



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-Graduação em Química

BRUCE ALAN LOBO SACCHELLI

**Reatividade do radical carbamoíla de formamida frente
à 1,7-eninos com obtenção de 3,4-diidroquinolin-2-
onas fundidas à gama e delta-lactonas**

Versão corrigida

São Paulo

Data do Depósito na SPG:
10/07/2023

BRUCE ALAN LOBO SACCHELLI

**Reatividade do radical carbamoíla de formamida frente
à 1,7-eninos com obtenção de 3,4-dihidroquinolin-2-
onas fundidas à gama e delta-lactonas**

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

Orientador: Prof. Dr. Leandro Helgueira Andrade

São Paulo
2023

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.



Universidade de São Paulo
Instituto de Química

"Reatividade do radical carbamoíla de formamida frente à 1,7-eninos com obtenção de 3,4-diidroquinolin-2-onas fundidas à gama e delta-lactonas"

BRUCE ALAN LOBO SACHELLI

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

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

APROVADO(A) POR:

Prof. Dr. Reinaldo Camino Bazitol
IQ-USP

Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki
FCF-USP

Prof. Dr. Marcio Weber Paixão
UFSCar

SÃO PAULO
08 de agosto de 2023

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

Sacchelli, Bruce Alan Lobo Sacchelli

S119r Reatividade do radical carbamoila de formamida frente à 1,7-eninos com obtenção de 3,4-diidroquinolin-2-onas fundidas à gama e delta-lactonas / Bruce Alan Lobo Sacchelli Sacchelli. - São Paulo, 2023.

140 p.

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

Orientador: Andrade, Leandro Helgueira de Andrade

1. Formamida. 2. Radical carbamoila. 3. Micro-ondas. 4. 3,4-diidroquinolin-2-onas. 5. Síntese orgânica. I. T. II. Andrade, Leandro Helgueira de Andrade, orientador.

Dedicatórias

Dedico esse trabalho à minha mãe Rosimar por seu amor incondicional e por ser a minha maior referência.

À minha avó Rosa pela melhor história de vida que eu conheço.

À minha tia Rosiney que sempre me incentivou em tudo o que fiz.

AGRADECIMENTO(S)

Agradeço ao Prof. Dr. Leandro Helgueira de Andrade pela oportunidade de integrar sua belíssima pesquisa, pelos momentos dedicados à minha orientação e por ser um grande exemplo de pesquisador, no modo de questionar, racionalizar e ter idéias novas.

Agradeço à minha mãe Rosimar Tânia Lobo pela sua dedicação à minha formação, por ser a pessoa mais trabalhadora que conheço e por me ensinar o significado de amor incondicional.

Agradeço à minha avó Rosa Daid Lobo por ser o meu maior exemplo de vida e sabedoria. Uma pessoa que sozinha lutou, trabalhou e sustentou quatro filhos sem a ajuda de mais ninguém.

Agradeço à minha tia Rosiney Aparecida Lobo por me incentivar em todos os momentos de minha vida, sem essa pessoa eu tenho certeza que não teria capacidade de conquistar nada.

Agradeço à Tiziana Maciel Tumiatti de Oliveira Alvares pela parceria, pelas conversas e por todos os momentos em que tive a honra de aproveitar sua companhia. Além disso um agradecimento especial por todas as ajudas no inglês, nas traduções e nas correções.

Agradeço aos meus familiares paternos que apenas recentemente tive a oportunidade de conhecer, em especial Gabriela Sacchelli, Vinícius Sacchelli, Kiko Sacchelli e Nair Sacchelli, com quem tive maior interação. Uma família de professores que eu tenho orgulho em fazer parte e que fizeram muita falta durante a minha infância, espero me tornar cada vez mais próximo de vocês.

Agradeço à Júlia Lacerda Couto, pela troca de experiências e por ser a principal amizade feita durante os anos de doutorado, uma amizade que vou levar para a vida inteira.

Agradeço à Bianca Campanile Rocha e ao Henrique Barreto Gonçalves, por fazerem parte desse trabalho questionando, trabalhando e ajudando a responder as principais questões envolvidas, duas pessoas extremamente inteligentes e com grande potencial.

Agradeço aos meus amigos de laboratório Vinícius Rodrigues do Nascimento, Milene Macedo Hornink, Edna Kagohara, Leidaiany Pereira dos Santos, Marialy Nieves Sanabria, Paulo Gabriel Massayuki Miyake Nakaya, Kevin Aquino Dias, Valquiria Graia Correia e Mateus B. Santos pela troca de conhecimentos e pela amizade, cada um com seus talentos e aspirações.

Agradeço ao prof. Dr. Martin Prechtel pela orientação durante o estágio em Portugal (IST da Universidade de Lisboa) e pelo conhecimento em catálise que me foi dado durante esse tempo. É um orgulho poder dizer que sai de meu país e participar de uma linha de pesquisa tão diferente e importante.

Agradeço ao Tiago e à Manuela, o melhor casal de portugueses que mostraram muito de sua linda cultura, por todo o apoio que me foi dado durante a minha estadia em Portugal e pela amizade.

Agradeço aos professores da Universidade Estadual de Londrina, Alexandre Orsato, Carla Cristina Peres e Marcelle Bispo, pelo incentivo e por serem minha inspiração na química orgânica até hoje.

Agradeço aos meus primos Airan Lobo da Costa, Braian Lobo da Costa, Bruno José da Costa, Isabela Ananias Costa, Kaoanne Lobo e

Caroline Lankewicz, por me ensinarem todos os dias o significado de família, mesmo não estando próximos fisicamente ainda mantemos o contato.

Agradeço aos meus amados tios Rosângela de Fátima Lobo e Sidney da Costa por ambos serem exemplos de educação, cordialidade e resiliência, são pessoas que já enfrentaram diversas circunstâncias adversas e que sempre continuaram de cabeça erguida.

Agradeço ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo, que comparando com todos os centros de pesquisa que conheci tem uma ótima estrutura que possibilita um trabalho de alto nível à vários cientistas.

Agradeço à FAPESP, CNPq e CAPES, pelo financiamento de viagens, congressos, reagentes e pelo suporte financeiro durante o tempo de doutorado.

Epígrafe(s)

“This combustible mixture of ignorance and power, sooner or later, is going to blow up in our faces”- Carl Sagan em sua última entrevista.

“I can make some unassailable statements about what happens when you die... You spend your life eating food, food has a calorie content... the energy is available to maintain your body's temperature... The moment you die, you don't maintain the energy... your temperature drops... to room temperature... Every one of your molecules has energy within it... If you get cremated that energy gets released in the form of heat and you heat the air and that air radiates to space... Put me in the ground, let the worms, microbes come in and out of my body, and the energy content of my body, that I had assembled over my lifetime consuming the flora and fauna of this Earth... then returns to them... This is the cycle of life, I know that's gonna happen because you can measure where the energy goes and that's how I wanna go out”
-Neil deGrasse Tyson em uma entrevista ao programa Larry King now.

“If you look at the world what you see is things appearing and disappearing, and humans are part of the whole of that, humans appear and they disappear. Off the face of the Earth. That just happens. Our egos personalize it and we consider ourselves special cases, but we're really not, you know? We are part of the whole, and everything in the whole transforms all the time. It changes forms, transfigures”
-The Midnight Gospel, Episódio 8.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	19
1.1. INTRODUÇÃO	19
1.2. OBJETIVOS	23
1.2.1. OBJETIVO GERAL	23
1.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
2. REVISÃO DA LITERATURA	25
2.1. FORMAMIDA EM SÍNTESE ORGÂNICA.....	25
2.2. RADICAL CARBAMOÍLA DE FORMAMIDA.....	26
2.3. REATIVIDADE DE <i>N</i> -METIL- <i>N</i> -(2-(FENILETINIL)FENIL) METACRIL- AMIDAS	30
2.1.4. RELEVÂNCIA E SÍNTESE DE 3,4-DIIDROQUINOLIN-2-ONAS E LACTONAS	32
2.5. UTILIZAÇÃO DE MICRO-ONDAS EM SÍNTESE ORGÂNICA	36
2.6. REAGENTES FENTON E PERSULFATO COMO INICIADORES DE RADICAIS	38
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	42
3.1. REAÇÃO DE FENTON PARA GERAÇÃO DE RADICAIS CARBAMOÍLA E SÍNTESE DE 2-QUINOLINONAS GAMMA LACTONAS	42
3.2. OUTRAS FORMAS DE GERAÇÃO DO RADICAL CARBAMOÍLA..	52
3.3. TENTATIVAS DE SÍNTESE DE ACEPTORES DE RADICAIS.....	54
3.4. USO DE PERSULFATO PARA GERAÇÃO DE RADICAL CARBAMOÍLA E OBTENÇÃO DE 2-QUINOLINONAS	57
4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	63
5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	68
5.1. SÍNTESE DE 2-iodoANILINAS SUBSTITUÍDAS.....	68

5.2. SÍNTESE DE 1,7 ENINOS	69
5.3. REAÇÕES DE CARBAMOILAÇÃO COM REAGENTES FENTON .	72
5.3.1. REAÇÕES EM BANHO DE ÓLEO.....	72
5.3.2. REAÇÕES EM MICRO-ONDAS CASEIRO.....	73
5.3.3. REAÇÕES EM MICRO-ONDAS MONOMODO.....	74
5.4. REAÇÕES DE CARBAMOILAÇÃO COM TBADT	75
5.5. SÍNTESE DE OUTROS ACEPTORES DE RADICAL.....	76
5.5.1. SÍNTESE DO 2-(FENILETINIL)FENIL METACRILATO.....	76
5.5.2. SÍNTESE DE ACRILATO DE METIL-2-((N-(2-(FENILETINIL)FENIL)PIVALAMIDO)METILA)	78
5.6. REAÇÕES DE CARBAMOILAÇÃO COM $K_2S_2O_8$	80
5.6.1. REAÇÕES EM MICRO-ONDAS.....	80
5.6.2. REAÇÕES EM BANHO À 70°C	81
6. REFERÊNCIAS	82
7. ESPECTROS SELECIONADOS.....	91
8. SÚMULA CURRICULAR.....	135

RESUMO

Sacchelli, B. A. L. **Reatividade do radical carbamoíla de formamida frente à 1,7-eninos com obtenção de 3,4-dihidroquinolin-2-onas fundidas à gama e delta-lactonas**. 2023. 140 p. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

A formamida é um solvente polar que contém todos os átomos mais importantes para a química orgânica: carbono, hidrogênio, oxigênio e nitrogênio. Sua aplicação vai muito além de solvente pois muitas estruturas podem ser obtidas pela sua condensação com outras moléculas, como quinazolinonas e pirimidinas. Procedimentos de condensação com formamida podem ser utilizados nas etapas de ciclização para a síntese de diversos fármacos. Além disso, o radical carbamoíla de formamida pode ser útil na obtenção de diferentes amidas, além do desencadeamento de reações em cascata em compostos insaturados que permite que diversos núcleos diferentes sejam obtidos.

Os 1,7-eninos são muito utilizadas como matéria prima para a obtenção de heterociclos. Mais especificamente as *N*-metil-*N*-(2-(feniletinil)fenil)metacrilamidas são usadas em diversas metodologias para a obtenção de heterociclos fundidos, levando em conta a reatividade desses compostos. Usualmente os radicais atacam a dupla ligação conjugada à carbonila, o radical terciário formado ataca a tripla ligação entre os dois anéis aromáticos formando um novo ciclo e uma nova ligação C-C.

O radical carbamoíla de formamida pode ser gerado a partir da formamida na presença de reagentes de Fenton (H_2O_2 , $FeSO_4$ e H_2SO_4). A reatividade do radical carbamoíla de formamida com 1,7-eninos foi testada

de modo a resultar em uma ferramenta poderosa para a síntese de novos heterociclos fundidos. A ciclização em cascata possibilitou a formação one-pot de 5 novas ligações e de 2 novos heterociclos fundidos, 2-quinolinonas fundidas à γ -lactonas foram sintetizadas e isoladas pela primeira vez. O aperfeiçoamento das condições experimentais em micro-ondas permitiu que a reação fosse realizada em apenas 10 segundos.

A análise dos produtos por RMN 2D de NOESY permitiu a identificação da estereoquímica sin das γ -lactonas obtidas. O mecanismo sugerido inclui seis reações consecutivas: 1) carbamoilação, 2) ciclização com a tripla ligação, 3) hidroxilação, 4) epoxidação, 5) abertura do epóxido e 6) hidroxilação.

A reatividade do radical carbamoíla com 1,7-eninos também foi testada na presença de $K_2S_2O_8$. Além da γ -lactona já caracterizada outros compostos puderam ser identificados a partir dessa variação metodológica, entre eles uma nova naftiridina e uma nova δ -lactona fundida à 2-quinolinona, além disso a formação de 2-quinolinona sem ciclos fundidos pôde ser confirmada. Quantidade inferiores do oxidante (1-2 equivalentes) favoreceram a formação da naftiridina e da 2-quinolinona, enquanto quantidades superiores favoreceram a obtenção de γ (gama) e δ (delta) lactonas. Esses testes permitiram um aprofundamento no estudo do mecanismo reacional e a possibilidade de desenvolvimento de novas metodologias para a síntese de novos compostos.

Palavras-chave: Formamida, 1,7-eninos, radical carbamoíla, micro-ondas, 2-quinolinonas, heterociclos.

ABSTRACT

Sacchelli, B. A. L. **Formamide's carbamoyl radical reactivity against 1,7-enines with obtention of 3,4-dihydroquinoline-2-ones fused to gamma and delta-lactones.** 2023. 140 p. PhD Thesis - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Formamide is a polar solvent that contains every important atoms of organic chemistry in its structure: carbon, hydrogen, oxygen and nitrogen. Its application is far beyond a solvent because many structures can be obtained by its condensation with other molecules, as quinazolinones and pyrimidines, proceedings of condensation with formamide can be used on the cyclization steps of many drugs. Furthermore, the formamide carbamoyl radical can be useful on obtention of different amides, and the triggering of cascade reactions with unsaturated compounds allows that different nucleus to be obtained.

The 1,7-enynes are very used as feedstock to the heterocycles obtention. More specifically the *N*-methyl-*N*-(2-(phenylethynyl)phenyl) metacrylamides are used on diverse methodologies to the obtention of fused heterocycles considering the reactivity of these compounds. Usually the radicals attack the double bond conjugated to carbonyl, the tertiary radical formed attacks the triple bond between the two aromatic rings resulting in a new cycle and a new C-C bond.

The formamide carbamoyl radical can be generated from formamide in the presence of Fenton's reagents (H_2O_2 , FeSO_4 , and H_2SO_4). With the combination of these informations, the reactivity of formamide carbamoyl radical and 1,7-enynes was tested so a powerful approach to the synthesis of novel fused heterocycles was created. The cascade cyclization permitted

the generation one-pot of new 5 bonds and 2 new fused heterocycles, 2-quinolinones fused to γ -lactones were synthesized and isolated for the first time. The improvement of experimental conditions in microwave allowed the reaction to be performed in only 10 seconds.

The analyses of the products by NOESY 2D NMR permitted the identification of syn stereochemistry of the γ -lactones obtained. The suggested mechanism includes six consecutive reactions: 1) carbamoylation, 2) cyclization to the triple bond, 3) hydroxylation, 4) epoxidation, 5) epoxide ring-opening and 6) hydroxylation.

The reactivity of the carbamoyl radical with 1,7-enynes was also tested on the presence of $K_2S_2O_8$. Besides the γ -lactone already characterized other compounds could be identified by this methodological variation, between them a new naphthyridine and a new δ -lactone fused to 2-quinolinone, furthermore the formation of 2-quinolinone without fused heterocycles was also confirmed. Lower amounts of oxidant (1-2 equivalents) promoted the formation of naphthyridine and 2-quinolinone, while higher amounts of $K_2S_2O_8$ promoted the obtention of γ (gamma) and δ (delta) lactones. Naphthyridine could not be separated of 2-quinolinone. These experiments allowed the deepening on study of the reaction mechanism and the development of new methodologies to the synthesis of new compounds.

Keywords: Formamide, 1,7-enines, carbamoyl radical, microwave, 2-quinolinones, heterocycles.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

·CONH₂: Radical carbamoíla de formamida.

CDCl₃: Clorofórmio deuterado.

CG-EM: Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas.

ESI-TOF: Electrospray Ionization Time-of-Flight (espectrometria de massas de ionização por electrospray e tempo de voo).

HCONH₂: Formamida.

HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation (correlação heteronuclear em múltiplas ligações).

K₂S₂O₈: Persulfato de potássio.

NOESY: Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy (espectroscopia de efeito Overhauser nuclear).

THF: Tetraidrofurano.

SN₂: Substituição Nucleofílica bimolecular.

H₂O₂: Peróxido de hidrogênio.

H₂SO₄: Ácido Sulfúrico.

FeSO₄.7H₂O: Sulfato de Ferro (II) Heptahidratado.

N₂: Nitrogênio Molecular.

AcOEt: Acetato de Etila.

BnBr: Brometo de Benzila.

I₂: Iodo Molecular.

NaH: Hidreto de Sódio.

RX: Haleto de Alquila.

t.a.: Temperatura ambiente.

Et₃N: Trietilamina.

Pd(PPh₃)₂Cl₂: Cloreto de trifenilfosfina e Paládio (II).

CuI: Iodeto de Cobre.

H₂O: Água.

CH₂Cl₂ ou DCM: Diclorometano.

NaHCO₃: Bicarbonato de sódio.

HAT: Hydrogen atom transfer (transferência de um átomo de hidrogênio).

^tBuOH: Terc-butanol.

CO₂: Dióxido de Carbono (gás carbônico).

CO: Monóxido de Carbono.

H₂: Hidrogênio.

NH₃: Amônia.

C1: Carbono 1

m/z: Razão massa/carga.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Condensação de Niementowski e carbamoilação de alcenos terminais.	19
Esquema 2. Produção industrial de formamida e sua síntese a partir do CO ₂	20
Esquema 3. Obtenção de diferentes estruturas utilizando o radical carbamoíla de formamida e <i>N</i> -alquil- <i>N</i> -arilacrilamidas.	21
Esquema 4. Reatividade de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-(feniletinil)fenil) metacrilamida com diferentes radicais.	22
Esquema 5. Esquema geral do trabalho.	23
Esquema 6. Reações desenvolvidas pelo grupo de Elad na década de 60.	27
Esquema 7. Geração do radical carbamoíla de formamida por reações redox.	28
Esquema 8. Obtenção de 3,4-diidroquinolin-2-ona a partir de 1,7-enina...	43
Esquema 9. Carbamoilação de 1,7-enina com TBADT.	54

LISTA DE FIGURAS

Figura 2. Mecanismo proposto para obtenção de oxindóis a partir de <i>N</i> -fenilalquilacrilamidas.	29
Figura 3. Variedade de estruturas obtidas a partir de reações radicalares com <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-(feniletinil)fenil)acrilamida.	31
Figura 4. Exemplos de 3,4-dihidro-2-quinolinonas e lactonas.	33
Figura 5. Métodos usuais para a síntese de 3,4-diidroquinolin-2-onas.	34
Figura 6. Utilização de Ferro na decomposição de peróxidos e geração de radicais orgânicos.	39
Figura 7. Exemplos da utilização de persulfato em reações orgânicas.	41
Figura 8. Mecanismo proposto para a obtenção de naftiridinas.	42
Figura 9. Estereoquímica "sin" do produto 2a.	45
Figura 10. Mecanismo proposto para a formação da gama-lactona fundida a 2-quinolinona.	50
Figura 11. Formação de dois epóxidos diferentes. Apenas um deles pode ser aberto pelo grupo amida.	51
Figura 12. Formas de gerar o radical carbamoíla de formamida.	52
Figura 13. Diferentes métodos de geração do radical carbamoíla.	53
Figura 14. Propostas de variação estrutural a partir da aplicação da metodologia desenvolvida para outros aceptores de radical.	55
Figura 15. Problemas encontrados na síntese e utilização do metacrilato para reação com formamida e reagentes Fenton.	56
Figura 16. Problemas encontrados na síntese do aminoacrilato.	56
Figura 17. Mecanismos propostos para a formação dos produtos Ia, IIa, IIIa e IVa.	62
Figura 18. Possibilidade de aproveitamento do carbono provindo de CO ₂ e utilização em derivados da formamida.	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Testes iniciais de reatividade entre o radical carbamoíla de formamida e a 1,7-enina 1a.	44
Tabela 2. Otimização das condições experimentais em micro-ondas monomodal.	47
Tabela 3. Escopo de gama-lactonas fundidas à 2-quinolinonas.	49
Tabela 4. Reatividade de 1a com radical de formamida gerado por $S_2O_8^{2-}$ em micro-ondas.	58
Tabela 5. Reatividade de 1a com radical de formamida gerado por $S_2O_8^{2-}$ em banho (70°C).	59
Tabela 6. Acompanhamento da reação.	61

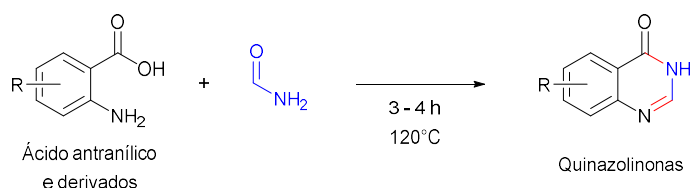
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1.1. INTRODUÇÃO

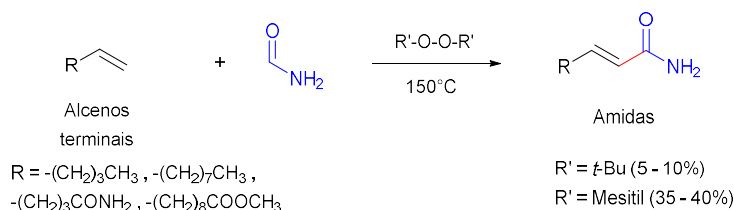
A formamida (HCONH_2) é um líquido amplamente utilizado na indústria por ser relativamente polar quando comparado a outros solventes orgânicos, essa característica permite que a formamida solubilize sais e outros reagentes inorgânicos assim como reagentes orgânicos.¹

A formamida também é conhecida por ser matéria prima na construção de diversas moléculas, portanto é uma excelente fonte de carbonos para a síntese orgânica. Heterociclos fundidos a anéis aromáticos, como quinazolinonas e pirimidinas, podem ser obtidos por condensação em formamida, essa reação foi relatada pela primeira no final do século XIX por Niementowski (Esquema 1a).² Outra aplicação da formamida em síntese foi descoberta e aprimorada na década de 60, onde o radical carbamoíla gerado pela irradiação de luz ultravioleta é inserido em compostos insaturados (Esquema 1b).³

a) 1895, Niementowski



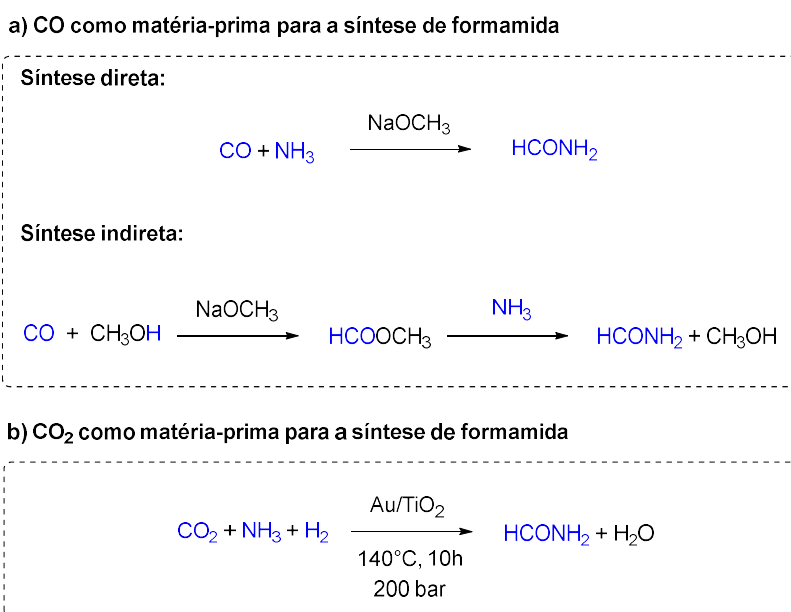
a) 1961, Rieche et. al.



Esquema 1. Condensação de Niementowski e carbamoilação de alcenos terminais.

Em resumo, a química da formamida inclui reações de condensação,² reações radicalares,³ de transaminação^{4,5} e de acoplamento,⁶⁻⁸ esse conhecimento tem sido usado para sintetizar núcleos com funções importantes como amidas, lactamas e nitrilas.

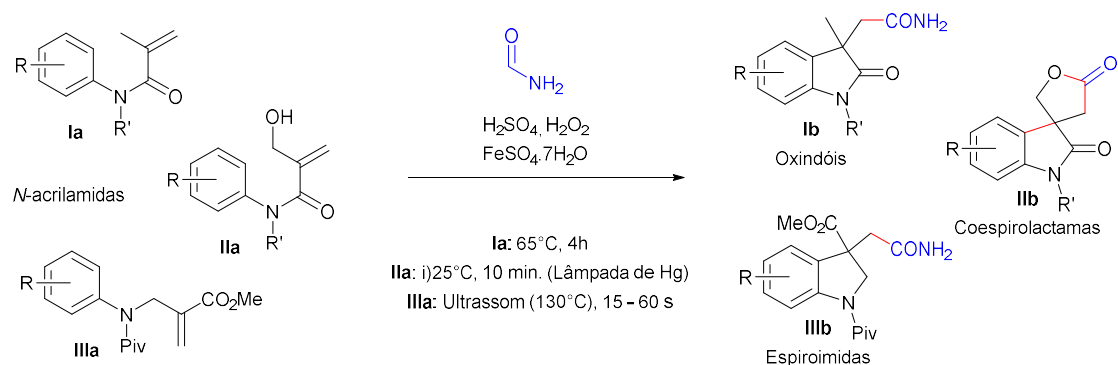
A produção industrial de formamida acontece pela síntese direta: reação entre amônia e monóxido de carbono, ou pela síntese indireta: reação entre formato de metila e amônia (Esquema 2a).¹ Algumas patentes modernas mostram a síntese de formamida a partir de CO₂ (Esquema 2b).⁹ Tanto o CO quanto o CO₂ são compostos provenientes da queima de combustíveis fósseis, portanto a utilização de formamida na obtenção de diferentes compostos é uma importante ferramenta para a captura e reciclagem de carbono.



Esquema 2. Produção industrial de formamida e sua síntese a partir do CO₂.

A reatividade do radical carbamoila de formamida com *N*-acrilamidas tem sido explorada para a síntese de diversos heterociclos nitrogenados incluindo oxindols,^{10,11} coespirolactamas¹² e indolinas¹³ (Esquema 3). A

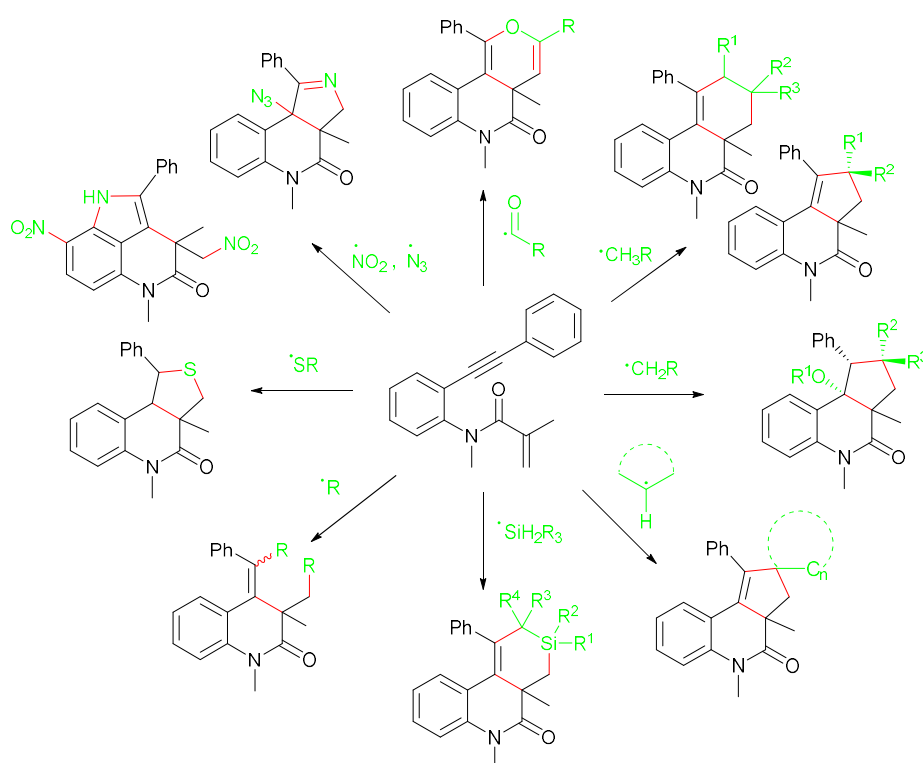
versatilidade desse radical permite que diferentes aceptores de radicais sejam testados permitindo a obtenção de estruturas diversas.



Esquema 3. Obtenção de diferentes estruturas utilizando o radical carbamoíla de formamida e *N*-alquil-*N*-arilacrilamidas.

Diversos trabalhos têm utilizado as reações radiculares em cascata a partir de 1,7-eninacrilamidas (mais especificamente *N*-metil-*N*-(2-(feniletinil)fenil)metacrilamidas) para a obtenção de heterociclos variados (Esquema 4), alguns exemplos recentes podem ser consultados.¹⁴⁻²³ Entre os diferentes tipos de radicais explorados até o momento, o radical carbamoíla ainda não faz parte desses estudos.

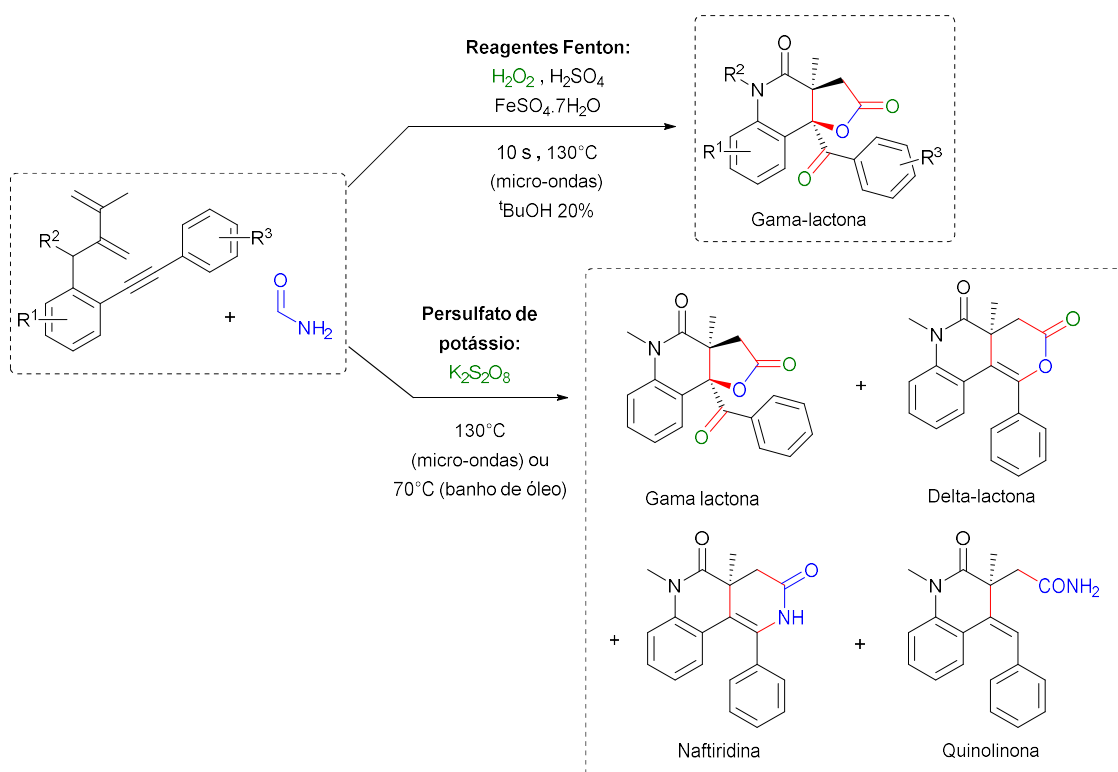
O esquema 4 é uma representação geral dos diversos núcleos que podem ser obtidos (2-quinolinonas substituídas ou fundidas a heterociclos), a partir da reação da acrilamida **1a** com diversas espécies radiculares.



Esquema 4. Reatividade de *N*-metil-*N*-(2-(feniletinil)fenil) metacrilamida com diferentes radicais.

Motivados por esse potencial, o presente estudo deu origem à um novo esqueleto: 3,4-diidro-2-quinolinonas fundidas à gama-lactonas em uma reação de apenas 10 segundos quando catalisada por reagentes de Fenton e realizada sob micro-ondas (Esquema 5).

Outro estudo em fase inicial, geração do radical de formamida com persulfato de potássio, demonstra que o mesmo material de partida pode dar origem a outros núcleos inéditos: δ -lactona, naftiridina e hidroquinolin-2-ona substituída (Esquema 5).



Esquema 5. Esquema geral do trabalho.

1.2. OBJETIVOS

1.2.1. OBJETIVO GERAL

O objetivo principal desse trabalho é a exploração da reatividade do radical carbamoíla de formamida com *N*-metil-*N*-(2-(feniletinil)fenil) metacrilamidas.

1.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Exploração da reatividade do radical carbamoíla de formamida frente a *N*-metil-*N*-(2-(feniletinil)fenil)metacrilamidas na presença de reagentes de Fenton e caracterização dos produtos formados;
- Otimização das condições reacionais buscando menor tempo reacional e maior rendimento dos produtos;

- Testes de reatividade entre o radical carbamoíla de formamida frente a *N*-metil-*N*-(2-(feniletinil)-fenil)metacrilamidas com outras formas de geração de radical: Foto-fenton, TBADT/LED e persulfato de potássio ($K_2S_2O_8$);

- Expansão da metodologia: Estudo da reatividade do radical carbamoíla de formamida frente à diferentes 1,7-eninos;

2. REVISÃO DA LITERATURA

A formamida é muito utilizada na indústria por ser um solvente polar que solubiliza várias moléculas orgânicas, além de sais e catalisadores inorgânicos, além disso, é miscível em água e em muitos solventes orgânicos de cadeia curta. Considerando sua alta polaridade (3,37 D) e constante dielétrica (109), a formamida é um solvente não aquoso eficaz para sais inorgânicos, como carbonatos, nitratos, sulfatos e fosfatos. O ponto de congelamento do formamida é ligeiramente mais alto do que o da água (2,55 °C), enquanto o ponto de ebulição (210 °C) é convenientemente 110 °C mais alto. A formamida é usada para dissolver lacas (resinas de origem natural) e, juntamente com o nitrometano, pode dissolver a poliácridonitrila. Também é usada na polimerização de aminas insaturadas para produzir resinas de troca iônica.¹

2.1. FORMAMIDA EM SÍNTESE ORGÂNICA

A formamida desempenha um papel importante nas discussões sobre a origem da vida, estudos demonstram a possibilidade de obtenção de nucleobases a partir desse composto.²⁴⁻²⁸ Essa amida simples desperta o interesse dos astrobiólogos, pois acredita-se que ela poderia ter sido uma alternativa à água como principal solvente para formas de vida antigas. Uma das razões para isso é a capacidade da formamida de solubilizar enzimas e proteínas, mantendo sua atividade.²⁸

Esse solvente também tem papel importante na obtenção de diversas estruturas e funções orgânicas, além de uma variedade de cadeias heterocíclicas fundidas (Figura 1). A maior aplicação de formamida na síntese orgânica acontece por meio de reações de condensação, essas reações possibilitam a obtenção de heterociclos nitrogenados, como pirimidonas²⁹ e triazinas³⁰. Muitos trabalhos também demonstram a

reatividade de radicais carbamoíla de formamida frente a compostos insaturados, que originam diversas estruturas como amidas,³ oxindóis¹⁰⁻¹² e 3,4-dihidroquinazolin-2-onas^{31,32}. Também é possível utilizar a formamida para obter benzonitrilas por meio de reações de acoplamento cruzado, entre o reagente de Vilsmeier de formamida e haletos de arila.³³

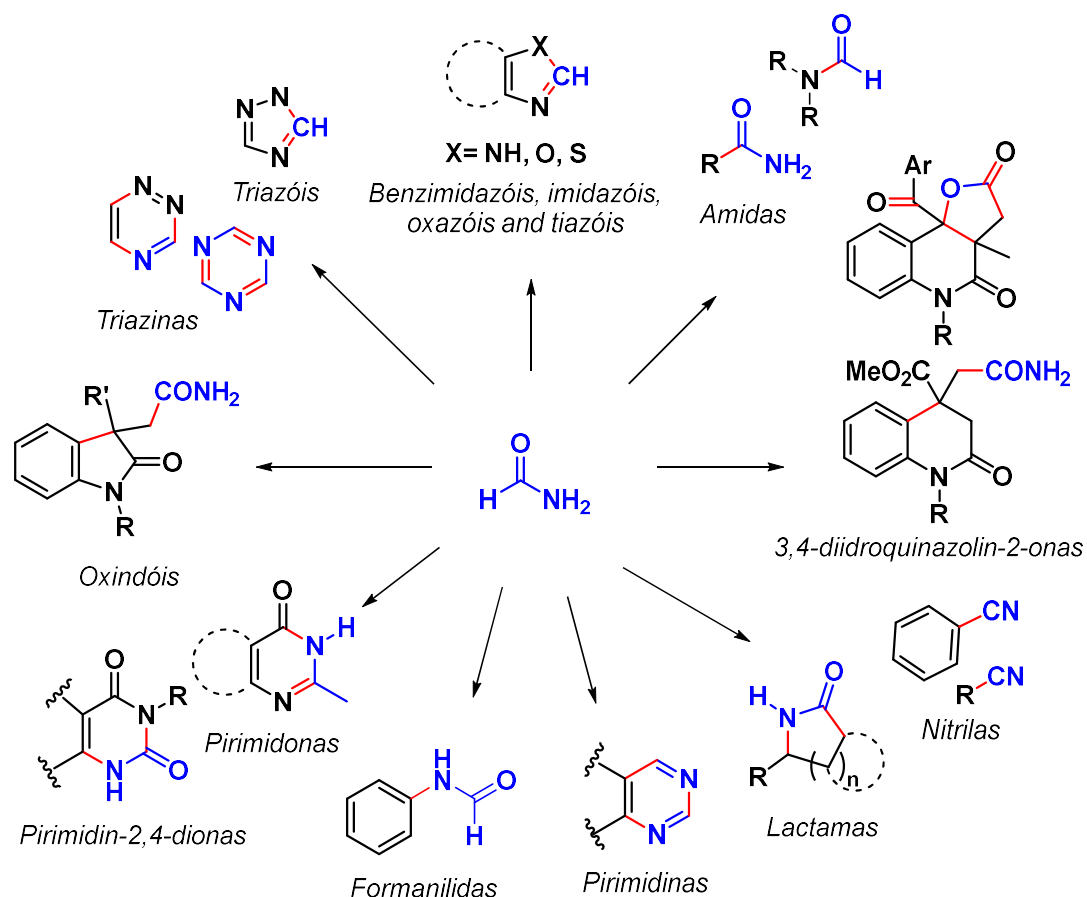
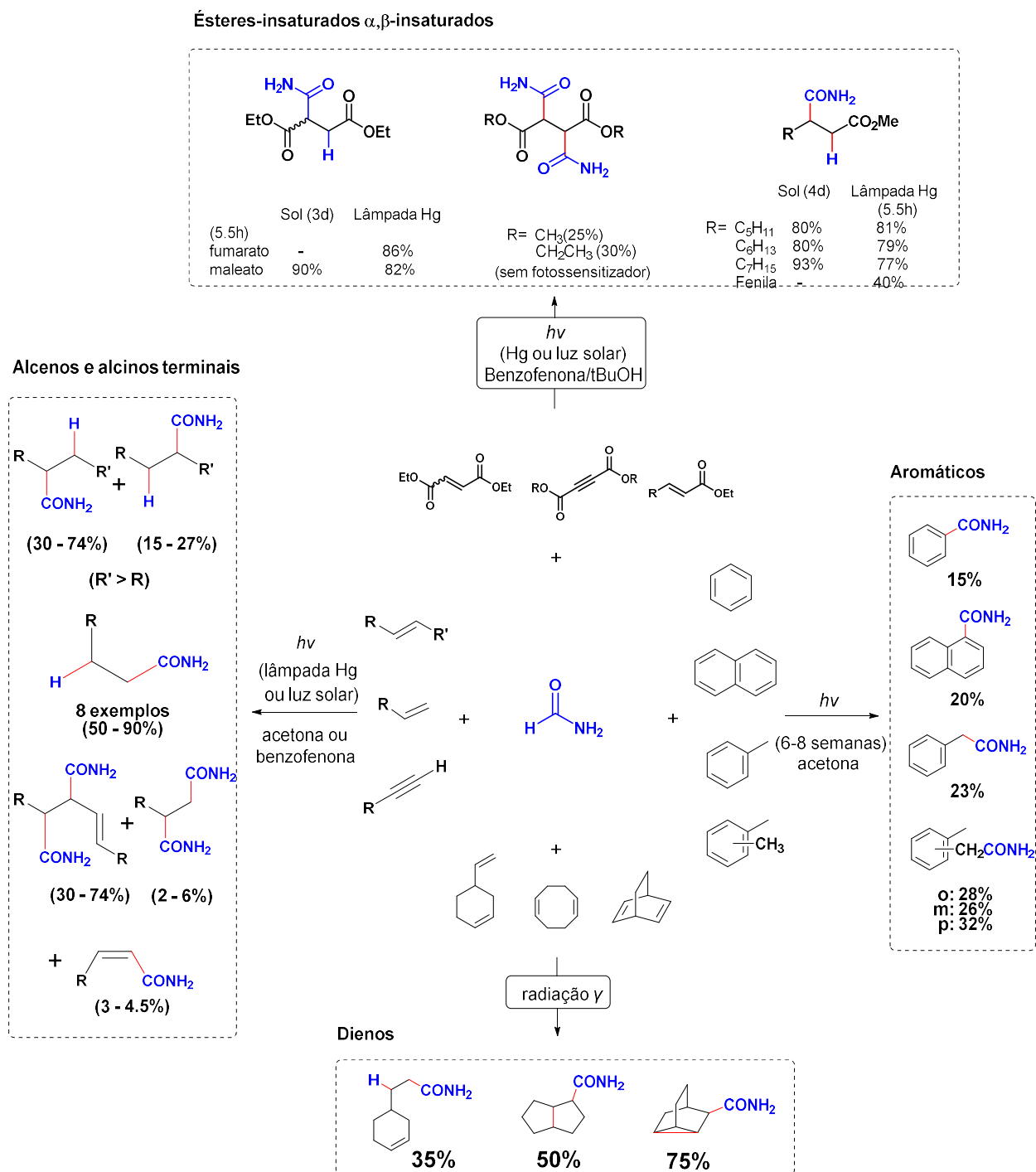


Figura 1. Variedade estrutural gerada a partir da química de formamida.

2.2. RADICAL CARBAMOÍLA DE FORMAMIDA

Em 1961 a exposição da formamida à temperatura de 150°C na presença de peróxidos levou a uma adição do radical carbamoíla em olefinas terminais, resultando na obtenção de diferentes amidas.³ A partir desse trabalho diversas metodologias foram sendo empregadas na obtenção de

radicais de formamida, envolvendo principalmente fotocatalise e reações redox.

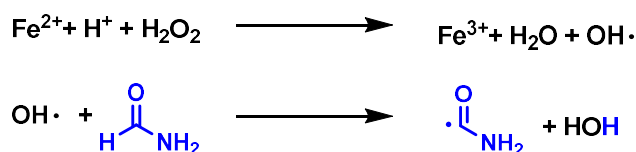


Esquema 6. Reações desenvolvidas pelo grupo de Elad na década de 60.

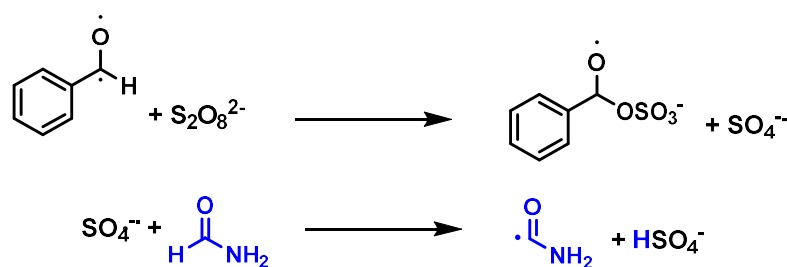
Elad e seu grupo de pesquisa tiveram grande participação na química da formamida na década de 60. Com a utilização de luz ultravioleta (lâmpadas de mercúrio) e luz solar foram capazes de gerar o radical carbamoíla de formamida e com essa metodologia obterem formamidas a partir de diversos compostos insaturados (Esquema 6).³⁴⁻⁴¹

Os protocolos utilizados pela equipe de Elad necessitavam da presença de fotosensibilizadores, acetona e benzofenona, que ao serem excitados pela luz ultravioleta, atingem seu estado triplete e abstraem um hidrogênio do grupo formil da formamida.⁴² Entre os compostos que reagiram com a carbamoíla de formamida estão ésteres α,β -insaturados,³⁴ compostos aromáticos,³⁵ alcenos,³⁶⁻³⁸ acetilenos^{39,40} e dienos⁴¹ (Esquema 6).

Reagentes de Fenton



Persulfato e benzaldeído



Esquema 7. Geração do radical carbamoíla de formamida por reações redox.

Em 1970 Minisci propôs a geração do radical carbamoíla de formamida em um sistema redox com a utilização de reagentes de Fenton (H_2O_2 e Fe^{2+}) em meio ácido (H_2SO_4).⁴³ Nessa reação o Fe(II) é oxidado a Fe(III) enquanto o H_2O_2 é reduzido gerando radicais hidroxila livres ($\cdot\text{OH}$) no meio reacional

(Esquema 7). Esses radicais abstraem o hidrogênio ligado à carbonila da formamida e um novo radical é gerado, o radical carbamoíla. Esse sistema foi utilizado para originar novas amidas a partir de compostos como piridinas e pirazinas.

