

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Larissa Pinto Silva**

**Estudos Envolvendo Reações de Azalactonas e Alcalóides com a Luz Visível**

**Juiz de Fora  
2022**

**Larissa Pinto Silva**

**Estudos Envolvendo Reações de Azalactonas e Alcalóides com a Luz Visível**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, área de concentração: Química Orgânica, Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante

**Juiz de Fora  
2022**

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Silva, Larissa Pinto .

Estudos Envolvendo Reações de Azalactonas e Alcalóides com a Luz Visível / Larissa Pinto Silva. -- 2022.

108 f.

Orientador: Giovanni Wilson Amarante

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, ICE/Engenharia. Programa de Pós-Graduação em Química, 2022.

1. Azalactona. 2. Catálise Fotorredox. 3. Cicloadição [2+2]. 4. Cianação. I. Amarante, Giovanni Wilson, orient. II. Título.

**Larissa Pinto Silva**

**Estudos Envolvendo Reações de Azalactonas e Alcalóides com a Luz Visível**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

Aprovada em 16 de fevereiro de 2022

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante - Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho  
Universidade Estadual Paulista

---

Prof. Dr. Celso de Oliveira Rezende Júnior  
Universidade Federal de Uberlândia

## **Agradecimentos**

À minha família, meus pais, Sebastião e Sirley, pelo amor incondicional, pelo apoio, encorajamento e incentivo a todas as minhas decisões, a concretização desse sonho não seria possível sem vocês.

Aos meus irmãos, João Pedro e Matheus, por me ensinarem a amar e dividir. Todas as minhas conquistas são para vocês.

Ao Bruno, pela cumplicidade, carinho e pela paciência durante todo esse período e por toda motivação nos momentos difíceis.

Ao Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante, pela orientação, paciência, disponibilidade e ensinamentos, durante a graduação e mestrado.

À Msc. Isabella Marra, pela orientação durante minha iniciação científica, pela paciência, ajuda nos experimentos, ensinamentos, trocas e pela grande amizade.

Aos meus amigos do laboratório, por todo compartilhamento, pela convivência diária, pela motivação, ajuda e amizade.

Aos meus amigos da graduação, pela amizade e por todo apoio, em especial à Luiza, que está presente em todos os momentos.

À UFJF, por fornecer a infraestrutura necessária para a elaboração deste trabalho.

Aos órgãos de fomento à pesquisa, FAPEMIG, CAPES, CNPq e Rede Mineira de Química.

**“O nitrogênio em nosso DNA, o cálcio em nossos dentes, o ferro em nosso sangue, o carbono em nossas tortas de maçã, foram todos fabricados no interior de estrelas em colapso. Nós somos feitos de poeira das estrelas”**

**(Carl Sagan)**

## RESUMO

A catálise fotoquímica tem sido amplamente utilizada como uma poderosa ferramenta de ativação de determinadas moléculas e na construção de novas ligações carbono-carbono que antes eram inatingíveis sob controle térmico, seu uso tem destaque nas reações de cicloadição e também na síntese de alcalóides. Neste trabalho é descrita a cicloadição [2+2] de azalactonas de Erlemeyer-Plösch utilizando a combinação da catálise de níquel com a catálise fotorredox e também foi iniciado o estudo da síntese total do alcalóide Melodinina K, utilizando como substrato o alcalóide pachysiphina. Na cicloadição [2+2] da azalactona foi utilizado fotocatalisador de irídio e catalisador de níquel para realização da catálise dual e foi obtido um produto o qual acreditava-se ser o cicloaduto assimétrico com os hidrogênios do ciclobutano na configuração cis, porém, a partir dos dados da análise de difração de raio-X do cristal do produto obtido, sugere-se que na verdade o produto seja o cicloaduto simétrico com as porções azalactônicas abertas e os hidrogênios do ciclobutano na configuração trans. A partir desse resultado, foram feitos alguns testes para avaliar se a utilização do níquel poderia trazer alguma vantagem nas reações de cicloadição da azalactona com diferentes catalisadores, mas nenhum resultado satisfatório foi obtido. No estudo da síntese total da Melodinina K, investigamos a formação do íon imínio, imprescindível para o desenvolvimento da síntese total, na tabersonina e na pachysiphina através da cianação fotorredox. A cianação fotorredox foi realizada na tabersonina, utilizando 2,5 mol% de fotocatalisador de irídio, 2 equivalentes de TMSCN em metanol, irradiado por LED azul de 60 W de potência por 6 horas, levando ao produto desejado com 89% de conversão e ótima seletividade. Já na cianação fotorredox da pachysiphina, utilizou-se 2,5 mol % de fotocatalisador de rutênio, 2 equivalentes de TMSCN em metanol, irradiado por LED azul de 30 W de potência durante 3 horas e meia, que levou ao produto desejado com 50% de rendimento, porém com baixa seletividade. Devido a impossibilidade de conseguir os substratos necessários para a continuidade dos testes, partimos para as tentativas de funcionalização da tabersonina cianada, mas não alcançamos nenhum resultado desejado.

Palavras-chave: Catálise Fotorredox. Azalactona. Cicloadição [2+2]. Cianação. Íon Iminio. Tabersonina. Pachysiphina.

## ABSTRACT

Photochemical catalysis has been widely used as a powerful tool for the activation of certain molecules and in the construction of new carbon-carbon bonds that were previously unattainable under thermal control, its use has prominence in cycloaddition reactions and also in the synthesis of alkaloids. In this work the cycloaddition [2+2] of Erlenmeyer-Plöchl azlactones using the combination of nickel catalysis and photoredox catalysis is described, and the study of the total synthesis of the alkaloid Melodinin K using the alkaloid pachysiphine as substrate has also been initiated. In the cycloaddition [2+2] of azlactone, iridium photocatalyst and nickel catalyst were used to perform dual catalysis and a product was obtained which was believed to be the asymmetric cycloadduct with the hydrogens of cyclobutane in cis configuration however, from the data of X-ray diffraction analysis of the crystal of the product, it is suggested that in fact the product is the symmetric cycloadduct with the azlactone portions open and the hydrogens of cyclobutane in trans configuration. From this result, some tests were made to evaluate whether the use of nickel could bring some advantage in the azlactone cycloaddition reactions with different catalysts, but no satisfactory results were obtained. In the study of the total synthesis of Melodinin K, we investigated the formation of the iminium ion, indispensable for the development of the total synthesis, in tabersonin and pachysiphine via photoredox cyanation. The photoredox cyanation was performed on tabersonine, using 2.5 mol% iridium photocatalyst, 2 equivalents of TMSCN in methanol, irradiated by blue LED of 60 W power for 6 hours, leading to the desired product with 89% conversion and optimal selectivity. In the photoredox cyanation of pachysiphine, 2.5 mol % of ruthenium photocatalyst, 2 equivalents of TMSCN in methanol, irradiated by blue LED of 30 W power for 3.5 hours, which led to the desired product with 50% yield, but with low selectivity. Due to the impossibility of getting the necessary substrates for further testing, we set out for attempts to functionalize cyanated tabersonin, but did not achieve any desired results.

Keywords: Photoredox Catalysis. Erlenmeyer-Plöchl's Azalactone. Cycloaddition [2+2]. Cyanation. Iminium Ion. Tabersonine. Pachysiphine.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura geométrica dos fotocatalisadores, Ir(bpy) <sub>3</sub> , [Ru(bpy) <sub>3</sub> ] <sup>2+</sup> e Eosina Y .....	14
Figura 2 - Interações dos orbitais de fronteira da cicloadição [2+2].....	25
Figura 3 - Estrutura geral do ácido truxínico e truxílico .....	25
Figura 4 - Estrutura da azalactona de Erlenmeyer .....	30
Figura 5 - Produtos naturais e farmacêuticos com a porção nitrila presente na estrutura .....	31
Figura 6 - Estrutura do alcalóide (-)-melodina K.....	32
Figura 7 - Estrutura da N-Troc (-)-tabersonina e N-Troc (-)-pachysiphina .....	34
Figura 8 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto obtido na tentativa de arilação (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz). .....	38
Figura 9 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto obtido na tentativa de arilação (DMSO-d <sub>6</sub> , 125 MHz). .....	39
Figura 10 - Espectros de RMN de <sup>1</sup> H dos compostos 26a e 23 (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz).....	41
Figura 11 - Espectros de RMN de <sup>13</sup> C dos compostos 26a e 23 (DMSO-d <sub>6</sub> , 125 MHz).....	42
Figura 12 - Possíveis acoplamentos para a cicloadição [2+2] da azalactona .....	43
Figura 13 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 26d (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz). .....	47
Figura 14 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 26d (DMSO-d <sub>6</sub> , 125 MHz). .....	48
Figura 15 - Espectro de RMN de DEPT 135 do composto 26d.....	49
Figura 16 - Dados cristalográficos para 26c (MM =1220,85 g/mol): Sistema triclinico, grupo espacial P-1, parâmetros de célula unitária: a = 12,0140(5) Å; b = 16,0033(7) Å; c = 17,5821(7) Å; α = 83,949(3)°; β = 89,774(3)°; γ = 80,193(3)°; V = 3312,1(2) Å <sup>3</sup> ; Z = 2, Temperatura = 288(2) K, Fonte: μ(CuKα) = 2.137 mm <sup>-1</sup> ; 23630 reflexões medidas; 11845 reflexões únicas (R <sub>int</sub> = 0,0794; R <sub>sigma</sub> = 0,0905), as quais foram usadas em todos os cálculos. O R <sub>1</sub> resultante no refinamento foi de 6,5%; o wR <sub>2</sub> , 17,1% (I > 2σ(I)) e o S = 1.004. ....	51
Figura 17 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 26a (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz). .....	52
Figura 18 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 26a (DMSO-d <sub>6</sub> , 125 MHz). .....	53
Figura 19 - Mapa de correlação HMBC do composto 26a.....	54
Figura 20 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 32 (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz).....	68
Figura 21 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto 32 (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz). .....	68
Figura 22: Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 33 (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz).....	72
Figura 23 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) do composto 25a.....	81
Figura 24 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) do composto 25a.....	82
Figura 25 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) do composto 25b.....	83
Figura 26 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) do composto 25b.....	84
Figura 27 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) do composto 25c.....	85
Figura 28 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) do composto 25c.....	86
Figura 29 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) do composto 25d.....	87
Figura 30 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) do composto 25d.....	88
Figura 31 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) do composto 25e.....	89
Figura 32 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) do composto 25e.....	90
Figura 33 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) do composto 25f.....	91
Figura 34 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) do composto 25f.....	92
Figura 35: Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 26a (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz). .....	93
Figura 36 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto 26a (DMSO-d <sub>6</sub> , 125 MHz). .....	94
Figura 37 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 26b (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz). .....	95
Figura 38 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto 26b (DMSO-d <sub>6</sub> , 125 MHz). .....	96
Figura 39 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 26c (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz). .....	97

Figura 40 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 26c (DMSO- $d_6$ , 125 MHz). .....	98
Figura 41 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 26d (DMSO- $d_6$ , 500 MHz). .....	99
Figura 42 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 26d (DMSO- $d_6$ , 125 MHz). .....	100
Figura 43 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 26e (DMSO- $d_6$ , 500 MHz). .....	101
Figura 44 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 26e (DMSO- $d_6$ , 125 MHz). .....	102
Figura 45 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 26f (DMSO- $d_6$ , 500 MHz). .....	103
Figura 46 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 26f (DMSO- $d_6$ , 125 MHz). .....	104
Figura 47 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 32 ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz). .....	105
Figura 48 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 32 ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz). .....	106
Figura 49 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 33 ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz). .....	107
Figura 50 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 33 ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz). .....	108

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Modos de ativação de um fotocatalisador .....	15
Esquema 2 - Representação simplificada do processo fotofísico de excitação do fotocatalisador .....	16
Esquema 3 - Mecanismos de transferência de energia.....	17
Esquema 4 - Ciclos de supressão oxidativa e redutiva da catálise fotorredox .....	18
Esquema 5 - Reação de Pschorr Fotocatalítica .....	19
Esquema 6 - Aplicações da catálise fotorredox na química orgânica .....	19
Esquema 7 - Ciclização intramolecular de enamidas catalisada por Pd e seu possível mecanismo .....	21
Esquema 8 - Arilação oxidativa de fenilpiridinas catalisada por paládio e seu possível mecanismo ...	22
Esquema 9 - Reações de acoplamento cruzado catalisada por diferentes metais de transição .....	23
Esquema 10 - Acoplamento cruzado de brometo de alquila com brometo de arila .....	23
Esquema 11 - Arilação de C-H $\alpha$ -amino via catálise fotorredox com catálise de níquel .....	24
Esquema 12 - Primeira reação de fotociclodição intramolecular [2 + 2] de uma enona cíclica .....	26
Esquema 13 - a) Cicloadição [2+2] de enonas via fotocatalise b) Mecanismo da cicloadição [2+2] de enonas.....	27
Esquema 14 - Cicloadição [2+2] fotocatalítica de 2-acilimidazóis.....	28
Esquema 15 - Cicloadição [2+2] intermolecular fotocatalítica de estirenos .....	29
Esquema 16 - Cicloadição [2 + 2] fotocatalítica de azalactonas de Erlenmeyer.....	30
Esquema 17 - Exemplos de funcionalização de compostos cianados .....	31
Esquema 18 - Um exemplo da reação de Fry.....	31
Esquema 19 - Cianação foto redox da (+)-catarantina .....	32
Esquema 20 - Síntese da (-)-Melodinina K.....	33
Esquema 21 - Preparação da azalactona de Erlenmeyer .....	35
Esquema 22 - Tentativa de arilação da azalactona.....	36
Esquema 23 - Metodologia proposta para a cicloadição [2 + 2] assimétrica da azalactona via catálise de níquel e catálise fotorredox.....	40
Esquema 24 - Condição ideal para obtenção do produto de cicloadição via catálise fotorredox e catálise de níquel .....	45
Esquema 25 - Escopo dos cicloadutos obtidos utilizando catálise fotorredox e catálise de níquel.....	46
Esquema 26 - Proposta mecanística para a obtenção do cicloaduto assimétrico Z,Z-syn.....	50
Esquema 27 - Escopo dos cicloadutos obtidos utilizando catálise fotorredox e catálise de níquel.....	55
Esquema 28 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 32 (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz).....	65
Esquema 29 - Proposta da síntese total da (-)-Melodinina K.....	65
Esquema 30 - Formação do íon imínio na N-Troc pachysiphina.....	66
Esquema 31 - Proposta mecanística da reação de cianação fotorredox da N-Troc tabersonina.....	69
Esquema 32 - Tentativa de oxidação da N-Troc tabersonina cianada.....	70
Esquema 33 - Cianação fotorredox do N-Troc pachysiphina.....	70
Esquema 34: Tentativa de funcionalização da N-troc (-)-tabersonina cianada .....	73
Esquema 35: Tentativa de funcionalização da N-troc (-)-tabersonina cianada .....	73
Esquema 36: Tentativa de funcionalização da N-troc (-)-tabersonina cianada .....	74

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Otimização da arilação da azalactona .....	36
Tabela 2 - Otimização da cicloadição [2 + 2] da azalactona via catálise fotorredox e catálise de níquel .....	44
Tabela 3 - Avaliação do níquel na cicloadição [2+2] da azalactona com fotocatalisador de rutênio....	56
Tabela 4 - Avaliação do níquel na cicloadição [2+2] da azalactona com fotocatalisador Eosina Y.....	56
Tabela 5 - Otimização da luz visível da cianação fotorredox da N-Troc tabersonina.....	67
Tabela 6 - Testes de otimização da cianação fotorredox da N-Troc pachysiphina .....	71

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

(+/-)-ACS	(+/-)-ácido canforsulfônico
CDCl <sub>3</sub>	Clorofórmio deuterado
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
DCM	Diclorometano
DEPT	“Distortionless Enhancement of Polarization Transfer”
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido deuterado
ee	Excesso enantiomérico
HMBC	“Heteronuclear multiple-bond correlation”
IC	Conversão Interna
ISC	Cruzamento Intersistema
IV	Espectroscopia no infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LED	“Light Emitting Diode”
m	Multipleteo
MeOH	Metanol
MeCN	Acetonitrila
MHz	Mega Hertz
ppm	Partes por milhão
rd	Razão diastereoisomérica
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Simpleto
SET	Transferência de um Único Elétron
t	Tripleteo
td	Triplo dupleto
tt	Tripleteo triplo
TCML	Transferência de Carga Metal-Ligante

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
1.1	ASPECTOS GERAIS DA CATÁLISE METALFOTORREDOX .....	20
1.1.1	<b>Combinação da Catálise Fotorredox com a Catálise de Níquel</b> .....	22
1.2	APLICAÇÕES DA CATÁLISE FOTORREDOX NAS REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO [2+2] .....	24
1.3	ASPECTOS GERAIS DAS REAÇÕES DE CIANAÇÃO .....	31
1.4	O USO DA LUZ NA CIANAÇÃO DE ALCALÓIDES .....	31
<b>2</b>	<b>CICLOADIÇÃO FOTORREDOX DA AZALACTONA</b> .....	<b>34</b>
2.1	OBJETIVO.....	34
2.1.1	<b>Objetivos Específicos</b> .....	34
2.2	RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	35
2.2.1	<b>Síntese dos Materiais de Partidas: Azalactonas de Erlenmeyer</b> .....	35
2.2.2	<b>Tentativa de Arilação da Azalactona via Combinação da Catálise Fotorredox e Catálise de Níquel</b> .....	35
2.2.3	<b>Cicloadição [2 + 2] da Azalactona via Catálise Fotorredox e Catálise de Níquel</b> .....	43
2.3	PARTE EXPERIMENTAL.....	57
2.3.1	<b>Materias e Métodos</b> .....	57
2.3.2	<b>Preparação e Caracterização das Azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl</b> .....	57
2.3.2.1	<i>Preparação das Azalactonas</i> .....	57
2.3.2.2	<i>Caracterização das Azalactonas</i> .....	58
2.3.3	<b>Preparação e Caracterização dos Cicloadutos Obtidos Utilizando Fotocatalisador de Irídio e Catalisador de Níquel</b> .....	60
2.3.3.1	<i>Preparação Dos Cicloadutos</i> .....	60
2.3.3.2	<i>Caracterização dos Cicloadutos Obtidos</i> .....	60
<b>3</b>	<b>ESTUDO VISANDO A SÍNTESE TOTAL DA MELODININA K</b> .....	<b>64</b>
3.1	OBJETIVO.....	64
3.1.1	<b>Objetivos Específicos</b> .....	64
3.2	RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	64
3.2.1	<b>Síntese dos Materias de Partidas</b> .....	64
3.2.3	<b>Metodologia Proposta para a Síntese Total da Melodinina K</b> .....	65
3.2.4	<b>Formação do Íon Imínio via Cianação Fotorredox</b> .....	66
3.3	PARTE EXPERIMENTAL.....	74
3.3.1	<b>Materias e Métodos</b> .....	74
3.3.2	<b>Obtenção e Caracterização dos Alcalóides Cianados</b> .....	75

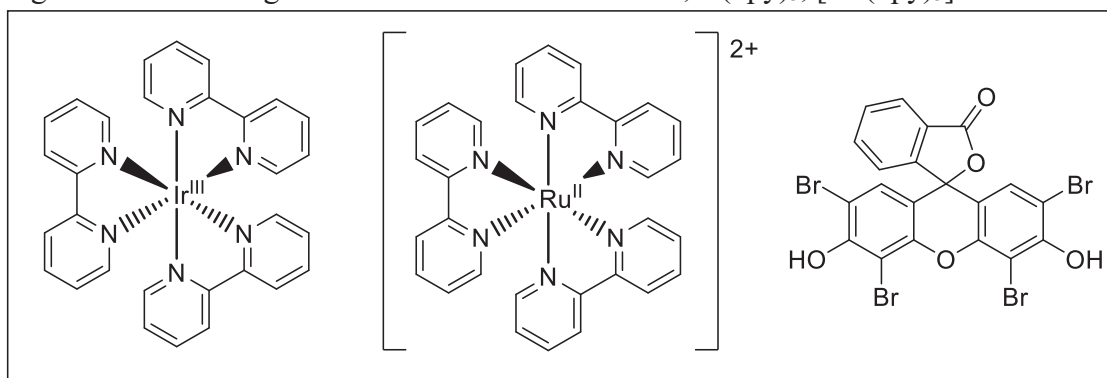
3.3.2.1	<i>Obtenção da N-Troc (-)-Tabersonina Cianada</i> .....	75
3.3.2.2	<i>Caracterização da N-Troc (-)-Tabersonina Cianada</i> .....	75
3.3.2.3	<i>Obtenção da N-Troc (-)-Pachysiphina Cianada</i> .....	76
3.3.2.4	<i>Caracterização da N-Troc (-)-Pachysiphina Cianada</i> .....	76
<b>4</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>76</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>78</b>
	<b>APÊNDICE A</b> .....	<b>81</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A maioria dos químicos orgânicos sintéticos estão na busca por metodologias quimiosseletivas, que utilizam condições brandas e estão de acordo com a química verde. A síntese fotoquímica é vista como uma alternativa, pois faz uso da luz solar que é uma fonte limpa, de baixo custo, abundante e renovável. No entanto essa metodologia é limitada, visto que muitas moléculas orgânicas não absorvem a luz visível. Logo o uso de fotocatalisadores hábeis a absorver radiação na região do visível, tornou-se uma opção para superar essa barreira. (NARAYANAM; STEPHENSON, 2011)

Com isso, nos últimos anos, a catálise fotoquímica tem sido amplamente utilizada como uma poderosa ferramenta de ativação de determinadas moléculas e na construção de novas ligações carbono-carbono que antes eram inatingíveis sob controle térmico. Um fator chave para este avanço é o reconhecimento de que complexos metálicos polipiridínicos acessíveis e corantes orgânicos, sob condições extremamente brandas, convertem luz visível em energia química, como por exemplo, os complexos metálicos polipiridínicos de rutênio e irídio e o corante orgânico Eosina Y (Figura 1). (SHAW, TWILTON, MACMILLAN; 2016)

Figura 1 - Estrutura geométrica dos fotocatalisadores,  $\text{Ir}(\text{bpy})_3$ ,  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$  e Eosina Y

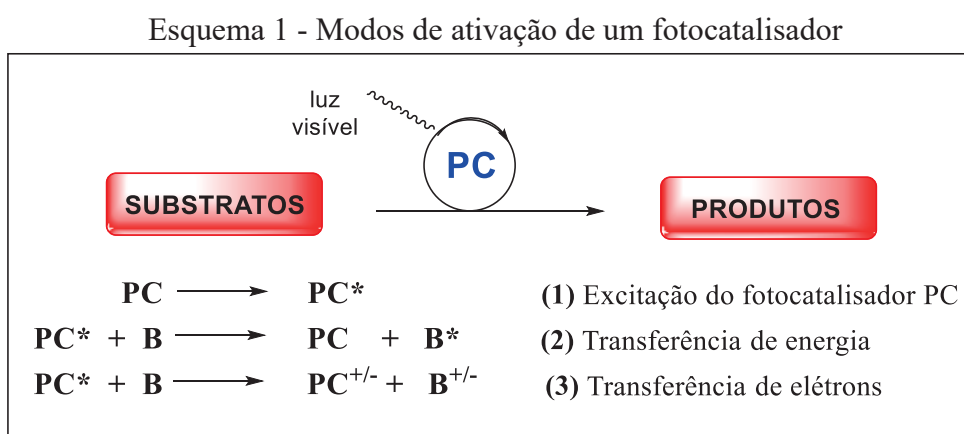


Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

Sobre esses fotocatalisadores, destacamos dois conjuntos de potências de redução de interesse: aqueles do estado fundamental e aqueles do estado excitado. Os complexos polipiridínicos geralmente podem ser descritos por oxidações do centro metálico e reduções dos ligantes. Por isso, os potenciais de redução de estado podem ser ajustados por meio de combinações metal-ligante. (TUCKER, STEPHENSON; 2012)



Os sistemas catalíticos das reações fotoquímicas, podem envolver o uso de um fotocatalisador que quando irradiado com luz visível apresenta uma excitação seletiva, formando um estado excitado estável que deve apresentar um forte caráter oxidante ou um forte caráter redutor, que ativa as moléculas orgânicas através da transferência de energia ou da transferência de um único elétron (SET) (Esquema 1). (ALMEIDA; ALMEIDA; AMARANTE, 2015)



Fonte: Adaptado (ALMEIDA; ALMEIDA; AMARANTE, 2015)

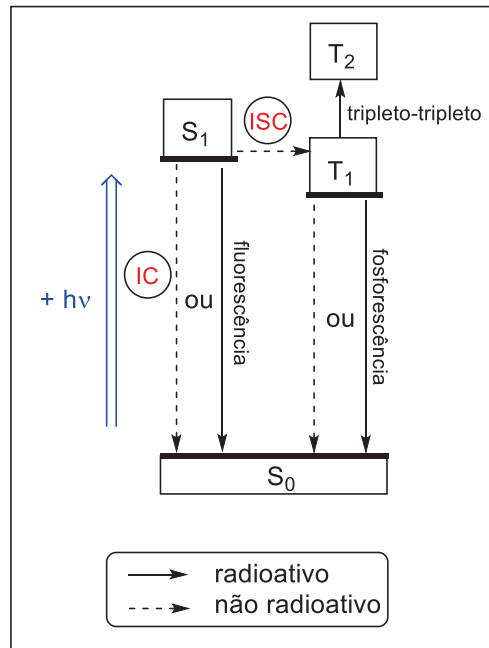
A transferência de energia começa com a absorção de um fóton pelo estado fundamental do fotocatalisador  $S_0$ , para gerar um estado excitado singlete  $S_1$ , conhecido como Transferência de Carga Metal-Ligante (TCML). O estado excitado retorna ao seu estado fundamental por vias não radiativas, como a conversão interna (IC) e o cruzamento intersistemas (ISC) ou por vias radiativas, como a fluorescência e a fosforescência. (Esquema 2) (ROMERO; NICEWICZ, 2016)

O processo não radiativo de conversão interna (IC) ocorre entre dois estados de mesma multiplicidade de spin quando os níveis vibracionais do estado eletrônico de mais baixa energia se superpõe (em energia) aos níveis vibracionais do estado eletrônico para o qual o elétron foi excitado. O decaimento do elétron por essa via impede a emissão fluorescente e pode provocar a ruptura da ligação molecular, levando a uma pré-dissociação das moléculas. Já o processo de cruzamento intersistemas (ISC) ocorre entre dois estados vibracionais de mesma energia mas com multiplicidade de spin diferente, acontece a inversão de spin do elétron excitado (Esquema 2). O cruzamento entre estados com diferentes multiplicidades é proibido, mas se o acoplamento spin-órbita (relacionado ao movimento do elétron) for grande suficiente, esse

cruzamento se torna possível. A eficiência da interação spin-órbita tem uma dependência com o número atômico, logo esse processo fica mais forte e é mais comum em moléculas contendo átomos pesados. (VALEUS; BERBERAN-SANTOS, 2012)

Quando a molécula está no seu estado tripleto excitado, ela pode absorver outro fóton pois as transições tripleto-triplete são permitidas. Também pode ocorrer uma colisão entre duas moléculas nesse estado excitado, que pode fornecer energia suficiente para que uma delas retorne ao seu estado fundamental, o que pode levar a uma emissão de fluorescência retardada. Essas transições são observadas quando a população de moléculas no estado tripleto excitado é suficientemente grande. (VALEUS; BERBERAN-SANTOS, 2012)

Esquema 2 - Representação simplificada do processo fotofísico de excitação do fotocatalisador

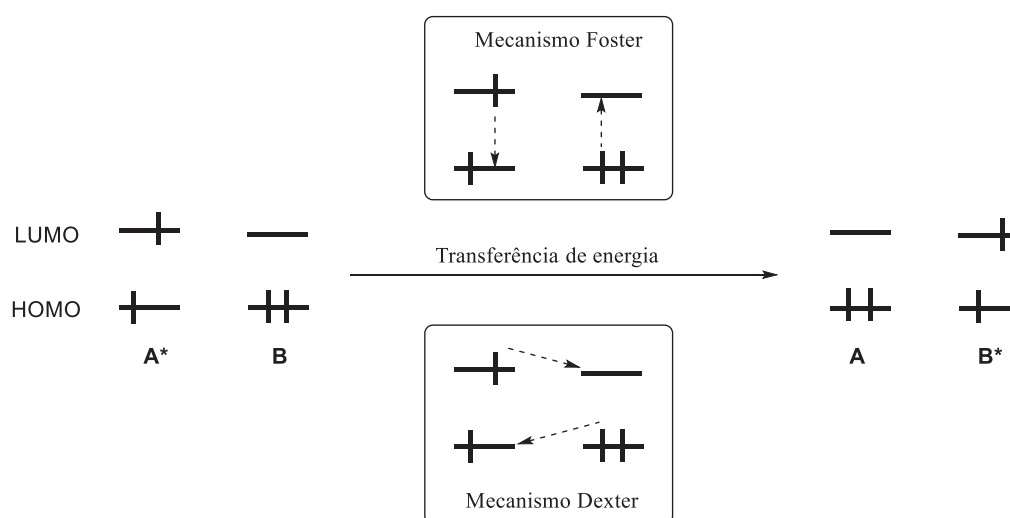


Fonte: Adaptado (NICEWICZ; ROMERO, 2016)

Normalmente, ocorre uma diminuição na fluorescência quando há um aumento de temperatura. Isso porque os processos não radiativos se tornam mais eficientes, visto que estão relacionados a uma agitação térmica, que em altas temperaturas se torna mais forte. Além da temperatura, existem outros parâmetros que podem influenciar no tempo de vida das vias radiativas como pH, viscosidade, polaridade e etc. (MARCO; ALBERTO; PRODI; GANDOLFI, 2006)

Além do mecanismo clássico de transferência de energia no qual uma molécula emite um fóton e uma outra absorve, existem outros dois mecanismos, o de Förster e o de Dexter. (Esquema 3). O mecanismo de Förster acontece por um acoplamento eletrostático entre os momentos de dipolos de transição das duas moléculas, resumindo, ocorre um decaimento no doador de energia e uma excitação no acceptor e é eficaz em até vários nm de distância. O mecanismo de Dexter é de curto alcance e é entendido como uma transferência simultânea de elétrons entre as moléculas, ele compete com o mecanismo Förster na excitação do estado singleto e é mais rápido que o mecanismo Förster na excitação para o estado tripleto. (MARCO; ALBERTO; PRODI; GANDOLFI, 2006)

Esquema 3 - Mecanismos de transferência de energia



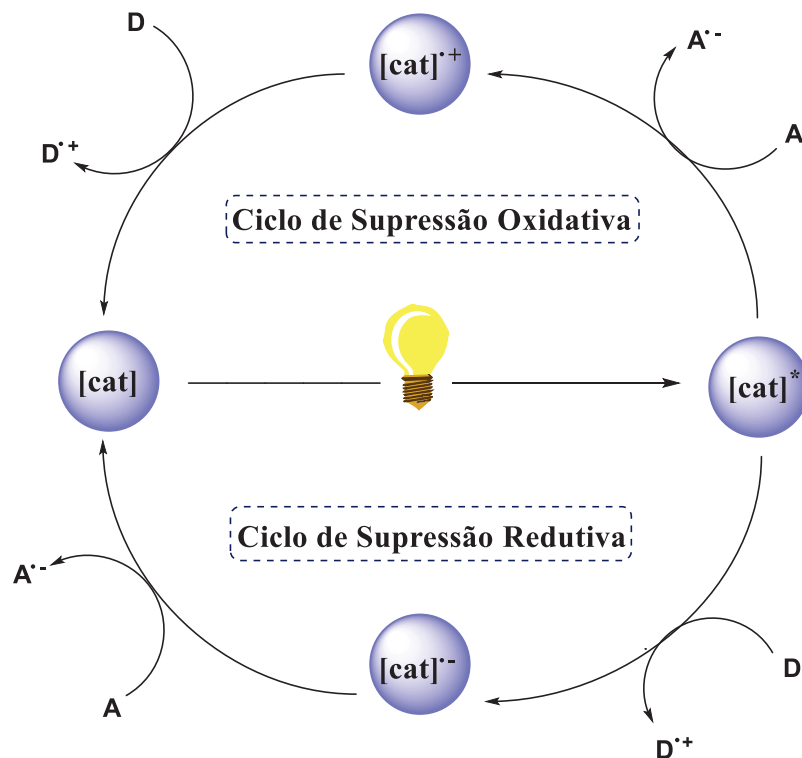
Fonte: Adaptado de (MARCO; ALBERTO; PRODI; GANDOLFI, 2006)

Quando há transferência de elétrons, a maioria das reações seguem por dois ciclos distintos: o ciclo de supressão oxidativa e o ciclo de supressão redutiva. No ciclo de supressão oxidativa, o estado excitado do catalisador fotorredox é extinto com a doação de um elétron para uma espécie aceptora A, posteriormente o catalisador é regenerado ao aceitar um elétron de uma espécie doadora D. Já no ciclo de supressão redutiva, o estado excitado do catalisador fotorredox é quem recebe um elétron de uma espécie doadora D e o ciclo é finalizado com a oxidação do catalisador reduzido por uma espécie aceptora A. Em ambos os casos, o substrato, um reagente ativo redox externo ou um intermediário pode ser responsável pela rotação do catalisador. (Esquema 4) (ALMEIDA; ALMEIDA; AMARANTE, 2015)

Os processos de transferência de elétrons desempenham um importante papel nos métodos de conversão da luz solar à eletricidade (células fotovoltaicas) e também no processo

de separação da água (para gerar  $O_2$  e  $H_2$ ). O objetivo, em ambos os casos, é separar espacialmente as cargas geradas e evitar sua recombinação por outro processo não radiativo. As cargas são então conduzidas a eletrodos ou usadas para reduzir prótons a hidrogênio molecular e oxidar ânions hidróxidos em oxigênio molecular. (MARCO; ALBERTO; PRODI; GANDOLFI, 2006)

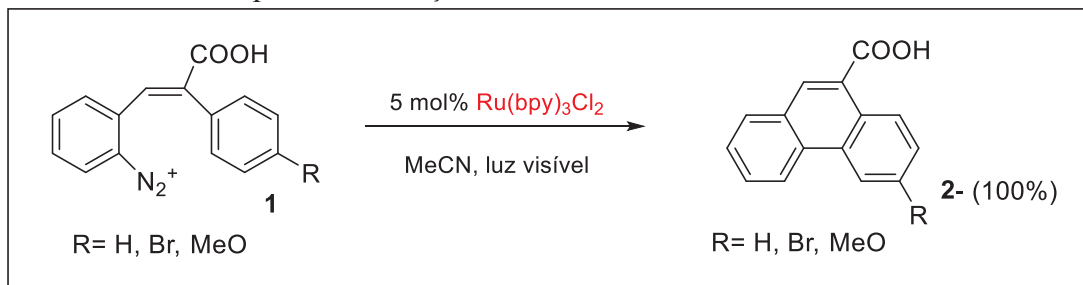
Esquema 4 - Ciclos de supressão oxidativa e redutiva da catálise fotorredox



Fonte: Adaptado de (ALMEIDA; ALMEIDA; AMARANTE, 2015)

Uma das primeiras aplicações das reações fotorredox utilizando complexos de rutênio como fotocatalisador foi em 1984, quando Cano-Yelo e Deronzier relataram uma reação de Pschorr fotocatalítica para a síntese de fenantreno e fenantrenos substituídos. Essa reação envolve uma arilação intramolecular após a redução de um sal diazônio por um agente redutor, por redução eletroquímica ou por aquecimento simples. A metodologia relatada utilizou o íon 1 para promover a reação fotocatalítica, que foi irradiada por luz visível na presença de  $Ru(bpy)_3^{+2}$ , levando a um rendimento quantitativo do produto desejado. (Esquema 5) (DERONZIER, CANO-YELO; 1984)

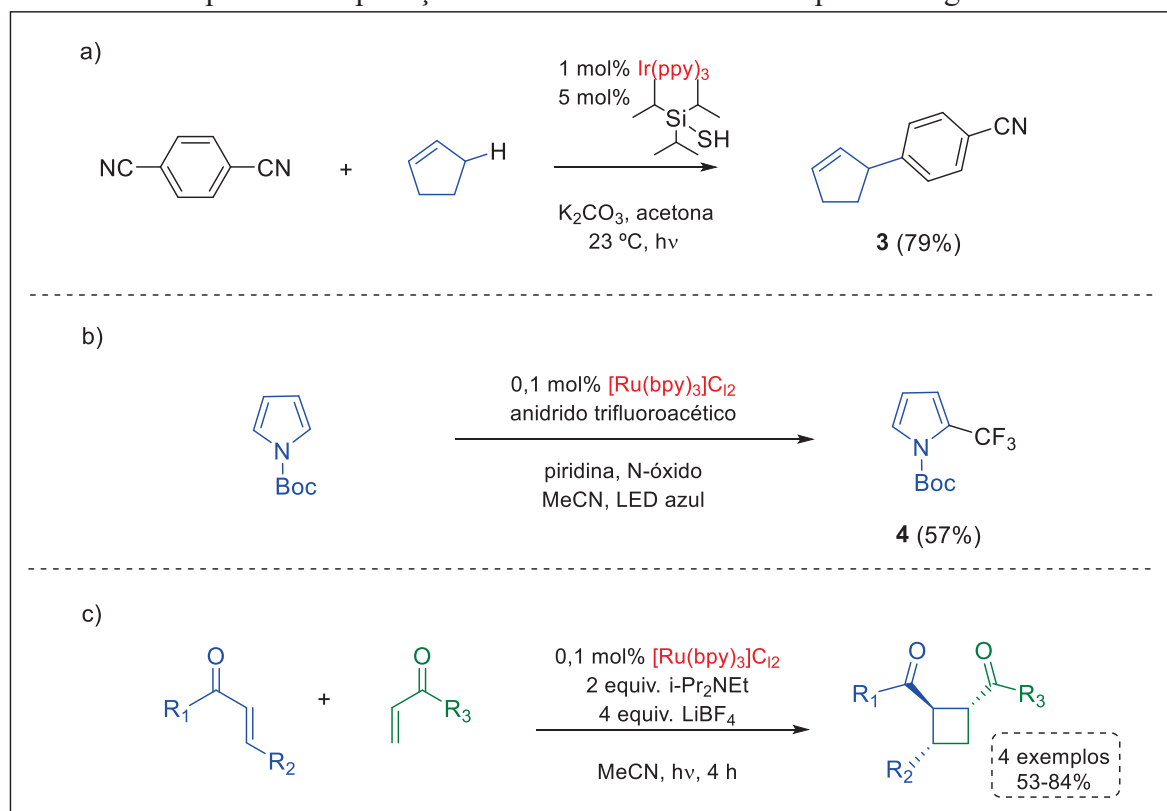
Esquema 5 - Reação de Pschorr Fotocatalítica



Fonte: Adaptado (DERONZIER; CANO-YELO, 1984)

Atualmente a podemos destacar a aplicação da catálise fotorredox em diversos tipos de reações como na obtenção de produtos de arilação (**4**) (Esquema 6a), de trifluorometilação (**5**) (Esquema 6b) e em reações de cicloadição (Esquema 6c) (CUTHBERTSON; MACMILLAN, 2015) (BEATTY et. Al, 2015) (DU; YOON, 2009).

Esquema 6 - Aplicações da catálise fotorredox na química orgânica



Fonte: Adaptado de (CUTHBERTSON; MACMILLAN, 2015) (BEATTY et. Al, 2015) (DU; YOON, 2009).

