



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TESE DE DOUTORADO

**FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES CARBONO-CARBONO PROMOVIDAS POR  
LUZ VISÍVEL**

Caren Daniele Galeano da Silva

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider

Porto Alegre, Junho de 2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

CAREN DANIELE GALEANO DA SILVA

**FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES CARBONO-CARBONO PROMOVIDAS POR  
LUZ VISÍVEL**

Tese apresentada como requisito parcial para a  
Obtenção do grau de Doutora em Química

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider  
Orientador

Porto Alegre, Junho de 2023

*Dedico este trabalho aos meus pais, meus irmãos e  
Ao meu esposo Iago*

## AGRADECIMENTOS

*A Deus, pela razão da vida, pela graça e bondade que me sustentaram ao longo dessa jornada.*

*Ao meu esposo ligo por todo amor e apoio. Agradeço por toda a ajuda, paciência até o final dessa etapa. Enfim chegamos juntos.*

*A minha mãe Reilda e meus irmãos Rodrigo e Fernanda, pelo carinho e apoio, por sempre acreditarem em mim. Muito obrigada por estarem sempre ao meu lado e compreensão pelos momentos que estive ausente.*

*Ao meu orientador Paulo Henrique Schneider, pela orientação durante esses anos, pela amizade e suporte para seguir adiante nos desafios. Obrigada por aceitar que eu fizesse parte do seu grupo de pesquisa, vou guardar todo o conhecimento que adquiri ao longo desses anos em que estive em seu laboratório.*

*Aos professores Diogo Ludke e Angélica Moro, pelas conversas, cafés, conselhos e pelo apoio que vocês sempre proporcionaram.*

*Aos meus amigos e colegas do laboratório 306, Nath, Marcelo, Manu, Thiago, Matias, Hamilton, José e Camila, pelo carinho, cafés e pelo companheirismo diário. Em especial a Bianca e ao Tarsis, “o bonde do RU”, muitas conversas, risadas, aleatoriedades, meus dias foram leves com vocês.*

*Aos meus amigos Douglas e Eduardo pela amizade, apoio e parceria em todos os momentos. Obrigada por toda a ajuda de vocês, não somente no laboratório, mas em tudo!*

*À minha família em Porto Alegre, Nayara, Ariel, Josi, Phelipe, Paulo, Alessandra, Anderson e Patrícia, vocês foram essenciais durante a minha adaptação, suporte emocional e companheirismo, existem amigos mais chegados que irmãos não é mesmo?*

*Aos professores e funcionários do Instituto de Química da UFRGS que colaboraram para a minha formação.*

*Ao Wellington pelas análises de voltametria cíclica realizadas para execução desse projeto.*

*À banca examinadora desta tese, pela avaliação e ótimas contribuições.*

*Aos órgãos de fomento CAPES, CNPq e FAPERGS.*

# SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS .....	
LISTA DE FIGURAS .....	I
LISTA DE TABELAS.....	III
LISTA DE ESQUEMAS .....	IV
SIGLAS E ABREVIATURAS .....	V
RESUMO .....	VII
ABSTRACT .....	VIII
1. INTRODUÇÃO .....	1
2. OBJETIVOS .....	5
2.1 Objetivo Geral .....	5
2.2 Objetivos Específicos .....	5
CAPÍTULO I .....	6
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	7
3.1.1 Formação de ligações carbono-carbono: aspectos gerais.....	7
3.2.1. Ativação de C(sp <sup>3</sup> )-H $\alpha$ -amino.....	13
3.3.1 Fotocatálise em síntese orgânica .....	17
3.3.2 Fotocatálise de rutênio (II).....	21
3.3.3 Voltametria Cíclica .....	27
3.4.1 Alquilação Fotoredox.....	29
CAPÍTULO II .....	33
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	34
4.1.1 Metodologias Sintéticas.....	34
4.1.2 Síntese dos materiais de partida.....	34
4.2.1. Alquilação direta de C(sp <sup>3</sup> )-H promovida por luz visível .....	38
4.2.2. Otimização das condições reacionais. ....	38
5. CONCLUSÃO .....	58
CAPÍTULO III .....	59
6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	60
Materiais e Métodos .....	60
6.1 Procedimento geral para a síntese das aminas derivadas da N- arilpirrolidina .....	61
6.2.1 Método A: heterociclicização <sup>80</sup> .....	61
6.2.2 Método A: Reação de Ullman <sup>81</sup> .....	61
6.3. Procedimento Geral para síntese de alcinos terminais.....	64
6.3.1 Acoplamento de Sonogashira e reação de retro-Favorski.....	64
6.3.2 Reação de Corey-Fuchs .....	64

6.3.3 Síntese para 1-bromoalcino <sup>82</sup> .....	65
<b>6.4. Procedimento geral para alquilação de aminas via catálise fotoredox de [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub>.....</b>	<b>66</b>
<b>7. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>73</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>85</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Diferentes tipos de C(sp <sup>3</sup> )-H.....	2
<b>Figura 2.</b> Gráfico de publicação contendo o termo "photocatalysis" .....	4
<b>Figura 3.</b> Reação de acoplamento cruzado vs Ativação C-H.....	8
<b>Figura 3.</b> Formas de ativação C-H com grupo de direção .....	9
<b>Figura 5.</b> EDL para diferentes ligações C-H.....	12
<b>Figura 6.</b> Exemplo de moléculas bioativas contendo aminas .....	13
<b>Figura 7.</b> Diferentes formas de ativação de aminas cíclicas .....	14
<b>Figura 8.</b> Reatividade de aminas terciárias .....	14
<b>Figura 9.</b> Ciclo catalítico para reações fotoredox.....	18
<b>Figura 10.</b> Catalisadores fotossensíveis mais utilizados em síntese orgânica .....	19
<b>Figura 11.</b> Complexo de [Ru(bpy) <sub>3</sub> ] <sup>+2</sup> .....	21
<b>Figura 12.</b> Espectro de absorção do fotocatalisador [Ru(bpy) <sub>3</sub> ] <sup>+2</sup> .....	22
<b>Figura 13.</b> Voltametria Cíclica do fotocatalisador de [Ru(bpy) <sub>3</sub> ] <sup>+2</sup> em acetonitrila .....	22
<b>Figura 14.</b> Formação do estado excitado para o complexo de [Ru(bpy) <sub>3</sub> ] <sup>+2</sup> .....	23
<b>Figura 15.</b> Propriedade fotofísicas e eletroquímicas em reações fotoredox.....	27
<b>Figura 16.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> para o composto <b>70a</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	36
<b>Figura 17.</b> Gráfico de voltametria cíclica para o composto <b>70a</b> utilizando uma solução de 0,1 M de TBAPF <sub>6</sub> como suporte eletrolítico. O potencial foi determinado utilizando ferroceno como padrão interno. ....	36
<b>Figura 18.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , RMN 400 MHz) para o composto <b>74</b> .....	44
<b>Figura 19.</b> Espectro de COSY <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , RMN 400 MHz) para o composto <b>74</b> ....	45
<b>Figura 20.</b> Mapa de contorno do espectro de HSQC <sup>13</sup> C- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , RMN 400 MHz) para o composto <b>74</b> . ....	46
<b>Figura 21.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , RMN 100 MHz) para o composto <b>74</b> .....	47
<b>Figura 22.</b> Produtos não observados para a reação de alquilação de C(sp <sup>3</sup> )-H.....	50
<b>Figura 23.</b> Gráfico de voltametria cíclica para N-arilpirrolidinas utilizando uma solução de 0,1 M de TBAPF <sub>6</sub> como suporte eletrolítico. O potencial foi determinado utilizando ferroceno como padrão interno. ....	52
<b>Figura 24.</b> Gráfico de voltametria cíclica para o composto <b>70f</b> utilizando uma solução de 0,1 M de TBAPF <sub>6</sub> como suporte eletrolítico. O potencial foi determinado utilizando ferroceno como padrão interno. ....	53
<b>Figura 25.</b> Influência do grupo arila no nitrogênio ligado a pirrolidina .....	54
<b>Figura 26.</b> Gráfico de voltametria cíclica para os compostos <b>70i</b> , <b>70j</b> , <b>70k</b> e <b>76</b> utilizando uma solução de 0,1 M de TBAPF <sub>6</sub> como suporte eletrolítico. O potencial foi determinado utilizando ferroceno como padrão interno.....	54
<b>Figura 27.</b> Ciclo catalítico para reação de alquilação de aminas via catálise fotoredox.....	57
<b>Figura 28.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> para o composto <b>70a</b> .....	85
<b>Figura 29.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C em CDCl <sub>3</sub> para o composto <b>70a</b> .....	85
<b>Figura 30.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> para o composto <b>70b</b> .....	86
<b>Figura 31.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C em CDCl <sub>3</sub> para o composto <b>70b</b> .....	86
<b>Figura 32.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C em CDCl <sub>3</sub> para o composto <b>70k</b> .....	87
<b>Figura 33.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> para o composto <b>70k</b> .....	87
<b>Figura 34.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> para o composto <b>70g</b> .....	88
<b>Figura 35.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C em CDCl <sub>3</sub> para o composto <b>70g</b> .....	88
<b>Figura 36.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C em CDCl <sub>3</sub> para o composto <b>70h</b> .....	89
<b>Figura 37.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> para o composto <b>70h</b> .....	89
<b>Figura 38.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> H em CDCl <sub>3</sub> para o composto <b>70f</b> .....	90

<b>Figura 39.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>70f</b> .....	90
<b>Figura 40.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>70d</b> .....	91
<b>Figura 41.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>70d</b> .....	91
<b>Figura 42.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>70j</b> .....	92
<b>Figura 43.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>70j</b> .....	92
<b>Figura 44.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>70i</b> .....	93
<b>Figura 45.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>74a</b> .....	94
<b>Figura 46.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>74a</b> .....	94
<b>Figura 47.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>74b</b> .....	95
<b>Figura 48.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>74b</b> .....	95
<b>Figura 49.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>74d</b> .....	96
<b>Figura 50.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>74e</b> .....	97
<b>Figura 51.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>74e</b> .....	97
<b>Figura 52.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>74g</b> .....	98
<b>Figura 53.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>74g</b> .....	98
<b>Figura 54.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>74i</b> .....	99
<b>Figura 55.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>74i</b> .....	99
<b>Figura 56.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>74h</b> .....	100
<b>Figura 57.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>74h</b> .....	100
<b>Figura 58.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>74j</b> .....	101
<b>Figura 59.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>74j</b> .....	101
<b>Figura 60.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>74k</b> .....	102
<b>Figura 61.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para o composto <b>74k</b> .....	102
<b>Figura 62.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>74m</b> .....	103
<b>Figura 63.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>74m</b> .....	103
<b>Figura 64.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>74l</b> .....	104
<b>Figura 65.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>74l</b> .....	104
<b>Figura 66.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>74t</b> .....	104
<b>Figura 67.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>74t</b> .....	104
<b>Figura 68.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>74s</b> .....	104
<b>Figura 69.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>74s</b> .....	104
<b>Figura 70.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>74w</b> .....	104
<b>Figura 71.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>74w</b> .....	104
<b>Figura 72.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>79</b> .....	104
<b>Figura 73.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>79</b> .....	104
<b>Figura 74.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o composto <b>80</b> .....	104
<b>Figura 75.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ para o composto <b>80</b> .....	104



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Estudo de fotocatalisadores para ativação de C(sp <sup>3</sup> )-H via catálise fotoredox .....	38
<b>Tabela 2.</b> Estudo de solventes para ativação de C(sp <sup>3</sup> )-H via catálise fotoredox.....	40
<b>Tabela 3.</b> Estudo de fonte luminosa para reação de ativação C-H .....	41
<b>Tabela 4.</b> Estudo das condições reacionais para síntese de alcinos $\alpha$ -amino substituídos <sup>[a]</sup> .....	42
<b>Tabela 5.</b> Escopo reacional da alquinição de C(sp <sup>3</sup> )-H via catálise fotoredox .....	48
<b>Tabela 6.</b> Escopo reacional da alquinição de C(sp <sup>3</sup> )-H via catálise fotoredox .....	51
<b>Tabela 7.</b> Escopo reacional da alquinição de C(sp <sup>3</sup> )-H via catálise fotoredox .....	55

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Metodologia de alquinição de C(sp <sup>3</sup> )-H investigada no presente trabalho .....	5
<b>Esquema 2.</b> Ativação C(sp <sup>2</sup> )-H promovida por catálise organometálica de rutênio .....	10
<b>Esquema 3.</b> Ativação C-H promovida por catálise de ródio .....	11
<b>Esquema 4.</b> Alquinição de tetrahydroisoquinolinas via catálise fotoredox.....	15
<b>Esquema 5.</b> Funcionalização de aminas terciárias catalisada por ouro (I) .....	16
<b>Esquema 6.</b> Reação de Pschorr catalisada por [Ru(bpy) <sub>3</sub> ] <sup>+2</sup> .....	24
<b>Esquema 7.</b> Síntese de benzotiazóis via catálise fotoredox de [Ru(bpy) <sub>3</sub> ] <sup>+2</sup> .....	25
<b>Esquema 8.</b> Funcionalização da TIQ com diferentes nucleófilos via catálise fotoredox .....	26
<b>Esquema 9.</b> Diferentes tipos de alquinição .....	29
<b>Esquema 10.</b> Plausível mecanismo para (etnil)sulfonas .....	30
<b>Esquema 11.</b> Alquinição fotoredox de C(sp <sup>3</sup> )-H.....	31
<b>Esquema 12.</b> Possíveis estados de transição para reação de alquinição .....	32
<b>Esquema 13.</b> Obteção de N-arilpirrodilidinas e derivados .....	34
<b>Esquema 14.</b> Síntese as aminas para ativação de C(sp <sup>3</sup> )-H .....	35
<b>Esquema 15.</b> Síntese de 1-haloalcinos.....	37
<b>Esquema 16.</b> Experimentos controlo para reação de alquinição fotoredox.....	56
<b>Esquema 17.</b> Reação de alquinição fotoredox em grande escala .....	57

## SIGLAS E ABREVIATURAS

Bpy	2,2-bipiridina
Bpz	Bipirazina
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDM	Metalação-desprotonação concertada
CM	Carbono-metal
COSY	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear bidimensional
Cp	ciclopentadienila
CPP	Cromatografia em placa preparativa
CzTPN	2,3,5,6-tetrakis(carbazol-9-il)-1,4-dicianobenzeno
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Dtbbpy	4,4'-di-tert-butil-2,2'-bipiridina
ECS	Eletrodo de calomelano saturado
EDL	Energia de dissociação de ligação
FC	Fotocatalisador
HAT	Transferência de hidrogênio
HRMS-Q-TOF	Espectrometria de massas de alta resolução
HSQC	Correlação heteronuclear de quantum simples
Hz	Hertz
LED	Diodo emissor de luz
LUMO	Orbital molecular desocupado de mais baixa energia
Mes-Acr	9-mesitil-10-acridinium tetrafluoroborato
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida
Ppy	2-fenilpiridina
RMN	Ressonância magnética nuclear
SET	Transferência de um único elétron

SOMO	Orbital molecular ocupado por um único elétron
TBAPF <sub>6</sub>	Hexafluorato de tetrabutilamônio
TCML	Transferência de carga metal ligante
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxil
TIQ	Tetraisoquinolina
TMS	Tetrametilsilano
TS	Estado de transição
UV	Ultra violeta
UV-Vis	Ultra-violeta visível

## RESUMO

Aminas representam uma classe importante de compostos devido a sua abundância e disponibilidade, compõem estruturas centrais presentes em produtos naturais, fármacos, moléculas biotivas, sendo suas aplicações de grande relevância no campo da medicina. As aminas terciárias podem ser amplamente exploradas em síntese orgânica, as quais permitem a funcionalização do C- $\alpha$  via ativação C-H. A formação de novas ligações do tipo C(sp<sup>3</sup>)-C(sp) através de reações de alquilação desempenham um papel importante, pois permitem que uma vasta gama de compostos insaturados sejam alcançadas. O acoplamento de Sonogashira destaca-se como o método mais descrito para inserção de alcinos a compostos orgânicos, porém a construção de ligações C(sp<sup>3</sup>)-C(sp) ainda é um desafio. Nesse contexto, a catálise fotoredox surge como uma estratégia promissora a fim de acessar estados de transição comumente não atingidos por meio das metodologias clássicas, além de apresentar um caráter inovador e eficiente para construção de novas ligações carbono-carbono. Nesse trabalho propusemos a alquilação de aminas terciárias derivadas no núcleo pirrolidínico via catálise fotoredox de [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub>, em meio de DMF, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sob irradiação de LEDs azuis ( $\lambda \sim 450$  nm). Dessa forma, foram sintetizadas uma ampla variedade de aminas propargílicas (22 compostos) fornecendo moderados a bons rendimentos utilizando uma metodologia de simples operação, inovadora, eficiente além de empregar uma baixa carga catalítica de [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub>. Além disso as aminas sintetizadas foram submetidas a um estudo de voltametria cíclica a fim de avaliar os potenciais de oxidação e redução, determinantes no progresso de reações envolvendo transferência de elétrons. A fim de explorar a metodologia, a reação de alquilação foi conduzida para aplicação em grande escala sendo ampliada em até 13 vezes, quando comparada a escala otimizada, fornecendo 28% de rendimento.

**Palavras-chave:** Ativação C-H, fotocatalise, pirrolidina, rutênio

## ABSTRACT

Amines represent an important class of compounds due to their abundance and availability, composing central structures present in natural products, drugs, biotic molecules, being their applications of great relevance in the medical field. Tertiary amines can be widely exploited in organic synthesis, especially tertiary amines, which allow the functionalization of carbon adjacent to nitrogen via C-H activation. The formation of new C(sp<sup>3</sup>)-C(sp) bonds via alkylation reactions play an important role, as they allow a wide range of unsaturated compounds to be achieved. Sonogashira coupling stands out as the most described method for insertion of alkynes to organic compounds, but the construction of C(sp<sup>3</sup>)-C(sp) bonds is still a challenge. In this context, photoredox catalysis emerges as a promising strategy in order to access transition states commonly not reached by means of classical methodologies, besides presenting an innovative and efficient character for the construction of new carbon-carbon bonds. In this work we proposed the alkylation of tertiary amines derived in the pyrrolidine core via photoredox catalysis of [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub> in DMF medium, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> under blue LED irradiation (λ ~ 450 nm). Thus, a wide variety of propargyl amines (22 compounds) were synthesized in moderate to good yields using a simple-to-operate, novel, efficient methodology, and low catalytic loading of [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub>. In addition, the synthesized pyrrolidines - were subjected to a cyclic voltammetry study in order to evaluate the oxidation and reduction potentials, determinants in the progress of reactions involving electron transfer. In order to explore the methodology, the alkylation reaction was conducted for gram up scale, being amplified up to 13 times, when compared to the optimized scale, providing 28% yield.

**Keywords:** C-H activation, photocatalysis, pyrrolidine, ruthenium

# 1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de metodologias limpas e o uso de fontes renováveis para eventuais transformações químicas desempenha um papel fundamental em variadas aplicações como armazenamento de energia, células solares e em síntese orgânica.<sup>1</sup> Com os avanços no campo da Química Verde a busca pelo desenvolvimento de novas rotas sintéticas que englobam um número menor de etapas reacionais, além do uso de materiais abundantes e de fácil manuseio, possibilitam o acesso a valiosas estruturas.<sup>2</sup> Sendo assim, a catálise destaca-se como uma importante ferramenta em síntese orgânica com alto potencial em termos de economia de tempo e energia.<sup>3</sup>

Dentre os avanços na química orgânica, a ativação de ligações não reativas de C(sp<sup>3</sup>)-H e C-(sp<sup>2</sup>)-H é de suma importância para a obtenção de novos compostos, os quais por vias clássicas dificilmente seriam alcançados.<sup>4</sup> As ligações C-H compõem desde as moléculas orgânicas mais simples até as mais complexas, sendo estas as ligações mais fortes e menos reativas, permanecendo inertes frente a um número elevado de condições reacionais.<sup>5</sup> Com o avanço no âmbito da catálise, tornou-se possível a conversão das ligações C-H pouco reativas, como na obtenção de produtos farmacêuticos, produtos agroquímicos, polímeros, em outros materiais.<sup>6</sup>

Durante décadas a catálise com paládio regeu esse ramo da pesquisa em laboratórios de síntese orgânica e na indústria a fim de formar novas ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo, ganhando destaque novamente com a difusão das reações de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura, Negishi, Heck, Stille e Sonogashira.<sup>7</sup>

---

<sup>1</sup> (a) Atalay, A.; Ersoz, G. *Springer*, **2016**. (b) Ganesh, K. N.; Zhang, D.; Miler, S. J.; Rossen, K.; Chirik, P. J.; Kozlowki, Zimmerman, J. B.; Brooks, B. W.; Savage, P. E.; Allen, D. T.; Voutchkova-Kostal, A. M. *Org. Process Res. Dev.*, **2021**, *25*, 1455.

<sup>2</sup> (a) Albin, A.; Fragoni, M., **2008**, *1*, 63. (b) Vetía, M. S-I.; Ferroud, C. *Int J Energy Environ Eng.* **2015**, *6*, 37.

<sup>3</sup> Tellis, J. C.; Primer, D. N.; Molander, G. A. *Science*, **2014**, *345*, 433.

<sup>4</sup> (a) Khan, M. S.; Haque, A.; Al-Suti, M. K.; Raithby, P. R. *J. Organomet. Chem.*, **2015**, *763*, 114. (b) Gkizis, P. L. *Eur. J. Org. Chem.*, **2022**, *46*, 1.

<sup>5</sup> (a) Azambuja, F.; Correia, C. R. D. O. *Quím. Nova*, **2011**, *10*, 34. (b) Ackermann, L. *et.al, Nat. Rev. Methods Primers*, **2021**, *43*, 1. (c) Crabtree, R. H.; Lei, A. *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 8481.

<sup>6</sup> (a) Biajoli, A. F. P.; Schwalm, C. S.; Limberger, J.; Claudino, T. S.; Monteiro, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *12*, 25. (b) Dalton, T.; Faber, T.; Glorius, F. *ACS Cent. Sci.*, **2012**, *7*, 245.

<sup>7</sup> Farhang M., Akbarzadeh A. R., Rabbani M., Ghadiri A. M. *Polyhedron*, **2022**, *227*, 116124.





A formação de novas ligações C(sp<sup>3</sup>)-C(sp) através de reações de alquilação, desempenham um papel fundamental em síntese orgânica, em virtude da presença de compostos instaurados em uma ampla variedade de moléculas bioativas e importantes intermediários sintéticos.<sup>13</sup> No entanto, o acoplamento de Sonogashira é o método mais descrito para formação de novas ligações C(sp<sup>2</sup>)-C(sp), mas a construção de novas ligações C(sp<sup>3</sup>)-C(sp) ainda são consideradas um desafio e pouco exploradas, principalmente em reações que envolvem a adição de radicais alquílicos<sup>14</sup>.

Na busca de sanar as dificuldades encontradas na ativação C-H, novas abordagens catalíticas vêm sendo desenvolvidas, visando a economia de etapas reacionais e simplicidade operacional em um procedimento ambientalmente adequado. Nesse contexto, a fotocatalise, por meio de um processo fotoredox, vem sendo altamente eficaz, devido aos níveis de oxidação e estados de transição desempenhados pelos complexos metálicos, destacando-se os polipiridínicos de rutênio e irídio, na qual englobam a transferência de elétrons e também dos fotossensibilizantes orgânicos como Eosina Y e *Rose Bengal*, despertando um amplo interesse da academia em explorar metodologias que permeiam a catálise fotoredox.<sup>15</sup>

Na última década houve um aumento exponencial no número de publicações em química orgânica, tendo como alvo de pesquisa as reações via “*photocatalysis*”, dando origem a um ramo de pesquisa diversificado, ativo, que continua até o presente momento. Isso pode ser evidenciado através de uma pesquisa no *Web of Science* utilizando o termo principal “*photocatalysis*”. Os resultados estão apresentados na Figura 2, sendo relatados o crescente número de publicações envolvendo o termo. Tal fato decorre devido a uma busca contínua por sistemas catalíticos ativos atingindo novos estados de transição e seletivos pelos pesquisadores, além da elucidação dos mecanismos reacionais e o uso destas reações em síntese orgânica.<sup>16</sup>

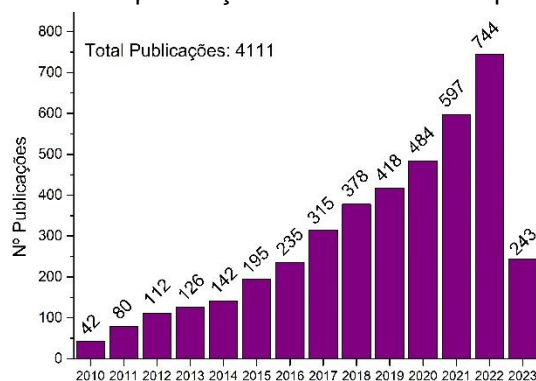
---

<sup>13</sup> (a) Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 5084. (b) Poormohammad, N.; Zadsirjan, V.; Heravi, M. M.; Mohajer, F. *RSC Adv.*, **2011**, *11*, 6885.

<sup>14</sup> Sarala, A. S.; Bhowmick, S.; Carvalho, R. L.; Ahmed, S.; Thabaiti, A.; Mokhtar, M.; Silva Junior, E. N. *Adv. Synth. Catal.*, **2021**, *23*, 4994.

<sup>15</sup> (a) Hu, Q-P.; Liu, Y-T.; Liu, Y-Z.; Pan, F. *Chem. Comm.*, **2022**, *58*, 2298. (b) Till, N. A.; Smith, R. T.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 5701. (c) Patel, N. R.; Kelly, C. B.; Siegenfeld, A. P.; Molander, G. A. *ACS Catal.*, **2017**, *7*, 1766.

<sup>16</sup> Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898.

**Figura 2.** Gráfico de publicação contendo o termo "photocatalysis"

Fonte: Web of Science (Junho, 2023).

A construção de novas ligações C(sp<sup>3</sup>)-C(sp) via fotocatalise, demonstra-se como uma metodologia que permite um amplo escopo reacional, porém a maioria dos métodos descritos na literatura dependem do uso de aditivos, oxidantes e requerem a pré-funcionalização de materiais de partida. Dentro dos substratos explorados nesse quesito, aminas cíclicas e acíclicas surgem como precursores que podem ser amplamente exploradas em reações promovidas pela catálise fotoredox devido a reatividade da ligação C(sp<sup>3</sup>)-H adjacente ao nitrogênio.<sup>17</sup>

As aminas constituem estruturas importantes, presentes em diversos produtos naturais, além de serem alvos de pesquisa para elucidação de novos fármacos e moléculas biologicamente ativas.<sup>18</sup> De modo geral aminas terciárias, podem ser exploradas no âmbito da catálise fotoredox como aditivos para compor o ciclo catalítico, especialmente os que consistem na redução do fotocatalisador via SET, também são exploradas como substratos importantes e de fácil manuseio.<sup>19</sup> Nesse contexto, aminas e haletos orgânicos sendo estes C(sp<sup>2</sup>) ou C(sp), são inseridos em reações fotoredox em ciclos de supressão oxidativa e/ou redutiva, processos os quais abrangem transferência de elétrons, desprotonação, seguida da eliminação de halogênio, tornando acessível novas ligações do tipo C(sp<sup>2</sup>)-C(sp) e C(sp<sup>3</sup>)-C(sp) respectivamente.<sup>20</sup> Assim, o desenvolvimento deste trabalho visa a alquinilação regioseletiva via ativação de α-(Csp<sup>3</sup>)-H derivadas do núcleo pirrolidínico via catálise fotoredox.

<sup>17</sup> Prier, C. K.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Sci.*, **2014**, *5*, 4173.

<sup>18</sup> Ryder, A. S. H.; Cunningham, W. B.; Ballantyne, G.; Mules, T.; Kinsella, A. G.; Turner-Dore, J.; Alder, C. M.; Edwards, L. J.; McKay, B. S. J.; Grayson, M. N.; Cresswell, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 14986.

<sup>19</sup> Das, S. & Suresh, V. *Chem. Inform.*, **2003**, *34*, 12.

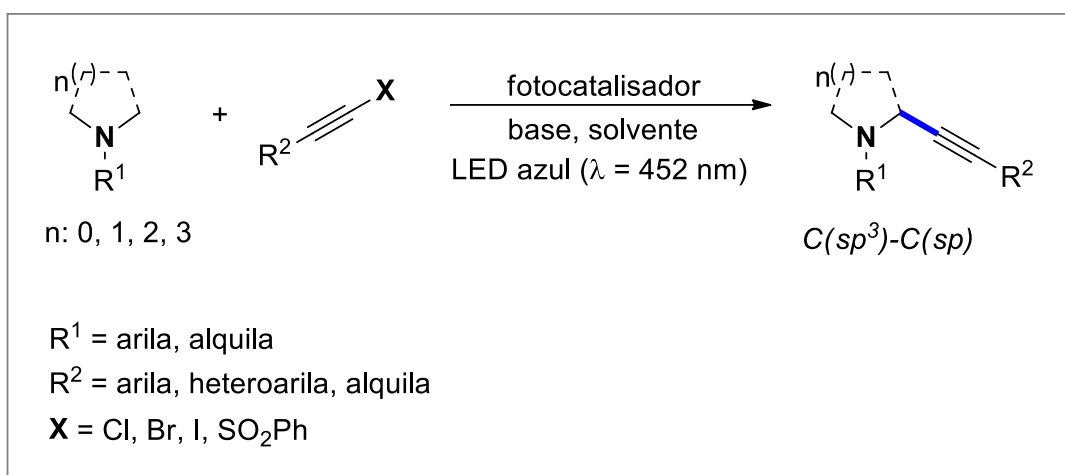
<sup>20</sup> Beaty, J. W.; Stephenson, C. R. *Acc. Chem. Res.*, **2015**, *48*, 1474.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

O presente trabalho tem como objetivo a síntese de alcinos  $\alpha$ -amino substituídos através da alquinição via procedimento fotoredox para formação de novas ligações C(sp<sup>3</sup>)-C(sp).

**Esquema 1.** Metodologia de alquinição de C(sp<sup>3</sup>)-H investigada no presente trabalho



### 2.2 Objetivos Específicos

- Estabelecer rotas sintéticas de caráter inovador e eficaz para obtenção de novas ligações C(sp<sup>3</sup>)-C(sp). via ativação de C-H;
- Ampliar o escopo reacional para os produtos de alquinição com diferentes grupos arila, heteroarila e alquila;
- Estudar o mecanismo reacional envolvido no protocolo;
- Investigar os potenciais redox envolvidos na reação utilizando a técnica de voltametria cíclica, a fim de avaliar os potenciais de oxidação das aminas empregadas na reação de alquinição.

## **Capítulo 1 – Revisão da Literatura**

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1.1 Formação de ligações carbono-carbono: aspectos gerais

A formação de novas ligações carbono-carbono apresentou um avanço considerável nas últimas duas décadas podendo ser consideradas as transformações sintéticas mais importantes, sendo vastamente exploradas, em virtude das reações de acoplamento cruzado.<sup>21</sup> As reações de acoplamento, amplamente difundidas de Stille, Suzuki-Miyaura, Heck, Negishi e Sonogashira, tipicamente catalisadas por paládio, tem sido alvo de estudo por diversos pesquisadores, bem como na indústria.<sup>22</sup>

A reação de Sonogashira desde o seu primeiro relato em meados dos anos 70, tem sido uma estratégia poderosa para formação de novas ligações do tipo C(sp<sup>2</sup>)-C(sp) para a preparação de uma série de alcinos funcionalizados, empregados em síntese total de diversos produtos naturais, na síntese de heterociclos e moléculas biologicamente ativas.<sup>13,23</sup> O acoplamento de Sonogashira é realizado na presença de catalisadores de paládio à base de fosfinas, como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> ou Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e Cul como cocatalisador, entre haletos de arila e acetilenos terminais.<sup>24</sup>

O acoplamento de Sonogashira entre espécies C(sp<sup>3</sup>)-H pouco reativas e alcinos terminais catalisadas por um metal de transição continua sendo um desafio no âmbito da química orgânica sintética.<sup>13,25</sup> As limitações dessa metodologia originam-se da formação rápida do produto de homoacoplamento de Glaser e do regio-controle das ligações C(sp<sup>3</sup>)-H.<sup>22</sup> Nesse contexto a funcionalização direta de ligações C-H surgiu como uma ferramenta eficiente na construção de novas ligações carbono-carbono.<sup>26</sup>

---

<sup>21</sup> Tessema, E.; Elakkat, V.; Chiu, C-F.; Tsai, Z-L.; Chan, K. L. *Molecules*, **2021**, 26(5), 1414.

<sup>22</sup> (a) Beletskaya, I. P.; Alonso, F.; Tyurin, V. *Coord. Chem. Rev.*, **2019**, 385, 137. (b) Ghadiri, A. M.; Farhang, M.; Hassani, P.; Salek, A.; Akbarzadeh, A. R. *Inorg. Chem. Commun.*, **2023**, 149, 110359.

<sup>23</sup> Mohjer, F.; Mofatehnia, P.; Rangraz, Y.; Heravi, M. M. *J. Organomet. Chem.*, **2021**, 936, 121712.

<sup>24</sup> Park, K.; Bae, G.; Moon, J.; Choe, J.; Song, K. S.; Lee, S. *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 6244.

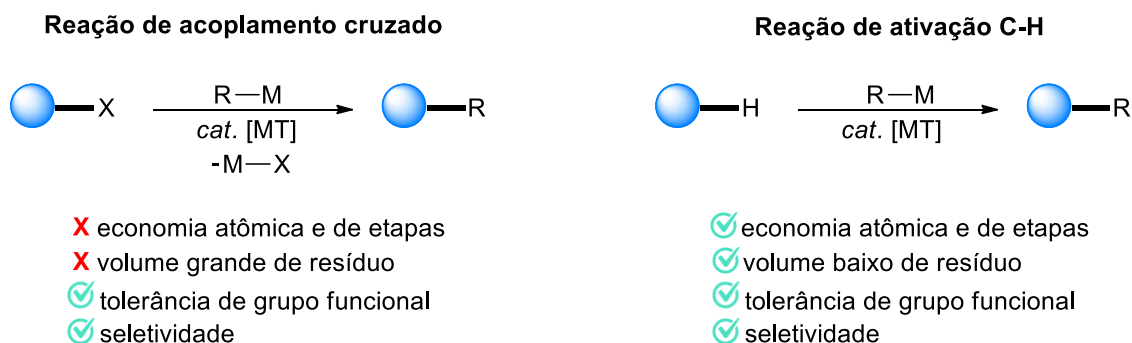
<sup>25</sup> Melen, *et.al.*, **2021**, 143, 4451.

<sup>26</sup> Carvalho, R. L.; Dias, G. G.; Pereiras, C. L. M.; Ghosh, P.; Maiti, D.; Silva Junior, E. N. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2021**, 32(5), 1131.

### 3.2.1 Ativação C-H

O uso de metais de transição para formação de novas ligações carbono-carbono representa uma alternativa direta, eficiente, evitando etapas anteriores de pré-funcionalização de substratos e isolamento de intermediários reacionais (Figura 3).<sup>27</sup> As reações de ativação C-H são comumente acessadas através de complexos organometálicos de metais nobres como paládio, irídio, ródio, e rutênio, os quais são responsáveis pelo processo de metalação-desprotonação concertada (CMD).<sup>28</sup>

**Figura 3.** Reação de acoplamento cruzado vs Ativação C-H



O catalisador metálico envolvido em uma transformação C-H desempenha um papel fundamental, pois o estado de oxidação do metal dita o mecanismo reacional. Assim, metais de baixa valência tais como Rh (I), Ir (I), frequentemente sofrem adição oxidativa, sendo grandemente beneficiados com a adição de ligantes fortemente ligados, como fosfinas, carbenos, *N*-heterocíclicos ou moléculas bidentadas contendo nitrogênio, os quais normalmente aumentam a densidade de elétrons no centro do metal, fornecendo controle para reajustar a reatividade.<sup>27,29</sup>

<sup>27</sup> Gallego, D.; Baquero, E. A. *Open Chem.* **2018**, *16*, 1001.

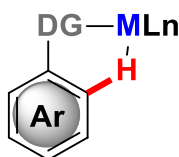
<sup>28</sup> Altus, K. M.; Love, J. A. *Commun Chem.*, **2021**, *4*, 173.

<sup>29</sup> Dalton T.; Faber, T.; Glorius, F. *ACS Cent. Sci.*, **2021**, *7*(2), 245.

Tipicamente, essas reações ocorrem via transferência do átomo de hidrogênio (HAT), e o mecanismo reacional envolvido nas reações de ativação organometálica prosseguem através da clivagem de uma ligação C-H, a qual ocorre para formar uma ligação do tipo carbono-metal (CM). No entanto, o controle da seletividade é um dos desafios para as reações de ativação C-H, e a seletividade pode ser alcançada explorando as propriedades estéricas ou eletrônicas dos substratos, bem como através da assistência promovida pela quelação.<sup>5b</sup>

O uso de um grupo doador como grupo de direção no substrato alvo é uma estratégia aplicada para ativar seletivamente as ligações C-H. O grupo de direção mais empregado é uma base de Lewis, que em termos de química de coordenação, é um ligante que se coordena ao centro metálico para aproximar o metal da ligação que se deseja ativar como demonstrado na Figura 4.<sup>32</sup>

**Figura 4.** Formas de ativação C-H com grupo de direção

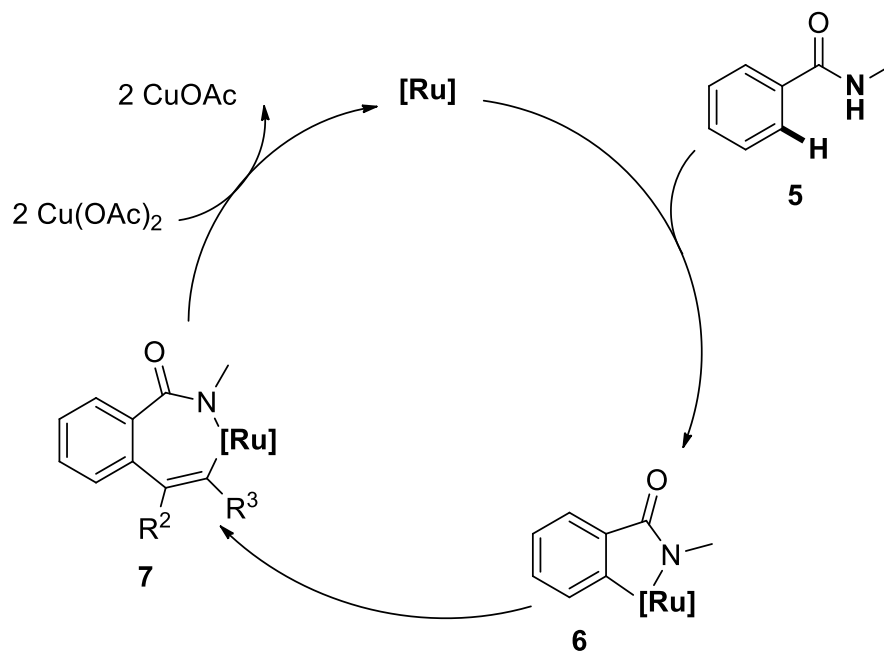
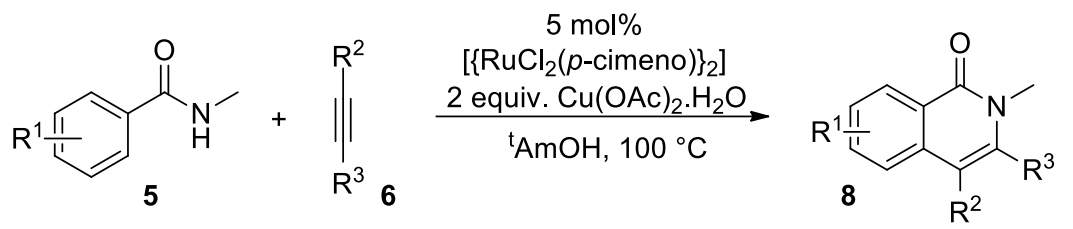


FONTE: Maiti *et. al.* (2022)

Desse modo, grupos de pesquisa investigaram o uso de reações de ativação C-H. Em 2011, Ackermann e colaboradores descrevem o uso de catálise de rutênio para realizar a ativação C-H de isoquinolonas. O catalisador de rutênio ativo gera um complexo cíclico (Esquema 2) via ativação C-H, que posteriormente à inserção de alcinos, leva a eliminação redutiva do metal, fornecendo o produto de interesse.<sup>31</sup>

<sup>30</sup> Grover, J.; Prakash, G.; Goswami, N.; Maiti, D. *Nat Commun*, **2022**, *13*, 1085.

<sup>31</sup> Ackermann, L.; Lygin, A. V.; Chem, D.; Hofmann, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6379.

**Esquema 2.** Ativação C(sp<sup>2</sup>)-H promovida por catálise organometálica de rutênio

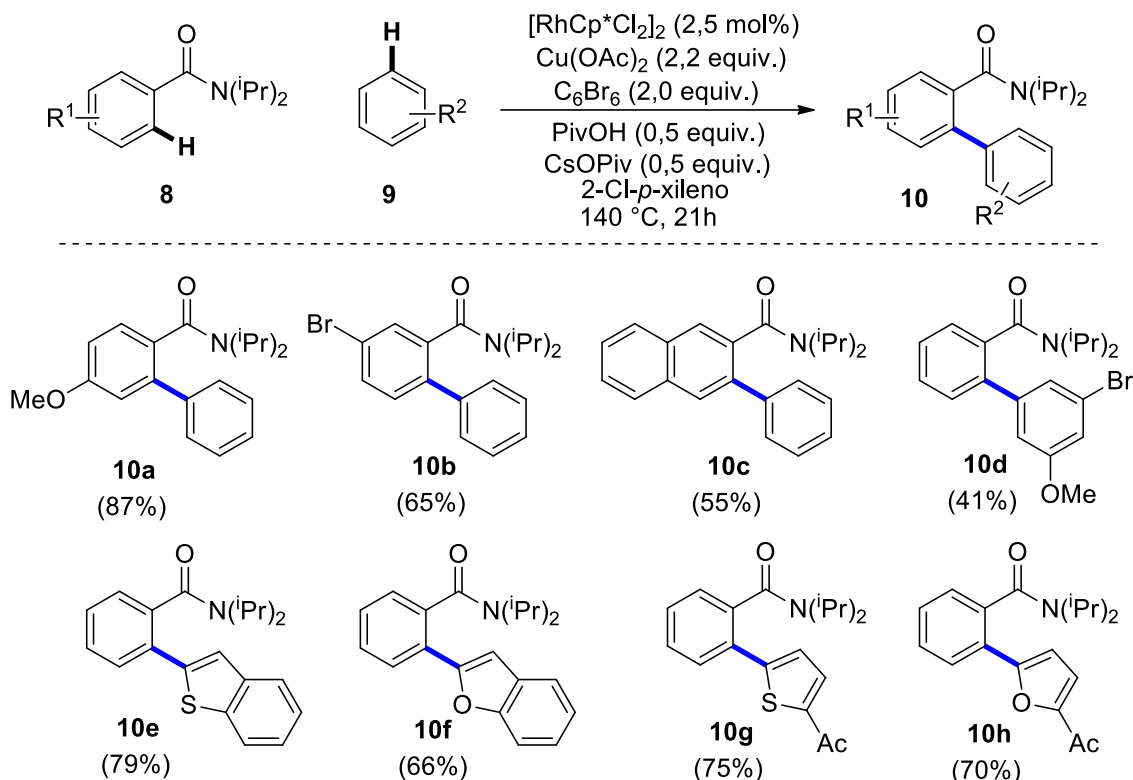
FONTE: Ackermann *et. al.* (2011)

Glorius e colaboradores em 2012 exploraram a dupla ativação de C-H envolvendo a reação entre benzamidas com uma variedade de arenos e heteroarenos catalisados por ródio (III). O sistema catalítico proposto permitiu diminuir a quantidade de catalisador empregado, com o auxílio de C<sub>6</sub>Br<sub>6</sub> como aditivo e o Cu(OAc)<sub>2</sub> como cocatalisador. Dessa forma, os autores descrevem uma metodologia a qual possibilita a obtenção de uma ampla biblioteca de compostos, não sendo necessário a pré-funcionalização dos substratos, fornecendo reações de ativação C-H regio e quimiosseletivas (Esquema 3).<sup>32</sup>

<sup>32</sup> Wencel-Delord, J.; Nimphius, C.; Wang, H.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 13001.



Esquema 3. Ativação C-H promovida por catálise de ródio



A ativação da ligação C(sp<sup>3</sup>)-H é uma tarefa sinteticamente desafiadora em comparação com a ativação de uma ligação C(sp<sup>2</sup>)-H, devido a sua alta estabilidade e baixa reatividade.<sup>33</sup> A baixa reatividade de C(sp<sup>3</sup>)-H muitas vezes é atribuída a sua alta energia de ligação (90~100 kJ/mol), baixa acidez e perfil orbitalar não reativo, devido ao LUMO (orbital molecular desocupado de menor energia)  $\sigma$ C-H\* ser alto e o nível de HOMO (orbital molecular ocupado de maior energia)  $\sigma$ C-H baixo. Além disso, diferente de uma ligação C(sp<sup>2</sup>)-H e C(sp)-H as quais possuem ligações  $\pi$ , que pode-se coordenar a um metal durante o ciclo catalítico, o C(sp<sup>3</sup>)-H não possui sítio de pré-coordenação.<sup>34</sup>

Embora consideráveis avanços tenham sido alcançados com o uso de metais de transição para ativação de ligação C-H, especialmente os de configuração 3d e 4d, que apresentam menor toxicidade e mais disponibilidade, o acesso às ligações C(sp<sup>3</sup>)-H continua sendo um desafio.<sup>35</sup>

<sup>33</sup> He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S. L.; Shao, Q.; Yu, J-Q. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754.