Minisci também utilizou o persulfato de amônio, que em um meio contendo benzaldeído fotoexcitado, se decompõe em radicais de persulfato que também são capazes de abstrair o hidrogênio carbonílico de formamida (Esquema 7).⁴⁴

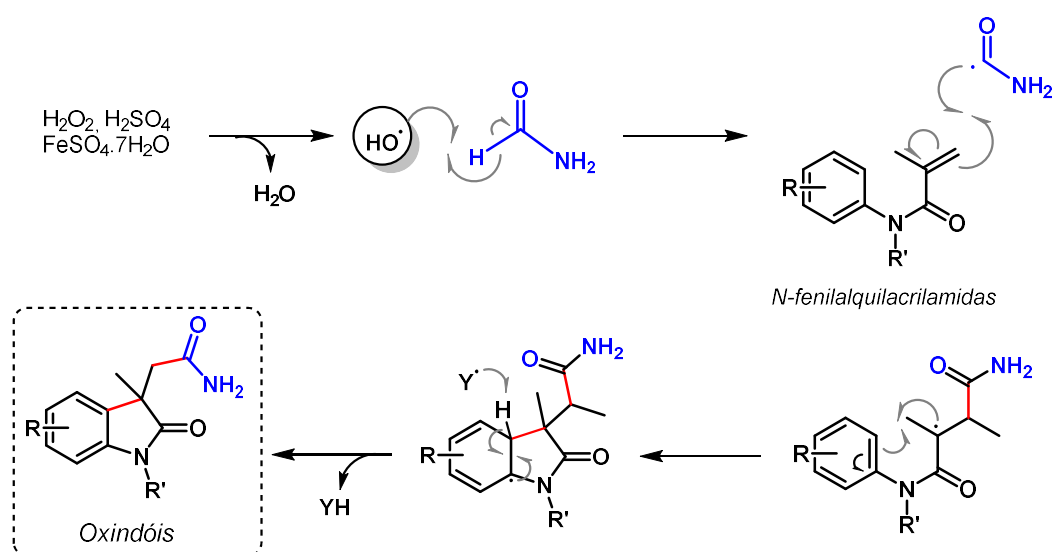


Figura 1. Mecanismo proposto para obtenção de oxindóis a partir de *N*-fenilalquilacrilamidas.

A reatividade dos radicais de formamida também tem sido testada frente a *N*-alquilfenilacrilamidas. Em 2017, o uso de formamida em sistema redox (reagentes de Fenton) proporcionou a obtenção de oxindóis com rendimentos na faixa de 54 – 92%.¹⁰ Para cada mol de acrilamida foram utilizados os reagentes H_2O_2 (1 equivalente): H_2SO_4 (2 equivalentes): $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1 mol%) por 4 horas a 65°C , a formamida foi usada em excesso sendo também o solvente da reação. O radical carbamoíla da formamida ataca a dupla ligação acrílica, em seguida ocorre uma ciclização intramolecular entre o radical terciário formado e o anel aromático, para

finalizar um radical do meio abstrai um hidrogênio ocorrendo a re-aromatização (Figura 2).

Posteriormente, a metodologia foi aprimorada utilizando fotocatalise e química em fluxo, resultando nos oxindóis obtidos em apenas 10 minutos.¹¹ Outros materiais de partida análogos também podem ser utilizados para a obtenção de oxindóis, como hidroximetil-*N*-alquilfenilacrilamidas que posteriormente foram transformadas em coixpirolactamas¹² e ésteres α,β -insaturados, que foram utilizados para a obtenção de 3,4-diidroquinazolin-2-onas.¹³

2.3. REATIVIDADE DE *N*-METIL-*N*-(2-(FENILETINIL)FENIL) METACRILAMIDAS

Diversos trabalhos mostram que a molécula *N*-metil-*N*-(2-(feniletinil)fenil)metacrilamida é matéria prima para diversas 2-quinolinonas. Essa molécula é genericamente chamada de 1,7-enina por causa da distância entre a dupla ligação do grupo acrílico (que inicialmente reage com os radicais) e a tripla ligação que posteriormente cicliza com o radical intermediário, formando 2-quinolinonas. Usualmente as metodologias empregadas envolvem tempos prolongados (de até um dia) e altas temperaturas (superiores a 100 °C).

Diversos ciclos e heterociclos, assim como compostos espiro e quinolinonas substituídas já foram sintetizados partindo-se dessa 1,7-enina (Figura 3). Foram empregadas diversas metodologias que envolvem o uso de iniciadores de radicais, como peróxidos, em conjunto com catalisadores metálicos, visando a obtenção de uma ampla variedade de produtos.

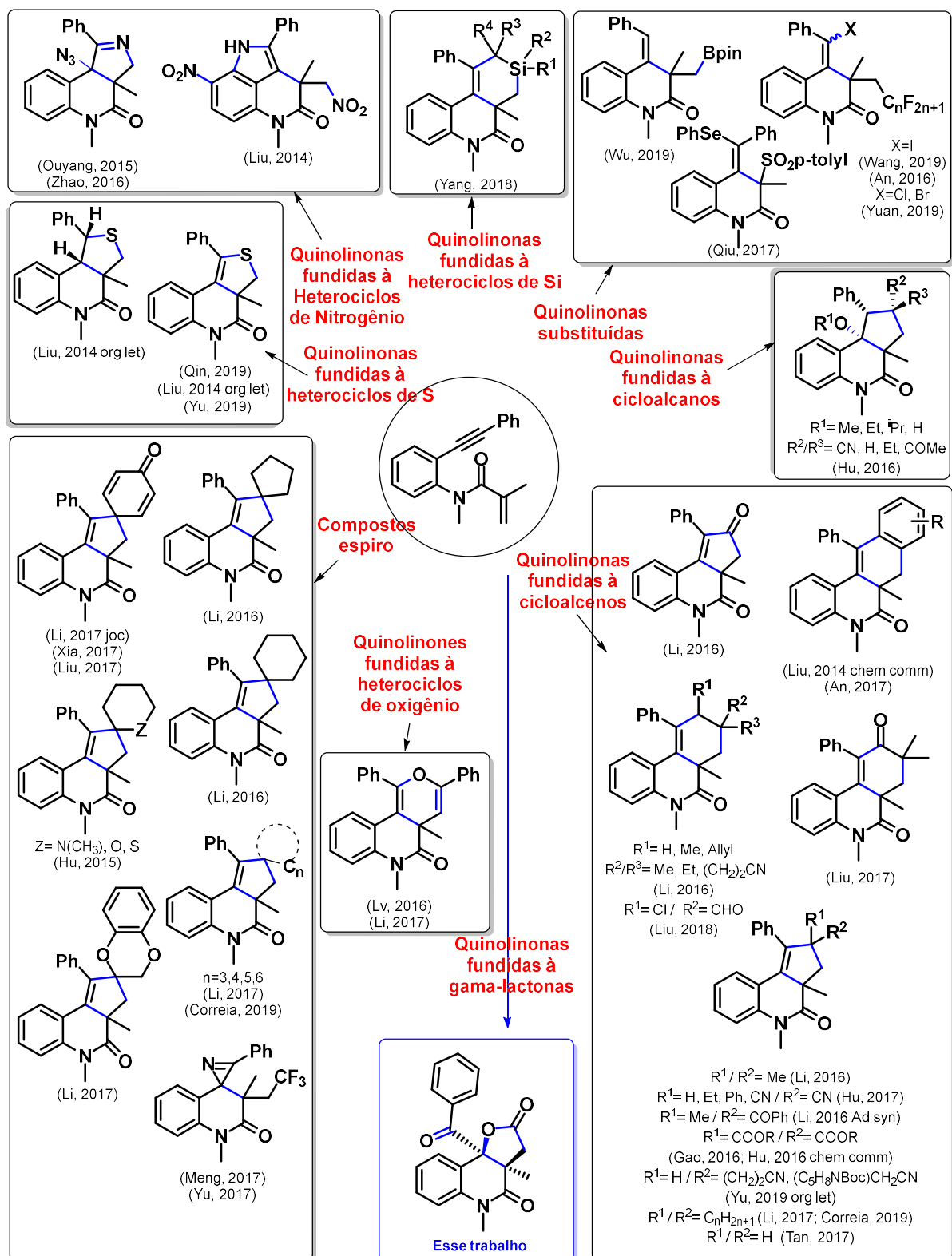


Figura 2. Variedade de estruturas obtidas a partir de reações radiculares com *N*-metil-*N*-(2-(feniletinil)fenil)acrilamida.

Na Figura 3, pode-se observar a obtenção de diversas 2-quinolinonas por meio da reatividade da *N*-metil-*N*-(2-feniletinil)fenilacrilamida frente a diferentes radicais. A reação da 1,7-enina com diferentes radicais alquil possibilita a formação de 2-quinolinonas fundidas a cicloalcanos⁴⁵ e cicloalcenos^{14,18,23,46-55}. Adicionalmente, a introdução de nitrogênio em ciclos fundidos é viabilizada pelo uso de radicais azida^{56,57} ou nitro,⁵⁸ enquanto heterociclos contendo oxigênio podem ser gerados por meio de radical acila.^{59,60} Heterociclos contendo silício e enxofre foram sintetizados empregando silanos,¹⁶ tiocianatos¹⁹, disulfanos²² e sulfetos⁶¹. Para a obtenção de compostos espiro, utilizaram-se radicais alquila cíclicos,^{23,46,54,62-67} e quinolinonas abertas foram formadas quando um radical do meio reagiu com o radical vinila intermediário, resultando em uma ausência de ciclização.^{15,17,20,21,68}

A Figura 3 ilustra a 1,7-enina em sua forma simples, sem substituições. No entanto, é importante ressaltar que uma maior diversidade estrutural pode ser alcançada ao substituir a molécula inicial, introduzindo grupos distintos nos anéis aromáticos e/ou ligados ao nitrogênio e ao grupo metacrílico. Essa modificação oferece uma ampla gama de possibilidades estruturais, contribuindo para a obtenção de compostos com propriedades e aplicações variadas.

2.1.4. RELEVÂNCIA E SÍNTESE DE 3,4-DIIDROQUINOLIN-2-ONAS E LACTONAS

A construção de heterociclos desempenha um papel fundamental na química orgânica, especialmente no campo farmacêutico, devido à ampla utilização dessas estruturas.^{69,70} Entre os heterociclos, aqueles contendo nitrogênio possuem uma relevância ainda maior devido à sua presença em uma vasta gama de compostos naturais e bioativos.⁷¹⁻⁷³ Essas moléculas

desempenham papéis essenciais no código genético, nas vitaminas e nas enzimas, apresentando uma notável diversidade estrutural que inclui pirróis, indóis e lactamas, entre outros exemplos.

Os heterociclos nitrogenados exibem propriedades farmacológicas, como atividade antimicrobiana, antitumoral, anti-inflamatória e neuroprotetora, entre outras. Além disso, esses heterociclos são frequentemente explorados como alvos para a síntese de novos fármacos, devido à sua interação com alvos específicos no organismo. Essa importância dos heterociclos nitrogenados na biologia e na farmacologia os torna objetos de intenso estudo e interesse na pesquisa científica.⁷¹⁻⁷³

As 3,4-dihidro-2-quinolinonas são constituídas por um ciclo nitrogenado contendo uma carbonila, fundido a um anel aromático, o grupo carbonílico se apresenta na posição 2 do heterociclo nitrogenado, e as posições 3 e 4 do ciclo são saturadas.

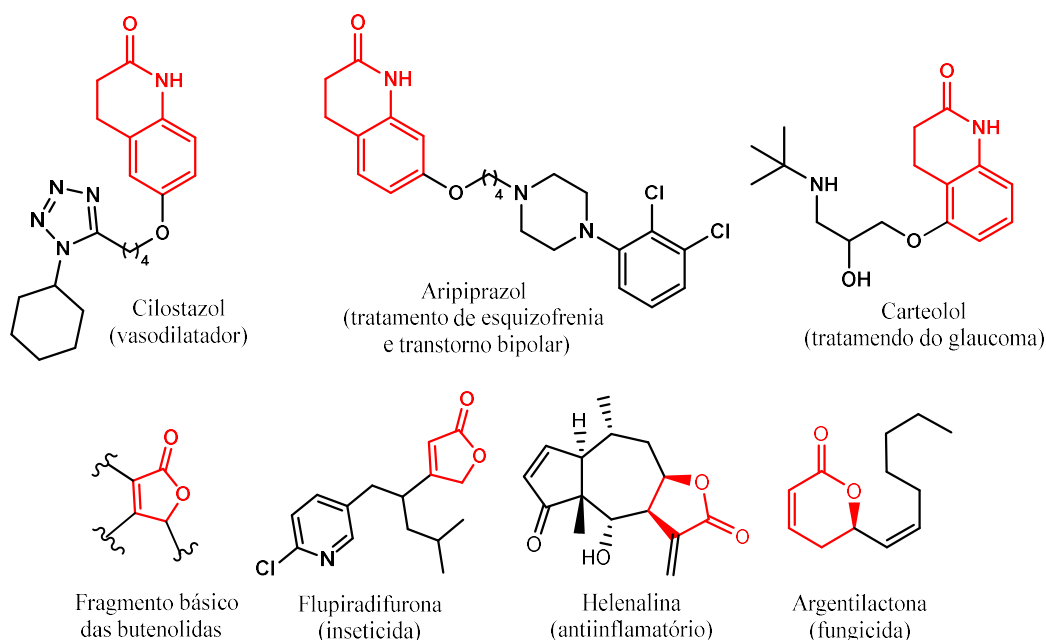
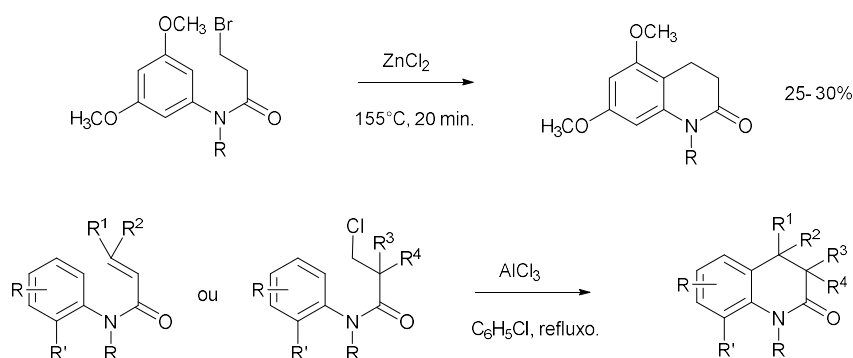


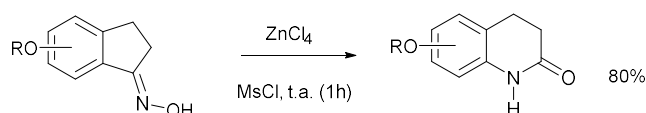
Figura 3. Exemplos de 3,4-dihidro-2-quinolinonas e lactonas.

2-Quinolinonas são de grande importância bioquímica já que o esqueleto dessa classe se apresenta em diversos fármacos, desse modo novos métodos de síntese de moléculas contendo essa estrutura são de grande importância. O carteolol (tratamento do glaucoma), o cilostazol (vasodilatador) e o aripiprazol (tratamento de esquizofrenia e transtorno bipolar) são exemplos de 3,4-dihidro-2-quinolinonas usadas pela indústria farmacêutica (Figura 4).⁷⁴

Substituição eletrofílica aromática:



Rearranjo de Beckmann (oximas):



Ciclicação do ion nitrênio:

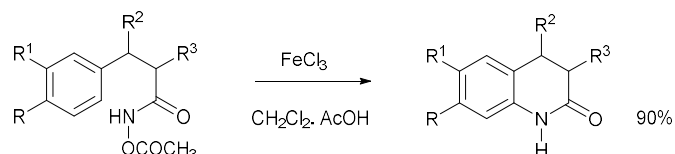


Figura 4. Métodos usuais para a síntese de 3,4-dihidroquinolin-2-onas.

Os métodos de síntese mais comuns para a construção de 3,4-dihidroquinolin-2-onas são ilustrados na Figura 5. Entre eles, estão a substituição eletrofílica aromática intramolecular, que pode envolver haletos

ou alcenos,^{75,76} o rearranjo de oximas (reação de Beckmann)⁷⁷ e ciclização do íon nitrênio⁷⁸. No entanto, uma limitação dessas metodologias é o uso de quantidades equimolares de sais metálicos, o que pode representar um desafio para a eficiência e a economia do processo. Para contornar esse problema, estão sendo desenvolvidos outros métodos para a obtenção dessas quinolinonas, que envolvem a utilização de quantidades catalíticas de metais.^{31,32} Essas abordagens mais recentes têm como objetivo minimizar o consumo de reagentes metálicos, tornando a síntese mais sustentável e economicamente viável.

As lactonas são ésteres cíclicos que podem ser classificados de acordo com o número de carbonos presentes além da carbonila (α -lactonas: 1 carbono, β -lactonas: 2 carbonos, γ -lactonas: 3 carbonos, e assim por diante). As γ -lactonas e as δ -lactonas são encontradas em uma variedade de compostos com atividades significativas (Figura 4).⁷⁹ Entre as γ -lactonas, as butenolidas são exemplos notáveis, pois exibem atividades diversificadas, como herbicida, inseticida, anticâncer e anti-incrustante. Elas também são utilizadas como componentes fragrantes na indústria de perfumes e alimentos. Um exemplo de butenolida é a flupiradifurona, um inseticida amplamente empregado. Outra γ -lactona relevante é a helenalina, que possui atividade anti-inflamatória. Essa γ -lactona é um éster cíclico α,β -insaturado, com seu anel fundido a outro esqueleto cíclico.⁷⁹

Os compostos que apresentam o esqueleto de δ -lactona são frequentemente encontrados na natureza e exibem uma variedade de atividades biológicas, incluindo atividades anticancerígenas e antimicrobianas. Um exemplo conhecido é a argetilactona, uma delta-lactona com atividade fungicida, além de possuir atividades tripanocida e leishmanicida, demonstrando seu potencial terapêutico em diferentes contextos.⁷⁹ Essas lactonas, com suas estruturas distintas, fornecem uma

base sólida para a investigação e o desenvolvimento de novos compostos com atividades biológicas relevantes, desempenhando um papel importante na pesquisa farmacêutica e na descoberta de novos agentes terapêuticos.

Existem diversos materiais amplamente utilizados na síntese de lactonas, sendo os hidroxísteres os mais comumente empregados. Esses compostos apresentam grupos hidroxila e éster em sua estrutura, possibilitando sua ciclização por meio de catálise ácida ou básica. Além dos hidroxísteres, outros compostos também podem ser utilizados na obtenção de lactonas, como os hidroxíácidos e tioésteres, os quais podem passar por processos de ciclização para formar lactonas. Ésteres abertos podem ser convertidos em lactonas por meio de diferentes reações, como a reação de Stille (reação de acoplamento), a metátese de olefinas e as reações de Diels-Alder.⁷⁹

2.5. UTILIZAÇÃO DE MICRO-ONDAS EM SÍNTESE ORGÂNICA

A irradiação de micro-ondas é uma forma de energia que abrange o espectro eletromagnético entre 0,3 e 300 GHz. Essas ondas possuem um campo elétrico e magnético que interage com a matéria, gerando calor como resultado dessa interação. O campo magnético oscila alternadamente, energizando as moléculas e causando um aquecimento dielétrico.⁸⁰

Enquanto os métodos convencionais de aquecimento envolvem a condução de energia, utilizando equipamentos como mantas térmicas e banhos de óleo, métodos não convencionais, como ultrassom e irradiação de micro-ondas, estão sendo cada vez mais utilizados. A aplicação de micro-ondas em reações orgânicas geralmente resulta em redução do tempo de reação, com rendimentos comparáveis aos obtidos pelo aquecimento convencional.⁸¹

Os primeiros relatos da utilização de micro-ondas na síntese orgânica remontam a 1986, quando tubos selados foram aquecidos em fornos domésticos.^{82,83} Desde então, esse método de aquecimento tem sido aplicado em diversas reações orgânicas, como cicloadições, rearranjos, reações de condensação, oxidação e hidrólise.⁸¹⁻⁸⁵

Outra prática importante assistida pela irradiação de micro-ondas envolve reações realizadas sem solventes, nas quais iminas e lactonas já foram sintetizadas.⁸³ Além disso, as micro-ondas também foram aplicadas em reações envolvendo gases, como a geração in situ de CO a partir de $\text{Mo}(\text{CO})_6$ ou DMF, bem como em reações em que gases como metilacetileno, eteno, CO e O_2 foram adicionados no início da reação.⁸³ Essa técnica oferece vantagens adicionais, como maior seletividade em algumas reações específicas e a possibilidade de realizar reações com frascos abertos ou fechados.⁸⁴

Alguns estudos mostram que o fator de dissipação, ou seja, a capacidade de uma solução converter a irradiação eletromagnética em calor, varia de acordo com a polaridade do solvente ou a concentração de íons na solução.⁸² Por essa razão, solventes polares como DMF e etanol são mais suscetíveis a esse tipo de aquecimento, pois podem se polarizar facilmente com a aplicação de um campo magnético. No entanto, a maioria das reações orgânicas utiliza catalisadores metálicos e substâncias polares, o que significa que a utilização de solventes apolares ou menos polares não deve ser um problema.⁸⁶

Uma limitação reconhecida na utilização dessa técnica é o volume das amostras, uma vez que as micro-ondas perdem força à medida que penetram nas soluções. A possibilidade de adaptação para o fluxo contínuo eliminaria esse problema, sem mencionar as numerosas vantagens envolvidas na utilização dessa técnica.^{83,84,87}

Para concluir, a utilização de micro-ondas segue diretamente o sexto princípio da química verde, que busca a eficiência energética por meio da redução do tempo de reação. Outros princípios também são indiretamente aplicados, como o quinto princípio da química verde (Solventes e auxiliares mais seguros), que envolve a possibilidade de eliminação de solventes desnecessários. Além disso, o oitavo princípio (Evitar a formação de derivados) é observado devido à seletividade demonstrada em algumas reações, e o nono princípio (Catálise) é contemplado devido à possibilidade de desenvolver reações com catálise heterogênea em micro-ondas. Esses aspectos contribuem para uma abordagem mais sustentável e eficiente na síntese orgânica.⁸⁸

2.6. REAGENTES FENTON E PERSULFATO COMO INICIADORES DE RADICAIS

Radicais são intermediários altamente reativos que podem se formar durante os processos de oxidação avançada. Esses radicais têm a capacidade de reagir rapidamente com as moléculas presentes no meio reacional, incluindo solventes e outras espécies químicas. No entanto, a seletividade das reações envolvendo radicais é um desafio a ser superado.⁸⁹

Ao longo do tempo, houve avanços significativos na substituição das quantidades equimolares de reagentes por meio do desenvolvimento de novos catalisadores e diferentes métodos de geração de radicais. Dentre os vários iniciadores de radicais disponíveis, destacam-se os reagentes de Fenton, que envolvem a combinação de íons ferro e peróxido de hidrogênio (H_2O_2), e o íon persulfato ($\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$). Esses iniciadores já foram utilizados por Minisci para a geração de radicais a partir da formamida.^{43,44}

A Figura 6 mostra um esquema geral da utilização de ferro para a decomposição de peróxidos e geração de intermediários radicalares orgânicos que desencadeiam reações radicalares.⁸⁹

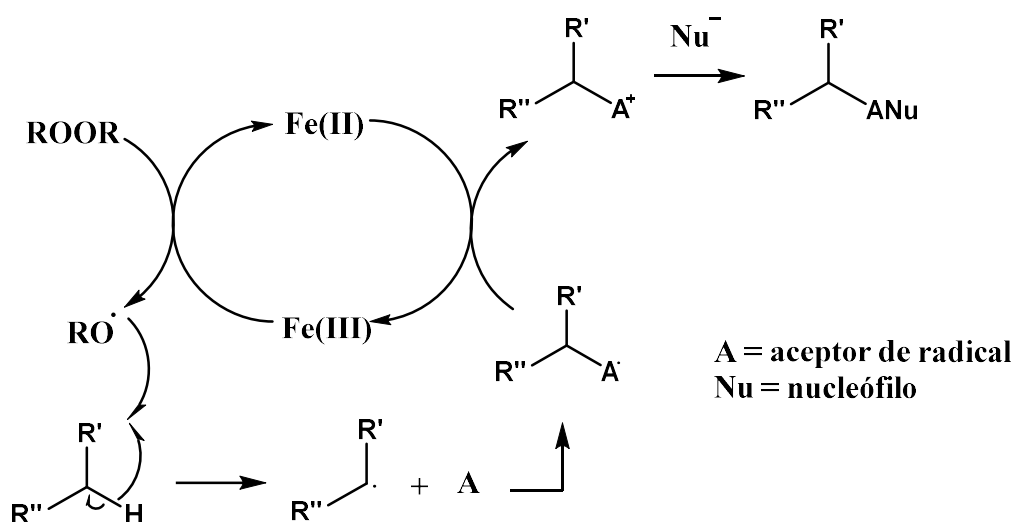


Figura 5. Utilização de Ferro na decomposição de peróxidos e geração de radicais orgânicos.

Em 1984, Fenton realizou um estudo demonstrando a oxidação do ácido málico pelo peróxido de hidrogênio, promovido pelo ferro.⁹⁰ Esse trabalho pioneiro impulsionou uma série de estudos posteriores que buscaram compreender o mecanismo de ação dessa reação.⁹¹⁻⁹⁴ Na Figura 6, é apresentado o mecanismo fundamental envolvido nesse processo. Na presença de H_2O_2 , ocorre a oxidação do Fe(II) para Fe(III), gerando radicais alcóxila ($RO\cdot$) ou hidroxila ($OH\cdot$). Esses radicais atacam as ligações C-H dos compostos orgânicos, desencadeando uma sequência de reações.⁹¹⁻⁹⁴ A decomposição de H_2O_2 por ferro envolve uma cadeia radicalar redox⁹⁵ e por isso uma série de coprodutos podem ser gerados, incluindo dímeros e compostos reduzidos.⁹⁶

Existem várias técnicas disponíveis para identificar a formação de radicais durante os processos de oxidação avançada. Uma delas é o uso de

"spin traps" (armadilhas de spin), em que espécies radicalares reativas formam adutos radicalares relativamente estáveis que podem ser identificados por espectroscopia de ressonância magnética eletrônica. Outra abordagem é a captura de radicais, na qual são utilizados reagentes específicos que reagem com os radicais formados, gerando produtos que podem ser identificados por técnicas analíticas, como cromatografia gasosa (CG) e cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Além disso, o efeito isotópico do isótopo de oxigênio 18 (^{18}O) também pode ser empregado para identificar a formação de radicais hidroxila ($\text{OH}\cdot$), por exemplo, no ambiente reacional.⁹⁷

A reação de Fenton é amplamente utilizada na degradação de poluentes orgânicos presentes em efluentes industriais e urbanos.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Com o passar do tempo, essa área tem visto um crescimento significativo, impulsionado pelo desenvolvimento de métodos adicionais que podem ser empregados em conjunto com a reação de Fenton. Alguns desses métodos incluem a catálise heterogênea e a combinação com técnicas físicas, como foto-Fenton, eletro-Fenton, micro-ondas e ultrassom.^{99,101} Nesse contexto, o desenvolvimento contínuo de novos catalisadores e eletrodos desempenha um papel crucial para a melhoria dos processos de Fenton.

Devido à necessidade de manter um pH ácido para evitar a precipitação do ferro em solução, novos metais têm sido investigados em reações conhecidas como "reações tipo Fenton" ou "Fenton-like". Essas reações visam explorar outros metais como substitutos do ferro, incluindo alumínio, cobre e rutênio.^{100,102} O desenvolvimento dessa reação ainda é importante devido sua ampla utilização, não apenas para a decomposição de material orgânico, mas também para a síntese de novos compostos como polímeros¹⁰³ e compostos orgânicos diversos^{10-13, 43, 44}.

O persulfato ($S_2O_8^{2-}$) é outro iniciador de radicais amplamente reconhecido. Trata-se de um oxidante utilizado tanto em reações de polimerização quanto em processos de degradação de compostos. Uma das vantagens notáveis do persulfato é que ele não requer um meio ácido para funcionar efetivamente. Além disso, ele não contém metais em sua composição, o que o torna uma opção bastante atrativa.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷

Na Figura 7, são apresentados alguns exemplos de aplicações do persulfato. Essas aplicações incluem a arilação de amidas e ésteres,^{104, 107} bem como a síntese de 1,2-dicetonas¹⁰⁵ e isoindolinonas¹⁰⁶. O ânion $S_2O_8^{2-}$ se decompõe no ânion radicalar sulfato ($SO_4^{\cdot-}$) que abstrai hidrogênio dos compostos orgânicos.^{105,107} Existe uma variedade de sais de persulfato que podem ser usados, entre eles $(NH_4)_2S_2O_8$,¹⁰⁴ $K_2S_2O_8$,¹⁰⁵ $[(n-Bu)_4N]_2S_2O_8$ ¹⁰⁶ e $Na_2S_2O_8$ ¹⁰⁷.

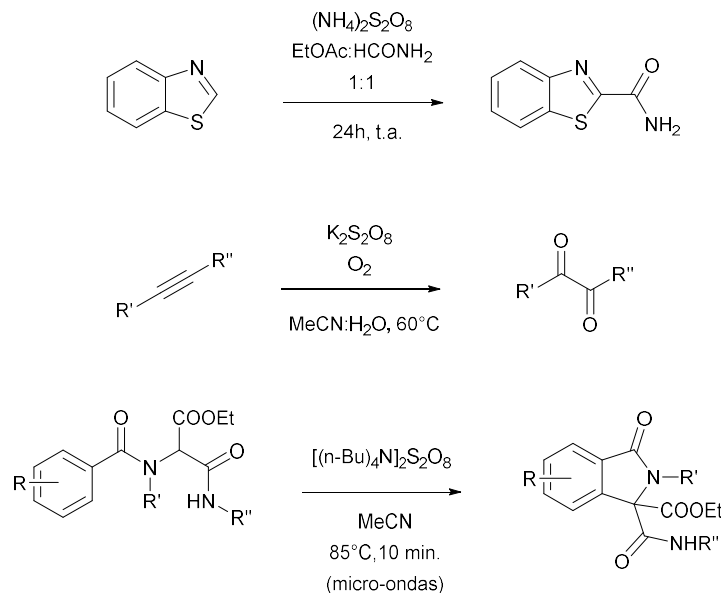


Figura 6. Exemplos da utilização de persulfato em reações orgânicas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1. REAÇÃO DE FENTON PARA GERAÇÃO DE RADICAIS CARBAMOÍLA E SÍNTESE DE 2-QUINOLINONAS GAMMA LACTONAS

A eninacrilamida **1a** foi utilizada como modelo, sendo exposta às condições usuais de um sistema redox para a geração de radicais carbamoíla de formamida, com os reagentes de Fenton (Fe(II), H₂O₂ e H₂SO₄). Com base na bibliografia existente sobre a reatividade de 1,7-eninos e também em outros trabalhos sobre a reatividade do radical carbamoíla de formamida com acrilamidas, o mecanismo para o produto esperado é apresentado na Figura 8.

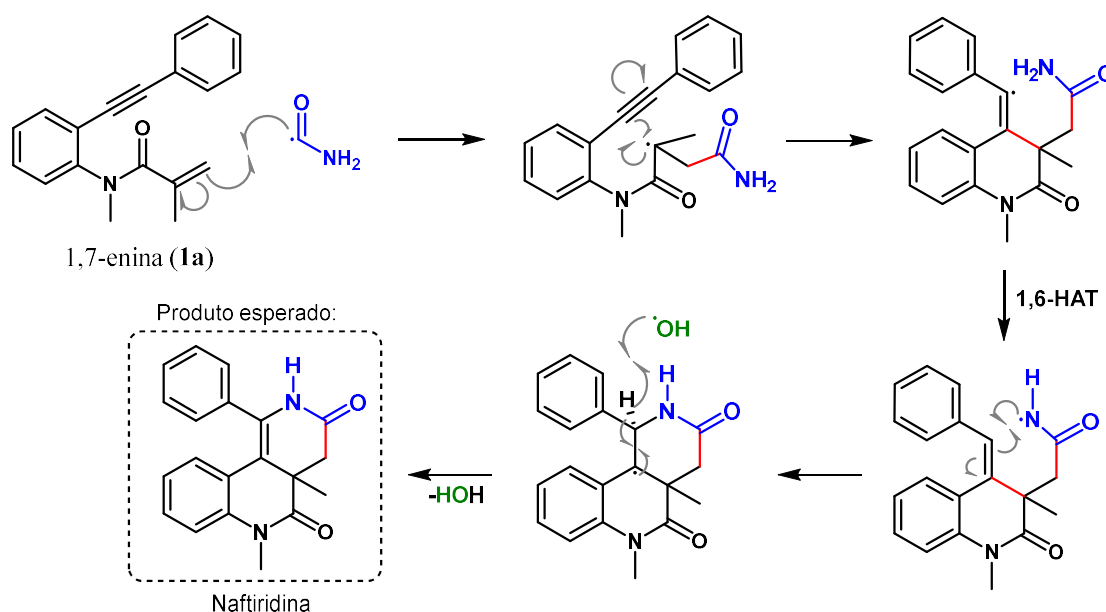
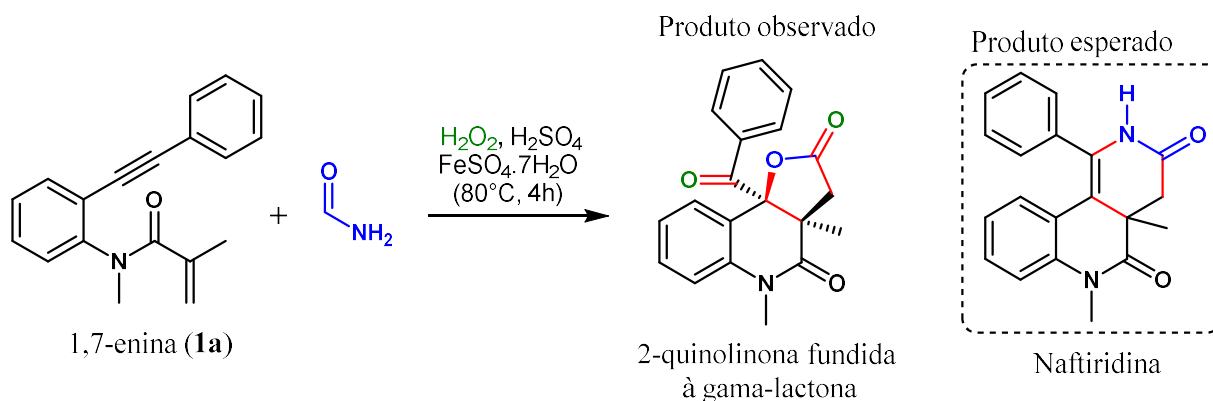


Figura 7. Mecanismo proposto para a obtenção de naftiridinas.

Porém o produto observado, com base em análise de CG-EM (em anexo), foi uma gama-lactona fundida a 3,4-diidroquinolin-2-ona (Esquema 8). A confirmação da estrutura foi feita com a análise dos espectros de RMN de hidrogênio e de carbono (em anexo), obtidas após a otimização das condições reacionais e isolamento do produto.

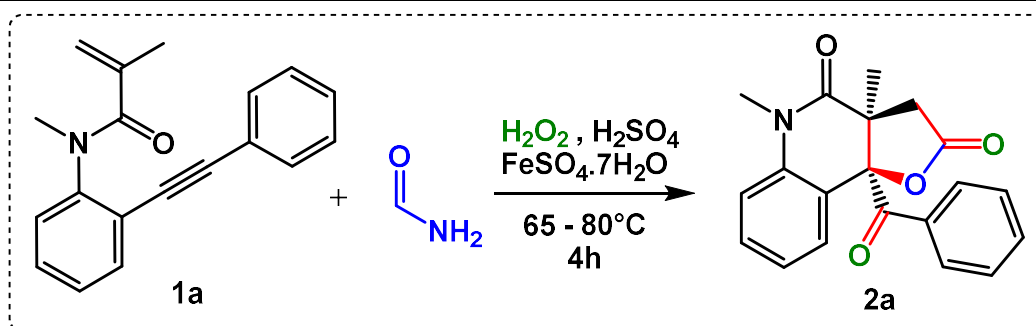


Esquema 8. Obtenção de 3,4-diidroquinolin-2-ona a partir de 1,7-enina.

Com a confirmação do produto principal, foi possível continuar o trabalho com a otimização das condições reacionais, a 1,7-enina **1a** foi utilizada como modelo. A Tabela 1 mostra os resultados de conversão para diferentes concentrações de H_2O_2 , H_2SO_4 e FeSO_4 , além de variações na temperatura. As reações foram feitas no período de 4 horas sob aquecimento em banho de óleo.

A ideia de que mais passos são necessários para que o produto **2a** seja formado, nos levou inicialmente a uma ligeira modificação das condições experimentais para a síntese de oxindóis (2 equivalentes de H_2O_2 , 1 equivalente de H_2SO_4 e 1 mol% de FeSO_4) conforme a entrada 1 da Tabela 1. A comparação entre a entrada 1 e o restante dos experimentos, onde a quantidade dos reagentes é quase sempre quaduplicada, reforça a ideia de que um excesso de reagentes é necessário. Uma diferença considerável foi observada quando os reagentes foram adicionados de tempo em tempo (Tabela 1, entradas 3 e 4).

Tabela 1. Testes iniciais de reatividade entre o radical carbamoíla de formamida e a 1,7-enina **1a**.



Entrada	Equivalente			T (°C)	Conversão ^b (%)
	H ₂ O ₂	H ₂ SO ₄	Fe (mol%)		
1	4	2	1	65	11
2	16	8	4	65	18
3^c	16	8	4	65	39
4^c	16	8	1	80	23
5	16	8	4	80	5
					Rendimento ^e (%)
6^d	10	1	1	80	14
7^c	16	8	4	80	39(92) ^b
8^f	16	8	4	80	34
9^g	32	16	8	80	24

^a Reações realizadas em banho de óleo (65 ou 80 °C), iniciando com 137,5 mg da 1,7-enina **1a** (0,5 mmol), 5 mL de formamida e quantidades variáveis de reagentes de Fenton. ^b Conversão determinada pela integração dos sinais de CG. ^c Experimentos com adição de ¼ dos reagentes de Fenton a cada hora. ^d Adição realizada em fluxo contínuo (10,4 µL.min⁻¹) do H₂O₂ diluído em 2,5 mL de formamida ao balão reacional com os outros reagentes (H₂SO₄ e FeSO₄.7H₂O) diluídos em 2,5 mL de formamida. ^e Rendimento isolado em coluna cromatográfica de sílica-gel hexano: AcOEt (1:1). ^f O tempo reacional foi dobrado (8h) com adição de ¼ dos reagentes de Fenton a cada hora nas primeiras 4 horas de reação. ^g O tempo reacional foi dobrado (8h) com adição de ¼ dos reagentes de Fenton a cada hora durante as 8 horas de reação.

Uma tentativa de geração de radicais hidroxila contínua foi feita adicionando uma solução de peróxido de hidrogênio com um aparato de fluxo (Tabela 1, entrada 6). Os resultados forneceram material suficiente para isolar e caracterizar completamente o composto **2a** por RMN.

O melhor resultado foi obtido quando quantidades maiores de reagentes (4 equiv de H₂O₂, 2 equiv de H₂SO₄ e 1% em mol de FeSO₄) foram adicionadas a cada hora, resultando no produto **2a** (39%; Tabela 1, entrada 7). A temperatura superior (80 °C) resultou em maior conversão visto que o material de partida se torna mais solúvel no ambiente reacional. O excesso de peróxido de hidrogênio também foi importante para aumentar o rendimento do composto **2a**. Tempos maiores (Tabela 1, entradas 8 e 9) foram testados como tentativa de obtenção de maiores rendimentos, porém os valores de rendimento isolado foram piores indicando uma possível degradação dos compostos.

O produto **2a** foi analisado por RMN NOESY. A interação observada entre os hidrogênios do anel aromático (H-2,6) do grupo benzila e a metila ligada ao carbono quiral, possibilitou a atribuição da configuração *sin* da lactona (Figura 9).

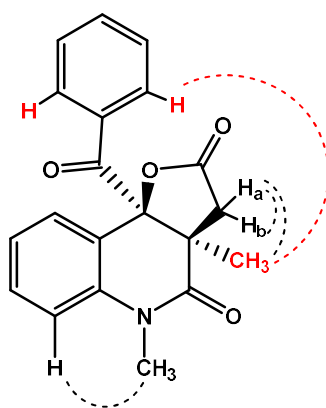


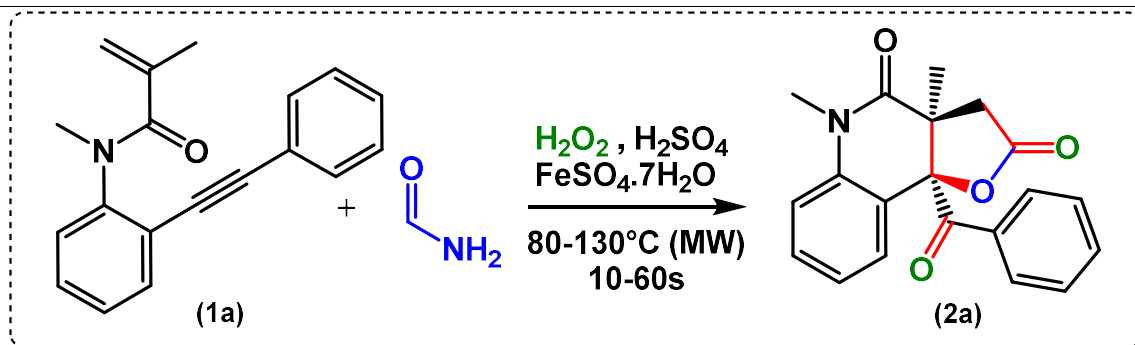
Figura 8. Estereoquímica "sin" do produto **2a**.

A insatisfação com as grandes quantidades de reagentes e o processo trabalhoso de adição de reagentes fez com que outras fontes de energia para a geração do radical carbamoíla fossem testadas. No entanto, ao buscar um protocolo otimizado, decidimos colocar todos os produtos químicos em um balão de fundo redondo e expô-los a um forno de micro-ondas doméstico (900 W). Surpreendentemente, o produto **2a** foi obtido com um rendimento isolado de 17% em apenas 10 segundos. O uso do micro-ondas permitiu que a reação fosse acelerada cerca de 1440 vezes com a utilização de apenas $\frac{1}{4}$ dos reagentes. A busca por uma maior conversão e melhores valores de rendimento nos levou a utilizar um reator de micro-ondas monomodal (Tabela 2).

O primeiro teste em um reator de micro-ondas monomodal mostrou apenas traços do produto **2a** (80 °C, 10 s; Tabela 2, entrada 1). No entanto, conduzir a reação sob irradiação de micro-ondas a 80 °C por 40 s com a adição da mesma quantidade de reagentes de Fenton a cada 10 s, fez com que o produto **2a** fosse obtido com rendimento de 35% (Tabela 2, entrada 2). Esse resultado foi similar ao da melhor reação sob aquecimento convencional (4 h, Tabela 1, entrada 7). O balanço entre tempo e temperatura permitiu que obtivéssemos rendimentos similares àqueles obtidos pelo aquecimento convencional (Tabela 2, entradas 2-9). Aumentar o tempo de reação e a quantidade de reagentes diminuiu o rendimento do produto (Tabela 2, entrada 3). Uma vez que estávamos convencidos de que um tempo de reação mais longo (>40 s) e uma maior quantidade de reagentes de Fenton não melhorariam o rendimento do produto desejado **2a**, decidimos avaliar o efeito da temperatura da reação. A 100 °C por 10 s (Tabela 2, entradas 4-6), os resultados foram semelhantes aos experimentos anteriores a 80 °C (Tabela 2, entrada 4). No entanto, quando a reação foi realizada a 130 °C por 10 s, um rendimento alto para o produto **2a** foi obtido,

mesmo usando a menor quantidade de reagentes de Fenton (Tabela 2, entrada 7).

Tabela 2. Otimização das condições experimentais em micro-ondas monomodal.



