

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**

**Programa de Pós-Graduação em Química**

Marialy Nieves Sanabria

**Reação de Fenton em formamida: Síntese rápida  
de oxindóis e isoquinolina-1,3-dionas via  
adição/ciclização radicalar tandem**

**Versão corrigida da Tese conforme Resolução CoPGr 5890**

São Paulo

Data do Depósito na SPG:

**09/08/2022**

Marialy Nieves Sanabria

**Reação de Fenton em formamida: Síntese rápida  
de oxindóis e isoquinolina-1,3-dionas via  
adição/ciclização radicalar tandem**

*Tese apresentada ao Instituto de Química  
da Universidade de São Paulo para  
obtenção do Título de Doutor(a) em  
Ciências (Química)*

Orientador: Prof. Dr. Leandro Helgueira Andrade

São Paulo

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica elaborada eletronicamente pelo autor, utilizando o programa desenvolvido pela Seção Técnica de Informática do ICMC/USP e adaptado para a Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:  
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

S194r Sanabria, Marialy Nieves  
Reação de Fenton em formamida: Síntese rápida de oxindóis e isoquinolina-1,3-dionas via adição/ciclização radicalar tandem / Marialy Nieves Sanabria. - São Paulo, 2022.  
208 p.

Tese (doutorado) - Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Departamento de Química Fundamental.

Orientador: Andrade, Leandro Helgueira

1. Formamida. 2. foto-Fenton em fluxo contínuo. 3. Fenton em micro-ondas. 4. oxindóis-3,3-dissubstituídos. 5. isoquinolina-1,3-dionas. I. T. II. Andrade, Leandro Helgueira, orientador.



Universidade de São Paulo  
**Instituto de Química**

**"Reação de fenton em formamida: síntese rápida de oxindóis e isoquinolina-1,3-dionas via adição/ciclização radicalar tandem"**

**MARIALY NIEVES SANABRIA**

Tese de Doutorado submetida ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutora em Ciências - no Programa de Química.

---

**Prof. Dr. Leandro Helgueira de Andrade**  
(Orientador e Presidente)

**APROVADO(A) POR:**

---

**Prof. Dr. Cassius Vinicius Stevani**  
IQ - USP

---

**Profa. Dra. Adriana Karla Cardoso Amorim Reis**  
UNIFESP - Diadema

---

**Prof. Dr. Cristiano Raminelli**  
UNIFESP - Diadema

**SÃO PAULO**  
**23 de setembro de 2022**

*Dedico esta Tese de Doutorado aos meus pais, Odalys e Carlos, porque a eles devo tudo e sem sua ajuda não teria chegado até aqui.*

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar quero agradecer aos meus pais, por me ensinar a ser forte, corajosa, a ir atrás de meus sonhos, a me arriscar mesmo sentindo medo, por me motivar e mostrar que sou capaz, por acreditar em mim mesmo quando nem eu acreditei, por me consolar em momentos de tristeza e me trazer calma em momentos difíceis. Com palavras não consigo descrever o que sinto por vocês e a minha eterna gratidão. Me sinto abençoada por ter pais tão incríveis e só espero que algum dia possa retribuir um pouquinho de tudo o que fazem por mim, e quando decida ser mãe espero ser tão boa para os meus filhos quanto vocês são para mim. Obrigada pelo amor incondicional, os sorrisos, os abraços, a amizade, os conselhos, a disponibilidade, o apoio, agradeço imensamente por TUDO. Amo vocês.

Quero agradecer a meu esposo Bruno pelo amor, o apoio, a compreensão nesses tempos que não têm sido muito fáceis para mim e pela paciência. Obrigada pelas conversas, as risadas, seus abraços que me trazem paz, por me motivar a buscar minha melhor versão todos os dias. Obrigada por ser a pessoa incrível que você é. Eu te amo muito.

Quero agradecer especialmente ao professor Leandro Helgueira Andrade por me acolher no seu grupo de pesquisa e me orientar nesses seis anos, durante meu mestrado e doutorado. Obrigada pelos ensinamentos, a presença, motivação, dedicação e ajuda para a realização deste trabalho de tese. Hoje, olhando para trás, vejo o quanto cresci e aprendi nesses anos. Sempre serei grata a você. Obrigada.

Agradeço aos professores do IQ, que de uma forma ou outra contribuíram para minha formação. Obrigada pelo aprendizado e pela ajuda, seja com o empréstimo de reagentes ou equipamentos. Agradeço aos avaliadores da minha qualificação e tese.

Quero agradecer especialmente ao Prof. Dr. Erick Leite Bastos (USP), Profa. Dra. Ana Maria da Costa Ferreira (USP) e o técnico de laboratório Ricardo Alexandre Alves de Couto (USP) por emprestarem os seus equipamentos de micro-ondas.

Agradeço aos colegas de laboratório antigos e atuais. A Milene, Vinícius, Bruce, Julia, Edna, Bianca, Érika, Paulo, Leidy e Valquíria pelas trocas de conhecimento, discussões científicas e amizade. Sou grata por tê-los conhecido e trabalhado com vocês. Agradeço especialmente ao Rodrigo Martins por me demonstrar que amizade verdadeira perdura além da distância, pois sempre que precisei, você me ajudou. Gratidão imensa.

Agradeço às minhas alunas de iniciação científica Mariane e Beatriz. Foi um privilégio acompanhá-las em sua jornada. Obrigada pela amizade, vocês trouxeram leveza aos meus dias.

Quero agradecer imensamente ao Kevin de Aquino Dias, você tem um lugar no meu coração. Obrigada por ser mais do que amigo, irmão. Obrigada pelos ensinamentos, pela presença, ajuda, apoio, conselhos, tenho tanto para te agradecer. Sempre lembrarei com carinho a nossa jornada de trabalho no laboratório, você é um dos químicos mais incríveis que tive o privilégio de conhecer. Obrigada.

Agradeço a meus amigos Fernanda, Yuniel e Dairon por estarem presentes nos momentos de felicidade e também nos dias tristes. Sou muito grata a vocês pela amizade, podem contar comigo para o que for.

Quero agradecer a Deus e a Virgem de la Caridad pela força para alcançar minhas metas e por ouvir minhas preces. Agradeço por todas as coisas boas e as não tão boas também, pois serviram para aprender e crescer. Agradeço pelas minhas conquistas e por ter colocado no meu caminho todas essas pessoas maravilhosas.

Agradeço à Universidade de São Paulo por me dar a oportunidade de realizar meu mestrado e doutorado, por me permitir realizar um sonho.

Agradeço as agências de fomento CNPq, CAPES e FAPESP pela bolsa de doutorado e o apoio financeiro.



## RESUMO

Sanabria, M. N. **Reação de Fenton em formamida: Síntese rápida de oxindóis e isoquinolina-1,3-dionas via adição/ciclização radicalar tandem.** 2022. (208 p). Tese de Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

A reação de Fenton em formamida permite reações de amidação rápidas via radicais carbamoíla para acessar a heterociclos relevantes. Em vez de destruir compostos orgânicos, as reações de foto-Fenton e Fenton em micro-ondas foram usadas para construção molecular pela primeira vez. Oxindóis-3,3-dissubstituídos e isoquinolina-1,3-dionas foram selecionados como alvos moleculares. O desenvolvimento de um reator fotoquímico em fluxo contínuo empregando a reação de foto-Fenton em formamida resultou em uma excelente metodologia sintética para oxindóis-3,3-dissubstituídos. Enquanto que a exploração da reação de Fenton em formamida assistida por micro-ondas permitiu o desenvolvimento de uma metodologia ultrarrápida para isoquinolina-1,3-dionas. As metodologias desenvolvidas empregam reagentes químicos prontamente disponíveis, condições suaves e tempos de reação muito curtos.

Em um primeiro momento, para a síntese de oxindóis-3,3-dissubstituídos mediante a reação de foto-Fenton em formamida, um fotoreator em fluxo contínuo foi empregado. Considerando o perfil de degradação do processo de foto-Fenton, um sistema em fluxo contínuo foi relevante para evitar a exposição prolongada de compostos orgânicos à luz UV e reagentes de Fenton, uma vez que o uso de microreatores em fluxo permite otimizar as reações fotoquímicas e diminuir consideravelmente os tempos de reação. Essa metodologia permitiu obter oxindol acetamidas com rendimentos de até 99% em apenas 10 min de reação.

Em um segundo momento, visando isoquinolina-1,3-dionas mediante a reação de Fenton em formamida decidimos empregar um reator de micro-ondas, aproveitando as propriedades dielétricas da formamida que a tornam um excelente absorvente das micro-ondas. Novas isoquinolina-1,3-diona acetamidas com rendimentos de até 70% foram obtidas em um tempo de reação muito curto de 10 segundos. A nossa metodologia mostrou ser seletiva e escalável com alta reprodutibilidade, o que a torna atraente em escala preparativa. Ainda, o baixo

valor do Fator E (6,1) reflete a baixa geração de resíduos, tornando este método bastante atrativo para aplicações industriais.

Ambos os métodos desenvolvidos neste trabalho de tese permitem reações de amidação rápida, para a síntese ambientalmente benigna de heterociclos relevantes contendo o grupo carbamoila, que podem ser blocos de construção para estruturas mais complexas. Para nosso conhecimento, estes métodos constituem alternativas mais rápidas e benignas para a síntese de oxindol acetamidas e isoquinolina-1,3-diona acetamidas descritos até o momento.

**Palavras-chave:** Formamida, foto-Fenton, Fenton em micro-ondas, fluxo contínuo, oxindóis-3,3-dissubstituídos, isoquinolina-1,3-dionas.

## ABSTRACT

Sanabria, M. N. **Fenton reaction in formamide: Fast synthesis of oxindoles and isoquinoline-1,3-diones via tandem radical addition/cyclization.** 2022. (208 p). PhD Thesis - Graduate Program in Chemistry. Institute of Chemistry, University of São Paulo, São Paulo.

The Fenton reaction in formamide allows rapid amidation reactions via carbamoyl radicals to access relevant heterocycles. Instead of destroying organic compounds, photo-Fenton and Fenton in microwave reactions were used for molecular construction for the first time. 3,3-Disubstituted oxindoles and isoquinoline-1,3-diones were selected as molecular targets. The development of a continuous flow photochemical reactor for photo-Fenton reaction in formamide resulted in an excellent synthetic methodology for 3,3-disubstituted oxindoles. Also, the exploration of the microwave-assisted Fenton reaction in formamide allowed the development of an ultra-fast methodology for synthesis of isoquinoline-1,3-diones. These methodologies employ readily available chemical reagents, mild conditions, and very short reaction times.

The synthesis of 3,3-disubstituted oxindoles through the photo-Fenton reaction in formamide, a continuous flow photoreactor was used. Considering the degradation profile of the photo-Fenton process, a continuous flow system was fundamental to avoid prolonged exposure of organic compounds to UV light and Fenton reagents, since the use of micro-reactors allows optimizing the photochemical reactions and considerably reduce reaction times. This methodology allowed obtaining oxindole acetamides with yields of up to 99% in 10 min.

Aiming at the synthesis of isoquinoline-1,3-diones through the Fenton reaction in formamide, we decided to use a microwave reactor, taking advantage of the dielectric properties of formamide that make it an excellent microwave absorbent. New isoquinoline-1,3-dione acetamides were obtained in very short reaction time, 10 sec. Our methodology proved to be selective and scalable with high reproducibility, which makes it attractive on a preparative scale. Furthermore, the low value of the E factor (6.1) reflects the low waste generation, making this method very attractive for industrial applications.

Both methodologies allow rapid amidation reactions, for the synthesis of relevant heterocycles containing the carbamoyl group, which can be building blocks for more complex structures. To our knowledge, these methods are faster and more benign alternatives for the synthesis of oxindole acetamides and isoquinoline-1,3-dione acetamides described so far.

**Keywords:** Formamide, photo-Fenton, microwave, continuous flow, 3,3-disubstituted oxindoles, isoquinoline-1,3-diones.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AC: Aquecimento convencional
- Amb: Resina de troca iônica Amberlyst-15
- AOPs: Processos de oxidação avançada
- BnBr: Brometo de benzila
- Boc: *tert*-butiloxicarbonil
- BPR: Back pressure regulator (regulador de pressão traseira)
- C: Comprimento
- CCD: Cromatografia em camada delgada
- CDK4: Cyclin-dependent kinase 4 (quinase dependente de ciclina 4)
- CES: Cruzamento entre sistemas
- CFL: Lâmpada Fluorescente Compacta
- EDDS: Ácido etilenodiamina-*N,N*-disuccínico
- EM: Espectrometria de massas
- $E^{\circ}$ : Potencial normal de electrodo
- EPA: Environmental Protection Agency (Agência de Proteção Ambiental)
- $E_{red}$ : Potencial de redução
- Fator E: Fator ambiental
- FDA: Food and Drug Administration
- FEP: Etileno propileno fluorado
- FTIR: Espectroscopia no infravermelho por transformada de *Fourier*
- GC: Cromatografia em fase gasosa
- GC-MS: Cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas
- HBV: Vírus da hepatite B
- HCV: Vírus da hepatite C
- HIV-1: Vírus da imunodeficiência humana tipo 1
- HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation. O experimento HMBC fornece correlações entre carbonos e prótons que são separados por duas ou três ligações e, às vezes em sistemas conjugados, quatro ligações.
- HPFA: high purity perfluoroalkoxyalkane (perfluoroalcoxiálcano de elevada pureza)
- HPLC: High-performance liquid chromatography (Cromatografia em fase líquida de alta resolução)

HRMS (ESI-TOF): High Resolution Mass Spectrometry (Espectrometria de massas de alta resolução com ionização por *electrospray*-tempo de vôleo)

h $\nu$ : Radiação luminosa

IV: Infravermelho

J: Constante de acoplamento, é a separação em Hz entre as linhas de um multiplete.

k: constante de velocidade da reação

L: Largura

LEDs: Diodos emissores de luz

LiHMDS: Hexametildisilazida de lítio ou bis(trimetilsilil) amida de lítio

LMCT: Ligand-to-metal charge transfer (transferência de carga ligante metal)

UV: Ultravioleta

MAOS: Síntese orgânica assistida por micro-ondas

MDM2: Murine double minute-2, é um importante regulador negativo do supressor tumoral p53

MFC: Controlador de fluxo de massa

MW: Micro-ondas

NOESY: Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy. O experimento NOESY oferece informação sobre a configuração da molécula. Fornece informações sobre prótons que estão próximos no espaço, mas não intimamente conectados por ligações químicas.

NTA: ácido nitrilotriacético

P: Produto

pe: Ponto de ebulição

PFA: Perfluoroalcoxialcano

R<sub>f</sub>: Fator de retenção

RMN: Ressonância magnética nuclear

RMN-<sup>13</sup>C: Ressonância magnética nuclear de carbono 13

RMN-<sup>1</sup>H: Ressonância magnética nuclear de próton

RNaseH: Enzima ribonuclease H

SCE: Saturated calomel electrode

SHE: Standard hydrogen electrode

tan  $\delta$ : Tangente de perda dielétrica

TBADT: Decatungstato de tetrabutílamônio

TBHP: Hidroperóxido de *terc*-butila

TCEP: tri(2-cloroetil)fosfato

TEA: Trietilamina

TEMPO: 2,2,6,6-Tetrametilpiperidiniloxil

TMS: Tetrametilsilano

TOC: Total organic carbon (carbono orgânico total)

TPP: Tetrafenilporfirina

$t_R$ : Tempo de residência ou reação

UV-A: Radiação ultravioleta com comprimentos de onda entre 320 e 400 nm

UV-B: Radiação ultravioleta com comprimentos de onda entre 290 e 320 nm

UV-LEDs: Diodos emissores de luz ultravioleta

vis-LEDs: Diodos emissores de luz visível

$\delta$ : Deslocamento químico

$\epsilon''$ : Perda dielétrica

$\epsilon'$ : Constante dielétrica

$\tau$ : Tempo de relaxamento

**SUMÁRIO**

<b>1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS .....</b>	<b>25</b>
1.1. Introdução .....	25
1.2. Objetivos .....	27
1.2.1. Objetivo Geral .....	27
1.2.2. Objetivos Específicos .....	28
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>29</b>
2.1. Formamida em síntese .....	29
2.1.1. Geração e aplicação do radical carbamoíla proveniente da formamida .....	29
2.1.2. Formamida como solvente para aquecimento dielétrico.....	38
2.2. Síntese de azaheterociclos via carbamoilação/ciclização tandem .....	40
2.2.1. Relevância do núcleo oxindol .....	40
2.2.2. Relevância do núcleo isoquinolina-1,3-diona .....	42
2.2.3. Síntese de oxindóis-3,3-dissubstituídos e isoquinolina-1,3-dionas via adição/ciclização radicalar tandem .....	43
2.2.3.1. Síntese de oxindol acetamidas .....	46
2.2.3.2. Síntese de isoquinolina-1,3-diona acetamidas .....	48
2.3. Reação de Fenton .....	49
2.3.1. Processo de foto-Fenton .....	52
2.3.2. Processo de Fenton em micro-ondas .....	55
<b>3. REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>59</b>
3.1. Fotoquímica em fluxo contínuo .....	59
3.1.1. Fundamentos da fotoquímica .....	59
3.1.2. Reator fotoquímico em fluxo contínuo .....	62
3.1.3. Fotoquímica em fluxo contínuo e Química Verde .....	69
3.2. Micro-ondas em síntese .....	75



3.2.1. Teoria de micro-ondas .....	76
3.2.2. Aquecimento por micro-ondas vs. aquecimento convencional .....	78
3.2.3. Escolha do solvente .....	80
3.2.4. Tipos de reatores .....	81
3.2.5. Micro-ondas e Química Verde .....	84
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>90</b>
4.1. Síntese de oxindóis sob condições de fluxo contínuo .....	90
4.1.1. Síntese das <i>N</i> -arilacrilamidas .....	91
4.1.2. Avaliação da fonte de luz para a reação de foto-Fenton em formamida .....	94
4.1.3. Síntese dos oxindóis-3,3-dissubstituídos sob condições de fluxo contínuo .....	95
4.2. Síntese de isoquinolina-1,3-dionas assistida por MW .....	104
4.2.1. Síntese das <i>N</i> -acrilóil benzamidas .....	105
4.2.2. Síntese assistida por micro-ondas das isoquinolina-1,3-dionas .....	108
<b>5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVA .....</b>	<b>123</b>
5.1. Conclusões .....	123
5.2. Perspectiva .....	124
<b>6. PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>126</b>
6.1. Materiais e Métodos .....	126
6.2. Síntese das <i>N</i> -arilacrilamidas ( <b>1a-1l</b> ) .....	127
6.2.1. Procedimento geral para a síntese das <i>N</i> -arilacrilamidas ( <b>1a, 1g, 1i-1j</b> ) .....	127
6.2.2. Procedimento para a síntese de <i>tert</i> -butil (2-metilenopent-4-enóil)(fenil)carbamato ( <b>1l</b> ) .....	129
6.2.3. Procedimento geral para a alquilação de <i>N</i> -arilacrilamidas .....	129
6.3. Síntese dos oxindóis-3,3-dissubstituídos ( <b>3a-3n</b> ) .....	131
6.3.1. Procedimento geral para a avaliação da fonte de luz para o processo de foto-Fenton em formamida - Tabela 6 ..	131

6.3.2. Procedimento geral para o processo de foto-Fenton em formamida sob condições de fluxo contínuo .....	132
6.4. Síntese das <i>N</i> -acrilóil benzamidas ( <b>4a-4q</b> ) .....	139
6.4.1. Procedimento para a preparação das <i>N</i> -alquilacrilamidas ( <b>a-b</b> ) .....	139
6.4.2. Procedimento para a preparação de <i>N</i> -benzilmetacrilamida ( <b>c</b> ) .....	140
6.4.3. Procedimento para a preparação de <i>N</i> -butilbenzamida ( <b>d</b> ) .....	141
6.4.4. Procedimento geral para a síntese das <i>N</i> -arilmetacrilamidas ( <b>e-j</b> ) .....	141
6.4.5. Procedimento geral para a síntese das <i>N</i> -acrilóil- <i>N</i> -metilbenzamidas ( <b>4a-4h</b> ) .....	143
6.4.6. Procedimento para a síntese de <i>N</i> -butil- <i>N</i> -metacrilóilbenzamida ( <b>4i</b> ) .....	146
6.4.7. Procedimento geral para a síntese das <i>N</i> -aril- <i>N</i> -metacrilóilbenzamidas ( <b>4j-4o</b> ) .....	147
6.4.8. Procedimento para a síntese das <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metacrilóilbenzamidas ( <b>4p-4q</b> ) .....	149
6.5. Síntese das isoquinolina-1,3-dionas ( <b>5a-5s</b> ) .....	150
6.5.1. Procedimento para a síntese das isoquinolina-1,3-dionas sob aquecimento convencional .....	150
6.5.2. Procedimento geral para a síntese das isoquinolina-1,3-dionas sob irradiação de micro-ondas .....	151
6.5.3. Procedimento geral para os experimentos de produtividade .....	161
6.5.4. Procedimento para o experimento em escala de grama .....	161
6.5.5. Cálculo do Fator E .....	162
6.5.6. Experimento com TEMPO .....	163
<b>7. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>164</b>
<b>8. ESPECTROS SELECIONADOS .....</b>	<b>176</b>
<b>9. SÚMULA CURRICULAR .....</b>	<b>206</b>

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Aplicação tradicional e não tradicional do processo de Fenton.
- Figura 2.** Estrutura do oxindol.
- Figura 3.** Exemplos de derivados de oxindóis biologicamente ativos.
- Figura 4.** Estrutura da isoquinolina-1,3-diona.
- Figura 5.** Exemplos de derivados de isoquinolina-1,3-dionas biologicamente ativos.
- Figura 6.** Degradação de compostos orgânicos a CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O mediante oxidação por  $\cdot\text{OH}$ .
- Figura 7.** Processo de foto-Fenton.
- Figura 8.** Mecanismo dos processos de oxidação avançada heterogêneos (A) e homogêneos (B) aprimorados por micro-ondas.
- Figura 9.** Representação esquemática das diferentes partes constituintes de um fotoreator em fluxo contínuo.
- Figura 10.** Padrões de fluxo observados nos microcanais.
- Figura 11.** Microreatores comumente utilizados em transformações fotoquímicas: (A) reator capilar (bobina), (B) microchip, (C) reator de leito empacotado, (D) reator de filme descendente e (E) reator de membrana (na figura tubo-em-tubo).
- Figura 12.** Estratégias para aumentar a escalabilidade das reações em fluxo.
- Figura 13.** Movimento de dipolos (aquecimento por Polarização dipolar) ou íons (aquecimento por Condução iônica) no campo elétrico aplicado.
- Figura 14.** Diagrama de fase onde há uma componente da corrente em fase com o campo elétrico e resulta na dissipação de energia.
- Figura 15.** Aquecimento por micro-ondas e aquecimento convencional.
- Figura 16.** (A) Cavidade multimodo vs (B) monomodo.
- Figura 17.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **1j**.
- Figura 18.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **1j**.
- Figura 19.** Sistema fotoquímico em fluxo contínuo para a síntese dos oxindóis-3,3-dissubstituídos.
- Figura 20.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3h**.
- Figura 21.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3h**.
- Figura 22.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4h**.

- Figura 23.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4h**.
- Figura 24.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5c**.
- Figura 25.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5c**.
- Figura 26.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>) do composto **5s**.
- Figura 27.** Algumas interações fortes no espectro HMBC do composto **5q**.
- Figura 28.** Espectro HMBC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5q**.
- Figura 29.** Região expandida do espectro HMBC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>; região entre 6,4-8,8 ppm) do composto **5q**.
- Figura 30.** Interações chaves NOESY do composto **5q**.
- Figura 31.** Espectro NOESY (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5q**.
- Figura 32.** Interações chave NOESY do composto **5q**. Interação de H5 (aromático) com o hidrogênio H9 e CH<sub>3</sub>-11. Interação do H13 e H17 (aromático) com CH<sub>3</sub>-18.
- Figura 33.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **1b**.
- Figura 34.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **1b**.
- Figura 35.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **1c**.
- Figura 36.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **1c**.
- Figura 37.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **1e**.
- Figura 38.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **1e**.
- Figura 39.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **1k**.
- Figura 40.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **1k**.
- Figura 41.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3a**.
- Figura 42.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3a**.
- Figura 43.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3f**.
- Figura 44.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3f**.
- Figura 45.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3g**.
- Figura 46.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3g**.
- Figura 47.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3j**.
- Figura 48.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3j**.
- Figura 49.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3k**.
- Figura 50.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3k**.
- Figura 51.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3n**.
- Figura 52.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3n**.
- Figura 53.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4j**.

- Figura 54.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4j**.
- Figura 55.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4k**.
- Figura 56.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4k**.
- Figura 57.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4l**.
- Figura 58.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4l**.
- Figura 59.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4n**.
- Figura 60.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4n**.
- Figura 61.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4q**.
- Figura 62.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **4q**.
- Figura 63.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5b**.
- Figura 64.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5b**.
- Figura 65.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5d**.
- Figura 66.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5d**.
- Figura 67.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5e**.
- Figura 68.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5e**.
- Figura 69.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5f**.
- Figura 70.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5f**.
- Figura 71.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>) do composto **5g**.
- Figura 72.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>) do composto **5g**.
- Figura 73.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5h**.
- Figura 74.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5h**.
- Figura 75.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, Acetonitrila-d<sub>3</sub>) do composto **5i**.
- Figura 76.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, Acetonitrila-d<sub>3</sub>) do composto **5i**.
- Figura 77.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, Acetonitrila-d<sub>3</sub>) do composto **5j**.
- Figura 78.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, Acetonitrila-d<sub>3</sub>) do composto **5j**.
- Figura 79.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5k**.
- Figura 80.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5k**.
- Figura 81.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5l**.
- Figura 82.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5l**.
- Figura 83.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5m**.
- Figura 84.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5m**.
- Figura 85.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5n**.
- Figura 86.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5n**.
- Figura 87.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>) do composto **5o**.

**Figura 88.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) do composto **5o**.

**Figura 89.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) do composto **5p**.

**Figura 90.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (75 MHz, DMSO) do composto **5p**.

**Figura 91.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5r**.

**Figura 92.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5r**.

## LISTA DE ESQUEMAS

- Esquema 1.** Proposta para a geração do radical carbamoíla mediante a reação de foto-Fenton em fluxo contínuo e Fenton assistida por micro-ondas e sua aplicação na síntese de heterociclos.
- Esquema 2.** Amidação de alcenos terminais via radical carbamoíla.
- Esquema 3.** Mecanismo de geração do radical carbamoíla usando fotoiniciadores cetônicos.
- Esquema 4.** Reação de amidação de hidrocarbonetos aromáticos com o radical carbamoíla.
- Esquema 5.** Reação de amidação de olefinas terminais com o radical carbamoíla.
- Esquema 6.** Reação de amidação de olefinas não terminais com o radical carbamoíla.
- Esquema 7.** Reação de amidação de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados com o radical carbamoíla.
- Esquema 8.** Reação de amidação de acetilenos com o radical carbamoíla.
- Esquema 9.** Mecanismo de geração do radical carbamoíla usando TBADT.
- Esquema 10.** Amidação de olefinas  $\alpha,\beta$ -insaturadas usando formamida.
- Esquema 11.** Adição do radical carbamoíla a compostos heteroaromáticos.
- Esquema 12.** Mecanismo de geração do radical carbamoíla usando os reagentes de Fenton em formamida.
- Esquema 13.** Carbamoilação de bases heteroaromáticas usando formamida.
- Esquema 14.** Mecanismo de adição do radical carbamoíla e regeneração de Fe (II).
- Esquema 15.** Carbamoilação de piridinas com formamida via radical carbamoíla.
- Esquema 16.** Mecanismo proposto para geração do radical carbamoíla e reação com a piridina.
- Esquema 17.** Carbamoilação de **xlii** usando formamida.
- Esquema 18.** Amidação de heteroarenos com formamida.
- Esquema 19.** Mecanismo proposto para a geração do radical carbamoíla usando persulfato e benzaldeído.
- Esquema 20.** Mecanismo geral para a síntese de oxindóis e isoquinolina-1,3-diona via adição/ciclização radicalar tandem.

- Esquema 21.** Exemplos de radicais livres gerados para a construção de oxindóis e isoquinolina-1,3-dionas funcionalizadas.
- Esquema 22.** Síntese de moléculas mais complexas a partir de oxindóis e isoquinolina-1,3-dionas contendo carbamoíla.
- Esquema 23.** Síntese de oxindol acetamidas publicado por Zhou e col.
- Esquema 24.** Síntese de oxindol acetamidas descrita por Correia e col.
- Esquema 25.** Síntese de oxindol acetamidas publicado por He e col.
- Esquema 26.** Síntese de oxindol acetamidas descrito por Zhang e col.
- Esquema 27.** Síntese de isoquinolina-1,3-diona acetamidas descrito por Zhang e col.
- Esquema 28.** *N*-alquilação fotocatalítica de **Ixx** em meio alcoólico em fluxo contínuo.
- Esquema 29.** Geração in situ de BrN<sub>3</sub> para a preparação de **Ixxiv**.
- Esquema 30.** Síntese de Artemisinina mediante reação de foto-oxigenação em fluxo. (A) Síntese heterogênea usando CO<sub>2</sub> líquido como solvente e um fotocatalisador sólido. (B) Síntese homogênea.
- Esquema 31.** Produção contínua de Ibuprofeno mediante rearranjo fotoquímico de Favorskii.
- Esquema 32.** Síntese da quinolina-2-tionas **Ixxix** assistida por micro-ondas.
- Esquema 33.** Síntese convencional e assistida por micro-ondas do composto **Ixxxii**. \* Reação realizada em fase sólida com os reagentes adsorvidos em sílica gel.
- Esquema 34.** Síntese regio- e estereosseletiva de *trans*-diidrofuro[3,2-*c*]-quinolin-4(2*H*)-onas.
- Esquema 35.** Síntese de **Ixxxviii** via diazotação de **Ixxxix** catalisada por K-10 montmorilonita sólido.
- Esquema 36.** Análise retrossintética para a síntese dos oxindóis-3,3-dissubstituídos.
- Esquema 37.** Preparação das *N*-arilacrilamidas **1a-1l**.
- Esquema 38.** Produção em fluxo contínuo dos oxindóis **3a-3n** mediante a reação de foto-Fenton em formamida ou *N*-metilformamida. Rendimentos isolados são relatados.
- Esquema 39.** Tautomerização amida-ácido imídico.



**Esquema 40.** (A) Experimentos controle; (B) possível mecanismo.

**Esquema 41.** Análise retrossintética para a síntese das isoquinolina-1,3-dionas.

**Esquema 42.** Preparação das *N*-acrilóil benzamidas **4a-4q**.

**Esquema 43.** Síntese das isoquinolina-1,3-dionas **5a-5m** mediante a reação Fenton em formamida (**2a**) ou *N*-metilformamida (**2b**). Rendimentos isolados são relatados.

**Esquema 44.** Estudo de seletividade da reação de ciclização radicalar assistida por micro-ondas: Formação de isoquinolina-1,3-diona (via a) ou oxindol (via b).

**Esquema 45.** Estudo de seletividade usando *N*-aril-*N*-metacrilóilbenzamidas como materiais de partida. Rendimentos isolados são relatados.

**Esquema 46.** Experimento em escala de grama.

**Esquema 47.** (A) Experimentos controle; (B) reação realizada na presença do radical scavenger TEMPO.

**Esquema 48.** Possível mecanismo.

**Esquema 49.** Proposta para a síntese de espiro-isoquinolinadionas **6** e **7** e pirroloisoquinolinas **8** a partir de isoquinolina-1,3-dionas contendo carbamóla.

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Propriedades dielétricas da água e o peróxido de hidrogênio a 25 °C (2450 MHz).
- Tabela 2.** *N*-alquilação fotocatalítica de benzilamina em batelada.
- Tabela 3.** Propriedades dielétricas de alguns solventes.
- Tabela 4.** Características dos reatores de micro-ondas monomodo Biotage Iniciador e CEM Discover.
- Tabela 5.** Comparação da eficiência energética das reações de diazotação/ciclização intermolecular assistidas por micro-ondas (MW) e aquecidas convencionalmente (AC) de *o*-fenilenodiamina.
- Tabela 6.** Avaliação da fonte de luz para o processo de foto-Fenton na presença de formamida e **1a**.
- Tabela 7.** Síntese dos oxindóis **3a** e **3k** via reação de foto-Fenton em formamida e *N*-metilformamida respectivamente, sob condições de fluxo contínuo.
- Tabela 8.** Otimização das condições reacionais.
- Tabela 9.** Cálculo do Fator E.

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Neste capítulo introdutório será apresentada, de maneira sucinta, a nossa motivação para a realização deste trabalho. Em seguida, os objetivos pretendidos para o desenvolvimento desta tese serão delineados.

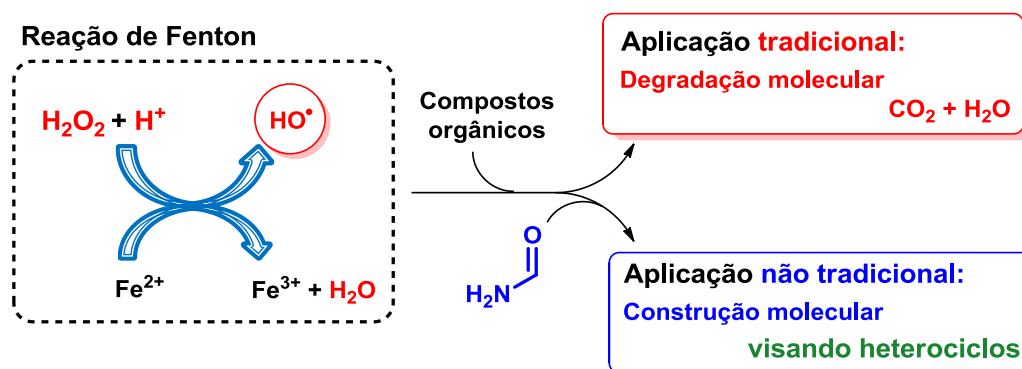
### 1.1. Introdução

Durante muito tempo a síntese orgânica foi realizada sem levar em consideração a toxicidade de reagentes e solventes, a produção de resíduos e o consumo energético, o que desencadeou grandes problemas ambientais. A preocupação com o meio ambiente levou ao surgimento do conceito de Química Verde, que foi introduzido por Anastas em 1991, em um programa da Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA).<sup>1-3</sup> A Química Verde foi definida como “o projeto de produtos e processos químicos para reduzir ou eliminar o uso e a geração de substâncias perigosas” e se resume em 12 princípios, estabelecidos por Paul Anastas e John Warner em 1998.<sup>2,4</sup> Ainda, é possível quantificar a eficiência ambiental de um processo químico mediante a incorporação de métricas. Atualmente, o Fator E, introduzido por Sheldon em 1992, é geralmente aceito como indicativo do impacto ambiental de um processo.<sup>4-6</sup>

As publicações científicas que relatam o desenvolvimento de metodologias sintéticas mais amigáveis ao meio ambiente têm crescido exponencialmente ao longo dos anos. Os principais esforços têm sido focados no uso de matérias primas renováveis,<sup>7-11</sup> emprego de solventes mais verdes,<sup>12-16</sup> uso e reciclagem de catalisadores,<sup>16-20</sup> desenho de reações que diminuam a produção de resíduos (reações one-pot),<sup>21-24</sup> e no emprego de tecnologias (ex. micro-ondas e fluxo contínuo)<sup>25-32</sup> que aderem aos princípios da Química Verde.

Enquanto a Química Verde tem um caráter preventivo, por outro lado, a remediação ambiental propõe combater a poluição gerada pelo descarte inadequado de compostos nocivos no meio ambiente. Nesse sentido, os processos de oxidação avançada ocupam um lugar de destaque. Dentre eles, o processo de Fenton e suas otimizações têm sido amplamente utilizados para a degradação de compostos orgânicos resistentes presentes em corpos de água e solos.<sup>33-36</sup>

O desenvolvimento de metodologias sintéticas mais benignas para o meio ambiente motivou a realização de reações de amidação rápidas para a síntese de acetamidas azaheterocíclicas relevantes. Com este propósito, decidimos explorar a formamida na presença dos reagentes de Fenton ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{FeSO}_4$ ). O uso da formamida como solvente e reagente é o componente chave e permite a aplicação não tradicional do processo de Fenton para construção molecular (Figura 1).



**Figura 1.** Aplicação tradicional e não tradicional do processo de Fenton.

Em um primeiro momento decidiu-se realizar a reação de foto-Fenton em formamida sob condições de fluxo contínuo. Considerando o perfil de degradação do processo de foto-Fenton, a metodologia em fluxo contínuo foi desenhada para evitar a superexposição de compostos orgânicos à luz ultravioleta e reagentes de Fenton.

Em um segundo momento, decidiu-se explorar a reação de Fenton em formamida assistida por micro-ondas visando reação de amidação ultrarrápida, uma vez que é conhecido que a formamida é um excelente absorvente das micro-ondas.<sup>37</sup>

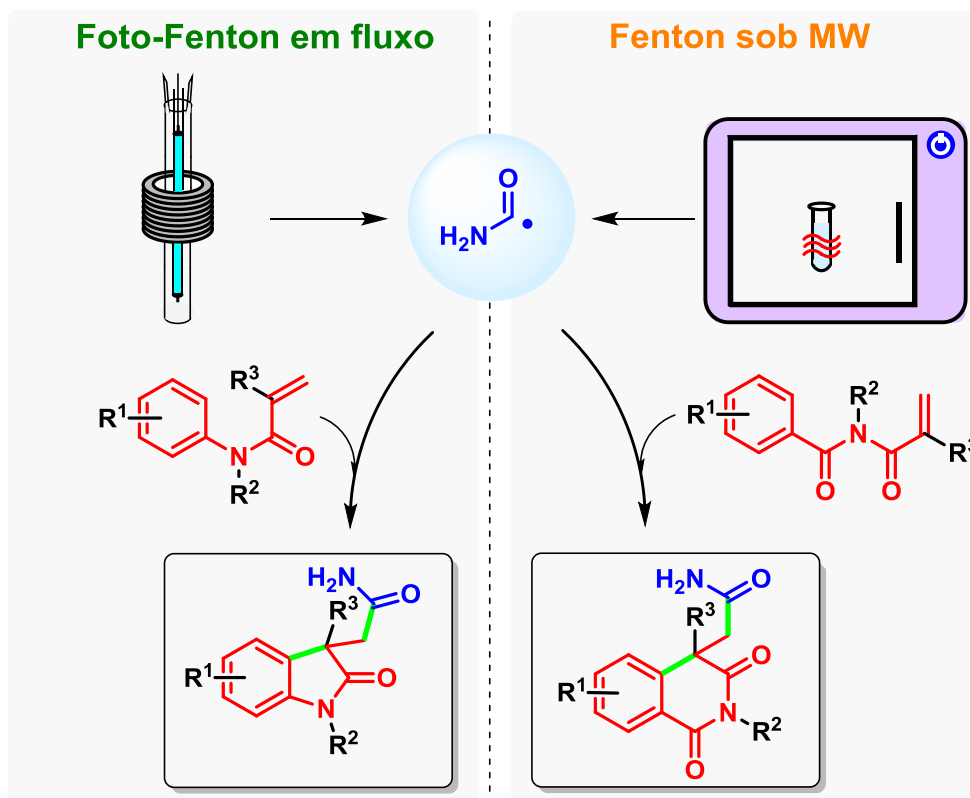
Nossa estratégia foi desenhada pensando na reação rápida do radical hidroxila (gerado na reação de Fenton) com a formamida para gerar o radical carbamoíla. O radical carbamoíla então poderia reagir com aceptores (acrilamidas ou benzamidas) e após adição, ciclização e rearomatização em tandem, seriam produzidos os heterociclos desejados (oxindol acetamidas ou isoquinolina-1,3-diona acetamidas respectivamente).

O planejamento experimental contemplou o uso de condições suaves de reação; o emprego de tecnologias que permitem diminuir consideravelmente os tempos de reação e conseqüentemente o consumo de energia, e o uso de reações one-pot que permitem a diminuição da geração de resíduos devido à redução das etapas de workups, tornando as metodologias desenvolvidas ambientalmente benignas.

## 1.2. Objetivos

### 1.2.1. Objetivo geral

Este trabalho tem como objetivo principal a geração rápida do radical carbamoíla, usando uma metodologia de foto-Fenton em fluxo contínuo e Fenton assistida por micro-ondas, e sua aplicação na síntese de heterociclos. A reação do radical carbamoíla com acrilamidas leva a obtenção de oxindóis-3,3-dissubstituídos, enquanto, a reação do radical com benzamidas permite o acesso a novas isoquinolina-1,3-dionas (Esquema 1).



**Esquema 1.** Proposta para a geração do radical carbamoíla mediante a reação de foto-Fenton em fluxo contínuo e Fenton assistida por micro-ondas e sua aplicação na síntese de heterociclos.

### 1.2.2. Objetivos específicos

Em um primeiro momento, para a geração do radical carbamoíla mediante a reação de foto-Fenton sob condições de fluxo visando oxindol acetamidas, os objetivos específicos são:

- Síntese de *N*-arilacrilamidas mediante a reação de acilação de anilinas com os cloretos de ácido correspondentes.
- Avaliação de fontes luminosas para o processo de foto-Fenton na presença da formamida e da *N*-arilacrilamida como acceptor de radical.
- Síntese sob condições de fluxo contínuo dos oxindóis-3,3-dissubstituídos contendo o grupo carbamoíla.

Em um segundo momento, para a geração do radical carbamoíla mediante a reação de Fenton em micro-ondas visando isoquinolina-1,3-diona acetamidas, os objetivos específicos são:

- Síntese de *N*-acriloilbenzamidias mediante a reação entre as *N*-acrilamidias e os respectivos cloretos de ácido.
- Síntese assistida por micro-ondas das isoquinolina-1,3-diona acetamidas.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

O presente capítulo pretende, mediante uma revisão da literatura, abranger alguns tópicos relevantes para o desenvolvimento deste trabalho como o uso em síntese do radical carbamoíla proveniente da formamida; os esforços realizados para a obtenção de oxindol acetamidas e isoquinolina-1,3-diona acetamidas; uma visão geral do processo de Fenton e sua aplicação na degradação de poluentes, assim como ressaltar a inovação desta tese.

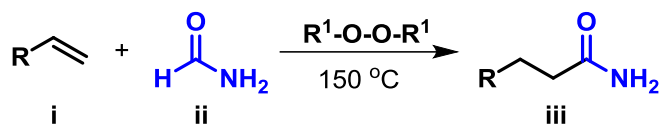
### **2.1. Formamida em síntese**

A formamida ( $\text{HCONH}_2$ ) é a amida mais simples encontrada na natureza. Estudos relatam que a formamida é uma molécula onipresente no universo e tem sido encontrada em cometas e no espaço interestelar de maneira geral. Além disso, a formamida foi identificada como um precursor chave de uma grande variedade de moléculas prebióticas e como um solvente alternativo a água.<sup>38-39</sup>

No âmbito acadêmico a formamida tem sido amplamente utilizada em reações de amidação através de intermediários radicais. A seguir, serão descritas as formas conhecidas e mecanismos propostos para a geração do radical carbamoíla mais simples ( $\cdot\text{CONH}_2$ ) a partir da formamida, e sua aplicação em síntese.

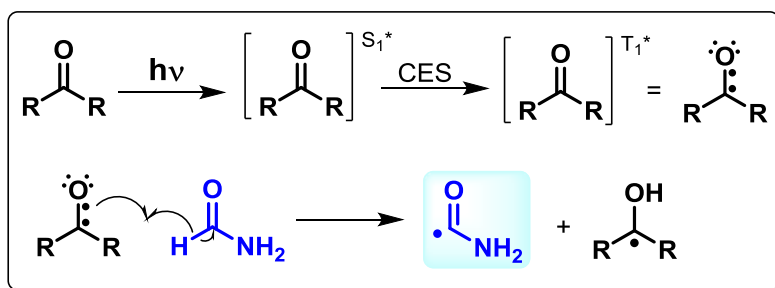
#### **2.1.1. Geração e aplicação do radical carbamoíla proveniente da formamida**

A geração do radical carbamoíla ( $\cdot\text{CONH}_2$ ) a partir da formamida e sua aplicação em reações de amidação tem sido estudada desde o trabalho pioneiro de Rieche e col. em 1961.<sup>40</sup> Neste trabalho foi realizada a amidação direta de alcenos terminais via radical carbamoíla, gerado a partir da formamida na presença de peróxidos em elevada temperatura (Esquema 2). Como iniciadores de radicais foram utilizados peróxido de di-*tert*-butila ou peróxido de óxido de mesitila. As amidas foram obtidas com baixos rendimentos (5-40%) e foi detectada a polimerização das olefinas em alguns casos, onde foram obtidas quantidades consideráveis de polímero livre de nitrogênio.



**Esquema 2.** Amidação de alcenos terminais via radical carbamoíla.

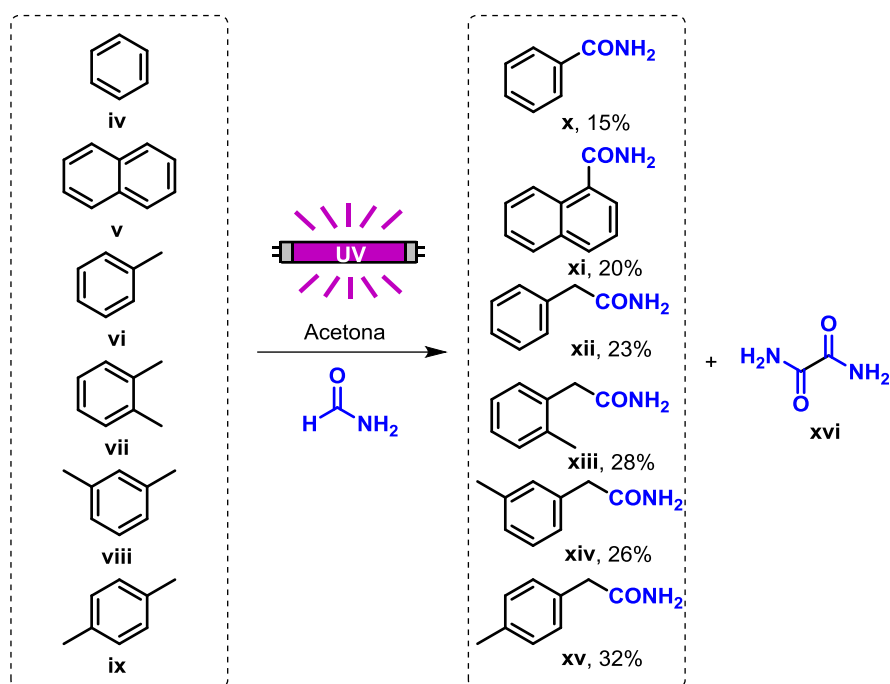
Poucos anos depois, Elad descreveu a fotogeração do radical carbamoíla, usando acetona ou benzofenona como fotoiniciador. Neste caso, na presença de luz solar ou radiação ultravioleta a cetona é excitada electronicamente do estado singleto fundamental ao estado singleto excitado e logo por um cruzamento entre sistemas (CES), atinge o estado tripleto. O radical carbamoíla é gerado pela ruptura homolítica da ligação C-H da formamida pelo composto carbonílico fotoexcitado (Esquema 3). Elad usou essa metodologia para a amidação direta de compostos insaturados como hidrocarbonetos aromáticos,<sup>41</sup> olefinas terminais,<sup>42</sup> olefinas não terminais,<sup>43</sup> ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados<sup>44</sup> e acetilenos.<sup>45</sup> A seguir, os trabalhos do Elad serão descritos brevemente.



**Esquema 3.** Mecanismo de geração do radical carbamoíla usando fotoiniciadores cetônicos.

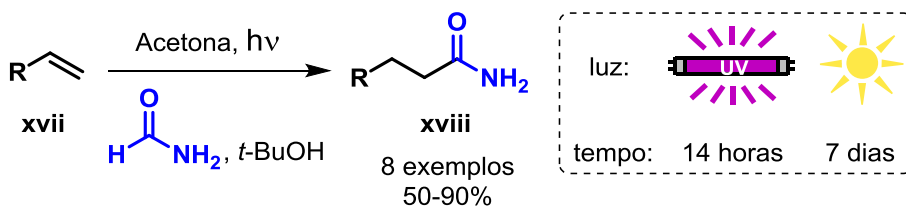
Em 1963, Elad relatou a amidação de hidrocarbonetos aromáticos com formamida, usando acetona como fotoiniciador.<sup>41</sup> As reações foram realizadas à temperatura ambiente empregando luz UV. Como substratos foram usados benzeno (iv), naftaleno (v), tolueno (vi) e xilenos (vii-ix); as amidas (x-xv) correspondentes foram obtidas com rendimentos de 15-32% (Esquema 4). A oxamida (xvi) foi detectada como principal subproduto.





**Esquema 4.** Reação de amidação de hidrocarbonetos aromáticos com o radical carbamoila.

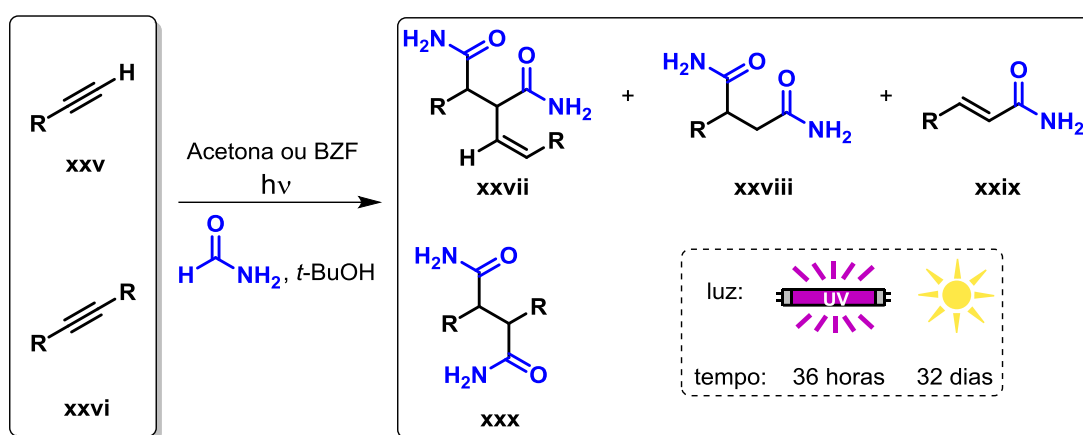
Um ano mais tarde, Elad descreveu a amidação induzida pela luz de olefinas terminais com formamida.<sup>42</sup> Foi utilizada acetona como fotoiniciador e as reações foram realizadas empregando luz UV (lâmpada de mercúrio de alta pressão dentro de um filtro Pyrex) e radiação solar. Como principais produtos foram observadas as amidas resultantes da adição anti-Markovnikov da formamida às ligações duplas terminais com rendimentos de 50-90% (Esquema 5). Tanto as reações realizadas na presença de luz solar quanto na luz UV forneceram rendimentos similares dos produtos, no entanto, o uso da lâmpada de mercúrio permitiu reduzir consideravelmente os tempos reacionais de dias para horas. Como subprodutos foram detectados adutos 2:1 (resultantes da reação de duas moléculas do alceno com uma molécula da formamida), adutos 1:2 (resultantes da reação de uma molécula do alceno com duas moléculas da formamida), e metilcetonas resultantes da adição de radicais acetona às olefinas.



**Esquema 5.** Reação de amidação de olefinas terminais com o radical carbamoila.



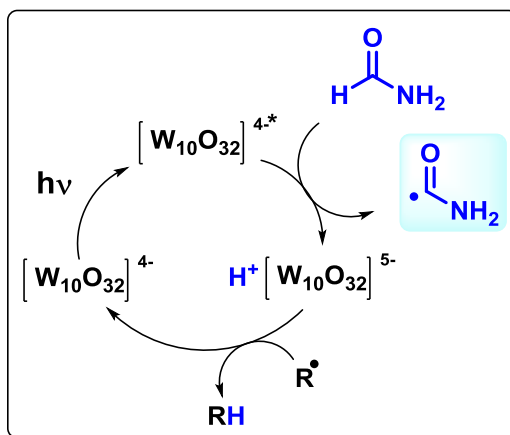
Em 1970, Elad e Friedman publicaram os resultados referentes às reações fotoquímicas de acetilenos com a formamida.<sup>45</sup> A irradiação da formamida com acetilenos terminais na presença de acetona ou benzofenona forneceu os adutos 2:2 (**xxvii**) como produtos principais, esses adutos são formados a partir de duas moléculas de composto acetilênico e duas moléculas de formamida. Também foram observados em menor concentração os adutos 1:2 (**xxviii**) e 1:1 (**xxix**). Por outro lado, no caso de acetilenos não terminais, os produtos principais foram os adutos 1:2 (**xxx**), formados por uma molécula de composto acetilênico e duas moléculas de formamida (Esquema 8).



**Esquema 8.** Reação de amidização de acetilenos com o radical carbamoíla.

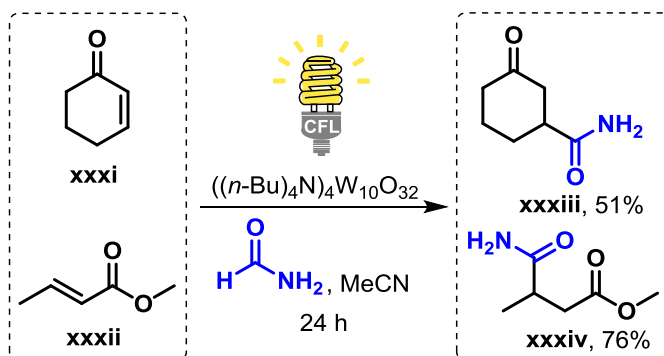
Como foi visto, os trabalhos do Elad constituem um precedente relevante na fotogeração do radical carbamoíla a partir da formamida usando cetonas como fotoiniciadores. No entanto, esta metodologia apresenta algumas desvantagens como a geração de subprodutos e tempos de reação muito longos.

Por outro lado, o decatungstato de tetrabutílamônio (TBADT) foi encontrado como um fotocatalisador eficiente para promover a fotogeração do radical carbamoíla.<sup>46</sup> O TBADT absorve luz em comprimentos de onda acima de 300 nm e em seu estado excitado possui elevado potencial de redução [ $E_{\text{red}}(\text{TBADT}^*) = 2,26\text{-}2,61$  V vs. SCE]. O TBADT excitado é capaz de promover a ruptura homolítica da ligação C-H da formamida, gerando o radical carbamoíla. O TBADT reduzido é reoxidado mediante transferência do radical hidrogênio para outro radical (Esquema 9).



**Esquema 9.** Mecanismo de geração do radical carbamoíla usando TBADT.

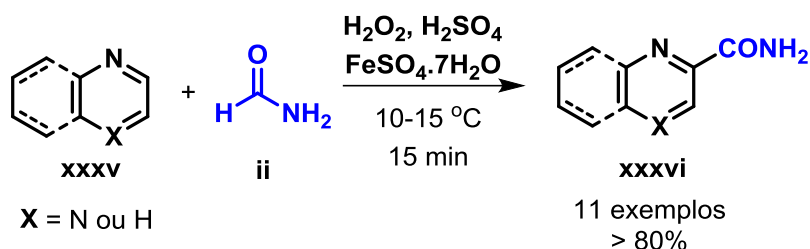
Angioni e col.<sup>46</sup> empregaram o TBADT e a formamida para a amidação de olefinas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Como fonte de irradiação foram empregadas seis lâmpadas de fósforo de 15 W (emissão centrada em 310 nm). Após 24 h de reação os produtos isolados foram obtidos com rendimentos elevados (Esquema 10). O TBADT mostrou ser um fotocatalisador mais conveniente que suas alternativas, tais como acetona ou benzofenona, onde a formamida precisa ser usada em maior excesso com menor seletividade na etapa de abstração de hidrogênio.



**Esquema 10.** Amidação de olefinas  $\alpha,\beta$ -insaturadas usando formamida.

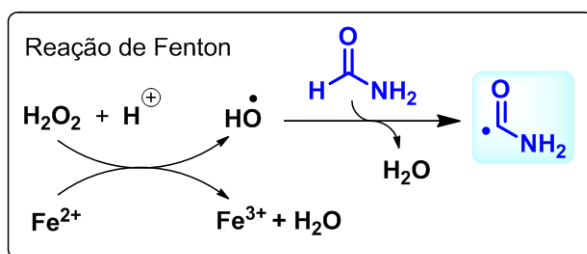
A geração do radical carbamoíla também foi descrita por Minisci e col. em 1970.<sup>47</sup> Os autores realizaram a carbamoilação de bases heteroaromáticas usando os reagentes de Fenton em formamida. Mediante esta metodologia foi possível realizar a substituição aromática de heterociclos nitrogenados, obtendo as amidas correspondentes com rendimentos maiores a 80% (Esquema 11). As reações foram realizadas a baixas temperaturas usando quantidades equimolares dos reagentes e a formamida como solvente. Esta metodologia, embora eficiente, exigiu quantidades quase estequiométricas do sal de Fe (II), o qual é parcialmente

oxidado. O Fe (II) em excesso favorece a eliminação de radicais hidroxila e a produção de lodo (óxidos férricos hidratados) que dificulta o processo de purificação dos produtos.



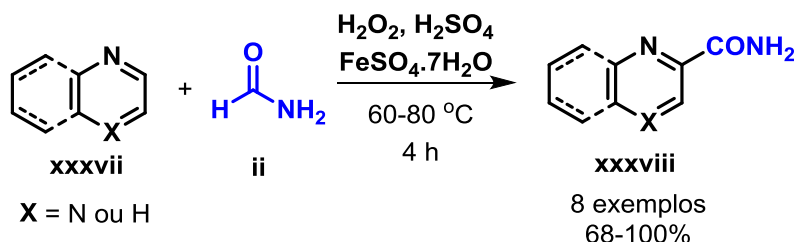
**Esquema 11.** Adição do radical carbamoíla a compostos heteroaromáticos.

No mecanismo proposto, o radical hidroxila formado na reação de Fenton abstrai o hidrogênio da formamida, gerando o radical carbamoíla (Esquema 12).



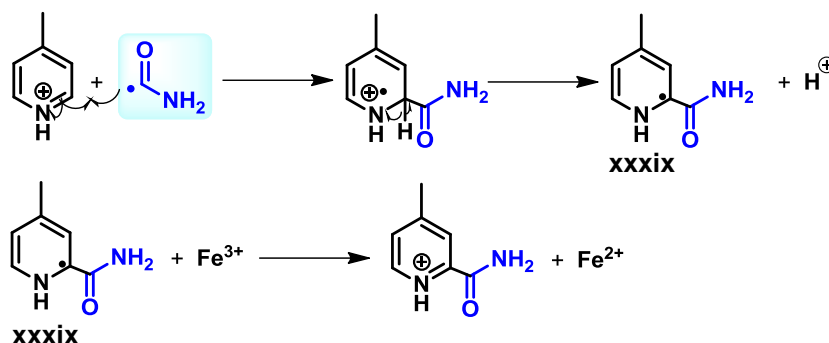
**Esquema 12.** Mecanismo de geração do radical carbamoíla usando os reagentes de Fenton em formamida.

Em 1985, Minisci e col.<sup>48</sup> publicaram uma otimização da metodologia relatada em 1970. No novo método, a reação foi realizada entre 60-80 °C e apenas uma quantidade catalítica do sal de ferro (II) (0,1 - 3 mol%) foi empregada, o que facilitou a purificação dos produtos de reação, quando comparado com o processo redox à temperatura ambiente. As amidas aromáticas foram obtidas com excelentes rendimentos após 4 h de reação (Esquema 13).



**Esquema 13.** Carbamoilação de bases heteroaromáticas usando formamida.

Os autores propuseram que o Fe (II) é regenerado pela redução do Fe (III) envolvido na rearomatização do radical de tipo piridinil (**xxxix**) (Esquema 14).

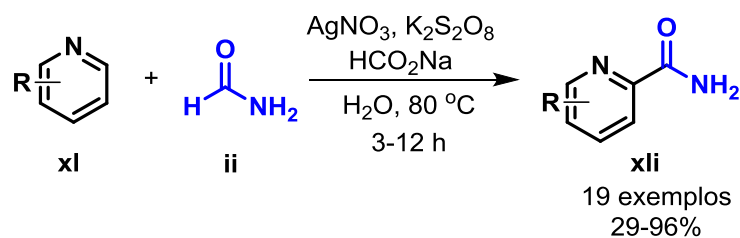


**Esquema 14.** Mecanismo de adição do radical carbamoíla e regeneração de Fe (II).

Este procedimento redox desenvolvido por Minisci para a geração do radical carbamoíla, usando Fe (II) como catalisador e peróxido de hidrogênio como oxidante é um precedente da aplicação da reação de Fenton para construção molecular. Nessas condições reacionais, a formamida em excesso atua como scavenger dos radicais hidroxila formados, gerando radicais carbamoíla, que reagem com as moléculas orgânicas, evitando assim, a oxidação dessas moléculas iniciada por radicais hidroxila no processo de Fenton tradicional.

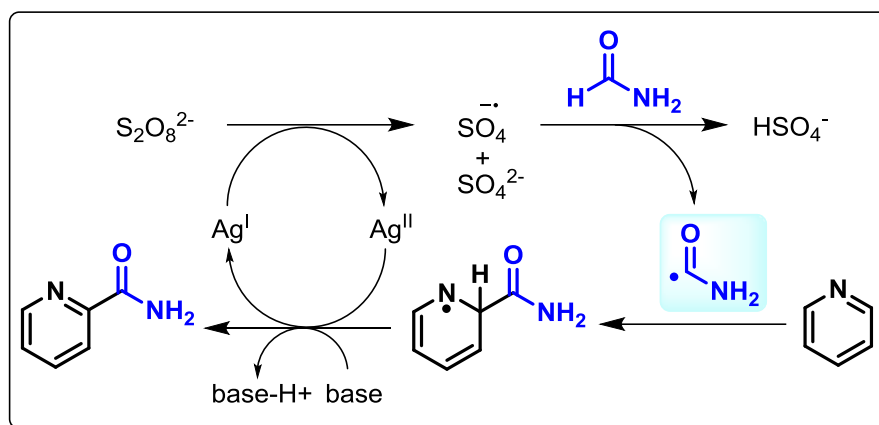
Atualmente, as reações que envolvem a adição de radicais centrados no carbono a bases heteroaromáticas, seguidas pela perda do átomo de hidrogênio, são conhecidas como reações do tipo Minisci.<sup>49</sup> Esse tipo de reação tornou-se uma ferramenta sintética útil para a funcionalização de heterociclos de maneira rápida e direta. Reações do tipo Minisci foram empregadas para a geração do radical carbamoíla proveniente da formamida usando persulfato como oxidante. A seguir são mostrados alguns exemplos.

No ano 2016, Han e col.<sup>50</sup> descreveram a carbamoilação de piridinas com formamida, usando nitrato de prata como catalisador e persulfato de potássio como oxidante. As piridilcarboxamidas (**xli**) foram obtidas com rendimentos de até 96% (Esquema 15).



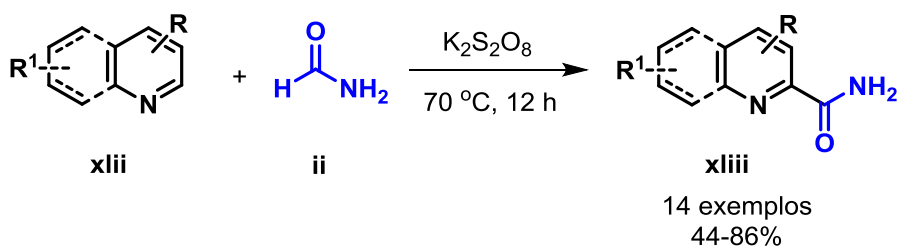
**Esquema 15.** Carbamoilação de piridinas com formamida via radical carbamoíla.

No mecanismo proposto, o persulfato oxida o sal de prata (I), gerando prata (II), di-ânion sulfato e ânion radical sulfato. O radical carbamoíla é gerado mediante a oxidação da formamida pelo ânion radical sulfato. Logo, o radical carbamoíla reage com a piridina, formando um radical que é reoxidado pela prata (II), restabelecendo a aromaticidade para obter os produtos e regenerando a prata (I) para completar o ciclo catalítico (Esquema 16).



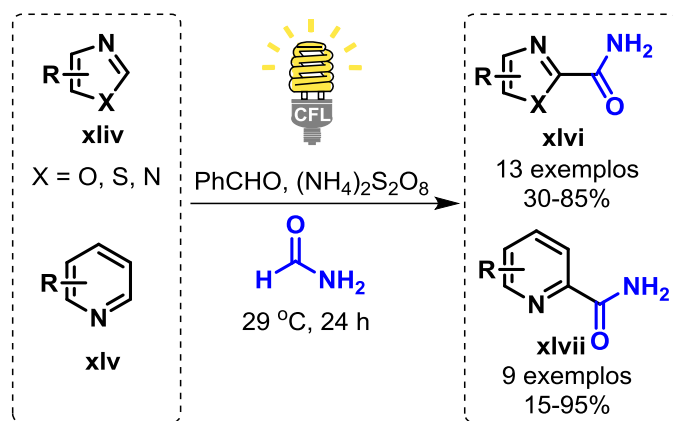
**Esquema 16.** Mecanismo proposto para geração do radical carbamoíla e reação com a piridina.

No ano seguinte, Mete e col.<sup>51</sup> também relataram o uso do persulfato de potássio para a carbamoilação de piridinas, quinolinas, e pirazina em formamida. Mediante este protocolo livre de metal foi possível obter carboxamidas primárias com bons rendimentos (Esquema 17). O radical carbamoíla é gerado pela oxidação da formamida pelo ânion radical sulfato ( $\text{SO}_4^{\cdot-}$ ), produzido *in situ* pela decomposição do persulfato de potássio nas condições reacionais.



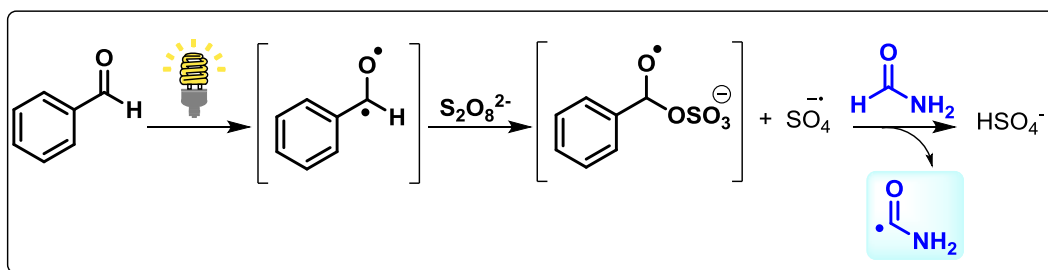
**Esquema 17.** Carbamoilação de xlii usando formamida.

Zhang e col.<sup>52</sup> reportaram a amidação de uma variedade de heteroarenos deficientes em elétrons de cinco e seis membros com formamida (Esquema 18). O método foto-redox emprega persulfato de amônio como oxidante e benzaldeído como fotocatalisador. Como fonte de irradiação foram usadas lâmpadas CFL de 23 W.



**Esquema 18.** Amidação de heteroarenos com formamida.

No mecanismo proposto, o benzaldeído fotoexcitado promove a decomposição do persulfato, gerando o ânion radical sulfato que causa a ruptura homolítica da ligação C-H da formamida para gerar o radical carbamoíla (Esquema 19). Logo, o radical carbamoíla se adiciona na posição C-2 do heteroareno e após desprotonação e oxidação são obtidos os produtos desejados.



**Esquema 19.** Mecanismo proposto para a geração do radical carbamoíla usando persulfato e benzaldeído.

Até aqui foram descritas as metodologias de geração do radical carbamoíla mais simples proveniente da formamida e sua aplicação para a amidação direta de compostos insaturados. Devido a sua relevância para este trabalho, a seguir será abordada brevemente a formamida como solvente para o aquecimento por micro-ondas.

### 2.1.2. Formamida como solvente para aquecimento dielétrico

Solventes polares com um momento de dipolo permanente têm processos de relaxamento na região das micro-ondas e serão solventes adequados para aquecimento dielétrico.<sup>37</sup>

As propriedades dielétricas constituem o principal critério na escolha de um solvente para aquecimento por micro-ondas. Especificamente, a tangente de



perda e o tempo de relaxamento dielétrico são de relevante importância para inferir as características de absorção de um solvente específico.<sup>37,53</sup>

A tangente de perda ( $\tan \delta$ ) indica a capacidade de uma substância específica de converter a energia eletromagnética em calor a uma determinada frequência e temperatura, e é calculada pela relação:  $\tan \delta = \epsilon''/\epsilon'$ ; onde  $\epsilon''$  é a perda dielétrica e expressa a eficiência com que a radiação absorvida é convertida em calor e  $\epsilon'$  é a constante dielétrica e expressa a capacidade de um material de ser polarizado no campo elétrico.<sup>37-53</sup>

Uma pesquisa na literatura revelou que a formamida é considerada um excelente solvente para aquecimento dielétrico por micro-ondas. Enquanto a água, uma substância bem conhecida em processos assistidos por micro-ondas, tem uma tangente de perda  $\tan \delta = 0,12$ , a formamida tem uma  $\tan \delta$  (0,56) quase cinco vezes maior.<sup>37</sup> Sob condições de irradiação de micro-ondas, a formamida tem uma absorção mais eficiente e, conseqüentemente, pode aquecer muito mais rápido do que a água.

Por outro lado, o tempo de relaxamento ( $\tau$ ) é uma medida da mobilidade das moléculas (dipolos). É o tempo que uma molécula demora em retornar à desordem aleatória a partir de um estado organizado por alinhamento em um campo elétrico (ou o tempo necessário para que os dipolos se orientem em um campo elétrico).<sup>37</sup>

A interação entre a radiação de micro-ondas e o solvente polar ocorre quando a frequência de radiação corresponde aproximadamente à frequência do processo de relaxamento rotacional. O calor é gerado pelo atrito entre as moléculas polares com velocidade de rotação aumentada como consequência do acoplamento com as micro-ondas. Quanto mais parecido o tempo de relaxamento do solvente ao tempo de relaxamento da fonte de micro-ondas de frequência fixa comumente usada, resultará em uma maior tangente de perda e o acoplamento mais eficiente com a energia de micro-ondas.<sup>37</sup>

A frequência de micro-ondas padrão de 2,45 GHz corresponde a um tempo de relaxamento de 65 ps. Portanto, a formamida, com tempo de relaxamento de 37 ps, têm propriedades de relaxamento que lhe permitem acoplar efetivamente com

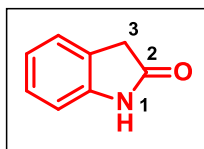
esta frequência de micro-ondas, sendo considerada um solvente eficaz para aquecimento dielétrico.<sup>37</sup>

## 2.2. Síntese de azaheterociclos via carbamoilação/ciclização tandem

Este item tem o intuito de apresentar os antecedentes na literatura para a síntese de azaheterociclos contendo o grupo carbamoila, especificamente oxindol acetamidas e isoquinolina-1,3-diona acetamidas, via adição/ciclização radicalar tandem. A escolha desses alvos moleculares foi realizada com base na relevância dessas estruturas, a qual será abordada brevemente a seguir.

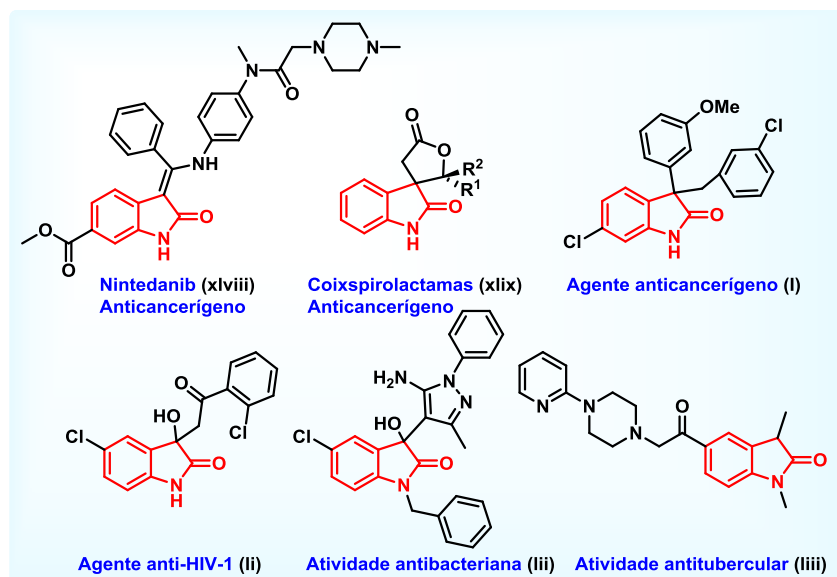
### 2.2.1. Relevância do núcleo oxindol

Os oxindóis são compostos orgânicos de estrutura bicíclica, que consistem em um anel benzênico fundido a um anel de pirrolidina com um grupo carbonila na sua posição C-2, e sua nomenclatura pode ser 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, indolin-2-ona ou 2-oxindol (Figura 2).



**Figura 2.** Estrutura do oxindol.

O núcleo oxindol é encontrado em muitos produtos naturais e compostos farmacêuticos. As substituições nas diferentes posições como C-3, NH e hidrogênios do anel aromático por diversos grupos funcionais, levam a atividades biológicas diversificadas.<sup>54-62</sup> Alguns exemplos de oxindóis que exibem atividades biológicas interessantes são representados na Figura 3.

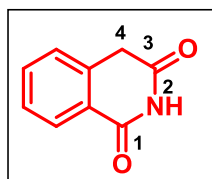


**Figura 3.** Exemplos de derivados de oxindóis biologicamente ativos.

O Nintedanib (**xlviii**) é um inibidor da tirosina quinase de múltiplos receptores. Comercializado sob a marca “Ofev” foi desenvolvido pela Boehringer Ingelheim e recebeu a aprovação da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para uso na fibrose pulmonar idiopática em 2014. Também está sendo investigado o seu uso para o tratamento de segunda linha de outros tipos de câncer.<sup>54-56</sup> Por outro lado, as coixspirolactamas (**xlix**) são espirooxindóis que possuem um anel espiro fundido na posição C-3 do núcleo oxindol e foram isoladas da semente da planta *Coix lachryma-jobi L. var. ma-yuen Stapf*, conhecida como Adlay e exibem potentes efeitos antiproliferativos em linhagens celulares de câncer de mama, câncer de pulmão e câncer de colo.<sup>57-58</sup> O composto (**I**) patenteado mostrou ser inibidor da interação MDM2-p53, permitindo que a proteína p53 desempenhe sua função de fator de transcrição, aumentando a expressão de genes importantes para induzir a parada do ciclo celular e apoptose. Por tanto, o oxindol (**I**) pode ser um agente anticancerígeno potencial.<sup>59</sup> O oxindol (**II**) exibiu potente atividade anti-HIV-1, bem como inibição contra a enzima transcriptase reversa (RT) do HIV-1 *in vitro*.<sup>60</sup> Por outro lado, o composto (**III**) foi avaliado quanto à atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus*, mostrando-se um candidato com atividade antiestafilocócica promissora.<sup>61</sup> Ainda, o oxindol (**IIII**) exibiu excelente atividade antitubercular *in vitro* contra a cepa H37Rv de *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>62</sup>

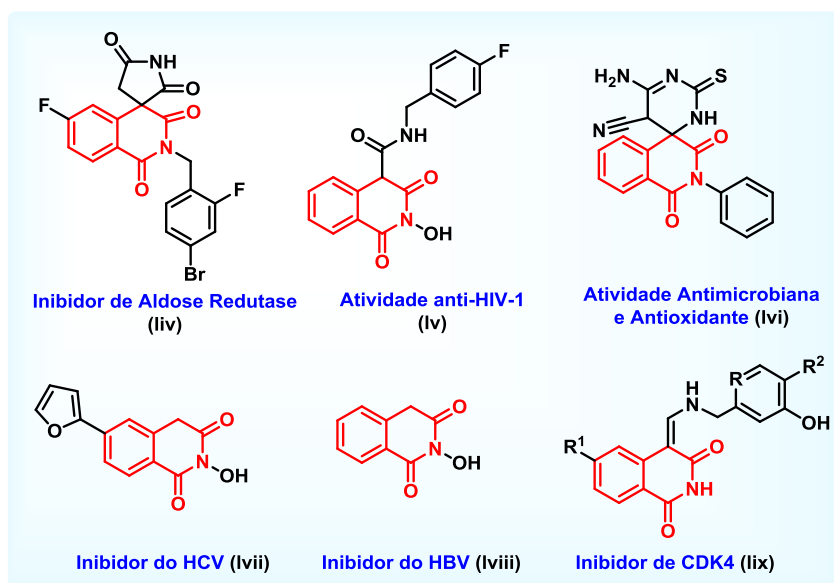
## 2.2.2. Relevância do núcleo isoquinolina-1,3-diona

As isoquinolina-1,3-dionas são compostos orgânicos de estrutura bicíclica, que consistem em um anel de benzeno fundido a um anel de piperidina com uma carbonila na sua posição C-2 e outra na posição C-6. A isoquinolina-1,3-diona mais simples está representada na figura 4 e a sua nomenclatura é isoquinolina-1,3(2H,4H)-diona.



