

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

GUILHERME CARIELLO SILVA

ESTUDOS VISANDO À DESCOBERTA DE NOVAS REATIVIDADES EM ÁGUA

CAMPINAS 2021

GUILHERME CARIELLO SILVA

ESTUDOS VISANDO À DESCOBERTA DE NOVAS REATIVIDADES EM ÁGUA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Química na área de Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Airton Gonçalves Salles Junior

O arquivo digital corresponde à versão final da Dissertação defendida pelo aluno Guilherme Cariello Silva e orientada pelo Prof. Dr. Airton Gonçalves Salles Junior.

> CAMPINAS 2021

Ficha catalográfica Universidade Estadual de Campinas Biblioteca do Instituto de Química Simone Luiz Alves - CRB 8/9094

Silva, Guilherme Cariello, 1996-Estudos visando à descoberta de novas reatividades em água / Guilherme Cariello Silva. – Campinas, SP : [s.n.], 2021.
Orientador: Airton Gonçalves Salles Junior. Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.
1. Catálise em água. 2. Terfenil. 3. Pirrol. I. Salles Junior, Airton Gonçalves, 1977-. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Studies aiming the discovery of new reactivities on water Palavras-chave em inglês: On-water catalysis Terphenyl Pyrrole Área de concentração: Química Orgânica Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica Banca examinadora: Airton Gonçalves Salles Junior [Orientador] Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda Gilberto Alves Romeiro Data de defesa: 20-10-2021 Programa de Pós-Graduação: Química

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a) - ORCID do autor: https://orcid.org/0000-0002-7772-8601

- Currículo Lattes do autor: http://lattes.cnpq.br/2926811693518122

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Airton Gonçalves Salles Junior (Orientador)

Prof. Dr. Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda (Universidade Estadual de

Campinas)

Prof. Dr. Giberto Alves Romeiro (Universidade Federal Fluminense)

A Ata da defesa assinada pelos membros da Comissão Examinadora, consta no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

Este exemplar corresponde à redação final da Dissertação de Mestrado defendida pelo aluno **Guilherme Cariello Silva**, aprovada pela Comissão Julgadora em 20 de outubro de 2021.

"Water's status as the synthetic chemist's best friend is inevitable, as chemistry in water is our future."

-Cortes-Clerget et al. Chem. Sci., 2021 12, 4237.

Agradecimentos

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

Primeiramente, gostaria de agradecer a minha família por todo apoio e incentivo que me deram e que continuam me dando a cada dia mais em todos os âmbitos da minha vida.

Gostaria de agradecer também ao professor Dr. Airton por ter me recebido em seu laboratório e por todo apoio e incentivo à pesquisa que recebi durante este tempo.

Não poderia deixar de agradecer também à Amanda e ao Fábio por estrem sempre presentes mesmo bem distantes. E aos meus quatro cavaleiros do apocalipse que estão sempre comigo: Rafa, Gabi, Lucas e Theo. Esse tempo não teria sido tão perfeito se não fosse pela companhia diária, pelos momentos de edificação que tivemos todas as vezes que nos encontramos, pelos surtos em conjunto e pelas 10 besteiras que falamos a cada 5 palavras. Não conseguiria nem um terço se não fosse por vocês. E se vocês acham que eu vou deixa-los em paz quando terminar, estão completamente enganados. Eu vou perturbar vocês não importa onde esteja. Vocês são mais do que amigos, vocês são friends. Amo vocês.

Resumo

A presente dissertação teve, por objetivo, o estudo de diferentes reatividades em água explorando dois grupos reacionais clássicos: a benzanulação e a funcionalização C-H. O primeiro foco do trabalho foi a síntese de hetero-m-terfenis substituídos a partir de uma metodologia multicomponente envolvendo a reação entre estirenos e fenil-acetilenos substituídos. O escopo reacional compreende 14 estruturas, sendo 10 inéditas, cujas conversões e seletividades variam de 17 a 98% e de 60 a 100%, respectivamente. O principal produto colateral desta reação é o de homo-*m*-terfenil que, através da cromatografia em coluna clássica e automática (isolera) não é separado do produto desejado. Desta forma, a separação será testada via HPLC-preparativo, aparelho o qual se encontra danificado, neste momento, fazendo com que o projeto entre em stand-by. Estudos subsequentes (mecanismo, reatividade e cinético) serão realizados após a separação. O segundo foco desta dissertação se deu a partir do desenvolvimento parcial e total, respectivamente, de duas metodologias de funcionalização C-H acoplada à síntese fotoguímica de pirróis polissubstituídos: a metodologia neat (sem solvente) encontra-se totalmente desenvolvida, resultando em sua publicação no periódico Green Chemistry da Royal Society of Chemistry, enquanto que a metodologia em água está sendo totalmente desenvolvida por esta dissertação. Para a metodologia em água, os estudos mecanísticos demonstraram que a imina e o pirrol simétrico atuam como intermediários reacionais. O trapeamento da imina αhidroxilada é um indicativo de formação de um radical α-imina como caminho reacional. Apesar de as reações com TEMPO não terem levado ao trapeamento de nenhum radical, observou-se à diminuição da conversão quando o reagente encontrava-se presente em 3 equivalentes e a uma conversão superior à observada em benzenofenona quando em 1 equivalente. Estudos envolvendo a reação com TEMPO e KO₂ estão em andamento. Após está investigação, os estudos cinéticos, de reatividade, o escopo e, se necessário, mecanísticos serão retomados.

Palavras Chave: benzanulação, catálise em água, química verde, *m*-terfenil, fotoquímica, benzofenona, funcionalização C-H, pirrol.

Abstract

The aim of this dissertation is to study two different reactivities in water by exploring two classic reaction types: benzannulation and C-H functionalization. This work's first focus was the synthesis of hetero-m-terphenys by a multicomponent methodology evolving the reaction between substituted styrenes and phenylacetylenes. The scope of the reaction comprises 14 structures, in which 10 of them have not been yet published on the literature, and their conversion and selectivity go from 17 to 98% and 60 to 100% respectively. The homo-*m*-terphenyl is the main by-product of the reaction and is inseparable from the major one by manual and automatic column chromatography. The separation is going to be tested via preparative-HPLC as soon as the equipment becomes available for use, since it has been damaged and out of work. For now, this methodology is in stand-by. All the following studies (mechanistic, reactivity and kinetic) will be performed after the separation. The second focus of this dissertation is the partial and total development of two C-H functionalization methodologies coupled to the photochemichal synthesis of polysubstituted pyrroles: the neat methodology (without solvent) is already published on RSC's Green Chemistry Journal, while the on water methodology is being entirely developed by this dissertation. Studies involving on water methodology suggested that the imine and the symmetric pyrrole act as a reaction intermediate. Also the observation of α -hydroxylated imine indicates that the reaction pathway occurs by the formation of an imine α -radical. Although reactions with TEMPO did not trapped any radical, the conversion of the reaction was reduced when the reactant was used in 3 equivalents and a higher conversion was obtained using in 1 equivalent when compared to the optimizations made until now with benzophenone. Studies involving the reaction with TEMPO and KO₂ are still undergoing. After this investigation, kinetic and reactivity studies as well as the reaction scope and, if necessary, mechanistic studies will be summed up.

Key word: benzannulation, on water catalysis, green chemistry, *m*-terphenyl, photochemistry, benzophenone, C-H functionalization, pyrrole.

Lista de Figuras

Figura	1. Solvatação de íons (A) e substâncias polares aceptoras e doadoras de Lig. H (B)
Figura	2. Solvatação de pequenos (A) e grandes (B) agregados hidrofóbicos
Figura	3. Organização da água em torno de solutos orgânicos em soluções homogênea e heterogênea
	(Adaptado de Jung e Marcus). ²⁴ 28
Figura	4. Representação esquemática da interface a partir de um modelo ácido-base (Adaptado de
I	Kitanosono e Kobayashi.) ¹⁴ 28
Figura	5. Modelo de Camadas para explicar o efeito catalítico on water (Adaptado de Kitanosono e
I	Kobayashi). ¹⁴
Figura	6. Barreira de cetonas insolúveis32
Figura	7. Acoplamento Cruzado de Suzuki-Miayura com reagentes impedidos estericamente
Figura	8. Isômero <i>E</i> do éster-radical e estado de transição para a ciclização
Figura	9. Exemplos de compostos aromáticos e poliaromáticos. ^{42–45}
Figura	10. Terfenis: <i>o, m</i> e <i>p</i>
Figura	11. <i>m</i> -terfenis naturais. ^{47,51–53}
Figura	12. Catalisadores de metátese mais comuns. ⁷¹ 41
Figura	13. Rações de benzanulação multicomponentes catalisada por base: DBU ⁷⁵ , K ₃ PO ₄ ⁵⁸ , Cs ₂ CO ₃ ⁷⁶ e KOH ⁷⁷ .
Figura	14. Metodologias de síntese de <i>m</i> -terfenis. ^{48, 78,79} 45
Figura	15. Benzanulações promovidas por líquido iônico. ⁸¹ 46
Figura	16. Exemplos de materiais contendo pirról. ^{84,86-88} 48
Figura	17. Sínteses Clássicas de Pirróis. ^{89–91,93–99} 49
Figura	18. Aplicações da Benzofenona. ^{113,117–119} 56
Figura	19. Gráfico de conversão X quantidade de água adicionada ao sistema62
Figura	20. Heteroprodutos da benzanulação63
Figura	21.Cromatogramas das reações de benzanulação66
Figura	22. Aparato caseiro utilizado para as reações fotoquímicas (A). Esquema representativo do aparato e
I	medidas de posicionamento das lâmpadas e tubos de ensaio (B)
Figura	23. Espectro de emissão da lâmpada CFL69
Figura	24. Espectro UV-VIS da benzofenona (Fonte: NIST Chemistry WebBook). ¹²³
Figura	25. Possíveis estruturas para o pirrol formado73
Figura	26. Benzofenonas
Figura	27. N-(9H-fluoren-9-ilideno)anilina77
Figura	28. Radar de reagentes para observação da sensibilidade da reação
Figura	29. Gráfico de barras dos desvios79
Figura	30. Cromatograma (<i>GC-MS, EI</i>) referente ao bruto reacional da condição G51
Figura	31. Reações de estudo mecanístico a partir de intermediários reacionais

Figura	a 32. Estudos para identificação de evolução de peróxido de hidrogênio na reação
Figura	a 33. Cromatograma (<i>GC-MS, El</i>) referente ao bruto reacional da condição G122
Figura	a 34. Espectro de massas de alta resolução em polaridade posivita (<i>FTMS + p ESI</i>) do bruto reacional da
	condição G122 (Em anexo)92
Figura	a 35. Mecanismo proposto para a síntese de fenil-pirróis polissubstituídos
Figura	a 36. Artigo publicado na GC95
Figura	a 37. Escopo reacional referente à metodologia <i>neat</i> 96
Figura	a 38. Aparato caseiro utilizado para as reações fotoquímicas (A). Esquema representativo do aparato e
	medidas de posicionamento das lâmpadas e tubos de ensaio (B)98
Figura	a 39. Cromatograma (<i>GC-MS, El</i>) referente ao bruto reacional de G19
Figura	a 40. Espectros de Massas, em ordem de aparição, das estruturas referentes ao bruto reacional de G19.
Figura	a 41. Cromatograma (<i>GC-MS, EI</i>) referente ao bruto reacional de G37118
Figura	a 42. Espectros de Massas, em ordem de aparição, das estruturas referentes ao bruto reacional de G37.
Figura	a 43. Cromatograma (<i>GC-MS, EI</i>) referente ao bruto reacional de G38
Figura	a 44. Espectros de Massas, em ordem de aparição, das estruturas referentes ao bruto reacional de G38.
Figura	a 45. Cromatograma (<i>GC-MS, EI</i>) referente ao bruto reacional de G39
Figura	a 46. Espectros de Massas, em ordem de aparição, das estruturas referentes ao bruto reacional de G39.
Figura	a 47. Cromatograma (<i>GC-MS, EI</i>) referente ao bruto reacional de G51
Figura	a 48. Espectros de massa, em ordem de aparição, das estruturas referentes ao bruto reacional de G51.
Figura	a 49. Cromatograma (<i>GC-MS, EI</i>) referente ao bruto reacional de G54127
Figura	a 50. Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) referente ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina129
Figura	a 51. Espectro de RMN ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) referente ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina129
Figura	a 52. Espectro de COSY (500 MHz, CDCl₃) referente ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina130
Figura	a 53. Espectro de COSY (500 MHz, CDCl₃) referente ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina com
	expansão da região de 6,2-8,0 ppm130
Figura	a 54. Espectro de HSQC (125 MHz, CDCl₃) referente ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina131
Figura	a 55. Espectro de HSQC (125 MHz, CDCl ₃) referente ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina com
	expansão da região de 6,3-7,6 ppm131
Figura	56 Espectro de HSOC (125 MHz CDCL) referente ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina com
•	
U	expansão da região de 7,05-7,50 ppm
Figura	expansão da região de 7,05-7,50 ppm132 a 57. Espectro de HMBC (125 MHz, CDCl ₃) referente ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina132
Figura Figura	expansão da região de 7,05-7,50 ppm132 a 57. Espectro de HMBC (125 MHz, CDCl ₃) referente ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina132 a 58. Espectro de HMBC (125 MHz, CDCl ₃) referente ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina com

Figura 59. Espectro de HMBC (125 MHz, $CDCl_3$) referent	e ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina com
expansão da região de 2,0-70 ppm para o hidrogên	io e 126-142 ppm para o carbono133
Figura 60. Espectro de HMBC (125 MHz, $CDCl_3$) referent	e ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina com
expansão da região de 3,5-7,5 ppm ppm para o hid	rogênio e 146-170 para o carbono134
Figura 61. Espectro de NOESY (500 MHz, CDCl ₃) referente	e ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina134
Figura 62. Espectro de NOESY (500 MHz, CDCl ₃) referent	te ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina com
expansão da região de 2,0-8,0 ppm	
Figura 63. Espectro de NOESY (500 MHz, CDCl ₃) referent	te ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina com
expansão da região de 6,3-7,7 ppm	
Figura 64. Espectros das fontes luminosas utilizadas	(Espectro solar registrado no dia 27/07/2021 no
Instituto de Química da Universidade Estadual de C	ampinas)137
Figura 65. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto	reacional da Condição G111138
Figura 66. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto	reacional da Condição G112139
Figura 67. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto	reacional da Condição G113140
Figura 68. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto	reacional da Condição G114141
Figura 69. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto	o reacional da Condição G115142
Figura 70. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto	reacional da Condição G116143
Figura 71. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto	reacional da Condição G117144
Figura 72. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto	reacional da Condição G118145
Figura 73. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto	reacional da Condição G119146
Figura 74. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto	reacional da Condição G120147
Figura 75. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto	reacional da Condição G121148
Figura 76. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto	reacional da Condição G122149
Figura 77. Espectro de massas de alta resolução em pola	ridade positiva (<i>FTMS + p ESI</i>) do bruto reacional da
condição G122	
Figura 78. Espectro de massas de alta resolução em po	laridade positiva (<i>FTMS + p ESI</i>) bruto reacional da
condição G122: aproximação da região de 150-290	m/z150
Figura 79. Espectro de massas de alta resolução em pola	ridade positiva (<i>FTMS + p ESI</i>) de bruto reacional da
condição G122: aproximação da região de 290-400	m/z151
	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·

Figura 80. Cromatogramas (GC-MS, EI) referente aos brutos reacionais das condições G123 e G124.152

Lista de Tabelas

Tabela 1. Constantes de Velocidade em diversos meios para a cicloadição [4+2] entre o ciclopentadieno (4) e
a metilvinilcetona (MVK, 5). ¹¹ 20
Tabela 2. Medição de seletividade Endo: Exo para a reação de Diels-Alder entre ciclopentadieno e MVK. ¹² 20
Tabela 3. Rendimentos e tempos de reação da Cicloadição 2σ+2σ +2π entre quadriciclano (11) e dimetil
azodicarboxilato (12). ¹³ 21
Tabela 4. Tempos reacionais para a Cicloadição $2\sigma+2\sigma$ + 2π entre quadriciclano (11) e dimetil
azodicarboxilato (12) em vários solventes. ¹³ 22
Tabela 5. Classificação de reações <i>on/in water</i> (adaptado de Butler e Coyne, Referência 15)24
Tabela 6. Classificação de reações em água de acordo com Kitanosono e Kobayashi. ¹⁴ 25
Tabela 7.Otimizações da adição de organometálico à γ-clorocetona (Adaptado da Referência 34)32
Tabela 8. Otimizações do Acoplamento Cruzado de Suzki-Miyaura proposto por Anderson e Buchwald. ³⁵ 33
Tabela 9. Rendimentos da reação de lactonização em diversos solventes.37
Tabela 10. Dados para análise dos cromatogramas das reações de otimização
Tabela 11. Influência da variação nas proporções dos reagentes na conversão e na seletividade da
benzanulação59
Tabela 12. Influência da diluição do sistema na conversão e seletividade da benzanulação61
Tabela 13. Resposta do sistema frente à deconvolução e aos controles71
Tabela 14. Fórmulas e massas moleculares propostas72
Tabela 15. Correlações espaciais da estrutura proposta: NOESY73
Tabela 16. Reanálise das reações fotoquímicas da deconvolução74
Tabela 17. Estudos envolvendo variações de pH do meio75
Tabela 18. Resposta do sistema às variações estruturais das benzofenonas
Tabela 19. Condições experimentais e resposta do sistema utilizados para a construção do radar
Tabela 20. Reanalise da G57*
Tabela 21. Conversões de imina e produto observados a partir das reações testadas pelo radar80
Tabela 22. Reanálise de G5582
Tabela 23. Variações de solvente da reação82
Tabela 24. Condição-base inicialmente utilizada83
Tabela 25. Otimizações 2: variações para menores quantidades de água e maiores proporções de MAA83
Tabela 26. Nova condição-base
Tabela 27. Otimizações 3: Estudos visando a natureza do ácido utilizado84
Tabela 28. Otimizações 4: primeiro estudo de variações nas condições85
Tabela 29. Comparação das conversões dos controles das Otimizações 3 e 4
Tabela 30. Condição G108 com controle de temperatura a 40 °C86
Tabela 31. Estudos envolvendo reações com temperatura controlada86
Tabela 32. Reações envolvendo intermediários sintéticos88
Tabela 33. Estudos envolvendo reações em presença de radical scavengers

Tabela 34. Estudos envolvendo reações em presença de <i>radical scavengers</i> a partir do pirrol simétrico	89
Tabela 35. Estudos mecanísticos em variação de atmosferas	91
Tabela 36. Reações envolvendo ânion radical superóxido	91

Lista de Esquemas

Esquema 1. Síntese de Wöhler	18
Esquema 2. Síntese de índigo por Baeyer e Drewsen. ⁵	19
Esquema 3. Reação de Passerini proposta por Shapiro e Vigalok. ³⁶	34
Esquema 4. Ciclotrimerização [2+2+2] de alcenos	38
Esquema 5. Benzanulação [4+2] catalisada por Cobalto seguida de oxidação	39
Esquema 6. Benzanulação via [4+2] através de formação de intermediário benzino. ⁶⁴	40
Esquema 7. Benzanulação via [4+2] através de formação de intermediário benzino. ⁶⁵	40
Esquema 8. Benzanulação segundo protocolo de Danheiser (A) ^{66,67} e Dötz (B) ⁶⁸	41
Esquema 9. Ciclização de Bergman. ⁷²	41
Esquema 10. Benzanulação via Rearranjo de Claisen e RCM proposta por Kotha e Mandal. ⁷⁴	42
Esquema 11. Benzanulação catalisada por Cu(OTf) _{2.} ⁸⁰	46
Esquema 12. Reação de benzanulação desenvolvida por de Souza e Salles. ⁸²	47
Esquema 13. Síntese de pirróis a partir de reação de Paal-Knorr proposta por Almeida. ⁹⁶	50
Esquema 14. Síntese de pirróis promovida por manganês proposta por Zeng e colaboradores. ¹⁰⁰	50
Esquema 15. Síntese de pirróis simétricos promovida por Cu(I). ¹⁰¹	51
Esquema 16. Síntese de pirróis simétricos promovido por espécies de iodo-hipervalente. ^{102,103}	51
Esquema 17. Síntese de pirróis assimétricos tetrassubstituídos proposta por Palmieri e colaboradores. ¹⁰	⁴ 52
Esquema 18. Síntese de pirróis via ilida de fósforo. ¹⁰⁵	52
Esquema 19. Síntese de pirróis via bis-cetenimina. ^{122.}	52
Esquema 20. Síntese de pirróis tetrassubstituídos assimétricos proposta por Zhao e colaboradores. ¹⁰⁷	53
Esquema 21. Reação de benzanulação desenvolvida por de Souza e Salles. ⁸²	54
Esquema 22. Adição de radical sulfato à tripla	54
Esquema 23. Comprovação de estudo mecanístico. ⁸²	55
Esquema 24. Síntese de pirróis polissubstituídos	57
Esquema 25. Reação de otimização de benzanulação	58
Esquema 26. Condições de benzanulação	62
Esquema 27. Reação fotoquímica	68
Esquema 28. Reação de deconvolução	70
Esquema 29. Reação de elucidação estrutural	72
Esquema 30. Produtos da síntese de fenil-pirróis	74
Esquema 31. Formação de Imina	80
Esquema 32. Condição otimizada para a benzanulação multicomponente: G19	97
Esquema 33. Condição otimizada para síntese de fenil-pirróis polissubstituídos: G109	98
Esquema 34. Condição otimizada para síntese de pirróis polissubstituídos via metodologia <i>neat</i>	99

Lista de abreviaturas e símbolos

AcOEt	Acetato de Etila			
MeCN	Acetonitrila			
CH ₂ CI ₂	Diclorometano			
DMSO	Dimetilsulfóxido			
MeOH	Metanol			
D_2O	Água Deuterada			
C_6F_{14}	Perfluoroexano			
PhOLEDs	Electrophosphorescent Organic light-emitting diodes			
OLEDs	Organic light-emitting diodes			
OPVCs	Organic photovoltaic cells			
EWD	Electron Withdrawing Group			
EDG	Electron Donating Group			
cPLA2α	Fosfolipase A2 citosólica-α			
DMAD	Dimetil acetilenodicarboxilato			
SET	Single Electron Transfer			
HAT	Hydrogen Atom Transfer			
PHAT	Photoinduced Hydrogen Atom Transfer			
RHAT	Reverse Hydrogen Atom Transfer			
RMN	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear			
GC-MS	Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas			
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência			
Δ	Aquecimento			
hv	Condição em presença de luz			
COSY	Correlated Spectroscopy			
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence			
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation			
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy			
δ	Deslocamento Químico			
ppm	Partes por milhão			
BHT	2,6-di-terc-butil-4-metilfenol			
TEMPO	N-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina			

Sumário

1.	Intro	odução	.18		
1.1	Cat	álise em água	.18		
1.1.	1	A química por trás do efeito catalítico da água	.25		
1.1.	2	Escopo	.31		
2.	Rev	/isão Bibliográfica	.36		
2.1	Ter	fenis	.36		
2.1.	1.	Sínteses de Benzenos Substituídos e seus derivados: Benzanulação	.38		
2.2	Pirr	óis	.48		
2.1.	2.	Síntese de Pirróis	.48		
3.	Met	odologias e Justificativas	.54		
3.1	Jus	tificativa Geral	.54		
3.2	Met	odologia e Justificativas para a Benzanulação Multicomponente	.54		
3.3	Met	odologia e Justificativas de Síntese de pirróis polissubustituídos	.55		
4.	Res	sultado e Discussão	.58		
4.1	Ber	nzanulação Multicomponente	.58		
4.2	Sín	tese de 1-fenil-1H-pirróis-2,3,4,5-tetrasubtituídos	.68		
4.2.	1.	Aparato Experimental	.68		
4.2.	2.	Deconvolução e Controles	.70		
4.2.	3.	Elucidação Estrutural	.71		
4.2.	4.	Deconvolução: reanálise das entradas fotoquímicas	.74		
4.2.	5.	Estudos envolvendo variações de pH do meio	.75		
4.2.	6.	Estudos envolvendo variações estruturas das benzofenonas	.76		
4.2.	7.	Análise Multivariável do tipo Radar: Primeiras variações de proporção r	nos		
rea	reagentes77				
4.2.	8.	Reações em solvente orgânico com a condição-base	.82		

4.2.	2.9. Otimizações 2: estudos pós análise multivariável				
4.2.	.2.10. Otimizações 3: estudos envolvendo a natureza dos ácidos				
4.2.	11. Otimizações 4: observação de divergências na conversão de P285				
4.2.	12. Otimizações 5: estudos envolvendo reações com controle de temperatura				
	86				
4.2.	13. Estudos Mecanísticos				
4.3	Síntese de pirróis polissubstituídos: Visible light-driven Metal-free Synthesis of				
Hig	hly Substituted Pyrroles through C-H Functionalisation95				
5.	Procedimentos Experimentais97				
6.	Conclusão101				
7.	Referências Bibliográficas102				
8.	Anexos				
8.1	Reações de Benzanulação116				
8.2	Deconvolução e Controles124				
8.3	Elucidação Estrutural128				
8.4	Análise Multivariável do tipo Radar136				
8.5	Espectros das fontes luminosas utilizadas137				
8.6	Estudos Mecanísticos				

1. Introdução

1.1 Catálise em água

"Water is the lingua franca of life on our planet and is the solvent of choice for Nature to carry out her syntheses."¹

A água é não tóxica, prontamente disponível, barata, não inflamável e possui baixo impacto ambiental. Sua rede tridimensional de ligações de hidrogênio a caracteriza como líquido associado. Junto a isso, ela apresenta uma grande faixa de temperatura em que permanece no estado líquido, uma grande capacidade calorífica, uma elevada constante dielétrica (88 a 0 °C), um pequeno tamanho molecular, uma boa capacidade de dissolução de oxigênio (o que mantém vidas aquáticas aeróbicas), apresenta também um importante controle na transferência de massas de substratos e produtos em catálise enzimática e é de extrema importância para diversas outras reações em sistemas biológicos.² Apesar disso, seu uso em Química Orgânica era, até então, restrito devido a uma principal questão: **solubilidade**.