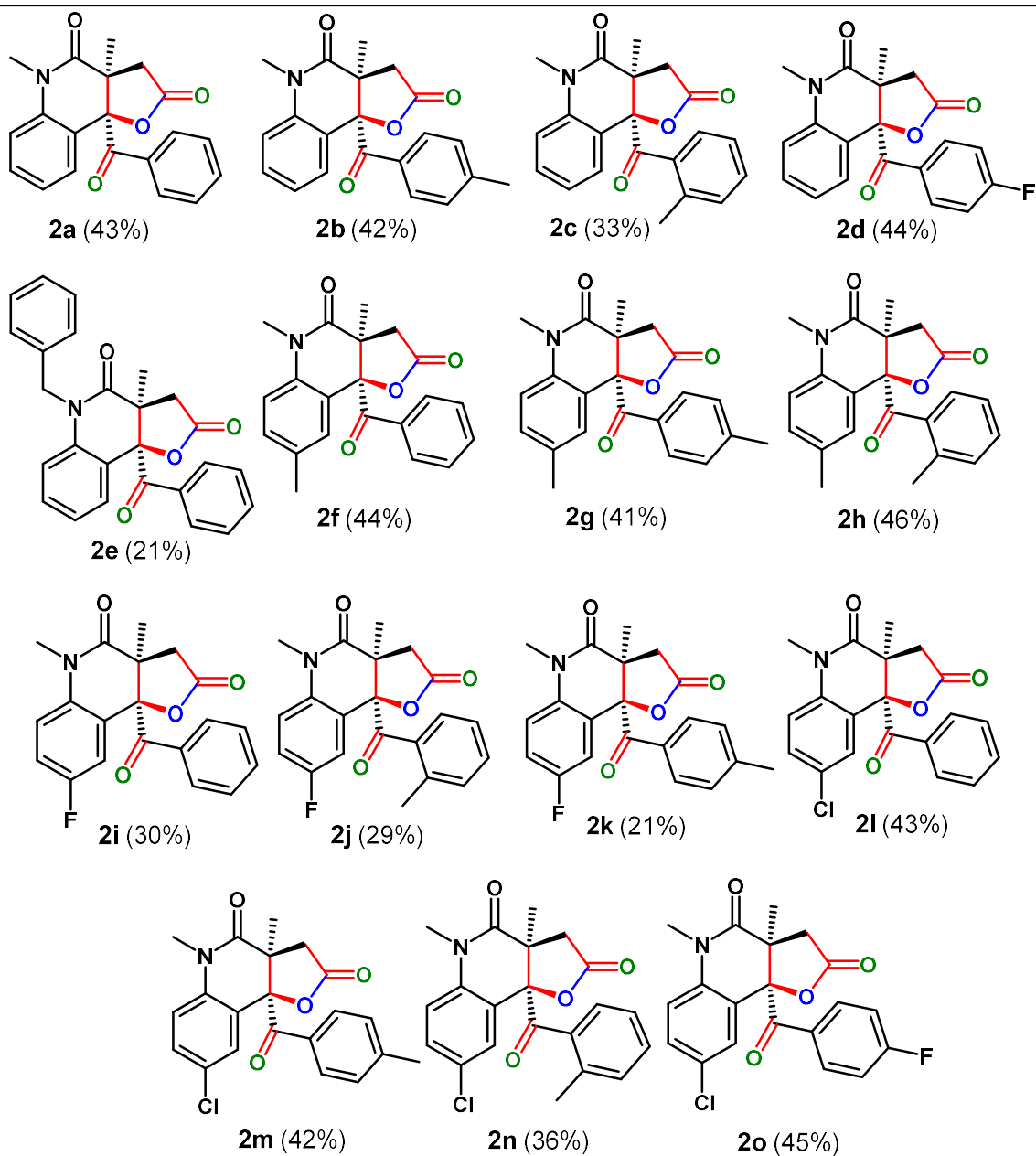
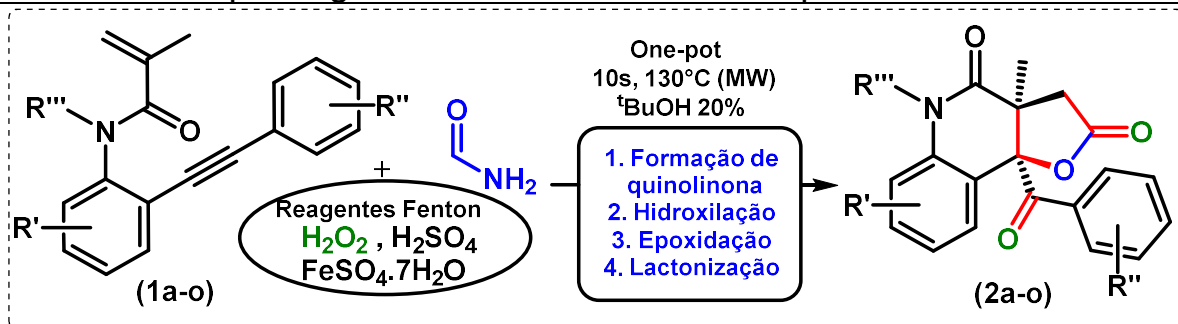
Entrada	Equivalente			T (°C)	t (s)	Rendimento ^b (%)
	H ₂ O ₂	H ₂ SO ₄	Fe (mol%)			
1	4	2	1	80	10	-
2^c	16	8	4	80	40	35
3^c	24	12	6	80	60	21
4	4	2	1	100	10	27
5	8	4	2	100	10	15
6^c	16	8	4	100	40	28
7	4	2	1	130	10	36
8	16	8	4	130	10	13
9^c	8	4	2	130	20	28
10^d	4	2	1	130	10	43

^a Reações realizadas em reator de micro-ondas monomodal, iniciando com 137,5 mg da 1,7-enina **1a** (0,5 mmol), 5 mL de formamida e quantidades variáveis de reagentes de Fenton. Após o aquecimento em micro-ondas a formamida foi destilada e o bruto reacional purificado em coluna cromatográfica. ^b Rendimentos isolados em coluna cromatográfica de sílica-gel hexano:AcOEt (1:1). ^c Os reagentes de Fenton foram adicionados proporcionalmente a cada 10 segundos. ^d A etapa de destilação da formamida foi retirada.

Mais uma vez, o aumento nos reagentes de Fenton e no tempo de reação não resultou em melhores resultados (Tabela 2, entradas 8 e 9). A melhor condição encontrada (Tabela 2, entrada 7) pode ser aprimorada com a remoção da etapa de destilação da formamida (Tabela 2, entrada 10). Após a otimização das condições reacionais, um escopo de análogos com diferentes substituintes nos anéis aromáticos foi feito para se testar a abrangência estrutural dessa metodologia (Tabela 3).

O rendimento geral não ultrapassou 50%, uma vez que a formação diastereosseletiva de gama-lactonas fundidas a 2-quinolinonas foi observada. Anéis aromáticos contendo flúor na posição para ao nitrogênio (2i, 2j, 2k) levaram a uma diminuição do rendimento. Por outro lado, a presença de flúor no anel aromático do grupo benzoico (2d, 2o) não mostrou nenhuma influência especial. O grande grupo benzila ligado ao nitrogênio resultou em um rendimento menor (2e).

Tabela 3. Escopo de gama-lactonas fundidas à 2-quinolinonas.



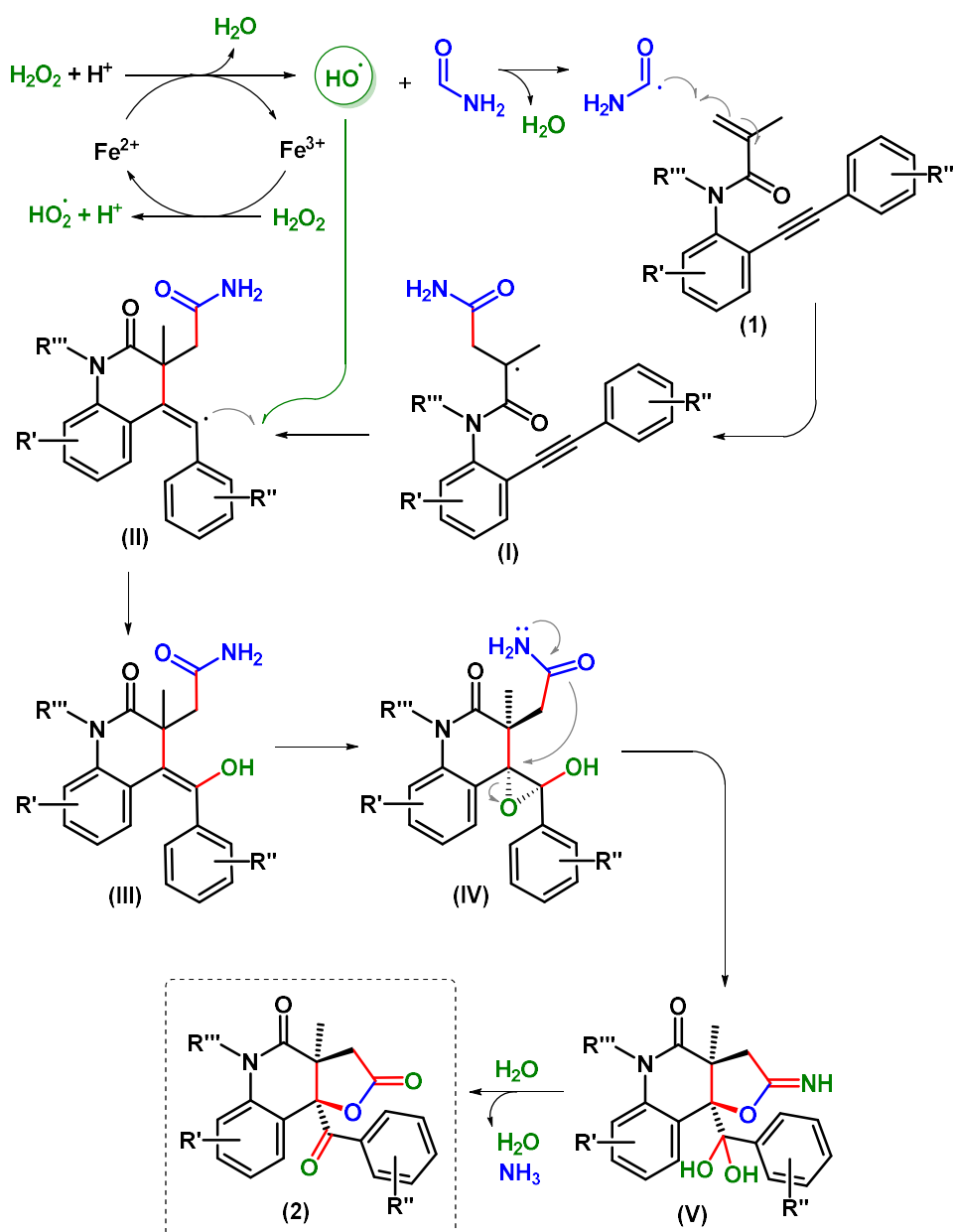


Figura 9. Mecanismo proposto para a formação da gama-lactona fundida a 2-quinolinona.

A Figura 10 mostra o mecanismo proposto para a síntese de γ -lactonas fundidas a 2-quinolinonas. O primeiro passo é a geração de radicais hidroxila através da reação de Fenton. H_2O_2 e $\text{Fe}(\text{II})$ promovem a formação de radicais hidroxila em meio ácido, juntamente com água e $\text{Fe}(\text{III})$.^{108,109} O $\text{Fe}(\text{II})$ pode ser regenerado a partir da reação entre $\text{Fe}(\text{II})$ e H_2O_2 . O radical

carbamoila é gerado a partir da formamida pela ação do radical hidroxila,¹⁰⁻¹³ em seguida, esse radical ataca a dupla ligação carbono-carbono da unidade acrilamida gerando o radical terciário, que subseqüentemente sofre ciclização com a tripla ligação carbono-carbono,¹⁴⁻²³ gerando o radical vinil II. A reação de recombinação dos radicais hidroxila e vinil II gera o enol III.¹¹⁰

O intermediário III (enol) pode ser convertido em epóxido IV racêmico através de uma reação de epoxidação. Outros autores demonstraram que peróxidos na presença de ferro podem oxidar duplas ligações C-C conjugadas a anéis aromáticos em epóxidos.¹¹¹⁻¹¹⁴ O caminho para a construção da lactona ocorre por meio de uma reação seletiva de abertura do epóxido através de um mecanismo do tipo S_N2 .^{115,116}

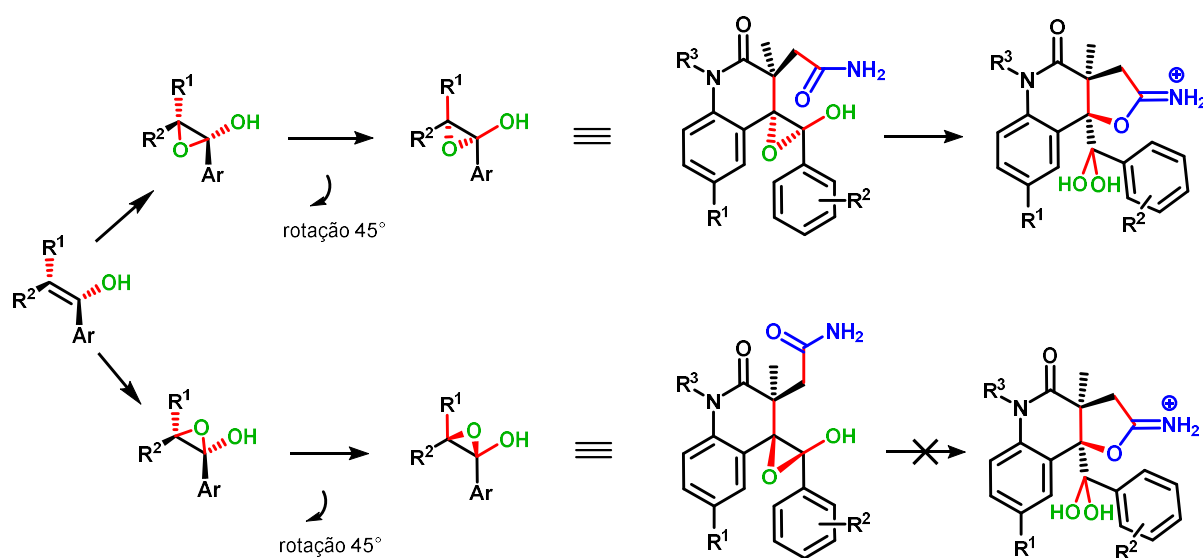


Figura 10. Formação de dois epóxidos diferentes. Apenas um deles pode ser aberto pelo grupo amida.

Na Figura 11, a etapa de abertura de epóxido é demonstrada. Essa etapa explica o rendimento máximo de 50% desse processo, uma vez que o intermediário IV é formado com a estereoquímica adequada (anti). A epoxidação pode resultar em dois epóxidos com estereoquímica diferente

considerando os dois lados da ligação dupla C=C. A abertura do anel de epóxido deve ter o grupo amida no lado oposto da ligação C-O, se sua orientação for diferente, o epóxido não será aberto pelo grupo amida e outros produtos serão formados. Após essa etapa, uma ciclização 5-exo-tetraédrica pode ocorrer, na qual um ataque nucleofílico do grupo amida ocorre pela parte de trás do epóxido, via um mecanismo do tipo SN₂, dando origem ao intermediário V (diol geminal).^{117,118} Após hidrólise simples e desidratação de V, o produto 2 é formado com a perda de amônia.

3.2. OUTRAS FORMAS DE GERAÇÃO DO RADICAL CARBAMOÍLA

Uma das abordagens mais comuns de utilização de formamida como reagente é a geração de seu radical carbamoíla, muito reativo com diversos núcleos insaturados. A abstração do hidreto ligado à carbonila para geração do radical carbamoíla pode ser feita através de diversas metodologias, entre elas a decomposição térmica de peróxidos, fotocatalise, radiação gama ou processos redox (Figura 12)

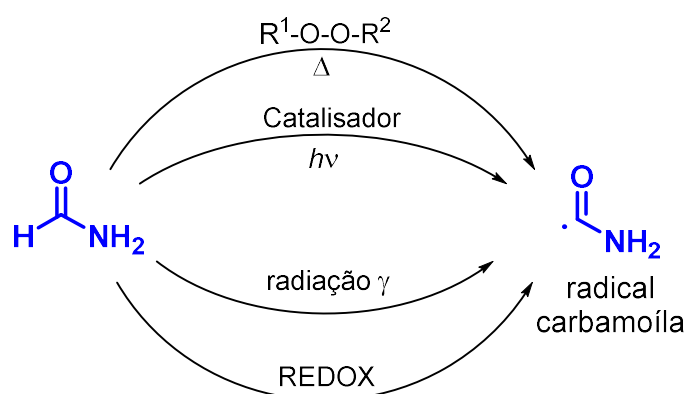
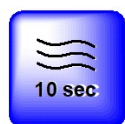


Figura 11. Formas de gerar o radical carbamoíla de formamida.

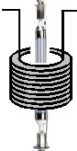
Após otimizarmos a reação de Fenton e alcançarmos um tempo de apenas 10 segundos com a assistência de micro-ondas, começamos a

considerar outras formas de gerar o radical carbamoila. Em nosso laboratório, surgiu a ideia de adaptar o sistema de obtenção de gama-lactonas fundidas a 2-quinolinonas para um sistema Foto-Fenton com injeção contínua em fluxo, como já feito na obtenção de oxindols¹¹, coispirolactamas¹² e espiroimidaz³². No entanto, descobrimos que essa adaptação se tornou inviável devido à baixa solubilidade do composto em formamida em temperaturas mais baixas. A temperatura necessária para dissolver o material de partida seria superior a 80 °C, o que não seria suportado pelo sistema de injeção em fluxo.

a) Fenton assistida por micro-ondas



b) Foto-Fenton sob fluxo contínuo



c) TBADT + UV

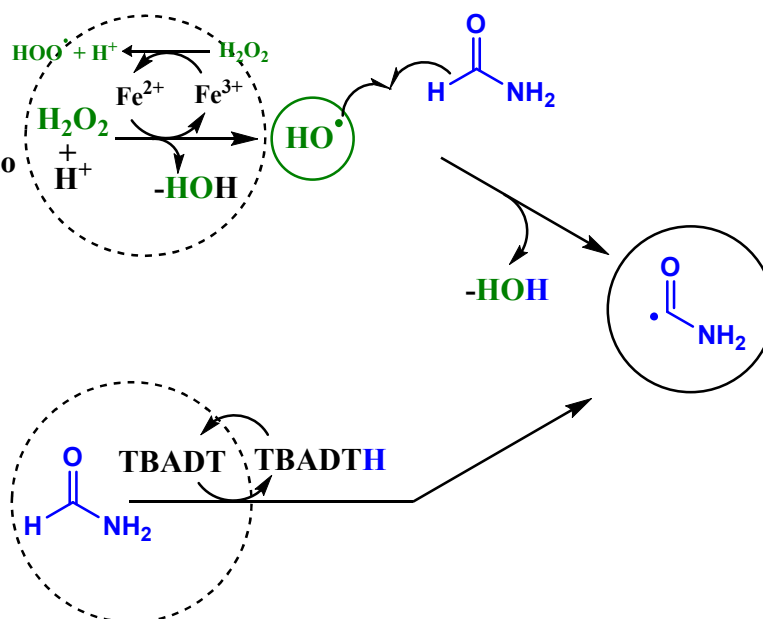
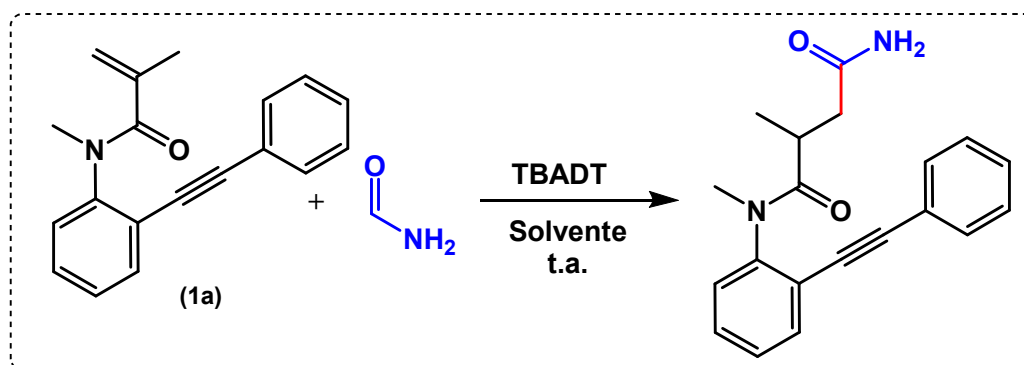


Figura 12. Diferentes métodos de geração do radical carbamoila.

Inicialmente, tentamos substituir o sistema Fenton pelo catalisador de Tungstênio (TBADT) utilizando formamida e terc-butanol como solventes. No entanto, após duas horas de reação, não houve consumo do material de partida. Diante disso, decidimos substituir o sistema de solventes formamida:terc-butanol por acetonitrila, o que resultou na total solubilização

do material à temperatura ambiente, que nos possibilitou a adaptação para um sistema de injeção em fluxo. Porém não houve carbamoilação do composto 1a a partir dessa metodologia.



Solvente: formamida: tBuOH 20% (2h)
ou acetonitrila (formamida 8 equivalentes) (48 min.)

Esquema 9. Carbamoilação de 1,7-enina com TBADT.

Em virtude desse resultado, optamos por interromper momentaneamente a utilização do TBADT para a carbamoilação da enina **1a**. Em vez disso, direcionamos nosso foco para a expansão da metodologia, visando a carbamoilação de compostos análogos.

3.3. TENTATIVAS DE SÍNTESE DE ACEPTORES DE RADICAIS

Nos quadros a seguir, apresentamos novos substratos a serem testados utilizando a mesma metodologia para a obtenção de 2-quinolinonas fundidas a gama-lactonas. Também são apresentados os possíveis produtos esperados após a exposição a essa metodologia. Os protocolos de síntese desses compostos foram desenvolvidos com base em metodologias aplicadas anteriormente.

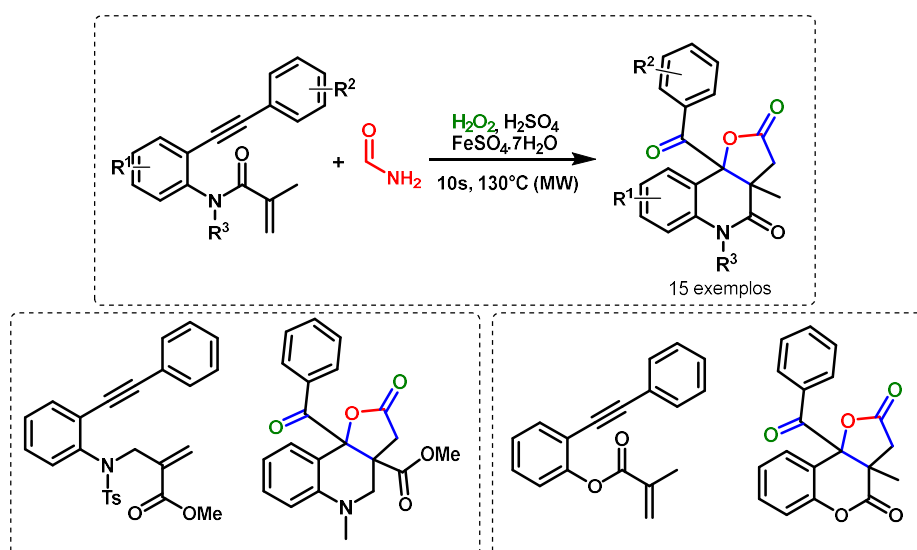


Figura 13. Propostas de variação estrutural a partir da aplicação da metodologia desenvolvida para outros aceptores de radical.

A síntese pensada acima foi frustrada na fase de síntese dos novos substratos. Na Figura 15 os problemas encontrados na síntese do primeiro análogo são expostos. A reação de Sonogashira feita com 2-iodofenol e fenilacetileno é um sucesso, porém o produto rapidamente se converte em 2-fenilbenzofurano, por isso é necessário que a próxima etapa reacional seja feita logo em seguida, sem purificação. Mesmo com a síntese do substrato, o produto é convertido totalmente em 2-fenilbenzofurano após o work-up da reação, com liberação de ácido metacrílico.

Uma outra estratégia foi pensada de modo que a acilação fosse feita antes, porém após o acoplamento com o fenilacetileno o produto também foi convertido em 2-fenilbenzofurano. As condições reacionais da reação com formamida e reagentes Fenton também converteriam o substrato no mesmo subproduto indesejado, por isso essa abordagem foi interrompida.

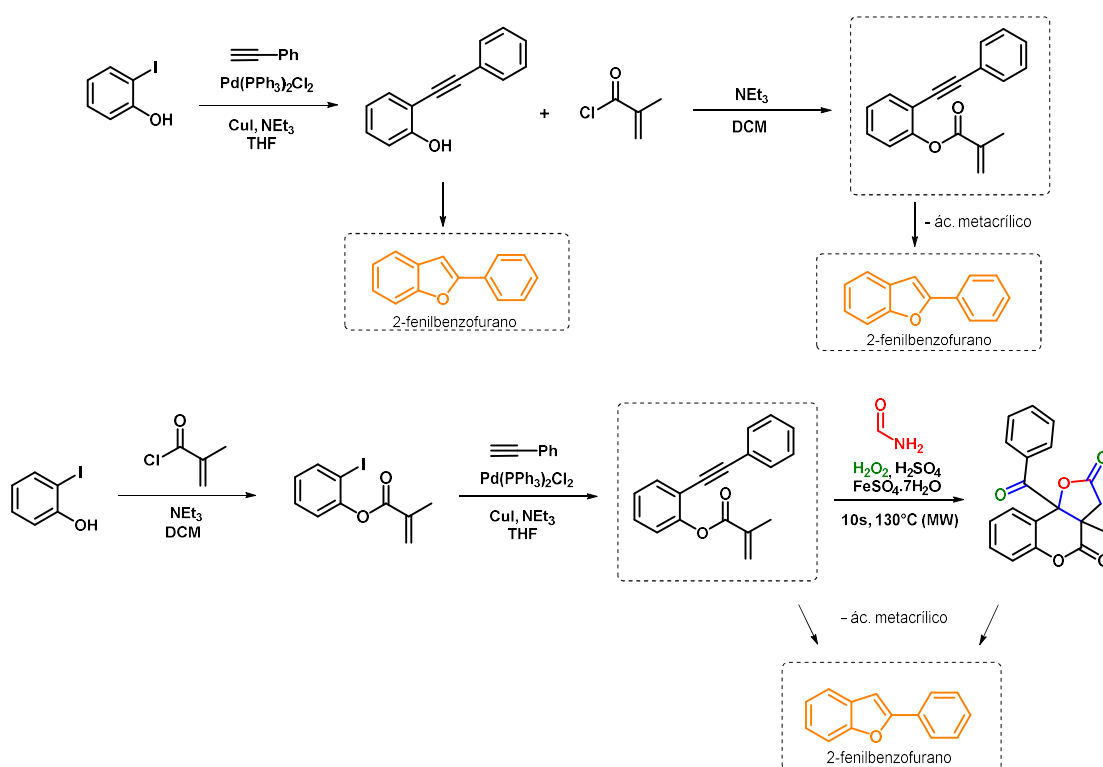


Figura 14. Problemas encontrados na síntese e utilização do metacrilato para reação com formamida e reagentes Fenton.

Os problemas encontrados na síntese do aminoacrilato mostrado na Figura 16 se resumem na fase de alquilação com o brometo. A reação com o brometo não ocorreu com a 2-feniletinilanilina e nem com 2-iodoanilina, mesmo com tempos prolongados e aquecimento à 70°C , apenas traços do produto eram observados.

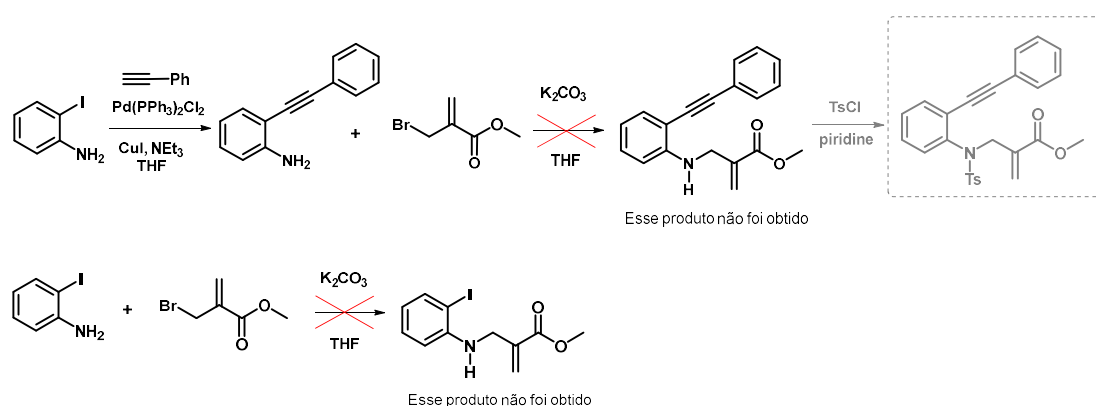


Figura 15. Problemas encontrados na síntese do aminoacrilato.

As estratégias mostradas acima foram momentaneamente abandonadas e resolvemos voltar à metacrilamida (ou 1,7-enina) já bastante explorada contra formamida e reagentes Fenton, utilizando outro catalisador ($K_2S_2O_8$), como demonstrado no item 3.4.

3.4. USO DE PERSULFATO PARA GERAÇÃO DE RADICAL CARBAMOÍLA E OBTENÇÃO DE 2-QUINOLINONAS

O persulfato de potássio ($K_2S_2O_8$) é um poderoso agente oxidante e pode ser utilizado como iniciador das reações radicalares para a geração do radical carbamoíla. O uso do persulfato de potássio como catalisador mostra que a reação pode ser conduzida sem a utilização de metais do bloco d.

A investigação da reatividade de 1,7-eninos frente a carbamoíla gerada na presença de $K_2S_2O_8$ foi iniciada usando o composto **1a** como referência. A Tabela 4 mostra a reatividade do substrato **1a** em um meio catalisado por irradiação de micro-ondas.

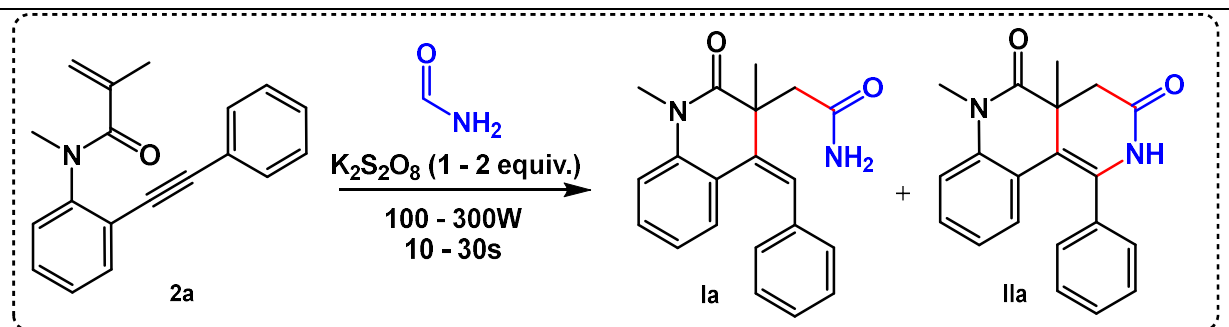
A utilização de maior quantidade de persulfato tende a aumentar a quantidade de subprodutos e conseqüentemente há uma menor seletividade para os produtos **Ia** e **Ila** (3,4-dihidro-2-quinolinona aberta e naftiridina respectivamente).

No início optou-se pela utilização de 2 equivalentes de persulfato e 300 W de potência durante 10 segundos (Tabela 4, entrada 1). Alguns subprodutos foram observados, como quinolinona fundida à gama-lactona e a redução do material de partida. A quinolinona **I** e a naftiridina **II** foram formadas em maior quantidade com a proporção de 2:1 respectivamente.

A prolongação do tempo (20 s) e diminuição da potência (100 W) levou a resultado similar (Tabela 4, entrada 2). Um tempo de 30 s e 100 W resultou em maior conversão à quinolinona **Ia** e menor proporção da naftiridina **Ila** (Tabela 4, entrada 3). A diminuição dos equivalentes de $K_2S_2O_8$ pela metade

revelou uma melhor seletividade na formação das estruturas **1a** e **1la** (Tabela 4, entradas 4 e 5). As condições da entrada 4 da tabela 2 foram repetidas em uma escala cinco vezes maior, porém não obtivemos sucesso na separação das estruturas **1a** e **1la**.

Tabela 4. Reatividade de **1a** com radical de formamida gerado por $S_2O_8^{2-}$ em micro-ondas.



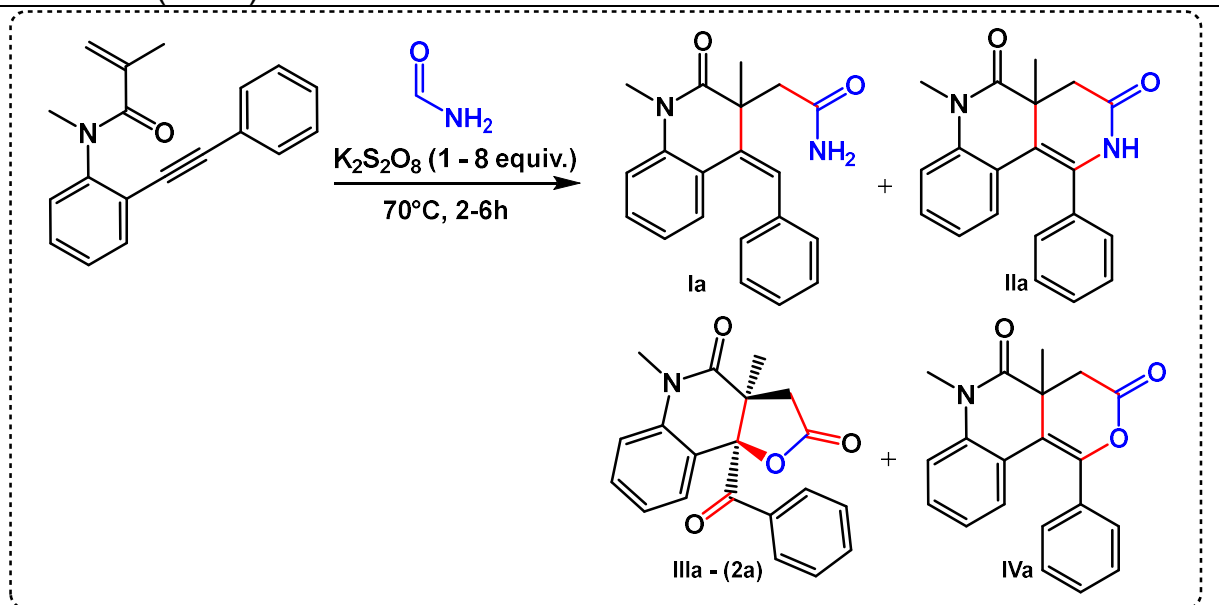
Entrada	$K_2S_2O_8$ (equivalentes)	Potência (W)	t (s)	Seletividade I/II (%)
1	2	300	10	33/16
2	2	100	20	30/14
3	2	100	30	43/9
4	1	100	30	58/18
5	1	300	10	51/21

^a Reações realizadas em reator de micro-ondas monomodal, iniciando com 27,5 mg da 1,7-enina **1a** (0,1 mmol), 1 mL de formamida e $K_2S_2O_8$ (0,1 ou 0,2 mmol). Após o aquecimento em micro-ondas a seletividade foi calculada pela integração das áreas em CG-EM.

As reações também foram realizadas em banho de óleo com o objetivo de testar condições mais brandas e controladas. Na Tabela 5 são mostradas as principais estruturas que foram obtidas a partir desses testes. A γ -lactona (**1lla**) foi favorecida pela quantidade menor de catalisador (1 equivalente) com conversão de 83% após 4 horas à 70°C (Tabela 5, entrada 1), o prolongamento desse tempo para 6 horas revelou uma possível deterioração

desse produto com seletividade de 73% para o produto **IIIa** (Tabela 5, entrada 2).

Tabela 5. Reatividade de **1a** com radical de formamida gerado por $S_2O_8^{2-}$ em banho ($70^\circ C$).



Entrada	$K_2S_2O_8$ (equiv.)	Ambiente reacional	t (h)	Seletividade
				Ia/IIa/IIIa/IVa (%)
1	1	Atmosférico	4	III(83%)
2	1	Atmosférico	6	III(73%)
3	1	Inerte (N_2)	6	I(73%)/ III(10%)/ IV(7%)
4	2	Inerte (N_2)	4	I(40%)/ II (12%) III(17%)/ IV(13%)
5	4	Inerte (N_2)	4	I(30%)/ III(37%)/ IV(33%)
6	8	Inerte (N_2)	2	III(49%)/ IV(45%)

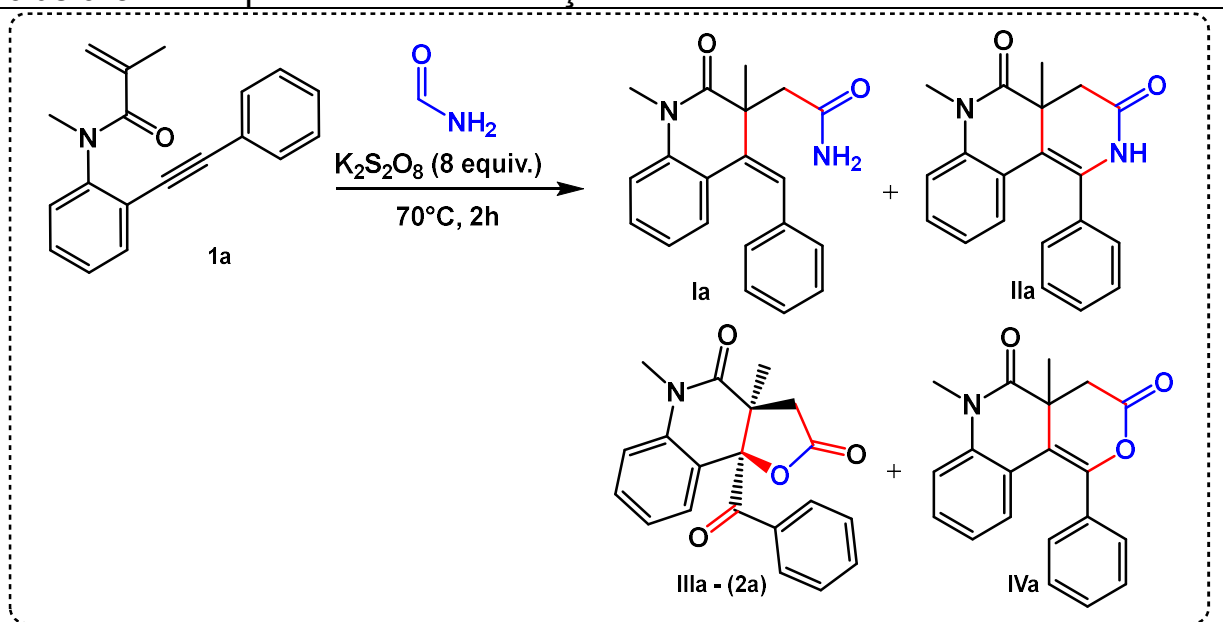
^a Reações realizadas em aquecimento convencional (banho de óleo à $70^\circ C$), iniciando com 27,5 mg da 1,7-enina **1a** (0,1 mmol), 1 mL de formamida e $K_2S_2O_8$ (0,1 – 0,8 mmol). Após o tempo reacional a seletividade foi calculada pela integração das áreas em CG-EM.

A preocupação com a reatividade desses compostos com o oxigênio do ar nos levou aos testes com ambiente reacional inerte (sob atmosfera de

N₂). O primeiro teste com 1 equivalente e 6 horas de reação revelou uma conversão de 73% na quinolinona **la**, e uma menor quantidade das lactonas **IIIa** e **IVa**, mostrando que o oxigênio pode estar agindo no mecanismo de reação (Tabela 5, entrada 3).

A maior quantidade de persulfato: 2, 4 e 8 equivalentes (Tabela 5, entradas 4, 5 e 6) mostrou que a formação de quinolinona aberta vai aos poucos dando espaço para a formação de γ e δ -lactonas. As condições da (Tabela 5, entrada 5) foram repetidas em escala 5 vezes maior e os rendimentos isolados foram de 17% (**IIIa**), 16% (**IVa**) e 18% (**la**). A δ -lactona **IV** é uma estrutura inédita e sua estrutura foi confirmada por RMN (nos anexos). A estrutura **la** não pode ser completamente purificada pois a sua separação da naftiridina **Ila** (mesmo em traços) não foi possível por cromatografia.

A formação de γ e δ -lactonas teve uma proporção de 1:1, com 8 equivalentes de K₂S₂O₈, 2h à 70°C sob atmosfera de N₂. Essas condições foram repetidas com um acompanhamento de tempo em tempo (a cada 20 minutos) para a observação da mistura reacional em diferentes momentos (Tabela 6).

Tabela 6. Acompanhamento da reação.

Tempo (min.)	1a (%)	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)
20	35,1	45,7	14	3,7	1,5
40	30,5	32,1	10,8	13,5	13,1
60	13,6	36,4	9,5	20,7	19,8
80	5,9	37,8	7,3	25,5	23,5
100	1,7	30,1	4,7	31,5	31,9
120	-	18,8	-	40,1	41,1

^a Reações realizadas em 2 horas de aquecimento convencional (banho de óleo à $70^\circ C$), iniciando com 27,5 mg da 1,7-enina **1a** (0,1 mmol), 1 mL de formamida e $K_2S_2O_8$ (0,8 mmol). A cada 20 minutos 100 μL da mistura reacional eram analisados por CG-EM, a seletividade foi calculada pela integração das áreas em CG-EM.

Em 20 minutos de reação, ainda há 35,1% do material de partida (**1a**), mas com bastante conversão em quinolinona aberta (**I**/ 45,7%) e uma menor proporção da naftiridina (**II**/ 14%). Com o passar do tempo a quinolinona **I** e a naftiridina **II** vão dando espaço para a formação das lactonas **III** e **IV**, após

duas horas de reação a 1,7-enina **1a** foi totalmente consumida com uma proporção de 1:1 entre as duas lactonas.

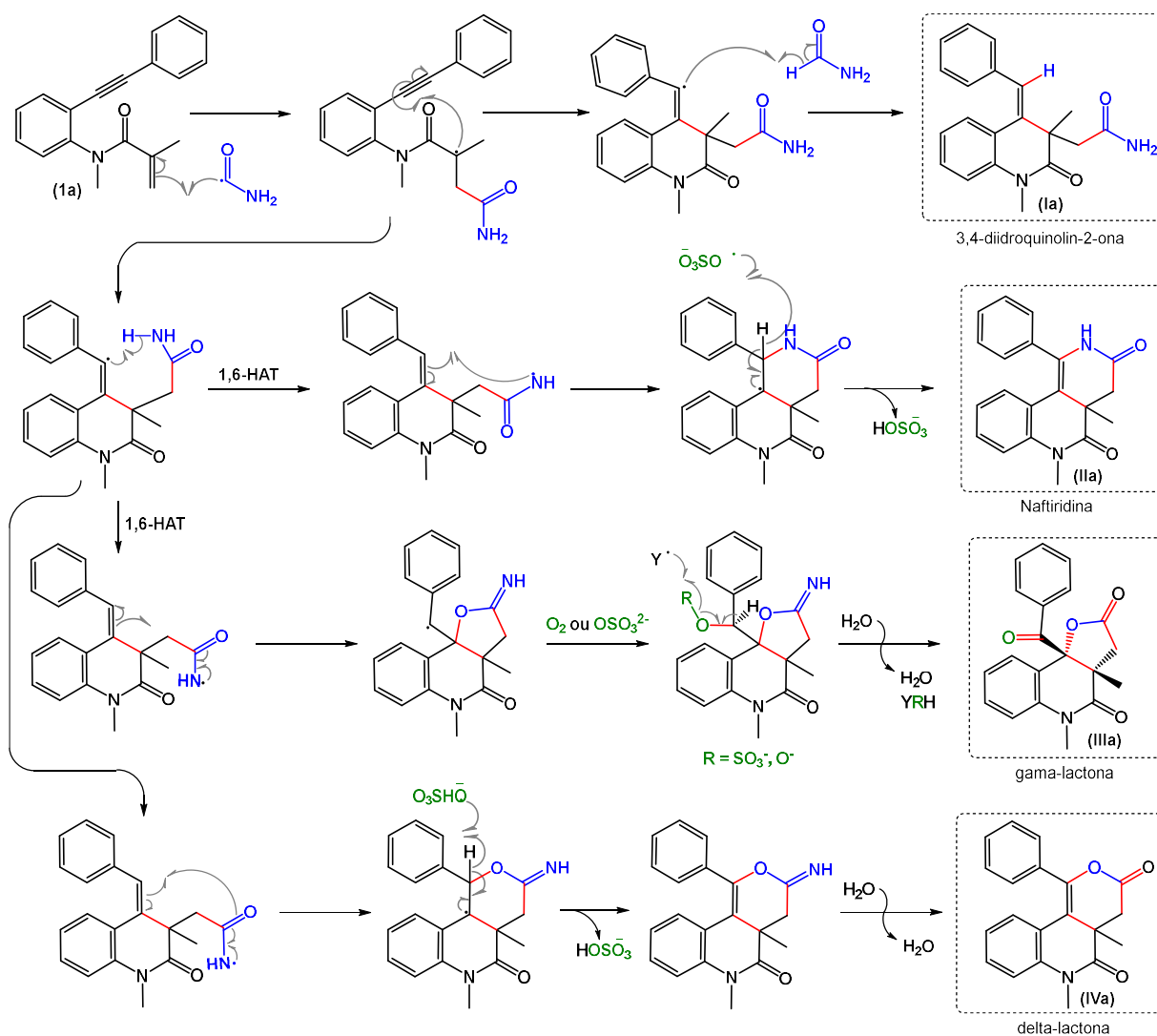


Figura 16. Mecanismos propostos para a formação dos produtos **Ia**, **IIa**, **IIIa** e **IVa**.

Os possíveis mecanismos são mostrados na Figura 17. Os testes realizados e os conhecimentos já mostrados pela literatura, sobre reatividade de 1,7-eninos e reações radiculares com persulfato, nos permitiram propor um possível mecanismo para a formação das 4 moléculas observadas nesse estudo. A formação da quinolinona aberta (**I**) ocorre mais rapidamente (como observado na tabela 4) e aos poucos vai dando espaço

para os outros produtos que são formados através de uma transferência de hidrogênio (1,6-HAT) e depois ciclizam com a dupla ligação.

Como demonstrado experimentalmente, as duas lactonas são formadas em um segundo momento e por isso necessitam de maior quantidade de persulfato (III e IV) ou então de contato com o oxigênio atmosférico (III). Por essa razão a formação de III pode envolver dois tipos de mecanismo, com o O₂ ou então com o excesso de íons S₂O₈²⁻.

4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O FeSO₄ já é utilizado como catalisador em reações orgânicas.¹⁰⁻¹³ O reagente de Fenton consiste em uma solução envolvendo FeSO₄, H₂O₂ e H₂SO₄ e tem sido usado há muito tempo na oxidação e decomposição de poluentes orgânicos.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Esse método também pode iniciar uma propagação radicalar com a abstração de hidrogênio de compostos orgânicos. De fato, o procedimento mostrado no trabalho atual apresenta rendimentos limitados devido ao seu mecanismo de reação, e não ao catalisador.

Nosso objetivo foi focado no catalisador mais eficiente descrito para a produção de radicais hidroxila a partir do processo de Fenton homogêneo, no qual o radical carbamoíla é gerado a partir de formamida pela ação dos radicais hidroxila.¹⁰⁻¹³ Decidimos considerar um catalisador barato com boa solubilidade em formamida (FeSO₄), além disso, a formamida é um solvente bem conhecido para vários processos e reações, além de ser um solvente barato que pode ser reciclado por destilação.¹

A obtenção de 2-quinolinonas a partir de 1,7-eninos já é bem conhecida.¹⁴⁻²³ No entanto, esse trabalho revela uma reação ultrarrápida de 10 segundos envolvendo múltiplas etapas de reação, como a abstração de

hidrogênio para formar radicais carbamoíla e hidroxila, formação de 2-quinolinonas, hidroxilação radicalar, epoxidação e abertura do anel de epóxido. Todas essas etapas levaram à formação de produtos isolados com diastereosseletividade definida.

