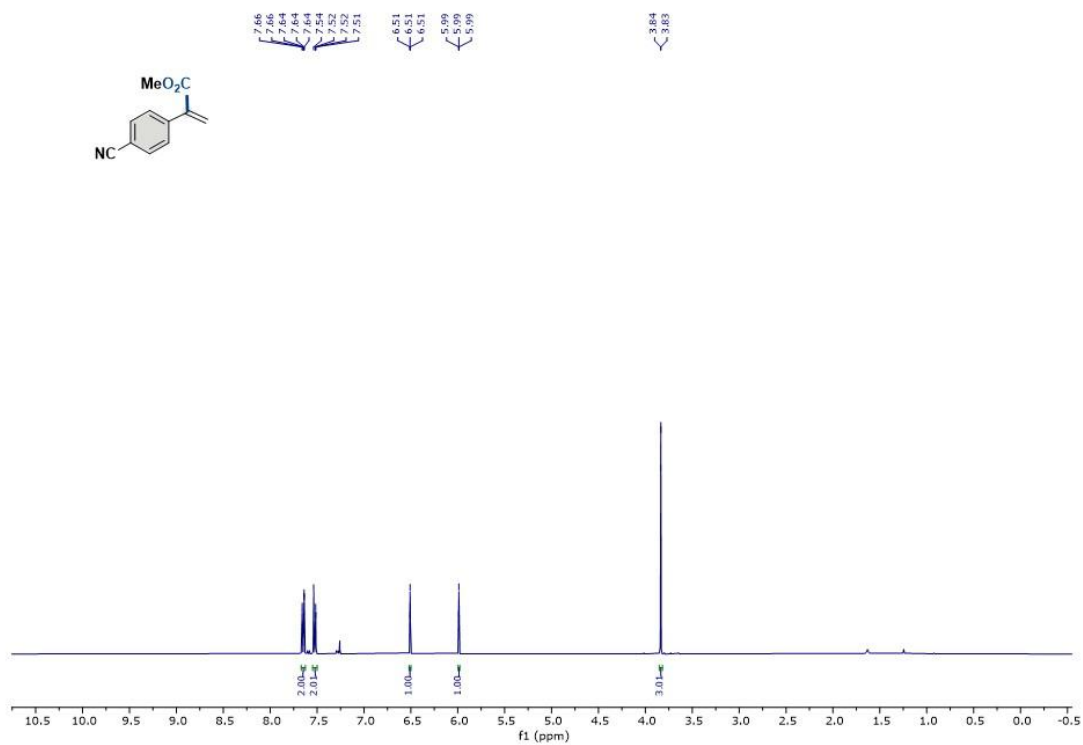
Composto 42, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3).



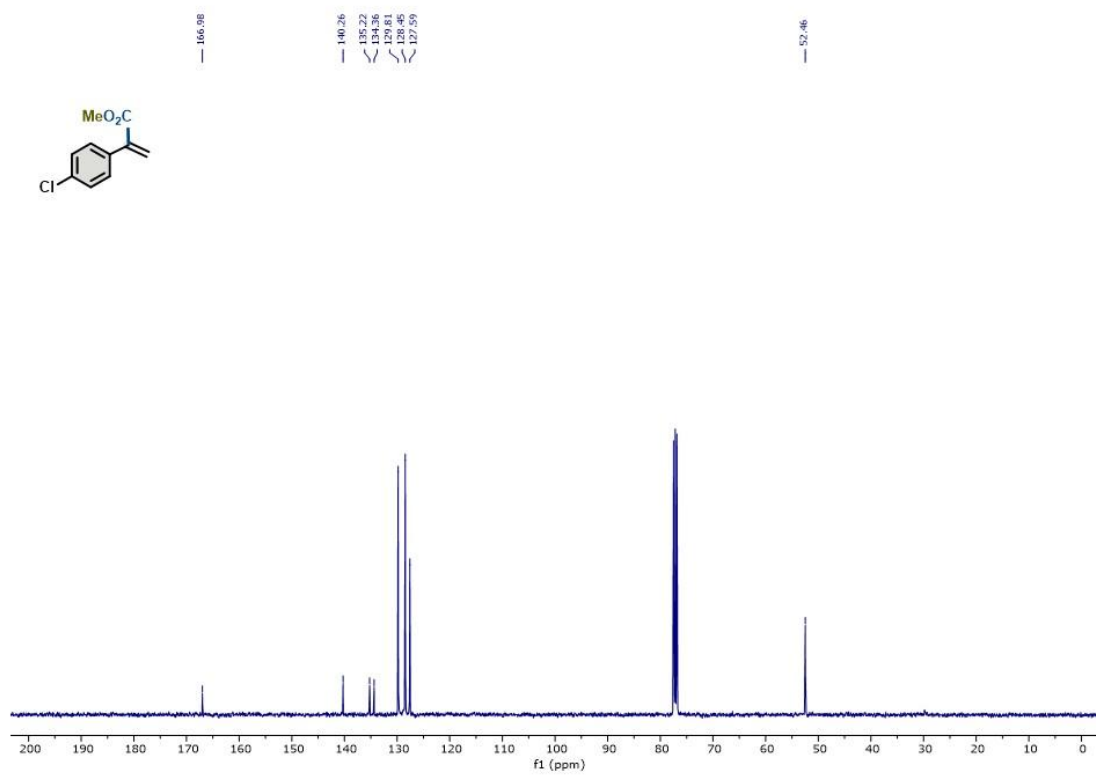
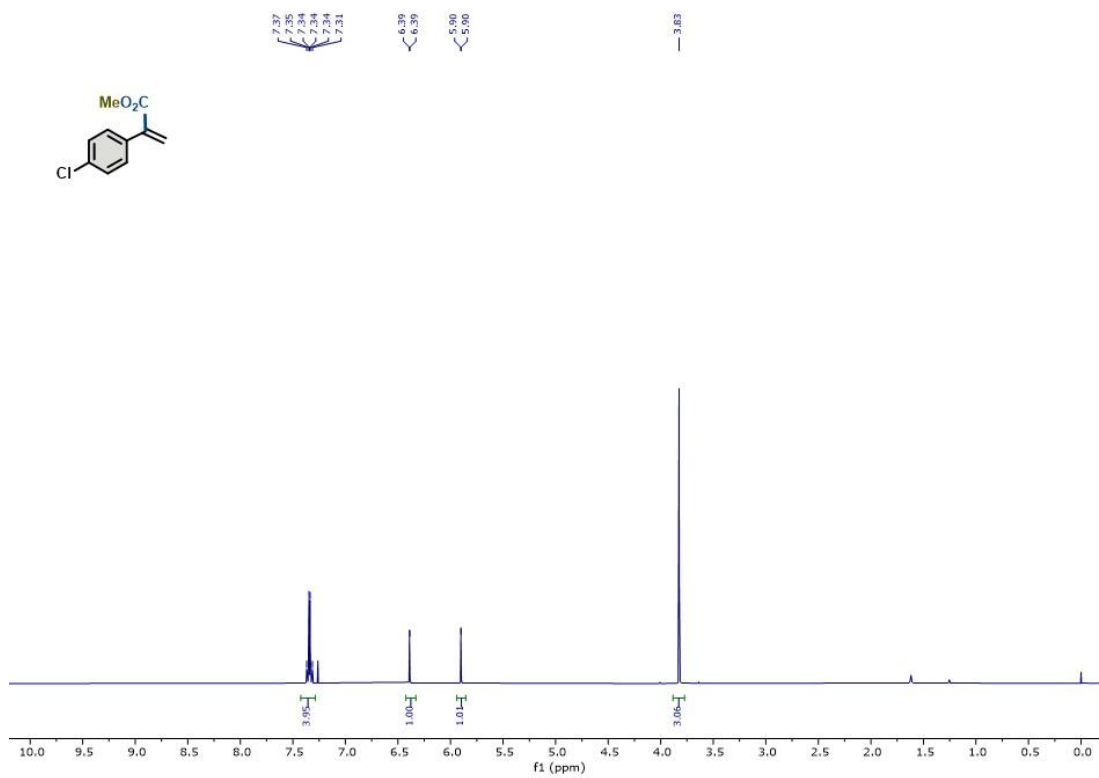
Composto 43, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3).



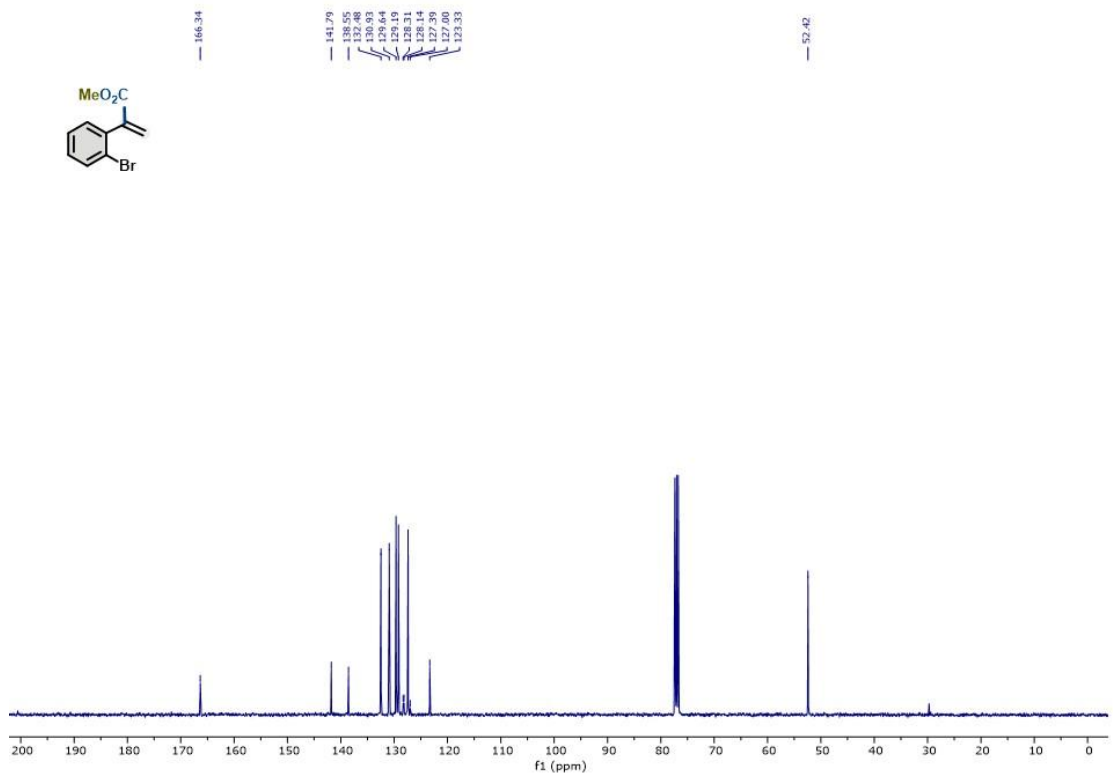
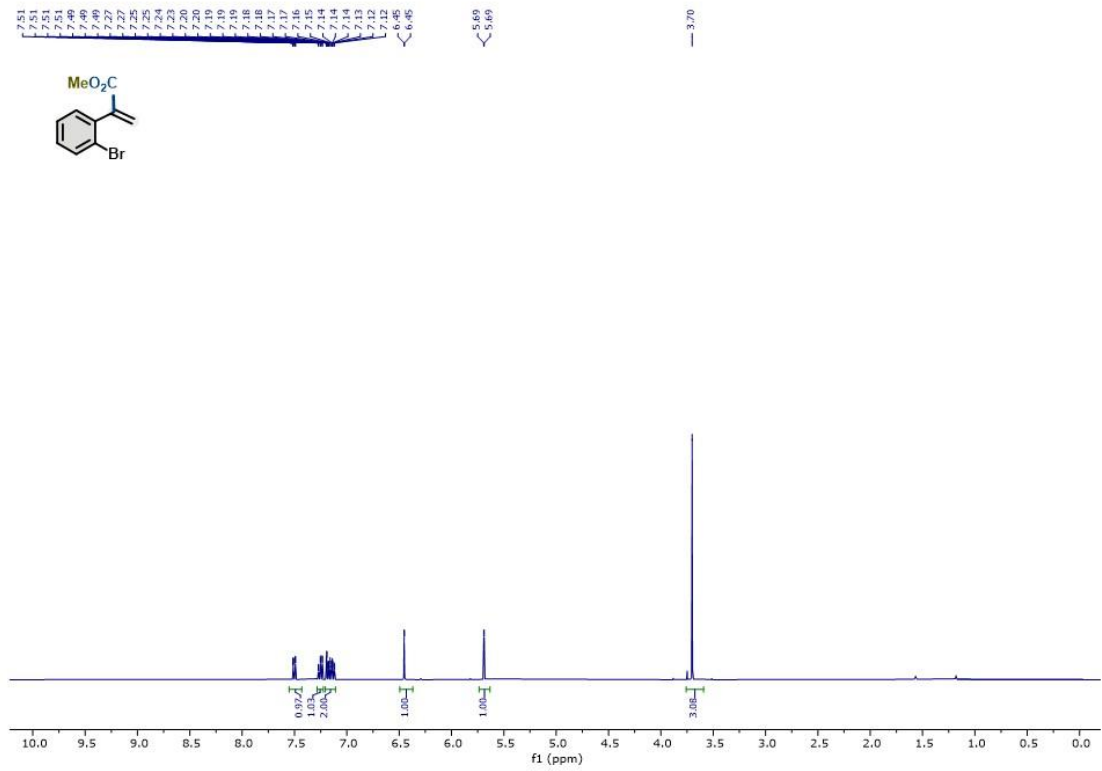
Composto 44, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃).



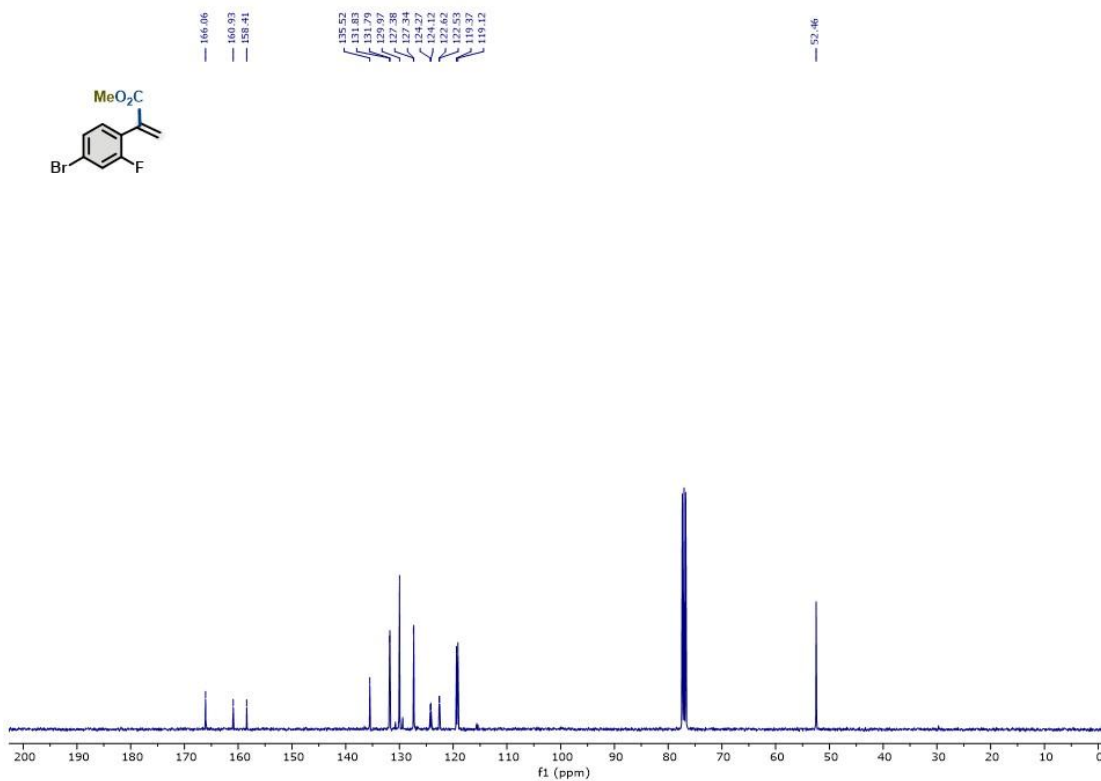
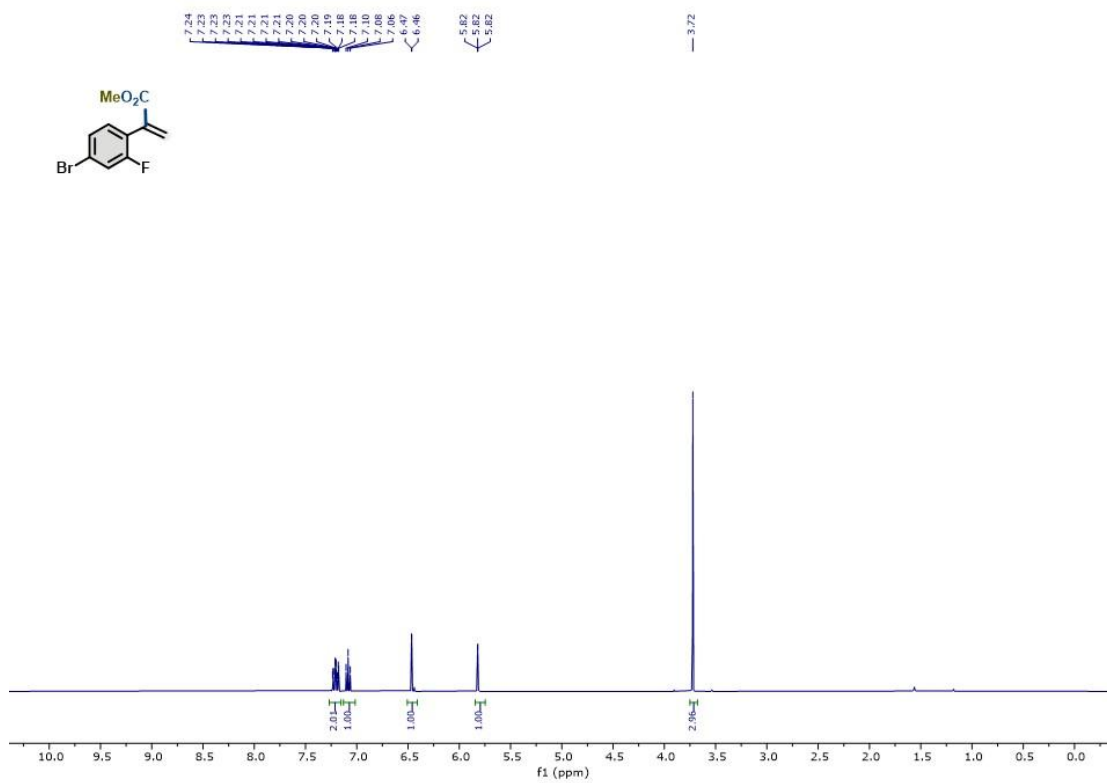
Composto 45, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃).

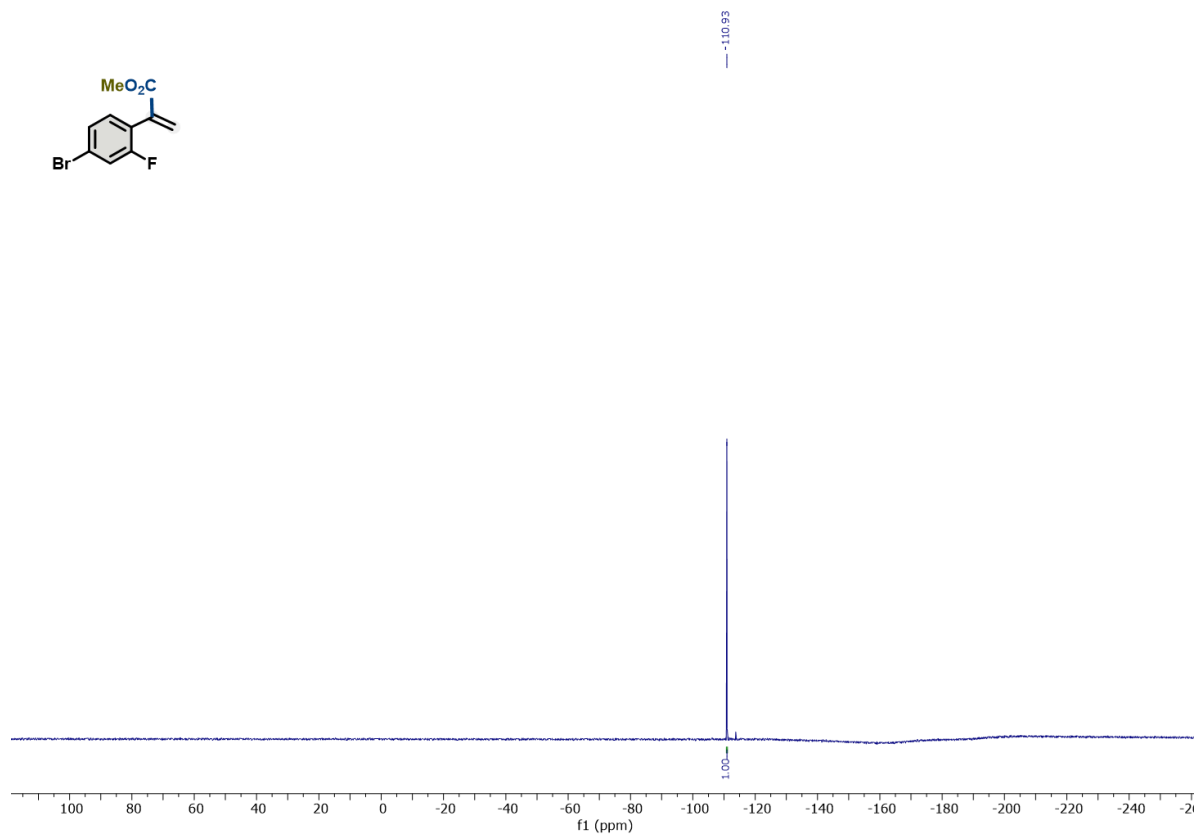
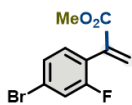


Composto 46, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3).

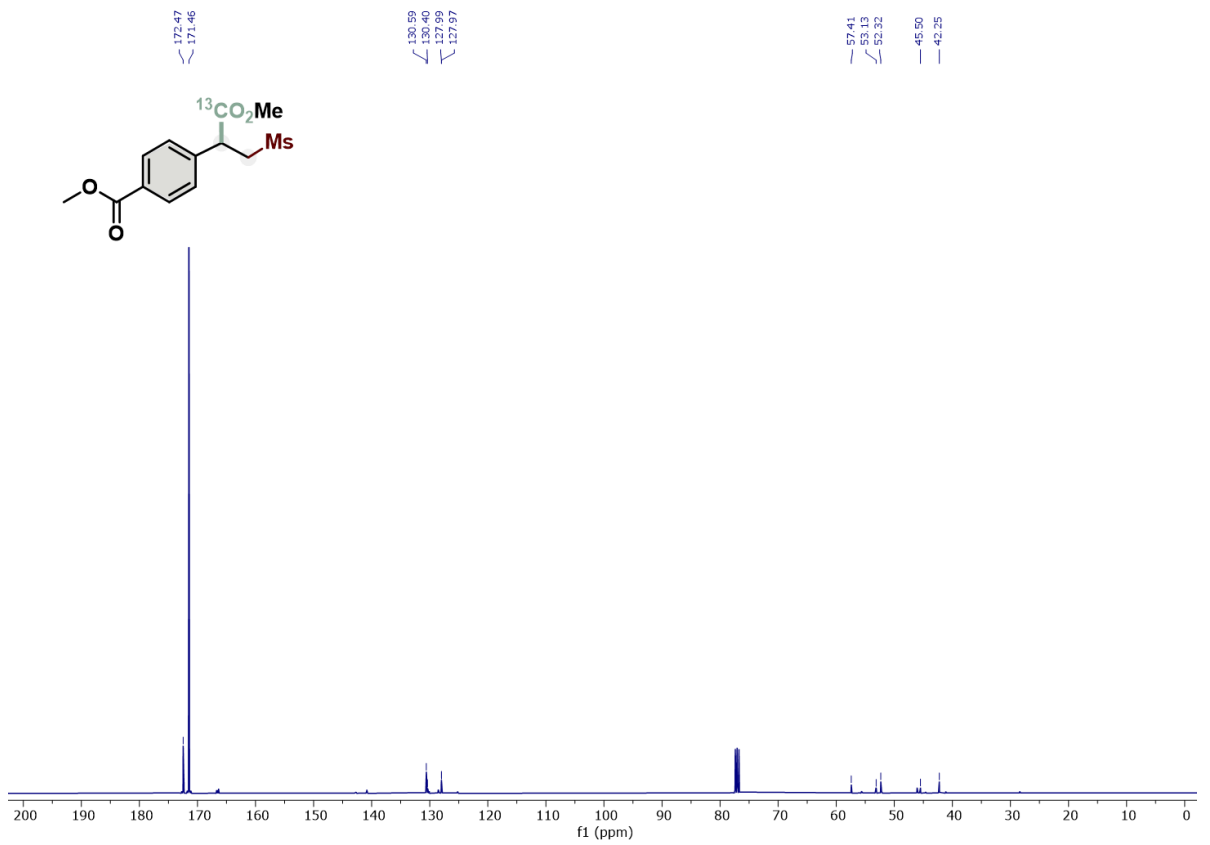
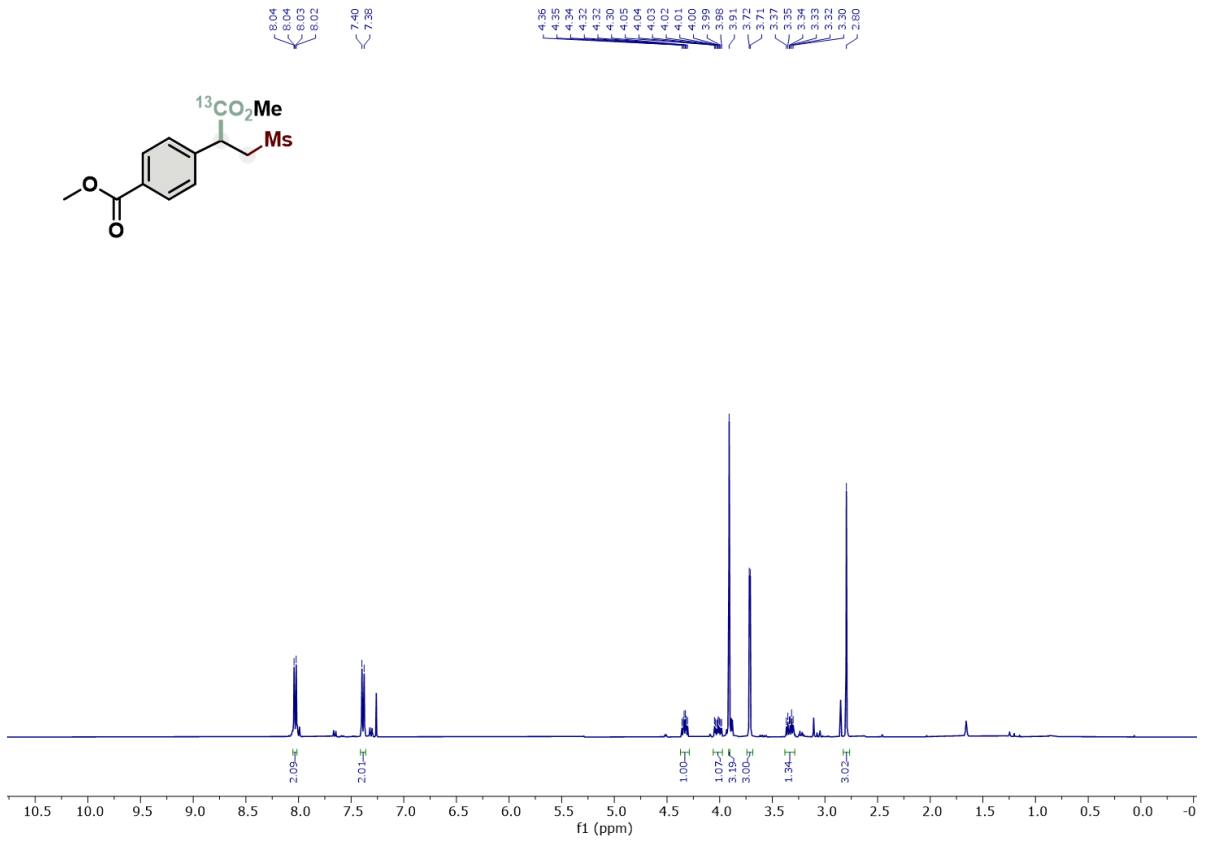


Composto 47, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃).

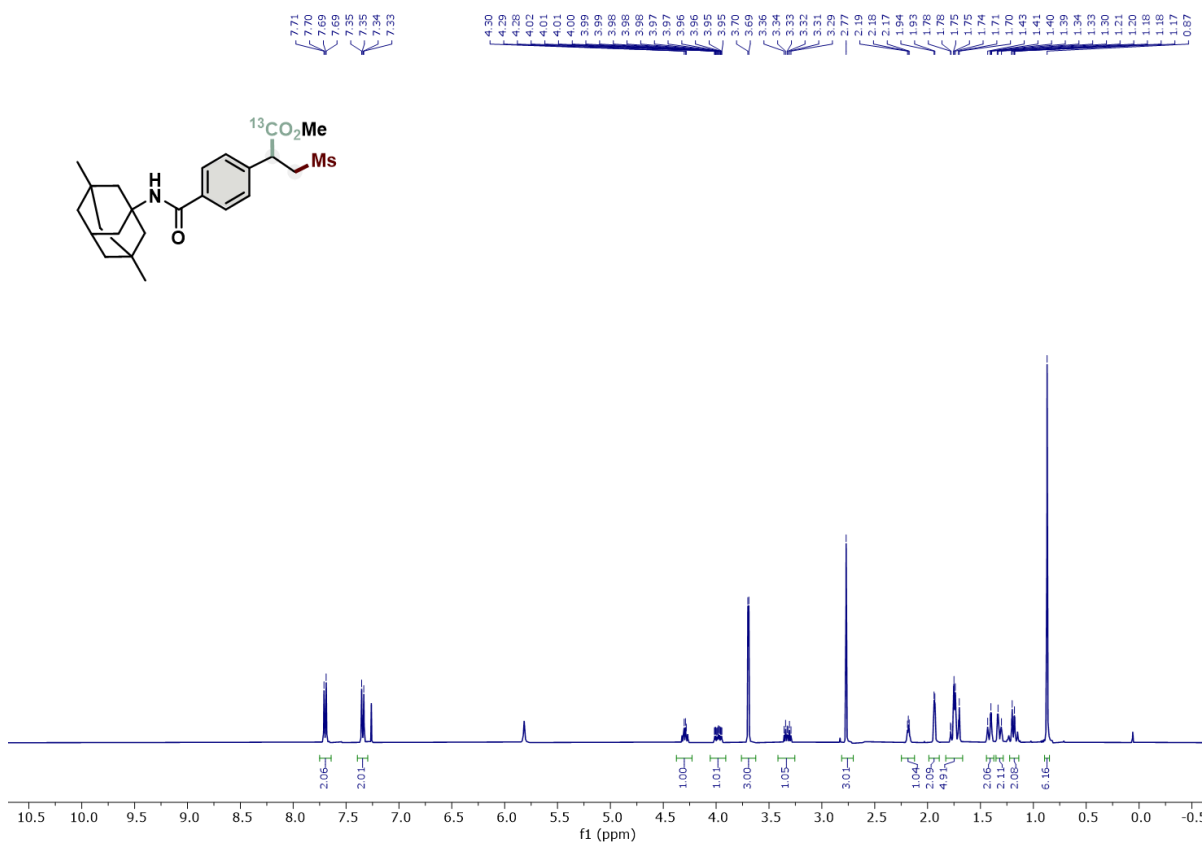


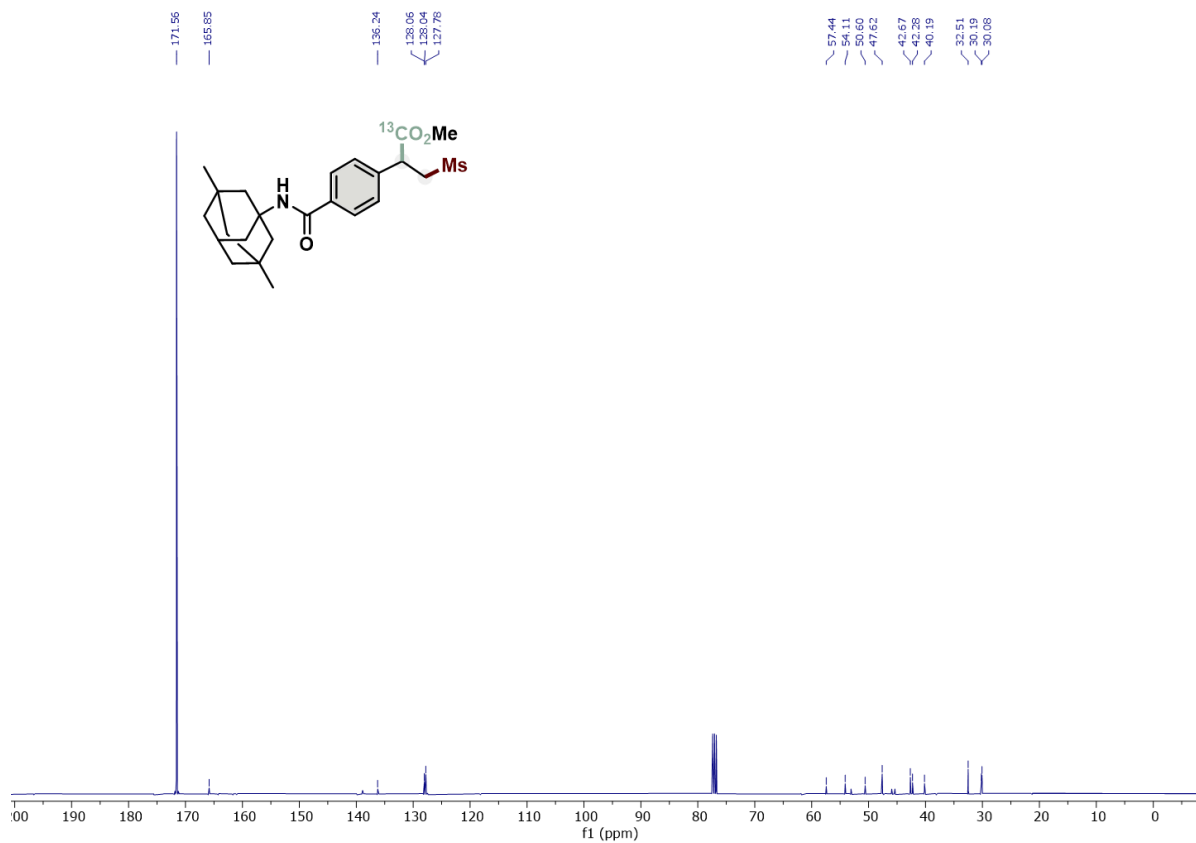


Composto 48, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) e ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃).



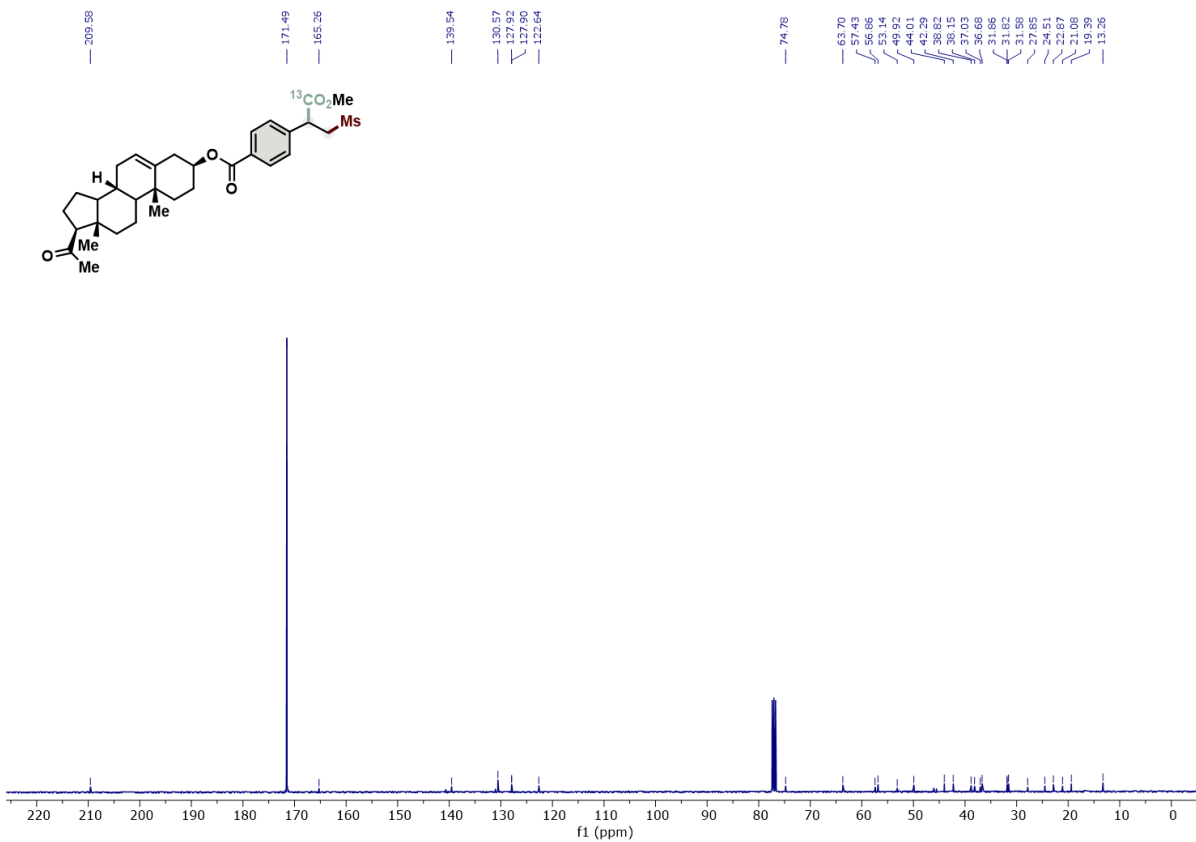
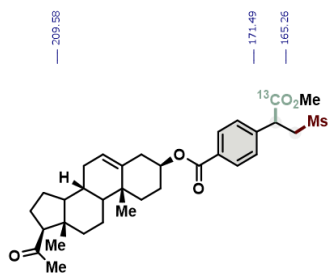
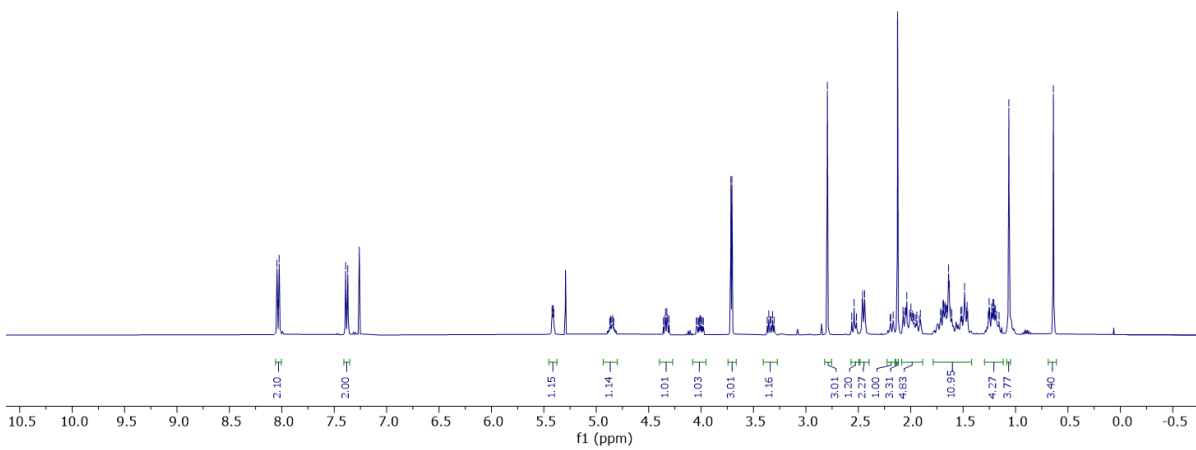
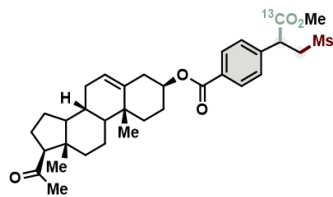
Composto 49-¹³C, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃)



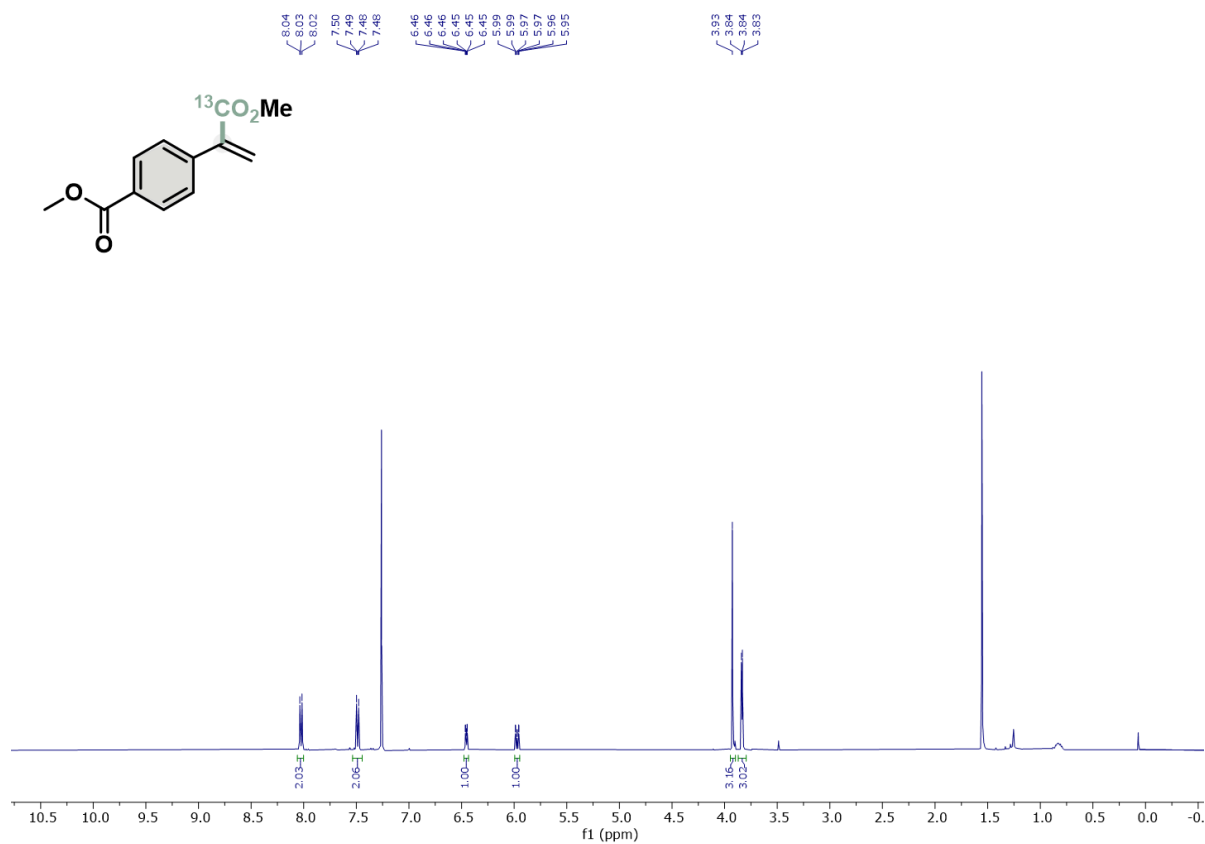


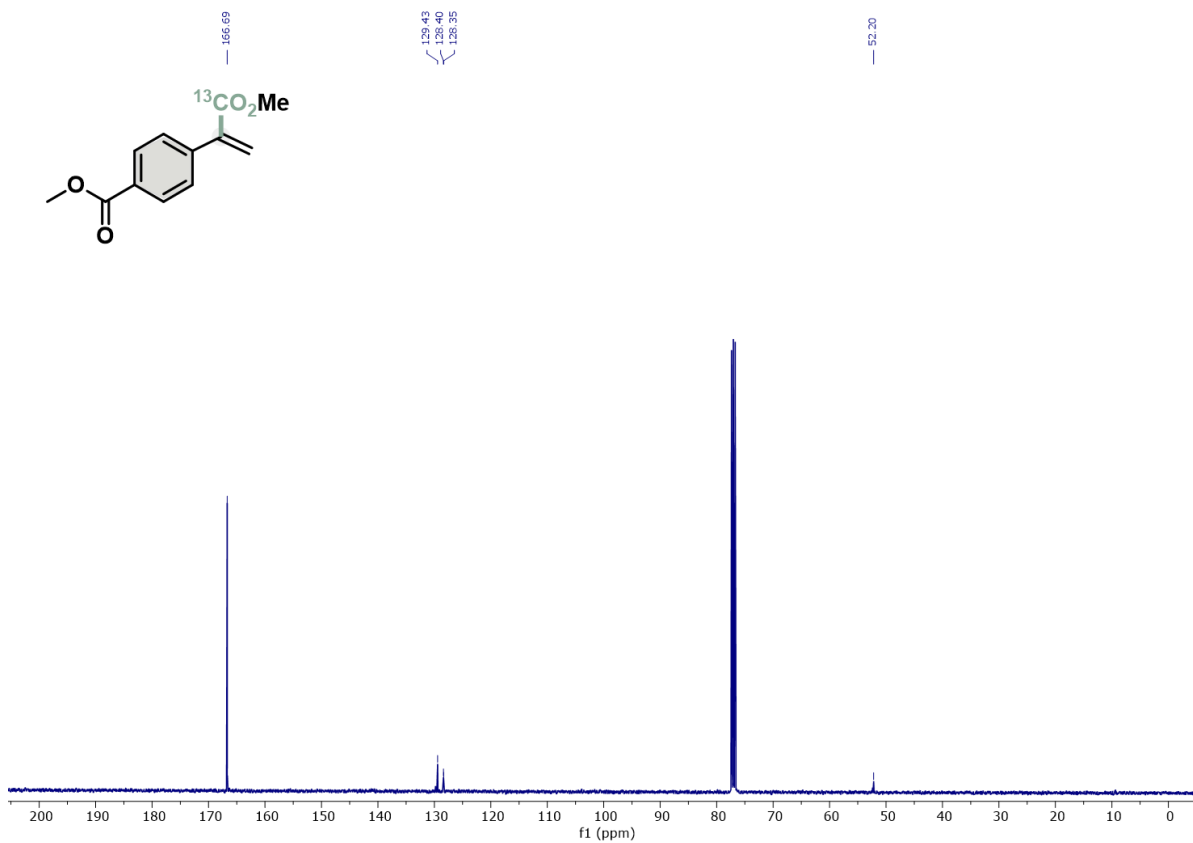
Composto 50-¹³C, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃)

8.05
8.04
8.03
8.03
7.39
7.39
7.37
7.37
5.42
5.41
5.41
5.40
4.86
4.84
4.35
4.34
4.33
4.32
4.31
4.01
4.00
3.72
3.71
3.71
3.52
3.52
3.34
3.33
3.33
3.32
3.30
2.79
2.79
2.96
2.96
2.53
2.52
2.46
2.46
2.44
2.44
2.20
2.19
2.17
2.12
2.07
2.07
2.05
2.04
2.04
2.04
2.01
2.01
1.99
1.98
1.97
1.85
1.84
1.84
1.82
1.82
1.71
1.71
1.70
1.70
1.69
1.69
1.69
1.67
1.67
1.66
1.66
1.64
1.64
1.62
1.62
1.62
1.51
1.49
1.47
1.46
1.46
1.35
1.35
1.25
1.23
1.23
1.22
1.21
1.21
1.20
1.20
1.18
1.18
1.16
1.16
1.05
0.64



Composto 51-¹³C, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃)

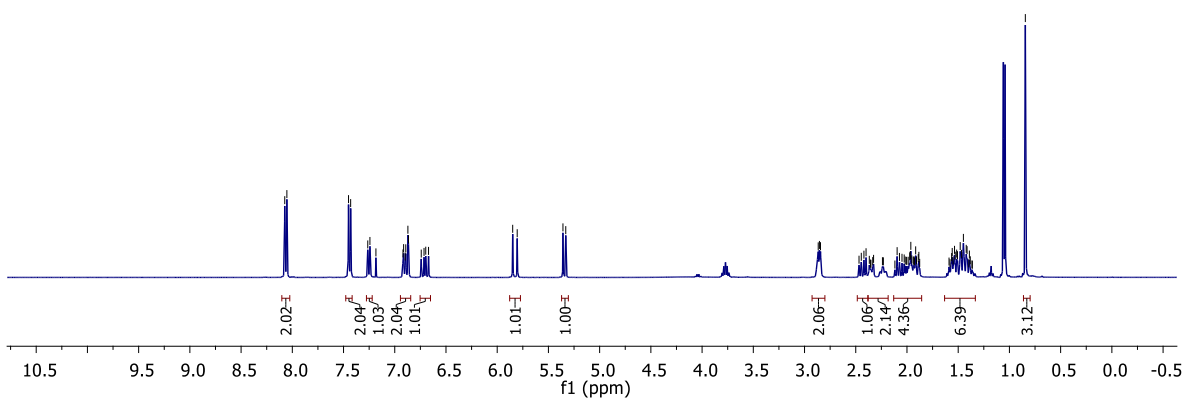
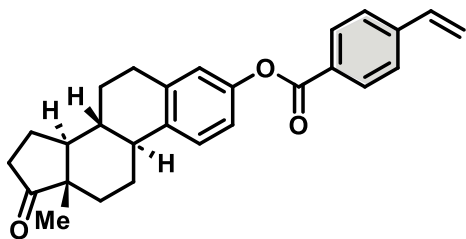




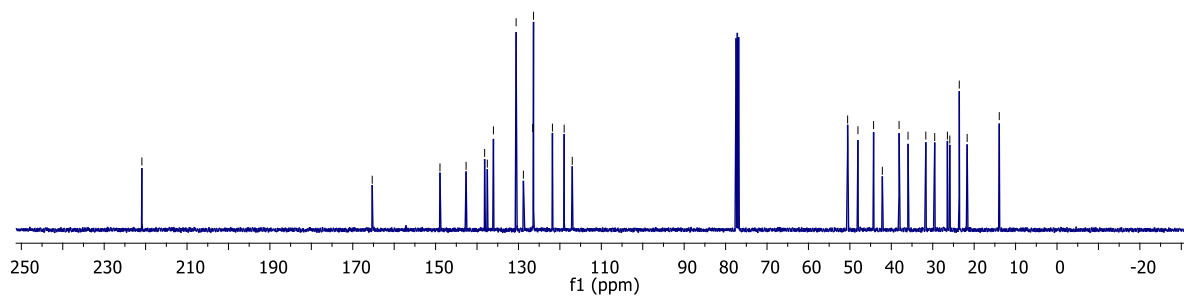
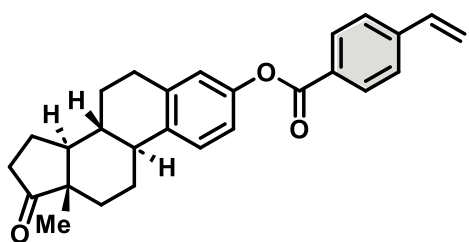
Composto 52- ^{13}C , RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)

**Síntese de Compostos 1,2-Dicarboxílicos Induzida
por Luz Visível a partir de Dióxido de Carbono,
Carbamoil-diidropiridina e Estireno**

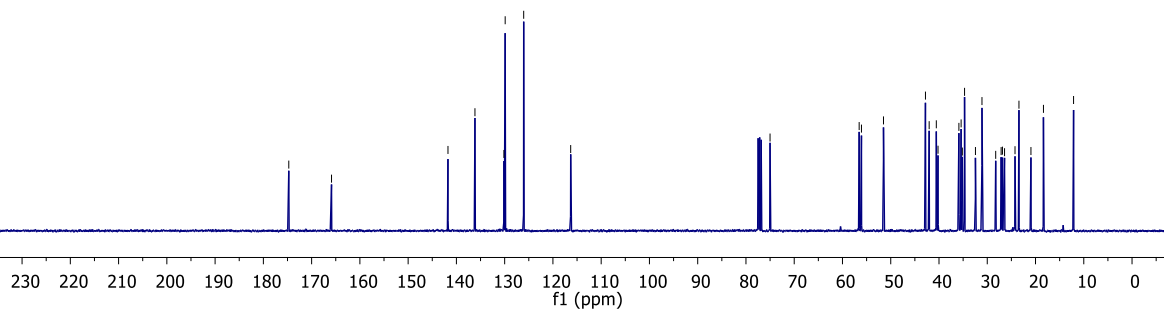
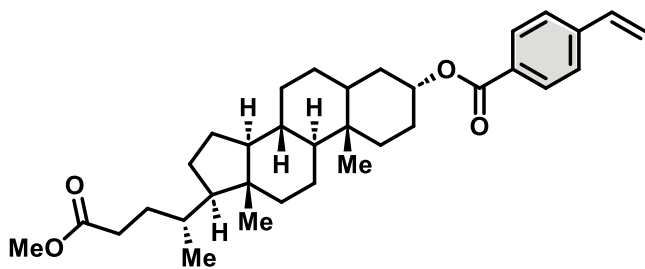
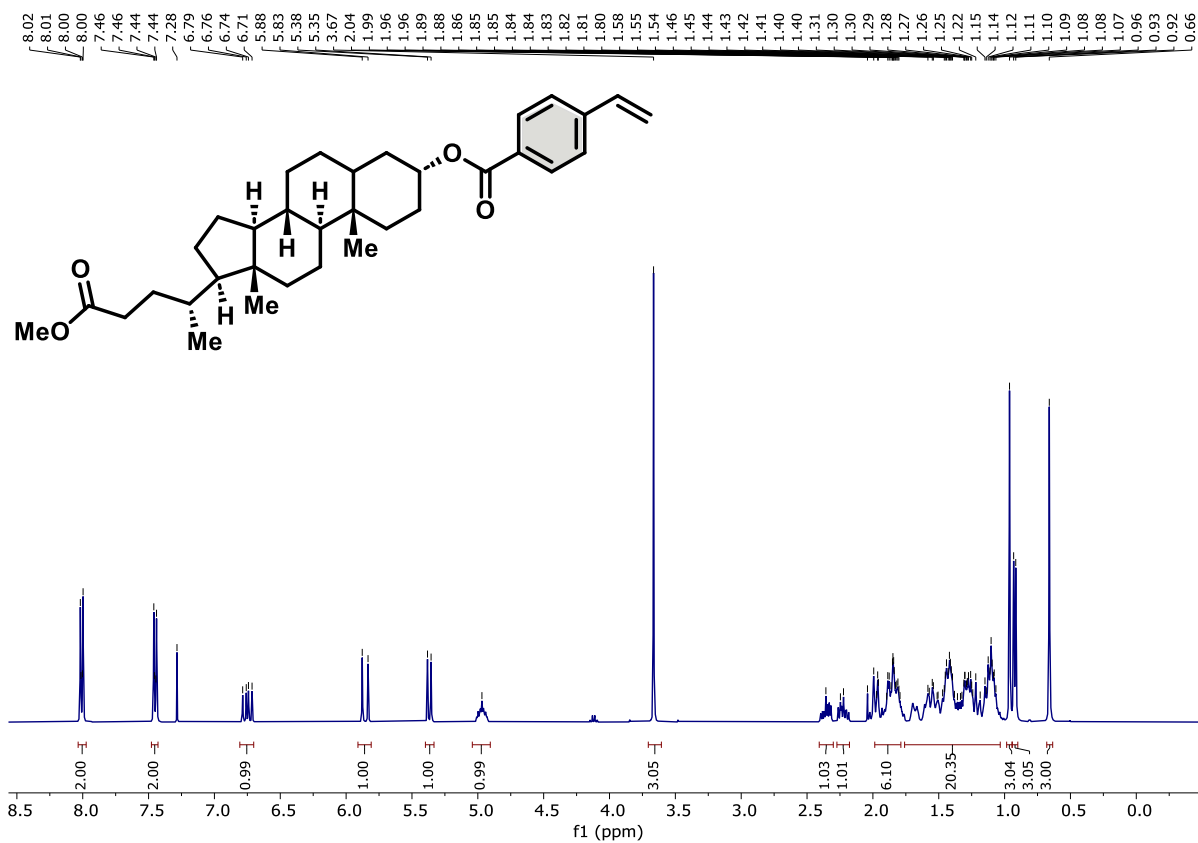
8.07
8.05
7.45
7.43
7.26
7.24
7.18
6.92
6.91
6.90
6.89
6.87
6.74
6.71
6.70
6.67
5.85
5.80
5.36
5.33
2.87
2.85
2.84
2.47
2.45
2.42
2.40
2.37
2.33
2.33
2.24
2.10
2.10
2.07
2.05
2.03
2.02
2.00
1.99
1.97
1.97
1.96
1.95
1.94
1.93
1.92
1.91
1.89
1.88
1.56
1.56
1.55
1.54
1.53
1.51
1.51
1.48
1.47
1.45
1.42
1.41
1.39
1.38
0.84



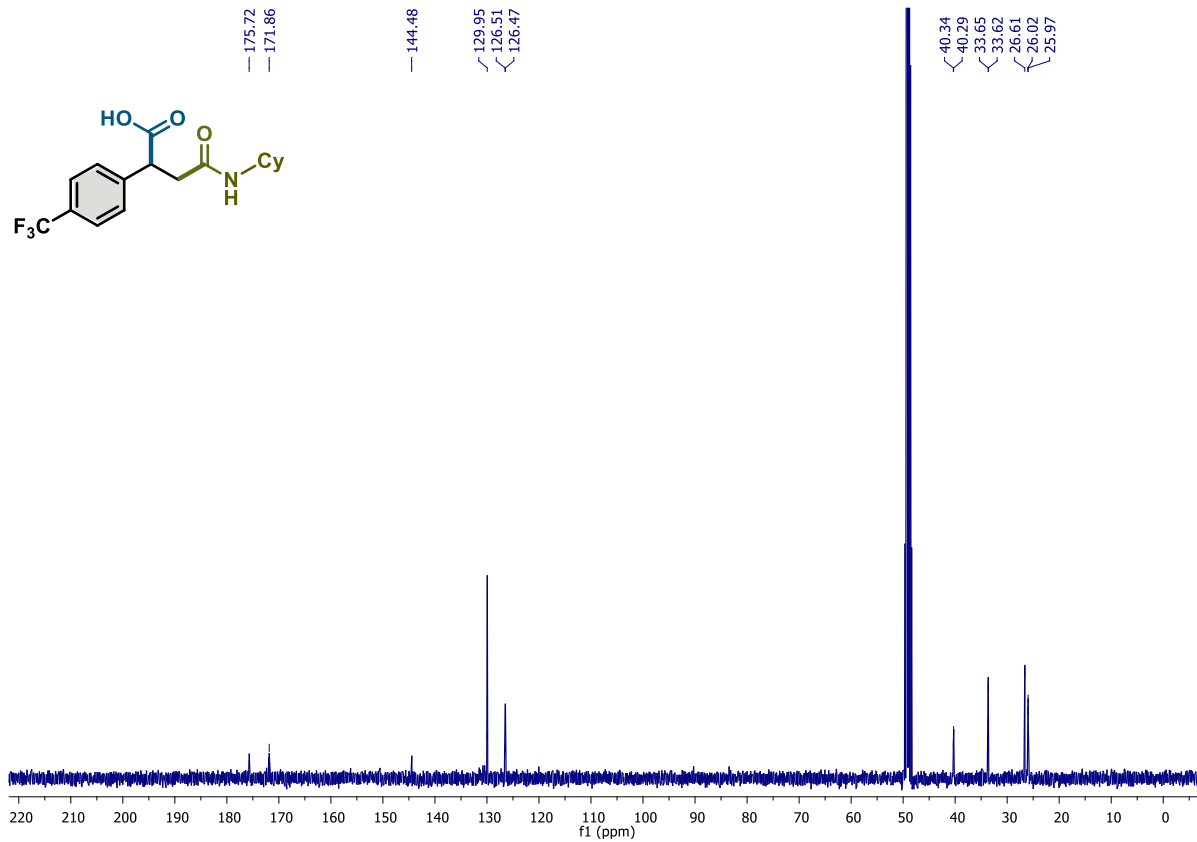
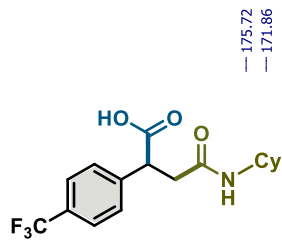
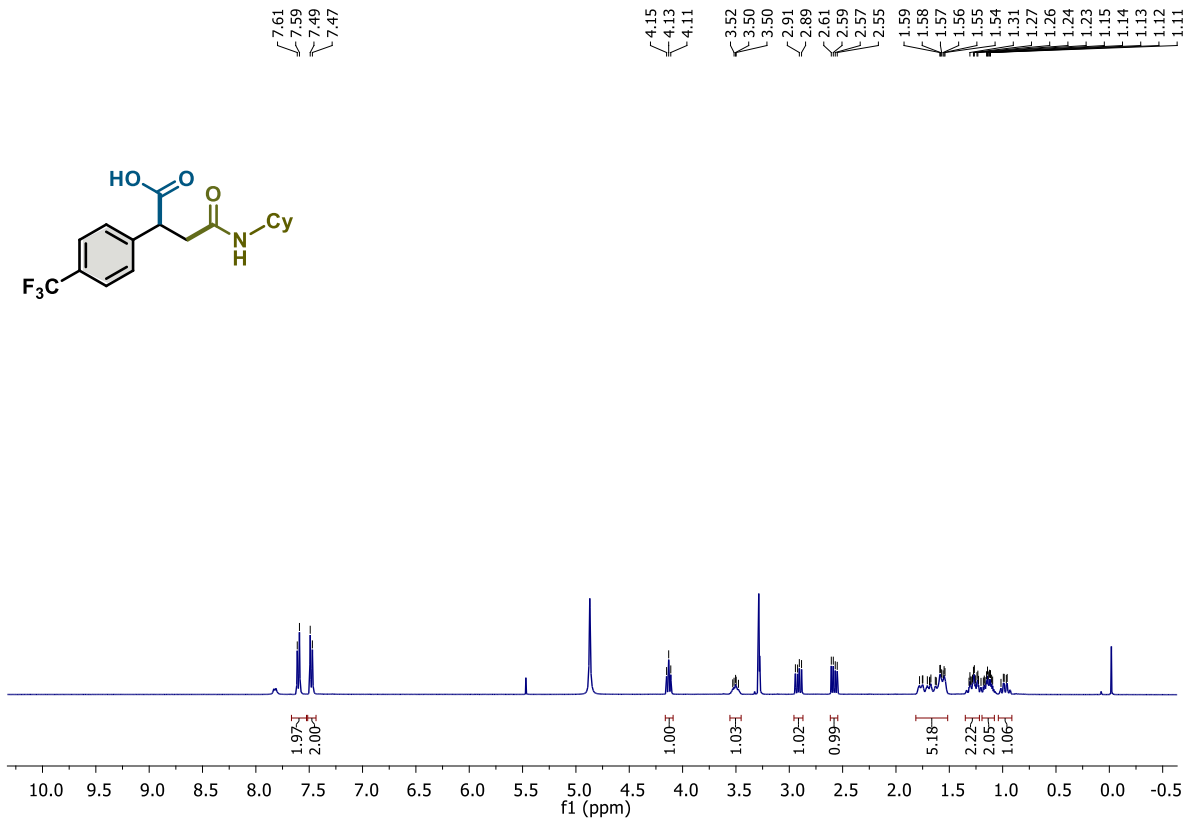
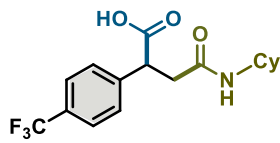
220.90
165.30
148.95
142.64
138.16
137.51
136.04
130.56
128.81
126.55
126.36
121.80
118.97
117.02
50.54
48.05
44.27
42.16
38.12
35.96
31.67
29.52
26.46
25.88
23.59
21.69
13.94



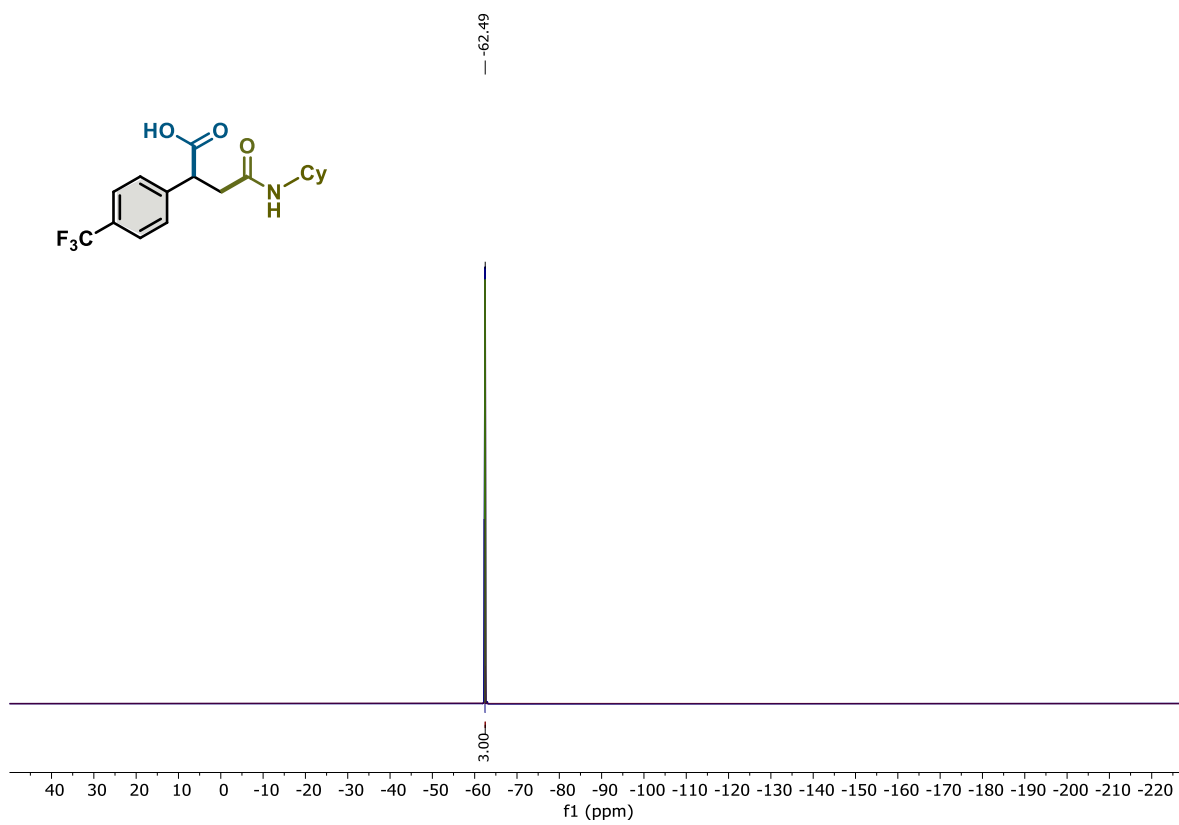
Composto 1e, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3).