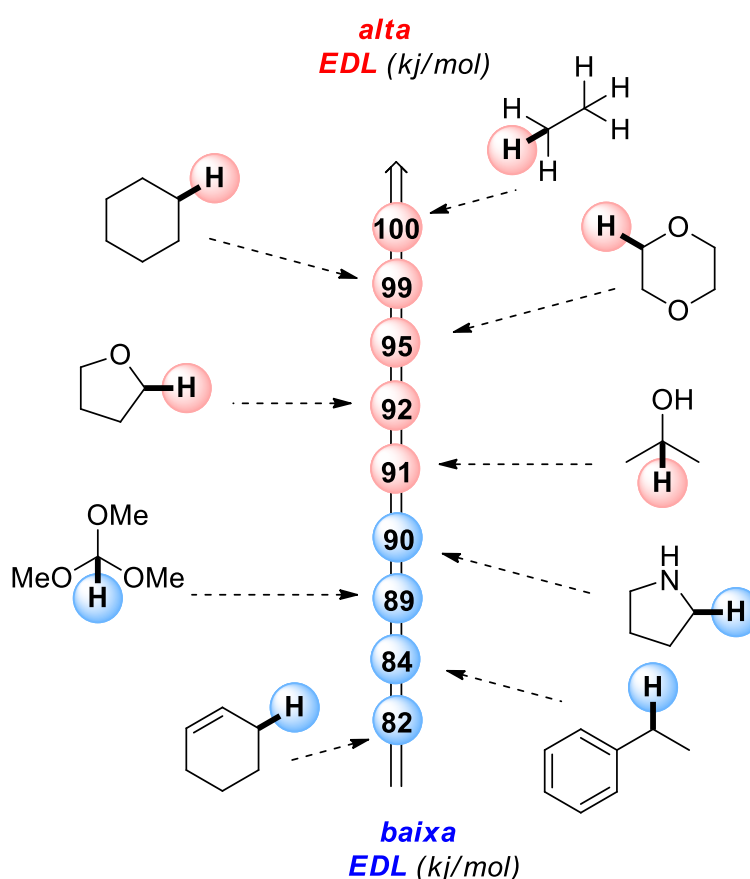
<sup>34</sup> (a) Chu, J. C. K.; Rovis, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 62. (b) Chen, Z.; Rong, M-Y.; Nie, J.; Zhu, X-F.; Shi, B-F.; Ma, J-A. *Chem. Soc. Rev.*, **2019**, *48*, 4921. (c) Baudoin, O. *Acc. Chem. Res.*, **2017**, *50*, 1114.

<sup>35</sup> (a) Harry, N. A.; Saranya, S.; Ujwaldev, S. M.; Anilkumar, G. *Catal. Sci. Technol.*, **2019**, *9*, 1726. (b) Moselage, M.; Li, J.; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2016**, *6*(2), 498.

Com o avanço no âmbito da catálise, a fotocatalise surge como uma ferramenta promissora a qual permite o desenvolvimento de novas transformações de ativação C-H em condições brandas, proporcionando sistemas catalíticos anteriormente não acessados.<sup>15a</sup>

A clivagem homolítica fotoinduzida de uma ligação C(sp<sup>3</sup>)-H consiste em uma excelente estratégia para funcionalização de substratos que apresentam baixa reatividade, moléculas complexas e biologicamente ativas. Assim, os processos de transferência de átomo de hidrogênio (HAT) podem ser explorados ao avaliar as energias de dissociação de ligação (EDLs) da ligação C-H de interesse (Figura 5). A abstração de hidrogênio pode ocorrer de forma indireta, com o auxílio de bases, oxidantes, fotocatalisadores, co-catalisadores ou através de transferência eletrônica em seu estado excitado, gerando radicais altamente reativos centrados no carbono.<sup>36</sup>

Figura 5. EDL para diferentes ligações C-H



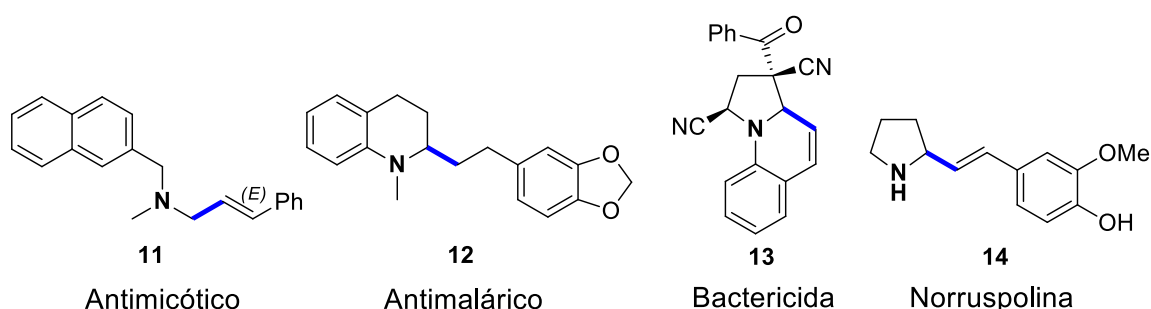
FONTE: Fagnoni & Calpado (2022)

<sup>36</sup> Calpado, L.; Ravelli, D.; Fagnoni, M. *Chem. Rev.* **2022**, 122(2), 1875.

### 3.2.1. Ativação de C(sp<sup>3</sup>)-H $\alpha$ -amino

As aminas compõem estruturas centrais presentes em produtos naturais, fármacos, compostos bioativos importantes tais como, antimicótico, bactericida, entre outras aplicações de grande relevância no campo da medicina (Figura 6).<sup>37</sup> O desenvolvimento de novos compostos que preservam a estrutura das aminas, com propriedades medicinais, transformações regioseletivas, emprego em reações de ativação C-H tem sido alvo de interesse de pesquisadores e da indústria.<sup>38</sup>

**Figura 6.** Exemplo de moléculas bioativas contendo aminas



Diversas metodologias existentes na literatura descrevem a síntese de compostos nitrogenados. Dentre essas metodologias, as clássicas reações como Mannich<sup>39</sup>, alquilação tipo Friedel-Crafts<sup>40</sup>, Kabachnik-Fields<sup>41</sup>,  $\alpha$ -litação, já foram amplamente exploradas na literatura como forma de funcionalização de aminas. Uma das estratégias para funcionalização de aminas cíclicas é via ativação C-H do carbono adjacente ao nitrogênio, podendo ser acessada via catálise de cobre e aditivos oxidantes ( $\alpha$ -amino cátion)<sup>42</sup>, orto-litação<sup>43</sup> ou ácido de Lewis ( $\alpha$ -amino ânion)<sup>44</sup>, catálise fotoredox ( $\alpha$ -amino radical)<sup>45</sup> e via acoplamento cruzado.<sup>46</sup>

<sup>37</sup> (a) Zhao, Y.; Jin, J.; Chan, P. W. H. *Adv. Synth. Catal.*, **2019**, *361*, 1313. (b) Zuo, Z.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 5257.

<sup>38</sup> Noisier, A. F. M & Brimble, M. A. *Chem. Rev.*, **2014**, *114*(18), 8775.

<sup>39</sup> Long, C.-J.; He, Y.-H., Guan, Z. *Org. Biomol.*, **2022**, *20*, 11449.

<sup>40</sup> Wu, H.; Zhao, T.; Hu X. *Sci. Rep.*, **2018**, *8*, 11449.

<sup>41</sup> Lim, T. & Kim, B. M. *J. Org. Chem.*, **2020**, *85*, 13255.

<sup>42</sup> Xu, C.; Shen, F.-Q.; Feng, G.; Jin, J. *Org. Lett.*, **2021**, *23*(10), 3913.

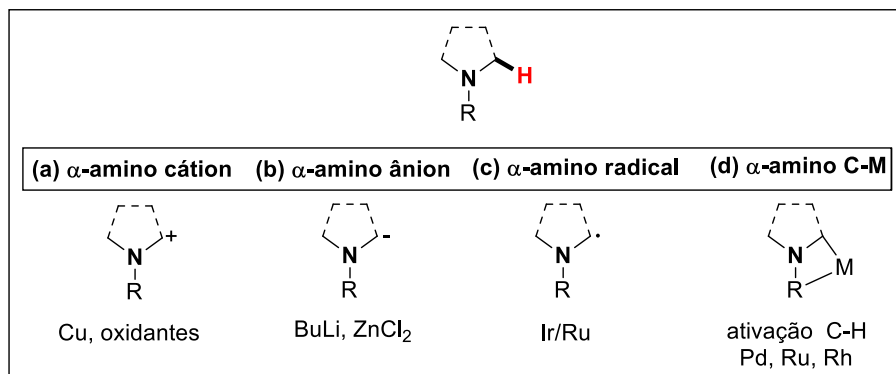
<sup>43</sup> Chen, W.; Ma, L.; Paul, A.; Seidel, D. *Nat. Chem.*, **2018**, *10*, 165.

<sup>44</sup> He, G. Wang, B. Nack, W. Chen, G. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 635.

<sup>45</sup> Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898.

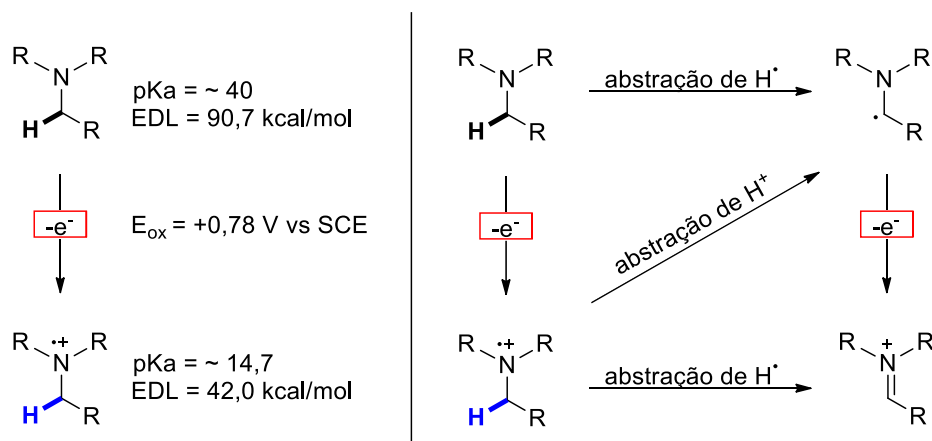
<sup>46</sup> Douthwaite, J. L.; Zhao, R.; Shim, E.; Mahjour, B.; Zimmerman, P. M.; Cernak, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, *145*, 10930.

**Figura 7.** Diferentes formas de ativação de aminas cíclicas



As aminas desempenham um papel importante em procedimentos que envolvem reações induzidas por luz, sendo empregadas como aditivos e substratos. Aminas terciárias são aplicadas em ciclos de supressão redutiva, sendo oxidadas via *SET* gerando um cátion radical e um enfraquecimento da ligação C-H adjacente ao nitrogênio. A ativação através da remoção de um único elétron permite que alguns caminhos reacionais sejam alcançados, fornecendo intermediários sintéticos reativos (Figura 8).<sup>47</sup>

**Figura 8.** Reatividade de aminas terciárias



FONTE: Stephenson *et. al.* (2014)<sup>48b</sup>

Aminas terciárias são descritas pela formação de cátions radicalares planares na presença de solventes polares, sofrendo fácil desprotonação no carbono  $\alpha$ , devido a cinética e fatores estereoeletrônicos para produzirem  $\alpha$ -amino radicais.<sup>48</sup>

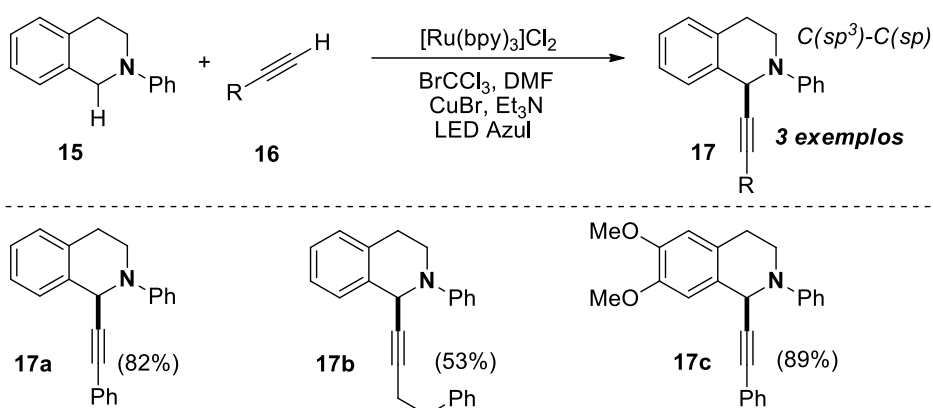
<sup>47</sup> Li, Z. & Li, C-J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 11810.

<sup>48</sup> (a) Bergonzini, G.; Schindler, C. S.; Wallentin, C.J.; Jacobsen, E. N.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Sci.*, **2014**, 5(1), 112. (b) Beatty, J. W.; Stephenson, C. R. J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, **48**, 1474.

O desenvolvimento de novas rotas sintéticas para síntese regioseletiva de amins propargílicas tem sido explorada na literatura, especialmente através dos avanços envolvendo a funcionalização da tetraisoquinilina e amins *N*-protegidas. Por outro lado, estudos de grupos de pesquisa como MacMillan,<sup>49</sup> Stephenson,<sup>50</sup> Yoon,<sup>51</sup> entre outros, envolvendo a fotocatalise via complexos polipiridínicos de rutênio/irídio e corantes orgânicos livres de metais, foram descritas metodologias para acessar a posição C1 de *N*-arilaminas com uma variedade de substratos. Embora os avanços nas reações induzidas por luz visível proporcionam alternativas para obtenção de  $\alpha$ -amino radicais, a alquinição direta para formação de novas ligações do tipo  $C(sp^3)$ - $C(sp)$  via ativação C-H por catálise fotoredox permanece também um desafio na síntese orgânica.

A busca de novas metodologias para acessar a inserção no carbono adjacente ao nitrogênio de amins alifáticas tem ganhado destaque para formação de novas ligações  $\alpha$ -carbono-carbono. Sendo assim, Stephenson e colaboradores desenvolveram a funcionalização da tetrahidroisoquinolina  $C(sp^3)$ -H utilizando  $[Ru(bpy)_3]Cl_2$  ou  $Ir(ppy)_2(dtbbpy)PF_6$ , envolvendo alquinição do composto **15** utilizando  $BrCCl_3$  como oxidante e 15% de  $CuBr$  como catalisador, o qual forneceu três exemplos do produto de  $\alpha$ -amino alquinição (Esquema .<sup>52</sup>

**Esquema 4.** Alquinição de tetrahidroisoquinolinas via catálise fotoredox



<sup>49</sup> Prier, C. K.; Ranckic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.*, **2013**, 113(7), 5322.

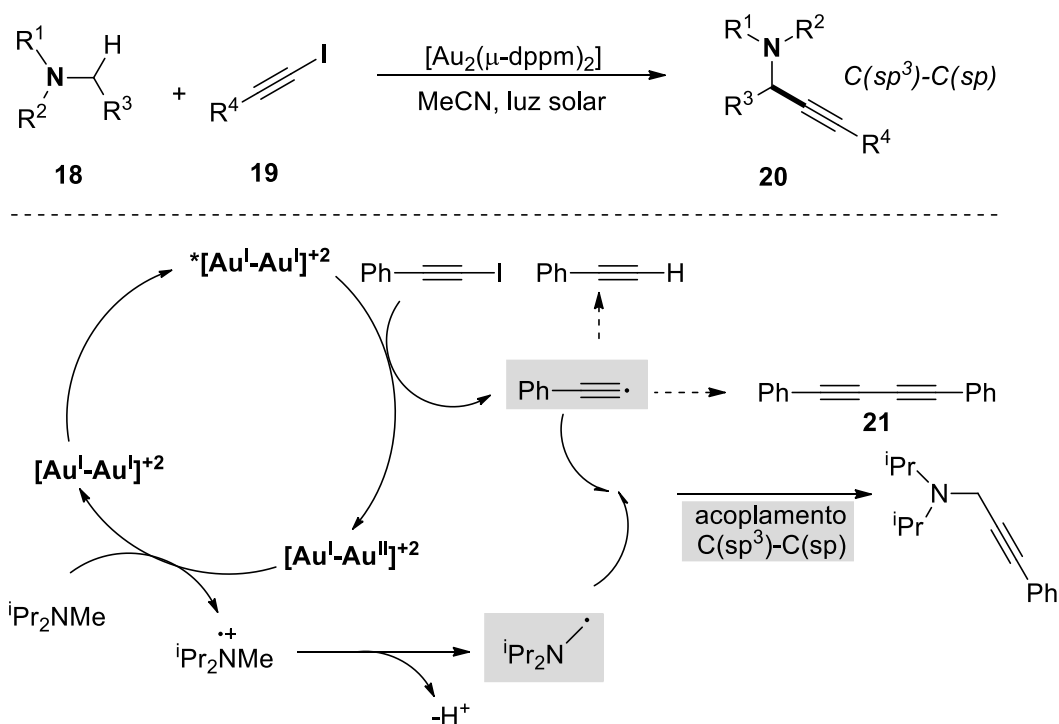
<sup>50</sup> Narayama, J. M. A & Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 102.

<sup>51</sup> Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 12886.

<sup>52</sup> Freeman, D. B.; Furst, L.; Condie, A. G.; Stephenson, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 94.

Hashmi e colaboradores descreveram a funcionalização de aminas terciárias via catálise de ouro induzidas por luz solar.<sup>53</sup> Os autores descrevem a viabilidade do acoplamento entre os radicais C(sp<sup>3</sup>)-C(sp) entre aminas acíclicas e 1-haloalcinos sob condições fotoredox, sendo acessada através da formação do radical alquinila através da transferência de elétrons do catalisador [Au<sub>2</sub>(μ-dppm)<sub>2</sub>], seguida da redução via SET de aminas terciárias gerando α-amino radicais. A formação do estado excitado do complexo dinuclear de ouro (I), gera uma capacidade de redução [E° (Au<sub>2</sub><sup>+3</sup>/<sup>\*</sup>Au<sub>2</sub><sup>+2</sup>) = -1,5 V para -1,7 V vs ECS] para doar um elétron para 1-iodoalcino, gerando o radical alquinila. A evidência dessa rota sintética se dá pela formação do produto de homoacoplamento de Glaser, observado nos experimentos controle. Finalmente, o acoplamento entre os radicais alquinila e α-amino, acoplam entre si a fim de fornecer o produto.<sup>53</sup>

**Esquema 5.** Funcionalização de aminas terciárias catalisada por ouro (I)



<sup>53</sup> Xie, J.; Shi, S.; Zhang, T.; Mehrkens, N.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6046.

### 3.3.1 Fotocatálise em síntese orgânica

Durante décadas, a catálise fotoredox foi amplamente explorada em aplicações como “*water splitting*”, captura de CO<sub>2</sub> e desenvolvimento de células solares, e mais recentemente, ganhando destaque especialmente nos últimos 10 anos, a fotocatalise foi inserida no contexto da química orgânica sintética, tendo se mostrado uma ferramenta chave para novas transformações orgânicas. A fotocatalise surge como uma proposta promissora do ponto de vista ambiental, uma vez que possibilita transformações orgânicas que visam diminuir os impactos gerados por rotas clássicas.<sup>54</sup>

Do ponto de vista sintético, os processos fotoredox possibilitam uma variedade de combinações entre substratos e fotocatalisadores para importantes sínteses, sendo altamente eficientes e seletivas.<sup>55</sup> A capacidade de transferir elétrons para substratos e intermediários com o auxílio de um catalisador fotossensível pretende explorar metodologias e abrir novos horizontes no âmbito da química orgânica sintética, a fim de ativar espécies até então não reativas.<sup>56</sup>

As interações entre os fotossensibilizadores e os substratos orgânicos tornam-se essenciais para compor o ciclo catalítico e promovem as reações via catálise fotoredox. Um fator determinante no âmbito da fotocatalise dentro da síntese orgânica, dá-se pelo reconhecimento e exploração dos complexos metálicos polipiridínicos de rutênio e irídio, corantes orgânicos, os quais podem desempenhar a absorção de luz e transformação desta em energia química, em condições brandas. Existem três etapas de ativação envolvidas em um processo fotocatalítico: (1) a formação de um estado excitado através da absorção de energia pelo fotocatalisador; (2) reorganizações eletrônicas na molécula, (3) transferência de elétrons (SET) e de hidrogênio (HAT).<sup>57</sup>

---

<sup>54</sup> Welin, E. R.; Le, C.; Arias-Rotondo, D. M.; McCusker, J. K.; MacMillan, D. W. C. *Science*, **2017**, 355, 380.

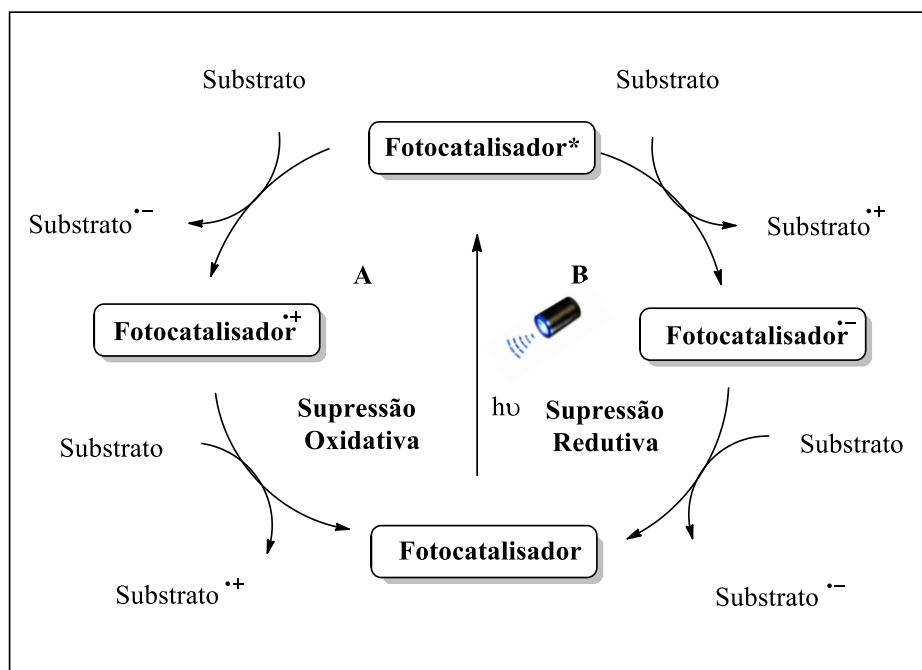
<sup>55</sup> Bach, T. & Hehn, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 1000.

<sup>56</sup> König, B. *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 15, 1979.

<sup>57</sup> (a) Marzo, L.; Pazire, S. K.; Reiser, O.; König, B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 1. (b) Capacci, A. G.; Malinowski, J. T.; McAlpine, N. J.; Kuhne, J.; MacMillan, D. W. C. *Nature Chem.*, **2017**, 9, 1073.

As reações que consistem na transferência de elétrons mediante o estado excitado envolvendo substratos doadores e/ou aceptores podem ser alcançadas através de dois ciclos distintos: (A) supressão oxidativa e (B) supressão redutiva (Figura 9).<sup>58</sup>

**Figura 9.** Ciclo catalítico para reações fotoredox



FONTE: YOON, ISCHAY & DU (2010)<sup>51</sup>

As transformações fotoredox são iniciadas na presença de um catalisador fotossensível ou até mesmo em combinação dessas espécies com outro catalisador/organocatalisador, a qual é denominada catálise fotoredox dual. Dessa maneira, os intermediários obtidos pelos metais de transição ou auxiliares quirais através do ciclo catalítico, estabilizam as espécies radiculares envolvidas no processo tornando-as acessíveis e disponíveis para a reação, sendo possível controlar a seletividade em termos dos mecanismos e dos produtos obtidos.<sup>58,59</sup>

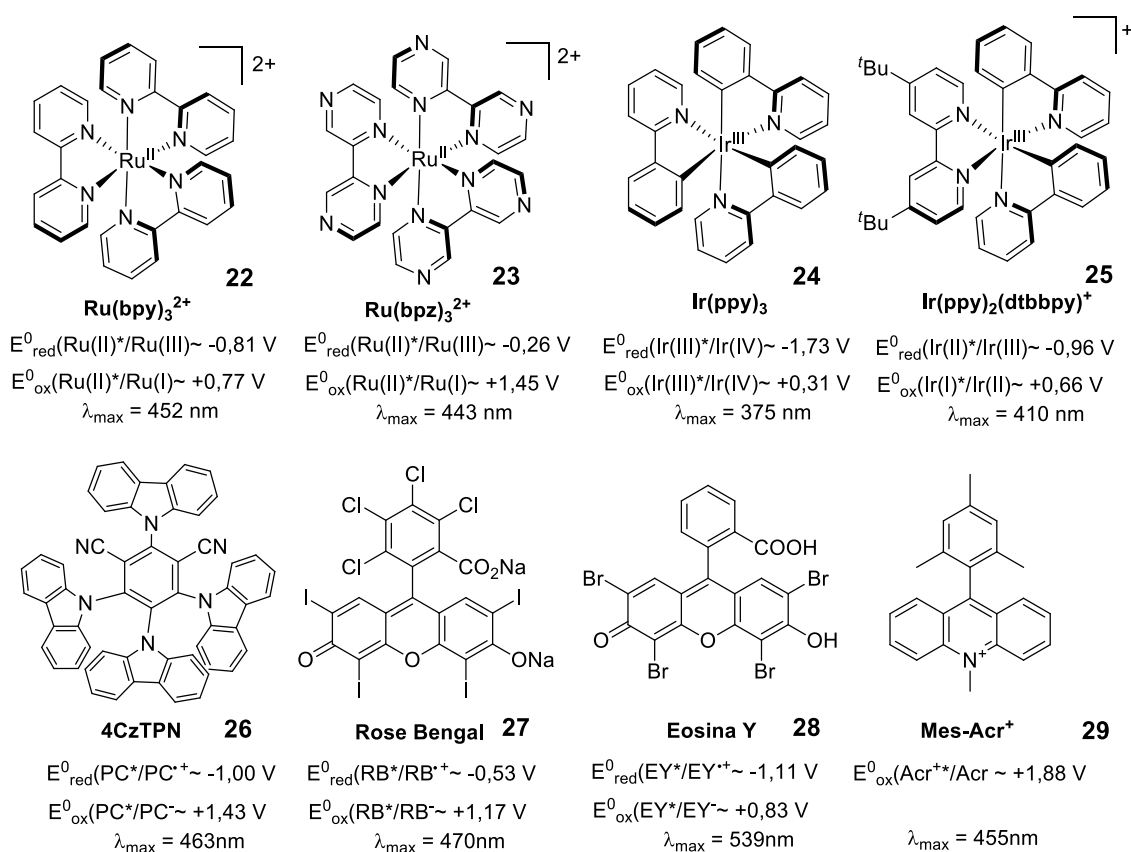
<sup>58</sup> Almeida, A. M.; Almeida, M. V.; Amarante, G. W. *Química Nova*, **2015**, *30*, 1080.

<sup>59</sup> Nasca, E. D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 3322.



As propriedades de um catalisador tanto no estado fundamental e no excitado devem ser levados em consideração para alcançar a reatividade desejada, e conseqüentemente a transformação orgânica de interesse (Figura 10). A crescente aplicação sintética de moléculas que absorvem energia na região do visível ( $\lambda = 350 \sim 750 \text{ nm}$ ) requerem um estudo fotofísico e eletroquímico dos fotocatalisadores. Além disso, os estudos mecanísticos em sistemas de catálise fotoredox, dependem das mesmas ferramentas, tais como, fotofísica e eletroquímica, para modular a eficiência do ciclo catalítico dado o papel indispensável que esses estudos proporcionam nas relações entre o estado fundamental e estado excitado, bem como propriedades de reatividade envolvendo oxidação e redução.<sup>60</sup>

**Figura 10.** Catalisadores fotossensíveis mais utilizados em síntese orgânica



FONTE: Marzo, et. al. (2018)

<sup>60</sup> Romero, N. A. & Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075.

Em termos práticos, a absorção de luz ( $h\nu$ ) produz uma excitação eletrônica na molécula, normalmente, a promoção de um elétron para um nível de mais alta energia, vai de um estado singleto fundamental ( $S_0$ ) para um estado singleto excitado. Embora a excitação do estado fundamental resulta normalmente em um relaxamento singleto de mesma ou menor energia, diversos pesquisadores desejam explorar o uso de  $\lambda$  maiores (ou seja, a absorção deslocada para o vermelho), a fim de proporcionar uma maior eficiência energética e diminuir a probabilidade de excitar reagentes na região do UV ( $\lambda < 350$  nm), minimizando a formação de subprodutos. Dessa forma, diodos emissores de luz (LED) surgem como uma ferramenta importante na catálise fotoredox, pois permite a excitação seletiva do fotocatalisador, bem como a intensidade da fonte energética.<sup>60,61</sup>

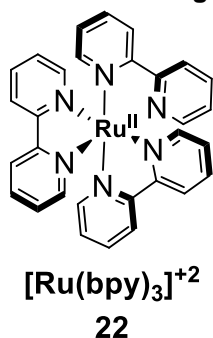
---

<sup>61</sup> (a) Fukuzumi, S.; Ohkubo, K. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6059. (b) Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Albini, A. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 97.

### 3.3.2 Fotocatálise de rutênio (II)

Os complexos polipiridínicos de rutênio (II) foram relatados pela primeira vez em 1936 e, desde então, receberam considerável atenção devido às suas propriedades eletroquímicas e fotossensíveis. De modo geral, são compostos estáveis, solúveis em água e possuem tempo de meia vida moderado no estado excitado ( $t = 1000$  ns), sendo amplamente explorados em transformações orgânicas.<sup>62</sup> Estruturalmente, o  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{+2}$  é um octaedro, de configuração  $d^6$ , de baixo spin ( $t_{2g}$ ). Sob irradiação de luz de  $\lambda_{\text{max}} = 452$  nm, o elétron do metalocentro localizado no orbital  $t_{2g}$  é excitado para o orbital  $\pi^*$  centrado no ligante 2,2-bipiridina, gerando um estado excitado mediado pela transferência de carga do metal ligante (TCML).<sup>63</sup>

Figura 11. Complexo de  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{+2}$



tempo de meia vida: 1100 ns

$$E_{\text{red}}^0(\text{Ru}(\text{II})^*/\text{Ru}(\text{III})) \sim -0,81 \text{ V}$$

$$E_{\text{ox}}^0(\text{Ru}(\text{II})^*/\text{Ru}(\text{I})) \sim +0,77 \text{ V}$$

$$\lambda_{\text{max}} = 452 \text{ nm}$$

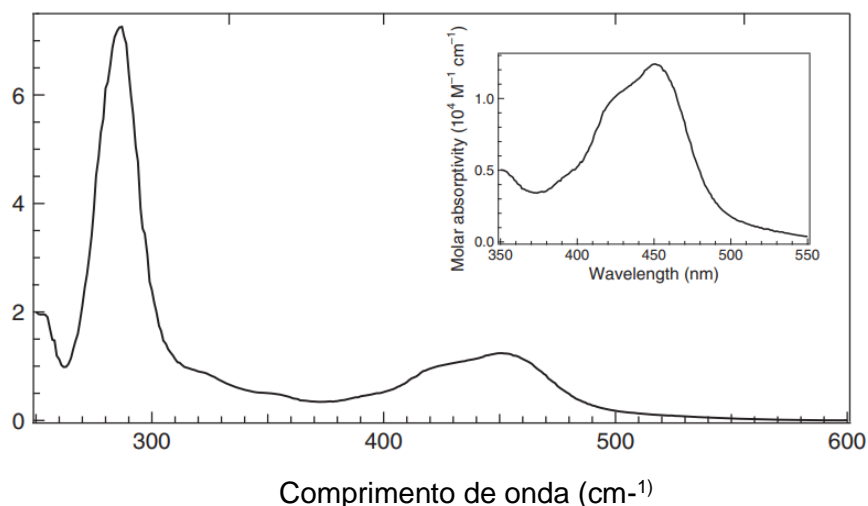
Embora os catalisadores de rutênio sejam agentes oxidantes e redutores fracos no estado fundamental, a excitação de um elétron proporciona estados excitados e transferências de elétrons eficientes. A formação do estado excitado permite a oxidação do metal e redução do ligante, fornecendo uma espécie altamente reativa de rutênio. Este estado excitado gerado, por apresentar um caráter redutor e oxidante, permite que possa atuar como mediador em reações que envolvam transferência de elétrons.<sup>64</sup> Dessa forma, uma ampla biblioteca de substratos podem ser ativados gerando radicais reativos obtidos através da transferência de elétrons pelo  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{+2}$ .

<sup>61</sup> Sahoo, B.; Hopkison, M. N.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*(15), 5505.

<sup>62</sup> Arias-Rotondo, D. M. & McCusker, *Wiley-VCH*, Weinheim, **2018**, 1.

<sup>63</sup> Kitzmann, W. R. & Heinze, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202213207;

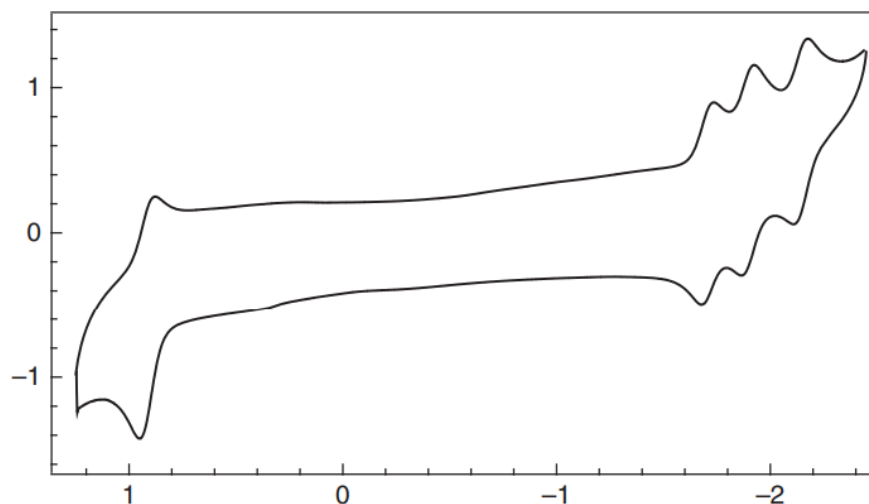
**Figura 12.** Espectro de absorção do fotocatalisador  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{+2}$



FONTE: McCusker & Arias-Rotondo (2018)<sup>62</sup>

É importante ressaltar que a conversão desses catalisadores estáveis em espécies altamente ativas após a irradiação de luz com  $\lambda_{\text{max}} = 452 \text{ nm}$ , permite que processos catalíticos únicos e valiosos sejam alcançados (Figura 12).<sup>65</sup> O ciclo de supressão oxidativa do  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{+2}$ , é descrita pelo potencial de redução  $E_{1/2}^{*III/II} = -0,81 \text{ V}$  vs eletrodo de calomelano saturado (SCE) (Figura 13).<sup>66</sup>

**Figura 13.** Voltametria Cíclica do fotocatalisador de  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{+2}$  em acetonitrila



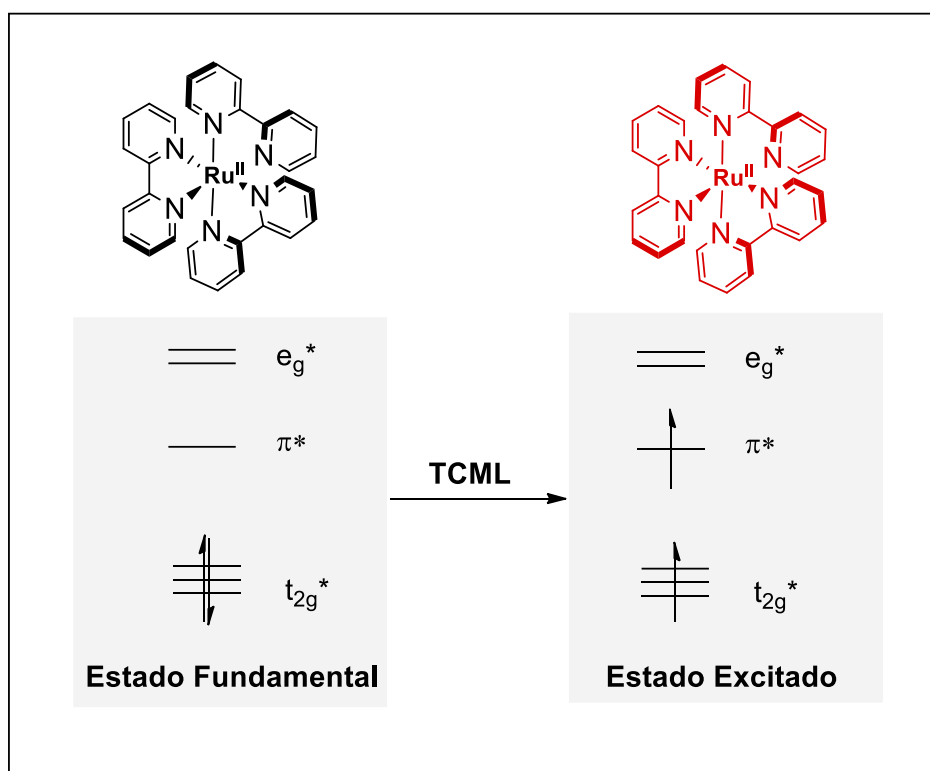
FONTE: McCusker & Arias-Rotondo (2018)<sup>62</sup>

<sup>65</sup> Koike, T. & Akita, M. *Inorg. Chem. Front.*, **2014**, *1*, 562.

<sup>66</sup> Bock, C R.; Connor, J. A.; Gutierrez, A. R.; Meyer, T. J.; Whitten, D. G.; Sullivan, B. P.; Nagle, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*(17), 4815.

Esse potencial revela que o estado excitado  $^*[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{+2}$  é um doador de elétrons mais potente quando comparado ao  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{+2}$  no estado fundamental ( $E_{1/2}^{*III/II} = +1,29 \text{ V vs SCE}$ ). Ao mesmo tempo, o potencial de redução do estado excitado ( $E_{1/2}^{*II/I} = +0,70 \text{ V vs SCE}$ ) indica que essa espécie é um oxidante mais potente quando comparado ao estado fundamental ( $E_{1/2}^{II/I} = -1,33 \text{ V vs SCE}$ ) (Figura 14).<sup>67</sup>

**Figura 14.** Formação do estado excitado para o complexo de  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{+2}$



FONTE: Prier, Rankic & MacMillan (2013)

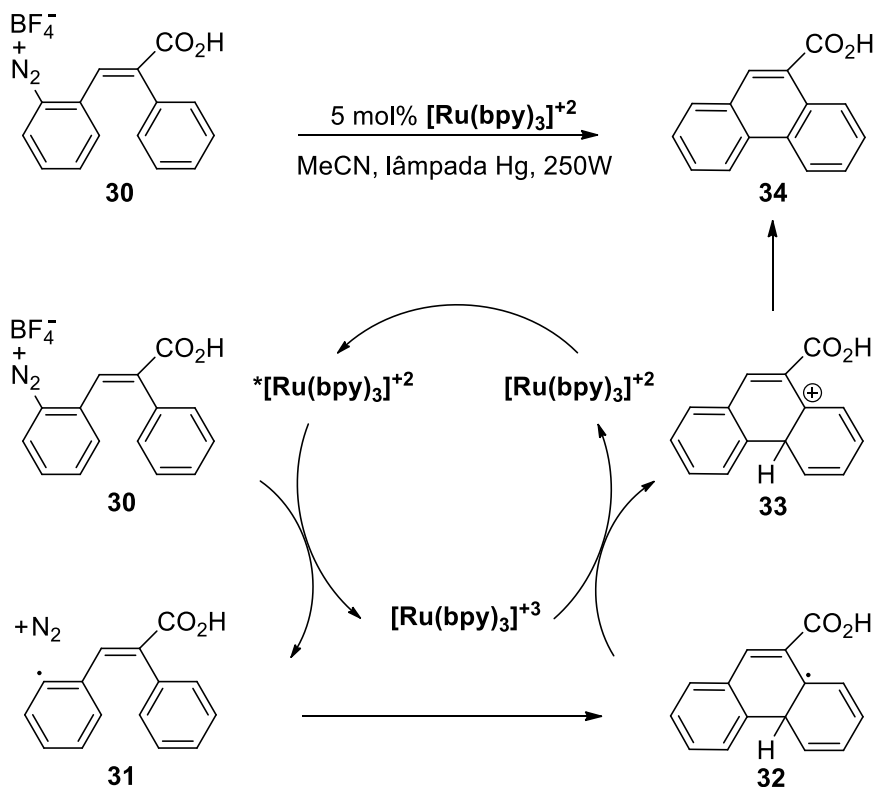
Através dessas espécies ativadas, substratos como aminas terciárias, sais de diazônio, olefinas, compostos carbonílicos, entre outros podem ser explorados, sendo o uso do fotocatalisador  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  uma estratégia poderosa para o desenvolvimento de novas rotas catalíticas, sob condições brandas, utilizando uma baixa quantidade de catalisador na ausência de elevadas temperaturas.<sup>68</sup>

<sup>67</sup> Pavlishchuk, V. V. & Addison, A. W. *Inorganica Chim. Acta*, **2000**, 298, 97.

<sup>68</sup> Teegardin, K.; Day, J. I.; Chan, J.; Weaver, J. *Org. Process Res. Dev.*, **2016**, 20(7), 1156.

Um dos primeiros relatos de catálise fotoredox envolvendo o fotocatalisador  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  em síntese orgânica foi reportada em 1984 pelos pesquisadores Cano-Yelo e Deronzier na reação de Pschorr, envolvendo o acoplamento intramolecular de um sal de arildiazônio e um areno não substituído (Esquema 6).<sup>69</sup>

**Esquema 6.** Reação de Pschorr catalisada por  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{+2}$

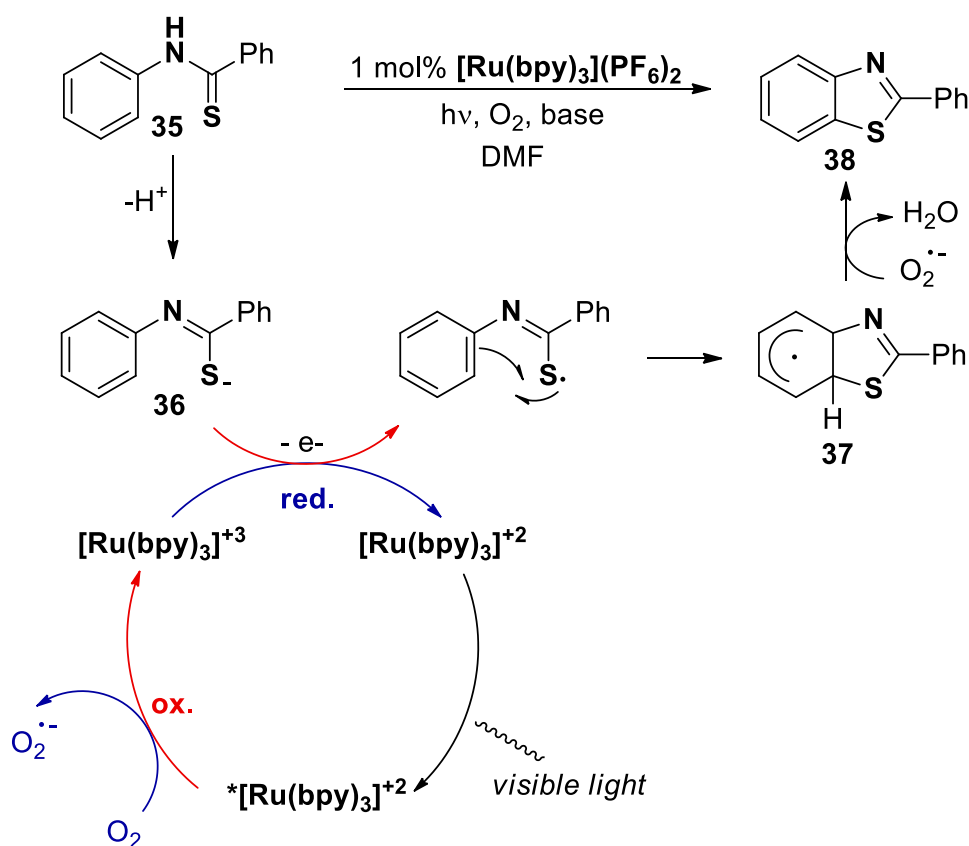


A redução de um único elétron de sais de arildiazônio é de fácil acesso ( $E_{1/2}^{\text{red}} = -0,10 \text{ V vs SCE}$ ) para fenildiazônio tetrafluoroborato e ocorre com a perda simultânea de gás nitrogênio fornecendo radicais arila. Assim, após exposição do fotocatalisador  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  e sal de arildiazônio à luz visível, seguida da redução via SET, fornece o intermediário alvo para ciclização. A adição intramolecular do radical ao areno fornece o intermediário cíclico, o qual pode ser oxidado por  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{+3}$  e posteriormente a desprotonação restaura a aromaticidade gerando o produto fenantreno de interesse (Esquema 6).

<sup>69</sup> Cano-Yelo, H. & Deronzier, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1984**, 2, 1093.

O fotocatalisador de  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  também demonstrou-se eficiente para reações de ciclização, reportada por Li e colaboradores (Esquema 7) envolvendo tiobenzanilidas, as quais podem ser convertidas a benzotiazóis sob condições fotoredox.<sup>70</sup> O ciclo catalítico envolvido nessa transformação propõe que o oxigênio atue como agente oxidante para o  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{+2}$  formando superóxido e a espécie altamente reativa de  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{+3}$ . A reação de ciclização de tiobenzanilida ocorre na presença de base, 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU) a fim de fornecer o ânion imidotiolato. A oxidação via SET do imidotiolato pelo  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{+3}$  fornece o radical centrado no enxofre, o qual pode ser inserido ao anel benzênico gerando o radical dienila. O superóxido é responsável por abstrair o átomo de hidrogênio do radical dienila, gerando o produto de interesse benzotiazol.

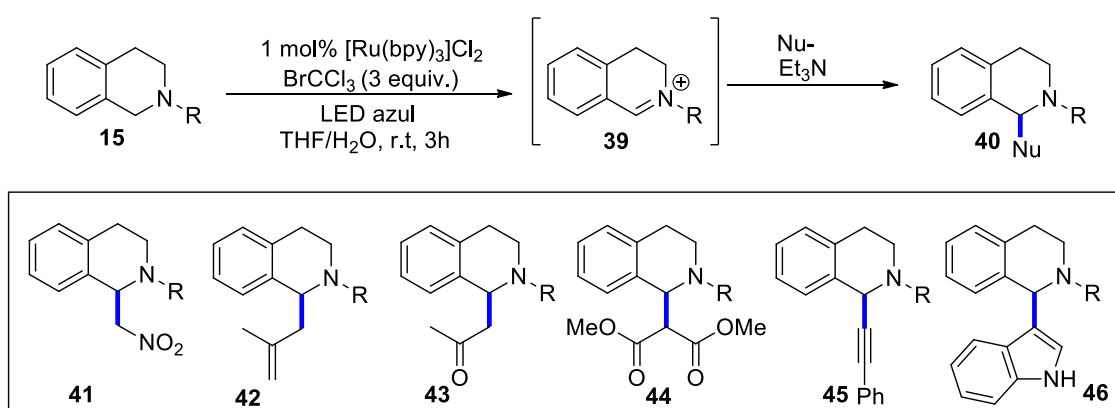
**Esquema 7.** Síntese de benzotiazóis via catálise fotoredox de  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{+2}$



<sup>70</sup> Cheng, Y.; Yang, J.; Qu, Z.; Li, P. *Org. Lett.* **2012**, *14*(1), 98.