**Figura 4.** Estrutura da isoquinolina-1,3-diona.

O núcleo isoquinolina-1,3-diona é um importante alvo heterocíclico de valor agregado na indústria farmacêutica devido às atividades biológicas descritas para diversos derivados (Figura 5).<sup>63-68</sup>



**Figura 5.** Exemplos de derivados de isoquinolina-1,3-dionas biologicamente ativos.

Na Figura 5, vários derivados representativos de isoquinolina-1,3-diona são mostrados. O composto (liv), uma espirosuccinimida que possui um anel espiro fundido na posição 4 do núcleo isoquinolina-1,3-diona, se mostrou como um candidato promissor para o tratamento de complicações diabéticas, uma vez que exibiu atividade inibitória da aldose redutase em ensaios *in vitro* e *in vivo*.<sup>63</sup> Por outro lado, o composto (lv) com uma cadeia lateral carboxamida na posição 4 do

núcleo 2-hidroxiisoquinolina-1,3-diona provou ter atividade inibitória da integrase do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1 IN) comparável à do Raltegravir usado clinicamente.<sup>64</sup> O composto espiroisoquinolinadiona (**Ivi**) mostrou ser levemente inibitório para alguns micro-organismos como *Escherichia coli*, *Pseudomonas putida*, *Bacillus subtilis* e *Aspergillus niger*, além de ter potente atividade antioxidante refletida na sua capacidade de inibir a peroxidação lipídica.<sup>65</sup> A 2-hidroxiisoquinolina-1,3-diona substituída em C-6 por um furano (**Ivii**) foi identificada como um inibidor potencialmente útil do vírus da hepatite C (HCV), mostrando uma atividade inibitória significativamente melhor do que a Ribavirina.<sup>66</sup> Já a 2-hidroxiisoquinolina-1,3-diona (**Iviii**) não substituída resultou ser o melhor candidato para bloquear a replicação do vírus da hepatite B (HBV) devido a sua atividade inibidora da enzima ribonuclease H viral (RNaseH).<sup>67</sup> Ainda, derivados do composto **Iix** se mostraram inibidores seletivos da quinase dependente de ciclina 4 (CDK4), representando uma nova classe de potenciais agentes antitumorais.<sup>68</sup>

### **2.2.3. Síntese de oxindóis-3,3-dissubstituídos e isoquinolina-1,3-dionas via adição/ciclização radicalar tandem**

Devido à sua importância, considerável empenho tem sido dedicado no desenvolvimento de metodologias para a síntese de oxindóis-3,3-dissubstituídos e isoquinolina-1,3-dionas.

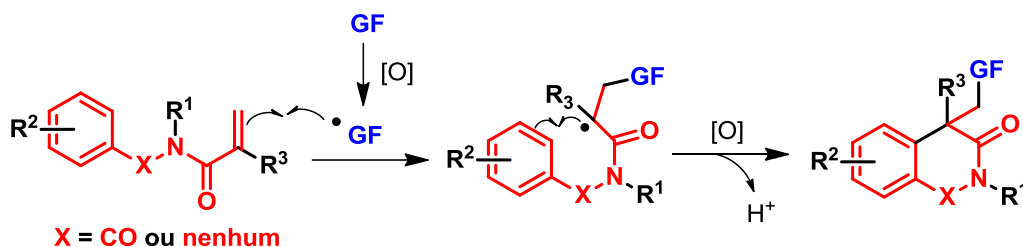
Ao longo das últimas décadas, a construção eficiente de oxindóis-3,3-dissubstituídos foi realizada através de algumas reações orgânicas clássicas como adição nucleofílica, cicloadição, funcionalização direta de C-3, rearranjo, substituição nucleofílica ou acoplamento intramolecular, usando oxindóis, indóis, anilidas e isatinas como materiais de partida.<sup>69</sup> Mais recentemente, as reações de adição/ciclização radicalar tandem surgiram como uma rota sintética mais simples e rápida para a síntese de oxindóis-3,3-dissubstituídos a partir de acrilamidas.<sup>70-71</sup>

A adição/ciclização radicalar tandem demonstrou ser uma ferramenta importante na síntese de heterociclos, sendo amplamente utilizada para a construção direta de isoquinolina-1,3-dionas funcionalizadas a partir de benzamidas.<sup>72</sup> Outros métodos relatados na literatura para a síntese de isoquinolina-1,3-dionas

substituídas incluem reações de adição nucleofílica a C-4, funcionalização direta de C-4 e cicloadição a partir de derivados de isoquinolina-1,3-dionas.<sup>73</sup>

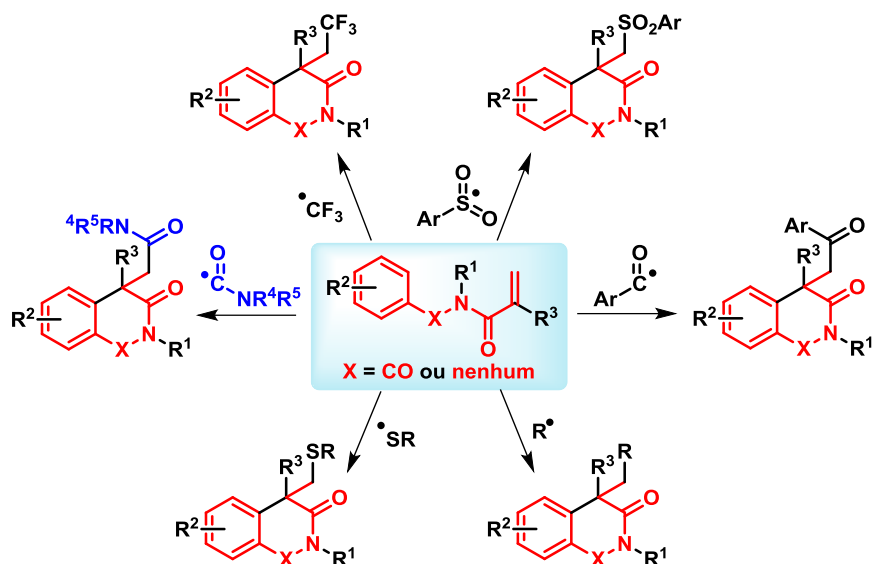
As reações de adição/ciclização radicalar tandem ganharam considerável atenção devido à sua alta economia atômica, fácil incorporação de vários grupos funcionais, uso de materiais de partida simples que não requerem pre-funcionalização e a possibilidade de realizar reações usando catalisadores metálicos baratos ou na ausência deles.<sup>70-72</sup> Outras vantagens inerentes das reações tandem incluem a formação de várias ligações em um processo one-pot, fácil operação e redução das etapas de workups, diminuindo a geração de resíduos.<sup>21,23,74</sup> Essas características tornam este processo mais ambientalmente benigno, sustentável e econômico que suas alternativas.

O mecanismo geral para a síntese de oxindóis-3,3-dissubstituídos e isoquinolina-1,3-dionas via adição/ciclização radicalar tandem está representado no Esquema 20. Primeiro, um radical livre ( $\cdot$ GF) é gerado, e este radical se adiciona a ligação dupla C=C da acrilamida ou da benzamida para formar um radical terciário, que experimenta uma ciclização intramolecular com o anel aromático. Finalmente, ocorre a oxidação de um único elétron para obter o produto final.



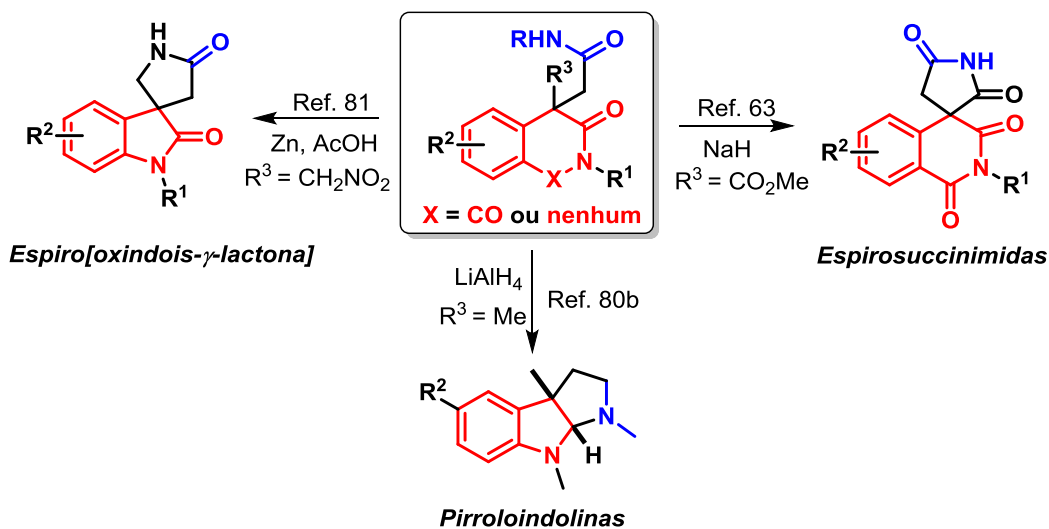
**Esquema 20.** Mecanismo geral para a síntese de oxindóis e isoquinolina-1,3-diona via adição/ciclização radicalar tandem.

Reações de *N*-arilacrilamidas ( $X = \text{nenhum}$ ) e *N*-acriloil benzamidas ( $X = \text{CO}$ ) com precursores de radicais permitiram a síntese de oxindóis-3,3-dissubstituídos e isoquinolina-1,3-dionas respectivamente contendo diversos padrões de substituição (Esquema 21). Até o momento, vários radicais livres, incluindo radicais trifluorometila,<sup>75</sup> sulfonila,<sup>76</sup> acila,<sup>77</sup> alquila,<sup>78</sup>  $\cdot$ SR<sup>79</sup> e carbamoíla<sup>80</sup> foram gerados usando oxidantes convencionais, fotocatalise ou eletroquímica.



**Esquema 21.** Exemplos de radicais livres gerados para a síntese de oxindóis e isoquinolina-1,3-dionas funcionalizadas.

Ainda, oxindóis-3,3-dissubstituídos e isoquinolina-1,3-dionas contendo o grupo carbamoíla (mostrado em azul) são intermediários versáteis em química orgânica, permitindo a síntese de moléculas mais complexas como espirosuccinimidas,<sup>63</sup> espiro[oxindóis- $\gamma$ -lactona]<sup>81</sup> e pirroloindolinas<sup>80b</sup> que podem ter atividade biológica interessante (Esquema 22).



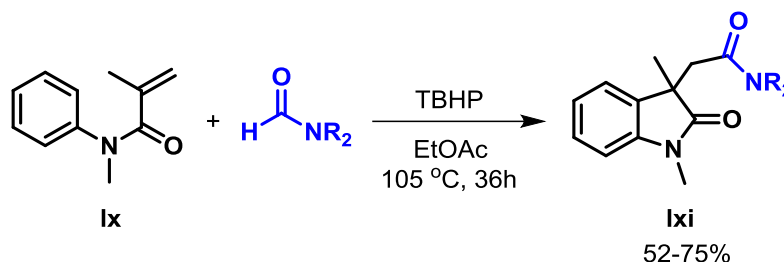
**Esquema 22.** Síntese de moléculas mais complexas a partir de oxindóis e isoquinolina-1,3-dionas contendo carbamoíla.

Devido à potencial complexidade molecular que pode ser alcançada, é de grande interesse o desenvolvimento de metodologias para a geração de radicais carbamoíla e sua aplicação na síntese de heterociclos. Neste sentido, alguns esforços têm sido realizados, a seguir serão apresentados os antecedentes da

literatura para a síntese de oxindol acetamidas e isoquinolina-1,3-diona acetamidas.

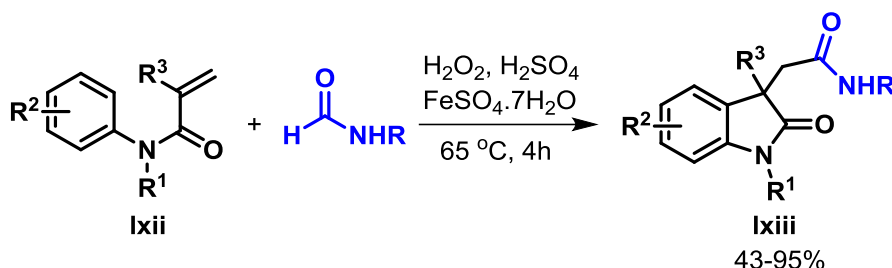
### 2.2.3.1. Síntese de oxindol acetamidas

O primeiro relato na literatura para a síntese de oxindol acetamidas (**Ixi**) via adição de radicais carbamoíla/ciclização intramolecular em tandem foi publicado por Zhou e col. em 2013.<sup>80a</sup> Os autores realizaram o acoplamento oxidativo entre a *N*-metil-*N*-fenilmetacrilamida (**Ix**) e *N,N*-dialquilformamidas para obter oxindol acetamidas com bons rendimentos usando hidroperóxido de *tert*-butila sob condições livre de metal, mas sob 105 °C por 36 h (Esquema 23). O TBHP se descompõe termicamente gerando radicais *tert*-butoxila (*t*-BuO<sup>•</sup>) e hidroxila (HO<sup>•</sup>), esses radicais podem abstrair o hidrogênio da formamida para gerar o radical carbamoíla. Foi verificado que o incremento de 2 para 20 equivalentes de formamida forneceu os produtos desejados com maiores rendimentos.



**Esquema 23.** Síntese de oxindol acetamidas publicado por Zhou e col.

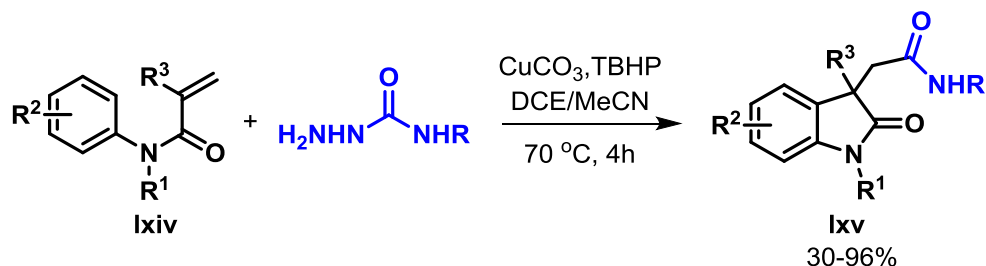
Em 2017, Correia e col.<sup>80b</sup> também divulgaram a síntese de oxindol acetamidas via carbamoilação/ciclização tandem (Esquema 24). Os autores usaram os reagentes de Fenton em formamidas para a geração do radical carbamoíla proveniente da formamida e *N*-metilformamida. Os oxindóis sintetizados ( $R^3 = \text{Me}$ ) podem ser usados como intermediários sintéticos para obter pirroloindolinas bioativas mediante uma reação de ciclização redutiva.



**Esquema 24.** Síntese de oxindol acetamidas descrita por Correia e col.

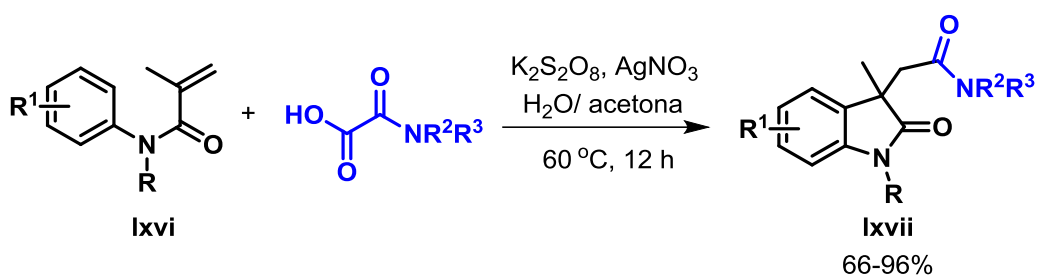


Um ano mais tarde, He e col.<sup>80c</sup> realizaram a carbamoilação oxidativa catalisada por cobre de *N*-arilacrilamidas com hidrazinacarboxamidas como agentes carbamoilantes obtendo os oxindóis em rendimentos moderados a excelentes (Esquema 25). No mecanismo proposto, ocorre a oxidação da hidrazinacarboxamida pelo TBHP, catalisada por cobre, obtendo radical *tert*-butoxila e radical diazeno ( $\cdot\text{N}=\text{N}-\text{CONHR}$ ). O radical carbamoíla é formado mediante a perda de nitrogênio molecular a partir do radical diazeno.



**Esquema 25.** Síntese de oxindol acetamidas publicado por He e col.

Mais recentemente, Zhang e col.<sup>80d</sup> desenvolveram um método para a síntese de oxindol acetamidas a partir de *N*-arilacrilamidas e monoamidas de ácido oxálico como reagentes carbamoilantes. Os autores empregaram persulfato de potássio como oxidante e um sal de prata como catalisador (Esquema 26). No mecanismo proposto, o ânion radical sulfato formado abstrai o hidrogênio da monoamida oxálica para formar um radical centrado no oxigênio que se descompõe liberando dióxido de carbono e o radical carbamoíla. Após adição/ciclização tandem, os oxindóis foram obtidos com rendimentos elevados em 12 h de reação.



**Esquema 26.** Síntese de oxindol acetamidas descrito por Zhang e col.

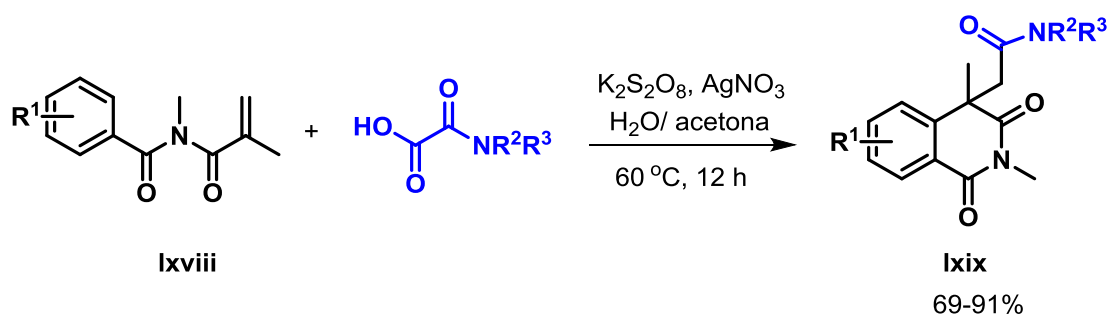
Como foi visto até aqui, existem apenas 4 exemplos na literatura para a síntese de oxindóis mediante carbamoilação/ciclização tandem. Todas as metodologias descritas precisam de longos tempos reacionais e empregam temperaturas elevadas, ainda os dois últimos exemplos apresentados usam como agentes carbamoilantes reagentes que não são prontamente disponíveis. Por tanto, ainda

é desejável o desenvolvimento de metodologias de geração e uso do radical carbamoíla para a síntese de oxindol acetamidas de maneira mais rápida e eficiente.

Neste sentido, uma alternativa interessante seria empregar um sistema fotocatalítico, já que com o emprego de luz como fonte de energia geralmente não são necessárias temperaturas elevadas.

### 2.2.3.2. Síntese de isoquinolina-1,3-diona acetamidas

No que concerne à síntese de isoquinolina-1,3-diona acetamidas, a introdução de radicais carbamoíla no núcleo isoquinolina-1,3-diona se manteve inexplorado até recentemente quando Zhang e col.<sup>80d</sup> relataram a síntese de 2-(isoquinolina-1,3-diona-4-il)acetamidas com rendimentos elevados (Esquema 27). Os autores empregaram com sucesso o sistema  $S_2O_8^{2-} / Ag^+$  para a síntese de oxindóis e isoquinolina-1,3-dionas contendo carbamoíla.<sup>80d</sup>



**Esquema 27.** Síntese de isoquinolina-1,3-diona acetamidas descrito por Zhang e col.

Apenas existe este exemplo de carbamoilação de benzamidas para a síntese de isoquinolina-1,3-dionas via reações radicalares. Esta metodologia emprega longos tempos reacionais, as monoamidas de ácido oxálico ( $R^2 = R^3 = Me$ , quase na totalidade) precisam ser sintetizadas e o escopo de substratos é relativamente pequeno, uma vez que apenas substituintes no anel aromático das benzamidas foram avaliados.

Devido a sua relevância e à escassa literatura para a obtenção de isoquinolina-1,3-diona acetamidas via adição/ciclização radicalar tandem, é muito atraente o desenvolvimento de métodos que aprimorem a síntese desses derivados.

### 2.3. Reação de Fenton

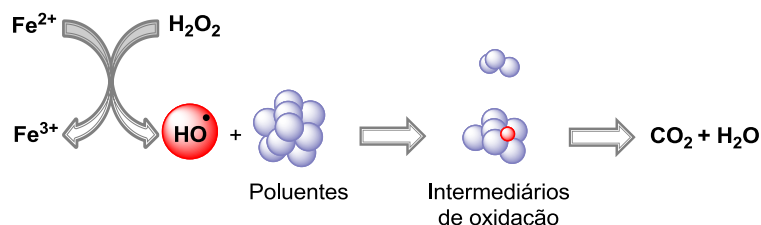
A reação de Fenton foi descoberta em 1894 quando H. J. H. Fenton verificou que o ferro em combinação com peróxido de hidrogênio, oxidava o ácido tartárico.<sup>82</sup> Desde então a natureza química desse processo tem sido amplamente explorada. Os primeiros relatos da aplicação da reação de Fenton na degradação de poluentes orgânicos datam de meados da década de 1960,<sup>83</sup> como o trabalho de Eisenhauer na oxidação de resíduos fenólicos.<sup>84</sup> Um auge maior foi observado na década de 1990, onde foi publicado um maior número de artigos demonstrando a aplicabilidade do sistema  $\text{H}_2\text{O}_2 / \text{Fe}^{2+}$  para a degradação de compostos orgânicos,<sup>85</sup> como o trabalho de Barbeni e col.<sup>86</sup> em 1987 mostrando a degradação de clorofenois. Desde então foi notável o aumento exponencial de publicações científicas em aplicações da química de Fenton para o tratamento de resíduos.<sup>34-36,87</sup>

O mecanismo de oxidação de Fenton envolve uma cadeia de reações classificadas em três etapas: iniciação, propagação e terminação. Na etapa de iniciação ocorre a formação de espécies reativas de oxigênio como radical hidroxila ( $\cdot\text{OH}$ ), radical hidroperoxila ( $\cdot\text{OOH}$ ) e ânion radical superóxido ( $\text{O}_2\cdot^-$ ) que iniciam as reações de oxidação; na propagação esses radicais reagem com compostos orgânicos para gerar radicais alquila ( $\cdot\text{R}$ ), radicais alquil peroxila ( $\text{RO}_2\cdot$ ) e outros radicais resultantes da oxidação destes intermediários radicalares; na última etapa ocorrem reações de terminação dos intermediários reativos.<sup>88</sup>

As principais reações no processo de Fenton são mostradas nas equações 1 e 2. A reação do peróxido de hidrogênio com o Fe (II) é a reação mais importante neste processo uma vez que permite a geração do radical hidroxila, que é a principal espécie oxidante (Eq. 1). O Fe (II) é regenerado mediante a redução do Fe (III) pelo  $\text{H}_2\text{O}_2$ , gerando o radical hidroperoxila com menor poder de oxidação do que o radical hidroxila (Eq. 2).<sup>35,88</sup> Esta reação (Eq. 2) é muito mais lenta do que a primeira (Eq. 1), o que interrompe o ciclo catalítico eficiente de Fe (III) e Fe (II) e leva ao acúmulo de Fe (III) no meio.<sup>36</sup>

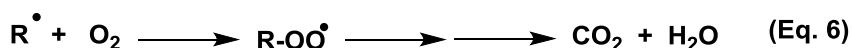
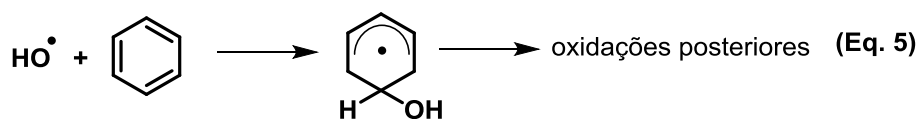
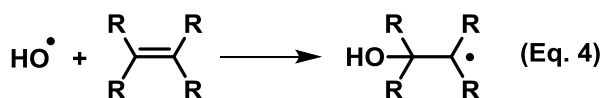


O radical hidroxila gerado na Eq. 1 é um oxidante forte ( $E^\circ = 2,8 \text{ V/SHE}$ ) capaz de oxidar de maneira não seletiva os compostos orgânicos, em altas velocidades de reação ( $k \approx 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ), a  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  e íons inorgânicos provenientes de heteroátomos (Figura 6).<sup>83b,88</sup> O tipo de reação entre o radical hidroxila gerado e o substrato orgânico vai depender da estrutura deste último.



**Figura 6.** Degradação de compostos orgânicos a  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$  mediante oxidação por  $\text{HO}^\bullet$ .

O radical hidroxila reage com compostos orgânicos, como hidrocarbonetos alifáticos, por abstração de átomo de hidrogênio (Eq. 3) e com hidrocarbonetos insaturados ou aromáticos, mediante adição eletrofílica às ligações  $\pi$  (Eq. 4 e 5), gerando radicais orgânicos. Os radicais gerados nas Eq. 3-5 podem reagir com oxigênio molecular, produzindo radicais peroxila (Eq. 6). Esses intermediários iniciam reações em cadeia de degradação oxidativa, cujos produtos finais são  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  e ácidos inorgânicos (se o contaminante conter heteroátomos).<sup>83b,34,89</sup>

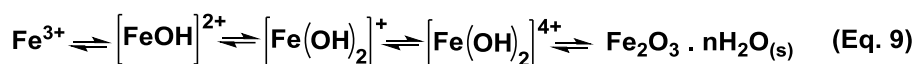
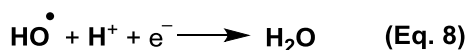


Quando reações de abstração de hidrogênio e adição eletrofílica são desfavorecidas por múltiplas substituições de halogênio ou impedimento estérico, então o radical hidroxila reage com a matéria orgânica (Ex. hidrocarbonetos clorados) mediante reações de transferência eletrônica (Eq. 7).<sup>89</sup>



A eficiência de degradação de poluentes orgânicos no processo de Fenton depende de parâmetros como pH, temperatura, concentração do catalisador, concentração de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e concentração inicial dos poluentes orgânicos. Devido à importância desses parâmetros, eles serão abordados brevemente a seguir.

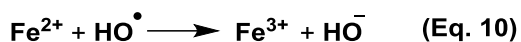
O pH tem um papel relevante no processo de Fenton. Estudos mostram que a degradação de poluentes orgânicos ocorre com maior eficiência na faixa de pH de 2–4. A valores mais baixos de pH foi relatada a eliminação de radicais hidroxila pelos íons H<sup>+</sup> (Eq. 8). Por outro lado, a pH acima de 4 foi descrito o aumento da precipitação de óxidos férricos hidratados (Eq. 9), resultando na diminuição da capacidade catalítica do Fe (III).<sup>34,36,90</sup>



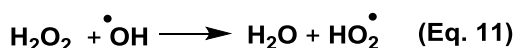
Como consequência são necessárias quantidades elevadas de ácido para manter o pH em ~ 3 e após o processo, o efluente precisa ser neutralizado antes que os resíduos sejam descartados com segurança. Este tratamento gera quantidades significativas de lodo. O lodo produzido, composto por óxidos férricos hidratados amorfos, é de difícil separação, causando a poluição secundária do ambiente.<sup>36</sup>

Com relação à temperatura, são escassos os relatos da literatura sobre o efeito do aumento da temperatura na eficiência da degradação de compostos orgânicos e no efeito de decomposição do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a O<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O. No entanto, alguns estudos realizados<sup>91</sup> mostraram que o aumento da temperatura melhorou significativamente a velocidade de oxidação e o grau de mineralização do fenol mediante a oxidação de Fenton.

A concentração do catalisador é outro parâmetro importante, uma vez que o Fe (II) catalisa a decomposição do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> para produzir o radical hidroxila. Foi relatado que o incremento da concentração de Fe (II) aumenta a eficácia de degradação de compostos orgânicos. No entanto, o Fe (II) em excesso favorece a eliminação de radicais hidroxila (Eq. 10) e aumenta a produção de lodo de ferro.<sup>36,90</sup>



Da mesma relevância é a concentração do  $\text{H}_2\text{O}_2$  para a geração de radicais hidroxila. Geralmente a eficiência da degradação de poluentes orgânicos aumenta com o incremento da concentração do  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Entretanto, o excesso de  $\text{H}_2\text{O}_2$  tem um efeito negativo, uma vez que pode atuar como um eliminador de radicais hidroxila (Eq. 11).<sup>36,90</sup> Portanto, para obter a remoção máxima de poluentes orgânicos, devem ser realizados estudos em escala de laboratório para estabelecer a concentração ideal de  $\text{Fe}^{2+}$  e  $\text{H}_2\text{O}_2$ .



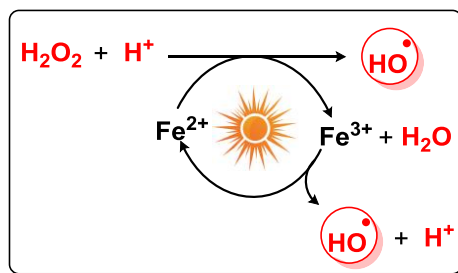
Em relação à concentração inicial de poluentes orgânicos, foi relatado que a maior concentração de poluentes, é observada uma menor eficiência na degradação e são necessários maiores tempos de reação.<sup>36,90</sup>

Como pode ser visto até aqui, o processo de Fenton apresenta como principais deficiências a faixa estreita de pH e a formação do lodo de ferro.

Com o intuito de melhorar o processo tradicional de Fenton, surgiram os processos de Fenton heterogêneo, eletro-Fenton, sono-Fenton, foto-Fenton, e Fenton em micro-ondas.<sup>36</sup> A seguir serão abordados com mais detalhes os processos de foto-Fenton e Fenton em micro-ondas a fim de esclarecer as metodologias usadas neste trabalho de doutorado.

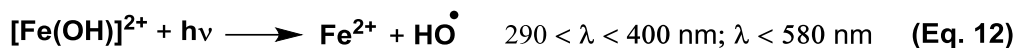
### 2.3.1. Processo de foto-Fenton

O processo de foto-Fenton é a reação de Fenton realizada na presença de uma fonte de luz (Figura 7). Neste processo é observado um aumento na capacidade de oxidação e conseqüentemente uma maior eficiência na degradação de poluentes orgânicos.<sup>34-36,89,92</sup>



**Figura 7.** Processo de foto-Fenton.

Essa melhoria se deve principalmente à fotoquímica dos complexos aquosos de Fe (III), que sofrem excitação por transferência de carga ligante metal (LMCT), dissociando-se para dar Fe (II) e o ligante oxidado. Em pH 2,8-3,5 o complexo de Fe (III) em maior concentração é  $[\text{Fe}(\text{OH})]^{2+}$  que absorve luz apreciavelmente na região do ultravioleta e visível. A foto-redução de  $[\text{Fe}(\text{OH})]^{2+}$  regenera o Fe (II) e produz o radical hidroxila altamente oxidante (Eq. 12), sendo esta uma fonte adicional de radicais hidroxila em relação ao processo de Fenton convencional. Além disso, a foto-redução de  $[\text{Fe}(\text{OH})]^{2+}$  inibe o acúmulo de Fe (III) no meio reacional, reduzindo a produção do lodo de ferro e permitindo utilizar menores concentrações de catalisador de Fe (II). Por outro lado, na presença de luz ultravioleta pode ocorrer a fotólise direta do  $\text{H}_2\text{O}_2$ , que também produz radicais hidroxila adicionais (Eq. 13).<sup>34-36,89,92</sup>



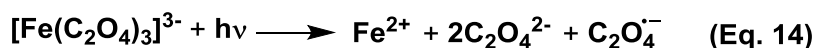
No processo de foto-Fenton as fontes de luz mais comuns são a luz ultravioleta e a luz solar.<sup>35-36</sup> A escolha da fonte luminosa tem um papel fundamental, uma vez que o comprimento de onda da radiação incidente pode influenciar significativamente a foto-redução de Fe (III) para Fe (II) e a formação direta de radicais hidroxila mediante a fotólise de  $\text{H}_2\text{O}_2$ .<sup>93</sup> Foi relatado que o rendimento quântico para a geração do Fe (II) mediante a Eq. 12 é dependente do comprimento de onda e que a absorção de luz pelo  $\text{H}_2\text{O}_2$  torna-se quase nula acima de 310 nm.<sup>34-35</sup>

As fontes de luz ultravioleta mais comumente utilizadas são as lâmpadas de mercúrio de baixa, média e alta pressão disponíveis comercialmente. Geralmente estas lâmpadas são introduzidas no centro da mistura reacional a ser irradiada. A maior dificuldade associada a esse tipo de reator está relacionada ao aumento da escalabilidade devido ao efeito de atenuação no transporte de fótons. Outras desvantagens relacionadas ao uso de lâmpadas de mercúrio são: pequena vida útil, alto custo econômico e alto consumo de energia.<sup>35-36</sup>

Devido a isso, esforços têm sido realizados para aproveitar a luz solar como fonte de energia renovável.<sup>94</sup> A principal preocupação associada ao uso da luz

solar está relacionada ao desenho de um fotoreator onde seja possível aproveitar o número máximo de feixes solares.<sup>89,95</sup>

Estudos mostram que é possível obter alto grau de mineração usando luz solar no processo de Fenton foto-assistido. Um exemplo relevante é o trabalho de Pliego e col.<sup>96</sup> onde foi realizada a degradação da sertralina mediante a reação de foto-Fenton sob radiação solar simulada. Os experimentos foram realizados em um instrumento de intemperismo artificial de ação rápida Suntest XLS acoplado a uma lâmpada de arco de xenônio de potência ajustável. Mediante este processo foi possível a redução de 90% de carbono orgânico total (TOC) em 4h. Entretanto o processo de Fenton convencional levou a uma redução de apenas 26% do TOC. Este estudo mostrou claramente o maior poder de oxidação do processo de foto-Fenton devido à regeneração mais rápida de Fe (II) e a produção de radicais hidroxila com maior poder oxidante mediante a Eq. 12; do que a regeneração do Fe (II) e produção de radicais hidropéroxido mediante a Eq. 2. A outra diferença entre esses dois processos que resultou na maior redução de TOC mediante a reação de foto-Fenton é que o Fe (III) na presença de ácido oxálico (formado durante a degradação da setralina) forma complexos férricos cuja fotólise gera Fe (II) e CO<sub>2</sub> (Eq. 14 e 15).



Embora o processo de foto-Fenton seja mais eficiente na degradação de poluentes, ainda apresenta algumas limitações. O processo de foto-Fenton apresenta a maior eficiência de degradação a pH ácido onde predominam os complexos de Fe (III) que experimentam foto-redução, a maiores valores de pH acontece a precipitação dos óxidos férricos hidratados formando o lodo de ferro. Essa dificuldade pode ser contornada pela adição adequada de agentes complexantes de ferro permitindo a realização do processo de foto-Fenton em pH neutro, mantendo o ferro em solução. Tem sido relatado que policarboxilatos e aminopolicarboxilatos como ácido oxálico, ácido cítrico, ácido etilenodiamina-*N,N*-disuccínico (EDDS) e ácido nitrilotriacético (NTA) formam complexos estáveis com Fe (III) cuja foto-redução gera íons Fe (II).<sup>97</sup>



Outro problema está associado ao baixo aproveitamento da energia luminosa nos reatores em batelada tradicionais, limitando o desenvolvimento do processo de foto-Fenton em grande escala. Para contornar essa dificuldade reatores de fluxo contínuo podem ser empregados.<sup>98</sup>

### 2.3.2. Processo de Fenton em micro-ondas

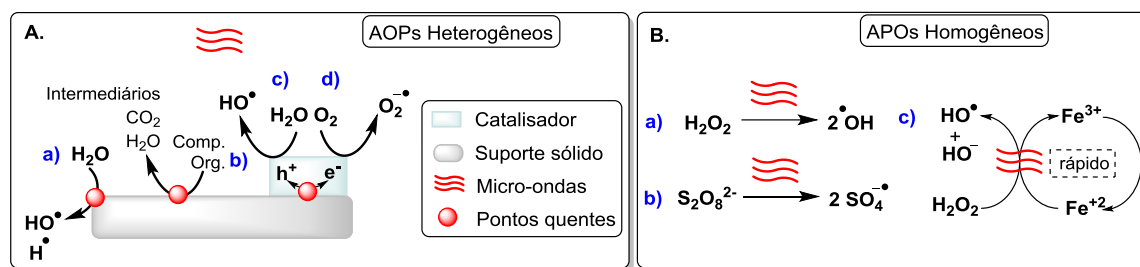
O micro-ondas tem sido amplamente utilizado para melhorar e acelerar o processo de aquecimento e a atividade de degradação catalítica devido a seu mecanismo de aquecimento único. Neste sentido, a combinação do micro-ondas com processos de oxidação avançada (AOPs) têm ganhado considerável atenção na área de remediação ambiental.<sup>99</sup>

Vários estudos foram realizados para determinar o mecanismo de degradação de poluentes mediante AOPs homogêneos e heterogêneos aprimorados por micro-ondas.<sup>100</sup>

De maneira geral, nos processos heterogêneos de oxidação avançada assistidos por MW, a absorção das micro-ondas por catalisadores e suportes sólidos gera pontos quentes, com temperaturas superiores a 1000 °C, aumentando significativamente o número de sítios ativos na sua superfície. Nos pontos quentes na superfície do suporte sólido ocorre a formação de radicais hidroxila a partir de moléculas de água e alguns poluentes sensíveis ao calor podem ser degradados diretamente sob o efeito térmico das micro-ondas (caminhos a) e b), Figura 8A).<sup>99e,100a-e</sup> Por outro lado, foi relatado que os pontos quentes na superfície do catalisador poderiam promover o movimento dos elétrons gerando pares elétron (e<sup>-</sup>)/buraco (h<sup>+</sup>) que reagem com O<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O para formar ânion radical superóxido e radical hidroxila (caminhos c) e d), Figura 8A).<sup>100a-c</sup>

No caso de processos homogêneos de oxidação avançada aprimorados por MW, foi relatado que oxidantes químicos como peróxido de hidrogênio e persulfatos são ativados sob irradiação de micro-ondas produzindo radical livre hidroxila e ânion radical sulfato respectivamente, com forte poder de oxidação (caminhos a) e b), Figura 8B).<sup>100f</sup> Ainda, Wang e col. descreveram que o processo

de eletro-Fenton foi aprimorado mediante irradiação de micro-ondas, devido a aceleração do ciclo redox Fe (III)/Fe (II) (caminho c), Figura 8B).<sup>100e</sup>



**Figura 8.** Mecanismo dos processos de oxidação avançada heterogênea (A) e homogênea (B) aprimorados por micro-ondas.

Especificamente, o processo de Fenton/Fenton-like pode ser melhorado mediante irradiação de micro-ondas, diminuindo consideravelmente o tempo necessário para a degradação de contaminantes.<sup>101</sup> No processo de Fenton-like, o Fe (II) é substituído por outros catalisadores homogêneos como Fe (III) ou Cu (II) ou catalisadores heterogêneos como  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  ou  $\text{CuO/Al}$ .<sup>99a</sup> A seguir, são descritos brevemente dois exemplos do processo de Fenton/Fenton-like assistido por micro-ondas.

Vera e col.<sup>101c</sup> relataram a remoção do corante azul de metileno de uma solução aquosa mediante o processo de Fenton assistido por micro-ondas. Os autores realizaram a reação de Fenton sob irradiação de micro-ondas e Fenton tradicional para fins de comparação. Sob irradiação de micro-ondas apenas 1 min foi suficiente para obter 93% de degradação do corante. Entretanto, no processo de Fenton tradicional foram necessários 65 min para alcançar 92% de degradação. Estes resultados mostraram que o micro-ondas aprimora o processo de Fenton aumentando significativamente a velocidade de degradação do azul de metileno. Por outro lado, Du e col.<sup>101d</sup> realizaram a degradação do tri(2-cloroetil)fosfato (TCEP) por um processo de Fenton-like aprimorado por micro-ondas usando rejeitos de minério de ferro contendo 66% de  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ . Mediante este processo a remoção de TOC foi de 98,8% após 35 min de reação, mostrando uma eficiência de degradação maior do que o processo de Fenton-like tradicional. Ainda o minério de ferro pode ser reutilizado oito vezes sem a diminuição significativa da eficiência de degradação.

O aprimoramento da degradação de poluentes através do processo de Fenton/Fenton-like assistido por micro-ondas foi atribuído ao aquecimento rápido e seletivo das moléculas de água e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> devido aos valores das suas tangentes de perda (Tabela 1). O rápido aumento da temperatura acelera a velocidade de geração de radicais hidroxila e aumenta a possibilidade de reação entre o  $\cdot\text{OH}$  e as moléculas do contaminante aumentando a velocidade de degradação.<sup>101c-d</sup> Além disso, como mencionado anteriormente, as micro-ondas podem induzir a ativação direta do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gerando radicais hidroxila adicionais devido à excitação das moléculas a altos níveis de energia vibracional e rotacional (Eq. 16).<sup>101d</sup>

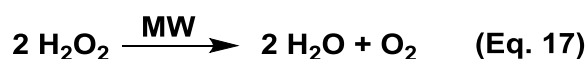
**Tabela 1.** Propriedades dielétricas da água e o peróxido de hidrogênio a 25 °C (2450 MHz).<sup>99a</sup>

Reagentes	$\epsilon'$	$\epsilon''$	$\tan \delta$
H <sub>2</sub> O	80,4	9,9	0,123
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	84,2	21,9	0,260

$\epsilon'$  é a constante dielétrica,  $\epsilon''$  é o fator de perda dielétrica e  $\tan \delta$  é a tangente de perda dielétrica.



No processo Fenton-MW, o tempo de irradiação e a potência do micro-ondas são parâmetros relevantes que devem ser otimizados. De maneira geral, a eficácia no tratamento de resíduos aumentará com o tempo de irradiação até atingir uma tendência plana. Por outro lado, é necessário encontrar a potência de saída de MW ideal para obter economia de energia e alta eficiência catalítica.<sup>99h</sup> Com o aumento da potência do MW, a energia de polarização que conduz a vibração eletrônica molecular também aumenta, levando ao incremento da temperatura. No entanto, em potências de micro-ondas superiores a 600 W, o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pode absorver energia suficiente para sofrer decomposição (Eq. 17) ao invés de gerar radicais hidroxila, diminuindo a eficiência da degradação.<sup>99a,101d</sup>



Para os experimentos de degradação de poluentes assistida por MW comumente é usado um forno de micro-ondas doméstico convencional ou com algumas modificações. O frasco reacional que é colocado no interior do forno de micro-ondas geralmente é construído de vidro Pyrex e as reações são realizadas

em batelada. Não entanto, atualmente estão disponíveis comercialmente reatores específicos de fluxo contínuo, onde os reagentes são bombeados através do campo de micro-ondas, e podem ser empregados com a finalidade de aumentar a escala das reações assistidas por micro-ondas. No tratamento prático de efluentes, reatores contínuos são mais desejados para atender os requisitos de operação em massa.<sup>53, 99i</sup>

Como foi visto até aqui, algumas vantagens dos processos de Fenton/Fenton-like assistido por micro-ondas para tratamento de resíduos são o aquecimento rápido e seletivo, elevadas temperaturas e a diminuição considerável do tempo de reação. Por outro lado, o aumento da escala é a principal limitação dos processos de oxidação avançada assistidos por MW devido ao tamanho do magnetron e a profundidade de penetração limitada das micro-ondas.<sup>99e</sup> No entanto, o processo de Fenton aprimorado por micro-ondas é uma tecnologia potencial para a degradação eficiente de contaminantes orgânicos.

### **3. REFERENCIAL TEÓRICO**

O presente capítulo pretende abranger as metodologias usadas no desenvolvimento desta tese com a finalidade de mostrar a relevância da fotoquímica em fluxo contínuo e as reações assistidas por micro-ondas no desenvolvimento de metodologias sintéticas mais verdes.

#### **3.1. Fotoquímica em fluxo contínuo**

O uso de luz para acelerar uma reação química é uma das possibilidades mais promissoras para alcançar transformações químicas mais sustentáveis, uma vez que os fótons são considerados “reagentes verdes e sem rastros” em contraste com os reagentes convencionais.<sup>102</sup> Nos métodos fotoquímicos, a energia luminosa pode ser aproveitada por moléculas ou fotocatalisadores para atingir um estado excitado, levando eventualmente a novas ligações químicas sob condições de reação geralmente suaves. O principal problema associado a esses métodos é o aumento da escala devido ao efeito de atenuação do transporte de fótons.<sup>102b</sup> O aumento da escala em batelada resulta na irradiação excessiva da mistura de reação gerando subprodutos e dificultando o processo de purificação. A introdução da tecnologia de microreatores de fluxo contínuo permitiu superar os problemas associados à fotoquímica em batelada, resultando no interesse renovado pela fotoquímica dentro da comunidade científica na última década.<sup>102a,103</sup> O canal estreito do microreator permite a radiação uniforme da mistura reacional, conseqüentemente as reações fotoquímicas podem ser aceleradas de horas/dias em batelada para minutos em fluxo. Esta redução do tempo de reação minimiza a formação de subprodutos e aumenta a produtividade do processo fotoquímico. Ainda, a escalabilidade é facilitada em reatores em fluxo contínuo. Outras vantagens dos microreatores são a transferência de massa e calor aprimorada, maior segurança, facilidade de processamento de misturas de reação multifásica e potencial para incluir tecnologias analíticas inline, permitindo desenvolver processos totalmente automatizados.<sup>102a,104</sup>

##### **3.1.1. Fundamentos da fotoquímica**

Este item tem o intuito de facilitar ao leitor a compreensão dos princípios básicos dos processos fotoquímicos em síntese.

No contexto da síntese orgânica, a energia da luz é utilizada para ativar moléculas contendo grupos cromóforos. Uma vez que o fóton é absorvido, a molécula atinge o estado excitado, no qual pode sofrer processos de transferência de energia e de elétrons. Por outro lado, a energia do estado excitado pode ser utilizada para transformações químicas.<sup>104a</sup>

Os três processos fotoquímicos principais são: reações de excitação direta, fotossensibilização e transferência de elétrons fotoinduzida. Nas reações de excitação direta, a luz é absorvida pelo substrato, o qual no seu estado excitado pode sofrer uma transformação química por reação com outra molécula no estado fundamental. No segundo caso, a energia da luz é usada para ativar um fotossensibilizador (ou fotocatalisador) em seu estado excitado e o excesso de energia é consequentemente transferido para outro substrato por colisão. Subsequentemente, o substrato no seu estado excitado pode sofrer outras alterações químicas. No terceiro modo de reação, um elétron é transferido entre o estado excitado de um composto e o estado fundamental de outro substrato. O radical correspondente pode sofrer transformação adicional. Na realidade, as vias fotoquímicas são frequentemente muito mais complexas. O excesso de energia fornecida pelo estado excitado geralmente permite realizar transformações químicas que são termicamente inviáveis.<sup>104a</sup>

A cinética das transformações ativadas por fótons é fortemente dependente do fluxo de fótons, o seja, o número de fótons observados por unidade de tempo. A equação 18 mostra a relação entre a constante de velocidade da reação ( $k$ ) e a intensidade de luz ( $I$ ) (onde  $\alpha$  e  $\beta$  são constantes e  $\beta$  é dependente do fluxo de fótons).<sup>105</sup>

$$k = \alpha \cdot I^\beta \quad (\text{Eq. 18})$$

Quando  $\beta = 1$ , é observado um aumento linear da constante de velocidade da reação com o aumento da intensidade de luz. Como não há componente térmico na Eq. 18, as transformações fotoquímicas podem ser realizadas à temperatura ambiente e a velocidade de reação pode ser ajustada simplesmente variando a intensidade da luz. Em um determinado momento, um aumento adicional na intensidade da luz não resultará em um aumento da velocidade de reação e a

reação se torna independente do fluxo de fótons ( $\beta = 0$ ). Nesse ponto, o médio de reação estará completamente saturado com fótons.<sup>105</sup>

No entanto, somente a luz absorvida será capaz de induzir uma transformação fotoquímica (primeira lei da fotoquímica). Sendo assim, a mistura de reação a ser irradiada deve conter espécies absorventes de fótons, como corantes orgânicos ou complexos de metais de transição. É fundamental maximizar a sobreposição entre o comprimento de onda de emissão da fonte luminosa e o comprimento de onda no qual a espécie absorvente exibe a máxima absorção.<sup>105</sup>

Por tanto, a eficiência do processo fotoquímico dependerá da concentração das espécies absorventes e da intensidade da luz.

Para garantir uma intensidade de luz apropriada no meio de reação, deve ser levado em consideração a distância entre a fonte de luz e o reator. De acordo com a lei do inverso do quadrado da luz, a intensidade da luz é inversamente proporcional ao quadrado da distância (Equação 19, onde  $I$  é a intensidade da luz que passou por uma unidade de área,  $P$  é a potência da fonte de luz e  $r$  é a distância entre o reator e a fonte de luz).<sup>105</sup> Por tanto, quanto mais distante estiver a fonte de luz do reator, mais luz será perdida e menor será a intensidade no meio de reação.

$$I = P / 4\pi r^2 \quad (\text{Eq. 19})$$

Por outro lado, quando um feixe de luz está viajando através de uma solução, os fótons serão absorvidos, levando a uma diminuição gradual na intensidade da luz. A lei de Bouguer-Lambert-Beer (equação 20) descreve a extensão desse fenômeno de extinção da luz, que depende do coeficiente de extinção molar das moléculas absorventes ( $\epsilon$ ), da concentração dessas espécies ( $c$ ) e da distância do caminho da luz ( $l$ ). Devido à relação entre absorção e o raio do reator, é notável a importância do tamanho do reator. Neste sentido, os microreatores permitem uma distribuição de radiação uniforme e maximizam a eficiência do processo fotoquímico e por tanto são preferidos para escalonar transformações fotoquímicas.<sup>102a,104a,105</sup>

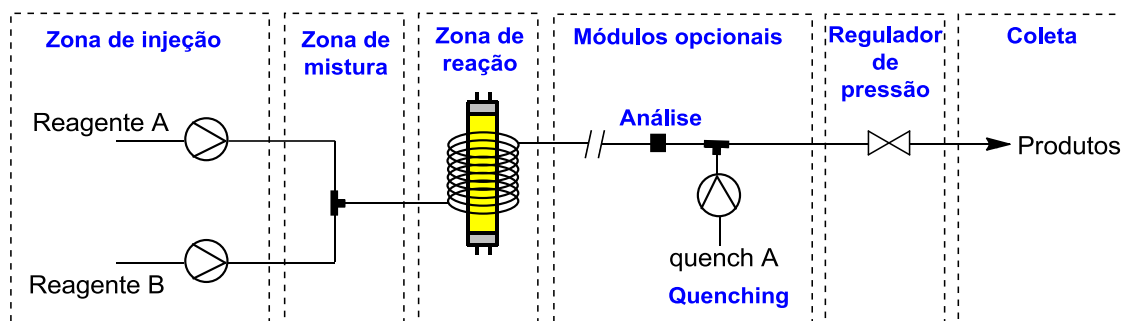
$$A = \epsilon cl \quad (\text{Eq. 20})$$

O parâmetro geralmente usado para medir a eficiência de uma reação fotoquímica é o rendimento quântico de fotoconversão ( $\Phi$ ), que pode ser calculado mediante a equação 21. Este valor é unitário ( $\Phi = 1$ ) quando cada fóton absorvido pelo substrato permite a formação de uma molécula de produto. O rendimento quântico é frequentemente menor que a unidade ( $\Phi < 1$ ) devido a processos concorrentes de desativação ou extinção, indicando uma baixa eficiência e precisando de tempos de irradiação exaustivos para alcançar rendimentos satisfatórios. Valores de  $\Phi > 1$  indicam que ocorreu uma reação em cadeia, por exemplo, catálise fotoredox ou reações de polimerização. Em tais reações, a absorção de fótons leva a geração de um radical (foto iniciação) que é subsequentemente propagado até que ocorra a terminação. Do ponto de vista do custo energético, tais processos de cadeia radical fotoinduzida podem ser vantajosos, pois são necessários menos fótons para atingir a conversão total.<sup>102a,104a,105</sup>

$$\Phi = \text{número de moléculas formadas} / \text{número de fótons absorvidos} \quad (\text{Eq. 21})$$

### 3.1.2. Reator fotoquímico em fluxo contínuo

Esta seção apresentará as características gerais de um reator fotoquímico em fluxo contínuo geralmente usado em um laboratório de pesquisa. Uma explicação do que acontece em cada zona do reator desde a entrada dos reagentes até a saída do produto é fornecida com a finalidade de familiarizar ao leitor com este projeto de reator em fluxo. Uma representação esquemática de um fotoreator em fluxo contínuo é mostrada na figura 9.



**Figura 9.** Representação esquemática das diferentes partes constituintes de um fotoreator em fluxo contínuo.



De maneira geral um fotoreator contínuo consiste em uma zona de injeção, composta por um sistema de distribuição de fluidos/reagentes para alimentar com precisão as respectivas substâncias no sistema de fluxo. Os reagentes são combinados na zona de mistura por um micromisturador antes de entrar na unidade do reator. A zona de reação é a unidade central onde ocorre a transformação química e pode ser conectada diretamente a módulos opcionais de análise, quenching e purificação. Regimes de pressão elevados são facilmente alcançados com um regulador de pressão, geralmente localizado antes da coleta final do produto.<sup>102a,106</sup> Algumas características relevantes das diferentes zonas serão abordadas brevemente a seguir.

### Zona de injeção

Com relação à zona de injeção de fluidos/reagentes, é de relevante importância o controle preciso do movimento de fluidos, pois ele regula o tempo de residência (tempo médio que os reagentes permanecem na zona de reação) e também influencia a estequiometria se duas ou mais correntes de reagentes forem combinadas em uma unidade de mistura subsequente. Este controle é, na maioria dos casos, alcançado por técnicas de fluxo acionado por pressão (bombeamento hidrodinâmico), onde é criada uma diferença de pressão entre a entrada e a saída da unidade do reator. É dizer, o sistema de entrega de fluido precisa ser capaz de superar a pressão definida pelo regulador de pressão.<sup>106</sup>

Para a introdução de líquidos podem ser usadas bombas de HPLC, bombas de seringa ou bombas peristálticas. A seleção da bomba dependerá do fluxo de injeção, da pressão do sistema e da natureza da fase líquida. As bombas de HPLC são comumente utilizadas para aplicações de baixa a alta pressão com fluxos superiores a  $0,1 \text{ mL min}^{-1}$ . Bombas de seringa são usadas para fluxo mais baixo, essas bombas dosam uma quantidade pré-definida de líquido, o que limita o tempo e a escala de operação. Por outro lado, bombas peristálticas são capazes de bombear soluções mais densas pelo movimento de um rotor central que pressiona uma tubulação flexível.<sup>106</sup>

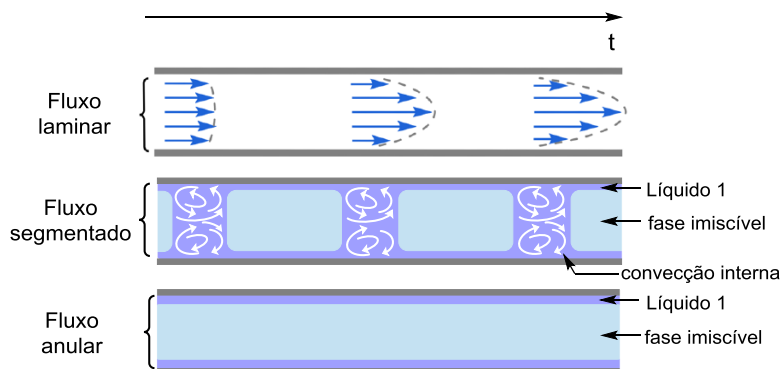
Gases também podem ser injetados no reator de fluxo. No caso mais simples, uma garrafa de gás pode ser conectada ao reator de fluxo por meio de um regulador de pressão. O controle preciso do fluxo de gás, necessário para

controlar a estequiometria de um reagente gasoso, pode ser alcançado usando controladores de fluxo de massa térmica (MFC). Por outro lado, sólidos não devem ser injetados devido a possíveis problemas de entupimento pelo tamanho do microreator. No caso de reações envolvendo catalisadores ou reagentes heterogêneos podem ser utilizadas colunas de leito empacotado.<sup>106</sup>

### Zona de mistura

Na zona de mistura comumente são usadas unidades de conexão simples na forma de T ou Y para combinar duas ou mais correntes de reagentes em uma unidade de reator de fluxo. Uma vez combinados os fluidos, o padrão de fluxo resultante dependerá das características do canal do microreator, as propriedades dos fluidos e da velocidade de fluxo (Figura 10).<sup>102a,106</sup> Em foto-microreatores capilares (com diâmetro interno  $\leq 1$  mm) o padrão de fluxo observado é o fluxo laminar. Neste regime de fluxo, o fluido se move em camadas paralelas e a mistura é governada por difusão.<sup>102a</sup>

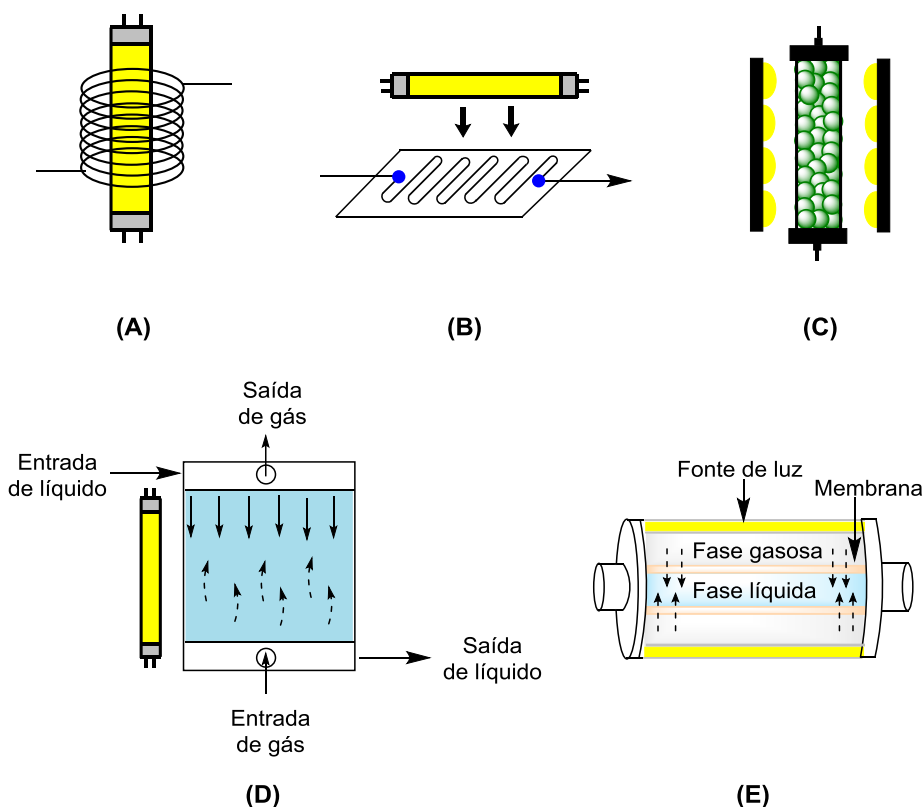
No caso de misturas bifásicas, é observado um aumento da área interfacial em microreatores capilares, mediante padrões de fluxo segmentado e fluxo anular. O fluxo segmentado é caracterizado por um fluxo de líquido intercalado por bolhas alongadas de uma fase imiscível (por exemplo, gás ou líquido). Em ambas as fases se estabelecem vórtices toroidais que garantem uma mistura eficiente e intensificam a transferência de massa de uma fase para a outra. Em aplicações fotoquímicas, os padrões de circulação interna resultam na exposição dos diferentes fluidos a altos fluxos de fótons. Por outro lado, o fluxo anular é obtido quando uma fase flui com maior velocidade no centro do capilar, enquanto a outra fase forma uma fina camada na parede do canal. Este filme fino receberá o maior fluxo de fótons e estará em contato próximo com a fase que flui no centro do reator.<sup>102a,106</sup>



**Figura 10.** Padrões de fluxo observados nos microcanais.

### Zona de reação

Na zona de reação é onde ocorre a transformação química. Aqui vários fatores importantes devem ser considerados, como o tipo de reator, o material do reator e a fonte luminosa. Vários projetos de microreatores foram desenvolvidos para realizar reações fotoquímicas em fluxo, os mais comumente usados são mostrados na figura 11.



**Figura 11.** Microreatores comumente utilizados em transformações fotoquímicas: (A) reator capilar (bobina), (B) microchip, (C) reator de leito empacotado, (D) reator de filme descendente e (E) reator de membrana (na figura tubo-em-tubo).

A característica principal dos microreatores é a transparência das paredes para que a radiação luminosa possa atingir o meio reacional. Neste sentido,

microreatores construídos com materiais poliméricos como etileno propileno fluorado (FEP) e perfluoroalcoialcano (PFA), são amplamente usados, pois têm excelente transmissão de luz, são fáceis de manusear e estão disponíveis comercialmente como tubos capilares a preços acessíveis. Esses tubos capilares são utilizados geralmente na forma de bobina em torno da lâmpada (Figura 11A) ou rodeado pela fonte de luz. Por outro lado, devido a sua permeabilidade à luz, o vidro também tem sido usado vastamente para a construção de microreatores.<sup>102a,103,106</sup> Um exemplo popular de reator de vidro em reações fotoquímicas é o microchip de vidro (Figura 11B). Estas duas configurações de reator são geralmente usadas para misturas de reação monofásicas.<sup>106</sup>

Por outro lado, microreatores para misturas bifásicas também foram projetados. Reatores de leito empacotado, que são colunas feitas de vidro ou materiais poliméricos, são usados nas transformações envolvendo fotocatalisadores heterogêneos (Figura 11C). O material sólido é empacotado na coluna entre unidades de filtro e a solução reacional é fluida através dela.<sup>106</sup> Microreatores de filme descendente (Figura 11D) têm sido utilizados em uma variedade de transformações gás-líquido. Em uma configuração típica, uma fase líquida é injetada no microreator pela parte superior, formando uma fina camada de líquido (filme), enquanto um gás é injetado em contrafluxo pela parte inferior, garantindo maior tempo de contato. Aqui a direção de fluxo é assistida por gravidade.<sup>102a,107</sup> Outro microreator usado para misturas bifásicas é o reator de membrana, no qual duas fases são separadas por uma membrana permeável, a través da qual os reagentes podem se difundir de uma fase para a outra. Um exemplo notório de reator de membrana é o reator tubo-em-tubo (Figura 11E). Este reator é composto por dois tubos concêntricos preenchidos respectivamente com solução líquida e gás e separados por uma membrana permeável ao gás. O gás permeia a membrana e se difunde homogeneamente no líquido.<sup>102a,106</sup> Este reator tem sido usado para pré-saturar uma solução com gás antes de uma reação fotoquímica. No entanto, como os tubos podem ser feitos de materiais transparentes, também é adequado para aplicações fotoquímicas.<sup>108</sup>

Outro aspecto de considerável relevância para aplicações fotoquímicas é a seleção da fonte luminosa. Esta escolha deve ser baseada principalmente na

sobreposição entre o espectro de emissão da fonte de luz e as características de absorção dos reagentes ou catalisadores fotoativos. Outros critérios de seleção importantes são o custo, a eficiência energética, vida útil e correspondência entre as dimensões da fonte de luz e o fotoreator. Lâmpadas comumente usadas em transformações fotoquímicas são as lâmpadas de mercúrio de baixa, média e alta pressão (comprimentos de onda UV-A, UV-B e visível), lâmpadas fluorescentes compactas (CFL) e diodos emissores de luz (LEDs) com bandas de emissão estreitas ( $\pm 20$  nm) disponíveis em vários comprimentos de onda (UV-LEDs,  $\lambda = 400$  nm,  $310 < \lambda < 320$  nm; vis-LEDs, variedade de  $\lambda$  entre 400-700 nm).<sup>102a,103,105</sup>

Uma decisão importante nas reações fotoquímicas em fluxo contínuo é a escolha do solvente. O solvente escolhido deve solubilizar todos os substratos e produtos para evitar o entupimento do reator e a dispersão de luz indesejada. As propriedades ópticas do solvente (comprimento de onda de corte) também precisam ser consideradas. O solvente deve ser transparente no comprimento de onda de emissão da lâmpada para facilitar a reação fotoquímica, a menos que seja usado propositalmente como fotossensibilizador (como é o caso da acetona em várias reações orgânicas).<sup>102a,103</sup>

### **Módulos opcionais**

Após a zona de reação podem ser conectados módulos opcionais como análise, quenching e purificação.

A análise de reações em fluxo é geralmente realizada pela coleta manual de amostras e sua análise subsequente. De maneira alternativa, a integração de técnicas como cromatografia líquida de alta resolução (HPLC), cromatografia gasosa (GC), espectrometria de massas (EM) e espectroscopia de raios X, permitem realizar a análise online da reação (as amostras são coletadas automaticamente e transferidas para o respectivo instrumento analítico). Por outro lado, também é possível integrar métodos analíticos não destrutivos como espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), espectroscopia Raman, UV-vis e RMN que permitem a análise da reação em tempo real.<sup>106,109</sup>

A existência de um módulo de quenching vai depender da reação química em questão e do projeto do reator em fluxo. Quando preciso ou desejado, o reagente de quenching pode ser adicionado ao fluxo de reação por meio de um misturador usando uma bomba de injeção. As reações fotoquímicas geralmente exibem extinção instantânea quando a mistura de reação sai da unidade do reator devido à separação dos materiais da fonte de luz e por tanto, o módulo de quenching comumente não é incorporado.<sup>106</sup>

Etapas de purificação são realizadas rotineiramente mediante métodos convencionais após a coleta da mistura de reação. No entanto, caso seja necessário, a síntese de moléculas pode ser realizada de maneira totalmente contínua mediante purificação inline. O método de purificação inline mais comumente usado na síntese em fluxo contínuo é a extração líquido/líquido usando técnicas de separação baseadas em membrana. Aqui, inicialmente, o solvente de extração é injetado no canal do reator conectando um misturador e a mistura bifásica resultante entra na unidade de separação por membrana, onde a fase orgânica passa através da membrana hidrofóbica, permitindo a separação das fases.<sup>106,110</sup> Outra técnica comum para purificação inline é o uso de reatores de leito empacotado como cartuchos scavenger para remover impurezas.<sup>111</sup>

### **Regulador de pressão**

O regulador de pressão traseira é instalado para manter a pressão constante em todo o sistema. Dois tipos de reguladores de pressão traseira são comumente encontrados em dispositivos de fluxo contínuo, os reguladores que operam em um valor de pressão predefinido e os reguladores de pressão regulável. Ambos os modelos geralmente cobrem uma ampla faixa de pressão de até 70 bar e podem ser usados para reações monofásicas e bifásicas.<sup>106</sup>

### **Coleta**

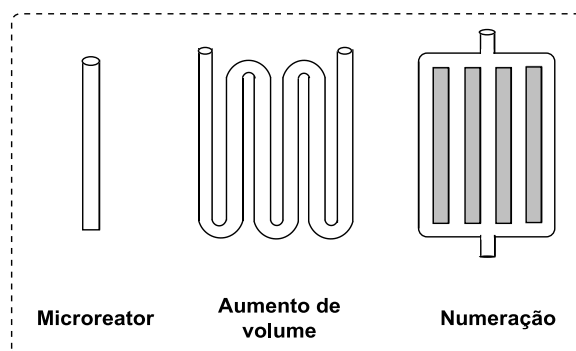
Por último, seguindo a unidade do regulador de pressão, está a unidade de coleta, onde a mistura final é recolhida em um frasco após a despressurização do fluxo de reação.<sup>106</sup>

### 3.1.3. Fotoquímica em fluxo contínuo e Química Verde

A fotoquímica em fluxo contínuo é considerada uma metodologia verde por excelência, uma vez que ela combina as vantagens da tecnologia de fluxo e da fotoquímica. Alguns aspectos de Química Verde correlacionados à fotoquímica em fluxo contínuo serão abordados a seguir.

Nas reações fotoquímicas realizadas em fluxo é possível obter a radiação uniforme da mistura reacional devido ao uso de microreatores. Conseqüentemente, as reações fotoquímicas podem ser aceleradas de horas em batelada para minutos sob condições de fluxo. Ainda, nos microcanais o transporte de massa, calor e fótons é aprimorado, permitindo alcançar maiores seletividades. Além disso, o projeto de reator permite a remoção contínua dos produtos da área irradiada, evitando reações indesejadas.<sup>102a,104,112</sup> Todos esses fatores permitem minimizar a formação de subprodutos aumentando a eficiência do processo fotoquímico.

Além disso, o uso de microreatores permite dimensionar a fotoquímica. As duas estratégias mais usadas na fotoquímica em fluxo para aumentar a escalabilidade da reação é o aumento do tamanho do reator (mantendo o diâmetro interno), e a numeração, na qual vários microreatores são colocados em paralelo (Figura 12).<sup>102a,104a,105,112-114</sup>



**Figura 12.** Estratégias para aumentar a escalabilidade das reações em fluxo.

A eficiência energética também pode ser melhorada nos processos fotoquímicos em fluxo. O projeto do reator permite minimizar a radiação perdida devido à capacidade de combinar a área irradiada do canal de fluxo com a área emissiva da lâmpada. Ainda, é possível a implementação de fontes de luz miniaturizadas e/ou de baixa energia, como as lâmpadas LEDs.<sup>104a,105</sup>

Por outro lado, o uso de catalisadores imobilizados é muito atraente para Química Verde, uma vez que eles podem ser recuperados e reciclados, aumentando a viabilidade econômica do processo. Fotocatalisadores heterogêneos têm sido empregados com sucesso em transformações fotoquímicas em fluxo. Eles podem ser imobilizados nas paredes do microreator ou podem ser empacotados em um reator de leito fixo.<sup>102a,105</sup>

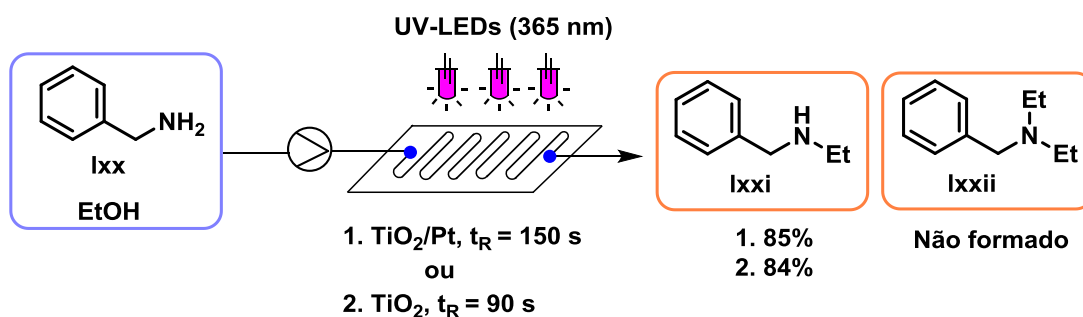
No que respeita à segurança, a fotoquímica em fluxo tem grande destaque. Aqui, são de relevância notável as reações fotoquímicas envolvendo oxigênio singlete, as quais podem ser realizadas com segurança em reatores de fluxo contínuo. Devido à alta relação superfície-volume dos microreatores, o calor gerado nessa reação exotérmica pode ser dissipado eficientemente. Além disso, a tecnologia em fluxo permite realizar reações sequenciais de várias etapas e oferece a possibilidade de incorporar ferramentas de análise e purificação inline, permitindo realizar processos totalmente automatizados, e com isso o trabalho do operador é reduzido, aumentando a sua segurança. Ainda, quando intermediários perigosos precisam ser preparados, devido às dimensões dos microcanais, eles são gerados em quantidades pequenas e os riscos de segurança associados a esses produtos químicos podem ser minimizados.<sup>102a,112,106</sup>

A seguir, alguns trabalhos relevantes de reações fotoquímicas em fluxo contínuo serão apresentados com o intuito de exemplificar tais afirmações.

Matsushita e col.<sup>115</sup> descreveram a *N*-alquilação fotocatalítica da benzilamina em meio alcoólico sob condições de fluxo contínuo (Esquema 28). O microreator usado consistiu em um microchip de quartzo (L: 0,5 mm; P: 0,5 mm; C: 40 mm) cujas paredes foram revestidas com uma camada do fotocatalisador de TiO<sub>2</sub>. Um segundo modelo de reator foi projetado, onde partículas de Pt foram carregadas na camada de TiO<sub>2</sub> no microreator. Diodos emissores de luz ultravioleta (UV-LEDs, 365 nm) foram usados como fonte de luz miniaturizada. A *N*-alquilação foi realizada com sucesso em ambos os microreatores, enquanto tinha sido relatado que a *N*-alquilação da benzamida não ocorreu pela irradiação do TiO<sub>2</sub> isento de Pt em reatores em batelada convencionais (Tabela 2). Além disso, nas reações realizadas em microreatores de fluxo contínuo, foi observado o produto **Ixxi** seletivamente e o composto *N,N*-dialquilado não foi formado. A maior relação



superfície-volume nos microreatores permite aumentar a eficiência do processo fotoquímico, reduzindo consideravelmente os tempos de reação. Assim, não é necessária a presença do co-catalisador de Pt para retardar a recombinação elétron-buraco. Ainda, devido ao tempo de irradiação mais curto e a saída contínua do produto da reação, o processo consecutivo de *N*-alquilação da *N*-etilbenzilamina é inibido.



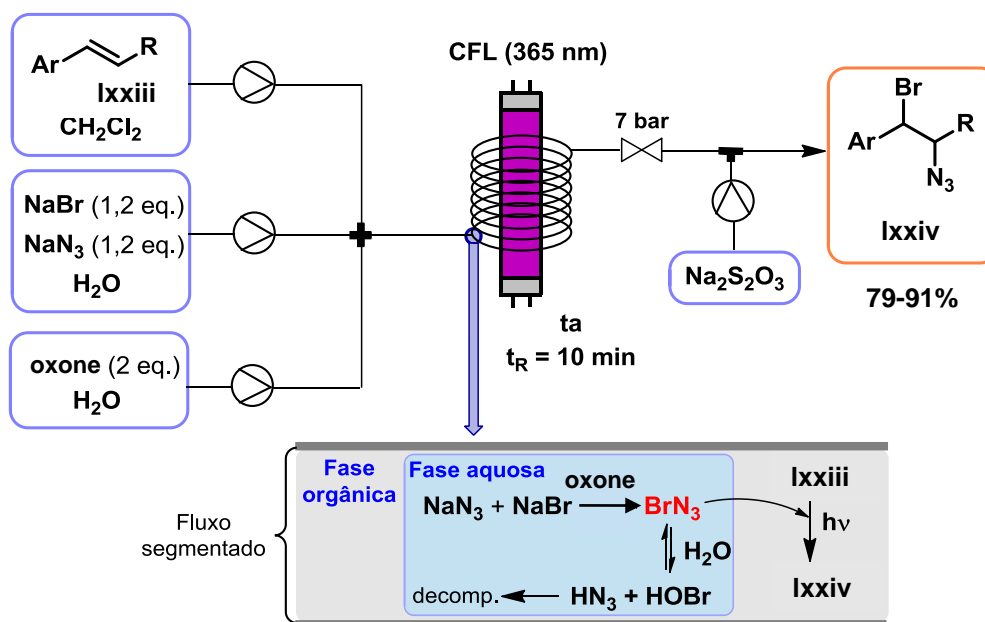
**Esquema 28.** *N*-alquilação fotocatalítica de **lxx** em meio alcoólico em fluxo contínuo.

**Tabela 2.** *N*-alquilação fotocatalítica de benzilamina em batelada.

Fotocatalisador	t	Rend (%)	
		<b>lxxi</b>	<b>lxxii</b>
$\text{TiO}_2/\text{Pt}$	5 h	84,4	2,4
	10 h	6,8	74,1
$\text{TiO}_2$	5 h	-	-

A azida de bromo ( $\text{BrN}_3$ ) é um reagente útil para a preparação de bromoazidas vicinais, mas é altamente tóxico e explosivo, pelo que seu uso é evitado. Considerando as características dos microreatores de fluxo contínuo, no que respeita à maior segurança para realizar processos químicos tipicamente inviáveis em batelada, Kappe e col.<sup>116</sup> desenvolveram um sistema em fluxo para a geração *in situ* e utilização segura da azida de bromo. O procedimento foi baseado em um sistema bifásico líquido-líquido que consistiu em um fluido orgânico contendo a olefina em diclorometano e dois fluidos aquosos para distribuição de  $\text{NaBr}/\text{NaN}_3$  e oxone. A azida de bromo é formada após a mistura de  $\text{NaBr}/\text{NaN}_3$  e oxone na fase aquosa e rapidamente extraída para a fase orgânica pelo regime de fluxo segmentado obtido dentro da tubulação. Na fase orgânica, a azida de bromo reagiu com as olefinas na presença da luz para obter as bromoazidas vicinais (**lxxiv**) com bons rendimentos e seletividade anti-Markovinkov após um tempo de residência de 10 min. O reator fotoquímico consistiu em um tubo de etileno propileno fluorado (FEP) (diâmetro interno de 0,8 mm e volume de 18 mL) em

torno de uma lâmpada fluorescente compacta ( $\lambda_{\text{máx}} = 365 \text{ nm}$ ). O sistema foi pressurizado usando um regulador de pressão traseira de 7 bar. A mistura de reação foi imediatamente extinta após o fotoreator com uma solução aquosa saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (Esquema 29). O perfil de elevada pureza permitiu aos autores usar a mistura de reação bruta em reações subsequentes em batelada para a obtenção de aziridinas, azirinas e indóis.



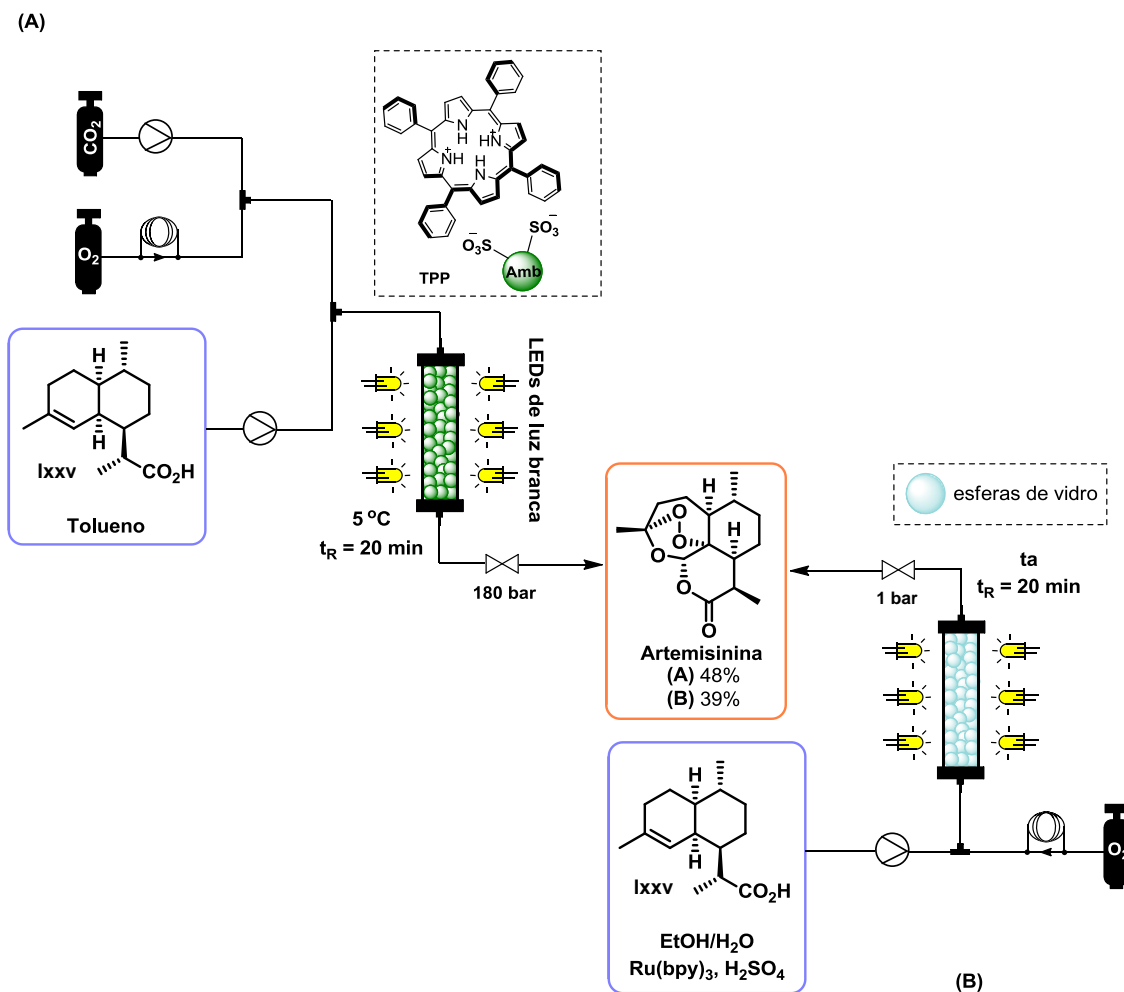
**Esquema 29.** Geração *in situ* de  $\text{BrN}_3$  para a preparação de **Ixxiv**.