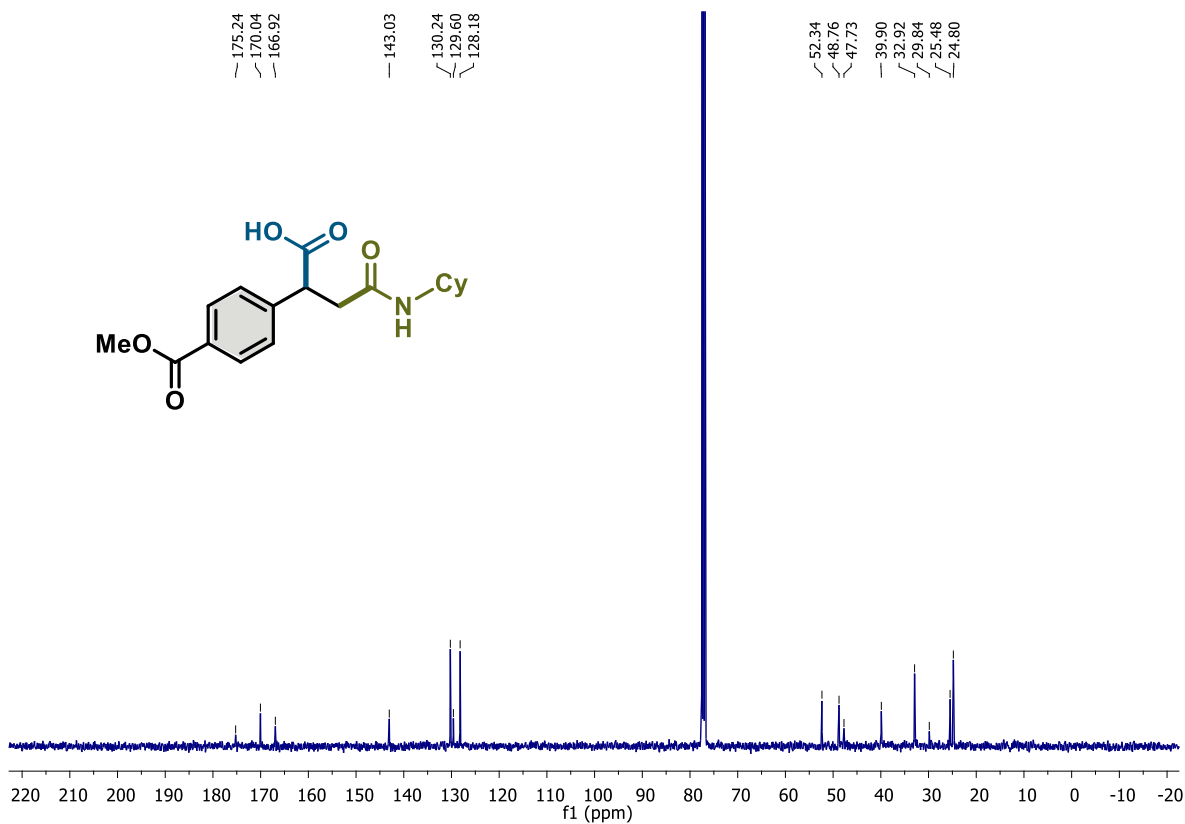
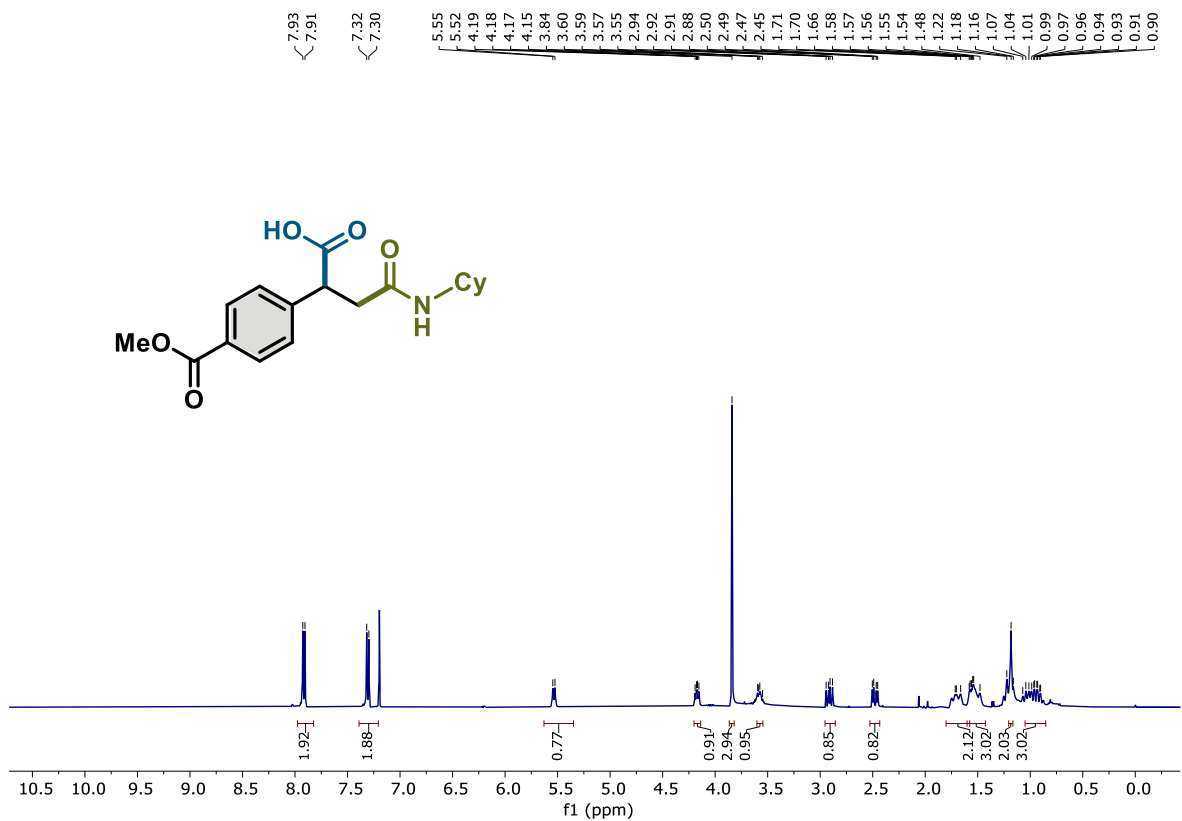
Composto 1h, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3).



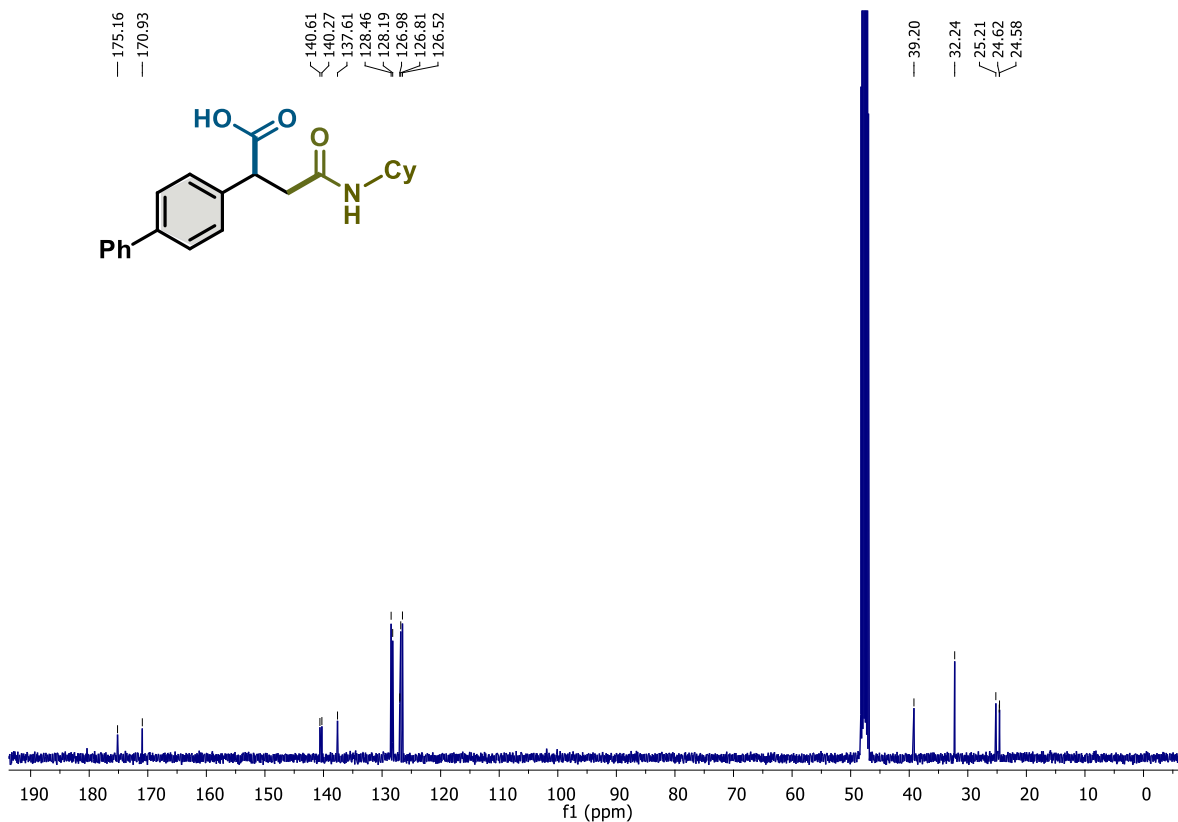
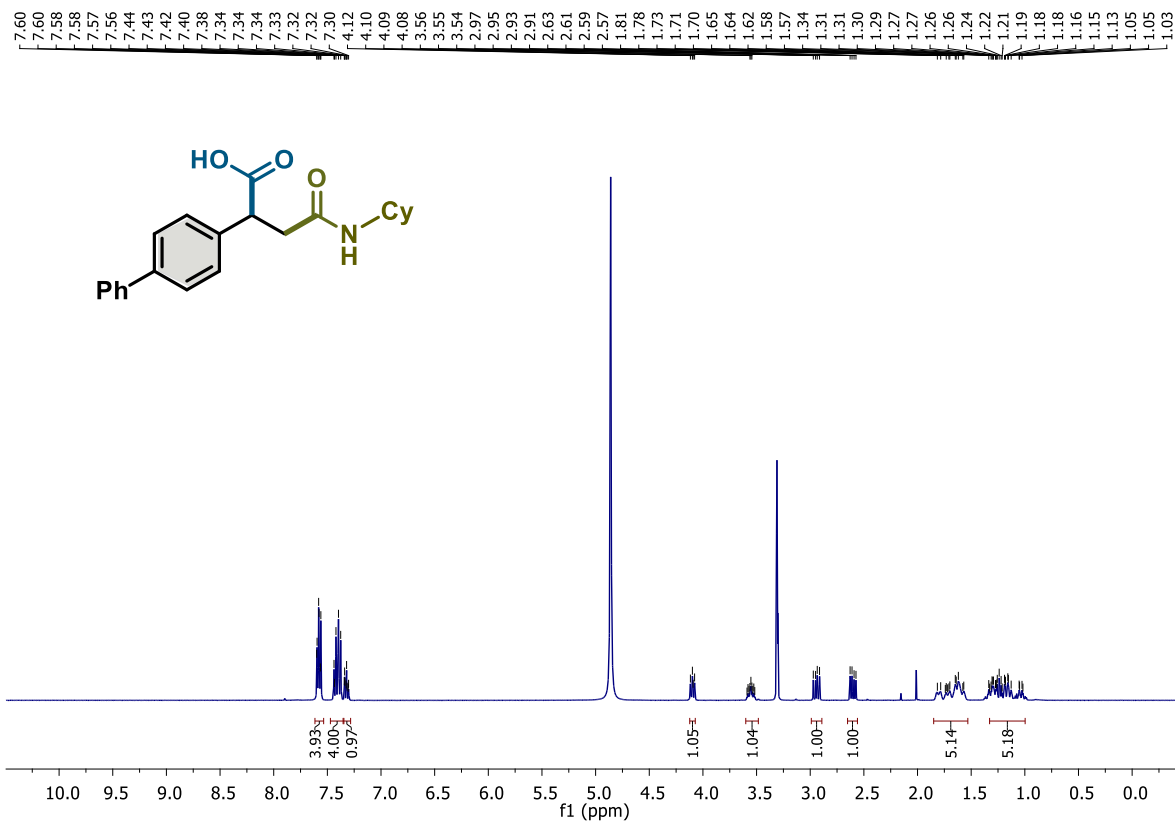
Composto 55, RMN de ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) e RMN de ¹³C (101 MHz, MeOD-



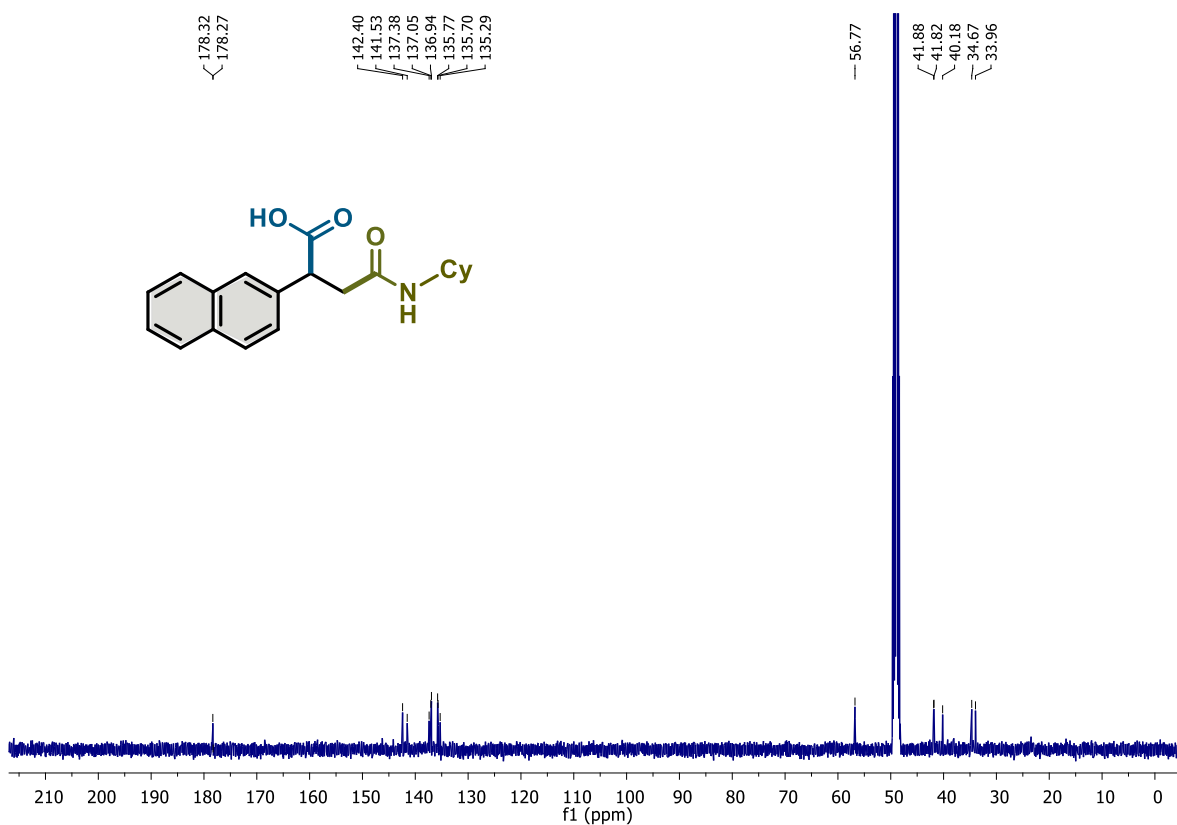
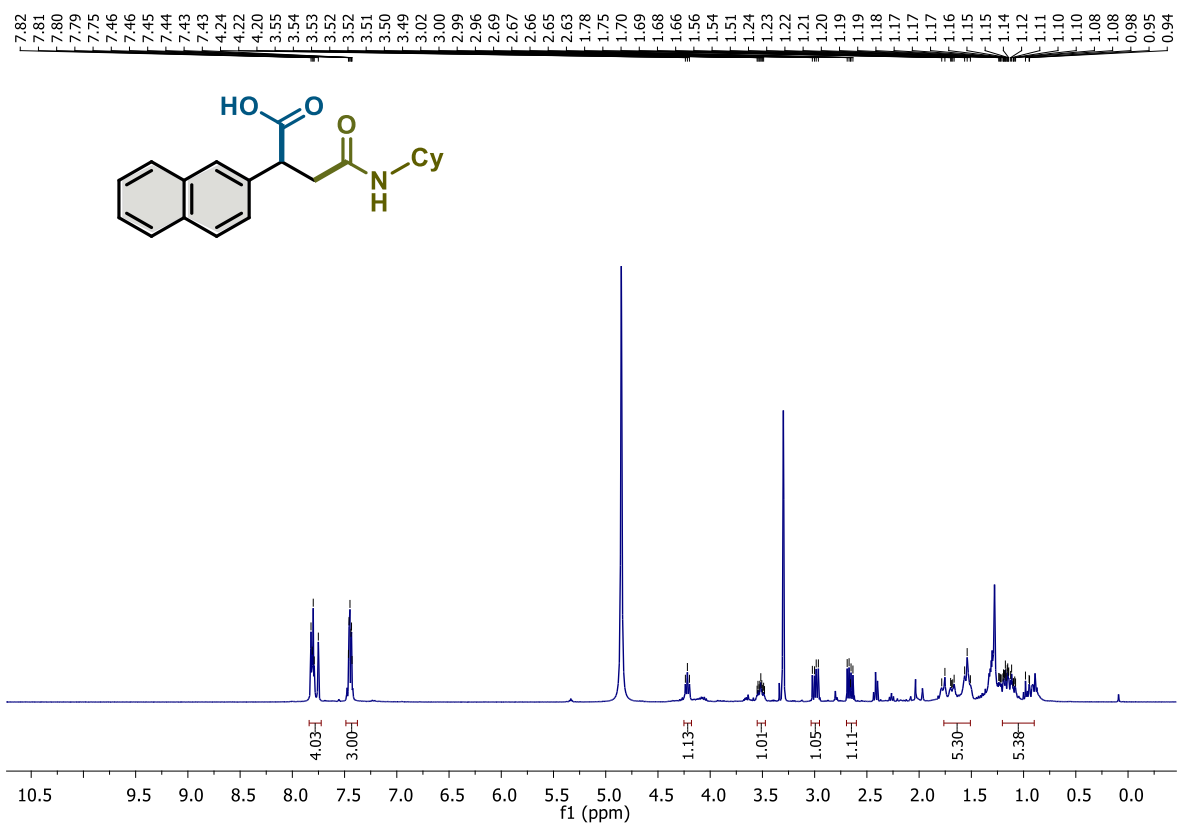
Composto 55, ^{19}F RMN (377 MHz, MeOD- d_4)



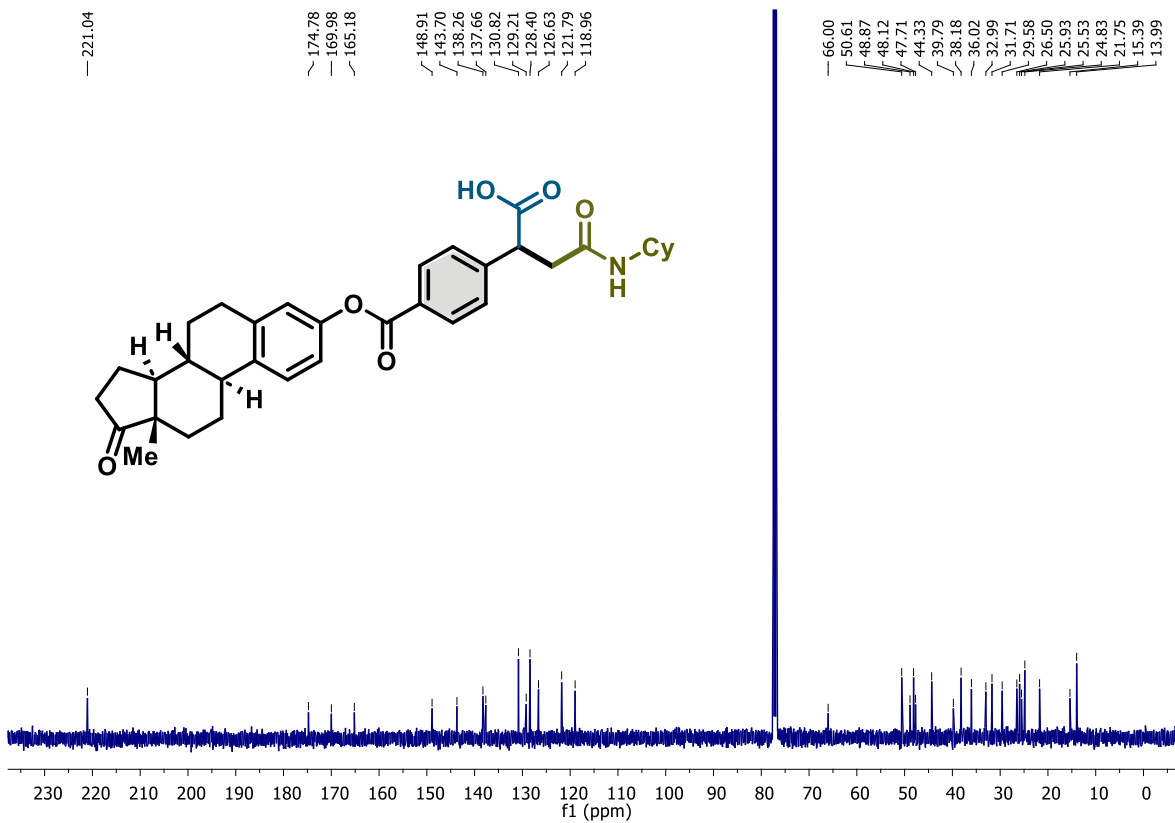
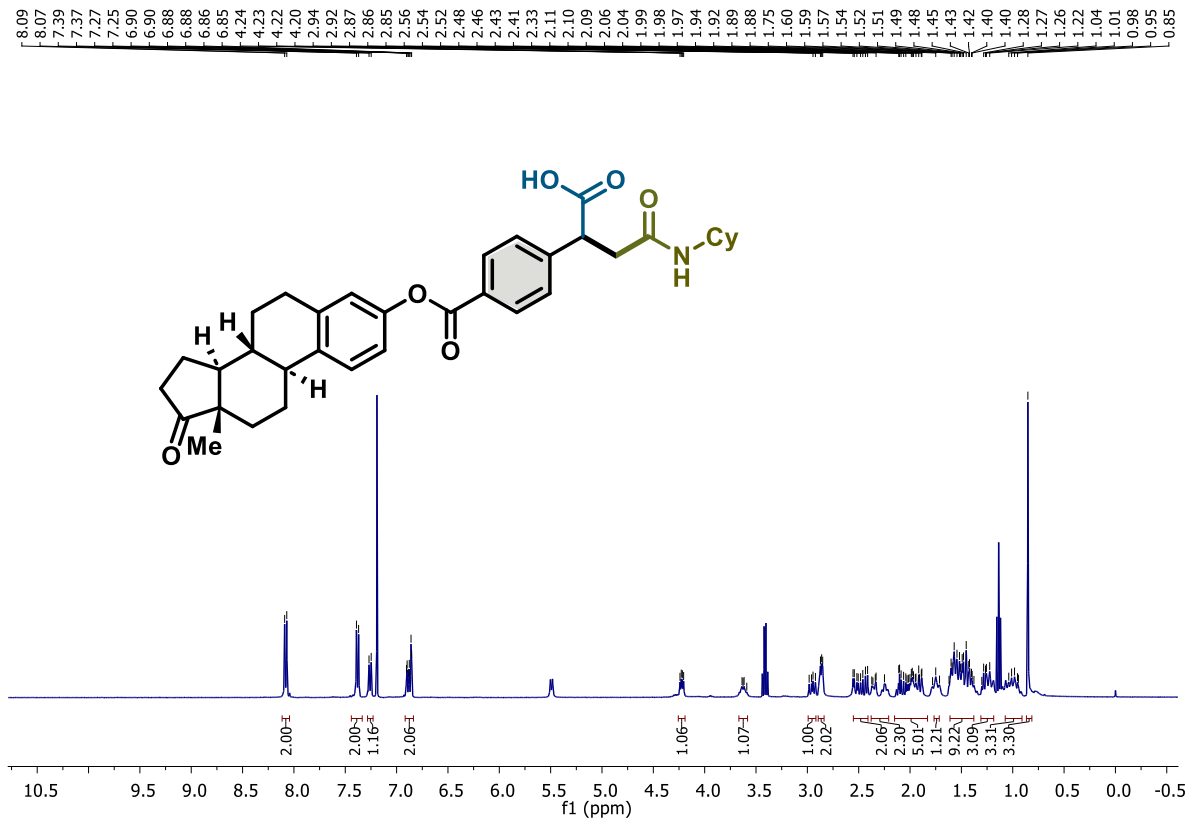
Composto 56, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)



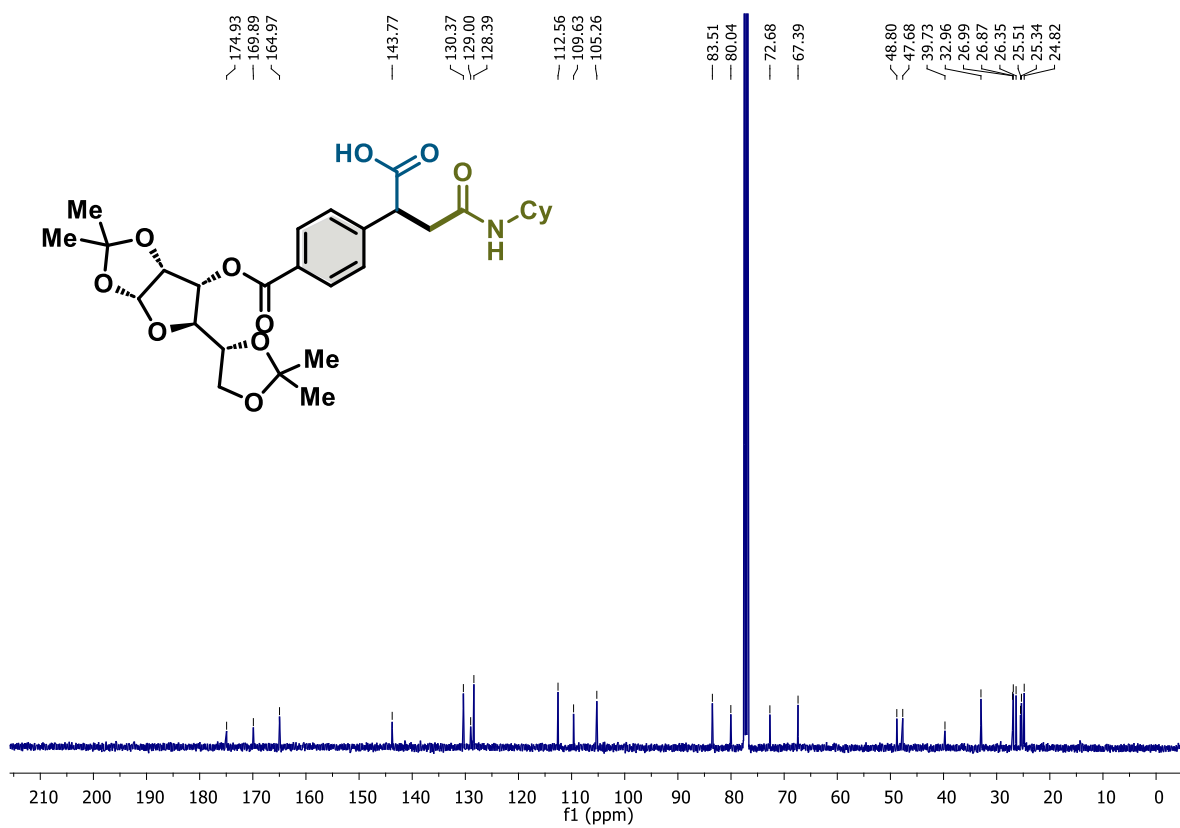
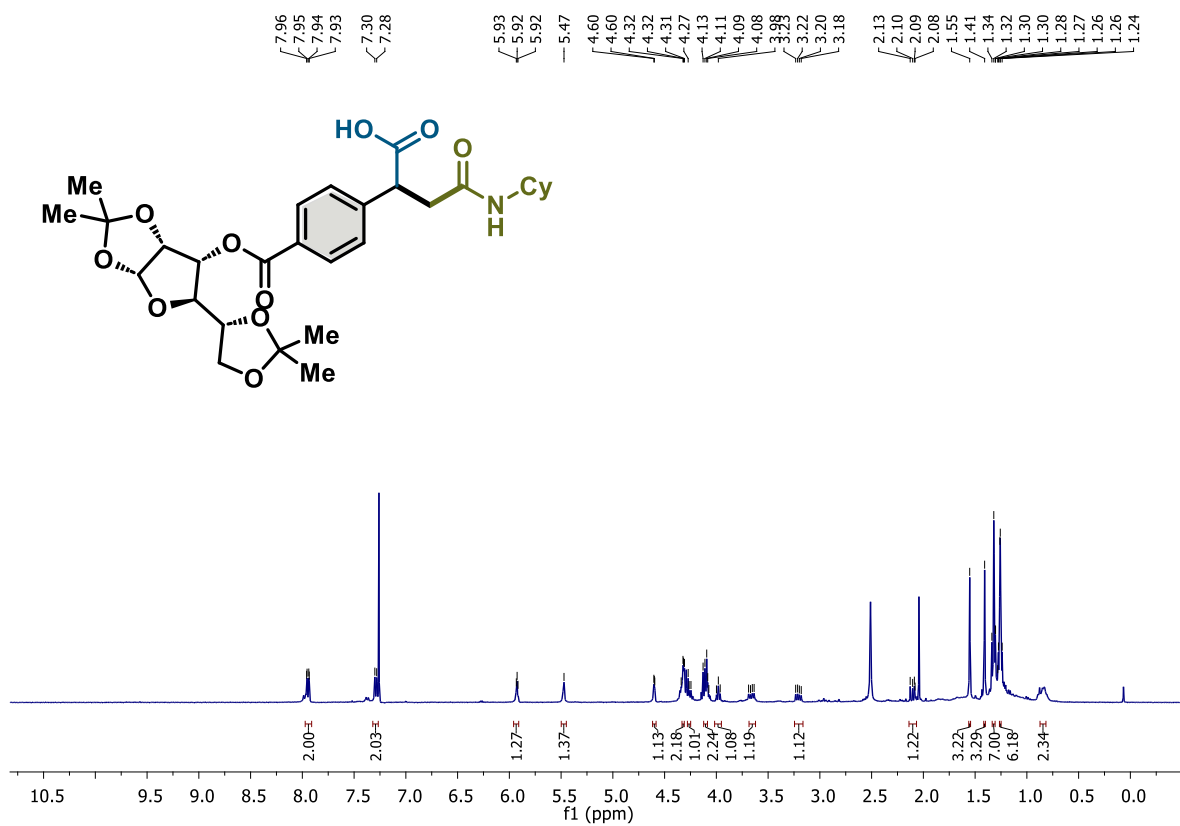
Composto 57, RMN de ^1H (400 MHz, MeOD-d_4) e RMN de ^{13}C (101 MHz, MeOD-d_4)



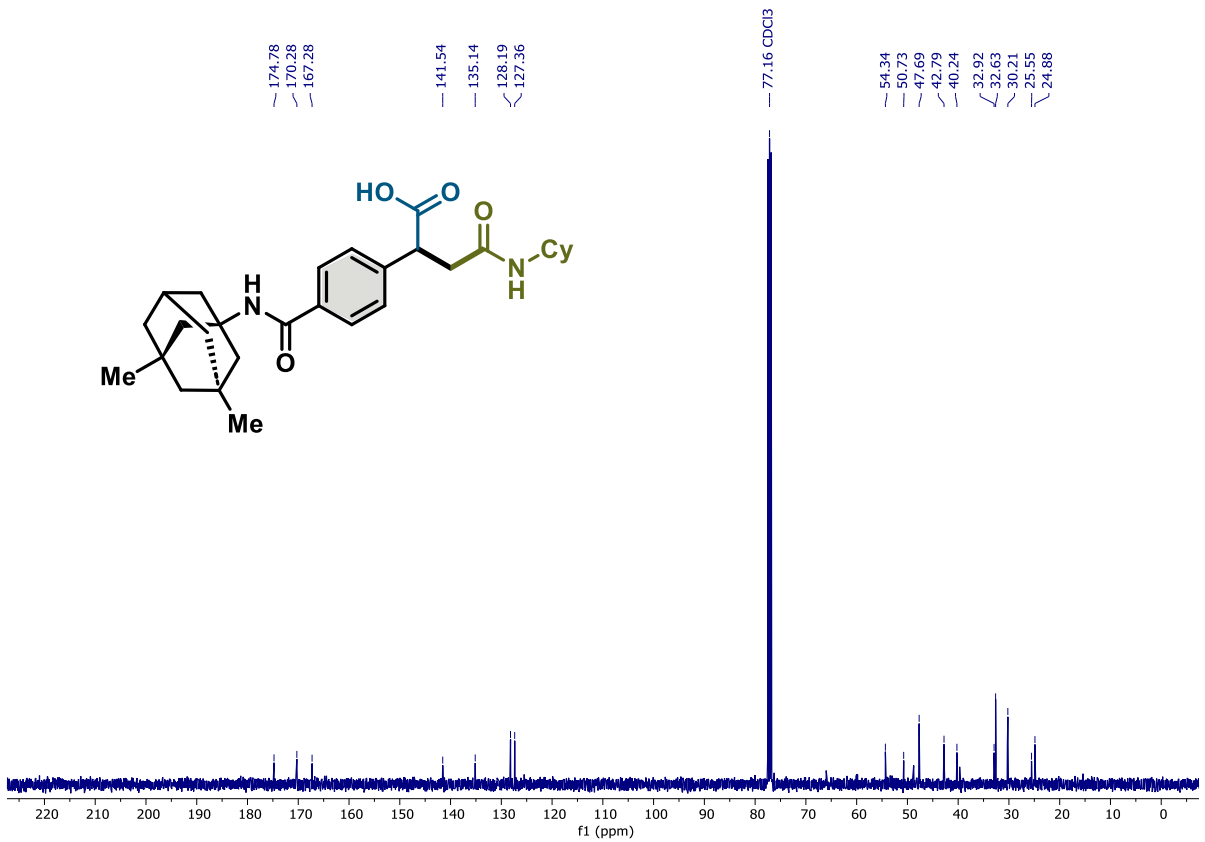
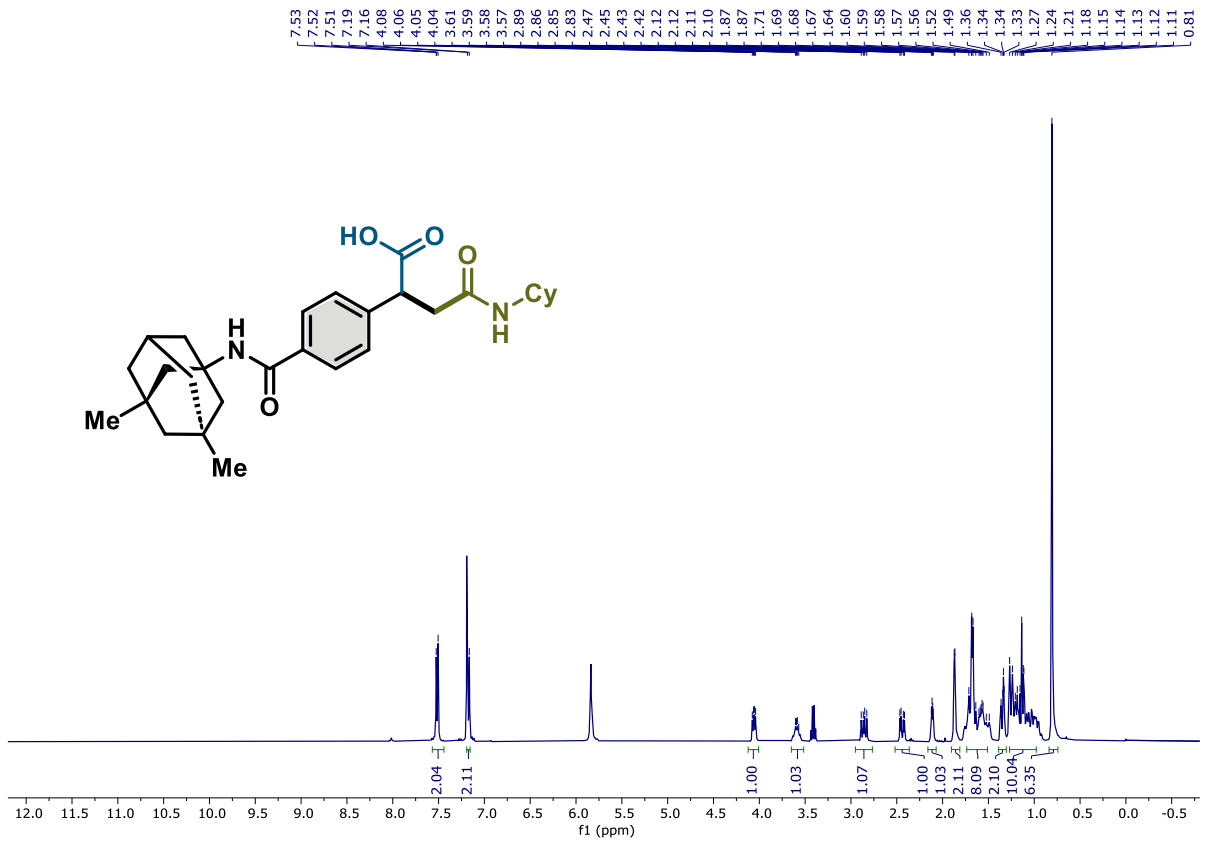
Composto 58, RMN de ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) e RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆)



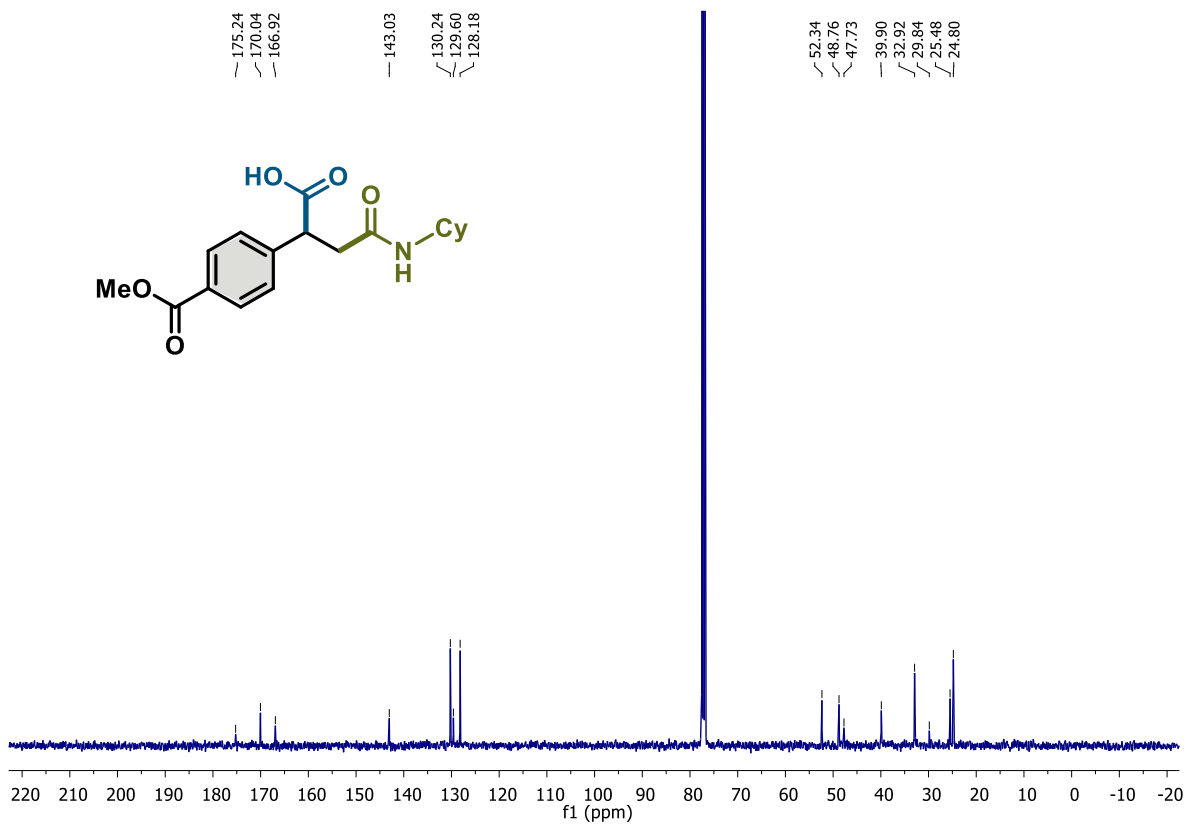
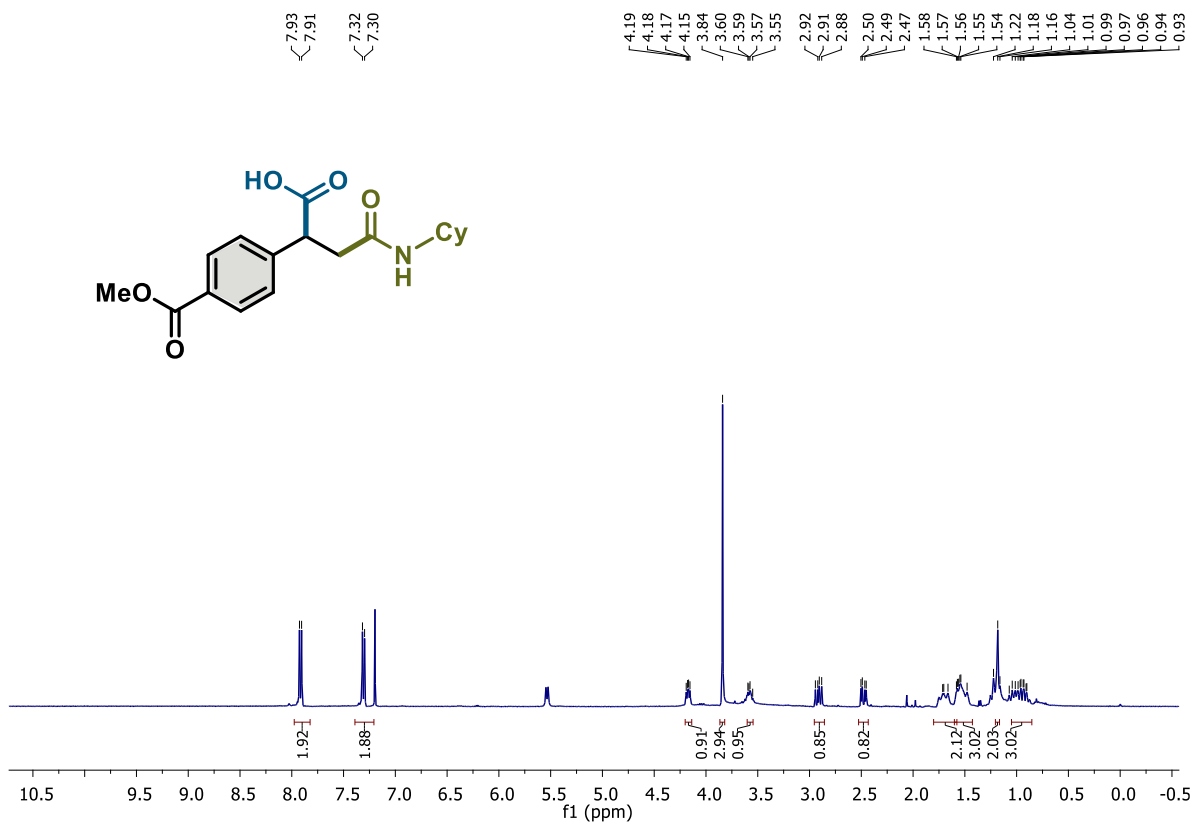
Composto 59, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



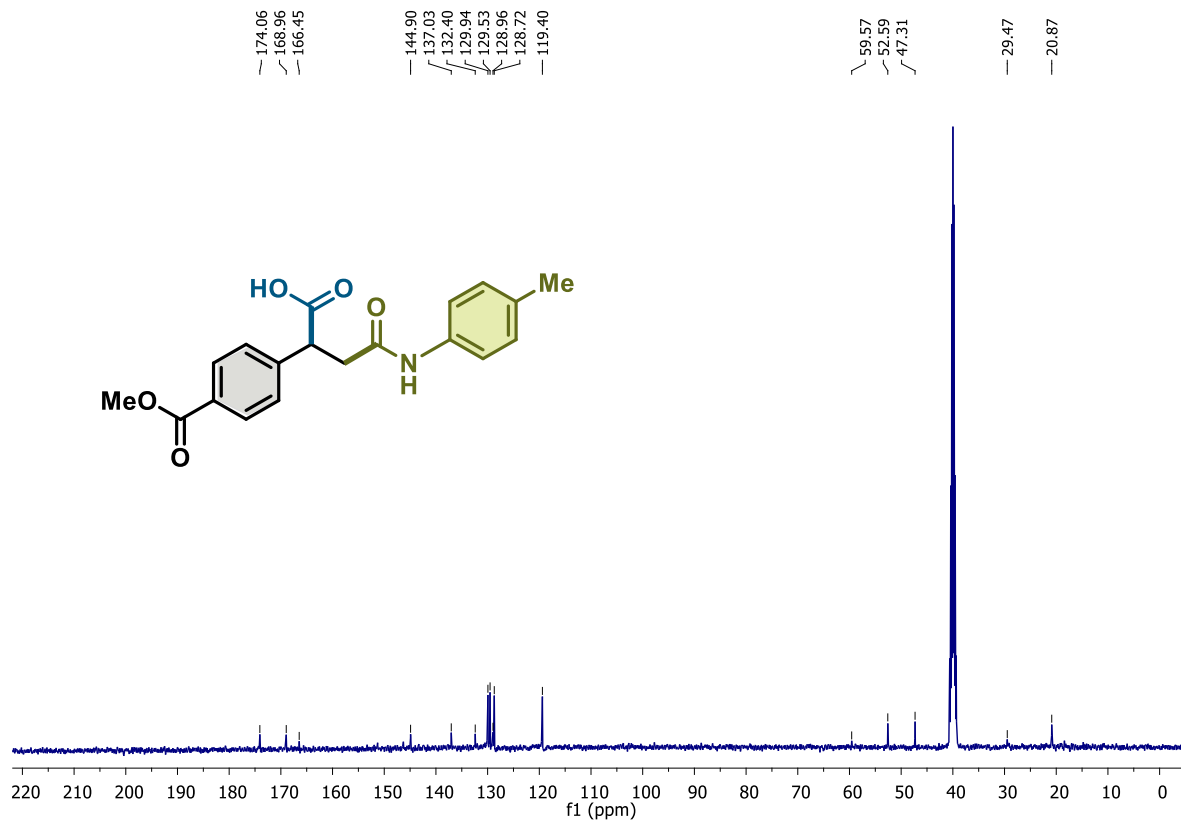
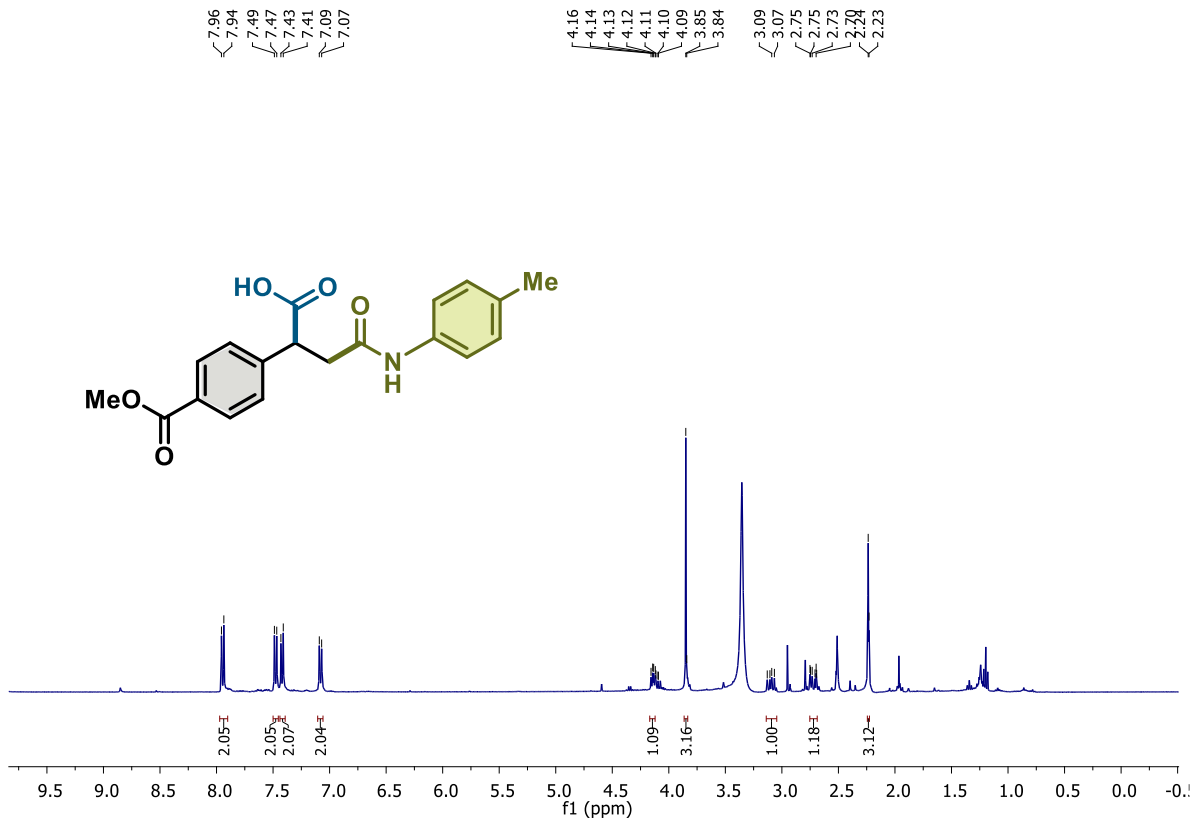
Composto 60, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



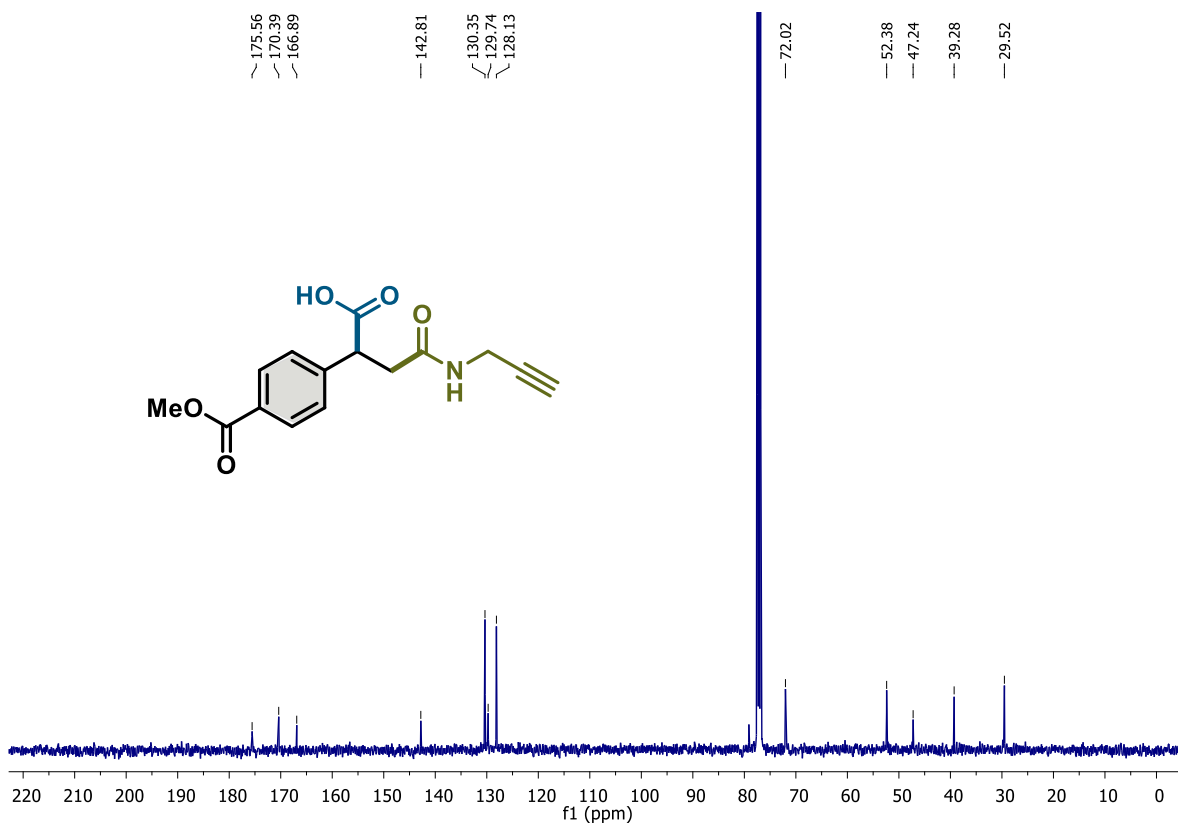
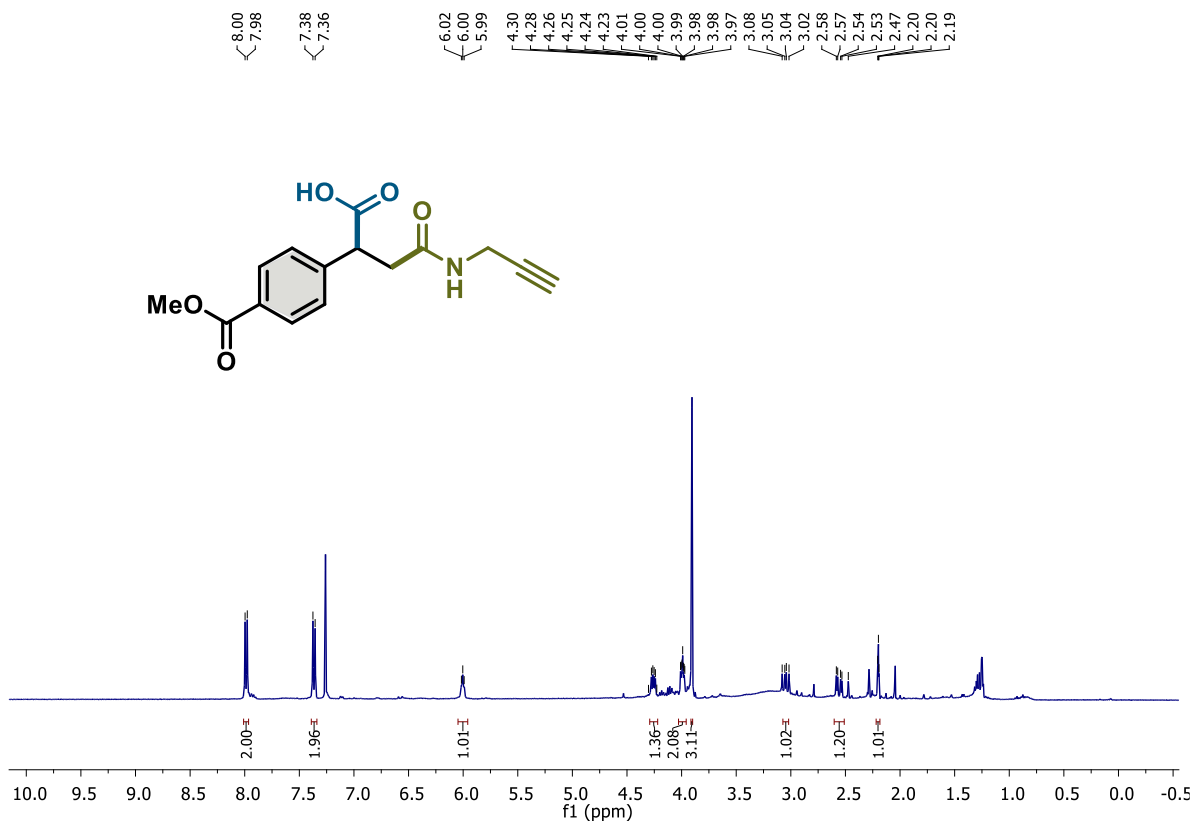
Composto 61, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



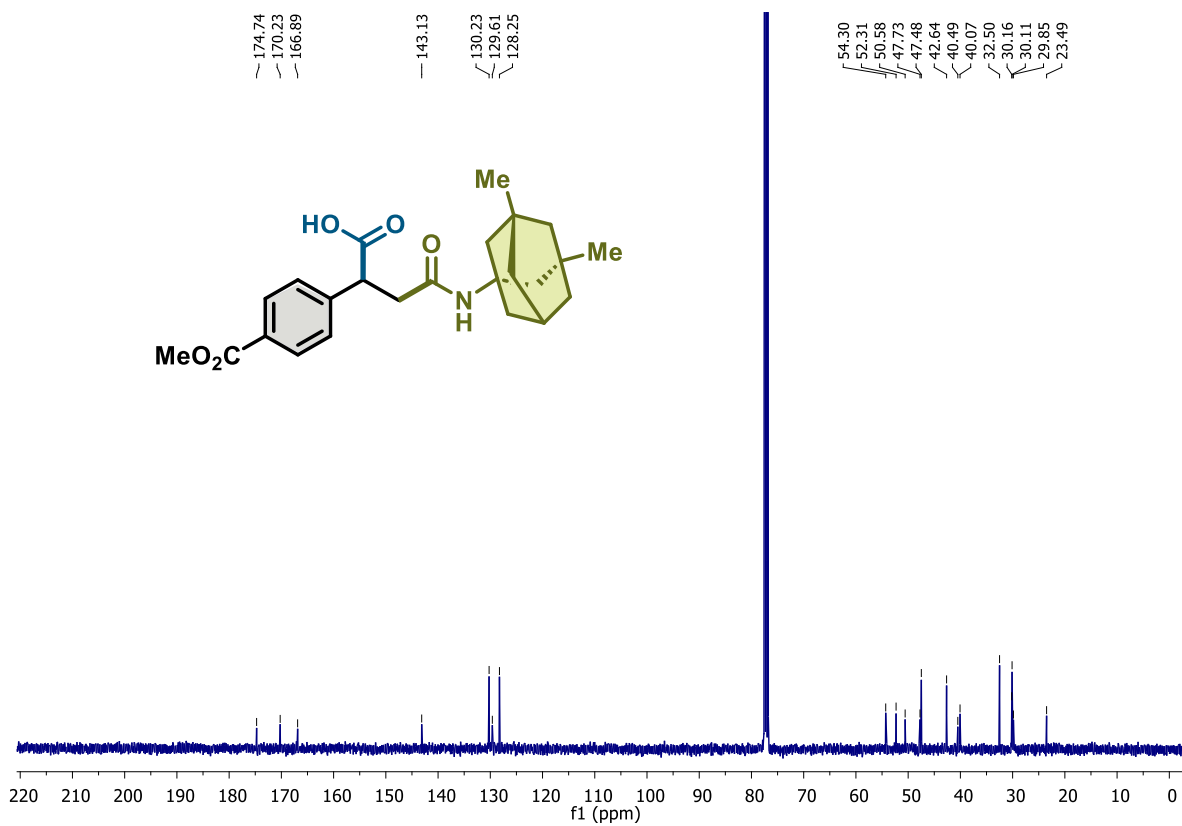
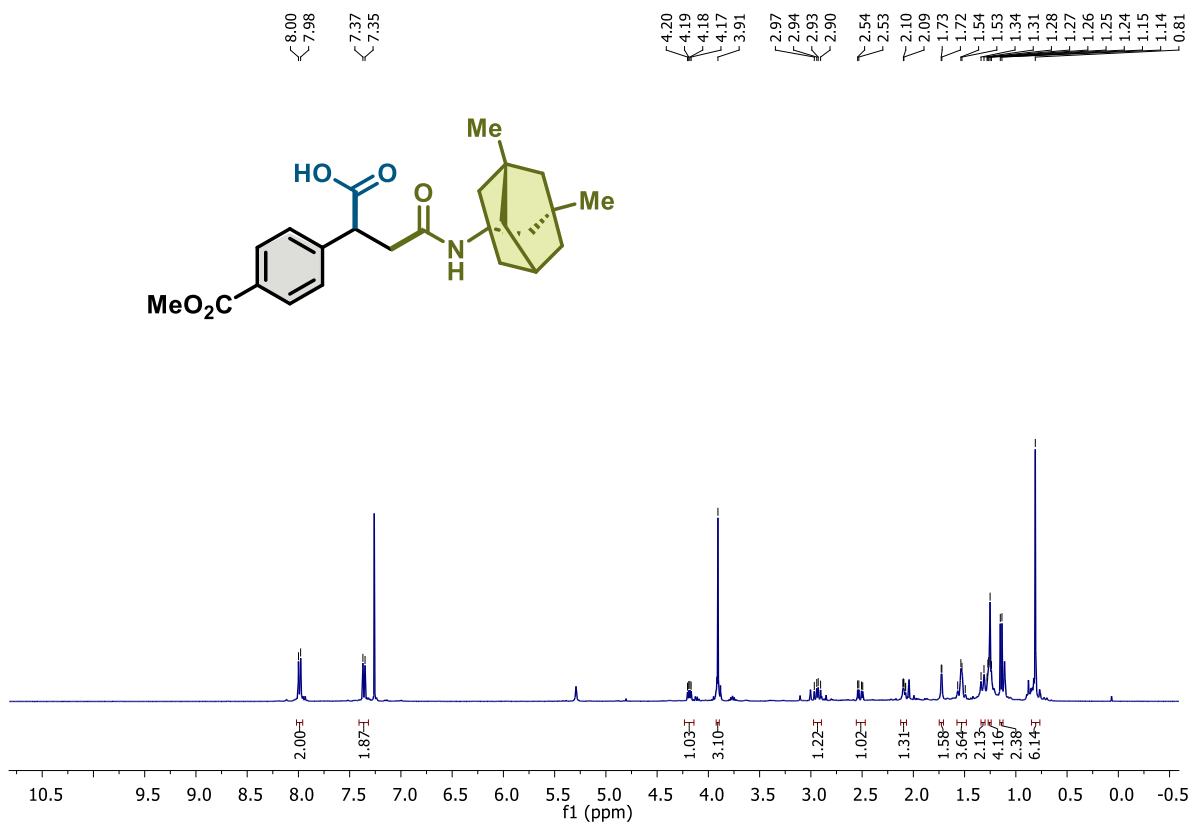
Composto 62, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)



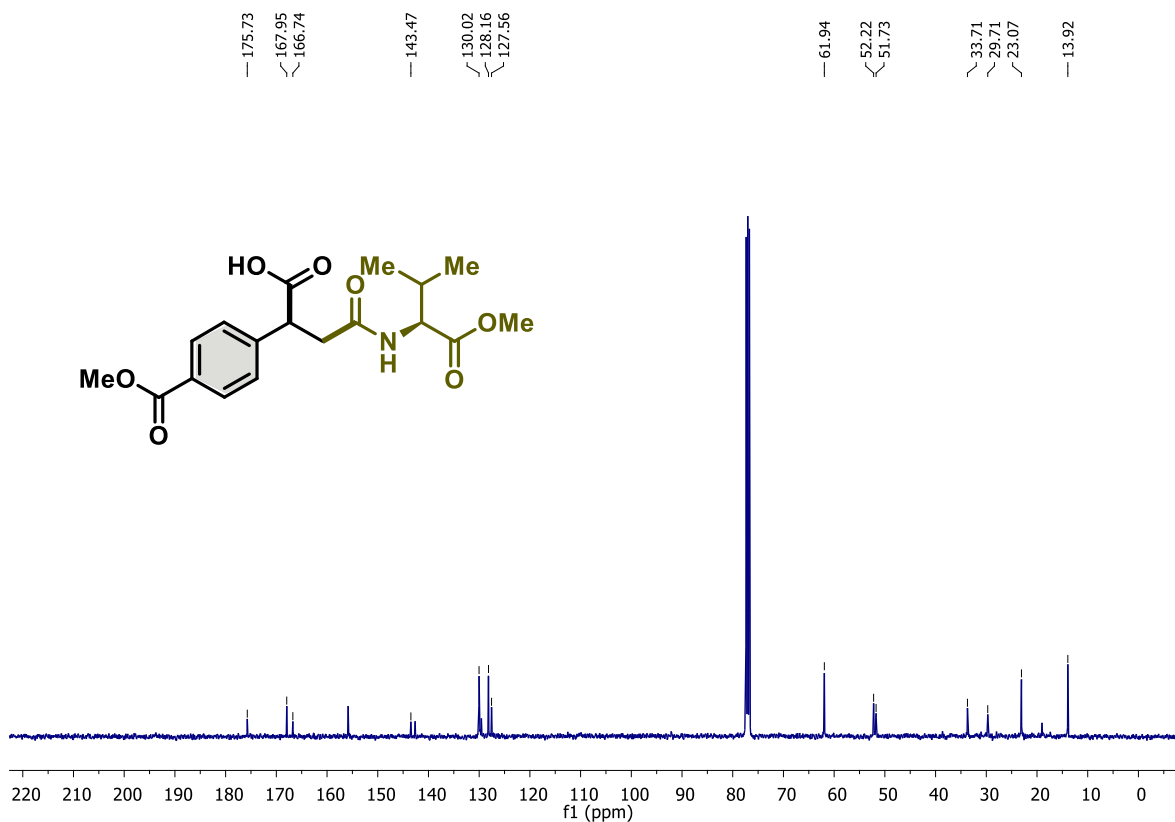
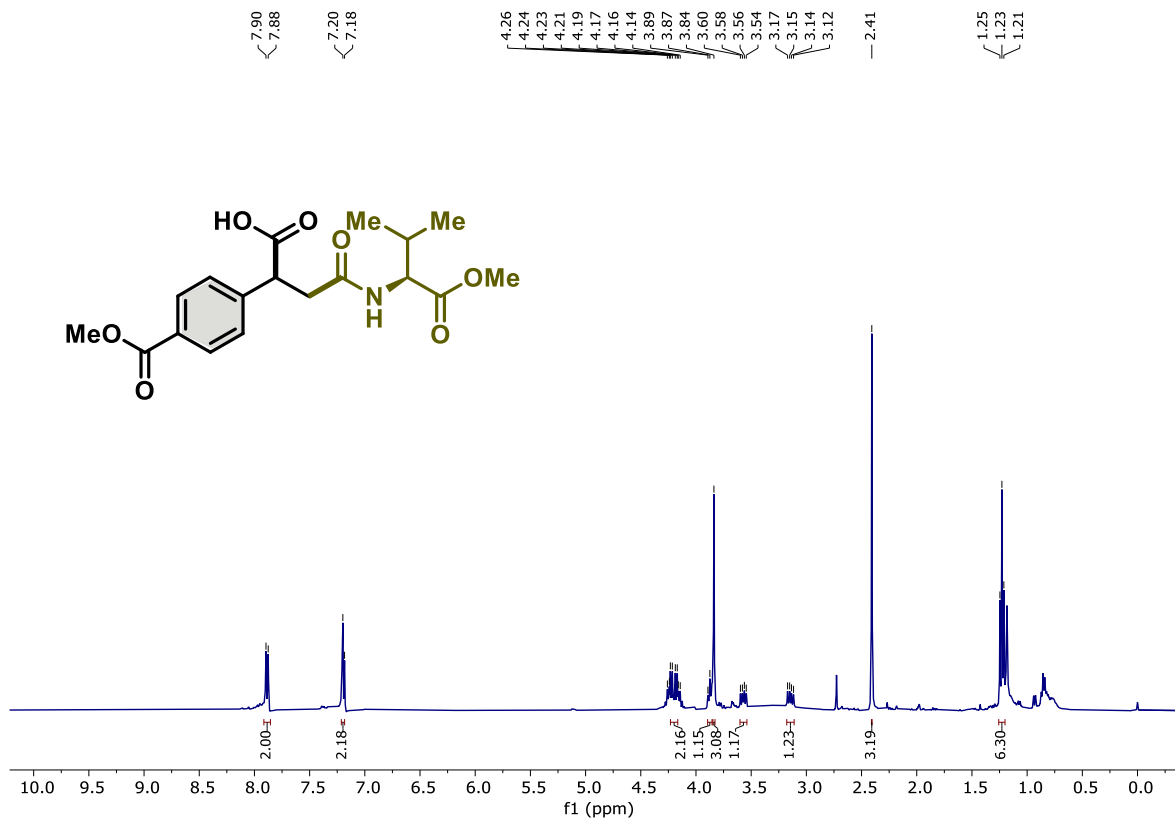
Composto 62, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)



