

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Isabella Flores de Souza Marra

Cicloadição [2 + 2] Estereosseletiva entre Azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl  
utilizando a Catálise Fotorredox mediada por luz visível

Juiz de Fora

2022

Isabella Flores de Souza Marra

**Cicloadição [2 + 2] Estereosseletiva entre Azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl  
utilizando a Catálise Fotorredox mediada por luz visível**

Orientador: Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante

Juiz de Fora

2022

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

Marra, Isabella Flores de Souza.

Cicloadição [2 + 2] Estereosseletiva entre Azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl utilizando a Catálise Fotorredox mediada por luz visível / Isabella Flores de Souza Marra. -- 2022.

169 f. : il.

Orientador: Giovanni Wilson Amarante

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2022.

1. Azalactona. 2. Catálise Fotorredox. 3. Cicloadição [2 + 2]. 4. Complexo Metálico. 5. Corante Orgânico. I. Amarante, Giovanni Wilson, orient. II. Título.

**Isabella Flores de Souza Marra**

**"Cicloadição [2 + 2] estereosseletiva entre azalactonas de Erlenmyer-Plöchl utilizando a catálise fotorredox mediada por luz visível"**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Química. Área de concentração: Química.

Aprovada em 16 de dezembro de 2022.

**BANCA EXAMINADORA**

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

**Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira**  
Universidade Federal de São Carlos

**Prof. Dr. Emilio Carlos de Lucca Júnior**  
Universidade Estadual de Campinas

**Prof. Dr. Marcus Vinícius Nora de Souza**  
Fundação Oswaldo Cruz

**Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida**  
Universidade Federal de Juiz de Fora



Documento assinado eletronicamente por **Giovanni Wilson Amarante, Professor(a)**, em 16/12/2022, às 16:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Emilio Carlos de Lucca Junior, Usuário Externo**, em 16/12/2022, às 16:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Kleber Thiago de Oliveira, Usuário Externo**, em 16/12/2022, às 16:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcus Vinícius Nora de Souza, Usuário Externo**, em 16/12/2022, às 16:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mauro Vieira de Almeida, Professor(a)**, em 16/12/2022, às 17:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf ([www2.ufjf.br/SEI](http://www2.ufjf.br/SEI)) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1067971** e o código CRC **AFFAB1C5**.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, que de uma maneira inimaginável abriu todas as portas para que eu pudesse vir para tão longe realizar o que sempre sonhei. Quando eu já não tinha esperanças e não via possibilidade de conseguir estudar, Ele me mostrou, mais uma vez, que tudo tem o tempo certo de acontecer. Afinal, o coração do homem planeja o seu caminho, mas é o Senhor quem lhe dirige os passos (Pv. 16:9).

Aos meus irmãos, que são os amores da minha vida, Gabi e Juninho e principalmente aos meus pais, Sara e Luiz, que, mesmo com todas as dificuldades (e não foram poucas rsrs), nunca mediram esforços para me proporcionar a melhor educação e sempre me incentivaram aos estudos. Agradeço por serem minha base, pelo amor incondicional, por todo cuidado e por sempre acreditarem em mim. Ao meu amado esposo, João Gabriel (bem mais conhecido como Lindinho rsrs) por ser meu melhor amigo, companheiro, meu lugar de paz, por sempre cuidar de mim, me apoiar, ter paciência e me entender em todas as fases. À minha filha Sofia, que é o grande amor da minha vida, que me transformou e me transforma a cada dia. Uma surpresa que surgiu no meio do doutorado que me deixou desesperada a princípio, mas que hoje me dá força pra continuar e me faz querer ser uma pessoa melhor a cada dia, por ela!

À Maria Helena Carreira Alvim Ribeiro, que foi instrumento de Deus para que eu pudesse chegar até aqui. Ela e sua família abriram as portas da sua casa me receberam de braços abertos enquanto cursava a graduação, o que me permitiu chegar nesta nova etapa. Deus faz muito mais além do que a gente possa imaginar!

A todos os meus educadores que contribuíram na minha formação, desde a pré-escola até o ensino superior. Em especial, ao professor de Ciências da transgê 8a série, que fez uma experiência do ovo submerso no vinagre que, pasmem, virava uma “bolinha quicante” após alguns dias. Esta experiência despertou meu interesse pela química. Também ao meu professor de química do ensino médio, Giovanni Conturbia, que me deu todo apoio e incentivo para que eu continuasse nesse caminho.

Ao Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante, pela orientação, ensinamentos e paciência. Aprendi muito com ele nestes 9 anos que estive no grupo GPMS. Ele sempre me incentivou a persistir e nunca desistir. “Uma hora a pedra fura”, já dizia o mestre. Agradeço por me tranquilizar nos momentos necessários e por cobrar nos outros também. Tudo isto me ajudou a crescer cientificamente.

A todos os meus amigos do laboratório, os que estão desde o começo e também os que chegaram por agora, por todo apoio, parceria e leveza que trouxeram ao dia a dia, por vezes caótico. Rir e compartilhar este período da minha vida com cada um de vocês tornou tudo muito mais especial. Em especial, quero agradecer à Angelina Almeida, Pedro Pôssa e Larissa Silva pela colaboração direta com este trabalho.

À UFJF por fornecer a infraestrutura necessária para a elaboração deste trabalho.  
À FAPEMIG, CAPES, CNPq e Rede Mineira de Química pelo suporte financeiro.

“Science, my lad, is made up of mistakes, but they are mistakes which it is useful to make, because they lead little by little to the truth.” (VERNE, 1864)



## RESUMO

O crescente aumento da preocupação ambiental nos últimos anos tem demandado a busca por metodologias alternativas nos processos químicos. Neste contexto, a luz solar já era conhecida como fonte de energia química limpa e renovável. Entretanto, a maioria das moléculas orgânicas absorvem somente comprimentos de onda na região do UV, não sendo capazes de absorver a energia da luz visível, a qual é abundante no espectro solar. Inspirada nos processos naturais como a fotossíntese, a catálise fotorredox consiste no uso complexos de metálicos e corantes orgânicos como antena no meio reacional, captando a energia da luz visível e transformando-a em energia química. O advento da catálise fotorredox permitiu o acesso a novos padrões de reatividade em condições brandas, possibilitando o aumento da complexidade molecular e o acesso a blocos de construção importantes como os anéis ciclobutanos, de maneira simples e efetiva. Trabalhos prévios da literatura reportaram que a irradiação direta das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl utilizando a luz visível resultou na formação de derivados ciclobutanos 1,3-diaminotruxílicos, como uma mistura de isômeros. Entretanto, metodologias seletivas para a obtenção de derivados 1,2-diaminotruxínicos, resultantes do acoplamento cabeça-cabeça das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl, ainda não haviam sido descritas. Neste trabalho são apresentadas três metodologias altamente régio- e diastereosseletivas para a obtenção de derivados 1,2-diaminotruxínicos através da catálise fotorredox mediada por luz visível. Através do uso do fotocatalisador Ru(bpy)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, foi possível acessar 8 cicloadutos simétricos, com a abertura de ambos os anéis azalactônicos, com rendimentos variando de 22 a 56% e razão diastereoisomérica >19:1. Em contrapartida, o uso o corante orgânico Eosina Y como fotocatalisador resultou na formação de 14 cicloadutos bicíclicos, com a manutenção de um dos anéis azalactônicos. Foi possível explorar a versatilidade deste anel através das reações de abertura one-pot. A partir do uso de diferentes aminas alifáticas, três produtos de abertura foram obtidos, com rendimentos variando entre 36 a 51% de rendimento. Experimentos controle e cálculos teóricos sugerem que o mecanismo ocorre via transferência de elétrons. O fotocatalisador [Ir(dtbbpy)(ppy)<sub>2</sub>](PF<sub>6</sub>) mostrou boa sinergia com o Ni(OTf)<sub>2</sub> atuando como ácido de Lewis, levando à formação de 8 derivados diácidos, com rendimentos variando de 46 a 67% e razão diastereoisomérica >19:1. Com base nos dados descritos na literatura e nos experimentos controle realizados, propôs-se que este mecanismo se processa via transferência de energia e que a presença do ácido de Lewis e a potência utilizada são determinantes na estereoquímica do produto.

Palavras-chave: Azalactona. Catálise Fotorredox. Cicloadição [2 + 2]. Complexo Metálico. Corante Orgânico. Derivado 1,2-diaminotruxínico.

## ABSTRACT

The increasing environmental concern in recent years has demanded the search for alternative methodologies in chemical processes. In this context, sunlight was already known as a source of clean and renewable chemical energy. However, most organic molecules only absorb wavelengths in the UV region, not being able to absorb the energy of visible light, which is abundant in the solar spectrum. Inspired by natural processes such as photosynthesis, photoredox catalysis consists of using metallic complexes and organic dyes as an antenna in the reaction medium, capturing the energy of visible light and transforming it into chemical energy. The advent of photoredox catalysis allowed access to new patterns of reactivity under mild conditions, allowing the increase in molecular complexity and access to important building blocks such as cyclobutane rings, in a simple and effective manner. Previous works in the literature reported that direct irradiation of Erlenmeyer-Plöchl azlactones using visible light resulted in the formation of 1,3-diaminotruxinic cyclobutane derivatives, as a mixture of isomers. However, selective methodologies for obtaining 1,2-diaminotruxinic derivatives, resulting from the head-to-head coupling of Erlenmeyer-Plöchl azlactones, have not been described yet. In this work, three highly regio- and diastereoselective methodologies are presented to obtain 1,2-diaminotruxinic derivatives through photoredox catalysis mediated by visible light. Using the photocatalyst Ru(bpy)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, it was possible to access 8 symmetrical cycloadducts, with the opening of both azlactone rings, with yields ranging from 22 to 56% and diastereoisomeric ratio >19:1. In contrast, the use of the organic dye Eosin Y as a photocatalyst resulted in the formation of 14 bicyclic cycloadducts, with the maintenance of the azlactone rings. Then, the versatility of this ring through one-pot opening reactions was explored. Using different aliphatic amines, three opening products were obtained, with yields ranging from 36 to 51% yield. Control experiments and theoretical calculations suggest that the mechanism proceeds via electron transfer. The photocatalyst [Ir(dtbbpy)(ppy)<sub>2</sub>](PF<sub>6</sub>) showed good cisery with Ni(OTf)<sub>2</sub> acting as Lewis acid, leading to the formation of 8 diacid derivatives, with yields ranging from 46 to 67% and diastereoisomeric ratio >19 :1. Based on the literature reports and control experiments, it was proposed that this mechanism takes place via energy transfer and that the presence of Lewis acid and the power used are decisive for the stereochemistry of the product.

Keywords: Azlactone. Photoredox Catalysis. [2 + 2] Cycloaddition. Transition Metal Complex. Organic Dye. 1,2-diaminotruxinic Derivative.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Esquema 1 - Diagrama de Jablonski simplificado para os processos fotofísicos do fotocatalisador, onde $S_0$ representa o estado fundamental, $S_1$ o primeiro singlete, $T_1$ tripleto de menor energia e ISC cruzamento intersistema. . . . .	19
Esquema 2 - Transferência de Energia Tripleto-Tripleto (TETT) . . . . .	20
Esquema 3 - Transferência de Energia por Ressonância de Förster, onde $D^*$ representa a substância doadora e A a substância aceptora.) . . . . .	20
Esquema 4 - Transferência de Energia Dexter . . . . .	21
Esquema 5 - Diagrama do orbital molecular simplificado do fotocatalisador $Ru(bpy)_3^{2+}$ . . . . .	22
Esquema 6 - Ciclos de supressão Oxidativa e Redutiva . . . . .	24
Esquema 7 - Análise dos orbitais de fronteira para formação de ciclobutanos . . . . .	25
Esquema 8 - Formação do intermediário 1,4-biradicalar . . . . .	26
Esquema 9 - Fotocicloadição de olefinas catalisadas por ácido de Lewis . . . . .	26
Figura 1 - Estrutura da (Z)-azalactona de Erlenmeyer-Plöchl . . . . .	27
Esquema 10 - Fotodimerização de azalactonas utilizando lâmpada de Hg de alta pressão . . . . .	28
Esquema 11 - Precedentes da irradiação de azalactonas com luz visível . . . . .	28
Quadro 1 - Todos os possíveis isômeros resultantes da cicloadição [2 + 2] entre azalactonas . . . . .	29
Esquema 12 - Síntese da amida precursora da azalactona . . . . .	31
Esquema 13 - Formação da azalactona . . . . .	31
Esquema 14 - Cicloadição [2 + 2] das azalactonas de Erlenmeyer em diclorometano . . . . .	32
Esquema 15 - Cicloadição [2+2] das azalactonas utilizando metanol como solvente . . . . .	32
Figura 2 - Espectro de RMN de $^1H$ do composto 3d ( $CDCl_3$ , 500 MHz) . . . . .	33
Figura 3 - Espectro de RMN de $^{13}C$ do composto 3d ( $CDCl_3$ , 125 MHz) . . . . .	34
Esquema 16 - Seletividade do produto formado de acordo com cada fotocatalisador . . . . .	35
Esquema 17 - Produto de abertura do anel azalactônico nas condições de cicloadição [2 + 2] . . . . .	37
Esquema 18 - Condição otimizada para obtenção do cicloaduto 3a . . . . .	37
Esquema 19 - Escopo reacional dos cicloadutos simétricos sintetizados utilizando [Ru] . . . . .	38
Esquema 20 - Tentativas de heterodimerização fotoquímica . . . . .	39
Esquema 21 - Proposta de cicloadição [2 + 2] fotorredox a partir da isoxazolona . . . . .	39
Esquema 22 - Escopo reacional dos cicloadutos assimétricos sintetizados utilizando EY . . . . .	42
Figura 4 - Estrutura cristalográfica do composto 4d . . . . .	43
Esquema 23 - Funcionalização one-pot do cicloaduto bicíclico do tipo espiro . . . . .	44
Figura 5 - Sobreposição dos espectros de UV-vis em DCM do substrato e dos fotocatalisadores . . . . .	45
Figura 6 - Espectro de RMN de $^1H$ ( $CDCl_3$ , 500 MHz) do bruto da reação de irradiação da azalactona 1a na ausência de fotocatalisador. . . . .	46

Esquema 24 - O uso do TEMPO na fotocatalise cooperativa . . . . .	47
Esquema 25 - Intermediário comum para ambas as condições propostas . . . . .	48
Esquema 26 - Energias do tripleto da EY e da azalactona . . . . .	48
Figura 7 - Possíveis acoplamentos para a cicloadição [2 + 2] dos isômeros presentes no meio . . . . .	49
Esquema 27 - Proposta mecanística para obtenção do cicloaduto 2a . . . . .	50
Esquema 28 - Comparação das condições e isômeros obtidos em cada metodologia . . . . .	51
Figura 8 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do isômero 1,2- <i>E,E</i> -trans ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) . . . . .	51
Figura 9 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 3a ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	52
Figura 10 - Estrutura cristalográfica do isômero 1,2- <i>Z,E</i> -trans proveniente da catálise com [Ru] . . . . .	53
Esquema 29 - Cicloadição [2 + 2] entre azalactonas utilizando fotocatalisador de [Ir] . . . . .	54
Esquema 30 - Escopo reacional dos cicloadutos simétricos utilizando catálise dual [Ir]/Ni . . . . .	56
Figura 11 - Estrutura cristalográfica do composto 7a . . . . .	57
Figura 12 - Sobreposição dos espectros de UV-vis em DCM do substrato e do fotocatalisador de [Ir] . . . . .	58
Figura 13 - Estudo dos potenciais redox dos pares envolvidos . . . . .	60
Figura 14 - Uso de agentes redutores e oxidantes de 1 único elétron . . . . .	60
Figura 15 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) do bruto da reação de irradiação da azalactona 1a na presença de $\text{Ni}(\text{OTf})_2$ . . . . .	61
Figura 16 - Proposta mecanística para formação do cicloaduto 7a . . . . .	62
Figura 17 - Estrutura geral dos Ácidos Truxínicos e seus derivados . . . . .	63
Figura 18 - Esquema geral de análise para determinação da CIM90 . . . . .	64
Figura 19 - Fotorreator utilizado na primeira etapa do trabalho . . . . .	66
Figura 20 - Fotorreator utilizado na segunda etapa do trabalho . . . . .	67
Figura 21 - Configuração interna do fotorreator utilizado na segunda parte do trabalho . . . . .	68
Figura 22 - Espectro de UV-vis do fotocatalisador de rutênio . . . . .	88
Figura 23 - Espectro de UV-vis do fotocatalisador Eosina Y . . . . .	88
Figura 24 - Espectro de UV-vis do fotocatalisador de irídio . . . . .	89
Figura 25 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 1a ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	90
Figura 26 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 1a ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	91
Figura 27 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 1b ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	91
Figura 28 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 1b ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	92
Figura 29 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 1c ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	92
Figura 30 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 1c ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	93
Figura 31 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 1d ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	93
Figura 32 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 1d ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	94
Figura 33 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 1e ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	94
Figura 34 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 1e ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	95

Figura 35 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 1f ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	95
Figura 36 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 1f ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	96
Figura 37 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 1g ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	96
Figura 38 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 1g ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	97
Figura 39 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	97
Figura 40 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	98
Figura 41 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 1i ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	98
Figura 42 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 1i ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	99
Figura 43 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 1j ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	99
Figura 44 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 1j ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	100
Figura 45 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 1k ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	100
Figura 46 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 1k ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	101
Figura 47 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 1l ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	101
Figura 48 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 1l ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	102
Figura 49 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 1m ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	102
Figura 50 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 1m ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	103
Figura 51 - Espectro de IV da azalactona 1a . . . . .	104
Figura 52 - Espectro de IV da azalactona 1b . . . . .	104
Figura 53 - Espectro de IV da azalactona 1c . . . . .	105
Figura 54 - Espectro de IV da azalactona 1d . . . . .	105
Figura 55 - Espectro de IV da azalactona 1e . . . . .	106
Figura 56 - Espectro de IV da azalactona 1f . . . . .	106
Figura 57 - Espectro de IV da azalactona 1g . . . . .	107
Figura 58 - Espectro de IV da azalactona $^1\text{H}$ . . . . .	107
Figura 59 - Espectro de IV da azalactona 1i . . . . .	108
Figura 60 - Espectro de IV da azalactona 1j . . . . .	108
Figura 61 - Espectro de IV da azalactona 1k . . . . .	109
Figura 62 - Espectro de UV-vis da azalactona 1a . . . . .	110
Figura 63 - Espectro de UV-vis da azalactona 1b . . . . .	110
Figura 64 - Espectro de UV-vis da azalactona 1c . . . . .	111
Figura 65 - Espectro de UV-vis da azalactona 1d . . . . .	111
Figura 66 - Espectro de UV-vis da azalactona 1f . . . . .	112
Figura 67 - Espectro de UV-vis da azalactona 1i . . . . .	112
Figura 68 - Espectro de UV-vis da azalactona 1j . . . . .	113
Figura 68 - Espectro de UV-vis da azalactona 1m . . . . .	113
Figura 69 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 2a ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	114
Figura 70 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 2a ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	114
Figura 71 - Espectro de RMN DEPT135 (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 2a . . . . .	115
Figura 72 - COSY ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto 2a . . . . .	115

Figura 73 - HSQC (CDCl <sub>3</sub> ) do composto 2a . . . . .	116
Figura 74 - HMBC do composto 2a . . . . .	116
Figura 75 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 3a (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) . . . . .	117
Figura 76 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto 3a (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) . . . . .	117
Figura 77 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 3b (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) . . . . .	118
Figura 78 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto 3b (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) . . . . .	118
Figura 79 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 3c (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) . . . . .	119
Figura 80 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto 3c (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) . . . . .	119
Figura 81 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 3d (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) . . . . .	120
Figura 82 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto 3d (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) . . . . .	120
Figura 83 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 3e (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) . . . . .	121
Figura 84 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto 3e (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) . . . . .	121
Figura 85 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 3f (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) . . . . .	122
Figura 86 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto 3f (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) . . . . .	122
Figura 87 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 3g (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) . . . . .	123
Figura 88 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto 3g (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) . . . . .	123
Figura 89 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 3h (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) . . . . .	124
Figura 90 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto 3h (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) . . . . .	124
Figura 91 - Espectro de IV do cicloaduto 3a . . . . .	125
Figura 92 - Espectro de IV do cicloaduto 3b . . . . .	125
Figura 93 - Espectro de IV do cicloaduto 3c . . . . .	126
Figura 94 - Espectro de IV do cicloaduto 3d . . . . .	126
Figura 95 - Espectro de IV do cicloaduto 3e . . . . .	127
Figura 96 - Espectro de IV do cicloaduto 3f . . . . .	127
Figura 97 - Espectro de IV do cicloaduto 3g . . . . .	128
Figura 98 - Espectro de IV do cicloaduto 3h . . . . .	128
Figura 99 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 4a (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) . . . . .	129
Figura 100 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto 4a (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) . . . . .	129
Figura 101 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 4b (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) . . . . .	130
Figura 102 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto 4b (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) . . . . .	130
Figura 103 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 4c (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) . . . . .	131
Figura 104 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 4c (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) . . . . .	131
Figura 105 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 4d (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) . . . . .	132
Figura 106 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto 4d (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) . . . . .	132
Figura 107 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 4e (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) . . . . .	133
Figura 108 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto 4e (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) . . . . .	133
Figura 109 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 4f (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) . . . . .	134
Figura 110 - Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do composto 4f (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) . . . . .	134
Figura 111 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do composto 4g (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) . . . . .	135

Figura 112 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 4g ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	135
Figura 113 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 4h ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	136
Figura 114 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 4h ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	136
Figura 115 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 4i ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	137
Figura 116 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 4i ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	137
Figura 117 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 4j ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	138
Figura 118 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 4j ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	138
Figura 119 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 4k ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	139
Figura 120 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 4k ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	139
Figura 121 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 4l ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	140
Figura 122 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 4l ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	140
Figura 123 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 4m ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	141
Figura 124 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 4m ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	141
Figura 125 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 4n ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	142
Figura 126 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 4n ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	142
Figura 127 - Espectro de IV do cicloaduto 4a . . . . .	143
Figura 128 - Espectro de IV do cicloaduto 4b . . . . .	143
Figura 129 - Espectro de IV do cicloaduto 4c . . . . .	144
Figura 130 - Espectro de IV do cicloaduto 4d . . . . .	144
Figura 131 - Espectro de IV do cicloaduto 4e . . . . .	145
Figura 132 - Espectro de IV do cicloaduto 4f . . . . .	145
Figura 133 - Espectro de IV do cicloaduto 4g . . . . .	146
Figura 134 - Espectro de IV do cicloaduto 4h . . . . .	146
Figura 135 - Espectro de IV do cicloaduto 4i . . . . .	147
Figura 136 - Espectro de IV do cicloaduto 4j . . . . .	147
Figura 137 - Espectro de IV do cicloaduto 4k . . . . .	148
Figura 138 - Espectro de IV do cicloaduto 4l . . . . .	148
Figura 139 - Espectro de IV do cicloaduto 4m . . . . .	149
Figura 140 - Espectro de IV do cicloaduto 4n . . . . .	149
Figura 141 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 5ai ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	150
Figura 142 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 5ai ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	150
Figura 143 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 5aii ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	151
Figura 144 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 5aii ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	151
Figura 145 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 5aiii ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	152
Figura 146 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 5aiii ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	152
Figura 147 - Espectro de IV do composto 5ai . . . . .	153
Figura 148 - Espectro de IV do composto 5aii . . . . .	153
Figura 149 - Espectro de IV do composto 5aiii . . . . .	154
Figura 150 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 6a ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	155

Figura 151 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 6a ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	156
Figura 152 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 7a ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	157
Figura 153 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 7a ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	158
Figura 154 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 7b ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	158
Figura 155 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 7b ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	159
Figura 156 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 7c ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	159
Figura 157 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 7c ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	160
Figura 158 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 7d ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	160
Figura 159 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 7d ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	161
Figura 160 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 7e ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	161
Figura 161 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 7e ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	162
Figura 162 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 7f ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	162
Figura 163 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 7f ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	163
Figura 164 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 7g ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	163
Figura 165 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 7g ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	164
Figura 166 - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto 7h ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) . . . . .	164
Figura 167 - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto 7h ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) . . . . .	165
Figura 168 - Espectro de IV do cicloaduto 7a . . . . .	166
Figura 169 - Espectro de IV do cicloaduto 7b . . . . .	166
Figura 170 - Espectro de IV do cicloaduto 7c . . . . .	167
Figura 171 - Espectro de IV do cicloaduto 7d . . . . .	167
Figura 172 - Espectro de IV do cicloaduto 7e . . . . .	168
Figura 173 - Espectro de IV do cicloaduto 7f . . . . .	168
Figura 174 - Espectro de IV do cicloaduto 7g . . . . .	169
Figura 175 - Espectro de IV do cicloaduto 7h . . . . .	169



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Otimização das condições reacionais para formação do cicloaduto simétrico	36
Tabela 2 – Condições estudadas na tentativa de cicloadição [2 + 2] entre isoxazolonas	40
Tabela 3 – Otimização das condições reacionais para o uso de [Ir] nas reações de cicloadição [2 + 2] entre azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl . . . . .	55
Tabela 4 – Inibição do crescimento de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> de acordo com a concentração dos compostos . . . . .	64

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

(+/-)-ACS	(+/-)-ácido canforsulfônico
CAN	nitrato de cério (IV) e amônio
d	duplete
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
dd	duplete duplo
dt	duplete de tripletos
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DEPT	“Distortionless Enhancement of Polarization Transfer”
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMSO	dimetilsulfóxido
ee	excesso entransomérico
ECS	Eletrodo de Calomelano Saturado
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
EnT	Transferência de Energia
$E_{ox}$	Potencial de oxidação
$E_{red}$	Potencial de redução
ET	Transferência de Elétrons
EY	Eosina Y
FF	Faixa de fusão
HMBC	"Heteronuclear multiple-bond correlation"
HSQC	"Heteronuclear single-quantum correlation"
HOMO	"Highest Occupied Molecular Orbital"
IV	Espectroscopia no infravermelho
$J$	Constante de acoplamento
LED	"Light Emitting Diode"
LUMO	"Lowest Unoccupied Molecular Orbital"
m	Multiplete
MeOH	Metanol
MHz	Mega Hertz
nm	nanômetro
PET	Transferência de Elétrons Fotoinduzida
ppm	Partes por milhão
rd	Razão diastereoisomérica
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Simpleto
t	Triplete
TEMPO	<i>N</i> -oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina
tt	Triplete triplo

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\lambda_{max}^{abs}$

Comprimento de onda referente à absorção máxima

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> . . . . .	<b>18</b>
1.1	ASPECTOS GERAIS DA CATÁLISE FOTORREDOX . . . . .	18
1.1.1	<b>Mecanismo de Transferência de Energia (EnT)</b> . . . . .	18
1.1.2	<b>Mecanismo de Transferência de Elétrons</b> . . . . .	21
1.2	O USO DA CATÁLISE FOTORREDOX NAS REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO [2 + 2] . . . . .	24
1.2.1	<b>O uso das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl como substratos na obtenção de ciclobutanos</b> . . . . .	27
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> . . . . .	<b>30</b>
2.1	OBJETIVO GERAL: . . . . .	30
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS: . . . . .	30
<b>3</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> . . . . .	<b>31</b>
3.1	SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA: AZALACTONAS DE ERLEN- MEYER . . . . .	31
3.2	TESTES INICIAIS . . . . .	32
3.3	OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS PARA OBTENÇÃO DO CICLOADUTO SIMÉTRICO . . . . .	35
3.4	ESCOPO REACIONAL DO CICLOADUTO SIMÉTRICO . . . . .	37
3.5	AUMENTO DO ESCOPO REACIONAL E FUNCIONALIZAÇÃO DO CI- CLOADUTO ASSIMÉTRICO . . . . .	40
3.6	EXPERIMENTOS CONTROLE E ESTUDO MECANÍSTICO . . . . .	44
3.7	REAVIAÇÃO DO USO DO FOTOCATALISADOR DE IRÍDIO NAS REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO [2 + 2] ENTRE AZALACTONAS . . . . .	53
3.7.1	<b>Experimentos controle e estudo mecanístico da catálise mediada por irídio</b> . . . . .	57
3.8	AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS CONTRA M. TUBERCULOSIS . . . . .	62
<b>4</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b> . . . . .	<b>65</b>
4.1	MATERIAIS E MÉTODOS . . . . .	65
4.2	EQUIPAMENTOS UTILIZADOS . . . . .	66
4.3	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS AZALACTONAS DE ERLENMEYER- PLÖCHL . . . . .	68
4.3.1	<b>Preparação das azalactonas</b> . . . . .	68
4.3.2	<b>Caracterização das azalactonas</b> . . . . .	68
4.4	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO CICLOADUTO 2a . . . . .	71
4.4.1	<b>PREPARAÇÃO DO CICLOADUTO 2a</b> . . . . .	71
4.4.2	<b>CARACTERIZAÇÃO DO CICLOADUTO 2a</b> . . . . .	71

4.5	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS CICLOADUTOS 3a-h . . . . .	71
4.5.1	Preparação dos cicloadutos 3a-h . . . . .	71
4.5.2	Caracterização dos cicloadutos 3a-h . . . . .	71
4.6	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS CICLOADUTOS 4a-n . . . . .	73
4.6.1	Preparação dos cicloadutos 4a-n . . . . .	73
4.6.2	Caracterização dos cicloadutos 4a-n . . . . .	73
4.7	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS 5ai-5aiii . . . . .	77
4.7.1	Preparação dos compostos 5ai-5aiii . . . . .	77
4.7.2	Caracterização dos compostos 5ai-5aiii . . . . .	78
4.8	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO CICLOADUTO 6a . . . . .	79
4.8.1	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO CICLOADUTO 6a . . . . .	79
4.8.2	Caracterização do cicloaduto 6a . . . . .	79
4.9	PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO CICLOADUTO 7a-h . . . . .	79
4.9.1	Preparação do cicloaduto 7a-h . . . . .	79
4.9.2	Caracterização do cicloaduto 7a-h . . . . .	79
5	CONTRIBUIÇÕES ACADÊMICAS . . . . .	82
6	CONCLUSÃO . . . . .	83
	REFERÊNCIAS . . . . .	85
	APÊNDICE A – Seção de espectros de UV-vis dos fotocatalisadores utilizados . . . . .	88
	APÊNDICE B – Seção de espectros de RMN das Azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl . . . . .	90
	APÊNDICE C – Seção de espectros de IV das Azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl . . . . .	104
	APÊNDICE D – Seção de espectros de UV-vis das Azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl . . . . .	110
	APÊNDICE E – Seção de dados espectrais do cicloaduto 2a . . . . .	114
	APÊNDICE F – Seção de espectros de RMN dos cicloadutos 3a-h . . . . .	117
	APÊNDICE G – Seção de espectros de IV dos cicloadutos 3a-h . . . . .	125
	APÊNDICE H – Seção de espectros de RMN dos cicloadutos 4a-n . . . . .	129
	APÊNDICE I – Seção de espectros de IV dos cicloadutos 4a-n . . . . .	143
	APÊNDICE J – Seção de espectros de RMN dos cicloadutos 5ai-5aiii . . . . .	150
	APÊNDICE K – Seção de espectros de IV dos cicloadutos 5ai-5aiii . . . . .	153
	APÊNDICE L – Seção de espectros de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C do cicloaduto 6a . . . . .	155
	APÊNDICE M – Seção de espectros de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C dos cicloadutos 7a-h . . . . .	157
	APÊNDICE N – Seção de espectros de IV dos cicloadutos 7a-h . . . . .	166

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 ASPECTOS GERAIS DA CATÁLISE FOTORREDOX

Nos últimos anos, o crescente aumento da consciência ambiental por parte da sociedade tem demandado a busca por metodologias alternativas nos processos químicos. Neste contexto, a luz solar já era observada, desde a virada do século passado, como fonte de potencial químico limpo e abundante. O químico Giacomo Ciamician, considerado pioneiro no desenvolvimento da fotoquímica orgânica, vislumbrou o uso da luz solar nas plataformas industriais. Em seu trabalho intitulado “The Photochemistry of the Future”, Ciamician especulou que uma nova indústria química, mais responsável ambientalmente, poderia substituir os processos sintéticos altamente energéticos utilizando a luz solar em transformações fotoquímicas mais limpas e econômicas (CIAMICIAN, 1912; YOON, 2010).

Entretanto, uma das limitações desta ideia visionária é que a maioria das moléculas orgânicas absorve somente comprimentos de onda na região do UV, sendo inábeis a absorver os comprimentos de onda na região do visível. Além de não ser abundante na radiação solar que penetra a atmosfera, a alta energia da radiação UV é da mesma ordem de grandeza da energia das ligações C-C, podendo causar decomposições e não ser tolerável por diversos grupos funcionais (SCHULTZ; YOON, 2014).

Uma alternativa interessante encontrada para contornar esta questão surgiu a partir da observação de processos naturais como a fotossíntese, onde cromóforos captam a luz solar e a transformam em energia química. Esta alternativa consiste no uso de fotocatalisadores (complexos metálicos ou corantes orgânicos) hábeis a captar seletivamente a energia da luz visível, gerando estados excitados capazes de promover reações orgânicas. A partir do seu estado excitado, os fotocatalisadores ativam as moléculas orgânicas através de dois mecanismos principais: transferência de energia (EnT) ou transferência de um único elétron (SET) (SHAW; TWILTON; MACMILLAN, 2016).

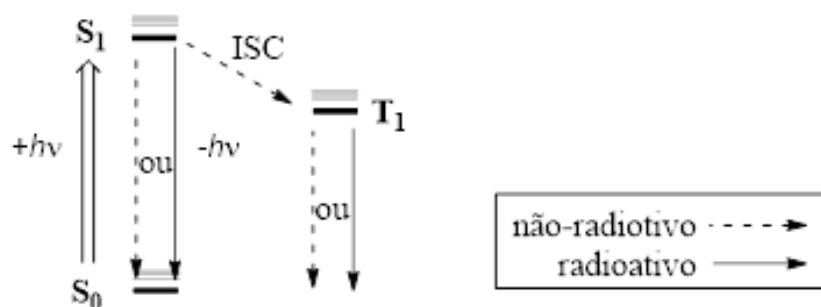
### 1.1.1 Mecanismo de Transferência de Energia (EnT)

As propriedades fotofísicas do fotocatalisador irão governar a sua reatividade fotoquímica. Desta forma, o entendimento destas propriedades, tanto no estado excitado quanto no estado fundamental, é crucial para o efeito da reatividade desejada. No Esquema 1, o Diagrama de Jablonski apresentado é uma ferramenta útil que, neste caso, ilustra os estados energéticos do fotocatalisador e as transições entre eles (ROMERO; NICEWICZ, 2016).

A absorção da radiação ( $+h\nu$ ) excita o fotocatalisador do estado fundamental ( $S_0$ ) para um estado excitado singlete mais energético (Esquema 1). Dependendo da energia da radiação eletromagnética, estados excitados singletos com diferentes energias vibracionais podem ser acessados. Entretanto, em picosegundos, todos os estados excitados superiores

relaxam para o estado excitado singleto de menor energia, chamado de primeiro singleto ( $S_1$ ). O estado excitado  $S_1$  pode ser desativado por caminhos radioativos, liberando a radiação absorvida ( $-h\nu$ ) e retornando ao estado fundamental através do processo de fluorescência, ou através de caminhos não-radioativos (ROMERO; NICEWICZ, 2016; STRIETH-KALTHOFF et al., 2018).

Esquema 1 - Diagrama de Jablonski simplificado para os processos fotofísicos do fotocatalisador, onde  $S_0$  representa o estado fundamental,  $S_1$  o primeiro singleto,  $T_1$  tripleto de menor energia e ISC cruzamento intersistema.

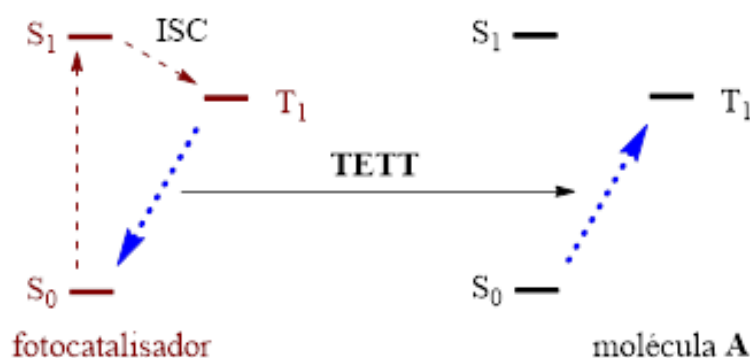


Fonte: Adaptado (ROMERO; NICEWICZ, 2016)

Nos caminhos não-radioativos, a desativação do fotocatalisador pode ocorrer por meio de conversão interna (IC), onde a energia é dissipada na forma de calor ou decaimento para o estado tripleto de menor energia ( $T_1$ ) através de um processo não-radioativo e proibido por spin conhecido como cruzamento intersistema (ISC). Uma vez que a transição de  $T_1$  para  $S_0$  também é proibida por spin, o estado  $T_1$  tende a ter um tempo de vida maior ( $> 100$  ns) quando comparado ao  $S_1$ , podendo decair através de caminho radioativo (fosforescência) ou não-radioativos, sendo o último mais comum sob condições padrão (ROMERO; NICEWICZ, 2016; STRIETH-KALTHOFF et al., 2018).

Um caminho de decaimento não-radioativo do estado  $T_1$  é através do processo de supressão bimolecular conhecido como Transferência de Energia Tripleto-Tripleto (TETT) (Esquema 2). Neste processo, o decaimento do fotocatalisador (doador) de  $T_1$  para  $S_0$  promove uma molécula aceptora A do seu estado fundamental para o seu tripleto de menor energia. Uma vez que, na maioria dos casos, a molécula aceptora não exhibe uma absorção significativa da luz visível, a TETT ocorre através de mecanismos não-radioativos. Neste contexto, dois mecanismos principais podem ocorrer: Transferência de Energia por Ressonância de Förster ou Transferência de Energia Dexter. (PRIER; RANKIC; MACMILLAN, 2013).

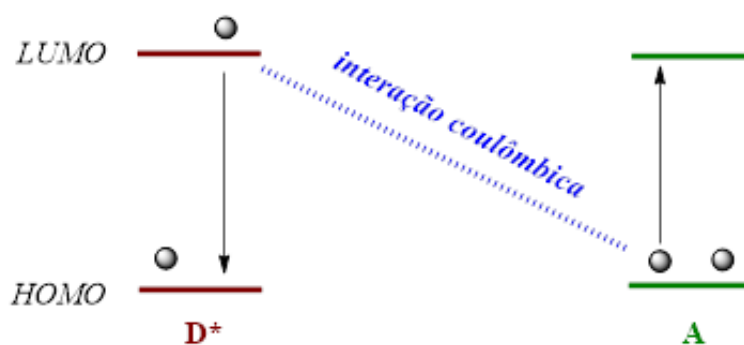
Esquema 2 - Transferência de Energia Tripleto-Tripleto (TETT)



Fonte: Adaptado (PRIER; RANKIC; MACMILLAN, 2013)

O mecanismo de Förster ocorre através de interações coulômbicas dipolo-dipolo, onde a energia pode ser transferida via mecanismo transmissor-antena (Esquema 3). A oscilação eletrônica no estado excitado do doador ( $D^*$ ) induz um dipolo no mesmo. Este dipolo irá induzir uma oscilação no estado fundamental da molécula aceptora (A), através da repulsão de cargas. A interação ressonante entre estes dipolos resultará então na relaxação do doador para seu estado fundamental e simultânea excitação eletrônica do acceptor para  $T_1$ . Apesar do mecanismo de Förster desempenhar um papel importante na fotossíntese natural e na área de bioimagem, no contexto da síntese orgânica e catálise, o mecanismo predominante é o de transferência de energia Dexter (STRIETH-KALTHOFF et al., 2018; STRIETH-KALTHOFF; GLORIUS, 2020).

Esquema 3 - Transferência de Energia por Ressonância de Förster, onde  $D^*$  representa a substância doadora e A a substância aceptora.)



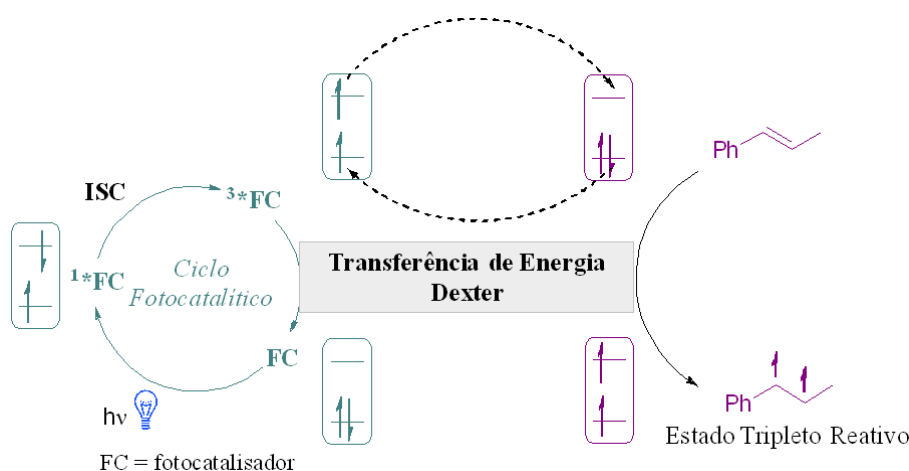
Fonte: Adaptado (STRIETH-KALTHOFF et al., 2018).

No mecanismo caracterizado por D. L. Dexter em 1953, o doador transfere um



elétron para o orbital molecular não-ocupado de mais baixa energia (LUMO) da molécula aceptora enquanto recebe da mesma, simultaneamente, um elétron no orbital molecular ocupado de maior energia (HOMO) (Esquema 4). Desta forma, tanto a energia do estado excitado quanto a multiplicidade do spin são transferidas, de maneira a promover a molécula aceptora para seu estado excitado tripleto e regenerar a molécula doadora para o seu estado fundamental. Assim, este mecanismo requer uma maior proximidade entre os pares envolvidos, de modo que a sobreposição orbitalar dos mesmos seja efetiva (DEXTER, 1953; STRIETH-KALTHOFF; GLORIUS, 2020).

Esquema 4 - Transferência de Energia Dexter



Fonte: Adaptado (STRIETH-KALTHOFF; GLORIUS, 2020)

Tendo em vista estas considerações fotofísicas do mecanismo de Dexter, o fotocatalisador (também chamado de fotossensibilizador quando participa do processo de transferência de energia) deve possuir quatro propriedades principais para participar deste mecanismo: 1) possuir absorção máxima no comprimento de onda desejado, 2) ter um processo de ISC eficiente para seu estado excitado tripleto, 3) ter um tempo de vida significativamente longo no seu estado excitado tripleto e 4) que a energia do  $T_1$  do fotocatalisador seja maior do que a energia do  $T_1$  do substrato-alvo (STRIETH-KALTHOFF; GLORIUS, 2020).

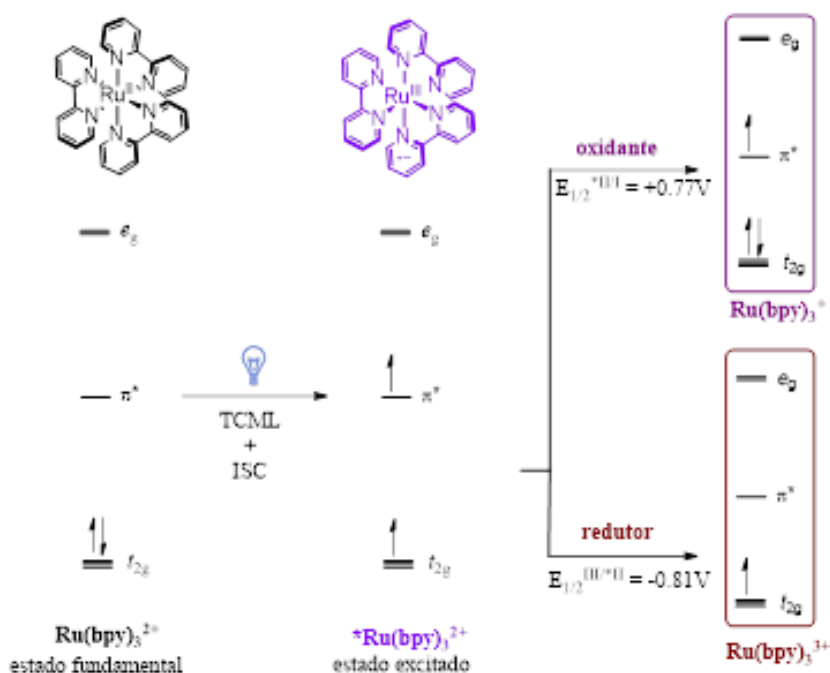
### 1.1.2 Mecanismo de Transferência de Elétron

Um segundo caminho fundamental para o decaimento do estado excitado tripleto do fotocatalisador é através do processo de transferência de elétrons. A maioria dos trabalhos desenvolvidos até o momento utilizam como fotocatalisadores complexos polipiridínicos de rutênio e irídio. Apesar destas espécies serem pobres oxidantes e redutores no estado fundamental, no estado excitado elas podem atuar, simultaneamente, como forte reagente

oxidante e forte redutor. Esta dualidade eletrônica contrasta diretamente com ferramentas tradicionais, como a eletroquímica, onde o meio reacional não pode ser simultaneamente oxidativo ou redutivo. Além disto, a catálise fotorredox permite o acesso a reações redox neutras, inacessíveis através de outras plataformas (PRIER; RANKIC; MACMILLAN, 2013; SHAW; TWILTON; MACMILLAN, 2016).

Com a absorção do fóton na região do visível, um elétron do orbital  $t_{2g}$  do metal é excitado para o orbital  $\pi^*$  do ligante (Esquema 5). Esta transição é denominada Transferência de Carga Metal-Ligante (TCML) e resulta numa espécie com o centro metálico oxidado e o ligante reduzido. Após esta transferência, o estado singlete inicialmente ocupado sofre um rápido ISC, gerando o estado  $T_1$  o qual participa dos processos redox de transferência de um único elétron (SET) (ALMEIDA; ALMEIDA; AMARANTE, 2015; PRIER; RANKIC; MACMILLAN, 2013).

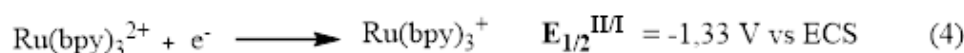
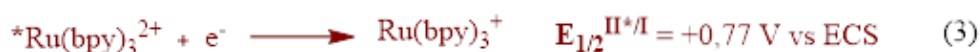
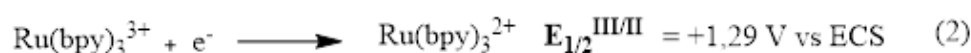
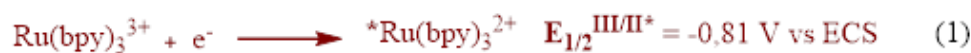
Esquema 5 - Diagrama do orbital molecular simplificado do fotocatalisador  $Ru(bpy)_3^{2+}$



Fonte: Adaptado Adaptado (PRIER; RANKIC; MACMILLAN, 2013)

Tomando como exemplo os potenciais padrão de redução do fotocatalisador de  $Ru(bpy)_3^{2+}$ , é possível observar que esta espécie em seu estado excitado tem o potencial, tanto de redução quanto de oxidação consideravelmente maiores quando comparado aos mesmos potenciais no estado fundamental. A semi-reação de redução versus o eletrodo de calomelano saturado (ECS) representada na equação 1 mostra que  $Ru(bpy)_3^{2+}$  é um doador de elétrons, ou seja, um agente redutor muito mais potente em seu estado excitado

do que em seu estado fundamental (equação 2). Da mesma forma, a comparação dos potenciais de redução descritos nas equações 3 e 4, indicam que a espécie fotoexcitada é um agente oxidante muito mais forte quando comparado ao seu estado fundamental (PRIER; RANKIC; MACMILLAN, 2013; SHAW; TWILTON; MACMILLAN, 2016).

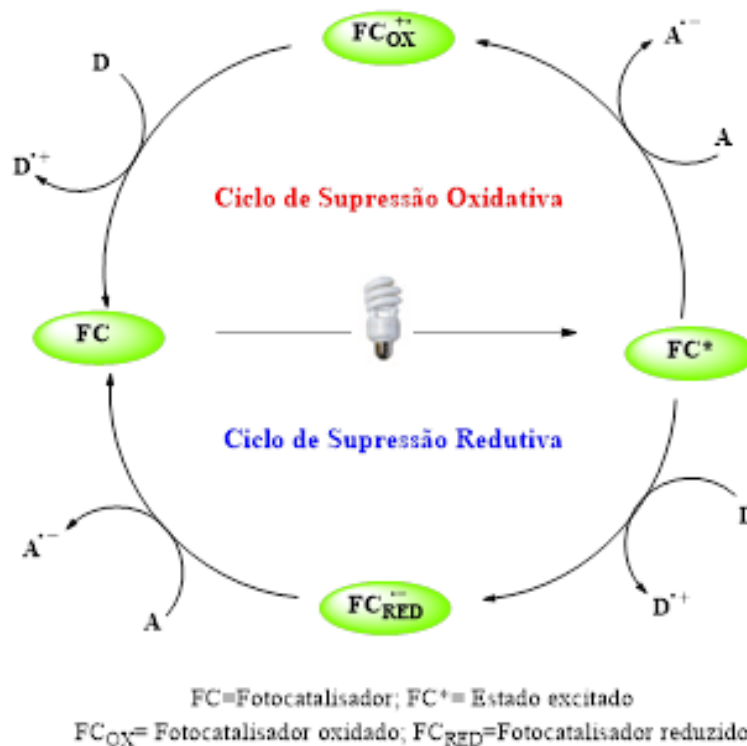


Esta natureza dual pode ser racionalizada com base no diagrama do orbital molecular (Esquema 5). Como dito anteriormente, quando o fotocatalisador é excitado, um elétron orbital  $t_{2g}$  do metal é promovido para o orbital  $\pi^*$  do ligante, o qual irá ser transferido quando o fotocatalisador atuar como agente redutor. Simultaneamente, esta promoção para o orbital  $\pi^*$  de maior energia gera uma lacuna no orbital  $t_{2g}$  de menor energia, o qual pode receber um elétron quando o fotocatalisador atuar como agente oxidante (PRIER; RANKIC; MACMILLAN, 2013).

Como resultado desta propriedade única, as reações de transferência de elétrons entre o estado excitado do fotocatalisador (FC) e moléculas doadoras (D) ou aceptoras (A) podem ocorrer através de dois ciclos distintos: ciclo de supressão redutiva ou ciclo de supressão oxidativa (Esquema 6).

No ciclo de supressão redutiva, o fotocatalisador atua como agente oxidante, recebendo elétrons de uma molécula doadora (D) e posteriormente doando este elétron para uma molécula aceptora (A). Já no ciclo de supressão oxidativa, ocorre a transferência de um elétron proveniente do orbital  $\pi^*$  do fotocatalisador para a molécula aceptora (A), seguida da redução do mesmo pela molécula doadora D, fechando o ciclo (Esquema 6). O processo fotorredox neutro ocorre quando os próprios materiais de partida da reação atuam como reservatório de elétrons, sem a necessidade de adição de reagentes oxidantes e redutores extras (ALMEIDA; ALMEIDA; AMARANTE, 2015; PRIER; RANKIC; MACMILLAN, 2013).

Esquema 6 - Ciclos de supressão Oxidativa e Redutiva



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

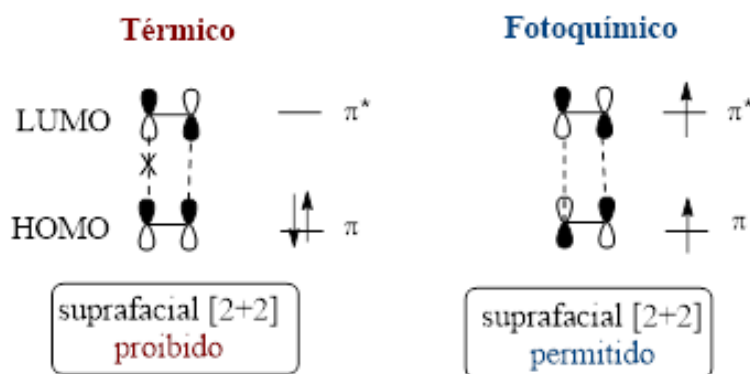
## 1.2 O USO DA CATÁLISE FOTORREDOX NAS REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO [2 + 2]

Um objetivo contínuo dos químicos orgânicos é o desenvolvimento de métodos eficientes, com acesso a novas reatividades, que permitam um rápido aumento da complexidade molecular e acesso a blocos de construção de maneira simples e seletiva. Precedentes da literatura demonstram que a catálise fotorredox é uma ferramenta eficaz e extremamente útil no acesso a estruturas contendo o anel ciclobutano, uma vez que esta abordagem permite o acesso a radicais estáveis que podem participar de transformações importantes como as reações de cicloadição [2 + 2] (POPLATA, 2016).

Ciclobutanos são alcanos cíclicos de 4 carbonos que apresentam características orbitales semelhantes ao ciclopropano, o que faz com que estes ciclos sejam mais reativos quando comparados a alcanos simples. Além das suas características químicas, que o tornam importantes blocos de construção para a síntese orgânica, a ampla ocorrência destes anéis em terpenos, esteroides e em outros produtos naturais com atividade biológica torna esta estrutura um alvo de grande interesse (DEMBITSKY, 2008; LIU et al., 2012; XU; CONNER; BROWN, 2015).

Ciclobutanos podem ser acessados a partir de alcenos simples, através das reações de cicloadição [2 + 2]. Pela análise da simetria dos orbitais de fronteira, a formação suprafacial da ligação  $\sigma$  não pode ocorrer por vias térmicas e, apesar de permitida pelas regras de Woodward-Hoffmann, não há flexibilidade suficiente na molécula para que ocorra a sobreposição antarafacial dos orbitais (Esquema 7). Desta forma, as reações de cicloadição [2 + 2] ocorrem majoritariamente por vias fotoquímicas (FLEMING, 2010).

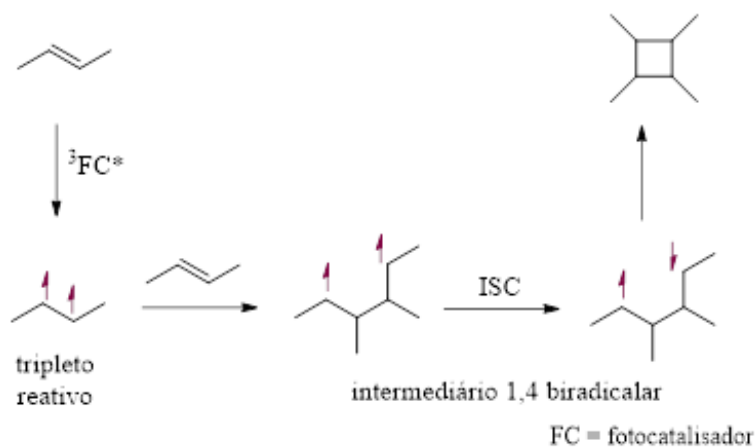
Esquema 7 - Análise dos orbitais de fronteira para formação de ciclobutanos



Fonte: Adaptado (FLEMING, 2010)

Quando diretamente excitadas pela luz visível, as olefinas são promovidas para o seu estado excitado singlete e participam nas reações de cicloadições [2 + 2] de maneira concertada. Por sua vez, quando se envolvem em processos TETT com fotocatalisadores, o mecanismo ocorre em etapas. Inicialmente, o acoplamento de uma olefina excitada com outra no estado fundamental leva à formação de um intermediário 1,4-biradicalar. Este por sua vez sofre um processo de ISC, levando à formação do cicloaduto desejado (Esquema 8) (POPLATA, 2016; STRIETH-KALTHOFF; GLORIUS, 2020).

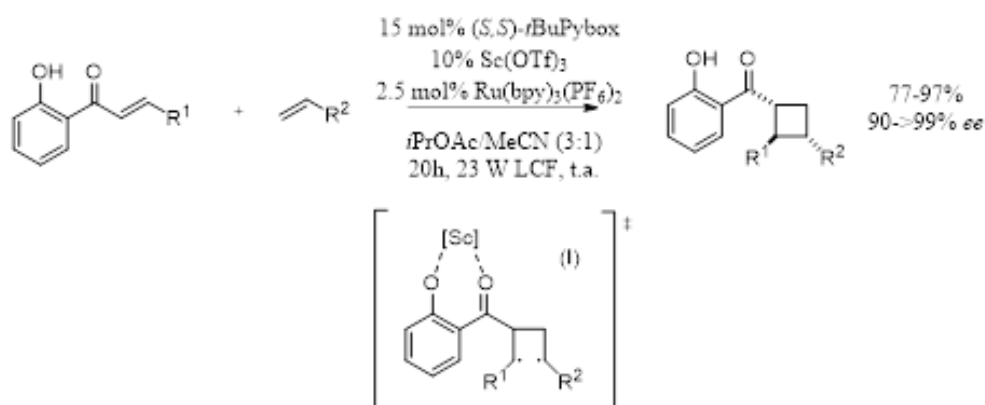
Esquema 8 - Formação do intermediário 1,4-biradicalar



Fonte: Adaptado (STRIETH-KALTHOFF; GLORIUS, 2020)

Um exemplo que ilustra esse fenômeno pode ser encontrado no trabalho de Yoon e colaboradores, onde foi reportada a heterodimerização entre chalconas e uma variedade de compostos olefínicos, levando à formação de ciclobutanos assimétricos (Esquema 9). A presença do ácido de Lewis diminuiu consideravelmente o intervalo de energia entre os estados singlete e tripleto do substrato, facilitando o processo de transferência de elétron. No mecanismo, foi proposto a formação do intermediário 1,4-biradicalar I, a partir da interação da 2-hidróxi-chalcona em seu estado excitado tripleto com um composto olefínico em seu estado fundamental (MILLER; LEE; YOON, 2017).

Esquema 9 - Fotocicloadição de olefinas catalisadas por ácido de Lewis



Fonte: Adaptado (MILLER; LEE; YOON, 2017)

Vários substratos contendo a porção olefínica já foram utilizados como materiais de partida para a obtenção destes anéis tensionados, como enonas cíclicas e acíclicas, estirenos,

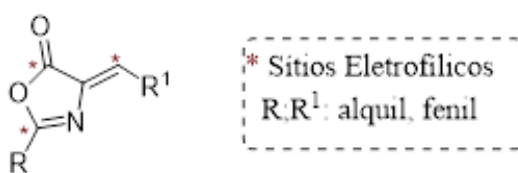
chalconas, dentre outros. Neste contexto, azalactonas de Erlenmeyer surgem como um substrato interessante, uma vez que os produtos formados a partir de tais materiais de partida podem atuar como blocos construtores a partir de transformações realizadas nos anéis azalactônicos.

### 1.2.1 O uso das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl como substratos na obtenção de ciclobutanos

Azalactonas, também conhecidas como oxazolonas, constituem uma classe interessante de composto heterocíclicos uma vez que atuam como aminoácidos mascarados, além de blocos construtores importantes e versáteis utilizados na síntese orgânica. Devido a estas características e também à sua importância biológica, as azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl têm sido utilizadas por diferentes grupos de pesquisa como substratos no desenvolvimento de várias metodologias, permitindo o acesso a produtos complexos de maneira altamente estereocontrolada (MARRA; DE CASTRO; AMARANTE, 2019).

Tal versatilidade do anel azalactônico é atribuída aos múltiplos centros de reatividade presentes em sua estrutura. Como podemos observar na Figura 1, sua estrutura apresenta três sítios eletrofílicos, sendo dois presentes no anel azalactônico e um na dupla ligação exocíclica. Além de ser um sítio eletrofílico, a dupla ligação faz com que esta estrutura seja altamente conjugada, o que confere um equilíbrio interessante entre reatividade e estabilidade a este substrato.

Figura 1 - Estrutura da (Z)-azalactona de Erlenmeyer-Plöchl

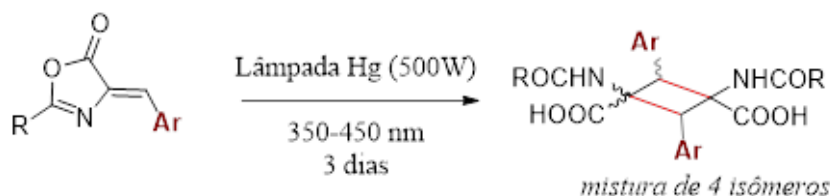


Fonte: Elaborado pela própria autora

Estudos prévios sobre a reatividade fotoquímica das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl mostraram que, a partir da interação com a luz UV, estas estruturas podem levar a formação, no estado sólido, de 1,3-diazetidinas ou à isomerização Z/E, a qual permite que estes compostos sejam utilizados como sensores fotoelétricos (interruptores moleculares) para a modificação de propriedades de sistemas complexos. Apenas um trabalho sobre a fotodimerização destas azalactonas foi reportado, o qual utiliza lâmpada de mercúrio de alta irradiação por um longo tempo reacional, levando à formação de uma mistura de isômeros derivados do ácido truxílico com baixo rendimento (Esquema

10) (BLANCO-LOMAS; CAMPOS; SAMPEDRO, 2012; FUNES-ARDOIZ et al., 2013; LAWRENZ; MOHR; WENDLÄNDER, 1984; LIU et al., 2012).

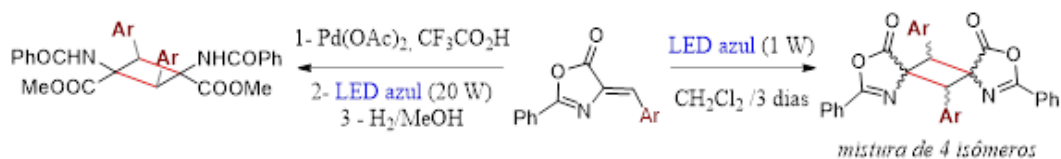
Esquema 10 - Fotodimerização de azalactonas utilizando lâmpada de Hg de alta pressão



Fonte: Adaptado (LIU et al., 2012)

Um dos primeiros trabalhos reportados sobre a fotodimerização destas oxazolonas utilizando a irradiação por luz visível, levou à formação de derivados 1,3-diaminotruxilicos como uma mistura de quatro isômeros. O mesmo grupo desenvolveu, em 2016, um protocolo fotoquímico para o acesso a estes derivados de maneira estereosseletiva, através da combinação da orto-paladação, ativação C-H regioseletiva e fluxo contínuo. Entretanto, o uso de quatradsades estequiométricas de sal de paládio associado a síntese em multi-etapas torna esta metodologia pouco vantajosa (Esquema 11). Até o desenvolvimento deste trabalho, nenhum protocolo fotoquímico utilizando estas azalactonas foi capaz de acessar os demais isômeros provenientes desta dimerização, como, por exemplo, os derivados 1,2-diaminotruxinicos. (GARCÍA-MONTERO et al., 2017; SERRANO et al., 2016).