Além disso o fotocatalisador de rutênio pode ser explorado para reações de ativação de C(sp<sup>3</sup>)-H, como por exemplo, a metodologia descrita por Stephenson e colaboradores envolvendo a oxidação da tetraisoquinolina (TIQ) ( $E_{1/2}^{ox} = +0,84 \text{ V vs ECS}$ ), utilizando  $\text{BrCCl}_3$  como oxidante a fim de atingir os potenciais de oxidação e redução mais facilmente. Assim, o agente oxidante  $\text{BrCCl}_3$  levou a formação de sais imínio a partir da TIQ, os quais posteriormente foram submetidos a adição de diferentes nucleófilos, utilizando trietilamina como base.<sup>52</sup>

**Esquema 8.** Funcionalização da TIQ com diferentes nucleófilos via catálise fotoredox

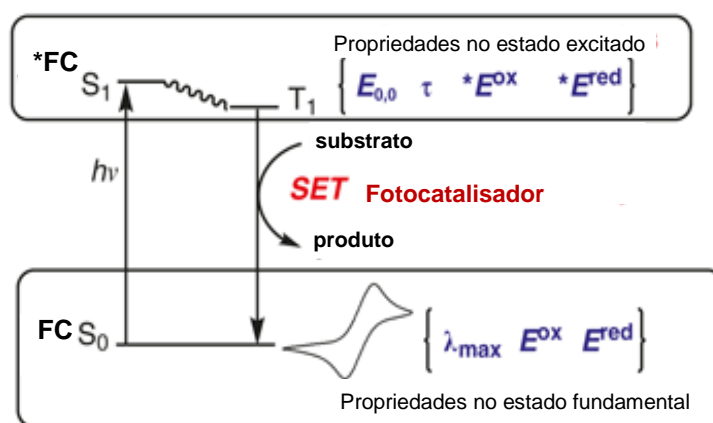




### 3.3.3 Voltametria Cíclica

As metodologias clássicas utilizadas em síntese orgânica para funcionalização de substratos normalmente são realizadas empregando ativação térmica, catalítica, e mais recentemente métodos fotoquímicos e eletroquímicos têm sido explorados. As metodologias fotoquímicas e eletroquímicas dão origem a um novo e eficiente acesso a alguns intermediários mais reativos, incluindo radicais e transferência de carga. A voltametria cíclica é uma técnica eletroquímica empregada para investigar os processos de oxidação e redução, importante para estudar reações químicas iniciadas por transferências de elétrons.<sup>71</sup>

**Figura 15.** Propriedade fotofísicas e eletroquímicas em reações fotoredox



Fonte: Teets, Kim & Wu (2022)

A investigação das propriedades eletroquímicas é fundamental para compor o ciclo catalítico de uma reação via fotocatalise. A habilidade de um fotocatalisador sofrer “foto-redução” ou “foto-oxidação” são ditadas pelos seus potenciais redox. Esses valores expressam a reação redox de um elétron do fotocatalisador no estado excitado, sendo descrita como [ $*E_{red}$ , ou  $E(*FC/FC^-)$ ] e [ $*E_{ox}$ , ou  $E(*FC/FC^+)$ ]. O fotocatalisador no estado excitado pode ser um forte agente de redução ou oxidação, envolvendo-se em ciclos de transferência de elétrons (SET) bimoleculares, essas considerações fundamentam os ciclos de supressão oxidativa e redutiva amplamente usados em fotocatalise.<sup>72</sup>

<sup>71</sup> Elgrishi, N.; Rountree, K. J.; McCarthy, B. D.; Rountree, E. S.; Eisenhart, T. T.; Dempsey, J. L. *J. Chem. Educ.* **2018**, 95(2), 197.

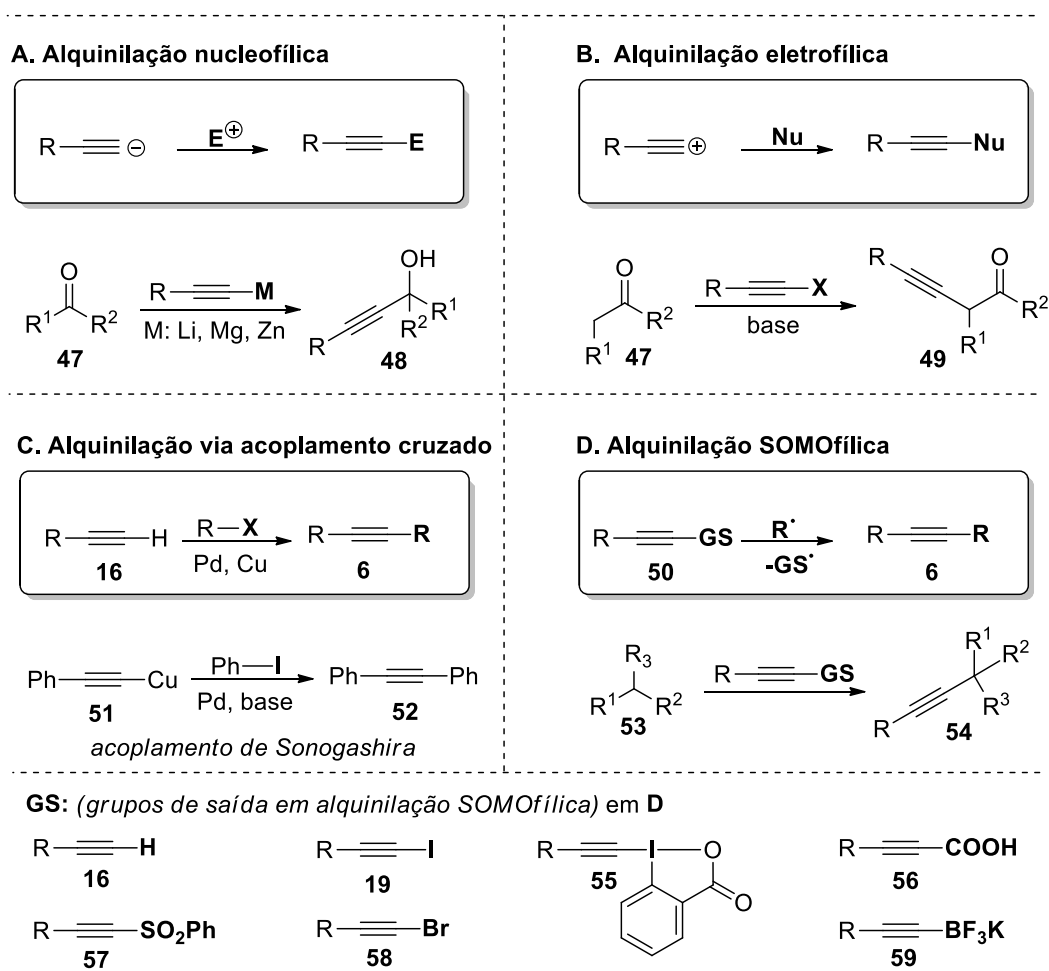
<sup>72</sup> Wu, Y.; Kim, D.; Teets, T. S. *Synlett*, **2022**, 33(12), 1154.

Há muitas considerações importantes para escolher um fotocatalisador para ser empregado em uma transformação orgânica: é necessário que o fotocatalisador tenha absorção no visível apropriada, potenciais de oxidação e redução previamente investigados e tempo de meia vida no estado excitado. Em suma, a avaliação cuidadosa das propriedades fotofísicas e eletroquímicas dos fotocatalisadores e dos substratos parceiros de reação são essenciais para transformações orgânicas eficientes.<sup>60,72</sup>

### 3.4.1 Alquinilação Fotoredox

As reações de alquinilação desempenham um papel de extrema importância no âmbito da química orgânica sintética, pois os produtos obtidos destacam-se na química de materiais, polímeros, como blocos de construção como por exemplo, heterociclos, enaminas, cetonas, compostos vinílicos, eninos, entre outros.<sup>73</sup> Tipicamente, a inserção de alcinos a diferentes moléculas orgânicas podem ser divididas em: **(A)** reações de acetiletos nucleofílicos na gerados por reagentes organolítico e de Grignard; **(B)** reações eletrofílicas, as quais requerem preparação de variantes como iodo/bromo e iodo hipervalente; **(C)** reações de acoplamento cruzado de Sonogashira catalisados por paládio e cobre (Esquema 9).<sup>74</sup>

**Esquema 9.** Diferentes tipos de alquinilação



FONTE: Vaillant & Waser (2019)

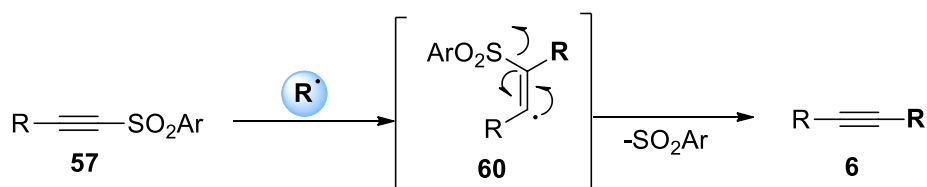
<sup>73</sup> M. Trost and C.-J. Li. *Wiley-VCH*, Weinheim, **2014**, 1, 424.

<sup>74</sup> Vaillant, F. L. & Waser, *J.Chem. Sci.*, **2019**, 10, 8909.

Recentemente a alquinição envolvendo reações do tipo (D) SOMOílicas (orbital molecular ocupado por um único elétron) em ciclos radicalares tem ganhado amplo destaque para obtenção de compostos insaturados. Uma variedade de precursores como alcinos halogenados, reagentes de iodo hipervalente, sulfonas acetilênicas representam parceiros sintéticos promissores para construção e novas ligações C(sp<sup>3</sup>)-C(sp).<sup>75</sup>

As sulfonas acetilênicas foram os primeiros reagentes empregados em reações de alquinição radicalar, via  $\alpha$ -adição à tripla ligação, seguida da  $\beta$ -eliminação do grupo sulfonila, gerando um intermediário vinílico. Desse modo, Russel e Ngoviwatchai reportaram em 1988 a primeira reação utilizando haletos de alquilmercúrio como substratos e iodoalcinos/sulfonas acetilênicas como parceiros de acoplamento sob irradiação de LEDs UV (350 nm).<sup>76</sup>

**Esquema 10.** Plausível mecanismo para (etinil)sulfonas



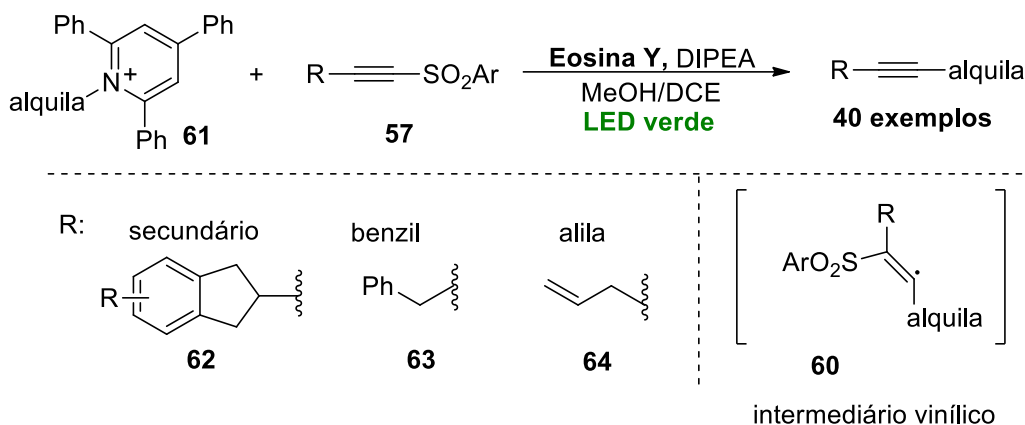
FONTE: Vailant & Waser (2019)

A alquinição via catálise fotoredox tem se destacado nos últimos anos, pois permite que uma ampla variedade de compostos possam acessar estados de transição não atingidos anteriormente pelas rotas sintéticas clássicas, sendo possível adaptar-se a parceiros de acoplamento alquinilas, promovendo novas ligações C(sp<sup>3</sup>)-C(sp). König e colaborades relataram a catálise fotoredox para construção de novas ligações C(sp<sup>3</sup>)-C(sp) envolvendo derivados de sais de piridina e sulfonas acetilênicas, empregando o fotocatalisador Eosina Y sob irradiação de LEDs verdes, fornecendo uma vasta gama de produtos.<sup>77</sup>

<sup>75</sup> Ge, D.; Wang, X.; Chu, X.-Q., *Org. Chem. Front.*, **2021**, 8, 5145.

<sup>76</sup> (a) Russel, G. A.; Ngoviwatchai, P.; Tashtouch, A.; Dalmau-Pla, A.; Khanna, R. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110(11), 3530. (b) Russel, G. A. & Ngoviwatchai, P. *Org. Chem.*, **1989**, 54, 1836. (c) Gong, J. & Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 4486.

<sup>77</sup> Ociepa, M.; Turkowska, J.; Grykon, D. *ACS Catal.*, **2018**, 8(12), 11362.

**Esquema 11.** Alquinilação fotoredox de C(sp<sup>3</sup>)-H

O mecanismo reacional proposto pelos autores inicia-se com a absorção de energia pelo fotocatalisador Eosina Y, o qual é responsável pela redução do sal piridínico via SET, seguida da fragmentação do radical do sal, gerando radicais alquila. Posteriormente os radicais centrados no carbono são inseridos via  $\alpha$ -adição à tripla ligação, gerando um intermediário vinílico, que rapidamente elimina o radical arilsulfonila dando origem ao produto de interesse.<sup>78</sup>

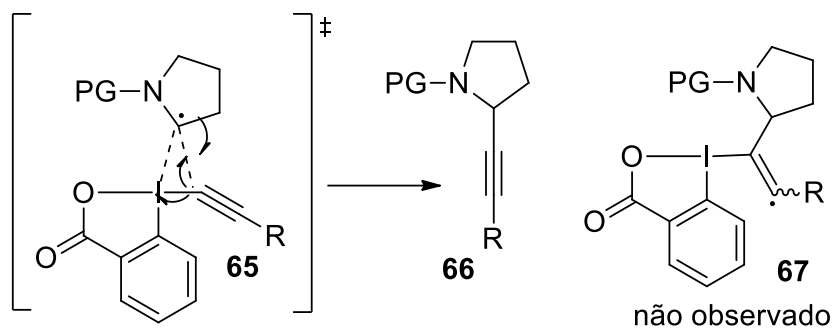
Waser e colaboradores realizaram um estudo utilizando cálculos teóricos de DFT para uma reação envolvendo o radical alquila e o reagente de iodo hipervalente (EBX), no qual observou-se que dependendo do substituinte ligado ao alcino, dois possíveis estados de transição podem ser alcançados. No primeiro estado de transição **TS-I** com a inserção no carbono- $\alpha$  do alcino, ocorre a formação direta do produto de interesse, sem o intermediário vinílico previamente proposto. Já no estado de transição **TS-II** há a inserção no carbono- $\beta$ , uma sequência de adição e eliminação, via formação de carbeno para gerar o produto de interesse. E por fim, sugerindo ainda um terceiro possível estado de transição **TS-III**, um experimento promovido via SET, fornecendo um acoplamento entre radicais (Esquema 12).<sup>79</sup>

<sup>78</sup> Vaillant, F. L.; Wodrich, M. D.; Waser, J. *Chem. Sci.*, **2017**, 8, 1790.

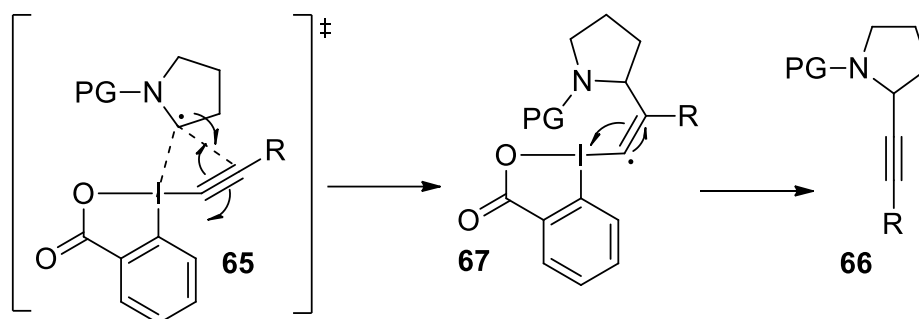
<sup>79</sup> (a) Vaillant, F. L. & Waser, J. *Chimia Acta*, **2017**, 71, 226. (b) Pan, Y.; Jia, K.; Chen, Y.; Chen, Y. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2018**, 14, 1215.

**Esquema 12.** Possíveis estados de transição para reação de alquilação

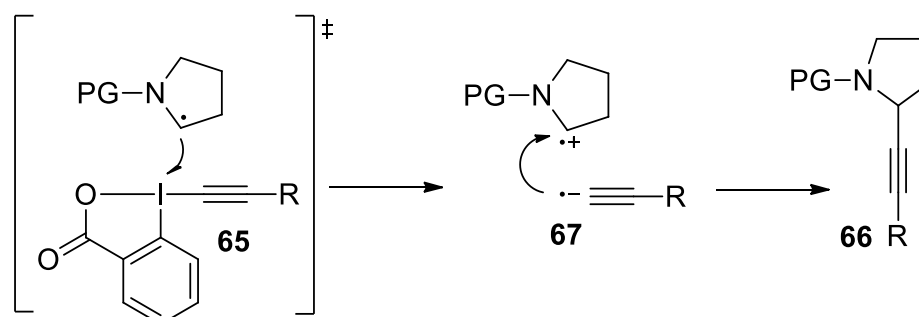
**TS-I -** adição no carbono- $\alpha$



**TS-II -** adição no carbono- $\beta$



**TS-III -** SET



FONTE: Vailant & Waser (2019)

## **Capítulo 2 – Resultados e Discussão**

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1.1 Metodologias Sintéticas

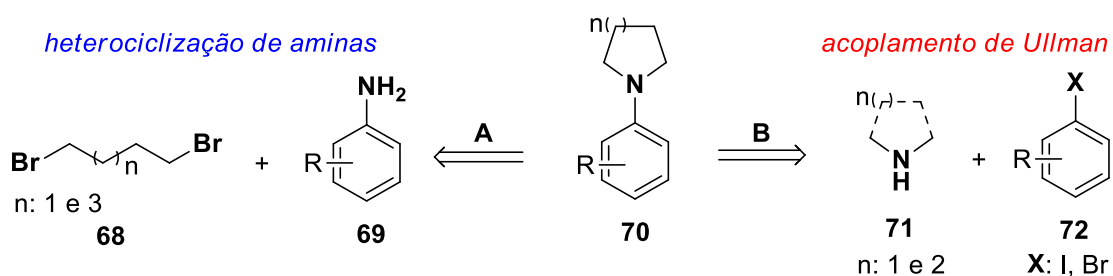
Nesse capítulo estão descritas a apresentação e discussão dos resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. A primeira etapa de síntese constituiu na obtenção das espécies C(sp<sup>3</sup>)-H derivadas do núcleo pirrolidínico baseado em metodologias já existentes na literatura. Posteriormente, a síntese dos alcinos parceiros de acoplamento C(sp<sup>3</sup>)-C(sp), seguida da reação de alquilação direta de C-H promovida por catálise fotoredox. Para melhor compreensão desse estudo, o capítulo está dividido em:

- Síntese dos materiais de partida;
- Otimização das condições reacionais;
- Ampliação do escopo reacional;
- Estudo de voltametria cíclica para *N*-arilpirrolidinas;

### 4.1.2 Síntese dos materiais de partida

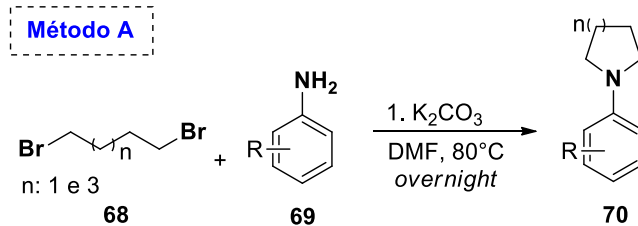
As aminas sintetizadas para serem empregadas na reação de alquilação via catálise fotoredox foram preparadas por dois métodos diferentes.<sup>80,81</sup>

Esquema 13. Obteção de *N*-arilpirrolidinas e derivados

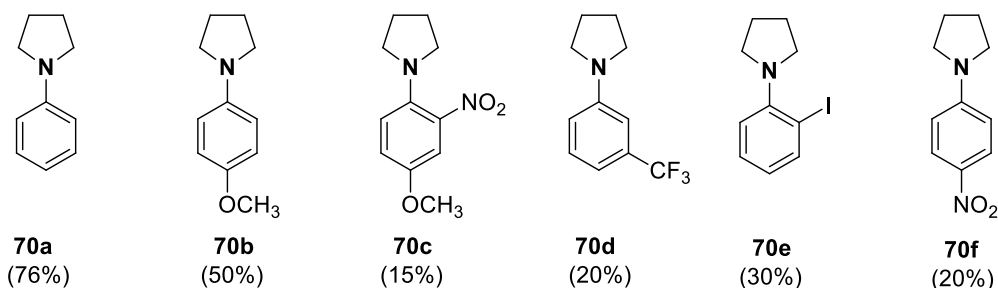


A partir do método **A**, a obtenção de *N*-arilpirrolidinas envolvem a heterociclização de aminas primárias<sup>35</sup> utilizando anilinas, 1,4-dibromobutano ou 1,6-dibromohexano em meio de DMF e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em atmosfera de argônio à 80 °C. Enquanto as aminas sintetizadas a partir do método **B** envolvem o acoplamento de Ullmann<sup>36</sup> entre a pirrolidina, piperidina, morfolina e haletos de arila promovidas pela catálise de CuI e *L*-prolina como ligante, em meio de DMSO e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, sob atmosfera de argônio à temperatura ambiente (esquema 13).

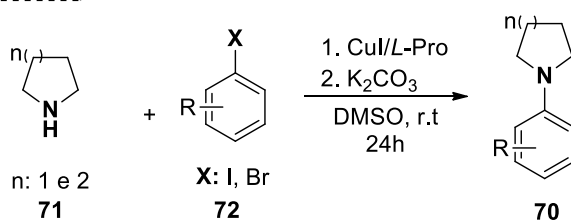


**Esquema 14.** Síntese as aminas para ativação de C(sp<sup>3</sup>)-H


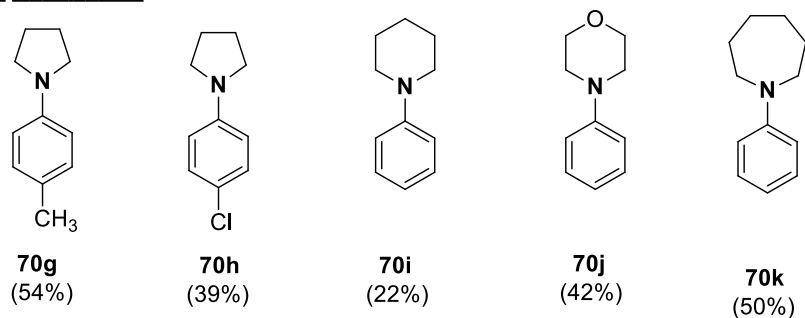
N-arilaminas sintetizadas:



**Método B**

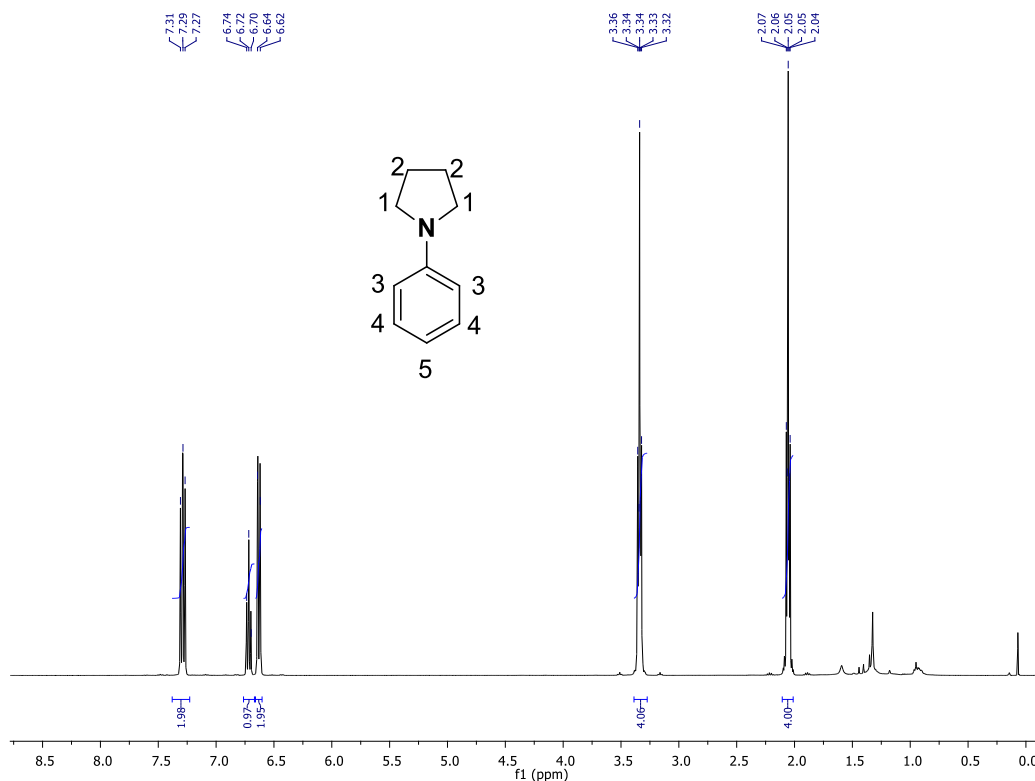


N-arilaminas sintetizadas:



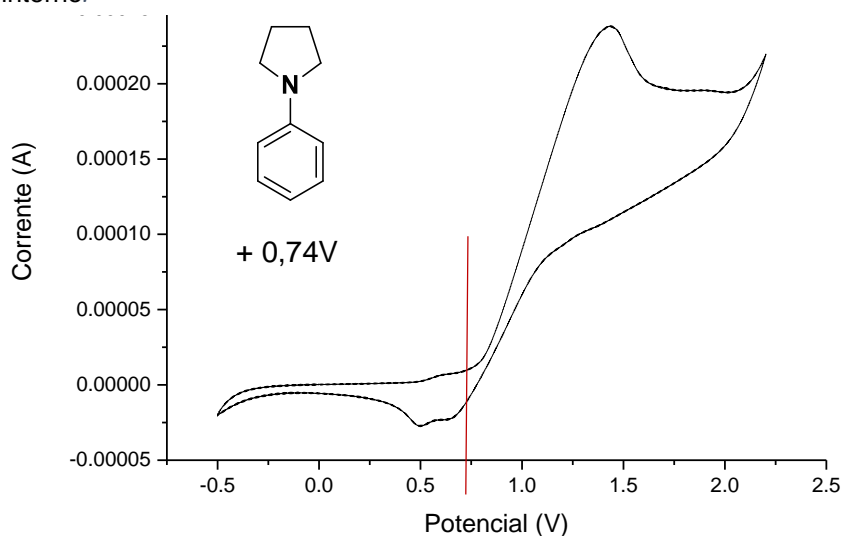
De posse das aminas *N*-aril substituídas, os produtos obtidos foram identificados via Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (**RMN de <sup>1</sup>H**) como representado na Figura 16. Os hidrogênios **H3** são representados pelo sinal de maior deslocamento químico, multipeto em 7,31-7,27 ppm. Os hidrogênios **H4** e **H5** estão descritos em 6,74-6,62 ppm, os quais compõem o restante da porção aromática do composto **70a**. Já o multipeto em 3,3 ppm é atribuído o hidrogênio **H1** do núcleo pirrolidínico (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) e em 2,1 ppm os sinais de menor deslocamento químico são atribuídos os hidrogênios **H2**, compondo a parte mais blindada da *N*-fenilpirrolidina (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**Figura 16.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **70a** em  $\text{CDCl}_3$



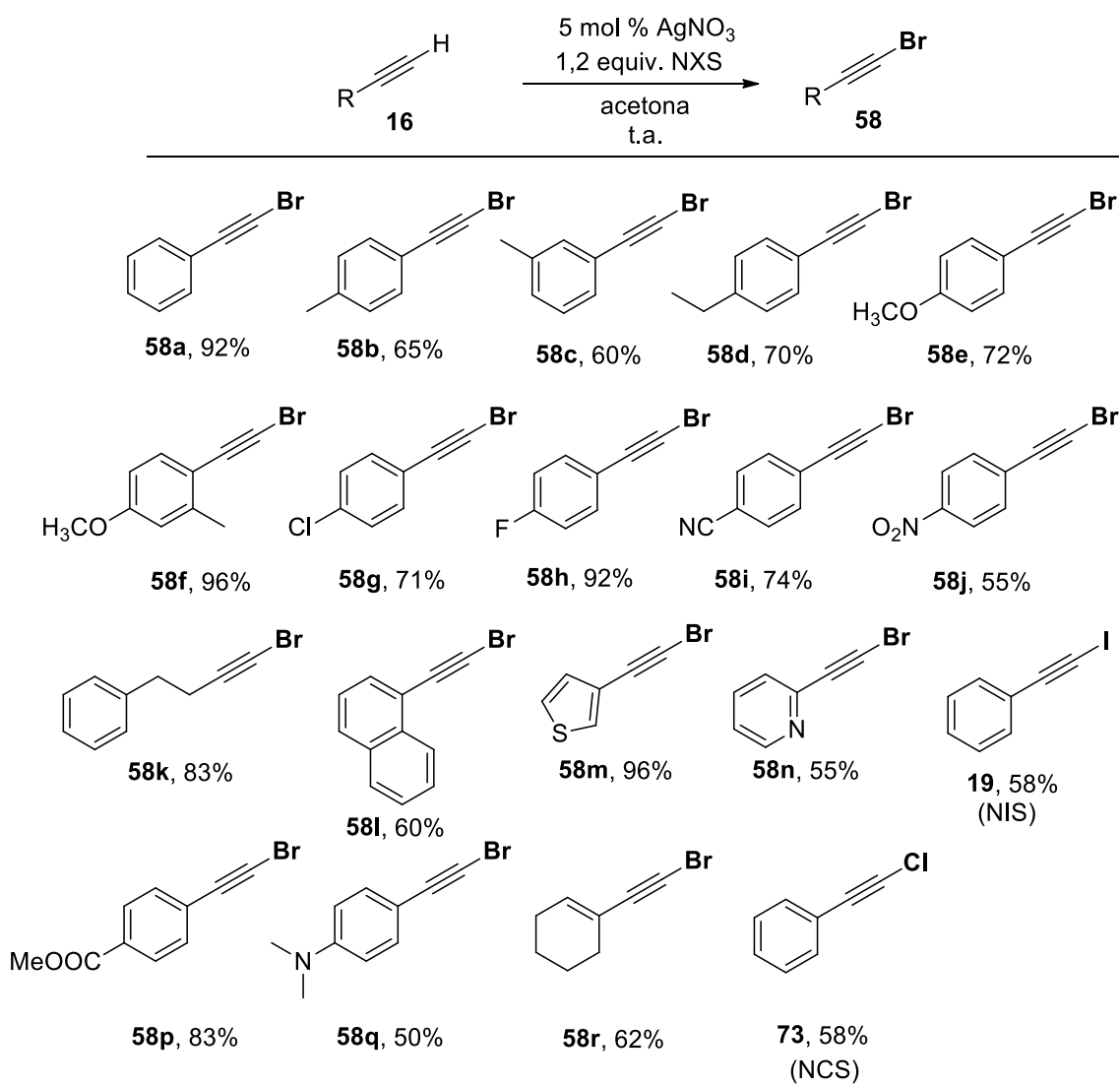
Além disso, as aminas também foram submetidas a um estudo de voltametria cíclica a fim de avaliar os potenciais de oxidação e redução envolvidos na reação de ativação  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  promovida por luz visível, verificando um potencial de oxidação de ( $E^{\text{ox}} = + 0,74 \text{ V}$ ) para o composto modelo **70a** (Figura 17).

**Figura 17.** Gráfico de voltametria cíclica para o composto **70a** utilizando uma solução de 0,1 M de  $\text{TBAPF}_6$  como suporte eletrolítico. O potencial foi determinado utilizando ferroceno como padrão interno.



Posteriormente, os 1-haloalcinos foram sintetizados através da reação entre diferentes acetilenos aromáticos, alquílicos, heteroaromáticos e *N*-bromosuccinimida (NBS) para os compostos **58a-r**; *N*-iodosuccinimida (NIS) para o composto **19**; *N*-clorosuccinimida (NCS) para o composto **73**, utilizando acetona como solvente sob catálise de  $\text{AgNO}_3$ <sup>37</sup>, metodologia a qual foi possível isolar 15 exemplos de 1-haloalcinos com bons a excelentes rendimentos de 55-96% (Esquema 5).

**Esquema 15.** Síntese de 1-haloalcinos



As reações foram conduzidas utilizando 1,0 equiv. de **16**, 1,2 equiv. de NXS, 5 mol % de  $\text{AgNO}_3$  em acetona.


### 4.2.1. Alquinilação direta de C(sp<sup>3</sup>)-H promovida por luz visível

Após a obtenção dos materiais de partida, e tendo em vista o interesse do nosso grupo de pesquisa em desenvolver metodologias promovida por luz visível envolvendo reações de alquinilação, serão apresentados os resultados obtidos na reação de alquinilação direta ao carbono- $\alpha$  de aminas *N*-substituídas para construção de novas ligações C(sp<sup>3</sup>)-C(sp).

### 4.2.2. Otimização das condições reacionais.

A fim de investigar a melhor condição reacional para promover a reação de alquinilação de C(sp<sup>3</sup>)-H, realizou-se uma série de estudos, tais como, escolha do fotocatalisador, solvente, base e estequiometria envolvidas na reação. As condições reacionais foram estabelecidas utilizando a *N*-fenilpirrolidina **70a** como substrato modelo e inicialmente empregando vários fotocatalisadores a fim de gerar  $\alpha$ -amino radicais via SET (Tabela 1).

**Tabela 1.** Estudo de fotocatalisadores para ativação de C(sp<sup>3</sup>)-H via catálise fotoredox



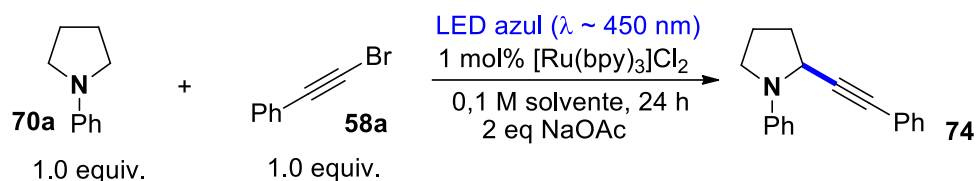
#	Fotocatalisador	Rendimento <sup>a</sup>
1	EY	18%
2	RB	8%
3	AcrMes	8%
4	Ir(ppy) <sub>3</sub>	6%
<b>5</b>	<b>[Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub></b>	<b>25%</b>
6	-	n.r.

<sup>[a]</sup>Rendimentos determinados via RMN de <sup>1</sup>H utilizando mesitileno como padrão interno. As reações foram conduzidas utilizando 0,3 mmol de **70a** 0,3 mmol de **58a**, 1% de fotocatalisador, 2,0 equiv. de NaOAc em 0,1 M de DMF à temperatura ambiente em 24 h.

As reações foram conduzidas utilizando DMF como solvente, NaOAc como base, na presença de 1 mol% de fotocatalisador, baseado em estudos já descritos na literatura para formação de  $\alpha$ -amino radicais.<sup>38</sup> Durante o estudo, os fotossensibilizantes orgânicos Eosina Y ( $E^{0_{ox}} EY^*/EY^- = + 0,83$  V) e Rose Bengal ( $E^{0_{ox}} RB^*/RB^- = + 1,17$  V) forneceram o produto de interesse com 18% e 8% de rendimento, respectivamente (Tabela 1, experimentos 1 e 2). Ainda na busca da formação de  $\alpha$ -amino radicais com fotocatalisadores livre de metais, a reação de alquinilação de aminas cíclicas foi conduzida na presença do fotocatalisador Acr-Mes<sup>+</sup> ( $E^{0_{ox}} Acr^{+*}/Acr = + 1,88$  V), fornecendo o produto de interesse em 8% de rendimento.

No entanto, quando a reação foi conduzida na presença de catalisadores de complexos metálicos derivados de núcleos polipiridínicos como [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub> ( $E^{0_{ox}} Ru^{II*}/Ru^I = + 0,77$ V) e Ir(ppy)<sub>3</sub> ( $E^{0_{ox}} Ir^{III*}/Ir^{IV} = + 0,31$ V), os resultados obtidos para o produto de alquinilação foram de 25% e 8% experimentos #3 e #4 respectivamente (Tabela 1), sendo o fotocatalisador [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub> o mais adequado para ativação de C(sp<sup>3</sup>)-H envolvendo derivados de *N*-fenilpirrolidina ( $E^{0_{ox}} vs ECS = + 0,74$  V) mediada por LED azul ( $\lambda \sim 450$  nm), devido ao seu potencial de oxidação durante a ativação do ciclo catalítico. Por fim, quando conduzida a reação na ausência de fotocatalisador não observou-se a formação do produto **74**.

Ao realizar um estudo de solventes observou-se que o DMF (experimento #1, tabela 2) é o solvente ideal para a reação de alquinilação de aminas via ativação C-H mediada por LED azul ( $\lambda \sim 450$  nm), quando comparado com os outros solventes DCM, 1,4-dioxano, DMA e CH<sub>3</sub>CN (experimentos 2-5, tabela 2). Esse efeito é observado devido as aminas terciárias formarem cátions radicalares planares na presença de solventes polares apróticos, favorecendo a desprotonação com o auxílio de uma base, devido a cinética e fatores estereoeletrônicos envolvidos para formação de  $\alpha$ -amino radicais.

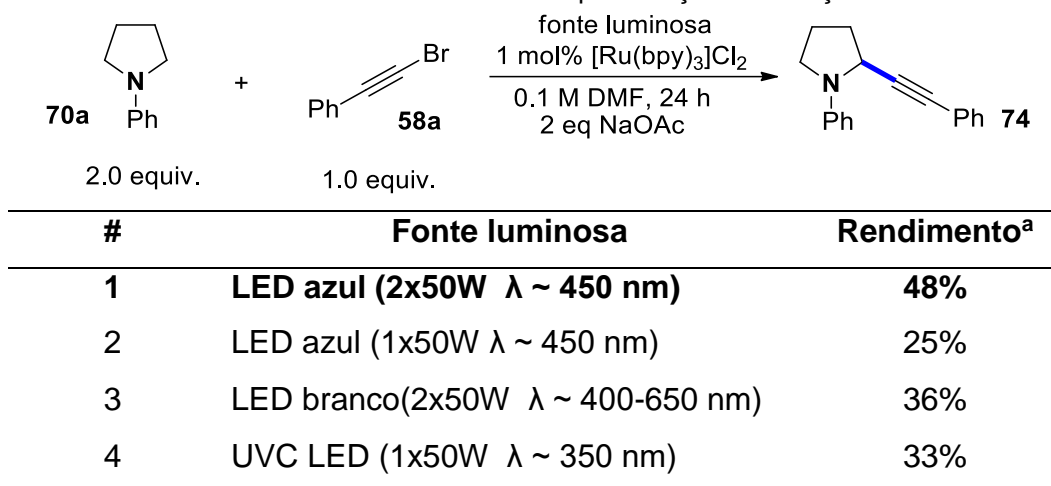
**Tabela 2.** Estudo de solventes para ativação de C(sp<sup>3</sup>)-H via catálise fotoredox

#	Solvente	Rendimento <sup>a</sup>
1	DMF	25%
2	DCM	12%
3	1,4 dioxano	Traço
4	DMA	15%
5	CH <sub>3</sub> CN	Traço

<sup>a</sup>Rendimentos determinados via RMN de <sup>1</sup>H utilizando mesitileno como padrão interno. As reações foram conduzidas utilizando 0,3 mmol de **70a**, 0,3 mmol de **58a**, 1% de [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub>, 2,0 equiv. de NaOAc em 0,1 M de solvente à temperatura ambiente em 24 h.

Ao avaliar as fontes luminosas, quando conduzida a reação na presença de dois LEDs azuis de 50 W (λ ~ 450 nm) (# 1, tabela 3) observou-se um acréscimo significativo no rendimento de 25% para 48% de rendimento, quando comparado com o experimento realizado com um LED azul de 50 W (λ ~ 450 nm) (# 2, tabela 3). Já quando a reação foi conduzida utilizando LEDs brancos de 50 W (λ ~ 400-750 nm) como fonte luminosa, também foi observado um acréscimo do rendimento para 36% e por fim, quando a reação foi submetida a irradiação de LED UVC de 50W (λ ~ 350 nm) obteve-se 33% rendimento do produto de interesse.

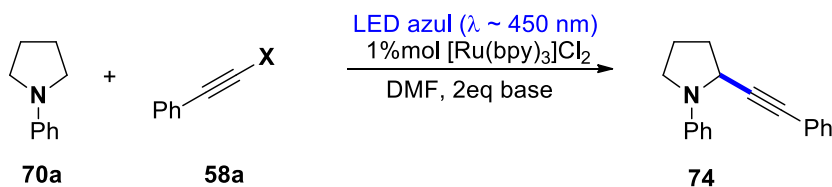
O melhor resultado ao avaliar a fonte luminosa, empregada nas reações de ativação de C(sp<sup>3</sup>)-H foi obtido quando a reação foi conduzida sob irradiação de LEDs azuis na presença do fotocatalisador [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub> (E<sup>0</sup><sub>ox</sub> Ru<sup>II\*</sup>/Ru<sup>I</sup> = + 0,77V, λ ~ 450 nm), devido a sua alta reatividade no estado excitado para promover transferência de elétrons. Com base nesses resultados, as reações foram realizadas na presença de 2 LEDs azuis de 50W (λ ~ 450 nm) cada um a 10 cm de distância do vaso reacional em um tempo reacional de 24 horas à temperatura ambiente.

**Tabela 3.** Estudo de fonte luminosa para reação de ativação C-H

<sup>a</sup>Rendimentos determinados via RMN de <sup>1</sup>H utilizando mesitileno como padrão interno. As reações foram conduzidas utilizando 0,9 mmol de **70a**, 0,3 mmol de **58a**, 1% de [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub>, 2,0 equiv. de NaOAc em 0,1 M de DMF à temperatura ambiente em 24 h.

Na busca de melhorias nas condições reacionais, outras bases foram testadas a fim de auxiliar na etapa de “enfraquecimento” da ligação C-H do núcleo pirrolidínico (#experimentos 1-6) e o melhor resultado foi observado quando utilizado Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> com 30% de rendimento (#experimento 5, tabela 4). Ao final conforme descrito na Tabela 4, estudos envolvendo tempo reacional, estequiometria e volume de solvente também foram verificados.

Na busca de diminuir o tempo reacional para a síntese de alcinos α-amino substituídos (#experimentos 7-9), o tempo de 12 horas já foi selecionado como ideal para ativação de C(sp<sup>3</sup>)-H, uma vez que, em tempos reacionais acima de 12 horas não fornece melhorias significativas no rendimento. Pode-se observar que ao aumentar a quantidade de N-fenilpirrolidina (#experimento 8) houve um acréscimo de rendimento de 26% para 48%. Ao avaliar o aumento da quantidade de (bromoetnil)benzeno **70a**, para 2 equivalentes observou-se um decréscimo no rendimento para 20% (#experimento 7), porém o produto de homoacoplamento de Glaser (1,3-diino) não foi detectado.

**Tabela 4.** Estudo das condições reacionais para síntese de alcinos  $\alpha$ -amino substituídos<sup>[a]</sup>

#	X	Base	Rendimento <sup>[b]</sup>
1	Br	NaOAc	25%
2	Br	KOAc	16%
3	Br	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	26%
4 <sup>[b]</sup>	Br	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	20%
5	Br	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	30%
6	Br	DIPEA	14%
7 <sup>[c]</sup>	Br	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	20%
8 <sup>[d]</sup>	Br	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	48%
9 <sup>[e]</sup>	Br	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	47%
10 <sup>[f]</sup>	Br	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	51%
11 <sup>[f,g]</sup>	Br	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	65%
12 <sup>[f,h]</sup>	Br	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	67%
13 <sup>[f,h]</sup>	H	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	n.r.
14 <sup>[f,h]</sup>	Cl	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	37%
15 <sup>[f,h]</sup>	I	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	47%
16 <sup>[f,h]</sup>	SO <sub>2</sub> Ph	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	10%
<b>17<sup>[f,h]</sup></b>	<b>Br</b>	<b>Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	<b>92%</b>

<sup>[a]</sup> As reações foram conduzidas utilizando 0,3 mmol de **70a**, 0,3 mmol de **58a**, 1% de fotocatalisador, 2,0 equiv. de base em 1,2 mL de solvente à temperatura ambiente em 24 h.

<sup>[b]</sup> Rendimentos determinados por RMN de <sup>1</sup>H utilizando mesitileno como padrão interno.

<sup>[c]</sup> Reação conduzida utilizando 2 equivalentes de (bromoetil)benzeno **58a**.

<sup>[d]</sup> 2,0 equiv de **70a**.

<sup>[e]</sup> 3,0 equiv de **70a**.

<sup>[f]</sup> 5,0 equiv de **70a**.

<sup>[g]</sup> Tempo reacional de 16h.

<sup>[h]</sup> Tempo reacional de 12h.