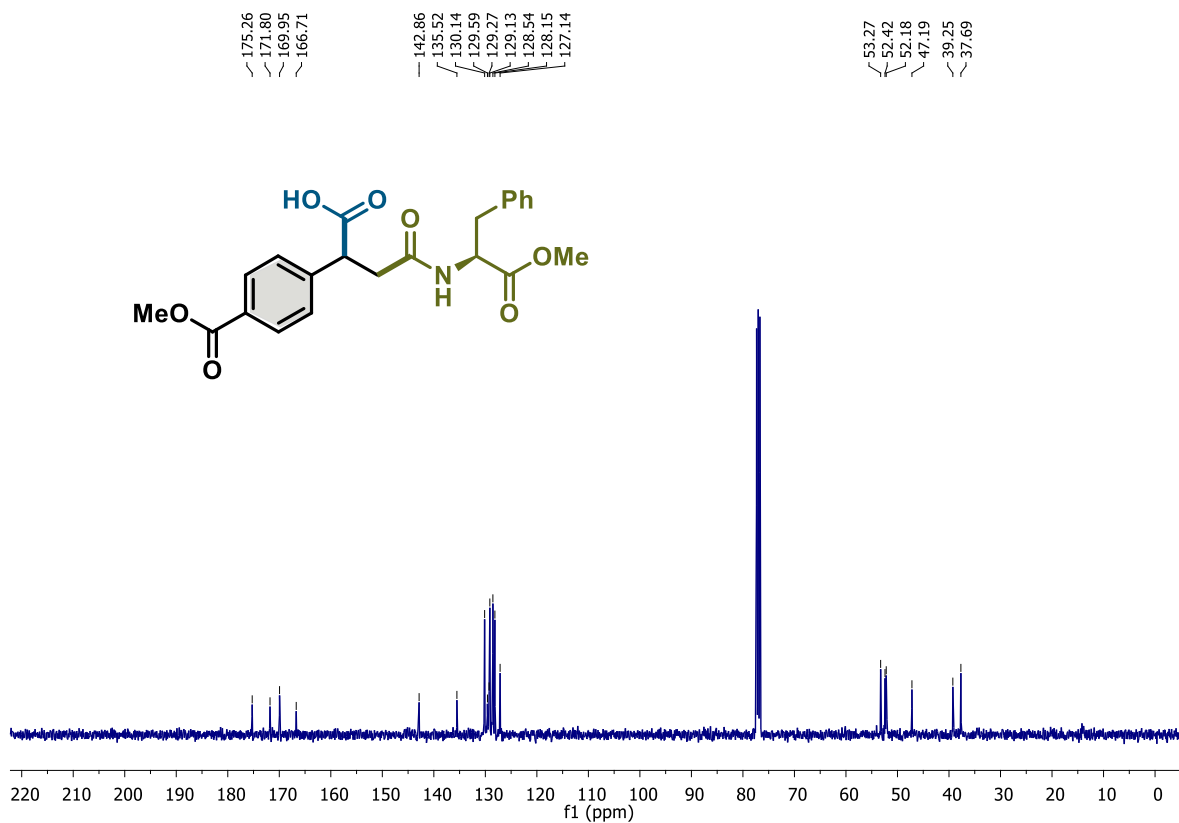
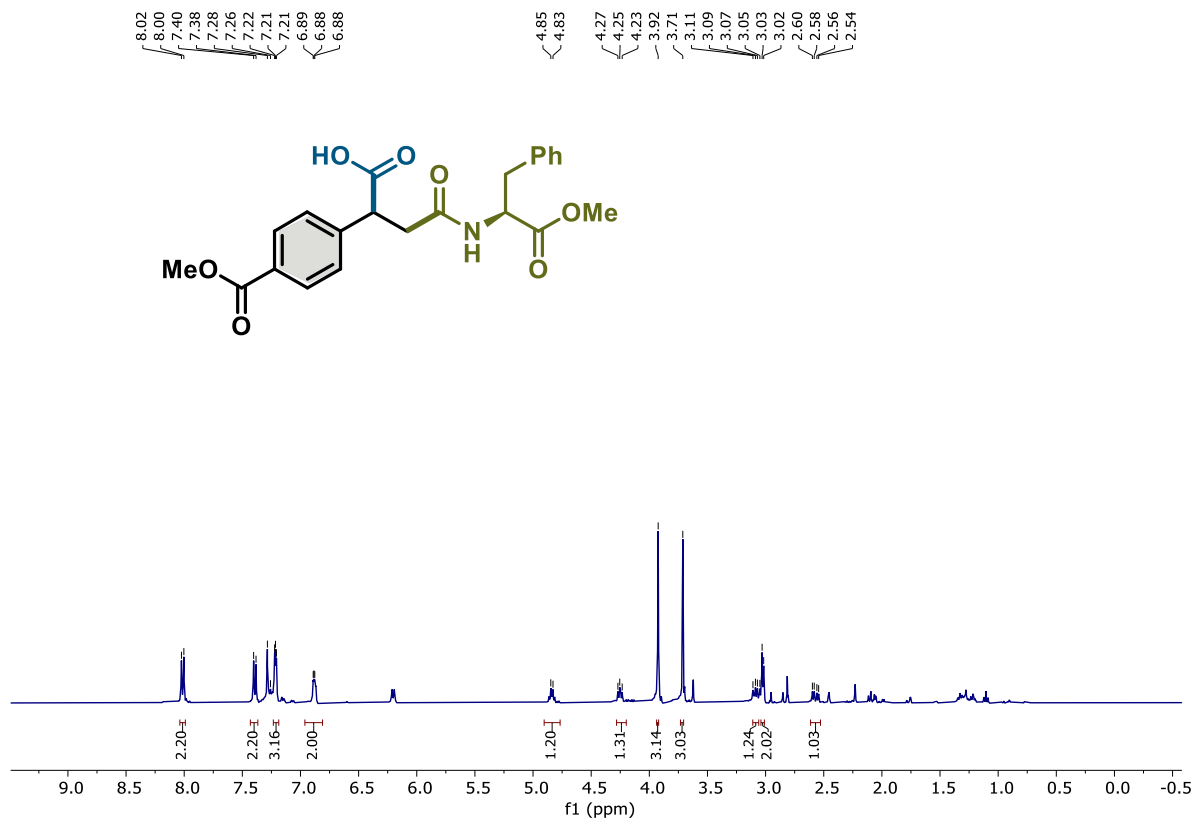
Composto 63, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)



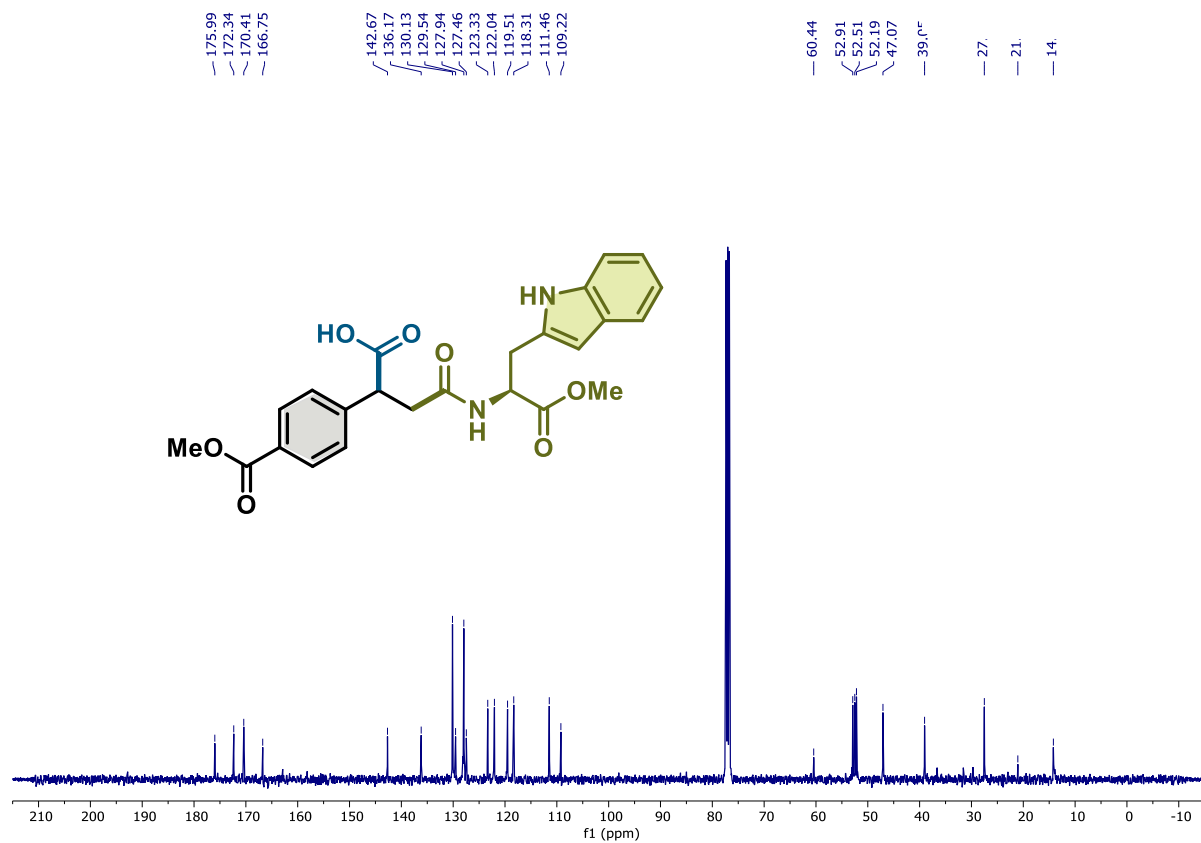
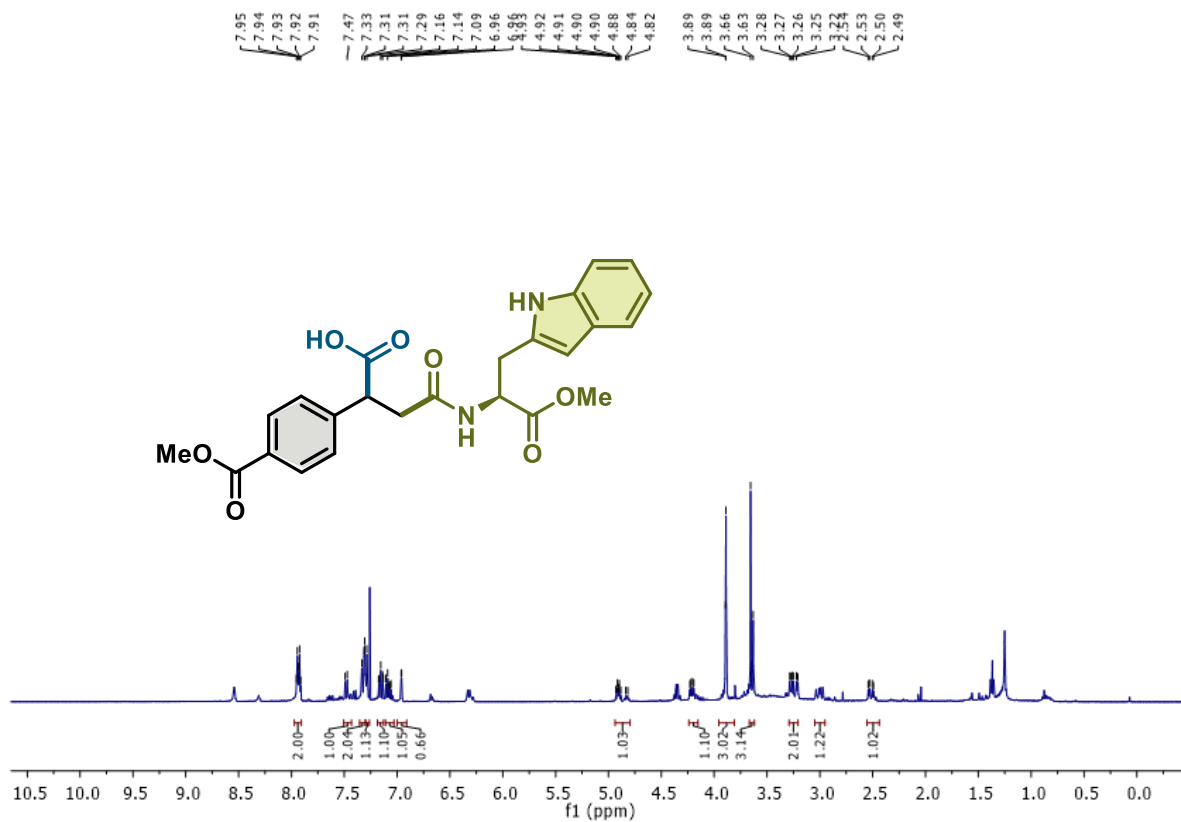
Composto 64, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



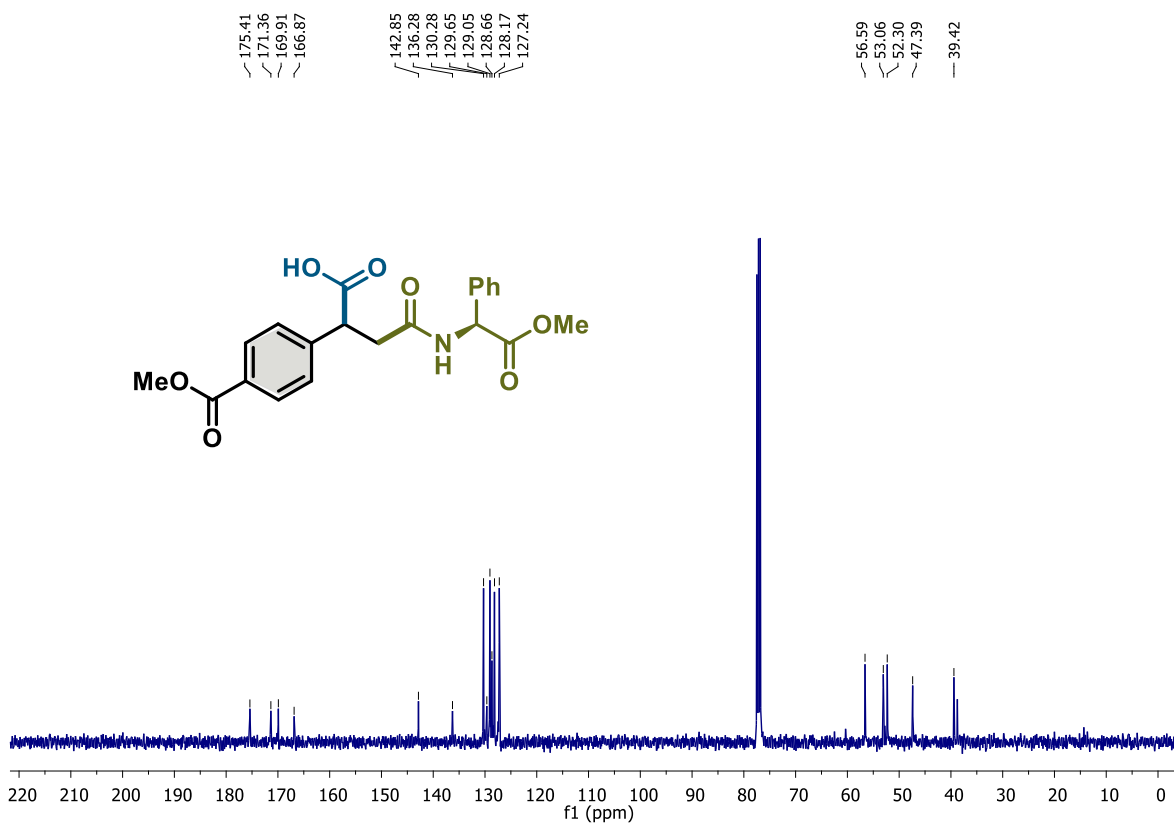
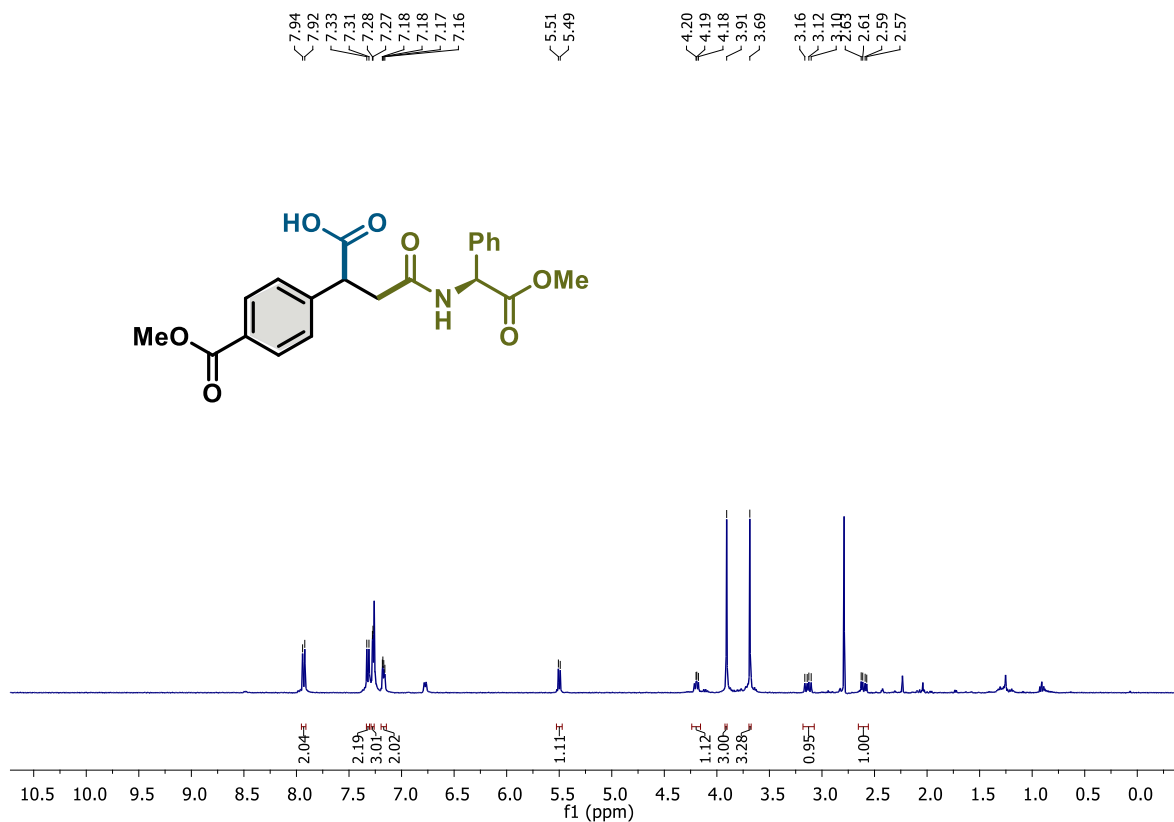
Composto 65, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



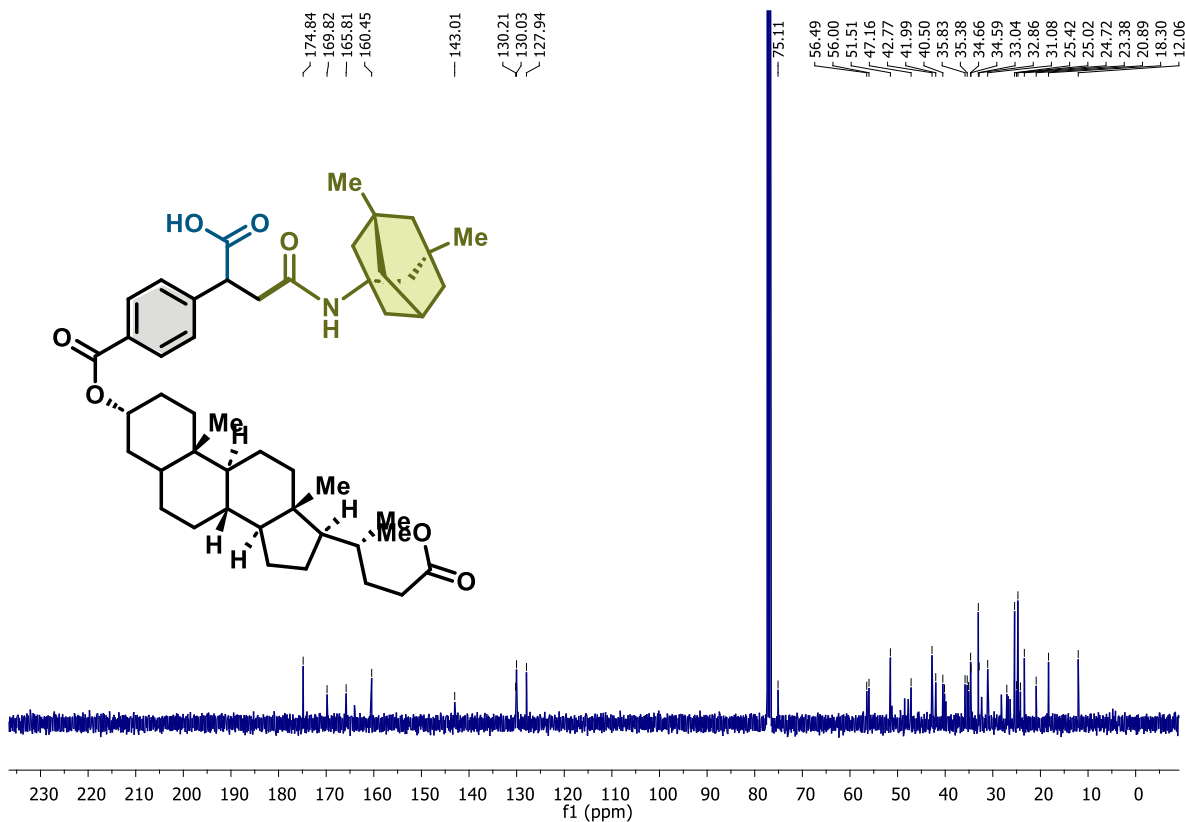
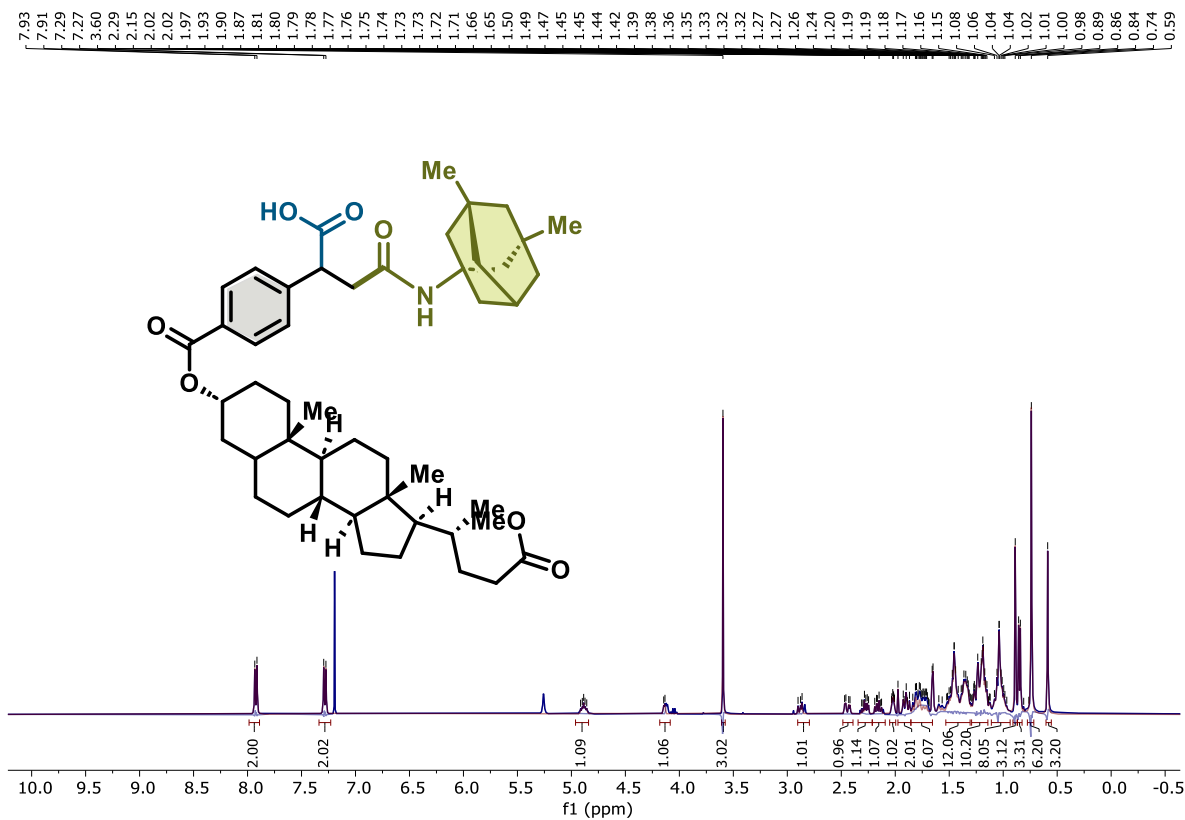
Composto 66, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)



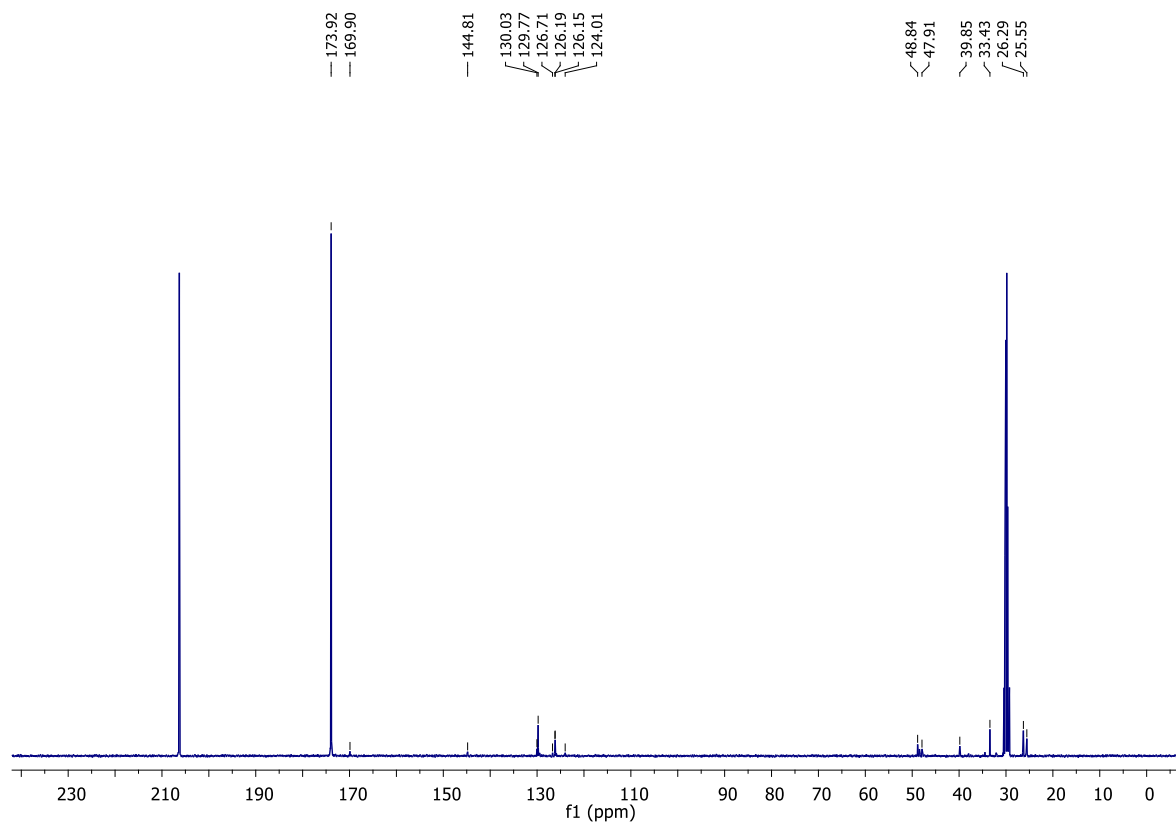
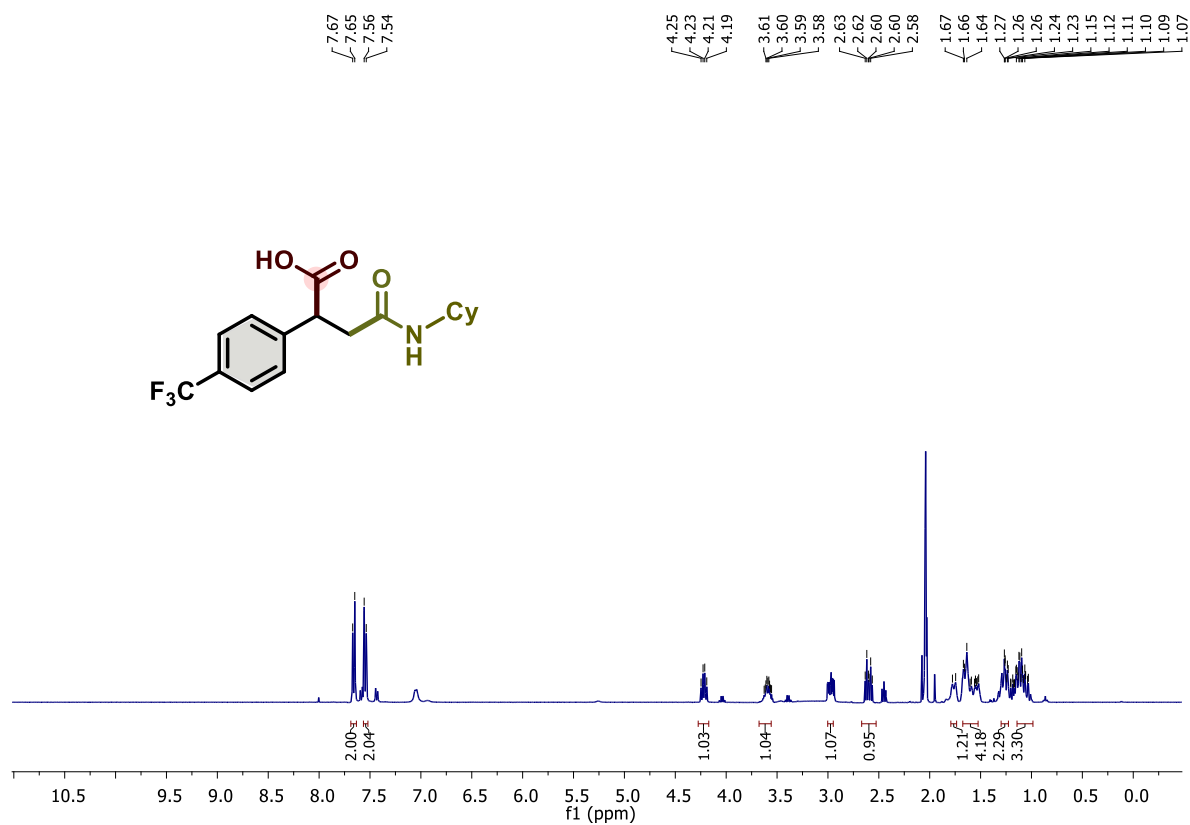
Composto 67, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



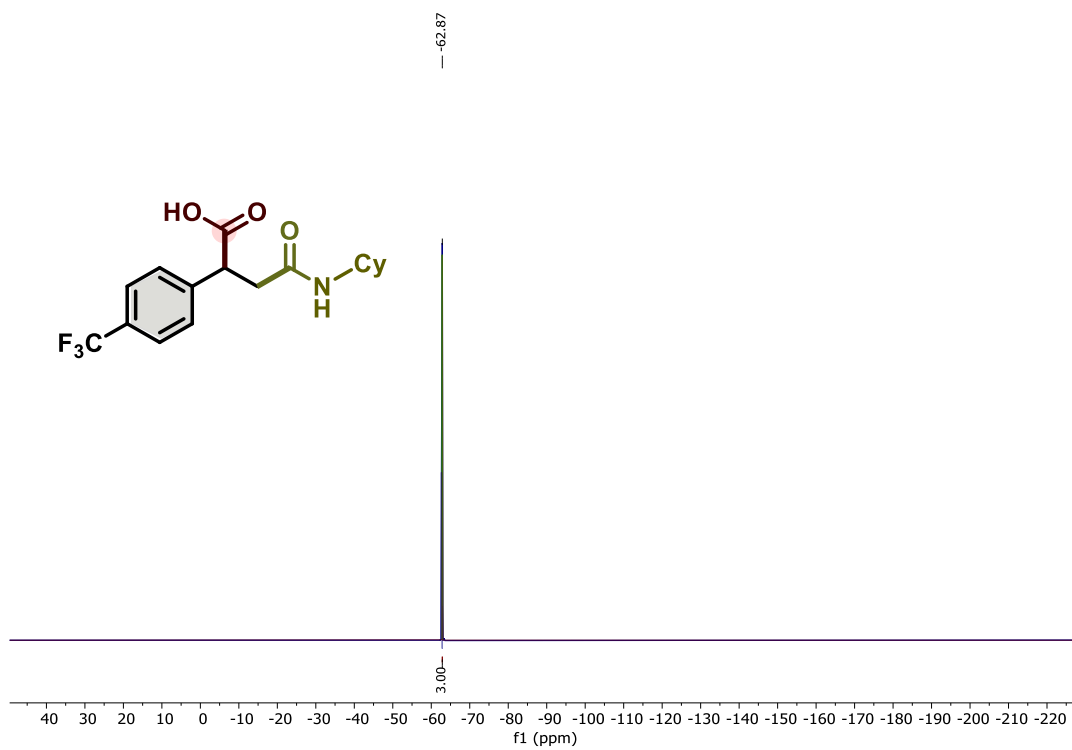
Composto 68, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)



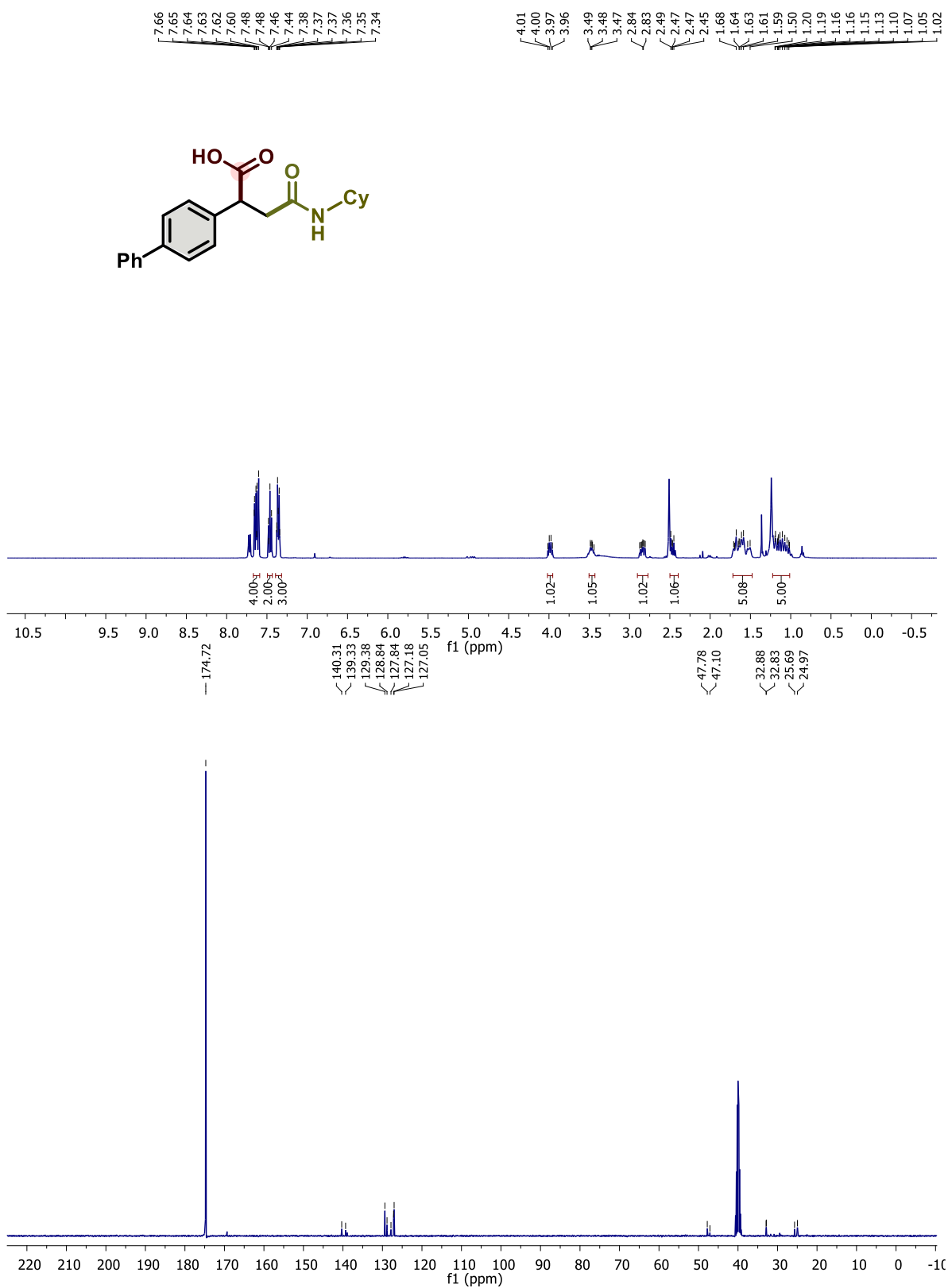
Composto 69, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)



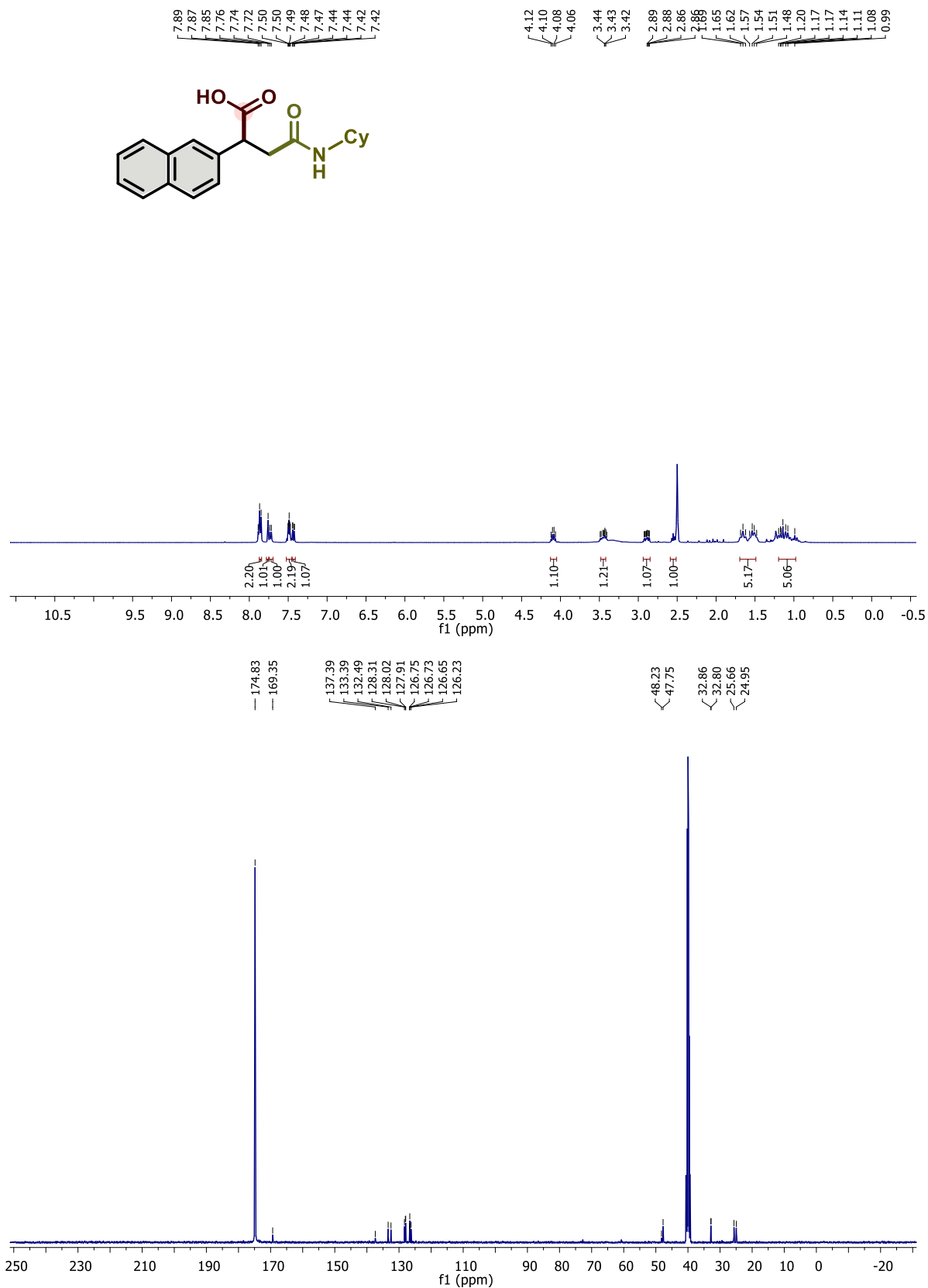
Composto 70, RMN de ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CD_3COCD_3)



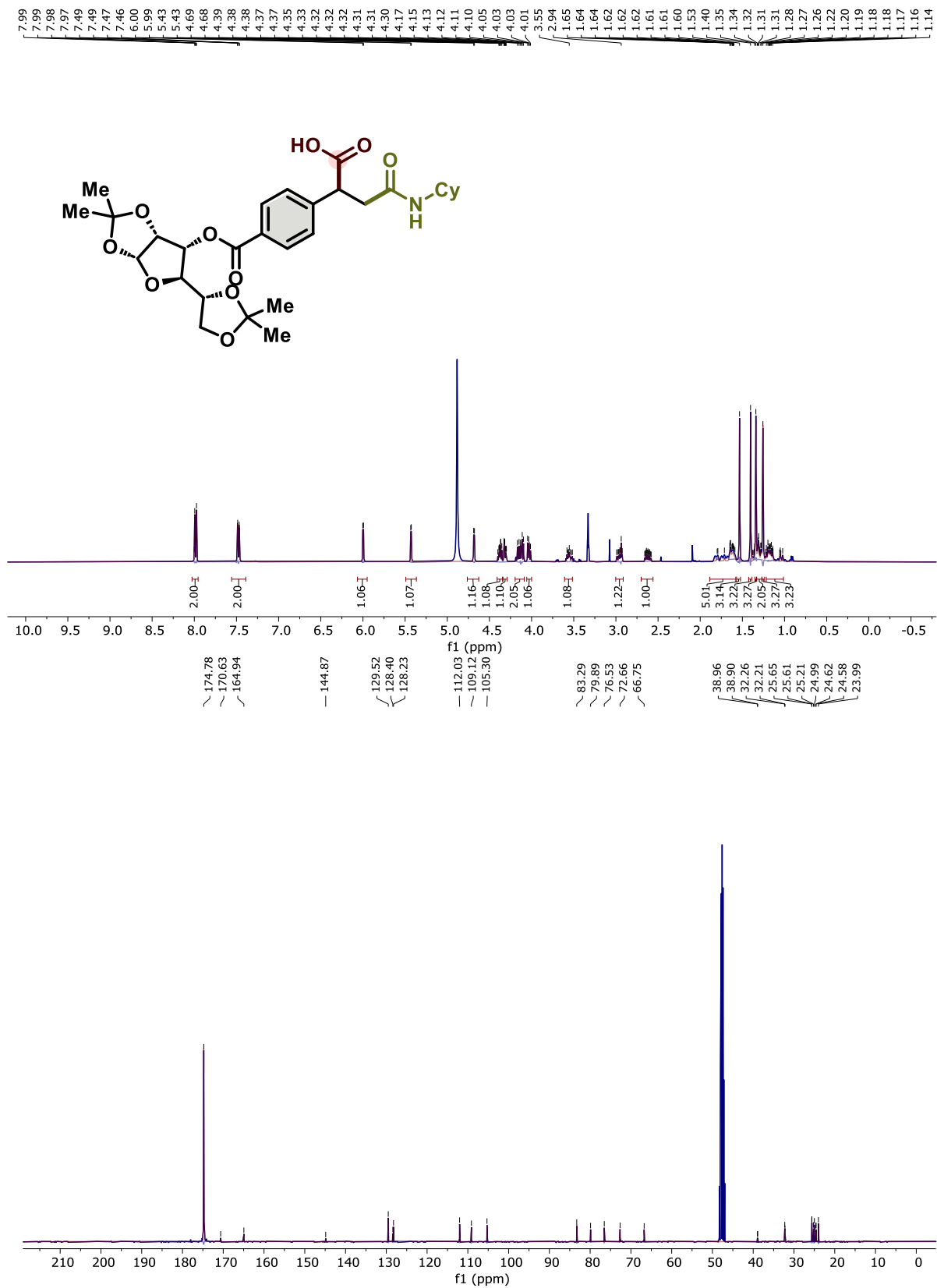
Composto 70, ^{19}F RMN (377 MHz, CD_3COCD_3)



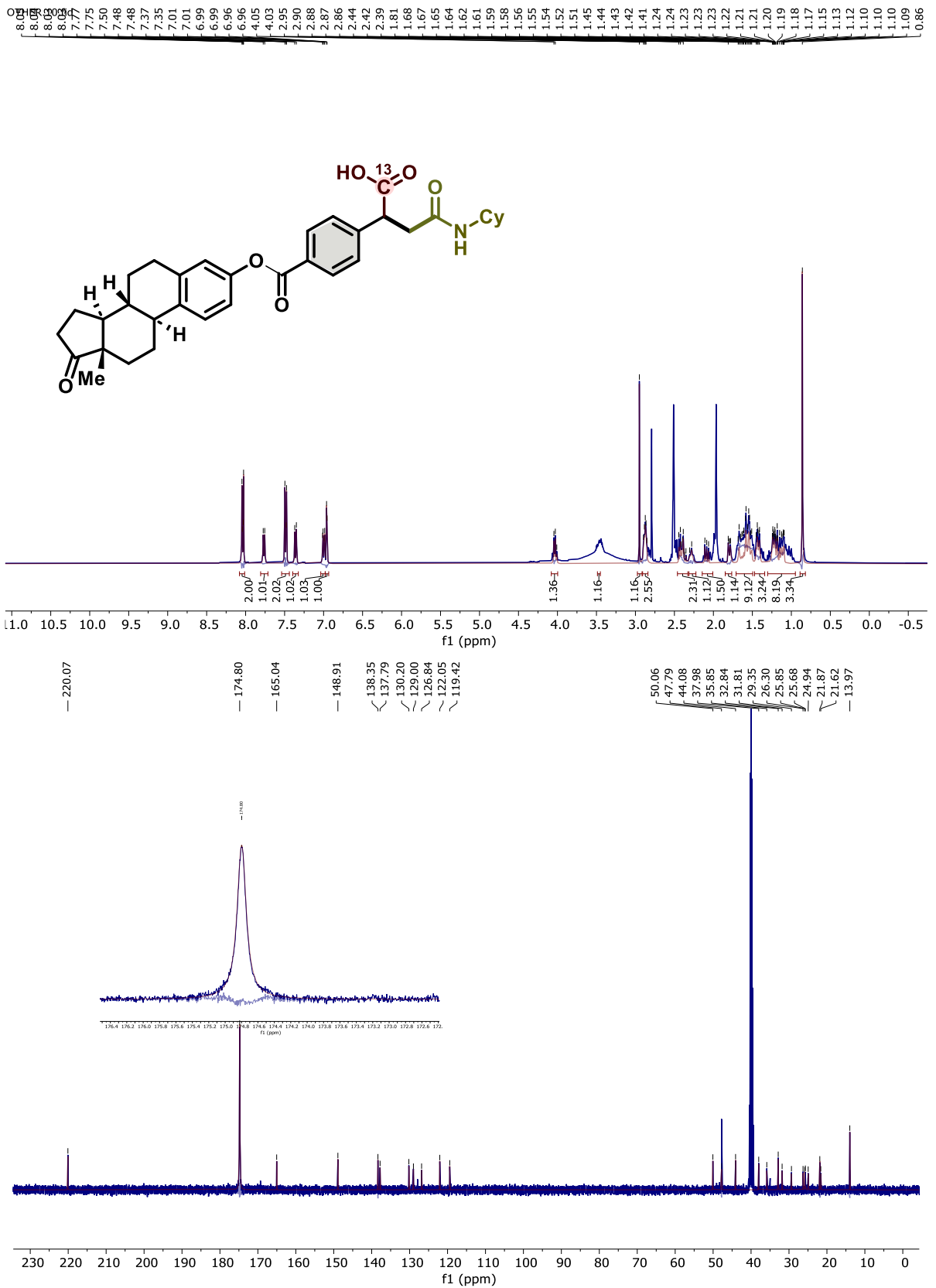
Composto 71, RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) e RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆)



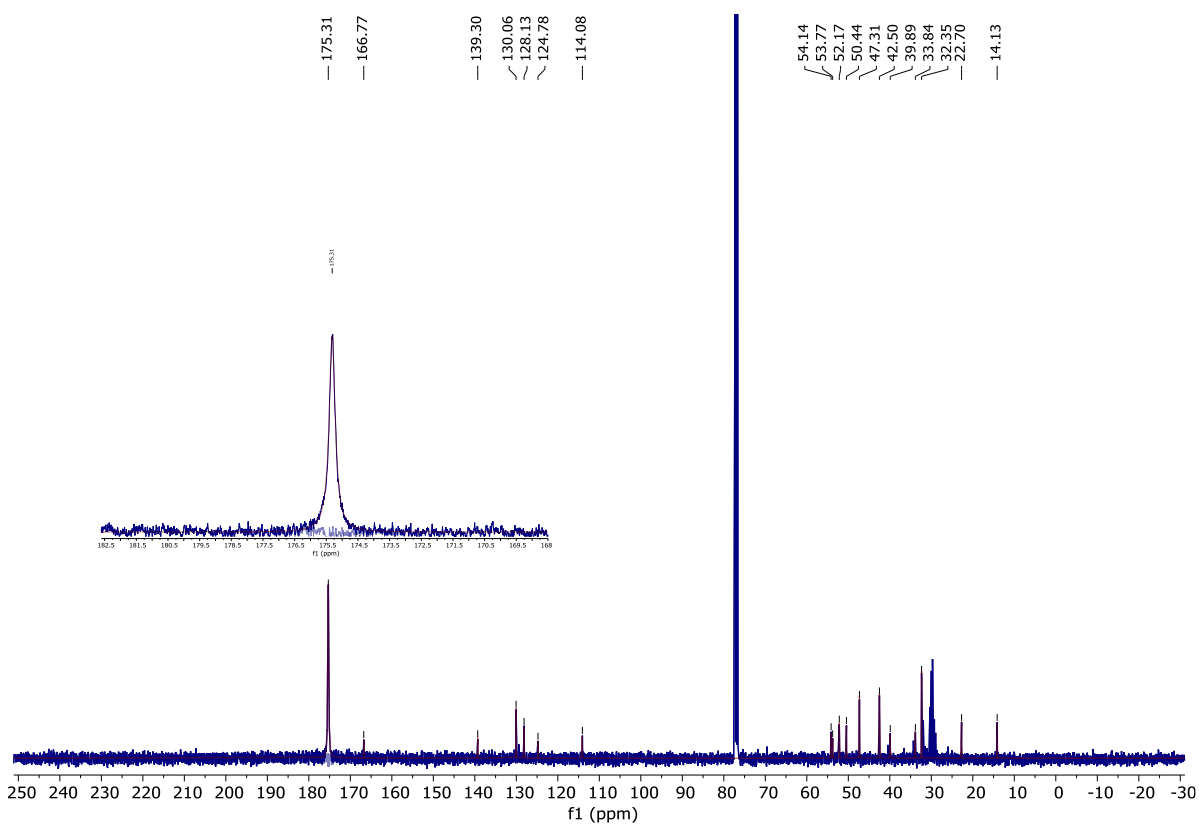
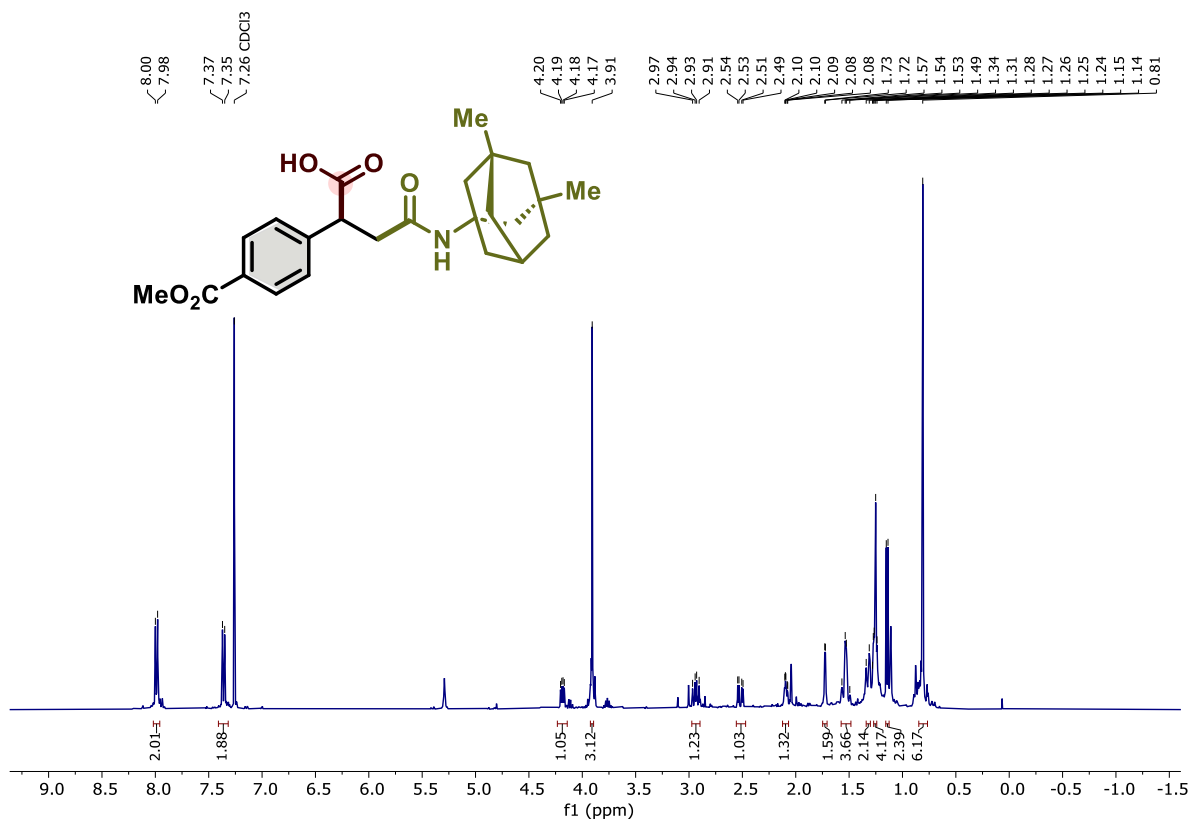
Composto 72, RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) e RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆).



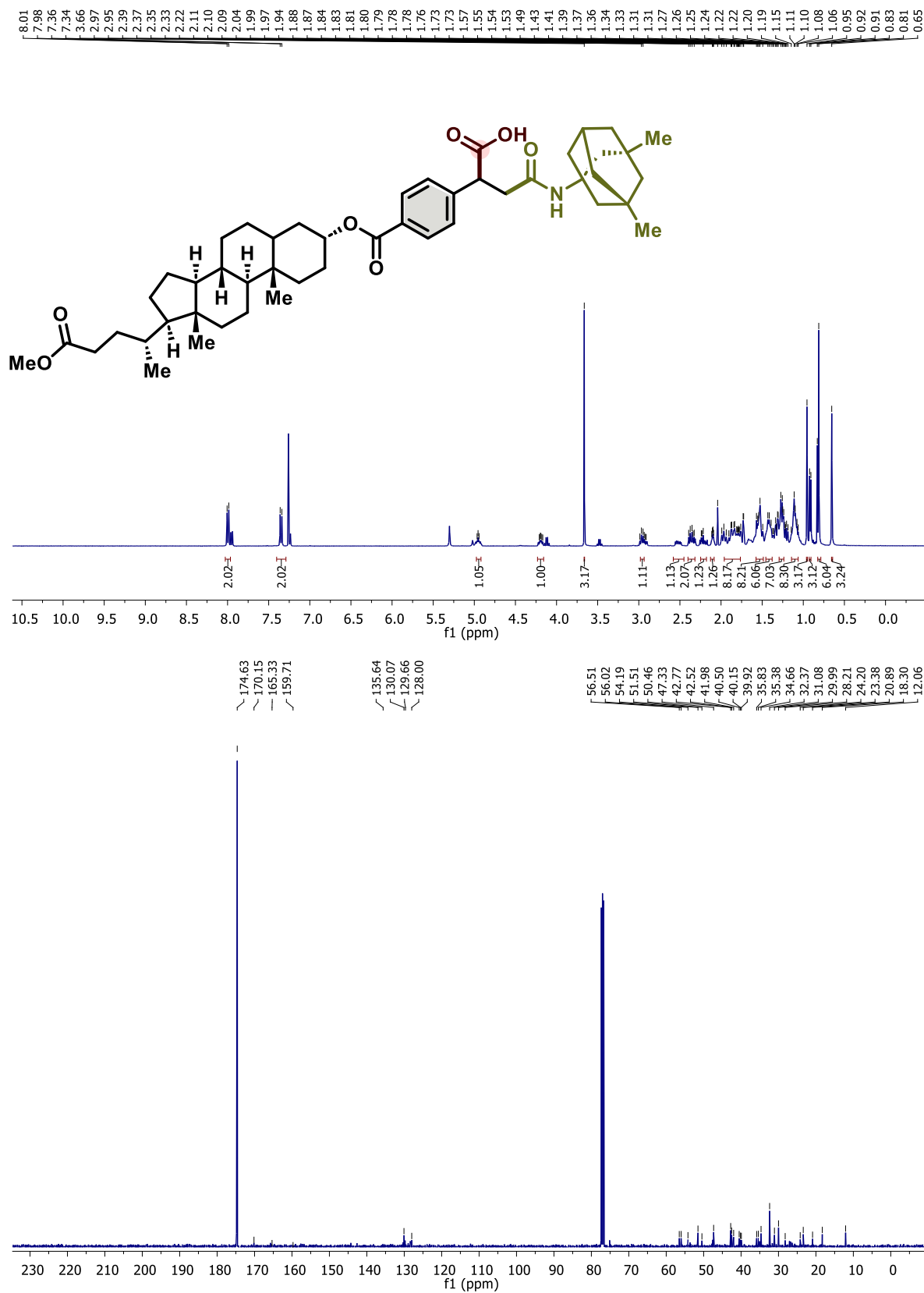
Composto 73, RMN de ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) e RMN de ¹³C (101 MHz, MeOD-d₄)



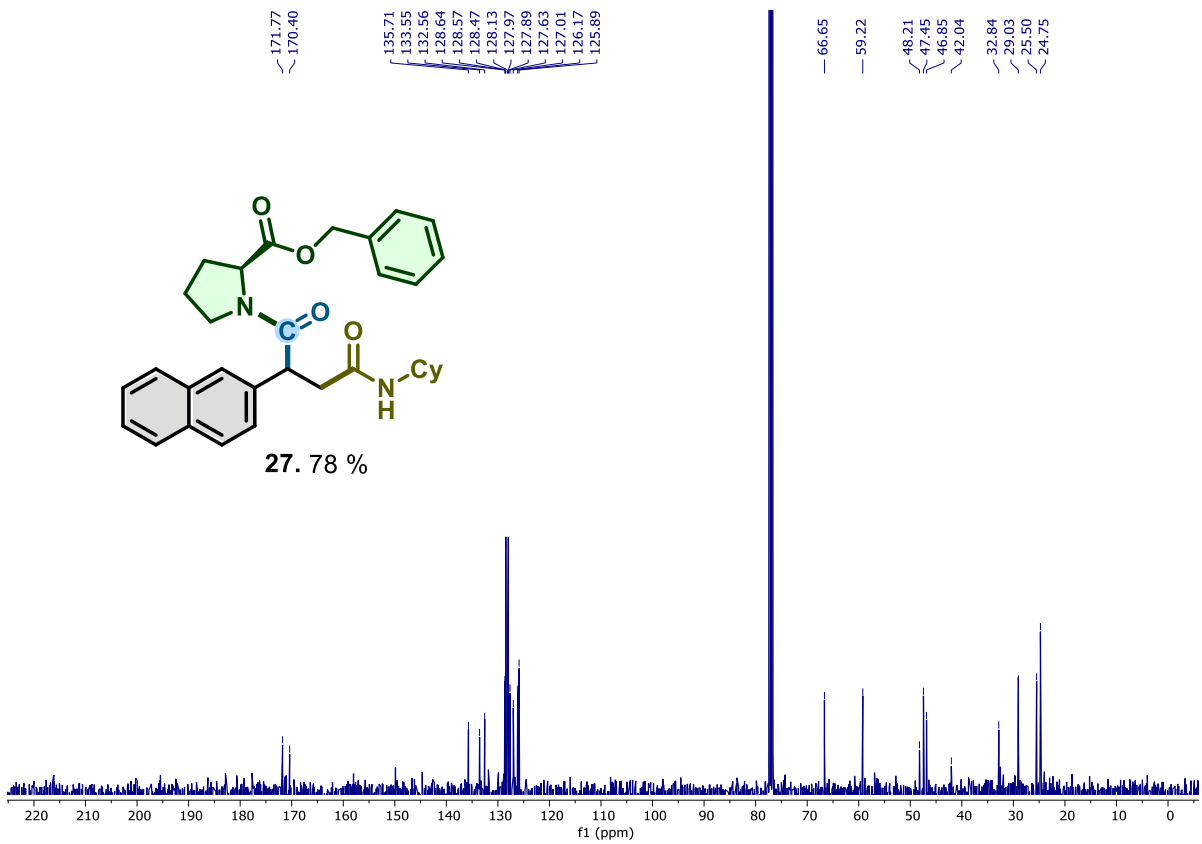
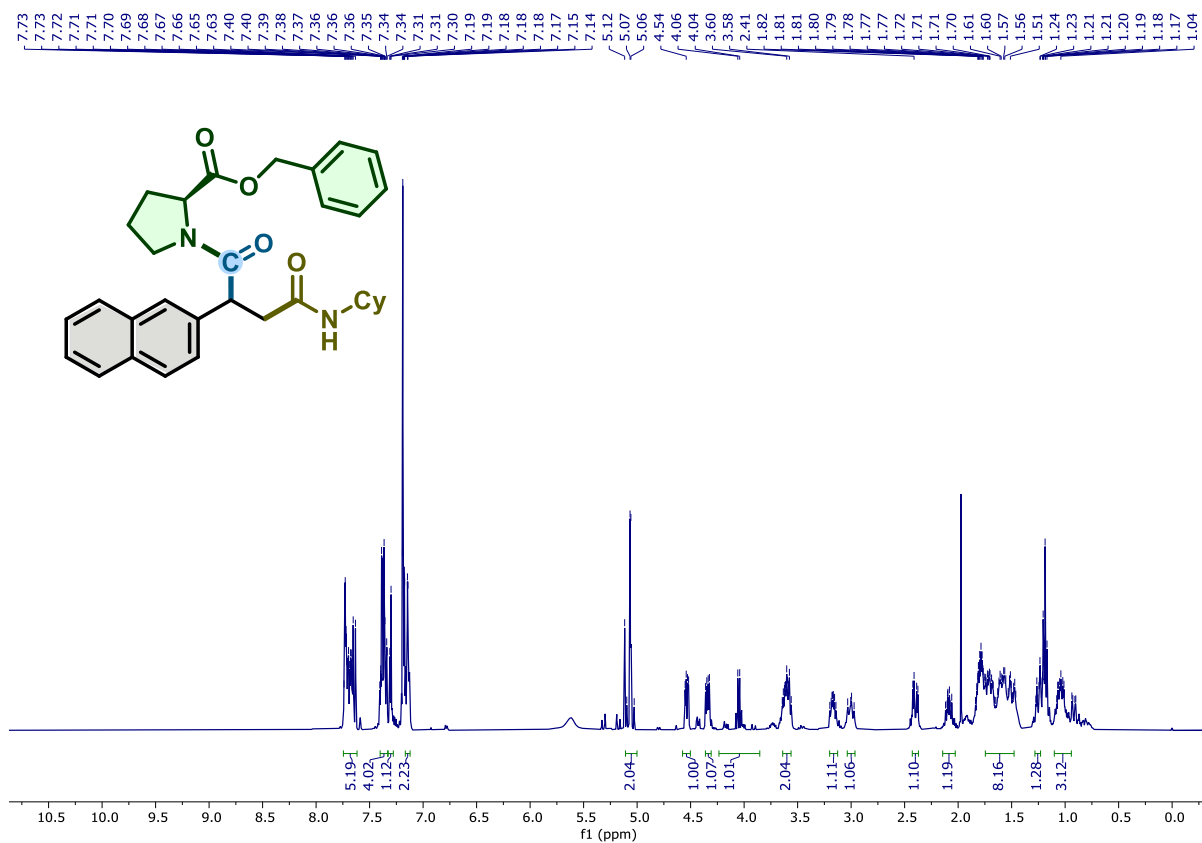
Composto 74, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃).