Esquema 11 - Precedentes da irradiação de azalactonas com luz visível



Fonte: Adaptado (GARCÍA-MONTERO et al., 2017; SERRANO et al., 2016)

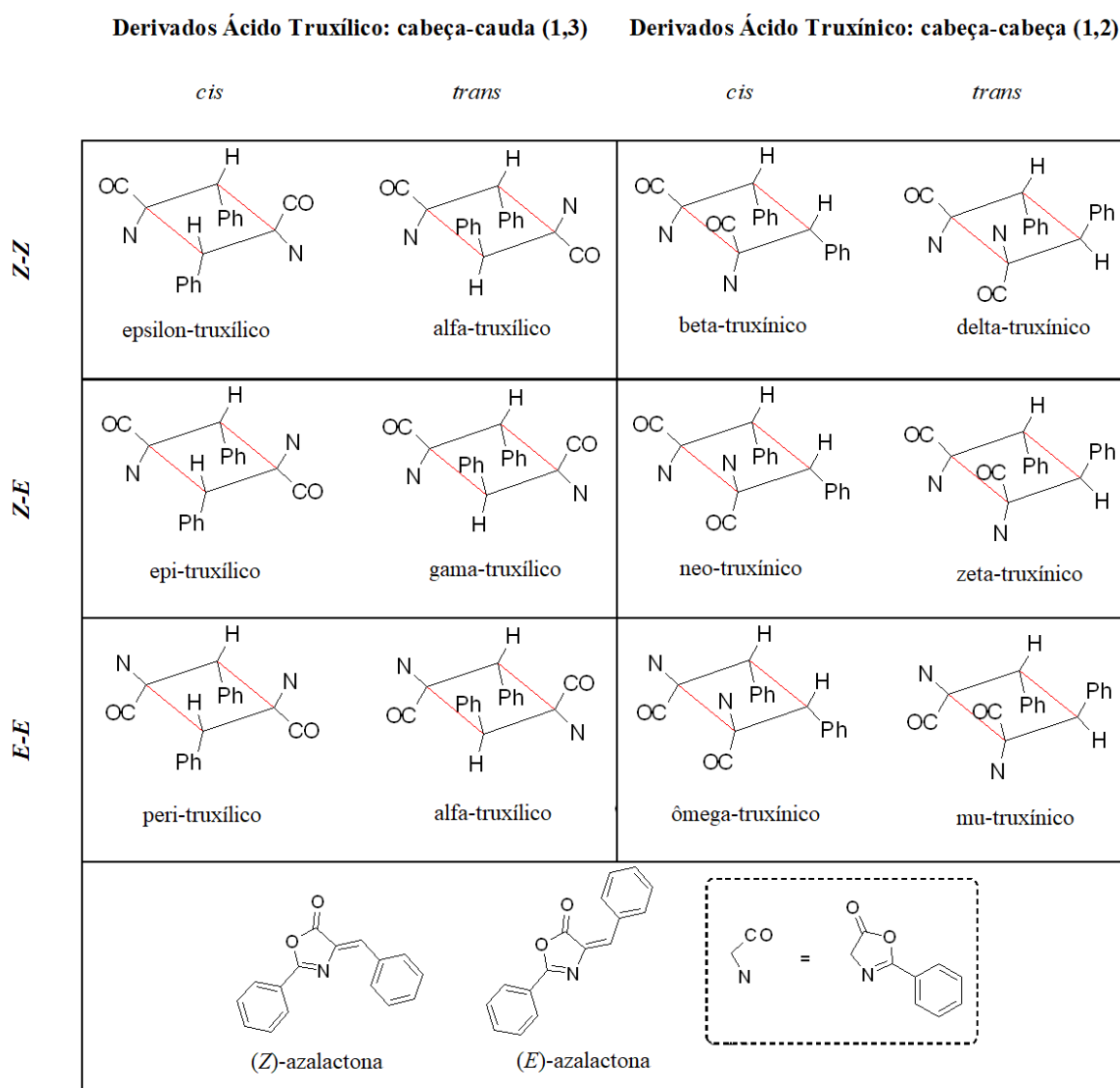
Como observado, o controle da estereoquímica resultante das reações de cicloadição [2 + 2] entre azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl é um ponto importante no desenvolvimento de novas metodologias, uma vez que a dimerização das mesmas pode levar a 12 possíveis isômeros (Quadro 1). Quando os anéis azalactônicos se encontram numa relação 1,2 no ciclobutano formado, dizemos ter havido um acoplamento cabeça-cabeça, levando à formação dos compostos 1,2-diaminotruxinicos, derivados do ácido truxínico. Por outro lado, quando os anéis se encontram numa relação 1,3, dizemos ter havido um acoplamento



cabeça-cauda, levando à formação dos compostos 1,3-diaminotruxilicos, derivados do ácido truxílico (GARCÍA-MONTERO et al., 2017).

Diante do exposto, neste trabalho são apresentadas três metodologias altamente diastereo- e regioseletivas para a obtenção de derivados 1,2-diaminotruxinicos a partir da reação de cicloadição [2 + 2] entre azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl, utilizando a catálise fotorredox mediada por luz visível.

Quadro 1 - Todos os possíveis isômeros resultantes da cicloadição [2 + 2] entre azalactonas



Fonte: Adaptado de (GARCÍA-MONTERO et al., 2017)

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL:

- a) Desenvolver uma metodologia catalítica fotorredox de cicloadição [2+2] entre azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl utilizando luz visível, de forma a se obter derivados 1,2-diaminotruxínicos;

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

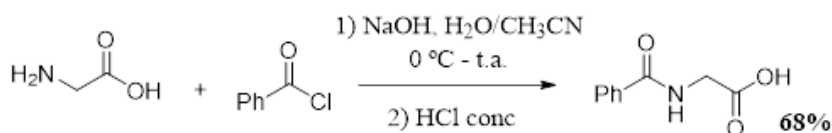
- a) Otimização das condições reacionais utilizando fotocatalisadores metálicos e corantes orgânicos a fim de se obter maior conversão para o produto desejado;
- b) Estudo do escopo reacional através do uso de azalactonas de Erlenmeyer contendo diferentes substituintes;
- c) Caracterização completa dos produtos obtidos através das técnicas de RMN, IV, EM e cristalografia de Raios-X, a partir da obtenção do monocristal;
- d) Estudo do mecanismo reacional utilizando técnicas de EM, RMN e cálculo teórico;

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA: AZALACTONAS DE ERLLENMEYER

A obtenção das azalactonas consistiu inicialmente na acilação do aminoácido glicina com cloreto de benzoíla em meio básico (Esquema 12). Na primeira hora, a reação ocorreu a 0 °C e prosseguiu por mais 2 horas à temperatura ambiente. Após o tempo reacional, o meio foi acidificado a 0 °C com ácido clorídrico, a fim de precipitar o produto, que foi posteriormente filtrado (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016).

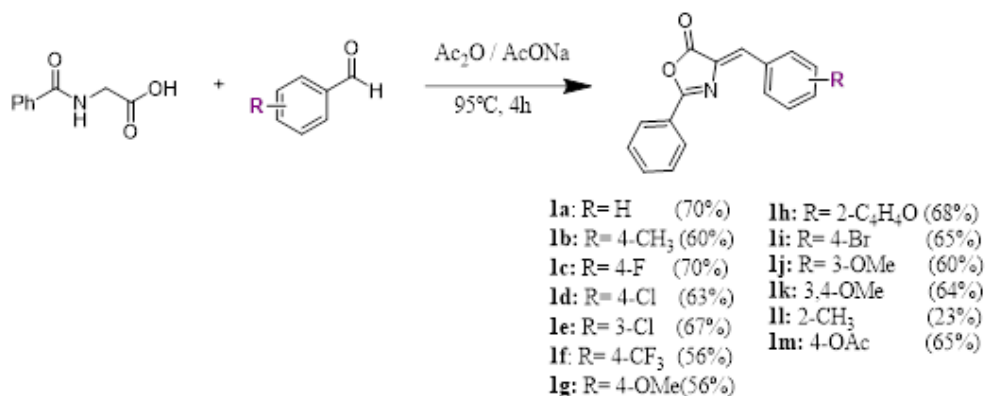
Esquema 12 - Síntese da amida precursora da azalactona



Fonte: Elaborado pela própria autora

O ácido hipúrico, que é o produto resultante da reação de acilação, foi recristalizado em etanol a 70 °C. A partir disto, o mesmo foi submetido à reação com variados aldeídos aromáticos, resultando na formação da azalactona desejada (Esquema 13). Semelhante ao tratamento do ácido hipúrico, as azalactonas foram recristalizadas em etanol a 70 °C. Os rendimentos obtidos foram na faixa de 23 a 70% de rendimento e as suas estruturas foram confirmadas pelas análises espectroscópicas de RMN e IV, que estão condizentes com os dados publicados na literatura (PINHEIRO; ÁVILA; AMARANTE, 2016).

Esquema 13 - Formação da azalactona

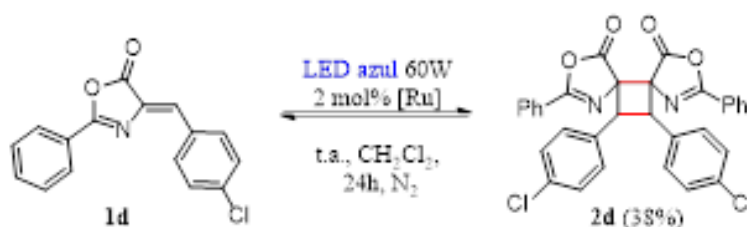


Fonte: Elaborado pela própria autora

### 3.2 TESTES INICIAIS

Em estudos preliminares, os testes se iniciaram pela investigação da reação da azalactona **1d** na presença de 2 mol% do fotocatalisador metálico  $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$  irradiado por LED azul (455 nm – 60 W), utilizando diclorometano como solvente. Como resultado deste ensaio inicial, o produto tricíclico do tipo espiro **2d** foi obtido com 38% de rendimento (Esquema 14). Uma observação empírica importante deste resultado foi que o produto formado apresentou certa instabilidade devido à alta tensão deste sistema, sendo possível observar a cicloreversão do mesmo para o material de partida.

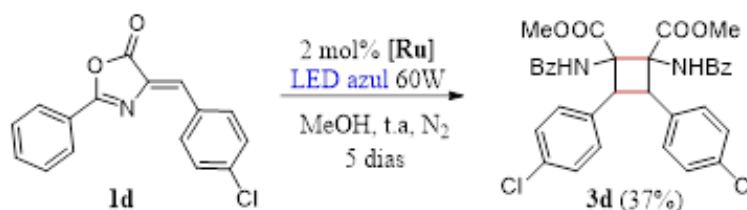
Esquema 14 - Cicloadição [2 + 2] das azalactonas de Erlenmeyer em diclorometano



Fonte: Elaborado pela própria autora

Com o intuito de minimizar a cicloreversão, decidiu-se avaliar o uso do metanol como solvente da reação, a fim de possibilitar a abertura do anel azalactônico no produto formado. Desta maneira, o produto **3d**, com abertura dos anéis azalactônicos, foi obtido com 37% de rendimento (Esquema 15).

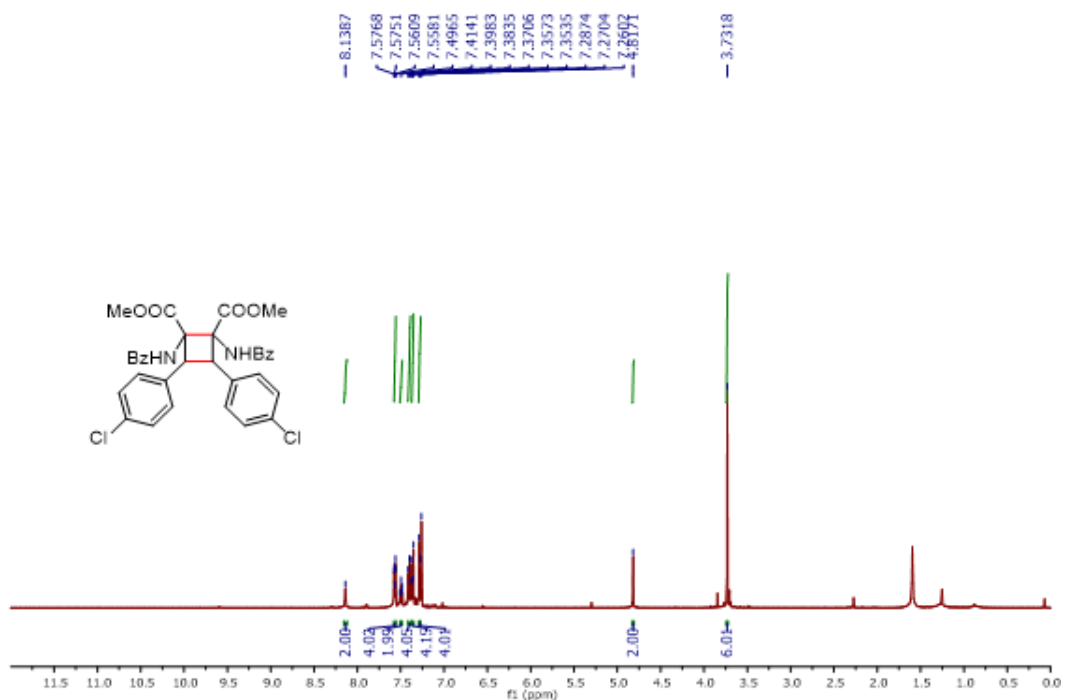
Esquema 15 - Cicloadição [2+2] das azalactonas utilizando metanol como solvente



Fonte: Elaborado pela própria autora

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 2) pode-se observar simpletos centrado em 4,81 ppm referente aos hidrogênios benzílicos, em 3,73 ppm referente aos hidrogênios metoxílicos e um sinal alargado característico em 8,13 ppm, referente aos hidrogênios dos grupos NH.

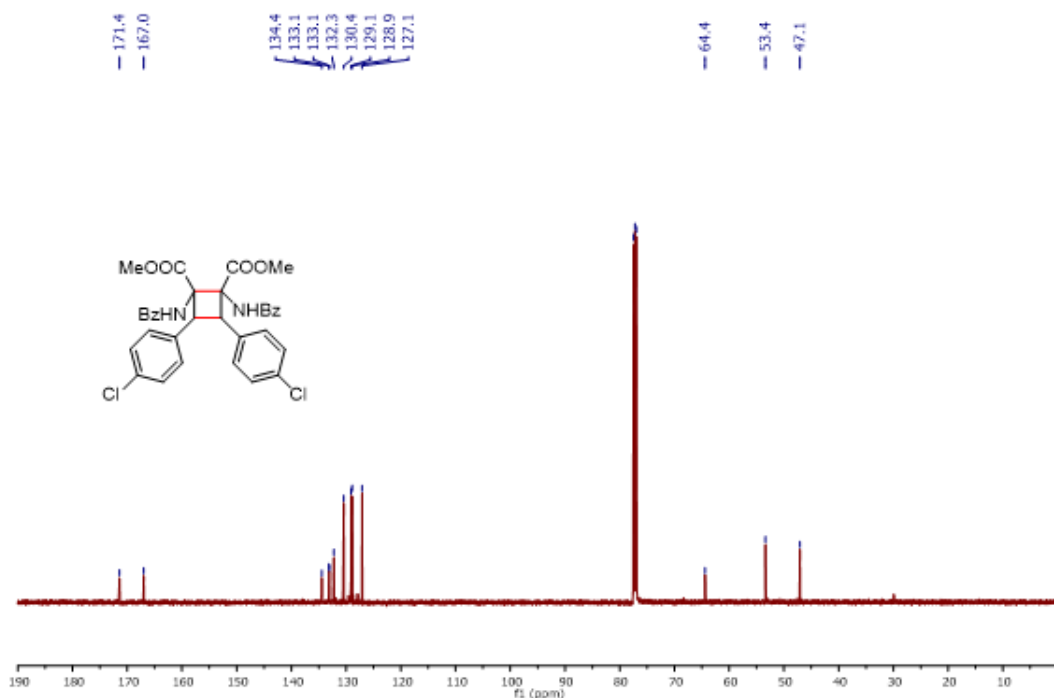
Figura 2 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 3d ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



Fonte: Elaborado pela própria autora

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 3) pode-se observar sinais em 47,1 ppm referente aos carbonos benzílicos, em 53,4 ppm referente aos carbonos metílicos e em 64,4 ppm referente aos carbonos não hidrogenados. Além dos sinais característicos na região de aromático, observou-se também sinais em 171,4 e 167,0 ppm referentes aos carbonos carbonílicos de éster e amida, respectivamente.

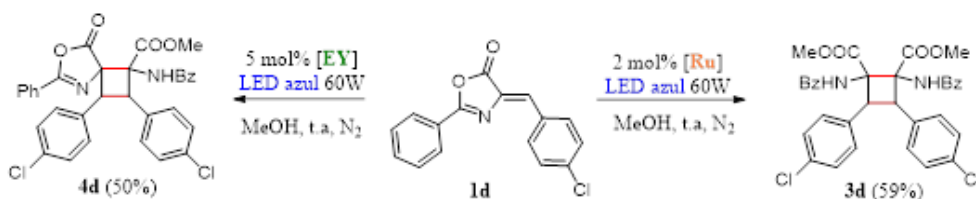
Figura 3 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 3d ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



Fonte: Elaborado pela própria autora

No processo de otimização das condições reacionais para obtenção do cicloaduto simétrico 3d, observou-se que, na presença do corante orgânico Eosina Y (EY), houve uma diferença na seletividade da reação, de maneira que o cicloaduto assimétrico 4d, com abertura de apenas um dos anéis azalactônicos, foi obtido majoritariamente (Esquema 16). A manutenção deste anel no produto final é interessante do ponto de vista sintético, uma vez que diferentes funções orgânicas podem ser acessadas a partir do mesmo (MARRA; DE CASTRO; AMARANTE, 2019). Uma das hipóteses para a abertura de ambos os anéis azalactônicos do sistema tricíclico obtido é que o complexo metálico atua como ácido de Lewis, diminuindo a energia do LUMO devido à complexação com o oxigênio carbonílico, de modo a favorecer o ataque do nucleófilo. Em contrapartida, o corante orgânico EY atua como ácido de Brønsted, sendo menos eficiente no abaixamento do LUMO. Deste modo, a abertura de apenas um dos anéis azalactônicos já seria suficiente para diminuir a tensão do sistema, favorecendo a estabilidade do cicloaduto. Desta forma, procedeu-se com a otimização para obtenção de cada cicloaduto (simétrico e assimétrico) separadamente, a fim de se avaliar a generalidade de cada metodologia proposta através do escopo reacional.

Esquema 16 - Seletividade do produto formado de acordo com cada fotocatalisador



Fonte: Elaborado pela própria autora

### 3.3 OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS PARA OBTENÇÃO DO CICLOADUTO SIMÉTRICO

No processo de otimização das condições reacionais (Tabela 1) o fotocatalisador metálico de rutênio (entrada 1) apresentou melhor eficiência quando comparado ao complexo de irídio (entrada 2). Como já mencionado, o uso do corante orgânico Eosina Y não favoreceu a formação deste cicloaduto simétrico, sendo observado apenas traços do mesmo (entrada 3).

A interação de um ácido de Lewis com compostos carbonílicos diminui a energia do LUMO, facilitando o ataque nucleofílico. Além disto, quando em condições fotoquímicas, estas interações podem aumentar a velocidade e a eficiência da reação devido à diminuição da energia do estado excitado tripleto da molécula (FLEMING, 2010; SKUBI; BLUM; YOON, 2016). Neste sentido, o uso de 2 equivalentes do ácido de Lewis LiBF<sub>4</sub>, comumente utilizado nos trabalhos da literatura, foi benéfico para formação do produto desejado (entrada 6). Vale ressaltar que o uso de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O também foi avaliado (entradas 10 e 11), entretanto, apenas o produto de abertura da azalactona de Erlenmeyer-Plöchl foi observado.

Tabela 1 – Otimização das condições reacionais para formação do cicloaduto simétrico

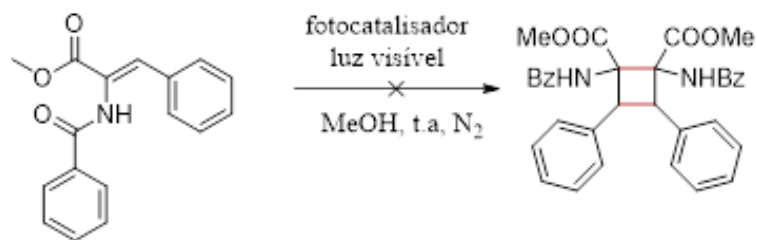
Entrada	Catalisador	LED	Ácido de Lewis (equiv.)	Aditivo	Rendimento
1	Ru(2mol%)	azul	-	-	37%
2	Ir(2mol%)	azul	-	-	23%
3	EY(5mol%)	azul	-	-	Traços
4	Ru(2mol%)	azul	LiBF <sub>4</sub> (1.5)	-	19%
5	Ru(2mol%)	azul	LiBF <sub>4</sub> (2.0)	-	42%
6	Ru(2mol%)	azul	LiBF <sub>4</sub> (2.5)	-	25%
7	<b>Ru(2mol%)</b>	<b>azul</b>	<b>LiBF<sub>4</sub>(2.0)</b>	<b>ACS</b>	<b>52%</b>
8	Ru(2mol%)	azul	LiBF <sub>4</sub> (2.0)	DABCO	32%
9	Ru(2mol%)	azul	LiBF <sub>4</sub> (2.0)	NEt <sub>3</sub>	35%
10	Ru(2mol%)	azul	BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O(2.0)	-	0
11	EY(5mol%)	azul	BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O(2.0)	-	0
12	Ru(2mol%)	-	-	-	0
13	-	azul	-	-	0

Fonte: Elaborado pela própria autora

Diferentes aditivos como bases ou ácidos de Brønsted são utilizados como auxílio no ciclo catalítico fotorredox, atuando como repositório nos processos de acepção/doação de elétrons. Neste sentido, algumas bases como DABCO e NEt<sub>3</sub> foram utilizadas, mas não apresentaram melhora significativa no rendimento da reação. Entretanto, a adição de (+/-) ácido canforsulfônico (ACS) após o consumo completo do material de partida, favoreceu o rendimento da reação (entrada 8), possivelmente devido ao favorecimento da reação de abertura do anel azalactônico do cicloaduto assimétrico, o qual é formado como subproduto na catálise com rutênio. O uso de peneira molecular individualmente ou aliado ao uso destes aditivos não trouxe melhora significativa em nenhum dos testes realizados. Importante destacar que o produto de abertura da azalactona de Erlenmeyer-Plöchl não levou a formação do produto de cicloadição [2 + 2], o que sugere que estes derivados não são ativos nestas condições (Esquema 17).



Esquema 17 - Produto de abertura do anel azalactônico nas condições de cicloadição [2 + 2]

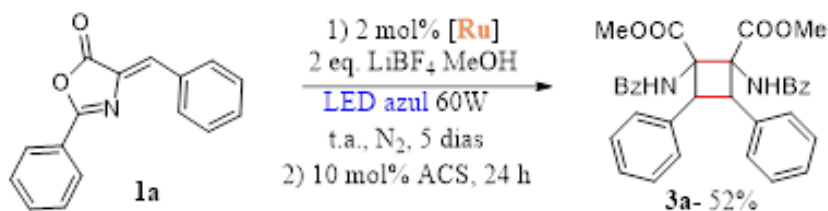


Fonte: Elaborado pela própria autora

Vale ressaltar que, na ausência de fonte de luz nenhum produto de cicloadição foi formado, sendo observada apenas a formação do produto de abertura da azalactona de Erlenmeyer-Plöchl (entrada 13) e, na ausência de fotocatalisador, uma mistura de isômeros foi obtida, não sendo formado o ciclobutano desejado (entrada 14).

Desta maneira, definiu-se como condição ótima para formação do cicloaduto simétrico 3a o uso de 2 mol% do fotocatalisador  $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$  irradiado por LED azul 60W, na presença de 2 equivalentes de  $\text{LiBF}_4$ , seguido da adição de 10 mol% de ACS (Esquema 18).

Esquema 18 - Condição otimizada para obtenção do cicloaduto 3a



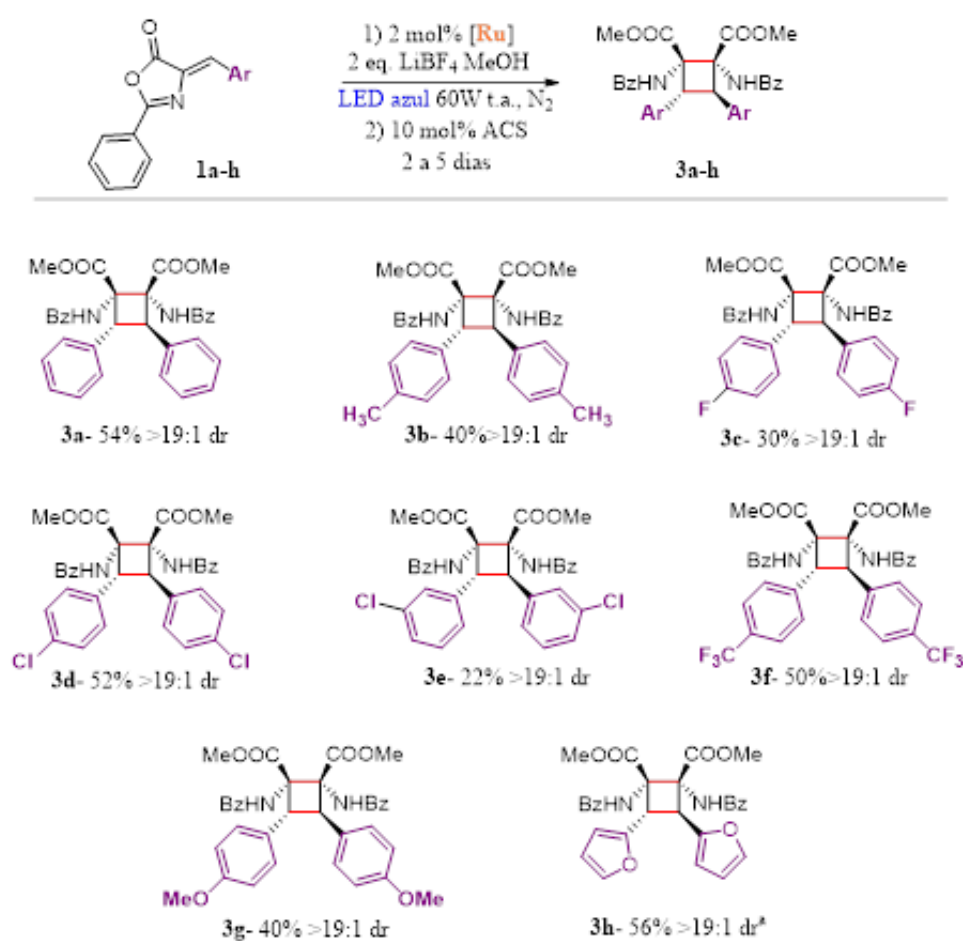
Fonte: Elaborado pela própria autora

### 3.4 ESCOPO REACIONAL DO CICLOADUTO SIMÉTRICO

A partir das condições otimizadas para obtenção do cicloaduto simétrico 3a, foi possível avaliar a generalidade da metodologia através do escopo reacional (Esquema 19). Nestas condições, 8 exemplos foram obtidos, com rendimentos que variaram de 22 a 56%. Em todas as reações, houve consumo completo do material de partida. Importante destacar que todos os produtos foram obtidos de maneira altamente diastereosseletiva, com razões diastereoisoméricas >19:1.

Azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl contendo tanto substituintes doadores (3b) como retiradores de elétrons (3f) foram bem toleradas. Apesar do rendimento modesto, azalactonas meta-substituídas (3e) também puderam ser utilizadas. Além disto, azalactonas contendo substituintes heteroaromáticos, como no caso do produto 3h, procederam de maneira satisfatória nas condições estabelecidas. O escopo de reação ficou restrito aos compostos aromáticos, devido à dificuldade de preparo de azalactonas com substituintes alquílicos.

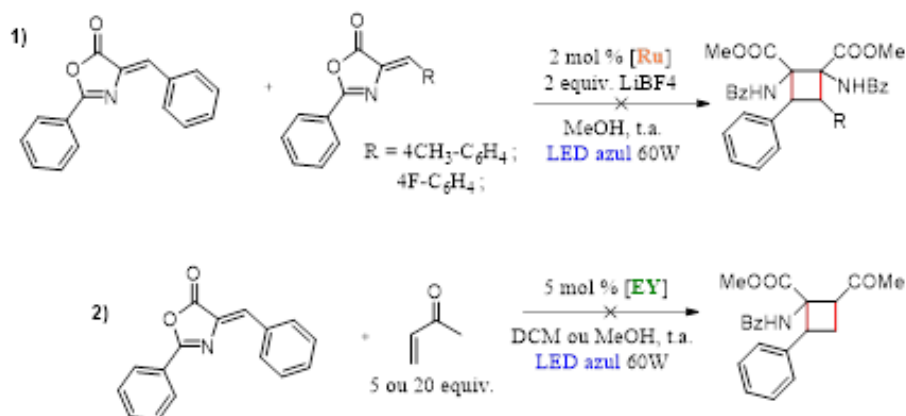
Esquema 19 - Escopo reacional dos cicloadutos simétricos sintetizados utilizando [Ru]



Fonte: Elaborado pela própria autora

O uso de diferentes azalactonas para obtenção do produto de heterodimerização (Esquema 20.1) não foi bem-sucedido, uma vez que uma mistura complexa foi observada no espectro de RMN. Da mesma forma, o uso de metil vinil cetona como parceiro reacional não levou à formação do cicloaduto desejado (Esquema 20.2). Em ambas as reações, foi possível observar que os respectivos produtos de homodimerização foram majoritariamente formados.

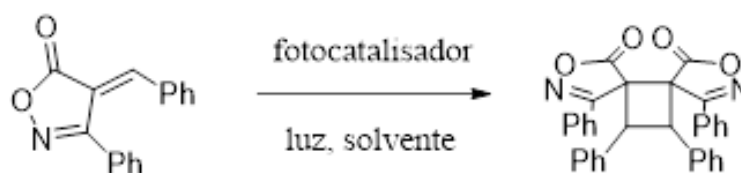
Esquema 20 - Tentativas de heterodimerização fotoquímica



Fonte: Elaborado pela própria autora

Como a metodologia de reação para a formação de cicloadutos simétricos de derivados de azalactonas foi bem sucedida, decidiu-se por avaliar o uso da isoxazolona, um isômero da azalactona de Erlenmeyer-Plöchl, sob a metodologia proposta (Esquema 21). Assim como as azalactonas, isoxazolonas possuem vários sítios de reatividade, incluindo a dupla exocíclica ao anel, que é a porção de interesse deste trabalho para a reação de cicloadição [2 + 2]. Este heterociclo está presente em uma variedade de produtos naturais e possuem grande potencial para a aplicação em química medicinal e em síntese orgânica (CASTRO et al., 2019). As tentativas de cicloadição entre estes heterociclos encontra-se descritas na Tabela 2.

Esquema 21 - Proposta de cicloadição [2 + 2] fotorredox a partir da isoxazolona



Fonte: Elaborado pela própria autora

Os testes se iniciaram utilizando condições semelhantes ao início deste trabalho, utilizando os fotocatalisadores de rutênio (entrada 1) e de ródio (entrada 2), entretanto nenhum sinal do produto de cicloadição foi observado.

Considerando-se a tensão do sistema tricíclico esperado, decidiu-se utilizar metanol como solvente, tanto na presença do fotocatalisador de rutênio (entrada 3) quanto na presença do corante orgânico EY (entrada 4). Entretanto, nestes testes, uma mistura

complexa foi observada tanto na cromatografia em camada delgada (CCD) quanto no espectro de RMN, de maneira que não foi possível o isolamento e caracterização de nenhum produto formado.

Tabela 2 – Condições estudadas na tentativa de cicloadição [2 + 2] entre isoxazolonas

Entrada	Luz	Fotocatalisador	Solvente	Rendimento
1	azul	[Ru]	diclorometano	0
2	azul	[Rh]	diclorometano	0
3	azul	[Rh]	metanol	0
4	azul	EY	metanol	0

Fonte: Elaborado pela própria autora

Vale ressaltar que, em todos os trabalhos descritos na literatura acerca da fotodimerização de azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl até o momento, apenas os produtos oriundos do acoplamento cabeça-cauda foram obtidos (GARCÍA-MONTERO et al., 2017; LIU et al., 2012; SERRANO et al., 2016). Desta maneira, a metodologia fotorredox desenvolvida neste trabalho é mais vantajosa em relação às demais citadas, uma vez que, além da obtenção do produto em apenas uma etapa, em condições brandas e sem a necessidade de quantidades estequiométricas de reagentes caros como paládio, foi possível acessar de maneira inédita e altamente regio- e diastereosseletiva cicloadutos oriundos do acoplamento cabeça-cabeça.

### 3.5 AUMENTO DO ESCOPO REACIONAL E FUNCIONALIZAÇÃO DO CICLOADUTO ASSIMÉTRICO

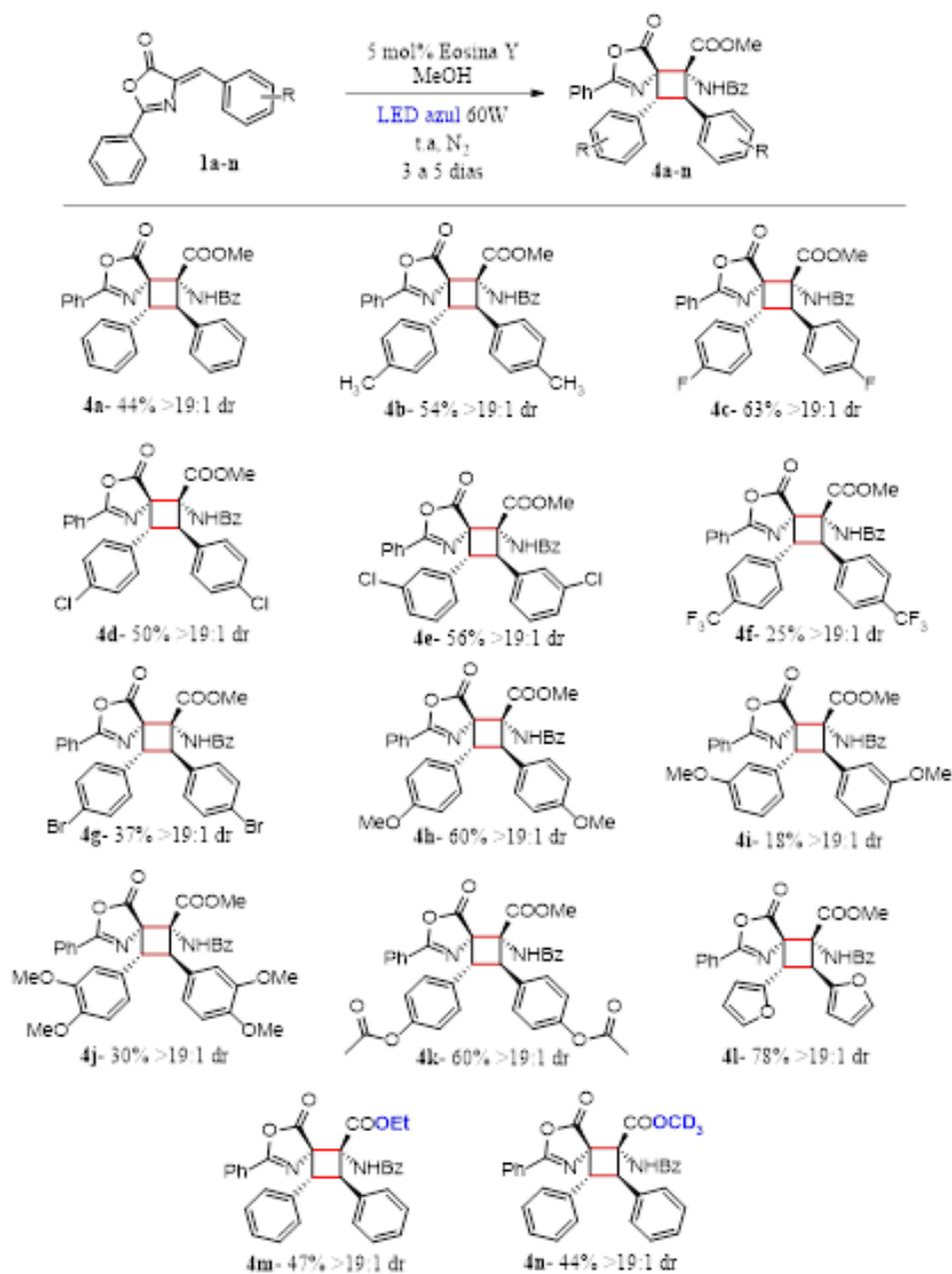
Em trabalho preliminar do grupo, definiu-se como condição ótima para obtenção do cicloaduto assimétrico 4d o uso de 5 mol% do corante orgânica Eosina Y irradiado por LED azul 60 W, utilizando-se metanol como solvente. Nestas condições, foi possível obter um escopo reacional representativo contendo 14 exemplos, com rendimentos que variaram de 18 a 78% (Esquema 22). Importante destacar que todos os produtos foram obtidos com razões diastereoisoméricas maiores que 19:1.

Tanto substituintes doadores (4b) quanto retiradores de elétrons (4k) reagiram bem nas condições otimizadas. Azalactonas contendo meta-substituintes (4e) e heteroaromáticos (4l) também foram bem toleradas. A mudança do solvente da reação para etanol permitiu o acesso ao cicloaduto 4m, com rendimento na mesma faixa do metanol. O uso do metanol

deuterado como solvente também foi bem tolerado, entretanto, álcoois impedidos do ponto de vista estereo como isopropanol não levaram a formação do cicloaduto bicíclico desejado.

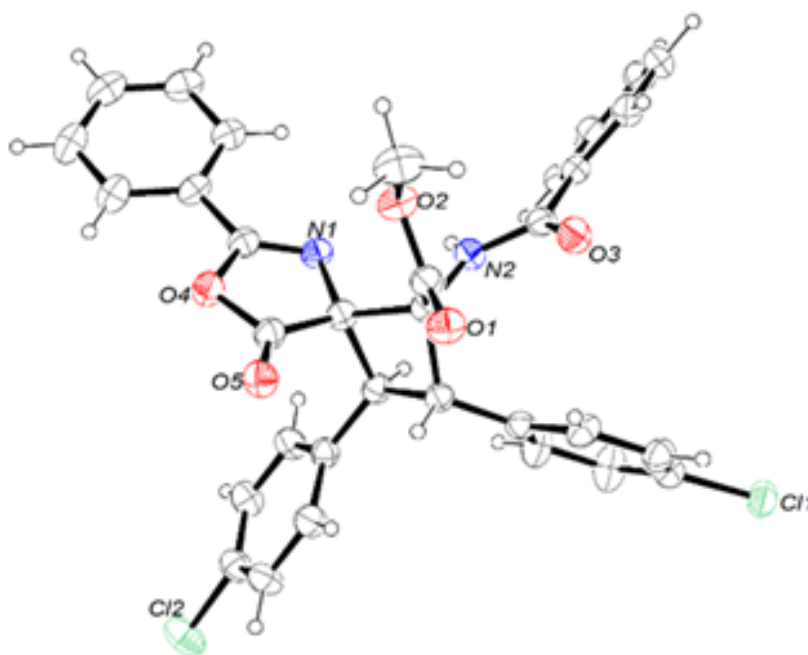
Com intuito de assinalar a estereoquímica relativa do cicloaduto 4d, técnicas de recristalização foram utilizadas para obtenção do monocristal do produto, a fim de se realizar análise cristalográfica de Raios-X para depreensão de tais informações. O monocristal foi obtido a partir de um processo de cristalização multi-solvente, onde o sólido inicialmente obtido na reação foi solubilizado em diclorometano e transferido para uma placa de Petri, seguido de uma adição lenta de n-pentano à esta solução. Dados obtidos mostraram a formação de um único diastereoisômero, 1,2-Z,E-trans (zeta), oriundo da cicloadição cabeça-cabeça trans-[2 + 2] entre um isômero Z e um isômero E das azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl (Figura 4).

Esquema 22 - Escopo reacional dos cicloadutos assimétricos sintetizados utilizando EY



Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 4 - Estrutura cristalográfica do composto 4d

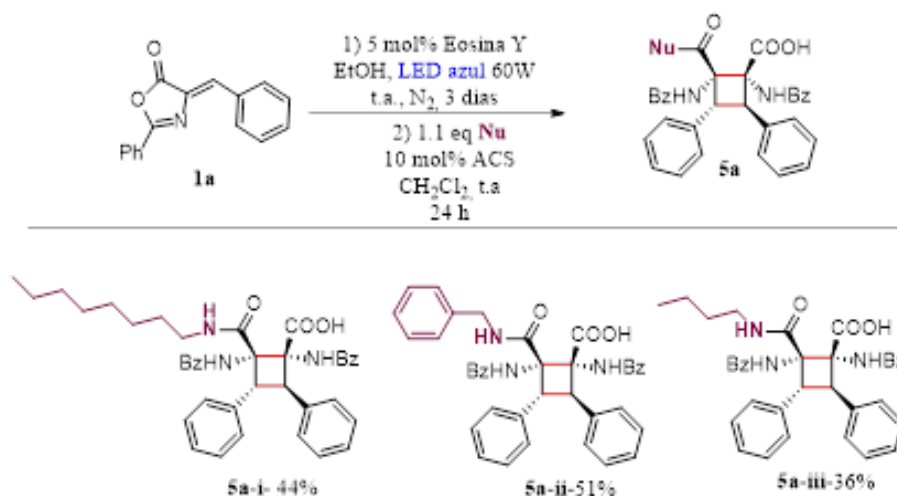


Fonte: Elaborado pela própria autora

Uma importante vantagem da obtenção desse sistema bicíclico do tipo espíro é a presença do anel azalactônico, que permite a funcionalização desta porção da molécula através, por exemplo, do uso de outros nucleófilos. Desta forma, baseado na experiência do grupo de pesquisa, avaliou-se a abertura do anel azalactônico remanescente na estrutura do cicloaduto (PEREIRA, 2014).

Após a primeira etapa reacional de cicloadição [2 + 2], secou-se o solvente da reação e no mesmo recipiente, sem qualquer tratamento prévio (processo one-pot), adicionou-se 10 mol% do ácido canforsulfônico como catalisador, 2 mL de diclorometano como solvente e 1.1 equivalente do nucleófilo desejado. Diferentes álcoois como octanol e aminas secundárias como a pirrolidina ou com certo impedimento estéreo como o-anisidina foram testados como nucleófilos. Entretanto, nas condições descritas, não se obteve sucesso com o uso destes nucleófilos, sendo obtida uma mistura complexa nos espectros de RMN. Da mesma maneira, a anilina também não foi eficiente nestas condições. Apesar disto, as aminas primárias butilamina, octilamina e benzilamina foram bem toleradas, a partir das quais o produto funcionalizado foi obtido com rendimentos que variaram de 36 a 51% (Esquema 23).

Esquema 23 - Funcionalização one-pot do cicloaduto bicíclico do tipo espiro



Fonte: Elaborado pela própria autora

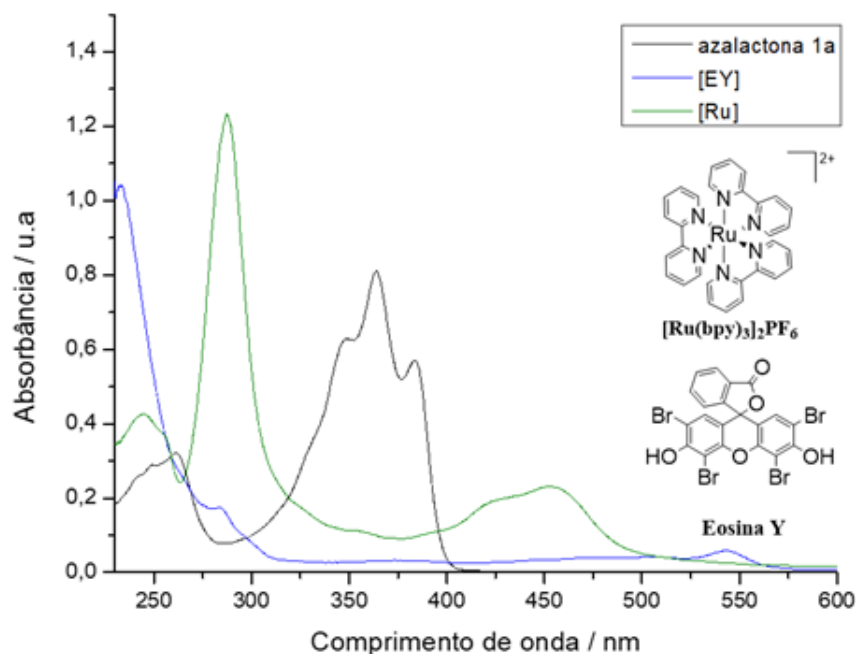
### 3.6 EXPERIMENTOS CONTROLE E ESTUDO MECANÍSTICO

Uma etapa importante na determinação do caminho reacional é a avaliação das propriedades fotofísicas, tanto dos fotocatalisadores quanto dos substratos utilizados, com o intuito de avaliar a plausibilidade do mecanismo ocorrer via catálise fotorredox ao invés de um processo fotoquímico, com a absorção direta da radiação pelo substrato.

Ao se analisar os espectros de UV-vis, pode-se observar que a azalactona **1a**, assim como as demais azalactonas utilizadas neste trabalho, apresenta baixa absorção na região do visível, com  $\lambda_{max}^{abs}$  em 380 nm. Em contrapartida, tanto o fotocatalisador de rutênio ( $\lambda_{max}^{abs} = 452$  nm) quando o corante orgânico EY ( $\lambda_{max}^{abs} = 543$  nm) apresentam absorção máxima na região do visível, propriedade básica necessária para que os mesmos atuem como antena, captando seletivamente a luz visível e transferindo esta energia para o substrato (Figura 5). Estes dados sugerem que o mecanismo se processa via fotocatalise.



Figura 5 - Sobreposição dos espectros de UV-vis em DCM do substrato e dos fotocatalisadores

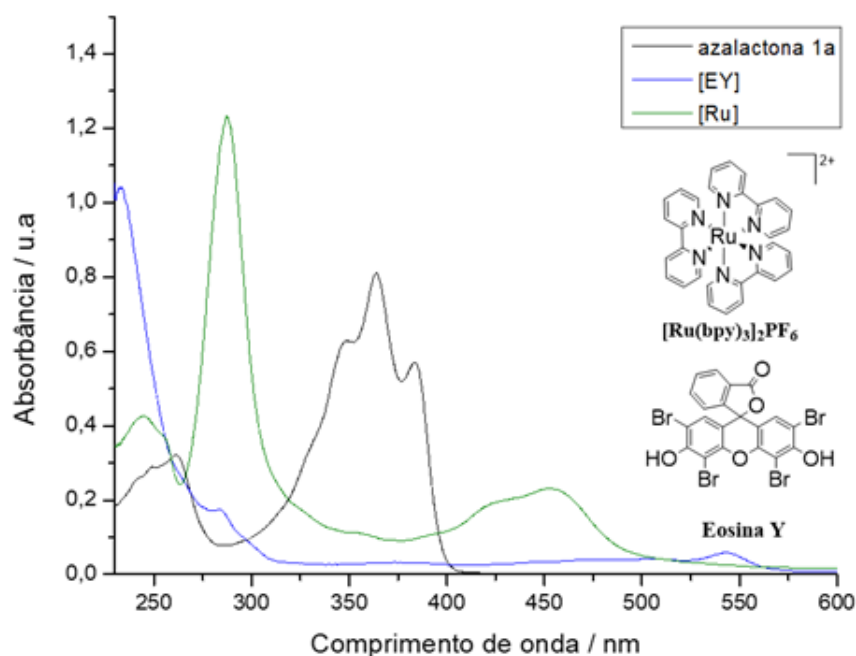


Fonte: Elaborado pela própria autora

Além disto, como dito anteriormente, é sabido que as azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl sofrem excitação direta da luz e se engajam numa reação de cicloadição [2 + 2] para a formação de seu dímero; entretanto, este processo ocorre sem qualquer seletividade, levando à uma mistura de isômeros (GARCÍA-MONTERO et al., 2017).

Como mostrado na tabela de otimização (Tabela 1, entrada 14), com o intuito de avaliar a seletividade da reação na ausência do fotocatalisador, irradiou-se a azalactona 1a com LED azul 60 W em DCM. Semelhante ao trabalho do grupo do Prof. Urriolabeitia a reação ocorreu sem qualquer seletividade, levando à uma mistura de três isômeros. Comparando-se os dados de RMN de <sup>1</sup>H reportados na literatura com o obtido pelo grupo, inferiu-se que apenas os isômeros 1,3-cabeça-cauda foram obtidos na ausência do fotocatalisador. Estes dados corroboram com a proposta do mecanismo ocorrer via catálise fotorredox, uma vez que o isômero 1,2-*Z-E*-trans obtido neste trabalho na presença de um fotocatalisador não foi formado na ausência do mesmo.

Figura 6 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do bruto da reação de irradiação da azalactona 1a na ausência de fotocatalisador.



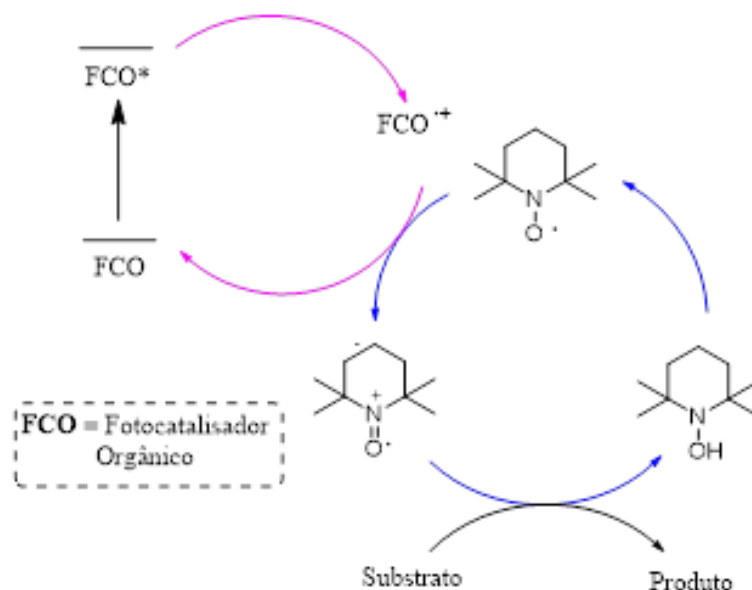
Fonte: Elaborado pela própria autora

Experimentos de LFP (Laser Flash Photolysis) reportados na literatura mostraram que, na ausência do fotocatalisador, o estado tripleto da azalactona não é gerado (SIERRA et al., 2022). Desta forma, como o tempo de meia-vida do estado S1 é normalmente curto, a adição da azalactona excitada à outra no estado fundamental ocorre de maneira rápida e não seletiva, levando à uma mistura de isômeros 1,3-cabeça-cauda, resultante do acoplamento menos impedido do ponto de vista estérico.

Com o intuito de capturar algum intermediário reacional, o sequestrador radicalar TEMPO (*N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina) foi utilizado, utilizando as condições reacionais otimizadas. Entretanto, nenhum dos cicloadutos esperados foram formados, indicando que, possivelmente, um mecanismo radicalar está envolvido.

Precedentes da literatura demonstram que, sob condições fotoquímicas, o TEMPO pode se engajar no processo de fotocatalise cooperativa, auxiliando o corante orgânico excitado retornar ao seu estado fundamental (Esquema 24) (LANG; ZHAO, 2018). Desta maneira, não foi possível identificar intermediários reacionais formados na reação com a presença do TEMPO, sugerindo que a reação segue por um outro mecanismo.

Esquema 24 - O uso do TEMPO na fotocatalise cooperativa



Fonte: Elaborado pela própria autora

Como já mencionado, o produto de abertura da azalactona de Erlenmeyer-Plöchl é inativo nas condições fotorredox utilizadas, de maneira que não foi possível obter nenhum dos cicloadutos desejados utilizando este derivado como material de partida. Baseado neste experimento controle, tomou-se como hipótese inicial que a cicloadição [2 + 2] entre as azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl ocorre antes da reação de abertura do anel azalactônico no produto final. Desta maneira, o triciclo do tipo espiro 2a seria um intermediário comum na formação tanto do ciclo simétrico, obtido através da catálise com o fotocatalisador de rutênio, como do ciclo assimétrico, obtido na presença do corante orgânico Eosina Y (Esquema 25).

Com esta premissa, decidiu-se investigar a formação do intermediário 2a, comum a ambos os ciclos, através de cálculos teóricos. Os cálculos foram realizados em colaboração com o Dr. Pedro Pôssa de Castro, empregando DFT ou TD-DFT e nível de teoria M06-2X-D3/6-31++G(d,p)//M06-2X/6-31G(d,p). A proposta mecanística completa encontra-se descrita no Esquema 27.

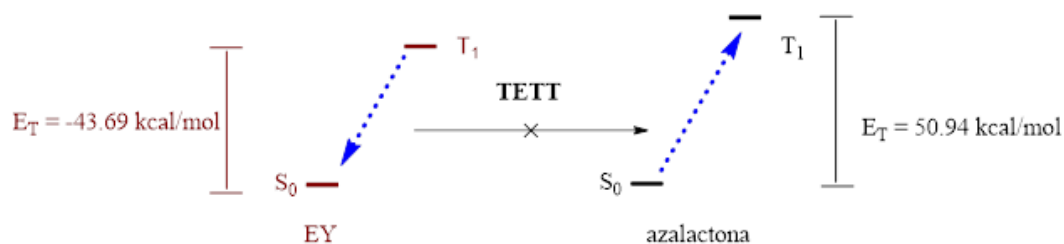
Esquema 25 - Intermediário comum para ambas as condições propostas



Fonte: Elaborado pela própria autora

Inicialmente, avaliando-se o estado excitado do fotocatalisador, concluiu-se que somente o estado excitado tripleto da Eosina Y ( ${}^3\text{EY}^*$ ) é compatível em energia com a luz azul. Vale ressaltar que o resultado deste cálculo está de acordo com o descrito na literatura (experimental e calculado = 1,89 eV). Considerando-se o caminho de transferência de energia, o decaimento  ${}^3\text{EY}^*$  para o seu estado singleto, libera uma quantidade de energia ( $E_T = -43.69$  kcal/mol) menor do que a necessária para promover a azalactona ( $E_T = 50.94$  kcal/mol) do seu estado singleto para o tripleto, de maneira que esta TETT seja menos provável de ocorrer nas condições propostas (Esquema 26).

Esquema 26 - Energias do tripleto da EY e da azalactona



Fonte: Elaborado pela própria autora

Considerando-se o processo de transferência de elétrons (ET), a partir da interação da  ${}^3\text{EY}^{**}$  com o substrato, dois caminhos são possíveis: o fotocatalisador ser reduzido pelo substrato gerando o par  $\text{EY}^{\cdot-}/\text{azalactona}^{\cdot+}$  ou o fotocatalisador atuar como agente redutor, gerando o par  $\text{EY}^{\cdot+}/\text{azalactona}^{\cdot-}$ . Os cálculos teóricos indicaram que a formação do cátion radicalar  $\text{EY}^{\cdot+}$  com consequente redução da azalactona (2) via SET se mostrou mais favorável em relação à formação do ânion radicalar  $\text{EY}^{\cdot-}$ . ( $\Delta G = 4.2\text{-}4.5$  contra  $17.9\text{-}18.9$  kcal/mol).

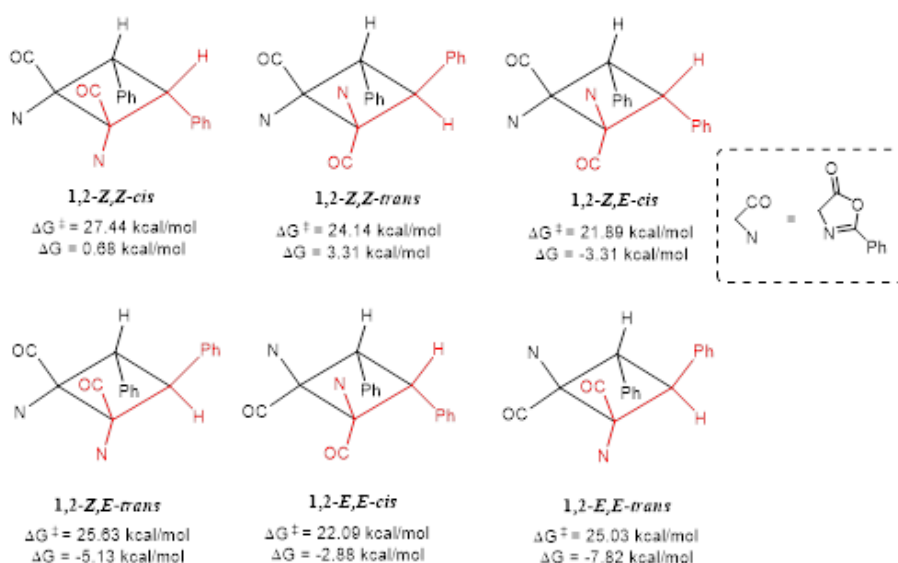
Para que a estereoquímica observada seja alcançada, é necessário que ocorra a reação entre um isômero *Z* e um isômero *E* da azalactona de Erlenmeyer. Visto que o

isômero *Z* foi empregado inicialmente, uma fotoisomerização deveria ocorrer no processo para satisfazer a hipótese inicial de acoplamento *Z-E*. A barreira de isomerização do substrato neutro não foi compatível com as condições utilizadas. Entretanto, a barreira para isomerização do ânion radicalar da *Z*-azalactona (2), oriunda da interação com a <sup>3</sup>EY\*\* se mostrou plausível de ocorrer nas condições utilizadas, de maneira que a partir dele, é possível ocorrer, apesar da perda da geometria da dupla ligação, uma espécie de isomerização para o ânion radicalar *E*-azalactona (3), necessário para a formação da estereoquímica observada ( $\Delta G = 2.91$  kcal/mol;  $\Delta G^\ddagger = 14.65$  kcal/mol).

A partir desta proposta inicial, avaliou-se então a etapa de cicloadição [2 + 2] para formação do cicloaduto obtido. Desta maneira, para explicar a estereosseletividade observada, avaliou-se as energias de formação de todos os isômeros possíveis provenientes dos acoplamentos cabeça-cabeça *Z-Z*, *Z-E*, *E-E* (Figura 7).

Os resultados dos cálculos mostraram que a formação do dímero ânion radicalar (4), antes da formação do anel ciclobutano, é termodinamicamente favorecida somente para os acoplamentos *E-E* e *Z-E*. Como o isômero *E* é obtido em pequenas quantidades durante a reação, o acoplamento *E-E* é menos provável de ocorrer. Além disto, o acoplamento trans é mais favorável quando comparado a adição cis ( $\Delta G_{\text{trans}} = -5.12$  a  $-7.8$  kcal/mol;  $\Delta G_{\text{cis}} = -2.9$  a  $-3.6$  kcal/mol). Desta forma, acredita-se que este passo é o que determina a configuração final do produto formado. Com isso, baseado em todos os cálculos e observações feitas, a formação do isômero 1,2-*Z,E*-trans é mais provável de ocorrer.

Figura 7 - Possíveis acoplamentos para a cicloadição [2 + 2] dos isômeros presentes no meio

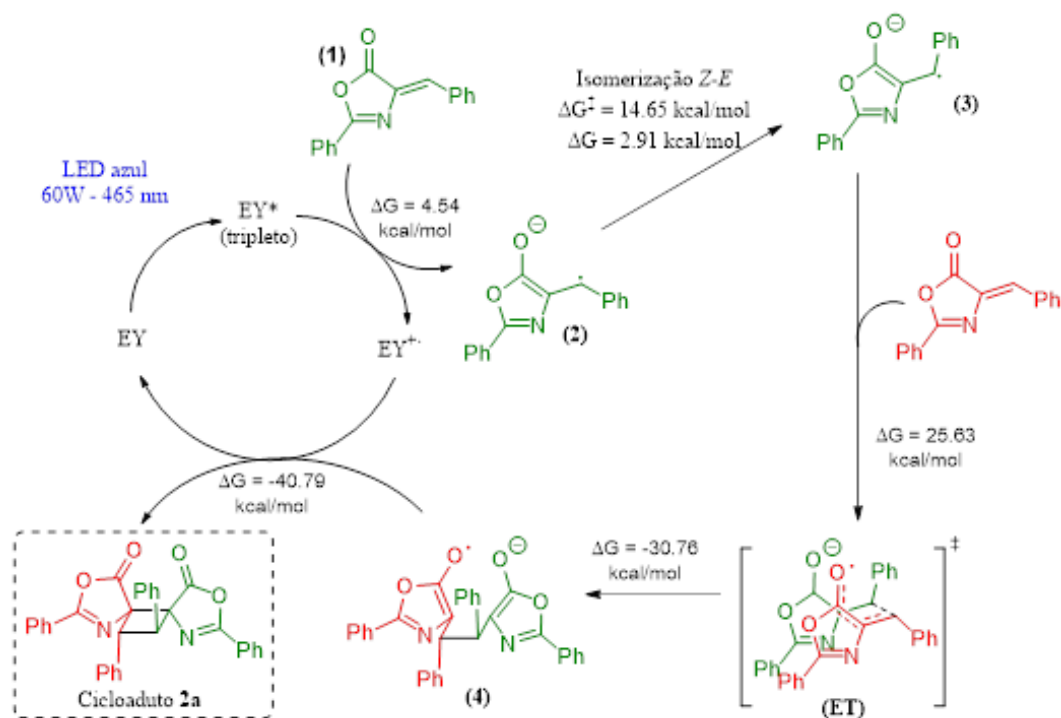


Fonte: Elaborado pela própria autora

Para finalização do ciclo e formação do produto final, o dímero ânion radicalar (4)

se engaja numa SET com o cátion radicalar  $EY^{+\bullet}$ , regenerando o fotocatalisador ao seu estado fundamental neutro e levando ao fechamento do anel ciclobutano para formação do cicloaduto 2a. Esta etapa final é altamente favorecida do ponto de vista termodinâmico ( $\Delta G = -34.5$  a  $-45.9$  kcal/mol).

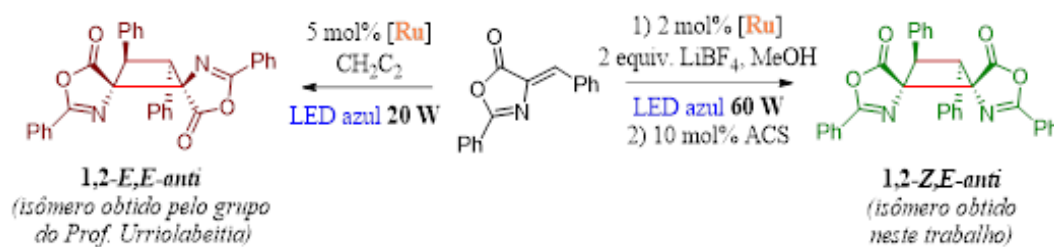
Esquema 27 - Proposta mecanística para obtenção do cicloaduto 2a



Fonte: Elaborado pela própria autora

Recentemente, em 2022, após a publicação dos resultados obtidos neste trabalho, o grupo do Prof. Urriolabeitia realizou um notável e robusto trabalho onde os autores reportaram a cicloadição  $[2 + 2]$  entre azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl, utilizando  $[Ru(bpy)_3]BF_4$  irradiado por LED azul de 20 W de potência. Nesta contribuição, os autores apontaram que o isômero obtido no nosso trabalho, oriundo da fotocatalise com rutênio, não foi caracterizado com precisão, de maneira que, ao invés do isômero 1,2-*Z-E*-trans, o isômero obtido seria o 1,2-*E-E*-trans, assim como o obtido em sua metodologia (Esquema 28). Entretanto, os autores ignoraram o uso do ácido de Lewis e a potência do LED azul utilizado em nossa metodologia (SIERRA et al., 2022).