Foram selecionados 15 exemplos funcionalizados para demonstrar amplamente a reatividade do nosso sistema de reação sob irradiação de micro-ondas. Acreditamos que tenhamos apresentado de forma abrangente a eficiência desse sistema composto por *N*-(*o*-etinilaril)acrilamidas e formamida e reagentes de Fenton. Nosso foco foi fornecer informações inovadoras sobre as reações em cascata ultrarrápidas para a construção de compostos funcionalizados.

Em resumo esse trabalho descreve uma nova metodologia sintética para compostos altamente funcionalizados. Uma pesquisa bibliográfica revelou que não há nenhuma metodologia sintética descrita para 2-quinolinona fusionada com γ -lactonas. A irradiação de micro-ondas garantiu a construção ultrarrápida, um processo de apenas 10 segundos. Vários passos de reação foram revelados, pela primeira vez, para a construção das novas 2-quinolinonas fusionadas com γ -lactonas. Podemos esperar futuras aplicações sintéticas de nossa metodologia utilizando reagentes de Fenton em formamida sob reações assistidas por micro-ondas.

- Obtenção de uma nova classe de moléculas, com dois centros quirais e de maneira seletiva (apenas um par de enantiômeros foi detectado);
- A utilização de micro-ondas permitiu o aprimoramento das condições reacionais: menor tempo reacional (“1440 vezes” mais rápido) e menor quantidade de reagentes;

- Formação de 5 novas ligações, fechamento de dois novos heterociclos, quatro diferentes etapas reacionais em um único procedimento;
- Possibilidade de inserção de diferentes grupos (halogênios e grupos alquil) nos anéis aromáticos e no nitrogênio do substrato, permitindo variabilidade estrutural da metodologia;
- Utilização de ferro como catalisador (barato) e água oxigenada como oxidante (verde);

Uma segunda vertente desse trabalho possibilitou a obtenção de novas estruturas, e ainda está em desenvolvimento. A reatividade das 1,7-eninos com o radical carbamoíla da formamida, gerado a partir de reação com $K_2S_2O_8$ em meio livre de catalisadores metálicos, foi avaliada. Embora nem todos os substratos sintetizados tenham sido testados nas mesmas condições reacionais, resultados interessantes foram obtidos com o substrato modelo **1a**.

Utilizando uma reação catalisada por irradiação de micro-ondas a uma potência de 100W e empregando 1 equivalente de $K_2S_2O_8$, foram alcançadas conversões de 58% e 18% para a formação da quinolinona (I) e da naftiridina (II), respectivamente, em apenas 30 segundos. Essa reação foi posteriormente escalonada em 5 vezes para a obtenção dos produtos em maior rendimento. No entanto, a separação desses dois produtos por cromatografia em coluna de sílica-gel não foi possível.

Resultados bastante relevantes foram obtidos por reações conduzidas em banho de óleo a 70 °C sob fluxo de gás inerte (N_2). Utilizando 4 equivalentes de $K_2S_2O_8$ e um tempo de reação de 4 horas, obteve-se uma conversão 1:1:1 da quinolinona (I), da γ -lactona (III) e da δ -lactona (IV), sendo que a quinolinona (I) e a δ -lactona (IV) são estruturas inéditas. No

entanto, apenas a δ -lactona (IV) pôde ser purificada e caracterizada. Repetindo a reação em uma escala maior, foram obtidos rendimentos de 17% e 18% para as γ e δ -lactonas (III e IV) puras, respectivamente. Outro resultado relevante foi alcançado utilizando 8 equivalentes de $K_2S_2O_8$ e um tempo de reação de 2 horas, resultando em uma conversão 1:1 das γ e δ -lactonas (III e IV). Essa reação foi monitorada a cada 20 minutos e inicialmente observou-se uma maior conversão do substrato nas estruturas I e II (quinolinona e naftiridina), mas com o decorrer do tempo, houve um aumento na proporção das γ e δ -lactonas (III e IV). Esses resultados foram importantes para a proposição de um mecanismo para as reações estudadas.

Atualmente, apenas sete petroquímicos são utilizados como blocos de construção para 90% da produção de química orgânica: metanol, olefinas (etileno), propileno, butadieno, benzeno, tolueno e xileno. A partir dessas moléculas simples, são produzidos uma variedade de produtos, como detergentes, fertilizantes, inseticidas, medicamentos e plásticos.¹²³

No entanto, a busca por alternativas que reduzam a dependência de combustíveis fósseis é cada vez mais necessária. Uma das alternativas mais estudadas é o dióxido de carbono (CO_2), pois ele é uma fonte de carbono e também um dos principais responsáveis pela poluição atmosférica e pelas mudanças climáticas. Portanto, é essencial desenvolver formas de capturar e reutilizar esse composto.¹²³⁻¹²⁶

Em altas temperaturas, a formamida pode ser decomposta em monóxido de carbono e amônia, ambos compostos que podem ser matérias-primas para a produção de formamida. Alguns estudos demonstram que o CO_2 pode ser utilizado na produção de formamida, abrindo caminho para a produção de compostos orgânicos a partir de carbono reciclado. A

formamida possui uma ampla reatividade e pode ser utilizada na síntese de diversos compostos.

Essas descobertas representam um avanço promissor na busca por alternativas mais sustentáveis na química orgânica, permitindo a utilização de fontes renováveis e a redução do impacto ambiental causado pela dependência de recursos fósseis.¹²³⁻¹⁶

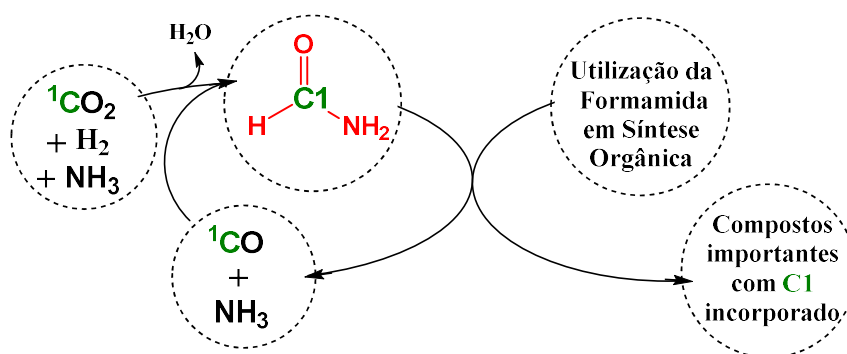


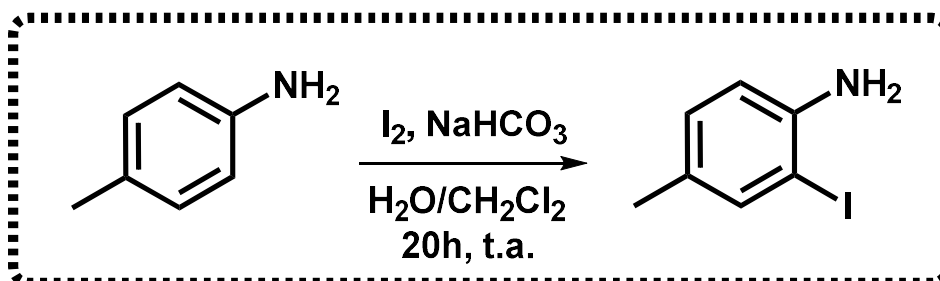
Figura 17. Possibilidade de aproveitamento do carbono provindo de CO_2 e utilização em derivados da formamida.

Recentemente, estudos têm mostrado o uso de catalisadores de ouro na síntese de formamida a partir de dióxido de carbono, hidrogênio e amônia (Figura 18).⁹ Além disso, foi observada a hidroboração do CO_2 na presença de BH_3NH_3 e bases orgânicas.¹²⁷

Essas metodologias ainda são pouco comuns, porém, considerando a química da formamida e o potencial de aproveitamento de carbono envolvido nesse processo,^{2-8, 10-13, 24-44} existem diversas possibilidades para sua síntese utilizando diferentes catalisadores. Por exemplo, o uso de catalisadores de rutênio permite a produção de hidrogênio e dióxido de carbono a partir de soluções aquosas de formaldeído,^{128,129} bem como de soluções de metanol^{130,131}.

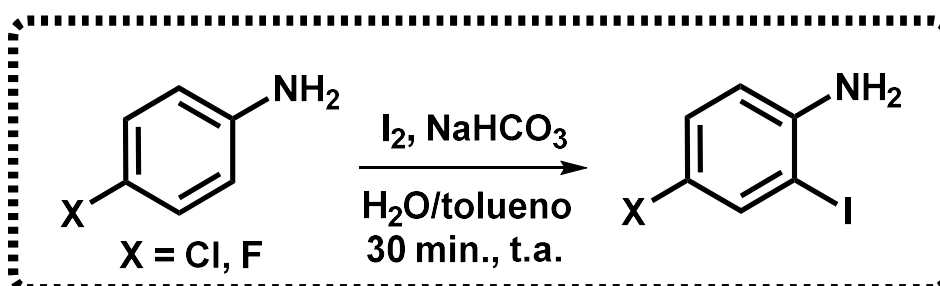
5. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.1. SÍNTESE DE 2-iodoANILINAS SUBSTITUÍDAS



Obtenção de 2-iodo-4-metilanilina (Halogenação): em um balão de 250 mL, foram adicionados a p-toluidina (2,65 g; 24,7 mmol), o I₂ (6,15 g; 24,2 mmol) e NaHCO₃ (2,70 g; 32,1 mmol). Em seguida, foram adicionados CH₂Cl₂ (50 mL), H₂O (25 mL) e o sistema bifásico foi colocado sob agitação com agitador magnético por 21 horas à temperatura ambiente.

Após esse tempo, o conteúdo reacional foi colocado em funil de separação, as fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução de Na₂S₂O₃ 5% (100 mL), secas com MgSO₄ e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel com o eluente hexano/acetato de etila (1:1) e analisado em CG-EM.

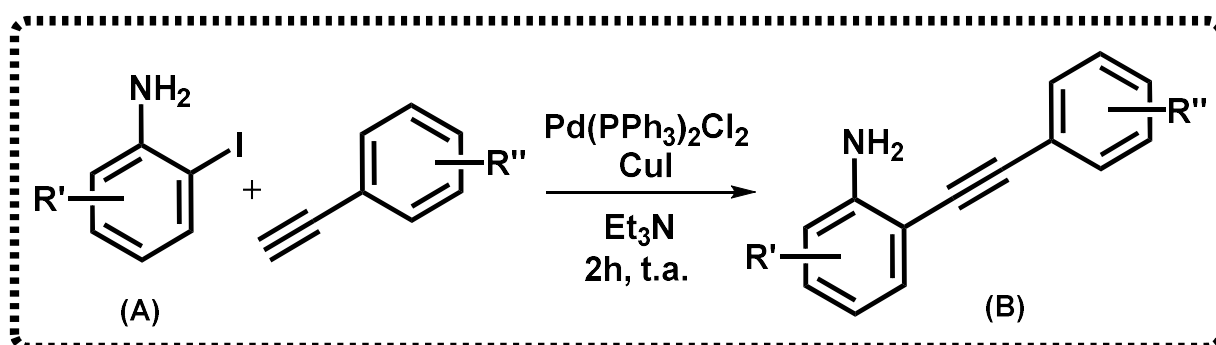


Obtenção de 2-iodo-4-cloroanilina (Halogenação): em um balão de 100 mL, foram adicionados a p-cloroanilina (2,42 g; 19,0 mmol), o I₂ (3,75 g; 14,8 mmol) e NaHCO₃ (2,70 g; 32,1 mmol). Em seguida, foram adicionados

tolueno (1,5 mL), H₂O (50 mL) e o sistema foi deixado sob agitação com agitador magnético por 22 horas à temperatura ambiente.

O conteúdo reacional foi diluído em 250 mL de H₂O em um funil de separação, não foi necessário ajustar o pH ($7 \leq \text{pH} \leq 8$), as fases foram separadas e a fase aquosa extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução de Na₂S₂O₃ 5% (100 mL), secas com MgSO₄ e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel com o eluente hexano/acetato de etila (7:3) e analisado em CG-EM.

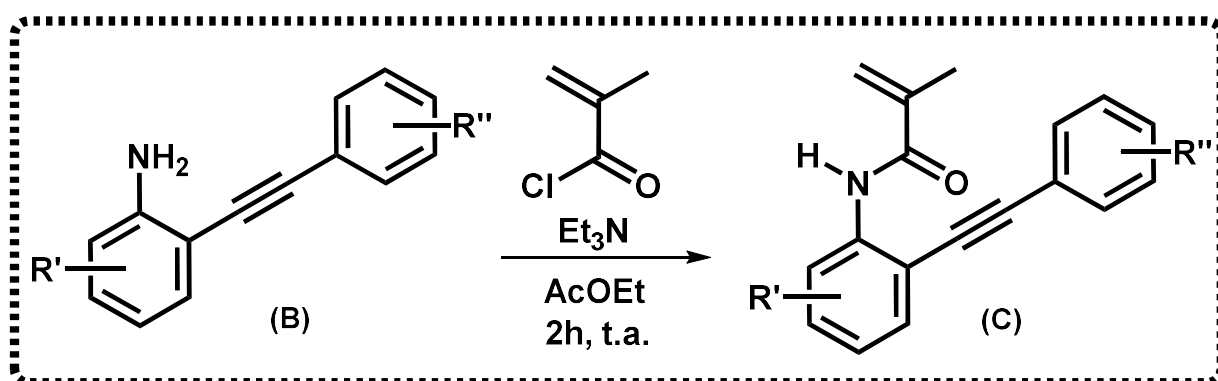
5.2. SÍNTESE DE 1,7 ENINOS



Obtenção de **(B)** (Acoplamento de Sonogashira): Em um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados 20 mL de trietilamina à qual foi borbulhado N₂ durante 20 min, sob agitação magnética. A anilina escolhida A (5 mmol) foi adicionada ao balão e o sistema foi mantido sob fluxo de N₂ e agitação magnética até a dissolução do reagente A. Em seguida, os outros reagentes foram adicionados na seguinte ordem: Pd(PPh₃)₂Cl₂ (140 mg; 4 mol %), CuI (40 mg; 4 mol %) e o respectivo acetileno (5,5 mmol). A reação permaneceu sob agitação magnética, em atmosfera de N₂ e temperatura ambiente pelo tempo indicado na Tabela 1.

Ao fim da reação 40 mL de H₂O foram adicionados, a trietilamina foi retirada sob pressão reduzida em rotaevaporador. O conteúdo obtido foi

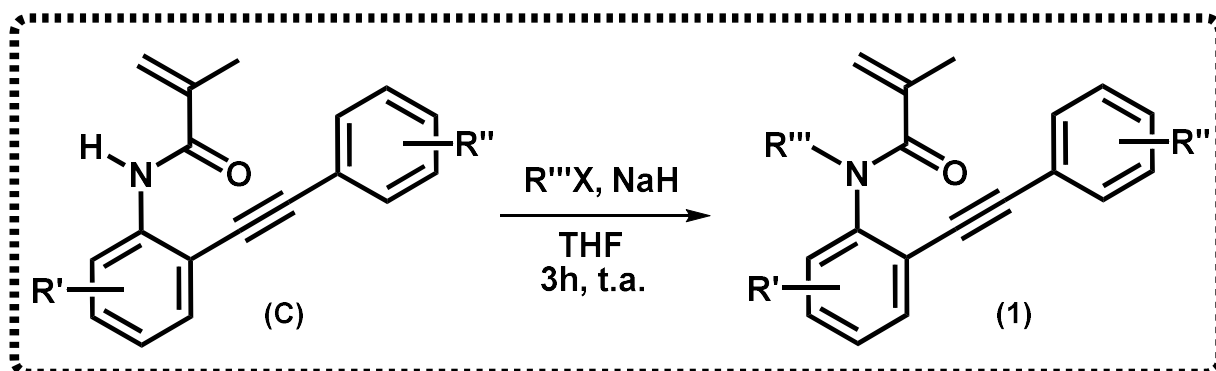
transferido para um funil de separação, ao qual foram adicionados 30 mL de acetato de etila, as fases foram separadas e a fase aquosa extraída com acetato de etila (2 x 30 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NaCl (50 mL), secas com MgSO₄ e filtradas. O filtrado obtido foi concentrado sob pressão reduzida em rotaevaporador até que seu volume fosse cerca de 30 mL e analisado em CG-EM.



Obtenção de **(C)** (Acilação): Ao balão de 100 mL contendo uma barra magnética e o substrato **(B)** (5 mmol), diluído em cerca de 30 mL de acetato de etila, foram adicionados a trietilamina (1,4 mL; 10 mmol) e o cloreto de metacrilóila (970 µL; 10 mmol), diluído em 10 mL de AcOEt. A reação permaneceu pelo tempo e sob temperatura indicados na Tabela 1, sob agitação magnética e atmosfera de N₂.

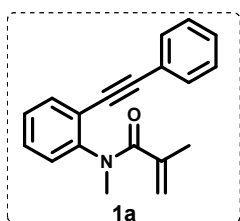
O conteúdo obtido foi transferido para um funil de separação, ao qual foram adicionados 60 mL de H₂O e 25 mL de acetato de etila, as fases foram separadas e a fase aquosa extraída com acetato de etila (2 x 25 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NaCl (60 mL), secas com MgSO₄ e filtradas. Ao filtrado foram adicionadas 5 espátulas de sílica-gel e concentrado sob pressão reduzida em rotaevaporador. O material obtido foi purificado por cromatografia em coluna

de sílica-gel usando como eluente hexano/acetato de etila (9:1) e analisado em CG-EM.



Obtenção de **(1)** (Alquilação): No balão de 100 mL contendo barra magnética e o substrato **(C)** (5 mmol) foram adicionados 30 mL de THF seco e o mesmo foi mantido sob fluxo de N₂, à 0 °C em banho de gelo e o NaH 60% (500 mg; 12,5 mmol) foi adicionado. Em seguida, o respectivo haleto de alquila (12,5 mmol) foi adicionado e a reação permaneceu pelo tempo e sob temperatura indicados na Tabela 1, sob agitação magnética e fluxo de N₂.

Ao fim da reação foram adicionados 50 mL de H₂O e o THF foi evaporado sob pressão reduzida. O conteúdo obtido foi transferido para um funil de separação, ao qual foram adicionados 25 mL de acetato de etila, as fases foram separadas e a fase aquosa extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NaCl (60 mL), secas com MgSO₄ e filtradas. Ao filtrado foram adicionadas 5 espátulas de sílica-gel e concentrado sob pressão reduzida em rotaevaporador. O material obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel usando como eluente hexano/acetato de etila (8:2) e analisado em CG-EM.

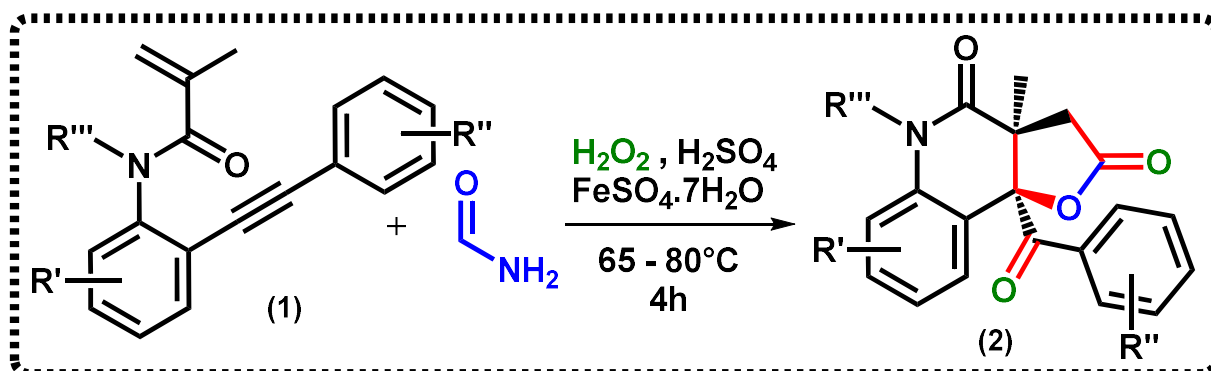


N-metil-N-(2-(feniletinil)fenil)metacrilamida (1a): sólido amarelo, rendimento de 70%; $R_f = 0.76$ (1:1, EtOAc/hexano);

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57-7.52 (m, 3H), 7.37-7.27 (m, 5H), 7.19 (dd, $J = 1.34$ Hz and $J = 7.52$ Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.85 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 172.30, 146.36, 140.44, 132.92, 131.63, 129.21, 128.75, 128.46, 128.21, 127.46, 122.58, 122.30, 118.97, 94.76, 85.69, 36.92, 20.13 ppm. **MS-EI:** m/z (%) 275 (M^+ , 33) 41 (100).

5.3. REAÇÕES DE CARBAMOILAÇÃO COM REAGENTES FENTON

5.3.1. REAÇÕES EM BANHO DE ÓLEO

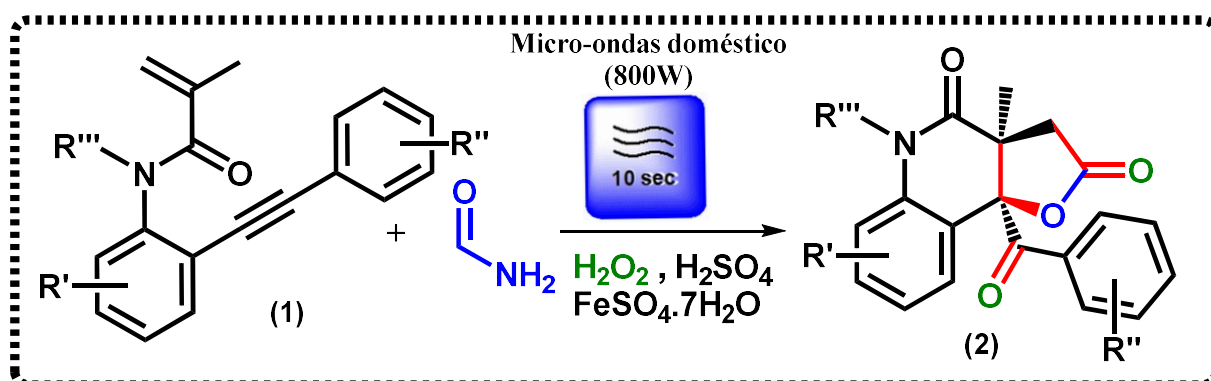


Em um balão de fundo redondo de 10 mL foram adicionados 0,5 mmol do substrato, 5 mL de formamida e o sistema foi colocado sob agitação magnética, banho de óleo e sob o ambiente reacional apresentado na Tabela 3 até dissolução do substrato. Após solubilização do substrato, são adicionados o equivalente de $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, apresentado na Tabela 3, e o sistema é mantido sob as condições de tempo apresentadas na Tabela 3.

Após a reação, o material obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando-se um gradiente de eluentes hexano/acetato de etila (1:1, 3:7 e acetato de etila 100 %) até que o produto desejado fosse

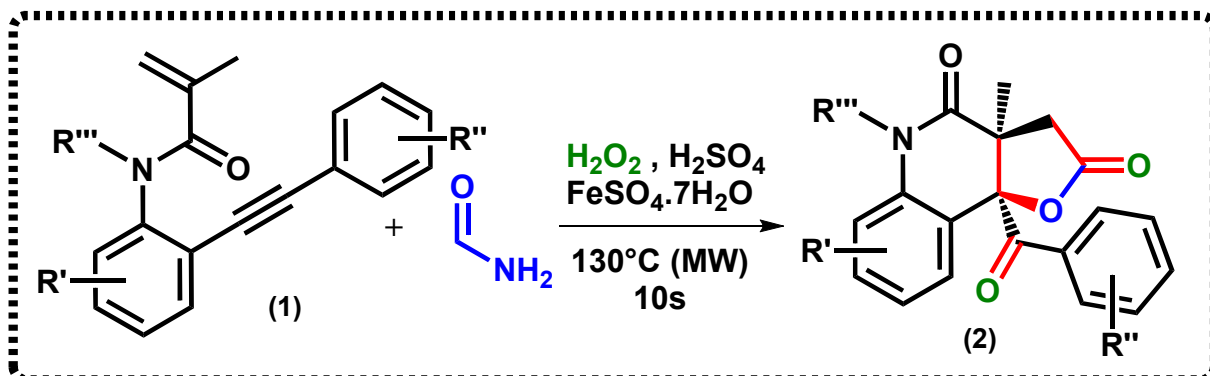
coletado. Suas respectivas frações foram combinadas e uma alíquota utilizada para análise em CG-EM. Hexano e acetato de etila foram evaporados sob pressão reduzida em rotaevaporador e vácuo e o rendimento calculado.

5.3.2. REAÇÕES EM MICRO-ONDAS CASEIRO



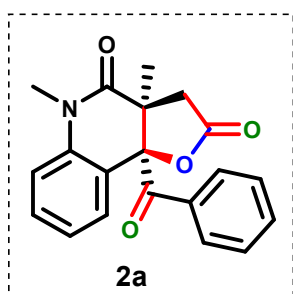
O composto (1a) (137,6 mg, 0,5 mmol) foi solubilizado em formamida (5 mL) a 80°C. FeSO₄·7H₂O (100 mM) (80 µL; 0,01 mmol), H₂SO₄ (107 µL; 2 mmol) e H₂O₂ (30%) (454 µL; 4 mmol) foram adicionados ao balão de fundo redondo, respectivamente. A mistura resultante foi submetida a um forno micro-ondas doméstico por 10 segundos (800 W) (O balão de fundo redondo não foi vedado durante a exposição à irradiação de micro-ondas). Na₂SO₃ (500 mg; 4 mmol) foi adicionado e a formamida foi removida por destilação em pressão reduzida. A mistura bruta foi utilizada para carregar uma coluna de cromatografia de vidro (sílica gel; diâmetro = 4,5 cm, comprimento = 22 cm). Uma mistura de EtOAc/hexano (1:1) foi utilizada como eluente (2a: R_f = 0,69/rendimento de 17%).

5.3.3. REAÇÕES EM MICRO-ONDAS MONOMODO



Em um tubo de reação para micro-ondas de 10 mL foram adicionados 0,1 mmol do substrato, 1 mL de formamida e o sistema foi colocado em banho de óleo a 70 °C para a dissolução do substrato. Após solubilização do substrato, o sistema é retirado do banho de óleo, a ele são adicionados o equivalente de K₂S₂O₈, apresentado na Tabela 2, e o sistema é colocado em micro-ondas sob as condições de potência e tempo apresentadas na Tabela 2.

Após a reação, foram adicionados 1 mL de H₂O e 1 mL de acetato de etila, as fases foram separadas com auxílio de pipeta de Pasteur e a fase aquosa extraída com acetato de etila (2 x 1 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO₄ e analisadas em CG-EM.

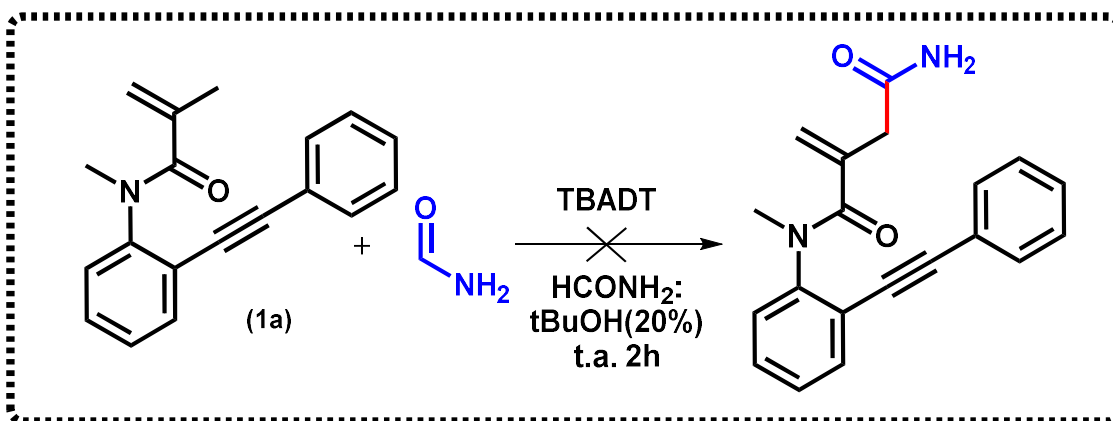


9b-benzil-3a,5-dimetil-3,3a,5,9b-tetrahidrofuro[3,2-c]quinolin-2,4-diona (2a): Sólido branco, rendimento de 43%; R_f = 0.69 (1:1, EtOAc/hexano);

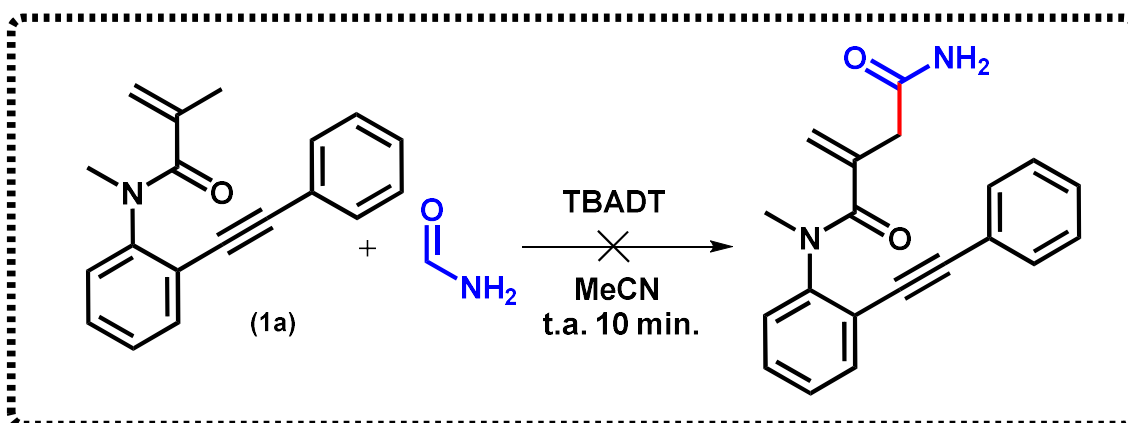
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, J = 7.95 Hz, 2H), 7.63 (t, J = 7.32 Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.40 (t, J = 7.86 Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.84 (d, J = 16.86 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 16.89 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 196.18, 172.42, 168.08, 138.29, 134.71, 134.03, 131.02, 130.11, 128.72, 128.26, 123.78, 122.27,

115.36, 91.98, 48.56, 40.74, 30.16, 19.28 ppm. **MS-EI:** m/z (%) 335 (M^+ , 2) 230 (100). **HRMS (ESI-TOF)** calcd for $C_{20}H_{17}NO_4$ [$M^+ Na$] $^+$ 358.1055, found 358.1054.

5.4. REAÇÕES DE CARBAMOILAÇÃO COM TBADT



Em um frasco de 5 mL foram adicionados o substrato **1a** (0,1 mmol, 27,5 mg, 0,1 mmol) e $tBuOH$ (200 μL). Após solubilização a formamida (800 μL) e o catalisador TBADT (6,7 mg, 2 μmol) foram adicionados. A reação foi acompanhada por CCD e CG-EM. Não houve conversão do material de partida.



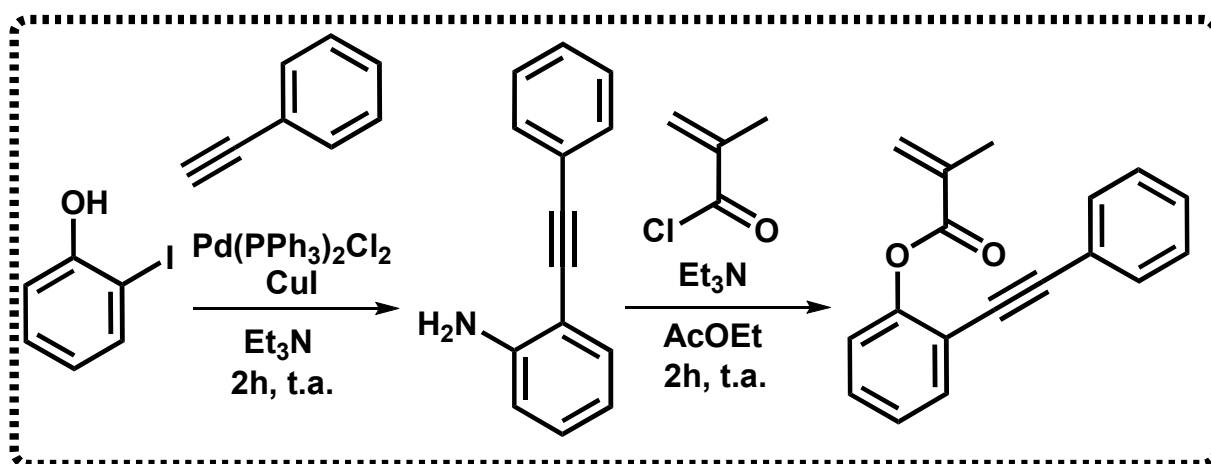
Inicialmente foram preparadas duas soluções:

- A) Composto **1a** (137,5 mg, 0,5 mmol) + formamida (160 μL , 4 mmol) + acetonitrila (2,5 mL).
- B) TBADT (33,2 mg, 0,01 mmol) + acetonitrila (2,5 mL).

Em ambas soluções foi borbulhado N_2 durante 10 minutos. As soluções foram adicionadas sob fluxo ($100 \mu\text{L}/\text{min.}$) em um sistema contendo a lâmpada de UV (tempo total = 48 min.). A reação começou a ser coletada após 20 min. Ao final da reação a solução foi filtrada e analisada por CCD e CG-EM. Não houve conversão do material de partida.

5.5. SÍNTESE DE OUTROS ACEPTORES DE RADICAL

5.5.1. SÍNTESE DO 2-(FENILETINIL)FENIL METACRILATO



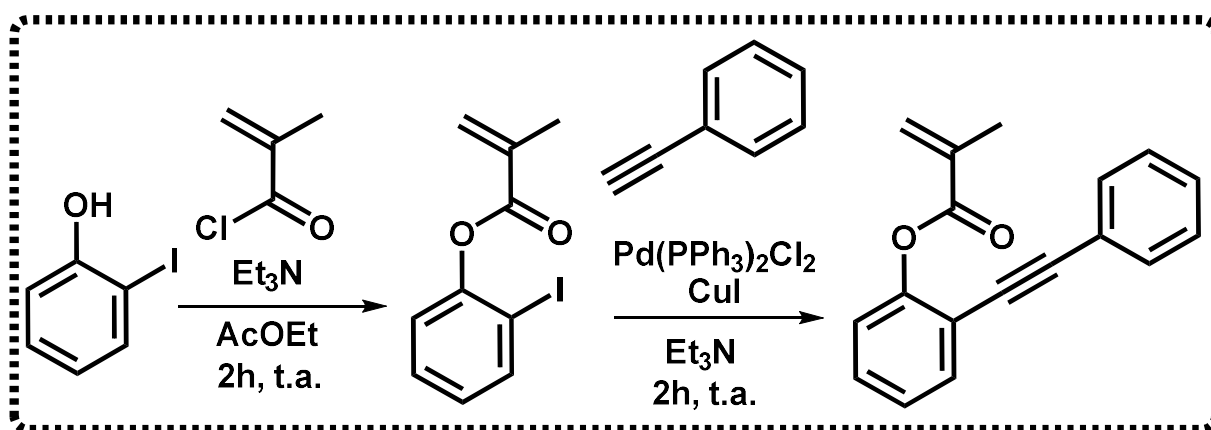
(Acoplamento de Sonogashira): Em um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados 20 mL de trietilamina à qual foi borbulhado N_2 durante 20 min, sob agitação magnética. A 2-iodofenol (5 mmol) foi adicionado ao balão e o sistema foi mantido sob fluxo de N_2 e agitação magnética até a dissolução do reagente A. Em seguida, os outros reagentes foram adicionados na seguinte ordem: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (140 mg; 4 mol %), CuI (40 mg; 4 mol %) e o respectivo acetileno (5,5 mmol). A reação permaneceu sob agitação magnética, em atmosfera de N_2 e temperatura ambiente pelo tempo indicado na Tabela 1.

Ao fim da reação 40 mL de H_2O foram adicionados, a trietilamina foi retirada sob pressão reduzida em rotaevaporador. O conteúdo obtido foi

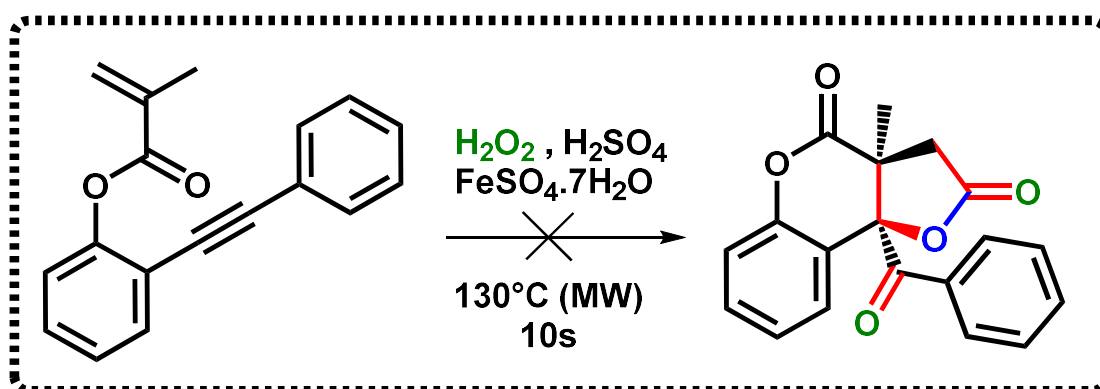
transferido para um funil de separação, ao qual foram adicionados 30 mL de acetato de etila, as fases foram separadas e a fase aquosa extraída com acetato de etila (2 x 30 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NaCl (50 mL), secas com MgSO₄ e filtradas. O filtrado obtido foi concentrado sob pressão reduzida em rotaevaporador até que seu volume fosse cerca de 30 mL e analisado em CG-EM.

(Acilação): Ao balão de 100 mL contendo uma barra magnética e a enina diluída em cerca de 30 mL de acetato de etila, foram adicionados a trietilamina (1,4 mL; 10 mmol) e o cloreto de metacrilóila (970 µL; 10 mmol), diluído em 10 mL de AcOEt. A reação permaneceu 2 h à temperatura ambiente sob agitação magnética e atmosfera de N₂.

O conteúdo obtido foi transferido para um funil de separação, ao qual foram adicionados 60 mL de H₂O e 25 mL de acetato de etila, as fases foram separadas e a fase aquosa extraída com acetato de etila (2 x 25 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NaCl (60 mL), secas com MgSO₄ e filtradas. Ao filtrado foram adicionadas 5 espátulas de sílica-gel e concentrado sob pressão reduzida em rotaevaporador. O material obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel usando como eluente hexano/acetato de etila (9:1) e analisado em CG-EM.¹¹⁹⁻¹²² O composto obtido (2-fenilbenzofurano) possui a mesma massa do material de partida e não reagiu com o cloreto de metacrilóila.

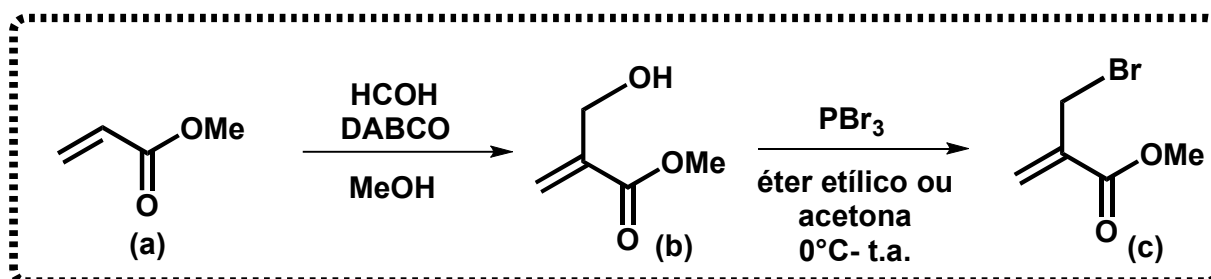


A quantidade de reagentes (cloreto de metacrilóila e trietilamina) foi dobrada com o intuito de forçar a formação do produto. Porém, esse foi obtido apenas quando todo o processo foi feito no mesmo dia. Assim que purificado o produto começa a ser degradado. Também foi feita a etapa de acilação antes do acoplamento com o fenilacetileno, porém com o produto também sendo rapidamente degradado à 2-fenilbenzofurano.



As condições especificadas no item 5.3.3. foram aplicadas em uma para esse substrato, no mesmo dia em que foi sintetizado. Porém as condições oxidativas do meio novamente levaram à formação de 2-fenilbenzofurano.

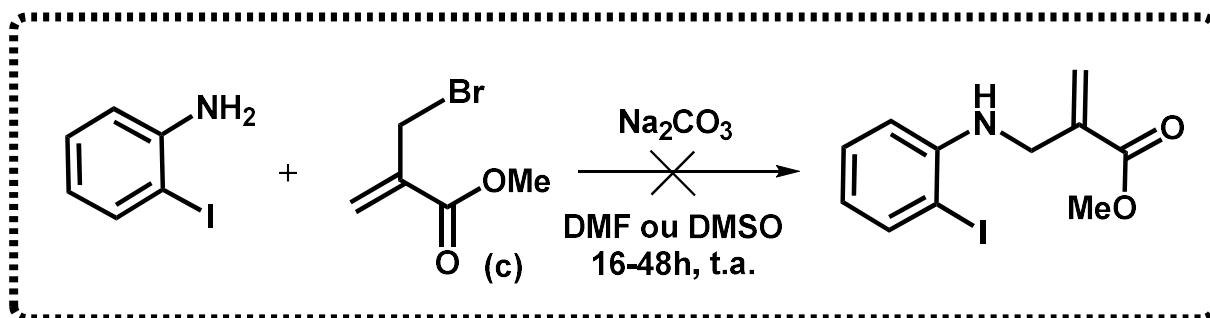
5.5.2. SÍNTESE DE ACRILATO DE METIL-2-((N-(2-(FENILETINIL)FENIL)PIVALAMIDO)METILA)



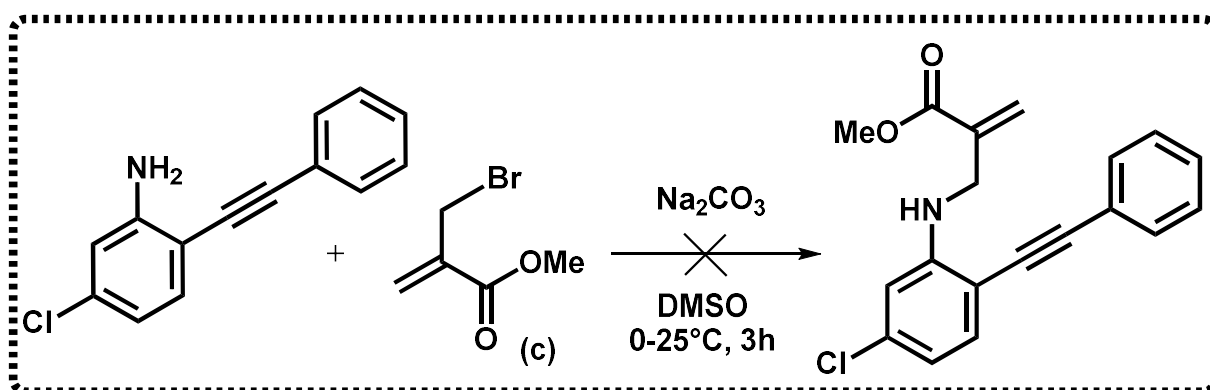
O acrilato de metila (a) (4,7 mL, 50 mmol) foi solubilizado em 40 mL do solvente da reação dioxano/água (1:1). O paraformaldeído (1,65 g., 55

mmol) e o DABCO (68 g., 60 mmol) foram adicionados e a reação permaneceu 30 h sob agitação à temperatura ambiente. Ao fim da reação 100 mL de água foram adicionados e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com salmoura (100 mL), seca com MgSO_4 e filtrada. Coluna foi realizada com o eluente hexano:AcOEt (4:1). Rendimento: 4 g (70%).¹³

Em um balão de 50 mL foi adicionado o composto (b) que foi diluído em 10 mL de éter etílico. Em seguida, sob banho de gelo e sal (-10 °C) o PBr_3 (450 μL , 4,75 mmol) foi adicionado gota à gota, a mistura permaneceu 3 h sob agitação. Ao fim da reação 50 mL de água foram adicionados, a fase aquosa foi extraída com hexano (3 x 50 mL). A fase orgânica resultante foi seca com MgSO_4 e filtrada. A reação foi acompanhada com CCD (9:1 hexano:AcOEt, revelador: KMnO_4).¹³



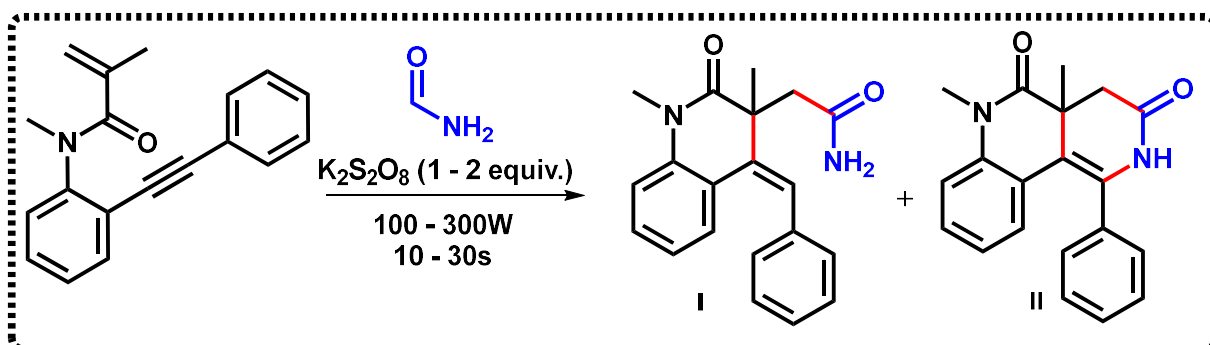
Em um balão de 250 mL foram adicionados 2-iodoanilina (1,12 g, 5 mmol) que foi solubilizado em 25 mL de DMSO. O Na_2CO_3 (500 mg, 4,7 mmol) foi adicionado e o brometo (c) (10 mmol) foi adicionado gota à gota. Após 16 horas sob agitação à temperatura ambiente a reação foi finalizada com a adição de 250 mL de água. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 150 mL). A fase orgânica resultante foi seca com MgSO_4 e filtrada. A análise foi feita por CCD e CG-EM. A reação não aconteceu.¹³



O mesmo procedimento foi feito após o acoplamento de Sonogashira da 4-cloro-2-iodoanilina com fenilacetileno. Após análise por CCD e CG-EM foi constatado que a reação também não ocorreu.¹³

5.6. REAÇÕES DE CARBAMOILAÇÃO COM $K_2S_2O_8$

5.6.1. REAÇÕES EM MICRO-ONDAS

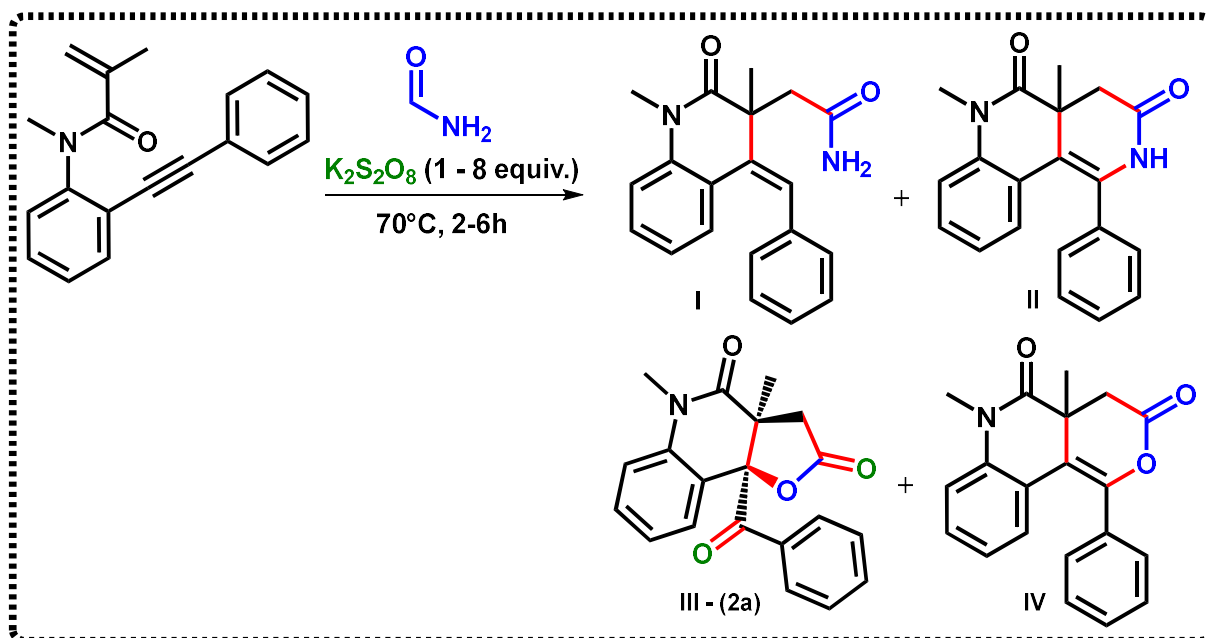


Em um tubo de reação para micro-ondas de 10 mL foram adicionados 0,1 mmol do substrato, 1 mL de formamida e o sistema foi colocado em banho de óleo a 70 °C para a dissolução do substrato. Após solubilização do substrato, o sistema é retirado do banho de óleo, a ele são adicionados o equivalente de $K_2S_2O_8$, apresentado na Tabela 4, e o sistema é colocado em micro-ondas sob as condições de potência e tempo apresentadas na Tabela 2.

