



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

MARCELO DUARTE DA COSTA

**Desenvolvimento de Metodologias Fotoquímicas na Região do
Visível Envolvendo Arildiazoacetatos**

**CAMPINAS
2022**

MARCELO DUARTE DA COSTA

**Desenvolvimento de Metodologias Fotoquímicas na Região do
Visível Envolvendo Arildiazoacetatos**

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. Igor Dias Jurberg

O arquivo digital corresponde à versão final da Dissertação defendida pelo aluno Marcelo Duarte da Costa e orientada pelo Prof. Dr. Igor Dias Jurberg.

**CAMPINAS
2022**

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

C823d Costa, Marcelo Duarte da, 1995-
Desenvolvimento de metodologias fotoquímicas na região do visível envolvendo arildiazoacetatos / Marcelo Duarte da Costa. – Campinas, SP : [s.n.], 2022.

Orientador: Igor Dias Jurberg.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Fotoquímica. 2. Arildiazoacetatos. 3. Irradiação de luz azul. 4. Carbenos. I. Jurberg, Igor Dias, 1984-. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Development of photochemical methodologies in the visible region involving arildiazoacetates

Palavras-chave em inglês:

Photochemistry

Aryldiazoacetates

Blue light irradiation

Carbenes

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora:

Igor Dias Jurberg [Orientador]

Luiz Carlos Dias

Kleber Thiago de Oliveira

Data de defesa: 26-08-2022

Programa de Pós-Graduação: Química

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-0309-0366>

- Currículo Lattes do autor: <https://lattes.cnpq.br/3951619924403529>

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Igor Dias Jurberg (Orientador)

Prof. Dr. Luiz Carlos Dias (Universidade Estadual de Campinas)

Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira (Universidade Federal de São Carlos)

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 Marcelo Duarte da Costa, aprovada pela Comissão Julgadora em 26 de agosto de 2022

Dedico esta dissertação para meus familiares, amigos e professores que de alguma forma se fizeram presentes e indispensáveis nesse processo.

Agradecimentos

Inicialmente agradeço a minha família: minha mãe Vera e meu pai Oswaldo por serem minha base, por terem me apoiado e serem excepcionalmente compreensivos com uma realidade diferente daquela de suas criações. Com toda simplicidade do mundo vocês me ensinaram os valores mais importantes da vida. À minha eterna irmãzinha Manu eu agradeço a paciência em entender aos poucos que independente da distância e do tempo que passe, meu amor por você não mudará. Também agradeço às minhas irmãs Daniela e Camila e ao meu irmão Adriano, o qual sei que caso esteja me observado de algum lugar, estará torcendo por mim. Por fim aos meus avós: Neuza, Zé e João e em especial a avó Orminda, a qual sempre me apoiou de maneira incondicional.

Agradeço profundamente aos meus amigos de Itapira: Gabriel, Matheus, Emily e Aline, vocês são presentes do meu ensino médio que eu carregarei orgulhosamente para toda vida. Obrigado por cada momento de descontração, leveza, resenhas e amparo durante esses e os próximos anos que estão por vir. O mesmo vale ao João Raul, que compartilhou comigo os últimos anos dessa pandemia e do mestrado, meu muito obrigado por toda troca, momentos, paciência e apoio incondicional.

Aos meus amigos da UNICAMP: Victor, Isis, Ana, Joyce, Rospenda, Thamy, Ronaldo e Tati e aos demais colegas que dividiram a graduação e alguns momentos da pós comigo. Vocês tornaram essa caminhada tortuosa muito mais fácil. Em especial ao Gui, por nossa parceria no início dessa jornada, serei eternamente grato.

Agradeço a todos os professores que participaram da minha formação, desde a disciplina da professora Tânia ao sonhador professor Dalvo. Aos meus professores do ensino médio, que me mostraram que existia um mundo além dos perímetros de Itapira, e que eu era totalmente capaz de alcançá-lo. Aos meus professores da UNICAMP, em especial ao professor Igor, meu orientador durante a iniciação científica e durante esse mestrado. O senhor me ensinou a gostar e a trabalhar com química orgânica através do seu foco e de sua paixão por ela, me direcionando para o que hoje é o início da minha carreira profissional.

Agradeço aos meus colegas de laboratório: Mateus, Amanda, Luiz, Rafael, Alessandra, Laiéli, Kauê, Celso e Samuel. Vocês prestaram inúmeras ajudas durante o desenvolvimento desses projetos, discussões, sugestões, reações e ensinamentos, por tudo isso sou muito grato. Agradeço também a professora Cátia e ao seu grupo,

que por dividirmos laboratório, acabamos dividindo algumas dessas experiências, em especial às noites de trabalho ao lado do Gabriel que pelas conversas tornava tudo mais agradável.

Registro meus agradecimentos a toda equipe do IQ UNICAMP, todos os profissionais da CPG, secretaria, limpeza, almoxarifado e segurança, além dos técnicos responsáveis por cada treinamento e análise das salas dos equipamentos. O trabalho de vocês facilitou e acelerou todos os processos envolvidos nesse período.

À Fundação de Amparo à pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) pelo financiamento das atividades no laboratório.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo financiamento das atividades no laboratório.

Ao conselho Nacional de Desenvolvimento Científico (CNPq) pelo financiamento das atividades no laboratório.

Ao time Apex Science, principalmente Amadeu e Fernando que tornaram possíveis que esse mestrado fosse realizado concomitante ao meu cargo de pesquisador na empresa. Agradeço todo suporte e ensinamento de vocês ao longo desses quase 5 anos, sempre incentivando e auxiliando o meu crescimento e desenvolvimento, dentro e fora da empresa.

Por fim, agradeço de alguma forma a todos que estiveram presentes e prestaram qualquer tipo de apoio que me possibilitasse conquistar e desenvolver esse trabalho.

Resumo

A busca pelo desenvolvimento de novas metodologias sintéticas tem como objetivo a criação de novas rotas e/ ou a manufatura de novas moléculas. Reações fotoquímicas podem abrir novas oportunidades considerando ambos destes aspectos. Em particular, o emprego da região do visível do espectro eletromagnético vem sendo recentemente intensamente explorado pela comunidade de síntese orgânica; e representa uma estratégia poderosa para o desenvolvimento de novas tecnologias sintéticas. Neste contexto, o nosso grupo de pesquisas também se interessa por essa área e vem focando nos últimos anos na química de diazo compostos. Nesta Dissertação de Mestrado, dois projetos foram desenvolvidos envolvendo a fotoquímica de arildiazoacetatos, que são capazes de produzir carbenos livres a partir da sua irradiação com a luz azul (450 - 470 nm). O primeiro projeto envolveu reações de inserção de ligações C-C de 1,3-dicetonas em arildiazoacetatos para fornecer os compostos 1,4-dicarbonilados correspondentes. Essa classe de produtos apresenta um centro de carbono totalmente substituído, que pode ser formado mesmo na presença de grupos volumosos. Foram sintetizados 10 exemplos com rendimentos variando entre 51 e 73%, e foram totalmente caracterizados a partir das técnicas de IV, EMAR e RMN. Análises de raio-X foram realizadas quando necessário para provar de maneira inequívoca a estrutura desta classe de compostos. Neste estudo, também foi possível determinar uma tendência para o evento de ruptura da ligação C-C das 1,3-dicetonas não-simétricas, de acordo com a natureza dos substituintes presentes e um mecanismo reacional foi proposto baseado nas evidências experimentais coletadas. O segundo projeto envolveu a irradiação com luz azul de uma mistura de arildiazoacetatos e oximas em diferentes solventes, DCM ou THF (ou outros éteres cíclicos). Em DCM, observa-se a inserção O-H direta da oxima no arildiazoacetato. Em THF (ou outros éteres cíclicos), observa-se uma reação mais complexa levando à abertura do éter cíclico empregado e a incorporação do diazo composto e da oxima nas suas extremidades, assim revelando uma reação multicomponentes. As moléculas formadas por esta estratégia são inéditas e possivelmente possuem uma atividade biológica potencial. 12 exemplos de inserções O-H associados à abertura dos éteres cíclicos foram produzidos em rendimentos variando entre 46 e 95%. Estes compostos foram totalmente caracterizados empregando técnicas de IV, EMAR e RMN.

Abstract

The endeavor for the development of new synthetic methods aims at the creation of new routes and/ or the manufacture of new molecules. Photochemical reactions can open new opportunities considering both these aspects. In particular, the use of the visible region of the electromagnetic spectrum has been recently intensively explored by the organic synthesis community; and represents a powerful strategy for the development of new synthetic technologies. In this context, our research group is also interested in this area and has been focusing in recent years on the chemistry of diazo compounds. In this Master Dissertation, two projects were developed based on the photochemistry of aryldiazoacetates, which can produce free carbenes from blue light irradiation (450 - 470 nm). The first project involved C-C insertion reactions of 1,3-diketones onto aryldiazoacetates to afford the corresponding 1,4-dicarbonyl compounds. This class of products has a fully substituted carbon center, which can be accessed even in the presence of bulky groups. 10 examples were synthesized with yields varying between 51 and 73%, and were fully characterized by IR, HRMS and NMR techniques. X-ray analyzes were performed when necessary to unequivocally prove the chemical structure of this class. In this study, it was also possible to determine a trend for the C-C bond breaking event of the non-symmetrical 1,3-diketone, depending on the substituents present and a reaction mechanism was proposed based on the collected experimental evidence. The second project involved the blue light irradiation of a mixture of aryldiazoacetates and oximes in different solvents, DCM or THF (or other cyclic ethers). In DCM, one observes the direct O-H insertion of the oxime onto the aryldiazoacetate. In THF (or other cyclic ethers), one notes a more complex reaction involving the ring-opening of the cyclic ether and the incorporation of the diazo compound and the oxime at their ends, thus unveiling a multi-component reaction. The molecules prepared following this strategy are unprecedented and possibly display a potential biological activity. 12 examples of O-H insertions associated with the ring-opening of cyclic ethers were produced in yields varying between 46 and 95%. These compounds were fully characterized using IR, EMAR and NMR techniques.

Lista de abreviaturas e siglas

ACS – Sociedade Americana de Química (*American Chemical Society*)

ACN – Acetonitrila

DCM – Diclorometano

DCB – Diclorobenzeno

DCE – Dicloroetano

DMF – N,N-Dimetilforfamida

THF – Tetrahidrofurano

DIPEA - N,N-Diisopropiletilamina

DABCO - 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano

DBU – 1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno

pABSA – 4-Acetamidobenzenesulfonil azida

DMAP - 4-Dimetilaminopiridina

AcOEt – Acetato de etila

Hex – Hexano

NHC – Carbenos de N-heterociclos (*N-heterocyclic carbene*)

TPF – Transferência de próton fotoinduzida

TLC – Cromatografia em camada delgada (*Thin layer chromatography*)

LED – Diodo de emissão de luz (*Light Emitting Diode*)

DFT – Teoria do Funcional da Densidade (*Density-functional theory*)

ET – Estado de transição

EPR – Espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica

HRMS – Espectrometria de massas de alta resolução (*High-resolution mass spectrometry*)

HESI – Ionização por eletrospray aquecida (*Heated electrospray ionization*)

m/z – Razão massa/carga

IV – Infravermelho

ATR – Refletância total atenuada (*Attenuated total reflection*)

RMN – Ressonância magnética nuclear

UV – Ultravioleta

P.F. – Ponto de fusão

cm – Centímetros

nm – Nanômetros

μm – Micrômetros

Hz – Hertz

s – Singleto

d – Dubleto

t – Tripleto

q – Quarteto

quint – Quinteto

sext – Sexteto

set – Septupleto

m – Multipleto

s lg – Singleto largo (tradução de br s, broad singlet)

Lista de figuras

Figura 1. Representação da disposição orbitalar dos elétrons e as geometrias aproximadas de carbenos na configuração singlete e/ ou triplete.	17
Figura 2. a) Núcleo estrutural dos carbenos singlete cristalinos sintetizados por J. A. Arduengo b) Núcleo estrutural dos carbenos triplete, estáveis em solução, sintetizados por E. Iwamoto e coautores.	18
Figura 3. Reação estereoespecífica entre um carbeno singlete com cis-2-buteno e um exemplo de formação de diastereoisômeros quando reagido cis-2-buteno com carbeno triplete.	18
Figura 4. Representação da interação eletrônica entre os orbitais p e sp^2 de um carbeno genérico com os orbitais ligantes e antiligantes da ligação σ C-H.	19
Figura 5. Possibilidades para a formação do ceteno no rearranjo de Wolff de acordo com a conformação do diazo composto de partida.	20
Figura 6. Comparação entre as características dos carbenos metálicos descritos por Fischer e Schrock.	21
Figura 7. Proposta de ciclos catalíticos com AgOTf e $Sc(OTf)_3$ para as reações de inserção C-C e C-H de 1,3-dicetonas em diazo compostos apresentada por Ruopeng e co-autores. ⁶⁰	32
Figura 8. Mecanismo geralmente aceito para a reação de transferência do grupo diazo a partir do pABSA (válido igualmente para outras azidas) e um éster levando à formação do diazo composto correspondente 5a	34
Figura 9. Elipsóides com 30% de probabilidade para a estrutura do composto 28g . CCDC 2111314.	41
Figura 10. Mapa de contorno de HMBC 1H - ^{13}C do exemplo 28c de inserção em 1,3-dicarbonila não simétrica.	42
Figura 11. Exemplos de estruturas com atividade biológica que contém o núcleo de éter de oxima.	44
Figura 12. Mecanismo da reação de condensação de hidroxilaminas O-alkiladas em cetonas ou aldeídos para formação de éteres de oximas.	44
Figura 13. Sistema reacional padrão das reações fotoquímicas na região do visível.	52

Lista de esquemas

Esquema 1. Etapa inicial da síntese do produto natural (-)-5-epi-vibsanina E envolvendo vinildiazoacetato e empregando catálise metálica.	22
Esquema 2. a) Funcionalização C-H de alcanos cíclicos 6 com arildiazoacetatos 5 promovida termicamente. b) Estruturas do p-cimeno 8 e adamantano 9 com indicação da posição mais reativa.	23
Esquema 3. Protocolos de reações envolvendo carbenos livres gerados a partir da irradiação de arildiazoacetatos com luz azul, reportados por Jurberg e Davies.	25
Esquema 4. a) Reação de inserção de álcoois ácidos com b) proposta do mecanismo de TPF e c) exemplos selecionados.	27
Esquema 5. Reação entre arildiazoacetatos 5 e ácidos borônicos 18 e seus exemplos selecionados. Os rendimentos entre parênteses referem-se aos experimentos conduzidos no escuro, descrito por Jurberg e co-autores.	28
Esquema 6. Exemplos selecionados para demonstração da reatividade de diazoalcanos arila/arila descrito por Koenigs e co-autores.	29
Esquema 7. a) Inserção C-C ou C-H em 1,3-dicetonas em diazo compostos empregando catálise metálica de Ag e Sc e b) exemplos selecionados do escopo reacional explorado.	31
Esquema 8. Reação preliminar de avaliação da viabilidade da proposta de clivagem seletiva de ligação C-C.	33
Esquema 9. Estruturas carbonílicas avaliadas na reação fotoquímica de clivagem de ligação C-C. A estrutura sinalizada com [†] foi o único material de partida que não era comercialmente disponível.	37
Esquema 10. Escopo de 1,3-dicetonas sintetizadas a partir da reação adaptada de condensação de Claisen.	39
Esquema 11. Escopo de inserção C-C avaliado empregando as 1,3-dicetonas sintetizadas e disponíveis comercialmente.	40
Esquema 12. a) Experimento de reações cruzadas entre as 1,3-dicetonas 26a e 26e com o arildiazoacetato 5a ; e b) tentativa de trapeamento de derivado de ciclopropanol 36 a partir da reação entre o éter de enol sililado 35 e o arildiazoacetato 5a	43
Esquema 13. Exemplos de produção de éteres de oximas a) via uma reação de condensação assimétrica e b) via um acoplamento cruzado.	45
Esquema 14. Reação de inserção O-H direta de oximas 41 em arildiazoacetatos 5	

para produção de éteres de oximas 45	46
Esquema 15. Escopo estudado para as reações multicomponente de expansão de cadeia com éteres cíclicos.	48
Esquema 16. Exemplos de oximas, éter cíclico e diazo composto avaliados que não forneceram os produtos de inserções correspondentes em rendimentos minimamente satisfatórios.	49
Esquema 17. Mecanismos propostos para a) inserção O-H direta de oximas 41 em arildiazoacetatos 5 ; e b) abertura de éteres cíclicos 46 em reações multicomponentes.	50

Lista de tabelas

Tabela 1. Condições e resultados da otimização conduzida para reação de clivagem seletiva de ligação C-C. ^a	35
Tabela 2. Condições e resultados da otimização conduzida para reação multicomponentes. ^a	46

Sumário

1. Capítulo I - Introdução Geral.....	16
1.1 Carbenos.....	16
1.1.1. Fundamentos e contexto histórico	16
1.1.2. Reações clássicas	18
1.1.2. Precursores de carbeno	19
1.1.4. Carbenos metálicos	20
1.2. Diazocompostos.....	22
1.2.1. Ativação térmica	22
1.2.2. Fotoquímica de arildiazoacetatos	23
1.3. Objetivos gerais	29
2. Capítulo II – Clivagem seletiva de ligação C-C.....	30
2.1. Introdução	30
2.2. Resultados e discussão	33
2.3. Conclusão parcial.....	43
3. Capítulo III – Reação multicomponente de inserção O-H de oximas.....	44
3.1. Introdução	44
3.2. Resultados e Discussão.....	45
3.3. Conclusão parcial.....	50
4. Capítulo IV - Parte experimental.....	51
4.1. Materiais.....	51
4.2. Métodos	53
4.2.1. Reação de transferência de diazo – Produção de arildiazoacetatos 5a (Capítulos II e III)	53
4.2.2. Reação de Claisen adaptada – Produção de 1,3-dicetonas (Capítulo II)	54
4.2.3. Reação de inserção C-C via fotoquímica (Capítulo II).....	57
4.2.4. Reação multicomponente de formação de éteres de oximas (Capítulo III)	64
5. Conclusão geral.....	72
6. Referências.....	73
7. Anexo I.....	78
7.1. Espectros de RMN ^1H e ^{13}C – Moléculas Capítulo II	78
7.2. Espectros de RMN ^1H e ^{13}C – Moléculas Capítulo III	95

1. CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO GERAL

1.1 Carbenos

1.1.1. Fundamentos e Contexto Histórico

A definição do conceito de carbeno, bem como o que conhecemos acerca de sua reatividade precedem em pelo menos um século seu uso em reações. Desde 1855, Geuther e Hermann¹ já haviam reportado que clorofórmio na presença de uma base forte, se tornava uma “solução reativa”, termo utilizado para descrever o diclorocarbeno formado no meio, até então desconhecido. Anos mais tarde, em 1881, Ciamician e Dennstedt² utilizaram dessa reatividade para postular o rearranjo que carrega seus nomes, fundamentando a inserção do diclorocarbeno em pirróis, convertendo-os em cloropiridinas.

No início do século XX os carbenos eram classificados e considerados como espécies diradicalares, sendo muito da sua reatividade vinculada ao descobrimento e comportamento de radicais³. Com o passar dos anos foi-se aprimorando o entendimento sobre esses intermediários, até que o nome carbeno começou a aparecer por volta dos anos 1950 em congressos e publicações ao redor do mundo. Com a descoberta da possibilidade de interação com núcleos metálicos, durante os anos 1960, os carbenos foram conquistando seu espaço no cenário global, em compasso com o avanço das técnicas analíticas e com novas descobertas da físico-química e da química orgânica.

Atualmente, entende-se que carbenos são espécies neutras de carbono, com dois elétrons ligados e dois não ligados em sua camada de valência, capazes de assumir dois estados eletrônicos distintos, singlete e triplete (Figura 1)⁴. No estado singlete, os elétrons ocupam o mesmo orbital sp^2 com spins emparelhados, deixando o orbital p desocupado. Já no estado triplete, cada elétron está em um orbital p, com spins desemparelhados. A existência desses dois estados acarreta uma série de propriedades físico-químicas intrínsecas a cada um. Por exemplo, no estado singlete, a geometria da estrutura intermediária é majoritariamente angular, com caráter similar à hibridização de um carbono sp^2 . Para o estado triplete, por conta da separação dos elétrons em cada orbital, há a possibilidade de assumir tanto a geometria angular quanto uma geometria linear⁵.

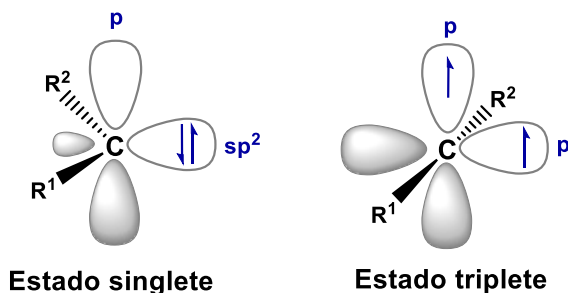


Figura 1. Representação da disposição orbitalar dos elétrons e as geometrias aproximadas de carbenos na configuração singlete e/ ou triplete.

A preferência por qual configuração eletrônica assumir é influenciada pelos substituintes presentes na estrutura, os quais tendem a favorecer processos de conversão entre esses estados – fenômeno de cruzamento entre sistemas, conforme estudo publicado por Creary em 1979.⁶ Classicamente, o estado triplete apresenta menor energia, sendo o singlete o mais reativo. Mesmo quando inicialmente formado o estado triplete, substituintes doadores de elétrons podem diminuir a diferença de energia, assim favorecendo a formação do estado singlete devido a uma doação eletrônica do substituinte em α para o orbital p vazio presente nesse estado. Por sua vez, substituintes retiradores tendem a favorecer o estado triplete. No entanto, diferentes fatores na matriz de uma amostra podem impactar no estado e na estabilidade dessas espécies, como por exemplo a polaridade dos solventes, bem como a presença de halogênios no meio.⁷

Devido ao seu arranjo dos elétrons, o carbeno singlete se apresenta como uma espécie diamagnética, o que torna seus estudos principalmente dependentes de técnicas espectroscópicas resolvidas no tempo, desenvolvidas somente a partir de 1950 destinadas às análises de radicais e espécies de curto tempo de vida, com os trabalhos de Eigen, Norrish e Porter, agraciados com o Nobel em química de 1967.⁸ Apenas em 1999, Arduengo⁹ foi capaz de reportar uma série de carbenos cristalinos estáveis no estado singlete, derivados dos núcleos de imidazol-2-ilideno (Figura 2a). Para o carbeno triplete, como os elétrons estão desemparelhados, é possível analisá-los por espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica (EPR),¹⁰ técnica desenvolvida também em meados de 1950. No início dos anos 2000, Iwamoto¹¹ reportou a primeira síntese de um carbeno no estado triplete estável em solução por um período maior que sete dias (Figura 2b).

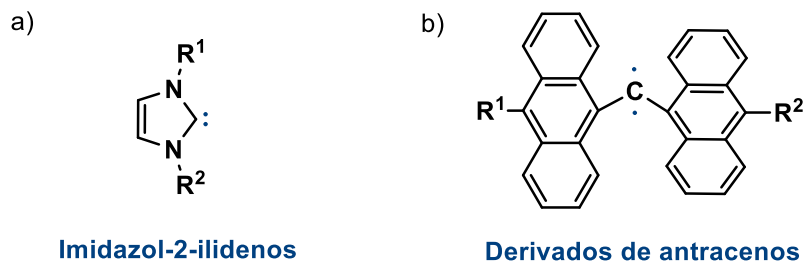


Figura 2. a) Núcleo estrutural dos carbenos singlete cristalinos sintetizados por J. A. Arduengo b) Núcleo estrutural dos carbenos triplete, estáveis em solução, sintetizados por E. Iwamoto e coautores.

1.1.2. Reações Clássicas

Uma das principais fontes de confirmação do comportamento e reatividade de ambas as configurações eletrônicas possíveis para os carbenos provém do desenvolvimento e aplicação das reações de ciclopropanação.¹² Em 1956, Skell e Garner postularam que a reação de ciclopropanação envolvendo dibromocarbene e os diastereoisômeros *cis* e *trans* do 2-buteno acontece de forma estereoespecífica.¹³ Essa reação se tornou evidência de que carbenos do estado singlete reagem por um mecanismo concertado, em que o ataque nucleofílico do par de elétrons do carbene singlete acontece simultaneamente ao ataque nucleofílico do alceno ao orbital p vazio da espécie. Para o carbene no estado triplete, a reação de ciclopropanação acontece por etapas, de maneira análoga ao comportamento de espécies dirradicais. Cada ligação é formada de uma vez, sendo que os spins do novo intermediário 1,3-diradical necessitam de inversão para que a última ligação seja formada. Dessa forma, ocorrem processos de rearranjos conformacionais que possibilitam apenas a formação de produtos de maneira não estereoespecífica¹⁴ (Figura 3). Por estes motivos, a estereoquímica dos produtos de ciclopropanação podem servir de argumentos para proposição das configurações dos carbenos envolvidos nas reações.

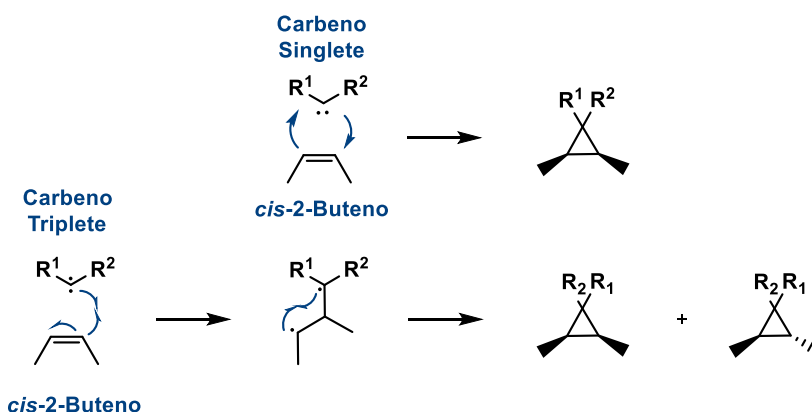


Figura 3. Reação estereoespecífica entre um carbene singlete com *cis*-2-buteno e um exemplo de formação de diastereoisômeros quando reagido *cis*-2-buteno com carbene triplete.

Além da ciclopropanação, inserções C-H envolvendo carbenos ganham destaque com o trabalho de Von Doering e co-autores,¹⁵ onde uma adição estatística de diazometano é realizada na molécula de pentano, produzindo hexano, 2-metilpentano e 3-metilpentano, na proporção respectiva de 6:4:2. O diazometano já havia sido reportado anos antes como reativo frente à irradiação ou elevação de temperatura,¹⁶ mas até então, não havia sido estudado de forma sistêmica. Promover a ativação da ligação C-H é desafiador, devido à elevada energia dessa ligação (média de 110 kcal/mol), e de extremo interesse, visto que se constitui uma das ligações mais abundantes dentre os compostos orgânicos. Carbenos são capazes de realizar tais interações, principalmente carbenos singlete, pois possuem um orbital p vazio disponível para receber doação eletrônica do orbital ligante $\sigma_{\text{C-H}}$ e a um par de elétrons de alta energia disponível para interagir com o orbital σ^* da ligação C-H (Figura 4). De maneira similar à ciclopropanação, a inserção C-H também conserva estereoquímica em um mecanismo concertado para o carbenos singletes, enquanto apresenta racemização quando carbenos tripletes estão envolvidos.¹⁷

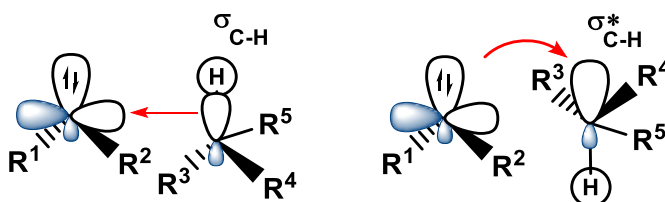


Figura 4. Representação da interação eletrônica entre os orbitais p e sp^2 de um carbeno genérico com os orbitais ligantes e antiligantes da ligação σ C-H.

1.1.2. Precursores de Carbenos

A maneira mais antiga para formação de carbenos consiste na eliminação α , onde uma base forte atua na desprotonação de um hidrogênio ácido, próximo a grupos retiradores de elétrons, seguido da eliminação de um bom grupo de saída. Esse processo é o mesmo reportado por Geuther e Hermann¹ na formação do diclorocarbeno a partir do clorofórmio. Nos anos 60, o mesmo conceito pôde ser aplicado na produção dos NHCs (*N-heterocyclic carbenes*), onde uma base forte foi utilizada para a produção do carbeno livre ou do carbeno metálico correspondente, classicamente derivados de imidazóis ou tiazóis,¹⁸ como por exemplo, o intermediário de Breslow.¹⁹

Diazo compostos são outra classe de moléculas que possuem sua história interligada ao desenvolvimento da química de carbenos. Desde à síntese do

etildiazoacetato realizada por Curtius em 1883,²⁰ diferentes diazo compostos foram sintetizados e utilizados como precursores de carbenos (ainda considerados intermediários radicalares), que eram formados geralmente por aplicação de temperatura ou uso de lâmpadas irradiando na região do UV.²¹ Dentre suas aplicações, o rearranjo de Wolff se mostrou como uma das mais versáteis. Desenvolvido em 1902 por Ludwig Wolff,²² a reação envolve a transformação de um composto α -diazocarbonilado no ceteno correspondente, a partir de uma migração 1,2. Essa reação pode ser promovida por temperatura, na presença ou ausência de metais de transição, ou irradiação UV. O mecanismo pode acontecer de forma concertada ou mesmo passando por um intermediário de carbeno, dependendo da conformação do diazo composto, s-cis ou s-trans²³ (Figura 5).

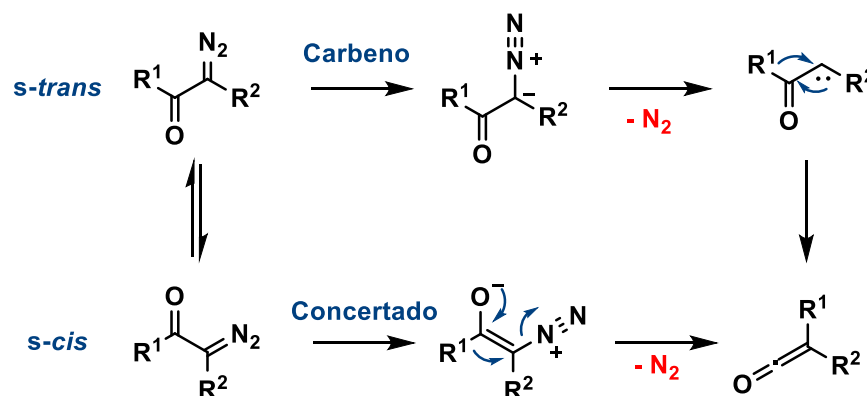


Figura 5. Possibilidades para a formação do ceteno no rearranjo de Wolff de acordo com a conformação do diazo composto de partida.

Além da eliminação α dos heterociclos nitrogenados e da extrusão de N_2 advindo de um diazo, uma série de outros núcleos são utilizados como precursores para a formação de carbenos. Diazirinas, ene-tetraminas e isonitrilas são alguns dos exemplos de classes de compostos, que na presença de metais de transição apropriados podem levar à formação de carbenos metálicos.⁵

1.1.4. Carbenos Metálicos

Uma das primeiras reações de formação de carbenos metálicos consiste na obtenção de um complexo de platina(II) com isonitrila, conforme reportado em 1915 por Chugaev e Skanavy-Grigoriveza.²⁴ Contudo, a comprovação da existência de destes carbenos só pôde ser determinada décadas mais tarde, em 1970, por

Rouschias e Shawn.²⁵ Durante esse período, diversos outros complexos foram sendo preparados e aplicados em síntese, mesmo sem a demonstração do envolvimento desses carbenos metálicos. Um exemplo disso é o caso da reação clássica de Simmons-Smith, reportada pela primeira vez em 1958,²⁶ onde um composto organozinco é formado a partir de diiodometano e reage com olefinas para fornecer ciclopropanos.

O uso do primeiro carbeno metálico caracterizado foi reportado em 1964 por Fischer empregando tungstênio(0) como centro metálico.²⁷ Em 1974, Schrock reportou um complexo estável de tântalo(II) com neopentilidino como ligante.²⁸ Ao longo do final do século do XX, as reatividades estudadas por esses cientistas possibilitaram a classificação da maioria dos carbenos metálicos em carbenos de Fischer ou carbenos de Schrock (Figura 6). A reatividade dos carbenos de Schrock foi aplicada no desenvolvimento das reações de metátese de olefinas, rendendo a ele um lugar entre os laureados com o prêmio Nobel de 2005.²⁹

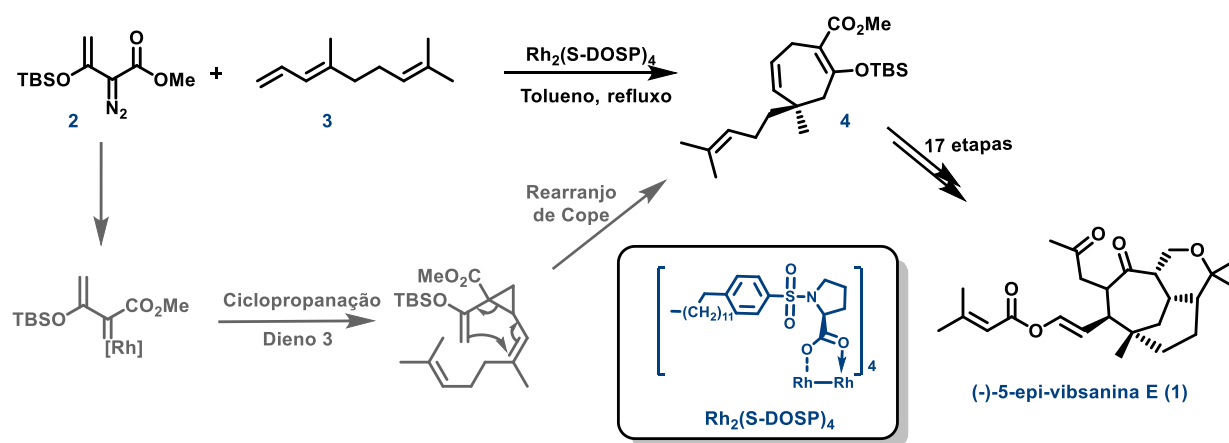
<u>Carbeno de Fischer</u>	<u>Carbeno de Schrock</u>
- Carbenos singlete - Metais dos últimos grupos de transição (8-12) - Metais com baixo estado de oxidação - Orbitais d de baixa energia - Carbeno eletrofílico	- Carbenos triplete - Metais dos primeiros grupos de transição (3-11) - Metais com alto estado de oxidação - Orbitais d de alta energia - Carbeno nucleofílico

Figura 6. Comparação entre as características dos carbenos metálicos descritos por Fischer e Schrock.

Tipicamente, diazo compostos são os principais precursores para carbenos metálicos, que podem apresentar elevada versatilidade e seletividade em síntese orgânica. A literatura conta com diversos exemplos de aplicações de catálise metálica em reações de inserção N-H, O-H, C-H e C-C,³⁰⁻³³ além de reações de cicloadição.³⁴ Os metais elevam a estabilidade do carbeno ao interagir com os orbitais dos substituintes, sejam eles doadores ou aceptores de elétrons.

A partir da possibilidade de produzir reações assimétricas,³⁵ surgiram aplicações de carbenos metálicos provenientes de diazo compostos em sínteses totais de produtos de elevada complexidade. Um exemplo é a síntese assimétrica descrita por Schwartz e coautores da (-)-5-epi-vibsanina E **1**,³⁶ realizada com base em uma reação de cicloadição [4+3] na etapa inicial, utilizando o vinildiazoacetato **2** e o

dieno **3**, catalisados pela presença de ródio (Esquema 1). O mecanismo se inicia com a inserção do metal no diazo composto, que é acompanhada pela eliminação do gás nitrogênio. A presença de grupos volumosos vizinhos ao grupo diazo garantem os maiores excessos enantioméricos, uma vez que limitam a face de aproximação do dieno. Apesar de consistir formalmente em uma ciclo-adição [4+3], o mecanismo da reação proposto passa inicialmente por uma ciclopropanação na olefina menos impedida estericamente, seguido de um rearranjo de Cope para obtenção do intermediário **4**, que já apresenta o ciclo de sete membros e um dos centros estereogênicos originais da molécula-alvo. A síntese foi concluída após 17 etapas adicionais, apresentando um rendimento global de 0,7%.



Esquema 1. Etapa inicial da síntese do produto natural (-)-5-epi-vibsanina E envolvendo vinildiazoacetato e empregando catálise metálica.

Apesar de versáteis, o uso de metais pode ser prejudicial pelo seu impacto ambiental e indesejado dentro de rotas sintéticas específicas, principalmente por possuir um elevado valor agregado, encarecendo a cadeia de produção, além de demandar tipicamente de condições reacionais mais sensíveis para o seu manuseio. Por estes motivos, há um crescente interesse no desenvolvimento de metodologias livre de metais, substituindo-as por métodos alternativos.

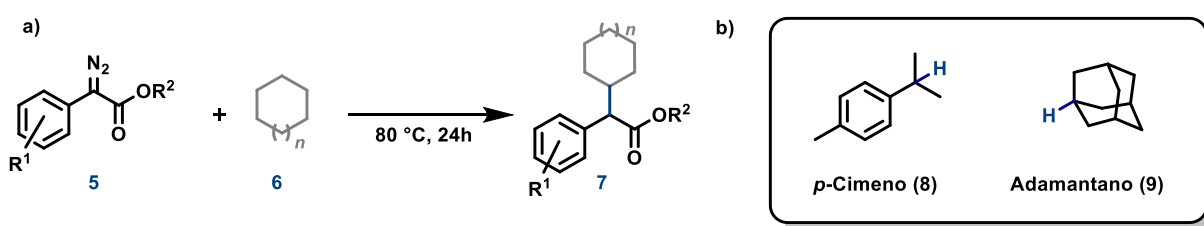
1.2. Diazo Compostos

1.2.1. Ativação Térmica

O diazometano foi previamente descoberto por Pechmann em 1894 e foi empregado em estudos de decomposição térmica desde 1898.³⁷ Curiosamente,

Pechmann acabou se tornando o primeiro a sintetizar polietileno como subproduto desses experimentos, recebendo assim também um destaque na história do desenvolvimento de polímeros. O diazometano foi objeto de estudo de diferentes cientistas no início do século XX, indicando os potenciais explosivos dessas espécies quando aquecidas.³⁸

Uma série de diferentes núcleos contendo o grupamento diazo foram sendo desenvolvidos e estudados ao longo do século XX e início do século XXI. No entanto, sua maioria estava atrelada ao uso em conjunto com catalisadores metálicos. Recentemente, com o crescente interesse em reduzir a presença de catalisadores metálicos, Davies e co-autores demonstraram que arildiazoacetatos também podem ser ativados termicamente.³⁹ Por exemplo, inserções C-H de cicloalcanos **6** em arildiazoacetatos **5** podem ser promovidas a 80 °C, assim originando o produto de funcionalização **7** (Esquema 2). Neste trabalho, 13 exemplos de inserções com cicloalcanos com tamanhos entre cinco e oito membros foram produzidos em rendimentos variando de 36 a 87%. A metodologia foi extrapolada para os hidrocarbonetos *p*-cimeno **8** e adamantano **9**, onde as posições indicadas pelo hidrogênio em destaque fornecem rendimentos de 24 e 34%, respectivamente (Esquema 2). O *p*-cimeno revela a baixa seletividade da metodologia ao fornecer dois subprodutos majoritários derivados da inserção C-H no hidrogênio da metila em 13% e na ciclopropanação do benzeno em 34% de rendimento.



Esquema 2. a) Funcionalização C-H de alcanos cíclicos **6** com arildiazoacetatos **5** promovida termicamente. b) Estruturas do *p*-cimeno **8** e adamantano **9** com indicação da posição mais reativa.

1.2.2. Fotoquímica de Arildiazoacetatos

Os primeiros experimentos que demonstraram a possibilidade de conversão fotoquímica de diazo compostos à carbenos livres foram realizados a partir da exposição do diazometano à luz solar, conforme reportado por Curtius em 1908.⁴⁰ A partir dessa observação inicial novos estudos relacionados a fotoquímica de diazo

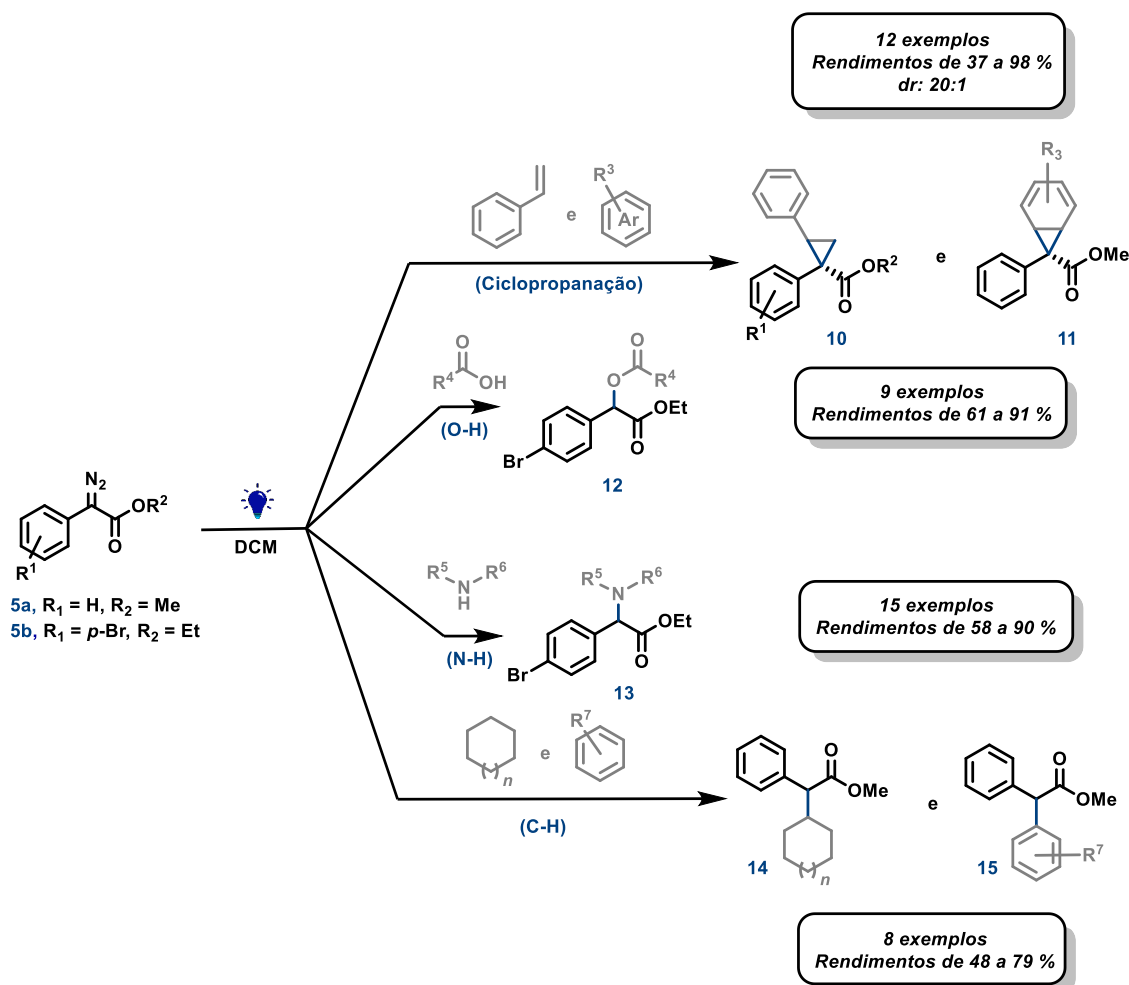
compostos começaram a ser realizados, o que atraiu a atenção de diversos pesquisadores. Em 1942, Meerwein e co-autores reportaram uma funcionalização C-H não seletiva de alguns solventes ao irradiar o diazometano com luz ultravioleta, o que pode ser considerado o primeiro exemplo de aplicação dessa reatividade no seu sentido mais amplo.⁴¹

A irradiação de outros derivados de diazo compostos empregando o espectro eletromagnético na região do ultravioleta foi avaliada para uma série de outras reações químicas durante anos do século XX, tendo Robert A. Moss como um dos principais cientistas desenvolvedores desta área.^{42,43}

Paralelamente a esse desenvolvimento, a química de carbenos metálicos foi avançando, descrevendo descobertas sobre o impacto dos grupos funcionais do diazo composto na reatividade dos carbenos. Nesse contexto, surgiram então três subdivisões dos diazo compostos de acordo com os seus substituintes: somente-aceptores, aceptores-aceptores e doadores-aceptores.⁴⁴

Em 2018, Jurberg e Davies⁴⁵ observaram que arildiazoacetatos (um membro ilustre da classe de diazo compostos doadores-aceptores) podem absorver luz visível na região do azul (aproximadamente 450 – 470 nm) levando à extrusão de nitrogênio e à formação de carbenos livres. A presença de um grupo doador nestes diazo compostos doadores-aceptores foi notada como importante para que esses compostos sejam capazes de absorver na região da luz azul, com uma transição eletrônica $n \rightarrow \pi^*$ presumidamente associada. Os carbenos formados nestas condições são tipicamente singletes, com caráter eletrofílico como principal via reativa, mesmo frente a menor energia do estado triplete.⁴⁶

Neste trabalho, os intermediários carbenos livres foram gerados a partir da irradiação de diferentes arildiazoacetatos **5** com LED azuis em diclorometano (DCM) como solvente. Foram trapeados diversos substratos, tais como estirenos e heteroaromáticos, em reações de ciclopropanação para produzir os compostos **10** e **11**; ácidos carboxílicos e aminas em reações de inserção O-H e N-H, gerando os produtos **12** e **13**, respectivamente; além de alcanos e aromáticos em inserções C-H fornecendo os compostos derivados correspondentes **14** e **15**, respectivamente (Esquema 3).