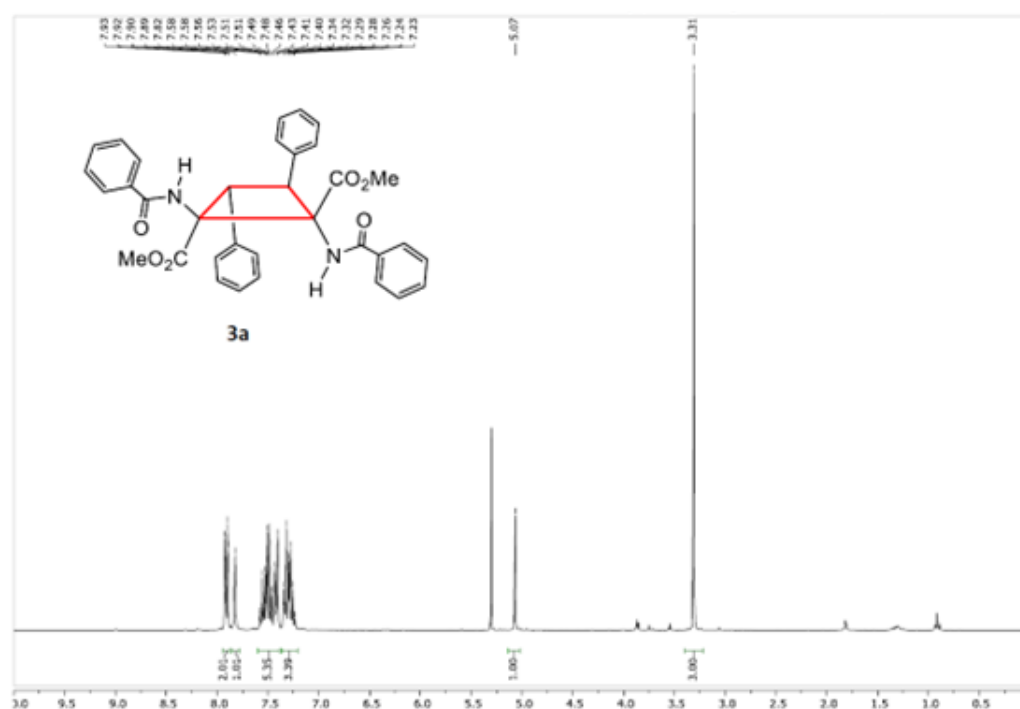
Esquema 28 - Comparação das condições e isômeros obtidos em cada metodologia



Fonte: Elaborado pela própria autora

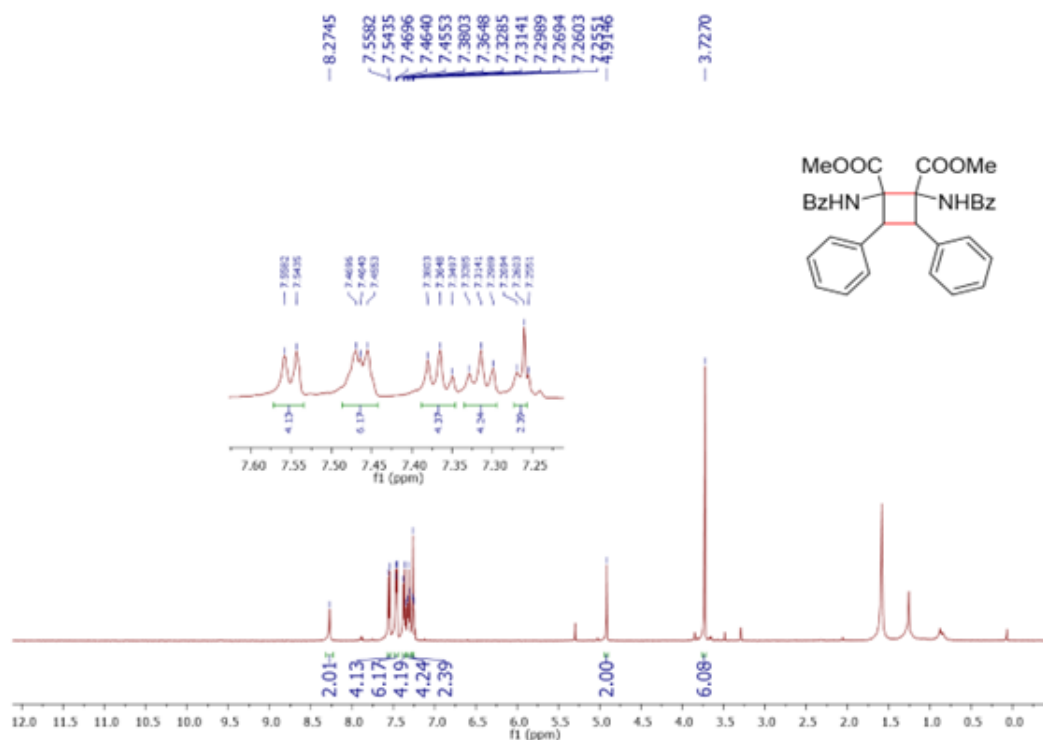
Se compararmos os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de ambos os isômeros, podemos observar diferenças consideráveis no deslocamento químico dos compostos. No RMN de  $^1\text{H}$  do isômero 1,2-*E,E*-trans (Figura 8), o sinal referente aos hidrogênios benzílicos aparece 5,07 ppm (s, 2H), enquanto que para o isômero 1,2-*Z,E*-trans (Figura 9), estes mesmos hidrogênios apresentam deslocamento químico de 4,91 ppm (s, 2H). Além da diferença na região aromática, é possível observar também mudança no deslocamento químico referente aos hidrogênios metoxílicos (3,31 ppm para o isômero 1,2-*E,E*-trans e 3,72 ppm para o 1,2-*Z,E*-trans).

Figura 8 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do isômero 1,2-*E,E*-trans ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)



Fonte: Extraído de (SIERRA et al., 2022)

Figura 9 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 3a ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



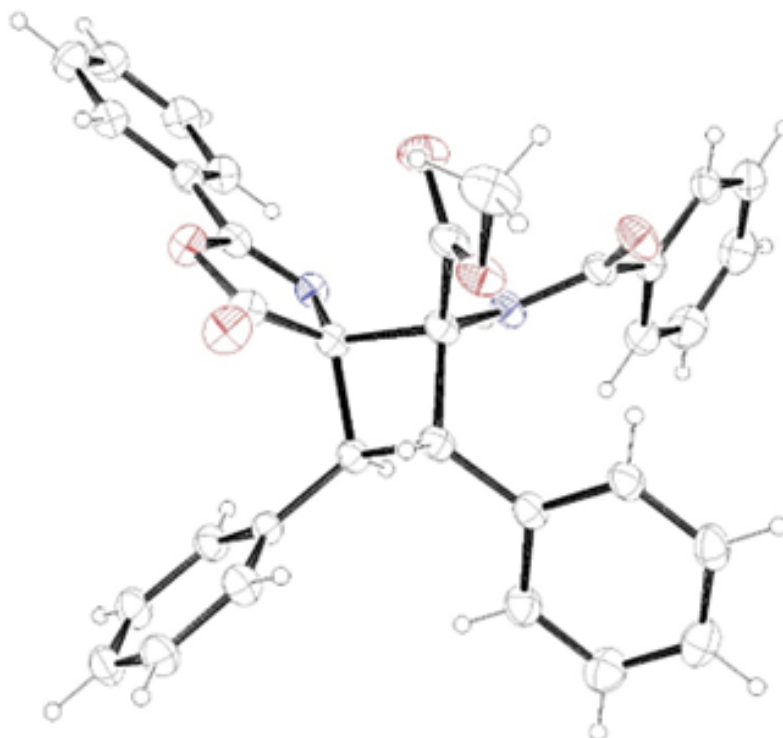
Fonte: Elaborado pela própria autora

A estereoquímica do cicloaduto simétrico 3a, obtido neste trabalho a partir da reação com o fotocatalisador de rutênio, foi proposta com base nos experimentos-controle e na estereoquímica do cicloaduto assimétrico, proveniente da catálise com EY, a qual foi determinada pelas análises cristalográficas de Raios-X. Como dito anteriormente, acredita-se que ambos cicloadutos (simétrico e não-simétrico), possuem o mesmo intermediário reacional, uma vez que se assumiu que a etapa de cicloadição  $[2 + 2]$  ocorre antes das reações de abertura dos anéis azalactônicos. Desta forma, a estereoquímica resultante destes isômeros seria a mesma, uma vez que a etapa de abertura dos anéis não influencia na etapa de formação do ciclobutano, a qual determina a disposição espacial dos substituintes.

Desta forma, com o intuito de determinar a estereoquímica do isômero obtido através da fotocatalise de  $[\text{Ru}]$  de maneira irrefutável, novas tentativas para obtenção do monocristal do mesmo foram realizadas. Após 24 horas de reação sob as condições otimizadas para o fotocatalisador de  $[\text{Ru}]$ , o sólido obtido foi solubilizado em DMSO, onde foi possível obter o monocristal do intermediário reacional, com a abertura de apenas um anel azalactônico (Figura 10). Desta forma, pode-se afirmar, de maneira irrefutável, que o isômero obtido em nossa metodologia foi o isômero 1,2-*Z,E*-trans.



Figura 10 - Estrutura cristalográfica do isômero 1,2-*Z,E*-trans proveniente da catálise com [Ru]



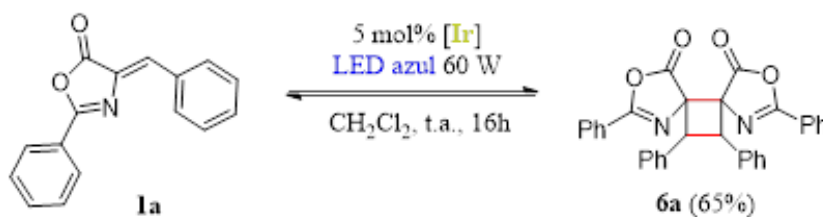
Fonte: Elaborado pela própria autora

Com o intuito de entender melhor a seletividade da reação de cicloadição [2 + 2] entre azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl e expandir as possibilidades de obtenção destes importantes cicloadutos, decidiu-se reavaliar o uso do fotocatalisador de  $[\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2]\text{PF}_6$ . Vale destacar que, tanto no presente trabalho, como no trabalho desenvolvido pelo grupo do Prof. Urriolabeitia, os fotocatalisadores de irídio utilizados não foram eficientes, levando a um baixo rendimento do produto desejado ou à uma mistura de isômeros.

### 3.7 REAVALIAÇÃO DO USO DO FOTOCATALISADOR DE IRÍDIO NAS REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO [2 + 2] ENTRE AZALACTONAS

Assim como nos protocolos com [Ru] e [EY], a irradiação da azalactona 1a na presença de 5 mol% de  $[\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2]\text{PF}_6$ , levou à formação do cicloaduto tricíclico instável 6a (Esquema 29). Por se tratar do mesmo intermediário obtido anteriormente, decidiu-se avaliar diferentes ácidos de Lewis com o intuito de reduzir a tensão no sistema tricíclico formado, promovendo a abertura dos anéis azalactônicos. Os dados encontram-se descritos na Tabela 3. Vale destacar que as otimizações realizadas neste trabalho são uma continuação dos estudos iniciados em um trabalho de mestrado do nosso grupo.

Esquema 29 - Cicloadição [2 + 2] entre azalactonas utilizando fotocatalisador de [Ir]



Fonte: Elaborado pela própria autora

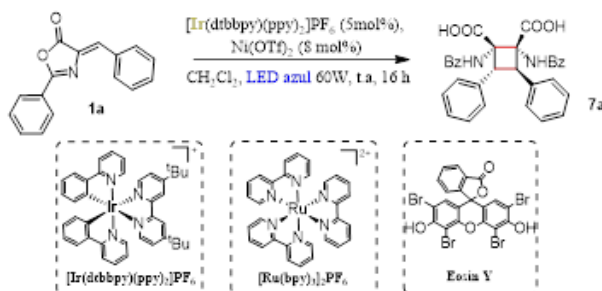
Satisfatoriamente, o uso de 8 mol% de Ni(OTf)<sub>2</sub> apresentou uma boa sinergia com o fotocatalisador de irídio, levando à formação de um único isômero com a abertura de ambos os anéis azalactônicos, com 65% de rendimento (entrada 1). O aumento da quantidade do ácido de Lewis não apresentou melhora significativa no rendimento da reação (entrada 2). Além disto, o uso de NiCl<sub>2</sub> não levou à formação do produto desejado (entrada 3). O uso do LiBF<sub>4</sub>, que foi eficiente no protocolo desenvolvido sob a fotocatalise de [Ru], não contribuiu para a seletividade da reação, levando à uma mistura de isômeros (entrada 4).

Com o intuito de aumentar o rendimento da reação, adicionou-se 50 μL de água, tanto no início quanto após o consumo do material de partida. Entretanto, esta adição dificultou a purificação do produto, não sendo vantajoso para o rendimento. O uso de metanol como solvente não levou à formação do éster na abertura dos anéis azalactônicos de maneira seletiva, sendo obtida uma mistura de isômeros. Os fotocatalisadores de [Ru] e [EY] também foram avaliados na catálise dual com o Ni(OTf)<sub>2</sub>, entretanto estes fotocatalisadores não mostraram a mesma sinergia que o fotocatalisador de [Ir], levando à uma mistura de isômeros ou não obtenção do produto (entradas 7 e 8).

Como é sabido, a interação do oxigênio molecular (O<sub>2</sub>) com um fotossensibilizador na presença de luz, gera a espécie de oxigênio singleto (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>), o qual desativa o fotocatalisador, diminuindo consideravelmente o seu tempo de vida (GHOGARE; GREER, 2016; GREER, 2006). Dessa forma, além da troca atmosférica, borbulhou-se N<sub>2</sub> na solução reacional a fim de se eliminar todo o O<sub>2</sub> contido no meio. Entretanto, o uso de atmosfera inerte não afetou consideravelmente o resultado e o tempo reacional da metodologia proposta.

Para avaliar a estabilidade do produto formado, o cicloaduto **7a** foi ressubmetido às condições otimizadas. Entretanto, nenhum produto de ciclorreversão foi observado, o que sugere a estabilidade do mesmo.

Tabela 3 – Otimização das condições reacionais para o uso de [Ir] nas reações de cicloadição [2 + 2] entre azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl

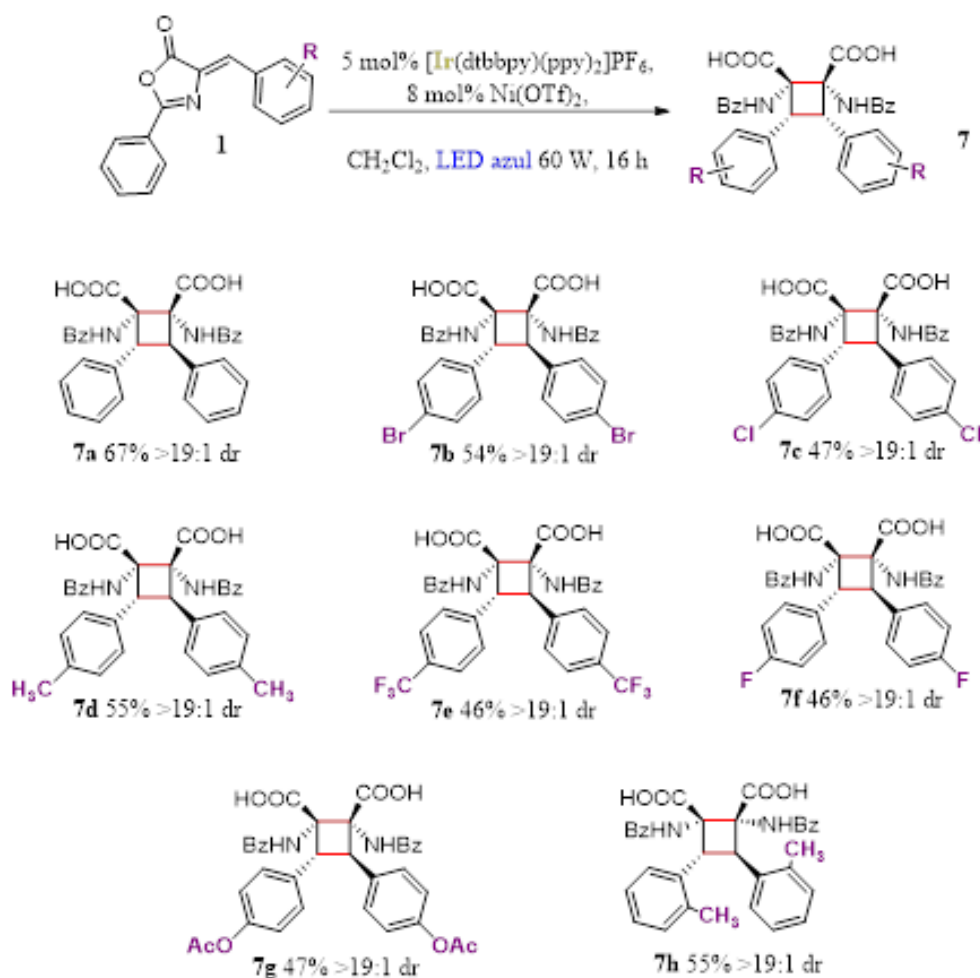


Entrada	Catalisador (equiv.)	Ácido de Lewis (equiv.)	Solvente	Rendimento
1	Ir(5 mol%)	Ni(OTf) <sub>2</sub> (8 mol%)	DCM	67%
2	Ir(5 mol%)	Ni(OTf) <sub>2</sub> (16 mol%)	DCM	61%
3	Ir(5 mol%)	NiCl <sub>2</sub> (8 mol%)	DCM	0%
4	Ir(5 mol%)	LiBF <sub>4</sub> (8 mol%)	DCM	NDa
5	Ir(5 mol%)	Ni(OTf) <sub>2</sub> (8 mol%)	DCM/H <sub>2</sub> O	NDa
6	Ir(5 mol%)	Ni(OTf) <sub>2</sub> (8 mol%)	MeOH	NDa
7	Ru(5 mol%)	Ni(OTf) <sub>2</sub> (8 mol%)	DCM	NDa
8	EY(5 mol%)	Ni(OTf) <sub>2</sub> (8 mol%)	DCM	0%

Fonte: Elaborado pela própria autora

Com as condições otimizadas, a generalidade da metodologia desenvolvida foi avaliada (Esquema 30). Diferentes azalactonas (1a-h), tanto com substituintes doadores quanto com retiradores de elétrons se engajaram na reação de cicloadição [2 + 2] de maneira satisfatória. Azalactonas meta-substituídas também foram compatíveis com a condição proposta. Vale ressaltar que todos os produtos foram obtidos de maneira altamente diastereosseletiva (>19:1).

Esquema 30 - Escopo reacional dos cicloadutos simétricos utilizando catálise dual [Ir]/Ni

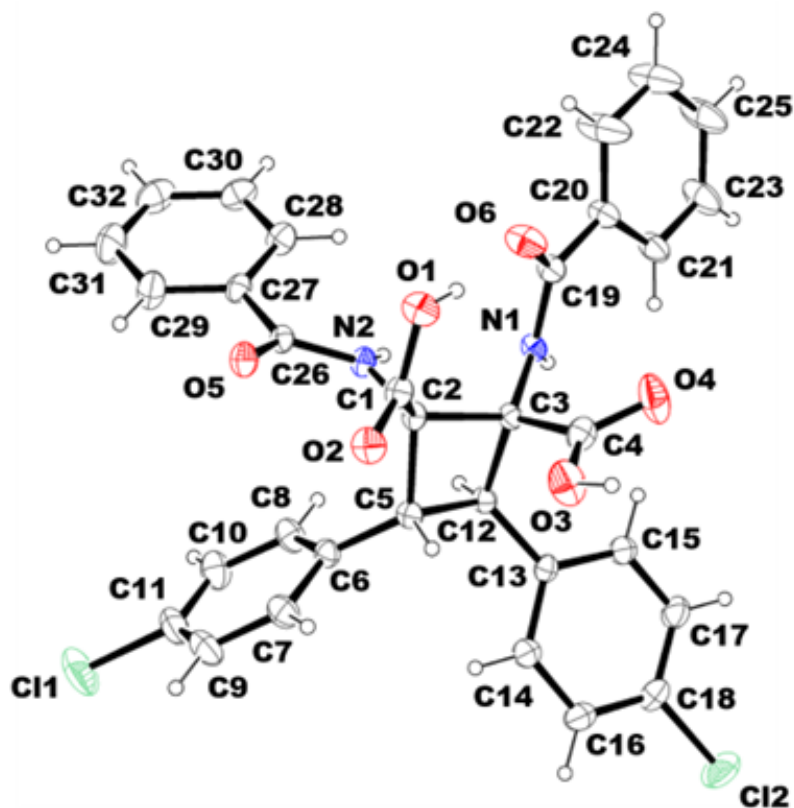


Fonte: Elaborado pela própria autora

A reação de heterodimerização sob a condição otimizada também foi avaliada. Entretanto, a separação e caracterização dos produtos foi dificultada, devido à formação de uma mistura complexa de isômeros.

Com intuito de assinalar a estereoquímica relativa do cicloaduto **7a**, técnicas de recristalização foram utilizadas para obtenção do monocristal do produto, a fim de se realizar análise cristalográfica de Raios-X para depreensão de tais informações. O monocristal foi obtido a partir de um processo de cristalização multi-solvente, onde o sólido inicialmente obtido na reação foi solubilizado em uma quantidade mínima de DMSO, seguido da adição lenta de etanol até a formação de uma interface entre os solventes. Dados obtidos mostraram a formação de um único diastereoisômero, 1,2-*Z,E*-trans (zeta), o qual possui a mesma estereoquímica do cicloaduto obtido neste trabalho sob a catálise de [Ru] e [EY] (Figura 11).

Figura 11 - Estrutura cristalográfica do composto 7a



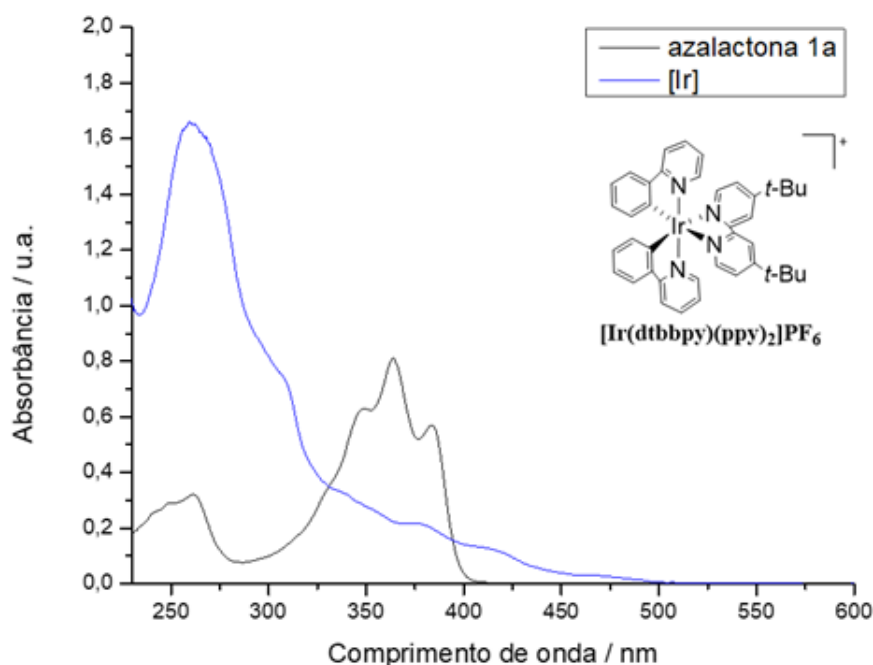
Fonte: Elaborado pela própria autora

Nota: Dados cristalográficos para  $C_{64}H_{50}Cl_4N_4O_{13}$  ( $M = 1224,88$  g/mol): triclinico, grupo espacial P-1 (no. 2),  $a = 12,0145(5)$  Å,  $b = 16,0035(7)$  Å,  $c = 17,5819(7)$  Å,  $\alpha = 83,949(3)^\circ$ ,  $\beta = 89,777(3)^\circ$ ,  $\gamma = 80,192(3)^\circ$ ;  $V = 3312,2(2)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $T = 16$  °C,  $\mu(\text{Cu K}\alpha) = 2,137$  mm<sup>-1</sup>,  $D_{\text{calc}} = 1,228$  g/cm<sup>3</sup>, 23575 reflexões medidas ( $9,688^\circ \leq 2\theta \leq 135,136^\circ$ ), 11833 únicas ( $R_{\text{int}} = 0,0795$ ;  $R_{\text{sigma}} = 0,0899$ ) as quais foram usadas em todos os cálculos. O fator residual  $R_1$  foi de 0,0641 ( $I > 2\sigma(I)$ ) e o fator de ponderação foi de  $\tau R_2 = 0,1893$  (para todo o dado coletado).

### 3.7.1 Experimentos controle e estudo mecanístico da catálise mediada por irídio

Assim como mencionado na primeira parte deste trabalho, ao compararmos os espectros de absorção da azalactona com o fotocatalisador de irídio, podemos observar que o fotocatalisador possui absorção máxima em 415 nm, correspondente ao estado <sup>3</sup>TCML, sugerindo que o mecanismo se processa via catálise fotorredox (Figura 12).

Figura 12 - Sobreposição dos espectros de UV-vis em DCM do substrato e do fotocatalisador de [Ir]



Fonte: Elaborado pela própria autora

A partir do estado excitado do fotocatalisador, a ativação do substrato pode ocorrer por dois caminhos principais: transferência de elétrons (ET) ou transferência de energia (EnT). Para a primeira hipótese, decidiu-se avaliar a plausibilidade deste caminho através da estimativa qualitativa do  $\Delta G_{ET}$ , baseado nos dados reportados na literatura.

A equação geral que descreve a energia livre de um processo de transferência de um único elétron fotoinduzido ( $\Delta G_{PET}$ ) difere da equação da transferência de elétron no estado fundamental ( $\Delta G_{ET}$ ) pela adição do termo  $E_{0,0}$ . Este termo corresponde ao intervalo de energia entre o estado fundamental da molécula e o respectivo estado excitado, tanto o estado singlete ( $E_{0,0}^{S_1}$ ), quanto o estado tripleto ( $E_{0,0}^{T_1}$ ). O subscrito "0,0" se refere à transição do estado vibracional de menor energia do estado excitado para o estado vibracional de menor energia do estado fundamental, sendo no caso do estado singlete, de  $S_1 \rightarrow S_0$  e no caso do estado tripleto, de  $T_1 \rightarrow S_0$ . (ROMERO; NICEWICZ, 2016).

$$\begin{aligned}\Delta G_{ET} &= -\mathcal{F}(\Delta E) = -\mathcal{F}(E_{red} - E_{ox}) \\ \Delta G_{ET} &= -\mathcal{F}(\Delta E) = -\mathcal{F}(E_{1/2}(A/A^{\cdot-}) - E_{1/2}(D^{\cdot+}/D)) \quad (\text{estado fundamental})\end{aligned}$$

$$\Delta G_{PET} = -\mathcal{F}[E_{ox}(D^{\cdot+}/D) - E_{red}(A/A^{\cdot-})] - E_{0,0} \quad (\text{estado excitado})$$

onde  $\mathcal{F}$  é a constante de Faraday (23,061 kcal.V<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup>)

Avaliando-se as possibilidades de pares redox na reação, tem-se que o fotocatalisador em seu estado excitado (Ir\*) pode atuar tanto como agente redutor, gerando o ânion radicalar da azalactona (az<sup>•-</sup>), quanto como agente oxidante, gerando o cátion radicalar do substrato (az<sup>•+</sup>). Vale destacar que, em ambas as hipóteses, o fotocatalisador se encontra em seu estado excitado, enquanto que a azalactona, no seu estado fundamental.

1) Redução do [Ir\*] e oxidação da azalactona (az)

2) Oxidação do [Ir\*] e redução da azalactona (az)

$$\Delta G_{PET} = -\mathcal{F}[E^*_{red}(Ir^*/Ir^{\cdot-}) - E_{ox}(az^{\cdot+}/az)]$$

$$\Delta G_{PET} = -\mathcal{F}[E_{red}(az/az^{\cdot-}) - E^*_{ox}(Ir^{*+}/Ir^*)]$$

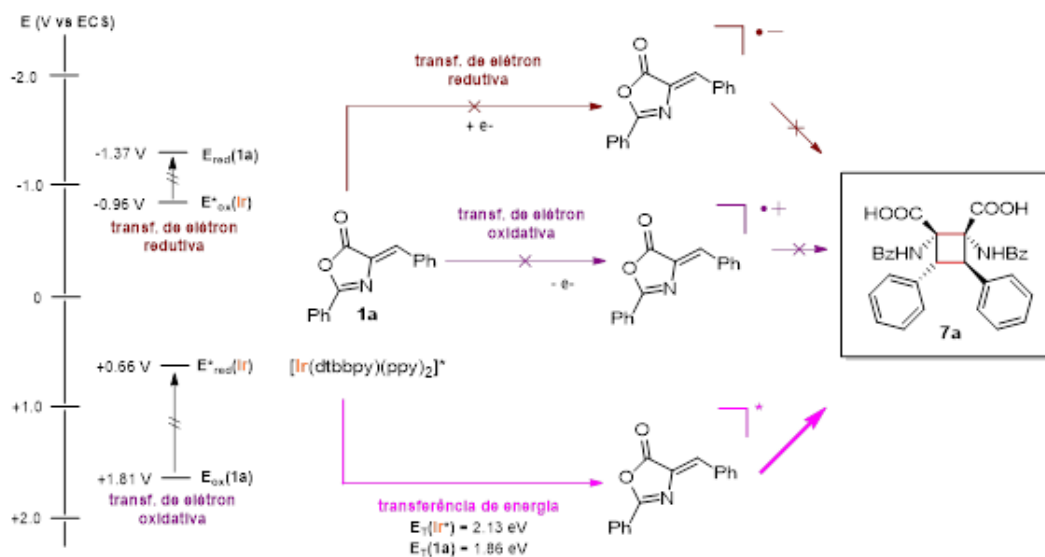
$$E^*_{red}(Ir^*/Ir^{\cdot-}) = E_{red}(Ir/Ir^{\cdot-}) + E_{0,0}$$

$$E^*_{ox}(Ir^{*+}/Ir^*) = E_{ox}(Ir^{*+}/Ir) - E_{0,0}$$

O potencial de redução no estado excitado para o fotocatalisador [Ir(dtbbpy)(ppy)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> ( $E^*_{red} = +0.66$  V vs ECS) é menos positivo do que o potencial de oxidação da azalactona em seu estado fundamental ( $E_{ox} = +1.81$  V vs ECS), sugerindo uma transferência de elétrons endergônica da azalactona para o fotocatalisador. Da mesma forma, o potencial de oxidação do estado excitado do fotocatalisador ( $E^*_{ox} = -0.96$  V vs ECS) é menos negativo do que o potencial de redução da azalactona no estado fundamental ( $E_{red} = -1.37$  V vs SCE) (Figura 13) (PRIER; RANKIC; MACMILLAN, 2013; STRIETH-KALTHOFF et al., 2018).

Estas análises demonstram que um mecanismo de transferência de elétrons entre o fotocatalisador de irídio e a azalactona é termodinamicamente desfavorecido, o que permite, baseado nestes dados, a exclusão deste caminho.

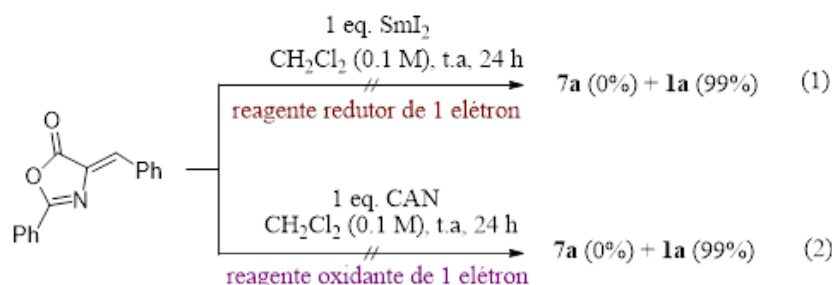
Figura 13 - Estudo dos potenciais redox dos pares envolvidos



Fonte: Elaborado pela própria autora

Como experimento-controle, tratou-se a azalactona **1a** com reagente redutor ( $\text{SmI}_2$ ) e oxidante (CAN) de um único elétron (Figura 14) (SONI et al., 2019). Em ambas as reações, o material de partida foi totalmente recuperado, sendo mais um indício de que o mecanismo de obtenção do cicloaduto não se processa via transferência de elétrons. Entretanto, quando avaliamos as energias do estado tripleto, podemos observar que a energia de  $T_1$  do fotocatalisador ( $E_T = 2.13 \text{ eV}$ ) é maior do que a energia de  $T_1$  da azalactona ( $E_T = 1.86 \text{ eV}$ ), requisito básico para que o processo de TETT ocorra (Figura 13).

Figura 14 - Uso de agentes redutores e oxidantes de 1 único elétron



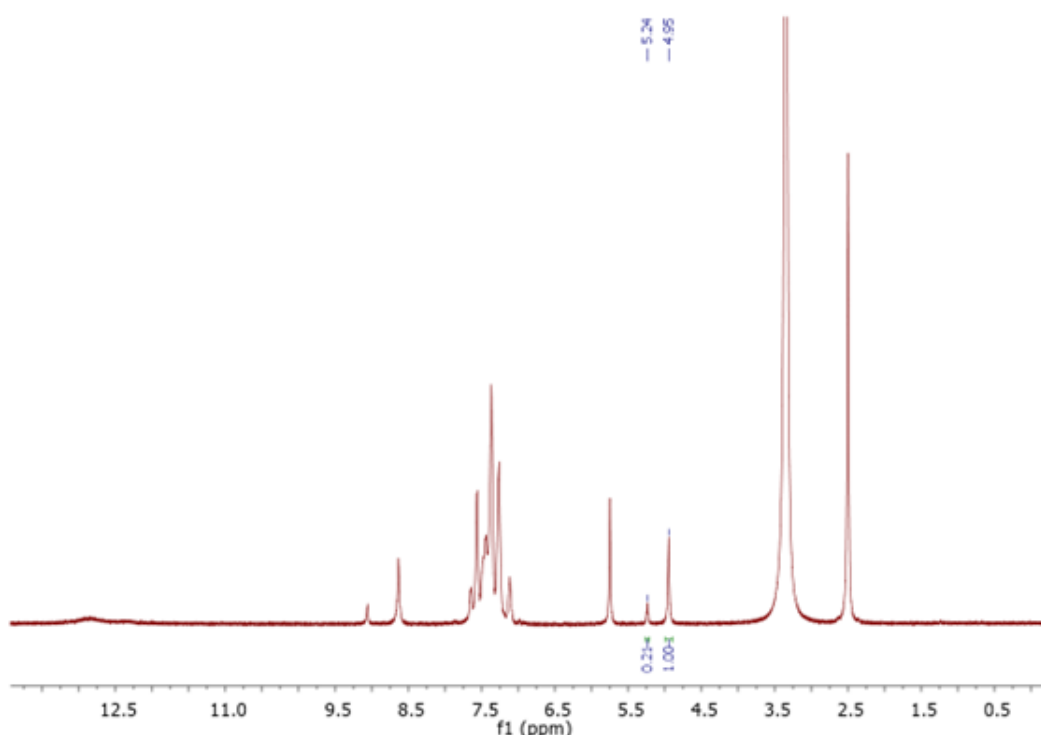
Fonte: Elaborado pela própria autora

Com base nas características físicas dos produtos e nos dados de RMN obtidos, acreditava-se que, na ausência do  $\text{Ni}(\text{OTf})_2$ , obtinha-se o isômero 1,2-*E-E*-trans e que, na



presença do mesmo, o isômero obtido era o 1,2-*Z-E*-trans. Entretanto, pela análise de Raios-X, tanto na ausência quanto na presença do Ni(OTf)<sub>2</sub>, o mesmo isômero 1,2-*Z-E*-trans é obtido. Como dito anteriormente, a irradiação direta da azalactona de Erlenmeyer-Plöchl leva à formação de uma mistura de 3 isômeros do derivado 1,3-diaminotruxílico. Entretanto, ao irradiarmos a azalactona na presença do Ni(OTf)<sub>2</sub>, apenas 2 isômeros são obtidos, o que sugere um certo ordenamento no acoplamento dos pares (Figura 15).

Figura 15 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do bruto da reação de irradiação da azalactona 1a na presença de Ni(OTf)<sub>2</sub>



Fonte: Elaborado pela própria autora

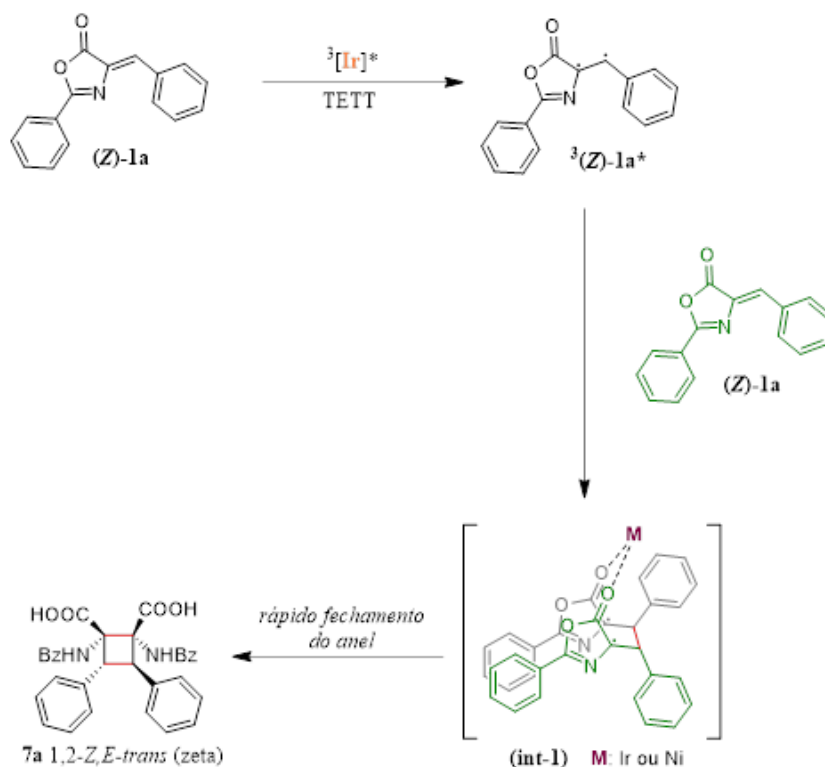
Baseado nos experimentos-controle desenvolvidos neste trabalho e nos precedentes da literatura, propôs-se o mecanismo desta reação (Figura 16). A partir de seu estado excitado, o fotocatalisador se engaja num processo de TETT, gerando a azalactona no estado excitado tripleto (<sup>3</sup>(*Z*) – 1*a*\*). A partir de então, esta azalactona excitada reage com uma azalactona no estado fundamental, formando uma nova ligação na posição C-H benzílica, resultando na formação do intermediário 1,4-biradicalar (int-1).

Nesta etapa, o grupo do professor Urriolabeitia propôs uma rotação do fragmento 2-feniloxazolona, antes da formação da ligação final C-C. Entretanto, acredita-se que, no nosso caso específico, esta formação da última ligação C-C ocorre de maneira rápida devido ao maior número de fótons por tempo fornecido pela alta potência da luz (60 W). Desta forma, a rotação do fragmento 2-feniloxazolona não ocorreria, levando à formação

do isômero 1,2-*Z-E*-trans ao invés do 1,2-*E-E*-trans obtido pelo outro grupo.

Além disto, tanto o fotocatalisador de irídio como o ácido de Lewis podem interagir com o oxigênio carbonílico, gerando um dímero radicalar unido por uma ponte metálica, o que dificultaria a etapa de rotação.

Figura 16 - Proposta mecanística para formação do cicloaduto 7a



Fonte: Elaborado pela própria autora

### 3.8 AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS CONTRA M. TUBERCULOSIS

Compostos orgânicos contendo o anel ciclobutano apresentam diversas atividades biológicas (DEMBITSKY, 2008). Em especial, ciclobutanos tetrasubstituídos como os derivados dos ácidos truxínico obtidos neste trabalho apresentam algumas propriedades biológicas como transcarcinogênica, trans-inflamatória, transmicrobiana e transbacteriana (Figura 17) (SERRANO et al., 2016).

Figura 17 - Estrutura geral dos Ácidos Truxínicos e seus derivados



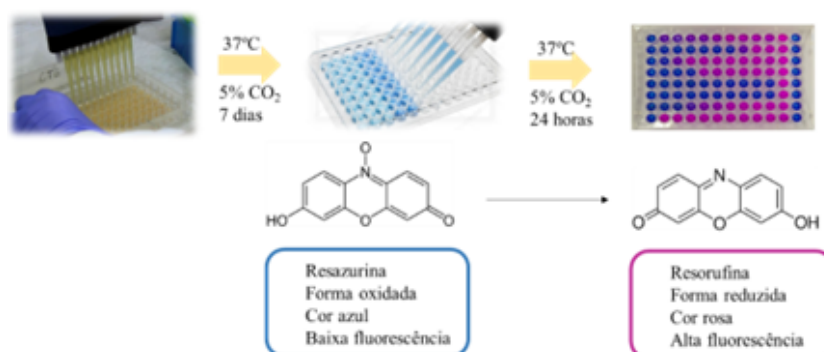
Fonte: Elaborado pela própria autora

Neste contexto, dentre os compostos sintetizados neste trabalho, 9 foram selecionados para avaliação da sua atividade frente uma linhagem de *M. Tuberculosis H<sub>37</sub>Rv* (ATCC 27294). Os ensaios foram feitos em parceria com o professor Dr. Fernando Pavan (Faculdade de Ciências Farmacêuticas/ UNESP).

Para determinação da concentração inibitória mínima capaz de matar 90% das células bacterianas (CIM90) utilizou-se o método REMA (Resazurin Microtiter Plate Assay), e como controle experimental os transbióticos rifampicina (RIF), moxifloxacino (MOX) e isoniazida (INZ), todos já utilizados na terapia transtuberculose. Este método consiste em uma microdiluição seriada em placa de 96 poços, onde a resazurina é empregada como indicador de viabilidade bacteriana (PALOMINO et al, 2002).

Os compostos foram avaliados no intervalo de concentração de 25 a 0,098 µg/mL e após a incubação das placas a 37 °C por sete dias, a adição do indicador de viabilidade bacteriana resazurina permitiu a leitura da fluorescência após 24 horas. Na presença de metabolismo bacteriano, a resazurina (baixa fluorescência, cor azul) é reduzida a resorufina (alta fluorescência, cor rosa) (Figura 18). Os ensaios foram feitos em duplicata e o logP dos compostos calculado através do programa ChemBioDraw Ultra 14 (CambridgeSoft). Os resultados obtidos encontram-se destacados na Tabela 3.

Figura 18 - Esquema geral de análise para determinação da CIM90



Fonte: Elaborado pela própria autora

Como pode-se observar na Tabela 4, todos os compostos testados apresentaram-se inativos frente a linhagem de *M. Tuberculosis* testadas. Compostos promissores devem ter CIMs com valores <10 µg/mL.

Tabela 4 – Inibição do crescimento de *Mycobacterium tuberculosis* de acordo com a concentração dos compostos

Compostos	CIM <sub>90</sub> (µM)	logP
4c	25	6,28
4f	25	7,81
4i	25	5,71
4j	25	5,46
4k	25	4,91
4l	25	3,02
4m	25	6,30
5a-i	25	7,04
5a-iii	25	4,96
Clorofórmio	25	-
MOX	<0,098	-
RIF	<0,098	-
INZ	0,186	-

Fonte: Elaborado pela própria autora

Considerando-se a ampla gama de atividade biológica dos análogos dos compostos sintetizados, acredita-se que, apesar da inatividade destes compostos frente a linhagem estudada, a análise de atividade dos mesmos em outras frentes patológicas pode ser interessante. Além da definição espacial inerente do ciclobutano obtido, a presença de cadeia carbônica longa e de átomos de flúor em sua estrutura são características interessantes para o desenvolvimento de fármacos.

## 4 PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os reagentes obtidos comercialmente foram utilizados sem purificação prévia. As reações de cicloadição [2 + 2] foram realizadas em um fotoreator caseiro. Na primeira parte do trabalho, utilizou-se um reator contendo fita de LED azul (450-455 nm) de 60 W. Para a segunda parte do trabalho, um novo reator foi utilizado, contendo 4 chips de LED azul (450-455 nm) de 30 W cada. Para análise de pureza e andamento reacional, empregou-se a cromatografia em camada delgada (CCD) (sílica gel 60 F254). As placas foram reveladas por lâmpada de UV (254 nm). Para purificação dos produtos obtidos utilizou-se cromatografia em coluna de sílica gel do tipo flash (230-400 mesh, Sigma-Aldrich). Os rendimentos referem-se a compostos purificados e espectroscopicamente puros, salvo indicação contrária.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , de  $^{13}\text{C}$ , de DEPT135, de HMBC e de HSQC foram obtidos em  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{DMSO-}d_6$ , de acordo com a solubilidade do produto, e registrados no espectrômetro BRUKER AVANCE III 500 MHz, operando a 500 MHz para  $^1\text{H}$  e 125 MHz para  $^{13}\text{C}$  e DEPT135, no Departamento de Química da Universidade Federal de Juiz de Fora. Os deslocamentos químicos foram relatados em ppm. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram referenciados a 7,26 (s) e 2,50 ppm (q) referentes aos sinais dos solventes  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{DMSO-}d_6$ , respectivamente. Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram referenciados a 77,0 (t) e 39,5 ppm (sep) referentes aos sinais dos solventes  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{DMSO-}d_6$ , respectivamente. Todos os espectros de  $^{13}\text{C}$  foram medidos com desacoplamento completo de prótons.

Os espectros no infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro BRUKER ALPHA FT-IR MB102, no Departamento de Química da Universidade Federal de Juiz de Fora. Para aquisição dos espectros, utilizou-se o modo ATR (Attenuated Total Reflectance) com interface de ZnSe e diamante na região de 4000 a 600  $\text{cm}^{-1}$ . Os pontos de fusão foram obtidos em aparelho digital MQAPF- 302 Microquímica no Departamento de Química da UFJF.

Dados do monocristal do composto 4d foram coletados utilizando um difratômetro Oxford Diffraction Gemini A Ultra com  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda=1.54184 \text{ \AA}$ ) a 150 K. Dados do monocristal 7a foram coletados no difratômetro SuperNova Agilent com microfocos, usando radiação  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$ ). O programa CrysAlisPro foi usado para coleta de dados, indexação, escala e aplicação das correções de absorção empírica e numérica (baseada na integração analítica sobre o modelo de cristal multifacetado). O cristal foi deixado a 15 °C durante a coleta de dados. Foi utilizado o Olex2 no processo de resolução da estrutura, a qual foi resolvida com o programa SHELXT usando o método da fase intrínseca e o refinamento foi realizado com o programa SHELXL usando o método dos mínimos quadrados. Todos os átomos de hidrogênio foram refinados com parâmetros isotrópicos através de matriz

completa pelo método dos mínimos quadrados sobre  $F^2$ . Todos demais átomos foram deixados livres para vibrar de acordo com seus pares com  $U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(C)$  e  $U_{iso}(H) = 1.5 U_{eq}(O)$ . A análise dos parâmetros geométricos das interações na estrutura foi feita com os programas PLATON [5] e Olex2 [2].

Os espectros de massas de alta resolução LC-MS TOF (ES) foram obtidos na Universidade de Aarhus (Dinamarca) e na Universidade de Brasília (UnB). Também foi utilizado o espectrômetro Matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight (MALDI-TOF), com laser de nitrogênio pulsado a 337 nm, no Departamento de Física da Universidade Federal de Juiz de Fora.

## 4.2 EQUIPAMENTOS UTILIZADOS

Figura 19 - Fotorreator utilizado na primeira etapa do trabalho

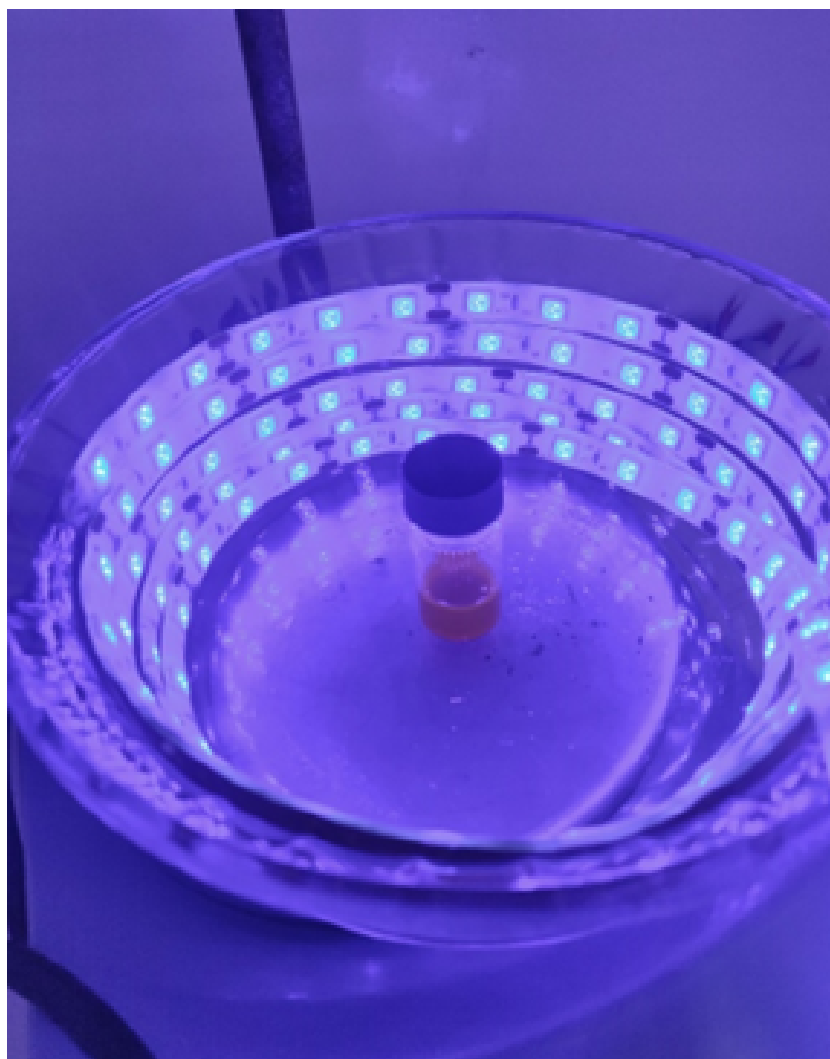


Figura 20 - Fotorreator utilizado na segunda etapa do trabalho



Figura 21 - Configuração interna do fotorreator utilizado na segunda parte do trabalho



#### 4.3 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS AZALACTONAS DE ERLLENMEYER-PLÖCHL

##### 4.3.1 Preparação das azalactonas

Em um balão de fundo redondo adicionou-se primeiramente 10 mL do anidrido acético juntamente com 1 equivalente do aminoácido benzilado. Em seguida, o sistema foi levado ao aquecimento convencional, a 95°C onde adicionou-se 1 equivalente de acetato de sódio seguido da adição de 1 equivalente do aldeído. Todos os reagentes só foram adicionados ao sistema reacional após a solubilização dos seus precedentes. O sólido formado foi filtrado, lavado com água gelada e posteriormente recristalizado em uma mistura de etanol e água a 70 °C.

##### 4.3.2 Caracterização das azalactonas

(Z)-4-benzilideno-2-feniloxazol-5(4H)-ona (1a): O produto foi obtido como um sólido amarelo (881 mg; 70%); FF 156,2 - 156,5 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 1788; 1764; 1649; 1156; 678. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,22-8,19 (m, 4H); 7,62 (tt,  $^1\text{H}$ ,  $J = 7,4$ ; 1,25 Hz); 7,54 (t, 2H,  $J = 7,90$  Hz); 7,51-7,46 (m, 3H); 7,27 (s,  $^1\text{H}$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz)  $\delta$ : 167,8; 163,7; 133,7; 133,5; 133,4; 132,6; 132,0; 131,4; 129,1; 129,1; 128,5.

(Z)-4-(4-metilbenzilideno)-2-feniloxazol-5(4H)-ona (1b): O produto foi obtido como um cristal amarelo (796.0 mg, 60 %). FF: 134,8 - 134,9 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 1789; 1766; 1647; 1156; 980; 816; 691. RMN de  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,18 (d, 2H,  $J =$



7,10 Hz); 8,11 (d, 2H,  $J = 8,3$  Hz); 7,62 (tt,  $^1\text{H}$ ,  $J = 7,30$  Hz,  $J = 1,30$  Hz); 7,53 (t, 2H,  $J = 7,70$  Hz); 7,29 (d, 2H,  $J = 8,00$  Hz); 7,24 (s,  $^1\text{H}$ ); 2,43 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz)  $\delta$ : 168,0; 163,2; 142,3; 133,3; 132,7; 132,6; 132,2; 131,1; 129,9; 129,1; 128,5; 128,4; 125,9; 22,0.

(Z)-4-(4-fluorobenzilideno)-2-feniloxazol-5(4H)-ona (1c): o produto foi obtido como um cristal amarelo (935.0 mg, 70%). FF: 176,9 - 178,8 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 1792; 1653; 1594; 1499; 1155; 981; 865; 829; 694; 684. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,23 (dd, 2H,  $J = 8,75$ ; 5,6 Hz); 8,18 (dd, 2H,  $J = 8,2$ ; 1,4 Hz); 7,62 (tt,  $^1\text{H}$ ,  $J = 7,45$ ; 1,25 Hz); 7,53 (t, 2H,  $J = 7,85$  Hz); 7,20 (s,  $^1\text{H}$ ); 7,17 (t, 2 H,  $J = 8,65$  Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz)  $\delta$ : 167,7; 164,4 (d,  $J = 253,2$  Hz); 163,8; 134,9; 134,8 (d,  $J = 8,6$  Hz); 133,6; 133,1; 133,0; 130,5; 130,1; 130,0; 129,1; 128,5; 125,7; 116,2 (d,  $J = 21,8$  Hz).

(Z)-4-(4-clorobenzilideno)-2-feniloxazol-5(4H)-ona (1d): O produto foi obtido como um sólido amarelo (895.0 mg, 63%). FF: 187,5 - 187,8 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 1790; 1654; 1164; 867; 827; 692. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,18 (d, 2H,  $J = 7,20$  Hz); 8,15 (d, 2H,  $J = 8,50$  Hz); 7,63 (t,  $^1\text{H}$ ,  $J = 7,40$  Hz); 7,54 (t, 2H,  $J = 7,40$  Hz); 7,45 (d, 2H,  $J = 8,65$  Hz); 7,18 (s,  $^1\text{H}$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz)  $\delta$ : 167,5; 164,1; 137,4; 133,7; 132,2; 130,2; 129,4; 129,2; 128,6; 125,6.

(Z)-4-(3-clorobenzilideno)-2-feniloxazol-5(4H)-ona (1e). O produto foi obtido como um cristal amarelo (938.0 mg, 67%). FF: 174,0 - 175,0 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 1790; 1654; 1164; 867; 819; 692. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,30-8,29 (m,  $^1\text{H}$ ); 8,20-8,18 (m, 2H); 8,01-7,99 (m,  $^1\text{H}$ ); 7,64 (tt,  $^1\text{H}$ ,  $J = 7,45$ ; 1,30 Hz); 7,57-7,53 (m, 2H); 7,43-7,39 (m, 2H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz)  $\delta$ : 167,5; 164,1; 137,4; 133,7; 132,2; 130,2; 129,4; 129,2; 128,6; 125,6.

(Z)-2-fenil-4-(4-(trifluorometil)benzilideno)oxazol-5(4H)-ona (1f): O produto foi obtido como um cristal amarelo (885.0 mg, 56%). FF: 174,0 - 175,0 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 1793, 1652, 1554, 1315, 837, 687. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,30 (d, 2H,  $J = 8,20$  Hz); 8,19-8,17 (m, 2H); 7,72 (d, 2H,  $J = 8,25$  Hz); 7,64 (tt,  $^1\text{H}$ ,  $J = 7,45$ ; 1,9 Hz); 7,56-7,53 (m, 2H); 7,22 (s,  $^1\text{H}$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz)  $\delta$ : 167,2; 164,9; 136,8; 135,3; 134,0; 132,0 (q,  $J = 32,4$  Hz); 129,2; 129,2; 128,8; 125,7 (q,  $J = 3,7$  Hz); 123,8 (q,  $J = 270,6$  Hz).

(Z)-4-(4-metoxibenzilideno)-2-feniloxazol-5(4H)-ona (1g): O produto foi obtido como um cristal amarelo (945.0 mg, 68%). FF: 162,0 - 163,2 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 1788; 1771; 1599; 1260; 1163; 830; 704. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,21-8,16 (m, 4H); 7,59 (tt,  $^1\text{H}$ ,  $J = 7,35$ ; 1,25 Hz); 7,54-7,51 (m, 2H); 7,22 (s,  $^1\text{H}$ ); 7,00 (d, 2H,  $J = 9$  Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz)  $\delta$ : 168,2; 162,4; 134,7; 133,1; 132,1; 131,3; 129,1; 128,3; 126,7; 126,0; 114,7; 55,6.

(Z)-4-(furan-2-ilmetileno)-2-feniloxazol-5(4H)-ona ( $^1\text{H}$ ): O produto foi obtido como um cristal amarelo (657.0 mg, 55%). FF: 191,2 - 191,3 °C. FT-IR (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 1789;

1654; 1156; 699. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,14 (dd, 2H,  $J = 8,3; 1,2$  Hz); 8,11 (m,  $^1\text{H}$ ); 7,60 (tt,  $^1\text{H}$ ,  $J = 7,4; 1,3$  Hz); 7,54-7,51 (m, 3H); 7,26-7,25 (m,  $^1\text{H}$ ); 7,20 (s,  $^1\text{H}$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz)  $\delta$ : 167,2; 162,6; 148,0; 144,5; 133,3; 132,9; 129,1; 128,3; 125,8; 121,5; 111,3.

(Z)-4-(4-bromobenzilideno)-2-feniloxazol-5(4H)-ona (1i): O produto foi obtido como um sólido amarelo (1.06 g, 65%). FF: 196,8 - 197,0 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 1785; 1761; 1653; 818; 693. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,18 (dd, 2H,  $J = 8,3; 1,4$  Hz); 8,07 (d, 2H,  $J = 8,45$  Hz); 7,65-7,59 (m, 3H); 7,54 (t, 2H,  $J = 7,85$  Hz); 7,16 (s,  $^1\text{H}$ ). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz)  $\delta$ : 167,5; 164,1; 133,9; 133,8; 133,7; 132,5; 132,4; 130,2; 129,2; 128,6; 126,1; 125,6.

(Z)-4-(3-methoxybenzilideno)-2-feniloxazol-5(4H)-one (1j): O produto foi obtido como um cristal amarelo (834.0 mg, 60%). FF: 103,5 - 104 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 1802; 1652; 1581; 1280; 766. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,17-8,15 (m, 2H); 7,93-7,94 (m,  $^1\text{H}$ ); 7,66 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 7,65$  Hz); 7,61 (tt,  $^1\text{H}$ ,  $J = 7,40; 1,25$  Hz); 7,54-7,51 (m, 2H); 7,38 (t,  $^1\text{H}$ ,  $J = 8,00$  Hz); 7,21 (s,  $^1\text{H}$ ); 7,02 (ddd,  $^1\text{H}$ ,  $J = 8,25; 2,65; 0,85$  Hz); 3,91 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz)  $\delta$ : 167,7; 163,7; 159,9; 134,8; 133,5; 131,8; 129,9; 129,1; 128,5; 125,7; 125,6; 117,9; 116,7; 55,5.

(Z)-4-(3,4-dimetoxibenzilideno)-2-feniloxazol-5(4H)-ona (1k). O produto foi obtido como um cristal amarelo (986.0 mg, 64%). FF: 154,2 - 155,0 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 1782; 1762; 1647; 1591; 1240; 692. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,15-8,10 (m, 3H); 7,58-7,49 (m, 4H); 7,18 (s,  $^1\text{H}$ ); 6,92 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 8,35$  Hz); 4,01 (s, 3H); 3,95 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz)  $\delta$ : 168,0; 162,5; 152,2; 149,3; 133,1; 132,2; 131,3; 129,1; 128,1; 127,9; 127,0; 125,9; 114,1; 111,0; 56,1; 56,0.

(Z)-4-(2-metilbenzilideno)-2-feniloxazol-5(4H)-ona ( $^1\text{H}$ ): O produto foi obtido como um cristal amarelo (600 mg, 23%); FF: 119,3 - 119,8 °C; IV (diamante,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 1787, 1644, 1551, 1480, 1444, 1315, 1286, 1143, 979, 881, 852, 785, 680, 556, 420; RMN de  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,18 (dd, 2H,  $J = 7,10; 1,35$  Hz), 8,07 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 7,35$  Hz), 7,97 (s,  $^1\text{H}$ ), 7,61 (t,  $^1\text{H}$ ,  $J = 7,45$  Hz), 7,54 (t, 2H,  $J = 7,70$  Hz), 7,38 (t,  $^1\text{H}$ ,  $J = 7,70$  Hz), 7,28-7,27 (m,  $^1\text{H}$ ), 7,23 (s,  $^1\text{H}$ ), 2,44 (s, 3H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz)  $\delta$ : 167,9; 163,5; 138,7; 133,6; 133,4; 133,2; 132,3; 129,8; 129,0; 128,5; 125,8; 21,5.

(Z)-4-((5-Oxo-2-feniloxazol-4(5H)-ilideno)metil)fenil acetato (1g): O produto foi obtido como um cristal amarelo (988.0 mg, 65%); FF: 171,8 - 172,3 °C; IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$ : 1796, 1759, 1651, 1219, 1160, 857, 696; RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,24 (dt, 2H,  $J = 8,60, 1,65$  Hz), 8,18-8,16 (m, 2H), 7,62 (tt,  $^1\text{H}$ ,  $J = 7,45, 1,25$  Hz), 7,54 (t, 2H,  $J = 7,35$  Hz), 7,23-7,21 (m, 3H), 2,34 (s, 3H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz)  $\delta$ : 169,1; 167,7; 163,8; 152,8; 133,9; 133,6; 133,4; 131,4; 130,6; 129,1; 128,5; 125,7; 122,3; 21,3.

#### 4.4 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO CICLOADUTO 2a

##### 4.4.1 PREPARAÇÃO DO CICLOADUTO 2a

Em um vial de 4 mL contendo barra magnética, adicionou-se 2 mol% (0,02 equiv.) do fotocatalisador de rutênio ( $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ ), 0,15 mmol da azalactona de Erlenmeyer-Pöchl 1a e 2 mL de diclorometano ( $C = 0,075\text{M}$ ). O vial foi então selado com septo de Teflon, purgado com nitrogênio e colocado a, aproximadamente, 8 cm de distância da fonte de luz (LED azul 60 W). Após 24 horas, o bruto reacional foi concentrado no rotaevaporador e purificado através de coluna cromatográfica, utilizando-se 5% de acetato de etila em hexano.