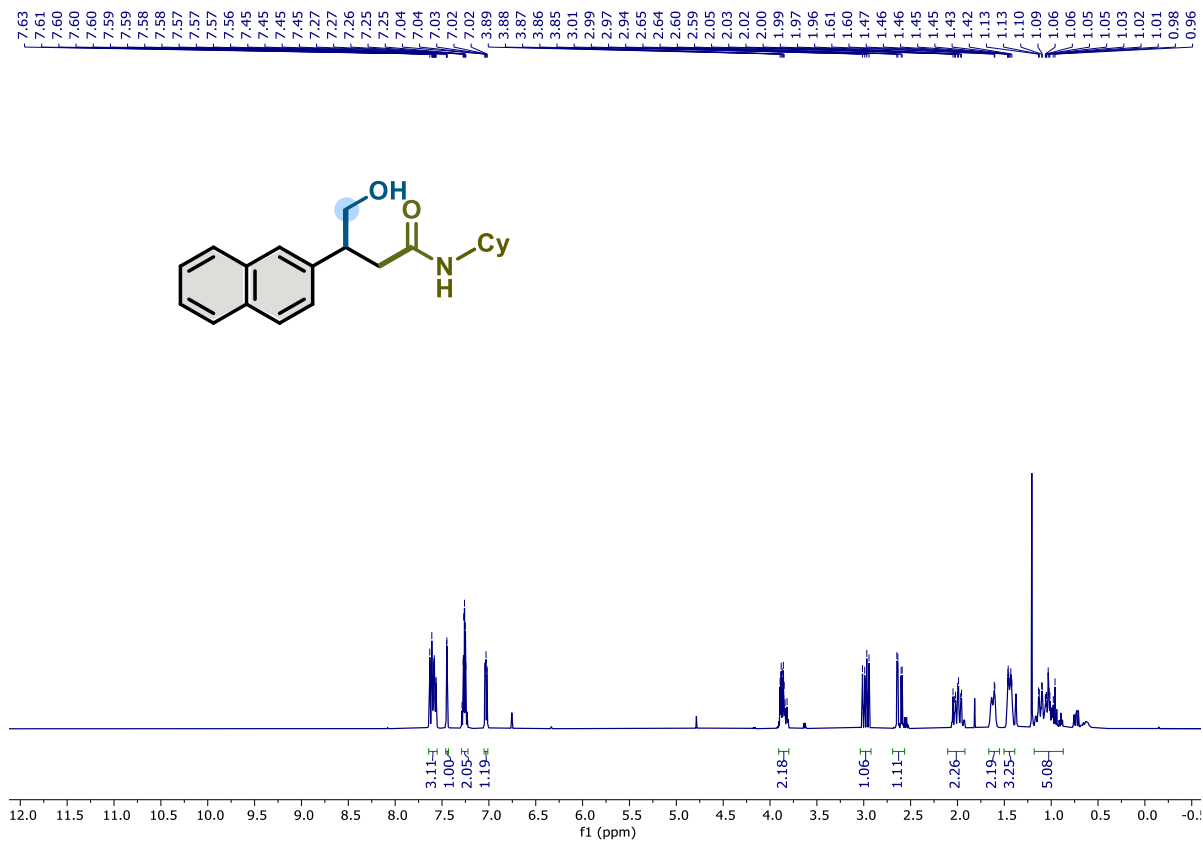
Composto 75, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃).



Composto 76, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



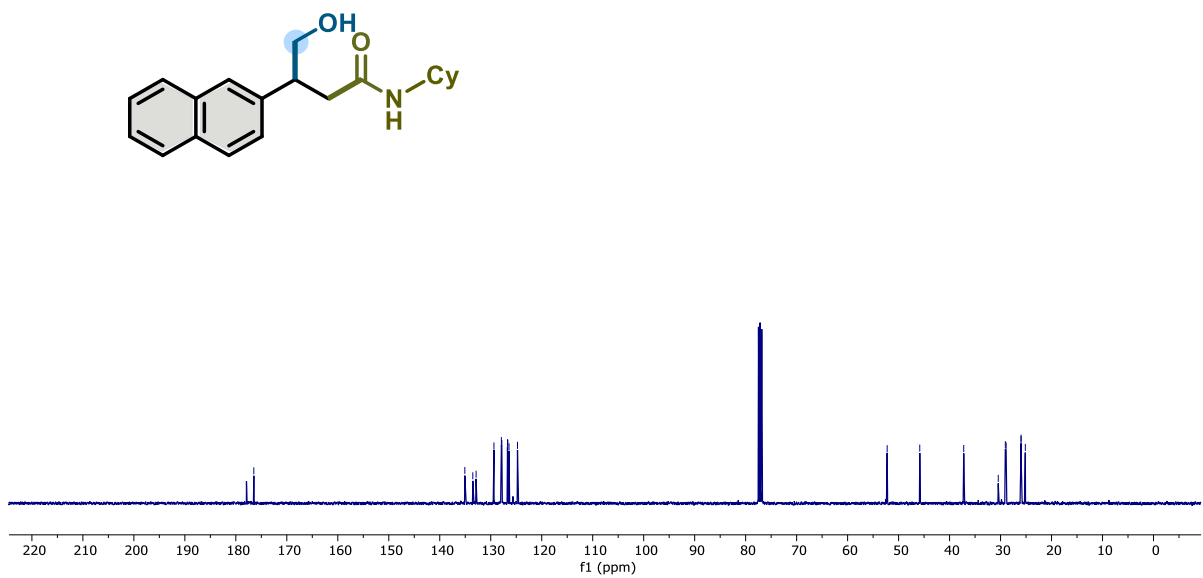
Composto 78, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃).



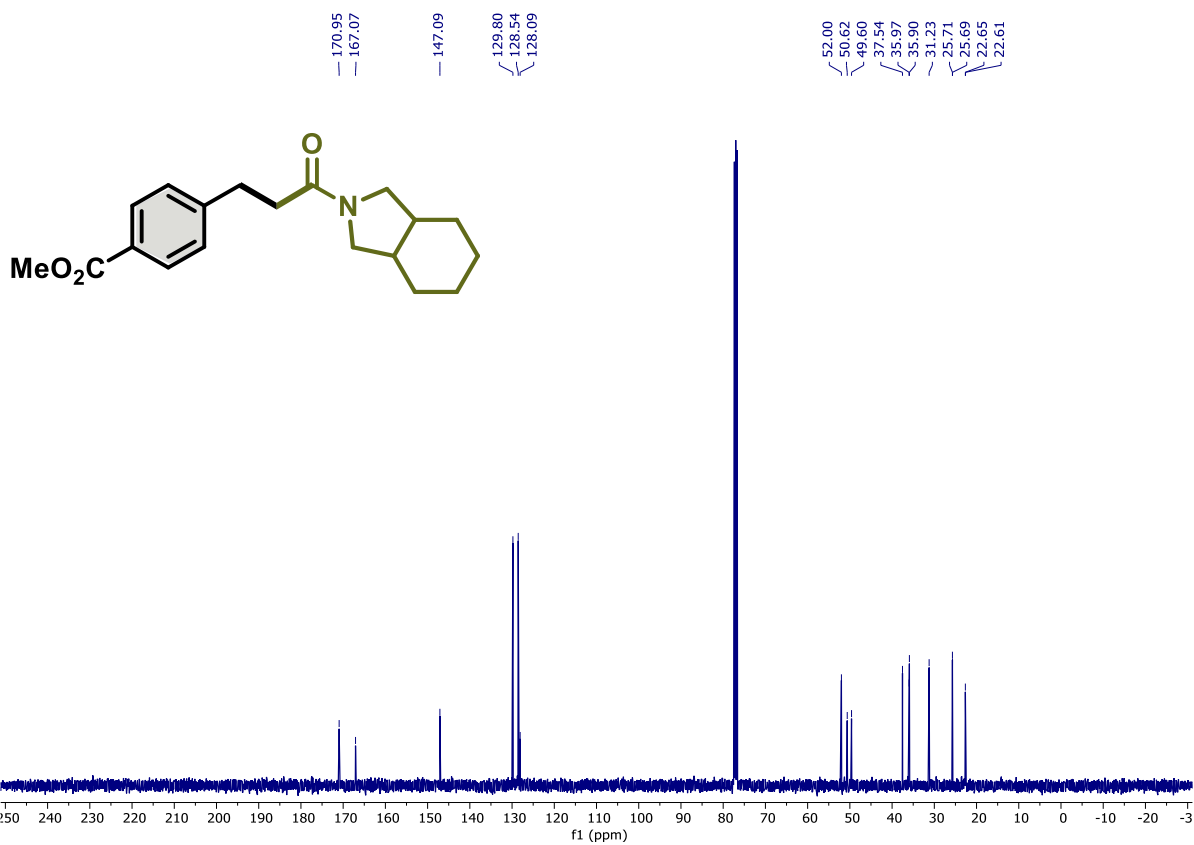
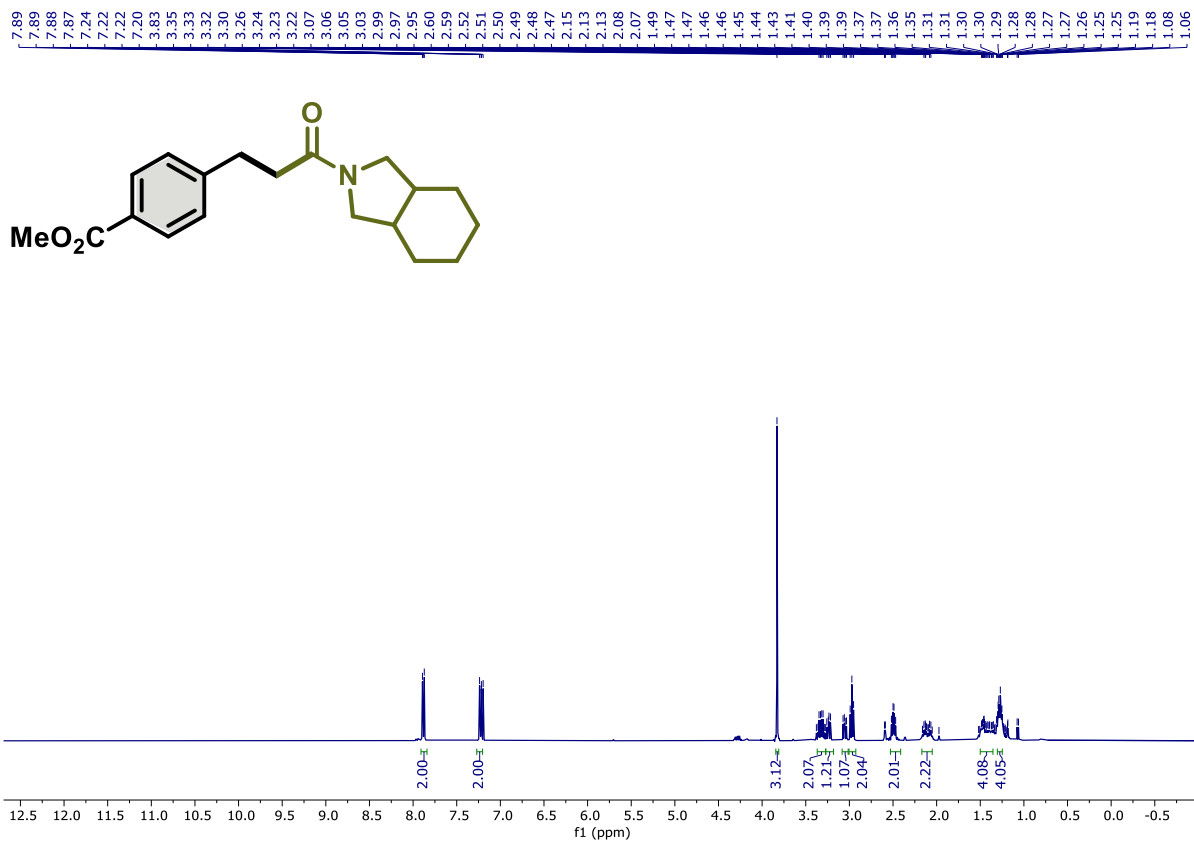
176.47

135.08
133.51
132.87
129.37
127.91
127.82
126.71
126.64
126.41
124.75

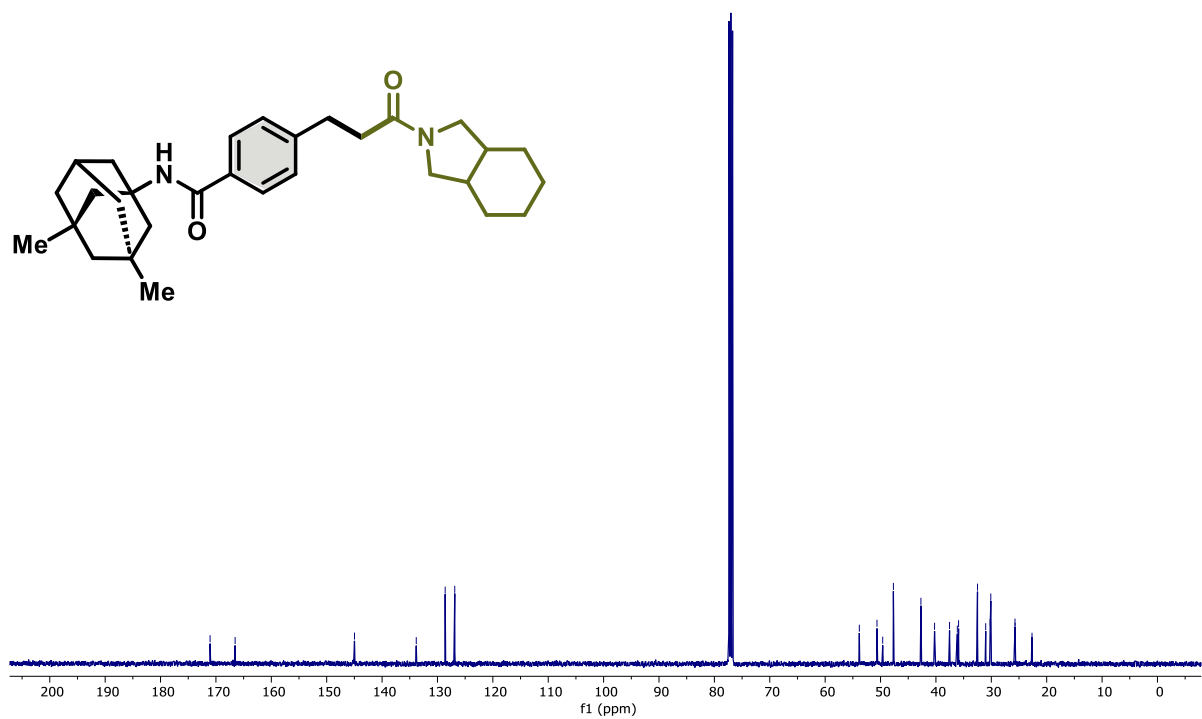
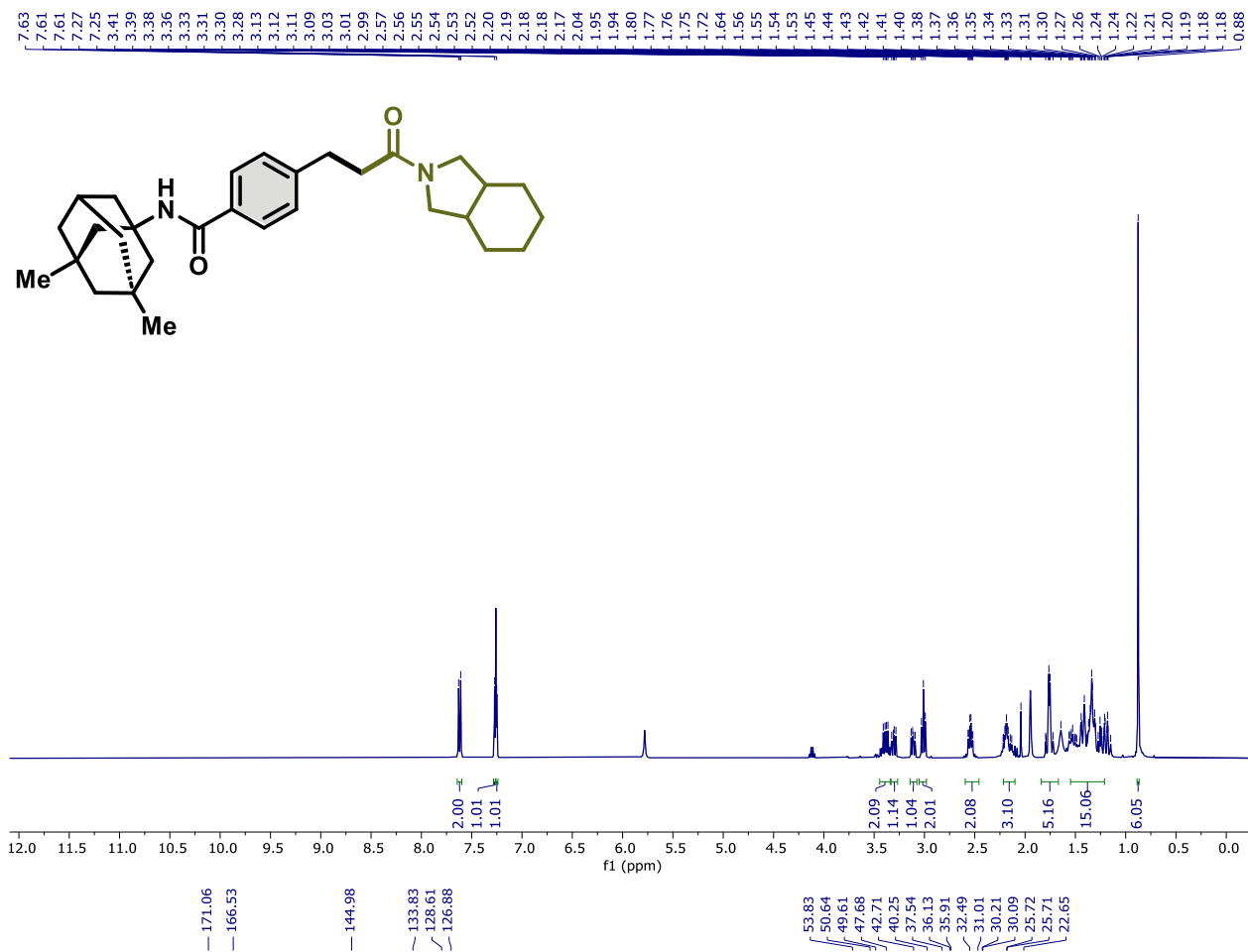
52.24
45.85
37.22
30.45
29.07
28.91
25.99
25.97
25.14



Composto 79, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)

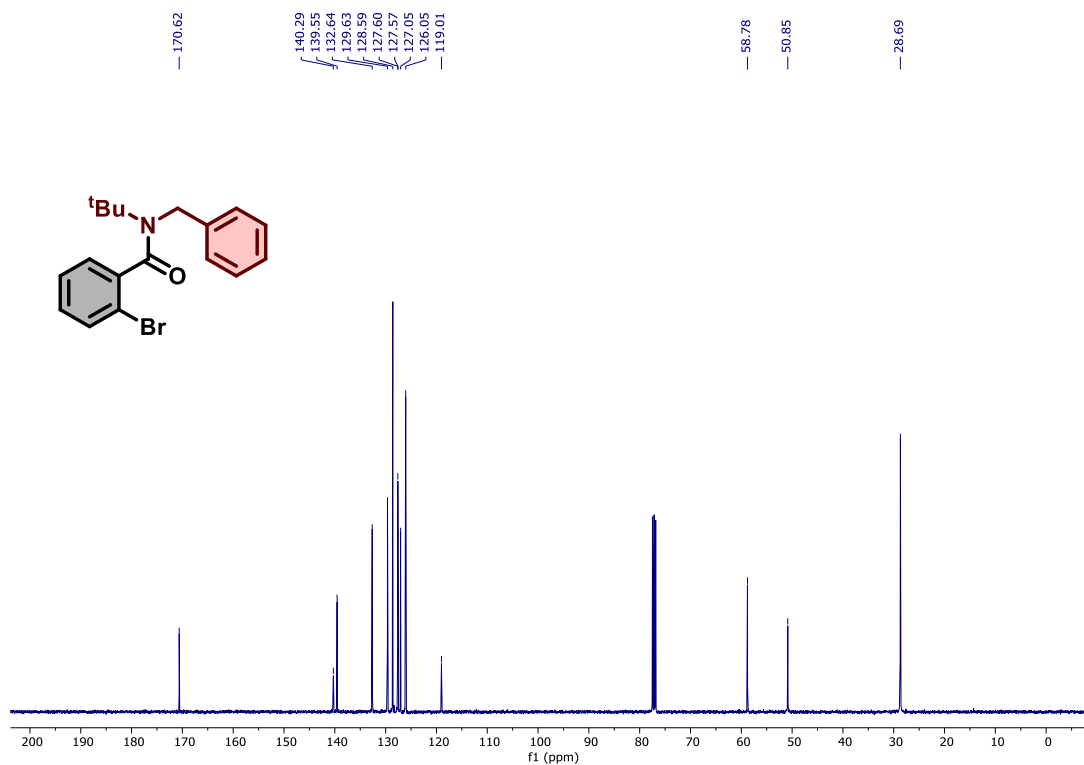
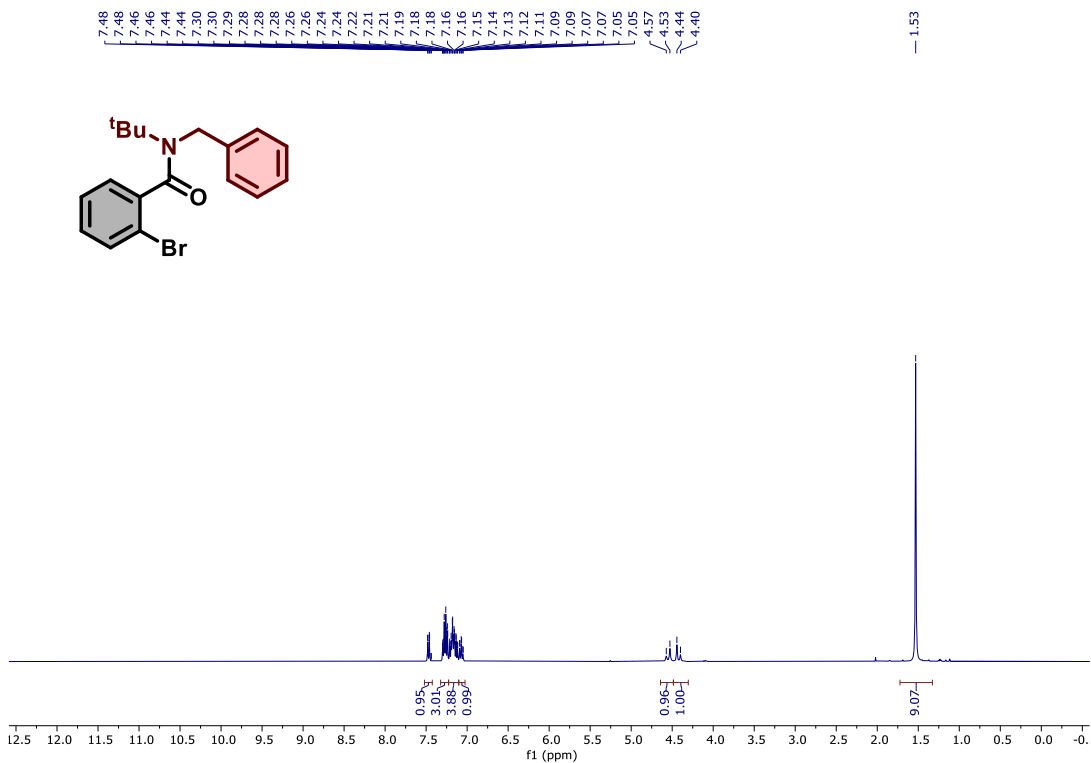


Composto A, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)

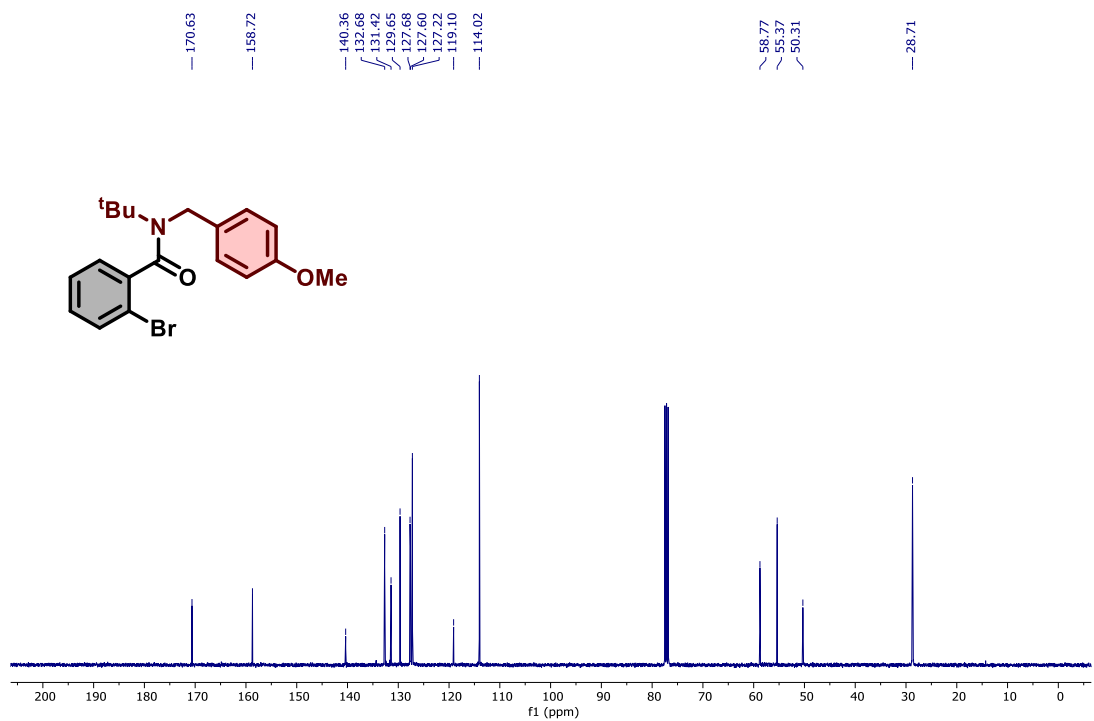
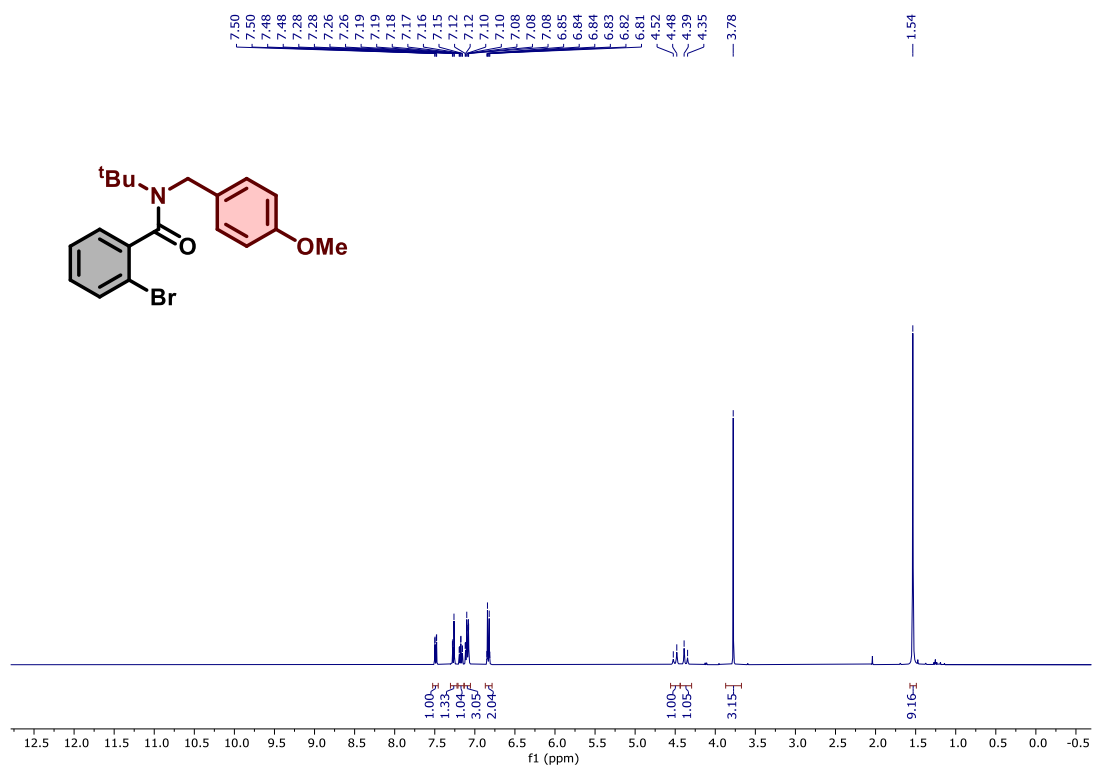


Composto B, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)

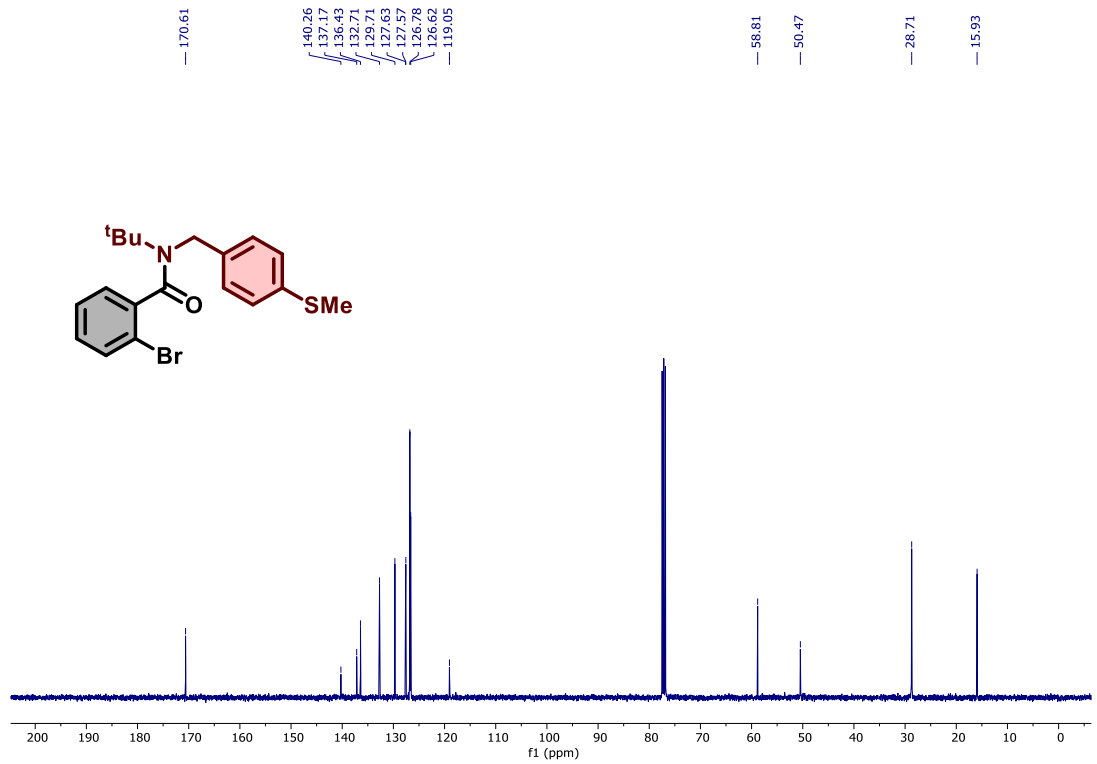
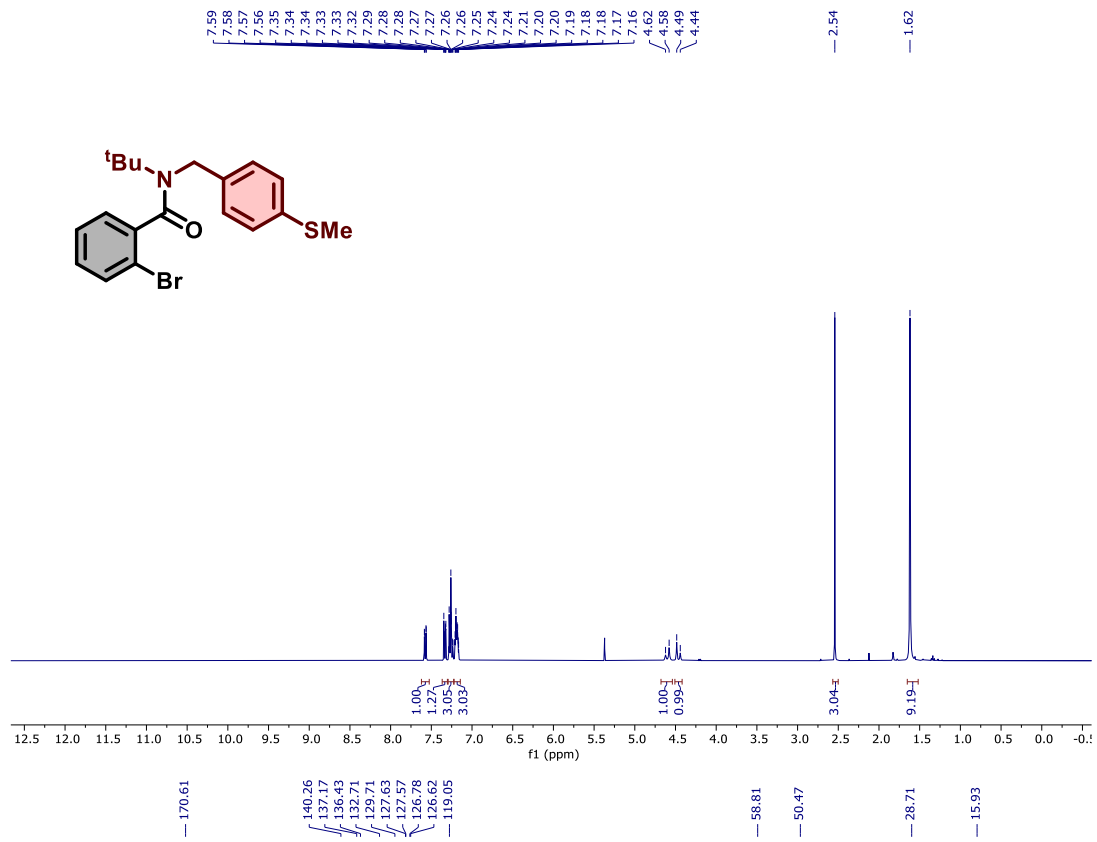
**Síntese de α - Amino Ácidos via Fixação de CO_2 em
Amidas Mediada por ConPET**



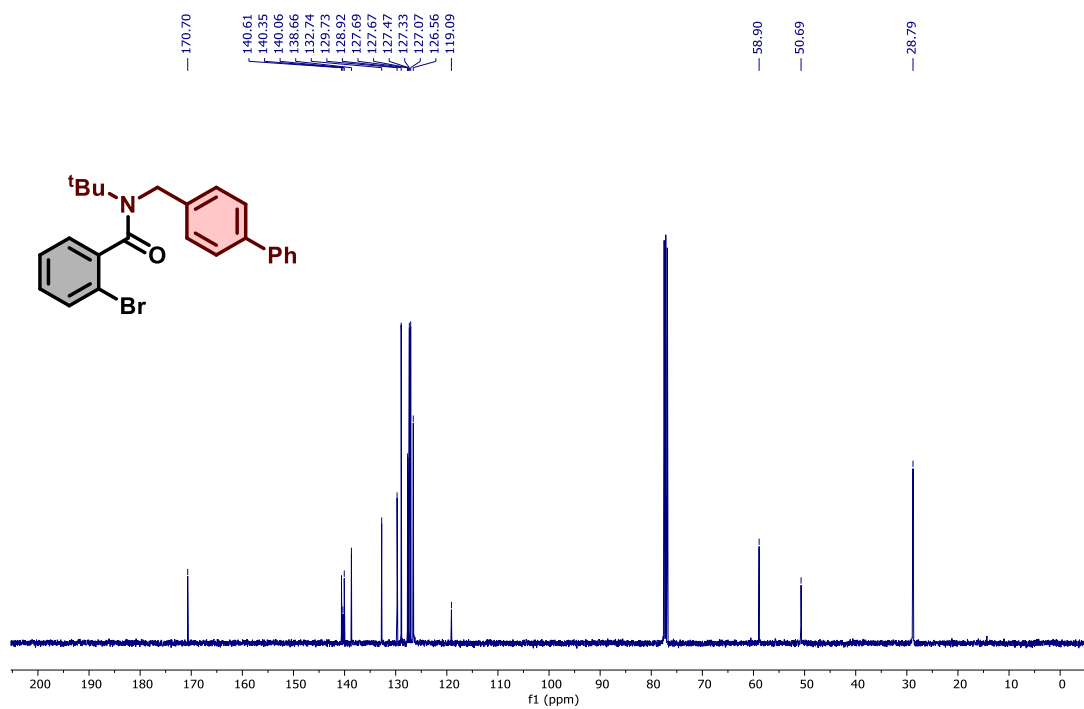
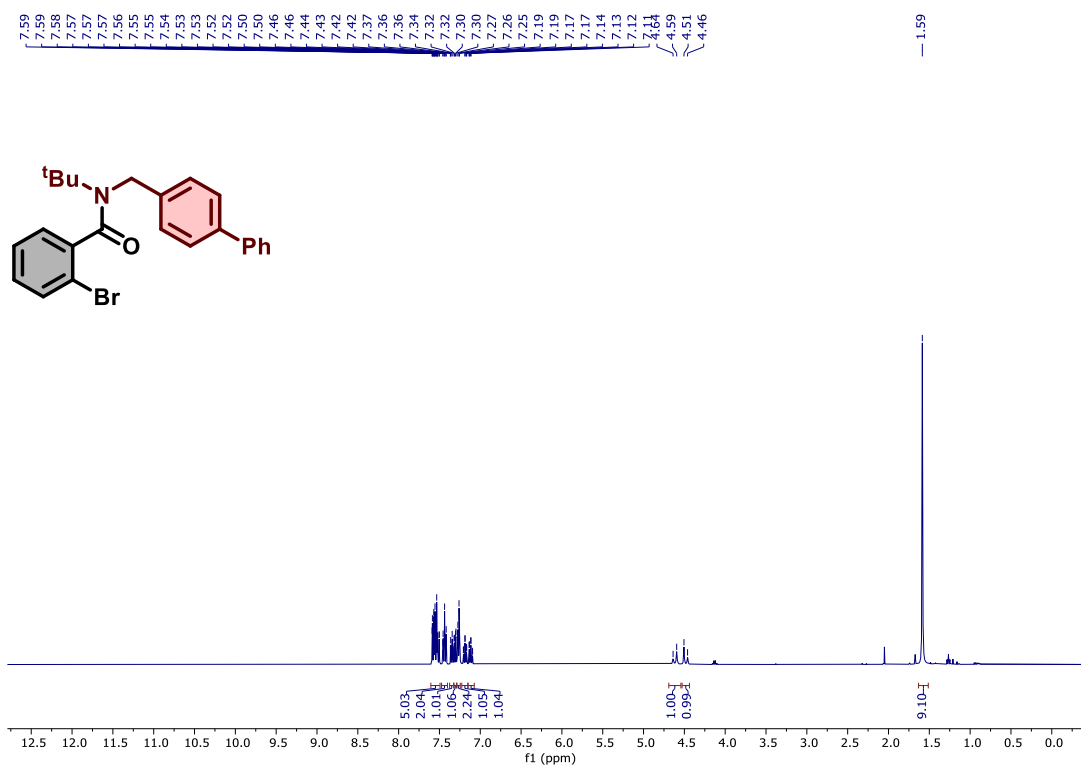
Composto 82a, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



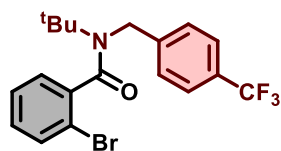
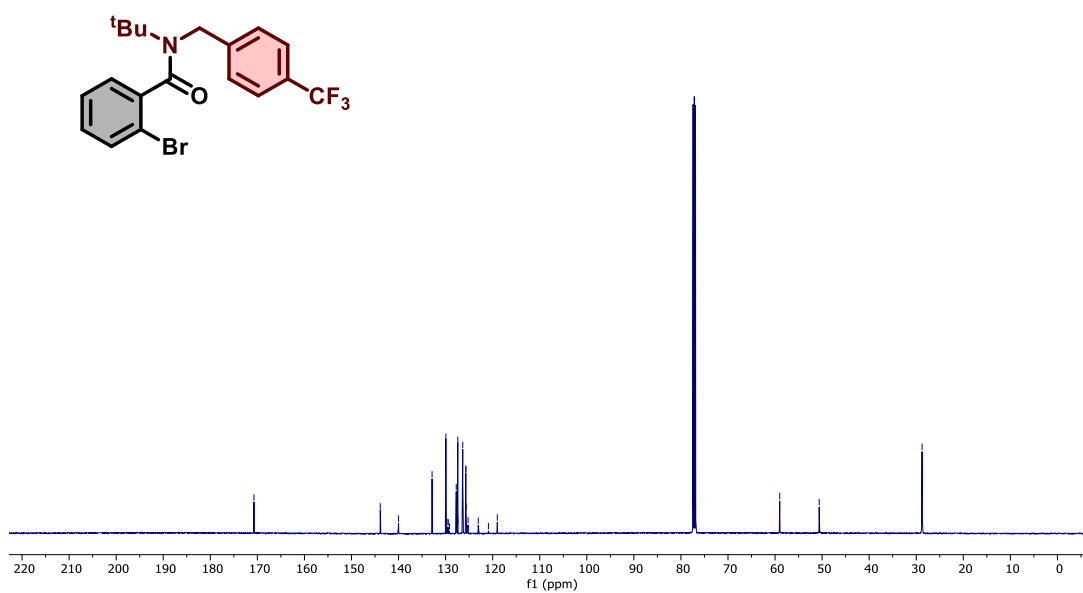
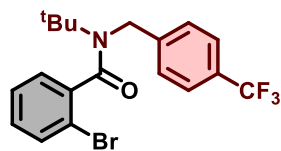
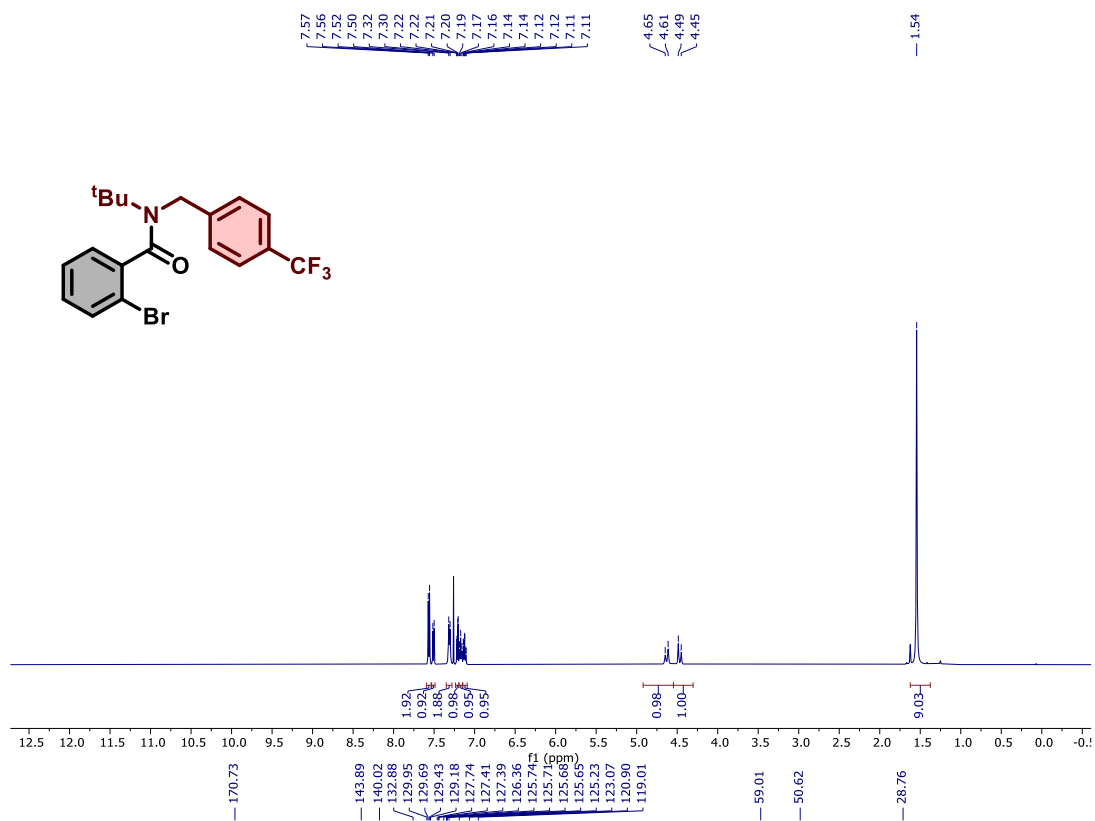
Composto 82b, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



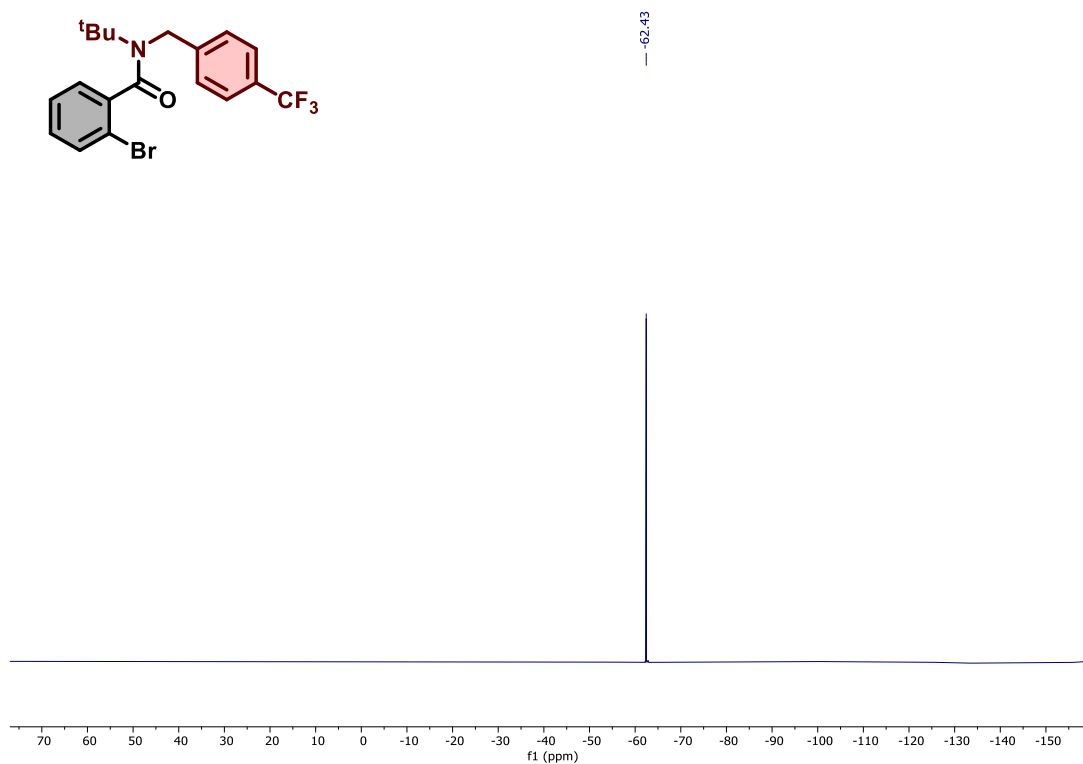
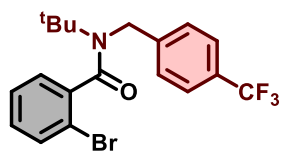
Composto 82c, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)



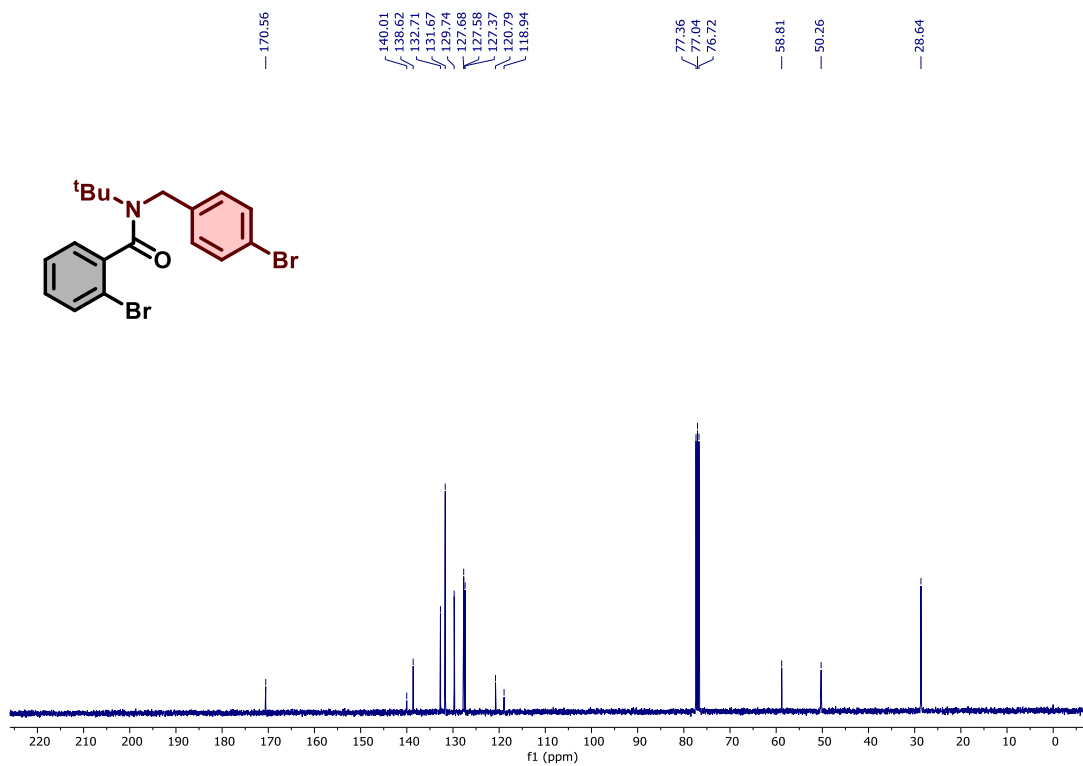
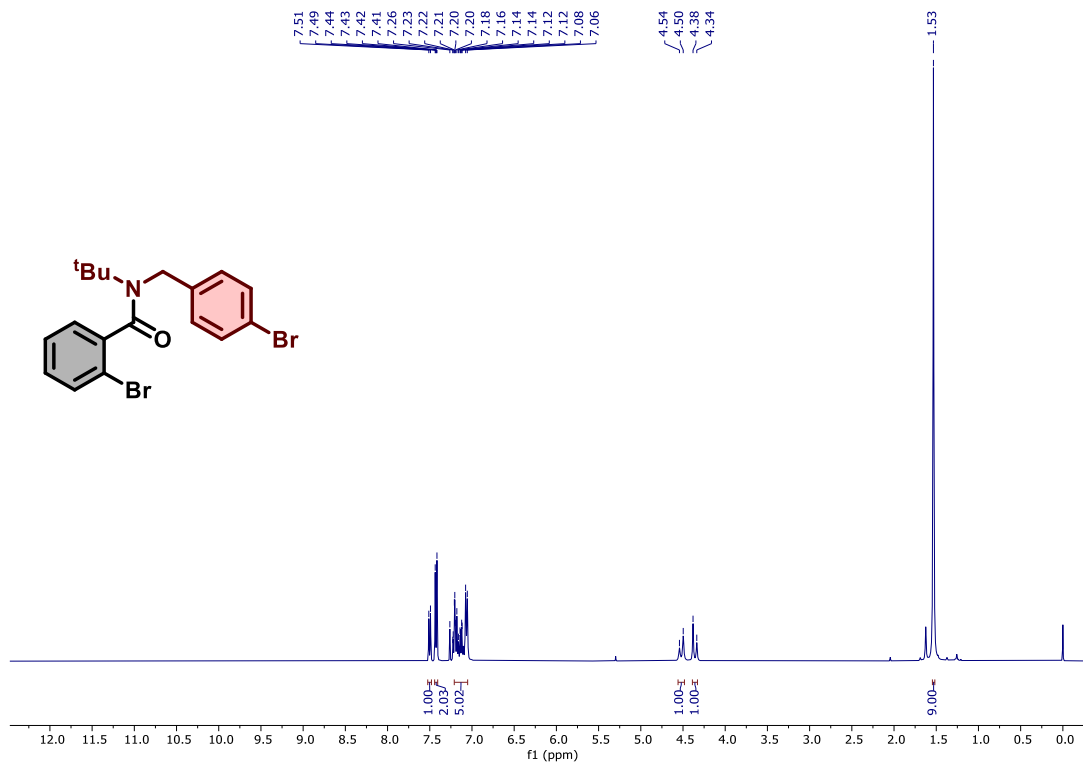
Composto 82d, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



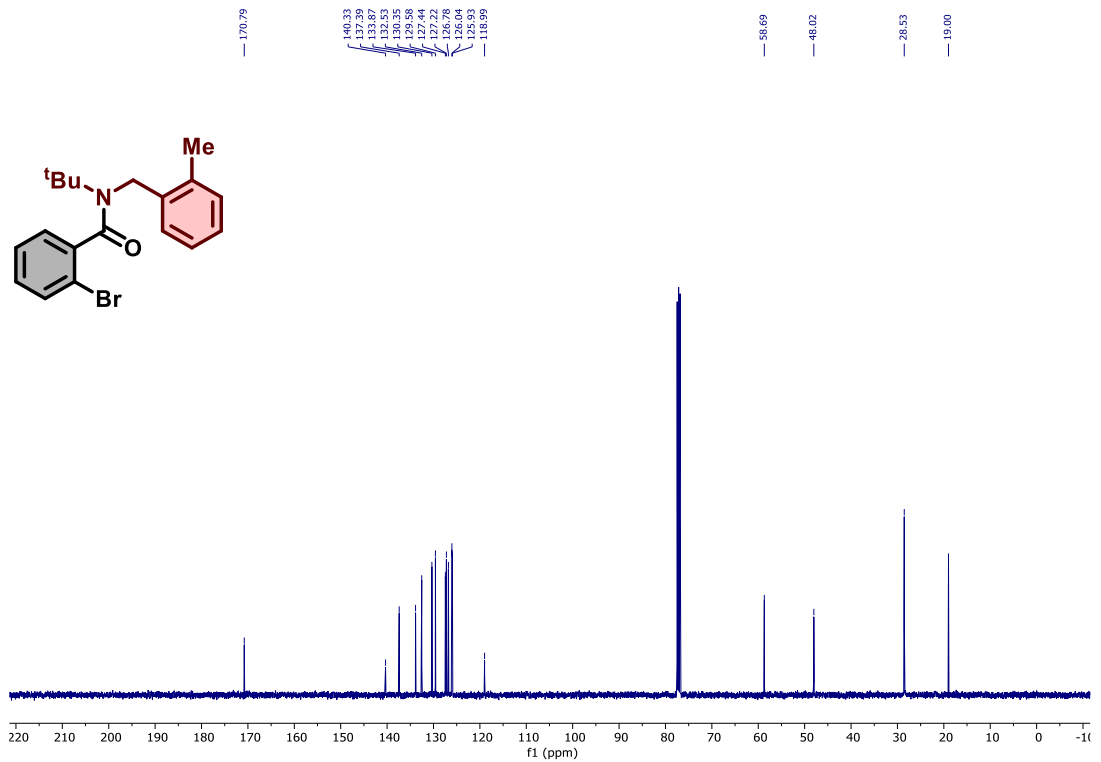
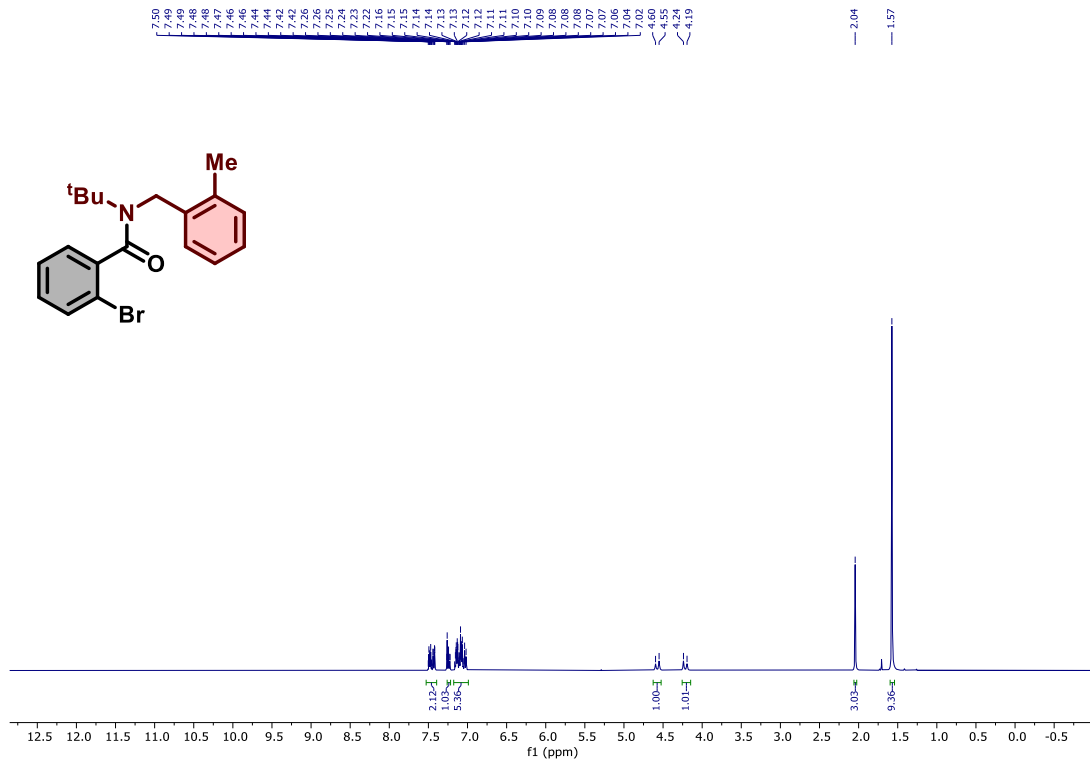
Composto 82e, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)



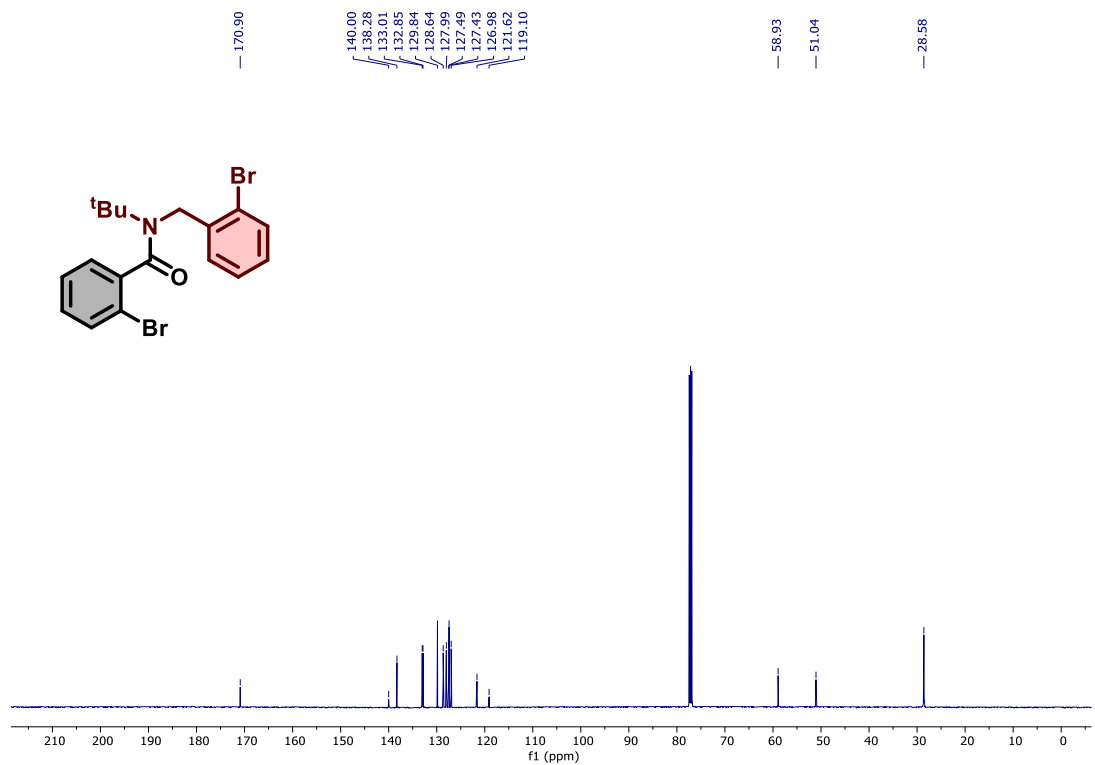
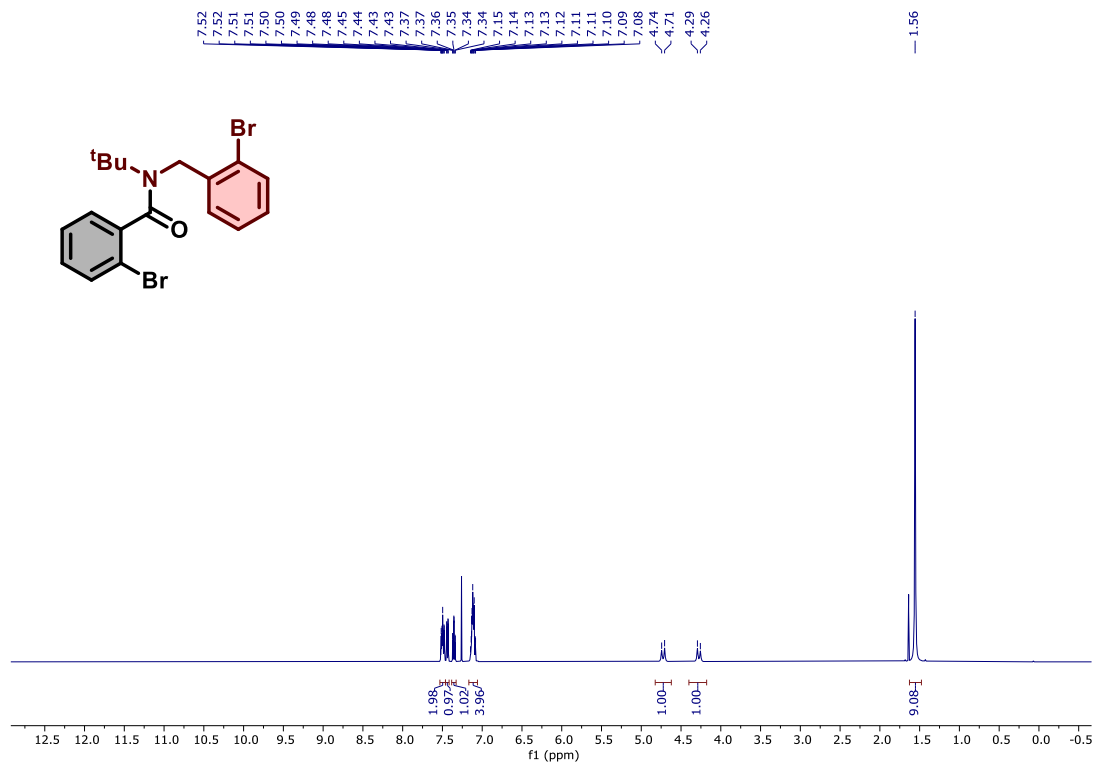
Composto 82e, RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3)



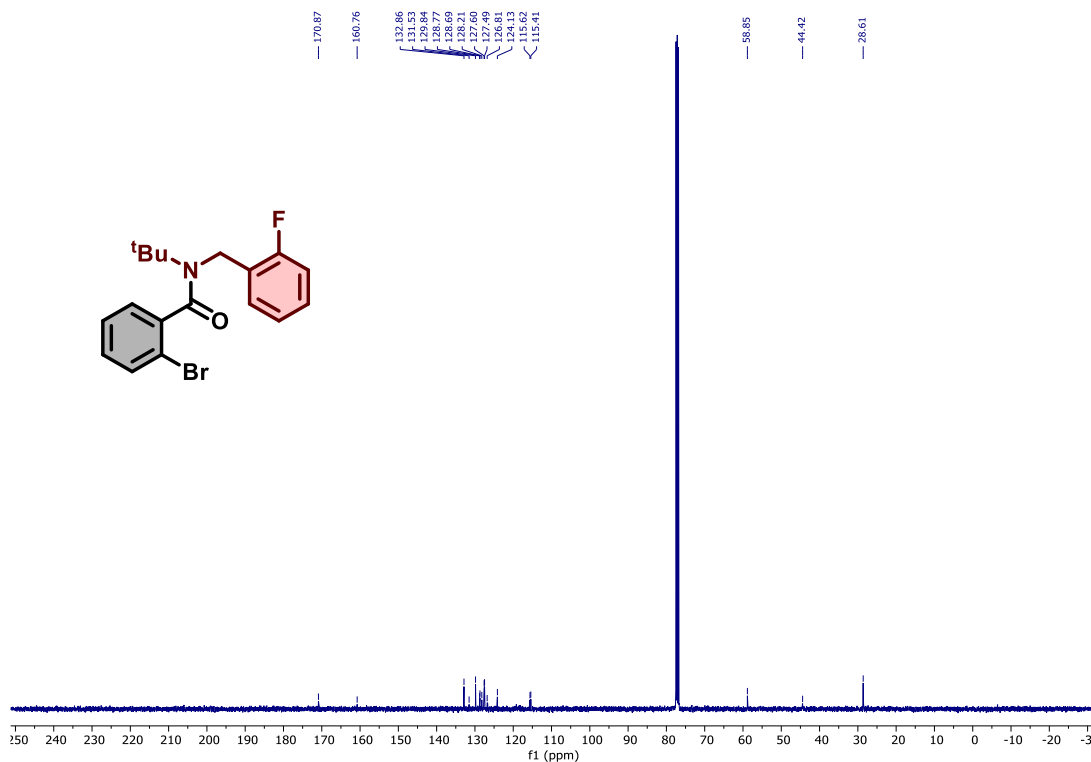
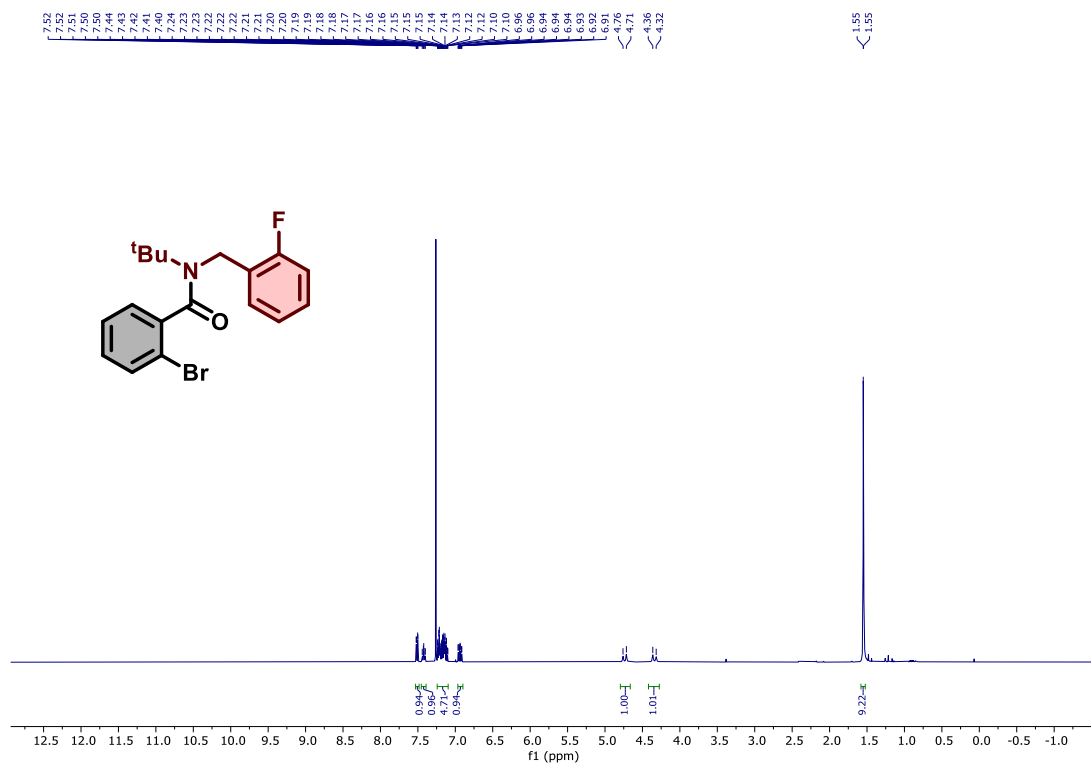
Composto 82f, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