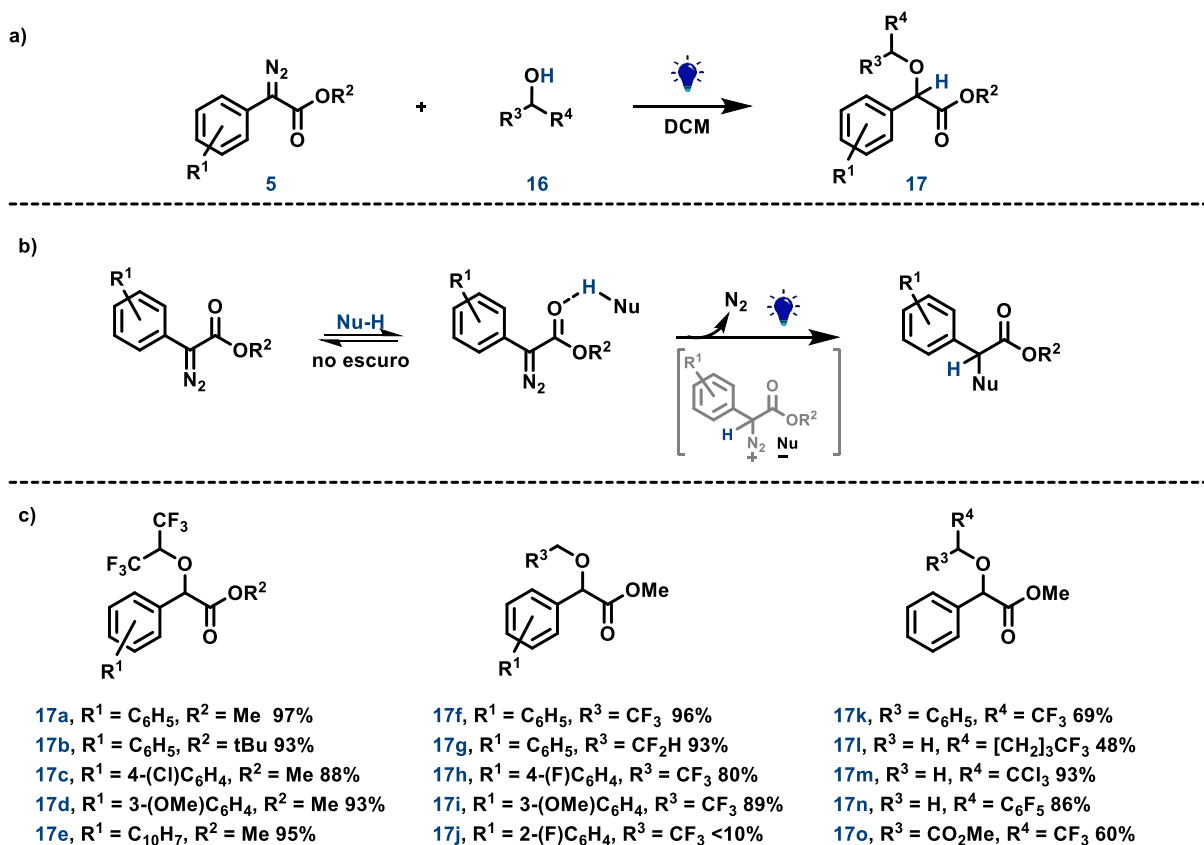
Esquema 3. Protocolos de reações envolvendo carbenos livres gerados a partir da irradiação de arildiazoacetatos com luz azul, reportados por Jurberg e Davies.

A viabilidade do emprego da luz azul estimulou uma retomada intensa do interesse em metodologias fotoquímicas envolvendo diazo compostos, desta vez com foco em arildiazoacetatos. Por se tratar de uma reação realizada em condições suaves, sua aplicação pode contemplar processos de funcionalização tardia de moléculas complexas, além de ser menos agressiva ao meio ambiente e apresentar uma possível redução nos custos devido à ausência de metais nobres, como Rh, Au ou Pd.^{47–49}

Em 2020, Koenigs e co-autores⁵⁰ reportaram a inserção O-H de álcoois de elevada acidez **16** em arildiazoacetatos **5**, produzindo 54 exemplos com rendimentos variados de 43 a 98% (Esquema 4). A maior acidez dessas espécies é proveniente de substituintes polifluorados. A limitação da metodologia pode ser encontrada na estrutura **17j**, onde o substituinte em *orto* do anel aromático de arildiazoacetatos provocou uma queda brusca no rendimento. No entanto, outros padrões de

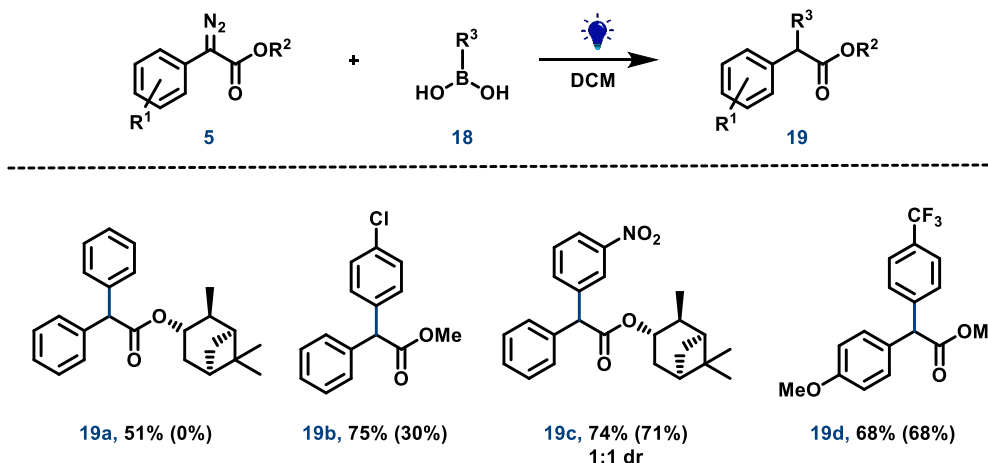
substituição no anel aromático foram bem tolerados. Com o estudo do mecanismo apresentado, os autores defenderam a ausência do envolvimento de carbenos livres no meio reacional, sugerindo um novo mecanismo envolvendo uma transferência de prótons fotoinduzida. Essa reivindicação foi baseada na observação de complexos de ligação de hidrogênio formados no escuro, suportados experimentalmente ao observar alterações dos deslocamentos químicos nas análises de RMN de ^1H e ^{13}C , além dos dados de IV dos compostos na mistura. Os autores defenderam que esse complexo de ligação de hidrogênio ao ser irradiado com luz azul seria excitado levando a protonação do diazocomposto, que em seguida sofreria uma reação de substituição com o ânion consequentemente formado. Reações de competição entre inserções O-H dos álcoois polifluorados e ciclopropanações, quando na presença de estireno, foram realizadas. Os autores defendiam que por observar uma menor quantidade relativa de ciclopropanação, haveria apenas uma componente pequena ou negligenciável do envolvimento de carbenos livres, o que seria um argumento adicional do mecanismo de transferência de próton fotoinduzida. Vale ressaltar que a partir da formação de um complexo de ligação de hidrogênio entre diazo composto e álcool polifluorado no escuro não necessariamente pode-se concluir que uma transferência de próton ocorrerá na sequência. De fato, nosso grupo demonstrou recentemente que a partir de cálculos DFT, a formação de um complexo de ligação de hidrogênio ocorre antes da formação de carbenos livres sobre a irradiação com luz azul e facilita igualmente a sua formação (*i.e.* produz um ET de menor energia).⁵¹

Em 2022, Petit e co-autores⁵² e o próprio Koenigs publicaram novos estudos sobre essa reação envolvendo cálculos teóricos⁵³, contestando o mecanismo de transferência de próton fotoinduzido e apresentando argumentos computacionais que favorecem na verdade cinética e termodinamicamente a formação de carbenos livres como intermediários-chaves, que posteriormente realizam a inserção O-H.



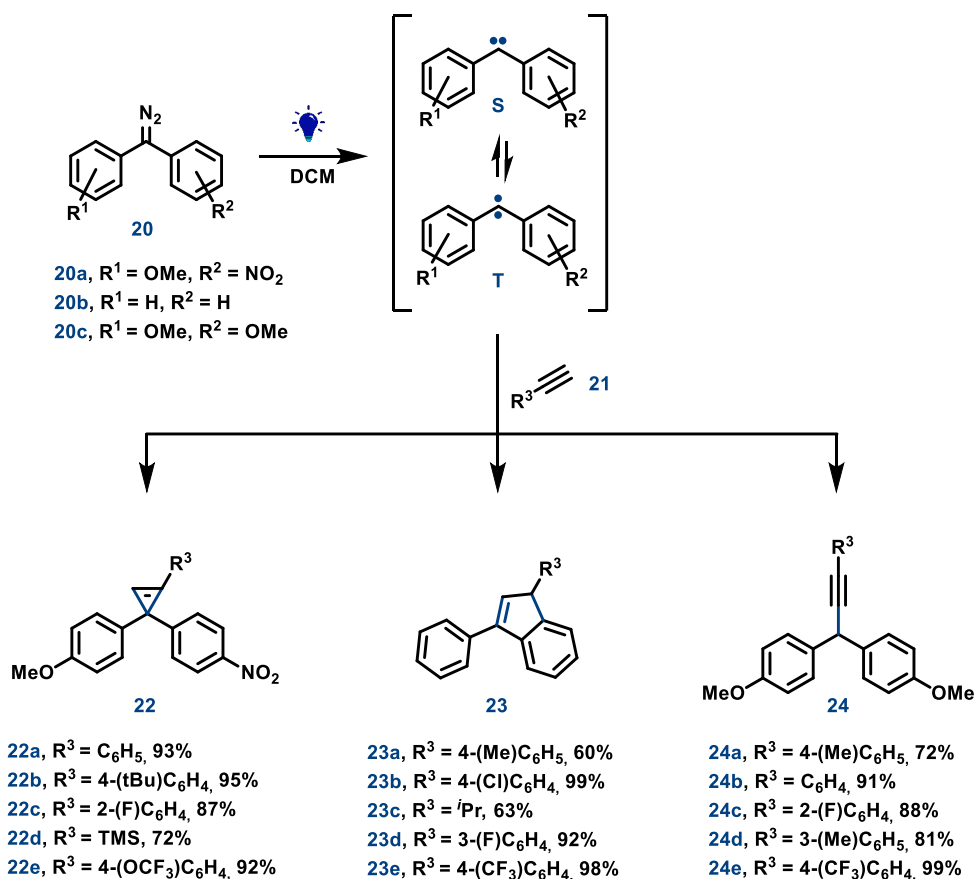
Esquema 4. a) Reação de inserção de álcoois ácidos com b) proposta do mecanismo de TPF e c) exemplos selecionados.

Além das funcionalizações já mencionadas, em 2020, Jurberg e co-autores,⁵⁴ reportaram uma aplicação similar envolvendo acoplamentos entre arildiazoacetatos e ácidos borônicos levando à formação de uma nova ligação C-C. Essa metodologia demonstrou dependência dos substituintes utilizados, uma vez que para grupos doadores na porção arila do diazo e/ou retiradores no ácido borônico, a formação dos produtos **19** poderiam acontecer em rendimentos competitivos no escuro em relação à reação realizada sobre a luz azul. É o caso da estrutura **19a** quando comparada com **19c**: a presença do grupo nitro é capaz de alterar drasticamente a reatividade do sistema.



Esquema 5. Reação entre arildiazoacetatos **5** e ácidos borônicos **18** e seus exemplos selecionados. Os rendimentos entre parênteses referem-se aos experimentos conduzidos no escuro, descrito por Jurberg e co-autores.

Em 2021, Koenigs e coautores reportaram reações de transferência de carbenos com diazoalcanos arila/arila.⁵⁵ Nesse trabalho foram exploradas reações fotoquímicas com carbenos livres gerados a partir de uma nova classe de diazo compostos e a correlação da coloração emitida pelos diazo compostos em solução, com aquela complementar para promover a reação quando irradiada. Contudo, a principal contribuição desse trabalho consiste na comprovação, teórica e experimental, da possibilidade de controle do estado do carbeno gerado (singlete ou triplete) através do uso de diferentes substituintes na porção aromática da estrutura. No Esquema 6 é possível visualizar os diazoalcanos arila/arila **20a-c** reagindo frente a variados alcinos **21**. Para o composto **20a** contendo um substituinte nitro, quando irradiado com luz azul na presença de alcinos arilados, ocorre uma reação de ciclopropenação, facilitada pelo seu estado singlete e o caráter eletrofílico do carbeno envolvido. Neste contexto, 9 exemplos foram produzidos com rendimentos entre 72 e 95%. O diazo composto neutro **20b** reage com alcinos carregando cadeias alquila e arila para formação de derivados de indenos, onde foram obtidos 15 exemplos com rendimentos variando de 60 a 99%. Cálculos teóricos demonstraram que para esta espécie, a variação de energia entre os dois estados de spin (singlete e triplete) é maior, por isso o estado de spin preferencialmente adotado é o triplete, de menor energia. O diazo composto contendo dois grupos doadores de elétrons **20c** produz um carbeno no estado singlete e com caráter nucleofílico. Neste caso, observa-se uma reatividade distinta, levando à funcionalização C(sp)-H. Nessas condições foram produzidos 9 exemplos com rendimentos variando entre 72 e 99%.



Esquema 6. Exemplos selecionados para demonstração da reatividade de diazoalcanos arila/arila descrito por Koenigs e co-autores.

1.3. Objetivos Gerais

Com o desenvolvimento dos conhecimentos acerca da reatividade de carbenos, aliados a novas estruturas e estratégias para acessar essas espécies foi possível desenhar o presente projeto.

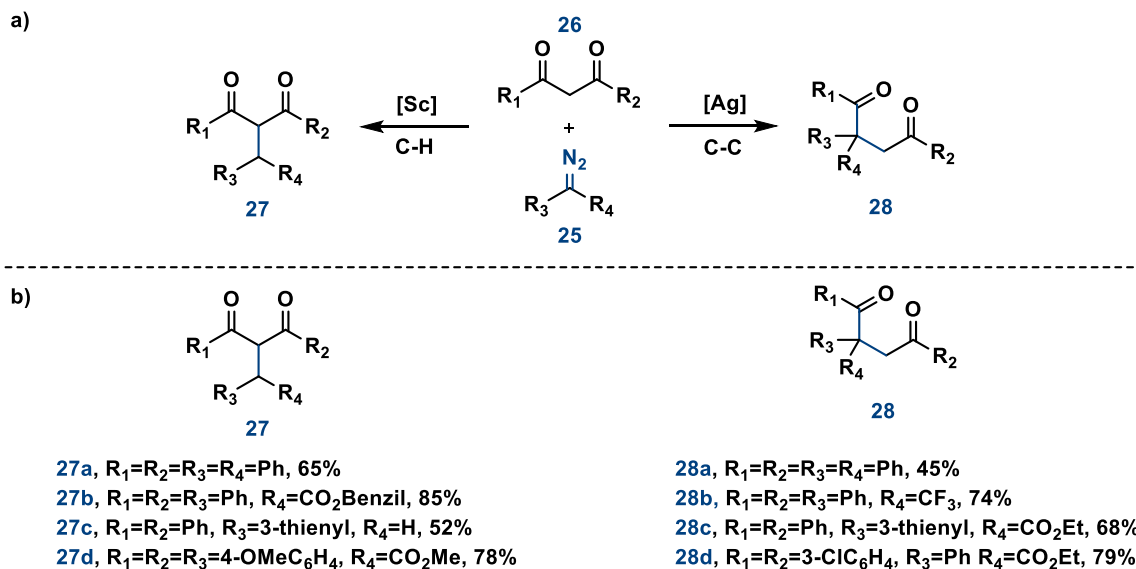
O intuito é comprovar e comparar a eficácia de reações fotoquímicas envolvendo arildiazoacetatos frente a metodologias anteriormente desenvolvidas via catálise metálica ou mesmo acessar transformações ainda inéditas envolvendo carbenos livres. Além do apelo ambiental e econômico para o desenvolvimento dessas metodologias, há também a possibilidade do estudo do comportamento de carbenos livres produzidos através da via fotoquímica, seja através do escopo ou dos mecanismos avaliados.

2. CAPÍTULO II – CLIVAGEM SELETIVA DE LIGAÇÃO C-C

2.1. Introdução

O interesse em metodologias capazes de funcionalizar moléculas a partir de ligações carbono-carbono deve-se ao fato dessa ser a principal ligação em compostos orgânicos, o que valoriza os esforços em desenvolvimento de novas reatividades que permitam o acesso a estruturas de maior complexidade. Classicamente, as ligações C-C podem reagir via catálise metálica, o que é tradicionalmente explorado empregando moléculas tencionadas⁵⁶ (e.g. anéis de 3 e 4 membros), mas exemplos envolvendo estruturas não tencionadas também já foram reportados.⁵⁷

O trabalho recente desenvolvido por Xihe Bi e co-autores⁵⁸ reporta uma seletividade para produtos de inserção C-C ou C-H ao reagir diazo compostos **25** com compostos 1,3-dicarbonílicos **26** na presença de diferentes catalisadores metálicos, AgOTf ou Sc(OTf)₃. Com AgOTf, produtos de inserção C-C **28** são obtidos, enquanto que com Sc(OTf)₃, produtos de inserção C-H **27** são produzidos (Esquema 7). No total, foram sintetizados 64 exemplos com rendimentos variando entre 42 e 96%. Dessa forma, os autores contribuíram para a ampliação de metodologias capazes de funcionalizar estruturas não tencionadas e concomitantemente produziram um produto com um centro estereogênico completamente substituído com grupos volumosos. Contudo, a literatura permanece ausente de exemplos similares sem a presença de metais. O único exemplo encontrado de ativação de ligações C-C sem a presença de metais, não envolve a produção de centros estereogênicos.⁵⁹



Esquema 7. a) Inserção C-C ou C-H em 1,3-dicetonas em diazo compostos empregando catálise metálica de Ag e Sc e b) exemplos selecionados do escopo reacional explorado.

O mecanismo deste processo foi estudado por cálculos DFT em 2019 por Ruopeng e coautores.⁶⁰ A avaliação dos intermediários envolvidos nos processos de inserção C-C ou C-H foi realizada na tentativa de explicar a seletividade observada dependendo do metal utilizado. Com o uso do AgOTf, obteve-se uma ciclopropanação, seguida de uma reação de retroaldol, o que fornece o produto de inserção C-C. Com o uso do Sc(OTf)₃ como ácido de Lewis, uma transferência de próton 1,4 ocorre preferencialmente ao fechamento de anel de 3 membros, assim resultando na formação do produto de inserção C-H (Figura 7).

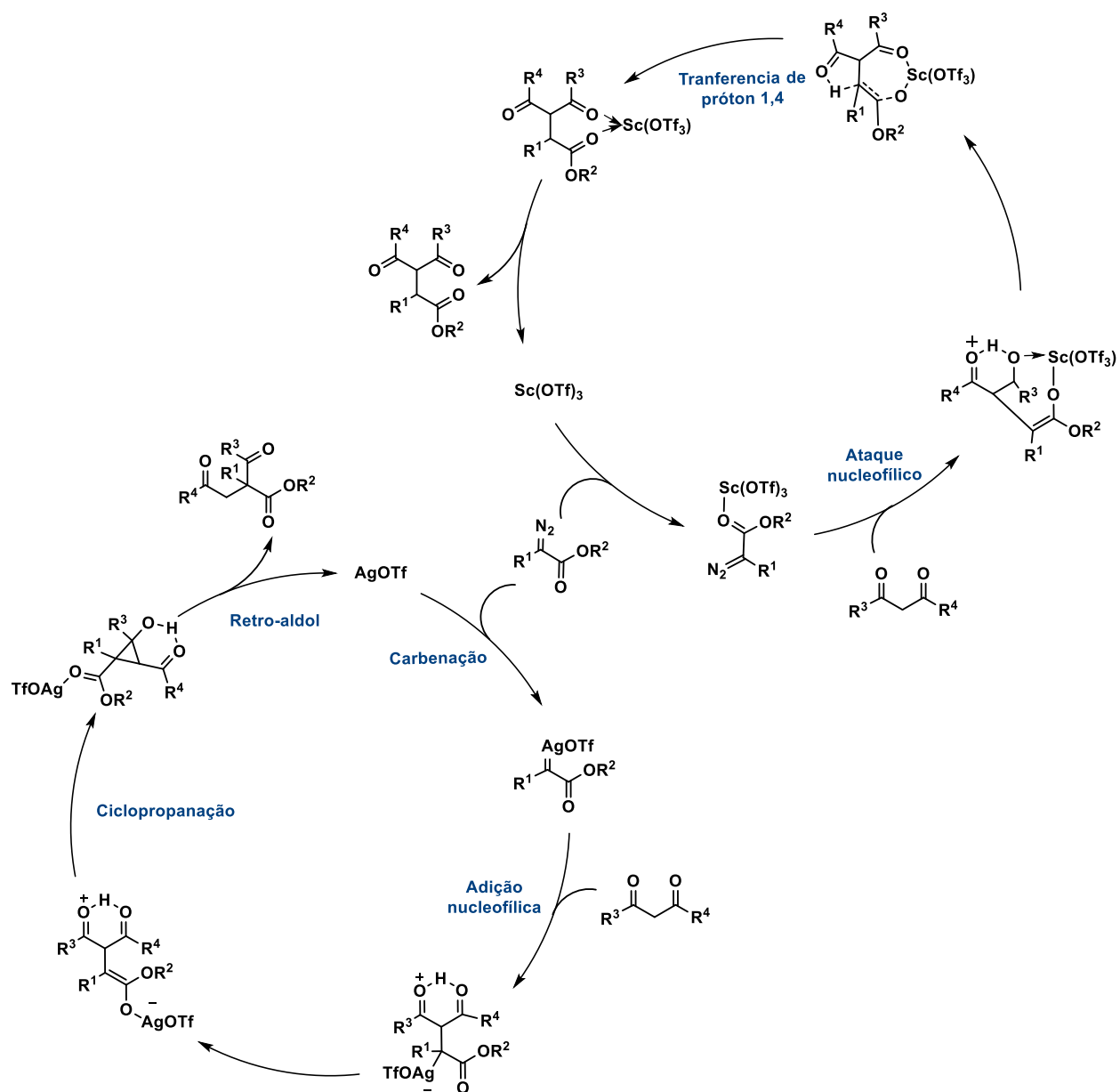
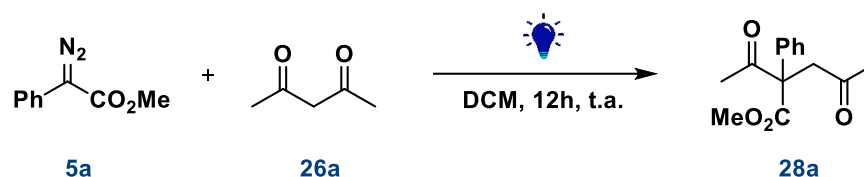


Figura 7. Proposta de ciclos catalíticos com AgOTf e $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ para as reações de inserção C-C e C-H de 1,3-dicetonas em diazo compostos apresentada por Ruopeng e co-autores.⁶⁰

2.2. Resultados e Discussões

Este projeto foi concluído em conjunto com outros três membros do grupo (Dr. Rafael D. C. Gallo, Amanda F. Silva e Celso Y. Okada Jr.) e publicado no final de 2021 no Org. Lett⁶¹. As moléculas apresentadas no texto foram sintetizadas por este autor. Somente os dados obtidos por este autor são discutidos em maiores detalhes.

Reações iniciais para a avaliação da hipótese do uso de luz azul como promotora da formação do carbeno livre e subsequente clivagem seletiva da ligação C-C demonstraram que a reação entre o arildiazoacetato **5a** e a acetilacetona **26a**, na proporção de 1:1 em DCM por 12h, irradiados por LED de luz azul à temperatura ambiente, conduz à formação do produto de inserção **28a** em um rendimento superior a 50% (Esquema 8).



Esquema 8. Reação preliminar de avaliação da viabilidade da proposta de clivagem seletiva de ligação C-C.

A fim de elevar a quantidade de material de partida **5a** para a execução dos testes de otimização, a reação de transferência do grupo diazo partindo do pABSA foi executada na escala de 50 mmol levando à formação aproximada de 6g do produto desejado **5a**. O mecanismo dessa transformação é geralmente descrito com o ataque nucleofílico do enolato do éster (formado a partir da desprotonação deste com DBU) sobre o grupo azida do pABSA (outras azidas também podem ser usadas). Em seguida, uma transferência de próton intramolecular leva à formação de um intermediário aniônico que se fragmenta, eliminando o ânion da sulfonamida, e formando o arildiazoacetato correspondente (Figura 8).

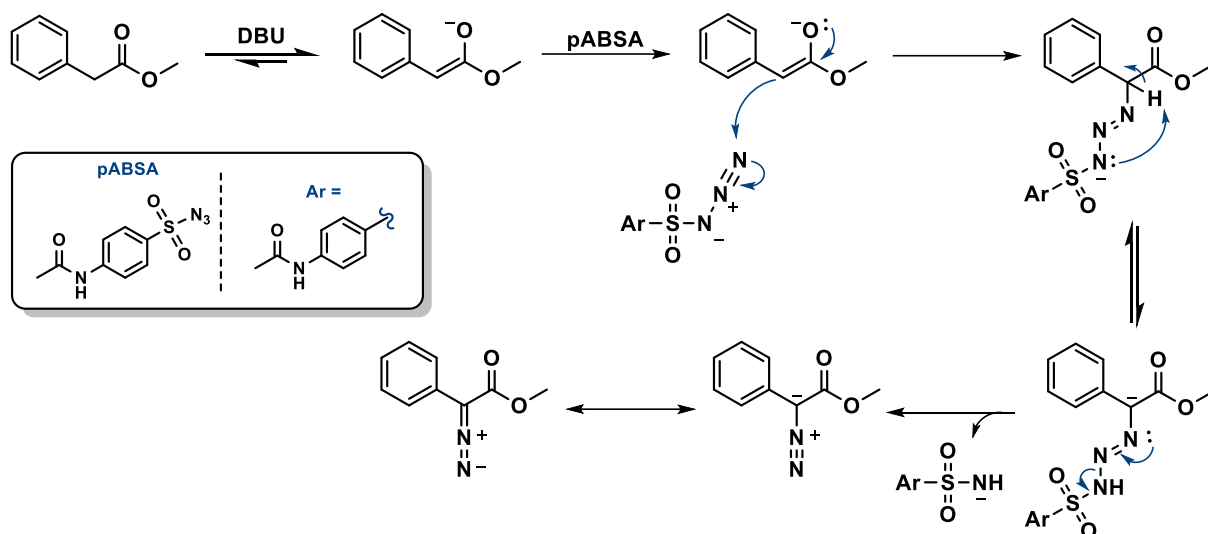
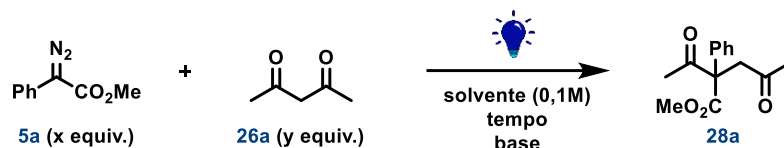


Figura 8. Mecanismo geralmente aceito para a reação de transferência do grupo diazo a partir do pABSA (válido igualmente para outras azidas) e um éster levando à formação do diazo composto correspondente **5a**.

Na sequência, a reação fotoquímica desejada foi otimizada empregando o arildiazoacetato **5a** e a 1,3-dicetona **26a** visando a formação do composto 1,4-dicarbonilado **28a** como reação modelo. Neste contexto, avaliou-se parâmetros como: estequiometria dos materiais de partida; tempo reacional; solvente; fonte de iluminação e a influência da presença de bases e oxigênio. O comprimento de onda utilizado majoritariamente foi o fornecido pelos LED de luz azul ($\lambda_{\text{max}} = 450 \text{ nm}$, com distanciamento padrão entre fonte luminosa e vaso reacional de aproximadamente 5 cm) devido a dados prévios da literatura que confirmam a baixa absorção do diazo composto frente à outras fontes de iluminação⁴⁵. Os rendimentos obtidos foram medidos por RMN ^1H do bruto reacional empregando o 1,3,5-trimetóxiбенzeno como padrão interno (Tabela 1).

Tabela 1. Condições e resultados da otimização conduzida para reação de clivagem seletiva de ligação C-C.^a

Entrada	5a	26a	Base	Solvente (0.1M)	Tempo (h)	Rendimento 28a (%)
1	1	1	-	DCM	24	34
2	2	1	-	DCM	24	42
3	3	1	-	DCM	24	68
4	1	2	-	DCM	24	47
5	1	3	-	DCM	24	72
6	1	5	-	DCM	24	72
7	1	10	-	DCM	24	71
8	1	3	-	DCE	24	65
9	1	3	-	DCB	24	71
10	1	3	-	PhMe	24	70
11	1	3	-	MeNO ₂	24	74
12	1	3	-	26a	24	72
13	3	1	-	DCM	12	64
14	3	1	-	DCM	24	72
15	3	1	-	DCM	48	73
16	3	1	-	DCM	72	60
17	1	3	-	DCM	12	55
18	1	3	-	DCM	24	72
19	1	3	-	DCM	48	70
20	1	3	-	DCM	72	70
21 ^b	1	3	-	DCM	24	0
22 ^c	1	3	-	DCM	24	70
23	1	3	DIPEA (10 mol %)	DCM	24	66
24	1	3	DABCO (10 mol %)	DCM	24	65
25	1	3	Et ₃ N (10 mol %)	DCM	24	62
26	1	3	Piridina (10 mol %)	DCM	24	71
27	1	3	2,6-Lutidina (10 mol %)	DCM	24	70
28	1	3	K ₂ HPO ₄ (10 mol %)	DCM	24	77
29	1	3	K ₃ PO ₄ (10 mol %)	DCM	24	75
30	1	3	^t BuOK (10 mol %)	DCM	24	71
31	1	3	K ₂ CO ₃ (10 mol %)	DCM	24	71
32	1	3	K ₂ CO ₃ (50 mol %)	DCM	24	70
33	1	3	K ₂ CO ₃ (100 mol %)	DCM	24	69

* ^aEscala reacional em 0,1 mmol do reagente limitante. ^bReação executada em Schlenk – Degaseificação via congelar-bombear-degelar. ^cReação executada no escuro.

Inicialmente, a variação de equivalentes de cada componente indicou uma melhora nos rendimentos quando uma maior quantidade da 1,3-dicetona **26a** é

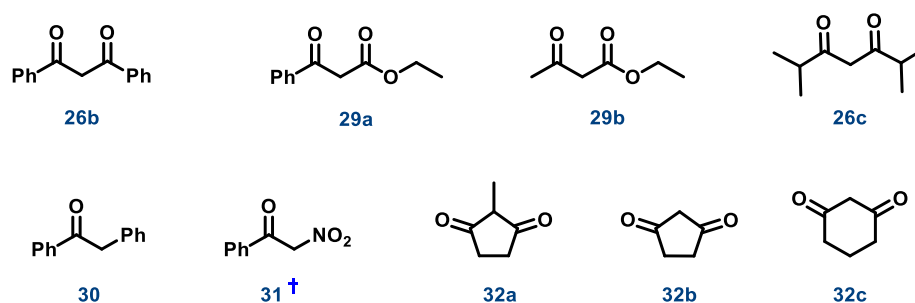
empregada. Esta observação pode ser entendida a partir do fato que o carbeno derivado do diazo composto **5a** é uma espécie altamente reativa, capaz de formar subprodutos derivados de processos de dimerização, entre outros. Portanto, quanto maior a concentração da 1,3-dicetona, mais rapidamente o carbeno pode ser capturado. No entanto, ao elevar a concentração de 1,3-dicetona acima de 3 equivalentes não obtemos um aumento significativo nos rendimentos (Entradas 6, 7 e 12, Tabela 1). Assim, optou-se por seguir a investigação com 3 equivalentes da 1,3-dicetona e 1 equivalente do diazo composto. Através da avaliação de outros solventes, nenhum se mostrou mais prático e eficaz do que o DCM, classicamente empregado nas reações fotoquímicas já anteriormente descritas com arildiazoacetatos (Entradas de 8 a 12, Tabela 1). A variação do tempo reacional foi avaliada entre 12h até 72h (Entradas de 13 a 20, Tabela 1), demonstrando um pequeno aumento e uma posterior estabilização da conversão obtida. Novamente, essas observações não justificam tempos maiores de reação. Como os resultados obtidos com a estequiometria invertida (Entrada 3, Tabela 1) estavam próximos e dentro de uma possível variação experimental, resultante da estimativa com uso de padrão interno, optou-se por avaliar o tempo reacional em ambas as condições estequiométricas. Essa avaliação surgiu da possível interação entre dois fatores, tempo e concentração de diazo composto, que poderiam resultar em tempos reacionais menores para maiores quantidades de diazo composto, antes de sua provável degradação no meio. Esta hipótese foi revelada como falsa, e por este motivo seguiu-se com 24h para avaliação do efeito do uso de uma base como aditivo.

A adição de um composto básico foi fundamentada na proposta do mecanismo reacional recentemente estudado por Ruopeng e co-autores.⁶⁰ Devido à sugestão da presença de uma etapa de enolização durante a adição nucleofílica, o uso de base foi aplicado de forma catalítica e estequiométrica, com a finalidade de testar se a presença de um enolato formado *in situ* favorece a ciclopropanação, seguida da etapa de retroaldol. Independentemente da natureza orgânica ou inorgânica da base, sua presença não interfere nem nos rendimentos, nem no tempo de reação (Entradas de 23 a 33, Tabela 1).

Após a otimização, os resultados demonstraram um pequeno acréscimo no rendimento desde a reação inicial, por volta de 10%, que pode ser atribuído principalmente à estequiometria dos reagentes utilizados. Pensando no escopo reacional, decidiu-se por seguir para a avaliação com as condições da Entrada 5.

Dessa forma, foram estudadas variações de arildiazoacetatos e compostos carbonílicos, além da possibilidade de versões assimétricas, controladas principalmente pela presença de auxiliares quirais introduzidos como grupos quirais enantiopuros nas porções ésteres dos arildiazoacetatos.

Para essa etapa de desenvolvimento, o projeto foi conduzido de maneira concomitante com os demais autores, sendo este autor responsável pelas investigações de compostos carbonílicos apresentados no Esquema 9.



Esquema 9. Estruturas carbonílicas avaliadas na reação fotoquímica de clivagem de ligação C-C. A estrutura sinalizada com [†] foi o único material de partida que não era comercialmente disponível.

Entre as moléculas testadas, apenas o composto dicarbonílico **26b** se mostrou reativo no contexto da metodologia proposta pelo grupo. Os β -cetoésteres **29a** e **29b**, a cetona **30** e a 1,3-dicetona cíclica **32a** forneceram apenas os materiais de partida e subprodutos de degradação do diazo composto. Pode-se racionalizar que a troca de grupos funcionais ou maior impedimento estérico de alguns substratos, que resultem no aumento do pKa do próton α -dicarbonílico ou na dificuldade de aproximação dos parceiros reacionais, respectivamente, são suficientes para causar a inatividade observada. A cetona **31** serviria como um contraponto, pois sob a hipótese da necessidade de formação do enolato, seu hidrogênio α -carbonílico era o que apresentava menor pKa. Contudo, a reação produziu somente degradação, impossibilitando o isolamento de qualquer produto.

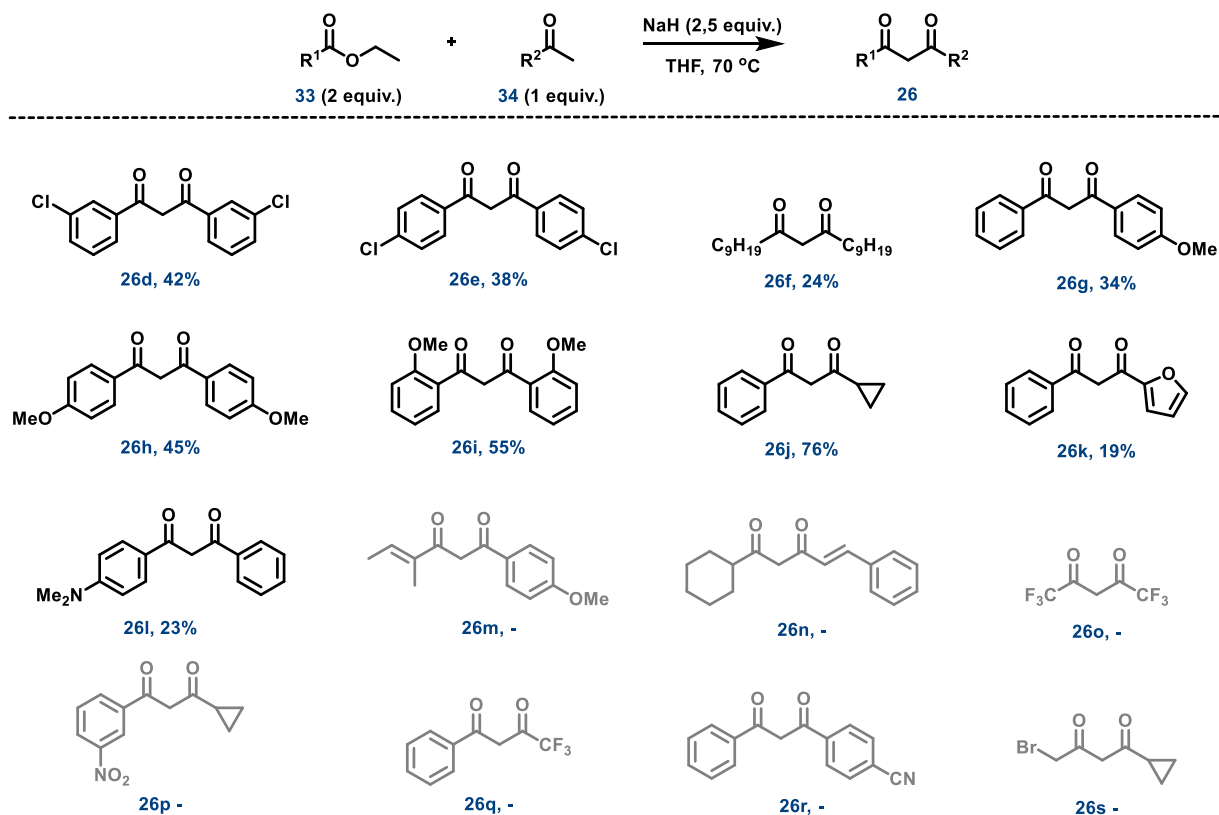
Considerando a 1,3-dicetona **26c**, o espectro de RMN ¹H do bruto reacional indica que o carbeno gerado *in situ* é reativo o suficiente para interação com o hidrogênio das cadeias isopropílicas, que são posições com ligações C-H mais fracas. Neste contexto, foram observados diversos subprodutos minoritários que competiram com a obtenção do produto de interesse. As 1,3-dicetonas cíclicas **32b** e **32c** foram avaliadas em caráter comprobatório em relação aos resultados anteriormente descritos por Xihe

Bi e coautores,⁵⁸ onde o produto isolado foi derivado da preferência pela inserção O-H do enol correspondente no diazo composto.

Dessa forma, pode-se observar que o escopo reacional para a variação de compostos carbonílicos está aparentemente restrito às 1,3-dicetonas acíclicas. A presença de um sítio enolizável (e.g. moléculas contendo metilenos ativos) provavelmente não é o único fator envolvido no mecanismo, uma vez que as carbonilas das cetonas aparentam desempenhar um papel fundamental. Por este motivo foram traçadas estratégias de alterações estruturais que permitissem uma avaliação completa da reatividade destas espécies, alterando os substituintes das cadeias laterais entre cadeias alifáticas ou arilas, com distintos padrões de substituição. Nesse momento, foi possível levantar uma nova hipótese associada ao controle da quimiosseletividade da reação. Como demonstrado no Esquema 6, a variação dos substituintes pode impactar consideravelmente o caminho reacional. Considerou-se trocar os substituintes dos grupos arilas laterais, com diferentes grupos dirigentes, na tentativa de controlar qual ligação seria clivada, C-C ou C-H. Contudo, a maioria das 1,3-dicetonas idealizadas não são comercialmente disponíveis e, portanto, fez-se necessário o emprego de metodologias disponíveis na literatura para a síntese desses materiais de partida. Alguns métodos foram testados empregando exatamente as condições descritas, a fim de reproduzir os resultados.^{62,63} Não obstante, a grande maioria destas condições não se mostraram ideais, fornecendo degradação ou completa recuperação dos materiais de partida utilizados.

Todas as metodologias testadas envolveram adaptações da reação clássica de condensação de Claisen,⁶⁴ onde uma cetona atua como nucleófilo via formação do enolato correspondente em um meio básico e anidro. O ataque do enolato é feito sobre o carbono da carbonila do éster promovendo uma reação de substituição em um C-sp² procedendo por um mecanismo de adição-eliminação, assim originando a 1,3-dicetona de interesse. Apesar das semelhanças entre as metodologias, apenas o método descrito desenvolvida por Browne e co-autores⁶⁵ foi capaz de fornecer resultados sinteticamente úteis: através da alteração da ordem de adição dos reagentes foi possível obter melhores rendimentos (Esquema 10). A reação procedeu inicialmente com a adição do hidreto de sódio em um sistema seco e fechado, sob atmosfera de nitrogênio. Em seguida adiciona-se o solvente e então o éster de interesse. A última etapa foi a adição da cetona de forma lenta. Isso é importante, porque observa-se que caso a presença da cetona seja abundante no meio, reações

paralelas entre enolato e cetona podem ocorrer (*i.e.* produtos de aldol), diminuindo ou impedindo a formação do produto de interesse.