No entanto, ao aumentar ainda mais a quantidade de *N*-fenilpirrolidina para 5 equivalentes houve um acréscimo ainda maior no rendimento do produto de interesse para 51% (#experimento 10). Isso se dá devido ao fato da amina também atuar como elemento regenerador do ciclo catalítico de supressão redutiva. Posteriormente, o tempo reacional também foi avaliado e ao conduzir a reação de alquinilação de aminas, observou-se que a reação realizada em período reacional de 16 horas forneceu o produto de interesse em 65% de rendimento, e ao realizar a reação em 12 horas, o produto de interesse foi obtido em 67% de rendimento (Tabela 4, experimento #12).

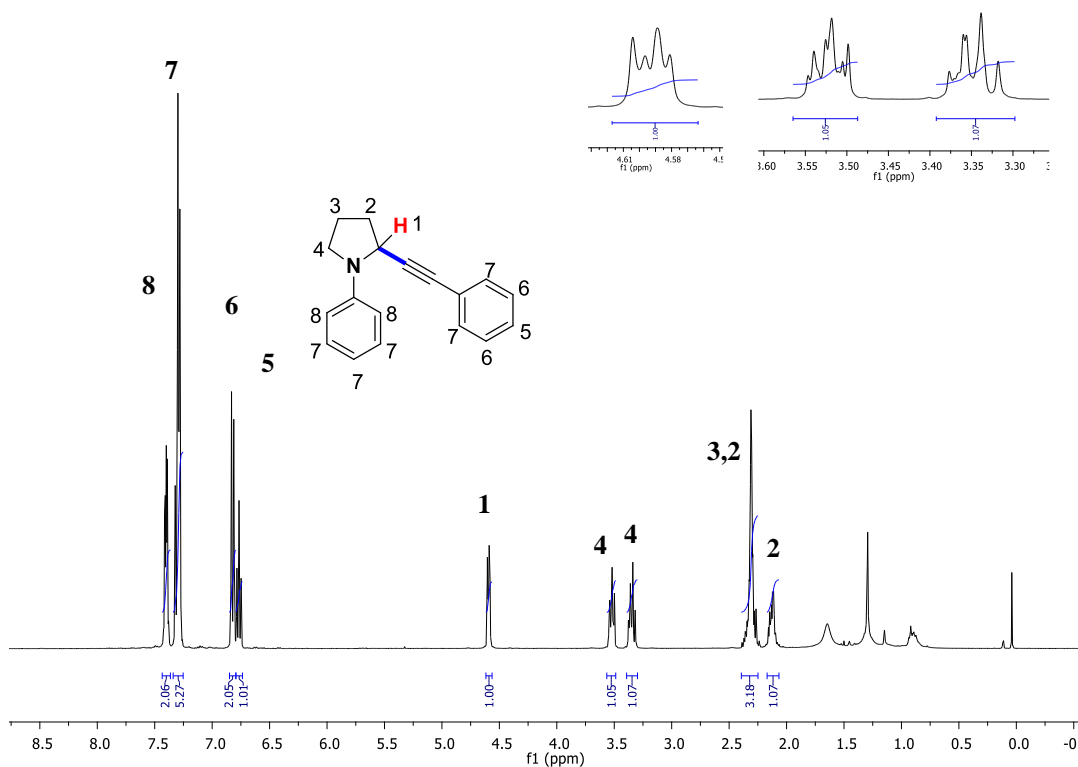
Na busca de acréscimo no rendimento reacional, novamente a reação foi conduzida utilizando  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (experimento #17) previamente já utilizada nos experimentos #3 e #5, e ao final obteve-se um rendimento de 92%. Sendo assim, as reações foram realizadas na presença de 2 LEDs azuis de 50W cada um a 10 cm de distância do vaso reacional em um tempo reacional de 12 horas ( $\lambda \sim 450 \text{ nm}$ ) à temperatura ambiente.

Além disso, foi avaliado o grupo de saída ligado ao composto **58a** (Tabela 5), cabe ressaltar que essa investigação foi realizada utilizando 5 equivalentes de **70a**,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  em um tempo reacional de 12 horas. A reação conduzida utilizando fenilacetileno (#13, tabela 4) observou-se a formação do produto de interesse. Posteriormente, outros grupos foram avaliados, tais como Cl, Br, I e  $\text{SO}_2\text{Ph}$  a fim de fornecer radicais e intermediários vinílicos como proposto por Russel e Ngoviwatchai<sup>76</sup>, para obtenção do produto de interesse.

De acordo com os resultados obtidos, pode-se observar que quando a reação é realizada com os grupos Cl e I, o rendimento fornecido é de 37% e 42% respectivamente, e o melhor resultado é fornecido quando utilizado 1-bromoalcino (#12, tabela 4), 67% de rendimento. Cabe ressaltar, que o produto de Glaser, homoacoplamento entre alcinos, não foi observado em nenhum dos experimentos realizados.

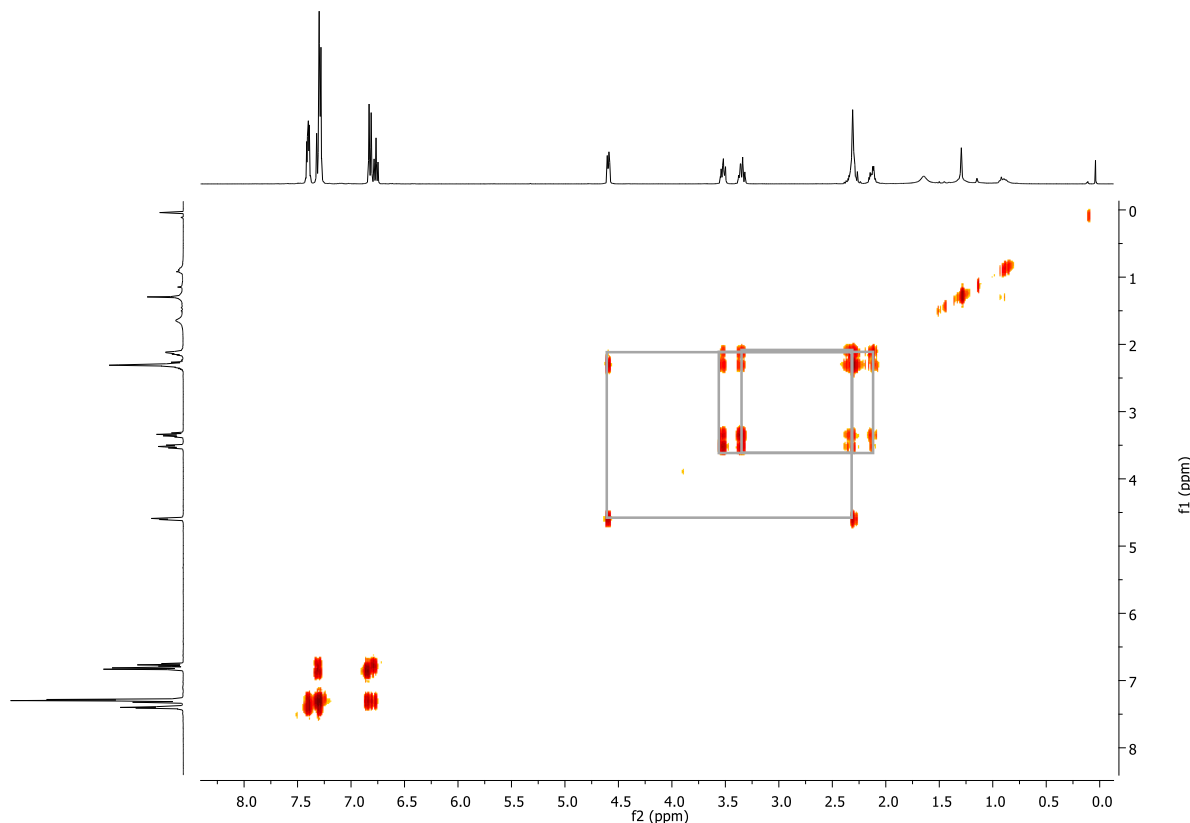
O espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (**RMN de  $^1\text{H}$** ) do composto **74** em  $\text{CDCl}_3$  está apresentado na Figura 18. Os hidrogênios **H8** são representados pelo sinal de maior deslocamento químico, um multipletto em 7,41-7,39 ppm. Os hidrogênios **H7**, **H6** e **H5** que compõem o restante da porção aromática da molécula estão descritas como multipletos (7,32-7,28 ppm, correspondente a 5 hidrogênios ligados ao anel aromático; 6,83-6,81 ppm, correspondente a 2 hidrogênios; 6,78-6,75 ppm, correspondente a 3 hidrogênios ligados ao anel aromático). O multipletto em 4,59 ppm é atribuído ao hidrogênio **H1** do núcleo pirrolidínico, sinal característico do composto **74**, resultante da inserção direta do alcino via catálise fotoredox. Os hidrogênios diastereotópicos **H4** são observados na região que compreende a faixa de 3,52 ppm e 3,35 ppm respectivamente. Os sinais de menor deslocamento químico são atribuídos aos hidrogênios diastereotópicos **H2** e em 3,52 e 2,30 ppm pode-se observar um multipletto referente aos sinais dos hidrogênios **H3**, compondo a parte mais blindada do núcleo pirrolidínico.

**Figura 18.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , RMN 400 MHz) para o composto **74**



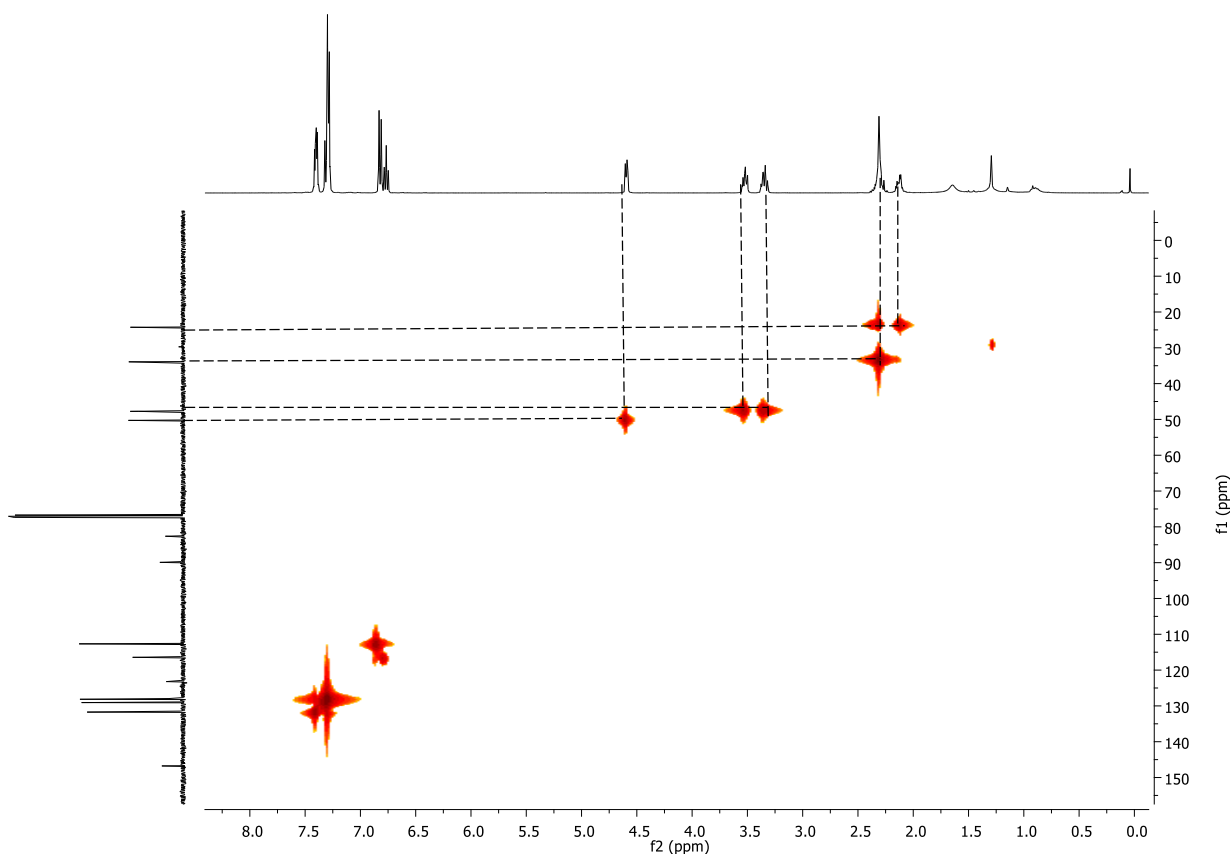
No espectro de Ressonância Magnética Nuclear de correlação bidimensional homonuclear COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , pode-se confirmar as atribuições realizadas para o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 19). Na região de 4,59 ppm é possível atribuir o sinal referente ao hidrogênio ligado ao carbono alquinilado adjacente ao nitrogênio, acoplado com os hidrogênios **H2**.

**Figura 19.** Espectro de COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , RMN 400 MHz) para o composto **74**



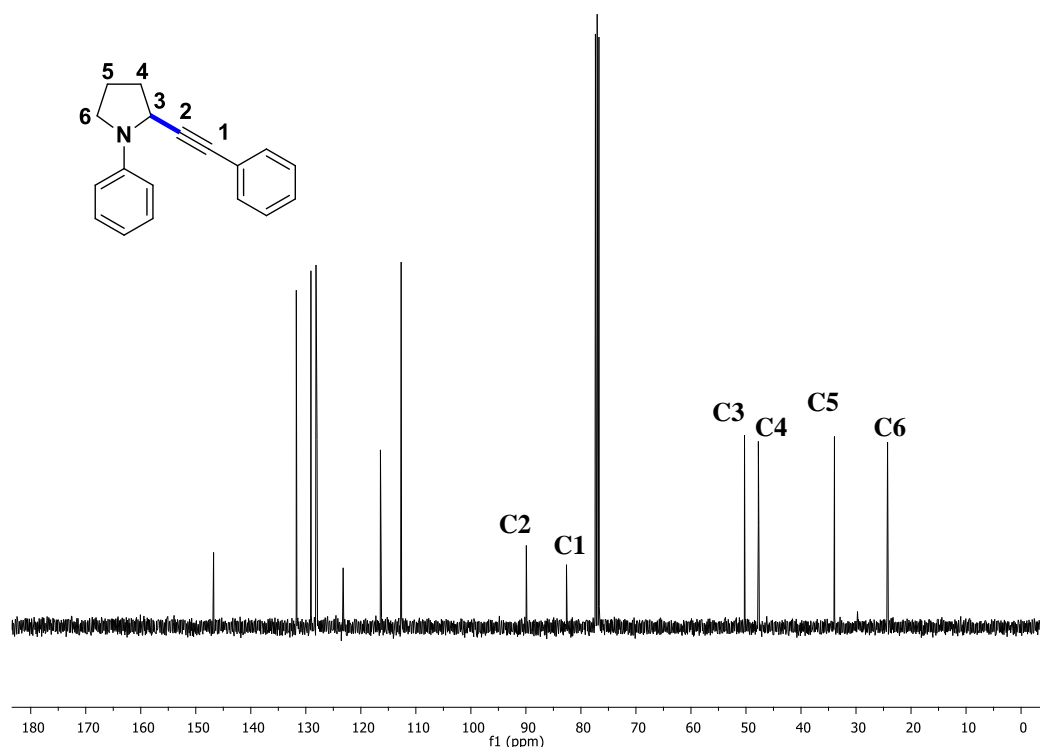
É possível ainda observar o acoplamento entre os hidrogênios diastereotópicos **H4** ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ) e o desdobramento de mais dois hidrogênios diastereotópicos em 3,52 e 2,30 ppm **H2** e 3,35 ( $\text{NCHCH}_2$ ) respectivamente, porém observa-se a sobreposição referente a dois hidrogênios **H3** do núcleo pirrolidínico ( $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2$ ). De maneira complementar, o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  confirma a formação do produto de alquinilação **74**. Para dar início as atribuições aos sinais obtidos no RMN de  $^{13}\text{C}$ , foi realizada uma análise de HSQC  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  (Figura 20). Através das correlações de hidrogênio-carbono a uma ligação de distância observados no mapa de contorno, pode-se atribuir os seguintes sinais dos carbonos **C3**, **C4**, **C5** e **C6** ligados aos hidrogênios **H1**, **H2**, **H3** e **H4**, respectivamente (Figura 20).

**Figura 20.** Mapa de contorno do espectro de HSQC  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , RMN 400 MHz) para o composto **74**.



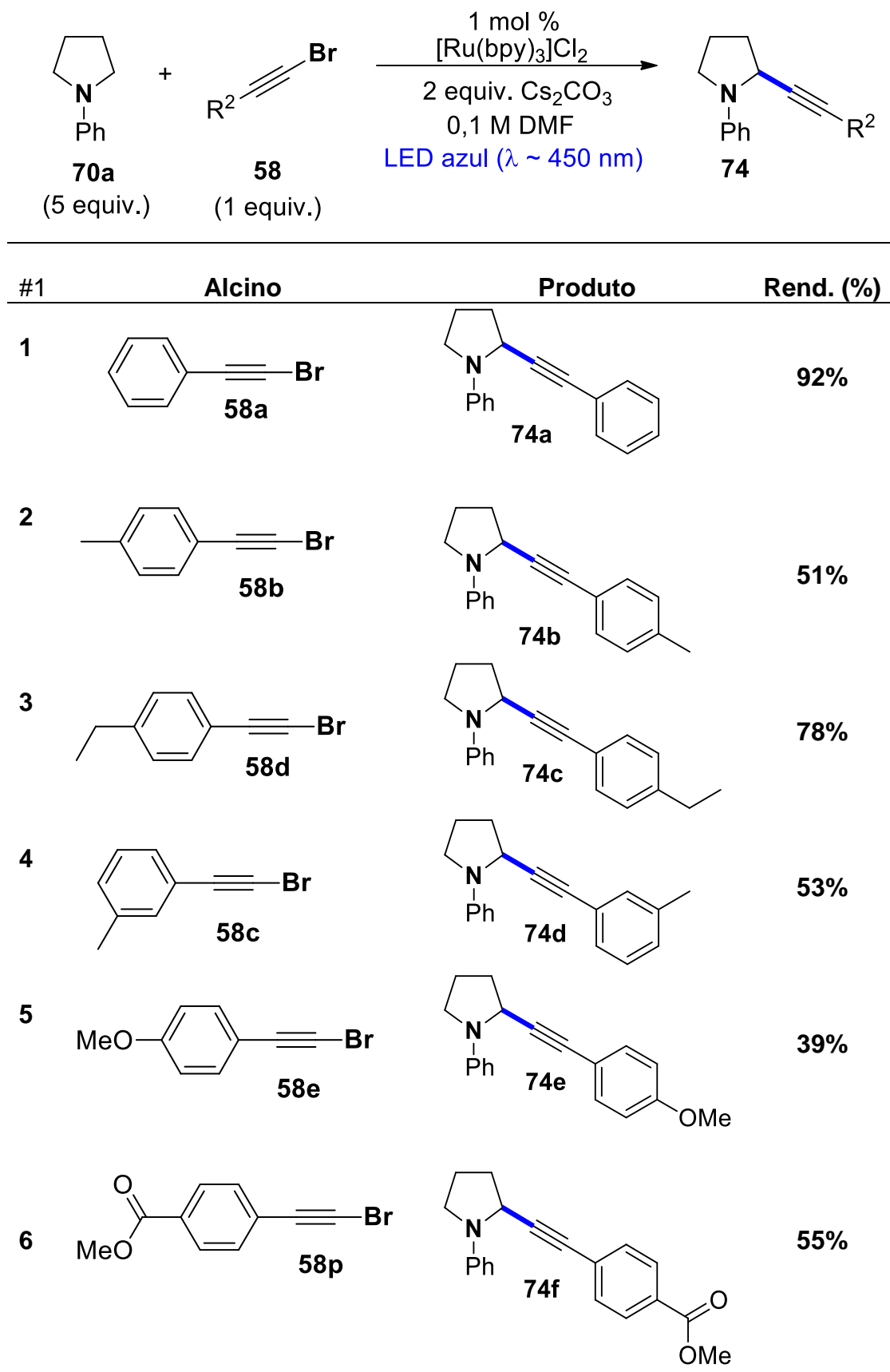
O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **74** em  $\text{CDCl}_3$  está apresentado na Figura 21. Na faixa que compreende a região do espectro 146,8-112,7 ppm estão dispostos os 10 carbonos que compõem os anéis aromáticos presentes no produto de alquinição. Os carbonos **C2** e **C1**, da tripla ligação, encontram-se em 89,9 ppm e 82,6 ppm. O sinal em 50,3 ppm corresponde ao carbono **C3** da porção pirrolidínica diretamente ligado a tripla ligação, enquanto sinal **C6** o 47,8 ppm corresponde ao carbono adjacente ao nitrogênio. Os carbonos **C4** e **C5** em 33,9 ppm e 24,3 ppm compõem os carbonos  $-\text{CH}_2$  do núcleo da pirrolidina.

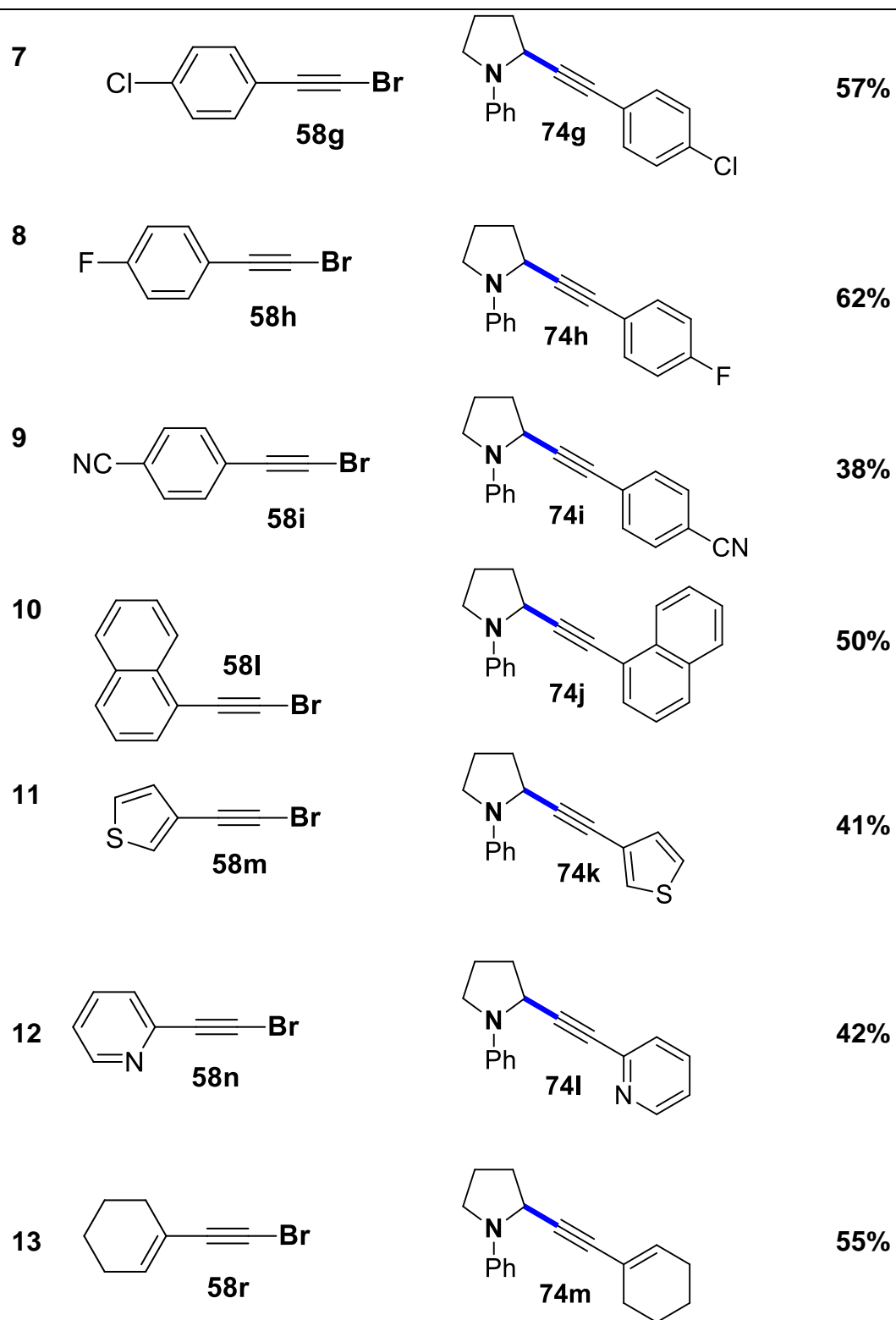
**Figura 21.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , RMN 100 MHz) para o composto **74**



Com base nas condições reacionais estabelecidas para a síntese de aminas propargílicas, partiu-se para a avaliação do escopo reacional a partir de 1-bromo alcinos e aminas *N*-substituídas. Inicialmente, investigou-se a síntese do compostos **74a-m** a partir de **70a** e uma série de alcinos aromáticos, heteroaromáticos e alquílicos (Tabela 5). Ao aplicar as condições reacionais e acompanhar o progresso da reação por TLC, não consumo total do substrato **58** no tempo de 12 horas pré-estabelecido. Porém ao realizar as reações em um período reacional de 24 horas, foi possível isolar os produtos de alquinição entre 38-92% (Tabela 5).

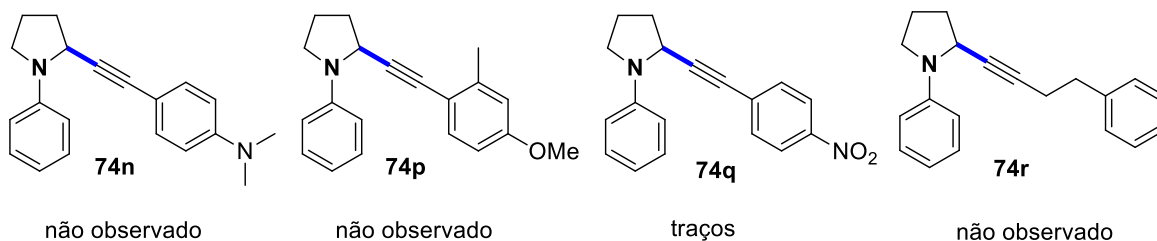
Posteriormente, foram avaliadas as reatividades dos substituintes ligados ao anel da *N*-arilpirrolidina, e aminas como, morfolina, piperidina e *N,N*-dimetilanelina foram investigados na reação de alquinição fotoredox. Para as aminas, realizou-se um estudo de voltametria cíclica a fim de verificar o potencial de oxidação envolvido durante a reação via fotocatalise de  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  ( $E^{0_{\text{ox}}}\text{Ru}^{\text{II}*}/\text{Ru}^{\text{I}} = + 0,77\text{V}$ ,  $\lambda \sim 450\text{ nm}$ ).

Tabela 5. Escopo reacional da alquinição de C(sp<sup>3</sup>)-H via catálise fotoredox



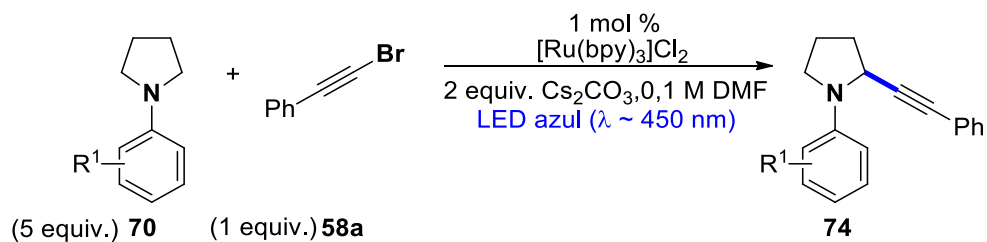
Ao avaliar os resultados obtidos na Tabela 5, foram obtidos rendimentos bons a moderados para grupos doadores de elétrons (**74b-74d**), e um decréscimo para grupo *p*-metóxi (**74e**) fornecendo 39% de rendimento. Já para os grupos retiradores de elétrons, foram obtidos rendimentos moderados a bons (**74g-74h**), exceto para grupos mais fortes como *p*-ciano (**74i**, 38% de rendimento). A reação de alquilação de aminas também foi tolerável com alcinos contendo derivados de naftaleno (**74j**) e grupo heteroaromáticos como tiofeno e piridina (**74k e 32l**, respectivamente), demonstrando a abrangência da metodologia. No entanto, para alguns alcinos não foi possível observar a formação do produto de interesse, como grupos fortemente doadores de elétrons como o grupo 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> e fortemente retirador de elétrons como o grupo 4-NO<sub>2</sub> e grupamento alquila esses exemplos estão descritos na Figura 22, sendo que ao final das reações os materiais de partida não são consumidos. Esses resultados podem estar correlacionados aos possíveis estados de transição para reações radiculares envolvendo alcinos, os quais podem apresentar rotas sintéticas diferentes dependendo do substituinte ligado ao anel aromático.

**Figura 22.** Produtos não observados para a reação de alquilação de C(sp<sup>3</sup>)-H



Além disso, uma variedade de produtos contendo substituintes ligados ao anel do núcleo pirrolidínico (compostos **74s-74w**, Tabela 6) foram obtidos. Para maior investigação dos resultados obtidos, as aminas utilizadas na reação de alquilação via catálise fotoredox de [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub> ( $E^{0_{ox}} Ru^{II*}/Ru^I = + 0,77V$ ) foram submetidas a um estudo de voltametria cíclica a fim de avaliar os perfis de oxidação e redução envolvidos na reação (Figura 23). Cabe ressaltar que no ciclo de supressão redutiva, processo no qual o fotocatalisador de rutênio é responsável por oxidar o substrato, a fim de gerar radicais altamente reativos, é necessário que os perfis de oxidação e redução sejam compatíveis para o progresso da reação, especialmente em reações que envolvem transferência de elétrons.

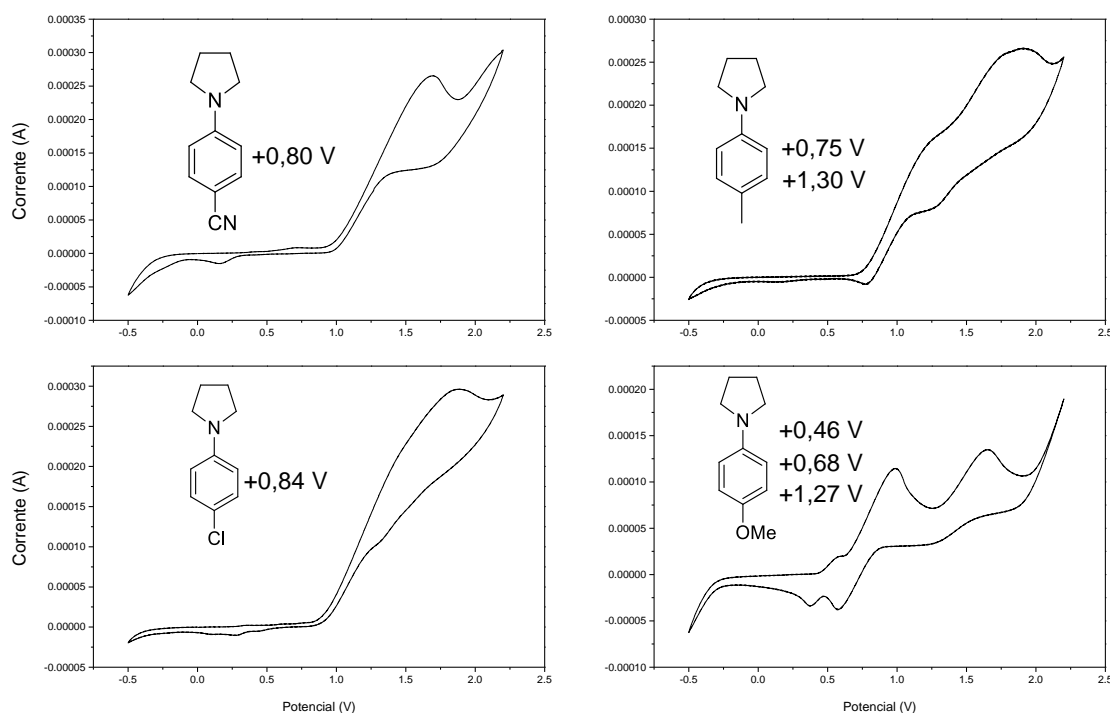


**Tabela 6.** Escopo reacional da alquinilação de C(sp<sup>3</sup>)-H via catálise fotoredox

#1	Amina	Produto	Rend. (%)
1	 70g	 74s	36%
2	 70b	 74t	27%
3	 70h	 74u	92%
4	 70l	 74v	12%
5	 70d	 74w	42%

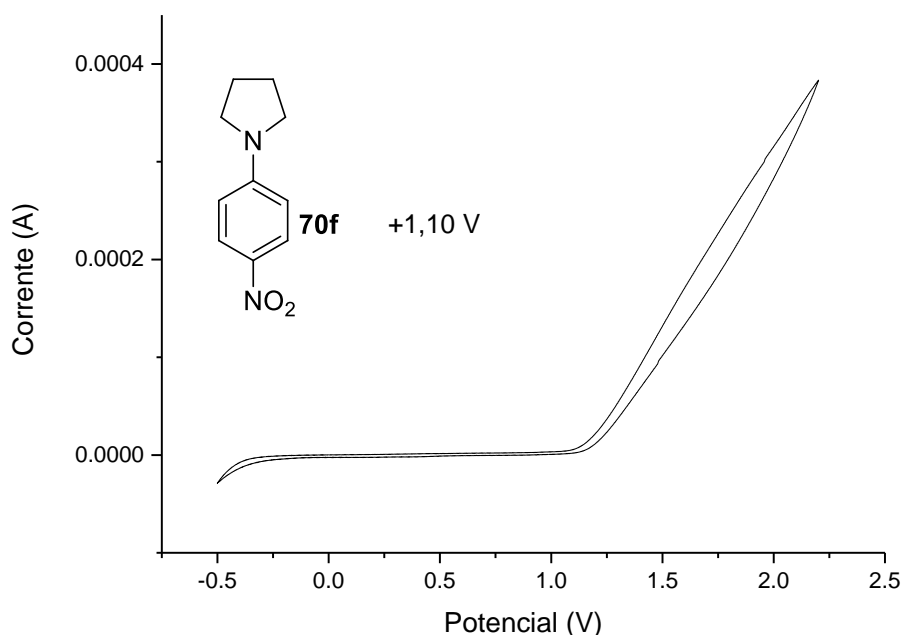
As reações foram conduzidas utilizando 1,5 mmol de **70**, 0,3 mmol de **58a**, 1% de  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ , 2,0 equiv. de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  em 0,1 M de DMF à temperatura ambiente em 24h.

**Figura 23.** Gráfico de voltametria cíclica para *N*-arilpirrolidinas utilizando uma solução de 0,1 M de TBAPF<sub>6</sub> como suporte eletrolítico. O potencial foi determinado utilizando ferroceno como padrão interno.



Desta forma, quando a reação foi conduzida utilizando grupos doadores de elétrons (**74s-74t**) foram obtidos baixos rendimentos (36% e 27%, respectivamente). Para os grupos retiradores de elétrons, o substituinte contendo *p*-cloro (**74u**) ( $E_{\text{ox}}^0 = + 0,84 \text{ V vs ECS}$ ), forneceu 92% de rendimento, e o substituinte *m*-trifluorometil foi obtido 43% de rendimento. No entanto, para o grupo *p*-ciano **74v** ( $E_{\text{ox}}^0 = + 0,80 \text{ V vs ECS}$ ) ( $E_{\text{red}}^0 = - 1,18 \text{ V vs ECS}$ ) forneceu 12% de rendimento, esse efeito é observado devido ao potencial de redução na regeneração do ciclo catalítico ( $E_{\text{red cat}}^0 = - 0,81 \text{ V vs ECS}$ ). Além disso, algumas aminas que foram submetidas a reação de alquilação, não forneceram nenhum produto, como grupo fortemente retirador de elétrons 4-NO<sub>2</sub> ( $E_{\text{ox}}^0 = + 1,10 \text{ V vs ECS}$ ), devido ao seu alto potencial de oxidação quando comparado ao potencial do fotocatalisador de rutênio ( $E_{\text{ox}}^0 \text{ Ru}^{\text{II}*}/\text{Ru}^{\text{I}} = + 0,77 \text{ V}$ ), além da ausência de perfil definido para redução, implicando fortemente no ciclo catalítico (Figura 24).

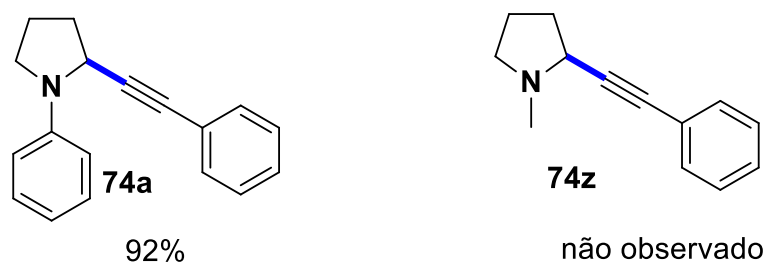
**Figura 24.** Gráfico de voltametria cíclica para o composto **70f** utilizando uma solução de 0,1 M de TBAPF<sub>6</sub> como suporte eletrolítico. O potencial foi determinado utilizando ferroceno como padrão interno.



Já o substituinte 2-iodo ligado ao anel aromático do núcleo pirrolidínico **74y**, também não é observado nenhum produto, sendo possível recuperar os reagentes de partida envolvidos. Esse resultado pode estar relacionando, ao estado de transição envolvido no ciclo catalítico, quando fornece um intermediário vinílico para a reação de alquinição, o substituinte 2-iodo apresenta um impedimento estérico.

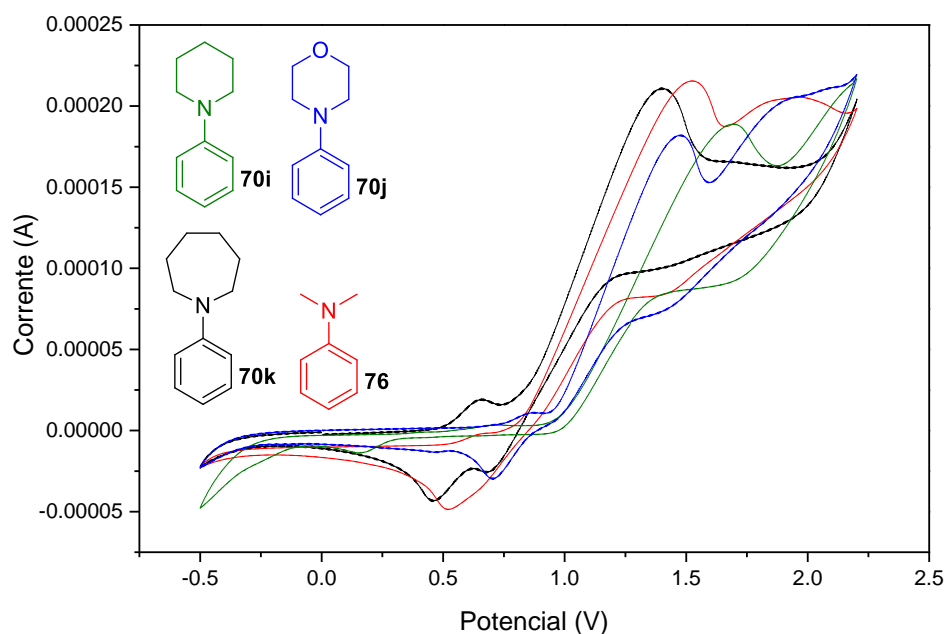
Ao observar o grupo metila ligado diretamente ao nitrogênio da pirrolidina, também não foi observado produto de alquinição, revelando a necessidade do grupo arila como *N*-protetor (Figura 26). Desse modo, podemos afirmar que o grupo arila ligado ao nitrogênio auxilia na diminuição do potencial de redução envolvido nas aminas cíclicas e na estabilidade de radicais centrado no carbono adjacente ao nitrogênio, devido a aromaticidade.

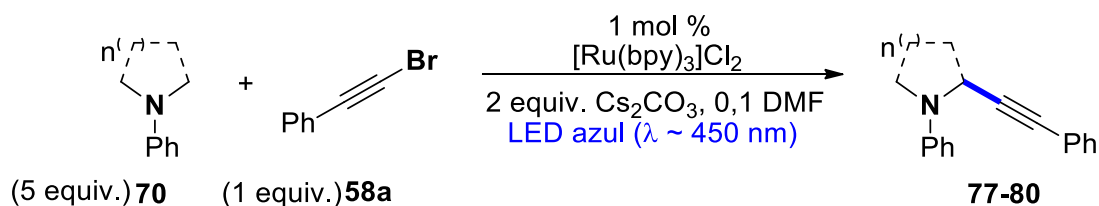
**Figura 25.** Influência do grupo arila no nitrogênio ligado a pirrolidina

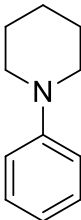
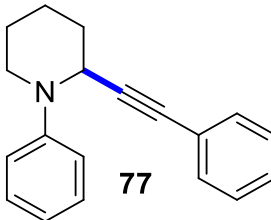
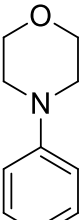
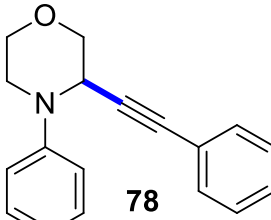
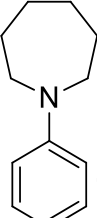
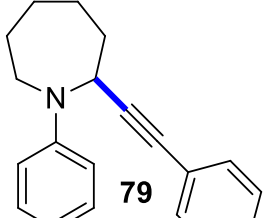
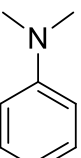
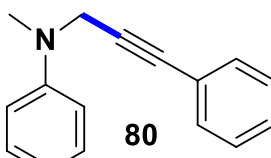


Outras aminas foram avaliadas com diferentes números de anéis condensados e compostos acíclicos resultando em rendimentos moderados (Tabela 8). Para *N*-fenilpiperidina (**77**) ( $E^{\text{ox}} = + 0,94\text{V}$  vs ECS) e *N*-fenilmorfolina (**78**) ( $E^{\text{ox}} = + 0,94\text{V}$  vs ECS), 32% e 20%, respectivamente. O produto **79**, um anel de sete membros *N*-fenilazepan ( $E^{\text{ox}} = + 0,77\text{ V}$  vs ECS) ( $E^{\text{red}} = - 0,83\text{ V}$  vs ECS), forneceu 50% de rendimento e a *N,N*-dimetilanelina **80** ( $E^{\text{ox}} = + 0,76\text{V}$  vs ECS), 92% de rendimento.

**Figura 26.** Gráfico de voltametria cíclica para os compostos **70i**, **70j**, **70k** e **76** utilizando uma solução de 0,1 M de TBAPF<sub>6</sub> como suporte eletrolítico. O potencial foi determinado utilizando ferroceno como padrão interno.



**Tabela 7.** Escopo reacional da alquinilação de C(sp<sup>3</sup>)-H via catálise fotoredox

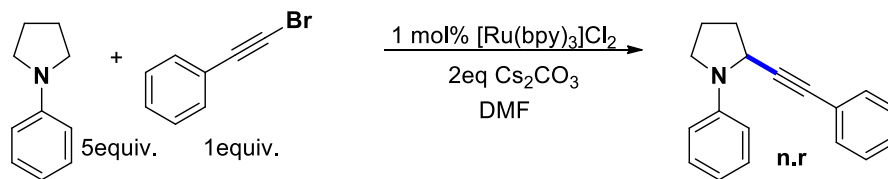
#1	Amina	Produto	Rend. (%)
1	 <b>70i</b>	 <b>77</b>	<b>32%</b>
2	 <b>70j</b>	 <b>78</b>	<b>20%</b>
3	 <b>70k</b>	 <b>79</b>	<b>50%</b>
4	 <b>76</b>	 <b>80</b>	<b>92%</b>

As reações foram conduzidas utilizando 1,5 mmol de **70**, 0,3 mmol de **58a**, 1% de [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub>, 2,0 equiv. de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em 0,1 M de DMF à temperatura ambiente em 24h.

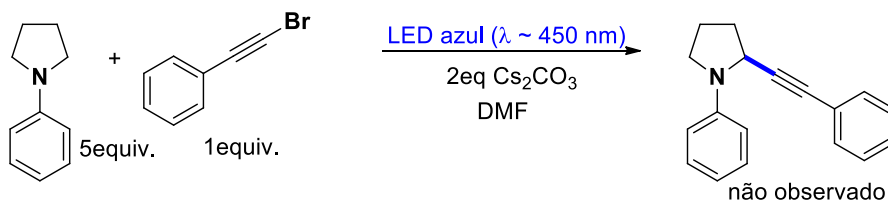
Para investigar o ciclo catalítico, a reação de alquinilação via ativação C-H foi submetida a vários experimentos (Esquema 16). Com base nos resultados obtidos, quando a reação foi conduzida na ausência de fonte luminosa, ausência do fotocatalisador de rutênio e na ausência de base, não foi observado a formação de produto (Esquema 16a-c). A reação foi realizada na presença do inibidor radicalar TEMPO (Esquema 16d), indicando que a reação ocorre via um mecanismo radicalar.