Após a reação, foram adicionados 1 mL de H_2O e 1 mL de acetato de etila, as fases foram separadas com auxílio de pipeta de Pasteur e a fase

aquosa extraída com acetato de etila (2 x 1 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO₄ e analisadas em CG-EM.

5.6.2. REAÇÕES EM BANHO À 70°C



Em um balão de fundo redondo de 10 mL foram adicionados 0,5 mmol do substrato, 5 mL de formamida e o sistema foi colocado sob agitação magnética, banho de óleo e sob o ambiente reacional apresentado na Tabela 3 até dissolução do substrato. Após solubilização do substrato, são adicionados o equivalente de K₂S₂O₈, apresentado na Tabela 3, e o sistema é mantido sob as condições de tempo apresentadas na Tabela 3.

Após a reação, o material obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando-se um gradiente de eluentes hexano/acetato de etila (1:1, 3:7 e acetato de etila 100 %) até que o produto desejado fosse coletado. Suas respectivas frações foram combinadas e uma alíquota utilizada para análise em CG-EM. Hexano e acetato de etila foram evaporados sob pressão reduzida em rotaevaporador e vácuo e o rendimento calculado.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Bipp, H.; Kieczka, H.; *Formamides. In Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 7th ed., Wiley-VCH, **2011**. doi: 10.1002/14356007.a12_001.pub2.
- [2] Niementowski, S. V. *J. Prakt. Chem.*, **1895**, 51, 564.
- [3] Rieche, A.; E. Schmitz; Grundemann, E.; *Angew. Chem.*, **1961**, 73, 621.
- [4] V. Kumar, S. Dhawan, P. S. Girase, P. Singh, R. Karpoormath, *Eur. J. Org. Chem.*, **2021**, 41, 5627.
- [5] A. S. Mali, K. Indalkar, G. U. Chaturbhuj, *Org. Prep. Proced. Int.*, **2021**, 53, 369.
- [6] A. Schnyder, M. Beller, G. Mehlretter, T. Nsenda, M. Studer, A. F. Indolese, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4311.
- [7] A. Schnyder, A. F. Indolese, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 594;
- [8] Y. Wan, M. Alterman, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Comb. Chem.*, **2003**, 5, 82.
- [9] Schaub, T.; Paciello, R.; Pazicky, M.; Fachinetti, G.; Preti, D. (BASF SE) US Patent 2013/0102807A1, **2013**.
- [10] Correia, V. G.; Abreu, J. C.; Barata, C. A. E.; Andrade, L. H. *Org. Lett.*, **2017**, 19, 1060.
- [11] Sanabria, M. N.; Hornink, M. M.; Correia, V. G.; Andrade, L. H. *Org. Process Res. Dev.*, **2020**, 24(10), 2288.
- [12] Nascimento, V. R.; Suenaga, M. L. S.; Andrade, L. H. *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, 18, 5458.
- [13] Hornink, M. M.; Nascimento, V. R.; Couto, J. L.; Santos, C. S.; Andrade, L. H. *Ultrason. Sonochem.* **2021**, 79, 105778.

- [14] Liu, Y.; Song, R. J.; Luo, S.; Li, J. H. *Org. Lett.*, **2018**, *20* (1), 212.
- [15] An, Y.; Kuang, Y.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 994.
- [16] Yang, Y.; Song, R. J.; Li, Y.; Ouyang, X. H.; Li, J. H.; He, D. L. *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 1441.
- [17] Wu, C.; Liao, J.; Ge, S. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2019**, *58* (26), 8882.
- [18] Yu, J. H.; Teng, F.; Xiang, J. N.; Deng, W.; Li, J. H. *Org. Lett.*, **2019**, *21* (23), 9434.
- [19] Yu, J. X.; Niu, S.; Hu, M.; Xiang, J. N.; Li, J. H. *Chem. Commun.*, **2019**, *55*, 6727.
- [20] Yuan, X.; Zheng, M. W.; Di, Z. C.; Cui, Y. S.; Zhuang, K. Q.; Qin, L. Z.; Fang, Z.; Qiu, J. K.; Li, G.; Guo, K. *Adv. Synth. Catal.*, **2019**, *361* (8), 1835.
- [21] Wang, S. W.; Yu, J.; Zhou, Q. Y.; Chen, S. Y.; Xu, Z. H.; Tang, S. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2019**, *7* (11), 10154.
- [22] Qin, J. H.; Yu, J. X.; Li, J. H.; An, D. L. *Adv. Synth. Catal.*, **2019**, *361*, 3974.
- [23] Correia, J. T. M.; Piva da Silva, G.; André, E.; Paixão, M. W. *Adv. Synth. Catal.*, **2019**, *361* (24), 5558.
- [24] Costanzo, G.; Saladino, R.; Crestini, C.; Ciciiriello, F.; Di Mauro, E. *BMC Evol. Biol.*, **2007**, *7* (2), S1.
- [25] Saladino, R.; Crestini, C.; Pino, S.; Costanzo, G.; Di Mauro, E. *Phys. Life Rev.*, **2012**, *9*, 84.
- [26] Saladino, R.; Botta, G.; Pino, S.; Costanzo, G.; Di Mauro, E. *Biochimie*, **2012**, *94*, 1451.

- [27] Barks, H. L.; Buckley, R.; Grieves, G. A.; Di Mauro, E.; Hud, N. V.; Orlando, T. M. *ChemBiochem*, **2010**, *11*, 1240.
- [28] Bizzarri, B. M.; Saladino, R.; Delfino, I.; García-Ruiz, J. M.; Di Mauro, E. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 917.
- [29] S. Andreev, T. Pantsar, F. Ansideri, M. Kudolo, M. Forster, D. Schollmeyer, S. A. Laufer, P. Koch. *Molecules* **2019**, *24*, 2331.
- [30] H. Brederick, R. Gompper, H. Rempfer, H. Keck, K. Klemm, *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 269.
- [31] Sacchelli, B. A. L.; Rocha, B. C.; Andrade, L. H. *Org. Lett.* **2021**, *23* (13), 5071.
- [32] Hornink, M. M.; Lopes, A. U.; Andrade, L. H. *Synthesis*, **2021**, *53*(02), 296.
- [33] D. N. Sawant, Y. S. Wagh, P. J. Tambade, K. D. Bhatte, B. M. Bhanage, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 781.
- [34] Rokach, J.; Elad, D. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4210.
- [35] Elad, D. *Tetrahedron Lett.* **1963**, *4*, 77.
- [36] Elad, D.; Rokach, J. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1855.
- [37] Elad, D.; Rokach, J. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3361.
- [38] Elad, D.; Rokach, J. *J. Chem. Soc.* **1965**, 800.
- [39] Elad, D. *Proc. Chem. Soc.* **1962**, 225.
- [40] Elad, D.; Friedmann, G. *J. Chem. Soc. C* **1970**, 893.
- [41] Elad, D. *Israel J. Chem.* **1964**, *2*, 233.
- [42] Sacchelli, B. A. L., Fantinel, M., Rocha, B. C., Andrade, L. H. Formamida e Radical Carbamoíla: Uma Relação Sintética Relevante para a Construção

de Moléculas Funcionalizadas. Química Orgânica Sintética Brasil 2022, **2022**.

[43] Minisci, F.; Gardini, G. P.; Galli, R.; Bertini, F. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *1*, 15.

[44] Minisci, F.; Citterio, A.; Vismara, E. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4157.

[45] Hu, M.; Zou, H. X.; Song, R. J.; Xiang, J. N.; Li, J. H. *Org. Lett.* **2016**, *18* (24), 6460.

[46] Li, Y.; Pan, G. H.; Hu, M.; Liu, B.; Song, R. J.; Li, J. H. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 7050.

[47] Liu, Y.; Zhang, J. L.; Zhou, M. B.; Song, R. J.; Li, J. H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14412.

[48] An, Y.; Zhang, J.; Xia, H.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1318.

[49] Liu, B.; Wang, C. Y.; Hu, M.; Song, R. J.; Chen, F.; Li, J. H. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 1265.

[50] Hu, M.; Li, M.; Tan, F. L.; Song, R. J.; Xie, Y. X.; Li, J. H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359* (1), 120.

[51] Li, Y.; Liu, B.; Song, R. J.; Wang, Q. A.; Li, J. H. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1219.

[52] Gao, F.; Yang, C.; Ma, N.; Gao, G. L.; Li, D.; Xia, W. *Org. Lett.* **2016**, *18* (3), 600.

[53] Hu, M.; Song, R. J.; Ouyang, X. H.; Tan, F. L.; Wei, W. T.; Li, J. H. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3328.

[54] Li, J.; Zhang, W. W.; Wei, X. J.; Liu, F.; Hao, W. J.; Wang, S. L.; Li, G.; Tu, S. J.; Jiang, B. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6621.

- [55] Tan, F. L.; Hu, M.; Song, R. J.; Li, J. H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3602.
- [56] Ouyang, X. H.; Song, R. J.; Liu, Y.; Hu, M.; Li, J. H. *Org. Lett.* **2015**, *17* (24), 6038.
- [57] Zhao, Y.; Hu, Y.; Wang, H.; Li, X.; Wan, B. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4412.
- [58] Liu, Y.; Zhang, J. L.; Song, R. J.; Qian, P. C.; Li, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9017.
- [59] Lv, L.; Li, Z. *Org. Lett.* **2016**, *18* (9), 2264.
- [60] Li, C. G.; Xu, G. Q.; Xu, P. F. *Org. Lett.* **2017**, *19* (3), 512.
- [61] Liu, Y.; Zhang, J. L.; Song, R. J.; Li, J. H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5838.
- [62] Xia, Y. Wang, L. J.; Wang, J.; Chen, S.; Shen, Y.; Guo, C. H.; Liang, Y. M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12386.
- [63] Liu, Y.; Song, R. J.; Li, J. H. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 8600.
- [64] Hu, M.; Fan, J. H.; Liu, Y.; Ouyang, X. H.; Song, R. J.; Li, J. H. *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 9713.
- [65] Li, J.; Hao, W. J.; Zhou, P. Zhu, Y. L.; Wang, S. L.; Tu, S. J.; Jiang, B. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 9693.
- [66] Meng, Q.; Chen, F.; Yu, W.; Han, B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5186.
- [67] Yu, L. Z.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 8980.
- [68] Qiu, J. K.; Shan, C.; Wang, D. C.; Wei, P.; Jiang, B.; Tu, S. J.; Li, G.; Guo, K. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359* (24), 4332.
- [69] Dua, R.; Shrivastava, S.; Sonwane, S. K.; Srivastava, S. K. *Adv. Biol. Res.*, **2011**, *5*, 120-144.

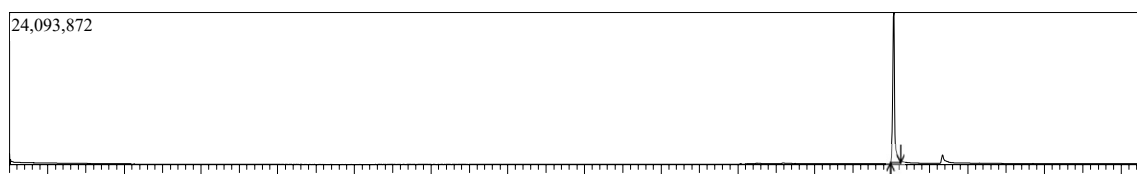
- [70] Nishanth Rao, R.; Jena, S.; Mukherjee, M.; Maiti, B.; Chanda, K. *Environ. Chem. Lett.* **2021**, DOI: 10.1007/s10311-021-01232-9.
- [71] Walsh, C. T. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56 (23), 3075.
- [72] Kerru, N.; Gummidi, L.; Maddila, S.; Gangu, K. K.; Jonnalagadda, S. B. A. *Molecules* **2020**, 25 (8), 1909.
- [73] Heravi, M. M.; Zadsirjan, V. *RSC Adv.* **2020**, 10, 44247.
- [74] Meiring, L.; Petzer, J. P.; Petzer, A. A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2018**, 18 (10), 828.
- [75] Beck, J. R.; Kwok, R.; Booher, R. N.; Brown, A. C.; Patterson, L. E.; Pranc, P.; Rockey, B.; Pohland, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4706.
- [76] Singer, J. M.; Barr, B. M.; Coughenour, L. L.; Gregory, T. F.; Walters, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 4560.
- [77] Torisawa, Y.; Nishi, T.; Minamikawa, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 448.
- [78] Cherest, M.; Lusinchi, X. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 715.
- [79] Sartori, S. K.; Diaz, M. A. N.; Diaz-Munoz, G. *Tetrahedron*, 2021, 84, 132001.
- [80] Tang, J.; Resurreccion J. F. P. Eletromagnetic basis of microwave heating. Development of packaging and products for use in microwave ovens, **2009**.
- [81] Majetich, G.; Hicks, R. *Radial. Phys. Chem.* **1995**, 45 (4), 567.
- [82] Sanseverino, A. M. *Quim. Nova* **2002**, 25 (4), 660.
- [83] Leadbeater, N. E. Organic Synthesis using Microwave Heating. *Comprehensive Organic Synthesis*, **2014**.

- [84] Kappe, C. O. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1127.
- [85] Nain, S.; Singh, R.; Ravichandran, S. *Adv. J. Chem-A* **2019**, 2 (2), 94.
- [86] Rajak, H.; Jain, D. K.; Dewangan, P. K.; Patel, V.; Agrawal, N. *J. Pharm. Sci.* **2013**, 3 (1), 14.
- [87] Martina, K.; Cravotto, G.; Varma, R. S. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 13857.
- [88] Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova* **2003**, 26 (1), 123.
- [89] Studer, A.; Curran, D. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 58.
- [90] Fenton, H. J. H. *J. Chem. Soc., Trans.* **1894**, 65, 899.
- [91] Bohnon, V. L.; Robertson, A. C. *Proc. R. Soc. A: Math. Phys. Eng. Sci.* **1923**, 45, 2493.
- [92] Merz, J. H.; Waters, W. A. *J. Chem. Soc.* **1949**, 0, S15.
- [93] Barb, W. G.; Baxendale, J. H.; George, P.; Hargrave, K. R. *Trans. Faraday Soc.* **1951**, 47, 591.
- [94] Mackinnon, D. J.; Waters, W. A. *J. Chem. Soc.* **1953**, 0, 323.
- [95] Walling, C.; Goosen, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95 (9), 2987.
- [96] Walling, C. *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8 (4), 125.
- [97] Goldstein, S.; Meyerstein, D.; Czapski, G. *Free Radic. Biol. Med.* **1993**, 15 (4), 435.
- [98] Dhakshinamoorthy, A.; Navalon, S.; Alvaro, M.; Garcia, H. *ChemSusChem* **2012**, 5 (1), 46.
- [99] Zhang, M. H.; Dong, H.; Zhao, L.; Wang, D. X.; Meng, D. *Sci. Total Environ.* **2019**, 670, 110.
- [100] Hussain, S.; Aneggi, E.; Goi, D. *Environ. Chem. Lett.* **2021**, 19, 2405.

- [101] Zhu, Y.; Zhu, R.; Xi, Y.; Zhu, J.; Zhu, G.; He, H. *Appl. Catal., B* **2019**, *255*, 117739.
- [102] Bokare, A. D.; Choi, W. *J. Hazard. Mater.* **2014**, *275*, 121.
- [103] Reyhani, A.; Mckenzie, T. G.; Fu, Q.; Qiao, G. G. *Macromol. Rapid. Commun.* **2019**, *40* (18), 1900220.
- [104] Zhang, Y.; Teuscher, K. B.; Ji, H. *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 2111.
- [105] Shen, D.; Wang, H.; Zheng, Y.; Zhu, X.; Gong, P.; Wang, B.; You, J.; Zhao, Y.; Chao, M. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 5354.
- [106] Borja-Miranda, A.; Valencia-Villegas, F.; Lujan-Montelongo, J. A.; Polindara-Garcia, L. A. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (1), 929.
- [107] Truscello, A. M.; Gambarotti, C. *Org. Process. Res. Dev.* **2019**, *23* (7), 1450.
- [108] Haber, F.; Weiss, J. *Proc. Royal Soc. London* **1934**, *147* (861), 332.
- [109] Laat, J.; Gallard, H. *Environ. Sci. Technol.* **1999**, *33* (16), 2726.
- [110] Knyazev, V. D. *Chem. Phys. Lett.* **2017**, *685*, 165.
- [111] Minisci, F.; Fontana, F.; Araneo, S.; Recupero, F.; Banfi, S.; Quici, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (1), 226.
- [112] Agarwala, A.; Bandyopadhyay, D. *Catal. Lett.* **2008**, *124* (3–4), 256.
- [113] Hasan, K.; Brown, N.; Kozak, C. M. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1230.
- [114] Gelalcha, F. G.; Anilkumar, G.; Tse, M. K.; Brückner, A.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14* (25), 7687.
- [115] Cairns, P. M.; Howes, C.; Jenkins, P. R.; Russell, D. R.; Sherry, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, *22*, 1487.
- [116] Majewski, M.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1984**, *49* (15), 2682.

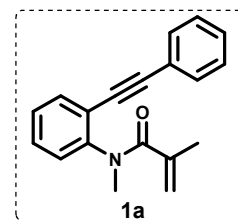
- [117] Vilotijevic, I.; Jamison, T. F. *Mar. Drugs* **2010**, *8* (3), 763.
- [118] Gilmore, K.; Mohamed, R. K.; Alabugin, I. V. *Wires Comput. Mol. Sci.* **2016**, *6* (5), 487.
- [119] Jana, S.; Verma, A.; Kadu, R.; Kumar, S. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 6633.
- [120] Ohno, S.; Qiu, J.; Miyazaki, R.; Aoyama, H.; Murai, K.; Hasegawa, J.; Arisawa, M. *Org. Lett.* **2019**, *21* (20), 8400.
- [121] Chen, H.; Yan, Y.; Zhang, N.; Mo, Z.; Xu, Y.; Chen, Y. *Org. Lett.* **2021**, *23* (2), 376.
- [122] Liao, J.; Yang, X.; Ouyang, L.; Lai, Y.; Huang, J.; Luo, R. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1345.
- [123] Zhu, Y.; Romain, C.; Williams, C. K. *Nature*, **2016**, *540*, 355.
- [124] Fiorani, G.; Guo, W. and Kleij, A. W. *Green Chem.* **2015**, *17*, 1375.
- [125] Shaub, T.; Paciello, R.; Pazicky, M.; Fachinetti, G.; Preti, D. US pat. 2013/0102807A1, **2013**.
- [126] Tlili, A.; Blondiaux, E.; Frogneux, X.; Cantat, T.; *Green Chem.* **2015**, *17*, 157.
- [127] Zhang, B.; Du, G.; Hang, W.; Wang, S.; Xi, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018* (14), 1739.
- [128] Heim, L. E.; Schlorer, N. E.; Choi, J.-H.; Pechtl, M. H. G. *Nat. Comm.* **2014**, *5*: 3621.
- [129] Trincado, M.; Grutzmacher, H.; Pechtl, M. H. G. *Phys. Sci. Reviews* **2018**, *3* (5), 1.
- [130] Heim, L. E.; Thiel, D.; Gedig, C.; Deska, J.; Pechtl, M. H. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1.

[131] Heim, L. E.; Vallaza, S.; Walls, D. V. D.; Prechtl, M. H. G. *Green Chem.* **2016**, *18*, 1469.



7. ESPECTROS SELECIONADOS

CG-EM do composto **1a**



16.003

5.0 6.0 7.0 8.0 9.0 10. 11.0 12. 13.0 14.0 15.0 16.0 17.0 18.0 19.0 min

Spectrum

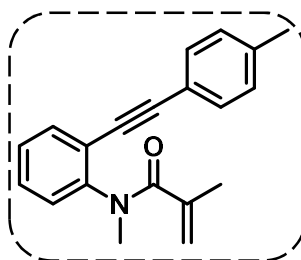
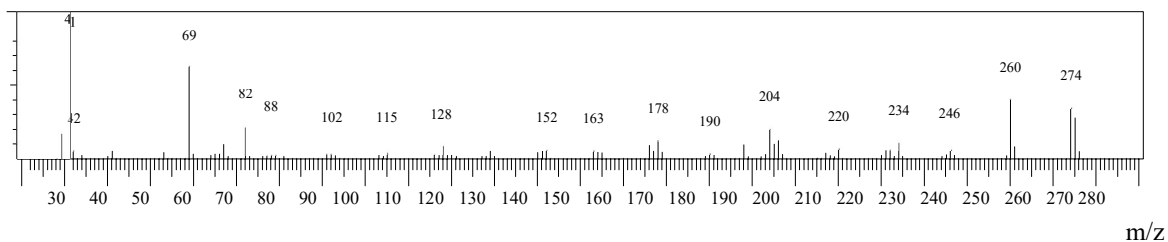
Line#:1 R.Time:16.035(Scan#:2308)

MassPeaks:102

RawMode:Single 16.035(2308)

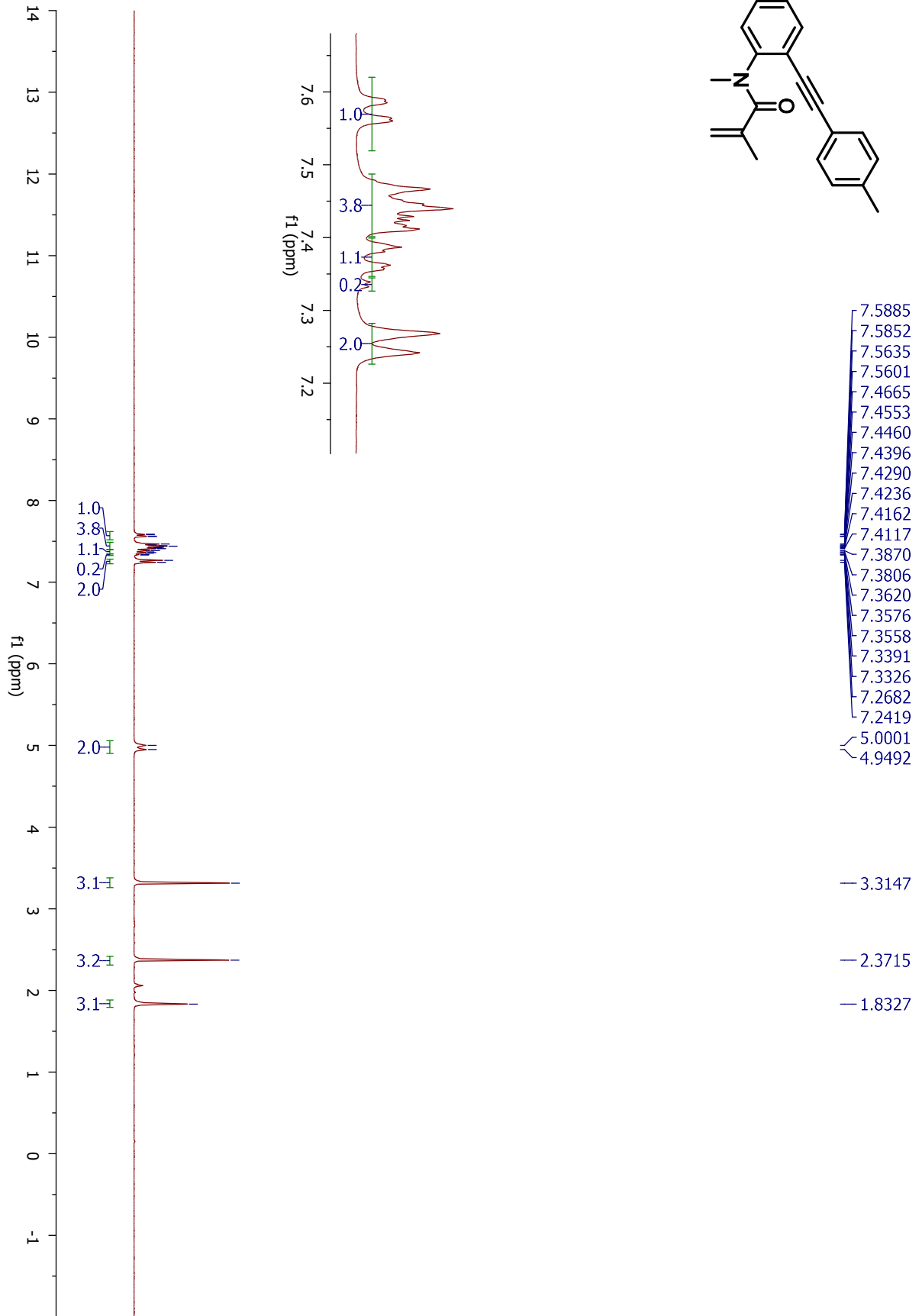
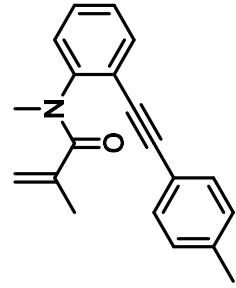
BasePeak:41(3405961)BG Mode:None

Group 1 - Event 1

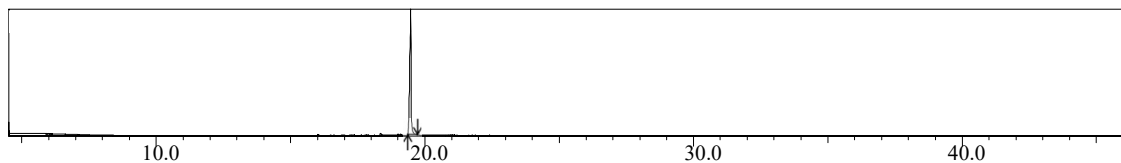
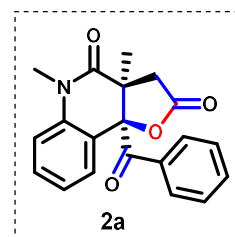


***N*-metil-*N*-(2-(feniletinil)fenil)metacrilamida (1a):** Sólido amarelo, 70%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.52 (m, 3H), 7.37-7.28 (m, 5H), 7.28 (dd, *J* = 1.34 Hz and *J* = 7.52 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.85 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 172.30, 146.36, 140.44, 132.92, 131.63, 129.21, 128.75, 128.46, 128.21, 127.46, 122.58, 122.30, 118.97, 94.76, 85.69, 36.92, 20.13 ppm.



CG-EM e HRMS (ESI-TOF) do composto **2a**



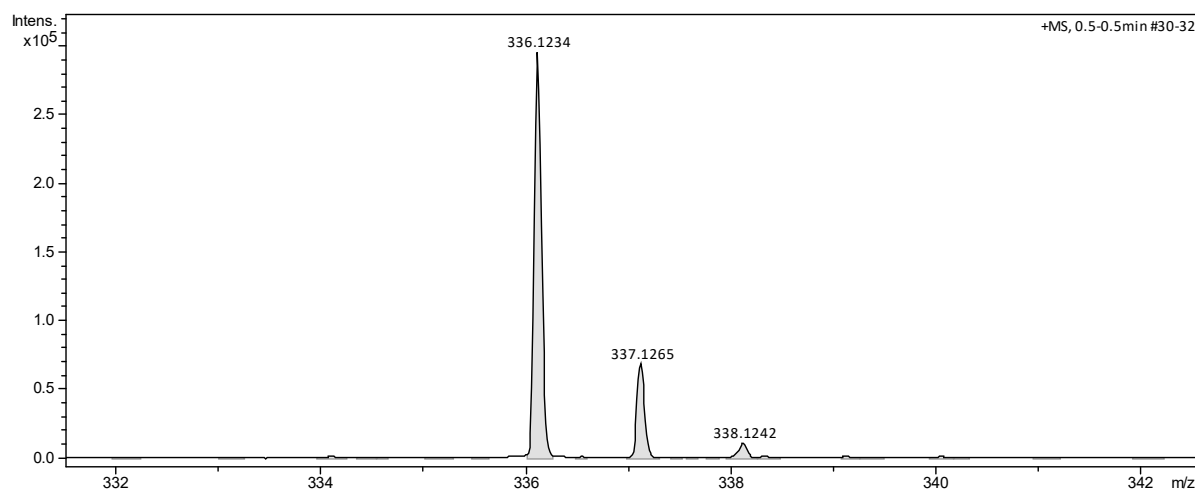
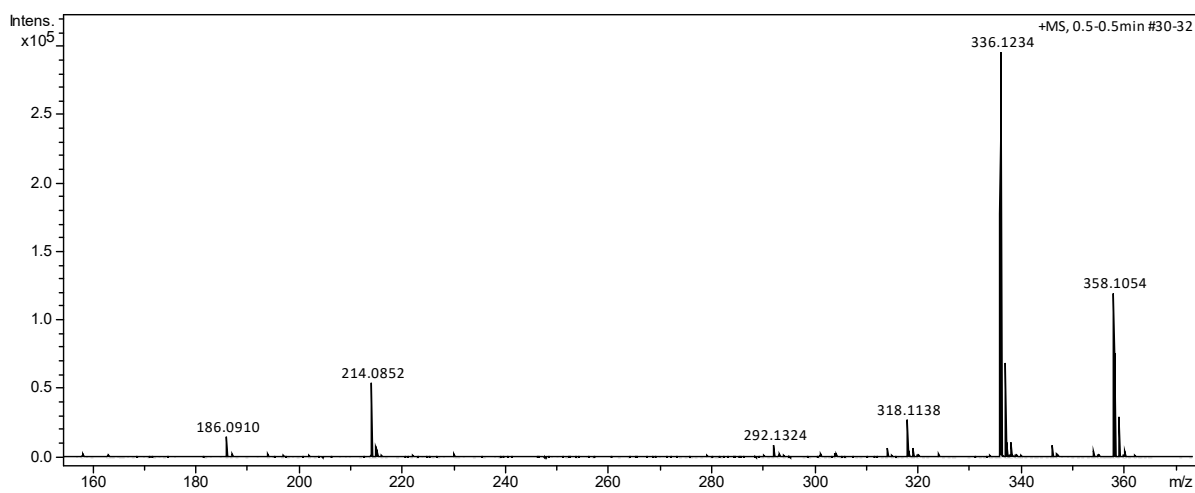
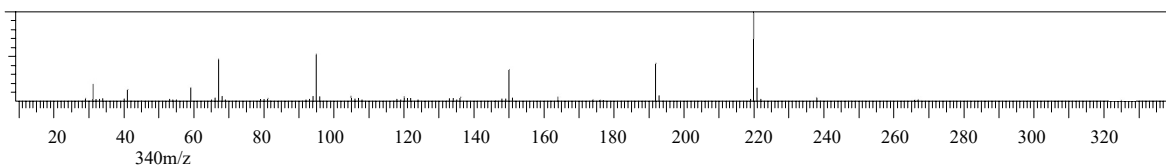
Line#:1 R.Time:19.455(Scan#:2992)

MassPeaks:69

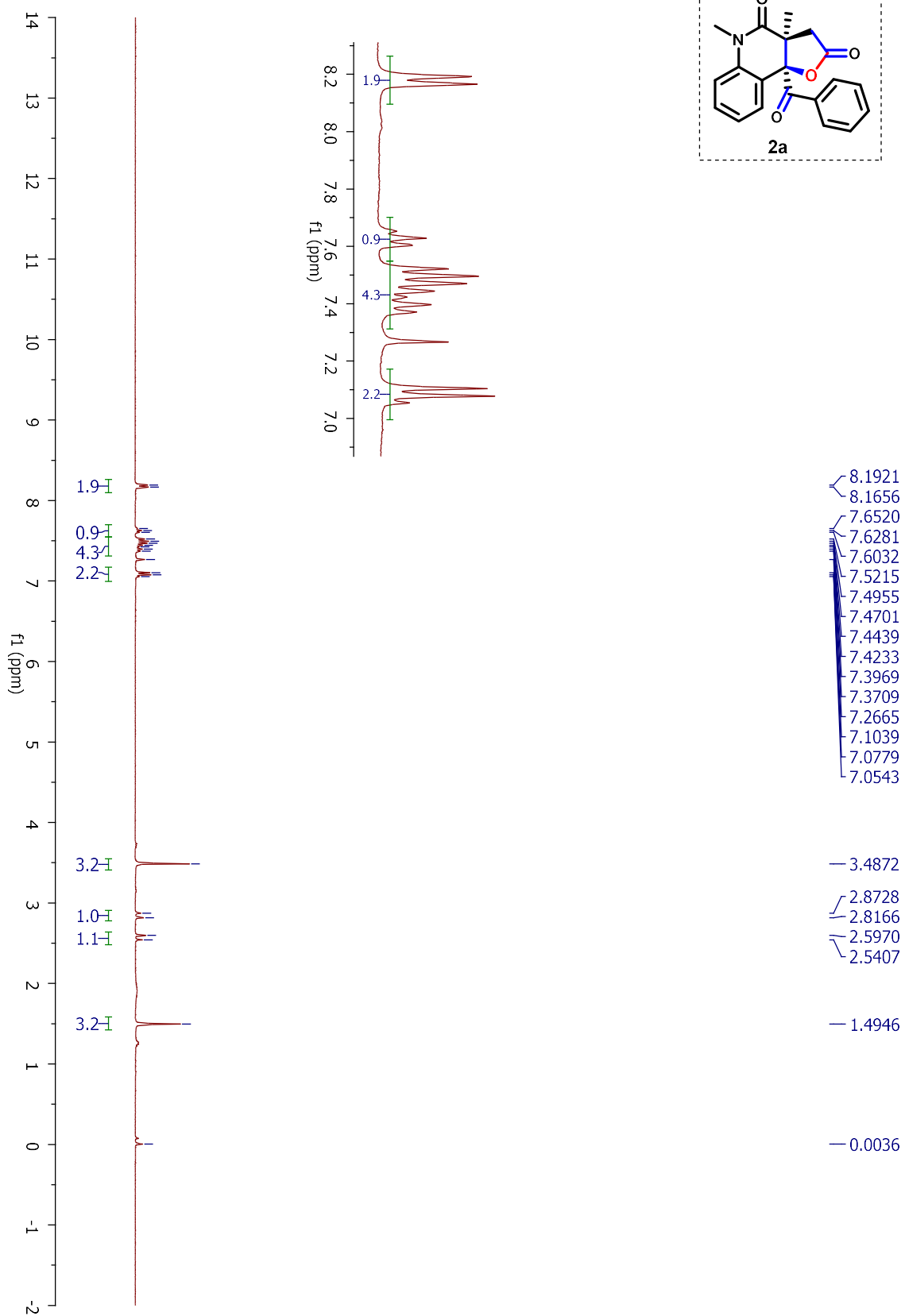
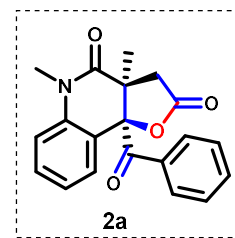
RawMode:Single 19.455(2992)

BasePeak:230(2350635)BG Mode:None

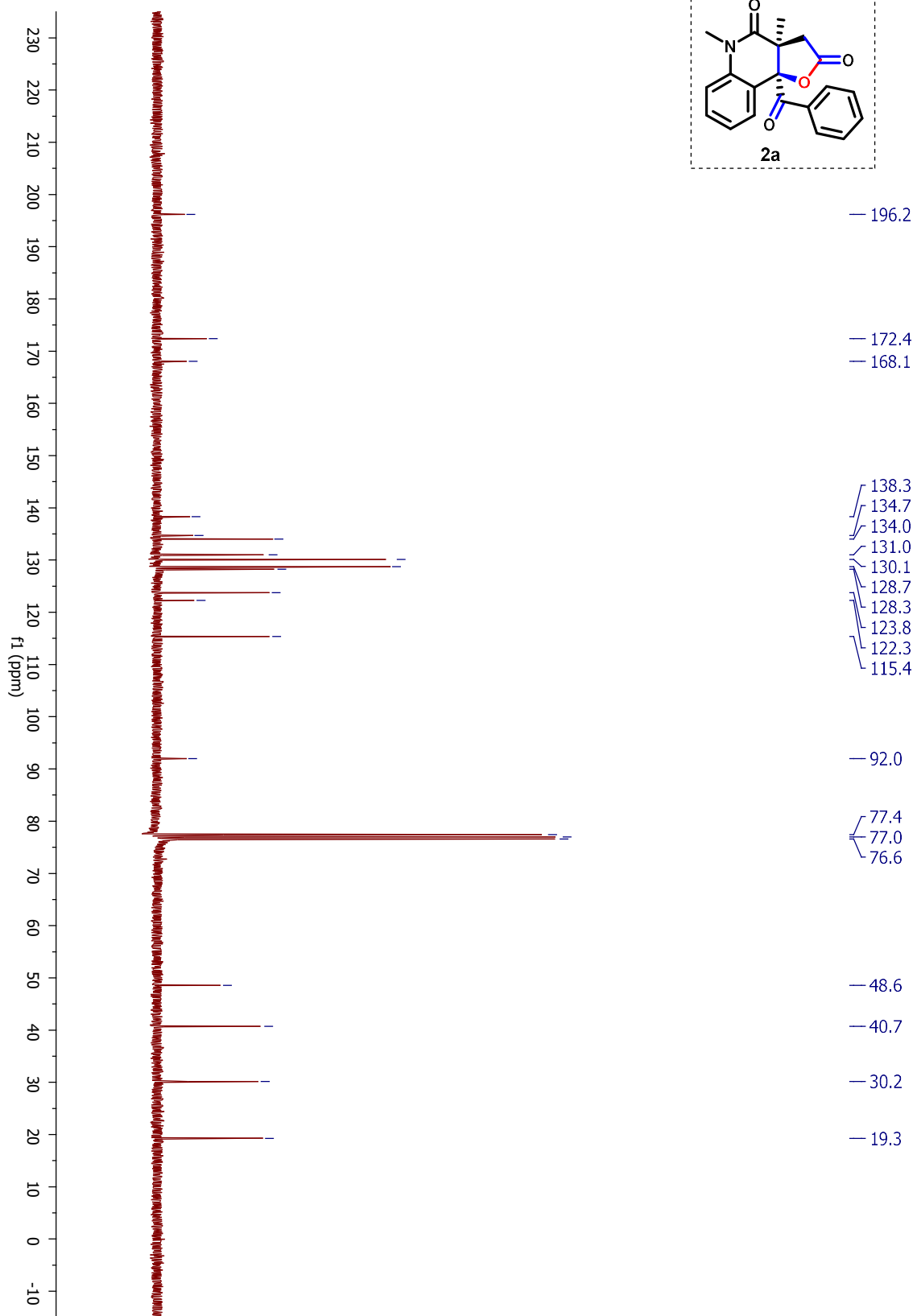
Group 1 Event 1

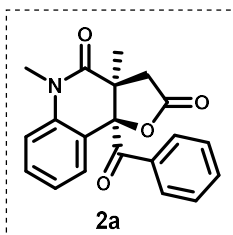


RMN de ^1H do composto **2a**



RMN de ^{13}C do composto **2a**



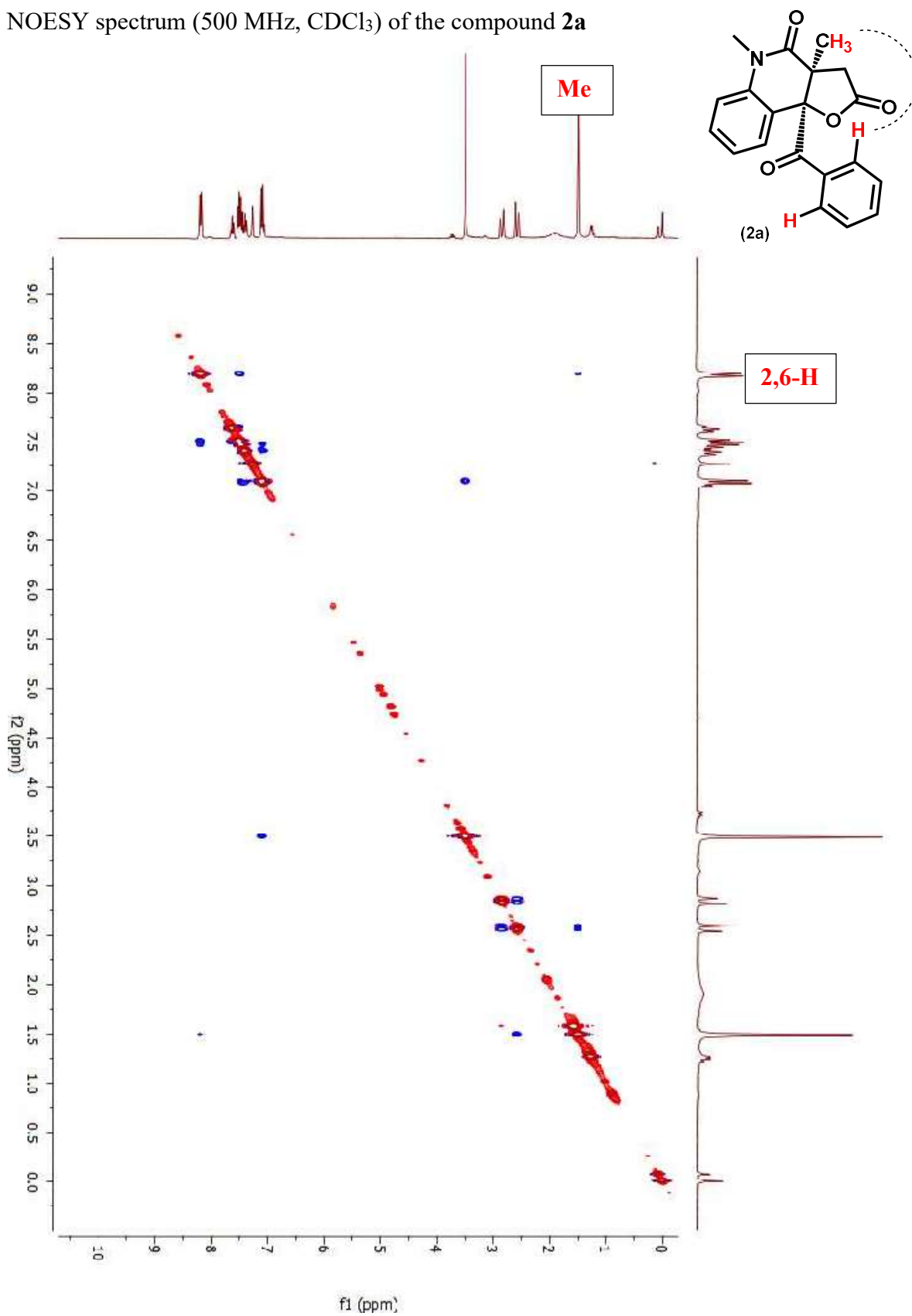


9b-benzoil-3a,5-dimetil-3,3a,5,9b-tetrahydrofuro[3,2-

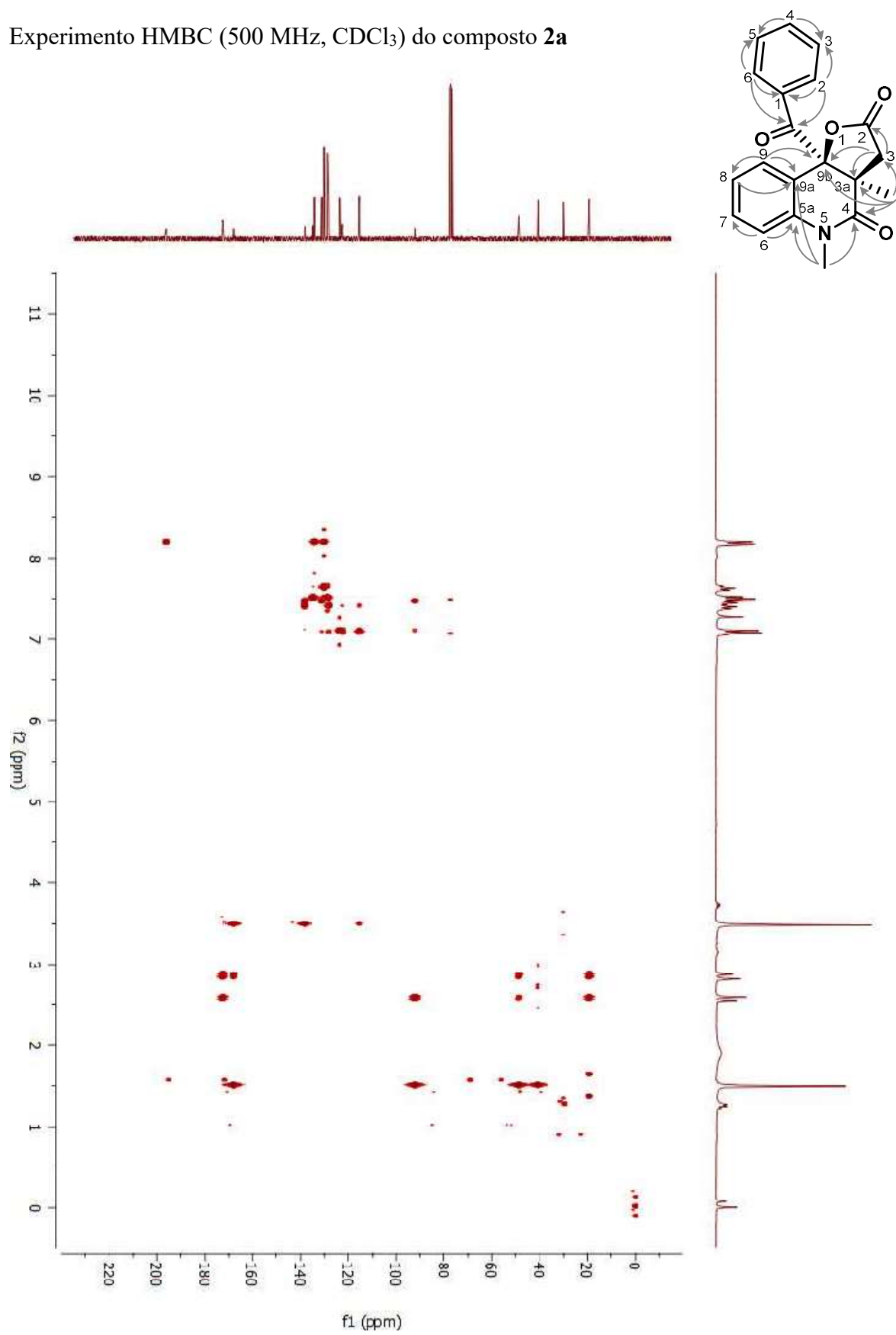
c]quinolinona-2,4-diona (2a): Sólido branco, 17%; $R_f = 0.69$ (1:1, EtOAc/hexano);

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J = 7.95$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J = 7.32$ Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.40 (t, $J = 7.86$ Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.84 (d, $J = 16.86$ Hz, 1H), 2.57 (d, $J = 16.89$ Hz, 1H), 1.49 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 196.18, 172.42, 168.08, 138.29, 134.71, 134.03, 131.02, 130.11, 128.72, 128.26, 123.78, 122.27, 115.36, 91.98, 48.56, 40.74, 30.16, 19.28 ppm. **MS-EI:** m/z (%) 335 (M^+ , 2) 230 (100). **HRMS (ESI-TOF)** calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ [$\text{M}^+ \text{Na}$] $^+$ 358.1055, found 358.1054.