A Artemisinina é um importante medicamento antimalárico e pode ser preparada a partir do ácido di-hidroartemisínico mediante a introdução de duas moléculas de  $\text{O}_2$ . Amara e col.<sup>117</sup> relataram duas rotas sintéticas ambientalmente benignas para a síntese da Artemisinina mediante a foto-oxigenação do ácido di-hidroartemisínico em fluxo contínuo. O reator fotoquímico consistiu em uma coluna de leito empacotado de safira (10 mm de diâmetro externo, 120 mm de comprimento, 1 mm de espessura de parede) iluminado com uma série de LEDs emitindo luz na região do visível. Para controlar a temperatura da reação, uma camisa de resfriamento transparente foi colocada ao redor do reator de safira.

A primeira rota sintética envolveu o uso de  $\text{CO}_2$  líquido como solvente, tolueno como co-solvente e um catalisador heterogêneo potencialmente reciclável. O catalisador foi preparado por ancoragem não covalente de meso-tetrafenilporfirina (TPP) a uma resina de troca iônica Amberlyst-15 (Amb) via protonação do núcleo de porfirina. O material resultante não apenas gera oxigênio singlete, mas

também catalisa a clivagem de Hock mediada por ácido de Brønsted. Inicialmente, o O<sub>2</sub>, que é dosado no sistema através de uma válvula de comutação e fornecido à pressão do cilindro, foi misturado ao CO<sub>2</sub> (líq) e logo combinado com uma solução de ácido di-hidroartemisínico (**lxxvi**) em tolueno. A mistura de reação foi alimentada no fotoreator de leito empacotado contendo o catalisador sólido. No final do sistema foi colocado um regulador de pressão traseira de 180 bar. A reação foi realizada a 5 °C com um tempo de residência de 20 min. A combinação do uso de CO<sub>2</sub> líquido e o catalisador heterogêneo bifuncional permitiu obter a Artemisinina diretamente na saída do reator (Esquema 30A).

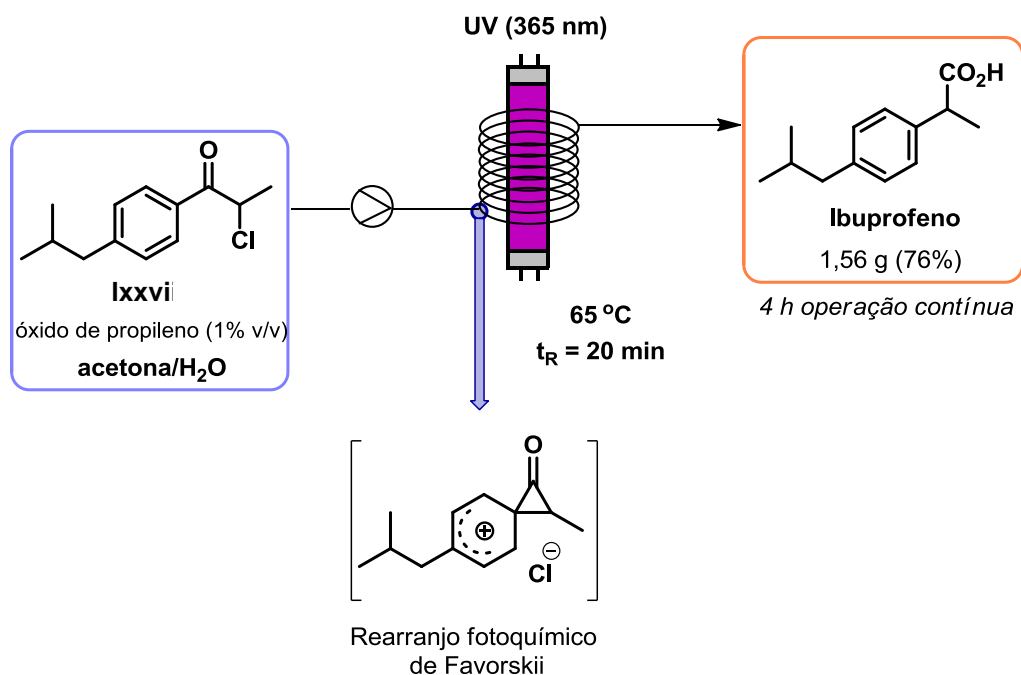
A segunda estratégia envolveu a síntese homogênea da Artemisinina usando a mistura de solventes EtOH/H<sub>2</sub>O, [Ru(bpy)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup> como fotocatalisador e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A reação foi realizada no mesmo fotoreator com algumas modificações, uma vez que o fluxo foi ascendente e o reator de leito empacotado foi preenchido com esferas de vidro para promover a mistura. No final do sistema foi colocado um regulador de pressão traseira (Esquema 30B). A mistura de reação foi irradiada durante 20 min à temperatura ambiente. A evaporação do etanol da mistura aquosa no final da reação resulta na cristalização da Artemisinina. A fase aquosa resultante contendo o fotocatalisador homogêneo e o ácido pode ser reciclada em até 3 vezes sem perda no rendimento.



**Esquema 30.** Síntese de Artemisinina mediante reação de foto-oxigenação em fluxo. (A) Síntese heterogênea usando CO<sub>2</sub> líquido como solvente e um fotocatalisador sólido. (B) Síntese homogênea.

Por outro lado, a síntese bem sucedida do fármaco anti-inflamatório Ibuprofeno mediante uma reação fotoquímica em fluxo contínuo foi realizada por Baumann e Baxendale.<sup>118</sup> A estratégia foi baseada no rearranjo de foto-Favorskii de  $\alpha$ -cloropropiofenona (**Ixxvi**), que foi sintetizada através de uma acilação de Friedel-Crafts de isobutilbenzeno com cloreto de cloropropionila na presença de AlCl<sub>3</sub>. Os autores usaram um sistema de fluxo Vapourtec E-series disponível comercialmente em conjunto com seu fotoreator UV-150. A mistura de reação, contendo **Ixxvi** e óxido de propileno dissolvidos em uma mistura de acetona/H<sub>2</sub>O (9:1), foi bombeada através de um reator de bobina (volume de 10 mL) enrolado em torno de uma lâmpada de mercúrio de média pressão. Entre a bobina e a lâmpada foi colocado um filtro para obter uma irradiação quase monocromática de ~ 365 nm. O calor gerado pela lâmpada proporcionou o aquecimento da reação a

65 °C. O tempo de residência foi de 15 min. Nessas condições, o Ibuprofeno foi obtido com um rendimento de 81%, resultando em uma produtividade de 3,65 mmol/h. Uma reação de escalonamento foi realizada com um tempo de residência de 20 min e após 4h de produção contínua, os autores isolaram 1,56 g (76%) de Ibuprofeno (Esquema 31), mostrando assim o potencial da fotoquímica em fluxo para a síntese em maior escala de moléculas valiosas.



**Esquema 31.** Produção contínua de Ibuprofeno mediante rearranjo fotoquímico de Favorskii.

### 3.2. Micro-ondas em síntese

Nas últimas décadas, a irradiação de micro-ondas tem sido amplamente utilizada em química orgânica como uma ferramenta sintética que adere aos princípios da Química Verde. Os primeiros relatos sobre reações químicas assistidas por micro-ondas foram publicados nos anos 80. Inicialmente o uso de fornos de micro-ondas domésticos, sem nenhum controle de temperatura e pressão, contribuiu para a implementação demorada desta tecnologia para fins sintéticos devido à falta de controle e reprodutibilidade das reações, além da compreensão insuficiente dos embasamentos do aquecimento dielétrico por micro-ondas.<sup>53,119</sup> Com a inserção de reatores de micro-ondas dedicados projetados para síntese, com monitoramento preciso de temperatura e pressão, a síntese orgânica assistida por micro-ondas (MAOS) recebeu maior atenção e a partir do ano 2000 houve um crescimento exponencial de publicações na área.<sup>53,119,120</sup> As principais vantagens

associadas ao uso de micro-ondas incluem o aumento do rendimento do produto; a pureza melhorada do produto devido à redução de reações colaterais indesejadas quando comparado com os métodos de aquecimento convencionais e a redução drástica dos tempos de reação, de dias ou horas para minutos ou até segundos, o que permite a otimização da reação química desejada em poucas horas e a síntese rápida de bibliotecas de compostos.<sup>53,119b-c,121</sup> Atualmente, o uso de irradiação de micro-ondas como fonte de aquecimento é avaliada como uma escolha altamente desejável ao planejar um protocolo de reação ou projetar novas rotas sintéticas.

### 3.2.1. Teoria de micro-ondas

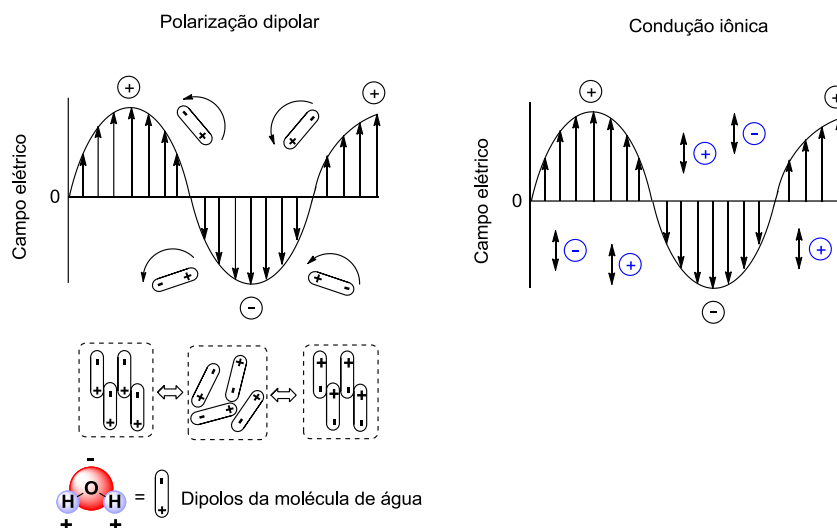
A utilização bem sucedida do micro-ondas em síntese exige o conhecimento dos princípios subjacentes das interações micro-ondas-matéria e da natureza dos efeitos de micro-ondas. Devido a sua relevância, o presente item abordará brevemente os princípios básicos do aquecimento dielétrico por micro-ondas.

A radiação de micro-ondas é uma radiação eletromagnética na faixa de frequência de 0,3 a 300 GHz. Geralmente, os fornos de micro-ondas domésticos e os reatores de micro-ondas para síntese disponíveis comercialmente operam a uma frequência de 2,45 GHz (correspondente a um comprimento de onda de 12,25 cm). A energia do fóton de micro-ondas a uma frequência de 2,45 GHz (0,0016 eV) é muito baixa para romper ligações moleculares, por tanto, as micro-ondas não podem induzir reações químicas por absorção direta da energia eletromagnética.<sup>53,119a,122</sup>

O aquecimento dielétrico por micro-ondas depende da capacidade de um material específico (por exemplo, um solvente ou reagente) de absorver a energia do micro-ondas e convertê-la em calor. As micro-ondas são ondas eletromagnéticas que consistem em uma componente de campo elétrico e uma componente de campo magnético. No entanto, foi relatado que a componente de campo elétrico é mais relevante para as interações entre as ondas e os materiais.<sup>53,119a,123</sup>

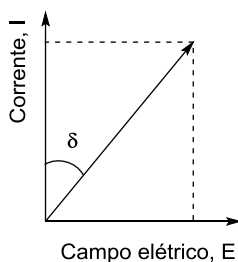
A componente elétrica de um campo eletromagnético causa aquecimento por dois mecanismos principais: polarização dipolar e condução iônica. A polarização

envolve a rotação de dipolos na mistura reacional em um campo elétrico (por exemplo, as moléculas de um solvente polar). Por outro lado, a condução resulta do movimento translacional de partículas carregadas (por exemplo, líquidos iônicos) quando o campo elétrico é aplicado (Figura 13).<sup>53,119a-b,123-124</sup>



**Figura 13.** Movimento de dipolos (aquecimento por Polarização dipolar) ou íons (aquecimento por Condução iônica) no campo elétrico aplicado.

Quando irradiado em frequências de micro-ondas, os dipolos ou íons da amostra se alinham com o campo elétrico aplicado. A medida que o campo oscila, os dipolos ou íons tentam se realinhar com o campo elétrico alternado, mas não conseguem segui-lo com precisão. Portanto, conforme que o dipolo ou íon se reorienta para se alinhar com o campo elétrico, o campo já está mudando e gera uma diferença de fase entre a orientação do campo e a do dipolo. Devido ao deslocamento de fase  $\delta$ , a corrente adquire uma componente  $I \times \sin \delta$  em fase com o campo elétrico e conseqüentemente, a energia é perdida na forma de calor por atrito molecular e perda dielétrica (Figura 14). É dizer, a energia do campo é transferida para o meio e a energia elétrica é convertida em energia cinética e finalmente, em calor.<sup>53,119a,122b,123</sup>



**Figura 14.** Diagrama de fase onde há uma componente da corrente em fase com o campo elétrico e resulta na dissipação de energia.

O aquecimento de um material (ex. reagente, solvente) sob irradiação de micro-ondas é dependente de suas propriedades dielétricas. Especificamente, o fator de dissipação de energia ou tangente de perda ( $\tan \delta$ ) é o indicativo de quão eficiente é o acoplamento da energia do micro-ondas com o material. A maior  $\tan \delta$ , melhor absorção e conseqüentemente aquecimento mais rápido. A  $\tan \delta$  é característica de cada material e pode ser calculada pela relação  $\tan \delta = \epsilon'' / \epsilon'$ , onde  $\epsilon''$  é a perda dielétrica, indicativa da eficiência com a qual a radiação eletromagnética é convertida em calor, e  $\epsilon'$  é a constante dielétrica que descreve a polarizabilidade das moléculas no campo elétrico.<sup>53,119a,122b</sup> De maneira geral, os materiais podem ser classificados como materiais de alta ( $\tan \delta > 0,5$ ), média ( $\tan \delta 0,1-0,5$ ) e baixa absorção de micro-ondas ( $\tan \delta < 0,1$ ).<sup>53,119a,123</sup> De acordo com sua tangente de perda, os materiais poderão absorver, transmitir ou refletir a radiação de micro-ondas.<sup>53</sup>

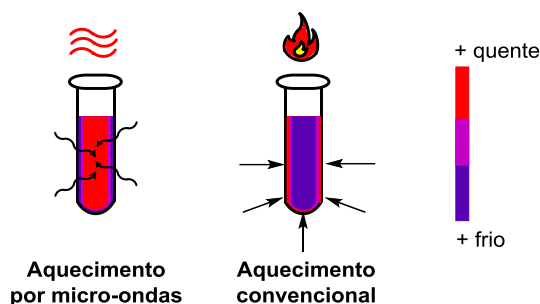
Assim, materiais altamente dielétricos, como solventes orgânicos polares, levam a uma forte absorção de micro-ondas e, conseqüentemente, a um rápido aquecimento do meio. Solventes sem um momento dipolar permanente, como tetracloreto de carbono, benzeno e dioxano, são relativamente “transparentes” às micro-ondas. Outros materiais como vidro, Teflon e quartzo são transparentes às micro-ondas ( $\tan \delta < 0,01$ ) e, portanto, os frascos de reação são feitos destes materiais, devido aos seus altos valores de profundidade de penetração. Por outro lado, metais com alta condutividade, geralmente refletem as micro-ondas e podem ser usados como paredes internas dos fornos de micro-ondas.<sup>53</sup>

### **3.2.2. Aquecimento por micro-ondas vs. aquecimento convencional**

A irradiação de micro-ondas produz aquecimento interno eficiente por acoplamento direto da energia de micro-ondas com as moléculas absorventes presentes na mistura de reação, e a temperatura de todo o volume aumenta simultaneamente. Isto é conhecido como aquecimento volumétrico. Como os frascos de reação empregados nos reatores de micro-ondas são feitos de materiais transparentes às micro-ondas, como vidro, quartzo ou Teflon, a radiação atravessa as paredes do frasco e um gradiente de temperatura invertido é gerado. Como conseqüência, a mistura reacional é aquecida primeiro. Enquanto, o aquecimento térmico condutivo com uma fonte de calor externa (como um banho



de óleo) é um método comparativamente lento e ineficiente para transferir energia para o sistema, uma vez que depende de correntes de convecção e da condutividade térmica dos materiais que devem ser penetrados. Como resultado, as paredes do frasco de reação são aquecidas primeiro, alcançando temperaturas mais altas do que a mistura reacional (Figura 15).<sup>53,119a,121a</sup> Por tanto, reações assistidas por micro-ondas, resultam em um regime de temperatura diferente, impossível de reproduzir por aquecimento térmico convencional.



**Figura 15.** Aquecimento por micro-ondas e aquecimento convencional.

As interações entre o material absorvente e o campo eletromagnético levam a efeitos térmicos. Dentre esses efeitos se encontram: (i) o superaquecimento de solventes de baixo ponto de ebulição sob condições de frasco fechado (por exemplo, o metanol com  $p_e = 65\text{ °C}$  e  $\tan \delta = 0,659$ , pode ser aquecido a  $165\text{ °C}$ ); (ii) o superaquecimento de solventes a pressão atmosférica como resultado da rápida dissipação de energia em todo o volume do solvente; (iii) o aquecimento seletivo de materiais que absorvem fortemente as micro-ondas como catalisadores ou reagentes heterogêneos (em um meio de reação menos polar); (iv) a formação de pontos quentes por acoplamento direto da energia do micro-ondas a reagentes específicos (hotspots); (v) o aquecimento diferencial de misturas bifásicas líquido/líquido, onde as temperaturas das fases serão diferentes, devido às diferenças nas propriedades dielétricas dos solventes; (vi) a eliminação dos efeitos parede causados pelos gradientes de temperatura invertidos, uma vez que, a energia é dissipada dentro do líquido, resultando na temperatura da parede interna do frasco mais baixa que a do líquido.<sup>53,119a,122a,125</sup>

Ainda, há questionamentos sobre a existência de outros efeitos de micro-ondas, além do térmico, que possam ser responsáveis pelo aprimoramento dos processos químicos sob irradiação de micro-ondas. No entanto, a existência de

efeitos não térmicos de micro-ondas têm sido objeto de considerável debate e controvérsia.<sup>53,119a,122a,125</sup> Atualmente, é aceito que os efeitos térmicos são os responsáveis pelas acelerações observadas em reações assistidas por micro-ondas.

### 3.2.3. Escolha do solvente

A escolha do solvente é um dos fatores mais importantes para o sucesso de uma reação química assistida por micro-ondas. O principal critério para a escolha de um solvente para MAOS não é seu ponto de ebulição como no aquecimento convencional, mas sim suas propriedades dielétricas, em particular seu valor de  $\tan \delta$ . A tabela 3 mostra as propriedades dielétricas de alguns solventes.<sup>53,119a-b,123,126</sup>

**Tabela 3.** Propriedades dielétricas de alguns solventes.<sup>53</sup>

Solvente	pe (°C)	$\epsilon'$	$\epsilon''$	$\tan \delta$	Absorção de MW
Etilenoglicol	197	37,0	49,950	1,350	Muito boa
Dimetilsulfóxido	189	45,0	37,125	0,825	Boa
Etanol	78	24,3	22,866	0,941	Boa
Metanol	65	32,6	21,483	0,659	Boa
Água	100	80,4	9,889	0,123	Média
<i>N,N</i> -dimetilformamida	153	37,7	6,070	0,161	Média
1,2-diclorobenzeno	180	9,9	2,772	0,280	Média
Acetonitrila	81	37,5	2,325	0,062	Média
Diclorometano	40	9,1	0,382	0,042	Baixa
Tetrahidrofurano	66	7,4	0,348	0,047	Baixa
Tolueno	110	2,4	0,096	0,040	Muito baixa

Solventes comuns para MAOS são acetonitrila, álcoois, *N,N*-dimetilformamida, e mais popular, a água. Solventes de baixa absorção como diclorometano, tetrahidrofurano ou tolueno, quase não são aquecidos de forma pura. Ao empregar misturas de reação quase transparentes às micro-ondas é recomendada a adição de elementos de aquecimento passivo fortemente absorventes de micro-ondas como carboneto de silício, Carboflon (fluoropolímero dopado com carbono preto) ou Weflon (Teflon dopado com grafite). Esses aditivos estão disponíveis em diferentes formatos como cilindros ou barras de agitação e

transferem o calor mediante de fenômenos de condução para a mistura de reação.<sup>53,119b,127</sup> Alternativamente, solventes de baixa absorção podem ser dopados com pequenas quantidades de líquidos iônicos fortemente absorventes.<sup>53,119a-b,128</sup>

Em condições de frasco fechado, solventes de baixo ponto de ebulição podem ser aquecidos a temperaturas até 100 °C acima de seu ponto de ebulição. No entanto, muitas vezes a utilização desses solventes resulta no desenvolvimento de uma pressão significativa em temperaturas elevadas. Quando uma temperatura mais alta é desejável, solventes de baixo ponto de ebulição podem ser substituídos por solventes relacionados com um ponto de ebulição mais alto.<sup>53</sup>

As reações em micro-ondas podem ser realizadas sem solventes em condições de frasco aberto. Reações sem solvente podem ser realizadas usando um suporte sólido (óxidos minerais) onde a mistura de reação é adsorvida; usando os reagentes puros (líquidos ou sólidos) diretamente sem diluição ou qualquer suporte sólido; ou através de catálise de transferência de fase.<sup>53,126,129</sup> No entanto, algumas dificuldades podem ser encontradas, como a medição exata da temperatura, possível superaquecimento localizado devido à dificuldade de agitação e por tanto, a reprodutibilidade da reação pode ser controversa.<sup>53</sup>

#### **3.2.4. Tipos de reatores**

Este item tem o intuito de apresentar brevemente os aspectos básicos dos reatores de micro-ondas dedicados para síntese orgânica.

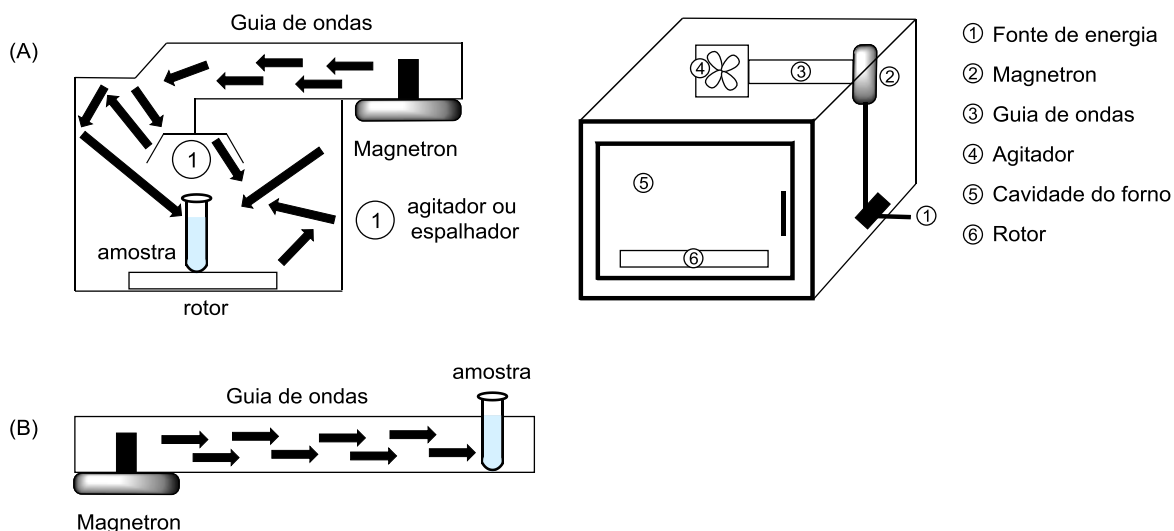
Todos os reatores de micro-ondas dedicados para síntese disponíveis comercialmente foram projetados para a operação segura e reprodutibilidade dos resultados. Estes reatores possuem agitação magnética, permitem medir a temperatura da reação com o auxílio de sensores externos de infravermelho ou sensores internos de fibra óptica e permitem o controle online de temperatura/pressão regulando a potência de saída de micro-ondas.<sup>53,119a,126</sup>

Os reatores de micro-ondas são classificados como instrumentos monomodo ou multimodo. A principal diferença entre os dois tipos de reatores é a escala da reação, uma vez que os reatores multimodo com cavidade maior, permitem a

irradiação de vários frascos de reação simultaneamente, enquanto, em reatores monomodo apenas um frasco pode ser irradiado por vez.<sup>53,119a</sup> Os instrumentos monomodo podem ser usados para volumes de reação de 60  $\mu$ L - 50 mL em condições de frasco fechado e até 125 mL em condições de refluxo. Por outro lado, instrumentos multimodo têm capacidade para irradiar litros de reação em lote ou paralelo.<sup>53</sup> Para ambos os instrumentos, monomodo e multimodo, estão disponíveis reatores de fluxo contínuo que permitem a escalabilidade da reação.<sup>53,119a,126,130-131</sup>

De maneira geral um reator de micro-ondas é composto por um magnetron, que é um diodo termiônico com ânodo e cátodo aquecido diretamente que gera as micro-ondas; um guia de ondas, que é um canal que transmite as micro-ondas do magnetron para a cavidade do micro-ondas; e um aplicador de micro-ondas que é a cavidade.<sup>53,126</sup>

Em instrumentos multimodo o magnetron gera a irradiação de micro-ondas que é direcionada para a cavidade através do guia de ondas e distribuída por um espalhador. As micro-ondas são refletidas das paredes da cavidade e interagem com a amostra de maneira caótica. Para a distribuição de energia homogênea, as amostras de reação são giradas continuamente dentro da cavidade por um rotor (Figura 16A). Embora a potência de micro-ondas gerada seja alta (1000-1600 W), geralmente a densidade de potência do campo é muito baixa, dificultando o aquecimento de amostras pequenas. Por tanto, os instrumentos monomodo são mais apropriados para química orgânica sintética de pequena escala, uma vez que reatores monomodo geram um campo de energia comparativamente homogêneo de alta intensidade de potência. Nesses reatores a potência máxima de saída é geralmente 300 ou 400 W e a cavidade é posicionada onde a intensidade de campo elétrico é máxima. Desta forma, pequenas amostras podem ser aquecidas eficientemente. Nos reatores monomodo, as micro-ondas são geradas pelo magnetron e direcionadas através de um guia de onda retangular ou circular para a cavidade onde é colocada a amostra (Figura 16B).<sup>53,126,130</sup>



**Figura 16.** (A) Cavidade multimodo vs (B) monomodo.<sup>53</sup>

Dentre os reatores monomodo mais populares se destacam o Biotage Iniciador (da Biotage AB, Uppsala, Suécia) e o CEM Discover (da CEM Corporation, Matthews, NC, EUA). Foi relatado que um grande número de artigos de micro-ondas publicados emprega um desses instrumentos.<sup>53,130</sup> Na tabela 4 são apresentadas algumas características relevantes para estes reatores. Cada instrumento oferece uma variedade de recursos diferentes. De qualquer modo, o usuário deverá determinar qual reator de micro-ondas é mais apropriado para suas demandas individuais.

Os reatores de micro-ondas dedicados para síntese permitem a programação de métodos de reação com controle da temperatura ou controle da potência. Foi relatado que a grande maioria da síntese orgânica assistida por micro-ondas é realizada no modo de controle de temperatura. Usando o programa de temperatura controlada, o sistema tenta atingir a temperatura definida o mais rápido possível aplicando a potência máxima de saída de micro-ondas. À medida que a temperatura atinge o valor definido, a potência é reduzida para não ultrapassar a temperatura programada e mantê-la estável durante o tempo desejado. Por outro lado, a opção de programa com controle da potência permite realizar a reação à potência constante durante certo período de tempo. Nesse caso não há controle da temperatura, mas para fins de reprodutibilidade a temperatura atingida deve ser especificada.<sup>53</sup>

**Tabela 4.** Características dos reatores de micro-ondas monomodo Biotage Iniciador e CEM Discover.<sup>53</sup>

	<b>Biotage Iniciador</b>	<b>CEM Discover</b>
<b>Caraterísticas</b>		
Potência máx de saída	400 W	300 W
Temperatura de operação	40-250 °C	ta-300 °C
Pressão máx	20 bar	20 bar (15 bar para frascos de 80 mL)
Tamanho dos frascos	0,2 – 20 mL	4 – 80 mL, máx. frasco de fundo redondo de 125 mL
Mecanismo de vedação	<p>Permanente. A tampa do fraco consiste em uma crimpagem de alumínio, na qual um septo de teflon é inserido.</p> <div style="text-align: center;"></div>	<p>Tampas de encaixe IntelliVent que permite a ventilação automática quando a pressão interna excede os 20 bar.</p> <div style="text-align: center;"></div>
Medição da temperatura	Mediante um sensor IV na lateral a uma altura definida do fundo	Mediante um sensor IV situado no fundo do reator. Permite usar fibra ótica.
Agitação Magnética	300-900 rpm	3 velocidades
Programação de métodos	Tela sensível ao toque	Tela sensível ao toque ou PC externo

### 3.2.5. Micro-ondas e Química Verde

Um grande número de artigos científicos relatam as vantagens do uso de micro-ondas no desenvolvimento de rotas sintéticas mais verdes.<sup>53,119b-c,121,132</sup> Os argumentos apresentados para considerar o micro-ondas como uma tecnologia

que adere aos princípios de Química Verde serão comentados brevemente a seguir.

Um dos princípios de Química Verde associados ao uso de micro-ondas é a eficiência energética. O mecanismo de aquecimento único do micro-ondas permite o aquecimento uniforme e seletivo com menor uso de energia. Padrões de temperatura não alcançados por aquecimento convencional provocam o aumento da velocidade, tornando as reações muito mais rápidas e diminuindo consideravelmente os tempos reacionais de horas ou até dias, para minutos ou mesmo segundos.<sup>27,53,119b-c,121,133</sup> Uma reação rápida realizada em um regime de alta temperatura provavelmente exigirá menos energia em comparação com uma transformação que requer tempos de reação significativamente mais longos em temperaturas mais baixas. Consequentemente, isto resulta em uma economia significativa de energia.<sup>121,133</sup>

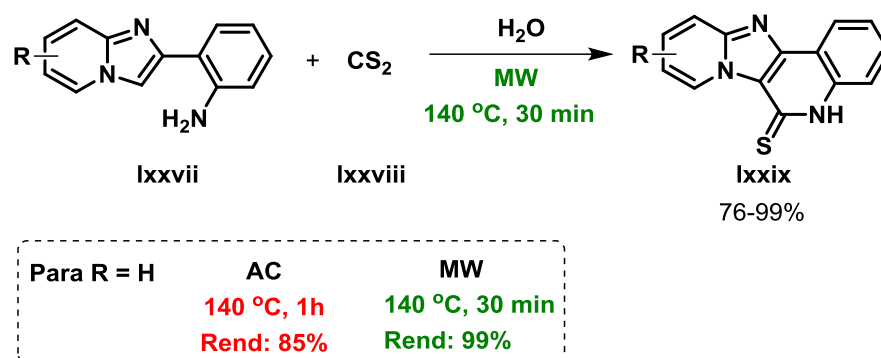
Por outro lado, alguns solventes considerados ambientalmente benignos como água, etilenoglicol e líquidos iônicos tem propriedades dielétricas que permitem absorver a energia do micro-ondas e transformá-la eficientemente em calor. Consequentemente, o uso de solventes prejudiciais pode ser evitado. Ainda, devido ao aquecimento seletivo de materiais no micro-ondas, algumas reações podem ser realizadas sem solvente.<sup>27,121,133</sup>

O aumento do rendimento e maior seletividade são frequentemente observados em reações assistidas por micro-ondas. Com a menor formação de produtos secundários/resíduos, o produto é obtido em maior rendimento e as etapas de purificação são reduzidas, evitando o uso de grandes volumes de solventes orgânicos geralmente necessários nessa etapa.<sup>53,119b-c,121</sup>

Reações assistidas por micro-ondas têm alta reprodutibilidade devido ao controle preciso dos parâmetros do processo.<sup>53,121</sup> Além disso, os instrumentos de micro-ondas disponíveis comercialmente são equipados com recursos de segurança de maneira que, no caso de eventuais falhas como sobrepressão ou descontrole térmico, que comprometa o limite operacional do sistema, a energia de micro-ondas é desligada para proteger o usuário e o equipamento de possíveis danos.<sup>53</sup>

Alguns exemplos relevantes que mostram os aspectos verdes da síntese orgânica assistida por micro-ondas são apresentados a seguir.

Li e col.<sup>134</sup> desenvolveram uma metodologia ambientalmente benigna para a síntese de quinolina-2-tionas poli-heterocíclicas fundidas (**lxxix**) através da anulação de *o*-heteroaril anilinas (**lxxvii**) com dissulfeto de carbono (**lxxviii**) em água. Experimentos mostraram que a irradiação de micro-ondas permitiu reduzir o tempo de reação pela metade e obter o produto em maior rendimento (R = H) quando comparado ao aquecimento convencional (Esquema 32). O escopo da reação foi realizado usando um reator de micro-ondas monomodo CEM Discover e frasco fechado. Os produtos, isolados mediante filtração simples, foram obtidos com bons rendimentos. O Fator E (massa de resíduo/massa de produto) do processo foi calculado para determinar o impacto ambiental. Considerando que o Fator E ideal é zero,<sup>5-6</sup> o baixo valor do Fator E obtido (0,45) reflete que esta metodologia gera baixo desperdício e tem métricas benignas ao meio ambiente. Ainda, foi realizada uma reação em escala de grama e o produto foi obtido com 96% de rendimento. Foi demonstrado que a água pode ser reciclada em até 5 vezes sem perda significativa no rendimento.

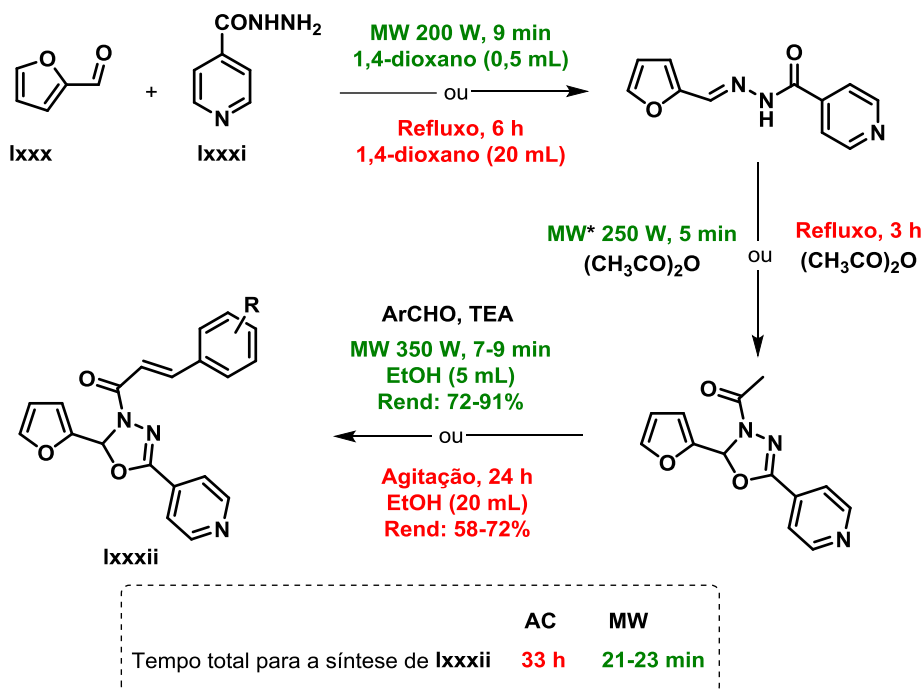


**Esquema 32.** Síntese de quinolina-2-tionas **lxxix** assistida por micro-ondas.

Desai e col.<sup>135</sup> relataram a síntese de novos híbridos heterocíclicos (**lxxxii**) de furano-piridina contendo estrutura central de oxadiazol como promissores agentes antituberculose. A síntese em três etapas foi realizada em condições convencionais e sob irradiação de micro-ondas para fins de comparação. O reator empregado foi um micro-ondas multimodo Anton Paar Synthos 3000. As reações assistidas por micro-ondas forneceram os produtos em maiores rendimentos e tempos de reação drasticamente reduzidos de horas para alguns minutos (Esquema 33). Ainda, no método assistido por micro-ondas foi possível diminuir

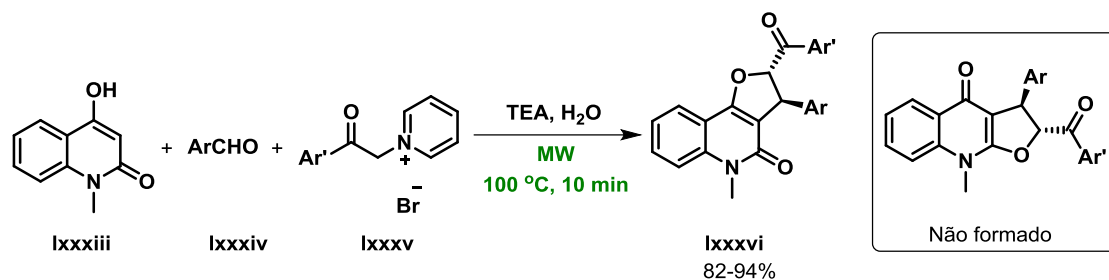


notavelmente a quantidade de solvente utilizado na primeira e última etapa, enquanto a segunda etapa pode ser realizada em fase sólida usando os reagentes adsorvidos em sílica gel.



**Esquema 33.** Síntese convencional e assistida por micro-ondas do composto **Ixxxii**.\* Reação realizada em fase sólida com os reagentes adsorvidos em sílica gel.

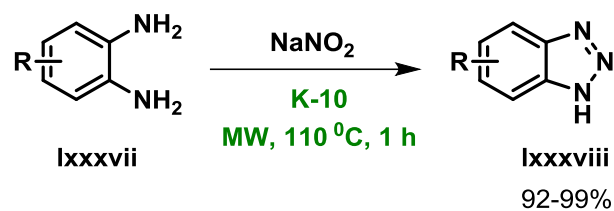
Por outro lado, Indumathi e col.<sup>136</sup> relataram uma metodologia para a síntese regio- e estereosseletiva de *trans*-diidrofuro[3,2-*c*]-quinolin-4(2*H*)-onas (**Ixxxvi**) sob irradiação de micro-ondas. Os reagentes, incluindo, 4-hidroxi-1-metil-2(1*H*)-quinolinona (**Ixxxiii**), aldeídos aromáticos (**Ixxxiv**) e brometos de 1-(2-oxo-2-ariletil)piridínio (**Ixxxv**) foram solubilizados em água e uma quantidade catalítica de trietilamina foi adicionada. A reação multicomponente foi realizada em um micro-ondas monomodo Biotage Iniciador, sob condições de frasco fechado. Em um tempo de reação curto de 10 min, apenas os produtos (**Ixxxvi**) foram obtidos com excelentes rendimentos (Esquema 34). O procedimento de purificação foi muito simples, os produtos foram isolados por filtração, devido à sua baixa solubilidade em água, seguida de recristalização utilizando uma quantidade mínima de solvente, evitando extrações e separações cromatográficas. Os autores realizaram as reações sobre aquecimento convencional na mesma temperatura resultando em rendimentos ligeiramente menores (79-90%) em um tempo de reação notavelmente maior (3h).



**Esquema 34.** Síntese regio- e estereosseletiva de *trans*-dihidrofuro[3,2-*c*]-quinolin-4(2*H*)-onas.

Kokel e col.<sup>137</sup> desenvolveram um método de diazotação em fase sólida assistida por micro-ondas para a síntese ambientalmente benigna de benzotriazóis (**Ixxxviii**) substituídos a partir de *o*-fenilenodiaminas (**Ixxxvii**) (Esquema 35). Nesta metodologia, a reação ocorre na superfície de um ácido sólido, K-10 montmorilonita, onde os reagentes foram adsorvidos. Foi relatado que o K-10 tem uma acidez semelhante à do ácido nítrico e alta área superficial, é estável sob condições de alta temperatura e é um excelente absorvente das micro-ondas. Essas características tornam o K-10 um catalisador e meio ideal para reações sem solvente assistidas por micro-ondas.

As reações foram realizadas em um micro-ondas monomodo CEM Discover e após 1 h de irradiação os produtos foram obtidos em rendimentos quase quantitativos, dispensando procedimentos de purificação. Apenas a extração com um pequeno volume de AcOEt e posterior evaporação foi suficiente para isolar os produtos. O catalisador heterogêneo foi reciclado 4 vezes sem diminuição no rendimento. Uma comparação entre a reação assistida por micro-ondas e sob aquecimento convencional em termos de tempo de reação e eficiência energética foi realizada e os resultados estão mostrados na tabela 5. Como pode ser observado, para alcançar 89% de rendimento do produto, a reação em banho de óleo precisou de um tempo consideravelmente maior que a reação assistida por micro-ondas. Com base no consumo de energia de ambas as reações, os autores concluíram que a ativação por micro-ondas parece claramente superior ao aquecimento convencional uma vez que é mais rápida e energeticamente mais eficiente.



**Esquema 35.** Síntese de **lxxxviii** via diazotação de **lxxxvii** catalisada por K-10 montmorilonita sólido.

**Tabela 5.** Comparação da eficiência energética das reações de diazotação/ciclização intermolecular assistidas por micro-ondas (MW) e aquecidas convencionalmente (AC) de *o*-fenilenodiamina.

	Rend (%)	Uso de energia (KWh)	Eficiência energética (KWh/%)
<b>MW (0,33 h)</b>	89	0,08	$8,99 \cdot 10^{-4}$
<b>AC (7 h)</b>	89	0,17	$19,10 \cdot 10^{-4}$

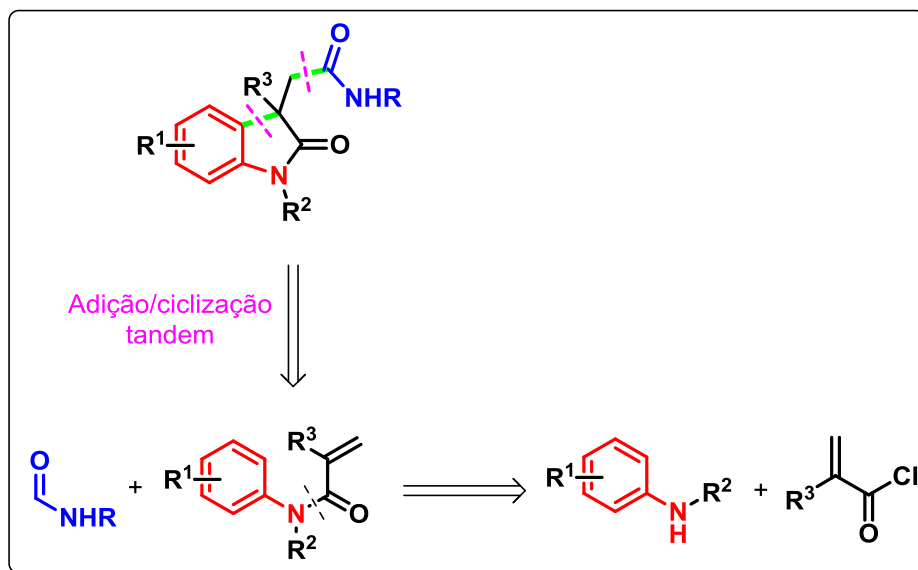
## **4. RESULTADOS E DISCUSSÕES**

Visando o melhor entendimento o presente capítulo será dividido em duas partes. Na primeira parte (seção 4.1) serão apresentados os resultados referentes à reação de foto-Fenton em formamida sob condições de fluxo contínuo para a síntese de oxindol acetamidas. Na segunda parte (seção 4.2) serão apresentados os resultados referentes à reação de Fenton assistida por micro-ondas para a síntese de isoquinolina-1,3-diona acetamidas.

### **4.1. Síntese de oxindol acetamidas sob condições de fluxo contínuo**

Como descrito no item 2.2.3 a síntese de oxindóis mediante adição/ciclização radicalar tandem de *N*-arilacrilamidas ganhou considerável atenção devido as suas vantagens. Apesar de existir alguns relatos na literatura sobre a incorporação de radicais carbamoíla no núcleo oxindol mediante esta metodologia, é importante destacar que todos os procedimentos descritos são realizados em batelada a elevadas temperaturas e requerem longos tempos reacionais. Motivados pelo desenvolvimento de uma metodologia ambientalmente mais benigna para a síntese de oxindol acetamidas, ficamos interessados em explorar a reação de Fenton em formamida na presença de *N*-arilacrilamidas usando um sistema fotoquímico em fluxo contínuo, visando a incorporação das vantagens da tecnologia de fluxo e da fotoquímica.

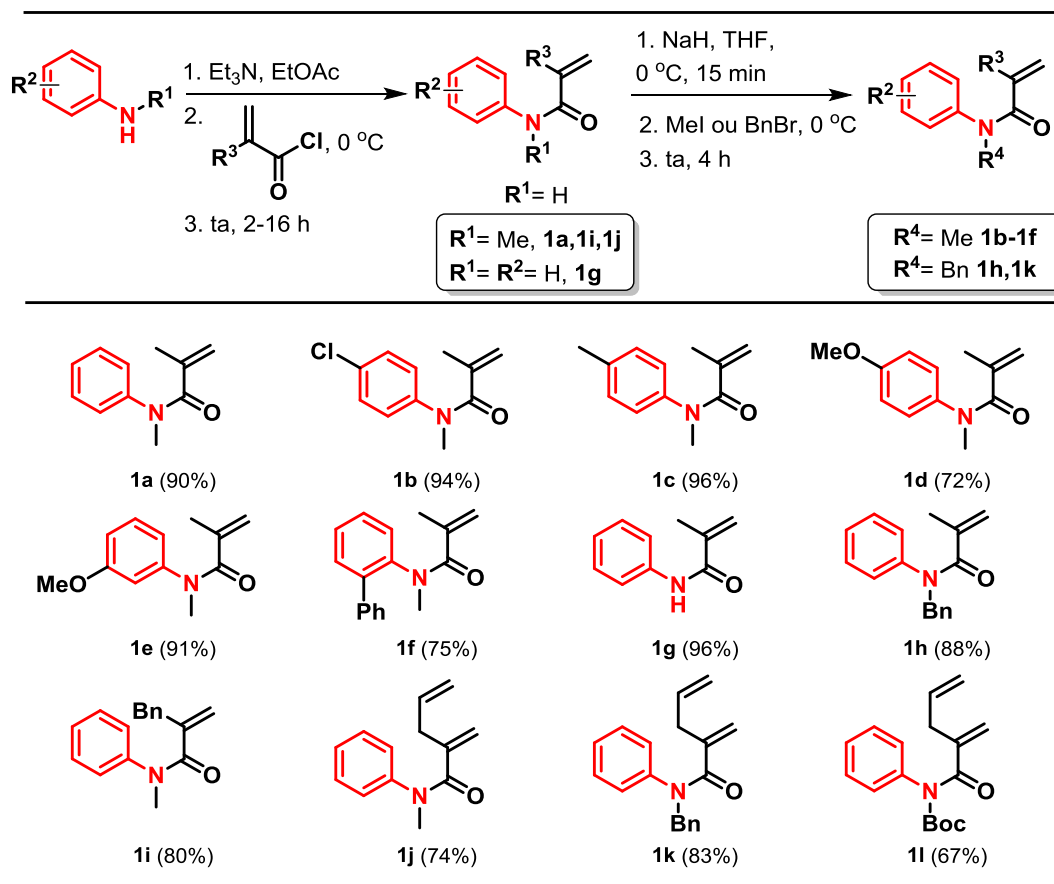
Conforme mostrado no Esquema 36, com base na adição/ciclização radicalar tandem, o núcleo oxindol pode ser preparado a partir da *N*-arilacrilamida correspondente e a formamida. As *N*-arilacrilamidas podem ser facilmente obtidas através da reação de acilação de anilinas com cloretos de ácido, ambos comercialmente disponíveis. De acordo com nosso planejamento experimental, a síntese de oxindol acetamidas a partir de materiais de partida comerciais pode ser realizada em duas etapas.



**Esquema 36.** Análise retrossintética para oxindol acetamidas.

#### 4.1.1. Síntese das *N*-arilacrilamidas

Em um primeiro momento, as *N*-arilacrilamidas foram preparadas mediante a reação de acilação entre a anilina substituída e o cloreto de acrilóila correspondente.<sup>138</sup> As *N*-arilacrilamidas **1a**, **1g**, **1i** e **1j** foram obtidas em uma etapa. Para a síntese dos compostos **1b-1f**, **1h** e **1k**, uma reação de alquilação subsequente das acrilamidas N-H foi realizada na presença de hidreto de sódio e o haleto de alquila correspondente (iodeto de metila ou brometo de benzila).<sup>139</sup> No caso do produto **1l**, a acrilamida N-H obtida na primeira etapa foi submetida a uma segunda reação de acilação usando bis(trimetilsilil) amida de lítio (LiHMDS) como base e anidrido Boc.<sup>140</sup> Todos os produtos foram obtidos em rendimentos bons a excelentes (Esquema 37), dos quais as *N*-arilacrilamidas **1i-1l**, foram sintetizadas pela primeira vez. A caracterização dos compostos foi realizada mediante Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (GC-MS) e Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.



**Esquema 37.** Preparação das *N*-arilacrilamidas 1a-1l.

Como exemplo, os espectros de RMN- $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  obtidos para o composto sem precedente na literatura **1j** são mostrados a seguir (Figuras 17 e 18).

Na região mais blindada do espectro de RMN- $^1\text{H}$  foi observado o sinal correspondente aos prótons do grupo  $\text{CH}_2$  em 2,83 ppm como um duplete com constante de acoplamento  $J = 6,0$  Hz e um singlete em 3,35 ppm correspondente à metila ligada ao nitrogênio. A continuação no espectro foram observados dois multipletos, um deles em 5,01-5,07 ppm integrando 4H, correspondente aos hidrogênios das duplas ligações terminais e o outro em 5,65-5,73 ppm, integrando 1H, que corresponde ao outro próton vinílico. Na região mais desblindada do espectro foram detectados três multipletos correspondentes aos prótons aromáticos, em 7,13-7,15 ppm, integrando 2H (hidrogênios em *orto*), em 7,24-7,26 ppm, integrando 1H (hidrogênio em *para*) e em 7,32-7,35, integrando 2H (hidrogênios em *meta*).

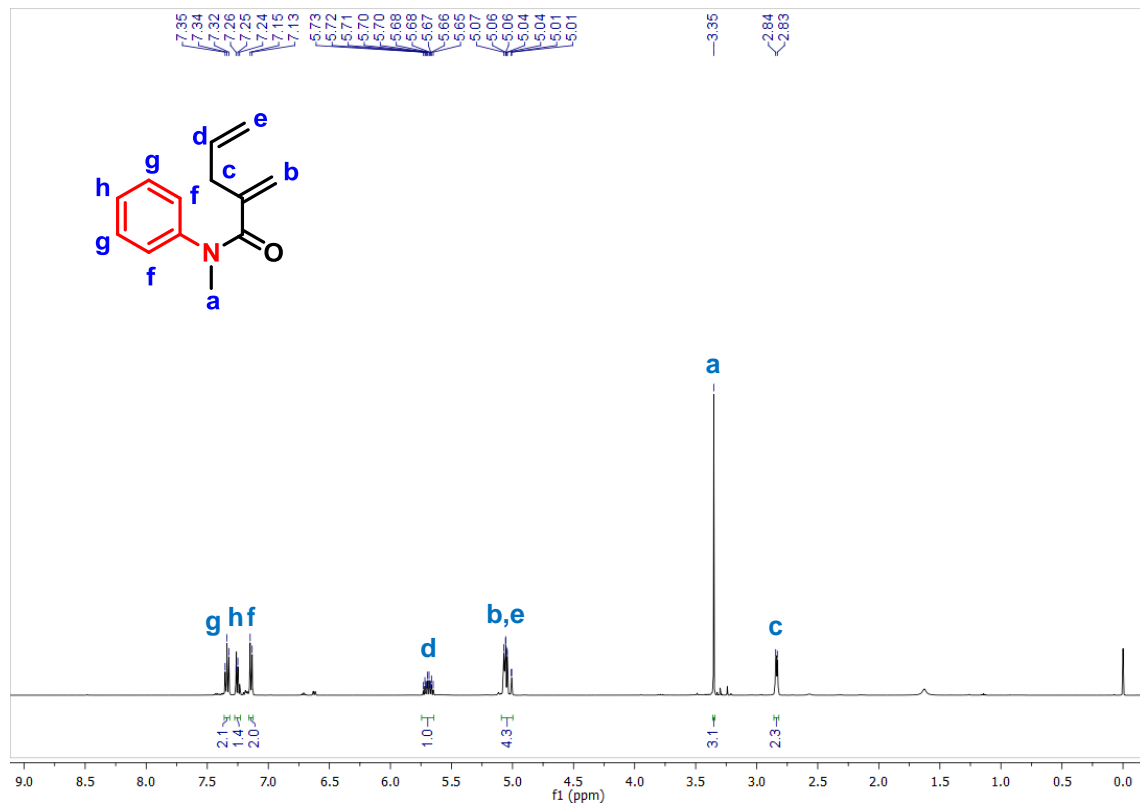


Figura 17. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **1j**.

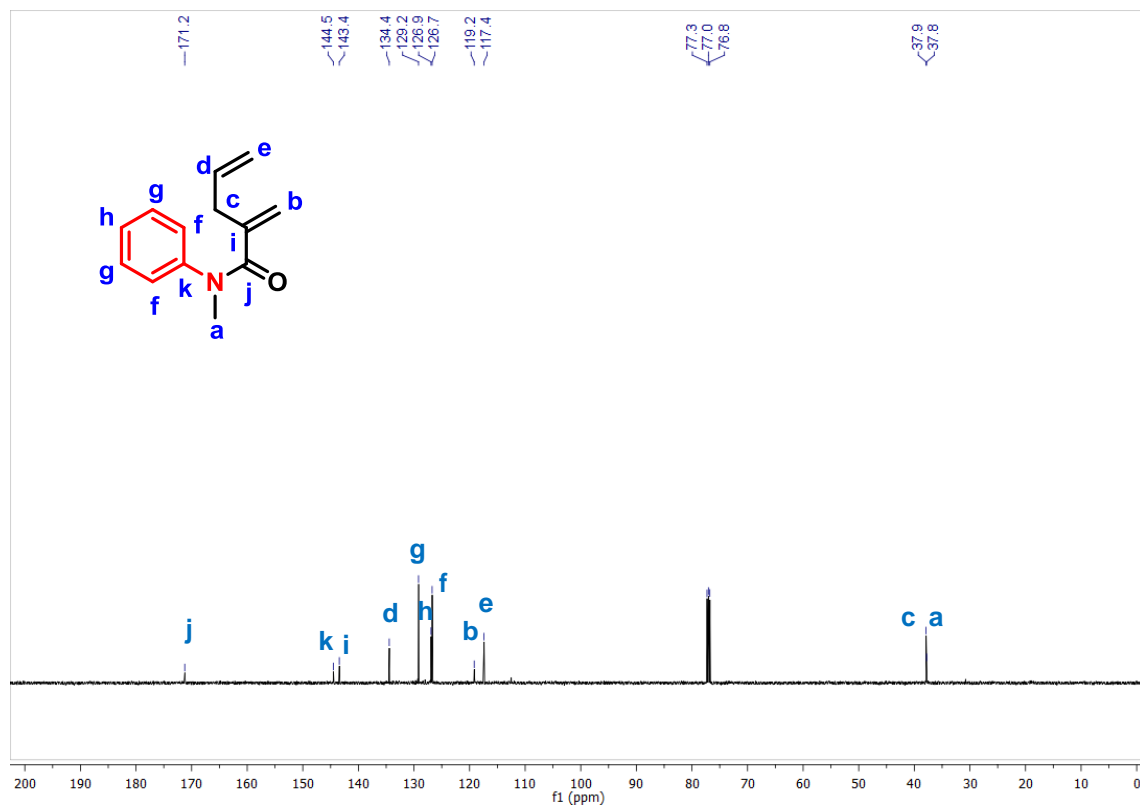


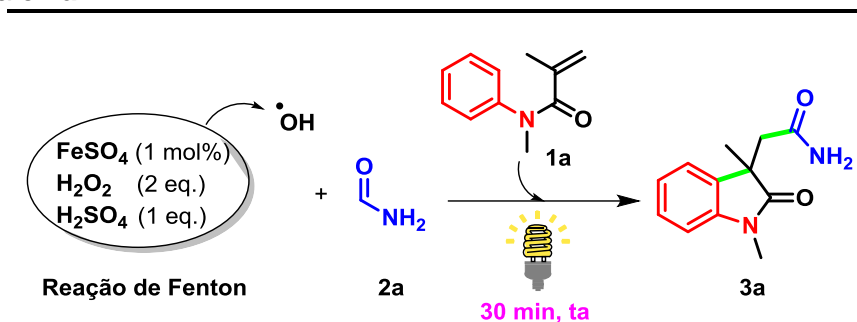
Figura 18. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **1j**.

Por outro lado, o espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto **1j** forneceu 11 sinais. Em 37,8 e 37,9 ppm apareceram os sinais correspondentes aos carbonos alifáticos, no caso, o grupo metileno e a metila ligada ao nitrogênio. Entre 117-145 ppm foram observados os carbonos olefínicos (4 sinais em 117,4; 119,2; 134,4 e 143,4 ppm) e aromáticos (4 sinais em 126,7; 126,9; 129,2 e 144,5 ppm). Na região mais desblindada do espectro apareceu o sinal correspondente à carbonila em 171,2 ppm.

#### 4.1.2. Avaliação da fonte de luz para a reação de foto-Fenton em formamida

Como descrito no epígrafe 2.3.1, a escolha da fonte luminosa tem um impacto direto na eficiência do processo de foto-Fenton. A foto-redução dos complexos de Fe (III) para Fe (II) e a fotólise direta de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> são dependentes do comprimento de onda da radiação incidente (Eq. 12-13; epígrafe 2.3.1). Levando isto em consideração, nossos experimentos iniciais foram dedicados à avaliação da fonte de luz para o processo de foto-Fenton na presença de formamida (**2a**) e do acceptor de radical *N*-metil-*N*-fenilmetacrilamida (**1a**). Para este propósito, um frasco de vidro contendo a formamida, os reagentes de Fenton (peróxido de hidrogênio, ácido sulfúrico e FeSO<sub>4</sub>) e **1a** foi exposto à respectiva fonte de luz por 30 min. Três lâmpadas foram selecionadas com base no seu espectro de emissão e disponibilidade, incluindo uma lâmpada fluorescente compacta (CFL) de 40 W, uma fita de LED azul de 12 W e uma lâmpada UV. A lâmpada UV utilizada foi uma lâmpada de vapor de mercúrio de média pressão (450 W) da Ace Glass Incorporate (7825-35), com linhas de emissão na região do ultravioleta e visível (comprimentos de onda: 253,7 nm, 366,0 nm, 404,5 nm, 435,8 nm, 546,1 nm, 578,0 nm). Na tabela 6 são mostrados os resultados das reações realizadas em batelada. Apenas a reação exposta à luz UV (lâmpada de Hg 450 W) foi capaz de produzir o heterociclo desejado, oxindol **3a**, após 30 min (60% de conversão). A elevada potência e o espectro de emissão da lâmpada de Hg foram indispensáveis para alcançar um resultado tão satisfatório no curto tempo de exposição à luz.



**Tabela 6.** Avaliação da fonte de luz para o processo de foto-Fenton na presença de formamida e **1a**.<sup>a</sup>

Entrada	Fonte Luminosa	Produto 3a (%) <sup>b</sup>
1	Lâmpada CFL (40 W)	0
2	LED Azul (12 W)	0
3	Lâmpada de Hg (450 W)	60

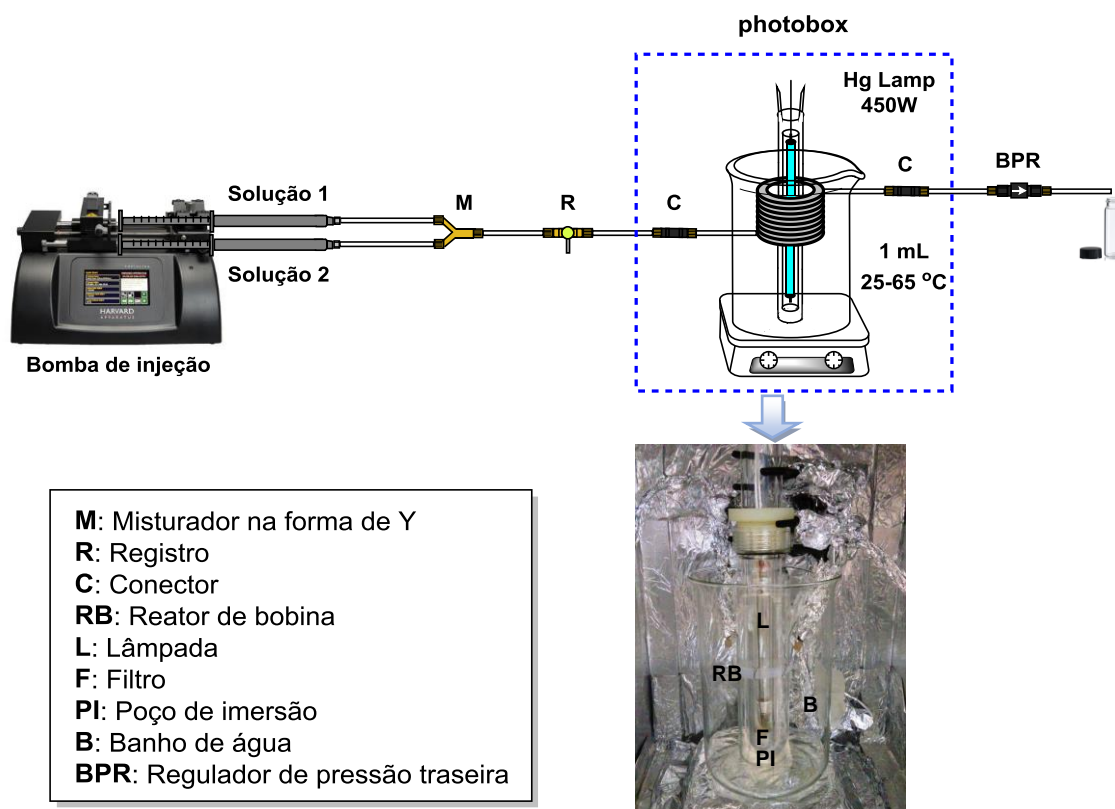
<sup>a</sup>Condições de reação: *N*-metil-*N*-fenilmetacrilamida **1a** (0,1 mol/L; 18 mg, 0,1 mmol), FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (1 mol%), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,1 mmol) e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aquoso (30% em solução aquosa; 0,2 mmol); 30 min à ta. <sup>b</sup>As conversões são baseadas na análise GC-MS.

Este resultado era esperado se comparamos as três lâmpadas testadas em relação ao espectro de emissão e a potência. Em princípio com as três lâmpadas poderia acontecer a fotorredução dos complexos de Fe (III), enquanto que, a fotólise direta do peróxido de hidrogênio ocorre no UV, onde apenas a lâmpada de mercúrio tem linhas de emissão. Por outro lado, fontes de luz de alta potência fornecem um fluxo de fótons mais alto (Eq. 19) e podem acelerar significativamente a reação (Eq. 18).<sup>103,105</sup> Consequentemente, a lâmpada de Hg poderia fornecer melhores resultados em curtos tempos de reação e por tanto, ela foi escolhida para projetar e montar o reator fotoquímico de fluxo para operação contínua.

#### 4.1.3. Síntese dos oxindóis-3,3-dissubstituídos sob condições de fluxo contínuo

O sistema em fluxo contínuo usado para a síntese dos oxindóis-3,3-dissubstituídos é mostrado na figura 19. Duas soluções foram preparadas, a solução 1 contendo a *N*-arilacrilamida **1**, o ácido sulfúrico e o FeSO<sub>4</sub> em formamida (**2a** ou **2b**) e a solução 2 contendo o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em formamida (**2a** ou **2b**). As duas soluções reacionais foram carregadas em seringas de aço inox e fluídas através do sistema usando uma bomba de seringa da Harvard Apparatus. Para a interconexão entre todo o sistema foi usada uma tubulação de

perfluoroalcoialcano de elevada pureza (HPFA). Após a mistura das soluções mediante um misturador na forma de Y, o fluido reacional entra no fotoreator, no qual permanece pelo tempo desejado (tempo de residência).



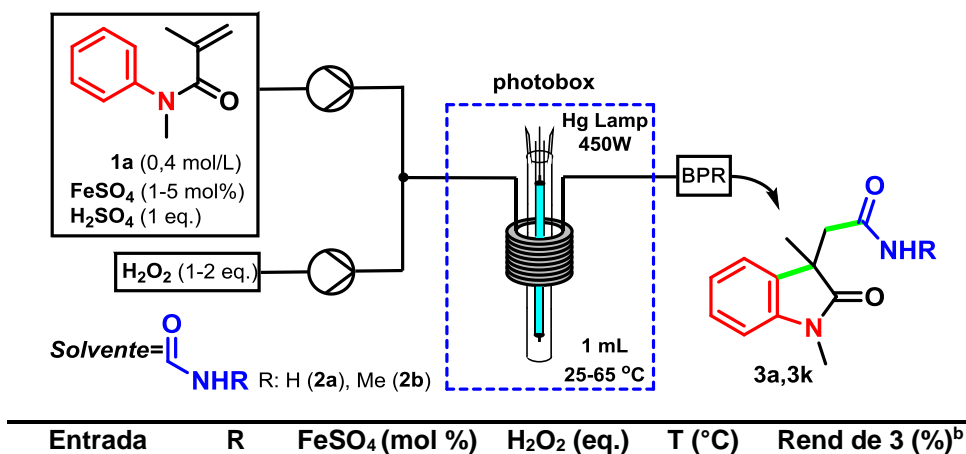
**Figura 19.** Sistema fotoquímico em fluxo contínuo para a síntese dos oxindóis-3,3-dissubstituídos.

A zona de reação foi projetada da seguinte maneira: a lâmpada de mercúrio de 450 W foi inserida em um filtro de vidro Pyrex que permite o passo de comprimentos de onda acima de 280 nm, e logo, a lâmpada com o filtro foi colocada dentro de um poço de imersão de quartzo resfriado a água. Em seguida, uma tubulação de HPFA, na forma de bobina (volume = 1 mL), foi colocada ao redor da fonte luminosa. O controle da temperatura da reação foi alcançado usando um banho de resfriamento. O fotoreator foi colocado dentro de uma caixa coberta com papel alumínio chamada “photobox”. Na saída do fotoreator, foi conectado um regulador de pressão traseira de 75 psi. Após despressurização, o fluido reacional foi coletado e analisado mediante GC-MS depois de etapas de quenching e extração.

Inicialmente a reação de foto-Fenton na presença de *N*-metilformamida (**2b**) e *N*-metil-*N*-fenilmetacrilamida (**1a**) foi escolhida como sistema modelo para otimizar as condições reacionais. Os resultados estão resumidos na Tabela 7.

Na primeira condição testada, decidimos empregar uma alta concentração de **1a** (concentração dentro do reator = 200 mmol/L) visando elevada produtividade. Felizmente, este experimento inicial sob condições de fluxo contínuo mostrou excelente desempenho para produzir o oxindol desejado **3k**. Após um tempo de residência ( $t_R$ ) de 10 min, o material de partida foi completamente transformado no produto desejado (Tabela 7, entrada 1). Mesmo após este excelente resultado (conversão quantitativa), diferentes condições de reação foram avaliadas, incluindo concentração do catalisador de ferro, concentração do peróxido de hidrogênio, temperatura e tempo de residência ( $t_R$ ).

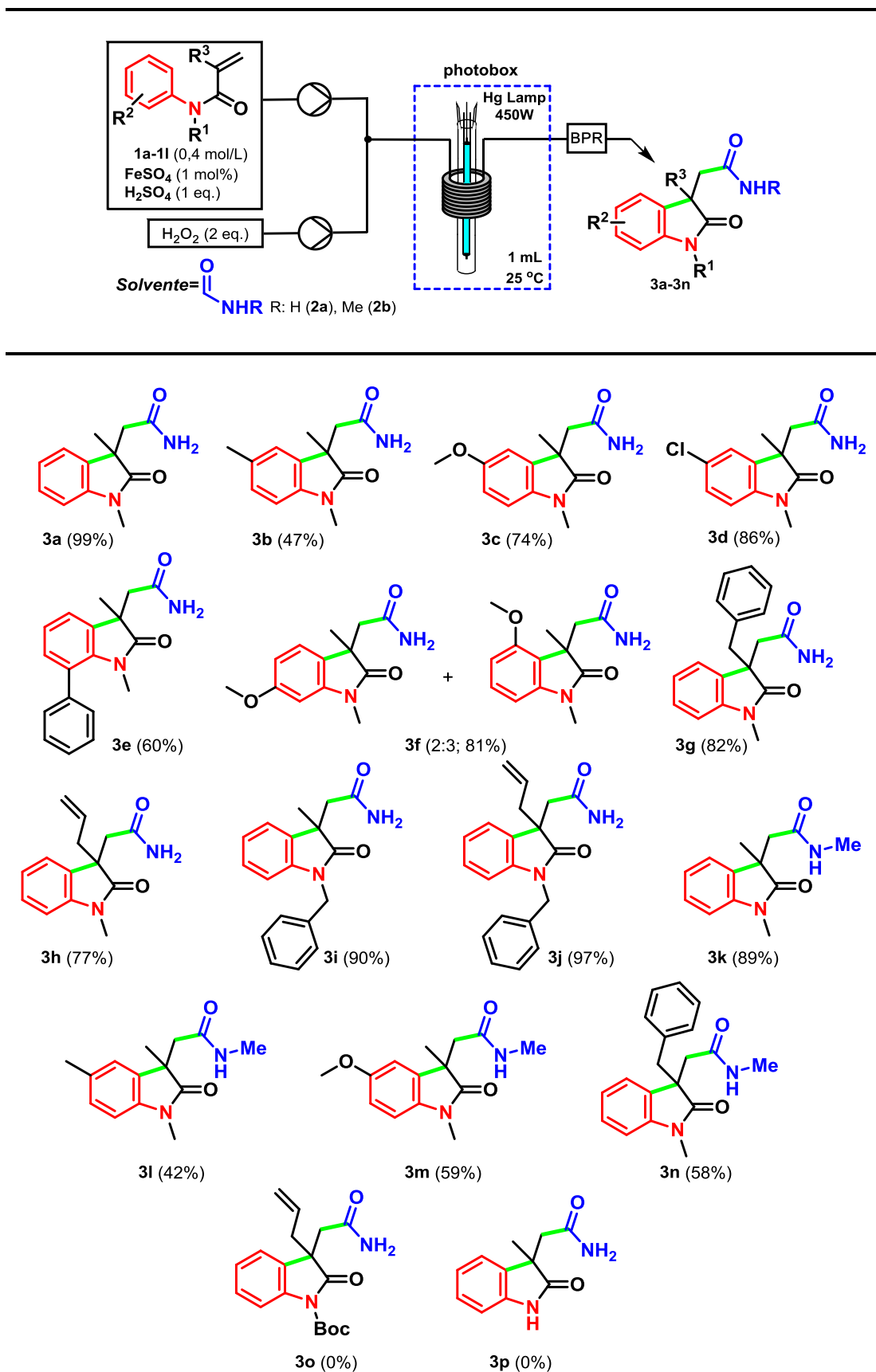
Uma quantidade menor do catalisador de  $Fe^{2+}$  (1 mol %,  $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ ) ainda forneceu conversão completa a **3k** (Tabela 7, entrada 2). Quando a concentração do oxidante ( $H_2O_2$ ) foi reduzida, observou-se uma diminuição na conversão do produto (Tabela 7, entrada 3). Esse resultado mostra o papel relevante do peróxido de hidrogênio na reação, envolvendo a geração do radical hidroxila. Um conjunto de reações em temperaturas mais baixas (55, 45, 40 e 25 °C) foi realizado sob condições de fluxo contínuo com  $t_R = 10$  min. Em todos os casos, observamos a conversão completa do material de partida para o produto desejado (Tabela 7, entradas 4-7), mesmo quando a formamida (**2a**) foi usada como precursor do radical carbamoíla (Tabela 7, entrada 8). Também realizamos a reação com tempos de residência muito curtos (5 e 2,5 min) à temperatura ambiente. No entanto, o material de partida **1a** não foi totalmente consumido em nenhum dos casos (Tabela 7, entradas 9 e 10). Como não consideramos o aumento da temperatura da reação, escolhemos  $t_R = 10$  min e temperatura ambiente como a melhor condição reacional para estudos posteriores.

**Tabela 7.** Síntese dos oxindóis **3a** e **3k** via reação de foto-Fenton em formamida e *N*-metilformamida respectivamente, sob condições de fluxo contínuo.<sup>a</sup>

Entrada	R	FeSO <sub>4</sub> (mol %)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (eq.)	T (°C)	Rend de 3 (%) <sup>b</sup>
1	Me	5	2	65	100
2	Me	1	2	65	100
3	Me	1	1	65	72
4	Me	1	2	55	100
5	Me	1	2	45	100
6	Me	1	2	40	100
7	Me	1	2	25	100
8	H	1	2	25	100
9 <sup>c</sup>	H	1	2	25	41
10 <sup>d</sup>	H	1	2	25	11

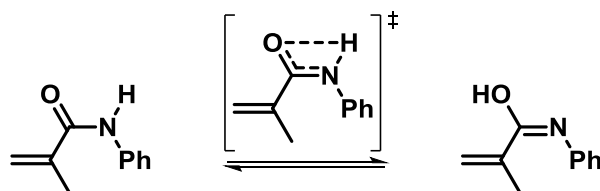
<sup>a</sup>Condições de reação dentro do reator: **1a** (0,2 mol/L), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,2 mol/L), FeSO<sub>4</sub> (1-5 mol%), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% em solução aquosa, 1-2 equiv.) e formamida (R = H) ou *N*-metilformamida (R = Me) como solvente; tempo de residência ( $t_R$ ) = 10 min; volume do reator = 1 mL; lâmpada de 450 W Hg; regulador de pressão traseira (BPR) de 75 psi. <sup>b</sup>As conversões foram determinadas por análise GC-MS. <sup>c</sup> $t_R$  = 5 min. <sup>d</sup> $t_R$  = 2,5 min.

Tendo estabelecido as condições de fluxo ideais, voltamos nossa atenção ao escopo do substrato (Esquema 38).



**Esquema 38.** Produção em fluxo contínuo dos oxindóis **3a-3n** mediante a reação de foto-Fenton em formamida ou *N*-metilformamida. Rendimentos isolados são relatados.

A reatividade de várias *N*-arilacrilamidas para o processo de foto-Fenton em formamida ou *N*-metilformamida foi avaliada, e uma variedade de oxindóis-3,3-dissubstituídos **3a-3n** foram obtidos em bons a excelentes rendimentos. A influência de substituintes no anel aromático das *N*-metil-*N*-arilmetacrilamidas **1** foi avaliada. Vários grupos funcionais foram tolerados, incluindo substituintes *p*-Me, *p*-OMe, *p*-Cl, *o*-Ph e *m*-OMe. Entre os substituintes *para*, tanto os grupos doadores quanto os retiradores de elétrons forneceram os oxindóis **3b-3d** com bons rendimentos. Quando a *N*-metil-*N*-arilacrilamida *o*-fenil-substituída foi avaliada, o oxindol **3e** foi obtido com bom rendimento. A *N*-metil-*N*-arilmetacrilamida *m*-metoxi-substituída forneceu uma mistura de regioisômeros **3f** (81% de rendimento; proporção de isômeros de 2:3) como esperado, uma vez que um substituinte em meta possibilita a ciclização em duas posições do anel aromático. *N*-metil-*N*-fenilacrilamidas contendo um grupo benzila ou alila forneceram oxindóis **3g** e **3h** em elevados rendimentos. *N*-arilacrilamidas contendo diferentes grupos *N*-protetores, como benzila e Boc, foram avaliadas. No entanto, apenas as acrilamidas protegidas com *N*-Bn foram compatíveis com esta transformação, fornecendo oxindóis **3i** e **3j** em excelentes rendimentos. No caso de *N*-arilacrilamidas contendo *N*-Boc e *N*-H livre, não foi observada a formação do produto desejado. Com relação a acrilamida com *N*-Boc, o espectro de GC-MS mostrou 75% do material de partida e 25% da acrilamida desprotegida *N*-H. Por outro lado, nas condições reacionais a acrilamida *N*-H pode estar na geometria favorável para ocorrer a tautomerização amida-ácido imídico (Esquema 39). Por fim, o radical carbamoíla gerado a partir da *N*-metilformamida **2b** foi usado para produzir oxindóis **3k-3n** com bons rendimentos.