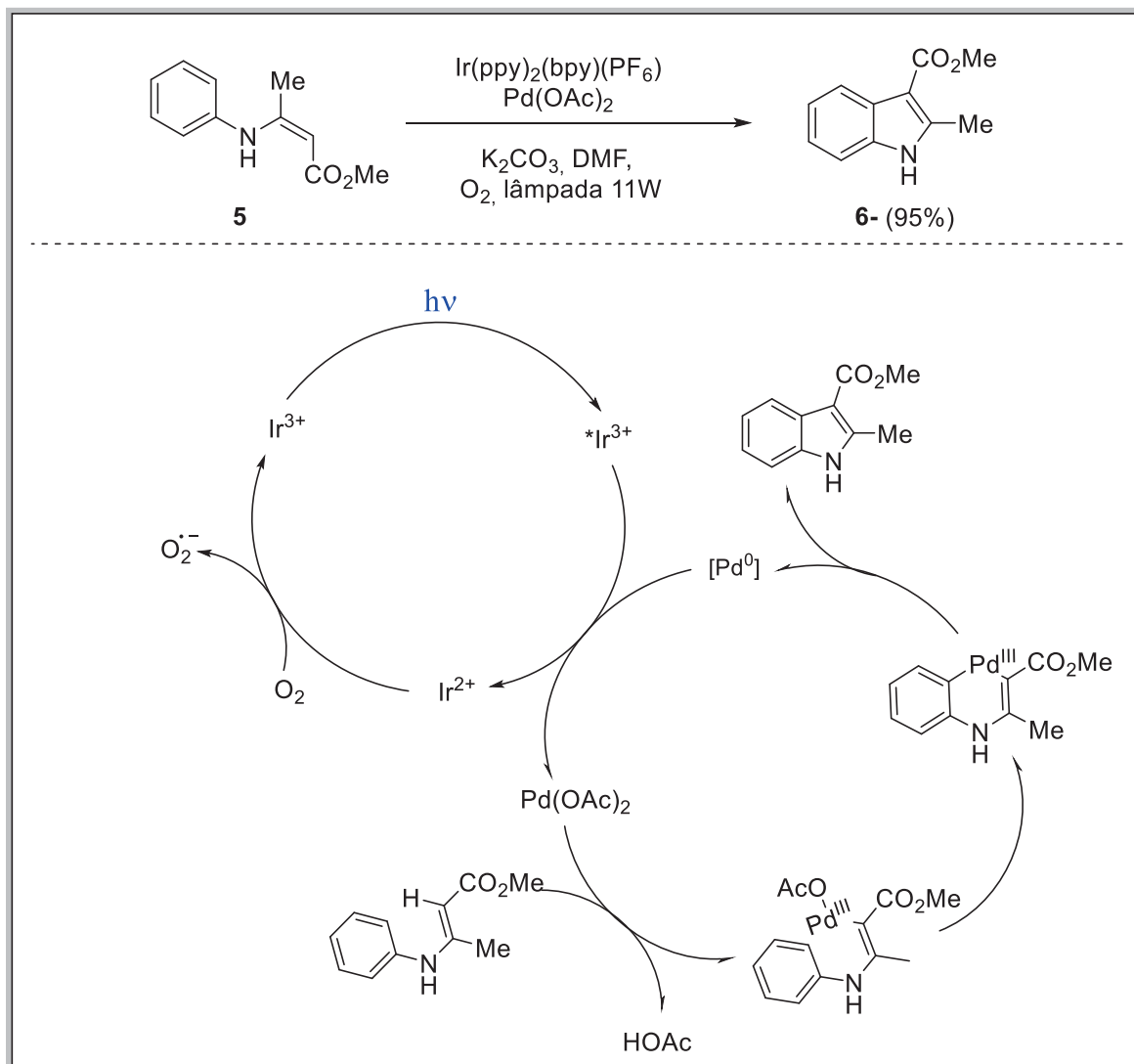
## 1.1 ASPECTOS GERAIS DA CATÁLISE METALFOTORREDOX

A catálise de metal de transição é amplamente utilizada devido a sua capacidade de acessar novos modos de ativação de compostos químicos, o que permite a construção de moléculas complexas a partir de materiais de partidas simples e acessíveis. A modulação do ligante do metal utilizado é a principal estratégia para alcançar uma transformação desejada. (CHAN et. al, 2022)

Uma sinergia interessante surge quando há a combinação da catálise de metal de transição com a catálise fotorredox. Nesses casos, temos um sistema com duplo catalisador, no qual um catalisador é utilizado para absorver luz e ativar os substratos orgânicos e o outro é usado para manipular ainda mais a reatividade dos intermediários fotogerados. Esse tipo de catálise dual teve um grande crescimento nos últimos anos. (SKUBI; BLUM; YOON, 2016)

O fotocatalisador e o metal de transição podem interagir de duas maneiras diferentes. Na primeira, a fotocatalise produz uma mudança no estado de oxidação do metal que facilita uma etapa organometálica lenta, essa mudança pode acontecer por transferência de elétrons direta entre o fotocatalisador e o complexo organometálico ou pode ser mediada por um intermediário fotogerado. (SKUBI; BLUM; YOON, 2016) Um exemplo dessa maneira de ativação foi relatado por Zoller e colaboradores que utilizaram essa combinação de catálise para realizar a ciclização intramolecular de enamidas, levando a produtos indóis (Esquema 7). Detalhes do mecanismo ainda não foram totalmente elucidados, mas os autores propuseram que um fotocatalisador pode facilitar a oxidação do catalisador de paládio, que é lenta. (ZOLLER et al, 2014)

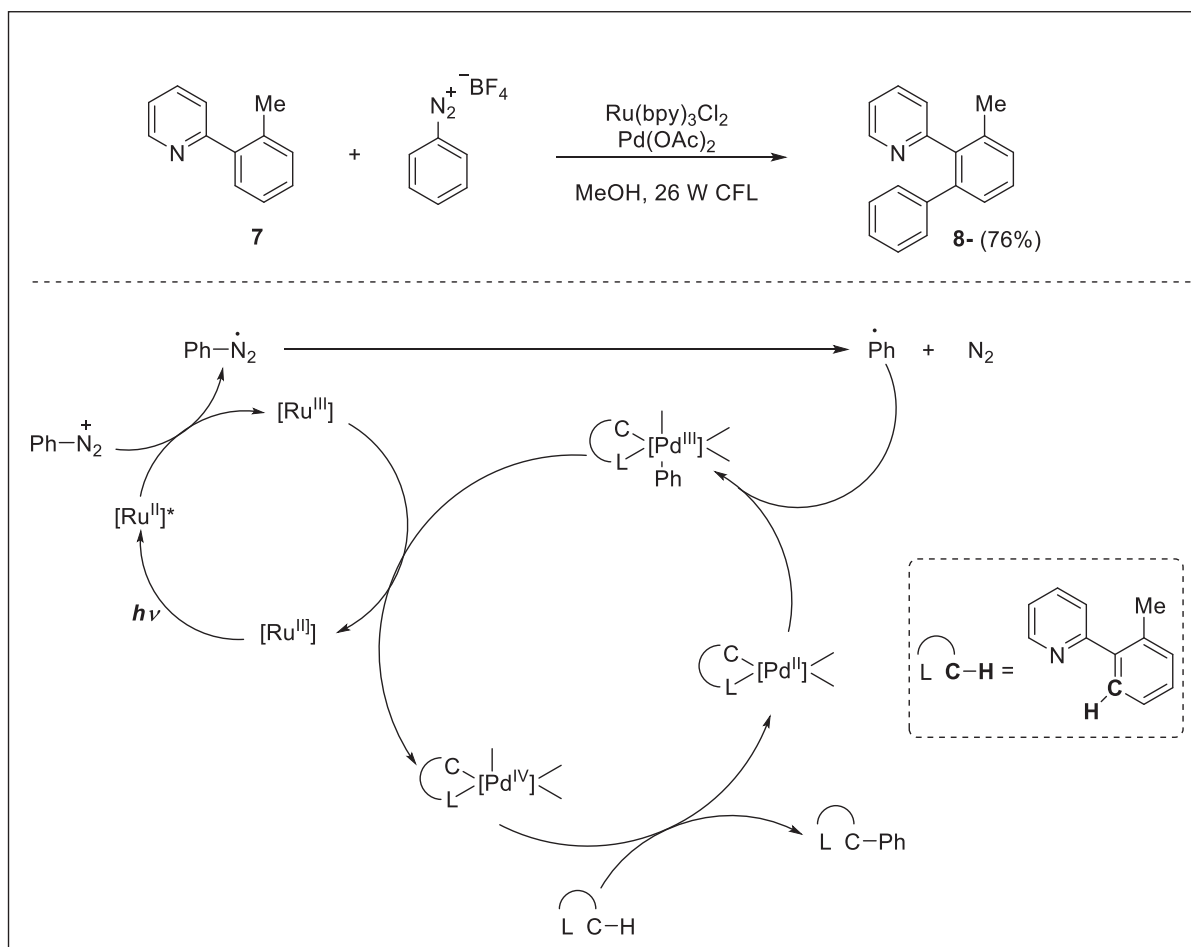
Esquema 7 - Ciclização intramolecular de enamidas catalisada por Pd e seu possível mecanismo



Fonte: Adaptado de (ZOLLER et al, 2014)

A segunda maneira de interação entre o fotocatalisador e o metal de transição acontece quando um intermediário fotogerado reativo é interceptado pelo complexo organometálico, sendo que o principal papel do fotocatalisador nesse caso, é a formação de um intermediário reativo chave. (SKUBI; BLUM; YOON, 2016) Podemos exemplificar essa interação pelo trabalho de Kalyani e colaboradores, no qual foi relatado a arilação oxidativa de fenilpiridinas catalisada por Pd. (Esquema 8) Estudos mecanísticos mostraram que radicais arila fotogerados são oxidantes reativos nessas reações, que auxiliam a oxidação do intermediário  $\text{Pd}^{\text{III}}$  gerando o complexo de paládio arilado que rapidamente sofre uma eliminação redutiva. (KALYANI et al, 2011)

Esquema 8 - Arilação oxidativa de fenilpiridinas catalisada por paládio e seu possível mecanismo



Fonte: Adaptado de (KALYANI et al, 2011)

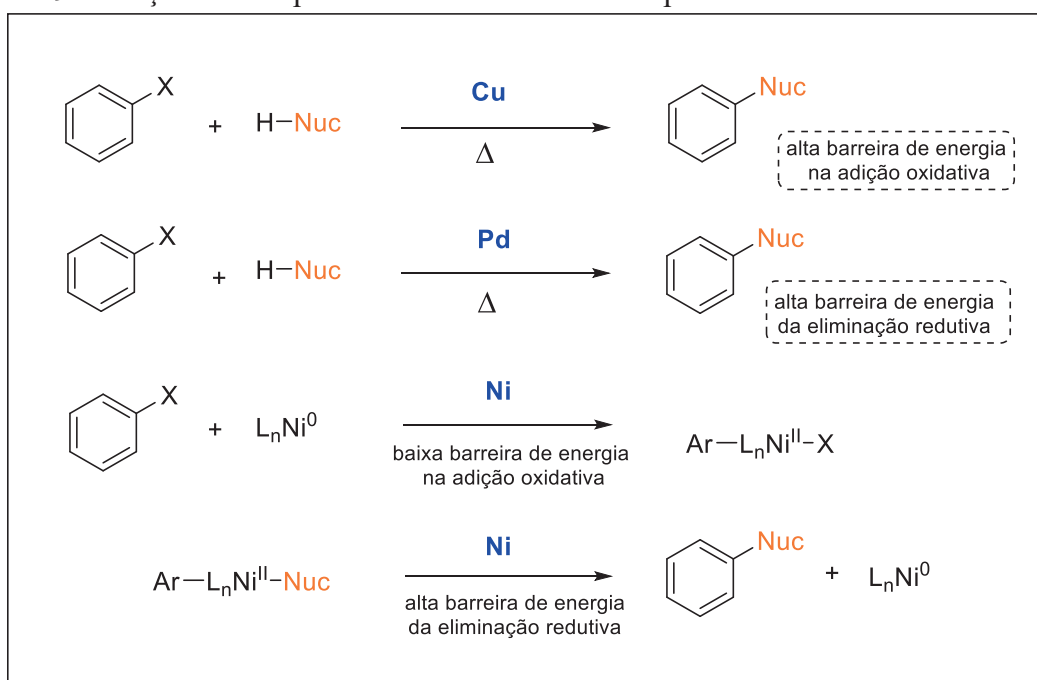
### 1.1.1 Combinação da Catálise Fotorredox com a Catálise de Níquel

As reações de acoplamento cruzado para a formação de ligação C-heteroátomo catalisadas por paládio de cobre, já estão bem estabelecidas na literatura. Porém, destaca-se alguns obstáculos no uso desses metais de transição, a eliminação redutiva do paládio e a adição oxidativa do cobre possuem alta barreira de energia, o que torna necessário o uso de altas temperaturas ou ligantes específicos para superar essa barreira de energia. (ZHU; YUE; JIA; RUEPING, 2020)

Com isso, a catálise de níquel surge como uma alternativa a esses outros metais de transição, pois comparado ao paládio, o níquel sofre adição oxidativa mais facilmente devido a sua maior nucleofilicidade. Porém, sua etapa de eliminação redutiva é endotérmica e para superar essa barreira, diversas metodologias foram desenvolvidas, incluindo a combinação da catálise de níquel com a catálise fotorredox. (Esquema 9) (ZHU; YUE; JIA; RUEPING, 2020)



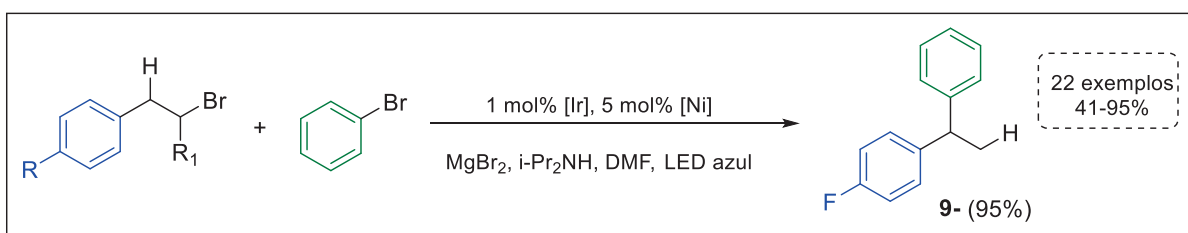
Esquema 9 - Reações de acoplamento cruzado catalisada por diferentes metais de transição



Fonte: Adaptado de (ZHU; YUE; JIA; RUEPING, 2020)

Precedentes da literatura mostraram que essa combinação permite acessar uma gama de novas moléculas, e por isso, tem sido usada em diversos tipos de reações. Peng e colaboradores relataram o acoplamento cruzado de brometos de alquila com brometos de arila utilizando uma base orgânica, fotocatalisador de irídio e catalisador de níquel. O produto de acoplamento 1,1-diarilalcano foi obtido em rendimentos que variaram de 41 a 95%. (Esquema 10) (PENG; LI; YIN, 2018)

Esquema 10 - Acoplamento cruzado de brometo de alquila com brometo de arila

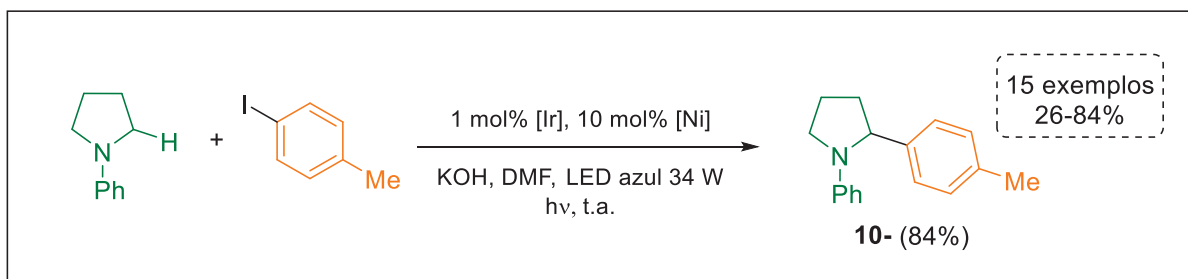


Fonte: Adaptado de (PENG; LI; YIN, 2018).

Em 2013, Ahneman e Doyle relataram a funcionalização da ligação C-H  $\alpha$ -amino com haletos de arila, através da combinação da catálise de níquel com a catálise fotoredox. Este acoplamento direto de uma ligação C(sp<sup>3</sup>)-H com C-X permitiu acessar pirrolidinas como

produto, uma importante classe de moléculas bioativas. Os produtos foram obtidos com rendimentos que variam de 39% a 84% (Esquema 11) (AHNEMAN; DOYLE, 2013).

Esquema 11 - Arilação de C-H  $\alpha$ -amino via catálise fotorredox com catálise de níquel



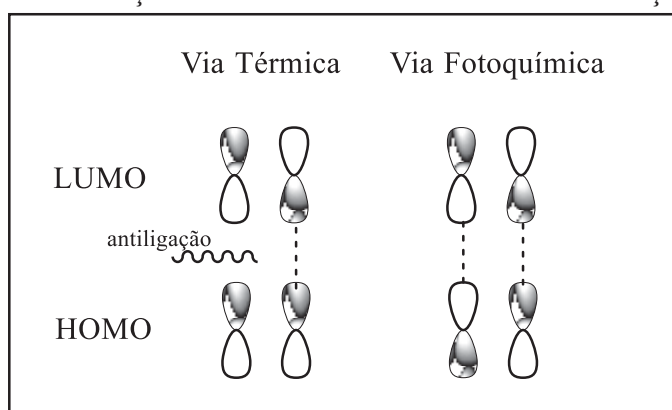
Fonte: Adaptado de (AHNEMAN; DOYLE, 2013).

Neste presente trabalho, iremos explorar as possibilidades do uso da combinação da catálise de níquel com a catálise fotorredox, incluindo sua aplicação na reação de arilação da azalactona de Erlenmeyer-Plösch, que tem se mostrado um substrato promissor em diversas sínteses orientadas. (DE CASTRO, PEDRO P.; CARPANEZ; AMARANTE, 2016)

## 1.2 APLICAÇÕES DA CATÁLISE FOTORREDOX NAS REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO [2+2]

A reação de cicloadição se tornou muito popular na química sintética, devido a sua grande eficiência em construir sistemas orgânicos carbocíclicos ou heterocíclicos. A grande diferença entre as reações de ciclização e as reações de cicloadição, é que nesta há a formação de duas ou mais ligações em um único processo. As olefinas são muito utilizadas como substratos nas reações de cicloadição, a nova ligação se forma nos dois carbonos da dupla e consequentemente a ligação dupla é extinta. (POPLATA et. al, 2016) As cicloadições [3 + 2] e [4 + 2] são permitidas termicamente pela simetria dos orbitais de fronteira dos reagentes, e ambas são amplamente utilizadas. Já a cicloadição [2 + 2] é proibida por via térmica pelas regras de Woodward-Hoffmann, mas é permitida fotoquimicamente (Figura 2). Deste modo, a catálise fotorredox mediada por luz visível, tem atraído muita atenção nesse tópico. (REMY; BOCHET, 2016)

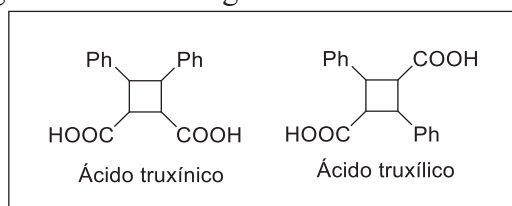
Figura 2 - Interações dos orbitais de fronteira da cicloadição [2+2]



Fonte: Adaptado de (SERVIS; VOLLMER, 1970)

As reações de cicloadição [2 + 2] são significativas pois fornecem uma eficiente rota de obtenção de ciclobutanos. Os ciclobutanos são relevantes para a química sintética devido ao seu uso como importantes intermediários de síntese, além de ser possível realizar reações de expansão ou clivagem do seu anel, e estar presentes na estrutura de muitos produtos naturais como terpenos, esteróides, gorduras e outras moléculas com atividades biológicas. Sua atividade promissora pode ser atribuída a rigidez da sua estrutura que permite uma definição do arranjo espacial de seus substituintes, essa característica é favorável para o desenvolvimento de novos fármacos (XU; CONNER; BROWN, 2015). Um exemplo são os ácidos truxínicos, ácidos truxílicos e seus derivados (Figura 3), que são ciclobutanos tetrasubstituídos conhecidos por causa de suas atividades antinociceptivas, anti-inflamatória, antimicrobiana e antitumoral (GARCÍA-MONTERO et al., 2017; CHI et al., 2006).

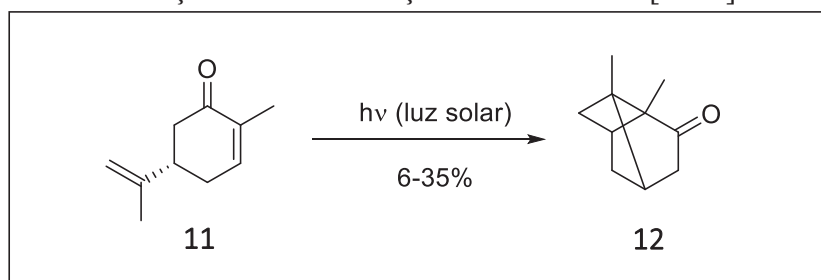
Figura 3 - Estrutura geral do ácido truxínico e truxílico



Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

Um dos primeiros exemplos de uma cicloadição [2 + 2] fotoquímica, foi relatada em 1908 pelo grupo de Ciamician, em que a luz solar promoveu a ciclização da carvona **11**, obtendo um ciclobutano **12** como produto, após intensa exposição a luz solar (CIAMICIAN; SILBER, 1908) (Esquema 12).

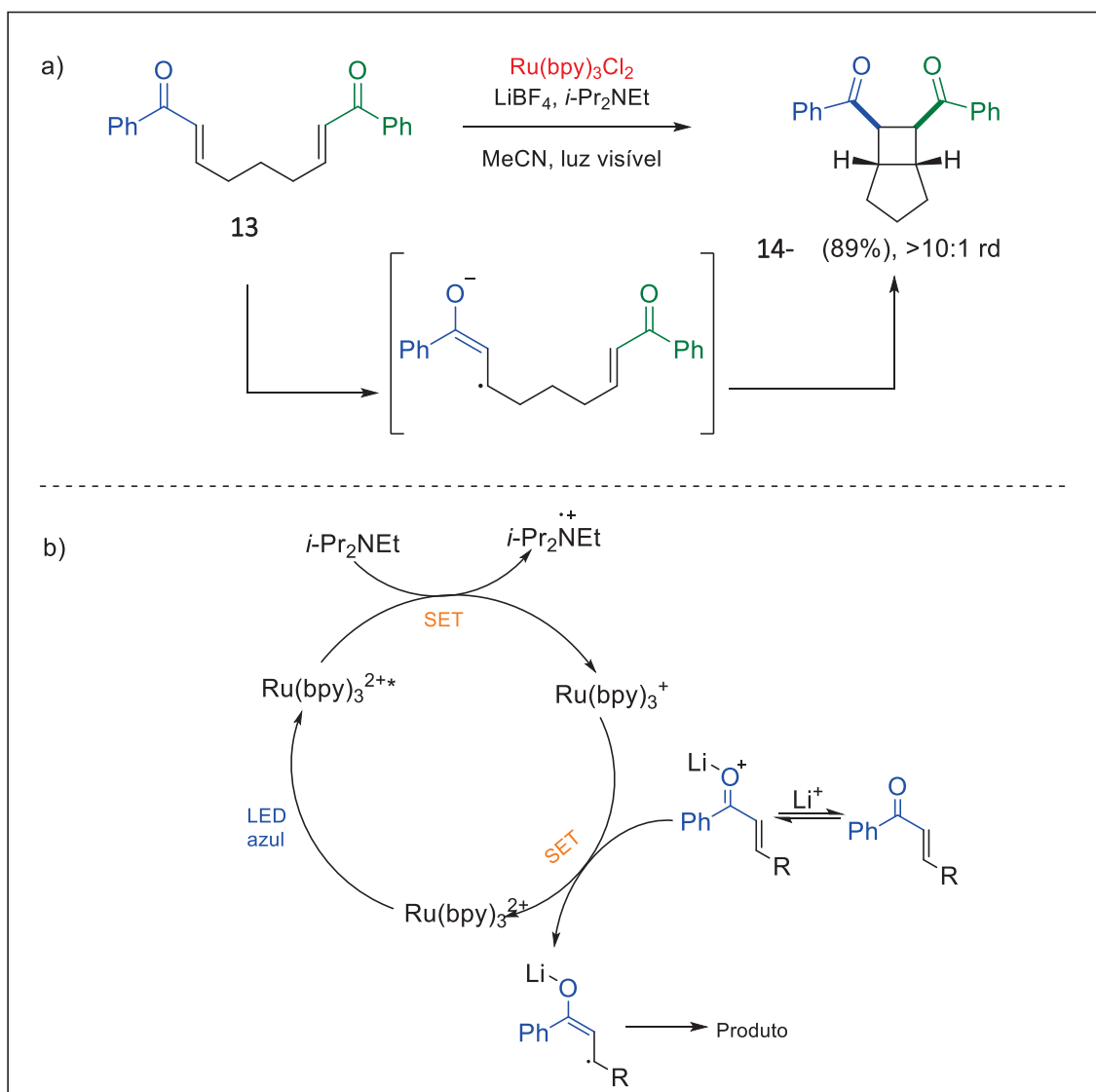
Esquema 12 - Primeira reação de fotociclodição intramolecular [2 + 2] de uma enona cíclica



Fonte: Adaptado (CIAMICIAN; SILBER, 1908)

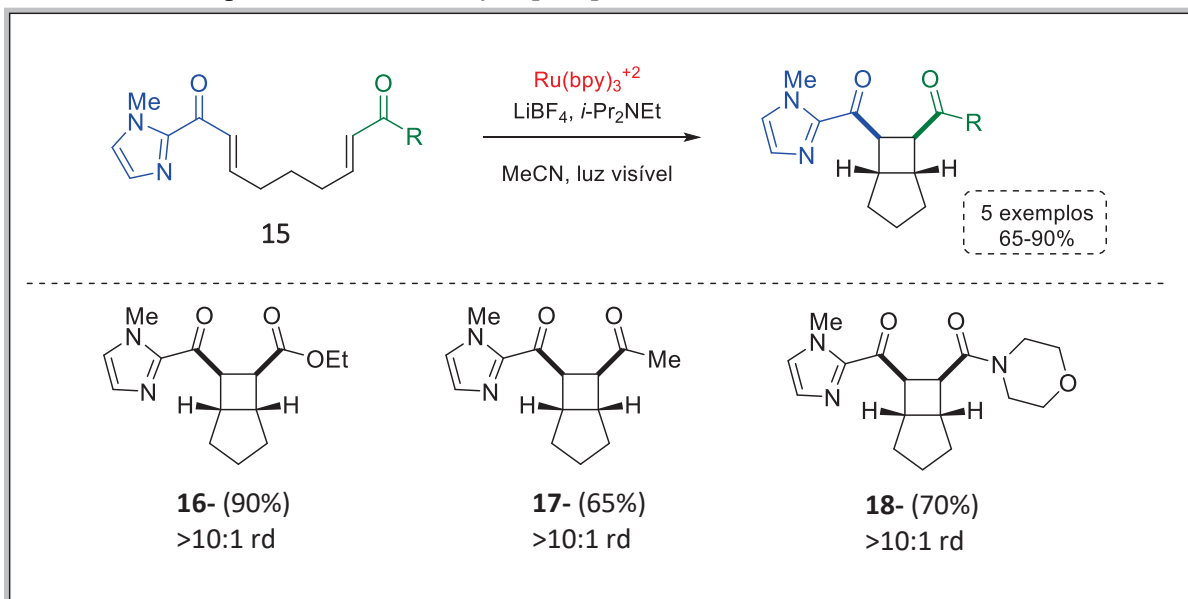
O grupo de Yoon expandiu as metodologias de cicloadição fotocatalítica intramolecular [2 + 2] de enonas **13** na presença de fotocatalisador de rutênio, levando ao produto de cicloadição **14** com rendimento de 89% e excelente diastereoseletividade. Um mecanismo foi proposto para essa metodologia, no qual o fotocatalisador excitado é reduzido pelo *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, e sua forma reduzida atua como um forte agente redutor que transfere um elétron para a enona ativada pelo lítio e então se inicia a etapa de cicloadição com posterior regeneração do fotocatalisador. (Esquema 13) (ISCHAY; ANZOVINO; DU; YOON, 2008) Em 2011, o mesmo grupo utilizou a metodologia anterior para 2-acilimidazóis (**15**), alcançando uma variedade de ciclobutanos **16**, **17** e **18** com rendimentos que variam de 65 a 90%. (TYSON; FARNEY; YOON, 2012) (Esquema 14).

Esquema 13 - a) Cicloadição [2+2] de enonas via fotocatalise b) Mecanismo da cicloadição [2+2] de enonas



Fonte: Adaptado de (ISCHAY; ANZOVINO; DU; YOON, 2008)

Esquema 14 - Cicloadição [2+2] fotocatalítica de 2-acilimidazóis

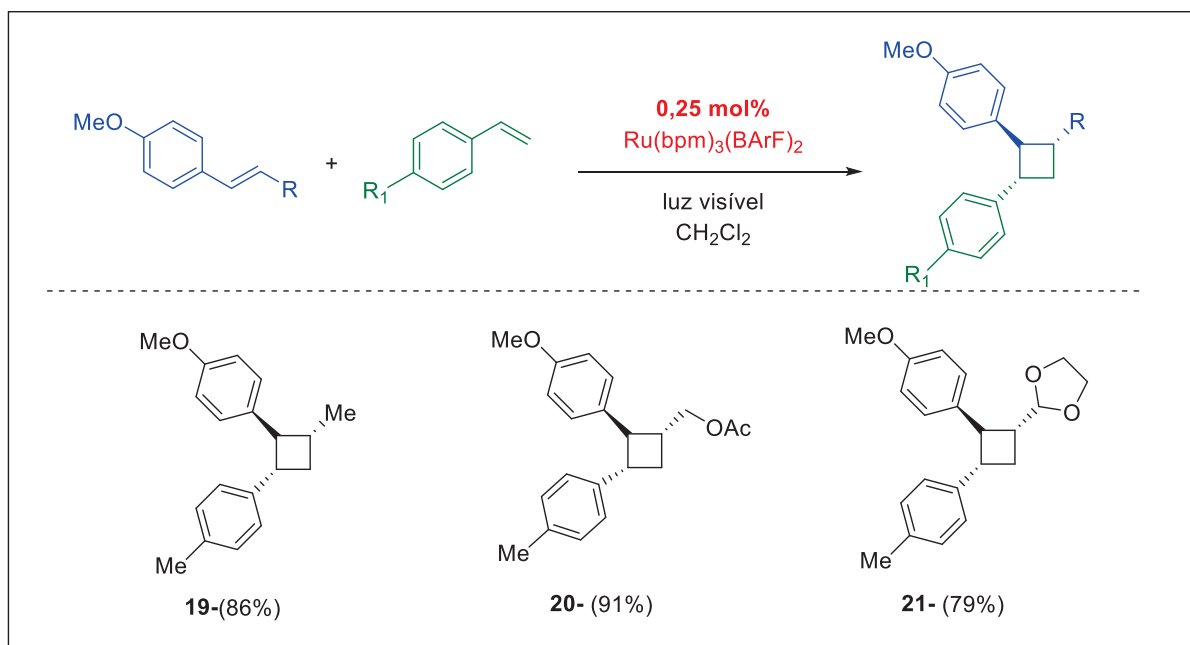


Fonte: Adaptado (TYSON; FARNEY; YOON, 2012)

Ischay e colaboradores também relataram a cicloadição [2 + 2] de diferentes estirenos pela catálise fotorredox de luz visível, usando apenas 0,25 mol% do fotocatalisador de rutênio. Através de variações do ligante, foi possível modificar as propriedades eletroquímica do fotocatalisador de rutênio, a fim de se obter um potencial de oxidação que aumente a eficiência da reação. Foram acessados uma variedade de cicloadutos assimétricos substituídos, com

rendimentos que variam de 28 a 91% (**19**, **20** e **21**) (ISCHAY; AMENT; YOON, 2012) (Esquema 15).

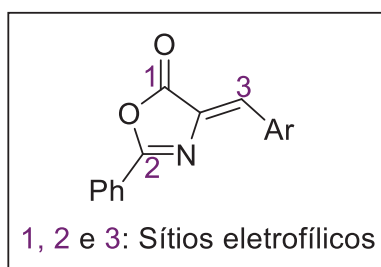
Esquema 15 - Cicloadição [2+2] intermolecular fotocatalítica de estirenos



Fonte: Adaptado de (ISCHAY; AMENT; YOON, 2012)

Recentes trabalhos do grupo apresentaram as azalactonas de Erlenmeyer –Plöchl como um substrato promissor na cicloadição [2 + 2] fotorredox catalisada por luz visível (MARRA et al., 2018). A excelência das azalactonas como substratos em diversas sínteses orientadas é consequência direta de sua estrutura química. No que se refere às azalactonas de Erlenmeyer (C4-aril-azalactonas) (Figura 4), substrato a ser utilizado nesta proposta, há a presença de três potenciais sítios eletrofílicos, sendo uma dupla ligação carbono-carbono exocíclica. Conseqüentemente, azalactonas de Erlenmeyer são mais estáveis quando comparadas às demais azalactonas, além disso, possui uma importância biológica significativa (DE CASTRO, PEDRO P.; CARPANEZ; AMARANTE, 2016).

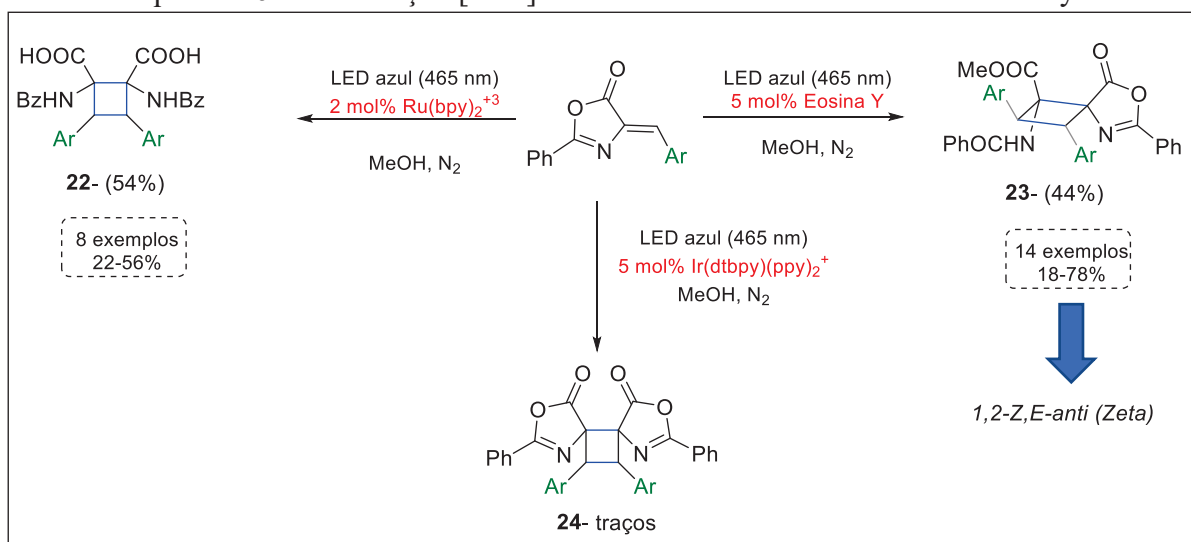
Figura 4 - Estrutura da azalactona de Erlenmeyer



Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

A metodologia relatada pelo grupo para a preparação de derivados 1,2-diaminotruxinicos, através da cicloadição [2+2] via catálise fotorredox com luz visível, utilizando azalactonas de Erlenmeyer–Plöchl como substrato, se mostrou eficiente em acessar ciclobutanos simétricos ou assimétricos, de maneira altamente diastereosseletiva (Esquema 16) (MARRA et al., 2018).

Esquema 16 - Cicloadição [2 +2] fotocatalítica de azalactonas de Erlenmeyer



Fonte: Adaptado (MARRA et al., 2018)

Foram apresentados três métodos sob as mesmas condições reacionais com fotocatalisadores diferentes: uma em que se utiliza fotocatalisador de rutênio e leva a formação do cicloaduto simétrico com a porção azalactônica aberta, com rendimentos que variam de 22 a 56%, outra que se utiliza fotocatalisador de irídio e leva à formação do cicloaduto simétrico com a porção azalactônica fechada, em que foi observado traços do produto e outra em que se utiliza como fotocatalisador o corante orgânico Eosina Y, proporcionando a formação do cicloaduto assimétrico com rendimentos que variam de 18 a 78%. Ambos se apresentaram altamente quimiosseletivos, uma vez que a cicloadição ocorreu



apenas na porção olefínica; regioseletivos, uma vez que se observou apenas a formação do dímero cabeça-cabeça, além de diastereosseletivos, obtendo como único diastereoisômero o derivado do ácido 1,2-diamino-truxínico. Através da análise de difração de raio-X, foi possível classificar o produto 23 obtido como *1,2-Z,E-anti (Zeta)*. (MARRA et al., 2018).

Diante dos resultados promissores, de cicloadição [2+2] via catálise fotorredox com luz visível entre azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl obtidos pelo grupo, e que foi o primeiro relato de cicloadição cabeça-cabeça entre esse substrato, torna-se interessante a continuidade do estudo desse tipo de reação a fim de entender melhor os mecanismos deste processo, de maneira a ser possível acessar outros isômeros diferentes do cicloaduto derivado do ácido 1,2-diamino-truxínico, visto que essa classe de compostos pode apresentar atividades biológicas relevantes.

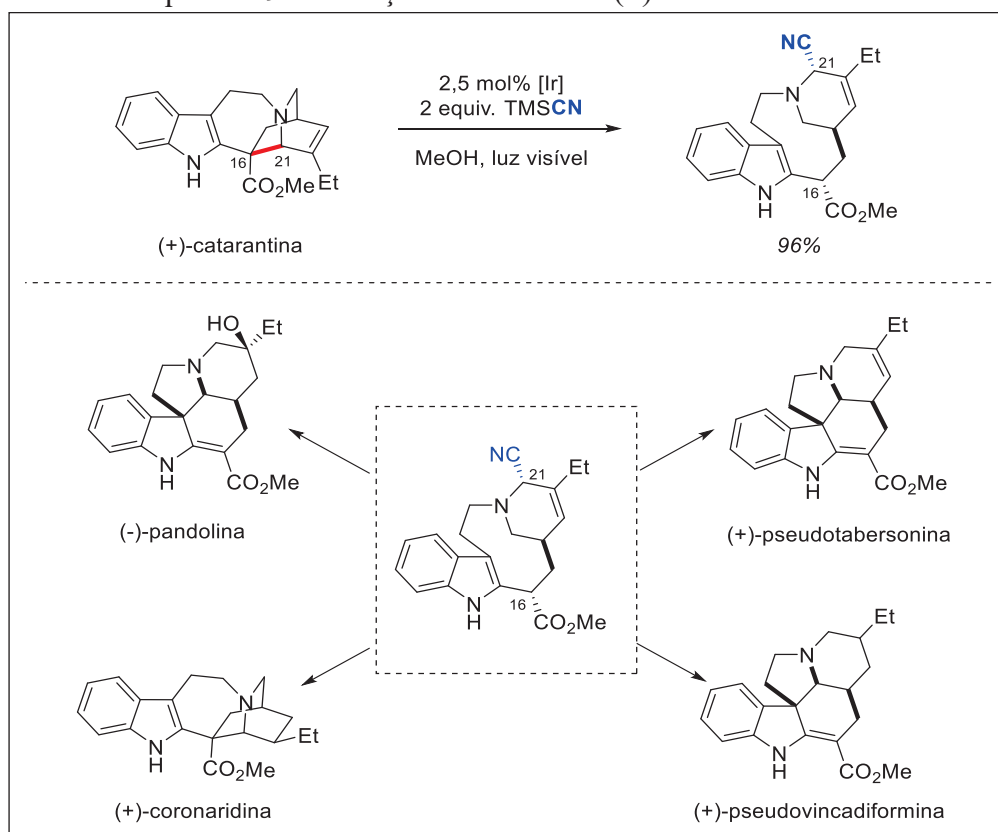
### 1.3 ASPECTOS GERAIS DAS REAÇÕES DE CIANAÇÃO

#### 1.4 O USO DA LUZ NA CIANAÇÃO DE ALCALÓIDES

Metodologias brandas e eficazes para a manipulação redox de moléculas orgânicas complexas são extremamente valiosas do ponto de vista sintético. Por isso, nos últimos anos, houve alguns relatos sobre o uso da catálise fotorredox nos processos de síntese, em especial, envolvendo produtos naturais e moléculas mais complexas, uma vez que permitem o acesso a uma maior diversidade estrutural e a produtos bioativos.