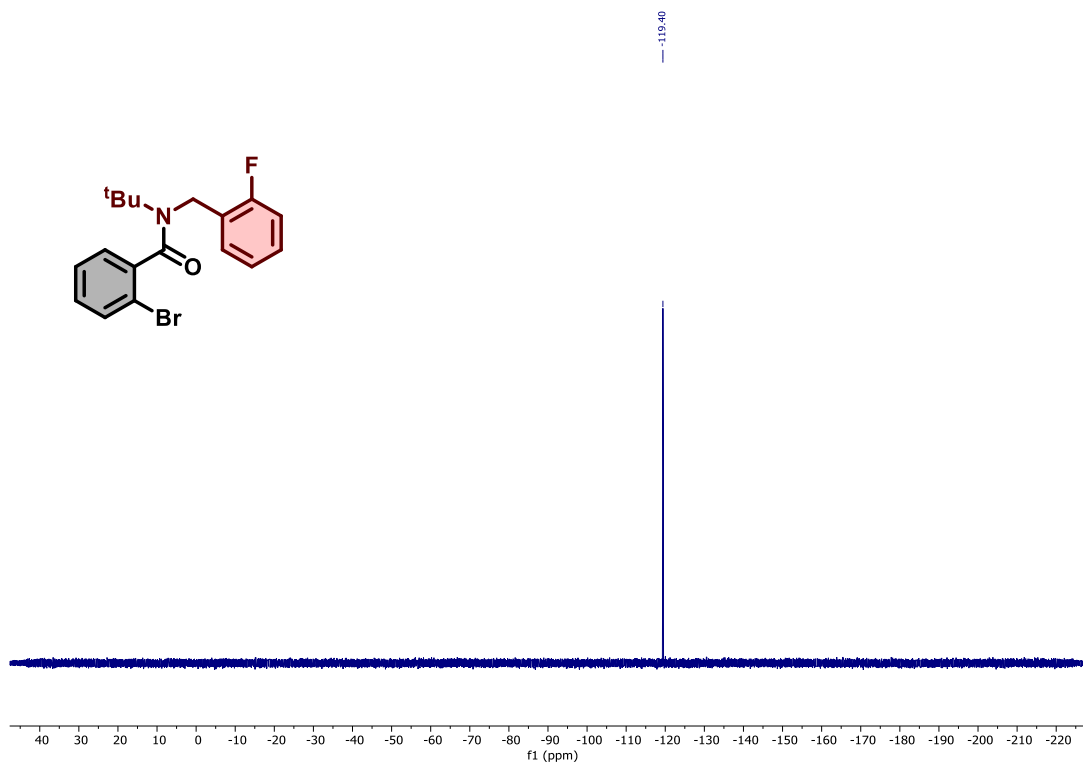
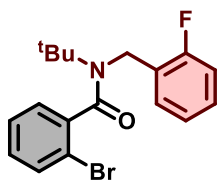
Composto 82g, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



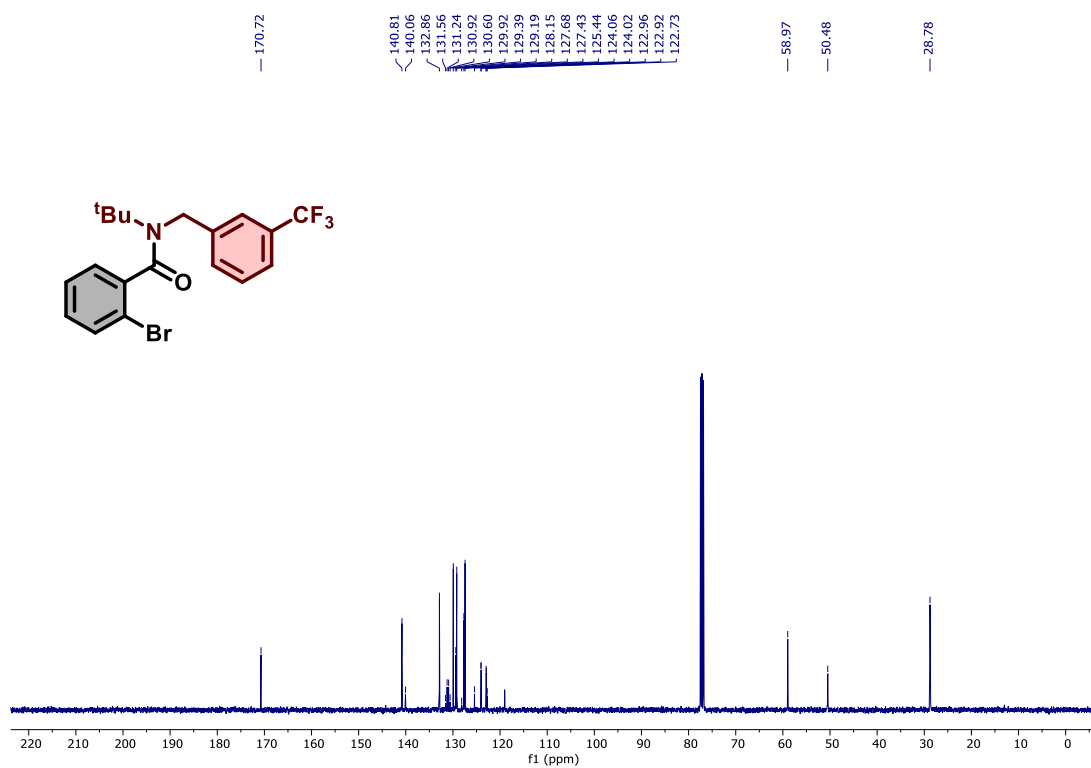
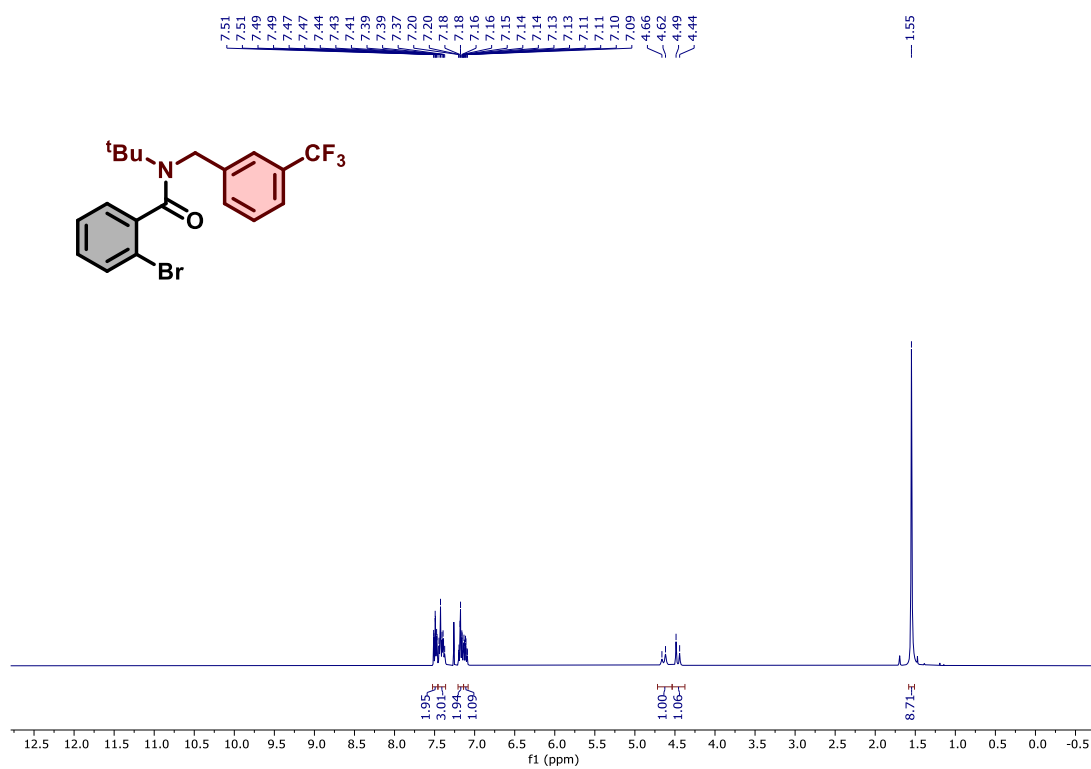
Composto 82h, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)



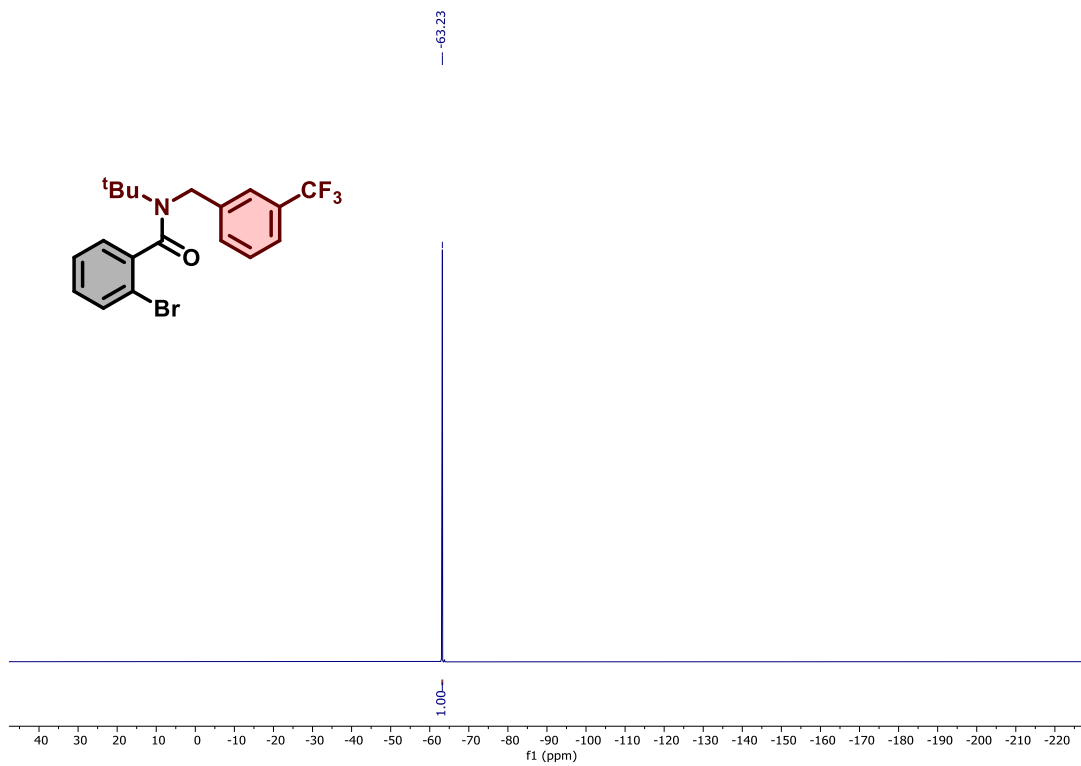
Composto 82i, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



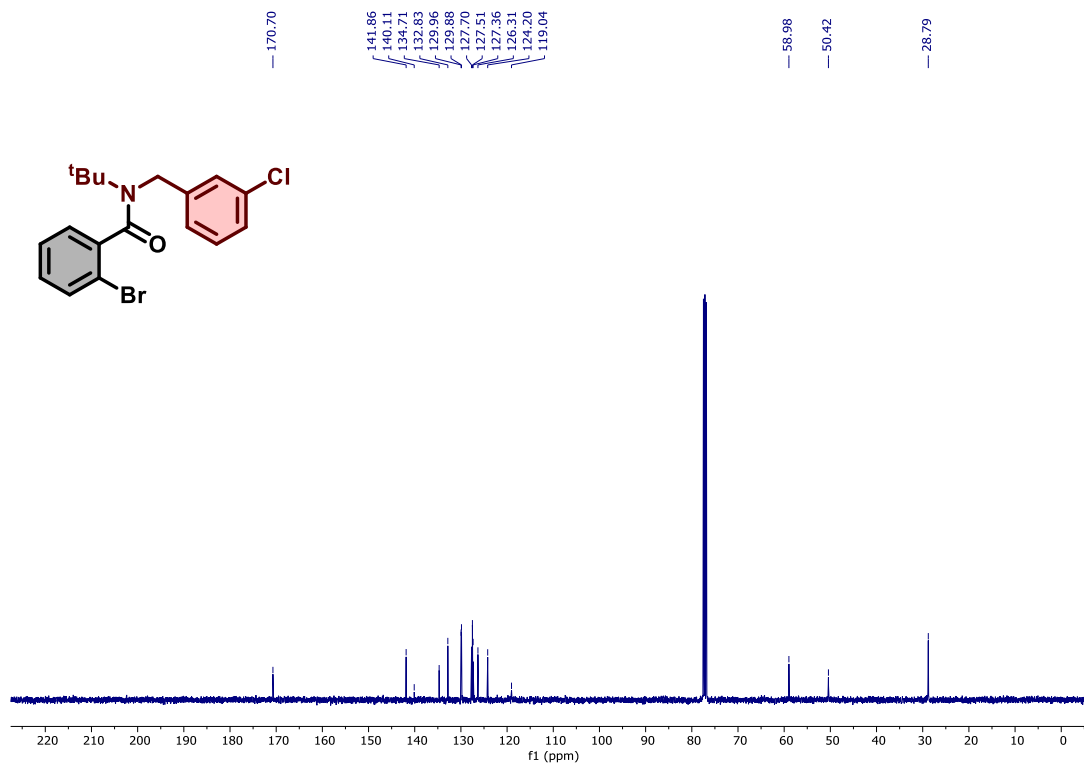
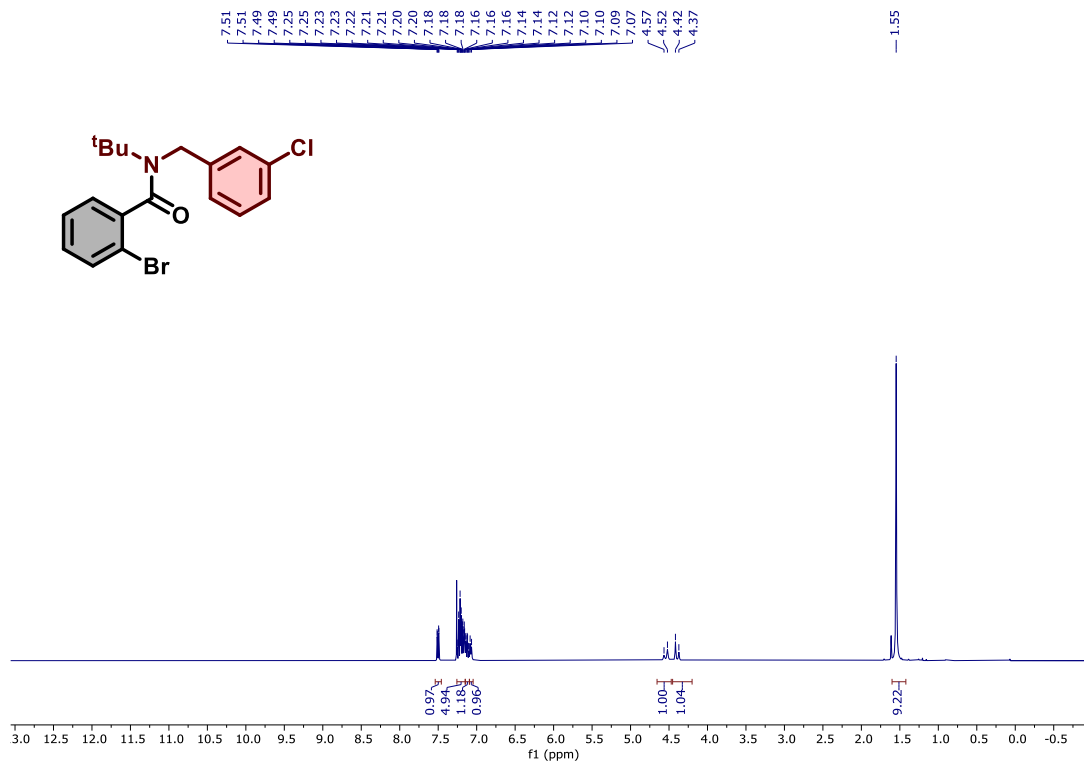
Composto 82i, RMN de ^{19}F (377 MHz, CDCl_3)



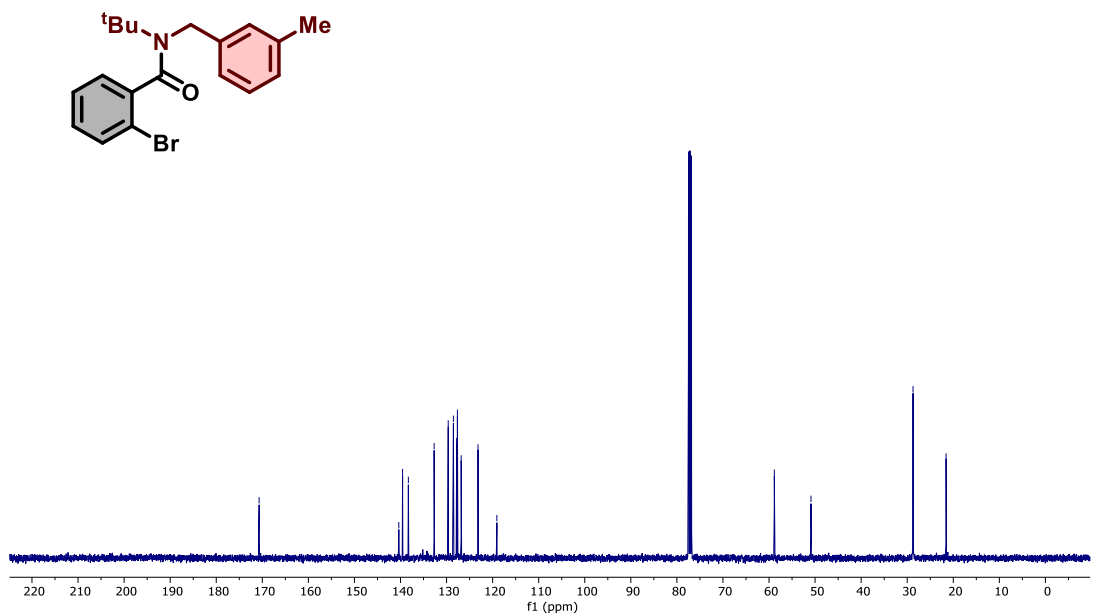
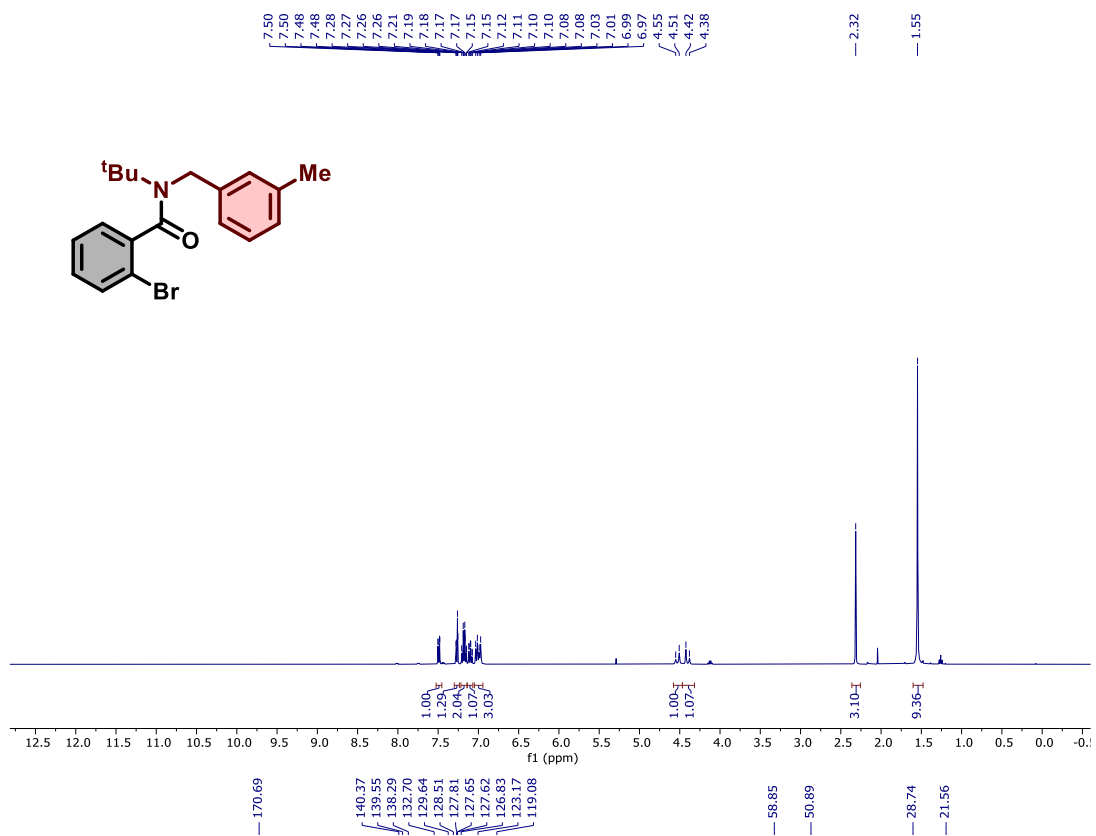
Composto 82j, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



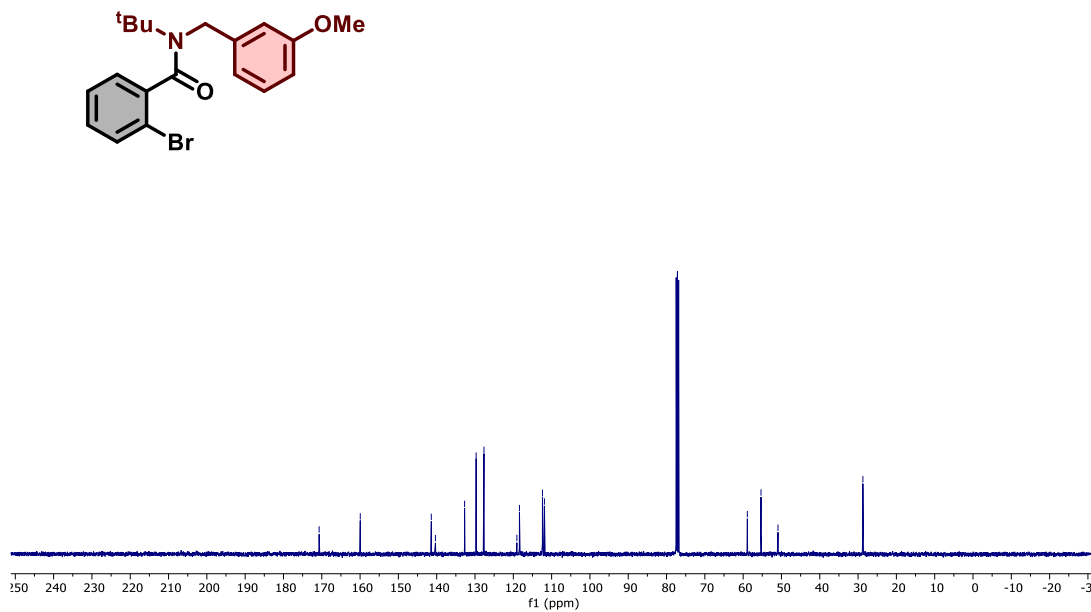
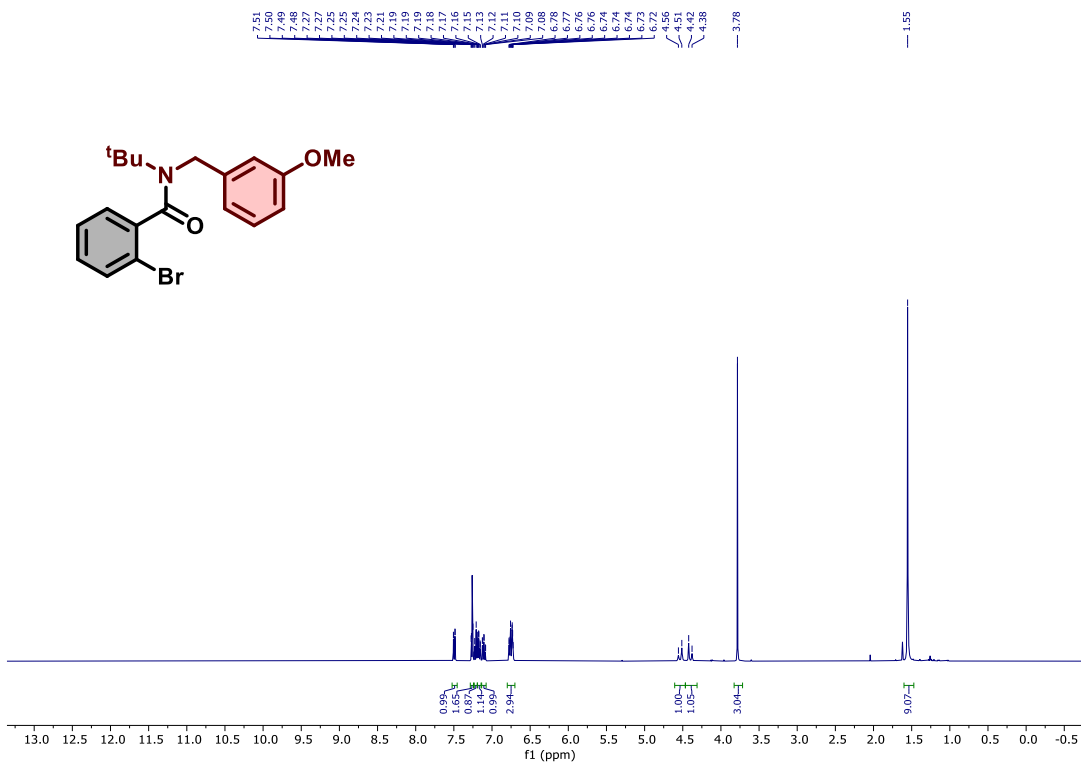
Composto 82j, RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3)



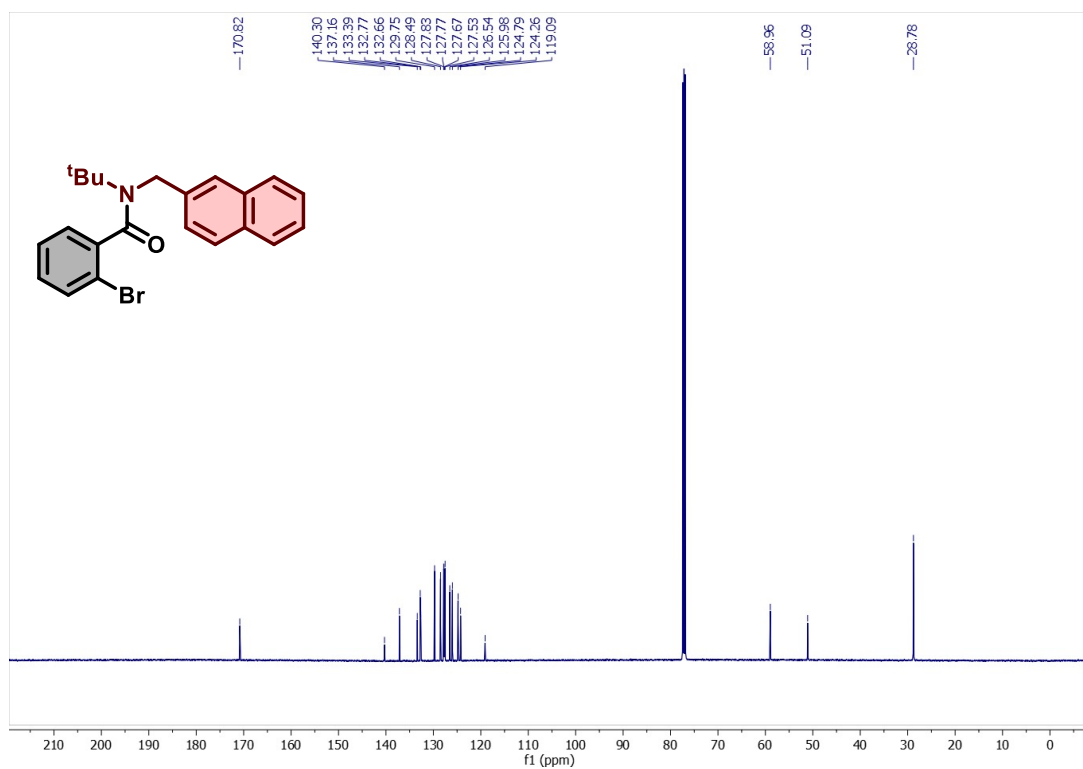
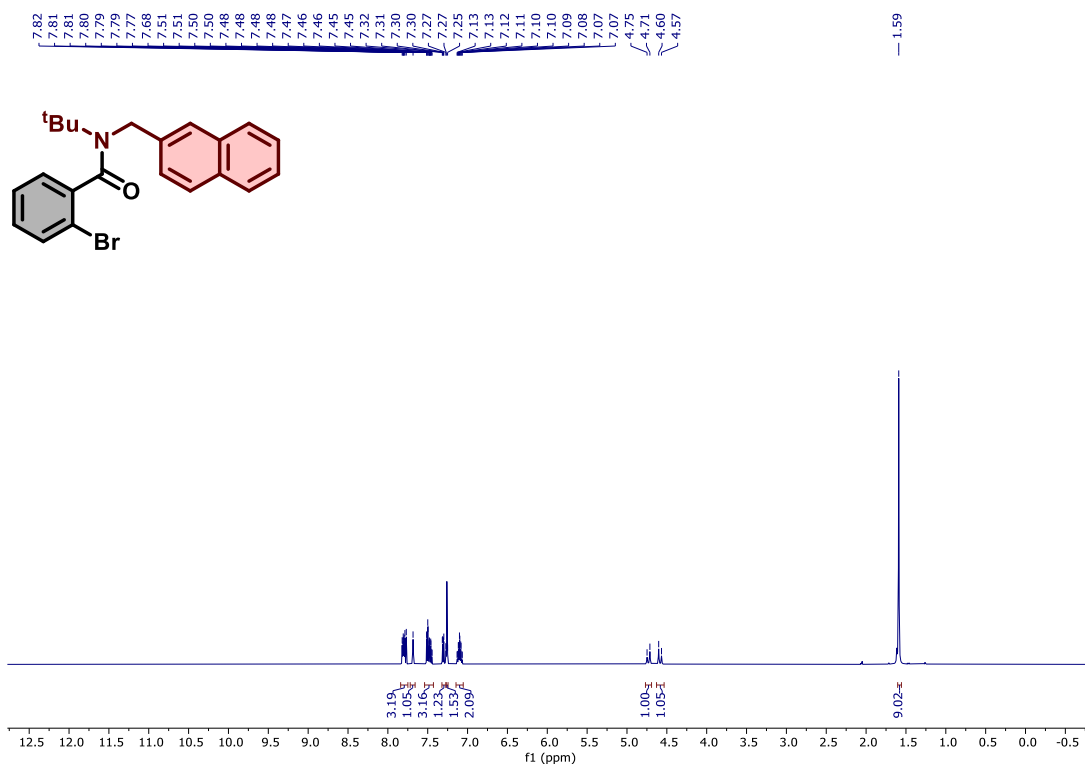
Composto 82k, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)



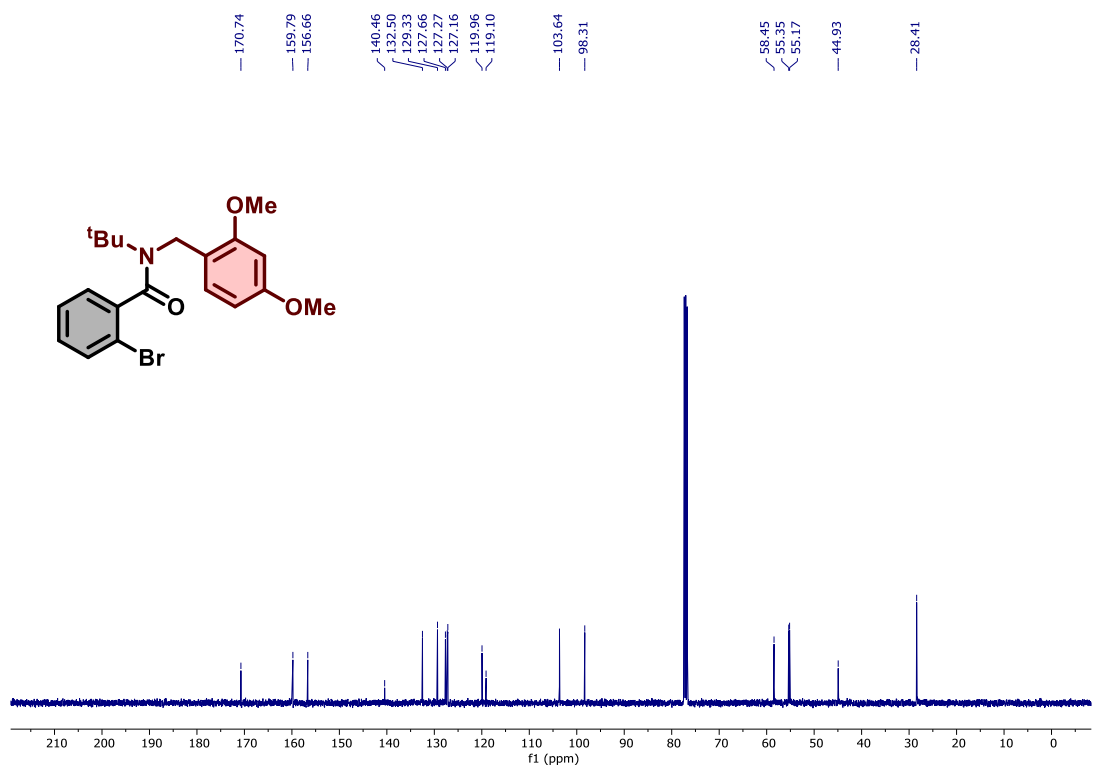
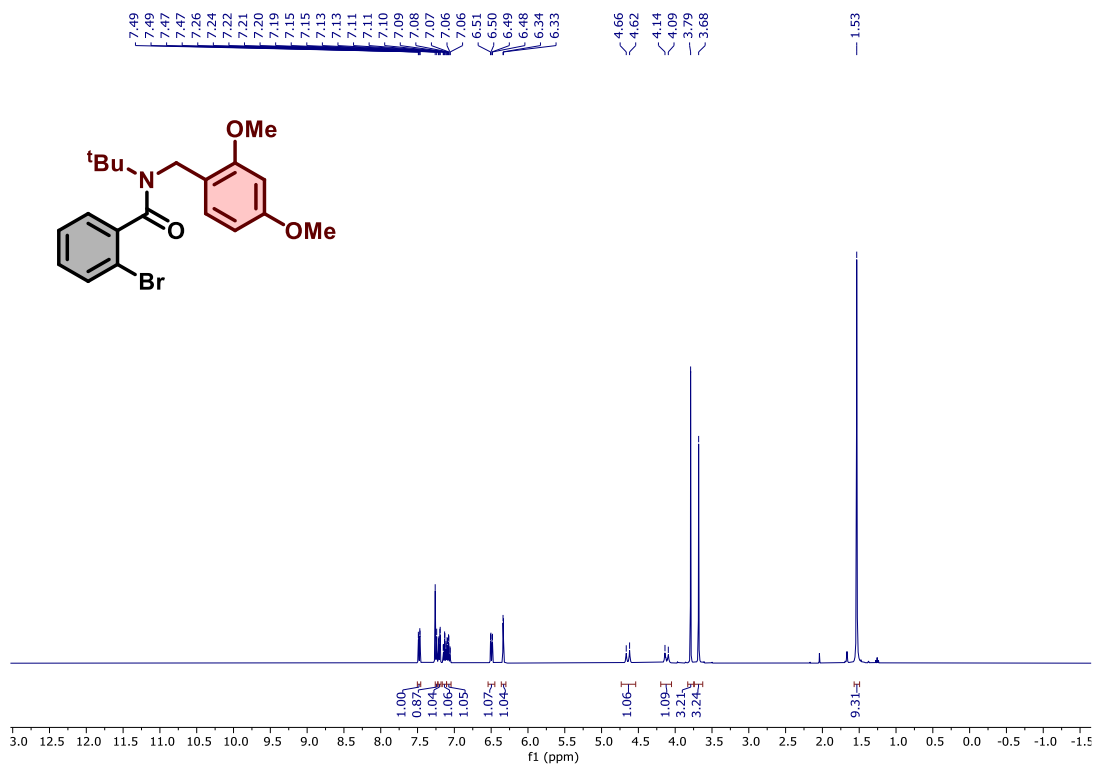
Composto 82I, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)



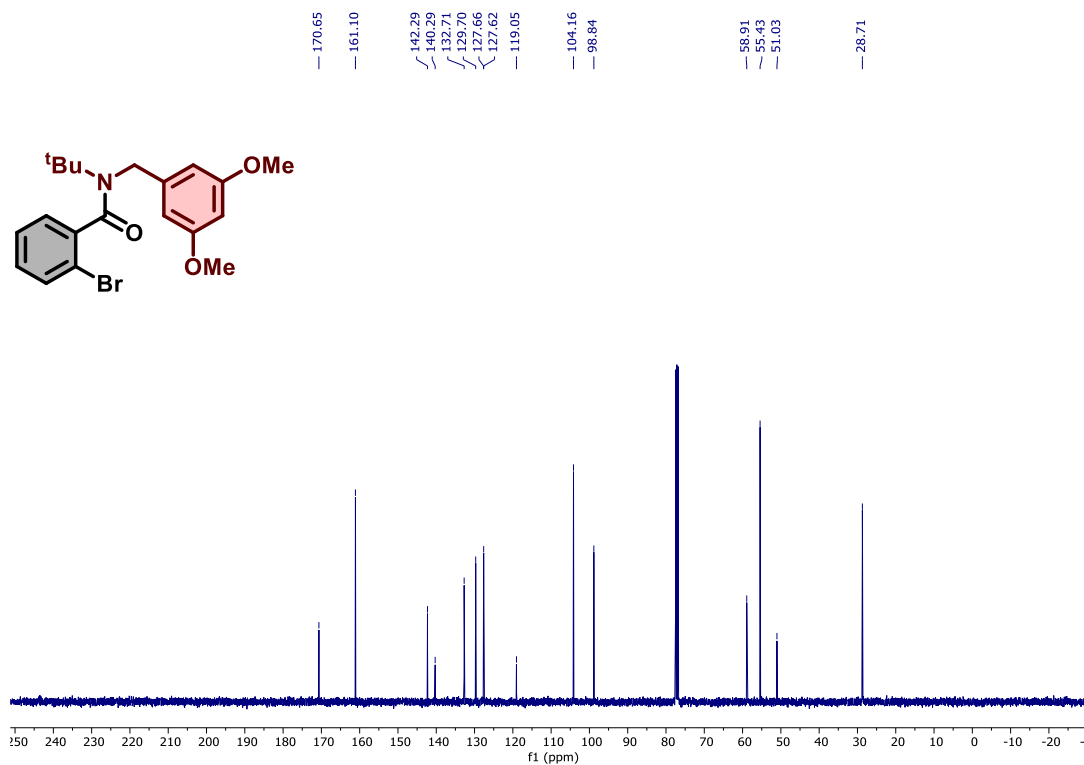
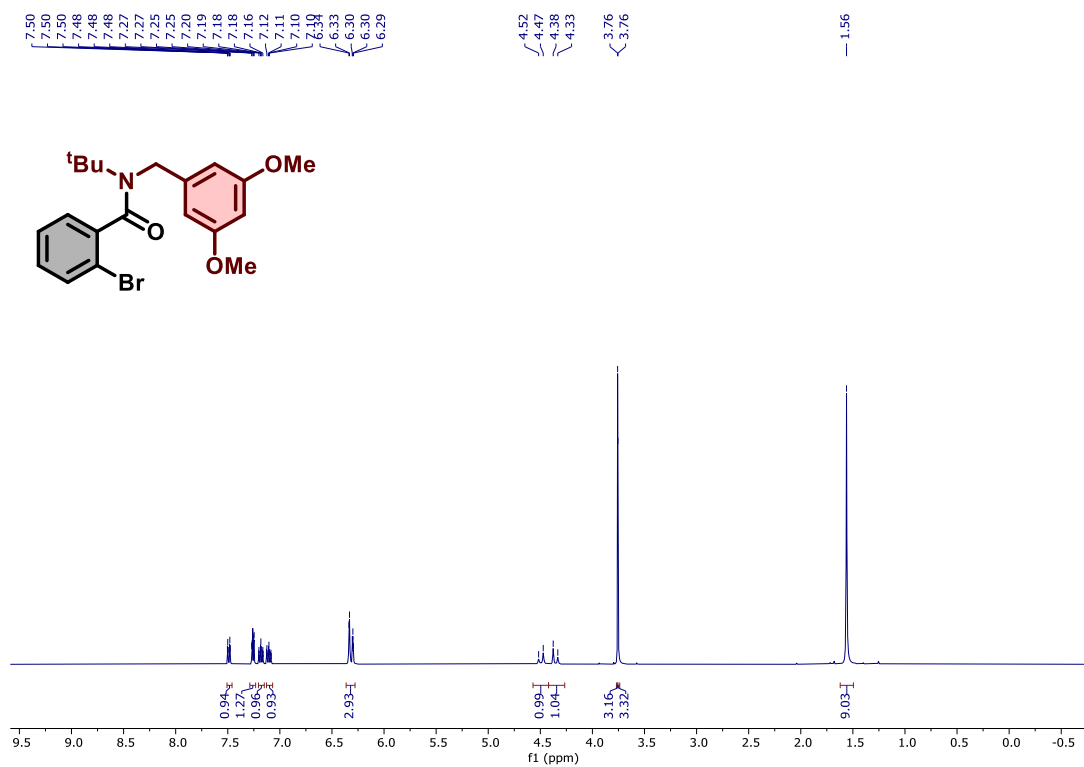
Composto 82m, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



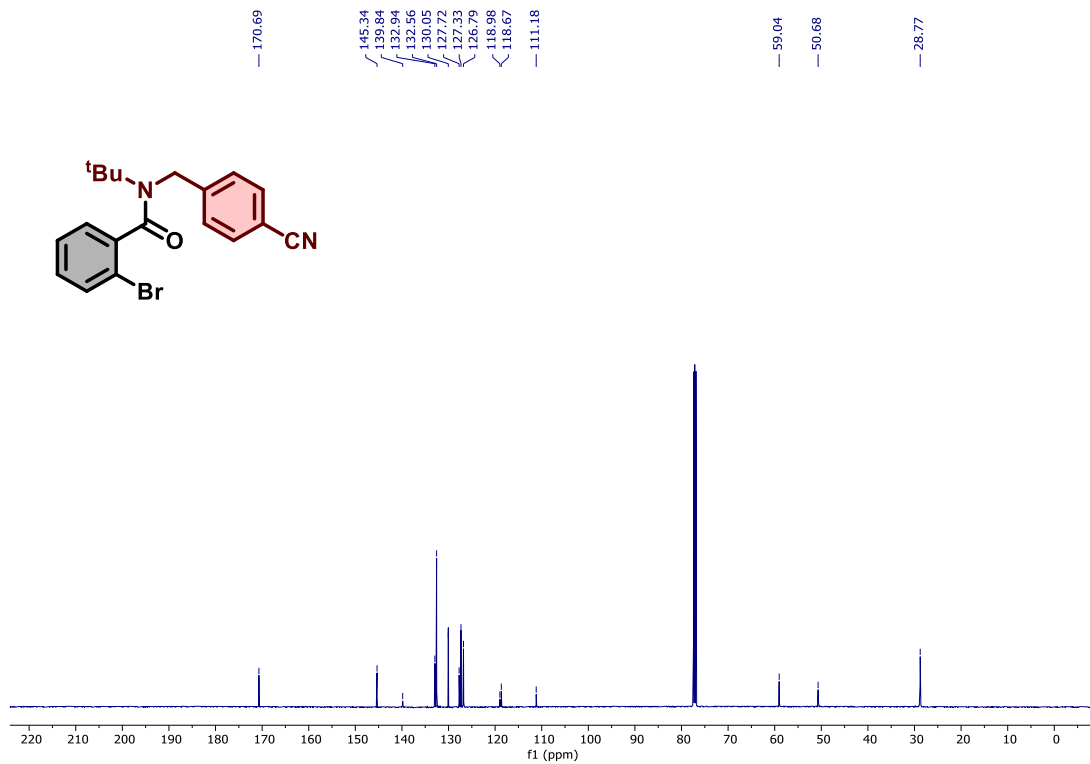
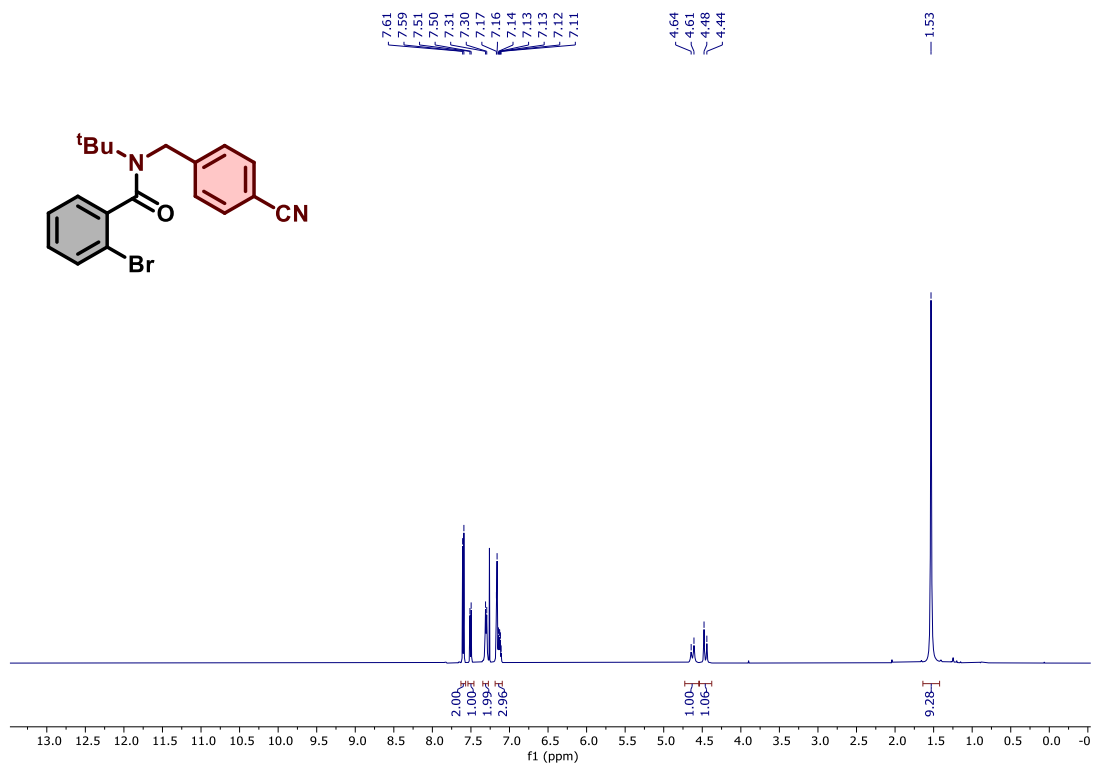
Composto 82n, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



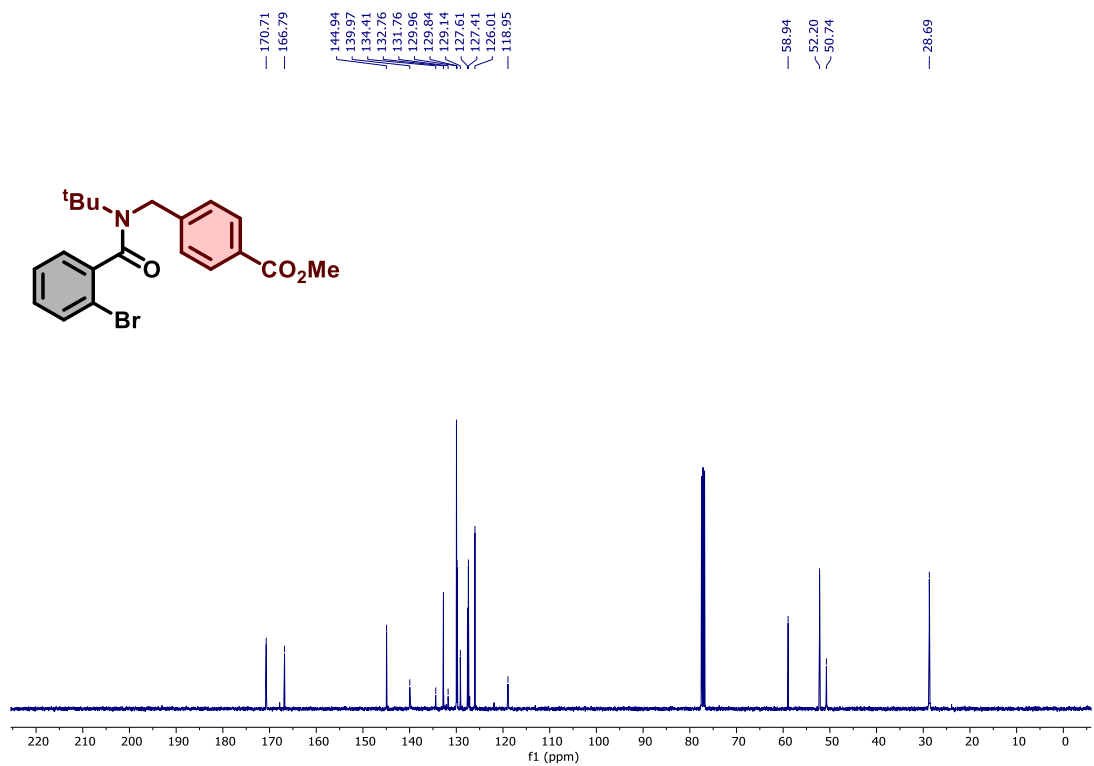
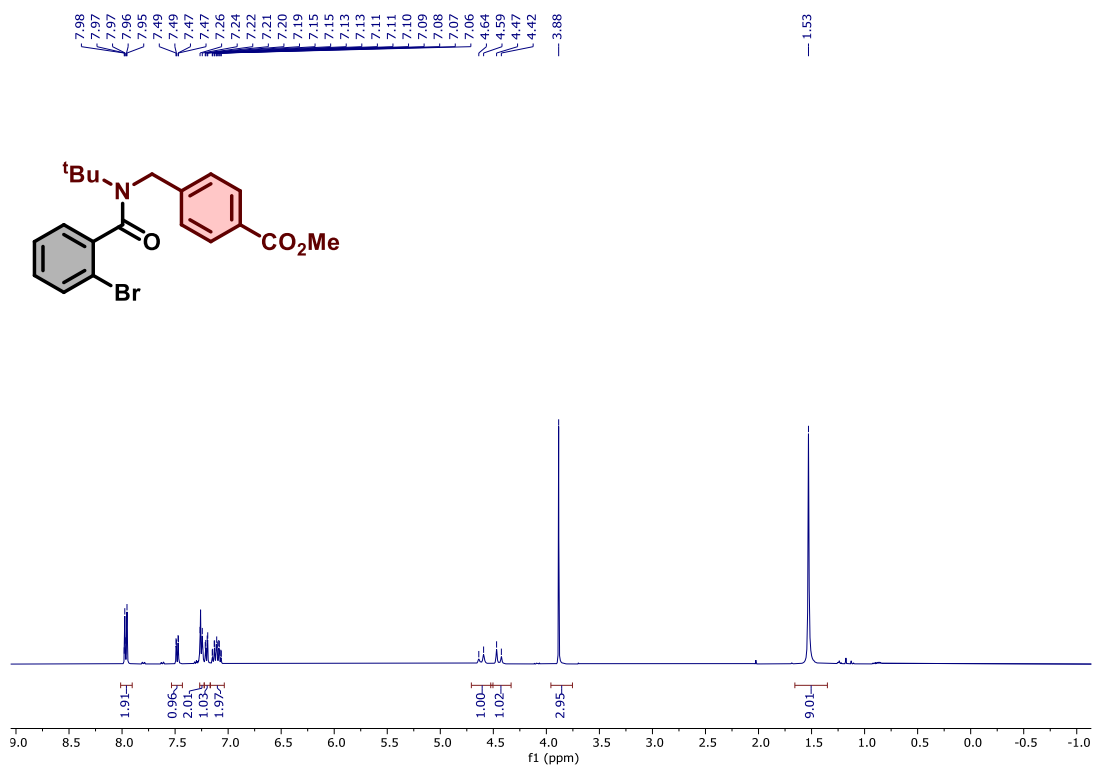
Composto 82o, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



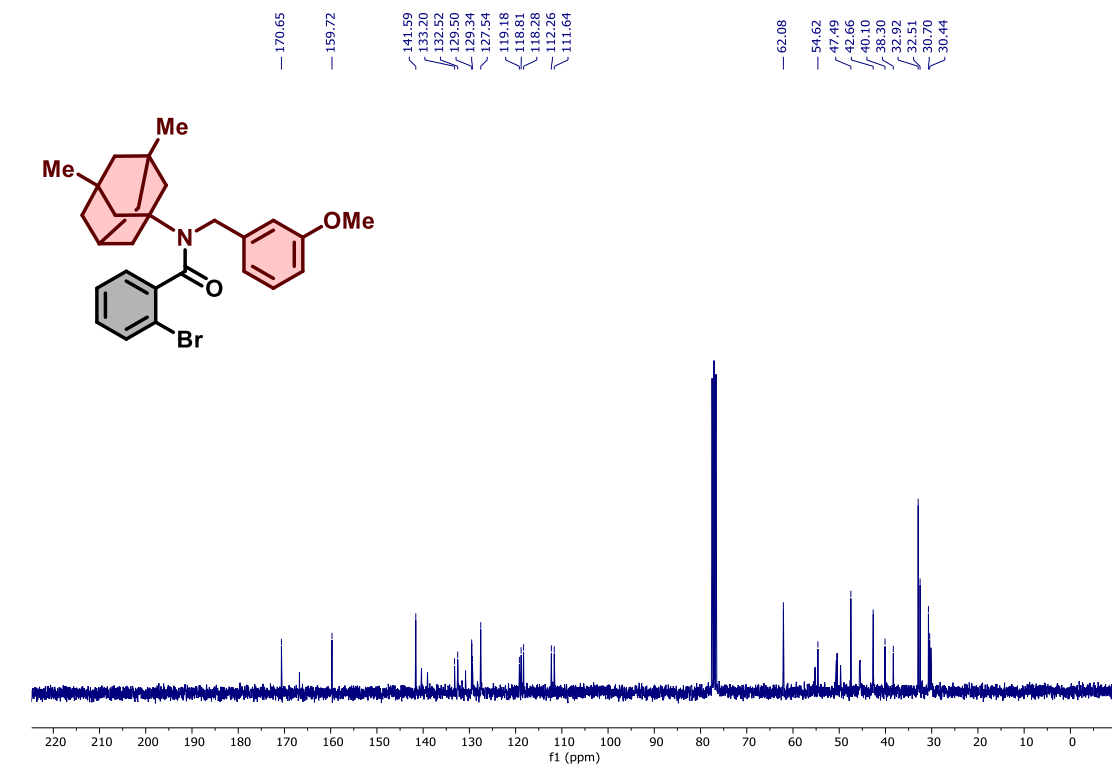
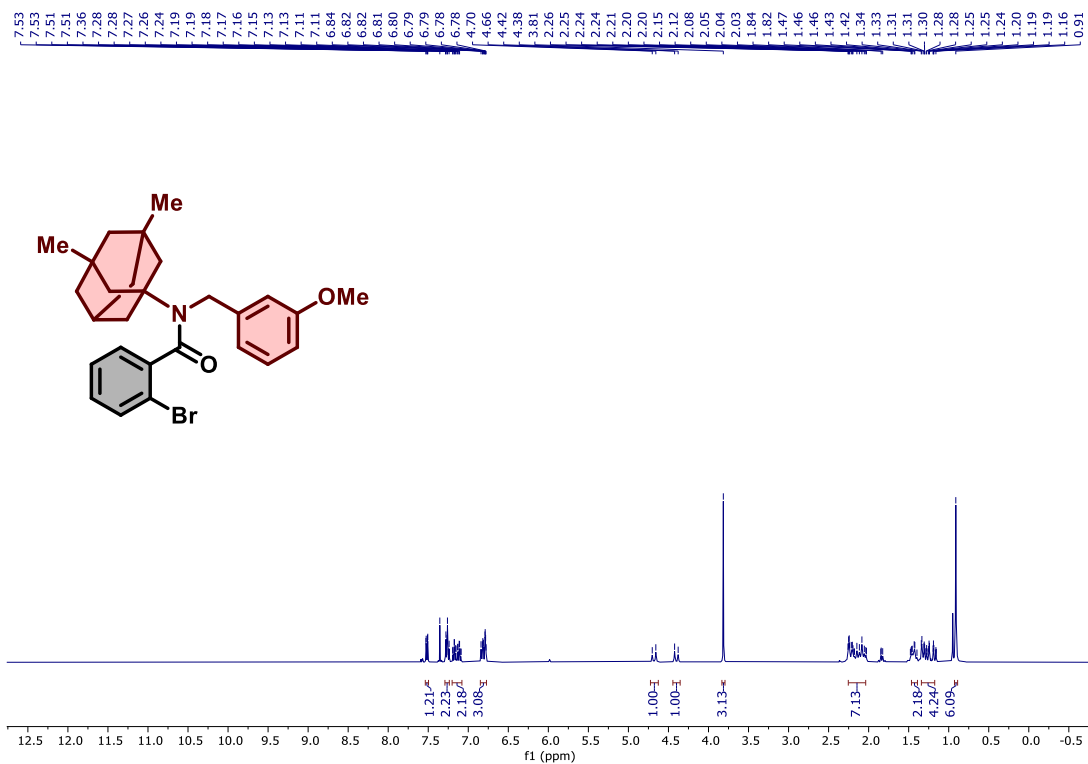
Composto 82p, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



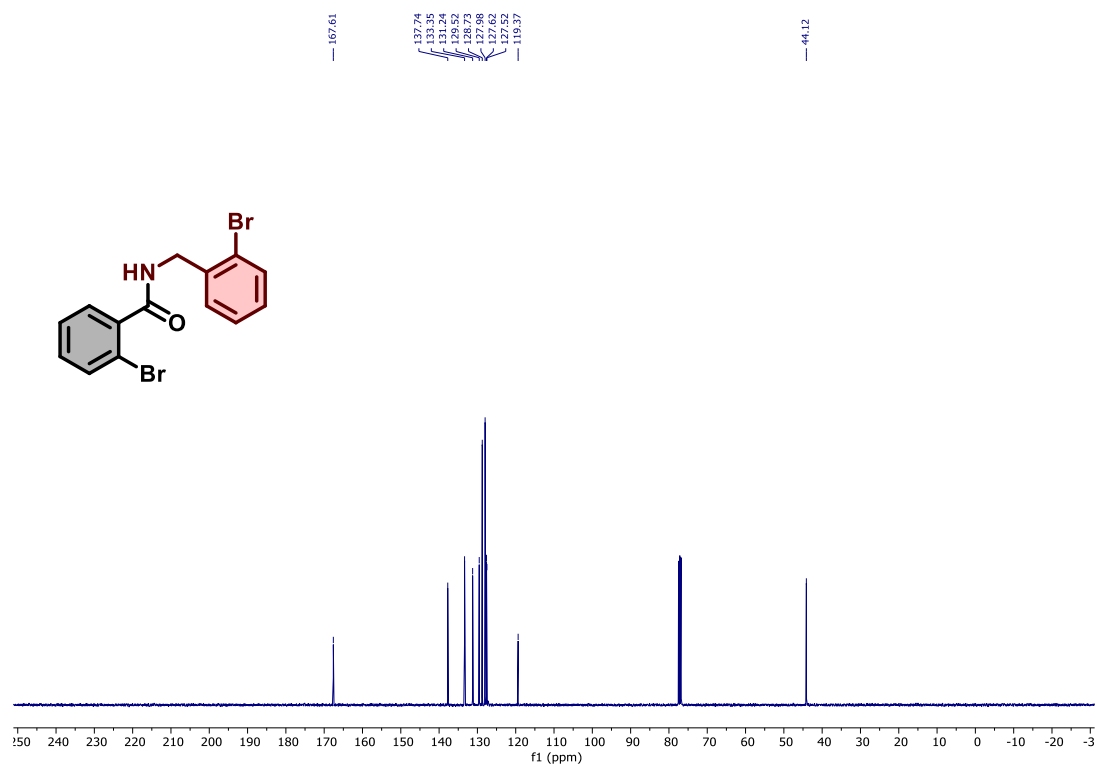
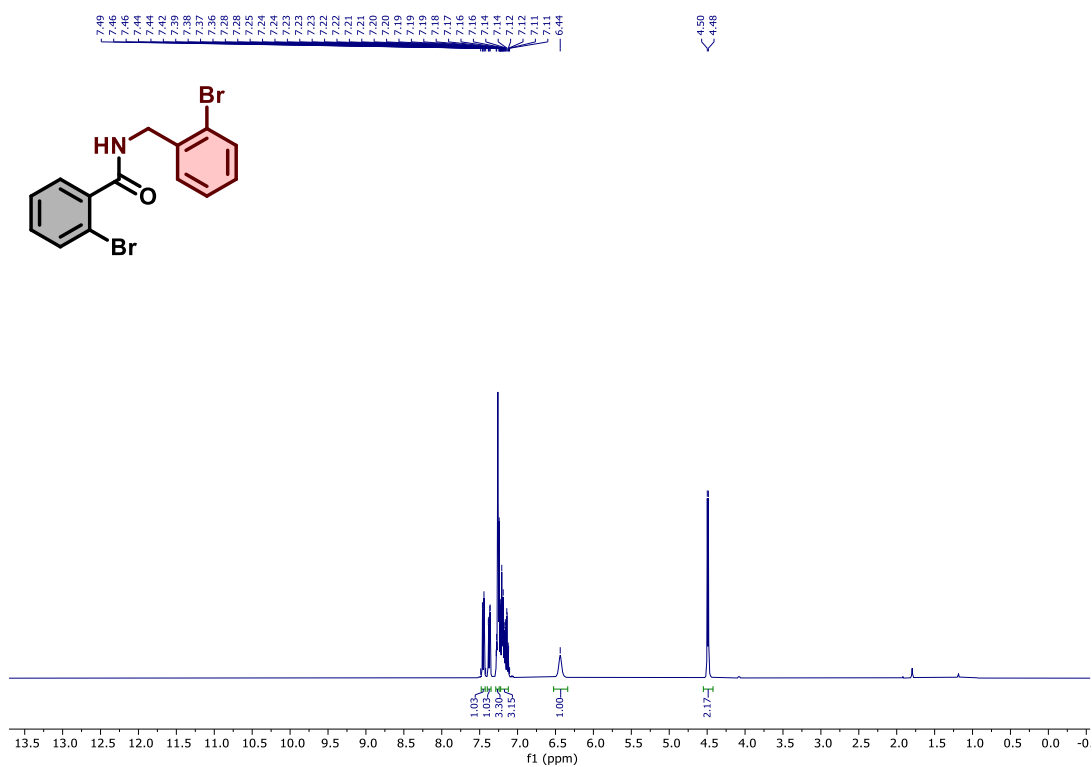
Composto 82q, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



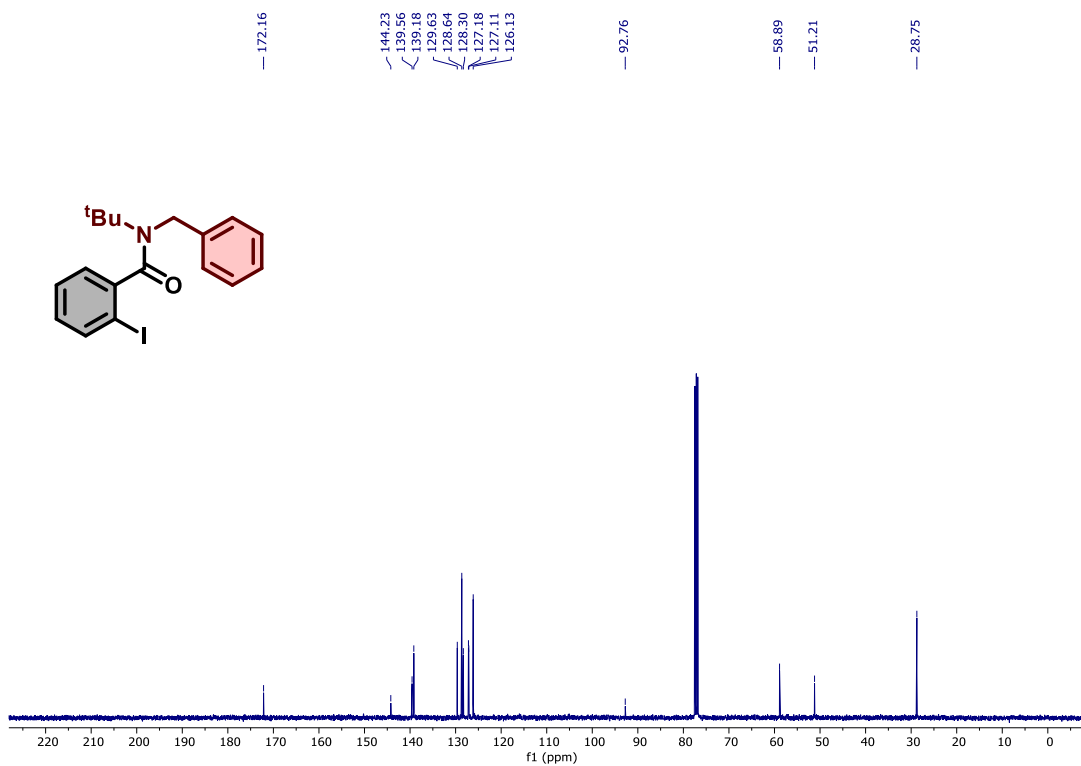
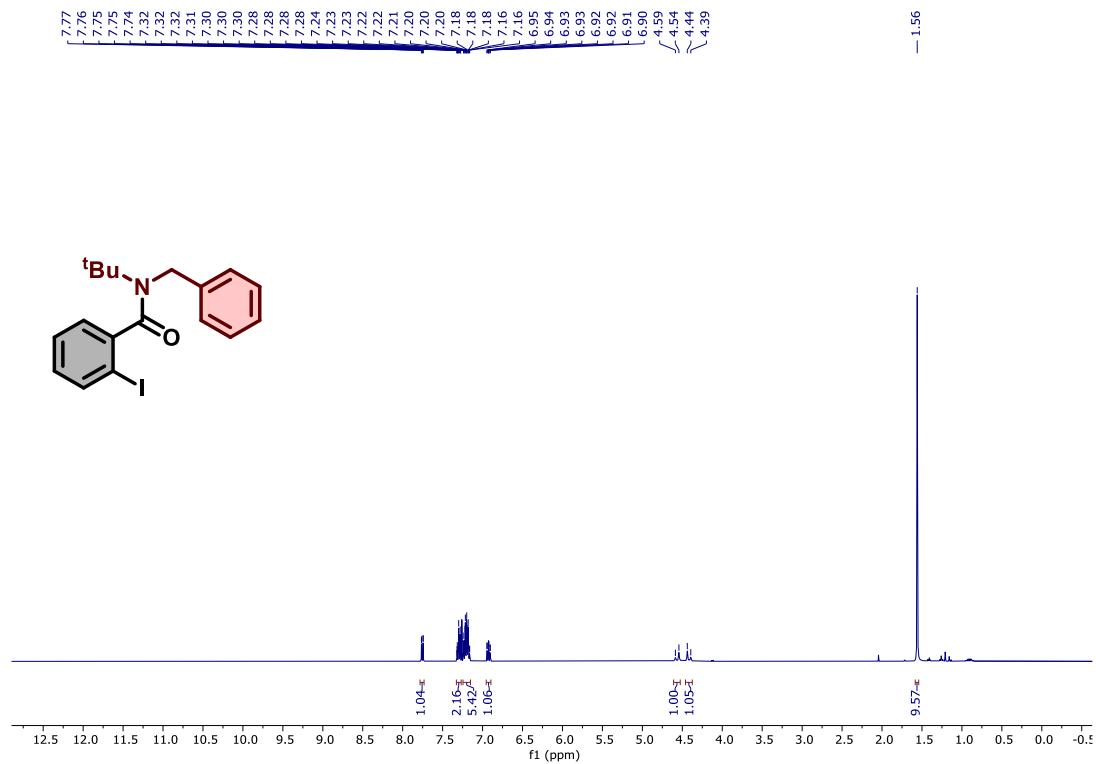
Composto 82r, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