A síntese de ureia por Wöhler (Esquema 1), em 1828, é uma das mais importantes reações em água. O composto é formado a partir da dissociação térmica do cianato de amônio em ácido ciânico e amônia, cuja recombinação gera a ureia.⁴

$$NH_4^+ + OCN^- \rightleftharpoons NH_3 + HNCO \rightarrow H_2NCONH_2$$

Esquema 1. Síntese de Wöhler.

Porém, a primeira síntese inteiramente orgânica em água ocorreu em 1882.^{1,4} Baeyer e Drewsen desenvolveram uma metodologia para a obtenção do corante índigo, muito utilizado nas indústrias têxteis para colorir jeans. A reação (Esquema 2) baseava-se em uma suspensão de *o*-nitrobenzaldeído (1) tratada com acetona e solução aquosa de hidróxido de sódio. O (*E*)-[2,2'-bis-indolinilideno]-3,3'-diona (3), ou índigo, é formado a partir de condensação aldólica entre os intermediários sintéticos indol-3-ona (2).^{5–7}



Esquema 2. Síntese de índigo por Baeyer e Drewsen.⁵

Já no século XX, as reações em presença de água deram um importantíssimo passo que desencadearia todo um estudo subsequente a respeito de seus resultados. Em 1948, Woodward e Baer reproduziram as reações de Diels e Alder entre o anidrido maleico e o furano e determinaram o curso estereoquímico de acordo com o solvente utilizado:^{8,9}

The reaction between furan and maleic acid in water, and that between furan and maleic anhydride in ether, take different stereochemical coursers. In the former case, an endo-cis adduct is formed, while in the latter, an exo-cis product is obtained.

Esta é uma das primeiras publicações na qual se descreve a alteração da seletividade devido à presença de água.

A pesquisa sobre reações de Diels-Alder em meio aquoso estendeu-se e em 1973, Eggelte e colaboradores demonstraram brevemente o efeito benéfico da água.¹⁰ Porém a popularização de seu uso se deu apenas em 1980 com Breslow e Rideout, a partir da realização de três reações de cicloadição [4+2], testando diversos solventes e, em alguns casos, a presença também de aditivos. Aqui, estará apenas representada uma delas (Tabela 1).¹¹ Em todos os casos a constante de velocidade em água era superior àquela quando em presença de solvente orgânico. A reação da tabela abaixo apresenta concentrações de reagentes baixas o suficiente para manter o sistema homogêneo (solução homogênea diluída).

Tabela 1. Constantes de Velocidade em diversos meios para a cicloadição [4+2] entre o ciclopentadieno (4) e a metilvinilcetona (MVK, 5).¹¹

	→ Me Solvente 20 °C	Me
(4)		(0)
Solvente	Aditivo	$\mathbf{K}_2 \mathbf{X} = \mathbf{U}^{(1)} (\mathbf{W} \mathbf{S})$
Isoctano	-	$5,94 \pm 0,3$
MeOH	-	75,5
H ₂ O	-	4400
H ₂ O	LiCI (4,86 M)	10800
H ₂ O	C(NH ₂) ₃ CI (4,86 M)	4300
H ₂ O	β-ciclodextrina (10 mM) ^a	10900
H ₂ O	α -ciclodextrina (10 mM) ^a	2610

Legenda: -: não adicionado; C(NH₂)₃Cl: cloreto de guanidinium; a = ciclopentadieno: 0,4 mmol; MVK: 10 mmol; b= ciclopentadieno: 0,4 mmol; acrilonitrila: 200 mmol; c= antraceno-9-carbinol: 0,03 mmol; *N*-etilmaleidamida: 1 mmol

Em trabalho posterior, Breslow e colaboradores verificaram a seletividade da mesma reação a partir das proporções entre os produtos endo (9) e exo (10) em solventes orgânicos, em água e soluções aquosas de detergentes (Tabela 2). Para todos os casos encontrados, a água aumentava a proporção, em pelo menos duas vezes, do produto preferencial endo em relação ao exo.¹²

Tabela 2. Medição de seletividade Endo: Exo para a reação de Diels-Alder entre ciclopentadieno e MVK.¹²

(7)	$H_{20} + H_{20} + Me + M$	
Solvente	Concentração formal do dieno e dienófilo (mol.L ⁻¹)	Endo:Exo
Ciclopentadieno	Excesso do dieno	3,85
EtOH	0,15	8,5
H ₂ O	0,15	21,4
H ₂ O	0,30	18,6
H ₂ O + SSD*	0,30	16,0

*SSD: dodecil sulfato de sódio, 0,02 mol.L⁻¹

O primeiro estudo de Breslow se deu através de soluções aquosas diluídas, em oposição, ao segundo que fora realizado em suspensão aquosa devido à baixa solubilidade dos reagentes. Apesar da reação em suspensão aquosa ter apresentado bons resultados, o uso da água ainda era restrito devido a questões de solubilidade. Para os pesquisadores a máxima "*corpora non agunt nisi soluta*"^{13,14} (compostos somente interagem se estiverem dissolvidos) era válida, principalmente quando se tratava de reações em escala preparativa. Nestes casos, co-solventes orgânicos ou então modificações estruturais eram utilizadas para garantir homogeneidade.

Essa "visão homogênea" somente foi alterada com o trabalho de Sharpless e colaboradores em 2005, no qual foi demonstrado que reações em água em **sistemas heterogêneos** apresentavam um aumento da constante de velocidade significativo e, por consequência, diminuição do tempo reacional. Isto também fora demonstrado por Breslow e Rideout anos antes para soluções homogêneas diluídas.

Em seu trabalho, Sharpless e colaboradores realizaram a reação de cicloadição $2\sigma+2\sigma+2\pi$ entre quadriciclano (11) e dimetil azodicarboxilato (12). Foram avaliadas variações de temperaturas em três meios diferentes (*neat*, H₂O e em tolueno – Tabela 3) seguida de variação da concentração dos reagentes (Tabela 4). As condições em água eram heterogêneas, porém, devido à agitação vigorosa, gerava-se uma suspensão aquosa (emulsão).¹³

(11)	, + N ^{CO} 2N MeO ₂ C ^N (12)	1e 		CO ₂ Me N CO ₂ Me (13)
Solvente	Conc. (mol.L ⁻¹)	T (°C)	t	Rendimento (%)
Neat*	4,53**	0	2 h	0
Neat*	4,53**	23	48 h	85
Tolueno	1	80	24 h	74
On H ₂ O	4,53	0	1,5 h	93
On H ₂ O	4,53	23	10 min	82

Tabela 3. Rendimentos e tempos de reação da Cicloadição $2\sigma+2\sigma+2\pi$ entre quadriciclano (11) e dimetil azodicarboxilato (12).¹³

*Sem solvente; **Concentração calculada a partir da medida de densidade de uma mistura 1:1 entre quadriciclano e azodicarboxilato

+ MaQ	N_CO2Me	- NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN	,CO₂Me
	0	(CO ₂ Me
(11)	(12)	(13)	
Solvente	Conc. (mol.L ⁻¹)*	Condição	t **
Tolueno	2	Homogênea	>120 h
AcOEt	2	Homogênea	>120 h
MeCN	2	Homogênea	84 h
CH ₂ Cl ₂	2	Homogênea	72 h
DMSO	2	Homogênea	36 h
MeOH	2	Homogênea	18 h
Neat***	4,53	-	48 h
On D ₂ O	4,53	Heterogênea	45 min
On C ₆ F ₁₄	4,53	Heterogênea	36 h
On H ₂ O	4,53	Heterogênea	10 min
MeOH/ H ₂ O (3:1)	2	Homogênea	4 h
MeOH/ H ₂ O (1:1)	4,53	Heterogênea	10 min
MeOH/ H ₂ O (1:3)	4,53	Heterogênea	10 min

Tabela 4. Tempos reacionais para a Cicloadição $2\sigma+2\sigma+2\pi$ entre quadriciclano (11) e dimetil azodicarboxilato (12) em vários solventes.¹³

*Concentração calculada a partir da medida de densidade de uma mistura 1:1 entre quadriciclano e azodicarboxilato. **tempo monitorado para o término da reação ***Sem solvente.

Observou-se uma redução significativa do tempo reacional para aquelas condições em presença de água enquanto que em solventes orgânicos, a duração da reação pode ou não ser elevada. Percebem-se tempos maiores de reação quando se utiliza tolueno e acetato de etila e tempos reduzidos para MeOH e MeOH/H₂O sugerindo, aos autores, que solventes polares próticos apresentam tendência em acelerar reações orgânicas através, principalmente, de ligações de hidrogênio.

Além disso, pode-se dar destaque às condições de mistura metanol e água em três proporções distintas. Mesmo em sistema homogêneo, houve significativa redução do tempo de reação para 4 horas, porém em sistema heterogêneo, o tempo reacional é 24 vezes menor. Diferentemente, a reação em perfluoroexano, que também mantinha um sistema bifásico, apresentou tempo demasiadamente elevado. Com isso, concluiu-se, portanto que a heterogeneidade é importante, mas **em conjunto com a presença de água no sistema reacional** para que a reação ocorra em tempo significativamente reduzido.¹³ A máxima de que reações ocorriam apenas em sistemas nos quais os reagentes encontravam-se dissolvidos caia por terra.

Visto isso, Sharpless e colaboradores cunharam o termo **on water** para a <u>reação em sistema heterogêneo cujo único solvente era a água.</u>¹³ Devido ao efeito de redução dos tempos reacionais, associou-se à água um efeito catalítico. E, atualmente, a metodologia pode ser chamada de **on/in water ou reação em meio aquoso.**

As duas primeiras classificações (on/in water) foram determinadas por Butler e Coyne¹⁵ numa tentativa de diferenciar a reação em água. A determinação entre os dois tipos reacionais é ainda inconclusiva e incerta. Porém, através de uma aproximação e comparação com dados experimentais de uma gama de reações realizadas do mesmo modo, a classificação proposta se baseia na solubilidade dos reagentes. Reagentes orgânicos cuja solubilidade em água é > 0,1 mol.L⁻¹ (mistura homogênea) ocorre *in water* e aqueles cuja solubilidade é < 0,01 mol.L⁻¹ (mistura heterogênea) ocorre on water (Tabela 5). Além desta definição por solubilidade, alguns outros critérios devem ser respeitados: a reação on water deve proceder sem nenhum aditivo e com separação de fases; ela se dará através da interface óleoágua. Já para a reação in water, a presença da interface não é necessária, uma vez que a reação ocorre "na massa de água" ("in the bulk"). Apesar disso, classificar de acordo apenas com o aspecto visual não é a melhor forma. Casos intermediários, apresentam solubilidades intermediárias e podem levar a um sistema heterogêneo e, mesmo assim, apresentar mecanismos do tipo in water. Nestes casos, a determinação passa a ser nebulosa, e a reação pode ocorrer tanto on water quanto *in water*, sendo que uma das formas será preferencial em relação à outra.

	LEVEMENTE SOLÚVEL	POUCO SOLÚVEL	MUITO POUCO SOLÚVEL
Solubilidade	~10 ⁻²	10 ⁻³ -10 ⁻⁵	<10 ⁻⁵
	Solução, pequenas		
Moio	gotículas de óleo,	Gotículas de óleo e	Regiões "oleosas",
Meio	superfície de partículas	pequenos agregados	grandes limites de fase
	sólidas		
	Líquido-líquido	Líquido-líquido	Líquido-líquido
Тіро	Sólido-líquido	Sólido-líquido	Sólido-líquido
	Líquido-sólido		Líquido-sólido
Efeitos	Efeito hidrofóbico, lig.	Efeito hidrofóbico, lig.	Ligação de H
	H normal e trans-fase	H trans-fase	trans-fase
Mecanismo	Principalmente in	on water e in water	on water
modulionio	water, pouco on water	on mator o in wator	

Tabela 5. Classificação de reações on/in water (adaptado de Butler e Coyne, Referência 15).

Apesar disso, por ser um ramo da catálise relativamente novo e de difícil descrição em termos dos fenômenos que estão ocorrendo, há discrepâncias com as classificações de Butler e Coyne. E, principalmente, falta de informação de dados de solubilidade de muitos compostos orgânicos uma vez que não é habitual realização de reações em meios aquosos e, portanto, determinar a solubilidade destes compostos em água não era, até então, necessária. Somado a isso, os autores acima não consideraram o uso de catalisadores e surfactantes em meio aquoso, o que levou a criação de outra classificação.

Kitanosono e Kobayashi desenvolveram uma terceira classificação mais abrangente. As reações que contam com meio aquoso seriam genericamente chamadas de reações *in water* e seriam subdivididas em sete classes (Tabela 6). <u>Caso apresentem</u> constante de velocidade superior à encontrada em solventes orgânicos, a reação, em sistema heterogêneo, seguiria o mecanismo *on water*. As reações do Tipo I e do Tipo III ocorrem em ausência de surfactante e a principal diferença entre elas é a presença de agregados moleculares de tamanho considerável a ponto de formar uma suspensão aquosa (Tipo III). Diferentemente, o Tipo II conta com a adição de surfactante, na qual a reação se procede via catálise micelar. A cada tipo de reação associa-se uma provável superfície para a sua ocorrência e isto dependerá da solubilidade dos participantes no meio.¹⁴

Tipo Surfactorio		Todos os substratos	Catalisador é	Interface provável para
Tipo Surfactante	são solúveis em água?	solúvel em água?	ocorrência da reação	
la	Auconto	Sim	Sim	-
lb	lb	Não	Não	Catalisador-H ₂ O
lla	Dresente	-	Sim	Suporfício micolar
llb		-	Não	Supernole micelai
Illa		Não	Sim	$Substrato(s) \sqcup O$
IIIb ¹	IIIb ¹ Ausente	Não	Não	Substrat0(S)-H ₂ O
		Não	Não	Substrato(s)-catalisador-
me		INdU		H ₂ O

Tabela 6. Classificação de reações em água de acordo com Kitanosono e Kobayashi.¹⁴

¹Catalisador solúvel no substrato. ²Catalisador insolúvel no substrato: sistema polifásico.

A classificação de *on water* proposta por Kitanoso e Kobayashi diverge com a classificação proposta por Sharpless no que tange o uso de catalisadores. Sendo assim, a dupla de autores classifica a **reação catalisada** cuja constante de velocidade é superior em água em relação aos solventes orgânicos como pseudo-*on water*.¹⁴

1.1.1 A química por trás do efeito catalítico da água

A Cicloadição $2\sigma+2\sigma+2\pi$ entre quadriciclano e dimetil azodicarboxilato em perfluoroexano (C₆F₁₄), assim como a reação em água, apresentou separação de fases, porém o tempo para que se complete no solvente orgânico é 216 vezes maior (Veja Tabela 4). É claro que não é somente o tipo de mistura que influencia no processo, mas também a sua composição. A catálise surge de acordo com algumas propriedades da água e os seus efeitos são ocasionados a partir da interação entre água-substrato.^{15–17}

A solvatação de íons (Figura 1A) ocorre através do alinhamento do dipolo da água com a carga do íon: para cátions, ocorre o direcionamento do oxigênio e para ânions, o do hidrogênio. Para substâncias aceptoras de ligação de hidrogênio (Figura 1B), a solvatação ocorre a partir da formação desta ligação entre o composto e as moléculas de água. Porém, para solutos hidrofóbicos, o processo não é tão simples e, ainda sim, pouco desvendado.¹⁸



Figura 1. Solvatação de íons (A) e substâncias polares aceptoras e doadoras de Lig. H (B).

Para pequenos compostos hidrofóbicos, as moléculas do solvente se reorganizam ao entorno do soluto e uma vez que ele não possui sítios doadores ou aceptores de ligação de hidrogênio, a superfície hidrofóbica é tangenciada pelas moléculas da água (Figura 2A). Esse novo arranjo, diminui os graus de liberdade da água e, por consequência, a entropia, que é compensada pela variação positiva da entalpia devido à manutenção das ligações de hidrogênio.¹⁹⁻²¹ Porém quando a superfície aumenta de tamanho e diminui-se a curvatura da gota, manter as ligações de hidrogênios torna-se geometricamente mais difícil. Neste caso, observa-se a quebra de algumas ligações de hidrogênio levando ao aparecimento de OH's livres na interface óleo-água (Figura 2B).^{15,20} Isso pode ser demonstrado teórica e experimentalmente através de espectroscopia de infravermelho com geração de frequência de soma realizada por Du e colaboradores.²² A partir do espectro vibracional da interface água/vapor pode-se observar que, por volta de 3700 cm⁻¹, há o aparecimento do estiramento da ligação O-H livre. Além disso, juntamente com dados teóricos, os autores demonstraram que 1 em cada 4 moléculas de água encontra-se não ligada, ou seja, há 25% de OH livre na interface. De modo similar, utilizando a espectroscopia vibracional de frequência de soma (VSFS), Scatena e colaboradores obtiveram o mesmo resultado para a análise da interface águasolvente orgânico a partir da observação da mesma banda banda.²³



Figura 2. Solvatação de pequenos (A) e grandes (B) agregados hidrofóbicos.

Para cada um destes tipos de "solvatação hidrofóbica", pode-se correlacionar um efeito catalítico. Para reações *on water*, OH livre é o principal causador de sua aceleração, enquanto que para *in water* é o efeito hidrofóbico.

1.1.1.1 OH livre

Jung e Marcus propuseram sua teoria para o efeito catalítico *on water* a partir da presença de OH livre interfacial: com solutos hidrofóbicos, ocorria separação de fases, sendo assim, a concentração local de reagentes era máxima, assim como em *neat* (reação sem solvente). Porém nesta, não se observava um aumento na constante de velocidade da reação. A catálise, portanto, não viria da concentração local elevada, mas sim da presença do grupo livre na interface. Em pequenos agregados hidrofóbicos, as moléculas de água são tangencialmente orientadas em relação à superfície do soluto. Para que se forme ligação de hidrogênio com ele, a rede tridimensional de ligação H entre as moléculas do solvente deve ser quebrada. Por sua vez, a presença de OH livre em soluções heterogêneas permite a formação dessas ligações com moléculas do solvente. A ligação formada com reagentes orgânicos e estados de transição diminui a energia dos orbitais de fronteira fazendo com que haja um efeito catalítico (Figura 3).²⁴



Figura 3. Organização da água em torno de solutos orgânicos em soluções homogênea e heterogênea (Adaptado de Jung e Marcus).²⁴

Pode-se inclusive pensar em uma transferência de prótons momentânea da água para o reagente orgânico, de modo a surgir um efeito catalítico do tipo Ácido de BrØnsted (Figura 4).^{25,26} Porém, este modelo falha em explicar reações catalisadas por bases ou em presença de reagentes básicos.¹⁴

Modelo Ácido - Base

Figura 4. Representação esquemática da interface a partir de um modelo ácido-base (Adaptado de Kitanosono e Kobayashi).¹⁴

Kitanosono e Kobayshi propuseram uma terceira forma de se explicar o efeito *on water*. Nesta os autores consideram que a presença de OH livres na interface ocasiona um desequilíbrio na capacidade de doação e aceitação de ligações de hidrogênio que, por sua vez, leva a uma polarização parcial das moléculas de água da interface.¹⁴ Nestes casos, as moléculas encontram-se organizadas em 3 camadas (Figura 5):

- Camada Interna de Helmholtz: refere-se à camada interfacial na qual as moléculas de água encontram-se orientadas de forma a criar uma interface com caráter catiônico;
- Camada Externa de Helmholtz: camada secundária de moléculas de água;
- Bulk: moléculas de água distantes da interface, o ordenamento é mais aleatório do que nas camadas anteriores.

Modelo de Camadas

Devido à essa organização da água, propriedades diferentes do *bulk* podem ser observadas (como, por exemplo, uma redução da constante dielétrica na interface e uma reorganização de catalisadores e reagentes para formação de um estado de transição altamente orientado), são elas que levam à única reatividade da interface.

1.1.1.2 Efeito Hidrofóbico

Antes de ser avaliado para reações orgânicas, o efeito hidrofóbico já era considerado na bioquímica. Ele é o responsável pelo enovelamento das proteínas, pela interação enzima-substrato e antígeno anticorpo²⁰ e ganhou força para a catálise em água quando Breslow e Rideout o definiram como sendo o responsável pelo aumento constante de velocidade de reações *in water.*^{11,27} Ele é gerado, primariamente, a partir do efeito associativo do solvente ocasionado pela fato de a manutenção das ligações de hidrogênio da água forçar as moléculas hidrofóbicas à

adotarem um empacotamento de área superficial mínima. Como dito anteriormente, as moléculas do solvente tangenciam à superfície hidrofóbica em uma espécie de cavidade denominada clatrato.^{19–21}

O tamanho da cavidade está diretamente correlacionado com a concentração do composto em água. Visto que eles não interagem com o solvente fortemente, tem-se a tendência em se agruparem diminuindo a área exposta e liberando algumas moléculas de água do seu entorno. Esse retorno da água ao *bulk* é correlacionado com a *ced*, energia de densidade coesiva (*cohesive energy density*). Qualitativamente, ela representa a energia necessária para levar uma unidade de volume de moléculas à separação infinita, isto é, ela indica a força intermolecular que dá ao líquido a sua coesão. A água apresenta uma *ced* (550,2 cal.cm⁻³), muito maior do que a dos solventes orgânicos (formamida: 376,4 cal.cm^{-3;} metanol 208,8 cal.cm⁻³; acetona: 94,3 cal.cm⁻³) uma vez que ela apresenta uma elevada entalpia de vaporização (40,5 kJ.mol⁻¹) e um baixo volume molar (18 cm³.mol⁻¹).²⁸

$$ced = rac{\Delta H_{vap} - RT}{V_{molar}}$$
 Equação 1

A aceleração das reações, por sua vez se dá por esta agregação forçada cuja energia desse estado é mais elevada do que o não agregado. Neste caso, ocorre uma diminuição da barreia de ativação da reação e, portanto, ela ocorre mais facilmente.²⁹

O clatrato formado é uma estrutura compacta, de energia elevada e que se encontra em um ambiente pressurizado localmente. Reações que apresentem que apresentem volume de ativação negativo (diferença entre o volume no estado fundamental e volume no estado de transição), como Diels-Alder e reações multicomponentes, provavelmente apresentarão taxas de reação maiores devido à esta compactação. Além do mais, por apresentar este volume reduzido, ocorre o favorecimento para estados de transição de menor volume. Esta é a causa do favorecimento do isômero endo para as reações de Diels-Alder.^{18,21,30}

1.1.1.3 Ligação de Hidrogênio

Diferentemente do efeito hidrofóbico, a ligação de hidrogênio surge com compostos que apresentam sítios aceptores para este tipo de ligação (como carbonilas, nitrogênios de aminas, amidas, hidroxilas, etc.). Estados de transição de tais compostos continuam também ligados à água, não apenas o estado inicial.^{15,31}

O efeito da ligação de hidrogênio ocasiona uma redução das energias dos orbitais de fronteira devido à diminuição da densidade eletrônica e da repulsão interorbitalar. O que tem um efeito direto para a redução da energia de ativação da reação e aumento da constante de velocidade reacional.³²

Para este caso, cada tipo de reação deve ser avaliada separadamente, uma vez que os reagentes apresentam reatividades e papéis diferentes.²⁸ A avaliação mais fácil ocorre para reações de Diels-Alder na qual a reatividade por orbital de fronteira é fortemente explorada.