##### 4.4.2 CARACTERIZAÇÃO DO CICLOADUTO 2a

(5R,6R)-11,12-bis(4-clorofenil)-2-fenil-3,9-dioxa-1,7-diazadispiro[4.0.46.25]dodeca-1,7-dieno-4,10-diona (2a): O produto foi obtido como um sólido branco (13.8 mg, 35%). FF: 141,2-142 °C. IV ( $\text{ZnSe}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  : 1816, 1629, 987, 878, 696. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,02 (dd, 4H,  $J = 8,3; 1,1$  Hz), 7,59 (tt, 2H,  $J = 7,45; 1,25$  Hz), 7,46 (t, 4H,  $J = 8,15$  Hz), 7,29 (d, 4H,  $J = 8,5$  Hz), 5,15 (s, 2H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,4; 164,3; 134,3; 133,9; 133,5; 129,4; 129,0; 128,8; 128,5; 124,8; 77,0; 45,9. EMAR: valor calculado para  $[\text{C}_{32}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4]^+ ([\text{M}+\text{H}]^+)$   $m/z$  567,0873; valor encontrado 567,0870.

#### 4.5 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS CICLOADUTOS 3a-h

##### 4.5.1 Preparação dos cicloadutos 3a-h

Em um vial de 4 mL contendo barra magnética, adicionou-se 2 mol% (0,02 equiv.) do fotocatalisador de rutênio ( $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ ), 0,15 mmol da azalactona de Erlenmeyer-Pöchl correspondente, 2 equivalentes de  $\text{LiBF}_4$  e 2 mL de metanol ( $C = 0,075\text{M}$ ). O vial foi então selado com septo de Teflon, purgado com nitrogênio e colocado a, aproximadamente, 8 cm de distância da fonte de luz (LED azul 60 W). Após consumo do material de partida, adicionou-se 10 mol% de ACS e manteve-se a reação em agitação por 24 h, à temperatura ambiente. O bruto reacional foi então concentrado no rotaevaporador e realizada extração líquido-líquido com diclorometano/ $\text{NaHCO}_3$  (solução saturada) por 2 vezes, seguida de uma extração em diclorometano/ $\text{H}_2\text{O}$ . A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente concentrado à vácuo. As reações foram purificadas por coluna cromatográfica (30% de acetado de etila em hexano).

##### 4.5.2 Caracterização dos cicloadutos 3a-h

1,2-bis(acetato de metila)-1,2-bis(benzamido)-3,4-difenilciclobutano (3a). O produto foi obtido como um sólido branco (22.8 mg, 54%). 5 dias de reação. FF: 79,6 - 80,6

°C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3059, 2922, 1731, 1640, 1515, 1476, 1214, 685. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,27 (s, 2H), 7,54 (d, 4H,  $J = 7,35$  Hz), 7,45-7,46 (m, 6H), 7,36 (t, 4H,  $J = 7,75$  Hz), 7,31 (t, 4H,  $J = 7,60$  Hz), 7,25-7,26 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,73 (s, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 171,7; 166,7; 134,8; 133,4; 131,9; 129,2; 128,8; 128,7; 128,3; 127,0; 64,2; 53,1; 47,6. EMAR (MALDI) valor calculado para  $[\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6]^+([\text{M}+\text{H}]^+)$  m/z 563,2177; valor encontrado 563,2192.

1,2-bis(acetato de metila)-1,2-bis(benzamido)-3,4-di-p-tolilciclobutano (3b). O produto foi obtido como um sólido branco (17.7 mg, 40%). 2 dias de reação. FF: 79.0 - 80.2 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2917, 1730, 1668, 1473, 1297, 712. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,30 (s, 2H), 7,58 (d, 4H,  $J = 7,30$  Hz), 7,47 (t, 4H,  $J = 7,30$  Hz), 7,37 (t, 4H,  $J = 7,70$  Hz), 7,33 (d, 4H,  $J = 7,9$  Hz), 7,11 (d, 4H,  $J = 7,80$  Hz), 4,84 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 2,28 (s, 2H) RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171,8; 166,9; 138,0; 131,9; 131,8; 129,6; 129,1; 128,7; 127,1; 64,3; 53,1; 47,6; 21,3. EMAR (ESI-TOF) valor calculado para  $[\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{KN}_2\text{O}_6]^+([\text{M}+\text{K}]^+)$  m/z 629,2048, valor encontrado 629,2028.

1,2-bis(acetato de metila)-1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(4-fluorofenil)ciclobutano (3c). O produto foi obtido como um sólido (13.5 mg, 30%). 2 dias de reação. FF: 205 - 205.1 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3351, 2952, 1721, 1668, 1509, 1208, 703. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (s, 2H), 7,56 (m, 4H), 7,49 (m, 2H), 7,40 (m, 8H), 7,00 (m, 4H), 4,83 (s, 2H), 3,73 (s, 6H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171,6; 166,9; 162,8 (d, JC-F = 246,0 Hz), 133,2; 132,2; 130,8 (d, JC-F = 8,1 Hz); 130,4 (d, JC-F = 3,1 Hz); 128,9; 127,1; 115,9 (d, JC-F = 21,3 Hz), 64,3; 53,3; 47,2; EMAR (MALDI) valor calculado para  $[\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{NaO}_6]^+([\text{M}+\text{Na}]^+)$  m/z 621,1808, valor encontrado 621,1835.

1,2-bis(acetato de metila)-1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(4-clorofenil)ciclobutano(3d). O produto foi obtido como um sólido branco (24.6 mg, 52%). 5 dias de reação. FF 84.7 - 85.7 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2917, 1721, 1667, 1473, 1083, 1013, 712. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,14 (s, 2H), 7,58-7,56 (m, 4H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 4H), 7,37-7,35 (m, 4H), 7,29-7,27 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 3,73 (s, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171,4; 166,9; 134,5; 133,1; 133,0; 132,3; 130,4; 129,1; 128,9, 127,1; 64,4; 53,4; 47,1. EMAR (MALDI) valor calculado para  $[\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}_2\text{Na}]^+([\text{M}+\text{Na}]^+)$  m/z 653,1217, valor encontrado 653,1246.

1,2-bis(acetato de metila)-1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(3-clorofenil)ciclobutano (3e). O produto foi obtido como um sólido branco (10.4 mg, 22%). 24 h de reação. FF: 132.9 - 133.4 °C IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2917, 1730, 1456, 1031, 676. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,31 (s, 2H), 7,58 (d, 4H,  $J = 7,15$  Hz), 7,47 (t, 2H,  $J = 7,45$  Hz), 7,38 (t, 4H,  $J = 7,70$  Hz), 7,23 (t, 2H,  $J = 7,95$  Hz), 7,06 (d, 2H,  $J = 7,45$  Hz), 6,96 (s, 2H), 6,79 (d, 2H,  $J = 8,30$  Hz), 4,83 (s, 2H); 3,72 (s, 6H) RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171,7; 166,9; 159,9; 136,5; 133,5; 132,0; 129,9; 128,8; 127,2; 121,5, 115,0; 113,9; 64,3; 53,2; 47,9. EMAR (MALDI) valor calculado para  $[\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}_2\text{Na}]^+([\text{M}+\text{Na}]^+)$  m/z 653,1217, valor

encontrado 653,1240.

1,2-bis(acetato de metila)-1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(4-(trifluorometil)fenil)ciclobutano (3f). O produto foi obtido como um sólido branco (26.2 mg, 50%). 5 dias de reação. FF: 73.7 - 74.3 °C IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3333, 2952, 1721, 1668, 1482, 1323, 703. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07 (s, 2H); 7,56 (s, 8H); 7,53-7,48 (m, 6H); 7,39 (t, 4H,  $J = 7,75$  Hz); 4,98 (s, 2H); 3,76 (s, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171,2; 167,1; 138,6; 132,9; 132,4; 130,7 (q, JC-F = 32,3 Hz); 129,5; 128,9; 127,0; 125,8 (q, JC-F = 3.6 Hz); 124,1 (q, JC-F = 270,7 Hz), 64,7; 53,5; 47,1. EMAR (MALDI) valor calculado para  $(\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{KN}_2\text{O}_6)^+[\text{M}+\text{K}]^+$  m/z: 737,1483, valor encontrado 737,1477.

1,2-bis(acetato de metila)-1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(4-metoxifenil)ciclobutano (3g). O produto foi obtido como um sólido branco (18.7 mg, 40%). 5 dias de reação. FF: 79.0 - 80.8 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2917, 1721, 1659, 1518, 1464, 1252, 703. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,27 (s, 2H); 7,57 (d, 4H,  $J = 8,05$  Hz); 7,47 (t, 2H,  $J = 7,45$  Hz); 7,37 (t, 8H,  $J = 7,55$  Hz); 6,85 (d, 4H,  $J = 8,45$  Hz); 4,79 (s, 2H); 3,74 (s, 6H); 3,71 (s, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171,8; 166,8; 159,5; 133,4; 131,9; 130,3; 128,7; 127,1; 126,7; 114,2, 64,2; 55,4; 53,1; 47,4. EMAR (MALDI) valor calculado para  $(\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_8)^+([\text{M}+\text{Na}]^+)$  m/z: 645,2207, valor encontrado 645,2237.

1,2-bis(acetato de metila)-1,2-bis(benzamido)-3,4-di(furan-2-il)ciclobutano(3h). O produto foi obtido como um óleo amarelado (45.5 mg, 56%). 5 dias de reação. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3342, 2917, 1730, 1659, 1464, 712. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,29 (s, 2H); 7,66-7,62 (m, 5H); 7,51-7,48 (m, 5H); 7,39-7,37 (m, 8H); 4,45 (s, 2H); 3,69 (s, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171,9; 166,9; 143,9; 141,9; 133,2; 132,2; 128,9; 128,7; 127,2, 126,3; 120,2; 111,0; 63,8; 53,3; 41,2. EMAR (MALDI) valor calculado para  $(\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_8)^+([\text{M}+\text{Na}]^+)$  m/z 565,1581, valor encontrado 565,1575.

## 4.6 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS CICLOADUTOS 4a-n

### 4.6.1 Preparação dos cicloadutos 4a-n

Em um vial de 4 mL contendo barra magnética, adicionou-se 5 mol% (0,05 equiv.) do fotocatalisador Eosina Y, 0,15 mmol (1 equiv.) da respectiva azalactona de Erlenmeyer-Pöchl, 2 mL de metanol ( $C = 0,075\text{M}$ ). O vial foi então selado com septo de Teflon, purgado com nitrogênio e colocado a, aproximadamente, 8 cm de distância da fonte de luz (LED azul 60 W). As reações foram purificadas por coluna cromatográfica (100% diclorometano).

### 4.6.2 Caracterização dos cicloadutos 4a-n

1-benzamido-8-oxo-2,3,6-trifenil-7-oxa-5-azaspiro[3.4]oct-5-eno-1-carboxilato de metila (4a). O produto foi obtido como um sólido branco (17.5 mg, 44%). 3 dias de reação.

FF: 177.2 - 178.2 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2915; 1810; 1731; 1640; 1503; 1476; 696. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,08 (d, 2H,  $J = 7,55$  Hz); 7,65- 7,63 (m, 3H); 7,58-7,53 (m, 5H); 7,49 (t,  $^1\text{H}$ ,  $J = 7,25$  Hz); 7,42- 7,39 (m, 2H); 7,31-7,18 (m, 9H); 5,19 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,35$  Hz); 4,71 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,35$  Hz); 3,82 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173,3; 169,3; 167,0; 164,0; 135,4; 135,0; 133,9; 133,5; 132,0; 129,1; 129,0; 128,7; 128,7; 128,7; 128,4; 128,1; 127,9; 127,1; 127,0; 75,8; 66,3; 53,1; 48,1; 44,4. EMAR (ESI-TOF) valor calculado para  $[\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5^+](\text{[M+H]}^+)$  m/z: 531,1914, valor encontrado 531,1928.

1-benzamido-8-oxo-6-fenil-2,3-di-p-tolil-7-oxa-5-azaspiro[3.4]oct-5-ene-1-carboxilato de metila (4b). O produto foi obtido como um sólido branco (22.6 mg, 54%). 3 dias de reação. FF: 176.8 - 177.2 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3381; 2909; 1819; 1738; 1666; 1509; 1280; 713; 702. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,06 (d, 2H,  $J = 7,95$  Hz); 7,66-7,22 (m, 3H); 7,54-7,47 (m, 4H); 7,44-7,40 (m, 4H); 7,10-7,06 (m, 6H); 5,10 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,6$  Hz); 4,63 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,5$  Hz); 3,81 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 2,26 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173,4; 169,4; 167,1; 163,8; 137,8; 137,5; 133,8; 133,8; 132,4; 131,9; 131,9; 129,7; 129,2; 129,1; 128,7; 128,7; 128,6; 127,2; 127,0; 75,9; 66,3; 53,1; 48,0; 44,1; 21,3; 21,2. EMAR (MALDI): valor calculado para  $[\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_5^+](\text{[M+Na]}^+)$  m/z 581,2047, valor encontrado 581,2028.

1-benzamido-2,3-bis(4-fluorofenil)-8-oxo-6-fenil-7-oxa-5-azaspiro[3.4]oct-5-ene-1-carboxilato de metila (4c). O produto foi obtido como um sólido branco (26.8 mg, 63%). 5 dias de reação. FF: 60.2 - 61.2 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2921; 1744; 1640; 1503; 1214; 732; 709; 687. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,08 (d, 2H,  $J = 7,70$  Hz); 7,68-7,64 (m, 3H); 7,58-7,50 (m, 6H); 7,44-7,41 (m, 2H); 7,18-7,15 (m, 2H); 6,99-6,95 (m, 4H); 5,12 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,5$  Hz); 4,58 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,7$  Hz); 3,81 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,9; 169,0; 167,1; 164,3; 161,6 (d,  $J = 245,7$  Hz); 161,5 (d,  $J = 245,1$  Hz); 134,2; 133,2; 132,2; 130,8 (d,  $J = 14,9$  Hz); 130,7 (d,  $J = 14,8$  Hz); 130,3; 130,2; 129,2; 128,9; 128,8; 128,7; 127,1; 124,7; 116,2 (d,  $J = 21,5$  Hz); 115,3 (d,  $J = 21,3$  Hz); 75,6; 66,2; 53,2; 47,9; 43,8. EMAR (MALDI) valor calculado para  $(\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5^+)$  m/z 567,1726, valor encontrado 567,1732.

1-benzamido-2,3-bis(4-clorofenil)-8-oxo-6-fenil-7-oxa-5-azaspiro[3.4]oct-5-eno-1-carboxilato de metila (4d). O produto foi obtido como um sólido branco (23 mg, 50%). 5 dias de reação. FF: 70.8 - 71.8 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2922; 1810; 1627; 1463; 698. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,07 (dd, 2H,  $J = 8,35$ ; 1,2 Hz); 7,69-7,64 (m, 3H); 7,59 (s,  $^1\text{H}$ ); 7,55 (t, 2H,  $J = 7,75$  Hz); 7,51 (dt,  $^1\text{H}$ ,  $J = 7,4$ ; 1,3 Hz); 7,47 (d, 2H,  $J = 8,35$  Hz); 7,43 (t, 2H,  $J = 7,8$  Hz); 7,23-7,21 (m, 4H); 7,11 (d, 2H,  $J = 8,25$  Hz); 5,10 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,4$  Hz); 4,57 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,5$  Hz); 3,80 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,8; 169,0; 167,1; 164,4; 134,4; 134,2; 133,9; 133,5; 133,4; 133,2; 132,2; 130,0; 129,3; 129,2; 128,8; 128,7; 128,6; 128,4; 127,2; 124,7; 75,5; 66,3; 53,3; 47,9; 43,8. EMAR (MALDI)  $[\text{C}_{33}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{KN}_2\text{O}_5^+](\text{[M+K]}^+)$  valor calculado m/z 637,0694, valor encontrado 637,0706.

1-benzamido-2,3-bis(3-clorofenil)-8-oxo-6-fenil-7-oxa-5-azaspiro[3.4]oct-5-eno-1-carboxilato de metila (4e). O produto foi obtido como um sólido branco (23 mg, 50%). 5 dias de reação. FF: 151.5 - 152.2 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2952; 1819; 1730; 1633; 1482; 1297; 685. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,07 (d, 2H,  $J = 7,35\text{Hz}$ ); 7,69-7,65 (m, 3H); 7,59 (s,  $^1\text{H}$ ); 7,56 (t, 2H,  $J = 7,80\text{ Hz}$ ); 7,51 (d, 2H,  $J = 7,40\text{ Hz}$ ); 7,47-7,42 (m, 3H); 7,23-7,21 (m, 4H); 7,08 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 6,65\text{ Hz}$ ); 5,11 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,40\text{ Hz}$ ); 4,59 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,40\text{ Hz}$ ); 3,82 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,7; 168,9; 167,3; 164,6; 137,0; 136,9; 135,1; 134,3; 133,3; 132,2; 130,4; 129,8; 129,2; 128,9; 128,8; 128,7; 128,3; 128,2; 127,6; 127,4; 125,3; 124,7; 75,4; 66,3; 53,3; 47,9; 43,9. EMAR (MALDI)  $[\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}_2]^+([\text{M}+\text{H}]^+)$  valor calculado  $m/z$  599,1135, valor encontrado 599,1158.

1-benzamido-8-oxo-6-fenil-2,3-bis(4-(trifluorometil)fenil)-7-oxa-5-azaspiro[3.4]oct-5-eno-1-carboxilato de metila (4f). O produto foi obtido como um sólido branco (12.5 mg, 25%). 5 dias de reação. FF: 107 - 108 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2926; 1810; 1739; 1633; 1323; 1119; 1066; 703. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,10 (d, 2H,  $J = 7,30\text{ Hz}$ ); 7,71-7,68 (m, 4H); 7,63 (d, 2H,  $J = 7,20\text{ Hz}$ ); 7,59-7,51 (m, 7H); 7,43 (t, 2H,  $J = 7,65\text{ Hz}$ ); 7,30 (d, 2H,  $J = 8,00\text{Hz}$ ); 5,26 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,50\text{ Hz}$ ); 4,72 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,50\text{ Hz}$ ); 3,83 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,7; 168,8; 167,2; 164,8; 139,0; 138,9; 134,4; 132,9; 132,3; 130,5 (q, JC-F = 32,4 Hz); 130,0 (q, JC-F = 32,1 Hz); 129,3; 129,0; 128,9; 127,5; 127,1; 126,2 (q, JC-F = 2,5 Hz); 125,4 (q, JC-F = 3,8 Hz); 124,5; 124,1 (q, JC-F = 270,4 Hz); 123,8 (q, JC-F = 270,6 Hz); 75,4; 66,5; 53,4; 47,9; 44,0. EMAR (MALDI)  $[\text{C}_{35}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_2\text{NaO}_5]^+([\text{M}+\text{Na}]^+)$  valor calculado  $m/z$  689,1482, valor encontrado 689,1508.

1-benzamido-2,3-bis(4-bromofenil)-8-oxo-6-fenil-7-oxa-5-azaspiro[3.4]oct-5-eno-1-carboxilato de metila (4g). O produto foi obtido como um sólido branco (38.1 mg, 37%). 5 dias de reação. FF: 89.0 - 90.0 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2917; 1810; 1748; 1633; 1464; 1075; 694. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,07 (d, 2H,  $J = 7,55\text{Hz}$ ); 7,69-7,65(m, 3H) 7,59 (s,  $^1\text{H}$ ); 7,57-7,51 (m, 3H); 7,45-7,39 (m, 8H); 7,04 (d, 2H,  $J = 8,05\text{ Hz}$ ); 5,08 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,55\text{ Hz}$ ); 4,55 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,60\text{ Hz}$ ); 3,81 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,8; 169,0; 167,2; 164,4; 134,2; 134,0; 133,9; 133,1; 132,3; 132,2; 131,6; 130,3; 129,2; 128,8; 128,8; 128,7; 127,1; 124,6; 122,5; 122,1; 75,4; 66,2; 53,3; 47,8; 43,8. EMAR (MALDI)  $[\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_5]^+([\text{M}+\text{H}]^+)$  valor calculado  $m/z$  687,0125, valor encontrado 687,0134.

1-benzamido-2,3-bis(4-metoxifenil)-8-oxo-6-fenil-7-oxa-5-azaspiro[3.4]oct-5-eno-1-carboxilato de metila (4h). O produto foi obtido como um sólido branco (26.6 mg, 60%). 5 dias de reação. FF: 185.5 - 186.1 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2908; 1810; 1748; 1642; 1518; 1252; 685. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,06 (d, 2H,  $J = 8,00\text{Hz}$ ); 7,66-7,62 (m, 3H); 7,52-7,45 (m, 6H); 7,41 (t, 2H,  $J = 7,45\text{ Hz}$ ); 7,12 (d, 2H,  $J = 8,5\text{ Hz}$ ); 6,82-6,78 (m, 4H); 5,07 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,45\text{ Hz}$ ); 4,57 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,30\text{ Hz}$ ); 3,81 (s, 3H); 3,74-3,73 (m, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173,4; 169,4; 167,1; 163,7; 159,4; 159,3; 133,8; 133,5; 131,9; 129,8; 129,1; 128,7; 128,6; 128,4; 127,2; 127,0; 125,1; 114,4; 113,9; 75,9; 66,2; 55,3;

55,3; 48,2; 43,9. EMAR (MALDI) [C35H30N2O7Na+]( [M+Na]+) valor calculado m/z 613,1945, valor encontrado 613,1964.

1-benzamido-2,3-bis(3-metoxifenil)-8-oxo-6-fenil-7-oxa-5-azaspiro[3.4]oct-5-eno-1-carboxilato de metila (4i). O produto foi obtido como um sólido branco (10 mg, 18%). 5 dias de reação. FF: 179.3 - 179.8 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2917; 1810; 1739; 1633; 1287; 685. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,06 (d, 2H,  $J = 7,35\text{Hz}$ ); 7,65-7,63 (m, 3H); 7,54-7,47 (m, 4H); 7,41 (t, 2H,  $J = 7,40\text{ Hz}$ ); 7,22-7,16 (m, 2H); 7,12 (s, 2H); 6,79-6,75 (m, 3H); 6,71 (s,  $^1\text{H}$ ); 5,09 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,40\text{ Hz}$ ); 4,61 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,35\text{ Hz}$ ); 3,81 (s, 3H); 3,73(s, 3H); 3,69 (m, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173,3; 169,2; 167,1; 164,0; 159,9; 159,7; 137,1; 136,6; 133,9; 133,5; 132,0; 130,1; 129,5; 129,1; 128,9; 128,7; 127,6; 127,2; 125,0; 120,9; 119,3; 114,3; 113,7; 112,9; 75,8; 66,3; 55,3; 55,2; 53,1; 48,2; 44,5. EMAR (MALDI) [C35H30N2O7Na+]( [M+Na]+) valor calculado m/z 613,1945, valor encontrado 613,1959.

1-benzamido-2,3-bis(3,4-dimetoxifenil)-8-oxo-6-fenil-7-oxa-5-azaspiro[3.4]oct-5-eno-1-carboxilato de metila (4j). O produto foi obtido como um sólido branco (14.6 mg, 30%). 5 dias de reação. FF: 172.9 - 173.8 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2925; 1819; 1739; 1509; 1243; 1022; 694. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,06 (d, 2H,  $J = 7,35\text{Hz}$ ); 7,67-7,62 (m, 3H); 7,54-7,49 (m, 3H); 7,46 (s,  $^1\text{H}$ ); 7,41 (t, 2H,  $J = 7,70\text{ Hz}$ ); 7,16 (s,  $^1\text{H}$ ); 6,99 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 8,10\text{ Hz}$ ); 6,78-6,75 (m, 3H); 6,71 (s,  $^1\text{H}$ ); 5,05 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,45\text{ Hz}$ ); 4,52 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,45\text{ Hz}$ ); 3,81-3,79 (m, 12H); 3,72 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173,3; 169,3; 167,0; 163,8; 149,3; 149,0; 148,9; 148,8; 133,9; 132,1; 129,1; 128,8; 128,6; 127,7; 127,2; 125,0; 120,5; 119,7; 112,0; 111,4; 110,9; 110,1; 76,1; 66,1; 55,9; 55,9; 53,1; 48,8; 44,5. EMAR (MALDI) [C37H34N2O9Na+]( [M+Na]+) valor calculado m/z 673,2157, valor encontrado 673,2132.

(3-benzamido-3-(metoxicarbonil)-8-oxo-6-fenil-7-oxa-5-azaspiro[3.4]oct-5-eno-1,2-dil)bis(4,1-fenileno) diacetato (4k). O produto foi obtido como um sólido branco (29.1 mg, 60%). 5 dias de reação. FF: 186 - 187.5 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2917; 1748; 1642; 1500; 1190; 712. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,07 (d, 2H,  $J = 7,15\text{Hz}$ ); 7,67-7,62 (m, 3H); 7,55-7,47 (m, 6H); 7,41 (t, 2H,  $J = 7,65\text{ Hz}$ ); 7,20 (d, 2H,  $J = 8,35\text{ Hz}$ ); 7,02-7,00 (m, 4H); 5,15 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,50\text{ Hz}$ ); 4,61 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,45\text{ Hz}$ ); 3,81 (s, 3H); 2,25-2,24 (m, 6H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172,9; 169,3; 169,2; 167,0; 164,1; 150,5; 133,9; 133,2; 132,4; 132,3; 131,9; 129,6; 129,0; 128,7; 128,6; 128,2; 127,0; 124,7; 122,1; 121,4; 75,5; 66,2; 53,1; 47,8; 43,9; 21,1; 21,1. EMAR (MALDI) [C37H31N2O9+]( [M+H]+) valor calculado m/z 647,2024, valor encontrado 647,2023.

1-benzamido-2,3-di(furan-2-il)-8-oxo-6-fenil-7-oxa-5-azaspiro[3.4]oct-5-eno-1-carboxilato de metila (4l). O produto foi obtido como um óleo amarelo (30 mg, 78%). 5 dias de reação FF: 186 - 187.5 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  3406; 2948; 1817; 1751; 1633; 1509; 1483; 1293; 875; 698. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,04 (dd, 2H,  $J = 8,30$ ; 1,15 Hz); 7,73 (dd, 2H,  $J = 8,10$ ; 1,10 Hz); 7,63 (tt,  $^1\text{H}$ ,  $J = 7,45$ ; 1,25 Hz); 7,56 (s,  $^1\text{H}$ );



7,54-7,50 (m, 3H); 7,46-7,41 (m, 4H); 7,33 (dt, 2H,  $J = 14,50; 1,7$  Hz); 6,52 (s,  $^1\text{H}$ ); 6,5 (s,  $^1\text{H}$ ); 4,74 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,1$  Hz); 4,15 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,1$  Hz); 3,81 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173,2; 169,0; 167,1; 163,9; 143,9; 143,4; 141,1; 140,9; 134,0; 132,2; 129,1; 128,8; 128,7; 127,2; 120,5; 110,9; 109,8; 75,6; 65,8; 53,1; 42,5; 38,8. EMAR (MALDI)  $[\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_7^+][\text{M}+\text{H}]^+$  valor calculado  $m/z$  511,1500, valor encontrado 511,1527.

1-benzamido-8-oxo-2,3,6-trifenil-7-oxa-5-azaspiro[3.4]oct-5-eno-1-carboxilato de etila (4m). O produto foi obtido como um sólido amarelo (20 mg, 47%). 5 dias de reação. FF: 88.9 - 90.6 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3395; 1810; 1633; 1473; 1287; 694. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,08 (d, 2H,  $J = 7,55\text{Hz}$ ); 7,66-7,62 (m, 3H); 7,58-7,55 (m, 2H); 7,53-7,52 (m,  $^1\text{H}$ ); 7,40 (t, 2H,  $J = 7,55$  Hz); 7,30-7,21 (m, 7H); 7,18 (d, 2H,  $J = 7,25$  Hz); 5,17 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,40$  Hz); 4,71 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,35$  Hz); 4,30-4,25 (m, 2H); 1,28 (t, 3H,  $J = 7,15$  Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173,2; 168,5; 167,0; 164,0; 135,6; 135,1; 133,9; 133,7; 131,9; 129,1; 129,0; 128,8; 128,7; 128,4; 128,1; 127,9; 127,1; 127,0; 125,1; 75,7; 66,3; 62,2; 47,9; 44,3; 14,2. EMAR (ESI-TOF)  $[\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5^+][\text{M}+\text{H}]^+$  valor calculado  $m/z$  545,2071, valor encontrado 545,2052.

1-benzamido-8-oxo-2,3,6-trifenil-7-oxa-5-azaspiro[3.4]oct-5-eno-1-carboxilato de metila (4n). O produto foi obtido como um sólido branco (17.6 mg, 44%). 3 dias de reação. FF: 177,2 - 178,2 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  2908; 1792; 1721; 1075; 676. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,08 (d, 2H,  $J = 7,25$  Hz); 7,67- 7,62 (m, 3H); 7,57-7,52 (m, 5H); 7,51-7,48 (m,  $^1\text{H}$ ); 7,42- 7,39 (m, 2H); 7,41 (t, 2H,  $J = 7,65$  Hz); 7,31- 7,22 (m, 7H); 7,18 (d, 2H,  $J = 7,55$  Hz); 5,17 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,45$  Hz); 4,70 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,45$  Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173,3; 169,3; 167,0; 164,0; 135,5; 135,0; 133,9; 133,5; 131,9; 129,1; 129,0; 128,8; 128,7; 128,7; 128,4; 128,1; 127,9; 127,2; 127,0; 125,0; 75,8; 66,3; 48,1; 44,4. EMAR (ESI-TOF)  $[\text{C}_{33}\text{H}_{24}\text{D}_3\text{N}_2\text{O}_5^+][\text{M}+\text{H}]^+$  valor calculado  $m/z$  534,2103, valor encontrado 534,2115.

## 4.7 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS 5ai-5aiii

### 4.7.1 Preparação dos compostos 5ai-5aiii

Após a obtenção dos cicloadutos 4a-n e rotaevaporação do solvente inicial da reação, adicionou-se, no mesmo vial, 1 mL de diclorometano, 10 mol% de ACS e 1.1 equiv dos respectivos nucleófilos. O vial foi selado com parafilm e mtransdo sob agitação, à temperatura ambiente, por 24 h. Vale ressaltar que todas as equivalências desta reação foram calculadas com base na azalactona utilizada como material de partida utilizada no procedimento anterior.

#### 4.7.2 Caracterização dos compostos 5ai-5aiii

Ácido 1,2-bis(benzamido)-2-(octilcarbamoil)-3,4-difenilciclobutano-1-carboxílico (5a-i). O produto foi obtido como um sólido amarelo após purificação por coluna cromatográfica (100% diclorometano) (21.0 mg, 44%). 24 horas de reação. FF: 57.4 - 57.7 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3351; 2917; 1704; 1650; 1518; 685. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,65 (d, 2H,  $J = 7,25$  Hz); 7,55 (d, 2H,  $J = 7,55$  Hz); 7,45-7,38 (m, 4H); 7,37-7,34 (m, 10H); 7,26-7,23 (m, 2H); 6,94 (s,  $^1\text{H}$ ); 6,58 (s,  $^1\text{H}$ ); 5,88 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 9,80$  Hz); 4,26 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 9,80$  Hz); 3,68 (t, 2H,  $J = 7,35$  Hz); 1,67-1,64 (m, 2H); 1,30-1,26 (m, 10H), 0,88 (t, 3H, 6,65 Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176,3; 173,1; 168,8; 168,3; 136,1; 132,2; 132,1; 129,0; 128,7; 128,6; 128,2; 128,1; 128,0; 127,4; 127,2; 126,9; 65,6; 63,8; 48,0; 46,5; 39,6; 31,9; 29,3; 29,2; 27,7; 27,0; 22,8; 14,2. EMAR (ESI-TOF)  $[\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{NaO}_5^+]$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) valor calculado  $m/z$  668,3095, valor encontrado 668,3087.

Ácido 1,2-bis(benzamido)-2-(benzilcarbamoil)-3,4-difenilciclobutano-1-carboxílico (5a-ii). O produto foi obtido como um sólido amarelo após purificação por coluna cromatográfica (30% de acetato de etila em hexano) (24.0 mg, 51%). 24 horas de reação. FF: 140.0 - 140.3 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3359; 2917; 1712; 1650; 1482; 1279; 694. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,63 (d, 2H,  $J = 7,10$  Hz); 7,48-7,43 (m, 3H); 7,41-7,34 (m,  $^1\text{H}$ ); 7,29-7,22 (m, 6H); 7,21-7,18 (m, 2H); 7,05 (d, 2H,  $J = 7,15$  Hz); 6,91 (s,  $^1\text{H}$ ); 6,58 (s,  $^1\text{H}$ ); 5,79 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 9,55$  Hz); 4,87 (d, 2H,  $J = 3,85$  Hz); 4,06 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 9,90$  Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175,4; 172,6; 172,4; 168,6; 168,2; 135,5; 135,4; 134,3; 133,3; 132,8; 132,1; 132,0; 129,0; 128,9; 128,8; 128,6; 128,6; 128,6; 128,1; 128,0; 127,8; 127,6; 127,1; 126,8; 65,5; 63,6; 47,6; 46,8; 42,7. EMAR (ESI-TOF)  $[\text{C}_{39}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{NaO}_5^+]$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) valor calculado  $m/z$  646,2312, valor encontrado 646,2327.

Ácido 1,2-bis(benzamido)-2-(butilcarbamoil)-3,4-difenilciclobutano-1-carboxílico (5a-iii). O produto foi obtido como um sólido amarelo após purificação por coluna cromatográfica (100% diclorometano) (16.0 mg, 36%). 24 horas de reação. FF: 184.4 - 185.3 °C. IV (ZnSe,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3351; 2908; 1704; 1642; 1509; 1473; 685. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,63 (d, 2H,  $J = 7,70$  Hz); 7,55 (d, 2H,  $J = 7,40$  Hz); 7,46-7,39 (m, 4H); 7,37-7,29 (m, 10H); 7,27-7,24 (m, 2H); 6,92 (s,  $^1\text{H}$ ); 6,57 (s,  $^1\text{H}$ ); 5,87 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 9,4$  Hz); 4,26 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 10,1$  Hz); 3,68 (t, 2H,  $J = 7,00$  Hz); 1,66-1,62 (m, 2H); 1,36-1,32 (m, 2H); 0,92 (t, 3H,  $J = 7,30$  Hz). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175,4; 172,6; 172,4; 168,6; 168,2; 135,5; 135,4; 134,3; 133,3; 132,8; 132,1; 132,0; 129,0; 128,9; 128,8; 128,6; 128,6; 128,6; 128,1; 128,0; 127,8; 127,6; 127,1; 126,8; 65,5; 63,6; 47,6; 46,8; 42,7. EMAR (ESI-TOF)  $[\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{NaO}_5^+]$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) valor calculado  $m/z$ : 612,2469, valor encontrado 612,2487.

## 4.8 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO CICLOADUTO 6a

### 4.8.1 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO CICLOADUTO 6a

Em um tubo de ensaio (diâmetro interno 8mm, diâmetro externo 10mm) foi adicionado 0.1 mmol da azalactona 1a, 0,05 mmol do fotocatalisador  $[\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2]\text{PF}_6$  e 1 mL de diclorometano. A mistura reacional foi levada ao fotorreator e agitada, à temperatura ambiente por 24 horas. Após consumo do material de partida, o produto foi purificado por coluna cromatográfica (5% de acetato de etila em hexano).

### 4.8.2 Caracterização do cicloaduto 6a

2,8,11,12-tetrafenil-3,9-dioxa-1,7-diazadispiro[4.0.46.25]dodeca-1,7-dieno-4,10-diona (6a): O produto foi obtido como um óleo amarelo (17 mg, 65%). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,03 (d, 4H,  $J = 7,90$  Hz), 7,58 (t, 2H,  $J = 7,20$  Hz), 7,47-7,45 (m, 6H), 7,32-7,27 (m, 8H), 5,25 (s, 2H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz):  $\delta$  172,6; 164,0; 135,5; 133,7; 129,06; 128,9; 128,8; 128,7; 127,1; 125,0; 46,4.

## 4.9 PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO CICLOADUTO 7a-h

### 4.9.1 Preparação do cicloaduto 7a-h

Em um tubo de ensaio (diâmetro interno 8mm, diâmetro externo 10mm) foi adicionado 0.1 mmol da azalactona 1a, 0,05 mmol do fotocatalisador  $[\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2]\text{PF}_6$ , 0.08 mmol de  $\text{Ni}(\text{OTf})_2$  e 1 mL de diclorometano. A mistura reacional foi levada ao fotorreator e agitada, à temperatura ambiente por 16 horas. O produto foi obtido como um sólido devido à sua insolubilidade no solvente da reação. Então, o bruto reacional foi filtrado e o sólido lavado com clorofórmio, levando ao produto desejado com alta pureza.

### 4.9.2 Caracterização do cicloaduto 7a-h

Ácido (1R,2S,3R,4R)-1,2-bis(benzamido)-3,4-difenilciclobutano-1,2-dicarboxílico (7a): O produto foi obtido como um sólido branco (17.7 mg, 67%); FF: 200.1 - 200.4 °C; IV (diamante,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3242, 3055, 3026, 2358, 1735, 1605, 1571, 1542, 1420, 1302, 1213, 1024, 757, 716, 691, 501, 468, 421; RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12,76 (sl,  $^1\text{H}$ ), 9,52 (s,  $^1\text{H}$ ), 8,09 (d, 2H,  $J = 7,20$  Hz), 7,93 (s,  $^1\text{H}$ ), 7,69 (t,  $^1\text{H}$ ,  $J = 7,35$  Hz), 7,60 (t,  $^1\text{H}$ ,  $J = 7,85$  Hz), 7,44-7,39 (m, 5H), 7,33 (t, 2H,  $J = 7,40$  Hz), 7,27-7,21 (m, 7H), 7,16 (t,  $^1\text{H}$ ,  $J = 7,25$  Hz), 4,97 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,1$  Hz), 4,88 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,1$  Hz); RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz):  $\delta$  169,9; 168,8; 168,4; 166,1; 136,9; 136,8; 134,6; 132,8; 132,3; 131,1; 128,6; 128,4; 128,3; 128,2; 128,1; 127,9; 127,8; 126,9; 69,7; 67,4; 45,8; 44,4. . EMAR (ESI-TOF) valor calculado para  $[\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{KN}_2\text{O}_6]^+([\text{M}+\text{Na}]^+)$  m/z 557,1683, valor encontrado 557,1690

Ácido (1R,2S,3R,4R)-1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(4-bromofenil)ciclobutano-1,2-dicarboxílico (7b): O produto foi obtido como um sólido branco (18.5 mg, 54%); FF: 191.8 - 192.2 °C; IV (diamante,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3247, 3061, 3025, 2961, 2922, 2359, 1736, 1649, 1616, 1532, 1487, 1407, 1317, 1072, 1007, 687, 505, 434, 384; RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12,79 (sl,  $^1\text{H}$ ), 9,61 (s,  $^1\text{H}$ ), 8,08 (d, 2H,  $J = 7,90$  Hz), 8,04 (s,  $^1\text{H}$ ), 7,69 (t,  $^1\text{H}$ ,  $J = 7,25$  Hz), 7,60 (t, 2H,  $J = 7,40$  Hz), 7,53 (d, 2H,  $J = 8,05$  Hz), 7,44-7,36 (m, 7H), 7,27-7,23 (m, 4H), 4,89 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12$  Hz), 4,82 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,1$  Hz); RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz):  $\delta$  169,8; 168,7; 168,2; 166,3; 136,2; 136,1; 134,4; 132,8; 132,3; 131,5; 131,1; 130,7; 130,6; 130,2; 128,6; 128,3; 128,2; 126,9; 120,8; 120,1; 69,6; 67,2; 45,3; 43,9. . EMAR (ESI-TOF) valor calculado para  $[\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{KN}_2\text{O}_6]^+([\text{M}+\text{H}]^+)$  m/z 691,0074, valor encontrado 671,0077

Ácido (1R,2S,3R,4R)-1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(4-clorofenil)ciclobutano-1,2-dicarboxílico (7c): O produto foi obtido como um sólido (14.2 mg, 47%); FF: 189.3 - 189.9 °C; IV (diamante,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3257, 3068, 3025, 2968, 2925, 2352, 2330, 1729, 1643, 1610, 1572, 1538, 1491, 1419, 1310, 1210, 1181, 1087, 1006, 782, 682, 601, 515, 492, 411; RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12,80 (sl,  $^1\text{H}$ ), 9,60 (s,  $^1\text{H}$ ), 8,08 (d, 2H,  $J = 7,85$  Hz), 8,04 (s,  $^1\text{H}$ ), 7,69 (t,  $^1\text{H}$ ,  $J = 7,15$  Hz), 7,60 (t, 2H,  $J = 7,70$  Hz), 7,45-7,39 (m, 7H), 7,30 (d, 2H,  $J = 8,40$  Hz), 7,31-7,23 (m, 4H), 4,91 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,1$  Hz), 4,84 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,1$  Hz); RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz):  $\delta$  169,8; 168,8; 168,3; 166,3; 135,8; 135,6; 132,8; 132,3; 132,4; 131,5; 131,4; 130,2; 129,9; 128,6; 128,3; 128,2; 127,8; 126,9; 69,7; 67,3; 45,3; 43,9. EMAR (ESI-TOF) valor calculado para  $[\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{KN}_2\text{O}_6]^+([\text{M}+\text{H}]^+)$  m/z 603,1084, valor encontrado 603,1067.

Ácido (1R,2S,3R,4R)-1,2-bis(benzamido)-3,4-di-p-tolilciclobutano-1,2-dicarboxílico (7d): O produto foi obtido como um sólido (15 mg, 55%); FF: 210.9 - 211.5 °C; IV (diamante,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3247, 3054, 3025, 2910, 2961, 2624, 2359, 1746, 1718, 1657, 1621, 1536, 1512, 1487, 1404, 1302, 1216, 1026, 820, 727, 637, 613, 520, 435; RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12,69 (sl,  $^1\text{H}$ ), 9,49 (s,  $^1\text{H}$ ), 8,08 (d, 2H,  $J = 7,50$  Hz), 7,84 (s,  $^1\text{H}$ ), 7,69 (t,  $^1\text{H}$ ,  $J = 7,35$  Hz), 7,59 (t, 2H,  $J = 7,60$  Hz), 7,40 (t,  $^1\text{H}$ ,  $J = 7,05$  Hz), 7,31-7,22 (m, 8H), 7,12 (d, 2H,  $J = 7,85$  Hz), 7,03 (d, 2H,  $J = 7,85$  Hz), 4,88 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,2$  Hz), 4,78 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12,2$  Hz); RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz):  $\delta$  169,9; 168,8; 168,4; 166,0; 136,5; 135,7; 134,5; 133,9; 133,7; 132,8; 132,4; 131,4; 128,8; 128,6; 128,4; 128,3; 128,2; 128,2; 69,9; 67,4; 45,5; 44,3; 20,7. EMAR (ESI-TOF) valor calculado para  $[\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{KN}_2\text{O}_6]^+([\text{M}+\text{H}]^+)$  m/z 563,2177, valor encontrado 563,2162

Ácido (1R,2S,3R,4R)-1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(4-(trifluorometil)fenil)ciclobutano-1,2-dicarboxílico (7e): O produto foi obtido como um sólido branco (14.1 mg, 46%); FF: 186.7 - 187.3 °C; IV (diamante,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3268, 2968, 2359, 2340, 1749, 1728, 1628, 1573, 1523, 1486, 1398, 1323, 1160, 1127, 1068, 1018, 864, 835, 718, 680, 593, 555, 501, 397; RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12,90 (sl,  $^1\text{H}$ ), 9,71 (s,  $^1\text{H}$ ), 8,17 (s,  $^1\text{H}$ ), 8,09 (d, 2H,  $J = 7,85$  Hz), 7,71 (t, 3H,  $J = 7,95$  Hz), 7,68-7,59 (m, 9H), 7,40 (t,  $^1\text{H}$ ,  $J = 7,10$  Hz), 7,24-7,19 (m, 4H), 5,10 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12$  Hz), 5,04 (d,  $^1\text{H}$ ,  $J = 12$  Hz); RMN de  $^{13}\text{C}$  (125

MHz):  $\delta$  169,8; 168,7; 168,2; 166,5; 141,6; 134,5; 132,8; 132,4; 131,4; 129,1; 128,8; 128,6; 128,3; 128,2; 126,9; 125,1; 124,7; 69,7; 67,5; 45,7; 44,1. EMAR (ESI-TOF) valor calculado para  $[C_{36}H_{34}KN_2O_6+][M+H]^+$  m/z 671,1611, valor encontrado 671,1604

Ácido (1R,2S,3R,4R)-1,2-bis(benzamido)-3,4-bis(4-fluorofenil)ciclobutano-1,2-dicarboxílico (7f): O produto foi obtido como um sólido branco (17.1 mg, 59%); FF: 175.4 - 175.7 °C; IV (diamante,  $cm^{-1}$ ):  $\nu$  3240, 2983, 2359, 2338, 1736, 1645, 1603, 1575, 1543, 1512, 1412, 1321, 1225, 1162, 1070, 840, 794, 688, 526, 370; RMN de  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,75 (sl,  $^1H$ ), 9,58 (s,  $^1H$ ), 8,08 (d, 2H,  $J = 7,95$  Hz), 7,98 (s,  $^1H$ ), 7,69 (t,  $^1H$ ,  $J = 6,90$  Hz), 7,60 (t, 2H,  $J = 7,15$  Hz), 7,46-7,39 (m, 5H), 7,25-7,22 (m, 4H), 7,16 (t, 2H,  $J = 8,35$  Hz), 7,06 (t, 2H,  $J = 8,25$  Hz), 4,92 (d,  $^1H$ ,  $J = 12,3$  Hz), 4,82 (d,  $^1H$ ,  $J = 12$  Hz); RMN de  $^{13}C$  (125 MHz):  $\delta$  169,7; 168,6; 168,3; 166,2; 162,0 (d, JC-F = 242 Hz); 161,0 (d, JC-F = 241 Hz); 134,5; 132,7; 131,3; 130, 6 (d,  $J = 32$  Hz); 130,5 (d,  $J = 32$  Hz); 130,3; 130,2; 130,0; 128,5; 128,2; 126,7; 126,8; 115,4 (d,  $J = 21$  Hz); 115,0 (d,  $J = 21$  Hz); 69,6; 67,2; 45,4; 43,9. EMAR (ESI-TOF) valor calculado para  $[C_{36}H_{34}KN_2O_6+][M+H]^+$  m/z 571,1675, valor encontrado 557,1669.

Ácido (1R,2S,3R,4R)-3,4-bis(4-acetoxifenil)-1,2-bis(benzamido)ciclobutano-1,2-dicarboxílico (7g): O produto foi obtido como um sólido branco (15 mg, 47%); FF: 179.3 - 179.6 °C; IV (diamante,  $cm^{-1}$ ):  $\nu$  2961, 2366, 1736, 1679, 1602, 1572, 1532, 1506, 1252, 1198, 1172, 1017, 911, 852, 708, 565, 551, 448; RMN de  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,79 (sl,  $^1H$ ), 9,58 (s,  $^1H$ ), 8,10-8,01 (m, 3H), 7,69-7,60 (m, 3H), 7,46-7,39 (m, 5H), 7,21 (s, 4H), 7,09 (d, 2H,  $J = 7$  Hz), 6,99 (d, 2H,  $J = 7,40$  Hz), 4,96 (d,  $^1H$ ,  $J = 11,5$  Hz), 4,84 (d,  $^1H$ ,  $J = 10,15$  Hz), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H); RMN de  $^{13}C$  (125 MHz):  $\delta$  169,9; 169,2; 169,1; 168,7; 168,4; 166,4; 149,8; 149,3; 134,7; 134,3; 134,1; 132,7; 132,4; 131,2; 129,4; 129,0; 128,5; 128,3; 128,1; 126,9; 121,5; 121,1; 69,6; 67,3; 45,6; 44,06; 20,87. . EMAR (ESI-TOF) valor calculado para  $[C_{36}H_{34}KN_2O_6+][M+H]^+$  m/z 651,1973, valor encontrado 651,1967

Ácido (1R,2S,3R,4R)-1,2-bis(benzamido)-3,4-di-o-tolilciclobutano-1,2-dicarboxílico (7h): O produto foi obtido como um sólido branco (15.4 mg, 55%); FF: 190.8 - 192.1 °C; IV (diamante,  $cm^{-1}$ ):  $\nu$  3247, 2975, 2359, 1729, 1606, 1538, 1487, 1416, 1304, 1230, 1158, 1077, 1026, 775, 714, 690, 599, 541, 433, 357; RMN de  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,69 (sl,  $^1H$ ), 9,49 (s,  $^1H$ ), 8,10 (d, 2H,  $J = 6,65$ ), 7,87 (s,  $^1H$ ), 7,70-7,67 (m,  $^1H$ ), 7,61-7,60 (m, 2H), 7,40 (s,  $^1H$ ), 7,24-7,21 (m, 10H), 7,10-7,07 (m, 2H), 6,97-6,95 (m,  $^1H$ ), 4,91 (d,  $^1H$ ,  $J = 11,6$  Hz), 4,80 (d,  $^1H$ ,  $J = 11,3$  Hz), 2,27 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); RMN de  $^{13}C$  (125 MHz):  $\delta$  169,9; 168,8; 168,4; 166,2; 137,1; 136,9; 136,8; 136,6; 134,6; 131,4; 128,9; 128,8; 128,6; 128,4; 128,2; 128,1; 127,7; 127,4; 126,9; 125,7; 125,2; 69,7; 67,4; 45,7; 44,5; 21,1. EMAR (ESI-TOF) valor calculado para  $[C_{36}H_{34}KN_2O_6+][M+Na]^+$  m/z 563,2177, valor encontrado 563,2169

## 5 CONTRIBUIÇÕES ACADÊMICAS

A divulgação científica do trabalho desenvolvido até o momento foi realizada com a publicação de um artigo referente aos estudos de cicloadição [2 + 2] das azalactonas de Erlenmeyer sob abordagem fotorredox (*J. Org. Chem.*, 2018, 83, 15144-15154). Além disto, parte dos resultados obtidos foram apresentados no XXXII Encontro Regional da SBQ de Minas Gerais (2018).

Devido ao uso das azalactonas de Erlenmeyer como substratos-alvo neste trabalho, um minireview a respeito dos recentes avanços em síntese orgânica a partir desta estrutura foi publicado (*Eur. J. Org. Chem.*, 2019, 34, 5830-5855). Este trabalho também foi selecionado como capa desta edição. Como contribuição em trabalhos paralelos, foi publicado um minireview a respeito dos recentes avanços nas reações de cianação, incluindo o uso da catálise fotorredox como ferramenta na cianação de moléculas complexas e produtos naturais (*Quim. Nova*, Vol. 45, No. 6, 712-727, 2022).

## 6 CONCLUSÃO

Neste trabalho desenvolveu-se uma metodologia catalítica fotorredox para a cicloadição [2 + 2] entre as azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl, obtendo-se cicloadutos derivados do ácido 1,2-diaminotruxinico, resultantes do acoplamento cabeça-cabeça. De acordo com o fotocatalisador empregado, foi possível acessar ciclobutanos simétricos, com abertura de ambos anéis azalactônicos, e assimétricos, com a abertura de apenas um dos anéis azalactônicos. Vale ressaltar que este trabalho foi o primeiro relato do acoplamento estereosseletivo cabeça-cabeça entre azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl.

No caso da utilização do fotocatalisador metálico de rutênio, sob as condições otimizadas, 8 cicloadutos simétricos 1,2-Z-E-trans foram acessados de maneira altamente regio- e diastereosseletiva, com rendimentos que variaram de 22 a 56%. Tentativas de heterodimerização utilizando diferentes azalactonas e metil vinil cetona não foram bem-sucedidas, uma vez que o homoacoplamento se mostrou preferencial nas condições empregadas. O uso das isoxazolonas nas condições otimizadas não apresentou nenhum resultado promissor.

No caso da utilização do fotocatalisador Eosina Y, a partir das condições otimizadas, foram preparados 14 cicloadutos assimétricos, com rendimentos que variaram de 18 a 78%. Devido ao versátil anel azalactônico remanescente no cicloaduto, foi possível realizar a funcionalização one-pot do mesmo, utilizando-se condições já desenvolvidas pelo nosso grupo de pesquisa. Desta maneira, 3 exemplos foram obtidos a partir do uso de diferentes aminas como nucleófilos, com rendimentos que variaram de 36 a 51%. Para determinação da estereoquímica relativa e absoluta dos produtos formados, análise de Raios X do monocristal 4d obtido foram realizadas, de onde observou-se a formação do único diastereoisômero 1,2-Z,E-trans (Zeta), oriundo da cicloadição cabeça-cabeça trans-[2+2] entre um isômero Z e um isômero E das azalactonas de Erlenmeyer.

Considerando-se todos os experimentos controle, cálculos teóricos foram realizados com intuito de esboçar um mecanismo reacional para o processo. Os resultados mostraram que a Eosina Y no estado excitado tripleto se engaja numa SET com a azalactona em seu estado fundamental, gerando um ânion radicalar na mesma. Este ânion por sua vez, sofre isomerização, levando à formação do ânion radicalar E, que por sua vez reage como uma azalactona Z no estado fundamental. A partir da formação do intermediário aniônico 1,4-biradicalar, ocorre o fechamento do anel ciclobutano com concomitante SET para o fotocatalisador, fechando o ciclo catalítico.

A reavaliação do uso do fotocatalisador de irídio associado à catálise dual com Ni(OTf)<sub>2</sub> permitiu o desenvolvimento de uma metodologia alternativa para acessar os derivados 1,2-Z-E-trans. A partir das condições otimizadas foi possível acessar 8 cicloadutos, com rendimentos que variaram de 46 a 67%, de maneira altamente diastereosseletiva

(>19:1). A estereoquímica do cicloaduto 7a foi determinada a partir da análise de Raios-X.

Baseado nos dados reportados na literatura, a análise qualitativa dos valores de  $\Delta G_{ET}$  sugerem que um mecanismo via transferência de elétrons é termodinamicamente desfavorável, sendo o caminho de transferência de energia o mais plausível. Desta forma, propôs-se que, o fotocatalisador ( $3Ir^*$ ) se engaja num processo de TETT, promovendo a azalactona para o seu estado excitado tripleto, o qual reage com uma azalactona no estado fundamental, gerando o intermediário 1,4-biradicalar. Nesta etapa, acredita-se que, devido à alta potência utilizada (60 W), a formação da ligação C-C no intermediário 1,4-biradicalar para formação do anel ciclobutano ocorre de maneira rápida, levando à formação do cicloaduto 1,2-Z-E-trans, ao invés do 1,2-E-E-trans, como obtido na literatura sob irradiação de menor potência (20 W).

Devido as várias propriedades biológicas dos ciclobutanos e dos ácidos truxínicos, os quais os produtos obtidos neste trabalho são derivados, realizou-se a avaliação biológica de 9 compostos sintetizados frente a uma linhagem de *M. Tuberculosis*. Entretanto, nenhum dos compostos avaliados apresentou atividade promissora frente a linhagem testada.



## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, Angelina Maria de; ALMEIDA, Mauro V.; AMARANTE, Giovanni W. RECENTES APLICAÇÕES EM SÍNTESE ORGÂNICA DE CATÁLISE FOTO REDOX MEDIADA POR LUZ VISÍVEL. **Química Nova** v. 38, n. 08 p. 1080–1092, 2015.
- BLANCO-LOMAS, Marina; CAMPOS, Pedro J.; SAMPEDRO, Diego. Benzylidene-Oxazolones as Molecular Photoswitches. **Organic Letters** v. 14, n. 17, p. 4334–4337, 2012.
- CASTRO, Pedro P De et al. The Quantum Chemical Guided Steglich Rearrangement of Azlactones and Isoxazolones **The Journal of Organic Chemistry** v. 84, n. 19, p. 12573–12582, 2019.
- CIAMICIAN, Giacomo. The Photochemistry of the Future. **Science** v. 36, n. 926, p. 385–394, 1912.
- DEMBITSKY, Valery M. Bioactive cyclobutane-containing alkaloids. **Journal of Natural Medicines** v. 62, p. 1–33, 2008.
- DEXTER, D. L. A theory of sensitized luminescence in solids. **The Journal of Chemical Physics** v. 21, n. 5, p. 836–850, 1953.
- FLEMING, Ian. **Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions**. first edition, 2010.
- FUNES-ARDOIZ, Ignacio et al. Benzylidene-oxazolones as photoswitches: Photochemistry and theoretical calculations. **Tetrahedron** v. 69, n. 46, p. 9766–9771, 2013.
- GARCÍA-MONTERO, Angel et al. Metal-Free [2 + 2]-Photocycloaddition of (Z)-4-Arylidene-5(4H)-Oxazolones as Straightforward Cisthesis of 1,3-Diaminotruaxillic Acid Precursors: Cisthetic Scope and Mechanistic Studies. **ACS Sustainable Chemistry and Engineering** v. 5, n. 9, p. 8370–8381, 2017.
- GHOOGARE, Ashwini A; GREER, Alexander. Using Singlet Oxygen to Cisthesize Natural Products and Drugs. **Chemical Reviews** v. 116, n. 17, p. 9994–10034, 2016.
- GREER, Alexander. Christopher Foote's Discovery of the Role of Singlet Oxygen [  $1\text{O}_2$  ( $1\Delta_g$ ) ] in Photosensitized Oxidation Reactions. **Accounts of Chemical Research** v. 39, n. 11, p. 797–804, 2006.
- LANG, Xianjun; ZHAO, Jincai. Integrating TEMPO and Its Analogues with Visible-Light Photocatalysis. **Chemistry - An Asian Journal** v. 13, n. 6, p. 599–613, 2018.
- LAWRENZ, Dirk; MOHR, Siegfried; WENDLÄNDER, Birgit. Formation of 1,3-diazetidines via C–N dimerization of 4-cycloalkylidene-oxazol-5(4H)-ones in the solid state. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* v. 5, n. 13, p. 863–865, 1984.
- LIU, Qing et al. Cyclobutane Derivatives As Novel Nonpeptidic Small Molecule Agonists of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor. **Journal of Medicinal Chemistry** v. 55, n. 1, p. 250–267, 2012.

- MARRA, Isabella F. S.; DE CASTRO, Pedro P.; AMARANTE, Giovanni W. Recent Advances in Azlactone Transformations. **European Journal of Organic Chemistry** v. 2019, n. 34, p. 5830–5855, 2019.
- MILLER, Zachary D.; LEE, Byung Joo; YOON, Tehshik P. Entransoselective Crossed Photocycloadditions of Styrenic Olefins by Lewis Acid Catalyzed Triplet Sensitization. **Angewandte Chemie - International Edition** v. 56, n. 39, p. 11891–11895, 2017.
- PEREIRA, Adriane A. et al. Brønsted acid catalyzed azlactone ring opening by nucleophiles. **Tetrahedron** v. 70, n. 20, p. 3271–3275, 2014.
- PINHEIRO, Danielle L. J.; ÁVILA, Eloah P.; AMARANTE, Giovanni W. A Practicable Cisthesis of Oxazol-5(4 H )-ones Through Hydrogenation: Scope and Applications. **ChemistrySelect** v. 1, n. 11, p. 2960–2962, 2016.
- POPLATA, Saner et al. Recent Advances in the Cisthesis of Cyclobutanes by Olefin [2 + 2] Photocycloaddition Reactions. **Chemical Reviews** v. 116, n. 17, p. 9748–9815, 2016.
- PRIER, Christopher K.; RANKIC, Danica A.; MACMILLAN, David W.C. Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: Applications in organic cisthesis. **Chemical Reviews** v. 113, n. 7, p. 5322–5363, 2013.
- ROMERO, Nathan A.; NICEWICZ, David A. Organic Photoredox Catalysis. **Chemical Reviews** v. 116, n. 17, p. 10075–10166, 2016.
- SCHULTZ, Danielle M.; YOON, Tehshik P. Solar cisthesis: Prospects in visible light photocatalysis. **Science** v. 343, n. 6174, 2014.
- SERRANO, Elena et al. Stereoselective Cisthesis of 1,3-Diaminotruxillic Acid Derivatives: An Advantageous Combination of C-H-ortho-Palladation and On-Flow [2+2]-Photocycloaddition in Microreactors. **Chemistry - A European Journal** v. 22, n. 1, p. 144–152, 2016.
- SHAW, Megan H.; TWILTON, Jack; MACMILLAN, David W.C. Photoredox Catalysis in Organic Chemistry. **Journal of Organic Chemistry** v. 81, n. 16, p. 6898–6926, 2016.
- SIERRA, Sonia et al. Stereoselective, Ruthenium-Photocatalyzed Cisthesis of 1,2-Diaminotruxinic Bis-amino Acids from 4-Arylidene-5(4 H )-oxazolones. **The Journal of Organic Chemistry** v. 87, n. 5, p. 3529–3545, 2022
- SKUBI, Kazimer L.; BLUM, Travis R.; YOON, Tehshik P. Dual Catalysis Strategies in Photochemical Cisthesis. **Chemical Reviews** v. 116, n. 17, p. 10035–10074, 2016.
- SONI, Vineet Kumar et al. Generation of N-Centered Radicals via a Photocatalytic Energy Transfer: Remote Double Functionalization of Arenes Facilitated by Singlet Oxygen. **Journal of the American Chemical Society** v. 141, n. 26, p. 10538–10545, 2019.
- STRIETH-KALTHOFF, Felix et al. Energy transfer catalysis mediated by visible light: principles, applications, directions. **Chemical Society Reviews** v. 47, n. 19, p. 7190–7202, 2018
- STRIETH-KALTHOFF, Felix; GLORIUS, Frank. Triplet Energy Transfer Photocatalysis: Unlocking the Next Level. **Chem** v. 6, n. 8, p. 1888–1903, 2020.

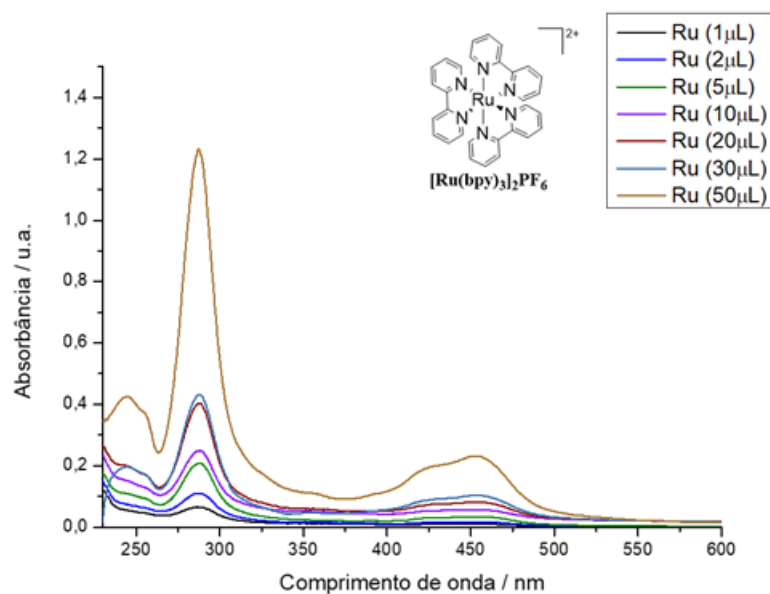
XU, Yao; CONNER, Michael L.; BROWN, M. Kevin. Angewandte Minireviews  
Cyclobutane and Cyclobutene Cisthesis: Catalytic Entransoselective [ 2 + 2 ]  
Cycloadditions. **Angew. Chem. Int. Ed.** v. 54, p. 11918–11928, 2015.