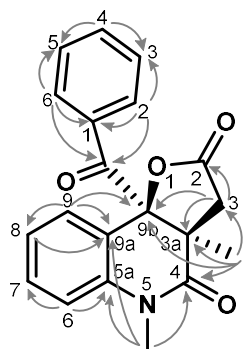
NOESY spectrum (500 MHz, CDCl₃) of the compound **2a**

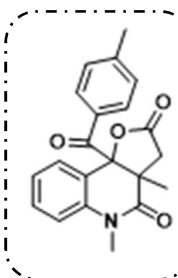


Experimento HMBC (500 MHz, CDCl₃) do composto **2a**



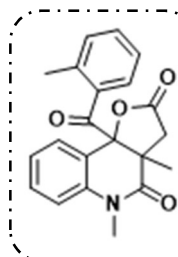
O experimento HMBC foi feito para o composto **2a** para confirmar sua conectividade. No texto abaixo são apresentados os sinais mais fortes de HMBC: Entre H_a-3 e C-9b, H_b-3 e C-2, H-3 e C-3a, H-3 e C-metil (3a), H-3 e C-9b, H-metil (3a) e C-4, H-metil (3a) e C-3a, H-metil (3a) e C-9b, H-metil (5) e C-4, H-metil (5) e C-5a, H-metil (5) e C-9a, H-6 e C-5a, H-6 e C-7, H-7 e C-6, H-8 e C-9, H-8 e C-9a, H-9 e C-8, H-9 and C-9a, H-9 e C-9b, H-2,6 (grupo benzoíla) e C-1, H-2,6 (grupo benzoíla) e C=O, H-2,6 (grupo benzoíla) e C-5,3, H-3,5 (grupo benzoíla) e C-2,6 (grupo benzoíla), H-3,5 (grupo benzoíla) e C-4 (grupo benzoíla).





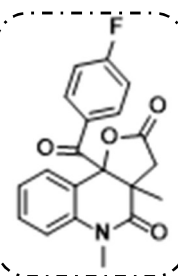
3a,5-dimetil-9b-(4-metilbenzil)-3,3a,5,9b-tetrahidro furo[3,2-c]quinolin-2,4-diona (2b): Sólido branco, 42%.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J = 8.31$ Hz, 2H), 7.44 (dd, $J = 1.17$ Hz and $J = 7.62$ Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 8.67$ Hz, 2H), 7.08-7.03 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.83 (d, $J = 16.98$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 16.89$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.47 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 195.49, 172.53, 168.17, 145.29, 138.30, 132.05, 130.93, 130.35, 129.46, 128.26, 123.71, 122.42, 115.32, 92.03, 48.55, 40.70, 30.13, 21.75, 19.26 ppm.



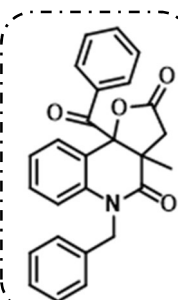
3a,5-dimetil-9b-(2-metilbenzil)-3,3a,5,9b-tetrahidrofuro[3,2-c]quinolin-2,4-diona (2c): Sólido branco, 33%.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J = 7.41$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.41$ Hz, 2H), 7.33-7.24 (m, 3H), 7.10-7.04 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.85 (d, $J = 16.68$ Hz, 1H), 2.61 (d, $J = 16.83$ Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.64 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 198.38, 172.04, 168.05, 138.20, 138.05, 134.90, 131.62, 131.42, 131.19, 128.35, 128.11, 125.16, 123.66, 121.62, 115.19, 91.39, 47.88, 41.52, 30.12, 19.94, 19.26 ppm.



9b-(4-fluorobenzil)-3a,5-dimetil-3,3a,5,9b-tetrahidro furo[3,2-c]quinolin-2,4-diona (2d): Sólido branco, 44%.

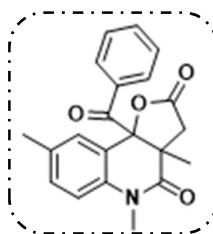
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.30-8.25 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.83 (d, $J = 16.95$ Hz, 1H), 2.56 (d, $J = 16.92$ Hz, 1H), 1.47 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 194.42, 172.28, 167.98 (d, $J_{C,F} = 3.75$ Hz), 164.59, 138.27, 133.20 (d, $J_{C,F} = 9.0$ Hz), 131.12, 130.91 (d, $J_{C,F} = 3.00$ Hz), 128.08, 123.78, 122.10, 116.04 (d, $J_{C,F} = 21.75$ Hz), 115.43, 91.92, 48.55, 40.59, 30.15, 19.22 ppm.



9b-benzil-5-benzil-3a-metil-3,3a,5,9b-tetrahidro furo[3,2-c]quinolin-2,4-diona (2e): Sólido branco, 21%.

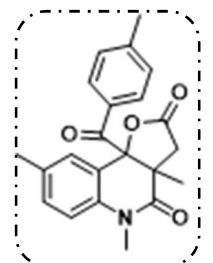
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J = 7.50$ Hz, 2H), 7.65 (t, $J = 7.26$ Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 4H), 7.35-7.23 (m, 5H), 7.04 (d, $J = 7.41$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.07$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 16.26$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 16.62$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 16.83$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J = 16.83$ Hz, 1H), 1.57 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 196.31, 172.37, 168.61, 137.34, 136.13, 134.68,

134.11, 130.94, 130.19, 128.92, 128.76, 128.36, 127.33, 126.36, 123.84, 122.42, 116.27, 92.14, 48.69, 46.30, 40.94, 19.21 ppm.



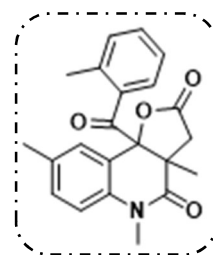
9b-benzil-3a,5,8-trimetil-3,3a,5,9b-tetrahidrofuro[3,2-c]quinolin-2,4-diona (2f): Sólido branco, 44%.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.18-8.15 (m, 2H), 7.62 (t, $J = 7.40$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.62$ Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.18 (dd, $J = 1.26$ Hz and $J = 8.45$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.37$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.83 (d, $J = 16.89$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 16.92$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.47 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 196.33, 172.56, 167.87, 135.91, 134.86, 133.97, 133.58, 131.54, 130.06, 128.70, 128.56, 122.13, 115.33, 92.08, 48.60, 40.78, 30.14, 20.53, 19.23 ppm.



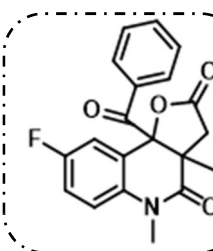
3a,5,8-trimetil-9b-(4-metilbenzil)-3,3a,5,9b-tetrahidrofuro [3,2-c]quinolin-2,4-diona (2g): Sólido branco, 41%.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 8.28$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.31$ Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (dd, $J = 1.35$ Hz and $J = 8.45$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.82 (d, $J = 16.98$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J = 16.89$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.45 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 195.65, 172.70, 167.98, 145.23, 135.91, 133.51, 132.19, 131.45, 130.32, 129.45, 128.57, 122.31, 115.28, 92.15, 48.60, 40.77, 30.12, 21.75, 20.53, 19.20 ppm.



3a,5,8-trimetil-9b-(2-metilbenzil)-3,3a,5,9b-tetrahidrofuro[3,2-c]quinolin-2,4-diona (2h): Sólido branco, 46%.

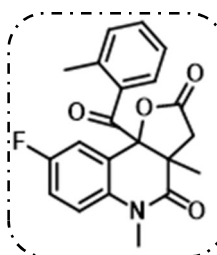
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J = 7.56$ Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.32-7.19 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.37$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.84 (d, $J = 17.01$ Hz, 1H), 2.59 (d, $J = 16.89$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.61 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 198.57, 172.18, 167.86, 137.96, 135.81, 135.04, 133.52, 131.64, 131.56, 131.42, 128.47, 128.24, 125.13, 121.44, 115.17, 91.47, 47.93, 41.58, 30.09, 20.41, 19.89, 19.20 ppm.



9b-benzil-8-fluoro-3a,5-dimetil-3,3a,5,9b-tetrahidrofuro [3,2-c]quinolin-2,4-diona (2i): Sólido branco, 30%.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, $J = 7.98$ Hz, 2H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 7.95$ Hz, 1H), 7.09-7.07 (m,

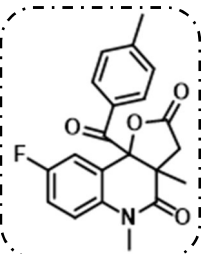
2H), 3.47 (s, 3H), 2.81 (d, $J = 16.92$ Hz, 1H), 2.57 (d, $J = 16.92$ Hz, 1H), 1.47 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 195.87, 171.97, 167.62, 160.25-156.99 (d, $J_{\text{C,F}} = 244.5$ Hz), 134.67-134.64 (d, $J_{\text{C,F}} = 2.25$ Hz), 134.48, 134.30, 130.07, 128.84, 124.09-124.00 (d, $J_{\text{C,F}} = 6.75$ Hz), 117.89-117.59 (d, $J_{\text{C,F}} = 22.5$ Hz), 116.93-116.83 (d, $J_{\text{C,F}} = 7.5$ Hz), 115.31-114.98 (d, $J_{\text{C,F}} = 24.75$ Hz), 91.42, 48.42, 40.49, 30.39, 19.26 ppm.



8-fluoro-3a,5-dimetil-9b-(2-metilbenzil)-3,3a,5,9b-tetra hidrofuro [3,2-c]quinolin-2,4-diona (2j): Sólido branco, 29%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 7.56$ Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.12-7.00 (m, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.83 (d, $J = 16.86$ Hz, 1H), 2.61 (d, $J = 16.86$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.61 (s, 3H).

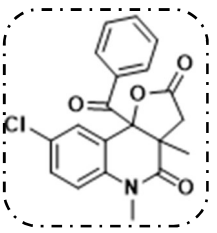
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 198.15, 171.67, 167.63, 160.26-157.00 (d, $J_{\text{C,F}} = 244.5$ Hz), 138.21, 134.59-134.56 (d, $J_{\text{C,F}} = 2.25$ Hz), 134.46, 131.98, 131.66, 128.47, 125.31, 123.55-123.46 (d, $J_{\text{C,F}} = 6.75$ Hz), 118.02-117.72 (d, $J_{\text{C,F}} = 22.5$ Hz), 116.84-116.74 (d, $J_{\text{C,F}} = 7.5$ Hz), 115.14-114.81 (d, $J_{\text{C,F}} = 24.75$ Hz), 90.83, 47.84, 41.26, 30.39, 20.10, 19.25 ppm.



8-fluoro-3a,5-dimetil-9b-(4-metilbenzil)-3,3a,5,9b-tetra hidrofuro[3,2-c]quinolin-2,4-diona (2k): Sólido branco, 21%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, $J = 7.79$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 7.79$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.07-7.05 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.80 (d, $J = 16.95$ Hz, 1H), 2.56 (d, $J = 16.95$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.45

(s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 195.17, 172.10, 167.73, 160.23-156.97 (d, $J_{\text{C,F}} = 244.5$ Hz), 145.64, 134.68-134.64 (d, $J_{\text{C,F}} = 3.00$ Hz), 131.83, 130.31, 129.58, 124.27-124.18 (d, $J_{\text{C,F}} = 6.75$ Hz), 117.79-117.49 (d, $J_{\text{C,F}} = 22.5$ Hz), 116.87-116.77 (d, $J_{\text{C,F}} = 6.75$ Hz), 115.31-114.98 (d, $J_{\text{C,F}} = 24.75$ Hz), 91.49, 48.42, 40.47, 30.37, 21.76, 19.23 ppm.

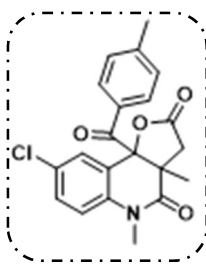


9b-benzil-8-cloro-3a,5-dimetil-3,3a,5,9b-tetrahidrofuro [3,2-c]quinolin-2,4-diona (2l): Sólido branco, 43%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.20-8.17 (m, 2H), 7.66 (t, $J = 7.38$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.65$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 2.34$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 2.42$ Hz and $J = 8.78$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.79$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.81 (d, $J = 16.92$

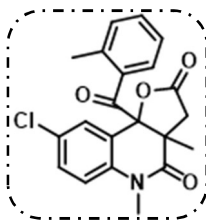
Hz, 1H), 2.58 (d, $J = 16.98$ Hz, 1H), 1.47 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 195.97,

171.92, 167.71, 137.03, 134.46, 134.36, 130.97, 130.12, 129.15, 128.87, 128.01, 124.10, 116.71, 91.37, 48.55, 40.51, 30.30, 19.23 ppm.



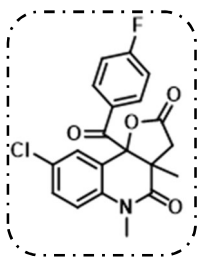
8-cloro-3a,5-dimetil-9b-(4-metilbenzil)-3,3a,5,9b-tetrahydro furo [3,2-c]quinolin-2,4-diona (2m): Sólido branco, 42%.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 8.28$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 2.34$ Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.01 (d, $J = 8.82$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.80 (d, $J = 16.98$ Hz, 1H), 2.56 (d, $J = 16.95$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.46 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 195.26, 172.05, 167.81, 145.71, 137.04, 131.81, 130.88, 130.36, 129.62, 129.07, 128.01, 124.27, 116.67, 91.43, 48.53, 40.48, 30.27, 21.79, 19.20 ppm.



8-cloro-3a,5-dimetil-9b-(2-metilbenzil)-3,3a,5,9b-tetra hidrofuro [3,2-c]quinolin-2,4-diona (2n): Sólido branco, 36%.

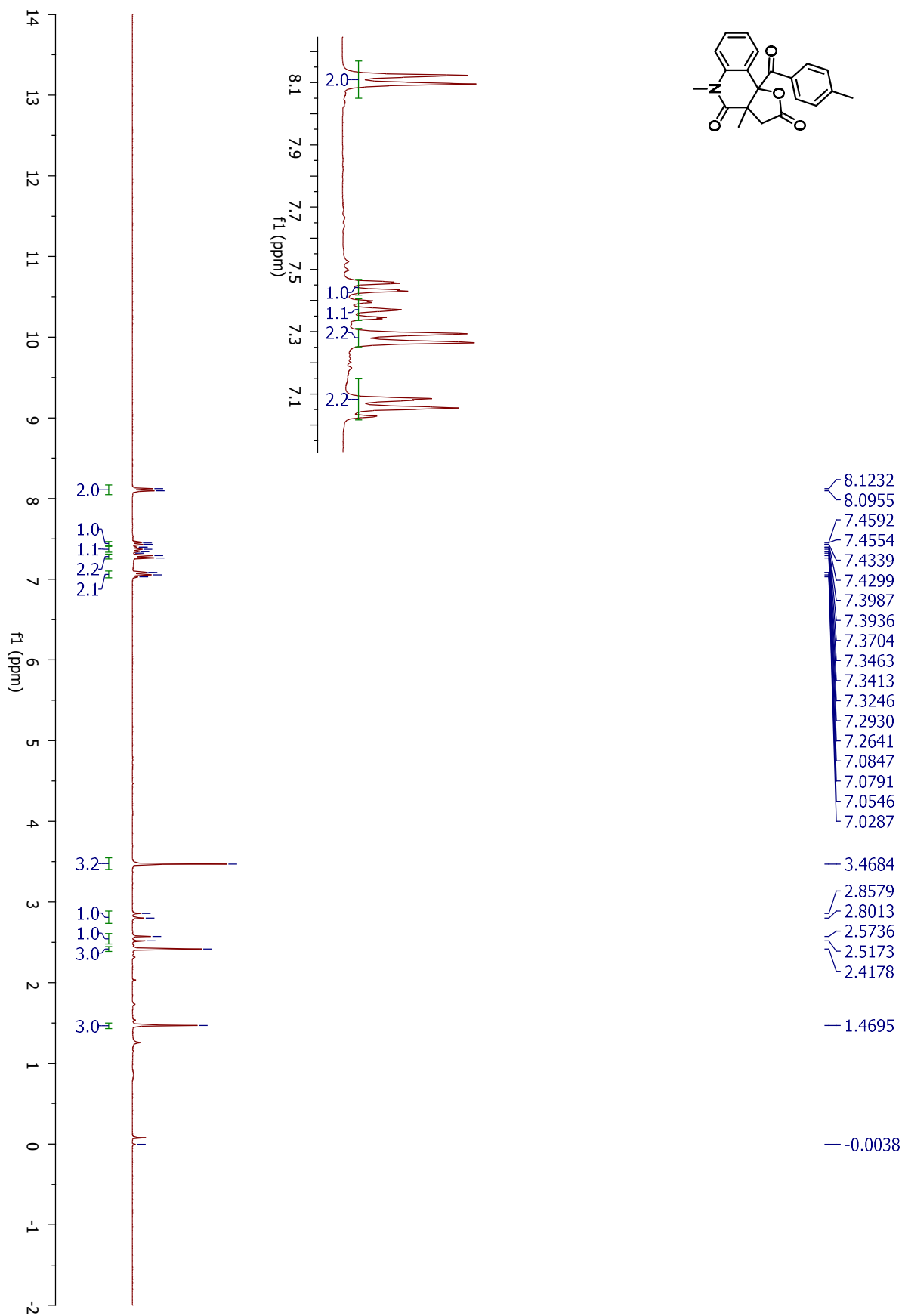
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J = 7.52$ Hz, 1H), 7.44-7.26 (m, 5H), 7.03 (d, $J = 8.75$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.83 (d, $J = 16.95$ Hz, 1H), 2.61 (d, $J = 16.95$ Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.61 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 198.27, 171.57, 167.74, 138.23, 136.94, 134.47, 131.99, 131.69, 131.09, 129.17, 128.47, 127.92, 125.32, 123.52, 116.58, 90.80, 47.97, 41.32, 30.29, 20.05, 19.23 ppm.



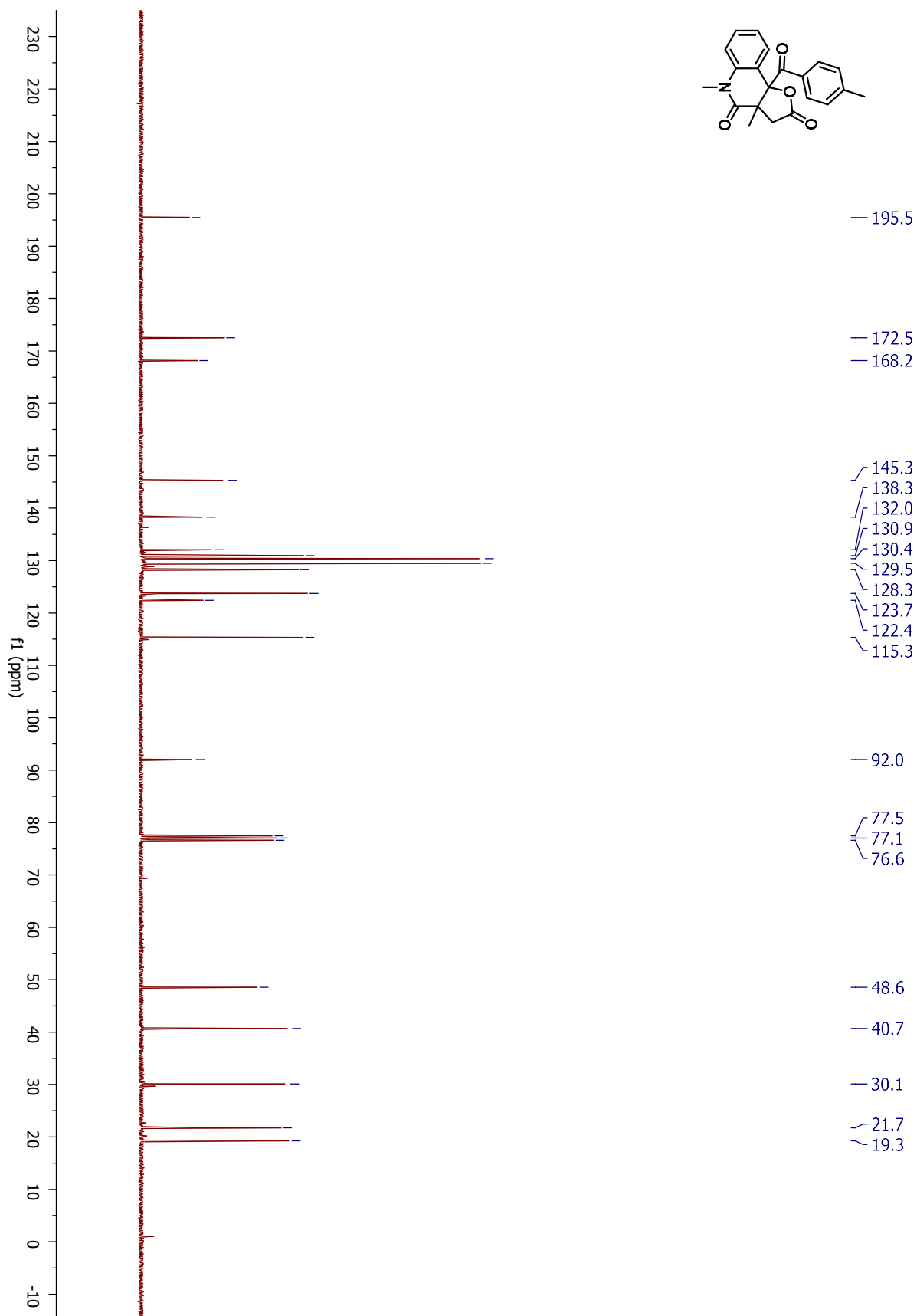
8-cloro-9b-(4-fluorobenzil)-3a,5-dimetil-3,3a,5,9b-tetrahidrofuro [3,2-c]quinolin-2,4-diona (2o): Sólido branco, 45%.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (dd, $J = 9.00$ Hz and $J = 5.39$ Hz, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 8.53$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.80 (d, $J = 16.96$ Hz, 1H), 2.58 (d, $J = 16.96$ Hz, 1H), 1.46 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 194.22, 171.72, 168.21-164.78 (d, $J_{C,F} = 257.25$ Hz), 167.60, 137.03, 133.28-133.16 (d, $J_{C,F} = 9.00$ Hz), 131.05, 130.75-130.72 (d, $J_{C,F} = 2.25$ Hz), 129.17, 127.86, 123.97, 116.74, 116.37-116.08 (d, $J_{C,F} = 21.75$ Hz), 91.32, 48.55, 40.40, 30.29, 19.18 ppm.