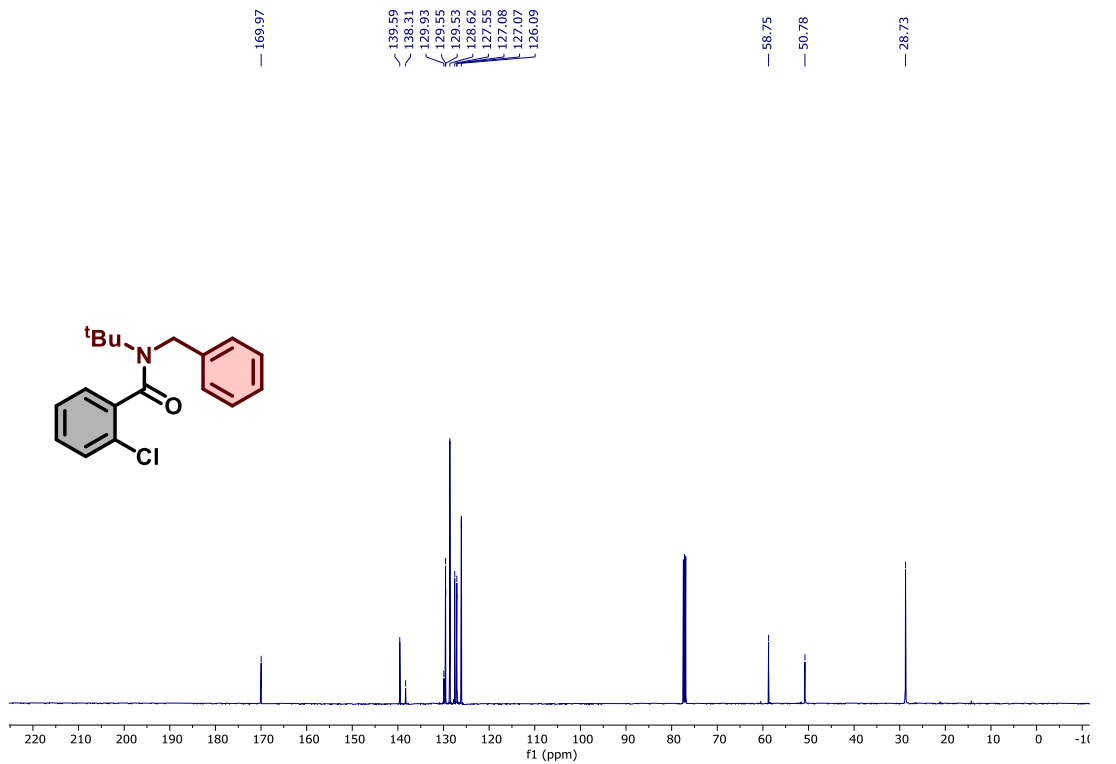
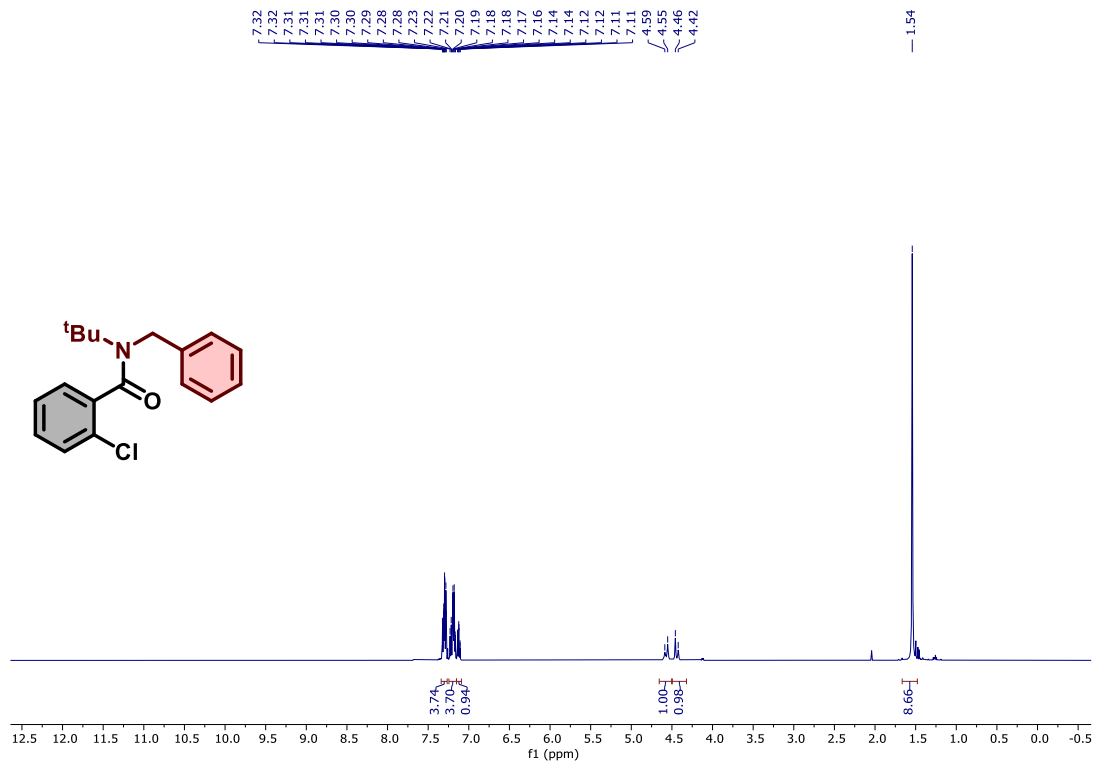
Composto 82s, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



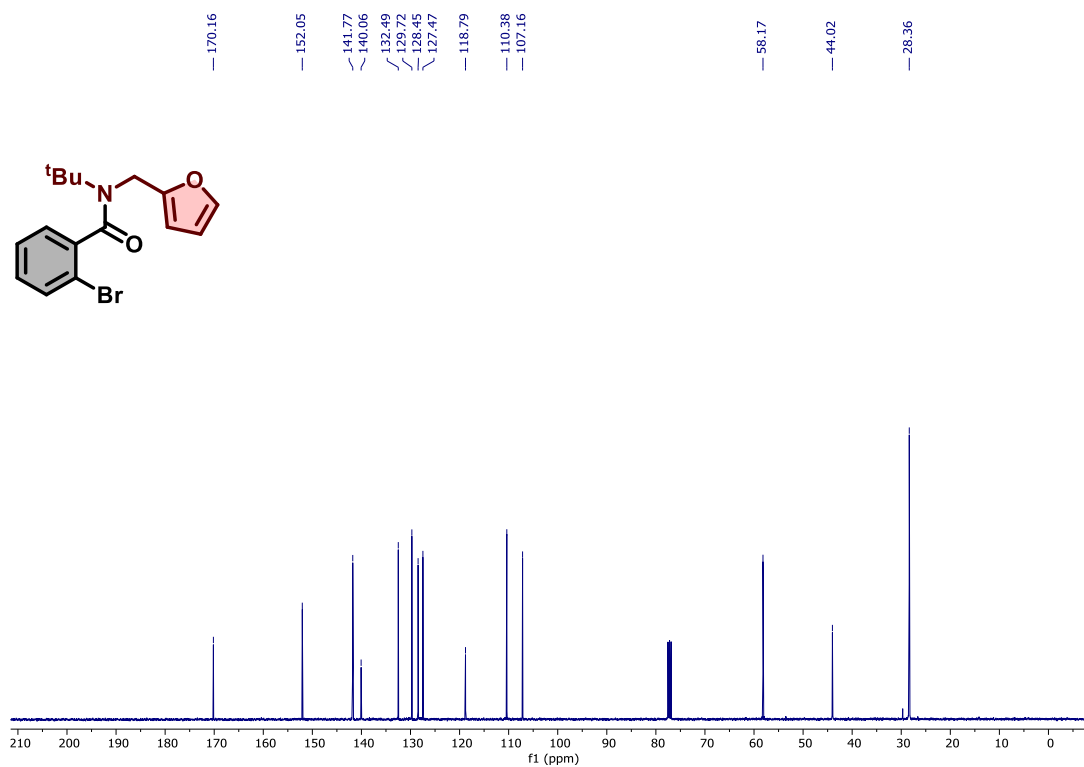
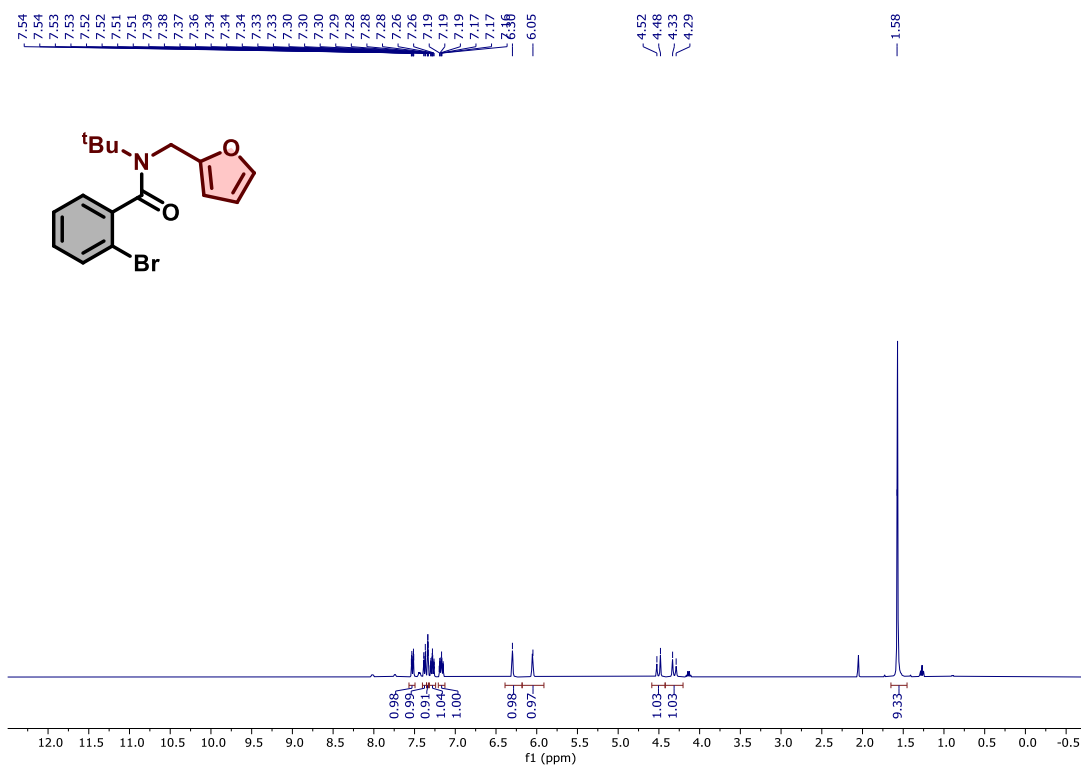
Composto 82x, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃)



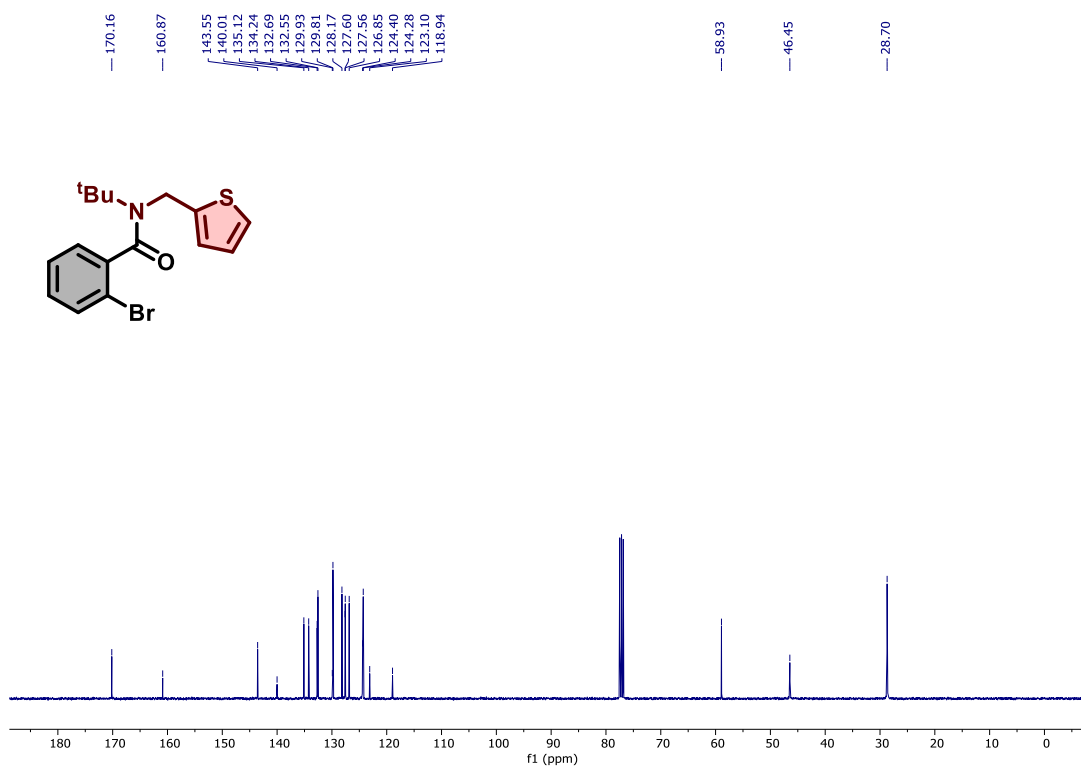
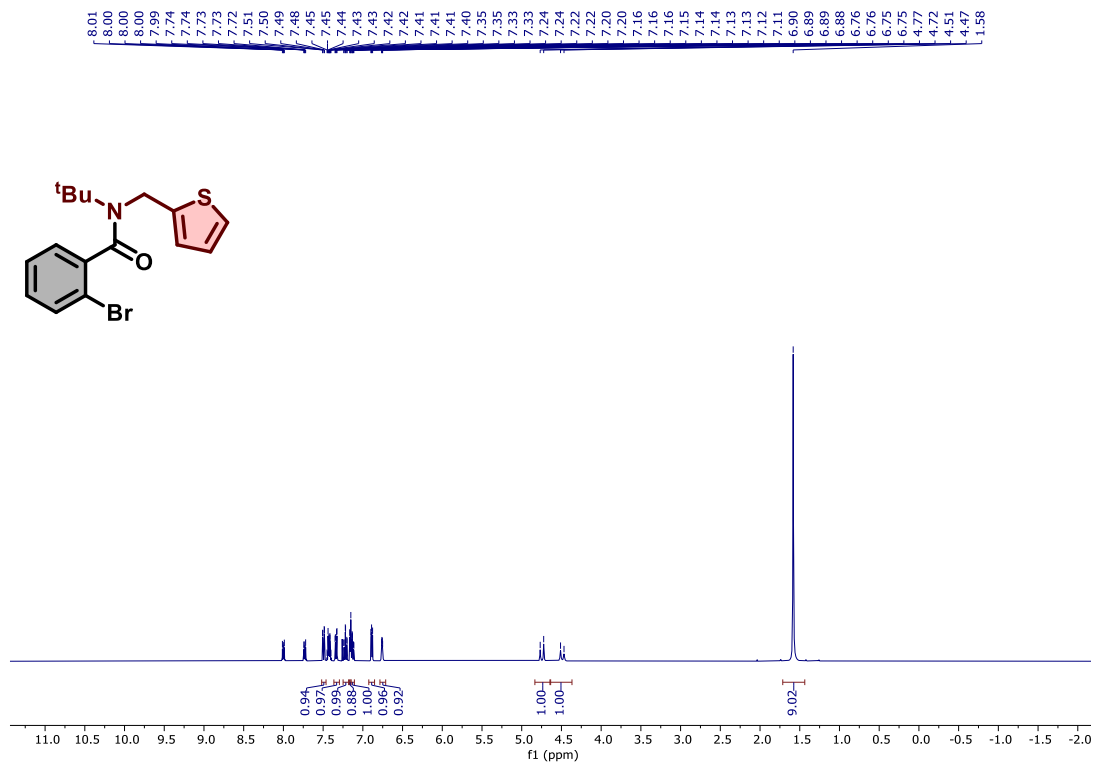
Composto 82y, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



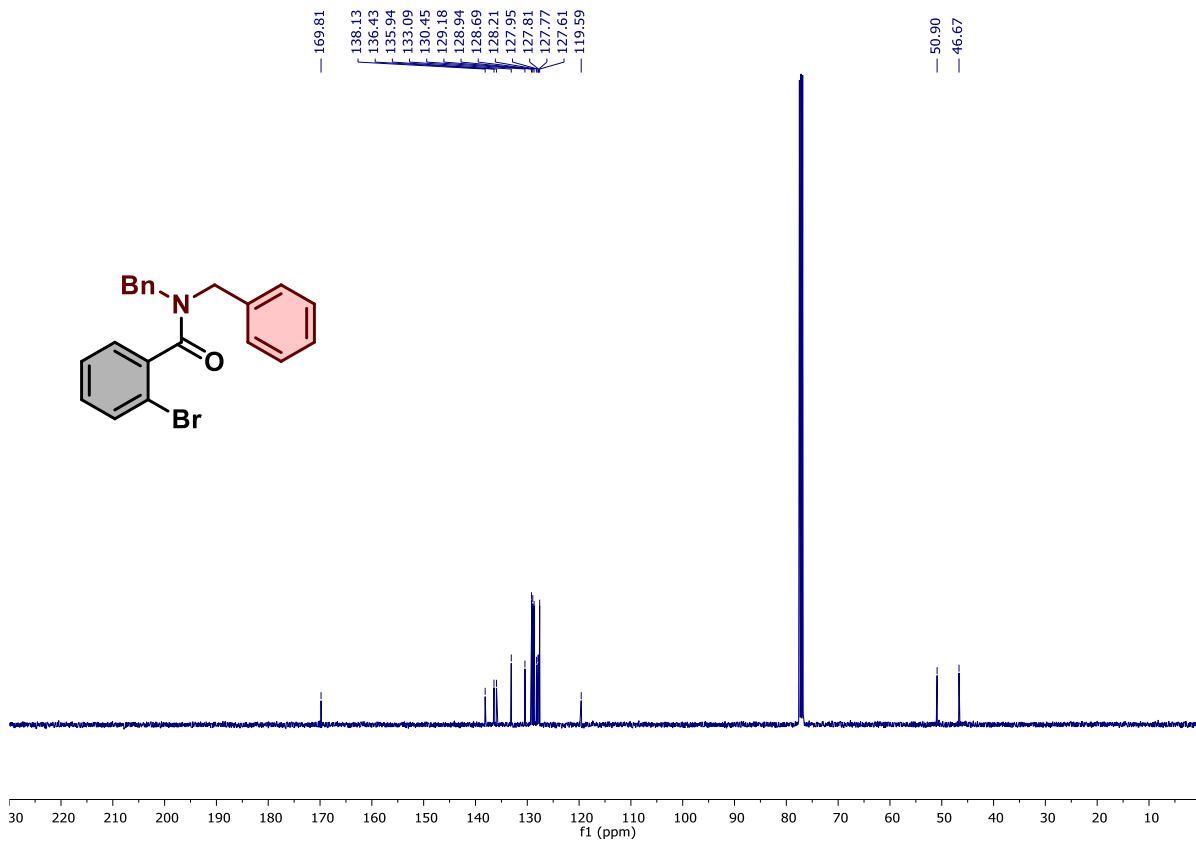
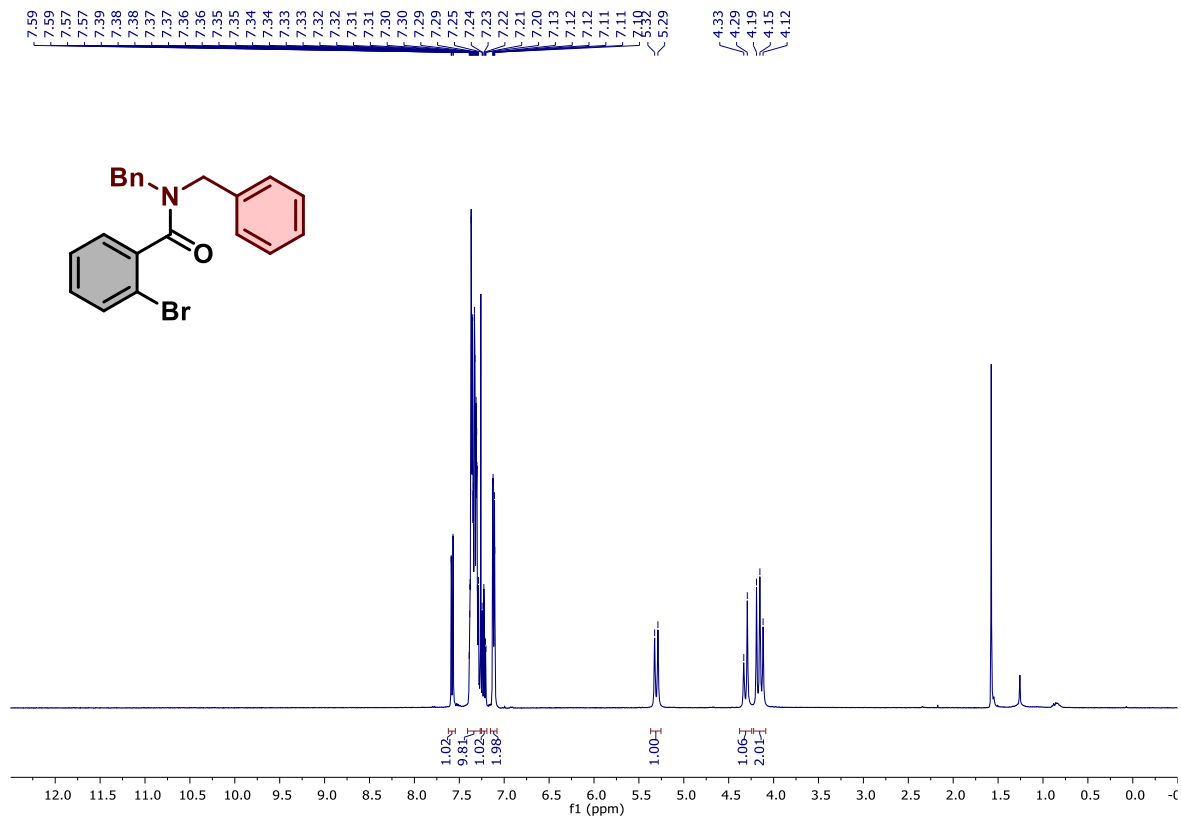
Composto 82z, RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃)



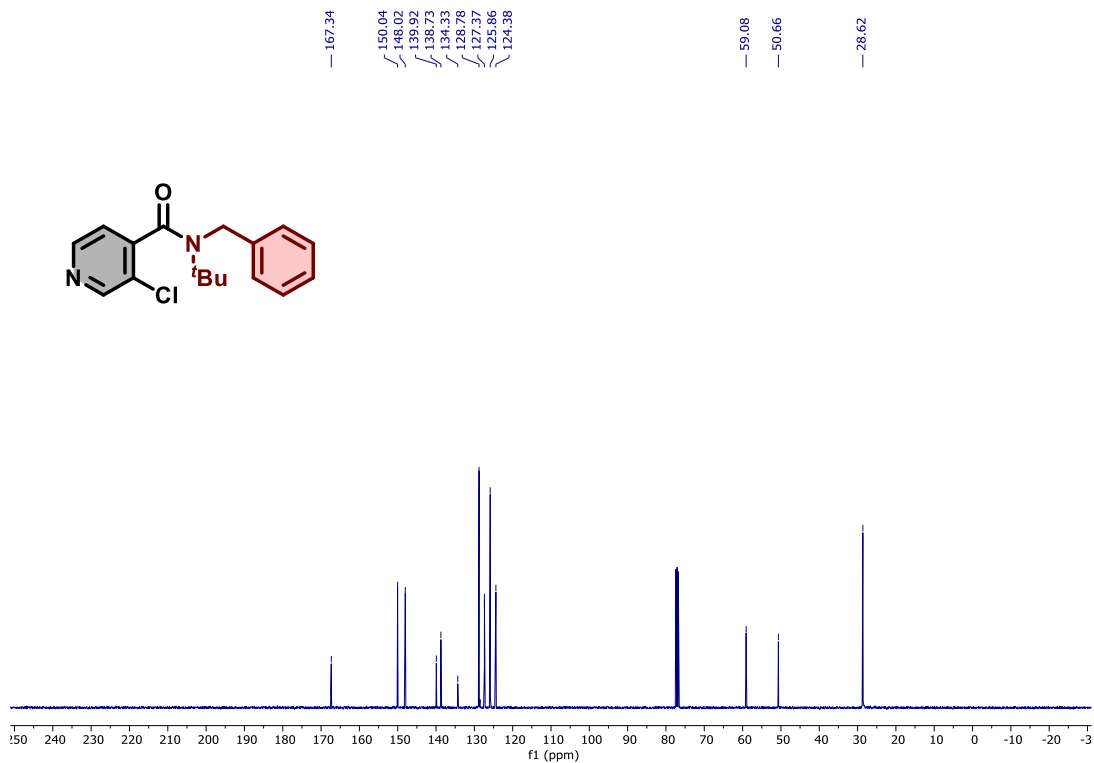
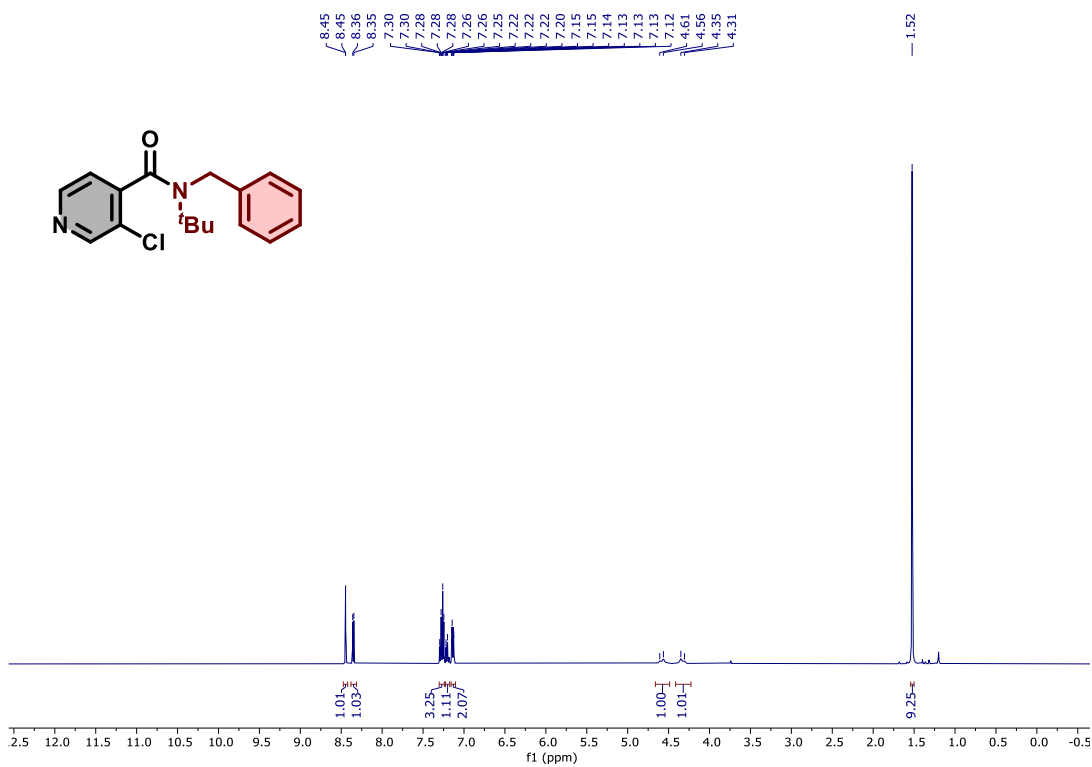
Composto 82aa, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)



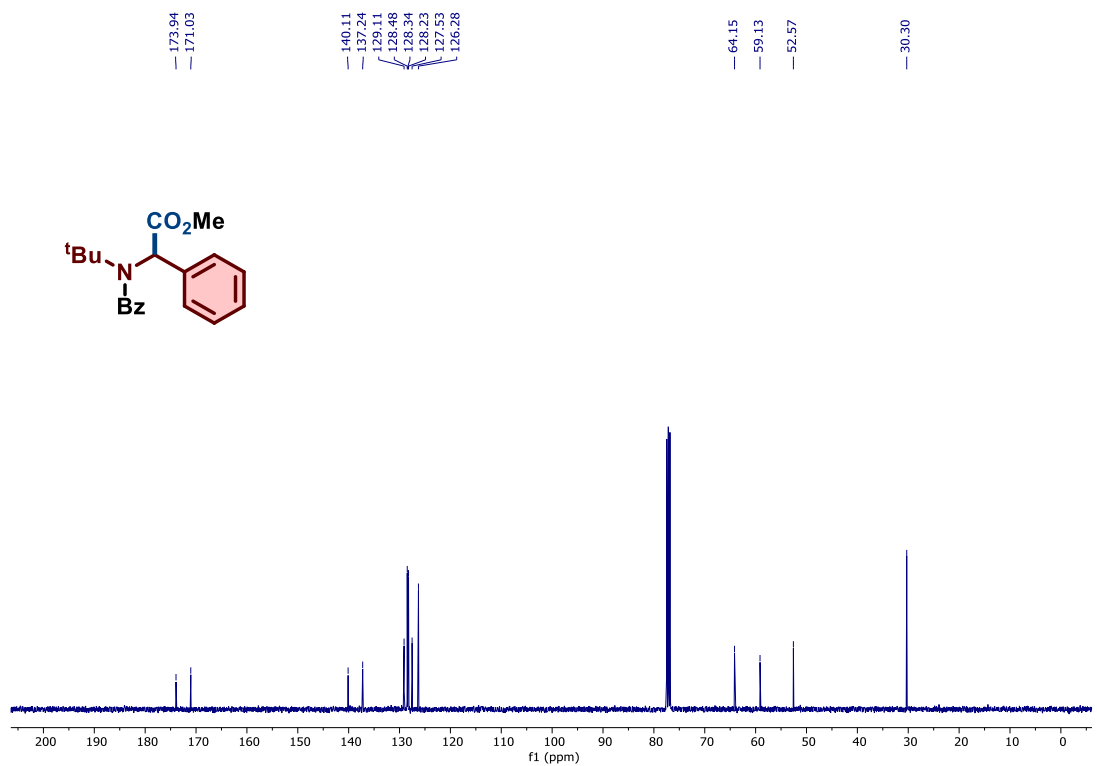
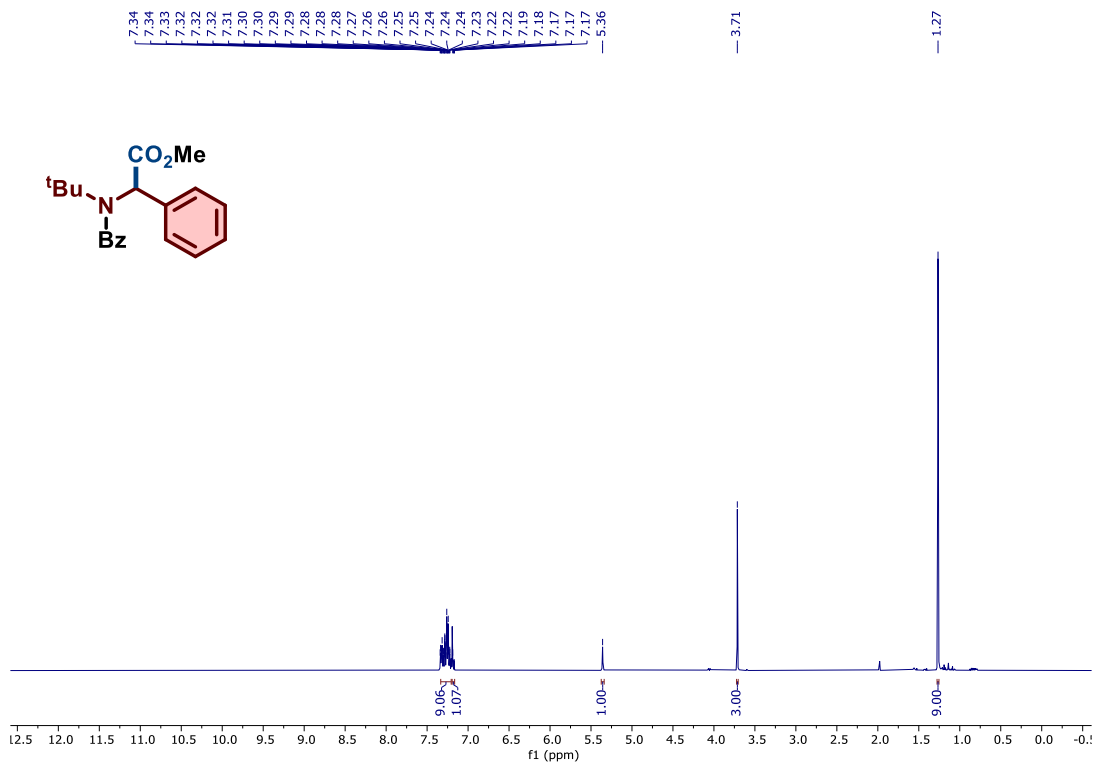
Composto 82ac, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)



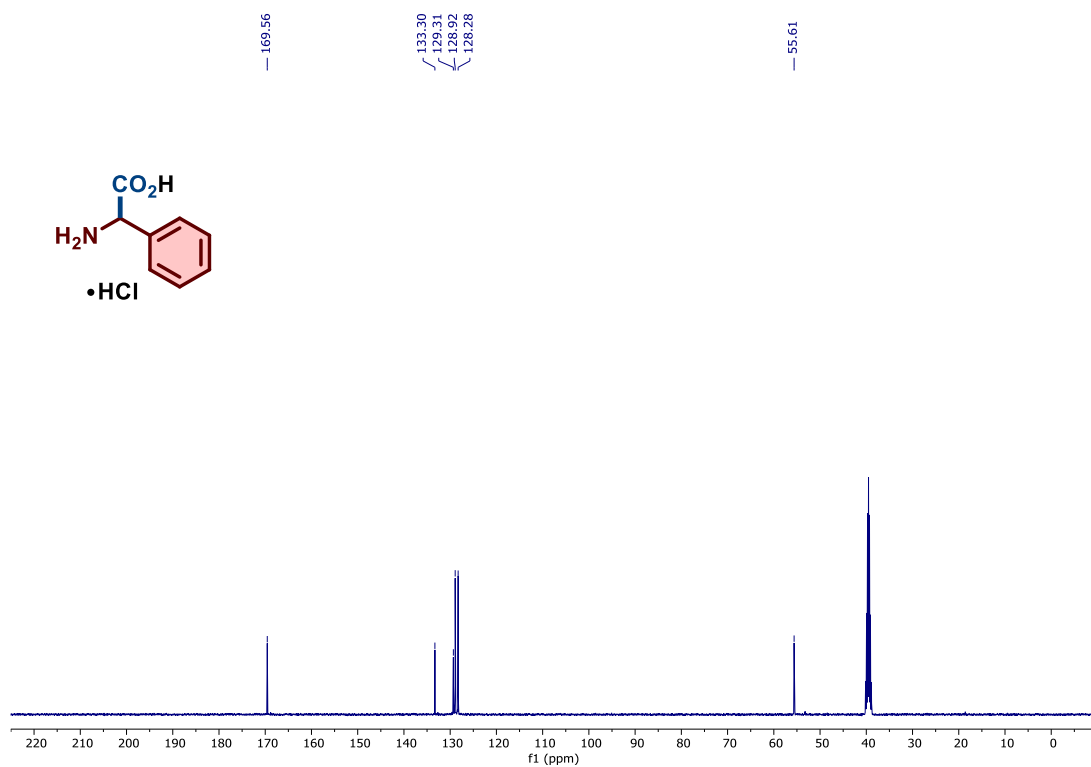
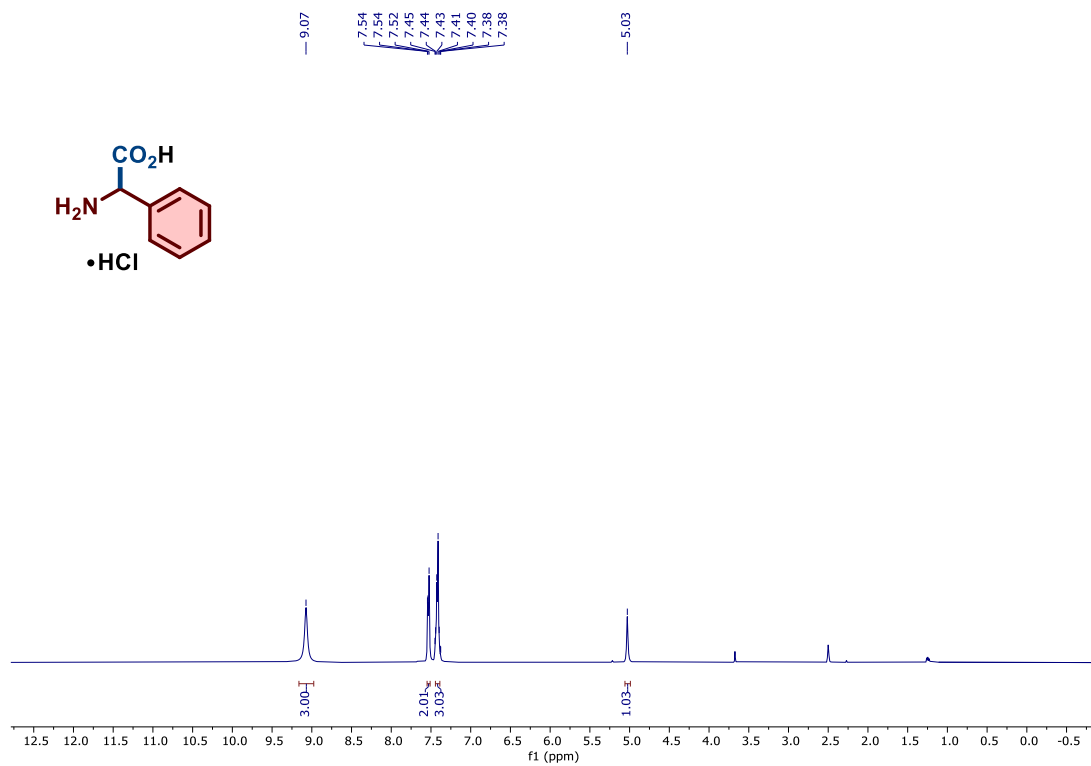
Composto 82ad, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)



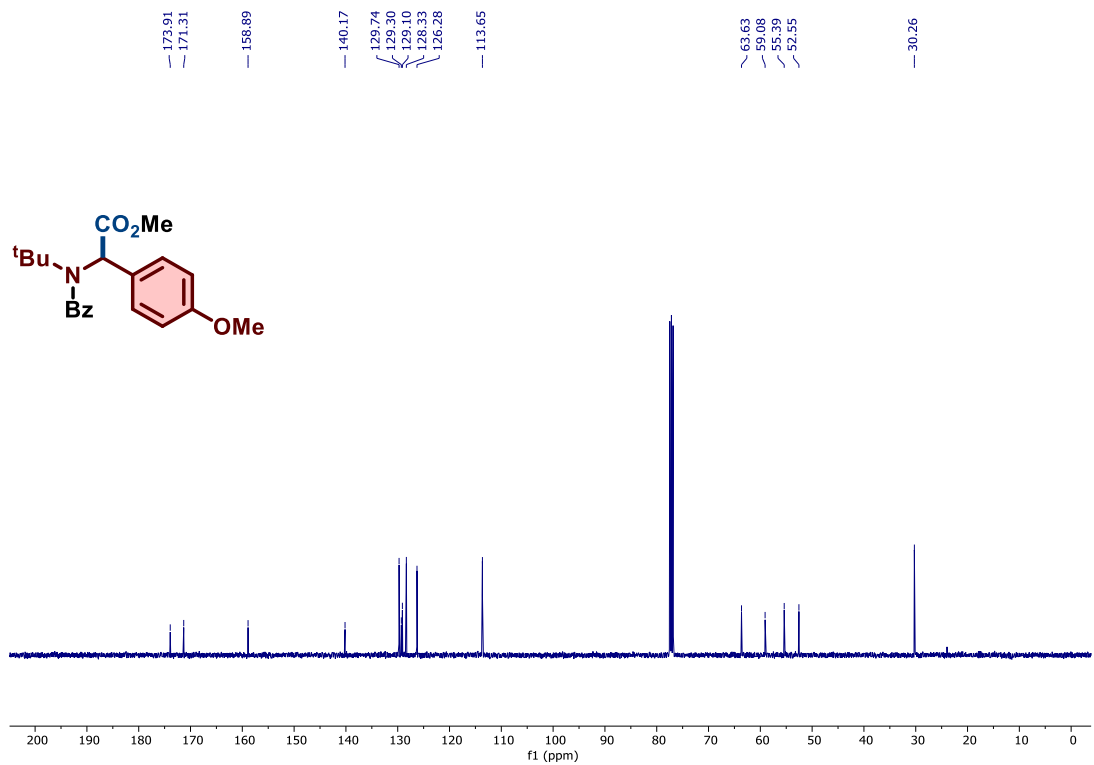
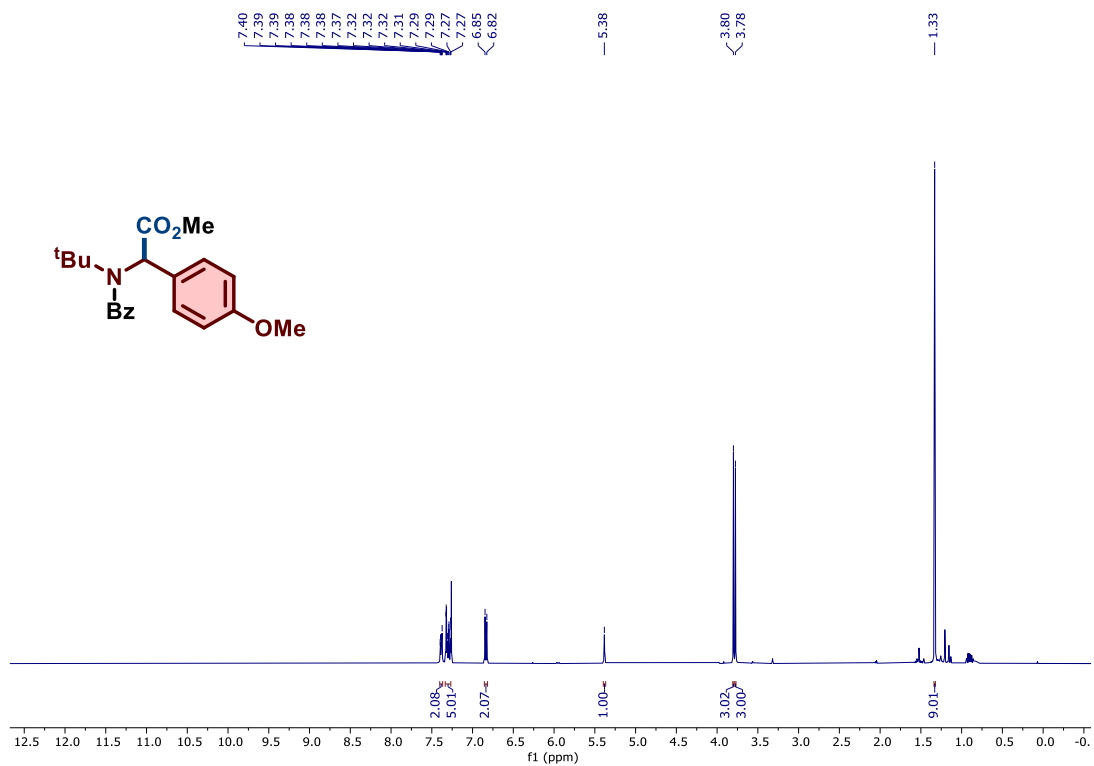
Composto 82ae, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



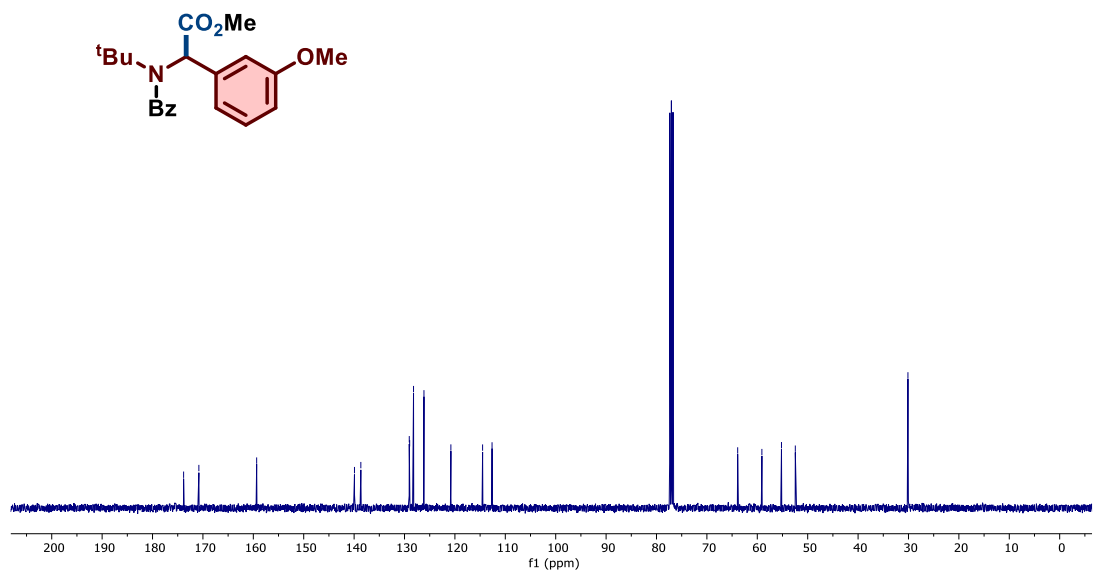
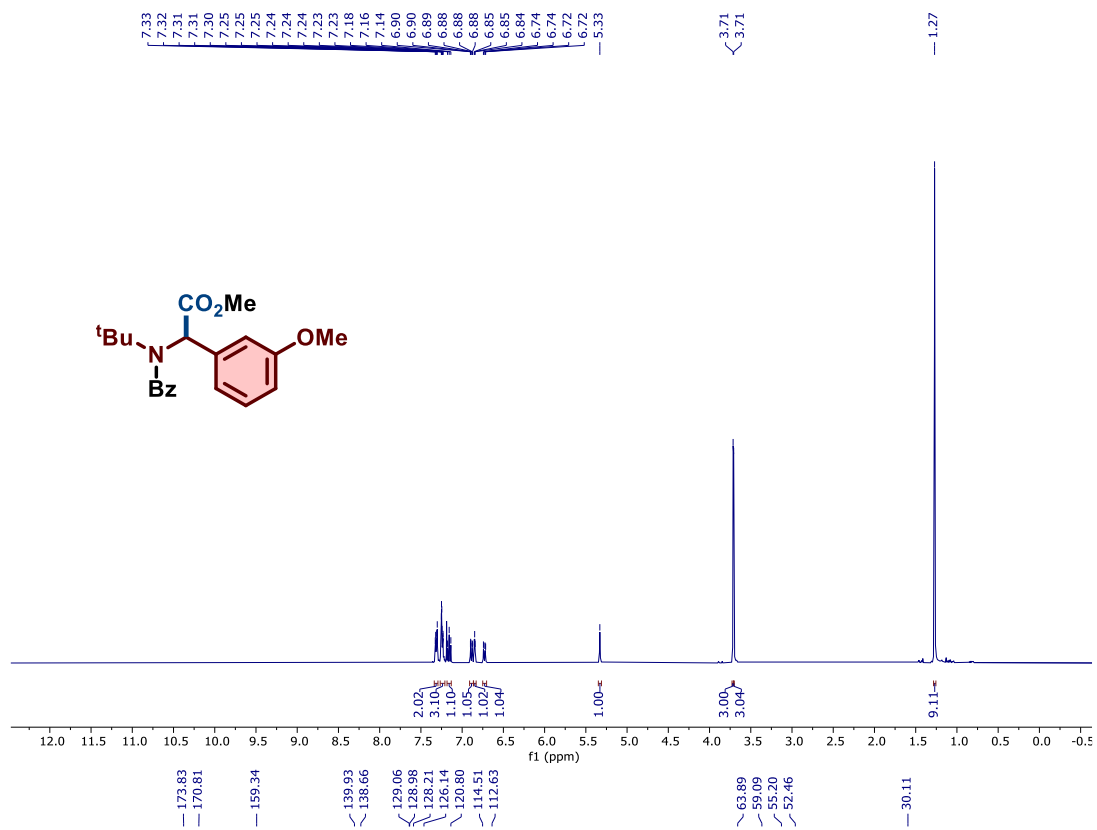
Composto 85, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



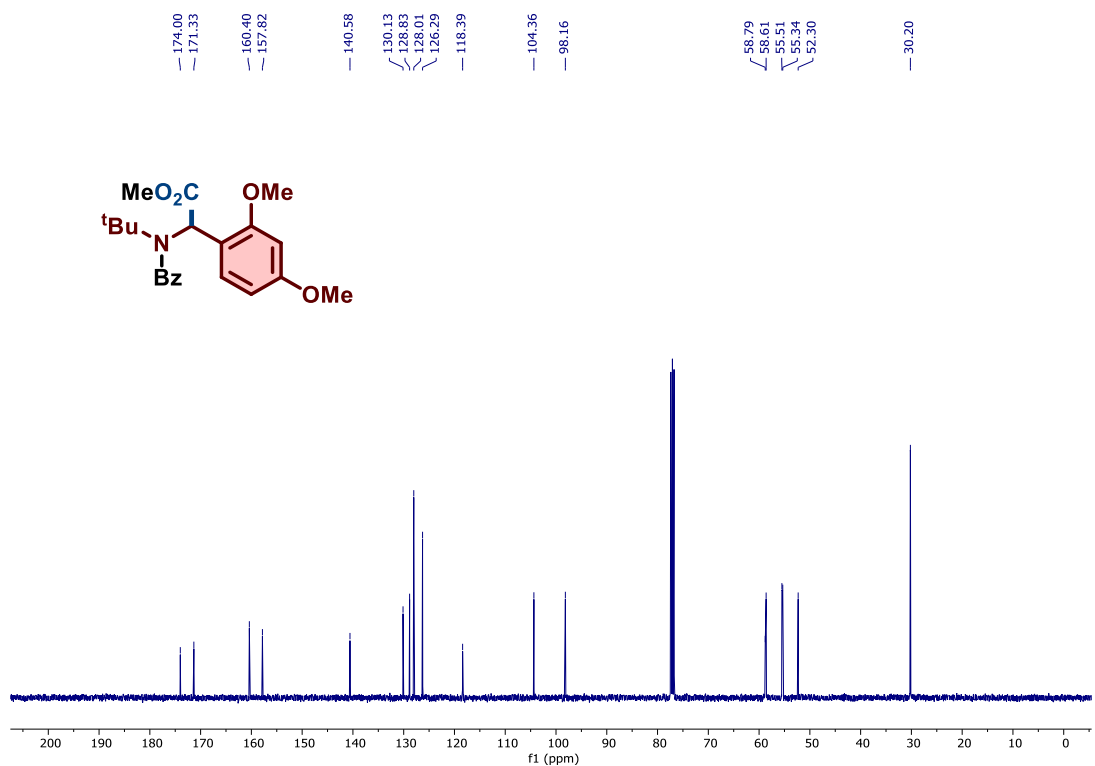
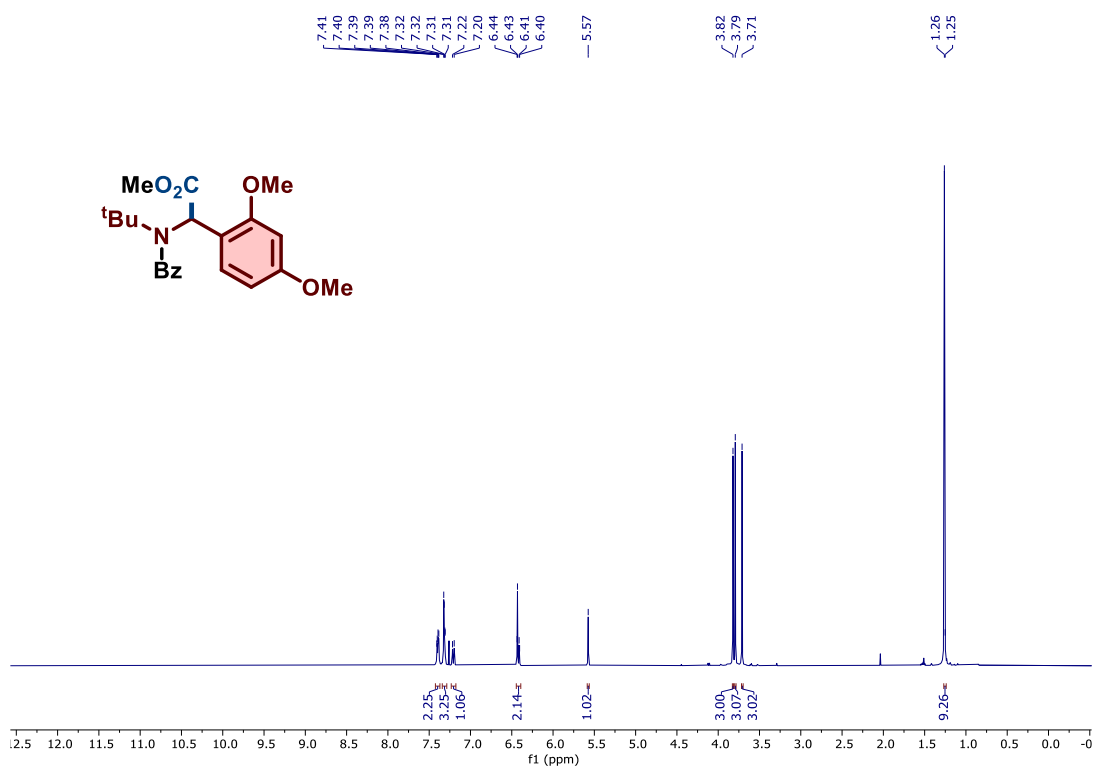
Composto 86, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)



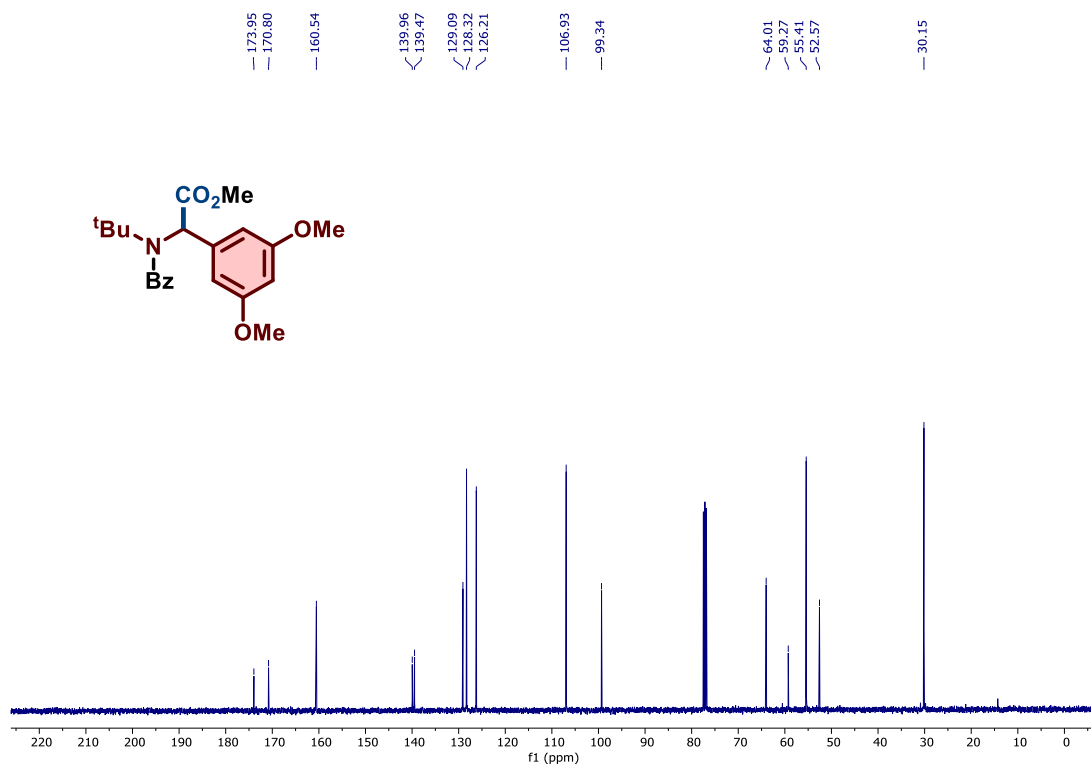
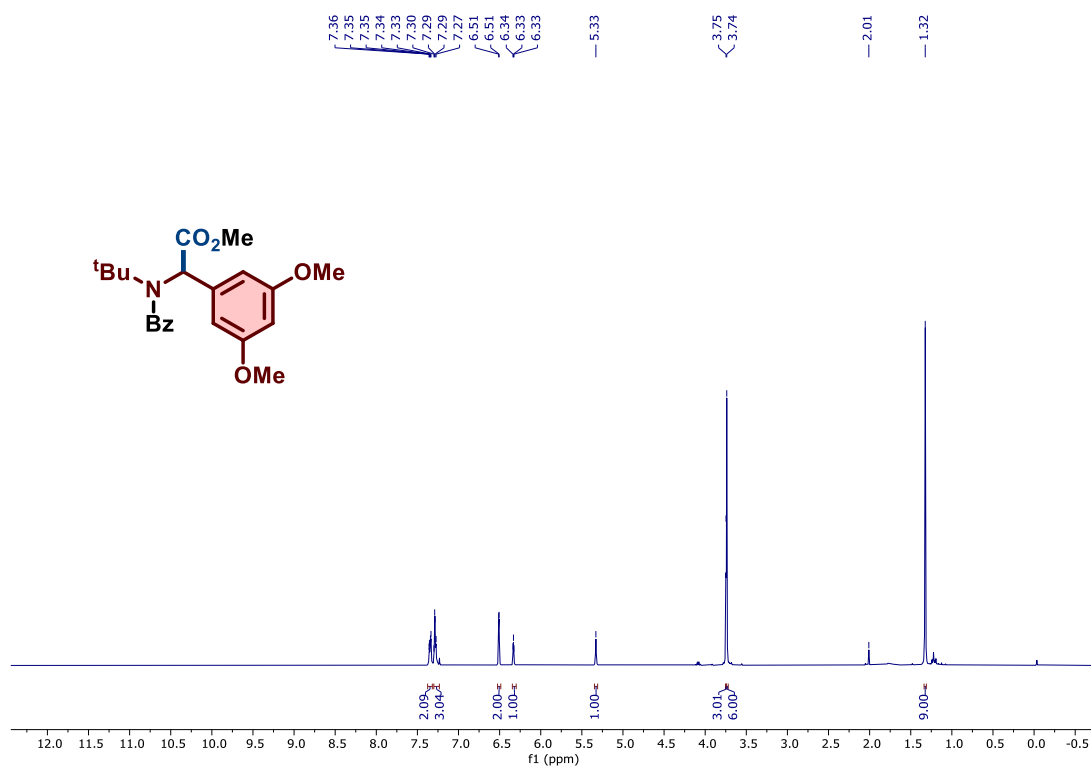
Composto 87, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



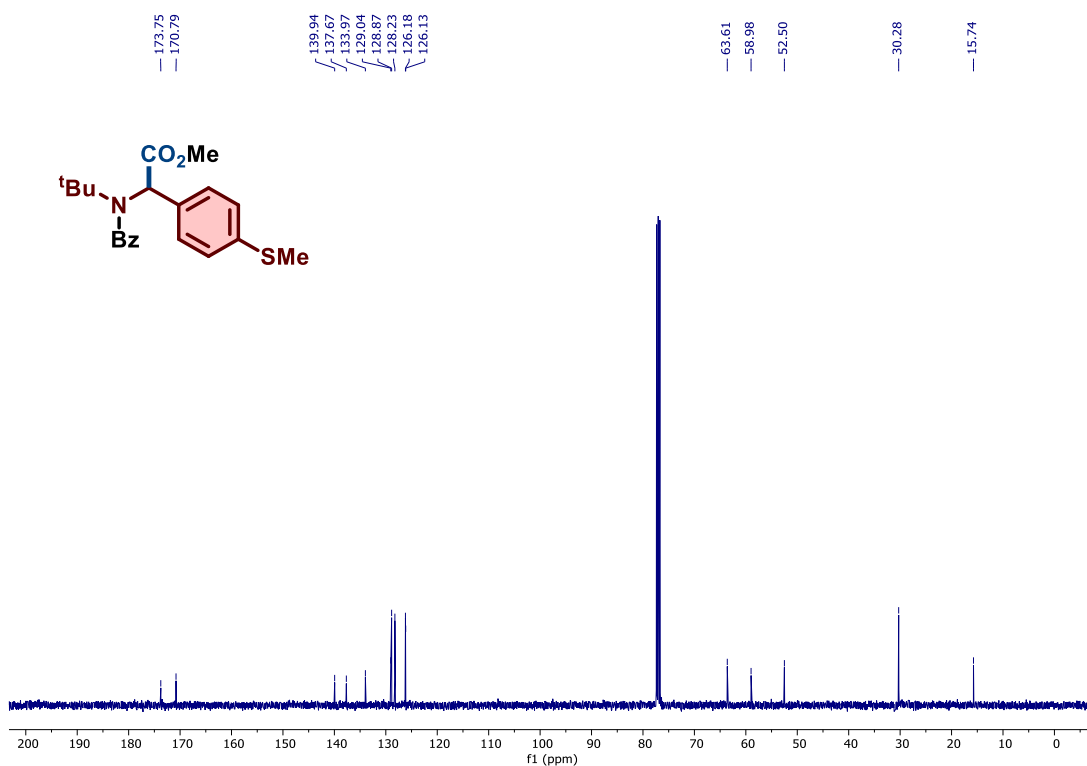
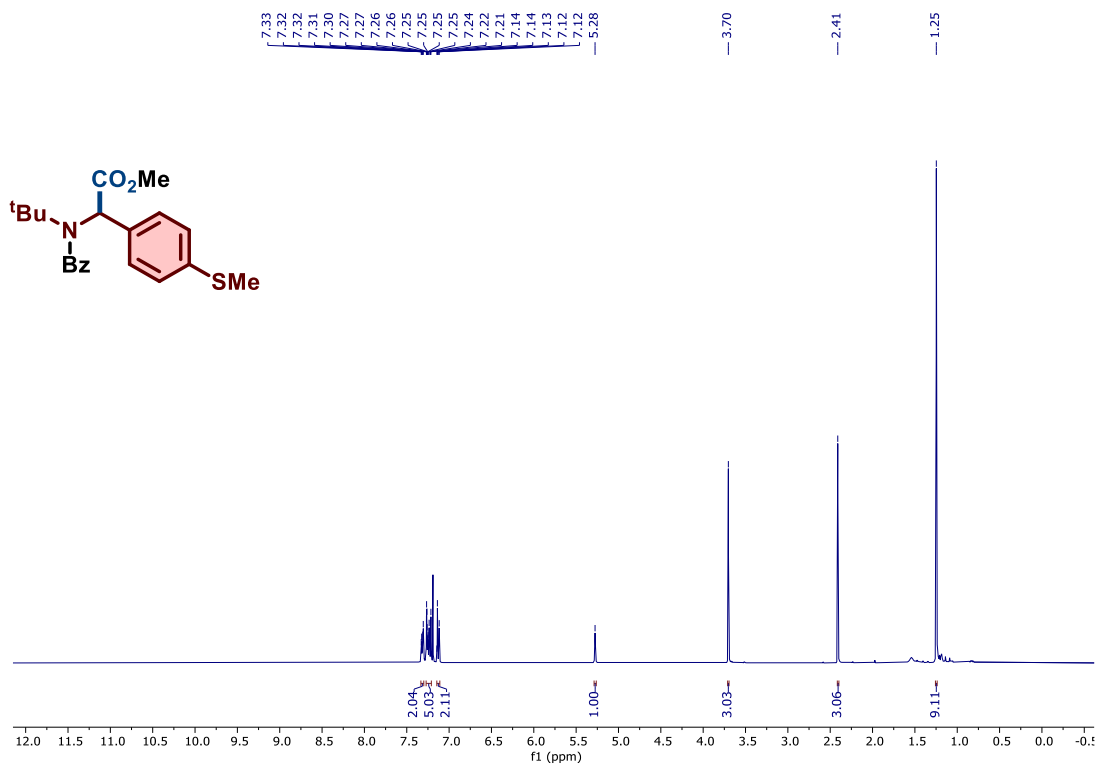
Composto 88, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)