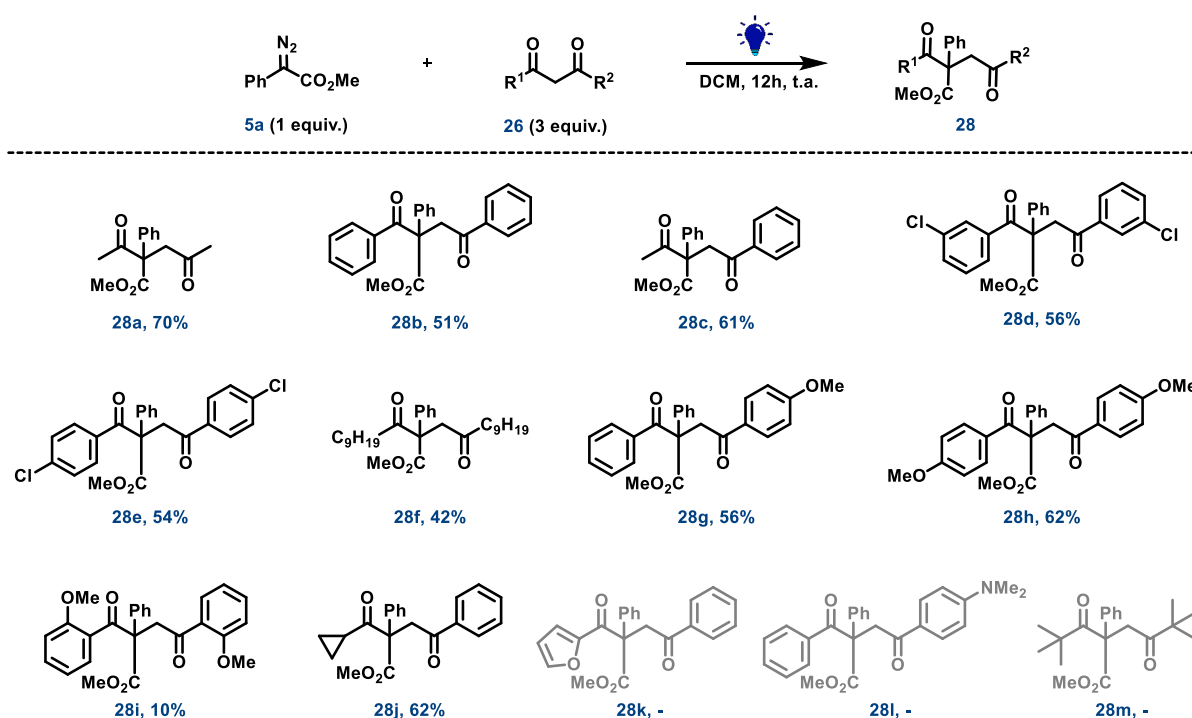


Esquema 10. Escopo de 1,3-dicetonas sintetizadas a partir da reação adaptada de condensação de Claisen.

O escopo reportado acima foi direcionado para o estudo de 1,3-dicetonas alifáticas, lineares, aromáticas, simétricas ou não-simétricas, variando o máximo possível os substituintes presentes. Os ésteres **33** foram em sua maioria sintetizados a partir dos ácidos carboxílicos correspondentes, através da metodologia envolvendo cloreto de oxalila e uma quantidade catalítica de DMF.⁴⁹ Desde os primeiros exemplos, pôde-se notar uma tendência de melhores resultados para ésteres que não possuíam hidrogênios alfa-carbonílicos, provavelmente associado à eventuais desprotonações competitivas que se iniciam logo após a adição dos compostos sobre o NaH. Essa pode ser uma explicação para ausência dos produtos **26n** e **26s** e o menor rendimento observado para **26f**. Os compostos **26o** e **26q** apresentaram outras dificuldades experimentais: a presença do grupo CF₃ normalmente proporciona uma maior volatilidade aos compostos, o que presumidamente dificultou os seus isolamentos. É interessante destacar que se observa maiores rendimentos para substratos

carregando grupos doadores nos anéis aromáticos (**26h**, **26i** e **26l**) quando comparados com substratos carregando grupos retiradores (**26p** e **26r**). As 1,3-dicetonas **26m** e **26n** seriam potencialmente interessantes para a avaliação de suas reatividades na clivagem de ligação C-C com diazo compostos, que poderiam depender dos substituintes presentes. Contudo, a presença das insaturações podem ter contribuído para a formação de outros subprodutos durante a reação de condensação de Claisen, e infelizmente, não puderam ser obtidas.

Em posse desses substratos e considerando as 1,3-dicetonas comercialmente disponíveis (e.g. **28a**, **28b**, **28c** e **28m**), pôde-se realizar as reações de clivagem da ligação C-C inicialmente empregando somente o arildiazoacetato **5a** (Esquema 11). As espécies marcadas em cor cinza referem-se aos exemplos que realizamos tentativas de síntese empregando esta estratégia, mas não foram bem sucedidas.



Esquema 11. Escopo de inserção C-C avaliado empregando as 1,3-dicetonas sintetizadas e disponíveis comercialmente.

Avaliando os compostos do esquema 12, nota-se um rendimento abaixo da média para **28i**. Não há razões eletrônicas claras que justifiquem esse comportamento, visto que o exemplo eletronicamente próximo **28h** apresentou um valor de rendimento consideravelmente maior. Assim, o baixo rendimento encontrado para o composto **28i** pode ser tentativamente atribuído ao impedimento estérico dos

grupos *orto*-OMe. Adicionalmente, o composto **28m** possui grupos notadamente volumosos que corroboram a explicação de que a metodologia em questão é sensível à efeitos estéricos na vizinhança das 1,3-dicetonas (Esquema 12). A molécula-alvo **28k** não pôde ser produzida possivelmente devido à presença do anel furano, que leva a reações competitivas de ciclopropanação deste anel aromático. A 1,3-dicetona empregada para a síntese de **28i** não reage, mesmo após diferentes tentativas, não sendo possível estender para a 1,3-dicetona contendo a porção *p*-dimetil anilina o comportamento observado para a 1,3-dicetona contendo a porção *p*-metoxifenila (*cf.* **28g**). Considerando o composto **28g**, devido à sua não-simetria, o diazo composto poderia possivelmente se inserir entre a porção fenila ou entre o anel *p*-metoxifenila. Visando esclarecer a seletividade obtida, o produto **28g** foi submetido para análise de cristalografia de raio-X¹ (Figura 9).

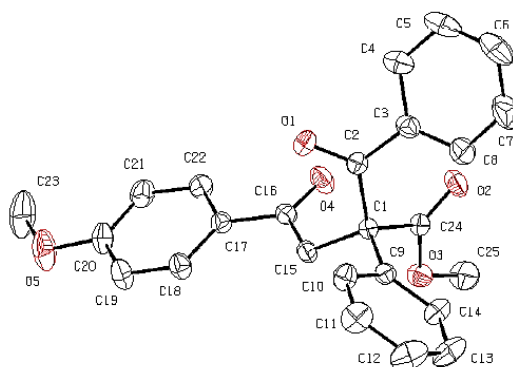


Figura 9. Elipsoides com 30% de probabilidade para a estrutura do composto **28g**. CCDC 2111314.

Experimentos de RMN em duas dimensões também foram realizados na tentativa de se estabelecer a regioseletividade da reação. Por exemplo, para o composto **28c**, tem-se que o mapa de contorno de HMBC ¹H-¹³C apresentando a correlação em destaque, referente à interação entre os hidrogênios da metila da cetona com o carbono quaternário formado (Figura 10).

A atribuição da regioseletividade dos demais compostos mostrados no Esquema 12, provenientes da inserção C-C de 1,3-dicetonas não-simétricas em arildiazoacetatos, notadamente derivados de 1,3-dicetonas contendo uma cadeia alquila e uma cadeia arila, foi realizada com base nesses experimentos executados e

¹ A amostra foi recristalizada em Et₂O com evaporação lenta empregando um vial perfurado com uma agulha. Posteriormente foi enviada para análise pelo Prof. Victor Deflon do Instituto de Química da Universidade de São Paulo, no campus da cidade de São Carlos.

em analogia a compostos previamente descritos na literatura.⁵⁸

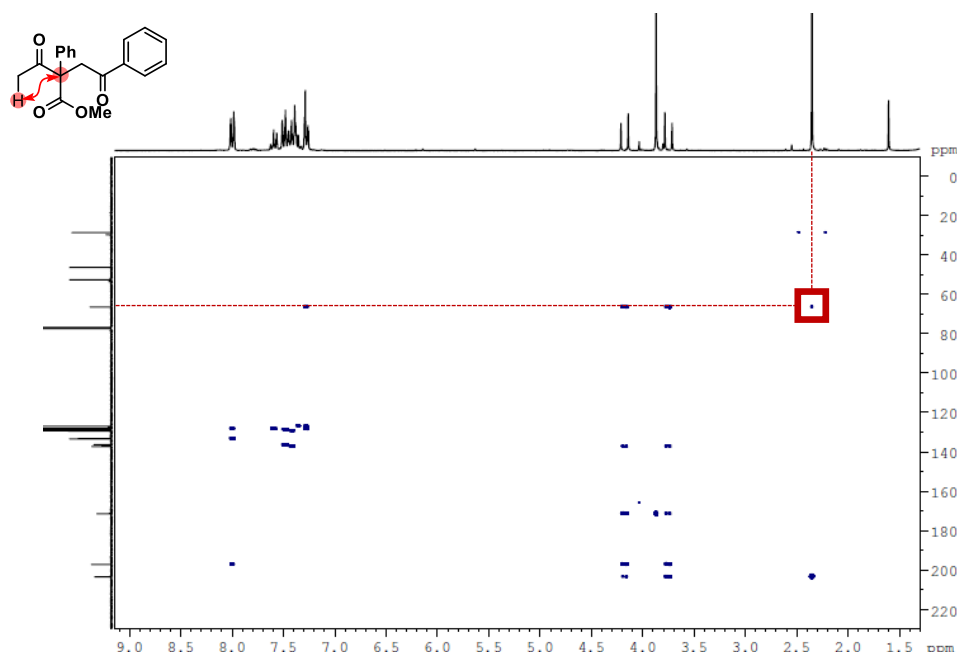


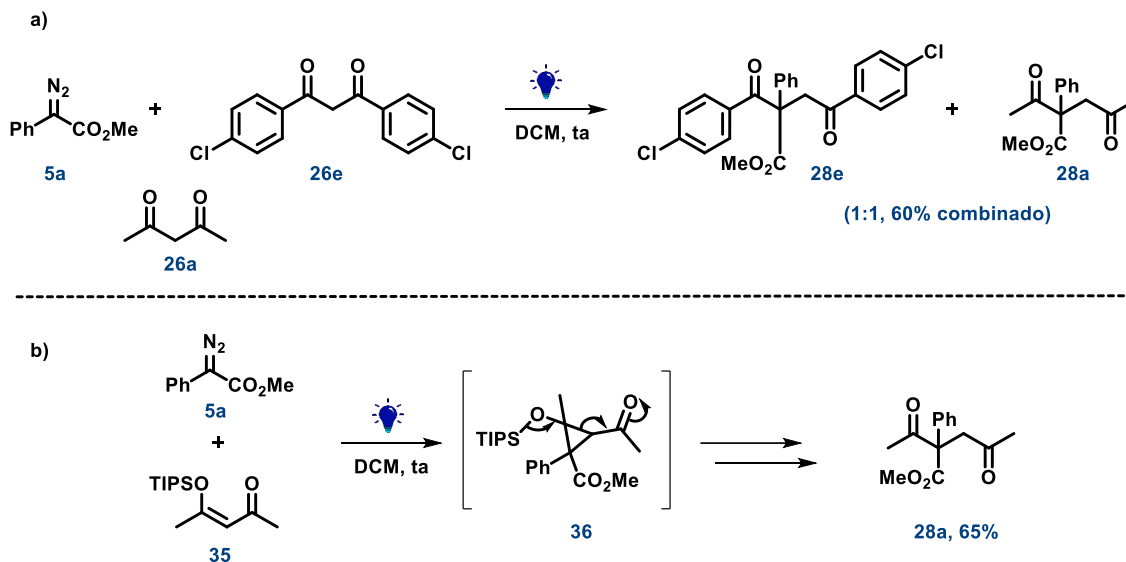
Figura 10. Mapa de contorno de HMBC ^1H - ^{13}C do exemplo **28c** de inserção em 1,3-dicarbonila não simétrica.

Como a reação estudada produz um centro estereogênico, naturalmente surgiu o interesse em estudar a possibilidade de indução de quiralidade na estrutura. Para isso, foram produzidos arildiazoacetatos contendo grupos ésteres derivados do mentol e do colestanol. Para ambos os casos, os rendimentos foram moderados e nenhuma diastereosseletividade foi evidenciada (ambos produzindo 1:1 dr).²

Por fim, para estudo dos intermediários reacionais envolvidos e proposta do mecanismo para essa reação, executou-se os seguintes experimentos de controle: i) as 1,3-dicetonas **26a** e **26e** reagindo simultaneamente com o diazocomposto **5a** visando observar se haveria produtos de reações cruzadas; e ii) a reação do diazo composto **5a** com o sililenol éter **35**, visando a formação de um derivado de ciclopropanol **36** que pudesse ser eventualmente isolado e caracterizado. Como resultados desses experimentos: i) não observou-se a formação de produtos cruzados, mas a formação de uma mistura 1:1 **28e:28a** em um rendimento combinado de 60%, o que indica que rearranjos intramoleculares estão ocorrendo; e ii) não foi

² O estudo da quiralidade e avaliação do mecanismo reacional foi desenvolvido pelo pesquisador de pós doutorado, Dr. Rafael D. C. Gallo.

possível isolar nenhum derivado de ciclopropanol **36**, mas o produto final **28a** é observado em 65% de rendimento, o que ainda sim sugere fortemente o envolvimento de tal intermediário, mas que é aparentemente instável nas condições reacionais para ser isolado (Esquema 12).



Esquema 12. a) Experimento de reações cruzadas entre as 1,3-dicetonas **26a** e **26e** com o arildiazoacetato **5a**; e b) tentativa de trapeamento de derivado de ciclopropanol **36** a partir da reação entre o éter de enol siliado **35** e o arildiazoacetato **5a**.

2.3. Conclusão Parcial

O estudo realizado nos permitiu obter bons rendimentos para a formação dos 9 produtos de inserção carbono-carbono advindos da variação dos substituintes das 1,3-dicetonas, com rendimentos entre 42 e 70%. Os produtos formados apresentam um centro estereogênico totalmente substituído, podendo ser aplicado como bloco de construção para obtenção de outras moléculas. O escopo explorado se mostrou restrito à 1,3-dicetonas, mas uma grande variedade destes compostos pôde ser empregada e a reação se mostrou seletiva quando 1,3-dicetonas contendo grupos alquila e arila foram testadas.

Com relação ao estudo do mecanismo reacional, este presumidamente envolve um ciclopropanol como intermediário-chave, que rapidamente sofre a clivagem da ligação C-C para fornecer os produtos observados.

3. CAPÍTULO III – REAÇÃO MULTICOMPONENTE DE INSERÇÃO O-H DE OXIMAS

3.1. Introdução

A ligação O-H presente em oximas surge como uma candidata à ampliação do escopo de inserções fotoquimicamente produzidas em arildiazoacetatos, de forma semelhante à descrita para ácidos carboxílicos e álcoois ácidos. Esse estudo é importante, porque oximas são blocos de construção versáteis e os produtos desejados, éteres de oximas, possuem atividades biológicas demonstradas^{66,67} (Figura 11).

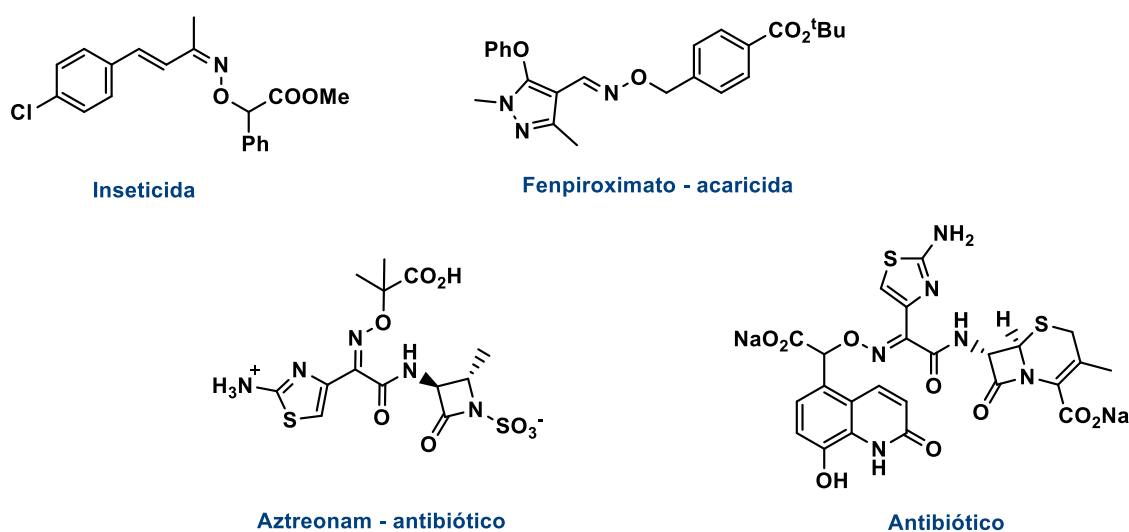


Figura 11. Exemplos de estruturas com atividade biológica que contém o núcleo de éter de oxima.

Inicialmente, nota-se que existem relativamente poucas estratégias para o preparo de éteres de oximas⁶⁸. Classicamente, eles são formados a partir de uma reação de condensação de hidroxilaminas O-alkiladas com cetonas ou aldeídos (Figura 12).

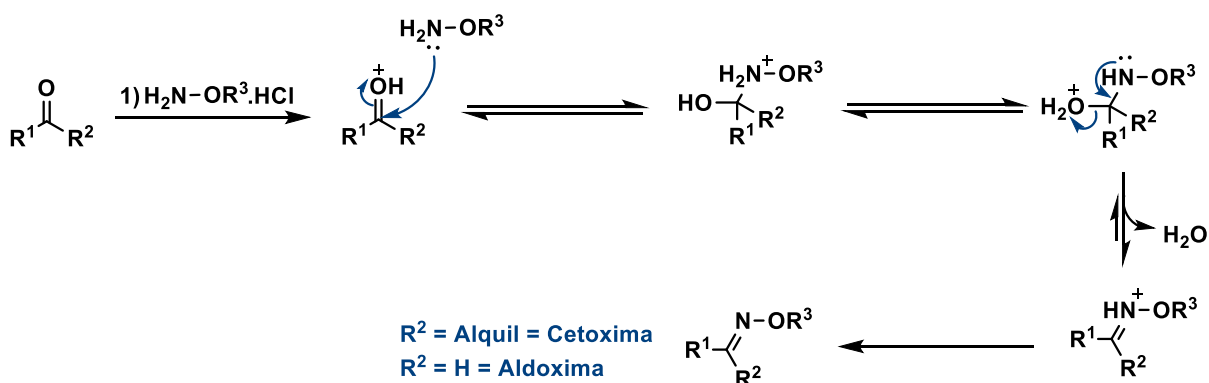
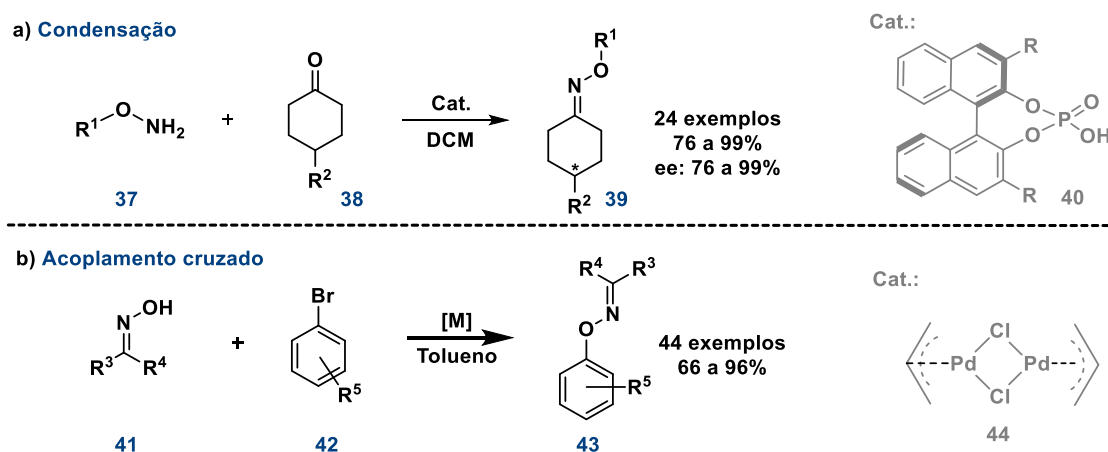


Figura 12. Mecanismo da reação de condensação de hidroxilaminas O-alkiladas em cetonas ou aldeídos para formação de éteres de oximas.

Antilla e co-autores⁶⁹ utilizaram catalisadores de ácido fosfórico quirais para a produção de 24 exemplos com excessos enantioméricos de até 99%, partindo de hidroxilaminas O-alkiladas **37** e cetonas cíclicas **38** (Esquema 13a). Outras estratégias envolvem a utilização de catalisadores metálicos⁷⁰ para alquilação do O a partir de acoplamentos cruzados, como reportado por Singh e co-autores.⁷¹ Foram empregadas variações de catalisadores de paládio com diferentes ligantes para fornecer 44 exemplos em tempos reacionais inferiores a 2h na maioria dos casos, e rendimentos de até 96% (Esquema 13b).



Esquema 13. Exemplos de produção de éteres de oximas a) via uma reação de condensação assimétrica e b) via um acoplamento cruzado.

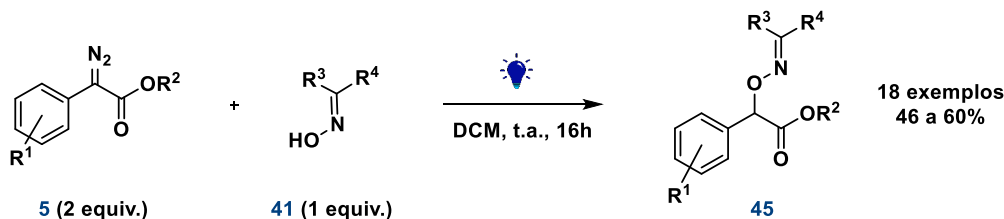
3.2. Resultados e Discussões

Este projeto foi concluído em conjunto com outros três membros do grupo (Mateus L. Stivanin, Luiz Paulo M. O. Leão e Felipe A. Saito). As moléculas produzidas por este autor estão apresentadas no texto, e somente os dados obtidos por este autor são discutidos em detalhes. O trabalho foi publicado no final de 2021 no J. Org. Chem.³

Durante a otimização das reações de produção dos éteres de oximas foram testados diferentes solventes. Entre eles, o uso do THF não forneceu o produto **45**, derivado da inserção direta O-H, que foram obtidos geralmente com bons rendimentos

³ Para leitura completa do trabalho publicado verificar referência⁷⁷. Durante a finalização deste projeto, fomos surpreendidos pela publicação do trabalho de Xuan, que explorou reatividade similar. Para conferir o trabalho desenvolvido pelo grupo chinês, verificar referência.⁷⁸

em DCM (Esquema 14), mas sim um outro produto até então desconhecido.

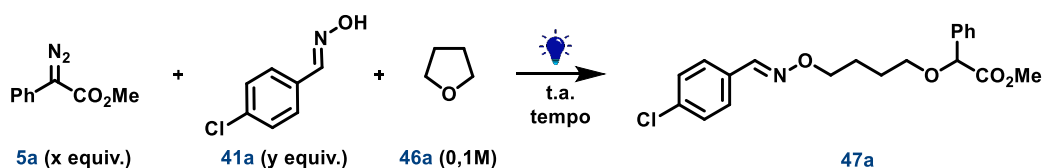


Esquema 14. Reação de inserção O-H direta de oximas **41** em arildiazoacetatos **5** para produção de éteres de oximas **45**.

Após o isolamento e caracterização desse produto inicialmente desconhecido, foi possível identificá-lo como sendo proveniente do envolvimento do THF na reação, que sofria uma abertura de seu anel, ao mesmo tempo que incorporava as porções da oxima e do arildiazoacetato em suas extremidades, configurando assim uma reação fotoquímica multicomponentes.

O interesse nesses produtos foi imediato, levando à otimização desta nova transformação (Tabela 2). Como a maioria dos testes já haviam sido executados durante a otimização da inserção O-H direta de oximas; e o uso do THF é necessário como um dos componentes essenciais da mistura reacional, foram variados apenas tempo reacional e a estequiometria dos materiais de partida. O comprimento de onda utilizado foi o fornecido pelos LED de luz azul ($\lambda_{\text{max}} = 450 \text{ nm}$, com distanciamento padrão de aproximadamente 5 cm entre a fonte de luz e o vaso reacional).

Tabela 2. Condições e resultados da otimização conduzida para reação multicomponentes^a.



Entrada	5a	41a	Tempo (h)	Rendimento 47a (%) ^a
1	1	1	16	68
2	1	2	16	64
3	1	3	16	56
4	2	1	16	95
5	3	1	16	95
6	2	1	4	30
7	2	1	8	95
8 ^b	2	1	16	< 5

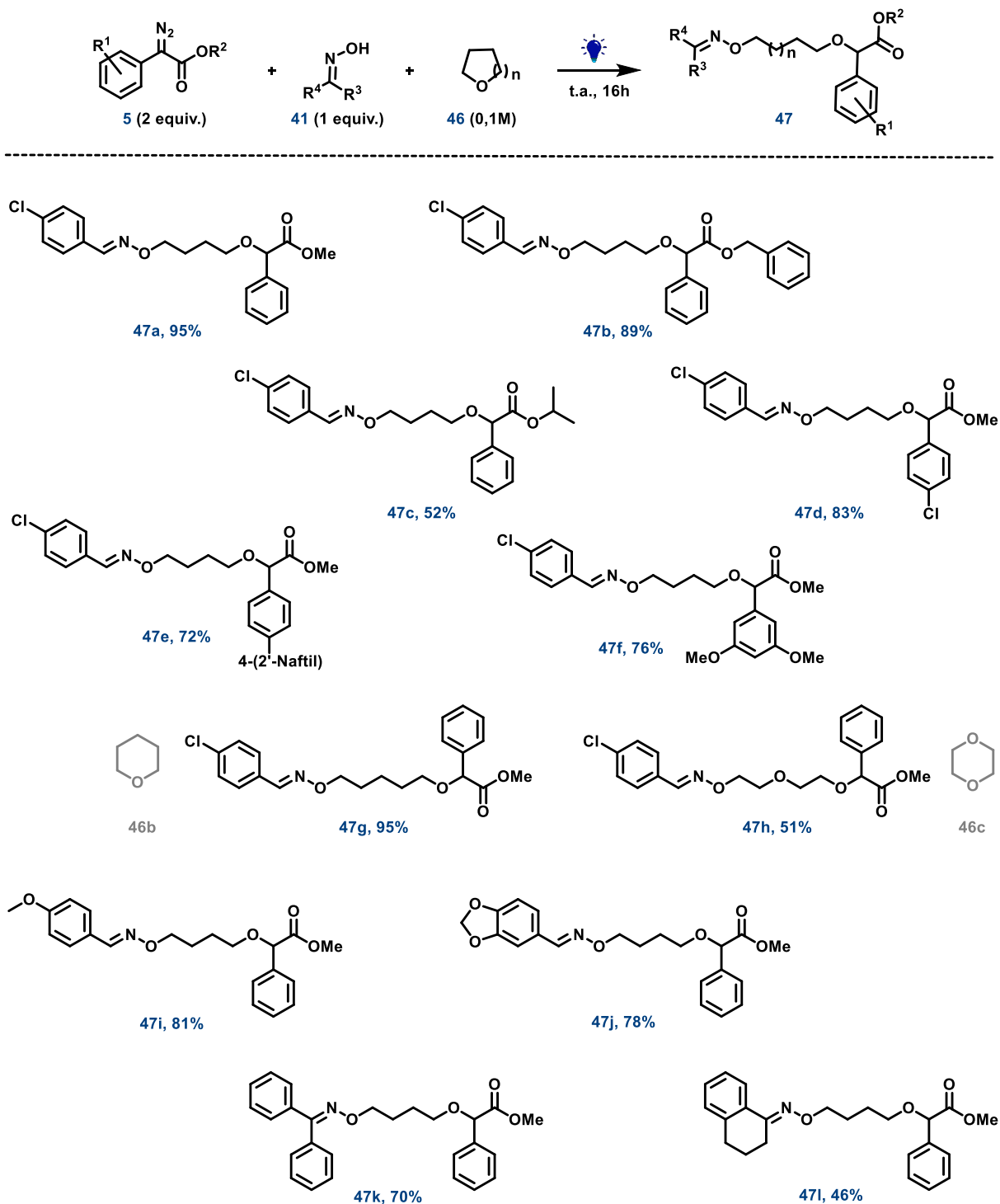
^a Escala reacional em 0,1 mmol do reagente limitante. Rendimentos de **47a** estimados a partir do bruto reacional por ¹H RMN empregando o 1,3,5-trimetóxi-benzene como referência interna. ^b Reação executada no escuro.

Os rendimentos foram medidos a partir do bruto reacional por ^1H RMN utilizando o 1,3,5-trimetóxi-benzeno com padrão interno.

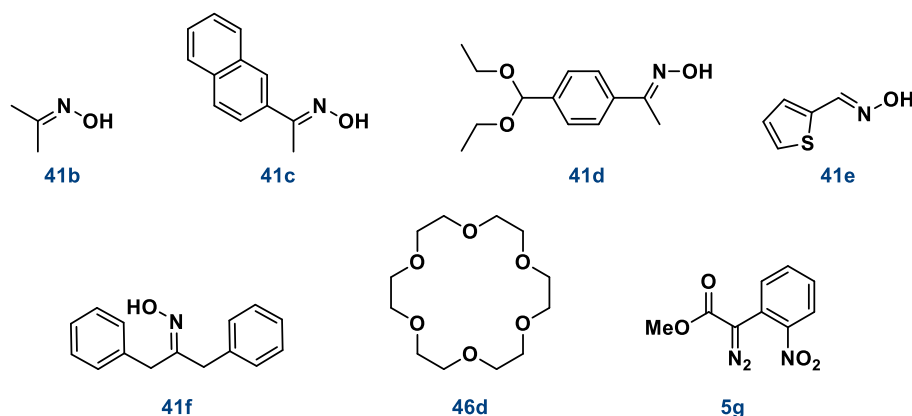
Ambos os fatores avaliados demonstraram grande influência no rendimento reacional. Empregando o arildiazoacetato **5a** como reagente limitante e variando a estequiometria da oxima **41a**, os rendimentos correspondentes para o éter de oxima **47a** não foram maiores do que 70% (Entradas 1-3, Tabela 2). Ao utilizar a oxima **41a** como reagente limitante e variar a estequiometria do arildiazoacetato **5a**, rendimentos excelentes de 95% para **47a** foram obtidos para o uso de 2 ou 3 equivalentes de **5a** (Entradas 4 e 5, Tabela 2). Em apenas 16h foi possível visualizar a formação próxima ao 100% do produto de interesse **47a** (isto é, uma reação quantitativa), dispensando a necessidade de avaliação de tempos reacionais mais longos. Ao avaliar reações com tempos reacionais mais curtos, de 4h e 8h, **47a** pôde ser obtido em rendimentos de 30% e 95%, respectivamente (Entradas 6 e 7, Tabela 2). Desta forma, o tempo reacional de 16h foi empregado posteriormente apenas por conveniência. Por fim, a reação de controle no escuro não fornece o produto desejado **47a** em nenhuma extensão significativa (Entrada 8, Tabela 2). Sendo assim, o processo de otimização foi capaz de aumentar o rendimento em até 30% quando em comparação com os testes iniciais (Entrada 4, Tabela 2).

Com a condição reacional ótima definida, foi dado início ao estudo do escopo desta transformação. Neste contexto, foram avaliadas diferentes oximas **41**, arildiazoacetatos **5**, e éteres cíclicos **50**, produzindo assim 12 compostos-alvo **47** com rendimentos que variaram de 46 a 95% (Esquema 15). A média dos rendimentos reacionais ficou acima dos 70%, o que sugere uma equivalência entre as diferentes espécies avaliadas. Os menores rendimentos se concentram em três exemplos. O exemplo **47c** provém do arildiazoacetato de isopropila, que manifesta certa sensibilidade aos diazo compostos, devido à sua possível interação com carbenos e/ou impedimento estérico. O composto **47h** consiste no uso do 1,4-dioxano como alternativa de um éter cíclico, onde a presença de mais um átomo de oxigênio marcadamente dificulta a abertura da cadeia. Já o menor rendimento foi obtido para a molécula **47l**, que consiste no único exemplo com CH_2 na posição α da cetoxima. Na verdade, esse comportamento poderia ser eventualmente antecipado, uma vez que todas as cetoximas possuindo metilas ou substituintes volumosos na posição α não apresentaram conversão para o produto-alvo correspondente (Esquema 16). Este fato

sugere que ao contrário do mecanismo envolvido na inserção direta O-H, a abertura do éter é sensível ao impedimento estérico na região α .



Esquema 15. Escopo estudado para as reações multicomponente de expansão de cadeia com éteres cíclicos.

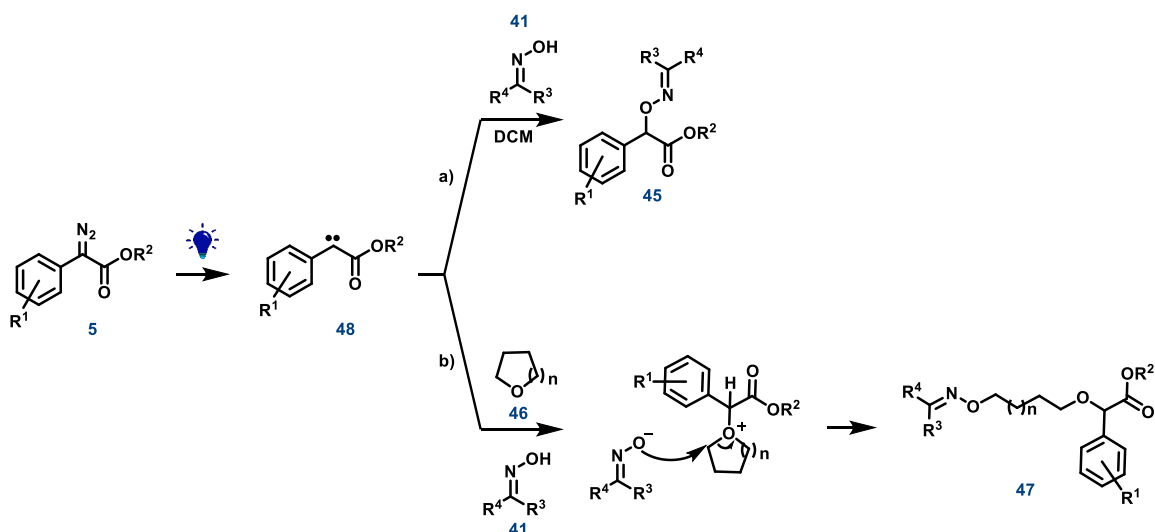


Esquema 16. Exemplos de oximas, éter cíclico e diazo composto avaliados que não forneceram os produtos de inserções correspondentes em rendimentos minimamente satisfatórios.

Como mencionado, as estruturas **41b**, **41c** e **41d**, apresentam metilas na posição α da oxima, o que aparenta ter correlação com a ausência de formação dos produtos. Um substituinte cíclico, que não apresenta livre rotação, demonstrou um rendimento significativamente melhor, como evidenciado no estudo de caso **47l**. A oxima derivada do tiofeno **41e** levou à formação de diversos subprodutos, devido provavelmente às interações secundárias do arildiazoacetato, conforme já observado anteriormente para o furano (Capítulo II, molécula **28k**). O éter de coroa **46d** foi empregado tanto como solvente ao se manter a temperatura em 40°C, quanto como um aditivo visando obter a sua abertura. No entanto, nenhuma das tentativas forneceu o produto desejado. Pode-se concluir então que a natureza do éter cíclico influencia fortemente na facilidade com que ele é aberto. A cetoxima **41f** também não funcionou, corroborando a observação de que a presença de hidrogênios α dificultam essa transformação. Além disso o diazocomposto **5g** também falhou em reagir com THF e aldoxima **41a**, presumidamente pelo seu maior impedimento estérico promovido pelo grupo *orto*-NO₂. Vale ressaltar que a natureza do grupo NO₂ pode introduzir outros fatores deletérios a esta transformação.

A fim de investigar os mecanismos envolvidos em ambas as transformações, foram consideradas as duas hipóteses existentes. Com base no mecanismo de transferência de próton, apresentado no Esquema 4, espécies relativamente ácidas, como é o caso das oximas, podem potencialmente reagir via transferências de próton fotoinduzidas⁷² (Esquema 17a). Para verificar as diferenças entre as reações de inserção direta das oximas, ou da versão multicomponentes, foram executados experimentos de RMN ¹³C e infravermelho, na tentativa de monitorar a formação de

complexos de ligação de hidrogênio ainda no escuro.



Esquema 17. Mecanismos propostos para **a)** inserção O-H direta de oximas **41** em arildiazoacetatos **5**; e **b)** abertura de éteres cíclicos **46** em reações multicomponentes.

A metodologia em d₂-DCM apresentou pequenos deslocamentos no espectro de ¹³C (+0,12 ppm) para o carbono da carbonila do éster dos arildiazoacetatos, além de pequenas mudanças nos estiramentos das ligações C=O (+6 cm⁻¹) e N=N (+4 cm⁻¹) do diazo composto. Por outro lado, nenhuma mudança foi observada em deslocamentos químicos ou em bandas de absorção IV quando THF-d₈ foi utilizado como solvente.⁵² Essas observações suportam a formação de um complexo de ligação de hidrogênio entre o diazo composto e a oxima em alguma extensão (mesmo que pequena) em DCM, o que não é evidenciado em THF, presumidamente devido à maior capacidade de coordenação deste solvente e ao seu uso em excesso em relação ao arildiazoacetato. No caso da inserção direta O-H, é possível que um mecanismo de transferência de prótons fotoinduzida possa estar operando em alguma extensão e não pode ser excluído nesse momento. Entretanto, acreditamos ser mais provável que ambos os mecanismos passem preferencialmente pela formação de carbenos livres como intermediários-chaves (Esquema 17).

3.3. Conclusão Parcial

Nesse estudo foi possível demonstrar e explorar a diferença de comportamento entre dois solventes comuns, DCM e THF, em reações entre oximas e arildiazoacetatos promovida pela luz azul. Em DCM, uma reação de inserção O-H direta é produzida. Em THF, observa-se uma reação multicomponentes que incorpora

a forma aberta deste éter cíclico contendo em suas extremidades as estruturas do arildiazoacetato e da oxima. Esta metodologia fotoquímica multicomponentes foi empregada para a síntese de 12 estruturas com rendimentos variados entre 46 e 95%. O mecanismo proposto e suportado na literatura provavelmente envolve a formação de carbenos livres como intermediários-chaves (em contraste com a alternativa menos provável de transferência de prótons fotoinduzida).

4. CAPÍTULO IV - PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Materiais

Todas as reações foram realizadas em frascos sem tratamento prévio da atmosfera, em vidraria previamente seca na estufa e com agitação magnética, salvo indicação em contrário. Todos os reagentes empregados neste trabalho foram adquiridos na Sigma-Aldrich, Merck ou Oakwood e utilizados sem purificação adicional. Todos os solventes empregados nas reações foram destilados a partir de agentes secantes apropriados antes do uso. As soluções orgânicas foram concentradas sob pressão reduzida em um rota-evaporador IKA RV-10 Control. As reações foram monitoradas por cromatografia em camada fina (TLC) em placas de alumínio de sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck). Os cromatogramas foram visualizados por fluorescência com luz UV a 254 nm ou revelação usando solução de *p*-anisaldeído. As purificações ocorrem em cromatografia de coluna flash, realizada usando sílica gel 60 (Merck - partícula 35-70 µm) ou coluna preparativa em sílica gel 60 PF₂₅₄ contendo gesso. Os espectros de RMN de ¹H, ¹³C, HMBC ¹H-¹³C, HSQC ¹H-¹³C, COSY ¹H-¹H, foram registrados nos espectrômetros Bruker DPX-250, AV-400, AV-500 ou AV-600 MHz. Os desvios químicos (δ) são dados em ppm (partes por milhão), com referência ao pico residual de CDCl₃, δ = 7,26 (¹H RMN) e δ = 77,00 (¹³C RMN) ou qualquer que seja a referência do solvente utilizado, conforme tabela de consulta ⁷³. Os espectros de massas de alta resolução foram registrados nos espectrômetros Thermo Scientific Q Exactive Orbitrap, trabalhando com uma ionização por elétron spray no modo positivo (HESI+), salvo indicação contrária. Espectros de infravermelho foram adquiridos no espectrômetro Agilent Cary 630 FTIR. Pontos de fusão foram determinados no equipamento MP50 da Metler Toledo. As reações foram iluminadas com lâmpadas LED azuis disponíveis comercialmente (PAR38, E26, 15W) emitindo

apenas na região azul (comprimento de onda máximo em 452 nm, sem filtros), com intensidade medida em um valor aproximado de 31 mW/cm². Os dados para determinação da estrutura foram coletados a 296 K aplicando radiação Cu-K α (λ = 154,178 pm) em um difratômetro Bruker Kappa APEX II Duo. O método de correção de absorção multiscan foi aplicado. As estruturas foram resolvidas por métodos diretos com SHELXS e refinadas com SHELXL (átomos diferentes de hidrogênio foram refinados com parâmetros de temperatura anisotrópica, enquanto os átomos de hidrogênio foram posicionados usando modelo).

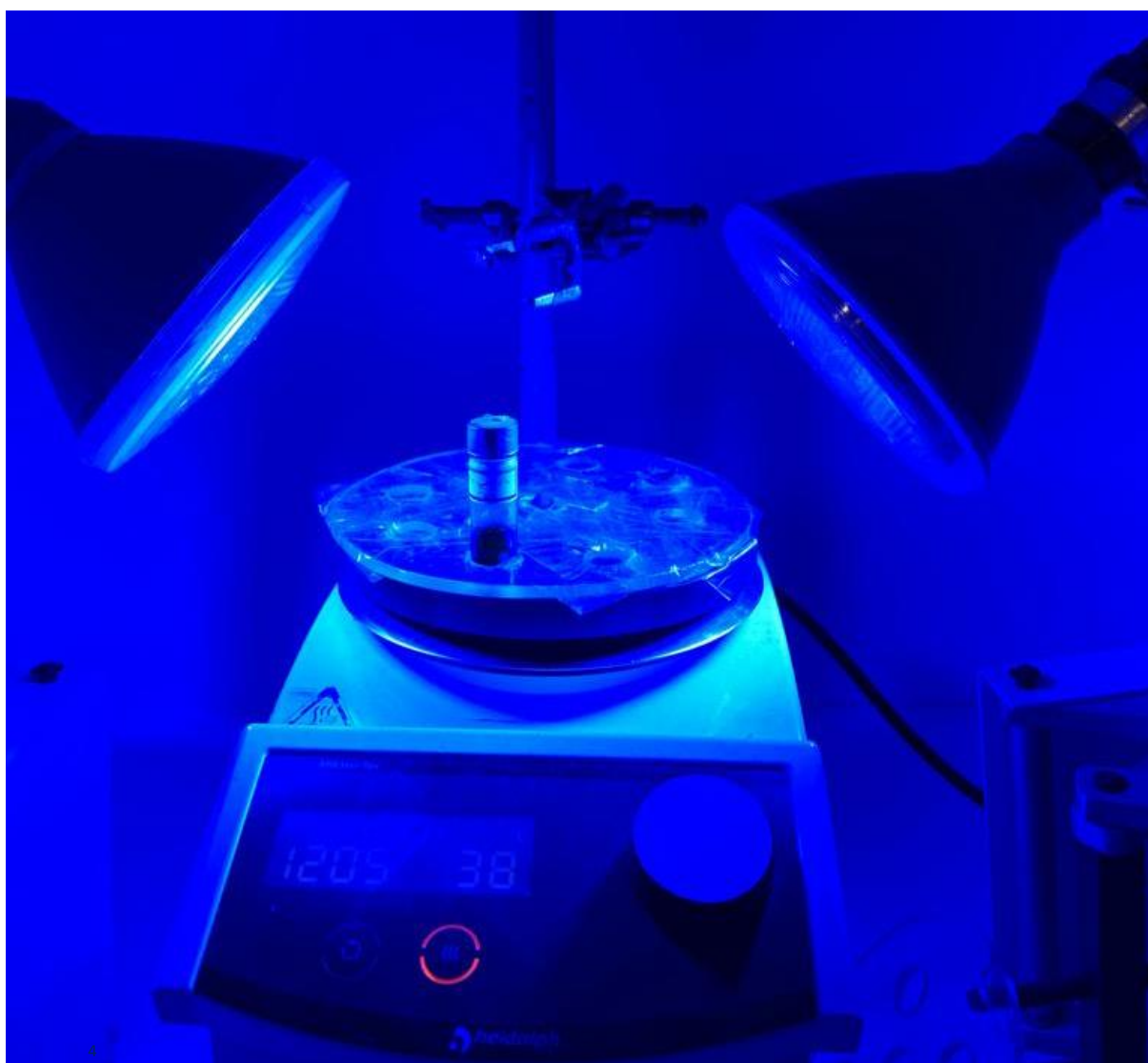


Figura 13. Sistema reacional padrão das reações fotoquímicas na região do visível⁴.

⁴ A temperatura observada de 38 °C não é imposta ao sistema e sim resultado do aquecimento das lâmpadas. Os experimentos de controle no escuro são executados em condições semelhantes, onde essa temperatura não se mostra capaz de promover a reação dos compostos.