**Esquema 39.** Tautomerização amida-ácido imídico.

Dos catorze oxindóis sintetizados mediante esta metodologia, quatro são compostos inéditos, incluindo **3f**, **3g**, **3j** e **3n**. Todos os oxindóis foram caracterizados mediante RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, GC-MS, Infravermelho (IV) e Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS). Como exemplo são mostrados os espectros de RMN-<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do composto **3h** nas Figuras 20 e 21.

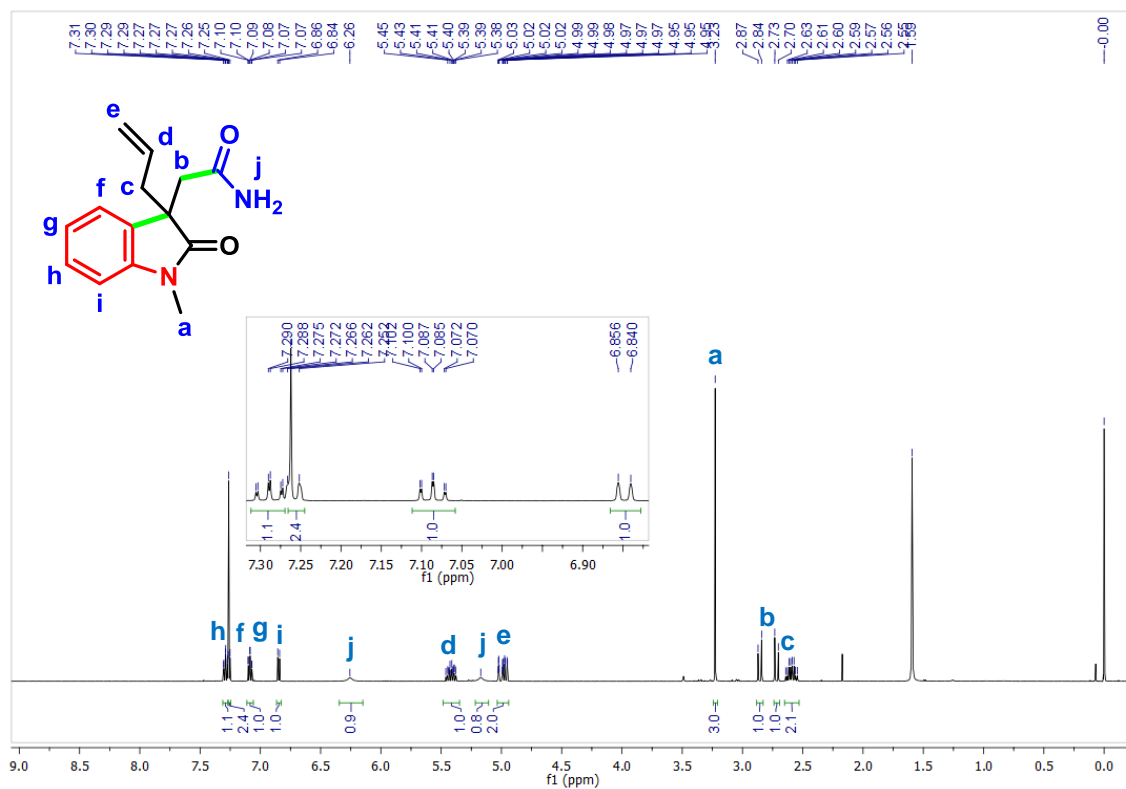


Figura 20. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 3h.

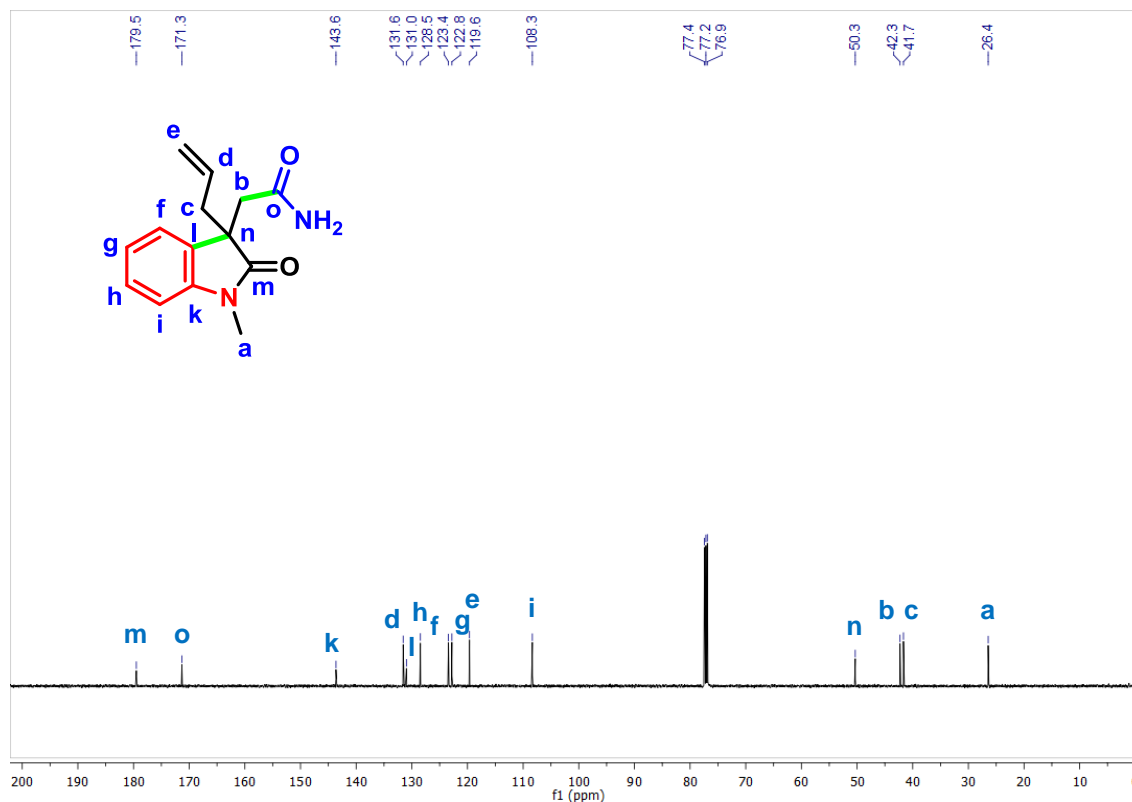


Figura 21. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 3h.

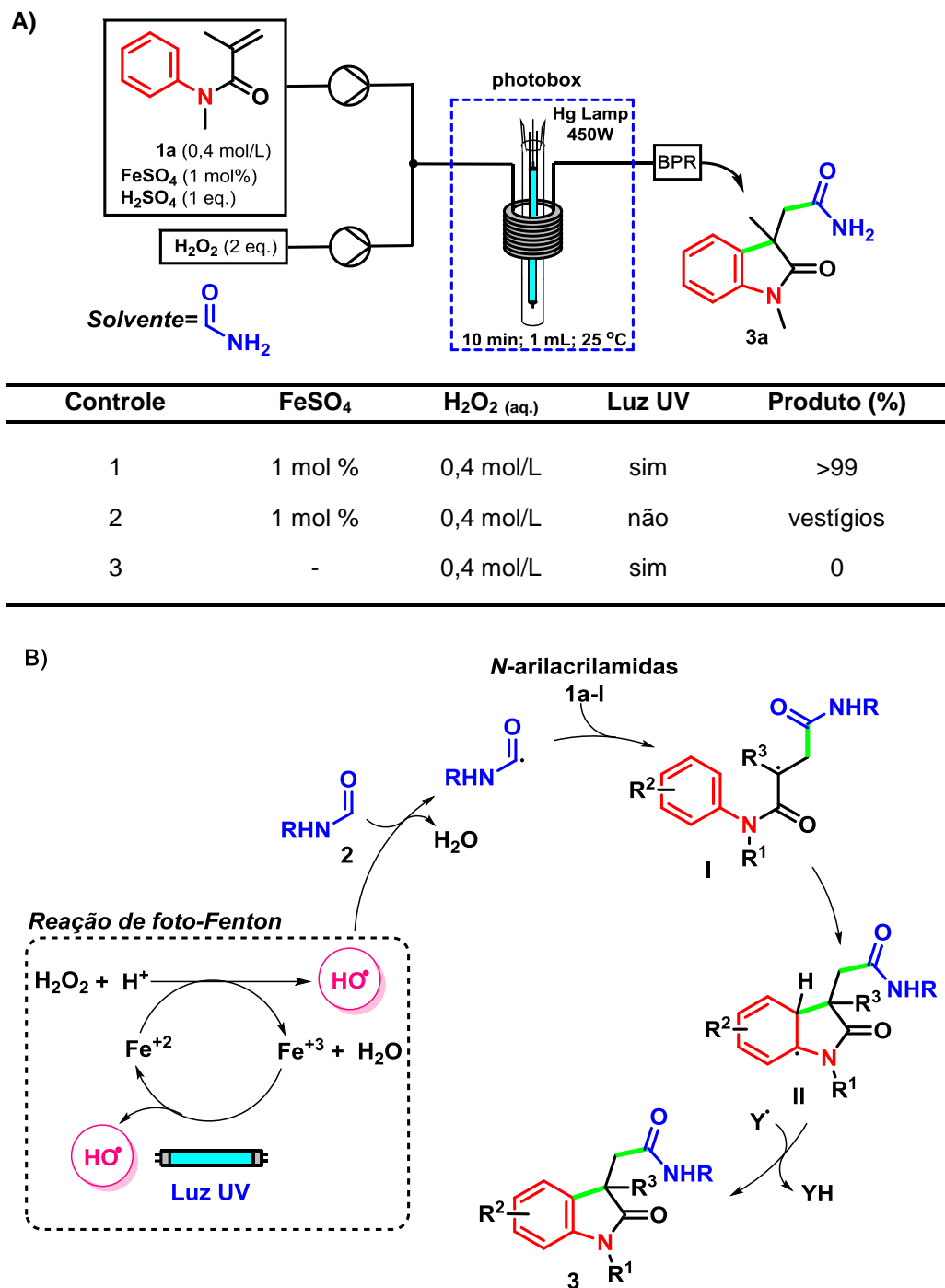
Na região mais blindada do espectro de RMN-<sup>1</sup>H foram observados os sinais dos prótons metílicos e metilênicos. Os prótons distereotópicos **c** (multiplete em 2,55-

2,64 ppm) apareceram com o mesmo deslocamento químico devido à sobreposição dos sinais, o uso de resolução mais alta levaria à divisão do multipletto em dois duplo dupletos. Contudo, os prótons diastereotópicos **b** foram observados como dupletos com diferente deslocamento químico, um dupletto em 2,72 ppm, com constante de acoplamento  $J = 15,0$  Hz e o outro em 2,86 ppm com  $J = 15,0$  Hz, corroborando o acoplamento geminal destes prótons. Em 3,23 ppm foi observado o singletto correspondente aos prótons da metila ligada ao nitrogênio. Os sinais dos prótons vinílicos foram observados como multipletos em 4,95–5,03 ppm, correspondente aos prótons **e**, e em 5,38–5,46 ppm, correspondente ao próton **d**. Os sinais do NH<sub>2</sub> da amida apareceram como singletos largos em 5,17 e 6,26 ppm. A não equivalência dos hidrogênios ligados ao nitrogênio no caso de amidas primárias é causada pela rotação lenta da ligação H<sub>2</sub>N-C=O, provocada pela contribuição da forma H<sub>2</sub>N<sup>+</sup>=C-O<sup>-</sup>. Na região mais desblindada do espectro foram detectados os sinais dos prótons aromáticos. Em 6,85 ppm foi observado um dupletto com  $J = 10,0$  Hz correspondente ao próton **i**. A continuação em 7,08 ppm foi observado um triplo dupletto correspondente ao próton **g** com constantes de acoplamento  $J = 8,0$  Hz e  $J = 1,0$  Hz, verificando os acoplamentos *orto* e *meta* respectivamente. A seguir, foi observado um multipletto em 7,25-7,27 ppm correspondente ao próton **f**. Finalmente o sinal em 7,29 ppm como um triplo dupletto correspondente ao próton **h** com constantes de acoplamento  $J = 8,0$  Hz (acoplamento *orto*) e  $J = 1,5$  Hz (acoplamento *meta*).

Por outro lado, o espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto **3h** mostrou 14 sinais. Na região mais blindada do espectro foram observados quatro sinais correspondentes aos carbonos alifáticos **a** (26,4 ppm), **c** (41,7 ppm), **b** (42,3 ppm) e **n** (50,3 ppm). Entre 108-144 ppm foram observados os carbonos olefínicos (2 sinais em 119,6 e 131,6 ppm) e aromáticos (6 sinais em 108,3; 122,8; 123,4; 128,5; 131,0 e 143,6 ppm). Na região mais desblindada do espectro foram observados em 171,3 e 179,5 ppm os sinais correspondentes às carbonilas.

Visando investigar o mecanismo de reação, alguns experimentos controle foram realizados sob condições de fluxo contínuo à temperatura ambiente (Esquema 40A).





**Esquema 40.** (A) Experimentos controle; (B) possível mecanismo.

Uma reação na ausência da luz deu apenas vestígios do produto desejado **3a**. Esse resultado revela o papel fundamental da luz UV, a saber, a fotorredução de Fe<sup>3+</sup> a Fe<sup>2+</sup> produzindo radicais hidroxila adicionais, que é conhecido no processo tradicional de foto-Fenton. Outro experimento foi realizado para avaliar a possibilidade de geração do radical hidroxila a partir da fotólise direta do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> na ausência do catalisador de ferro (FeSO<sub>4</sub>). Neste caso, apenas o material de

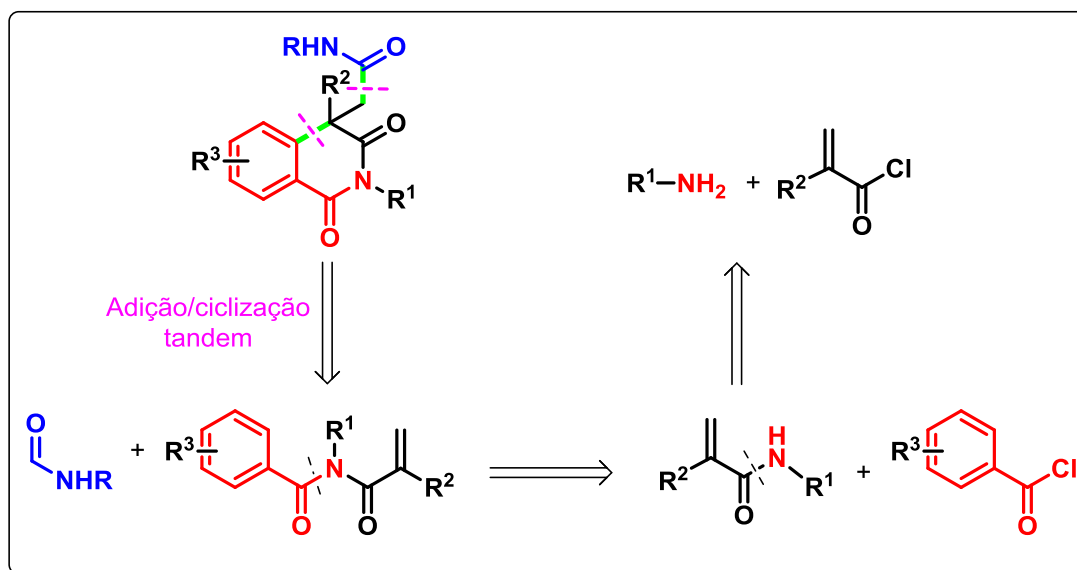
partida foi observado. Com base nestes resultados, um mecanismo plausível para esta reação é apresentado no Esquema 40B. Primeiro, na reação de foto-Fenton, o peróxido de hidrogênio reage com  $\text{Fe}^{2+}$  para produzir radical hidroxila,  $\text{Fe}^{3+}$  e água, e então o  $\text{Fe}^{3+}$  é reduzido a  $\text{Fe}^{2+}$  mediado pela luz UV.<sup>34-36,89,92</sup> O radical hidroxila formado remove o hidrogênio da formamida, gerando o radical carbamoíla desejado. Na presença de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (*N*-acrilamidas **1a-I**), o radical carbamoíla se adiciona à ligação dupla C=C para dar o radical terciário **I**, que experimenta uma reação de ciclização intramolecular produzindo o radical cíclico **II**. Finalmente, o radical hidroxila ou radical carbamoíla pode remover um hidrogênio do radical cíclico **II** para regenerar o anel aromático.

#### 4.2. Síntese de isoquinolina-1,3-diona acetamidas assistida por MW

Como descrito no item 2.2.3 a síntese de isoquinolina-1,3-dionas tem atraído considerável atenção dentro da comunidade científica devido às potenciais atividades biológicas relatadas para alguns derivados. Neste sentido, a incorporação de vários grupos funcionais mediante reações de adição/ciclização radicalar tandem de *N*-acrilóil benzamidas ganharam um lugar de destaque. No entanto, existe apenas um relato recente da introdução de radicais carbamoíla no núcleo isoquinolina-1,3-diona mediante esta metodologia. O método empregado pelos autores requer longos tempos de reação (12 h), tem pequeno escopo de substratos e ainda o agente carbamoilante não é um reagente prontamente disponível. Visando o desenvolvimento de uma metodologia mais verde para a síntese de isoquinolina-1,3-diona acetamidas, decidimos explorar o efeito da irradiação de micro-ondas na reação de Fenton em formamida na presença de *N*-acrilóil benzamidas. Uma vez que a formamida é considerada um excelente solvente para aquecimento dielétrico por micro-ondas, esperamos otimizar a síntese de isoquinolina-1,3-diona acetamidas incorporando as vantagens do uso de micro-ondas em síntese.

Conforme mostrado no Esquema 41, com base na adição/ciclização radicalar tandem, as isoquinolina-1,3-diona acetamidas podem ser preparadas a partir das *N*-acrilóil benzamidas correspondentes e a formamida. As *N*-acrilóil benzamidas podem ser obtidas mediante a reação de acrilamidas com cloretos de benzoíla. As acrilamidas por sua vez, podem ser preparadas através da reação de acilação

de aminas com cloretos de ácido, ambos comercialmente disponíveis. De acordo com nosso planejamento experimental, a síntese das isoquinolina-1,3-diona acetamidas a partir de reagentes comerciais pode ser realizada em três etapas.



**Esquema 41.** Análise retrossintética para isoquinolina-1,3-diona acetamidas.

#### 4.2.1. Síntese das *N*-acrilóil benzamidas

Nossa proposta iniciou-se com a reação entre a amina correspondente e o derivado do cloreto de acrilóila. Foi empregada a metodologia proposta por Hofmann e col.<sup>138</sup> levando às acrilamidas **a-j** com bons rendimentos. As *N*-acrilóil benzamidas **4** foram preparadas mediante a acilação das acrilamidas **a-j** com o cloreto de benzoíla correspondente, usando como base bis(trimetilsilil) amida de lítio (LiHMDS).<sup>140</sup> Uma variedade de *N*-acrilóil benzamidas **4** foi obtida com rendimentos satisfatórios (Esquema 42), das quais oito, incluindo os compostos **4h**, **4j-4o** e **4q**, foram sintetizados pela primeira vez. A caracterização dos compostos foi realizada mediante GC-MS, RMN-<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.



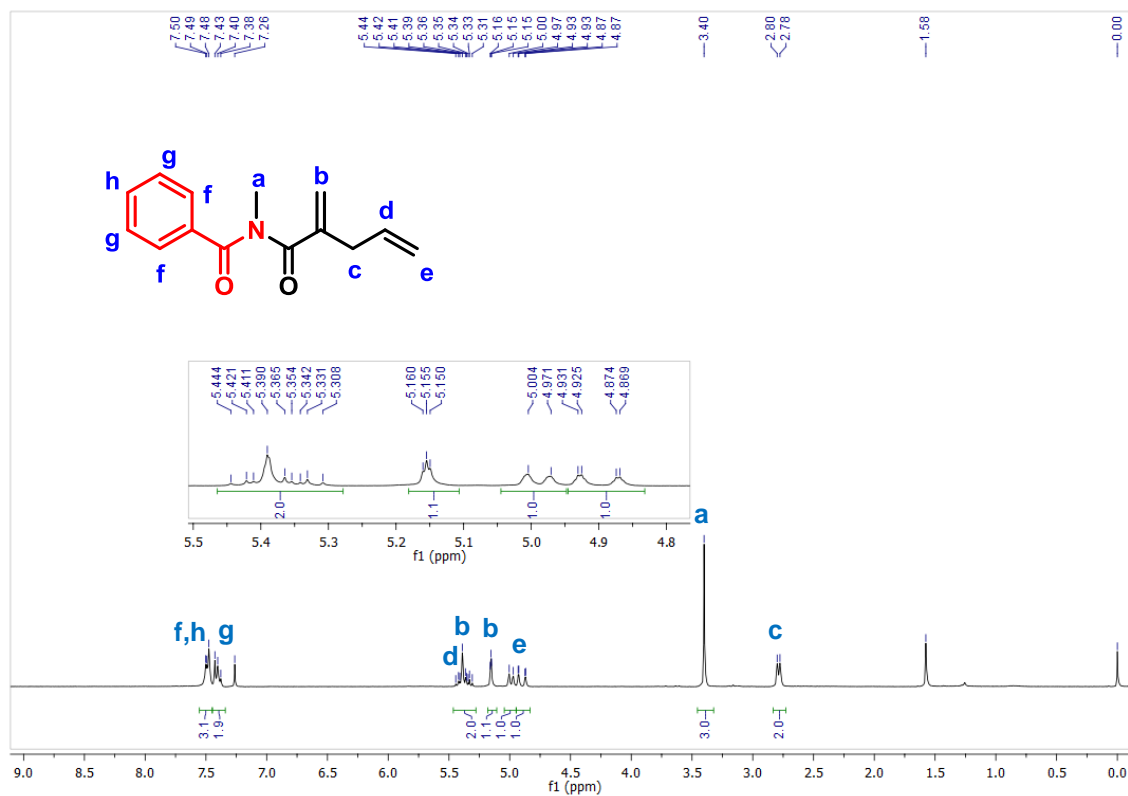


Figura 22. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 4h.

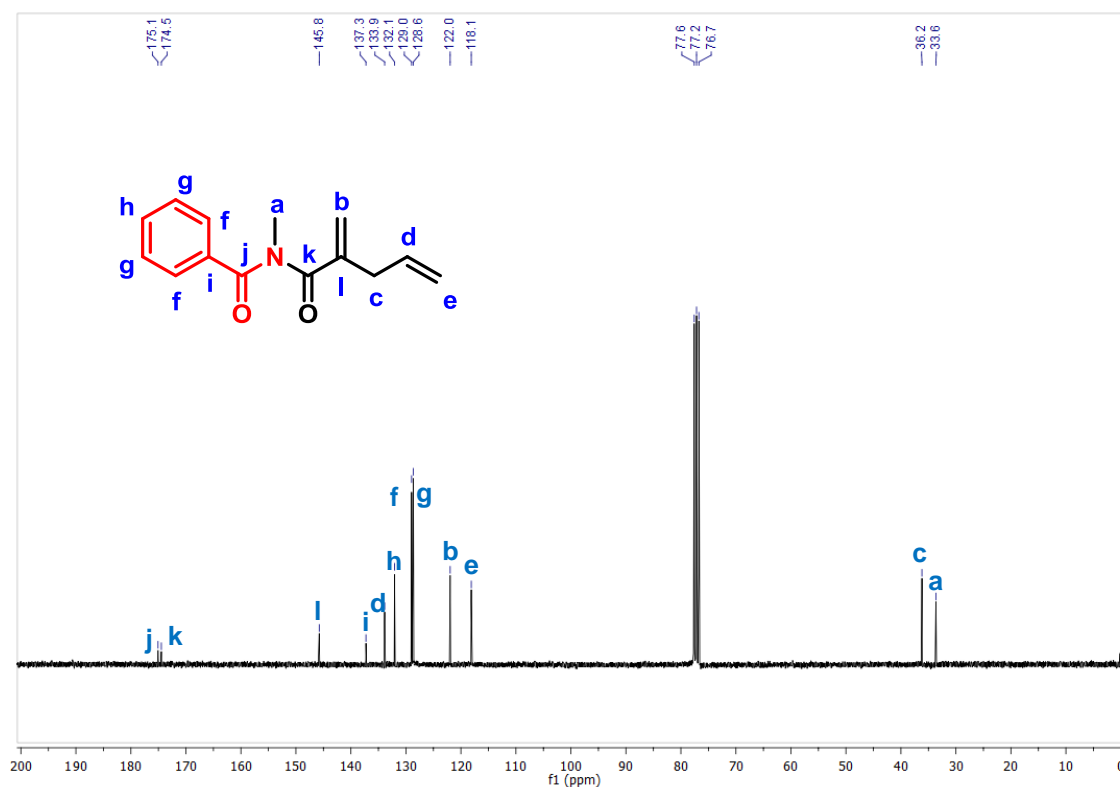


Figura 23. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 4h.

Na região mais blindada do espectro de RMN-<sup>1</sup>H foi observado o sinal correspondente aos prótons metilênicos em 2,79 ppm como um duplete com constante de acoplamento  $J = 6,9$  Hz e um singlete em 3,40 ppm correspondente à metila ligada ao nitrogênio. A continuação foi observado um duplo duplete em 4,90 ppm correspondente a um dos prótons **e** com  $J = 16,8$  Hz e  $J = 1,5$  Hz, verificando o acoplamento *trans* e geminal respectivamente. Em seguida o sinal em 4,99 ppm como um duplete correspondente ao outro próton **e** com  $J = 9,9$  Hz corroborando o acoplamento *cis* com o próton **d**. Em 5,15 ppm apareceu o sinal correspondente a um dos prótons vinílicos **b** como um tripleto com  $J = 1,5$  Hz. O multiplete em 5,31-5,44 ppm integra dois prótons, o próton vinínico **b** e **d**, devido a sobreposição dos sinais. Na região mais desblindada do espectro foram detectados dois multipletos correspondentes aos prótons aromáticos, em 7,38-7,43 ppm, integrando 2H (hidrogênios em *meta*) e em 7,48-7,50, integrando 3H (hidrogênios em *orto* e *para*).

Por outro lado, o espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto **4h** forneceu 12 sinais. Em 33,6 e 36,2 ppm, apareceram os sinais correspondentes aos carbonos alifáticos, no caso, a metila ligada ao nitrogênio e o grupo metileno. Entre 118-146 ppm foram observados os carbonos olefínicos (4 sinais em 118,1; 122,0; 133,9 e 145,8 ppm) e aromáticos (4 sinais em 128,6; 129,0; 132,1 e 137,3 ppm). Na região mais desblindada do espectro foram observados em 174,5 ppm e 175,1 ppm os sinais correspondentes às carbonilas.

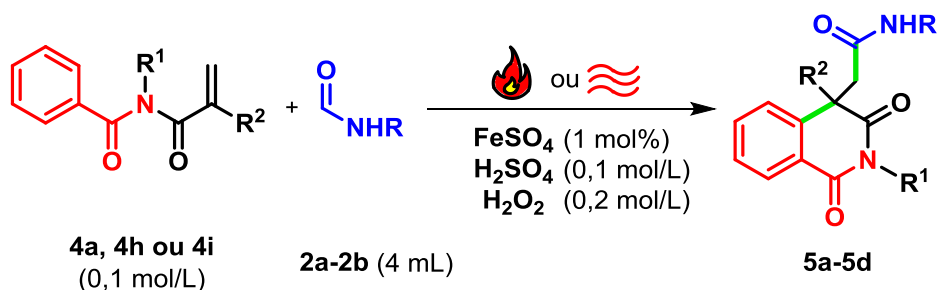
#### 4.2.2. Síntese assistida por micro-ondas das isoquinolina-1,3-dionas

Visando a otimização das condições reacionais, uma série de experimentos foram realizados e os resultados estão resumidos na Tabela 8.

Começamos nosso estudo explorando a reação de carbamoilação de *N*-acrilóil benzamidas sob condições de aquecimento convencional para fins de comparação. A formamida (**2a**) foi empregada como precursor do radical carbamoíla e como solvente, enquanto as *N*-acrilóil benzamidas (**4a**, **4h** e **4i**) foram escolhidas como aceptores de radicais. A solução da *N*-acrilóil benzamida (**4a**, **4h** ou **4i**) em formamida (**2a**) na presença de FeSO<sub>4</sub> como catalisador e peróxido de hidrogênio foi aquecida em um banho de óleo. Após 4 h de reação a 65 °C, as isoquinolina-1,3-dionas (**5a-5c**) foram obtidas com bons rendimentos

(Tabela 8, entradas 1–3). O incremento da temperatura para 80 °C não resultou no aumento do rendimento do produto desejado (**5c**) (Tabela 8, entrada 4).

**Tabela 8.** Otimização das condições reacionais.<sup>a</sup>



Entrada	N-acrilóil benzamida R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R (2a-2b)	Método de aquecimento	T (°C)	Tempo (s)	Rend <sup>b</sup> (%)
1	Me	Me ( <b>4a</b> )	H ( <b>2a</b> )	banho de óleo	65	14400	57
2	Bu	Me ( <b>4i</b> )	H ( <b>2a</b> )	banho de óleo	65	14400	57
3	Me	alila ( <b>4h</b> )	H ( <b>2a</b> )	banho de óleo	65	14400	56
4	Me	alila ( <b>4h</b> )	H ( <b>2a</b> )	banho de óleo	80	14400	54
5	Bu	Me ( <b>4i</b> )	H ( <b>2a</b> )	MW doméstico <sup>c</sup>		10	53
6	Bu	Me ( <b>4i</b> )	H ( <b>2a</b> )	MW doméstico <sup>c</sup>		20	44
7	Bu	Me ( <b>4i</b> )	Me ( <b>2b</b> )	MW doméstico <sup>c</sup>		10	37
8	Me	Me ( <b>4a</b> )	H ( <b>2a</b> )	MW CEM Discover	100	10	27
9	Me	Me ( <b>4a</b> )	H ( <b>2a</b> )	MW CEM Discover	130	10	60
10	Me	Me ( <b>4a</b> )	H ( <b>2a</b> )	MW CEM Discover	130	5	46
11	Me	Me ( <b>4a</b> )	H ( <b>2a</b> )	MW CEM Discover	130	20	60
12	Me	Me ( <b>4a</b> )	H ( <b>2a</b> )	MW CEM Discover	160	10	61

<sup>a</sup>Condições de reação: **4a**, **4h**, **4i** (0,1 mol/L), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,1 mol/L), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% em solução aquosa) (0,2 mol/L), FeSO<sub>4</sub> (1 mol%) e formamida (R = H, **2a**) ou *N*-metilformamida (R = Me, **2b**) como solvente. <sup>b</sup>Rendimentos isolados. <sup>c</sup>Potência do forno do micro-ondas doméstico (800 W).

Um forno de micro-ondas doméstico Brastemp foi usado em um experimento exploratório (Tabela 8, entrada 5). A mistura reacional foi colocada no micro-ondas na potência máxima (800 W) e em apenas 10 s, o produto desejado (**5b**) foi obtido com rendimento semelhante ao aquecimento convencional (Tabela 8, entrada 2). Essa redução drástica no tempo de reação de horas para apenas

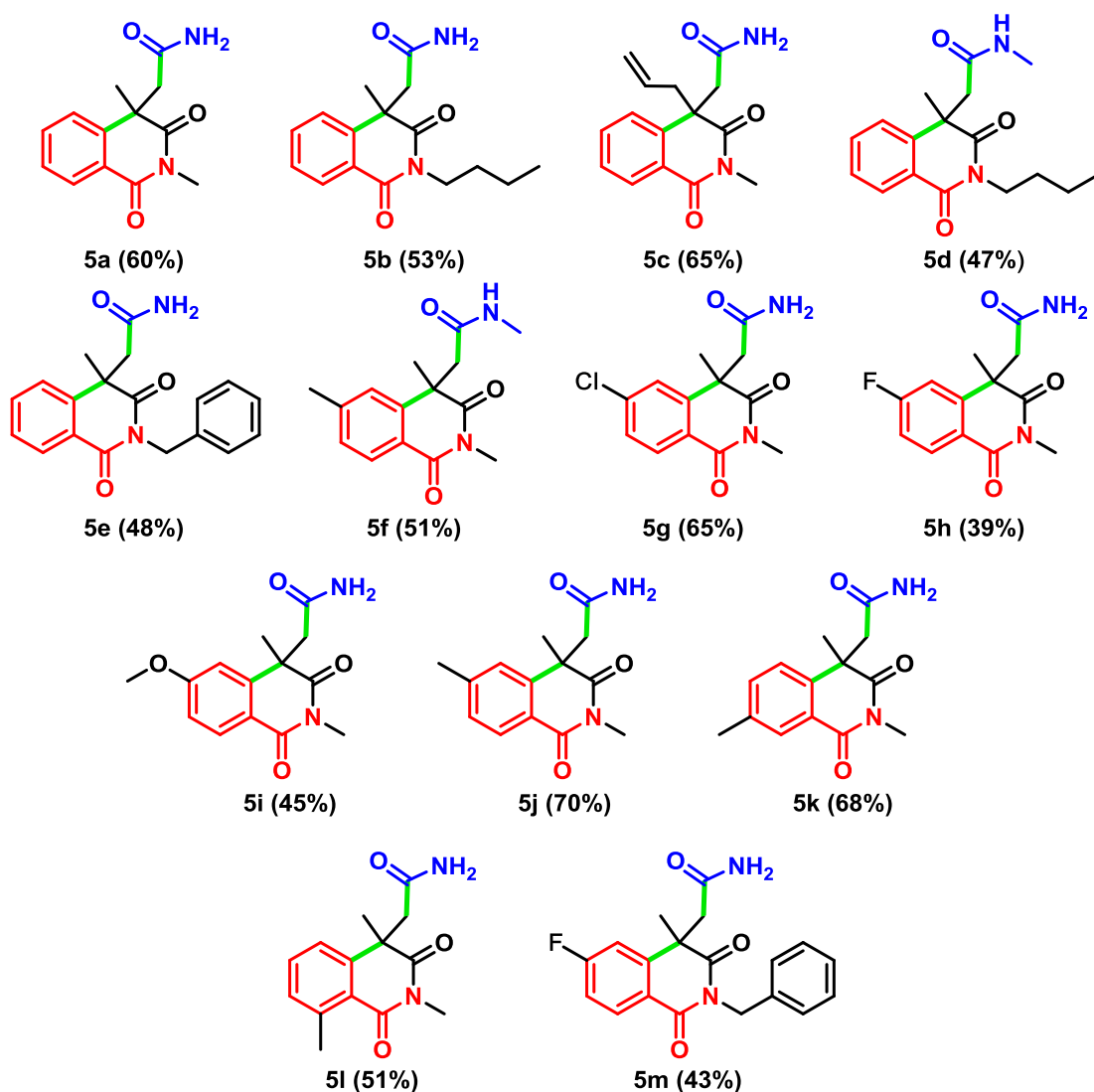
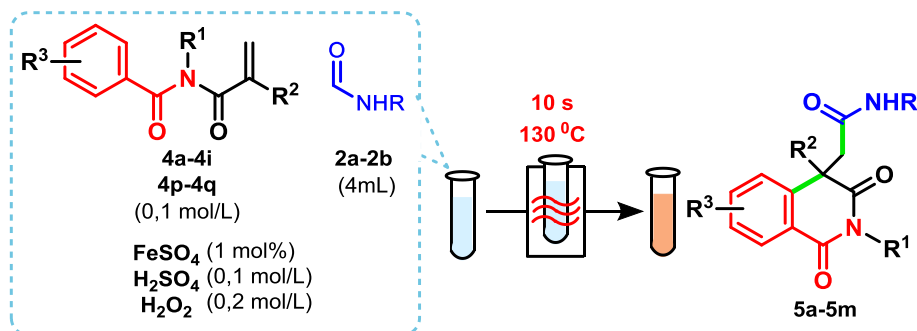
alguns segundos (10 s) pode ser explicada pela alta tangente de perda da formamida ( $\tan \delta = 0,56$ ), que sob condições de irradiação de micro-ondas pode converter energia eletromagnética em calor muito rapidamente.<sup>37</sup>

O aumento no tempo de reação não proporcionou a isoquinolina-1,3-diona (**5b**) em maiores rendimentos (Tabela 8, entrada 6). Quando a *N*-metilformamida foi usada como precursor do radical carbamoíla, foi observada uma diminuição no rendimento do produto isolado (**5d**) (Tabela 8, entrada 7). Para controlar a temperatura da reação, foi utilizado um reator de micro-ondas monomodo CEM Discover (modelo nº 908005) equipado com um sensor IV externo. O frasco de micro-ondas contendo a mistura reacional foi colocado na cavidade do reator, o qual foi programado para operar a temperatura constante pelo tempo desejado. Quando a reação foi realizada a 100 °C, uma diminuição no rendimento do produto **5a** foi observada após 10 s (Tabela 8, entrada 8). O incremento da temperatura para 130 °C resultou em um aumento considerável no rendimento da isoquinolina-1,3-diona (**5a**) (Tabela 8, entrada 9). A diminuição do tempo de reação (5 s) resultou em um menor consumo do material de partida e, conseqüentemente, uma diminuição no rendimento do produto **5a** (Tabela 8, entrada 10). Quando foi dobrado o tempo de reação, não foi observada melhora no rendimento do produto desejado (**5a**) (Tabela 8, entrada 11). Uma temperatura mais alta (160 °C) não melhorou o rendimento da isoquinolina-1,3-diona **5a** (Tabela 8, entrada 12). Portanto, identificamos a entrada 9 como as condições de reação ideais para a adição de radicais/ciclização tandem de *N*-acrilóil benzamidas.

Com as condições de reação estabelecidas, decidimos avaliar o escopo do método. A reatividade de várias *N*-acrilóil benzamidas com o radical carbamoíla foi investigada e os resultados são mostrados no Esquema 43.

A influência de *N*-substituintes nas *N*-metacrilóil benzamidas foi explorada. Os grupos metila, butila e benzila no átomo de nitrogênio foram compatíveis com essa transformação. Os grupos butila e benzila estericamente maiores proporcionaram as isoquinolina-1,3-dionas **5b** e **5e** em rendimentos ligeiramente menores.

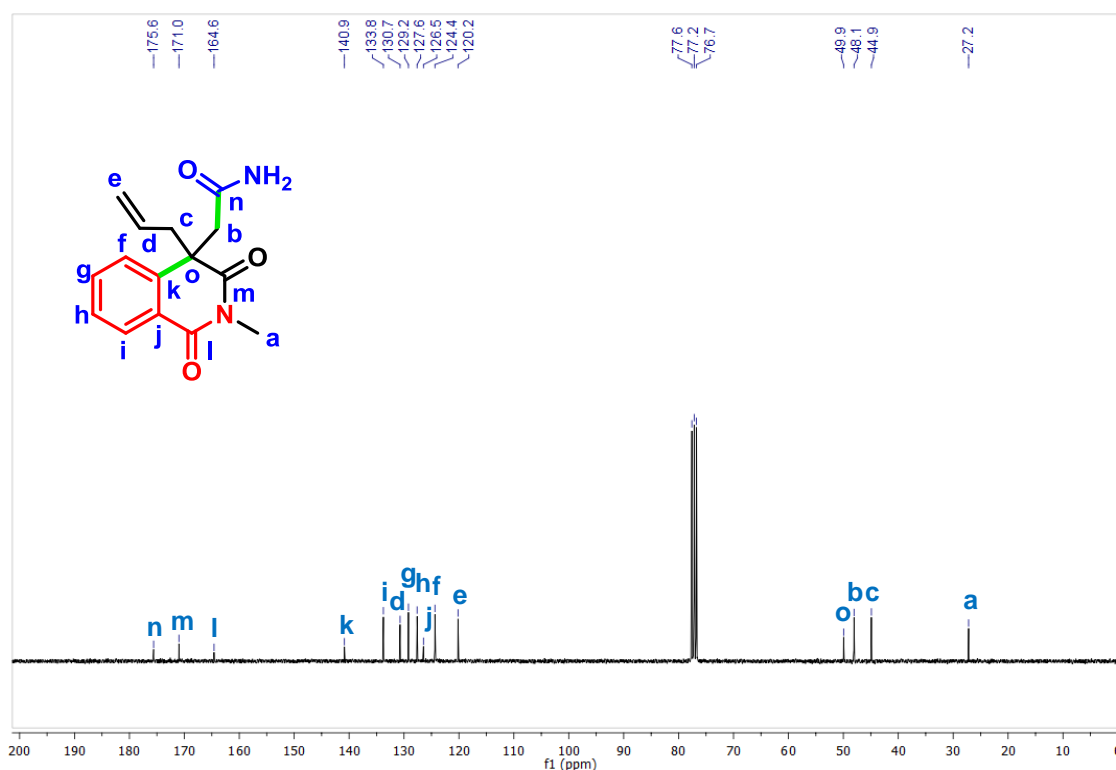




**Esquema 43.** Síntese das isoquinolina-1,3-dionas **5a–5m** mediante a reação Fenton em formamida (**2a**) ou *N*-metilformamida (**2b**). Rendimentos isolados são relatados.

Uma *N*-acrilóil benzamida contendo um grupo alila levou à isoquinolina-1,3-diona **5c** com excelente rendimento. Quando foi empregada a *N*-metilformamida como precursor do radical carbamoíla, as isoquinolina-1,3-dionas **5d** e **5f** foram obtidas com bons rendimentos. O efeito de diferentes substituintes na porção benzamida





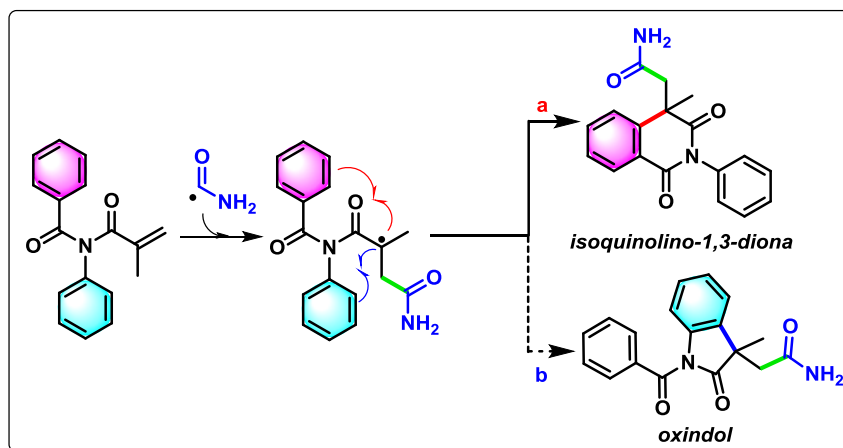
**Figura 25.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5c**.

Na região mais blindada do espectro de RMN-<sup>1</sup>H foram observados os sinais dos prótons metílicos e metilénicos. Os prótons distereotópicos **c** apareceram como dois sinais com diferente deslocamento químico e multiplicidade duplo duplete, um sinal em 2,51 ppm, com constantes de acoplamento  $J = 13,2$  Hz e  $J = 6,3$  Hz e o outro em 2,74 ppm com  $J = 12,9$  Hz e  $J = 8,1$  Hz, corroborando o acoplamento geminal dos prótons **c** e o acoplamento alílico com o próton **d**. Por outro lado, os prótons diastereotópicos **b** foram observados como dupletos em 2,97 ppm, com  $J = 15,6$  Hz e em 3,55 ppm com  $J = 15,9$  Hz, corroborando o acoplamento geminal destes prótons. Em 3,37 ppm foi observado o singleto correspondente aos prótons da metila ligada ao nitrogênio. O sinal dos prótons vinílicos **e** apareceram como um multiplete em 4,85–4,91 ppm. Em 5,13–5,27 ppm foi observado um multiplete que integra dois prótons, correspondente ao próton vinílico **d** e um dos prótons do grupo NH<sub>2</sub>, devido a sobreposição dos sinais. O outro próton do NH<sub>2</sub> da amida apareceu como um singleto largo em 5,37 ppm. Na região mais desblindada do espectro foram detectados os sinais dos prótons aromáticos. Em 7,35 ppm foi observado um duplete com  $J = 7,8$  Hz correspondente ao próton **f**. A continuação em 7,43 ppm foi observado um triplo duplete correspondente ao próton **h** com constantes de acoplamento  $J = 7,5$  Hz e  $J = 1,2$  Hz, verificando os

acoplamentos *orto* e *meta* respetivamente. A seguir, foi observado outro triplo duplete em 7,62 ppm correspondente ao próton **g** com constantes de acoplamento  $J = 7,5$  Hz (acoplamento *orto*) e  $J = 1,5$  Hz (acoplamento *meta*). E finalmente o sinal em 8,26 ppm como um duplo duplete correspondente ao próton **i** com  $J = 7,8$  Hz e  $J = 1,2$  Hz.

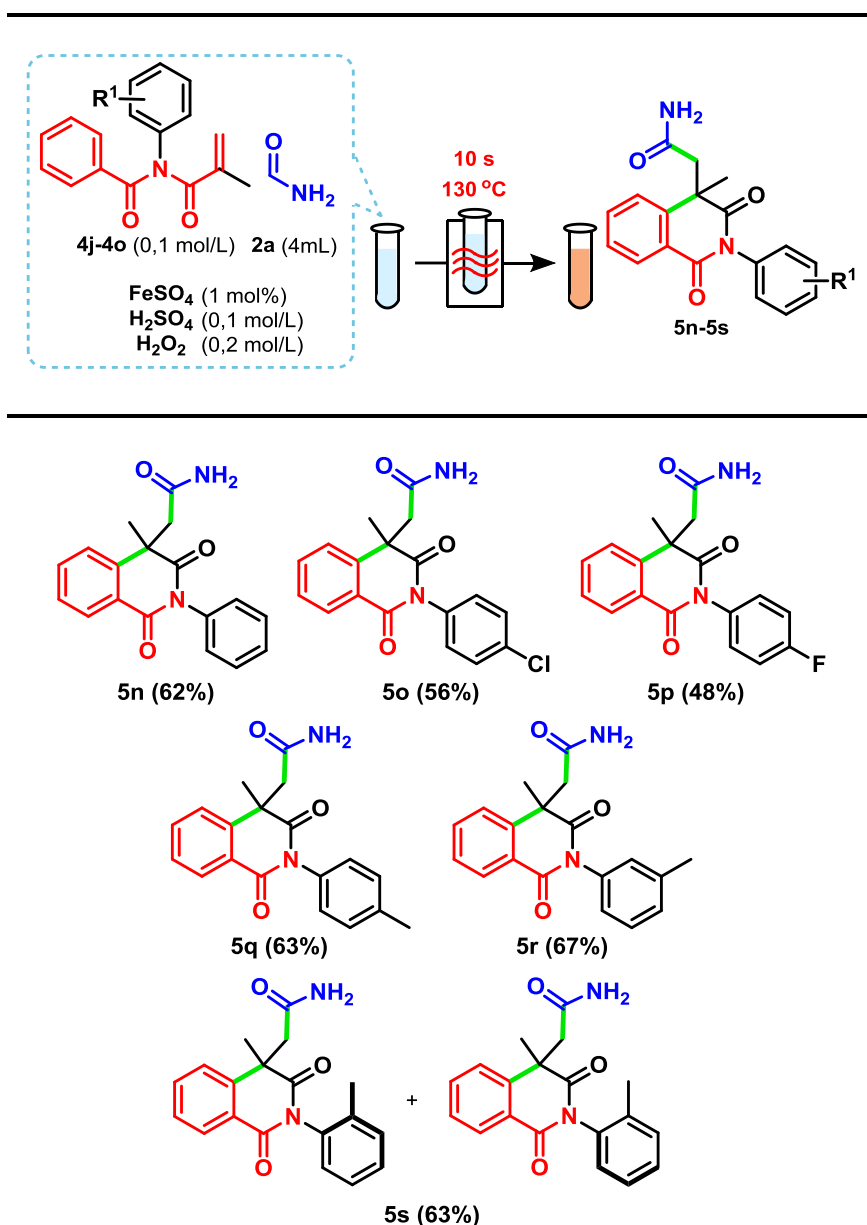
Por outro lado, o espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto **5c** mostrou 15 sinais. Na região mais blindada do espectro foram observados quatro sinais correspondentes aos carbonos alifáticos **a** (27,2 ppm), **c** (44,9 ppm), **b** (48,1 ppm) e **o** (49,9 ppm). Entre 120-141 ppm foram observados os carbonos olefínicos (2 sinais em 120,2 e 130,7 ppm) e aromáticos (6 sinais em 124,4; 126,5; 127,6; 129,2; 133,8 e 140,9 ppm). Na região mais desblindada do espectro foram observados em 164,6; 171,0 e 175,6 ppm os sinais correspondentes às carbonilas.

Para avaliar ainda mais o escopo do método, um estudo de seletividade foi realizado com *N*-aril-*N*-metacriloil benzamidas como materiais de partida, considerando que poderiam ser obtidos como possíveis produtos a isoquinolina-1,3-diona (via a, setas vermelhas) e o oxindol (via b, setas azuis) (Esquema 44). O radical terciário tem natureza electrofílica, portanto a reação deveria acontecer favoravelmente com o anel aromático mais rico em elétrons, formando o oxindol. No entanto, a reação foi seletiva, e a isoquinolina-1,3-diona desejada foi obtida como único produto (Esquema 45), presumivelmente devido à conformação que adopta a molécula no espaço, deixando o radical terciário e o anel da benzamida em relação *syn* favorecendo essa ciclização.



**Esquema 44.** Estudo de seletividade da reação de ciclização radicalar assistida por micro-ondas: Formação de isoquinolina-1,3-diona (via a) ou oxindol (via b).

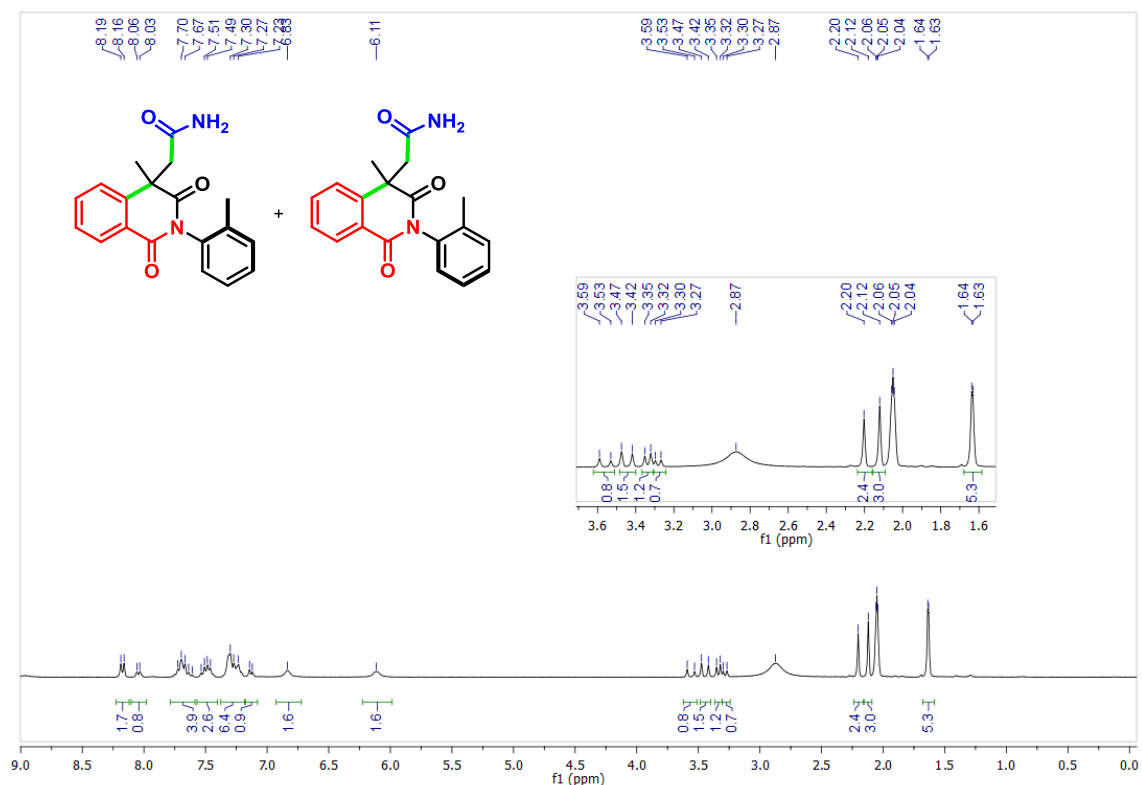
Vários grupos funcionais no anel aromático da porção *N*-aril foram compatíveis, incluindo *p*-Cl, *p*-F, *p*-Me, *m*-Me e *o*-Me. No caso de grupos retiradores de elétrons na posição *para*, os produtos **5o** e **5p** foram obtidos em rendimentos ligeiramente inferiores. No entanto, as *N*-aril-*N*-metacrilóil benzamidas com um grupo metila em qualquer posição do anel aromático forneceram produtos **5q–5s** com excelentes rendimentos.



**Esquema 45.** Estudo de seletividade usando *N*-aril-*N*-metacrilóilbenzamidas como materiais de partida. Rendimentos isolados são relatados.

Quando a *N*-metacrilóil-*N*-(*o*-tolil)benzamida foi empregada, a isoquinolina-1,3-diona **5s** foi obtida como uma mistura de atropisômeros detectados por RMN- $^1\text{H}$  e

$^{13}\text{C}$ . Sistemas heterobiarílicos *orto*-substituídos frequentemente apresentam propriedades atropisoméricas.<sup>141</sup> A *orto*-substituição do anel aromático ligado ao átomo de nitrogênio da isoquinolina-1,3-diona produziu atropisomerismo devido à rotação restrita em torno da ligação C-N. A tensão estérica cria uma barreira à rotação que é alta o suficiente para permitir o isolamento de conformeros individuais. Os espectros de RMN de **5s** foram registrados como uma mistura de atropisômeros. No espectro de RMN- $^1\text{H}$  (Figura 26) foi observado um duplete em vez de um singlete para o sinal correspondente aos hidrogênios da metila na posição *orto* do anel aromático (entre 2-2,5 ppm). Este sinal foi escolhido para a análise quantitativa da distribuição dos atropisômeros: maior = 56%, menor = 44%.



**Figura 26.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz, Acetona- $d_6$ ) do composto **5s**.

Adicionalmente, para confirmar a estrutura da isoquinolina-1,3-diona, foram realizados experimentos de HMBC e NOESY para o composto puro **5q**.

A análise do espectro HMBC mostrou interações entre os sinais seguintes: H11(CH<sub>3</sub>) e C9, H11 e C4, H11 e C5a, H11 e C3 (C=O), H18 (CH<sub>3</sub>) e C15, H18 e C14 e C16, H9 e C10 (C=O), H9 e C4, H9 e C11, H9 e C3 (C=O), H9 e C5a, H14 e H16 e C15, H14 e H16 e C18, H14 e H16 e C12, H14 e H16 e C13 e C17, H13

e H17 e C12, H13 e H17 e C14 e C16, H5 e C4, H5 e C5a, H5 e C6, H5 e C7, H8 e C8a, H8 e C5a, H8 e C1 (C=O), H7 e C8a, H7 e C8, H7 e C5, H7 e C6, H6 e C5, H6 e C5a. Esses picos cruzados de HMBC confirmaram a construção do núcleo isoquinolina-1,3-diona (Figuras 27-29).

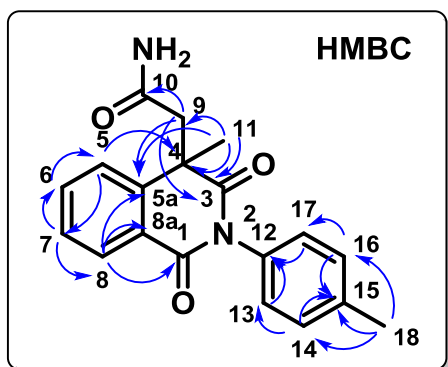


Figura 27. Algumas interações fortes no espectro HMBC do composto **5q**.

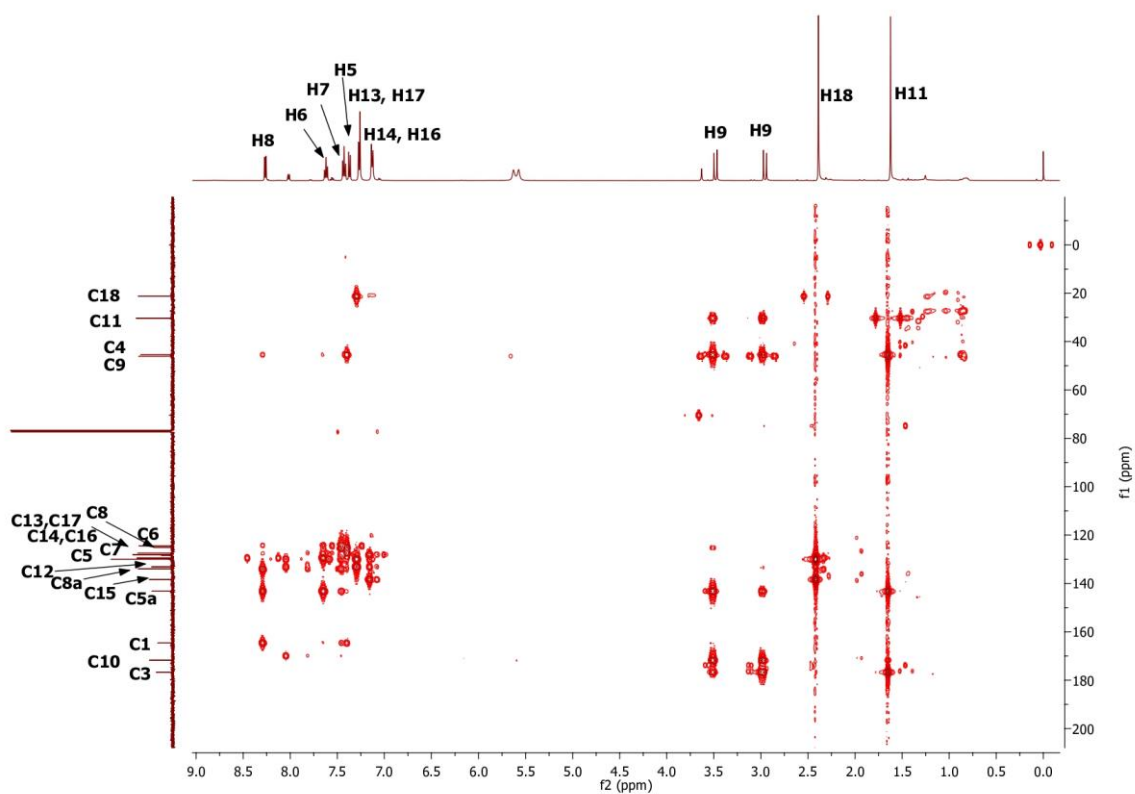
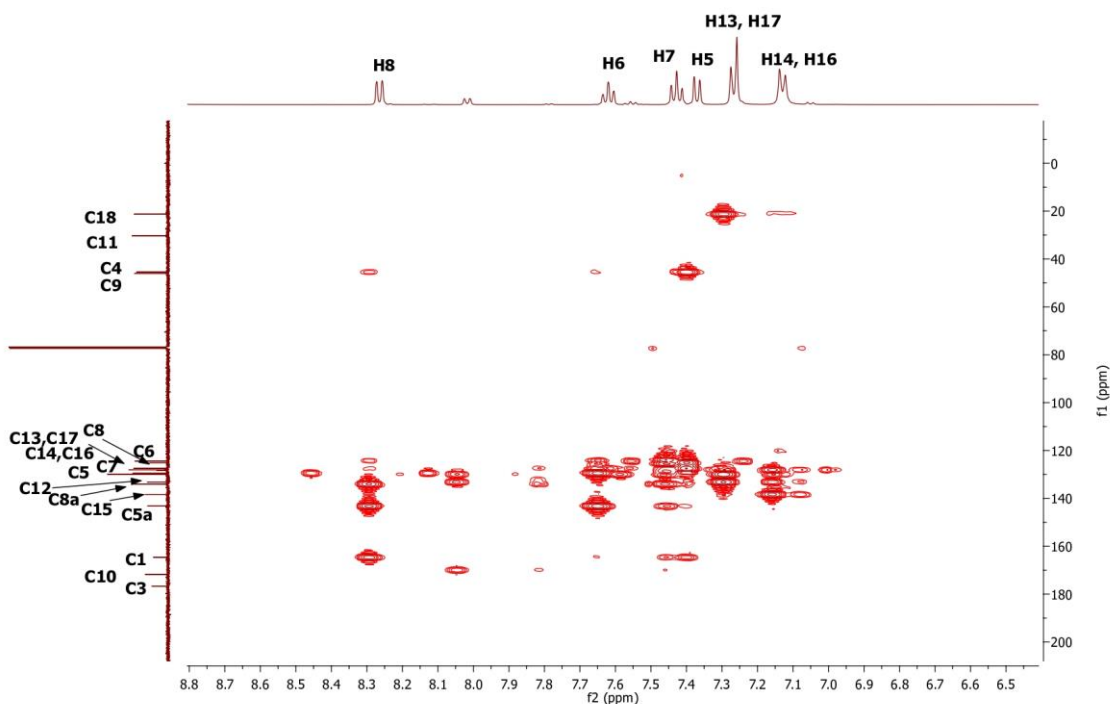
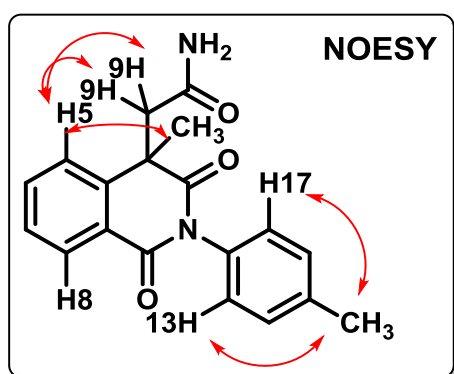


Figura 28. Espectro HMBC (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5q**.



**Figura 29.** Região expandida do espectro HMBC (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; região entre 6,4-8,8 ppm) do composto **5q**.

Por outro lado, a análise do espectro NOESY, mostrou as interações chaves entre o hidrogênio do anel aromático H5 e os hidrogênios H9 e H11 ( $\text{CH}_3$ ), e a interação do hidrogênio H18 ( $\text{CH}_3$ ) com os hidrogênios do anel aromático H13 e H17 confirmando a formação do núcleo isoquinolina-1,3-diona (Figuras 30-32).



**Figura 30.** Interações chaves NOESY do composto **5q**.



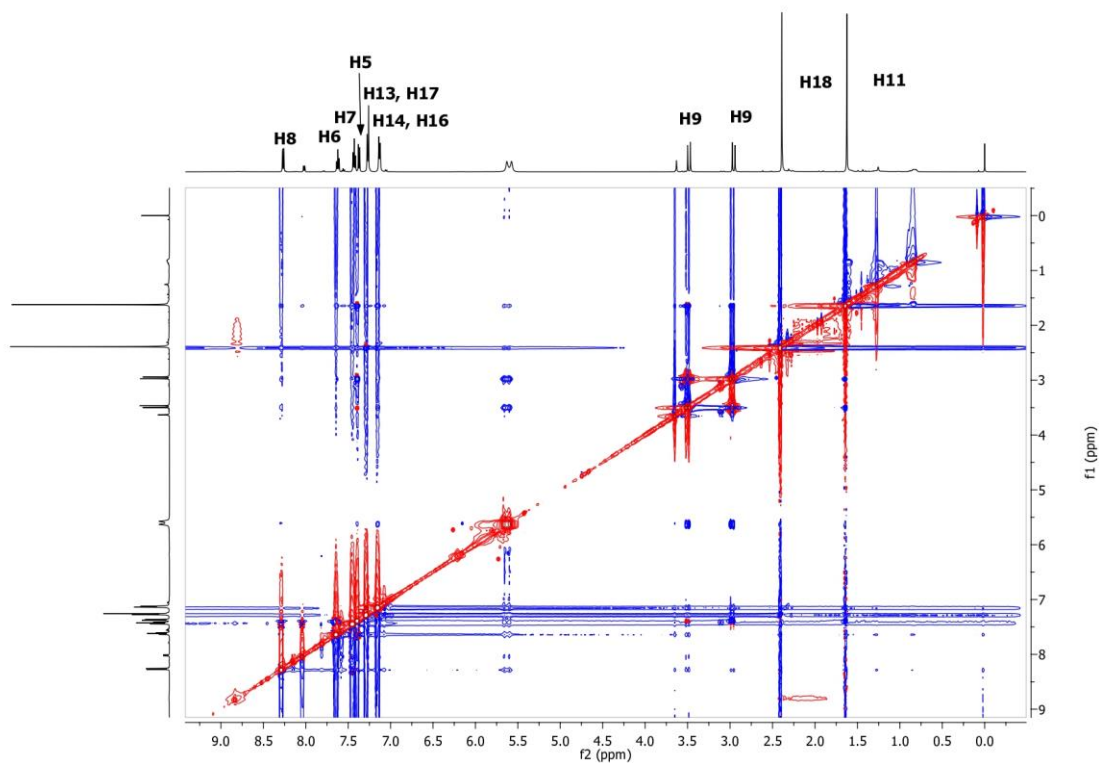


Figura 31. Espectro NOESY (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5q**.

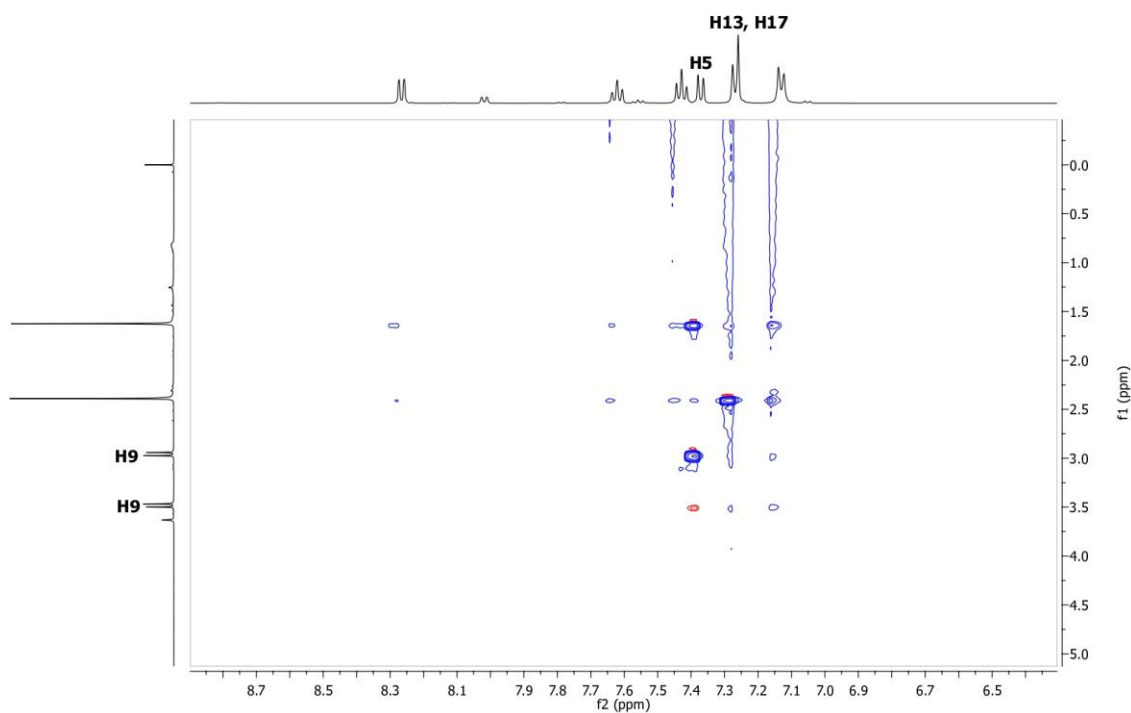
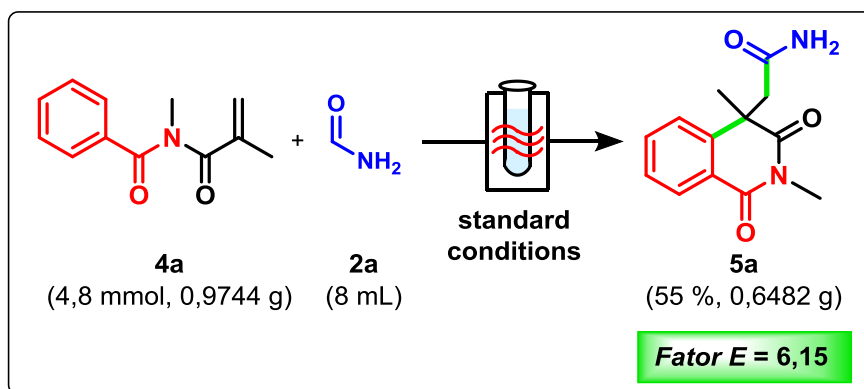


Figura 32. Interações chave NOESY do composto **5q**. Interação de H5 (aromático) com o hidrogênio H9 e  $\text{CH}_3$ -11. Interação do H13 e H17 (aromático) com  $\text{CH}_3$ -18.

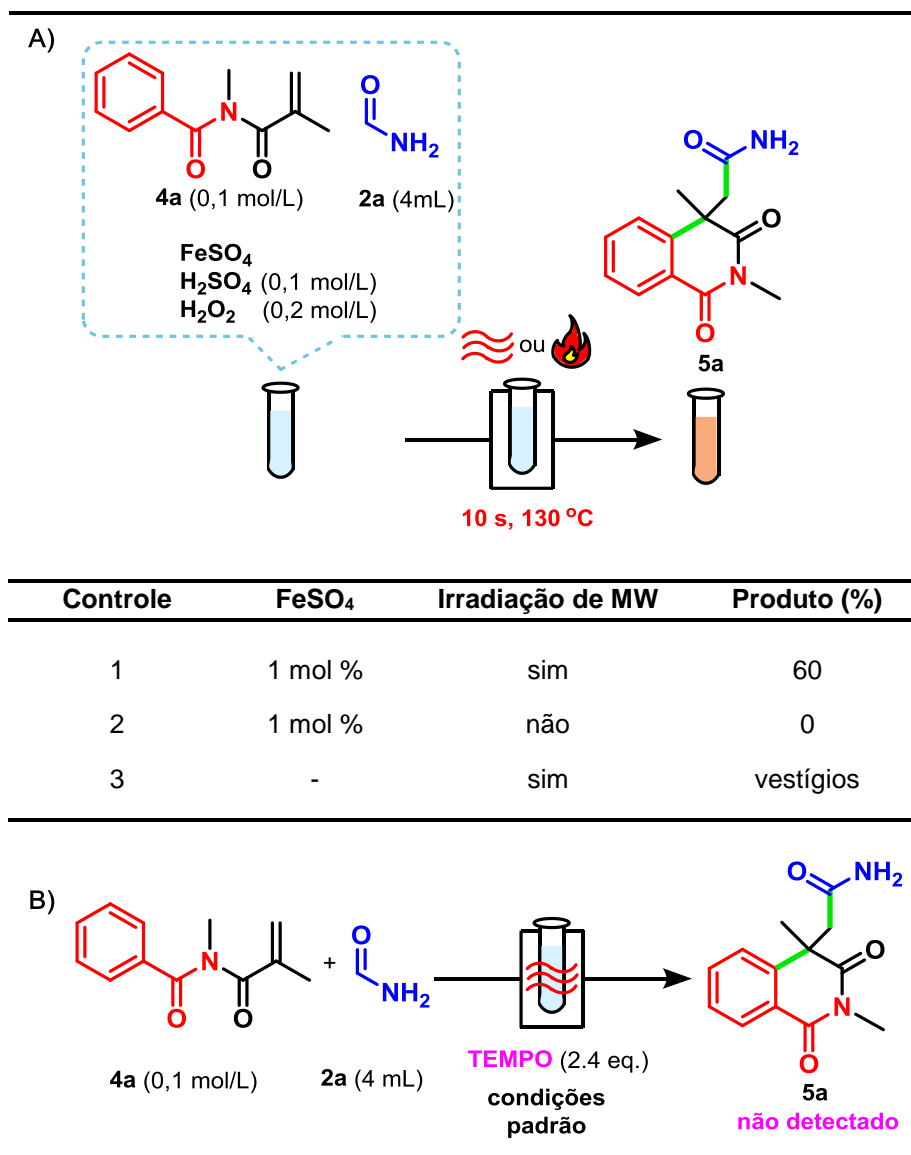
Das dezenove isoquinolina-1,3-dionas sintetizadas mediante esta metodologia, dezoito são compostos inéditos, incluindo **5b-5s**. Todas as isoquinolina-1,3-dionas foram caracterizadas mediante RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, GC-MS e HRMS.

Após explorar o escopo da reação, a produtividade também foi investigada. Experimentos adicionais foram realizados com o objetivo de aumentar a produtividade. Inicialmente, foi realizada uma reação na qual a concentração inicial da *N*-metacrilóil-*N*-metilbenzamida **4a** foi triplicada em relação à condição otimizada. Após 10 s de reação, o produto desejado **5a** foi obtido sem qualquer perda de rendimento em relação às condições padrão (61% de rendimento). Outro experimento foi realizado no qual a concentração inicial da *N*-metacrilóil-*N*-metilbenzamida **4a** foi aumentada em 6 vezes em relação à condição otimizada, e após 10 s de reação, a isoquinolina-1,3-diona **5a** foi obtida com um rendimento satisfatório de 46%. Além disso, foi realizado um experimento em escala de grama. Felizmente, o produto **5a** desejado foi obtido com elevado rendimento (Esquema 46). Este experimento mostra que nossa metodologia é escalonável com alta reprodutibilidade, tornando-a sinteticamente útil em escala preparativa em um tempo de reação muito curto. Ainda, o Fator E (massa de resíduo/massa de produto) para a síntese de isoquinolina-1,3-diona **5a** sob irradiação de micro-ondas foi de 6,15. O baixo valor do Fator E obtido reflete que este processo gera baixo desperdício e tem impacto ambiental positivo. A formamida, que também é um solvente para este processo, pode ser facilmente reciclada após destilação a vácuo.



Esquema 46. Experimento em escala de grama.

Finalmente, o mecanismo de reação foi investigado (Esquema 47).

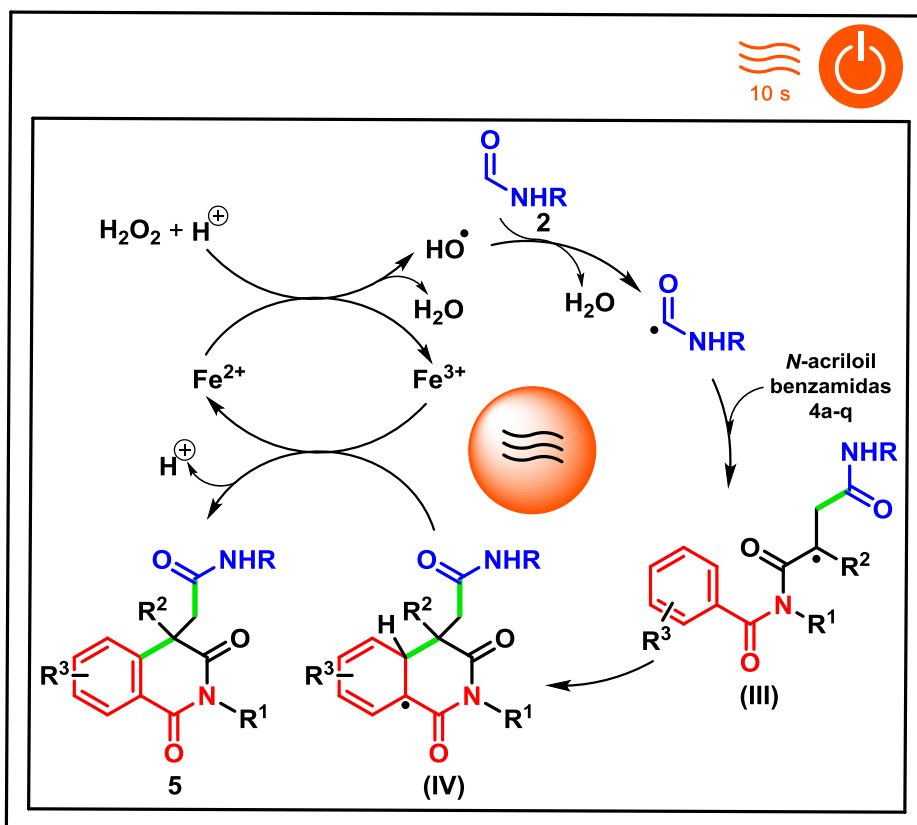


**Esquema 47.** (A) Experimentos controle; (B) reação realizada na presença do radical scavenger TEMPO.

Um experimento sem irradiação de micro-ondas foi realizado (Esquema 47A). O frasco de micro-ondas (15 mL) foi carregado com todos os reagentes e mergulhado em um banho de óleo previamente aquecido a 130 °C. Após 10 s, o produto **5a** desejado não foi detectado. Ao contrário da irradiação por micro-ondas, onde ocorre o aquecimento eficiente de toda a mistura reacional por acoplamento direto da energia de micro-ondas com a formamida, no aquecimento convencional, a parede do frasco é aquecida primeiro e, conseqüentemente, é necessário um tempo maior para o aquecimento uniforme da mistura de reação.

Outro experimento foi realizado para avaliar a possibilidade de geração de radicais hidroxila sem o catalisador de  $\text{Fe}^{2+}$ , pois foi relatado que a formação de “pontos quentes” ou aquecimento intenso no micro-ondas pode promover a geração de  $\cdot\text{OH}$ .<sup>101</sup> Neste caso, foram observados apenas vestígios do produto desejado **5a**. Por fim, quando a reação foi realizada na presença do radical scavenger TEMPO, o produto desejado não foi observado, revelando que a reação ocorre através de um mecanismo envolvendo radicais livres como intermediários (Esquema 47B).

Um plausível mecanismo foi proposto (Esquema 48). Inicialmente, no processo de Fenton, os radicais hidroxila são gerados pela reação do peróxido de hidrogênio com o Fe (II) sob aquecimento em meio ácido. Em seguida, os radicais hidroxila removem o hidrogênio da formamida para gerar radicais carbamoíla. Subsequentemente, na presença da *N*-acrilóil benzamida **4**, o radical carbamoíla se adiciona à dupla ligação C=C produzindo o radical terciário (III). Após a ciclização intramolecular com o anel aromático, o radical cíclico (IV) é formado. A isoquinolina-1,3-diona **5** é gerada por rearomatização envolvendo a redução de Fe (III) a Fe (II) e a perda concomitante de um próton.