**Esquema 16.** Experimentos controlo para reação de alquinilação fotoredox

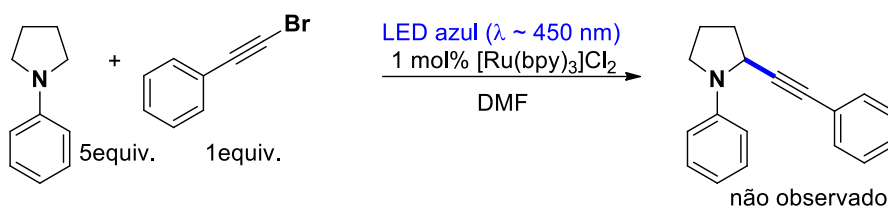
(a) Experimento realizado na ausência de fonte luminosa



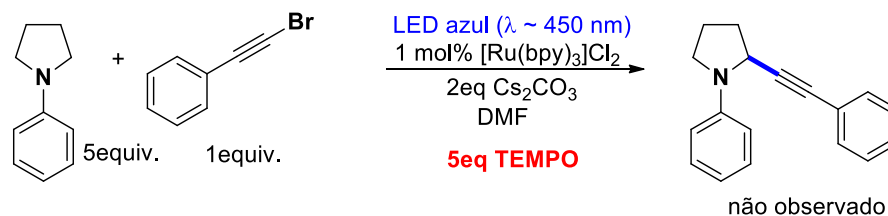
(b) Experimento realizado na ausência de fotocatalisador



(c) Experimento realizado na ausência de base

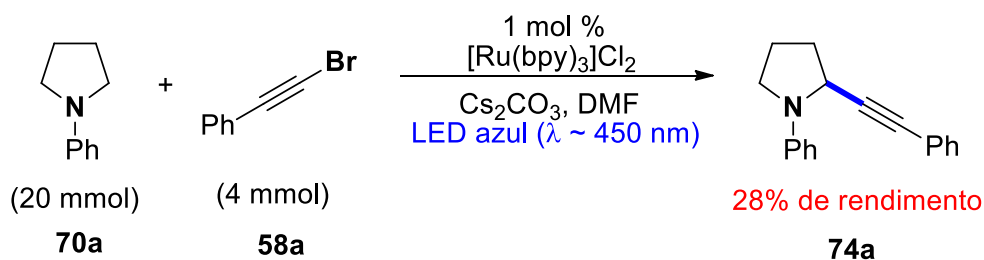


(d) Experimento realizado utilizando **TEMPO**



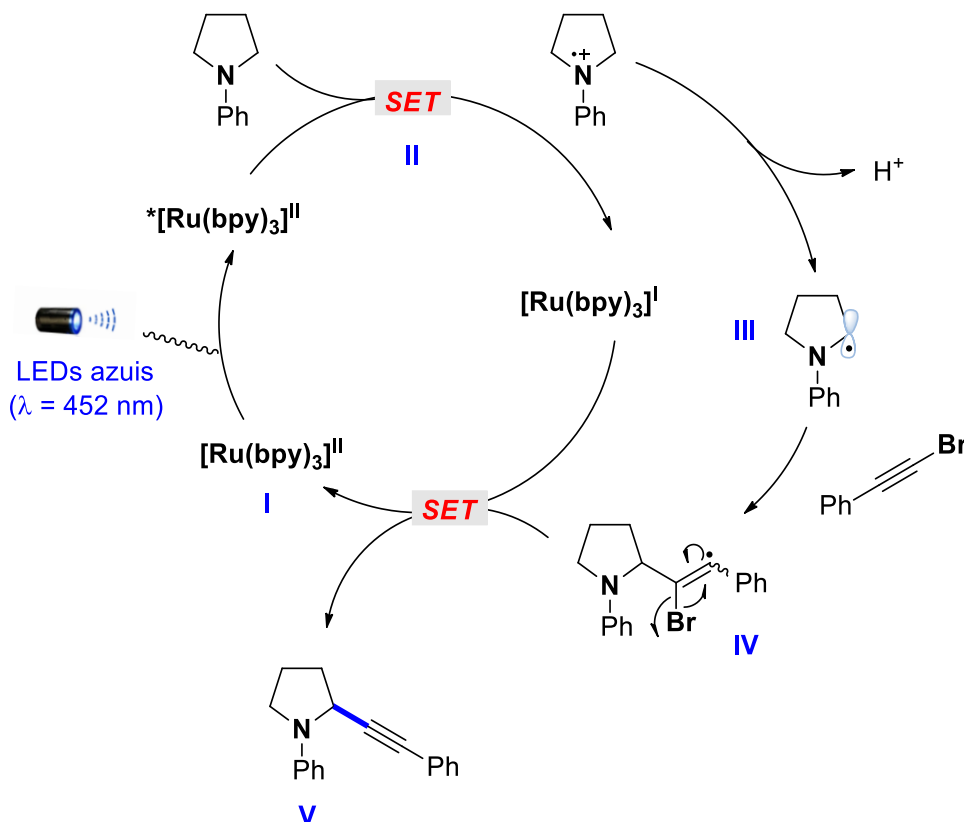
Visando ampliar o método para uma reação em grande escala, bem como a avaliar eficiência do fotocatalisador de rutênio, o experimento foi realizado para o composto **70a** (4,0 mmol) ampliando a escala 13 vezes, quando comparado a escala otimizada (0,3 mmol), utilizando 1 mol% de  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  em um período reacional de 24 horas à temperatura ambiente sob irradiação de LEDs azuis ( $\lambda \sim 450 \text{ nm}$ ). O produto de alquinilação foi obtido em 28% de rendimento e o decréscimo no rendimento é observado devido ao espalhamento da irradiação luminosa durante a reação, devido a ampliação da escala o caminho pelo qual o feixe de luz percorre é aumentado pelo volume de solvente e reagentes utilizados na reação, resultando em uma baixa eficiência (Esquema 17).

Esquema 17. Reação de alquinilação fotoredox em grande escala



Baseado nos resultados obtidos, propôs-se o mecanismo reacional para a alquinilação direta via ativação de C-H mediada por luz visível. Inicialmente o fotocatalisador  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  é excitado pela irradiação de LEDs azuis ( $\lambda \sim 450 \text{ nm}$ ) a fim de formar espécies reativas de  $^*[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{\text{II}}$  ( $E^{\text{Ox}} \text{Ru}^{\text{II}^*}/\text{Ru}^{\text{I}} = +0,77\text{V}$ ). Em seguida, o  $\alpha$ -amino radical **III** é gerado através da transferência de elétron (SET) promovida pelo fotocatalisador de rutênio **II** com auxílio de uma base a fim de abstrair o hidrogênio ligado ao carbono adjacente ao nitrogênio (EDL = 42 kcal/mol,  $\text{pK}_a \sim 14,7 \text{ kcal/mol}$ )<sup>48</sup>, seguida da adição sequencial de 1-bromoalcino para formar o intermediário vinílico **IV**. Ao final o ciclo catalítico é gerado através da eliminação de bromo, fornecendo o produto de interesse **V**.

Figura 27. Ciclo catalítico para reação de alquinilação de aminas via catálise fotoredox



## 5. CONCLUSÃO

Em suma, baseado nos resultados obtidos neste trabalho, foi possível realizar a alquinição de aminas cíclicas foi arquitetada empregando substratos orgânicos simples e abundantes. Quanto a versatilidade empregada neste trabalho, foi desenvolvida uma metodologia inovadora, simples e eficiente para a reação de alquinição de C(sp<sup>3</sup>)-H promovida pelo fotocatalisador [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub> sob irradiação de LEDs azuis ( $\lambda \sim 450$  nm).

Uma série de 22 compostos foi sintetizada através da catálise fotoredox fornecendo a funcionalização do carbono- $\alpha$  adjacente ao nitrogênio do núcleo pirrolidínico e derivados, bem como outros ciclos de 6 e 7 membros. Além disso, o fotocatalisador de [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub> mostrou-se eficiente para a reação utilizando uma baixa carga catalítica 1 mol %.

Um estudo de voltametria cíclica foi elucidado, o qual revelou que os substituintes ligados ao anel aromático da pirrolidina desempenham um papel importante nos potenciais de oxidação e redução, influenciando diretamente no rendimento reacional. Com os valores de oxidação e redução é possível compreender os resultados obtidos, uma vez que as reações que envolvem transferência de elétrons como a catálise fotoredox, é necessário que os perfis de oxidação e redução do mediador (fotocatalisador) sejam compatíveis com a de seus substratos.

A metodologia foi submetida a uma reação de grande escala, a fim de avaliar a eficiência do fotocatalisador de [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub>, sendo ampliado 13 vezes, quando comparado à escala utilizada para construção das diversas aminas propargílicas, utilizando 1 mol% de fotocatalisador em um período reacional de 24 horas. O produto de alquinição foi obtido em 28% de rendimento e o decréscimo no rendimento é observado devido ao espalhamento da irradiação de LEDs azuis ( $\lambda \sim 450$  nm), sendo refratado pelo volume de solvente e reagentes utilizados na reação, resultando em uma limitação do método.



## **Capítulo 3 – Procedimiento Experimental**

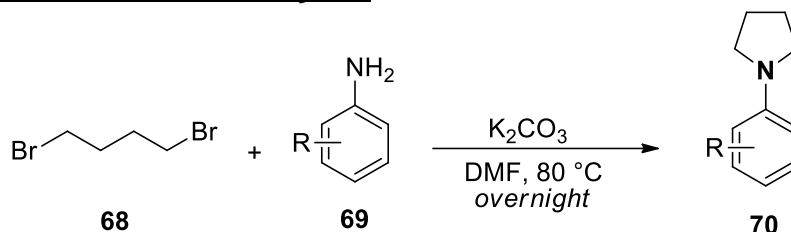
## 6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

### Materiais e Métodos

Os reagentes e solventes foram obtidos de fontes comerciais e tratados quando necessário. As reações foram monitoradas via cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando folhas de sílica gel (TLC Al foils) com indicador UV254 nm e foram reveladas em cubas de iodo ou câmara UV. Os produtos foram isolados via purificação automática por cromatografia flash da Biotage® Selekt System ou via cromatografia em placa preparativa (CPP) em sílica gel GF<sub>254nm</sub> contendo 10% de sulfato de cálcio. As análises de Ressonância Magnética Nuclear foram obtidas de espectrômetro Bruker 400 operando em frequências de 400 MHz e 100 MHz, em tubos de 5 mm de diâmetro interno, utilizando clorofórmio (CDCl<sub>3</sub>) como solvente. Os dados espectrais de RMN de <sup>1</sup>H foram descritos em deslocamentos ( $\delta$ ) em parte por milhão (ppm) e são referenciados a partir do tetrametilsilano (TMS) ou partir do clorofórmio residual ( $\delta = 7,27$  ppm) como padrão interno, integração, multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, dd= duplo duplete, t = tripleto, q = quarteto, m = multiplete) e as constantes de acoplamento (*J*) expressas em hertz (Hz) para os espectros de <sup>1</sup>H, e para RMN de <sup>13</sup>C ( $\delta = 77,00$  ppm) para os espectros de <sup>13</sup>C. Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um equipamento de cromatografia a líquido de alta eficiência acoplado a espectrômetro de massas com analisador de tempo voo (UHPLC-QTOF-MS) operando no modo ESI<sup>+</sup> (*Electron Spray Ionization*). As medidas eletroquímicas foram realizadas em um potenciostato Autolab/PGSTAT101 utilizando um eletrodo de trabalho de platina e eletrodo de referência calomelano saturado (ECS), contendo uma solução de 0,1 M de hexafluorofosfato de tetrabutílamônio (TBAPF<sub>6</sub>) como suporte eletrolítico. Os potenciais (V) foram determinados utilizando ferroceno como padrão interno na faixa -0,5-2 V vs Ag/ECS.

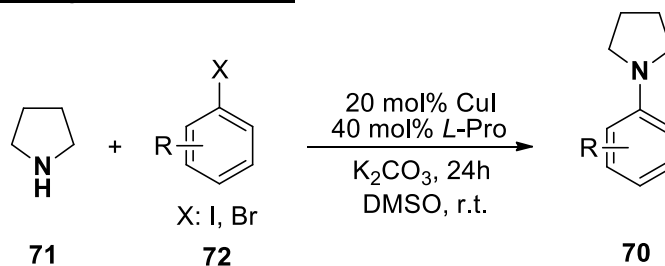
## 6.1 Procedimento geral para a síntese das aminas derivadas da *N*-arilpirrolidina

### 6.2.1 Método A: heterociclização<sup>80</sup>

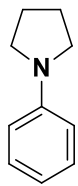


Em um tubo de schlenk sob atmosfera inerte, adicionou-se uma suspensão  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (11 mmol, 1,1 equiv.) em DMF seco (10 mL). À essa mistura adicionou-se a anilina apropriada (10 mmol, 1,0 equiv.). A reação foi desgaseificada com argônio durante 10 minutos, e posteriormente adicionou-se 1,4-dibromobutano em gota a gota (11 mmol, 1,1 equiv.). A solução permaneceu sob agitação *overnight* a 80 °C. Após o período reacional, a solução foi resfriada e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com água e uma solução saturada de NaCl e seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada, concentrada sob vácuo e purificada via cromatografia flash (5% EtOAc/Hexano).

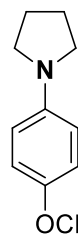
### 6.2.2 Método A: Reação de Ullman<sup>81</sup>



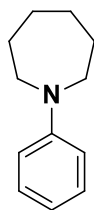
Em um tubo de schlenk sob atmosfera inerte, adiciono-se uma suspensão de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,38g, 10 mmol, 2.0 equiv.), CuI 20 mol% (0,190 g), *L*-prolina 40 mol% (0,230 g) em DMSO (5 mL). A essa mistura adicionou-se pirrolidina previamente destilada (15,0 mmol). A reação foi desgaseificada com argônio durante 15 minutos, e posteriormente adicionou-se o apropriado haleto de arila (5 mmol, 1,0 equiv.). A reação permaneceu sob agitação durante 24 horas e após o término do período reacional, a solução foi resfriada e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com água e uma solução saturada de NaCl e seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada, concentrada sob vácuo e purificada via cromatografia flash (5% EtOAc/Hexano).

**1-fenilpirrolidina (70a):**

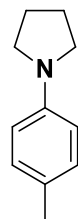
Óleo castanho claro. Rendimento: 76%. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,31-7,27 (m, 2H), 6,74-6,70 (m, 1H), 6,63 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 3,36-3,32 (m, 4H), 2,07-2,04 (m, 4H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 148,0, 129,2, 115,4, 111,6, 47,6, 25,5.

**1-(4-metoxifenil)pirrolidina (70b):**

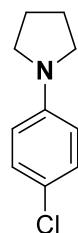
Sólido amarelo claro. Rendimento: 50%. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 6.89 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 6.58 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 3.80 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.29-3,26 (m, 4H), 2.04-2,01 (m, 4H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 150,8, 143,2, 115,0, 112,6, 56,0, 48,4, 25,4.

**1-fenilazepan (70k):**

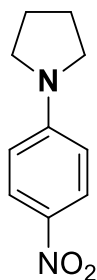
Óleo castanho claro. Rendimento: 50%. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,20 (m, 2H), 6.68 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 6,62 (m, 1H), 3,43 (m, 4H), 1,77 (m, 4H), 1.53 (m, 4H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 148,9, 129,3, 115,2, 111,2, 49,1, 27,9, 27,2.

**1-(*p*-toluil)pirrolidina (70g):**

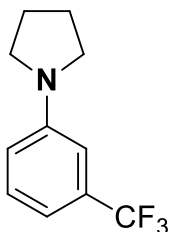
Sólido branco. Rendimento: 54%. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,40 (d, 2H,  $J = 7,09$  Hz), 6,56 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 3,32-3,29 (m, 3H), 2,31 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 2,04-2,02 (m, 4H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 146,2, 129,7, 124,5, 111,8, 47,8, 25,4, 20,3.

**1-(4-clorofenil)pirrolidina (70h):**

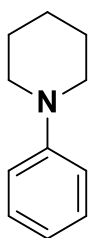
Sólido branco. Rendimento: 39%. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,17 (d, 2H,  $J = 7,16$  Hz), 6.49 (d, 2H,  $J = 6.47$  Hz), 3.28-3,25 (m, 4H), 2.05-2,01 (m, 4H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 146,5, 128,8, 120,0, 112,6, 47,7, 25,3.

**1-(4-nitrofenil)pirrolidina (70f):**

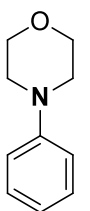
Sólido amarelo. Rendimento: 20%. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,10 (d, 2H,  $J = 12$  Hz), 6,46 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 3,42-3,38 (m, 4H), 2,09-2,06 (m, 4H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 151,8, 136,5, 126,3, 110,4, 47,9, 25,4.

**1-(3-trifluorometilfenil)pirrolidina (70d)**

Óleo castanho. Rendimento: 20%. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,31-7,27 (m, 1H), 6,88 (d, 1H,  $J = 8$  Hz), 6,74-6,68 (m, 2H), 3,32-3,30 (m, 4H), 2,05-2,02 (m, 4H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 147,7, 129,4, 114,5, 111,6, 111,5 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32$  Hz), 107,8 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 16$  Hz), 47,6, 25,4.

**1-fenilpiperidina (70i):**

Óleo incolor. Rendimento: 42%. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,30-7,26 (m, 2H), 6,98 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 6,87-6,84 (m, 1H), 3,20-3,17 (m, 4H), 1,77-1,72 (m, 4H), 1,63-1,59 (m, 2H)

**1-fenilmorfolina (70j):**

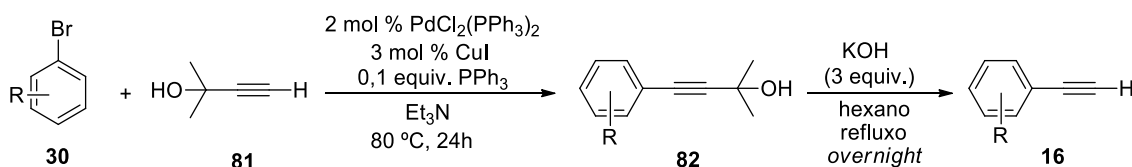
Sólido branco. Rendimento: 42%. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,34-7,28 (m, 2H), 6,97-6,90 (m, 3H), 3,91-3,89 (m, 4H), 3,20-3,18 (m, 4H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 151,3, 129,2, 120,1, 115,7, 66,9, 49,4.

### 6.3. Procedimento Geral para síntese de alcinos terminais

#### 6.3.1 Acoplamento de Sonogashira e reação de retro-Favorski

**Etapa 1:** Acoplamento de Sonogashira

**Etapa 2:** Reação de retro-Favorski

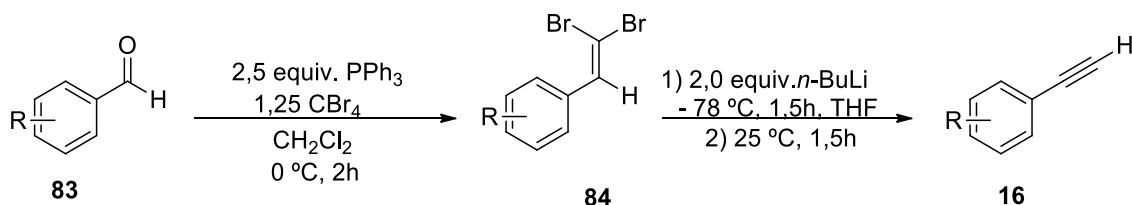


R= 4-Cl; 4-F, naftaleno

**Etapa 1:** Em um schlenk de 100 mL sob atmosfera de argônio, adicionou-se o brometo de arila (15 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,3 mmol), CuI (0,45 mmol), trifenilfosfina (1,5 mmol), o alcino terminal 2-metil-3-buti-2-ol (22,5 mmol, 1,5 equiv.) em meio 30 mL de trietilamina. A mistura reacional foi agitada sob atmosfera de argônio à 90 °C durante 24 horas. Após esse período, o schlenk foi resfriado à temperatura ambiente e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl, seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por cromatografia flash (10% EtOAc/Hexano).

**Etapa 2:** Em um schlenk, adicionou-se hexano 30 mL, KOH (15 mmol) e o álcool propargílico (5 mmol). A reação permaneceu sob agitação *overnight* à 50 °C. Após esse período, a reação foi lavada com uma solução saturada de NaCl e a fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por cromatografia flash, utilizando hexano e acetato de etila como eluentes.

#### 6.3.2 Reação de Corey-Fuchs

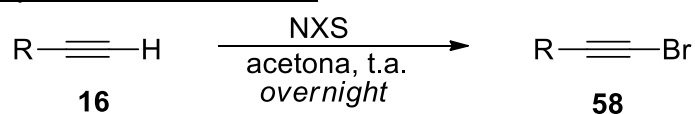


R= 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4-OMe, 4-Me, 4-Cl

**Etapa 1:** Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio à 0 °C, adicionou-se 25 mL de diclorometano e CBr<sub>4</sub> (12,5 mmol, 1,25 equiv.). A mistura foi agitada durante 5 minutos, e em seguida, adicionou-se a trifenilfosfina (25 mmol, 2,5 equiv.) ao balão reacional. Após 10 minutos sob agitação, foi obtida uma solução laranja, e então o aldeído (10 mmol) foi adicionado ao balão gota a gota. O sistema foi mantido sob agitação a 0 °C por 2 horas. Após, adicionou-se diclorometano ao balão e a mistura reacional foi lavada com solução saturada de NaCl (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O brometo vinílico foi purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente.

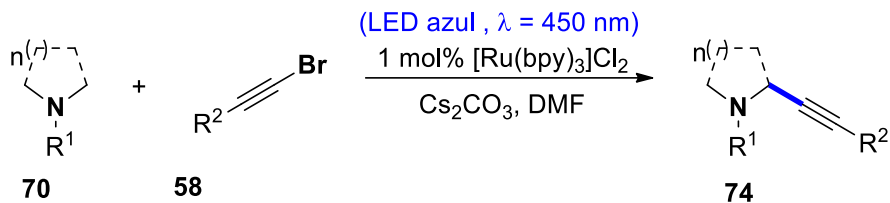
**Etapa 2:** Em balão de duas bocas sob atmosfera de argônio, adicionou-se 30 mL THF e o dibrometo vinílico (8 mmol). O balão foi resfriado a -78 °C com auxílio de um banho de acetona resfriado com nitrogênio líquido. Em seguida, ao balão reacional, foi adicionado n-BuLi (6,50 mL de uma solução 2,5 mol/L em hexano) gota a gota. A reação permaneceu sob agitação à -78 °C durante 1,5 h. Após esse período, adicionou-se acetato de etila à mistura reacional e foram realizadas lavagens com uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (3 x 30 mL), a fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por cromatografia flash, utilizando hexano e acetato de etila como eluente.

### 6.3.3 Síntese para 1-bromoalcino<sup>82</sup>



Para síntese dos 1-(etinilbromo)benzeno, foram adicionados a um balão reacional alcino (1,0 mmol, 1.0 equiv.) em acetona (10 mL) e AgNO<sub>3</sub> (10 mol%). Em seguida, a mistura reacional adicionou-se NBS (1,1 equiv.) em porções. A reação permaneceu sob agitação overnight e ao final do período reacional, a solução foi filtrada, concentrada sob vácuo e purificada via cromatografia flash. O mesmo procedimento pode ser empregado para a síntese dos alcinos **19** e **73**, utilizando NIS ou NCS, ao invés de NBS respectivamente.

#### 6.4. Procedimento geral para alquinilação de aminas via catálise fotoredox de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$

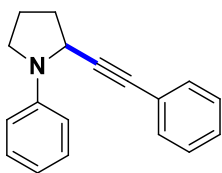


Em um tubo reacional seco sob atmosfera de argônio, adicionou-se  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  (2,5 mg, 1 mol%),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,195 g, 2 equiv.). Posteriormente a *N*-arilamine (1,5 mmol, 5,0 equiv.) e o 1-bromoalcino (0,3 mmol, 1,0 equiv.) foram adicionados ao tubo reacional solubilizados em DMF seco (0,6 mL). Ao tubo de reação foi borbulhado argônio durante 10 minutos, posteriormente a reação foi selada com parafilme e submetida uma irradiação de 2 LEDs azuis ( $\lambda = 450 \text{ nm}$ ) de 50 W à temperatura ambiente, a 10 cm de distância da fonte luminosa. Ao término da reação, a solução foi extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). A fase orgânica foi lava com água e uma solução saturada de NaCl e seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada, concentrada sob vácuo e isoladas via purificação automática por cromatografia flash da Biotage® Selekt System ou via cromatografia em placa preparativa (CPP) em sílica gel GF<sub>254nm</sub> contendo 10% de sulfato de cálcio.

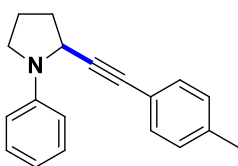


Fotoreator LAMOCA 306

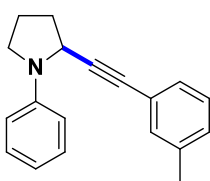


**1-fenil-2-(feniletinil)pirrolidina (74a):**

Óleo castanho claro. Purificado em cromatografia em placa preparativa (CPP) utilizando 98:2 (hexano/acetato de etila). Rendimento: 92%. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,40 (m, 2H), 7,30 (m, 5H), 6,82 (m, 2H), 6,77 (m, 3H), 4,59 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,30 (m, 3H), 2,13 (m, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 146,8, 131,7, 129,1, 128,1, 127,9, 123,2, 116,4, 112,7, 89,9, 82,6, 50,3, 47,7, 33,9, 24,3.

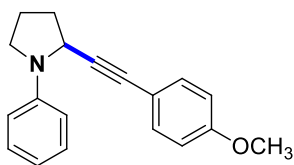
**1-fenil-2-(*p*-toluiletinil)pirrolidina (74b):**

Óleo castanho claro. Purificado em cromatografia em placa preparativa (CPP) utilizando 98:2 (hexano/acetato de etila). Rendimento: 58%. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,30 (m, 4H), 7,10 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz), 6,82 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz), 6,78-6,75 (m, 1H), 4,59-4,57 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,32-2,26 (m, 3H), 2,15. -2,09 (m, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 146,8, 138,0, 131,6, 129,1, 128,9, 120,1, 116,4, 112,6, 89,2, 82,6, 50,3, 47,8, 33,9, 24,3, 21,4. **HRMS** (ESI):  $m/z$ , calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}$ : 262,1590; encontrado: 262,1588.

**1-fenil-2-(*m*-toluiletinil)pirrolidina (74d):**

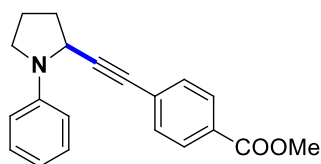
Óleo castanho claro. Purificado em cromatografia em placa preparativa (CPP) utilizando 98:2 (hexano/acetato de etila). Rendimento: 53%. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,32-7,28 (m, 2H), 7,24-16 (m, 3H), 7,11 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 6,82 (d, 2H  $J = 8,0$  Hz), 6,79-6,75 (m, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,37-3,32 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,15-2,11 (m, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 146,8, 137,8, 132,3, 129,1, 128,8, 128,8, 128,1, 123,0, 116,4, 112,7, 89,5, 82,7, 50,3, 47,8, 33,9, 24,3, 21,2.

### 2-((4-metoxifenil)etinil)-1-fenilpirrolidina (74e):



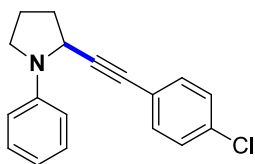
Óleo castanho claro. Purificado em cromatografia em placa preparativa (CPP) utilizando 95:5 (hexano/acetato de etila). Rendimento: 39%. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,34-7,27 (m, 5H), 6,81 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz), 6,77-6,73 (m, 1H), 4,57-4,55 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,50-3,48 (m, 1H), 3,34-3,30 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 3H), 2,13-2,06 (m, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 159,3, 146,8, 133,1, 129,0, 116,3, 115,3, 113,7, 112,6, 88,4, 82,4, 55,3, 50,3, 47,7, 34,0, 24,3. **HRMS** (ESI):  $m/z$ , calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2$ : 291,1856; encontrado: 291,1858.

### 4-metil-((1-fenilpirrolidin-2-il)etinil)benzoato (74g):

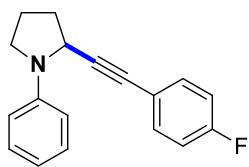


Óleo incolor. Purificado via cromatografia flash da Biotage® Selekt System 95:5 (hexano/acetato de etila). Rendimento: 55%. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,96 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz), 7,45 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz), 7,32-7,28 (m, 3H), 6,81-6,75 (m, 3H), 4,61-4,59 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,32-3,31 (m, 3H), 2,31-2,13 (m, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 166,6, 146,6, 131,6, 129,3, 129,2, 129,1, 127,9, 116,6, 112,6, 93,2, 82,0, 52,2, 50,2, 47,7, 33,8, 24,3. **HRMS** (ESI):  $m/z$ , calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ : 306.1489; encontrado: 306,1487.

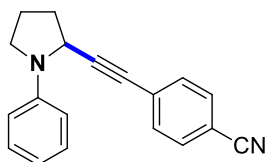
### 2-((4-clorofenil)etinil)-1-fenilpirrolidina (74i):



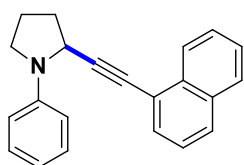
Óleo castanho claro. Purificado em cromatografia em placa preparativa (CPP) utilizando 95:5 (hexano/acetato de etila). Rendimento: 57%. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,32-7,28 (m, 4H), 7,27-7,24 (m, 2H), 6,80-6,74 (m, 3H), 4,58-4,56 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H) 2,30-2,27 (m, 3H), 2,13-2,11 (m, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 146,6, 133,9, 132,9, 129,1, 128,4, 121,7, 116,5, 112,6, 90,9, 81,5, 50,2, 47,7, 33,8, 24,3. **HRMS** (ESI):  $m/z$ , calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}$ : 282,1044; encontrado: 282,1043.

**2-((4-fluorfenil)etnil)-1-fenilpirrolidina (74h):**

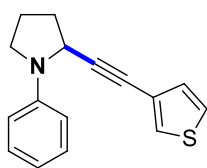
Óleo castanho claro. Purificado em cromatografia em placa preparativa (CPP) utilizando 95:5 (hexano/acetato de etila). Rendimento: 57%. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,36 (dd, 2H,  $J = 4$  Hz), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 2H), 6,80 (d, 2H,  $J = 4$  Hz), 6,76-6,74 (m, 1H), 4,58-4,56 (m, 1H), 3,54-3,49 (m, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 2,33-2,26 (m, 3H), 2,13-2,11 (m, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 162,3 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 248$  Hz), 146,7, 142,1, 133,6 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 8,0$  Hz), 129,1, 119,2 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 3$  Hz), 116,5, 115,4 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 22$  Hz), 112,6, 89,6, 81,6, 50,2, 47,7, 33,9, 24,2.

**4-((1-fenilpirrolidin-2-il)etnil)benzonitrila (74j):**

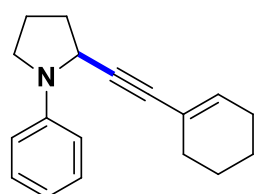
Óleo amarelo. Purificado via cromatografia flash da Biotage® Selekt System 95:5 (hexano/acetato de etila). Rendimento: 38%. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,58 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 7,46 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 7,30 (dd, 2H,  $J = 4$  Hz), 6,79-6,76 (m, 3H), 4,61-4,59 (m, 1H), 3,54-3,49 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,34-2,29 (m, 3H), 2,17-2,12 (m, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 146,5, 132,3, 131,8, 129,6, 128,2, 118,5, 116,7, 112,6, 111,3, 94,7, 81,3, 50,2, 47,7, 33,7, 24,3. **HRMS** (ESI):  $m/z$ , calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2$ : 273,1386; encontrado: 273,1387.

**2-(naftalen-1-iletinil)-1-fenilpirrolidina(32k):**

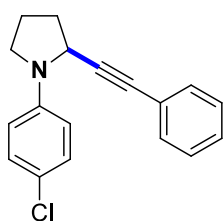
Óleo castanho claro. Purificado em cromatografia em placa preparativa (CPP) utilizando 98:2 (hexano/acetato de etila). Rendimento: 50%. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,21 (dd, 1H,  $J = 4$  Hz), 7,85-7,79 (m, 2H), 7,63 (dd, 1H,  $J = 4$  Hz), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H,  $J = 4$  Hz), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,79-7,77 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 3H), 2,23-2,17 (m, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 146,8, 133,4, 133,1, 130,3, 129,3, 128,4, 128,2, 126,6, 126,3, 126,3, 125,1, 120,8, 116,6, 113,0, 94,9, 80,8, 50,5, 47,7, 33,9, 24,3. **HRMS** (ESI):  $m/z$ , calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}$ : 298,1590; encontrado: 298,1586.

**1-fenil-2-(tiofen-3-iletinil)pirrolidina (74l):**

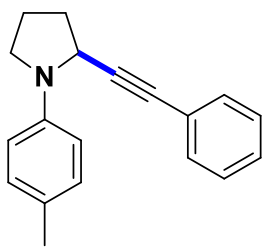
Óleo castanho claro. Purificado em cromatografia em placa preparativa (CPP) utilizando 98:2 (hexano/acetato de etila). Rendimento: 50%. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,38 (dd, 1H,  $J = 4$  Hz), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,23 (dd, 1H,  $J = 4$  Hz), 7,08 (dd, 1H,  $J = 4$  Hz), 6,81-6,80 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 6,78-6,74 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 3H), 2,15-2,10 (m, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 146,7, 130,1, 129,1, 128,4, 125,1, 122,2, 116,4, 112,6, 89,5, 77,6, 50,3, 47,7, 33,9, 24,3. **HRMS** (ESI):  $m/z$ , calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NS}$ : 254,0998; encontrado: 254,0997.

**2-(ciclohex-1-en-1-iletinil)-1-fenilpirrolidina (74m):**

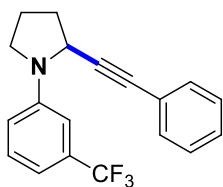
Óleo castanho claro. Purificado em cromatografia em placa preparativa (CPP) utilizando 98:2 (hexano/diclorometano). Rendimento: 55%. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,29-7,25 (m, 2H), 6,77-6,72 (m, 3H), 6,05-6,03 (m, 1H), 4,47-4,45 (m, 1H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 2,21-2,20 (m, 2H), 2,08-2,06 (m, 5H), 1,62-1,55 (m, 5H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 134,44, 128,96, 120,46, 112,70, 47,76, 34,00, 29,71, 29,31, 25,55, 24,17, 22,28, 21,49.

**4-clorofenil)-2-(feniletinil)pirrolidina (74t):**

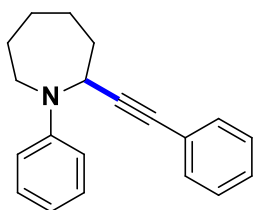
Óleo castanho claro. Purificado em cromatografia em placa preparativa (CPP) utilizando 95:5 (hexano/acetato de etila). Rendimento: 92%. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,39 (dd, 2H,  $J = 4$  Hz), 7,30-7,28 (m, 4H), 7,22 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 6,71 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 4,55-4,53 (m, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,34-3,38 (m, 1H), 2,31-2,30 (m, 3H), 2,13-2,06 (m, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 145,3, 131,7, 128,8, 128,2, 128,1, 122,9, 121,3, 113,8, 89,3, 82,9, 50,4, 47,9, 33,9, 24,3.

**2-(feniletinil)-1-(p-toluil)pirrolidina (74s):**

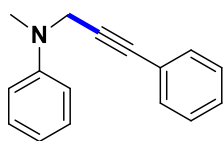
Óleo castanho claro. Purificado em cromatografia em placa preparativa (CPP) utilizando 95:5 (hexano/acetato de etila). Rendimento: 92%. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,49-7,41 (m, 2H), 7,39-7,28 (m, 3H), 7,11 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 6,75 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 4,57-4,55 (m, 1H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,35-3,29 (m, 1H), 2,30-2,26 (m, 6H,  $-\text{CH}_3$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ ), 2,12-2,07 (m, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 144,74, 131,71, 129,57, 128,11, 127,89, 123,26, 112,79, 90,11, 82,63, 47,97, 33,91, 29,72, 24,24, 20,34.

**2-(feniletinil)-1-(3-(trifluormetil)fenil)pirrolidina (74w):**

Óleo castanho claro. Purificado em cromatografia em placa preparativa (CPP) utilizando 98:2 (hexano/acetato de etila). Rendimento: 42%. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,39-7,34 (m, 3H), 7,30-7,27 (m, 4H), 6,99-6,93 (m, 3H), 4,62-4,60 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 2,35-2,32 (m, 3H), 2,17-2,14 (m, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 146,6, 131,7, 129,4, 128,2, 128,2, 122,8, 115,7, 112,7 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 15$  Hz), 109, 88,7, 83,3, 50,3, 48,0, 33,8, 24,2.

**1-fenil-2-(feniletinil)azepan (79):**

Óleo castanho claro. Purificado via cromatografia flash da Biotage® Selekt System 98:2 (hexano/acetato de etila). Rendimento: 38%. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,40-7,38 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 5H), 6,88 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 6,72-6,69 (m, 1H), 4,45 (dd, 1H,  $J = 8$  Hz), 3,51-3,49 (m, 2H), 2,45-2,38 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,84-1,79 (m, 3H), 1,75-1,68 (m, 1H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 149,1, 131,8, 129,2, 128,2, 127,9, 123,3, 116,3, 112,0, 90,2, 82,6, 50,0, 45,5, 36,5, 29,5, 28,5, 25,2. HRMS (ESI):  $m/z$ , calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}$ : 264,1383; encontrado: 264,1380.

***N*-metil-*N*-(3-fenilprop-2-in-1-il)anilina (80):**

Óleo amarelo. Purificado via cromatografia flash da Biotage® Selekt System 95:5 (hexano/acetato de etila). Rendimento: 92%. **RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,75-7,43 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 5H), 6,98 (dd, 2H, *J* = 4 Hz), 6,86 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,10 (s, 3H). **RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 149,4, 131,8, 129,2, 128,2, 128,1, 123,1, 118,2, 114,4, 85,1, 84,2, 43,3, 38,7.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Voutchkova-Kostal, A. M. *et.al.* Green Chemistry: A framework for a sustainable future. *Org. Process Res. Dev.*, **2021**, *25*, 1455.
2. (a) Albin, A.; Fragoni, M., 1908: Giacomo Ciamician and the concept of green chemistry. *ChemSusChem*, **2008**, *1*, 63. (b) Vetía, M. S-I.; Ferroud, C. New activation methods used in green chemistry for the synthesis of high added value molecules *Int J Energy Environ Eng.* **2015**, *6*, 37.
3. Tellis, J. C.; Primer, D. N.; Molander, G. A. Dual catalysis. Single-electron transmetalation in organoboron cross-coupling by photoredox/nickel dual catalysis. *Science*, **2014**, *345*, 433.
4. (a) Khan, M. S.; Haque, A.; Al-Suti, M. K.; Raithby, P. R. Recent advances in the application of group-10 transition metal based catalysts in C–H activation and functionalization. *J. Organomet. Chem.*, **2015**, *763*, 114. (b) Gkizis, P. L. Photochemical Cross-Coupling Enables Csp<sup>3</sup>–C Bond Formation by C–H Homolytic Cleavage: New Developments and Perspectives *Eur. J. Org. Chem.*, **2022**, *46*, 1.
5. (a) Azambuja, F.; Correia, C. R. D. O. O desafio da ativação das ligações C–H em síntese orgânica. *Quím. Nova*, **2011**, *10*, 34. (b) Rogge, T., Kaplaneris, N., Chatani, N., Kim, J., Ackermann, L. *et.al.* C–H activation. *Nat. Rev. Methods Primers*, **2021**, *43*, 1. (c) Crabtree, R. H.; Lei, A. Introduction: CH Activation. *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 8481.
6. (a) Biajoli, A. F. P.; Schwalm, C. S.; Limberger, J.; Claudino, T. S.; Monteiro, A. L. Recent Progress in the Use of Pd-Catalyzed C–C Cross-coupling reactions in the synthesis of pharmaceutical compounds. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *12*, 25. (b) Dalton, T.; Faber, T.; Glorius, F. C–H Activation: Toward Sustainability and Applications *ACS Cent. Sci.*, **2012**, *7*, 245.

7. Farhang M., Akbarzadeh A. R., Rabbani M., Ghadiri A. M. A retrospective-prospective review of Suzuki–Miyaura reaction: From cross-coupling reaction to pharmaceutical industry applications. *Polyhedron*, **2022**, 227, 116124.
8. (a) Shaw, M. H.; Shurtleff, V. W.; Terret, J. A.; Cuthbertson, J. D.; MacMillan, D. W. C. Native functionality in triple catalytic cross-coupling:  $sp^3$  C-H bonds as latent nucleophiles. *Science*, **2016**, 6291, 1304. (b) Liu, D.; Li, Y.; Qi, X.; Liu, C.; Lan, Y.; Lei, A. Nickel-catalyzed selective oxidative radical cross-coupling: an effective strategy for inert  $Csp^3$ -H functionalization. *Org. Lett.* **2015**, 17, 998.
9. Campeau, L-C. & Hazari, N. Cross-coupling and related reactions: connecting past success to the development of new reactions for the future. *Organometallics*, **2019**, 38, 3.
10. Yi, H.; Zhang, G.; Wang, H.; Huang, Z.; Wang, J.; Singh, A. K.; Lei, A. Recent advances in radical C-H activation/radical cross-coupling. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 9016.
11. Roche, M.; Hamze, A.; Provot, O.; Brion, J-D.; Alami, M. Palladium-catalyzed carbene migratory insertion using conjugated ene–yne–ketones as carbene precursors. *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 445.
12. Ahneman, D. T. & Doyle, A. G. C–H functionalization of amines with aryl halides by nickel-photoredox catalysis. *Chem. Sci.* **2016**, 7, 7002. (c) Li, J.; Zhang, J.; Tan, H. Visible-light-promoted vinylation of tetrahydrofuran with alkynes through direct C-H bond functionalization. *Org. Lett.*, **2015**, 17, 2522.
13. (a) Chinchilla, R.; Najera, C. Recent advances in Sonogashira reactions. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 5084. (b) Poormohammad, N.; Zadsirjan, V.;



- Heravi, M. M.; Mohajer, F. Copper-free Sonogashira cross-coupling reactions: an overview. *RSC Adv.*, **2011**, *11*, 6885.
14. Sarala, A. S.; Bhowmick, S.; Carvalho, R. L.; Ahmed, S.; Thabaiti, A.; Mokhtar, M.; Silva Junior, E. N. Transition-metal-catalyzed selective alkynylation of C–H bonds. *Adv. Synth. Catal.*, **2021**, *23*, 4994.
- 15.(a) Hu, Q-P.; Liu, Y-T.; Liu, Y-Z.; Pan, F. Photoinduced remote regioselective radical alkynylation of unactivated C–H bonds. *Chem. Comm.*, **2022**, *58*, 2298. (b) Till, N. A.; Smith, R. T.; MacMillan, D. W. C. Decarboxylative hydroalkylation of alkynes *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 5701. (c) Patel, N. R.; Kelly, C. B.; Siegenfeld, A. P.; Molander, G. A. Mild, redox-neutral alkylation of imines enabled by an organic photocatalyst. *ACS Catal.*, **2017**, *7*, 1766.
16. Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. Photoredox Catalysis in Organic Chemistry *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898.
17. Prier, C. K.; MacMillan, D. W. C. Amine  $\alpha$ -heteroarylation via photoredox catalysis: a homolytic aromatic substitution pathway. *Chem. Sci.*, **2014**, *5*, 4173.
18. Cresswell, A. J. *et. al.* Photocatalytic  $\alpha$ -tertiary amine synthesis via c–h alkylation of unmasked primary amines *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 14986.
19. Das, S. & Suresh, V. Electron-transfer reactions of amine.s *Chem. Inform.*, **2003**, *34*, 12.
20. Beaty, J. W.; Stephenson, C. R. Amine functionalization via oxidative photoredox catalysis: methodology development and complex molecule synthesis. *Acc. Chem. Res.*, **2015**, *48*, 1474.

21. Tessema, E.; Elakkat, V.; Chiu, C-F.; Tsai, Z-L.; Chan, K. L. Recoverable palladium-catalyzed carbon-carbon bond forming reactions under thermomorphic mode: stille and Suzuki-Miyaura reactions. *Molecules*, **2021**, *26*(5), 1414.
22. (a) Beletskaya, I. P.; Alonso, F.; Tyurin, V. The Suzuki-Miyaura reaction after the Nobel prize. *Coord. Chem. Rev.*, **2019**, *385*, 137. (b) Ghadiri, A. M.; Farhang, M.; Hassani, P.; Salek, A.; Akbarzadeh, A. R. Recent advancements review Suzuki and Heck reactions catalyzed by metalloporphyrins. *Inorg. Chem. Commum.*, **2023**, *149*, 110359.
23. Mohjer, F.; Mofatehnia, P.; Rangraz, Y.; Heravi, M. M. Pd-free, Sonogashira cross-coupling reaction. an update. *J. Organomet. Chem.*, **2021**, *936*, 121712.
24. Park, K.; Bae, G.; Moon, J.; Choe, J.; Song, K. S.; Lee, S. Synthesis of symmetrical and unsymmetrical diarylalkynes from propiolic acid using palladium-catalyzed decarboxylative coupling. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 6244.
25. Melen, *et.al.*, Site-Selective  $Csp^3-Csp/Csp^3-Csp^2$  Cross-Coupling Reactions Using Frustrated Lewis Pairs. *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, 4451.
26. Carvalho, R. L.; Dias, G. G.; Pereiras, C. L. M.; Ghosh, P.; Maiti, D.; Silva Junior, E. N. A catalysis guide focusing on C–H activation processes. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2021**, *32*(5).
27. Altus, K. M. & Love, J. A. The continuum of carbon–hydrogen (C–H) activation mechanisms and terminology. *Commun Chem.*, **2021**, *4*, 173.
28. Gallego, D. & Baquero, E. A. Recent advances on mechanistic studies on C–H activation catalyzed by base metals *Open Chem.* **2018**, *16*, 1001.