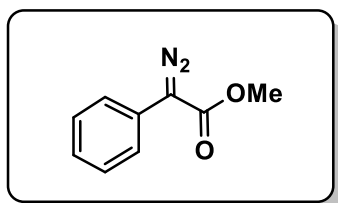
4.2. Métodos

4.2.1. Reação de transferência de diazo – Produção de arildiazoacetatos 5a (Capítulos II e III)

Parte 1 – Sob atmosfera inerte de N₂, em temperatura ambiente, um balão de fundo foi carregado com ácido 2-arilacético (1 equiv.), (COCl)₂ (2 equiv.), DMF (2 gotas) e DCM (0,2 M em relação ao ácido). A mistura reacional foi agitada por 4 horas. Em seguida, a solução foi concentrada sob pressão reduzida e DCM (0,2 M em relação à quantidade inicial de ácido), álcool R¹OH (1,2 equiv.), Et₃N (1,2 equiv.) e DMAP (0,1 equiv.) foram adicionados. A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Por fim, a reação foi finalizada com uma solução saturada solução aquosa de NaHCO₃, extraída com AcOEt (3x), seca (MgSO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Purificação por coluna flash a cromatografia fornece o 2-arilacetato correspondente com o rendimento indicado.

Parte 2 - Sob nitrogênio, atmosfera inerte de N₂, em temperatura ambiente, um balão de fundo foi carregado com o éster previamente preparado (1 equiv., Parte1), p-ABSA ou p-TsN₃, (1,1 equiv.) e ACN (0,1 M em relação ao éster). Em seguida, a temperatura da mistura foi reduzida para 0 °C e adicionou-se DBU (1,4 equiv.) gota a gota. A reação foi deixada sob agitação durante a noite com a temperatura sendo lentamente elevada à ambiente. Em seguida, o DCM foi adicionado, e a cama orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NH₄Cl, seca (MgSO₄) e concentrada sob pressão reduzida. Por fim, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (SiO₂, gradiente: 99:1 a 9:1 Hex:AcOEt) para proporcionar o arildiazoacetato desejado com o rendimento indicado.

Metil-2-diazo-2-fenilacetato (5a)



Metil 2-fenilacetato (7,5 mL, 50 mmol), p-ABSA (15g, 60 mmol), DBU (9 mL, 65 mmol) e ACN (500 mL). Purificação por cromatografia em coluna flash (SiO₂, gradiente: Hex – 98:2 Hex:AcOEt – 95:5 Hex:AcOEt) fornece o composto do

título como um óleo vermelho: 5,9 g, 67%.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.42 (m 2H), 7.21 (m, 1H), 3.89 (s,

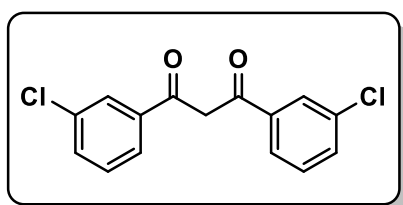
3H).

Espectro compatível com literatura ⁴⁹

4.2.2. Reação de Claisen adaptada – Produção de 1,3-dicetonas (Capítulo II)

Sob nitrogênio, em temperatura ambiente, um balão de fundo redondo foi previamente preenchido com NaH (1,2 g, 28 mmol, 2,8 equiv, 60% em óleo mineral) em THF seco (20 mL). O éster (20 mmol, 2 equiv) foi cuidadosamente adicionado com uma seringa e a mistura agitada em temperatura ambiente durante 5 min. Então, uma solução da cetona (10 mmol) em THF seco (20 mL) foi gotejada lentamente e a reação aquecida ao refluxo (~ 70 °C) durante a noite. O *quench* foi realizado com a adição de HCl 1M aquoso (10 mL). A fração aquosa foi extraída com AcOEt (3x - 10 mL) e as fases orgânicas combinadas e lavadas com solução de NaCl supersaturado. Posteriormente a fração orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrado sob pressão reduzida. A purificação ocorreu por coluna flash, inicialmente com hexano puro (100 mL) para remoção do óleo mineral remanescente do hidreto e então o gradiente aplicado até aproximadamente 9:1 de uma mistura Hex/AcOEt (400 mL). A cromatografia proporciona a 1,3-dicetona correspondente com o rendimento indicado.

1,3-bis(3-clorofenil)propano-1,3-diona (26d)



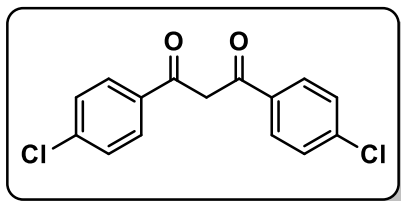
Etil 3-clorobenzoato (3.7g, 20 mmol) em THF seco (20 mL), NaH (1.2g, 28 mmol, 60% em óleo mineral), e 3'-cloroacetofenona (1,5g, 10 mmol) em THF seco (20 mL). A purificação por cromatografia em coluna flash (SiO₂, gradiente: 9:1 Hex:AcOEt - 8:2 Hex:AcOEt) proporciona o composto do título como um sólido amarelo: 2.4 g, 40%.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.96 (s, 2H), 7.88 – 7.85 (m, 2H), 7.56 – 7.52 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 6.77 (s, 1H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (7C não pode ser separadamente atribuído): 184.5, 137.0, 135.0, 132.5, 130.0, 127.3, 125.3, 93.4.

HRMS (ESI-Orbitrap) m/z: [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₁₁Cl₂O₂⁺ 293.0131; encontrado 293.0130.

1,3-bis(4-clorofenil)propano-1,3-diona (26e)

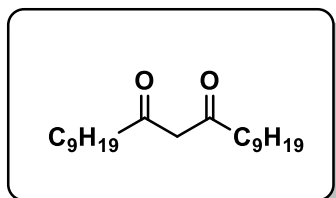


Etil 4-clorobenzoato (3.7g, 20 mmol) em THF seco (20 mL), NaH (1.2g, 28 mmol, 60% em óleo mineral), e 4'-cloroacetofenona (1,5 g, 10 mmol) em THF seco (20 mL). A purificação por cromatografia em coluna flash (SiO₂, gradiente: 9:1 Hex:AcOEt - 8:2 Hex:AcOEt) proporciona o composto do título como um sólido amarelo: 2.4 g, 60%.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 6.77 (s, 1H).

*Espectro compatível com literatura*⁷⁴

Henicosana-10,12-diona (26f)



Etil decanoato (4.0 g, 20 mmol) em THF seco (20 mL), NaH (1.2g, 28 mmol, 60% em óleo mineral), e undecan-2-ona (1.7g, 10 mmol) em THF seco (20 mL). A purificação por cromatografia em coluna flash (SiO₂, gradiente: 9:1 Hex:Tolueno - 8:2 Hex:Tolueno) proporciona o composto do título como um sólido pastoso amarelo claro: 0,8g, 24%, 5.7:1 cetoenol:1,3-dicetona.

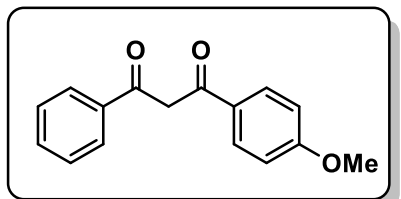
¹H-RMN (250 MHz CDCl₃) (0.85H não pode ser separadamente atribuído) δ:

5.47 (s, 0.85H), 3.54 (s, 0.3H), 2.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 0.6H), 2.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 3.4H), 1.62 – 1.53 (m, 4H), 1.26 (app s, 24H), 0.87 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) (10C não podem ser separadamente atribuídos, sendo descrito apenas o tautômero majoritário) δ: 194.5, 99.0, 38.4, 31.8, 29.4, 29.3 (2x), 29.2, 25.7, 22.6, 14.1.

HRMS (ESI-Orbitrap) *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₄₁O₂⁺ 325.3101; encontrado 325.3107.

1-(4-metoxifenil)-3-fenilpropano-1,3-diona (26g)



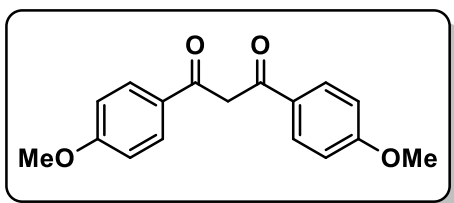
Etil benzoato (2,9 mL, 20 mmol,) em THF seco (20 mL), NaH (1,2 g, 28 mmol, 60% em óleo mineral) e p-metoxiacetofenona (1,5 g, 10 mmol) em THF seco (20 mL). A purificação por cromatografia em coluna flash (SiO₂, gradiente: 9:1 Hex:AcOEt - 8:2 Hex:AcOEt) proporciona o composto do título

como um sólido branco: 0,86 g, 34%.

^1H -RMN (250 MHz CDCl_3) δ : 3.89 (3H, s), 6.80 (1H, s), 6.97-7.00 (2H, m), 7.45-7.58 (3H, m), 7.96-8.00 (4H, m).

*Espectro compatível com literatura*⁵⁸

1,3-bis(4-metoxifenil)propano-1,3-dione (26h)



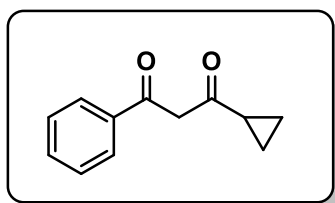
Etil 4-metoxibenzoato (3.7g, 20 mmol) em THF seco (20 mL), NaH (1.2g, 28 mmol, 60% em óleo mineral), e p-metoxiacetofenona (1,5 g, 10 mmol) em THF seco (20 mL). A purificação por cromatografia em coluna flash (SiO_2 , gradiente: 9:1

Hex:AcOEt - 8:2 Hex:AcOEt) proporciona o composto do título como um sólido amarelo: 1,2 g, 45%.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 – 7.92 (m, 4H), 7.06 – 6.95 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 3.91 (s, 6H).

*Espectro compatível com literatura*⁷⁵

1-ciclopropil-3-fenilpropano-1,3-diona (26j)

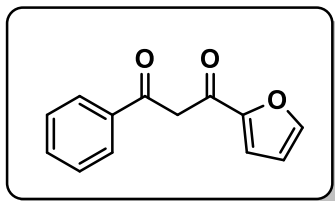


Etil benzoato (2,9 mL, 20 mmol) em THF seco (20 mL), NaH (1,2g, 28mmol, 60% em óleo mineral) e ciclopropilmetilcetona (0,99 mL, 10 mmol) em THF seco (20 mL). A purificação por cromatografia em coluna flash (SiO_2 ,

gradiente: 9:1 Hex:AcOEt - 8:2 Hex:AcOEt) proporciona o composto do título como um sólido marrom: 1,3 g, 70%.

^1H -RMN (250 MHz CDCl_3) δ : 0.98-1.01 (2H, m), 1.19-1.22 (2H, m), 1.76-1.86 (1H, m), 6.29 (1H, s), 7.40-7.54 (3H, m), 7.85-7.89 (2H, m).

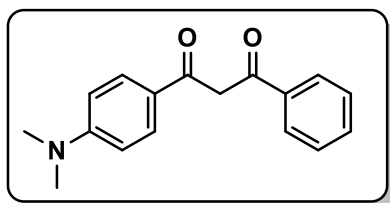
*Espectro compatível com literatura.*⁵⁸

1-(furan-2-il)-3-fenilpropano-1,3-diona (26k)

Etil benzoato (2,9 mL, 20 mmol) em THF seco (20 mL), NaH (1,2 g, 28 mmol, 60% em óleo mineral) e 1-(furan-2-il)etan-1-ona (1,0 mL, 10 mmol) em THF seco (20 mL). A purificação por cromatografia em coluna flash (SiO₂, gradiente: 9:1 Hex:AcOEt - 8:2 Hex:AcOEt) proporciona o composto do título como um sólido laranja: 0,40 g, 19%.

¹H-RMN (250 MHz CDCl₃) δ: 6.61 (1H, dd, J=1.75 Hz, J=3,34 Hz), 6.80 (1H, s), 7.27-7.28 (1H, m), 7.50-7.57 (3H, m), 7.64-7.64 (1H, m), 7.97-8.01 (2H, m).

*Espectro compatível com literatura*⁷⁶

1-(4-(dimetilamino)fenil)-3-fenilpropano-1,3-diona (26l)

Etil 4-(dimetilamino)benzoato (3,8 g, 20 mmol) em THF seco (20 mL), NaH (1,2 g, 28 mmol, 60% em óleo mineral) e acetofenona (1,2 g, 10 mmol) em THF seco (20 mL). A purificação por cromatografia em coluna flash (SiO₂, gradiente: 9:1 Hex:AcOEt - 8:2 Hex:AcOEt) proporciona o composto do título como um cristal amarelo: 0,61 g, 23%.

¹H-RMN (250 MHz CDCl₃) δ: 3.08 (6H, s), 6.69-6.73 (2H, m), 6.77 (1H, s), 7.46-7.49 (3H, m), 7.91-7.98 (4H, m).

¹³C-RMN (62,5 MHz CDCl₃) (apenas o tautômero cetoenol é observado) δ:

40.08, 91.77, 111.05, 122.76, 126.82, 128.55, 129.32, 131.68, 135.96, 153.34, 182.23, 186.89.

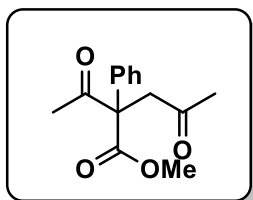
HRMS (ESI-Orbitrap) m/z: [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₁₈NO₂⁺ 268.1332; encontrado 268.1330.

4.2.3. Reação de inserção C-C via fotoquímica (Capítulo II)

Sob atmosfera convencional, à temperatura ambiente, um frasco de 4 mL (vial de vidro de borosilicato) foi carregado com arildiazoacetato **5a** (1 equiv.), 1,3-dicarbonil compostos **26** (3 equiv.) e DCM (0,1 M). A reação foi agitada à temperatura ambiente sob irradiação de luz azul (utilizando 2 lâmpadas LED, 15W cada, aproximadamente 5 cm de distância) por 24h. Em seguida, a mistura foi concentrada

sob pressão reduzida e o resíduo resultante purificado por cromatografia em coluna flash para proporcionar os correspondentes 1,4-dicarbonil compostos **28** com rendimento indicado.

Metil-2-acetil-4-oxo-2-fenilpentanoatos (**28a**)



Metil-2-diazo-2-acetato de fenil **5a** (36 mg, 0,2 mmol), 1,3-pentano-2,4-diona **26a** (60 mg, 0,6 mmol) e DCM (2 mL). Purificação por flash cromatografia em coluna (SiO₂, gradiente: Hex - 95:5 Hex:AcOEt - 9:1 Hex:AcOEt - 8:2 Hex: AcOEt) fornece o composto do título como um óleo transparente: 35 mg, 70%.

Também foi realizada uma reação em escala de 3 mmol em 24h, usando **5a** (528 mg, 3 mmol), 1,3-pentano-2,4-diona **26a** (900 mg, 9 mmol) e DCM (30 mL) para gerar após purificação por flash cromatografia em coluna (SiO₂, gradiente: Hex - 95:5 Hex:AcOEt - 9:1 Hex:AcOEt - 8:2 Hex: AcOEt) o composto alvo **28a** (461 mg, 62%).

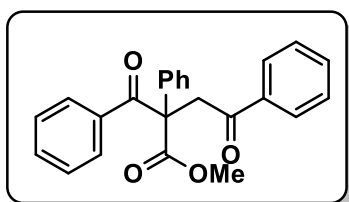
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.37 – 7.29 (m, 3H), 7.15 – 7.13 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.53 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 2.5 Hz, 6H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 205.4, 203.4, 171.1, 137.0, 129.2, 128.0, 126.7, 66.5, 52.5, 50.1, 29.7, 28.4.

IV (ATR, cm⁻¹): 3062, 3002, 2954, 1737, 1704, 1499, 1450, 1434, 1398, 1357, 1264, 1195, 1177, 1069.

HRMS (ESI-Orbitrap) *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₇O₄⁺ 249.1121; encontrado 249.1124.

Metil-2-benzoil-4-oxo-2,4-difenilbutanoatos (**28b**)

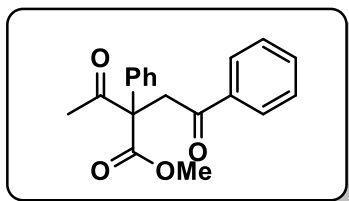


Metil-2-diazo-2- acetato de fenil **5a** (36 mg, 0,2 mmol), 1,3-difenilpropano-1,3-diona **26b** (135 mg, 0,6 mmol) e DCM (1 mL). Purificação por flash cromatografia em coluna (SiO₂, gradiente: Hex - 95:5 Hex:AcOEt - 9:1 Hex:AcOEt - 8:2 Hex: AcOEt) fornece o título composto como um óleo transparente: 38 mg, 51%.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.96 – 7.92 (m, 2H), 7.66 – 7.63 (m, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.48 – 7.28 (m, 8H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 4.21 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H).

^{13}C RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 196.8, 195.4, 170.8, 138.3, 136.6, 136.0, 133.2, 132.3, 130.4, 129.0, 128.6, 128.1, 127.7 (x2), 127.6, 65.1, 52.7, 49.2.

Metil-2-benzoil-4-oxo-2-fenilpentanoatos (28c)



Metil-2-diazo-2-acetato de fenil **5a** (36 mg, 0,2 mmol), 1-fenilbutano-1,3-diona **26c** (97mg, 0,6mmol) e DCM (2mL). Purificação por flash cromatografia em coluna (SiO_2 , gradiente: Hex - 95:5 Hex:AcOEt - 9:1 Hex:AcOEt - 8:2 Hex:AcOEt) fornece o composto do título como um sólido amarelo pálido: 38 mg, 61%.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 – 7.98 (m, 2H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 5H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 4.17 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H).

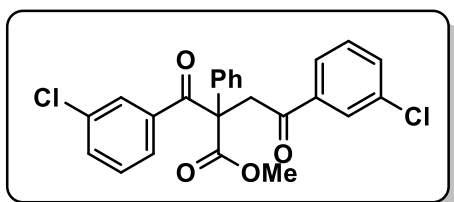
^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 203.3, 197.0, 171.3, 137.1, 136.3, 133.2, 129.2, 128.6, 128.1 (2x), 126.9, 66.4, 52.5, 46.3, 28.6.

M.P.: 55 – 57 °C.

IV (ATR, cm^{-1}): 3062, 3030, 2952, 2928, 2853, 1737, 1709, 1687, 1599, 1450, 1436, 1355, 1268, 1221, 1195, 1182, 1169.

HRMS (ESI-Orbitrap) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4^+$ 311.1278; encontrado 311.1274.

Metil-2-(3-clorobenzoil)-4-(3-clorofenil)-4-oxo-2-fenilbutanoatos (28d)



Metil-2-diazo-2-acetato de fenil **5a** (36 mg, 0,2 mmol), 1,3-bis(3-clorofenil)propano-1,3-diona **26d** (176 mg, 0,6 mmol) e DCM (1 mL). Purificação por flash cromatografia em coluna (SiO_2 , gradiente:

Hex - 95:5 Hex:AcOEt - 9:1 Hex:AcOEt - 8:2 Hex:AcOEt) fornece o composto do título como um óleo transparente: 49 mg, 56%.

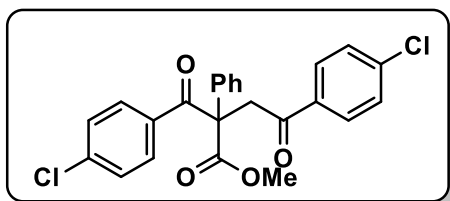
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.94 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dt, J = 7.8 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.0 Hz, J = 2.0 Hz, J = 1.0 Hz 1H), 7.44 – 7.39 (m, 7H), 7.37 – 7.34 (m, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 195.6, 194.4, 170.4, 138.0, 137.9, 137.6, 135.0, 134.0, 133.2, 132.1, 130.2, 129.9, 129.3, 128.9, 128.6, 128.3, 128.2, 127.3, 126.2, 65.4, 52.8, 49.2.

IV (ATR, cm^{-1}): 3059, 2954, 1737, 1687, 1214, 1179.

HRMS (ESI-Orbitrap) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{O}_4$ 441.0655; encontrado 441.0657.

Metil-2-(4-clorobenzoil)-4-(4-clorofenil)-4-oxo-2-fenilbutanoatos (28e)



Metil-2-diazo-2-fenil acetato **5a** (36 mg, 0,2 mmol), 1,3-bis(4-clorofenil)propano-1,3-diona **26e** (176 mg, 0,6 mmol) e DCM (2 mL). Purificação por flash cromatografia em coluna (SiO_2 , gradiente: Hex -

95:5 Hex:DCM - 9:1 Hex:DCM - 8:2 Hex:DCM - 7:3 Hex:DCM - 6:4 Hex:DCM) fornece o composto do título como um sólido branco: 48 mg, 54%.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 – 7.29 (m, 7H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H).

^{13}C RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ (1C não pode ser separadamente atribuído):

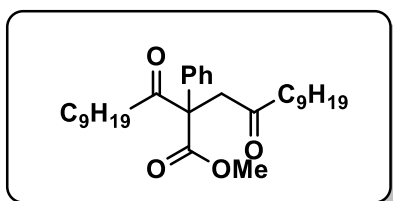
195.7, 194.2, 170.6, 139.7, 138.7, 137.9, 134.8, 134.3, 131.9, 129.5, 129.2, 128.9, 128.0, 127.3, 65.2, 52.8, 49.2.

M.P.: 109 – 110 °C.

IV (ATR, cm^{-1}): 2970, 1768, 1695, 1566, 1559, 1463, 1371, 1257, 1164, 1183, 1042, 1011.

HRMS (ESI-Orbitrap) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{O}_4$ 441.0655; encontrado 441.0656.

Metil-2-decanoil-4-oxo-2-feniltridecanoato (28f)



Metil-2-diazo-2-fenilacetato **5a** (36 mg, 0,2 mmol), henicoso-10,12-diona **26f** (195 mg, 0,6 mmol) e DCM (2 mL). Purificação por flash cromatografia em coluna (SiO_2 , gradiente: Hex - 95:5 Hex:AcOEt - 9:1

Hex:AcOEt - 8:2 Hex:AcOEt) fornece o composto do título como um óleo transparente: 40 mg, 42%.

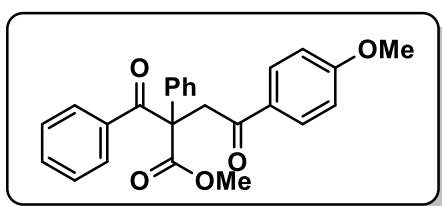
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.35 – 7.27 (m, 3H), 7.15 – 7.13 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.52 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.74 (ddd, $J = 17.4$ Hz, $J = 9.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.55 – 2.49 (m, 1H), 2.45 – 2.38 (m, 1H), 2.34 (ddd, $J = 17.4$ Hz, $J = 9.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.59 – 1.54 (m, 3H), 1.38 – 1.35 (m, 1H), 1.29 – 1.25 (m, 14H), 1.19 – 1.10 (m, 10H), 0.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ (2C não podem ser separadamente atribuídos): 208.0, 205.8, 171.4, 137.2, 129.0, 127.9, 127.0, 66.4, 52.4, 49.4, 42.6, 40.3, 31.8, 29.4 (2x), 29.3 (3x), 29.2, 29.1, 28.9, 24.5, 23.7, 22.6 (2x), 14.1.

IV (ATR, cm^{-1}): 2954, 2924, 2855, 1743, 1713, 1460, 1450, 1436, 1260, 1208, 1151.

HRMS (ESI-Orbitrap) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{O}_4^+$ 473.3625; encontrado 473.3622.

Metil-2-benzoil-4-(4-metoxifenil)-4-oxo-2-fenilbutanoato (28g)



Metil-2-diazo-2-acetato de fenil **5a** (36 mg, 0,2 mmol), 1-(4-metoxifenil)-3-fenilpropano-1,3-diona **26g** (152 mg, 0,6 mmol) e DCM (2ml). Purificação por flash cromatografia em coluna (SiO_2 , gradiente:

Hex - 95:5 Hex:AcOEt - 9:1 Hex:AcOEt - 8:2 Hex:AcOEt) fornece o composto do título como um sólido incolor: 45 mg, 56%.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.95 – 7.93 (m, 2H), 7.68 - 7.66 (m, 2H), 7.50 - 7.48 (m, 2H), 7.42 – 7.30 (m, 4H), 7.28 – 7.24 (m, 2H), 6.93 – 6.91 (m, 2H), 4.19 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H).

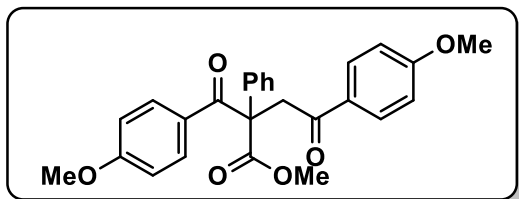
^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) (1C não pode ser separadamente atribuído) δ : 195.6, 195.3, 170.9, 163.6, 138.4, 136.1, 132.2, 130.4, 130.3, 129.7, 128.9, 127.7 (2x), 113.7, 65.0, 55.5, 52.6, 48.8.

M.P.: 140 – 141 °C.

IV (ATR, cm^{-1}): 3060, 3008, 2952, 2842, 1737, 1672, 1577, 1510, 1260, 1229, 1169.

HRMS (ESI-Orbitrap) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{O}_5^+$ 403.1540; encontrado 403.1542.

Metil-2-(4-metoxibenzoil)-4-(4-metoxifenil)-4-oxo-2-fenilbutanoatos (28h)



Metil-2-diazo-2-fenilacetato **5a** (36 mg, 0,2 mmol), 1,3-bis(4-metoxifenil)propano-1,3-diona **26h** (171 mg, 0,6 mmol) e DCM (2 mL).

Purificação por flash cromatografia em coluna (SiO₂, gradiente: Hex - 95:5 Hex:AcOEt - 9:1 Hex:AcOEt - 8:2 Hex:AcOEt) fornece o composto do título como um vermelho sólido: 54 mg, 62%.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.24 – 7.14 (m, 3H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.10 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.72 – 3.68 (m, 4H), 3.66 (s, 3H).

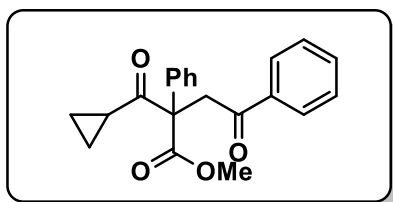
¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 195.5, 193.5, 171.1, 163.5, 162.8, 139.0, 133.0, 130.4, 129.8, 128.7, 128.2, 127.8, 127.4, 113.6, 113.0, 64.7, 55.4, 55.3, 52.6, 49.0.

M.P.: 137 – 138 °C.

IV (ATR, cm⁻¹): 3060, 3008, 2952, 2935, 2842, 1737, 1672, 1599, 1577, 1510, 1260, 1229, 1169, 1026.

HRMS (ESI-Orbitrap) *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₅O₆ 433.1646; encontrado 433.1645.

Metil-2-benzoil-4-ciclopropil-4-oxo-2-fenilbutanoato (28j)



Metil-2-diazo-2-acetato de fenil **5a** (36 mg, 0,2 mmol), 1-ciclopropil-3-fenilpropano-1,3-diona **26j** (113 mg, 0,6 mmol) e DCM (2 ml). Purificação por flash cromatografia em coluna (SiO₂, gradiente: Hex - 95:5

Hex:AcOEt - 9:1 Hex:AcOEt - 8:2 Hex:AcOEt) fornece o composto do título como um óleo transparente: 42 mg, 62%.

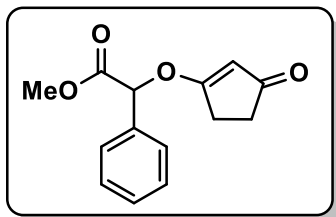
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.97 – 7.94 (m, 2H), 7.54 – 7.30 (m, 8H), 4.12 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.28 – 2.18 (m, 1H), 1.18 – 1.11 (m, 1H), 0.97 – 0.93 (m, 2H), 0.76 – 0.68 (m, 1H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 205.6, 196.8, 171.2, 137.6, 136.5, 133.1, 128.9, 128.5, 128.1, 127.8, 127.6, 66.5, 52.6, 46.2, 20.5, 13.0, 12.7.

IV (ATR, cm⁻¹): 3060, 3009, 2952, 1737, 1689, 1450, 1380, 1223, 1203, 1039, 1011.

HRMS (ESI-Orbitrap) *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₁O₄⁺ 337.1434; encontrado 337.1434.

Metil-2-((3-oxociclopent-1-en-1-il)oxi)-2-fenilacetato (28n)



Metil-2-diazo-2-acetato de fenil **5a** (36 mg, 0,2 mmol), ciclopentano-1,3-diona **32b** (58 mg, 0,6mmol) e DCM (2mL). Purificação por flash cromatografia em coluna (SiO₂, gradiente: Hex - 95:5 Hex:AcOEt - 9:1 Hex:AcOEt - 8:2 Hex:AcOEt) fornece o composto do título como um óleo

transparente: 15 mg, 30%.

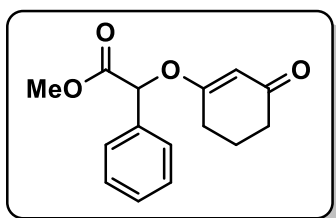
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.51 – 7.40 (m, 5H), 5.47 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.88 – 2.64 (m, 2H), 2.49 – 2.44 (m, 2H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 205.6, 188.2, 168.4, 133.3, 129.8, 129.1, 127.2, 106.5, 81.2, 53.0, 34.2, 28.5.

IV (ATR, cm⁻¹): 2929, 2955, 1752, 1707, 1680, 1596, 1437, 1344, 1249, 1218, 1177, 1039.

HRMS (ESI-Orbitrap) m/z: [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₅O₄⁺ 247.0965; encontrado: 247.0966.

Metil-2-((3-oxociclohex-1-en-1-il)oxi)-2-fenilacetato (28o)



Metil-2-diazo-2-acetato de fenil **5a** (36 mg, 0,2 mmol), ciclohexano-1,3-diona **32c** (67 mg, 0,6 mmol) e DCM (2mL). Purificação por flash cromatografia em coluna (SiO₂, gradiente: Hex - 95:5 Hex:AcOEt - 9:1 Hex:AcOEt - 8:2 Hex:AcOEt) fornece o composto do título como um óleo

transparente: 28 mg, 54%.

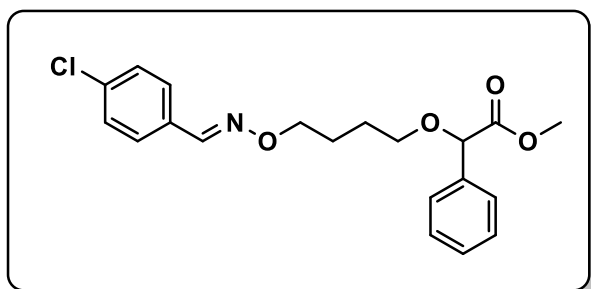
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.42 – 7.38 (m, 3H), 5.47 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.62 – 2.51 (m, 2H), 2.38 – 2.32 (m, 2H), 2.04 – 1.97 (m, 2H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 199.5, 176.1, 168.7, 133.7, 129.5, 128.9, 127.1, 104.3, 78.0, 52.8, 36.6, 28.9, 21.0.

4.2.4. Reação Multi-Componentes de Formação de Éteres de Oximas (Capítulo III)

Sob atmosfera convencional, à temperatura ambiente, em um frasco de 4 mL foram adicionados: arildiazoacetatos **5** (2 equiv.), oximas **45** (1 equiv.) e éter como solvente **50** (0,1 M em relação à oxima **45**). A mistura resultante é agitada sob irradiação de luz azul por 16h (usando duas lâmpadas, 15W cada, deslocadas a distâncias aproximadas de 10 cm cada do recipiente de reação). Em seguida, a reação foi concentrada sob pressão e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia flash em coluna para proporcionar os compostos do título com os rendimentos indicados.

Metil-(E)-2-(4-(((4-clorobenzilideno)amino)oxi)butoxi)-2-acetato de fenil (**47a**)



Metil-2-fenildiazoacetato **5a** (35 mg, 0,2 mmol), (E)-4-clorobenzaldeído oxima **41a** (15 mg, 0,1 mmol) e THF **46a** (0,1 M, 1 mL) foram colocados em contato. Purificação por cromatografia flash em coluna (SiO₂, gradiente: Hex - 95:5

Hex:AcOEt) fornece o composto do título como um pálido óleo amarelo: 36mg, 95%.

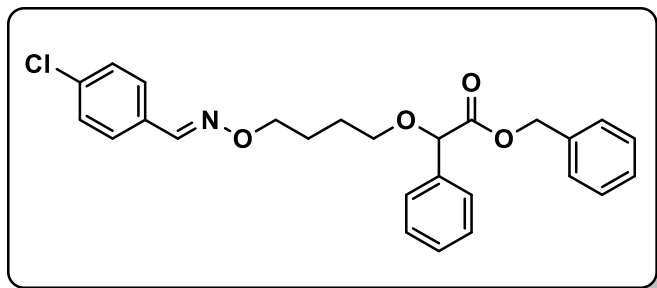
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): 8.01 (s, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 4H), 7.38 – 7.31 (m, 5H), 4.88 (s, 1H), 4.18 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.62 – 3.47 (m, 2H), 1.84 – 1.77 (m, 4H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 171.4, 147.1, 136.6, 135.4, 130.9, 128.9, 128.6 (2x), 128.1, 127.1, 81.0, 74.0, 69.5, 52.2, 26.0, 25.8.

IV (ATR, cm⁻¹): 2950, 2874, 1752, 1737, 1493, 1210, 1091, 1015.

HRMS (ESI-Orbitrap) *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₂₃ClNO₄⁺ 376.1310; encontrado 376.1312

Benzil-(E)-2-(4-(((4-clorobenzilideno)amino)oxi)butoxi)-2-acetato de fenil (**47b**)



Benzil-2-diazo-2-fenilacetato **5b** (50 mg, 0,2 mmol), (E)-4-clorobenzaldeído oxima **41a** (15 mg, 0,1 mmol) e THF **46a** (0,1 M, 1 mL) foram colocados em contato. Purificação por cromatografia flash

em coluna (SiO₂, gradiente: Hex - 95:5 Hex:AcOEt) fornece o composto do título como um pálido óleo amarelo: 40 mg, 89%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.00 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.46 - 7.44 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 8H), 7.23 - 7.21 (m, 2H), 5.18 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.17 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.61 - 3.57 (m, 1H), 3.53 - 3.49 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 4H).

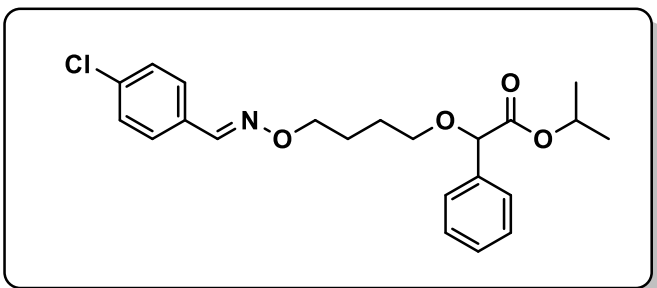
¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.8, 147.1, 136.5, 135.5 (x2), 130.9, 128.9, 128.6, 128.5 (x2), 128.2, 128.1, 127.9, 127.1, 81.1, 74.0, 69.5, 66.7, 26.1, 25.8.

IV (ATR, cm⁻¹): 2946, 2874, 1748, 1493, 1167, 1091.

HRMS (ESI-Orbitrap) *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₆ClNO₄⁺ 452.1623; encontrado: 452.1623.

Isopropil-(E)-2-(4-(((4-clorobenzilideno)amino)oxi)butoxi)-2-acetato de fenil (**47c**)

Isopropil-2-diazo-2-fenilacetato **5c** (41 mg, 0,2 mmol), (E)-4-clorobenzaldeído oxima **41a** (15 mg, 0,1 mmol) e THF **46a** (0,1 M, 1 mL) foram colocados em contato. Purificação por cromatografia flash em coluna (SiO₂, gradiente: Hex - 95:5 Hex:AcOEt) fornece o título composto como um óleo amarelo pálido: 21 mg, 52%.



¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.01 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 5H), 5.04 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.19 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.61 - 3.59 (m, 1H), 3.52 - 3.49 (m, 1H),

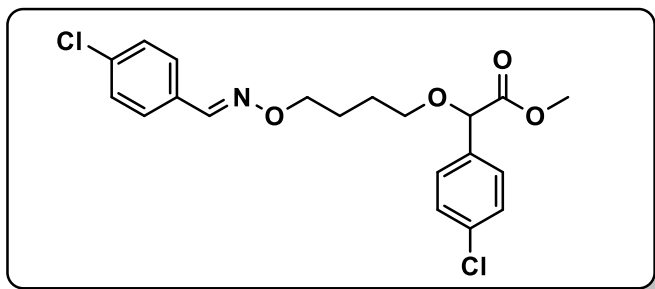
1.84 - 1.78 (m, 4H), 1.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ: 170.6, 147.1, 136.8, 135.5, 131.0, 128.9, 128.5, 128.4, 128.1, 127.1, 81.2, 74.1, 69.5, 68.7, 26.1, 25.9, 21.8, 21.5.

IV (ATR, cm⁻¹): 2937, 2980, 2875, 1743, 1728, 1493, 1179, 1091.

HRMS (ESI-Orbitrap) *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₆ClNO₄⁺ 404.1623; encontrado 404.1620.

Metil-(E)-2-(4-bromofenil)-2-(4-(((4-clorobenzilideno)amino)oxi)butoxi)acetato (47d)



Metil-2-(4-clorofenil)-2-diazoacetato **5d** (42 mg, 0,2 mmol), (E)-4-clorobenzaldeído oxima **41a** (15 mg, 0,1 mmol) e THF **46a** (0,1 M, 1 mL) foram colocados em contato. Purificação por cromatografia flash

em coluna (SiO₂, gradiente: Hex - 95:5 Hex:AcOEt) fornece o composto do título como um óleo amarelo pálido: 34 mg, 83%.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.00 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 – 7.31 (m, 4H), 4.84 (s, 1H), 4.18 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.60 – 3.58 (m, 1H), 3.50 - 3.47 (m, 1H), 1.82 – 1.75 (m, 4H).

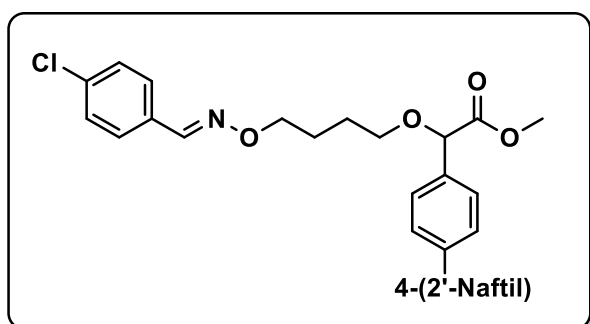
¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 171.1, 147.2, 135.2, 134.5, 130.9, 130.1, 129.0, 128.8, 128.4, 128.1, 80.4, 74.0, 69.7, 52.4, 26.1, 25.8.

IV (ATR, cm⁻¹): 2954, 2872, 1752, 1737, 1493, 1210, 1091.

HRMS (ESI-Orbitrap) *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₂₁Cl₂NO₄⁺ 410.0920; encontrado 410.0921.

Metil-(E)-2-(4-(((4-clorobenzilideno)amino)oxi)butoxi)-2-(4-(naftalen-2-il)fenil)acetato (47e)

Metil-2-diazo-2-(4-(naftalen-2-il)fenil)acetatos **5e** (60mg, 0,2mmol), (E)-4-oximas de



clorobenzaldeído **41a** (15 mg, 0,1 mmol) e THF **46a** (0,1 M, 1 mL) foram colocados em contato. Purificação por cromatografia flash em coluna (SiO₂, gradiente: Hex - 95:5 Hex:AcOEt) fornece o composto do título como um óleo amarelo pálido: 36 mg, 72%.

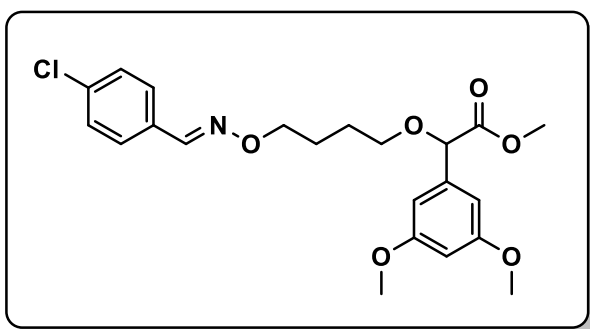
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.02 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 – 7.86 (m, 3H), 7.73 – 7.70 (m, 3H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.56 – 7.49 (m, 4H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.65 – 3.63 (m, 1H), 3.57 – 3.54 (m, 1H), 1.88 – 1.80 (m, 4H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 171.4, 147.1, 141.5, 137.9, 135.7, 135.5, 133.6, 132.7, 131.0, 128.9, 128.5, 128.2, 128.1, 127.7 (2x), 127.6, 126.4, 126.1, 125.9, 125.4, 80.9, 74.1, 69.6, 52.3, 26.1, 25.8.

IV (ATR, cm⁻¹): 2950, 2872, 1752, 1737, 1493, 1015, 1091.

HRMS (ESI-Orbitrap) *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₂₈ClNO₄⁺ 502.1780; encontrado 502.1781.

Metil-(E)-2-(4-(((4-clorobenzilideno)amino)oxi)butoxi)-2-(3,5-dimetoxifenil-acetato) (47f)



Metil-2-diazo-2-(3,5-dimetoxifenil)acetato **5f** (47 mg, 0,2 mmol), (E)-4-clorobenzaldeído oxima **41a** (15 mg, 0,1 mmol) e THF **46a** (0,1 M, 1 mL) foram colocados em contato. Purificação por cromatografia flash em

coluna (SiO₂, gradiente: Hex - 95:5 Hex:AcOEt) fornece o composto do título como um óleo amarelo pálido: 33 mg, 76%.

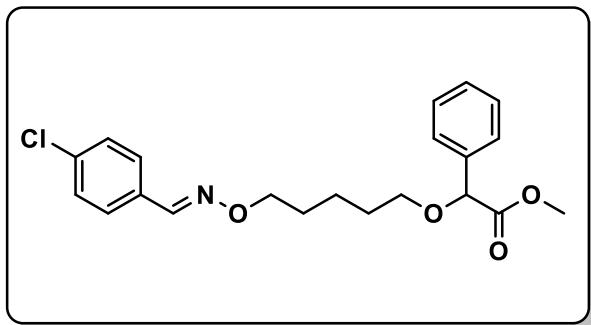
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.00 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 6.41 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.18 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 3.57 – 3.55 (m, 1H), 3.52 – 3.49 (m, 1H), 1.83 – 1.75 (m, 4H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 171.1, 160.9, 147.1, 138.7, 135.4, 130.9, 128.9, 128.1, 105.0, 100.7, 81.0, 74.0, 69.5, 55.3, 52.3, 26.0, 25.8.

IV (ATR, cm⁻¹): 2952, 2875, 1754, 1737, 1598, 1206, 1158, 1016.

HRMS (ESI-Orbitrap) *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₂₂H₂₆ClNO₆⁺ 436.1521; encontrado 436.1521.

Metil-(E)-2-((5-(((4-clorobenzilideno)amino)oxi)pentil)oxi)-2-fenilacetato (47g)



Metil-2-diazo-2-fenilacetato **5a** (35 mg, 0,2 mmol), (E)-4-clorobenzaldeído oxima **41a** (15 mg, 0,1 mmol) e tetrahydro-2H-pirano **46b** (0,1 M, 1 mL), foram colocados em contato. Purificação por cromatografia flash em coluna (SiO₂, gradiente: Hex - 95:5 Hex:AcOEt)

fornece o composto do título como um óleo amarelo pálido: 29 mg, 75%.

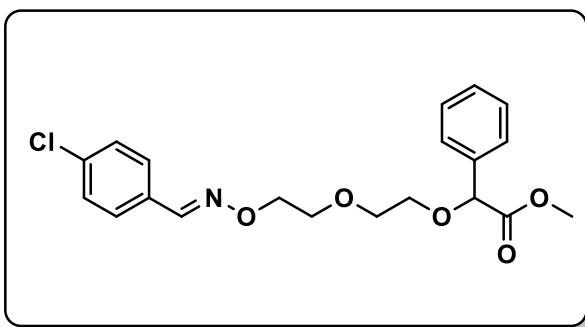
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.01 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.46 – 7.43 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 5H), 4.87 (s, 1H), 4.15 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.56 – 3.53 (m, 1H), 3.48 – 3.44 (m, 1H), 1.75 – 1.69 (m, 4H), 1.53 – 1.47 (m, 2H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 171.5, 147.0, 136.7, 135.5, 131.0, 128.9, 128.6 (x2), 128.1, 127.1, 81.1, 74.3, 69.8, 52.2, 29.4, 28.9, 22.5.