1.1.2 Escopo

A oxidação de Baeyer-Villiger, o rearranjo de Curtius, a reação de Sandmeyer e a degradação de Hoffman são exemplos de reações que foram, tradicionalmente, desenvolvidas em meio aquoso. Porém, o uso de água para outras, muitas vezes, não era visto como algo favorável exatamente por conta da falta de solubilidade ou até mesmo por inativar os reagentes.³³ Porém, a partir da observação do efeito benéfico da água por Breslow e Rideout em 1980, iniciou-se uma grande expansão de reações as quais esse tipo de catálise é utilizada.²⁸

As reações em água são extremamente versáteis e apesar da sua grande aplicação e fundamentação teórica ter sido ampla em reações de cicloadições, elas não se resumem a esta classe de reações. Nesse intuito, vale a pena ressaltar um caso especial: os organometálicos. As reações com reagentes organometálicos são conhecidas por serem realizadas em atmosfera inerte e ambiente anidro. Principalmente em se tratando de haletos de alquil-, vinil- ou aril-magnésio (reagentes de Grignard) e organolítios, ocorre reação forte com a água, fazendo com que o organometálico perca sua reatividade, devido a formação do composto orgânico do qual deriva. Contudo, em 2016, Cicco e colaboradores reportaram adição nucleofílica a γ-clorocetonas (14) com organolítios e cloretos de alquil-/aril-

magnésio em temperatura ambiente, ao ar e *on water* gerando um escopo de 14 substâncias com rendimentos variando de 30-85%.³⁴

Durante a otimização, a reação foi realizada em THF em temperaturas extremamente baixas (-40 °C), foram obtidos tempos reacionais elevados e rendimentos médios a altos. Nestas mesmas condições de solvente e organometálico, se a reação fosse realizada em temperatura ambiente, ocorria uma redução significativa do rendimento. Já em presença de água, os rendimentos obtidos foram semelhantes àqueles do solvente orgânico, porém num tempo 72 vezes menor (Tabela 7).

SOLVE		ÂNICO		ÁGUA	
Ph (14) (1) MeMgCl or THF, 12 (1) MeMgCl or THF, 12 (1) NoMgCl or THF, 12 (1) NoMgCl or THF, 12 (2) Sol. Aq NaOH 10%,	Ph Me B B B B B C B M Me (15)	(16)	Ph (14) Ph (14) (14) (14) (14) (1) MeMgCl (H ₂ O, RT, ar, (H ₂	bu MeLi 10 min Aq. 6, 3 h Ph Me (15	$\operatorname{cl} = \operatorname{cl} \operatorname{cl} \operatorname{ph}^{Me}_{Ph}$
Organometálico	T (°C)	Rend.(%)	Organometálico	T (°C)	Rend.(%)
MeMgCl (3 eq.)	-40	60	MeMgCl (3 eq.)	rt	72
MeMgCl (6 eq.)	-40	80	MeMgCl (6 eq.)	rt	80
MeLi (3 eq.)	-40	70	MeLi (3 eq.)	rt	75

Tabela 7.Otimizações da adição de organometálico à γ-clorocetona (Adaptado da Referência 34).

Provocando a mudança de ambiente químico, os autores promoveram a reação em metanol, um solvente orgânico prótico. A cetona demonstrava-se completamente solúvel e apenas traços do produto foram observados. A sua insolubilidade era de fundamental importância para ocorrência da reação através da proteção do organometálico da água (Figura 6).

Figura 6. Barreira de cetonas insolúveis.

Anderson e Buchwald apresentaram uma metodologia em água para o acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura (SM). O uso da água levou à elevado rendimento da reação (97%) em condições a temperatura ambiente (Tabela 8). Os solventes orgânicos utilizados sozinhos ou em mistura apresentaram conversões de baixa a alta, porém, em todos os casos a temperatura era elevada e tempos reacionais altos. Os autores também puderam utilizar de ácidos borônicos impedidos estericamente (ácido *o*-toluil borônico e ácido 2,6-dimetilfenil-borônico) cuja obtenção por SM não havia sido reportado, até a data do artigo, com sucesso em literatura (Figura 7).³⁵

HO ₂ C C C (17)	(HO) ₂ B + + (18) + HO(OAc) ₂ (29) ligante (49) K ₂ CO ₃	^{%)} → HO ₂ C ∖	(19) (20)	Cy2 Lig. 1: R₁ = H Me Lig. 2: R₁ = SO ₃ Na
Ligante	Solvente	T (°C)	Rendimento (%)	Tempo (h)
1	<i>n</i> -BuOH	100	75	14
1	<i>n</i> -BuOH/H ₂ O (5:1)	100	26	14
1	EtCN/H ₂ O (1:1)	100	96	14
1	DMF/H ₂ O (1:1)	100	94	14
1	MeCN/H ₂ O (1:1)	RT	12	14
2	H ₂ O	RT	97	2

Condição reacional: 1 eq. Cloreto de arila; 1,2 eq. Ácido borônico; 3 eq. K₂CO₃; 2 mL.mol⁻¹ solvente

Figura 7. Acoplamento Cruzado de Suzuki-Miayura com reagentes impedidos estericamente.

Outra classe de reações orgânicas muito evidente e importante são as reações multicomponentes uma vez que podem apresentar diversidade de escopo

muito grande em um número reduzido de etapas. A reação de Passerini foi extensivamente estudada em água e ocorre entre um composto carbonílico (normalmente aldeído), um ácido carboxílico e uma isonitrila (28) levando à síntese de α-acilóxi-carboxamida. Shapiro e Vigalok desenvolveram uma metodologia na qual o ácido carboxílico utilizado era formado *in situ* a partir da oxidação do aldeído (27) presente. Com os três componentes necessários para a reação presentes, obtinha-se dois produtos possíveis de acordo com as características de solubilidade dos aldeídos: aqueles insolúveis, eram catalisados através de mecanismo *on water* e geravam o produto de Passerini (29); já aqueles que possuíam um maior grau de solubilidade em água, os mecanismo *on* e *in water* competiam e havia a formação de α-hidroxiamida (30) (Esquema 3). ³⁶

Esquema 3. Reação de Passerini proposta por Shapiro e Vigalok.³⁶

Por fim, Yorimitsu e colaboradores desenvolveram reações de ciclização a partir da transferência de iodo radicalar para a formação de lactonas de tamanhos diversos (5, 9 e 12 membros). Aqui estarão reportadas apenas as de menor tamanho. Dentre os solventes orgânicos utilizados, o rendimento obtido pela água foi, pelo menos, duas vezes maior (Tabela 9). Vale a pena ressaltar que a ciclização requer geometria *E* do éster, mesmo que esta seja a menos estável, e que o estado de transição proposto pelos autores (Figura 8) apresenta um volume negativo de ativação. Neste caso, a alta *ced* favorece ainda mais a sua compactação o que tem consequência direta no elevado rendimento obtido em água quando comparada com os obtidos em solventes orgânicos.³⁷

	B (10 mol%)/ O ₂ (traço) H ₂ O 100 mL 3 h. RT	~~~
(31)	(\$	32)
Solvente	Rendimento (%)	Ced (cal/mol ³)
H ₂ O	78	550,2
DMSO	37	168,6
Formamida	24	376,4
DMF	13	139,2
MeCN	13	139,2
МеОН	6	208,8
2,2,2-trifluoretanol	18	
EtOH	3	161,3
THF	<1	86,9
DCM	<1	
Benzeno	<1	83,7
Hexano	<1	52,4

Tabela 9. Rendimentos da reação de lactonização em diversos solventes.³⁷

Figura 8. Isômero *E* do éster-radical e estado de transição para a ciclização.

Como pode ser visto acima, as reações em água podem ser as mais diversas possíveis. Este tipo de catálise é ainda um ramo recente na química e sua expansão é cada vez mais necessária até mesmo como uma tentativa de redução do uso de solventes orgânicos e almejar uma química orgânica sintética mais verde. Neste intuito, a presente dissertação tem, por objetivo, o desenvolvimento de duas metodologias *on water* e uma metodologia *neat*, cuja síntese leva à formação de dois núcleos importantes e amplamente encontrados em diversos produtos naturais, produtos farmacêuticos e materiais funcionais: compostos poliaromáticos e heterociclos. Mais especificadamente, *m-terfenis e pirróis polissubstituídos*

2. Revisão Bibliográfica

2.1 Terfenis

Na natureza, o benzeno é uma das estruturas mais proeminentes.³⁸ Uma classe em especial, a dos núcleos poliaromáticos, é encontrada em diversos compostos biologicamente ativos, fármacos, agroquímicos, materiais funcionais e muito mais. Alguns exemplos podem ser observados na Figura 9.^{39–41}

Figura 9. Exemplos de compostos aromáticos e poliaromáticos.⁴²⁻⁴⁵

Os terfenis são uma classe de compostos poliaromáticos amplamente utilizados em materiais funcionais que apresentam princípios de transferência de carga tais como OLEDs, OPVCs e cristais líquidos, devido ao seu sistema π conjugado.^{46–48} Por conta desta tamanha importância e aplicabilidade tecnológica do núcleo é necessário o seu destaque.
O *backbone* terfenílico é formado a partir da ligação entre três anéis fenílicos em três padrões de substituição diferentes, baseando-se no anel central: *orto, meta* e *para* (Figura 10).



Figura 10. Terfenis: o, m e p.

Destes, o *p*-terfenil é o mais comum na natureza; há pouca incidência do *m*-terfenil e nenhuma do *orto*. Há ainda uma particularidade em relação a incidência destes dois tipos naturais: o *p* não foi reportado em nenhum derivado do Reino *Plantae*, e não há representações em literatura, no Reino *Fungi*, do isômero *m*.⁴⁹ Em 1975, cientistas isolaram o primeiro *m*-terfenil natural: o Trifucol (44). Outros exemplos também podem ser encontrados na Figura 11.⁵⁰



Figura 11. *m*-terfenis naturais. 47,51–53

Com o avanço cada vez maior do ramo tecnológico, os terfenis podem ser de grande uso. Devido a isso, é necessário cada vez mais desenvolvimento de rotas sintéticas que objetivam suas sínteses. Principalmente rotas sintéticas que sejam sustentáveis, *ecofriendly*, de baixo custo e que sigam os preceitos da Química Verde.

2.1.1. Sínteses de Benzenos Substituídos e seus derivados: Benzanulação

As rotas mais tradicionais que visam à síntese de benzenos substituídos e poliarenos baseiam-se na pré-existência do aromático.⁵⁴ As reações de funcionalização mais comuns são as Substituições Eletrofílicas, Nucleofílicas, e as catálises por metais de transição, sendo as funcionalizações C-H e os acoplamentos cruzados as metodologias mais utilizadas.⁵⁵

Em muitas das reações supracitadas, os precursores aromáticos precisam ser pré-funcionalizados e isso pode levar a efeitos diretores, ativação e desativação de anel aromático o que pode, por consequência, limitar o padrão de substituição.^{55–57} Quando objetiva-se a síntese de núcleos polissubstituídos, tem-se a necessidade ainda de diversas reações de funcionalização.⁵⁴ Somado a isso, ainda há a presença de resíduos tóxicos. Os resíduos metálicos ainda podem agravar o problema se a aplicação a qual o composto é destinado não puder conter traços de metal, como é o caso de compostos farmacêuticos. Nestes casos, há a necessidade de uma etapa de purificação extra para a retirada do metal. Numa tentativa de, principalmente, evitar estes problemas nasceu a **benzanulação**.

O principal objetivo desta nova classe de reações é a construção, *in situ*, de um núcleo aromático a partir dos precursores acíclicos no qual os substituintes já se encontram posicionados. Uma de suas grandes vantagens frente a outros métodos reacionais é a possibilidade de realização de reação multicomponente, isto é, reação contendo três ou mais síntons para, no caso, a formação do anel benzênico que levaria a uma grande variedade estrutural em uma síntese de uma única etapa.^{55,58}

Em 1948, Reppe reportou uma das primeiras reações de benzanulação: a ciclotrimerização [2+2+2] de alcinos (48) catalisada por metal de transição (Esquema 4).^{59–61}



Esquema 4. Ciclotrimerização [2+2+2] de alcenos.

Outras novas metodologias de benzanulação que surgiram com o passar do tempo tiveram o foco nas reações pericíclicas. As reações via benzino, as Ciclizações de Dötz, de Danheiser e de Bergman, metáteses, e reações catalisadas por base também são observadas.⁶²

As reações pericíclicas frequentemente reportadas em literatura para a benzanulação se baseiam, principalmente, nas Cicloadições [4+2]. As reações de Diels-Alder apresentam grandes problemas com controle de regioquímica. Normalmente, não necessitam de algum tipo de catálise, porém há metodologias envolvendo alcino que utilizam metais para tornar a tripla mais eletrofílica a partir de complexação com o sistema π .⁵⁶

Hilt e Danz propuseram a reação envolvendo 1,4-butadienos-1substiuídos (50) e alcinos mono ou dissubstituídos (51) que levava à formação de dois produtos com diferentes regioquímicas: *orto* e *meta*. Devido a efeitos estéricos, grupos mais volumosos tendiam à preferencia pelo padrão meta. Havia de se esperar uma maior influência pelos efeitos eletrônicos, porém não foi observado (Esquema 5).⁶³



Esquema 5. Benzanulação [4+2] catalisada por Cobalto seguida de oxidação.

Em uma metodologia acoplada, Hayes e colaboradores, em 2005, reportaram uma metodologia de uma cicloadição [4+2] intramolecular a partir de intermediário benzino (57) formado *in situ* como consequência da eliminação de trimetilsilano e triflato. O principal agravante é a síntese em multietapas do material de partida *o*-(trimetilsilil)ariltriflato. Os rendimentos obtidos foram baixos a excelentes (Esquema 6).⁶⁴



Esquema 6. Benzanulação via [4+2] através de formação de intermediário benzino.⁶⁴

A formação de benzino ocorre *in situ* devido à sua elevada instabilidade/reatividade. Asao e Sato, em 2006 reportaram a sua formação a partir de eliminação de N_2 e CO₂. O arino (62) reagia com um derivado catiônico isocromenilium (61) a partir de uma reação do tipo Diels-Alder. Os derivados de antraceno (63) foram obtidos com rendimentos bons a elevados (Esquema 7).⁶⁵



Esquema 7. Benzanulação via [4+2] através de formação de intermediário benzino.65

Da mesma forma, os protocolos de Danheiser^{66,67} e Dötz⁶⁸ envolvem também reações pericíclicas. O protocolo de Danheiser (Esquema 8A) ocorre via eletrociclizações e cicloadição de α -diazo-cetonas ou de mistura de alcino (64) e ciclobutenona (65). A formação do anel benzênico se dá pelo fechamento eletrocíclico do vinilceteno (66) formado *in situ* a partir de uma única etapa. Rendimentos bons a elevados foram obtidos, porém a síntese é limitada frente aos substratos.^{66,67} Por outro lado, a reação de Dötz (Esquema 8B) ocorre via carbeno de Fisher com fragmento de Cr(CO)₅ (68). Esta apresenta vantagem em relação a anterior porque é uma reação multicomponente entre o carbeno- α , β -insaturado (C₃ sínton), o alcino (C₂ sínton), e o monóxido de carbono (C₁ sínton). O uso de carbeno de cromo ao invés de outros metais de transição permite uma reação em condições mais brandas com elevada quimio e regiosseletividade.⁶⁸



Esquema 8. Benzanulação segundo protocolo de Danheiser (A)^{66,67} e Dötz (B)⁶⁸.

A reação de Bergman foge da classe das reações perícliclicas. Ela ocorre a partir de reação radicalar intramolecualr de ene-diinos (72) (Esquema 9).^{69,70} Assim como a reação proposta por Hayes, o problema se encontra na formação destes derivados o que pode limitar o escopo. Apesar de facilmente realizável, uma das formas de se produzir ene-diinos é a partir de Acoplamento Cruzado de Sonogashira entre alcino e um alceno di-halogenado.⁷¹



Esquema 9. Ciclização de Bergman.⁷²

Outra metodologia de benzanulação fortemente desenvolvida é a por metátese de fechamento de anel (*RCM*). As metáteses ocorrem pelo equilíbrio químico entre cicloadição e retrocicloadição [2+2] entre a olefina presente e um catalisador metálico. A segunda geração dos catalisadores de Grubbs (76) é a mais utilizada para a *RCM* (Figura 12).^{56,73}



Figura 12. Catalisadores de metátese mais comuns.⁷¹.

Nesse caminho reacional, Kotha e Mandal propuseram benzanulanução de 1,4-di-hidroxibezenos (78). A reação multietapas inicia-se com a O-alilação seguida por um duplo rearranjo de Claisen. O intermediário (79), a partir de *RCM*,

leva a formação do produto benzilado (80) com rendimentos moderados a elevados (Esquema 10).⁷⁴



Esquema 10. Benzanulação via Rearranjo de Claisen e RCM proposta por Kotha e Mandal.⁷⁴

As metodologias apresentadas acima são um grande avanço da química orgânica sintética. Porém, as reações catalisadas por metais de transição apresentam alto custo, necessidade de ligantes para os metais de transição, problemas relacionados aos rejeitos metálicos e também quanto à presença das impurezas metálicas no produto.⁶² Neste intuito, foram desenvolvidas metodologias de benzanulação livres de metais de transição. Nesta mesma classe, encontram-se rotas sintéticas catalisadas por base. Além disso, uma grande parte destas reações são multicomponentes.

Em recente revisão, Poudel e colaboradores compilaram diversas metodologias de benzanulação multicomponentes catalisadas por base, sendo algumas para a síntese de núcleos terfenílicos.⁶²

Como dito no início desta sessão, as reações multicomponentes apresentam grande vantagem frente a outros tipos de reação porque partem de precursores mais simples e podem apresentam uma grande variedade de escopos em uma única etapa. As quatro reações multicomponentes selecionadas (Figura 13) apresentam reagentes com grande similaridade estrutural: compostos carbonilados α , β -insaturados, como cinamaldeído, ou β -substituídos com *EWG*, como β -cetoésteres, β -cetoamidas e 1,3-dicetonas.^{58,75–77}

Rong e colaboradores propuseram benzanulação entre cicloeptatona (81), benzaldeído (82) e malonitrila (83) promovida por DBU (Figura 13A). Outras bases testadas, como trietilamina, levaram a rendimentos inferiores. De mesmo modo, foram realizadas variações em termos de solvente. A reação não apresentou bons rendimentos em água, sendo então, realizada em THF e em refluxo. A metodologia respondeu bem a variações nas eletrônica dos substituintes no que tange a presença de grupos de elevada e baixa densidade eletrônica.⁷⁵

Assim como a metodologia acima, no trabalho de Thimmarayaperumal e Shanmugan, a malonitrila reagia via adição-1,4 com o ditioacetal utilizado (85, AKDTAs). As etapas subsequentes consistem em eliminações e ciclizações intramoleculares para levar à formação do intermediário 2*H*-piranona (88). Em presença de cicloexenona (89), as piranonas geraram o produto tetraidronaftaleno (90) com elevados rendimentos (Figura 13B).⁷⁷

Por outro lado, a reação de benzanulação proposta por Shu e colaboradores (Figura 13C) ocorre na presença de K₃PO₄ como catalisador. Após a reação entre o enol formado e adição de Michael com DMAD (93), observa-se uma ciclização com nitro-alceno (92) seguida de aromatização após eliminação de H₂O e HNO₂. Os autores dividiram o escopo em dois grandes grupos: o primeiro diferenciando a cetona e o segundo diferenciando os substituintes no trans- β -nitroestireno. Substituintes doadores de densidade eletrônica, eletricamente neutros e halogenados geraram produtos em bons rendimentos. Isso demostrou que os efeitos eletrônicos tinham pouca influência no curso da reação. Os grupos heterocíclicos e estericamente impedidos aplicados no segundo caso também levaram a bons rendimentos.⁵⁸

De forma semelhante, a benzanulação de Pouldel e Lee ocorreu de modo intra e intermolecular através da adição de Michael (Figura 13D). O anel benzênico foi formado somente após um rearranjo [1,5]-H seguido por tautomerização cetoenólica. Diferenças eletrônicas entre β -cetoéster e β -cetoamida não influenciaram o curso da reação. No entanto, variações eletrônicas na estrutura do aceptor de Michael sim: cinamaldeído substituído com *EWG* torna a olefina um aceptor melhor do que grupos eletricamente neutros ou *EDG*.⁷⁶



Figura 13. Rações de benzanulação multicomponentes catalisada por base: DBU^{75} , $K_3PO_4^{58}$, $Cs_2CO_3^{76}$ e KOH⁷⁷.

Nesta mesma revisão, foram reportadas três rotas sintéticas para obtenção de *m*-terfenis (Figura 14). Todas envolvem derivados carbonilados, assim como as multicomponentes supracitadas e juntas somam 67 exemplos que cujos rendimentos variam de 20-91%.^{48, 78,79}

Na benzanulação proposta por Tamargo e colaboradores, as formilcromonas (99) e 1,3-diaril-propanonas (100) reagiam em uma cascata reacional compreendida entre: condensação de Knoevenagel, adição de Michael intermolecular, abertura de anel e aromatização (Figura 14A). Os autores reportaram apenas exemplos contendo 1,3-diaril-propanonas simétricas, o que levou apenas a *m*-terfenis simétricos quando em vista apenas a porção aromática. Substituições com *EDG* levaram a rendimentos superiores a 80%, enquanto que com *EWG* foram obtidos rendimentos inferiores.⁴⁸

Os anéis aromáticos pré-existentes da benzanulação proposta por Chang e colaboradores (Figura 14B) são da chalcona utilizada (102). A partir de adição 1,2- e 1,4- à cetona α , β -insaturada, obtém-se o *m*-terfenil derivado com e sem o grupo sulfonil, (104 e 105) respectivamente.⁷⁸

Na rota de Gopi e Nambootrhiri (Figura 14C), por sua vez, os aromáticos do terfenil vêm de dois componentes diferentes, acetatos nitroalílicos (Acetato de Morita-Baylis-Hillman, MBH, 106) e alquilidenomalonitrila (107). O caminho reacional explorou o caráter 1,3-biseletrofílico do acetato de MBH e o caráter 1,3-bisnucleofílico das alquilidenomalonitritas a partir de reações de Substituição Nucleofílica (SN₂) e Adição Michael intramolecular. Grupo estirenil e aromáticos deficientes e ricos em densidade eletrônicas resultaram em bons rendimentos.⁷⁹



Figura 14. Metodologias de síntese de *m*-terfenis.^{48, 78,79}

Outra síntese de *m*-terfenis catalisada por trietilamina foi proposta por Su e colaboradores. A metodologia partia de substratos acrilonitrila (109) e (*E*)-(2-nitrovinil)-benzenos substituídos (110). A reação ocorre via adição de Michael entre o α -metileno-cabânion e a nitrolefina seguida pela ciclização intramolecular promovida por triflato de cobre e aromatização. São reportados 10 exemplos com rendimentos variando de 66-86% (Esquema 11).⁸⁰



Esquema 11. Benzanulação catalisada por Cu(OTf)2.80

Com produtos semelhantes aos de Gopi e Su, Xin e colaboradores propuseram duas rotas quase idênticas na qual a condensação de Knoevenagel pode ocorrer com a malonitrila (113) ou o nitroetano (116) (Figura 15). Ambas as rotas foram realizadas em líquidos iônicos de guanidina (115, GILs). Algumas grandes vantagens vêm com este método apenas pelo uso de GILs: ele funciona como um solvente reutilizável, catalisa a reação por sua baixa viscosidade e forte basicidade e o processamento é o mais fácil, apenas uma extração. A reação demonstrou baixa sensibilidade quando utilizadas chalconas substituídas com grupo fortemente retirador de densidade eletrônica (NO₂) (32% para o método A e 0% para o método B). Por sua vez, a substituição com grupos doadores ou moderadamente retiradores bons rendimentos foram observados.⁸¹



Figura 15. Benzanulações promovidas por líquido iônico.81

Por fim, a subsequente metodologia de benzanulação foi desenvolvida por de Souza e Salles e é a metodologia na qual a presente dissertação se baseia.⁸²

Os autores exploraram uma rota de síntese de *m*-terfenil *on water*, livre de metais de transição, com fácil *work up* extrativo e baixo *E-factor*. Essa estratégia se procede por meio de homólise térmica do persulfato de amônio com formação *in situ* de estireno (121). Os autores propuseram que a formação deste precursor se dava por meio da adição de radical sulfato ao fenilacetileno seguida de processos do tipo *HAT*.⁸² O escopo apresentado possui 14 variações estruturais de homoprodutos (120) cujos rendimentos variam de 60 a 95% com boa tolerância de cetonas cíclica e acíclica, cetonas β-insaturada, fumaronitrila e fenilacetilenos substituídos com *EDG* e *EWG*. Quando realizada em presença de 1-etinil-4-metoxibenzeno, a reação necessitou do dobro da quantidade de persulfato otimizada e o triplo do tempo para obter um rendimento moderado. O uso de alcinos internos e compostos α , β -insaturados estericamente impedidos também levou a baixos rendimentos. O desenvolvimento da reação em presença de estireno como material de partida é o objetivo desta dissertação e será detalhado mais a frente.