YOON, Tehshik P.; ISCHAY, Michael A.; DU, Juana. Visible light photocatalysis as a  
greener approach to photochemical cisthesis. **Nature Chemistry** v. 2, n. 7, p. 527–532,  
2010.

VERNE, Julies; **A Journey to the Center of the Earth**, 1864

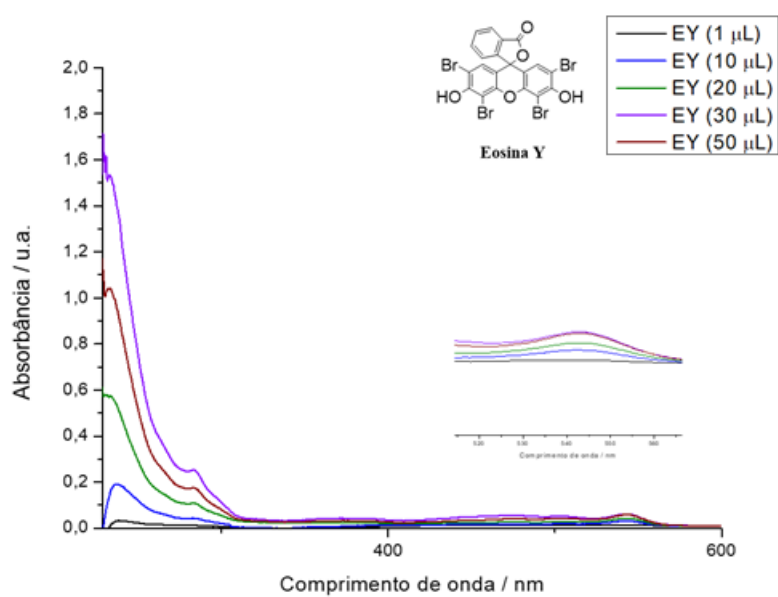
## APÊNDICE A – Seção de espectros de UV-vis dos fotocatalisadores utilizados

Figura 22 - Espectro de UV-vis do fotocatalisador de rutênio



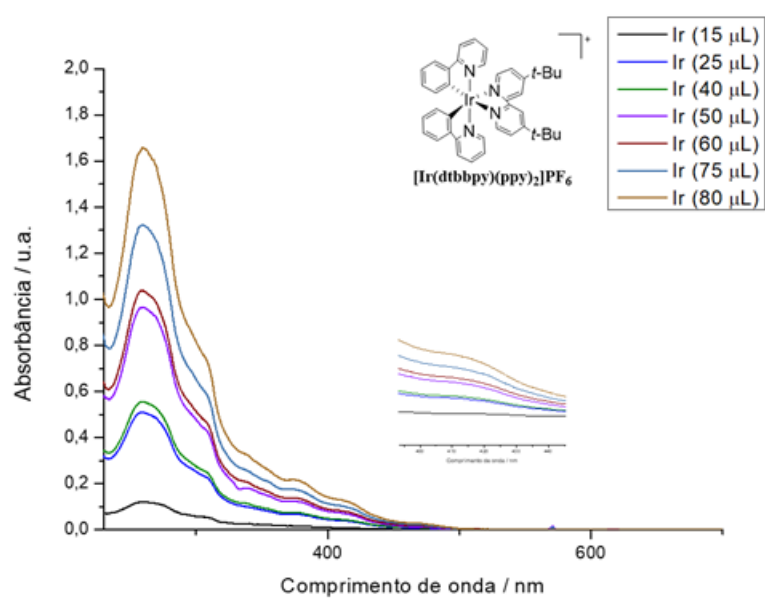
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 23 - Espectro de UV-vis do fotocatalisador Eosina Y



Fonte: Elaborado pela própria autora

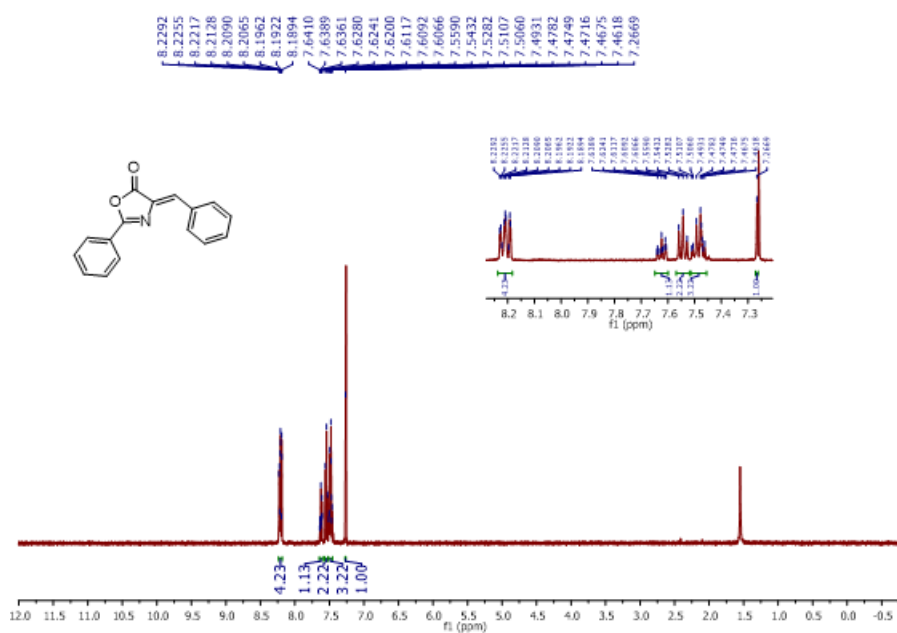
Figura 24 - Espectro de UV-vis do fotocatalisador de irídio



Fonte: Elaborado pela própria autora

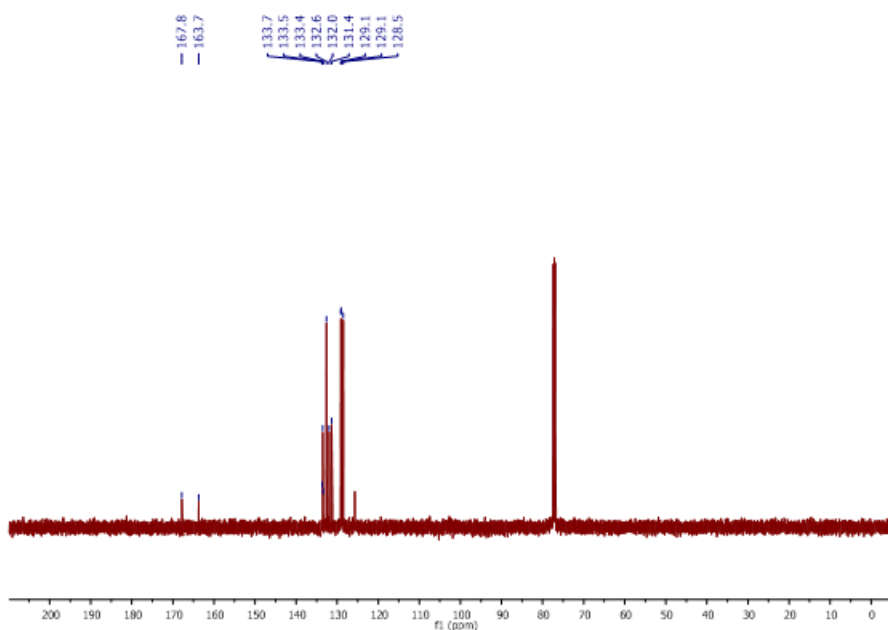
APÊNDICE B – Seção de espectros de RMN das Azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl

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



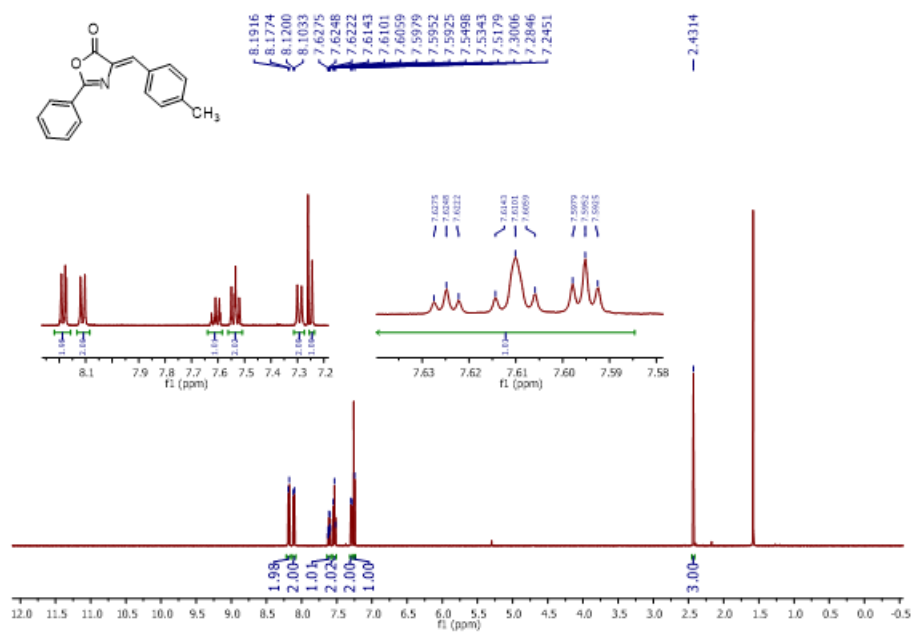
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 26 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 1a ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



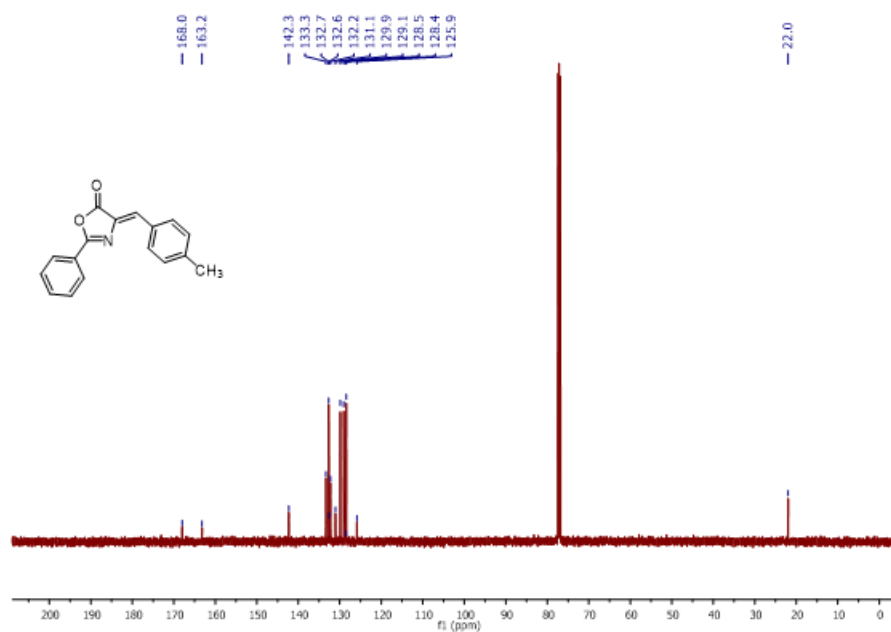
Fonte: Elaborado pela própria autora

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



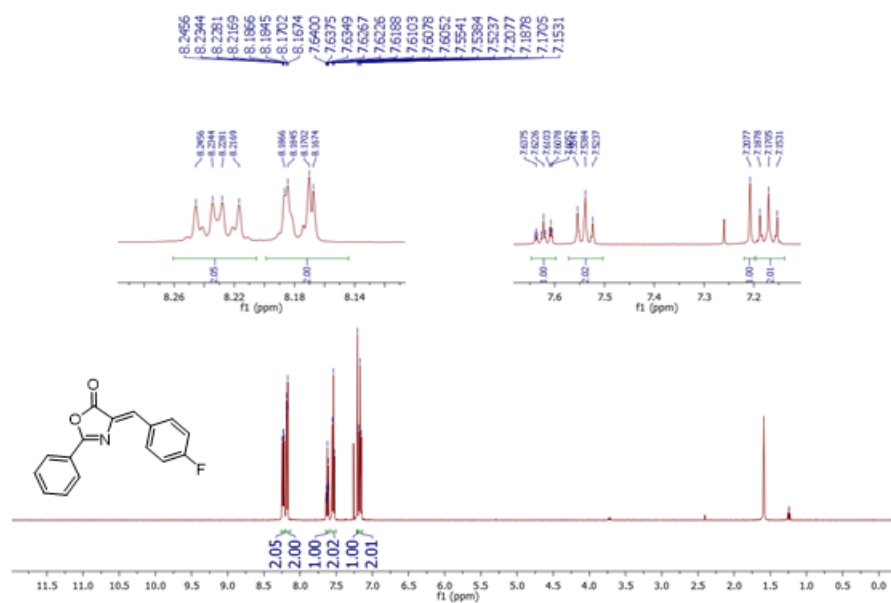
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 28 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 1b ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



Fonte: Elaborado pela própria autora

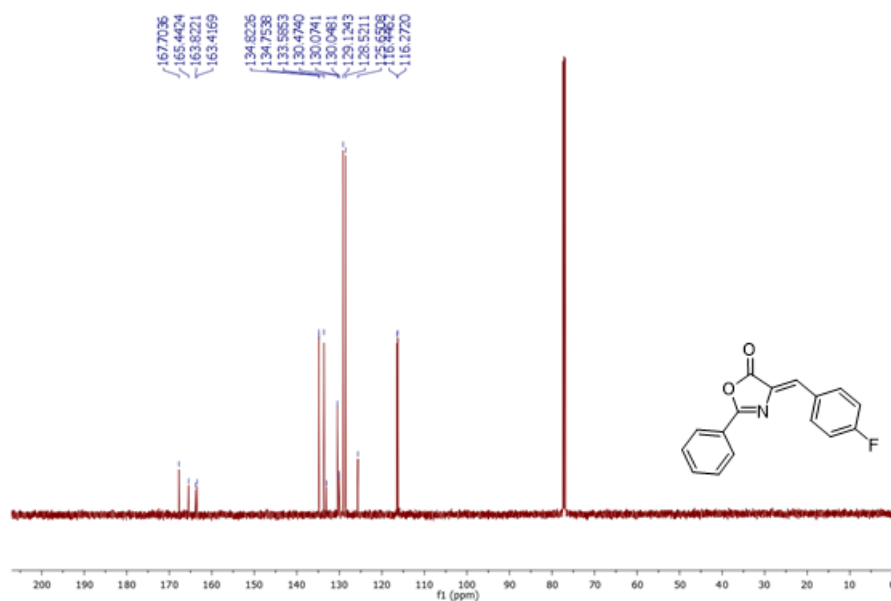
Figura 29 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 1c ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



Fonte: Elaborado pela própria autora

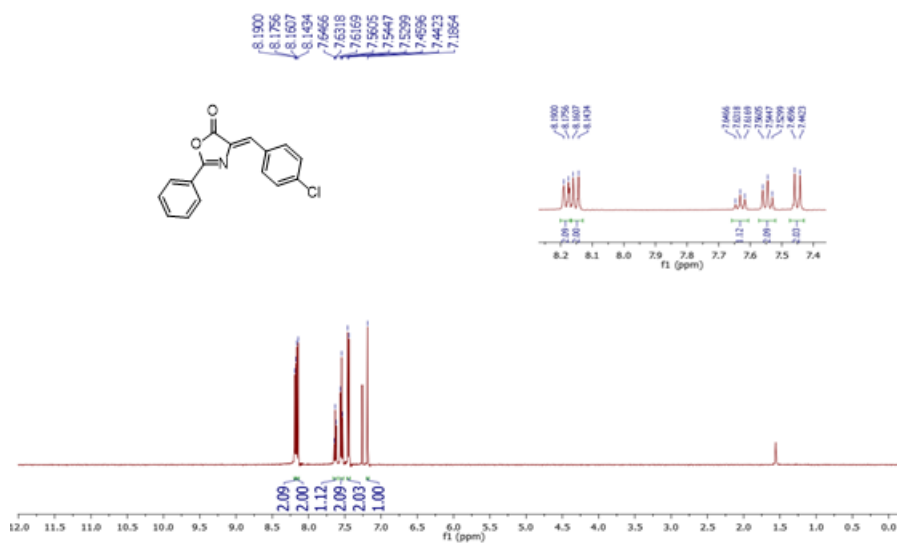


Figura 30 -Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 1c ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



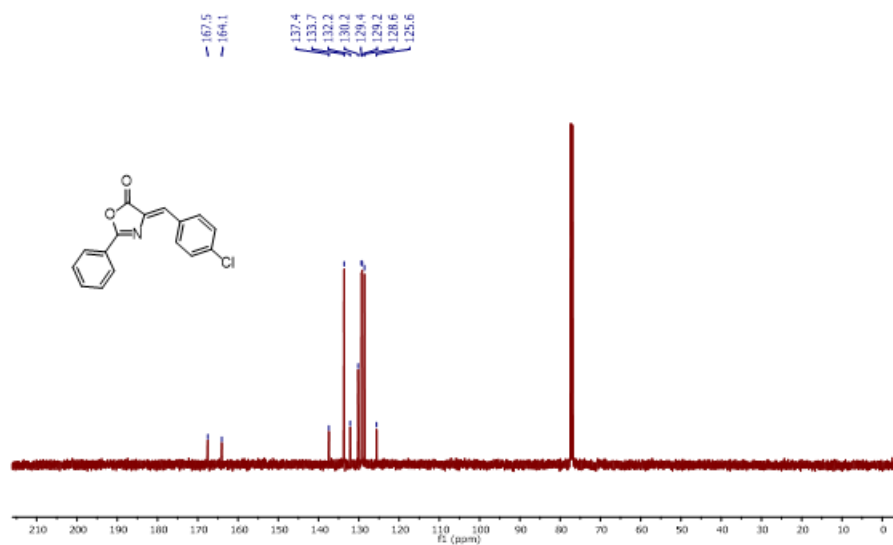
Fonte: Elaborado pela própria autora

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



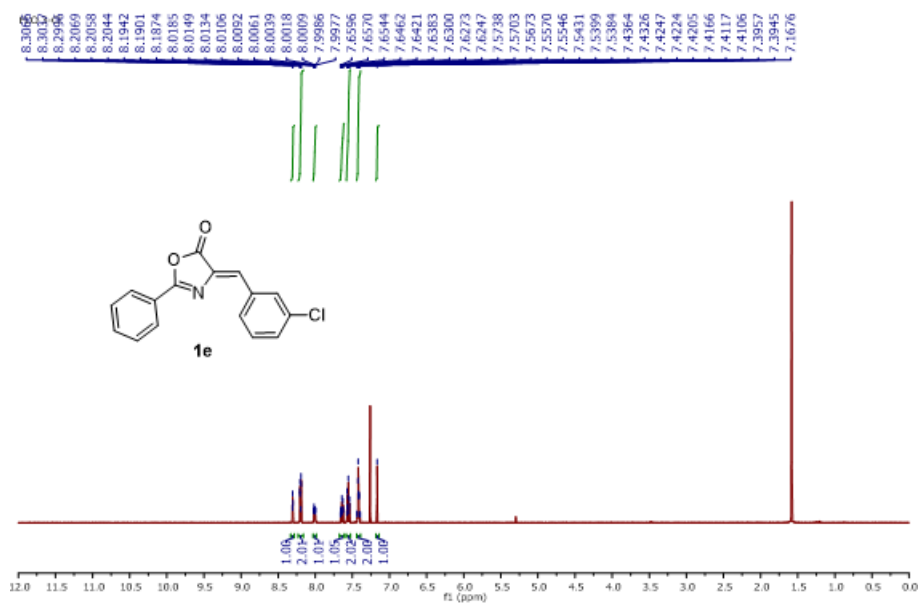
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 32 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 1d ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



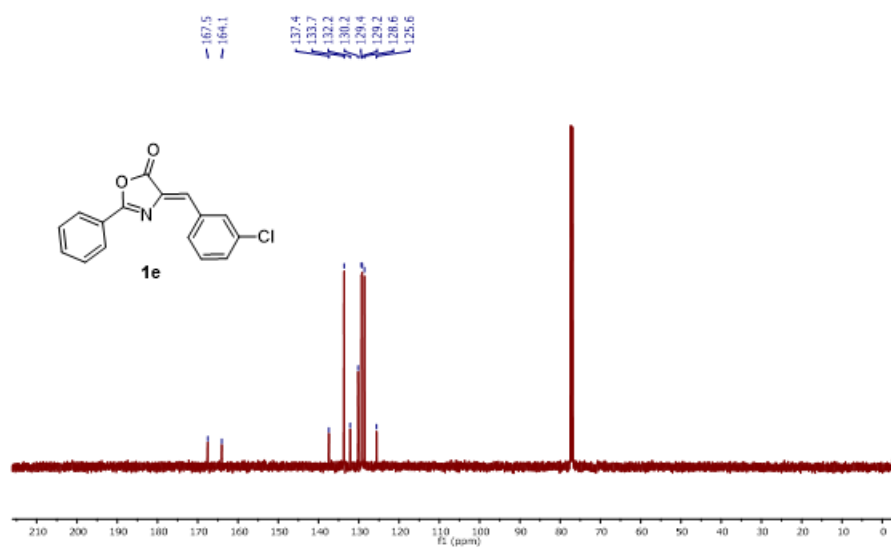
Fonte: Elaborado pela própria autora

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



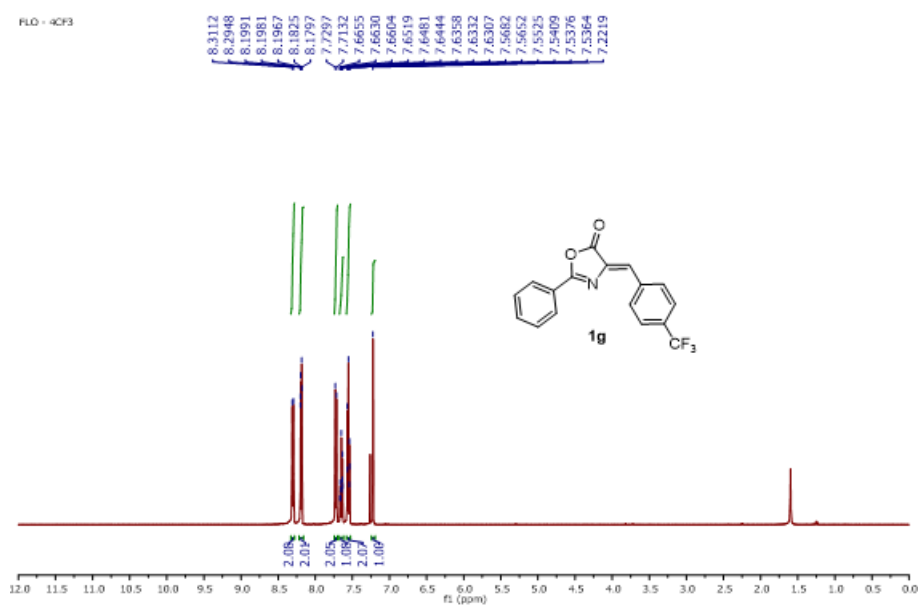
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 34 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 1e ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



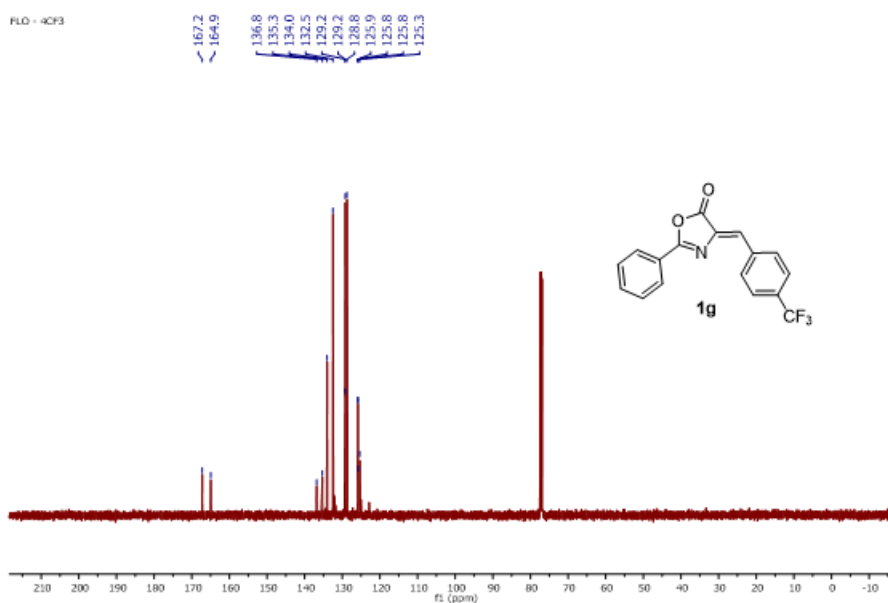
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 35 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 1f ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



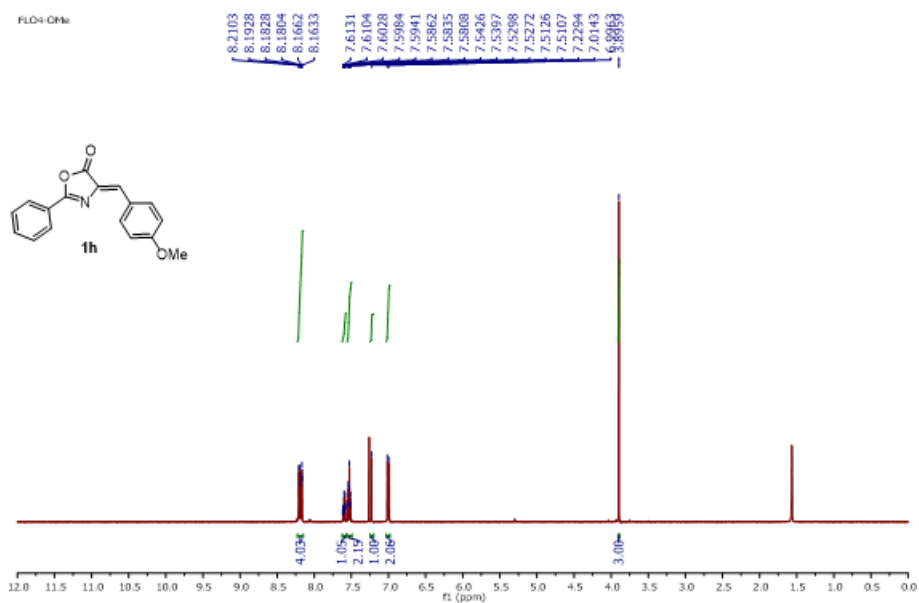
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 36 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 1f ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



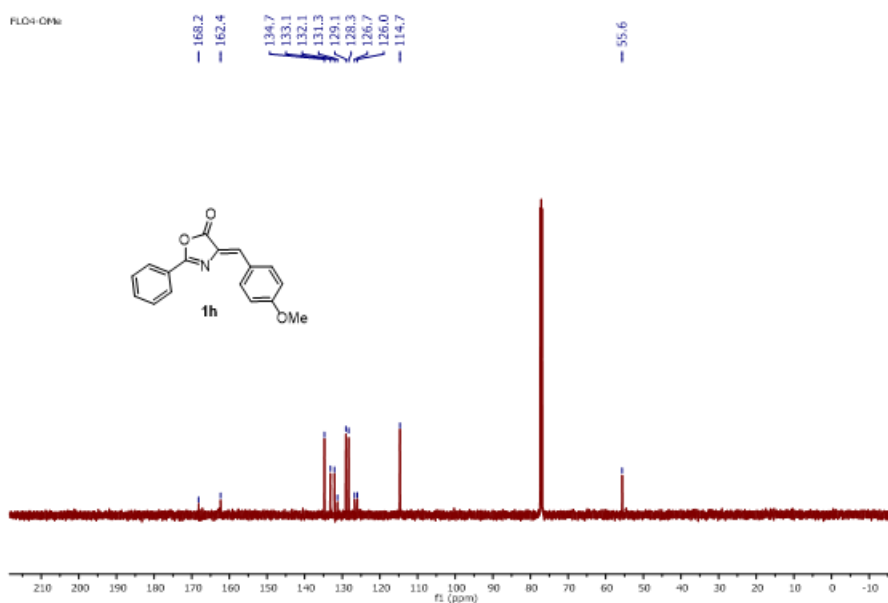
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 37 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 1g ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



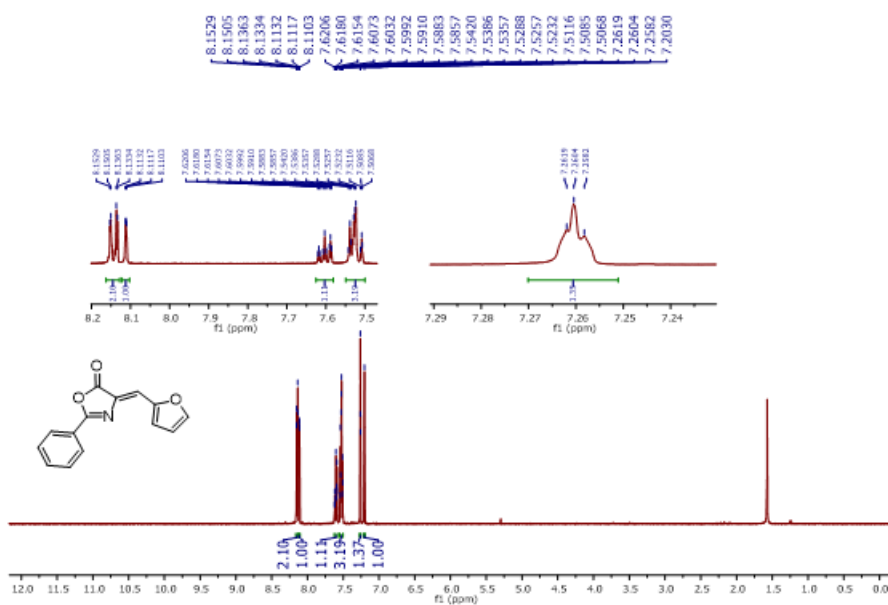
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 38 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 1g ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



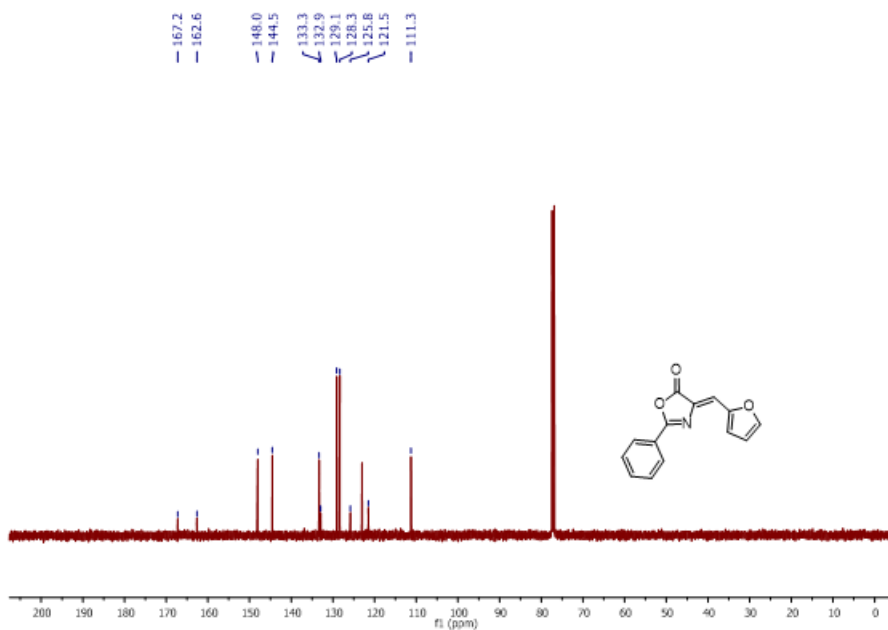
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 39 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



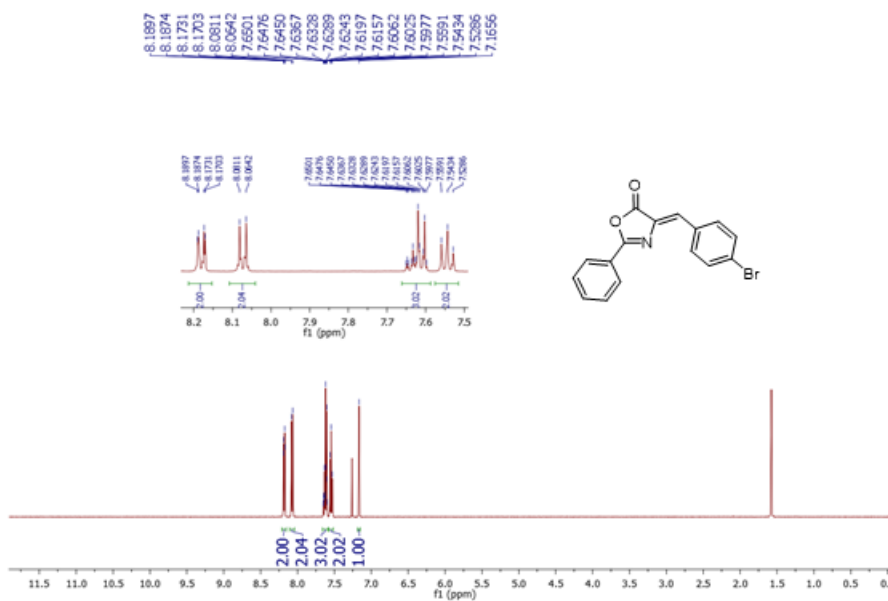
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 40 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto  $1^{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



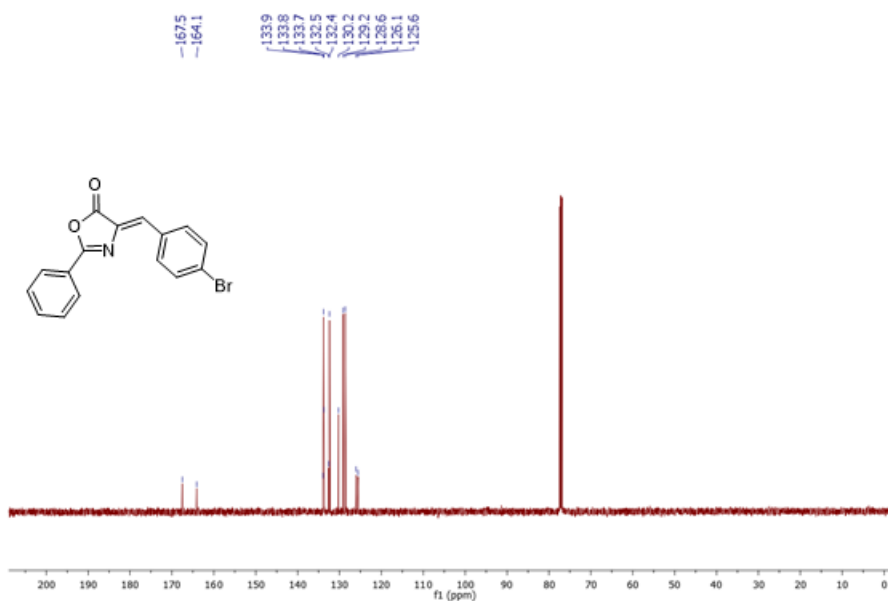
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 41 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto  $1^{\text{i}}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



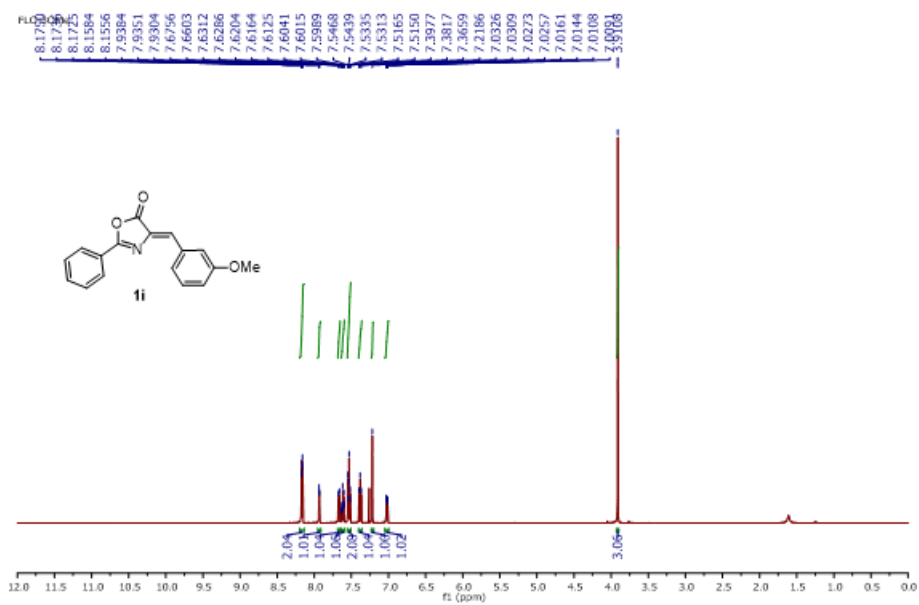
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 42 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 1i ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



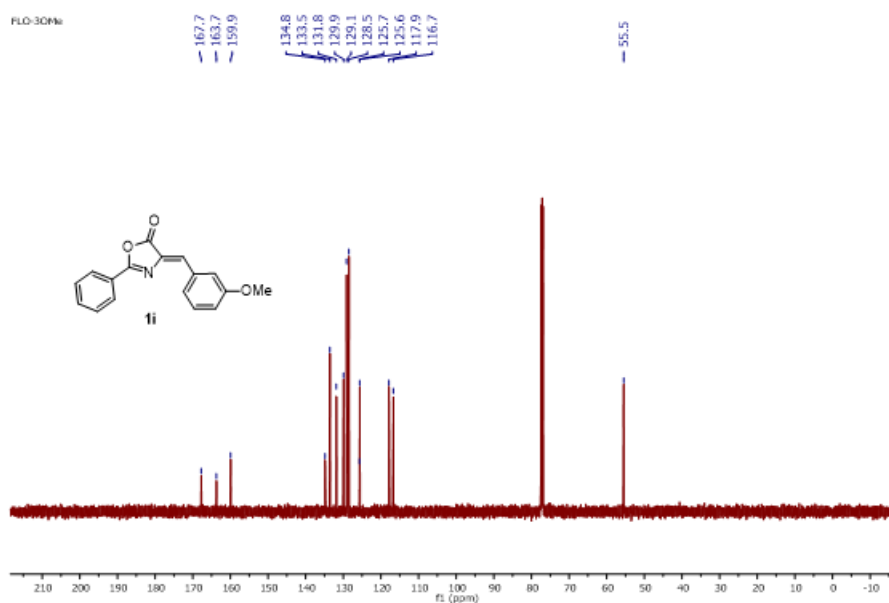
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 43 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 1j ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



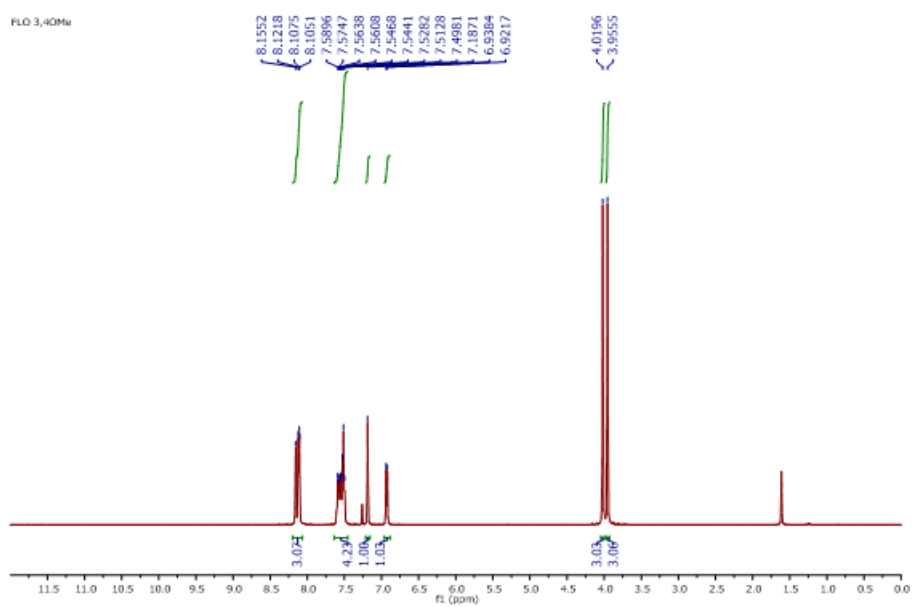
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 44 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 1j ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



Fonte: Elaborado pela própria autora

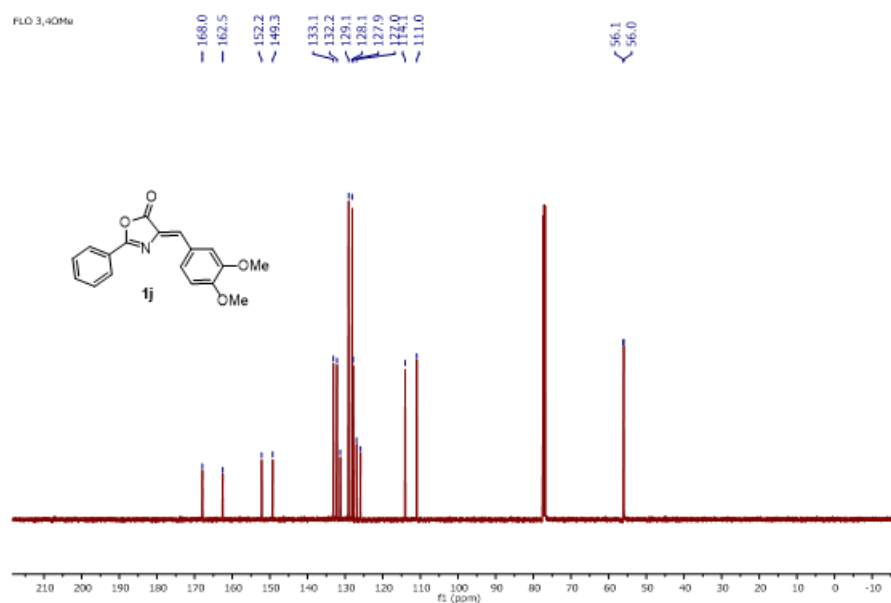
Figura 45 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 1k ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



Fonte: Elaborado pela própria autora

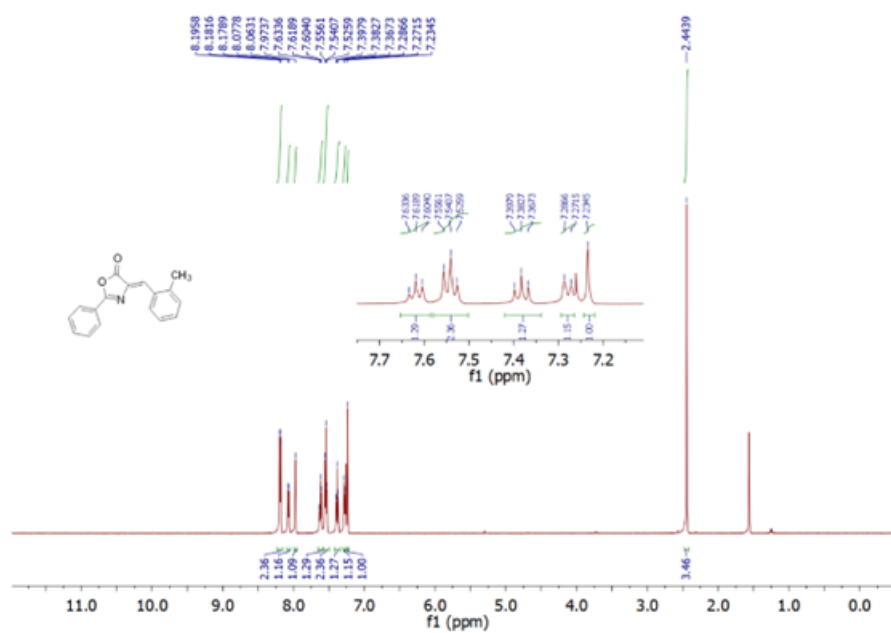


Figura 46 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 1k ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



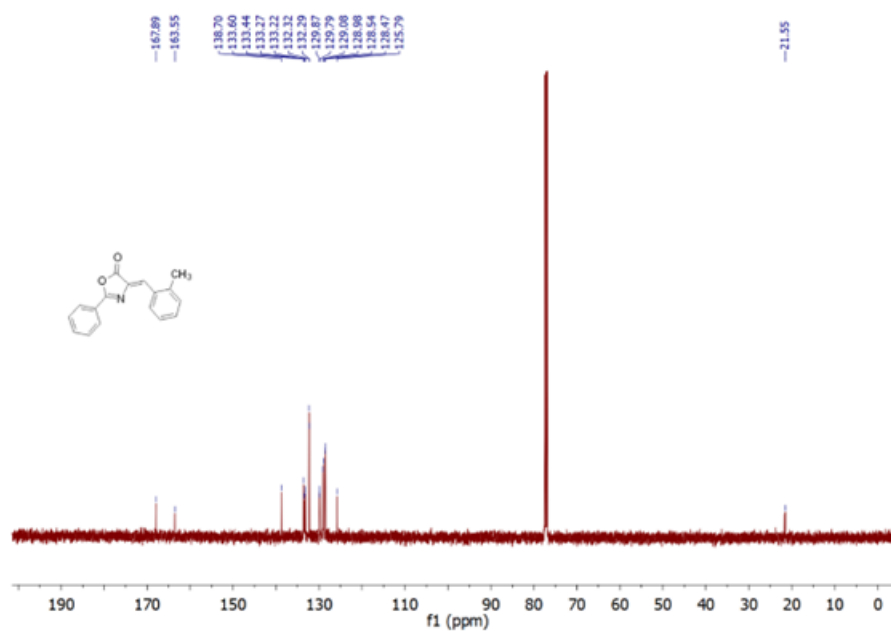
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 47 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 1l ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



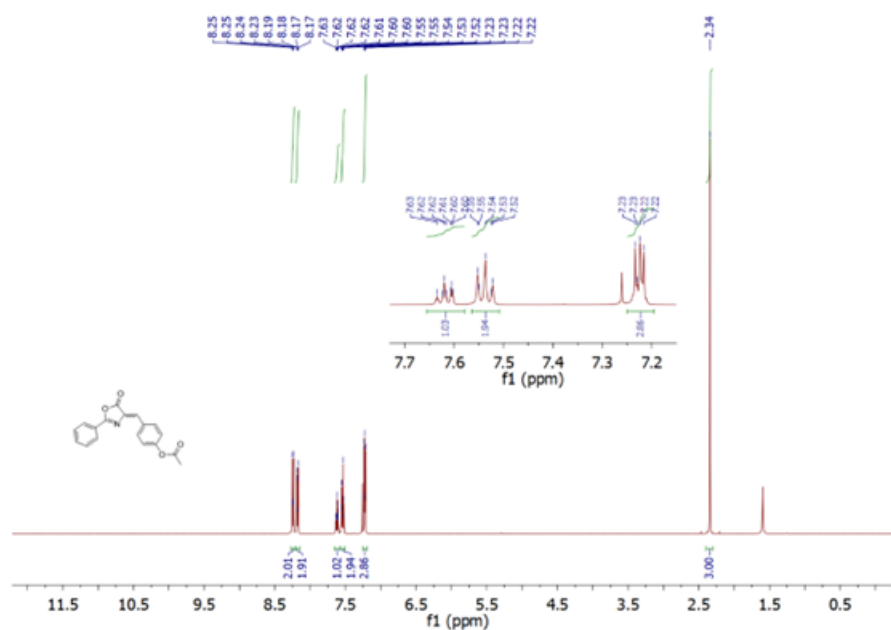
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 48 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 1l ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



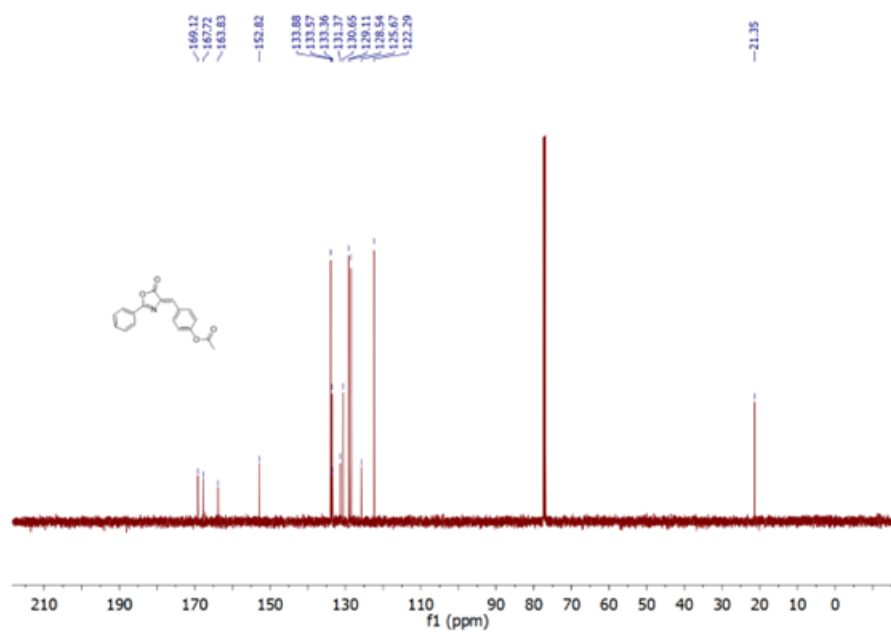
Fonte: Elaborado pela própria autora

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



Fonte: Elaborado pela própria autora

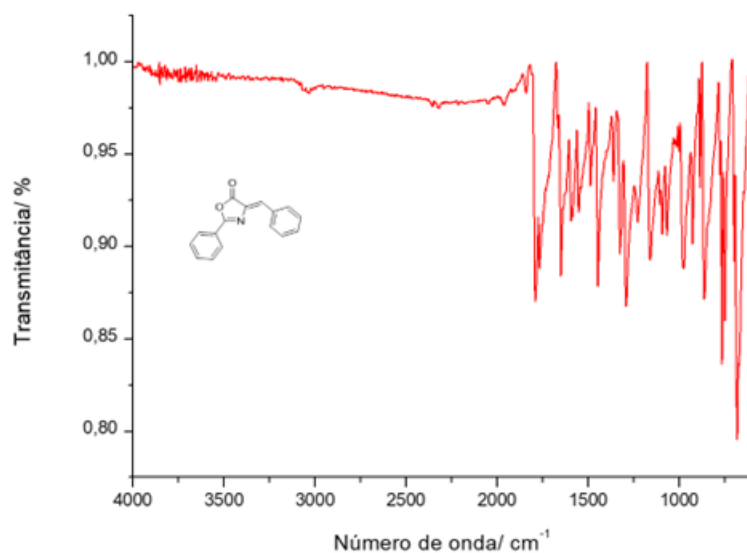
Figura 50 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 1m ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



Fonte: Elaborado pela própria autora

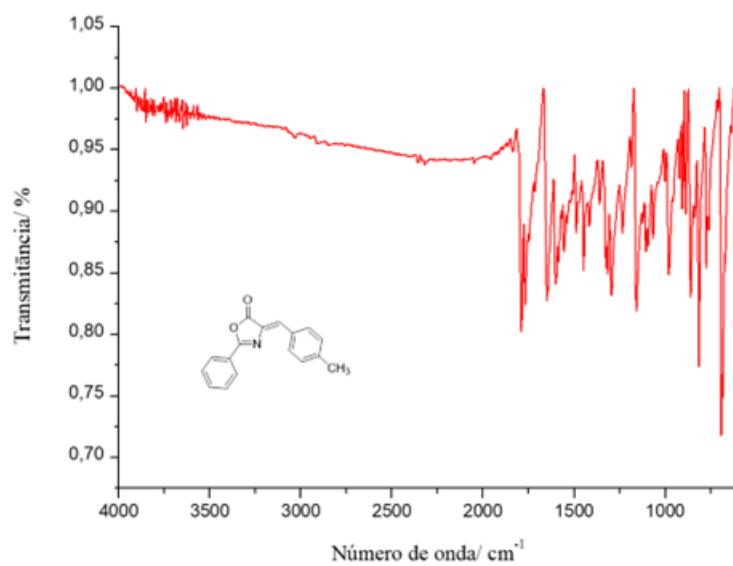
APÊNDICE C – Seção de espectros de IV das Azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl

Figura 51 - Espectro de IV da azalactona 1a



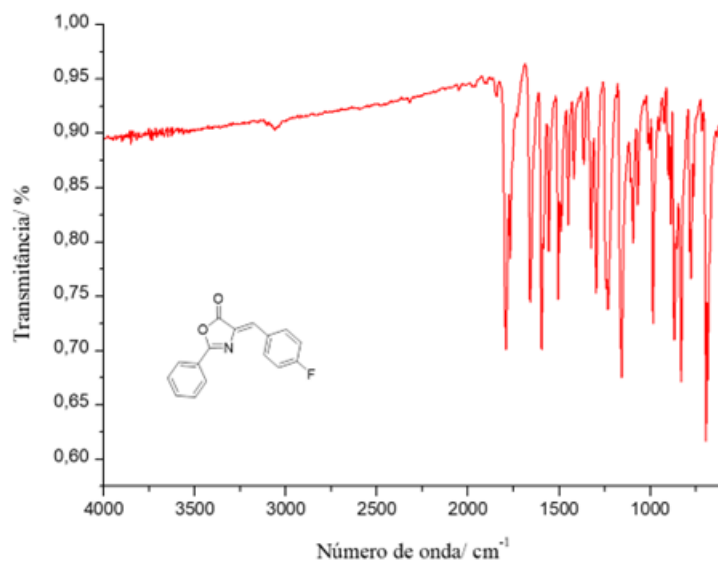
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 52 - Espectro de IV da azalactona 1b



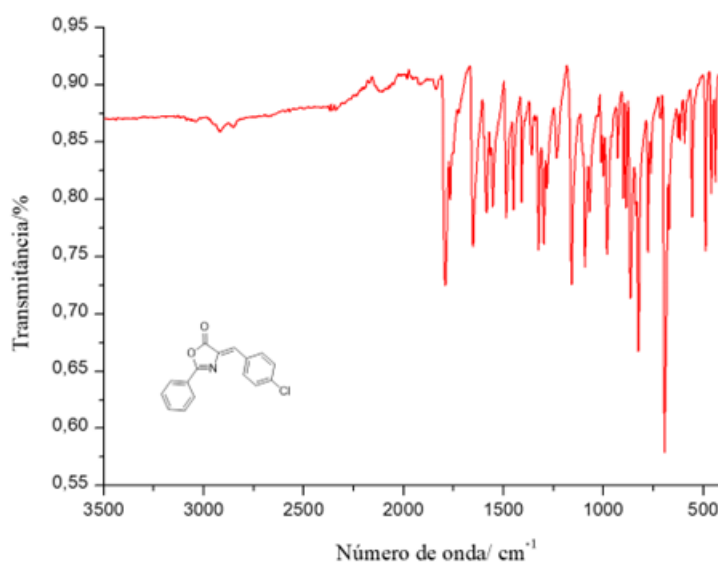
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 53 - Espectro de IV da azalactona 1c



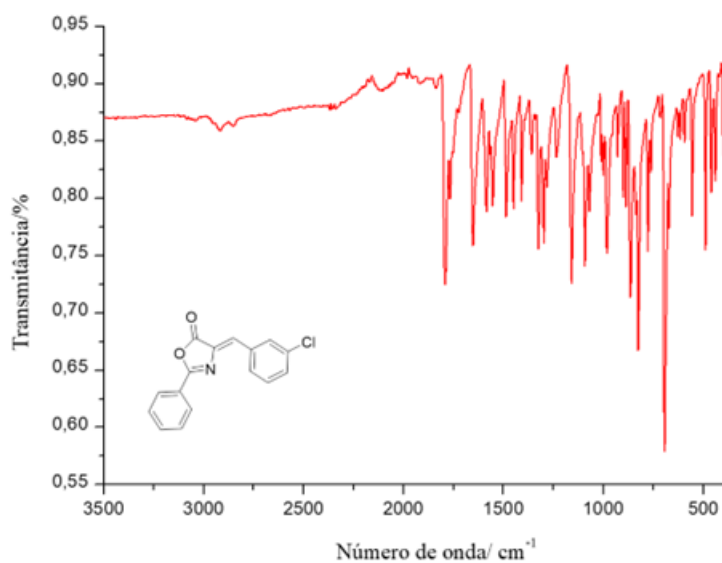
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 54 - Espectro de IV da azalactona 1d



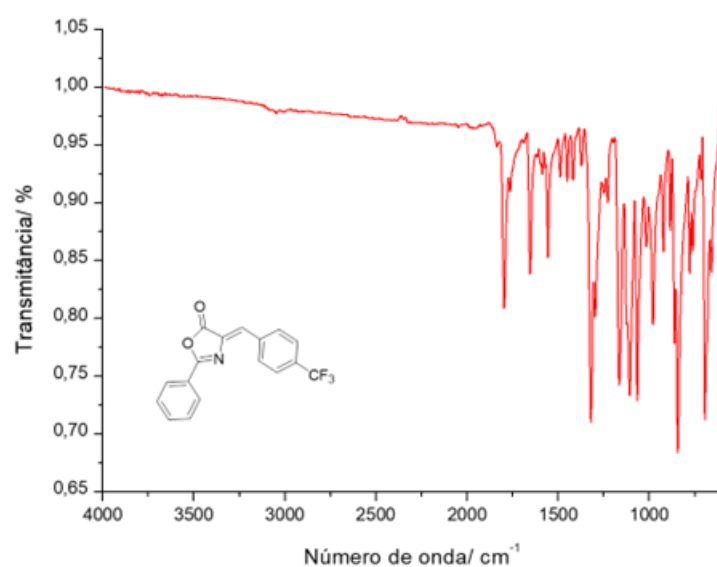
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 55 - Espectro de IV da azalactona 1e



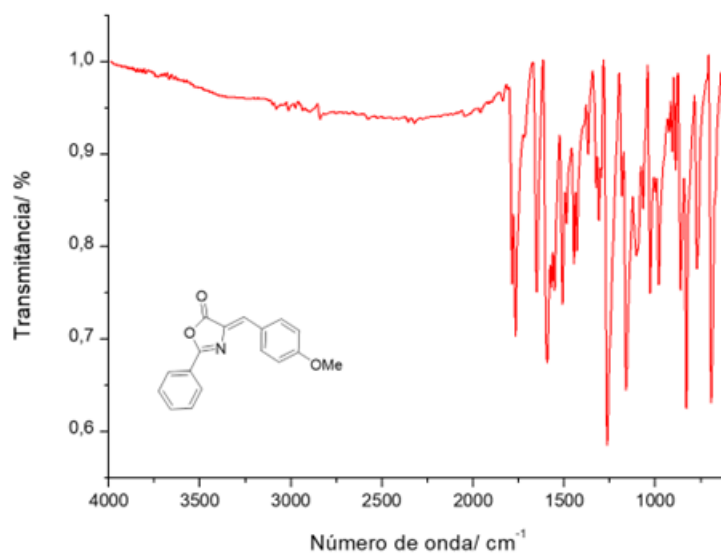
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 56 - Espectro de IV da azalactona 1f

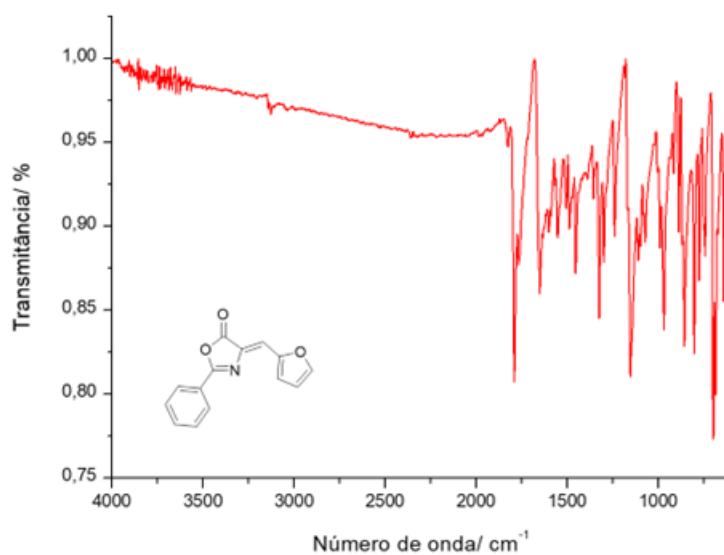


Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 57 - Espectro de IV da azalactona 1g

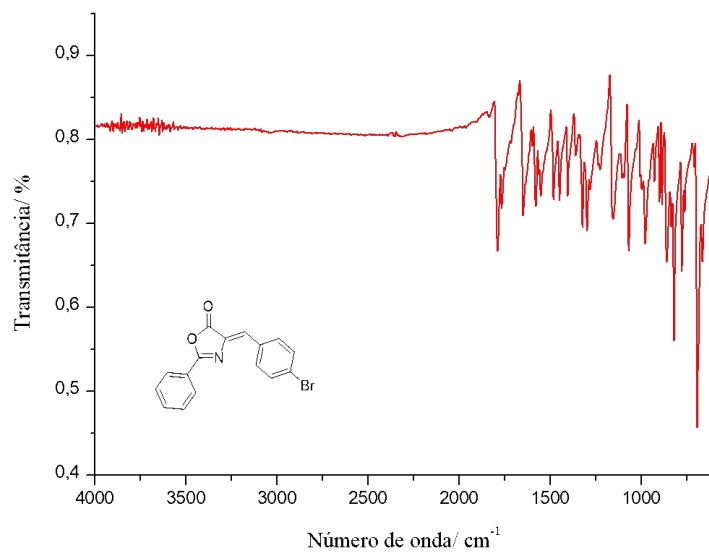


Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 58 - Espectro de IV da azalactona <sup>1</sup>H

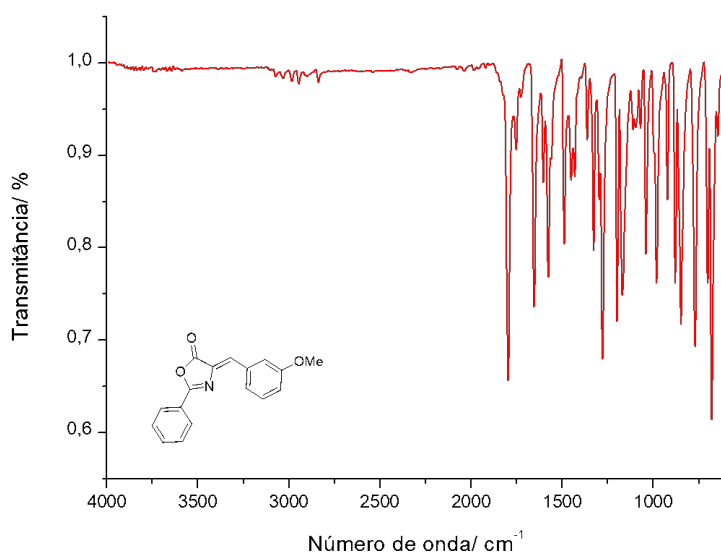
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 59 - Espectro de IV da azalactona 1i