IV (ATR, cm⁻¹): 2929, 2870, 1752, 1737, 1493, 1210, 1091.

HRMS (ESI-Orbitrap) *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₄ClNO₄⁺ 390.1467; encontrado 390.1465.

Metil-(E)-1-(4-clorofenil)-10-fenil-3,6,9-trioxa-2-azaundec-1-en-11-oate (**47h**)



Metil-2-diazo-2-fenilacetato **5a** (35 mg, 0,2 mmol), (E)-4-clorobenzaldeído oxima **41a** (15 mg, 0,1 mmol) e 1,4-dioxano **46c** (0,1 M, 1 mL) foram colocados em contato. Purificação por cromatografia flash em coluna (SiO₂, gradiente: Hex - 95:5 Hex:AcOEt) fornece o composto do

título como um óleo amarelo pálido: 20 mg, 51%.

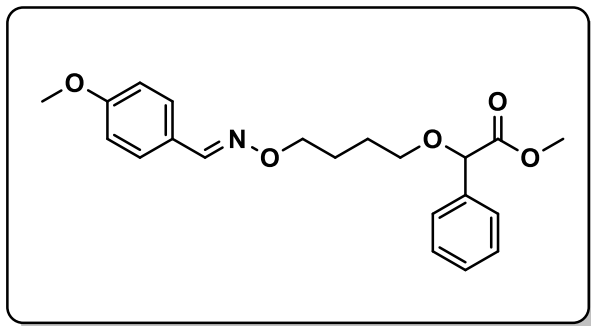
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8.07 (s, 1H), 7.51 – 7.49 (m, 2H), 7.45 – 7.42 (m, 2H), 7.34 – 7.32 (m, 5H), 5.02 (s, 1H), 4.32 – 4.30 (m, 2H), 3.80 – 3.77 (m, 2H), 3.74 – 3.71 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.68 – 3.64 (m, 1H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 171.3, 147.8, 136.5, 135.7, 130.8, 129.0, 128.7, 128.6, 128.2, 127.3, 81.3, 73.7, 70.7, 69.7, 69.0, 52.2.

IV (ATR, cm⁻¹): 2958, 2950, 2874, 1750, 1493, 1212, 1091.

HRMS (ESI-Orbitrap) m/z : $[M+H]^+$ calculado para $C_{20}H_{22}ClNO_5^+$ 392.1259; encontrado: 392.1259.

Metil-(E)-2-(4-(((4-metoxibenzilideno)amino)oxi)butoxi)-2-fenilacetato (47i)



Metil-2-fenildiazoacetato **5a** (35 mg, 0,2 mmol), (E)-4-metoxibenzaldeído oxima **41b** (15 mg, 0,1 mmol) e THF **46a** (0,1 M, 1 mL) foram colocados em contato. Purificação por TLC preparativa (95:5 Hex – AcOEt eluído 3x) fornece o composto do título como um óleo

amarelo pálido: 30 mg, 81%.

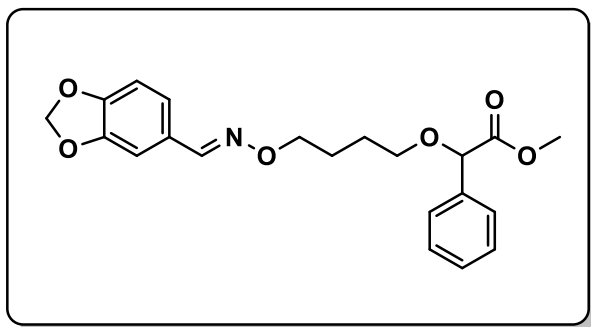
1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 8.00 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.46 – 7.44 (m, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 3H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.15 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.61 – 3.47 (m, 2H), 1.83 – 1.77 (m, 4H).

^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$) (1C não pode ser separadamente atribuído) δ : 171.4, 160.8, 148.0, 136.6, 128.6, 128.4, 127.1, 125.0, 114.1, 81.0, 73.6, 69.6, 55.3, 52.2, 26.1, 25.8.

IV (ATR, cm^{-1}): 2950, 2872, 1752, 1737, 1607, 1514, 1456, 1251, 1171.

HRMS (ESI-Orbitrap) m/z : $[M+H]^+$ calculado para $C_{21}H_{25}NO_5^+$ 372.1805; encontrado 372.1805.

Metil-(E)-2-(4-(((benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetileno)amino)oxi)butoxi)-2-fenil acetato (51j)



Metil-2-fenildiazoacetato **5a** (35 mg, 0,2 mmol), (E)-benzo[d][1,3]dioxole-5-carbaldeído oxima **41c** (16 mg, 0,1 mmol) e THF **46a** (0,1 M, 1 mL) foram colocados em contato. Purificação por cromatografia flash em coluna (SiO_2 , gradiente: Hex - 95:5 Hex:AcOEt)

fornece o título composto como um óleo amarelo pálido: 30 mg, 78%.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): 7.95 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36 – 7.33 (m, 3H), 7.18 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.15 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.61 – 3.47 (m, 2H), 1.83 – 1.78 (m, 4H).

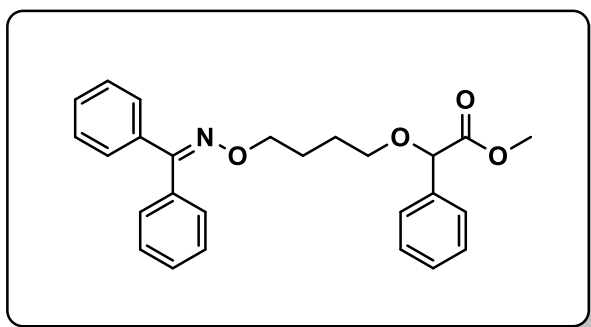
¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 171.4, 149.0, 148.1, 147.9, 136.6, 128.5 (x2), 127.1, 126.7, 122.7, 108.2, 105.6, 101.3, 81.0, 73.7, 69.5, 52.1, 26.0, 25.7.

IV (ATR, cm⁻¹): 2952, 2877, 1752, 1737, 1493, 1450, 1249, 1039.

HRMS (ESI-Orbitrap) *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₃NO₆⁺ 386.1598; encontrado: 386.1599.

Metil-2-(4-(((difenilmetileno)amino)oxi)butoxi)-2-fenilacetato (47k)

Metil-2-fenildiazoacetato **5a** (35 mg, 0,2 mmol), difenilmetanona oxima **41d** (20 mg, 0,1 mmol) e THF **46a** (0,1 M, 1 mL) foram colocados em contato. Purificação por cromatografia flash em coluna (SiO₂, gradiente: Hex - 95:5 Hex:AcOEt) fornece o composto do título como um óleo amarelo pálido: 29mg, 70%.



¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7.48 – 7.30 (m, 15H), 4.84 (s, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.56 – 3.52 (m, 1H), 3.46 – 3.42 (m, 1H), 1.81 – 1.79 (m, 2H), 1.74 – 1.69 (m, 2H).

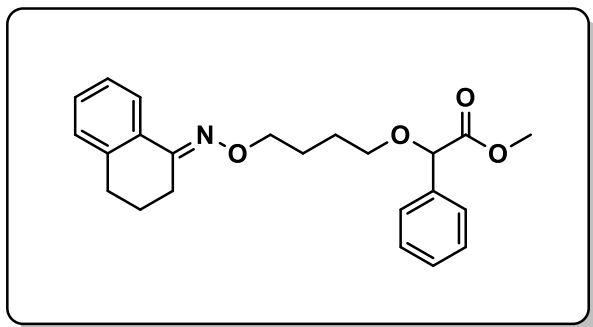
¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 171.4, 156.4, 136.7, 136.6, 133.5, 129.3, 129.1,

128.7, 128.6 (2x), 128.2, 128.0, 127.8, 127.1, 81.0, 74.3, 69.6, 52.2, 26.1, 25.8.

IV (ATR, cm⁻¹): 2950, 2872, 1752, 1737, 1447, 1208.

HRMS (ESI-Orbitrap) *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₂₆H₂₇NO₄⁺ 418.2013; encontrado 418.2011.

Metil-(E)-2-(4-(((6-metoxi-3,4-di-hidronaftaleno-1(2H))-ilideno)amino)oxi)butoxi)-2-fenilacetato (47l)



Metil-2-fenildiazoacetato **5a** (35 mg, 0,2 mmol), (E)-6-metoxi-3,4-di-hidronaftalen-1-(2H)-ona oxima **41e** (19 mg, 0,1 mmol) e THF **46a** (0,1M, 1mL) foram colocados em contato. Purificação por TLC preparativa (9:1 Hex:AcOEt, eluído 2x) fornece o composto do título como

um óleo amarelo pálido: 19 mg, 46%.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): 7.90 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 3H), 6.74 (dd, *J* = 8.8Hz, *J* = 2.8Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.8Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.17 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.61 – 3.47 (m, 2H), 2.72 – 2.66 (m, 4H), 1.87 – 1.73 (m, 6H).

¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 171.5, 160.1, 153.6, 141.2, 136.6, 128.6, 128.4, 127.1, 125.8, 123.7, 112.9, 112.7, 81.1, 73.6, 69.7, 55.2, 52.2, 30.1, 26.3, 25.9, 24.3, 21.5.

IV (ATR, cm⁻¹): 2939, 2872, 1754, 1737, 1598, 1210, 1041.

HRMS (ESI-Orbitrap) *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₂₉NO₅⁺ 412.2118; encontrado: 412.2115.

5. CONCLUSÃO GERAL

O emprego de luz na região do visível vem apresentando cada vez mais aplicabilidade para a formação suave de carbenos a partir de diazo compostos, uma vez que há dezenas de novas metodologias surgindo ao redor do mundo, desde a descoberta desta reatividade. Ao longo desses quatro anos, novas ligações foram acessadas viabilizando a síntese de moléculas mais complexas, além da descoberta de outras estruturas igualmente reativas frente a fontes de radiação de maior comprimento de onda. Atualmente, tornou-se relativamente comum o estudo do espectro de absorção de diazo compostos visando identificar se eles absorvem luz visível.

A importância do desenvolvimento dessas rotas sintéticas envolve a diminuição da complexidade de reações, maior sustentabilidade e economia atômica ou financeira, por não se empregar catalisadores metálicos. Essas características alinham nossas metodologias com a tendência e necessidade global de desenvolver metodologias mais verdes, restando ainda o desafio para a substituição dos principais solventes utilizados. Perspectivas futuras nesta área de pesquisa envolvem a descoberta de outras moléculas orgânicas que podem gerar espécies reativas a partir da sua irradiação com luz visível e o desenvolvimento de novas transformações, incluindo versões assimétricas, que atualmente são sintetizadas como misturas racêmicas.

6. REFERÊNCIAS

- (1) M. Hermann; A. Geuther. Ueber Die Bei Der Technischen Gewinnung Des Beobachtete Fluchtige Bromverbindung. *Liebigs Ann. Chem.* **1855**, 95, 211–225.
- (2) Ciamician, G. L.; Dennstedt, M. Ueber Die Einwirkung Des Chloroforms Auf Die Kaliumverbindung Pyrrols. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1881**, 14, 1153–1163.
- (3) Tomioka, H. Persistent Triplet Carbenes. *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 315–321.
- (4) Arduengo, A. J.; Bertrand, G. Carbenes Introduction. *Chem. Ver.*, **2009**, 3209–3210.
- (5) de Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P. Carbenes: Synthesis, Properties, and Organometallic Chemistry. *Coordin. Chem. Rev.* **2009**, 253, 862–892.
- (6) Creary, X. Regioselectivity in the Addition of Singlet and Triplet Carbenes to 1,1-Dimethylallene. A Probe for Carbene Multiplicity. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 73, 1221–1230.
- (7) Wang, J.; Kubicki, J.; Peng, H.; Platz, M. S. Influence of Solvent on Carbene Intersystem Crossing Rates. *J Am Chem Soc* **2008**, 130, 6604–6609.
- (8) Kumar, V.; Schlücker, S.; Hasselbrink, E. Ultrafast Time-Resolved Molecular Spectroscopy. In *Molecular and Laser Spectroscopy*; Elsevier, **2020**, 563–594.
- (9) Arduengo, A. J. Looking for Stable Carbenes: The Difficulty in Starting Anew. *Accounts of Chemical Research* **1999**, 32, 913–921.
- (10) Robert W. Murray; Anthony M. Trozzolo; Edel. Wasserman; W. A. Yager. E.P.R. of Diphenylmethylene, A Ground-State Triplet. *J. A m. Chem.* **1959**, 81, 291.
- (11) Iwamoto, E.; Hirai, K.; Tomioka, H. A Triplet Carbene Surviving a Week in Solution at Room Temperature. *J Am Chem Soc* **2003**, 125, 14664–14665.
- (12) von E. Doering, W. Kentaro Hoffmann, A. The Addition of Dichlorocarbene to Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 73, 6162–6165.
- (13) Skell, P. S.; Garner, A. Y. Reactions of Bivalent Carbon Compounds. Reactivities in Olefin-Dibromocarbene Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5430–5433.
- (14) Su, M.-D. Role of Spin-Orbit Coupling and Symmetry in Triplet Carbenic Addition Chemistry. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 4339–4349.
- (15) von E. Doering, W.; Buttery, R. G. Laughlin, R. G. ,; Chaudhuri, N. Indiscriminate Reaction of Methylene with the Carbon-Hydrogen Bond. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 3224–3224.
- (16) Frederick Kirkbride, B. W.; W Norrish, R. G. Primary Photochemical Processes. Part II. The Absorption Spectrum and Photochemical Decomposition of Diammethane. *J. Chem. Soc.* **1933**, II, 119–126.
- (17) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbaï, F. P.; Bertrand, G. Stable Carbenes. *Chemical Reviews* **2000**, 100, 39–91.
- (18) Das, T. K.; Biju, A. T. N-Heterocyclic Carbene (NHC)-Catalyzed Transformations for the Synthesis of Heterocycles. In *Progress in Heterocyclic Chemistry*; Elsevier Ltd, **2020**, 1–82.
- (19) Breslow, R. On the Mechanism of Thiamine Action. 1V.I Evidence from Studies on Model Systems. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3719–3726.
- (20) Curtius, T. Ueber Die Einwirkung von Salpetriger Säure Auf Salzsäuren Glycocolläther. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 2230–2231.
- (21) Burtoloso, A. C. B.; Momo, P. B.; Novais, G. L. Traditional and New Methods for the Preparation of Diazocarbonyl Compounds. *An. Acad. Bras. Cienc.* **2018**, 90,

- 859–893.
- (22) Wolff, L. Ueber Diazoanhydride. *Justus Liebig's Annalen Der Chemie* **1902**, 325, 129–195.
 - (23) Kirmse, W. 100 Years of the Wolff Rearrangement. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 14, 2193–2256.
 - (24) Chugaev L.; Skanavy-Grigorizeva M. Syntheses and Structures of Dicyanobis (Oxazolidin-2-Ylidene) Palladium (II) and Platinum (II) Complexes. *J. Russ. Chem. Soc.* **1915**, 47, 776–778.
 - (25) Rouschias, G. Shaw, B. L. A Revised Structure for Chugaev's Salt $[\text{PtC}_8\text{H}_{15}\text{N}_6]_x\text{Cl}_x$. *Chem. Commun.* **1970**, 3, 183–183.
 - (26) Simmons, H. E. Smith, R. D. A New Synthesis of Cyclopropanes from Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 5323–5324.
 - (27) Fischer, E. O. Maasböl, A. On the Existence of a Tungsten Carbonyl Carbene Complex. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, 3, 580–581.
 - (28) Schrock, R. R. Alkylcarbene Complex of Tantalum by Intramolecular Alpha-Hydrogen Abstraction. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 6796–6797.
 - (29) Montgomery, C. D. Fischer and Schrock Carbene Complexes: A Molecular Modeling Exercise. *Journal of Chemical Education* **2015**, 92 (10), 1653–1660.
 - (30) Arredondo, V.; Hiew, S. C.; Gutman, E. S.; Premachandra, I. D. U. A.; van Vranken, D. L. Enantioselective Palladium-Catalyzed Carbene Insertion into the N–H Bonds of Aromatic Heterocycles. *Angew. Chem.* **2017**, 129, 4220–4223.
 - (31) Zhu, S. F.; Cai, Y.; Mao, H. X.; Xie, J. H.; Zhou, Q. L. Enantioselective Iron-Catalysed O–H Bond Insertions. *Nat. Chem.* **2010**, 2 (7), 546–551.
 - (32) Guttenberger, N.; Breinbauer, R. C–H and C–C Bond Insertion Reactions of Diazo Compounds into Aldehydes. *Tetrahedron*. Elsevier, **2017**, 6815–6829.
 - (33) Hansen, J. H.; Parr, B. T.; Pelphrey, P.; Jin, Q.; Autschbach, J.; Davies, H. M. L. Rhodium(II)-Catalyzed Cross-Coupling of Diazo Compounds. *Angew. Chem.* **2011**, 123, 2592–2596.
 - (34) H. M. L. Davies; E. G. Antoulinakis. Intermolecular Metal-Catalyzed Carbenoid Cyclopropanations. In *Organic Reactions*; **2001**, 1–67.
 - (35) Li, Y. P.; Li, Z. Q.; Zhu, S. F. Recent Advances in Transition-Metal-Catalyzed Asymmetric Reactions of Diazo Compounds with Electron-Rich (Hetero-) Arenes. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 2307–2316.
 - (36) Schwartz, B. D.; Denton, J. R.; Lian, Y.; Davies, H. M. L.; Williams, C. M. Asymmetric [4 + 3] Cycloadditions between Vinylcarbenoids and Dienes: Application to the Total Synthesis of the Natural Product (–)-5-Epi-Vibsanin E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8329–8332.
 - (37) Pechmann V. H. Ueber Diazomethan Und Nitrosoacylamine. *Chem. Ber.* **1898**, 31, 2640–2646.
 - (38) Steacie, E. W. R. The Thermal Decomposition of Diazomethane. *J. Physical Chem.* **1931**, 35, 1493.
 - (39) Tortoreto, C.; Rackl, D.; Davies, H. M. L. Metal-Free C–H Functionalization of Alkanes by Aryldiazoacetates. *Org. Lett.* **2017**, 19, 770–773.
 - (40) Curtius T. Ober Die Umwandlungsprodukte Des Diazoessigesters Unter Ehfluß von Alkalien. *Ber.* **1908**, 3161–3172.
 - (41) Meerwein H.; Rathjen H.; Werner H. Die Methylierung von RH-Verbindungen Mittels Diazomethans Unter Mitwirkung Des Lichtes. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1942**, 12, 1610–1621.
 - (42) Moss A. R. Photolysis of Diazocyclopentadiene Reactivity of Cyclopentadienyldiene. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3296–3300.

- (43) Moss R. A.; Young M. C. Accessibility of Triplet Indenylidene in Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5859–5865.
- (44) Davies, H. M. L.; Denton, J. R. Application of Donor/Acceptor-Carbenoids to the Synthesis of Natural Products. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3061–3071.
- (45) Jurberg, I. D.; Davies, H. M. L. Blue Light-Promoted Photolysis of Aryldiazoacetates. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 5112–5118.
- (46) Yang, Z.; Stivanin, M. L.; Jurberg, I. D.; Koenigs, R. M. Visible Light-Promoted Reactions with Diazo Compounds: A Mild and Practical Strategy towards Free Carbene Intermediates. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 6833–6847.
- (47) Orłowska, K.; Rybicka-Jasińska, K.; Krajewski, P.; Gryko, D. Photochemical Doyle-Kirmse Reaction: A Route to Allenes. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1018–1021.
- (48) Jana, S.; Yang, Z.; Pei, C.; Xu, X.; Koenigs, R. M. Photochemical Ring Expansion Reactions: Synthesis of Tetrahydrofuran Derivatives and Mechanism Studies. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 10129–10134.
- (49) Stivanin, M. L.; Fernandes, A. A. G.; da Silva, A. F.; Okada, C. Y.; Jurberg, I. D. Blue Light-Promoted N–H Insertion of Carbazoles, Pyrazoles and 1,2,3-Triazoles into Aryldiazoacetates. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1106–1111.
- (50) Jana, S.; Yang, Z.; Li, F.; Empel, C.; Ho, J.; Koenigs, R. M. Photoinduced Proton-Transfer Reactions for Mild O–H Functionalization of Unreactive Alcohols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 5562–5566.
- (51) Stivanin, M. L.; Gallo, R. D. C.; Spadeto, J. P. M.; Cormanich, R. A.; Jurberg, I. D. A Visible Light-Mediated Three-Component Strategy Based on the Ring-Opening of Cyclic Ethers with Aryldiazoacetates and Nucleophiles. *Organic Chemistry Frontiers* **2022**, *9*, 1321–1326.
- (52) Gallardo, G. M.; Ventura, D. J.; Petit, A. S. Computationally Probing the Mechanism of the Blue-Light-Driven O–H Functionalization of Alcohols by Aryldiazoacetates: Photobasicity or Carbene Chemistry. *Journal of Organic Chemistry* **2022**, *87* (9), 6212–6223.
- (53) Pei, C.; Koenigs, R. M. A Computational Study on the Photochemical O–H Functionalization of Alcohols with Diazoacetates. *Journal of Organic Chemistry* **2022**.
- (54) da Silva, A. F.; Afonso, M. A. S.; Cormanich, R. A.; Jurberg, I. D. Room Temperature Coupling of Aryldiazoacetates with Boronic Acids Enhanced by Blue Light Irradiation. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 5648–5653.
- (55) Sripati, J.; Chao, P.; Empel, C.; Koenigs, R. M. Photochemical Carbene Transfer Reactions of Aryl/Aryl Diazoalkanes-Experiment and Theory. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 13271–13279.
- (56) Fumagalli, G.; Stanton, S.; Bower, J. F. Recent Methodologies That Exploit C–C Single-Bond Cleavage of Strained Ring Systems by Transition Metal Complexes. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9404–9432.
- (57) Chen, F.; Wang, T.; Jiao, N. Recent Advances in Transition-Metal-Catalyzed Functionalization of Unstrained Carbon-Carbon Bonds. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8613–8661.
- (58) Liu, Z.; Sivaguru, P.; Zanoni, G.; Anderson, E. A.; Bi, X. Catalyst-Dependent Chemoselective Formal Insertion of Diazo Compounds into C–C or C–H Bonds of 1,3-Dicarbonyl Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8927–8931.
- (59) Zhou, Y.; Tao, X.; Yao, Q.; Zhao, Y.; Li, Y. Insertion of Isolated Alkynes into Carbon–Carbon σ -Bonds of Unstrained Cyclic β -Ketoesters via Transition-Metal-Free Tandem Reactions: Synthesis of Medium-Sized Ring Compounds. *Eur. J.* **2016**, *22*, 17936–17939.

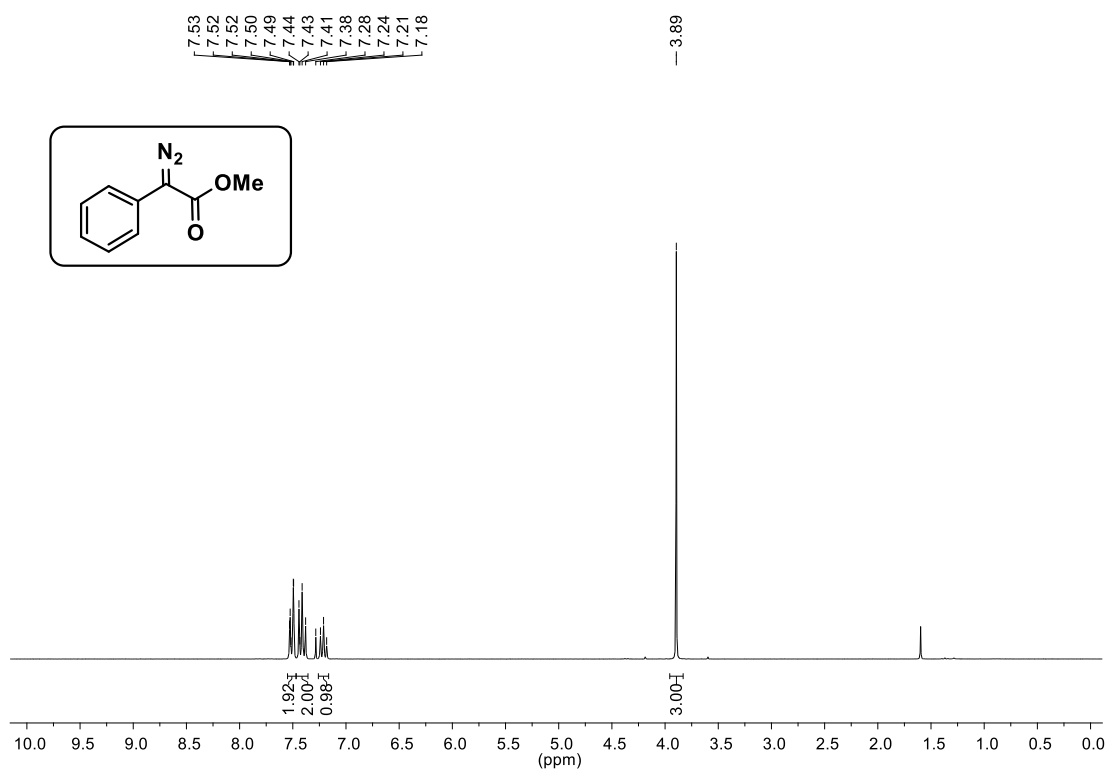
- (60) Liu, F.; Zhu, L.; Zhang, T.; Zhong, K.; Xiong, Q.; Shen, B.; Liu, S.; Lan, Y.; Bai, R. Nucleophilicity versus Brønsted Basicity Controlled Chemoselectivity: Mechanistic Insight into Silver- or Scandium-Catalyzed Diazo Functionalization. *ACS Catalysis* **2020**, *10*, 1256–1263.
- (61) Gallo, R. D. C.; Duarte, M.; da Silva, A. F.; Okada, C. Y.; Deflon, V. M.; Jurberg, I. D. A Selective C-C Bond Cleavage Strategy Promoted by Visible Light. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8916–8920.
- (62) Sun, J.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y. Oxidative Coupling of Enamines and Disulfides via Tetrabutylammonium Iodide/Tert-Butyl Hydroperoxide-Mediated Intermolecular Oxidative C_{sp2} Bond Formation Under Transition Metal-Free Conditions. *Adv. Synt. Catal.* **2016**, *358*, 2035–2040.
- (63) Qian, J.; Zhang, J.; Yang, H.; Kang, L.; Jiang, G. Controlled Chemoselective Defluorination and Non-Defluorination for [5 + 1] Aromatic Annulation: Via Meisenheimer-Type Nitrogen Anion and Radical Intermediates. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 8812–8816.
- (64) L. Claisen; A. Claparède. Condensationen van Ketonen Aldehyden. *Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1881**, 2460–2468.
- (65) Howard, J. L.; Sagatov, Y.; Repusseau, L.; Schotten, C.; Browne, D. L. Controlling Reactivity through Liquid Assisted Grinding: The Curious Case of Mechanochemical Fluorination. *Green Chem.* **2017**, *19*, 2798–2802.
- (66) Zard, S. Z. Recent Progress in the Generation and Use of Nitrogen-Centred Radicals. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1603–1618.
- (67) Yu, X. Y.; Chen, J. R.; Xiao, W. J. Visible Light-Driven Radical-Mediated C-C Bond Cleavage/Functionalization in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 506–561.
- (68) Kalia, J.; Raines, R. T. Hydrolytic Stability of Hydrazones and Oximes. *Angewandte Chemie - International Edition* **2008**, *47* (39), 7523–7526.
- (69) Nimmagadda, S. K.; Mallojjala, S. C.; Woztas, L.; Wheeler, S. E.; Antilla, J. C. Enantioselective Synthesis of Chiral Oxime Ethers: Desymmetrization and Dynamic Kinetic Resolution of Substituted Cyclohexanones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2454–2458.
- (70) de Prithwiraj; Nonappa; Pandurangan, K.; Maitra, U.; Wailes, S. CuI-Mediated Cross-Coupling of Aryl Halides with Oximes: A Direct Access to O-Aryloximes. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2767–2770.
- (71) Reeta; Rangarajan, T. M.; Singh, R. P.; Singh, R. P.; Singh, M. An Easy Access to Oxime Ethers by Pd-Catalyzed C—O Cross-Coupling of Activated Aryl Bromides with Ketoximes and Chalcone Oximes. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 830–836.
- (72) Jackson, D. S. Hydrogen Bonding in Certain Oximes and Their Acid Salts. *J. Chem. Soc. B* **1969**, 785–791.
- (73) Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.
- (74) Zawadiak, J.; Mrzyczek, M. Influence of Substituent on UV Absorption and Keto-Enol Tautomerism Equilibrium of Dibenzoylmethane Derivatives. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2012**, *96*, 815–819.
- (75) Bala, M.; Kumar, S.; Devi, R.; Taxak, V. B.; Boora, P.; Khatkar, S. P. Synthesis and Photoluminescence Properties of Europium(III) Complexes Sensitized with β -Diketonato and N, N-Donors Ancillary Ligands. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2018**, *196*, 67–75.

- (76) Kuang, J.; Zhou, T.; You, T.; Chen, J.; Su, C.; Xia, Y. Facile Access to 1,3-Diketones by Gold(i)-Catalyzed Regioselective Hydration of Ynones. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2019**, *17*, 3940–3944.
- (77) Stivanin, M. L.; Duarte, M.; Leão, L. P. M. O.; Saito, F. A.; Jurberg, I. D. Visible-Light-Mediated Strategies for the Preparation of Oxime Ethers Derived from O-H Insertions of Oximes into Aryldiazoacetates. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 17528–17532.
- (78) Li, Q.; Cai, B. G.; Li, L.; Xuan, J. Oxime Ether Synthesis through O-H Functionalization of Oximes with Diazo Esters under Blue LED Irradiation. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 6951–6955.

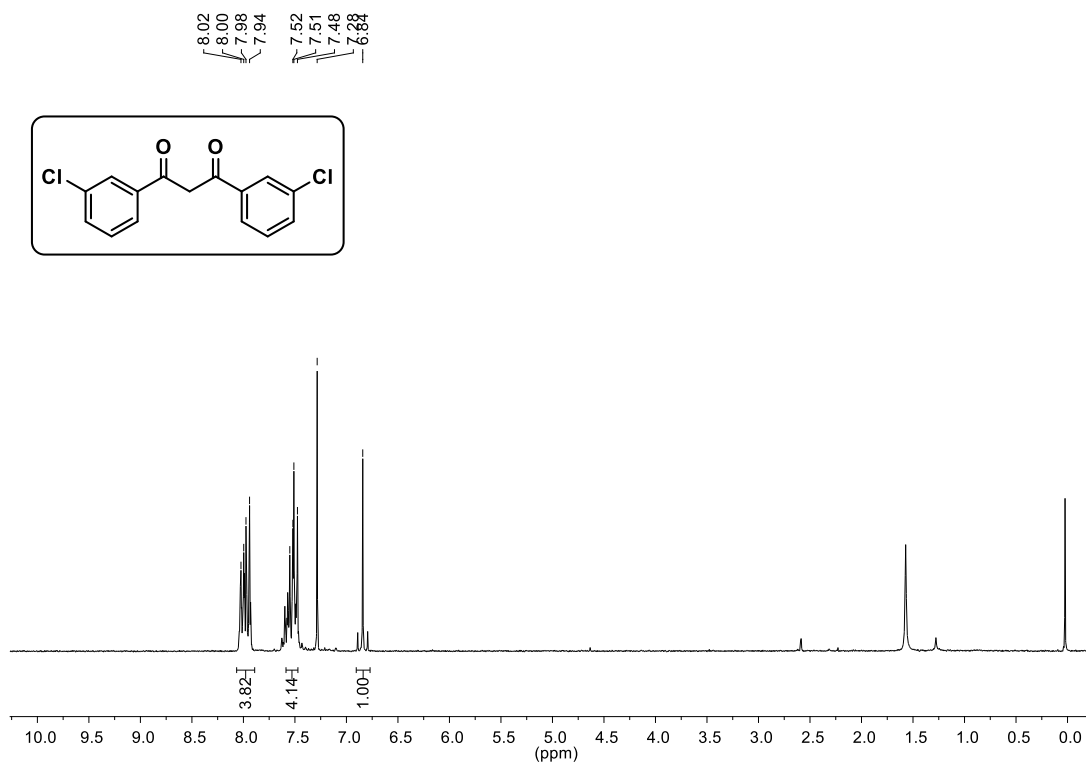
7. ANEXO I

7.1. Espectros de RMN ^1H e ^{13}C – Moléculas Capítulo II

Molécula 5a: ^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz)



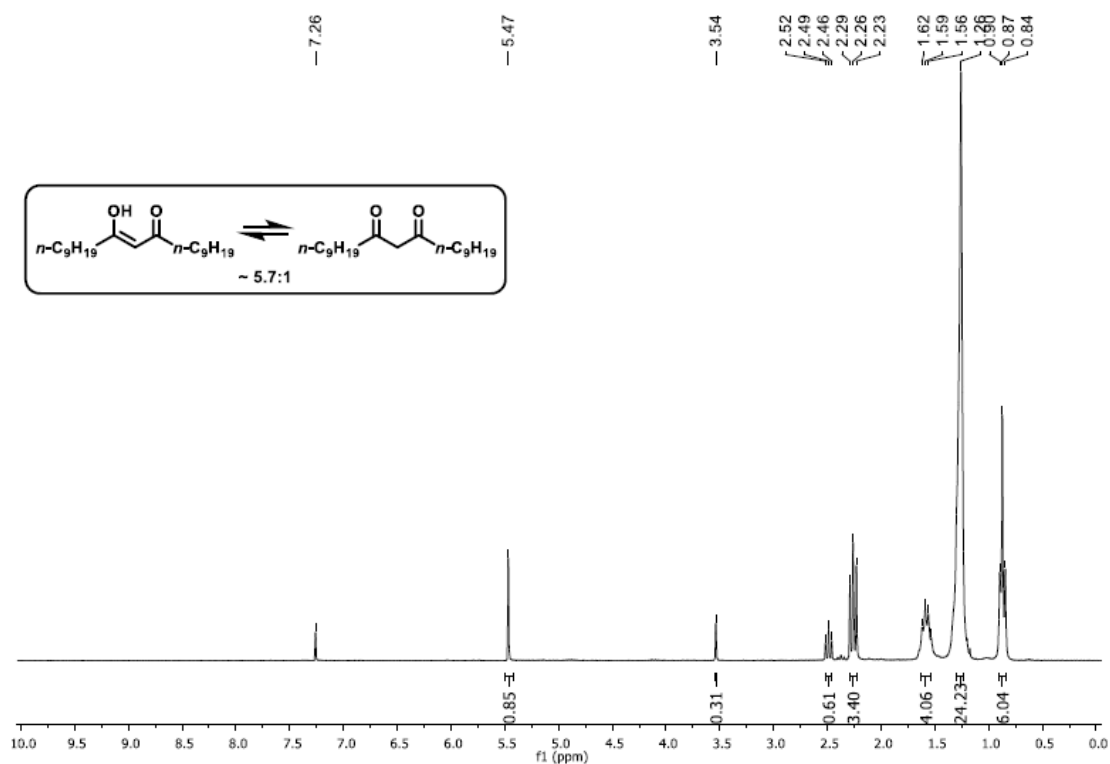
Molécula 26d: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)



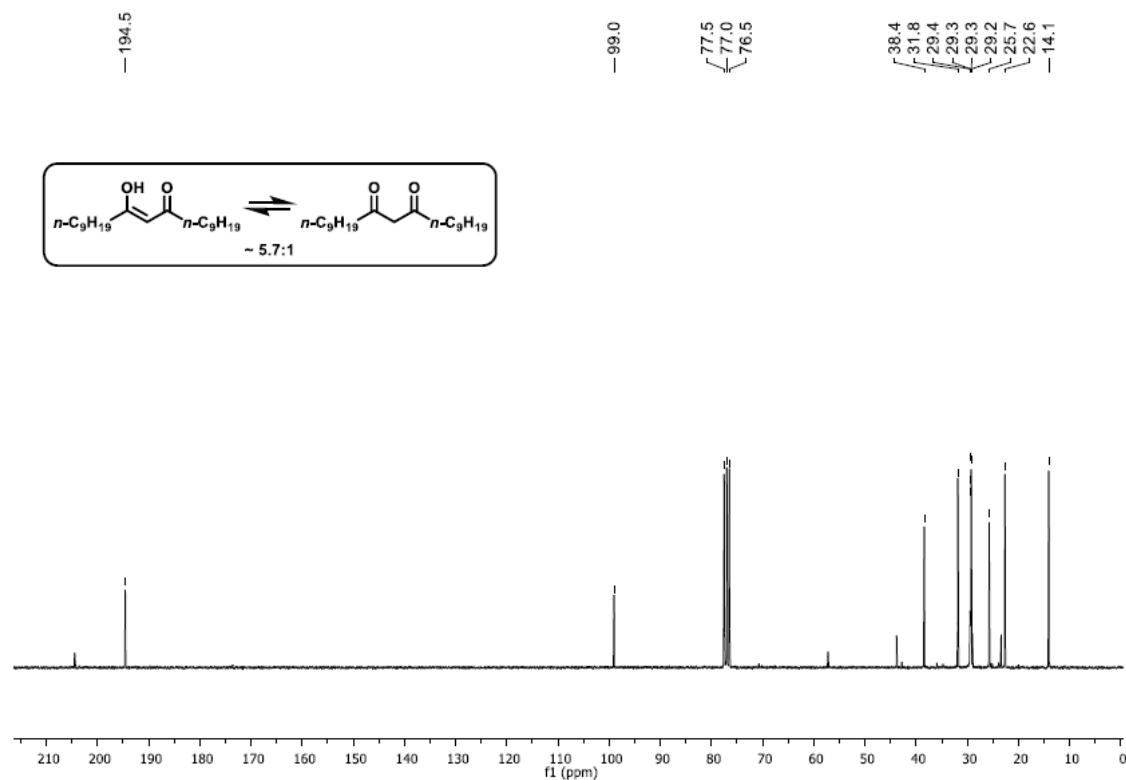
Molécula 26e: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)

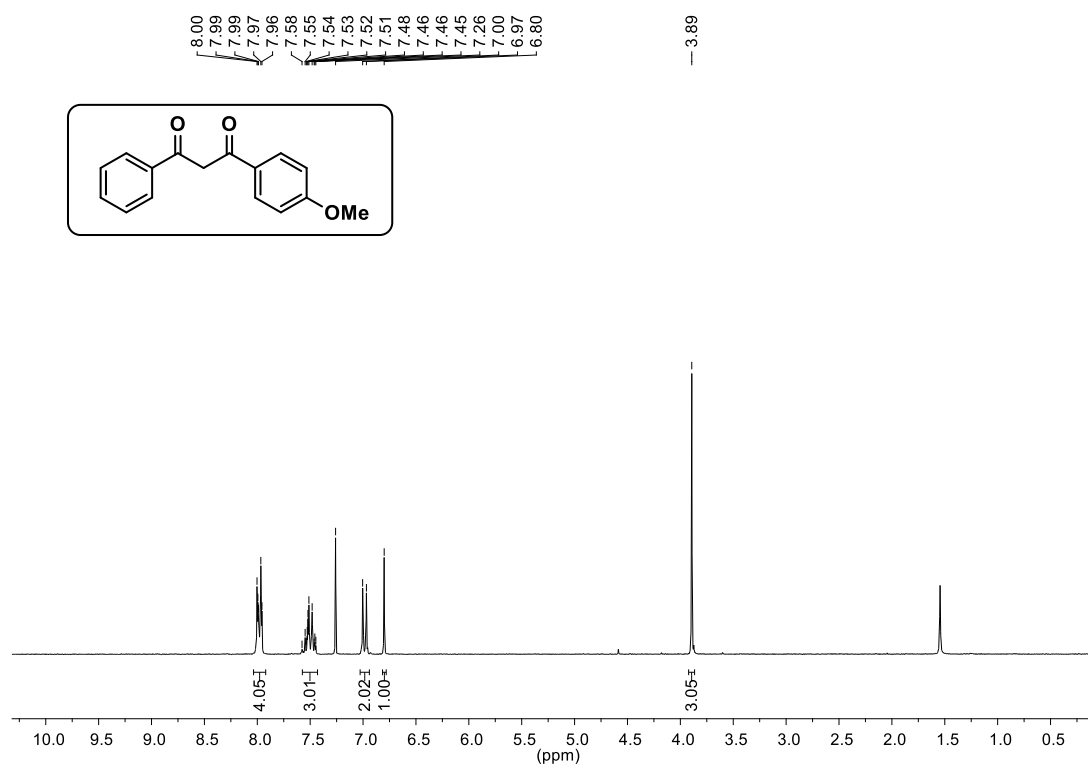
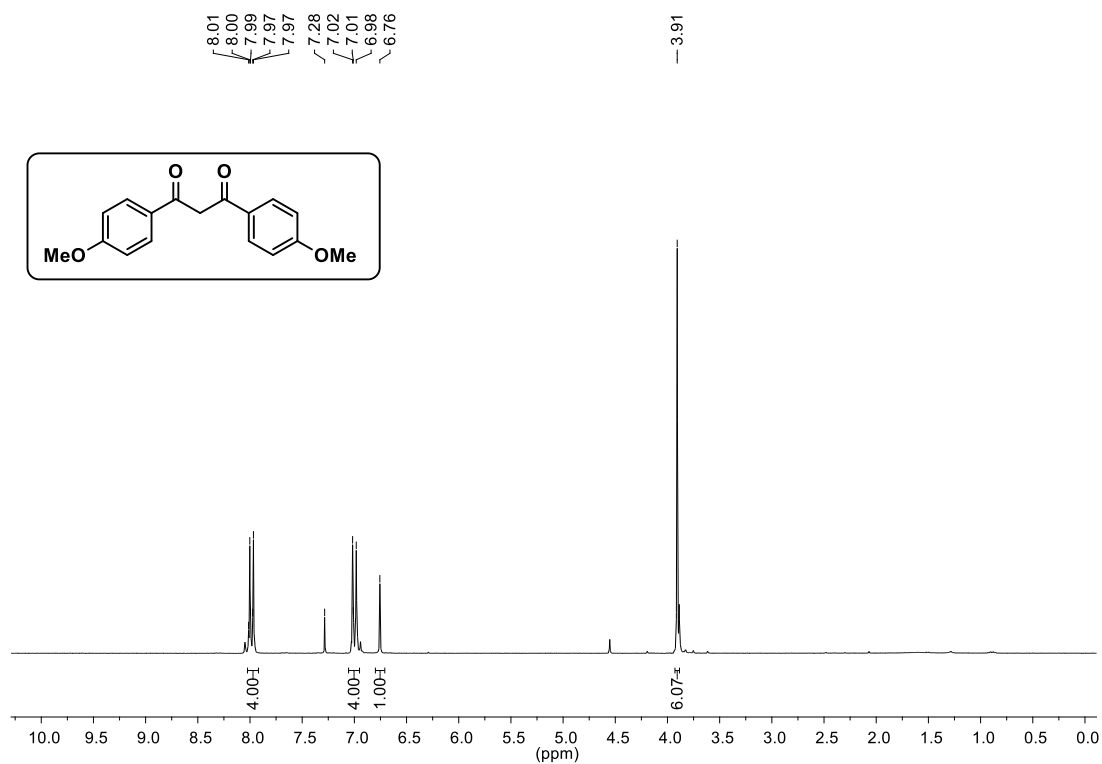


Molécula 26f: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)