Esquema 48. Possível mecanismo.

## 5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVA

### 5.1. Conclusões

Nesta tese de doutorado foram desenvolvidas metodologias ambientalmente benignas para a síntese de oxindol acetamidas e isoquinolina-1,3-diona acetamidas. A nossa estratégia, que consistiu em realizar a reação de Fenton em formamidas, permitiu reações de amidação rápidas via mecanismo radicalar. Embora existam na literatura alguns relatos da aplicação da reação de Fenton em formamida para amidação direta, é a primeira vez que os processos de foto-Fenton e Fenton em micro-ondas são empregados para construção molecular.

Algumas vantagens relevantes das metodologias aqui empregadas incluem: condições brandas de reação, uso de reagentes químicos prontamente disponíveis, tempos de reação muito curtos, emprego de tecnologias que aderem aos princípios da Química Verde, alta seletividade, reciclagem do solvente, uso de um catalisador barato, condições não anidras, operação simples e baixa geração de resíduos.

Em um primeiro momento foi estudada a reação de foto-Fenton em formamida sob condições de fluxo contínuo visando oxindol acetamidas. Inicialmente as *N*-arilacrilamidas foram preparadas mediante uma reação simples de acilação de anilinas com cloretos de acrilóila. Quando necessário, uma reação subsequente de *N*-alquilação foi realizada. Doze *N*-arilacrilamidas foram sintetizadas com rendimentos de até 96%, das quais quatro são compostos sem precedentes na literatura. Devido a sua relevância, experimentos para a seleção da fonte de luz foram realizados, resultando a lâmpada de mercúrio a mais apropriada para nosso propósito. Na sequência, um fotoreator em fluxo contínuo foi projetado e a avaliação de vários parâmetros reacionais foi realizada com a finalidade de determinar as condições ótimas de reação. Finalmente, a reatividade das *N*-arilacrilamidas com o radical carbamoíla foi avaliada e os oxindóis-3,3-dissubstituídos foram produzidos em fluxo contínuo em apenas 10 min com rendimentos de até 99%. Dos catorze oxindóis obtidos, quatro são compostos inéditos. Ainda, com base em experimentos controle, o possível mecanismo da reação foi proposto.

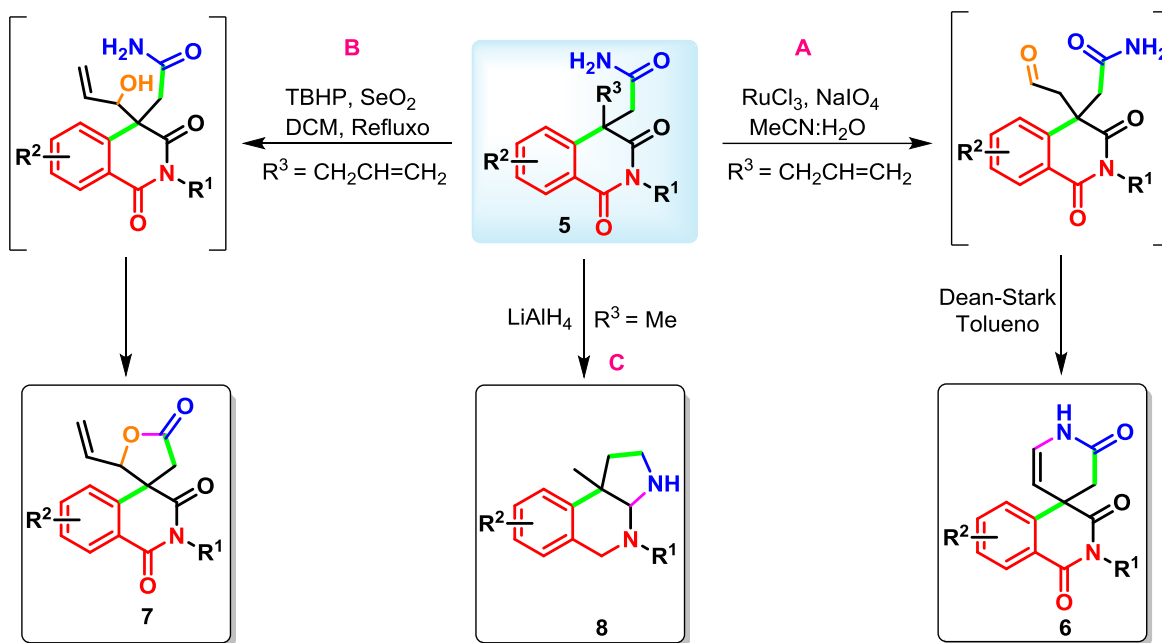
Em um segundo momento, a reação de Fenton em formamida sob irradiação de micro-ondas visando isoquinolina-1,3-diona acetamidas foi investigada. Inicialmente, as *N*-acrilóil benzamidas foram sintetizadas em uma sequência de duas reações de acilação partindo de aminas e cloretos de ácido comerciais. Dezesete *N*-acrilóil benzamidas foram obtidas com rendimentos de até 94%, das quais oito são compostos sem precedentes. A reatividade das *N*-acrilóil benzamidas com o radical carbamoíla foi avaliada. Parâmetros reacionais foram investigados, incluindo o método de aquecimento para fins de comparação. O uso de um micro-ondas para síntese da CEM Discover permitiu a redução drástica do tempo reacional de 4h (em banho de óleo) para apenas 10 segundos. Dezenove isoquinolina-1,3-dionas foram obtidas com rendimentos de até 70%, das quais dezoito são compostos inéditos. Ainda, um estudo de seletividade foi realizado com *N*-aril-*N*-metacrilóil benzamidas como materiais de partida e apenas as isoquinolina-1,3-dionas foram obtidas, cuja estrutura foi confirmada mediante HMBC e NOESY. Estudos de produtividade também foram realizados verificando que a concentração da *N*-acrilóil benzamida podia ser aumentada em até seis vezes com rendimentos satisfatórios do produto desejado. Um experimento em escala de grama mostrou que a nossa metodologia é escalável com alta reprodutibilidade, o que a torna atraente em escala preparativa. Ainda, o baixo Fator E obtido corrobora que a metodologia é ambientalmente benigna. Experimentos controle foram executados e um mecanismo plausível foi proposto.

Os dois métodos desenvolvidos neste trabalho de tese para a geração do radical carbamoíla usando os reagentes de Fenton permitiram reações de amidação muito rápidas para a síntese de heterociclos relevantes. Ainda, o grupo carbamoíla presente nestes heterociclos permite reações posteriores para a obtenção de moléculas mais complexas. Esses métodos constituem a rota mais rápida e ambientalmente benigna para a síntese de oxindol acetamidas e isoquinolina-1,3-diona acetamidas descritas até o presente.

## 5.2. Perspectivas

As metodologias descritas nesta tese representam uma rota rápida para acessar heterociclos funcionalizados contendo o grupo carbamoíla. Uma possível expansão de estas metodologias seria a sua aplicação para a síntese rápida de

moléculas mais complexas. Alvos moleculares interessantes como espiro-isoquinolinadionas e pirroloisoquinolinas, que são quase inexploradas até o momento, poderiam ser obtidas mediante funcionalizações das isoquinolina-1,3-dionas sintetizadas (em apenas 10 s), obtendo compostos totalmente inéditos (Esquema 49).



**Esquema 49.** Proposta para a síntese de espiro-isoquinolinadionas **6-7** e pirroloisoquinolinas **8** a partir de isoquinolina-1,3-dionas contendo carbamoíla.

Poderíamos imaginar a isoquinolina-1,3-diona **5c**, com um grupo alila em  $\text{R}^3$ , como intermediário para a síntese de novos compostos espiro **6** e **7**. Como uma possível rota para obter **6** a partir de **5c** propusemos uma clivagem oxidativa catalisada por rutênio,<sup>142</sup> seguida da ciclização térmica do bruto,<sup>143</sup> visando a formação do núcleo spiro  $\delta$ -valerolactama (Esquema 49A). Por outro lado, imaginamos que **7** possa ser obtido a partir de **5c** mediante um protocolo envolvendo a oxidação alílica de **5c** usando dióxido de selênio<sup>144</sup> e posterior lactonização do álcool alílico, que deve ciclizar espontaneamente, devido a formação do anel de cinco membros e a liberação de amônia gasosa, levando ao núcleo spiro  $\gamma$ -butirolactona (Esquema 49B). Ainda, as isoquinolina-1,3-dionas com  $\text{R}^3 = \text{Me}$  poderiam ser intermediários para a síntese de pirroloisoquinolinas **8** usando um protocolo de ciclização reductiva (Esquema 49C).<sup>80b</sup>

Estas alternativas que não foram abordadas nesta tese, aumentariam a inovação das metodologias desenvolvidas.

## 6. **PARTE EXPERIMENTAL**

### 6.1. **Materiais e Métodos**

Os reagentes, incluindo as aminas, cloretos de ácido comerciais (como cloreto de metacrilóila e cloreto de benzoila), formamidas (formamida e *N*-metilformamida), e os reagentes de Fenton [ $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  e  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30% em solução aquosa)] foram adquiridos da Sigma-Aldrich. Os solventes foram adquiridos da Sigma-Aldrich e purificados por procedimentos padrão quando necessário.

As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando placas de sílica gel 60 F<sub>254</sub> da Merck. Para visualização foram usados luz UV (254 nm), aldeído vanílico e solução aquosa alcalina de  $\text{KMnO}_4$ . A cromatografia em coluna foi realizada usando sílica gel 200-300 mesh.

Para a análise por GC-MS foi utilizado um cromatógrafo a gás GCM-QP2010SE da Shimadzu, acoplado a um espectrômetro de massas de ionização por impacto de elétrons (EI, 70 eV) de baixa resolução, equipado com uma coluna capilar RTX-5MS. Condições do GC-MS: injetor: 260 °C; detector: 110 °C; pressão: 100 kPa; temperatura da coluna: de 80 até 280 °C a 15 °C / min.

Os espectros de RMN-<sup>1</sup>H foram registrados em um espectrômetro Varian Inova 300 (300 MHz) ou Bruker 500 (500 MHz). Os desvios químicos são relatados em partes por milhão usando tetrametilsilano (TMS) como padrão interno ( $\text{CDCl}_3$  a  $\delta$  7,26 ppm). Os espectros de RMN-<sup>13</sup>C foram registrados em um espectrômetro Varian Inova 300 (75 MHz) ou Bruker 500 (125 MHz) e são relatados em partes por milhão em relação ao pico do solvente residual ( $\text{CDCl}_3$  a  $\delta$  77,2 ppm).

Espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um espectrômetro MicroToF-Bruker Daltonics usando técnicas de ionização por eletrospray - tempo de voo (ESI-TOF).

Os espectros de IV foram registrados usando um espectrômetro PerkinElmer Frontier.

Os experimentos de irradiação de micro-ondas foram realizados em um reator de micro-ondas monomodo CEM Discover (modelo nº 908005) operando a uma



frequência de 2,45 GHz e potência máxima de 300 W. As reações foram realizadas em tubos de vidro abertos (15 mL) equipados com barras de agitação. A temperatura foi medida mediante um sensor IV externo.

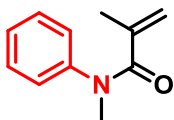
Configuração do reator de fluxo fotoquímico: O reator fotoquímico consistiu em uma lâmpada UV (lâmpada de vapor de mercúrio de média pressão, 450 W, da Ace Glass Incorporate, modelo nº 7825-35) que foi inserida em um filtro de vidro Pyrex 7740 (da Ace Glass, nº 7835-44). Tanto a lâmpada UV quanto o filtro Pyrex foram inseridas em um poço de imersão de quartzo que auxilia no sistema de refrigeração. O reator (tubulação de perfluoroalcoialcano de elevada pureza (HPFA); volume: 1 mL; dimensões: 19 mm x 9 mm x 2,21 m) foi colocado ao redor da fonte luminosa. Um banho de água foi empregado para controlar a temperatura da reação. A temperatura do banho foi monitorada com um termômetro digital com sonda externa. Todo o sistema foi colocado dentro de uma caixa coberta de papel alumínio chamada “photobox” (dimensões: 46 cm x 64 cm x 44 cm; L x A x P), posicionada em uma bancada de laboratório. O reator tubular foi conectado às seringas de aço inox por meio de um adaptador em Y. Uma bomba de seringa PHD ULTRA™ da Harvard Apparatus (modelo nº 70-3007) foi usada para infundir as soluções através do reator fotoquímico. Na saída do fotoreator foi conectado um regulador de pressão traseira (BPR) de 75 psi. A lâmpada foi conectada a uma fonte de alimentação de 450 W da Ace Glass.

## 6.2. Síntese das *N*-arilacrilamidas (1a-1l)

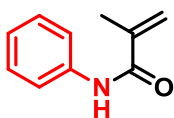
### 6.2.1. Procedimento geral para a síntese das *N*-arilacrilamidas (1a, 1g, 1i-1j)<sup>138</sup>

Trietilamina (2,9 mL, 21 mmol) foi adicionada a uma solução de anilina ou *N*-metilanilina (20 mmol) em acetato de etila anidro (100 mL) sob atmosfera de nitrogênio. A solução resultante foi resfriada a 0 °C, seguida da adição gota a gota do cloreto de acrilóila correspondente (20 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente e monitorada por CCD. Terminada a reação, EtOAc (150 mL) e H<sub>2</sub>O (70 mL) foram adicionados. Após a separação de fases, a fase orgânica foi lavada com salmoura (70 mL), seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por

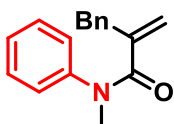
cromatografia em coluna em sílica gel usando como eluente a mistura de solventes n-hexano / acetato de etila (4:1).



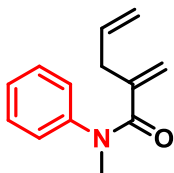
**N-metil-N-fenilmetacrilamida (1a):** Rend = 90%, **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  1,71-1,77 (m, 3H); 3,35 (s, 3H); 4,99 (s, 1H); 5,03 (s, 1H); 7,12-7,15 (m, 2H); 7,23-7,28 (m, 1H); 7,32-7,36 (m, 2H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  20,3; 37,6; 119,3; 126,5; 126,9; 129,2; 140,7; 144,6; 172,0 ppm; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 175 (M<sup>+</sup>, 14), 69 (80), 41 (100).



**N-fenilmetacrilamida (1g):** Rend = 96%, **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  1,06 (s, 3H); 5,46 (d, 1H, *J* = 3 Hz); 5,78 (s, 1H); 7,14 (t, 1H, *J* = 9 Hz); 7,36 (t, 2H, *J* = 9 Hz); 7,58 (dd, 2H, *J* = 9 Hz, *J* = 3 Hz) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  18,8; 119,8; 120,0; 124,4; 129,0; 137,8; 140,9; 166,6 ppm.



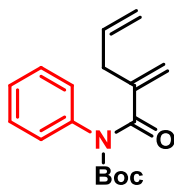
**2-benzil-N-metil-N-fenilacrilamida (1i):** Rend = 80%, **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  3,29 (s, 3H); 3,47 (s, 2H); 4,97 (m, 2H); 6,82 (d, 2H, *J* = 6 Hz); 7,07 (d, 2H, *J* = 6 Hz); 7,20-7,30 (m, 6H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  37,8; 40,3; 119,4; 126,5; 126,7; 126,9; 128,4; 129,1; 129,4; 137,7; 144,3; 144,4; 171,0 ppm.



**N-metil-2-metileno-N-fenilpent-4-enamida (1j):** Rend = 74%, **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  2,83 (d, 2H, *J* = 6 Hz); 3,35 (s, 3H); 5,01-5,07 (m, 4H); 5,65-5,73 (m, 1H); 7,13-7,15 (m, 2H); 7,24-7,26 (m, 1H); 7,32-7,35 (m, 2H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  37,8; 37,9; 117,4; 119,2; 126,7; 126,9; 129,2; 134,4; 143,4; 144,5; 171,2 ppm.

### 6.2.2. Procedimento para a síntese de *tert*-butil (2-metilenopent-4-enoil)(fenil)carbamato (1I)<sup>140</sup>

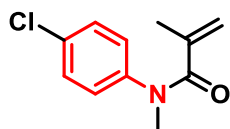
Uma solução de LiHMDS (1M) em THF (8 mL, 8 mmol) foi adicionada à solução de 2-metileno-*N*-fenilpent-4-enamida (7,8 mmol) em THF seco (8 mL) sob atmosfera de nitrogênio a 0 °C. Depois de 15 min, uma solução de di-*tert*-butildicarbonato (7,8 mmol em 8 mL de THF) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. Em seguida, foram adicionados 15 mL de H<sub>2</sub>O e o THF foi removido sob pressão reduzida. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 40 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com H<sub>2</sub>O (15 mL) e salmoura (15 mL), seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel usando como eluente a mistura de solventes *n*-hexano / acetato de etila (4:1).



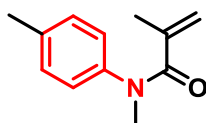
***tert*-butil (2-metilenopent-4-enoil)(fenil)carbamato (1I):** Rend = 67%, RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,44 (s, 9H); 3,17 (d, 2H, *J* = 6 Hz); 5,15 (s, 1H); 5,19 (d, 1H, *J* = 6 Hz); 5,41 (s, 1H); 5,65 (s, 1H); 5,82-5,96 (m, 1H); 7,15 (d, 2H, *J* = 9 Hz); 7,29-7,42 (m, 3H) ppm.

### 6.2.3. Procedimento geral para a alquilação de *N*-arilacrilamidas<sup>139</sup>

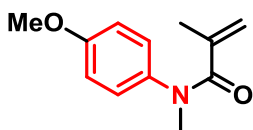
A uma solução de *N*-arilacrilamida (20 mmol) em THF seco (50 mL) foi adicionada lentamente NaH (60% dispersão em óleo mineral; 22 mmol) sob atmosfera de nitrogênio a 0 °C. Depois de 15 min, CH<sub>3</sub>I (1,37 mL, 22 mmol) ou BnBr (2,66 mL, 22 mmol) foi adicionado gota a gota e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 4 h. Em seguida, foram adicionados 25 mL de H<sub>2</sub>O e o THF foi removido sob pressão reduzida. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 50 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (40 mL), seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel usando como eluente a mistura de solventes *n*-hexano / acetato de etila (4:1).



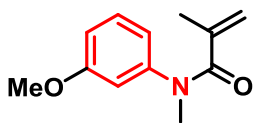
**N-(4-clorofenil)-N-metilmetacrilamida (1b):** Rend = 94%, **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,78 (s, 3H); 3,33 (s, 3H); 4,99 (s, 1H); 5,08 (s, 1H); 7,08 (d, 2H, *J* = 9 Hz); 7,32 (d, 2H, *J* = 9 Hz) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 20,4; 37,8; 119,8; 127,9; 129,6; 132,7; 140,6; 143,3; 172,0; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 209 (M<sup>+</sup>, 12), 174 (20), 69 (100), 41 (100) ppm.



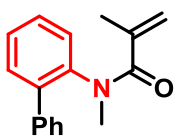
**N-metil-N-(p-tolil)metacrilamida (1c):** Rend = 96%, **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 1,75 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 3,32 (s, 3H); 4,99 (s, 1H); 5,02 (s, 1H); 7,01 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz); 7,14 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 20,4; 21,1; 37,8; 119,1; 126,4; 129,9; 136,9; 140,9; 142,1; 172,1 ppm.



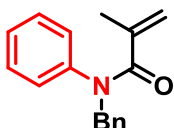
**N-(4-metoxifenil)-N-metilmetacrilamida (1d):** Rend = 72%, **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 1,74 (s, 3H); 3,31 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 4,99 (s, 1H); 5,02 (s, 1H); 6,85 (d, 2H, *J* = 5,4 Hz); 7,05 (d, 2H, *J* = 5,4 Hz) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 20,5; 38,0; 55,6; 114,5; 119,1; 127,9; 137,6; 141,1; 158,5; 172,3 ppm; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 205 (M<sup>+</sup>, 82), 136 (98), 82 (100), 69 (94), 41 (76).



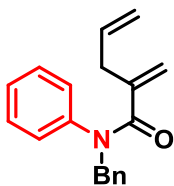
**N-(3-metoxifenil)-N-metilmetacrilamida (1e):** Rend = 91%, **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,78 (s, 3H); 3,23 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 4,91 (s, 2H); 6,89-6,95 (m, 2H); 7,08-7,11 (m, 1H); 7,23-7,29 (m, 1H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 20,1; 36,5; 55,4; 111,7; 117,48; 117,49; 120,9; 128,83; 128,84; 140,7; 154,8; 172,9 ppm; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 205 (M<sup>+</sup>, 82), 136 (98), 82 (100), 69 (94), 41 (76).



**N-([1,1'-bifenil]-2-il)-N-metilmacrilamida (1f):** Rend = 75%, **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,31 (s, 3H); 3,28 (s, 3H); 4,67 (s, 1H); 4,93 (s, 1H); 7,26-7,41 (m, 9H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 19,7; 38,4; 119,6; 127,5; 127,6; 128,0; 128,4; 128,7; 128,9; 131,3; 138,7; 138,8; 139,9; 142,3; 171,4 ppm.



**N-benzil-N-fenilmetacrilamida (1h):** Rend = 88%, **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,79 (s, 3H); 4,98 (s, 2H); 5,04 (d, 2H, *J* = 6 Hz); 6,99 (d, 2H, *J* = 6 Hz); 7,19-7,25 (m, 8H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 20,4; 53,2; 119,4; 122,4; 127,1; 127,3; 127,4; 128,4; 129,1; 137,5; 140,7; 143,2; 171,8 ppm; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 277 (M<sup>+</sup>, 20) 91 (100).



**N-benzil-2-metileno-N-fenilpent-4-enamida (1k):** Rend = 83%, **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2,87 (d, 2H, *J* = 9 Hz); 4,97-5,06 (m, 6H); 5,62-5,75 (m, 1H); 6,96-6,99 (m, 2H); 7,20-7,28 (m, 8H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 38,2; 53,4; 117,6; 119,4; 127,3; 127,5; 127,9; 128,5; 128,6; 129,1; 134,5; 137,6; 143,1; 143,5; 171,2 ppm; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 277 (M<sup>+</sup>, 20) 91 (100).

### 6.3. Síntese dos oxindóis-3,3-dissubstituídos (3a-3n)

#### 6.3.1. Procedimento geral para a avaliação da fonte de luz para o processo de foto-Fenton em formamida - Tabela 6

Um frasco de vidro (5 mL) foi carregado com *N*-metil-*N*-fenilacrilamida (**1a**) (18 mg, 0,1 mmol), 20 μL de uma solução aquosa de FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (100 mM) e 1 mL de formamida, e a mistura resultante foi agitada durante 10 min. Em seguida, ácido sulfúrico (5,6 μL, 0,1 mmol) e peróxido de hidrogênio aquoso (21,3 μL, 0,2 mmol) foram adicionados. A mistura reacional foi irradiada pela fonte de luz

durante 30 min à temperatura ambiente. A seguir, foram adicionados 0,5 mL de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e 2 mL de  $\text{CHCl}_3$ . A fase orgânica foi separada. No mesmo frasco de reação, a fase aquosa foi lavada com  $\text{CHCl}_3$  (2 mL). A fase orgânica combinada foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro e analisada mediante CCD e GC-MS (Tabela 6).

### **6.3.2. Procedimento geral para o processo de foto-Fenton em formamida sob condições de fluxo contínuo**

Duas soluções contendo os reagentes foram preparadas em balões volumétricos da seguinte forma:

**Solução 1:** Em um balão volumétrico de 10 mL foram adicionados a *N*-arilacrilamida **1** (0,4 M), o  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (1 mol %) e o volume foi completado com formamida. Nitrogênio gasoso foi borbulhado durante 5 min e então o  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0,4 M) foi adicionado.

**Solução 2:** Em um balão volumétrico de 10 mL foi adicionado o  $\text{H}_2\text{O}_2$  aquoso (30% em solução aquosa; 0,8 M) e o volume foi completado com formamida. Nitrogênio gasoso foi borbulhado durante 5 min.

**Nota:** Devido à solubilidade de algumas *N*-arilacrilamidas, foi necessário diminuir suas concentrações na solução 1 (**1f**, 0,04 M; **1h** e **1i**, 0,136 M; **1k**, 0,2 M). Além disso, *tert*-butanol foi usado como co-solvente (2% v/v).

#### **Condições operacionais para o reator de fluxo fotoquímico:**

Considerando duas seringas e o volume do reator (1 mL), o fluxo de injeção foi de 50  $\mu\text{L}/\text{min}$  para um tempo de residência de 10 min. Para o equilíbrio do reator, ambas as soluções foram infundidas durante 30 min (3 vezes o tempo de residência desejado) e o efluente da reação foi descartado. Após esse tempo, a cada 10 min uma amostra do efluente da reação foi coletada para análise por CCD e GC-MS. Esta análise foi realizada em triplicata. Logo, o efluente da reação foi coletado em um único frasco e o material bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel conforme descrito a seguir. O rendimento isolado foi determinado após a produção contínua do oxindol desejado por 1,5 h.

Para a análise por CCD e GC-MS, ao frasco contendo o efluente reacional de 10 min de coleta, foram adicionados uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (0,5 mL) e  $\text{CHCl}_3$  (2 mL). A mistura resultante foi agitada e a fase orgânica foi extraída. No mesmo frasco, a fase aquosa foi lavada com  $\text{CHCl}_3$  (2 mL). A fase orgânica combinada foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrada e analisada por CCD e GC-MS.

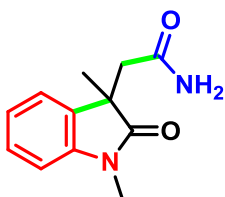
#### Procedimento para a purificação dos oxindóis 3a-3j:

O efluente da reação (7 mL) foi usado diretamente para carregar uma coluna cromatográfica de vidro (sílica gel; diâmetro = 4 cm, comprimento = 20 cm) sem realizar nenhuma etapa prévia de quenching. Esta coluna foi eficiente para a separação do oxindol e a formamida. A mistura de solventes  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (9:1) foi usada como eluente.

Se desejado, a formamida pode ser reciclada mediante uma destilação a vácuo antes da cromatografia em coluna.

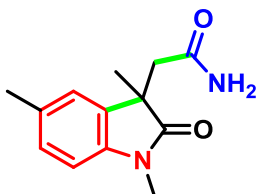
#### Procedimento para a purificação dos oxindóis 3k-3n:

Uma solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  foi adicionada ao efluente da reação (7 mL) até  $\text{pH} = 7$ . Logo, 2 eq. de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  foram adicionados. A mistura resultante foi filtrada através de uma coluna de sílica gel usando metanol como eluente e em seguida, o metanol e a *N*-metilformamida foram removidos por destilação à pressão reduzida. A mistura bruta resultante foi dissolvida em clorofórmio e filtrada para remover qualquer material insolúvel. O solvente foi removido sob pressão reduzida e a mistura resultante foi usada para carregar uma coluna cromatográfica de vidro (sílica gel; diâmetro = 4 cm, comprimento = 20 cm). A mistura de solventes  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (95:5) foi usada como eluente.

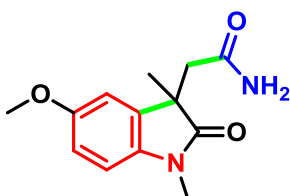


**2-(1,3-dimetil-2-oxindolin-3-il)acetamida (3a):** Rend = 99%, 0,303 g;  $R_f = 0,39$  (9:1  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ ); **RMN- $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  1,45 (s, 3H); 2,68 (d, 1H,  $J = 15$

Hz); 2,82 (d, 1H,  $J = 15$  Hz); 3,24 (s, 3H); 5,35 (brs, 1H); 6,42 (brs, 1H); 6,86 (d, 1H,  $J = 5$  Hz); 7,07–7,10 (m, 1H); 7,27–7,30 (m, 2H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  23,7; 26,5; 43,4; 46,1; 108,5; 122,8; 123,0; 128,3; 133,4; 142,9; 171,6; 180,7 ppm; **IV** (ATR)  $\nu_{\text{máx}}$  3383, 3202, 2967, 1713, 1699, 1680, 1614, 1495 cm<sup>-1</sup>; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 218 (M<sup>+</sup>, 40), 160 (100).

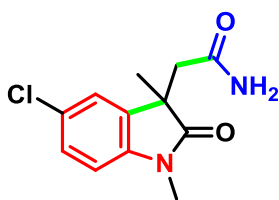


**2-(5-metil-1,3-dimetil-2-oxindolin-3-il)acetamida (3b):** Rend = 47%, 0,110 g (5 mL de efluente reacional); R<sub>f</sub> = 0,39 (9:1 CHCl<sub>3</sub>/MeOH); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  1,45 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 2,68 (d, 1H,  $J = 15$  Hz); 2,80 (d, 1H,  $J = 15$  Hz); 3,22 (s, 3H); 5,21 (brs, 1H); 6,55 (brs, 1H); 6,75 (d, 1H,  $J = 10$  Hz); 7,07–7,09 (m, 2H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  21,3; 23,6; 26,6; 43,6; 46,1; 108,3; 123,7; 128,7; 132,7; 133,4; 140,5; 171,6; 180,7 ppm; **IV** (ATR)  $\nu_{\text{máx}}$  3381, 3189, 2963, 1707, 1695, 1683, 1606, 1502 cm<sup>-1</sup>; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 232 (M<sup>+</sup>, 38), 174 (100).

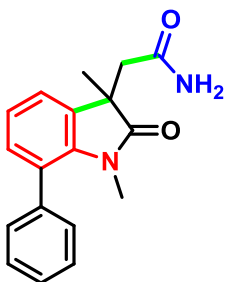


**2-(5-metoxi-1,3-dimetil-2-oxindolin-3-il)acetamida (3c):** Rend = 74%, 0,258 g; R<sub>f</sub> = 0,28 (9:1 CHCl<sub>3</sub>/MeOH); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  1,45 (s, 3H); 2,68 (d, 1H,  $J = 15$  Hz); 2,79 (d, 1H,  $J = 15$  Hz); 3,22 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 5,30 (brs, 1H); 6,58 (brs, 1H); 6,76 (d, 1H,  $J = 10$  Hz); 6,81 (dd, 1H,  $J = 10$  Hz,  $J = 2,5$  Hz); 6,90 (d, 1H,  $J = 2,5$  Hz) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  23,5; 26,6; 43,6; 46,4; 55,9; 108,8; 110,5; 112,6; 134,8; 136,3; 156,5; 171,5; 180,4 ppm; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 248 (M<sup>+</sup>, 82), 190 (100).

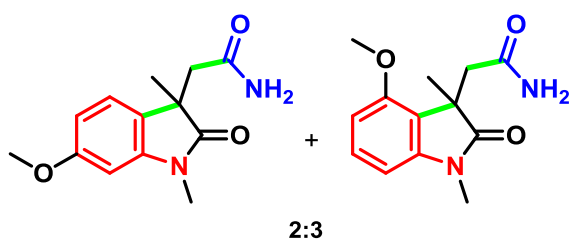




**2-(5-cloro-1,3-dimetil-2-oxoindolin-3-il)acetamida (3d):** Rend = 86%, 0,306 g; Rf = 0,49 (9:1 CHCl<sub>3</sub>/MeOH); **RMN-<sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,20 (s, 3H); 2,61 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 2,80 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 3,09 (s, 3H); 6,59 (brs, 1H); 6,97 (d, 1H, *J* = 9 Hz); 7,22 (brs, 1H); 7,26 (dd, 1H, *J* = 9 Hz, *J* = 2 Hz); 7,39 (d, 1H, *J* = 2 Hz) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 75 MHz) δ 24,1; 26,2; 41,9; 45,3; 109,3; 122,7; 125,6; 127,1; 135,9; 142,6; 170,5; 179,3 ppm; **IV** (KBr) ν<sub>máx</sub> 3370, 3191, 2965, 1702, 1681, 1612, 1495, 1081, 1054 cm<sup>-1</sup>; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 252 (M<sup>+</sup>, 42), 194 (100).



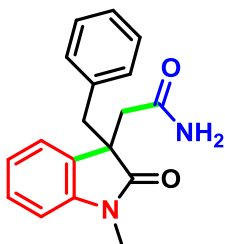
**2-(7-fenil-1,3-dimetil-2-oxoindolin-3-il)acetamida (3e):** Rend = 60%, 0,026 g (4,3 mL de efluente reacional, 0,02 M); Rf = 0,39 (9:1 CHCl<sub>3</sub>/MeOH); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 1,50 (s, 3H); 2,74 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 2,76 (s, 3H); 2,87 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 5,32 (brs, 1H); 6,53 (brs, 1H); 7,08–7,12 (m, 2H); 7,34–7,41 (m, 6H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 24,0; 30,6; 43,9; 45,4; 121,8; 122,4; 125,9; 127,8; 128,8; 130,0; 131,4; 134,4; 138,9; 139,8; 171,5; 181,8 ppm; **IV** (ATR) ν<sub>máx</sub> 3339, 3201, 2963, 1699, 1679, 1613, 1458 cm<sup>-1</sup>; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 294 (M<sup>+</sup>, 46), 236 (100).



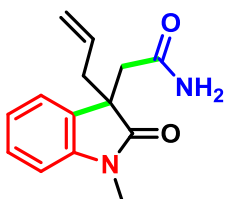
**2-(6-metoxi-1,3-dimetil-2-oxoindolin-3-il)acetamida (3f):** Rend = 81%, 0,280 g; Rf = 0,39 (9:1 CHCl<sub>3</sub>/MeOH).

Isômero maior: **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 1,45 (s, 3H); 2,90-2,97 (m, 2H); 3,21 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 5,39 (brs, 1H); 6,15 (brs, 1H); 6,52 (d, 1H, *J* = 8 Hz); 6,62 (d, 1H, *J* = 8 Hz); 7,23 (t, 1H, *J* = 8 Hz) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 21,7; 26,7; 41,5; 46,5; 55,6; 101,9; 106,1; 123,5; 129,5; 144,5; 155,9; 172,1; 180,8 ppm.  
 Isômero menor: **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 1,40 (s, 3H); 2,66 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 2,76 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 3,21 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 5,48 (brs, 1H); 6,36 (brs, 1H); 6,44 (d, 1H, *J* = 2 Hz); 6,57 (dd, 1H, *J* = 8 Hz, *J* = 2 Hz); 7,16 (d, 1H, *J* = 8 Hz) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 23,8; 26,5; 43,6; 45,7; 55,6; 96,6; 106,7; 118,5; 125,2; 144,2; 160,3; 171,7; 181,2 ppm.

**IV** (ATR)  $\nu_{\text{máx}}$  3400, 3206, 2966, 1701, 1665, 1627, 1608, 1475, 1260, 1071 cm<sup>-1</sup>; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 248 (M<sup>+</sup>, 43), 190 (100); **HRMS** (ESI-TOF) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 249,1239; encontrado (M + 1) 249,1233.

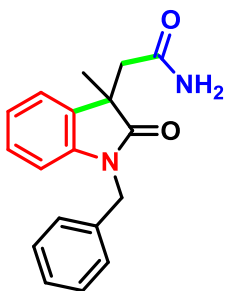


**2-(3-benzil-1-metil-2-oxoindolin-3-il)acetamida (3g)**: Rend = 82%, 0,169 g (7 mL de efluente reacional, 0,068 M); R<sub>f</sub> = 0,31 (9:1 CHCl<sub>3</sub>/MeOH); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 2,79 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 2,96 (s, 3H); 2,98 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 3,09 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 3,15 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 5,36 (brs, 1H); 6,30 (brs, 1H); 6,58 (d, 1H, *J* = 10 Hz); 6,77-6,79 (m, 2H); 7,02-7,09 (m, 4H); 7,18 (dd, 1H, *J* = 10 Hz, *J* = 1 Hz); 7,20-7,22 (m, 1H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 26,1; 42,3; 43,7; 52,1; 108,2; 122,6; 123,8; 126,9; 127,6; 128,5; 130,0; 130,3; 135,0; 143,6; 171,3; 179,2 ppm; **IV** (ATR)  $\nu_{\text{máx}}$  3391, 3198, 2936, 1714, 1682, 1670, 1613, 1495 cm<sup>-1</sup>; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 294 (M<sup>+</sup>, 46), 160 (100).

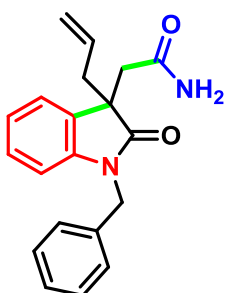


**2-(3-allyl-1-metil-2-oxoindolin-3-il)acetamida (3h)**: Rend = 77%, 0,263 g; R<sub>f</sub> = 0,35 (9:1 CHCl<sub>3</sub>/MeOH); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 2,55-2,64 (m, 2H); 2,72 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 2,86 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 3,23 (s, 3H); 4,95-5,03 (m, 2H); 5,17 (brs, 1H); 5,75 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 6,00 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 6,75 (brs, 1H); 6,85 (brs, 1H); 7,00 (brs, 1H); 7,10 (brs, 1H); 7,20 (brs, 1H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 26,1; 42,3; 43,7; 52,1; 108,2; 122,6; 123,8; 126,9; 127,6; 128,5; 130,0; 130,3; 135,0; 143,6; 171,3; 179,2 ppm; **IV** (ATR)  $\nu_{\text{máx}}$  3391, 3198, 2936, 1714, 1682, 1670, 1613, 1495 cm<sup>-1</sup>; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 294 (M<sup>+</sup>, 46), 160 (100).

1H); 5,38–5,46 (m, 1H); 6,26 (brs, 1H); 6,85 (d, 1H,  $J = 10$  Hz); 7,08 (td, 1H,  $J = 8$  Hz,  $J = 1$  Hz); 7,25–7,27 (m, 1H); 7,29 (td, 1H,  $J = 8$  Hz,  $J = 1,5$  Hz) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  26,4; 41,7; 42,3; 50,3; 108,4; 119,7; 122,8; 123,4; 128,5; 131,0; 131,6; 143,6; 171,3; 179,5 ppm; **IV** (ATR)  $\nu_{\text{máx}}$  3405, 3203, 2963, 1717, 1681, 1667, 1631, 1613, 1495 cm<sup>-1</sup>; **EM** (EI<sup>+</sup>)  $m/z$  (intensidade relativa) 244 (M<sup>+</sup>, 40), 160 (100).

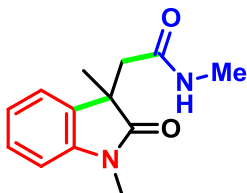


**2-(1-benzil-3-metil-2-oxoindolin-3-il)acetamida (3i)**: Rend = 90%, 0,127 g (5 mL de efluente reacional, 0,068 M); R<sub>f</sub> = 0,39 (9:1 CHCl<sub>3</sub>/MeOH); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  1,49 (s, 3H); 2,75 (d, 1H,  $J = 15$  Hz); 2,89 (d, 1H,  $J = 15$  Hz); 4,94 (s, 2H); 5,36 (brs, 1H); 6,28 (brs, 1H); 6,73 (d, 1H,  $J = 8$  Hz); 7,04 (td, 1H,  $J = 8$  Hz,  $J = 1$  Hz); 7,16 (td, 1H,  $J = 8$  Hz,  $J = 1,5$  Hz); 7,24–7,28 (m, 2H); 7,30–7,34 (m, 4H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  24,2; 43,4; 44,0; 46,2; 109,6; 122,9; 123,1; 127,3; 127,8; 128,3; 128,9; 133,3; 135,9; 142,1; 171,4; 180,8 ppm; **IV** (ATR)  $\nu_{\text{máx}}$  3398, 3196, 2965, 1707, 1681, 1612, 1491 cm<sup>-1</sup>; **EM** (EI<sup>+</sup>)  $m/z$  (intensidade relativa) 294 (M<sup>+</sup>, 18), 91 (100).

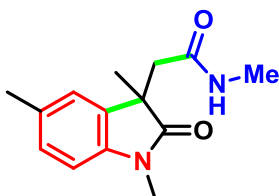


**2-(3-aliil-1-benzil-2-oxoindolin-3-il)acetamida (3j)**: Rend = 97%, 0,218 g (7 mL de efluente reacional, 0,1 M); R<sub>f</sub> = 0,38 (9:1 CHCl<sub>3</sub>/MeOH); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  2,60–2,69 (m, 2H); 2,77 (d, 1H,  $J = 15$  Hz); 2,92 (d, 1H,  $J = 15$  Hz); 4,86 (d, 1H,  $J = 15$  Hz); 4,96–5,07 (m, 3H); 5,13 (brs, 1H); 5,39–5,47 (m, 1H); 6,14 (brs, 1H); 6,72 (d, 1H,  $J = 8$  Hz); 7,05 (td, 1H,  $J = 8$  Hz,  $J = 1$  Hz); 7,17 (td, 1H,  $J = 8$  Hz,  $J = 1$  Hz); 7,24–7,26 (m, 1H); 7,29–7,33 (m, 5H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125

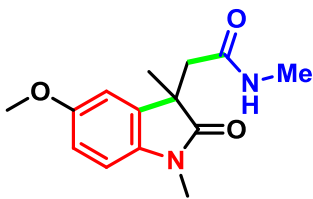
MHz)  $\delta$  42,0; 42,4; 44,1; 50,3; 109,4; 119,9; 122,8; 123,4; 127,4; 127,7; 128,4; 128,8; 130,9; 131,6; 135,9; 142,8; 171,2; 179,6 ppm; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 320 (M<sup>+</sup>, 10), 91 (100); **HRMS** (ESI-TOF) calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 321,1603; encontrado (M + 1) 321,1601.



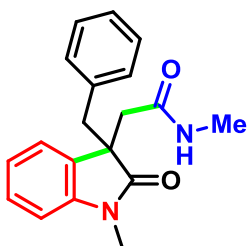
**2-(1,3-dimetil-2-oxoindolin-3-il)-N-metilacetamida (3k):** Rend = 89%, 0,289 g; R<sub>f</sub> = 0,45 (95:5 CHCl<sub>3</sub>/MeOH); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  1,42 (s, 3H); 2,66 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 2,67 (d, 3H, *J* = 5 Hz); 2,78 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 3,25 (s, 3H); 6,36 (brs, 1H); 6,86 (d, 1H, *J* = 8 Hz); 7,07 (td, 1H, *J* = 8 Hz, *J* = 1 Hz); 7,25–7,29 (m, 2H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  23,7; 26,3; 26,5; 43,7; 46,2; 108,4; 122,8; 122,9; 128,2; 133,6; 143,0; 169,9; 180,9 ppm; **IV** (ATR)  $\nu_{\text{máx}}$  3323, 2965, 1713, 1656, 1613, 1495 cm<sup>-1</sup>; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 232 (M<sup>+</sup>, 40), 160 (100).



**N-metil-2-(1,3,5-trimetil-2-oxoindolin-3-il)-N-metilacetamida (3l):** Rend = 42%, 0,143 g; R<sub>f</sub> = 0,45 (95:5 CHCl<sub>3</sub>/MeOH); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  1,41 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 2,64 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 2,72 (d, 3H, *J* = 5 Hz); 2,75 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 3,22 (s, 3H); 6,45 (brs, 1H); 6,75 (d, 1H, *J* = 8 Hz); 7,06–7,08 (m, 2H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  21,3; 23,6; 26,3; 26,5; 43,8; 46,2; 108,2; 123,7; 128,5; 132,5; 133,7; 140,4; 169,9; 180,8 ppm; **IV** (ATR)  $\nu_{\text{máx}}$  3327, 2963, 1714, 1687, 1649, 1602, 1501 cm<sup>-1</sup>; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 246 (M<sup>+</sup>, 55), 174 (100).



**2-(5-metoxi-1,3-dimetil-2-oxoindolin-3-il)-N-metilacetamida (3m):** Rend = 59%, 0,154 g (5 mL de efluente reacional); Rf = 0,39 (95:5 CHCl<sub>3</sub>/MeOH); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 1,42 (s, 3H); 2,64 (d, 1H, J = 15 Hz); 2,72 (d, 3H, J = 5 Hz); 2,76 (d, 1H, J = 15 Hz); 3,22 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 6,47 (brs, 1H); 6,76 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,80 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 2,5 Hz); 6,89 (d, 1H, J = 2,5 Hz) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 23,6; 26,3; 26,5; 43,6; 46,5; 55,9; 108,7; 110,4; 112,3; 135,0; 136,4; 156,3; 169,8; 180,5 ppm; **IV** (ATR) ν<sub>máx</sub> 3328, 2960, 1707, 1684, 1650, 1599, 1498, 1294, 1041 cm<sup>-1</sup>; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 262 (M<sup>+</sup>, 95), 190 (100).



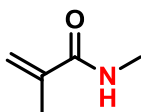
**2-(3-benzil-1-metil-2-oxoindolin-3-il)-N-metilacetamida (3n):** Rend = 58%, 0,041 g (3,4 mL de efluente reacional, 0,068 M); Rf = 0,47 (95:5 CHCl<sub>3</sub>/MeOH); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 2,69 (d, 3H, J = 5 Hz); 2,77 (d, 1H, J = 15 Hz); 2,95 (d, 1H, J = 15 Hz); 2,97 (s, 3H); 3,12 (d, 2H, J = 5 Hz); 6,21 (brs, 1H); 6,58 (d, 1H, J = 8 Hz); 6,77–6,79 (m, 2H); 7,01–7,08 (m, 4H); 7,16–7,21 (m, 2H) ppm; **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 26,1; 26,4; 42,7; 43,6; 52,1; 108,1; 122,4; 123,8; 126,8; 127,6; 128,4; 130,1; 130,6; 135,1; 143,6; 169,7; 179,4 ppm; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 308 (M<sup>+</sup>, 12), 160 (100).

## 6.4. Síntese das N-acrilóil benzamidas (4a-4q)

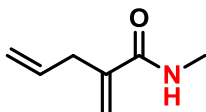
### 6.4.1. Procedimento para a preparação das N-alkilacrilamidas (a-b)<sup>138</sup>

Trietilamina (1,46 mL, 10,5 mmol) foi adicionada a uma solução de metilamina (40% em solução aquosa) (10 mmol). A mistura foi resfriada a 0 °C, seguida pela adição gota a gota de uma solução do cloreto de ácido correspondente (20 mmol) em clorofórmio (4 mL) sob atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi agitada

à temperatura ambiente durante 2 h. Em seguida, clorofórmio (30 mL) e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (10 mL) foram adicionados. Após a separação de fases, a fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O (5 mL) e salmoura (15 mL). A fase aquosa foi extraída com CHCl<sub>3</sub> (70 mL). A fase orgânica combinada foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel usando como eluente a mistura de solventes n-hexano / acetato de etila (1:1 ou 2:8).



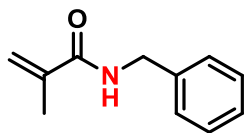
**N-metilmetacrilamida (a):** Rend = 49%, 481,9 mg; R<sub>f</sub> = 0,42 (2:8 Hex/EtOAc); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,96 (s, 3H); 2,88 (d, 3H, *J* = 5,1 Hz); 5,31 (s, 1H); 5,68 (s, 1H); 5,87 (brs, 1H); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 18,8; 26,6; 119,4; 140,1; 169,3; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 99 (M<sup>+</sup>, 35), 43 (100).



**N-metil-2-metilenopent-4-enamida (b):** Rend = 75%, 489,3 mg; R<sub>f</sub> = 0,42 (1:1 Hex/EtOAc); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2,87 (d, 3H, *J* = 4,8 Hz); 3,08 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz); 5,10-5,16 (m, 2H); 5,32 (s, 1H); 5,72 (s, 1H); 5,78-5,92 (m, 2H); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 26,4; 36,6; 117,2; 119,1; 135,2; 143,0; 168,9; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 125 (M<sup>+</sup>, 10), 67 (100).

#### 6.4.2. Procedimento para a preparação de N-benzilmetacrilamida (c)

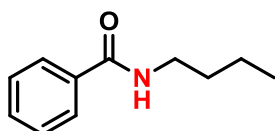
Trietilamina (3,38 mL, 24,2 mmol) foi adicionada a uma solução de N-benzilamina (2,62 mL, 24 mmol) em clorofórmio (20 mL) sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi resfriada a 0 °C, seguida pela adição gota a gota do cloreto de metacrilóila (2,01 mL, 20 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. Em seguida, clorofórmio (40 mL) e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (20 mL) foram adicionados. Após a separação de fases, a fase orgânica foi lavada com salmoura (20 mL) e seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material bruto foi usado sem purificação adicional.



**N-benzilmetacrilamida (c):** Rend > 99%, 3,501 g; Rf = 0,36 (7:3 Hex/EtOAc); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,99 (s, 3H); 4,51 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz); 5,35 (s, 1H); 5,71 (s, 1H); 6,06 (brs, 1H); 7,28-7,34 (m, 5H); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 18,9; 43,9; 119,8; 127,7; 128,0; 128,9; 138,4; 140,1; 168,4; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 175 (M<sup>+</sup>, 80), 91 (100).

#### 6.4.3. Procedimento para a preparação de N-butilbenzamida (d)<sup>138</sup>

Trietilamina (3,51 mL, 25,2 mmol) foi adicionada a uma solução de *N*-butilamina (2,37 mL, 24 mmol) em clorofórmio (30 mL) sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi resfriada a 0 °C, seguida pela adição gota a gota do cloreto de benzoíla (2,32 mL, 20 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. Em seguida, clorofórmio (30 mL) e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (20 mL) foram adicionados. Após a separação de fases, a fase orgânica foi lavada com salmoura (20 mL) e seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material bruto foi usado sem purificação adicional.

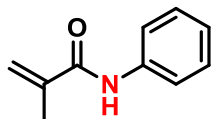


**N-butilbenzamida (d):** Rend > 99%, 3,540 g; Rf = 0,38 (8:2 Hex/EtOAc); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,96 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz); 1,42 (sx, 2H, *J* = 7,2 Hz); 1,61 (qn, 2H, *J* = 7,2 Hz); 3,46 (q, 2H, *J* = 6,6 Hz); 6,15 (brs, 1H); 7,40-7,51 (m, 3H); 7,76 (d, 2H, *J* = 6,9 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 13,8; 20,1; 31,7; 39,8; 126,8; 128,5; 131,3; 134,9; 167,5; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 177 (M<sup>+</sup>, 5), 105 (100).

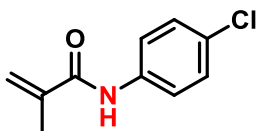
#### 6.4.4. Procedimento geral para a síntese das N-arilmetacrilamidas (e-j)<sup>138</sup>

Trietilamina (3 mL, 21 mmol) foi adicionada à solução da anilina correspondente (20 mmol) em acetato de etila anidro (100 mL) sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi resfriada a 0 °C, seguida pela adição gota a gota do cloreto de metacrilóila (2,41 mL, 24 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura

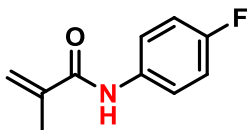
ambiente durante 2 h. Em seguida, EtOAc (200 mL) e H<sub>2</sub>O (125 mL) foram adicionados. Após a separação de fases, a fase orgânica foi lavada com salmoura (120 mL), seca com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel usando como eluente a mistura de solventes n-hexano / acetato de etila (8:2).



**N-fenilmetacrilamida (e):** Rend = 80%, 2,5755 g; Rf = 0,38 (8:2 Hex/EtOAc); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2,07 (s, 3H); 5,46 (s, 1H); 5,79 (s, 1H); 7,12 (t, 1H, J = 7,2 Hz); 7,34 (t, 2H, J = 7,5 Hz); 7,57 (d, 3H, J = 7,5 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 18,9; 119,9; 120,1; 124,6; 129,2; 137,9; 141,1; 166,7; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 161 (M<sup>+</sup>, 30), 41 (100).

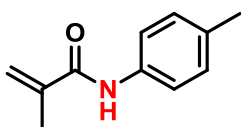


**N-(4-clorofenil)metacrilamida (f):** Rend = 67%, 2,6074 g; Rf = 0,39 (8:2 Hex/EtOAc); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2,06 (s, 3H); 5,48 (s, 1H); 5,79 (s, 1H); 7,29 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,52 (d, 3H, J = 8,4 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 18,9; 120,2; 121,4; 129,2; 129,6; 136,5; 140,9; 166,6; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 195 (M<sup>+</sup>, 15, <sup>35</sup>Cl), 197 (M<sup>+</sup>, 5, <sup>37</sup>Cl), 69 (100), 41 (100).

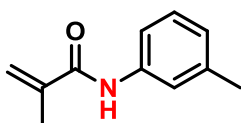


**N-(4-fluorofenil)metacrilamida (g):** Rend = 88%, 3,1641 g; Rf = 0,37 (8:2 Hex/EtOAc); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2,06 (s, 3H); 5,47 (s, 1H); 5,79 (s, 1H); 7,00-7,05 (m, 2H); 7,51-7,54 (m, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 18,87; 115,81 (J<sub>C-F</sub> = 22,5 Hz); 120,07; 122,03 (J<sub>C-F</sub> = 9,0 Hz); 133,89 (J<sub>C-F</sub> = 2,25 Hz); 140,88; 159,60 (J<sub>C-F</sub> = 242,2 Hz); 166,67; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 179 (M<sup>+</sup>, 30), 41 (100).

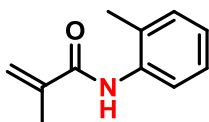




**N-(p-tolil)metacrilamida (h):** Rend = 82%, 2,8880 g; Rf = 0,43 (8:2 Hex/EtOAc); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2,06 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 5,44 (s, 1H); 5,78 (s, 1H); 7,14 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,44 (d, 3H, *J* = 8,1 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 18,9; 21,0; 119,7; 120,2; 129,7; 134,2; 135,3; 141,1; 166,6; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 175 (M<sup>+</sup>, 30), 41 (100).



**N-(m-tolil)metacrilamida (i):** Rend = 77%, 2,6974 g; Rf = 0,47 (8:2 Hex/EtOAc); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2,06 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 5,45 (s, 1H); 5,78 (s, 1H); 6,94 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz); 7,22 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,34 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,43 (s, 1H); 7,47 (brs, 1H); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 18,9; 21,6; 117,2; 119,8; 120,8; 125,4; 129,0; 137,8; 139,1; 141,2; 166,7; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 175 (M<sup>+</sup>, 30), 41 (100).



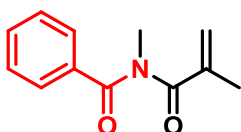
**N-(o-tolil)metacrilamida (j):** Rend = 57%, 1,73 g; Rf = 0,39 (8:2 Hex/EtOAc); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2,09 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 5,47 (s, 1H); 5,83 (s, 1H); 7,06-7,11 (m, 1H); 7,19-7,23 (m, 2H); 7,37 (brs, 1H); 7,91 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 17,8; 18,9; 120,0; 122,9; 125,3; 127,0; 128,8; 130,6; 135,8; 141,1; 166,6; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 175 (M<sup>+</sup>, 30), 41 (100).

#### 6.4.5. Procedimento geral para a síntese das *N*-acrilóil-*N*-metilbenzamidás (4a-4h)<sup>140</sup>

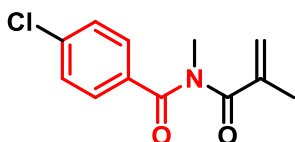
Uma solução de LiHMDS (1M) em THF (5,25 mL, 5,25 mmol) foi adicionada à solução da *N*-alquilacrilamida correspondente (5 mmol) em THF seco (5 mL) sob atmosfera de nitrogênio a 0 °C. Imediatamente, a solução do cloreto de benzoíla correspondente (6 mmol) em THF seco (5 mL) foi adicionada gota a gota e a mistura reacional foi agitada durante 4 h à temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados 10 mL de H<sub>2</sub>O e o THF foi removido sob pressão reduzida.

Então, a fase aquosa foi extraída com EtOAc (70 mL). A fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O (10 mL) e salmoura (10 mL). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (100 mL). A fase orgânica combinada foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel usando como eluente a mistura de solventes n-hexano / acetato de etila (8:2 ou 7:3).

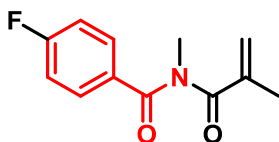
**Nota:** Quando foi empregado o composto **b** como material de partida, foi adicionado 1 eq. de base [solução de LiHMDS (1M) em THF (5 mmol, 5 mL)].



**N-metacriloil-N-metilbenzamida (4a):** Rend = 27%, 227,3 mg; R<sub>f</sub> = 0,48 (8:2 Hex/EtOAc); **RMN-<sup>1</sup>H** (Acetona-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,65 (s, 3H); 3,31 (s, 3H); 5,18 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 7,46-7,57 (m, 5H); **RMN-<sup>13</sup>C** (Acetona-d<sub>6</sub>, 75 MHz) δ 18,8; 33,4; 121,7; 129,3; 129,6; 132,6; 138,3; 143,9; 174,6; 175,4; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 203 (M<sup>+</sup>, 1), 105 (100).

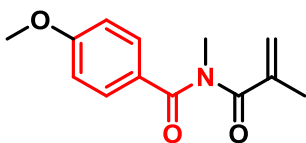


**4-cloro-N-metacriloil-N-metilbenzamida (4b):** Rend = 36%, 422,3 mg; R<sub>f</sub> = 0,53 (8:2 Hex/EtOAc); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,72 (s, 3H); 3,39 (s, 3H); 5,20 (s, 1H); 5,30 (s, 1H); 7,37-7,45 (m, 4H); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 18,8; 33,7; 122,7; 129,2; 129,9; 135,6; 138,4; 142,9; 173,2; 175,1; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 237 (M<sup>+</sup>, 1), 139 (100).

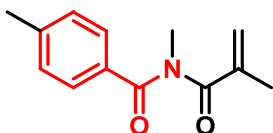


**4-fluoro-N-metacriloil-N-metilbenzamida (4c):** Rend = 67%, 740,5 mg; R<sub>f</sub> = 0,46 (8:2 Hex/EtOAc); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,72 (s, 3H); 3,40 (s, 3H); 5,18 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 7,10 (t, 2H, J = 8,4 Hz); 7,50-7,54 (m, 2H); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 18,82; 33,69; 116,12 (J<sub>C-F</sub> = 21,7 Hz); 122,32; 131,03 (J<sub>C-F</sub> = 9,0 Hz);

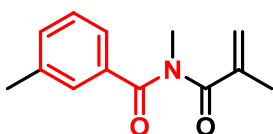
133,43 ( $J_{C-F} = 3,0$  Hz); 142,98; 164,93 ( $J_{C-F} = 252,0$  Hz); 173,23; 175,20; **EM** ( $EI^+$ )  $m/z$  (intensidade relativa) 221 ( $M^+$ , 1), 123 (100).



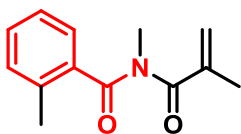
**N-metacriloil-4-metoxi-N-metilbenzamida (4d)**: Rend = 35%, 409,9 mg;  $R_f = 0,49$  (7:3 Hex/EtOAc); **RMN- $^1H$**  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,74 (s, 3H); 3,37 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 5,12 (s, 1H); 5,25 (s, 1H); 6,90 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz); 7,51 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz); **RMN- $^{13}C$**  ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  19,0; 33,7; 55,6; 114,2; 121,3; 129,4; 131,0; 143,0; 162,9; 174,1; 175,3; **EM** ( $EI^+$ )  $m/z$  (intensidade relativa) 233 ( $M^+$ , 1), 135 (100).



**N-metacriloil-N,4-dimetilbenzamida (4e)**: Rend = 47%, 507,2 mg;  $R_f = 0,49$  (8:2 Hex/EtOAc); **RMN- $^1H$**  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,70 (s, 3H); 2,39 (s, 3H); 3,38 (s, 3H); 5,12 (s, 1H); 5,26 (s, 1H); 7,20 (d, 2H,  $J = 7,8$  Hz); 7,41 (d, 2H,  $J = 8,1$  Hz); **RMN- $^{13}C$**  ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  18,9; 21,7; 33,6; 121,8; 128,8; 129,6; 134,4; 142,9; 143,1; 174,5; 175,4; **EM** ( $EI^+$ )  $m/z$  (intensidade relativa) 119 (100).

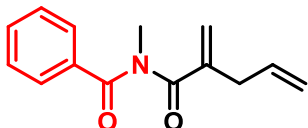


**N-metacriloil-N,3-dimetilbenzamida (4f)**: Rend = 71%, 769,3 mg;  $R_f = 0,50$  (8:2 Hex/EtOAc); **RMN- $^1H$**  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,67 (s, 3H); 2,37 (s, 3H); 3,40 (s, 3H); 5,12 (s, 1H); 5,25 (s, 1H); 7,28 (m, 4H); **RMN- $^{13}C$**  ( $CDCl_3$ , 75 MHz)  $\delta$  18,7; 21,4; 33,5; 121,9; 125,8; 128,8; 129,2; 132,9; 137,3; 138,8; 143,0; 174,6; 175,4; **EM** ( $EI^+$ )  $m/z$  (intensidade relativa) 217 ( $M^+$ , 1), 119 (100).



**N-metacriloil-N,2-dimetilbenzamida (4g)**: Rend = 63%, 681,2 mg;  $R_f = 0,56$  (8:2 Hex/EtOAc); **RMN- $^1H$**  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,46 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 3,38 (s, 3H);

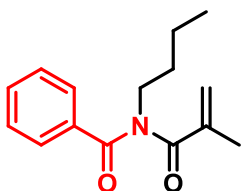
5,07 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 7,12-7,33 (m, 4H); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 18,3; 19,8; 32,7; 119,7; 125,7; 127,7; 130,9; 131,5; 137,3; 137,4; 144,2; 174,0; 175,8; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 217 (M<sup>+</sup>, 1), 119 (100).



**N-metil-N-(2-metilenopent-4-enoil)benzamida (4h):** Rend = 59%, 517,3 mg; Rf = 0,50 (8:2 Hex/EtOAc); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2,79 (d, 2H, *J* = 6,9 Hz); 3,40 (s, 3H); 4,90 (dd, 1H, *J* = 16,8 Hz, *J* = 1,5 Hz); 4,99 (d, 1H, *J* = 9,9 Hz); 5,15 (t, 1H, *J* = 1,5 Hz); 5,31-5,44 (m, 2H); 7,38-7,50 (m, 5H); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 33,6; 36,2; 118,1; 122,0; 128,6; 129,0; 132,1; 133,9; 137,3; 145,8; 174,5; 175,1; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 105 (100).

#### 6.4.6. Procedimento para a síntese de *N*-butil-*N*-metacriloilbenzamida (4i)

Uma solução de LiHMDS (1M) em THF (5,25 mL, 5,25 mmol) foi adicionada à solução de *N*-butilbenzamida (886 mg, 5 mmol) em THF seco (5 mL) sob atmosfera de nitrogênio a 0 °C. Após 15 min, a solução de cloreto de metacrilóila (604 μL, 6 mmol) em THF seco (5 mL) foi adicionada gota a gota e a mistura reacional foi agitada durante 2 h à temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados 10 mL de H<sub>2</sub>O e o THF foi removido sob pressão reduzida. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (70 mL). A fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O (10 mL) e salmoura (10 mL). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (100 mL). A fase orgânica combinada foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel usando como eluente a mistura de solventes *n*-hexano / acetato de etila (9:1).

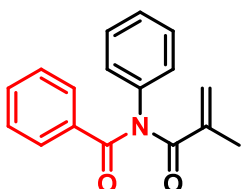


**N-butil-N-metacriloilbenzamida (4i):** Rend = 31%, 371,0 mg; Rf = 0,47 (9:1 Hex/EtOAc); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,95 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz); 1,39-1,43 (m, 2H); 1,60 (s, 3H); 1,68-1,70 (m, 2H); 3,91 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz); 5,10 (s, 1H); 5,26 (s,

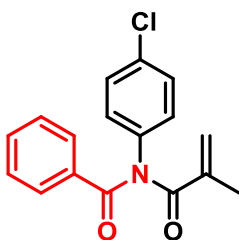
1H); 7,36-7,48 (m, 5H); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 13,9; 18,7; 20,5; 31,0; 46,6; 122,3; 128,6; 128,9; 131,9; 138,1; 144,0; 174,4; 175,3; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 243 (M<sup>+</sup>, 1), 105 (100).

#### 6.4.7. Procedimento geral para a síntese das *N*-aril-*N*-metacriloilbenzamidás (4j-4o)

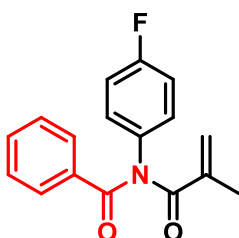
Uma solução de LiHMDS (1M) em THF (5,25 mL, 5,25 mmol) foi adicionada à solução da *N*-arilmetacrilamida correspondente (5 mmol) em THF seco (5 mL) sob atmosfera de nitrogênio a 0 °C. Imediatamente, a solução de cloreto de benzoíla (697 μL, 6 mmol) em THF seco (5 mL) foi adicionada gota a gota e a mistura de reação foi agitada durante 4 h à temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados 10 mL de H<sub>2</sub>O e o THF foi removido sob pressão reduzida. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (70 mL). A fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O (10 mL) e salmoura (10 mL). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (100 mL). A fase orgânica combinada foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel usando como eluente a mistura de solventes n-hexano / acetato de etila (8:2).



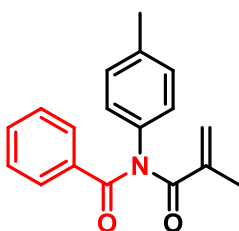
***N*-metacriloil-*N*-fenilbenzamida (4j):** Rend = 82%, 1,0878 g; R<sub>f</sub> = 0,50 (8:2 Hex/EtOAc); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,91 (s, 3H); 5,41 (s, 1H); 5,70 (s, 1H); 7,14 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz); 7,29 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz); 7,38 (t, 4H, *J* = 6,9 Hz); 7,47 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz); 7,69 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 18,9; 122,3; 127,7; 127,8; 128,8; 129,4; 129,6; 132,5; 135,3; 139,9; 142,6; 173,4; 175,0; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 105 (100).



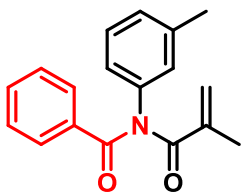
**N-(4-clorofenil)-N-metacrililbenzamida (4k):** Rend = 72%, 1,0791 g; Rf = 0,54 (8:2 Hex/EtOAc); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,81 (s, 3H); 5,42 (s, 1H); 5,68 (s, 1H); 7,08 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz); 7,34-7,42 (m, 4H); 7,50 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz); 7,67 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 18,9; 122,6; 128,9; 129,4; 129,9; 132,7; 132,8; 133,7; 135,1; 138,4; 142,5; 173,2; 174,7; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 299 (M<sup>+</sup>, 1), 105 (100).



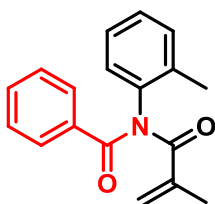
**N-(4-fluorofenil)-N-metacrililbenzamida (4l):** Rend = 90%, 1,2771 g; Rf = 0,51 (8:2 Hex/EtOAc); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,89 (s, 3H); 5,41 (s, 1H); 5,68 (s, 1H); 7,04-7,16 (m, 4H); 7,39 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz); 7,49 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz); 7,67 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 18,88; 116,67 (*J*<sub>C-F</sub> = 23,3 Hz); 122,48; 128,86; 129,36; 129,38 (*J*<sub>C-F</sub> = 9,0 Hz); 132,64; 135,26; 135,73 (*J*<sub>C-F</sub> = 3,8 Hz); 142,54; 161,87 (*J*<sub>C-F</sub> = 246,8 Hz); 173,32; 174,85; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 283 (M<sup>+</sup>, 1), 105 (100).



**N-metacrilil-N-(p-tolil)benzamida (4m):** Rend = 93%, 1,2959 g; Rf = 0,53 (8:2 Hex/EtOAc); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,90 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 5,39 (s, 1H); 5,69 (s, 1H); 7,02 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 7,17 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz); 7,37 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz); 7,47 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz); 7,68 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 18,9; 21,2; 122,2; 127,4; 128,7; 129,4; 130,3; 132,4; 135,4; 137,2; 137,8; 142,6; 173,5; 175,1; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 279 (M<sup>+</sup>, 1), 105 (100).



**N-metacrilóil-N-(m-tolil)benzamida (4n):** Rend = 87%, 1,2164 g; Rf = 0,53 (8:2 Hex/EtOAc); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,89 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 5,40 (s, 1H); 5,70 (s, 1H); 6,92-6,96 (m, 2H); 7,10 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz); 7,26 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz); 7,38 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz); 7,47 (t, 1H, *J* = 7,2 Hz); 7,69 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 18,9; 21,4; 122,4; 124,7; 128,2; 128,7; 129,3; 129,4; 132,5; 135,5; 139,7; 139,8; 142,7; 173,5; 175,0; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 105 (100).

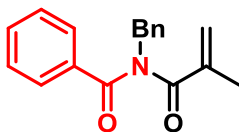


**N-metacrilóil-N-(o-tolil)benzamida (4o):** Rend = 94%, 1,3150 g; Rf = 0,46 (8:2 Hex/EtOAc); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,90 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 5,39 (s, 1H); 5,70 (s, 1H); 7,02 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,19-7,26 (m, 3H); 7,36-7,48 (m, 3H); 7,68 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 18,3; 19,0; 122,2; 127,3; 128,5; 128,6; 128,8; 129,1; 131,6; 132,4; 135,6; 138,7; 142,3; 173,3; 174,6; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 279 (M<sup>+</sup>, 1), 105 (100).

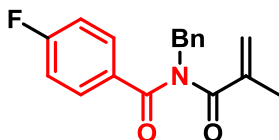
#### 6.4.8. Procedimento para a síntese das *N*-benzil-*N*-metacrilóilbenzamidás (4p-4q)

Uma solução de LiHMDS (1M) em THF (5,25 mL, 5,25 mmol) foi adicionada à solução de *N*-benzilmetacrilamida (876,3 mg, 5 mmol) em THF seco (10 mL) sob atmosfera de nitrogênio a 0 °C. Imediatamente, o cloreto de benzoíla correspondente (6 mmol) foi adicionado gota a gota e a mistura de reação foi agitada durante 4 h à temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados 10 mL de H<sub>2</sub>O e o THF foi removido sob pressão reduzida. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (70 mL). A fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O (10 mL) e salmoura (10 mL). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (100 mL). A fase orgânica combinada foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel

usando como eluente a mistura de solventes n-hexano / acetato de etila (8:2 ou 9:1).



**N-benzil-N-metacriloilbenzamida (4p):** Rend = 36%, 498,7 mg; Rf = 0,55 (8:2 Hex/EtOAc); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,57 (s, 3H); 5,06 (s, 1H); 5,09 (s, 2H); 5,18 (s, 1H); 7,27-7,51 (m, 10H); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 18,6; 49,8; 122,7; 127,8; 128,6; 128,7; 128,9; 129,1; 132,0; 137,3; 137,9; 143,7; 174,0; 174,9; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 279 (M<sup>+</sup>, 15), 105 (100).



**N-benzil-4-fluoro-N-metacriloilbenzamida (4q):** Rend = 54%, 803,6 mg; Rf = 0,37 (8:2 Hex/EtOAc); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,62 (s, 3H); 5,08 (s, 2H); 5,10 (s, 1H); 5,20 (s, 1H); 7,05 (t, 2H, *J* = 8,4 Hz); 7,26-7,34 (m, 3H); 7,42-7,48 (m, 4H); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 18,66; 49,96; 116,12 (*J*<sub>C-F</sub> = 21,7 Hz); 122,85; 127,89; 128,72; 129,02; 130,96 (*J*<sub>C-F</sub> = 9,0 Hz); 134,12 (*J*<sub>C-F</sub> = 3,0 Hz); 137,22; 143,63; 164,87 (*J*<sub>C-F</sub> = 252,0 Hz); 172,88; 174,71; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 297 (M<sup>+</sup>, 20), 123 (100).

## 6.5. Síntese das isoquinolina-1,3-dionas (5a-5s)

### 6.5.1. Procedimento para a síntese das isoquinolina-1,3-dionas sob aquecimento convencional

Um frasco de fundo redondo (15 mL) foi carregado com a *N*-alquil-*N*-acriloilbenzamida (**4**) (0,4 mmol), 40 μL de uma solução aquosa de FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (100 mM) e 4 mL de formamida, e a mistura resultante foi agitada durante 10 min. Em seguida, ácido sulfúrico (22,3 μL, 0,4 mmol) e peróxido de hidrogênio aquoso (85,26 μL, 0,8 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada durante 4 h a 65 °C. Então, uma alíquota da reação foi extraída e analisada após quenching e extração mediante CCD e GC-MS conforme descrito a seguir. O material bruto foi usado diretamente para carregar uma coluna cromatográfica de vidro (sílica gel; diâmetro = 4 cm; comprimento = 20 cm) sem realizar nenhuma



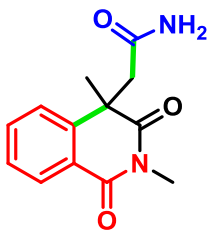
etapa prévia de quenching. Esta coluna foi eficiente para a separação da isoquinolina-1,3-diona (**5**) e a formamida. A mistura de solventes CHCl<sub>3</sub>/MeOH (5:95) foi usada como eluente.

Para análise por CCD e GC-MS, à alíquota do material bruto (100 µL) extraída foram adicionados 50 µL de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e 200 µL de CHCl<sub>3</sub>. A fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi lavada com CHCl<sub>3</sub> (200 µL). A fase orgânica combinada foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro e analisada.

### **6.5.2. Procedimento geral para a síntese das isoquinolina-1,3-dionas sob irradiação de micro-ondas**

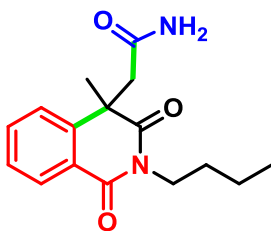
Um frasco de micro-ondas (15 mL) equipado com uma barra de agitação magnética foi carregado com a *N*-acrilóil benzamida (**4**) (0,4 mmol), 40 µL de uma solução aquosa de FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (100 mM) e 4 mL de formamida (**2a**) ou *N*-metilformamida (**2b**). Em seguida, ácido sulfúrico (22,31 µL, 0,4 mmol) e peróxido de hidrogênio aquoso (85,26 µL, 0,8 mmol) foram adicionados. Imediatamente, o frasco de micro-ondas (aberto) foi transferido para a cavidade do reator de micro-ondas CEM Discover (Setpoint: potência 200 W; 130 °C por 10 s). Então, o frasco foi colocado no freezer por alguns minutos para atingir a temperatura ambiente. O material bruto foi usado para carregar uma coluna cromatográfica de vidro (sílica gel; diâmetro: 4 cm; comprimento: 20 cm). Esta coluna de vidro permitiu a separação eficiente das isoquinolina-1,3-dionas (**5**) e a formamida. A mistura de solventes CHCl<sub>3</sub>/MeOH (5:95) foi usada como eluente.

**Nota:** A temperatura da reação aumentou da temperatura ambiente até 130 °C (~ 51 s) e foi mantida a 130 °C por 10 s. Além disso, devido à solubilidade de alguns materiais de partida, o *tert*-butanol foi usado como co-solvente (2% v/v) para as *N*-acrilóil benzamidas **4j-4o** e **4q**.



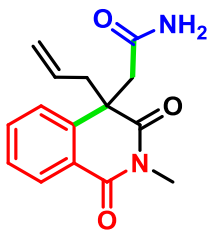
**2-(2,4-dimetil-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)acetamida (5a):**

Rend = 60%, 59,0 mg; Rf = 0,33 (5:95 MeOH/CHCl<sub>3</sub>); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,54 (s, 3H); 2,96 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 3,41 (s, 3H); 3,54 (d, 1H, *J* = 15,9 Hz); 5,40 (brs, 2H); 7,35 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,42 (td, 1H, *J* = 7,8 Hz, *J* = 0,9 Hz); 7,60 (td, 1H, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,2 Hz); 8,26 (dd, 1H, *J* = 8,1 Hz, *J* = 1,2 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 27,5; 30,8; 45,3; 45,6; 124,2; 125,0; 127,5; 129,4; 133,9; 143,1; 164,6; 171,5; 176,7; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 246 (M<sup>+</sup>, 5), 160 (100); **HRMS** (ESI-TOF) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 247,1082, encontrado (M + 1) 247,1081.



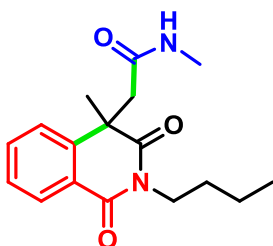
**2-(2-butil-4-metil-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)acetamida (5b):**

Rend = 53%, 60,8 mg; Rf = 0,31 (5:95 MeOH/CHCl<sub>3</sub>); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,95 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz); 1,39 (sx, 2H, *J* = 7,5 Hz); 1,54 (s, 3H); 1,58-1,68 (m, 2H); 2,96 (d, 1H, *J* = 15,9 Hz); 3,55 (d, 1H, *J* = 15,9 Hz); 3,94-4,10 (m, 2H); 5,33 (d, 2H); 7,35 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,42 (td, 1H, *J* = 7,8 Hz, *J* = 0,9 Hz); 7,60 (td, 1H, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,2 Hz); 8,26 (dd, 1H, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,5 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 14,0; 20,4; 29,8; 30,9; 40,6; 45,3; 45,5; 124,2; 125,2; 127,5; 129,4; 133,8; 143,1; 164,2; 171,3; 176,4; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 230 (100); **HRMS** (ESI-TOF) calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 289,1552, encontrado (M + 1) 289,1546.



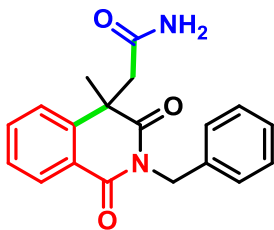
**2-(4-allyl-2-metil-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)acetamida (5c):**

Rend = 65%, 71,2 mg; Rf = 0,31 (5:95 MeOH/CHCl<sub>3</sub>); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2,51 (dd, 1H, *J* = 13,2 Hz, *J* = 6,3 Hz); 2,74 (dd, 1H, *J* = 12,9 Hz, *J* = 8,1 Hz); 2,97 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 3,37 (s, 3H); 3,55 (d, 1H, *J* = 15,9 Hz); 4,86-4,91 (m, 2H); 5,13-5,27 (m, 2H); 5,37 (brs, 1H); 7,35 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,43 (td, 1H, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,2 Hz); 7,62 (td, 1H, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,5 Hz); 8,26 (dd, 1H, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,2 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 27,2; 44,9; 48,1; 49,9; 120,2; 124,4; 126,5; 127,6; 129,2; 130,7; 133,8; 140,9; 164,6; 171,0; 175,6; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 272 (M<sup>+</sup>, 1), 188 (100); **HRMS** (ESI-TOF) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 273,1239, encontrado (M + 1) 273,1234.