Fonte: Elaborado pela própria autora

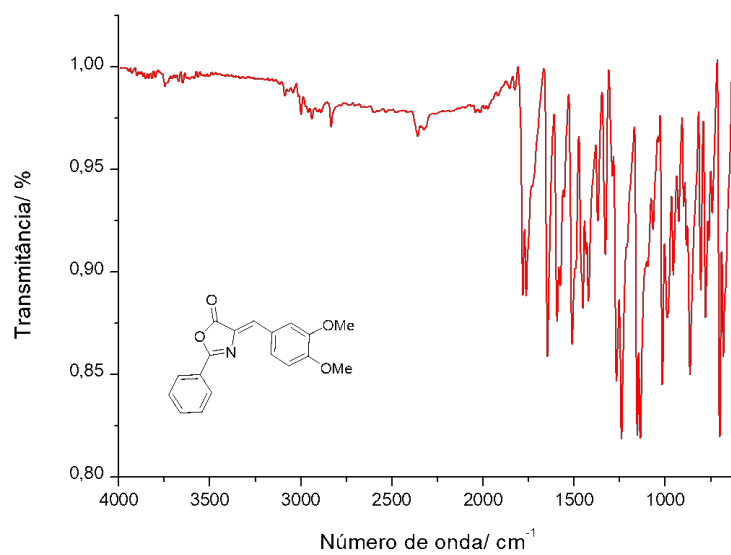
Figura 60 - Espectro de IV da azalactona 1j



Fonte: Elaborado pela própria autora



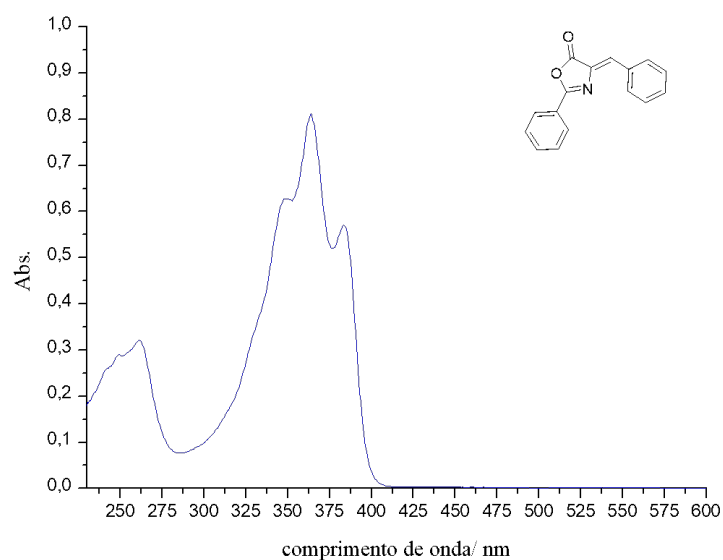
Figura 61 - Espectro de IV da azalactona 1k



Fonte: Elaborado pela própria autora

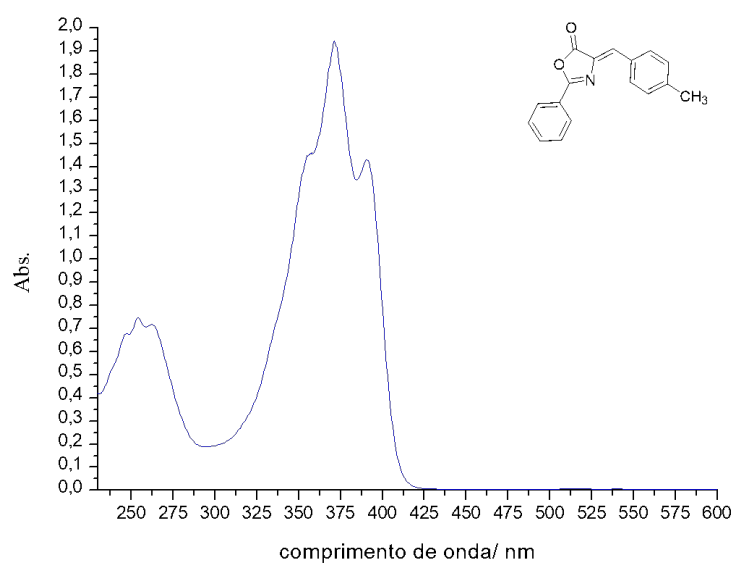
## APÊNDICE D – Seção de espectros de UV-vis das Azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl

Figura 62 - Espectro de UV-vis da azalactona 1a



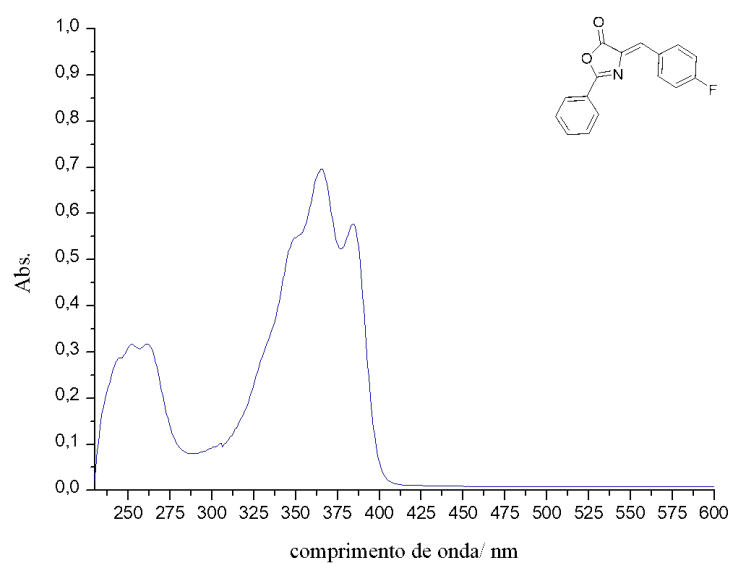
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 63 - Espectro de UV-vis da azalactona 1b



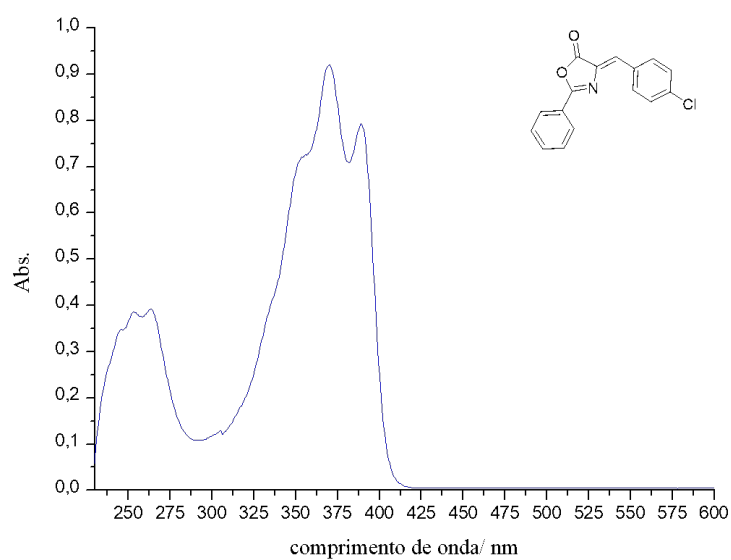
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 64 - Espectro de UV-vis da azalactona 1c



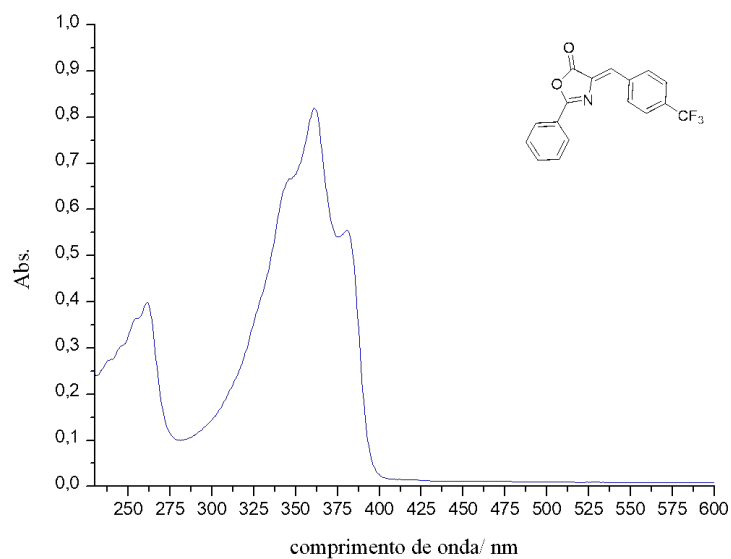
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 65 - Espectro de UV-vis da azalactona 1d



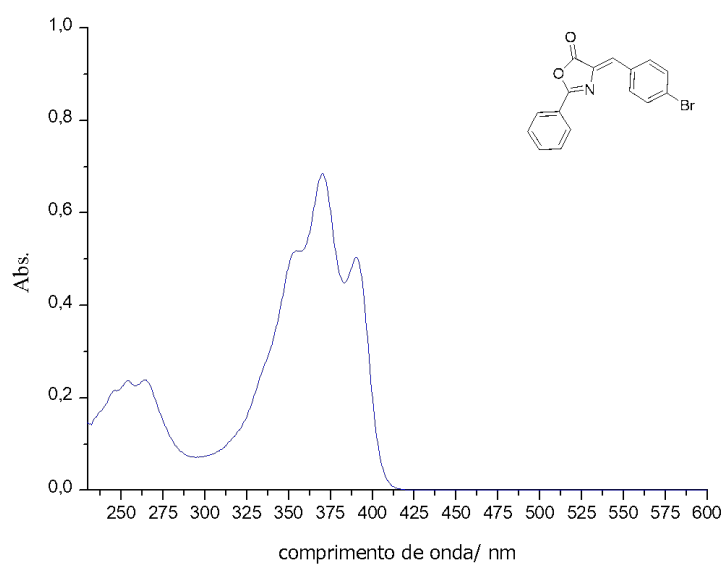
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 66 - Espectro de UV-vis da azalactona 1f



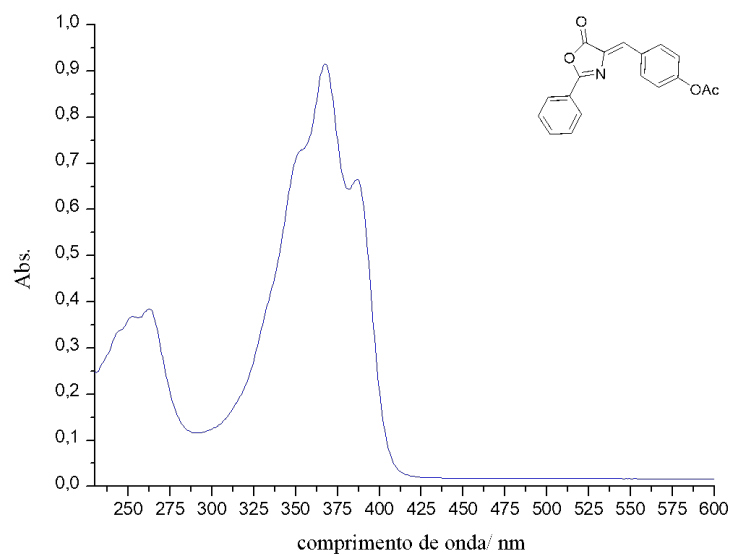
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 67 - Espectro de UV-vis da azalactona 1i



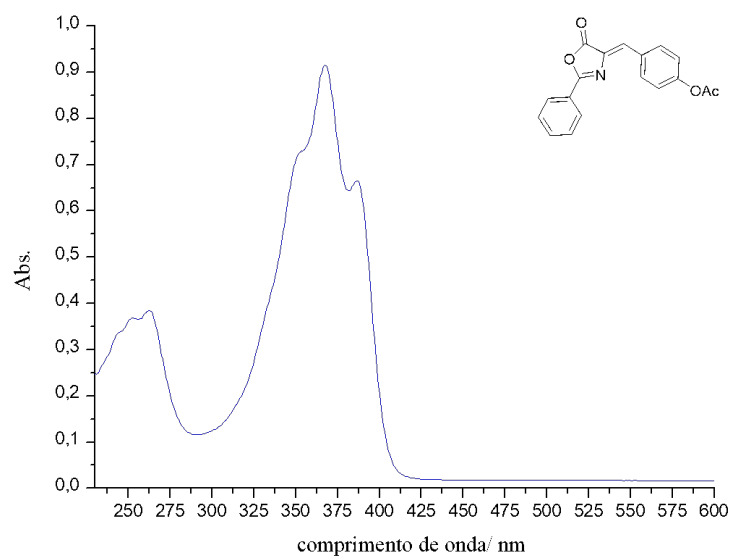
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 68 - Espectro de UV-vis da azalactona 1j



Fonte: Elaborado pela própria autora

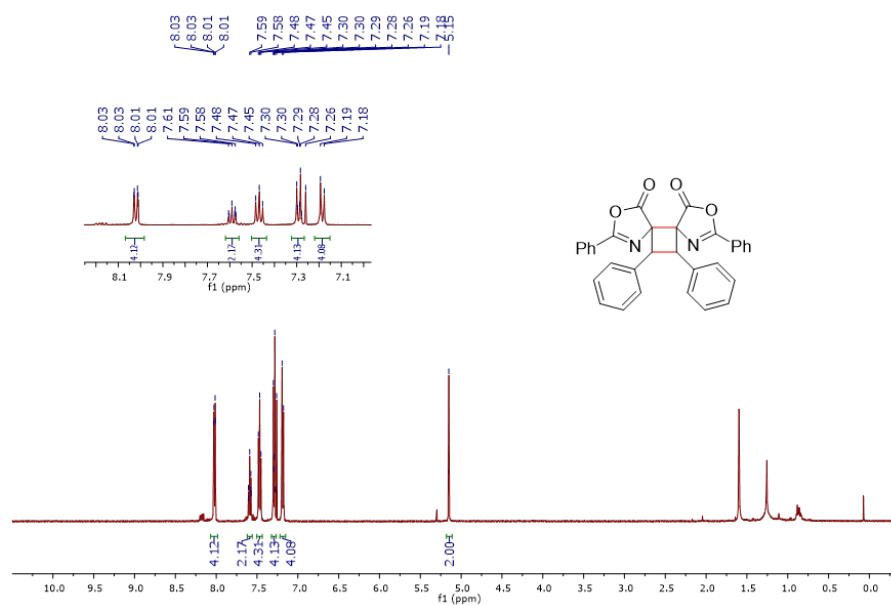
Figura 68 - Espectro de UV-vis da azalactona 1m



Fonte: Elaborado pela própria autora

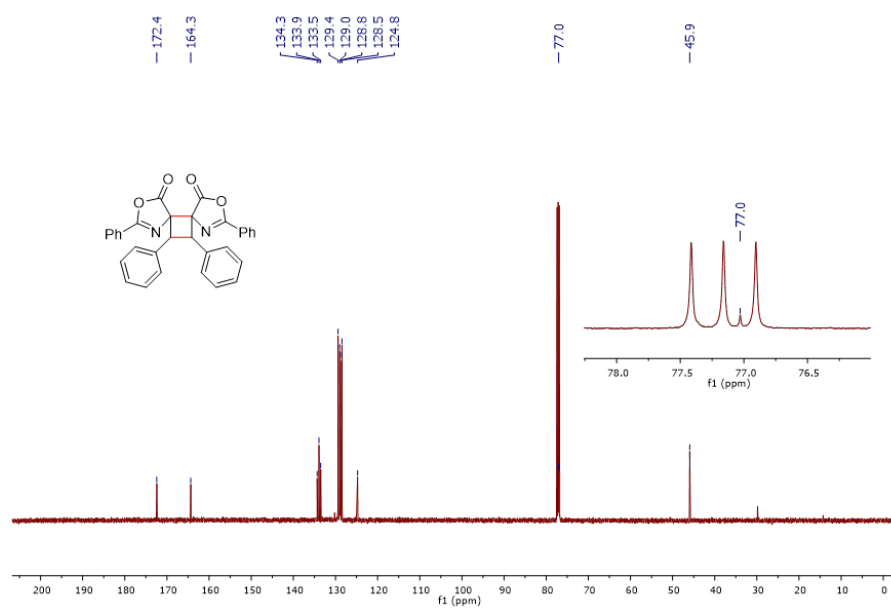
## APÊNDICE E – Seção de dados espectrais do cicloaduto 2a

Figura 69 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 2a ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



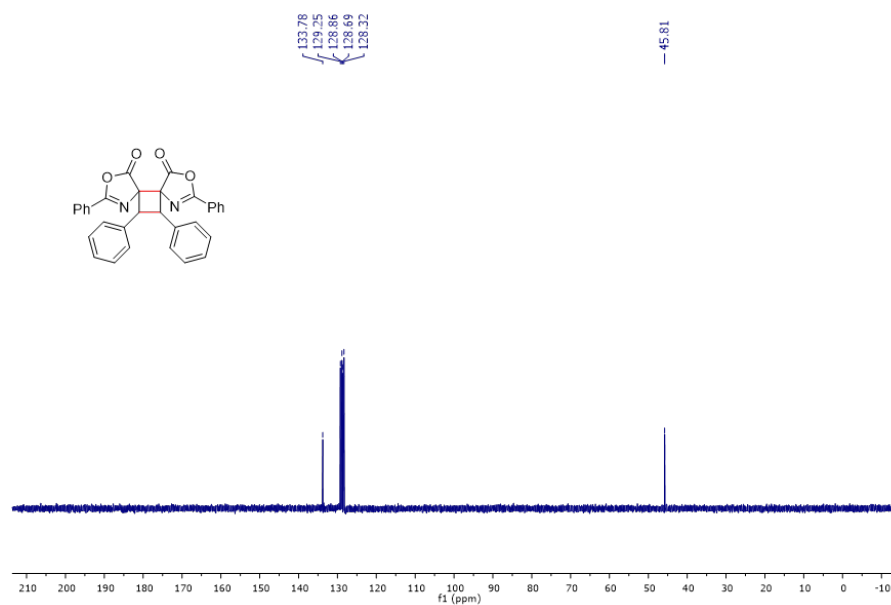
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 70 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 2a ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



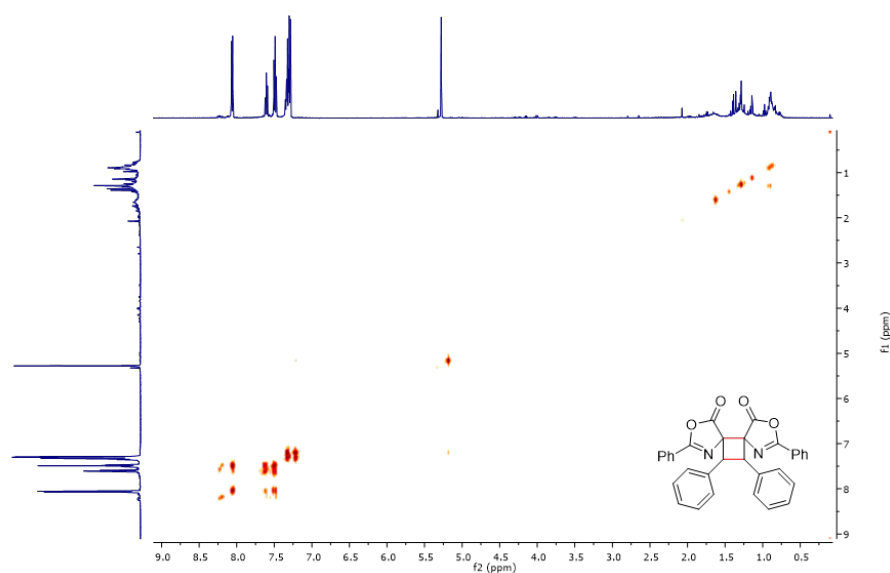
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 71 - Espectro de RMN DEPT135 (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 2a

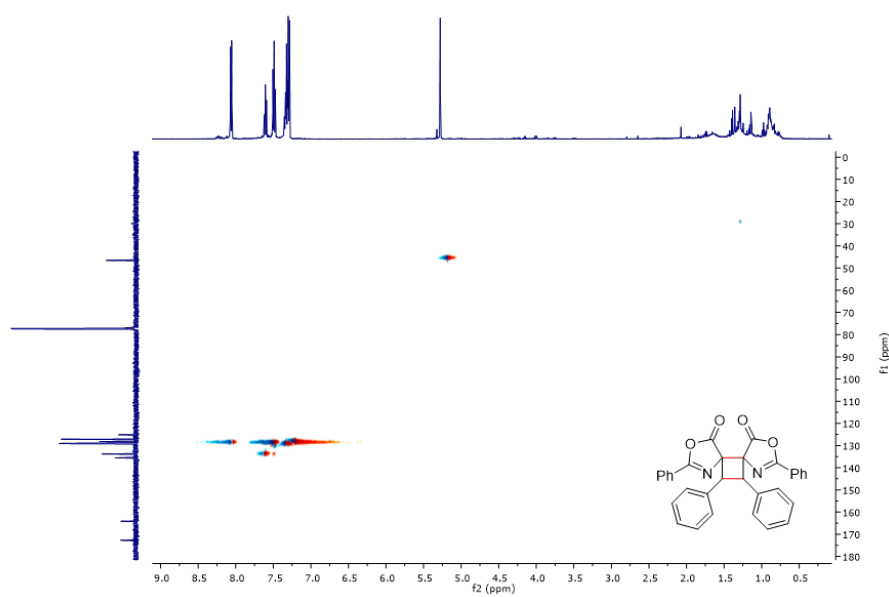


Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 72 - COSY ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto 2a

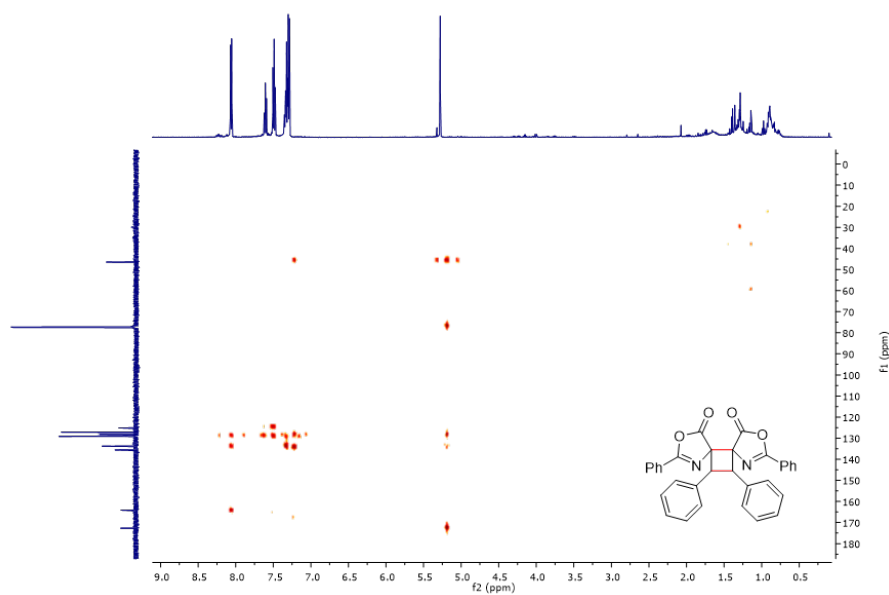


Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 73 - HSQC ( $\text{CDCl}_3$ ) do composto 2a

Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 74 - HMBC do composto 2a

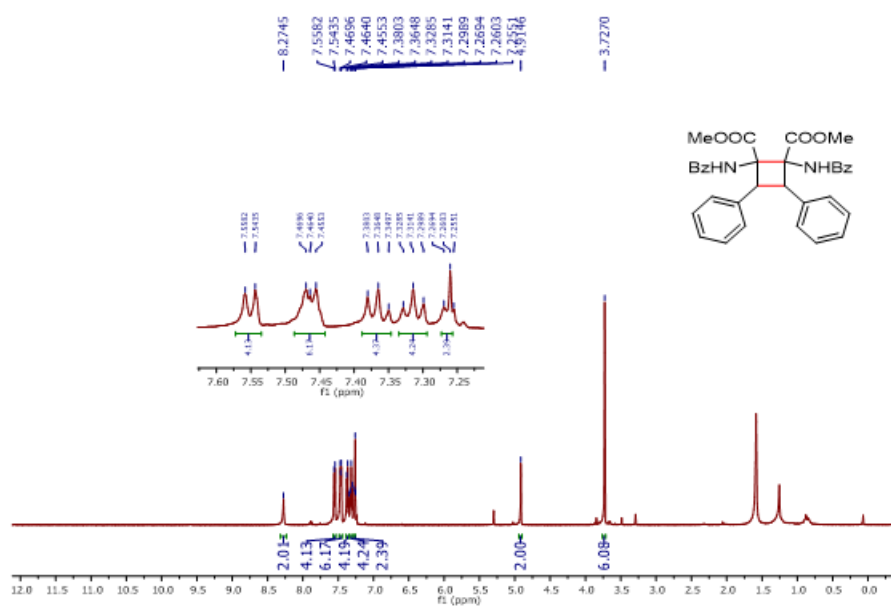


Fonte: Elaborado pela própria autora



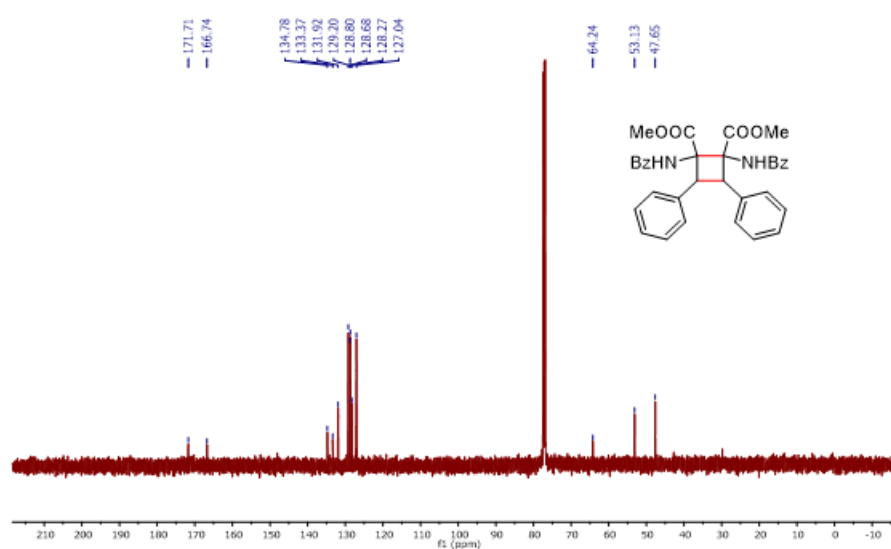
## APÊNDICE F – Seção de espectros de RMN dos cicloadutos 3a-h

Figura 75 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 3a ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



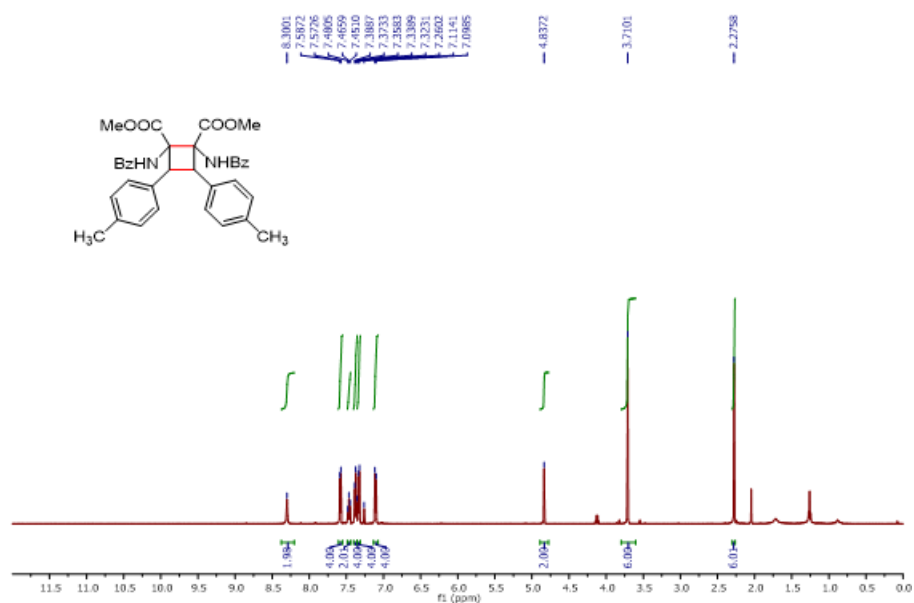
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 76 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 3a ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



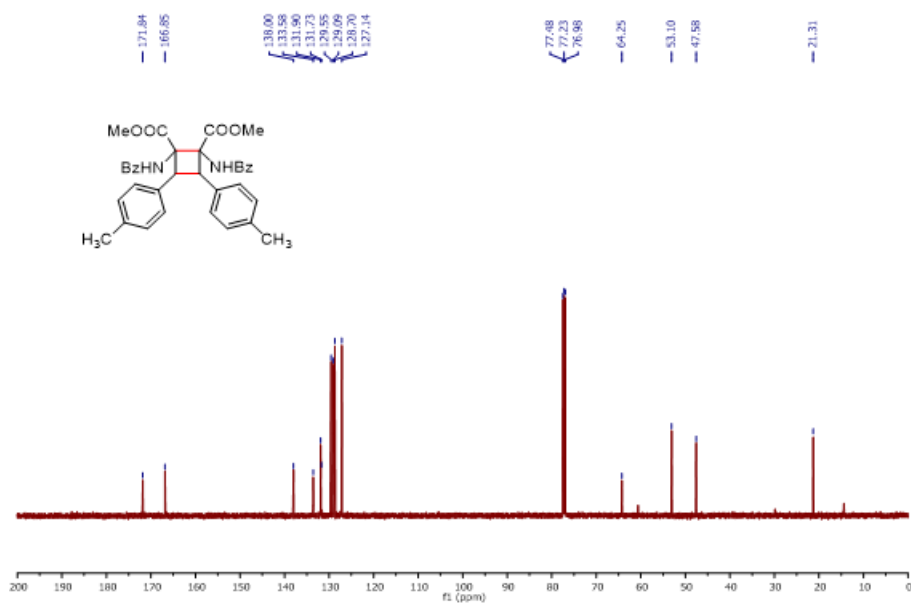
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 77 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 3b ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



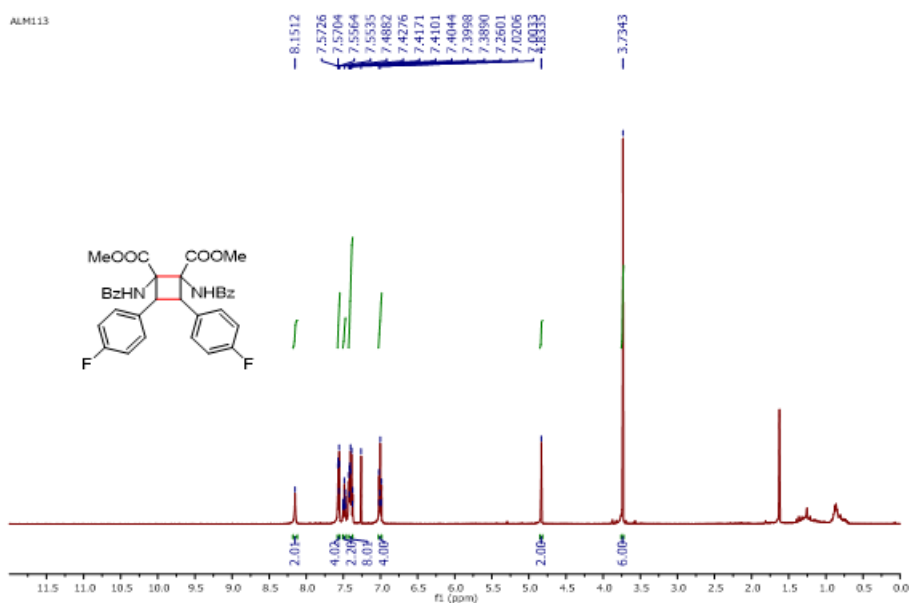
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 78 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 3b ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



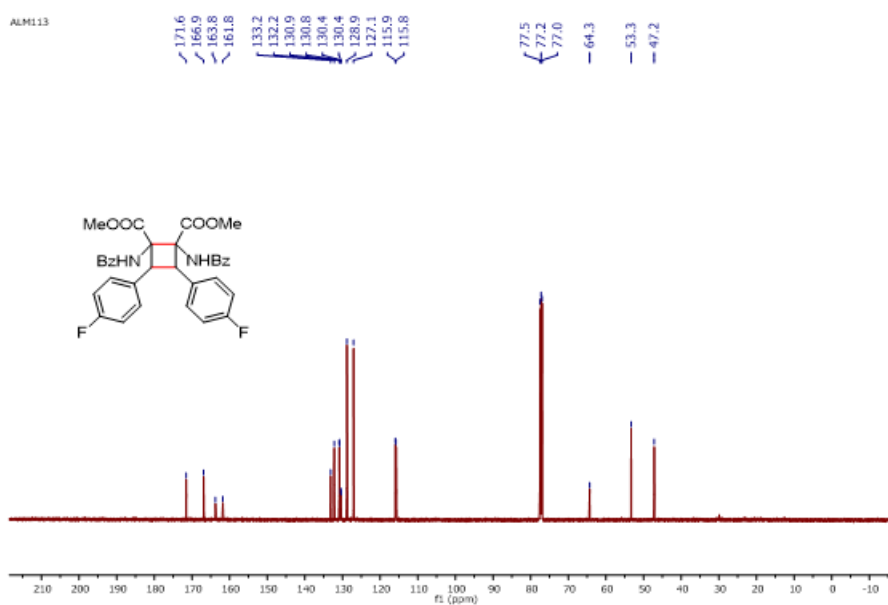
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 79 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 3c ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



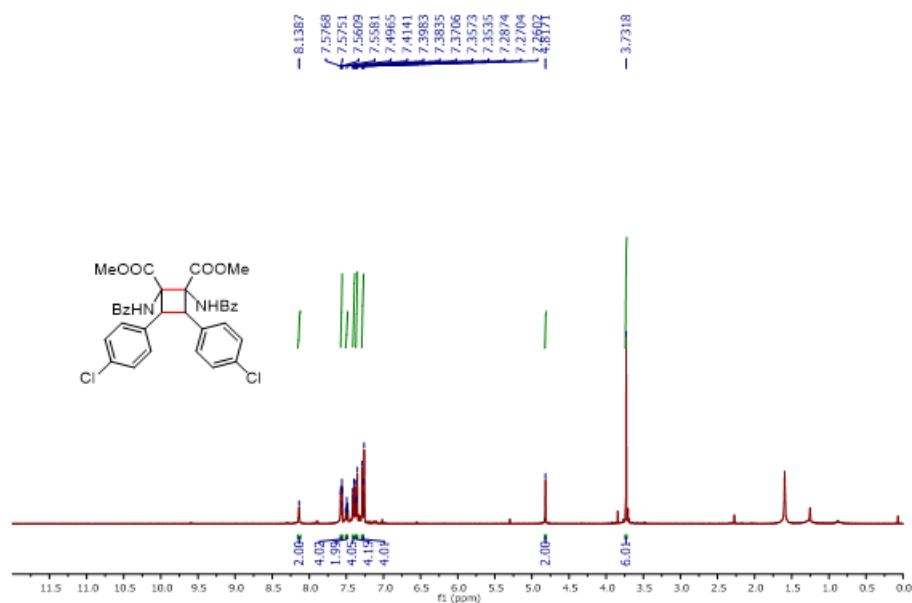
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 80 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 3c ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



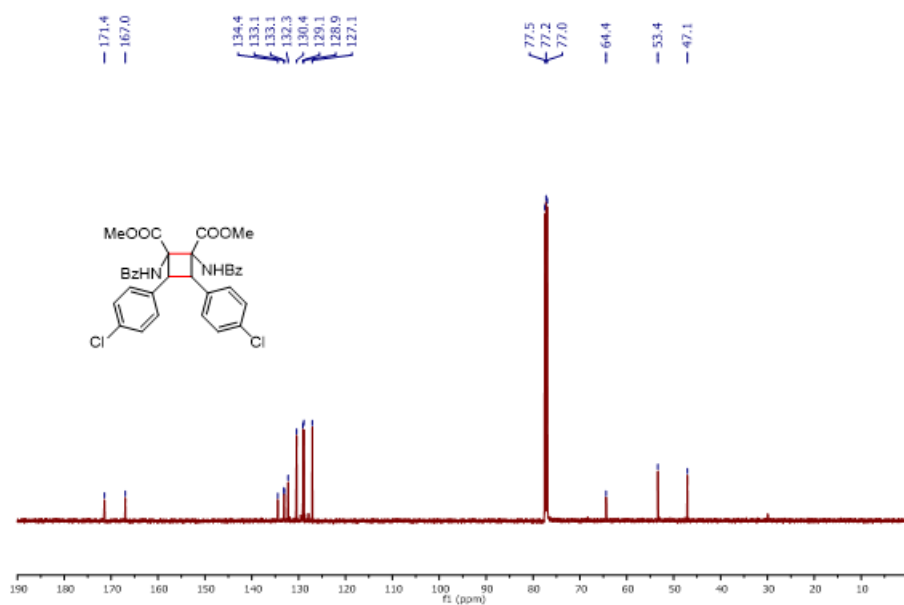
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 81 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 3d ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



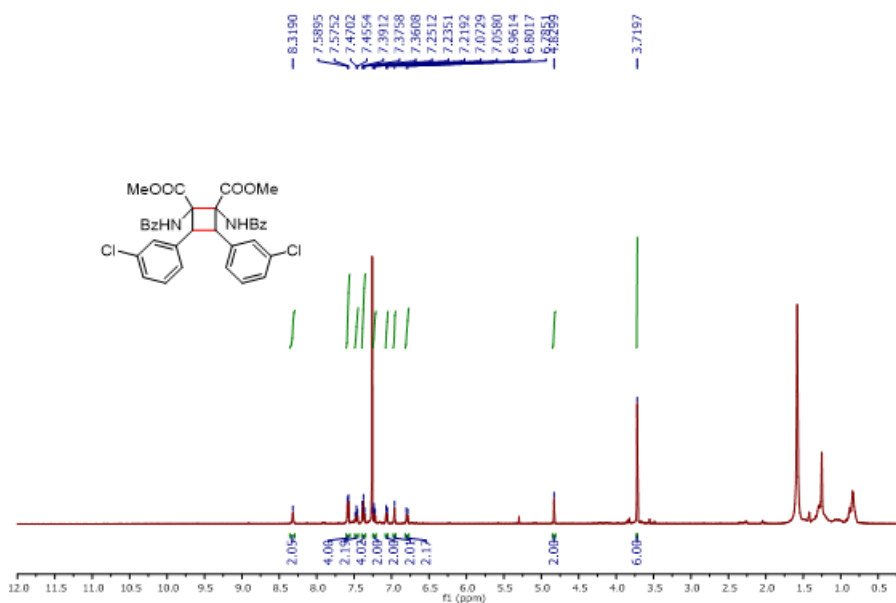
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 82 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 3d ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



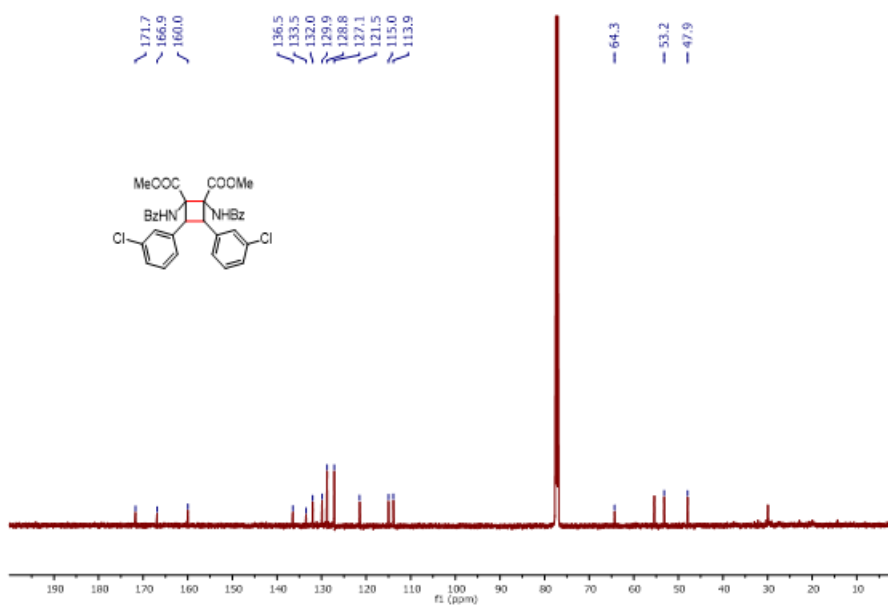
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 83 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 3e ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



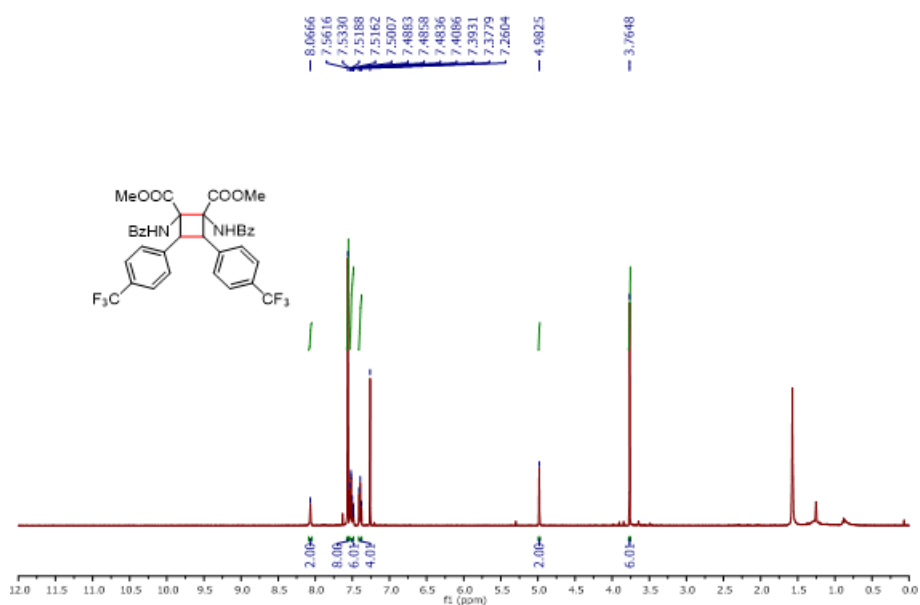
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 84 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 3e ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



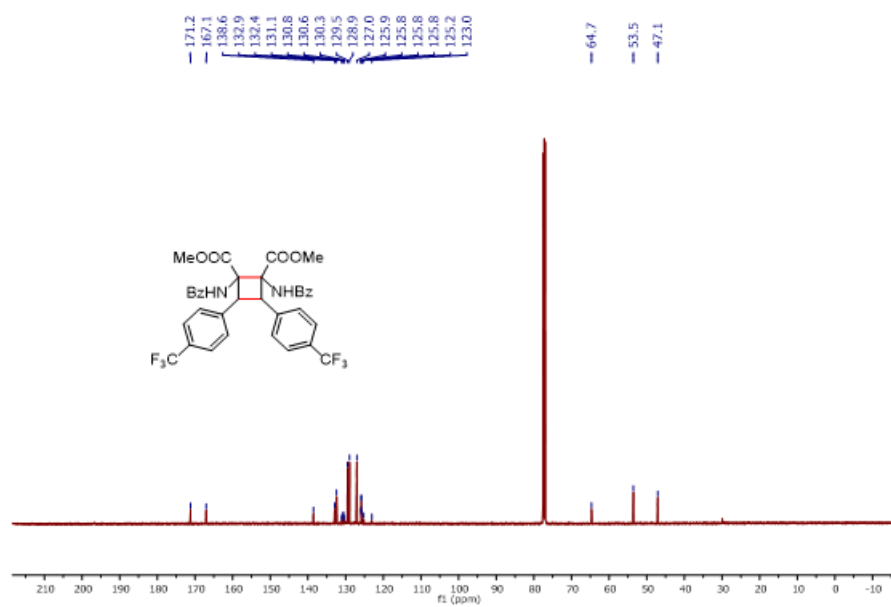
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 85 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 3f ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



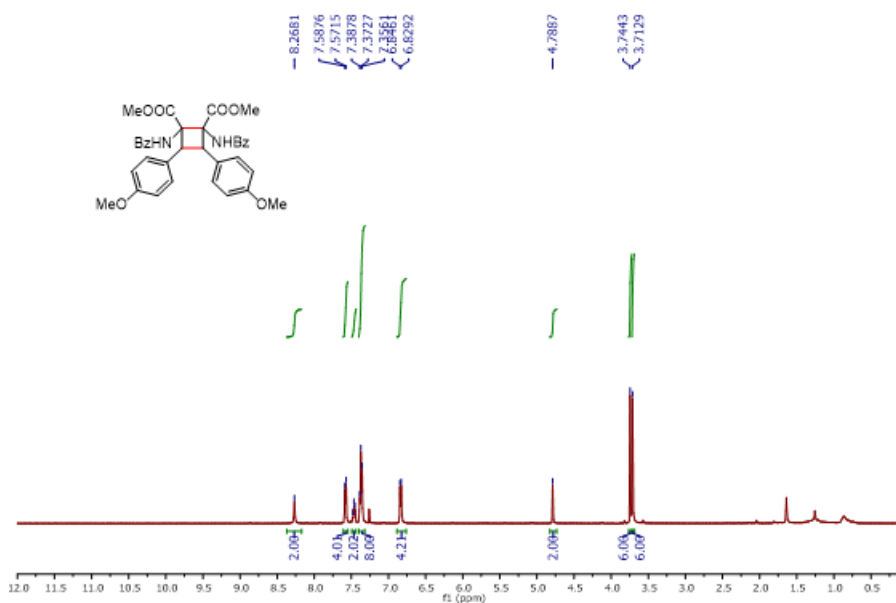
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 86 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 3f ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



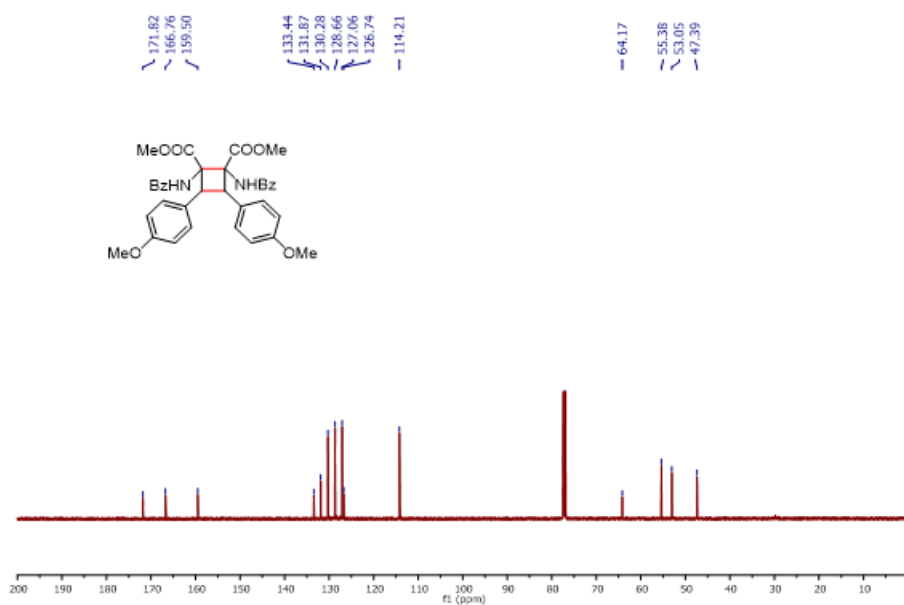
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 87 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 3g ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



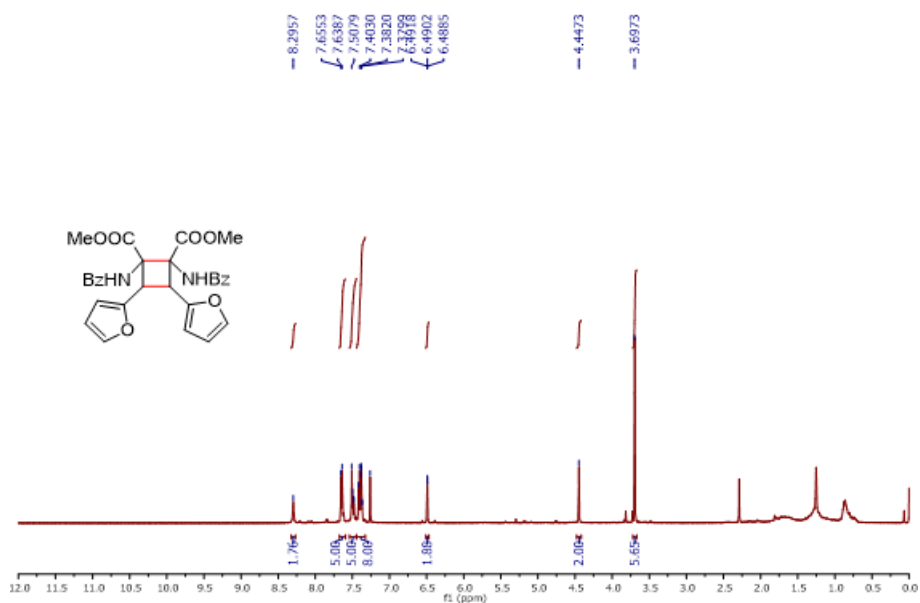
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 88 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 3g ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



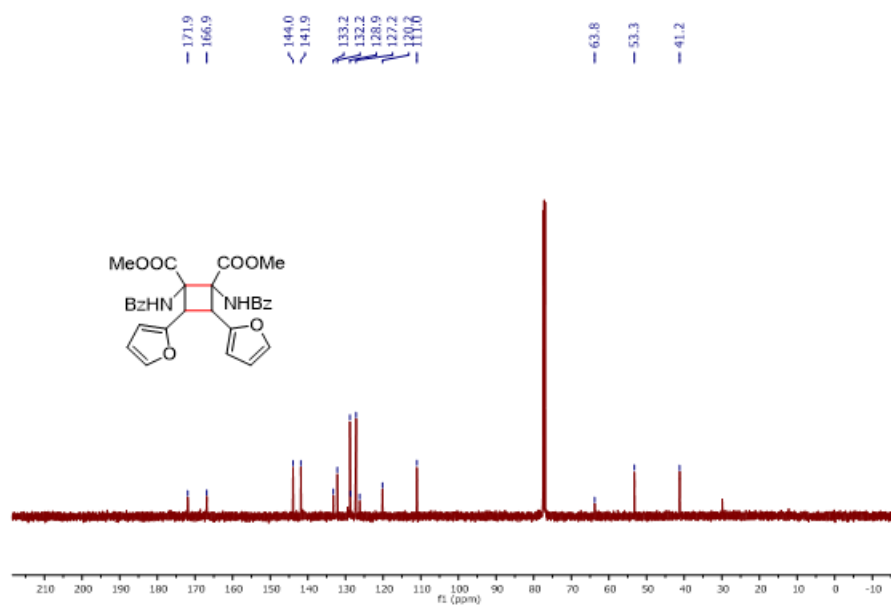
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 89 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 3h ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 90 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 3h ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)

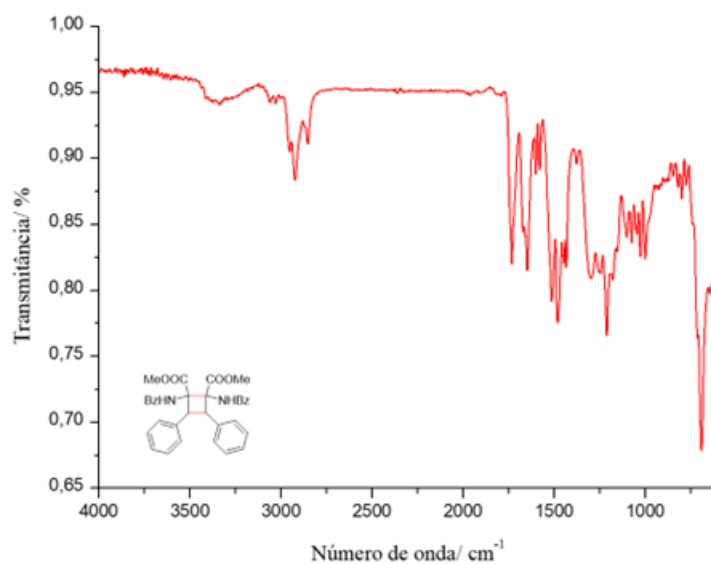


Fonte: Elaborado pela própria autora



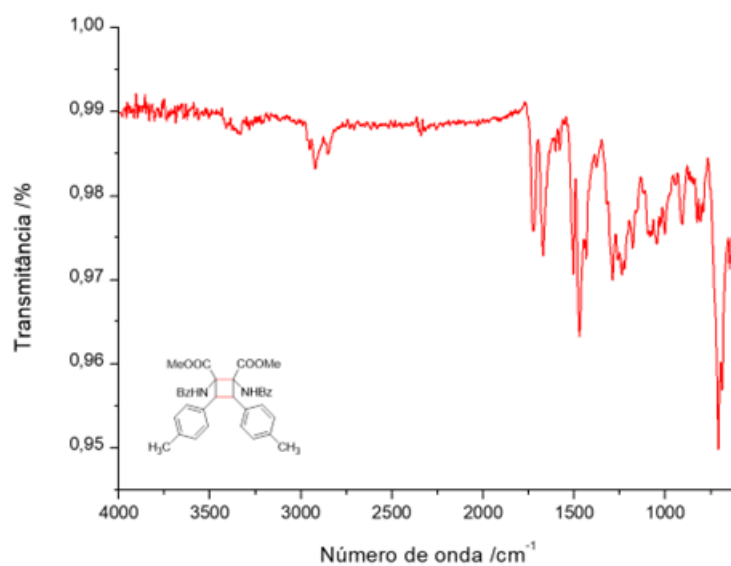
## APÊNDICE G – Seção de espectros de IV dos cicloadutos 3a-h

Figura 91 - Espectro de IV do cicloaduto 3a



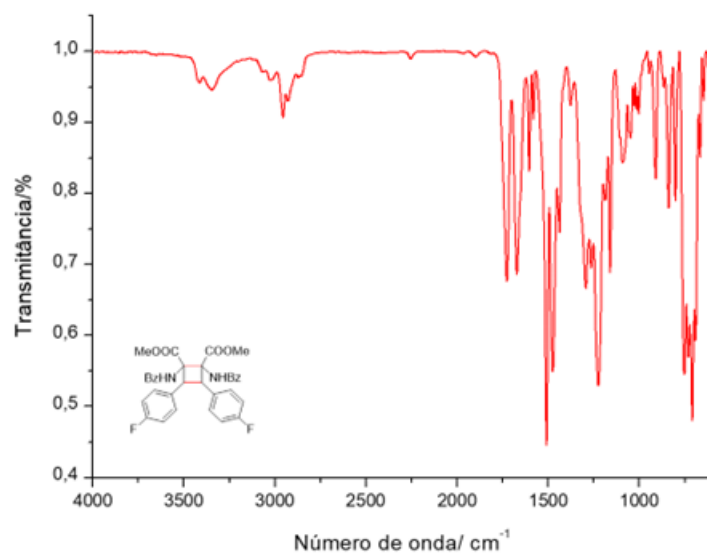
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 92 - Espectro de IV do cicloaduto 3b



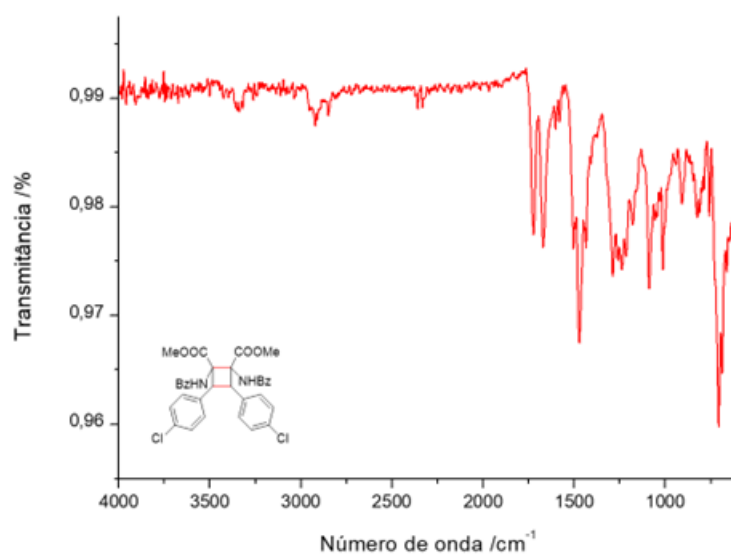
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 93 - Espectro de IV do cicloaduto 3c



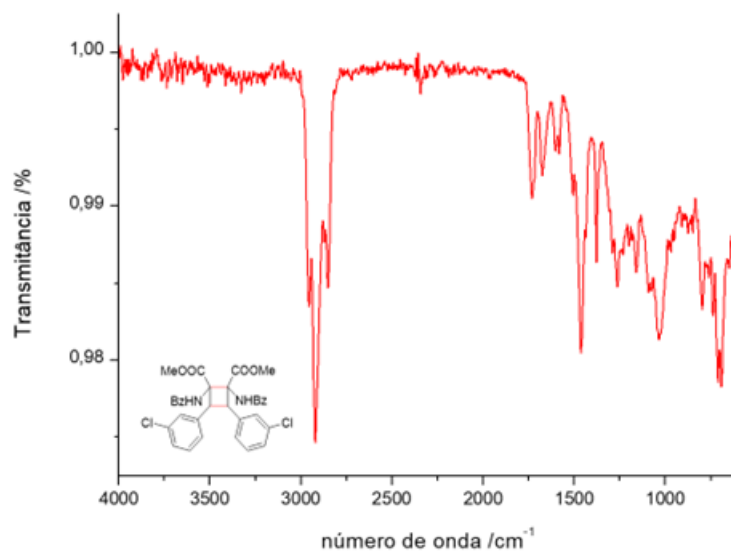
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 94 - Espectro de IV do cicloaduto 3d



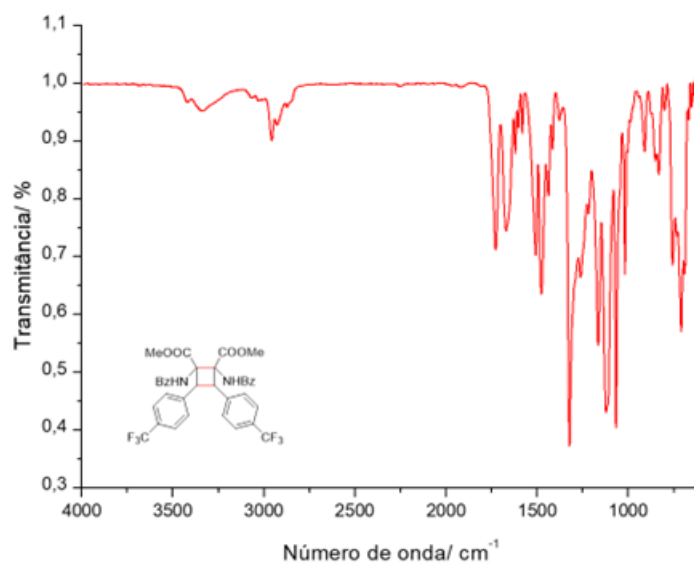
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 95 - Espectro de IV do cicloaduto 3e



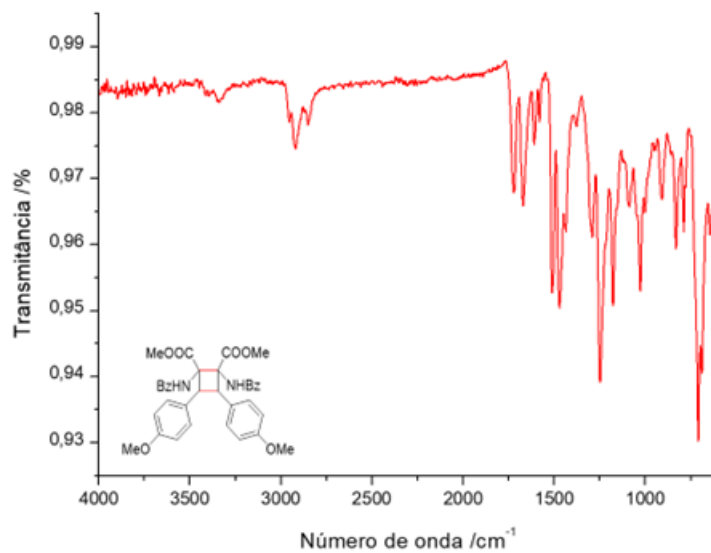
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 96 - Espectro de IV do cicloaduto 3f



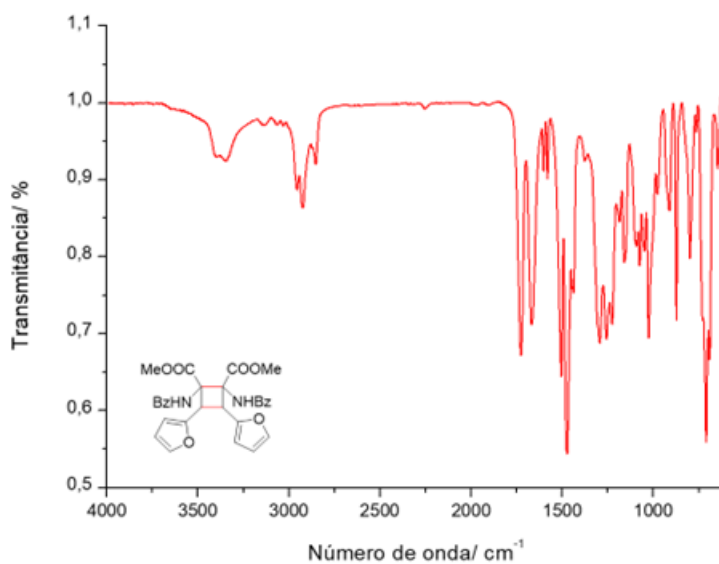
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 97 - Espectro de IV do cicloaduto 3g



Fonte: Elaborado pela própria autora

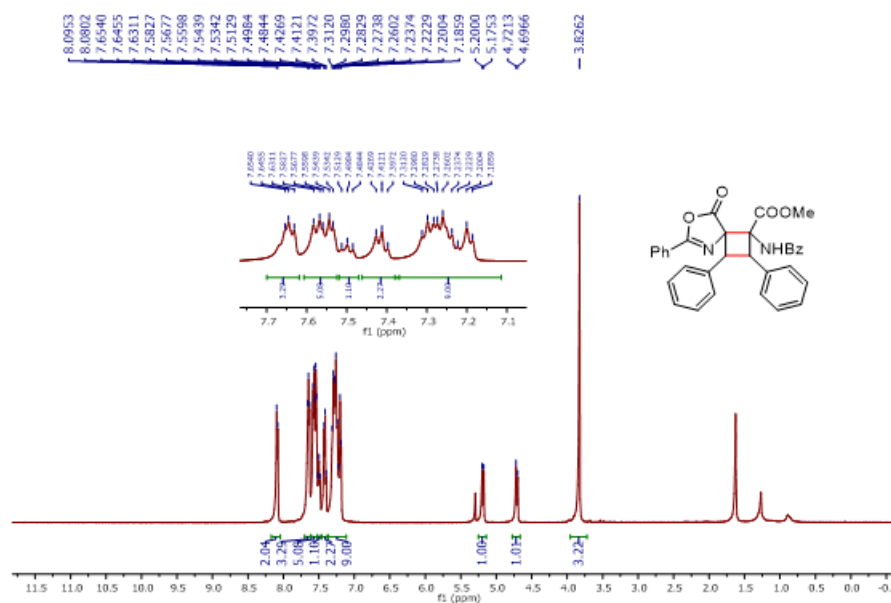
Figura 98 - Espectro de IV do cicloaduto 3h