29. Dalton T.; Faber, T.; Glorius, F. C–H activation: toward sustainability and applications. *ACS Cent. Sci.*, **2021**, 7(2), 245.
30. Grover, J.; Prakash, G.; Goswami, N.; Maiti, D. Traditional and sustainable approaches for the construction of C–C bonds by harnessing C–H arylation. *Nat Commun*, **2022**, 13, 1085.
31. Ackermann, L.; Lygin, A. V.; Chem, D.; Hofmann, N. Ruthenium-catalyzed oxidative annulation by cleavage of C-H/N-H bonds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6379.
32. Wencel-Delord, J.; Nimphius, C.; Wang, H.; Glorius, F. Rhodium(III) and hexabromobenzene catalyst system for the cross-dehydrogenative coupling of simple arenes and heterocycles with arenes bearing directing groups. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 13001.
33. He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S. L.; Shao, Q.; Yu, J-Q. Palladium-catalyzed transformations of alkyl C–H bonds. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 8754.
34. (a) Chu, J. C. K. & Rovis, T. Complementary strategies for directed C(sp<sup>3</sup>)–H functionalization: a comparison of transition-metal-catalyzed activation, hydrogen atom transfer, and carbene/nitrene transfer. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 62. (b) Chen, Z.; Rong, M-Y.; Nie, J.; Zhu, X-F.; Shi, B-F.; Ma, J-A. Catalytic alkylation of unactivated C(sp<sup>3</sup>)–H bonds for C(sp<sup>3</sup>)–C(sp<sup>3</sup>) bond formation. *Chem. Soc. Rev.*, **2019**, 48, 4921. (c) Baudoin, O. Ring construction by palladium(0)-catalyzed C(sp<sup>3</sup>)–H activation. *Acc. Chem. Res.*, **2017**, 50, 1114.
35. (a) Harry, N. A.; Saranya, S.; Ujwaldev, S. M.; Anilkumar, G. Recent advances and prospects in nickel-catalyzed C–H activation. *Catal. Sci.*

- Technol.*, **2019**, *9*, 1726. (b) Moselage, M.; Li, J.; Ackermann, L. Cobalt-catalyzed C–H activation. *ACS Catal.* **2016**, *6*(2), 498.
36. Calpado, L.; Ravelli, D.; Fagnoni, M. Direct photocatalyzed hydrogen atom transfer (hat) for aliphatic C–H bonds elaboration *Chem. Rev.* **2022**, *122*(2), 1875.
37. (a) Zhao, Y.; Jin, J.; Chan, P. W. H. Front Cover Picture: Gold Catalyzed Photoredox C1-Alkynylation of *N*-alkyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines by 1-bromoalkynes with UVA LED light. *Adv. Synth. Catal.*, **2019**, *361*, 1313.  
(b) Zuo, Z.; MacMillan, D. W. C. decarboxylative arylation of  $\alpha$ -amino acids via photoredox catalysis: a one-step conversion of biomass to drug pharmacophore. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 5257.
38. Noisier, A. F. M & Brimble, M. A. C-H functionalization in the synthesis of amino acids and peptides. *Chem. Rev.*, **2014**, *114*(18), 8775.
39. Long, C-J.; He, Y-H., Guan, Z. Asymmetric oxidative Mannich reactions promoted by photocatalysis and electrochemistry. *Org. Biomol.*, **2022**, *20*, 11449.
40. Wu, H.; Zhao, T.; Hu X. Friedel-Crafts reaction of *n,n*-dimethylaniline with alkenes catalyzed by cyclic diaminocarbene-Gold(I) complex. *Sci. Rep.*, **2018**, *8*, 11449.
41. Lim, T. & Kim, B. M. Synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates via phosphorylation of an aryne–imine adduct *J. Org. Chem.*, **2020**, *85*, 13255.
42. Xu, C.; Shen, F-Q.; Feng, G.; Jin, J. Visible-light-induced  $\alpha$ -amino C–H bond arylation enabled by electron donor-acceptor complexes. *Org. Lett.*, **2021**, *23*(10), 3913.

43. Chen, W.; Ma, L.; Paul, A.; Seidel, D. Direct  $\alpha$ -C-H bond functionalization of unprotected cyclic amines. *Nat. Chem.*, **2018**, *10*, 165.
44. He, G. Wang, B. Nack, W. Chen, G. Syntheses and transformations of  $\alpha$ -amino acids via palladium-catalyzed auxiliary-directed  $sp^3$  C-H functionalization. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 635.
45. Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. photoredox catalysis in organic chemistry. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898.
46. Douthwaite, J. L.; Zhao, R.; Shim, E.; Mahjour, B.; Zimmerman, P. M.; Cernak, T. Formal cross-coupling of amines and carboxylic acids to form  $sp^3$ - $sp^2$  carbon-carbon bonds. *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, *145*, 10930.
47. Li, Z. & Li, C-J. CuBr-catalyzed efficient alkynylation of  $sp^3$  C-H bonds adjacent to a nitrogen atom. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 11810.
48. Bergonzini, G.; Schindler, C. S.; Wallentin, C.J.; Jacobsen, E. N.; Stephenson, C. R. J. Photoredox activation and anion binding catalysis in the dual catalytic enantioselective synthesis of  $\beta$ -amino esters. *Chem. Sci.*, **2014**, *5(1)*, 112.
49. Prier, C. K.; Ranckic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: applications in organic synthesis. *Chem. Rev.*, **2013**, *113(7)*, 5322.
50. Narayama, J. M. A & Stephenson, C. R. J. Visible light photoredox catalysis: applications in organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 102.

51. Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P. Efficient visible light photocatalysis of [2+2] enone cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 12886.
52. Freeman, D. B.; Furst, L.; Condie, A. G.; Stenphenson, functionally diverse nucleophilic trapping of iminium intermediates generated utilizing visible light. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 94.
53. Xie, J.; Shi, S.; Zhang, T.; Mehrkens, N.; Rudolph, M.; Hashimi, S. K. A. Highly efficient gold-catalyzed photoredox  $\alpha$ -C(sp<sup>3</sup>)-H alkynylation of tertiary aliphatic amines with sunlight. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6046.
54. Welin, E. R.; Le, C.; Arias-Rotondo, D. M.; McCusker, J. K.; MacMillan, D. W. C. Photosensitized, energy transfer-mediated organometallic catalysis through electronically excited nickel(II). *Science*, **2017**, *355*, 380.
55. Bach, T. & Hehn, J. P. photochemical reactions as key steps in natural product synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 1000.
56. König, B. photocatalysis in organic synthesis - past, present, and future. *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, *15*, 1979.
57. (a) Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. Visible-light photocatalysis: does it make a difference in organic synthesis? *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *1*. (b) Capacci, A. G.; Malinowski, J. T.; McAlpine, N. J.; Kuhne, J.; MacMillan, D. W. C. Direct, enantioselective  $\alpha$ -alkylation of aldehydes using simple olefins *Nature Chem.*, **2017**, *9*, 1073.
58. Almeida, A. M.; Almeida, M. V.; Amarante, G. W. Recentes aplicações em síntese orgânica de catálise foto redox mediada por luz visível. *Química Nova*, **2015**, *30*, 1080.

59. Nasca, E. D.; MacMillan, D. W. C. Spin-center shift-enabled direct enantioselective  $\alpha$ -benzylation of aldehydes with alcohols. *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 3322.
60. Romero, N. A. & Nicewicz, D. A. Organic photoredox catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075.
61. (a) Fukuzumi, S.; Ohkubo, K. Organic synthetic transformations using organic dyes as photoredox catalysts. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6059.  
(b) Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Albini, A. Photoorganocatalysis. what for? *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 97.
62. Sahoo, B.; Hopkison, M. N.; Glorius, F. Combining gold and photoredox catalysis: visible light-mediated oxy- and aminoarylation of alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*(15), 5505.
63. Arias-Rotondo, D. M. & McCusker, An Overview of the Physical and Photophysical Properties of  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ . *Wiley-VCH*, Weinheim, Chapter 1, **2018**, 1.
64. Kitzmann, W. R. & Heinze, K. Charge-transfer and spin-flip states: thriving as complements. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202213207;
65. Koike, T. & Akita, M. Visible-light radical reaction designed by Ru- and Ir-based photoredox catalysis. *Inorg. Chem. Front.*, **2014**, *1*, 562.
66. Bock, C R.; Connor, J. A.; Gutierrez, A. R.; Meyer, T. J.; Whitten, D. G.; Sullivan, B. P.; Nagle, J. K. Estimation of excited-state redox potentials by electron-transfer quenching. Application of electron-transfer theory to excited-state redox processes. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*(17), 4815.

67. Pavlishchuk, V. V. & Addison, A. W. Conversion constants for redox potentials measured versus different reference electrodes in acetonitrile solutions at 25°C. *Inorganica Chim. Acta*, **2000**, 298, 97.
68. Teegardin, K.; Day, J. I.; Chan, J.; Weaver, J. Advances in photocatalysis: a microreview of visible light mediated ruthenium and iridium catalyzed organic transformations. *Org. Process Res. Dev.*, **2016**, 20(7), 1156.
69. Cano-Yelo, H. & Deronzier, A. Photocatalysis of the Pschorr reaction by tris-(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II) in the phenanthrene series. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1984**, 2, 1093.
70. Cheng, Y.; Yang, J.; Qu, Z.; Li, P. Aerobic Visible-Light Photoredox Radical C–H Functionalization: Catalytic Synthesis of 2-Substituted Benzothiazoles. *Org. Lett.* **2012**, 14(1), 98.
71. Elgrishi, N.; Rountree, K. J.; McCarthy, B. D.; Rountree, E. S.; Eisenhart, T. T.; Dempsey, J. L. A practical beginner's guide to cyclic voltammetry. *J. Chem. Educ.* **2018**, 95(2), 197.
72. Wu, Y.; Kim, D.; Teets, T. S. Photophysical properties and redox potentials of photosensitizers for organic photoredox transformations. *Synlett*, **2022**, 33(12), 1154.
73. M. Trost and C.-J. Li. The Cross-Dehydrogenative Coupling of Csp<sup>3</sup>-H bonds: a versatile strategy for C-C bond formations. *Wiley-VCH, Weinheim*, **2014**, 424, 1.
74. Vaillant, F. L. & Waser, J. Alkynylation of radicals: spotlight on the "Third Way" to transfer triple bonds. *Chem. Sci.*, **2019**, 10, 8909.



75. Ge, D.; Wang, X.; Chu, X.-Q., SOMOphilic alkynylation using acetylenic sulfones as functional reagents. *Org. Chem. Front.*, **2021**, *8*, 5145.
76. (a) Russel, G. A.; Ngoviwatchai, P.; Tashtouch, A.; Dalmau-Pla, A.; Khanna, R. K. Reactions of alkylmercurials with heteroatom-centered acceptor radicals. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*(11), 3530. (b) Russel, G. A. & Ngoviwatchai, P. Substitution reactions in the .beta.-styryl and phenylethynyl systems. *Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1836. (c) Gong, J. & Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 4486.
77. Ociepa, M.; Turkowska, J.; Grykon, D. redox-activated amines in C(sp<sup>3</sup>)-C(sp) and C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>2</sup>) bond formation enabled by metal-free photoredox catalysis. *ACS Catal.*, **2018**, *8*(12), 11362.
78. Vaillant, F. L.; Wodrich, M. D.; Waser, J. Room temperature decarboxylative cyanation of carboxylic acids using photoredox catalysis and cyanobenziodoxolones: a divergent mechanism compared to alkynylation. *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, 1790.
79. (a) Vaillant, F. L. & Waser, J. Exploring photoredox-catalyzed (Re) functionalizations with core-modified benziodoxolones. *Chimia Acta*, **2017**, *71*, 226. (b) Pan, Y.; Jia, K.; Chen, Y.; Chen, Y. Investigations of alkynylbenziodoxole derivatives for radical alkynylations in photoredox catalysis. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2018**, *14*, 1215.
80. Noble, A.; MacMillan, D. W. C. Photoredox  $\alpha$ -vinylation of  $\alpha$ -amino acids and *N*-Aryl Amines. *J. Am. Soc.*, **2014**, *136*, 11602.
81. Jo, H.; Hassan, A. H. E.; Jung, S. Y.; Lee, J. K.; Cho, Y. S.; Min, S.-J. Construction of 8-Azabicyclo[3.2.1]octanes via Sequential DDQ-Mediated Oxidative Mannich Reactions of *N*-Aryl Pyrrolidines. *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 1175.

82. Soares, E. G. O.; Paixão, D. B.; Silva, C. D. G; Schneider, P. H. Synthesis of alkynylselenides under visible-light irradiation using the ionic liquid [BMIm]BF<sub>4</sub> as a solvent. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2023**, *34*, 590.

## 8. ANEXOS

Figura 28. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **70a**

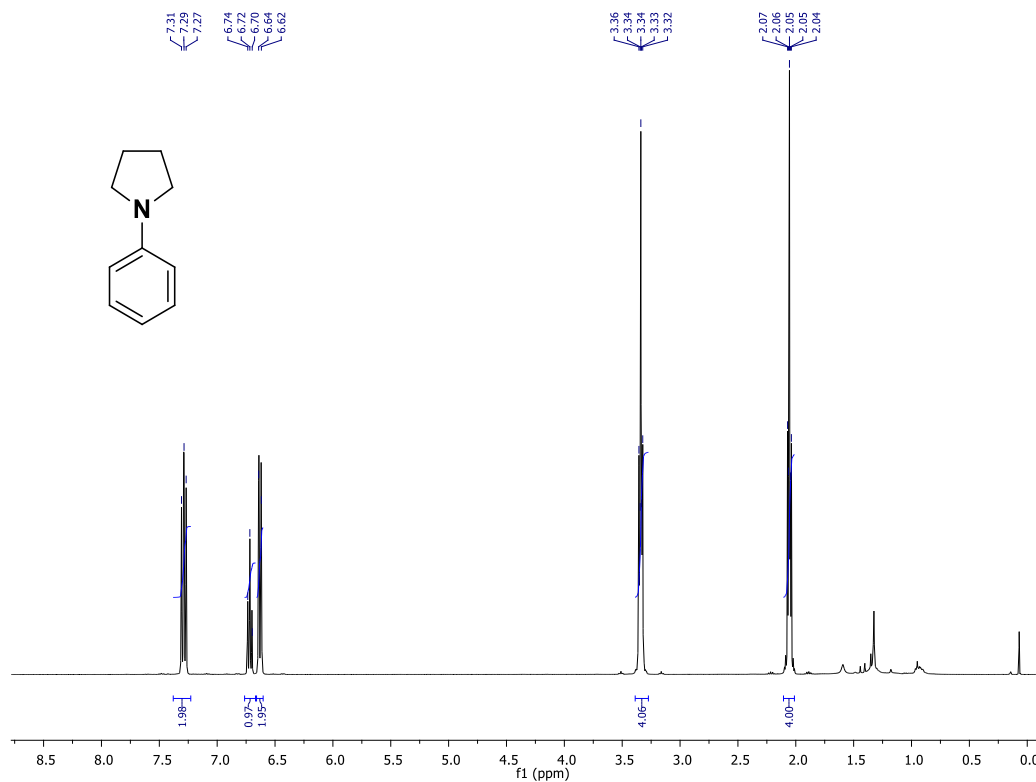
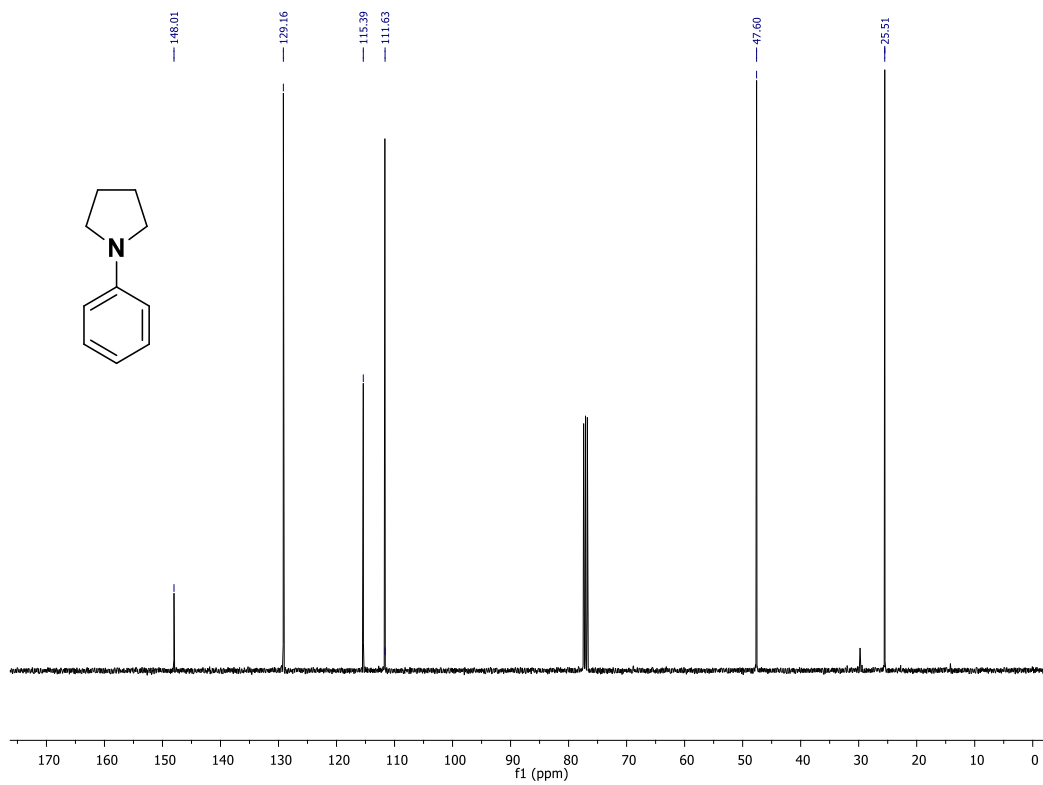


Figura 29. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **70a**



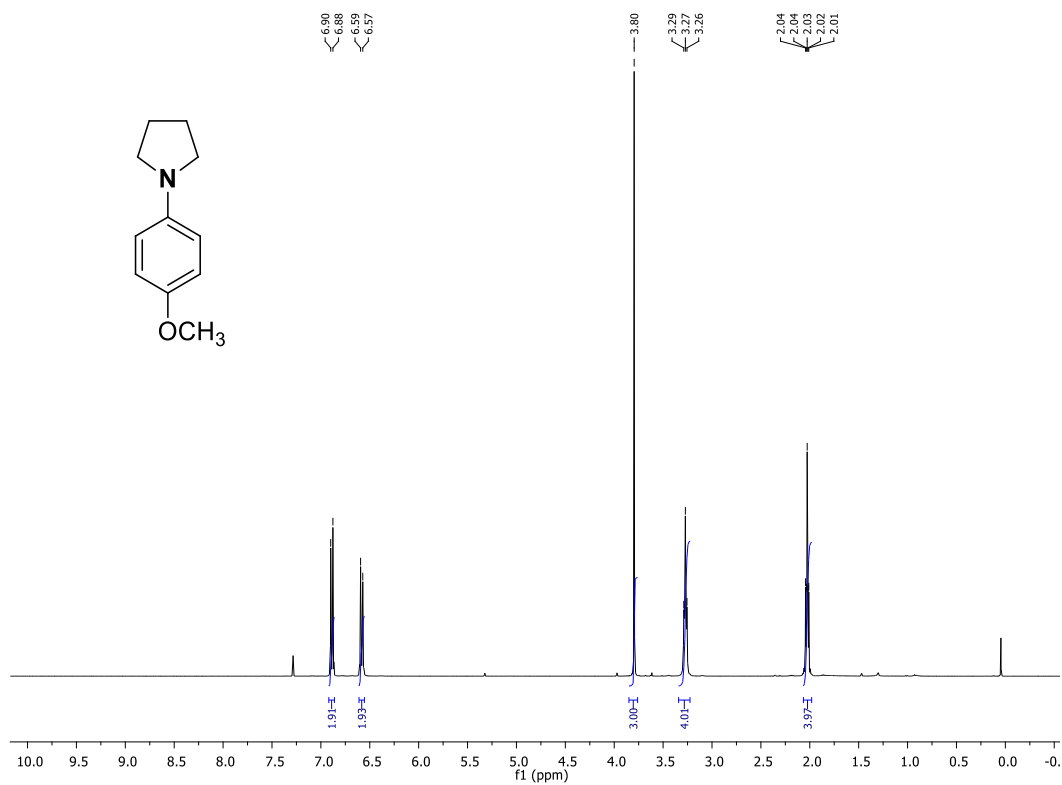
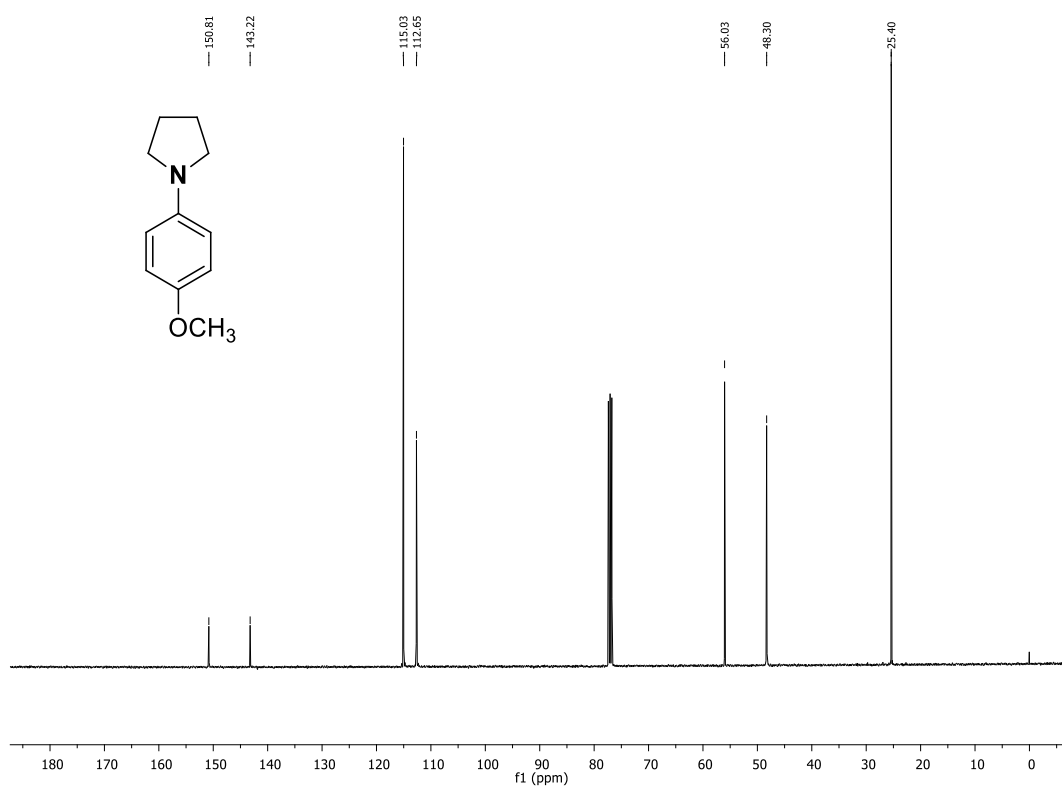
**Figura 30.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **70b****Figura 31.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **70b**

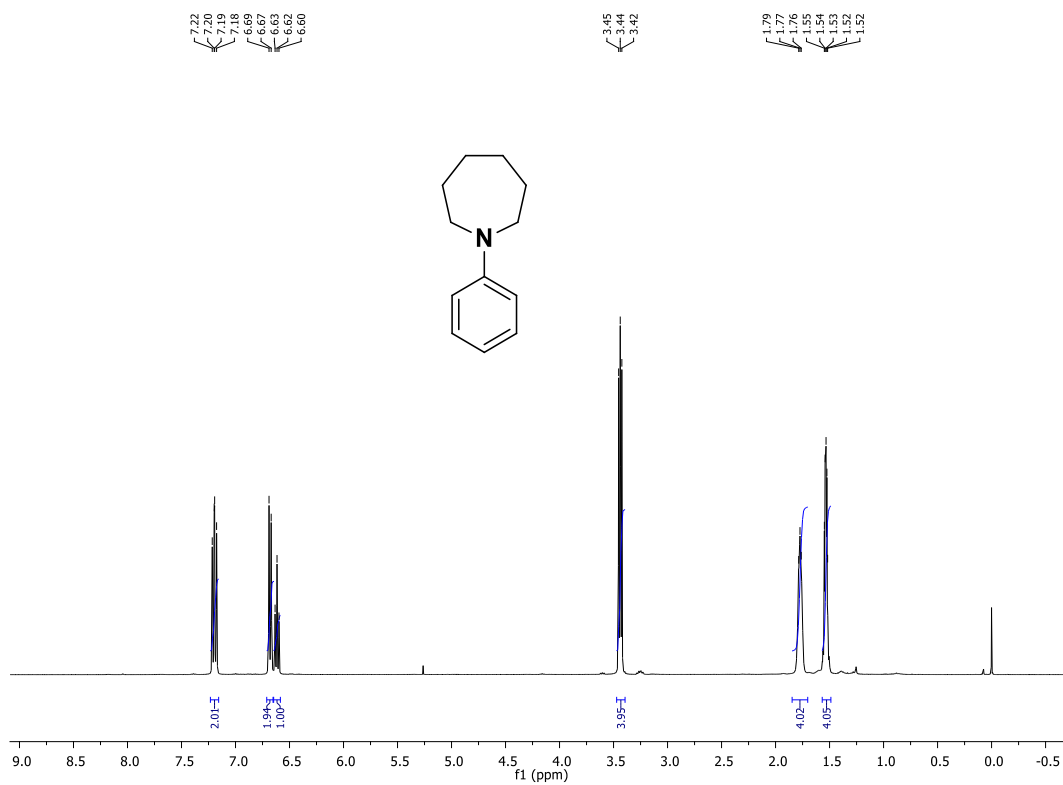
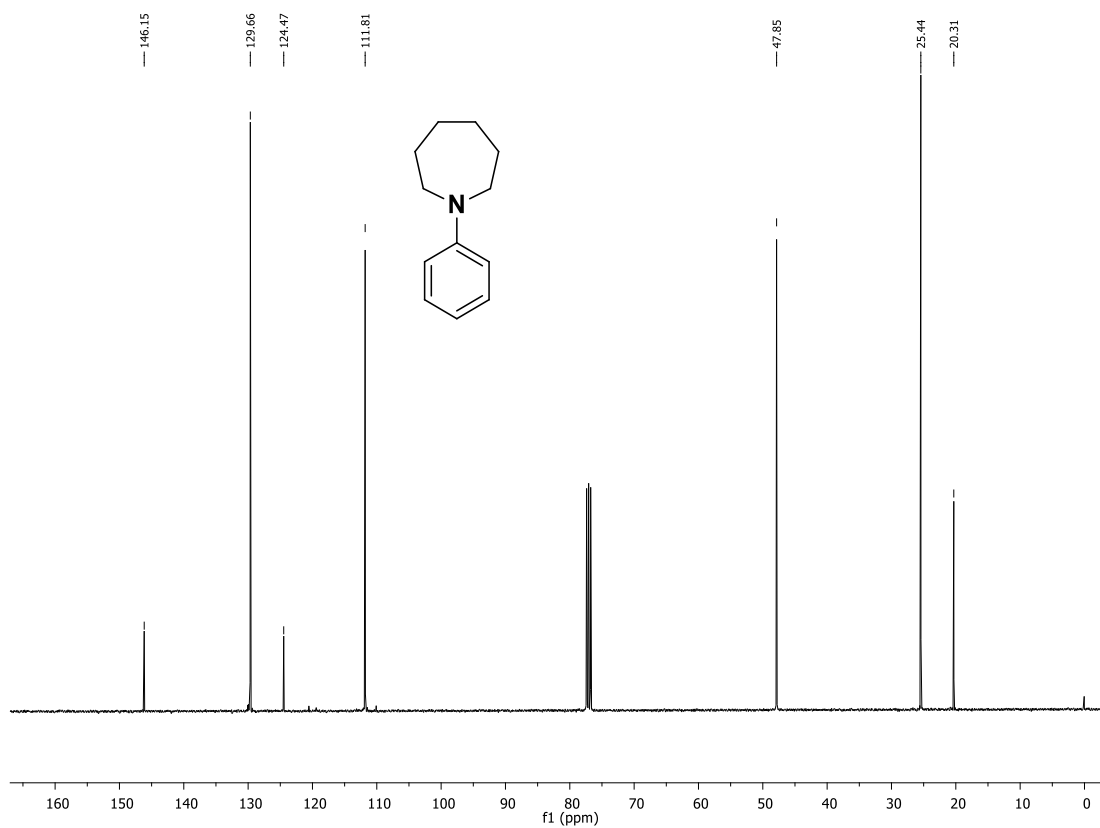
Figura 28. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **70k**Figura 33. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **70k**

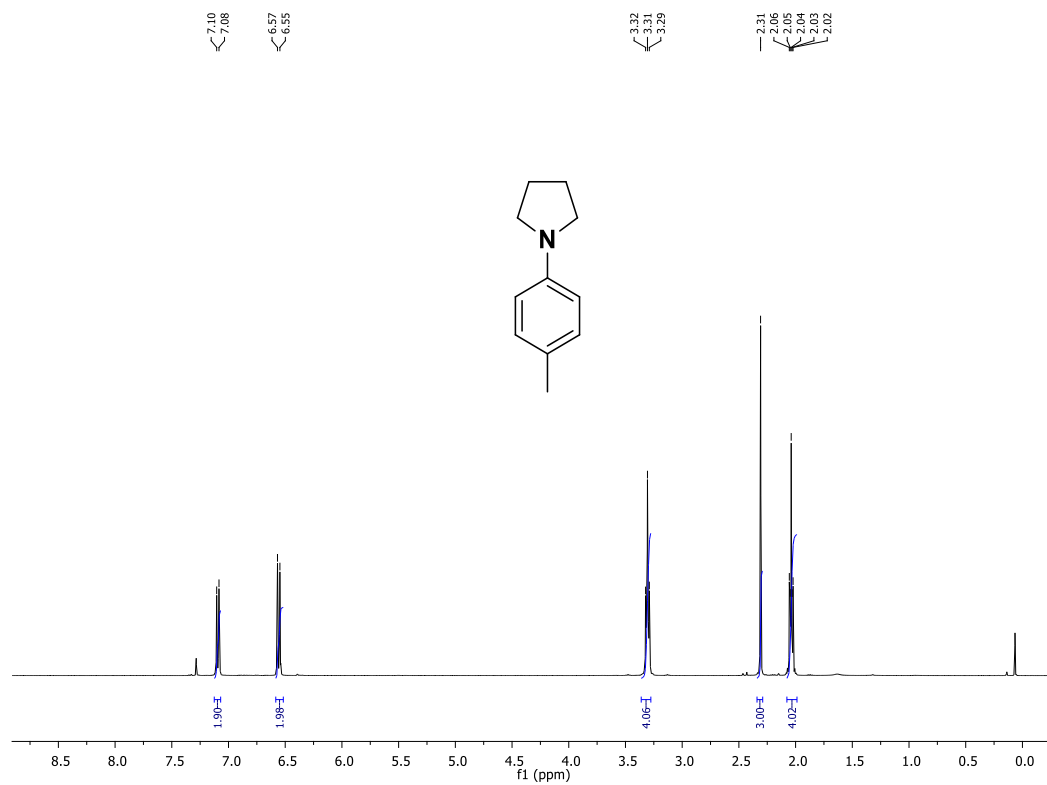
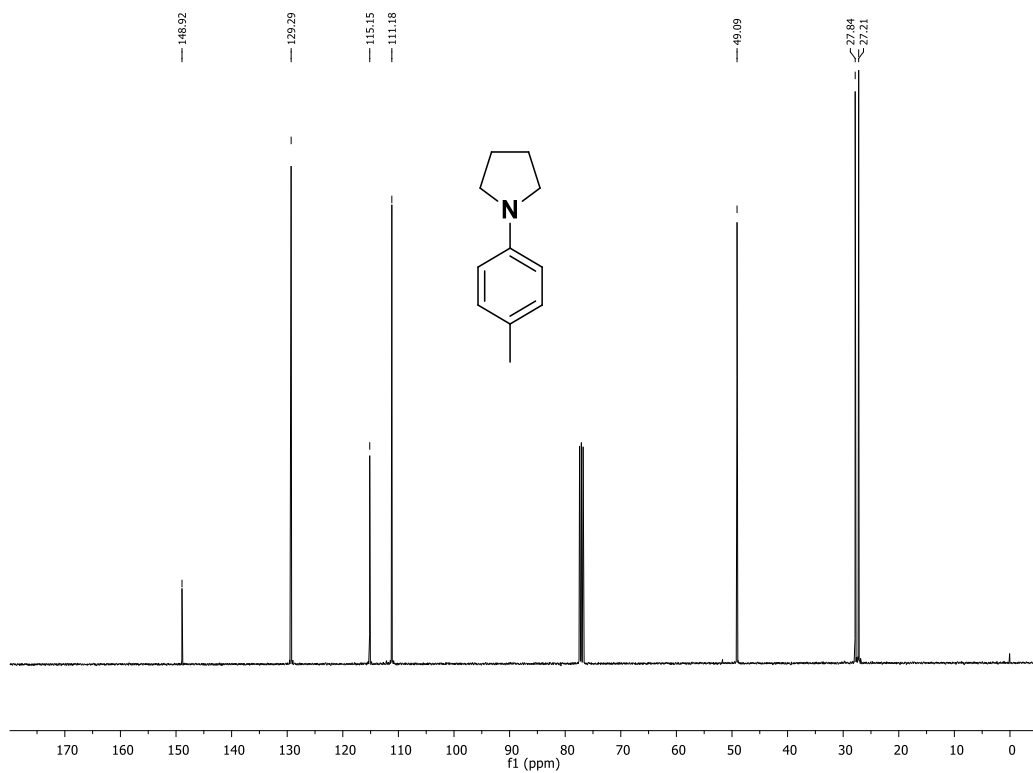
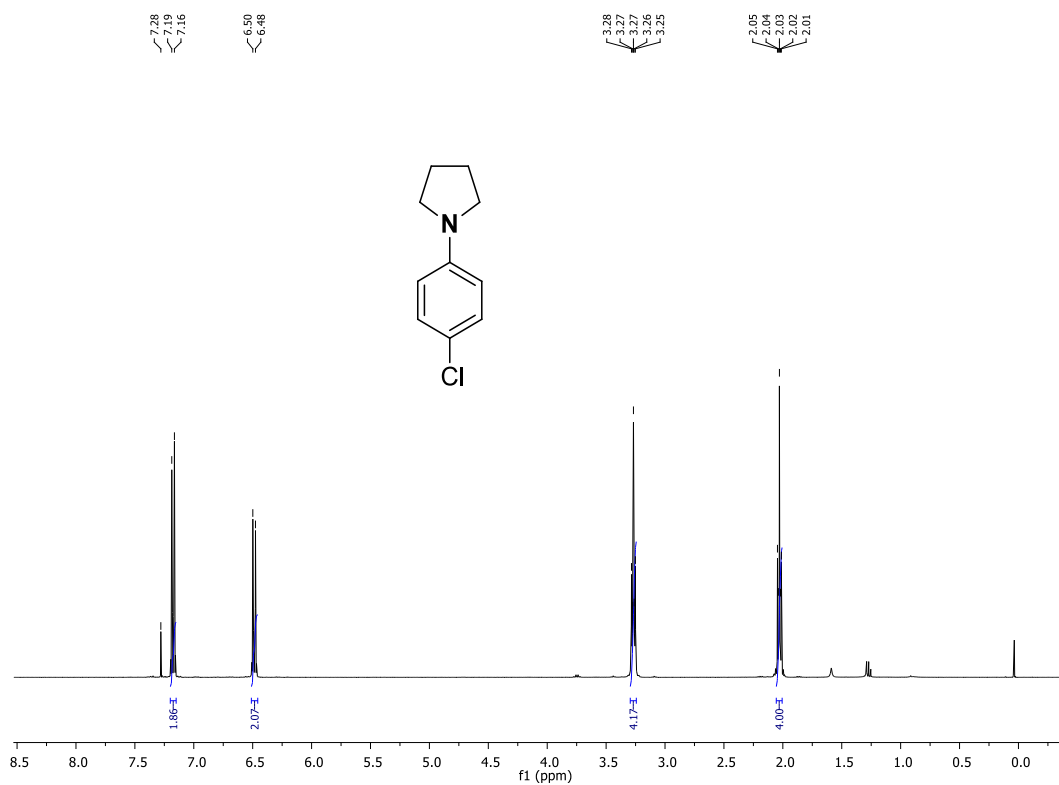
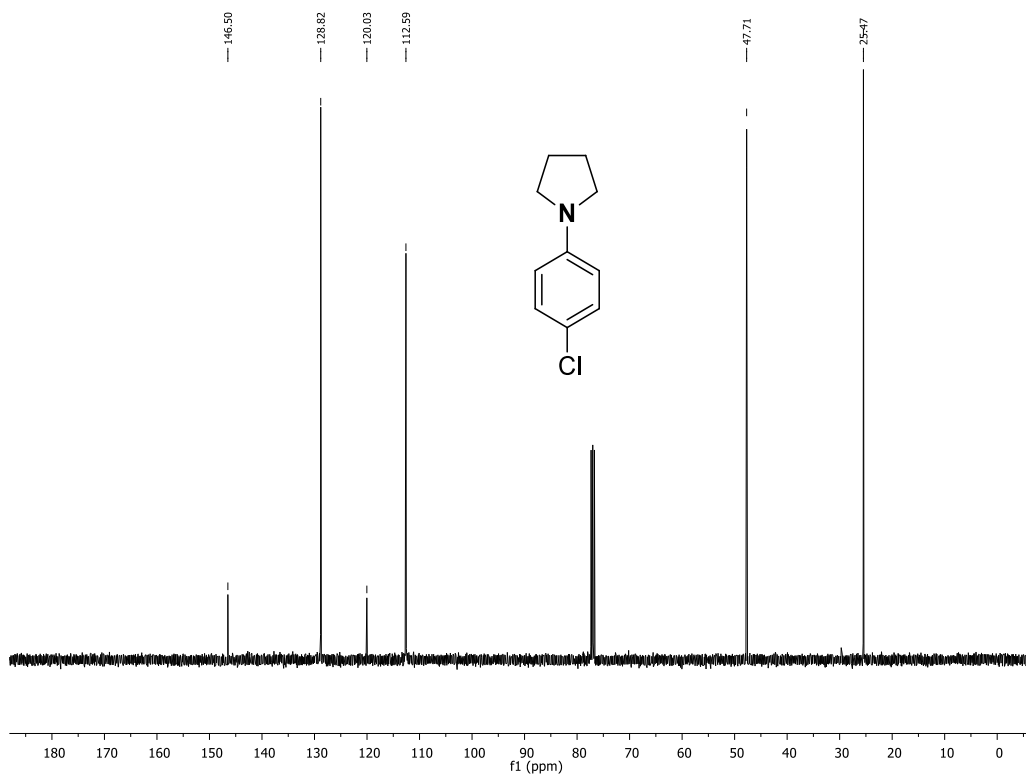
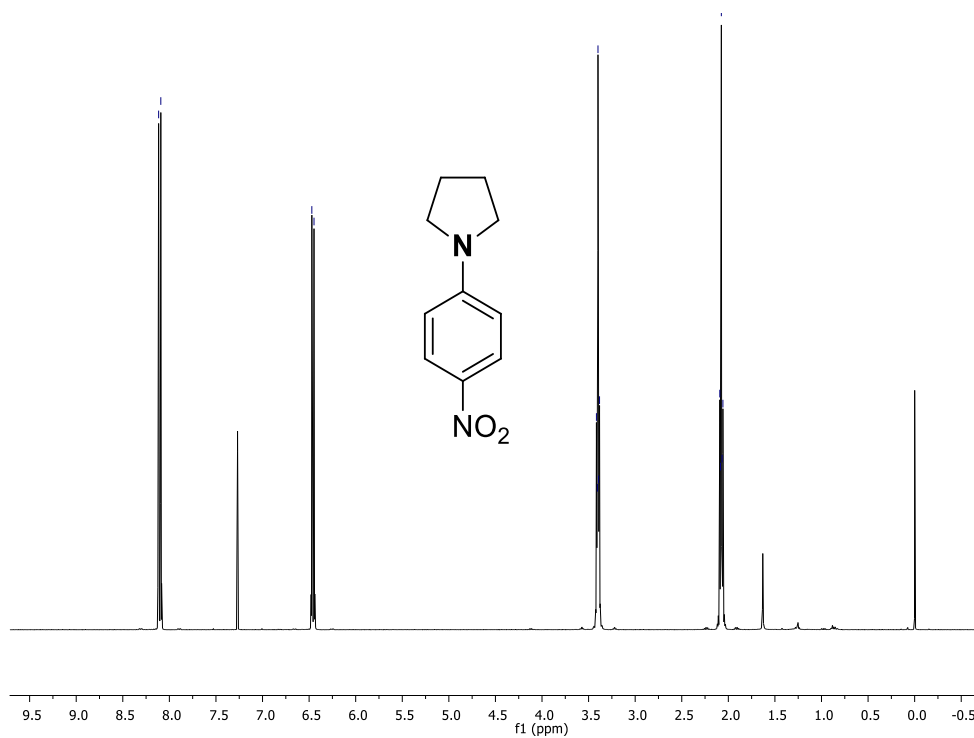
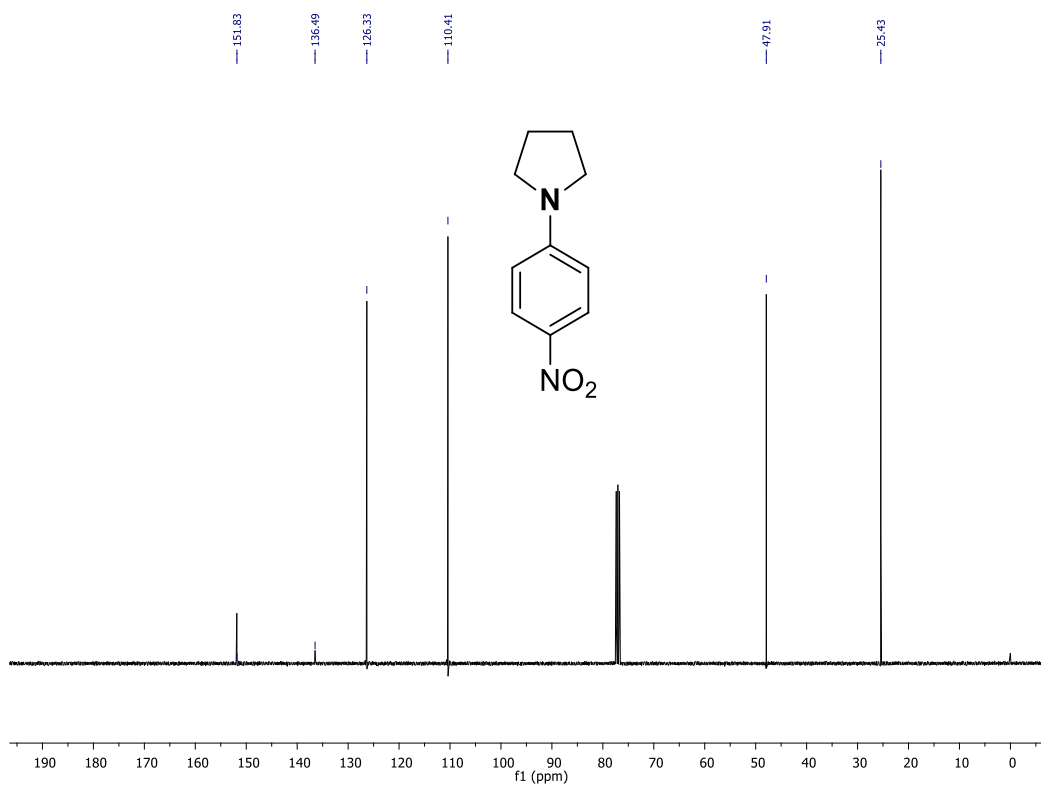
Figura 34. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **70g**Figura 35. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **70g**

Figura 29. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto 70hFigura 37. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto 70h

**Figura 38.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **70f****Figura 39.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **70f**



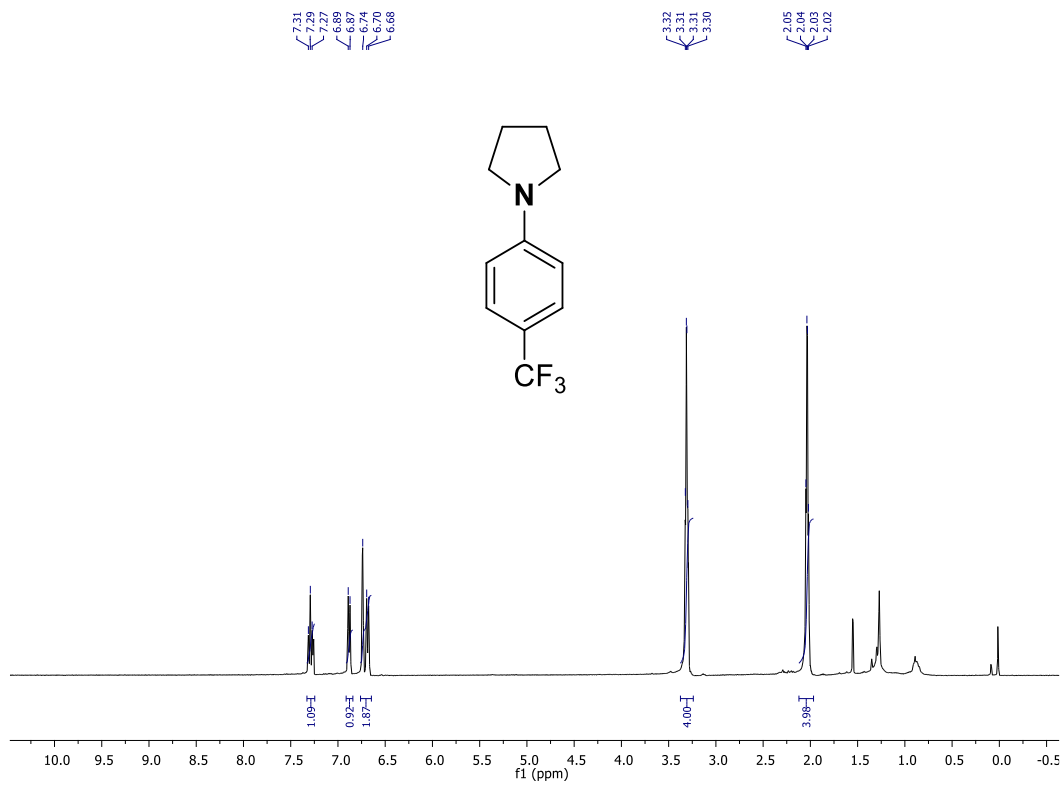
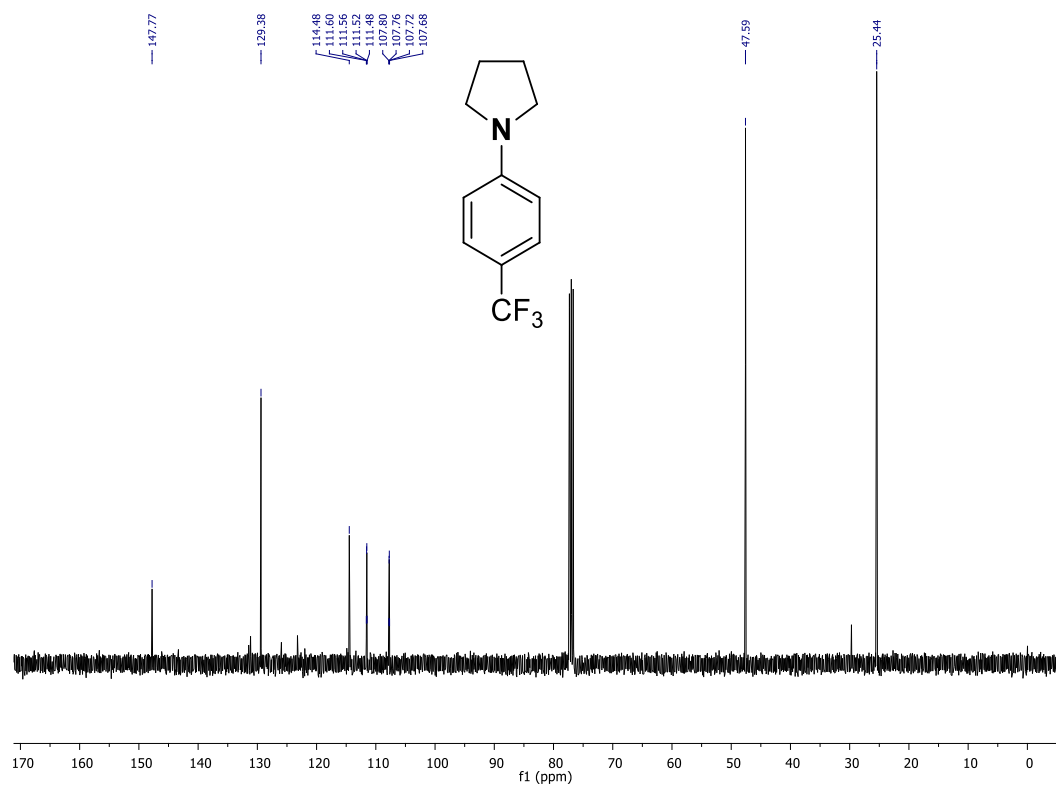
**Figura 30.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **70d****Figura 41.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **70d**