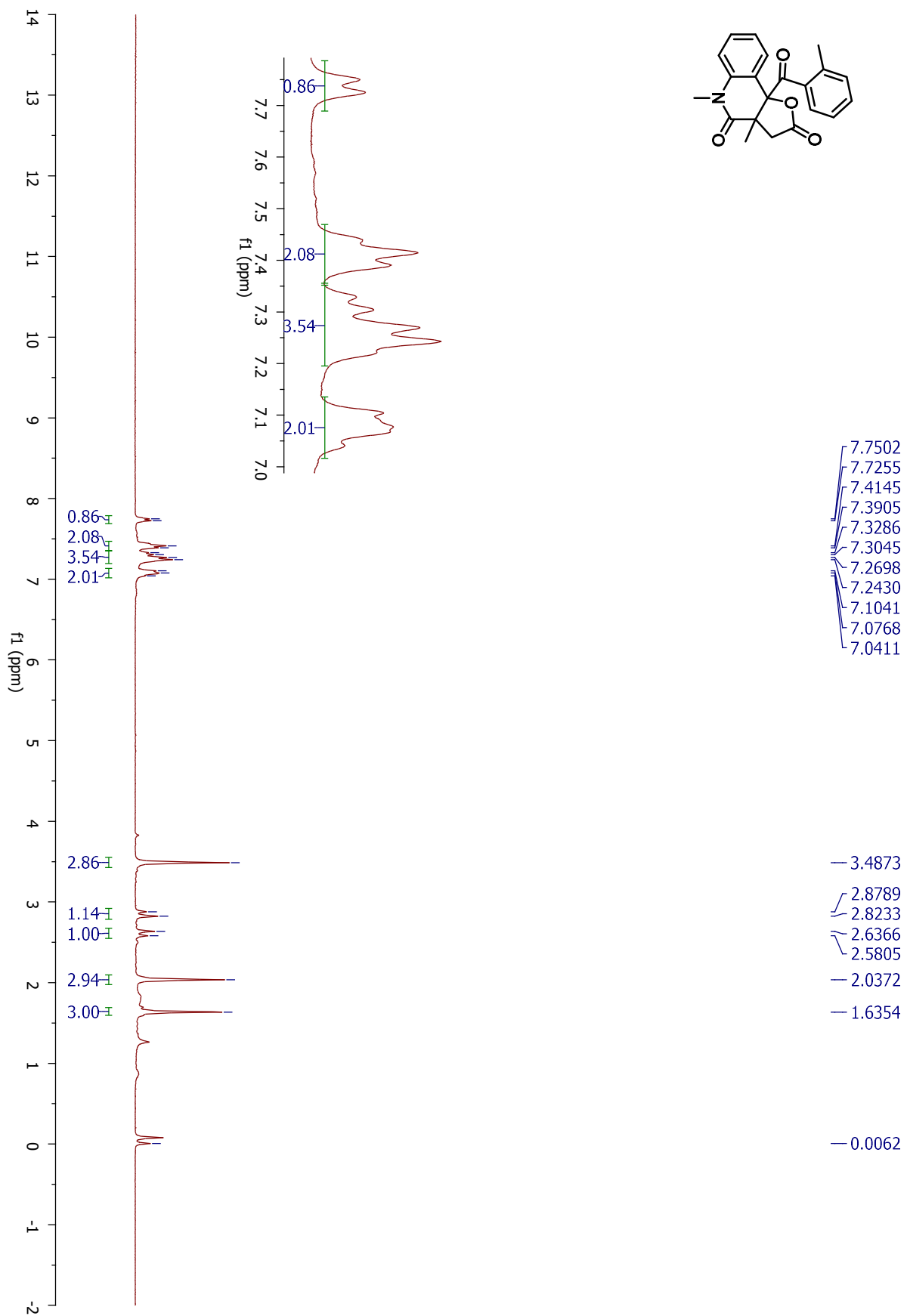
¹H NMR 2b



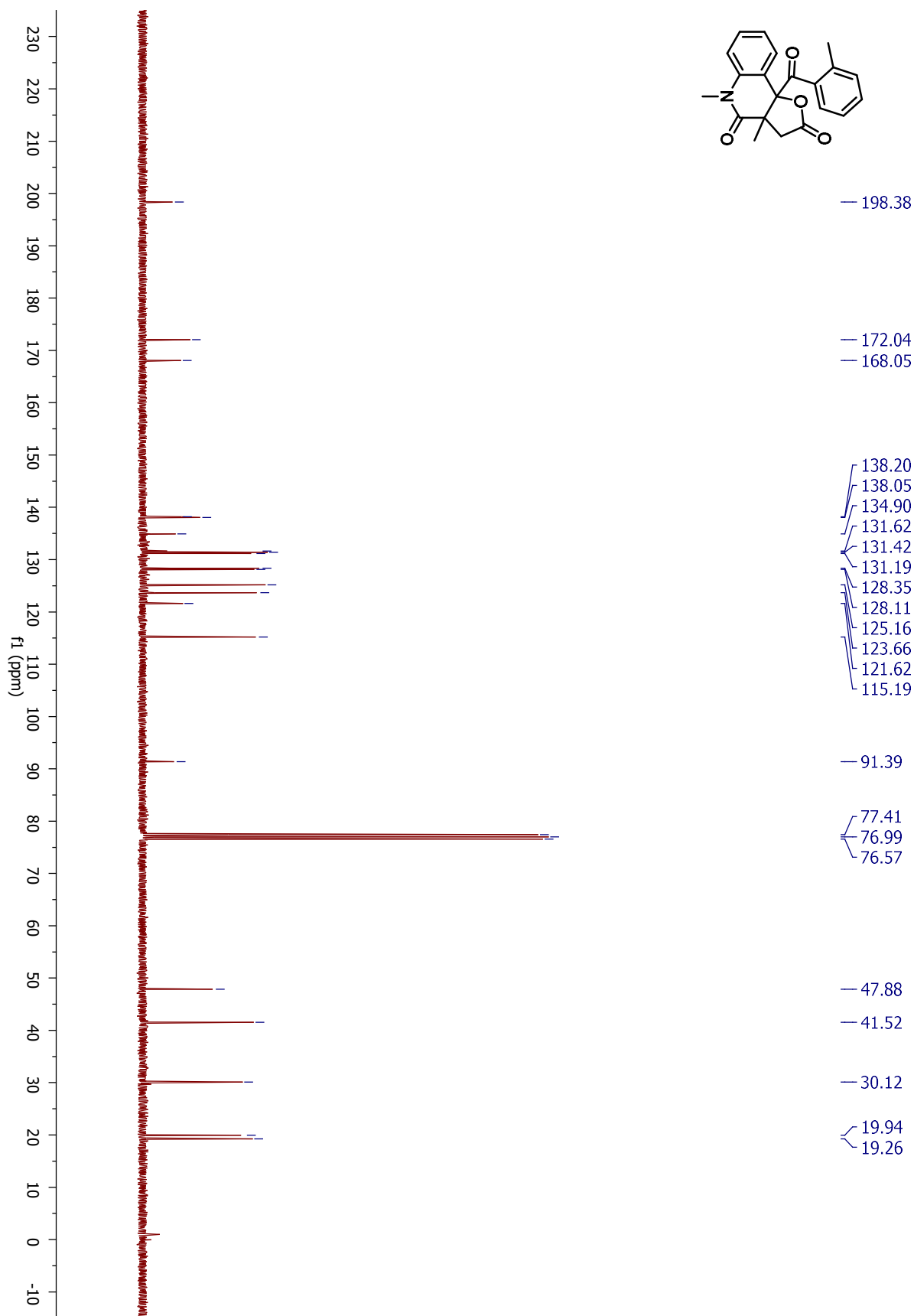
¹³C NMR 2b



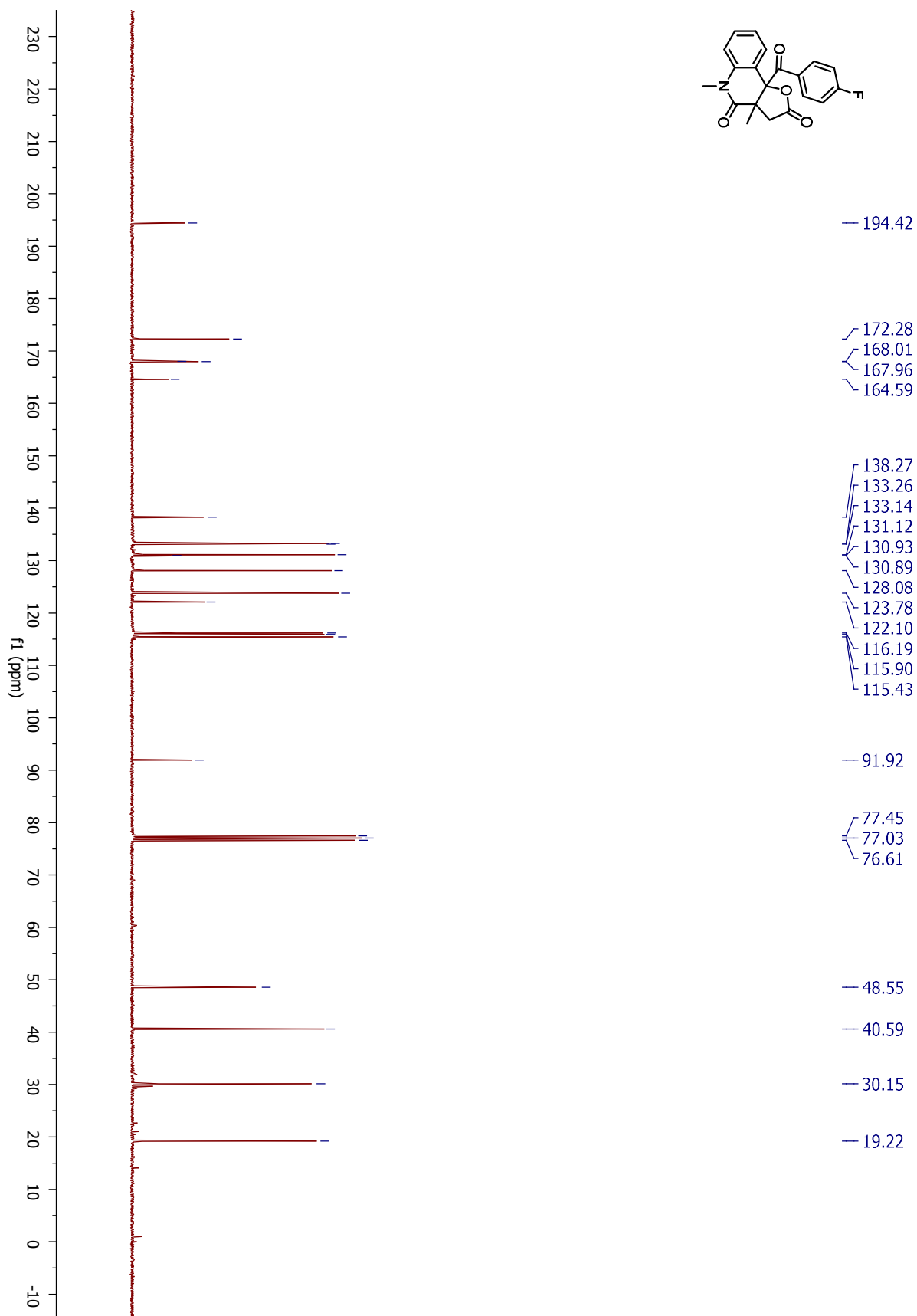
¹H NMR 2c

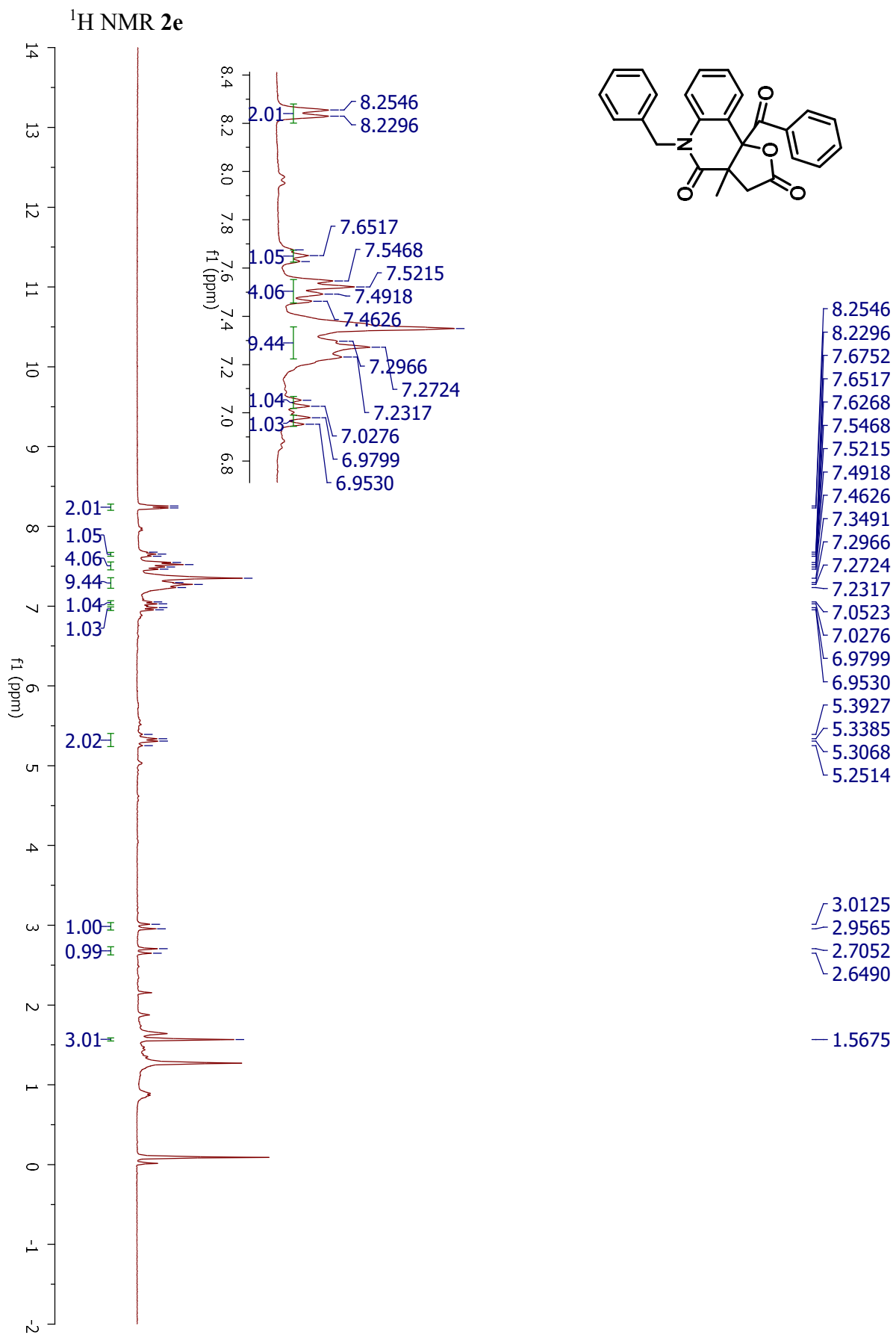


¹³C NMR 2c

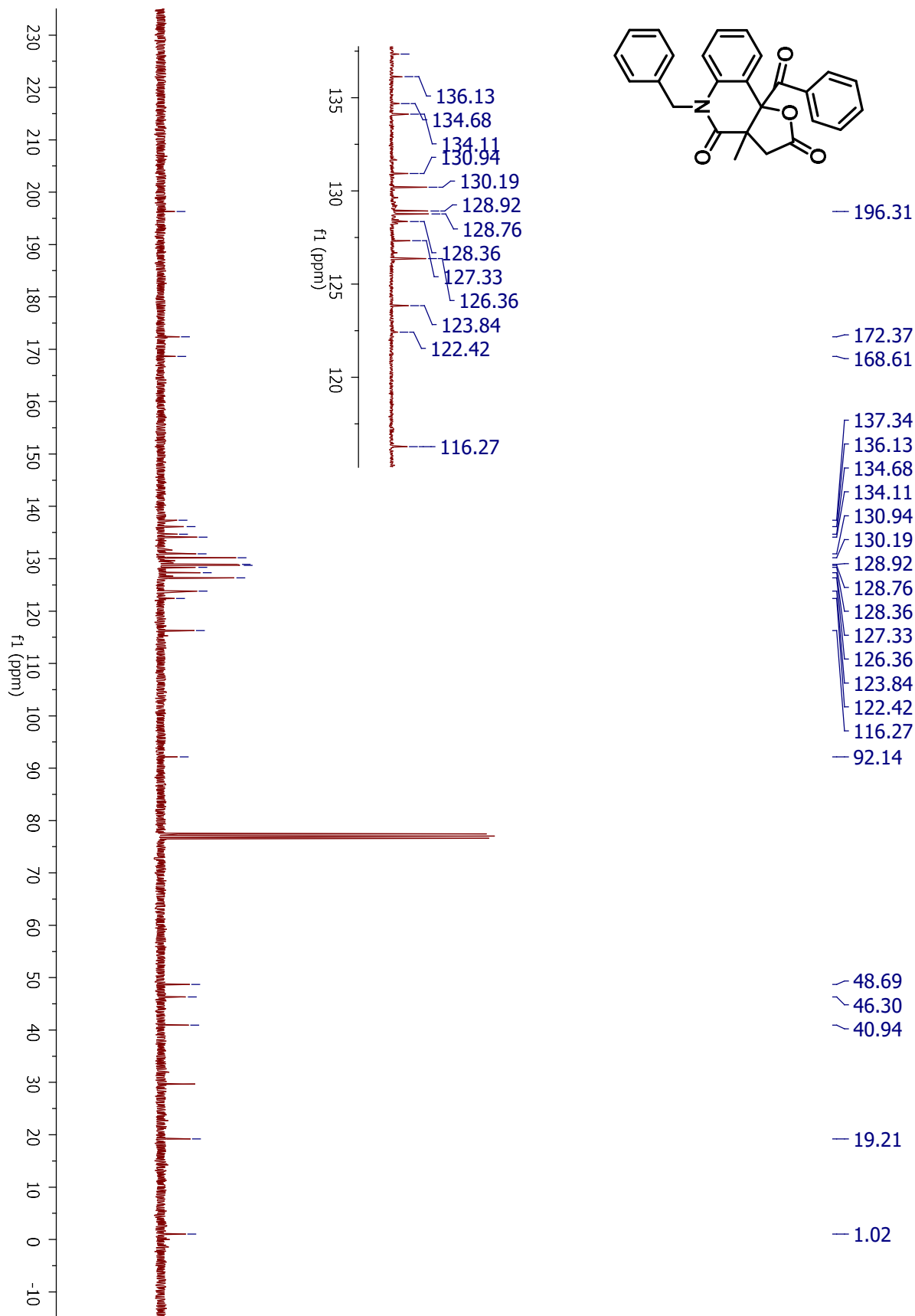


¹³C NMR 2d

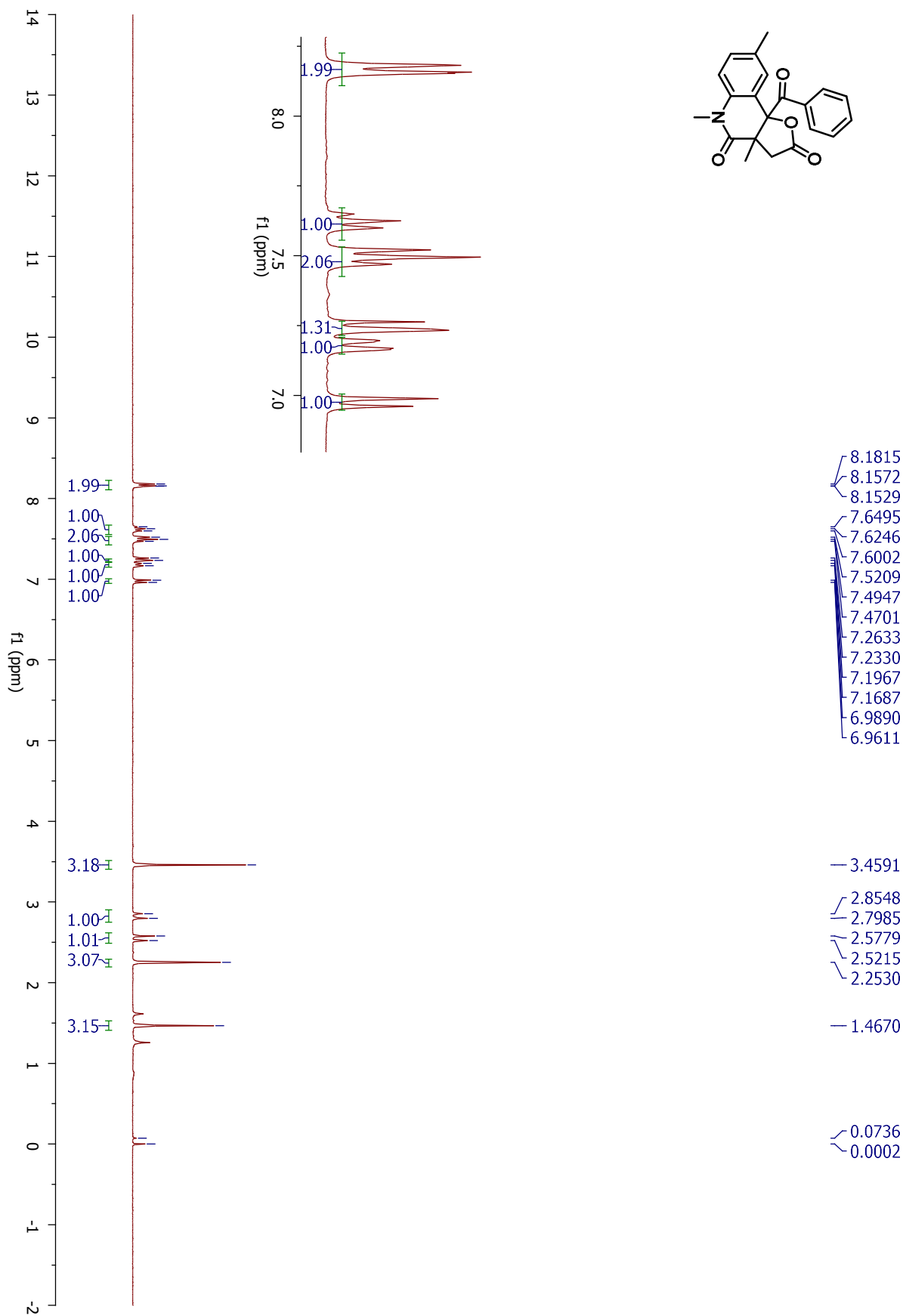




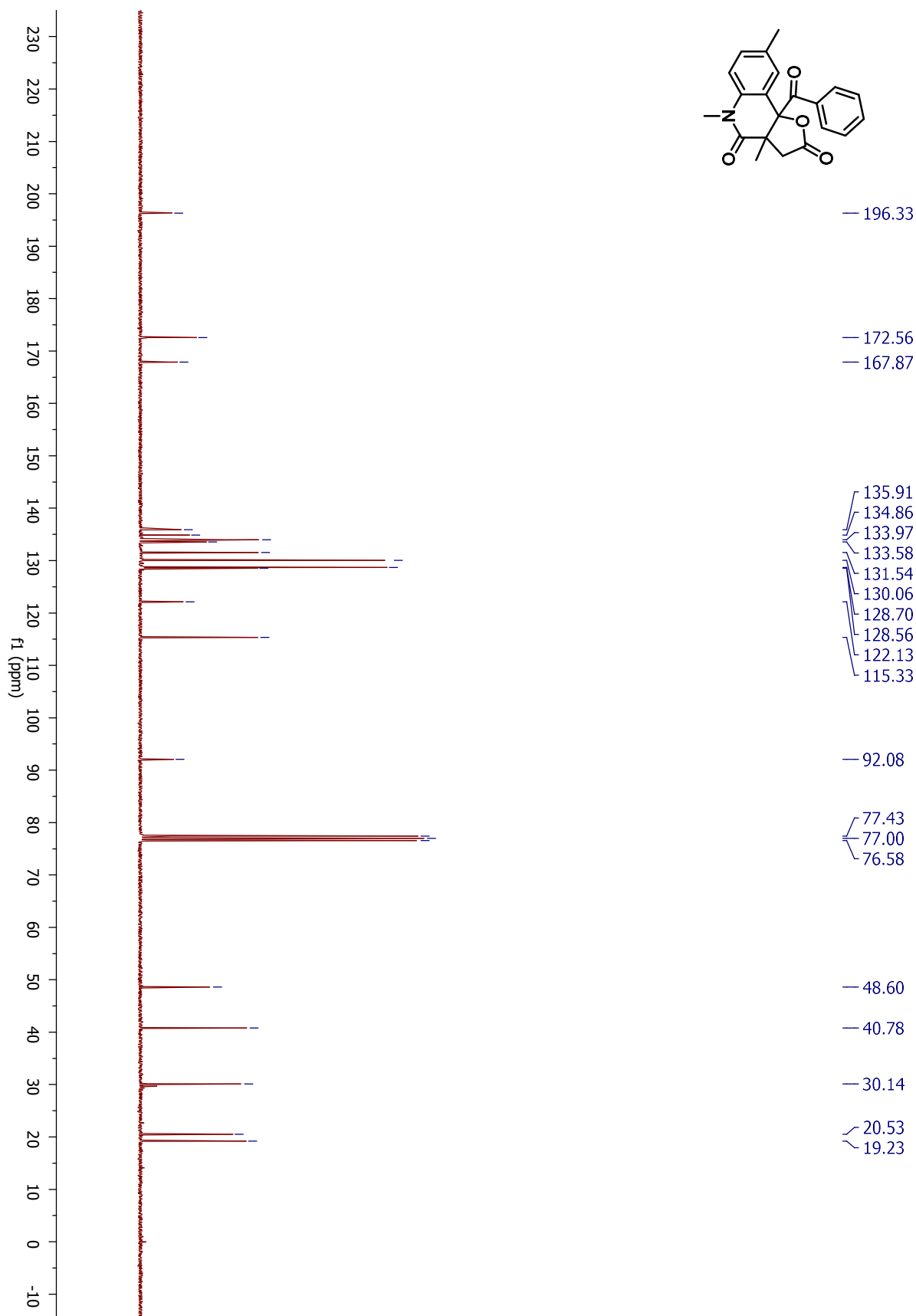
¹³C NMR 2e



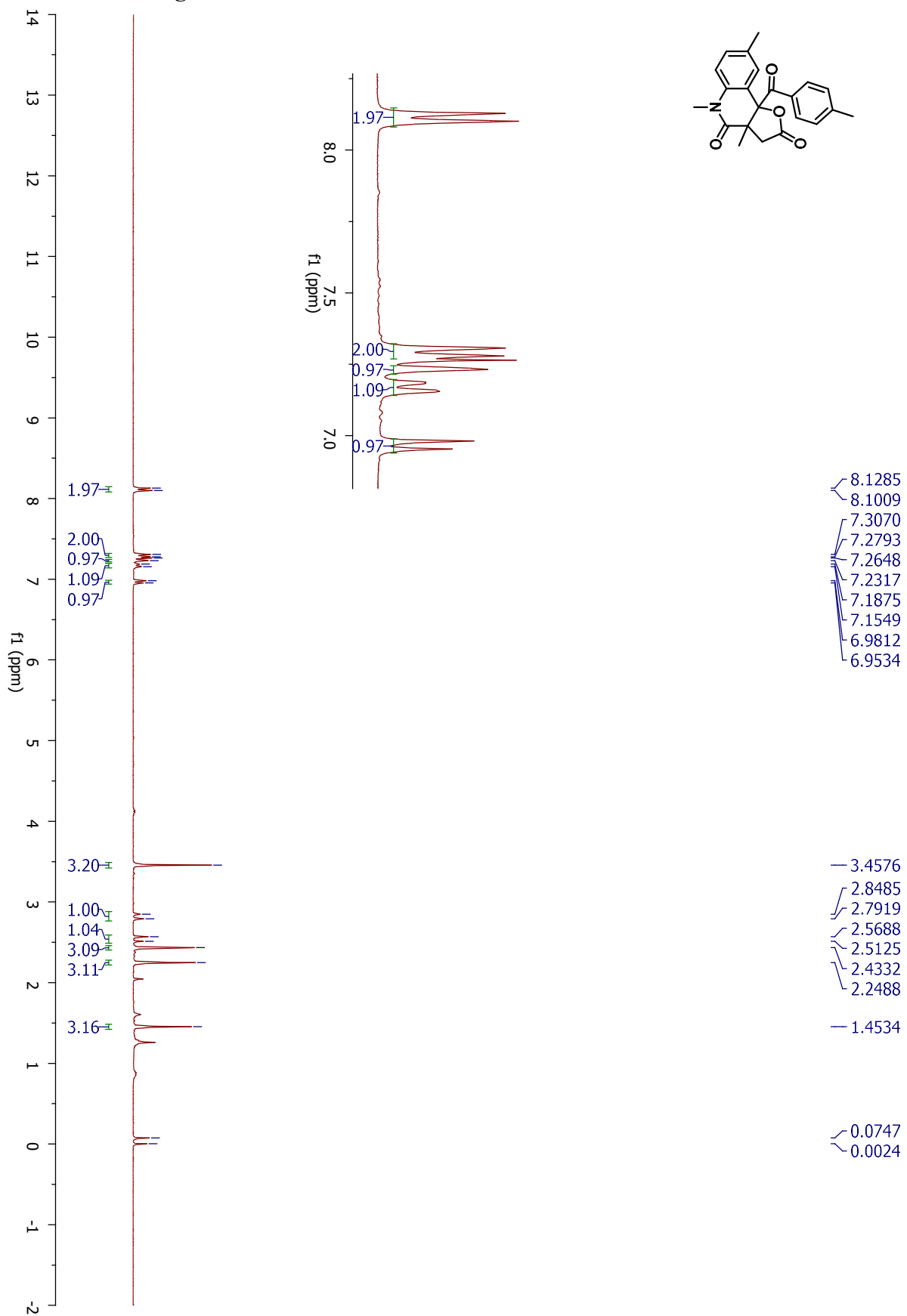
¹H NMR 2f

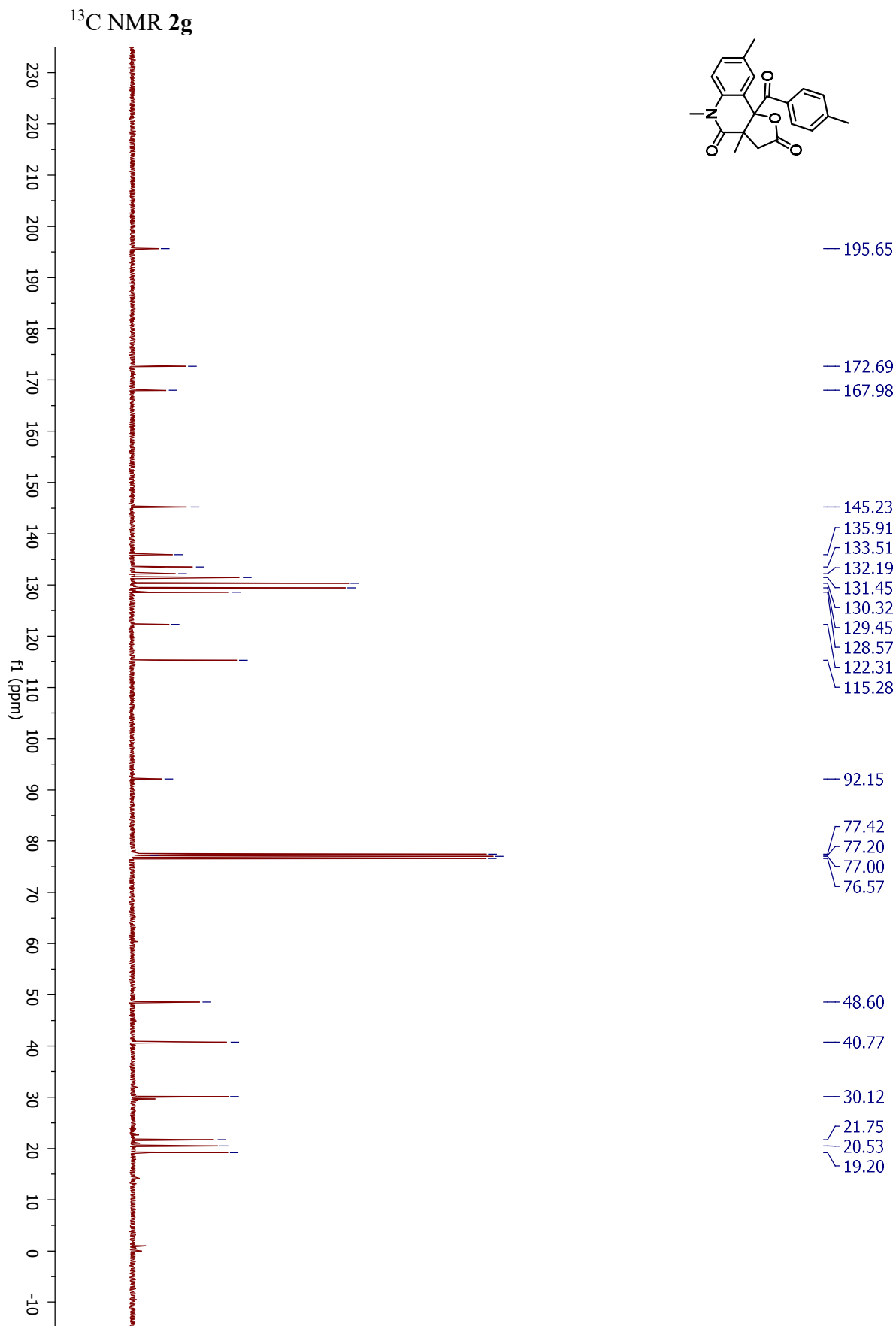


¹³C NMR 2f

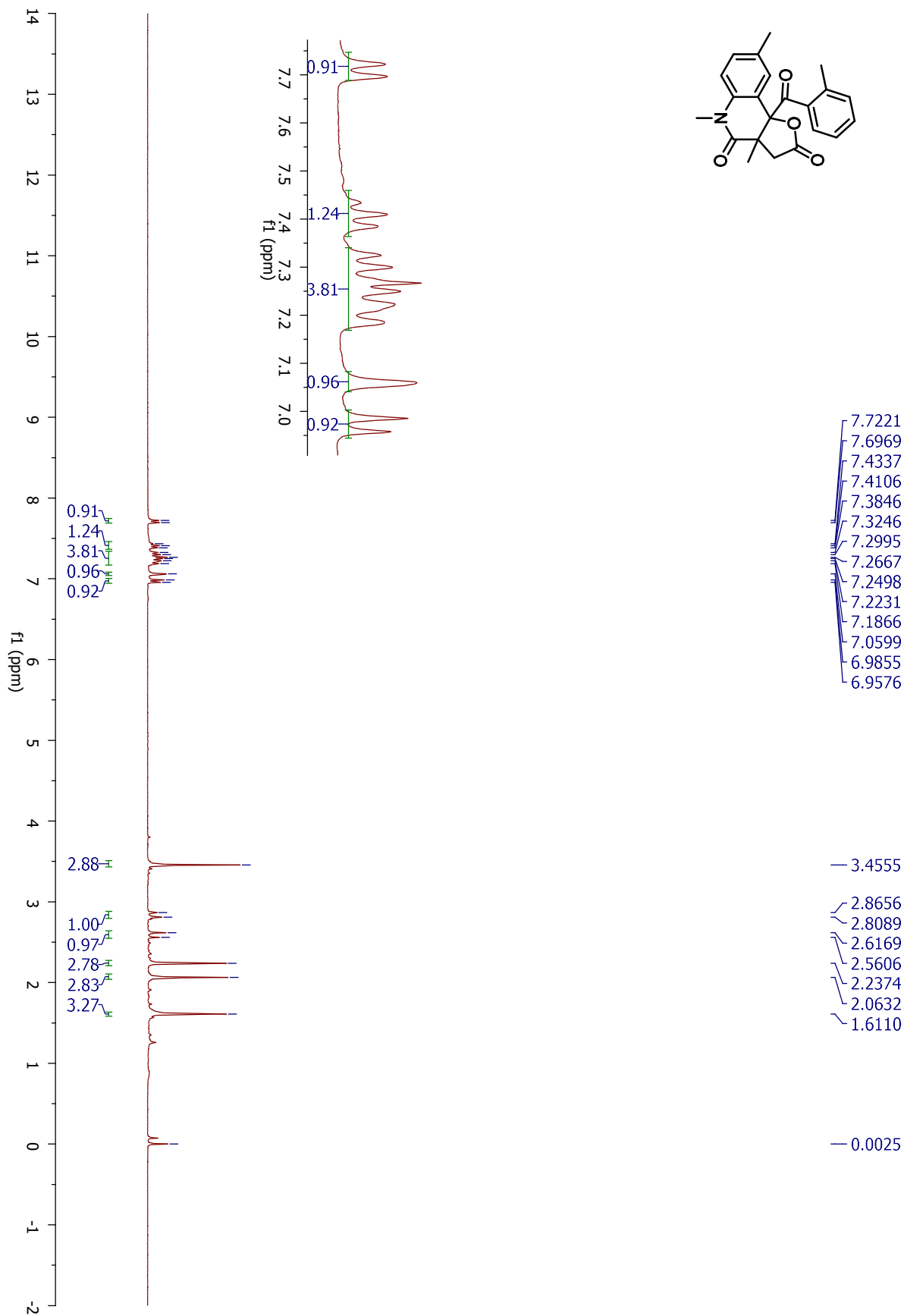


¹H NMR 2g

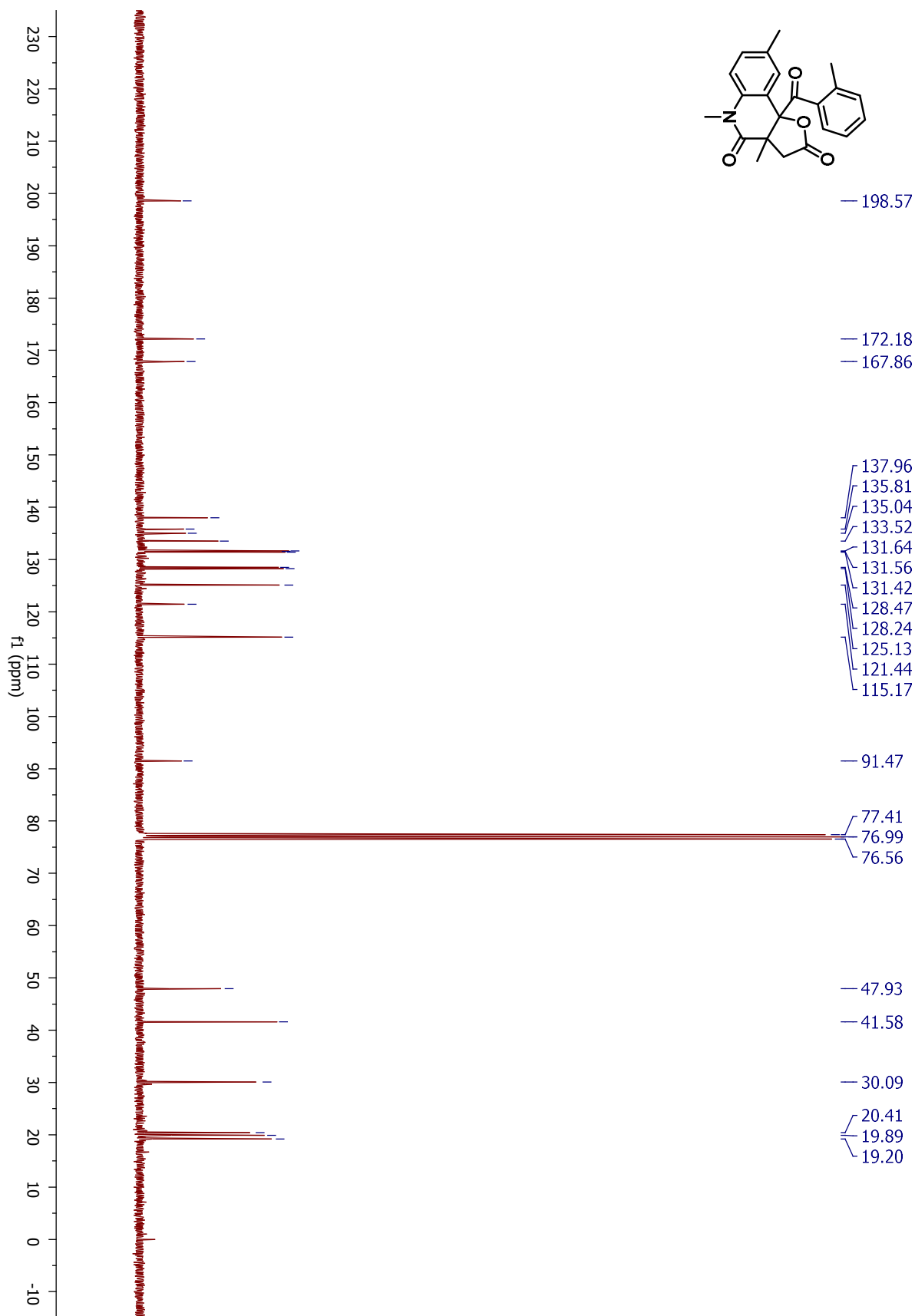


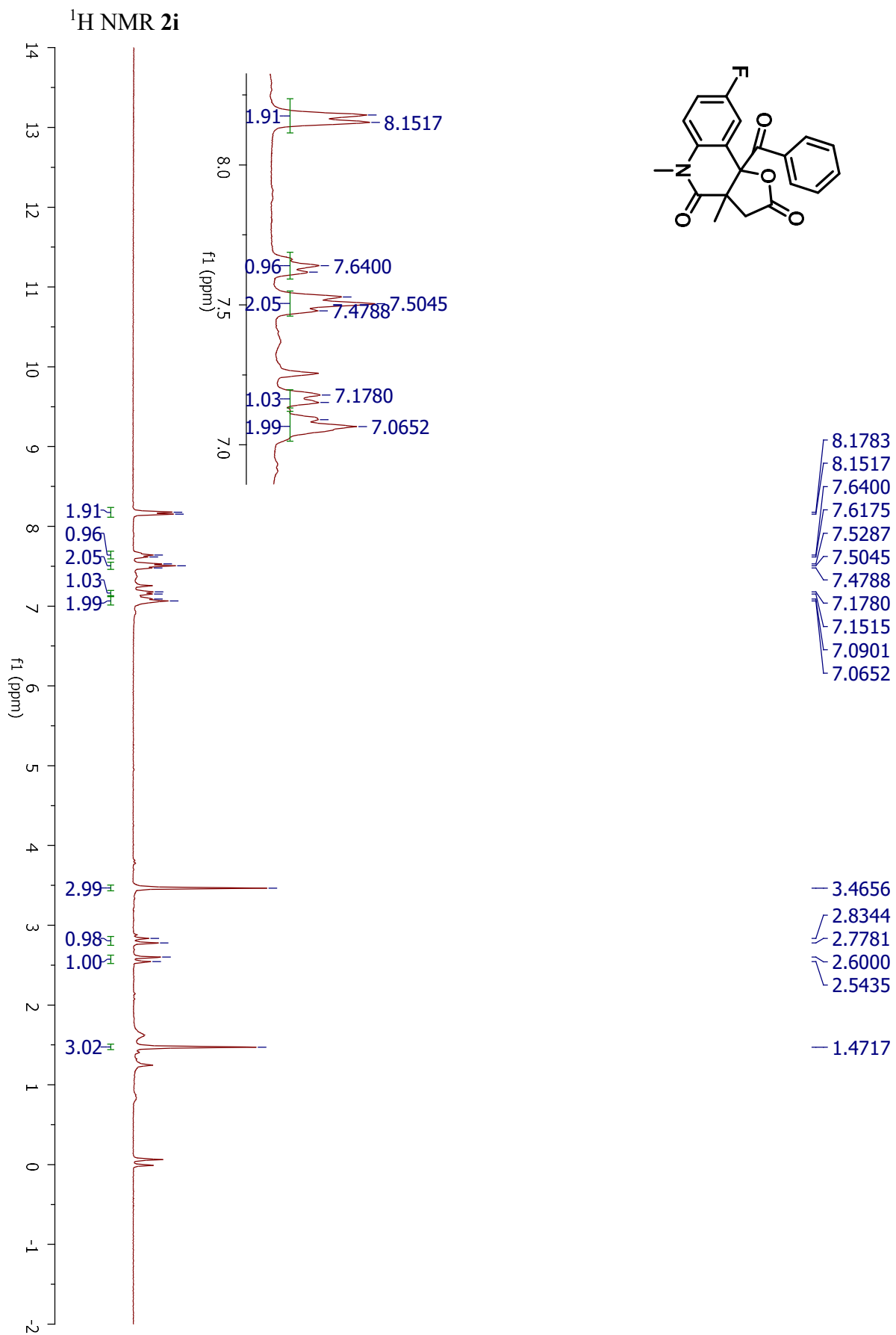


¹H NMR 2h

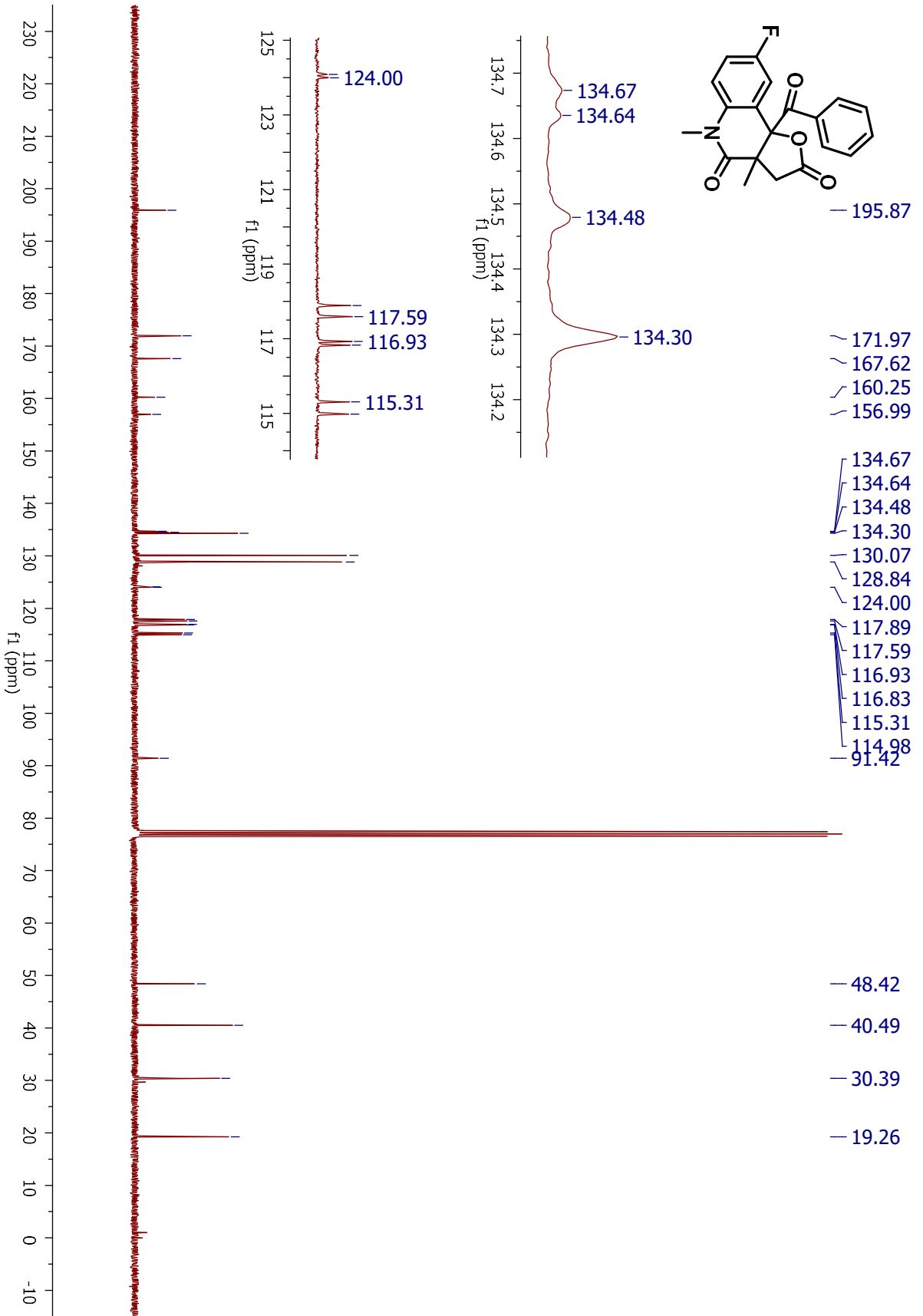


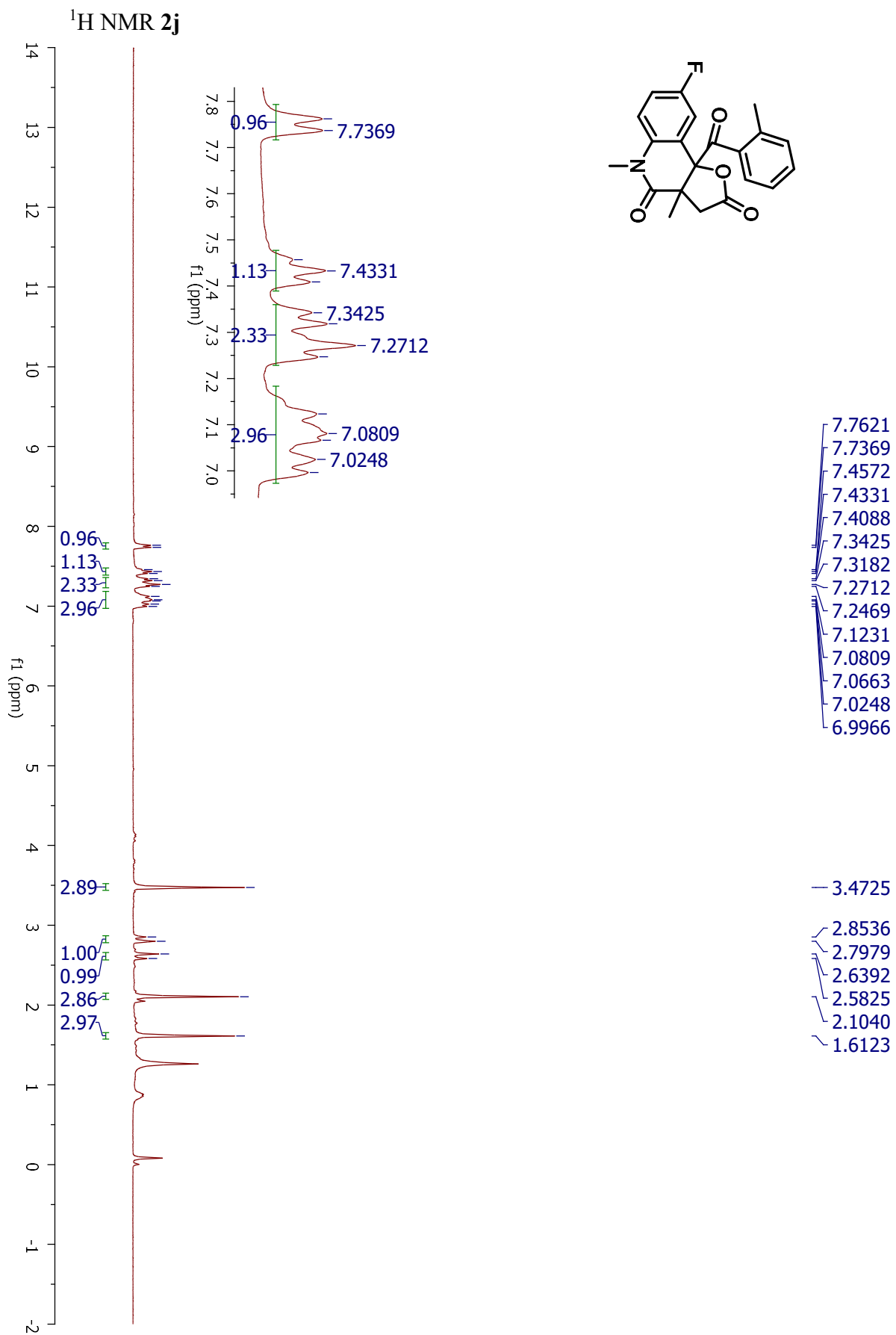
¹³C NMR 2h

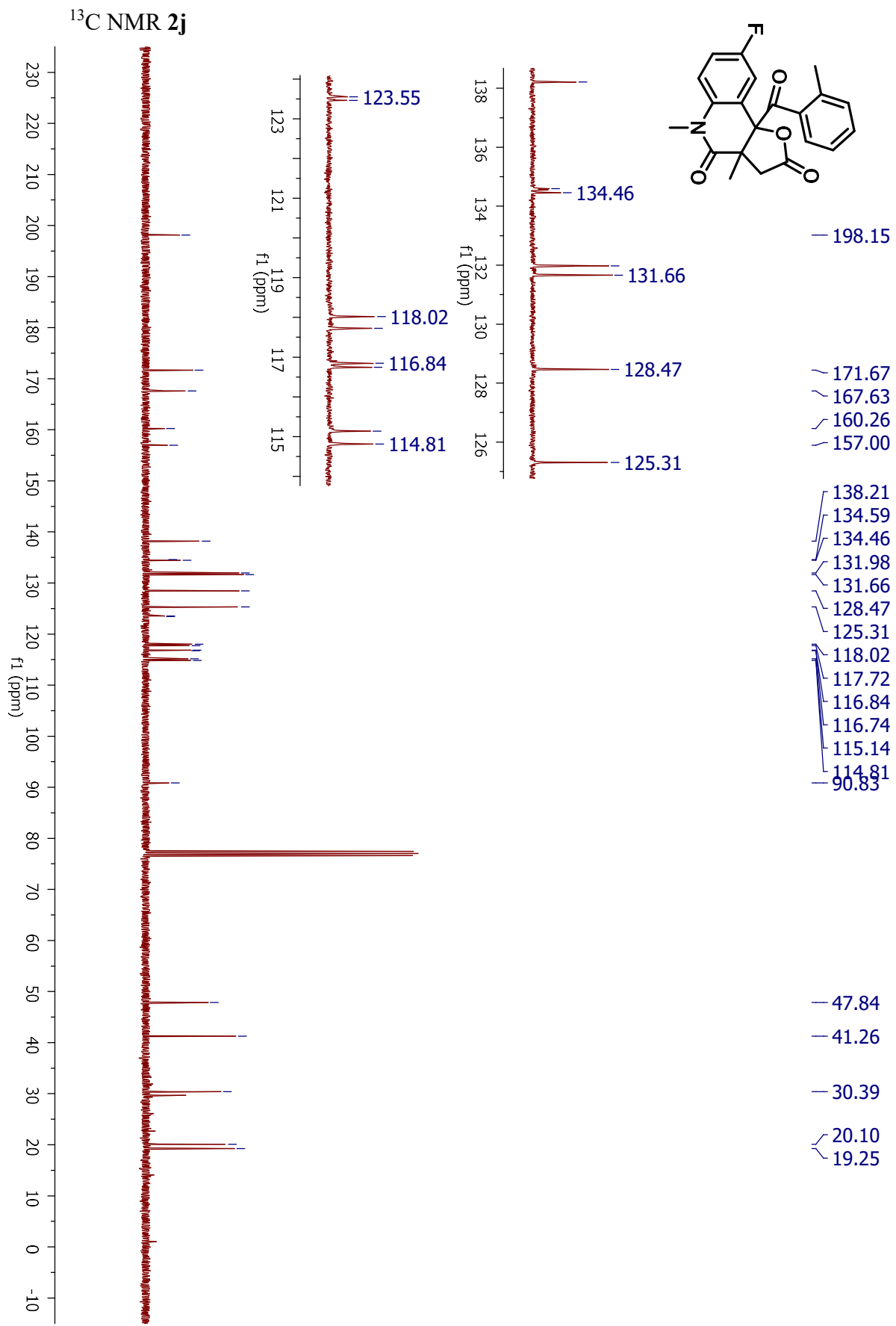


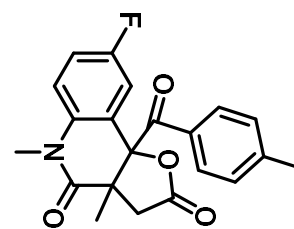
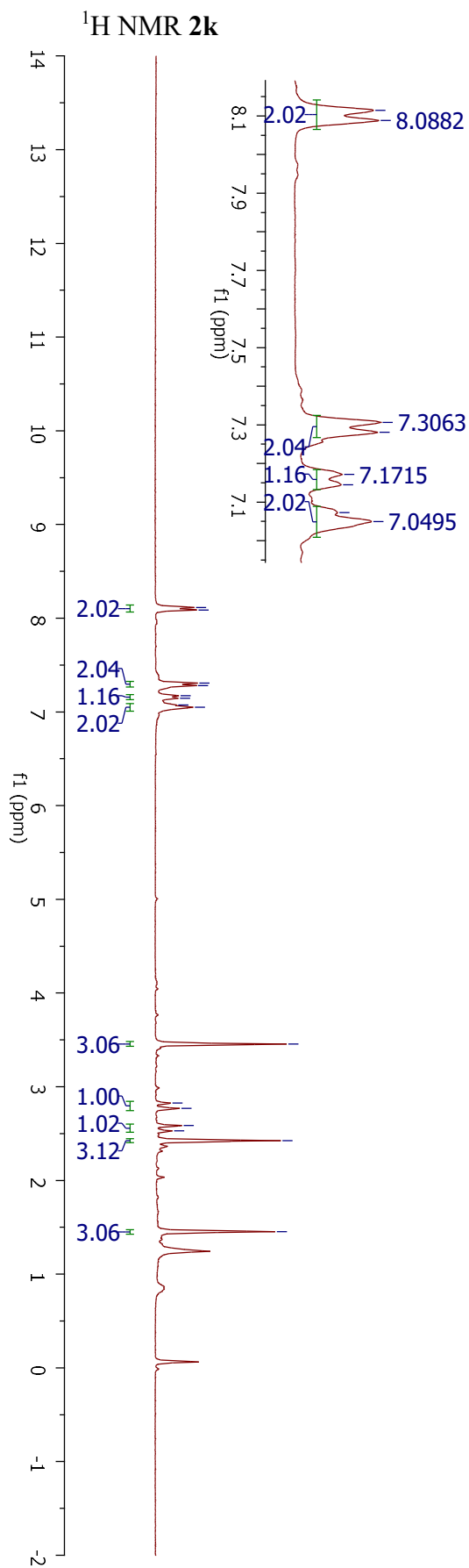


¹³C NMR 2i



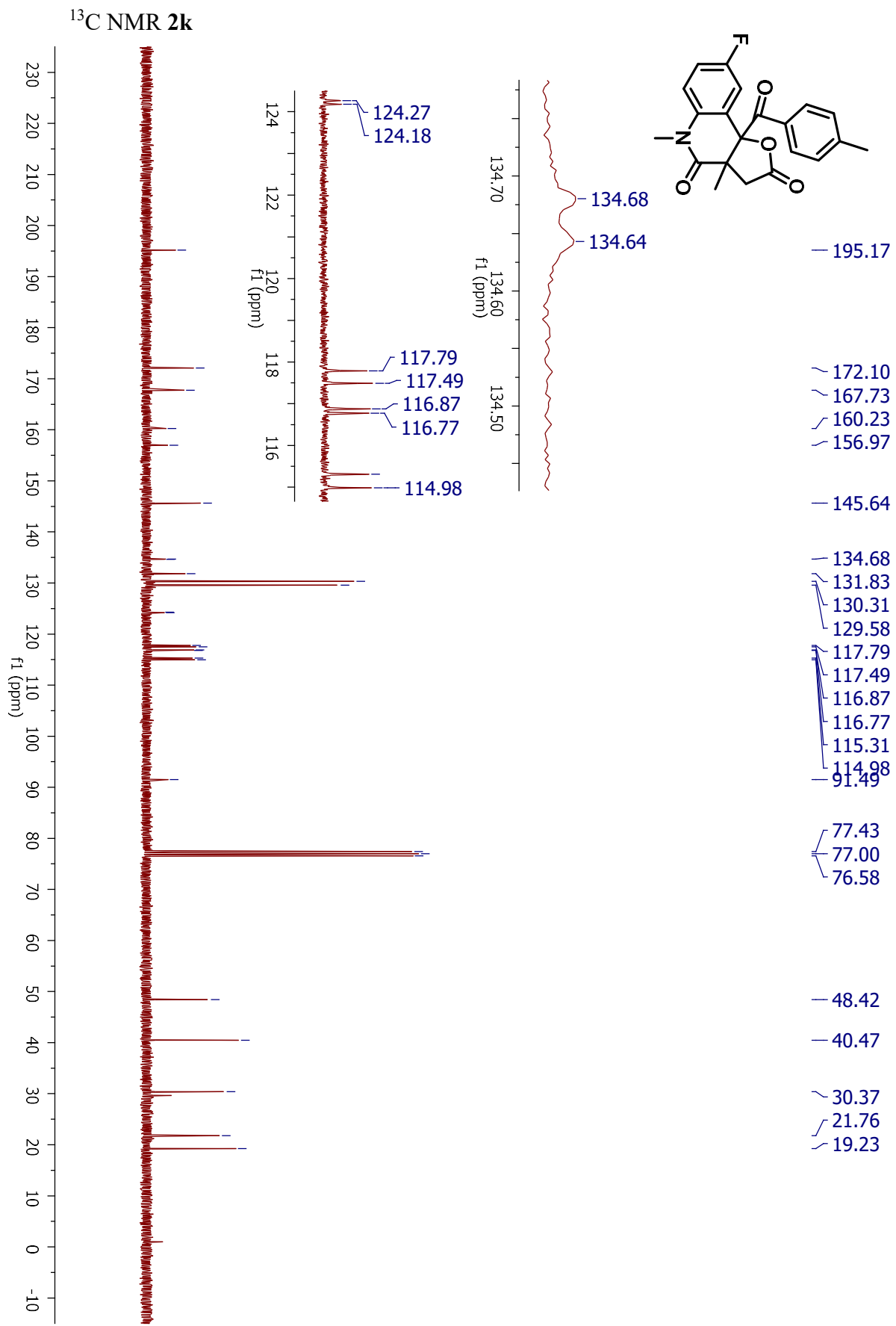




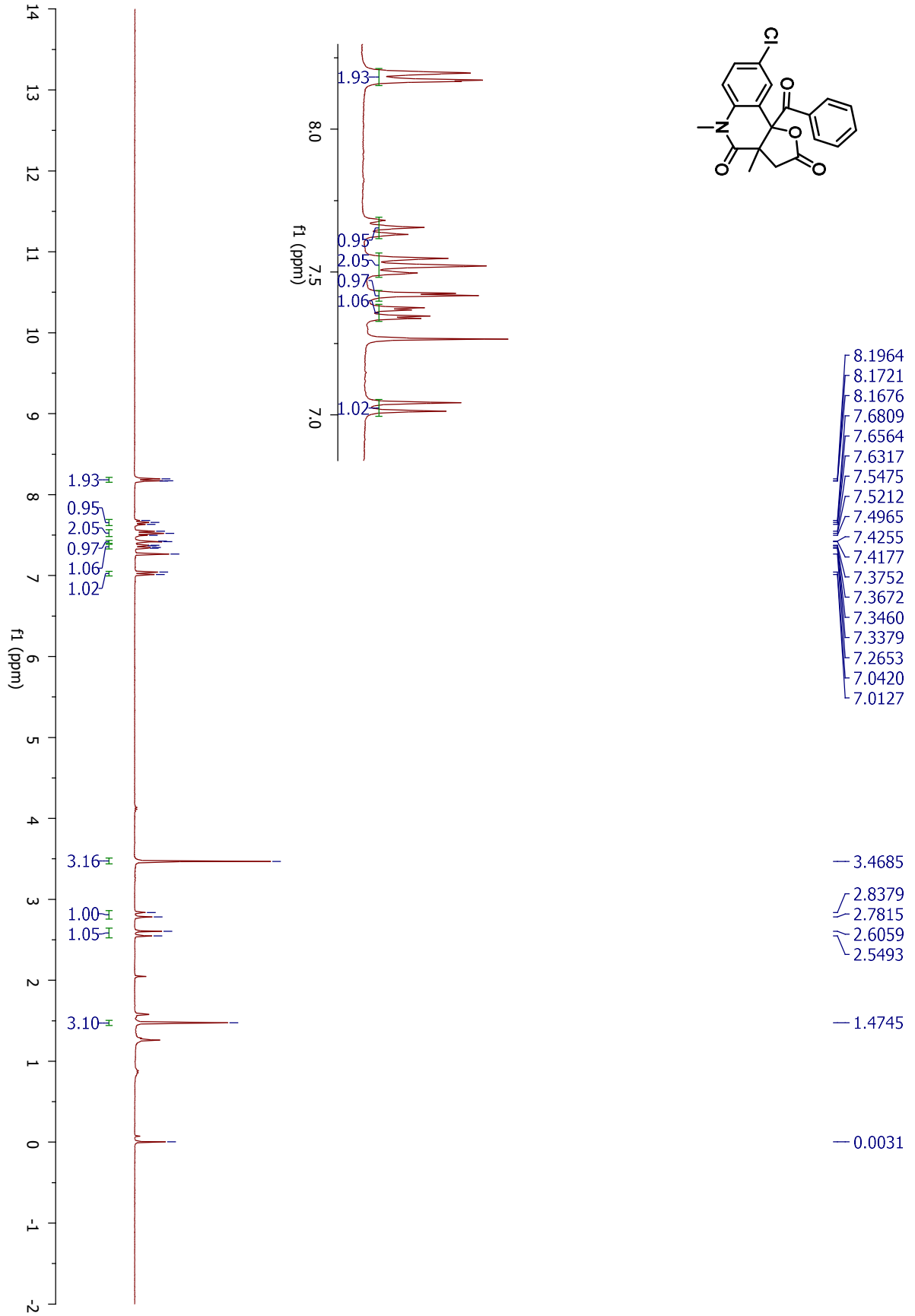


8.1147
8.0882
7.3063
7.2809
7.1715
7.1445
7.0728
7.0495

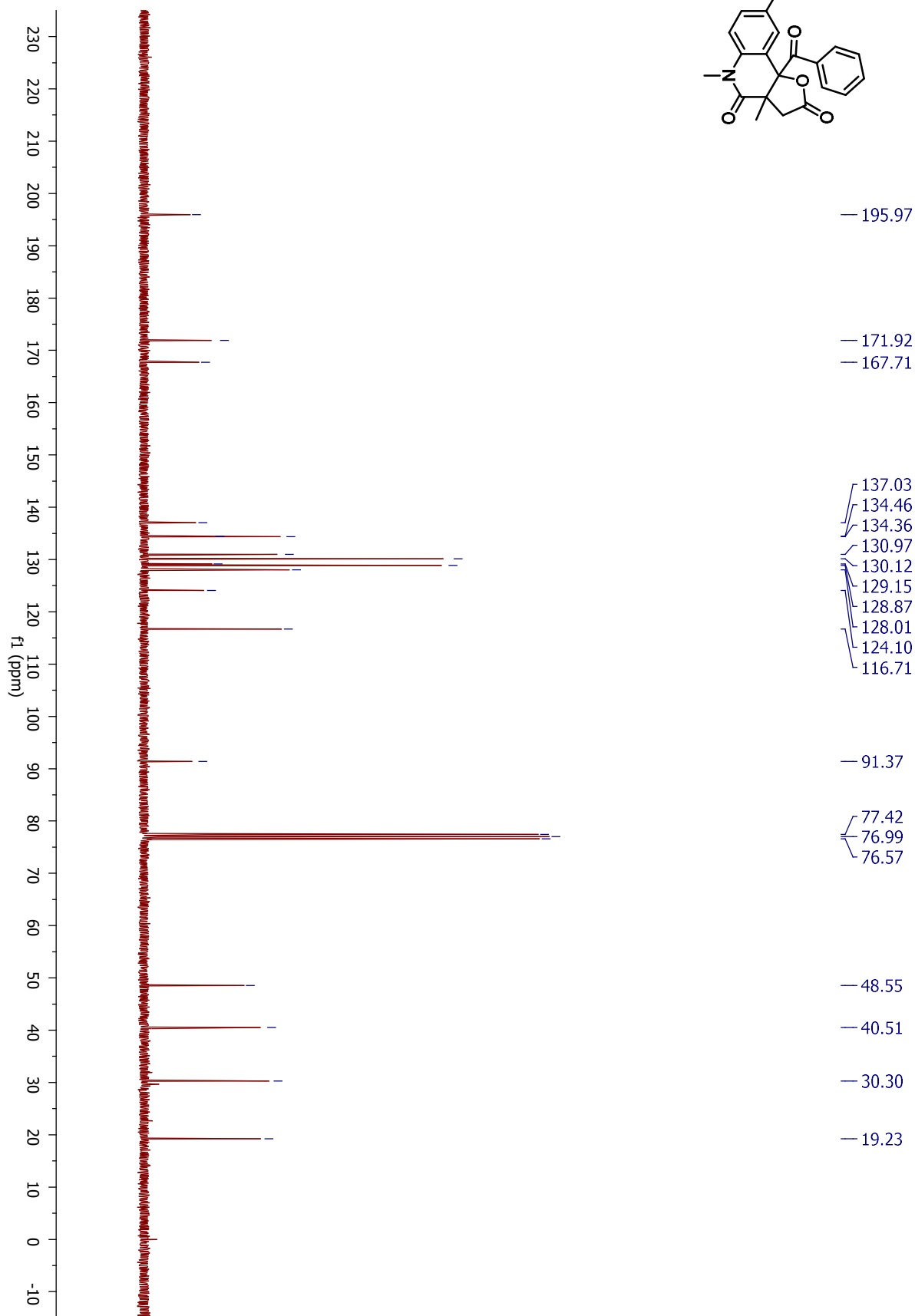
3.4555
2.8252
2.7686
2.5856
2.5292
2.4260
1.4542