Esquema 12. Reação de benzanulação desenvolvida por de Souza e Salles.⁸²

O *m*-terfenil é um composto que tem sido extensivamente estudado por conta de suas propriedades em materiais orgânicos funcionais. Eles são o futuro da tecnologia. São diversos os métodos possíveis que levam à sua formação. Dentre eles, metodologias de benzanulação multicomponentes se sobressaem em relação às demais pela facilidade com a qual os produtos apresentam grandes variedades estruturais em uma síntese reduzida em etapas. O desenvolvimento de uma metodologia de benzanulação é parte do tema da presente dissertação.

2.2 Pirróis

Assim como as estruturas poliaromáticas, os anéis heterocíclicos nitrogenados de cinco membros também são núcleos proeminentes na natureza, especialmente o mais simples deles: o pirrol.

O pirrol foi isolado pela primeira vez em 1857 a partir da pirólise de ossos. Porém a sua importância como fragmento molecular se deu a partir do conhecimento da estrutura do grupo heme e da clorofila que são derivados porfirínicos. Atualmente, a subunidade do heterociclo foi encontrada em diversos produtos naturais de origem marinha, produtos biologicamente ativos, fármacos e materiais funcionais, nas quais se encontram polissubstituídos (Figura 16). ^{83–85}



Figura 16. Exemplos de materiais contendo pirról.^{84,86–88}

2.1.2. Síntese de Pirróis

Existem três rotas sintéticas clássicas para a obtenção de núcleos pirrólicos, a saber: Hantzsch, Knorr, e Paal-Knorr (Figura 17).

A condensação entre α-halocetonas (128) e β-cetoéstereres (129) na presença de amônia ou amina primária caracteriza a rota sintética de Hantzsch. Porém, competindo com ela, há reação de Feist-Bénary para a síntese de furanos,

uma vez que é realizada a partir das mesmas condições da primeira. Por conta disso, esta metologia é pouco utilizada.^{89–92}

Por sua vez, A metodologia proposta por Knorr envolve a condensação entre α-aminocetonas (130) ou entre α-amino-β-cetoésteres com derivados carbonilados contendo grupo α-metileno ativo, ou seja, cetonas ou cetoésteres (131). A principal desvantagem na metodologia é a facilidade com a qual a αaminocetonas sofrem autocondensação. A síntese *in situ* deste reagente acaba por evitar esta reação colateral. Variações envolvendo β-dicetonas também podem ser encontradas em literatura.^{89,93–96}

Por fim, a metodologia de Paal-Knorr, dentre as três clássicas, é a mais utilizada por conta da facilidade de obtenção dos reagentes: alquil-amina (132) e 1,4-dicarbonilados (133). Pode ser tanto realizada em condições aquosas, em presença de ácido, ou então condições anidras em presença de ácidos de Lewis. Uma vez que furanos podem ser formados a partir da condensação intramolecular de 1,4-dicarbonilados, deve-se ter cuidado com o pH, uma vez que extremamente ácido, inativa a amina e furano é o produto majoritário.^{89,97–99}



Figura 17. Sínteses Clássicas de Pirróis.^{89–91,93–99}

Atualmente, reações mais modernas são desenvolvidas a partir do emprego de enaminas, intermediário das rotas de Hantzsch e Knorr, como reagentes ou a partir de sua formação *in situ* tendo como precursores reagentes mais simples do que aqueles empregados pelos autores acima. Outras, por sua vez, se baseiam na síntese de Paal-Knorr para desenvolvimento de novas metodologias

uma vez que os reagentes empregados por ela são prontamente disponíveis. Sendo assim, as novas reações acabam por se tornarem um híbrido das três grandes clássicas.

A formação de pirróis tetrasubstituiídos propostos por Almeida (Esquema 13) é realizada a partir de uma síntese em duas etapas, sendo a primeira o homoacoplamento radicalar de compostos 1,3-dicarbonílicos e a segunda, a reação de Paal-Knorr. A metodologia não utiliza nenhum promotor e nem catalisador, ela se beneficia das propriedades da água como solvente, aquelas mesmas evidenciadas pro Breslow e Rideout. Foram obtidos 9 pirróis simétricos (137) com rendimentos, da segunda etapa, variando de 37-70%.⁹⁶



Esquema 13. Síntese de pirróis a partir de reação de Paal-Knorr proposta por Almeida.⁹⁶

A proposta de Zeng e colaboradores também segue a ciclização de Paal-Knorr e é realizada em um moinho de bolas. O núcleo pirrólico (138 e 142) é formado após o heteroacoplamento da enamina gerada pela reação da anilina com o enolato de manganês do 1,3-dicarbonilado (139). Dentre os 1,3-dicarbonilados e 1,3-cicloexanodionas, apenas ésteres-β-carbonílicos levaram ao produto desejado. A substituição do dicarbonilado por 2-fenilacetaldeído (141) também mostrou-se eficaz (Esquema 14). O escopo apresentado pelos autores possui um total de 24 exemplos com rendimentos variando de 44-93%.¹⁰⁰





Similar ao que foi proposto por Zeng e colaboradores, Jang e colaboradores obtiveram 21 heterociclos simétricos com rendimentos variando de 38-68%. O anel é formado a partir do acoplamento oxidativo catalisado por Cu(I)

entre a enamina (143) e o radical-α-imina correspondente seguido da ciclização a partir de adição nucleofílica intramolecular (Esquema 15). Expandindo a metodologia, os autores obtiveram também pirazóis empregando aril-nitrilas como parceiras de acoplamento.¹⁰¹



Esquema 15. Síntese de pirróis simétricos promovida por Cu(I).¹⁰¹

Uma última alternativa para o homoacoplamento de β -enaminoésteres (145) foi proposta por Wang e colaboradores e Zhang e Chen, em trabalhos distintos. Ambas as metodologias obtiveram apenas pirróis simétricos (146) a partir do acoplamento oxidativo promovido por espécies de iodo-hipervalente (Esquema 16).^{102,103} Apesar de os reagentes de iodo serem facilmente encontrados e menos tóxicos do que reagentes metálicos, pouco é explorado sobre síntese de pirróis nestas condições.





Os autores acima reportaram sínteses que levavam a pirróis polissubstituídos simétricos. Diferentemente, Palmieri e colaboradores obtiveram 11 exemplos de pirróis tetrassubstituídos com grupos diferentes a partir da reação de adição de Michael envolvendo β -nitroacrilatos (147) e β -enaminonas (148) com temperaturas variando de 0 °C até a ambiente (Esquema 17). A grande vantagem no método está no escalonamento da reação com baixo *E-factor*. Os autores propuseram realização da reação a 10 mmol com posterior purificação por coluna cromatográfica e por filtração em Florisil® (silicato de magnésio). Os rendimentos foram comparáveis, 93 e 98% respectivamente, porém houve redução do *E-factor* em cerca de 10 vezes. De 55,6 para 5,5.¹⁰⁴



Esquema 17. Síntese de pirróis assimétricos tetrassubstituídos proposta por Palmieri e colaboradores.¹⁰⁴

Diferentemente, St. Cyr e Arndsten propuseram a realização de reação multicomponente para a síntese de pirróis di-, tri- e tetrassubstituídos (156) baseados na reatividade de 1,3-oxazolium-5-óxidos, chamados de münchonas (150). A metodologia consiste na formação de ilida de fósforo entre iminas, cloreto de ácido (152) e fosfina passível de formar um intermediário do tipo Wittig (153) que está em equilíbrio com o reagente 1,3-dipolar (154). A formação do heterociclo (155) se dá após a cicloadição-eliminação em presença de alcino. A metodologia apresentou um escopo de 11 pirróis, com rendimentos variando de 24-91% (Esquema 18).^{83,105}



Esquema 18. Síntese de pirróis via ilida de fósforo.¹⁰⁵

O uso de acetileno dicarboxilato (158) por Shaabani e colaboradores em presença de isonilitrila (157) e malimida ou succinimida (159) levou a formação de 6 pirróis tetrassubstituídos (161). A reação se procede a partir do di-acoplamento entre o alcino em questão e as isonitrilas levando ao intermediário bis-cetenimina (160) seguida pela adição de succinimida e ciclização. Tanto aminas alifáticas quanto aromáticas levaram a bons rendimentos (Esquema 19).¹²²



Esquema 19. Síntese de pirróis via bis-cetenimina.¹²²

De modo similar aos produtos que serão apresentados por esta presente dissertação, Zhao e colaboradores desenvolveram uma metodologia de acoplamento oxidativo, catalisado por cobre seguido, por migração-1,2 de amino entre enaminas (162) e seu radical N-centrado. Os autores obtiveram 32 pirróis tetrassubtituídos (163) na qual a cadeia alquílica lateral encontra-se funcionalizada com o grupo anilina. Como limitação da reação encontra-se o uso de anilinas alifáticas ou benzílicas cujos rendimentos são inferiores a 5% (Esquema 20).¹⁰⁷



Esquema 20. Síntese de pirróis tetrassubstituídos assimétricos proposta por Zhao e colaboradores.¹⁰⁷

Assim como os *m*-terfenis, derivados pirrólicos polifuncionais são de grande importância para diversas áreas, principalmente a farmacológica. Acoplado a isto, tem-se a necessidade cada vez maior da busca por metodologias sintéticas mais verdes, simples, em poucas etapas e que mantenham um amplo espectro de reagentes rotineiros como foi o caso de algumas das reações supracitadas.¹⁰⁸

3. Metodologias e Justificativas

3.1 Justificativa Geral

Devido à tamanha importância dos *m*-terfenis e pirróis polissubstituídos, o desenvolvimento de métodos mais diversos, mais baratos, com reagentes de fácil obtenção e, de preferência, **verdes** é de extrema importância. Sendo assim, este é o objetivo da presente dissertação.¹⁰⁹

3.2 Metodologia e Justificativas para a Benzanulação Multicomponente

Como forma de desenvolvimento de rota sintética para obtenção *m*terfenis (167), de Souza e Salles desenvolveram uma metodologia de benzanulação sustentável e *ecofriendly.* A reação é realizada a 85 °C em água e ocorre entre fenilacetilenos substituídos (164) e derivados α , β -insaturados (165), além disso é mediada por persulfato de amônio (166). Os reagentes encontram-se em proporção de 2:1:2, respectivamente (Esquema 21).⁸²



Esquema 21. Reação de benzanulação desenvolvida por de Souza e Salles.⁸²

Durante os estudos mecanísticos, os autores observaram, através da RMN ¹H e da *GC-MS*, a presença de estireno que está correlacionada com a formação de radical sulfato. A termólise do persulfato de amônio [(NH₄)₂S₂O₈] leva à formação destes radicais eletrofílicos que se adicionam à tripla ligação do fenilacetileno (168) formando um radical estabilizado por pela nuvem π . Seguindo a reação, este segundo radical (169) ainda pode ser transformado em estireno, *in situ*, (170) através de abstração de H⁻ (Esquema 22).



Esquema 22. Adição de radical sulfato à tripla.

Pode-se dizer, portanto, que o estireno apresenta um "caráter endógeno" ao sistema, surgindo, desta forma, a possibilidade de utilizá-lo como material de partida e, construir, por assim dizer, uma reação multicomponente. Sendo assim, esta reação então poderá levar à formação de dois produtos: Esquema 23

- 174, referente à reação de benzanulação multicomponente, também chamado de HETEROPRODUTO
- 175, referente à reação de benzanulação colateral entre fenilacetileno utilizado e o estireno formado *in situ* a partir dele, também chamado de HOMOPRODUTO;



A grande vantagem da metodologia multicomponente frente a outras é a facilidade com a qual se tem em construir produtos com maior riqueza estrutural. Deste modo, a presente dissertação descreve o desenvolvimento da metodologia multicomponente para a síntese de **hetero**-*m*-**terfenis** baseando-se no trabalho de de Souza e Salles e objetivando a obtenção seletiva de heteroproduto.

Vale a pena ressaltar que os autores apenas desenvolveram a metodologia para a síntese de homoprodutos. A síntese de produtos multicomponentes serviu apenas como prova de mecanismo proposto.

3.3 Metodologia e Justificativas de Síntese de pirróis polissubustituídos

Com o passar dos anos, a Química Verde apresenta impacto cada vez maior no desenvolvimento de novas metodologias sintéticas.

A síntese de núcleos polissubstituídos, muitas vezes, diverge desses ideais uma vez que as reações são, normalmente, em multietapas ou então utilizam reagentes tóxicos ou que geram resíduos geram resíduos tóxicos.¹¹⁰ É neste intuito

que surge a catálise por luz visível. Os fótons são uma classe de reagente que se diferencia dos demais por não produzir resíduos já que são compostos por energia.¹¹¹ Esta é capaz de excitar as moléculas presentes, um fotocatalisador, por exemplo, que, a partir de seu estado eletrônico de mais alta energia, atinge a reatividade necessária que, em condições de estado fundamental, não são obtidas. Desta forma, permite-se uma reação em condições mais suaves e limpas.^{112–114}

Um dos fotocatalisadores comumente empregados é a **benzofenona (BP).** Ela é de grande disponibilidade comercial, possui uma grande variedade de derivados, é de fácil uso e, por isso, apresenta diversas aplicações (Figura 18). Somados a essas questões, a BP, quando excitada, apresenta um estado triplete de longa existência capaz de realizar, principalmente, reações do tipo *HAT* (*Hydrogen Atom Transfer*), e do tipo *PET* (*Photoinduced Electron Transfer*).^{115–117}



Figura 18. Aplicações da Benzofenona (BP).^{113,117-119}

Sendo assim, a presente dissertação descreve o desenvolvimento de duas metodologia baseadas nos preceitos da Química Verde para a síntese de polissubstituídos (179) a partir da reação entre derivados de aminas (176), acetoacetato de metila (177) e ácidos carboxílicos (178) a qual é fotocalisada por benzofenona (180) (Esquema 24). Como grande vantagem da metodologia encontra-se a funcionalização C-H acoplada à síntese do heterociclo.



Esquema 24. Síntese de pirróis polissubstituídos.

4. Resultado e Discussão

4.1 Benzanulação Multicomponente

O primeiro passo para a metodologia de benzanulação era a sua otimização, visto que não fora realizada para a reação envolvendo o fenilacetileno, o estireno e a metilvinilcetona (MVK).

Antes de iniciar as análises, vale a pena ressaltar que essa reação é radicar e que há a formação de dois produtos: hetero e homoproduto, como descrito na Seção de Metodologias e Justificativas (Seção 3.2). O produto (185) é classificado como **heteroproduto** e é originado a partir da reação direta entre o fenilacetileno (181) e o estireno (183). Contudo, é formado, *in situ*, estireno originado da reação entre o *p*-metilfenilacetileno e o radical sulfato e, a partir dele, obtém-se o homoproduto (185). **O objetivo da metodologia está na geração quantitativa e seletiva do heteroproduto a partir da reação abaixo** (Esquema 25):



Esquema 25. Reação de otimização de benzanulação.

Os resultados (Tabela 11) serão expressos a partir de conversão medida de acordo com a Equação 2. A Tabela 10 reporta as propriedades dos materiais de partida e produtos utilizados para a análise dos dados referente aos cromatogramas de *GC-MS*.

Substância	Fórmula molecular	Tempo de retenção (min)	Massa
<i>p</i> -metilfenilacetileno (181)	C ₉ H ₈	8,623	116,16
Estireno (183)	C ₈ H ₈	6,752	104,06
Heteroproduto (184)	C ₂₁ H ₁₈ O	26,641	286,14
Homoproduto (185)	C ₂₂ H ₂₀ O	27,402	300,15

Tabela 10. Dados para análise dos cromatogramas das reações de otimização.

Tabela 11. Influência da variação nas proporções dos reagentes na conversão e na seletividade da benzanulação.

Entrada	Acetileno	MVK*	Estireno	Solução Aquosa de (NH₄)₂S₂O ₈ A 1,33 mol.L ⁻¹	Conversão de benzanulação (%)	Het:Homo
G1	-	1	1	2	-	-
G2	1	1	1	- (Atm O ₂)	-	-
G3	1	1	1	0.2 + Atm O ₂	77	34 : 66
G4	1	1	1	2	73	53 : 47
G5	1	1	3	2	38	100:0
G6	1	1	3	4	54	64 : 36
G7	1	1	1	1	61	51:49
G 8	3	1	1	2	89	43 : 57
G9	3	1	1	4	99	41 : 59
G10 ^a	1	1	1	2	91	24 : 76
G11 ^b	1	1	1	2	73	28 : 72
G12 ^c	1	1	1	2	87	56 : 44
G13 ^d	1	1	1	2	75	47 :53
G14	1	1	2	6	74	68 : 32
G15	1	1	1.5	4	77	51:49
G16	1	3	3	5.3	76	60 : 40
G17	1	3	3	4	79	57 : 43
G18	1	2	3	5.3	80	64 : 36
G19	1	2	3	4	80	76 : 24
G20	1	2	2	4	73	63 : 37
G21	1	2	3	5.3	86	53 : 47
G22	1	3	2	4	80	55 : 45
G23	1	3	2	5.3	75	52 : 48
G24	1	4	4	5.3	83	54 : 46

Legenda:*: metilvinilcetona; -: não adicionado. Ordem de adição: no geral, Acetileno + MVK + Estireno + Persulfato. ^aEstireno + MVK - 30 min - acetileno + persulfato. ^bEstireno + MVK + persulfato- 30 min – acetileno. ^cEstireno + acetileno + persulfato -homogeneização 2 min - MVK gotejando. ^dEstireno + MVK + persulfato - homogeneização 2 min - acetileno gotejando.

OBS.: para as reações 1:1 entre o acetileno e o estireno, foi considerado o acetileno para fins de cálculo de conversão.

Primeiramente. é importante definir que а presenca de pmetilfenilacetileno é fundamental para a ocorrência da reação visto que a sua ausência não leva a formação do produto (G1). As modificações reacionais utilizadas basearam-se principalmente na mudança de proporção entre os reagentes. Como única variação de oxidante, houve sua completa ausência ou então mistura em atmosfera de oxigênio (balão). Através de G2 e G3 foi possível observar que a presença de persulfato também é fundamental para a ocorrência da reação, uma vez que apenas o oxigênio não foi suficiente para a formação dos mterfenis.

Variações realizadas na ordem de adição ou no tempo que permaneciam em agitação à temperatura ambiente não levaram a mudanças significativas (**G10-G13**). Inclusive, levaram à seletividade maior para o homoproduto, com exceção da **G12** cuja proporção é próxima a 1:1. De qualquer modo, estas quatro variações não geraram melhores resultados.

Com isso, a proporção entre os reagentes firmou-se como o fator determinante neste tipo de reação. Antes de se definir um critério para definição de qual seria a melhor condição, algumas entradas podem ser destacadas. **G4** apresenta a mesma proporção entre fenilacetileno e estireno, levando a hetero e homoprodutos serem produzidos igualmente (aproximadamente 1:1). Com um excesso de fenilacetileno, em **G8**, observa-se um leve excesso de homoproduto (aproximadamente 4:6). Diferentemente, quando o estireno encontra-se em excesso, observa-se, em **G16**, um leve excesso de heteroproduto, aproximadamente 6:4; o inverso de **G8**. Sendo assim, é possível observar que condições com fenilacetileno como reagente limitante e estireno como reagente em excesso levariam a melhores condições.

Junto a essas observações, propôs-se que a avaliação das entradas se daria, incialmente, pela **avaliação da conversão**. Foram selecionadas as entradas que apresentaram **conversão superior a 70%;** em seguida, avaliou-se a **seletividade**, isto é, a proporção entre heteroproduto e homoproduto.

As entradas **G8**, **G9** e **G10** apresentaram proporção maior de homoproduto do que heteroproduto, portanto, foram descartadas. Assim como as

entradas **G4** e **G15**, que apesar de boa conversão, apresentaram baixa seletividade, levando a formação dos dois produtos igualmente.

Sendo assim, restaram as entradas: **G12**, **G14**, **G16-G24**. Apesar de apresentarem boas conversões e boas proporções entre Het:Homo, em **G16**, **G18**, **G21**, **G23** e **G24** a alta quantidade de persulfato (5,3 equivalentes) aliada a alta reatividade do radical SO₄, levava à formação muitos produtos colaterais não identificados o que gerava uma alta concentração de sinais no cromatograma. Como isto poderia afetar, negativamente, as futuras purificações, estas entradas foram descartadas.

Apesar de nenhuma das entradas selecionadas terem levado à formação de apenas heteroproduto, a condição **G19** foi a que melhor se adequou aos objetivos: apresentava conversão acima de 70% e boa proporção entre heteroproduto:homoproduto.

Com isso, tem-se a condição **G19** como padrão de proporções entre os reagentes e, a partir dela, foram avaliados os efeitos de diluição do sistema. As entradas **G25-G36** representam as reações nas quais a quantidade de água adicionada variava em um intervalo de 0,250 - 3 mL (Tabela 12 e Figura 19).

Entrada	H ₂ O (mL)	Conversão de benzanulação (%)	Proporção Hetero:Homo
G25	0,250	39,1	77:23
G26	0,500	39,9	71:29
G27	0,750	52,9	78:22
G28	1,00	58,6	76:24
G29	1,25	55,4	75:25
G30	1,50	59,2	75:25
G31	1,75	52,6	78:22
G32	2,00	92,9	76:24
G33	2,25	95,8	76:24
G34	2,50	95,4	73:27
G35	2,75	97,4	76:24
G36	3,00	88,0	74:26

 Tabela 12. Influência da diluição do sistema na conversão e seletividade da benzanulação.

Plotando as conversões em um gráfico, tem-se:



Figura 19. Gráfico de conversão X quantidade de água adicionada ao sistema.

Pode-se se perceber que a metodologia desenvolvida encontra-se estabilizada em termos de proporção entre hetero e homoprodutos. Na maioria das diluições testadas, as seletividades encontradas são de, aproximadamente, 3:1, o mesmo observado para **G19**, a condição inicialmente escolhida. Sendo assim, a decisão foi tomada com base na conversão. As condições cuja quantidade de água variava de 2-3 mL apresentaram conversões similares e em torno de 90%, por um efeito de menor diluição do sistema, optou-se por utilizar 2 mL de água. Deste modo, podem-se determinar as condições reacionais sendo (Esquema 26):



Esquema 26. Condições de benzanulação.

Apesar da seletividade encontrada ter sido um pouco baixa, acreditava-se que haveria separação dos produtos através da coluna cromatográfica, portanto, seguiu-se para o escopo. Este envolveu a variação de substituintes no fenilacetileno e no estireno isoladamente e também a reação em que ambos encontram-se substituídos. Ao total, foram gerados 14 heteroprodutos, sendo 10 inéditos (Figura 20).