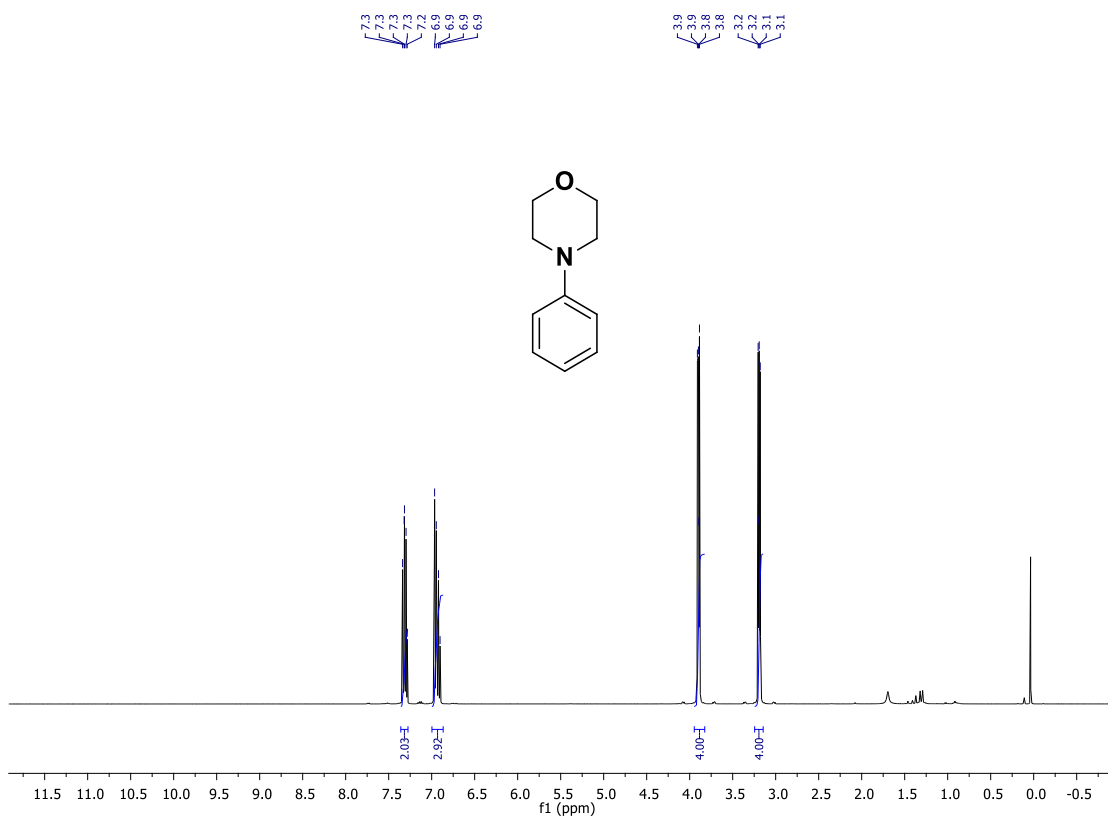
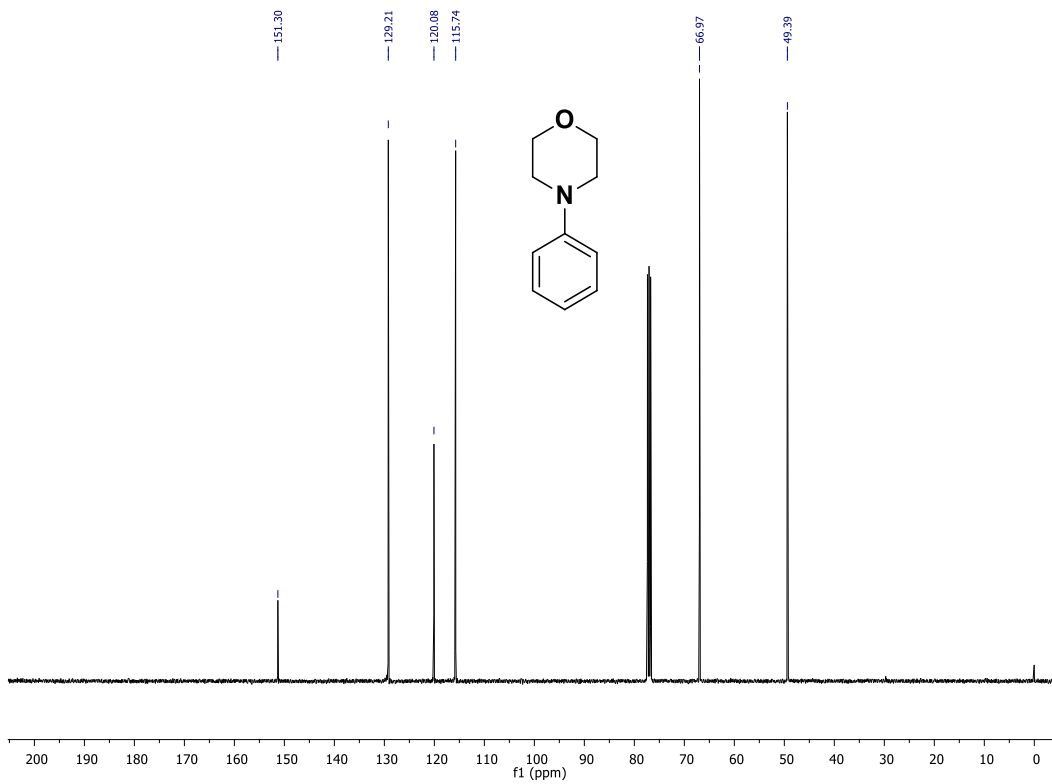
Figura 42. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **70j**Figura 43. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **70j**

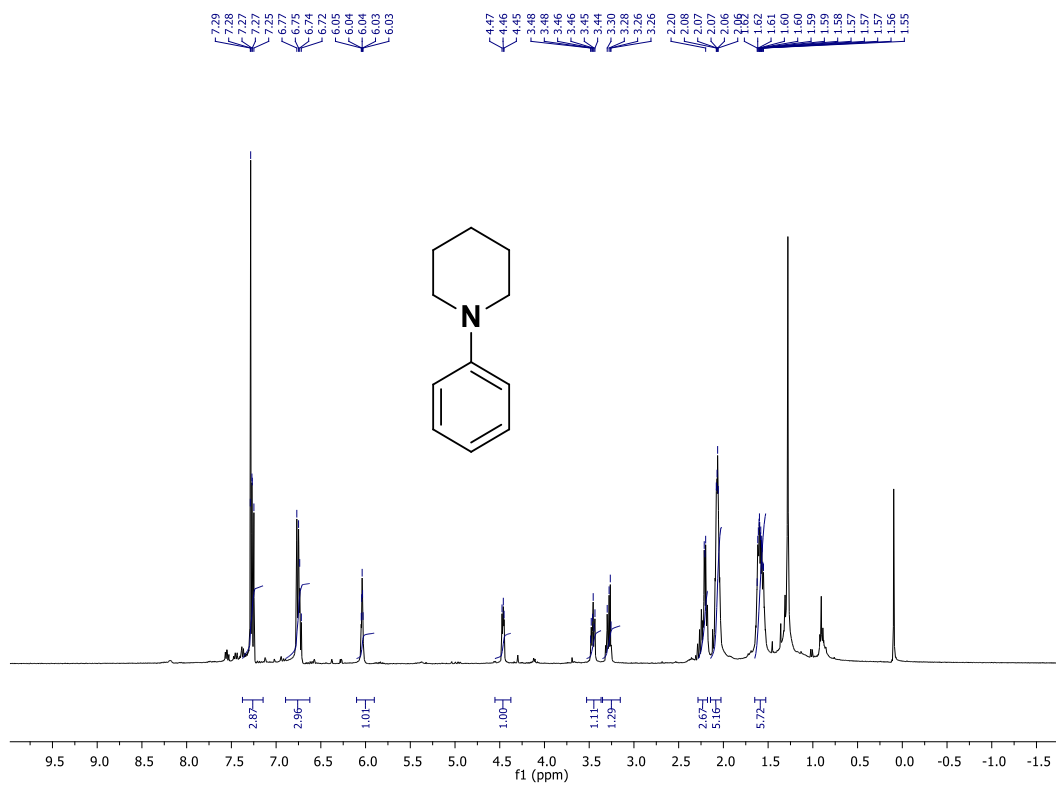
Figura 44. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **70i**