Nos poucos trabalhos reportados até o momento que utilizam esta abordagem, compostos bioativos e produtos naturais normalmente são utilizados como substratos. Beatty e Stephenson relataram a cianação fotorredox catalisada por complexo de irídio da (+)-catarantina, com o intuito de acessar alcalóides estruturalmente relacionados a partir do intermediário  $\alpha$ -aminonitrilo, comum a estes. O produto de fragmentação contendo o grupo ciano foi obtido com 96% de rendimento. A fragmentação da ligação C16-C21 da catarantina, fornece um intermediário  $\alpha$ -aminonitrila comum a síntese de diversos alcalóides (Esquema 19) (BEATTY; STEPHENSON, 2014).

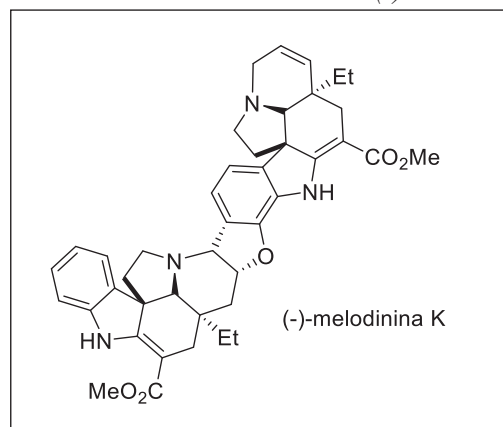
Esquema 19 - Cianação foto redox da (+)-catarantina



Fonte: Adaptado de (BEATTY; STEPHENSON, 2014)

Visto a escassez de metodologias fotocatalíticas para moléculas complexas, neste presente trabalho, iremos iniciar os estudos da síntese total da (-)-Melodinina K (Figura 6), um alcalóide da classe Aspidosperma com potente atividade contra cinco linhas de células tumorais testadas. Essa síntese total tem como etapa auxiliar a cianação, para verificar a seletividade da reação.

Figura 6 - Estrutura do alcalóide (-)-melodinina K

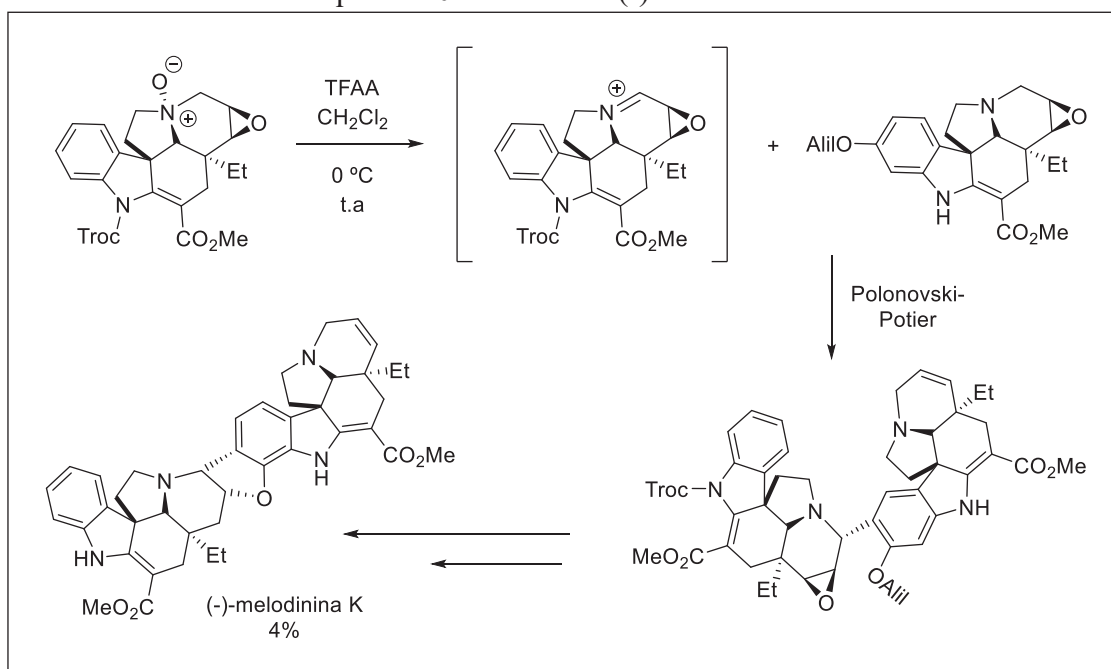


Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

Em 2010, Feng e colaboradores isolaram a (-)-melodinina K de sua planta de origem *Melodinus tenuicaudatus* e obtiveram como rendimento 0,001% (FENG et. Al, 2010). Em 2020, o grupo de pesquisa do professor Rodrigo B. Andrade, relataram a primeira síntese total da Melodinina K com oito etapas a partir da (-)-tabersonina, na qual obtiveram 4% de rendimento do alcalóide desejado (Esquema 20) (WALIA et. al, 2020).

A etapa chave da síntese total da Melodinina K relatada consiste na reação de Polonovski–Potier entre o *N*-óxido da *N*-troc pachysiphina e a (-)-aliloxitabersonina. A característica central da reação de Polonovski é a transformação de um *N*-óxido em um intermediário de íon imínio. Isso pode ocorrer através da perda de um  $\alpha$ -hidrogênio ou através fragmentação de uma ligação  $\alpha$ -carbono (GRIERSON, 1991). Utilizando o anidrido trifluoroacético, a reação pode ser interrompida no estágio de íon imínio, levando à formação regioespecífica de intermediários em rendimentos elevados (POTIER, 1978).

Esquema 20 - Síntese da (-)-Melodinina K

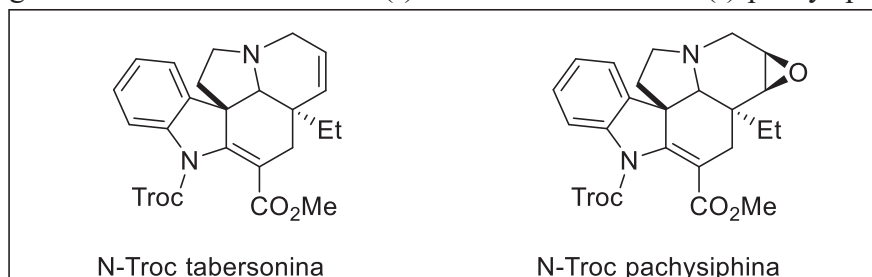


Fonte: Adaptado de (WALIA et. al, 2020).

Em razão da significativa atividade biológica da (-)-melodinina K e visto que, sua síntese total foi relatada com um baixo rendimento, torna-se válido o estudo de metodologias mais eficientes para a síntese total desse alcalóide. Neste trabalho, iniciaremos esse estudo utilizando a catálise fotoredox como uma ferramenta nas seguintes etapas: formação do íon

imínio através de uma cianação fotorredox e no acoplamento entre dois alcalóides, como método alternativo à reação de Polonovski-Potier. Iniciaremos a síntese a partir do alcalóide (-)-tabersonina e seu análogo (-)-pachysiphina, ambos com a amina secundária protegida com o cloreto de 2,2,2-tricloroetoxicarbonil (Troc) (Figura 7). Este projeto era uma colaboração com o Prof. Rodrigo B. Andrade (*in memoriam*), *Temple University*, EUA.

Figura 7 - Estrutura da N-Troc (-)-tabersonina e N-Troc (-)-pachysiphina



Fonte: Elaborada pela própria autora

## 2 CICLOADIÇÃO FOTORREDOX DA AZALACTONA

Nessa seção os resultados obtidos no que tange o preparo de cicloadutos através de reações de cicloadição [2+2] fotorredox entre azalactonas de Erlenmeyer.

### 2.1 OBJETIVO

Em virtude da importância da obtenção de ciclobutanos, este trabalho tem como objetivo, desenvolver uma nova metodologia de cicloadição [2+2] via catálise fotorredox com luz visível entre azalactonas de Erlenmeyer–Plöchl com a finalidade de se obter diferentes derivados do ácido 1,2-amino-truxínico daqueles já relatados pelo grupo.

#### 2.1.1 Objetivos Específicos

- Realizar um estudo experimental da reação de arilação da dupla ligação exocíclica da azalactona de Erlenmeyer-Plöchl.
- Realizar um estudo experimental de reações fotorredox com luz visível para desenvolver uma nova metodologia de cicloadição [2+2] utilizando azalactonas de Erlenmeyer–Plöchl como substrato;
- Otimizar as metodologias, a partir da análise de todos os parâmetros reacionais;
- Otimizar a purificação do produto final de ambos os estudos propostos, a fim de se alcançar excelentes rendimentos do mesmo;
- Obter o monocristal do produto de cicloadição [2+2] da azalactona para melhor elucidação de sua estrutura;

- f) Caracterizar os novos compostos obtidos por técnicas de análise usuais: Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (I.V.), Ressonância Magnética Nuclear (RMN) 1D e 2D, Difração de raio-X (DRX) e Espectrometria de Massas (E.M.);
- g) Estudar o escopo reacional de ambos os estudos propostos através do uso de variadas azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl.

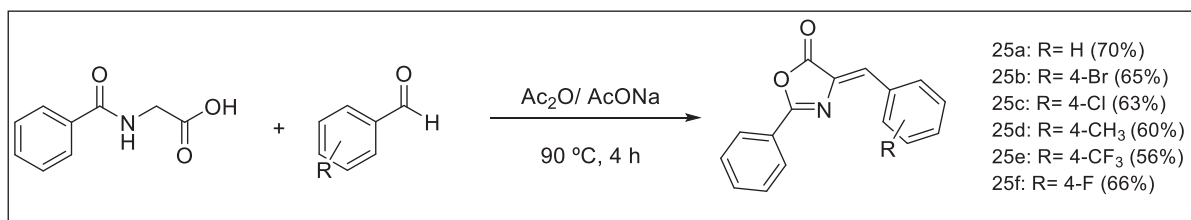
## 2.2 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta seção serão discutidos os resultados obtidos ao longo do trabalho até o presente momento.

### 2.2.1 Síntese dos Materiais de Partidas: Azalactonas de Erlenmeyer

A síntese das azalactonas de Erlenmeyer consiste na reação entre o ácido hipúrico e o aldeído aromático correspondente, utilizando anidrido acético como solvente a 90 °C durante 4 h. O produto foi filtrado e então recristalizado em etanol, a 70 °C. Os rendimentos das azalactonas obtidas variaram entre 56 e 70% (Esquema 21).

Esquema 21 - Preparação da azalactona de Erlenmeyer



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022)

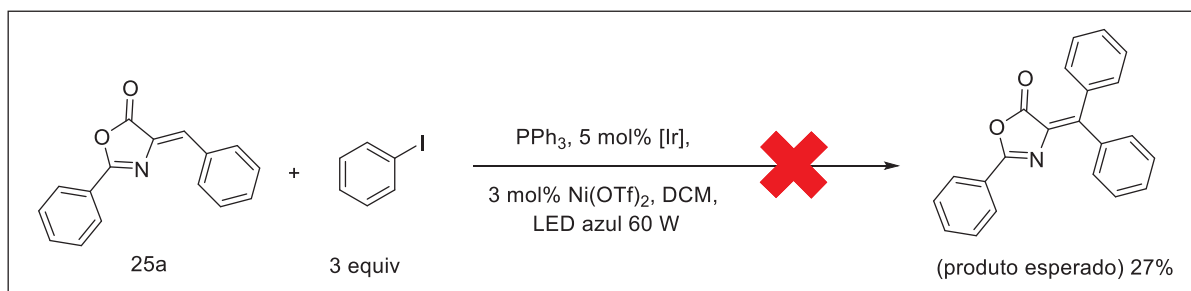
### 2.2.2 Tentativa de Arilação da Azalactona via Combinação da Catálise Fotorredox e Catálise de Níquel

O objetivo inicial do trabalho era o desenvolvimento de uma nova metodologia para arilação da dupla exocíclica de azalactonas utilizando a combinação da catálise de níquel com a catálise fotorredox, que segundo precedentes, pode levar ao acesso de novos compostos que antes não eram acessados utilizando apenas a catálise fotorredox.

Sob esta perspectiva, propôs-se uma metodologia com o objetivo de conseguir a inserção de um grupo aril na dupla ligação exocíclica da azalactona, utilizando haletos de arila. Para isto, foi utilizado 3 equivalentes de iodobenzeno como reagente de arilação, trifenilfosfina como agente redutor, na presença de 3 mol% de triflato de níquel e 5 mol% de fotocatalisador de irídio, irradiado por LED azul de 60 W em diclorometano. Obteve-se como produto um

sólido amorfo branco, que foi filtrado e lavado com diclorometano e a partir da análise de seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foi possível observar que o produto então obtido não era o produto de arilação desejado. (Esquema 22).

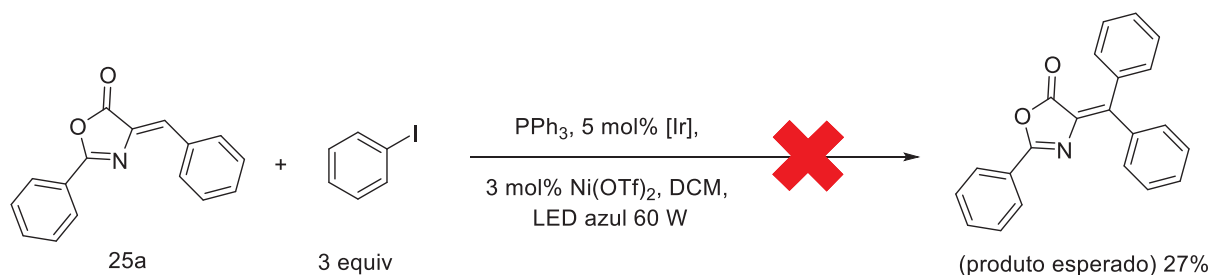
Esquema 22 - Tentativa de arilação da azalactona



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022)

Durante o processo de otimização das condições reacionais, observou-se que na ausência de iodobenzeno, o mesmo produto era formado, porém com um menor rendimento (Tabela 1, Entrada 2). Na ausência da trifenilfosfina também ocorreu a formação do produto em menor rendimento (Tabela 1, Entrada 3). Quando ambos os reagentes, iodobenzeno e trifenilfosfina, foram retirados da reação, obteve-se o produto com 28% de rendimento (Tabela 1, entrada 4). Esses resultados, juntamente com os espectros de RMN que serão apresentados a seguir, confirmaram que o produto obtido não seria resultado da arilação da azalactona 25a.

Tabela 1 - Otimização da arilação da azalactona



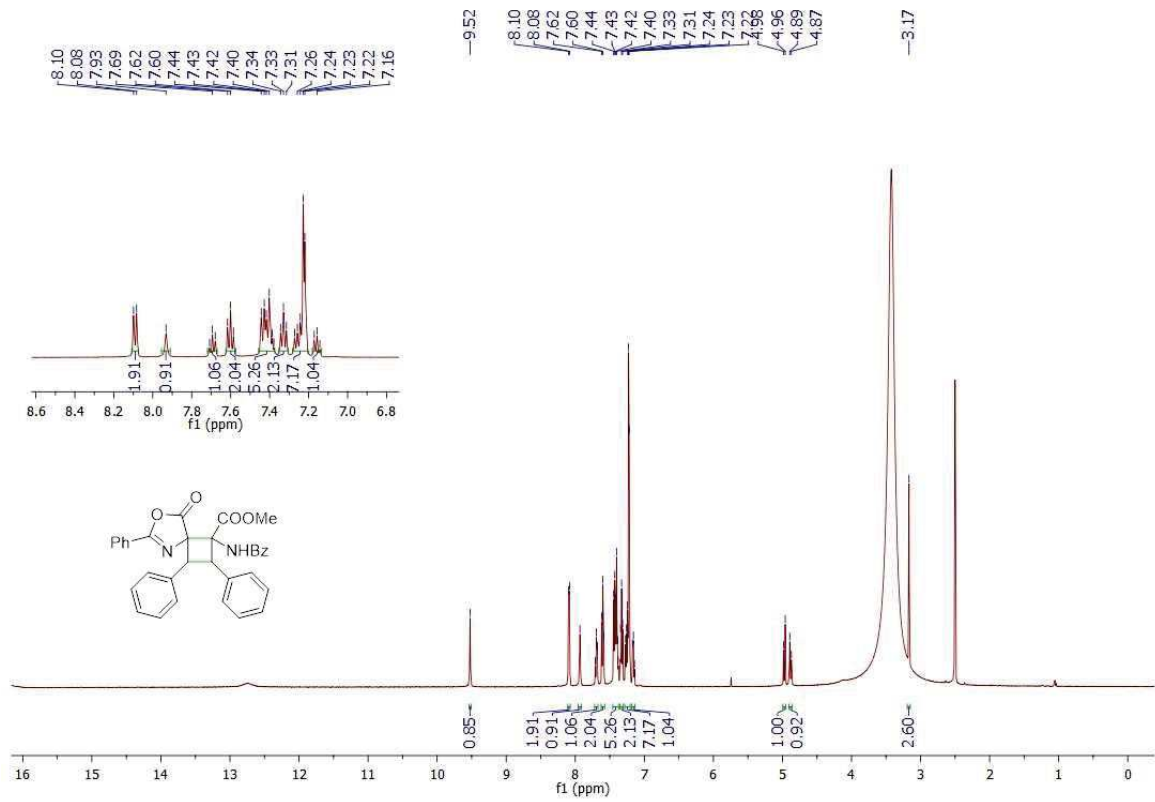
Entrada	Iodobenzeno	PPh <sub>3</sub>	Ir(bpy) <sub>3</sub> <sup>+2</sup>	Ni(OTf) <sub>2</sub>	Solvente	Rendimento
---------	-------------	------------------	------------------------------------	----------------------	----------	------------

1	3 equiv.	0,2 equiv.	5 mol%	3 mol%	DCM	27%
2	-	0,2 equiv.	5 mol%	3 mol%	DCM	22%
3	3 equiv.	-	5 mol%	3 mol%	DCM	16%
4	-	-	5 mol%	3 mol%	DCM	28%

Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

Analisando o espectro de RMN do produto obtido na reação, notou-se que, ao contrário do que se esperava, o espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , possuía sinais característicos do produto assimétrico de cicloadição [2 + 2] da azalactona, semelhante ao cicloaduto relatado pelo grupo, e não sinais de uma aparente arilação. Dentre os sinais do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 8) destaca-se os dupletos centrados em 4,88 ppm (d,  $J = 10$  Hz) e 4,97 ppm (d,  $J = 10$  Hz) referentes aos hidrogênios do ciclobutano. Já no espectro de  $^{13}\text{C}$  (Figura 9), pode-se observar sinais em 44,81; 46,26; 67,88 e 70,17 ppm referentes aos carbonos do ciclobutano. Além dos sinais característicos na região de aromático, observou-se sinais em 166,1 e 168,4 ppm característicos do anel azalactônico bem como sinais em 168,7 e 169,9 ppm que poderiam ser de carbonos carbonílicos.

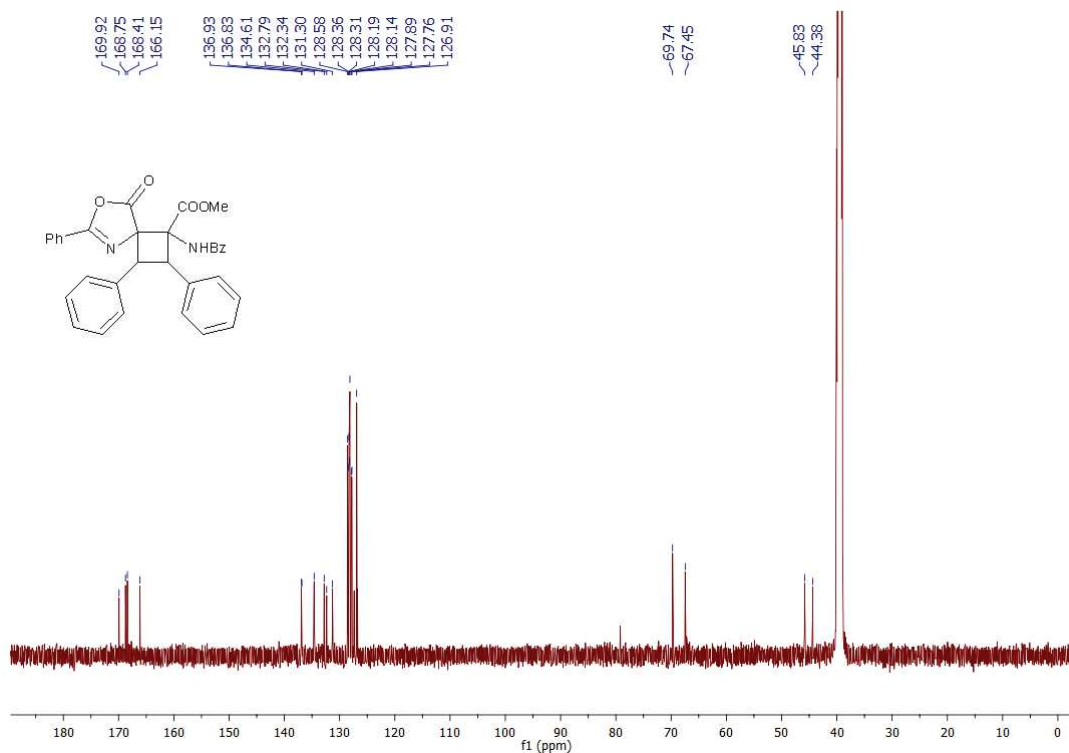
Figura 8 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto obtido na tentativa de arilação (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022)



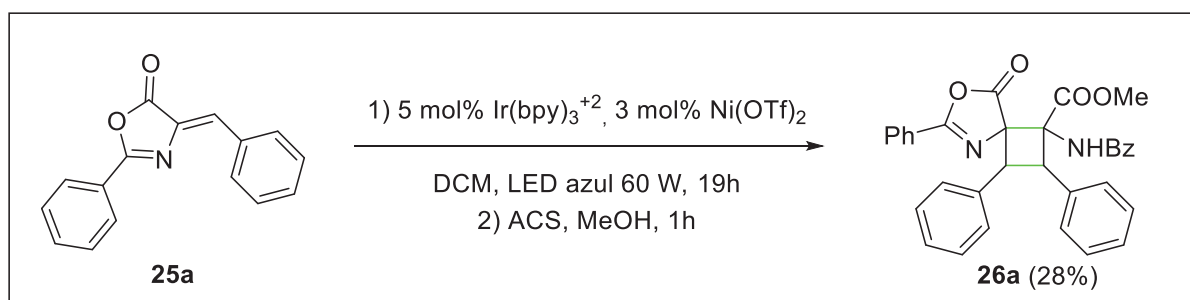
Figura 9 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto obtido na tentativa de arilação (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022)

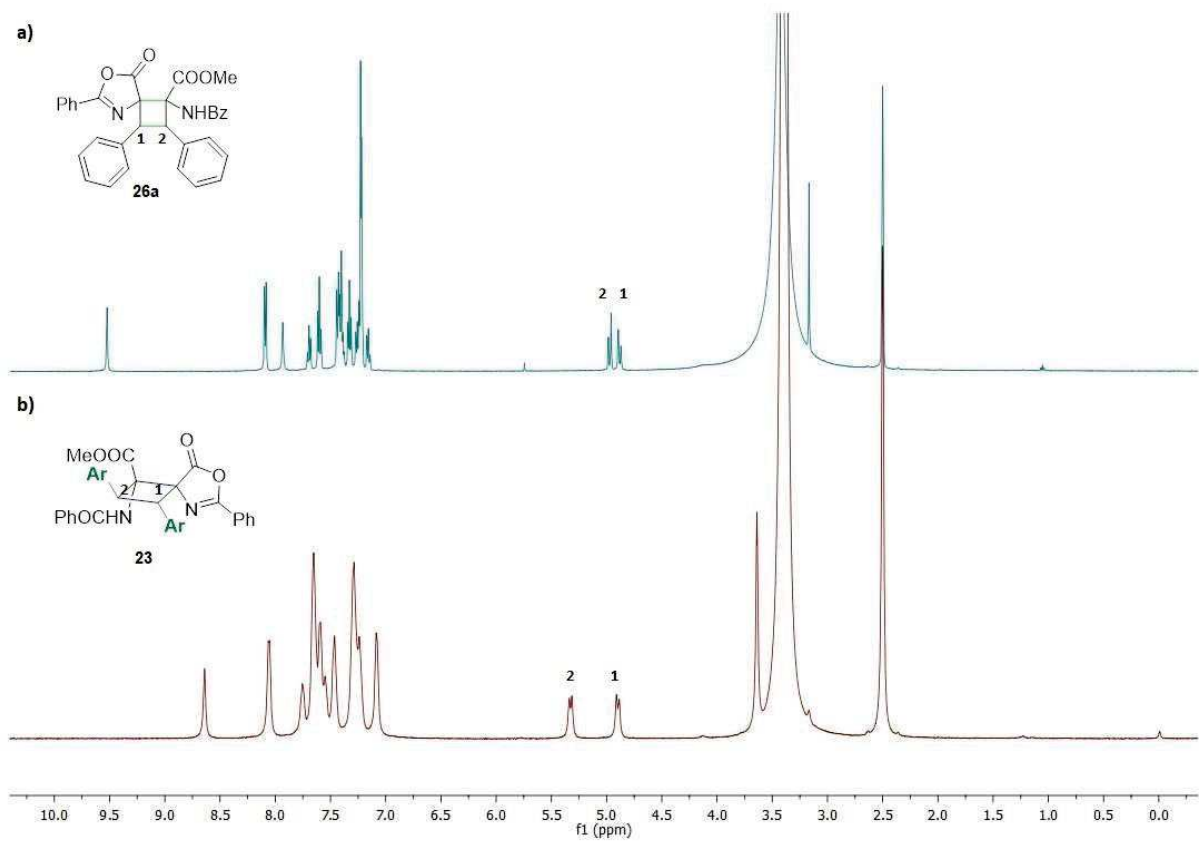
Diante dessas análises, propôs-se então a cicloadição [2+2] entre as azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl via catálise de níquel e catálise fotorredox, no qual foi utilizado 5 mol% de fotocatalisador de irídio, 3 mol% de triflato de níquel em diclorometano, irradiado por LED azul de 60 W durante 19h. Vale ressaltar que, a fim de se obter uma melhor comparação entre os espectros de RMN do produto obtido nesta metodologia e do produto anteriormente obtido, realizou-se uma etapa de abertura do ciclo azalactônico, através da adição de 0.65 equivalente de ACS e 0,5 mL de metanol. (PEREIRA et. al; 2014) (Esquema 23)

Esquema 23 - Metodologia proposta para a cicloadição [2 + 2] assimétrica da azalactona via catálise de níquel e catálise fotoredox



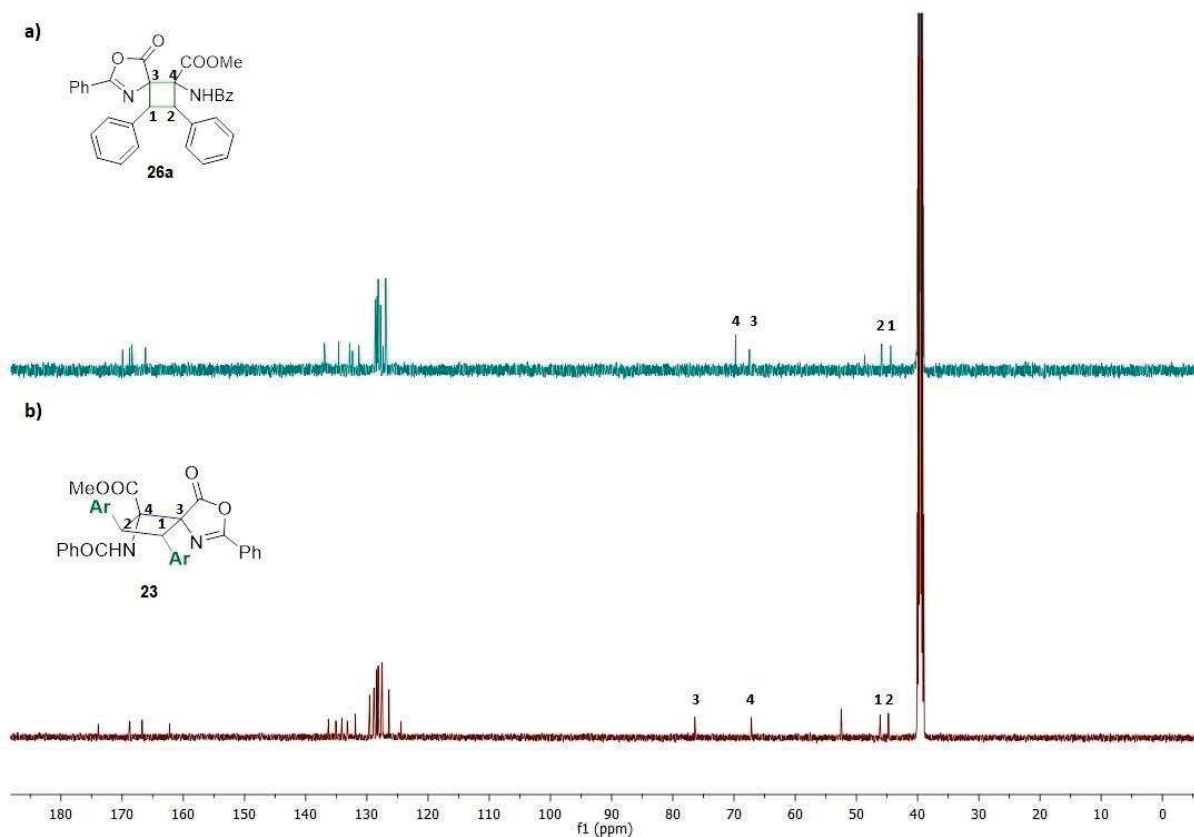
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022)

Na comparação entre os espectros de <sup>1</sup>H do produto obtido (Figura 10a) e do cicloaduto assimétrico já relatado (Figura 10b), observou-se que alguns sinais característicos estavam com uma diferença considerável no deslocamento, como por exemplo os dupletos centrados em 4,88 e 4,97 ppm (d, *J* = 10 Hz) (Figura 10a) e em 4,89 e 5,32 ppm (d, *J* = 12 Hz) (Figura 10b) que são referentes aos hidrogênios do ciclobutano. Já nos espectros de <sup>13</sup>C, foram observadas diferenças de deslocamentos nos sinais referentes aos carbonos do ciclobutano, nos sinais referentes aos carbonos carbonílicos e ao carbono da imina (Figura 11a e 11b).

Figura 10 - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos 26a e 23 (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).

Fonte: Elaborado pela própria autora (2022)

Figura 11 - Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **26a** e **23** (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).



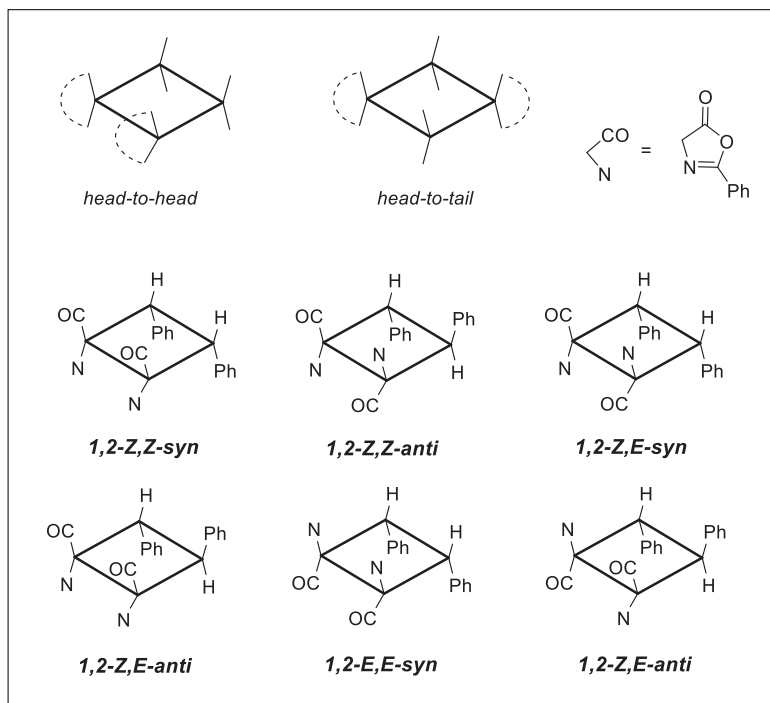
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022)

Os valores da constante do acoplamento ( $J$ ) dos sinais dos hidrogênios do ciclo, possuem valores de 10 Hz para o composto **26a** e de 12 Hz para o composto **23**, já relatado. Era esperado que esses valores fossem próximos, já que o cicloaduto formado possui uma tensão significativa no anel. Entretanto, mesmo com esses valores aproximados, podemos pressupor que o valor de  $J = 10$  Hz pode estar associado a hidrogênios *cis*, enquanto o valor de  $J = 12$  Hz, a hidrogênios *trans*, sendo que essa última suposição foi confirmada através da análise de raio-X do composto **23** e considerando que os valores da constante de acoplamento definidos na literatura para hidrogênios *cis* é em torno de  $J = 10$  Hz e para hidrogênios *trans* é em torno de  $J = 15$  Hz (MARRA et al., 2018).

Todas essas observações nos levaram a hipótese de que o produto obtido na tentativa de arilação, seria um isômero do cicloaduto assimétrico, já relatado no grupo. Levando em consideração os valores das constantes de acoplamento destacados acima, possivelmente esse produto obtido seria o cicloaduto 1,2-*Z,Z-syn* ou 1,2-*Z,E-syn*. Conseqüentemente, também se

infeere que o modo de acoplamento da azalactona nesses dois produtos seja distinto (Figura 12) (POPLATA et. al, 2016).

Figura 12 - Possíveis acoplamentos para a cicloadição [2+2] da azalactona



Fonte: Adaptado (POPLATA et. al, 2016).

Além disso, outras observações empíricas também corroboram para a hipótese de dois produtos diferentes, já que o produto obtido quando utilizamos níquel é um sólido branco, solúvel apenas em DMSO, enquanto o cicloaduto relatado anteriormente não é sólido e é solúvel em diferentes solventes próticos e apróticos.

### 2.2.3 Cicloadição [2 + 2] da Azalactona via Catálise Fotorredox e Catálise de Níquel

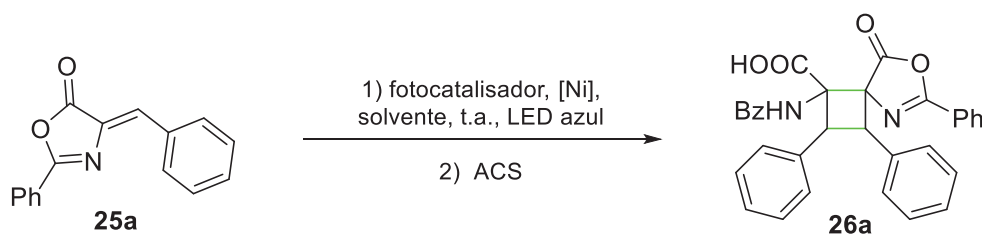
Diante de todas as evidências que indicam a obtenção de um isômero do cicloaduto anteriormente obtido, decidiu-se otimizar as condições reacionais com o objetivo de obter uma conversão maior do produto. Todos os parâmetros otimizados encontram-se descritos na Tabela 2.

Testou-se diferentes fotocatalisadores (Tabela 2, entrada 1 a 4), mas apenas o fotocatalisador de irídio levou à obtenção do produto **26a**. Na ausência do catalisador de níquel, o produto obtido é o cicloaduto simétrico com ambas as porções azalactônicas fechadas (**24**), já relatado pelo grupo (Tabela 2, entrada 5). Na ausência de fotocatalisador e de luz visível, a reação não acontece (Tabela 2, entrada 6 e 7). Utilizando o cloreto de níquel como catalisador,

não se obteve nenhuma conversão do produto (Tabela 2, entrada 8). Variou-se a potência da luz e o solvente, mas aparentemente ocorreu uma degradação do material de partida (Tabela 2, entrada 9 e 10). O ácido canforsulfônico (ACS) foi utilizado para promover a abertura do anel azalactônico, e levou a conversão de 67% do produto (Tabela 2, entrada 11)

Como não foi adicionado nenhum nucleófilo no meio reacional, a abertura da porção azalactônica provavelmente ocorreu através do ataque da água residual presente no solvente não tratado. A tensão angular é muito alta nesses tipos de sistemas cíclicos. Para tornar essa abertura mais efetiva – estávamos observando misturas de produtos (tríciclo e ciclo aberto) – adicionou-se ACS que segundo metodologia já relatada, promove a ativação da azalactona facilitando o ataque do nucleófilo (PEREIRA et. al.; 2014). O uso do aditivo acelerou a obtenção do produto final na sua forma com um dos anéis originais da azalactona aberto.