Figura 20. Heteroprodutos da benzanulação.

O escopo reacional baseou-se no uso de grupo moderadamente retirador de densidade eletrônica (CF₃), grupo fortemente doador (OMe), grupo moderadamente doador de densidade eletrônica (Me) e grupos cujos efeitos são duplos (halogênios). Pode-se então dizer que o escopo apresenta dois extremos: o fortemente doador e o moderadamente retirador. Os demais apresentam efeitos eletrônicos intermediários.

Percebe-se que para os grupos intermediários, a reação apresenta uma boa conversão e uma boa seletividade Het:Homo. Porém, o mesmo não pode ser dito para os extremos. Para *p*-metoxifenilacetileno e *p*-(trifluormetil)fenilacetileno, a reação apresenta baixa conversão, porém somente é observado heteroproduto.

Apesar de não ter sido realizado estudos mecanísticos para avaliar a reatividade da reação frente a diferentes eletrônicas de anéis benzênicos, podem-se obter algumas **hipóteses**.

O ânion-radical sulfato apresenta um caráter eletrofílico acentuado e, portanto, reagirá mais lentamente com substituintes pobres em elétrons.¹²⁰ Uma vez que o grupo *p*-trifluormetil possui efeito retirador de densidade eletrônica, a reação apresentaria menores conversões. Isso pode ser observado pelo cromatograma de **G38** uma vez que uma há intensa presença de fenilacetileno não reagido.

De maneira complementar à eletrofilicidade, esperaria observar uma maior conversão para grupos doadores de densidade eletrônica, como o metoxila. Porém, isto não foi o observado. Outro detalhe a ser levado em conta é que pelo cromatograma de **G37**, observa-se intensa formação de 4-metoxifenil-etanona, o produto referente à hidratação do fenilacetileno. Sendo assim, pode-se pensar que, de fato, a adição de radical sulfato é mais rápida, porém, por maior reatividade da espécie *p*-metoxilada e por maior disponibilidade de água em relação ao estireno, a hidratação torna-se mais significativa.

Reiterando, estas são apenas hipóteses. Conclusões somente poderão ser tomadas a partir dos estudos mecanísticos e de reatividade a serem realizados futuramente.

Visto que a reação com espécies contendo grupo -CF₃ ou -OMe não levaram a altas conversões, não foram repetidas quantitativamente para a purificação. As demais foram repetidas e seguiram para etapas seguintes.

As estruturas presentes de heteroproduto e homoproduto não diferem muito entre si, a não ser apenas pela presença de um grupo funcional a mais (ou diferente). Esta pequena mudança não foi o suficiente para promover a separação dos dois compostos através de purificações cromatográficas mais convencionais. Ambos os produtos coeluem, tanto em coluna automática (Isolera) quanto na coluna clássica (manual), não importando a mistura de solventes utilizada. Apesar disso, fez-se uma pré-coluna cromatográfica, com o objetivo de separar, ao menos, a mistura de produtos do bruto reacional. Após, injetou-se essas amostras no *HPLC* visando a separação no aparelho de escala preparativa.

Os testes para separação se deram com utilização de um sistema gradiente em fase reversa com coluna *Thermo Scientific Hypersil ODS* C18 com tamanho de partícula igual a 5 mícron. Como fase móvel, foi utilizada, em sistema gradiente 5-95%, uma mistura de acetonitrila e água contendo 0,1% de ácido fórmico. A análise teve duração de 40 minutos de análise, com fluxo de eluente de 1 mL/min e detecção em 254 nm.

Abaixo seguem três cromatogramas representativos das entradas selecionadas (Figura 21).



Figura 21. Cromatogramas (HPLC – diode array) das reações de benzanulação.

Ao lado de **G39** e **G40** há uma caixa identificando o pico e a sua pureza. Os picos selecionados são uma previsão do que podem ser o hetero- e o homoproduto da reação. Para isso, foi analisada a proporção entre ambos na cromatografia a gás e a área apresentada pelo *HPLC*. Observou-se que os picos entre 23-30 minutos eram os mais prováveis de serem dos produtos.

A pureza de pico cromatográfico é um parâmetro obtido apenas para equipamentos de *HPLC* com detector de arranjos de diodo. Sua informação é referente a cada pico e, portanto, depende de como este foi selecionado no *software*. Caso a sua base esteja próxima demais de sinais vizinhos, ou até mesmo se houver problemas na linha base do cromatograma, o valor da pureza de pico cromatográfico será influenciado. Portanto, os valores reportados são estimativas do grau de pureza que cada pico. Só haverá certeza da pureza de cada um após as separações das substâncias.

Para o caso de **G39** observa-se, pelo *GC-MS*, homo- e heteroproduto. Porém, pelo cromatograma foi observado somente um sinal significativo. Acredita-se que ambos os produtos estejam coeluindo. A pureza cromatográfica elevada vai de encontro a esta percepção, porém, conclusões mais profundas só poderiam ter sido tomadas se houvesse separação das substâncias.

Diferentemente **G49** apresentou uma grande quantidade de sinais na região entre 25-30min, sendo assim, não foram selecionados nenhum sinal particular que pudesse representar os produtos em questão.

Ao que tudo indicava, ocorria separação do produto desejado por *HPLC*. Sendo assim, o próximo passo seria o uso do *HPLC* preparativo para a purificação. Contudo, o equipamento do Instituto encontra-se danificado. Antes do início pandemia de COVID-19, havia planejamento para importação da peça necessária para o conserto. Porém, devido ao caso agravado de saúde global, a importação foi cancelada. Visto que o projeto estaria estagnado por conta de purificação, estudos futuros também ficaram em *stand-by*.

Durante o tempo de espera, foi decidido o estudo da síntese de pirróis polissubstituídos a partir de metodologias fotoquímicas *on water* e *neat.*

4.2 Síntese de 1-fenil-1H-pirróis-2,3,4,5-tetrassubtituídos

A reação entre acetoacetato de metila (MAA, 190) e anilina (191) em presença de ácido acético (AcOH, 192), benzofenona (BP,193) e água sob irradiação luminosa levou a obtenção de um pico em 28,4 minutos e com elevada razão m/z (Esquema 27). Visto que a reação pode ou não apresentar a necessidade dos componentes adicionados é necessária realização da deconvolução e controles.



Esquema 27. Reação fotoquímica.

4.2.1. Aparato Experimental

Um dos parâmetros mais importantes de uma reação fotoquímica é a intensidade luminosa incidente. Além de manter o uso de uma mesma lâmpada, uma forma de se garantir a mesma irradiação para as reações é através de um aparato experimental constante. Ou seja, um sistema no qual a distância entre a lâmpada e o meio reacional seja fixa.¹²¹

Sendo assim, o aparato desenvolvido pelo grupo conta com um *bowl* de vidro com sulcos feitos em resina para acomodar os tubos de ensaio a um ângulo de 45°. As lâmpadas são posicionadas na diagonal de modo a apresentarem uma distância de 5 cm, em linha reta, até o tubo de ensaio (Figura 22).





A lâmpada utilizada inicialmente para as reações é a lâmpada do tipo CFL

(*Compact Fluorescent Lamp*), cujas maiores intensidades de emissão encontram-se na faixa de 440-650 nm (Figura 23).



Figura 23. Espectro de emissão da lâmpada CFL.

O espectro de absorção UV-VIS da benzofenona (Figura 24) apresenta bandas nas regiões de 240-380 nm. Os dois máximos observados no espectro, 250 e 335 nm, referem-se, respectivamente, as transições π - π * e n- π *.¹²² Mesmo que em pequena intensidade, a lâmpada utilizada contempla a banda de absorção n- π * do fotocatalisador.



Figura 24. Espectro UV-VIS da benzofenona (Fonte: NIST Chemistry WebBook).¹²³

4.2.2. Deconvolução e Controles

Os controles (**G51-G53**) referem-se às reações nas quais alterou-se a transmissão de energia (térmica, fotoquímica, ou no escuro**) e a deconvolução, por sua vez, refere-se ao ato de se realizar a reação na ausência de um dos componentes (**G54-G57**). Os dados encontram-se na Tabela 13.



Esquema 28. Reação de deconvolução .

Entrada	Água (mL)	AcOH	Anilina*	MAA	BP	t (h)	Aparato	28,4 min
G51	1	1	1	1,5	0,5	48	2 CFL's 100 W	\checkmark
G52	1	1	1	1,5	0,5	48	2 CFL's 100 W + Alumínio**	×
G53	1	1	1	1,5	0,5	48	Δ, 40 °C	×
G54 ¹	-	1	1	1,5	0,5	48	2 CFL's 100 W	$\sqrt{-}$
G55	1	-	1	1,5	0,5	48	2 CFL's 100 W	×
G56	1	1	1	-	0,5	48	2 CFL's 100 W	×
G57	1	1	1	1,5	-	48	2 CFL's 100 W	×

Tabela 13. Resposta do sistema frente à deconvolução e aos controles.

*Número de equivalentes;** Condição "no escuro"; Legenda: ¹:entrada *neat*, isto é, sem solvente ✓: pico observado; ✓⁻ pico observado com baixa intensidade; ×: pico não observado

As entradas **G51- G53** diferem apenas na forma com a qual a energia é fornecida ao sistema. **G51** é o controle reacional padrão (apresenta todas as condições iniciais de reagente e luz), **G52** foi envolvida em papel alumínio, mas mantida em irradiação com duas lâmpadas fluorescentes de 100 W e a **G53**, foi mantida a 40 °C, que é a temperatura próxima da solução sob luz. Apenas em **G51** observou-se o pico desejado. Isso é uma comprovação a necessidade de luz e, portanto, do <u>caráter fotoquímico da reação</u>.

Visto isso, a mesma irradiação luminosa foi mantida para **G54-G57**. Dentre estas, apenas **G54** levou à observação de pico em 28,4 minutos. Pode-se concluir, portanto, que a água também é de fundamental importância visto que a sua ausência leva a uma baixa intensidade de sinal. Para os demais reagentes, ainda não se pode afirmar a sua presença no esqueleto estrutural do produto. Sendo assim, faz-se necessária a elucidação estrutural.

4.2.3. Elucidação Estrutural

Uma vez determinada a necessidade de todos os reagentes foi realizada a purificação de **G51** e, foram obtidos, posteriormente, os espectros de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C, assim como as análises bidimensionais de COSY, HSQC, HMBC e NOESY (Esquema 29).



Esquema 29. Reação de elucidação estrutural.

A partir de massa molecular encontrada, supõe-se que a molécula apresentará, pelo menos, dois átomos de nitrogênio. Mantendo esta proporção mínima não nula, as possibilidades subsequentes seriam ausência ou presença de oxigênio em sua estrutura. Variando as possibilidades de 0-4 átomos de oxigênio em uma estrutura na qual a proporção entre C:H seja 1:1, a única formula molecular que apresenta a massa encontrada é: $C_{22}H_{22}N_2O_{4...}$

Tabela 14. Fórmulas	e massas	moleculares	propostas.
---------------------	----------	-------------	------------

Fórmula Molecular	Fórmula molecular aproximada	Massa molecular
$C_nH_nN_2$	C ₂₇ H ₂₇ N ₂	379,5
$C_nH_nN_2O$	$C_{26}H_{26}N_2O$	382,5
$C_nH_nN_2O_2$	$C_{24}H_{24}N_2O_3$	388,5
$C_n H_n N_2 O_3$	$C_{23}H_{23}N_2O_3$	375,4
$C_nH_nN_2O_4$	$C_{22}H_{22}N_2O_4$	378,4

A fórmula encontrada leva ao índice de deficiência de hidrogênio de 13. Esse alto valor já era de se esperar devido à presença de anéis aromáticos. Levando isto em conta, a presença de um anel benzênico contribui com 4 unidades no IDH, restando 9 unidades, o valor alto ainda sugere uma presença de mais núcleos aromáticos. Caso a molécula do produto apresente mais um anel benzênico, restarão 5 unidades no IDH. Com isso, já se encontram definidos 12 carbonos e os 2 nitrogênios presentes: **dois fragmentos de anilina**.

Os espectros de RMN ¹H e ¹³C indicam prótons e carbonos desblindados e com valores de deslocamento químico que os conectam a elementos eletronegativos, no caso, oxigênio: 3,84 ppm para os H's e 51,6 e 51,9 ppm para os C's. São ainda observadas dois sinais de C=O. Com isso, mais dois fragmentos são identificados: **duas carbometoxilas, CO₂Me**. Este fragmento reduz o IDH restante em mais duas unidades e definem, ao total, 16 carbonos, 2 nitrogênios e 4 oxigênios.
A integração do espectro de próton com base nas metoxilas indica a presença de 10 hidrogênios aromáticos, o que corrobora com a presença de duas fenilas monossubstituídas; um CH₂ e um CH₃. Ainda é possível determinar a ligação do **metileno** com o nitrogênio devido ao seu deslocamento químico elevado: 4,126 ppm.

Com estas informações, todos os núcleos encontram-se definidos. As últimas 3 unidades do índice de deficiência de hidrogênio, portanto, irão se referir ao **núcleo pirrólico**. Os espectros de RMN 1D e 2D encontram-se em anexo.

Fazendo as conexões determinadas acima, são observadas duas possibilidades de estrutura (Figura 25):



Figura 25. Possíveis estruturas para o pirrol formado.

A determinação do deslocamento químico do hidrogênio *orto* do anel aromático (H_7) ligado ao pirrol se deu a partir da sua correlação espacial com a metila lateral (H_1). Determinado isto, pode-se perceber pelo NOESY que H_7 correlacionava-se também com o metileno (H_3). A única estrutura a qual isto é possível é a **200** (Figura 25).

Tabela 15. Correlações espaciais da estrutura proposta: NOESY.



OBS.: 1. A linha vermelha representa a correlação espacial. 2. A tabela completa e os espectros encontram-se em anexo.

Uma vez determinada a estrutura, pode-se determinar os produtos de G51-G57.

4.2.4. Deconvolução: reanálise das entradas fotoquímicas

Sendo determinada a estrutura e reanalisando todas as condições fotoquímicas da deconvolução (Tabela 16) tem-se que a reação pode formar 4 produtos: uma imina (Im., 205), um pirrol simétrico (PS., 206), e dois pirróis com o metileno lateral funcionalizado (P1, 207 e P2, 208) (Esquema 30). O Pirrol 2 é o produto de interesse.



Esquema 30. Produtos da síntese de fenil-pirróis.

Com as entrada G51 e G54, foi possível observar a formação dos 4 produtos. A ausência de ácido (G55), de acetoacetato de metila (G56) e de benzofenona (G57), como dito anteriormente, não levam à formação do produto de interesse. Detalhes sobre cada uma serão retomadas ao longo do texto.

Entrada	Água (mL)	AcOH	Anilina*	MAA	BP [°]	t (h)	Produtos
G51	1	1	1	1,5	0,5	48	Anilina, Im. PS, P1, P2
G54	-	1	1	1,5	0,5	48	Anilina, Im. PS, P1, P2
G55	1	-	1	1,5	0,5	48	Anilina, Im. PS
G56	1	1	1	-	0,5	48	Anilina
G57	1	1	1	1,5	-	48	Anilina e Imina
			*Nuímoro do	oquivalor	toc		

 Tabela 16. Reanálise das reações fotoquímicas da deconvolução.

Número de equivalentes

Com a determinação dos produtos, é possível observar a ocorrência de funcionalização C-H metal-free. Está é a principal vantagem da metodologia.

Assim como para a benzanulação, a síntese dos heterociclos foi acompanhada por GC-MS. No método criado, o detector encontra-se desligado quando da passagem da benzofenona. Além disso, a partir deste tópico, houve mudança no método de análise e, devido a isto, o produto de interesse encontra-se 17,921 minutos. Qualquer cromatograma necessário será encontrado em anexo e, todos os sinais de produtos estarão determinados com os códigos do Esquema 30.

4.2.5. Estudos envolvendo variações de pH do meio

A reação é realizada em meio ácido. Sendo assim, o pH é um dos primeiros passos da otimização. Portanto, foram avaliados os efeitos da adição de ácido acético (AcOH, controle), ácido trifluoroacético (TFA) e sistemas tampão de pH 2, 4, 7 e 9 (Tabela 17).

Entrada	Sistema	Ácido	Anilina*	ΜΔΔ*	BP [*]	t (b)	Conversão P2 (%)	
Entrada	(1 mL)	(1 eq.) [*]	Amma		ы	c (ii)		
G58 ^{a,}	H ₂ O (pH 5) ¹	AcOH	1	1,5	0,5	72	14,7	
G59	H ₂ O (pH 1) ¹	TFA	1	1,5	0,5	72	-	
G60	Tampão pH 2 (AcOH/AcO ⁻)	-	1	1,5	0,5	72	-	
G61	Tampão pH 4 (H ₂ PO ₄)	-	1	1,5	0,5	72	-	
G62	Tampão pH 7 (H ₂ PO ₄ ^{-/} HPO ₄ ²⁻)	-	1	1,5	0,5	72	-	
G63	Tampão pH 9 (HPO4 ²⁻)	-	1	1,5	0,5	72	-	

Tabela 17. Estudos envolvendo variações de pH do meio.

Legenda: a:controle; -: não houve conversão, ¹: pH após adição de todos os reagentes

Para que a reação ocorra, deve-se ter a presença de anilina livre, isto é, não protonada. pH's muito baixos levam à proporção do reagente livre muito baixa fazendo com que a reação ocorra muito lentamente ou então não ocorra. Este é o caso da presença de TFA (**G59**, pH 1) e do sistema tampão AcOH/AcO⁻ de pH 2 (**G60**).

Em seus estudos, Parker e colaboradores observaram que a força iônica (FI) do meio influenciava os processos de transferência de elétrons partir de estados tripletes de matérias orgânicas naturais e 4-carboxibenzofenona para a degradação de 2,4,6-trimetilfenol. Neste caso, esses processos tornavam-se mais lentos com o aumento da FI.¹²⁴ Com isso, pode-se pensar, hipoteticamente, que o mesmo esteja acontecendo com o sistema reacional proposto em presença dos tampões salinos e, por isso, em 72 h não é observada formação de produto.

4.2.6. Estudos envolvendo variações estruturas das benzofenonas

Modificações estruturais no fotocatalisador podem alterar suas propriedades eletrônicas e, com isso, alterar o curso/eficiência de reações fotoquímicas. Sendo assim, foram utilizadas quatro benzofenonas diferentes para avaliar o efeito destas modificações na formação do produto desejado (**G64-G67**). As cetonas utilizadas foram: a benzofenona (209), a 9-fluorenona (210), a cetona de Michler (211) e a 4,4'-diclorobenzofenona (212; Figura 26). As proporções seguiram idênticas às anteriores.



Figura 26. Benzofenonas.

Entrada	Benzofenona	t (h)	Conversão P2 (%)
G64	Benzofenona	72	34,8
G65	Fluorenona	72	11,0*
G66	Cetona de Michler	72	23,9
G67	4,4'-diclorobenzofenona	72	25,6

Tabela 18. Resposta do sistema às variações estruturais das benzofenonas.

*imina (213) com 12,9% de conversão

Todas as três benzofenonas (**G65-G67**) utilizadas apresentaram menor conversão em relação ao controle (**G64**): substituições com grupo doador de densidade eletrônica (NMe₂) ou retirador (CI) levaram à queda de, pelo menos, nove unidades percentuais em relação ao controle. A fluorenona, análogo cíclico da BP, além de apresentar baixa conversão, levou a um outro agravante: a formação de imina. Competindo com o acetoacetato de metila, foi observado formação de N-(9H-fluoren-9-ilideno)anilina (213, Figura 27) em proporção aproximada de 1:1 em relação ao produto (5,4:4,6). Em relação às outras cetonas utilizadas, não foi encontrada nenhuma imina.



Figura 27. N-(9H-fluoren-9-ilideno)anilina.

Portanto, a benzofenona será utilizada como fotocatalisador da reação.

4.2.7. Análise Multivariável do tipo Radar: Primeiras variações de proporção nos reagentes

Em recente publicação, Frank Glorius e colaboradores propuseram uma nova maneira de observar variáveis sensíveis de reações fotoquímicas. Ela consiste na realização de variações reacionais cujas conversões/rendimentos são comparados ao de uma reação controle através do cálculo de desvios e são plotados em um gráfico de radar. Quanto mais afastado do centro, mais negativo é o efeito da variável. Com este radar é possível realizar a verificação de condições **mais sensíveis** de modo mais fácil e direto.¹²⁵

Vale a pena ressaltar que o desvio proposto pelos autores **não** é o desvio padrão. Ele é calculado a partir da diferença em relação à conversão da condição controle e pode ser expresso pela Equação 3:

$$Desvio (\%) = 100 \frac{C_{entrada} - C_{controle}}{C_{controle}}$$
(Equação 3)

As condições **G68-G76** representam uma situação *Low* ou uma situação *High* cujas proporções de reagentes selecionados são metade ou o dobro, respectivamente, da utilizada na condição controle **G68**; exceto o acetoacetato de metila o cuja proporção mínima necessária é de 1:1 em relação à anilina. Os resultados estão expressos na tabela abaixo.

Entrada	H ₂ O		MA A*	Р Р [*]	A nilino*	t	OPC	Conversão	Desvio
Entraua	(mL)	АСОП	IVIAA	DF	Amma	(h)	063.	(%)	(%)
G68	1	1	1,5	0,5	1	72	Controle	35,15	-
G69	0,5	1	1,5	0,5	1	72	$Low H_2O$	39,54	12,49
G70	2	1	1,5	0,5	1	72	$High H_2O$	21,57	-38,63
G71	1	1	1	0,5	1	72	Low MAA	19,48	-44,58
G72	1	1	3	0,5	1	72	High MAA	40,26	14,54
G73	1	1	1,5	0,25	1	72	Low BP	27,26	-22,45
G74	1	1	1,5	1	1	72	High BP	29,05	-17,35
G75	1	0,5	1,5	0,5	1	72	Low Acid	32,17	-8,48
G76	1	2	1,5	0,5	1	72	High Acid	29,73	-15,42

Tabela 19. Condições experimentais e resposta do sistema utilizados para a construção do radar.

^{*}número de equivalentes



Plotando os desvios no radar, obtêm-se:

Figura 28. Radar de reagentes para observação da sensibilidade da reação.

Como dito anteriormente, a região vermelha leva a variações negativas do sistema, enquanto que as verdes, positivas. Os desvios também podem ser representados em um gráfico de barras.



Figura 29. Gráfico de barras dos desvios.

É possível observar que apenas a água e o acetoacetato de metila levaram a variações positivas no sistema, enquanto todas as outras variações levaram à redução de conversão seja em *High* ou *Low*. Em outras palavras, a reação, de acordo com o radar, **apresenta maior sensibilidade para variações de água inferior ao controle e variações de MAA superior ao controle**. Somado a isto, para se ter uma ideia de qual efeito de cada variação é necessário analisá-la em par, isto é, a situação *High* e *Low*.

O início da discussão se dará pela benzofenona. A reanálise dos produtos da condição **G57**, que avalia a ausência do fotocalisador (Tabela 20), demonstra que ocorre apenas formação de imina. O que leva a acreditar que <u>a reação possui</u> <u>duas etapas independentes</u>: primeira sendo a formação da imina, e a segunda, a formação dos produtos. Esta última, depende da presença da BP e compreende-se como a **etapa fotoquímica da reação**.

Tabela 20. Reanalise da G57*.

Entrada	Água (mL)	AcOH	Anilina*	MAA	BP	t (h)	Substâncias Observadas
G57	1	1	1	1,5	-	48	Anilina e Imina
	*tabela	completa					

Agora, considerando as informações do radar: sendo o fotocatalisador, uma menor quantidade de BP, de fato, levaria a uma menor taxa reacional e isto foi observado. Porém, em quantidades elevadas, não; e isso pode estar atrelado ao mecanismo reacional. A benzofenona, em presença de luz, reagirá a partir de seu estado triplete excitado. Porém, o próprio reagente pode realizar a autossupressão. Em outras palavras, a quantidade de moléculas **excitadas** é elevada e, devido a transferências de energias não radiativas (como choques, por exemplo) ocorre o *quenching* de estado triplete, inviabilizando a reação. Desta forma, haverá uma **menor proporção de moléculas excitadas** e, isto explicaria a redução da conversão.^{126–128} Este processo também é conhecido como aniquilação triplete-triplete.