Figura 32. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **74a**

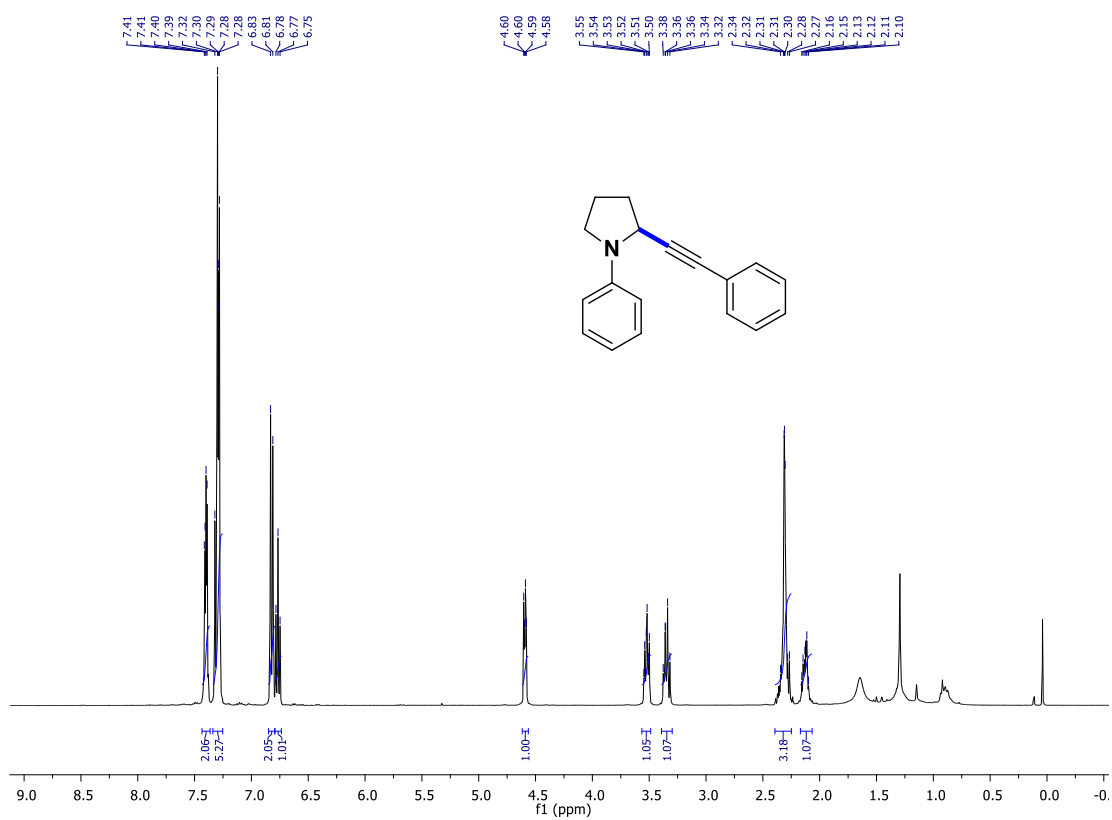


Figura 316. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **74a**

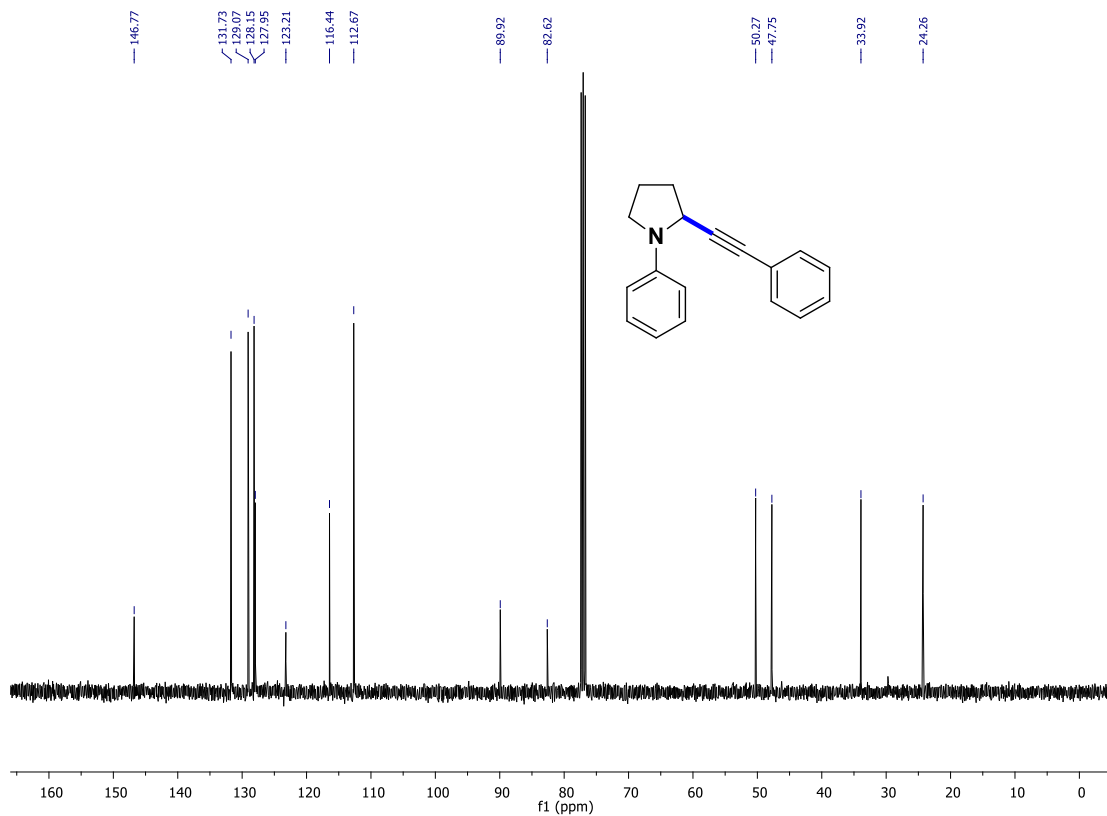


Figura 33. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **74b**

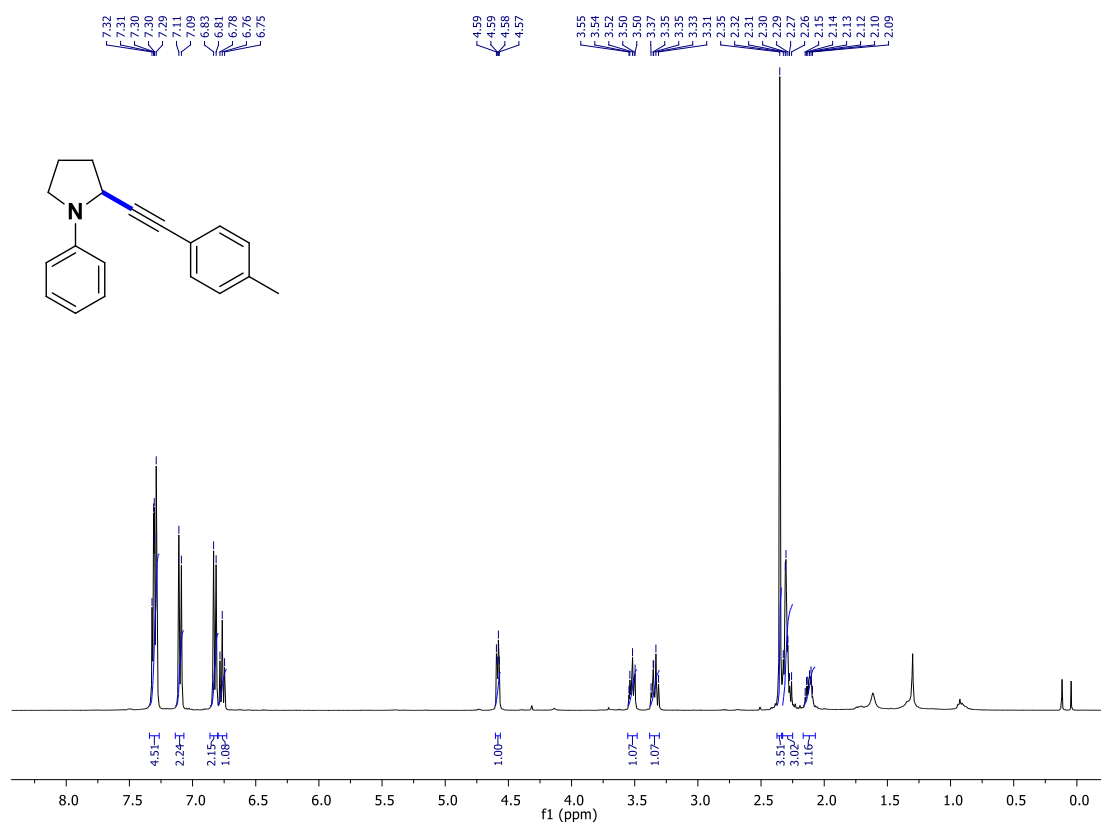


Figura 48. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **74b**

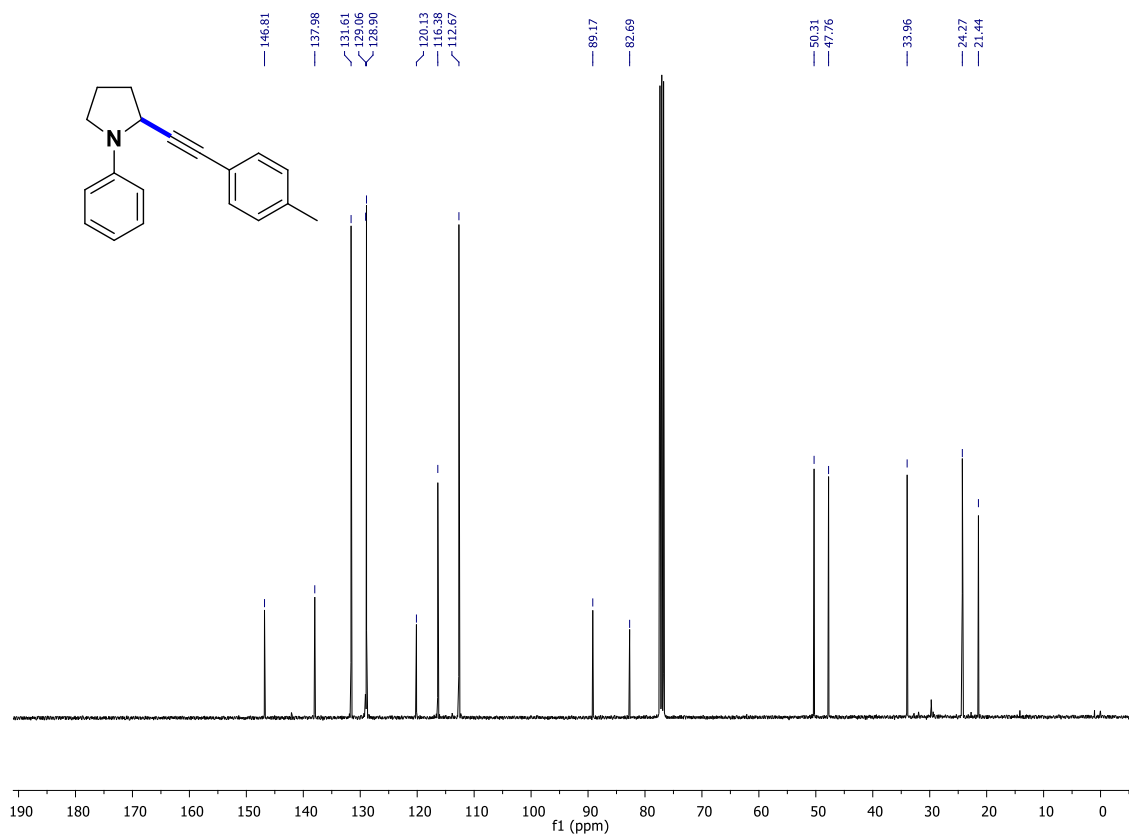


Figura 49. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **74d**

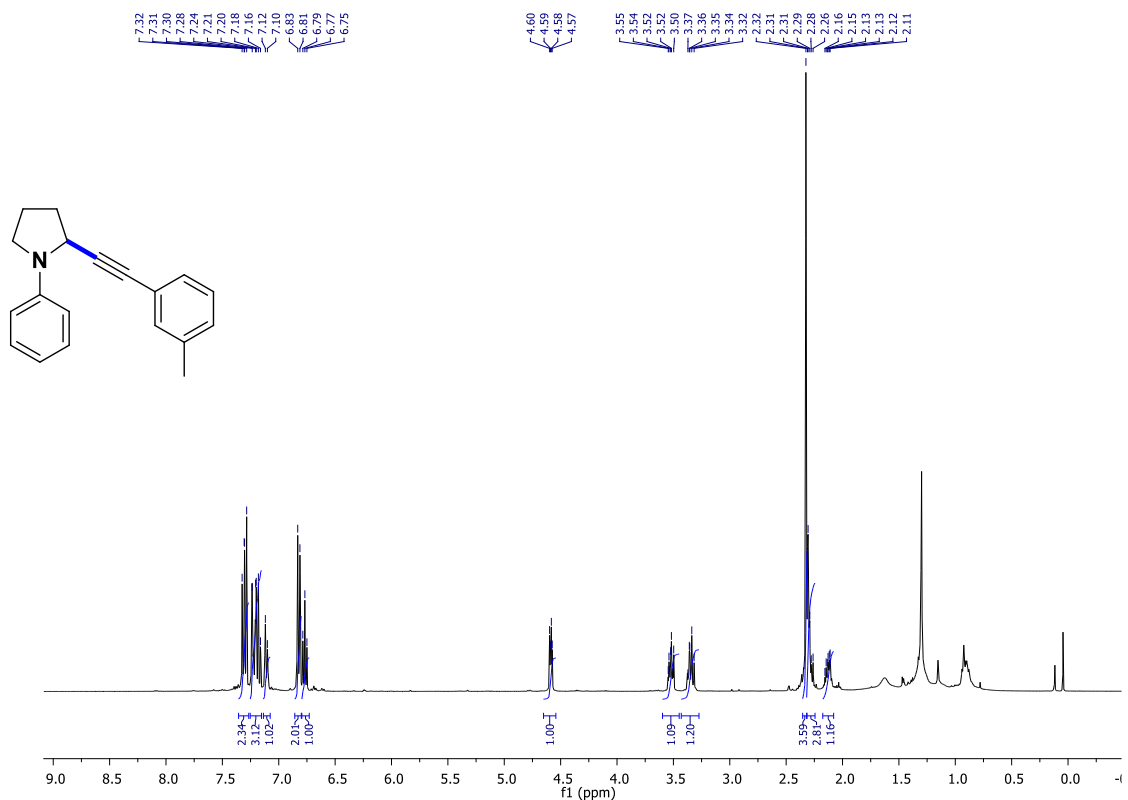


Figura 50. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **74d**

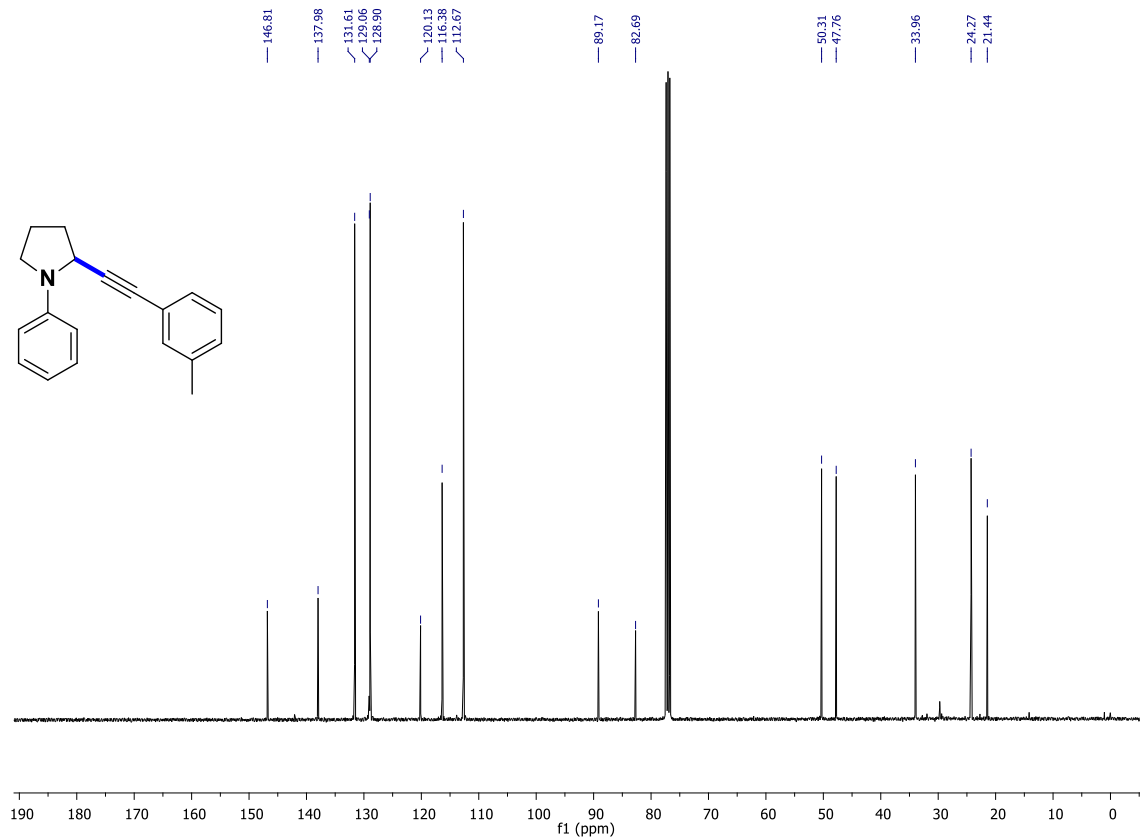


Figura 51. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **74e**

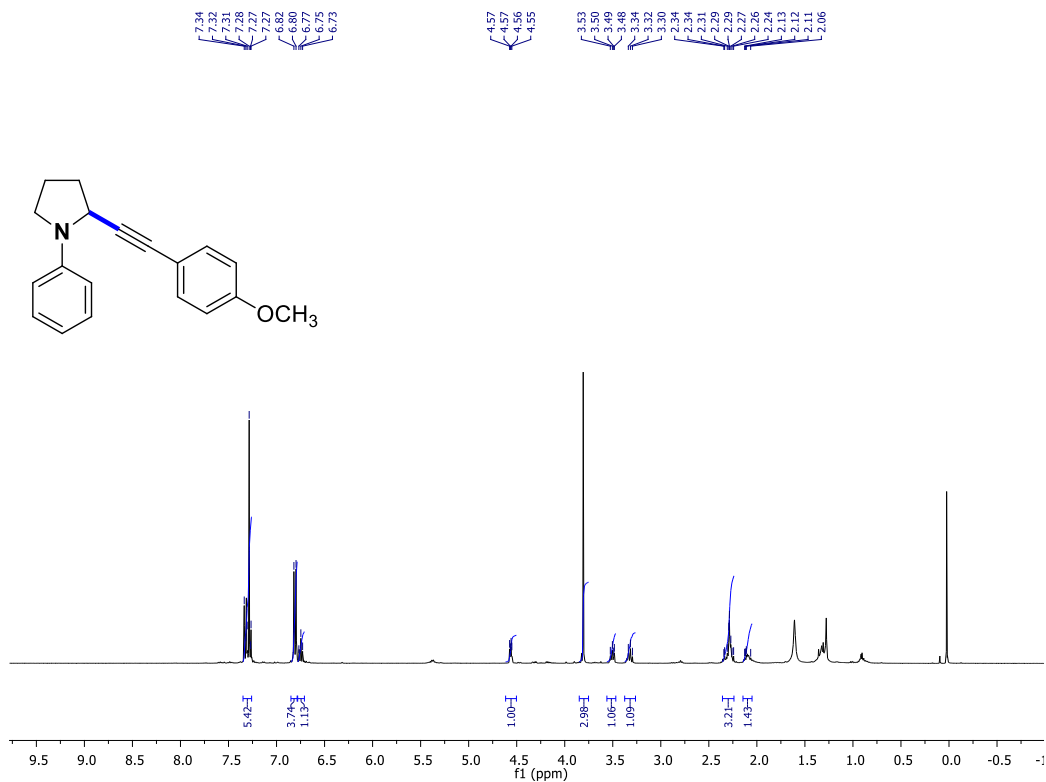


Figura 52. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **74e**

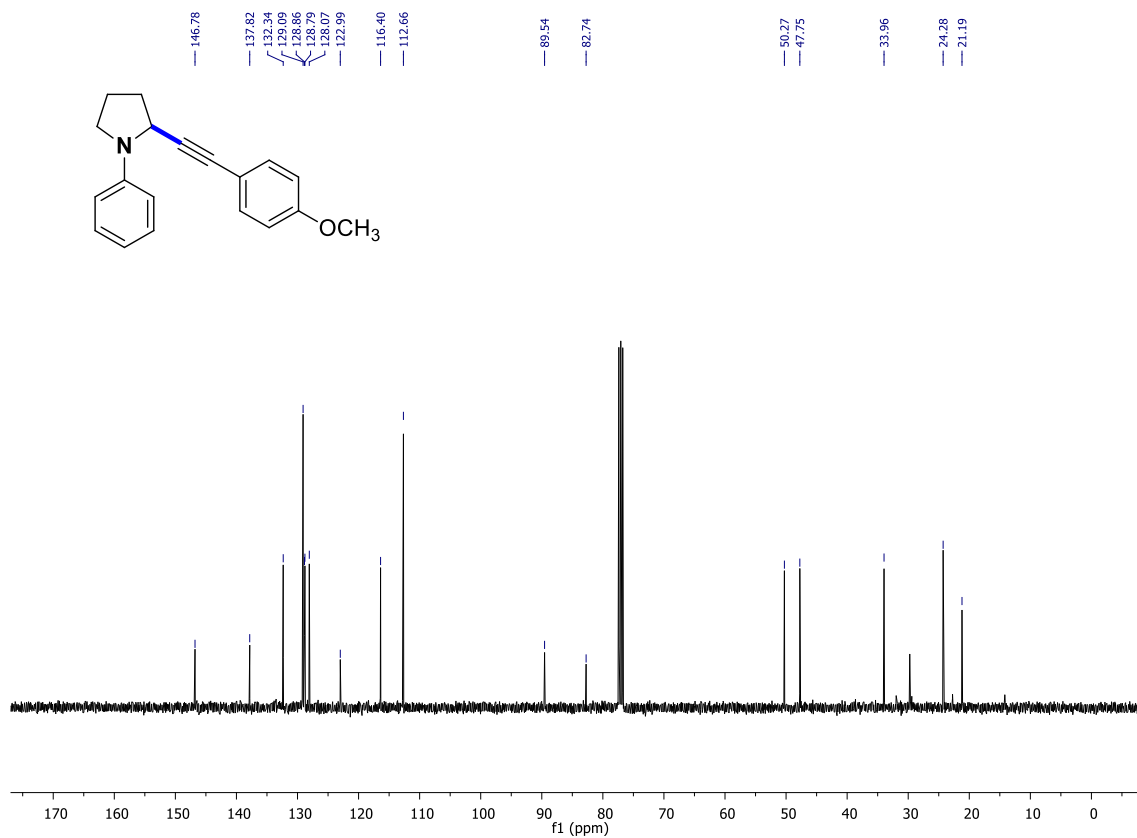


Figura 53. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **74g**

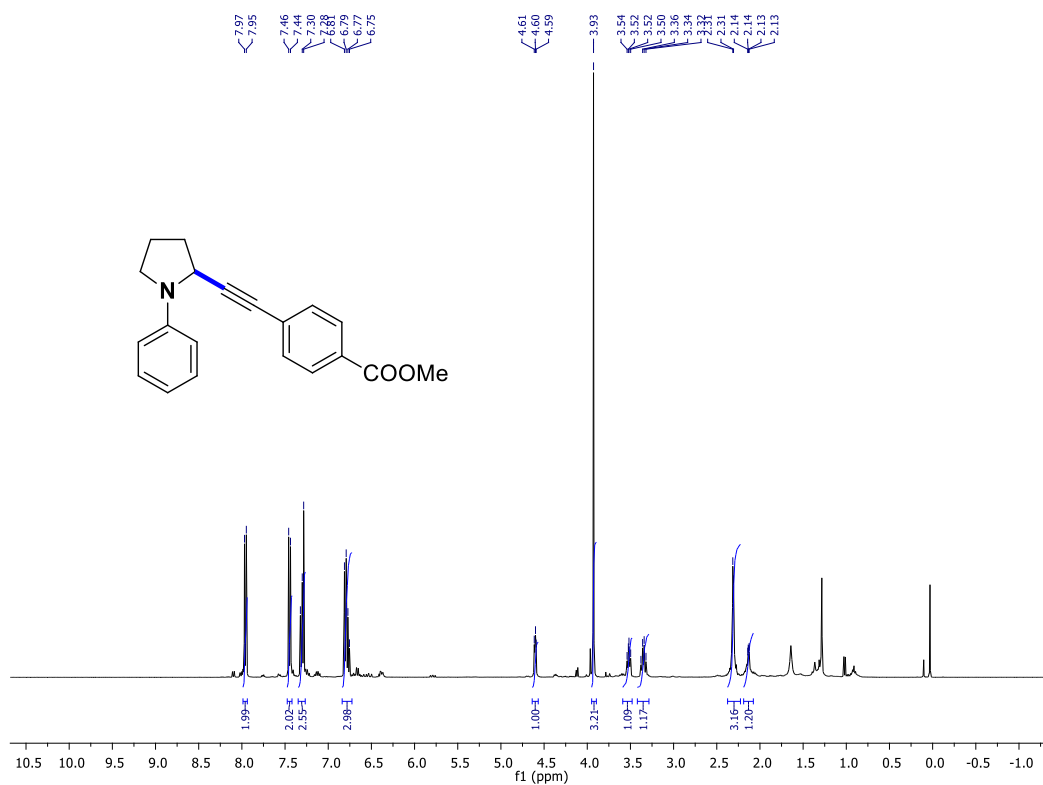


Figura 54. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **74g**

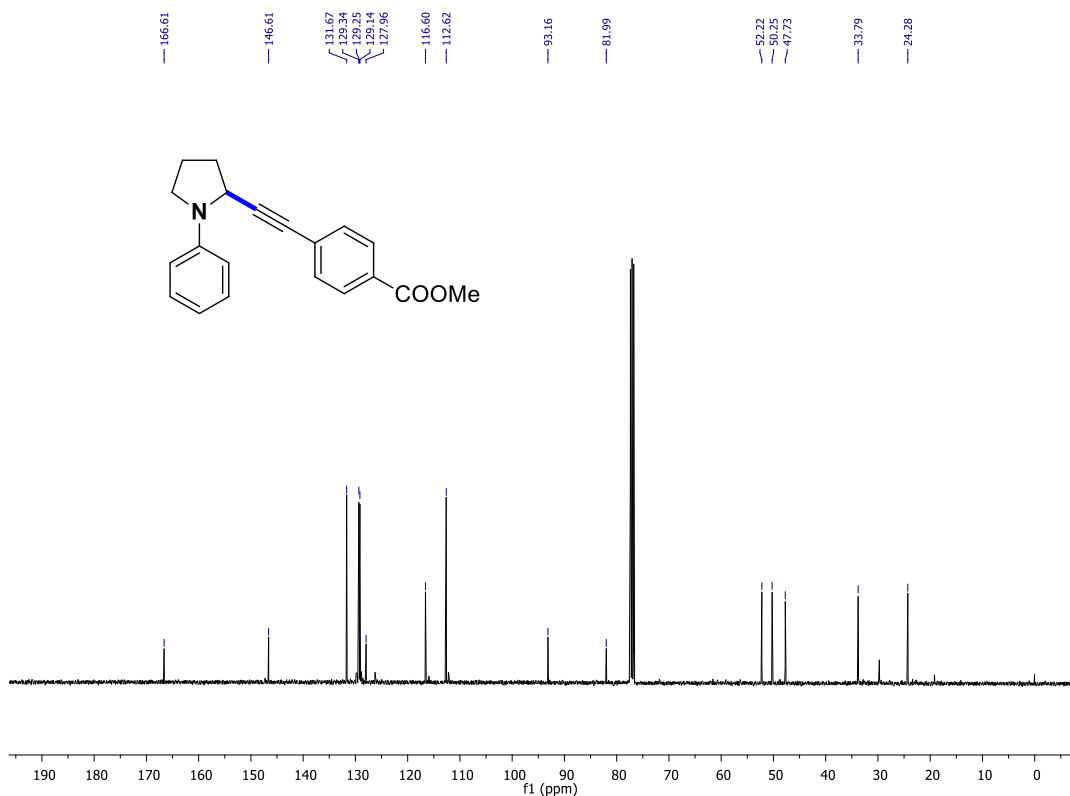




Figura 55. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **74i**

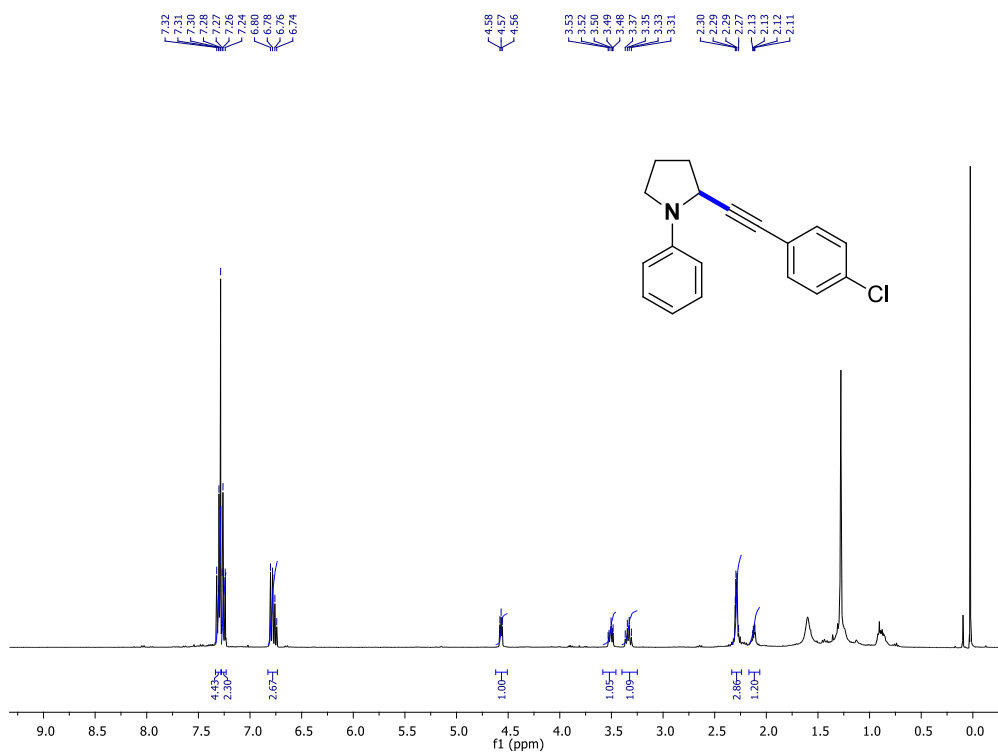


Figura 56. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **74i**

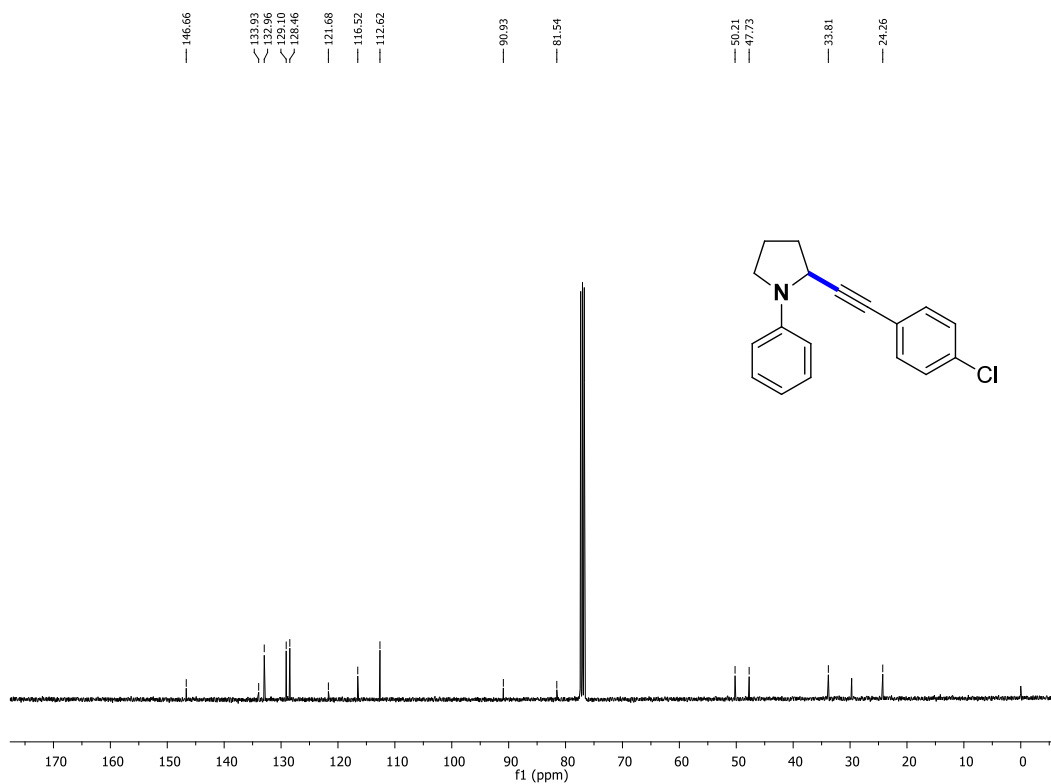


Figura 57. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto 74h

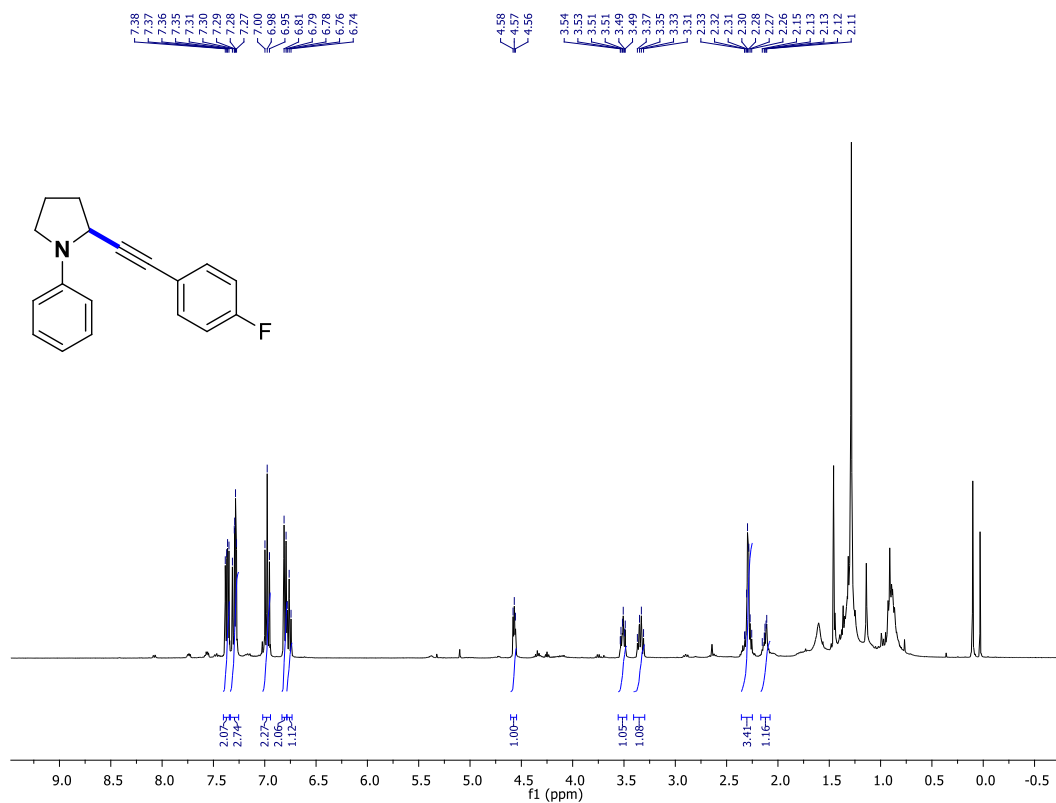


Figura 58. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto 74h

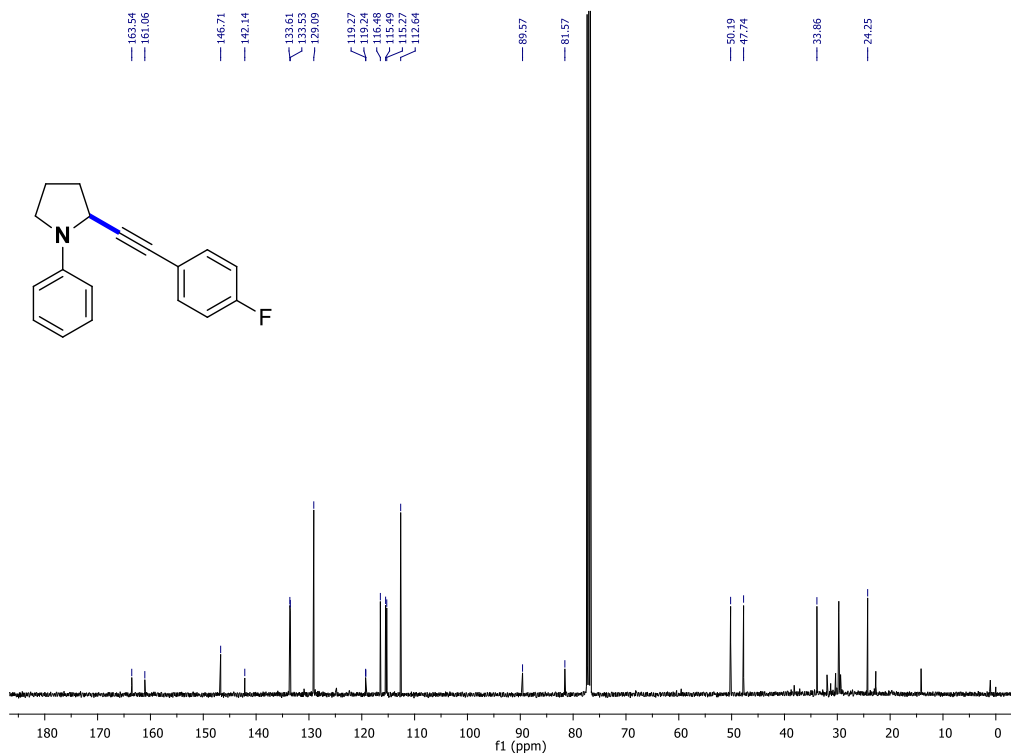


Figura 59. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **74j**

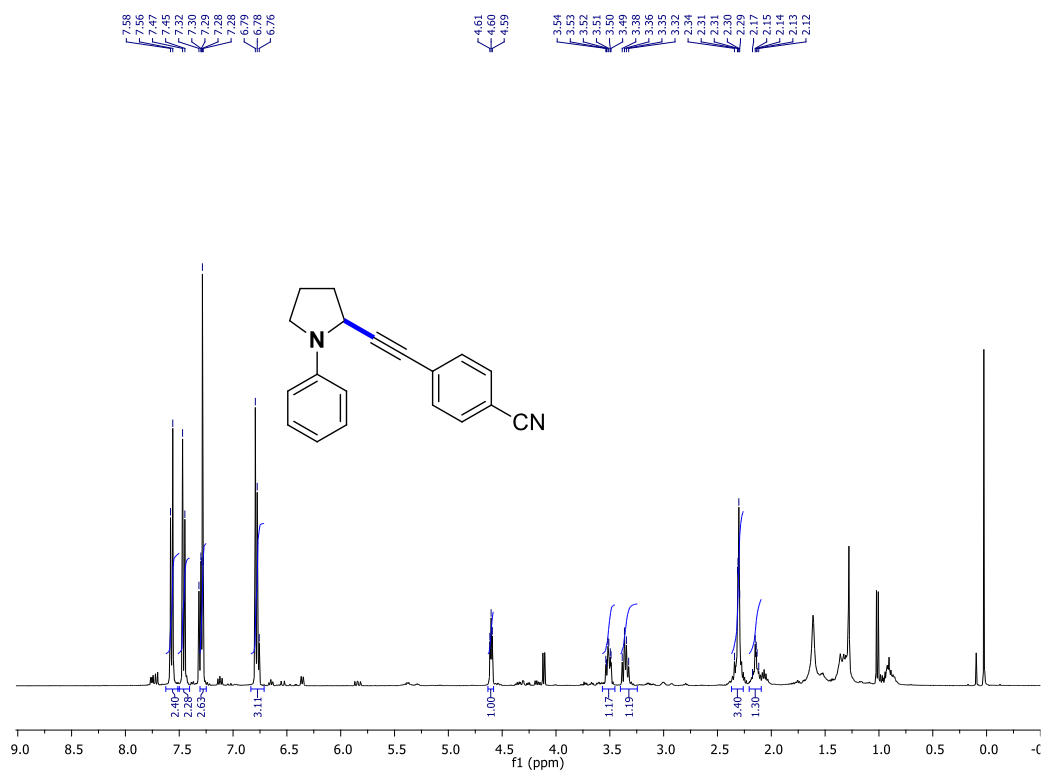


Figura 60. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **74j**

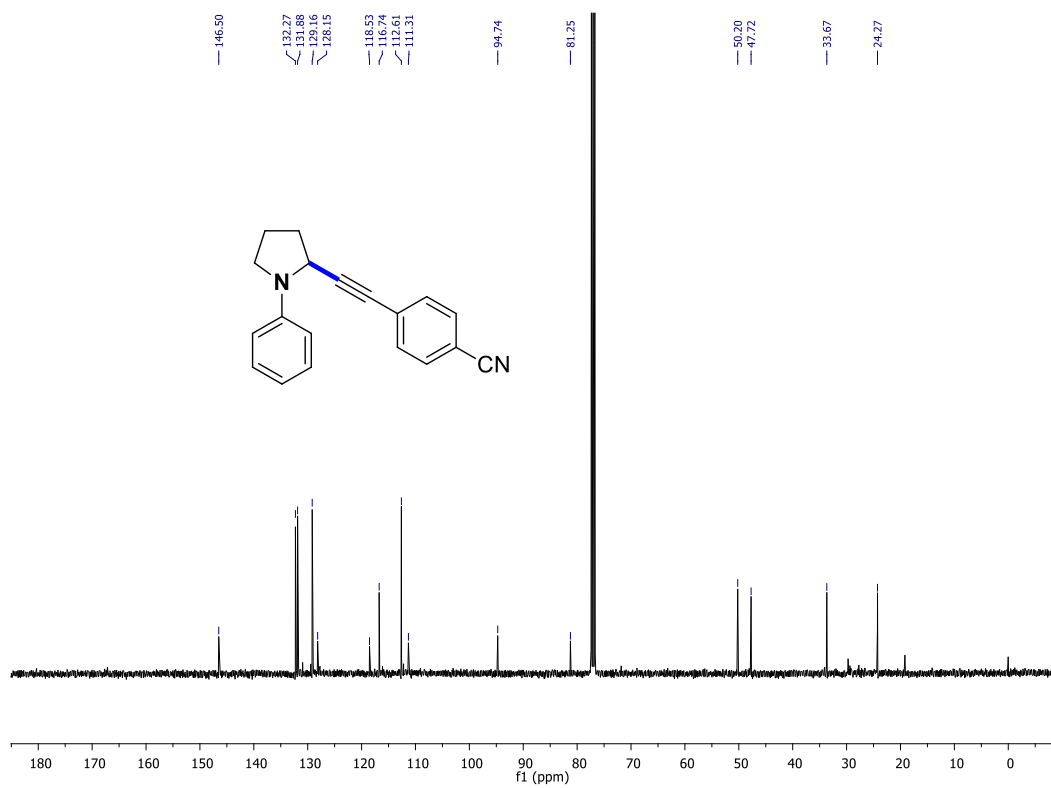


Figura 61. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto 74k

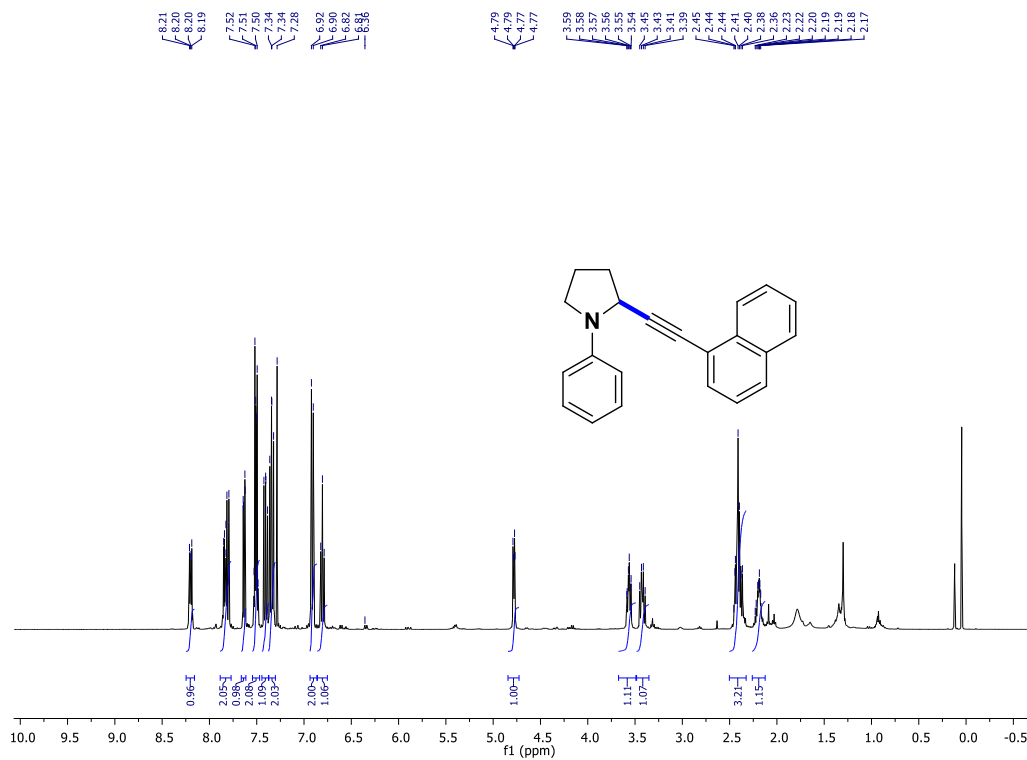


Figura 62. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto 74k

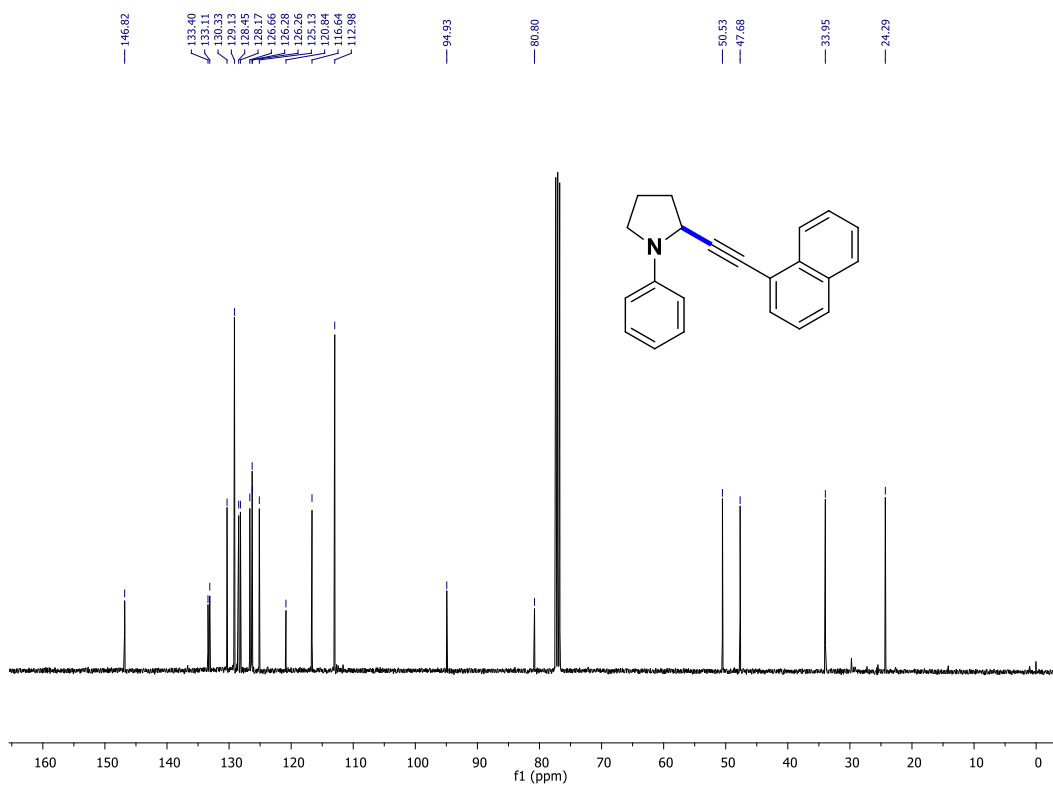


Figura 63. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto 74m

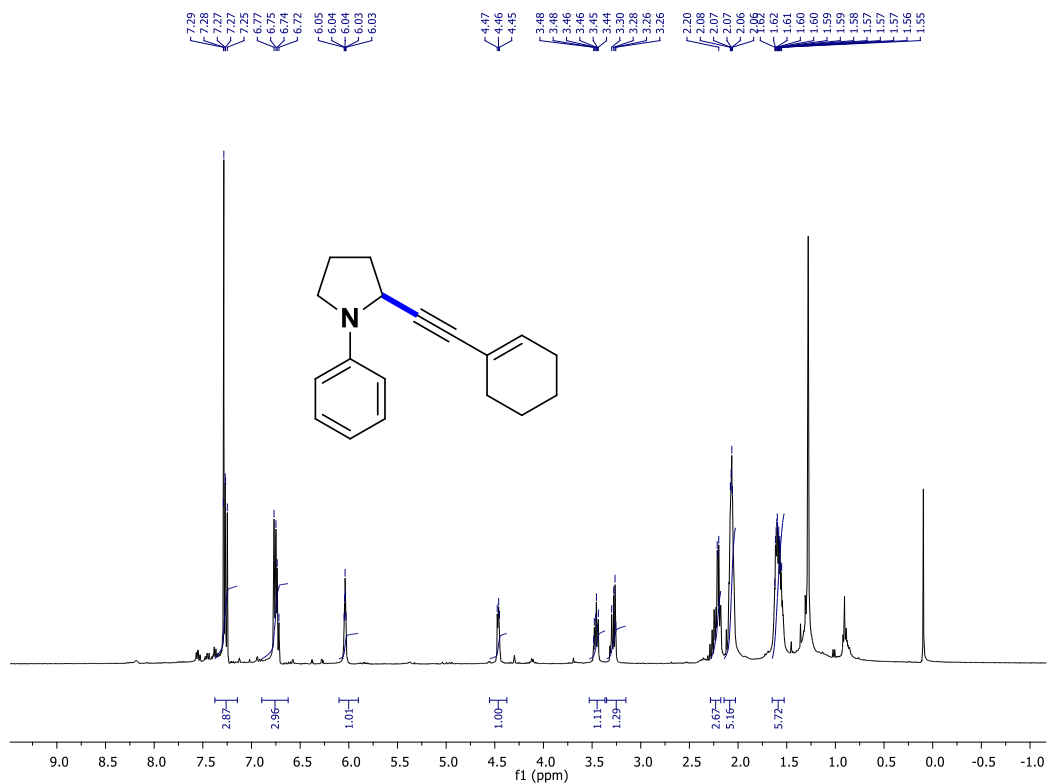


Figura 64. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto 74m

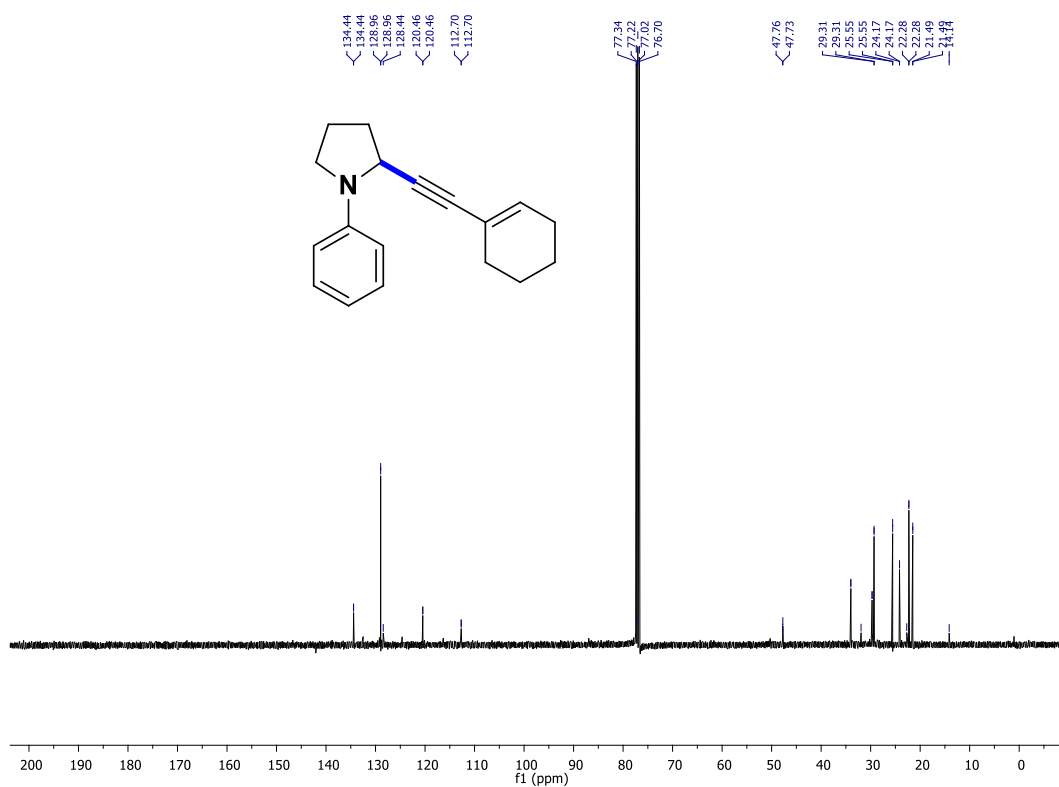


Figura 65. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **74I**

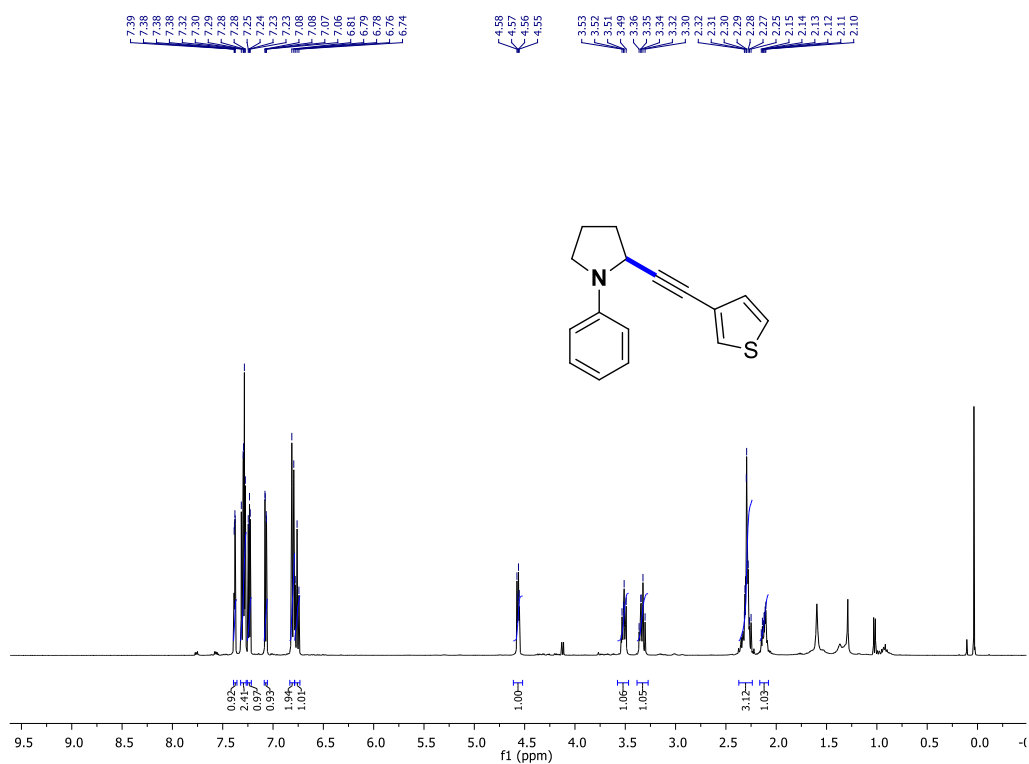


Figura 66. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **74I**

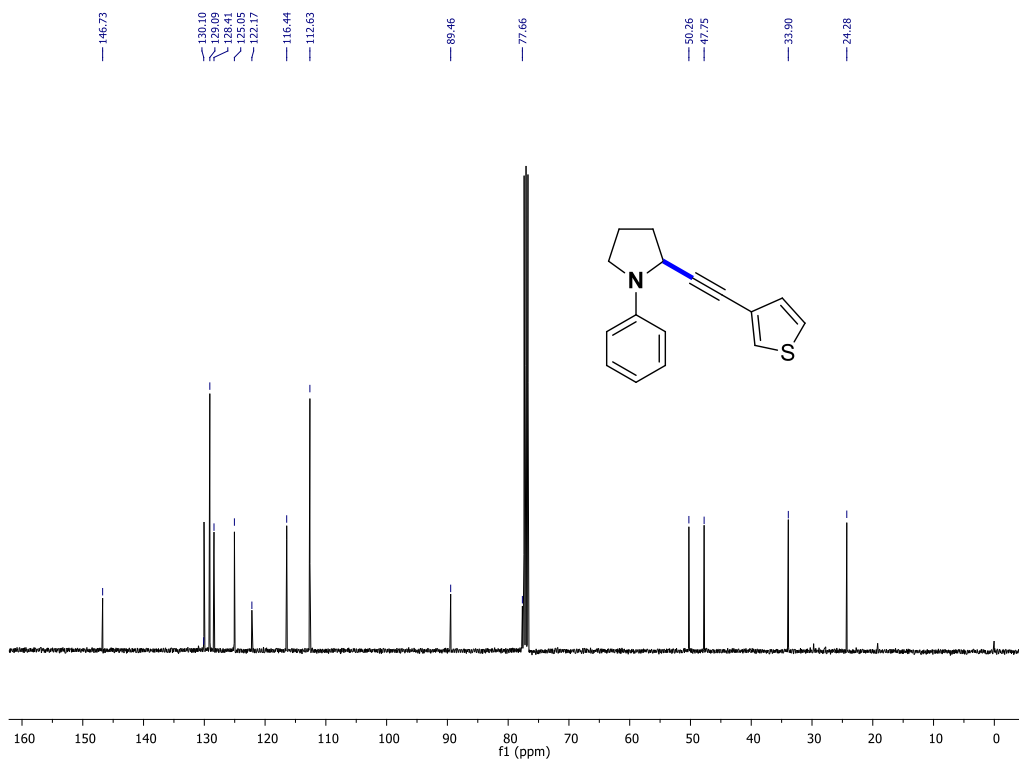


Figura 67. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **74t**

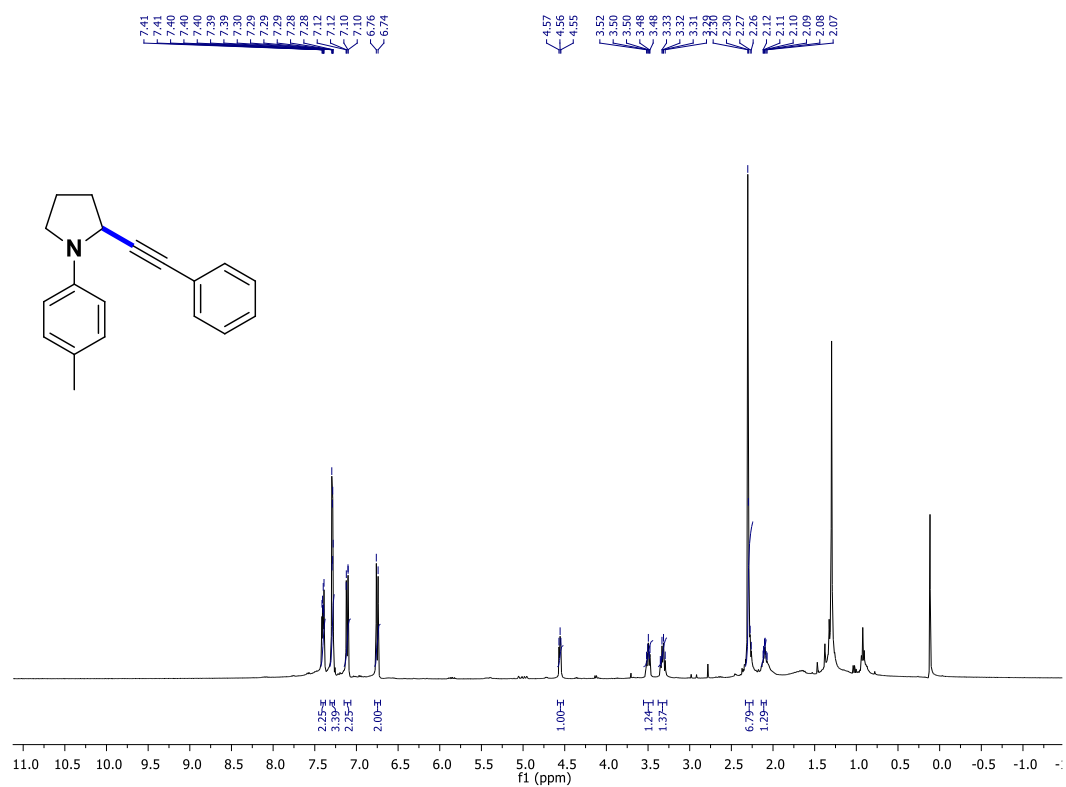


Figura 68. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **74t**

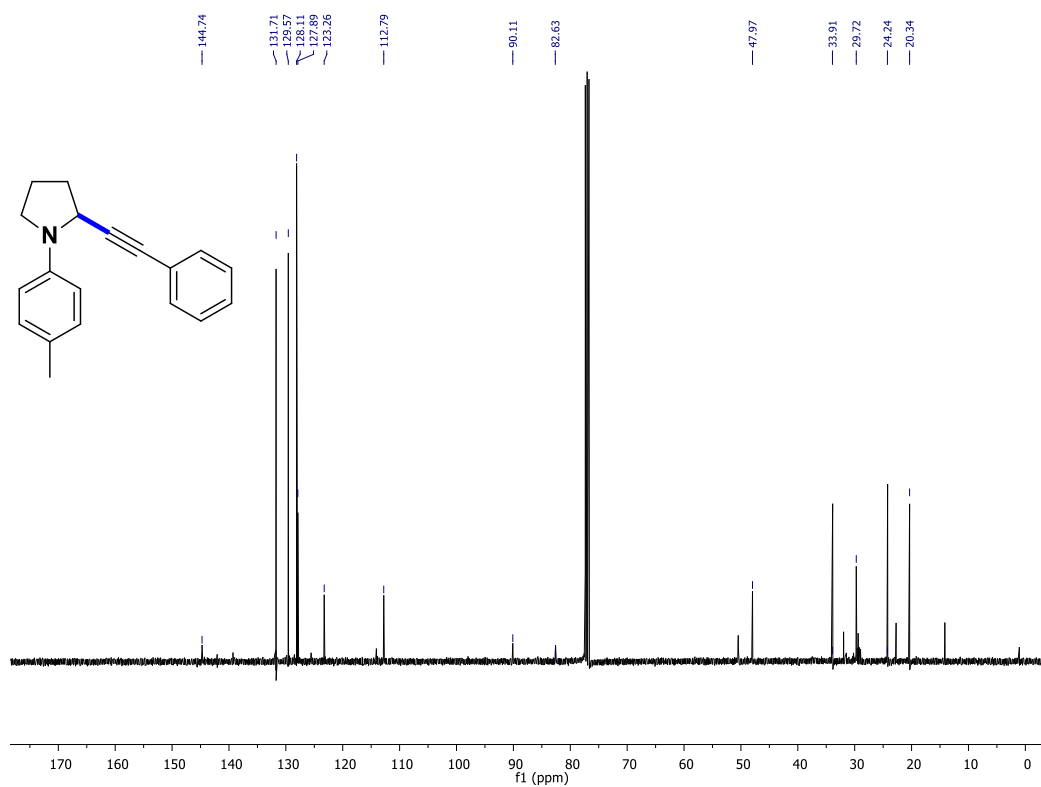


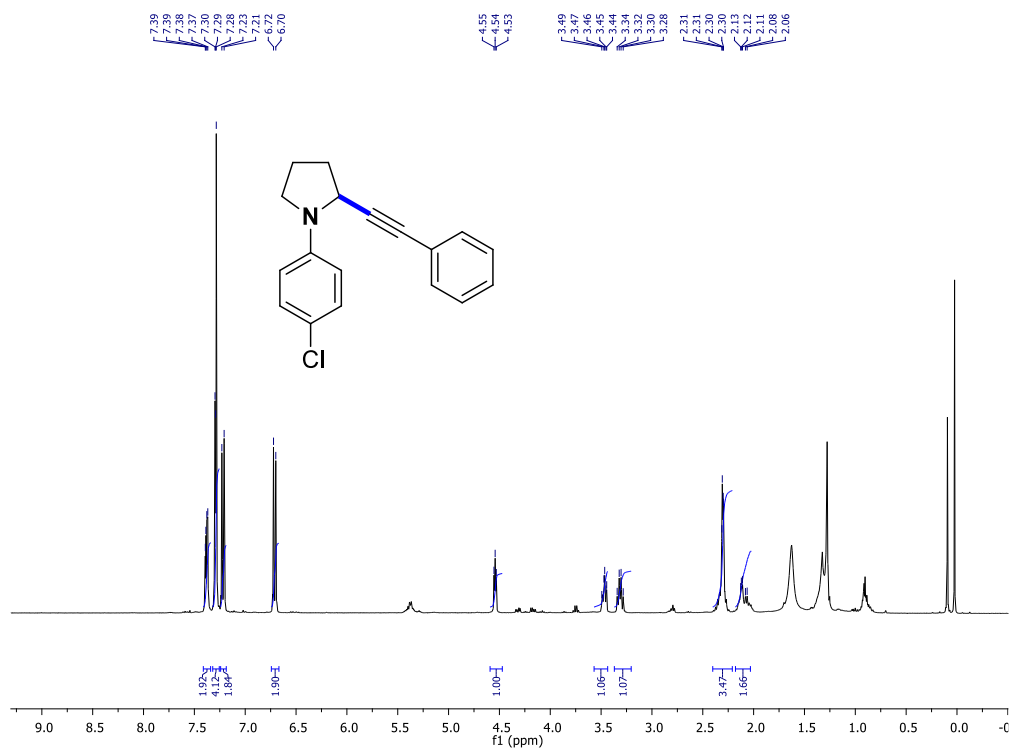
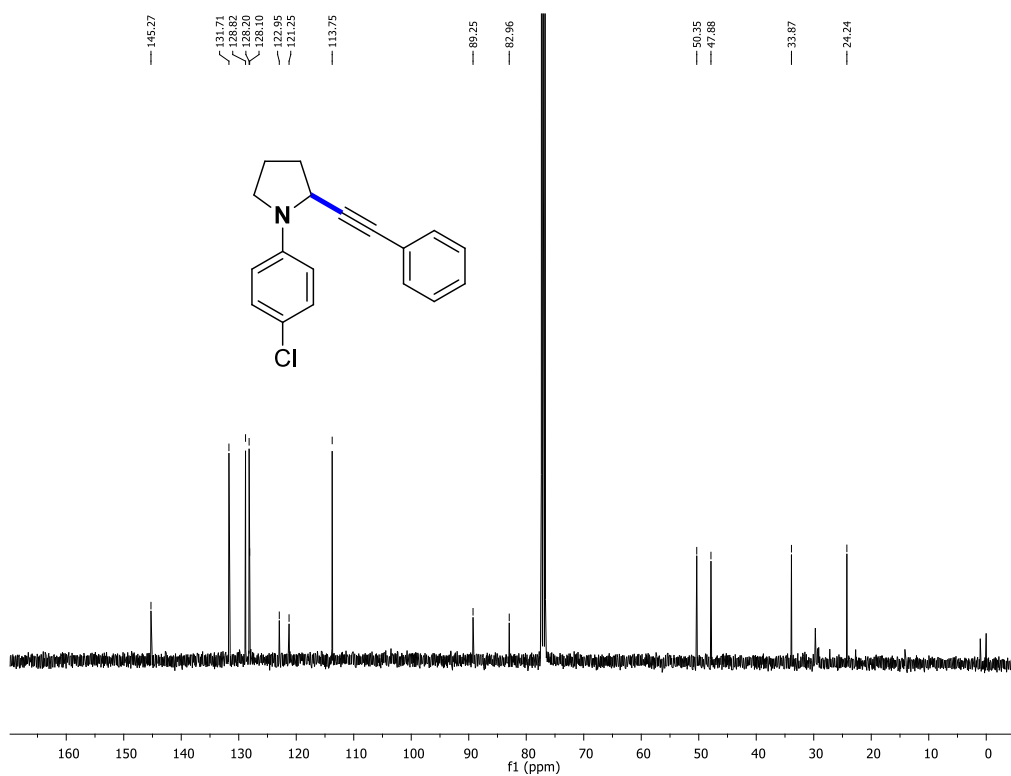
Figura 69. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **74s**Figura 70. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **74s**



Figura 71. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **74w**

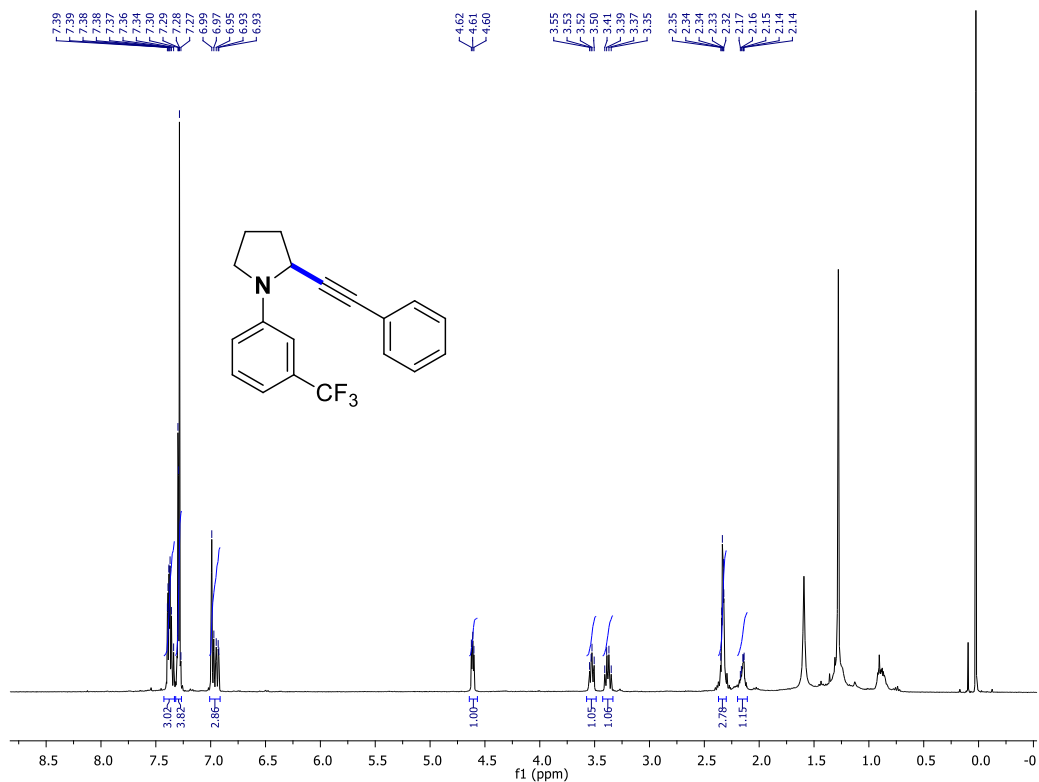


Figura 72. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **74w**

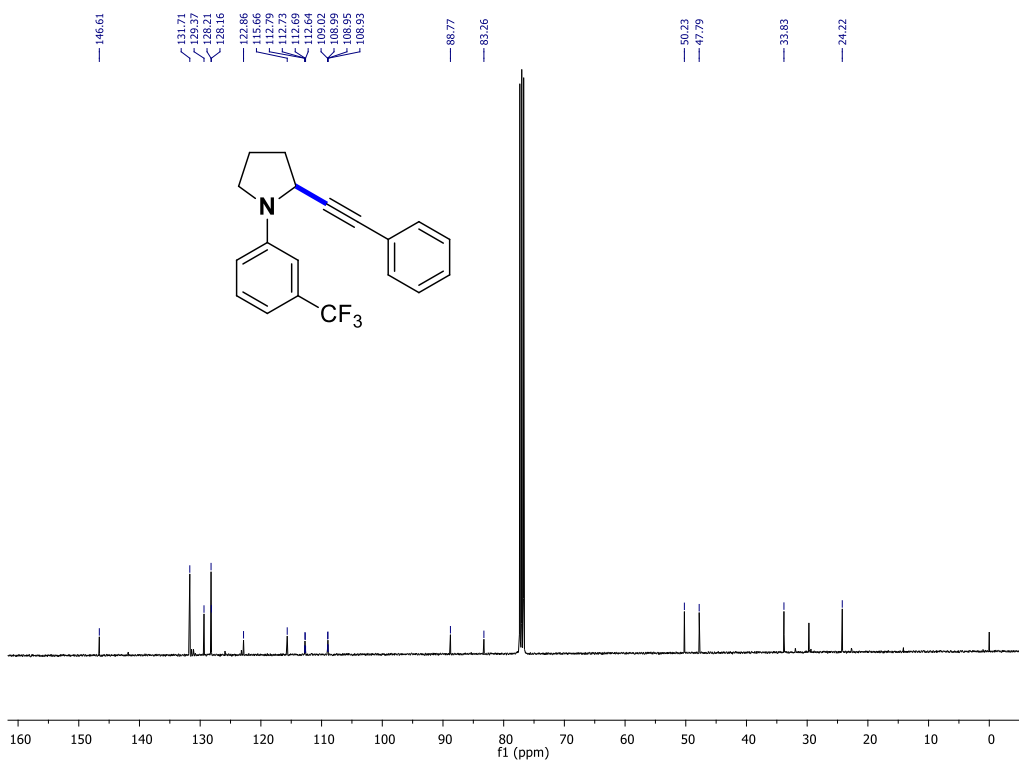


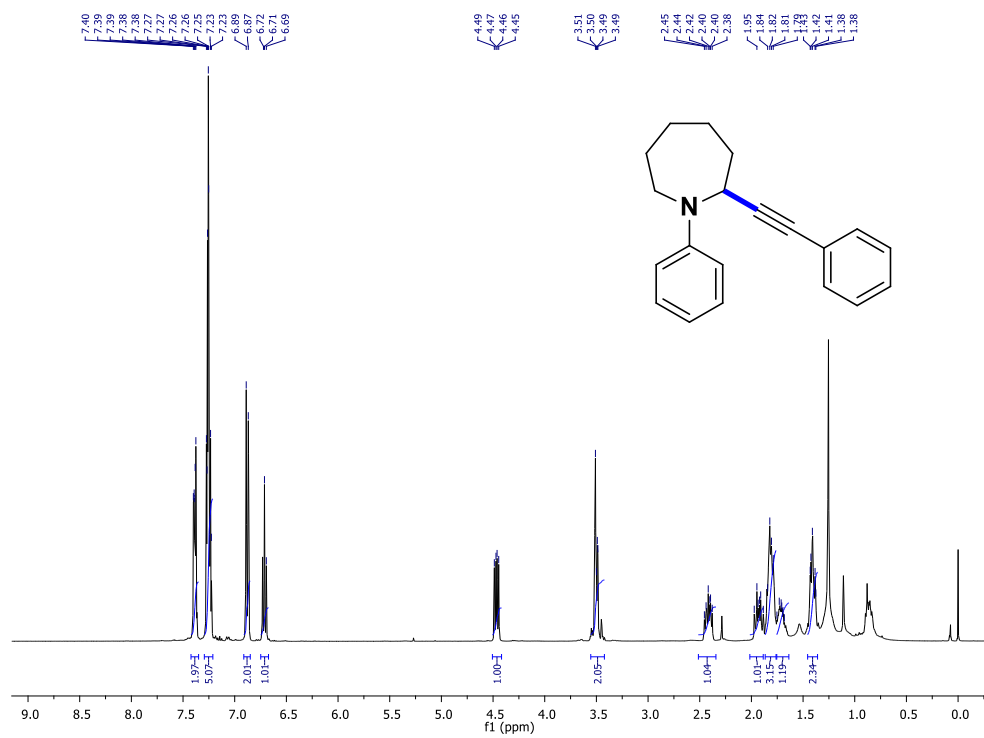
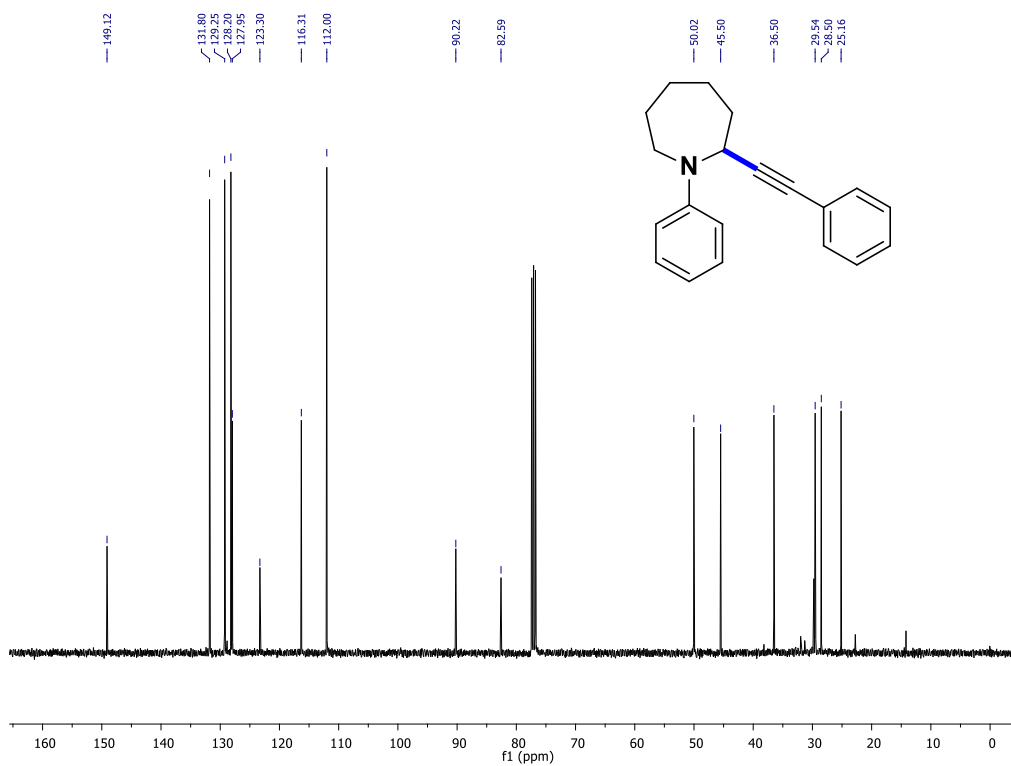
Figura 73. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **79**Figura 74. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **79**

Figura 75. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **80**

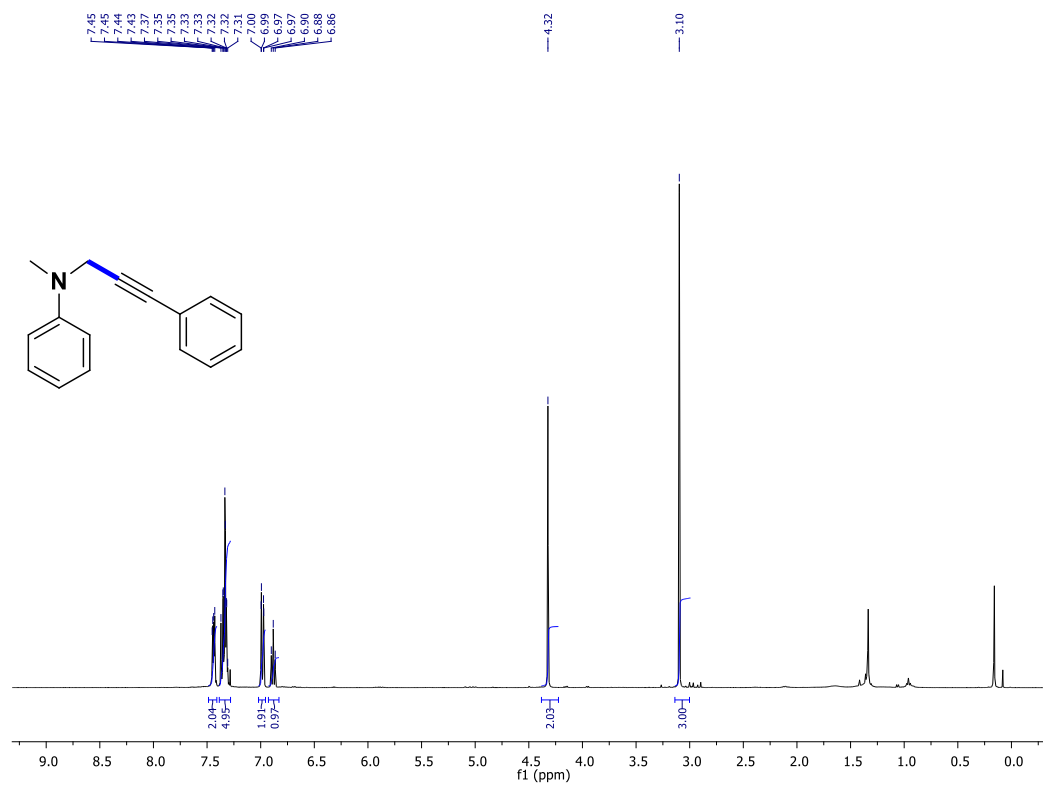


Figura 76. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **80**