Tabela 2 - Otimização da cicloadição [2 + 2] da azalactona via catálise fotorredox e catálise de níquel



Entrada	ACS	Fotocatalisador	Catalisador de Níquel	LED azul	Solvente	Rendimento (26a)
1	-	5 mol% Ir(bpy) <sub>2</sub> <sup>+2</sup>	3 mol% Ni(OTf) <sub>2</sub>	60 W	DCM	28%
2	-	5 mol% EY	3 mol% Ni(OTf) <sub>2</sub>	60 W	DCM	n.d
3	-	5 mol% PTH	3 mol% Ni(OTf) <sub>2</sub>	60 W	DCM	n.d
4	-	5 mol% Ru	3 mol% Ni(OTf) <sub>2</sub>	60 W	DCM	n.d.
5	-	5 mol% Ir(bpy) <sub>2</sub> <sup>+2</sup>	-	60 W	DCM	n.d*
6	-	-	3 mol% Ni(OTf) <sub>2</sub>	60 W	DCM	n.d
7	-	5 mol% Ir(bpy) <sub>2</sub> <sup>+2</sup>	3 mol% Ni(OTf) <sub>2</sub>	-	DCM	n.d
8	-	5 mol% Ir(bpy) <sub>2</sub> <sup>+2</sup>	3 mol% NiCl <sub>2</sub>	60 W	DCM	n.d
9	-	5 mol% Ir(bpy) <sub>2</sub> <sup>+2</sup>	3 mol% Ni(OTf) <sub>2</sub>	120 W	DCM	n.d
10	-	5 mol% Ir(bpy) <sub>2</sub> <sup>+2</sup>	3 mol% Ni(OTf) <sub>2</sub>	60 W	MeOH	n.d

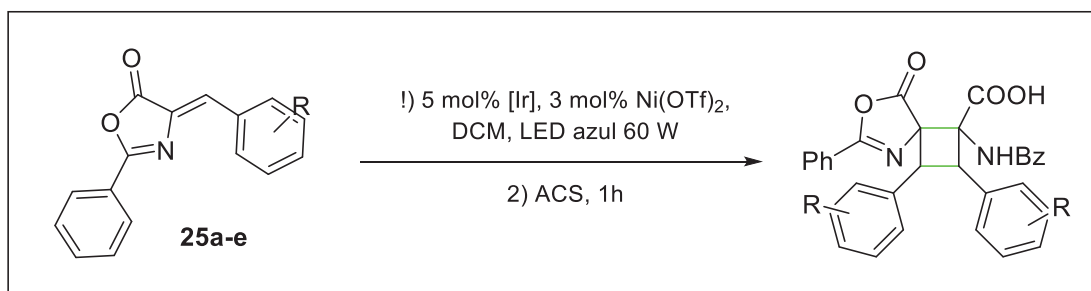
11	0,65 equiv	5 mol% Ir(bpy) <sub>2</sub> <sup>+</sup>	3 mol% Ni(OTf) <sub>2</sub>	60 W	DCM	67%
----	------------	--	-----------------------------	------	-----	-----

\*Foi obtido o produto 24

Fonte: Elaborado pela própria autora (2022)

A partir desses resultados, foi determinada a condição ideal para obtenção do produto de cicloadição **26a**, utilizando-se 5 mol% do fotocatalisador de irídio, 3 mol% do catalisador de níquel, 0,65 equivalentes de ACS, diclorometano como solvente e lâmpada de LED azul como fonte de excitação do fotocatalisador (60 W) (Esquema 24).

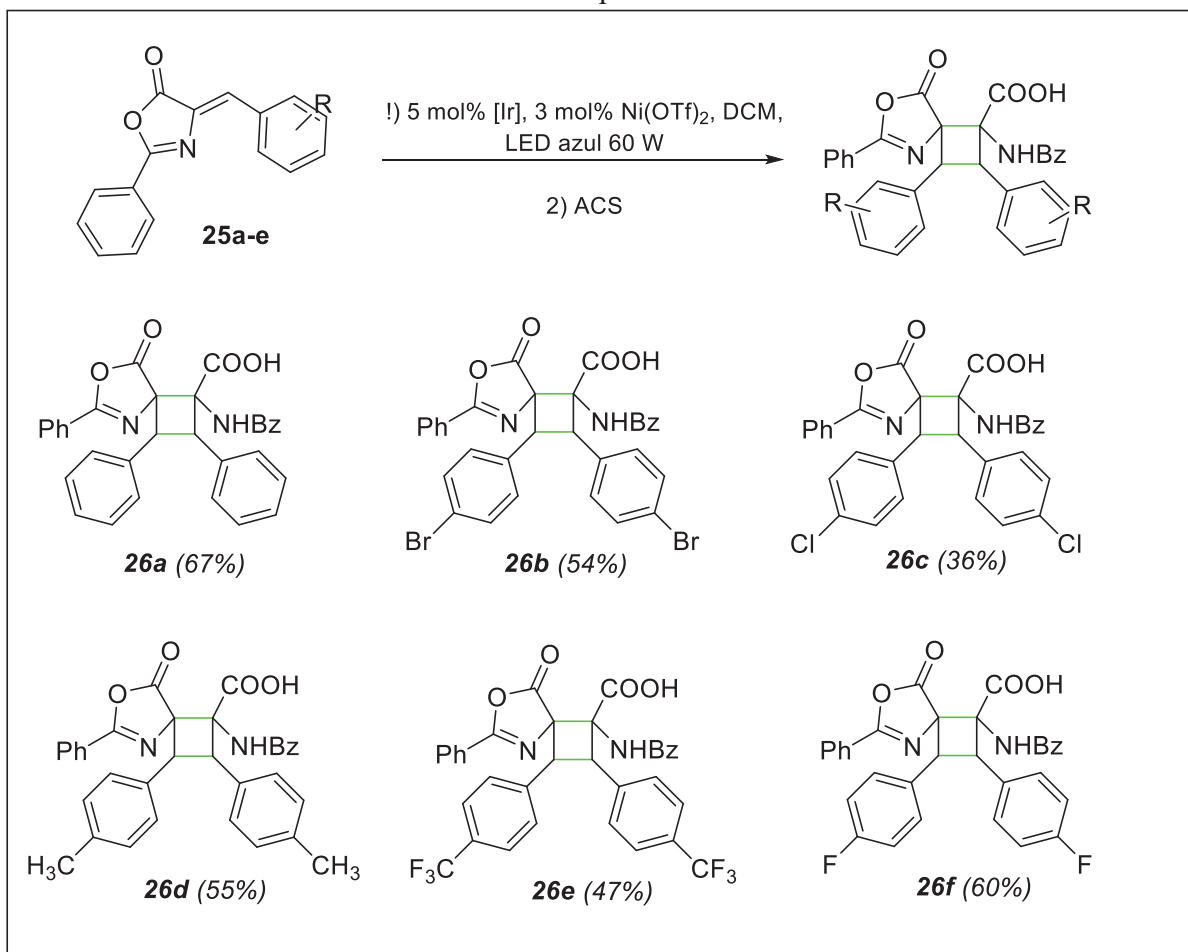
Esquema 24 - Condição ideal para obtenção do produto de cicloadição via catálise fotorredox e catálise de níquel



Fonte: Elaborado pela própria autora

Com as condições otimizadas, foi possível obter um escopo para a reação proposta (Esquema 25), utilizando azalactonas variadas como material de partida, avaliou-se o desempenho da reação diante de substratos com substituintes doadores e retiradores de elétrons no anel aromático.

Esquema 25 - Escopo dos cicloadutos obtidos utilizando catálise fotoredox e catálise de níquel



Fonte: Elaborado pela própria autora

Anéis aromáticos sem substituintes (**26a**) levaram a um bom rendimento de 67% do cicloaduto desejado. Anéis aromáticos substituídos com ativadores fracos como no caso do produto **26d** contendo  $\text{CH}_3$ , também levaram a um rendimento satisfatório (55%), enquanto a presença de substituinte desativador fraco (**26c**) levou a um baixo rendimento (36%). Generalidade ainda modesta para associar um mapa de tendências, o escopo ainda será melhor avaliado e rendimentos serão corrigidos.

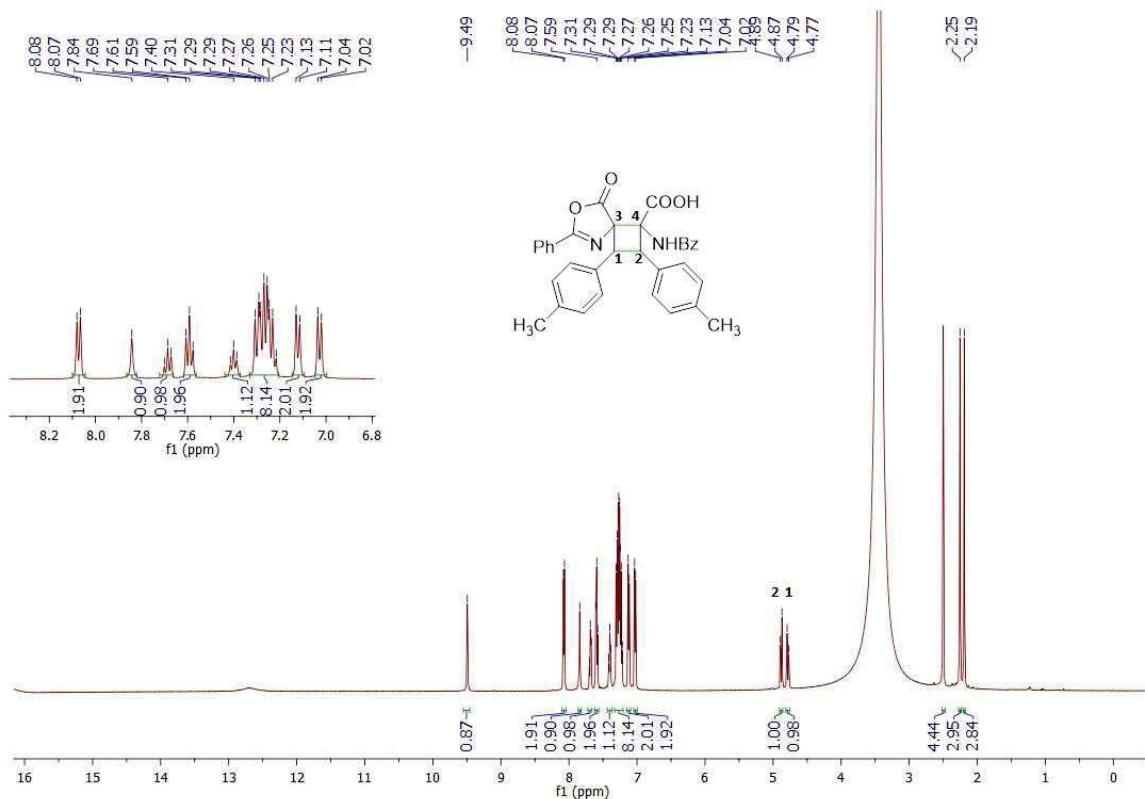
A partir do escopo, observou-se que a reação proposta se mostrou altamente quimiosseletiva, regioseletiva e diastereosseletiva, pois a cicloadição ocorreu apenas na região olefínica, e levou a apenas um diastereoisômero. Todos os produtos obtidos foram caracterizados pela análise de seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ .

A análise dos espectros de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT do composto **26d** mostrou, de maneira geral, o mesmo padrão de sinais esperados para o cicloaduto assimétrico. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$



(Figura 13), além dos sinais característicos na região de aromáticos, pode-se observar dupletos centrados em 4,78 ppm (d,  $J = 10$  Hz) e 4,88 ppm (d,  $J = 10$  Hz) referentes aos hidrogênios 1 e 2 respectivamente, como também sinal em 2,19 e 2,25 ppm referente aos hidrogênios metílicos.

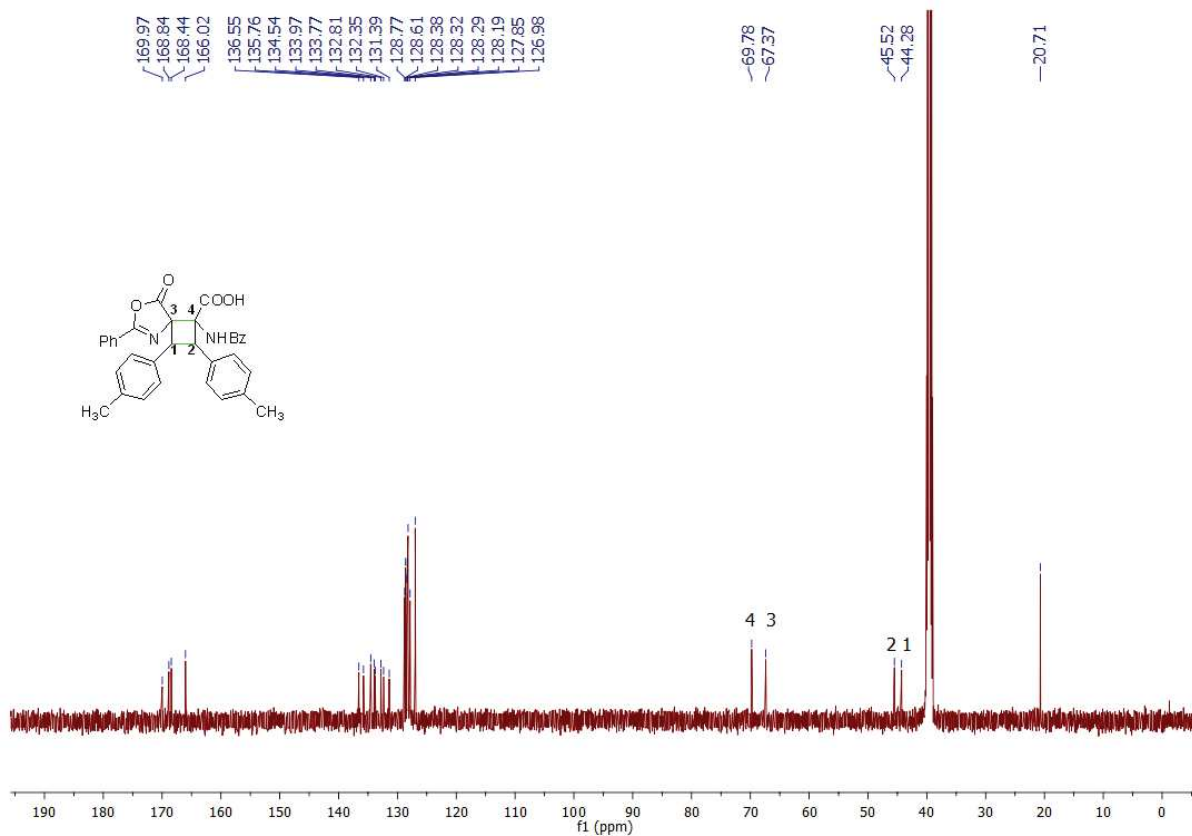
Figura 13 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 26d (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022)

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 14) pode-se observar sinais em 44,28 e 45,52 ppm referentes aos carbonos 1 e 2 respectivamente, além de sinais em 67,4 e 69,8 ppm referentes aos carbonos não hidrogenados 3 e 4 e em 20,71 ppm referente ao carbono metílico. Além dos sinais característicos na região de aromático, observa-se sinais em 166,0; 168,4; 168,8 e 169,9 ppm referentes aos carbonos do anel azalactônico e carbonílicos.

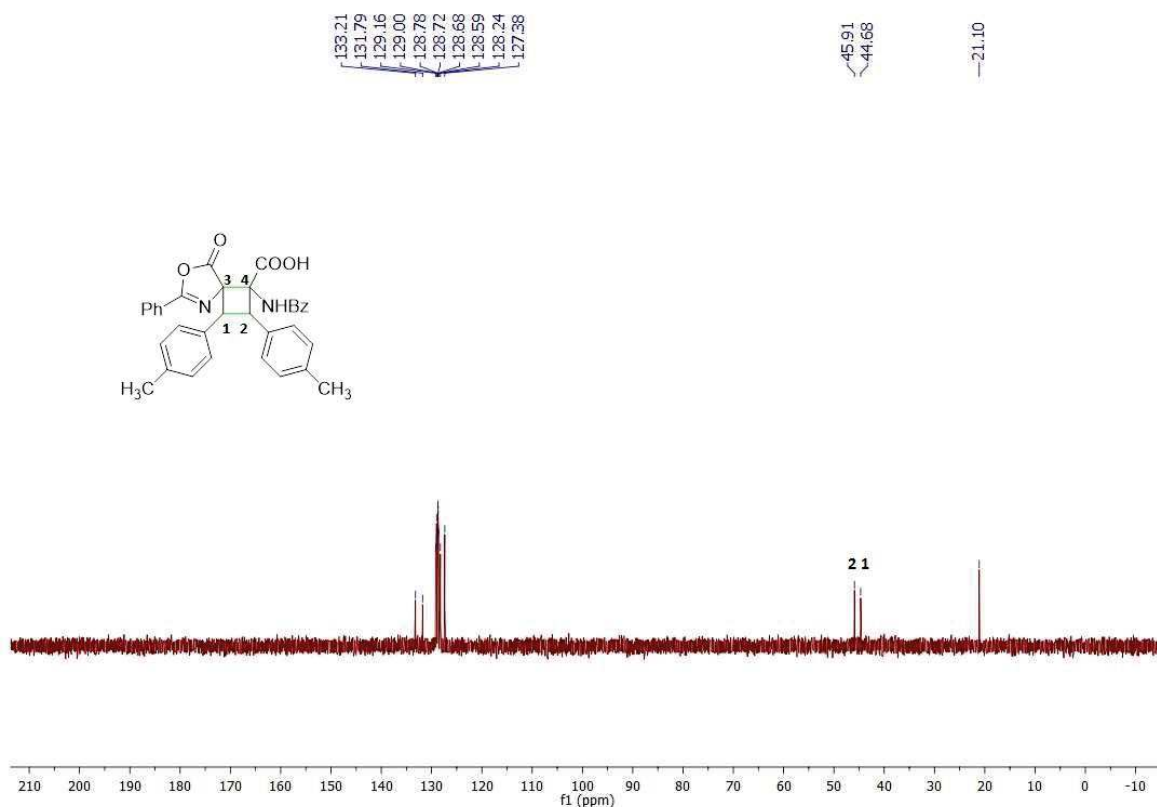
Figura 14 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 26d (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022)

Observou-se que o espectro de DEPT 135 (Figura 15) também corrobora com a estrutura proposta, pois os sinais em 67,4 e 69,8 ppm referentes aos carbonos não hidrogenados, não estão presentes, além de não apresentar sinais referentes a grupos CH<sub>2</sub>, como esperado.

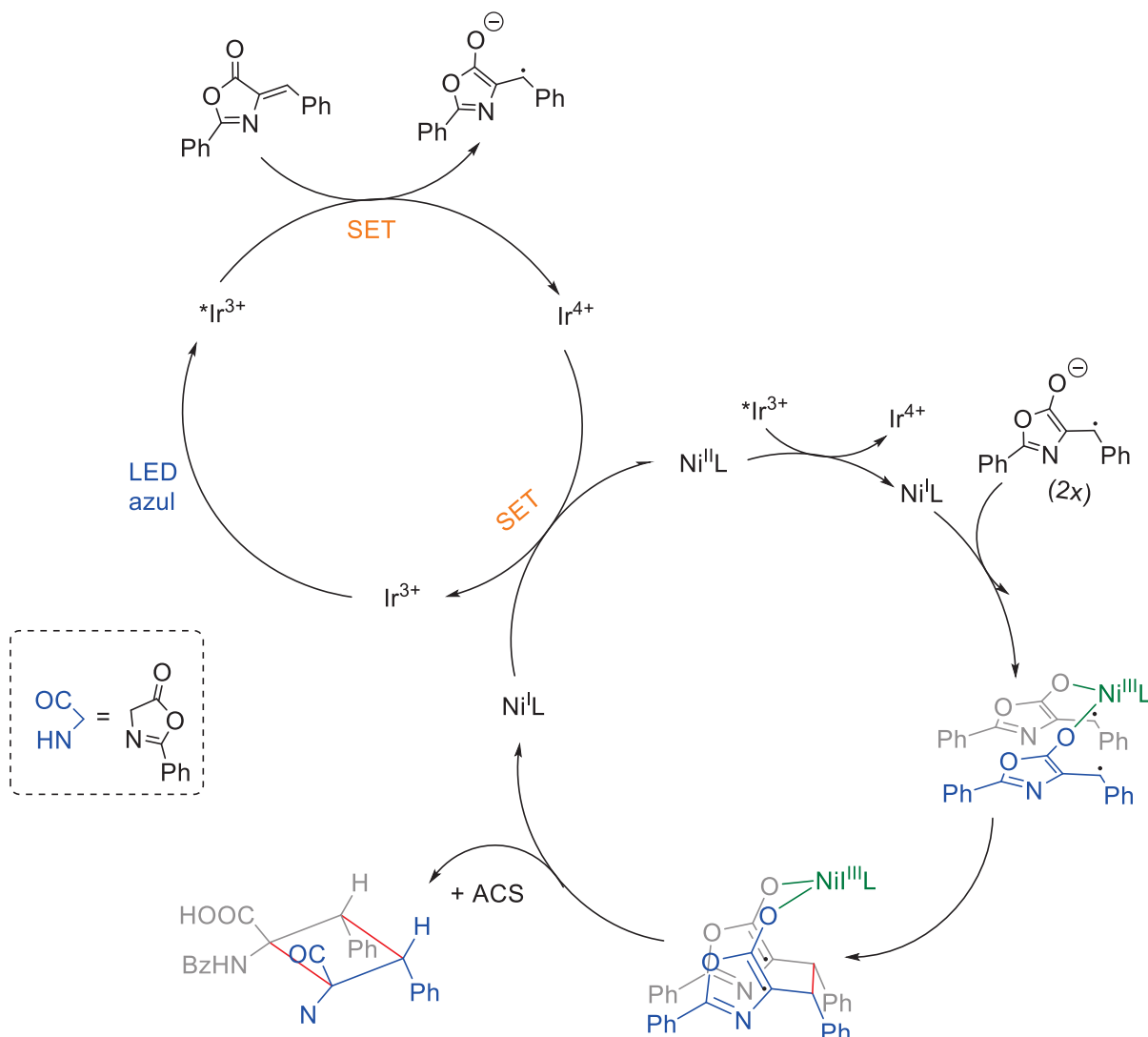
Figura 15 - Espectro de RMN de DEPT 135 do composto 26d



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022)

O conjunto de dados obtido até o momento, levou a proposta de um possível mecanismo da reação de cicloadição [2+2] fotoredox, para a obtenção do cicloaduto assimétrico *Z,Z-syn*, que é um dos possíveis produtos obtidos nessa reação (Esquema 26). O ciclo catalítico se inicia com a excitação do fotocatalisador que permite a transferência de um único elétron (SET) para a azalactona, gerando um radical aniônico. Outro processo de transferência de um único elétron ocorre quando o fotocatalisador é oxidado e o catalisador de níquel é reduzido a níquel I, iniciando o ciclo catalítico do metal. O radical aniônico, se liga ao catalisador de níquel e a etapa de cicloadição é iniciada, com a formação de um dímero em que a porção de 4 membros ainda não foi formada. Posteriormente o anel de quatro membros é formado e o catalisador de níquel é regenerado, completando o ciclo catalítico.

Ressalta-se que análises adicionais serão realizadas com o objetivo de auxiliar na elaboração da proposta mecanística e também na elucidação da estrutura correta do isômero obtido.

Esquema 26 - Proposta mecânica para a obtenção do cicloaduto assimétrico *Z,Z*-syn

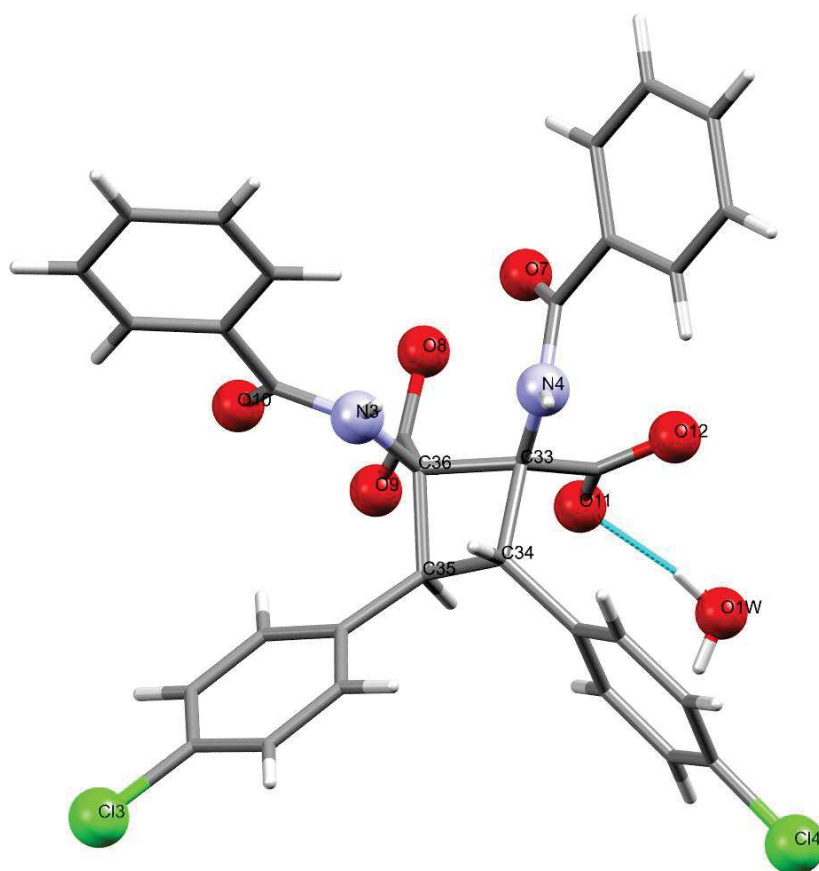
Fonte: Elaborado pela própria autora

Antes de continuar o escopo de reação e corrigir seus rendimentos, concentramos nossos esforços na obtenção do monocristal do produto obtido para a elucidação de sua estereoquímica. Para isso, foram utilizadas diversas técnicas de recristalização em diferentes misturas de solventes, utilizando os diferentes produtos obtidos, até que conseguimos obter o monocristal do produto 26c a partir de sua recristalização em DMSO e etanol.

Os dados sugerem a obtenção do cicloaduto simétrico, com os hidrogênios do ciclobutano na configuração *trans* e com as porções azalactônicas abertas gerando um carboxilato de cada lado (Figura 16). A posição do hidrogênio do carboxilato está sendo definida pois o modelo ainda se encontra em processo de refinamento. Apesar da estatística ruim dos dados obtidos na análise de difração de raio-X, esse resultado corrobora com as

características do produto. Apenas uma molécula por célula unitária está sendo mostrada na figura, para simplificação.

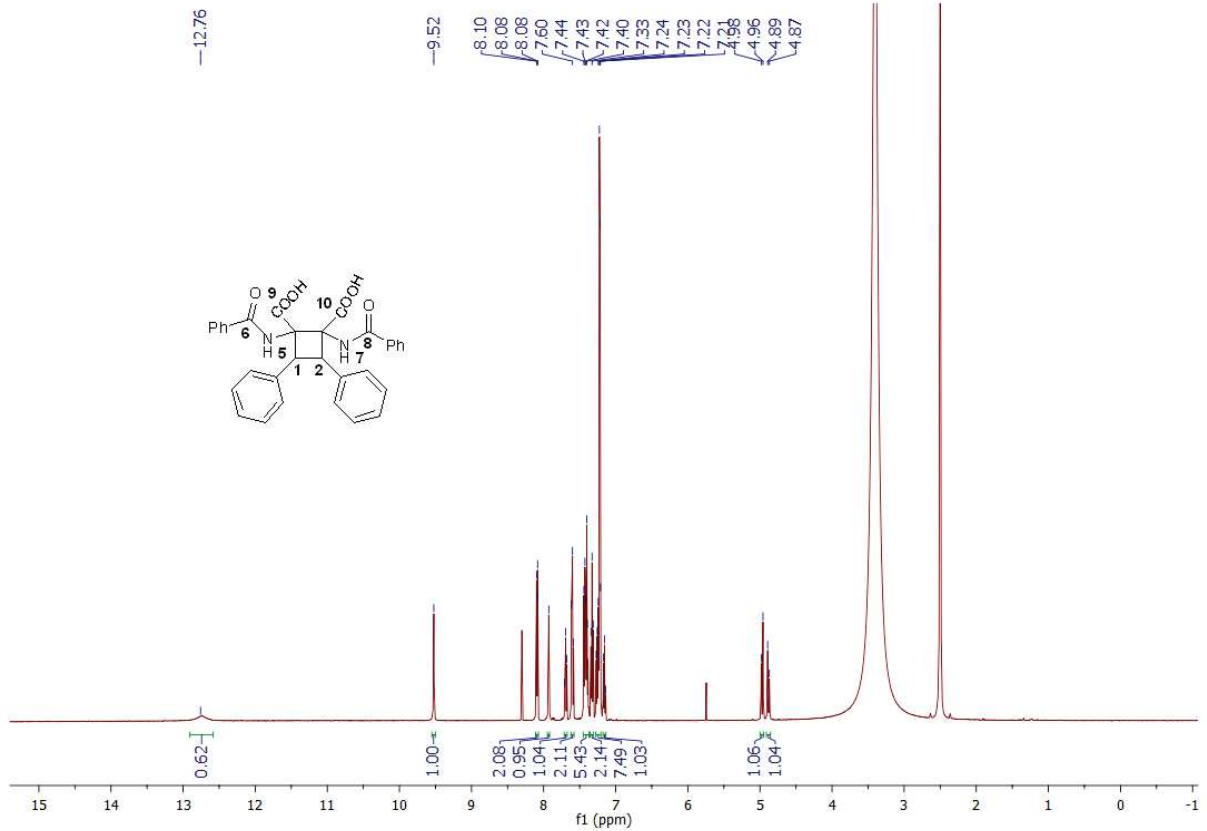
Figura 16 - Dados cristalográficos para 26c (MM =1220,85 g/mol): Sistema triclinico, grupo espacial P-1, parâmetros de célula unitária:  $a = 12,0140(5) \text{ \AA}$ ;  $b = 16,0033(7) \text{ \AA}$ ;  $c = 17,5821(7) \text{ \AA}$ ;  $\alpha = 83,949(3)^\circ$ ;  $\beta = 89,774(3)^\circ$ ;  $\gamma = 80,193(3)^\circ$ ;  $V = 3312,1(2) \text{ \AA}^3$ ;  $Z = 2$ , Temperatura = 288(2) K, Fonte:  $\mu(\text{CuK}\alpha) = 2.137 \text{ mm}^{-1}$ ; 23630 reflexões medidas; 11845 reflexões únicas ( $R_{\text{int}} = 0,0794$ ;  $R_{\text{sigma}} = 0,0905$ ), as quais foram usadas em todos os cálculos. O  $R_1$  resultante no refinamento foi de 6,5%; o  $wR_2$ , 17,1% ( $I > 2\sigma(I)$ ) e o  $S = 1.004$ .



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022)

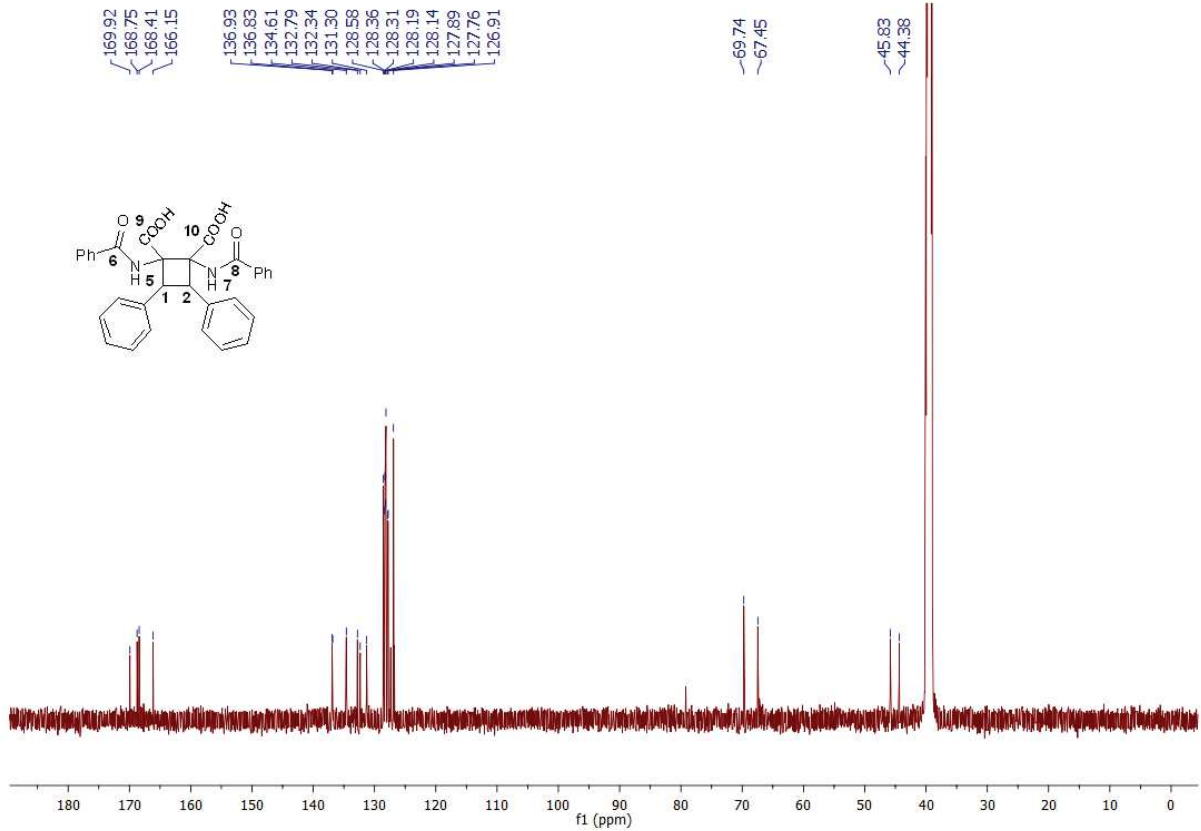
Analisando novamente os espectros de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e o mapa de correlação HMBC do composto 26a (Figuras 17, 18 e 19), podemos associar os sinais em 7,93 e 9,52 ppm, aos hidrogênios das aminas da porção azalactônica aberta, e em 12,76 ppm, pode ser um sinal referente a um hidrogênio de ácido carboxílico do composto. Nos espectros de  $^{13}\text{C}$ , temos os sinais em 168,4 e 168,7 ppm que podem ser referentes aos carbonos dos ácidos carboxílicos e os sinais em 166,1 e 169,9 ppm referentes aos carbonos das amidas. No mapa de correlação HMBC destacamos algumas correlações que justificam essas associações.

Figura 17 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 26a (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).



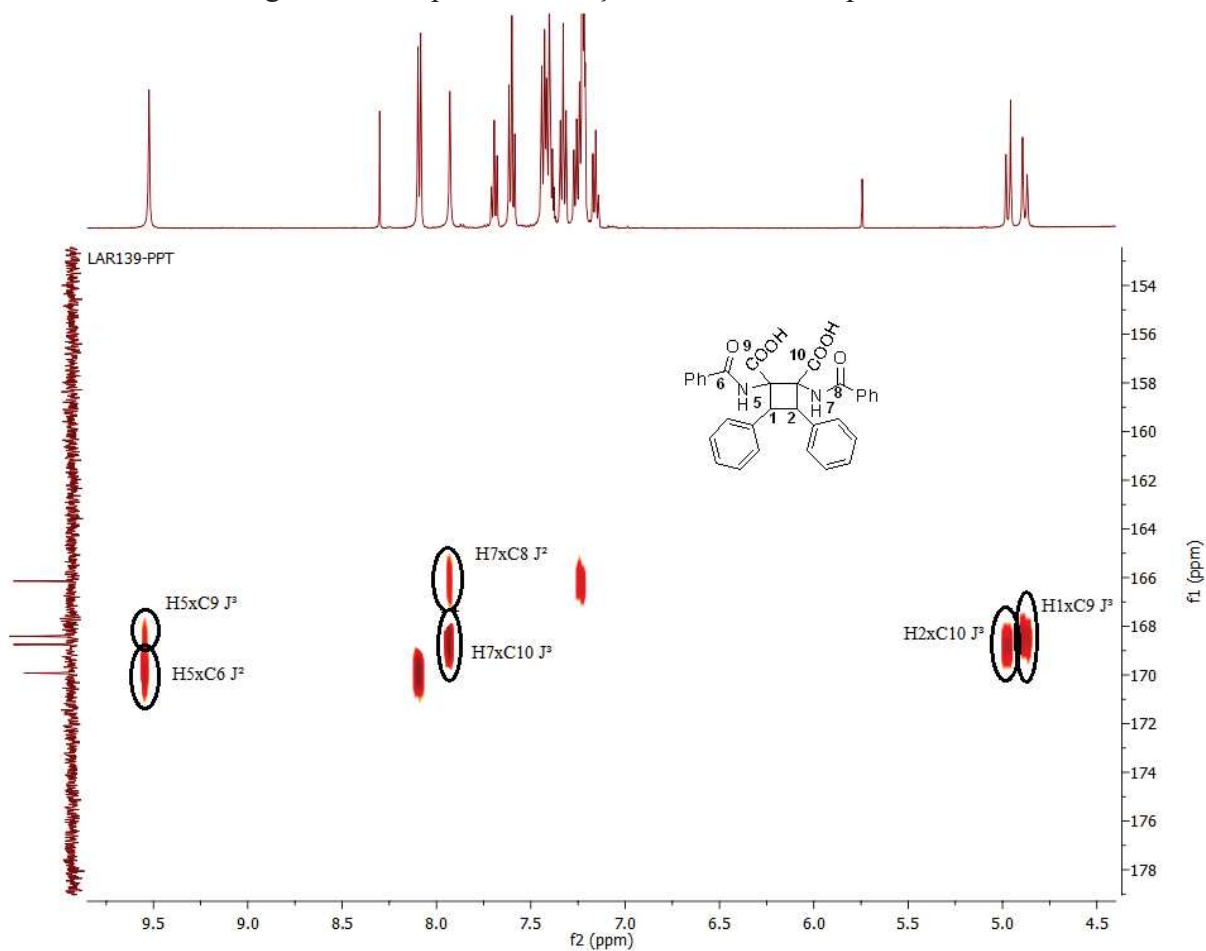
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022)

Figura 18 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 26a (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022)

Figura 19 - Mapa de correlação HMBC do composto 26a



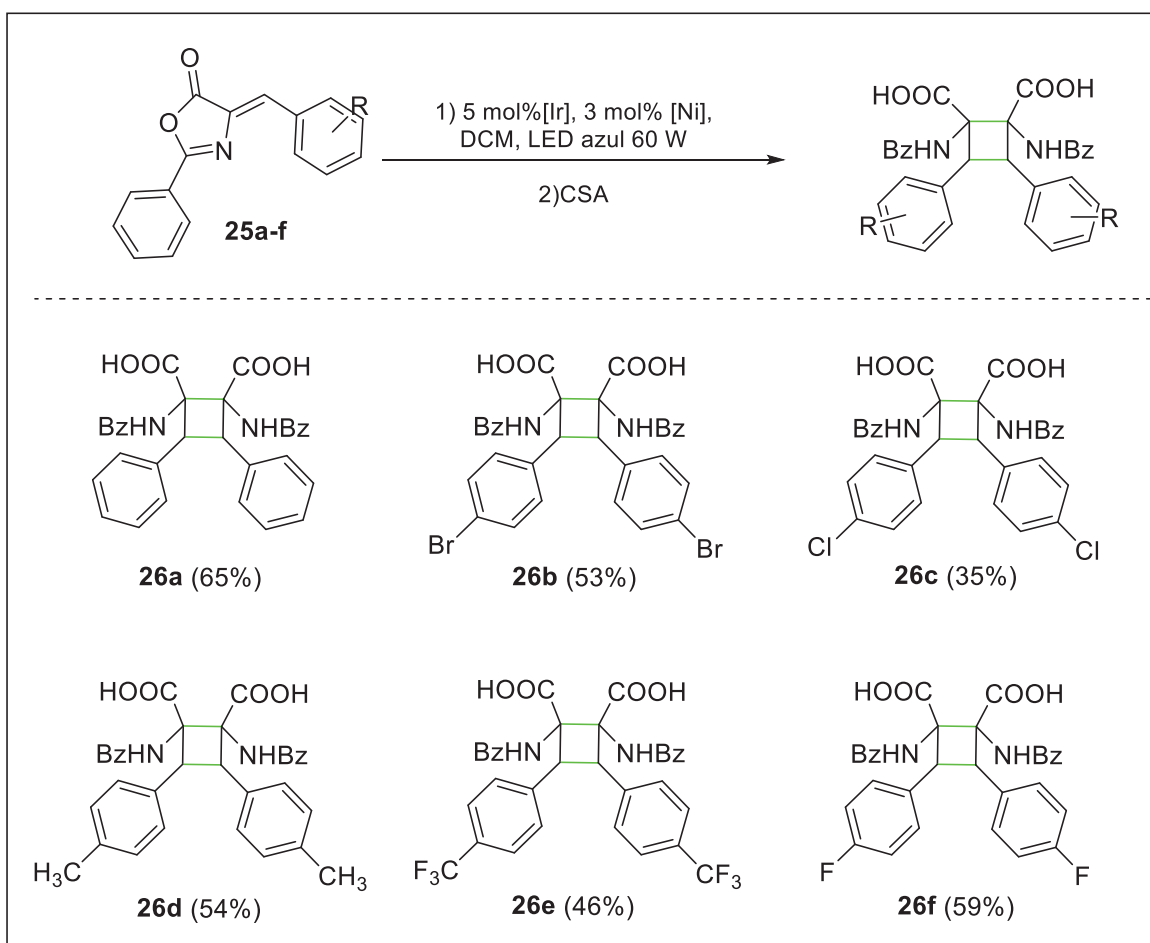
Fonte: Elaborado pela própria autora (2022)

Independente do substituinte presente, o ciclo butano não é plano (devido a tensão do seu anel), isso faz com que ele não seja totalmente simétrico. O que justifica o aparecimento de sinais característicos de um composto assimétrico nos espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

Com a nova proposta da estrutura do produto obtido, corrigimos o escopo de reação e os rendimentos dos compostos obtidos anteriormente (Esquema 27).