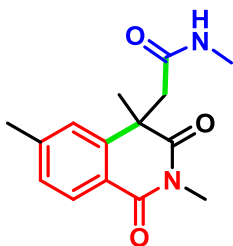
**2-(2-butil-4-metil-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-N-**

**metilacetamida (5d):** Rend = 47%, 54,7 mg; Rf = 0,47 (2:8 Hex/AcOEt). A mistura de solventes n-hexano / acetato de etila (2:8) foi usado como eluente na coluna cromatográfica. **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,95 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz); 1,36-1,44 (m, 2H); 1,53 (s, 3H); 1,59-1,67 (m, 2H); 2,58 (d, 3H, *J* = 4,8 Hz); 2,90 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 3,49 (d, 1H, *J* = 15,3 Hz); 4,00-4,07 (m, 2H); 5,39 (brs, 1H); 7,34 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 7,41 (td, 1H, *J* = 7,8 Hz, *J* = 0,9 Hz); 7,59 (td, 1H, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,5 Hz); 8,26 (dd, 1H, *J* = 7,8 Hz, *J* = 0,9 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 14,0; 20,4; 26,3; 29,9; 31,0; 40,6; 45,5; 46,0; 124,2; 125,1; 127,4; 129,5; 133,7; 143,3; 164,2; 169,6; 176,5; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 230 (100); **HRMS** (ESI-TOF) calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 303,1708, encontrado (M + 1) 303,1707.



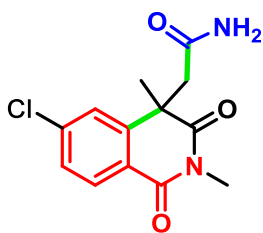
**2-(2-benzil-4-metil-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)acetamida (5e):**

Rend = 48%, 62,0 mg; Rf = 0,33 (5:95 MeOH/CHCl<sub>3</sub>); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,51 (s, 3H); 2,95 (d, 1H, *J* = 15,9 Hz); 3,54 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 5,14 (brs, 2H); 5,23 (s, 2H); 7,22 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz); 7,28-7,43 (m, 6H); 7,60 (td, 1H, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,2 Hz); 8,26 (dd, 1H, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,2 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 30,9; 43,9; 45,3; 45,6; 124,2; 125,0; 127,3; 127,6; 128,3; 128,5; 129,6; 134,0; 137,4; 143,2; 164,2; 171,0; 176,4; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 322 (M<sup>+</sup>, 10), 91(100); **HRMS** (ESI-TOF) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 323,1395, encontrado (M + 1) 323,1393.



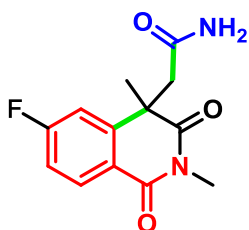
**N-metil-2-(2,4,6-trimetil-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)acetamida**

**(5f):** Rend = 51%, 55,7 mg; Rf = 0,58 (5:95 MeOH/CHCl<sub>3</sub>); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,52 (s, 3H); 2,42 (s, 3H); 2,60 (d, 3H, *J* = 4,8 Hz); 2,91 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 3,41 (s, 3H); 3,47 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 5,42 (brs, 1H); 7,11 (s, 1H); 7,22 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,15 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 22,1; 26,3; 27,4; 30,8; 45,4; 46,1; 122,5; 124,7; 128,5; 129,5; 143,4; 144,5; 164,6; 169,7; 177,0; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 274 (M<sup>+</sup>, 15), 73 (100); **HRMS** (ESI-TOF) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 275,1395, encontrado (M + 1) 275,1392.



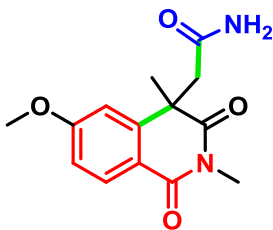
**2-(6-cloro-2,4-dimetil-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)acetamida**

**(5g):** Rend = 65%, 72,9 mg; Rf = 0,33 (5:95 MeOH/CHCl<sub>3</sub>); **RMN-<sup>1</sup>H** (Acetona-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,54 (s, 3H); 3,26 (d, 1H, *J* = 15,3 Hz); 3,28 (s, 3H); 3,46 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 6,08 (brs, 1H); 6,80 (brs, 1H); 7,48 (dd, 1H, *J* = 8,4 Hz, *J* = 1,2 Hz); 7,66 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz); 8,15 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (Acetona d<sub>6</sub>, 75 MHz) δ 27,3; 29,9; 45,7; 46,4; 125,1; 126,0; 128,1; 131,0; 140,0; 147,3; 164,3; 171,8; 176,7; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 280 (M<sup>+</sup>, 10), 263 (100); **HRMS** (ESI-TOF) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 281,0692, encontrado (M + 1) 281,0689.

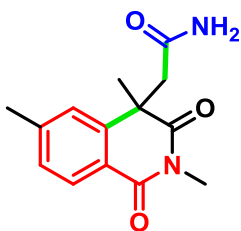


**2-(6-fluoro-2,4-dimetil-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)acetamida**

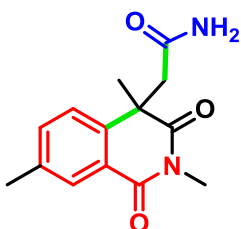
**(5h):** Rend = 39%, 40,5 mg; Rf = 0,34 (5:95 MeOH/CHCl<sub>3</sub>); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,54 (s, 3H); 2,90 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 3,40 (s, 3H); 3,57 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 5,51 (d, 2H); 7,02 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz); 7,11 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz); 8,26-8,31 (m, 1H); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 27,51; 30,63; 45,51; 45,56; 111,26 (*J*<sub>C-F</sub> = 22,5 Hz); 115,32 (*J*<sub>C-F</sub> = 21,75 Hz); 121,59 (*J*<sub>C-F</sub> = 2,25 Hz); 132,45 (*J*<sub>C-F</sub> = 9,75 Hz); 146,26 (*J*<sub>C-F</sub> = 8,25 Hz); 163,67; 166,31 (*J*<sub>C-F</sub> = 253,5 Hz); 171,25; 176,24; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 264 (M<sup>+</sup>, 10), 247 (100); **HRMS** (ESI-TOF) calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 265,0988, encontrado (M + 1) 265,0977.



**2-(6-metoxi-2,4-dimetil-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)acetamida (5i):** Rend = 45%, 51,7 mg; Rf = 0,31 (5:95 MeOH/CHCl<sub>3</sub>); **RMN-<sup>1</sup>H** (Acetonitrila-d<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,47 (s, 3H); 3,05 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 3,25 (s, 3H); 3,35 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 3,88 (s, 3H); 5,44 (brs, 1H); 6,07 (brs, 1H); 6,95-6,99 (m, 2H); 8,09 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (Acetonitrila-d<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 27,3; 30,3; 46,0; 46,3; 56,5; 110,8; 114,1; 119,0; 127,2; 131,5; 147,3; 165,0; 172,5; 177,6; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 276 (M<sup>+</sup>, 30), 218 (100); **HRMS** (ESI-TOF) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 277,1188, encontrado (M + 1) 277,1181.

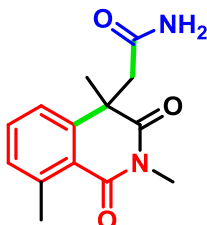


**2-(2,4,6-trimetil-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)acetamida (5j):** Rend = 70%, 72,6 mg; Rf = 0,35 (5:95 MeOH/CHCl<sub>3</sub>); **RMN-<sup>1</sup>H** (Acetonitrila-d<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,46 (s, 3H); 2,42 (s, 3H); 3,04 (d, 1H, *J* = 16,5 Hz); 3,26 (s, 3H); 3,34 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 5,42 (brs, 1H); 6,05 (brs, 1H); 7,25 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 7,32 (s, 1H); 8,03 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (Acetonitrila-d<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 21,8; 27,3; 30,2; 45,6; 46,3; 123,6; 126,4; 129,0; 129,2; 145,0; 145,6; 165,4; 172,5; 177,7; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 260 (M<sup>+</sup>, 10), 202 (100); **HRMS** (ESI-TOF) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 261,1239, encontrado (M + 1) 261,1240.

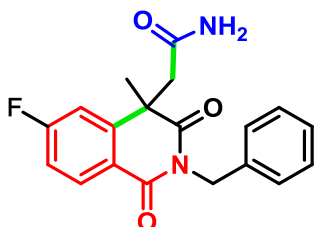


**2-(2,4,7-trimetil-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)acetamida (5k):** Rend = 68%, 70,9 mg; Rf = 0,34 (5:95 MeOH/CHCl<sub>3</sub>); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,52 (s, 3H); 2,40 (s, 3H); 2,93 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 3,40 (s, 3H); 3,51 (d, 1H, *J* =

15,9 Hz); 5,38 (d, 2H); 7,24 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz); 7,42 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz); 8,06 (s, 1H); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  21,1; 27,5; 30,8; 45,1; 45,7; 124,3; 124,8; 129,5; 134,9; 137,4; 140,2; 164,7; 171,4; 176,9; **EM** (EI<sup>+</sup>)  $m/z$  (intensidade relativa) 260 (M<sup>+</sup>, 10), 202 (100); **HRMS** (ESI-TOF) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 261,1239, encontrado (M + 1) 261,1231.

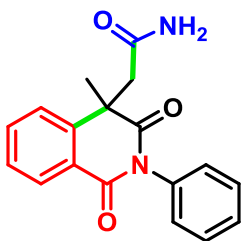


**2-(2,4,8-trimetil-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)acetamida (5l):** Rend = 51%, 52,7 mg; R<sub>f</sub> = 0,35 (5:95 MeOH/CHCl<sub>3</sub>); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  1,53 (s, 3H); 2,78 (s, 3H); 2,95 (d, 1H,  $J = 15,0$  Hz); 3,38 (s, 3H); 3,56 (d, 1H,  $J = 15,0$  Hz); 5,37 (d, 2H); 7,22 (t, 2H,  $J = 7,2$  Hz); 7,44 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  24,1; 27,5; 31,4; 45,5; 45,7; 122,5; 123,4; 131,6; 132,7; 143,0; 144,4; 165,1; 171,5; 176,4; **EM** (EI<sup>+</sup>)  $m/z$  (intensidade relativa) 260 (M<sup>+</sup>, 10), 243 (100); **HRMS** (ESI-TOF) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 261,1239, encontrado (M + 1) 261,1236.

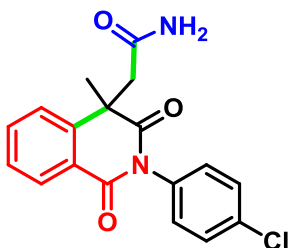


**2-(2-benzil-6-fluoro-4-metil-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)acetamida (5m):** Rend = 43%, 59,1 mg; R<sub>f</sub> = 0,40 (5:95 MeOH/CHCl<sub>3</sub>); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  1,50 (s, 3H); 2,88 (d, 1H,  $J = 16,2$  Hz); 3,56 (d, 1H,  $J = 16,2$  Hz); 5,21 (s, 2H); 5,34 (brs, 2H); 7,00 (d, 1H,  $J = 9,6$  Hz); 7,10 (t, 1H,  $J = 8,4$  Hz); 7,22-7,31 (m, 3H); 7,40 (d, 2H,  $J = 6,9$  Hz); 8,25-8,30 (m, 1H); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  30,72; 43,97; 45,20; 45,76; 111,23 ( $J_{C-F} = 23,25$  Hz); 115,33 ( $J_{C-F} = 22,5$  Hz); 121,52 ( $J_{C-F} = 2,25$  Hz); 127,37; 128,25; 128,54; 132,67 ( $J_{C-F} = 9,75$  Hz); 137,23; 146,39 ( $J_{C-F} = 8,25$  Hz); 163,33; 166,39 ( $J_{C-F} = 254,25$  Hz); 170,90; 175,99; **EM** (EI<sup>+</sup>)  $m/z$  (intensidade relativa) 340 (M<sup>+</sup>, 20), 91 (100); **HRMS** (ESI-

TOF) calculado para  $C_{19}H_{18}FN_2O_3$   $[M + H]^+$  341,1301, encontrado (M + 1) 341,1294.

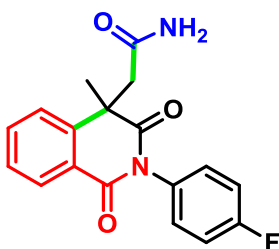


**2-(4-metil-1,3-dioxo-2-fenil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-4-il)acetamida (5n):** Rend = 62%, 76,2 mg; Rf = 0,36 (5:95 MeOH/CHCl<sub>3</sub>); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,66 (s, 3H); 2,99 (d, 1H, J = 15,6 Hz); 3,53 (d, 1H, J = 15,9 Hz); 5,54 (d, 2H); 7,27 (d, 1H, J = 5,4 Hz); 7,39-7,49 (m, 6H); 7,65 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 8,29 (d, 1H, J = 7,5 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 30,5; 45,7; 46,3; 124,5; 125,3; 127,7; 128,6; 129,4; 129,7; 130,1; 134,2; 136,0; 143,3; 164,6; 171,1; 176,7; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 308 (M<sup>+</sup>, 60), 93 (100); **HRMS** (ESI-TOF) calculado para  $C_{18}H_{17}N_2O_3$   $[M + H]^+$  309,1239, encontrado (M + 1) 309,1237.



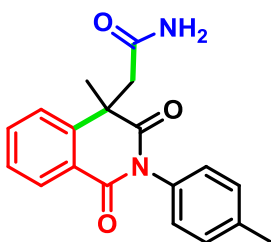
**2-(2-(4-clorofenil)-4-metil-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-4-il)acetamida (5o):** Rend = 56%, 76,1 mg; Rf = 0,33 (5:95 MeOH/CHCl<sub>3</sub>); **RMN-<sup>1</sup>H** (Acetona-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,64 (s, 3H); 3,27 (d, 1H, J = 16,5 Hz); 3,41 (d, 1H, J = 16,2 Hz); 6,13 (brs, 1H); 6,84 (brs, 1H); 7,31 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 7,45-7,53 (m, 3H); 7,66-7,75 (m, 2H); 8,15 (d, 1H, J = 8,1 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (DMSO, 75 MHz) δ 29,0; 44,8; 46,6; 124,6; 125,6; 127,1; 127,9; 128,8; 130,6; 132,5; 134,0; 135,4; 144,0; 163,9; 171,1; 176,1; **EM** (EI<sup>+</sup>) m/z (intensidade relativa) 342 (M<sup>+</sup>, 50), 127 (100); **HRMS** (ESI-TOF) calculado para  $C_{18}H_{16}ClN_2O_3$   $[M + H]^+$  343,0849, encontrado (M + 1) 343,0840.





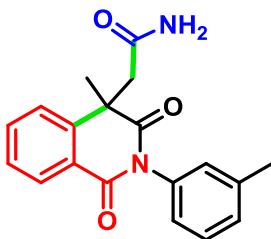
**2-(2-(4-fluorofenil)-4-metil-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-**

**il)acetamida (5p):** Rend = 48%, 62,4 mg; Rf = 0,39 (5:95 MeOH/CHCl<sub>3</sub>); **RMN-<sup>1</sup>H** (MeOD, 300 MHz) δ 1,64 (s, 3H); 3,21 (d, 1H, *J* = 16,8 Hz); 3,43 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 7,19-7,32 (m, 4H); 7,48 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz); 7,61 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 7,73 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz); 8,18 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (DMSO, 75 MHz) δ 29,10; 44,78; 45,58; 115,59 (*J*<sub>C-F</sub> = 22,5 Hz); 124,64; 125,60; 127,04; 127,91; 130,71 (*J*<sub>C-F</sub> = 9,0 Hz); 132,61 (*J*<sub>C-F</sub> = 3,0 Hz); 133,94; 143,97; 161,43 (*J*<sub>C-F</sub> = 242,25 Hz); 164,07; 171,10; 176,17; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 326 (M<sup>+</sup>, 65), 111 (100); **HRMS** (ESI-TOF) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 327,1145, encontrado (M + 1) 327,1143.



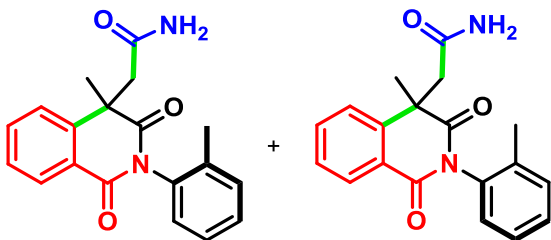
**2-(4-metil-1,3-dioxo-2-(*p*-tolil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)acetamida**

**(5q):** Rend = 63%, 80,0 mg; Rf = 0,35 (5:95 MeOH/CHCl<sub>3</sub>); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,65 (s, 3H); 2,40 (s, 3H); 2,99 (d, 1H, *J* = 15,9 Hz); 3,53 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 5,46 (brs, 2H); 7,14 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 7,26-7,30 (m, 2H); 7,39-7,47 (m, 2H); 7,64 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz); 8,28 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 21,4; 30,6; 45,7; 46,2; 124,5; 125,3; 127,6; 128,2; 129,7; 130,1; 133,3; 134,1; 138,5; 143,3; 164,6; 171,6; 176,7; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 322 (M<sup>+</sup>, 45), 107 (100); **HRMS** (ESI-TOF) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 323,1396, encontrado (M + 1) 323,1393.



**2-(4-metil-1,3-dioxo-2-(m-tolil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-4-il)acetamida**

**(5r):** Rend = 67%, 86,8 mg; Rf = 0,35 (5:95 MeOH/CHCl<sub>3</sub>); **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,66 (s, 3H); 2,39 (s, 3H); 3,00 (d, 1H, *J* = 15,9 Hz); 3,55 (d, 1H, *J* = 16,2 Hz); 5,48 (brs, 2H); 7,05-7,08 (m, 2H); 7,22-7,26 (m, 1H); 7,35-7,47 (m, 3H); 7,65 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz); 8,29 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 21,5; 30,6; 45,7; 46,2; 124,5; 125,3; 125,5; 127,6; 129,1; 129,2; 129,5; 129,7; 134,1; 135,9; 139,4; 143,3; 164,6; 171,6; 176,6; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 322 (M<sup>+</sup>, 55), 107 (100); **HRMS** (ESI-TOF) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 323,1396, encontrado (M + 1) 323,1384.



**2-(4-metil-1,3-dioxo-2-(o-tolil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-4-il)acetamida**

**(5s):** Rend = 63%, 81,1 mg, mistura de atropoisômeros: maior = 56%, menor = 44%; Rf = 0,36 (5:95 MeOH/CHCl<sub>3</sub>); **RMN-<sup>1</sup>H** (Acetona-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,64 (d, 5H, *J* = 2,1 Hz); 2,12 (s, 3H); 2,20 (s, 2H); 3,28 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz); 3,33 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz); 3,45 (d, 1H, *J* = 17,5 Hz); 3,56 (d, 1H, *J* = 17,7 Hz); 6,11 (brs, 2H); 6,83 (brs, 2H); 7,13 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz); 7,23-7,30 (m, 6H); 7,46-7,54 (m, 3H); 7,61-7,73 (m, 4H); 8,17 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (DMSO, 75 MHz) δ 16,8; 17,0; 29,6; 30,1; 44,7; 44,9; 45,1; 46,1; 124,4; 124,5; 125,1; 125,5; 126,3; 126,5; 126,9; 127,1; 128,0; 128,2; 128,5; 128,6; 128,7; 129,2; 130,3; 133,9; 134,0; 135,4; 135,5; 135,6; 136,9; 144,3; 144,7; 163,5; 163,7; 171,0; 171,1; 175,8; 175,9; **EM** (EI<sup>+</sup>) *m/z* (intensidade relativa) 322 (M<sup>+</sup>, 30), 115 (100); **HRMS** (ESI-TOF) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup> 323,1396, encontrado (M + 1) 323,1394.

### 6.5.3. Procedimento geral para os experimentos de produtividade

Um frasco de micro-ondas (15 mL) equipado com uma barra de agitação magnética foi carregado com a *N*-metacrilóil-*N*-metilbenzamida (**4a**) (243,6 mg, 1,2 mmol), 120 µL de uma solução aquosa de FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (100 mM) e formamida (**2a**) [4 mL para **4a** (0,3 mol/L) ou 2 mL para **4a** (0,6 mol/L)]. Em seguida, ácido sulfúrico (66,93 µL, 1,2 mmol) e peróxido de hidrogênio (255,80 µL, 2,4 mmol) foram adicionados. Imediatamente, o frasco de micro-ondas (aberto) foi transferido para a cavidade do reator de micro-ondas CEM Discover (Setpoint: potência 200 W; 130 °C por 10 s). Em seguida, o frasco foi colocado no freezer por alguns minutos para atingir a temperatura ambiente.

**Nota:** A temperatura da reação aumentou da temperatura ambiente até 130 °C (~ 51 s) e foi mantida a 130 °C por 10 s.

Para análise por CCD e GC-MS, à alíquota do material bruto (100 µL) extraída foram adicionados 50 µL de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e 200 µL de CHCl<sub>3</sub>. A fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi lavada com CHCl<sub>3</sub> (200 µL). A fase orgânica combinada foi seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro e analisada.

Para determinar o rendimento, o material bruto foi usado diretamente para carregar uma coluna cromatográfica de vidro (sílica gel; diâmetro = 4 cm; comprimento = 20 cm) sem realizar nenhuma etapa prévia de quenching. Esta coluna de vidro foi eficiente para a separação da isoquinolina-1,3-diona (**5a**) e a formamida. A mistura de solventes CHCl<sub>3</sub>/MeOH (5:95) foi usada como eluente. A isoquinolina-1,3-diona **5a** foi isolada em 61% de rendimento [para **4a** (0,3 mol/L)] e 46% de rendimento [para **4a** (0,6 mol/L)].

### 6.5.4. Procedimento para o experimento em escala de grama

Um frasco de micro-ondas (60 mL) foi carregado com a *N*-metacrilóil-*N*-metilbenzamida (**4a**) (0,9744 g, 4,8 mmol), 480 µL de uma solução aquosa de FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (100 mM) e 8 mL de formamida (**2a**). Em seguida, ácido sulfúrico (267,72 µL, 4,8 mmol) e peróxido de hidrogênio (1023 µL, 9,6 mmol) foram adicionados. Imediatamente, o frasco de micro-ondas (aberto) foi transferido para

a cavidade do reator de micro-ondas CEM Discover (Setpoint: potência 200 W; 130 °C por 10 s). O frasco foi deixado na bancada por alguns minutos para atingir a temperatura ambiente. Em seguida, a formamida foi recuperada por destilação a vácuo. O material bruto foi usado diretamente para carregar uma coluna cromatográfica de vidro (sílica gel; diâmetro = 4 cm; comprimento = 20 cm). A mistura de solventes CHCl<sub>3</sub>/MeOH (5:95) foi usada como eluente. A isoquinolina-1,3-diona **5a** foi isolada com 55% de rendimento.

**Nota:** A temperatura da reação aumentou da temperatura ambiente até 130 °C (~ 51 s) e foi mantida a 130 °C por 10 s.

### 6.5.5. Cálculo do Fator E

O Fator E (massa de resíduo/massa de produto) foi calculado conforme mostrado na tabela 9.

**Tabela 9.** Cálculo do Fator E.

	n(x) [mmol]	Mw [g/mol]	V(x) [mL]	d [g/mL]	m(x) [g]	m(recuperada) [g]
Reagente <b>4a</b>	4,8	203			0,9744	0,2263
Formamida <b>2a</b>			8	1,13	9,04	6,78
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (30% em solução aquosa)			1,023	1,1	1,1253	
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>			0,2677	1,83	0,4899	
FeSO <sub>4</sub> .7H <sub>2</sub> O	0,048	278			0,0133	
Produto <b>5a</b>		246,26			0,6482	

$$Fator E = \frac{0,9744 + 9,04 + 1,1253 + 0,4899 + 0,0133 - 6,78 - 0,2263 - 0,6482}{0,6482}$$

$$Fator E = 6,15$$

### 6.5.6. Experimento com TEMPO

Um frasco de micro-ondas (15 mL) equipado com uma barra de agitação magnética foi carregado com a *N*-metacrilóil-*N*-metilbenzamida (**4a**) (81,33 mg, 0,4 mmol), 40  $\mu$ L de uma solução aquosa de  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (100 mM) e 4 mL de formamida (**2a**). Em seguida, ácido sulfúrico (22,31  $\mu$ L, 0,4 mmol), peróxido de hidrogênio (85,26  $\mu$ L, 0,8 mmol) e 2,2,6,6-tetrametil-1-oxilpiperidina (TEMPO, 153 mg, 0,96 mmol) foram adicionados. Imediatamente, o frasco de micro-ondas (aberto) foi transferido para a cavidade do reator de micro-ondas CEM Discover (Setpoint: potência 200 W; 130 °C por 10 s). Depois o frasco foi deixado na bancada por alguns minutos até atingir temperatura ambiente. À alíquota do material bruto (100  $\mu$ L) extraída foram adicionados 50  $\mu$ L de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e 200  $\mu$ L de  $\text{CHCl}_3$ . A fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi lavada com  $\text{CHCl}_3$  (200  $\mu$ L). A fase orgânica combinada foi seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro e analisada por CCD e GC-MS. O produto desejado **5a** não foi detectado indicando que a reação foi inibida.

**Nota:** A temperatura da reação aumentou da temperatura ambiente até 130 °C (~51 s) e foi mantida a 130 °C por 10 segundos.

**7. REFERÊNCIAS**

- (1) Sanderson, K. *Nature*, **2011**, *469*, 18-20.
- (2) Deligeorgiev, T.; Gadjev, N.; Vasilev, A.; Kaloyanova, St.; Vaquero, J.J.; Alvarez-Builla, J. *Mini-Rev. Org. Chem.*, **2010**, *7*, 44-53.
- (3) Dunn, P. J.; Wells, A.; Williams, M. T. *Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry*; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2010**, 1-20.
- (4) Anastas, P.; Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 301-312.
- (5) Sheldon, R. A. *Green Chem.*, **2007**, *9*, 1273-1283.
- (6) Sheldon, R. A. *Green Chem.*, **2017**, *19*, 18-43.
- (7) Liu, Y.; Nie, Y.; Lu, X.; Zhang, X.; He, H.; Pan, F.; Zhou, L.; Liu, X.; Ji, X.; Zhang, S. *Green Chem.*, **2019**, *21*, 3499-3535.
- (8) Gandini, A. *Green Chem.*, **2011**, *13*, 1061-1083.
- (9) Changmai, B.; Vanlalveni, C.; Ingle, A. P.; Bhagatd, R.; Rokhum, S. L. *RSC Adv.*, **2020**, *10*, 41625-41679.
- (10) Hou, Q.; Qi, X.; Zhen, M.; Qian, H.; Nie, Y., Bai, C.; Zhang, S.; Bai, X.; Ju, M. *Green Chem.*, **2021**, *23*, 119-231.
- (11) Di Nardo, T.; Hadad, C.; Van Nhien, A. N.; Moores, A. *Green Chem.*, **2019**, *21*, 3276-3285.
- (12) Simon, M. O.; Li, C. J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1415-1427.
- (13) Gu, Y. *Green Chem.*, **2012**, *14*, 2091-2128.
- (14) Gu, Y.; Jérôme, F. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 9550-9570.
- (15) Hessel, V.; Tran, N. N.; Asrami, M. R.; Tran, Q. D.; Duc Long, Q. V.; Escribà-Gelonch, M.; Tejada, J. O.; Linke, S.; Sundmacher, K. *Green Chem.*, **2022**, *24*, 410-437.
- (16) Albano, G.; Punzi, A.; Capozzi, M. A. M.; Farinola, G. M. *Green Chem.*, **2022**, *24*, 1809-1894.
- (17) Shimizu, K.; Kon, K.; Onodera, W.; Yamazaki, H.; Kondo, J. N. *ACS Catal.*, **2013**, *3*, 112-117.
- (18) Huo, C.; Sun, C.; Wang, C.; Jia, X.; Chang, W. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2013**, *1*, 549-553.
- (19) Yao, T.; Du, K. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2019**, *7*, 6068-6077.
- (20) Cheng, T.; Zhang, D.; Li, H.; Liu, G. *Green Chem.*, **2014**, *16*, 3401-3427.

- (21) Padwa, A.; Bur, S. K. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 5341–5378.
- (22) Sydnés, M. O. *Curr. Green Chem.* **2014**, *1*, 216–226.
- (23) Li, C.; Zhang, F.; Shen, Z. *Tetrahedron*, **2020**, *76*, 131727–131735.
- (24) Calmanti, R.; Selva, M.; Perosa, A. *Green Chem.*, **2021**, *23*, 1921–1941.
- (25) Kabri, Y.; Gellis, A.; Vanelle, P. *Green Chem.*, **2009**, *11*, 201–208.
- (26) Chatel, G.; Varma, R. S. *Green Chem.*, **2019**, *21*, 6043–6050.
- (27) Soni, J. P.; Chemitikanti, K. S.; Joshi, S. V.; Shankaraiah, N. *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, *18*, 9737–9761.
- (28) Martina, K.; Cravotto, G.; Varma, R. S. *J. Org. Chem.*, **2021**, *20*, 13857–13872.
- (29) Carneiro, P. F.; Gutmann, B.; de Souza, R. O. M. A.; Kappe, C. O. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2015**, *3*, 3445–3453.
- (30) Ballarin, B.; Barreca, D.; Boanini, E.; Cassani, M. C.; Dambruoso, P.; Massi, A.; Mignani, A.; Nanni, D.; Parise, C.; Zaghi, A. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2017**, *5*, 4746–4756.
- (31) Akwi, F. M.; Watts, P. *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 13894–13928.
- (32) Alfano, A. I.; Brindisi, M.; Lange, H. *Green Chem.*, **2021**, *23*, 2233–2292.
- (33) Andreozzi, R.; Caprio, V.; Insola, A.; Marotta, R. *Catal. Today*, **1999**, *53*, 51–59.
- (34) Pignatello, J. J.; Oliveros, E.; MacKay, A. *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.*, **2006**, *36*, 1–84.
- (35) Pliego, G.; Zazo, J. A.; Garcia-Muñoz, P.; Muñoz, M.; Casas, J. A.; Rodriguez, J. J. *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.*, **2015**, *45*, 2611–2692.
- (36) Zhang, M. H.; Dong, H.; Zhao, L.; Wang, D. X.; Meng, D. *Sci. Total Environ.*, **2019**, *670*, 110–121.
- (37) Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; Mingos, D. M. P. *Chem. Soc. Rev.*, **1998**, *27*, 213–224.
- (38) Saladino, R.; Crestini, C.; Pino, S.; Costanzo, G.; Di Mauro, E. *Phys. Life Rev.* **2012**, *9*, 84–104.
- (39) López-Sepulcre, A.; Balucani, N.; Ceccarelli, C.; Codella, C.; Dulieu, F.; Theulé, P. *ACS Earth Space Chem.*, **2019**, *3*, 2122–2137.
- (40) Rieche, A.; Schmitz, E.; Grundemann, E. *Angew. Chem.*, **1961**, *73*, 621.
- (41) Elad, D. *Tetrahedron Lett.*, **1963**, *4*, 77–79.
- (42) Elad, D.; Rokach, J. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 1855–1859.

- (43) Elad, D.; Rokach, J. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 3361-3364.
- (44) Rokach, J.; Elad, D. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 4210-4215.
- (45) Elad, D.; Friedman, G. *J. Chem. Soc. C*, **1970**, *7*, 893-896.
- (46) Angioni, S.; Ravelli, D.; Emma, D.; Dondi, D.; Fagnoni, M.; Albini, A. *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 2209-2214.
- (47) Minisci, F.; Gardini, G. P.; Galli, R.; Bertini, F. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, *11*, 15-16.
- (48) Minisci, F.; Citterio, A.; Vismara, E.; Giordano, C. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 4157-4170.
- (49) Proctor, R. S. J.; Phipps, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 13666-13699.
- (50) Han, W.; Jin, F.; Zhao, Q.; Du, H.; Yao, L. *Synlett*, **2016**, *27*, 1854-1859.
- (51) Mete, T. B.; Singh, A.; Bhat, R. G. *Tetrahedron Lett.*, **2017**, *58*, 4709-4712.
- (52) Zhang, Y.; Teuscher, K. B.; Ji, H. *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 2111-2118.
- (53) Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists: Strategies, Instruments, and Protocols*; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2009**.
- (54) Roth, G. J.; Binder, R.; Colbatzky, F.; Dallinger, C.; Schlenker-Herceg, R.; Hilberg, F.; Wollin, S. L.; Kaiser, R. *J. Med. Chem.*, **2015**, *58*, 1053-1063.
- (55) McCormack, P. L. *Drugs*, **2015**, *75*, 129-139.
- (56) Mazzei, M. E.; Richeldi, L.; Collard, H. R. *Ther. Adv. Respir. Dis.*, **2015**, *9*, 121-129.
- (57) Lee, M-Y.; Lin, H-Y.; Cheng, F.; Chiang, W.; Kuo, Y-W. *Food and Chem. Tox.*, **2008**, *46*, 1933-1939.
- (58) Chung, C-P.; Hsu, C-Y.; Lin, J-H.; Kuo, Y-H.; Chiang, W.; Lin, Y-L. *J. Agric. Food Chem.*, **2011**, *59*, 1185-1194.
- (59) Luk, K-C.; So, S-S.; Zhang, J.; Zhang, Z. *Oxindole derivatives*. Patent WO 2006/136606 A2, December 28, 2006.
- (60) Chander, S.; Tang, C-R.; Penta, A.; Wang, P.; Bhagwat, D. P.; Vanthuyne, N.; Albalade, M.; Patela, P.; Sankpala, S.; Zhengb, Y-T.; Sankaranarayanan, M. *Bioorg. Chem.*, **2018**, *79*, 212-222.
- (61) Romo, P. E.; Insuasty, B.; Abonia, R.; Crespo, M. P.; Quiroga, J. *Heteroat. Chem.*, **2020**, *2020*, 1-9.



- (62) Naidu, K. M.; Gajanan, R. N.; Sekhar, K. V. G. C. *Arab. J. Chem.*, **2019**, *12*, 2418-2429.
- (63) Malamas, M. S.; Hohman, T. C.; Millen, J. J. *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 2043-2058.
- (64) Billamboz, M.; Suchaud, V.; Bailly, F.; Lion, C.; Demeulemeester, J.; Calmels, C.; Andréola, M.-L.; Christ, F.; Debyser, Z.; Cotellet, P. *ACS Med. Chem. Lett.*, **2013**, *4*, 606-611.
- (65) Youssef, M. M.; Amin, M. A. *Molecules*, **2010**, *15*, 8827-8840.
- (66) Chen, Y.-L.; Tang, J.; Kesler, M. J.; Sham, Y. Y.; Vince, R.; Geraghty, R. J.; Wang, Z. *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20*, 467-479.
- (67) Cai, C. W.; Lomonosova, E.; Moran, E. A.; Cheng, X.; Patel, K. B.; Bailly, F.; Cotellet, P.; Meyers, M. J.; Tavis, J. E. *Antiviral Res.*, **2014**, *108*, 48-55.
- (68) Tsou, H.-R.; Liu, X.; Birnberg, G.; Kaplan, J.; Otteng, M.; Tran, T.; Kutterer, K.; Tang, Z.; Suayan, R.; Zask, A.; Ravi, M.; Bretz, A.; Grillo, M.; McGinnis, J. P.; Rabindran, S. K.; Ayral-kaloustian, S.; Mansour, T. S. *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 2289-2310.
- (69) a) Zhou, F.; Liu, Y.-L.; Zhou, J. *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 1381-1407. b) Klein, J. E. M. N.; Taylor, R. J. K. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 6821-6841. c) Dalpozzo, R.; Bartoli, G.; Bencivenni, G. *Chem., Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 7247-7290. d) Cao, Z.-Y.; Wang, Y.-H.; Zeng, X.-P.; Zhou, J. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 2571-2584. e) Ziarani, G. M.; Moradi, R.; Lashgari, N. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2015**, *26*, 517-541. f) Cao, Z.-Y.; Zhou, F.; Zhou, J. *Acc. Chem. Res.*, **2018**, *51*, 1443-1454.
- (70) a) Chen, J.-R.; Yua, X.-Y.; Xiao, W.-J. *Synthesis*, **2015**, *47*, 604-629. b) Song, R.-J.; Liu, Y.; Xie, Y.-X.; Li, J.-H. *Synthesis*, **2015**, *47*, 1195-1209. c) Li, C.-C.; Yang, S.-D. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 4365-4377.
- (71) Para alguns exemplos de síntese de oxindóis, consulte: a) Matcha, K.; Narayan, R.; Antonchick, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 7985 - 7989. b) Xia, X.-F.; Zhu, S.-L.; Zeng, M.; Gu, Z.; Wang, H.; Li, W. *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 6099-6103. c) Mai, W.-P.; Sun, B.; Qian, G.-S.; Yuan, J.-W.; Mao, P.; Yang, L.-R.; Xiao, Y.-M. *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 8416-8423. d) Ou, W.; Zhang, G.; Wu, J.; Su, C. *ACS Catal.*, **2019**, *9*, 5178-5183. e) Zhu, M.; You, Q.; Li, R. *J. Fluor. Chem.*, **2019**, *228*, 109391-109397. f) Wang, Y.-Z.; Lin, W.-J.; Zou,

- J-Y.; Yu, W.; Liu, X-Y. *Adv. Synth. Catal.*, **2020**, *362*, 3116–3120. g) Biswas, P.; Mandal, S.; Guin, *J. Org. Lett.*, **2020**, *22*, 4294–4299.
- (72) Para alguns exemplos de síntese de isoquinolina-1,3-dionas, consulte: a) Tang, Y.; Wu, J.; Gao, Y.; Zhao, X.; Zhang, L.; Chen, W.; Zhao, Y. *RSC Adv.*, **2016**, *6*, 303-306. b) Zou, G.; Wang, X. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 8748–8754. c) Li, X.; Zhuang, S.; Fang, X.; Liu, P.; Sun, P. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 1821-1827. d) Zuo, K-L.; He, Y-H.; Guan, Z. *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 939–948. e) Chen, Y-J.; He, Y-H.; Guan, Z. *Tetrahedron*, **2019**, *75*, 3053-3061. f) Ge, Y.; Tian, Y.; Wu, J.; Yan, Q.; Zheng, L.; Ren, Y.; Zhao, J.; Li, Z. *Chem. Commun.*, **2020**, *56*, 12656-12659. g) Shao, J.; Wang, Y.; Chen, S.; Wang, S.; Wu, Y.; Li, X.; Zhang, W.; Deng, C. *Tetrahedron*, **2021**, *79*, 131822-131827.
- (73) a) Srivastava, A.; Yadav, A.; Samanta, S. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 6003–6007. b) Jegham, N.; Bahi, A.; Guesmi, N.; Kacem, Y.; Hassine, B. B. *Arab. J. Chem.*, **2017**, *10*, S3889–S3894. c) Yang, Y.; Li, Y.; Cheng, C.; Yang, G.; Zhang, J.; Zhang, J.; Zhao, J.; Zhang, L.; Li, C.; Tang, L. *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 3348–3353. d) You, Y.; Lu, W-Y.; Xie, K-X.; Zhao, J-Q.; Wang, Z-H.; Yuan, W-C. *Chem. Commun.*, **2019**, *55*, 8478-8481. e) Yang, Y.; Li, Y.; Cheng, C.; Yang, G.; Wan, S.; Zhang, J.; Mao, Y.; Zhao, Y.; Zhang, L.; Li, C.; Tang, L. *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 2316–2324. f) Guranova, N. I.; Dar'in, D.; Kantin, G.; Novikov, A. S.; Bakulina, O.; Krasavin, M. *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 4534–4542. g) Li, Y-X.; Cheng, C.; Tang, L.; Yang, Y-Y. *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, *18*, 4551-4555.
- (74) a) Grossmann, A.; Enders, D. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 314–325. b) Baccalini, A.; Faita, G.; Zanoni, G.; Maiti, D. *Chem.-Eur. J.*, **2020**, *26*, 9749–9783. c) Ying, Z.; Cen, J.; Luo, F.; Wu, Y.; Liu, S.; Chen, W.; Shao, J.; Yu, Y. *J. Org. Chem.*, **2021**, *86*, 4747–4755. d) Zhang, Y.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.*, **2021**, *57*, 3599–3602. e) Wen, L.-R.; Wang, N.-N.; Du, W.-B.; Ma, Q.; Zhang, L.-B.; Li, M. *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, *19*, 2895–2900. f) Deng, Q.; Yu, A.; Zhang, L.; Meng, X. *Adv. Synth. Catal.*, **2021**, *363*, 1081–1087.
- (75) a) Xu, P.; Xie, J.; Xue, Q.; Pan, C.; Cheng, Y.; Zhu, C. *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 14039–14042. b) Fu, W.; Xu, F.; Fu, Y.; Xu, C.; Li, S.; Zou, D. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 709–712. c) Wei, W.; Wen, J.; Yang, D.; Liu, X.; Guo, M.;

- Dong, R.; Wang, H. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 4225–4230. d) Zhang, Z.; Zhang, L.; Cao, Y.; Li, F.; Bai, G.; Liu, G.; Yang, Y.; Mo, F. *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 762–766. e) Li, L.; Deng, M.; Zheng, S-C.; Xiong, Y-P.; Tan, B.; Liu, X-Y.; *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 504–507. f) Wang, S.; Dai, P.; Yan, Z.; Wang, Y.; Shao, J.; Wu, Y.; Deng, C.; Zhang, W. *ChemistrySelect*, **2019**, *4*, 10329–10333.
- (76) a) Ji, P-Y.; Zhang, M-Z.; Xu, J-W.; Liu, Y-F.; Guo, C-C. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 5181–5189. b) Xia, D.; Miao, T.; Li, P.; Wang, L. *Chem. Asian J.*, **2015**, *10*, 1919–1925. c) Li, X.; Xu, X.; Hu, P.; Xiao, X.; Zhou, C. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 7343–7348. d) Yu, W.; Hu, P.; Fan, Y.; Yu, C.; Yan, X.; Li, X.; Xu, X. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 3308–3313. e) Zuo, K-L.; He, Y-H.; Guan, Z. *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, *2019*, 939–948. f) Xu, J.; Yang, Z.; Hua, J.; Lin, Y.; Bian, M.; Li, Y.; Liu, C.; He, W.; Fang, Z.; Guo, K. *Org. Chem. Front.*, **2020**, *7*, 3223–3228.
- (77) a) Jia, F.; Liu, K.; Xi, H.; Lu, S.; Li, Z. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 6337–6340. b) Zhao, W.; Xie, P.; Zhang, M.; Niu, B.; Bian, Z.; Pittman, C.; Zhou, A. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 7690–7693. c) Tang, Q.; Xie, P.; Wang, Y.; Lin, J.; Feng, C.; Pittman, C. U.; Zhou, A. *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 5436–5443. d) Su, Y.; Zhang, R.; Xue, W.; Liu, X.; Zhao, Y.; Wang, K.; Huang, D.; Huo, C.; Hu, Y. *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, *18*, 1940–1948.
- (78) a) Pan, C.; Fu, Y.; Ni, Q.; Yu, J-T. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 5005–5010. b) Biswas, P.; Paul, S.; Guin, J. *Angew. Chem.*, **2016**, *128*, 7887–7891. c) Xu, Z.; Yan, C.; Liu, Z-Q. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 5670–5673. d) Zhou, S-L.; Guo, L-N.; Wang, H.; Duan, X-H. *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 12970–12973. e) Niu, Y-N.; Xia, X-F.; Yuana, Y. *Synlett*, **2018**, *29*, 617–620. f) Pan, C.; Chen, C.; Yu, J. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 1096–1099. g) Zhang, L.; Liu, Z.; Wang, R.; Jin, Y.; Xia, X-F. *Synlett*, **2018**, *29*, 1520–1524.
- (79) a) Wang, F-X.; Tian, S-K. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 12697–12703. b) Yuan, Y.; Kumar, P. S.; Zhang, C.; Yang, M.; Guo, S. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 7330–7338.
- (80) a) Zhou, M-B.; Song, R-J.; Ouyang, X-H.; Liu, Y.; Wei, W-T.; Deng, G-B.; Li, J-H. *Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 2690–2694. b) Correia, V. G.; Abreu, J. C.; Barata, C. A. E.; Andrade, L. H. *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 1060–1063. c) He, Z-Y.; Guo, J-Y.; Tian, S-K. *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, *360*, 1544–1548. d) Zhang, Z.; Jia, C.;

- Kong, X.; Hussain, M.; Liu, Z.; Liang, W.; Jiang, L.; Jiang, H.; Ma, J. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2020**, *8*, 16463–16468.
- (81) Crosignani, S.; Page, P.; Missotten, M.; Colovray, V.; Cleva, C.; Arrighi, J-F.; Atherall, J.; Macritchie, J.; Martin, T.; Humbert, Y.; Gaudet, M.; Pupowicz, D.; Maio, M.; Pittet, P-A.; Golzio, L.; Giachetti, C.; Rocha, C.; Bernardinelli, G.; Filinchuk, Y.; Scheer, A.; Schwarz, M. K.; Chollet, A. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 2227–2243.
- (82) Fenton, H. J. H. *J. Chem. Soc., Trans.* **1894**, *65*, 899–910.
- (83) a) Huang, C.P.; Dong, C.; Tang, Z. *Waste Manage*, **1993**, *13*, 361-377. b) Neyens, E.; Baeyens, J. *J. Hazard. Mat.*, **2003**, *98*, 33-50.
- (84) Eisenhauer, H. R. *J. Water Pollut. Control Fed.*, **1964**, *36*, 1116-1128.
- (85) Oturan, M. A.; Aaron, J-J. *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.*, **2014**, *44*, 2577–2641.
- (86) Barbeni, M.; Minero, C.; Pellzzetti, E. *Chemosphere*, **1987**, *16*, 2225-2237.
- (87) Bautista, P.; Mohedano, A. F.; Casas, J. A.; Zazo, J. A.; Rodriguez, J. J. *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **2008**, *83*, 1323–1338.
- (88) Zhu, Y.; Zhu, R.; Xi, Y.; Zhu, J.; Zhu, G.; He, H. *Appl. Catal. B*, **2019**, *255*, 117739.
- (89) Nogueira, R. F. P.; Trovó, A. G.; da Silva, M. R. A.; Villa, R.; Oliveira, M. *Química Nova*, **2007**, *30*, 400-408.
- (90) Gogate, P. R.; Pandit, A. B. *Adv. Environ. Res.*; **2004**, *8*, 501–551.
- (91) a) Zazo, J. A.; Pliego, G.; Blasco, S.; Casas, J. A.; Rodriguez, J. J. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2011**, *50*, 866–870. b) Carbajo, J.; Silveira, J. E.; Pliego, G.; Zazo, J. A.; Casas, J. A. *Sep. Purif. Technol.*, **2021**, *271*, 118876.
- (92) Babuponnusami, A.; Muthukumar, K. *J. Environ. Chem. Eng.*, **2014**, *2*, 557–572.
- (93) a) Faust, B. C.; Hoigne, J. *Atmospheric Environ.*, **1990**, *24*, 79-89. b) Pouran, S. R.; Aziz, A.R. A.; Wan Daud, W. M. A. *J. Ind. Eng. Chem.*, **2015**, *21*, 53-69. c) Litter, M. I.; Slodowicz, M. *J. Adv. Oxid. Technol.*; **2017**; 20160164.
- (94) a) Gernjak, W.; Fuerhacker, M.; Fernandez-Ibanez, P.; Blanco, J.; Malato, S. *Appl. Catal. B.*, **2006**, *64*, 121–130. b) Guzman, P. B.; Giannakis, S.; Rtimi, S.; Grandjean, D.; Bensimon, M.; Alencastro, L. P.; Torres-Palma, R.; Pulgarin, C. *Appl. Catal. B.*, **2017**, *219*, 538-549. c) Kuo, W. S.; Wu, L. N.

- Sol. Energy*, **2010**, *84*, 59–65. d) Vilela, P. V.; Starling, M. C. V. M.; Mendonça Neto, R. P.; de Souza, F. A. R.; Pires, G. F. F.; Amorim, C. C. *Chem. Eng. J.*; **2022**, *441*, 136060. e) Liu, J.; Wu, J-Y.; Kang, C-L.; Peng, F.; Liu, H-F.; Yang, T.; Shi, L.; Wang, H-L. *J. Hazard. Mater.*, **2013**, *261*, 500-511. f) Carraa, I.; Santos-Juanes, L.; Fernández, F. G. A.; Malato, S.; Pérez, J. A. S. *J. Hazard. Mater.*, **2014**, *279*, 322–329.
- (95) Blanco-Galvez, J.; Fernández-Ibáñez, P.; Malato-Rodríguez, S. *J. Sol. Energy Eng.*, **2007**, *129*, 4-15.
- (96) Pliego, G.; Xekoukoulotakis, N.; Venieri, D.; Zazo, J. A.; Casas, J. A.; Rodriguez, J. J.; Mantzavinos, D. *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **2014**; *89*, 814–818.
- (97) a) Clarizia, L.; Russoa, D.; Di Somma, I.; Marotta, R.; Andreozzi, R. *Appl. Catal. B.*, **2017**, *209*, 358–371. b) O’Dowd, K.; Pillai, S. C. *J. Environ. Chem. Eng.*, **2020**, *8*, 104063. c) Dong, W.; Jina, Y.; Zhou, K.; Sun, S-P.; Li, Y.; Chen, C. D. *Sci. Total Environ.*, **2019**, *688*, 513–520. d) Arzate, S.; Campos-Mañas, M.C.; Miralles-Cuevas, S.; Agüera, A.; Sánchez, J. L. G.; Pérez, J. A. S. *J. Environ. Manag.*, **2020**, *261*, 110265.
- (98) a) Lima, M. J.; Leblebici, M. E.; Dias, M. M.; Lopes, J. C. B.; Silva, C. G.; Silva, A. M. T.; Faria, J. L. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, **2014**, *21*, 11116–11125. b) Jiménez, I. O.; García, B. E.; Ibáñez, G. R.; López, J. L. C.; Pérez, J. A. S. *Appl. Catal. B.*, **2019**, *247*, 115–123. c) Soriano-Molina, P.; De la Odra, I.; Miralles-Cuevas, S.; Gualda-Alonso, E.; López, J. L. C.; Pérez, J. A. S. *J. Water Process. Eng.*, **2021**, *42*, 102109. d) Brahima, M. B.; Abdelhédia, R.; Sameta, Y. *Desalination and Water Treat.*, **2014**, *52*, 6784–6791. e) Arzate, S.; Sánchez, J. L. G.; Soriano-Molina, P.; López, J. L. C.; Campos-Mañas, M. C.; Agüera, A.; Pérez, J. A. S. *Chem. Eng. J.*, **2017**, *316*, 1114–1121. f) Kumar, D.; Pandey, L. K.; Gaur, J. P. *Algal Res.*, **2016**, *18*, 95–109.
- (99) a) Wang, N.; Wang, P. *Chem. Eng. J.*, **2016**, *283*, 193–214. b) Jones, D.A.; Lelyveld, T.P.; Mavrofidis, S.D.; Kingman, S.W.; Miles, N.J. *Resour. Conserv. Recycl.*, **2002**, *34*, 75–90. c) Yang, Y.; Wang, P.; Shi, S.; Liu, Y. *J. Hazard. Mater.*, **2009**, *168*, 238–245. d) Serpone, N.; Horikoshi, S.; Emeline, A. V. *J. Photochem. Photobiol. C*, **2010**, *11*, 114–131. e) Verma, P.; Samanta, S. K. *Environ. Chem. Lett.*, **2018**, *16*, 969–1007. f) Sanz, J.; Lombrana, J. I.; De Luis, A. M.; Ortueta, M.; Varona, F. *Environ. Chem. Lett.*, **2003**, *1*, 45–50 g)

- Xue, C.; Mao, Y.; Wang, W.; Song, Z.; Zhao, X.; Sun, J.; Wang, Y. *J. Environ. Sci.*, **2019**, *81*, 119-135. h) Wei, R.; Wang, P.; Zhang, G.; Wang, N.; Zheng, T. *Chem. Eng. J.*, **2020**, *382*, 122781. i) Remya, N.; Lin, J. G. *Chem. Eng. J.*, **2011**, *166*, 797–813.
- (100) a) Fang, X.; Xiao, J.; Yang, S.; He, H.; Sun, C. *Appl. Catal. B*, **2015**, *162*, 544–550. b) Zhang, Z.; Xu, Y.; Ma, X.; Li, F.; Liu, D.; Chena, Z.; Zhanga, F.; Dionysiou, D. D. *J. Hazard. Mater.*, **2012**, *209–210*, 271–277. c) Liu, X.; An, S.; Shi, W.; Yang, Q.; Zhang, L. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2014**, *395*, 243–250. d) Zhang, L.; Liu, X.; Guo, X.; Su, M.; Xu, T.; Song, X. *Chem. Eng. J.*, **2011**, *173*, 737–742. e) Xiao, J.; Fang, X.; Yang, S.; He, H.; Sun, C. *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **2015**, *90*, 1861–1868. f) Oncu, N. B.; Balcioglu, I. A. *Bioresour. Technol.*, **2013**, *146*, 126–134. g) Wang, Y.; Zhao, H.; Gao, J.; Zhao, G.; Zhang, Y.; Zhang, Y. *J. Phys. Chem. C*, **2012**, *116*, 7457–7463.
- (101) a) Li, N.; Wang, P.; Zuo, C.; Cao, H.; Liu, Q. *Environ. Eng. Sci.*, **2010**, 271–280. b) Yao, T.; Qi, Y.; Mei, Y.; Yang, Y.; Aleisa, R.; Tong, X.; Wub, J. *J. Hazard. Mater.*, **2019**, *378*, 120712. c) Homem, V.; Alves, A.; Santos, L. *Chem. Eng. J.*, **2013**, *220*, 35–44. d) Du, L.; Wang, X.; Wu, J. *RSC Adv.*, **2018**, *8*, 18139–18145. e) Liu, S-T.; Huang, J.; Ye, Y.; Zhang, A-B.; Pan, L.; Chen, X-Y. *Chem. Eng. J.*, **2013**, *215–216*, 586–590. f) Pan, W.; Zhang, G.; Zhenga, T.; Wang, P. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 27043–27051.
- (102) a) Cambié, D.; Bottecchia, C.; Straathof, N. J. W.; Hessel, V.; Noël, T. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10276–10341. b) Williams, J. D.; Kappe, C. O. *Curr. Opin. Green Sustain.*, **2020**, *25*, 100351.
- (103) Su, Y.; Straathof, N. J. W.; Hessel, V.; Noël, T. *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 10562–10589.
- (104) a) Oelgemöller, M.; Goodine, T.; Malakar, P. “Flow Photochemistry – a Green Technology with a Bright Future”, in “Sustainable Flow Chemistry – Methods and Applications”, Ed. L. Vaccaro, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2017, pp. 1–24. b) Rehm, T. H. *Chem. Eur. J.*, **2020**, *26*, 16952–16974.
- (105) Buglioni, L.; Raymenants, F.; Slattery, A.; Zondag, S. D. A.; Noël, T. *Chem. Rev.*, **2022**, *122*, 2752–2906.
- (106) Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H. *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 11796–11893.

- (107) Aziz, K. H. H.; Mahyar, A.; Miessner, H.; Mueller, S.; Kalass, D.; Moeller, D.; Khorshid, I.; Rashidb, M. A. M. *Process Saf. Environ. Prot.*, **2018**, *113*, 319–329.
- (108) a) Castellanos, R. M.; Bassin, J. P.; Dezotti, M.; Boaventura, R. A. R.; Vilar, V. J. P. *Chem. Eng. J.*, **2020**, *395*, 124998. b) Vilar, V. J. P.; Alfonso-Muniozguren, P.; Monteiro, J. P.; Lee, J.; Miranda, S. M.; Boaventura, R. A. R. *Chem. Eng. J.*, **2020**, *379*, 122341.
- (109) a) Fabry, D. C.; Sugiono, E.; Rueping, M. *React. Chem. Eng.*, **2016**, *1*, 129-133. b) Sans, V.; Cronin, L. *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, *45*, 2032-2043. c) Reizman, B. J.; Jensen, K. F. *Acc. Chem. Res.*, **2016**, *49*, 1786–1796.
- (110) Wang, K.; Luo, G. *Chem. Eng. Sci.*, **2017**, *169*, 18-33.
- (111) Ley, S. V. *Chem. Rec.*, **2012**, *12*, 378–390.
- (112) Politano, F.; Oksdath-Mansilla, G. *Org. Process Res. Dev.*, **2018**, *22*, 1045–1062.
- (113) Donnelly, K.; Baumann, M. *J. Flow Chem.*, **2021**, *11*, 223–241.
- (114) Sambiagio, C.; Noel, T. *Trends Chem.*, **2020**, *2*, 92-106.
- (115) Matsushita, Y.; Ohba, N.; Kumada, S.; Suzuki, T.; Ichimura, T. *Catal. Commun.*, **2007**, *8*, 2194–2197.
- (116) Cantillo, D.; Gutmann, B.; Oliver Kappe, C. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 853–857.
- (117) Amara, Z.; Bellamy, J. F. B.; Horvath, R.; Miller, S. J.; Beeby, A.; Burgard, A.; Rossen, K.; Poliakoff, M.; George, M. W. *Nat. Chem.*, **2015**, *7*, 489-495.
- (118) Baumann, M.; Baxendale, I. R. *React. Chem. Eng.*, **2016**, *1*, 147–150.
- (119) a) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6250–6284. b) Kappe, C. O. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 1127–1139. c) Bassyouni, F. A.; Abu-Bakr, S. M.; Rehim, M. A. *Res. Chem. Intermed.*, **2012**, *38*, 283–322.
- (120) a) Kranjc, K.; Kocevar, M. *Curr. Org. Chem.*, **2010**, *14*, 1050–1074. b) Nascimento-Júnior, N. M.; Kümmerle, A. E.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Molecules*, **2011**, *16*, 9274–9297. c) Sharma, A.; Appukkuttan, P.; Van der Eycken, E. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 1623–1637. d) Rathi, A. K.; Gawande, M. B.; Zboril, R.; Varma, R. S. *Coord. Chem. Rev.*, **2015**, *291*, 68–94. e) Kokel, A.; Schäfer, C.; Török, B. *Green Chem.*, **2017**, *19*, 3729–3751.

- (121) a) Grewal, A. S.; Kumar, K.; Redhu, S.; Bhardwaj, S. *Int. Res. J. Pharm. App. Sci.*, **2013**, *3*, 278-285. b) Ravichandran, S.; Karthikeyan, E. *Int. J. Chem. Tech. Res.*, **2011**, *3*, 466-470.
- (122) a) Stuerge, D. in *Microwaves in Organic Synthesis*, 2nd edn (ed. A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, 1–34 (Chapter 1). b) Mingos, D.M.P. in *Microwave-Assisted Organic Synthesis* (eds P. Lidstrom and J.P. Tierney), Blackwell Publishing, Oxford, **2005**, 1–22 (Chapter 1).
- (123) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9225–9283.
- (124) Kunal, P.; Toops, T. J. *Catalysts*, **2020**, *10*, 991.
- (125) a) de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, Á.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, *34*, 164–178. b) Díaz-Ortiz, Á.; Prieto, P.; de la Hoz, A. *Chem. Rec.*, **2018**, *18*, 1–14.
- (126) Kranjc, K.; Kocevar, M. *Curr. Org. Chem.*, **2010**, *14*, 1050-1074.
- (127) Kremsner, J. M.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 4651-4658.
- (128) a) Leadbeater, N. E.; Torenus, H. M. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3145-3148. b) Hoffmann, J.; Nlchter, M.; Ondruschka, B.; Wasserscheid, P. *Green Chem.*, **2003**, *5*, 296–299. c) Pathak, A. K.; Ameta, C.; Ameta, R.; Punjabi, P. B. J. *Heterocyclic Chem.*, **2016**, *53*, 1697-1705.
- (129) a) Bougrin, K.; Loupy, A.; Soufiaoui, M. *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.*, **2005**, *6*, 139–167. b) Varma, R. S. *Pure Appl. Chem.*, **2001**, *73*, 193–198. c) Hernández, J. G.; Avila-Ortiz, C. G.; Juaristi, E. *Comprehensive Organic Synthesis (Second Edition)*, **2014**, *9*, 287-314.
- (130) Ondruschka, B.; Bonrath, W.; Stuerge, D. in *Microwaves in Organic Synthesis*, 2nd edn (ed. A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, 62–103 (Chapter 2).
- (131) Martina, K.; Cravotto, G.; Varma, R. S. *J. Org. Chem.*, **2021**, *86*, 13857–13872.
- (132) a) Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Mol. Divers.*, **2009**, *13*, 71–193. b) Patil, S. A.; Patil, R.; Miller, D. D. *Curr. Med. Chem.*, **2011**, *18*, 615–637. c) Baig, R. B. N.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 1559–1584. d) Mehta, V. P.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 4925–4936. e) Henary, M.; Kananda, C.; Rotolo, L.; Savino, B.; Owens, E. A.; Cravotto, G. *RSC Adv.*, **2020**, *10*, 14170–14197. f) Meera, G.; Rohit, K. R.; Saranya, S.;



- Anilkumar, G. *RSC Adv.*, **2020**, *10*, 36031–36041. g) Ju, Y.; Varma, R. S. *Green Chem.*, **2004**, *6*, 219–221. h) Ojeda-Porras, A.; Hernández-Santana, A.; Gamba-Sánchez, D. *Green Chem.*, **2015**, *17*, 3157–3163. i) Karua, R.; Gedu, S. *Green Chem.*, **2018**, *20*, 369–374. j) Vaddula, B. R.; Varma, R. S.; Leazer, J. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 1538–1541.
- (133) Moseley, J. D.; Kappe, C. O. *Green Chem.*, **2011**, *13*, 794–806.
- (134) Li, X-Y.; Liu, Y.; Chen, X-L.; Lu, X-Y.; Liang, X-X.; Zhu, S-S.; Wei, C-W.; Qu, L-B.; Yu, B. *Green Chem.*, **2020**, *22*, 4445–4449.
- (135) Desai, N. C.; Bhatt, K.; Jadeja, D. J.; Mehta, H. K.; Khedkar, V. M.; Sarkar, D. *Drug Dev. Res.*, **2022**, *83*, 416–431.
- (136) Indumathi, S.; Perumal, S.; Anbanathan, N. *Green Chem.*, **2012**, *14*, 3361–3367.
- (137) Kokel, A.; Török, B. *Green Chem.*, **2017**, *19*, 2515–2519.
- (138) Ackermann, L.; Lygin, A. V.; Hofmann, N. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3278–3281.
- (139) Pinto, A.; Jia, Y.; Neuville, L.; Zhu, J. *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 961–967.
- (140) Kelly, T. A.; McNeil, D. W. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9003–9006.
- (141) a) Hasegawa, F.; Kawamura, K.; Tsuchikawa, H.; Murata, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2017**, *25*, 4506–4511. b) Glunz, P. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2018**, *28*, 53–60. c) Frey, J.; Malekafzali, A.; Delso, I.; Choppin, S.; Colobert, F.; Wencel-Delord, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 8844–8848. d) Liu, Z.-S.; Hua, Y.; Gao, Q.; Ma, Y.; Tang, H.; Shang, Y.; Cheng, H.-G.; Zhou, Q. *Nat. Catal.*, **2020**, *3*, 727–733. e) Gonçalves, I. L.; Davi, L.; Machado das Neves, G.; Porto Kagami, L.; Garcia, S. C.; Oliveira Battastini, A. M.; Figueiró, F.; Faria Santos Canto, R.; Merlo, A. A.; Eifler-Lima, V. L. *ChemistrySelect*, **2020**, *5*, 13212–13222. f) Liu, Z. S.; Hua, Y.; Gao, Q.; Ma, Y.; Tang, H.; Shang, Y.; Cheng, H. G.; Zhou, Q. *Nat. Catal.*, **2020**, *3*, 727–733.
- (142) Yang, D.; Zhang, C. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4814–4818.
- (143) Ojima, I.; Korda, A.; Shay, W. R. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2024–2030.
- (144) Winkler, J. D.; Rouse, M. B.; Greaney, M. F.; Harrison, S. J.; Jeon, Y. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 9726–9728.

## 8. ESPECTROS SELECIONADOS

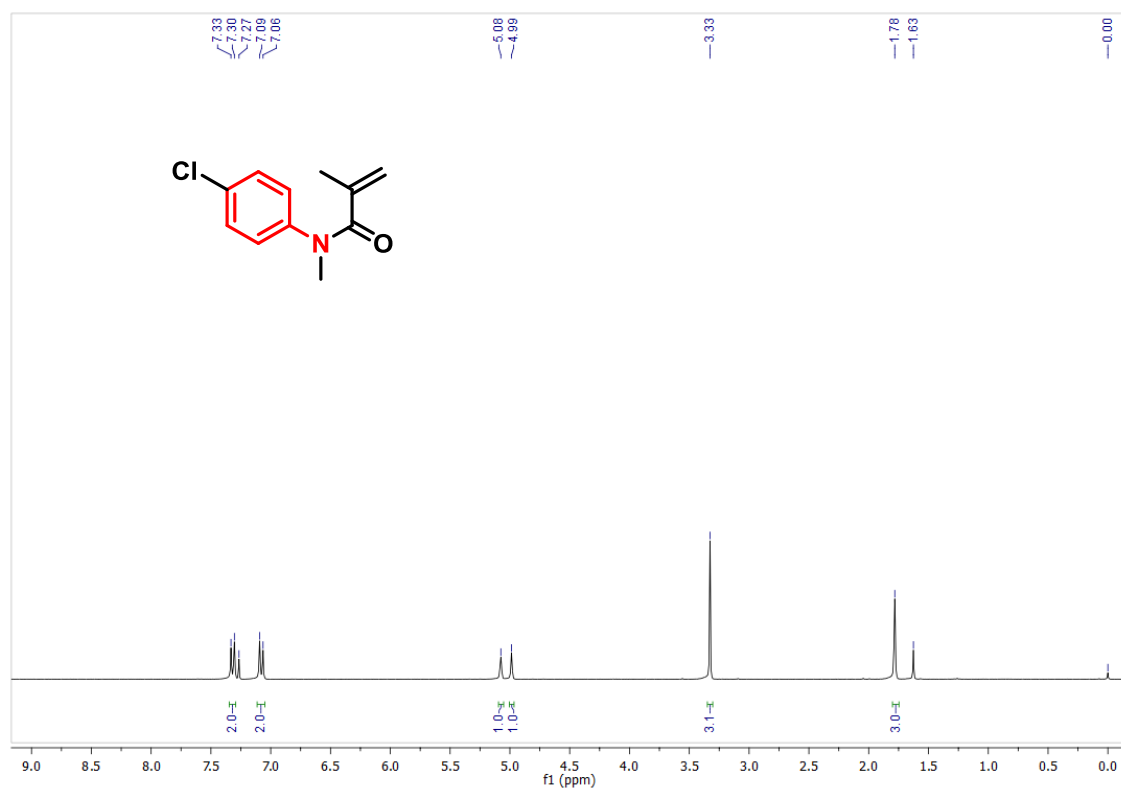


Figura 33. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **1b**.

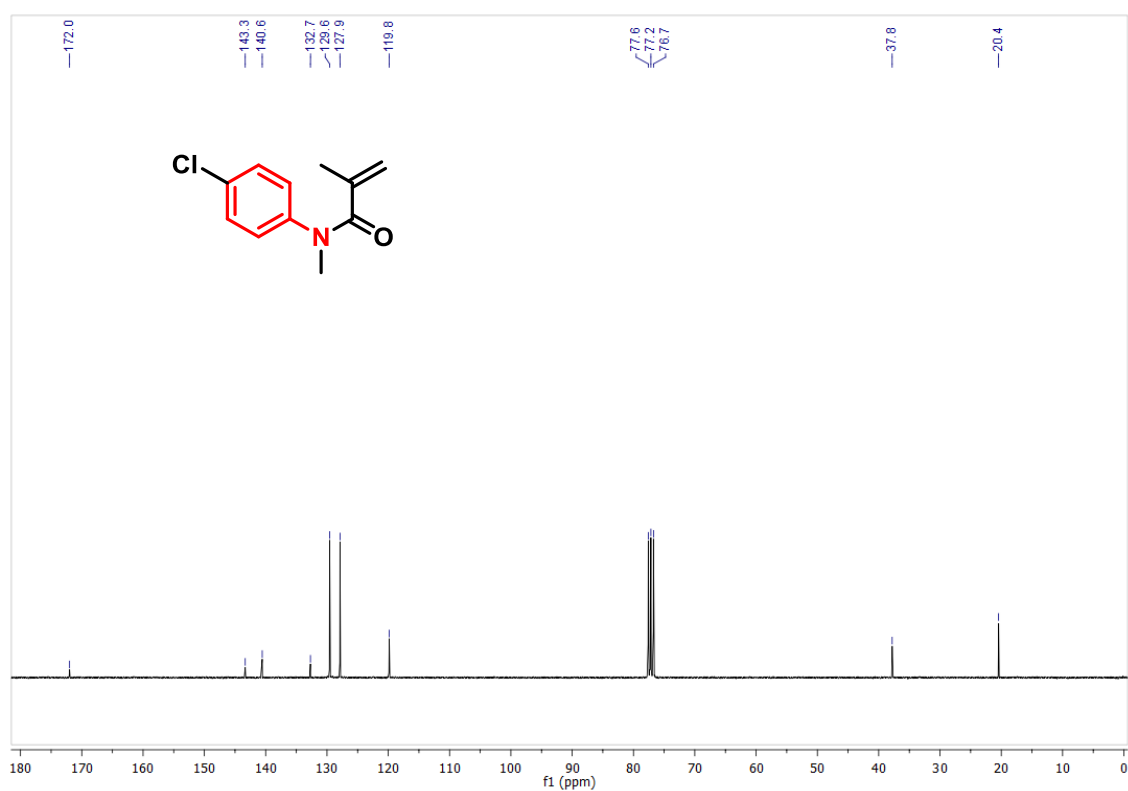


Figura 34. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **1b**.

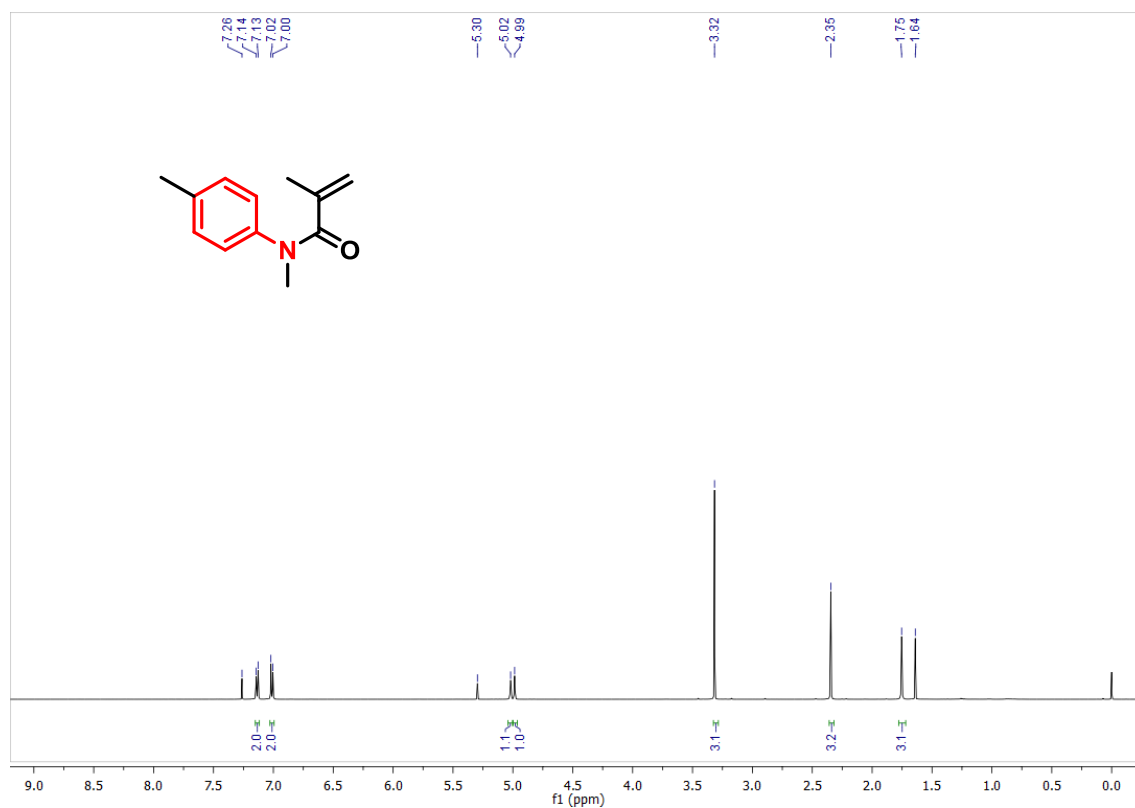


Figura 35. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **1c**.

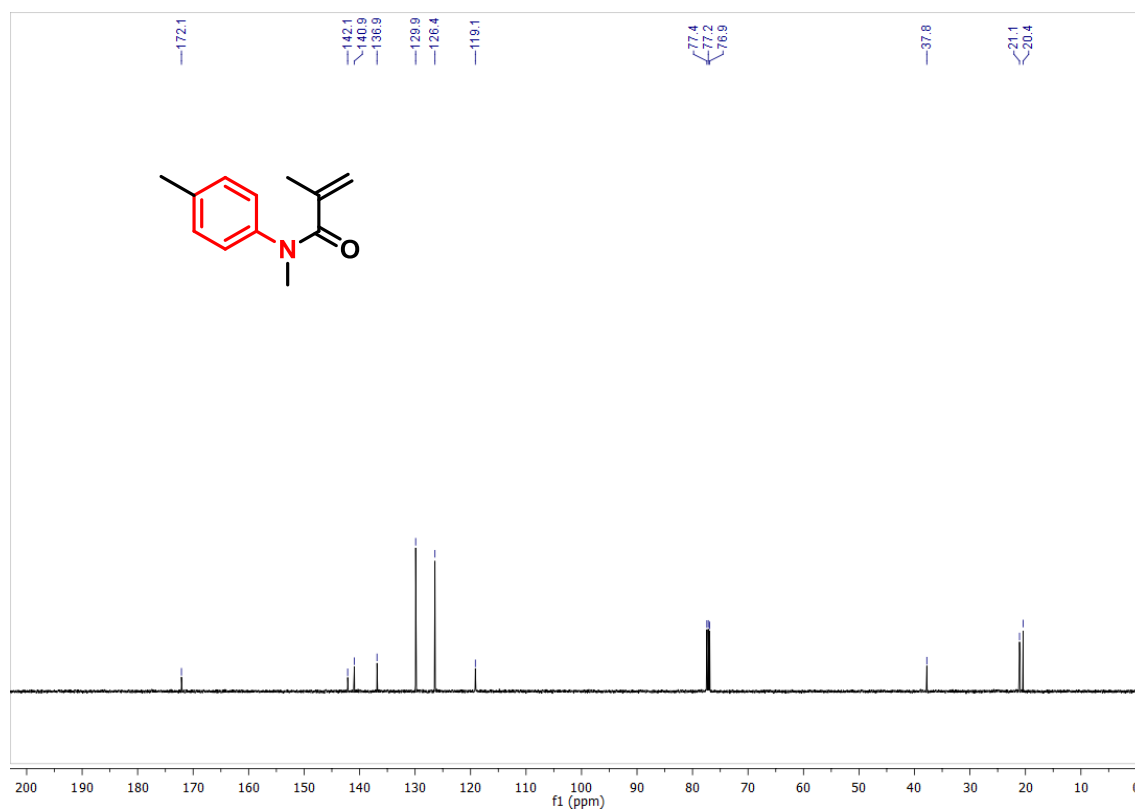


Figura 36. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **1c**.

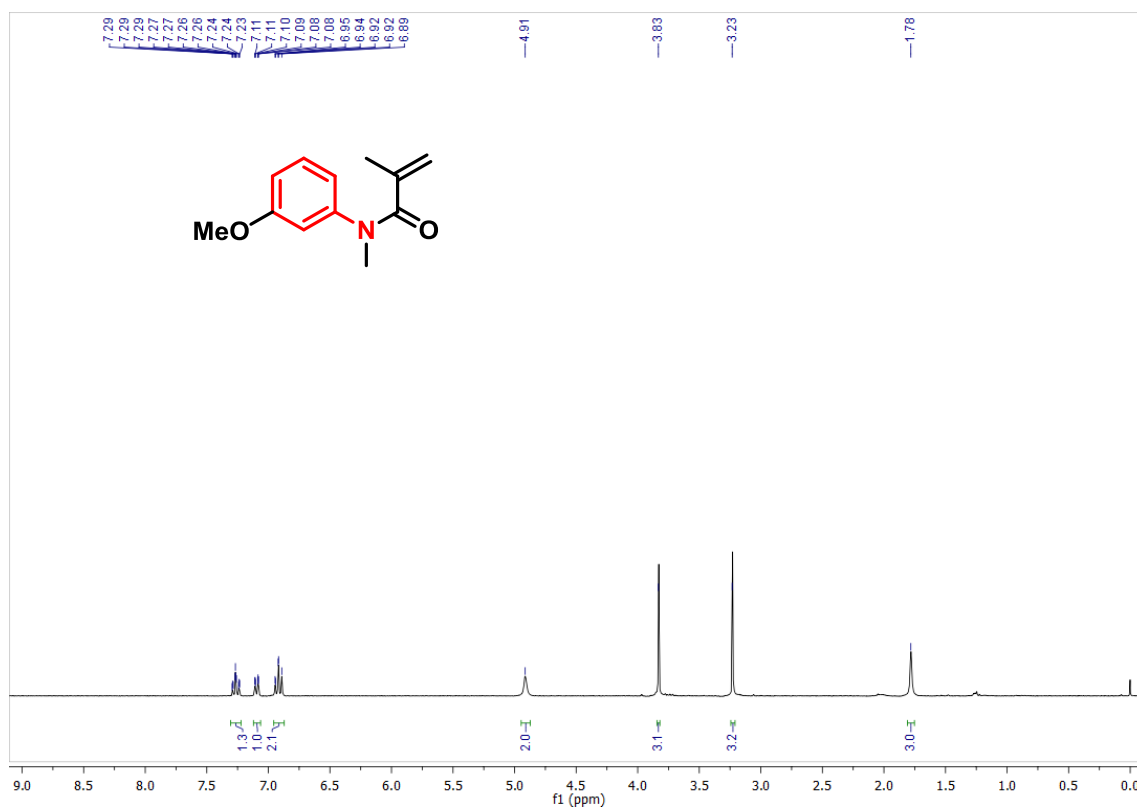


Figura 37. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 1e.