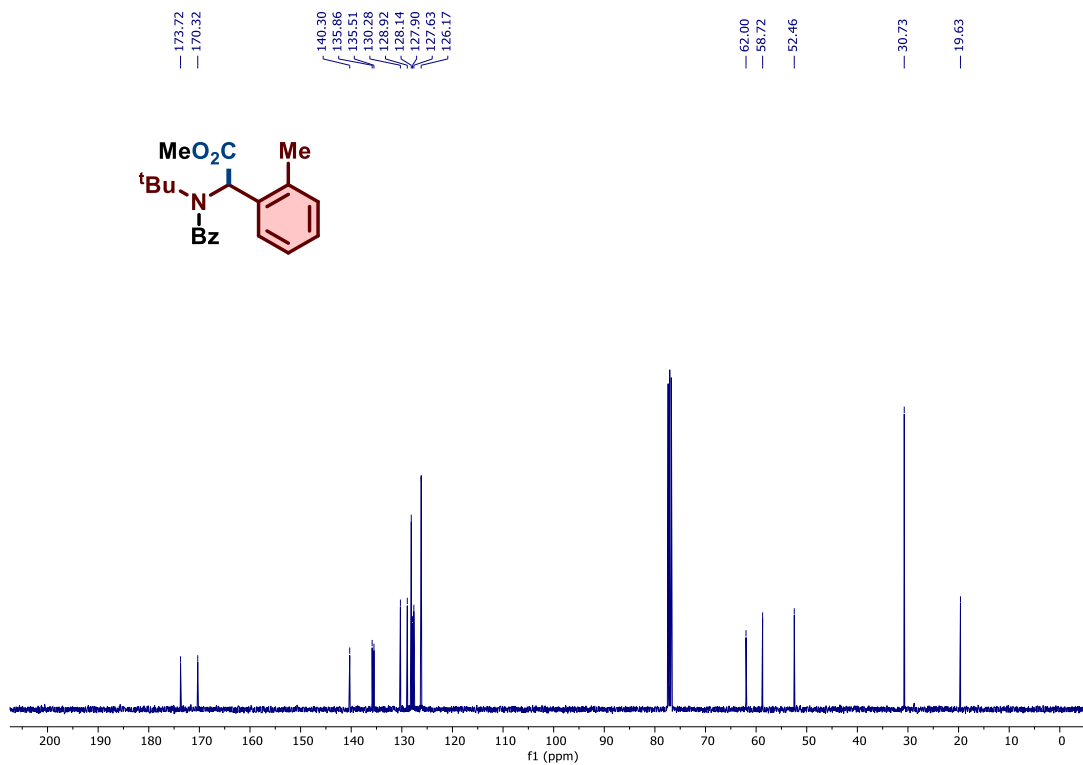
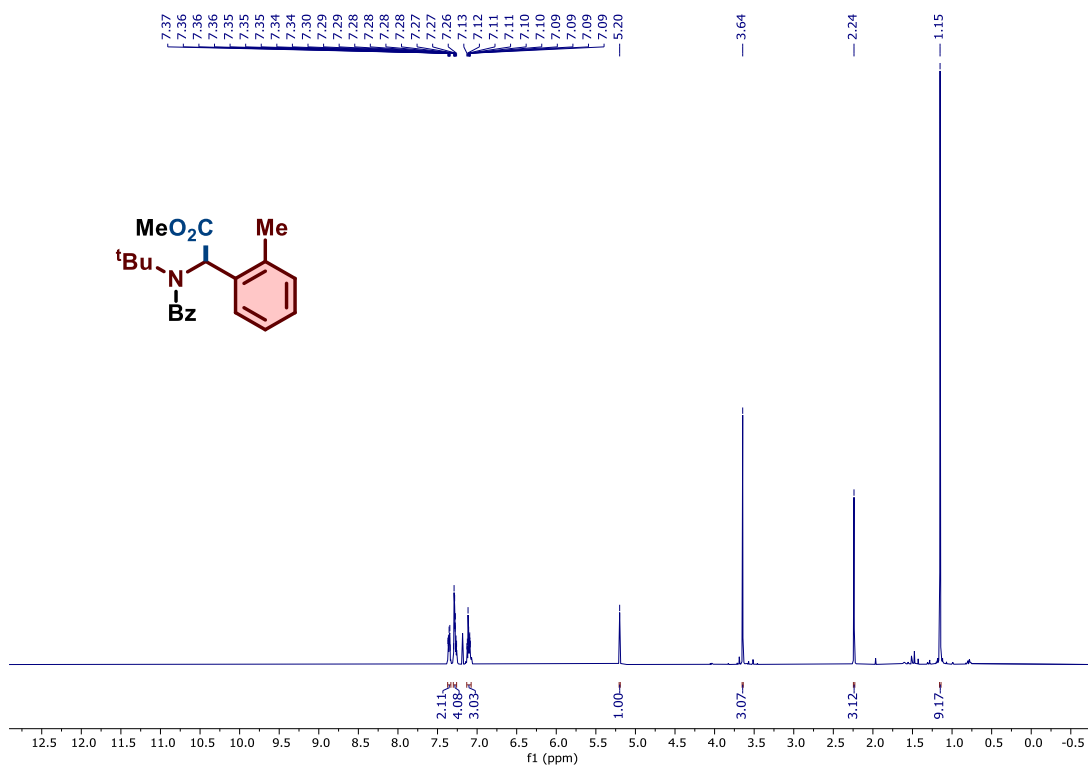
Composto 89, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



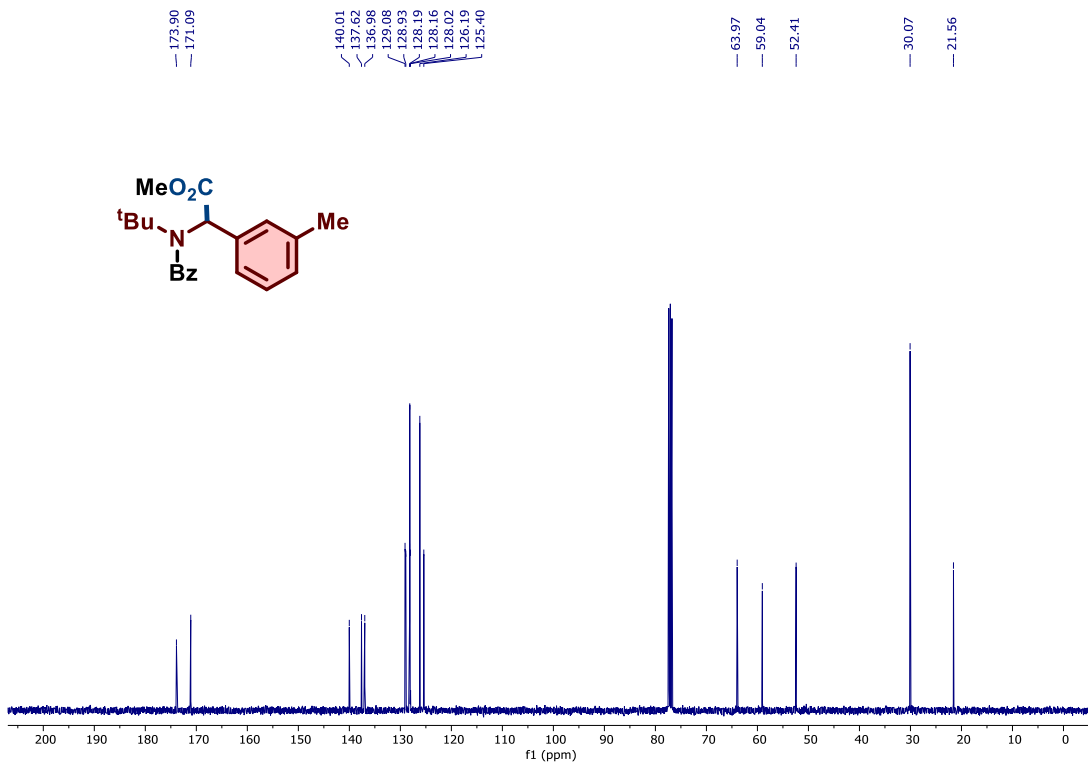
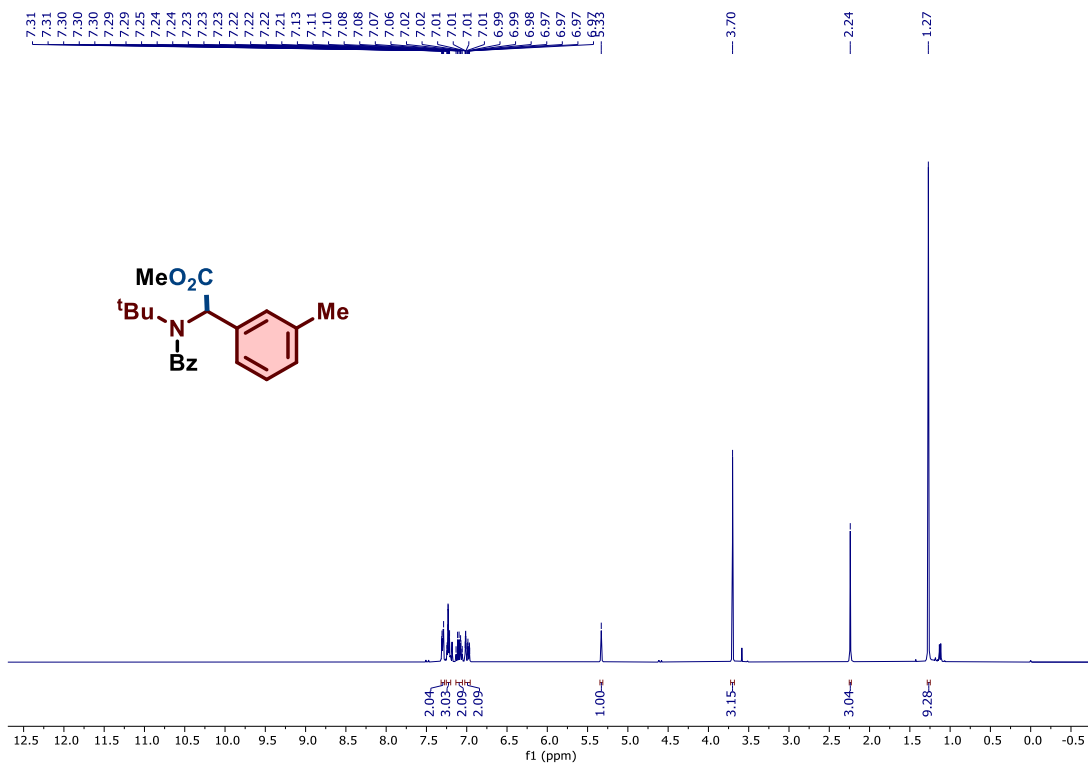
Composto 90, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



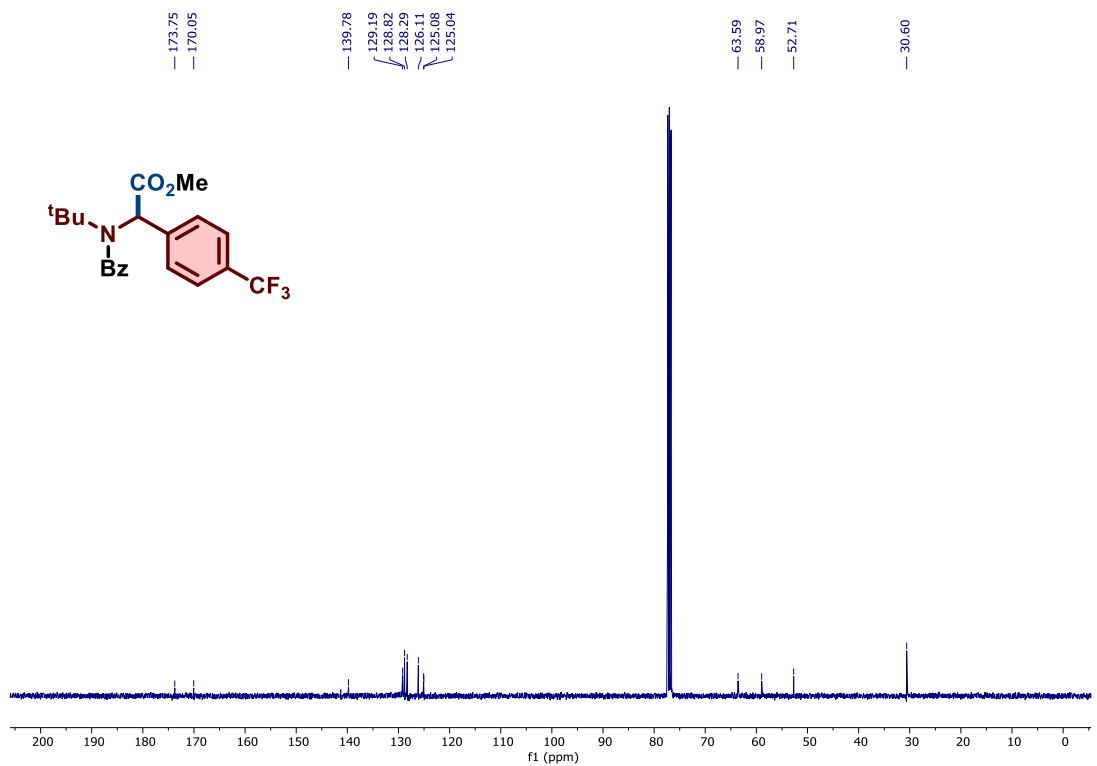
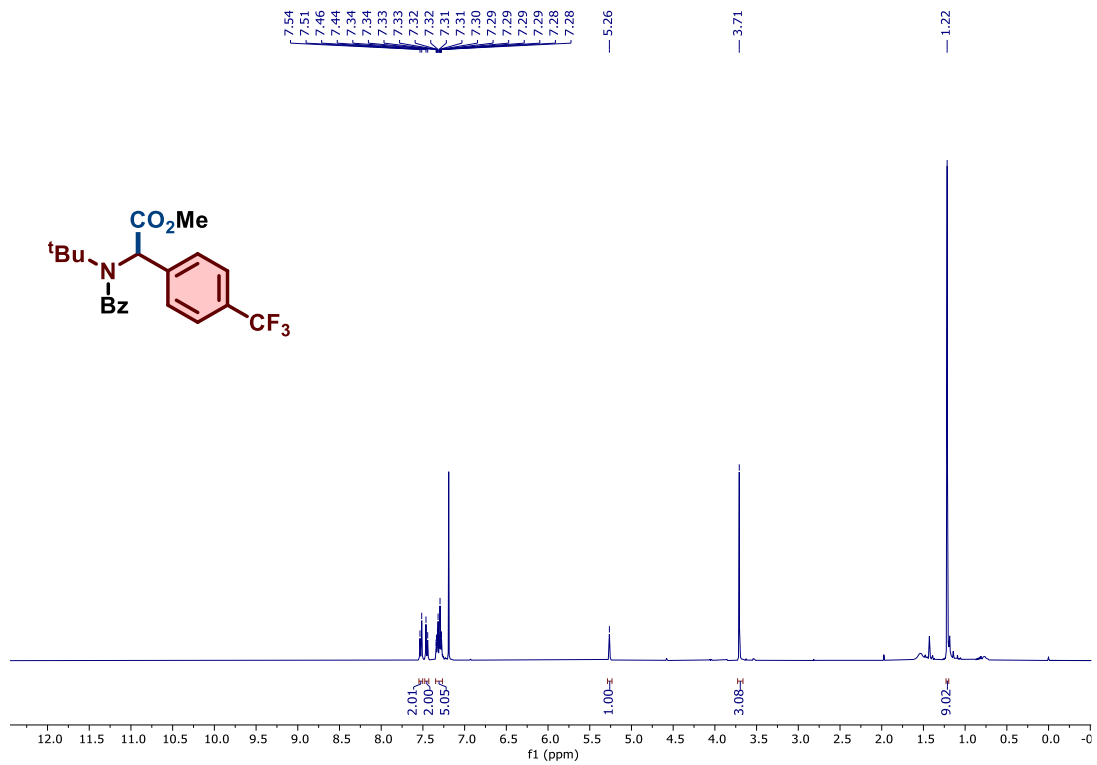
Composto 91, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



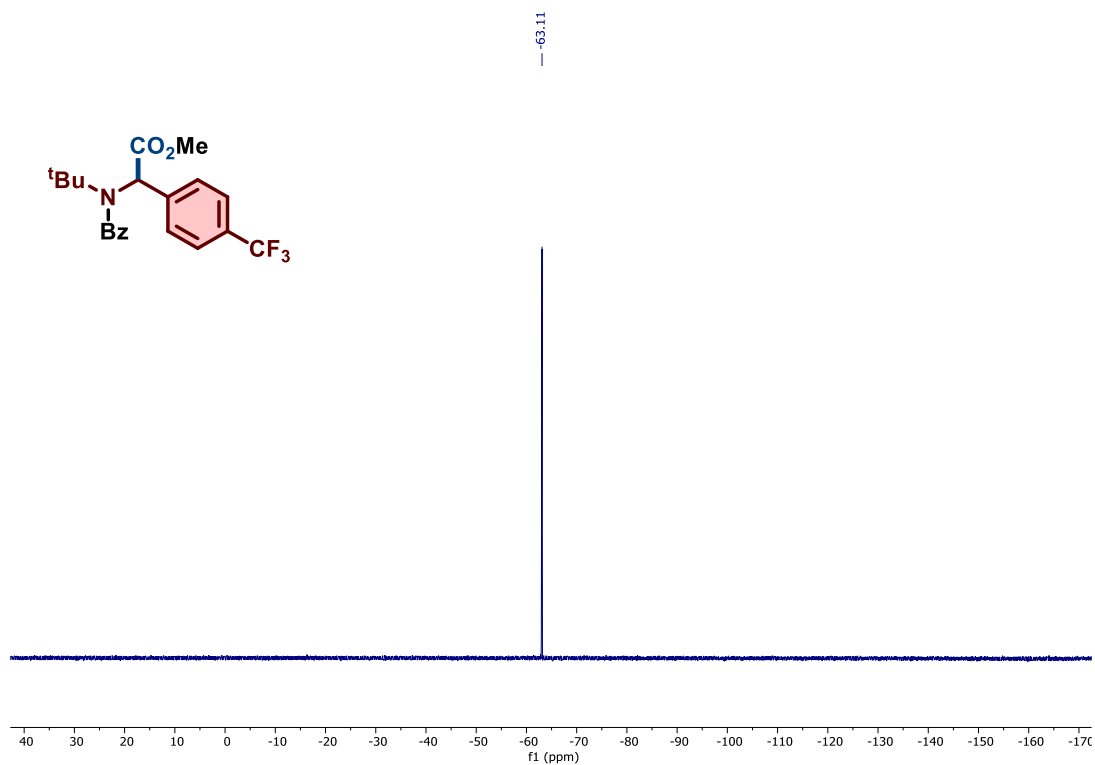
Composto 92, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



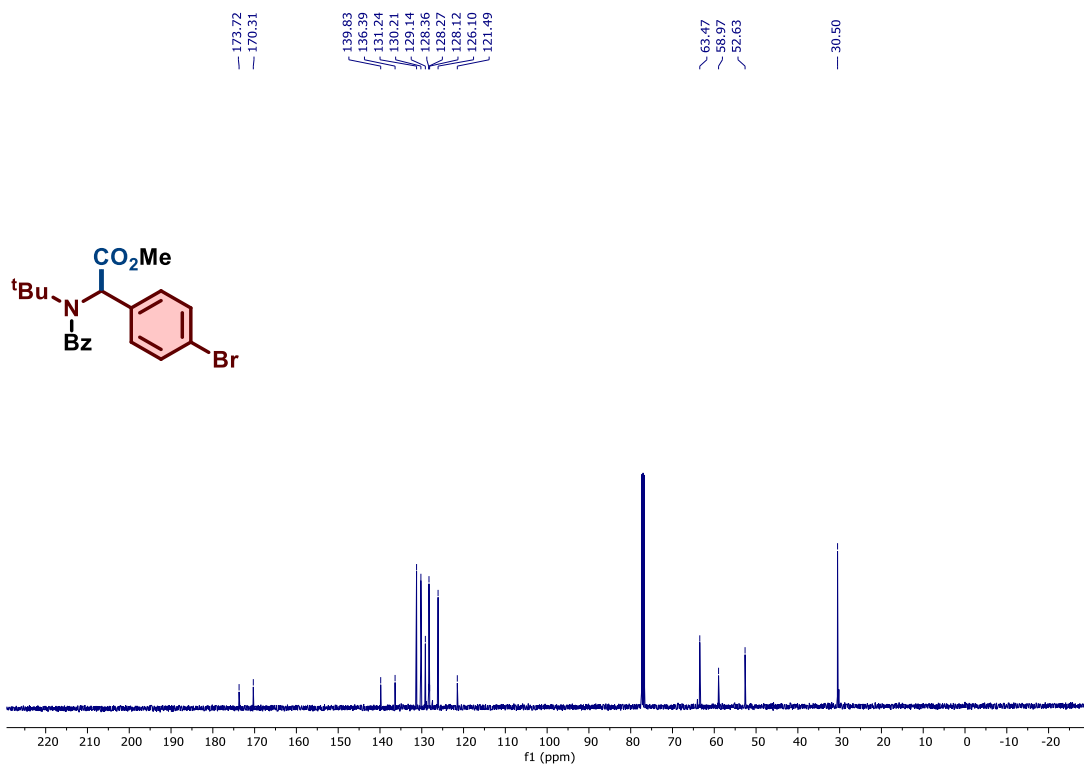
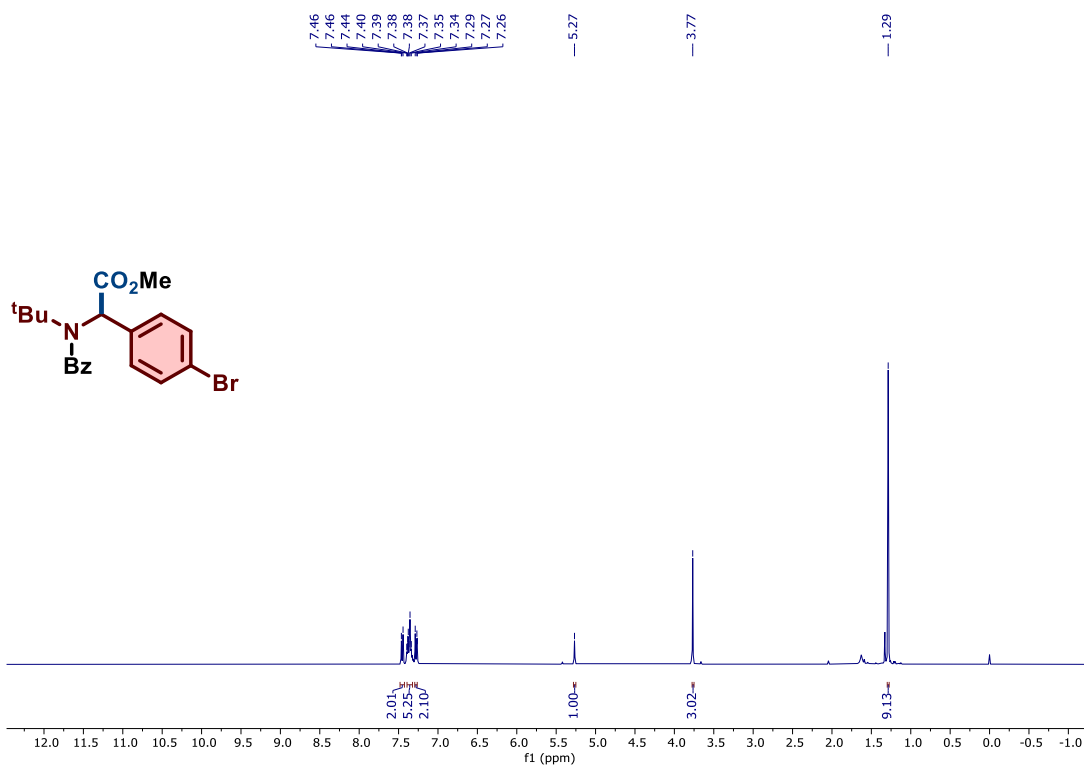
Composto 93, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



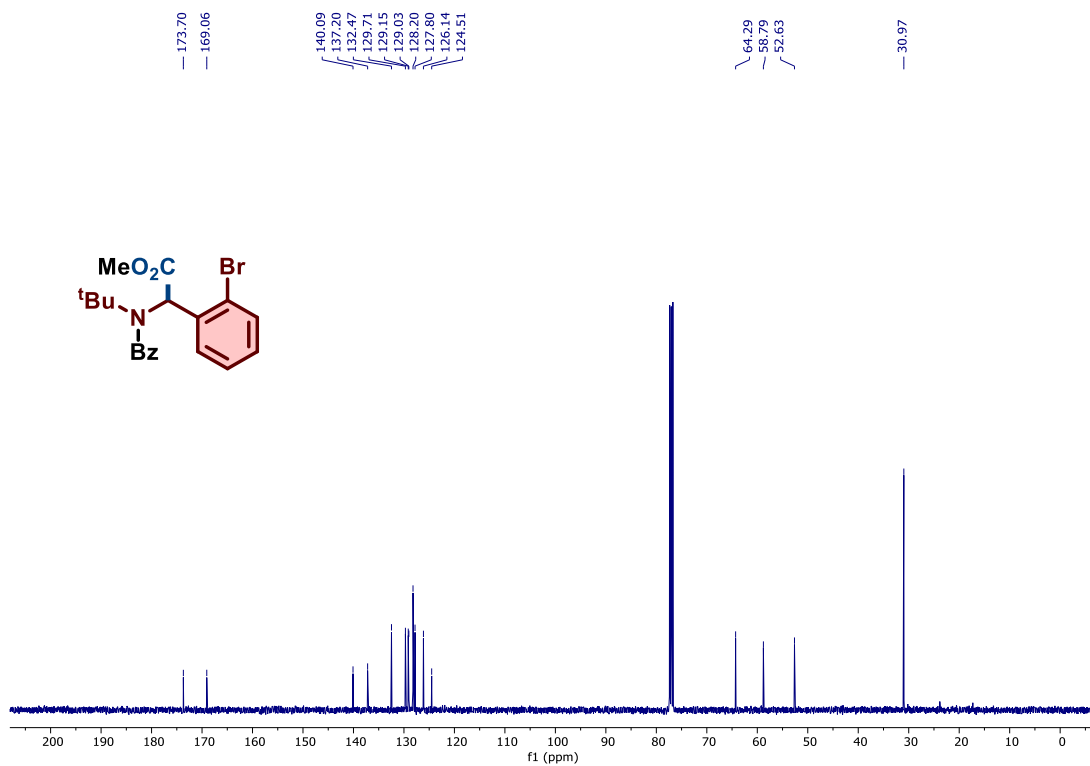
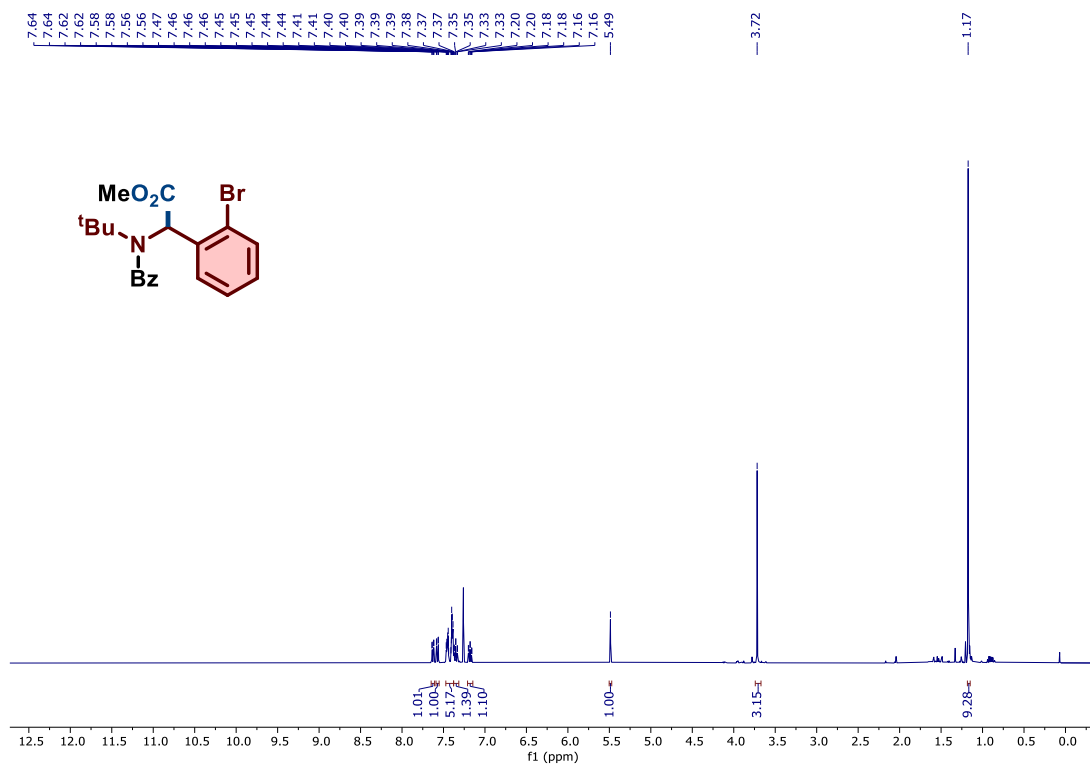
Composto 94, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



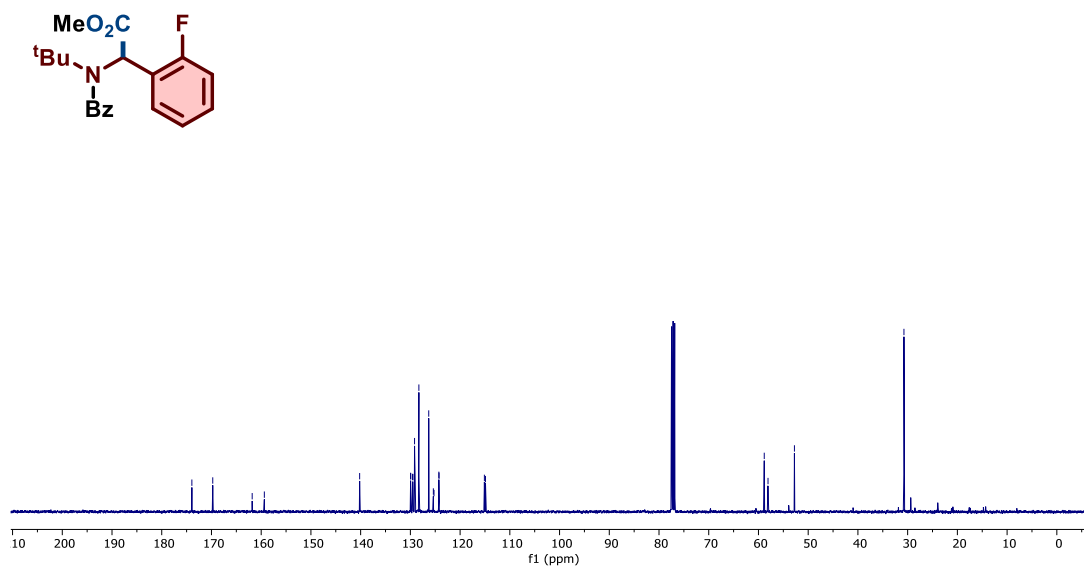
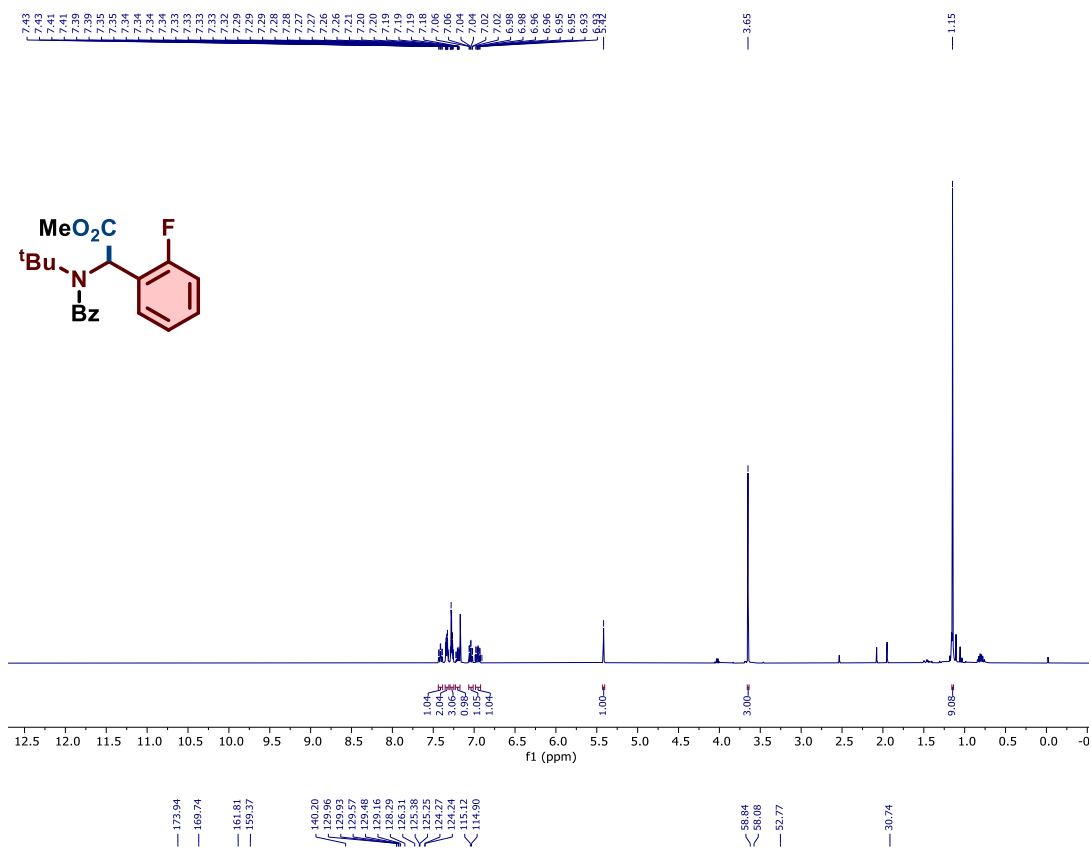
Composto 94, RMN de ^{19}F (376 MHz, CDCl_3)



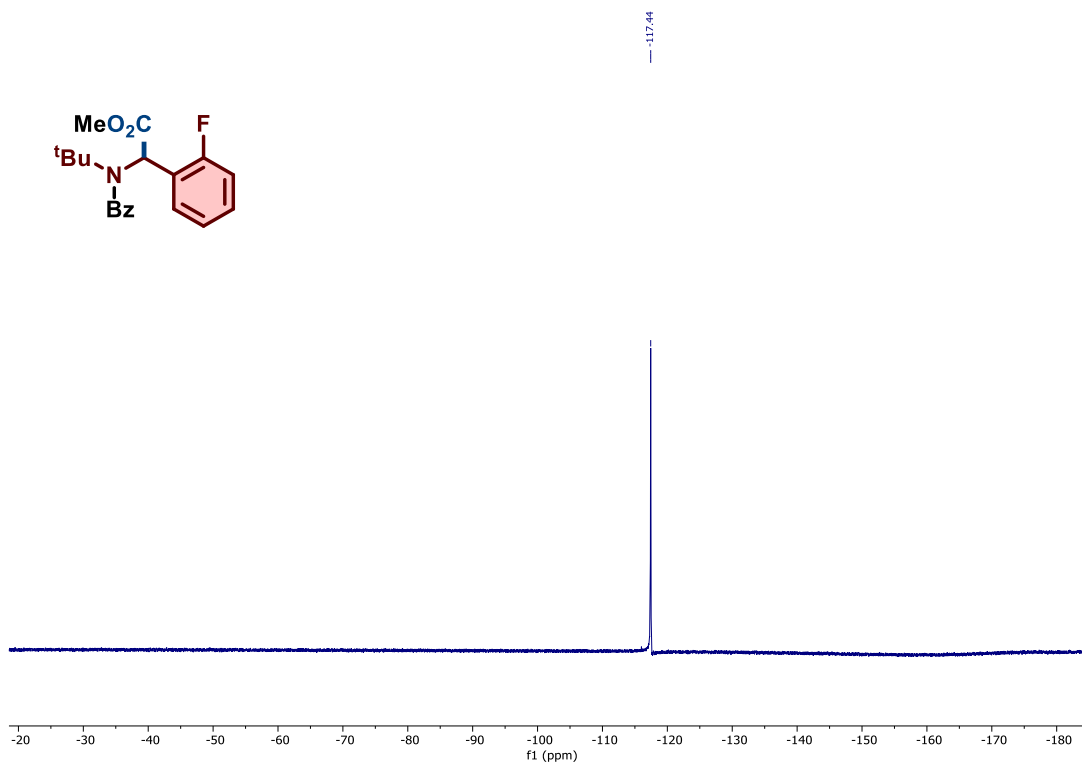
Composto 95, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



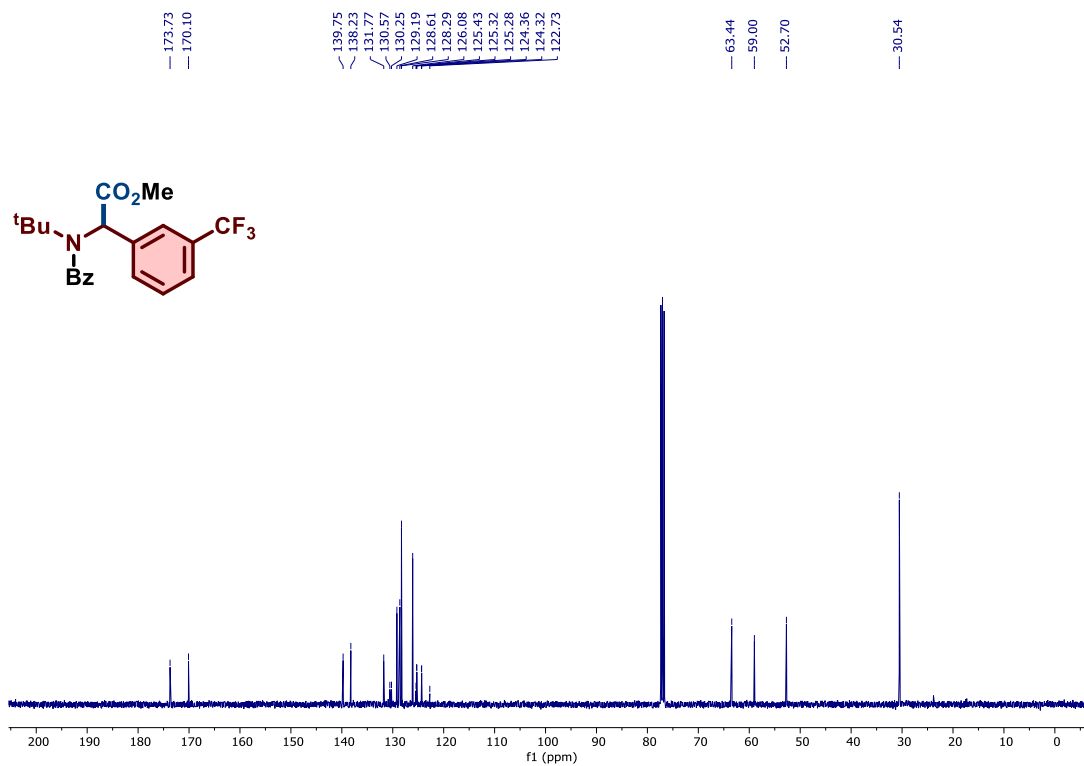
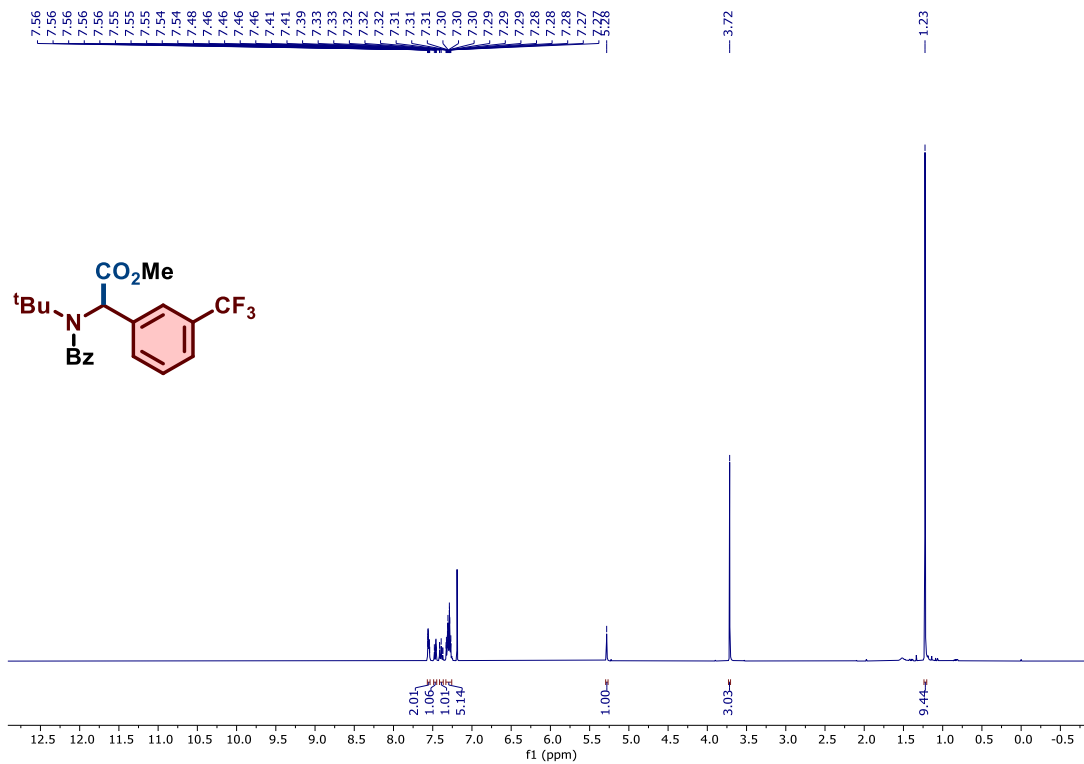
Composto 96, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



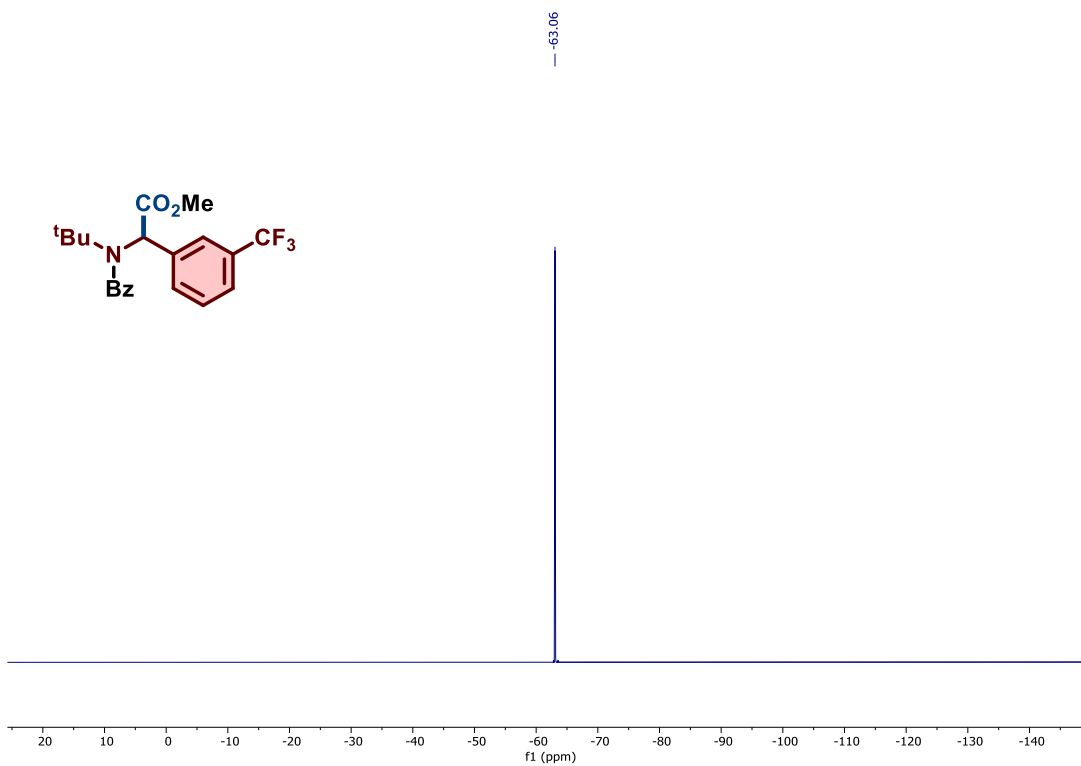
Composto 97, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



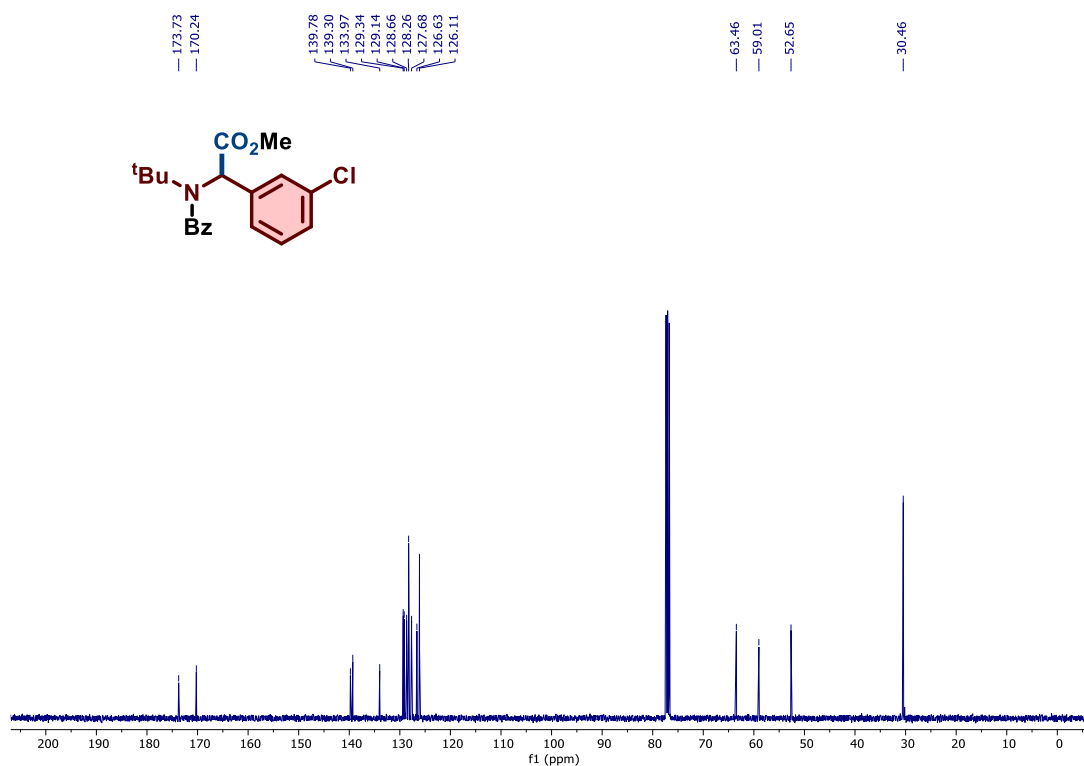
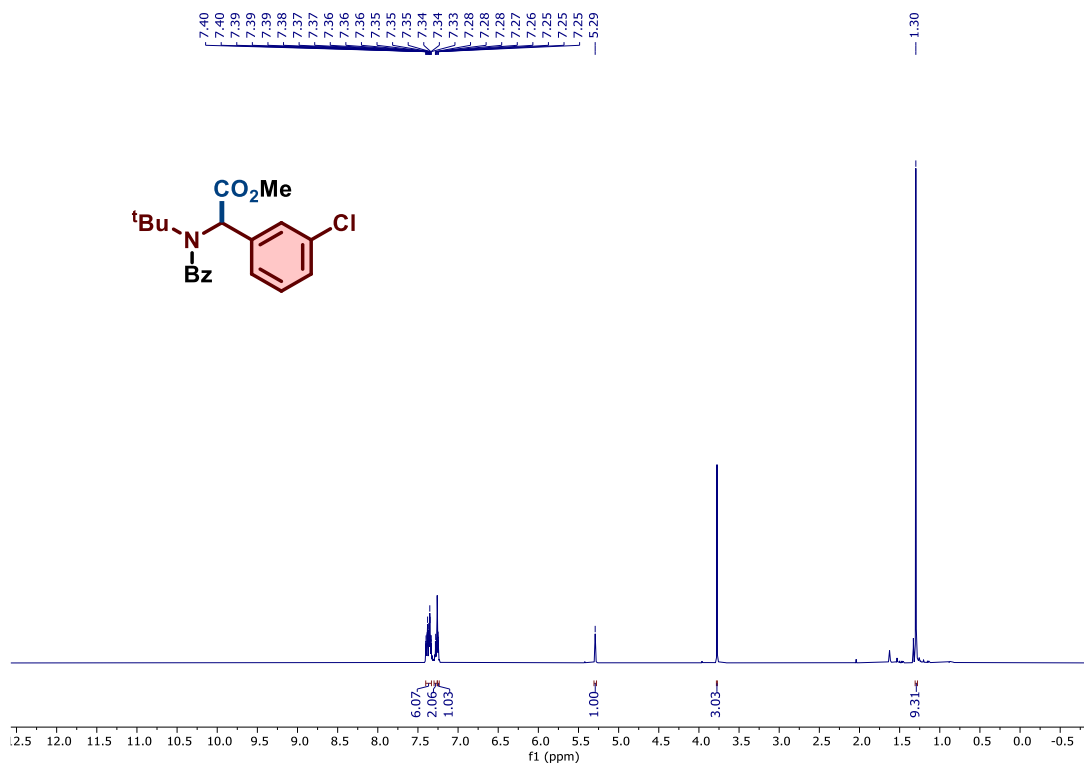
Composto 97, RMN de ^{19}F (377 MHz, CDCl_3)



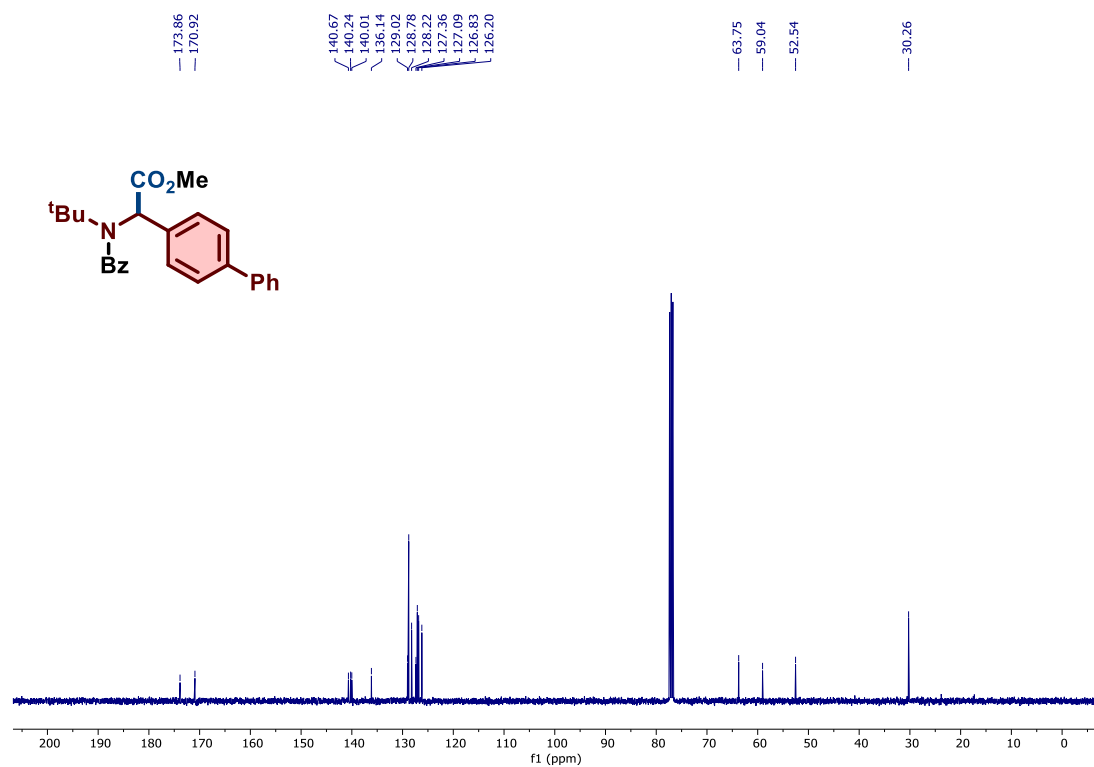
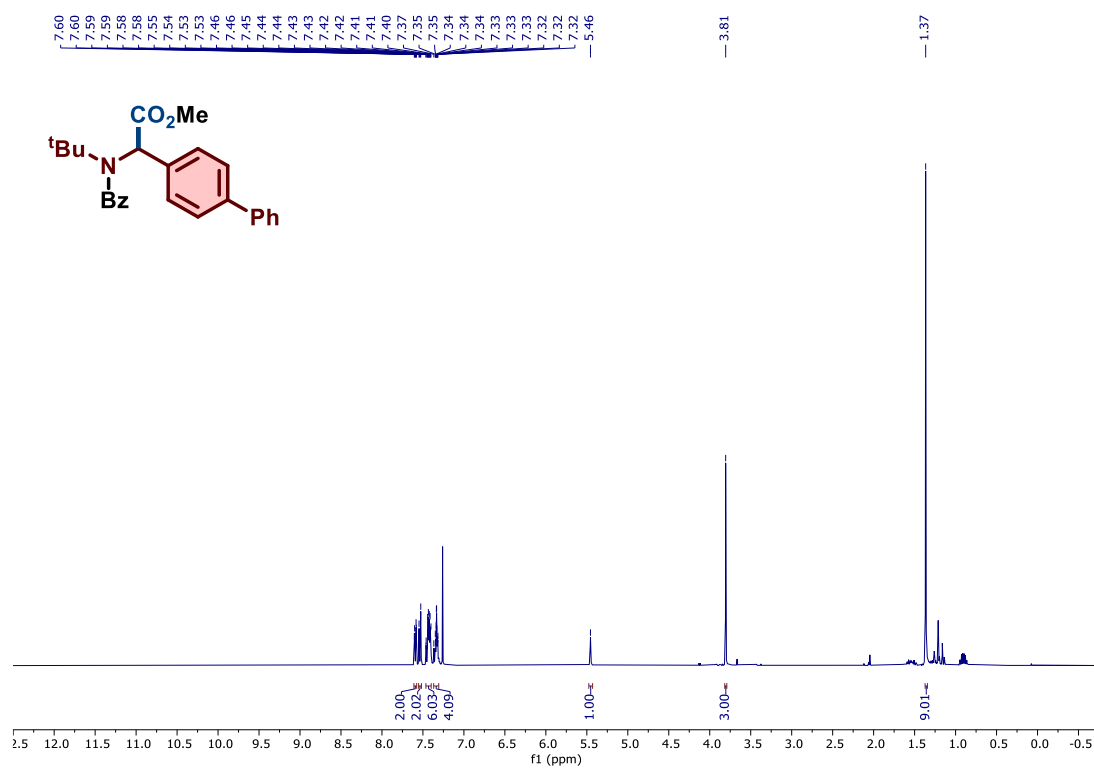
Composto 98, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



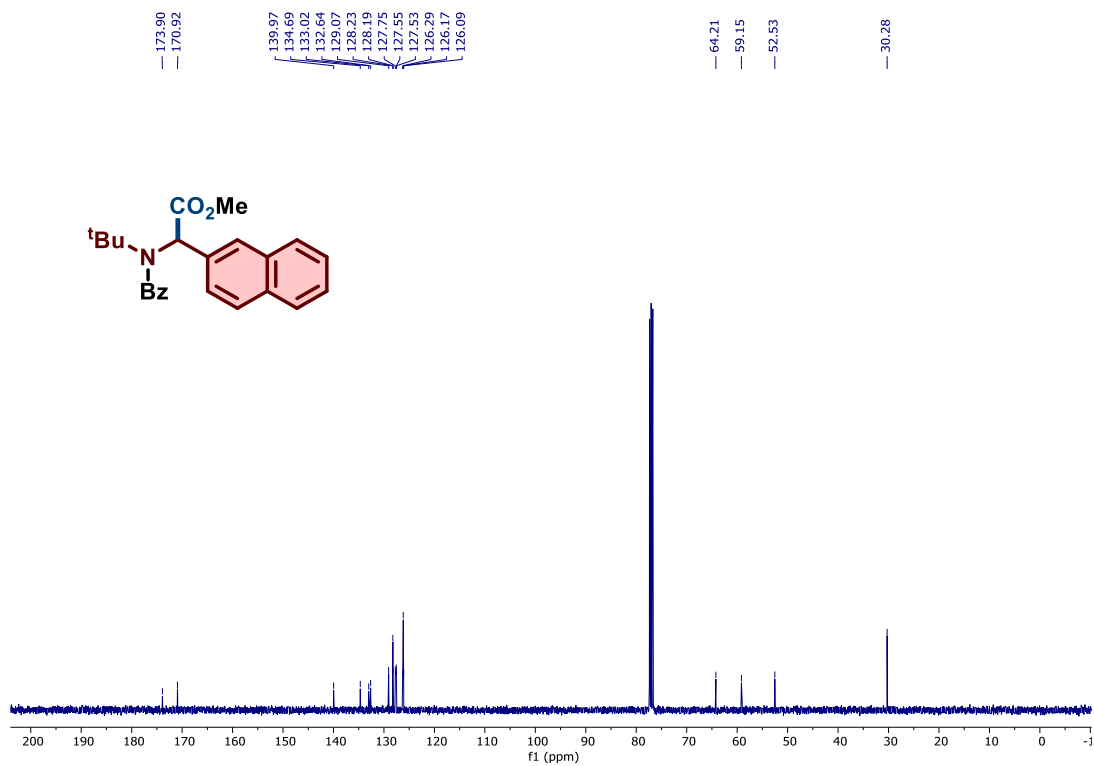
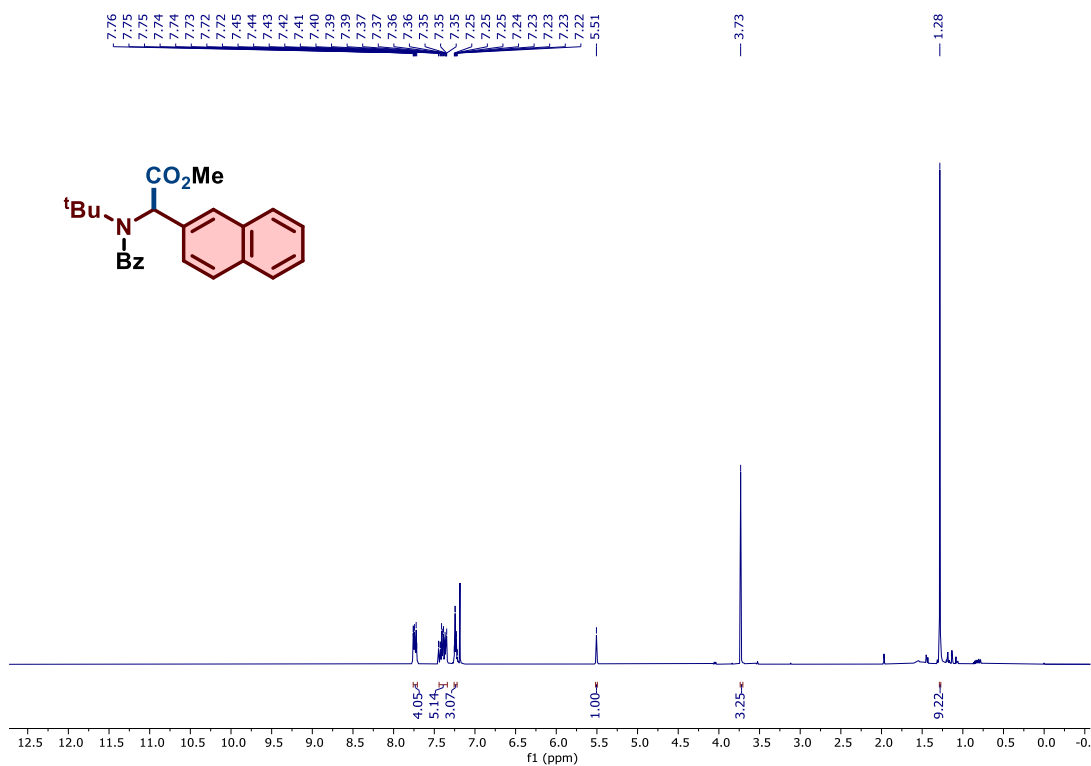
Composto 98, RMN de ^{19}F (377 MHz, CDCl_3)



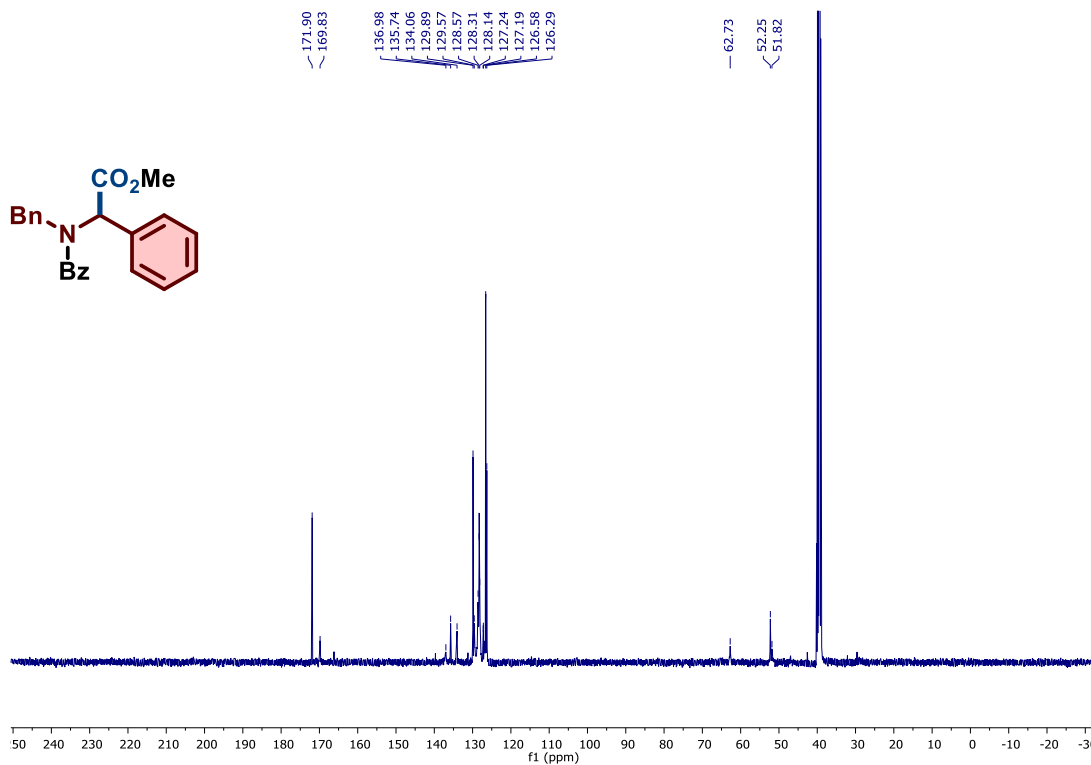
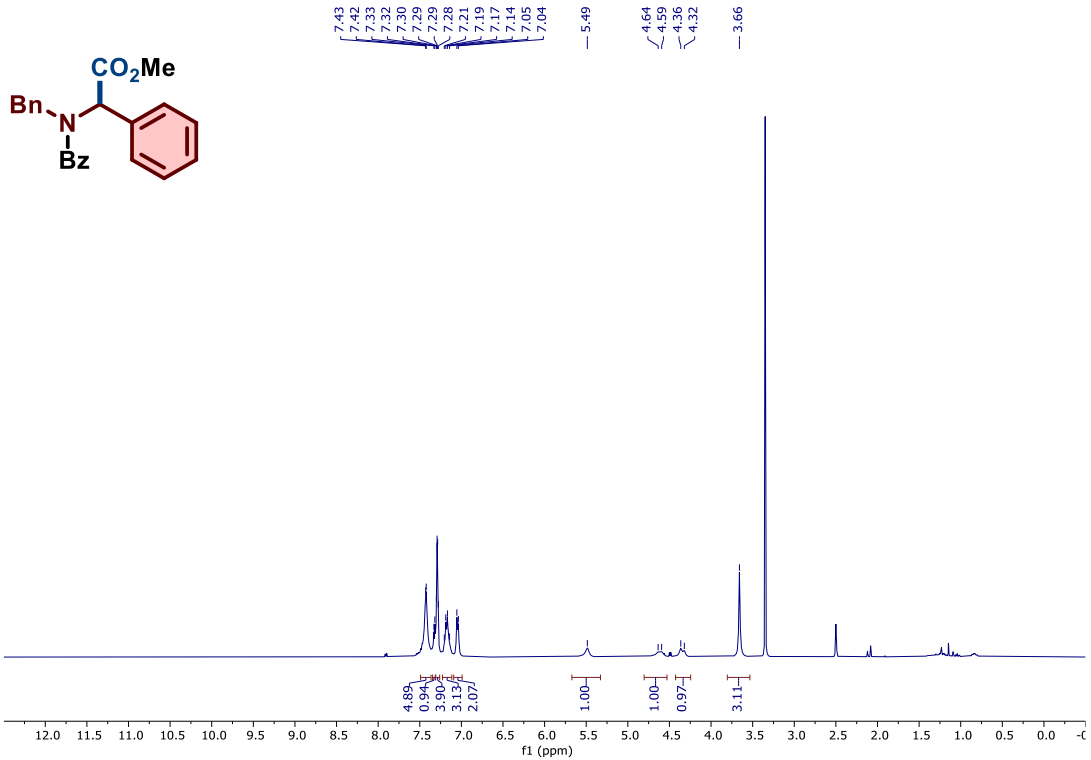
Composto 99, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