Fonte: Elaborado pela própria autora

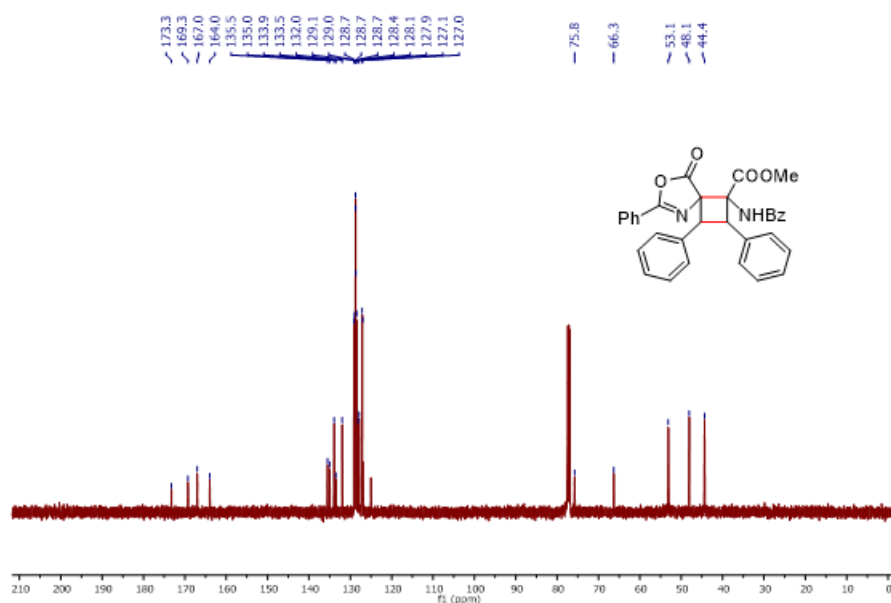
## APÊNDICE H – Seção de espectros de RMN dos cicloadutos 4a-n

Figura 99 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 4a ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



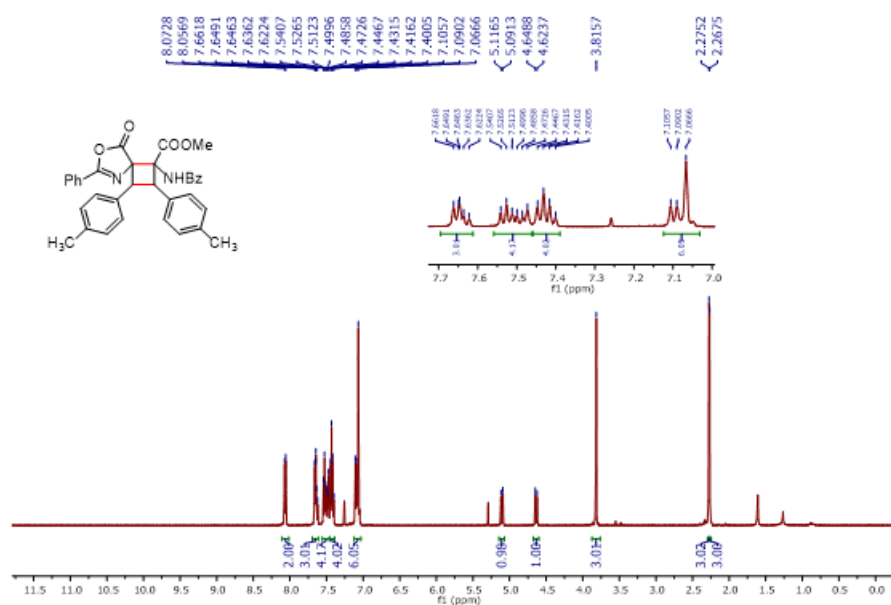
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 100 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 4a ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



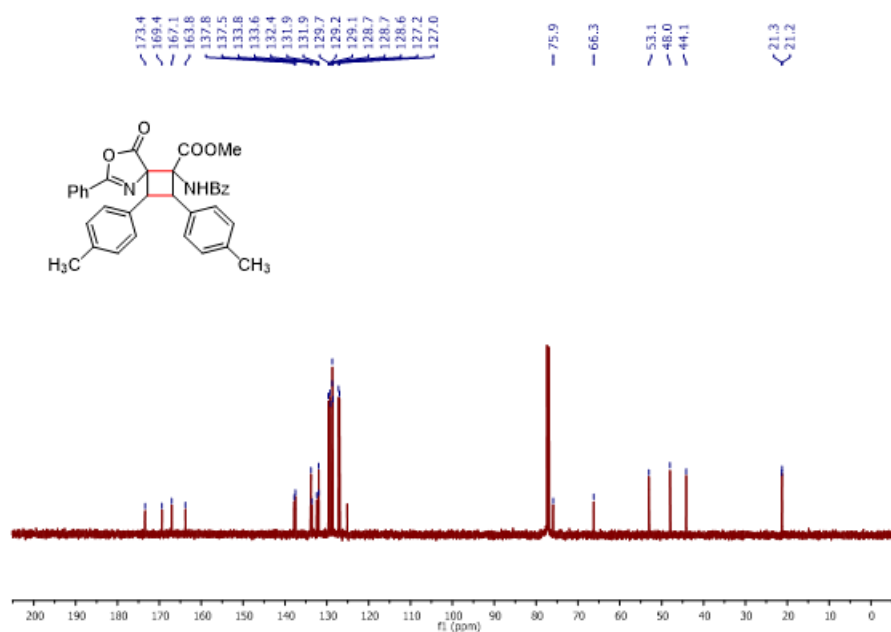
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 101 -Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 4b ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



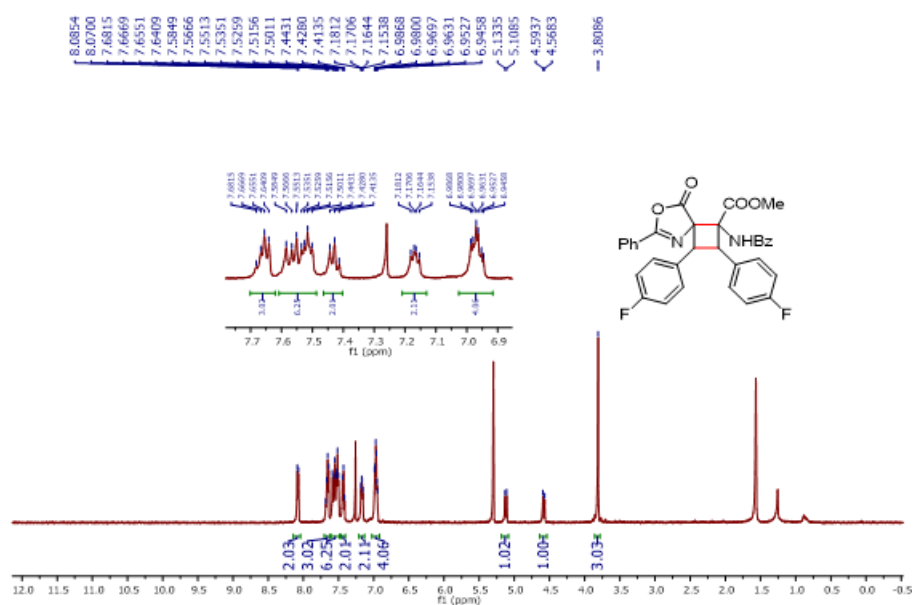
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 102 -Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 4b ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



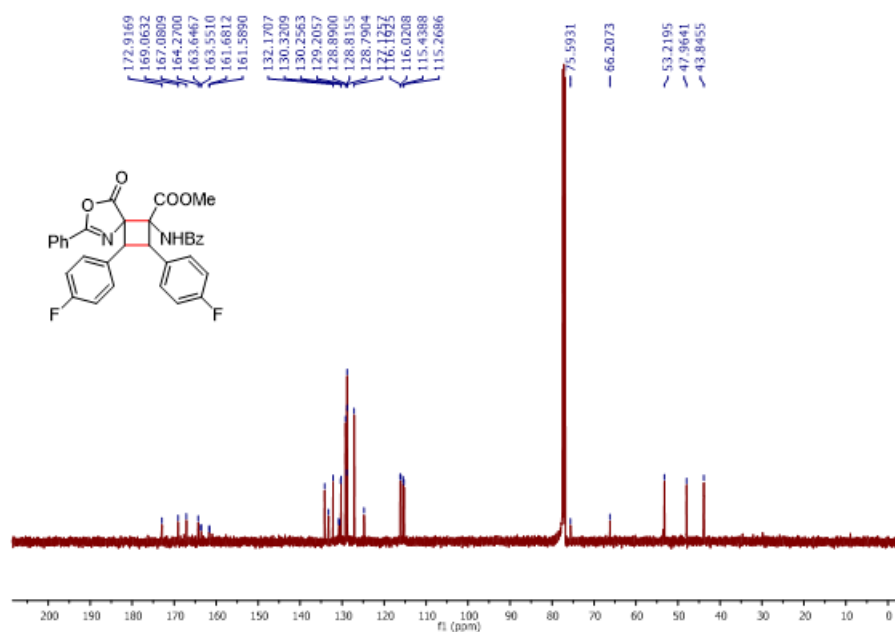
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 103 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 4c ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



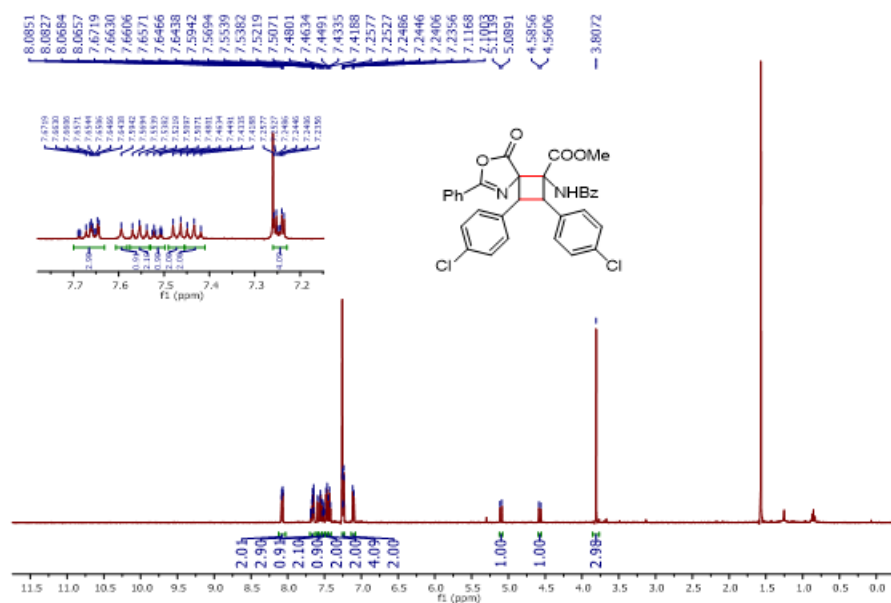
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 104 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 4c ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



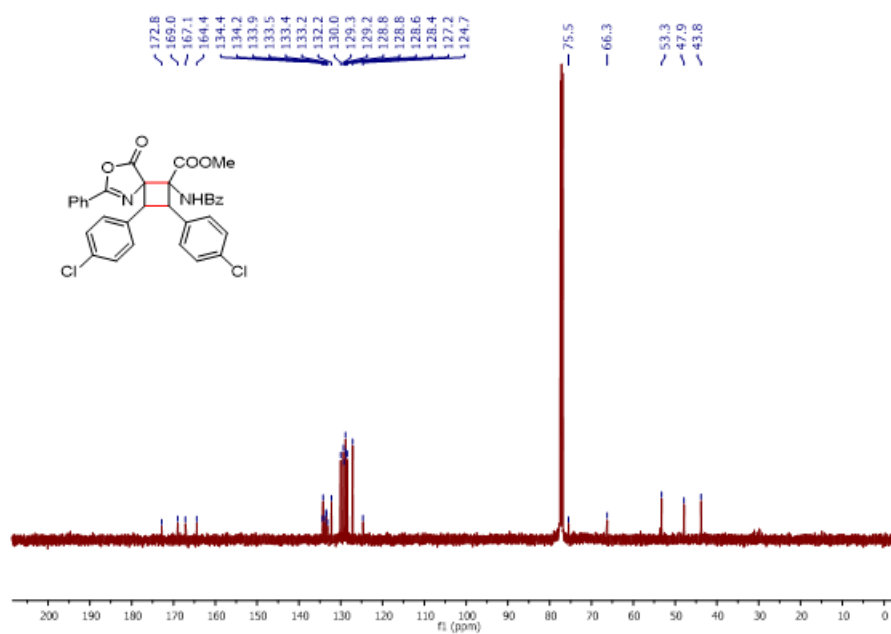
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 105 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 4d ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



Fonte: Elaborado pela própria autora

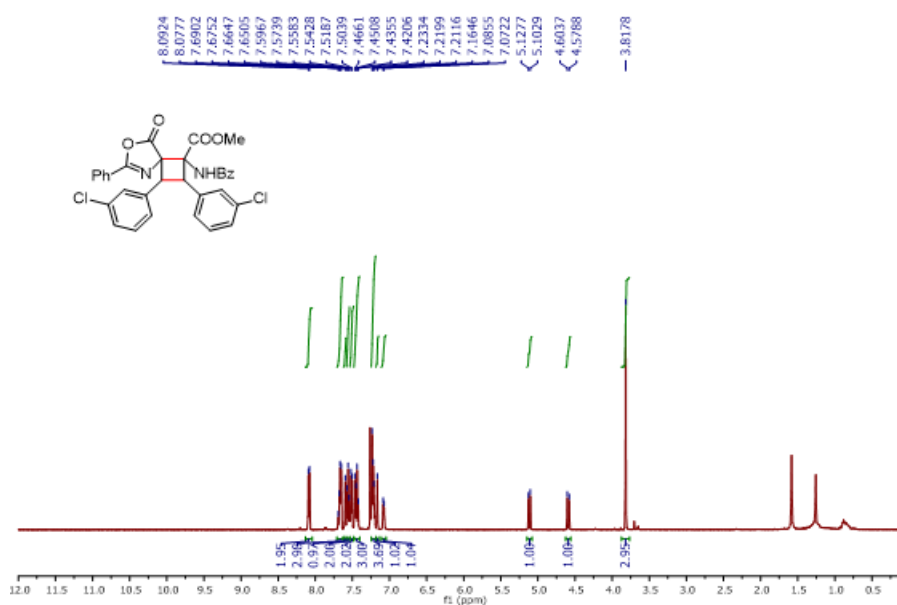
Figura 106 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 4d ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



Fonte: Elaborado pela própria autora

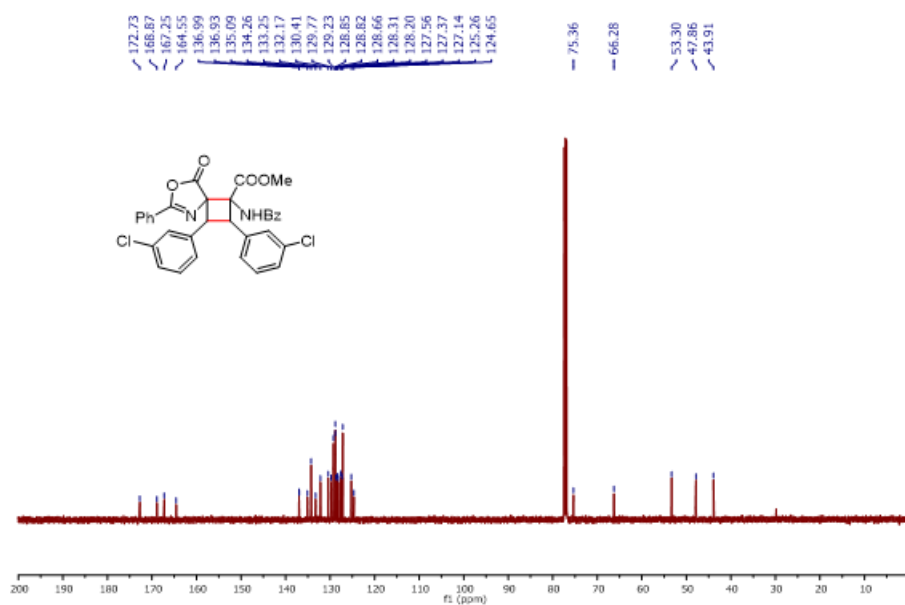


Figura 107 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 4e ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



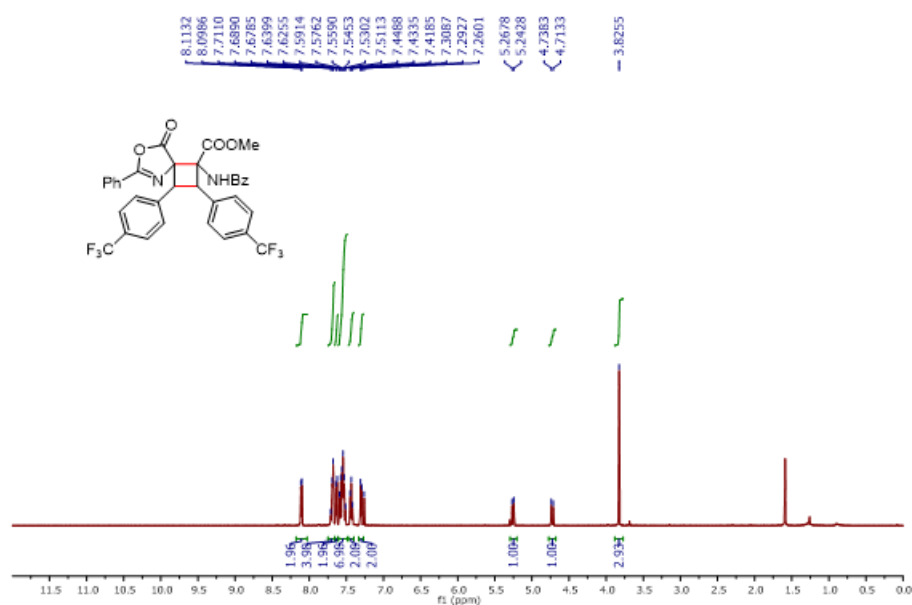
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 108 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 4e ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



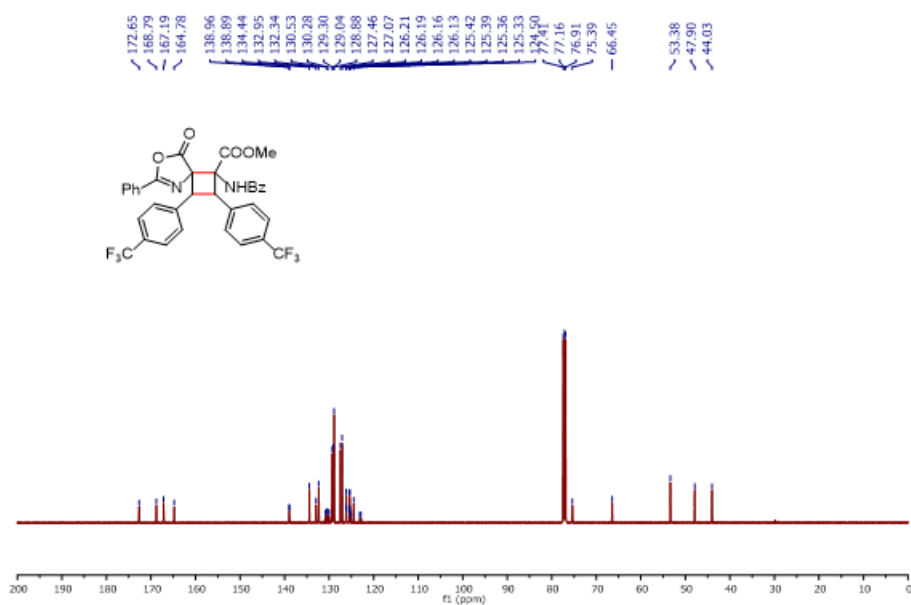
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 109 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 4f ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



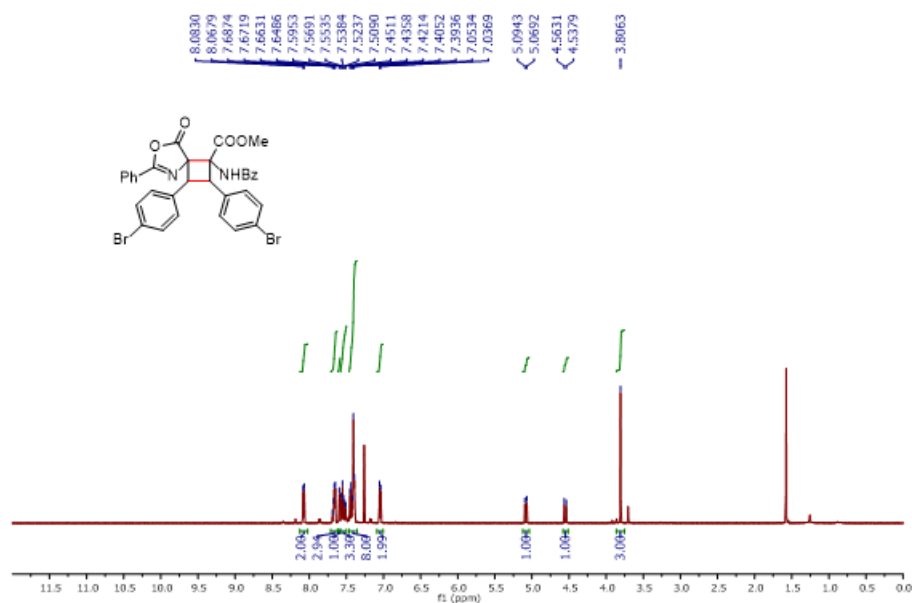
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 110 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 4f ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



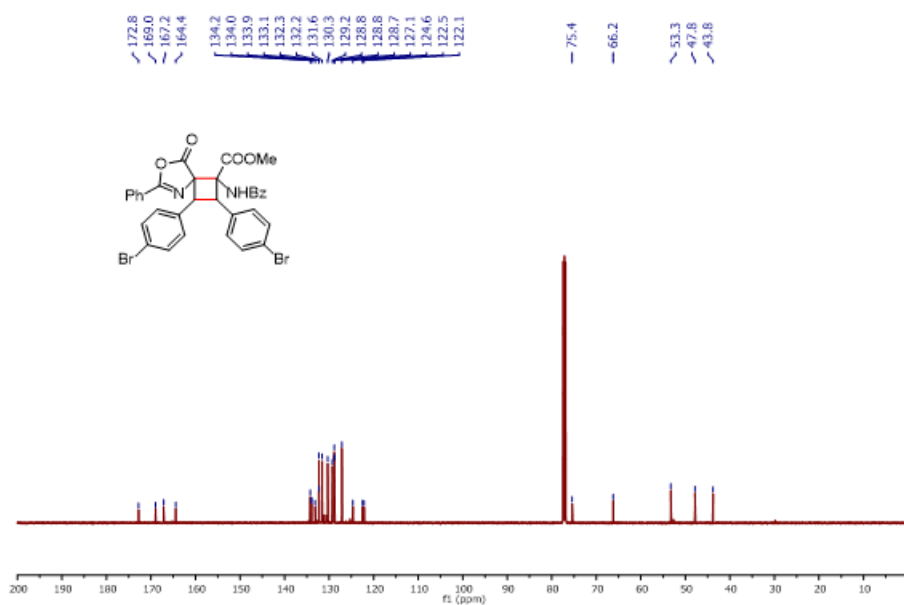
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 111 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 4g ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



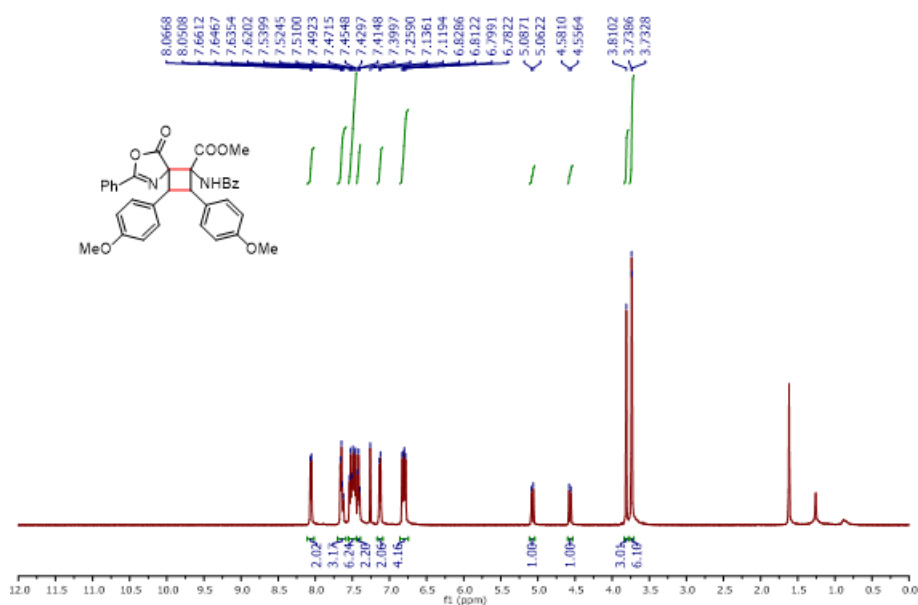
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 112 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 4g ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



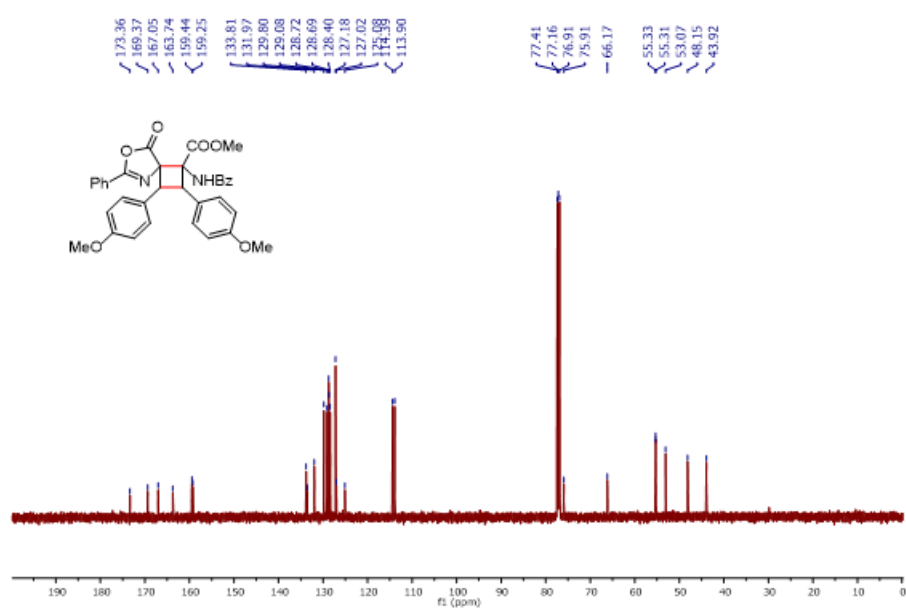
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 113 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 4h ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



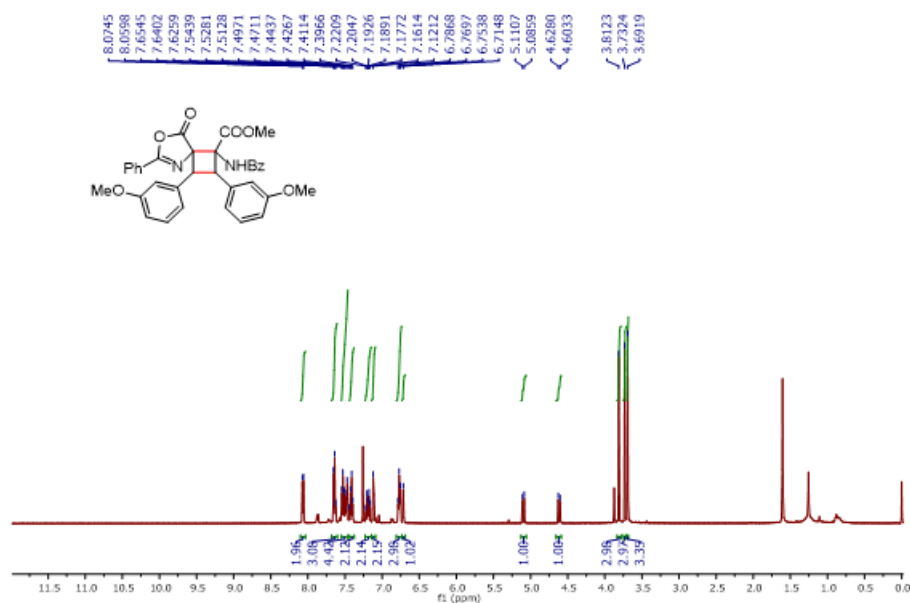
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 114 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 4h ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



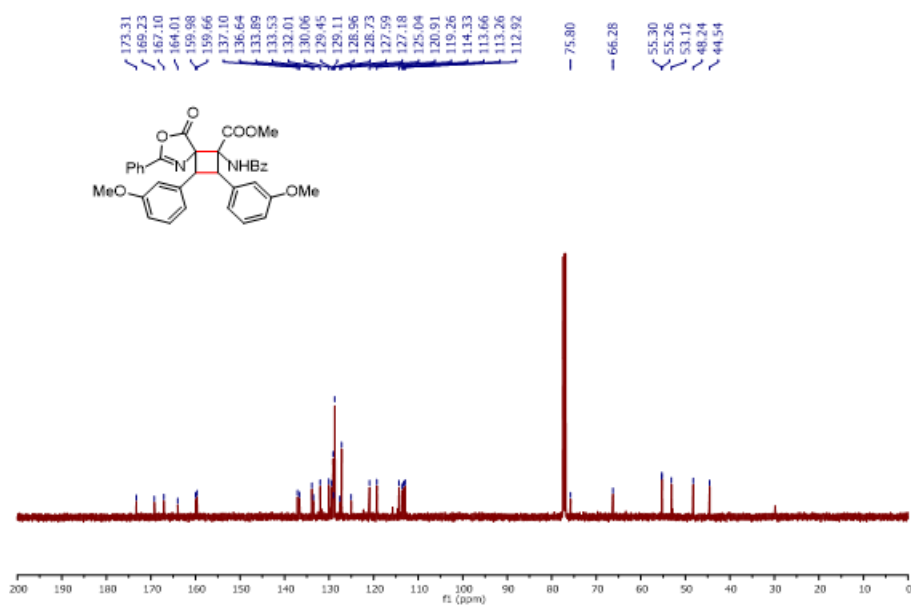
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 115 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 4i ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



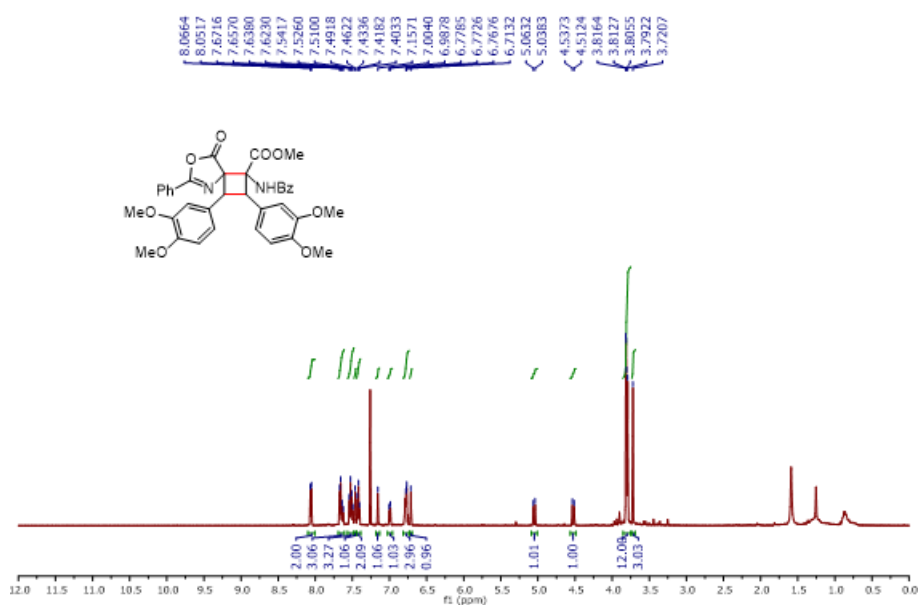
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 116 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 4i ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



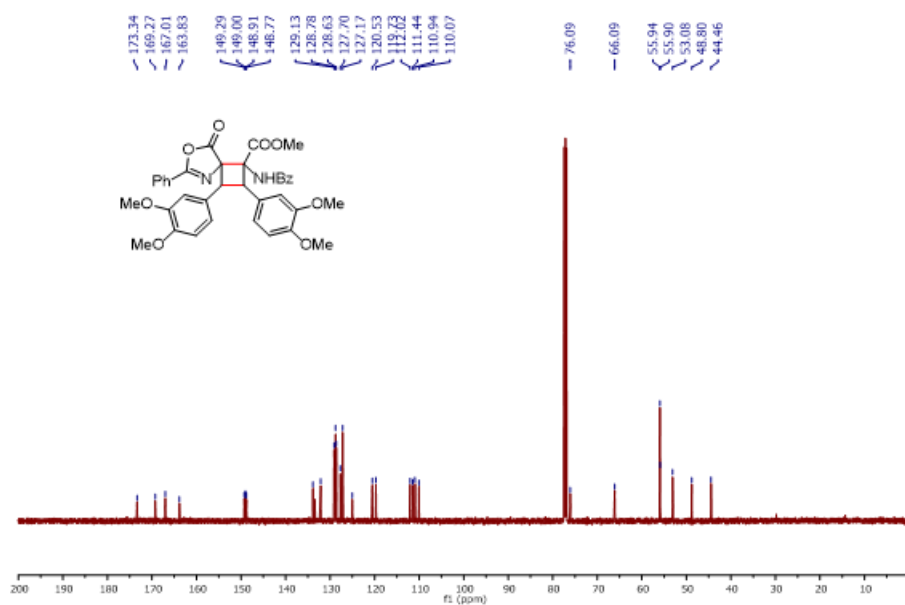
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 117 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 4j ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



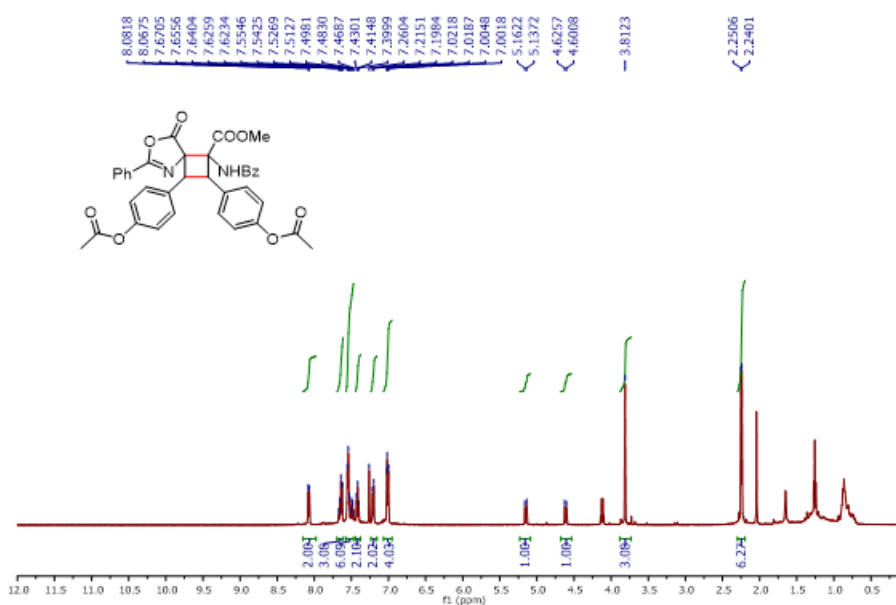
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 118 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 4j ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



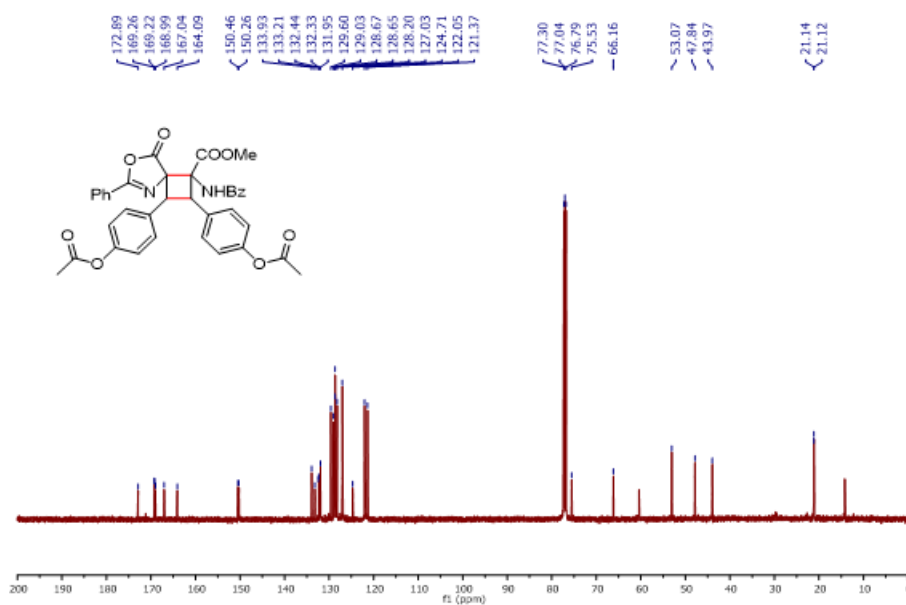
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 119 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 4k ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



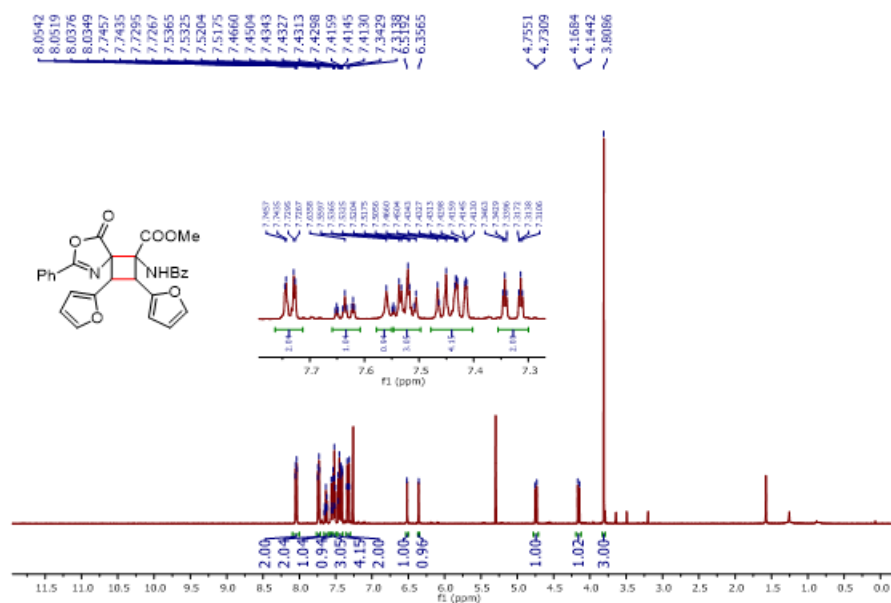
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 120 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 4k ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



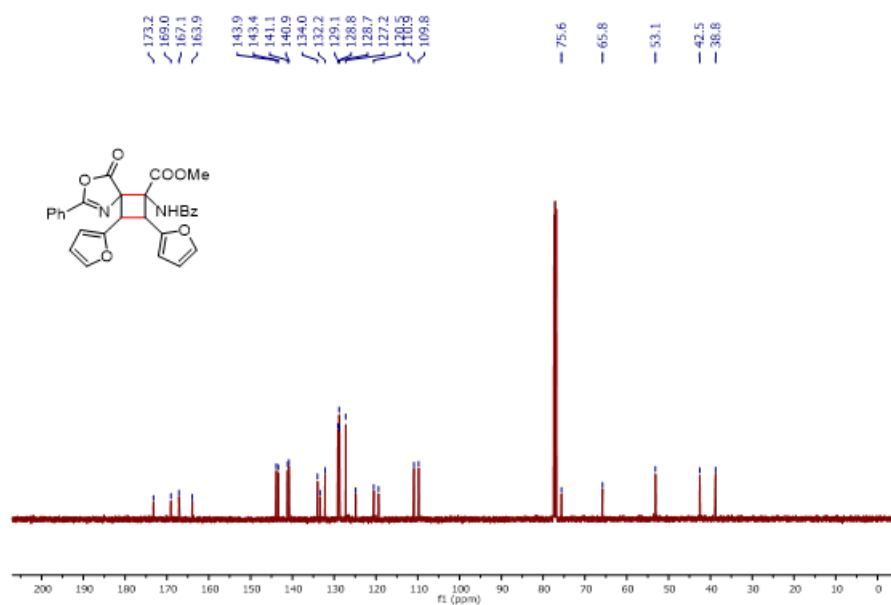
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 121 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 4l ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



Fonte: Elaborado pela própria autora

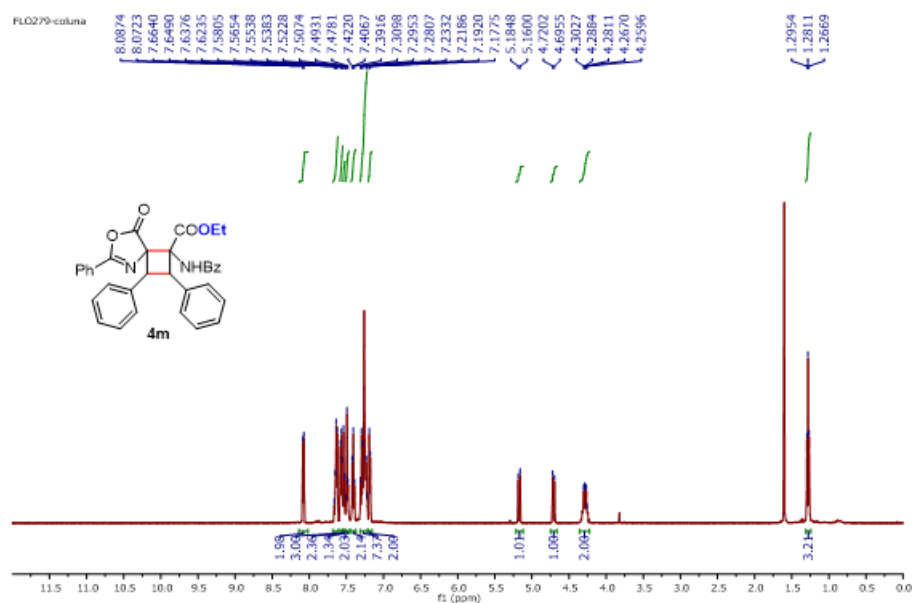
Figura 122 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 4l ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



Fonte: Elaborado pela própria autora

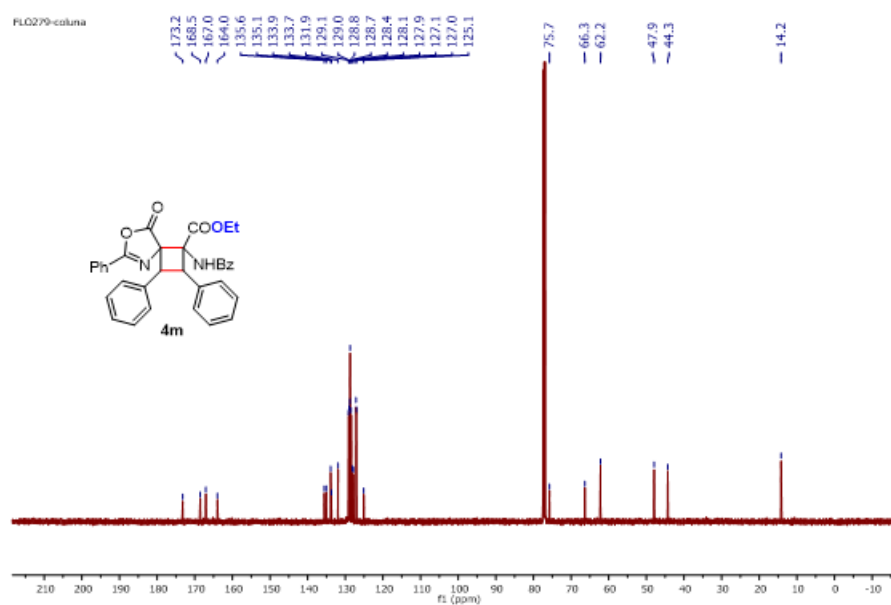


Figura 123 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 4m ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



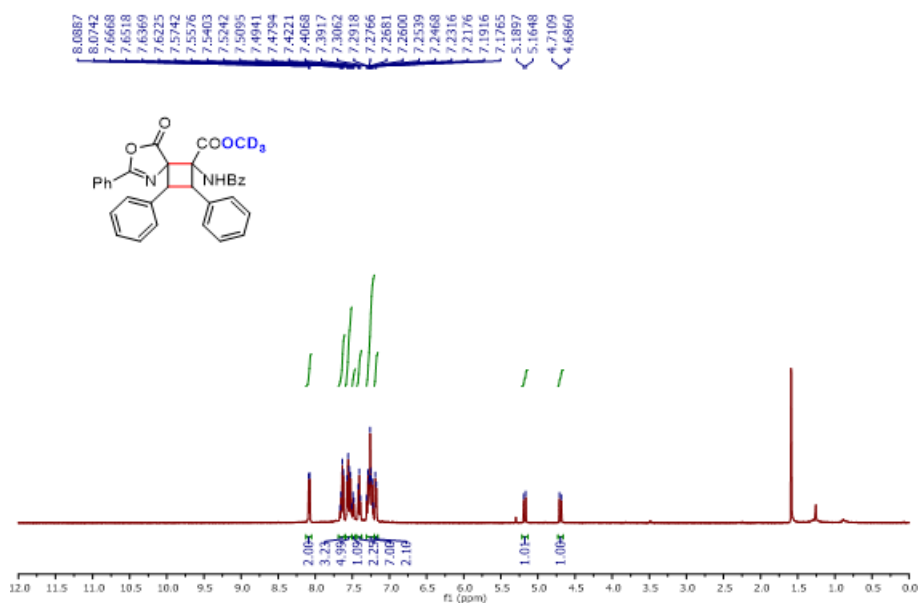
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 124 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 4m ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



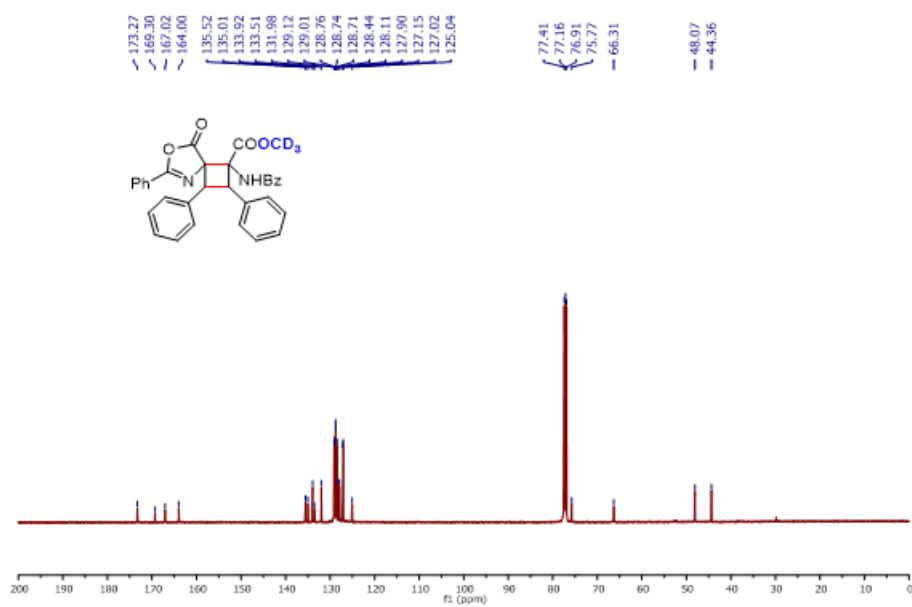
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 125 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 4n ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



Fonte: Elaborado pela própria autora

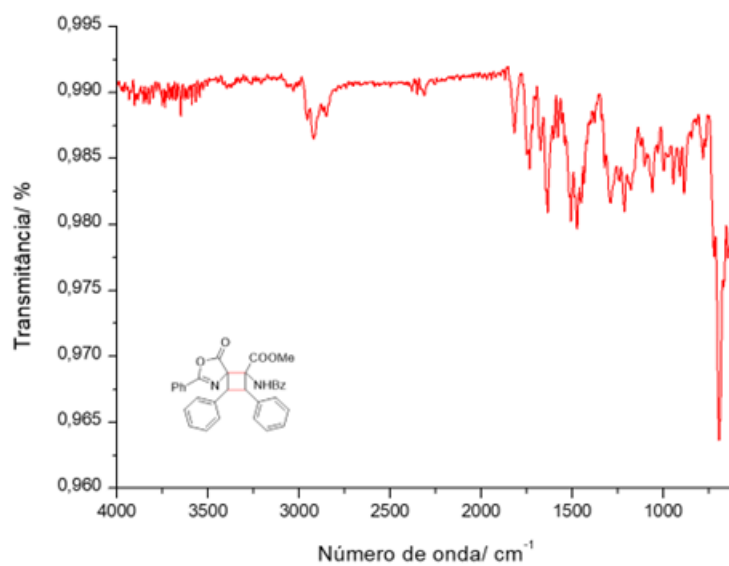
Figura 126 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 4n ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



Fonte: Elaborado pela própria autora

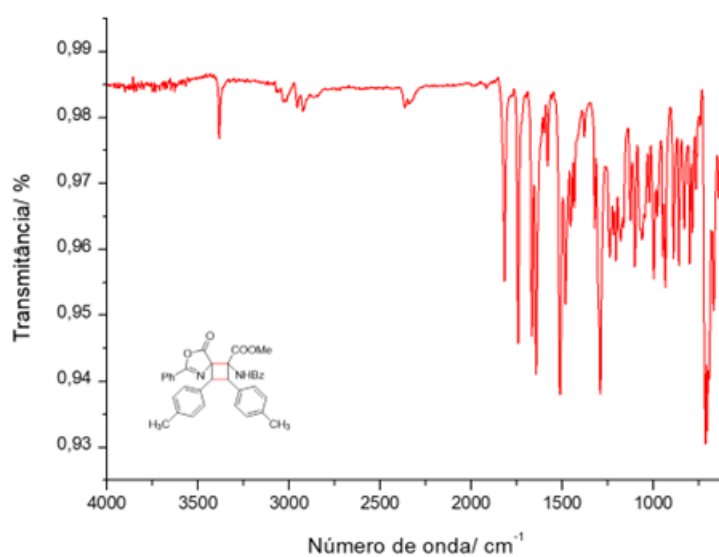
## APÊNDICE I – Seção de espectros de IV dos cicloadutos 4a-n

Figura 127 - Espectro de IV do cicloaduto 4a



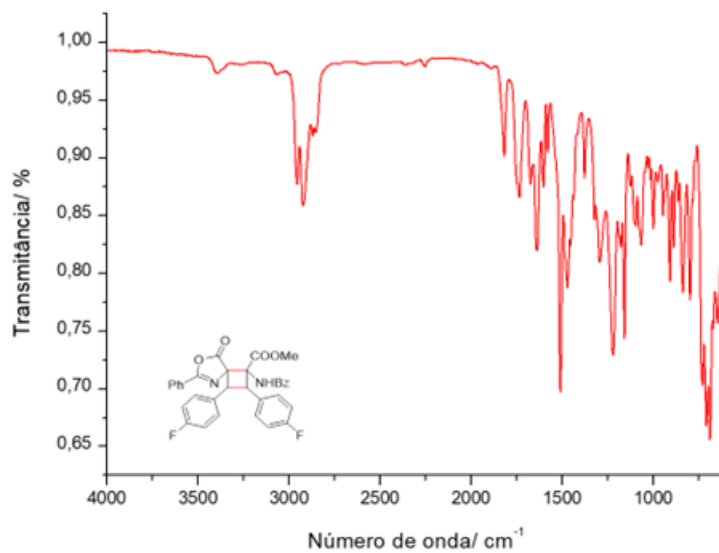
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 128 - Espectro de IV do cicloaduto 4b



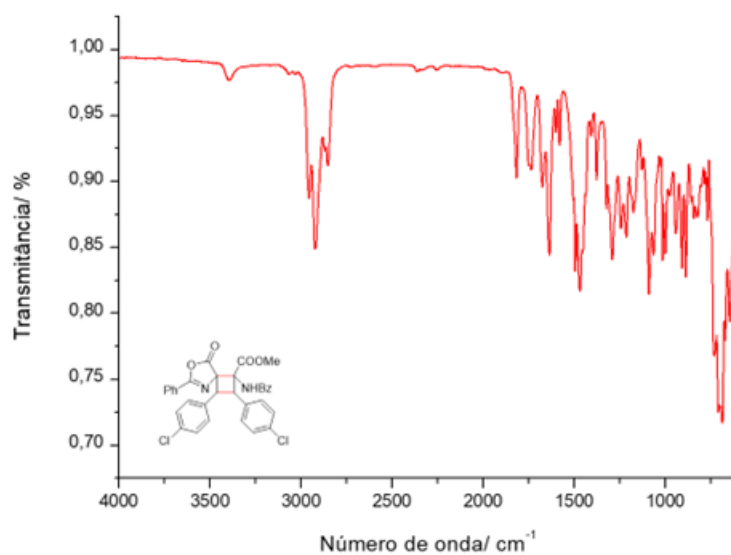
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 129 - Espectro de IV do cicloaduto 4c



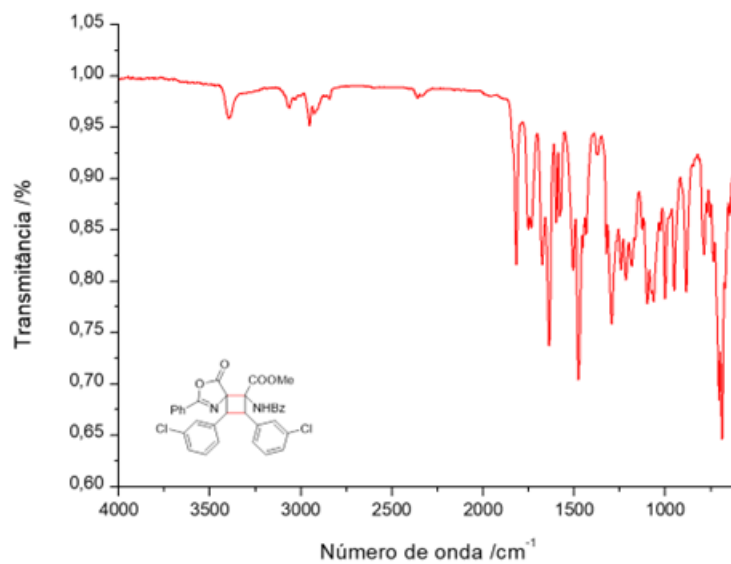
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 130 - Espectro de IV do cicloaduto 4d



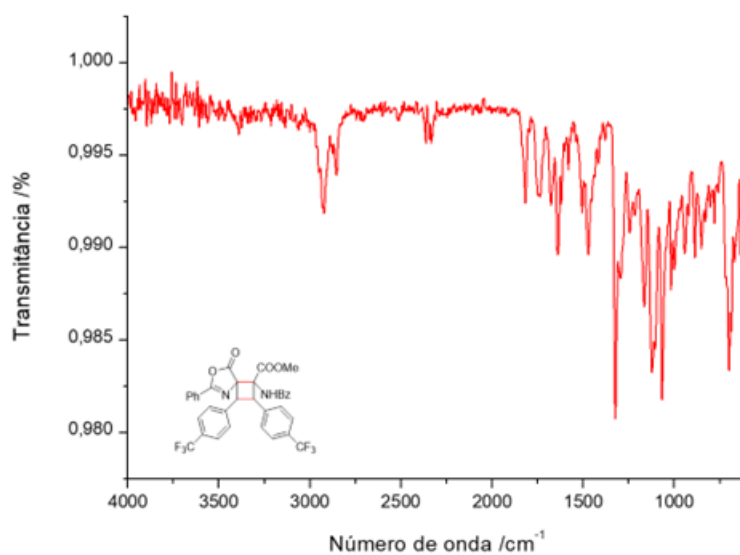
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 131 - Espectro de IV do cicloaduto 4e



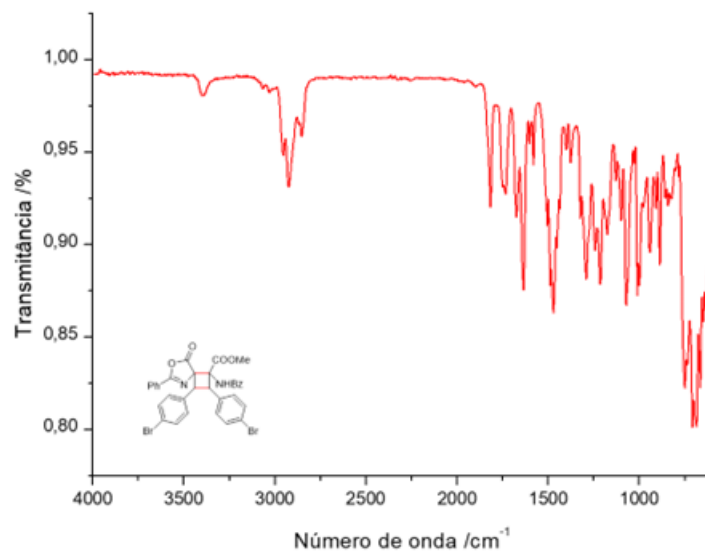
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 132 - Espectro de IV do cicloaduto 4f



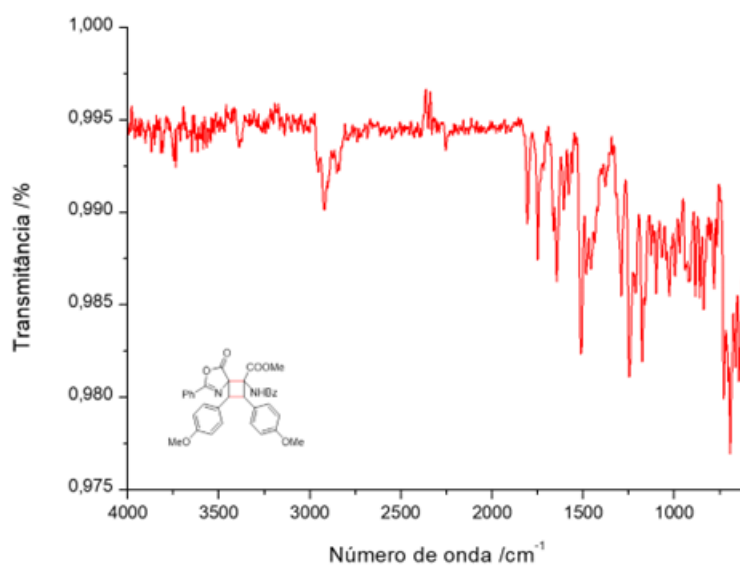
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 133 - Espectro de IV do cicloaduto 4g



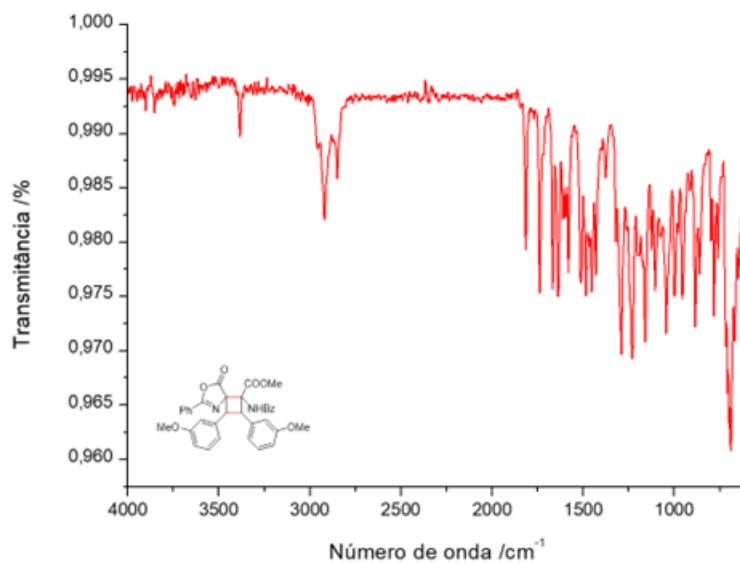
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 134 - Espectro de IV do cicloaduto 4h



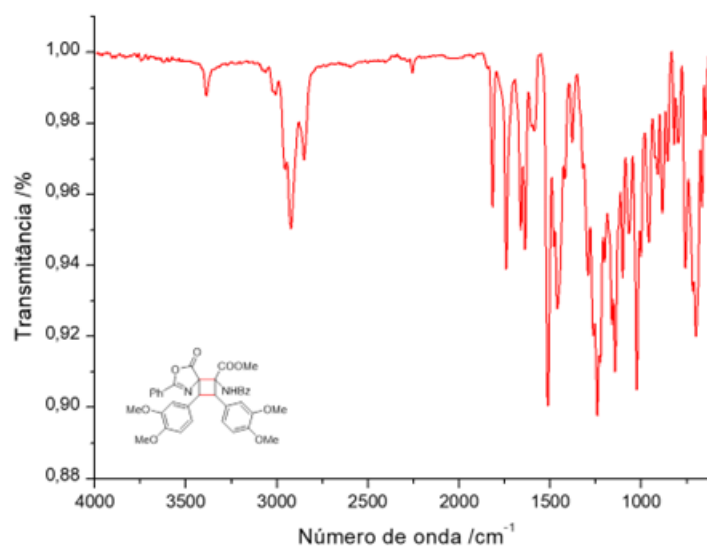
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 135 - Espectro de IV do cicloaduto 4i



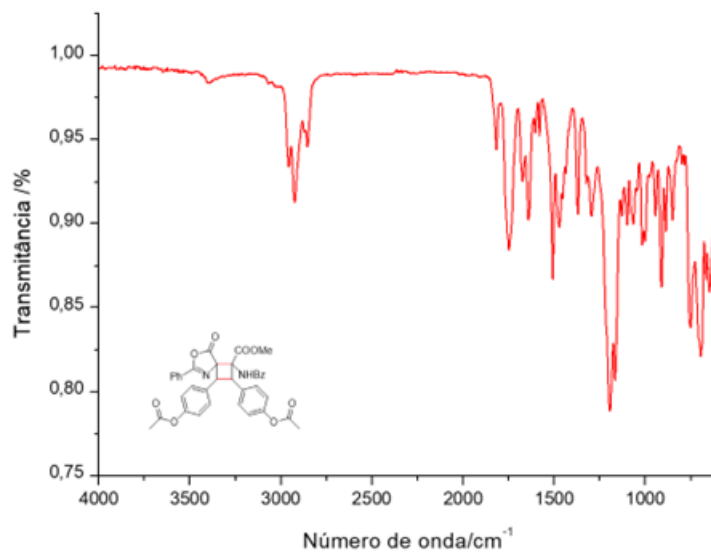
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 136 - Espectro de IV do cicloaduto 4j