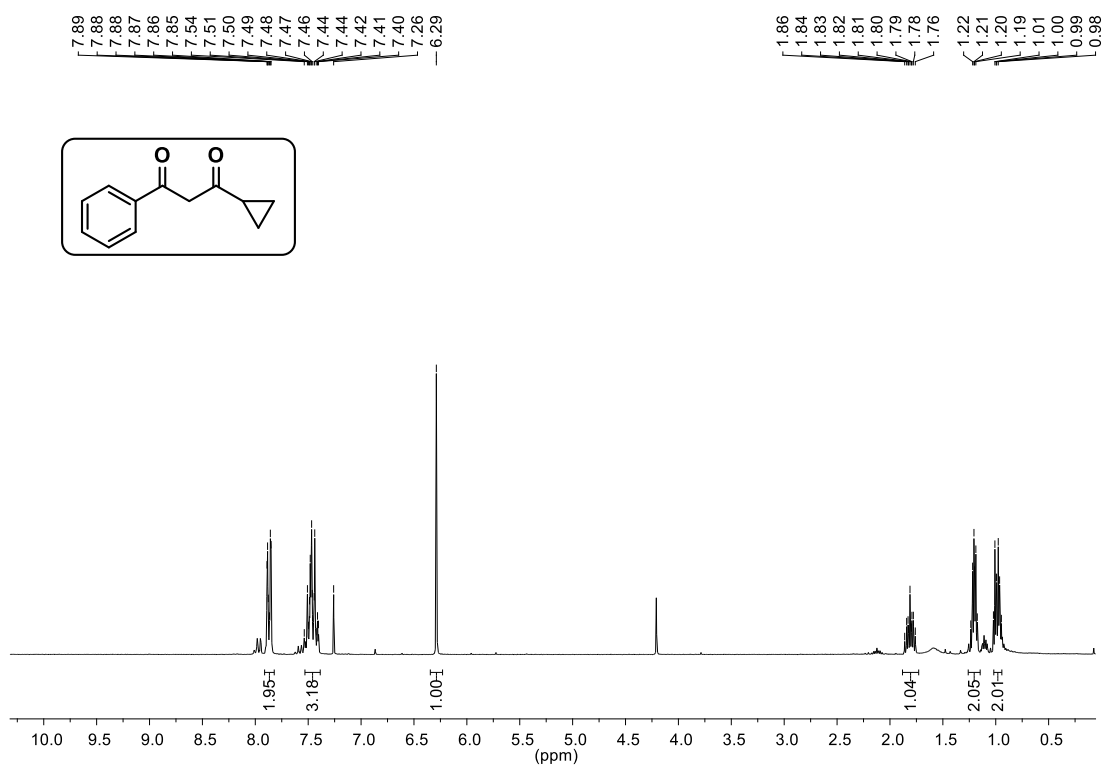


Molécula 26f: ^{13}C RMN (62,5 MHz, CDCl_3)

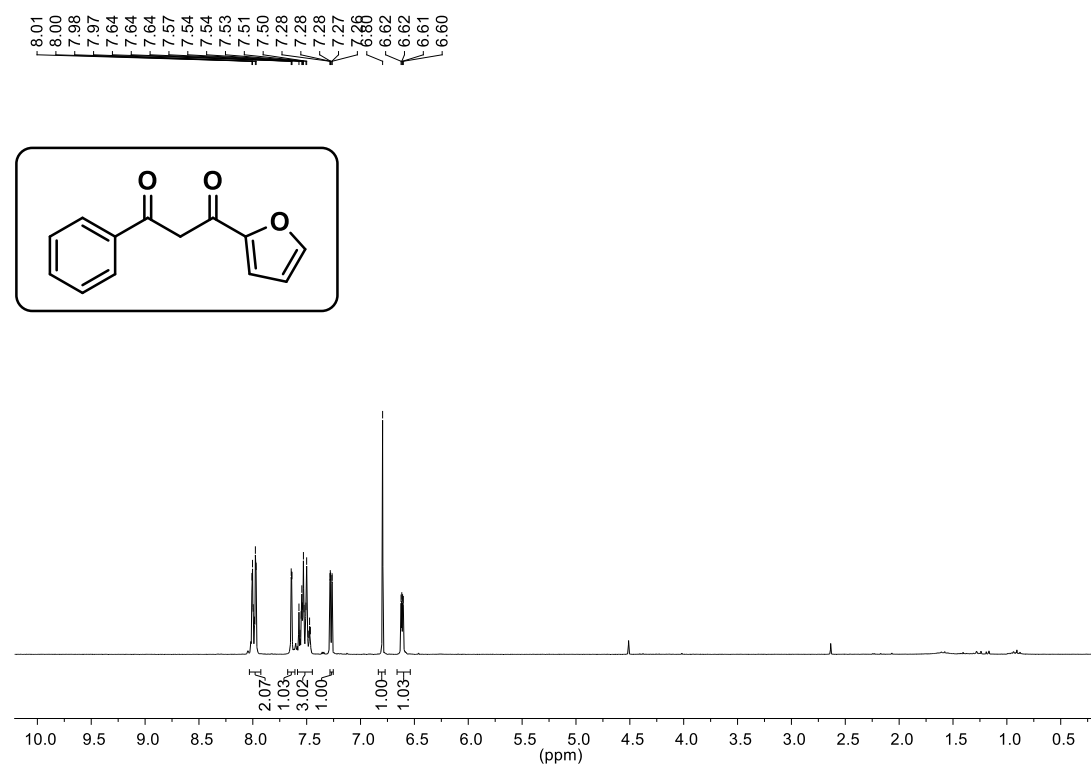


Molécula 26g: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)**Molécula 26h: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)**

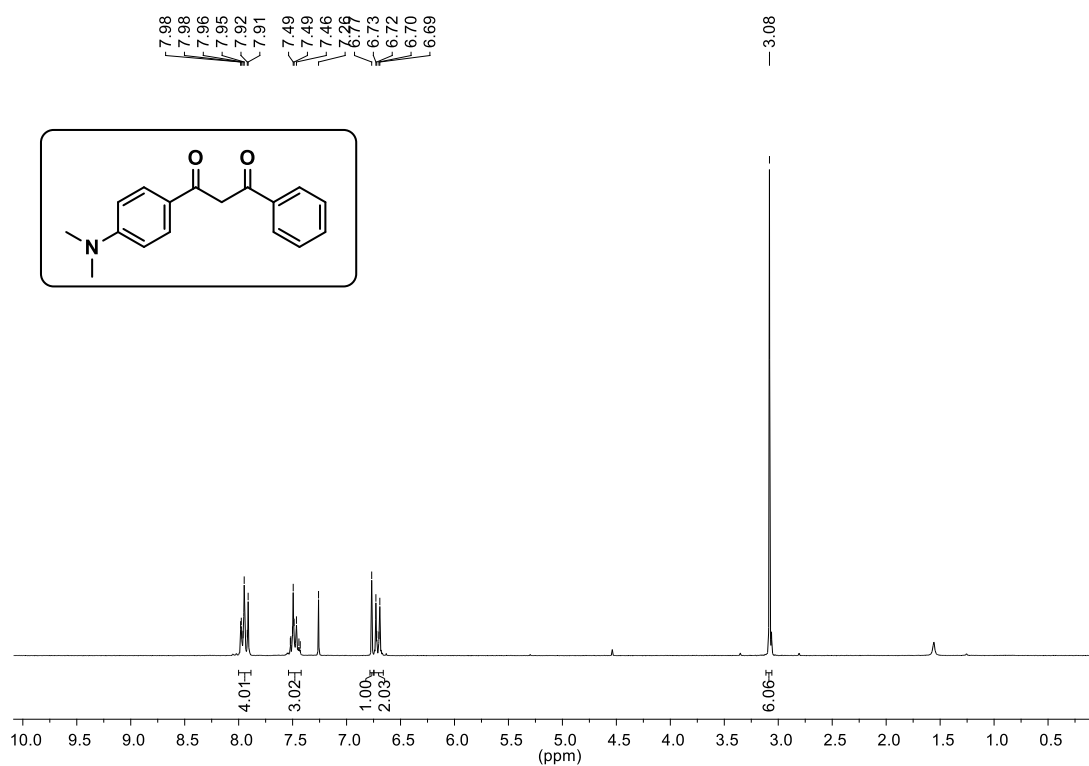
Molécula 26j: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)



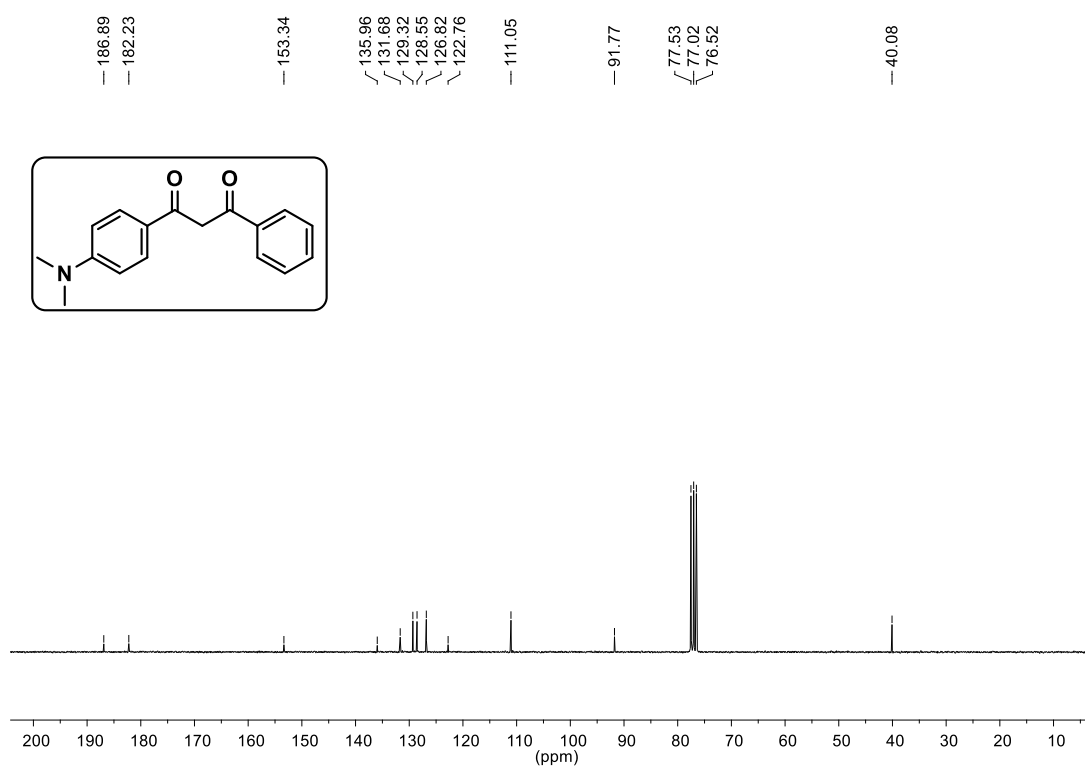
Molécula 26k: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)



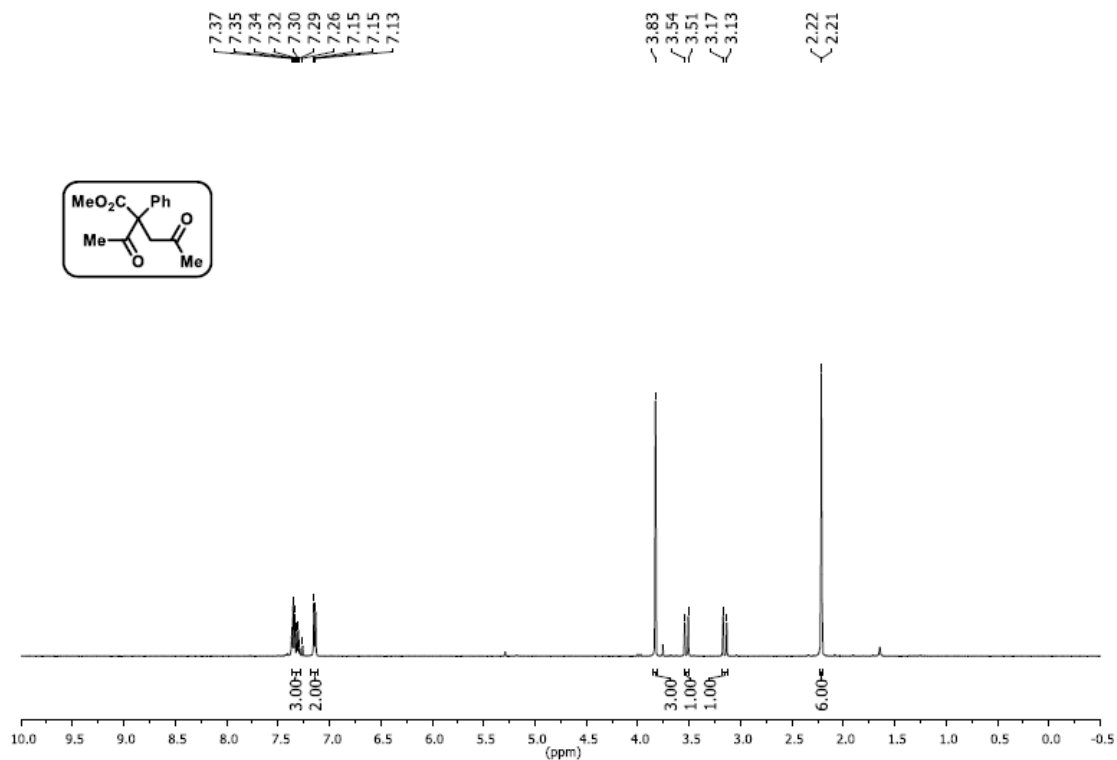
Molécula 26l: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)



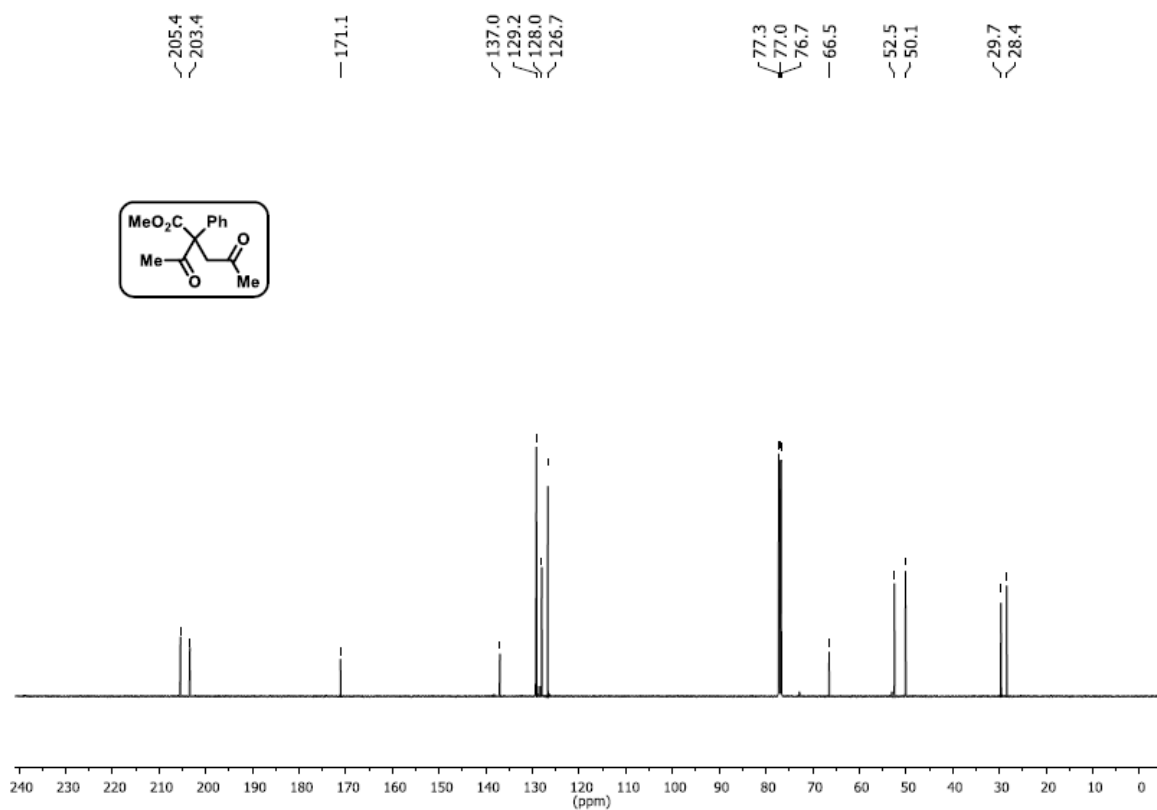
Molécula 26l: ^{13}C RMN (62.5 MHz, CDCl_3)



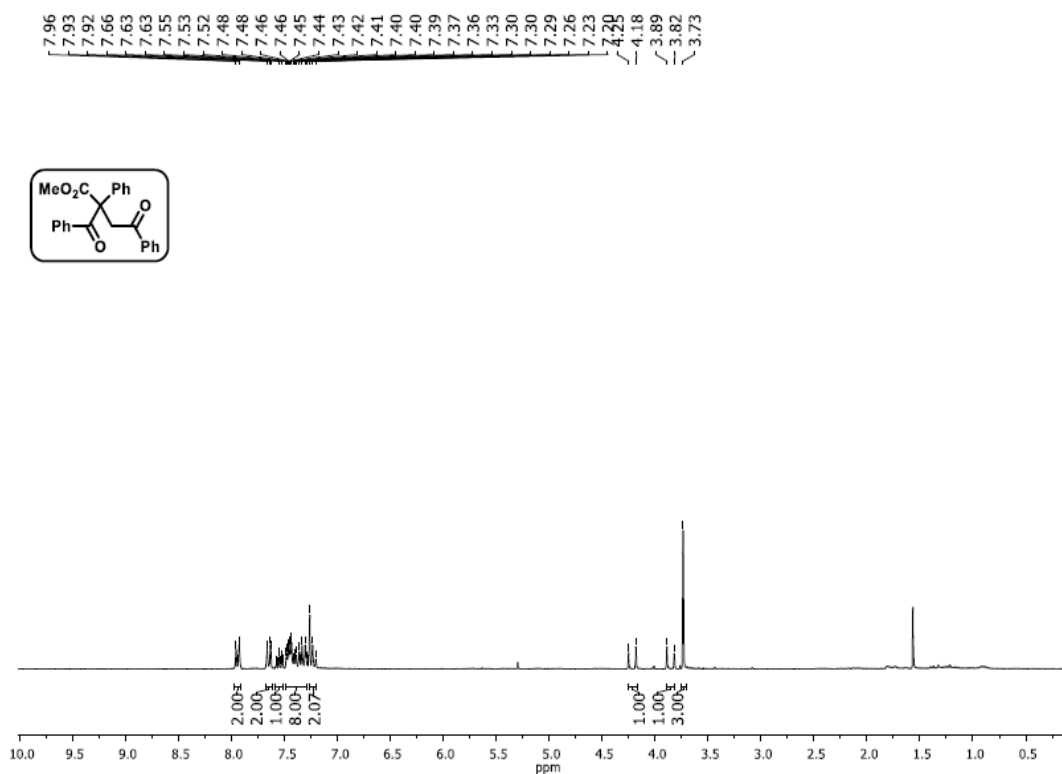
Molécula 28a: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3)



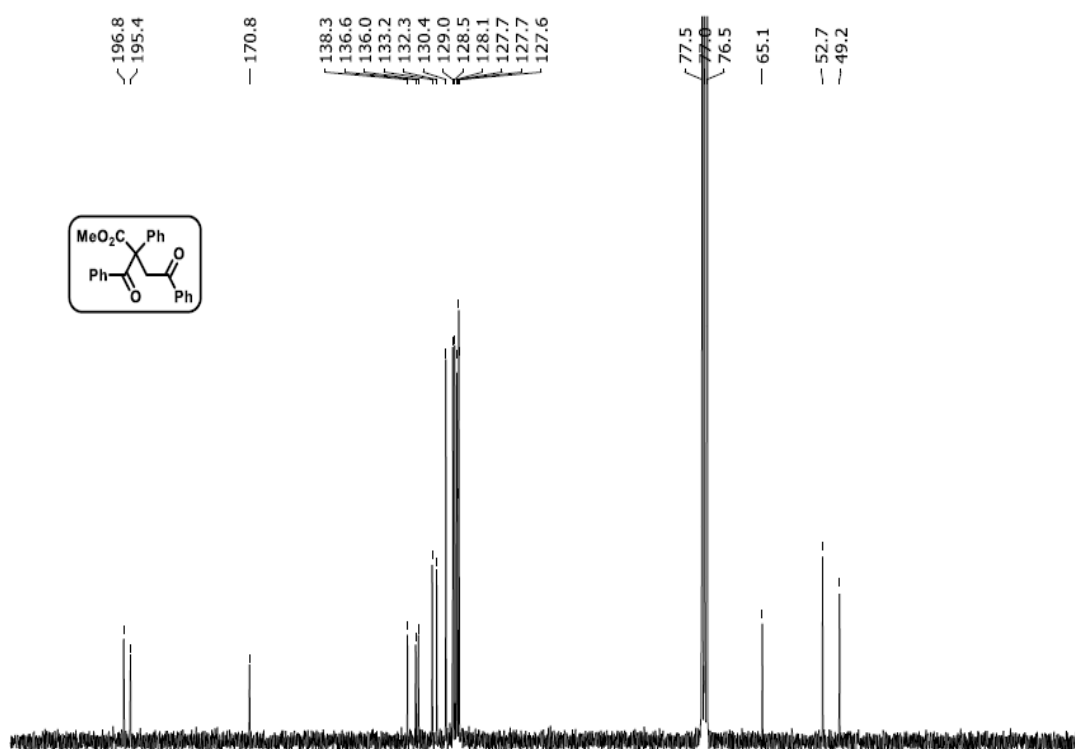
Molécula 28a: ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3)



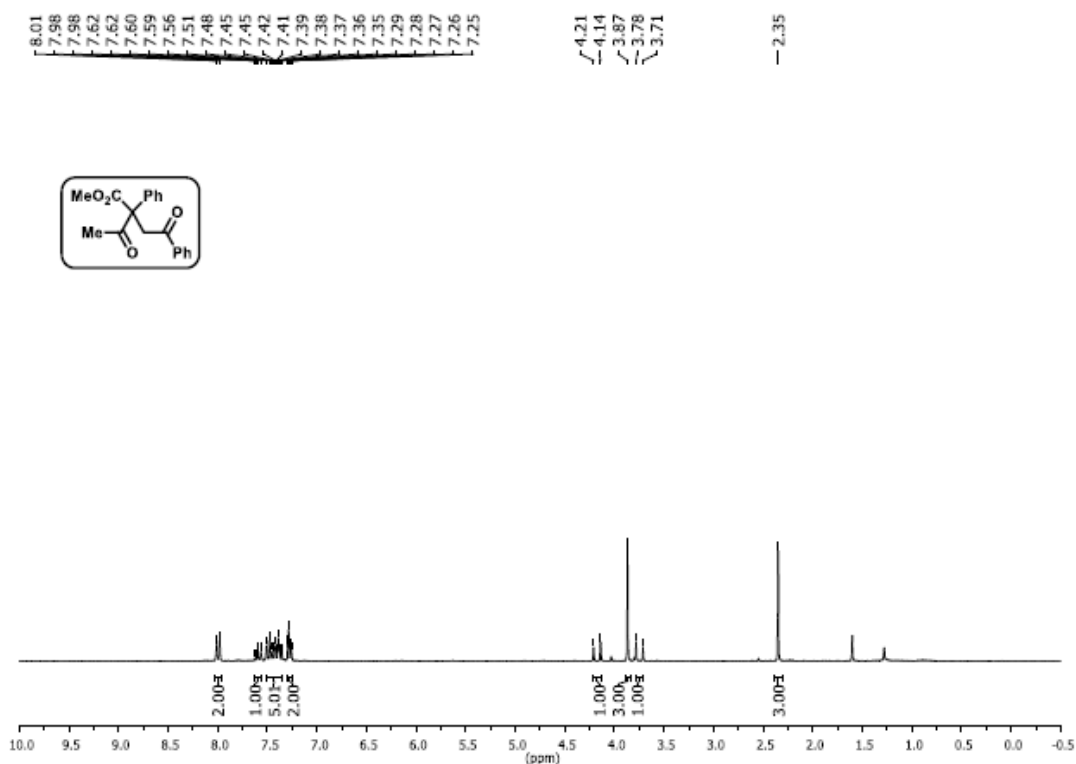
Molécula 28b: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)



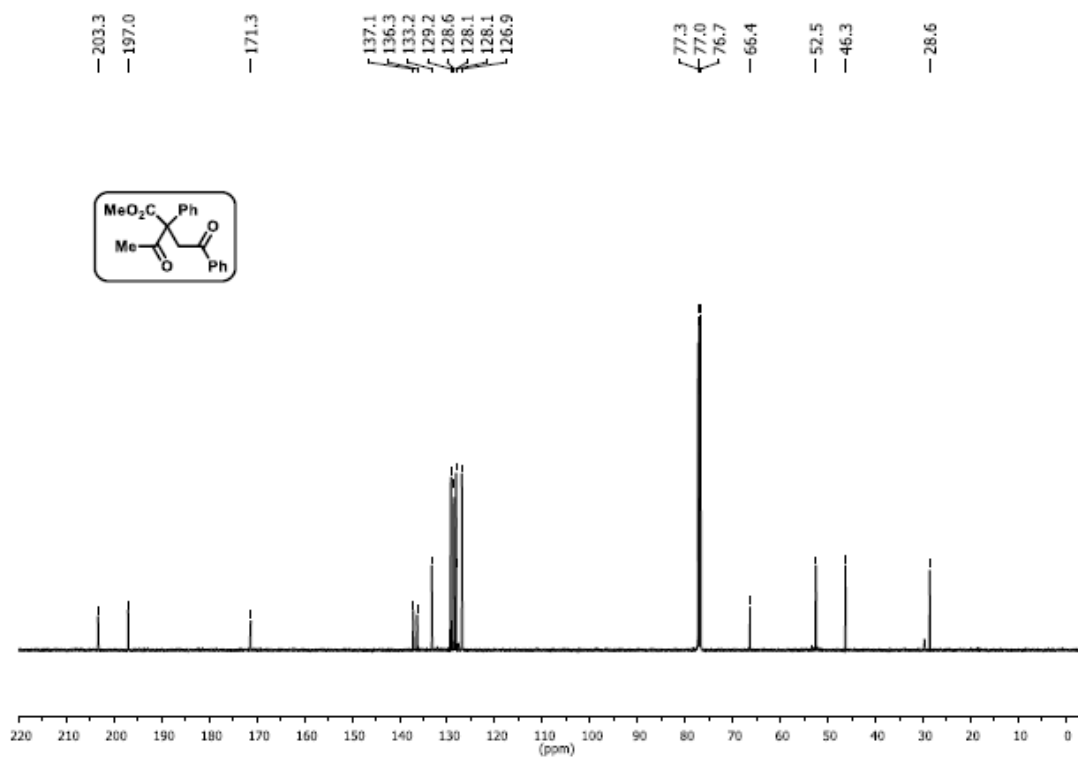
Molécula 28b: ^{13}C RMN (62,5 MHz, CDCl_3)



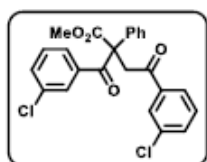
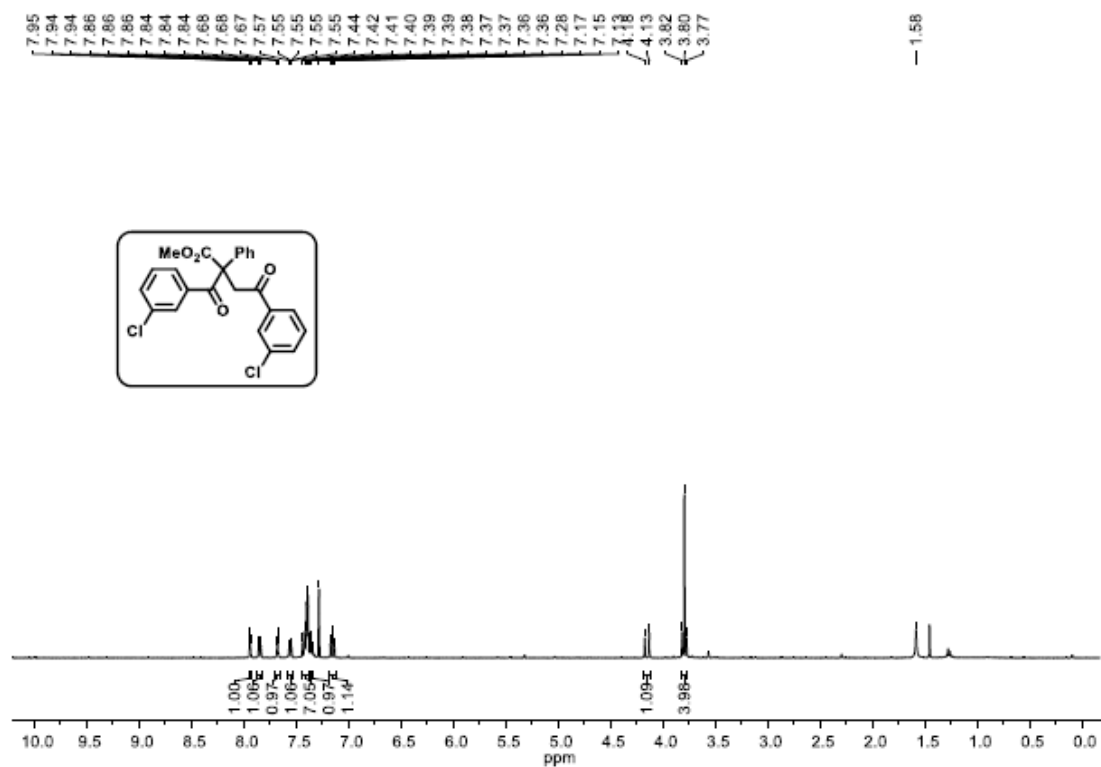
Molécula 28c: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3)



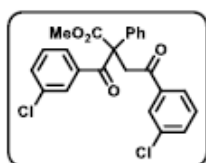
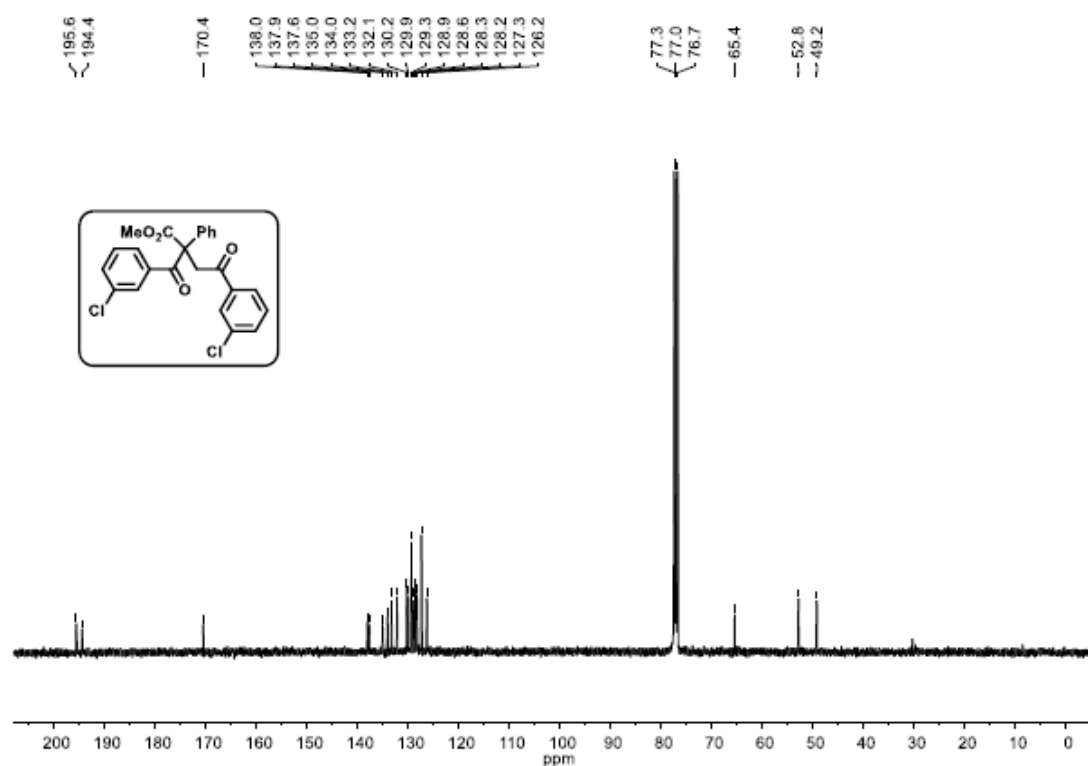
Molécula 28c: ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3)



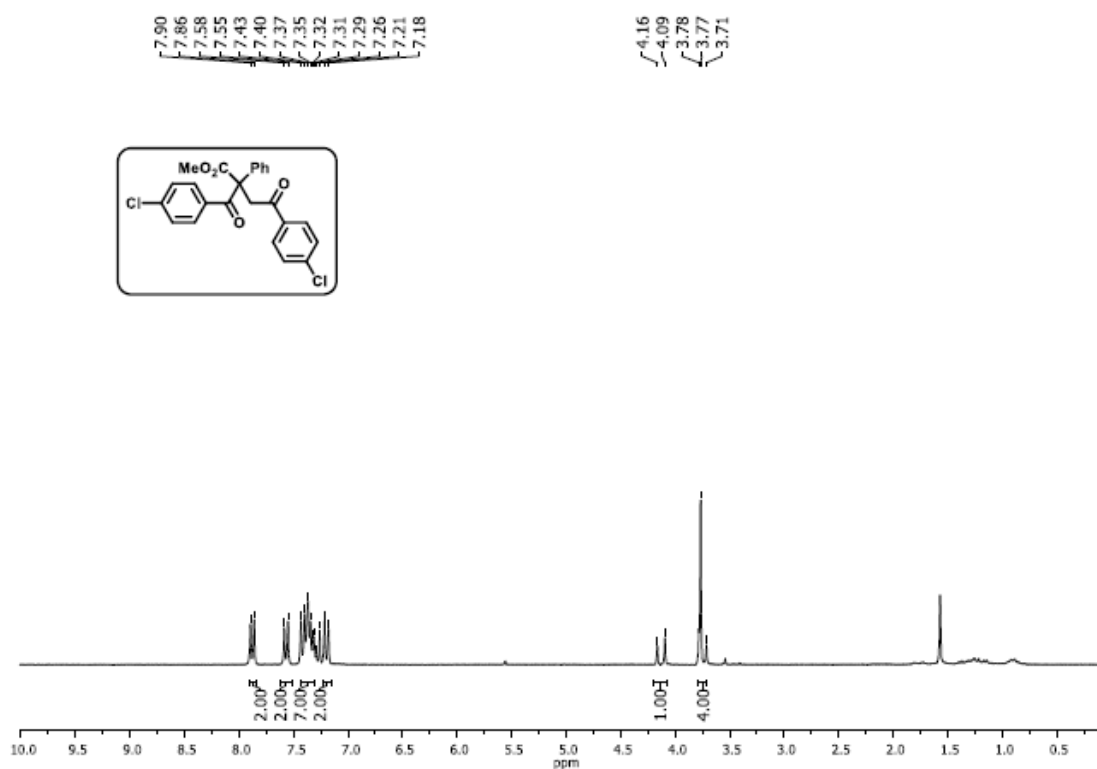
Molécula 28d: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)



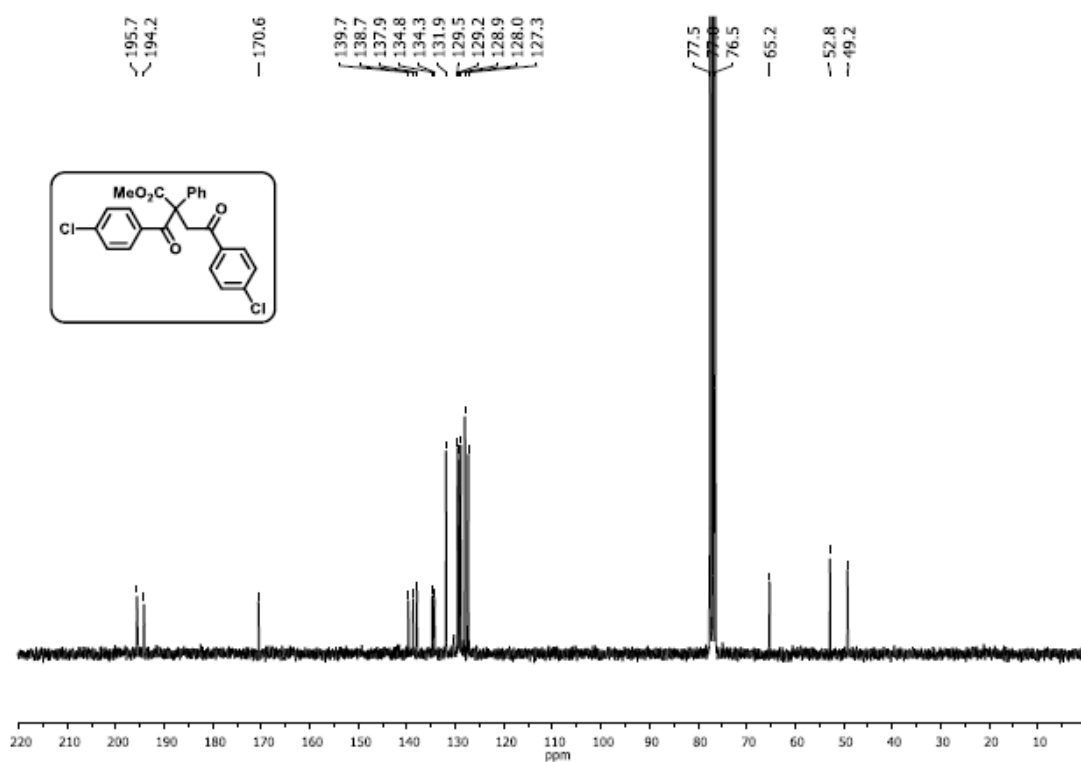
Molécula 28d: ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3)



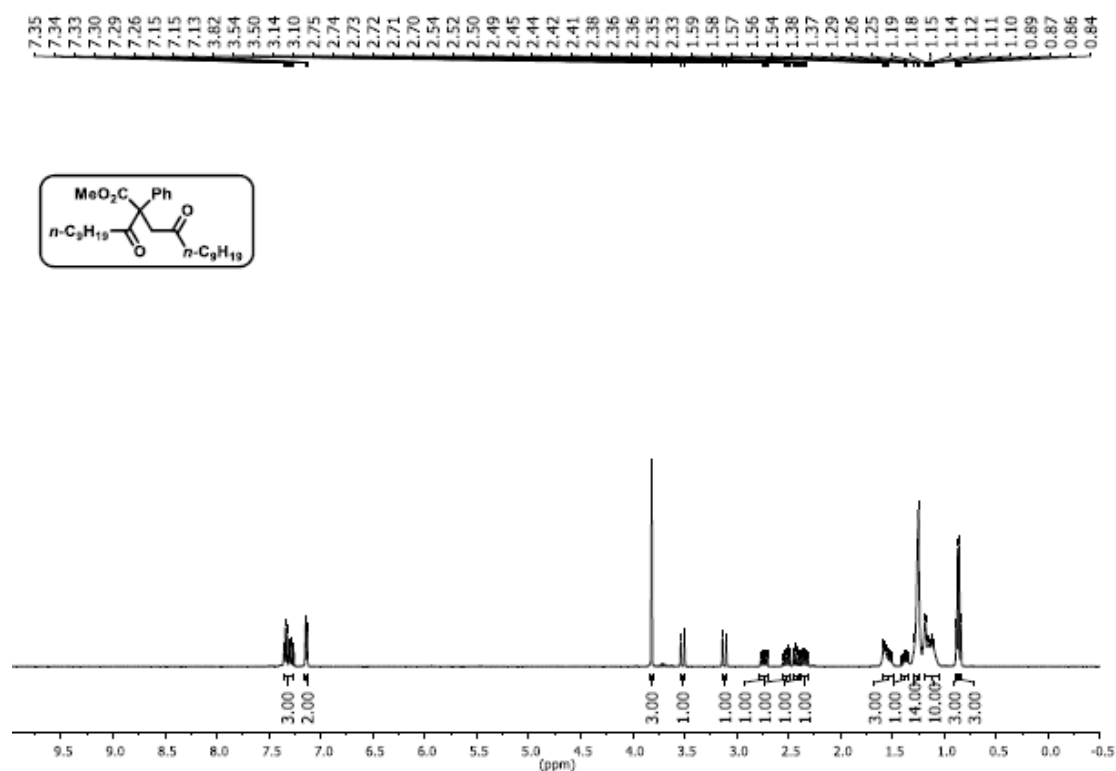
Molécula 28e: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)



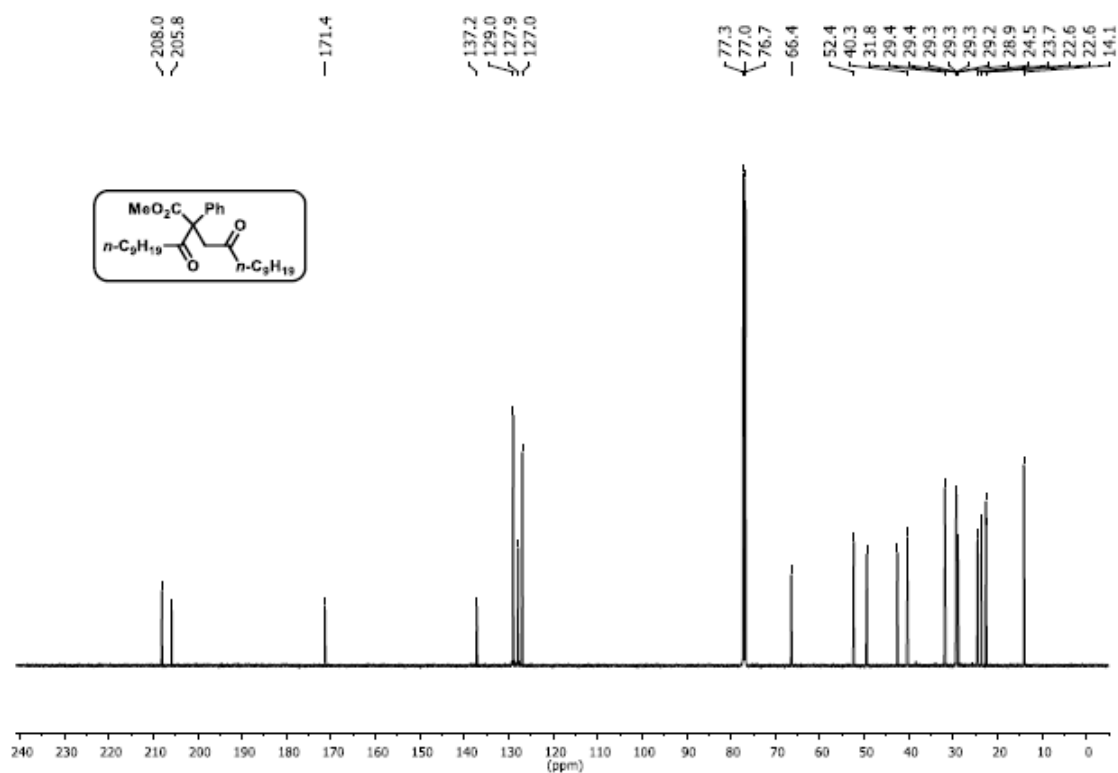
Molécula 28e: ^{13}C RMN (62,5 MHz, CDCl_3)



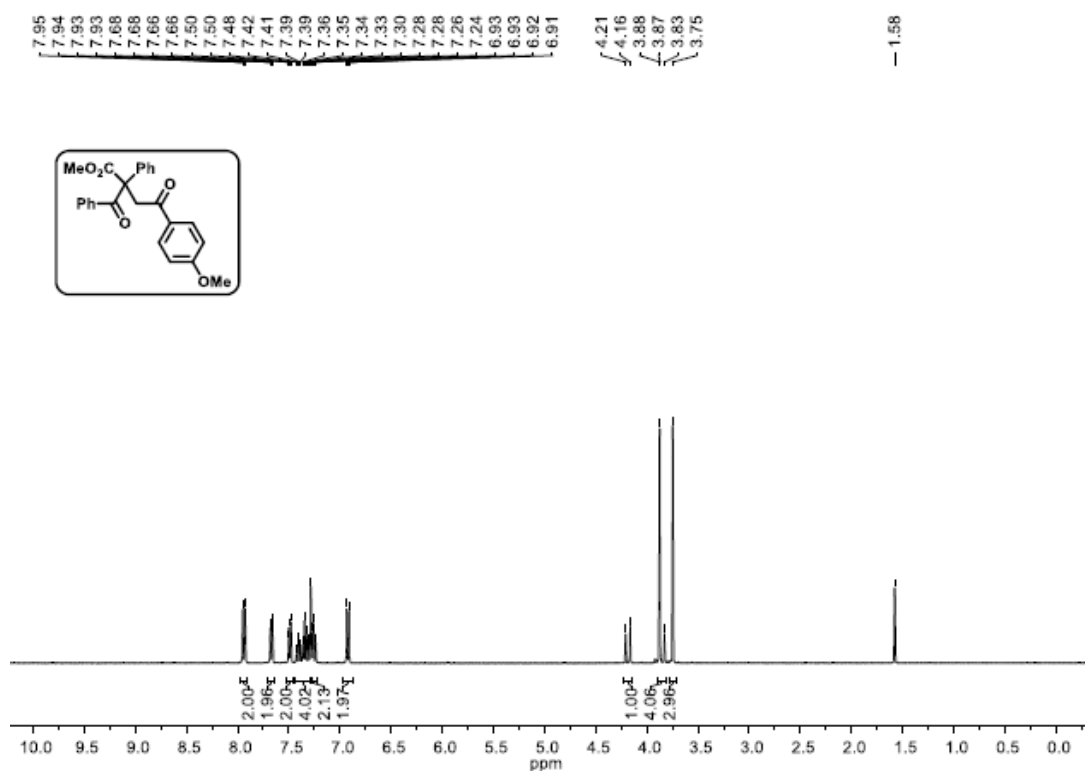
Molécula 28f: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3)