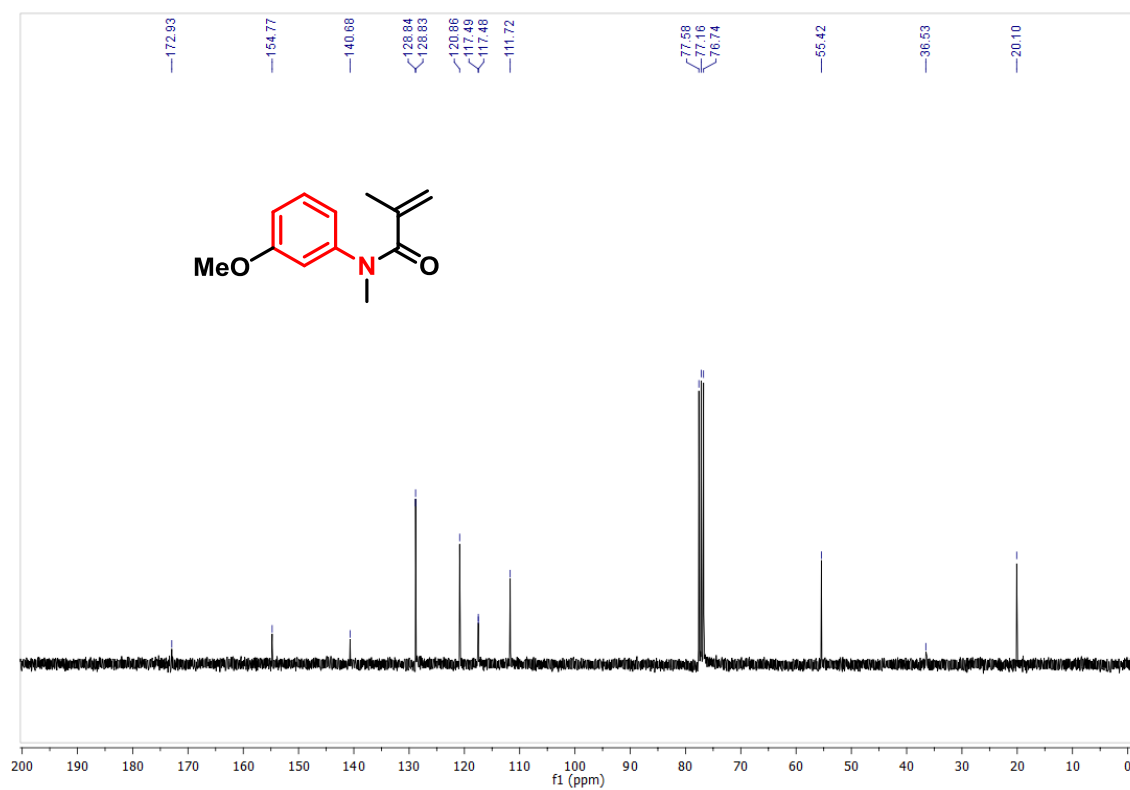


Figura 38. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 1e.

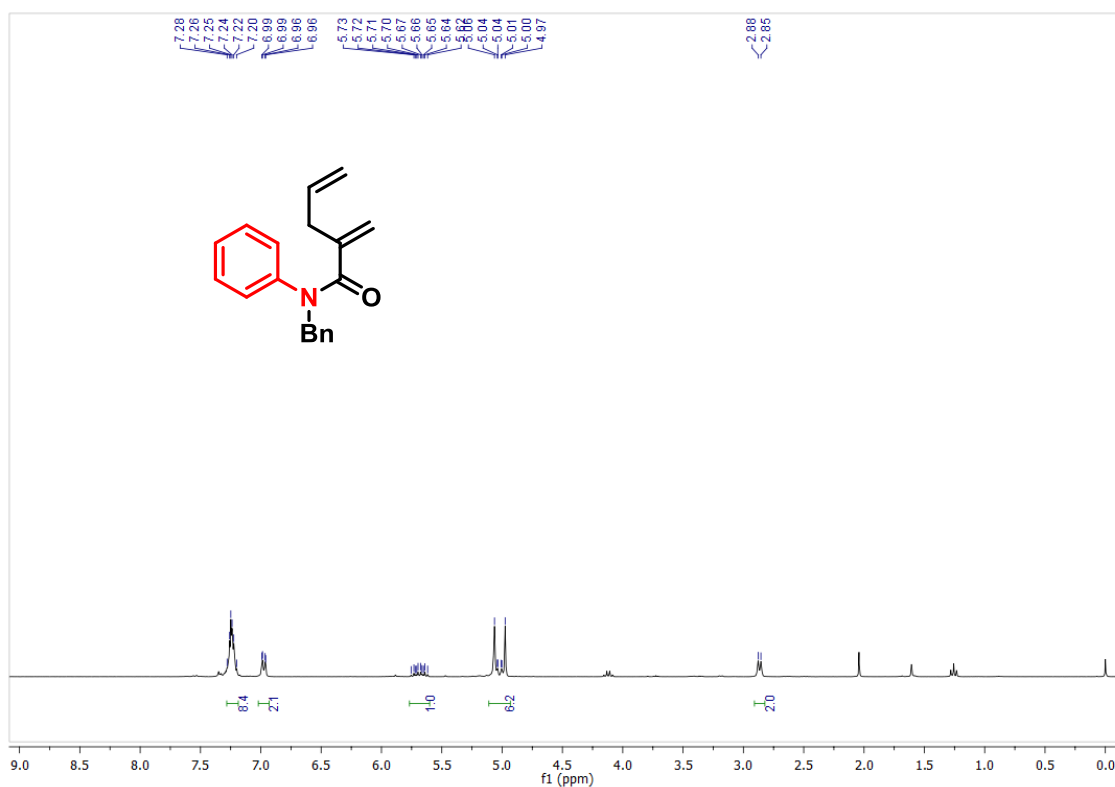


Figura 39. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **1k**.

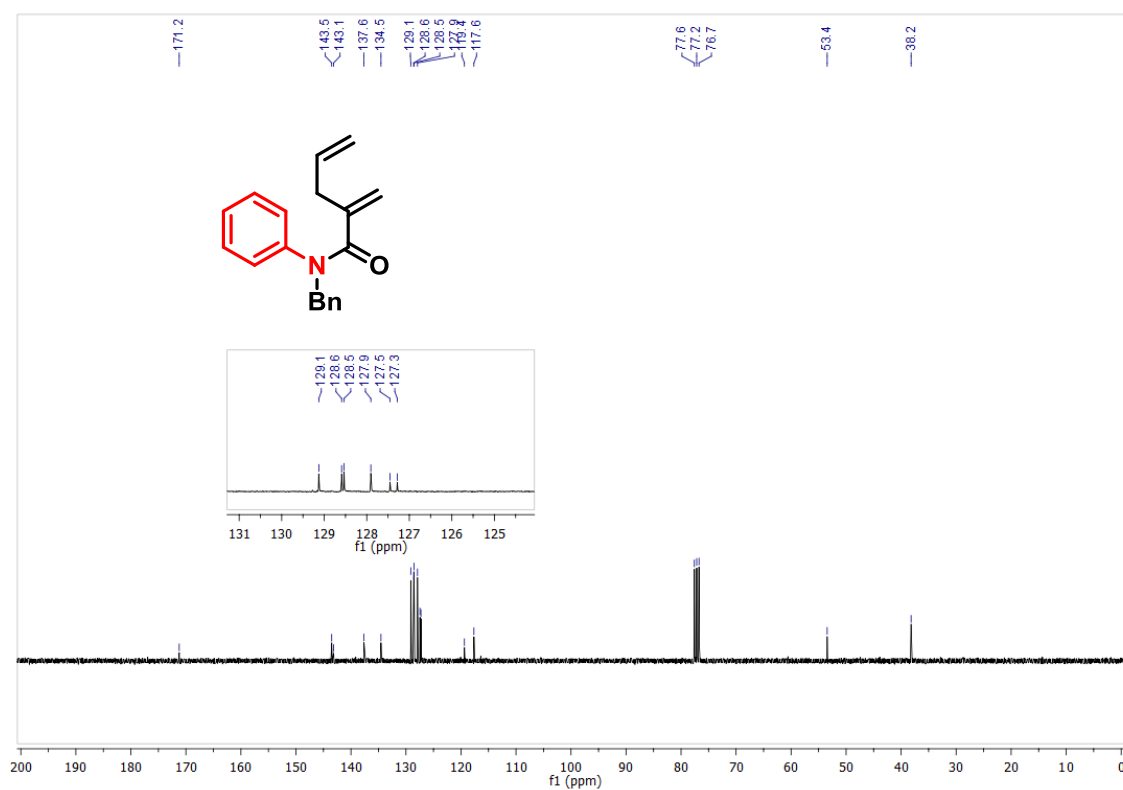


Figura 40. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **1k**.

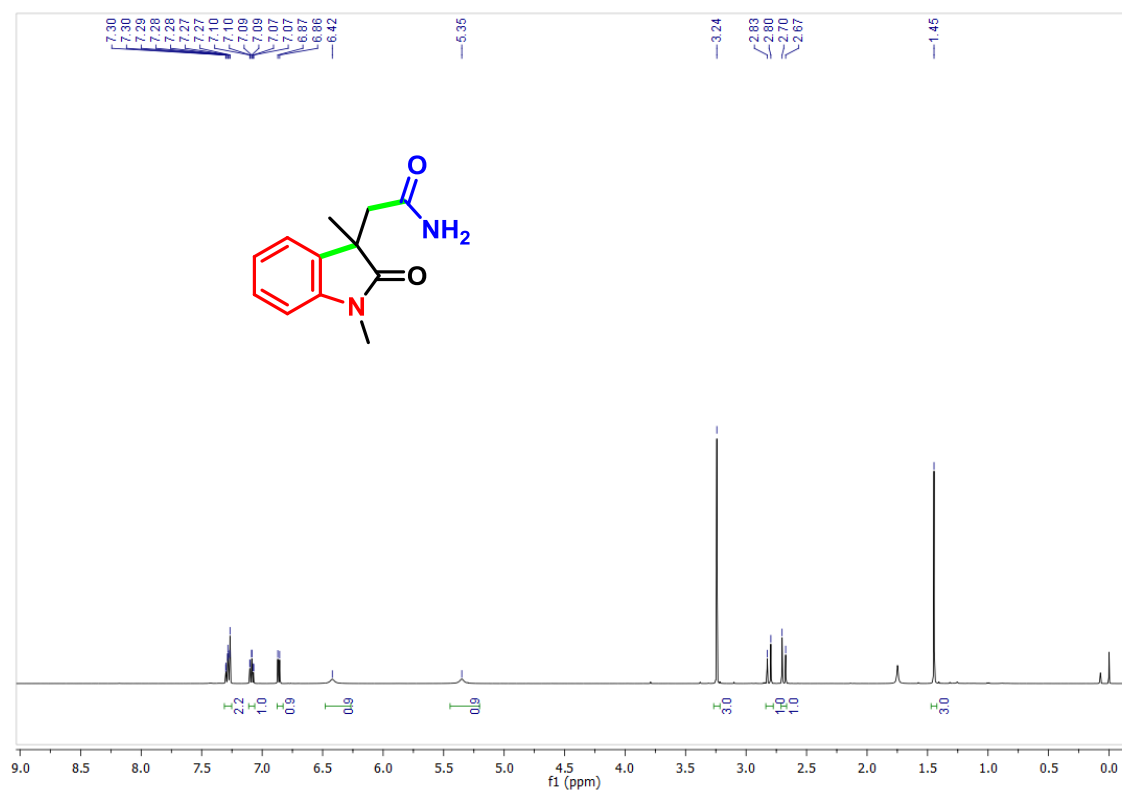


Figura 41. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 3a.

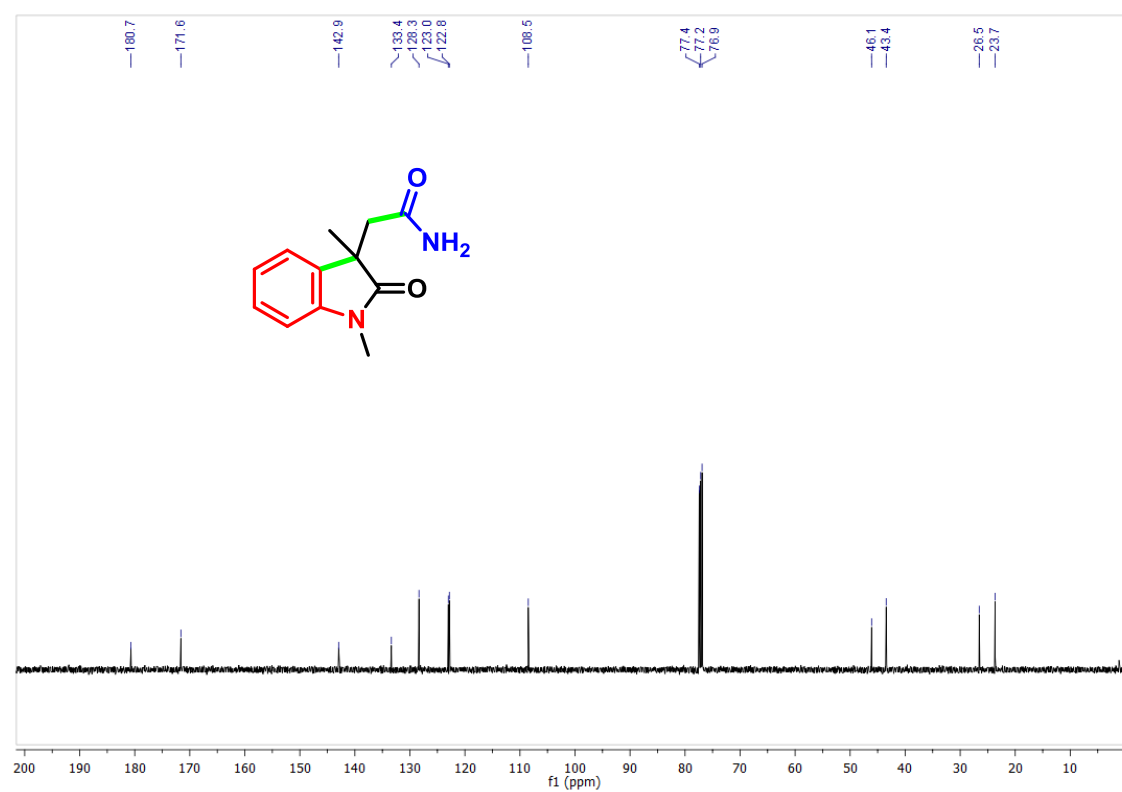


Figura 42. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 3a.



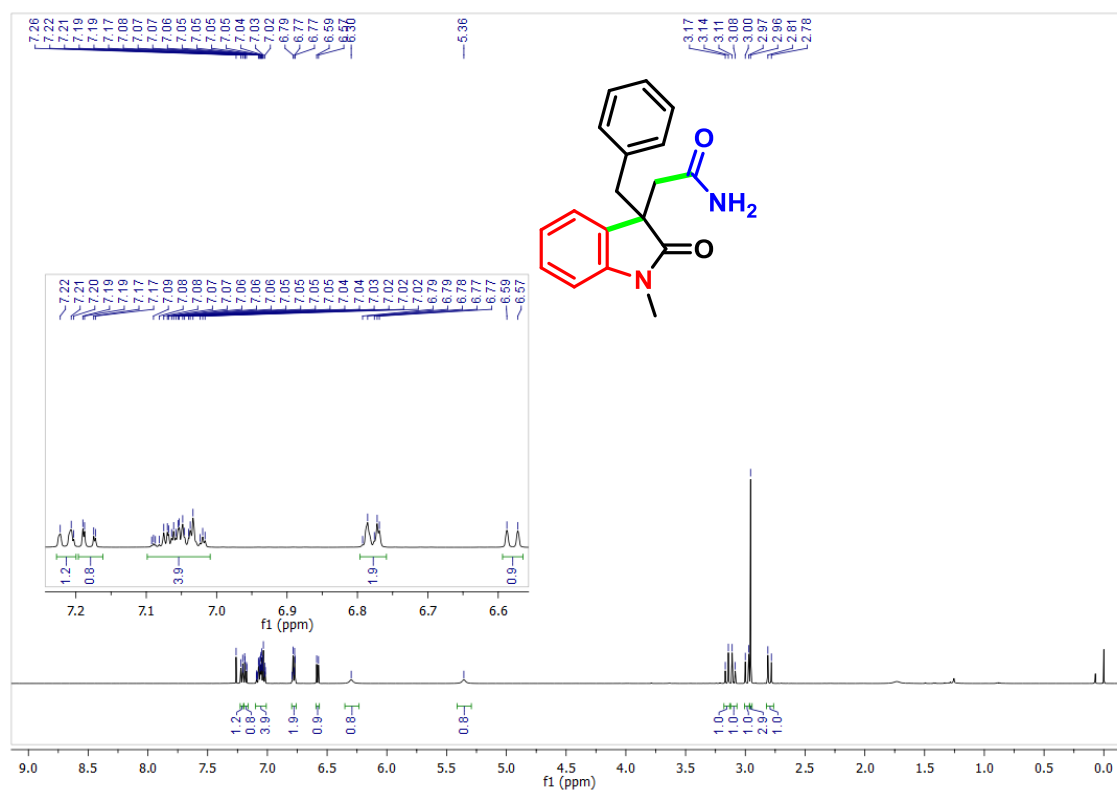


Figura 45. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3g**.

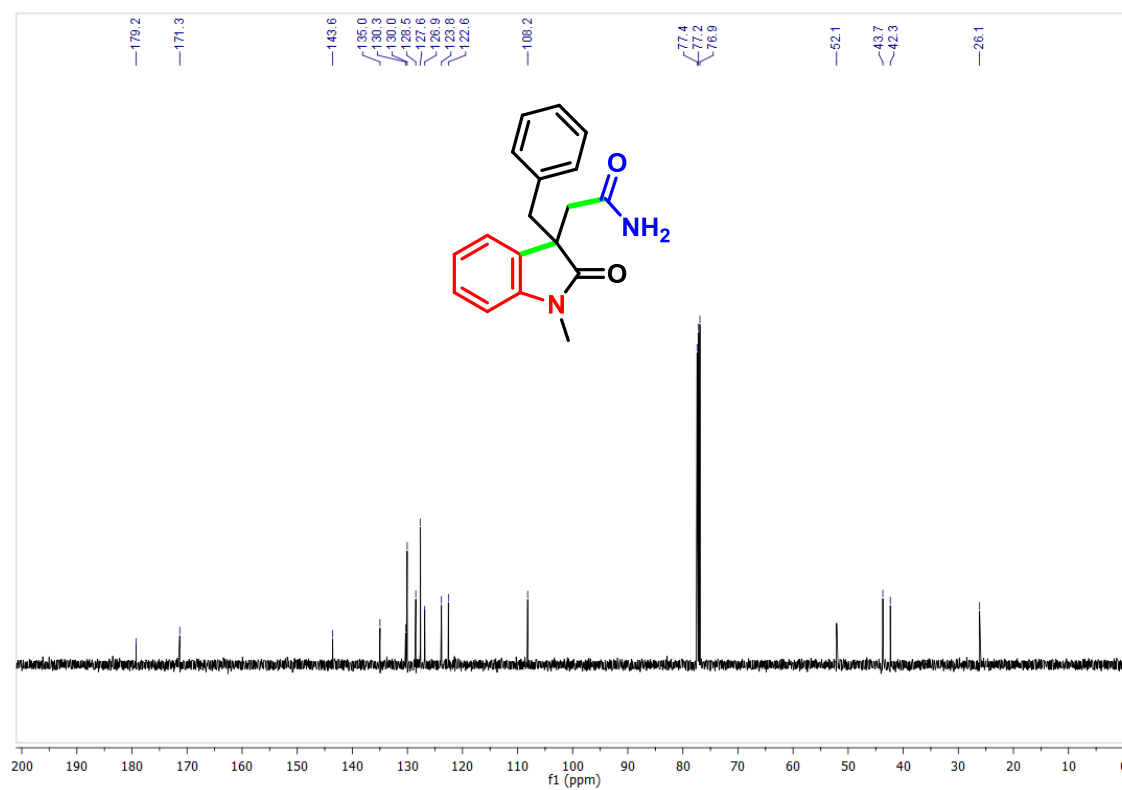


Figura 46. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **3g**.



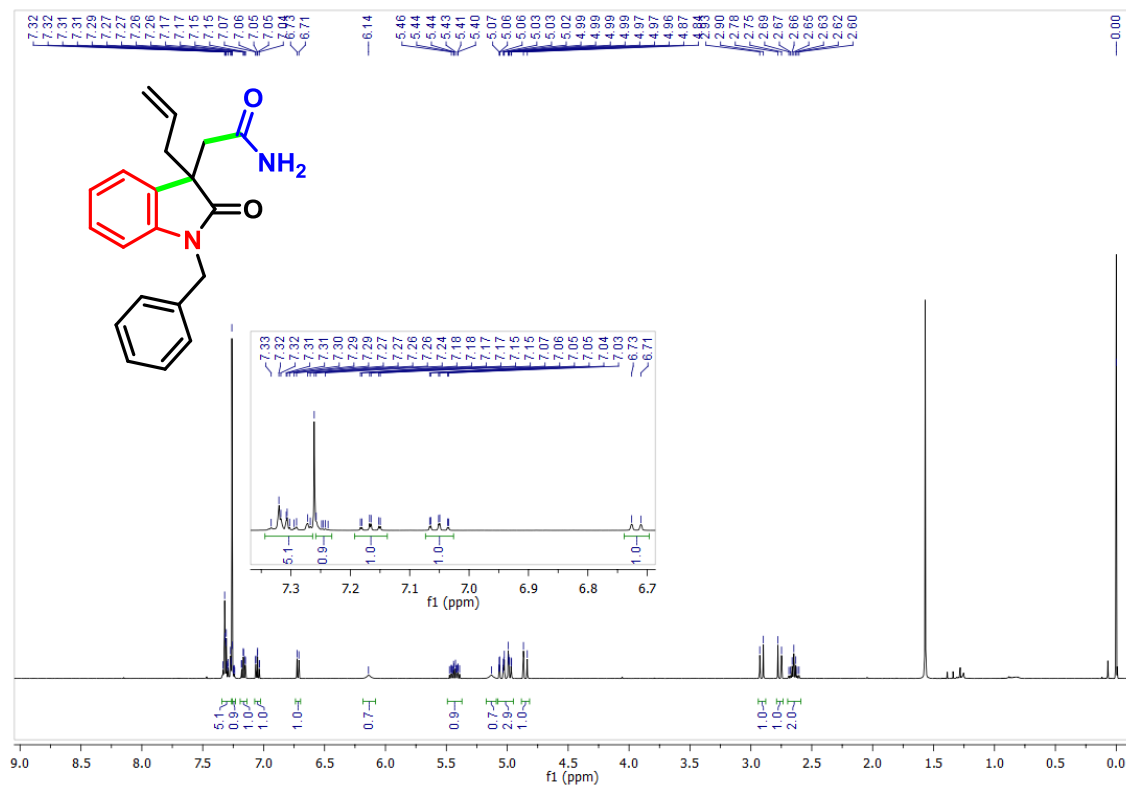


Figura 47. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 3j.

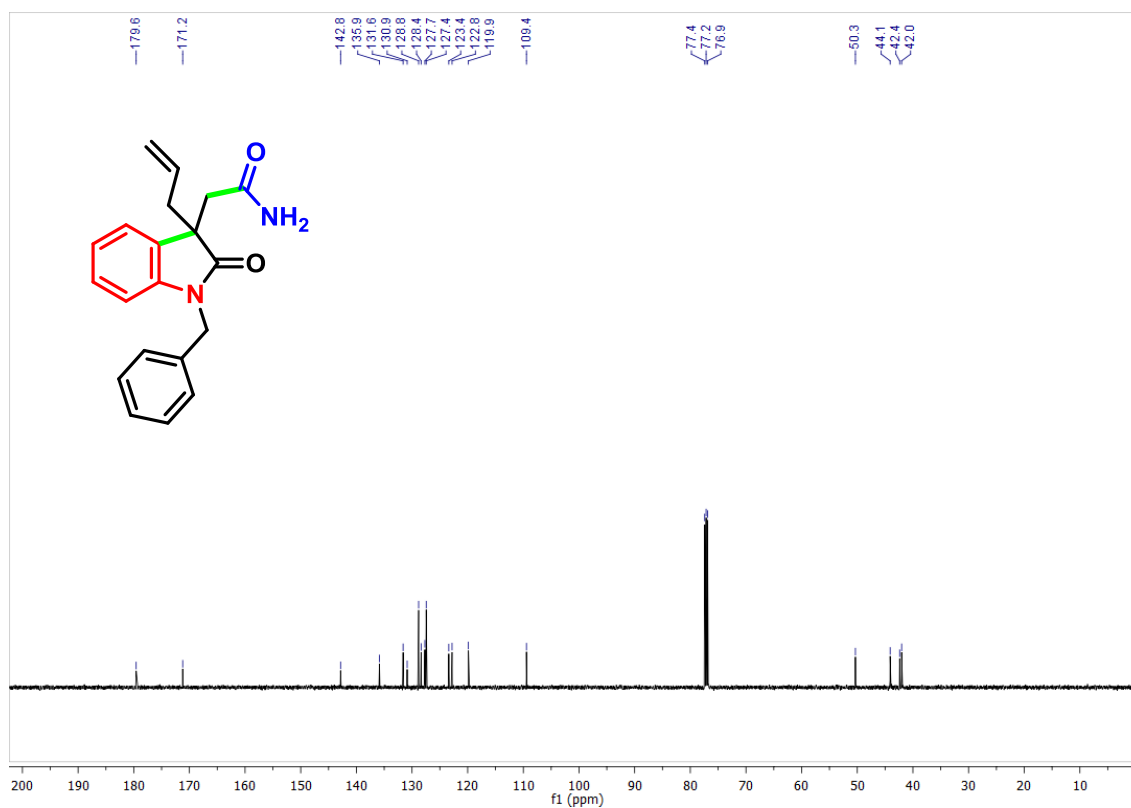


Figura 48. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 3j.

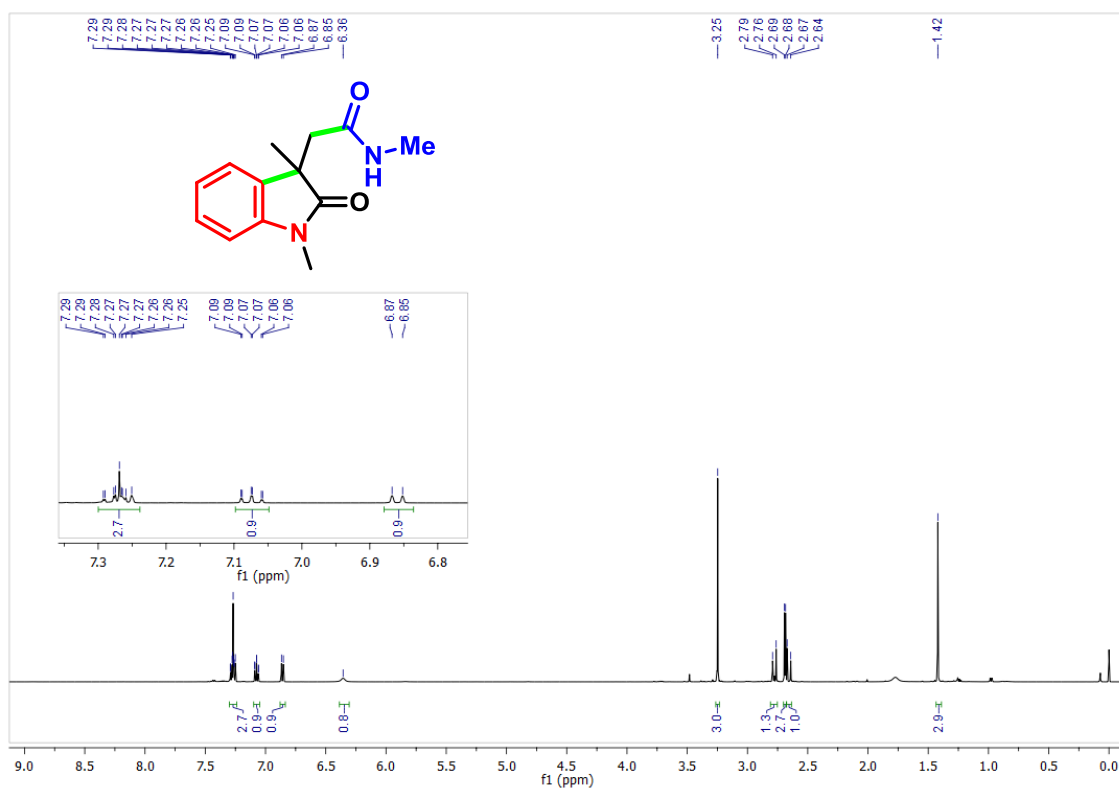


Figura 49. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 3k.

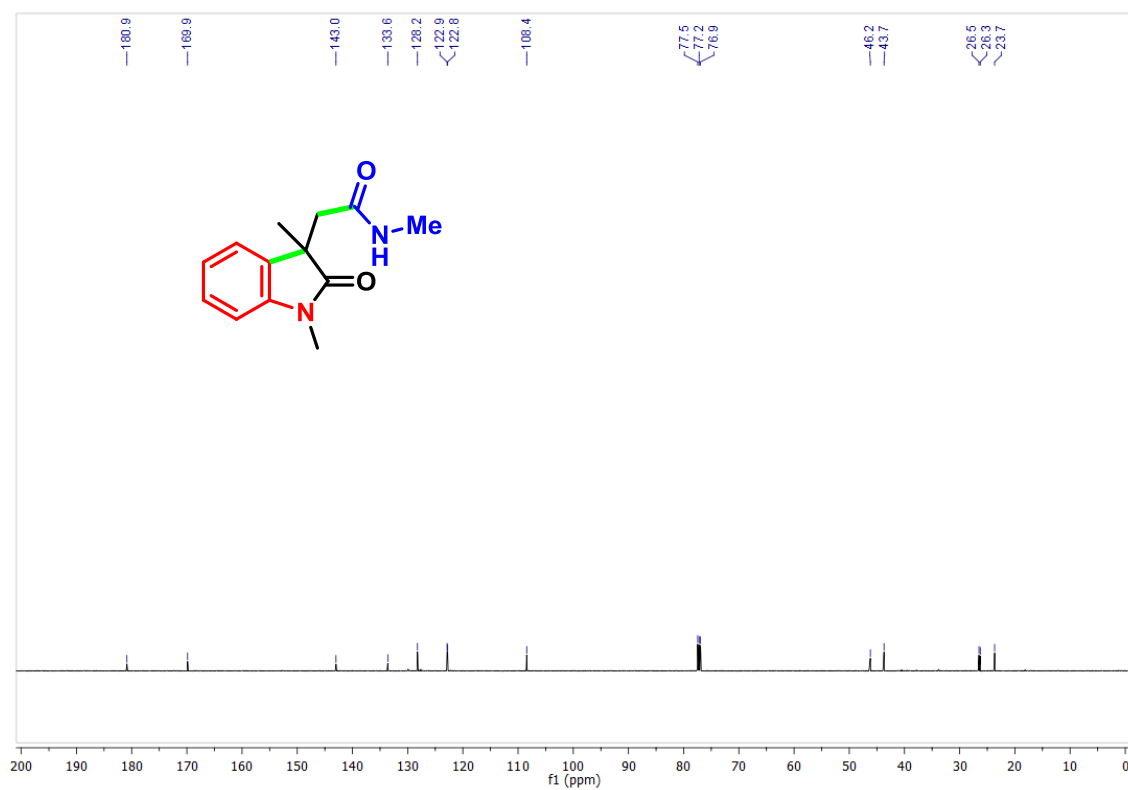
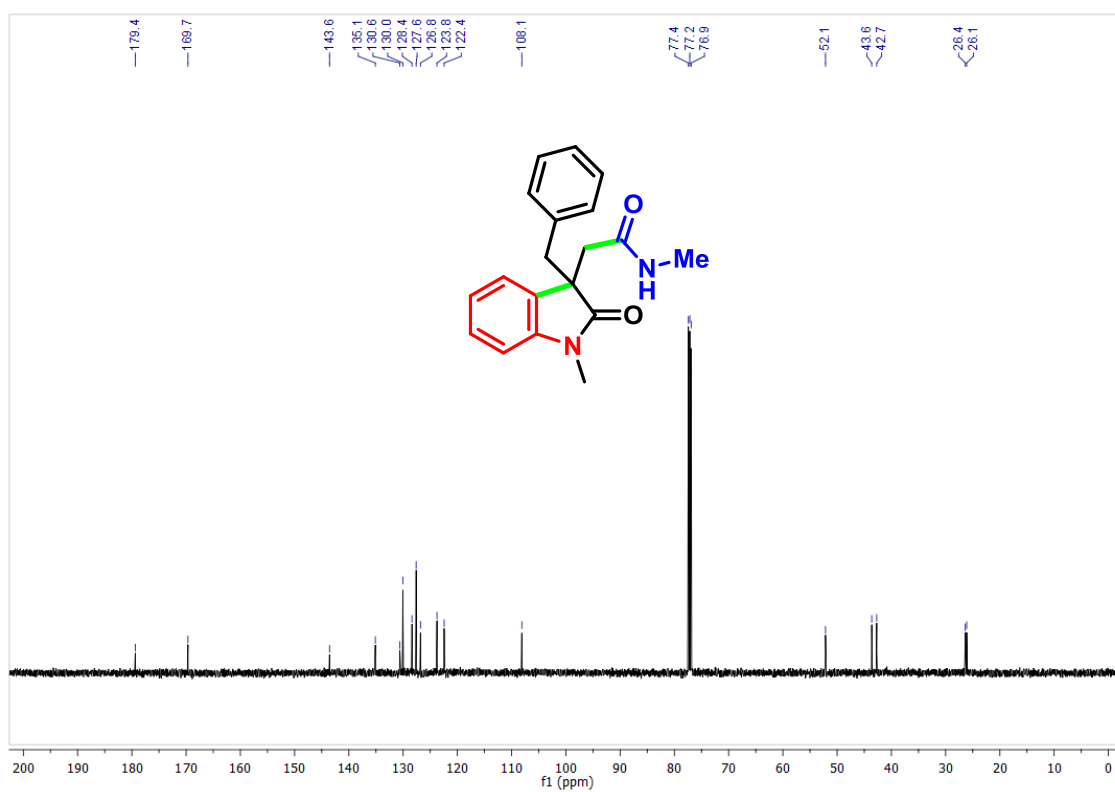
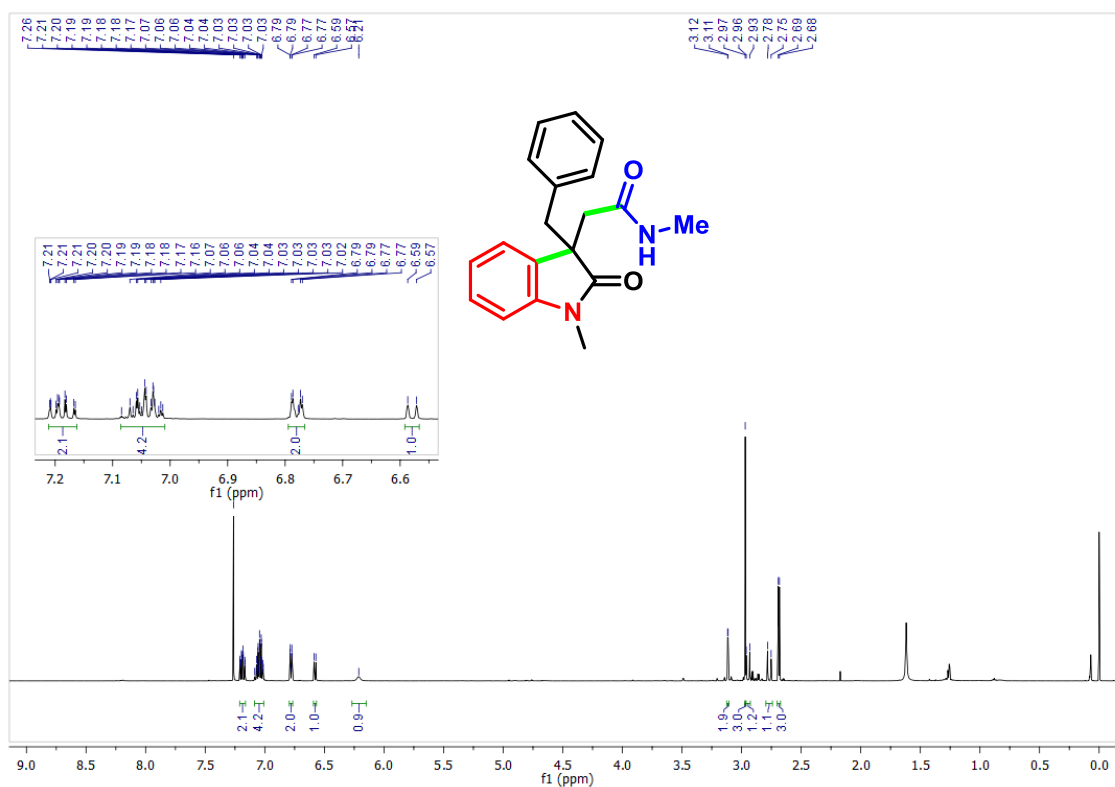


Figura 50. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 3k.



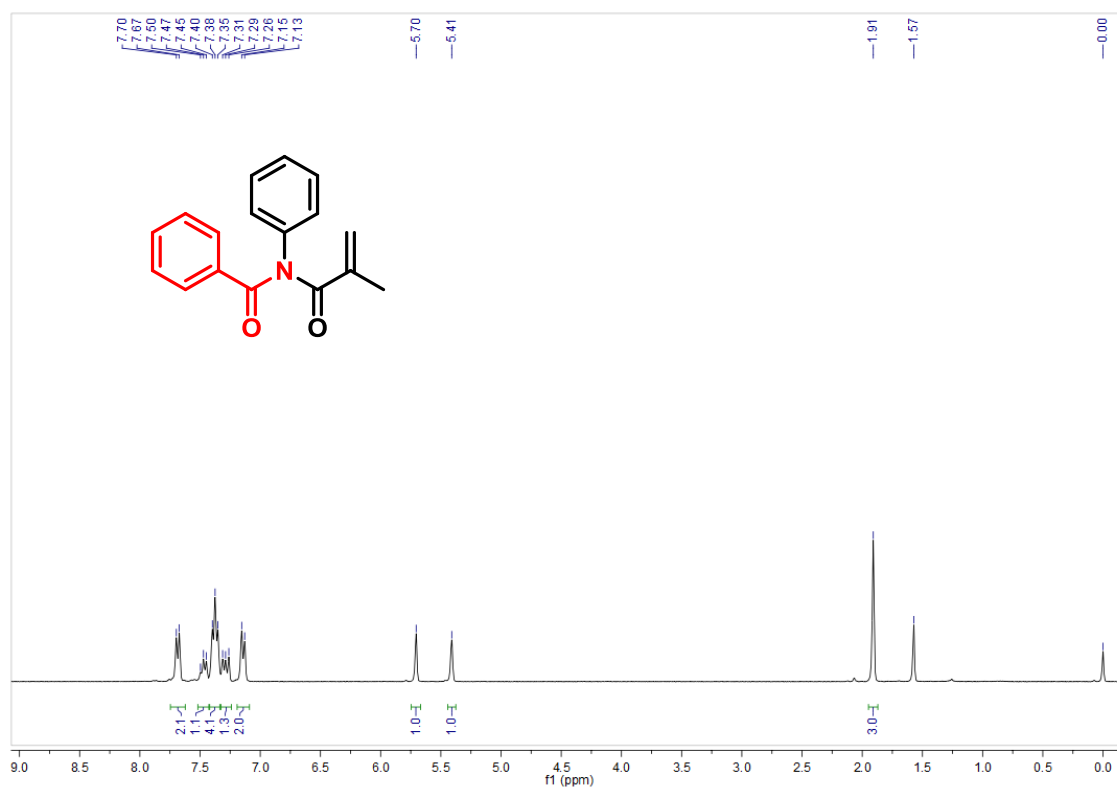


Figura 53. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 4j.

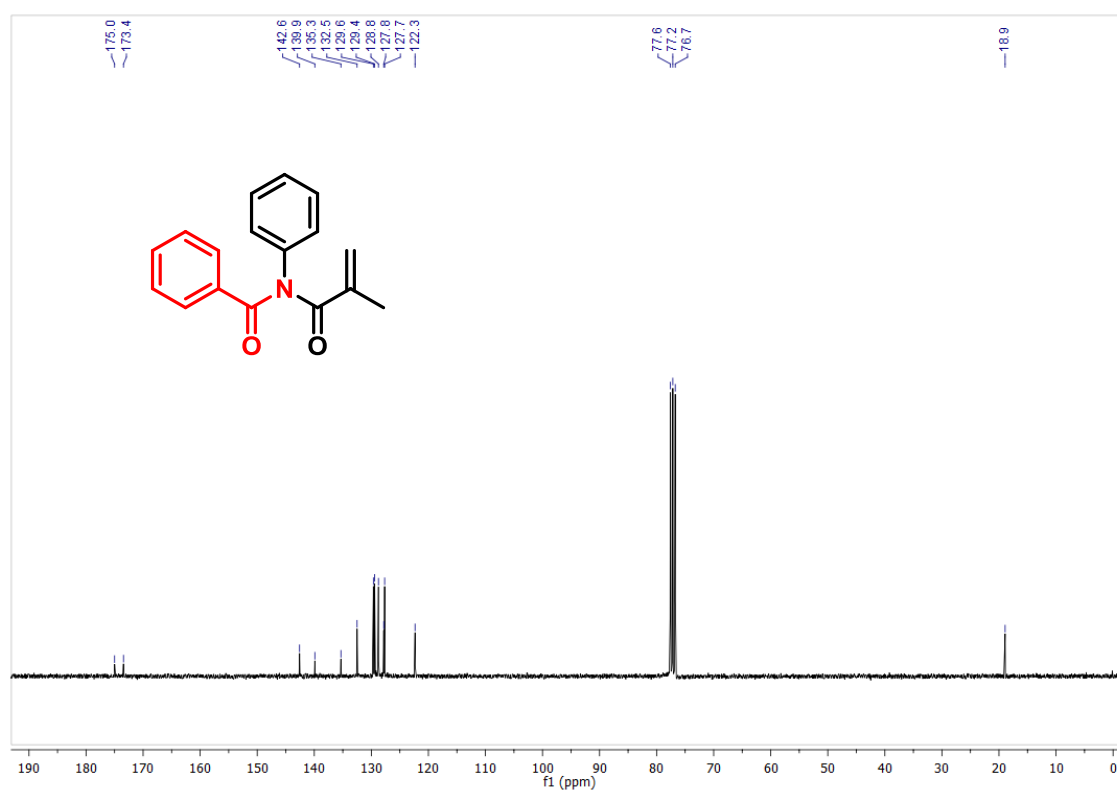


Figura 54. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 4j.

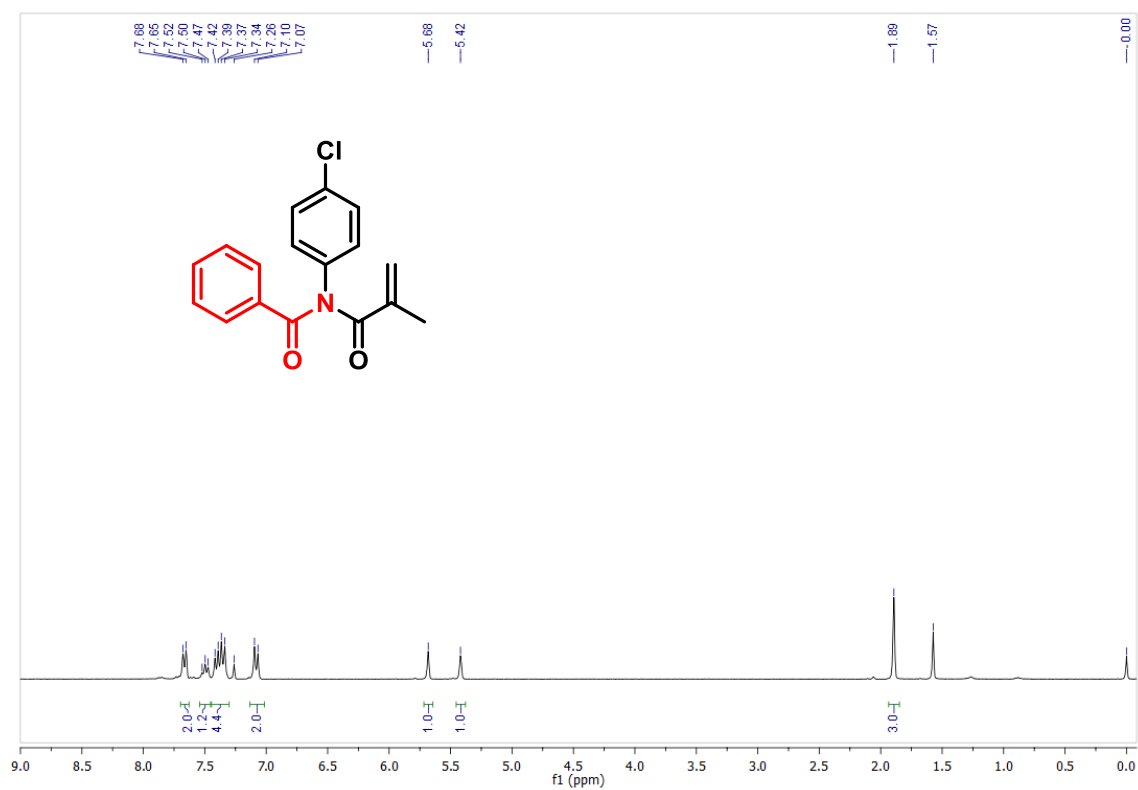


Figura 55. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 4k.

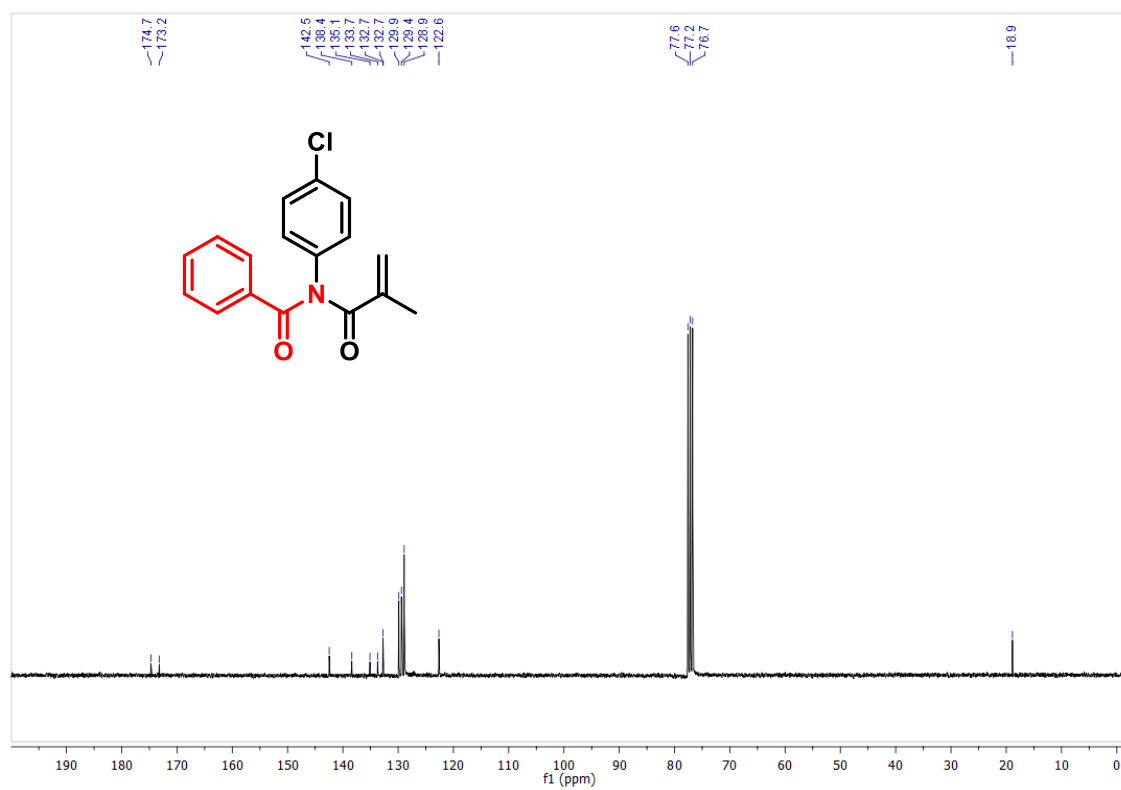


Figura 56. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 4k.

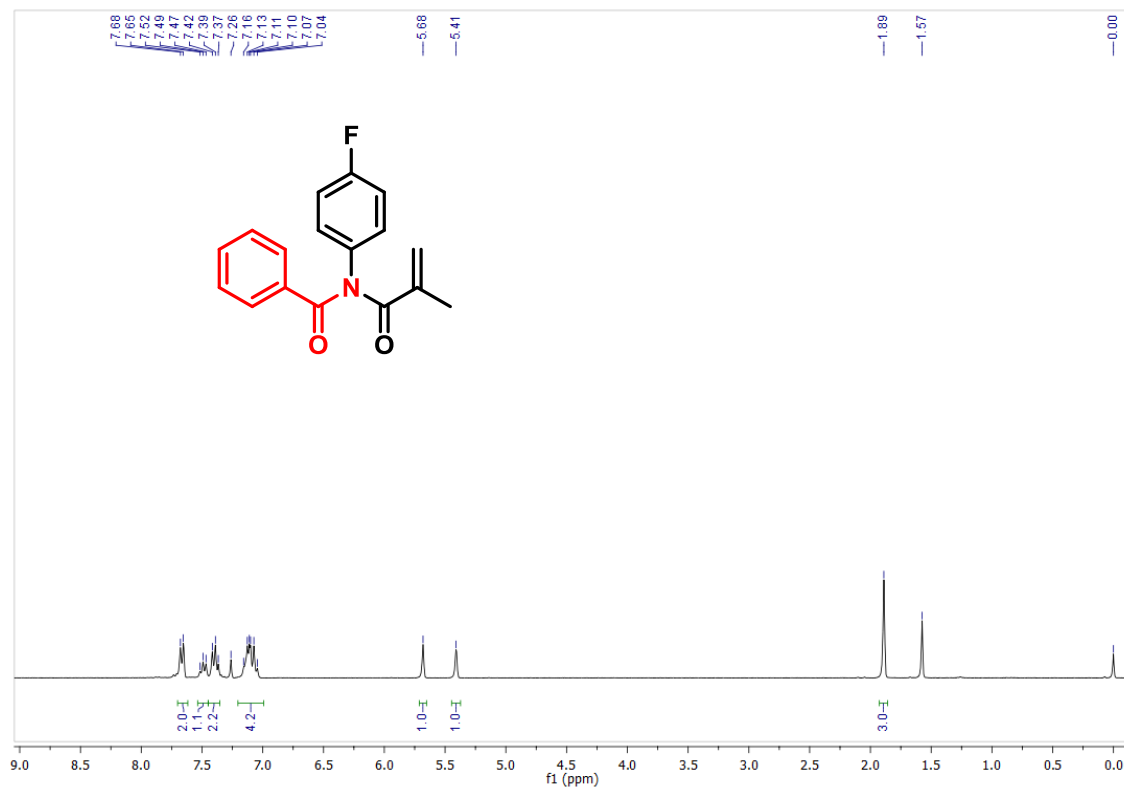


Figura 57. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 4I.

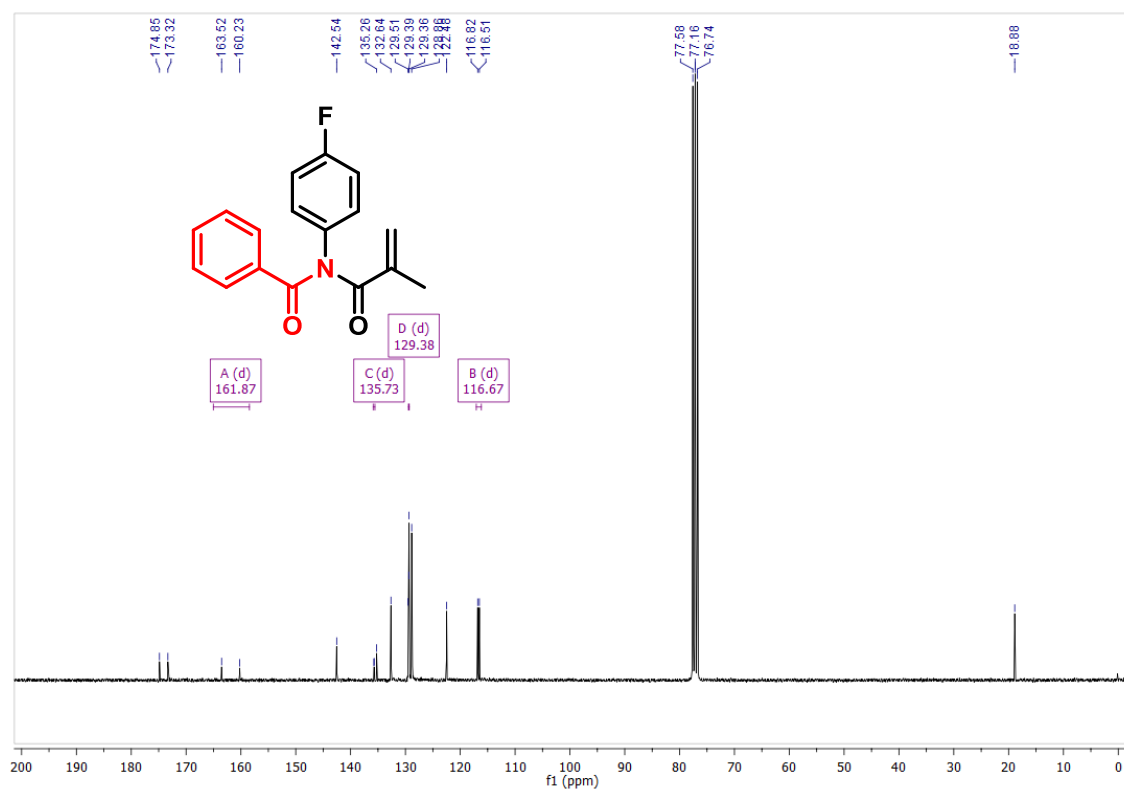


Figura 58. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 4I.

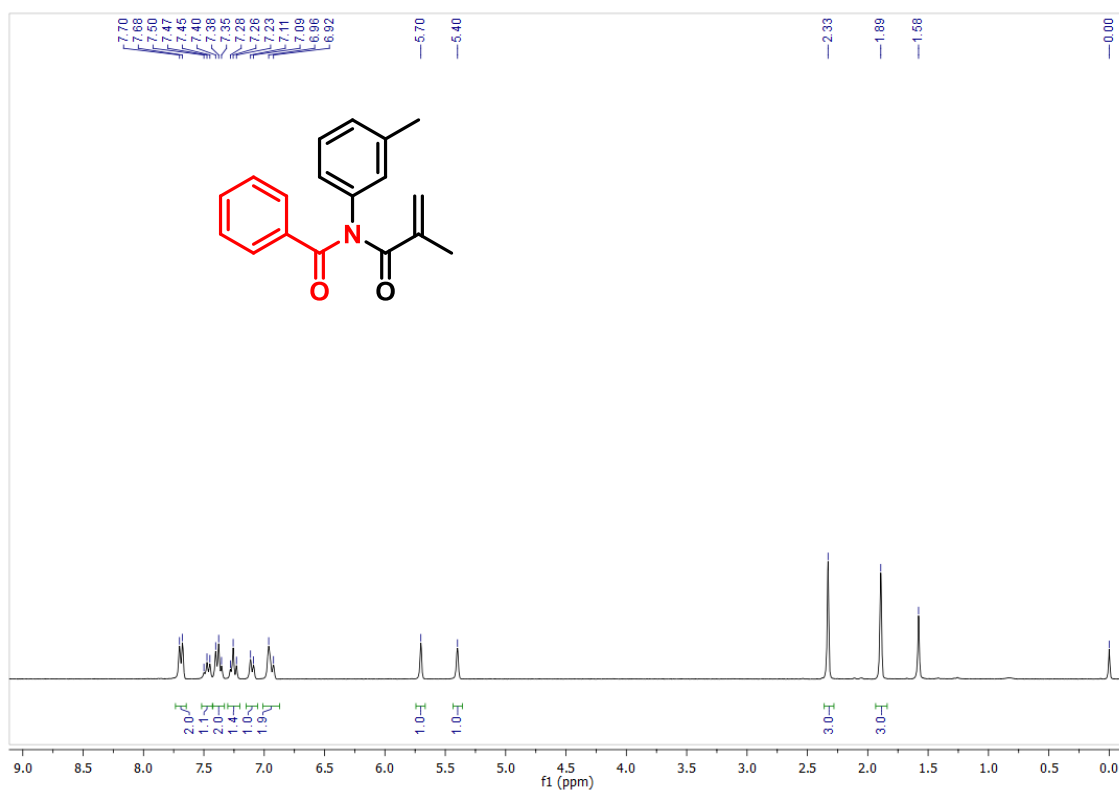


Figura 59. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 4n.

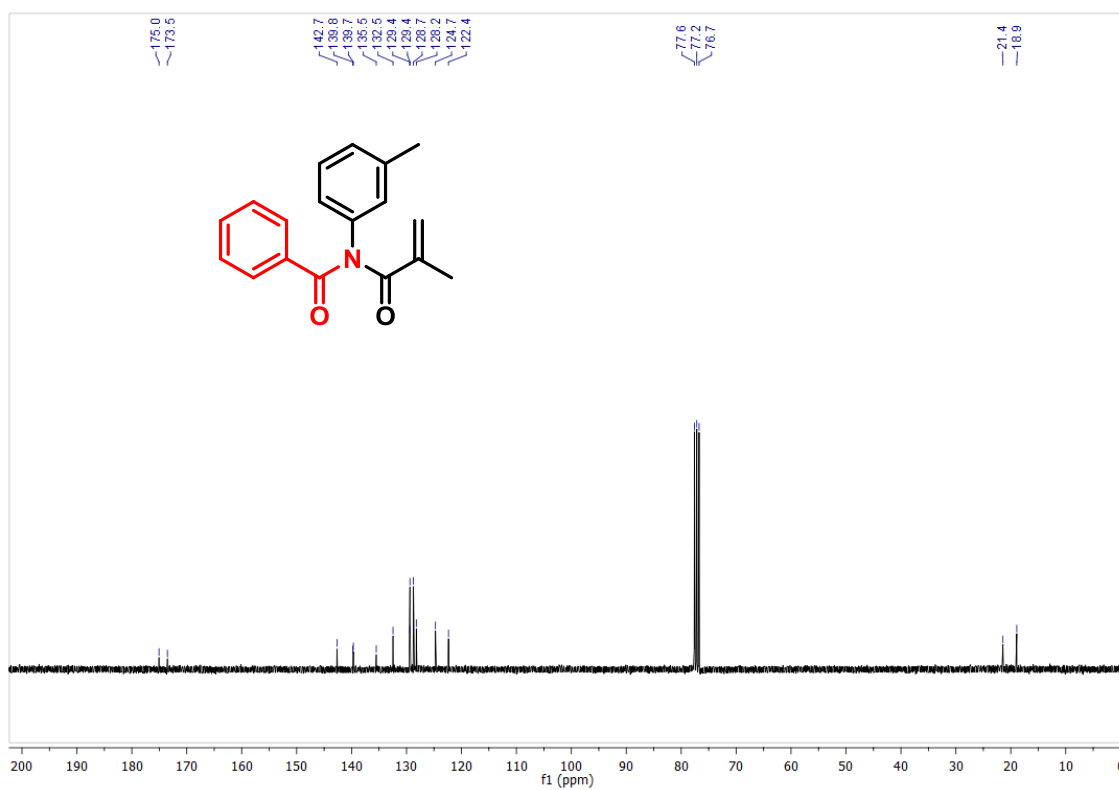


Figura 60. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 4n.

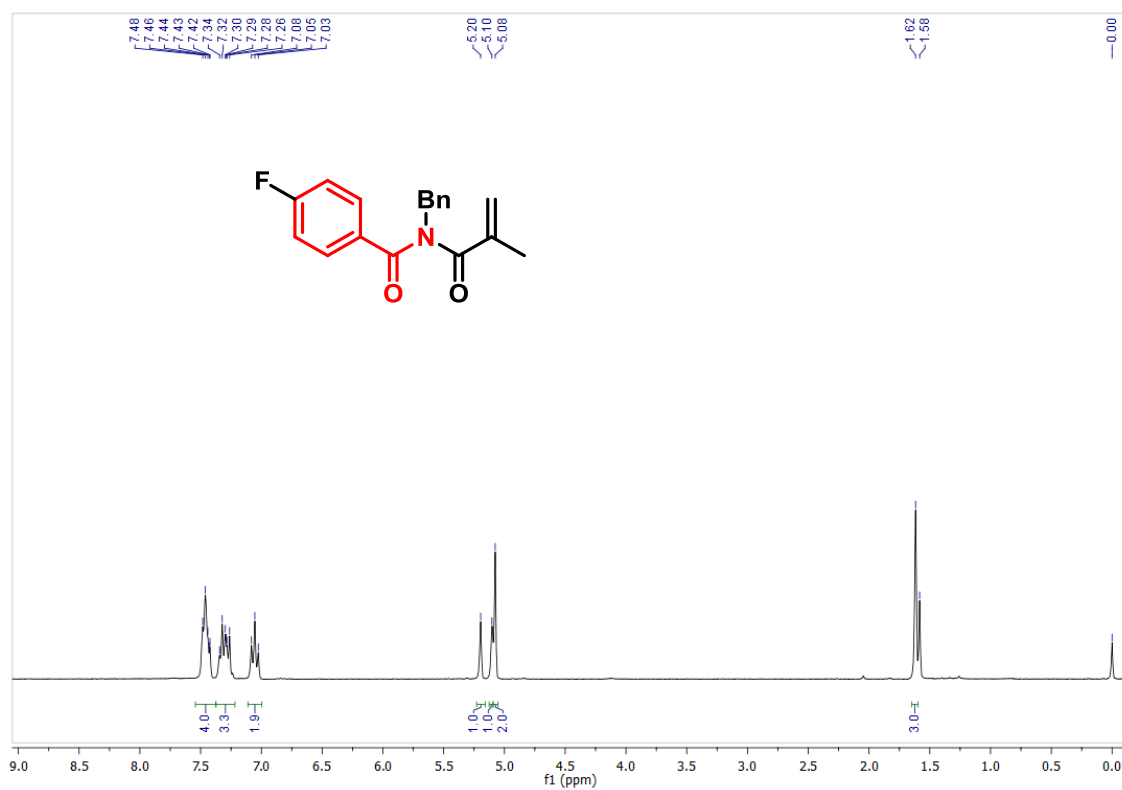


Figura 61. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 4q.

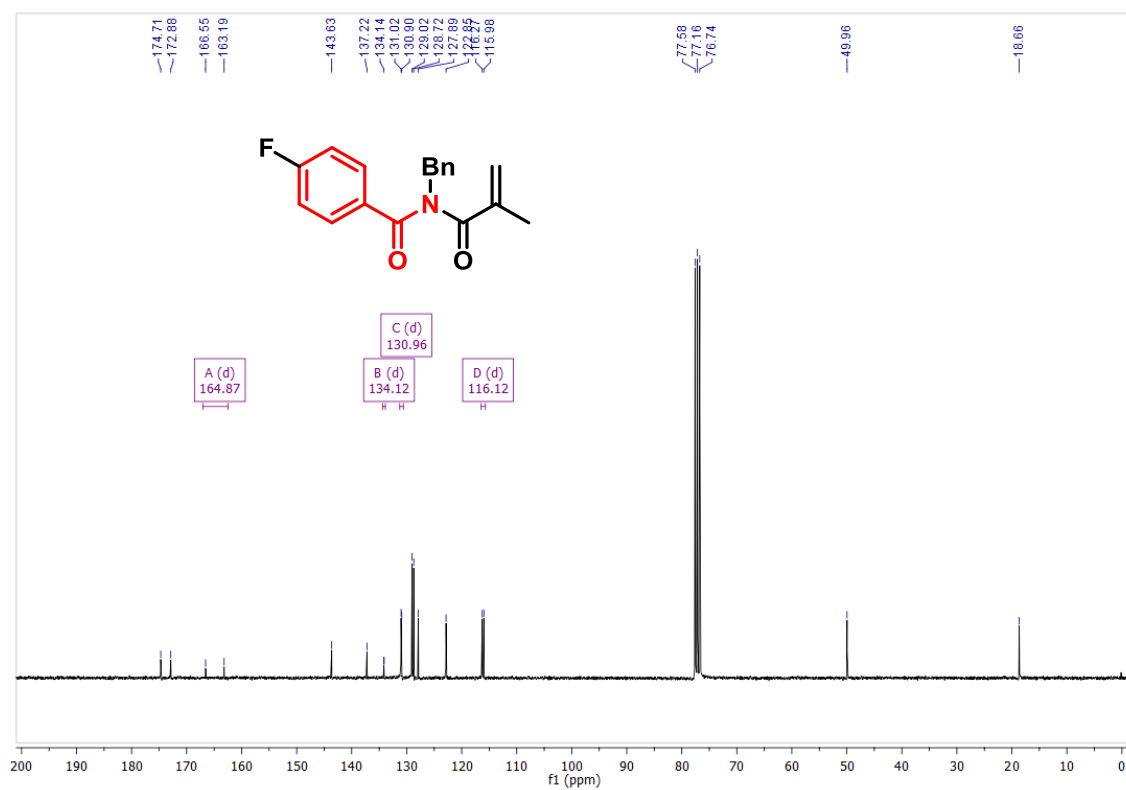


Figura 62. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 4q.



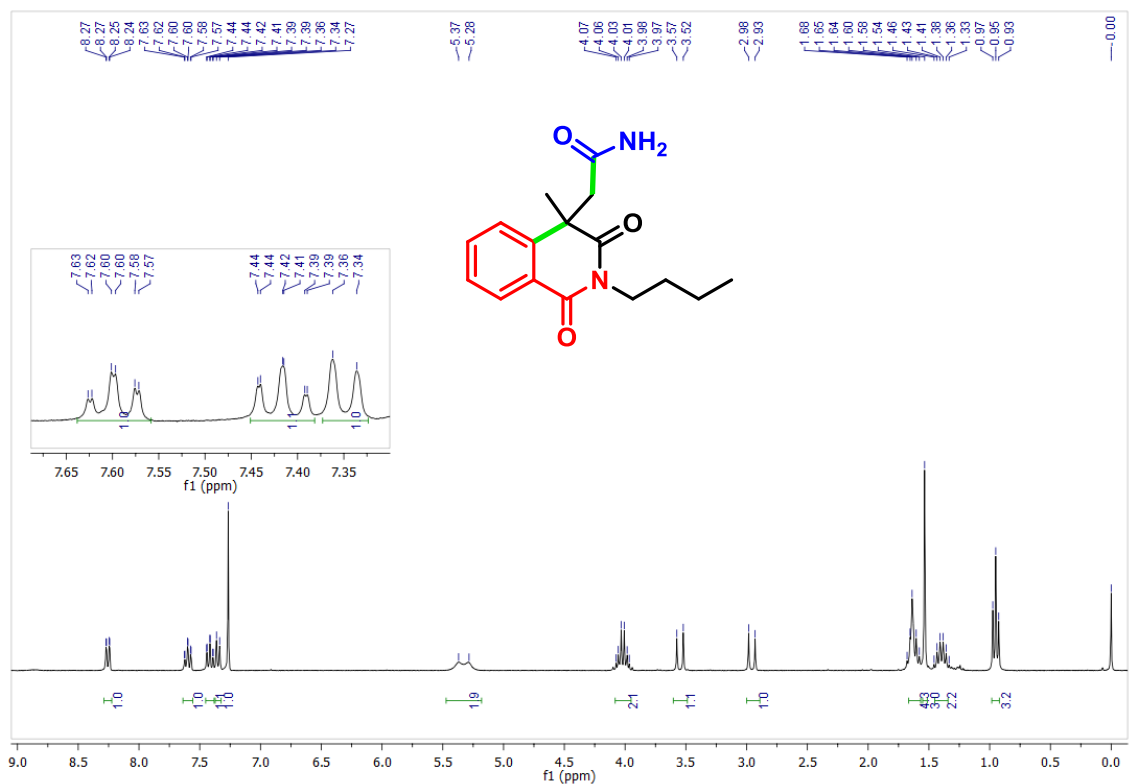


Figura 63. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 5b.

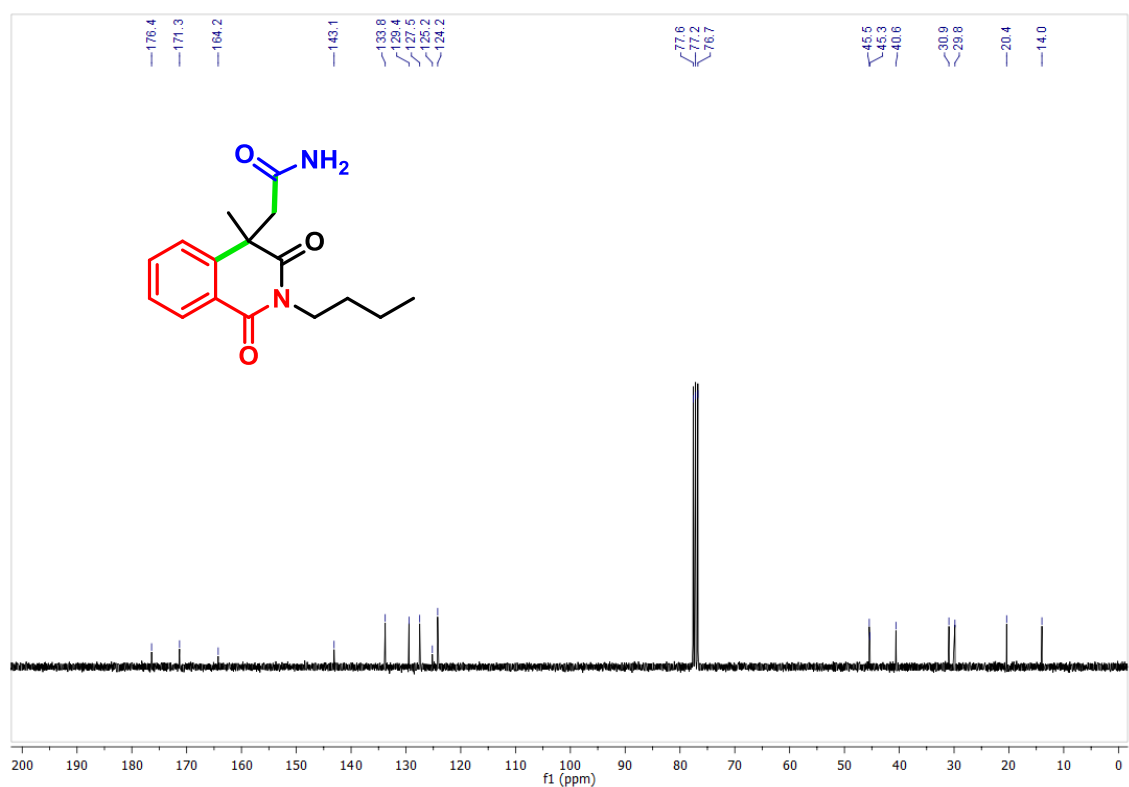


Figura 64. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 5b.

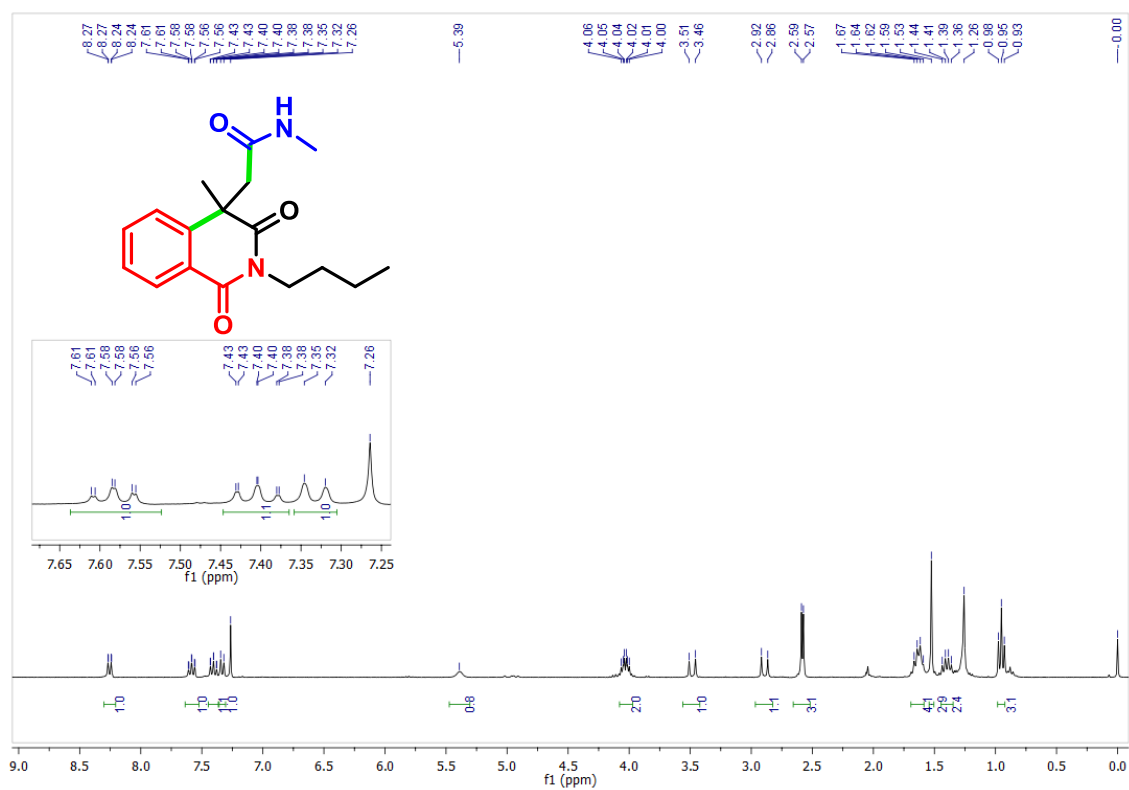


Figura 65. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5d**.

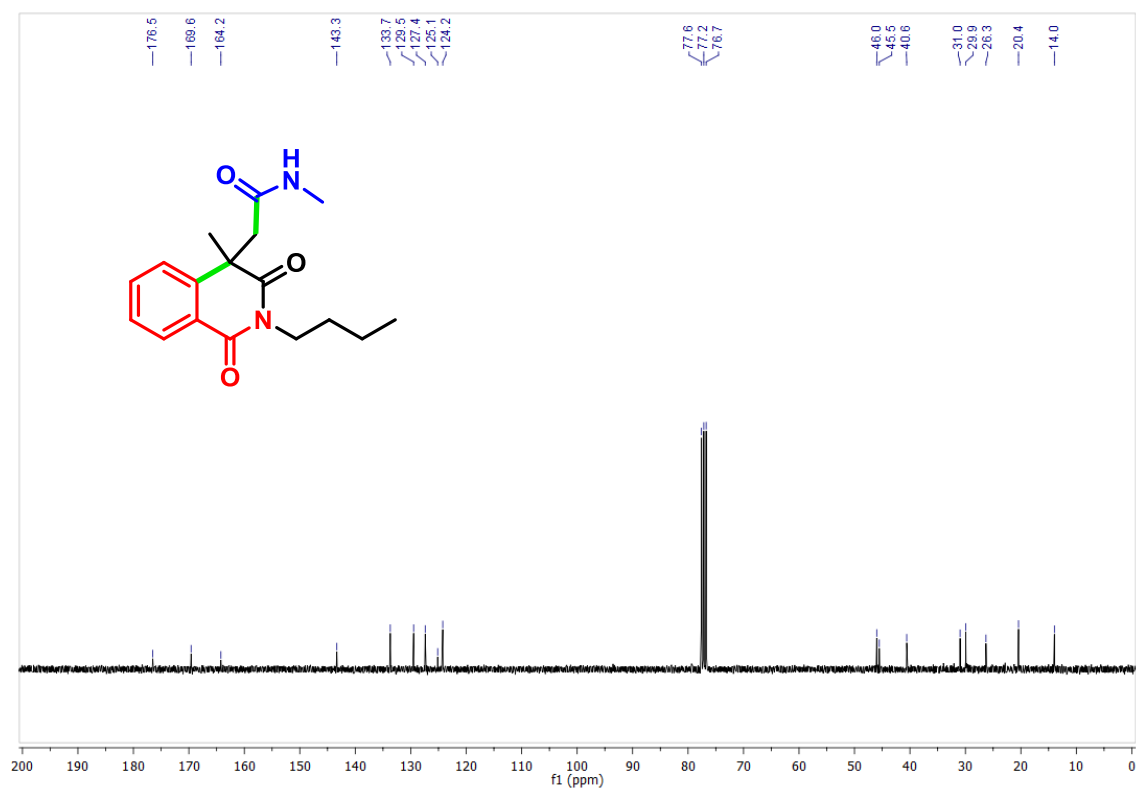


Figura 66. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5d**.