Esquema 27 - Escopo dos cicloadutos obtidos utilizando catálise fotoredox e catálise de níquel

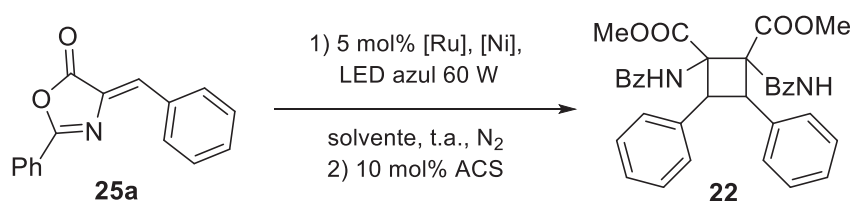


Fonte: Elaborado pela própria autora.

A partir do resultado da difração de raio-X, ao saber que o produto obtido na verdade não se tratava do produto desejado, partimos para alguns testes na expectativa de conseguirmos algum resultado notável sobre a participação do níquel na reação de cicloadição [2+2] da azalactona.

Os primeiros testes foram realizados com o fotocatalisador de rutênio utilizando a metodologia de cicloadição [2+2] já relatada pelo grupo (Tabela 3). Utilizando o metanol como solvente (Entradas 1 e 2), o rendimento teve um pequeno aumento quando o níquel foi incluído na reação. Quando o diclorometano foi utilizado como solvente (Entradas 3 e 4), o rendimento teve uma diferença considerável entre as reações com (57% de rendimento) e sem o uso do níquel (90% de rendimento). Esses resultados mostraram que o níquel não tem um papel significativo na reação de cicloadição.

Tabela 3 - Avaliação do níquel na cicloadição [2+2] da azalactona com fotocatalisador de rutênio

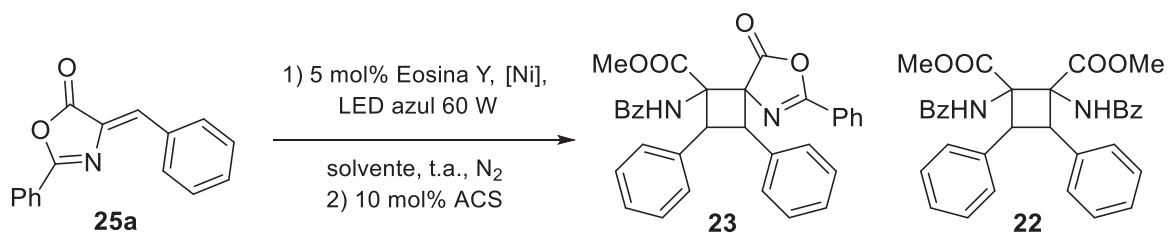


Entrada	[Ni]	LiBF <sub>4</sub>	[Ru]	Solvente	Rendimento ( <b>22</b> )
1	-	2 equiv.	2 mol%	MeOH	33%
2	3 mol%	-	2 mol%	MeOH	37%
3	-	2 equiv.	2 mol%	DCM	90%
4	3 mol%	-	2 mol%	DCM	57%

Fonte: Elaborado pela própria autora (2022)

Posteriormente, avaliamos a participação do níquel na reação de cicloadição [2+2] da azalactona utilizando Eosina Y como fotocatalisador, utilizando a metodologia já relatada pelo grupo para essa reação (Tabela 4). Verificou-se que em metanol (Entradas 1 e 2), o uso do níquel não melhorou o rendimento do produto desejado e que na presença do níquel, o produto obtido era o cicloaduto simétrico. Em diclorometano (Entradas 3 e 4), não ocorreu a formação do produto desejado.

Tabela 4 - Avaliação do níquel na cicloadição [2+2] da azalactona com fotocatalisador Eosina Y



Entrada	[Ni]	Eosina Y	Solvente	Rendimento ( <b>23</b> )	Rendimento ( <b>22</b> )
1	-	5 mol%	MeOH	44%	-
2	3 mol%	5 mol%	MeOH	-	42%
3	-	5 mol%	DCM	-	-
4	3 mol%	5 mol%	DCM	-	-

Fonte: Elaborado pela própria autora (2022)

## 2.3 PARTE EXPERIMENTAL

Nesta seção serão apresentados os procedimentos e dados experimentais referentes aos compostos presentes neste trabalho.

### 2.3.1 Materiais e Métodos

Para a análise do andamento reacional foi empregada a cromatografia em camada delgada (CCD) revelada por lâmpada de UV. Ressalta-se que todos os reagentes obtidos comercialmente foram utilizados sem purificação prévia.

As reações fotorredox foram realizados em um reator feito pelo grupo de pesquisa. Esse reator consiste em quatro placas de metal contendo um LED azul de 30 W em cada uma dessa, no topo do reator há um cooler para evitar o aquecimento da reação quando os LED's são ligados e embaixo, foi acoplado um agitador magnético ao reator para manter a agitação constante durante todo o tempo reacional.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , de  $^{13}\text{C}$ , de DEPT135, de HMBC e de HSQC foram obtidos em  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{DMSO}-d_6$  e registrados nos espectrômetros BRUKER *AVANCE* III, operando a 500 MHz para hidrogênio e 125 MHz para Carbono-13 e DEPT135, no Departamento de Química da Universidade Federal de Juiz de Fora.

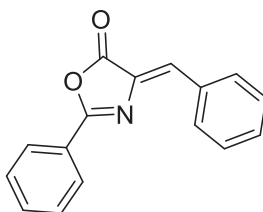
### 2.3.2 Preparação e Caracterização das Azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl

Nesta seção serão apresentadas a preparação e caracterização das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl.

#### 2.3.2.1 Preparação das Azalactonas

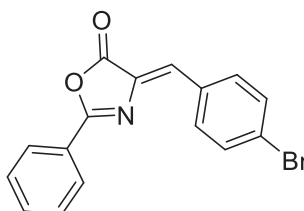
Em um balão de fundo redondo adicionou-se primeiramente 5 mL do anidrido acético juntamente com 1 equivalente de ácido hipúrico comercial. Em seguida, o sistema foi levado ao aquecimento convencional, a  $90^\circ\text{C}$  onde, após solubilização do reagente precedente, adicionou-se 1 equivalente de acetato de sódio e aguardou sua solubilização para então adicionar 1 equivalente do aldeído correspondente. Após 4 horas de reação, o sólido formado foi filtrado, lavado com água gelada e posteriormente recristalizado em etanol comercial 70%.

### 2.3.2.2 Caracterização das Azalactonas



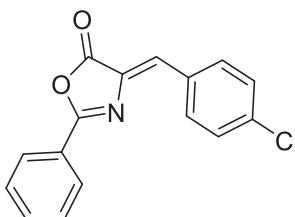
#### (Z)-4-benzilideno-2-feniloxazol-5(4H)ona

O produto **25a** foi obtido como um sólido amarelo (2,0001 g; 63%); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 8,22-8,19 (m, 4H); 7,62 (tt, 1H,  $J = 7,4; 1,25$  Hz); 7,54 (t, 2H,  $J = 7,9$  Hz); 7,51-7,46 (m, 3H); 7,27 (s, 1H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 167,8; 163,7; 133,7; 133,5; 133,4; 132,6; 132; 131,4; 129,1; 129,1; 128, 5.



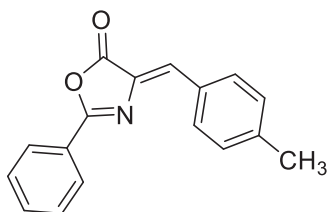
#### (Z)-4-(4-bromobenzilideno)-2-feniloxazol-5(4H)ona

O produto **25b** foi obtido como um sólido amarelo (2,1002 g; 65%); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 8,18 (dd, 2H,  $J = 8,3; 1,4$  Hz); 8,07 (d, 2H,  $J = 8,45$  Hz); 7,65-7,59 (m, 3H); 7,54 (t, 2H,  $J = 7,85$  Hz); 7,16 (s, 1H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 167,5; 164,1; 133,9; 133,8; 133,7; 132,5; 132,4; 130,2; 129,2; 128,6; 126,1; 125,6.



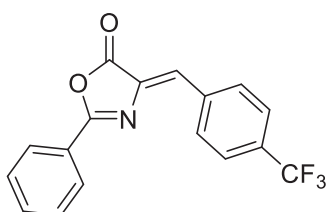
#### (Z)-4-(4-clorobenzilideno)-2-feniloxazol-5(4H)ona

O produto **25c** foi obtido como um sólido amarelo (1,8101 g; 63%); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 8,18 (d, 2H,  $J = 7,20$  Hz); 8,15 (d, 2H,  $J = 8,65$  Hz); 7,63 (tt, 1H,  $J = 7,40, 1,25$  Hz); 7,54 (m, 2H); 7,45 (d, 2H,  $J = 8,65$  Hz); 7,18 (s, 1H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 167,5; 164,1; 137,4; 133,7; 132,2; 130,2; 129,4; 129,2; 128,6; 125,6.



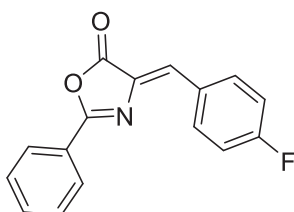
**(Z)-4-(4-metilbenzilideno)-2-feniloxazol-5(4H)ona**

O produto **25d** foi obtido como um sólido amarelo (1,6230 g; 60%); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 8,18 (d, 2H,  $J = 7,1$  Hz); 8,11 (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz); 7,61 (tt, 1H,  $J = 7,3; 1,3$  Hz); 7,53 (t, 2H,  $J = 7,7$  Hz); 7,29 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz); 7,24 (s, 1H); 2,43 (s, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 168,0; 163,2; 142,3; 133,3; 132,7; 132,6; 132,2; 131,1; 129,9; 129,1; 128,5; 128,4; 125,9; 22,0.



**(Z)-4-(4-trifluorometilbenzilideno)-2-feniloxazol-5(4H)ona**

O produto **25e** foi obtido como um sólido amarelo (1,7102; 56%); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 7,30 (d, 2H,  $J = 10$  Hz); 8,19 (dd, 2H,  $J = 1$  Hz); 7,72 (d, 2H,  $J = 10$  Hz); 7,65 (tt, 2H,  $J = 1$ Hz); 7,55 (t, 2H,  $J = 5$  Hz); 7,22 (s, 1H); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 167,2; 164,9; 136,8; 135,3; 134,0; 132,5; 129,2; 128,8; 125,9; 125,8; 123,3.



**(Z)-4-(4-fluorbenzilideno)-2-feniloxazol-5(4H)ona**

O produto **25f** foi obtido como um sólido amarelo (1,7011 g; 66%); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 8,23 (m, 2H); 8,18 (m, 2H); 7,62 (tt, 1H,  $J = 7,45; 1,25$  Hz); 7,53 (t, 2H,  $J = 7,85$  Hz); 7,20 (s, 1H); 7,17 (t, 2 H,  $J = 8,65$  Hz); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (ppm): 167,7; 164,4; 163,8; 134,9; 134,8; 133,6; 133,1; 133,0; 130,5; 130,1; 130; 129,1; 128,5; 125,7; 116,2.

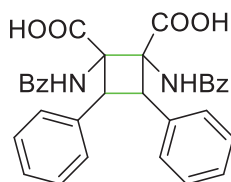
### 2.3.3 Preparação e Caracterização dos Cicloadutos Obtidos Utilizando Fotocatalisador de Irídio e Catalisador de Níquel

Nesta seção serão apresentadas a preparação e caracterização das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl.

#### 2.3.3.1 Preparação Dos Cicloadutos

Em um tubo de ensaio, foi adicionado 1 equivalente da azalactona de Erlenmeyer-Plöchl, 5 mol% de fotocatalisador de irídio, 3 mol% de triflato de níquel e 1 mL de diclorometano. O sistema foi levado para um “reator” onde foi irradiado por LED azul de 60 W de potência durante 18h. Após esse tempo, a irradiação da luz foi cessada e foi adicionado 0,65 equivalente de ACS, a mistura ficou em agitação por mais 1 h. Após o tempo reacional o produto foi filtrado e lavado com diclorometano.

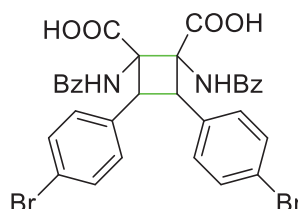
#### 2.3.3.2 Caracterização dos Cicloadutos Obtidos



#### Ácido 1,2-bis(benzamida)-3,4-difenilciclobutano-1,2-dicarboxílico

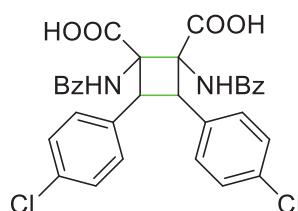
O produto **26a** foi obtido como um sólido branco (0,0181 g; 65%); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )**  $\delta$  (ppm): 12,76 (s, 1H); 9,52 (s, 1H); 8,09 (d, 2H,  $J = 10$  Hz); 7,93 (s, 1H); 7,69 (t, 1H,  $J = 5$  Hz); 7,60 (t, 1H,  $J = 10$  Hz); 7,39-7,44 (m, 5H); 7,33 (t, 2H,  $J = 5$  Hz); 7,21-7,26 (m, 7H); 7,16 (t, 1H,  $J = 5$  Hz), 4,92 (dd, 2H,  $J = 10$  Hz); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )**

$\delta$  (ppm): 169,9; 168,8; 168,4; 166,1; 136,9; 136,8; 134, 6; 132,8; 132,3; 131,1; 128,6; 128,4; 128,3; 128,2; 128,1; 127,9; 127,8; 126,9; 69,7; 67,4; 45,8; 44,4.



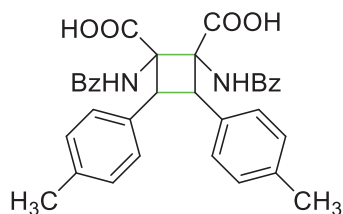
**Ácido 1,2-bis(benzamida)-3,4-bis(4-bromofenil)ciclobutano-1,2-dicarboxílico**

O produto **26b** foi obtido como um sólido branco (0,0182 g; 53%); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  (ppm): 9,61 (s, 1H); 8,08 (d, 2H,  $J = 5$  Hz); 8,04 (s, 1H); 7,69 (t, 1H,  $J = 5$  Hz); 7,60 (t, 2H,  $J = 5$  Hz); 7,53 (d, 2H,  $J = 10$  Hz); 7,36-7,45 (m, 7H); 7,23-7,27 (m, 4H), 4,86 (dd, 2H,  $J = 10$  Hz); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  (ppm): 169,8; 168,7; 168,2; 166,3; 136,2; 136,1; 134,4; 132,8; 132,3; 131,5; 131,1; 130,7; 130,6; 130,2; 128,6; 128,3; 128,2; 126,9; 120,8; 120,1; 69,6; 67,2; 45,3; 43,9.



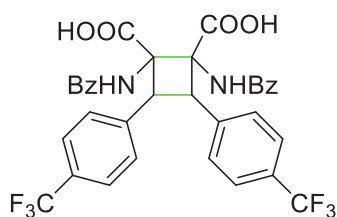
**Ácido 1,2-bis(benzamida)-3,4-bis(4-clorofenil)ciclobutano-1,2-dicarboxílico**

O produto **26c** foi obtido como um sólido branco (0,0103 g; 35%); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  (ppm): 9,60 (s, 1H); 8,08 (d, 2H,  $J = 5$  Hz); 8,04 (s, 1H); 7,69 (t, 1H,  $J = 5$  Hz); 7,60 (t, 2H,  $J = 5$  Hz); 7,39-7,45 (m, 7H); 7,30 (d, 2H,  $J = 5$  Hz); 7,23-7,31 (m, 4H), 4,89 (dd, 2H,  $J = 10$  Hz); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  (ppm): 169,8; 168,8; 168,3; 166,3; 135,8; 135,6; 132,8; 132,3; 132,4; 131,5; 131,4; 130,2; 129,9; 128,6; 128,3; 128,2; 127,8; 126,9; 69,7; 67,3; 45,3; 43,9.



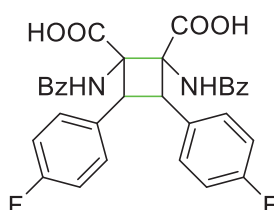
**Ácido 1,2-bis(benzamida)-3,4-di-*p*-tolilciclobutano-1,2-dicarboxílico**

O produto **26d** foi obtido como um sólido branco (0,0152 g; 54%); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  (ppm): 9,49 (s, 1H); 8,08 (d, 2H,  $J = 5$  Hz); 7,84 (s, 1H); 7,69 (t, 1H,  $J = 5$  Hz); 7,40 (t, 1H,  $J = 5$  Hz); 7,22-7,31 (m, 8H); 7,12 (d, 2H,  $J = 10$  Hz); 7,03 (d, 2H,  $J = 10$  Hz), 4,83 (dd, 2H,  $J = 10$  Hz); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  (ppm): 169,9; 168,8; 168,4; 166,0; 136,5; 135,7; 134,5; 133,9; 133,7; 132,8; 132,4; 131,4; 128,8; 128,6; 128,4; 128,3; 128,2; 128,2; 69,9; 67,4; 45,5; 44,3; 20,7.



**Ácido 1,2-bis(benzamida)-3,4-bis(4-trifluorometilfenil)ciclobutano-1,2-dicarboxílico**

O produto **26e** foi obtido como um sólido branco (0,0144 g; 47%); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  (ppm): 9,71 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 8,09 (d, 2H,  $J = 10$  Hz); 7,71 (t, 3H,  $J = 10$  Hz); 7,59-7,68 (m, 9H); 7,40 (t, 1H,  $J = 10$  Hz); 7,19-7,24 (m, 4H), 5,08 (dd, 2H,  $J = 10$  Hz); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  (ppm): 169,8; 168,7; 168,2; 166,5; 141,6; 134,5; 132,8; 132,4; 131,4; 129,1; 128,8; 128,6; 128,3; 128,2; 126,9; 125,1; 124,7; 69,7; 67,5; 45,7; 44,1.





**Ácido 1,2-bis(benzamida)-3,4-bis(4-fluorofenil)ciclobutano-1,2-dicarboxílico**

O produto **26f** foi obtido como um sólido branco (0,0171 g; 59%); **RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  (ppm): 12,72 (s, 1H); 9,59 (s, 1H); 8,09 (d, 2H,  $J = 10$  Hz); 7,98 (s, 1H); 7,69 (t, 1H,  $J = 5$  Hz); 7,60 (t, 2H,  $J = 5$  Hz) 7,39-7,46 (m, 5H); 7,25 (d, 4H,  $J = 5$  Hz); 7,16 (t, 2H,  $J = 10$  Hz); 7,06 (t, 2H,  $J = 10$  Hz); 4,88 (dd, 2H,  $J = 10$  Hz); **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  (ppm): 169,7; 168,6; 168,3; 166,2; 134,5; 132,7; 131,3; 130,3; 130,2; 130,0; 128,5; 128,2; 126,7; 126,8; 69,6; 67,2; 45,4; 43,9.

### 3 ESTUDO VISANDO A SÍNTESE TOTAL DA MELODININA K

Nessa seção os resultados obtidos no que tange o preparo de alcalóides cianados através de reações de cianação fotorredox.

#### 3.1 OBJETIVO

Desenvolver um novo processo catalítico fotorredox seletivo e eficiente, para uma etapa na síntese total da melodinina K

##### 3.1.1 Objetivos Específicos

- a) Otimização da metodologia, a partir da análise de todos os parâmetros reacionais;
- b) Otimização da purificação do produto final, a fim de se alcançar excelentes rendimentos do mesmo;
- c) Caracterizar os compostos obtidos por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) 1D e 2D.

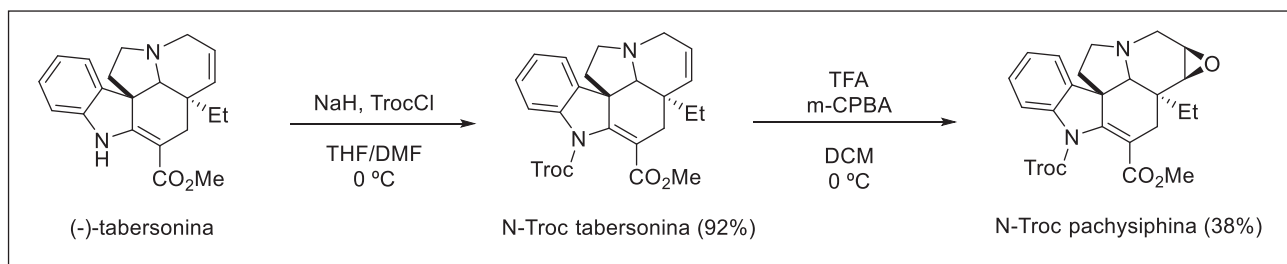
#### 3.2 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta seção serão discutidos os resultados obtidos ao longo do trabalho até o presente momento.

##### 3.2.1 Síntese dos Materiais de Partidas

Os materiais de partidas utilizados foram os alcalóides *N*-Troc tabersonina e a *N*-Troc pachysiphina, que foram fornecidos pelo Professor Rodrigo B. De Andrade, da Temple University na Filadélfia, o qual fizemos uma parceria para o desenvolvimento desse projeto.

A (-)-tabersonina é extraída da semente de uma pequena árvore africana *Voacanga africana*. Depois da extração, é feita uma purificação por coluna cromatográfica, com rendimento variando de 1 a 2%. A partir da (-)-tabersosina obtemos seu análogo (-)-pachysiphina e para evitarmos produtos secundários nas reações, a amina secundária de ambos os substratos foram protegidas com o grupo Troc (Esquema 28) (WALIA et. al, 2020).

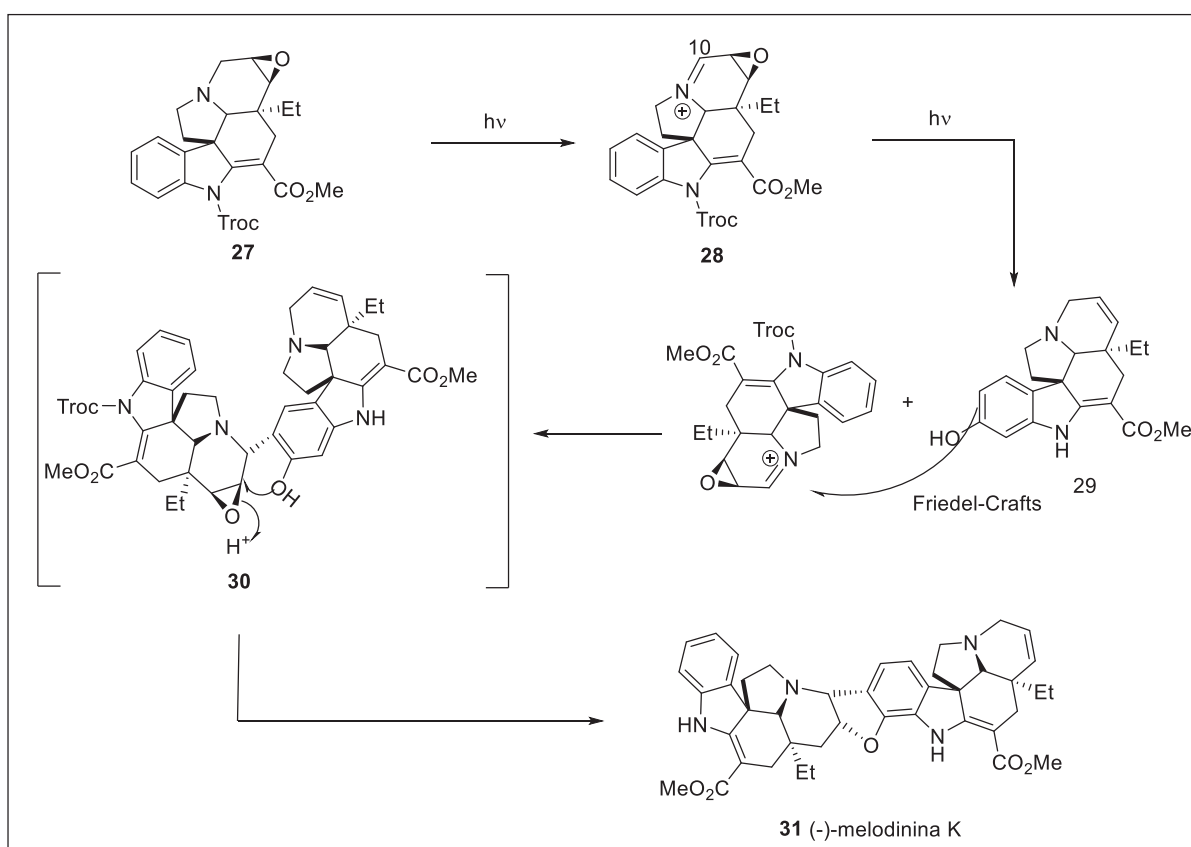
Esquema 28 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 32 ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)

Fonte: Adaptado de (WALIA et. al, 2020).

### 3.2.3 Metodologia Proposta para a Síntese Total da Melodinina K

A metodologia proposta neste trabalho para a síntese total da Melodinina K, tem início com a formação in situ do íon imínio na posição 10 via catálise foto-redox, seguido pelo acoplamento de 28 com 29 através da reação de Friedel-Crafts foto-redox, formando o intermediário 30 com posterior obtenção do produto desejado 31 (Esquema 29).

Esquema 29 - Proposta da síntese total da (-)-Melodinina K

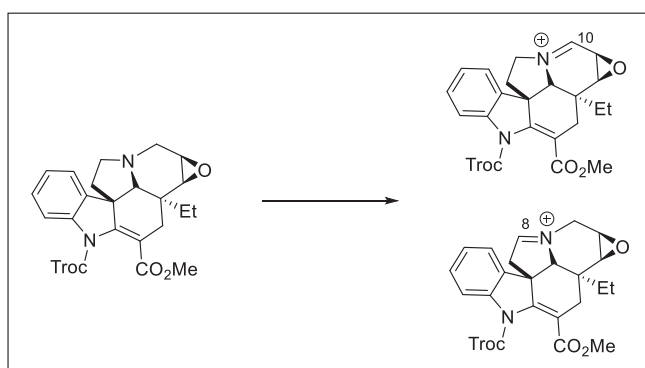


Fonte: Elaborado pela própria autora (2022)

### 3.2.4 Formação do Íon Imínio via Cianação Fotorredox

A primeira etapa da síntese total proposta é a formação do íon imínio via fotorredox na posição 10 da *N*-Troc pachysiphina. Porém, através de testes preliminares, observou-se que é possível ocorrer a formação desse íon também na posição 8 (Esquema 30). Por isso, torna-se necessário o desenvolvimento de uma metodologia fotorredox seletiva, que acesse o íon imínio na posição desejada.

Esquema 30 - Formação do íon imínio na *N*-Troc pachysiphina



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022)

Para verificar a seletividade da reação, propomos uma cianação fotorredox da pachysiphina na qual ocorre a formação do íon imínio e posteriormente a introdução da nitrila na ligação  $R_2C=N^+R_2$ . Assim, se ao fim da reação se obter o produto com a nitrila inserida na posição 10, concluímos que a metodologia é seletiva e permite acessar o produto desejado.

Iniciou-se os testes com fotocatalisador de irídio, TMSCN como reagente de cianação em metanol, utilizando LED Azul. Os primeiros testes foram realizados utilizando a *N*-Troc tabersonina, para avaliar o comportamento desse substrato frente a reação (Tabela 5). Após o tempo reacional, realizou-se uma extração com solução saturada de bicarbonato de sódio e diclorometano para eliminação de um possível cianeto residual. Em seguida, o produto foi purificado através de coluna cromatográfica e obteve-se um 89% de rendimento.

Tabela 5 - Otimização da luz visível da cianação fotorredox da N-Troc tabersonina



Entrada	TMSCN	Ir(bpy) <sub>2</sub> <sup>+2</sup>	Solvente	LED Azul	Rendimento (32)
1	2 equiv.	2,5 mol%	MeOH	30 W	-
2	2 equiv.	2,5 mol%	MeOH	60 W	89%
3	2 equiv.	2,5 mol%	MeOH	90 W	-
2	2 equiv.	2,5 mol%	MeOH	120 W	-

Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

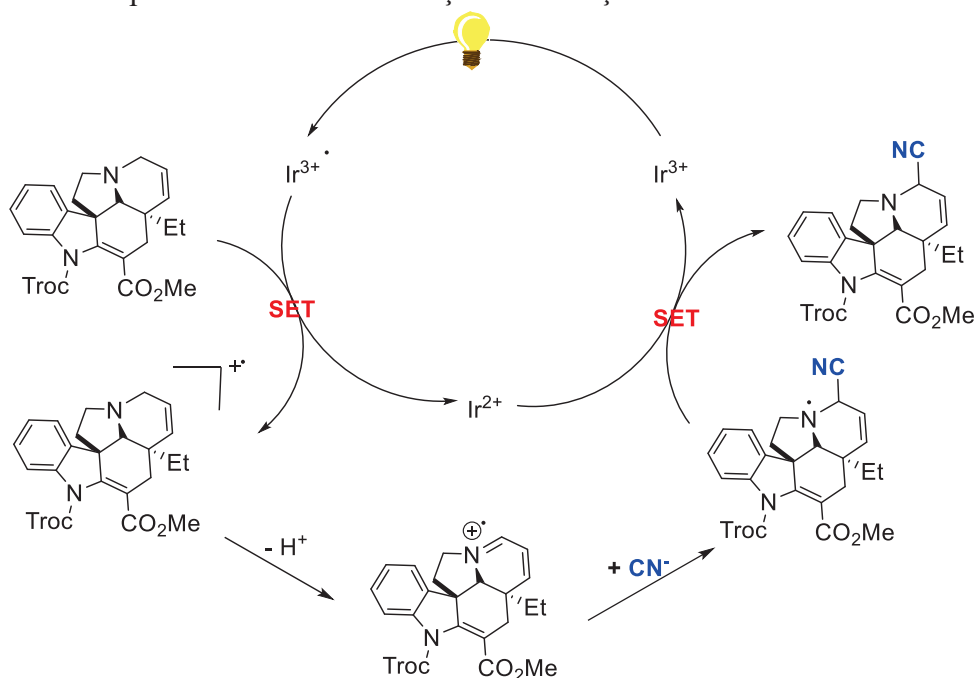
Observou-se que com uma potência de 30 W a reação não avançou, com uma potência de 60 W foi observado apenas o produto de cianação com a nitrila na posição 10 com 89%, indicando uma boa seletividade do método. Com as potências de 90 W e 120 W, foi observado apenas produtos de degradação do substrato.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do produto obtido com 89% de rendimento (Figura 20), podemos observar um duplo duplete centrado em 4,42 ppm (dd, *J* = 1,5 Hz, *J* = 1,5 Hz) referente ao hidrogênio do carbono 10, onde ocorreu a inserção da nitrila, além dos hidrogênios característicos de aromáticos e alifáticos. No espectro de carbono observamos os sinais característicos dos carbonos aromáticos e alifáticos, o sinal referente ao carbono do éster em 167,1 ppm e o sinal do carbono da nitrila em 115,4 ppm (Figura 21).



O mecanismo proposto para a cianação da N-Troc tabersonina se inicia com a excitação do fotocatalisador pela luz visível e através da transferência de um único elétron é formado um intermediário radical catiônico in situ (ion imínio). Esse radical é interceptado pelo cianeto e através de outro processo de transferência de um único elétron temos a formação do produto desejado e da regeneração do fotocatalisador, finalizando assim, o ciclo catalítico (Esquema 31).

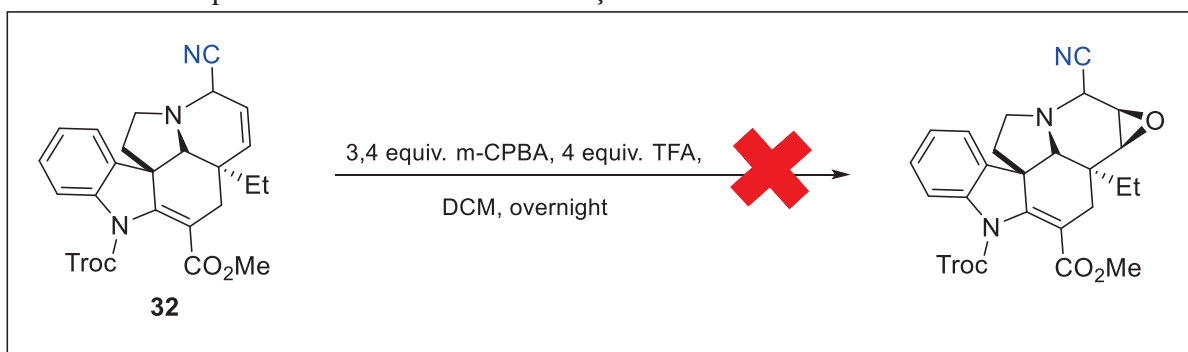
Esquema 31 - Proposta mecanística da reação de cianação fotorredox da N-Troc tabersonina



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022)

Também foi realizado uma tentativa de oxidação da N-Troc tabersonina cianada **32** utilizando a metodologia de oxidação da tabersonina relatada por Walia e colaboradores (Esquema 32). Para isso foi adicionado o ácido metacloroperbenzóico (m-CPBA) e o ácido trifluoroacético no meio reacional a -10 °C e depois a reação prosseguiu em temperatura ambiente. Ao fim do tempo reacional, foi observado apenas o substrato e um produto de degradação, não sendo possível alcançar o produto de oxidação desejado. (WALIA et. al, 2020).

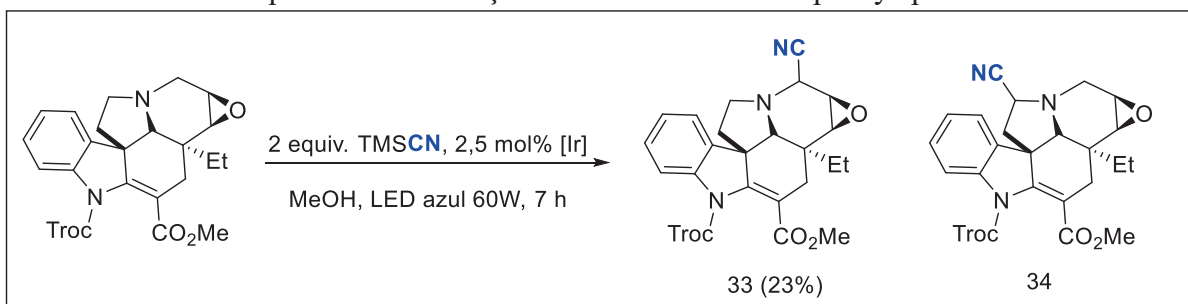
Esquema 32 - Tentativa de oxidação da N-Troc tabersonina cianada



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022)

Avaliou-se posteriormente o comportamento da N-Troc pachysiphina frente a condição utilizada para a N-Troc tabersonina (Esquema 33). De acordo com a placa CCD e pelo espectro de RMN do bruto, foi observado que o substrato não foi consumido totalmente e houve formação do produto **33** e **34**, sendo o produto **33** majoritário com um rendimento de 23%.

Esquema 33 - Cianação fotoredox do N-Troc pachysiphina



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022)

A partir desses resultados, decidiu-se otimizar as condições reacionais, a fim de conseguir o consumo completo do material de partida e um maior rendimento do produto desejado (Tabela 6). Todos os testes tiveram o mesmo procedimento de tratamento e purificação ao final da reação: uma extração com solução saturada de bicarbonato de sódio e acetato de etila e em seguida, uma purificação através de coluna cromatográfica.

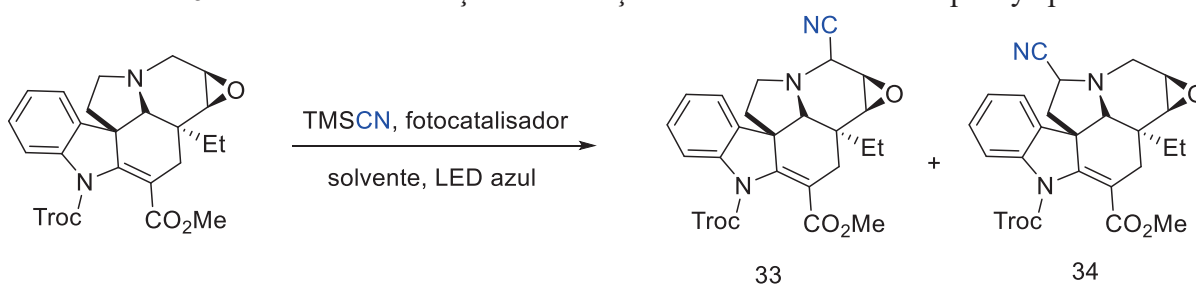
Quando a potência da luz foi variada, observou-se que com 30 W em 22 horas de reação (Entrada 1), não ocorreu formação de nenhum produto, mas quando fez-se o uso dessa potência em 3 h de reação (Entrada 2), tem-se a formação do produto **33** em 30% de rendimento. Em 60 W também temos formação do produto desejado em um rendimento menor de 23% (Entrada 3), e em 90 ou 120 W foi observado apenas um produto de degradação do substrato mesmo modificando o tempo reacional (Entrada 4 a 7).



Alterando o solvente da reação para acetonitrila, não foi formado nenhum produto, mesmo com a variação da potência da luz visível (Entrada 8 a 10). Também foi realizado um teste com 1 equivalente de TMSCN, mas não foi observado nenhum produto (Entrada 11).

Por último, decidiu-se utilizar o fotocatalisador de rutênio e obteve-se o produto desejado com 50% de rendimento em 3,5 h com LED azul de 30W (Entrada 12). Aumentando a potência da luz para 60 W, não é observado formação de nenhum produto (Entrada 13).