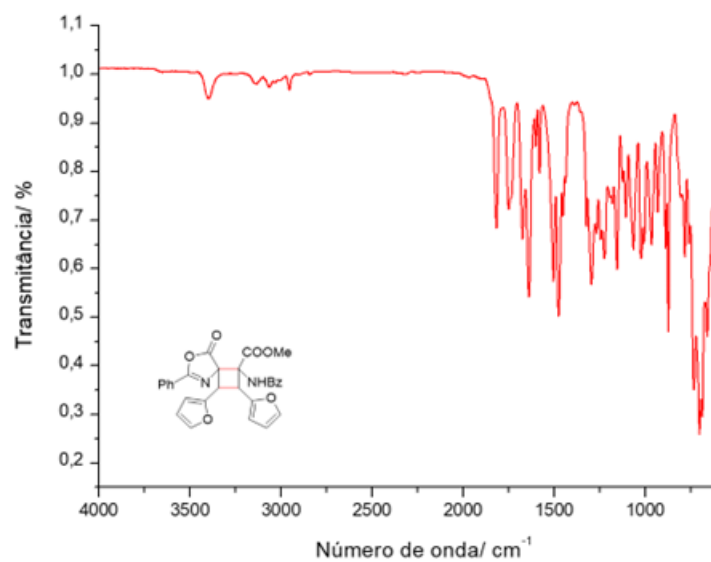
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 137 - Espectro de IV do cicloaduto 4k



Fonte: Elaborado pela própria autora

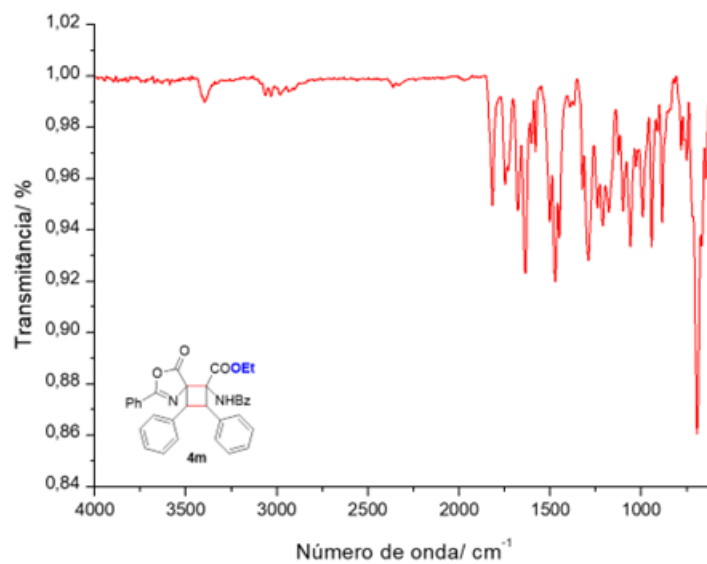
Figura 138 - Espectro de IV do cicloaduto 4l



Fonte: Elaborado pela própria autora

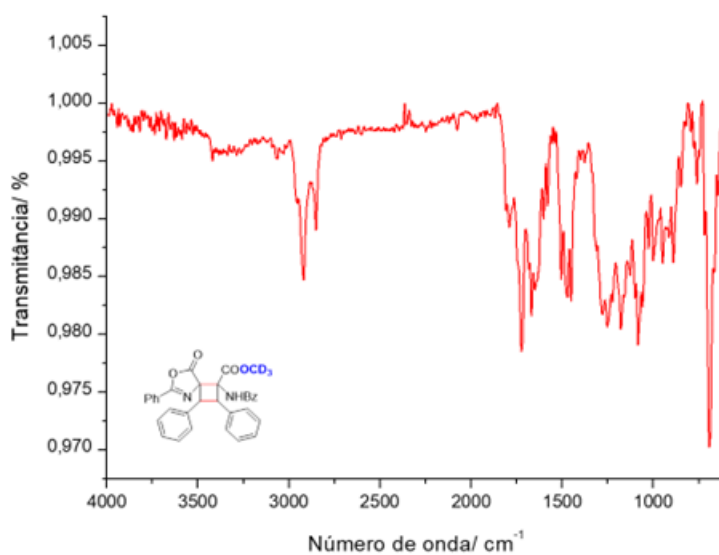


Figura 139 - Espectro de IV do cicloaduto 4m



Fonte: Elaborado pela própria autora

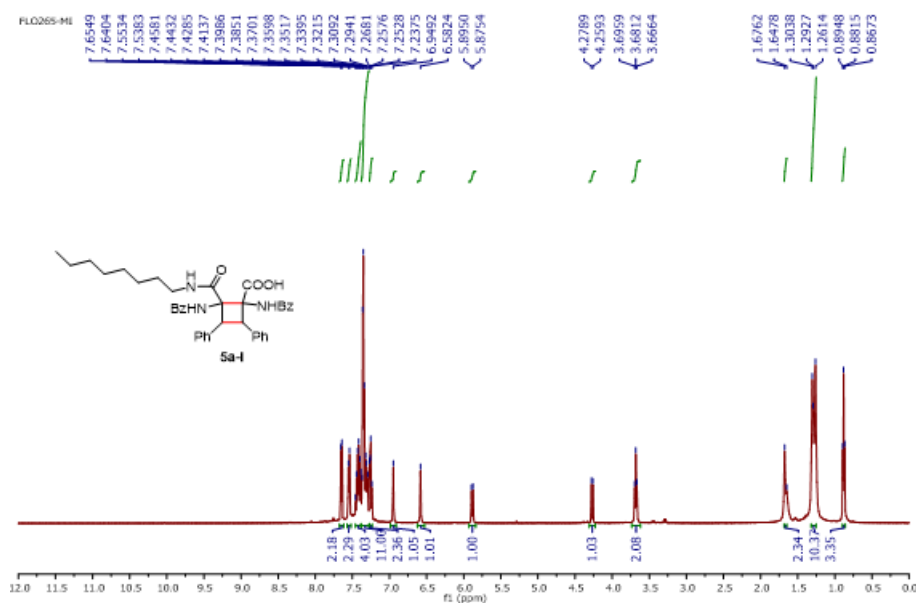
Figura 140 - Espectro de IV do cicloaduto 4n



Fonte: Elaborado pela própria autora

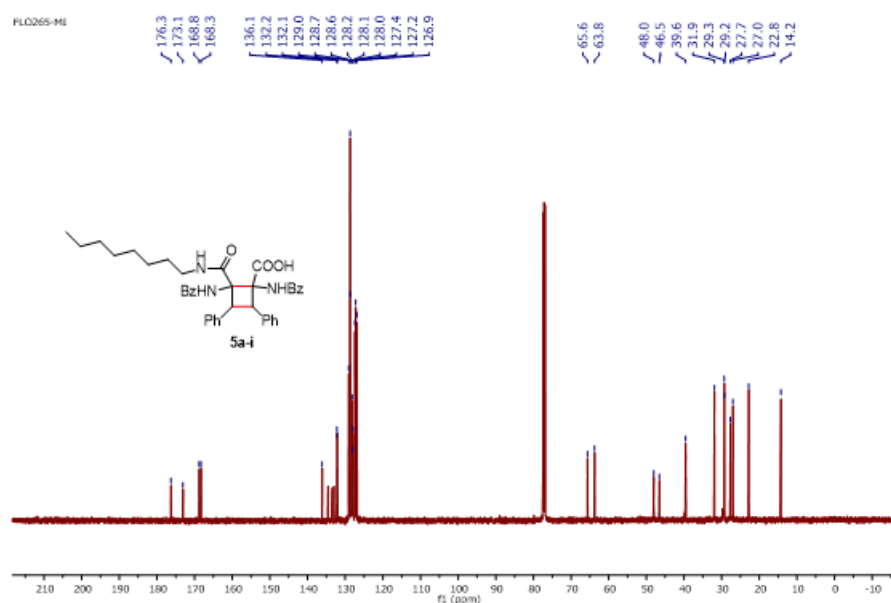
## APÊNDICE J – Seção de espectros de RMN dos cicloadutos 5ai-5aiii

Figura 141 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 5ai ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



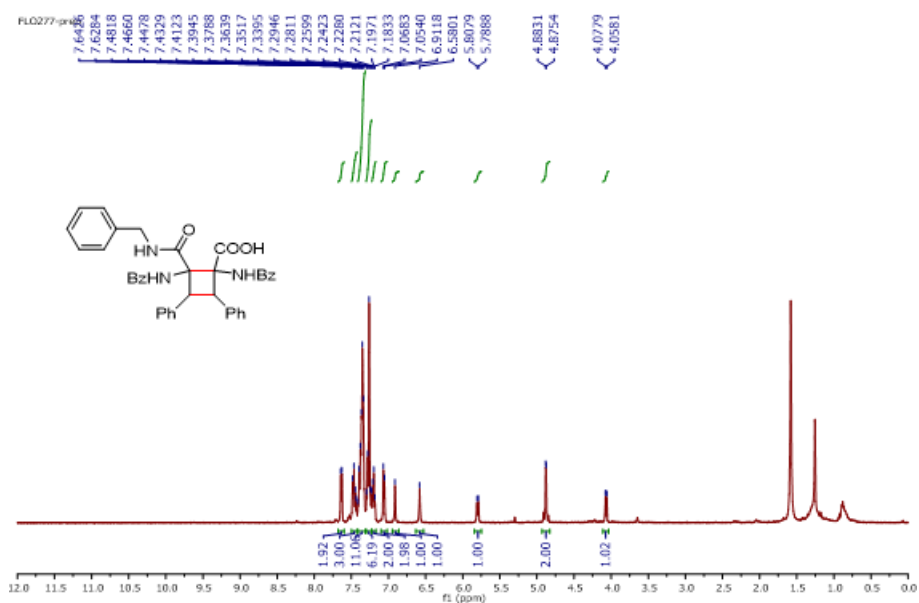
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 142 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 5ai ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



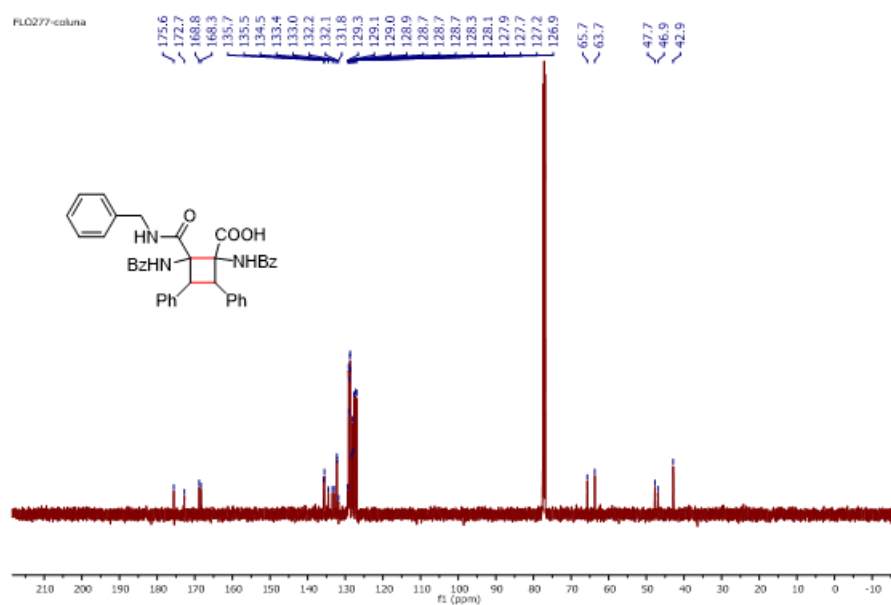
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 143 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 5aii ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



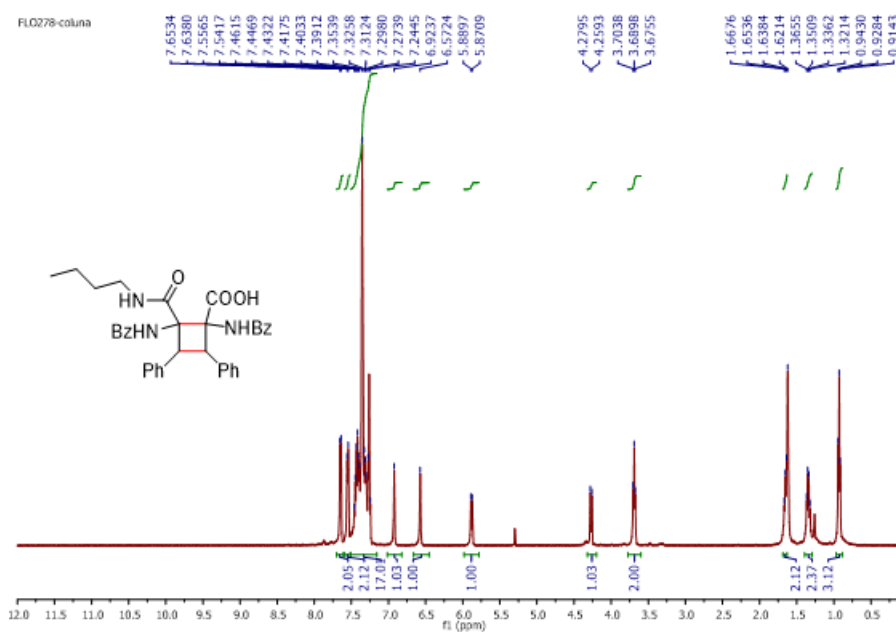
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 144 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 5aii ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



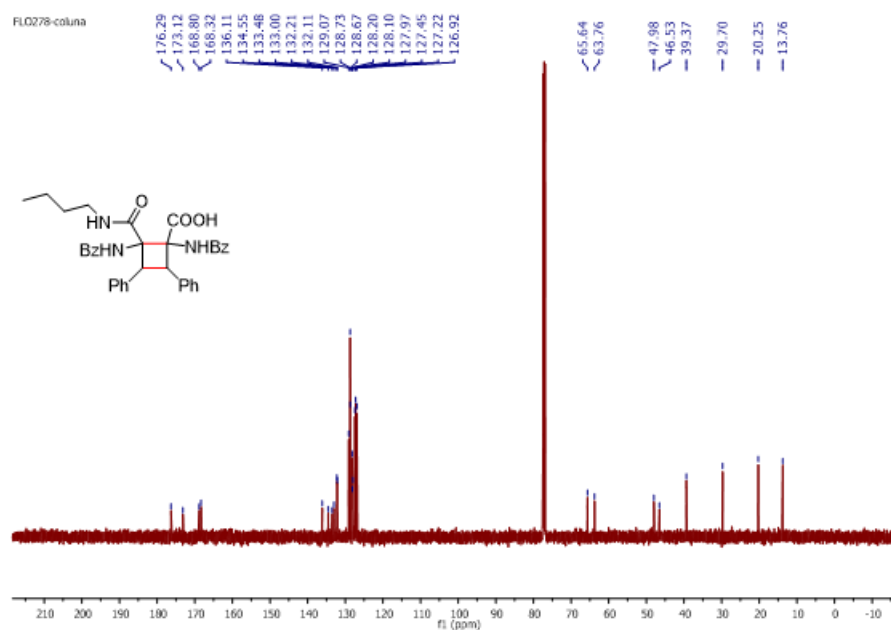
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 145 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 5a<sub>iii</sub> ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



Fonte: Elaborado pela própria autora

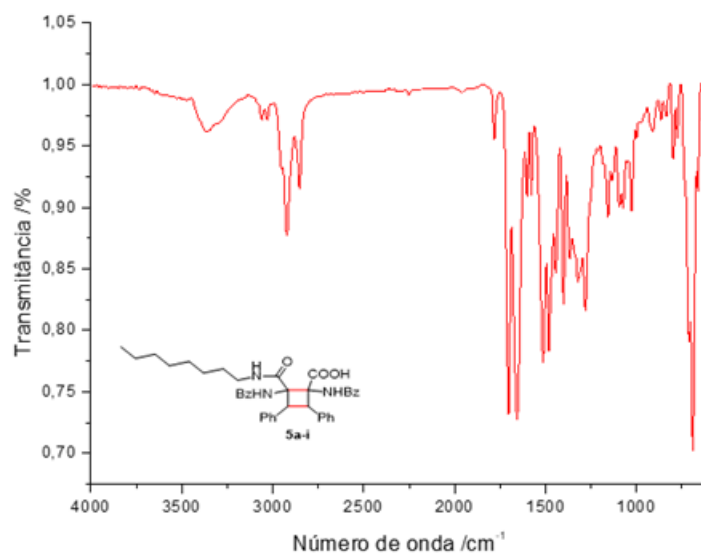
Figura 146 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 5a<sub>iii</sub> ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



Fonte: Elaborado pela própria autora

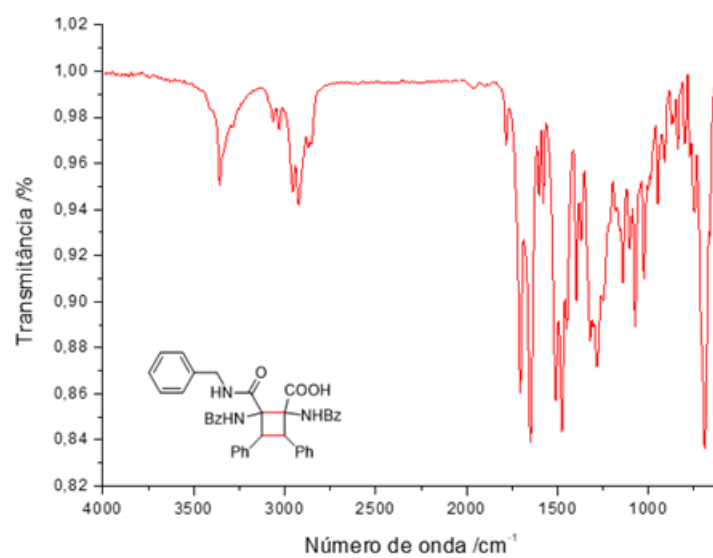
## APÊNDICE K – Seção de espectros de IV dos cicloadutos 5ai-5aiii

Figura 147 - Espectro de IV do composto 5ai



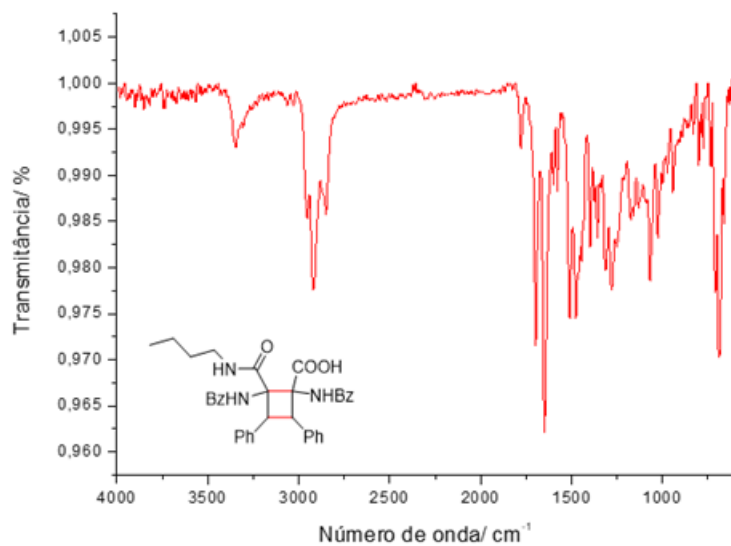
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 148 - Espectro de IV do composto 5aii

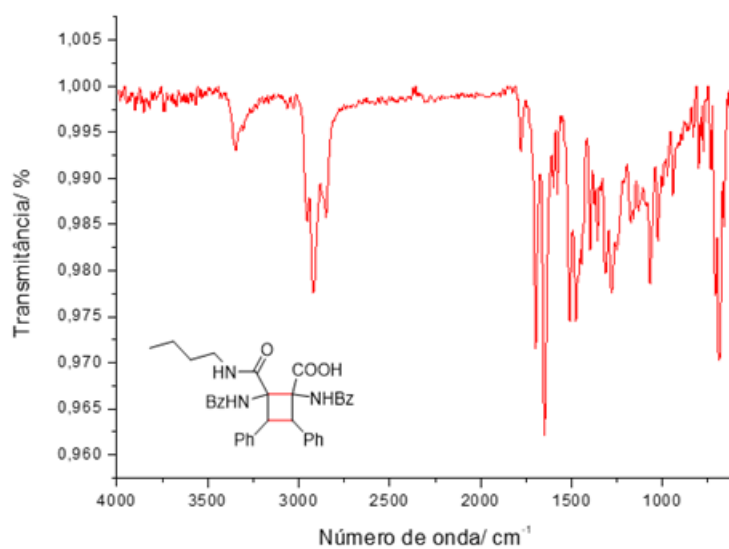


Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 149 - Espectro de IV do composto 5aiii

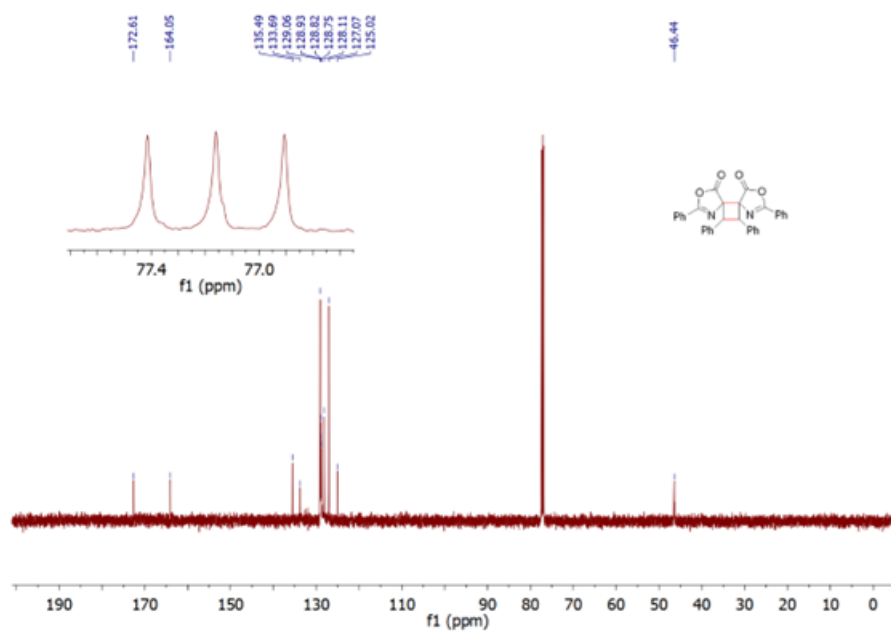


Fonte: Elaborado pela própria autora

APÊNDICE L – Seção de espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do cicloaduto 6aFigura 150 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 6a ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)

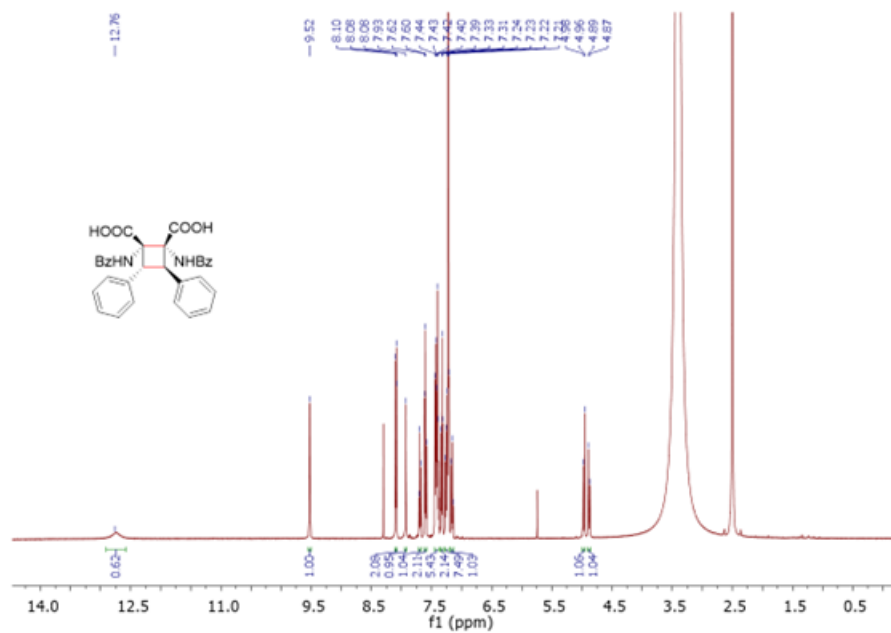
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 151 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 6a ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



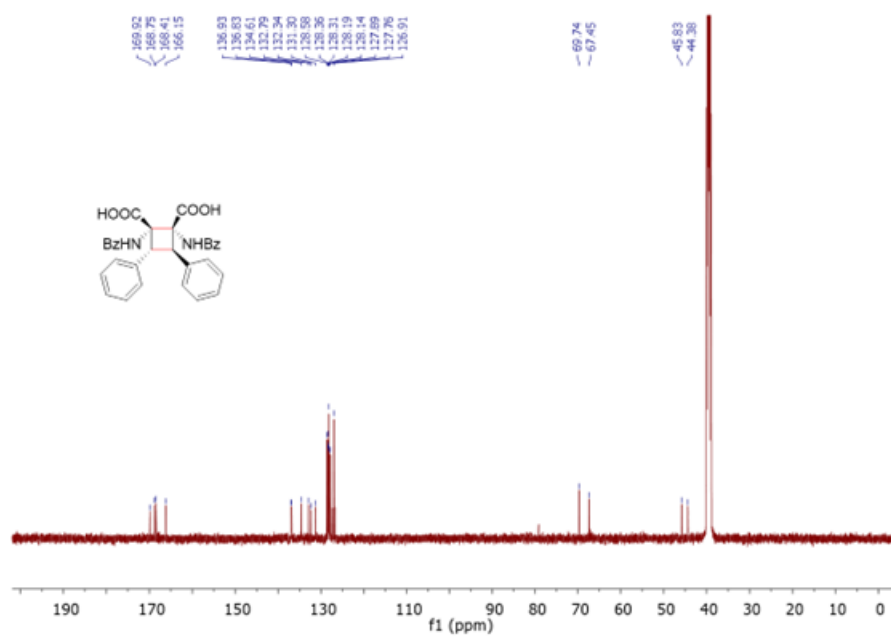
Fonte: Elaborado pela própria autora



APÊNDICE M – Seção de espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos cicloadutos 7a-hFigura 152 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 7a ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)

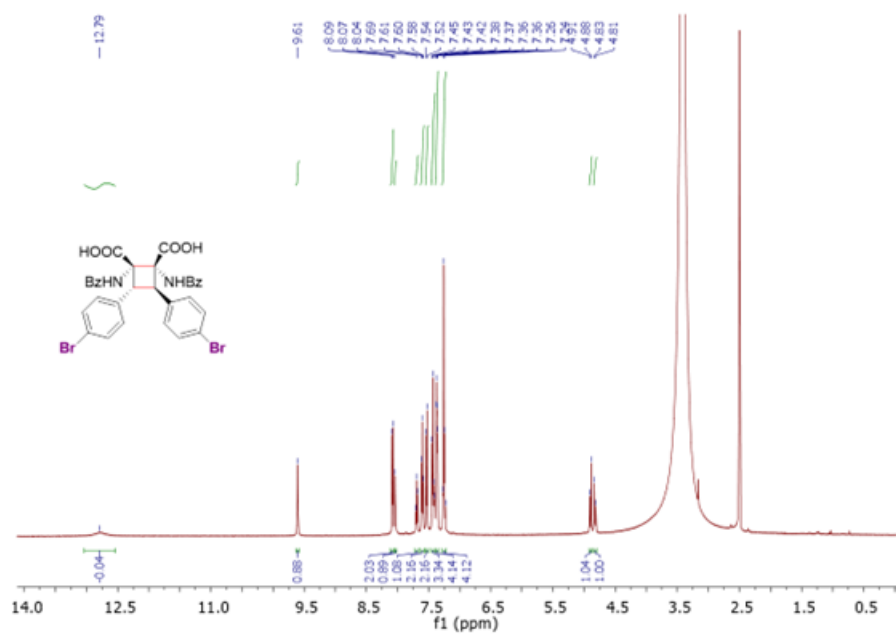
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 153 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 7a ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



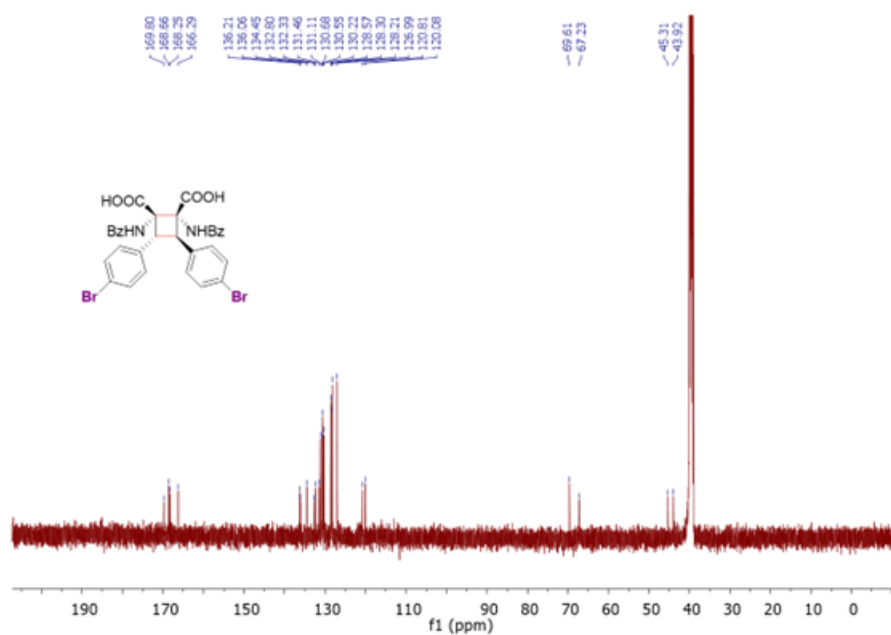
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 154 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 7b ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



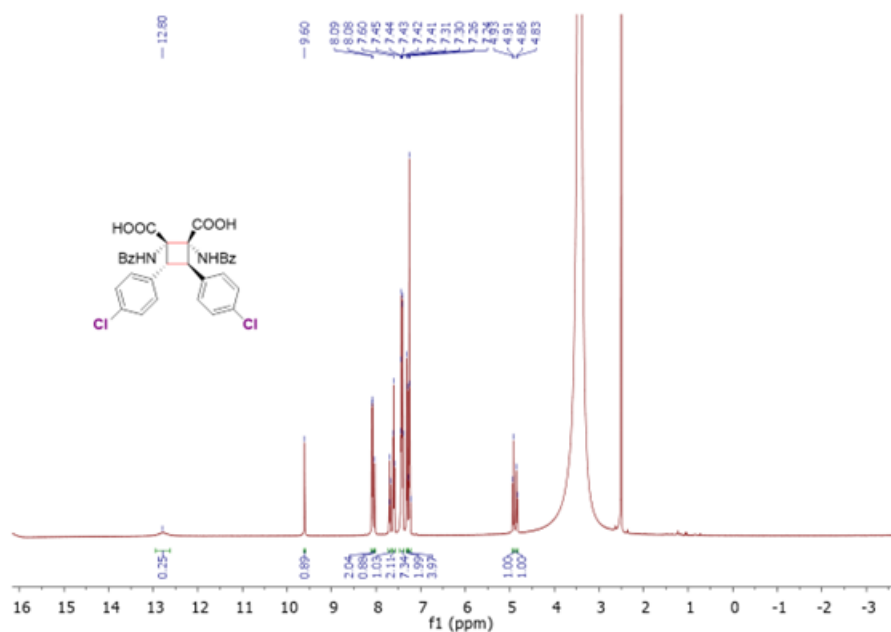
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 155 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 7b ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



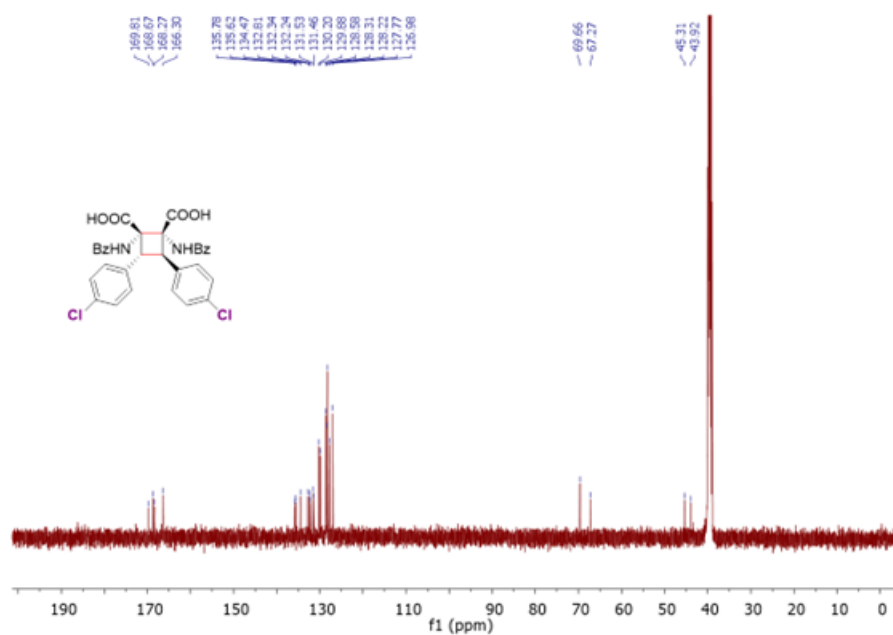
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 156 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 7c ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



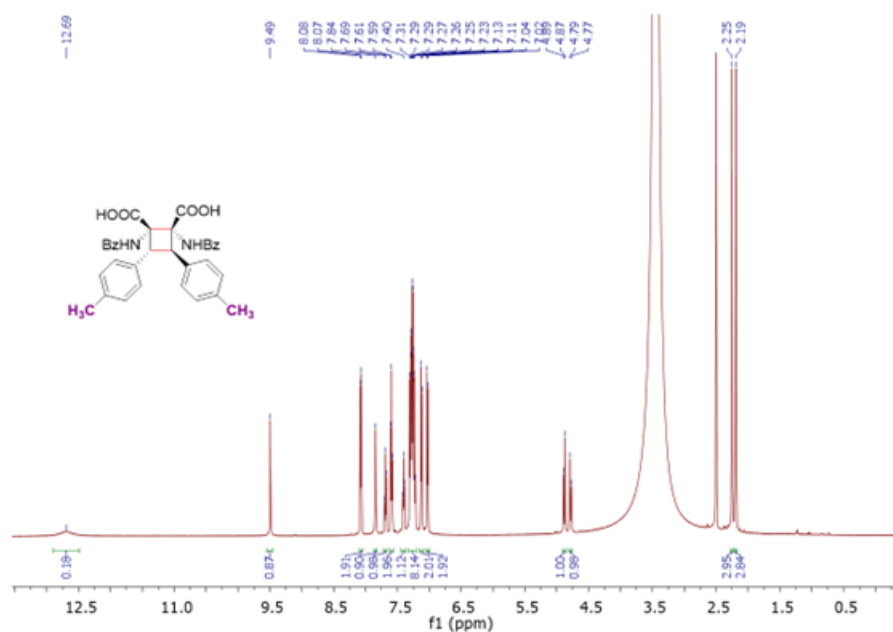
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 157 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 7c ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



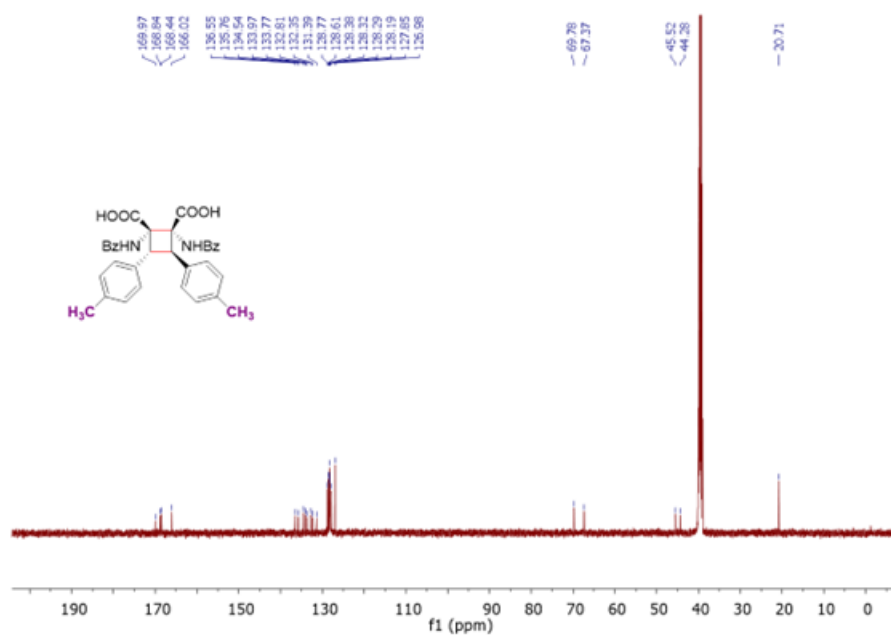
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 158 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 7d ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



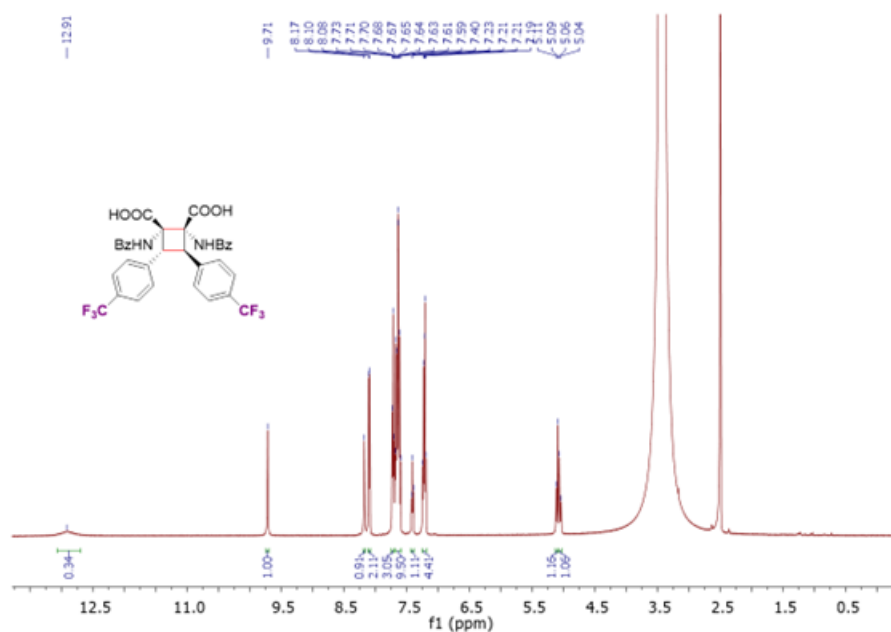
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 159 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 7d ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



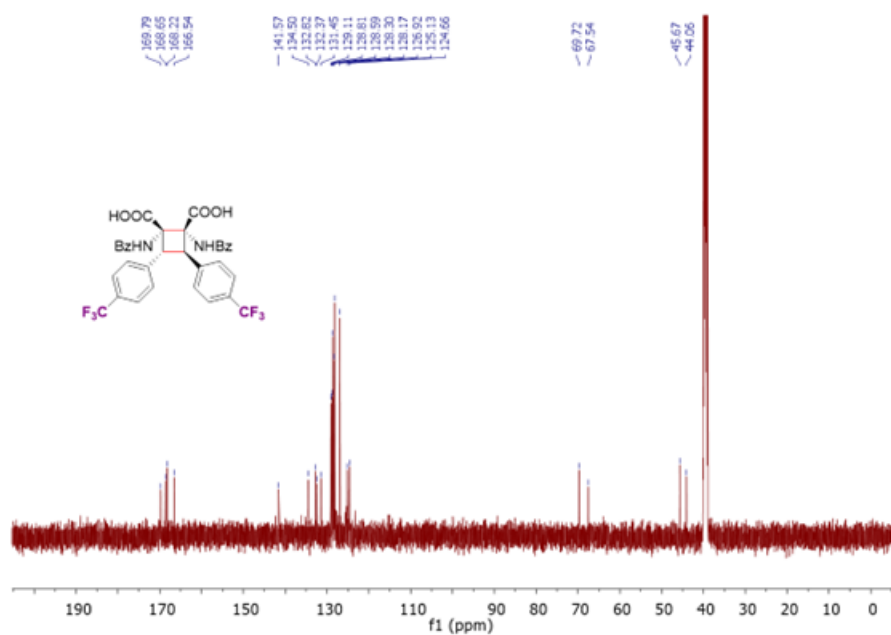
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 160 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 7e ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



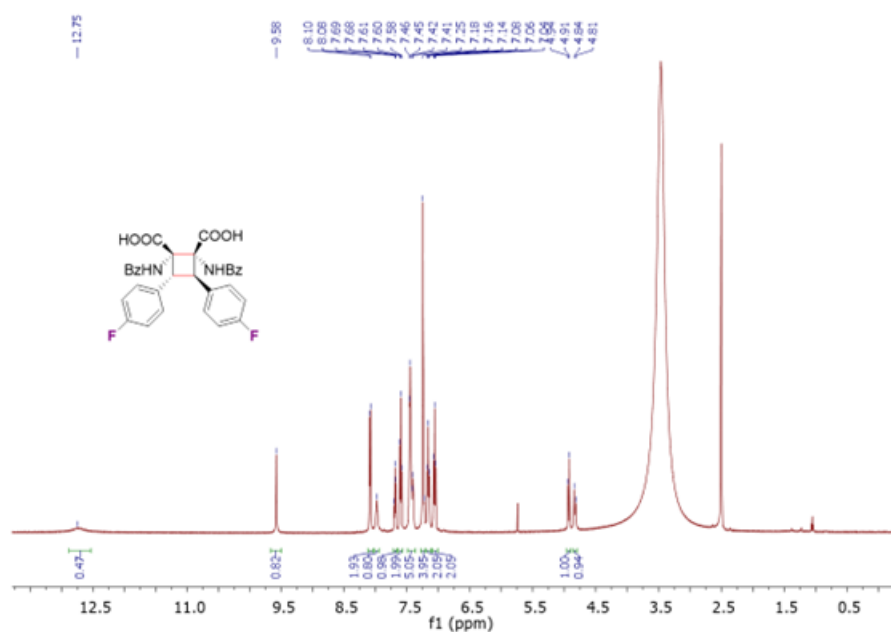
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 161 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 7e ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



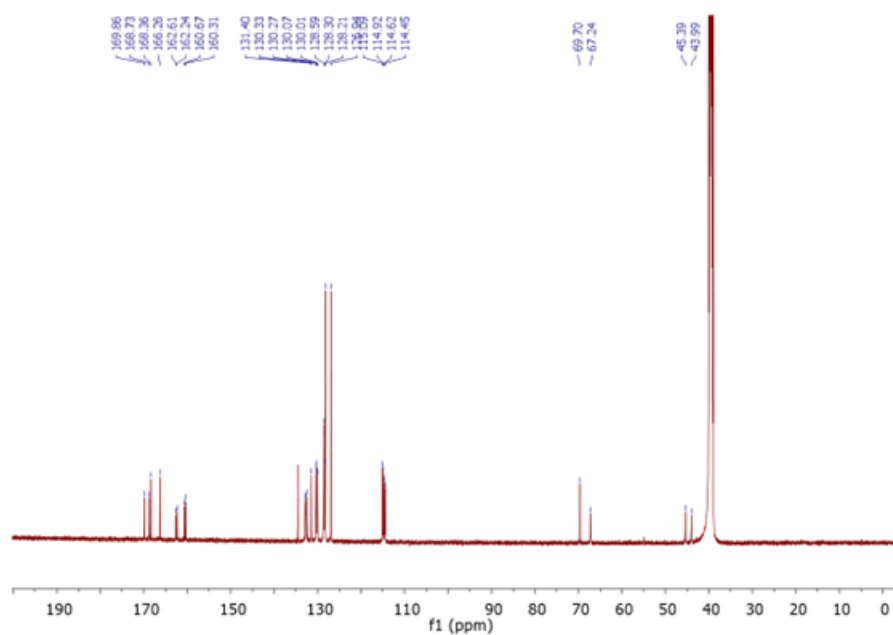
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 162 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 7f ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



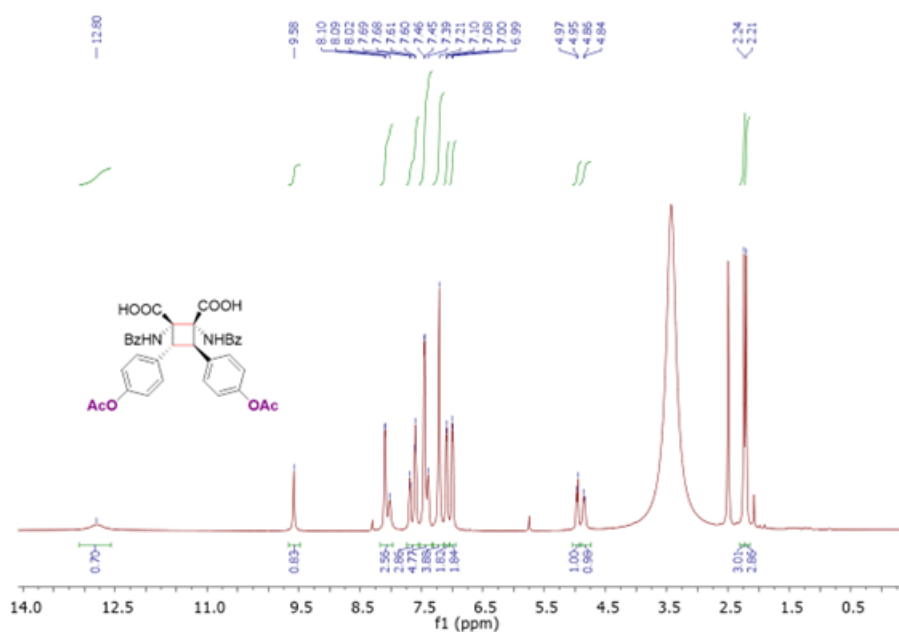
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 163 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 7f ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



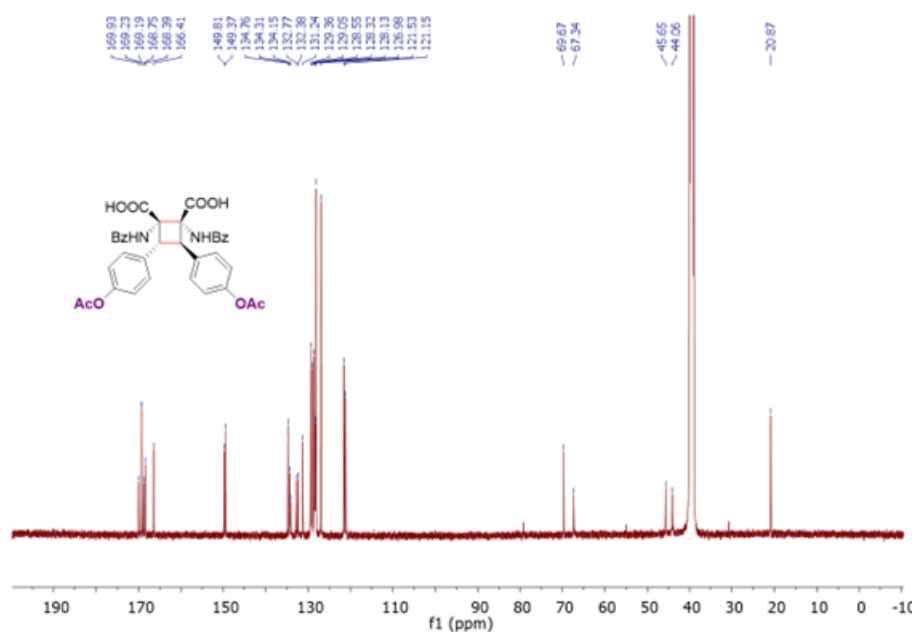
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 164 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 7g ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



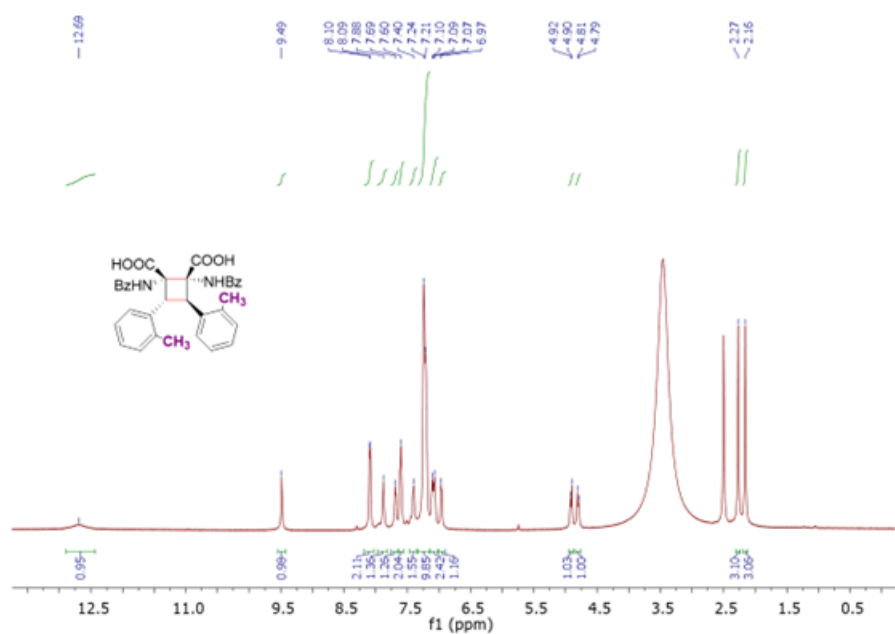
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 165 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 7g ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



Fonte: Elaborado pela própria autora

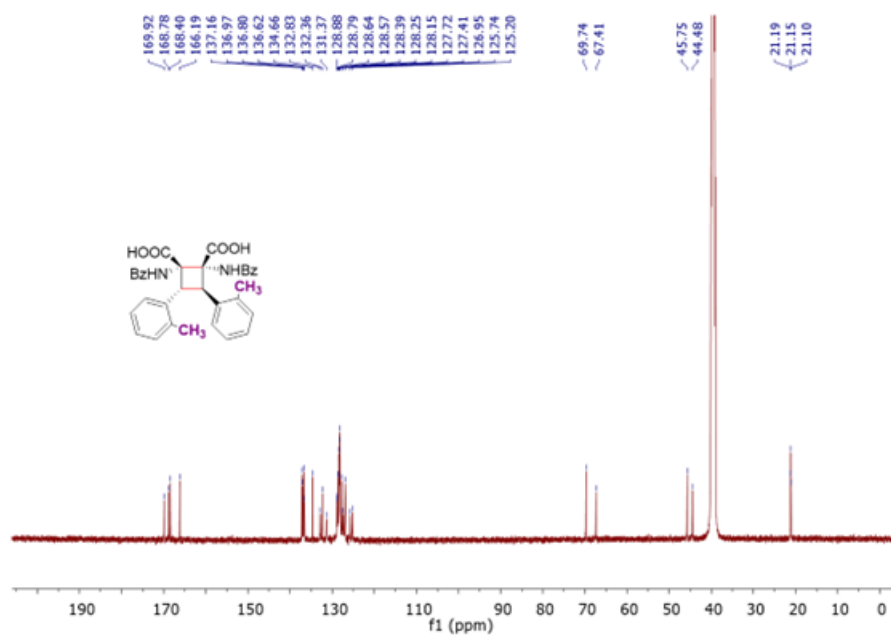
Figura 166 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 7h ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)



Fonte: Elaborado pela própria autora



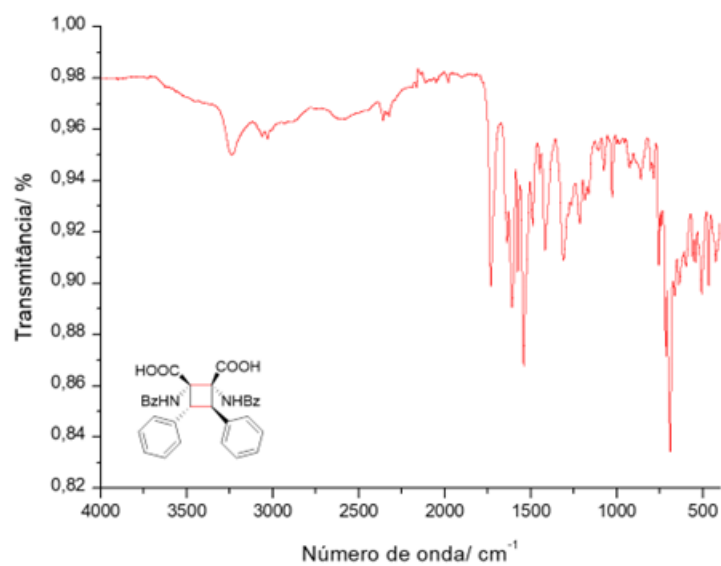
Figura 167 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 7h ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)



Fonte: Elaborado pela própria autora

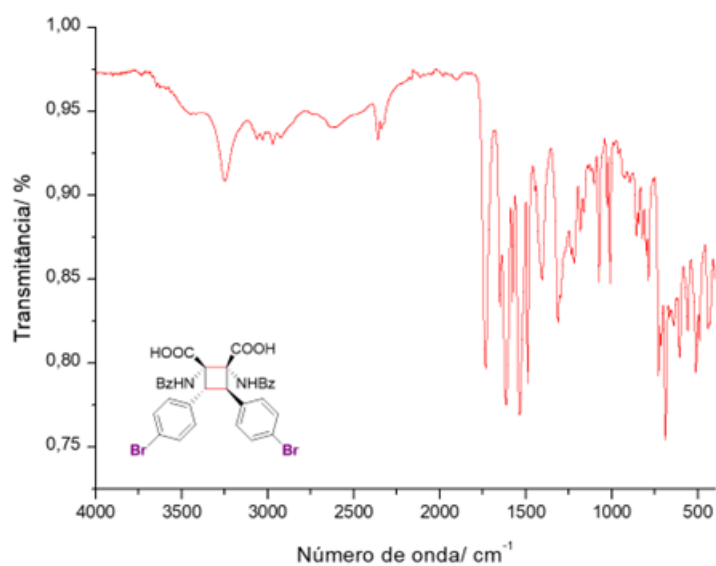
## APÊNDICE N – Seção de espectros de IV dos cicloadutos 7a-h

Figura 168 - Espectro de IV do cicloaduto 7a



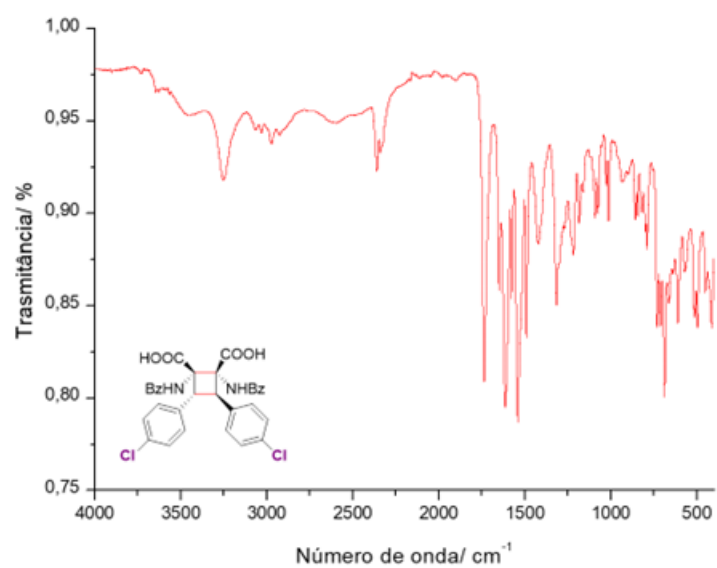
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 169 - Espectro de IV do cicloaduto 7b



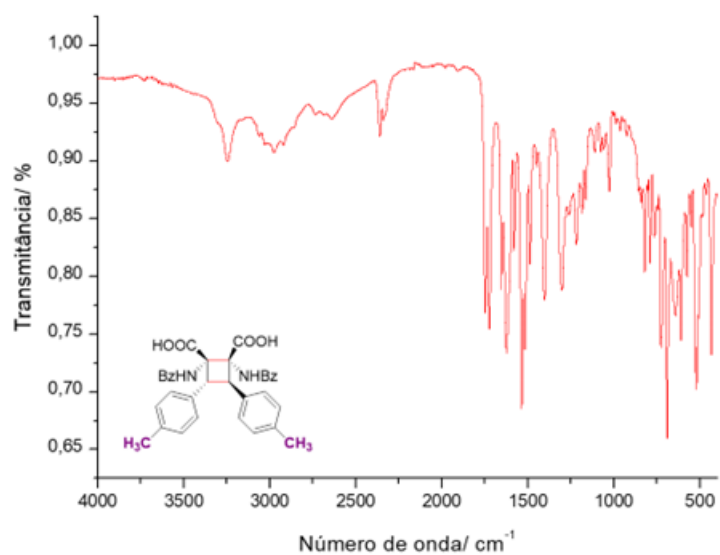
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 170 - Espectro de IV do cicloaduto 7c



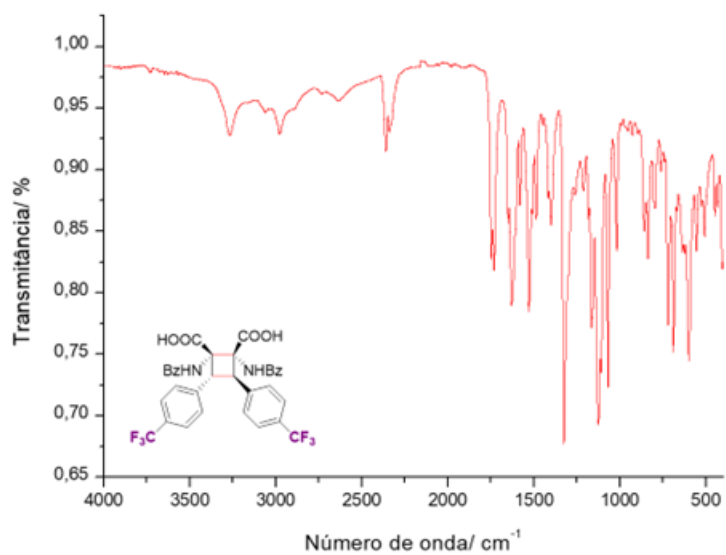
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 171 - Espectro de IV do cicloaduto 7d



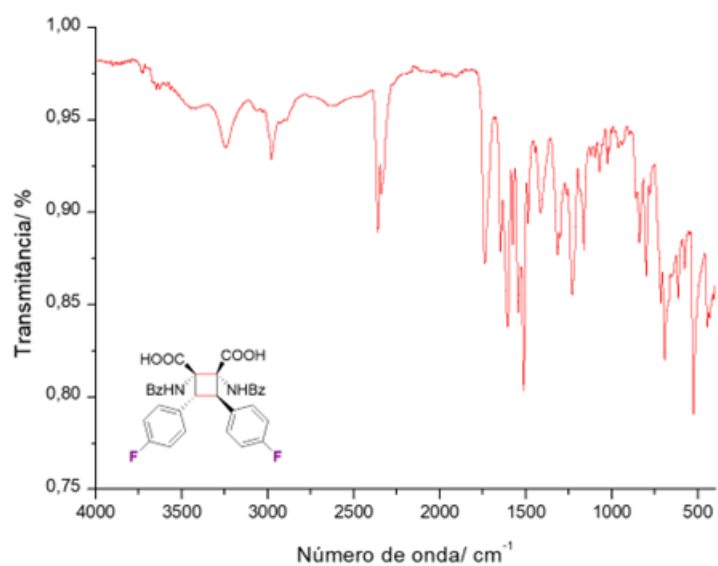
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 172 - Espectro de IV do cicloaduto 7e



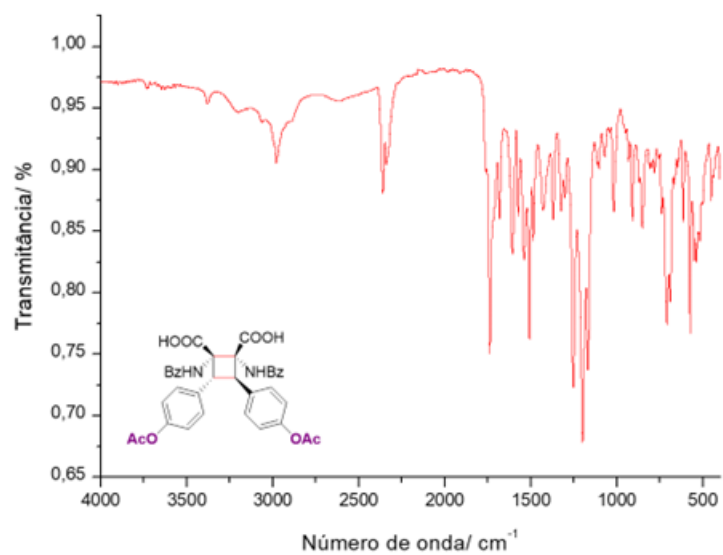
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 173 - Espectro de IV do cicloaduto 7f



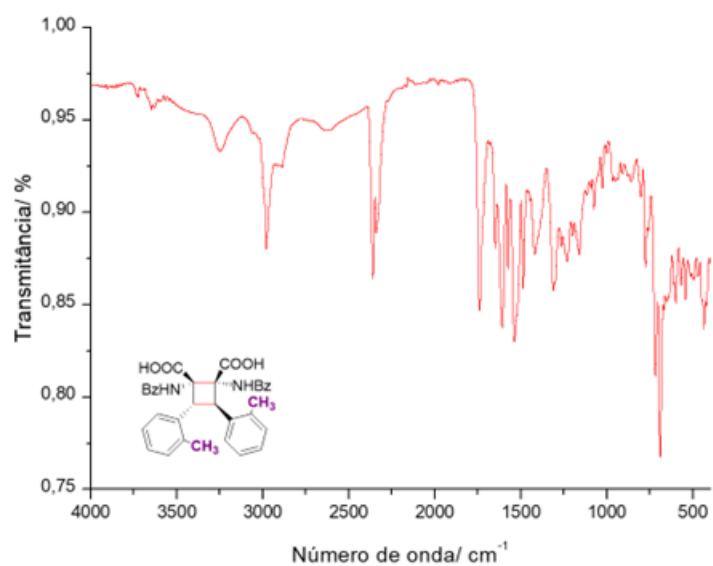
Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 174 - Espectro de IV do cicloaduto 7g



Fonte: Elaborado pela própria autora

Figura 175 - Espectro de IV do cicloaduto 7h



Fonte: Elaborado pela própria autora