Agora, para os demais casos são necessários os dados de conversão de anilina, imina e produtos (Tabela 21) e uma hipótese.

		Conversão (%)						
Entrada	OBS.	Anilina	Imina	Produto (P2)				
G70	Controle	31,07	33,78	35,15				
G71	Low H ₂ O	22,99	37,48	39,54				
G72	High H ₂ O	49,81	28,63	21,57				
G73	Low MAA	55,98	24,53	19,48				
G74	High MAA	18,94	40,80	40,26				
G75	Low BP	47,63	25,22	27,26				
G76	High BP	26,45	44,50	29,05				
G77	Low Acid	41,35	26,48	32,17				
G78	High Acid	52,07	19,20	29,73				

Tabela 21. Conversões de imina e produto observados a partir das reaçõestestadas pelo radar.

E para a **hipótese**, tem-se a ideia de que apesar da etapa fotoquímica da reação ocorrer independentemente da formação da imina, elas estão correlacionadas. É a partir desta ideia que se baseia a análise a seguir.

A formação de imina (216) é um equilíbrio (Esquema 31) que pode ser influenciado pelo ácido, pelo derivado carbonilado, pela anilina e pela água.



Esquema 31. Formação de Imina.

De início, temos o efeito de diluição do sistema. Variações para maiores quantidades de água no sistema deslocam o equilíbrio para os reagentes e variações para menores quantidade de água, para os produtos. Isso faz com o que haja, respectivamente, uma menor e uma maior proporção de imina no meio. E, caso imina e pirrol estejam correlacionados, a reação com menor quantidade de água (**G71**) deveria uma maior conversão de produtos e de fato foi obtido isto. A diferença de conversão entre **G71 e G72** foi de 18 %. Contudo, como realizado posteriormente na deconvolução, a sua ausência total (**G54**) não favorece a conversão. A quantidade de água também pode levar ao sistema a se aproximar do sistema catalítico *on water.* Porém, há a necessidade de aprofundamento deste efeito, que será realizado após a finalização da otimização.

Corroborando com esta ideia tem-se o MAA. A entrada *Low* MAA (G73) apresenta quantidade estequiométrica de acetoacetato de metila, em relação à anilina e levou a uma queda de conversão. Enquanto isso, o dobro do reagente, levou a um aumento. Considerando o equilíbrio de formação da imina, o excesso de MAA levaria ao deslocamento para a formação de imina que refletiria numa maior formação do pirrol desejado. A diferença de conversão entre os dois casos é de 20%, quantidade similar à anterior. Junto a isto, vale a pena ressaltar que uma menor quantidade de MAA levou a um desvio negativo de 45% em relação ao controle. Levando a acreditar que o reagente não apenas participa da reação como componente estrutural do produto, mas também pode ser uma das espécies que promove o *turnover* do fotocatalisador o que poderia justificar tamanha redução.

Diferentemente MAA, da água е do encontra-se 0 ácido. Proporcionalmente, a entrada Low Acid (G75) apresenta uma conversão maior de imina e de produto do que a entrada High Acid (G76), o que corrobora com a hipótese feita. Porém, em ambos os casos, houve redução de conversão. Visto que a ausência de ácido não leva à formação do produto desejado como determinado em G55 na deconvolução (Tabela 22), acredita-se que a sua presença em quantidades ideais pode levar a protonação de espécies intermediárias e/ou facilitar processos que levem a formação do produto, como, por exemplo, PHAT (Photoinduced Hydrogen Atom Transfer) e PET (Photoinduced Electron Transfer). E esta quantidade ideal pode ter sido determinada, ao acaso, já no inicio do projeto,

uma vez que quantidades inferiores ou superiores não levaram a melhorias na reação.

Tabela 22. Reanálise de G55.

Entrada	Água (mL)	AcOH	Anilina*	MAA	BP	t (h)	Produtos
G55	1	-	1	1,5	0,5	48	Anilina, Im. PS

Com os dados do radar observados em pares, isto é, para cada variável em situação *High* ou *Low* a quantidade de imina aparenta estar correlacionada com a formação do produto desejado. Os dados experimentais obtidos até o momento não são suficientes parar aprofundar esta hipótese ou excluí-la. Apesar disso, podese determinar, com total clareza, que o sistema é mais sensível a condições de *High* **MAA** e de *Low* H₂O. Sendo assim, serão avaliadas variações de água inferiores à 1 mL e variações de MAA superiores à 1,5 equivalente. Qualquer influência de outro componente será, futuramente, avaliado após esta segunda tentativa de otimização.

4.2.8. Reações em solvente orgânico com a condição-base

Antes de serem retomadas as otimizações, foram realizadas quatro reações envolvendo a variação do solvente no meio (Tabela 23; **G79-G82**). O uso de hexano e de metanol não levaram a conversões favoráveis em relação ao produto, porém o oposto pode ser observado para água e acetonitrila. Estes solventes apresentaram conversões equivalentes e ambos poderiam ser utilizados, mas, uma vez que um dos objetivos do projeto é o desenvolvimento de uma síntese mais verde, isto é, com o uso de menor quantidade de solvente orgânico possível, optouse pela manutenção da água como solvente racional.

Entrada	Solvente (1 mL)	AcOH*	MAA*	BP*	Anilina*	t (h)	Conversão P2 (%)
G79	H ₂ O	1	1,5	0,5	1	72	37,48
G80	Hex	1	1,5	0,5	1	72	_**
G81	ACN	1	1,5	0,5	1	72	33,02
G82	MeOH	1	1,5	0,5	1	72	20,83

Tabela 23. Variações de solvente da reação.

*Número de equivalentes; **apenas imina.

4.2.9. Otimizações 2: estudos pós análise multivariável

A condição representada pela tabela abaixo é a condição base utilizada para servir de controle em relação às novas entradas reacionais.

Tabela 24.	Condição-base	inicialmente	utilizada.
------------	---------------	--------------	------------

Água (mL)	AcOH	Anilina*	MAA	BP	t (h)	T (°C)				
1	1	1	1,5	0,5	72	Ambiente (~25 °C)				
*número de equivalentes										

Com a análise multivariável acima, foi observado que, separadamente, as condições com menor quantidade de água e maior proporção de acetoacetato de metila (**G71** e **G74**, respectivamente) levaram a maiores conversões. Mas como já mencionado, o estudo acima não considera a correlação entre as variáveis, uma vez que não há mais do que uma variação na mesma condição, sendo assim, esta seção (Otimizações 2) propõe a variação conjunta da quantidade de água e de MAA inferior à 1 mL e superior à 1,5 equivalentes, respectivamente. Os resultados encontram-se na tabela abaixo.

Nesta nova otimização, assumiu-se um novo controle reacional (**G83**) e as entradas **G84-G86** consideram variações apenas na diluição do sistema ou na proporção de MAA enquanto que as entradas **G88-G91** levam em consideração as duas variações em conjunto.

Entrada	Água (μL)	AcOH*	MAA*	BP*	Anilina*	t (h)	OBS.	Conversão Imina (%)	Conversão P2 (%)
G83	500	1	3	0,5	1	72	Controle 2	31,95	34,25
G84	750	1	3	0,5	1	72	High H ₂ O	21,80	61,52
G85	250	1	3	0,5	1	72	Low H ₂ O	29,47	38,60
G86	500	1	4,5	0,5	1	72	High MAA	34,89	33,58
G87	500	1	6	0,5	1	72	Higher MAA	26,87	30,31
G88	750	1	4,5	0,5	1	72	HW-LM	65,23	24,96
G89	750	1	6	0,5	1	72	HW-HM	62,61	30,33
G90	250	1	4,5	0,5	1	72	LW-LM	61,43	10,78
G91	250	1	6	0,5	1	72	LW-HM	56,18	14,01

Tabela 25. Otimizações 2: variações para menores quantidades de água e maiores proporções de MAA.

*número de equivalentes

As condições em que apenas uma variável era alterada levaram a conversões similares em relação ao controle, com exceção da entrada **G84** com 750µL de água, que se apresentou 1,8 vezes maior, aproximadamente. Diferentemente, as condições em que tanto a água quanto o MAA eram variados em conjunto levaram a conversões inferiores em relação ao controle. Desta forma, obtém-se então uma nova condição-base (Tabela 26).

Tabela 26. Nova condição-base.

Água (µL)	AcOH	Anilina*	MAA	BP	t (h)	T (°C)				
750	1	1	3	0,5	72	Ambiente (~25 °C)				
*número de equivalentes										

Além disso, analisando os resultados de **G88-G91** observam-se as maiores conversões de imina e também as menores conversões de produto P2, o que descarta a hipótese feita anteriormente na qual maiores proporções de imina levariam a maiores proporções de produto.

4.2.10. Otimizações 3: estudos envolvendo a natureza dos ácidos

Com a determinação da nova condição-base, fez-se um estudo objetivando a variação da natureza dos ácidos. As entradas **G93** e **G94** utilizam ácidos com pKa similar ao encontrado para o acético. Por sua vez, o ácido 1naftaleno acético, utilizado em **G95**, apresenta menor pKa, porém sua utilização é baseada em sua insolubilidade no meio. Qualquer mudança de natureza de ácido levou a uma redução da conversão. Acredita-se que a razão na queda da conversão seja devido a um efeito de solubilidade, o que fica evidente em **G95**. O uso do ácido acético ainda é mantido (Tabela 27).

Entrada	Água	Ácido (1 og)	Solubilidade	NJ A A *	RP*	Anilino*	t	Conversão
Entraua	(µL)	Acido (1 eq.)	(g/L)	IVIAA	DF	Annina	(h)	P2 (%)
G92	750	Acético (pKa 4,75)	Solúvel	3	0,5	1	72	50,92
G93	750	Crotônico (pKa 4,69)	94,0	3	0,5	1	72	37,60
G94	750	Valérico (pKa 4,83)	24,0	3	0,5	1	72	35,81
G95	750	1-naftaleno acético (pKa 4,23)	0,420	3	0,5	1	72	11,40

Tabela 27. Otimizações 3: Estudos visando a natureza do ácido utilizado.

*Número de equivalentes

4.2.11. Otimizações 4: observação de divergências na conversão de P2

As próximas otimizações (Tabela 28) envolveram a aplicação de uma segunda carga de benzofenona ou então o uso de surfactantes e uma outra fonte de luz (solar ou UV). Nestes casos, condição **G98** com segunda carga de benzofenona merece destaque por ter apresentado uma conversão levemente superior em relação aos controles **G96** e **G97**. As outras condições testadas ou levaram a um aumento não significativo ou então à redução da conversão.

Entrada	Solvente	AcOH*	MAA*	BP*	Anilina*	t	OBS.	Conversão P2
	(750 μL)	,		-	, united	(h)	0201	(%)
G96	H ₂ O	1	3	0,5	1	72	Controle	19,94
G97	H ₂ O	1	3	1	1	72	Controle	20,74
G 98	HaO	1	3	0,5 +	1	72	2 ^a carga de BP	27.36
000	1120		0	0,5		12	após 24 h	21,00
G 99	HaO	1	3	0,5 +	1	72	2 ^a carga de BP	20.03
000		0	0,5	'	12	após 48 h		
G100	H2O	1	3	0.5	1	11	Forninho UV (380	7 76
0.00	1120		0	0,0			nm)**	1,10
G101	H ₂ O	1	3	0.5	1	6	Luz Solar**	9.60
	1120		0	0,0	·	0	(27/07/21)	0,00
G102	Triton X-100 2%	1	3	0.5	1	72	CMC 0,24-0,27	20.93
0.01	m/m		Ũ	0,0	·		mM***	20,00
G104	CTAB 1mM	1	3	0.5	1	72	CMC 0,90-1,00	22.63
G104		'	0	0,0		12	mM***	22,00

Tabela 28. Otimizações 4: primeiro estudo de variações nas condições.

*Número de equivalentes. **Espectro da fonte de luz em anexo. ***Singh, V. & Tyagi, R. Investigations of mixed surfactant systems of lauryl alcohol-based bissulfosuccinate anionic gemini surfactants with conventional surfactants: A fluorometric study. *Journal of Taibah University for Science* **9**, 477–489 (2015).

Vale a pena ressaltar a conversão dos controles das condições das Otimizações 3 e 4 (Tabela 29). Observa-se uma queda maior do que o dobro das conversões entre elas. Neste caso, supõe-se que seja devido a um efeito de temperatura. Até o momento, todas as reações foram realizadas em temperatura ambiente e sem qualquer forma de controle da mesma. Entre as otimizações 3 e 4, houve a transição entre o outono e o inverno na qual houve uma queda brusca de temperatura, principalmente durante à noite: de 20 para 5 °C, ou menos, aproximadamente. Por apresentar uma menor temperatura, a reação pode se proceder mais lentamente o que, por consequência, gera a uma redução na conversão. A influência da temperatura externa na reação foi determinada a partir

da realização da reação a 40 °C que apresentou uma conversão de 53,33% (Tabela 30).

Entrada	Otimização	Conversão P2 (%)
G92	3	50,92
G96	4	19,94
G97	4	20,74

Tabela 29. Comparação das conversões dos controles das Otimizações 3 e 4.

Tabela 30. Condição G108 com controle de temperatura a 40 °C.

Entrada	Água (µL)	AcOH	Anilina*	MAA	BP	t (h)	T (°C)	Conversão P2 (%)			
G108	750	1	1	3	0,5	72	40	53,33			
*número de equivalente											

4.2.12. Otimizações 5: estudos envolvendo reações com controle de temperatura

Como observado na seção anterior, a reação necessita de controle externo de temperatura. A partir disso, foram realizadas reações a 40, 50 e 60 °C (Tabela 31). Neste caso, **G109** apresentou a maior conversão testada em todas as otimizações realizadas desde o início do desenvolvimento deste projeto. Esta é a nova condição-base para os estudos subsequentes.

Entrada	Água (mL)	AcOH	Anilina*	MAA	BP	t (h)	T (°C)	Conversão P2 (%)
G108	0,750	1	1	3	0,5	72	40	53,33
G109	0,750	1	1	3	0,5	72	50	55,9
G110	0,750	1	1	3	0,5	72	60	50,4

Tabela 31. Estudos envolvendo reações com temperatura controlada.

*Número de equivalentes

4.2.13. Estudos Mecanísticos

Antes de ser demonstrada uma proposta mecanística, vale a pena ressaltar algumas observações realizadas durante as otimizações e, até mesmo, reações extras realizadas. Todas essas novas informações serão tratadas como "pistas" para ser definido um provável caminho reacional.

<u>Pistas 1 e 2</u>: Observação de intermediários sintéticos e reações a partir deles: imina e pirrol simétrico PS

Todas as condições reacionais em otimização foram realizadas a partir da adição de anilina, acetoacetato de metila e benzofenona como reagentes. Após as 72 horas reacionais, puderam ser observados uma imina Im., um pirrol simétrico PS e dois pirróis com a metila lateral funcionalizada: P1, com a funcionalização pelo ácido e P2 pela anilina (Figura 30). Além dos reagentes, os compostos gerados podem ser classificados em três grupos: o dos **intermediários**, o do **subproduto** e o do **produto**. Por uma hipótese inicial, os intermediários sintéticos seriam a imina e o pirrol simétrico, enquanto que o pirrol P1 é um subproduto e o pirrol P2 é o produto desejado.



Figura 30. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto reacional da condição G51.

Sendo assim, foram realizadas duas reações envolvendo a imina e o pirrol simétrico (**G111**, **G112**, Tabela 32). Em ambas, observou-se a formação do produto desejado. Confirmando então a classificação inicial como intermediários sintéticos.

O processo de formação do pirrol, seja ele funcionalizado ou não lateralmente, se dá a partir da homodimerização da imina. Comprovando esta hipótese, a reação realizada entre o homodímero do acetoacetato de metila e anilina levou à observação de ambos os pirróis PS e P2.

Entrada	Água		Paggantas	DD*	t	Т	Conversão P2
Littiada	(µL)	ACON	Reagences	DF	(h)	(°C)	(%)
G111	750	1	1 eq. de imina Im.	0,5	72	52	14,53
G112	750	1	1 eq. de anilina + 1 eq. de pirrol simétrico PS	0,5	72	52	28,30
G113	750	1	2 eq. de anilina + 1 eq. de homodímero de MAA	0,5	72	52	21,75

Tabela 32. Reações envolvendo intermediários sintéticos.

*Número de equivalentes



Em suma, tem-se:

Figura 31. Reações de estudo mecanístico a partir de intermediários reacionais.

Pistas 3: Reações com inibidores radicalares

Até o momento, tem-se como hipótese, que a formação pirrol P2 segue um mecanismo radicalar. Sendo assim, faz-se necessário o uso de *radical scavengers* para a confirmação desta hipótese. Foram utilizados dois trapeadores, o BHT (2,6-di-terc-butil-4-metilfenol) e o TEMPO, sendo o primeiro uma espécie inibidora de processos do tipo HAT e o segundo, uma espécie radicalar estável. Considerando a reação padrão, isto é, a adição de ácido, acetoacetato de metila, benzofenona e anilina como materiais de partida (Tabela 33), houve travamento apenas em presença de BHT, indicando que, de fato, existem etapas radicalares. Nesse caso, não foram observados os pirróis simétrico PS e P2, apenas imina. Diferentemente, o uso de TEMPO em 1 e em 3 equivalentes não travou por completo a reação. Na verdade, quando em 1 equivalente observou-se uma elevada conversão e isto pode ocorrer por conta de uma possível atividade catalítica da espécie no meio.^{129–133} Quando em excesso, houve uma redução da conversão em torno de 2 vezes. Estas entradas corroboram então com a definição de um processo radicalar para a reação e podem indicar uma atividade catalítica do TEMPO quando em menor proporção.

Agora, considerando então o uso do pirrol simétrico como material de partida (Tabela 34), houve uma redução significativa na conversão com o TEMPO, porém ainda sim foi observado produto. Esta redução, contudo, não anula a proposta de um mecanismo radicalar uma vez que as condições, principalmente para o uso do pirrol simétrico como reagente, não se encontram otimizadas.

Entrada	Água	۸ ۰ ΟΗ*	M	RD*	Anilina*	Radical	t	Т	Conversão
	(µL)	Auon		61	Amma	Scavenger	(h)	(°C)	P2 (%)
G114	750	1	3	0,5	1	BHT (1 eq.)	72	54	Traço
G115	750	1	3	0,5	1	TEMPO (1 eq.)	72	54	73,56
G116	750	1	3	0,5	1	TEMPO (3 eq.)	72	54	34,55

Tabela 33. Estudos envolvendo reações em presença de radical scavengers.

*Número de equivalentes

Tabela 34. Estudos envolvendo reações em presença de *radical scavengers* a partir do pirrol simétrico.

Entrada	Água	Água		DD*	Anilina*	Radical	t	Т	Conversão P2
Entrada	(µL)	ACON	FJ	DF	Annina	Scavenger	(h)	(°C)	(%)
G117	750	1	1	0,5	1	TEMPO (1 eq.)	72	54	5,07
G118	750	1	1	0,5	1	BHT (1 eq.)	72	54	Traço

*Número de equivalentes

Pistas 4: Reações em presença de espécies de oxigênio

A benzofenona é o fotocatalisador da reação e, como já demonstrado anteriormente (Seção 4.2.4, Tabela 16, Entrada G57), a formação do produto desejado depende de sua presença. Uma das espécies possíveis de realizar o seu *turnover* é o próprio oxigênio do ar. A reação da benzofenona em seu estado triplete excitado com uma espécie doadora de elétrons leva à formação do ânion radical BP⁻ que, por via *SET* com o oxigênio do ar, forma o ânion radical superóxido. Este, por sua vez, através processos do tipo *HAT* e abstração de prótons pode gerar peróxido de hidrogênio.¹³⁴ O peróxido é fácil- e colorimetricamente identificado a partir da oxidação do iodeto a iodo e da complexação deste com o amido levando ao aparecimento de uma coloração azul na solução. A Figura 32, abaixo, representa este teste colorimétrico que foi realizado em 48 e 72 horas em presença de 3 controles (os tubos H₂O, H₂O₂ e H₂O+BP) e uma amostra (tubo R, representante da reação). A coloração azul da solução somente foi observada no tubo R, sendo, como dito, um indicativo da produção de H₂O₂.



Figura 32. Estudos para identificação de evolução de peróxido de hidrogênio na reação.

Complementando este estudo qualitativo, foram realizadas variações na atmosfera reacional (Tabela 35). A presença de atmosfera inerte (N₂) não levou à observação do produto desejado (apenas a imina), enquanto que a atmosfera oxidante levou a observação de, aproximadamente, o dobro do produto desejado quando comparado ao controle. Esta elevação na conversão corrobora com o fato de que o oxigênio é a possível espécie responsável para o *turnover* da benzofenona.

Entrada	Água (µL)	AcOH*	MAA*	BP*	Anilina*	t (h)	Atmosfera	Conversão P2 (%)
G119	750	1	3	0,5	1	72	Controle	18,45
G120	750	1	3	0,5	1	72	N_2	_**
G121	750	1	3	0,5	1	72	O ₂	38,24

 Tabela 35. Estudos mecanísticos em variação de atmosferas.

*Número de equivalentes.**Observação de apenas imina.

Como demonstrado pela figura e pelas entradas acima, o oxigênio do ar, aparentemente, é a espécie responsável pelo *turnover* da BP <u>através da formação</u> <u>de ânion radical superóxido</u>. Sendo assim, como forma de demonstrar a reatividade desta espécie frente aos reagentes, realizou-se a reação <u>em ausência de</u> <u>benzofenona e em presença apenas de fonte de O₂</u>-(Tabela 36). Neste caso, foram seguidas duas abordagens diferentes, a primeira delas segue a adição de superóxido de potássio (G122) e a segunda delas, pela formação do radical *in situ* (G123 e G124). Foi observada uma excelente condição a partir do uso de superóxido de potássio cuja conversão chega a ser superior em relação às encontradas para a benzofenona.

Tabela 36. Reações envolvendo	ânion ra	adical supe	eróxido.
-------------------------------	----------	-------------	----------

Entrada	Água (µL)	AcOH*	MAA*	An. *	KO ₂ *	NaOH*	$H_2O_2^*$	t (h)	T (°C)	Conv. P2 (%)
G122	750	1	3	1	1	-	-	72	54	86,69
G123**	750	-	3	1	-	2	3	72	54	-
G124**	750	1	3	1	-	3	3	72	54	-

*Número de Equivalentes.**Formação de Superóxido *in situ* por: 2 NaOH + 3 $H_2O_2 \rightarrow$ 2 NaO₂ + 4 H_2O .¹³⁵

Pistas 5: Trapeamento de intermediários sintéticos

Apesar de ser parte das reações realizadas nos grupos de <u>Pistas 3</u> e <u>4</u>, as <u>Pistas 5</u> merecem atenção especial. A condição que merece esta atenção é a **G122**, referente à reação com 1 equivalente de KO₂, cujo cromatograma e espectro de massas de alta resolução estão abaixo (Figuras 33 e 34, respectivamente). O acetoacetato de metila, a anilina e o produto P2 estão de antemão identificados. Combinando as análises de *GC-MS* e *HRMS* puderam ser identificadas dois produtos adicionais: <u>uma imina e um pirrol hidroxilados</u>. Nestes casos, supõe-se que ambos os produtos sejam formados a partir de reação com o radical •OH gerado *in situ.* A funcionalização da imina ocorreria a partir da formação de um **radical** α - **C=N** enquanto que o pirrol seria formado a partir da formação de um **pirrol radical** (**Estruturas D e F** a serem detalhadas abaixo no mecanismo proposto pela Figura 35). Os produtos foram observados através de *HRMS* com uma diferença de massa menor do que 5 ppm em relação à massa calculada o que confirma a estrutura proposta.



Figura 33. Cromatograma (GC-MS, El) referente ao bruto reacional da condição G122.



Figura 34. Espectro de massas de alta resolução em polaridade posivita (*FTMS* + *p ESI*) do bruto reacional da condição de G122 (Em anexo).

A reação com o inibidor radicalar TEMPO não levou à parada da reação, mas sim à obtenção do produto em 73,4 % e nenhuma espécie trapeada foi observada.