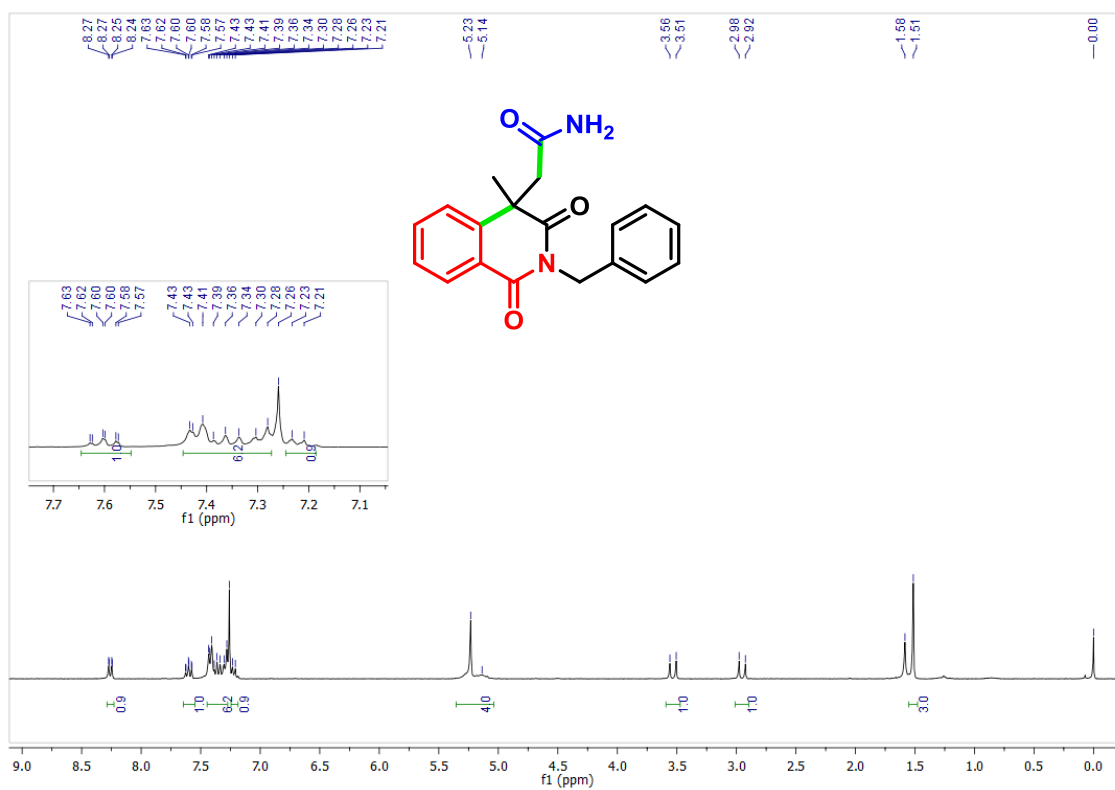


Figura 67. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 5e.

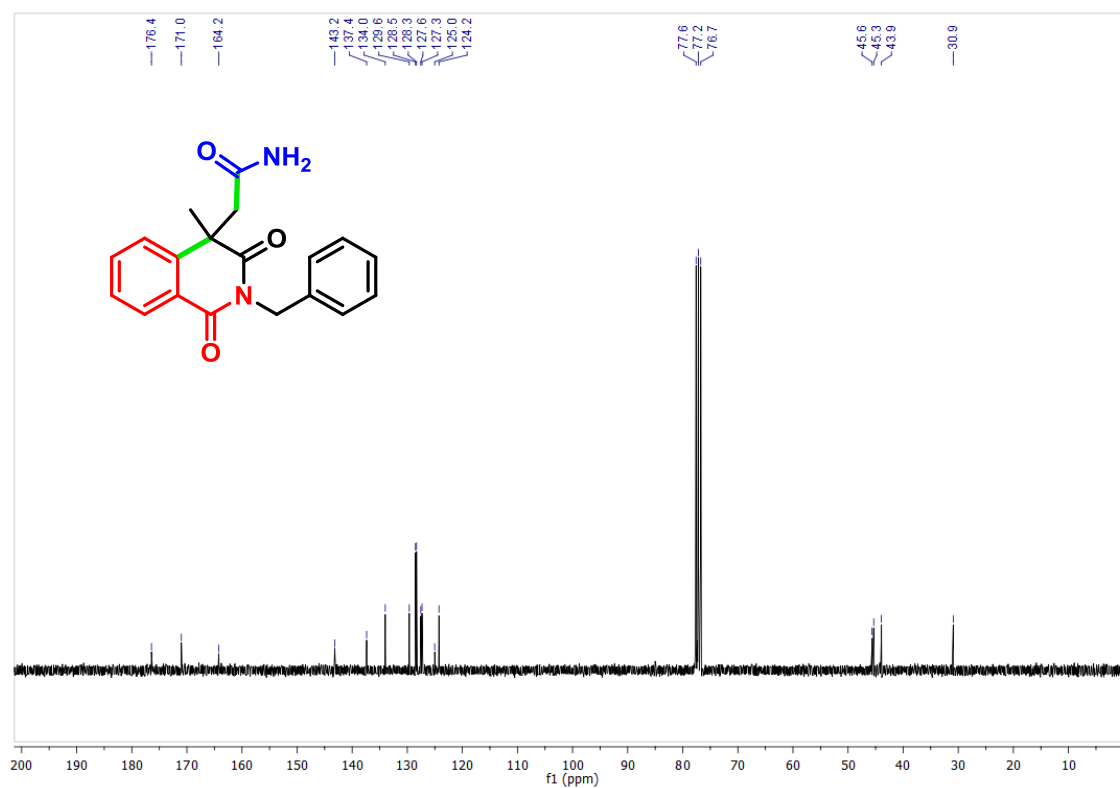


Figura 68. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 5e.

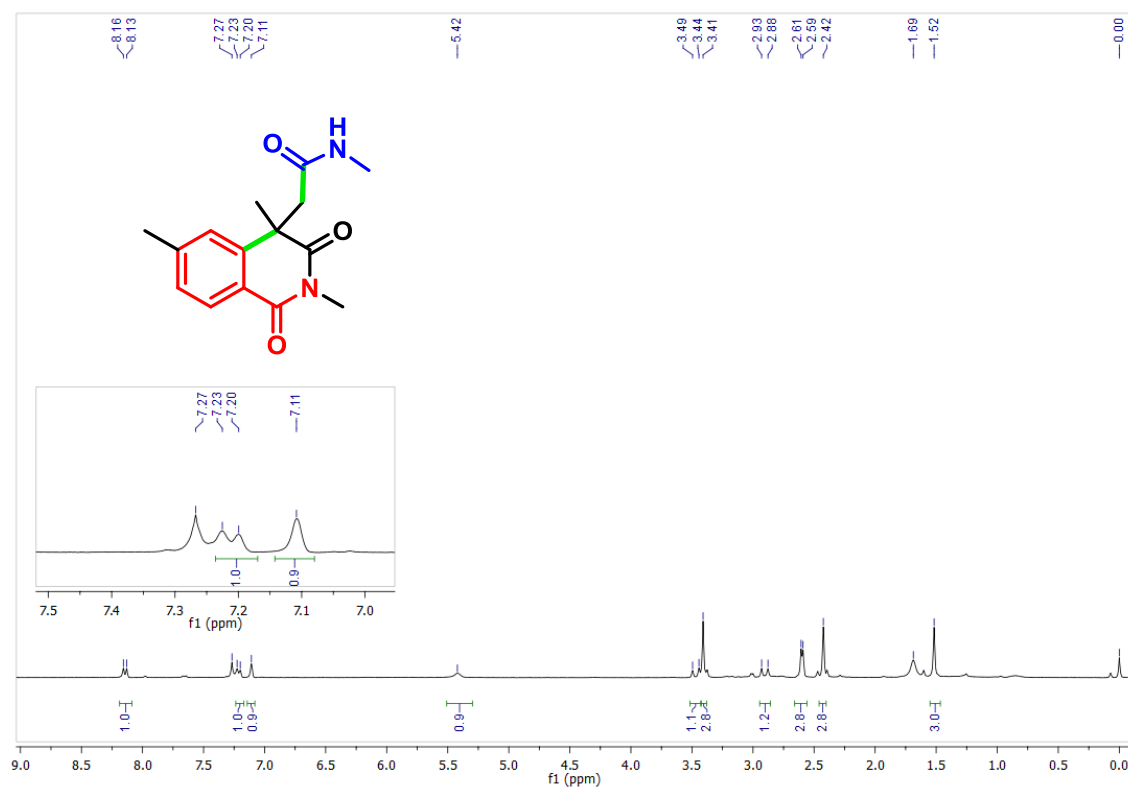


Figura 69. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 5f.

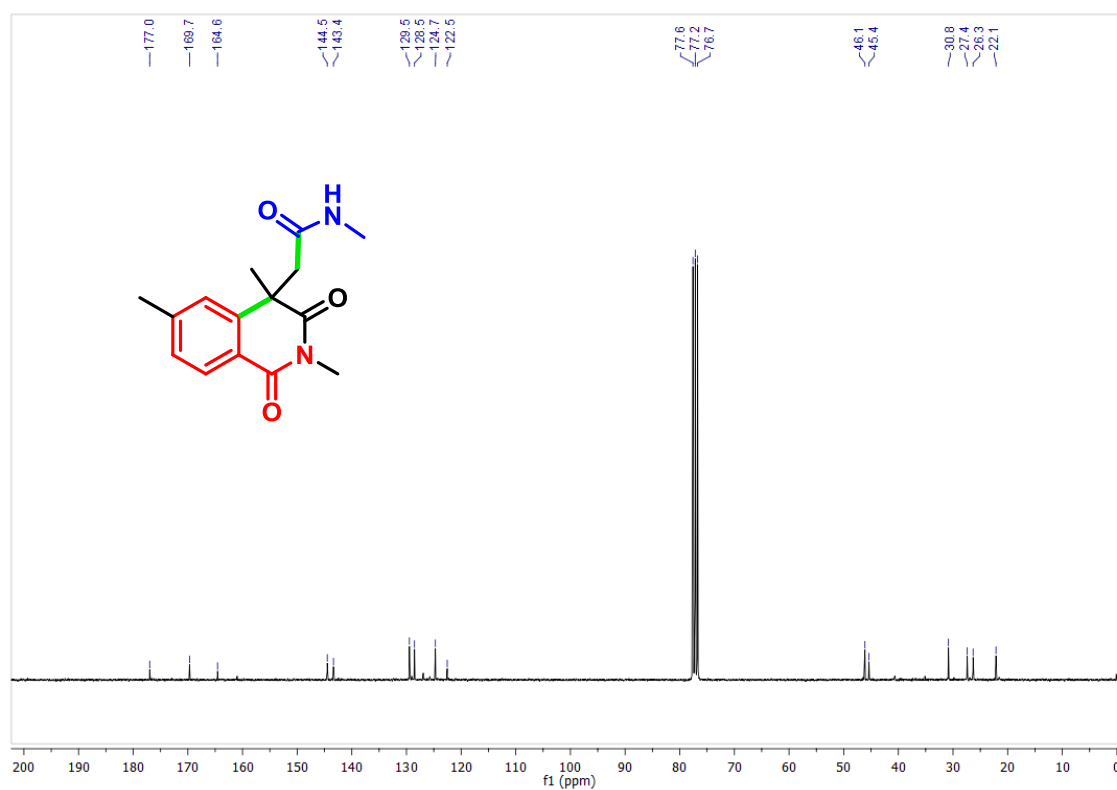


Figura 70. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 5f.

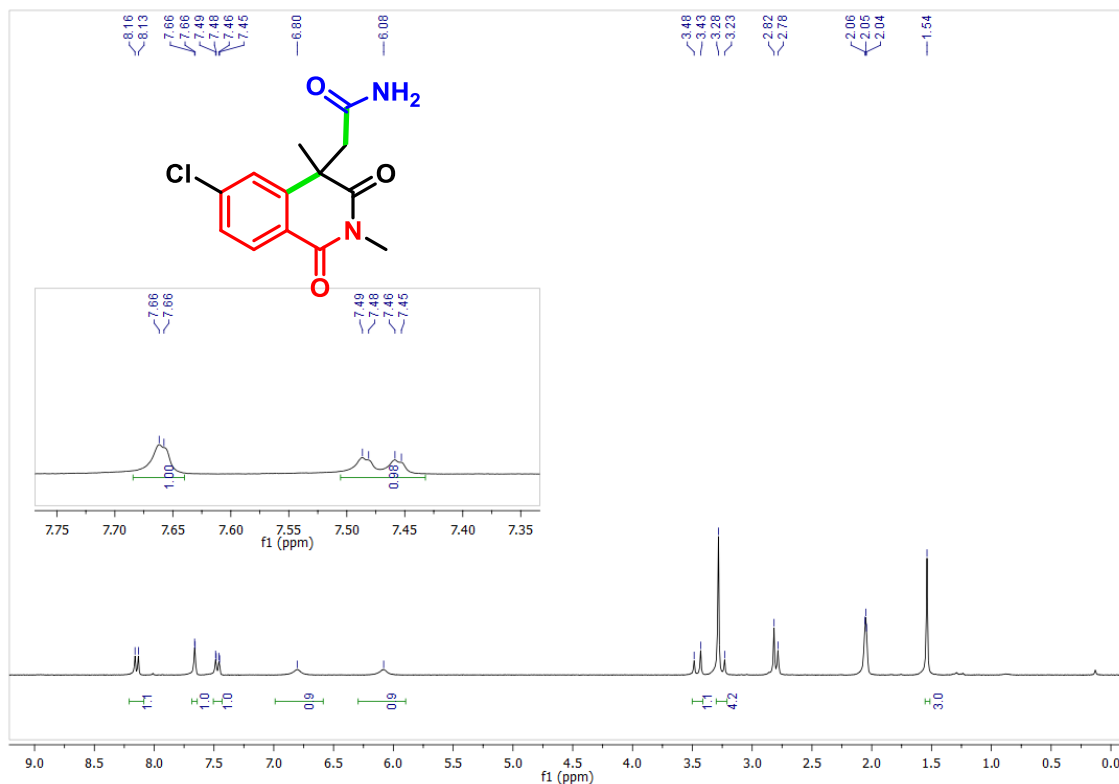


Figura 71. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>) do composto 5g.

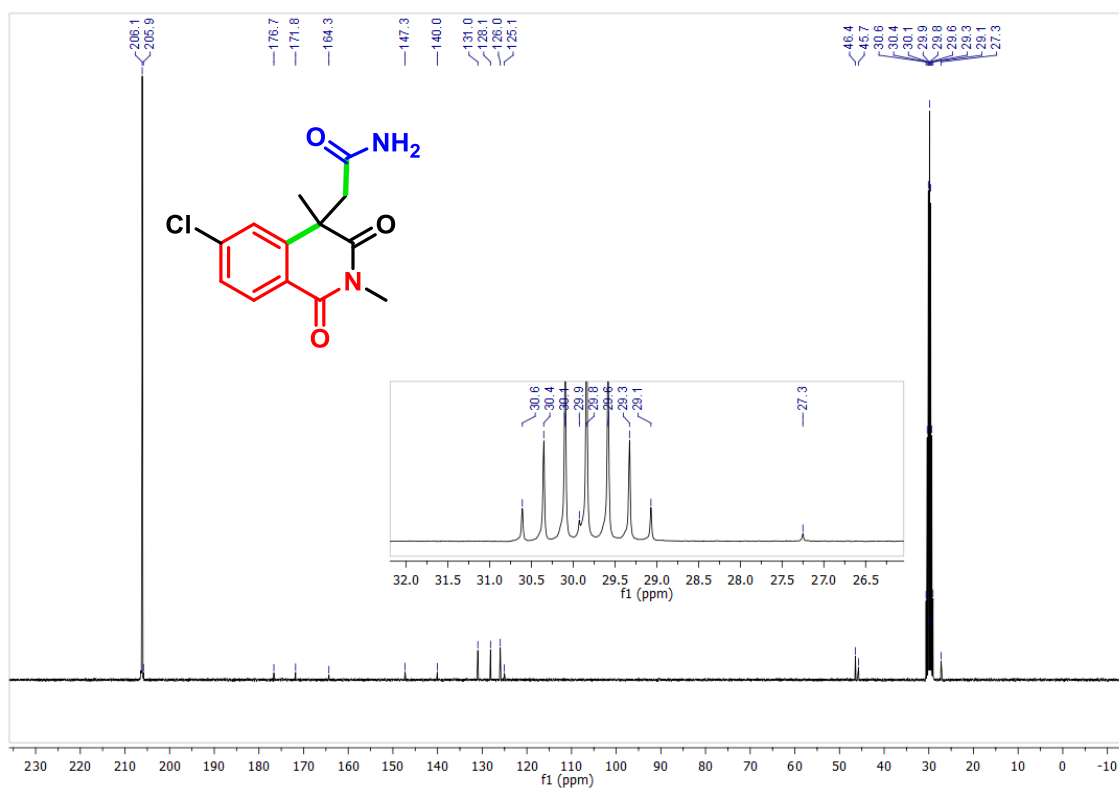


Figura 72. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>) do composto 5g.

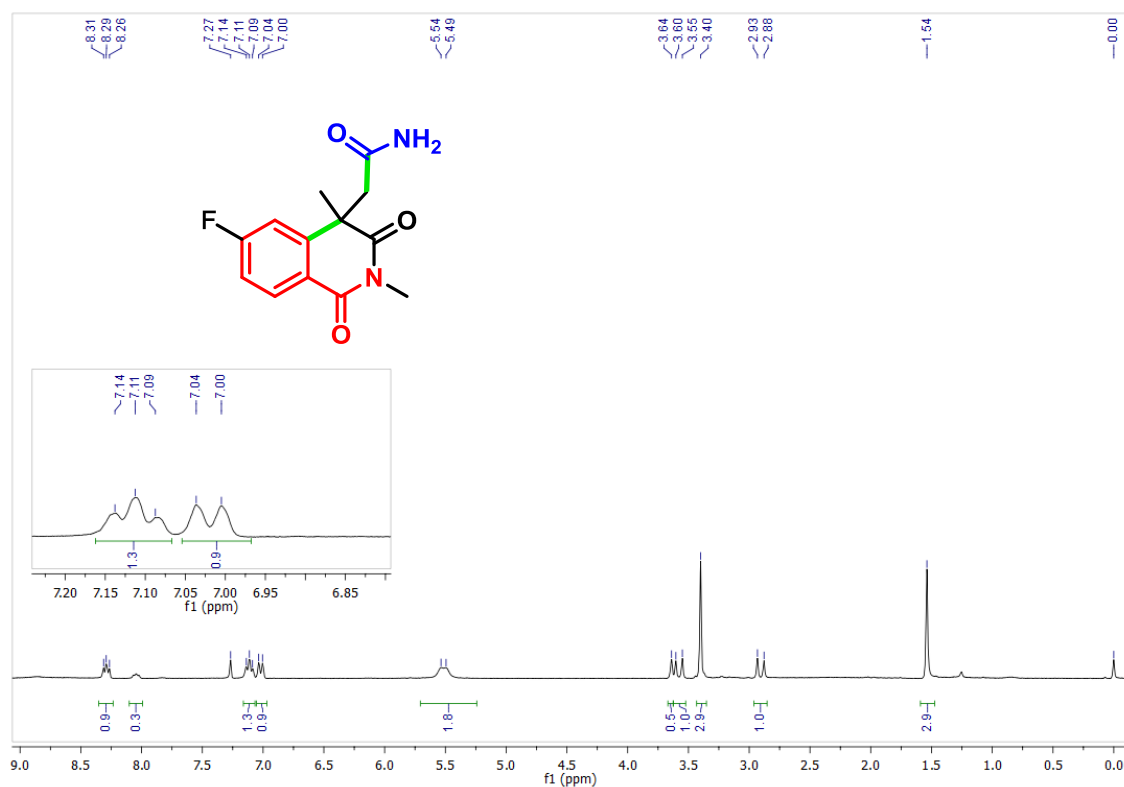


Figura 73. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 5h.

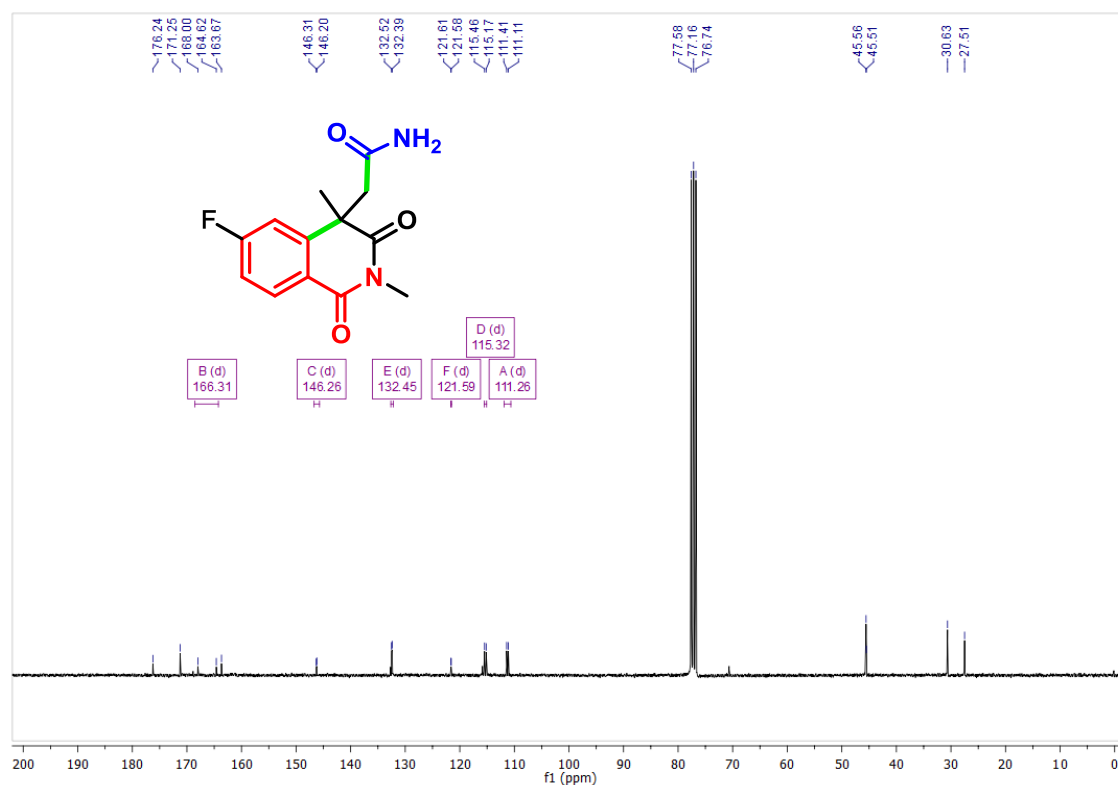


Figura 74. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 5h.

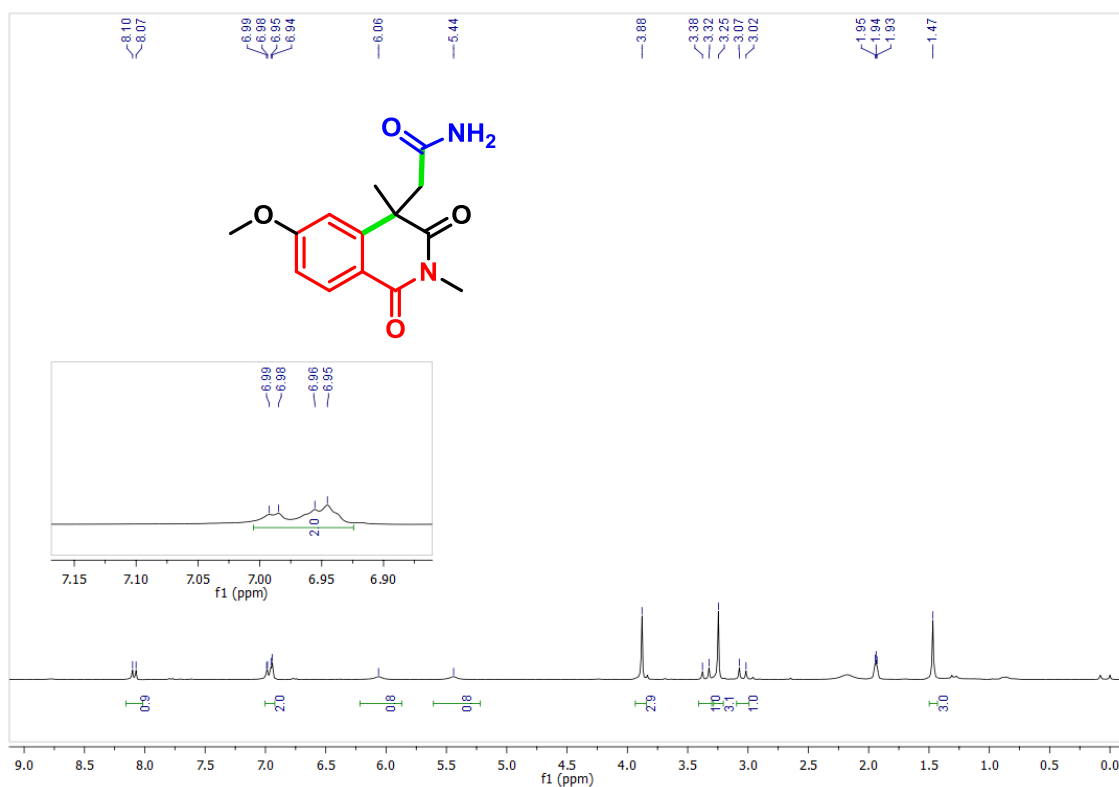


Figura 75. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, Acetonitrila-d<sub>3</sub>) do composto **5i**.

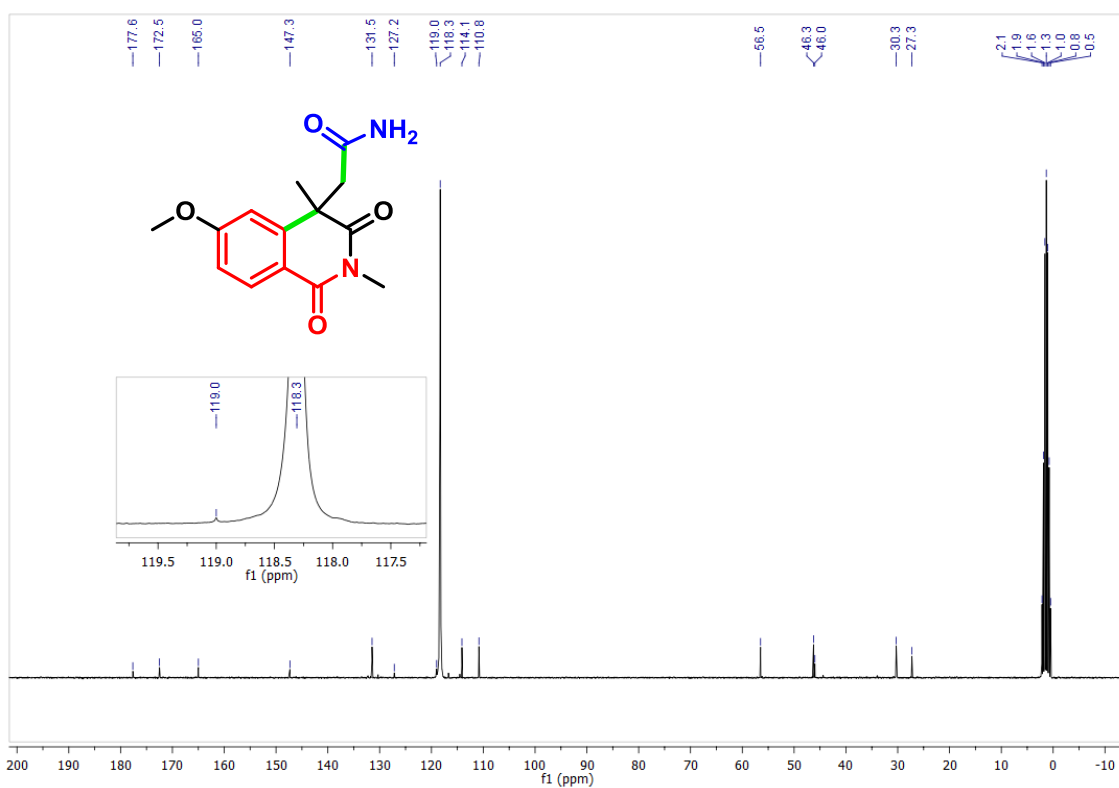


Figura 76. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, Acetonitrila-d<sub>3</sub>) do composto **5i**.

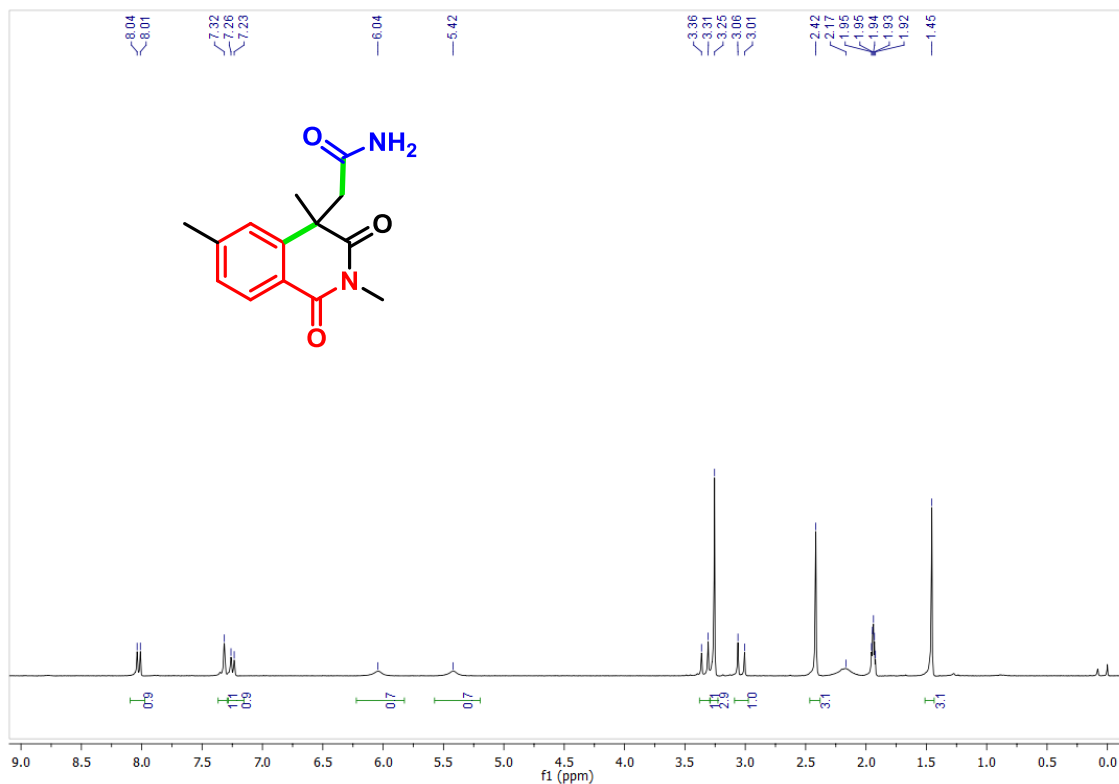


Figura 77. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, Acetonitrila-d<sub>3</sub>) do composto 5j.

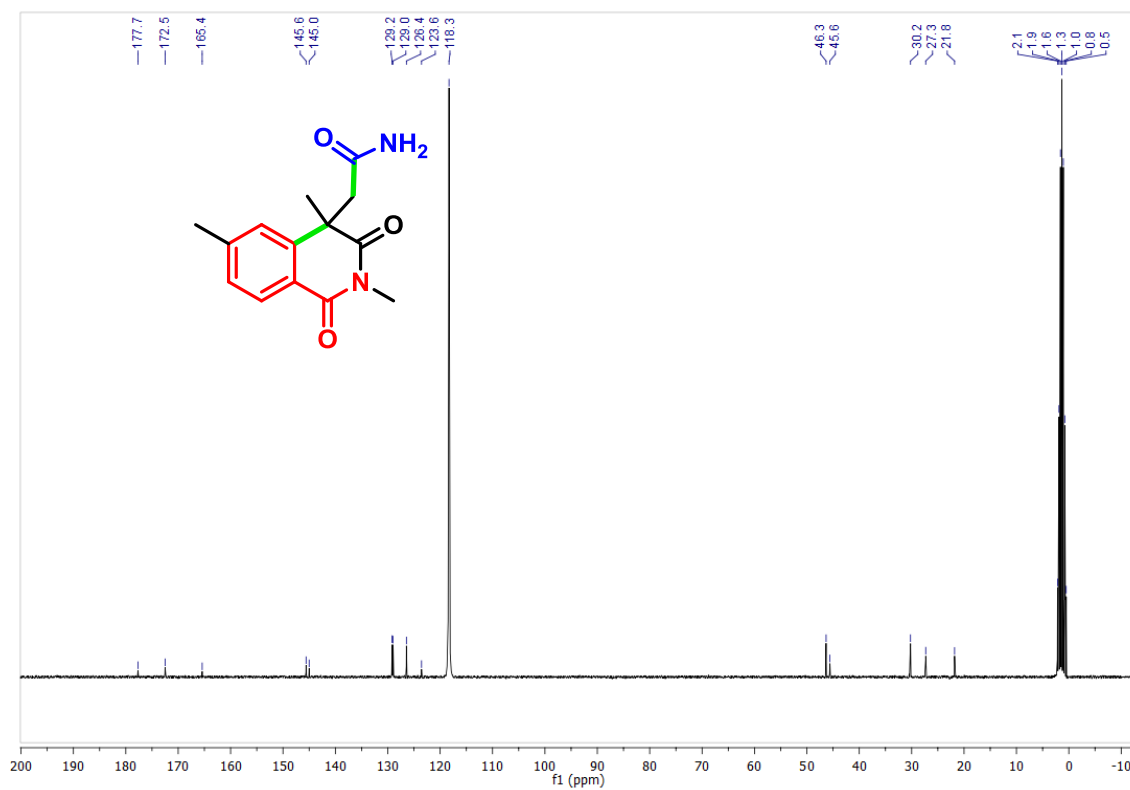


Figura 78. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, Acetonitrila-d<sub>3</sub>) do composto 5j.



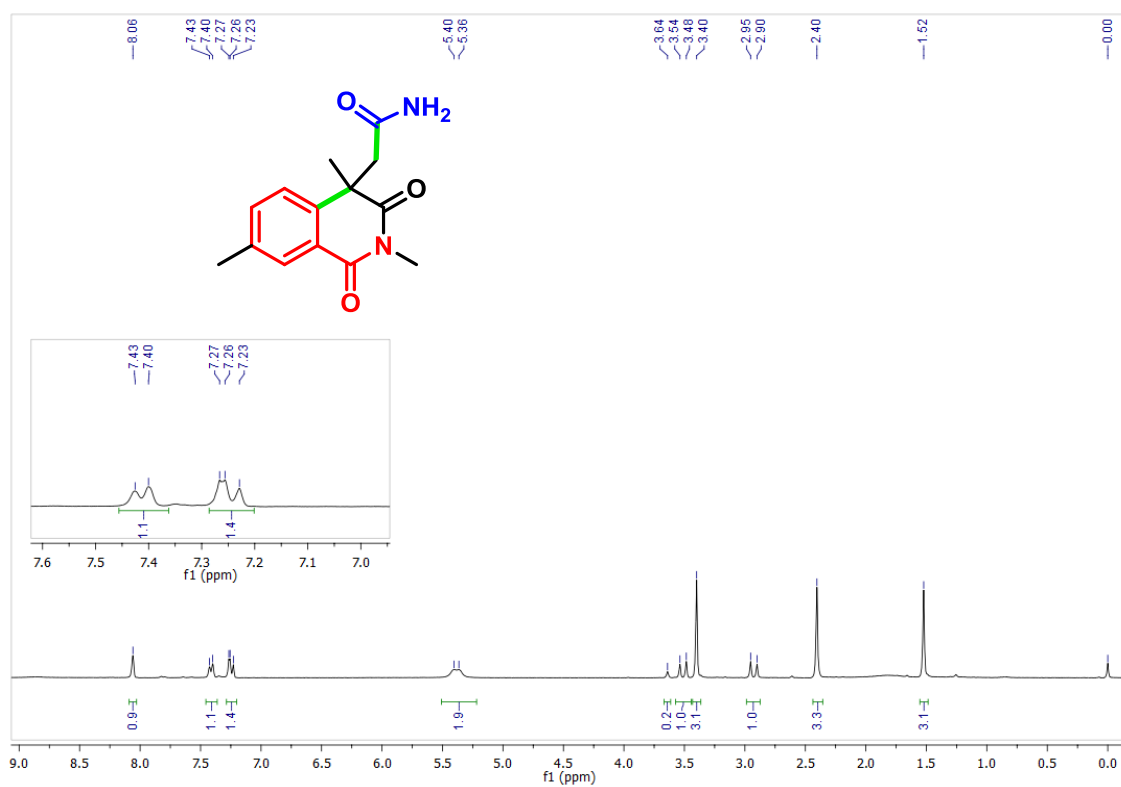


Figura 79. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 5k.

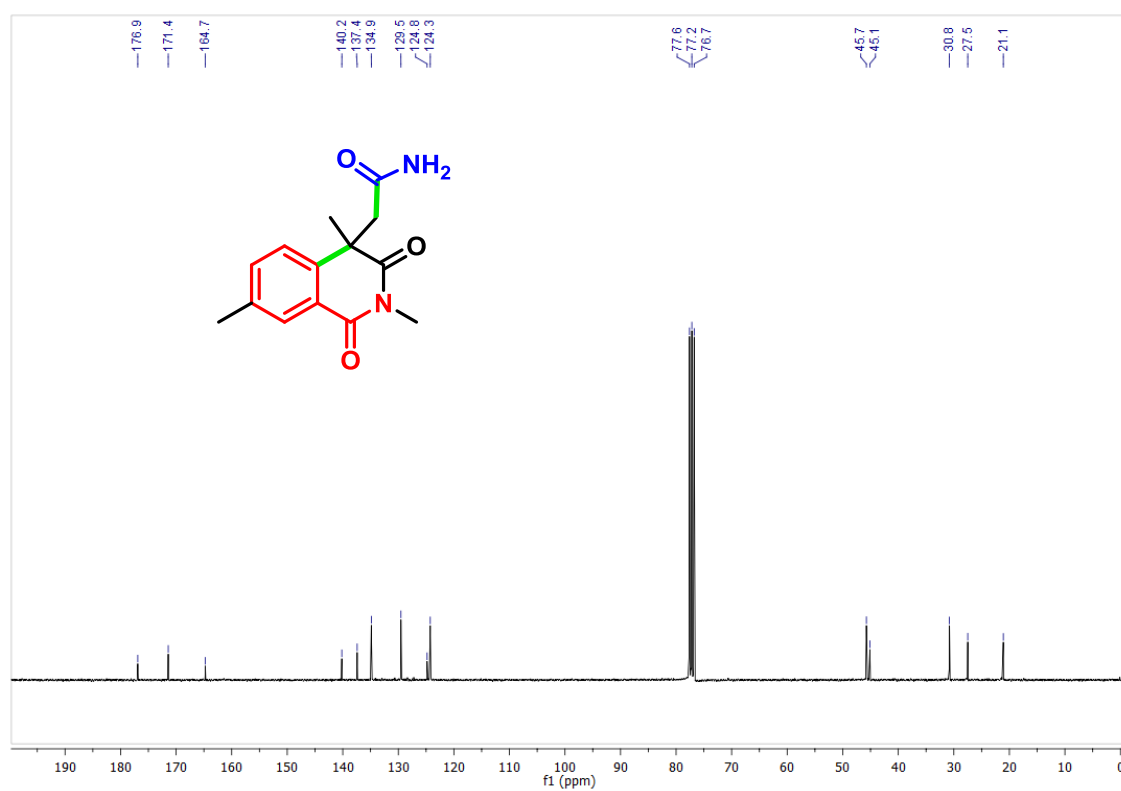


Figura 80. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 5k.

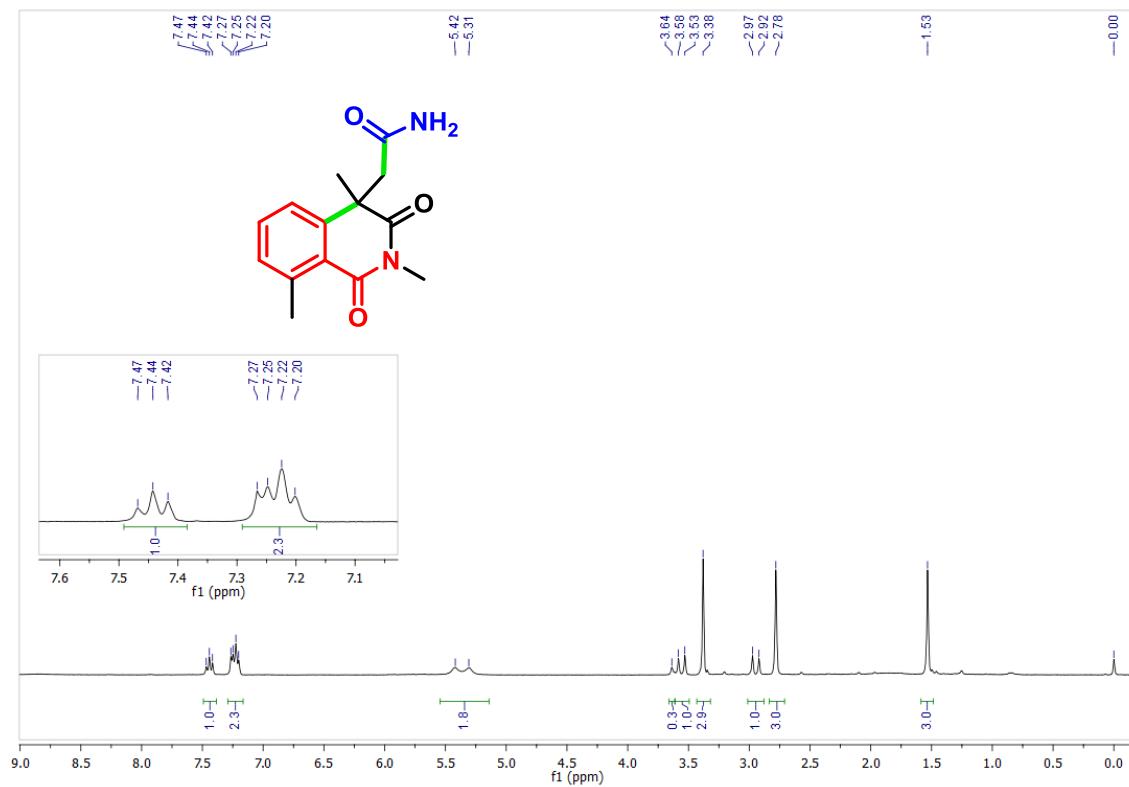


Figura 81. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 5I.

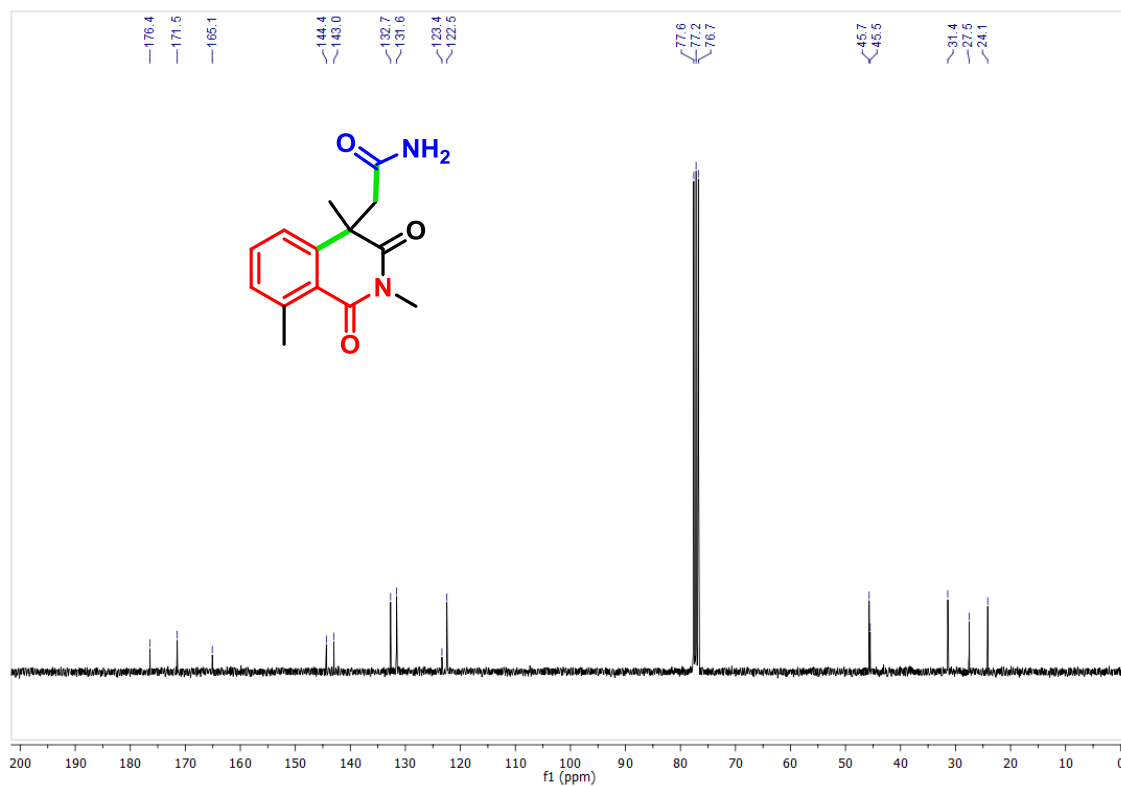


Figura 82. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 5I.

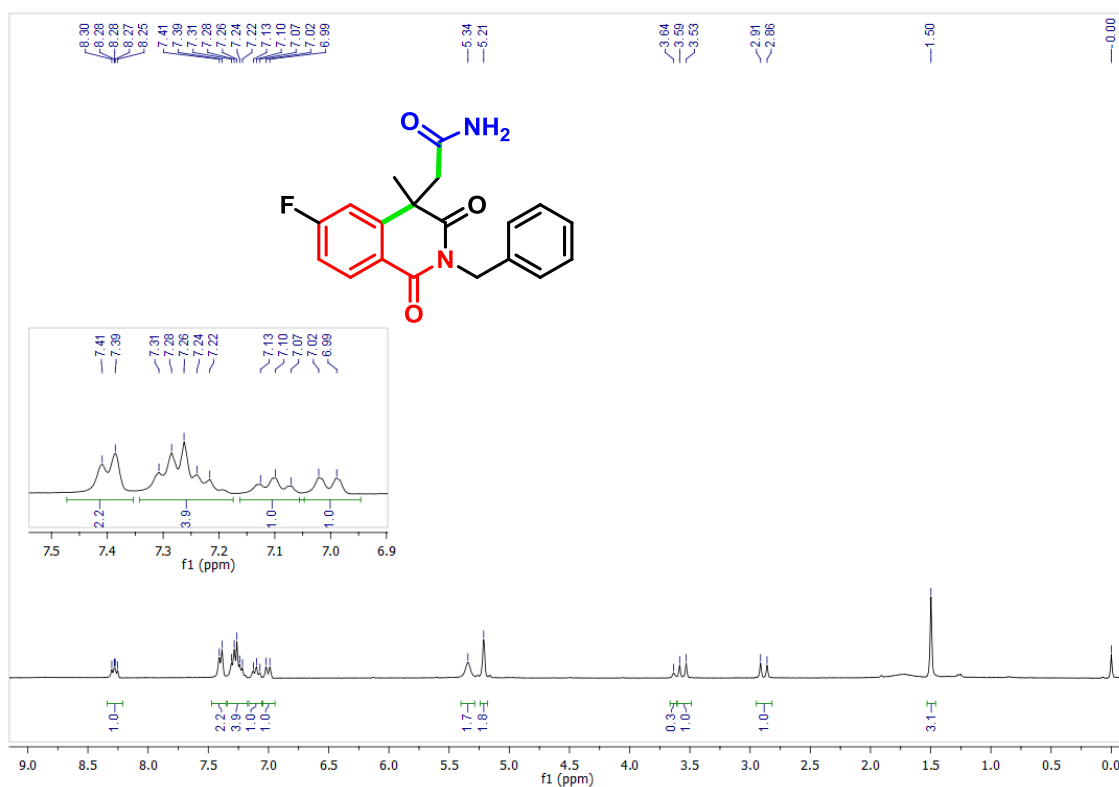


Figura 83. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5m**.

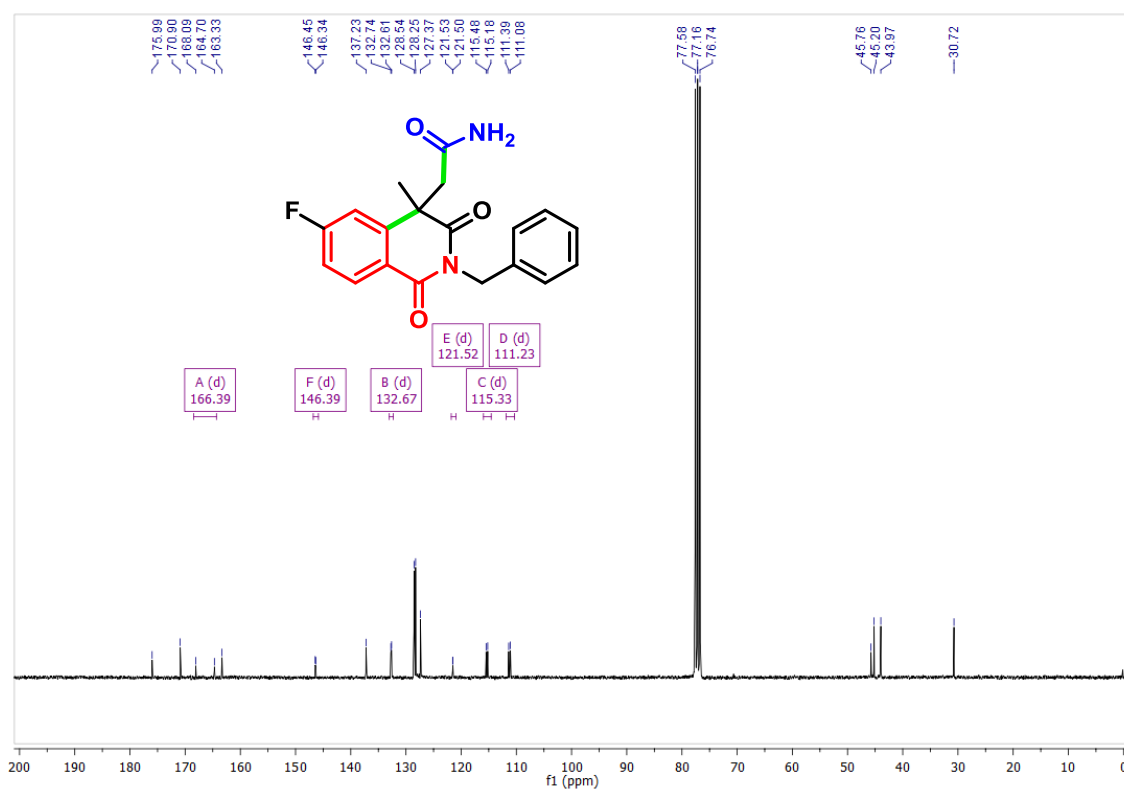


Figura 84. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **5m**.

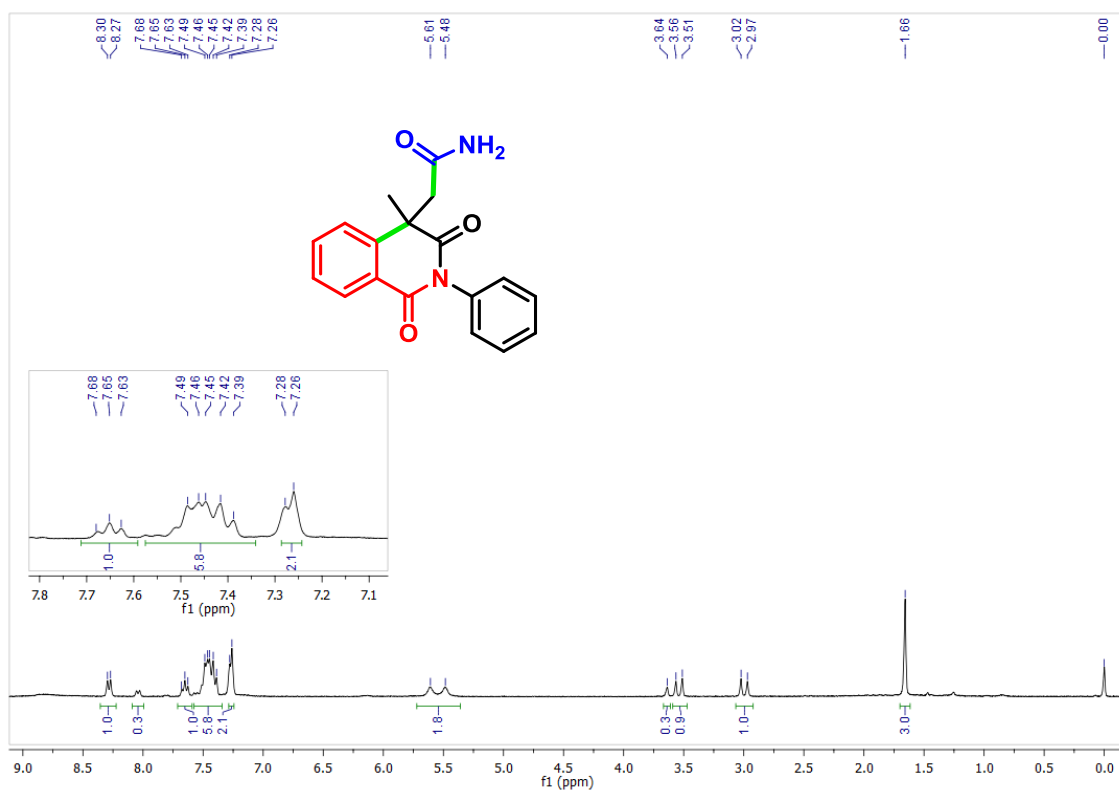


Figura 85. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 5n.

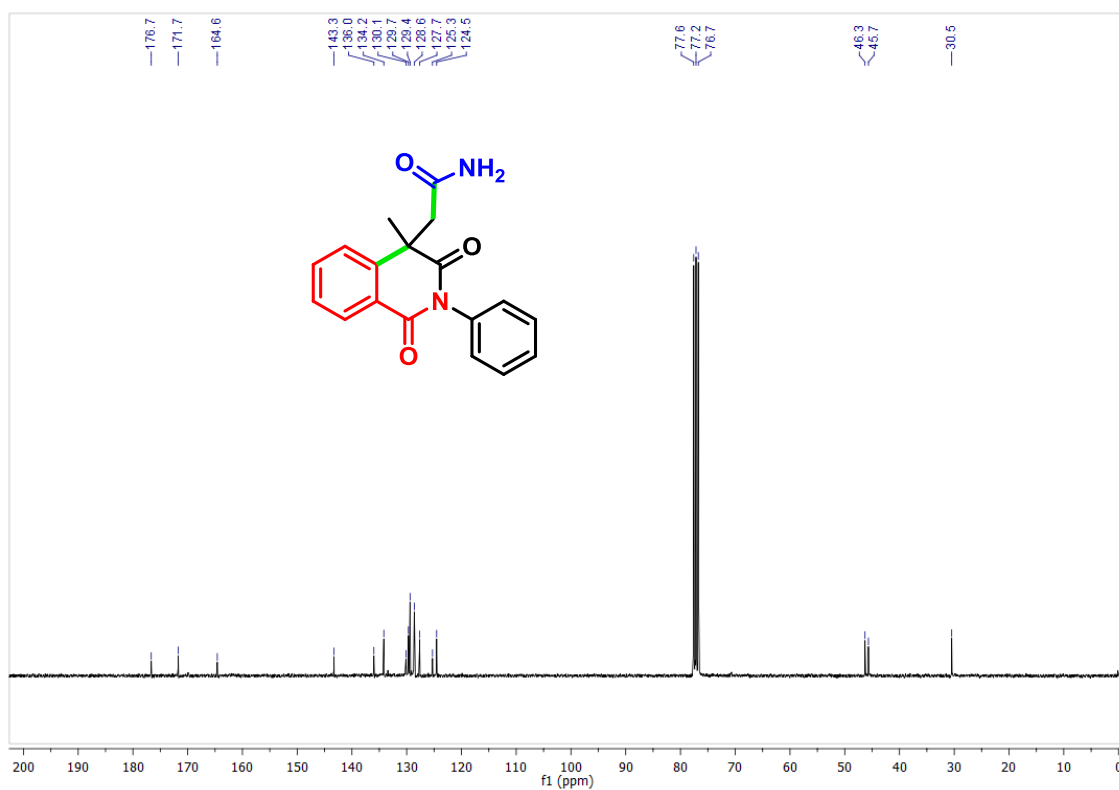


Figura 86. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 5n.

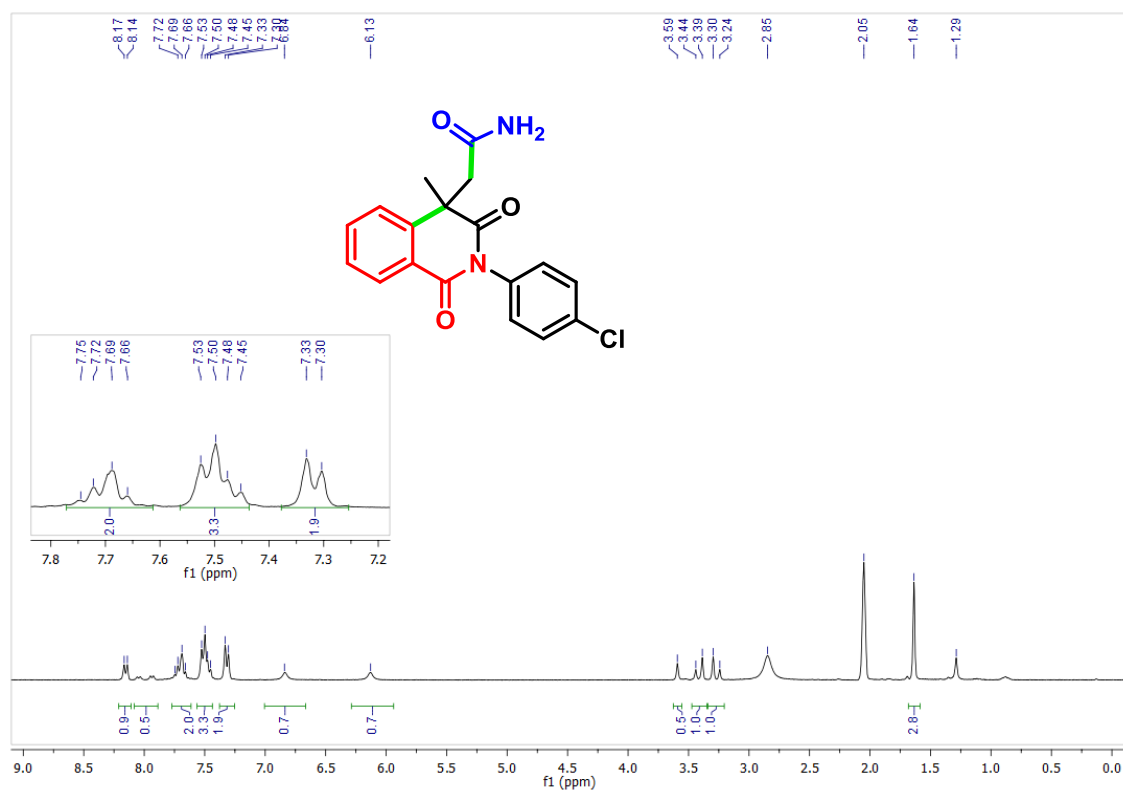


Figura 87. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>) do composto **5o**.

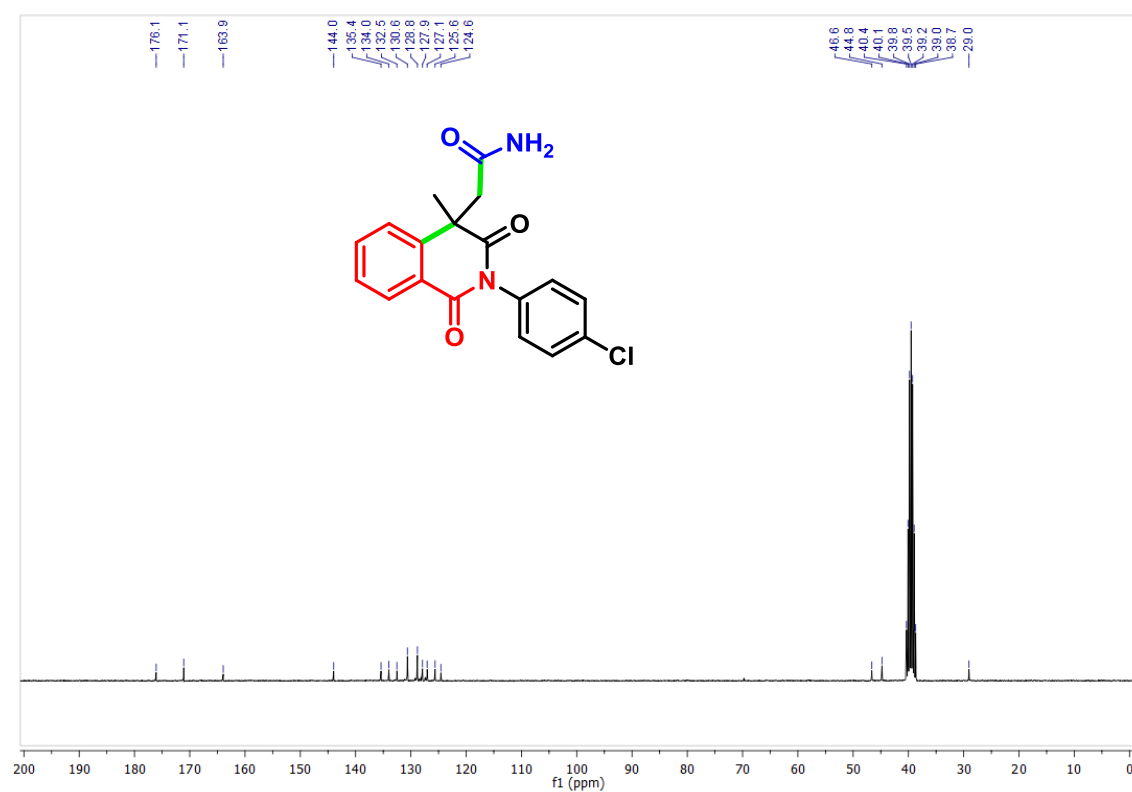


Figura 88. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) do composto **5o**.

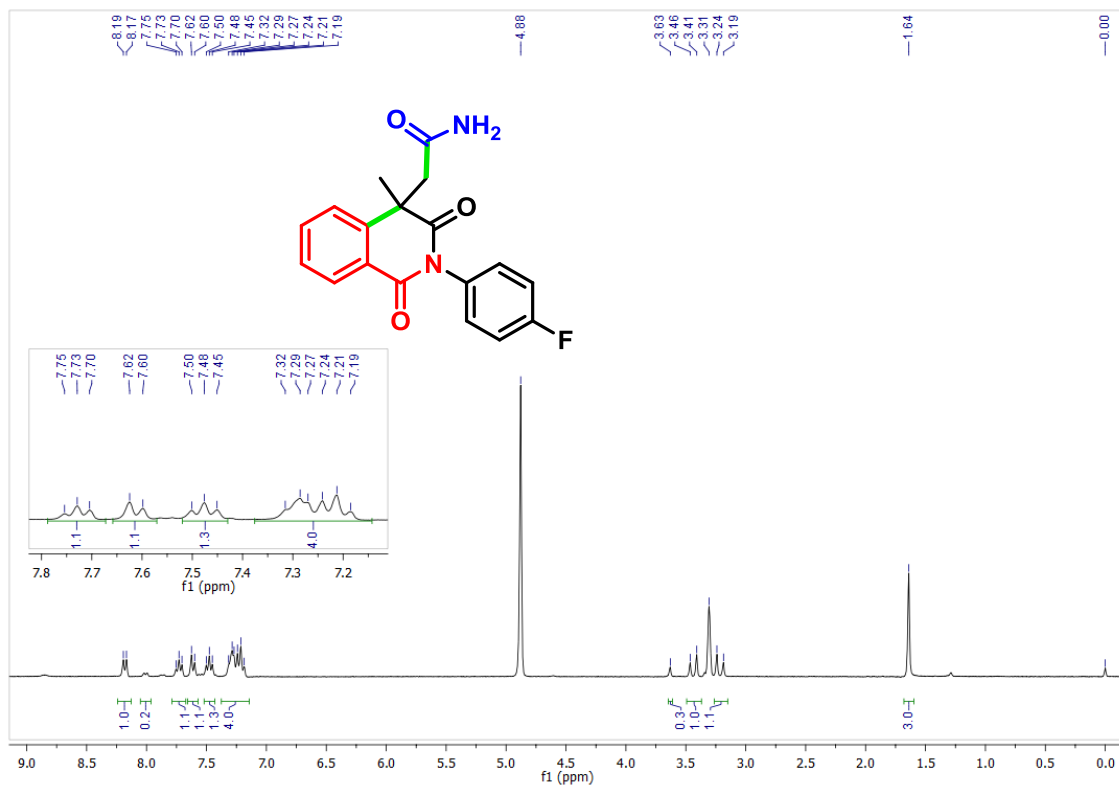


Figura 89. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) do composto 5p.

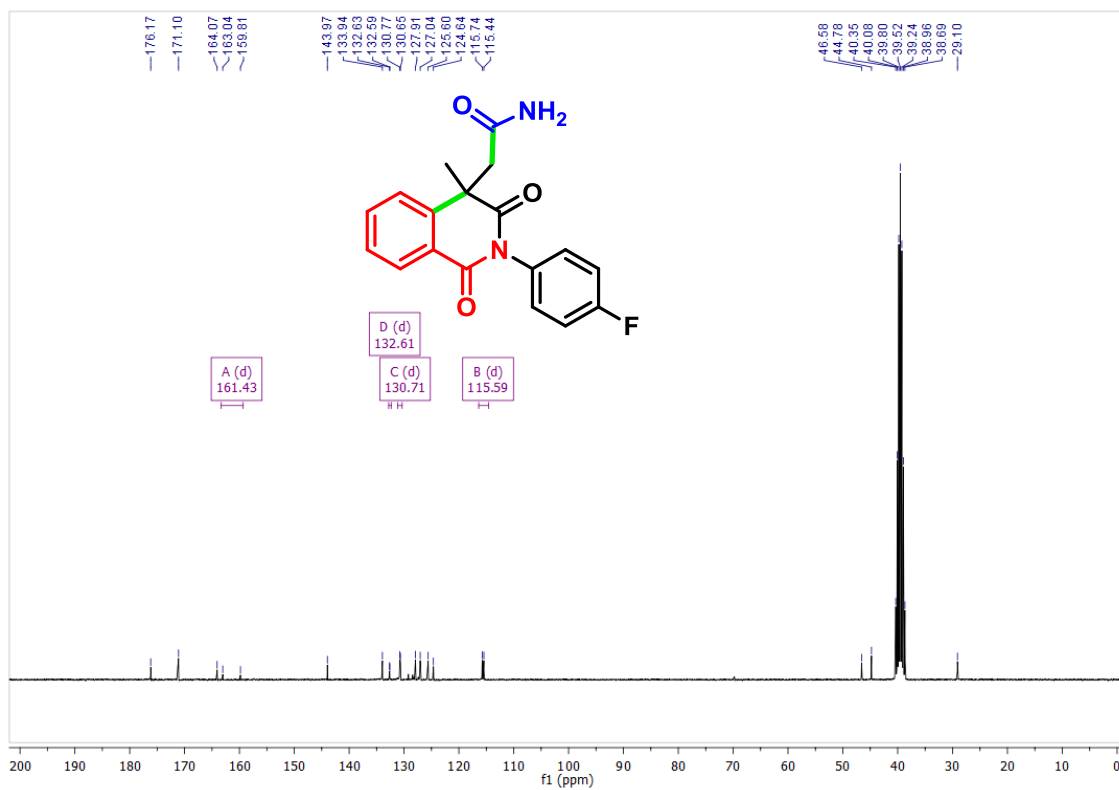


Figura 90. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO) do composto 5p.

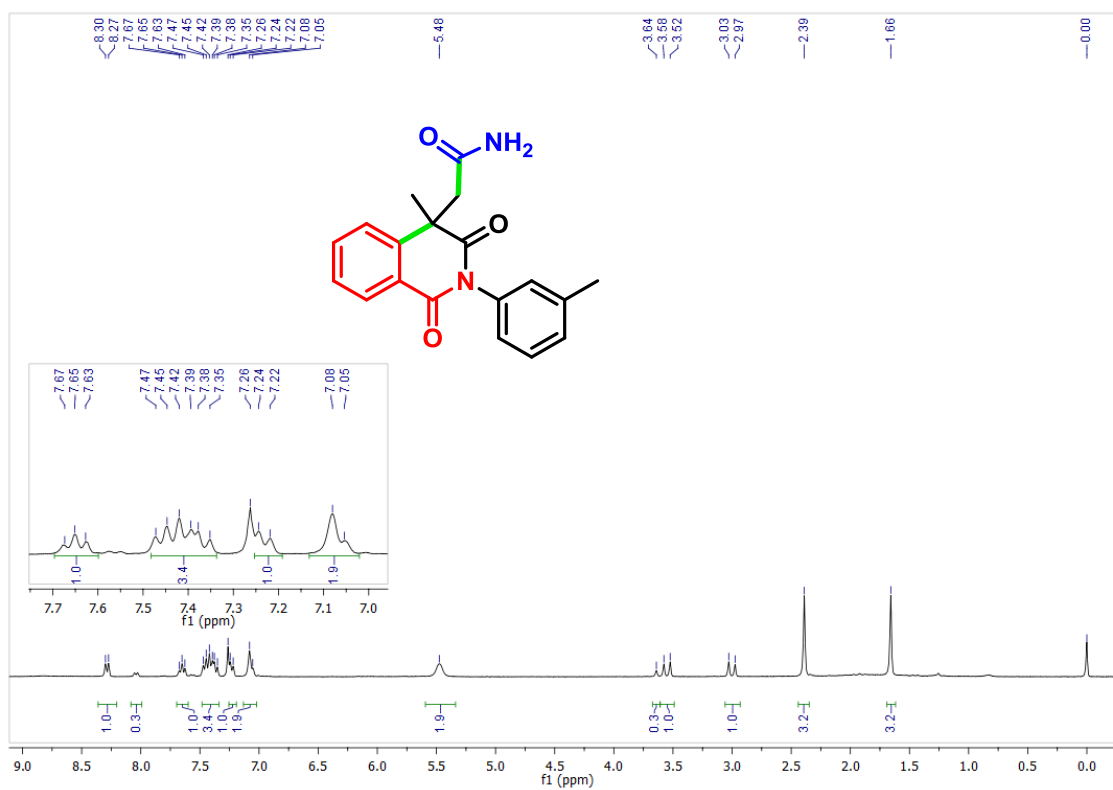


Figura 91. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 5r.

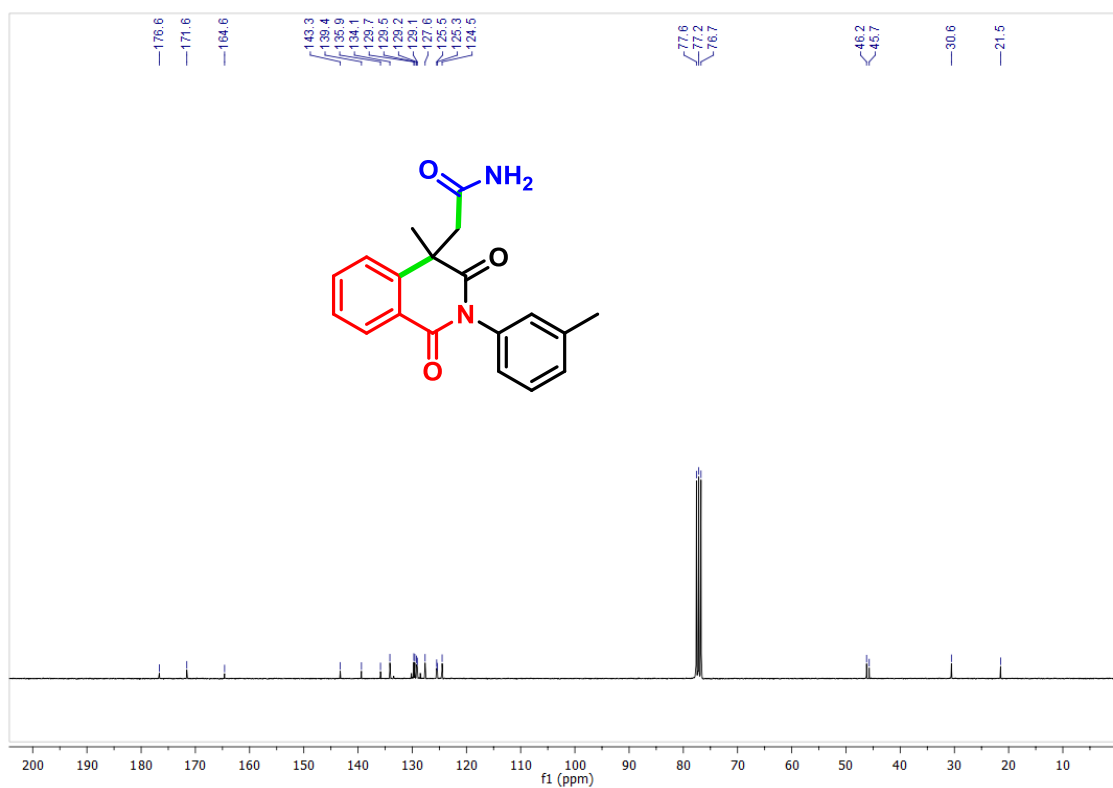


Figura 92. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 5r.

## 9. SÚMULA CURRICULAR

### **Marialy Nieves Sanabria**

Data de nascimento: 31/08/1991, La Habana, Cuba

CV Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0201170984446686>

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5364-1384>

### **1. FORMAÇÃO ACADÊMICA**

- **Graduação (2009 - 2014):** Bacharel em Química – Facultad de Química, Universidad de La Habana (UH), Cuba.
- **Pós-Graduação (2015 - presente):**

**(2015 - 2017):** Mestrado em Química - Instituto de Química, Universidade de São Paulo (IQ-USP).

**(2017 - presente):** Doutorado em Química - Instituto de Química, Universidade de São Paulo (IQ-USP).

### **2. ATIVIDADES CIENTÍFICAS**

- **Iniciação Científica (09/2012 - 06/2014):** Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO), Universidad de La Habana, Cuba.

**Título do projeto:** “Síntese de benzodiazepinas enantiopuras com promissora atividade neuroprotetora”

**Orientador(a):** Profa. Dra. Yamila Verdecia Reyes

**Atividades:** Resolução enzimática de racematos usando lipases (CALB e CRL). Determinação do excesso enantiomérico por cromatografia quiral (HPLC). Caracterização por ressonância magnética nuclear (RMN).

- **Estágio (09/2014 - 09/2015):** Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM), La Habana, Cuba.



**Atividades:** Estudo de métodos analíticos para o Controle de Qualidade de produtos farmacêuticos.

- **Mestrado (10/2015 - 10/2017):** Instituto de Química, Universidade de São Paulo. Bolsista CNPq (163202/2015-0) (11/2015 - 10/2017).

**Título do projeto:** “Uso da foto- e biocatálise em condições de fluxo contínuo visando a síntese de novas poliamidas”

**Orientador:** Prof. Dr. Leandro Helgueira Andrade

**Atividades:** Desenvolvimento de metodologia para a produção de poliamidas. Estudo de reações de amidação fotocatalítica sob condições de fluxo contínuo. Aminólise enzimática usando como biocatalisador N435 (forma imobilizada da CALB) sob condições de fluxo contínuo. Purificação de compostos por coluna cromatográfica. Caracterização de compostos mediante ressonância magnética nuclear (RMN), espectrometria de massa de alta resolução e cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas (GC-MS).

- **Estágio de Monitoria (02/2017 - 06/2017):** Disciplina: "QFL0314 - Química Orgânica Experimental"

**Atividades:** Auxílio aos professores nas aulas de laboratório, correção de relatórios, plantão para aclarar dúvidas.

- **Participação em Congressos:**

**IUPAC 49<sup>th</sup> General Assembly and 46th World Chemistry Congress (2017):** Apresentação do trabalho “Photocatalytic generation of carbamoyl radical for amidation of *alpha*, *beta*-unsaturated esters under continuous flow conditions”.

- **Doutorado (11/2017 - presente):** Instituto de Química, Universidade de São Paulo. Bolsista CAPES (88882.328222/2019-01) (11/2017 - 04/2022).

**Título do projeto:** “Reação de Fenton em formamida: Síntese rápida de oxindóis e isoquinolina-1,3-dionas via adição/ciclização radicalar tandem”

**Orientador:** Prof. Dr. Leandro Helgueira Andrade

**Atividades:** Desenvolvimento de metodologias de geração rápida de radicais carbamoíla através de reações fotocatalíticas em fluxo contínuo e reações assistidas por micro-ondas. Síntese de heterociclos via carbamoilação/ciclização tandem. Purificação de compostos por coluna cromatográfica. Caracterização de compostos mediante ressonância magnética nuclear (RMN), espectrometria de massa de alta resolução, cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (GC-MS), infravermelho (IV) e UV/vis.

- **Estágio de Monitoria (02/2019 - 06/2019):** Disciplina: "QFL1102-Fundamentos de Química Experimental"

**Atividades:** Auxílio aos professores nas aulas de laboratório, correção de relatórios, plantão para aclarar dúvidas.

### 3. IDIOMAS

- Espanhol (Fluente), Português (Fluente), Inglês (Intermediário).

### 4. PUBLICAÇÕES

**SANABRIA, MARIALLY N.; HORNINK, MILENE M.; CORREIA, VALQUÍRIA G.; ANDRADE, LEANDRO H.** Nontraditional Application of the Photo-Fenton Process: A Novel Strategy for Molecular Construction Using Formamide and Flow Chemistry. *Organic Process Research & Development* **2020**, *24*, 2288-2297.

**SANABRIA, MARIALLY NIEVES; ANDRADE, LEANDRO HELGUEIRA,** Microwave Irradiation and Formamide: A Perfect Match for Ultrafast Carbamoylation Radical Reactions. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2021**, *9*, 13735-13741.