Tabela 6 - Testes de otimização da cianação fotoredox da N-Troc pachysiphina



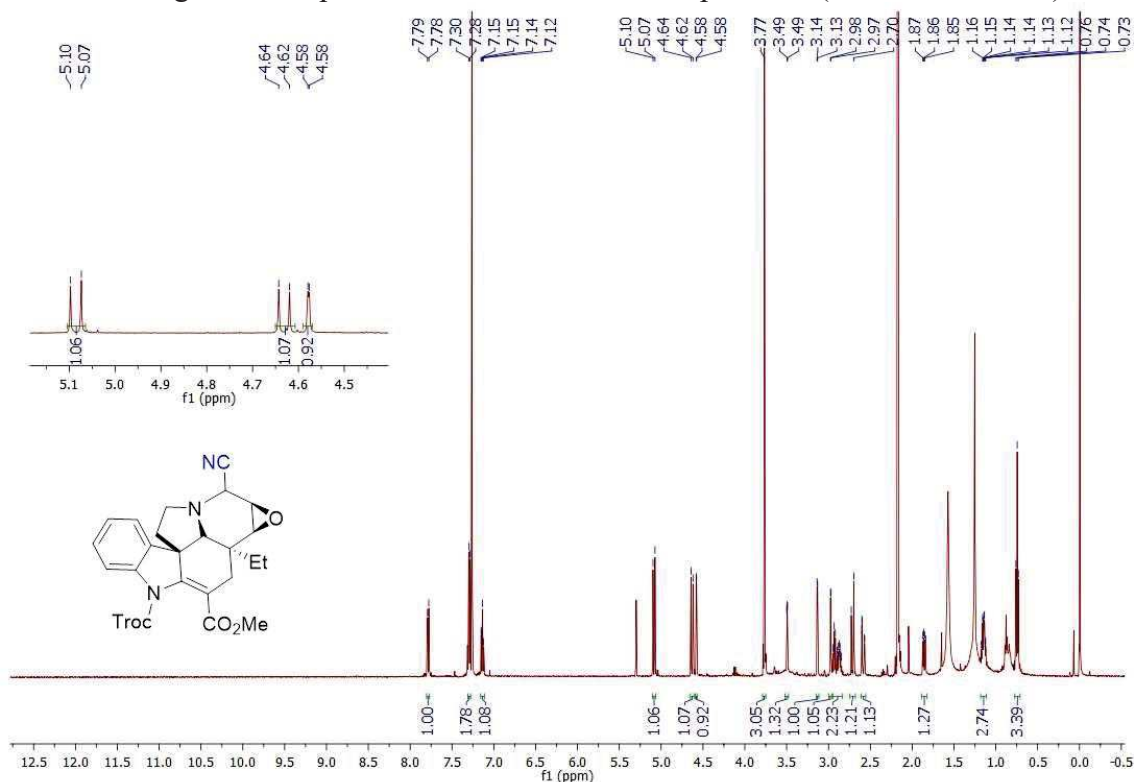
Entrada	TMSCN	Fotocatalisador	Solvente	LED Azul	Tempo	Produto formado
1	2 equiv.	2,5 mol% [Ir]	MeOH	30 W	22 h	-
2	2 equiv.	2,5 mol% [Ir]	MeOH	30 W	3 h	33 (30%) e 34
3	2 equiv.	2,5 mol% [Ir]	MeOH	60 W	6 h	33 (23%) e 34
4	2 equiv.	2,5 mol% [Ir]	MeOH	90 W	6 h	-
5	2 equiv.	2,5 mol% [Ir]	MeOH	90 W	1,5 h	-
6	2 equiv.	2,5 mol% [Ir]	MeOH	120 W	6 h	-
7	2 equiv.	2,5 mol% [Ir]	MeOH	120 W	1,5 h	-
8	2 equiv.	2,5 mol% [Ir]	ACN	30 W	6 h	-
9	2 equiv.	2,5 mol% [Ir]	ACN	60 W	6 h	-
10	2 equiv.	2,5 mol% [Ir]	ACN	90 W	6 h	-
11	1 equiv.	2,5 mol% [Ir]	MeOH	30 W	6 h	-
12	2 equiv.	2,5 mol% [Ru]	MeOH	30 W	3,5 h	33 (50%) e 34
13	2 equiv.	2,5 mol% [Ru]	MeOH	60 W	3,5 h	-

Fonte: Elaborado pela própria autora (2022)

Ficamos impossibilitados de receber mais substratos para dar continuidade a otimização e as etapas posteriores da síntese total. Logo, a melhor condição que alcançamos é a da entrada 12, que utiliza 2,5 mol% do fotocatalisador de rutênio, 2 equivalentes de TMSCN em metanol com LED azul de 30 W e tempo reacional de 3,5 h.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto **33** (Figura 16), pode-se observar os sinais característicos de hidrogênios aromáticos e alifáticos e um duplete referente ao hidrogênio do carbono da posição 10, na qual a nitrila foi incorporada, centrado em 4,58 ppm (d,  $J = 1$  Hz).

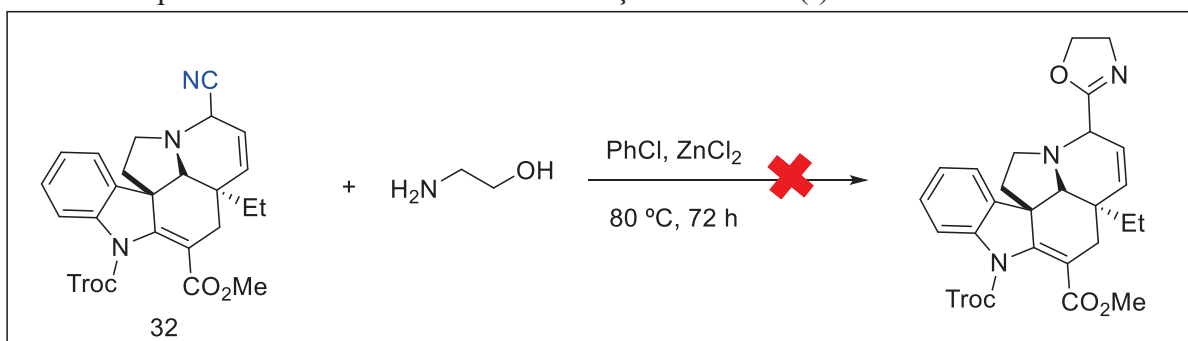
Figura 22: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **33** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



Fonte: Elaborado pela própria autora (2022)

Como não foi possível finalizar os testes com a pachysiphina, prosseguimos com testes de funcionalização da tabersonina cianada, visto que possuíamos uma quantidade significativa desse substrato. O primeiro teste foi realizado com objetivo de se obter uma conversão do grupo ciano a uma oxazolona, para isso utilizou-se 2 equivalentes de etanolamina, 1 equivalente de cloreto de zinco e 0,03 equivalentes de  $\text{PhCl}$  em  $80^\circ\text{C}$ , mas ao final do tempo reacional foi observado apenas um produto de degradação do substrato (Esquema 34) (ZHANG.; YANG.; ZHAO, 2020)

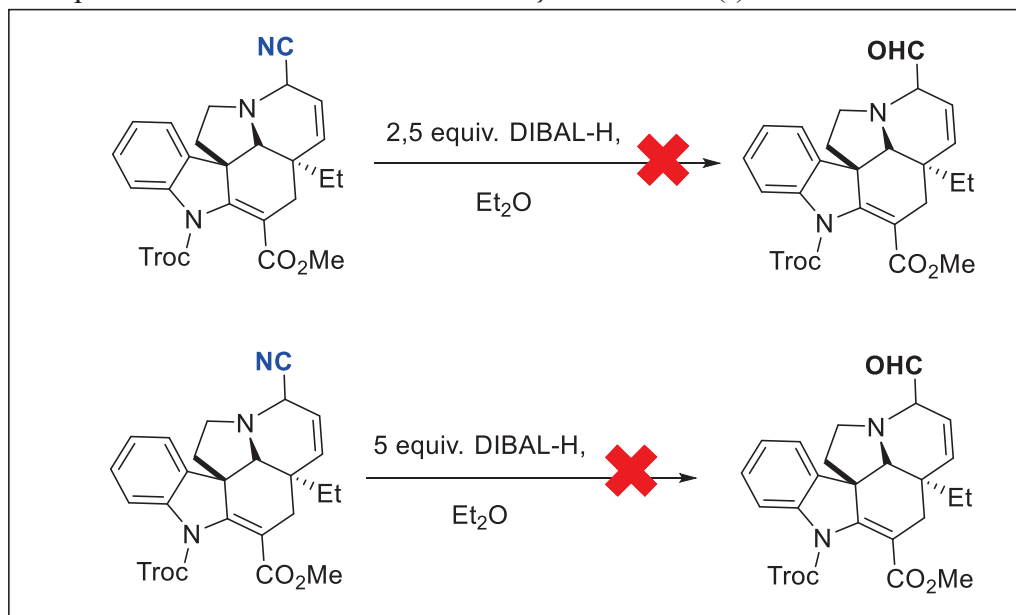
Esquema 34: Tentativa de funcionalização da N-troc (-)-tabersonina cianada



Fonte: Elaborado pela própria autora

Realizou-se também um teste com o objetivo de reduzir o grupo nitrila para aldeído, para isso, foi utilizado 2,5 equivalentes do redutor DIBAL-H em éter etílico em temperatura ambiente. (ZHANG.; YANG.; ZHAO, 2020) (Esquema 35) Ao final do tempo reacional observou-se que o substrato não foi consumido por isso, decidiu-se repetir a metodologia com 5 equivalentes do redutor. Mesmo com o aumento do DIBAL-H, o substrato não foi consumido.

Esquema 35: Tentativa de funcionalização da N-troc (-)-tabersonina cianada

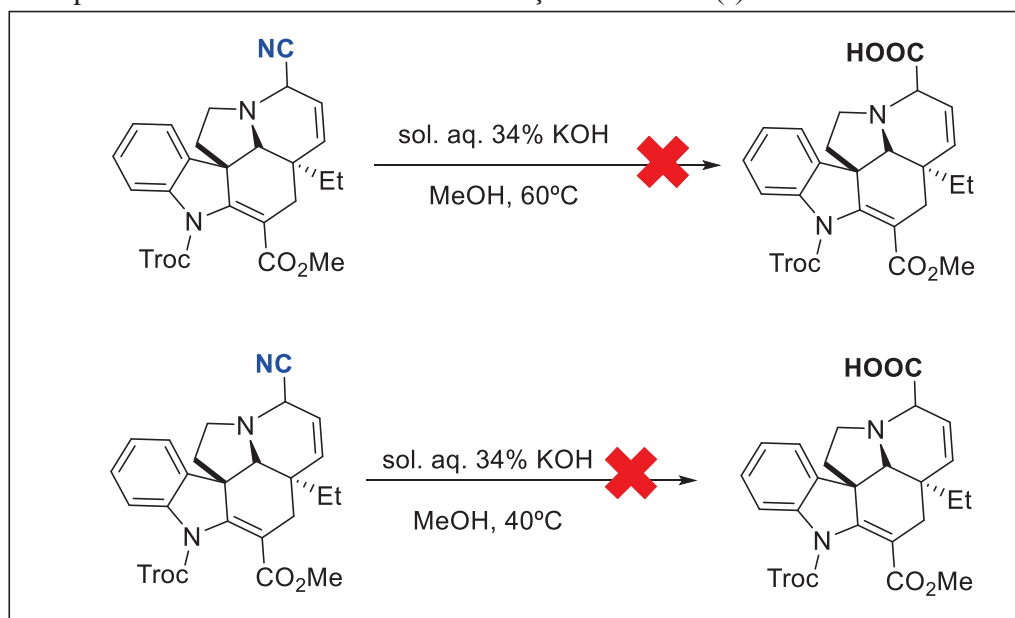


Fonte: Elaborado pela própria autora

Por fim, o último teste realizado foi para tentar a funcionalização do ciano em ácido carboxílico, foi utilizado solução 34% de KOH em metanol sob aquecimento de 60 °C overnight (Esquema 36). Foi observado apenas um produto de degradação do substrato ao fim do tempo

reacional. Repetimos a mesma reação sob um aquecimento de 40 °C para tentar contornar a degradação do substrato. Porém, ao final do tempo reacional, não foi observado formação do produto desejado. (ZHANG.; YANG.; ZHAO, 2020)

Esquema 36: Tentativa de funcionalização da N-troc (-)-tabersonina cianada



Fonte: Elaborado pela própria autora

### 3.3 PARTE EXPERIMENTAL

Nesta seção serão apresentados os procedimentos e dados experimentais referentes aos compostos presentes neste trabalho.

#### 3.3.1 Materias e Métodos

Para a análise do andamento reacional foi empregada a cromatografia em camada delgada (CCD) revelada por lâmpada de UV. Para purificação dos produtos obtidos, utilizou-se cromatografia em coluna de sílica gel do tipo flash (230-400 mesh, Sigma-Aldrich). Ressalta-se que todos os reagentes obtidos comercialmente foram utilizados sem purificação prévia.

As reações fotorredox foram realizados em um reator feito pelo grupo de pesquisa. Esse reator consiste em quatro placas de metal contendo um LED azul de 30 W em cada uma dessa, no topo do reator há um cooler para evitar o aquecimento da reação quando os LED's são ligados e embaixo, foi acoplado um agitador magnético ao reator para manter a agitação constante durante todo o tempo reacional.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , de  $^{13}\text{C}$ , de DEPT135, de HMBC e de HSQC foram obtidos em  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{DMSO}-d_6$  e registrados nos espectrômetros BRUKER *AVANCE* III 500 MHz, operando a 500 MHz para hidrogênio e 125 MHz para Carbono-13 e DEPT135, no Departamento de Química da Universidade Federal de Juiz de Fora.

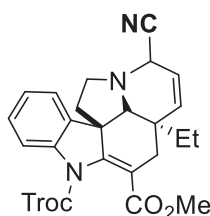
Os substratos utilizados, foram fornecidos pelo Professor Rodrigo B. De Andrade, da Temple University na Filadélfia, o qual fizemos uma parceria para o desenvolvimento desse projeto. Os compostos recebidos já estavam purificados e caracterizados.

### 3.3.2 Obtenção e Caracterização dos Alcalóides Cianados

#### 3.3.2.1 Obtenção da N-Troc (-)-Tabersonina Cianada

Em um tubo de ensaio, adicionou-se 1 equivalente da N-troc (-)-tabersonina, 2 equivalentes do TMSCN e 2,5 mol% de fotocatalisador de irídio e 1 mL de metanol. O sistema foi irradiado por LED azul de 60 W de potência por 6 horas. Ao final do tempo reacional, realizou-se uma extração com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e diclorometano, posteriormente o produto foi purificado por coluna cromatográfica (eluição hexano/acetato de etila 10%).

#### 3.3.2.2 Caracterização da N-Troc (-)-Tabersonina Cianada



#### 5-metil 6-(2,2,2-tricloroetil) (3aR,3a1R,10bR)-1-ciano-3a-etil-3a,4,11,12-tetrahidro-1H-indolizina[8,1-cd]carbazol-5,6(3a1H)-dicarboxilato

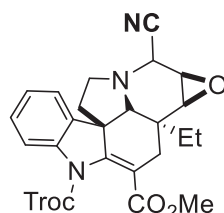
O produto **32** foi obtido como um óleo amarelo (0,0212 g; 89%); RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,78 (d, 1H,  $J = 5$  Hz); 7,33 (d, 1H,  $J = 10$  Hz); 7,29 (td, 1H,  $J = 1$  Hz,  $J = 1$  Hz,  $J = 1$  Hz); 7,13 (td, 1H,  $J = 0,5$  Hz,  $J = 0,5$  Hz,  $J = 0,5$  Hz); 5,89 (dd, 1H,  $J = 1$  Hz,  $J = 1$  Hz); 5,82 (dd, 1H,  $J = 5$  Hz,  $J = 5$  Hz); 5,09 (d, 1H,  $J = 10$  Hz); 4,65 (d, 1H,  $J = 10$  Hz); 4,44 (dd, 1H,  $J = 1$  Hz,  $J = 1$  Hz); 3,75 (s, 3H); 3,09 (s, 1H); 3,01 (t, 1H,  $J = 5$  Hz); 2,86-2,91 (m, 1H); 2,59 (d, 1H,  $J = 15$  Hz); 2,42 (dd, 1H,  $J = 5$  Hz,  $J = 5$  Hz); 2,16-2,22 (m, 1H); 1,92 (dd, 1H,  $J = 5$  Hz,  $J = 5$  Hz); 1,04, -1,15 (m, 3H); 0,65 (t, 3H,  $J = 10$  Hz); RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,

**CDCl<sub>3</sub>**)  $\delta$  (ppm): 167,1; 150,7; 150,3; 139,6; 137,5; 137,4; 128,4; 125,1; 121,8; 120,4; 116,4; 115,4; 112,1; 94,8; 75,9; 63,5; 52,3; 52,0; 50,4; 48,4; 42,0; 41,4; 30,2; 26,0; 7,6.

### 3.3.2.3 Obtenção da *N-Troc (-)-Pachysiphina Cianada*

Em um tubo de ensaio, adicionou-se 1 equivalente da *N-troc (-)-pachysiphina*, 2 equivalentes do TMSCN e 2,5 mol% de fotocatalisador de rutênio e 1 mL de metanol. O sistema foi irradiado por LED azul de 30 W de potência por 3 horas e meia. Ao final do tempo reacional, realizou-se uma extração com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e diclorometano e posteriormente, o produto foi purificado por coluna cromatográfica (eluição hexano/acetato de etila 30%).

### 3.3.2.4 Caracterização da *N-Troc (-)-Pachysiphina Cianada*



#### **4-metil 5-(2,2,2-tricloroetil) (1aR,2aS,2bS,2b1S,9bR)-1-ciano-2b-etil-1a,2a,2b,3,10,11-hexahidro-1H-oxireno[2',3':6,7]indolizina[8,1-cd]carbazol-4,5(2b1H)-dicarboxilato**

O produto **33** foi obtido como um óleo amarelo (0,03 g; 50%); **RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm): 7,78 (d, 1H,  $J = 5$  Hz); 7,29 (d, 1H,  $J = 10$  Hz); 7,13 (t, 2H,  $J = 5$  Hz); 5,08 (dd, 1H,  $J = 5$  Hz,  $J = 5$  Hz); 4,63 (d, 1H,  $J = 10$  Hz); 4,58 (s, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,49 (t, 1H,  $J = 5$  Hz); 3,13 (d, 1H,  $J = 5$  Hz); 2,97 (s, 1H); 2,93 (t, 1H,  $J = 5$  Hz); 2,84-2,89 (m, 1H); 2,72 (d, 1H,  $J = 15$  Hz); 2,58 (d, 1H,  $J = 15$  Hz); 1,85 (dd, 1H,  $J = 5$  Hz,  $J = 5$  Hz); 1,38-1,44 (m, 1H); 1,12-1,16 (m, 1H); 0,74 (t, 3H,  $J = 10$  Hz); **RMN de <sup>13</sup>C (125MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm): 166,8; 150,6; 149,4; 139,7; 137,4; 128,5; 125,1; 121,8; 116,4; 114,6; 111,5; 94,7; 75,9; 64,5; 55,8; 52,0; 51,8; 51,5; 48,6; 42,2; 37,5; 26,0; 25,8; 7,4.

## 4 CONCLUSÃO

Foi desenvolvida uma metodologia de cicloadição [2 + 2] entre azalactonas de Erlenmeyer, utilizando a combinação da catálise de níquel com a catálise fotorredox. As observações e análises feitas como os espectros de RMN, os valores das constantes de acoplamento dos hidrogênios do ciclobutano e as características dos compostos, nos levaram a acreditar que o produto obtido poderia ser um isômero do cicloaduto assimétrico relatado pelo grupo em outra

metodologia fotorredox. Porém, a partir de dados da análise de difração de raio-X, foi possível propor a estrutura do produto obtido, que seria o cicloaduto simétrico com a porção azalactônica aberta nos dois lados e com o grupo ácido carboxílico presente.

Utilizando fotocatalisador de irídio e catalisador de níquel, com as condições otimizadas, foram preparados seis cicloadutos, com rendimentos que variaram de 35 a 65%. Também foram realizados alguns testes para avaliar se o níquel possui alguma ação relevante nas reações de cicloadição [2+2] das azalactonas de Erlenmeyer-Plösch. Para isso, realizou-se a metodologia de cicloadição anteriormente relatada pelo grupo, utilizando Eosina Y e rutênio como fotocatalisador, com e sem a adição do níquel, porém o efeito do níquel não se mostrou superior ao alcançado anteriormente.

Neste trabalho, também foi iniciado o estudo da síntese total fotocatalítica da (-)-melodina K, investigamos a formação do íon imínio no material de partida que é imprescindível para o desenvolvimento da reação.

Utilizamos a cianação fotorredox como ferramenta para averiguar a seletividade da formação do íon imínio na (-)-tabersonina e na (-)-pachysiphina, a inserção da nitrila é indicativa de formação do íon imínio na posição em que ela foi introduzida. O produto de cianação desejado possui a nitrila inserida na posição 10.

A cianação fotorredox da tabersonina que utiliza 2,5 mol% de fotocatalisador de irídio, 2 equivalentes do reagente de cianação (TMSCN) em metanol, irradiado por LED azul de 60 W de potência durante 6 horas, levou ao produto desejado com 89% de conversão e ótima seletividade, visto que só foi observado a formação desse produto.

Já a cianação fotorredox da pachysiphina, a qual utilizou-se 2,5 mol % de fotocatalisador de rutênio, 2 equivalentes de TMSCN em metanol, irradiado por LED azul de 30 W de potência durante 3 horas e meia, levou ao produto desejado com 50% de rendimento, porém com baixa seletividade, pois foi observado dois produtos de cianação, um com a nitrila inserida na posição 10 (majoritário) e outro com a nitrila inserida na posição 8.

Devido a impossibilidade de conseguir os substratos necessários para a continuidade dos testes, partimos para as tentativas de funcionalização da tabersonina cianada. Tentamos converter o grupo nitrila em oxazolina, aldeído e ácido carboxílico, mas não obtemos nenhum sucesso na conversão do produto desejado.

## REFERÊNCIAS

- AHNEMAN, D. T.; DOYLE, A. C–H Functionalization of Amines with Aryl Halides by Nickel-Photoredox Catalysis. **Chemical Science**, vol. 7, p. 7002-7006, 2016.
- ALMEIDA, A. M.; ALMEIDA, M. V.; AMARANTE, G. W. Recentes Aplicações em Síntese Orgânica de Catálise Foto Redox Mediada por Luz Visível. **Química Nova**, v 38, n. 8, p. 1080-1092, 2015.
- BEATTY, J. W.; DOUGLAS, J. J.; COLE, K. P.; STEPHENSON, C. R. J. A Scalable and Operationally Simple Radical Trifluoromethylation. **Nature Communications**, v. 6, p. 7919, 2015.
- BEATTY, J. W.; STEPHENSON, C. R. J.; Synthesis of (–)-Pseudotabersonine, (–)-Pseudovincadifformine, and (+)-Coronaridine Enabled by Photoredox Catalysis in Flow **Journal American Chemistry Society** v. 136, n. 29, 10270–10273, 2014.
- CHAN, A. Y. *et al.* Metallaphotoredox: The Merger of Photoredox and Transition Metal Catalysis. **Chemical Reviews**, v. 122, n. 2, p. 1485–1542, 2022.
- CIAMICIAN, G.; SILBER, P. Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft. **Chemische Lichtwirkungen**, v. 41 n.1, p. 1071–1080, 1908.
- CUTHBERTSON, J. D.; MACMILLAN, D. W. C. The Direct Arylation of Allylic Sp<sup>3</sup> C–H Bonds Via Organic and Photoredox Catalysis. **Nature**, v. 519, p. 74–77, 2015.
- DE CASTRO, P. P.; CARPANEZ, A. G.; AMARANTE, G. W. Azlactone Reaction Developments. **Chemistry – A European Journal**, v. 22, n. 30, p. 10294-10318, 2016.
- DERONZIER, A.; CANO-YELO, H. Photocatalysis of the Pschorr reaction by tris-(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II) in the phenanthrene series. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, p. 1093-1098, 1984.
- DU, J.; YOON, T. P. Crossed Intermolecular [2+2] Cycloadditions of Acyclic Enones Via Visible Light Photocatalysis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 41, p. 14604–14605, 2019.
- EASTMAN, R. T. *et al.* Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19. **ACS Central Science** v. 6, n. 5, p. 672–683, 2020.
- FENG T. *et al.* Cytotoxic indole alkaloids from *Melodinus tenuicaudatus*. **Journal of Natural Products** v. 73 p. 1075-1079, 2010
- FRY, E. M. 6-Cyano-1,2,5,6-tetrahydropyridines in the Preparation of 1,2-Dihydropyridines. Tautomerism of the Dienes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 29, n. 6, p. 1647–1650, 1964



GARCÍA-MONTERO, Angel *et al.* Metal-Free [2 + 2] Photocycloaddition of (Z)-4-Aryliden-5(4h)-Oxazolones as Straightforward Synthesis of 1,3-Diaminotruxillic Acid Precursors: Synthetic Scope and Mechanistic Studies. **ACS Sustainable Chemistry and Engineering**, v. 5, n.9, p.8370–8381, 2017.

GRIERSON, D. S. **Organic Reactions** v. 39, p. 85-295, 1970.

ISCHAY, M. A.; AMENT, M. S.; YOON, T. P. Crossed Intermolecular [2 + 2] Cycloaddition of Styrenes by Visible Light Photocatalysis. **Chemical Science**, v. 3, n. 9, 2807–2811, 2012.

ISCHAY, M. A; ANZOVINO, M. E.; DU, J.; YOON, T. P. Efficient Visible Light Photocatalysis of [2+2] Enone Cycloadditions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 130, n. 39, p. 12886–12887, 2008.

KALYANI, D.; MCMURTREY, K. B.; NEUFELDT, S. R.; SANFORD, M. S. Room-Temperature C–H Arylation: Merger of Pd-Catalyzed C–H Functionalization and Visible-Light Photocatalysis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 46, p. 18566–18569, 2011.

MARCO, M; ALBERTO, C.; PRODI, L.; GANDOLFI, M. T.; **Handbook of Photochemistry**, 3<sup>o</sup> edição, 656 p. 2006

MARRA, I. F. S., DE ALMEIDA, A. M., SILVA, L. P., DE CASTRO, P. P., CORRÊA, C. C., & AMARANTE, G. W. Stereoselective Intermolecular [2+2] Cycloadditions of Erlenmeyer-Plöchl Azlactones using Visible Light Photoredox Catalysis. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, p. 15144-15154, 2018.

NARAYANAM, J. M. R.; STEPHENSON, C. R. J. Visible Light Photoredox Catalysis: Applications in Organic Synthesis. **Chemical Society Reviews**, v. 40, p. 102–113, 2011.

PENG, L.; LI, Z.; YIN, G. Photochemical Nickel-Catalyzed Reductive Migratory Cross-Coupling of Alkyl Bromides with Aryl Bromides. **Organic Letters**, v. 20, n. 7, p. 1880–1883, 2018.

PEREIRA, A. A.; DE CASTRO, P. P.; DE MELLO, A. C.; FERREIRA, B. R. V.; EBERLIN, M. N.; AMARANTE, G. W. Brønsted Acid Catalyzed Azlactone Ring Opening by Nucleophiles. **Tetrahedron**, v. 70, n. 20, p. 3271-3275, 2014.

POPLATA, S.; TRÖSTER, A.; ZOU, Y.; BACH, T. Recent Advances in the Synthesis of Cyclobutanes by Olefin [2 + 2] Photocycloaddition Reactions. **Chemical Reviews**, v. 116, p. 9748-9815, 2016

POTIER, P. Modified Polonovski Reaction. **Revista Latinoamericana de Química** v. 9, n. 2, p. 47-54, 1978.

REMY, R.; BOCHET, C. G. Arene–Alkene Cycloaddition. **Chemical Reviews**, v. 116, p. 9816-9849, 2016.

ROMERO, N. A.; NICEWICZ, D. A., Organic Photoredox Catalysis. **Chemical Reviews**, v. 116, p. 10075-10166, 2016.

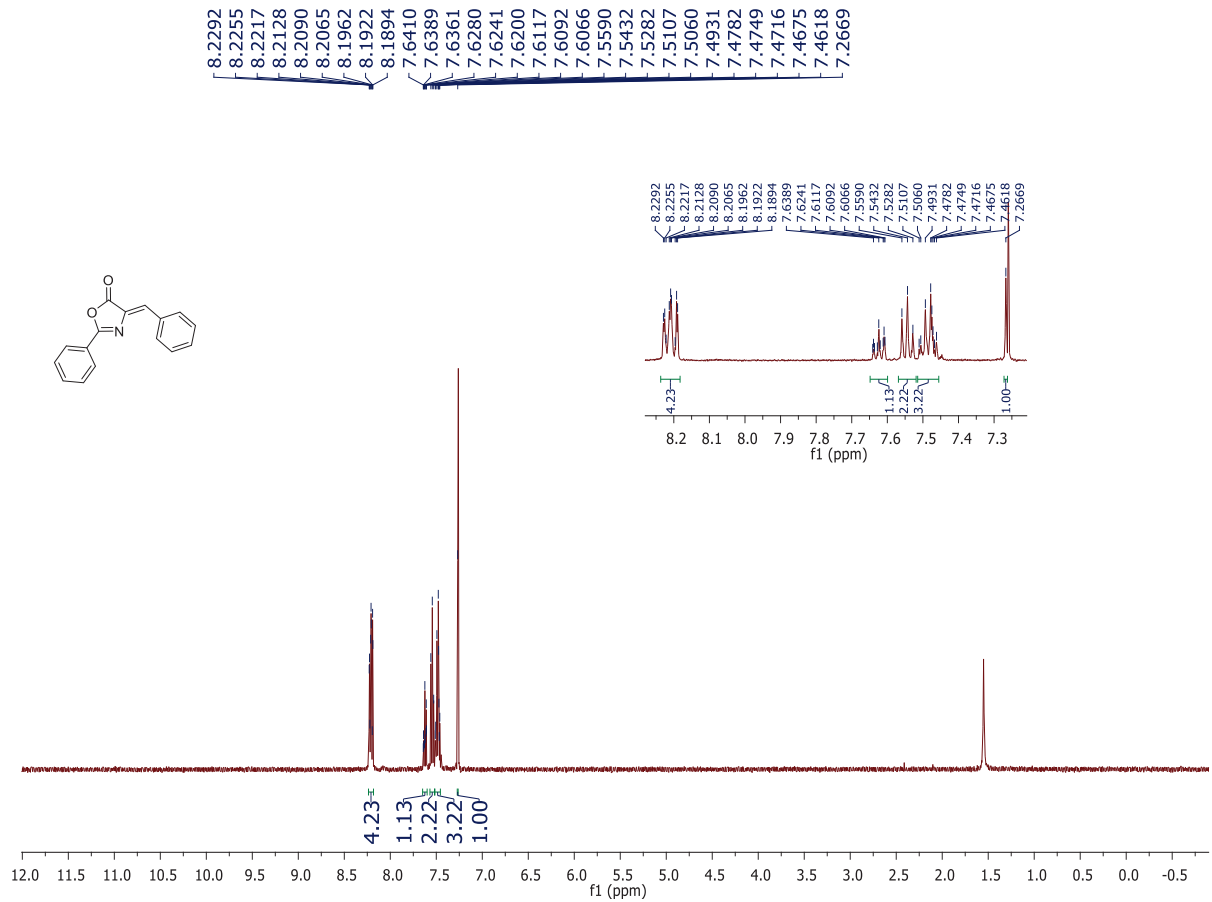
SERRANO, Elena *et al.* Stereoselective Synthesis of 1,3-Diaminotruxillic Acid Derivatives: An Advantageous Combination of C-H-ortho-Palladation and On-Flow [2+2] Photocycloaddition in Microreactors. **Chemistry - A European Journal** v. 22, n. 1, p. 144–152, 2016.

- SKUBI, K. L.; BLUM, T. R.; YOON, T. P. Dual Catalysis Strategies in Photochemical Synthesis. **Chemical Reviews**, v. 116, n.17, p. 10035–10074, 2016.
- VALEUS, B.; BERBERAN-SANTOS, M. N. **Molecular Fluorescence: Principles and Applications**, 399 p. 2012
- VOLLMER, J. J.; SERVIS, K. L. Woodward-Hoffmann rules: Cycloaddition reactions. **Journal of Chemical Education** v. 47, n. 7, p. 491-500, 1970.
- SHAW, M. H.; TWILTON, J.; MACMILLAN, D. W. C. Photoredox Catalysis in Organic Chemistry. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 16, p. 6898-6926, 2016.
- TYSON, E. L.; FARNEY, E. P.; YOON, T. P. Photocatalytic [2 + 2] Cycloadditions of Enones with Cleavable Redox Auxiliaries. **Organic Letters**, v.14, n. 4, p. 1110–1113, 2012.
- WALIA, M. *et al.* Synthesis of (–)-Melodinine K: A Case Study of Efficiency in Natural Product Synthesis. **Journal of Natural Products** v. 83, n. 8, p. 2425–2433, 2020.
- WU, W.; YU, J.; ZHOU, J. Catalytic Enantioselective Cyanation: Recent Advances and Perspectives. **ACS Catalysis** v. 10, n. 14, p. 7668–7690, 2020
- XU, Y.; CONNER, M. L.; BROWN, M. K. Angewandte Minireviews Cyclobutane and Cyclobutene Synthesis: Catalytic Enantioselective [2 + 2] Cycloadditions. **Angewandte Chemie International Edition**. v. 54, p. 11918–11928, 2015.
- YIN, W. *et al.* Structural basis for inhibition of the RNA-dependent RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir. **Science** v.368, n. 6498, p.1499-1504, 2020
- ZHANG, W.; YANG, W.; ZHAO, W. Lewis Acid Mediated Electrophilic Cyanation of 2,2'-Biphenols. **Journal of Organic Chemistry**, v. 85, n. 13, p. 8702-8713, 2020.
- ZHU, C.; YUE, H.; JIA, J.; RUEPING, M. Nickel-Catalyzed C-Heteroatom Cross-Coupling Reactions under Mild Conditions via Facilitated Reductive Elimination. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 60, n. 33, p. 17810-17831, 2020.
- ZOLLER, J.; FABRY, D. C.; RONGE, M. A.; RUEPING, M. Synthesis of Indoles Using Visible Light: Photoredox Catalysis for Palladium-Catalyzed CH Activation, **Angewandte Chemie International Edition**, v. 53, p. 1–6, 2014.