A reação em presença de ânion radical superóxido (KO₂) assim como a presença de TEMPO levaram a conversões similares ou superiores em relação ao uso da benzofenona. Portanto, decidiu-se investigar o uso de ambos os reagentes (investigações em andamento). Antes disso, visto que a BP também leva à formação do pirrol desejado, podemos propor um mecanismo a partir das evidências acima descritas (Figura 35). Esta proposta é similar ao que fora identificado para a reação *neat,* a ser descrita na Seção 4.3, porém com a anilina como nucleófilo.



Figura 35. Mecanismo proposto para a síntese de fenil-pirróis polissubstituídos.

A **Etapa I** compreende a formação da imina <u>C</u> pela anilina e pelo acetoacetato de metila em uma etapa não fotoquímica da reação (Vide Seções 4.2.2, 4.2.4 e 4.2.7). A irradiação de luz visível leva à fotoexcitação da benzofenona ao seu estado triplete excitado, ³BP*, que por via *PHAT* com a imina C forma o radical cetil BPH[•] (**Etapa II**) e o radical imina <u>D</u>^{111,117,136–138}. Enquanto a BPH[•] retorna ao seu estado fundamental por *RHAT* (**Etapa III**), o radical <u>D</u> sofre reação de

homodimerização seguida de ciclização e eliminação de anilina levando ao pirrol simétrico <u>E</u> (**Etapa IV**). Uma nova transferência de hidrogênio radical para a ³BP* produz o pirrol radical <u>F</u> (**Etapa V**) que, por oxidação pelo ânion radical superóxido gerado pelo *turnover* da benzofenona^{134,135} resulta no intermediário carbocátion <u>G</u> (**Etapa VI**). O ataque nucleofílico à espécie positivamente carregada pela anilina leva, finalmente, ao produto desejado <u>H</u>.

4.3 Síntese de pirróis polissubstituídos: Visible light-driven Metal-free Synthesis of Highly Substituted Pyrroles through C-H Functionalisation

Esta presente seção é referente ao desenvolvimento da síntese de pirróis polissubstituídos a partir da metodologia *neat*, isto é, sem solvente, e *metal-free* referente à publicação na revista Green Chemistry (GC) da Royal Society of Chemistry (Figura 36). Vale a pena destacar que este trabalho originou a metodologia anteriormente detalhada e encontra-se divido em etapas de otimização, purificação, estudos mecanísticos e cinéticos. Meu estudo concentrou-se em partes nas otimizações e na totalidade das purificações. Os demais foram realizados pelos outros autores do artigo.

Communication

Visible light-driven metal-free synthesis of highly substituted pyrroles through C-H functionalisation

Theodora W. von Zuben, Guilherme Cariello Silva and Airton G. Salles

A visible light-driven metal-free multicomponent synthesis of unprecedented highly substituted pyrroles is reported.



The article was first published on 10 Aug 2021 *Green Chem.*, 2021, **23**, 6361-6365 <u>https://doi.org/10.1039/D1GC02177J</u>

Figura 36. Artigo publicado na GC (O paper completo encontra-se em anexo).

O artigo descreve uma nova abordagem de síntese de pirróis a partir do uso de benzofenona como fotocatalisador na ausência de metais. Acoplada à ela, foi possível observar a funcionalização C-H do metileno lateral do intermediário sintético da reação. Sendo assim, exploraram-se variações estruturais nas aminas e no ácido presentes levando à formação de 18 estruturas diferentes. Anilinas e benzilaminas eletrodeficientes e aminas alquílicas levaram a bons rendimentos durante às 72 h de reação, assim como variações entre os ácidos (acético, levulínico e valérico). Apenas 4-metoxi-anilina necessitou de um tempo superior para obter rendimento similar às demais. Por fim, a limitação da metodologia encontra-se no uso do acetoacetato de metila como parceiro reacional visto que a substituição por acetilacetona ou dimetil malonato não levaram ao produto desejado.



Figura 37. Escopo reacional referente à metodologia neat.

5. Procedimentos Experimentais

Os procedimentos experimentais aqui descritos se basearam nas condições mais otimizadas dos projetos. Qualquer variação realizada em termos de proporção dos reagentes não será citada aqui. Só haverá comentários quando o aparato físico sofrer alguma alteração.

5.1 Benzanulação Multicomponente

A um tubo de ensaio, são colocados 2 mL de água, 0,25 mmol (1 equivalente) de fenil-acetileno, 0,50 mmol (2 equivalentes) de metil-vinil-cetona , 0,75 mmol (3 equivalentes) de estireno e 1 mmol (4 equivalentes) de solução aquosa de persulfato de amônio a 1,33 mol.L⁻¹. O sistema é mantido sob agitação constante e aquecimento a 85 °C overnight (12-16 horas). Após, é extraído com 2 mL de acetato de etila e analisado através de cromatográfica gasosa acoplada à espectrometria de massas (Esquema 32).



Esquema 32. Condição otimizada para a benzanulação multicomponente: G19.

5.2 Fenil-pirróis polissubstituídos

A um tubo de ensaio, são colocados 750 μ L de água, 0,25 mmol (1 equivalente) de ácido acético (34), 0,38 mmol (1,5 equivalentes) de acetoacetato de metila, 0,25 mmol (1 equivalente) de anilina e 0,25 mmol (0,5 equivalente) de benzofenona. O sistema é mantido sob agitação constante e em presença de luz (2 lâmpadas do tipo CFL de 100 W) durante 72 horas. E quando necessário, mantido sob aquecimento na temperatura indicada pela entrada. Após, é extraído com 1 mL de acetato de etila a qual retira-se uma alíquota de 500 μ L, avoluma-se para 1,5 mL e analisa-se de cromatográfica gasosa acoplada à espectrometria de massas (Esquema 33, Figura 37).



Esquema 33. Condição otimizada para síntese de fenil-pirróis polissubstituídos: G109.



Figura 38. Aparato caseiro utilizado para as reações fotoquímicas (A). Esquema representativo do aparato e medidas de posicionamento das lâmpadas e tubos de ensaio (B).

5.3 Pirróis polissubstituídos via metodologia neat

A um tubo de ensaio, são adicionados 750 µL de 1 mmol (1 equivalente) de ácido, 2 mmol (2 equivalentes) de acetoacetato de metila, 0,25 mmol (1 equivalente) de anilina e 0,50 mmol (0,5 equivalente) de benzofenona. O sistema é mantido sob agitação constante e em presença de luz (1 lâmpada do tipo CFL de 50 W) durante 72 horas à temperatura ambiente. E quando necessário, mantido sob

aquecimento na temperatura indicada pela entrada. Após a conclusão da reação (seguida por CCD), toda a mistura foi adicionada a no topo de uma coluna de sílica e eluída usando acetato de etila/n-hexano (20:80) para proporcionar o produto desejado. Para reações que empregam ácido levulínico, o eluente foi alterado para acetato de etila/n-hexano (30:70) (Esquema 34).



Esquema 34. Condição otimizada para síntese de pirróis polissubstituídos via metodologia neat.

5.4 Aparelhos Utilizados

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) foram obtidos a 250 e 500 MHz em soluções de CDCl₃, à temperatura ambiente. A Por sua vez, os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 espectros (RMN ¹³H) foram obtidos a 125 MHz em soluções de CDCl₃, à temperatura ambiente temperatura. Os desvios de produtos químicos (δ) são dados em ppm e os sinais de solvente residual foram usado como referência para Espectros de RMN de ¹H e ¹³C (CDCl₃: δ_{H} = 7,27 ppm, δ_{C} = 77,00 ppm).

Os espectros de massa de alta resolução foram registrados no *Thermo Scientific LTQ FT Ultra* e espectrômetros *Q Exactive Orbitrap* trabalhando com ionização de *electrospray* (*ESI*). As análises de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa (*GC-MS*) foram realizado usando um sistema *Network GC 6890N (Agilent Technologies Inc.*, Palo Alto, CA, EUA), equipado com um HP-5MS 5% Fenil Metil Silox (25,0 m × 250 μ m × 0,25 μ nominal) coluna capilar. As análises de GC foram realizadas em modo dividido (proporção 150:1) usando hélio como gás de arraste a uma taxa de fluxo de 504 mL/min (7,65 psi). A injeção a temperatura da porta era 250 °C; o forno foi mantido a uma temperatura inicial de 50 °C por 3 minutos, em seguida, programado em 40 °C/min a uma temperatura de 280 °C, onde estava mantida, pós-corrida, por 2 minutos. O detector de MS estava a 250 °C, usando fluxo de H₂ a 40,00 mL/min, ar a 400 mL/min e fluxo de reposição de He 45,0 mL/min. O uso de Cromatrogafia Líquida de Alta Eficiência (*HPLC*) se deu a partir de um sistema gradiente 5-95% ACN/H₂O (0,1% de ácido fórmico) em fase reversa com coluna *Thermo Scientific Hypersil ODS C1*8 com tamanho de partícula igual a 5 A análise teve duração de 40 minutos de análise, com fluxo de eluente de 1 mL/min e detecção em 254 nm.

6. Conclusão

A metodologia de benzanulação conta com a síntese de 14 *m*-terfenis, sendo 10 heteroprodutos inéditos. As melhores alterações eletrônicas envolvem a presença de fenil-acetilenos substituídos com grupos halogenados. A presença de grupos fortemente retiradores de densidade eletrônica e fortemente doadores de densidade eletrônica não levaram a boas conversões.

Como dito, a metodologia de benzanulação encontra-se em *stand-by* por necessidade de *HPLC*-preparativo para separação das amostras uma vez que as separações por cromatografia em coluna clássica e isolera não levaram ao isolamento do produto.

Para a síntese de fenil-pirróis foi observado que a metodologia compreende a síntese do heterociclo acoplada à funcionalização C-H metal-free. A reação, até o momento, demonstrou-se fotoquímica e sensível a variações de temperatura. G109 demonstrou-se a melhor condição. A partir dos estudos mecanísticos, pode-se comprovar que a imina e o pirrol simétrico atuam, de fato, como intermediários sintéticos para a síntese dos pirróis P1 e P2. Estudos envolvendo BHT como inibidor radicalar travou, por completo, a reação. Diferentemente, o uso de TEMPO levou à obtenção de P2 em rendimentos elevados, superior até à benzofenona; quando utilizado em 3 equivalentes, houve uma queda significativa de conversão. Ambos os dados corroboram com a proposta de mecanismo radicalar para a reação. Por fim, durante as "Pistas 5" foram evidenciados espécies trapeadas por hidroxila, a partir da reação em presença de KO₂, que corroboram também com a proposta de formação de radical α-imina e pirrol-radical. Condições envolvendo variações na proporção de TEMPO e KO2 encontram-se em análise uma vez as condições em que estavam presente em 1 eq. levaram a conversões superiores às testadas com benzofenona.

Para a síntese de pirróis polissubstituídos via metodologia *neat* o trabalho encontra-se completamente desenvolvido e publicado no jornal da *RSC Green Chemistry* (*Green Chem.*, 2021,23, 6361-6365). A metodologia também se mostrou fotocatalisada pela benzofenona na qual se procede por via radicalar. Foi desenvolvido um escopo de 18 estruturas com rendimentos variando de 71-95%.

7. Referências Bibliográficas

1. Chanda, A. & Fokin, V. V. Organic Synthesis "On Water". *Chem. Rev.* **109**, 725–748 (2009).

Simon, M.-O. & Li, C.-J. Green chemistry oriented organic synthesis in waterw.
 14 (2012).

3. Chanda, A. & Fokin, V. V. Organic Synthesis On Water. Org. Synth. 24.

4. BATCHELOR, J. D. *et al.* Recreation of Wöhler's Synthesis of Urea: An Undergraduate Organic Laboratory Exercise. *Chem. Educ.* **3**, 1–7 (1998).

5. Baeyer, A. & Drewsen, V. Darstellung von Indigblau aus Orthonitrobenzaldehyd. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **15**, 2856–2864 (1882).

6. Steingruber, E. Indigo and Indigo Colorants. in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* (American Cancer Society, 2004). doi:10.1002/14356007.a14_149.pub2.

Schmidt, H. Indigo – 100 Jahre industrielle Synthese. *Chem. Unserer Zeit* **31**, 121–128 (1997).

8. Woodward, R. B. & Baer, H. The Reaction of Furan with Maleic Anhydride ¹. *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 1161–1166 (1948).

9. Diels, O. & Alder, K. Synthesen in der hydroaromatischen Reihe. XII. Mitteilung. ("Dien-Synthesen" □ sauerstoffhaltiger Heteroringe. 2. Dien-Synthesen des Furans.). *Justus Liebigs Ann. Chem.* **490**, 243–257 (1931).

10. Eggelte, T. A., de Koning, H. & Huisman, H. O. Diels-Alder reaction of furan with some dienophiles. *Tetrahedron* **29**, 2491–2493 (1973).

11. Rideout, D. C. & Breslow, R. Hydrophobic acceleration of Diels-Alder reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 7816–7817 (1980).

12. Breslow, R., Maitra, U. & Rideout, D. Selective diels-alder reactions in aqueous solutions and suspensions. *Tetrahedron Lett.* **24**, 1901–1904 (1983).

13. Narayan, S. *et al.* "On Water": Unique Reactivity of Organic Compounds in Aqueous Suspension. *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 3275–3279 (2005).

14. Kitanosono, T. & Kobayashi, S. Reactions in Water Involving the "On-Water" Mechanism. *Chem. – Eur. J.* **26**, 9408–9429 (2020).

15. Butler, R. N. & Coyne, A. G. Water: Nature's Reaction Enforcer—Comparative Effects for Organic Synthesis "In-Water" and "On-Water". *Chem. Rev.* **110**, 6302–6337 (2010).

16. Manna, A. & Kumar, A. Why Does Water Accelerate Organic Reactions under Heterogeneous Condition? *J. Phys. Chem. A* **117**, 2446–2454 (2013).

17. Pirrung, M. C., Sarma, K. D. & Wang, J. Hydrophobicity and Mixing Effects on Select Heterogeneous, Water-Accelerated Synthetic Reactions. *J. Org. Chem.* **73**, 8723–8730 (2008).

18. Pirrung, M. C. Acceleration of Organic Reactions through Aqueous Solvent Effects. *Chem. - Eur. J.* **12**, 1312–1317 (2006).

19. Biscoe, M. R. & Breslow, R. Hydrophobically Directed Selective Reduction of Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 12718–12719 (2003).

20. Otto, S. & Engberts, J. B. F. N. Hydrophobic interactions and chemical reactivity. *Org. Biomol. Chem.* **1**, 2809–2820 (2003).

21. Lubineau, A. & Augé, J. *Modern Solvents in Organic Synthesis*. vol. Chapter 1 (Springer-Verlag, 1999).

22. Du, Q., Superfine, R., Freysz, E. & Shen, Y. R. Vibrational spectroscopy of water at the vapor/water interface. *Phys. Rev. Lett.* **70**, 2313–2316 (1993).

23. Scatena, L. F. Water at Hydrophobic Surfaces: Weak Hydrogen Bonding and Strong Orientation Effects. *Science* **292**, 908–912 (2001).

24. Jung, Y. & Marcus, R. A. On the Theory of Organic Catalysis "on Water". *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 5492–5502 (2007).

25. Butler, R. N., Coyne, A. G., Cunningham, W. J. & Moloney, E. M. Water and Organic Synthesis: A Focus on the In-Water and On-Water Border. Reversal of the In-Water Breslow Hydrophobic Enhancement of the Normal *endo* -Effect on Crossing to On-Water Conditions for Huisgen Cycloadditions with Increasingly Insoluble Organic Liquid and Solid 2π -Dipolarophiles. *J. Org. Chem.* **78**, 3276–3291 (2013).

26. Beattie, J. K., McErlean, C. S. P. & Phippen, C. B. W. The Mechanism of On-Water Catalysis. *Chem. - Eur. J.* **16**, 8972–8974 (2010).

27. Breslow, R. Hydrophobic effects on simple organic reactions in water. *Acc. Chem. Res.* **24**, 159–164 (1991).

28. Cortes-Clerget, M. *et al.* Water as the reaction medium in organic chemistry: from our worst enemy to our best friend. *Chem. Sci.* **12**, 4237–4266 (2021).

29. Jenner, G. & Ben Salem, R. Kinetic effects in water and ethylene glycol. Application to high pressure organic synthesis. *New J. Chem.* **24**, 203–207 (2000).

30. Lubineau, A., Augé, J. & Queneau, Y. Water-Promoted Organic Reactions. *Synthesis* **1994**, 741–760 (1994).

31. Acevedo, O. & Jorgensen, W. L. Understanding Rate Accelerations for Diels-Alder Reactions in Solution Using Enhanced QM/MM Methodology. *J. Chem. Theory Comput.* **3**, 1412–1419 (2007).

32. van der Wel, G. K., Wijnen, J. W. & Engberts, J. B. F. N. Solvent Effects on a Diels-Alder Reaction Involving a Cationic Diene: Consequences of the Absence of Hydrogen-Bond Interactions for Accelerations in Aqueous Media. *J. Org. Chem.* **61**, 9001–9005 (1996).

33. Breslow, R. A Fifty-Year Perspective on Chemistry in Water. in Organic *Reactions in Water* (ed. Lindstrm, U. M.) 1–28 (Blackwell Publishing Ltd, 2007). doi:10.1002/9780470988817.ch1.

34. Cicco, L. *et al.* Water opens the door to organolithiums and Grignard reagents: exploring and comparing the reactivity of highly polar organometallic compounds in unconventional reaction media towards the synthesis of tetrahydrofurans. *Chem. Sci.*7, 1192–1199 (2016).

35. Anderson, K. W. & Buchwald, S. L. General Catalysts for the Suzuki-Miyaura and Sonogashira Coupling Reactions of Aryl Chlorides and for the Coupling of Challenging Substrate Combinations in Water. *Angew. Chem.* **117**, 6329–6333 (2005).

36. Shapiro, N. & Vigalok, A. Highly Efficient Organic Reactions "on Water", "in Water", and Both. *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**, 2849–2852 (2008).

37. Yorimitsu, H. *et al.* Powerful Solvent Effect of Water in Radical Reaction: Triethylborane-Induced Atom-Transfer Radical Cyclization in Water. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 11041–11047 (2000).

38. van Otterlo, W. A. L. & de Koning, C. B. Metathesis in the Synthesis of Aromatic Compounds [†]. *Chem. Rev.* **109**, 3743–3782 (2009).

 Hassan, J., Sévignon, M., Gozzi, C., Schulz, E. & Lemaire, M. Aryl–Aryl Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction. *Chem. Rev.* **102**, 1359–1470 (2002).

40. Alberico, D., Scott, M. E. & Lautens, M. Aryl-Aryl Bond Formation by Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation. *Chem. Rev.* **107**, 174–238 (2007).

41. Yang, Y., Lan, J. & You, J. Oxidative C–H/C–H Coupling Reactions between Two (Hetero)arenes. *Chem. Rev.* **117**, 8787–8863 (2017).

42. Xiao, L. *et al.* Recent Progresses on Materials for Electrophosphorescent Organic Light-Emitting Devices. *Adv. Mater.* **23**, 926–952 (2011).

43. Tomoo, T. *et al.* Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 3-(1-Aryl-1 H-indol-5-yl)propanoic Acids as New Indole-Based Cytosolic Phospholipase A ₂ α Inhibitors. *J. Med. Chem.* **57**, 7244–7262 (2014).

44. Zacharia & Tano, J. Identity, Physical and Chemical Properties of Pesticides.
in *Pesticides in the Modern World - Trends in Pesticides Analysis* (ed. Stoytcheva, M.) (InTech, 2011). doi:10.5772/17513.

45. Sicker, D., Zeller, K., Siehl, H. & Berger, S. Natural Products: Isolation, Structure Elucidation, History. (Wiley, 2019).

46. Wu, D., Ge, H., Liu, S. H. & Yin, J. Arynes in the synthesis of polycyclic aromatic hydrocarbons. *RSC Adv.* **3**, 22727 (2013).

47. Rocchi, D. *et al.* Three-Component Synthesis of a Library of *m* -Terphenyl Derivatives with Embedded β -Aminoester Moieties. *ACS Comb. Sci.* **20**, 722–731 (2018).

48. Tamargo, R. J. I., Poudel, T. N. & Lee, Y. R. Mild base-promoted benzannulation for the construction of polyfunctionalized m-terphenyl derivatives and their application as potent UV-filters. *RSC Adv.* **6**, 70311–70319 (2016).

49. Liu, J.-K. Natural Terphenyls: Developments since 1877. *Chem. Rev.* **106**, 2209–2223 (2006).

50. Adrio, L. A., Míguez, J. M. A. & Hii, K. K. (Mimi). Synthesis of Terphenyls. *Org. Prep. Proced. Int.* **41**, 331–358 (2009).

51. Geiselman, J. A. & McConnell, O. J. Polyphenols in brown algaeFucus vesiculosus andAscophyllum nodosum: Chemical defenses against the marine herbivorous snail, Littorina littorea. *J. Chem. Ecol.* **7**, 1115–1133 (1981).

52. Kouno, I., Hashimoto, A., Kawano, N. & Yang, C.-S. New Sesqui-neolignan from the Pericarps of Illicium macranthum. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **37**, 1291–1292 (1989).

53. Kouno, I., Morisaki, T., Hara, Y. & Yang, C.-S. Two New Sesquineolignans from the Bark of Illicium dunnianum. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **39**, 2606–2608 (1991).

54. Li, S., Wu, X.-X. & Chen, S. Base-promoted direct synthesis of functionalized *N* -arylindoles *via* the cascade reactions of allenic ketones with indoles. *Org. Biomol. Chem.* **17**, 789–793 (2019).

55. Serra, S., Fuganti, C. & Brenna, E. Recent Advances in the Benzannulation of Substituted 3-Alkoxycarbonyl-3,5-hexadienoic Acids and 3-Alkoxycarbonylhex-3-en-5-ynoic Acids to Polysubstituted Aromatics. *Chem. - Eur. J.* **13**, 6782–6791 (2007). 56. Kotha, S., Misra, S. & Halder, S. Benzannulation. *Tetrahedron* **64**, 10775–10790 (2008).

57. Jiang, L. *et al.* Secondary amine-catalyzed [3 + 3] benzannulation to access polysubstituted benzenes through iminium activation. *Synth. Commun.* **48**, 336–343 (2018).

58. Shu, W.-M., Zheng, K.-L., Ma, J.-R. & Wu, A.-X. Transition-Metal-Free Multicomponent Benzannulation Reactions for the Construction of Polysubstituted Benzene Derivatives. *Org. Lett.* **17**, 5216–5219 (2015).

59. Saito, S. & Yamamoto, Y. Recent Advances in the Transition-Metal-Catalyzed Regioselective Approaches to Polysubstituted Benzene Derivatives. *Chem. Rev.* **100**, 2901–2916 (2000).

60. Reppe, W., Schlichting, O., Klager, K. & Toepel, T. Cyclisierende Polymerisation von Acetylen I Über Cyclooctatetraen. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **560**, 1–92 (1948).

61. Domínguez, G. & Pérez-Castells, J. Recent advances in [2+2+2] cycloaddition reactions. *Chem. Soc. Rev.* **40**, 3430 (2011).

62. Poudel, T. N., Tamargo, R. J. I., Cai, H. & Lee, Y. R. Recent Progress in Transition-Metal-Free, Base-Mediated Benzannulation Reactions for the Synthesis of a Diverse Range of Aromatic and Heteroaromatic Compounds. *Asian J. Org. Chem.* **7**, 985–1005 (2018).

63. Hilt, G. & Danz, M. Regioselective Cobalt-Catalyzed Diels-Alder Reaction towards 1,3-Disubstituted and 1,2,3-Trisubstituted Benzene Derivatives. *Synthesis* **2008**, 2257–2263 (2008).

64. Hayes, M. E., Shinokubo, H. & Danheiser, R. L. Intramolecular [4 + 2] Cycloadditions of Benzynes with Conjugated Enynes, Arenynes, and Dienes. *Org. Lett.* **7**, 3917–3920 (2005).

65. Asao, N. & Sato, K. AuCl-Catalyzed [4+2] Benzannulation between *o* - Alkynyl(oxo)benzene and Benzyne. *Org. Lett.* **8**, 5361–5363 (2006).

66. Danheiser, R. L. & Gee, S. K. A regiocontrolled annulation approach to highly substituted aromatic compounds. *J. Org. Chem.* **49**, 1672–1674 (1984).