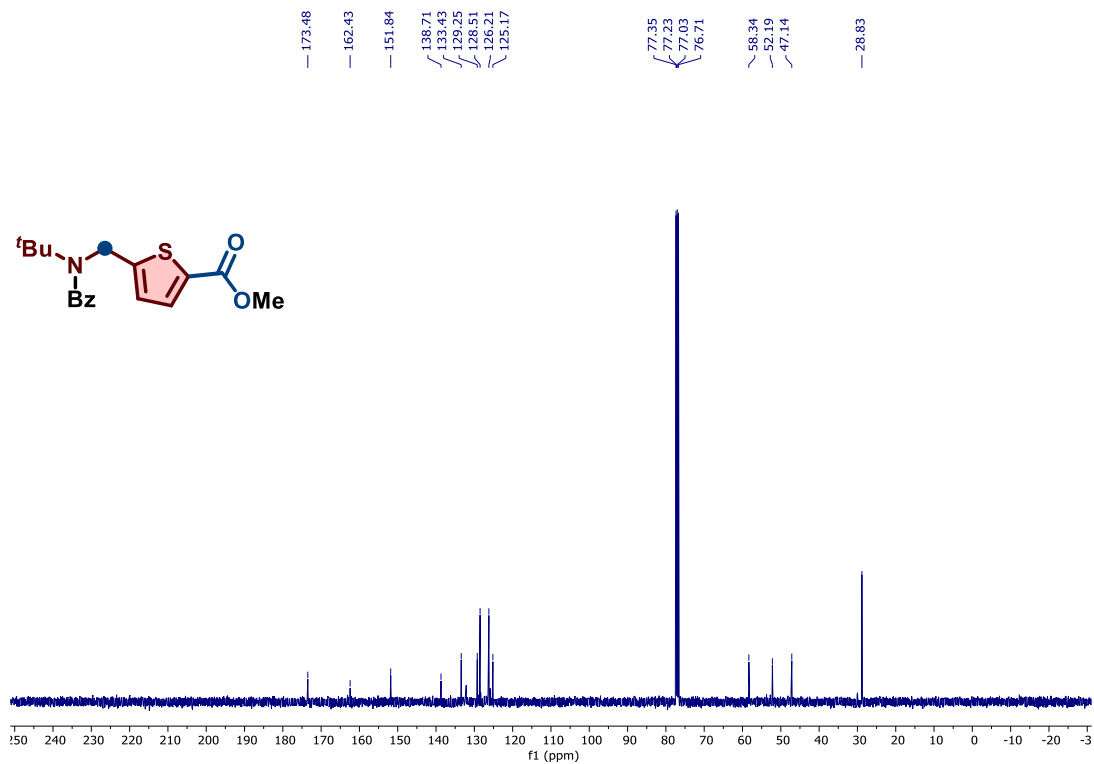
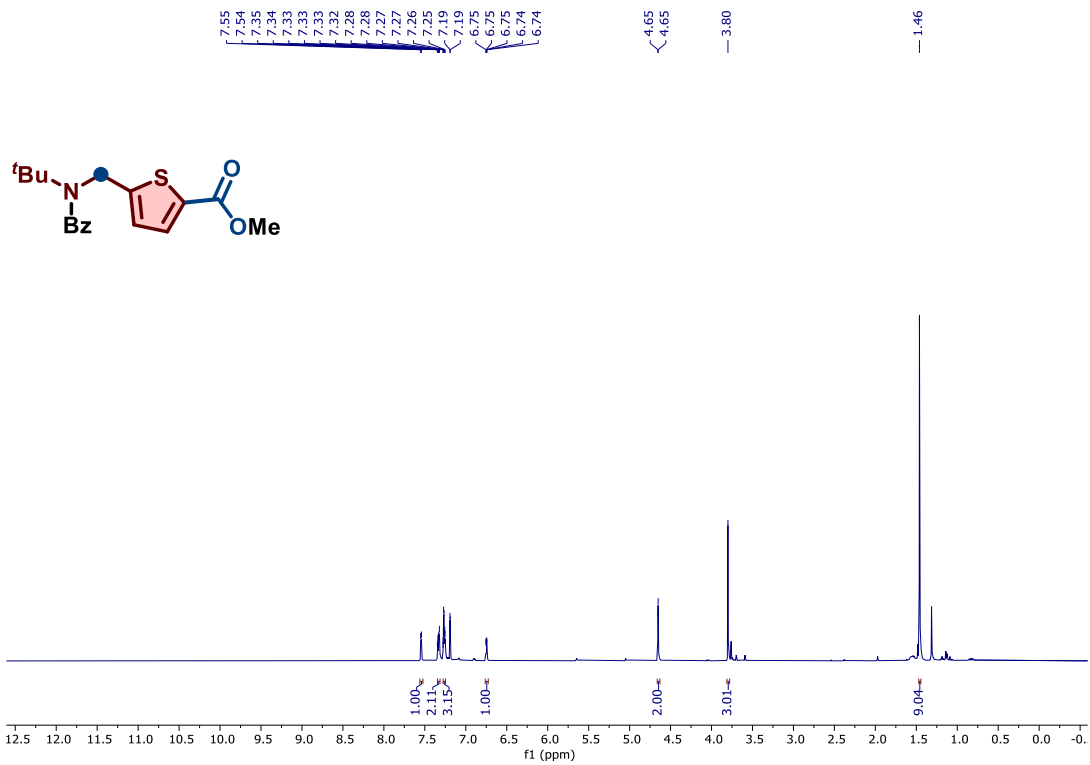
Composto 102, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



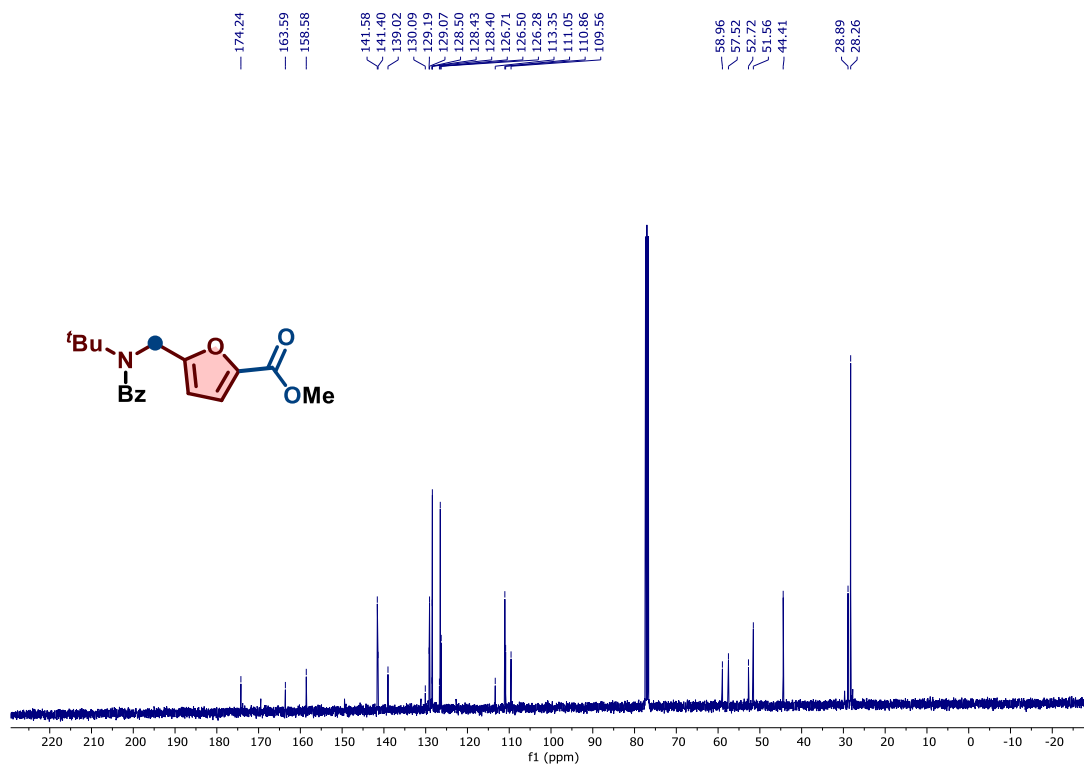
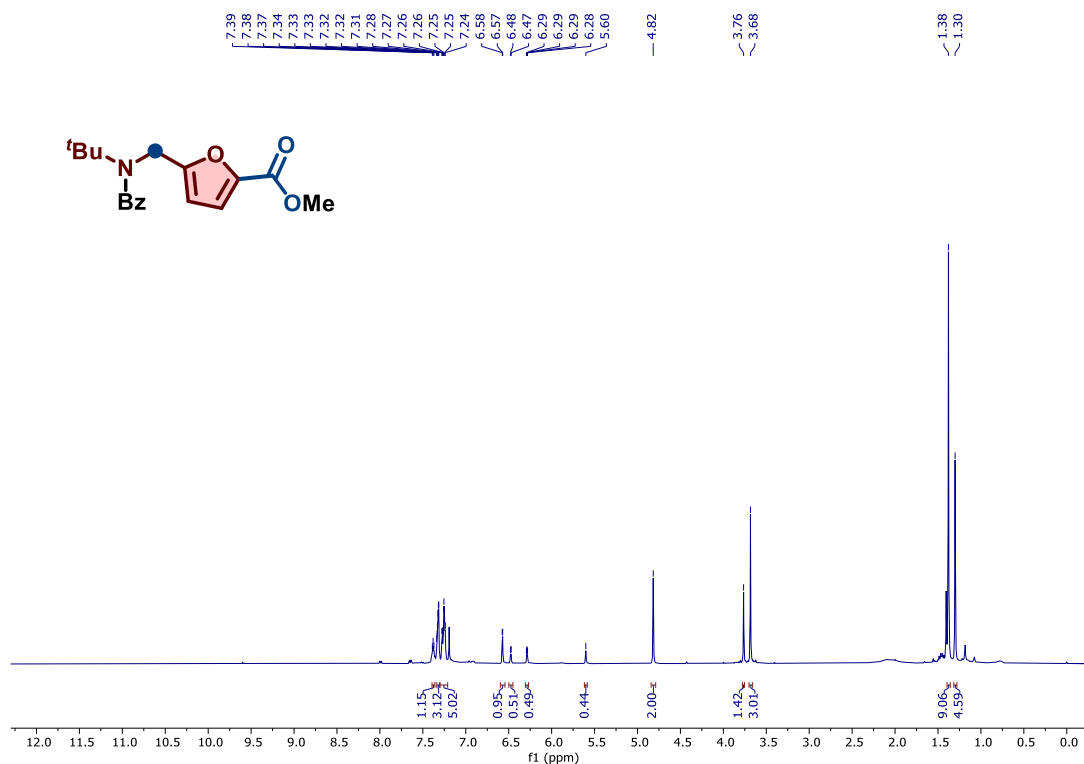
Composto 103, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



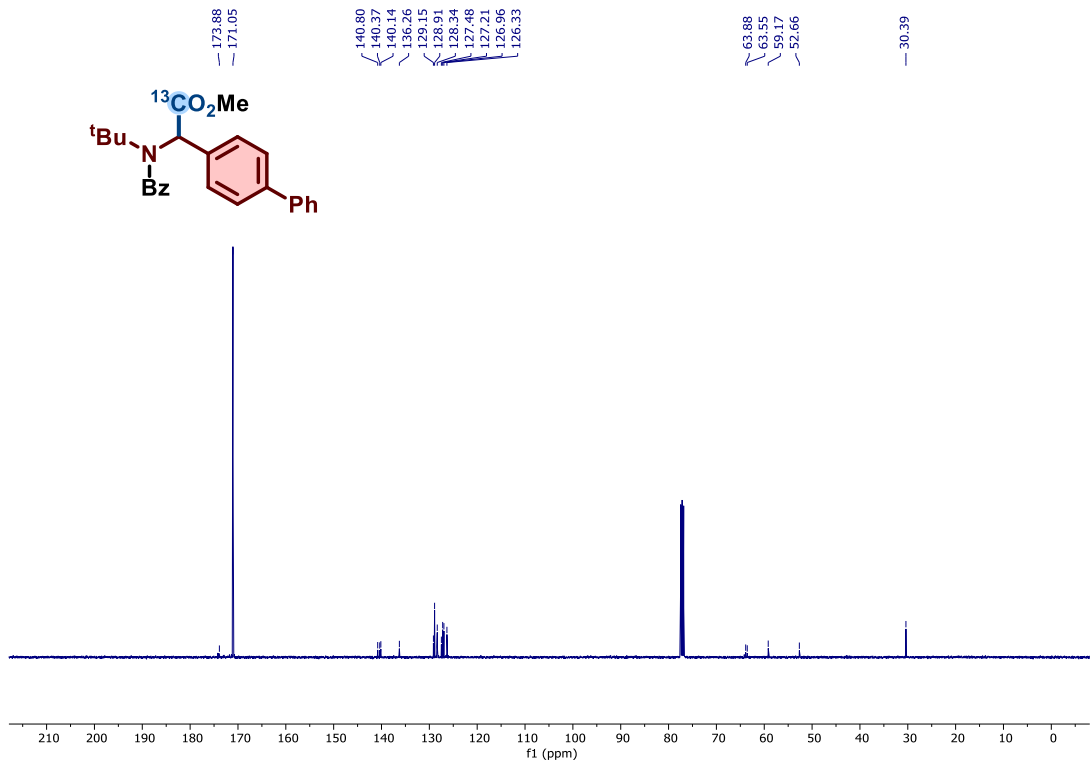
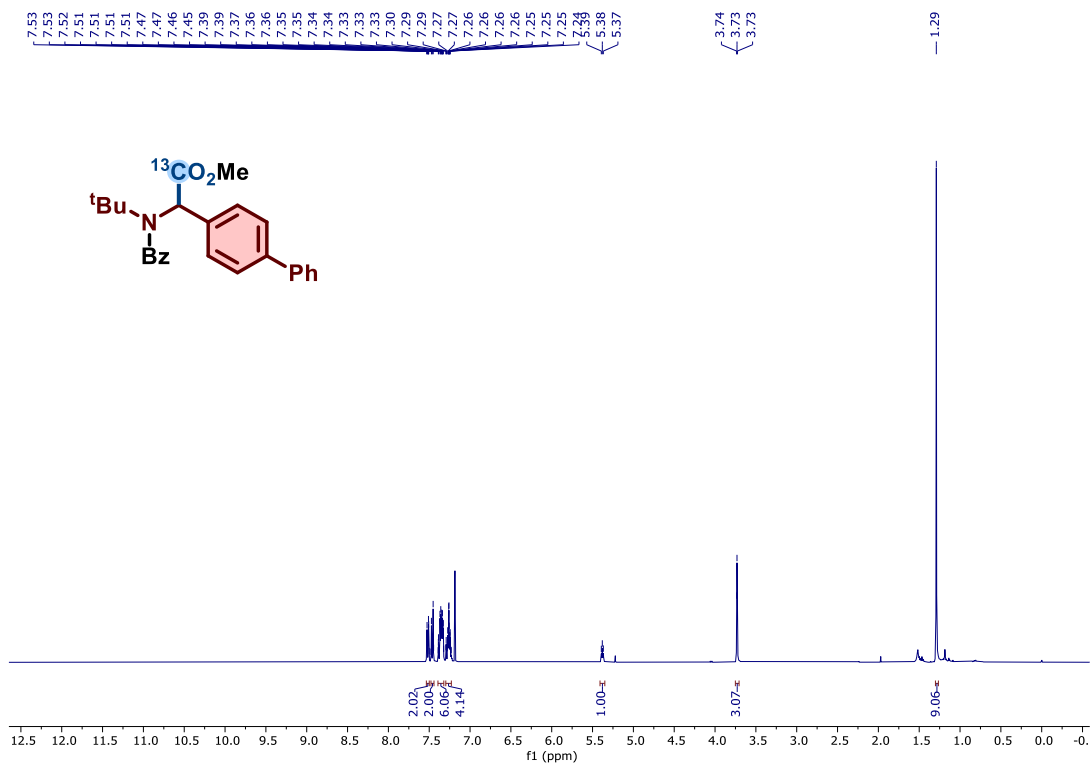
Composto 105, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



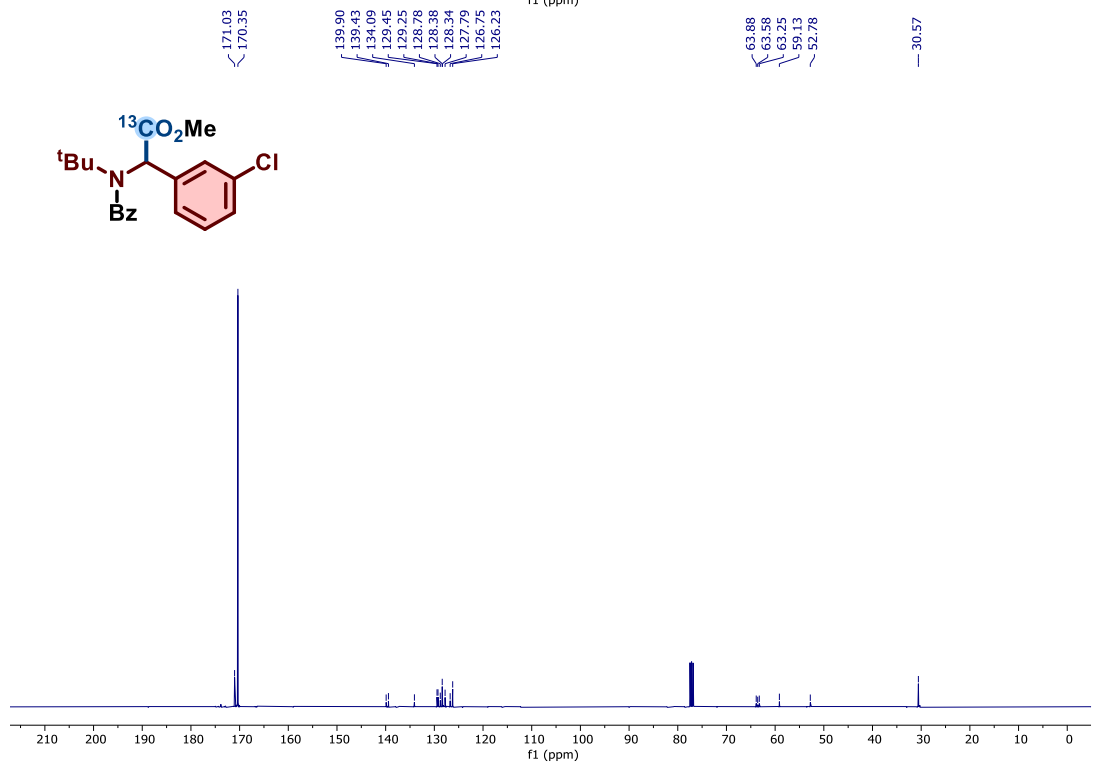
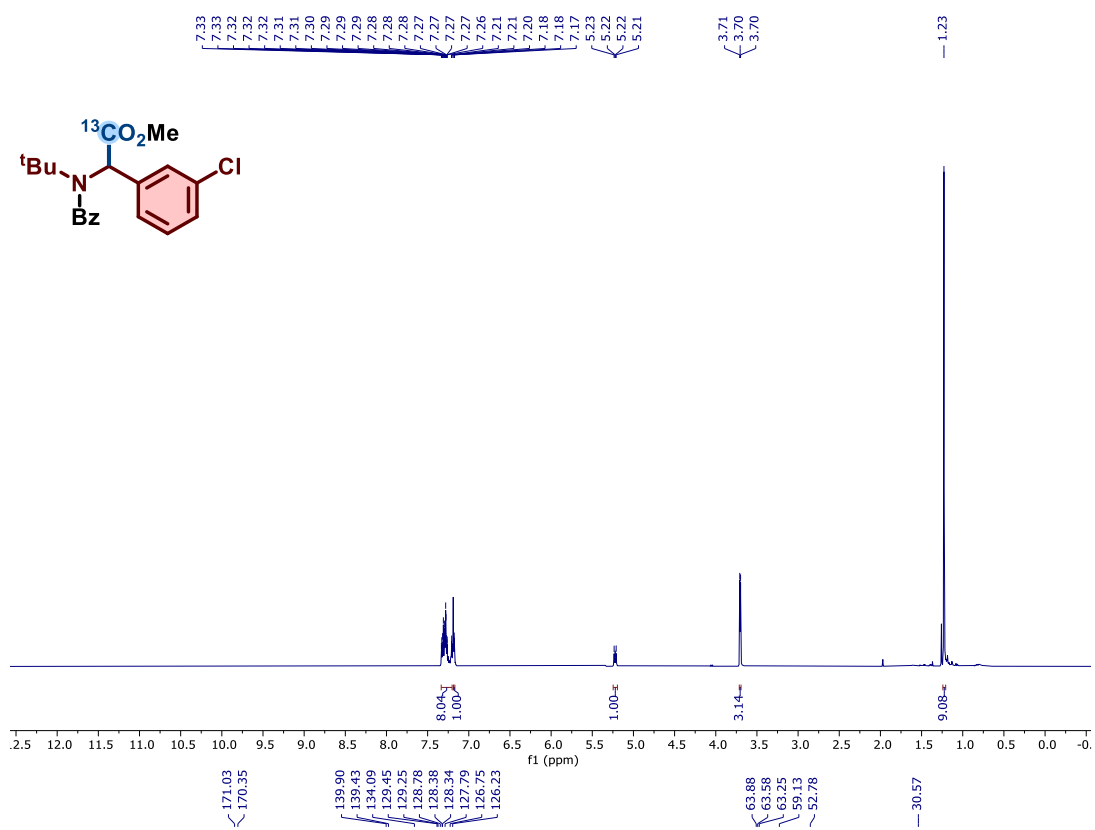
Composto 106 (mistura de isômeros), RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)



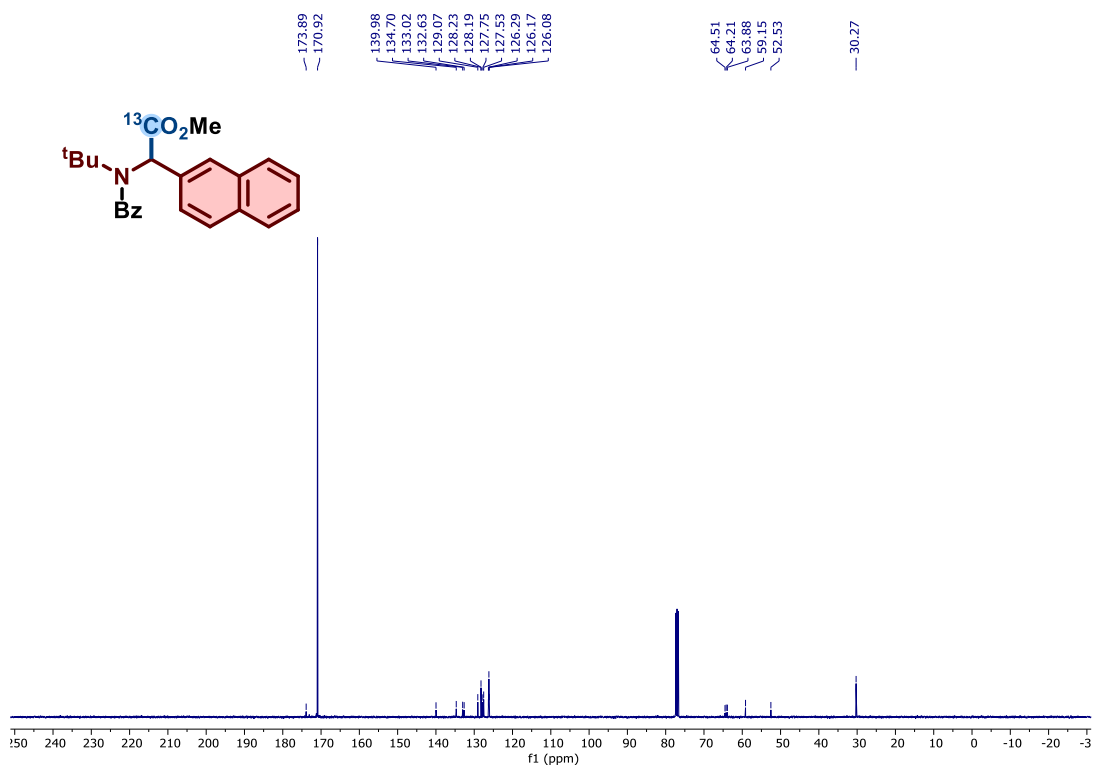
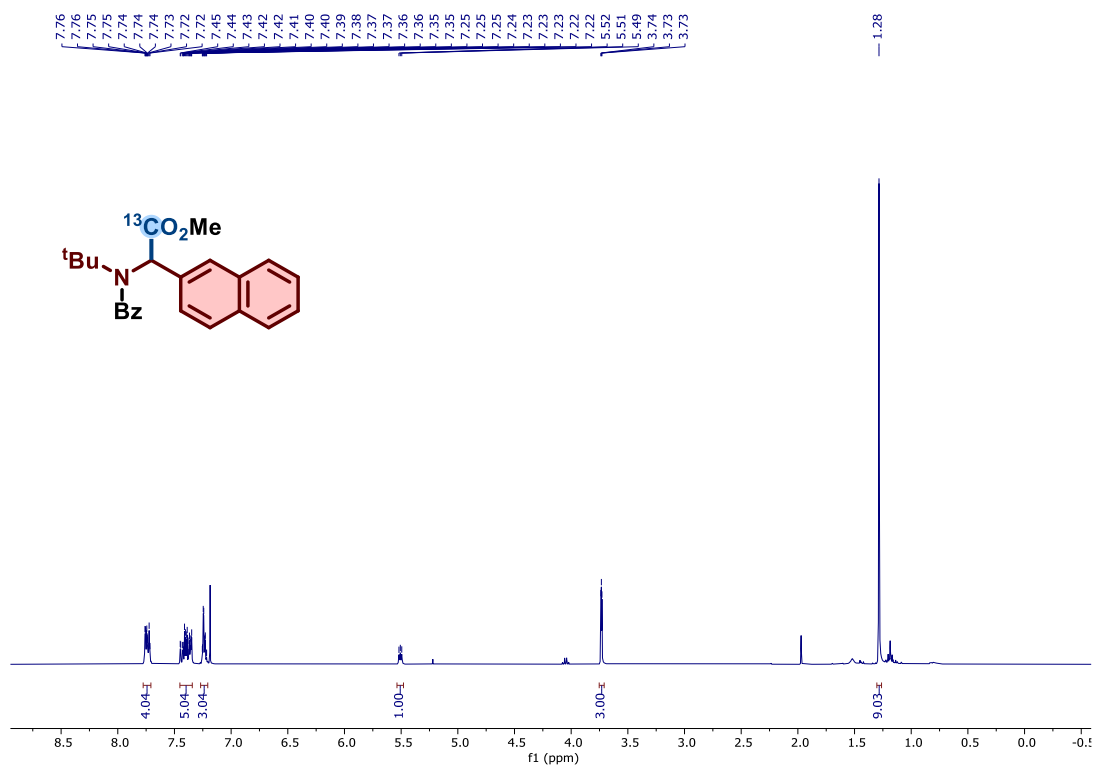
Composto 107 (mistura de isômeros), RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



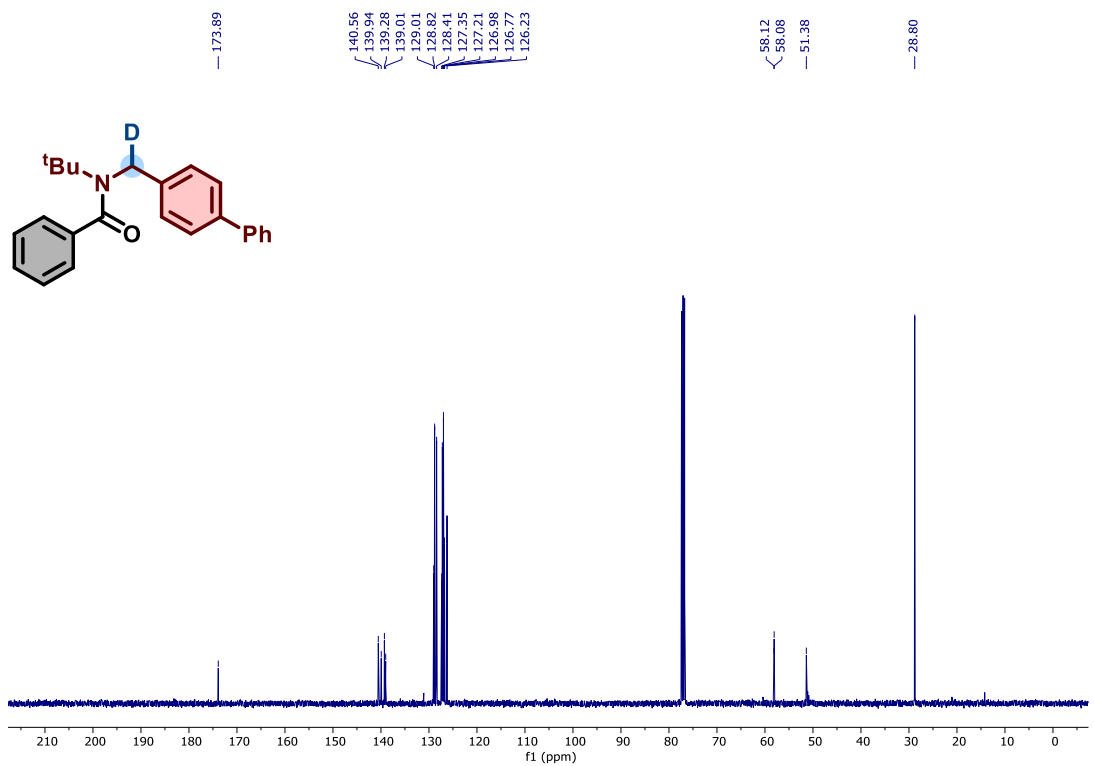
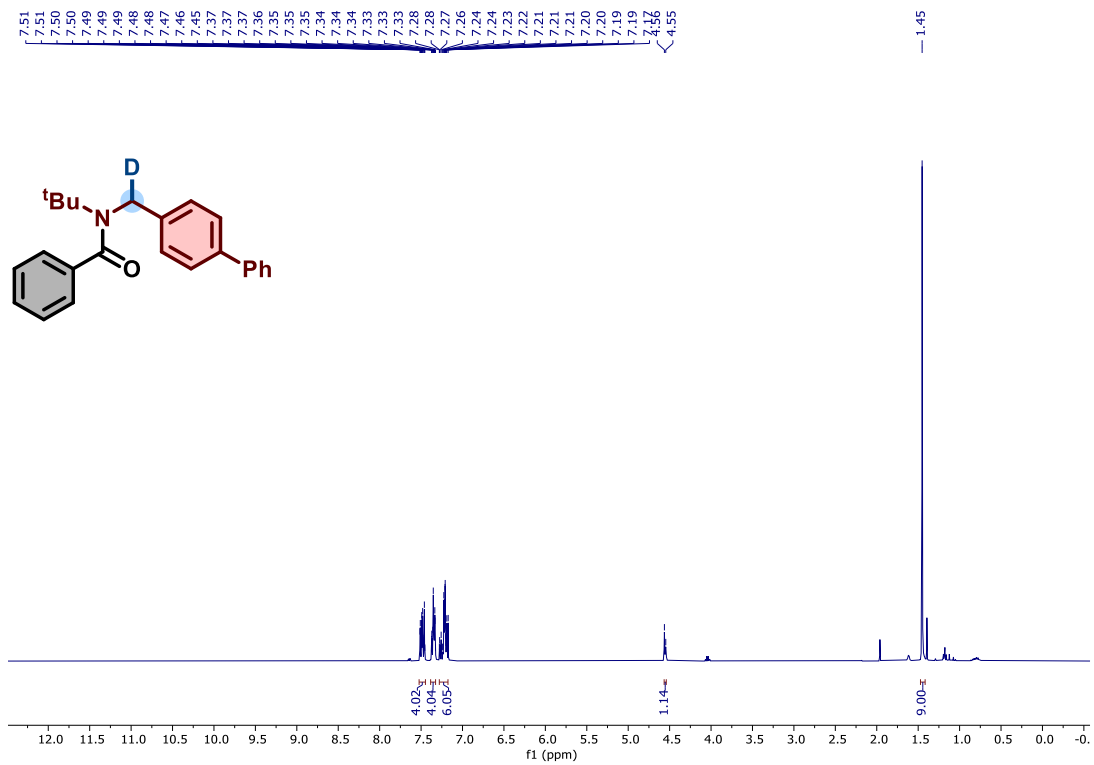
Composto 110, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



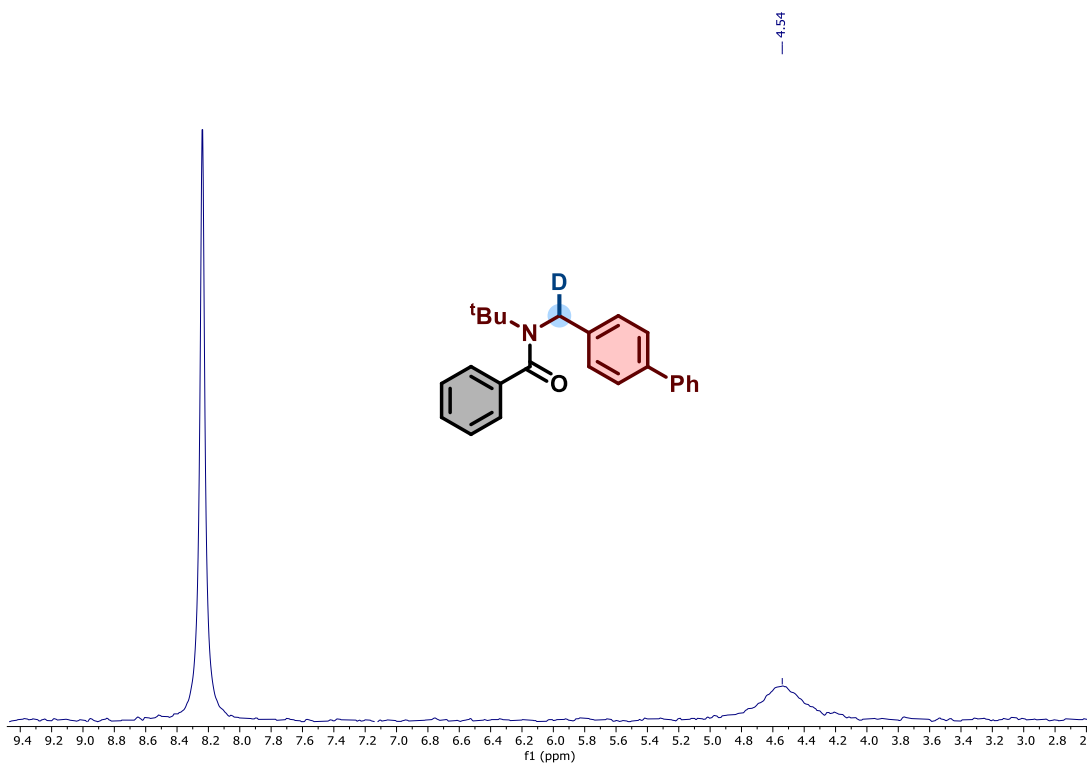
Composto 111, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



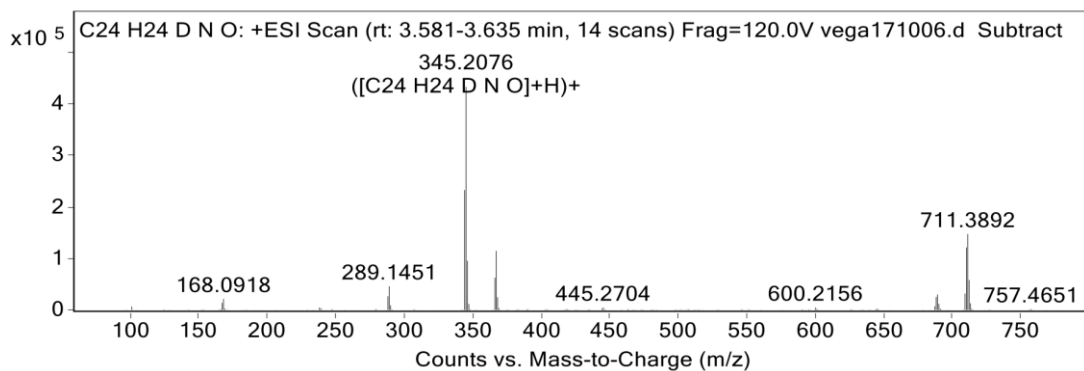
Composto 112, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)



Composto 113, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



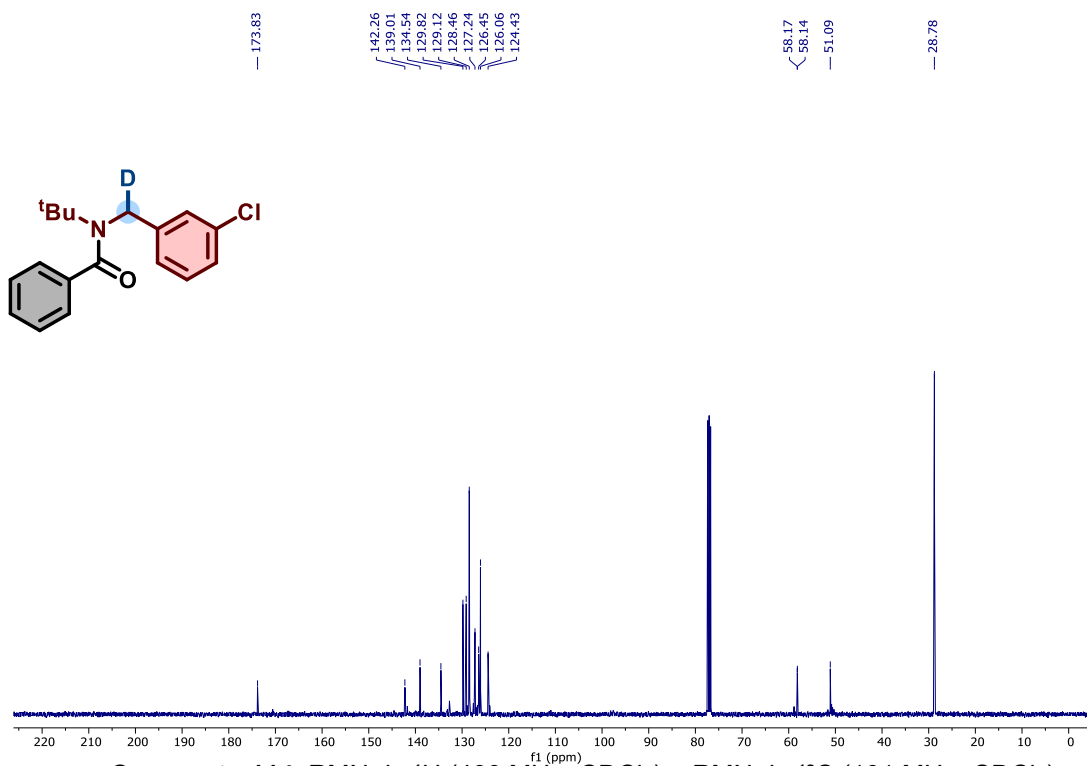
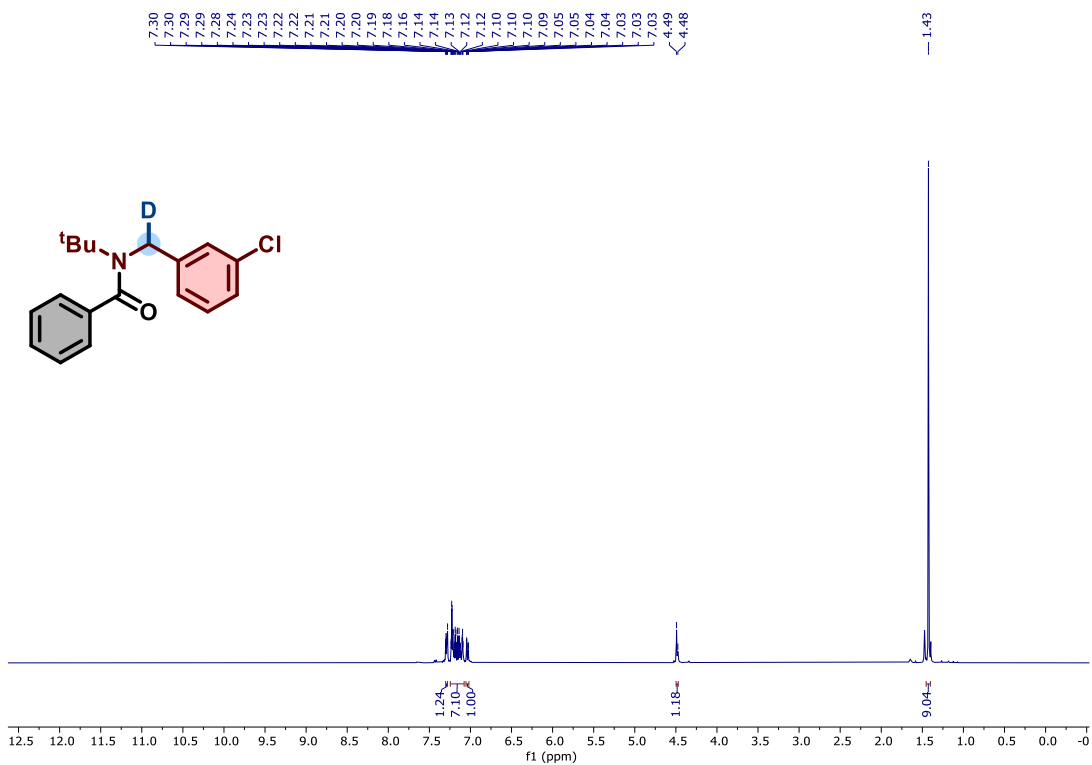
Composto 113, RMN de ^2H (61 MHz, DMSO)



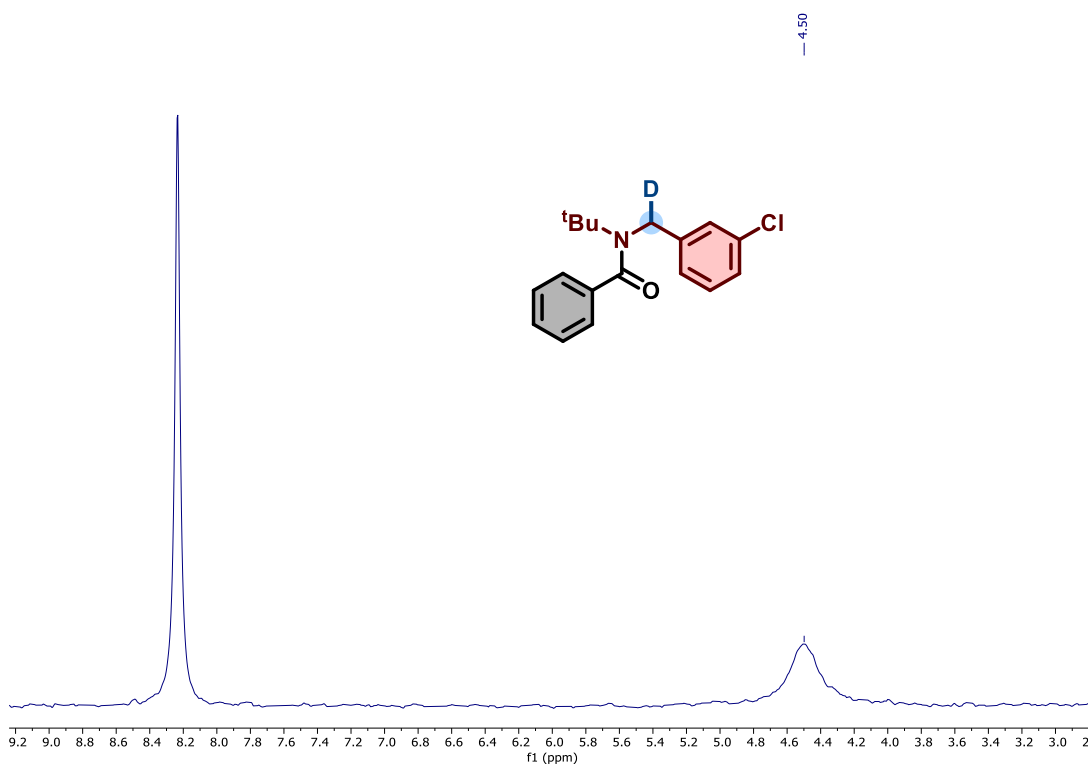
Peak List

<i>m/z</i>	<i>z</i>	Abund	Formula	Ion
344.2017		232597.52		
345.2076	1	432663.03	C24 H24 D N O	(M+H) ⁺
346.2112	1	95331.46	C24 H24 D N O	(M+H) ⁺

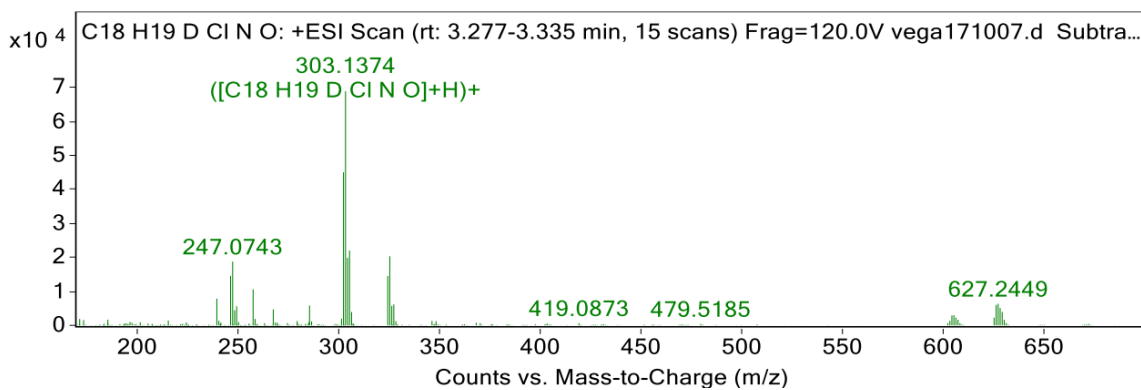
Composto 113, espectro de HRMS



Composto 114, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



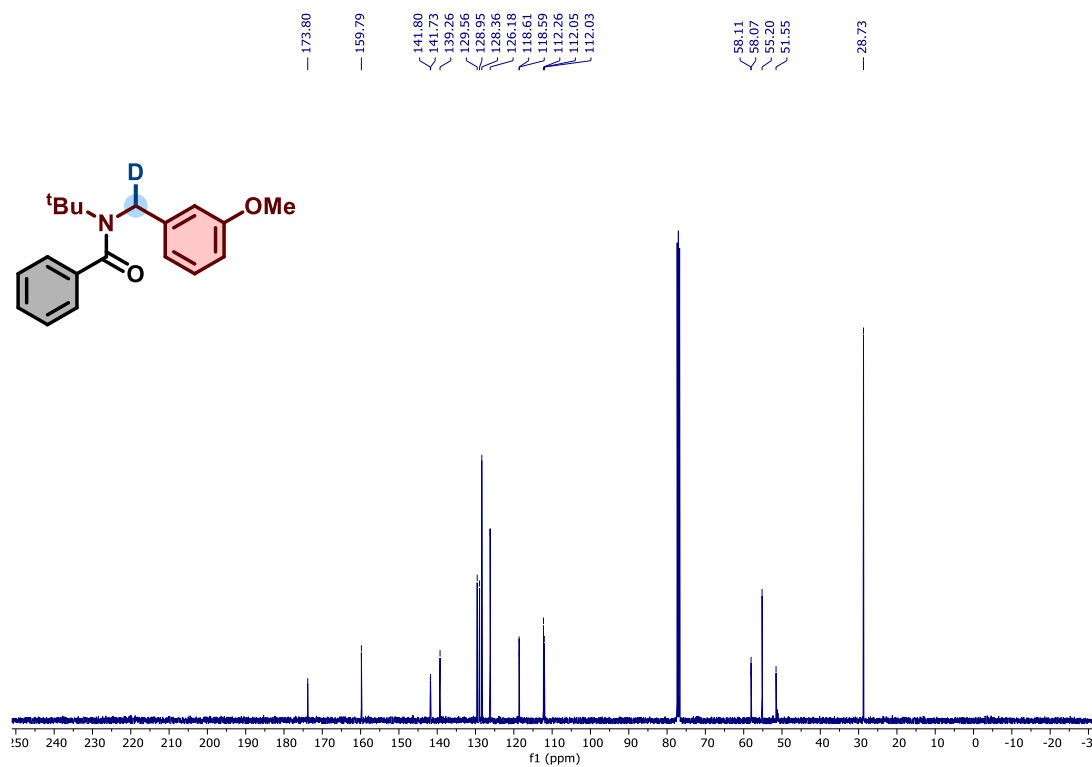
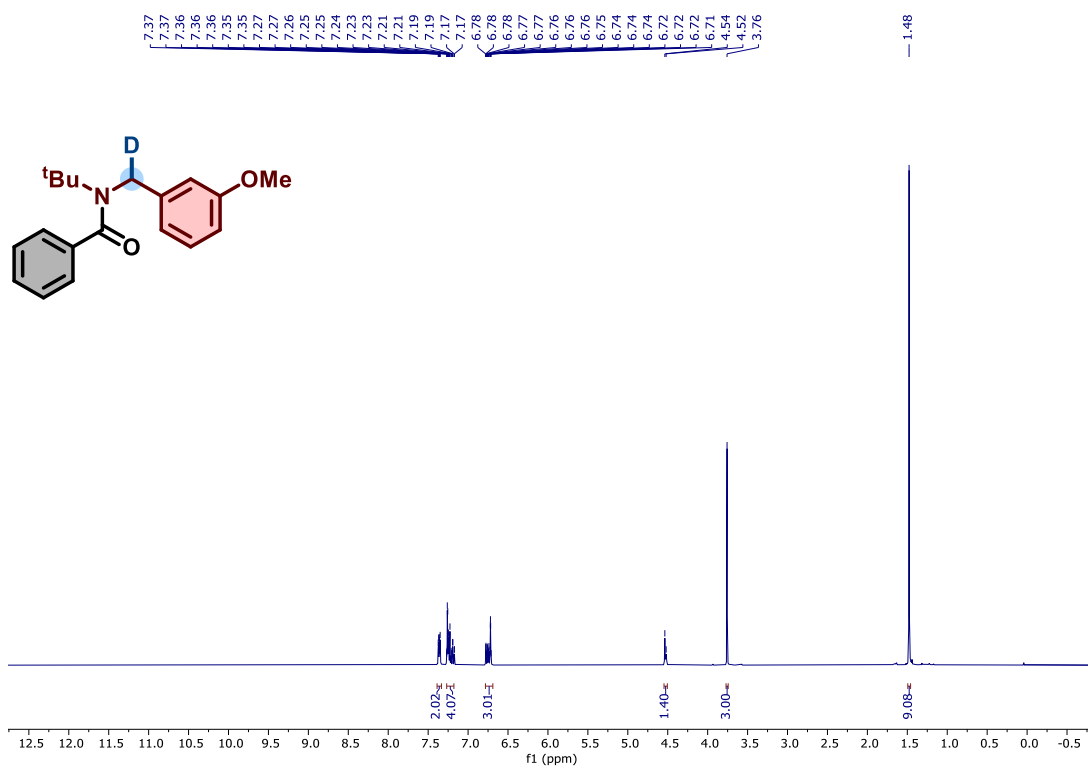
Composto 114, RMN de ^2H (61 MHz, DMSO)



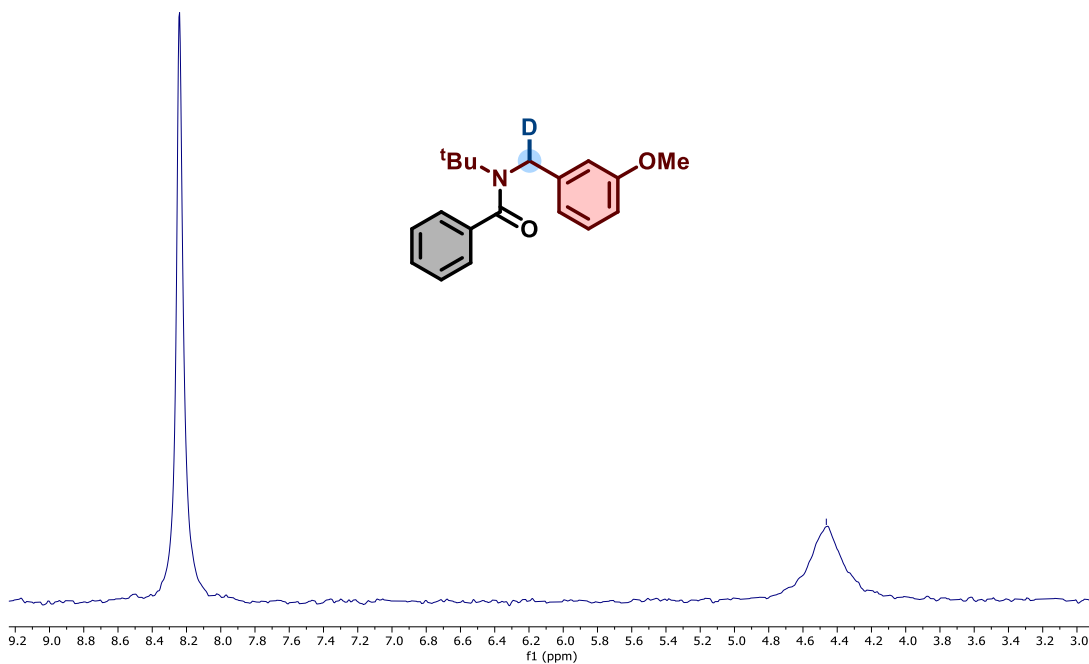
Peak List

<i>m/z</i>	<i>z</i>	Abund	Formula	Ion
302.1313		45061.32		
303.1374	1	68893.89	C18 H19 D Cl N O	(M+H)+
304.1355	1	19853.13	C18 H19 D Cl N O	(M+H)+

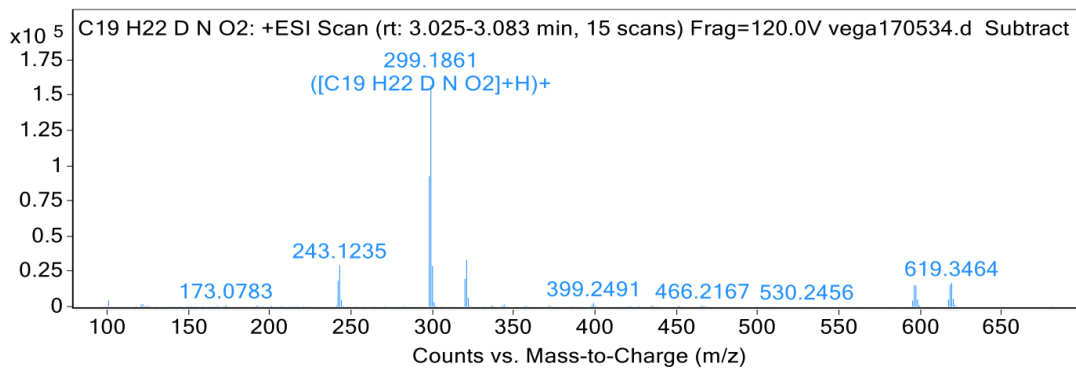
Composto 114, espectro de HRMS



Composto 115, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)



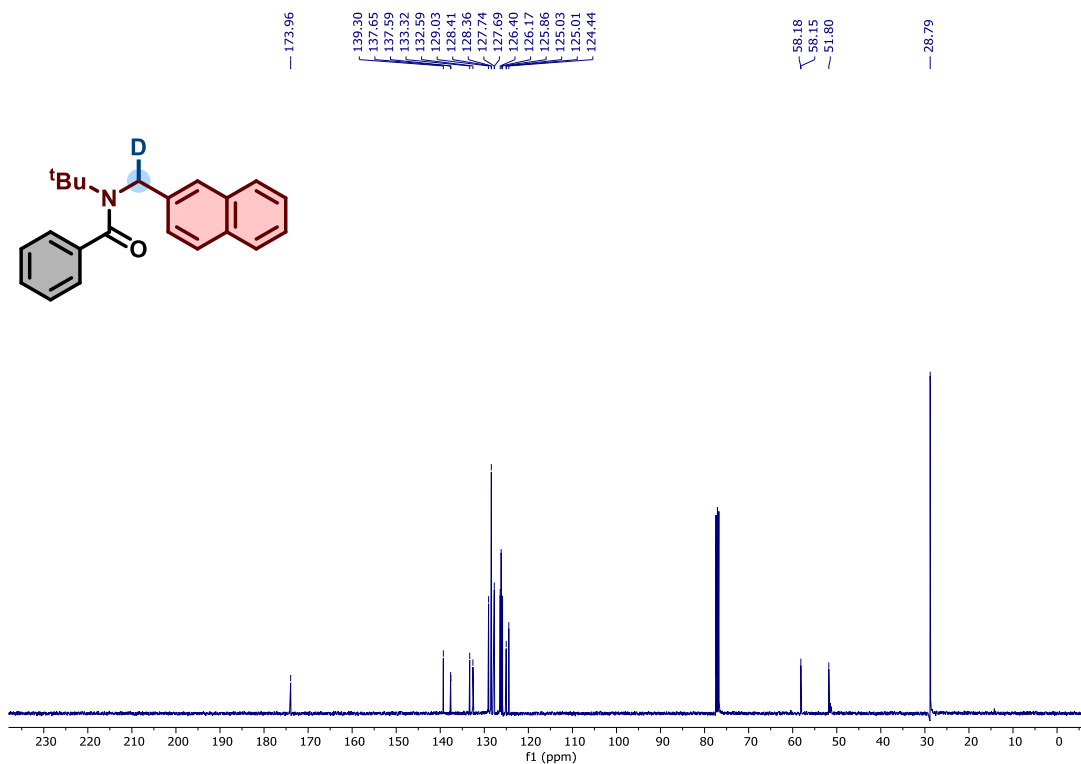
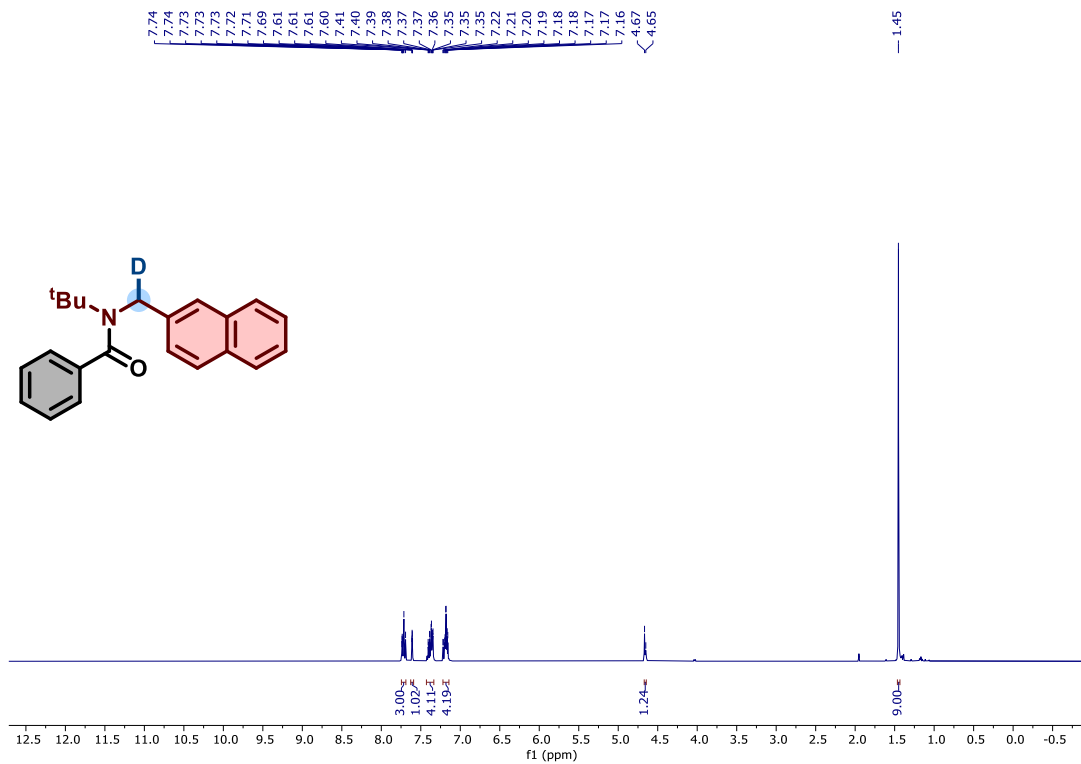
Composto 115, RMN de ^2H (61 MHz, DMSO)



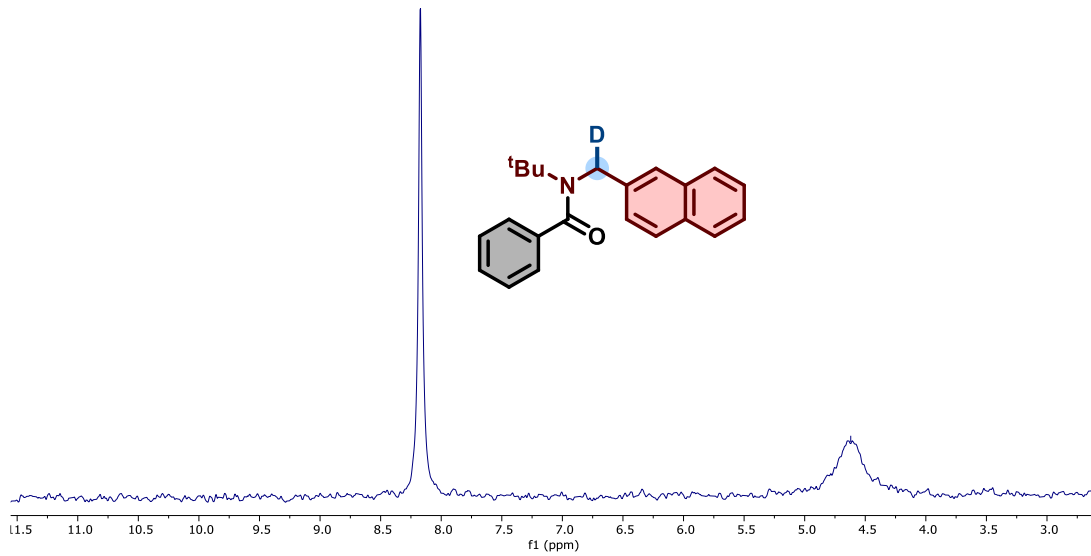
Peak List

<i>m/z</i>	<i>z</i>	Abund	Formula	Ion
298.1802	1	92375.69		
299.1861	1	157398.31	C19 H22 D N O2	(M+H)+
300.1896	1	28829.07	C19 H22 D N O2	(M+H)+

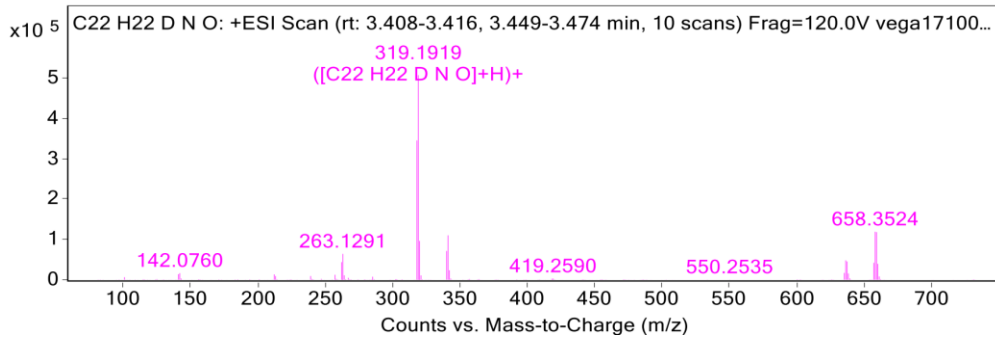
Composto 115, espectro de HRMS



Composto 116, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) e RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)



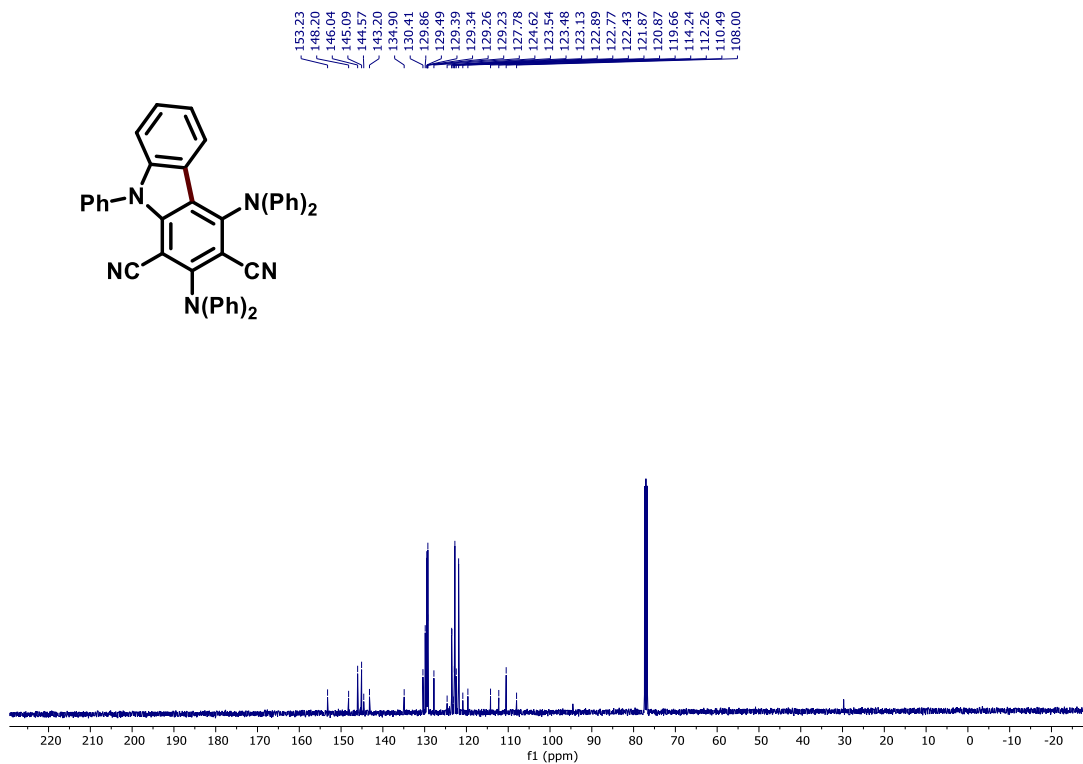
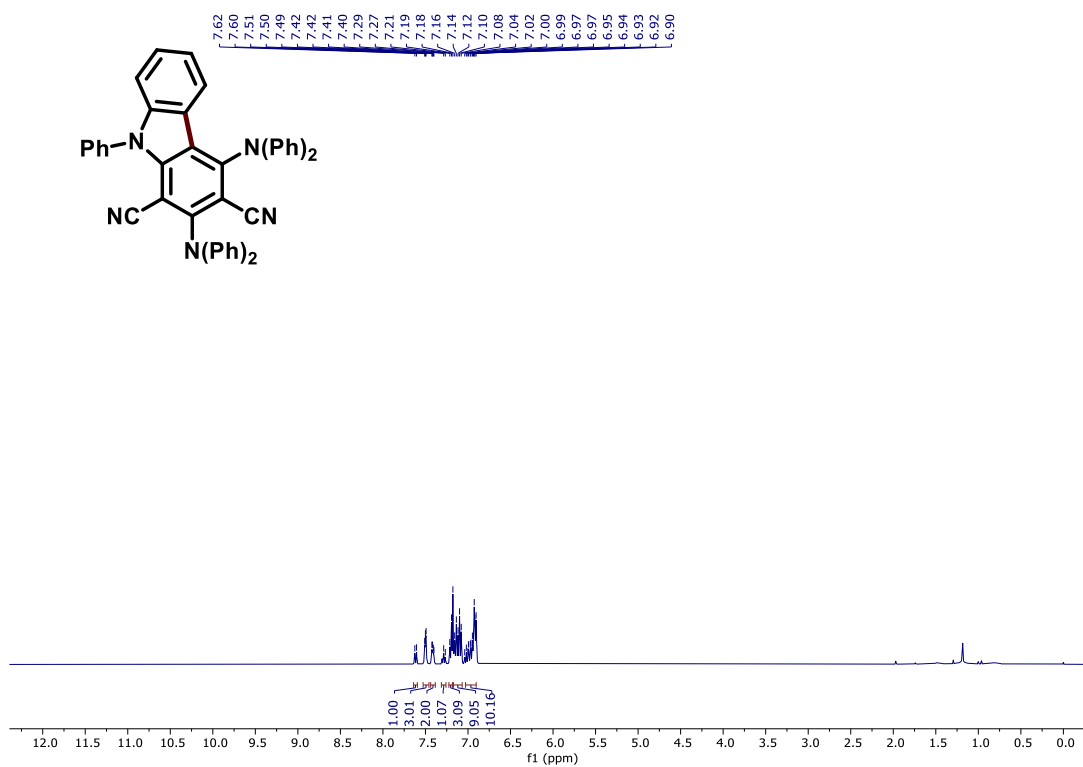
Composto 116, RMN de ^2H (61 MHz, DMSO)



Peak List

<i>m/z</i>	<i>z</i>	Abund	Formula	Ion
318.186		345371.88		
319.1919	1	507214.91	C22 H22 D N O	(M+H)+
320.1953	1	96138.6	C22 H22 D N O	(M+H)+

Composto 116, espectro de HRMS



2DPAPhCzDCN, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) e RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)