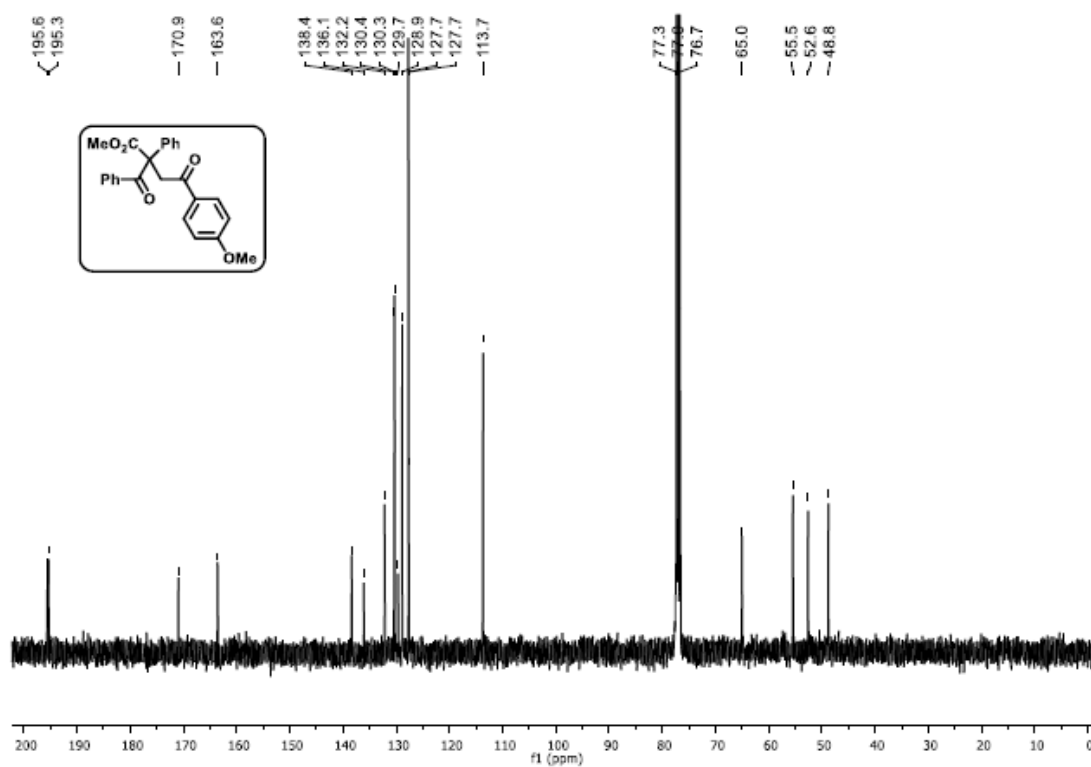
Molécula 28f: ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3)



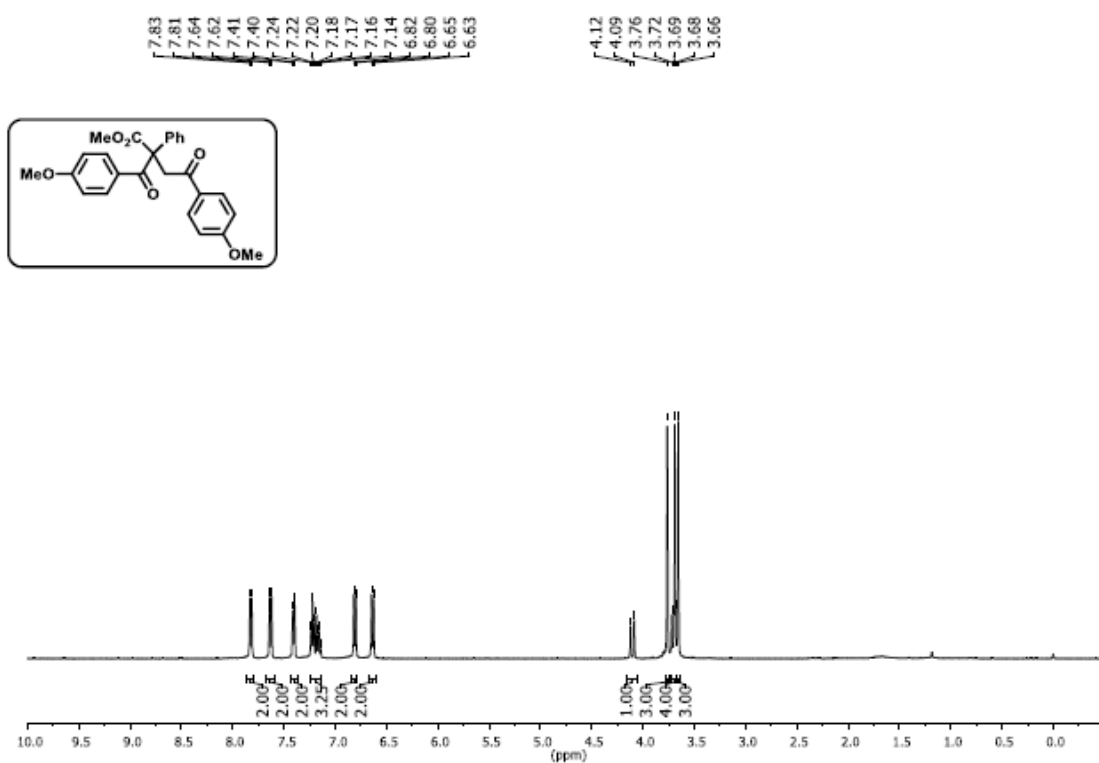
Molécula 28g: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)



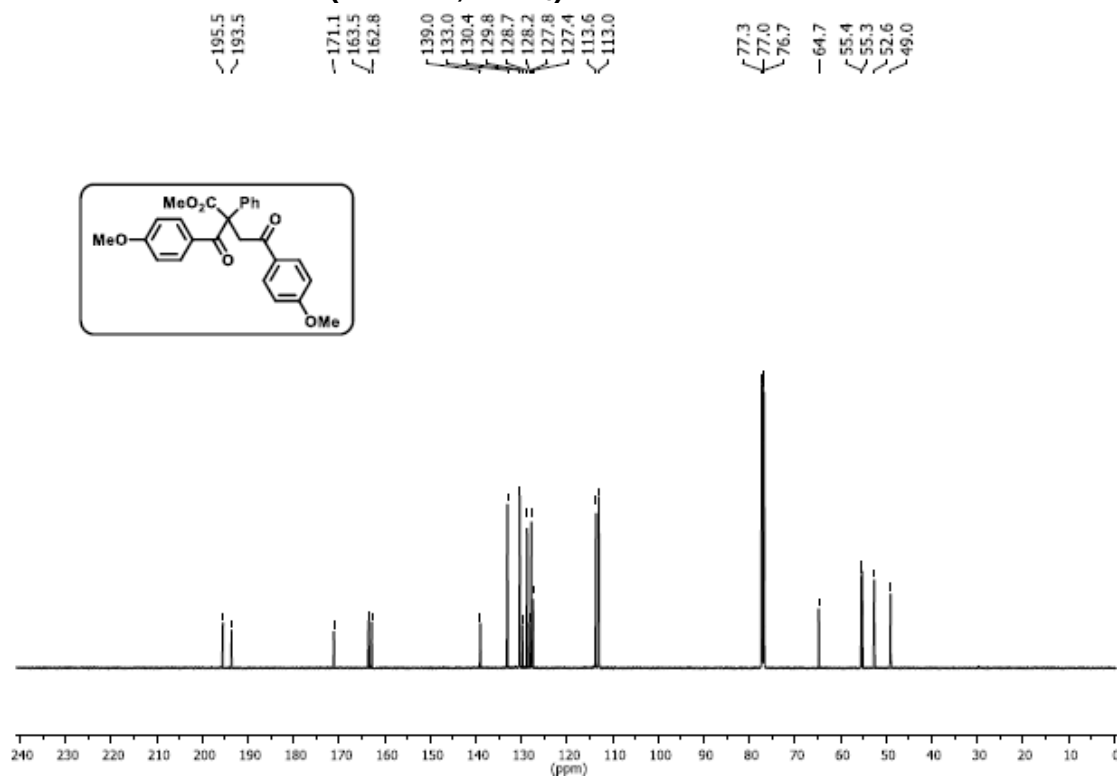
Molécula 28g: ^{13}C RMN (62,5 MHz, CDCl_3)



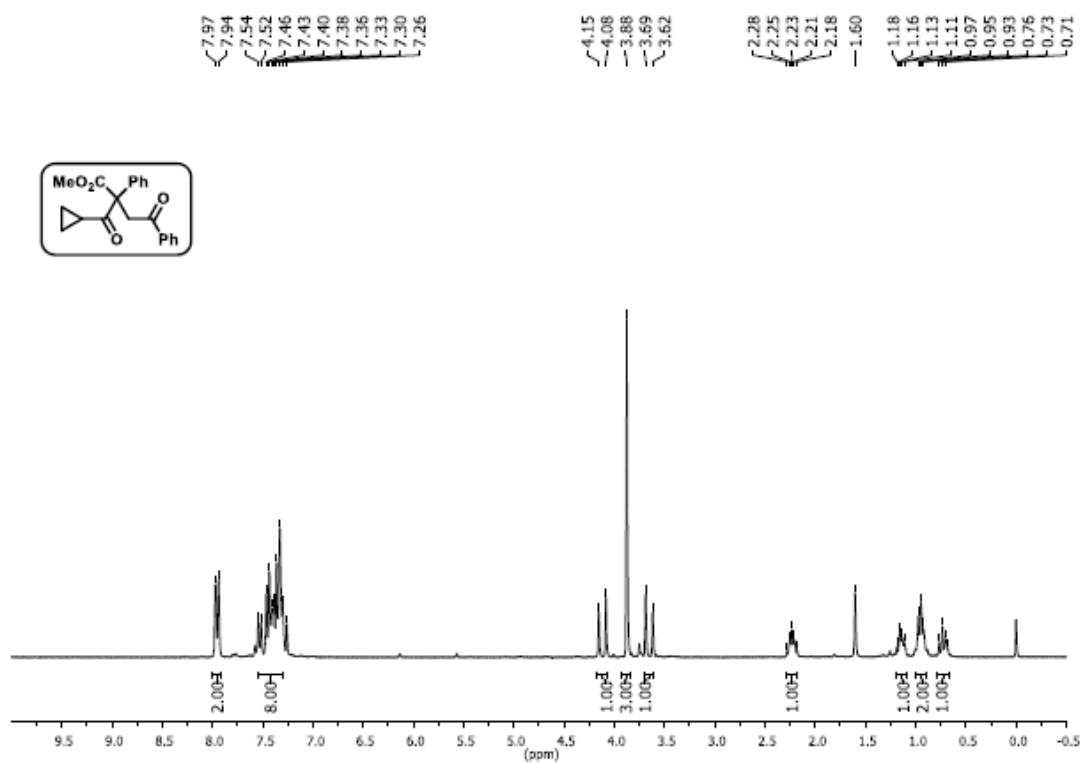
Molécula 28h: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3)



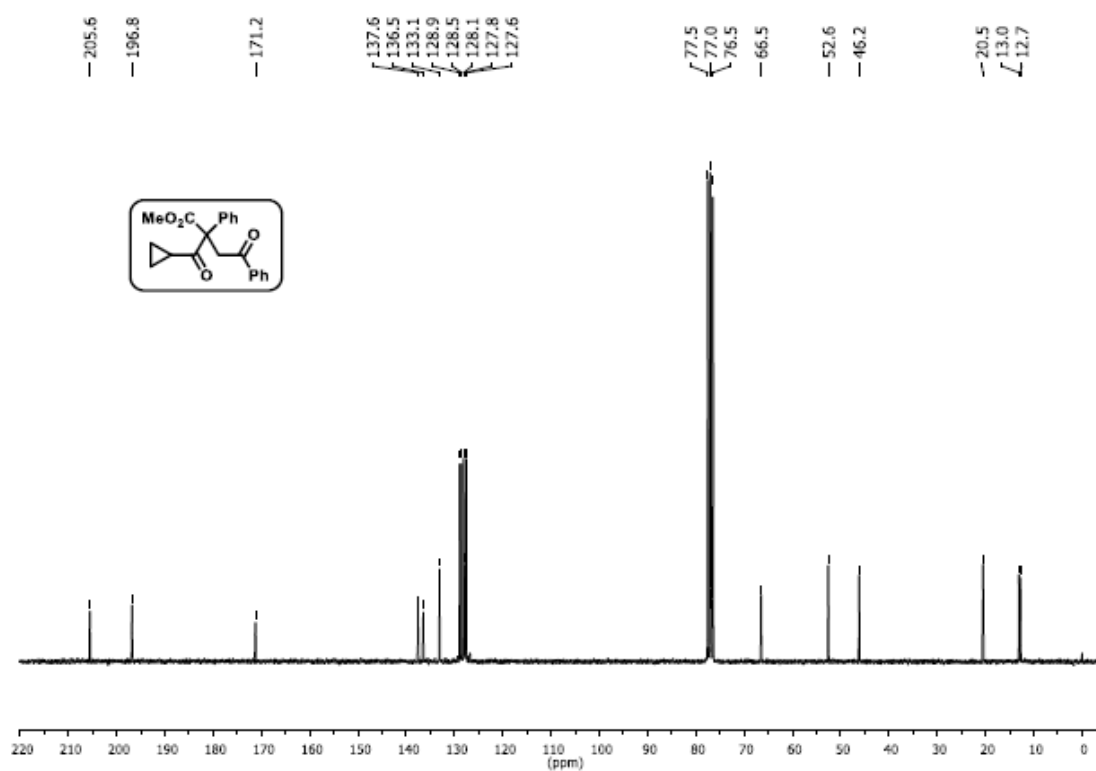
Molécula 28h: ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3)



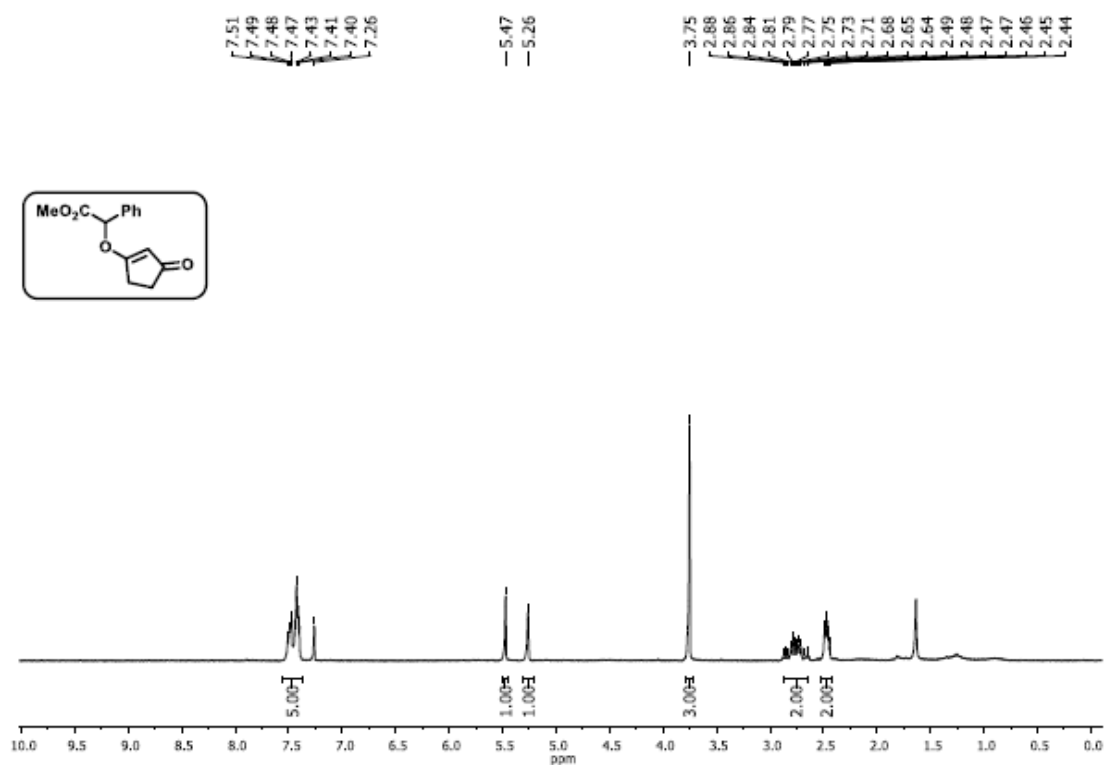
Molécula 28j: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)



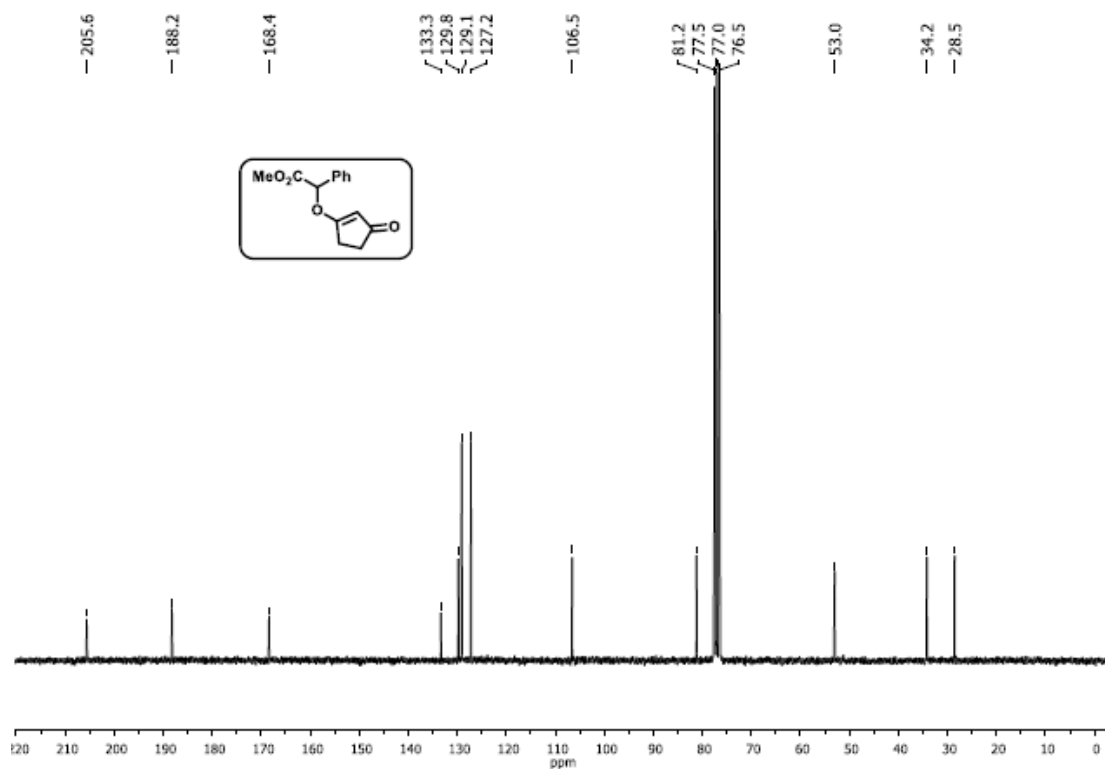
Molécula 28j: ^{13}C RMN (62,5 MHz, CDCl_3)



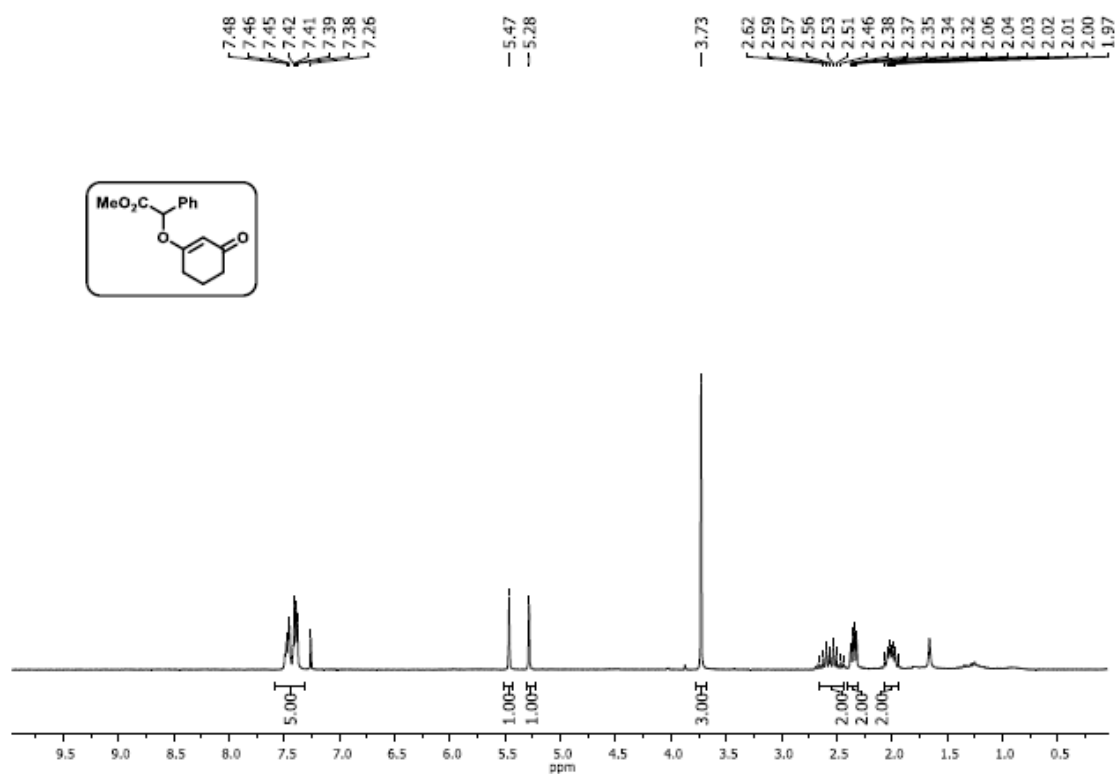
Molécula 28n: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)



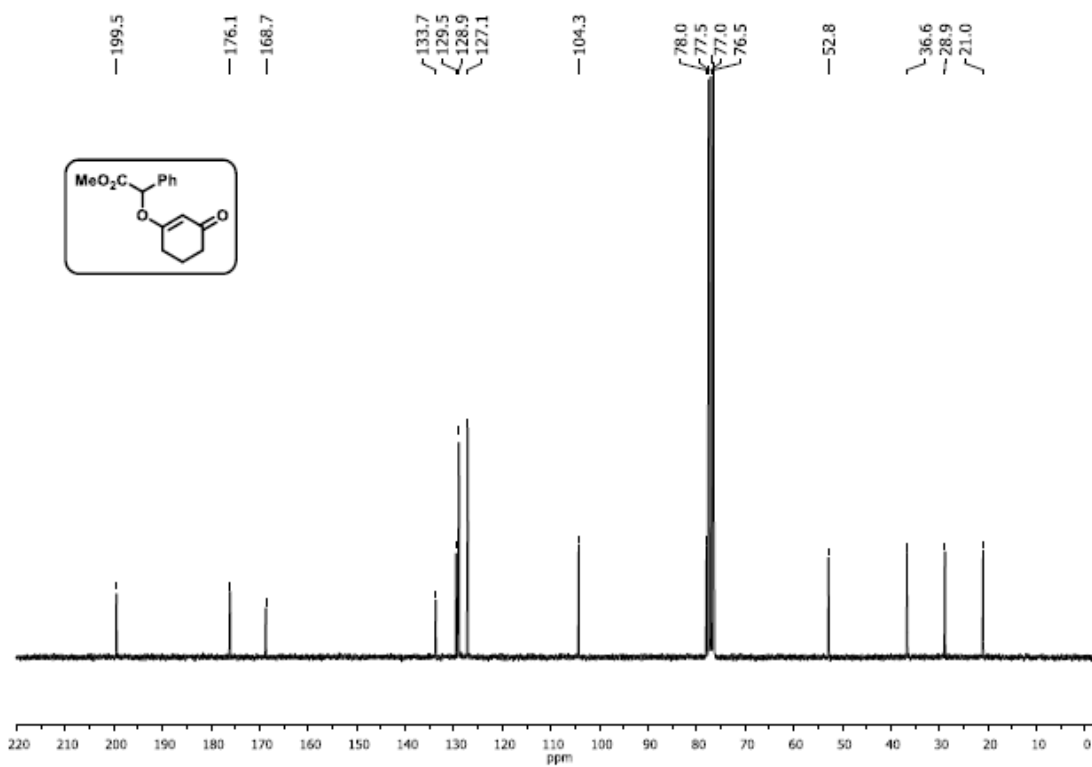
Molécula 28n: ^{13}C RMN (62,5 MHz, CDCl_3)



Molécula 28o: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)

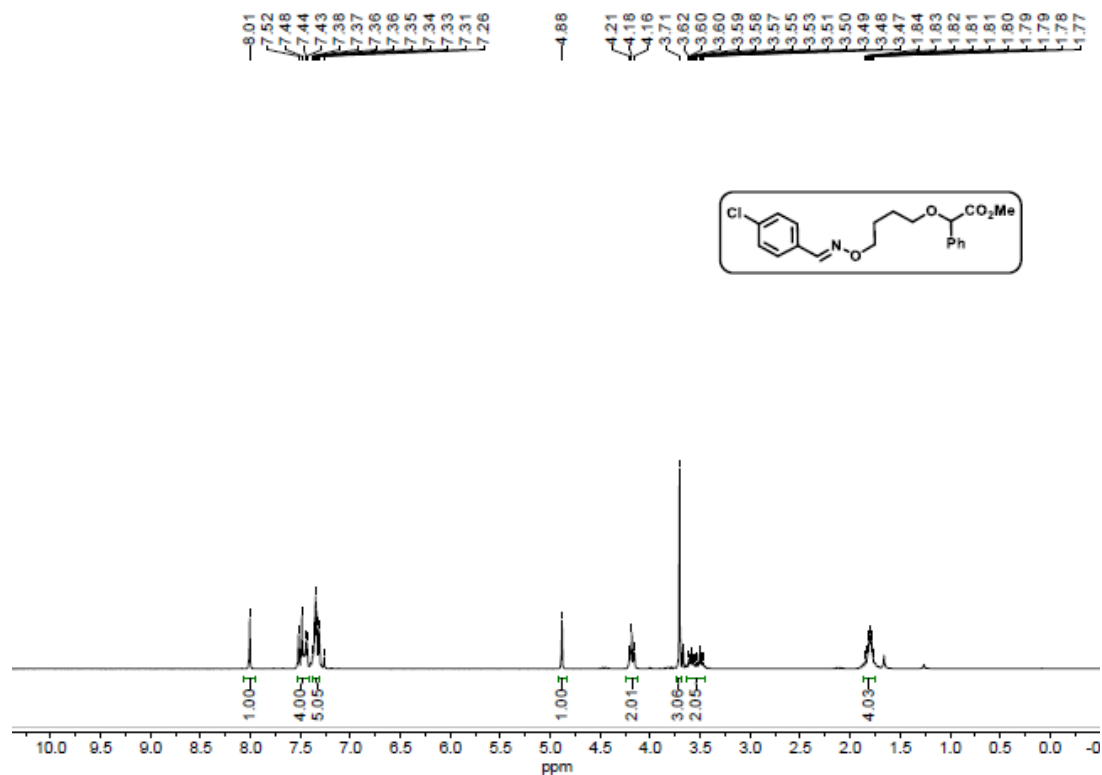


Molécula 28o: ^{13}C RMN (62,5 MHz, CDCl_3)

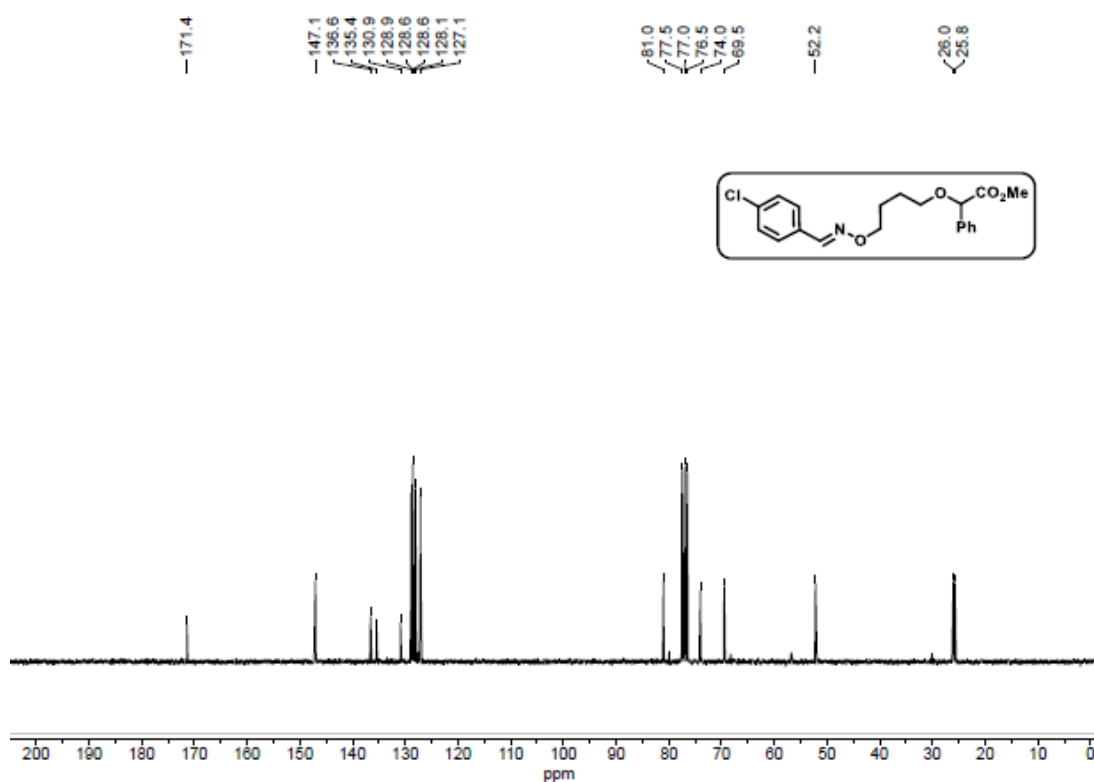


7.2. Espectros de RMN ^1H e ^{13}C – Moléculas Capítulo III

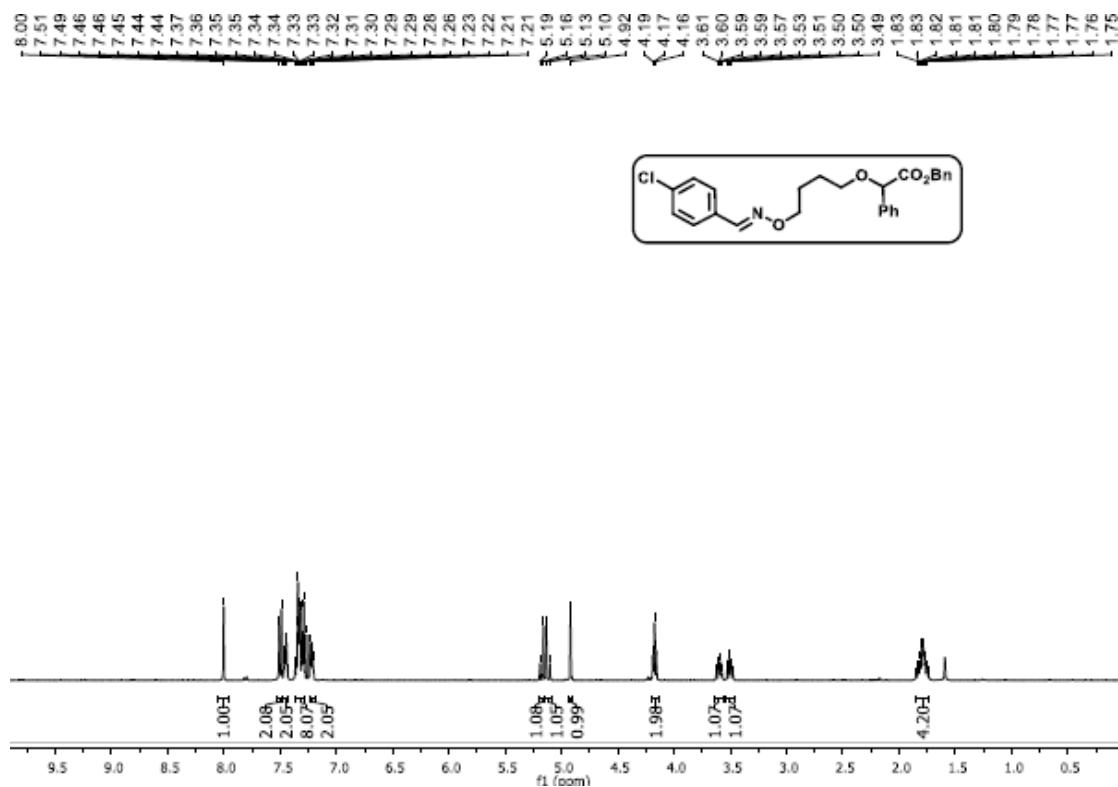
Molécula 51a: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)



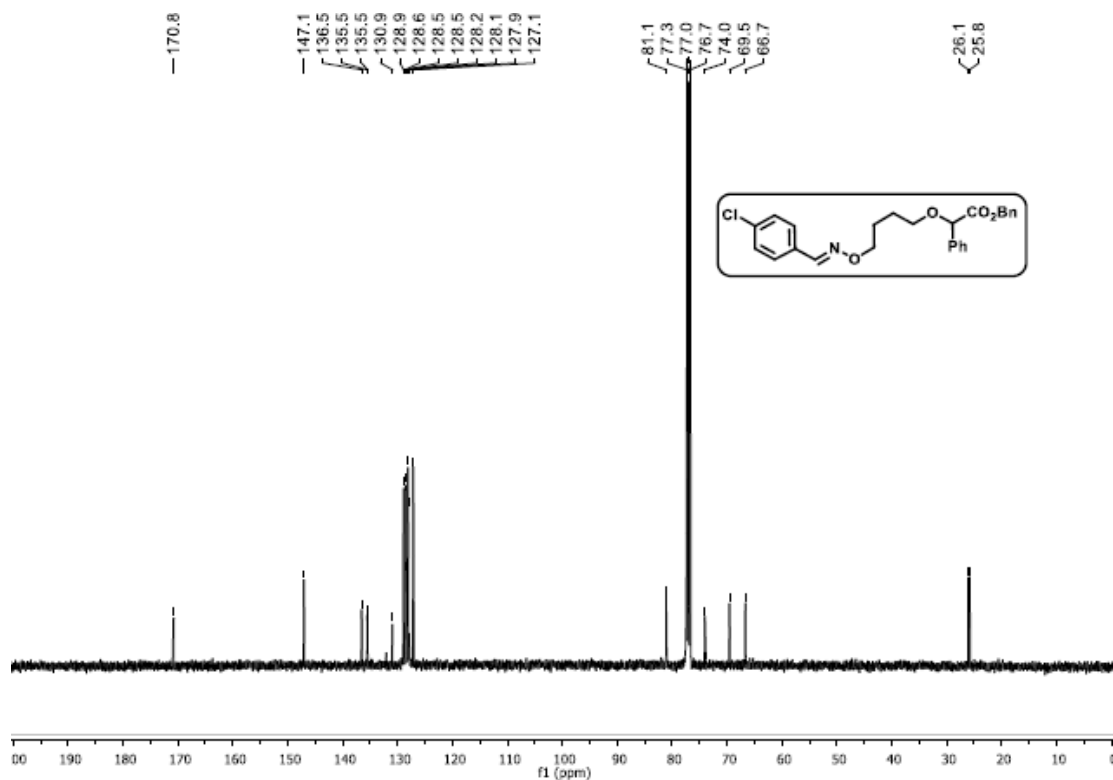
Molécula 51a: ^{13}C RMN (62,5 MHz, CDCl_3)



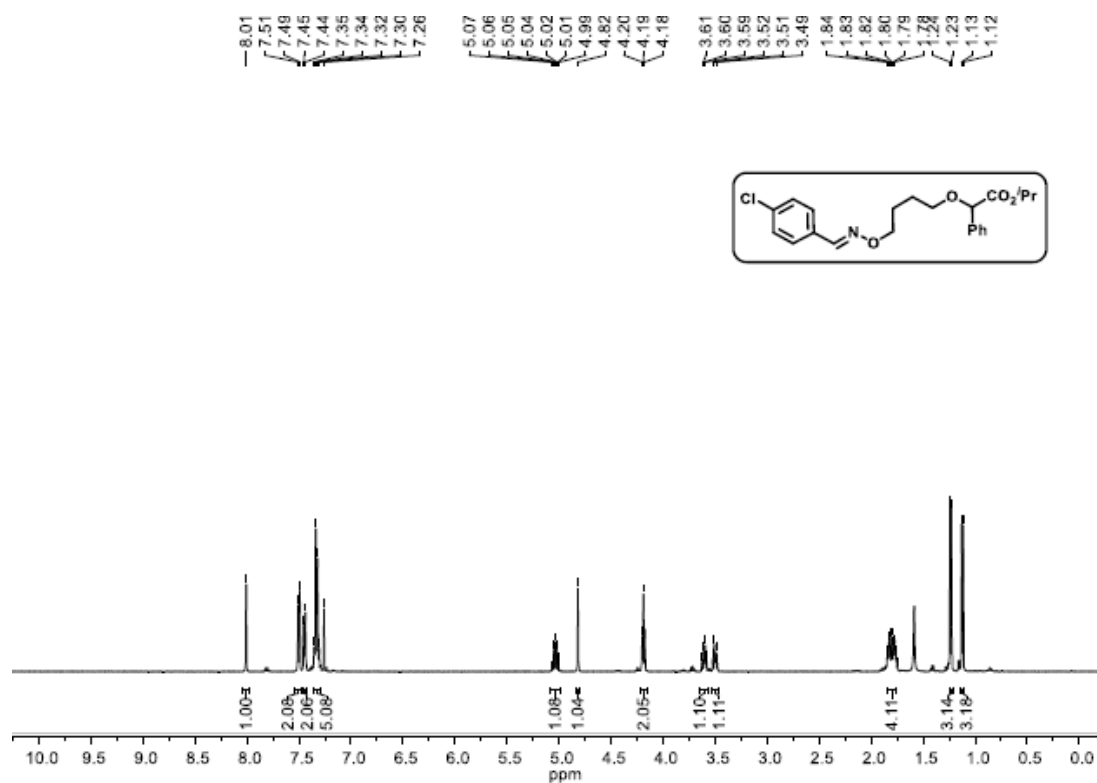
Molécula 51b: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)



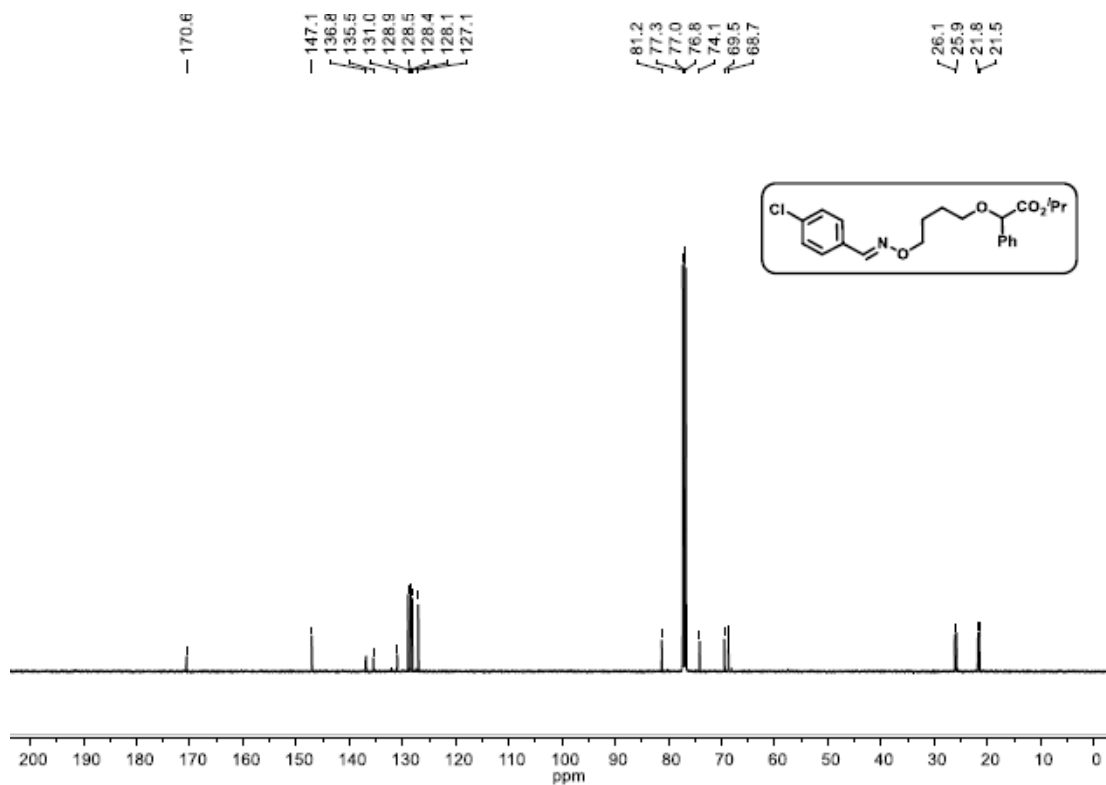
Molécula 51b: ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3)



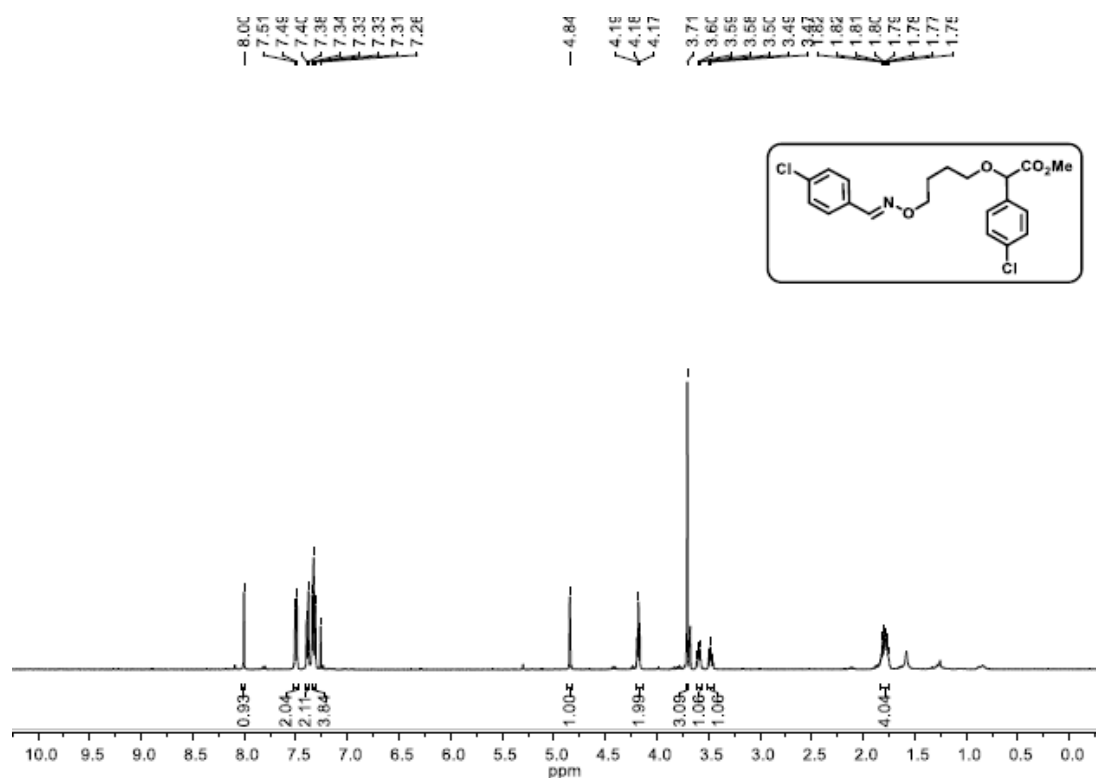
Molécula 51c: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3)