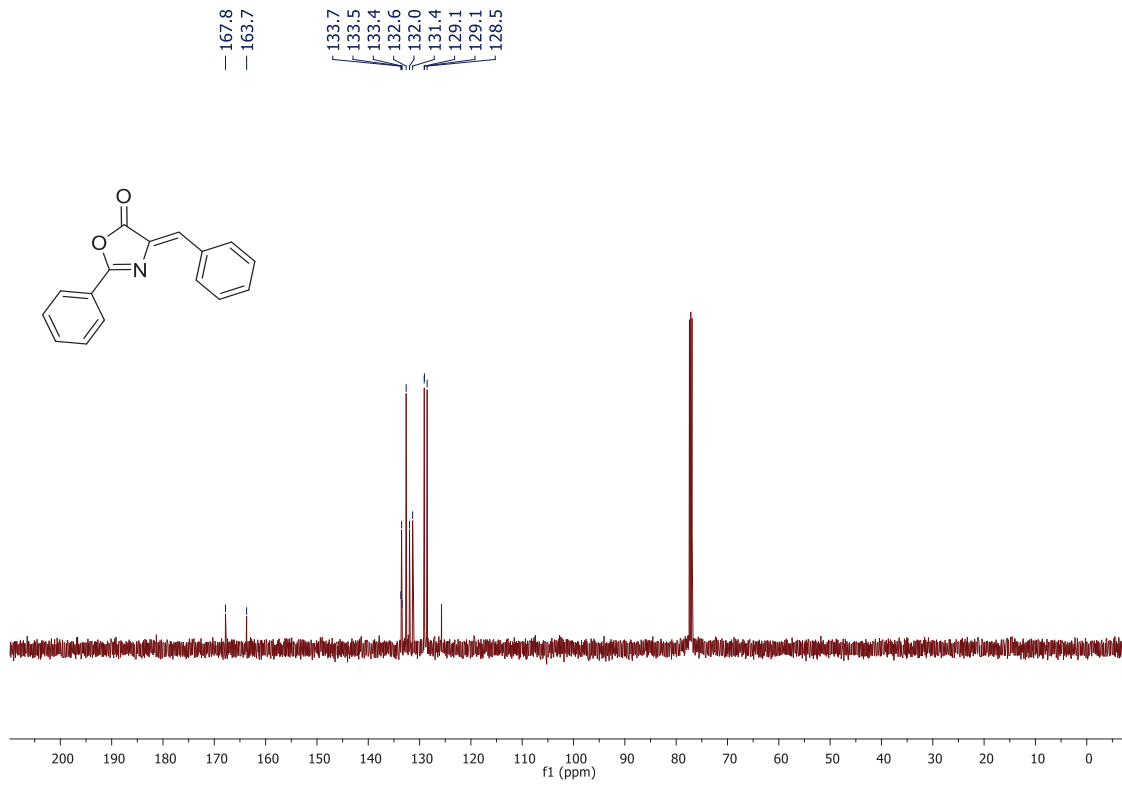
## APÊNDICE A

### SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE $^1\text{H}$ E DE $^{13}\text{C}$ DAS AZALACTONAS DE ERLLENMEYER-PLÖCHL

Figura 23 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 25a

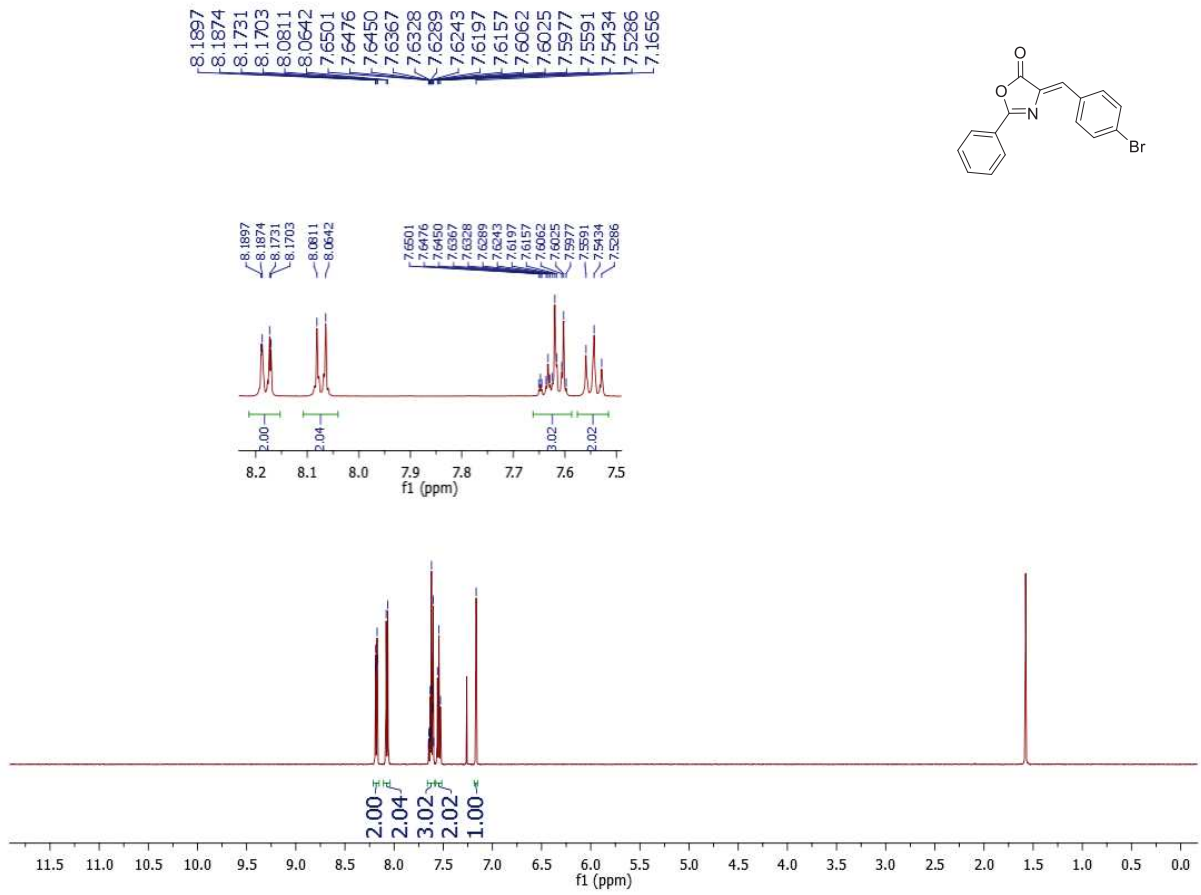


Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

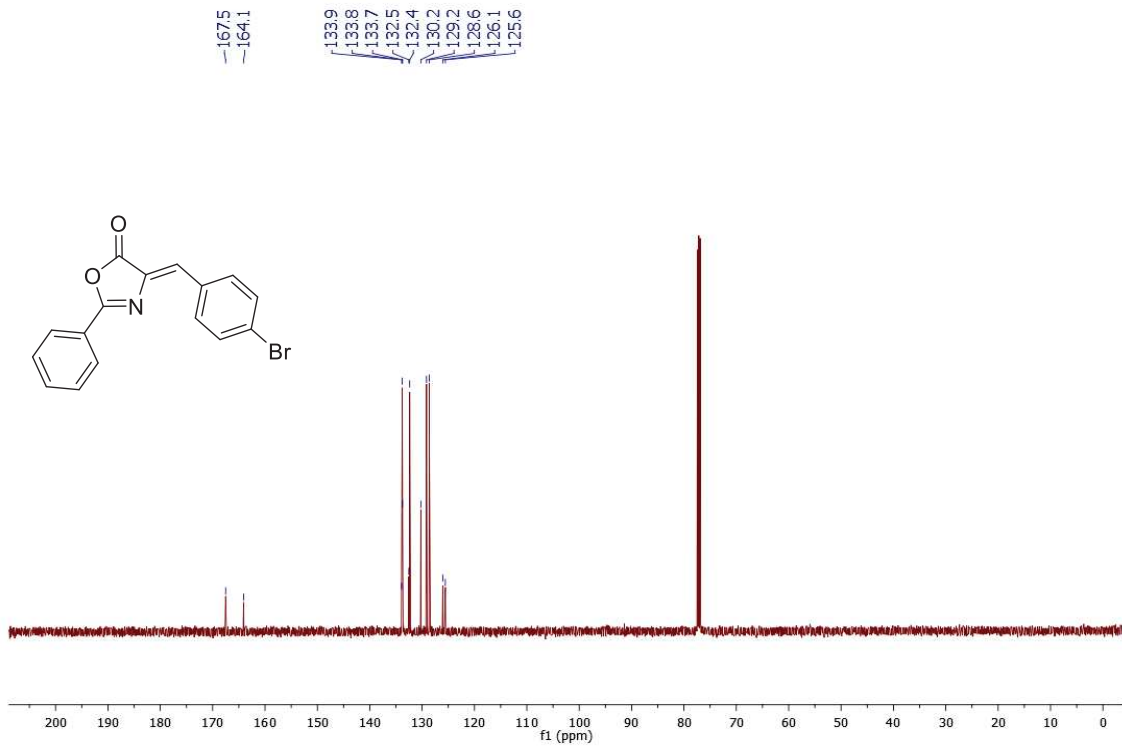
Figura 24 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 25a

Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

Figura 25 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 25b

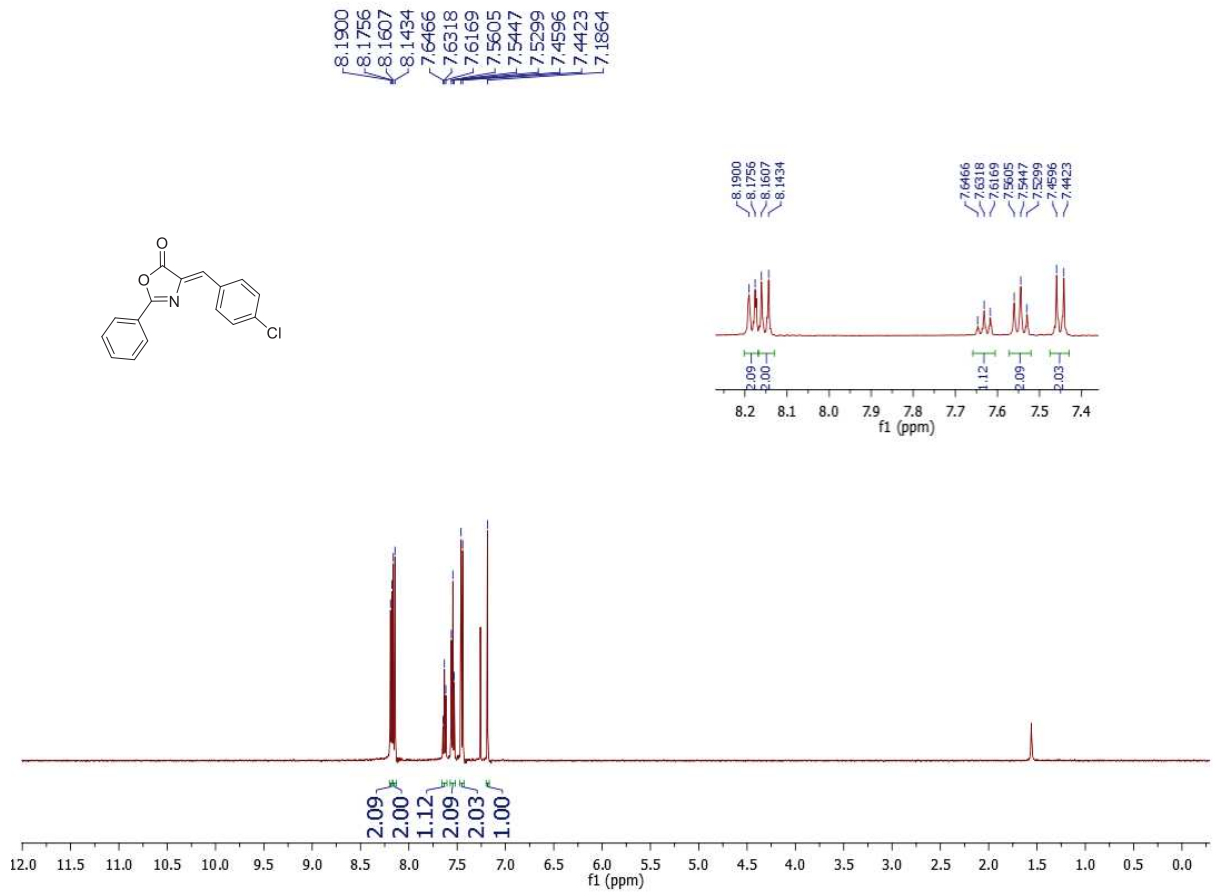


Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

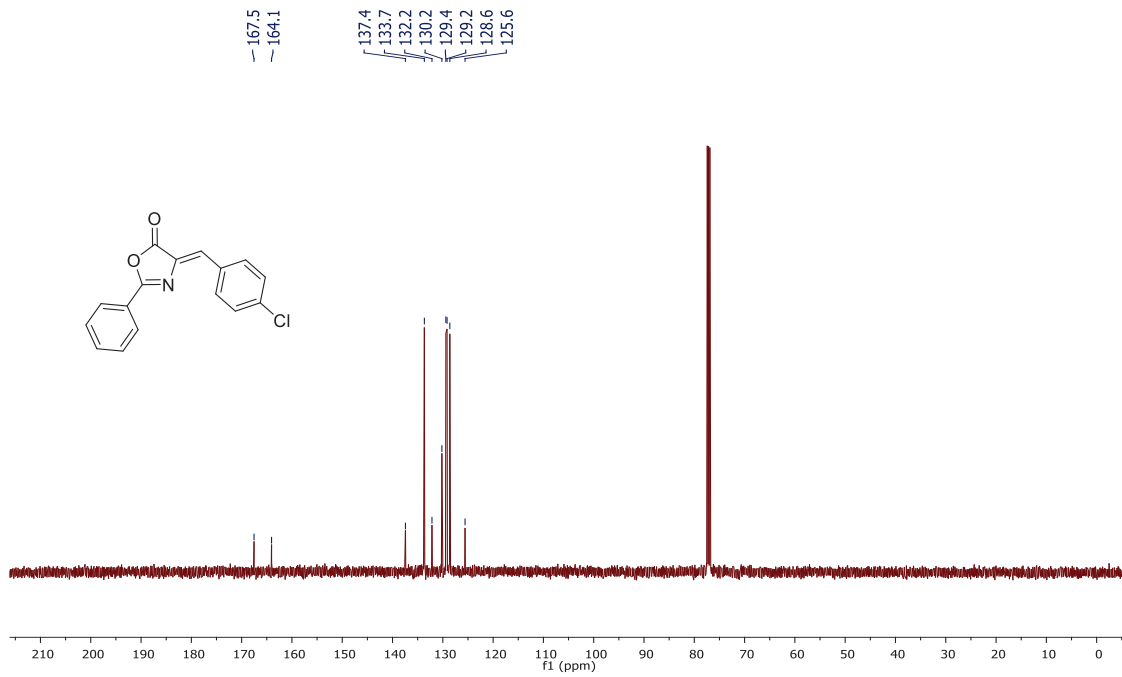
Figura 26 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 25b

Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

Figura 27 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 25c



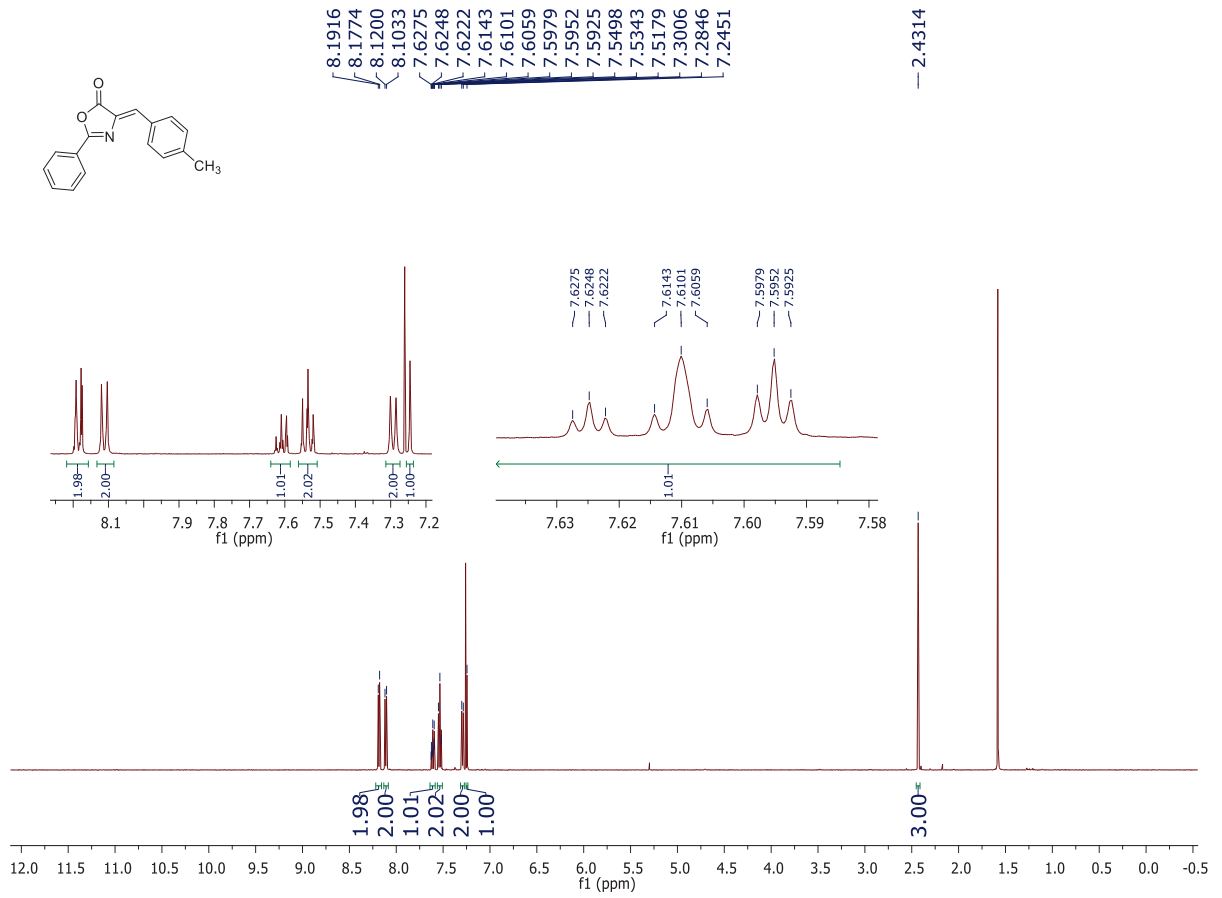
Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

Figura 28 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 25c

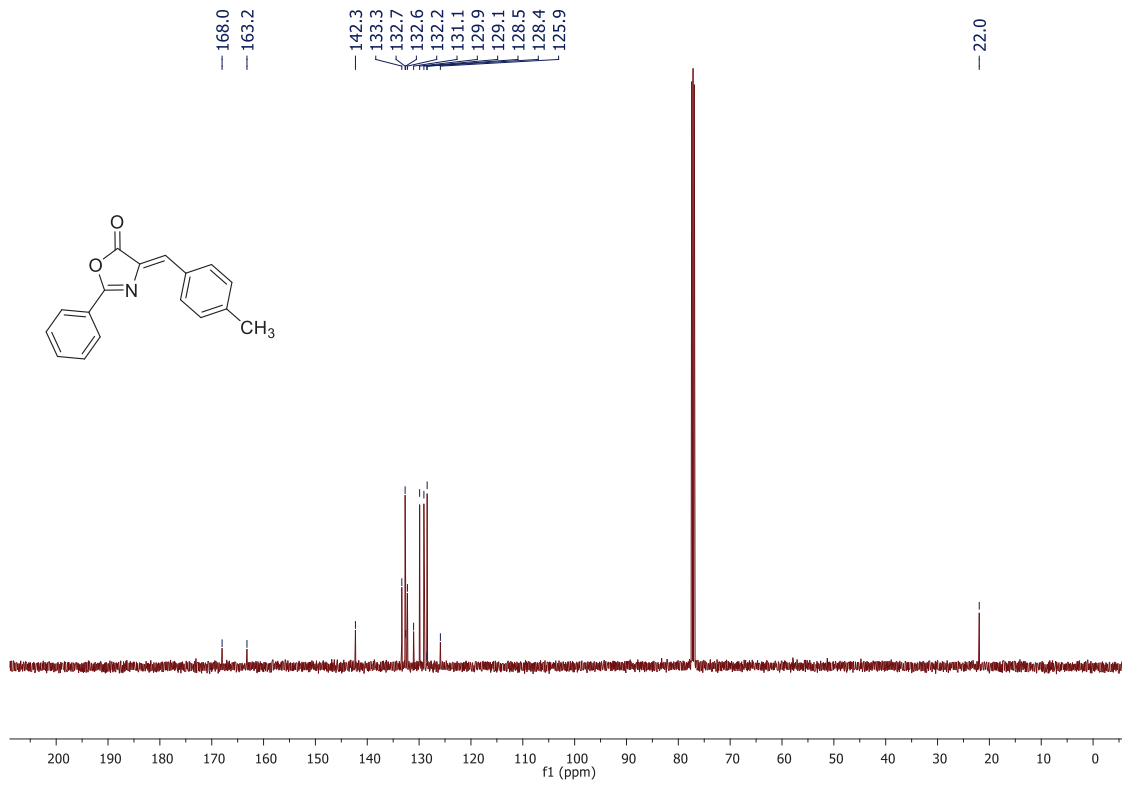
Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)



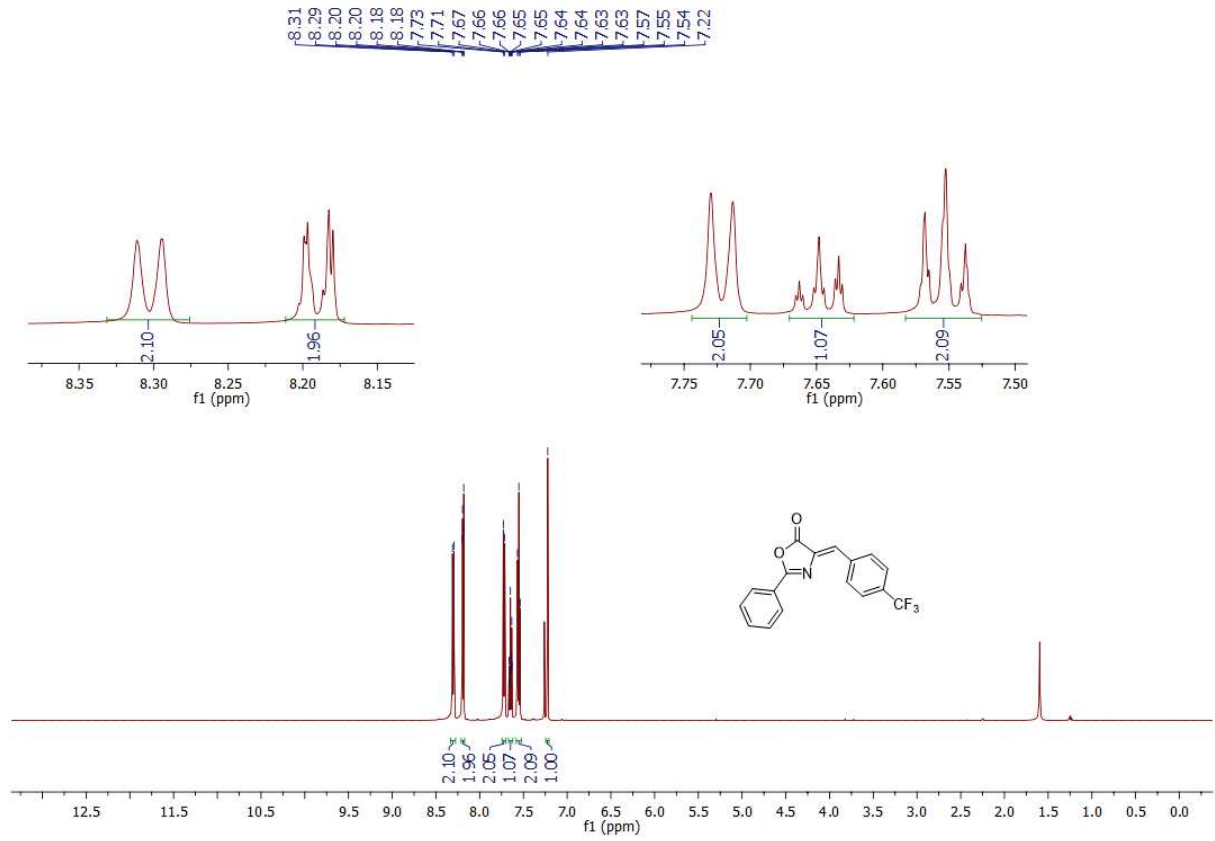
Figura 29 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 25d



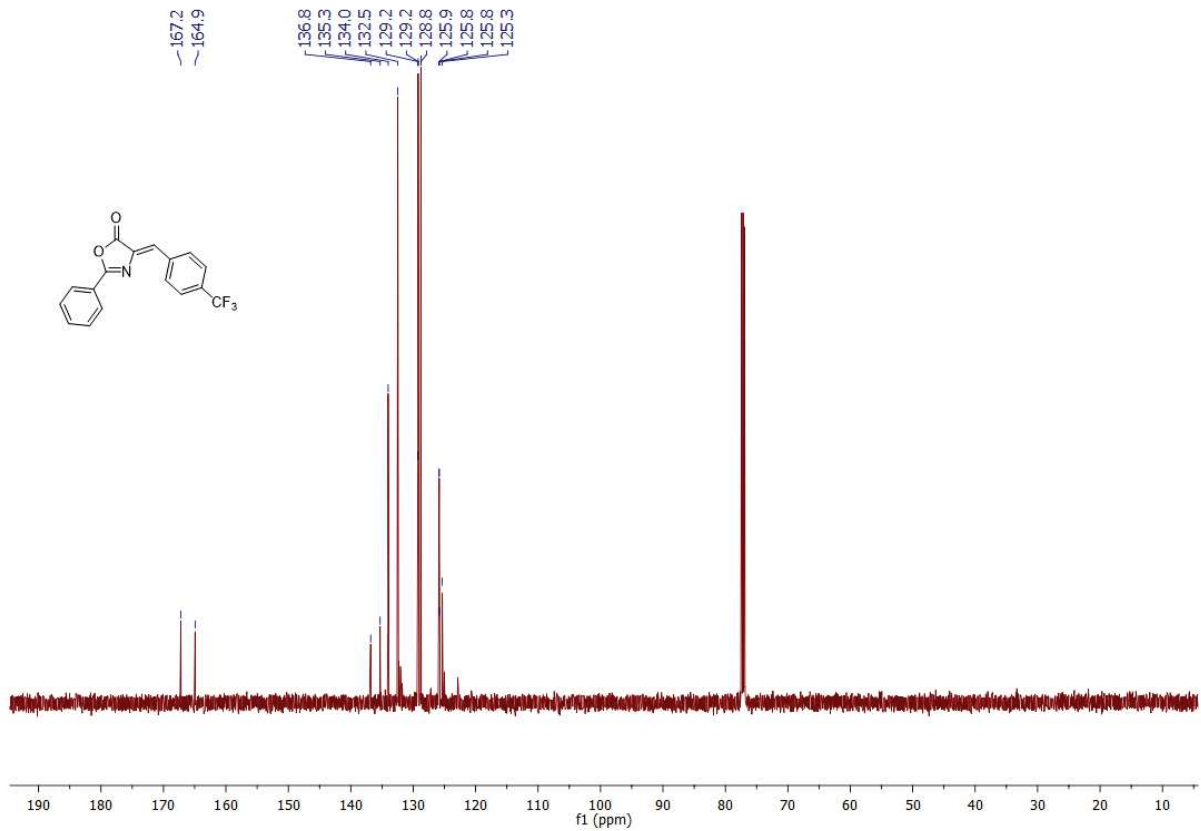
Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

Figura 30 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 25d

Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

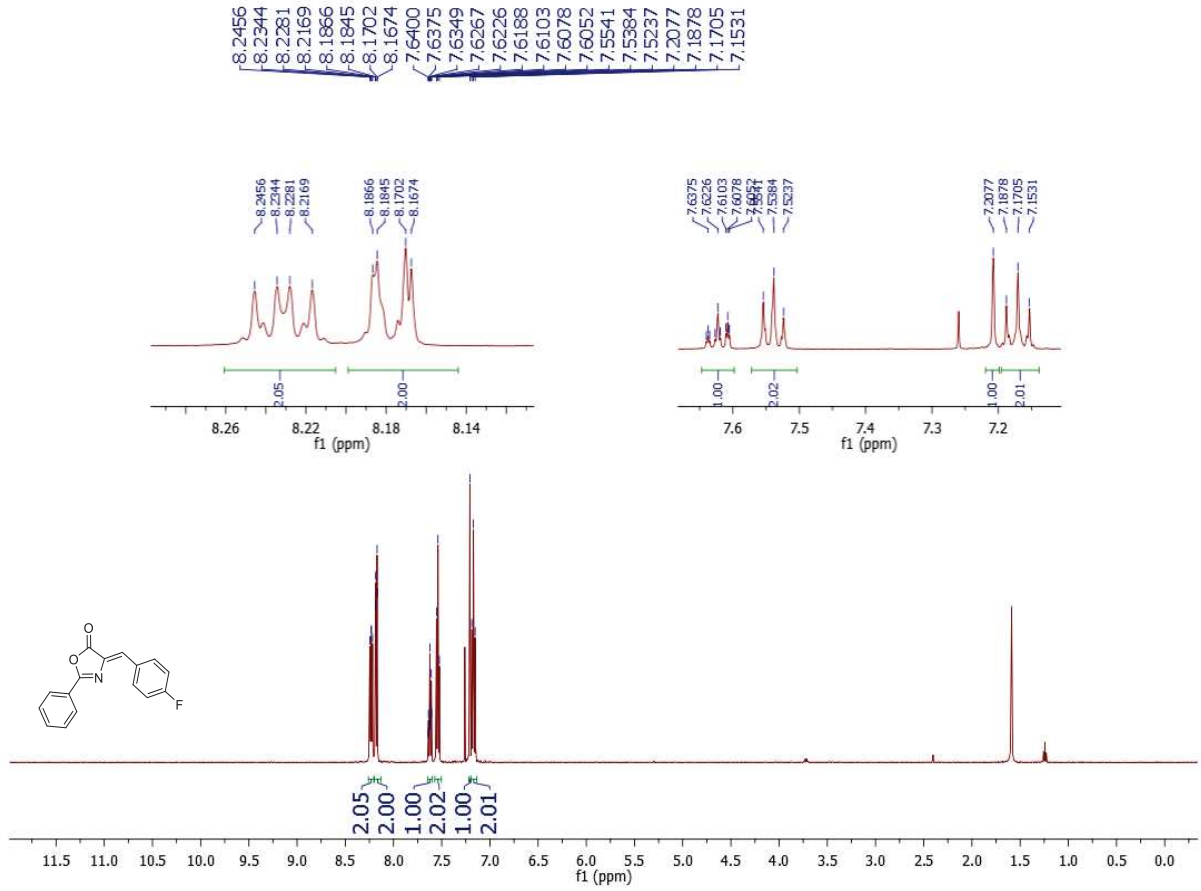
Figura 31 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 25e

Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

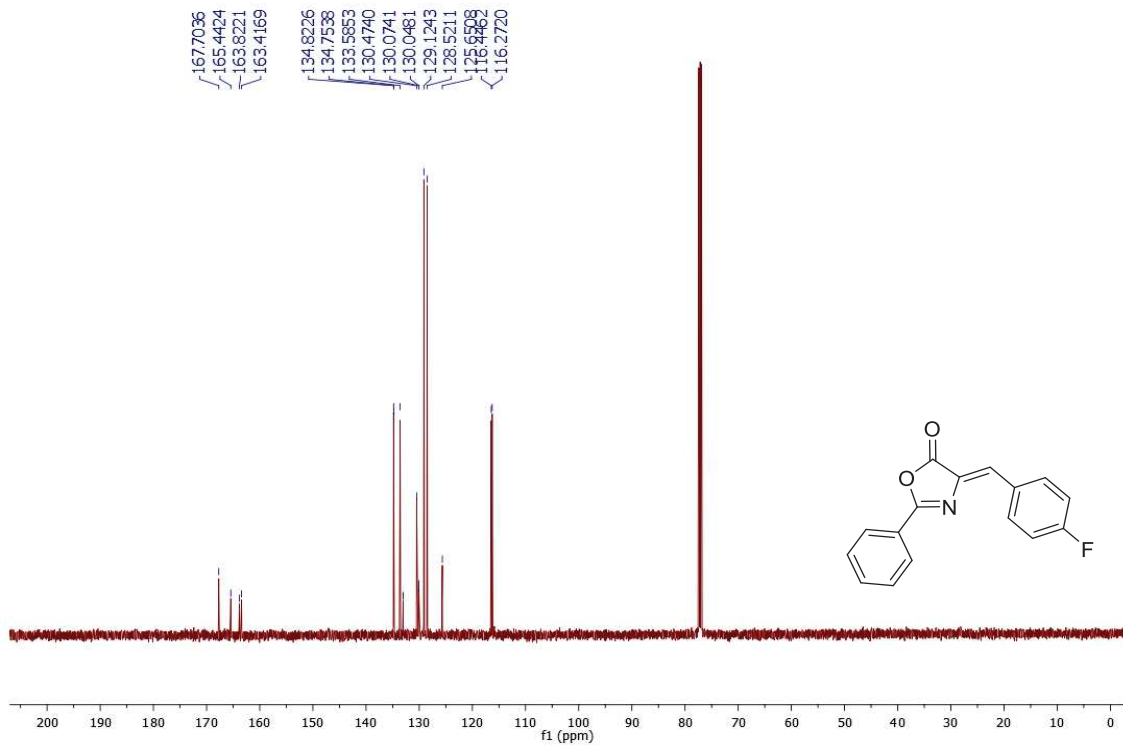
Figura 32 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 25e

Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

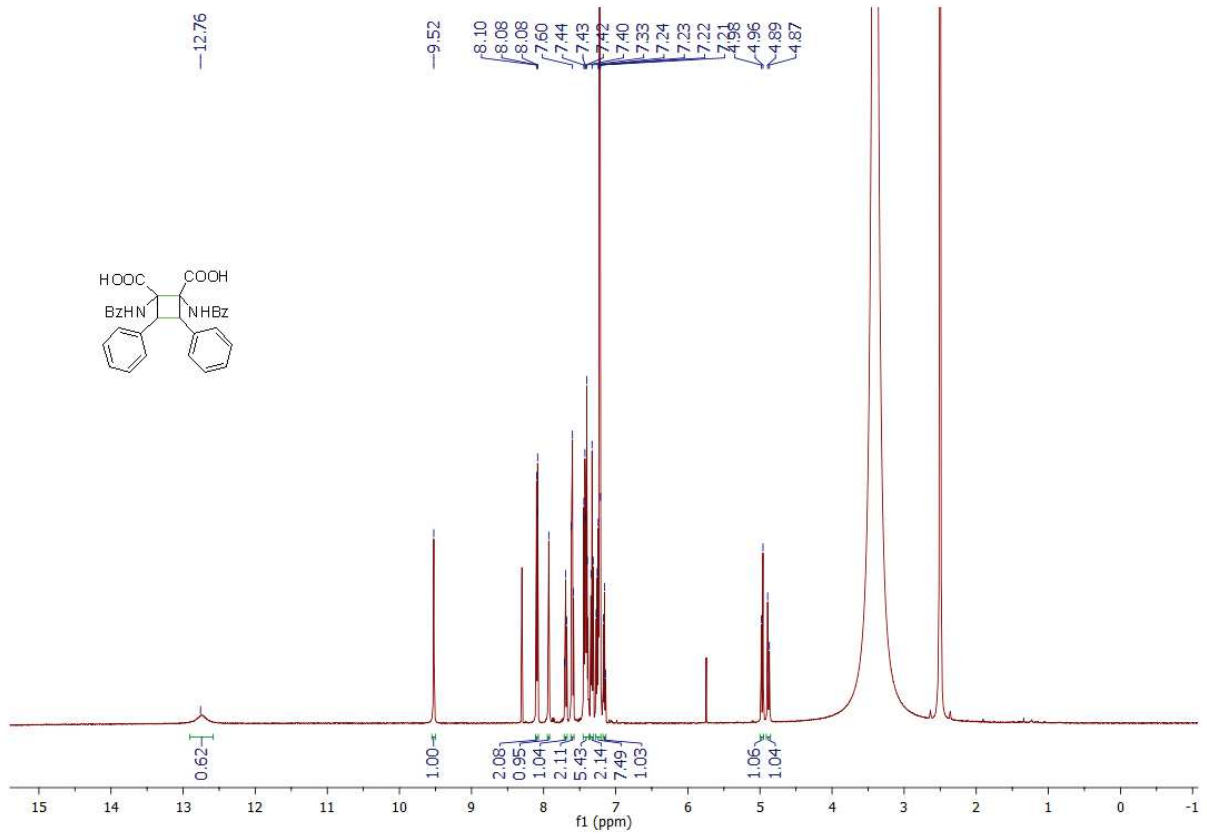
Figura 33 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do composto 25f



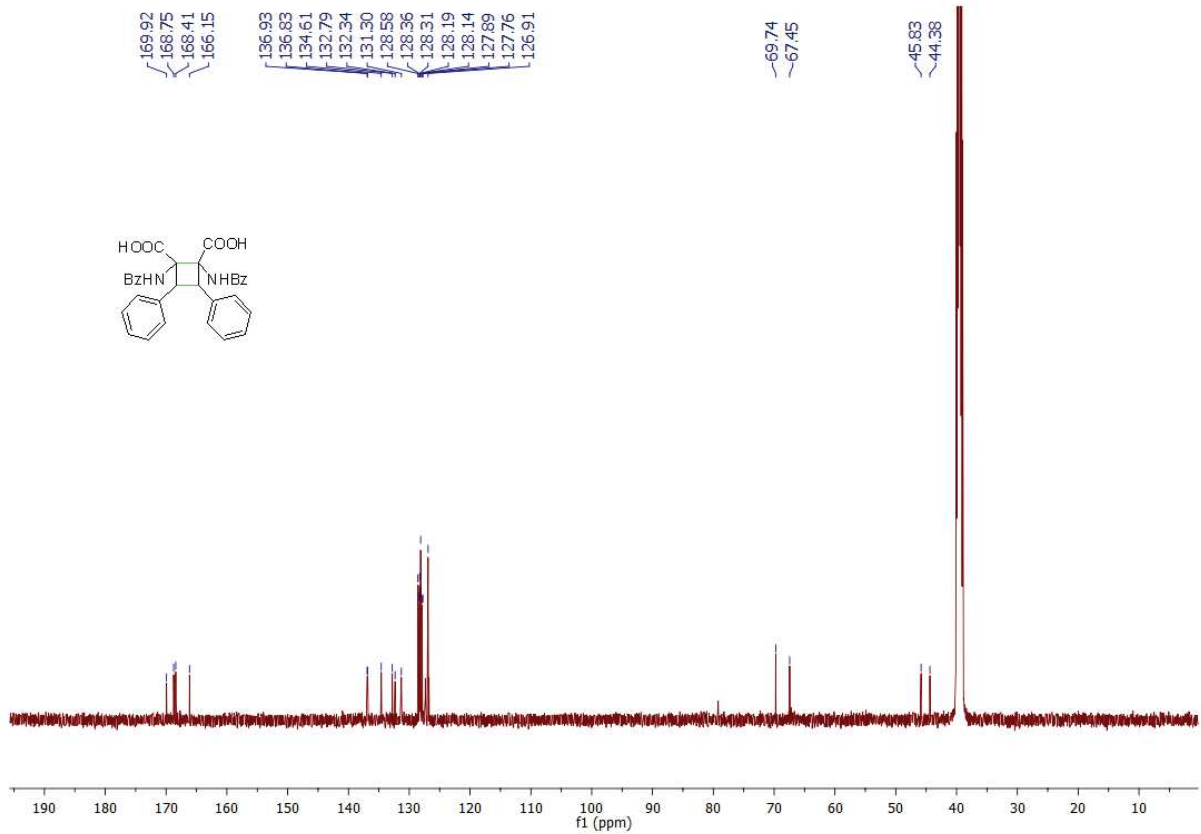
Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

Figura 34 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do composto 25f

Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE  $^1\text{H}$  E DE  $^{13}\text{C}$  DOS PRODUTOS DE CICLOADIÇÃOFigura 35: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 26a (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).

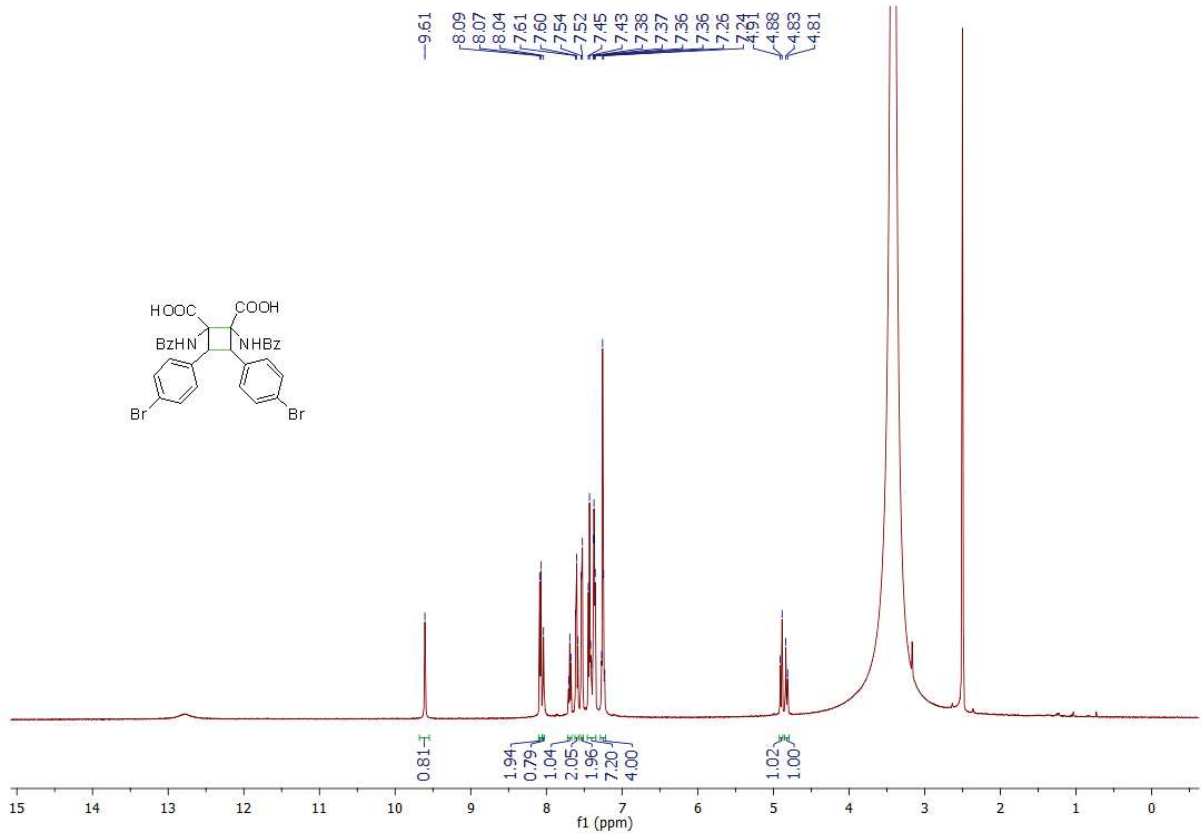
Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

Figura 36 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 26a (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).

Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

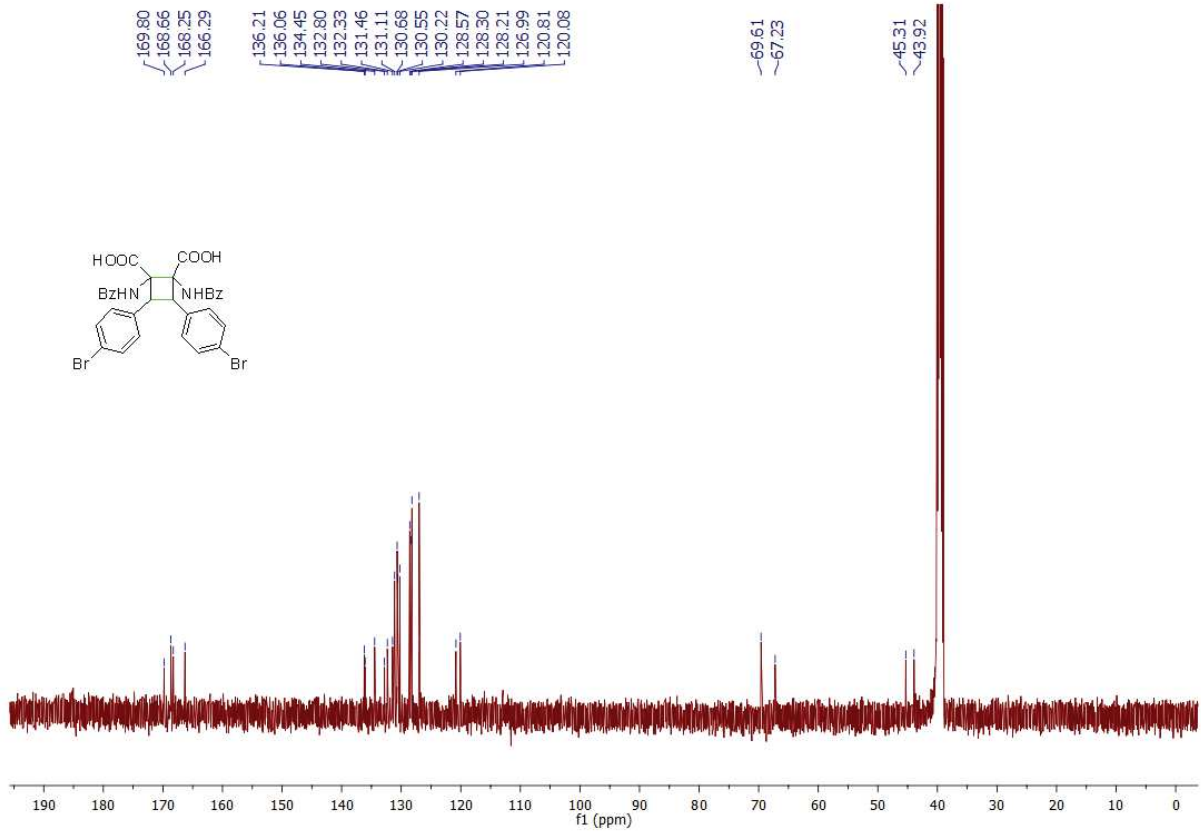


Figura 37 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 26b (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).

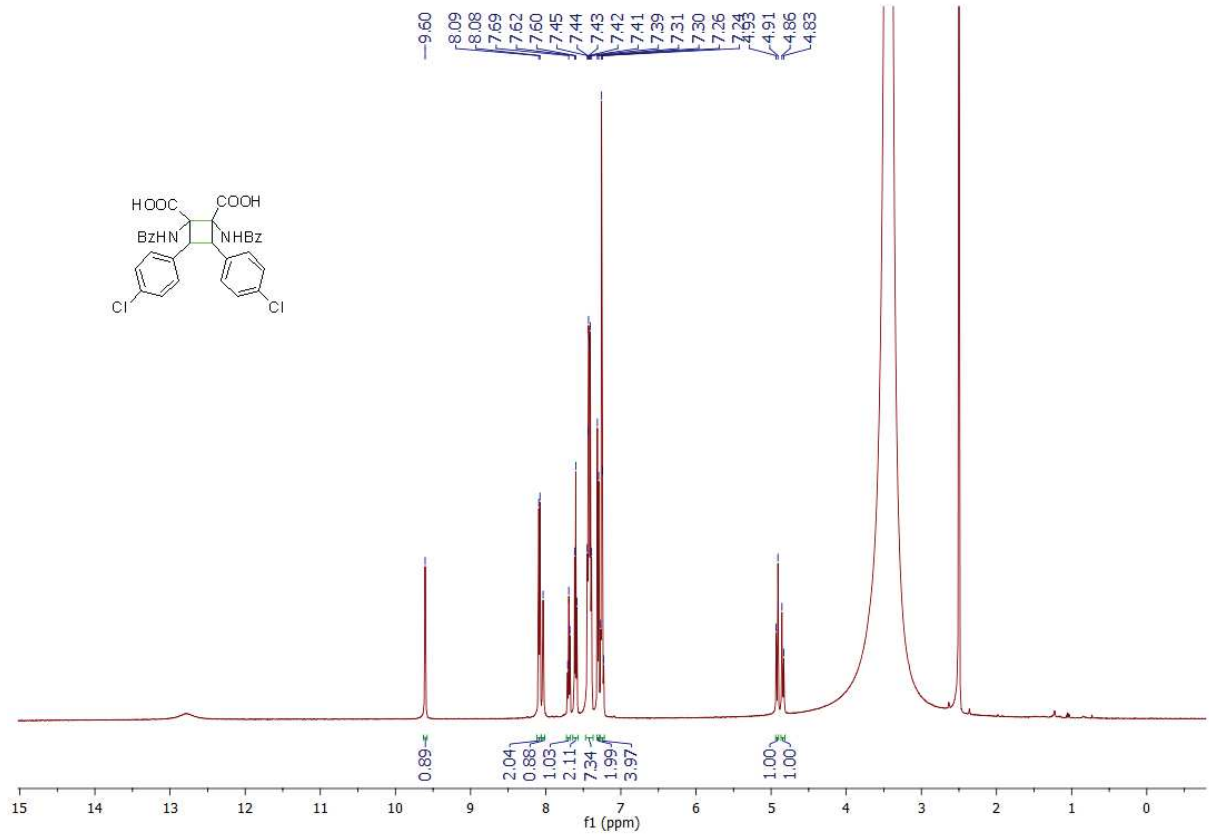


Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

Figura 38 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 26b (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).

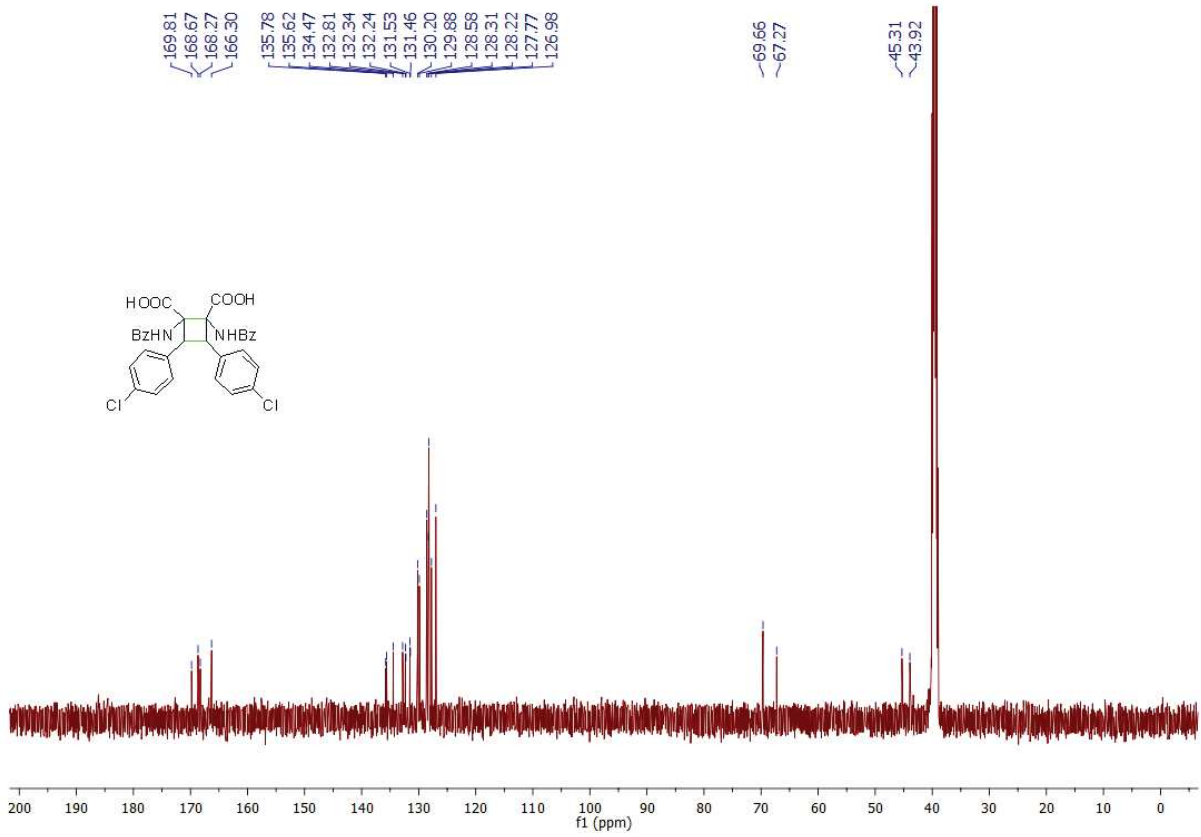


Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

Figura 39 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 26c (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).

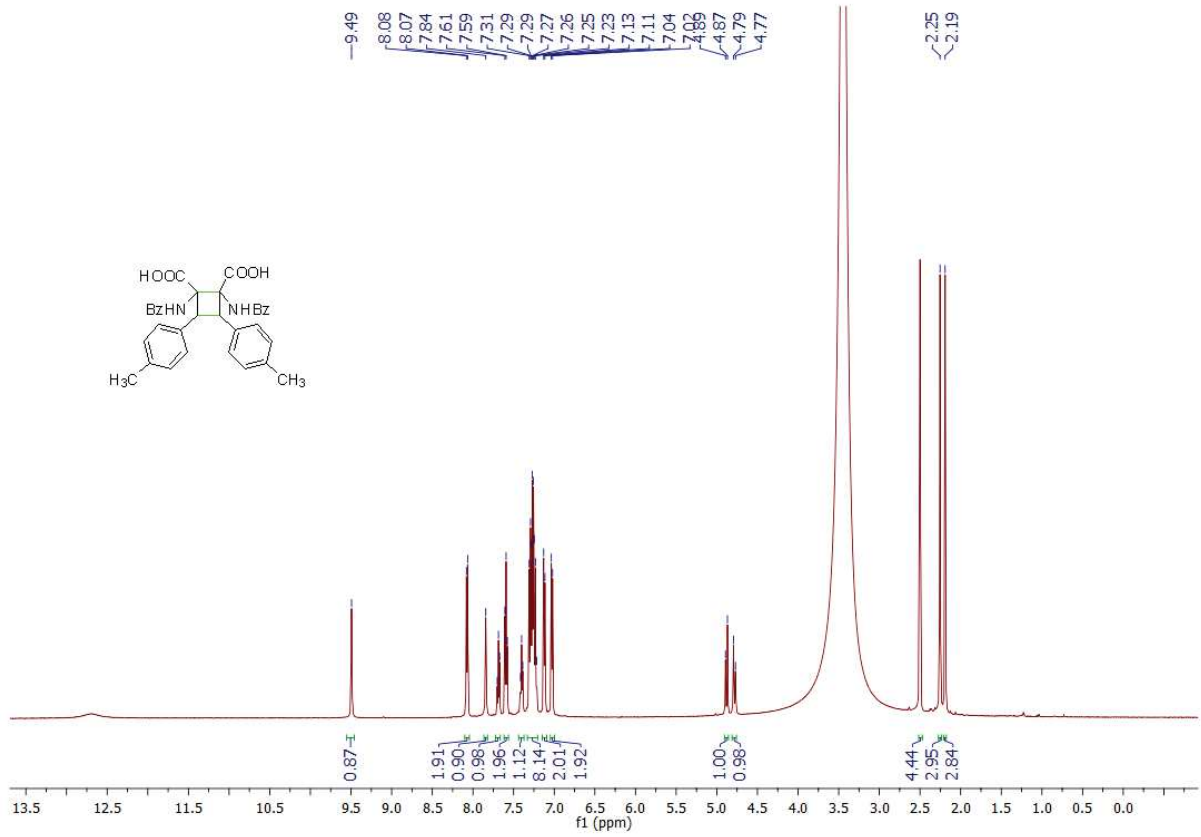
Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

Figura 40 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 26c (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).

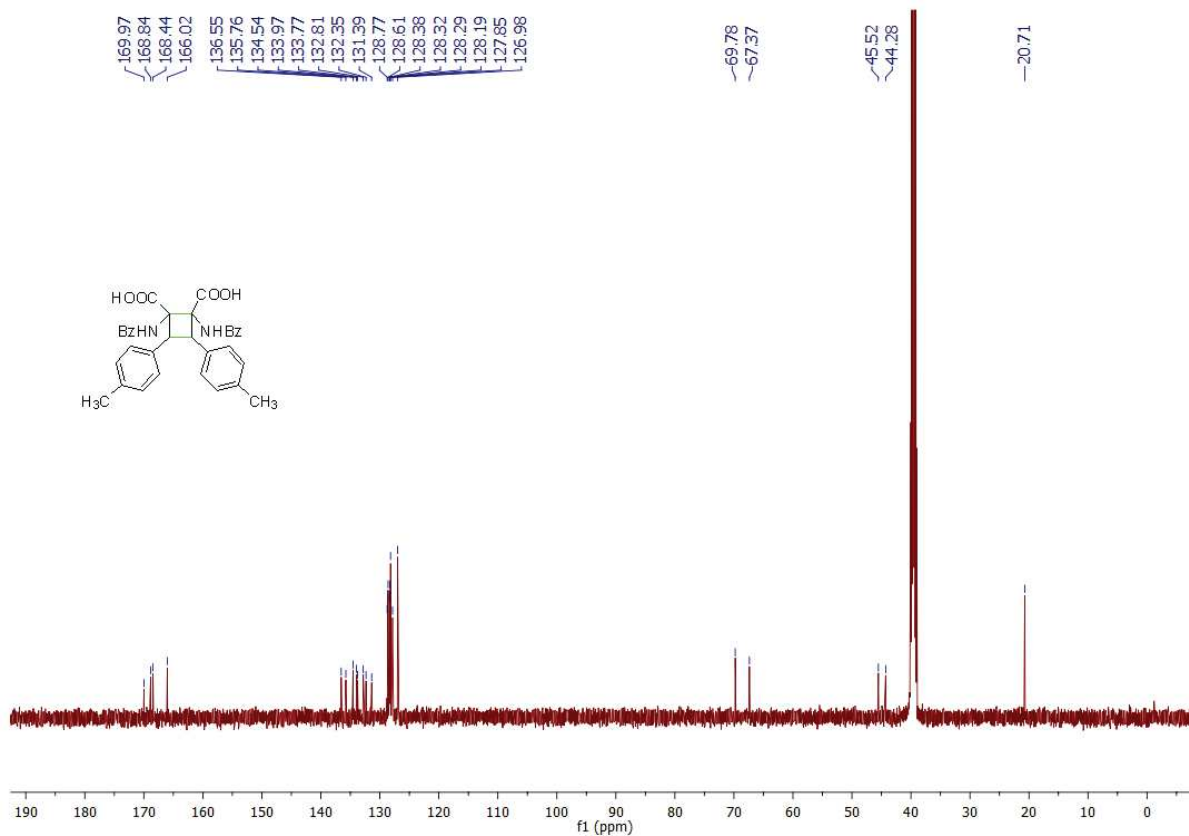


Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

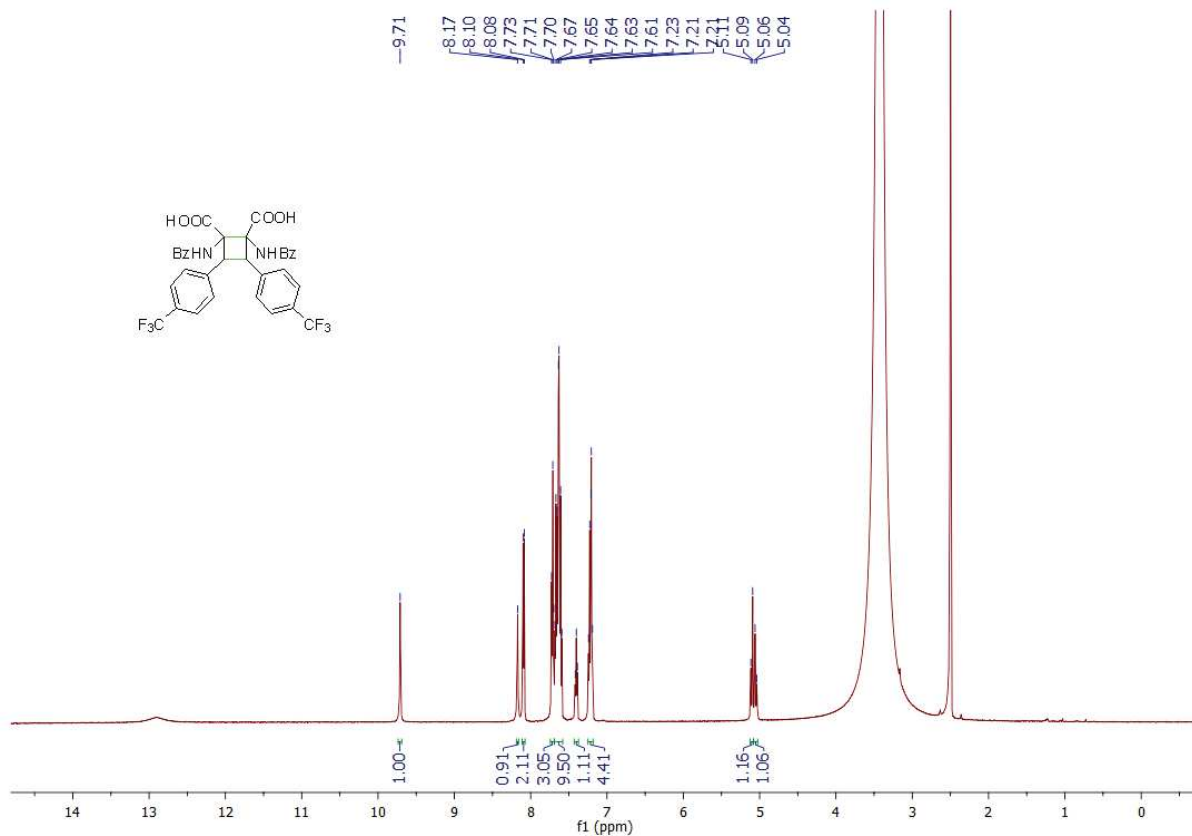
Figura 41 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 26d (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).



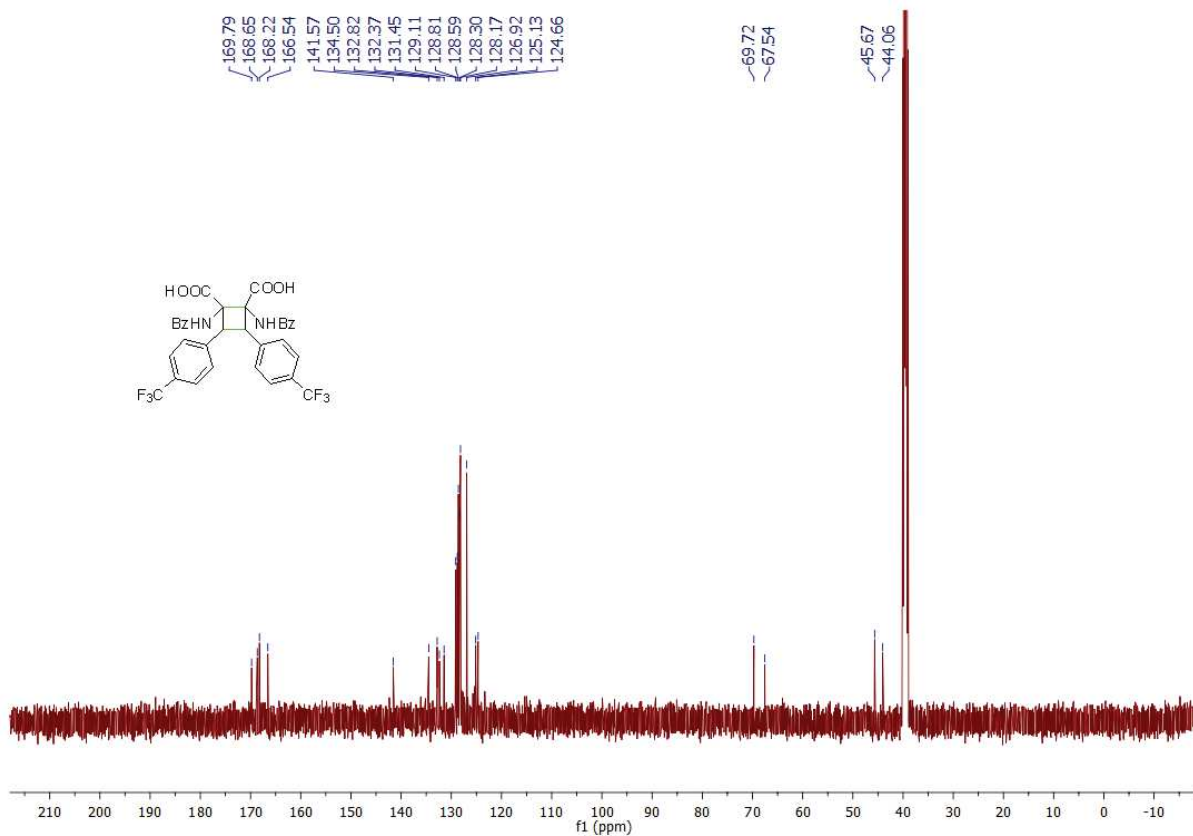
Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

Figura 42 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 26d (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).

Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

Figura 43 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 26e (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).

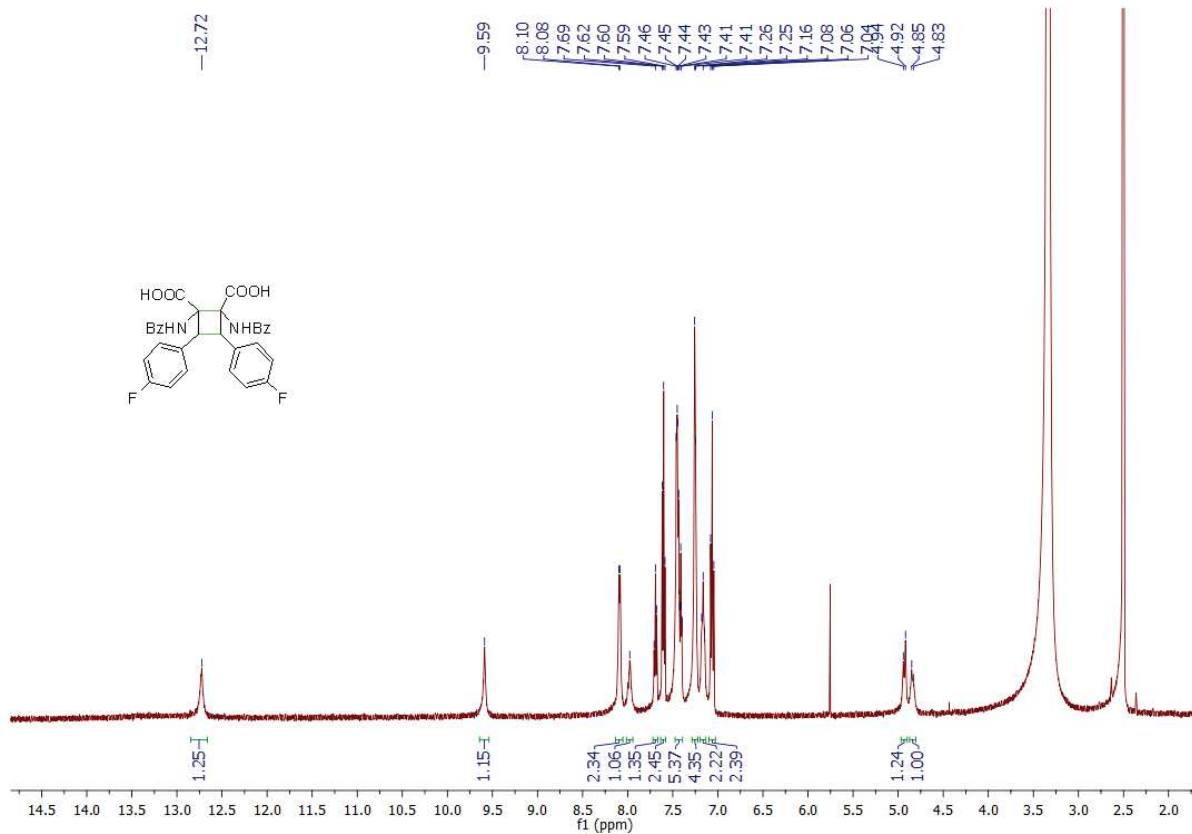
Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

Figura 44 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 26e (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).

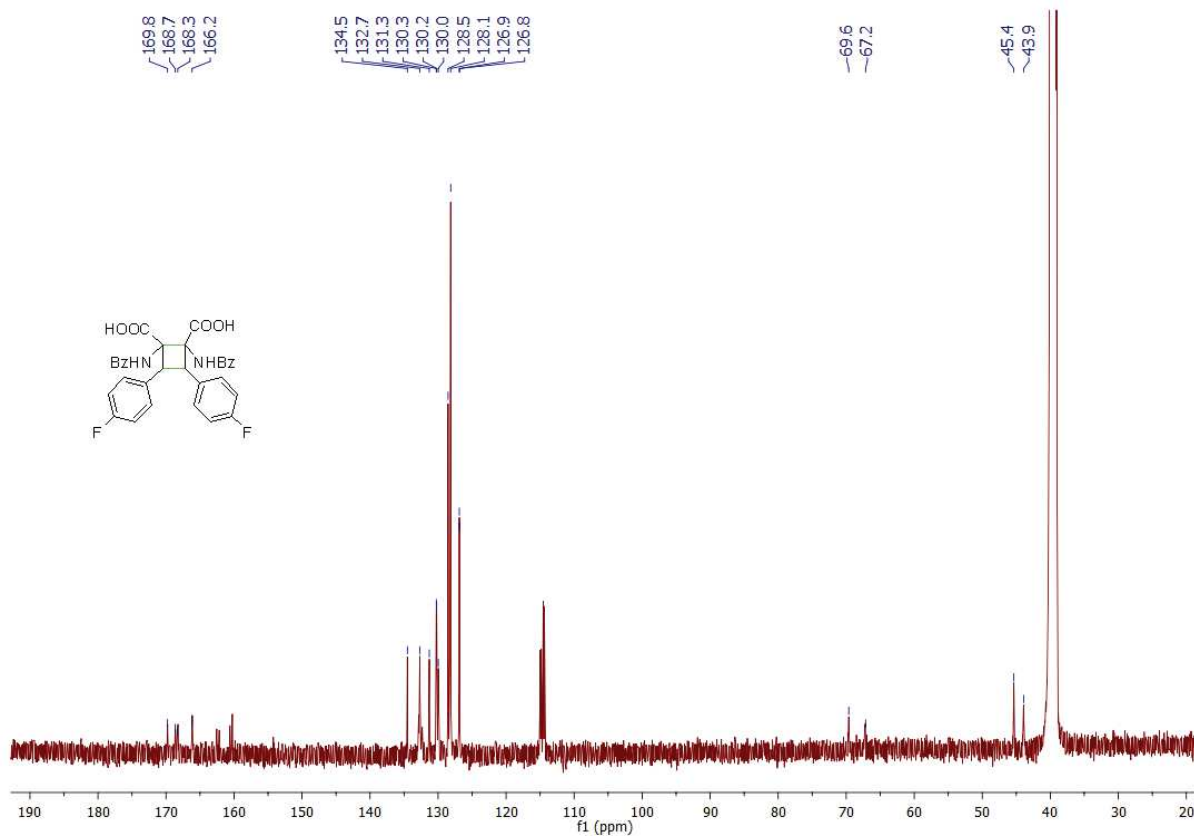
Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)



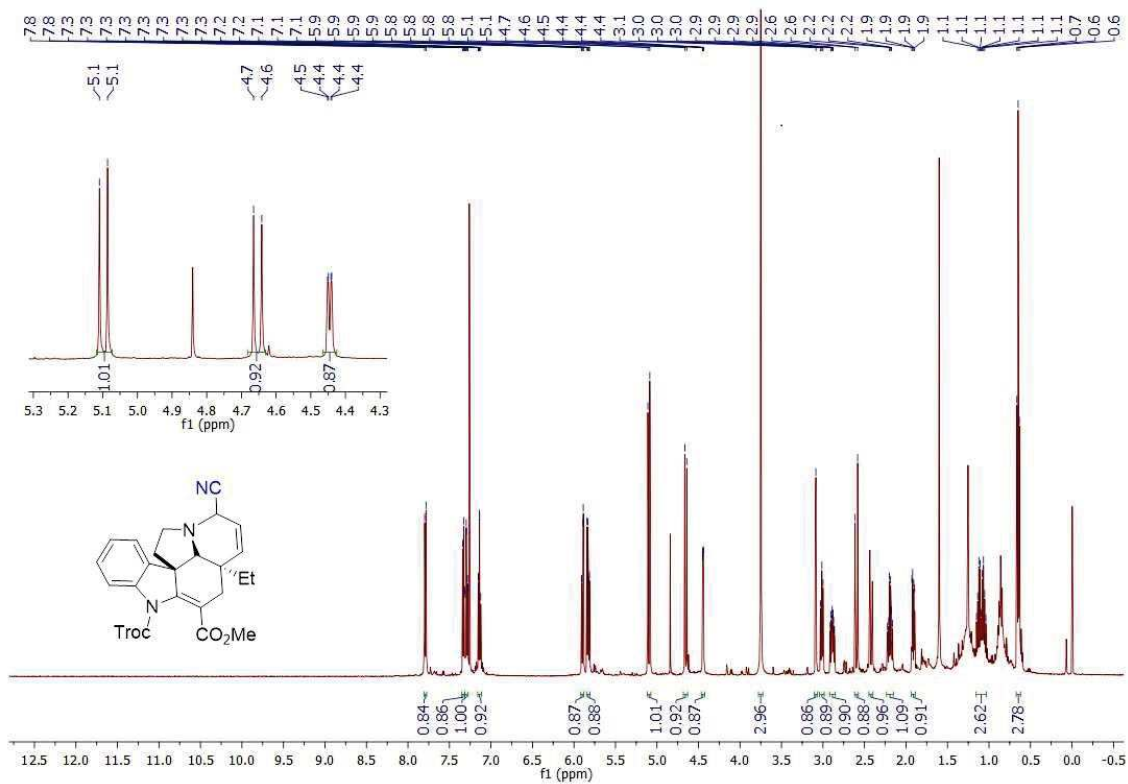
Figura 45 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 26f (DMSO- $d_6$ , 500 MHz).



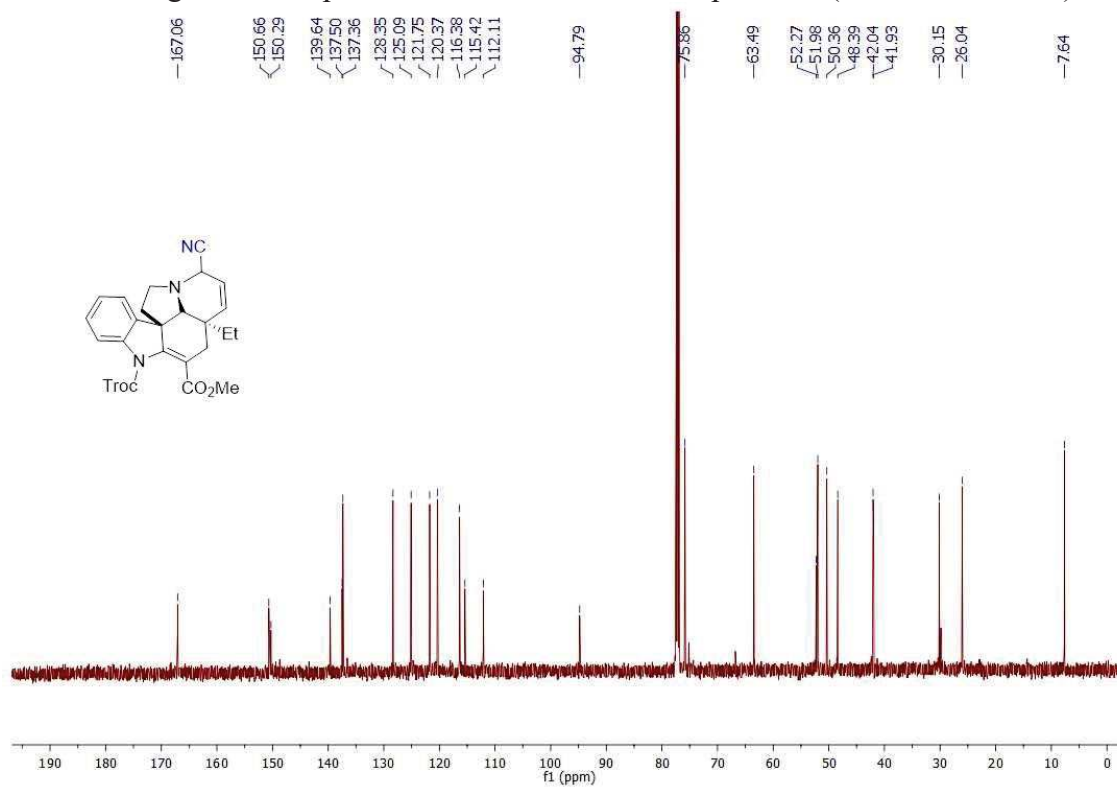
Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

Figura 46 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 26f (DMSO- $d_6$ , 125 MHz).

Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

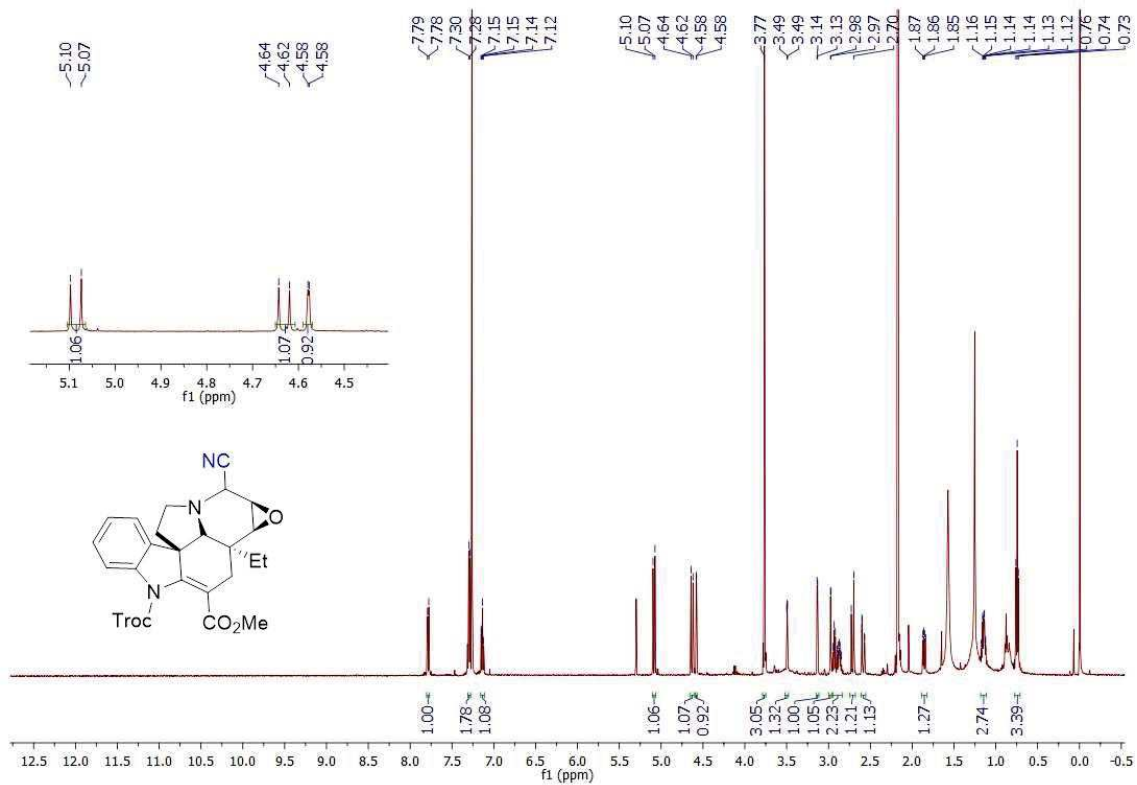
SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE  $^1\text{H}$  E DE  $^{13}\text{C}$  DOS PRODUTOS DE CIANAÇÃOFigura 47 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 32 ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)

Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

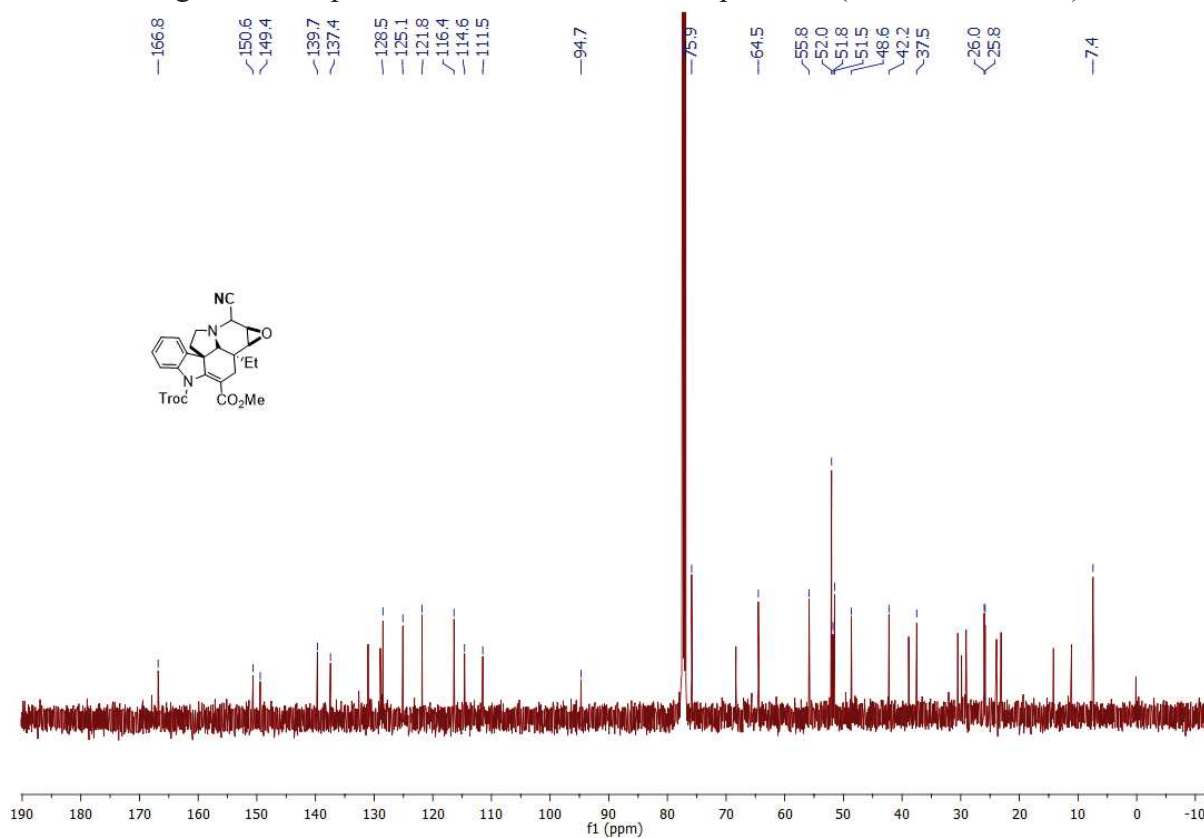
Figura 48 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 32 ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)

Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

Figura 49 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 33 ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)

Figura 50 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 33 ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)

Fonte: Elaborada pela própria autora (2022)