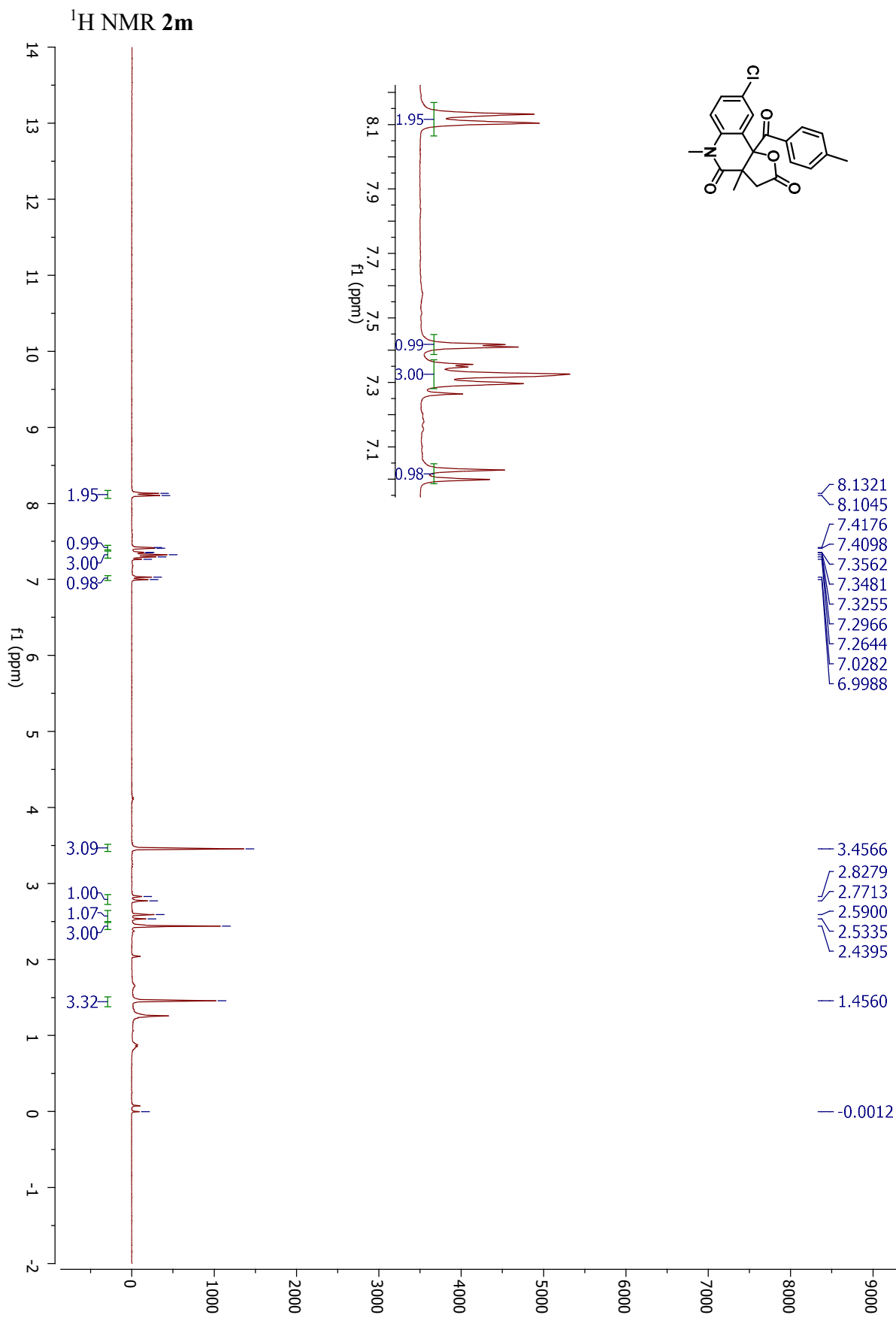


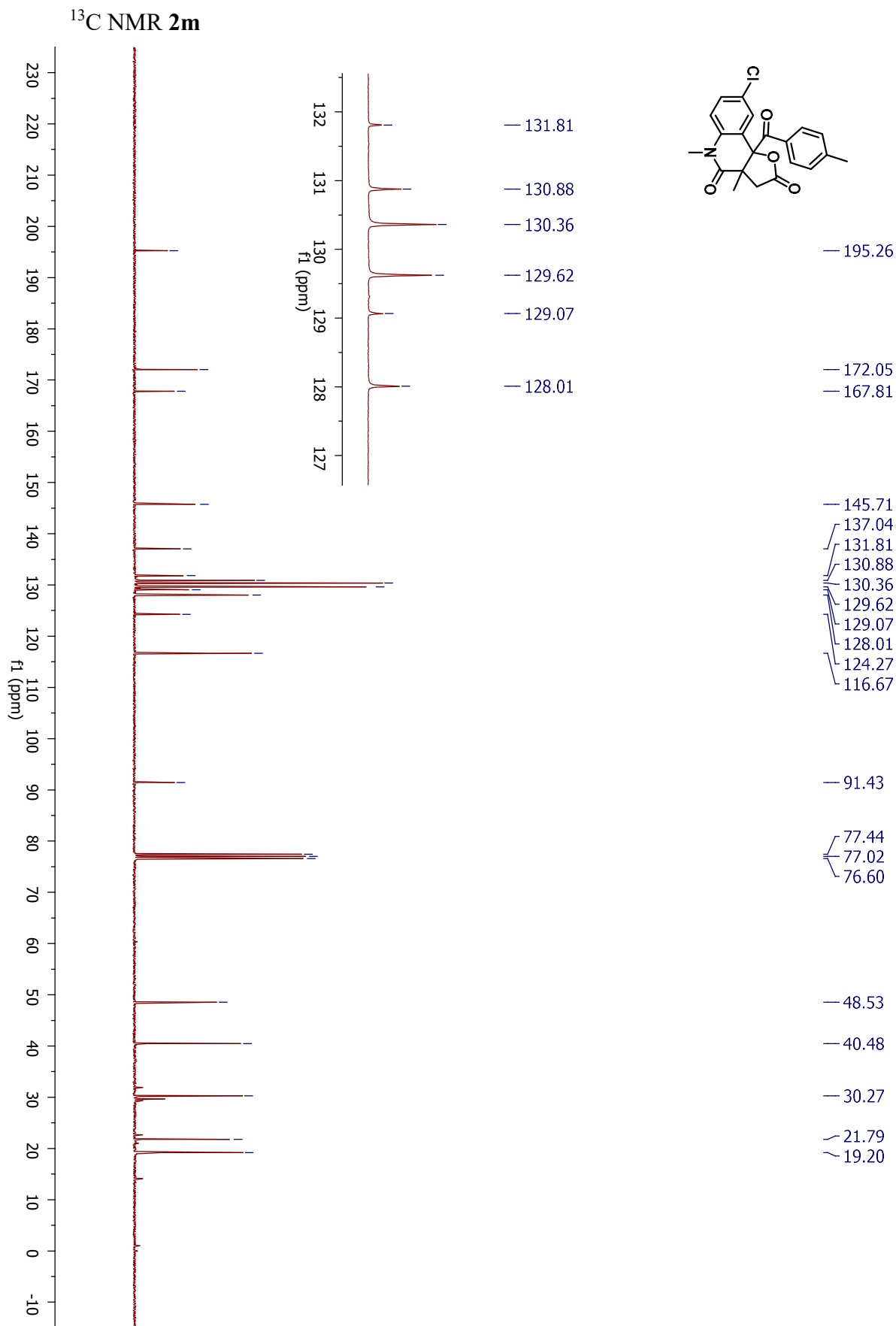
¹H NMR 21

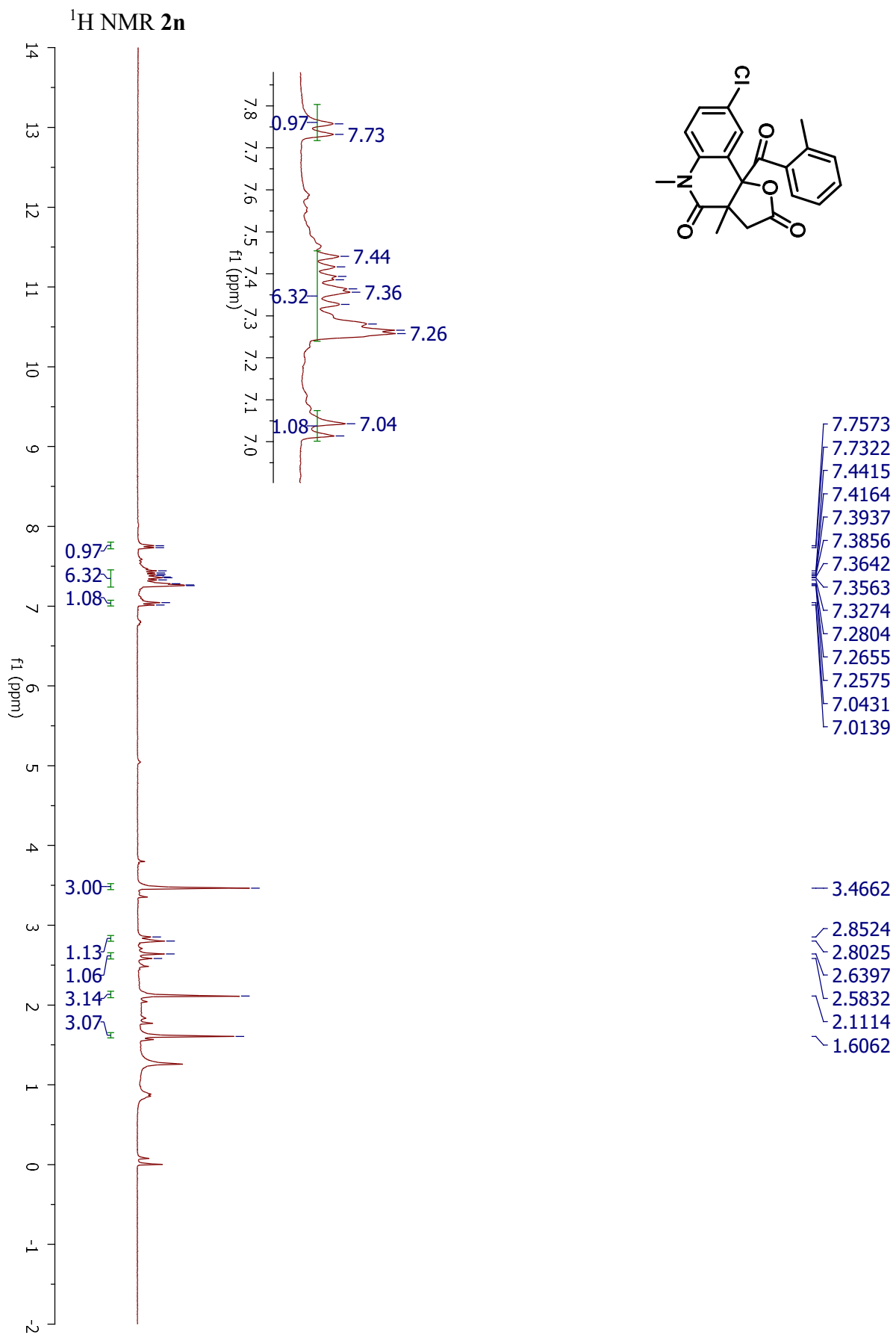


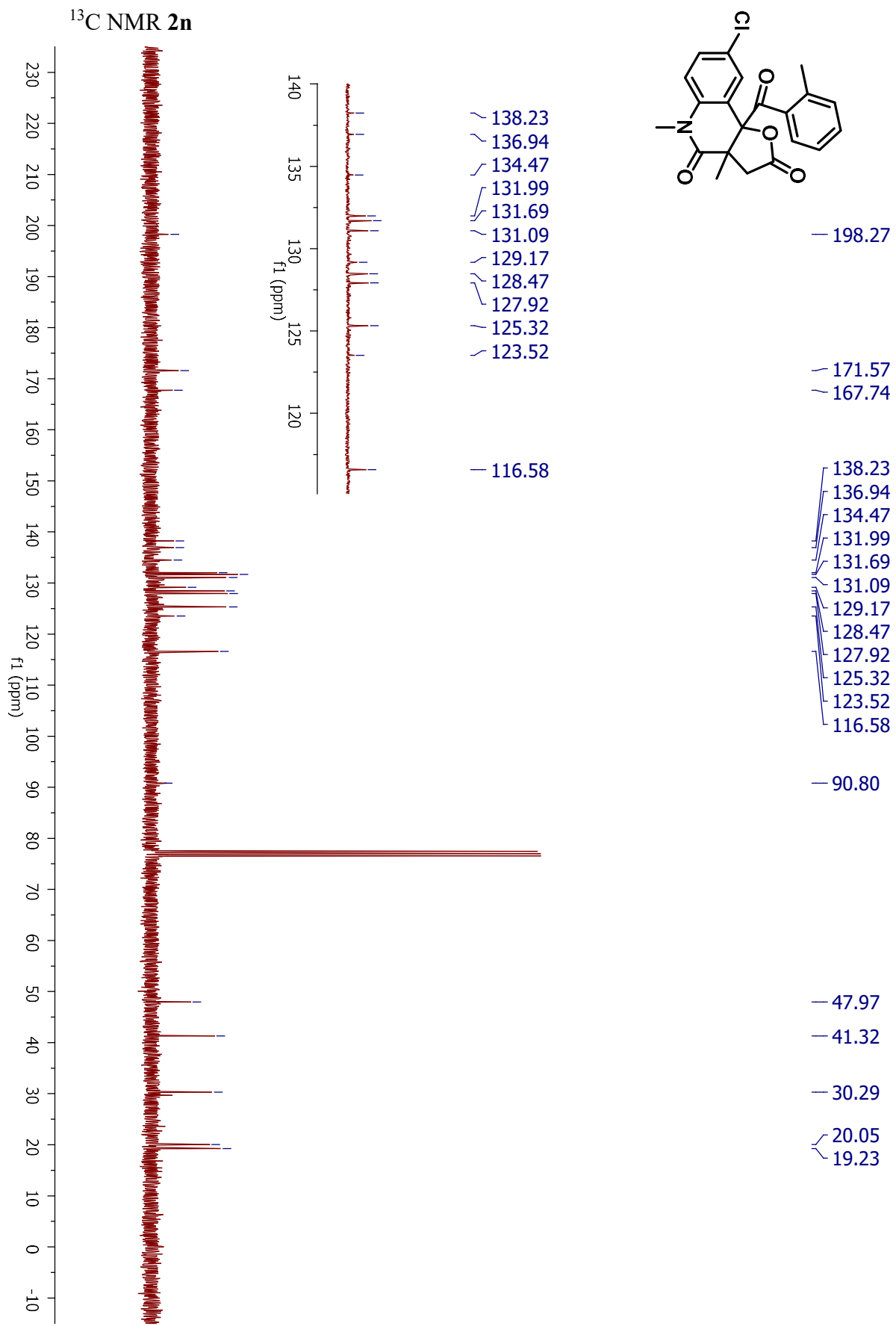
¹³C NMR 21

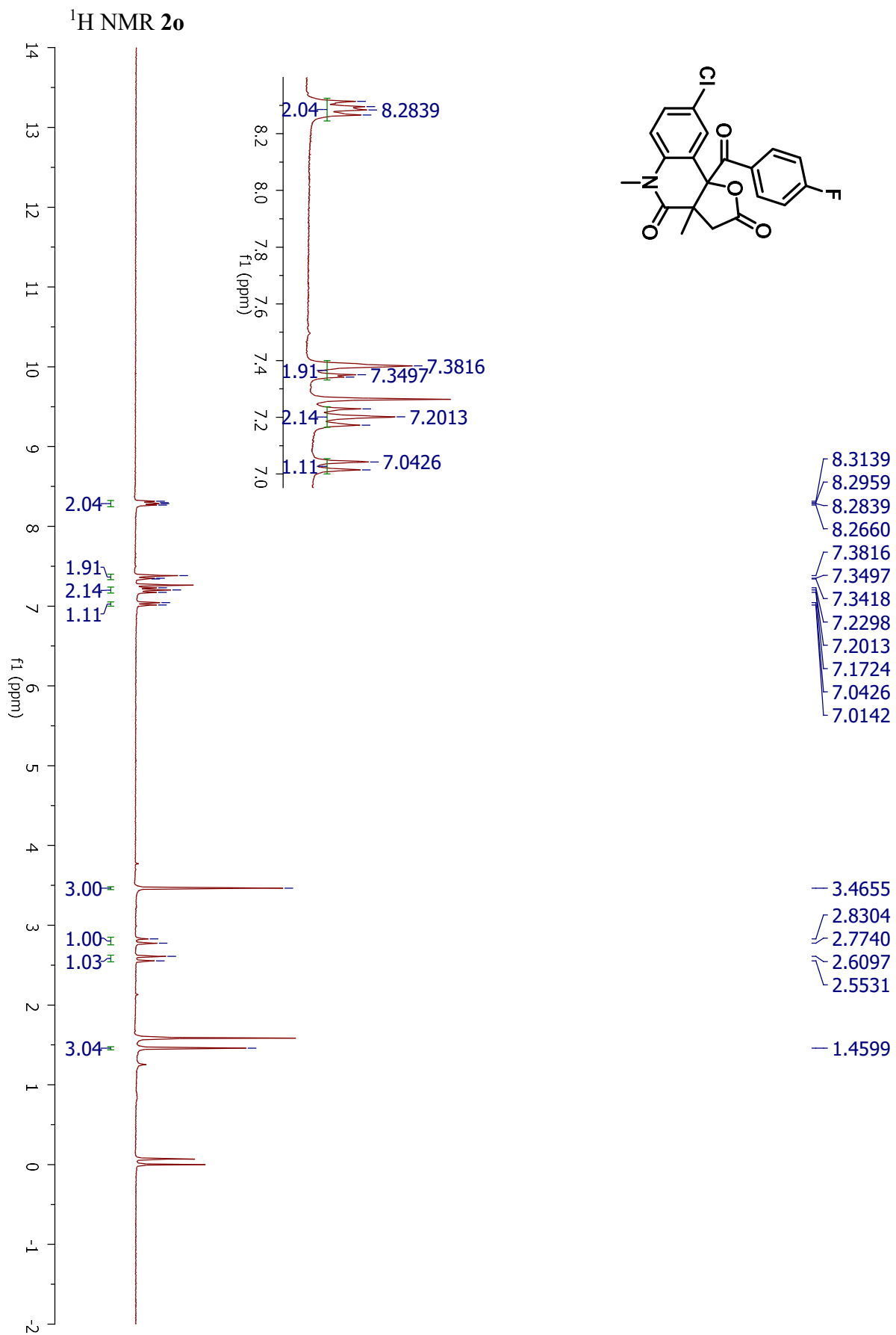


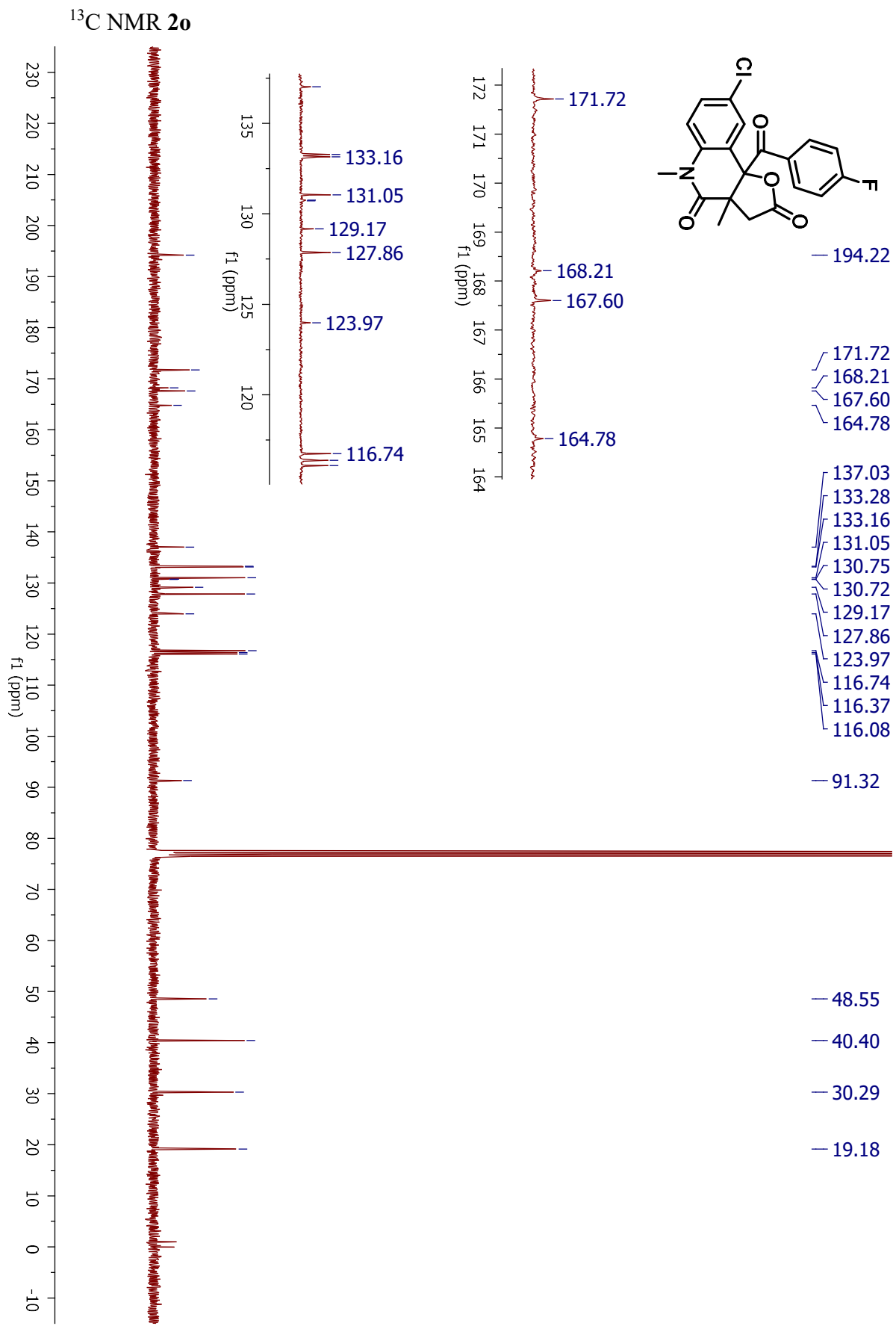




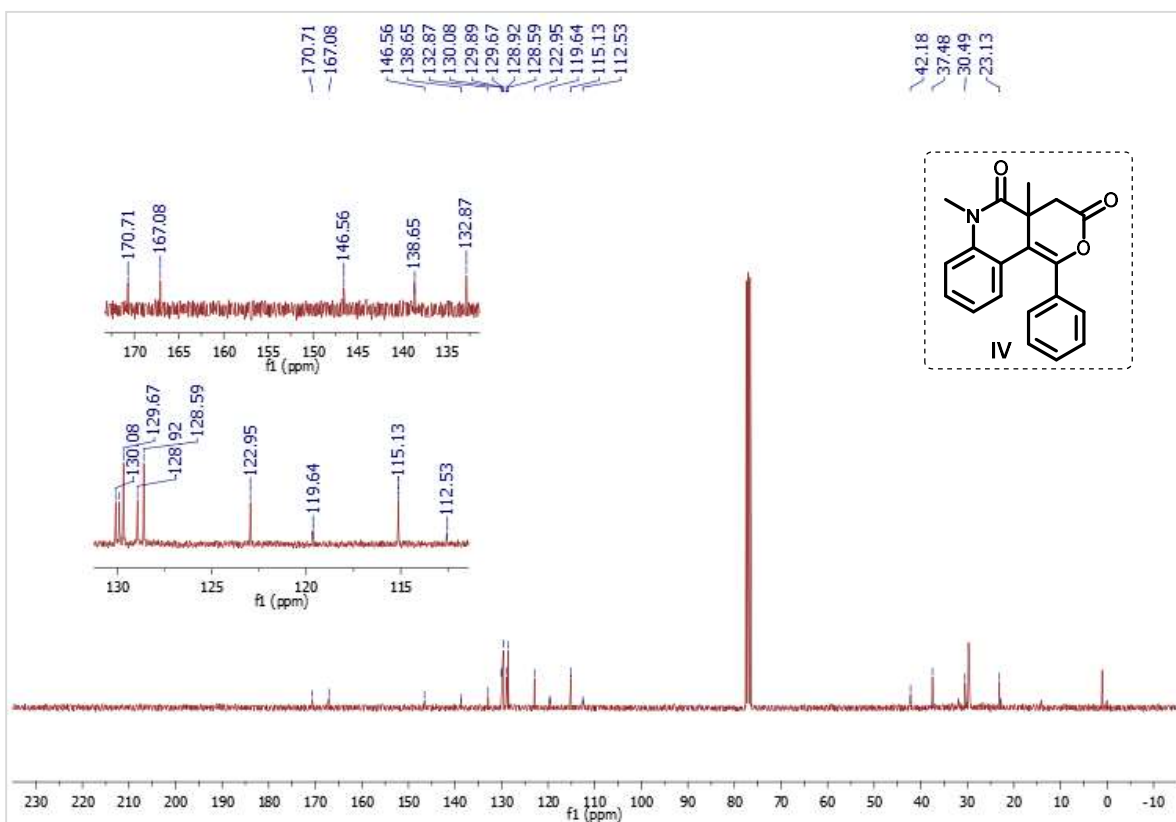
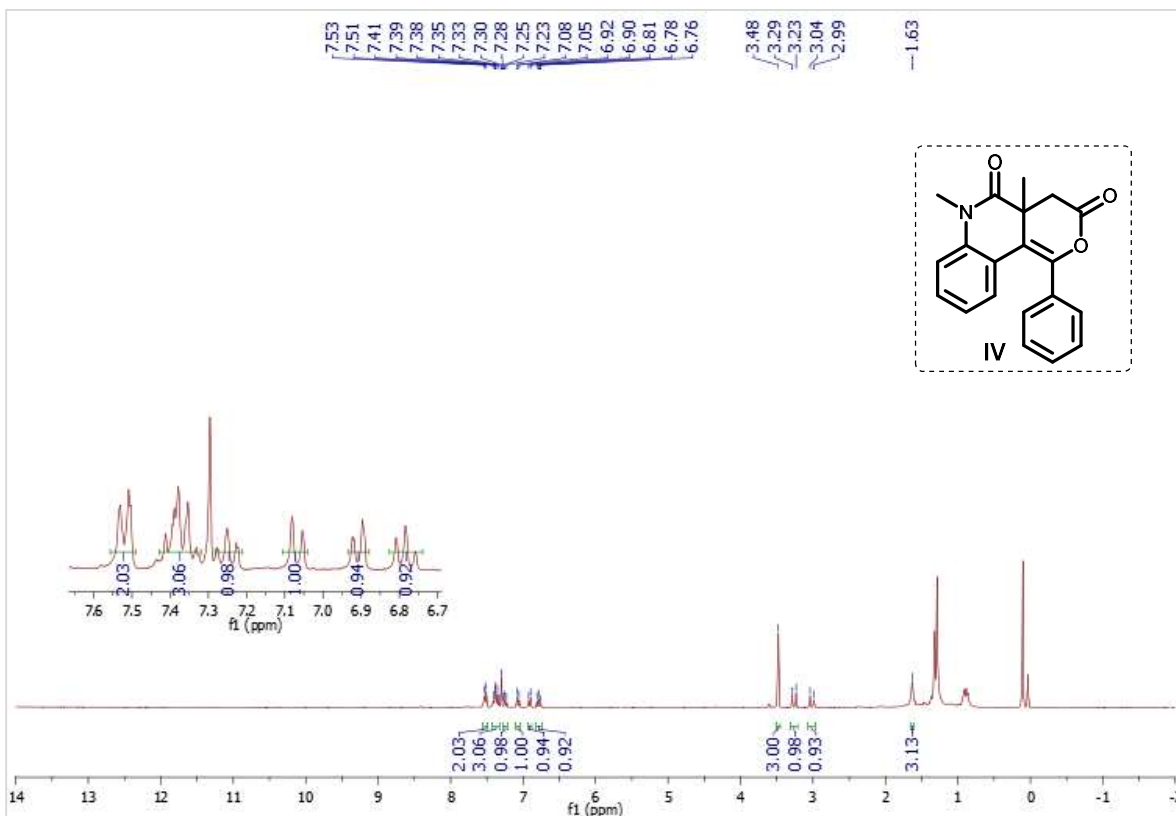


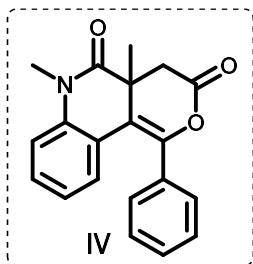






RMN de ^1H da lactona IV





4a,6-dimetil-1-fenil-4,4a-dihidro-3H-pirano[4,3-c]quinolinona-3,5(6H)-diona (IV): Sólido branco, 17%; $R_f = 0.76$ (1:1, hexano/AcOEt);

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 6.54$ Hz, 2H), 7.41-7.33 (m, 3H), 7.25 (t, $J = 7.70$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.20$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 7.84$ Hz, 1H), 6.78 (t, $J = 7.57$ Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.26 (d, $J = 15.95$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 15.95$ Hz, 1H), 1.63 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.71, 167.08, 146.56, 138.65, 132.87, 130.08, 129.89, 129.67, 128.92, 128.59, 122.95, 119.64, 115.13, 112.53, 42.18, 37.48, 30.49, 23.13 ppm.

8. SÚMULA CURRICULAR

Bruce Alan Lobo Sacchelli

Químico

29 anos

+55 43 99617 7767

brucelobo@usp.br

São Paulo - SP

01 - FORMAÇÃO

- Licenciatura em Química – Cruzeiro do Sul - 2021- 2022.
- Doutorado em Química – Universidade de São Paulo (USP) – 2018 até o presente.
Título do trabalho em andamento: Reatividade do radical carbamoíla de formamida frente à 1,7-eninos com obtenção de 3,4-diidroquinolin-2-onas fundidas à gamma e delta-lactona.
Bolsista: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).
- Mestrado em Química - Universidade Estadual de Londrina (UEL) – 2016 a 2018.
Título da dissertação: Utilização de polissacarídeo e de seus derivados como potenciais agentes antivirais contra dengue e herpes.
Bolsista: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).
- Bacharel em Química – Universidade Estadual de Londrina (UEL) – 2011 a 2016.
Título do TCC: Obtenção de biodiesel a partir do óleo de sementes de *Erythrina speciosa*.

02 - EXPERIÊNCIA

- **Estágio em Pesquisa – (2022 até o presente)**
Instituto Superior Técnico, Centro de Química Estrutural – Lisboa, Portugal.

Nome do projeto em andamento: Em direção à conversão biomimética de alquilaminas com complexos moleculares de metais para geração de hidrogénio, desintoxicação transformações sintéticas.

- **Estágio Curricular Supervisionado Obrigatório – 2022**
Colégio Meirelles Leme, São Paulo – SP.

03 - ATIVIDADES COMPLEMENTARES

- **Participação em projeto de pesquisa - Universidade Estadual de Londrina (UEL) - 2013-2014.**

Síntese de um novo antineoplásico derivado do Lapachol.
Márcio Leandro de Oliveira (Professor responsável).

- **Participação em projeto de pesquisa - Universidade Estadual de Londrina (UEL) – 2012.**

Estudo da fotodegradação do acid orange 7 por óxido de zinco.

Keiko Takashima (Professora responsável).

04 - PUBLICAÇÕES

- Capítulo de livro (2022)
Bruce A. L. Sacchelli, Mariane Fantinel, Bianca C. Rocha, Leandro H. Andrade. Formamida e radical carbamoíla: uma relação sintética relevante para construção de moléculas funcionalizadas. Livro: Química Orgânica Sintética Brasil 2022.
- (2021) Cascade Reactions Assisted by Microwave Irradiation: Ultrafast Construction of 2-Quinolinone-Fused γ -Lactones from N- (o-Ethynylaryl)acrylamides and Formamide. Organic Letters. Acessar em:
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c01606>.

- (2019) Botryosphaeran and sulfonated derivatives as novel antiviral agents for herpes simplex and dengue fever. *International Journal of Biological Macromolecules*. 138: 334-339, 2019 Out 01. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.07.084.

05 – APRESENTAÇÕES EM CONGRESSOS

- SACCHELLI, B. A. L. Sínteses de benzonitrilas e benzaldeídos no evento. Simpósio Internacional Multidisciplinar CPBP (Coletivo de Pesquisadores Brasileiros em Portugal), que ocorreu durante os dias 10/05/2023 e 12/05/2023. Evento online.
- SACCHELLI, B. A. L.; ANDRADE, L. H. , 2019. Synthesis of benzo[c][2,6]naphthyridine-3,5-dione via cascade cyclization of enyneacrylamides towards carbamoyl radical, 2019. (Apresentação de painel). 42^a Reunião anual da Sociedade Brasileira de Química, Eixos mobilizadores em Química, Joinville-SC.
- SANTOS, L. P.; SASTRE, D. E.; KAGOHARA, E.; SACCHELLI, B. A. L.; ANDRADE, L. H. Whole-cell biocatalysts approach for enantioselective oxydation by Ab ADH enzyme from Psychrotrophic *Arthrobacter* sp. 7749, 2019. (Apresentação de painel). 42^a Reunião anual da Sociedade Brasileira de Química, Eixos mobilizadores em Química, Joinville-SC.
- ORSATO, A.; LOPES, J. L.; QUINTEIRO, V. S. T.; SACCHELLI, B. A. L.; BARBOSA-DEKKER, A. M.; WOUK, J.; GALHARDI, L. C. F. Sulfated derivatives of sugars: sweet spots on the modulation of the antiviral activity, 2019. (Apresentação oral). 9th BrazMedChem Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry, UFG, Pirenópolis-GO.
- SACCHELLI, B. A. L.; ORSATO, A. ; BERNARDES, T. M. ; SANTOS, G. Barbosa, A. M. Sulfonação e hidrólise ácida parcial da botriosferona para obtenção de potenciais agentes antivirais contra dengue e herpes simplex, 2017. (Apresentação oral premiada, 3^a melhor apresentação). XXXIII Semana da Química - Tecnologias em Química, UEL, Londrina-PR.
- BERNARDES, T. M.; SACCHELLI, B. A. L.; ORSATO, A. Preparação de derivados de Beta-glucanas com atividade antiviral: Estudos de sulfonação da beta-glucana botriosferana, 2017. (Apresentação oral). VII EAITI 2017 Encontro anual de iniciação

tecnológica e inovação, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa-PR.

- SACCHELLI, B. A. L.; BERNARDES, T. M. ; ORSATO, A. ; Barbosa, A. M. Preparação de derivados de Beta-glucanas como potenciais inibidores de infecções virais, 2016. (Apresentação de painel). XXXII Semana da Química Ciência e tecnologias, Química na saúde, UEL, Londrina-PR.
- OLIVEIRA, M. L.; SACCHELLI, B. A. L. Extração e purificação do Lapachol com base na química verde, 2013. (Apresentação de painel). XXIX Semana da Química e VI Jornada de pós-graduação em química, UEL, Londrina-PR.

06 – HABILIDADES E COMPETÊNCIAS

- **Cromatografia:** HPLC, CGMS, TLC, cromatografia em coluna
- **Técnicas espectroscópicas e de análise:** RMN, IV, UV-Vis, p.f.
- **Síntese orgânica:** Obtenção, purificação e identificação de compostos orgânicos.
- **Inglês Avançado – 2012 a 2016**

Yázigi, Apucarana - PR

Cascade Reactions Assisted by Microwave Irradiation: Ultrafast Construction of 2-Quinolinone-Fused γ -Lactones from *N*-(*o*-Ethynylaryl)acrylamides and Formamide

Bruce A. L. Sacchelli, Bianca C. Rocha, and Leandro H. Andrade*

Cite This: *Org. Lett.* 2021, 23, 5071–5075

Read Online

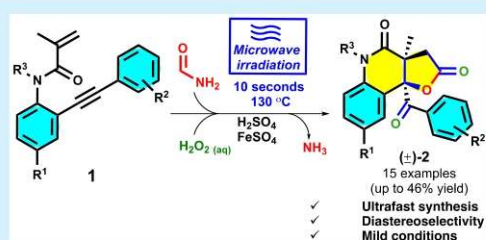
ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information

ABSTRACT: An ultrafast (10 s) methodology to construct novel highly functionalized 2-quinolinones from *N*-(*o*-ethynylaryl)-acrylamides (1,7-enynes) is described for the first time. Microwave irradiation enabled the ultrafast synthesis of 2-quinolinone-fused γ -lactones from Fenton's reagents in formamide. After six key consecutive reactions, including a diastereoselective step, 2-quinolinone-fused γ -lactones were obtained in good overall yield (up to 46%; 10 s).



The construction of heterocycles is an important field in organic chemistry, especially in the production of new pharmaceutically relevant compounds.¹ In this context, *N*-heterocycles stand out, because of their vast presence in natural and bioactive compounds.² Among several classes of *N*-heterocycles, the 3,4-dihydro-2-quinolinone is an important scaffold that is present in a variety of pharmacologically active compounds, such as FDA-approved drugs: cilostazol (vasodilator), carteolol (glaucoma treatment) and aripiprazole (schizophrenia and bipolar disorder treatments) (Figure 1).³

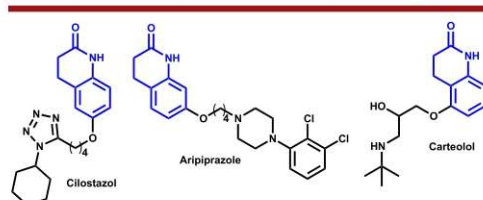


Figure 1. Examples of 3,4-dihydro-2-quinolinone rings.

A literature survey revealed that 1,7-enynes are used as starting materials to produce 2-quinolinones, through reactions with different radical species.⁴ Despite these advances using radical reactions, no study of reactivity toward carbamoyl radicals has been conducted. We recently established a research program focused on exploring the synthetic potential of the simplest carbamoyl radical ($\cdot\text{CONH}_2$), for the synthesis of highly functionalized compounds.⁵ Carbamoyl radical can be generated from formamide in the presence of Fenton's

reagents (H_2O_2 , FeSO_4 , and H_2SO_4).⁶ With this in mind, we hypothesized that combining the reactivity of carbamoyl radicals and 1,7-enynes might be result in a powerful approach to the synthesis of novel heterocycles.

In this scenario, we disclose herein the previously unknown, microwave-assisted ultrafast synthesis of 2-quinolinone-fused γ -lactones enabled by a cascade reaction between 1,7-enynes and hydroxyl and carbamoyl radicals, which were generated from Fenton's reagents in formamide. Surprisingly, after only 10 s, a novel class of quinolinones was diastereoselectively obtained (Scheme 1).

Formamide revealed itself as the key compound to achieve the synthesis of highly functionalized 2-quinolinone-fused γ -lactones. Our hypothesis was that two new C–C and three C–O bonds were formed after six key reactions, as follows: generation of hydroxyl and carbamoyl radicals and quinolinone formation, hydroxylation, epoxidation, and lactone formation via epoxide ring opening.

To the best of our knowledge, this is the first report using 1,7-enynes as starting materials for complex heterocycles in a 10 s process. Microwave irradiation is an important technology that has gained great attention in organic synthesis.^{7a–d} Currently, several chemical reactions can be performed under microwave irradiation, revealing excellent results for the

Received: May 11, 2021

Published: June 21, 2021



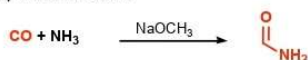
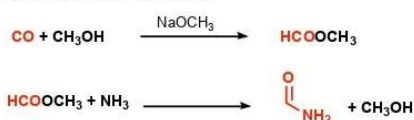
FORMAMIDA E RADICAL CARBAMOÍLA: UMA RELAÇÃO SINTÉTICA RELEVANTE PARA A CONSTRUÇÃO DE MOLÉCULAS FUNCIONALIZADASBruce A. L. Sacchelli, Mariane Fantinel, Bianca C. Rocha e Leandro H. Andrade^a

Palavras-chave: formamida; radical carbamoíla; heterociclos

INTRODUÇÃO

A formamida é um líquido transparente de fórmula molecular HCONH_2 . É estável à temperatura ambiente e se decompõe em altas temperaturas, a partir de 210°C . Essa substância é importante industrialmente devido a sua principal aplicação como solvente, já que a alta polaridade e constante dielétrica tornam essa molécula bastante eficaz como solvente não aquoso de sais inorgânicos, como cloretos, nitratos, fosfatos e carbonatos. Também são solúveis em formamida polímeros de alta massa molar, corantes e outros produtos polares de origem biológica, tais como proteínas e sacarídeos.¹ A formamida também é relevante como intermediário na síntese de compostos orgânicos com alto valor agregado em diversos setores industriais, como fármacos, fungicidas e pesticidas,² além de ser matéria-prima na produção de cianeto de hidrogênio e de ácido fórmico em escala industrial.¹

A formamida foi sintetizada pela primeira vez em 1863 por Hoffmann a partir de amônia e metanoato de metila.³ Desde a década de 1990, a formamida é produzida na indústria a partir de amônia e monóxido de carbono (CO) por síntese direta ou em um processo de duas etapas (Esquema 1). A síntese direta envolve várias etapas de tratamentos e isolamento após a reação, como a recuperação do metanol, que é utilizado como solvente, a recuperação do catalisador, remoção de sais e purificação da formamida. Já o processo em duas etapas consiste primeiramente na reação entre CO e metanol para produzir metanoato de metila, que, por sua vez, reage com amônia para fornecer a formamida. Nesse processo, a formamida produzida é isolada por meio de destilação para remoção de subprodutos enquanto o metanol é recuperado.¹

a) Processo direto**b) Processo em duas etapas****Esquema 1.** Processos de produção da formamida.

Uma estratégia interessante, mas que tem apenas um relato na literatura, é a produção de formamida a partir da funcionalização redutiva de dióxido de carbono (CO_2) na presença de amônia e agente redutor gás de hidrogênio (Esquema 2).⁴ Sendo um dos principais agentes causadores do efeito estufa, há um grande interesse científico, tecnológico e ambiental para o reaproveitamento do CO_2 emitido diariamente para a atmosfera. Por conta disso, a produção de formamida a partir do CO_2 torna-se vantajosa e benéfica, uma vez que o CO_2 é um gás não tóxico, de baixo custo, abundante e relativamente seguro. Além disso, com o aumento crescente das preocupações a respeito da Química Verde e da sustentabilidade, a captura de CO_2 provindo do meio ambiente se tornou um dos maiores

^a Instituto de Química, Universidade de São Paulo

Capítulo de Livro: **Sacchelli, B. A. L., Fantinel, M., Rocha, B. C., Andrade, L. H.**
Formamida e Radical Carbamoíla: Uma Relação Sintética Relevante para a
Construção de Moléculas Funcionalizadas. Química Orgânica Sintética Brasil 2022,
2022.