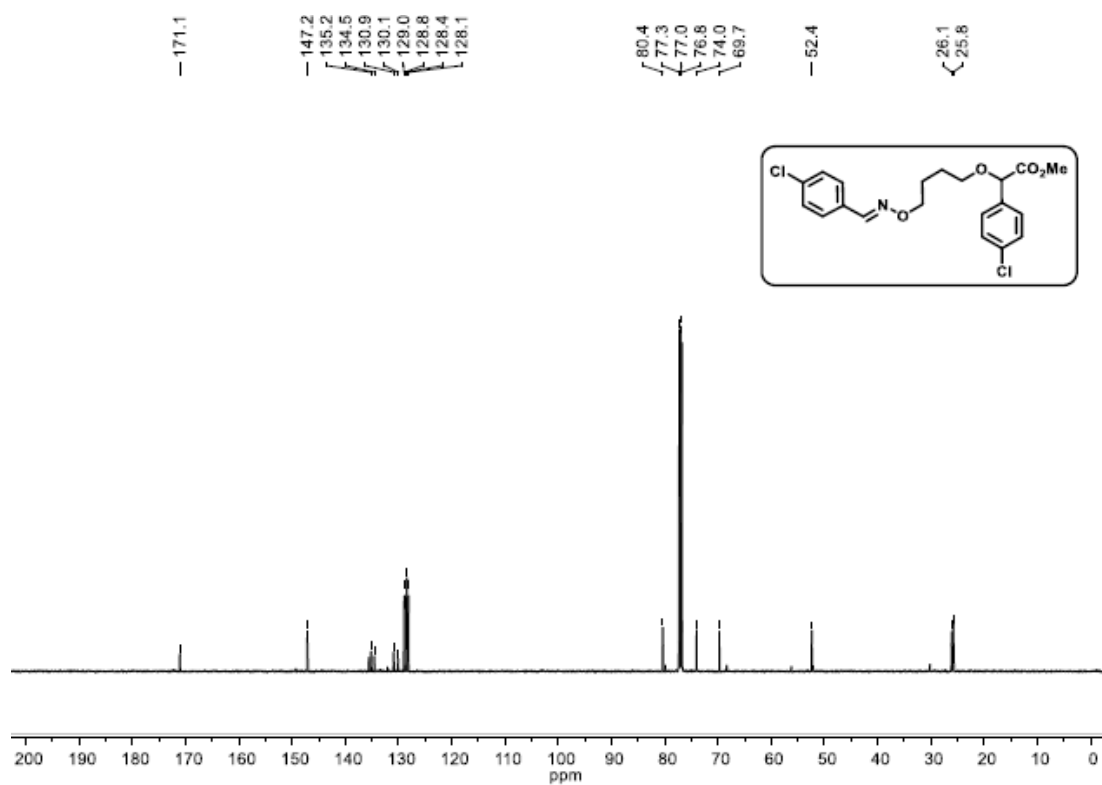
Molécula 51c: ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3)



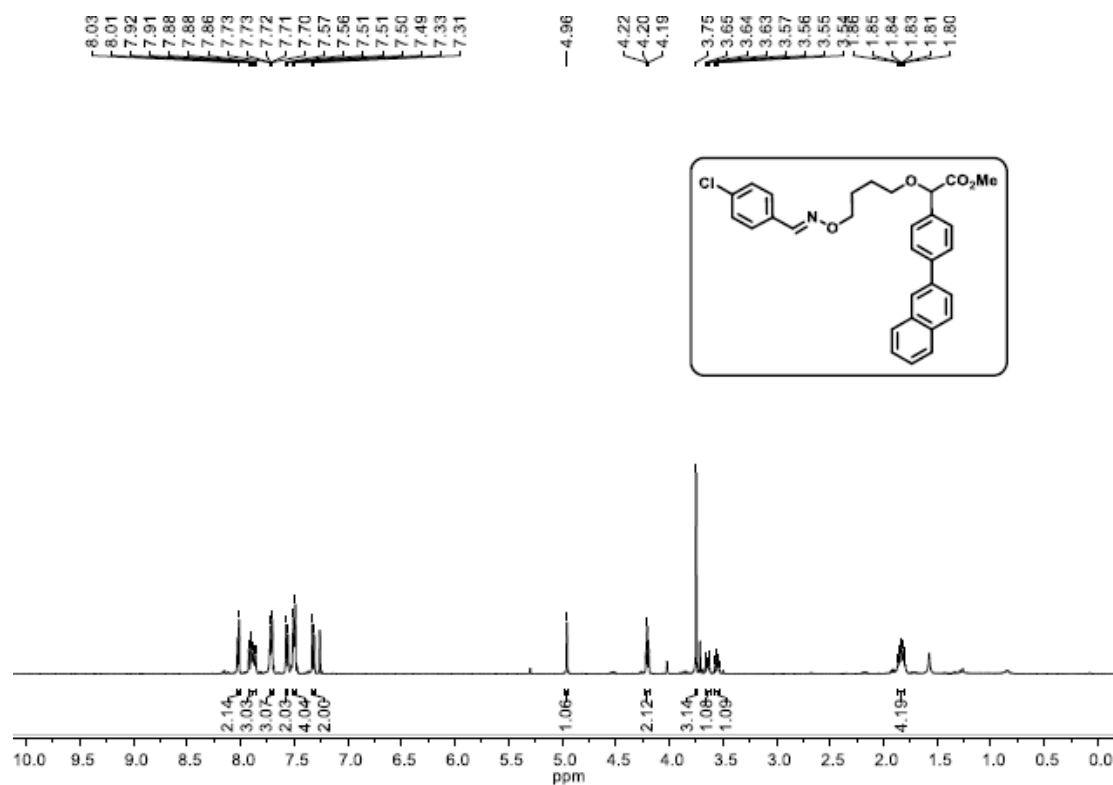
Molécula 51d: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3)



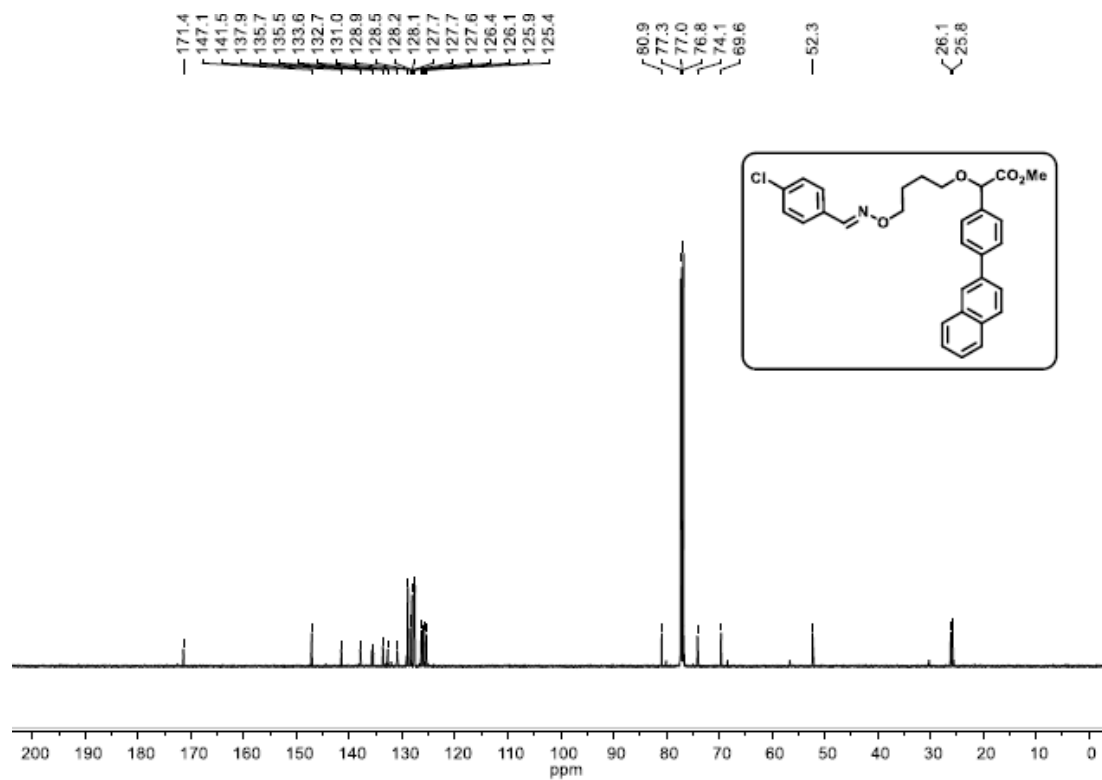
Molécula 51d: ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3)



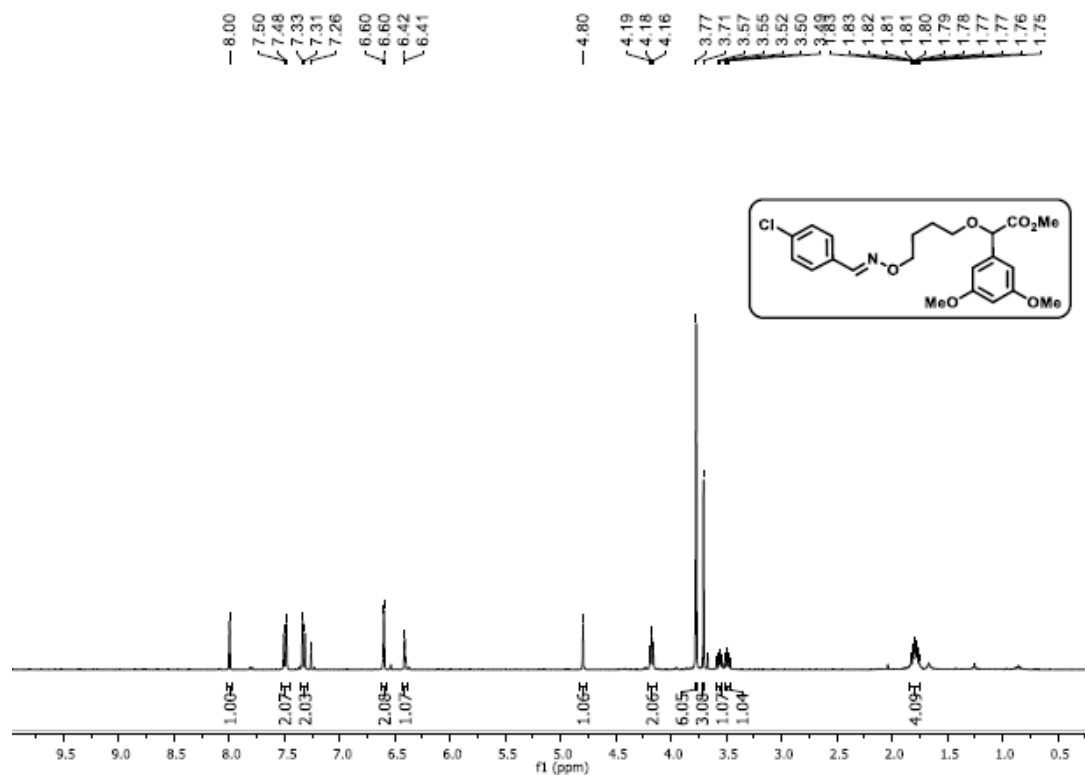
Molécula 51e: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3)



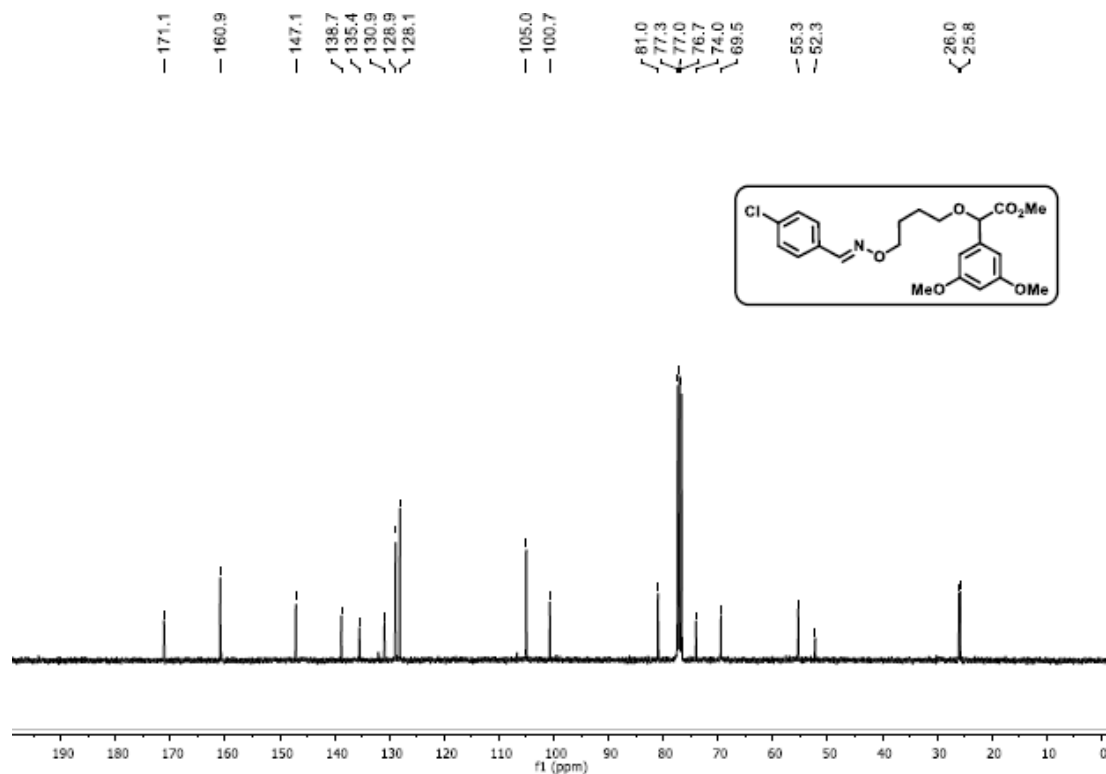
Molécula 51e: ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3)



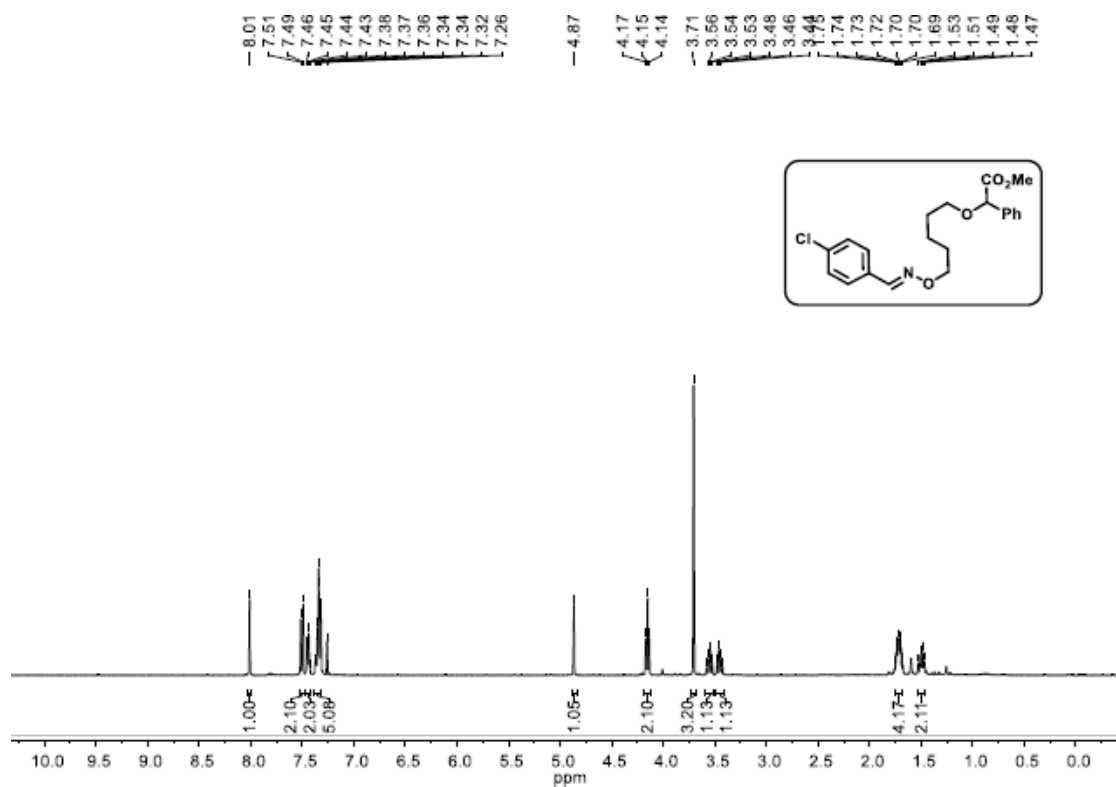
Molécula 51f: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)



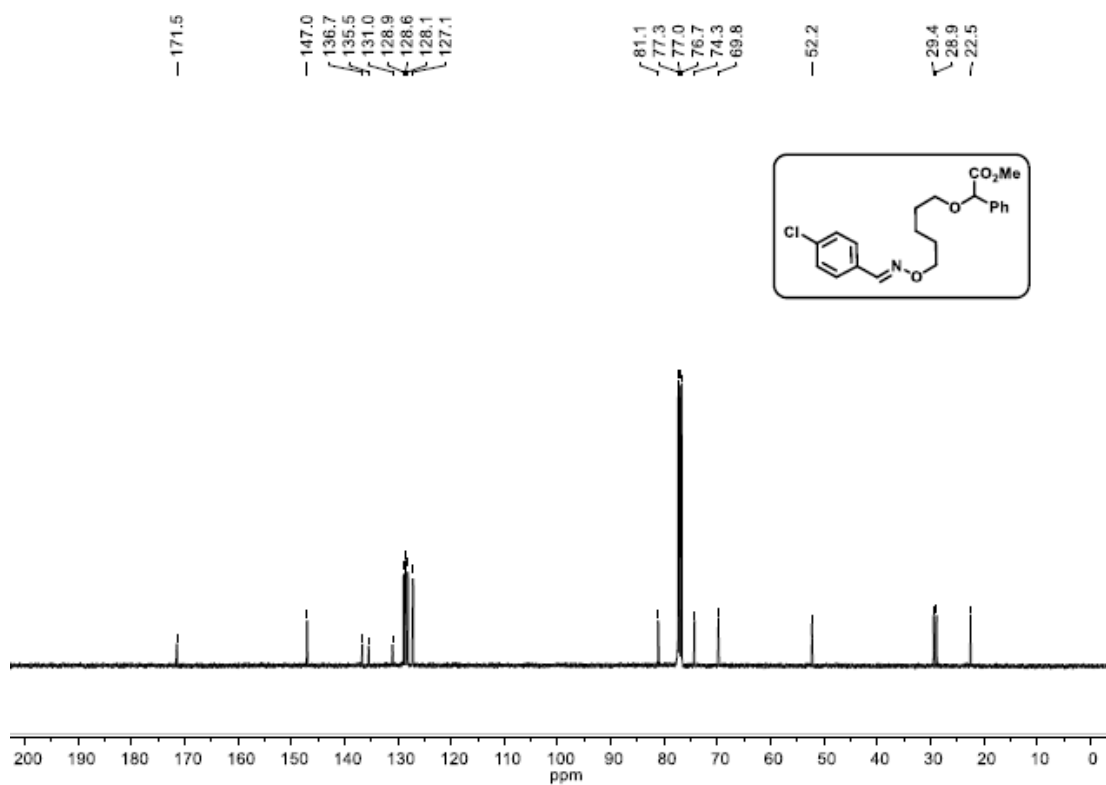
Molécula 51f: ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3)



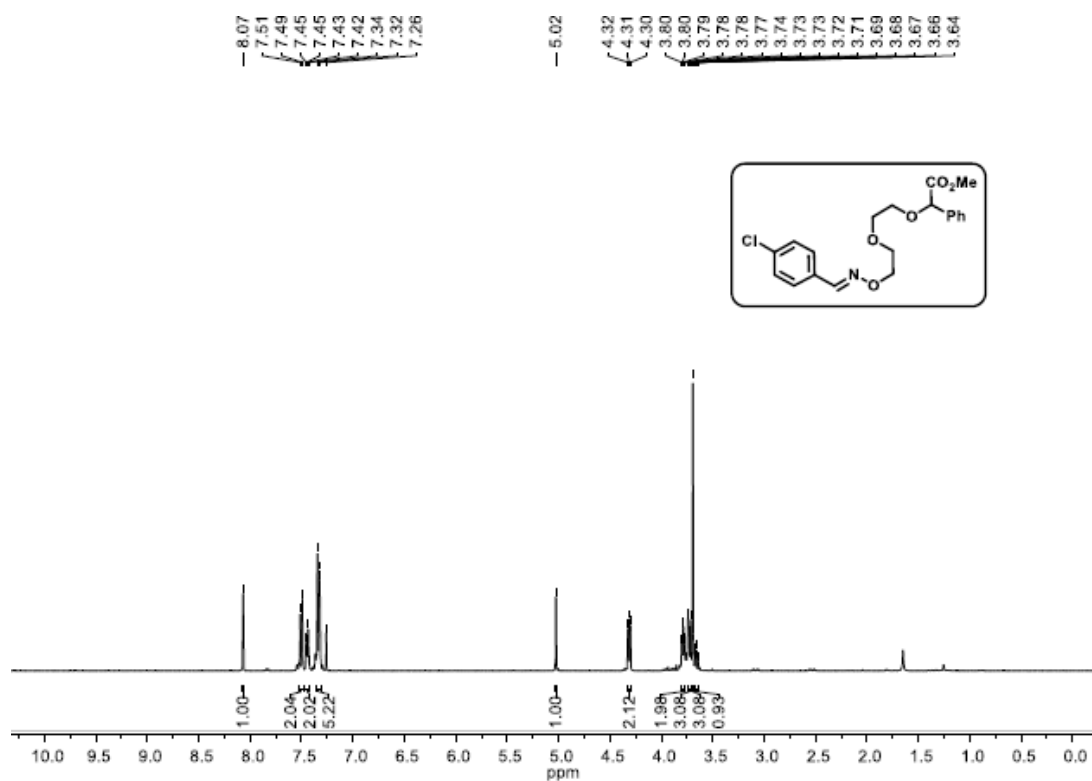
Molécula 51g: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)



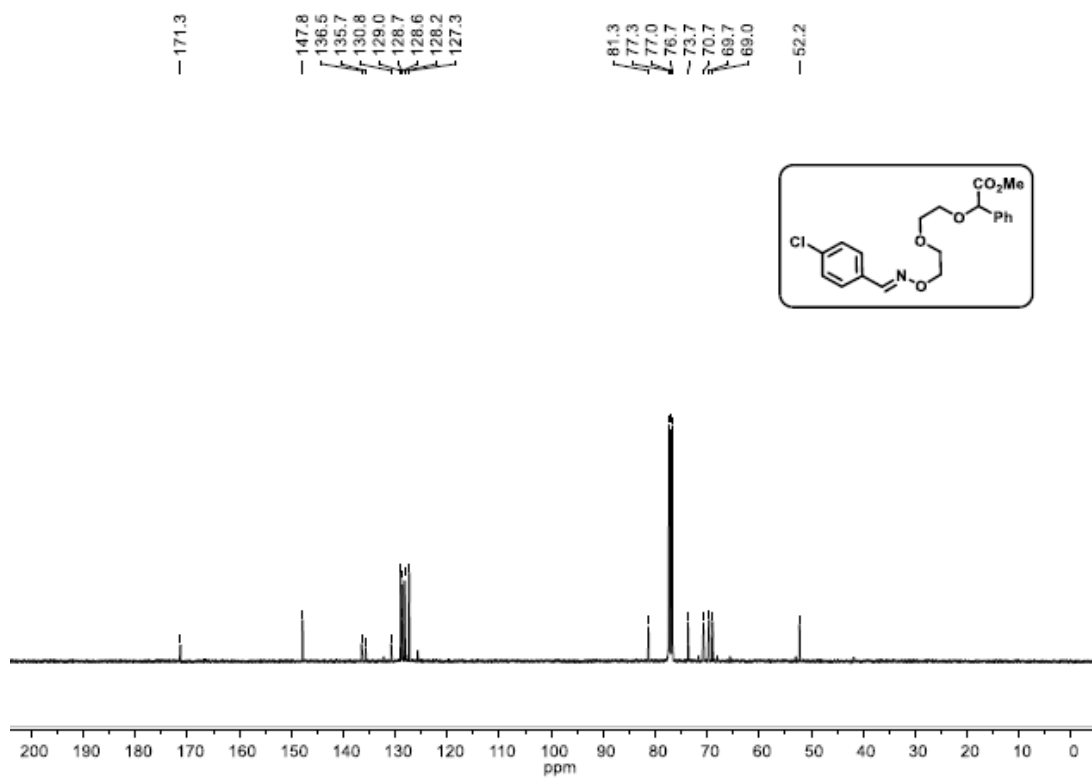
Molécula 51g: ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3)



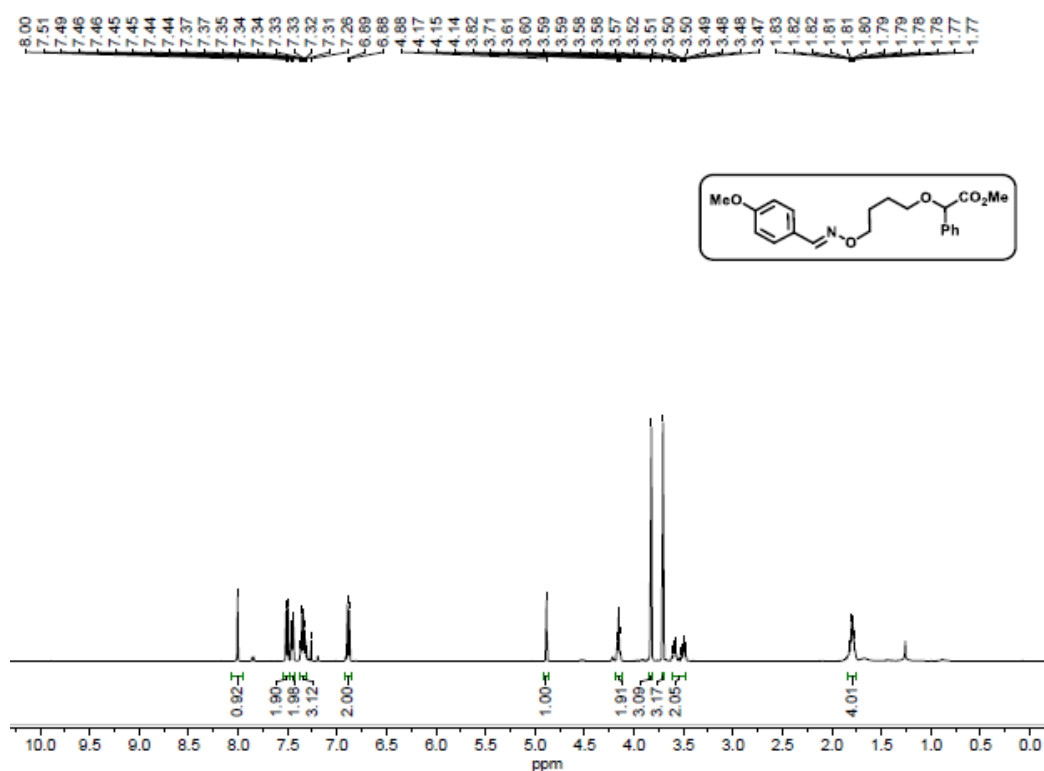
Molécula 51h: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)



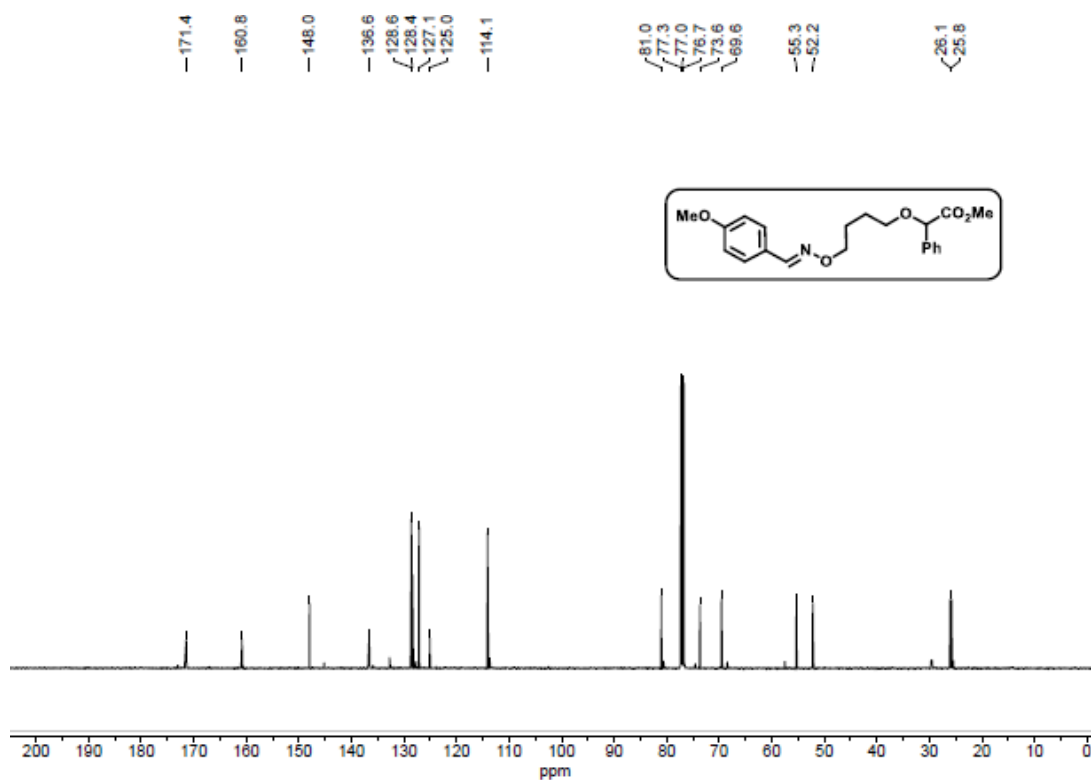
Molécula 51h: ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3)



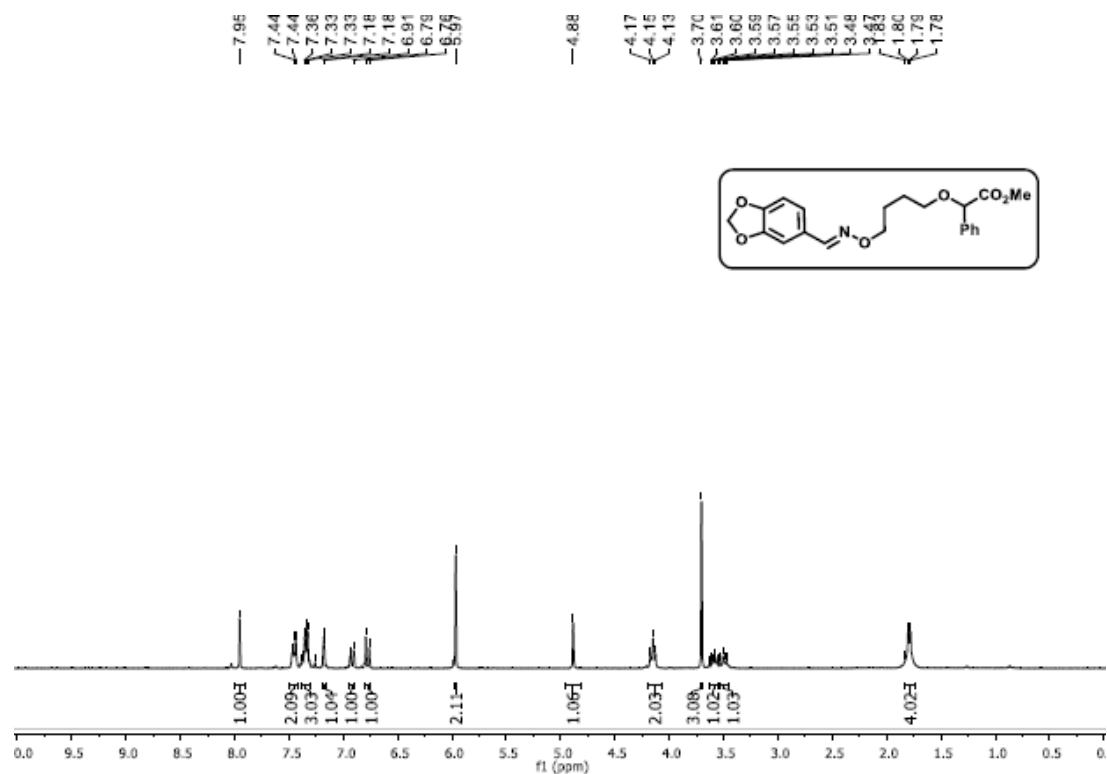
Molécula 51i: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3)



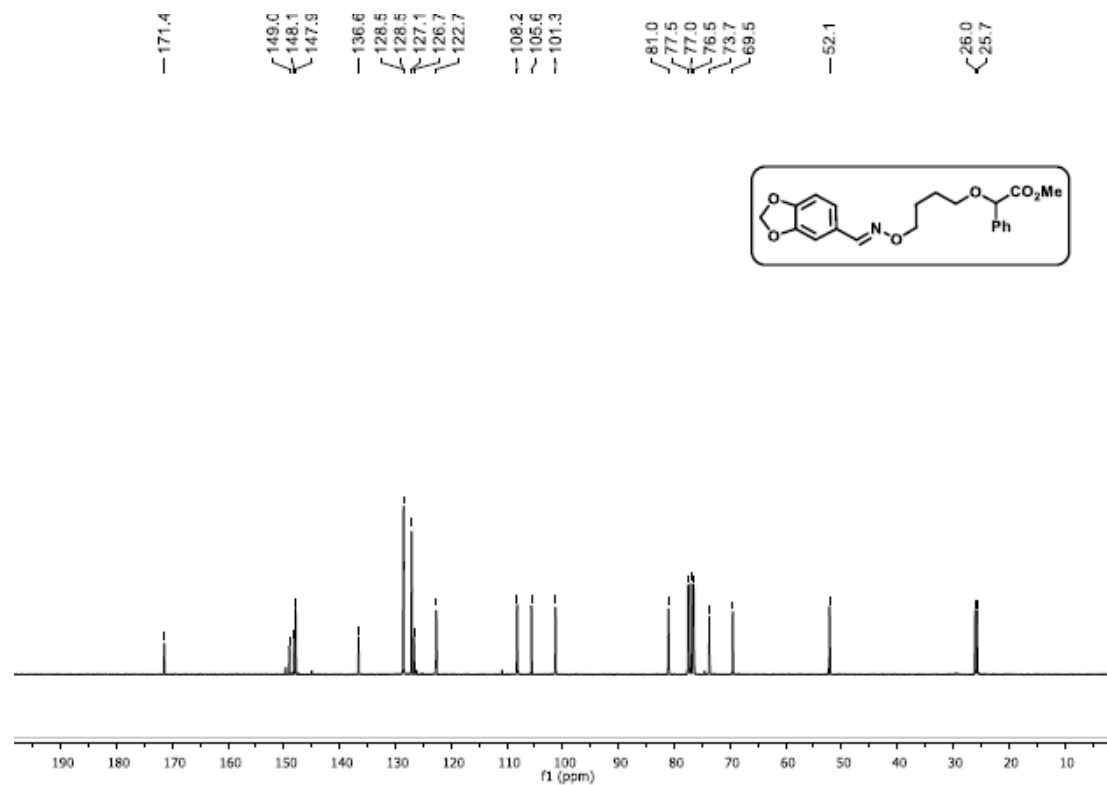
Molécula 51i: ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3)



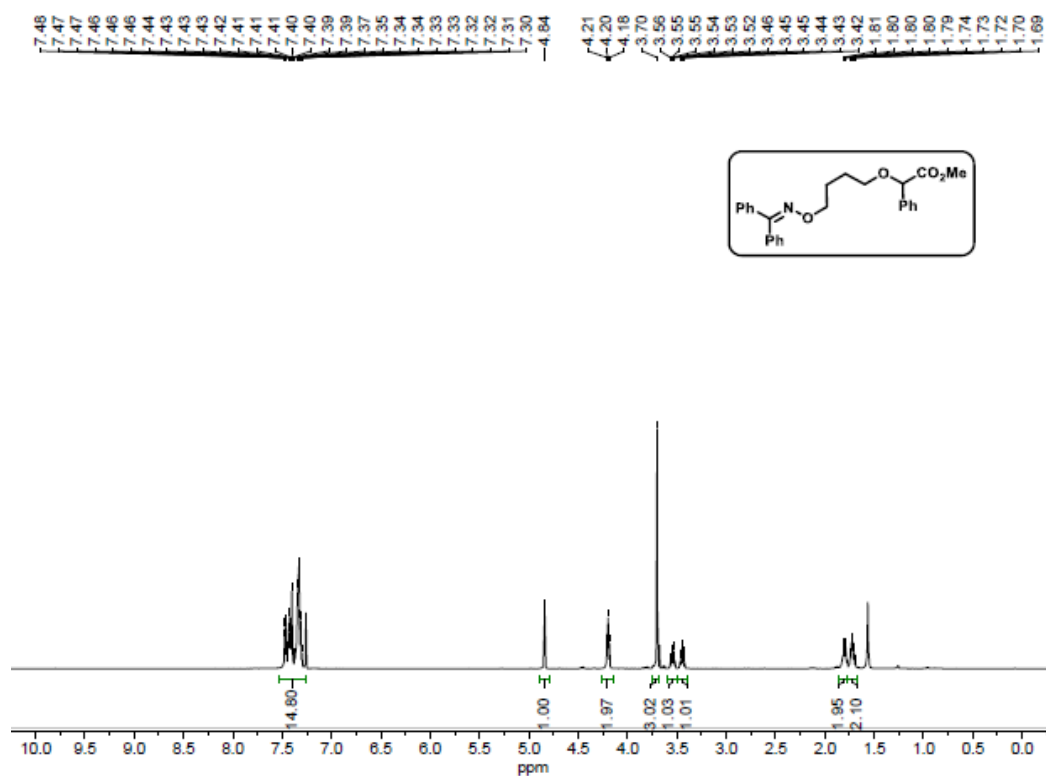
Molécula 51j: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3)



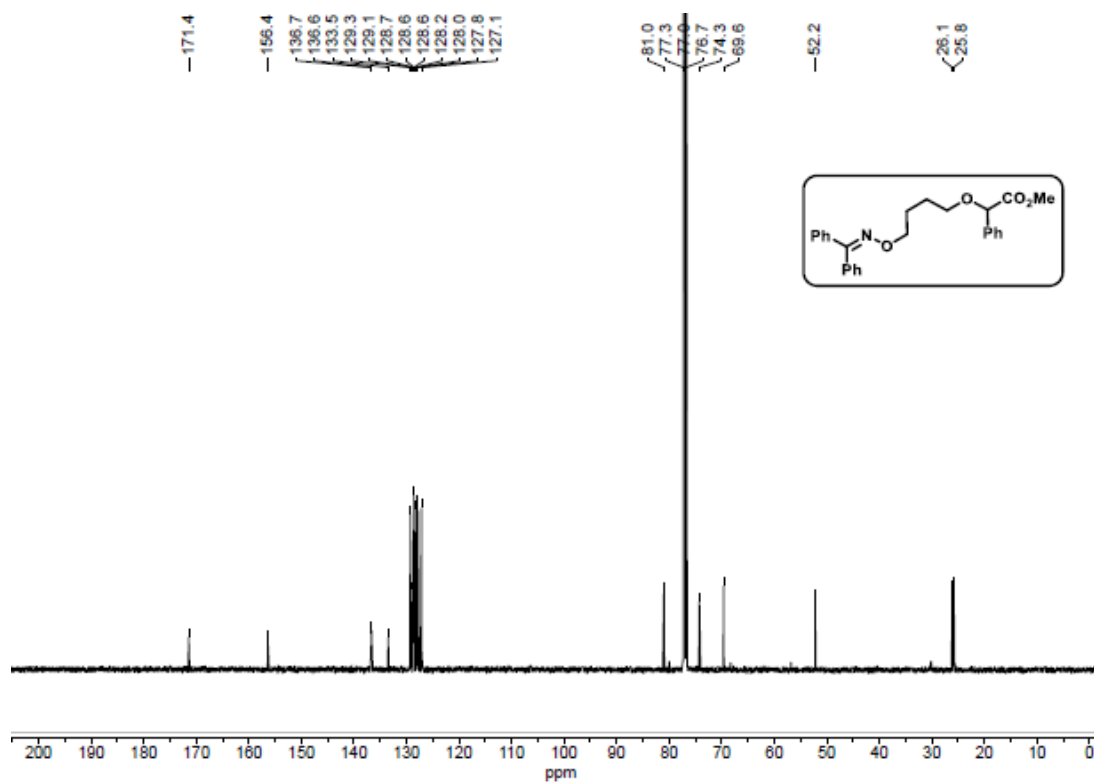
Molécula 51j: ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3)



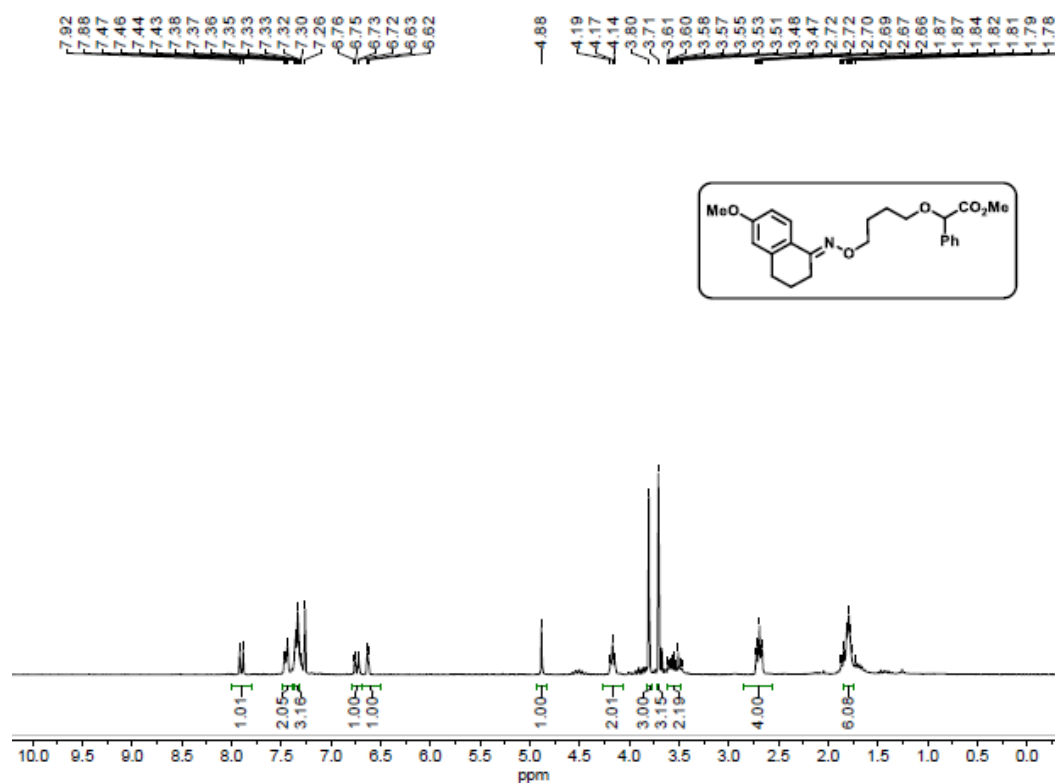
Molécula 51k: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3)



Molécula 51k: ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3)



Molécula 51l: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)



Molécula 51l: ^{13}C RMN (62,5 MHz, CDCl_3)