67. Danheiser, R. L., Brisbois, R. G., Kowalczyk, J. J. & Miller, R. F. An annulation method for the synthesis of highly substituted polycyclic aromatic and heteroaromatic compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 3093–3100 (1990).

68. Dötz, K. H. & Tomuschat, P. Annulation reactions of chromium carbene complexes: scope, selectivity and recent developments. *Chem. Soc. Rev.* 28, 187–198 (1999).

69. Bergman, R. G. Reactive 1,4-dehydroaromatics. *Acc. Chem. Res.* **6**, 25–31 (1973).

70. Basak, A., Mandal, S. & Bag, S. S. Chelation-Controlled Bergman Cyclization: Synthesis and Reactivity of Enediynyl Ligands. *Chem. Rev.* **103**, 4077–4094 (2003).

71. Clayden, J., Greeves, N. & Warren, S. Organic Chemistry. (OUP Oxford, 2012).

72. Jones, G. B. & Plourde, G. W. Electronic Control of the Bergman Cycloaromatization: Synthesis and Chemistry of Chloroenediynes. *Org. Lett.* **2**, 1757–1759 (2000).

73. Donohoe, T. J., Orr, A. J. & Bingham, M. Ring-Closing Metathesis as a Basis for the Construction of Aromatic Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **45**, 2664–2670 (2006).

74. Kotha, S. & Mandal, K. A new protocol for benzoannulation by double Claisen rearrangement and ring-closing metathesis reactions as key steps. *Tetrahedron Lett.*45, 2585–2588 (2004).

75. Rong, L. *et al.* An efficient synthesis of 2-amino-4-aryl-6,7,8,9-tetrahydro-5Hbenzo[7]annulene-1,3-dicarbonitriles in THF with DBU as catalyst. *Res. Chem. Intermed.* **38**, 1647–1654 (2012).

76. Poudel, T. N. & Lee, Y. R. Transition-Metal-Free Benzannulation for Diverse and Polyfunctionalized Biaryl Formation. *Org. Lett.* **17**, 2050–2053 (2015).
77. Thimmarayaperumal, S. & Shanmugam, S. Base-Promoted Selective Synthesis of 2H-Pyranones and Tetrahydronaphthalenes via Domino Reactions. *ACS Omega* **2**, 4900–4910 (2017).

78. Chang, M.-Y., Chan, C.-K., Lin, S.-Y. & Wu, M.-H. One-pot synthesis of multifunctionalized m-terphenyls. *Tetrahedron* **69**, 9616–9624 (2013).

79. Gopi, E. & Namboothiri, I. N. N. One-Pot Regioselective Synthesis of *meta* -Terphenyls via [3 + 3] Annulation of Nitroallylic Acetates with Alkylidenemalononitriles. *J. Org. Chem.* **79**, 7468–7476 (2014).

80. Su, W., Ding, K. & Chen, Z. Cu(OTf)2/Et3N-promoted cyclocondensation of activated α-methylene alkenes and nitroolefins: a novel one-pot synthesis of polysubstituted benzenes. *Tetrahedron Lett.* **50**, 636–639 (2009).

81. Xin, X. *et al.* A facile and efficient one-pot synthesis of polysubstituted benzenes in guanidinium ionic liquids. *Green Chem.* **12**, 893 (2010).

82. de Souza, G. F. P. & Salles, A. G. Persulfate-mediated synthesis of polyfunctionalized benzenes in water *via* the benzannulation of alkynes and α , β -unsaturated compounds. *Green Chem.* **21**, 5507–5511 (2019).

83. Estévez, V., Villacampa, M. & Menéndez, J. C. Multicomponent reactions for the synthesis of pyrroles. *Chem. Soc. Rev.* **39**, 4402 (2010).

84. Wang, N., Zhao, X. & Lu, Y. Role of Heme Types in Heme-Copper Oxidases: Effects of Replacing a Heme b with a Heme o Mimic in an Engineered Heme-Copper Center in Myoglobin§. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 16541–16547 (2005).

85. Salehi, P., Tanbakouchian, Z., Farajinia-Lehi, N. & Shiri, M. Cascade synthesis of 2,4-disulfonylpyrroles by the sulfonylation/[2 + 3]-cycloaddition reactions of gem -dibromoalkenes with arylsulfonyl methyl isocyanides. *RSC Adv.* **11**, 13292–13296 (2021).

86. Bulumulla, C. *et al.* Pyrrole-Containing Semiconducting Materials: Synthesis and Applications in Organic Photovoltaics and Organic Field-Effect Transistors. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **12**, 32209–32232 (2020).

87. Yin, C. X. 8.18 - Fluorescent Probes for Reactive Oxygen Species. in *Comprehensive Supramolecular Chemistry II* (ed. Atwood, J. L.) 401–421 (Elsevier, 2017). doi:10.1016/B978-0-12-409547-2.12620-4.

88. Fan, H., Peng, J., Hamann, M. T. & Hu, J.-F. Lamellarins and Related Pyrrole-Derived Alkaloids from Marine Organisms. *Chem. Rev.* **108**, 264–287 (2008).

89. Ferreira, V. F., de Souza, M. C. B. V., Cunha, A. C., Pereira, L. O. R. & Ferreira, M. L. G. RECENT ADVANCES IN THE SYNTHESIS OF PYRROLES. *Org. Prep. Proced. Int.* **33**, 411–454 (2001).

90. Hantzsch, A. Neue Bildungsweise von Pyrrolderivaten. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **23**, 1474–1476 (1890).

91. Smith, P. W. G. & Tatchell, A. R. CHAPTER XI - HETEROCYCLIC CHEMISTRY, II. in *Aromatic Chemistry* (eds. Smith, P. W. G. & Tatchell, A. R.) 248–274 (Pergamon, 1969). doi:10.1016/B978-0-08-012948-8.50014-0.

92. Katritzky, A. R., Ramsden, C. A., Joule, J. A. & Zhdankin, V. V. 4.2 - Synthesis of Monocyclic Rings with One Heteroatom. in *Handbook of Heterocyclic Chemistry (Third Edition)* (eds. Katritzky, A. R., Ramsden, C. A., Joule, J. A. & Zhdankin, V. V.) 652–703 (Elsevier, 2010). doi:10.1016/B978-0-08-095843-9.00013-6.

93. Fabiano, E. & Golding, B. T. On the mechanism of pyrrole formation in the knorr pyrrole synthesis and by porphobilinogen synthase. *J. Chem. Soc. Perkin 1* 3371 (1991) doi:10.1039/p19910003371.

94. Alberola, A., González Ortega, A., Luisa Sádaba, M. & Sañudo, C. Versatility of Weinreb amides in the Knorr pyrrole synthesis. *Tetrahedron* **55**, 6555–6566 (1999).

95. Knorr, L. Synthese von Pyrrolderivaten. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **17**, 1635–1642 (1884).

96. Almeida, Q. A. R. Synthesis of highly substituted pyrroles using ultrasound in aqueous media. *Green Chem. Lett. Rev.* **6**, 129–133 (2013).

97. Khaghaninejad, S. & Heravi, M. M. Chapter Three - Paal–Knorr Reaction in the Synthesis of Heterocyclic Compounds. in *Advances in Heterocyclic Chemistry* (ed. Katritzky, A. R.) vol. 111 95–146 (Academic Press, 2014).

98. Knorr, L. Einwirkung des Diacetbernsteinsäureesters auf Ammoniak und primäre Aminbasen. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **18**, 299–311 (1885).

99. Paal, C. Synthese von Thiophen- und Pyrrolderivaten. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **18**, 367–371 (1885).

100. Zeng, J.-C., Xu, H., Yu, F. & Zhang, Z. Manganese (III) acetate mediated synthesis of polysubstituted pyrroles under solvent-free ball milling. *Tetrahedron Lett.* **58**, 674–678 (2017).

101. Jang, S. S., Chang, J. Y., Kang, G. Y. & Youn, S. W. Oxidant-Controlled Divergent Syntheses of Pyrazoles and Pyrroles by Copper(I)-Catalyzed Oxidative Coupling of β-Enamino Esters. *Asian J. Org. Chem.* **8**, 1668–1673 (2019).

102. Zhang, P.-F. & Chen, Z.-C. HYPERVALENT IODINE IN SYNTHESIS. 62: A TANDEM DIMERIZATION-CYCLOCONDENSATION OF ENAMINE-ESTERS WITH [BIS(TRIFLUOROACETOXY)-IODO]BENZENE: A METHOD OF SYNTHESIS OF HIGHLY SUBSTITUTED PYRROLES. *Synth. Commun.* **31**, 1619–1624 (2001).

103. Wang, J.-Y., Liu, S.-P. & Yu, W. Synthesis of Polysubstituted Pyrroles via PhI(OAc)2-Mediated Oxidative Coupling of Enamine Esters and Ketones. *Synlett* **2009**, 2529–2533 (2009).

104. Palmieri, A., Gabrielli, S., Cimarelli, C. & Ballini, R. Fast, mild, eco-friendly synthesis of polyfunctionalized pyrroles from β -nitroacrylates and β -enaminones. *Green Chem.* **13**, 3333 (2011).

105. St. Cyr, D. J. & Arndtsen, B. A. A New Use of Wittig-Type Reagents as 1,3-Dipolar Cycloaddition Precursors and in Pyrrole Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 12366–12367 (2007).

106. Shaabani, A., Teimouri, M. B. & Arab-Ameri, S. A novel pseudo fourcomponent reaction: unexpected formation of densely functionalized pyrroles. *Tetrahedron Lett.* **45**, 8409–8413 (2004). 107. Zhao, M.-N., Zhang, Z.-J., Ren, Z.-H., Yang, D.-S. & Guan, Z.-H. Copper-Catalyzed Oxidative Cyclization/1,2-Amino Migration Cascade Reaction. *Org. Lett.* **20**, 3088–3091 (2018).

108. Gao, P. *et al.* Synthesis of Polycarbonyl Pyrroles via K ₂ S ₂ O ₈ -Mediated Oxidative Cyclization of Enamines. *Org. Lett.* **18**, 6074–6077 (2016).

109. Erythropel, H. C. *et al.* The Green ChemisTREE: 20 years after taking root with the 12 principles. *Green Chem.* **20**, 1929–1961 (2018).

110. Cabtree, R. H. Introduction to Selective Functionalization of C-H Bonds. *Chemical Reviews* https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr900388d (2010).

111. Capaldo, L., Quadri, L. L. & Ravelli, D. Photocatalytic hydrogen atom transfer: the philosopher's stone for late-stage functionalization? *Green Chem.* **22**, 3376–3396 (2020).

112. Cannalire, R. *et al.* Visible light photocatalysis in the late-stage functionalization of pharmaceutically relevant compounds. *Chem. Soc. Rev.* **50**, 766–897 (2021).

113. Hoffmann, N. Efficient photochemical electron transfer sensitization of homogeneous organic reactions. *J. Photochem. Photobiol. C Photochem. Rev.* **9**, 43–60 (2008).

114. Ravelli, D., Dondi, D., Fagnoni, M. & Albini, A. Photocatalysis. A multi-faceted concept for green chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **38**, 1999 (2009).

115. Du, Y., Ma, C., Kwok, W. M., Xue, J. & Phillips, D. L. Time-Resolved Resonance Raman Identification and Structural Characterization of a Light Absorbing Transient Intermediate in the Photoinduced Reaction of Benzophenone in 2-Propanol. *J. Org. Chem.* **72**, 7148–7156 (2007).

116. Dorman, G. & Prestwich, G. D. Benzophenone Photophores in Biochemistry. *Biochemistry* **33**, 5661–5673 (1994). 117. Dormán, G., Nakamura, H., Pulsipher, A. & Prestwich, G. D. The Life of Pi Star: Exploring the Exciting and Forbidden Worlds of the Benzophenone Photophore. *Chem. Rev.* **116**, 15284–15398 (2016).

118. Marazzi, M. *et al.* Benzophenone Ultrafast Triplet Population: Revisiting the Kinetic Model by Surface-Hopping Dynamics. *J. Phys. Chem. Lett.* **7**, 622–626 (2016).

119. Segarra-Martí, J. *et al.* Resolving the Singlet Excited State Manifold of Benzophenone by First-Principles Simulations and Ultrafast Spectroscopy. *J. Chem. Theory Comput.* **14**, 2570–2585 (2018).

120. Luo, S. *et al.* Mechanistic insight into reactivity of sulfate radical with aromatic contaminants through single-electron transfer pathway. *Chem. Eng. J.* **327**, 1056–1065 (2017).

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

122. Bayrakçeken, F. Triplet-triplet optical energy transfer from benzophenone to naphthalene in the vapor phase. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **71**, 603–608 (2008).

123. Terenin, A. N. & Ermolaev, V. L. Sensibilized phosphorescence of organic molecules at low temperatures. *Dokl. Akad. Nauk* SSSR **85**, 547–550 (1952).

124. Parker, K. M., Pignatello, J. J. & Mitch, W. A. Influence of Ionic Strength on Triplet-State Natural Organic Matter Loss by Energy Transfer and Electron Transfer Pathways. *Environ. Sci. Technol.* **47**, 10987–10994 (2013).

125. Pitzer, L., Schäfers, F. & Glorius, F. Rapid Assessment of the Reaction-Condition-Based Sensitivity of Chemical Transformations. *Angew. Chem. Int. Ed.* **58**, 8572–8576 (2019).

126. Xiao, L. *et al.* Recent Progresses on Materials for Electrophosphorescent Organic Light-Emitting Devices. *Adv. Mater.* **23**, 926–952 (2011).

127. Sasikumar, D., John, A. T., Sunny, J. & Hariharan, M. Access to the triplet excited states of organic chromophores. *Chem. Soc. Rev.* **49**, 6122–6140 (2020).

128. Sakamoto, M., Cai, X., Fujitsuka, M. & Majima, T. Solvent Effect on the Deactivation Processes of Benzophenone Ketyl Radicals in the Excited State. *J. Phys. Chem. A* **110**, 11800–11808 (2006).

129. Zhou, Z. & Liu, L. TEMPO and its Derivatives: Synthesis and Applications. *Curr. Org. Chem.* **18**, 459–474 (2014).

130. Yan, Y., Tong, X., Wang, K. & Bai, X. Highly efficient and selective aerobic oxidation of alcohols in aqueous media by TEMPO-containing catalytic systems. *Catal. Commun.* **43**, 112–115 (2014).

131. Shibata, I., Yanagisawa, M., Saito, T. & Isogai, A. SEC-MALS analysis of cellouronic acid prepared from regenerated cellulose by TEMPO-mediated oxidation. *Cellulose* **13**, 73–80 (2006).

132. Hoover, J. M., Ryland, B. L. & Stahl, S. S. Mechanism of Copper(I)/TEMPO-Catalyzed Aerobic Alcohol Oxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 2357–2367 (2013).

133. Ray, K. *et al.* Spectroscopic Characterization of a reactive [Cu2(μ-OH)2] intermediate in Cu/TEMPO catalyzed aerobic alcohol oxidation reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **n/a**,.

134. Xia, Q., Dong, J., Song, H. & Wang, Q. Visible-Light Photocatalysis of the Ketyl Radical Coupling Reaction. *Chem. – Eur. J.* chem.201804873 (2018) doi:10.1002/chem.201804873.

135. Hayyan, M., Hashim, M. A. & AlNashef, I. M. Superoxide Ion: Generation and Chemical Implications. *Chem. Rev.* **116**, 3029–3085 (2016).

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

137. Sarkar, S., Cheung, K. P. S. & Gevorgyan, V. C–H functionalization reactions enabled by hydrogen atom transfer to carbon-centered radicals. *Chem. Sci.* **11**, 12974–12993 (2020).

138. Hayon, E., Ibata, T., Lichtin, N. N. & Simic, M. Electron and hydrogen atom attachment to aromatic carbonyl compounds in aqueous solution. Absorption spectra and dissociation constants of ketyl radicals. *J. Phys. Chem.* **76**, 2072–2078 (1972).

8. Anexos

8.1 Reações de Benzanulação



Figura 39. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto reacional de G19.



Figura 40. Espectros de Massas, em ordem de aparição, das estruturas referentes ao bruto reacional de G19.



Figura 41. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto reacional de G37.



Figura 42. Espectros de Massas, em ordem de aparição, das estruturas referentes ao bruto reacional de G37.



Figura 43. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto reacional de G38.



Figura 44. Espectros de Massas, em ordem de aparição, das estruturas referentes ao bruto reacional de G38.



Figura 45. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto reacional de G39.



Figura 46. Espectros de Massas, em ordem de aparição, das estruturas referentes ao bruto reacional de G39.

8.2 Síntese de Fenil-pirróis: Deconvolução e Controles

Dados das reações fotoquímicas de deconvolução e controles (reanalisados após elucidação estrutural.

Me (203)	He + (204)	BP, AcOH H ₂ O, hv 48 h	Ph N O Me OMe Imina (Im., 205)	MeO; ⁺ Me Pir	Ph rol Simétrio (PS, 206)	0₂Me Me ⁺ co	MeO ₂ C, CO ₂ Me Me N Ph OAc Pirrol 1 (P1, 207)	MeO ₂ C CO ₂ Me Me N HN~Ph Pirrol 2 (P2, 208)
Entrada	Água (mL)	AcOH	Anilina*	MAA	BP	t (h)	Produtos	Conversão P2 (%)
G51	1	1	1	1,5	0,5	48	Controle An., Im., PS, P1, P2	28,7
G54	-	1	1	1,5	0,5	48	An., Im., PS, P1, P2	8,32
G55	1	-	1	1,5	0,5	48	An., Im., PS	-
G56	1	1	1	-	0,5	48	An., BP	-
G57	1	1	1	1,5	-	48	An., Im.	-

*Número de equivalentes



Figura 47. Cromatograma (GC-MS, El) referente ao bruto reacional de G51.



Figura 48. Espectros de massa, em ordem de aparição, das estruturas referentes ao bruto reacional de G51.



Figura 49. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto reacional de G54.

8.3 Elucidação Estrutural

Dados utilizados para a elucidação estrutural



	δ (ppm)		N°					
ID	¹ H	¹³ C	de H	Mult.	(Hz)	COSY	HMBC	NOESY
1	2,15	11,9	3	S	-	-	11,4 (J ¹ = 128,1); 112,7; 113,7; 114,5; 135,1; 135,4; 136,2; 165,7; 165,9	7,22
2 e 2'	3,84	51,6 e 51,9	6	S	-	-	51,6 e 51,9(J ¹ = 148,6); 165,7; 165,9	-
3	4,13	38,9	2	S	-	-	112,7; 113,7; 114,54; 135,1; 135,4; 136,2; 147,4	6,39; 7,22
4	6,39	113,7	2	d	7,86	6,67; 7,07	112,7; 113,7; 114,5; 118,0	4,23; 7,07
5	6,67	118,0	1	t	7,31	6,39; 7,07	112,7; 113,7; 114,5;	7,07
6	7,07	129,1	2	t	7,86	6,39; 6,67;	112,7; 113,7; 114,5; 128,1; 129,1; 129,4; 129,7; 147,4	6,39; 6,67
7	7,22	128,1	2	m	-	7,49	128,1; 129,1; 129,4; 129,7;	2,15; 4,13; 7,49
8 e 8'	7,49	129,4 e 129,7	3	m	-	7,22	135,1; 135,4; 136,2	7,22

ID	¹³ C (ppm)	Тіро	ID	¹³ C (ppm)	Тіро
9	112,7	C _{quat.}	13	136,2	$C_{\text{quat.}}$
10	114,5	$C_{\text{quat.}}$	14	147,4	$C_{\text{quat.}}$
11	135,1	$C_{\text{quat.}}$	15	165,7	C=O
12	135,4	$C_{\text{quat.}}$	16	165,9	C=O



Figura 50. Espectro de RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) referente ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina.



Figura 51. Espectro de RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) referente ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina.



Figura 52. Espectro de COSY (500 MHz, CDCI₃) referente ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina.



Figura 53. Espectro de COSY (500 MHz, CDCl₃) referente ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina com expansão da região de 6,2-8,0 ppm.



Figura 54. Espectro de HSQC (125 MHz, CDCl₃) referente ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina.



Figura 55. Espectro de HSQC (125 MHz, CDCl₃) referente ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina com expansão da região de 6,3-7,6 ppm.



Figura 56. Espectro de HSQC (125 MHz, CDCI₃) referente ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina com expansão da região de 7,05-7,50 ppm.



Figura 57. Espectro de HMBC (125 MHz, CDCI₃) referente ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina.



Figura 58. Espectro de HMBC (125 MHz, CDCI₃) referente ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina com expansão da região de 2,0-7,0 ppm ppm para o hidrogênio e 108-122 para o carbono.



Figura 59. Espectro de HMBC (125 MHz, CDCI₃) referente ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina com expansão da região de 2,0-70 ppm para o hidrogênio e 126-142 ppm para o carbono.



Figura 60. Espectro de HMBC (125 MHz, CDCI₃) referente ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina com expansão da região de 3,5-7,5 ppm ppm para o hidrogênio e 146-170 para o carbono.



Figura 61. Espectro de NOESY (500 MHz, CDCl₃) referente ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina.



Figura 62. Espectro de NOESY (500 MHz, CDCl₃) referente ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina com expansão da região de 2,0-8,0 ppm.



Figura 63. Espectro de NOESY (500 MHz, CDCl₃) referente ao pirrol P2 com funcionalização pela anilina com expansão da região de 6,3-7,7 ppm.

8.4 Análise Multivariável do tipo Radar

								Conversão (%)		
Entrada	H ₂ O (mL)	AcOH [*]	MAA [*]	BP [*]	Anilina [*]	t (h)	OBS.	Anilina	Imina	Produto (P2)
G70	1	1	1,5	0,5	1	72	Controle	31,1	33,8	35,1
G71	0,5	1	1,5	0,5	1	72	Low H ₂ O	23,0	37,5	39,5
G72	2	1	1,5	0,5	1	72	High H ₂ O	49,8	28,6	21,6
G73	1	1	1	0,5	1	72	Low MAA	56,0	24,5	19,5
G74	1	1	3	0,5	1	72	High MAA	18,9	40,8	40,3
G75	1	1	1,5	0,25	1	72	Low BP	47,6	25,2	27,2
G76	1	1	1,5	1	1	72	High BP	26,5	44,5	29,0
G77	1	0,5	1,5	0,5	1	72	Low Acid	41,3	26,5	32,2
G78	1	2	1,5	0,5	1	72	High Acid	52,1	19,2	29,7

Tabela de Conversão utilizada para a construção do Radar

*número de equivalentes





8.5 Espectros das fontes luminosas utilizadas

Abaixo, encontram-se os espectros das lâmpadas utilizadas. Todos foram medidos com Espectroradiometro Luzchem SPR-4002 235-850 nm.



Figura 64. Espectros das fontes luminosas utilizadas (Espectro solar registrado no dia 27/07/2021 no Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas).

8.6 Estudos Mecanísticos



Figura 65. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto reacional da Condição G111.



Figura 66. Cromatograma (GC-MS, El) referente ao bruto reacional da Condição G112.



Figura 67. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto reacional da Condição G113.





Figura 68. Cromatograma (GC-MS, El) referente ao bruto reacional da Condição G114.



Figura 69. Cromatograma (GC-MS, El) referente ao bruto reacional da Condição G115.



Figura 70. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto reacional da Condição G116.



Figura 71. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto reacional da Condição G117.


Figura 72. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto reacional da Condição G118.



Figura 73. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto reacional da Condição G119.



Figura 74. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto reacional da Condição G120.



Figura 75. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto reacional da Condição G121.



Figura 76. Cromatograma (GC-MS, EI) referente ao bruto reacional da Condição G122.



Figura 77. Espectro de massas de alta resolução em polaridade positiva (*FTMS* + *p ESI*) do bruto reacional da condição G122.



Figura 78. Espectro de massas de alta resolução em polaridade positiva (*FTMS* + *p ESI*) bruto reacional da condição G122: aproximação da região de 150-290 m/z.



Figura 79. Espectro de massas de alta resolução em polaridade positiva (*FTMS* + *p ESI*) de bruto reacional da condição G122: aproximação da região de 290-400 m/z.



Figura 80. Cromatogramas (GC-MS, EI) referente aos brutos reacionais das condições G123 e G124.